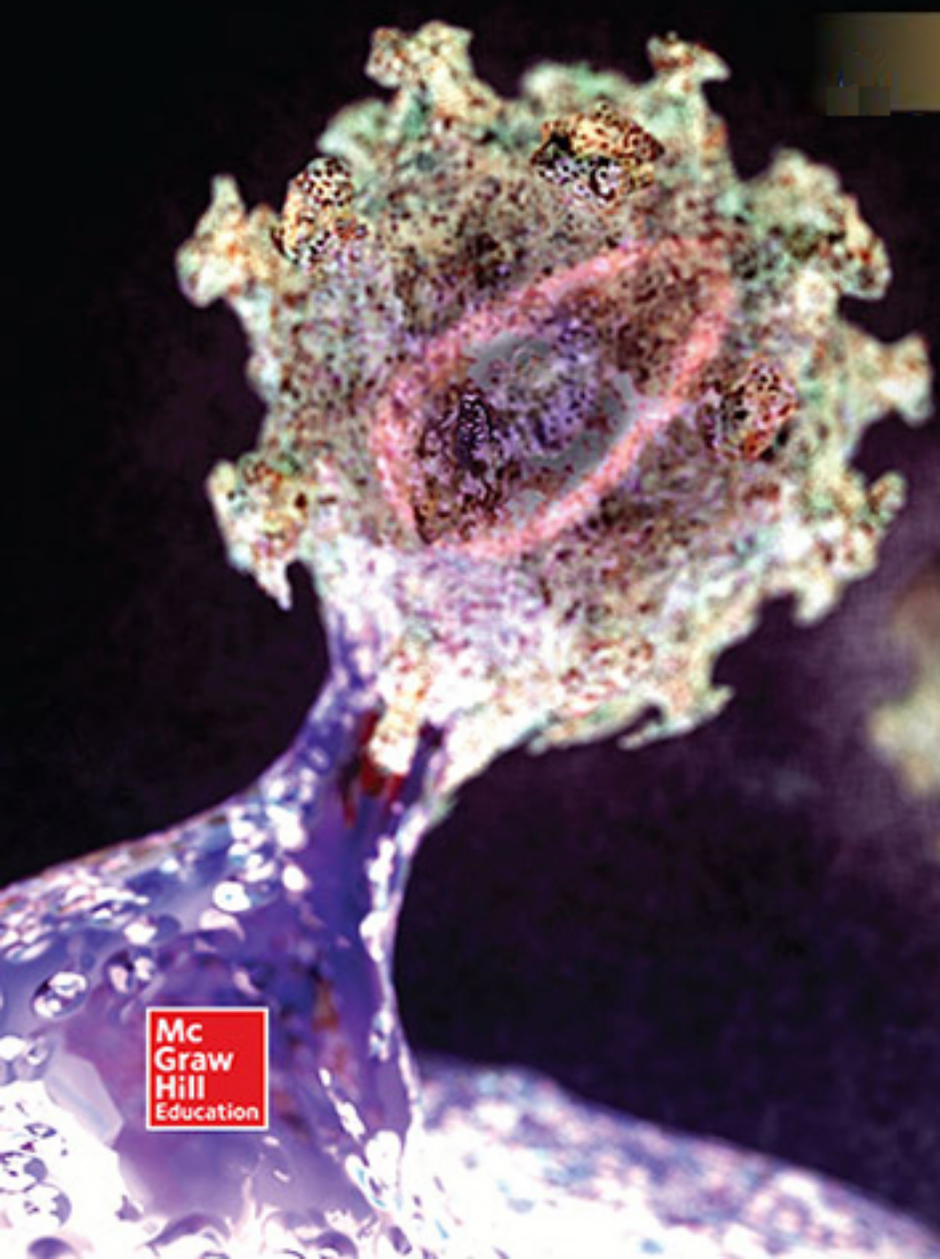
19ª edición

HARRISON

PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA

VOLUMEN 2



KASPER
FAUCI
HAUSER
LONGO
JAMESON
LOSCALZO

Mc Graw Hill Education

19ª edición

HARRISON

PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA

EDITORES DE LAS EDICIONES PREVIAS

T. R. Harrison
Editor en Jefe, Ediciones 1, 2, 3, 4, 5

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

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

G. W. Thorn
Editor, Ediciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7
Editor en Jefe, Edición 8

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

P. B. Beeson
Editor, Ediciones 1, 2

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

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

K. J. Isselbacher
Editor, Ediciones 6, 7, 8, 10, 11, 12, 14
Editor en Jefe, Ediciones 9, 13

R. G. Petersdorf
Editor, Ediciones 6, 7, 8, 9, 11, 12
Editor en Jefe, Edición 10

J. D. Wilson
Editor, Ediciones 9, 10, 11, 13, 14
Editor en Jefe, Edición 12

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

A. S. Fauci
Editor, Ediciones 11, 12, 13, 15, 16, 18
Editor en Jefe, Ediciones 14, 17

R. Root
Editor, Edición 12

D. L. Kasper
Editor, Ediciones 13, 14, 15, 17, 18
Editor en Jefe, Ediciones 16, 19

S. L. Hauser
Editor, Ediciones 14, 15, 16, 17, 18

D. L. Longo
Editor, Ediciones 14, 15, 16, 17
Editor en Jefe, Edición 18

J. L. Jameson
Editor, Ediciones 15, 16, 17, 18

J. Loscalzo
Editor, Ediciones 17, 18

19ª edición

HARRISON

PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA

Editores

Dennis L. Kasper, MD

William Ellery Channing Professor of Medicine, Professor of Microbiology and Immunology, Department of Microbiology and Immunobiology, Harvard Medical School, Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston Massachusetts

Anthony S. Fauci, MD

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

Stephen L. Hauser, MD

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

Dan L. Longo, MD

Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Brigham and Women's Hospital; Deputy Editor, *New England Journal of Medicine,* Boston, Massachusetts

J. Larry Jameson, MD, PhD

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

Joseph Loscalzo, MD, PhD

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

VOLUMEN 2

Mc Graw Hill Education

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

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

Gerente de programa y portafolio Medicina: Javier de León Fraga
Editora de desarrollo: Norma Leticia García Carbajal
Supervisor de producción: Zeferino García García

Traducción:
Martha Elena Araiza Martínez
José Rafael Blengio Pinto
Ana María Pérez Tamayo
Saúl Lira Albarrán
Héctor Barrera Villavicencio
Patricia Talamás Rhoana

Traducción de los capítulos electrónicos:
Dr. José Rafael Blengio Pinto
Dra. Martha Elena Araiza Martínez
Dra. Ana María Pérez Tamayo Ruiz
Dr. Héctor Barrera Villavicencio

Traducción de los videos:
Martha Elena Araiza Martínez

19ª edición
HARRISON
PRINCIPIOS DE
MEDICINA
INTERNA

Todos los derechos reservados. Esta publicación no puede ser reproducida, ni parcial, ni totalmente, ni registrada en/o transmitida por, un sistema de recuperación de información, en ninguna forma ni formato, por ningún medio, sea mecánico, fotocopiado, electrónico, magnético, electroóptico, o cualquier otro, sin el permiso previo y por escrito de la editorial.

DERECHOS RESERVADOS © 2016, respecto a la decimonovena edición en español por
McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V.
Prolongación Paseo de la Reforma 1015, Torre A, Piso 16, Col. Desarrollo Santa Fe,
Delegación Álvaro Obregón
C.P. 01376, México, D.F.
Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana, Reg. Núm. 736

ISBN 978-607-15-1335-9 (obra completa)
ISBN 978-607-15-1336-6 (volumen 1)
ISBN 978-607-15-1337-3 (volumen 2)

Translated from the nineteenth English edition of:
Harrison's
Principles of Internal Medicine
Nineteenth Edition

Copyright © 2015 by McGraw-Hill Education, Previous editions copyright © 2012, 2008, 2005, 2001, 1998, 1994, 1991, 1987, 1983, 1980, 1977, 1974, 1970, 1966, 1962, 1958 by The McGraw-Hill Companies, Inc.
All Rights Reserved. Printed in the United States of America

ISBN 978-0-07-180215-4 (Two Volume Set)
ISBN 978-0-07-180213-0 (Volume 1)
ISBN 978-0-07-180214-7 (Volume 2)
ISBN 978-0-07-184876-3 (DVD)
ISBN 978-0-07-1802161 (eBook)

ARR 11/15

1234567890 2346789015

Impreso en China *Printed in China*

Comité asesor para la revisión científica de la edición en español

MÉXICO

Dr. José Alberto Sagástegui-Rodríguez
Especialista en Medicina Interna y Neurología
Profesor Asociado y Coordinador de Medicina Interna
División de Ciencias de la Salud
Universidad de Monterrey
Monterrey, Nuevo León, México
(21, 35, 122, 437, 440, 442, 444, 451, 462)

Dra. Eulalia Felicia Fernández Vallín Cárdenas
Doctora en Medicina. Especialista de Segundo Grado en Farmacología por el Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana
Profesora Titular de Farmacología y de Terapéutica Médica, Escuela Superior de Medicina, IPN
Coordinadora de Farmacología. Escuela Superior de Medicina, IPN
(424, 434, 464e)

GUATEMALA

Dr. Gilberto Gamaliel Hernández Guerra
Docente titular y coordinador de la unidad didáctica de Medicina Interna del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Facultad de Ciencias Médicas, USAC, Guatemala
Médico Internista y endocrinólogo con especialidad en diabetes
(401, 405, 418)

Dra. Ana Evelyn Mazariegos Carrascosa
Docente titular y coordinadora general del externado de Medicina Interna y Cirugía General, 4o. año, Facultad de Ciencias Médicas, CUM, USAC, Guatemala, Médica internista con especialidad en gerontogeriatría y medicina paliativa, bioética clínica y género, Maestra en Docencia Universitaria, USAC
(168, 186, 207)

ESPAÑA

Dra. Rosa Apolinario Hidalgo
Jefa de Servicio de Medicina Interna
Hospital Universitario Insular de Gran Canaria
(251, 406, 407)

Dra. Luz Marina Calvo Hernández
Profesora Asociada y especialista en Medicina Interna
Hospital Universitario Insular de Gran Canaria
(252, 479e, 401e)

Dra. Patricia Crecente Otero
Facultativa especialista en Medicina Interna
Hospital Universitario Insular de Gran Canaria
(253, 450, 431e)

Dra. Elena Pisos Álamo
Facultativa especialista en Medicina Interna
Hospital Universitario Insular de Gran Canaria
(258, 259, 435e)

Dr. José Pérez Arellano
Jefe de Unidad y especialista en Medicina Interna
Hospital Universitario Insular de Gran Canaria
(1, 256, 257)

Dra. María Nieves Jaén Sánchez
Facultativa especialista en Medicina Interna
Hospital Universitario Insular de Gran Canaria
(247, 274, 288)

Dra. Pilar Michele Hernández Cabrera
Facultativa especialista en Medicina Interna
Hospital Universitario Insular de Gran Canaria
(242, 253, 254)

Dra. Rosa Ma. Bautista Salinas
Responsable de Unidad de Formación Continuada y Docencia en el área de Medicina Interna
Hospital Universitario Insular de Gran Canaria
(125, 291e, 450)

Dr. José Ma. López Vega
Especialista en Medicina Interna, Unidad de Insuficiencia Cardiaca y Riesgo Cardiovascular
Hospital Universitario Insular de Gran Canaria
(298, 214e, 429)

Dr. Gonzalo García de Casasola Sánchez
Jefe de Servicio de Medicina Interna y Urgencias
Hospital Universitario Infanta Cristina de Parla, Madrid
(2, 3, 4)

Dr. Alberto Forero de la Sotilla
Especialista en Medicina Interna
Hospital Universitario Infanta Cristina de Parla, Madrid
(5, 7e, 10)

Dr. Javier Villanueva Martínez
Especialista en Medicina Interna
Hospital Universitario Infanta Cristina de Parla, Madrid
(80, 88, 89e)

Dr. Pablo Ramírez Sánchez
Especialista en Medicina Interna
Hospital Universitario Infanta Cristina de Parla, Madrid
(90e, 91e, 115)

Dr. Carlos Escamilla Crespo
Especialista en Neurología Clínica
Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid
(165, 166e, 167e)

Dr. Juan Antonio Puerto Sebastián
Especialista en Ginecología y Obstetricia
Hospital Clínico Universitario de Valencia
(168, 169, 240)

NOTA

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

ILUSTRACIÓN DE LA PORTADA

Imagen artística de la partícula de VIH en gemación *(Crédito: Animate4.com Ltd. / Science Source)*

El contenido digital se encuentra disponible en *On Line Center*

http://www.mhhe.com/harrison19e

CONTENIDO

COLABORADORES xix
PREFACIO xxxvii

PARTE 1 Generalidades de la medicina clínica

1 **La práctica de la medicina clínica** 1
Los Editores

2 **Aspectos globales en medicina** 7
Paul Farmer, Joseph Rhatigan

3 **Toma de decisiones en la medicina clínica** 18
Daniel B. Mark, John B. Wong

4 **Detección y prevención de enfermedades** 26
Katrina Armstrong, Gary J. Martin

5 **Principios de farmacología clínica** 31
Dan M. Roden

www 6e **Salud de la mujer** 45
Andrea Dunaif

www 7e **Salud del varón** 45
Shalender Bhasin, Shehzad Basaria

8 **Trastornos médicos durante el embarazo** 45
Robert L. Barbieri, John T. Repke

9 **Valoración médica del paciente quirúrgico** 51
Wei C. Lau, Kim A. Eagle

10 **Cuidados paliativos y al final de la vida** 55
Ezekiel J. Emanuel

11 **Problemas clínicos del envejecimiento** 70
Luigi Ferrucci, Stephanie Studenski

www 12e **La seguridad y calidad en la atención de la salud** 85
David W. Bates

www 13e **Atención primaria en países con ingresos bajos e intermedios** 85
Tim Evans, Kumanan Rasanathan

www 14e **Prácticas complementarias, alternativas y de salud integral** 86
Josephine P. Briggs

www 15e **Economía de la atención médica** 86
Joseph P. Newhouse

www 16e **Desigualdades raciales y étnicas en la atención de la salud** 86
Joseph R. Betancourt, Alexander R. Green

www 17e **Aspectos éticos en la medicina clínica** 86
Bernard Lo, Christine Grady

PARTE 2 Manifestaciones cardinales y presentación de enfermedades

SECCIÓN 1 DOLOR

18 **Dolor: fisiopatología y tratamiento** 87
James P. Rathmell, Howard L. Fields

19 **Dolor torácico** 95
David A. Morrow

20 **Dolor abdominal** 103
Danny O. Jacobs, William Silen

21 **Cefaleas** 107
Peter J. Goadsby, Neil H. Raskin

22 **Cervicalgia y dorsalgia** 111
John W. Engstrom, Richard A. Deyo

SECCIÓN 2 ALTERACIONES DE LA TEMPERATURA CORPORAL

23 **Fiebre** 123
Charles A. Dinarello, Reuven Porat

24 **Fiebre y exantema** 127
Elaine T. Kaye, Kenneth M. Kaye

www 25e **Atlas de exantemas relacionados con fiebre** 135
Kenneth M. Kaye, Elaine T. Kaye

26 **Fiebre de origen desconocido** 135
Chantal P. Bleeker-Rovers, Jos W. M. van der Meer

SECCIÓN 3 DISFUNCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO

27 **Síncope** 142
Roy Freeman

28 **Mareo y vértigo** 148
Mark F. Walker, Robert B. Daroff

29 **Fatiga** 151
Jeffrey M. Gelfand, Vanja C. Douglas

30 **Causas neurológicas de debilidad y parálisis** 154
Michael J. Aminoff

31 **Entumecimiento, hormigueo e hipoestesia** 158
Michael J. Aminoff

32 **Trastornos de la marcha y el equilibrio** 162
Lewis Sudarsky

www 33e **Videoteca de trastornos de la marcha** 165
Gail Kang, Nicholas B. Galifianakis, Michael D. Geschwind

34 **Confusión y delirio** 166
S. Andrew Josephson, Bruce L. Miller

35 **Demencia** 170
William W. Seeley, Bruce L. Miller

36 **Afasia, amnesia y otros trastornos cerebrales focales** 176
M.-Marsel Mesulam

www 37e **Afasia progresiva primaria, pérdida de la memoria y otros trastornos cerebrales focales** 184
Maria Luisa Gorno-Tempini, Jennifer Ogar, Joel Kramer, Bruce L. Miller, Gil Rabinovici, Maria Carmela Tartaglia

38 **Trastornos del sueño** 184
Charles A. Czeisler, Thomas E. Scammell, Clifford B. Saper

SECCIÓN 4 TRASTORNOS DE OJOS, OÍDOS, NARIZ Y FARINGE

39 **Trastornos de los ojos** 195
Jonathan C. Horton

www 40e **Empleo del oftalmoscopio manual** 211
Homayoun Tabandeh, Morton F. Goldberg

www 41e **Videoteca de neurooftalmología** 211
Shirley H. Wray

42 **Trastornos del olfato y el gusto** 211
Richard L. Doty, Steven M. Bromley

43 **Trastornos de la audición** 217
Anil K. Lalwani

44 **Faringitis, otalgia y síntomas de la porción superior de las vías respiratorias** 225
Michael A. Rubin, Larry C. Ford, Ralph Gonzales

45 **Manifestaciones bucales de enfermedades** 235
Samuel C. Durso

www **46e Atlas de manifestaciones de enfermedades en la boca** 242
Samuel C. Durso, Janet A. Yellowitz

SECCIÓN 5 ALTERACIONES EN LAS FUNCIONES CIRCULATORIA Y RESPIRATORIA

www **47e Disnea** 243
Richard M. Schwartzstein

48 **Tos y hemoptisis** 243
Patricia A. Kritek, Christopher H. Fanta

49 **Hipoxia y cianosis** 247
Joseph Loscalzo

50 **Edema** 250
Eugene Braunwald, Joseph Loscalzo

www **51e Valoración del paciente con un soplo cardiaco** 253
Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo

52 **Palpitaciones** 254
Joseph Loscalzo

SECCIÓN 6 ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN GASTROINTESTINAL

53 **Disfagia** 254
Ikuo Hirano, Peter J. Kahrilas

54 **Náusea, vómito e indigestión** 258
William L. Hasler

55 **Diarrea y estreñimiento** 264
Michael Camilleri, Joseph A. Murray

56 **Pérdida involuntaria de peso** 274
Russell G. Robertson, J. Larry Jameson

57 **Hemorragia de tubo digestivo** 276
Loren Laine

58 **Ictericia** 279
Savio John, Daniel S. Pratt

59 **Distensión abdominal y ascitis** 285
Kathleen E. Corey, Lawrence S. Friedman

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

www **60e Disuria, dolor vesical y síndrome de cistitis intersticial/dolor vesical** 288
John W. Warren

61 **Hiperazoemia y anomalías urinarias** 289
Julie Lin, Bradley M. Denker

www **62e Atlas de sedimentos urinarios y biopsias renales** 295
Agnes B. Fogo, Eric G. Neilson

63 **Trastornos hidroelectrolíticos** 295
David B. Mount

www **64e Desequilibrios hidroelectrolíticos y trastornos acidobásicos: ejemplos de casos** 312
David B. Mount, Thomas D. DuBose, Jr.

65 **Hipercalcemia e hipocalcemia** 313
Sundeep Khosla

66 **Acidosis y alcalosis** 315
Thomas D. DuBose, Jr.

SECCIÓN 8 ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN SEXUAL Y LA REPRODUCCIÓN

67 **Disfunción sexual** 324
Kevin T. McVary

68 **Hirsutismo** 331
David A. Ehrmann

69 **Trastornos menstruales y dolor pélvico** 335
Janet E. Hall

SECCIÓN 9 TRASTORNOS DE LA PIEL

70 **Valoración del paciente con trastornos cutáneos** 339
Thomas J. Lawley, Kim B. Yancey

71 **Eccema, psoriasis, infecciones cutáneas, acné y otros trastornos cutáneos frecuentes** 344
Leslie P. Lawley, Calvin O. McCall, Thomas J. Lawley

72 **Manifestaciones cutáneas de enfermedades internas** 353
Jean L. Bolognia, Irwin M. Braverman

73 **Enfermedades cutáneas mediadas por mecanismos inmunitarios** 370
Kim B. Yancey, Thomas J. Lawley

74 **Reacciones farmacológicas cutáneas** 377
Kanade Shinkai, Robert S. Stern, Bruce U. Wintroub

75 **Fotosensibilidad y otras reacciones a la luz** 385
Alexander G. Marneros, David R. Bickers

www **76e Atlas de manifestaciones cutáneas de enfermedades internas** 391
Thomas J. Lawley, Calvin O. McCall, Robert A. Swerlick

SECTION 10 TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS

77 **Anemia y policitemia** 392
John W. Adamson, Dan L. Longo

78 **Hemorragia y trombosis** 400
Barbara A. Konkle

79 **Linfadenopatía y esplenomegalia** 407
Patrick H. Henry, Dan L. Longo

80 **Trastornos de los granulocitos y monocitos** 413
Steven M. Holland, John I. Gallin

www **81e Atlas de hematología y análisis de frotis de sangre periférica** 424
Dan L. Longo

PARTE 3 Genes, el medio ambiente y las enfermedades

82 **Principios de genética humana** 425
J. Larry Jameson, Peter Kopp

www **83e Enfermedades cromosómicas** 445
Nancy B. Spinner, Laura K. Conlin

84 **La práctica de la genética en la medicina clínica** 446
Susan M. Domchek, J. Larry Jameson, Susan Miesfeldt

www **85e DNA mitocondrial y enfermedades y rasgos hereditarios** 451
Karl Skorecki, Doron Behar

www **86e El microbioma humano** 451
Jeffrey I. Gordon, Rob Knight

www **87e Redes en medicina: biología de sistemas en la salud y en la enfermedad** 451
Joseph Loscalzo

PARTE 4 Medicina regenerativa

88 **Biología de las células madre** 453
Minoru S. H. Ko

89e **Células madre hematopoyéticas** 455
David T. Scadden, Dan L. Longo

90e **Aplicaciones de la biología de células madre en la medicina clínica** 455
John A. Kessler

91e **Genoterapia en medicina clínica** 456
Katherine A. High

92e **Ingeniería de tejidos** 456
Anthony Atala

PARTE 5 Envejecimiento

93e **Demografía mundial del envejecimiento** 457
Richard M. Suzman, John G. Haaga

94e **Biología del envejecimiento** 457
Rafael de Cabo, David G. Le Couteur

PARTE 6 Nutrición y pérdida de peso

95e **Necesidades nutricionales y valoración nutricional** 459
Johanna Dwyer

96e **Deficiencia y exceso de vitaminas y oligoelementos** 459
Robert M. Russell, Paolo M. Suter

97 **Desnutrición y valoración nutricional** 459
Douglas C. Heimburger

98e **Nutrición entérica y parenteral** 465
Bruce R. Bistrian, L. John Hoffer, David F. Driscoll

PARTE 7 Oncología y hematología

SECCIÓN 1 TRASTORNOS NEOPLÁSICOS

99 **Estudio del paciente con cáncer** 467
Dan L. Longo

100 **Prevención y detección oportuna del cáncer** 475
Jennifer M. Croswell, Otis W. Brawley, Barnett S. Kramer

101e **Bases genéticas del cáncer** 483
Pat J. Morin, Jeffrey M. Trent, Francis S. Collins, Bert Vogelstein

102e **Biología de la célula cancerosa** 483
Jeffrey W. Clark, Dan L. Longo

103e **Principios del tratamiento del cáncer** 483
Edward A. Sausville, Dan L. Longo

104 **Infecciones en los pacientes con cáncer** 484
Robert W. Finberg

105 **Cáncer de la piel** 493
Walter J. Urba, Brendan D. Curti

106 **Cáncer de cabeza y cuello** 502
Everett E. Vokes

107 **Neoplasias del pulmón** 506
Leora Horn, Christine M. Lovly, David H. Johnson

108 **Cáncer de mama** 523
Marc E. Lippman

109 **Cánceres del tubo digestivo alto** 532
Robert J. Mayer

110 **Cánceres de tubo digestivo bajo** 537
Robert J. Mayer

111 **Tumores de hígado y vías biliares** 544
Brian I. Carr

112 **Cáncer pancreático** 554
Elizabeth Smyth, David Cunningham

113 **Tumores endocrinos del tubo digestivo y páncreas** 557
Robert T. Jensen

114 **Carcinomas de vejiga y de células renales** 575
Howard I. Scher, Jonathan E. Rosenberg, Robert J. Motzer

115 **Enfermedades benignas y malignas de la próstata** 579
Howard I. Scher, James A. Eastham

116 **Cáncer testicular** 588
Robert J. Motzer, Darren R. Feldman, George J. Bosl

117 **Tumores ginecológicos** 592
Michael V. Seiden

118 **Tumores primarios y metastásicos del sistema nervioso** 598
Lisa M. DeAngelis, Patrick Y. Wen

119e **Sarcomas de los tejidos blandos y el hueso** 608
Shreyaskumar R. Patel, Robert S. Benjamin

120e **Carcinoma primario de origen desconocido** 608
Gauri R. Varadhachary, James L. Abbruzzese

121 **Síndromes paraneoplásicos: endocrinológicos y hematológicos** 608
J. Larry Jameson, Dan L. Longo

122 **Síndromes neurológicos paraneoplásicos y encefalitis autoinmunitarias** 614
Josep Dalmau, Myrna R. Rosenfeld

123e **Timoma** 619
Dan L. Longo

124e **Neoplasia durante el embarazo** 620
Michael F. Greene, Dan L. Longo

125 **Consecuencias tardías del cáncer y su tratamiento** 620
Carl E. Freter, Dan L. Longo

SECCIÓN 2 TRASTORNOS HEMATOPOYÉTICOS

126 **Ferropenia y otras anemias hipoproliferativas** 625
John W. Adamson

127 **Hemoglobinopatías** 631
Edward J. Benz, Jr.

128 **Anemias megaloblásticas** 640
A. Victor Hoffbrand

129 **Anemias hemolíticas y anemia consecutiva a hemorragia aguda** 649
Lucio Luzzatto

130 **Síndromes por falla de la médula ósea, incluidas anemia aplásica y mielodisplasia** 662
Neal S. Young

131 **Policitemia vera y otras neoplasias mieloproliferativas** 672
Jerry L. Spivak

132 **Leucemia mieloide aguda** 678
Guido Marcucci, Clara D. Bloomfield

133 **Leucemia mieloide crónica** . . . 687
Hagop Kantarjian, Jorge Cortes

134 **Neoplasias malignas de las células linfoides** . . . 695
Dan L. Longo

135e **Neoplasias malignas hematológicas menos frecuentes** . . . 710
Ayalew Tefferi, Dan L. Longo

136 **Trastornos de las células plasmáticas** . . . 710
Nikhil C. Munshi, Dan L. Longo, Kenneth C. Anderson

137 **Amiloidosis** . . . 719
David C. Seldin, John L. Berk

138e **Biología de la transfusión y tratamiento transfusional** . . . 724
Jeffery S. Dzieczkowski, Kenneth C. Anderson

139e **Trasplante de células hematopoyéticas** . . . 725
Frederick R. Appelbaum

SECCIÓN 3 TRASTORNOS DE LA HEMOSTASIA

140 **Trastornos de las plaquetas y la pared vascular** . . . 725
Barbara A. Konkle

141 **Trastornos de la coagulación** . . . 732
Valder R. Arruda, Katherine A. High

142 **Trombosis arterial y venosa** . . . 740
Jane E. Freedman, Joseph Loscalzo

143 **Antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y fibrinolíticos** . . . 745
Jeffrey I. Weitz

PARTE 8 Enfermedades infecciosas

SECCIÓN 1 CONSIDERACIONES BÁSICAS EN LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

144 **Estudio del paciente con una enfermedad infecciosa** . . . 761
Neeraj K. Surana, Dennis L. Kasper

145e **Mecanismos moleculares de la patogenia bacteriana** . . . 768
Gerald B. Pier

146 **Genómica y la enfermedad infecciosa** . . . 768
Roby P. Bhattacharyya, Yonatan H. Grad, Deborah T. Hung

147 **Estudio del paciente febril con infección aguda** . . . 779
Tamar F. Barlam, Dennis L. Kasper

148 **Principios de vacunación y uso de vacunas** . . . 785
Anne Schuchat, Lisa A. Jackson

149 **Recomendaciones de salud para viajes internacionales** . . . 793
Jay S. Keystone, Phyllis E. Kozarsky

150e **Diagnóstico de laboratorio de enfermedades infecciosas** . . . 802
Alexander J. McAdam, Andrew B. Onderdonk

151e **Cambio climático y enfermedad infecciosa** . . . 803
Aaron S. Bernstein

152e **Infecciones en veteranos que retornan de guerras en el extranjero** . . . 803
Andrew W. Artenstein

SECCIÓN 2 SÍNDROMES CLÍNICOS: INFECCIONES ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD

153 **Neumonía** . . . 803
Lionel A. Mandell, Richard G. Wunderink

154 **Absceso pulmonar** . . . 813
Rebecca M. Baron, Miriam Baron Barshak

155 **Endocarditis infecciosa** . . . 816
Adolf W. Karchmer

156 **Infecciones de la piel, músculo y tejidos blandos** . . . 827
Dennis L. Stevens

157 **Artritis infecciosa** . . . 833
Lawrence C. Madoff

158 **Osteomielitis** . . . 838
Werner Zimmerli

159 **Infecciones y abscesos intraabdominales** . . . 846
Miriam Baron Barshak, Dennis L. Kasper

160 **Diarreas infecciosas agudas e intoxicación alimentaria por bacterias** . . . 852
Regina C. LaRocque, Edward T. Ryan, Stephen B. Calderwood

161 **Infección por *Clostridium difficile*, incluida colitis pseudomembranosa** . . . 857
Dale N. Gerding, Stuart Johnson

162 **Infecciones de vías urinarias, pielonefritis y prostatitis** . . . 861
Kalpana Gupta, Barbara W. Trautner

163 **Infecciones de transmisión sexual: resumen y estudio clínico** . . . 869
Jeanne M. Marrazzo, King K. Holmes

164 **Meningitis, encefalitis, absceso cerebral y empiema** . . . 883
Karen L. Roos, Kenneth L. Tyler

165 **Meningitis crónica y recurrente** . . . 906
Walter J. Koroshetz, Avindra Nath

166e **Complicaciones infecciosas de las quemaduras** 911
Lawrence C. Madoff, Florencia Pereyra

167e **Complicaciones infecciosas de las mordeduras** 911
Lawrence C. Madoff, Florencia Pereyra

SECCIÓN 3 SÍNDROMES CLÍNICOS: INFECCIONES RELACIONADAS CON LA ATENCIÓN A LA SALUD

168 **Infecciones adquiridas en instituciones de salud** . . . 911
Robert A. Weinstein

169 **Infecciones en receptores de trasplante** . . . 919
Robert W. Finberg, Joyce Fingeroth

SECCIÓN 4 TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES BACTERIANAS

170 **Tratamiento y profilaxia de infecciones bacterianas** 930
David C. Hooper, Erica S. Shenoy, Christy A. Varughese

SECCIÓN 5 ENFERMEDADES CAUSADAS POR BACTERIAS GRAMPOSITIVAS

171 **Infecciones neumocócicas** . . . 946
David Goldblatt, Katherine L. O'Brien

172 **Infecciones estafilocócicas** . . . 954
Franklin D. Lowy

173 **Infecciones estreptocócicas** . . . 963
Michael R. Wessels

174 **Infecciones enterocócicas** . . . 971
Cesar A. Arias, Barbara E. Murray

175 **Difteria y otras infecciones causadas por corinebacterias** . . . 977
William R. Bishai, John R. Murphy

176 **Infecciones causadas por *Listeria monocytogenes*** . . . 982
Elizabeth L. Hohmann, Daniel A. Portnoy

177 **Tétanos** . . . 984
C. Louise Thwaites, Lam Minh Yen

178 **Botulismo** . . . 987
Susan Maslanka, Agam K. Rao

179 **Gangrena gaseosa y otras infecciones por clostridios** 990
Amy E. Bryant, Dennis L. Stevens

SECCIÓN 6 ENFERMEDADES CAUSADAS POR BACTERIAS GRAMNEGATIVAS

180 **Infecciones por meningococos** . . . 995
Andrew J. Pollard

181 **Infecciones gonocócicas** . . . 1003
Sanjay Ram, Peter A. Rice

182 **Infecciones por *Haemophilus* y *Moraxella*** . . . 1010
Timothy F. Murphy

www 183e **Infecciones causadas por el grupo HACEK y diversas bacterias gramnegativas** . . . 1014
Tamar F. Barlam, Dennis L. Kasper

184 **Infección por *Legionella*** . . . 1014
Victor L. Yu, M. Luisa Pedro-Botet, Yusen E. Lin

185 **Tos ferina y otras infecciones por *Bordetella*** . . . 1021
Karina A. Top, Scott A. Halperin

186 **Enfermedades causadas por bacilos entéricos gramnegativos** . . . 1025
Thomas A. Russo, James R. Johnson

187 **Infecciones por *Acinetobacter*** . . . 1036
David L. Paterson, Anton Y. Peleg

188 **Infecciones por *Helicobacter pylori*** . . . 1038
John C. Atherton, Martin J. Blaser

189 **Infecciones por *Pseudomonas* y microorganismos relacionados** . . . 1042
Reuben Ramphal

190 **Salmonelosis** . . . 1049
David A. Pegues, Samuel I. Miller

191 **Shigelosis** . . . 1055
Philippe J. Sansonetti, Jean Bergounioux

192 **Infecciones por *Campylobacter* y microorganismos relacionados** . . . 1058
Martin J. Blaser

193 **Cólera y otras vibriosis** . . . 1061
Matthew K. Waldor, Edward T. Ryan

www 194e **Brucelosis** . . . 1066
Nicholas J. Beeching, Michael J. Corbel

195 **Tularemia** . . . 1066
Richard F. Jacobs, Gordon E. Schutze

196 **Peste y otras yersiniosis** . . . 1070
Michael B. Prentice

197 **Bartonelosis, incluida la linforreticulosis benigna** . . . 1078
Michael Giladi, Moshe Ephros

www 198e **Donovanosis** . . . 1083
Nigel O'Farrell

SECCIÓN 7 OTRAS INFECCIONES BACTERIANAS

199 **Nocardiosis** . . . 1084
Gregory A. Filice

200 **Actinomicosis y enfermedad de Whipple** . . . 1088
Thomas A. Russo

201 **Infecciones por microorganismos anaerobios mixtos** . . . 1094
Ronit Cohen-Poradosu, Dennis L. Kasper

SECCIÓN 8 ENFERMEDADES POR MICOBACTERIAS

202 **Tuberculosis** . . . 1102
Mario C. Raviglione

203 **Lepra** . . . 1122
Robert H. Gelber

204 **Infecciones por micobacterias no tuberculosas** . . . 1128
Steven M. Holland

www 205e **Fármacos antimicobacterianos** . . . 1132
Max R. O'Donnell, Divya Reddy, Jussi J. Saukkonen

SECCIÓN 9 ENFERMEDADES CAUSADAS POR ESPIROQUETAS

206 **Sífilis** . . . 1132
Sheila A. Lukehart

www 207e **Treponematosis endémicas** . . . 1140
Sheila A. Lukehart

208 **Leptospirosis** . . . 1140
Rudy A. Hartskeerl, Jiři F. P. Wagenaar

209 **Borreliosis** . . . 1146
Alan G. Barbour

210 **Borreliosis de Lyme** . . . 1149
Allen C. Steere

SECCIÓN 10 ENFERMEDADES CAUSADAS POR RICKETTSIAS, MICOPLASMAS Y CLAMIDIAS

211 **Rickettsiosis** . . . 1154
David H. Walker, J. Stephen Dumler, Thomas Marrie

212 **Infecciones por micoplasmas** . . . 1163
R. Doug Hardy

213 **Infecciones por clamidias** . . . 1165
Charlotte A. Gaydos, Thomas C. Quinn

SECCIÓN 11 ENFERMEDADES VIRALES: GENERALIDADES

www 214e **Virología médica** . . . 1174
Fred Wang, Elliott Kieff

www 215e **Quimioterapia antiviral, excepto antirretrovirales** . . . 1174
Lindsey R. Baden, Raphael Dolin

SECCIÓN 12 INFECCIONES POR VIRUS DNA

216 **Infecciones por virus del herpes simple** . . . 1175
Lawrence Corey

217 **Infecciones por el virus de varicela-zóster** . . . 1183
Richard J. Whitley

218 **Infecciones causadas por el virus de Epstein-Barr, incluida mononucleosis infecciosa** . . . 1186
Jeffrey I. Cohen

219 **Citomegalovirus y herpesvirus humanos tipos 6, 7 y 8** . . . 1190
Camille Nelson Kotton, Martin S. Hirsch

www 220e **Molusco contagioso, viruela de los simios y otras infecciones por poxvirus** . . . 1194
Fred Wang

221 **Infecciones por parvovirus** . . . 1195
Kevin E. Brown

222 **Infecciones por el virus del papiloma humano** . . . 1197
Aaron C. Ermel, Darron R. Brown

SECCIÓN 13 INFECCIONES POR VIRUS RESPIRATORIOS DE RNA Y DNA

223 **Infecciones respiratorias virales frecuentes** . . . 1202
Raphael Dolin

224 **Gripe (influenza)** . . . 1209
Yehuda Z. Cohen, Raphael Dolin

SECCIÓN 14 INFECCIONES CAUSADAS POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y OTROS RETROVIRUS HUMANOS

www 225e **Los retrovirus humanos** . . . 1215
Dan L. Longo, Anthony S. Fauci

226 **Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: sida y trastornos relacionados** 1215
Anthony S. Fauci, H. Clifford Lane

SECCIÓN 15 INFECCIONES POR RNA VIRUS

227 **Gastroenteritis viral** 1285
Umesh D. Parashar, Roger I. Glass

228 **Infecciones por enterovirus, parecovirus y reovirus** 1289
Jeffrey I. Cohen

229 **Sarampión** 1295
Kaitlin Rainwater-Lovett, William J. Moss

www 230e **Rubéola** 1299
Laura A. Zimmerman, Susan E. Reef

www 231e **Parotiditis** 1299
Steven A. Rubin, Kathryn M. Carbone

232 **Rabia y otras infecciones por rhabdovirus** 1299
Alan C. Jackson

233 **Infecciones por virus transmitidos por artrópodos y roedores** 1304
Jens H. Kuhn, Clarence J. Peters

234 **Infecciones por los virus del Ébola y de Marburgo** 1323
Jens H. Kuhn

SECCIÓN 16 INFECCIONES MICÓTICAS

235 **Diagnóstico y tratamiento de las micosis** 1329
John E. Edwards, Jr.

236 **Histoplasmosis** 1332
Chadi A. Hage, L. Joseph Wheat

237 **Coccidioidomicosis** 1334
Neil M. Ampel

238 **Blastomicosis** 1337
Donna C. Sullivan, Rathel L. Nolan, III

239 **Criptococosis** 1339
Arturo Casadevall

240 **Candidosis** 1342
John E. Edwards, Jr.

241 **Aspergilosis** 1345
David W. Denning

242 **Mucormicosis** 1350
Brad Spellberg, Ashraf S. Ibrahim

243 **Micosis superficiales y micosis sistémicas menos frecuentes** 1353
Carol A. Kauffman

244 **Infecciones por *Pneumocystis*** 1358
Henry Masur, Alison Morris

SECCIÓN 17 INFECCIONES POR PROTOZOARIOS Y HELMINTOS: GENERALIDADES

www 245e **Diagnóstico de laboratorio de infecciones parasitarias** 1362
Sharon L. Reed, Charles E. Davis

www 246e **Fármacos utilizados para el tratamiento de las parasitosis** 1363
Thomas A. Moore

SECCIÓN 18 INFECCIONES POR PROTOZOARIOS

247 **Amebosis e infección por amiba de vida libre** 1363
Rosa M. Andrade, Sharon L. Reed

248 **Paludismo** 1368
Nicholas J. White, Joel G. Breman

249 **Babesiosis** 1384
Edouard G. Vannier, Peter J. Krause

www 250e **Atlas de frotis sanguíneos en paludismo y babesiosis** 1387
Nicholas J. White, Joel G. Breman

251 **Leishmaniosis** 1387
Shyam Sundar

252 **Enfermedad de Chagas y tripanosomosis** 1394
Louis V. Kirchhoff, Anis Rassi Jr.

253 **Infección por *Toxoplasma gondii*** 1398
Kami Kim, Lloyd H. Kasper

254 **Infecciones intestinales por protozoos y tricomonosis** 1405
Peter F. Weller

SECCIÓN 19 INFECCIONES POR HELMINTOS

www 255e **Introducción a las helmintosis** 1409
Peter F. Weller

256 ***Trichinella* y otros nematodos hísticos** 1410
Peter F. Weller

257 **Nematodos intestinales** 1413
Peter F. Weller, Thomas B. Nutman

258 **Filariosis e infecciones relacionadas** 1417
Thomas B. Nutman, Peter F. Weller

259 **Esquistosomosis y otras enfermedades causadas por trematodos** 1423
Charles H. King, Adel A. F. Mahmoud

260 **Infecciones por cestodos** 1430
A. Clinton White, Jr., Peter F. Weller

PARTE 9 Terrorismo y medicina clínica

www 261e **Bioterrorismo microbiano** 1437
H. Clifford Lane, Anthony S. Fauci

www 262e **Terrorismo con productos químicos** 1437
Charles G. Hurst, Jonathan Newmark, James A. Romano, Jr.

www 263e **Terrorismo por radiaciones** 1437
Christine E. Hill-Kayser, Eli Glatstein, Zelig A. Tochner

PARTE 10 Trastornos del aparato cardiovascular

SECCIÓN 1 INTRODUCCIÓN A LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

264 **Estudio del paciente con posible enfermedad cardiovascular** 1439
Joseph Loscalzo

www 265e **Biología básica del aparato cardiovascular** 1441
Joseph Loscalzo, Peter Libby, Jonathan A. Epstein

www 266e **Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares** 1442
Thomas A. Gaziano, J. Michael Gaziano

SECCIÓN 2 DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

267 **Exploración física del aparato cardiovascular** 1442
Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo

268 **Electrocardiografía** 1450
Ary L. Goldberger

269e **Atlas de electrocardiografía** . . . 1459
Ary L. Goldberger

270e **Imágenes cardiacas sin penetración corporal: ecocardiografía, cardiología nuclear, resonancia magnética nuclear/tomografía computarizada** . . . 1459
Marcelo F. Di Carli, Raymond Y. Kwong, Scott D. Solomon

271e **Atlas de técnicas de imagen sin penetración corporal** . . . 1460
Marcelo F. Di Carli, Raymond Y. Kwong, Scott D. Solomon

272 **Cateterismo cardiaco y angiografía coronaria diagnósticos** . . . 1460
Jane A. Leopold, David P. Faxon

SECCIÓN 3 TRASTORNOS DEL RITMO

273e **Principios de electrofisiología** . . . 1466
David D. Spragg, Gordon F. Tomaselli

274 **Las bradiarritmias: trastornos del nódulo sinoauricular** . . . 1466
David D. Spragg, Gordon F. Tomaselli

275 **Bradiarritmias: trastornos del nódulo auriculoventricular** . . . 1470
David D. Spragg, Gordon F. Tomaselli

276 **Taquiarritmias supraventriculares** . . . 1476
Gregory F. Michaud, William G. Stevenson

277 **Arritmias ventriculares** . . . 1489
Roy M. John, William G. Stevenson

278e **Atlas de arritmias cardiacas** . . . 1500
Ary L. Goldberger

SECCIÓN 4 ENFERMEDADES DEL CORAZÓN

279 **Insuficiencia cardiaca: fisiopatología y diagnóstico** 1500
Douglas L. Mann, Murali Chakinala

280 **Insuficiencia cardiaca: tratamiento** . . . 1507
Mandeep R. Mehra

281 **Trasplante de corazón y circulación asistida a largo plazo** . . . 1516
Sharon A. Hunt, Hari R. Mallidi

282 **Cardiopatías congénitas del adulto** . . . 1519
Jamil A. Aboulhosn, John S. Child

283 **Valvulopatía aórtica** . . . 1528
Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo

284 **Valvulopatía mitral** . . . 1539
Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo

285 **Valvulopatía tricuspídea y pulmonar** . . . 1547
Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo

286 **Valvulopatía múltiple y mixta** . . . 1550
Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo

287 **Miocardiopatía y miocarditis** . . . 1553
Neal K. Lakdawala, Lynne Warner Stevenson, Joseph Loscalzo

288 **Enfermedades del pericardio** . . . 1571
Eugene Braunwald

289e **Tumores y traumatismos cardiacos** . . . 1577
Eric H. Awtry, Wilson S. Colucci

290e **Manifestaciones cardiacas de enfermedades sistémicas** . . . 1577
Eric H. Awtry, Wilson S. Colucci

SECCIÓN 5 ENFERMEDAD CORONARIA Y VASCULAR PERIFÉRICA

291e **Patogenia, prevención y tratamiento de la aterosclerosis** . . . 1578
Peter Libby

292e **Atlas de aterosclerosis** . . . 1578
Peter Libby

293 **Cardiopatía isquémica** . . . 1578
Elliott M. Antman, Joseph Loscalzo

294 **Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (infarto del miocardio y angina inestable sin elevación del segmento ST)** . . . 1593
Christopher P. Cannon, Eugene Braunwald

295 **Infarto del miocardio con elevación del segmento ST** . . . 1599
Elliott M. Antman, Joseph Loscalzo

296e **Intervenciones coronarias percutáneas y otros métodos intervencionistas** . . . 1611
David P. Faxon, Deepak L. Bhatt

297e **Atlas de revascularización percutánea** . . . 1611
Jane A. Leopold, Deepak L. Bhatt, David P. Faxon

298 **Vasculopatía hipertensiva** . . . 1611
Theodore A. Kotchen

299 **Enfermedad renovascular** . . . 1627
Stephen C. Textor

300 **Trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar** . . . 1631
Samuel Z. Goldhaber

301 **Enfermedades de la aorta** . . . 1637
Mark A. Creager, Joseph Loscalzo

302 **Enfermedades arteriales de las extremidades** . . . 1643
Mark A. Creager, Joseph Loscalzo

303 **Enfermedad venosa crónica y linfedema** . . . 1650
Mark A. Creager, Joseph Loscalzo

304 **Hipertensión pulmonar** . . . 1655
Aaron B. Waxman, Joseph Loscalzo

PARTE 11 Trastornos del aparato respiratorio

SECCIÓN 1 DIAGNÓSTICO DE LOS TRASTORNOS RESPIRATORIOS

305 **Estudio del paciente con enfermedad del aparato respiratorio** . . . 1661
Patricia A. Kritek, Augustine M. K. Choi

306e **Trastornos de la función respiratoria** . . . 1663
Edward T. Naureckas, Julian Solway

307 **Procedimientos diagnósticos en las enfermedades respiratorias** . . . 1663
Anne L. Fuhlbrigge, Augustine M. K. Choi

308e **Atlas de imágenes torácicas** . . . 1669
Patricia A. Kritek, John J. Reilly, Jr.

SECCIÓN 2 ENFERMEDADES DEL APARATO RESPIRATORIO

309 **Asma** . . . 1669
Peter J. Barnes

310 **Neumonitis por hipersensibilidad e infiltrados pulmonares con eosinofilia** . . . 1681
Praveen Akuthota, Michael E. Wechsler

311 **Neumopatías de origen laboral y ambiental** . . . 1687
John R. Balmes, Frank E. Speizer

312 **Bronquiectasias** . . . 1694
Rebecca M. Baron, Miriam Baron Barshak

313 **Fibrosis quística** . . . 1697
Eric J. Sorscher

314 **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica** . . . 1700
John J. Reilly, Jr., Edwin K. Silverman, Steven D. Shapiro

315 **Neumopatías intersticiales** . . . 1708
Talmadge E. King, Jr.
316 **Trastornos de la pleura** . . . 1716
Richard W. Light
317 **Trastornos del mediastino** . . . 1719
Richard W. Light
318 **Trastornos de la ventilación** . . . 1720
John F. McConville, Babak Mokhlesi, Julian Solway
319 **Apnea del sueño** . . . 1723
Andrew Wellman, Susan Redline
www **320e Trasplante pulmonar** . . . 1727
Elbert P. Trulock

PARTE 12 Cuidados intensivos

SECCIÓN 1 CUIDADOS INTENSIVOS RESPIRATORIOS

321 **Valoración del paciente con enfermedad grave** . . . 1729
John P. Kress, Jesse B. Hall
322 **Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda** . . . 1736
Bruce D. Levy, Augustine M. K. Choi
323 **Apoyo ventilatorio mecánico** . . . 1740
Bartolome R. Celli

SECCIÓN 2 ESTADO DE CHOQUE Y PARO CARDIACO

324 **Tratamiento del paciente en estado de choque** . . . 1744
Ronald V. Maier
325 **Septicemia y estado de choque séptico** . . . 1751
Robert S. Munford
326 **Estado de choque cardiógeno y edema pulmonar** . . . 1759
Judith S. Hochman, David H. Ingbar
327 **Colapso cardiovascular, paro cardiaco y muerte cardiaca súbita** . . . 1764
Robert J. Myerburg, Agustin Castellanos

SECCIÓN 3 CUIDADOS INTENSIVOS EN NEUROLOGÍA

328 **Coma** . . . 1771
Allan H. Ropper
www **329e Exploración del paciente comatoso** . . . 1777
S. Andrew Josephson
330 **Cuidados intensivos neurológicos, incluidas encefalopatía hipóxica-isquémica y hemorragia subaracnoidea** . . . 1777
J. Claude Hemphill, III, Wade S. Smith, Daryl R. Gress

SECCIÓN 4 URGENCIAS ONCOLÓGICAS

331 **Urgencias oncológicas** . . . 1787
Rasim Gucalp, Janice P. Dutcher

PARTE 13 Trastornos renales y de vías urinarias

www **332e Biología celular y molecular de los riñones** . . . 1799
Alfred L. George, Jr., Eric G. Neilson
www **333e Adaptación del riñón a la lesión** . . . 1799
Joseph V. Bonventre
334 **Lesión aguda renal** . . . 1799
Sushrut S. Waikar, Joseph V. Bonventre
335 **Nefropatía crónica** . . . 1811
Joanne M. Bargman, Karl Skorecki
336 **Diálisis en el tratamiento de la insuficiencia renal** . . . 1822
Kathleen D. Liu, Glenn M. Chertow
337 **Trasplante en el tratamiento de la insuficiencia renal** . . . 1825
Jamil Azzi, Edgar L. Milford, Mohamed H. Sayegh, Anil Chandraker
338 **Glomerulopatías** . . . 1831
Julia B. Lewis, Eric G. Neilson
339 **Enfermedad renal poliquística y otros trastornos hereditarios del crecimiento y desarrollo tubulares** . . . 1850
Jing Zhou, Martin R. Pollak
340 **Enfermedades tubulointersticiales del riñón** . . . 1856
Laurence H. Beck, David J. Salant
341 **Lesión vascular del riñón** . . . 1863
Nelson Leung, Stephen C. Textor
342 **Nefrolitiasis** . . . 1866
Gary C. Curhan
343 **Obstrucción de vías urinarias** . . . 1871
Julian L. Seifter

PARTE 14 Trastornos del aparato digestivo

SECCIÓN 1 ENFERMEDADES DEL TUBO DIGESTIVO

344 **Estudio del paciente con enfermedades del tubo digestivo** . . . 1875
William L. Hasler, Chung Owyang
345 **Endoscopia del tubo digestivo** . . . 1880
Louis Michel Wong Kee Song, Mark Topazian
www **346e Videoatlas de endoscopia de tubo digestivo** . . . 1900
Louis Michel Wong Kee Song, Mark Topazian
347 **Enfermedades del esófago** . . . 1900
Peter J. Kahrilas, Ikuo Hirano
348 **Úlcera péptica y trastornos relacionados** . . . 1911
John Del Valle
349 **Trastornos de la absorción** . . . 1932
Henry J. Binder
www **350e Prueba de Schilling** . . . 1946
Henry J. Binder
351 **Enfermedad intestinal inflamatoria** . . . 1947
Sonia Friedman, Richard S. Blumberg
352 **Síndrome de colon irritable** . . . 1965
Chung Owyang
353 **Diverticulosis y trastornos anorrectales frecuentes** . . . 1971
Rizwan Ahmed, Susan L. Gearhart
354 **Insuficiencia vascular mesentérica** . . . 1978
Rizwan Ahmed, Mahmoud Malas
355 **Obstrucción intestinal aguda** . . . 1981
Danny O. Jacobs
356 **Apendicitis aguda y peritonitis** . . . 1985
Danny O. Jacobs

SECCIÓN 2 ENFERMEDAD HEPÁTICA Y DEL ÁRBOL BILIAR

357 **Estudio del paciente con hepatopatía** . . . 1989
Marc G. Ghany, Jay H. Hoofnagle
358 **Estudio de la función hepática** . . . 1995
Daniel S. Pratt

359 **Hiperbilirrubinemias** 1999
Allan W. Wolkoff

360 **Hepatitis viral aguda** 2004
Jules L. Dienstag

361 **Hepatitis inducida por tóxicos y por fármacos** 2023
William M. Lee, Jules L. Dienstag

362 **Hepatitis crónica** 2031
Jules L. Dienstag

363 **Hepatopatía alcohólica** 2052
Mark E. Mailliard, Michael F. Sorrell

364 **Enfermedades por hígado graso no alcohólicas y esteatohepatitis no alcohólica** . . . 2054
Manal F. Abdelmalek, Anna Mae Diehl

365 **Cirrosis y sus complicaciones** 2058
Bruce R. Bacon

www 366e **Atlas de biopsias hepáticas** 2067
Jules L. Dienstag, Atul K. Bhan

www 367e **Enfermedades genéticas, metabólicas e infiltrantes que afectan al hígado** 2067
Bruce R. Bacon

368 **Trasplante hepático** 2067
Raymond T. Chung, Jules L. Dienstag

369 **Enfermedades de la vesícula biliar y las vías biliares** . 2075
Norton J. Greenberger, Gustav Paumgartner

SECCIÓN 3 TRASTORNOS DEL PÁNCREAS

370 **Estudio del paciente con enfermedad pancreática** . . 2086
Darwin L. Conwell, Norton J. Greenberger, Peter A. Banks

371 **Pancreatitis aguda y crónica** 2090
Darwin L. Conwell, Peter A. Banks, Norton J. Greenberger

PARTE 15 Trastornos inflamatorios y reumatológicos mediados por inmunidad

SECCIÓN 1 EL SISTEMA INMUITARIO EN SALUD Y ENFERMEDAD

www 372e **Introducción al sistema inmunitario** 2103
Barton F. Haynes, Kelly A. Soderberg, Anthony S. Fauci

www 373e **El complejo mayor de histocompatibilidad** . . 2103
Gerald T. Nepom

374 **Enfermedades por inmunodeficiencia primaria** . . . 2103
Alain Fischer

www 375e **Inmunodeficiencias primarias relacionadas (o secundarias) a otras enfermedades** 2113
Alain Fischer

SECCIÓN 2 TRASTORNOS DE LA LESIÓN MEDIADA POR MECANISMOS INMUNITARIOS

376 **Alergias, anafilaxia y mastocitosis sistémica** 2113
Joshua A. Boyce, K. Frank Austen

www 377e **Autoinmunidad y enfermedades autoinmunitarias** 2124
Betty Diamond, Peter E. Lipsky

378 **Lupus eritematoso sistémico** 2124
Bevra Hannahs Hahn

379 **Síndrome antifosfolípidos** 2134
Haralampos M. Moutsopoulos, Panayiotis G. Vlachoyiannopoulos

380 **Artritis reumatoide** 2136
Ankoor Shah, E. William St. Clair

381 **Fiebre reumática aguda** 2149
Jonathan R. Carapetis

382 **Esclerosis sistémica (esclerodermia) y trastornos similares** 2154
John Varga

383 **Síndrome de Sjögren** 2166
Haralampos M. Moutsopoulos, Athanasios G. Tzioufas

384 **Espondiloartritis** 2169
Joel D. Taurog, John D. Carter

385 **Síndromes vasculíticos** 2179
Carol A. Langford, Anthony S. Fauci

www 386e **Atlas de síndromes vasculíticos** 2193
Carol A. Langford, Anthony S. Fauci

387 **Síndrome de Behçet** 2194
Haralampos M. Moutsopoulos

388 **Polimiositis, dermatomiositis y miositis por cuerpos de inclusión** 2194
Marinos C. Dalakas

389 **Policondritis recurrente** 2202
Carol A. Langford

390 **Sarcoidosis** 2205
Robert P. Baughman, Elyse E. Lower

www 391e **Enfermedad relacionada con IgG4** 2212
John H. Stone

392 **Fiebre mediterránea familiar y otras fiebres recurrentes hereditarias** 2212
Daniel L. Kastner

SECCIÓN 3 TRASTORNOS DE LAS ARTICULACIONES Y TEJIDOS CIRCUNDANTES

393 **Valoración de los trastornos articulares y musculoesqueléticos** 2216
John J. Cush

394 **Osteoartritis** 2226
David T. Felson

395 **Gota y otras artropatías por cristales** 2233
H. Ralph Schumacher, Lan X. Chen

396 **Fibromialgia** 2238
Leslie J. Crofford

397 **Artritis relacionada con enfermedad sistémica y otras artritis** 2240
Carol A. Langford, Brian F. Mandell

398 **Trastornos periarticulares de las extremidades** 2247
Carol A. Langford

PARTE 16 Endocrinología y metabolismo

SECCIÓN 1 ENDOCRINOLOGÍA

399 **Enfoque del paciente con trastornos endocrinos** 2251
J. Larry Jameson

www 400e **Mecanismos de acción hormonal** 2255
J. Larry Jameson

www 401e **Hipófisis anterior: fisiología de las hormonas hipofisarias** 2255
Shlomo Melmed, J. Larry Jameson

402 **Hipopituitarismo** . . . 2255
Shlomo Melmed, J. Larry Jameson

403 **Síndromes de tumores adenohipofisarios** . . . 2261
Shlomo Melmed, J. Larry Jameson

404 **Trastornos de la neurohipófisis** . . . 2274
Gary L. Robertson

405 **Trastornos de la glándula tiroides** . . . 2283
J. Larry Jameson, Susan J. Mandel, Anthony P. Weetman

406 **Trastornos de la corteza suprarrenal** . . . 2309
Wiebke Arlt

407 **Feocromocitoma** . . . 2329
Hartmut P. H. Neumann

408 **Neoplasias endocrinas múltiples** . . . 2335
Rajesh V. Thakker

409 **Síndromes poliendocrinos autoinmunitarios** . . . 2344
Peter A. Gottlieb

SECCIÓN 2 ENDOCRINOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN

410 **Trastornos del desarrollo sexual** . . . 2349
John C. Achermann, J. Larry Jameson

411 **Trastornos de los testículos y aparato reproductor masculino** . . . 2357
Shalender Bhasin, J. Larry Jameson

412 **Trastornos del aparato reproductor femenino** . . . 2375
Janet E. Hall

413 **Menopausia y tratamiento hormonal posmenopáusico** . . . 2381
JoAnn E. Manson, Shari S. Bassuk

414 **Esterilidad y anticoncepción** . . . 2387
Janet E. Hall

SECCIÓN 3 OBESIDAD, DIABETES MELLITUS Y SÍNDROME METABÓLICO

415e **Biología de la obesidad** . . . 2392
Jeffrey S. Flier, Eleftheria Maratos-Flier

416 **Valoración y tratamiento de la obesidad** . . . 2392
Robert F. Kushner

417 **Diabetes mellitus: diagnóstico, clasificación y fisiopatología** . . . 2399
Alvin C. Powers

418 **Diabetes mellitus: control y tratamiento** . . . 2407
Alvin C. Powers

419 **Diabetes mellitus: complicaciones** . . . 2422
Alvin C. Powers

420 **Hipoglucemia** . . . 2430
Philip E. Cryer, Stephen N. Davis

421 **Trastornos del metabolismo de lipoproteínas** . . . 2435
Daniel J. Rader, Helen H. Hobbs

422 **El síndrome metabólico** . . . 2449
Robert H. Eckel

SECCIÓN 4 TRASTORNOS DEL METABOLISMO ÓSEO Y MINERAL

423 **Metabolismo óseo y mineral en salud y enfermedad** . . . 2454
F. Richard Bringhurst, Marie B. Demay, Stephen M. Krane, Henry M. Kronenberg

424 **Trastornos de las glándulas paratiroides y la homeostasia de calcio** . . . 2466
John T. Potts, Jr., Harald Jüppner

425 **Osteoporosis** . . . 2488
Robert Lindsay, Felicia Cosman

426e **Enfermedad de Paget y otras displasias óseas** . . . 2504
Murray J. Favus, Tamara J. Vokes

SECCIÓN 5 TRASTORNOS DEL METABOLISMO INTERMEDIO

427 **Trastornos hereditarios del tejido conjuntivo** . . . 2504
Darwin J. Prockop, John F. Bateman

428 **Hemocromatosis** . . . 2514
Lawrie W. Powell

429 **Enfermedad de Wilson** . . . 2519
George J. Brewer

430 **Las porfirias** . . . 2521
Robert J. Desnick, Manisha Balwani

431e **Trastornos del metabolismo de las purinas y pirimidinas** . . . 2533
Christopher M. Burns, Robert L. Wortmann

432e **Enfermedades por almacenamiento lisosómico** . . . 2533
Robert J. Hopkin, Gregory A. Grabowski

433e **Glucogenosis y otros trastornos hereditarios del metabolismo de carbohidratos** . . . 2534
Priya S. Kishnani, Yuan-Tsong Chen

434e **Trastornos hereditarios del metabolismo de aminoácidos en adultos** . . . 2534
Nicola Longo

435e **Defectos hereditarios en el transporte de membrana** . . . 2534
Nicola Longo

436e **Atlas de manifestaciones clínicas de metabolopatías** . . . 2534
J. Larry Jameson

PARTE 17 Trastornos neurológicos

SECCIÓN 1 DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

437 **Abordaje del paciente con enfermedad neurológica** . . . 2535
Daniel H. Lowenstein, Joseph B. Martin, Stephen L. Hauser

438e **El examen neurológico de detección** . . . 2540
Daniel H. Lowenstein

439e **Videoteca de la exploración neurológica detallada** . . . 2540
Martin A. Samuels

440e **Neuroimágenes en trastornos neurológicos** . . . 2540
William P. Dillon

441e **Atlas de neuroimagen** . . . 2541
Andre D. Furtado, William P. Dillon

442e **Estudios electrodiagnósticos de trastornos del sistema nervioso: EEG, potenciales evocados y EMG** . . . 2541
Michael J. Aminoff

443e **Técnica de punción lumbar** . . . 2541
Elizabeth Robbins, Stephen L. Hauser

444e **Biología de las enfermedades neurológicas** . . . 2541
Stephen L. Hauser, Stanley B. Prusiner, M. Flint Beal

SECCIÓN 2 ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

445 **Convulsiones y epilepsia** . . . 2542
Daniel H. Lowenstein

446 **Enfermedades cerebrovasculares** . . . 2559
Wade S. Smith, S. Claiborne Johnston, J. Claude Hemphill, III

447 **Migraña y otras cefaleas primarias** . . . 2586
Peter J. Goadsby, Neil H. Raskin

448 **Enfermedad de Alzheimer y otras demencias** . . . 2598
William W. Seeley, Bruce L. Miller

449 **Enfermedad de Parkinson y otras discinesias** . . . 2609
C. Warren Olanow, Anthony H.V. Schapira, Jose A. Obeso

450 **Ataxias** . . . 2626
Roger N. Rosenberg

451e **Clasificación de las ataxias espinocerebelosas** . . . 2631
Roger N. Rosenberg

452 **Esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de la neurona motora** . . . 2631
Robert H. Brown, Jr.

453e **Enfermedades por priones** . . . 2637
Stanley B. Prusiner, Bruce L. Miller

454 **Trastornos del sistema nervioso autónomo** . . . 2637
Phillip A. Low, John W. Engstrom

455 **Neuralgia del trigémino, parálisis de Bell y otros trastornos de pares craneales** . . . 2645
M. Flint Beal, Stephen L. Hauser

456 **Enfermedades de la médula espinal** . . . 2650
Stephen L. Hauser, Allan H. Ropper

457e **Conmoción y otras lesiones craneoencefálicas** . . . 2660
Allan H. Ropper

458 **Esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes** . . . 2661
Stephen L. Hauser, Douglas S. Goodin

SECCIÓN 3 TRASTORNOS DE NERVIOS Y MÚSCULOS

459 **Neuropatía periférica** . . . 2674
Anthony A. Amato, Richard J. Barohn

460 **Síndrome de Guillain-Barré y otras neuropatías mediadas por mecanismos inmunitarios** . . . 2694
Stephen L. Hauser, Anthony A. Amato

461 **Miastenia grave y otras enfermedades de la sinapsis neuromuscular** . . . 2701
Daniel B. Drachman, Anthony A. Amato

462e **Distrofias musculares y otras enfermedades del músculo** . . . 2707
Anthony A. Amato, Robert H. Brown, Jr.

463e **Aspectos especiales de la consulta neurológica intrahospitalaria** . . . 2707
S. Andrew Josephson, Martin A. Samuels

SECCIÓN 4 SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA

464e **Síndrome de fatiga crónica** . . . 2707
Gijs Bleijenberg, Jos W. M. van der Meer

SECCIÓN 5 TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS Y ADICCIONES

465e **Biología de los trastornos psiquiátricos** . . . 2708
Robert O. Messing, Eric J. Nestler

466 **Trastornos mentales** . . . 2708
Victor I. Reus

467 **Alcohol y alcoholismo** . . . 2723
Marc A. Schuckit

468e **Trastornos relacionados con los opiáceos** . . . 2728
Thomas R. Kosten, Colin N. Haile

469e **Cocaína y otras drogas de abuso frecuente** . . . 2729
Nancy K. Mello, Jack H. Mendelson

470 **Adicción a la nicotina** . . . 2729
David M. Burns

471e **Enfermedades neuropsiquiátricas en veteranos de guerra** . . . 2732
Charles W. Hoge

PARTE 18 Intoxicaciones, sobredosis de drogas y envenenamientos

472e **Intoxicación por metales pesados** . . . 2733
Howard Hu

473e **Intoxicaciones y sobredosis de fármacos y drogas** . . . 2733
Mark B. Mycyk

474 **Trastornos causados por mordedura por víboras venenosas y exposición a animales marinos** . . . 2733
Charles Lei, Natalie J. Badowski, Paul S. Auerbach, Robert L. Norris

475 **Infestaciones por ectoparásitos y lesiones por artrópodos** . . . 2744
Richard J. Pollack, Scott A. Norton

PARTE 19 Trastornos relacionados con exposiciones ambientales

476e **Enfermedad de las altitudes** . . . 2753
Buddha Basnyat, Geoffrey Tabin

477e **Medicina hiperbárica y del buceo** . . . 2753
Michael H. Bennett, Simon J. Mitchell

478e **Hipotermia y congelamiento** . . . 2753
Daniel F. Danzl

479e **Enfermedades causadas por calor** . . . 2753
Daniel F. Danzl

APÉNDICE: Valores de laboratorio de importancia clínica . . . 2754
Alexander Kratz, Michael A. Pesce, Robert C. Basner, Andrew J. Einstein

480e **Laboratorio clínico en la atención médica moderna** . . . 2770
Anthony A. Killeen

481e **Demostración de procedimiento clínico: colocación de un catéter venoso central** . . . 2770
Maria A. Yialamas, William E. Corcoran, Gyorgy Frendl, Kurt Fink

482e **Demostración de procedimiento clínico: toracocentesis** . . . 2770
Charles A. Morris, Andrea S. Wolf

483e **Demostración de procedimiento clínico: paracentesis abdominal** . . . 2770
Maria A. Yialamas, Anna E. Rutherford, Lindsay King

484e **Demostración de procedimiento clínico: intubación endotraqueal** . . . 2770
Charles A. Morris, Emily Page Nelson

485e **Demostración de procedimiento clínico: gasometría arterial percutánea** . . . 2770
Christian D. Becker, Editores médicos: Sean Sadikot, Jeremy Matloff

486e **Demostración de procedimiento clínico: punción lumbar** . . . 2770
Beth Rapaport, Stephen Krieger, Corey McGraw Editores médicos: Sean Sadikot, Jeremy Matloff

Acrónimos . . . A-1

Índice . . . I-1

COLABORADORES

James L. Abbruzzese, MD
Chief, Division of Medical Oncology, Department of Medicine; Associate Director, Clinical Research, Duke Cancer Institute, Durham, North Carolina [120e]

Manal F. Abdelmalek, MD, MPH
Associate Professor of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, Duke University, Durham, North Carolina [364]

Jamil Aboulhosn, MD
Assistant Professor of Medicine; Director Ahmanson/UCLA Adult Congenital Heart Disease Center, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, Los Angeles, California [282]

John C. Achermann, MD, PhD, MB
Wellcome Trust Senior Research Fellow in Clinical Science, University College London; Professor of Paediatric Endocrinology, UCL Institute of Child Health, University College London, London, United Kingdom [410]

John W. Adamson, MD
Clinical Professor, Division of Hematology/Oncology, Department of Medicine, University of California at San Diego, San Diego, California [77, 126]

Rizwan Ahmed, MD
General Surgery Resident, Department of General Surgery, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland [353, 354]

Praveen Akuthota, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [310]

Anthony A. Amato, MD
Professor of Neurology, Harvard Medical School; Vice-Chairman, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [459-462e]

Michael J. Aminoff, MD, DSc, FRCP
Professor of Neurology, School of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, California [30, 31, 442e]

Neil M. Ampel, MD
Professor of Medicine, University of Arizona; Staff Physician, Southern Arizona Veterans Affairs Health Care System, Tucson, Arizona [237]

Kenneth C. Anderson, MD
Kraft Family Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Jerome Lipper Multiple Myeloma Center, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts [136, 138e]

Rosa M. Andrade, MD
Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of California, San Diego, San Diego, California [247]

Elliott M. Antman, MD
Professor of Medicine, Cardiovascular Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital; Associate Dean for Clinical/Translational Research, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [293, 295]

Frederick R. Appelbaum, MD
Director, Division of Clinical Research, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington [139e]

Cesar A. Arias, MD, PhD, MSc
Associate Professor of Medicine, Microbiology and Molecular Genetics; Director, Laboratory for Antimicrobial Research, University of Texas Medical School at Houston, Houston, Texas; Director, Molecular Genetics and Antimicrobial Unit; Co-Director, International Center for Microbial Genomics, Universidad, El Bosque, Bogota, Colombia [174]

Wiebke Arlt, MD, DSc, FRCP, FMedSci
Professor of Medicine, Centre for Endocrinology, Diabetes and Metabolism, School of Clinical and Experimental Medicine, University of Birmingham; Consultant Endocrinologist, University Hospital Birmingham, Birmingham, United Kingdom [406]

Katrina Armstrong, MD, MS
Jackson Professor of Clinical Medicine, Physician in Chief, Massachusetts General Hospital, Boston Massachusetts [4]

Valder R. Arruda, MD, PhD
Associate Professor, Division of Hematology, Department of Pediatrics, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [141]

Andrew W. Artenstein, MD
Professor of Medicine, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts; Adjunct Professor of Medicine and Health Services, Policy and Practice, Alpert Medical School, Brown University, Providence, Rhode Island; Chair, Department of Medicine, Baystate Health, Springfield, Massachusetts [152e]

Anthony Atala, MD
Professor and Director, Wake Forest Institute for Regenerative Medicine, Wake Forest School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina [92e]

John C. Atherton, MD, FRCP
Professor of Gastroenterology and Dean of the School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham, United Kingdom [188]

Paul S. Auerbach, MD, MS, FACEP, FAWM
Redich Family Professor of Surgery, Division of Emergency Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, California [474]

K. Frank Austen, MD
AstraZeneca Professor of Respiratory and Inflammatory Diseases, Director, Inflammation and Allergic Diseases Research Section, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [376]

Eric H. Awtry, MD
Cardiology Division, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts [289e, 290e]

Jamil Azzi, MD
Instructor in Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [337]

Bruce R. Bacon, MD
James F. King, MD Endowed Chair in Gastroenterology; Professor of Internal Medicine, Saint Louis University Liver Center, Saint Louis University School of Medicine, St. Louis, Missouri [365, 367e]

Lindsey R. Baden, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Dana-Farber Cancer Institute, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [215e]

Natalie J. Badowski, MD
Division of Emergency Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, California [474]

John R. Balmes, MD
Professor of Medicine, University of California, San Francisco; Professor, School of Public Health, University of California, Berkeley; Chief, Division of Occupational and Environmental Medicine, San Francisco General Hospital, San Francisco, California [311]

Manisha Balwani, MD, MS
Assistant Professor, Department of Genetics and Genomic Sciences, Mount Sinai School of Medicine of New York University, New York, New York [430]

Peter A. Banks, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Division of Gastroenterology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [370, 371]

Robert L. Barbieri, MD
Kate Macy Ladd Professor of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology, Harvard Medical School; Chair, Department of Obstetrics and Gynecology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [8]

Alan G. Barbour, MD
Professor of Medicine and Microbiology and Molecular Genetics, University of California Irvine, Irvine, California [209]

Joanne M. Bargman, MD, FRCPC
Professor of Medicine, University of Toronto; Staff Nephrologist, University Health Network, Toronto, Canada [335]

Tamar F. Barlam, MD, MSc
Associate Professor of Medicine, Infectious Disease Section, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts [147, 183e]

Peter J. Barnes, DM, DSc, FMedSci, FRS
Head of Respiratory Medicine, Imperial College, London, United Kingdom [309]

Richard J. Barohn, MD
Chairman, Department of Neurology; Gertrude and Dewey Ziegler Professor of Neurology, University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas [459]

Rebecca M. Baron, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Brigham and Women's Hospital, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Department of Medicine, Boston, Massachusetts [154, 312]

Miriam Baron Barshak, MD
Assistant Professor, Harvard Medical School; Associate Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [154, 159, 312]

Shehzad Basaria, MD
Men's Health: Aging and Metabolism, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [7e]

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

Buddha Basnyat, MD, MSc, FACP, FRCP (Edinburgh)
Director, Oxford University Clinical Research Unit, Patan Academy of Health Sciences; Medical Director, Nepal International Clinic, Kathmandu, Nepal [476e]

Shari S. Bassuk, ScD
Epidemiologist, Division of Preventive Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [413]

John F. Bateman, PhD
Director, Cell Biology, Murdoch Children's Research Institute, Melbourne, Victoria, Australia; Murdoch Children's Research Institute, Parkville, Victoria, Australia [427]

David W. Bates, MD, MSc
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, General Internal Medicine and Primary Care Division, Brigham and Women's Hospital; Medical Director, Clinical and Quality Analysis, Partners HealthCare System, Inc., Boston, Massachusetts [12e]

Robert P. Baughman, MD
Department of Internal Medicine, University of Cincinnati Medical Center, Cincinnati, Ohio [390]

M. Flint Beal, MD
University Professor of Neurology and Neuroscience; Neurologist, New York Presbyterian Hospital; Weill Cornell Medical College, New York, New York [444e, 455]

Laurence H. Beck, MD, PhD
Assistant Professor of Medicine, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts [340]

Christian D. Becker, MD, PhD, FCCP
Assistant Professor, Department of Internal Medicine, Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai New York, New York [485e]

Nicholas J. Beeching, MA, BM BCh, FRCP, FRACP, FFTM RCPS(Glasg), DCH, DTM&H
Senior Lecturer (Clinical) in Infectious Diseases, Liverpool School of Tropical Medicine; Clinical Director, Tropical and Infectious Disease Unit, Royal Liverpool University Hospital; NIHR Health Protection Research Unit in Emerging and Zoonotic Infections, Liverpool; Honorary Consultant, Public Health England and Honorary Civilian Consultant in Infectious Diseases, Army Medical Directorate, United Kingdom [194e]

Doron Behar, MD, PhD
Institute of Genetics, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel [85e]

Robert S. Benjamin, MD
P. H. and Faye E. Robinson Distinguished Professor of Medicine, Department of Sarcoma Medical Oncology, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas [119e]

Michael H. Bennett, MD, MBBS, MM (Clin Epi)
Conjoint Associate Professor in Anesthesia and Hyperbaric Medicine; Faculty of Medicine, University of New South Wales; Academic Head of Department, Wales Anaesthesia, Prince of Wales Hospital, Sydney, Australia [477e]

Edward J. Benz, Jr., MD
Richard and Susan Smith Professor of Medicine; Professor of Genetics, Harvard Medical School; President and CEO, Dana-Farber Cancer Institute; Director and Principal Investigator, Dana-Farber/Harvard Cancer Center; Boston, Massachusetts [127]

Jean Bergounioux, MD, PhD, PhC
Pediatric Intensive Care Unit, Hôpital Raymond-Poincaré, Université de Versailles-Saint Quentin, Garches, France [191]

John L. Berk, MD
Associate Professor of Medicine, Boston University School of Medicine; Clinical Director, Amyloidosis Center, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts [137]

Aaron S. Bernstein, MD, MPH
Instructor, Harvard Medical School; Associate Director, Center for Health and the Global Environment, Harvard School of Public Health; Pediatric Hospitalist, Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts [151e]

Joseph R. Betancourt, MD, MPH
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, The Disparities Solutions Center, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [16e]

Atul K. Bhan, MD, MBBS
Professor of Pathology, Harvard Medical School, Department of Pathology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [366e]

Shalender Bhasin, MBBS
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Research Program in Men's Health: Aging and Metabolism; Director, Boston Claude D. Pepper Older Americans Independence Center; Site Director, Harvard Catalyst Clinical Research Center at BWH, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [7e, 411]

Deepak L. Bhatt, MD, MPH
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief of Cardiology, VA Boston Healthcare System; Senior Physician, Brigham and Women's Hospital; Senior Investigator, TIMI Study Group, Boston, Massachusetts [296e, 297e]

Roby P. Bhattacharyya, MD, PhD
Instructor in Medicine, Harvard Medical School; Assistant in Medicine, Division of Infectious Disease, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [146]

David R. Bickers, MD
Carl Truman Nelson Professor and Chair, Department of Dermatology, Columbia University Medical Center, New York, New York [75]

Henry J. Binder, MD
Professor Emeritus of Medicine, Senior Research Scientist, Yale University, New Haven, Connecticut [349, 350e]

William R. Bishai, MD, PhD
Professor and Co-Director, Center for Tuberculosis Research, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [175]

Bruce R. Bistrian, MD, PhD, MPH
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Clinical Nutrition, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [98e]

Martin J. Blaser, MD
Muriel and George Singer Professor of Medicine; Professor of Microbiology; Director, Human Microbiome Program, New York University Langone Medical Center, New York, New York [188, 192]

Chantal P. Bleeker-Rovers, MD, PhD
Department of Internal Medicine, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands [26]

Gijs Bleijenberg, PhD
Professor Emeritus, Expert Centre for Chronic Fatigue, Radboud University Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands [464e]

Clara D. Bloomfield, MD
Distinguished University Professor; William G. Pace, III Professor of Cancer Research; Cancer Scholar and Senior Advisor, The Ohio State University Comprehensive Cancer Center; Arthur G. James Cancer Hospital and Richard J. Solove Research Institute, Columbus, Ohio [132]

Richard S. Blumberg, MD
Chief, Division of Gastroenterology, Hepatology and Endoscopy, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [351]

Jean L. Bolognia, MD
Professor, Department of Dermatology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut [72]

Joseph V. Bonventre, MD, PhD
Samuel A. Levine Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Renal Division; Chief, Division of Biomedical Engineering, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [333e, 334]

George J. Bosl, MD
Professor of Medicine, Weill Cornell Medical College; Chair, Department of Medicine; Patrick M. Byrne Chair in Clinical Oncology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York [116]

Joshua A. Boyce, MD
Professor of Medicine and Pediatrics; Albert L. Sheffer Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Inflammation and Allergic Disease Research Section, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [376]

Eugene Braunwald, MD, MA (Hon), ScD (Hon), FRCP
Distinguished Hersey Professor of Medicine, Harvard Medical School; Founding Chairman, TIMI Study Group, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [50, 288, 294]

Irwin M. Braverman, MD
Professor Emeritus; Senior Research Scientist, Department of Dermatology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut [72]

Otis W. Brawley, MD, FACP
Professor of Hematology, Medical Oncology, Medicine and Epidemiology, Emory University; Chief Medical and Scientific Officer, American Cancer Society, Atlanta, Georgia [100]

Joel G. Breman, MD, DTPH
Senior Scientific Advisor, Fogarty International Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [248, 250e]

George J. Brewer, MD
Morton S. and Henrietta K. Sellner Emeritus, Professor of Human Genetics, Emeritus Professor of Internal Medicine, University of Michigan Medical School; Senior Vice President for Research and Development, Adeona Pharmaceuticals, Inc., Ann Arbor, Michigan [429]

Josephine P. Briggs, MD
Director, National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM) at the National Institutes of Health (NIH), Bethesda, Maryland [14e]

F. Richard Bringhurst, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [423]

Steven M. Bromley, MD
Director, Outpatient Services, Virtua Neuroscience, Voorhees, New Jersey; Director, Bromley Neurology, PC, Audubon, New Jersey [42]

Darron R. Brown, MD
Professor of Medicine, Microbiology and Immunology, Division of Infectious Diseases, Simon Cancer Center, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana [222]

Kevin E. Brown, MD, MRCp, FRCPath
Virus Reference Department, Public Health England, London, United Kingdom [221]

Robert H. Brown, Jr., MD, PhD
Chairman, Department of Neurology, University of Massachusetts Medical School, Worchester, Massachusetts [452, 462e]

Amy E. Bryant, PhD
Affiliate Assistant Professor, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington; Research Scientist, Veterans Affairs Medical Center, Boise, Idaho [179]

Christopher M. Burns, MD
Associate Professor, Department of Medicine, Section of Rheumatology, Geisel School of Medicine at Dartmouth, Dartmouth Hitchcock Medical Center, Lebanon, New Hampshire [431e]

David M. Burns, MD
Professor Emeritus, Department of Family and Preventive Medicine, University of California, San Diego School of Medicine, San Diego, California [470]

Stephen B. Calderwood, MD
Morton N. Swartz, MD Academy Professor of Medicine (Microbiology and Immunobiology), Harvard Medical School; Chief, Division of Infectious Diseases, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [160]

Michael Camilleri, MD
Atherton and Winifred W. Bean Professor; Professor of Medicine, Pharmacology, and Physiology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota [55]

Christopher P. Cannon, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [294]

Jonathan R. Carapetis, MBBS, PhD, FRACP, FAFPHM
Director, Telethon Kids Institute, The University of Western Australia, Crawley, Western Australia [381]

Kathryn M. Carbone, MD
Deputy Scientific Director, Division of Intramural Research, National Institute of Dental and Craniofacial Research, Bethesda, Maryland [231e]

Brian I. Carr, MD, PhD, FRCP
IRCCS de Bellis National Center for GI Diseases, Castellana Grotte, BA, Italy [111]

John D. Carter, MD
Professor of Medicine, Division of Rheumatology; Director, University of South Florida Morsani College of Medicine, Tampa, Florida [384]

Arturo Casadevall, MD, PhD
Chair, Department of Microbiology and Immunology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York [239]

Agustin Castellanos, MD, FACC, FAHA
Professor of Medicine; Director, Clinical Electrophysiology, University of Miami Miller School of Medicine, Cardiovascular Division, Miami, Florida [327]

Bartolome R. Celli, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Staff Physician, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [323]

Murali Chakinala, MD
Associate Professor of Medicine, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri [279]

Anil Chandraker, MBChB, FRCP
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Medical Director of Kidney and Pancreas Transplantation; Interim Director, Schuster Family Transplantation Research Center, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [337]

Lan X. Chen, MD, PhD
Penn Presbyterian Medical Center, Philadelphia, Pennsylvania [395]

Yuan-Tsong Chen, MD, PhD
Duke University Medical Center, Division of Medical Genetics, Department of Pediatrics, Durham, North Carolina [433e]

Glenn M. Chertow, MD, MPH
Norman S. Coplon/Satellite Healthcare Professor of Medicine; Chief, Division of Nephrology, Stanford University School of Medicine, Palo Alto, California [336]

John S. Child, MD, FACC, FAHA, FASE
Streisand Professor of Medicine and Cardiology; Director, Ahmanson-UCLA Adult Congenital Heart Disease Center; Director, UCLA Adult Noninvasive Cardiodiagnostics Laboratory Ronald Reagan-UCLA Medical Center, Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles (UCLA), Los Angeles, California [282]

Augustine M. K. Choi, MD
Chairman, Department of Medicine, Weill Cornell Medical College, Physician-in-Chief, New York-Presbyterian Hospital-Weill Cornell Medical Center, New York, New York [305, 307, 322]

Raymond T. Chung, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director of Hepatology and Liver Center; Vice Chief, Gastroenterology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [368]

Jeffrey W. Clark, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Medical Director, Clinical Trials Core, Dana-Farber Harvard Cancer Center; Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [102e]

Jeffrey I. Cohen, MD
Chief, Laboratory of Clinical Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [218, 228]

Yehuda Z. Cohen, MD
Clinical Fellow, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases and Center for Virology and Vaccine Research, Beth Israel Deaconess Medical Center; Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [224]

Ronit Cohen-Poradosu, MD
Senior Physician, Infectious Diseases Unit, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Tel Aviv, Israel [201]

Francis S. Collins, MD, PhD
Director, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [101e]

Wilson S. Colucci, MD, FAHA, FACC
Thomas J. Ryan Professor of Medicine, Boston University School of Medicine; Chief of Cardiovascular Medicine, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts [289e, 290e]

Laura K. Conlin, PhD
Scientific Director, CytoGenomics Lab, The Children's Hospital of Philadelphia, Assistant Professor of Pathology and Laboratory Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [83e]

Darwin L. Conwell, MD, MS
Professor of Medicine, The Ohio State University College of Medicine; Director, Division of Gastroenterology, Hepatology and Nutrition; The Ohio State University Wexner Medical Center, Columbus, Ohio [370, 371]

Michael J. Corbel, PhD, DSc, FRCPath
Retired (previously Head, Division of Bacteriology, National Institute for Biological Standards and Control, Hertfordshire, United Kingdom) [194e]

William E. Corcoran, V, MD
Staff Anesthesiologist, Allcare Clinical Associates; Medical Director of Analgesia and Sedation, Mission Health; Patient Safety Officer, Mission Health, Asheville, North Carolina [481e]

Kathleen E. Corey, MD, MPH
Clinical and Research Fellow, Harvard Medical School; Fellow, Gastrointestinal Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [59]

Lawrence Corey, MD
Professor, Medicine and Laboratory Medicine, University of Washington; President Emeritus, Fred Hutchinson Cancer Research Center; Member, Vaccine and Infectious Disease Division; Principal Investigator, HIV Vaccine Trials Network, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington [216]

Jorge Cortes, MD
D. B. Lane Cancer Research Distinguished Professor for Leukemia Research; Deputy Chairman; Section Chief of AML and CML, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas [133]

Felicia Cosman, MD
Professor of Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York [425]

Mark A. Creager, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Simon C. Fireman Scholar in Cardiovascular Medicine; Director, Vascular Center, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [301-303]

Leslie J. Crofford, MD
Professor, Division of Rheumatology and Immunology, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee; Chief, Division of Rheumatology, University of Kentucky, Lexington, Kentucky [396]

Jennifer M. Croswell, MD, MPH
Medical Officer, Center for Oncology Prevention Trials Research Group, Division of Cancer Prevention, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland [100]

Philip E. Cryer, MD
Professor of Medicine Emeritus, Washington University in St. Louis; Physician, Barnes-Jewish Hospital, St. Louis, Missouri [420]

David Cunningham, MD, MB, ChB, FRCP
Professor, Head of Gastrointestinal/Lymphoma Unit; Director of Clinical Research, Royal Marsden NHS Trust, London, United Kingdom [112]

Gary C. Curhan, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School, Professor of Epidemiology, Harvard School of Public Health, Channing Division of Network Medicine/ Renal Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [342]

Brendan D. Curti, MD
Director, Biotherapy Program, Robert W. Franz Cancer Research Center, Providence Portland Medical Center, Portland, Oregon [105]

John J. Cush, MD
Professor of Medicine and Rheumatology, Baylor University Medical Center; Director of Clinical Rheumatology, Baylor Research Institute, Dallas, Texas [393]

Charles A. Czeisler, MD, PhD
Frank Baldino, Jr., PhD Professor of Sleep Medicine, Professor of Medicine and Director, Division of Sleep Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Sleep and Circadian Disorders, Departments of Medicine and Neurology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [38]

Marinos C. Dalakas, MD
Professor of Neurology, University of Athens Medical School, Athens, Greece; Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania [388]

Josep Dalmau, MD, PhD
ICREA Professor, Institut d'Investigació Biomèdica August Pi i Sunyer, University of Barcelona, Barcelona, Spain; Adjunct Professor, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [122]

Daniel F. Danzl, MD
University of Louisville, Department of Emergency Medicine, Louisville, Kentucky [478e, 479e]

Robert B. Daroff, MD
Professor and Chair Emeritus, Department of Neurology, Case Western Reserve University School of Medicine; University Hospitals–Case Medical Center, Cleveland, Ohio [28]

Charles E. Davis, MD
Professor of Pathology and Medicine, Emeritus, University of California, San Diego School of Medicine; Director Emeritus, Microbiology, University of California, San Diego Medical Center, San Diego, California [245e]

Stephen N. Davis, MBBS, FRCP
Theodore E. Woodward Professor and Chairman of the Department of Medicine, University of Maryland School of Medicine; Physician-in-Chief, University of Maryland Medical Center, Baltimore, Maryland [420]

Rafael de Cabo, PhD
Senior Investigator, Experimental Gerontology Section, TGB, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Baltimore, Maryland [94e]

Lisa M. DeAngelis, MD
Professor of Neurology, Weill Cornell Medical College; Chair, Department of Neurology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York [118]

John Del Valle, MD
Professor and Senior Associate Chair of Medicine, Department of Internal Medicine, University of Michigan School of Medicine, Ann Arbor, Michigan [348]

Marie B. Demay, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [423]

Bradley M. Denker, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Renal Division, Beth Israel Deaconess Medical Center; Chief of Nephrology and Associate Chief of Medical Specialties, Harvard Vanguard Medical Associates, Boston, Massachusetts [61]

David W. Denning, MBBS, FRCP, FRCPath, FMedSci
Professor of Medicine and Medical Mycology; Director, National Aspergillosis Centre, The University of Manchester and Wythenshawe Hospital, Manchester, United Kingdom [241]

Robert J. Desnick, MD, PhD
Dean for Genetics and Genomics, Professor and Chairman Emeritus, Department of Human Genetics and Genomic Sciences, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York [430]

Richard A. Deyo, MD, MPH
Kaiser Permanente Professor of Evidence-Based Family Medicine, Department of Family Medicine, Department of Medicine, Department of Public Health and Preventive Medicine, Oregon Institute of Occupational Health Sciences; Oregon Health and Science University; Clinical Investigator, Kaiser Permanente Center for Health Research, Portland, Oregon [22]

Betty Diamond, MD
The Feinstein Institute for Medical Research, North Shore LIJ Health System; Center for Autoimmunity and Musculoskeletal Diseases, Manhasset, New York [377e]

Marcelo F. Di Carli, MD
Professor, Department of Radiology, Harvard Medical School; Chief, Division of Nuclear Medicine and Molecular Imaging; Executive Director, Noninvasive Cardiovascular Imaging Program, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [270e, 271e]

Anna Mae Diehl, MD
Florence McAlister Professor of Medicine; Chief, Division of Gastroenterology, Duke University, Durham, North Carolina [364]

Jules L. Dienstag, MD
Carl W. Walter Professor of Medicine and Dean for Medical Education, Harvard Medical School; Physician, Gastrointestinal Unit, Department of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [360-362, 366e, 368]

William P. Dillon, MD
Professor and Executive Vice-Chair; Chief, Section of Neuroradiology, Department of Radiology and Biomedical Imaging, University of California, San Francisco, San Francisco, California [440e, 441e]

Charles A. Dinarello, MD
Professor of Medicine and Immunology, University of Colorado Denver, Aurora, Colorado; Professor of Experimental Medicine, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands [23]

Raphael Dolin, MD
Maxwell Finland Professor of Medicine (Microbiology and Molecular Genetics), Harvard Medical School; Beth Israel Deaconess Medical Center; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [215e, 223, 224]

Susan M. Domchek, MD
Basser Professor of Oncology, Abramson Cancer Center, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [84]

Richard L. Doty, PhD, MA
Director, Smell and Taste Center; Professor, Department of Otorhinolaryngology: Head and Neck Surgery, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [42]

Vanja C. Douglas, MD
Assistant Professor of Clinical Neurology and Sara and Evan Williams Foundation Endowed Neurohospitalist Chair, University of California, San Francisco, San Francisco, California [29]

Daniel B. Drachman, MD
Professor of Neurology and Neuroscience, W. W. Smith Charitable Trust Professor of Neuroimmunology, Department of Neurology, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, Maryland [461]

David F. Driscoll, PhD
Associate Professor of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worchester, Massachusetts [98e]

Thomas D. DuBose, Jr., MD, MACP
Emeritus Professor of Internal Medicine and Nephrology, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina [64e, 66]

J. Stephen Dumler, MD
Professor, Division of Medical Microbiology, Department of Pathology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [211]

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

Samuel C. Durso, MD, MBA
Mason F. Lord Professor of Medicine; Director, Division of Geriatric Medicine and Gerontology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [45, 46e]

Janice P. Dutcher, MD
Associate Director, Cancer Research Foundation of New York, Chappaqua, New York; Former Professor, New York Medical College, Valhalla, New York [331]

Johanna Dwyer, DSc, RD
Jean Mayer USDA Human Nutrition Research Center on Aging; Professor, Tufts Medical Center and Director, Frances Stern Nutrition Center, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts [95e]

Jeffrey S. Dzieczkowski, MD
Physician, St. Alphonsus Regional Medical Center; Medical Director, Coagulation Clinic, Saint Alphonsus Medical Group, International Medicine and Travel Medicine, Boise, Idaho [138e]

Kim A. Eagle, MD
Albion Walter Hewlett Professor of Internal Medicine; Chief of Clinical Cardiology; Director, Frankel Cardiovascular Center, University of Michigan Health System, Ann Arbor, Michigan [9]

James A. Eastham, MD
Chief, Urology Service, Florence and Theodore Baumritter/Enid Ancell Chair of Urologic Oncology, Department of Surgery, Sidney Kimmel Center for Prostate and Urologic Cancers, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York [115]

Robert H. Eckel, MD
Professor of Medicine, Division of Endocrinology, Metabolism and Diabetes, Division of Cardiology; Professor of Physiology and Biophysics, Charles A. Boettcher, II Chair in Atherosclerosis, University of Colorado School of Medicine, Anschutz Medical Campus, Director Lipid Clinic, University of Colorado Hospital, Aurora, Colorado [422]

John E. Edwards, Jr., MD
Professor of Medicine, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles (UCLA), Los Angeles, California; Chief, Division of Infectious Diseases, Harbor/UCLA Medical Center, Torrance, California [235, 240]

David A. Ehrmann, MD
Professor, Department of Medicine, Section of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, The University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, Illinois [68]

Andrew J. Einstein, MD, PhD
Victoria and Esther Aboodi Assistant Professor of Medicine; Director, Cardiac CT Research; Co-Director, Cardiac CT and MRI, Department of Medicine, Cardiology Division, Department of Radiology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York-Presbyterian Hospital, New York, New York [Apéndice]

Ezekiel J. Emanuel, MD, PhD
Chair, Department of Medical Ethics and Health Policy, Levy University Professor, Perelman School of Medicine and Wharton School, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [10]

John W. Engstrom, MD
Betty Anker Fife Distinguished Professor and Vice-Chairman; Neurology Residency Program Director, University of California, San Francisco, San Francisco, California [22, 454]

Moshe Ephros, MD
Clinical Associate Professor, Faculty of Medicine, Technion-Israel Institute of Technology; Pediatric Infectious Disease Unit, Carmel Medical Center; Haifa, Israel [197]

Jonathan A. Epstein, MD
William Wikoff Smith Professor; Chair, Department of Cell and Developmental Biology; Scientific Director, Penn Cardiovascular Institute, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [265e]

Aaron C. Ermel, MD
Assistant Research Professor; Assistant Professor of Clinical Medicine, Department of Internal Medicine, Division of Infectious Disease, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana [222]

Tim Evans, MD, PhD
Senior Director, Health, Nutrition and Population, The World Bank Group, Washington, DC [13e]

Christopher H. Fanta, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Pulmonary and Critical Care Division, Brigham and Women's Hospital; Director, Partners Asthma Center, Boston, Massachusetts [48]

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

Anthony S. Fauci, MD
Chief, Laboratory of Immunoregulation; Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [1, 225e, 226, 261e, 372e, 385, 386e]

Murray J. Favus, MD
Professor of Medicine, Department of Medicine, Section of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Director Bone Program, University of Chicago Pritzker School of Medicine, Chicago, Illinois [426e]

David P. Faxon, MD
Vice Chair of Medicine for Strategic Planning, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital; Senior Lecturer, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [272, 296e, 297]

Darren R. Feldman, MD
Associate Professor in Medicine, Weill Cornell Medical Center; Assistant Attending, Genitourinary Oncology Service, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York [116]

David T. Felson, MD, MPH
Professor of Medicine and Epidemiology; Chair, Clinical Epidemiology Unit, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts [394]

Luigi Ferrucci, MD, PhD
Scientific Director, National Institute of Aging, National Institutes of Health, Baltimore, Maryland [11]

Howard L. Fields, MD, PhD
Professor, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [18]

Gregory A. Filice, MD
Professor of Medicine, Medical School, and Adjunct Professor of Epidemiology and Community Health, School of Public Health, University of Minnesota; Chief, Infectious Disease Section, Veterans Affairs Healthcare System, Minneapolis, Minnesota [199]

Robert W. Finberg, MD
Chair, Department of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts [104, 169]

Joyce Fingeroth, MD
Professor of Medicine and MAPS, Division of Infectious Disease, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts [169]

Kurt Fink, MD
Palo Alto Medical Foundation, Palo Alto, California [481e]

Alain Fischer, MD, PhD
Director of INSERM U768; Director of Imagine Institute; Professor of Immunology and Pediatric Hematology; Université Paris Descartes, Paris, France [374, 375e]

Jeffrey S. Flier, MD
Caroline Shields Walker Professor of Medicine and Dean, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [415e]

Agnes B. Fogo, MD
John L. Shapiro Professor of Pathology; Professor of Medicine and Pediatrics, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee [62e]

Larry C. Ford, MD
Clinical Infectious Diseases, Intermountain Healthcare, Provo, Utah [44]

Jane E. Freedman, MD
Professor of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts [142]

Roy Freeman, MD
Professor of Neurology, Harvard Medical School; Director, Center for Autonomic and Peripheral Nerve Disorders, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [27]

Gyorgy Frendl, MD, PhD, FCCM
Assistant Professor; Director of Surgical Critical Care Research Center, Department of Anesthesiology, Perioperative Critical Care and Pain Medicine, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [481e]

Carl E. Freter, MD, PhD, FACP
Professor of Medicine; Director, Division of Hematology and Oncology; Associate Director, Cancer Center, Saint Louis University, St. Louis, Missouri [125]

Lawrence S. Friedman, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Professor of Medicine, Tufts University School of Medicine; Assistant Chief of Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts; Anton R. Fried, MD Chair, Department of Medicine, Newton-Wellesley Hospital, Newton, Massachusetts [59]

Sonia Friedman, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [351]

Anne L. Fuhlbrigge, MD, MS
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School, Pulmonary and Critical Care Division; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [307]

Andre D. Furtado, MD
Assistant Professor, Department of Radiology, School of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania [441e]

Nicholas B. Galifianakis, MD, MPH
Assistant Clinical Professor, Surgical Movement Disorders Center, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [33e]

John I. Gallin, MD
Director, Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [80]

Charlotte A. Gaydos, DrPh
Professor of Medicine, Johns Hopkins University, Division of Infectious Diseases, Baltimore, Maryland [213]

J. Michael Gaziano, MD, MPH
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Aging, Brigham and Women's Hospital; Director, Massachusetts Veterans Epidemiology Center, Boston VA Healthcare System, Boston, Massachusetts [266e]

Thomas A. Gaziano, MD, MSc
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Assistant Professor, Health Policy and Management, Center for Health Decision Sciences, Harvard School of Public Health; Faculty Co-Leader, Chronic and Cardiovascular Diseases Working Group, Harvard Institute for Global Health, Harvard University; Associate Physician in Cardiovascular Medicine, Department of Cardiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [266e]

Susan L. Gearhart, MD
Associate Professor, Surgery, Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland [353]

Robert H. Gelber, MD
Clinical Professor of Medicine and Dermatology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [203]

Jeffrey M. Gelfand, MD, MAS
Assistant Professor of Clinical Neurology, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [29]

Alfred L. George, Jr., MD
Magerstadt Professor and Chair, Department of Pharmacology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois [332e]

Dale N. Gerding, MD
Professor of Medicine, Department of Medicine, Loyola University Chicago Stritch School of Medicine, Maywood, Illinois; Research Physician, Edward Hines Jr. Veterans Affairs Hospital, Hines, Illinois [161]

Michael D. Geschwind, MD, PhD
Associate Professor of Neurology, Memory and Aging Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California [33e]

Marc G. Ghany, MD, MHSc
Staff Physician, Liver Diseases Branch, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [357]

Michael Giladi, MD, MSc
Associate Professor of Medicine, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University; The Infectious Disease Unit and the Bernard Pridan Laboratory for Molecular Biology of Infectious Diseases, Tel Aviv Medical Center, Tel Aviv, Israel [197]

Roger I. Glass, MD, PhD
Director, Fogarty International Center, Bethesda, Maryland [227]

Eli Glatstein, MD
Professor and Vice Chairman, Department of Radiation Oncology, Hospital of the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [263e]

Peter J. Goadsby, MD, PhD, DSc, FRACp, FRCP
Professor, NIHR-Wellcome Trust Clinical Research Facility, King's College, London, United Kingdom; Professor, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [21, 447]

Morton F. Goldberg, MD, FACS, FAOS
Director Emeritus and Joseph Green Professor of Ophthalmology, Wilmer Eye Institute, Johns Hopkins University School of Medicine and Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland [40e]

Ary L. Goldberger, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Wyss Institute for Biologically Inspired Engineering, Harvard University; Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [268, 269e, 278e]

David Goldblatt, MB, ChB, PhD
Professor of Vaccinology and Immunology; Consultant in Paediatric Immunology; Director of Clinical Research and Development; Director, NIHR Biomedical Research Centre, Institute of Child Health; University College London; Great Ormond Street Hospital for Children NHS Trust, London, United Kingdom [171]

Samuel Z. Goldhaber, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Thrombosis Research Group, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [300]

Ralph Gonzales, MD, MSPH
Professor of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, California [44]

Douglas S. Goodin, MD
Professor, Department of Neurology, School of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, California [458]

Jeffrey I. Gordon, MD
Dr. Robert J. Glaser Distinguished University Professor and Director, Center for Genome Sciences and Systems Biology, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri [86e]

Maria Luisa Gorno-Tempini, MD, PhD
Professor, Department of Neurology; Language Neurobiology Lab, Memory and Aging Center; Dyslexia Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California [37e]

Peter A. Gottlieb, MD
Professor of Pediatrics and Medicine, Barbara Davis Center, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado [409]

Gregory A. Grabowski, MD
Adjunct Professor of Pediatrics and Molecular Genetics, Biochemistry, and Microbiology, University of Cincinnati College of Medicine; Division of Human Genetics Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio; Chief Scientific Officer, Synageva BioPharma Corp., Lexington, Massachusetts [432e]

Yonatan H. Grad, MD, PhD
Assistant Professor of Immunology and Infectious Diseases, Harvard School of Public Health; Associate Physician, Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [146]

Christine Grady, RN, PhD
Chief, Department of Bioethics, National Institutes of Health Clinical Center, Bethesda, Maryland [17e]

Alexander R. Green, MD, MPH
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Director, The Disparities Solutions Center, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [16e]

Norton J. Greenberger, MD
Clinical Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Division of Gastroenterology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [369-371]

Michael F. Greene, MD
Professor of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology, Harvard Medical School; Vincent Department of Obstetrics and Gynecology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [124e]

Daryl R. Gress, MD, FAAN, FCCM, FNCS
Associate Professor of Neurology, University of Virginia, Charlottesville, Virginia [330]

Rasim Gucalp, MD
Professor of Clinical Medicine, Albert Einstein College of Medicine; Associate Chairman for Educational Programs, Department of Oncology; Director, Hematology/Oncology Fellowship, Montefiore Medical Center, Bronx, New York [331]

Kalpana Gupta, MD, MPH
Associate Professor, Department of Medicine, Boston University School of Medicine; Chief, Section of Infectious Diseases, VA Boston Healthcare System, Boston, Massachusetts [162]

John G. Haaga, PhD
Deputy Associate Director, Behavioral and Social Research Program, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [93e]

Chadi A. Hage, MD
Assistant Professor of Medicine, Thoracic Transplant Program, Indiana University Health, Indianapolis, Indiana [236]

Bevra Hannahs Hahn, MD
Professor Emerita Division of Rheumatology, University of California, Los Angeles, Los Angeles, California [378]

Colin N. Haile, MD, PhD
Assistant Professor, Menninger Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Baylor College of Medicine; Michael E. DeBakey VA Medical Center, Houston, Texas [468e]

Janet E. Hall, MD, MSc
Professor of Medicine, Harvard Medical School and Associate Chief, Reproductive Endocrine Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [69, 412, 414]

Jesse B. Hall, MD, FCCP
Professor of Medicine, Anesthesia and Critical Care; Chief, Section of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois [321]

Scott A. Halperin, MD
Professor of Pediatrics and Microbiology and Immunology Head, Pediatric Infectious Diseases, Director, Canadian Center for Vaccinology, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada [185]

R. Doug Hardy, MD
Infectious Diseases Specialists, PA; Medical City Dallas Hospital and Medical City Children's Hospital, Dallas; Baylor Regional Medical Center, Plano, Texas [212]

Rudy A. Hartskeerl, PhD
Director WHO/FAO/OIE and National Leptospirosis Reference Centre, KIT Biomedical Research, KIT (Royal Tropical Institute), Amsterdam, The Netherlands [208]

William L. Hasler, MD
Professor, Division of Gastroenterology, University of Michigan Health System, Ann Arbor, Michigan [54, 344]

Stephen L. Hauser, MD
Robert A. Fishman Distinguished Professor and Chairman, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [1, 437, 443e, 444e, 455, 456, 458, 460]

Barton F. Haynes, MD
Frederic M. Hanes Professor of Medicine and Immunology, Departments of Medicine and Immunology; Director, Duke Human Vaccine Institute, Duke University School of Medicine, Durham, North Carolina [372e]

Douglas C. Heimburger, MD, MS
Professor of Medicine, Associate Director for Education and Training, Vanderbilt Institute for Global Health, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee [97]

J. Claude Hemphill, III, MD, MAS
Professor of Neurology and Neurological Surgery, University of California, San Francisco; Chief of Neurology, San Francisco General Hospital, San Francisco, California [330, 446]

Patrick H. Henry, MD
Clinical Adjunct Professor of Medicine, University of Iowa, Iowa City, Iowa [79]

Katherine A. High, MD
William H. Bennett Professor of Pediatrics, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania; Investigator, Howard Hughes Medical Institute, The Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania [91e, 141]

Christine E. Hill-Kayser, MD
Assistant Professor of Radiation Oncology, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [263e]

Ikuo Hirano, MD
Professor of Medicine, Division of Gastroenterology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [53, 347]

Martin S. Hirsch, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Professor of Immunology and Infectious Diseases, Harvard School of Public Health; Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [219]

Helen H. Hobbs, MD
Professor, Internal Medicine and Molecular Genetics, University of Texas Southwestern Medical Center; Investigator, Howard Hughes Medical Institute, Dallas, Texas [421]

Judith S. Hochman, MD
Harold Snyder Family Professor of Cardiology, Clinical Chief, Leon Charney Division of Cardiology, Co-Director, NYU-HHC Clinical and Translational Science Institute; Director, Cardiovascular Clinical Research Center, New York University School of Medicine, New York, New York [326]

A. Victor Hoffbrand, DM
Emeritus Professor of Haematology, University College, London; Honorary Consultant Haematologist, Royal Free Hospital, London, United Kingdom [128]

L. John Hoffer, MD, PhD
Professor, Faculty of Medicine, McGill University; Senior Physician, Divisions of Internal Medicine and Endocrinology, Lady Davis Institute for Medical Research, Jewish General Hospital, Montreal, Quebec, Canada [98e]

Charles W. Hoge, MD
Senior Scientist, Center for Psychiatry and Neuroscience, Walter Reed Army Institute of Research, Silver Spring, Maryland [471e]

Elizabeth L. Hohmann, MD
Associate Professor of Medicine and Infectious Diseases, Harvard Medical School; Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [176]

Steven M. Holland, MD
Chief, Laboratory of Clinical Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [80, 204]

King K. Holmes, MD, PhD
Chair, Global Health; Professor of Medicine and Global Health; Adjunct Professor, Epidemiology; Director, Center for AIDS and STD; University of Washington School of Medicine; Head, Infectious Diseases Section, Harborview Medical Center, Seattle, Washington [163]

Jay H. Hoofnagle, MD
Director, Liver Diseases Research Branch, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [357]

David C. Hooper, MD
Professor, Harvard Medical School; Chief, Infection Control Unit; Associate Chief, Division of Infectious Diseases, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [170]

Robert J. Hopkin, MD
Associate Professor, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio [432e]

Leora Horn, MD, MSc
Assistant Professor, Division of Hematology and Medical Oncology, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee [107]

Jonathan C. Horton, MD, PhD
William F. Hoyt Professor of Neuro-ophthalmology, Professor of Ophthalmology, Neurology and Physiology, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, California [39]

Howard Hu, MD, MPH, ScD
Dean; Professor of Environmental Health, Epidemiology and Global Health, Dalla Lana School of Public Health; Professor of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada [472e]

Deborah T. Hung, MD, PhD
Associate Professor of Microbiology and Molecular Genetics, Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital; Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts; Co-director, Infectious Disease Initiative, Broad Institute of Harvard University and Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, Massachusetts [146]

Sharon A. Hunt, MD, FACC
Professor of Medicine, Cardiovascular Medicine, Stanford University, Palo Alto, California [281]

Charles G. Hurst, MD
Chief, Chemical Casualty Care Division, United States Medical Research Institute of Chemical Defense, APG-Edgewood Area, Maryland [262e]

Ashraf S. Ibrahim, PhD
Professor, Department of Medicine, Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles (UCLA); Division of Infectious Diseases, Los Angeles Biomedical Research Institute at Harbor-UCLA Medical Center, Torrance, California [242]

David H. Ingbar, MD
Professor of Medicine, Pediatrics, and Physiology; Director, Pulmonary Allergy, Critical Care and Sleep Division, University of Minnesota School of Medicine, Minneapolis, Minnesota [326]

Alan C. Jackson, MD, FRCPC
Professor of Medicine (Neurology) and of Medical Microbiology, University of Manitoba; Section Head of Neurology, Winnipeg Regional Health Authority, Winnipeg, Manitoba, Canada [232]

Lisa A. Jackson, MD, MPH
Senior Investigator, Group Health Research Institute, Seattle, Washington [148]

Danny O. Jacobs, MD, MPH, FACS
Executive Vice President, Provost, and Dean of the School of Medicine; Thomas N. and Gleaves T. James Distinguished Chair, The University of Texas Medical Branch at Galveston, Galveston, Texas [20, 355, 356]

Richard F. Jacobs, MD
Robert H. Fiser, Jr., MD Endowed Chair in Pediatrics; Professor and Chairman, Department of Pediatrics, University of Arkansas for Medical Sciences; President, Arkansas Children's Hospital Research Institute, Little Rock, Arkansas [195]

J. Larry Jameson, MD, PhD
Robert G. Dunlop Professor of Medicine; Dean, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania; Executive Vice President, University of Pennsylvania for the Health System, Philadelphia, Pennsylvania [1, 56, 82, 84, 121, 399-403, 405, 410, 411, 436e]

Robert T. Jensen, MD
Chief, Cell Biology Section, National Institutes of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [113]

Roy M. John, MBBS, PhD, FRCP
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [277]

Savio John, MD
Assistant Professor of Medicine, Division of Gastroenterology and Hepatology, State University of New York Upstate Medical University, Syracuse, New York [58]

David H. Johnson, MD
Donald W. Seldin Distinguished Chair in Internal Medicine; Professor and Chairman, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern School of Medicine, Dallas, Texas [107]

James R. Johnson, MD
Professor of Medicine, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota [186]

Stuart Johnson, MD
Associate Professor of Medicine, Loyola University Chicago Stritch School of Medicine; Staff Physician, Edward Hines Jr. VA Hospital, Hines, Illinois [161]

S. Clairborne Johnston, MD, PhD
Dean, Dell Medical School; Frank Denius Distinguished Dean's Chair in Medical Leadership; Vice President for Medical Affairs, University of Texas, Austin, Austin, Texas [446]

S. Andrew Josephson, MD
Associate Professor; Vice Chairman, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [34, 329e, 463e]

Harald Jüppner, MD
Professor of Pediatrics, Endocrine Unit and Pediatric Nephrology Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [424]

Peter J. Kahrilas, MD
Gilbert H. Marquardt Professor of Medicine, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois [53, 347]

Gail Kang, MD
San Francisco, California [33e]

Hagop Kantarjian, MD
Chairman, Leukemia Department; Professor of Leukemia, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas [133]

Adolf W. Karchmer, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School, Division of Infectious Diseases, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [155]

Dennis L. Kasper, MD, MA
William Ellery Channing Professor of Medicine, Professor of Microbiology and Immunobiology, Department of Microbiology and Immunobiology, Harvard Medical School; Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [1, 144, 147, 159, 183e, 201]

Lloyd H. Kasper, MD
Professor of Microbiology/Immunology and Medicine, Geisel School of Medicine, Dartmouth College, Hanover, New Hampshire [253]

Daniel L. Kastner, MD, PhD
Scientific Director, National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [392]

Carol A. Kauffman, MD
Professor of Internal Medicine, University of Michigan Medical School; Chief, Infectious Diseases Section, Veterans Affairs Ann Arbor Healthcare System, Ann Arbor, Michigan [243]

Elaine T. Kaye, MD
Assistant Clinical Professor of Dermatology, Harvard Medical School; Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts [24, 25e]

Kenneth M. Kaye, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Division of Infectious Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [24, 25e]

John A. Kessler, MD
Davee Professor of Stem Cell Biology, Department of Neurology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois [90e]

Jay S. Keystone, MD, FRCPC, MSc(CTM)
Professor of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada [149]

Sundeep Khosla, MD
Professor of Medicine and Physiology, College of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota [65]

Elliott Kieff, MD, PhD
Harriet Ryan Albee Professor of Medicine, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [214e]

Anthony A. Killeen, MD, PhD
Professor, Department of Laboratory Medicine and Pathology, University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota [480e]

Kami Kim, MD
Professor, Departments of Medicine, Pathology, and Microbiology and Immunology, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York [253]

Charles H. King, MD, MS
Professor, Center for Global Health and Diseases, School of Medicine, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio [259]

Lindsay King, MD, MPH
Advanced Transplant/Hepatology Fellow, Department of Medicine, Gastrointestinal Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [483e]

Talmadge E. King, Jr., MD
Professor and Chair, Department of Medicine, University of California, San Francisco, San Francisco, California [315]

Louis V. Kirchhoff, MD, MPH
Professor, Departments of Internal Medicine (Infectious Diseases) and Epidemiology, University of Iowa; Staff Physician, Department of Veterans Affairs Medical Center, Iowa City, Iowa [252]

Priya S. Kishnani, MD
Professor of Pediatrics, Division Chief, Medical Genetics, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina [433e]

Rob Knight, PhD
Professor, Howard Hughes Medical Institute; Departments of Chemistry and Biochemistry and Computer Science, Biofrontiers Institute, University of Colorado, Boulder, Colorado [86e]

Minoru S. H. Ko, MD, PhD
Mitsunada Sakaguchi Professor and Chair, Department of Systems Medicine, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan [88]

Barbara A. Konkle, MD
Professor of Medicine, Hematology, University of Washington; Director, Translational Research, Puget Sound Blood Center, Seattle, Washington [78, 140]

Peter Kopp, MD
Associate Professor, Division of Endocrinology, Metabolism and Molecular Science and Center for Genetic Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [82]

Walter J. Koroshetz, MD
National Institute of Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [165]

Thomas R. Kosten, MD
J. H. Waggoner Professor of Psychiatry, Pharmacology, Immunology, Neuroscience, Baylor College of Medicine, Houston, Texas [468e]

Theodore A. Kotchen, MD
Professor Emeritus, Department of Medicine; Associate Dean for Clinical Research, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, Wisconsin [298]

Camille Nelson Kotton, MD, FIDSA
Clinical Director, Transplant and Immunocompromised Host Infectious Diseases, Infectious Diseases Division, Massachusetts General Hospital; Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [219]

Phyllis E. Kozarsky, MD
Professor of Medicine and Infectious Diseases, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia [149]

Barnett S. Kramer, MD, MPH, FACP
Director, Division of Cancer Prevention, National Cancer Institute, Bethesda, Maryland [100]

Joel Kramer, PsyD
Professor of Neuropsychology in Neurology; Director of Neuropsychology, Memory and Aging Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California [37e]

Stephen M. Krane, MD
Persis, Cyrus and Marlow B. Harrison Distinguished Professor of Medicine, Harvard Medical School; Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [423]

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

Peter J. Krause, MD
Senior Research Scientist, Yale School of Public Health; Yale School of Medicine, New Haven, Connecticut [249]

John P. Kress, MD
Professor of Medicine, Director, Medical Intensive Care Unit, University of Chicago, Chicago, Illinois [321]

Stephen Krieger, MD
Assistant Professor, Department of Neurology; Director, Neurology Residency Program, Icahn School of Medicine at Mount Sinai; Attending Physician, The Corinne Goldsmith Dickinson Center for MS, New York, New York [486e]

Patricia A. Kritek, MD, EdM
Associate Professor, Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Washington, Seattle, Washington [48, 305, 308e]

Henry M. Kronenberg, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Endocrine Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [423]

Jens H. Kuhn, MD, PhD, MS
Principal, Tunnell Government Services (TGS), Inc.; Lead Virologist, Integrated Research Facility at Fort Detrick (IRF-Frederick); TGS IRF-Frederick Team Leader, NIH/NIAID/DCR, Fort Detrick, Frederick, Maryland [233, 234]

Robert F. Kushner, MD, MS
Professor of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [416]

Raymond Y. Kwong, MD, MPH
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director of Cardiac Magnetic Resonance Imaging, Cardiovascular Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [270e, 271e]

Loren Laine, MD
Professor of Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut; VA Connecticut Healthcare System, West Haven, Connecticut [57]

Neil K. Lakdawala, MD
Instructor in Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital; Boston VA Healthcare; Boston, Massachusetts [287]

Anil K. Lalwani, MD
Professor and Vice Chair for Research; Director, Division of Otology, Neurotology and Skull Base Surgery; Director, Columbia Cochlear Implant Center, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York [43]

H. Clifford Lane, MD
Clinical Director, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [226, 261e]

Carol A. Langford, MD, MHS
Harold C. Schott Endowed Chair; Director, Center for Vasculitis Care and Research, Department of Rheumatic and Immunologic Diseases, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio [385, 386e, 389, 397, 398]

Regina C. LaRocque, MD, MPH
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Assistant Physician, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [160]

Wei C. Lau, MD, FAHA
Emeritus Associate Professor, Department of Anesthesiology, Section Cardiovascular Anesthesiology, University of Michigan Health System Cardiovascular Center, Ann Arbor, Michigan [9]

Leslie P. Lawley, MD
Assistant Professor, Department of Dermatology, School of Medicine, Emory University, Atlanta, Georgia [71]

Thomas J. Lawley, MD
William P. Timmie Professor of Dermatology, Dean, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia [70, 71, 73, 76e]

David G. Le Couteur, MD, PhD, FRACP
Professor of Geriatric Medicine, Director of the Centre for Education and Research on Ageing, University of Sydney and Sydney Research, Sydney, Australia [94e]

William M. Lee, MD
Professor of Internal Medicine; Meredith Mosle Chair in Liver Diseases, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, Dallas, Texas [361]

Charles Lei, MD
Assistant Professor, Department of Emergency Medicine, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee [474]

Jane A. Leopold, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [272, 297e]

Nelson Leung, MD
Associate Professor of Medicine, Division of Nephrology and Hypertension, Division of Hematology, Mayo Clinic Rochester, Rochester, Minnesota [341]

Bruce D. Levy, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Pulmonary and Critical Care Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [322]

Julia B. Lewis, MD
Professor, Department of Medicine, Division of Nephrology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee [338]

Peter Libby, MD
Mallinckrodt Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [265e, 291e, 292e]

Richard W. Light, MD
Professor of Medicine, Division of Allergy, Pulmonary, and Critical Care Medicine, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee [316, 317]

Julie Lin, MD, MPH
Lecturer on Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Renal Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts, Boston, Massachusetts [61]

Yusen E. Lin, PhD, MBA
Professor and Director, Center for Environmental Laboratory Services; National Kaohsiung Normal University, Kaohsiung, Taiwan [184]

Robert Lindsay, MD, PhD
Chief, Internal Medicine; Professor of Clinical Medicine, Helen Hayes Hospital, West Haverstraw, New York [425]

Marc E. Lippman, MD, MACP, FRCP
Kathleen and Stanley Glaser Professor, Department of Medicine, Deputy Director, Sylvester Comprehensive Cancer Center, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida [108]

Peter E. Lipsky, MD
Charlottesville, Virginia [377e]

Kathleen D. Liu, MD, PhD, MAS
Associate Professor, Division of Nephrology, Department of Medicine, Division of Critical Care Medicine, Department of Anesthesiology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [336]

Bernard Lo, MD
President, The Greenwall Foundation, New York; Professor of Medicine Emeritus and Director Emeritus of the Program in Medical Ethics, University of California, San Francisco, San Francisco, California [17e]

Dan L. Longo, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Senior Physician, Brigham and Women's Hospital; Deputy Editor, *New England Journal of Medicine,* Boston, Massachusetts [1, 77, 79, 81e, 89e, 99, 102e, 103e, 121, 123e, 124e, 125, 134, 135e, 136, 225e]

Nicola Longo, MD, PhD
Professor and Chief, Division of Medical Genetics, Departments of Pediatrics and Pathology; Medical Co-Director, Biochemical Genetics Laboratory, ARUP Laboratories, University of Utah, Salt Lake City, Utah [434e, 435e]

Joseph Loscalzo, MD, PhD
Hersey Professor of the Theory and Practice of Medicine, Harvard Medical School; Chairman, Department of Medicine; Physician-in-Chief, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [1, 49-52, 87e, 142, 264, 265e, 267, 283-287, 293, 295, 301-304]

Christine M. Lovly, MD, PhD
Academic, Vanderbilt Ingram Cancer Center, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee [107]

Phillip A. Low, MD, FRACP, FRCP (Hon)
Robert D. and Patricia E. Kern Professor of Neurology, Mayo Clinic, College of Medicine, Rochester, Minnesota [454]

Daniel H. Lowenstein, MD
Dr. Robert B. and Mrs. Ellinor Aird Professor of Neurology; Director, Epilepsy Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California [437, 438e, 445]

Elyse E. Lower, MD
Medical Oncology and Hematology, University of Cincinnati, Oncology Hematology Care, Inc., Cincinnati, Ohio [390]

Franklin D. Lowy, MD
Professor of Medicine and Pathology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, New York [172]

Sheila A. Lukehart, PhD
Professor, Departments of Medicine and Global Health, University of Washington, Seattle, Washington [206, 207e]

Lucio Luzzatto, MD, FRCP, FRCPath
Professor of Hematology, University of Genova, Genova; Scientific Director, Istituto Toscano Tumori, Florence, Italy [129]

Lawrence C. Madoff, MD
Professor of Medicine, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts; Director, Division of Epidemiology and Immunization, Massachusetts Department of Public Health, Jamaica Plain, Massachusetts [157, 166e, 167e]

Adel A. F. Mahmoud, MD, PhD
Professor in Molecular Biology and Public Policy, Princeton University, Princeton, New Jersey [259]

Ronald V. Maier, MD
Jane and Donald D. Trunkey Professor and Vice-Chair, Surgery, University of Washington; Surgeon-in-Chief, Harborview Medical Center, Seattle, Washington [324]

Mark E. Mailliard, MD
Frederick F. Paustian Professor; Chief, Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, University of Nebraska College of Medicine, Omaha, Nebraska [363]

Mahmoud Malas, MD, MHS, FACS
Associate Professor of Surgery, Johns Hopkins University; Director of Endovascular Surgery; Director of The Vascular and Endovascular Clinical Research Center, Johns Hopkins Bayview Medical Center, Baltimore, Maryland [354]

Hari R. Mallidi, MD
Associate Professor of Surgery and Chief, Division of Transplant and Assist Devices; Lester and Sue Smith Endowed Chair in Surgery, Baylor College of Medicine, Houston, Texas [281]

Susan J. Mandel, MD, MPH
Professor of Medicine; Associate Chief, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [405]

Brian F. Mandell, MD, PhD
Professor and Chairman of Medicine, Cleveland Clinic Lerner College of Medicine, Department of Rheumatic and Immunologic Disease, Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio [397]

Lionel A. Mandell, MD, FRCPC
Professor of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada [153]

Douglas L. Mann, MD
Lewin Chair and Chief, Cardiovascular Division; Professor of Medicine, Cell Biology and Physiology, Washington University School of Medicine, Cardiologist-in-Chief, Barnes Jewish Hospital, St. Louis, Missouri [279]

JoAnn E. Manson, MD, DrPH
Professor of Medicine and the Elizabeth Fay Brigham Professor of Women's Health, Harvard Medical School; Chief, Division of Preventive Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [413]

Eleftheria Maratos-Flier, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Division of Endocrinology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [415e]

Guido Marcucci, MD
Professor of Medicine; John B. and Jane T. McCoy Chair in Cancer Research; Associate Director of Translational Research, Comprehensive Cancer Center, The Ohio State University College of Medicine, Columbus, Ohio [132]

Daniel B. Mark, MD, MPH
Professor of Medicine, Duke University Medical Center; Director, Outcomes Research, Duke Clinical Research Institute, Durham, North Carolina [3]

Alexander G. Marneros, MD, PhD
Assistant Professor, Department of Dermatology, Harvard Medical School; Cutaneous Biology Research Center, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [75]

Jeanne M. Marrazzo, MD, MPH
Professor of Medicine, Division of Allergy and Infectious Diseases, University of Washington, Seattle, Washington [163]

Thomas Marrie, MD
Dean, Faculty of Medicine; Professor, Department of Medicine, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada [211]

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

Joseph B. Martin, MD, PhD
Edward R. and Anne G. Lefler Professor, Department of Neurobiology, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [437]

Susan Maslanka, PhD
Enteric Diseases Laboratory Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [178]

Henry Masur, MD
Chief, Critical Care Medicine Department, Clinical Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [244]

Jeremy Matloff, MD
Fellow, Department of Gastroenterology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York [485e, 486e]

Robert J. Mayer, MD
Faculty Vice President for Academic Affairs, Dana-Farber Cancer Institute; Stephen B. Kay Family Professor of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [109, 110]

Alexander J. McAdam, MD, PhD
Associate Professor of Pathology, Harvard Medical School; Medical Director, Infectious Diseases Diagnostic Laboratory, Children's Hospital of Boston, Boston, Massachusetts [150e]

Calvin O. McCall, MD
Associate Professor, Department of Dermatology, Virginia Commonwealth University Medical Center, Richmond, Virginia; Chief, Dermatology Section, Hunter Holmes McGuire Veterans Affairs Medical Center, Richmond, Virginia [71, 76e]

John F. McConville, MD
Associate Professor of Medicine and Director, Internal Medicine Residency Program, University of Chicago, Chicago, Illinois [318]

Corey A. McGraw, MD
Assistant Professor, The Saul R. Korey Department of Neurology, Albert Einstein College of Medicine, Yeshiva University, New York, New York [486e]

Kevin T. McVary, MD, FACS
Professor and Chairman, Division of Urology, Southern Illinois University School of Medicine, Springfield, Illinois [67]

Mandeep R. Mehra, MD, FACC, FACP
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Executive Director, Center for Advanced Heart Disease, Brigham and Women's Hospital; Co-Director, Brigham and Women's Hospital Heart and Vascular Center, Boston, Massachusetts [280]

Nancy K. Mello,† PhD
Professor of Psychology (Neuroscience), Harvard Medical School, Boston, Massachusetts; Director, Alcohol and Drug Abuse Research Center, McLean Hospital, Belmont, Massachusetts [469e]

Shlomo Melmed, MD
Senior Vice President and Dean of the Medical Faculty, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, California [401e-403]

Jack H. Mendelson,† MD
Professor of Psychiatry (Neuroscience), Harvard Medical School, Belmont, Massachusetts [469e]

Robert O. Messing, MD
Professor, Division of Pharmacology and Toxicology, College of Pharmacy; Associate Director, Waggoner Center for Alcohol and Addiction Research, University of Texas at Austin, Austin, Texas [465e]

M.-Marsel Mesulam, MD
Professor of Neurology, Psychiatry and Psychology, Cognitive Neurology and Alzheimer's Disease Center, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [36]

Gregory F. Michaud, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [276]

Susan Miesfeldt, MD
Medical Oncology, Medical Director, Cancer Risk and Prevention Clinic, Maine Medical Center, Scarborough, Maine [84]

Edgar L. Milford, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Tissue Typing Laboratory, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [337]

Bruce L. Miller, MD
A. W. and Mary Margaret Clausen Distinguished Professor of Neurology, University of California, San Francisco School of Medicine, San Francisco, California [34, 35, 37e, 448, 453e]

Samuel I. Miller, MD
Professor, Departments of Microbiology, Medicine and Genome Sciences, University of Washington, Seattle, Washington [190]

Simon J. Mitchell, MB ChB, PhD, FUHM, FANZCA
Associate Professor, Department of Anaesthesiology, University of Auckland and Auckland City Hospital, Auckland, New Zealand [477e]

Babak Mokhlesi, MD, MSc
Professor of Medicine, Department of Medicine, Section of Pulmonary and Critical Care; Director, Sleep Disorders Center and Sleep Fellowship Program, University of Chicago, Chicago, Illinois [318]

Thomas A. Moore, MD, FACP, FIDSA
Chairman, Department of Infectious Diseases, Ochsner Health System, New Orleans, Louisiana [246e]

Pat J. Morin, PhD
Senior Director, Scientific Review and Grants Administration, American Association for Cancer Research, Philadelphia, Pennsylvania [101e]

Alison Morris, MD, MS
Associate Professor, Departments of Medicine and Immunology; Director, University of Pittsburgh HIV Lung Research Center, Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, Pennsylvania [244]

Charles A. Morris, MD, MPH
Instructor in Medicine, Harvard Medical School; Staff Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [482e, 484e]

David A. Morrow, MD, MPH
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Levine Cardiac Intensive Care Unit; Senior Investigator, TIMI Study Group, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [19]

† Fallecido.

William J. Moss, MD, MPH
Professor, Departments of Epidemiology, International Health, and Molecular Microbiology and Immunology, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, Maryland [229]

Robert J. Motzer, MD
Professor of Medicine, Joan and Sanford Weill College of Medicine of Cornell University D. Attending Physician, Genitourinary Oncology Service, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York [114, 116]

David B. Mount, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Renal Division, Brigham and Women's Hospital, Renal Division, Boston VA Healthcare System, Boston, Massachusetts [63, 64e]

Haralampos M. Moutsopoulos, MD, FACP, FRCP(hc), Master ACR
Professor and Director, Department of Pathophysiology, Medical School, National University of Athens, Athens, Greece [379, 383, 387]

Robert S. Munford, MD
Senior Clinician, Laboratory of Clinical Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [325]

Nikhil C. Munshi, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Boston VA Healthcare System; Director of Basic and Correlative Sciences; Associate Director, Jerome Lipper Myeloma Center, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts [136]

John R. Murphy, PhD
Professor of Medicine and Microbiology; Director ad interim, National Emerging Infectious Diseases Laboratories Institute, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts [175]

Timothy F. Murphy, MD
SUNY Distinguished Professor; Director, Clinical and Translational Research Center, University at Buffalo, the State University of New York, Buffalo, New York [182]

Barbara E. Murray, MD
J. Ralph Meadows Professor and Director, Division of Infectious Diseases, University of Texas Medical School, Houston, Texas [174]

Joseph A. Murray, MD
Professor of Medicine, Departments of Internal Medicine and Immunology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota [55]

Mark B. Mycyk, MD
Associate Professor, Department of Emergency Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine; Associate Professor, Department of Emergency Medicine, Rush University School of Medicine; Research Director, Toxikon Consortium; Attending Physician, Department of Emergency Medicine, Cook County Hospital, Chicago, Illinois [473e]

Robert J. Myerburg, MD
Professor, Departments of Medicine and Physiology, Division of Cardiology; AHA Chair in Cardiovascular Research, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida [327]

Avindra Nath, MD
Chief, Section of Infections of the Nervous System; Clinical Director, National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS), National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [165]

Edward T. Naureckas, MD
Professor of Medicine, and Director, Pulmonary Function Laboratory, and Adult Cystic Fibrosis Laboratory, Section of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois [306e]

Eric G. Neilson, MD
Lewis Landsberg Dean, and Vice President, Medical Affairs, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, Illinois [62e, 332e, 338]

Emily Page Nelson, MD
Clinical Instructor, Department of Anesthesiology, Perioperative, and Pain Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [484e]

Gerald T. Nepom, MD, PhD
Professor (Affiliate), University of Washington School of Medicine; Director, Benaroya Research Institute at Virginia Mason; Director, Immune Tolerance Network, Seattle, Washington [373e]

Eric J. Nestler, MD, PhD
Nash Family Professor and Chair, Department of Neuroscience; Director, Friedman Brain Institute, Ichan School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York [465e]

Hartmut P. H. Neumann, MD
Universitaet Freiburg, Medizinische Universitaetsklinik, Freiburg im Breisgau, Germany [407]

Joseph P. Newhouse, PhD
John D. MacArthur Professor of Health Policy and Management, Department of Health Care Policy, Harvard Medical School; Faculty, John F. Kennedy School of Government, Harvard School of Public Health, Faculty of Arts and Sciences, Harvard University, Boston, Massachusetts [15e]

Jonathan Newmark, MD
Colonel, Medical Corps, U.S. Army; Deputy Joint Program Executive Officer, Medical Systems, Joint Program Executive Office for Chemical/Biological Defense, U.S. Department of Defense, Falls Church, Virginia; Adjunct Professor of Neurology, F. Edward Hebert School of Medicine, Uniformed Services University of the Health Sciences, Bethesda, Maryland [262e]

Rathel L. Nolan, III, MD
Professor, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Mississippi Medical Center, Jackson, Mississippi [238]

Robert L. Norris, MD
Professor, Department of Surgery; Chief, Division of Emergency Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, California [474]

Scott A. Norton, MD, MPH, MSc
Chief of Dermatology, Children's National Health Systems, Washington, DC [475]

Thomas B. Nutman, MD
Head, Helminth Immunology Section, Head, Clinical Parasitology Unit, Laboratory of Parasitic Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [257, 258]

Jose A. Obeso, MD
Professor of Neurology and Director, CIINAC, Hospital de Madrid; Medical School, CEU-San Pablo, Madrid, Spain [449]

Katherine L. O'Brien, MD, MPH
Professor, Department of International Health, Bloomberg School of Public Health, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland [171]

Max R. O'Donnell, MD, MPH
Assistant Professor of Medicine and Epidemiology, Division of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Columbia University Medical Center, New York, New York [205e]

Nigel O'Farrell, MD, MSc, FRCP
Ealing Hospital, London, United Kingdom [198e]

Jennifer Ogar, MS CCC-SLP
Speech-Language Pathologist, Memory and Aging Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California [37e]

Patrick T. O'Gara, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Clinical Cardiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [51e, 267, 283-286]

C. Warren Olanow, MD, FRCPC, FRCP(hon)
Henry P. and Georgette Goldschmidt Professor and Chairman Emeritus, Department of Neurology; Professor, Department of Neuroscience, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York [449]

Andrew B. Onderdonk, PhD
Professor of Pathology, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [150e]

Chung Owyang, MD
H. Marvin Pollard Professor of Internal Medicine; Chief, Division of Gastroenterology, University of Michigan Health System, Ann Arbor, Michigan [344, 352]

Umesh D. Parashar, MBBS, MPH
Lead, Viral Gastroenteritis Epidemiology Team, Division of Viral Diseases, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [227]

Shreyaskumar R. Patel, MD
Robert R. Herring Distinguished Professor of Medicine; Center Medical Director, Sarcoma Center, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas [119e]

David L. Paterson, MD, PhD
Professor of Medicine, University of Queensland Centre for Clinical Research; Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia [187]

Gustav Paumgartner, MD
Professor Emeritus of Medicine, University of Munich, Munich, Germany [369]

M. Luisa Pedro-Botet, MD, PhD
Professor of Medicine, Autonomous University of Barcelona; Infectious Diseases Section (Senior Consultant), Germans Trias i Pujol University Hospital, Badalona, Barcelona, Spain [184]

David A. Pegues, MD
Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [190]

Anton Y. Peleg, MBBS, PhD, MPH, FRACP
Associate Professor, Department of Infectious Diseases and Microbiology, The Alfred Hospital and Monash University, Melbourne, Victoria, Australia [187]

Florencia Pereyra, MD
Instructor in Medicine, Harvard Medical School; Associate Physician, Infectious Disease Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [166e, 167e]

Michael A. Pesce, PhD
Professor Emeritus of Pathology and Cell Biology, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Director, Biochemical Genetics Laboratory, Columbia University Medical Center, New York Presbyterian Hospital, New York, New York [Apéndice]

Clarence J. Peters, MD
John Sealy Distinguished University Chair in Tropical and Emerging Virology; Professor, Department of Microbiology and Immunology; Department of Pathology; Director for Biodefense, Center for Biodefense and Emerging Infectious Diseases, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas [233]

Gerald B. Pier, PhD
Professor of Medicine (Microbiology and Immunobiology), Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Division of Infectious Diseases, Boston, Massachusetts [145e]

Richard J. Pollack, PhD
Instructor, Department of Immunology and Infectious Disease, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts; Senior Environmental Public Health Officer, Department of Environmental Health and Safety, Harvard University, Cambridge, Massachusetts; President and Chief Scientific Officer, IdentifyUS LLC, Newton, Massachusetts [475]

Martin R. Pollak, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [339]

Andrew J. Pollard, PhD, FRCPCH
Professor of Paediatric Infection and Immunity, Department of Paediatrics, University of Oxford, Oxford, United Kingdom [180]

Reuven Porat, MD
Professor of Medicine, Department of Internal Medicine, Tel Aviv Souarsky Medical Center; Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel [23]

Daniel A. Portnoy, PhD
Professor, Department of Molecular and Cell Biology and the School of Public Health, University of California, Berkeley, Berkeley, California [176]

John T. Potts, Jr., MD
Jackson Distinguished Professor of Clinical Medicine, Harvard Medical School; Physician-in-Chief and Director of Research Emeritus, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [424]

Lawrie W. Powell, MD, PhD
Professor of Medicine, The University of Queensland; Director, Centre for the Advancement of Clinical Research, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia [428]

Alvin C. Powers, MD
Joe C. Davis Chair in Biomedical Science; Professor of Medicine, Molecular Physiology and Biophysics; Director, Vanderbilt Diabetes Center; Chief, Division of Diabetes, Endocrinology, and Metabolism, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee [417-419]

Daniel S. Pratt, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical Center; Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [58, 358]

Michael B. Prentice, MB ChB, PhD, MRCP(UK), FRCPath, FFPRCPI
Professor of Medical Microbiology, Departments of Microbiology and Pathology, University College Cork, Cork, Ireland [196]

Darwin J. Prockop, MD, PhD
Director and Professor, Institute for Regenerative Medicine, Texas A&M Health Science Center College of Medicine at Scott & White, Temple, Texas [427]

Stanley B. Prusiner, MD
Director, Institute for Neurodegenerative Diseases; Professor, Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [444e, 453e]

Thomas C. Quinn, MD
Professor of Medicine, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland; Senior Investigator, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [213]

Gil Rabinovici, MD
Associate Professor in Neurology, Memory and Aging Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California [37e]

Daniel J. Rader, MD
Seymour Gray Professor of Molecular Medicine; Chair, Department of Genetics; Chief, Division of Translational Medicine and Human Genetics, Department of Medicine, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania [421]

Kaitlin Rainwater-Lovett, PhD, MPH
Research Fellow, Division of Infectious Diseases, Department of Pediatrics, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [229]

Sanjay Ram, MBBS
Associate Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases and Immunology, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts [181]

Reuben Ramphal, MD
Adjunct Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases and Global Medicine, University of Florida College of Medicine, Gainesville, Florida [189]

Agam K. Rao, MD
Medical Officer, Division of Foodborne, Waterborne, and Environmental Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [178]

Beth Rapaport, MD
Attending Physician, Elmhurst Hospital Center, Mount Sinai Medical Affiliate, Elmhurst, New York [486e]

Kumanan Rasanathan, MBChB, MPH, FAFPHM
Technical Officer, Department of Ethics, Equity, Trade, and Human Rights, World Health Organization, Geneva, Switzerland [13e]

Neil H. Raskin, MD
Department of Neurology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [21, 447]

Anis Rassi, Jr., MD, PhD, FACC, FACP, FAHA
Scientific Director, Anis Rassi Hospital, Goiânia, Brazil [252]

James P. Rathmell, MD
Henry Knowles Beecher Professor of Anesthesiology, Harvard Medical School; Executive Vice Chair and Chief, Division of Pain Medicine, Department of Anesthesia, Critical Care and Pain Medicine, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [18]

Mario C. Raviglione, MD
Director, Global TB Programme, World Health Organization, Geneva, Switzerland [202]

Divya Reddy, MBBS, MPH
Faculty, Department of Medicine, Pulmonary Division, Albert Einstein College of Medicine; Montefiore Medical Center, Bronx, New York [205e]

Susan Redline, MD, MPH
Peter C. Farrell Professor of Sleep Medicine, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital; Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [319]

Sharon L. Reed, MD, MSCTM, D(ABMM)
Professor of Pathology and Medicine; Director, Microbiology Laboratory, University of California, San Diego School of Medicine, La Jolla, California [245e, 247]

Susan E. Reef, MD
Medical Epidemiologist, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [230e]

John J. Reilly, Jr., MD
Jack D. Myers Professor of Medicine and Chair, Department of Medicine; Vice Chair for Clinical Affairs, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania [308e, 314]

John T. Repke, MD, FACOG
University Professor and Chairman, Department of Obstetrics and Gynecology, Pennsylvania State University College of Medicine; Obstetrician-Gynecologist In-Chief, The Milton S. Hershey Medical Center, Hershey, Pennsylvania [8]

Victor I. Reus, MD
Department of Psychiatry, University of California, San Francisco School of Medicine; Langley Porter Neuropsychiatric Institute, San Francisco, California [466]

Joseph J. Rhatigan, MD
Assistant Professor, Harvard Medical School, Harvard School of Public Health; Associate Chief, Division of Global Health Equity, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [2]

Peter A. Rice, MD
Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases and Immunology, University of Massachusetts Medical School, Worcester, Massachusetts [181]

Elizabeth Robbins, MD
Clinical Professor of Pediatrics, University of California, San Francisco, San Francisco, California [443e]

Gary L. Robertson, MD
Emeritus Professor of Medicine, Northwestern University School of Medicine, Chicago, Illinois [404]

Russell G. Robertson, MD
Professor of Family Medicine, Chicago Medical School, Rosalind Franklin University of Medicine and Science, Chicago, Illinois [56]

Dan M. Roden, MD
William Stokes Professor of Experimental Therapeutics; Professor of Medicine and Pharmacology, Assistant Vice-Chancellor for Personalized Medicine, Director, Oates Institute for Experimental Therapeutics, Vanderbilt University School of Medicine, Nashville, Tennessee [5]

James A. Romano, Jr., PhD, DABT
Principal Senior Life Scientist Advisor, Tunnell Government Services, Inc., Rockville, Maryland [262e]

Karen L. Roos, MD
John and Nancy Nelson Professor of Neurology; Professor of Neurological Surgery, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, Indiana [164]

Allan H. Ropper, MD, FRCP, FACP
Professor of Neurology, Harvard Medical School; Raymond D. Adams Master Clinician; Executive Vice Chair, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [328, 456, 457e]

Jonathan E. Rosenberg, MD
Associate Attending; Section Chief, Non-Prostate Program, Division of Solid Tumor Oncology, Department of Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York [114]

Roger N. Rosenberg, MD
Zale Distinguished Chair and Professor of Neurology, Department of Neurology, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas [450, 451e]

Myrna R. Rosenfeld, MD, PhD
Department of Neurology, Hospital Clínic/IDIBAPS, Barcelona, Spain [122]

Michael A. Rubin, MD, PhD
Assistant Professor of Medicine, University of Utah School of Medicine, Salt Lake City, Utah [44]

Steven A. Rubin, PhD
Acting Principal Investigator, Center for Biologics Evaluation and Research, Food and Drug Administration, Bethesda, Maryland [231e]

Robert M. Russell, MD
Professor Emeritus of Medicine and Nutrition, Tufts University, Boston, Massachusetts; Office of Dietary Supplements, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [96e]

Thomas A. Russo, MD, CM
Staff Physician, Western New York VA Healthcare System; Professor of Medicine and Microbiology and Immunology; Vice Chair of Medicine; Head, Division of Infectious Disease, University at Buffalo, State University of New York, Buffalo, New York [186, 200]

Anna E. Rutherford, MD, MPH
Assistant Professor, Harvard Medical School; Associate Physician, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [483e]

Edward T. Ryan, MD, FACP, FIDSA, FASTMH
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Professor of Immunology and Infectious Diseases, Harvard School of Public Health; Director, Global Infectious Diseases, Division of Infectious Diseases, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [160, 193]

Sean Sadikot, MD
Department of Internal Medicine, Critical Care and Pulmonary Disease, Hackensack University Medical Center, Hackensack, New Jersey [485e, 486e]

David J. Salant, MD
Professor of Medicine, Boston University School of Medicine; Chief, Section of Nephrology, Boston Medical Center, Boston, Massachusetts [340]

Martin A. Samuels, MD
Professor of Neurology, Harvard Medical School; Chair, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [439e, 463e]

Philippe J. Sansonetti, MD
Professor, Collège de France; Institut Pasteur, Paris, France [191]

Clifford B. Saper, MD, PhD
James Jackson Putnam Professor of Neurology and Neuroscience, Harvard Medical School; Chairman, Department of Neurology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [38]

Jussi J. Saukkonen, MD
Associate Professor of Medicine, Section of Pulmonary, Allergy, and Critical Care Medicine, Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts [205e]

Edward A. Sausville, MD, PhD
Professor of Medicine, University of Maryland School of Medicine; Associate Director for Clinical Research, Marlene and Stewart Greenbaum Cancer Center, Baltimore, Maryland [103e]

Mohamed H. Sayegh, MD
Raja N. Khuri Dean, Faculty of Medicine; Professor of Medicine and Immunology; Vice President of Medical Affairs, American University of Beirut, Beirut, Lebanon; Senior Lecturer, Harvard Medical School; Schuster Family Transplantation Center, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [337]

David T. Scadden, MD
Gerald and Darlene Professor of Medicine; Co-Chair, Harvard Stem Cell Institute; Co-chair, Department of Stem Cell and Regenerative Biology, Harvard Medical School; Director, Center for Regenerative Medicine; Chief, Hematologic Malignancies, Cancer Center, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [89e]

Thomas E. Scammell, MD
Professor, Harvard Medical School; Beth Israel Deaconess Medical Center; Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts [38]

Anthony H. V. Schapira, MD, DSc, FRCP, FMedSci
Chair and Professor of Clinical Neurosciences, UCL Institute of Neurology, London, United Kingdom [449]

Howard I. Scher, MD
Professor of Medicine, Joan and Sanford Weill College of Medicine of Cornell University; D. Wayne Calloway Chair in Urologic Oncology; Attending Physician and Chief, Genitourinary Oncology Service, Department of Medicine, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York [114, 115]

Anne Schuchat, MD
RADM, U.S. Public Health Service; Assistant Surgeon General, National Center for Immunization and Respiratory Diseases, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [148]

Marc A. Schuckit, MD
Distinguished Professor of Psychiatry, University of California, San Diego School of Medicine, La Jolla, California [467]

H. Ralph Schumacher, Jr., MD
Professor of Medicine, Division of Rheumatology, University of Pennsylvania, School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania [395]

Gordon E. Schutze, MD, FAAP
Professor of Pediatrics; Vice-Chairman for Educational Affairs; Martin I. Lorin, MD Chair in Medical Education, Department of Pediatrics, Section of Retrovirology, Vice President, Baylor International Pediatric AIDS Initiative at Texas Children's Hospital, Baylor College of Medicine, Texas Children's Hospital, Houston, Texas [195]

Richard M. Schwartzstein, MD
Ellen and Melvin Gordon Professor of Medicine and Medical Education, Harvard Medical School; Associate Division Chief, Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [47e]

William W. Seeley, MD
Associate Professor of Neurology and Pathology, Memory and Aging Center, University of California, San Francisco, San Francisco, California [35, 448]

Michael V. Seiden, MD, PhD
Chief Medical Officer, McKesson Specialty Health, The Woodlands, Texas [117]

Julian L. Seifter, MD
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [343]

David C. Seldin, MD, PhD
Professor, Departments of Medicine and Microbiology; Chief, Section of Hematology-Oncology; Director, Amyloidosis Center, Boston University School of Medicine; Boston Medical Center, Boston, Massachusetts [137]

Ankoor Shah, MD
Assistant Professor, Department of Medicine, Division of Rheumatology and Immunology, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina [380]

Steven D. Shapiro, MD
Jack D. Myers Professor and Chair, Department of Medicine, University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pennsylvania [314]

Erica S. Shenoy, MD, PhD
Instructor in Medicine, Harvard Medical School; Assistant Chief, Infection Control Unit, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [170]

Kanade Shinkai, MD, PhD
Assistant Professor, Department of Dermatology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [74]

William Silen, MD
Johnson and Johnson Professor Emeritus of Surgery, Harvard Medical School, Auburndale, Massachusetts [20]

Edwin K. Silverman, MD, PhD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Channing Division of Network Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [314]

Karl Skorecki, MD, FRCP(C), FASN
Annie Chutick Professor in Medicine (Nephrology); Director, Rappaport Research Institute, Technion-Israel Institute of Technology; Director of Medical and Research Development, Rambam Health Care Campus, Haifa, Israel [85e, 335]

Wade S. Smith, MD, PhD
Professor of Neurology, Daryl R. Gress Endowed Chair of Neurocritical Care and Stroke; Director, University of California, San Francisco Neurovascular Service, San Francisco, California [330, 446]

Elizabeth Smyth, MB BAO, MSc
Department of Gastrointestinal Oncology, Royal Marsden NHS Foundation Trust, London and Sutton, United Kingdom [112]

Kelly A. Soderberg, PhD, MPH
Associate Director, Duke Center for HIV/AIDS Vaccine Immunology-Immunogen Discovery, Duke Human Vaccine Institute, Duke University, Durham, North Carolina [372e]

Scott D. Solomon, MD
Professor, Harvard Medical School; Director, Noninvasive Cardiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [270e, 271e]

Julian Solway, MD
Walter L. Palmer Distinguished Service Professor of Medicine and Pediatrics; Associate Dean for Translational Medicine, Biological Sciences Division; Vice Chair for Research, Department of Medicine; Chair, Committee on Molecular Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois [306e, 318]

Michael F. Sorrell, MD
Robert L. Grissom Professor of Medicine, Department of Internal Medicine, University of Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska [363]

Eric J. Sorscher, MD
Professor, Departments of Medicine and Genetics, Gwaltney Chair for Medical Research; Director, Gregory Fleming James Cystic Fibrosis Research Center, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama [313]

Frank E. Speizer, MD
E. H. Kass Distinguished Professor of Medicine, Harvard Medical School; Channing Division of Network Medicine, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital; Professor of Environmental Science, Department of Environmental Health, Harvard School of Public Health, Boston, Massachusetts [311]

Brad Spellberg, MD
Professor of Medicine; Associate Medical Director for Inpatient Services, Harbor-UCLA Medical Center and Los Angeles Biomedical Research Institute, Torrance, California [242]

Nancy B. Spinner, PhD, FACMG
Professor of Pathology and Laboratory Medicine, Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania; Chief, Division of Genomic Diagnostics, Children's Hospital of Philadelphia, Philadelphia, Pennsylvania [83e]

Jerry L. Spivak, MD
Professor of Medicine and Oncology, Hematology Division, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland [131]

David D. Spragg, MD
Associate Professor, Department of Medicine, Johns Hopkins University; Director, Electrophysiology Laboratory, Johns Hopkins Bayview Medical Center, Baltimore, Maryland [273e-275]

E. William St. Clair, MD
Professor of Medicine and Immunology, Department of Medicine, Duke University Medical Center, Durham, North Carolina [380]

Allen C. Steere, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [210]

Robert S. Stern, MD
Carl J. Herzog Professor of Dermatology, Harvard Medical School; Chair, Department of Dermatology, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [74]

Dennis L. Stevens, MD, PhD
Professor of Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle, Washington [156, 179]

Lynne Warner Stevenson, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Heart Failure Program, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [287]

William G. Stevenson, MD
Brigham and Women's Hospital; Cardiovascular Division, Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [276, 277]

John H. Stone, MD, MPH
Professor of Medicine, Harvard Medical School; Director, Clinical Rheumatology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [391e]

Stephanie Studenski, MD, MPH
Director, Longitudinal Studies Section, Intramural Research Program, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Baltimore, Maryland [11]

Lewis Sudarsky, MD
Associate Professor of Neurology, Harvard Medical School; Director of Movement Disorders, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [32]

Donna C. Sullivan, PhD
Professor, Department of Medicine, Division of Infectious Diseases, University of Mississippi Medical School, Jackson, Mississippi [238]

Shyam Sundar, MD, FRCP, FNA
Professor of Medicine, Institute of Medical Sciences, Banaras Hindu University, Varanasi, India [251]

Neeraj K. Surana, MD, PhD
Instructor in Pediatrics, Harvard Medical School; Assistant in Medicine, Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts [144]

Paolo M. Suter, MD, MS
Professor, Clinic and Policlinic of Internal Medicine, University Hospital, Zurich, Switzerland [96e]

Richard M. Suzman, PhD
Director, Behavioral and Social Research Program, National Institute on Aging, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [93e]

Robert A. Swerlick, MD
Alicia Leizman Stonecipher Professor and Chair of Dermatology, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia [76e]

Homayoun Tabandeh, MD
Retina-Vitreous Associates Medical Group, Los Angeles, California [40e]

Geoffrey Tabin, MD
John and Marva Warnock Presidential Professor, University of Utah School of Medicine; Director, International Ophthalmology Division, John A. Moran Eye Center; Director, Himalayan Cataract Project, Salt Lake City, Utah [476e]

Maria Carmela Tartaglia, MD
Assistant Professor, Tanz Centre for Research in Neurodegenerative Diseases, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada [37e]

Joel D. Taurog, MD
Professor of Internal Medicine, Rheumatic Diseases Division, University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, Dallas, Texas [384]

Ayalew Tefferi, MD
Professor of Medicine and Hematology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota [135e]

Stephen C. Textor, MD
Professor of Medicine, Division of Nephrology and Hypertension, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota [299, 341]

Rajesh V. Thakker, MD, FMedSci, FR
May Professor of Medicine, Academic Endocrine Unit, University of Oxford; O.C.D.E.M., Churchill Hospital, Headington, Oxford, United Kingdom [408]

C. Louise Thwaites, MD, MBBS
Oxford University Clinical Research Unit, Hospital for Tropical Diseases, Ho Chi Minh City, Vietnam [177]

Zelig A. Tochner, MD
Professor of Radiation Oncology, University of Pennsylvania School of Medicine; Medical Director, Proton Therapy Center, Philadelphia, Pennsylvania [263e]

Gordon F. Tomaselli, MD
Michel Mirowski, MD Professor of Cardiology; Professor of Medicine and Cellular and Molecular Medicine; Chief, Division of Cardiology, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland [273e-275]

Karina A. Top, MD, MS
Assistant Professor of Pediatrics, Dalhousie University, Halifax, Nova Scotia, Canada [185]

Mark Topazian, MD
Professor of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota [345, 346e]

Barbara W. Trautner, MD, PhD
Assistant Professor, Section of Infectious Diseases, Department of Medicine, Baylor College of Medicine; Houston VA Health Services Research and Development Center of Excellence, Houston, Texas [162]

Jeffrey M. Trent, PhD, FACMG
President and Research Director, Translational Genomics Research Institute, Phoenix, Arizona; Van Andel Research Institute, Grand Rapids, Michigan [101e]

Elbert P. Trulock, III, MD
Rosemary and I. Jerome Flance Professor in Pulmonary Medicine, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri [320e]

Kenneth L. Tyler, MD
Reuler-Lewin Family Professor and Chair of Neurology; Professor of Medicine, Immunology, and Microbiology, University of Colorado School of Medicine, Aurora, Colorado; Neurologist, Denver Veterans Affairs Medical Center, Denver, Colorado [164]

Athanasios G. Tzioufas, MD
Professor, Department of Pathophysiology, School of Medicine, National University of Athens, Athens, Greece [383]

Walter J. Urba, MD, PhD
Director of Research, Earle A. Chiles Research Institute, Providence Cancer Center, Portland, Oregon [105]

Jos W. M. van der Meer, MD, PhD
Professor of Medicine; Head, Department of General Internal Medicine, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, The Netherlands [26, 464e]

Edouard G. Vannier, PharmD, PhD
Assistant Professor, Division of Geographic Medicine and Infectious Diseases, Department of Medicine, Tufts Medical Center and Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts [249]

Gauri R. Varadhachary, MD
Professor, Department of Gastrointestinal Medical Oncology, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas [120e]

John Varga, MD
John Hughes Professor of Medicine, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [382]

Christy A. Varughese, PharmD
Infectious Disease Specialist, Department of Pharmacy, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [170]

Panayiotis G. Vlachoyiannopoulos, MD
Professor of Medicine-Immunology, Department of Pathophysiology, Medical School, National University of Athens, Athens, Greece [379]

Bert Vogelstein, MD
Investigator, Howard Hughes Medical Institute; Director, Ludwig Center at the Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center; Clayton Professor of Oncology and Pathology; Johns Hopkins Medical Institutions, Baltimore, Maryland [101e]

Everett E. Vokes, MD
John E. Ultmann Professor; Chairman, Department of Medicine; Physician-in-Chief, University of Chicago Medical Center, Chicago, Illinois [106]

Tamara J. Vokes, MD
Professor, Department of Medicine, Section of Endocrinology, University of Chicago, Chicago, Illinois [426e]

Jiři F. P. Wagenaar, MD, PhD
Senior Scientist, WHO/FAO/OIE and National Leptospirosis Reference Centre, KIT Biomedical Research, KIT (Royal Tropical Institute), Amsterdam, The Netherlands [208]

Sushrut S. Waikar, MD, MPH
Associate Professor, Harvard Medical School; Director, Renal Ambulatory Services, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [334]

Matthew K. Waldor, MD, PhD
Edward H. Kass Professor of Medicine, Channing Laboratory, Brigham and Women's Hospital; Harvard Medical School and Howard Hughes Medical Institute, Boston, Massachusetts [193]

David H. Walker, MD
The Carmage and Martha Walls Distinguished University Chair in Tropical Diseases; Professor and Chairman, Department of Pathology; Executive Director, Center for Biodefense and Emerging Infectious Diseases, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas [211]

Mark F. Walker, MD
Associate Professor, Neurology, Case Western Reserve University; Cleveland VA Medical Center, Cleveland, Ohio [28]

Fred Wang, MD
Professor of Medicine, Harvard Medical School and Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [214e, 220e]

John W. Warren, MD
Professor of Medicine, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, Maryland [60e]

Aaron B. Waxman, MD, PhD, FACP, FCCP
Associate Professor of Medicine, Harvard Medical School; Executive Director, Center for Pulmonary-Heart Diseases, Brigham and Women's Hospital Heart and Vascular Center, Boston, Massachusetts [304]

Michael E. Wechsler, MD, MMSc
Professor of Medicine; Director, Asthma Program, National Jewish Health, Denver, Colorado [310]

Anthony P. Weetman, MD, DSc
University of Sheffield, School of Medicine Sheffield, United Kingdom [405]

Robert A. Weinstein, MD
The C. Anderson Hedberg, MD Professor of Internal Medicine, Rush Medical College; Chief Academic Officer, Cook County Health and Hospitals System, Chicago, Illinois [168]

Jeffrey I. Weitz, MD, FRCP(C), FACP
Professor of Medicine and Biochemistry, McMaster University; Executive Director, Thrombosis and Atherosclerosis Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada [143]

Peter F. Weller, MD
Chief, Infectious Disease Division; Chief, Allergy and Inflammation Division; Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts [254-258, 260]

Andrew Wellman, MD, PhD
Assistant Professor of Medicine, Division of Sleep Medicine, Harvard Medical School; Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [319]

Patrick Y. Wen, MD
Professor of Neurology, Harvard Medical School; Director, Center for Neuro-Oncology, Dana-Farber Cancer Institute; Director, Division of Neuro-Oncology, Department of Neurology, Brigham and Women's Hospital; Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts [118]

Michael R. Wessels, MD
John F. Enders Professor of Pediatrics; Professor of Medicine, Harvard Medical School; Chief, Division of Infectious Diseases, Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts [173]

L. Joseph Wheat, MD
President and Medical Director, MiraVista Diagnostics, LLC, Indianapolis, Indiana [236]

A. Clinton White, Jr., MD
Paul R. Stalnaker Distinguished Professor; Director, Infectious Disease Division, Department of Internal Medicine, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas [260]

Nicholas J. White, DSc, MD, FRCP, F Med Sci, FRS
Professor of Tropical Medicine, Faculty of Tropical Medicine, Mahidol University, Mahidol-Oxford Research Unit, Bangkok, Thailand [248, 250e]

Richard J. Whitley, MD
Distinguished Professor of Pediatrics; Loeb Eminent Scholar Chair in Pediatrics; Professor of Microbiology, Medicine and Neurosurgery, The University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama [217]

Bruce U. Wintroub, MD
Professor and Chair, Department of Dermatology, University of California, San Francisco, San Francisco, California [74]

Andrea S. Wolf, MD, MPH
Assistant Professor, and Director, Women's Lung Cancer Program, Mt. Sinai Medical Center, New York, New York [482e]

Allan W. Wolkoff, MD
The Herman Lopata Chair in Liver Disease Research; Professor of Medicine and Anatomy and Structural Biology; Associate Chair of Medicine for Research; Chief, Division of Gastroenterology and Liver Diseases; Director, Marion Bessin Liver Research Center, Albert Einstein College of Medicine and Montefiore Medical Center, Bronx, New York [359]

John B. Wong, MD
Professor of Medicine, Tufts University School of Medicine; Chief, Division of Clinical Decision Making, Department of Medicine, Tufts Medical Center, Boston, Massachusetts [3]

Louis Michel Wong Kee Song, MD
Associate Professor, Division of Gastroenterology and Hepatology, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota [345, 346e]

Robert L. Wortmann, MD, FACP, MACR
Professor Emeritus, Department of Medicine, Geisel School of Medicine at Dartmouth, Lebanon, New Hampshire [431e]

Shirley H. Wray, MD, PhD, FRCP
Professor of Neurology, Harvard Medical School; Master Clinician, Department of Neurology, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts [41e]

Richard G. Wunderink, MD
Professor, Pulmonary and Critical Care, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, Illinois [153]

Kim B. Yancey, MD
Professor and Chair, Department of Dermatology, University of Texas Southwestern Medical Center in Dallas, Dallas, Texas [70, 73]

Janet A. Yellowitz, DMD, MPH
Associate Professor; Director, Geriatric Dentistry, University of Maryland Dental School, Baltimore, Maryland [46e]

Lam Minh Yen, MD
Director, Tetanus Intensive Care Unit, Hospital for Tropical Diseases, Ho Chi Minh City, Vietnam [177]

Maria A. Yialamas, MD
Assistant Professor of Medicine, Harvard Medical School; Associate Program Director, Internal Medicine Residency, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts [481e, 483e]

Neal S. Young, MD
Chief, Hematology Branch, National Heart, Lung and Blood Institute; Director, NIH Center for Human Immunology, Autoimmunity and Inflammation, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland [130]

Victor L. Yu, MD
Professor of Medicine, Department of Medicine, University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, Pennsylvania [184]

Jing Zhou, MD, PhD, FASN
Director, Laboratory of Molecular Genetics and Developmental Biology of Disease, Renal Division; Director, Center for Polycystic Kidney Disease Research, Brigham and Women's Hospital; Harvard Medical School, Boston, Massachusetts [339]

Werner Zimmerli, MD
Professor of Medicine, Basel University; Interdisciplinary Unit of Orthopaedic Infection, Kantonspital Baselland, Liestal, Switzerland [158]

Laura A. Zimmerman, MPH
Epidemiologist, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia [230e]

PREFACIO

Es una gran satisfacción para los encargados editoriales presentar la 19a. edición de Harrison *Principios de Medicina Interna*, obra que cumple su 65o. aniversario, y reconocer que en ese lapso este texto recogió todos los conocimientos que se sucedieron en los campos de la medicina y la enseñanza médica, y también que en ese periodo aparecieron y se consolidaron nuevas especialidades.

La edición presente, con base en los preceptos fundacionales de la edición original, ha modificado extensamente su presentación, ante la gran diversidad de necesidades e intereses de los lectores y con arreglo a los muchos métodos y formatos de generación y difusión de los conocimientos. Los objetivos de la enseñanza médica a nivel mundial están en una fase de cambio de un enfoque clásico de estructura, función y enfermedad, a otro basado en los casos individuales, integrado con las ciencias básicas y poblacionales, y vinculado específicamente con el diagnóstico y tratamiento prácticos de las enfermedades. Muchas de las actualizaciones y modificaciones incluidas en esta obra se realizaron tomando en consideración los entornos educativos y clínicos actuales.

Esta edición incluye una exposición actualizada en grado máximo de las bases fisiopatológicas clásicas de la medicina clínica y muestra los métodos y herramientas más nuevos con que se cuenta para la valoración de síntomas y la erradicación eficaz de enfermedades en el entorno asistencial actual. Complementan el texto materiales nuevos que incluyen fotografías, radiografías, ilustraciones, atlas, algoritmos clínicos, cuadros y videos con demostraciones prácticas.

Para obtener el formato más ventajoso posible en esta edición usamos un nuevo sistema de referencias. En la edición directa (on-line) se incluyen listas bibliográficas detalladas, con resúmenes de aspectos importantes de los artículos para aplicarlos en la práctica, y con ello se sustituyen los conjuntos generales y limitados de bibliografías y lecturas sugeridas que eran parte de las ediciones impresas anteriores.

El diseño de la 19a. edición de Harrison *Principios de Medicina Interna* se orienta al acceso fácil al texto y la flexibilidad del mismo. El libro de texto impreso está disponible en dos volúmenes. El volumen 1 se enfoca en los principios de la medicina y el conocimiento y la valoración de las manifestaciones cardinales de las enfermedades. El volumen 2 se ocupa de enfermedades específicas por órganos y sistemas. Tal división funcional es útil para estudiantes que intentan captar en detalle los fundamentos de la medicina clínica y para los médicos cuyos intereses se centran en la obtención de conocimientos avanzados y las medidas asistenciales correspondientes en enfermedades específicas. En el caso de los medios digitales, la edición actual del Harrison, está plasmada en una aplicación, como un apéndice elaborado especialmente para tablets y teléfonos inteligentes que poseen resolución y definición grandes y contenidos multimedia y características interactivas, y ser una edición actualizada directa (on-line). Con las opciones se puede tener acceso a múltiples capítulos electrónicos, así como a videos y atlas. Entre los recursos adicionales están la sección de *Autoevaluación* y *material para revisión de auditorías profesionales*, una guía de estudio útil basada en los conocimientos de la 19a. edición, y el *Manual de Medicina de Harrison*, versión de bolsillo de la obra completa. Se puede disponer de una nueva colección de resúmenes de casos en que se destacan las consideraciones para el diagnóstico diferencial en la valoración de las manifestaciones cardinales de las enfermedades.

Los progresos en la medicina clínica en los siglos XX y XXI han sido impresionantes desde que salió a la luz la primera edición de esta obra en 1949. En esa fecha se pensaba que la ulceropatía péptica era causada por estrés, que casi todas las neoplasias no extirpadas culminaban en la muerte, que había una gran prevalencia de cardiopatía reumática, y que eran desconocidas las infecciones de hepatitis B y por VIH. En los años siguientes se identificaron la causa infecciosa y la cura de la ulceropatía péptica; hubo avances en el diagnóstico y el tratamiento que permitieron curar a 66% de los cánceres; en diversos países desapareció virtualmente la cardiopatía reumática; la arteriopatía aterosclerótica coronaria tuvo auge para después disminuir poco a poco su frecuencia (cuando menos en parte, gracias al tratamiento de factores de riesgo modificables); fue posible evitar por medio de una vacuna la hepatitis B y sus consecuencias, como la cirrosis y el carcinoma hepatocelular, y la infección por VIH, considerada en el principio como una enfermedad siempre mortal a nivel mundial, se transformó en una enfermedad crónica tratable. Como aspecto notable, las enfermedades de aparición reciente y las que resurgieron han constituido problemas importantes en la investigación y la práctica médicas, en tanto que conceptos novedosos a nivel de sistemas como el microbioma, plantean posibilidades nuevas y atrayentes para la comprensión y la erradicación de enfermedades y el control de la salud, como no se tenía en épocas pasadas.

Un punto particular destacable en la presente edición es la actualización crítica del capítulo clásico sobre VIH/sida que plantea una posición pragmática clínicamente y ofrece un esquema integral analítico de la patogenia de tal enfermedad. La actualización incluye los más recientes protocolos terapéuticos y la combinación de modalidades profilácticas, al grado que dicho capítulo se vuelve una fuente informativa actual y completa sobre el tema.

En forma similar, en otros capítulos se advierte la rapidez con que se suceden las innovaciones en el campo de las enfermedades de origen inmunitario y su tratamiento.

Sobre ese punto particular, el capítulo 372e "Introducción al sistema inmunitario" se desempeña como un manual mínimo sobre inmunología que puede ser útil en los cursos de esa materia. Además, un nuevo capítulo sobre enfermedades mediadas por IgG4 abarca en forma concisa al grupo de enfermedades de identificación reciente de gran importancia.

El tema de las enfermedades neurodegenerativas fue ampliado; en él se destacan los progresos en la clasificación y tratamiento de dichas entidades, y se definen los datos recientes sobre los mecanismos que explican el depósito y la diseminación de agregados proteínicos patógenos en los trastornos en cuestión. El capítulo que expone todo lo referente a la hepatitis crónica se ocupa en detalle de los descubrimientos recientes e impresionantes en el aprovechamiento de antivirales de acción directa para tratar la hepatitis por virus C. Los fármacos de esta categoría han representado hoy día uno de los hitos terapéuticos más relevantes en medicina.

En muchos capítulos se exponen los datos sobre la aplicación cada vez más amplia de los conocimientos de genética en medicina clínica e incluyen un capítulo sobre genómica microbiana y enfermedades infecciosas, capítulos actualizados en grado sumo sobre el microbioma humano y trastornos genéticos surgidos de cromosomas.

Otros capítulos se ocupan puntualmente de temas como los efectos del cambio climático en las enfermedades, las infecciones de veteranos estadounidenses que retornan de guerras en el extranjero, y los adelantos habidos en el campo de los anticonceptivos y el tratamiento de la infertilidad. Otro tema de interés cada vez mayor es el de los efectos del envejecimiento en la salud y la enfermedad, y se expone en varios capítulos, incluido uno de un autor recién incorporado, sobre los aspectos biológicos de la senectud. Otro capítulo sobre la salud de los varones complementa el que se ocupa de un tema similar, pero en las mujeres. Capítulos nuevos exponen temas diversos como el campo de aparición reciente de la bioingeniería tisular, las exploraciones en el comatoso, el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, las características destacables de los helmintos y las infecciones por ellos producidas, valvulopatías cardiacas específicas, enfermedades venosas y linfáticas de las extremidades, enfermedades renovasculares, complicaciones tardías de la diabetes, leucemia mieloide crónica, enfermedades por el calor, fatiga, síndrome de insuficiencia poliglandular, estatorrea y esteatohepatitis no alcohólicas.

Los nuevos videos incluidos en el texto como complemento de contenido y actualización sobre enfermedades y atención del paciente, se ocupan de los trastornos del sueño, bioingeniería tisular, métodos imagenológicos cardiacos no penetrantes, exploración del paciente comatoso, y datos sobre la miastenia grave y otras enfermedades en que hay afectación de la unión neuromuscular. Los atlas nuevos en esta edición se ocupan de los

estudios imagenológicos no penetrantes, la revascularización percutánea, y la endoscopia del tubo digestivo.

Expresamos nuestro agradecimiento a las muchas personalidades que aportaron su esfuerzo para la elaboración de este libro. En primer lugar, los autores hicieron un trabajo magnífico al redactar capítulos magistrales que sintetizan amplísimos datos clínicos y científicos y que constituyen una imagen del estado actual de los conocimientos de los trastornos que son parte de la medicina interna. Hoy día, en que priva la información desmesurada y todo se materializa en un entorno en evolución rápida, los datos incluidos son vigentes. Colegas de diversos campos han aportado sugerencias útiles y críticas constructivas, entre la que resaltan notablemente las de Chung Owyang, en la sección de gastroenterología. Agradecemos cumplidamente la labor de nuestros colegas del departamento editorial que siguieron un orden riguroso en la edición y de sus fases, y que facilitaron la comunicación con los autores, y los miembros del personal del Departamento de Enseñanza de McGraw-Hill, y entre los encargados de la edición sobresalen Patricia Conrad, Patricia L. Duffey, Gregory K. Folkers, Julie B. McCoy, Elizabeth Robbins, Anita Rodríguez y Stephanie Tribune.

Destacamos en este punto el apoyo constante y la experiencia del personal del Departamento de Enseñanza de McGraw-Hill, y en particular la participación encomiable de James Shanahan, Asociado de la División de Publicaciones Profesionales de la empresa mencionada, y su colaboración juiciosa y excelente con los demás encargados de la edición, que orientaron en forma certera los esfuerzos para la elaboración del libro y los productos accesorios en los nuevos formatos. Destaca la labor expedita y eficiente de Kim Davis, Editora Gerencial Asociada en la producción compleja de esta obra, fruto del trabajo de múltiples autores. Dominik Pucek supervisó la producción de nuevos videos sobre técnicas. Jeffrey Herzich demostró su gran capacidad como gerente de producción de esta edición nueva.

Los coordinadores editoriales tuvimos el privilegio de haber reunido el material de esta edición y sentimos entusiasmo al reconocer la utilidad que tendrá para los lectores. Ampliamos notablemente nuestros conocimientos al coordinar esta obra, y tenemos la firme convicción de que servirá como un recurso educativo fructífero para nuestros destinatarios.

Los coordinadores de la edición

99 Estudio del paciente con cáncer

Dan L. Longo

La aplicación de las técnicas terapéuticas actuales (cirugía, radioterapia, quimioterapia y tratamientos biológicos) permite la curación de casi dos de cada tres individuos diagnosticados con neoplasias malignas. A pesar de todo, la persona percibe el diagnóstico de cáncer como uno de los sucesos más traumáticos y perturbadores que le hayan ocurrido. Independientemente del pronóstico, el diagnóstico ocasiona cambios en la autoimagen del individuo y su función y desempeño en el hogar y en el trabajo. El pronóstico de la persona a la que se reveló recientemente el diagnóstico de cáncer pancreático es igual al del individuo con estenosis aórtica que comienza a mostrar los primeros síntomas de insuficiencia congestiva cardiaca (mediana de supervivencia, unos ocho meses). Sin embargo, el sujeto con cardiopatía puede seguir siendo funcional y conservar una autoimagen prácticamente intacta, en que sólo hay una parte disfuncional, es decir, un órgano enfermo (un "reloj descompuesto"). En contraste, la persona con cáncer pancreático tiene una autoimagen totalmente alterada y sus familiares y quienes se enteran del diagnóstico lo miran de manera diferente. El individuo está siendo atacado e invadido por una enfermedad que puede situarse en cualquier parte del cuerpo. Cualquier molestia o dolor conlleva una importancia desesperada. El cáncer es la excepción de la interacción coordinada de células y órganos. En términos generales, las células de un organismo multicelular están programadas para actuar por colaboración. Surgen innumerables enfermedades porque las células especializadas no realizan la tarea que tienen asignada. El cáncer lleva esta disfunción una etapa más adelante. Además de la incapacidad de la célula cancerosa para conservar su función especializada, también afecta al resto de las células por sí mismas; la célula cancerosa compite por la supervivencia y usa la mutabilidad natural y la selección biológica para sacar ventaja en relación con las células normales, en una recapitulación de la evolución. Una consecuencia del comportamiento traicionero de las células cancerosas es que el paciente se siente defraudado por su cuerpo. El individuo siente que él o ella, y no sólo una parte del cuerpo, está enfermo.

MAGNITUD DEL PROBLEMA

En Estados Unidos no existe un registro oncológico a nivel nacional; en consecuencia, la incidencia de los cánceres se estima por medio de las bases de datos de los *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), que tabulan la incidencia de las neoplasias y las cifras de muerte de 13 sitios y que comprende ~10% de la población norteamericana a partir de datos poblacionales de la *U.S. Census Bureau*. En el año 2014 se hizo el diagnóstico de 1 665 000 casos nuevos de cáncer invasor (855 220 en varones y 810 320 en mujeres) y fallecieron por cáncer 585 720 personas (de ellas 310 010 fueron varones y 275 710 mujeres). En el **cuadro 99-1** se incluye la distribución porcentual de casos nuevos de cáncer y fallecimientos por neoplasias, de acuerdo con los sitios de ataque en mujeres y varones. Desde 1992 se ha observado una disminución de 2%, aproximadamente, cada año en la incidencia del cáncer. Uno de cada cuatro fallecimientos en Estados Unidos se debe al cáncer.

De forma global, el factor de riesgo más significativo para cáncer es la edad, y se observó que 66% de todos los casos se produjeron en personas >65 años. La incidencia de neoplasias aumenta de acuerdo con la tercera, cuarta o quinta potencia de la edad, en sitios diferentes. En el lapso entre el nacimiento y los 44 años, uno de cada 29 varones y una de cada 19 mujeres terminarán por presentar cáncer; en lo que toca al intervalo entre los 50 y los 59 años, uno de 15 varones y una de 17 mujeres presentarán el mismo fenómeno; en el lapso entre los 60 y 69 años, uno de seis varones y una de 10 mujeres presentarán alguna neoplasia y para personas de 70 años y mayores, uno de tres varones y una de cuatro mujeres presentarán dicho trastorno. De forma global, los varones tienen un riesgo de 44% de presentar cáncer en algún momento de su vida y en el caso de las mujeres el riesgo permanente es de 38 por ciento.

CUADRO 99-1 Distribución de la incidencia y muertes por cáncer en 2014

Varones			Mujeres		
Sitios	**%**	**Número**	**Sitios**	**%**	**Número**
Incidencia de cáncer					
Próstata	27	233 000	Mamas	29	232 670
Pulmón	14	116 000	Pulmón	13	108 210
Colorrectal	8	71 830	Colorrectal	8	65 000
Vejiga	7	56 390	Endometrio	6	52 630
Melanoma	5	43 890	Tiroides	6	47 790
Riñones	4	39 140	Linfoma	4	32 530
Linfoma	4	38 270	Melanoma	4	32 210
Cavidad bucal	4	30 220	Riñones	3	24 780
Leucemia	4	30 100	Páncreas	3	22 890
Hígado	3	24 600	Leucemia	3	22 280
Todos los demás	20	171 780	Todos los demás	21	169 330
Todos los sitios	100	855 220	Todos los sitios	100	810 320
Muertes por cáncer					
Pulmón	28	86 930	Pulmón	26	72 330
Próstata	10	29 480	Mama	15	40 000
Colorrectal	8	26 270	Colorrectal	9	24 040
Páncreas	7	20 170	Páncreas	7	19 420
Hígado	5	15 870	Ovarios	5	14 270
Leucemia	5	14 040	Leucemia	4	10 050
Esófago	4	12 450	Endometrio	3	8 590
Vejiga	4	11 170	Linfoma	3	8 520
Linfoma	3	10 470	Hígado	3	7 130
Riñones	3	8 900	SNC	2	6 230
Todos los demás	23	74 260	Todos los demás	23	65 130
Todos los sitios	100	310 010	Todos los sitios	100	275 710

Fuente: Con autorización de R. Siegel *et al.:* Cancer Statistics, 2014 CA Cancer J Clin 64:9, 2014.

Después de las cardiopatías, en Estados Unidos el cáncer ocupa el segundo lugar como causa principal de muerte. Los fallecimientos de origen cardiaco han disminuido 45% en Estados Unidos desde 1950, situación que persiste. El cáncer ha superado a las cardiopatías como la causa principal de fallecimiento en personas menores de 85 años. Las tendencias de la incidencia en el transcurso del tiempo se presentan en la **figura 99-1**. Las muertes por cáncer, después de un periodo de incremento de 70 años, comenzaron a disminuir entre 1990 y 1991 **(fig. 99-2)**. De 1990 a 2010 los fallecimientos de ese origen disminuyeron 21% en varones y 12.3% en mujeres. La magnitud de tal disminución se ilustra en la **figura 99-3**. En el **cuadro 99-2** se incluyen las cinco causas principales de muerte por cáncer. La supervivencia quinquenal en caucásicos fue de 39% en el lapso de 1960 a 1963 y de 69% en el periodo de 2003 a 2009. Los cánceres más a menudo son mortales en personas de raza negra; la supervivencia quinquenal fue de 61% de 2003 a 2009; sin embargo, las diferencias raciales se han estrechado con el transcurso del tiempo. En el **cuadro 99-3** se señalan la incidencia y la mortalidad en diferentes grupos raciales y étnicos. No se ha dilucidado el origen de tales diferencias.

SITUACIÓN DEL CÁNCER EN TODO EL MUNDO

En 2008 se calculó que a nivel mundial hubo 12.7 millones de casos nuevos de cáncer y 7.6 millones de fallecimientos por esa causa, según las estimaciones de GLOBOCAN de 2008, creadas por la *International Agency for Research on Cancer* (IARC). Cuando se les subdividió de acuerdo con las regiones del mundo, ~45% de los casos correspondieron a Asia; 26%, a Europa; 14.5% a Norteamérica, 7.1% a Cen-

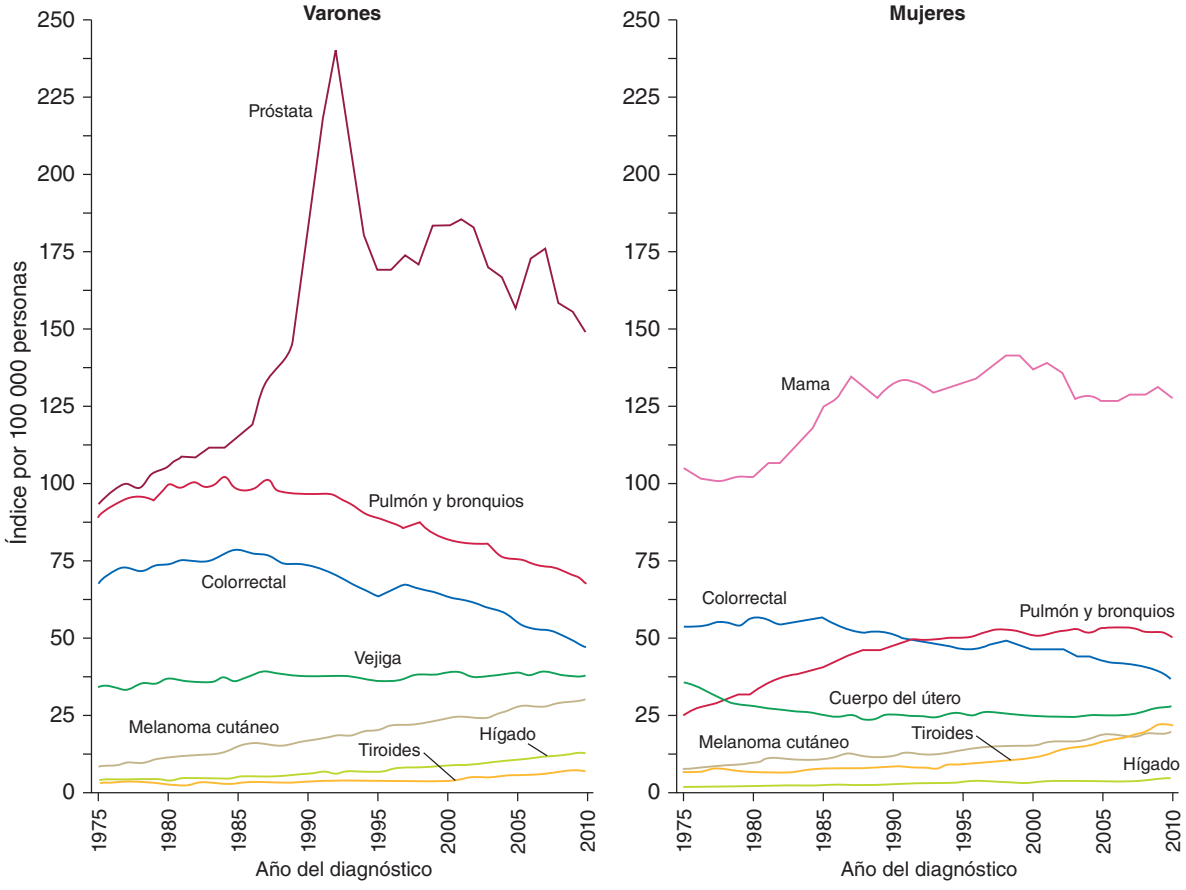


FIGURA 99-1. Incidencia de algunos tipos particulares de cáncer en los últimos 35 años en varones (***A***) y mujeres (***B***). *(Con autorización de R Siegel et al.: CA Cancer J Clin 64:9, 2014.)*

troamérica y Sudamérica, 6% a África y 1% a Australia/Nueva Zelanda (fig. 99-4). El cáncer de pulmón es el más frecuente y la causa más común de muerte de ese origen en el mundo. Su incidencia es muy variable y afecta solamente a dos de cada 100 000 africanas, pero llega la cifra a 61 casos por 100 000 varones norteamericanos. El cáncer de mama ocupa el segundo lugar en frecuencia a nivel mundial; sin embargo, ocupa el quinto lugar como causa de muerte, antecedido por cáncer en otros órganos como pulmones, estómago, hígado y colorrectal. Entre las ocho formas más frecuentes de cáncer, las más comunes en países más desarrollados en comparación con los menos desarrollados incluyen el pulmón (2 veces), mama (3 veces), próstata (2.5 veces) y colorrectal (3 veces). A diferencia de lo mencionado, los cánceres de hígado (2 veces); cuello uterino (2 veces) y esófago (2 a 3 veces) son más frecuentes en países menos desarrollados. La incidencia de cáncer estomacal es similar en países con desarrollo mayor o menor, pero es mucho más frecuente en Asia que en Norteamérica o en África. Los cánceres más comunes en África son los del cuello uterino, mama e hígado. Se ha calculado que nueve factores de riesgo modificables son los que causan más de 33% de los cánceres a nivel mundial; éstos comprenden tabaquismo, consumo de bebidas alcohólicas, obesidad, inactividad física, consumo escaso de frutas y verduras, sexo sin protección, contaminación aérea, inhalación de humo de combustibles domésticos e inyecciones de material contaminado.

TRATAMIENTO DEL PACIENTE

Se obtiene información importante de cada segmento de la anamnesis y la exploración física sistemática. La duración de los síntomas puede denotar el carácter crónico de la enfermedad. Los antecedentes personales pueden alertar al médico respecto a la presencia de cuadros subyacentes que pudieran influir en el tratamiento seleccionado o los efectos secundarios del mismo. Los antecedentes sociales pueden indicar exposición ocupacional a carcinógenos o hábitos como el tabaquismo o el consumo de alcohol que influyen en la evolución de la enfermedad y su tratamiento. Los antecedentes familiares pueden sugerir una predisposición primaria de tipo familiar hacia el cáncer, y destacar la necesidad de comenzar las medidas de vigilancia o preventivas de otro tipo para incluir a los hermanos no afectados del paciente. La exploración de órganos y sistemas puede sugerir síntomas iniciales de metástasis o de un síndrome paraneoplásico.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de cáncer depende de manera principal de métodos con penetración corporal, como la obtención de tejidos para biopsia, y nunca se realizará si no se obtiene ese material; ningún método diagnóstico no penetrante basta para definir un cuadro patológico como cáncer. En algunas situaciones clínicas excepcionales (como nódulos en tiroides), una técnica aceptable para el diagnóstico es la aspiración con aguja fina, pero el diagnóstico por lo común depende de la obtención de tejido adecuado para permitir la valoración cuidadosa de la arquitectura histológica del tumor, su gradación y carácter invasor y para generar más información de índole molecular para diagnóstico, como la expresión de los marcadores de superficie o proteínas intracelulares que tipifican a un cáncer particular o la presencia de un marcador molecular como la traslocación t(8:14) propia del linfoma de Burkitt. Un número cada vez mayor de datos vincula la expresión de algunos genes con el pronóstico y la respuesta al tratamiento (caps. 101e y 102e).

De forma ocasional, el paciente se presenta para atención médica ya con metástasis, que se define como cáncer en la biopsia, pero que no presenta un sitio primario manifiesto de la enfermedad. Se harán todos los intentos para definir dicho sitio original con base en la edad, género, sitio de afectación, histología y marcadores tumorales, y los antecedentes personales y familiares. Habrá que prestar atención particular a descartar la mayor parte de las causas tratables (cap. 120e).

Una vez corroborado el diagnóstico de cáncer, será mejor emprender el tratamiento por colaboración multidisciplinaria que incluya médicos de atención primaria, oncólogos clínicos y quirúrgicos, y especializados en radioterapia, especialistas de enfermería oncológica, farmacéuticos, trabajadoras sociales, especialistas en medicina de rehabilitación y otros profesionales consultores que colaboren de forma cercana entre sí y con el paciente y su familia.

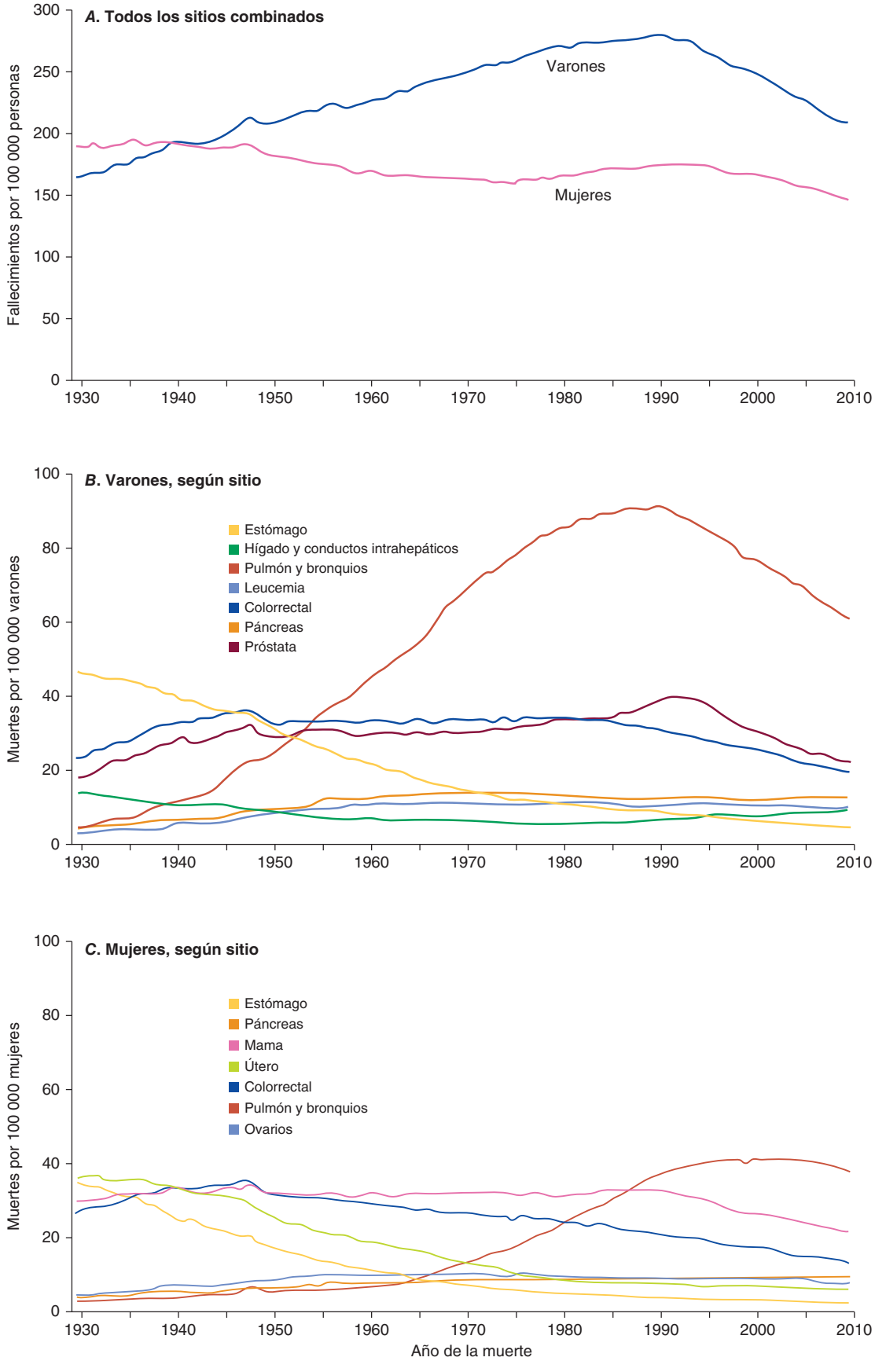


FIGURA 99-2. Tendencia octodecenal en los índices de muerte por cáncer en (***A***) mujeres y (***B***) varones en Estados Unidos, 1930-2010. Las cifras corresponden a 100 000 años ajustados a la población estándar del año 2000 de Estados Unidos. Se muestran todos los sitios combinados (***A***), sitios individuales en varones (***B***) y sitios individuales en mujeres (***C***). *(Con autorización de R Siegel et al.: CA Cancer J Clin 64:9, 2014.)*

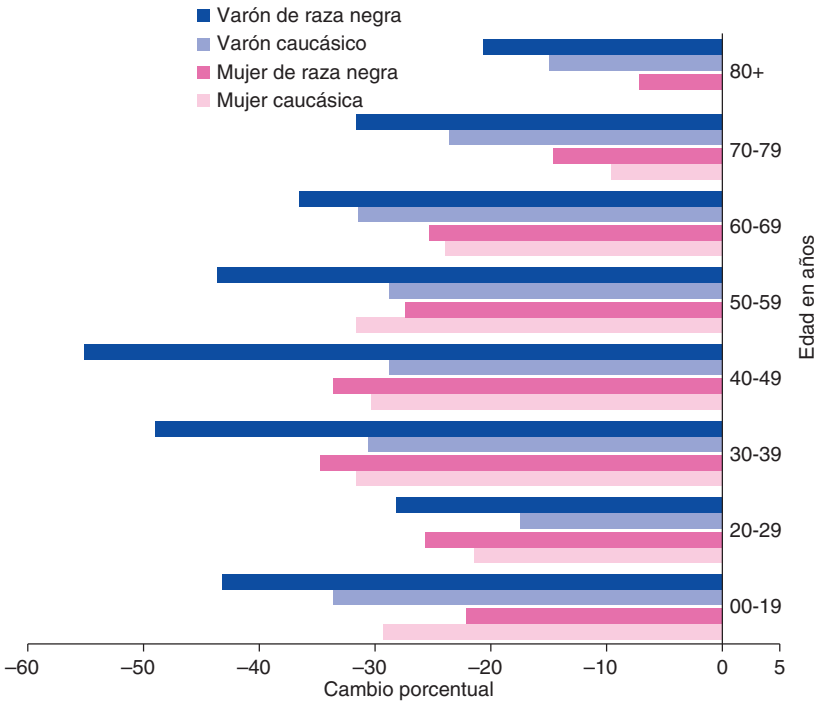


FIGURA 99-3. Disminución en las tasas de muerte por cáncer, se muestra en diferentes rangos de edad, según género y raza, en un lapso de 20 años entre 1991 y 2010, expresados en porcentajes de la cifra en 1991. *(Con autorización de R Siegel et al: CA Cancer J Clin 64:9, 2014.)*

DEFINICIÓN DE LA MAGNITUD DE LA ENFERMEDAD Y EL PRONÓSTICO

La prioridad original del tratamiento del paciente después de que se le diagnostica cáncer y se le transmite la información al interesado, es valorar la magnitud o extensión del trastorno. La posibilidad de cura de una neoplasia por lo común es inversamente proporcional al volumen tumoral. En circunstancias óptimas habría que diagnosticar el trastorno antes de que surgieran síntomas, o como consecuencia de los intentos de detección sistemática **(cap. 100)**. Una proporción muy grande de los pacientes en tal situación podría curarse. Sin embargo, muchos de los sujetos con cáncer acuden por primera vez a atención médica con síntomas vinculados con su neoplasia, sea por los efectos compresivos del tumor o por alteraciones que surgen con la generación de citocinas u hormonas por el mismo.

En el caso de casi todos los cánceres, la magnitud o extensión de la enfermedad se valora con diversos métodos y técnicas diagnósticas no penetrantes o penetrantes, proceso denominado *estadificación*. Se conocen dos tipos de ella. La *estadificación clínica* se basa en la exploración física, práctica de radiografías, gammagrafías, tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) y otros métodos de imagen; la *estadificación patológica* toma en consideración la información obtenida durante algún procedimiento quirúrgico que debe incluir palpación transoperatoria, extirpación de ganglios regionales, tejido vecino al tumor o de ambos sitios, e inspección y estudio histopatológico de órganos que a menudo afecta la propagación de la neoplasia. La estadificación patológica incluye el análisis histológico de todos los tejidos extirpados durante el procedimiento quirúrgico, y este último puede incluir biopsia sencilla de ganglio linfático o métodos más amplios como toracotomía, mediastinoscopia o laparotomía. La estadificación quirúrgica puede realizarse como una técnica independiente o hacerse en el momento de la extirpación quirúrgica definitiva del tumor primario.

Es útil para orientar en la valoración del estadio tumoral el conocimiento de la predilección de tumores particulares por la propagación a órganos vecinos o distantes.

La información obtenida durante la estadificación se utiliza para definir la extensión de la enfermedad en la forma localizada; si se ha propagado fuera del órgano de origen hasta sitios regionales pero no distantes, o en la forma de metástasis a zonas distantes. El sistema de estadificación más utilizado es el tumor, ganglios, metástasis (TNM, *tumor, nodes, metastases*) codificado por la *International Union Against Cancer* y la *American Joint Committee on Cancer*. La clasificación TNM es un sistema basado anatómicamente que subdivide al tumor con base en el tamaño (volumen) de la lesión primaria (T1-4, gradación en que un número más alto denota un tumor de mayor tamaño o volumen); la presencia de afectación de ganglios (N0 y N1 y suele denotar la ausencia y presencia, respectivamente, de afectación ganglionar, aunque algunos tumores muestran sistemas complejos de gradación ganglionar), y la presencia de enfermedad metastásica (M0 y M1, que indica la ausencia o la presencia, respectivamente, de metástasis). Las permutas de las cuantificaciones de T, N y M (incluye en ocasiones la gradación histológica de la neoplasia [G]) se subdividen en etapas señaladas por lo común con números romanos I a IV. El volumen tumoral aumenta y disminuye la posibilidad de cura conforme la etapa aumenta. Otros sistemas de estadificación anatómica se utilizan en algunos tumores como la clasificación de Dukes de cánceres colorrectales, la clasificación de la *International Federation of Gynecologists and Obstetricians* para cánceres del aparato reproductor femenino, y la clasificación de Ann Arbor para la enfermedad de Hodgkin.

Es imposible agrupar algunos tumores con base en las consideraciones anatómicas solamente. Por ejemplo, los tumores hematopoyéticos como leucemia, mieloma y linfoma suelen estar diseminados desde que el paciente acude por primera vez al médico y no se propagan como lo hacen los tumores sólidos. En esos casos habrá que identificar otros factores pronósticos **(caps. 132 a 136)**.

Además del volumen tumoral, el segundo determinante de los resultados del tratamiento es la reserva fisiológica del paciente. Los individuos muy débiles y en cama antes de presentar cáncer, quizá sean los que tengan peor evolución, en igualdad de etapas que los que tienen actividad plena. La reserva fisiológica es un factor determinante de la forma en que el paciente pueda afrontar el estrés fisiológico impuesto por el cáncer y su tratamiento. Es difícil de valorar directamente dicho factor. En vez de ello, se utilizan marcadores indirectos de la reserva fisiológica como la edad de la persona o el estado funcional de Karnofsky **(cuadro 99-4)** o el estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) **(cuadro 99-5)**.

CUADRO 99-2 Los cinco sitios principales en que asentaron tumores primarios de personas que fallecieron de cáncer, con base en la edad y el género en 2010

			Edad en años				
Rango	**Género**	**Todas las edades**	**Menos de 20**	**20-39**	**40-59**	**60-79**	**>80**
1	M	Pulmón	Leucemia	Leucemia	Pulmón	Pulmón	Pulmón
	F	Pulmón	Leucemia	Mama	Mama	Pulmón	Pulmón
2	M	Próstata	SNC	SNC	Colorrectal	Colorrectal	Próstata
	F	Mama	SNC	Cuello uterino	Pulmón	Mama	Mama
3	M	Colorrectal	Sarcoma óseo	Colorrectal	Hígado	Próstata	Colorrectal
	F	Colorrectal	Sarcoma óseo	Leucemia	Colorrectal	Colorrectal	Colorrectal
4	M	Páncreas	Sarcoma de partes blandas	Linfoma	Páncreas	Páncreas	Vejiga
	F	Páncreas	Sarcoma de partes blandas	Colorrectal	Ovarios	Páncreas	Páncreas
5	M	Hígado	Linfoma	Pulmón	Esófago	Hígado	Páncreas
	F	Ovarios	Hígado	SNC	Páncreas	Ovarios	Linfoma

Abreviaturas: SNC, sistema nervioso central; F, femenino; M, masculino.
Fuente: Con autorización de R. Siegel *et al.:* Cancer Statistics, 2014 CA Cancer J Clin 64:9, 2014.

CUADRO 99-3 Incidencia y mortalidad por cáncer en grupos raciales y étnicos, Estados Unidos, 2006-2010

Sitio	Género	Raza caucásica	Raza negra	Habitantes de Asia/ islas del Pacífico	Nativos americanos[a]	Extracción hispana
Incidencia por 100 000 personas						
Todos	M	548.1	601.0	326.1	441.1	426.8
	F	436.2	395.9	282.6	372.0	330.8
Mama		127.3	118.4	84.7	90.3	91.1
Colorrectal	M	50.9	62.5	40.8	51.7	47.3
	F	38.6	46.7	31.0	42.7	32.6
Riñones	M	21.6	23.0	10.6	30.6	20.5
	F	11.2	12.2	5.1	17.5	11.5
Hígado	M	8.7	14.9	21.3	17.8	11.5
	F	2.9	4.4	8.0	8.0	6.9
Pulmón	M	82.9	94.7	48.8	70.2	45.9
	F	57.1	50.7	27.6	41.3	26.5
Próstata		138.6	220.0	75.0	104.1	124.2
Cuello uterino		7.2	10.3	6.7	9.7	10.9
Muertes por 100 000 personas						
Todos	M	217.3	276.6	132.4	191.0	152.2
	F	153.6	171.2	92.1	139.0	101.3
Mama		22.7	30.8	11.5	15.5	14.8
Colorrectal	M	19.2	28.7	13.1	18.7	16.1
	F	13.6	19.0	9.7	15.4	10.2
Riñón	M	5.9	5.7	3.0	9.5	5.1
	F	2.6	2.6	1.2	4.4	2.3
Hígado	M	7.1	11.8	14.4	13.2	12.3
	F	2.9	4.1	6.0	6.1	5.4
Pulmón	M	65.7	78.5	35.5	49.6	31.3
	F	42.7	37.2	18.4	33.1	14.1
Próstata		21.3	50.9	10.1	20.7	19.2
Cuello uterino		2.1	4.2	1.9	3.5	2.9

[a] Con base en las áreas de atención del *Indian Health Service*.

Abreviaturas: F, femenino; M, masculino.

Fuente: Con autorización de R. Siegel *et al.*: Cancer Statistics, 2014 CA Cancer J Clin 64:9, 2014.

Los ancianos y personas con un estado funcional Karnofsky <70 o de ECOG ≥3 tienen mal pronóstico, salvo que la deficiencia funcional sea una consecuencia reversible del tumor.

Con frecuencia cada vez mayor, se vinculan las características biológicas del tumor con el pronóstico. Se ha observado que la expresión de oncogenes particulares, genes de farmacorresistencia, genes vinculados de apoptosis y genes que intervienen en la metástasis influyen en la respuesta al tratamiento y el pronóstico. La presencia de anormalidades citogenéticas particulares pudiera influir en la supervivencia. Los tumores con mayores fracciones de crecimiento expresadas por marcadores vinculados con la proliferación, como el antígeno nuclear de proliferación, se comportan de manera más virulenta que los tumores con menores fracciones de crecimiento. La información obtenida del estudio del propio tumor se podrá utilizar con mayor frecuencia para influir en las decisiones terapéuticas. Los genes del hospedador que intervienen en el metabolismo del fármaco incluyen la inocuidad y eficacia de tratamientos particulares.

Se ha observado enorme heterogeneidad en el estudio de los tumores; los autores reconocen que la morfología no permite diferenciar algunos subgrupos de pacientes cuyas neoplasias tienen conjuntos diferentes de anormalidades. Los tumores que tienen un aspecto similar en el microscopio óptico pueden ser en realidad muy diferentes. De forma similar, las neoplasias de aspecto muy diferente histológicamente entre sí comparten lesiones genéticas que anticipan respuestas al tratamiento. Además, las células tumorales varían enormemente dentro de un mismo paciente, a pesar de que las células comparten un origen común.

ELABORACIÓN DE UN PLAN TERAPÉUTICO

Con base en la información de la magnitud de la enfermedad y el pronóstico, el médico, en consideración con los deseos del enfermo, decide si el tratamiento debe ser curativo o paliativo en su intento. Para planear el tratamiento asume máxima importancia la colaboración entre diversos profesionales que intervienen en el tratamiento oncológico. En el caso de algunos cánceres, pueden mejorar los resultados la quimioterapia o ésta más radioterapia aplicada antes del uso del tratamiento quirúrgico definitivo (el llamado tratamiento neocomplementario), como parece ser lo que ocurre en el caso del cáncer mamario avanzado en forma local y los cánceres de cabeza y cuello. En algunas situaciones en que se intenta realizar el tratamiento de modalidades combinadas, es de máxima importancia la coordinación entre el oncólogo médico, el radioterapeuta y el cirujano, para alcanzar resultados óptimos. A veces se necesita la aplicación seriada de la quimioterapia y la radioterapia y en otras ocasiones, de manera simultánea. Las técnicas quirúrgicas pueden anteceder a otros métodos terapéuticos o realizarse después de ellos. Es mejor que el plan terapéutico cumpla con precisión un protocolo estándar o sea parte de un protocolo de investigación clínica en marcha, y que se valoren nuevos tratamientos. Es posible que las modificaciones a propósito de los protocolos habituales puedan menoscabar los resultados del tratamiento.

Con anterioridad, la selección del tratamiento dependía en gran medida de la cultura local y del entorno tanto universitario como de la práctica clínica. Sin embargo, en la actualidad es posible tener acceso electrónico a protocolos terapéuticos estandarizados y a cualquier estudio de investigación clínica aprobado en Estados Unidos, a través de la interfaz de una computadora conectada a Internet.[1]

[1] En Estados Unidos, el *National Cancer Institute* mantiene una base de datos llamada PDQ (*Physician Data Query*) a la que se tiene acceso a través de Internet en la página www.cancer.gov/cancertopics/pdq/cancerdatabase bajo el nombre CancerNet. La información puede obtenerse a través de un fax que utiliza CancerFax con el número 301-402-5874. También se brinda información del paciente a través del NCI en tres formatos como mínimo: en Internet por medio de CancerNet en www.cancer.gov; a través del mencionado número de CancerFax y al llamar al 1-800-4-CANCER. Es muy exacto el control de calidad de la información que se difunde por dichos servicios.

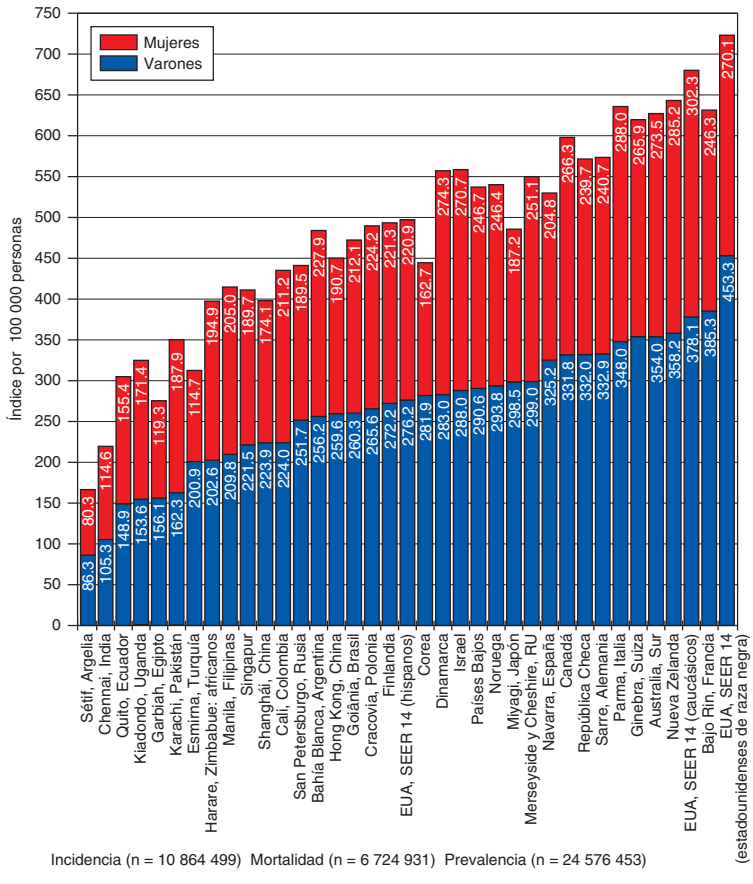


FIGURA 99-4. Incidencia anual global del cáncer a nivel mundial, mortalidad y prevalencia quinquenal del periodo 1993-2001. *(Con autorización de F Kamangar et al.: J Clin Oncol 24:2137, 2006.)*

El médico experto tiene mucho que brindar al paciente en quien el tratamiento curativo dejó de ser una opción. A menudo, la combinación de culpa y frustración respecto a la incapacidad de curar al enfermo y la presión de un programa de actividades saturado limitan enormemente el tiempo que un médico dedica a una persona que recibe solamente atención paliativa. Es importante oponerse a tales tendencias. Además de los fármacos administrados para aliviar síntomas (véase adelante), es importante recordar el consuelo que se produce simplemente al tomar la mano del enfermo, continuar las exploraciones regulares y dedicar tiempo a la comunicación verbal.

CUADRO 99-4 Índice funcional de Karnofsky

Estado funcional	Capacidad funcional del paciente
100	Normal; no hay síntomas ni manifestaciones de enfermedad
90	Capacidad para desempeñar las actividades normales; signos o síntomas mínimos de enfermedad
80	Actividad normal con esfuerzo; algunos signos o síntomas de enfermedad
70	La persona cuida de sí misma, pero no puede desempeñar actividades normales ni realizar trabajo activo
60	Necesita ocasionalmente auxilio, pero puede atender casi todas sus necesidades
50	Necesita asistencia considerable y atención médica frecuente
40	Discapacitado; necesita atención y asistencia especiales
30	Discapacitado grave; está indicada la hospitalización, aunque la muerte no es inminente
20	Persona muy enferma, la hospitalización es necesaria y se requiere tratamiento activo de sostén
10	Paciente moribundo, los fenómenos mortales evolucionan con rapidez
0	Persona muerta

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD Y COMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

Los tratamientos antineoplásicos son tóxicos (cap. 103e), razón por la cual las medidas terapéuticas comprenden abordar las complicaciones de la enfermedad y las del tratamiento, así como los complejos problemas psicosociales que impone el cáncer. En el corto lapso que dura un ciclo de tratamiento curativo puede disminuir y deteriorarse el estado funcional del paciente. Los efectos tóxicos inducidos por la terapéutica son menos aceptables si el objetivo del tratamiento es paliativo. Los efectos secundarios más comunes de estas medidas son la náusea y el vómito (véase adelante), la neutropenia febril (cap. 104) y la mielosupresión (cap. 103e). Se dispone de medios para llevar al mínimo los efectos tóxicos agudos de la oncoterapia.

Es importante suponer siempre que son reversibles los síntomas nuevos que surgen en el curso del tratamiento oncológico, hasta que se pruebe lo contrario. El hecho fatalista de atribuirse la anorexia, la pérdida de peso y la ictericia a un tumor recidivante o progresivo, puede culminar desde otro ángulo, en que el paciente fallezca de una colecistitis intercurrente reversible. La obstrucción intestinal a veces proviene de adherencias reversibles y no del carácter progresivo del tumor. Las infecciones de orden general, a veces por patógenos poco comunes, pueden ser consecuencia del estado de inmunodepresión propio del tratamiento antineoplásico. Algunos fármacos utilizados para combatir el cáncer o sus complicaciones (como la náusea) pueden ocasionar síntomas del sistema nervioso central que se asemejen a la enfermedad metastásica o remedar síndromes paraneoplásicos como el de hormona antidiurética inapropiada. Hay que buscar el diagnóstico definitivo e incluso a veces repetir la biopsia.

Un componente decisivo de las medidas antineoplásicas es valorar la respuesta a ellas. Además de la exploración física cuidadosa en que se mida físicamente y registren los sitios de enfermedad en esquemas organizados para tal fin, según fechas, la valoración de la respuesta a menudo exige repetir periódicamente estudios de imagen, que generaron resultados anormales en la fecha de la estadificación. Si dichos métodos se tornaron normales, se repetirá la biopsia del tejido que estaba afectado para corroborar la respuesta completa, con base en criterios patológicos. Si se detecta enfermedad macroscópica residual, no se necesitarán biopsias. Se define a la *respuesta completa* como la desaparición de todos los signos y manifestaciones de la enfermedad, y a la *respuesta parcial* como la disminución mayor de 50% de la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones cuantificables. La estimación de la respuesta parcial se puede basar también en una disminución de 30% de las sumas de los diámetros de mayor longitud de las lesiones (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* [RECIST]). La *enfermedad progresiva* se define como la presencia de cualquier lesión nueva, o un incremento >25% en la suma de los productos de los diámetros perpendiculares de todas las lesiones cuantificables (o un incremento de 20% en las sumas de los diámetros más largos según RECIST). Se califica de *enfermedad estable* al hecho de que el tumor se contrajo, o muestra crecimiento que no cumple con ninguno de los criterios. Algunos sitios de afectación (como el hueso) o perfiles del mismo (como los infiltrados linfangíticos pulmonares o difusos) no se consideran mensurables. Ninguna respuesta es completa si por medio de biopsia no se corrobora su resolución, pero las respuestas parciales pueden descartar su valoración, salvo que haya ocurrido una progresión objetiva neta.

CUADRO 99-5 Escala funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)

Grado 0 de ECOG: persona totalmente activa que puede desempeñar todas sus actividades previas a la enfermedad, sin restricciones

Grado 1 de ECOG: actividad física agotante y restringida, pero la persona puede caminar y desempeña trabajo de naturaleza sedentaria, como serían labores de oficina o tareas domésticas ligeras

Grado 2 de ECOG: persona que camina y puede cuidar de sí misma pero no realiza trabajos activos. Está consciente y deambula en más de la mitad de las horas de vigilia

Grado 3 de ECOG: persona que sólo puede cuidar de sí misma en forma limitada; más de la mitad de las horas de vigilia está en cama o en una silla de ruedas

Grado 4 de ECOG: totalmente incapacitada que no puede cuidar de sí misma. Confinada totalmente al lecho o la silla de ruedas

Grado 5 de ECOG: persona muerta

Fuente: Con autorización de MM Oken *et al.*: A, J Clin Oncol 5:649, 1982.

CUADRO 99-6 Marcadores tumorales

Marcadores tumorales	Cáncer	Trastornos y entidades no neoplásicos
Hormonas		
Gonadotropina coriónica humana	Enfermedad trofoblástica gestacional; tumor de células germinales gonadales	Embarazo
Calcitonina	Cáncer medular de tiroides	
Catecolaminas	Feocromocitoma	
Antígenos oncofetales		
α-Fetoproteína	Carcinoma hepatocelular, tumor de células germinales gonadales	Cirrosis, hepatitis
Antígeno carcinoembrionario	Adenocarcinomas de colon, páncreas, pulmón, mama y ovarios	Pancreatitis, hepatitis, enteropatía inflamatoria, tabaquismo
Enzimas		
Enolasa neuronoespecífica	Cáncer de próstata	Prostatitis, hipertrofia prostática
Lactato deshidrogenasa	Cáncer microcítico de pulmón, neuroblastoma	
Proteínas oncorreactivas	Linfoma, sarcoma de Ewing	Hepatitis, anemia hemolítica y otras más
Proteínas oncorreactivas		
Antígeno prostatoespecífico	Cáncer de próstata	Prostatitis, hipertrofia prostática
Inmunoglobulina monoclonal	Mieloma	Infección, MGUS
CA-125	Cáncer ovárico, algunos linfomas	Menstruación, peritonitis, embarazo
CA 19-9	Cánceres de colon, páncreas y mama	Pancreatitis, colitis ulcerosa
CD30	Enfermedad de Hodgkin, linfoma macrocelular anaplásico	—
CD25	Tricoleucemia, leucemia de linfocitos T del adulto/linfoma	—

Abreviatura: MGUS, gammapatía monoclonal de importancia incierta.

Los marcadores tumorales pueden ser útiles en el tratamiento del enfermo, en algunas neoplasias. La respuesta a la terapéutica puede ser difícil de valorar con certeza. Sin embargo, algunos tumores generan o inducen la producción de marcadores que se miden en el suero o la orina, y en un paciente particular el incremento y el decremento de los niveles de los mismos, por lo común se vinculan con incremento o decremento del volumen de células tumorales, respectivamente. Algunos marcadores tumorales útiles en clínica se incluyen en el **cuadro 99-6**. Los marcadores en sí mismos no tienen la suficiente especificidad como para permitir un diagnóstico de cáncer, pero una vez identificado éste y al demostrar que se acompaña de mayores niveles del marcador, se le puede utilizar para cuantificar la respuesta al tratamiento.

La identificación y el tratamiento de la depresión son componentes necesarios de la terapéutica. El índice de depresión en cancerosos es de 25%, de forma global y puede ser mayor en personas con debilidad más intensa. Dicho cuadro posiblemente surge en una persona con depresión del ánimo (disforia), pérdida del interés por placeres (anhedonia) o con ambas variantes, durante dos semanas, como mínimo. Además, por lo común existen tres o más de los síntomas siguientes: cambios del apetito, problemas del sueño y retraso o agitación psicomotora, fatiga, sentimientos de culpa o inutilidad, incapacidad de concentración e ideas suicidas. Es importante que quienes tienen los síntomas anteriores se sometan a tratamiento. Hay que intentar medidas médicas con un inhibidor de la recaptación de serotonina como la fluoxetina (10 a 20 mg/día); la sertralina (50 a 150 mg/día) o la paroxetina (10 a 20 mg/día), o un antidepresivo tricíclico como la amitriptilina (50 a 100 mg/día) o la desipramina (75 a 150 mg/día) y permitir el transcurso de cuatro a seis semanas para obtener respuesta. El tratamiento eficaz se continuará durante seis meses, como mínimo, después que hayan mostrado resolución los síntomas. Si es ineficaz, habrá que recurrir a otras clases de antidepresivos. Además de los fármacos, pueden ser beneficiosas las intervenciones psicosociales como grupos de apoyo, psicoterapia e imaginería guiadas.

Muchos pacientes optan por seguir estrategias no probadas ni sólidas de tratamiento, cuando al parecer las medidas corrientes posiblemente no curen; aquellas personas que intentan las formas alternativas a menudo tienen enseñanza de nivel satisfactorio y posiblemente estén en los comienzos de su enfermedad. El enfermo por lo común acepta las estrategias poco sólidas a partir de anécdotas sin fundamento, que aparte de no auxiliar, pueden ocasionar daño al paciente. Los médicos intentarán conservar abiertas las vías de comunicación y asumir una actitud acrítica para que los pacientes comenten con ellos las verdaderas acciones terapéuticas emprendidas. El desarrollo de algún efecto tóxico inesperado pudiera ser signo de que la persona recibe otra forma de tratamiento.[2]

VIGILANCIA A LARGO PLAZO/COMPLICACIONES TARDÍAS

Al terminar el tratamiento, es importante valorar de nuevo los sitios afectados originalmente por el cáncer, y para ello utilizar técnicas radiográficas o de imagen; se extraerá un fragmento de la anormalidad persistente. Si subsiste la enfermedad, el grupo multidisciplinario tendrá que desarrollar un nuevo plan de salvamento. Si con el tratamiento original la persona quedó sin enfermedad, se le vigilará de forma regular para identificar la reaparición de la misma. Se desconocen las guías óptimas de vigilancia. Durante muchos años, una práctica habitual ha sido vigilar cada mes al paciente durante seis a 12 meses, después cada dos meses durante un año, cada tres meses otro año, cada cuatro meses otro año y cada seis meses durante un año para seguir con visitas anuales. En cada encuentro se practicará algún conjunto de estudios de laboratorio y pruebas radiográficas y de imagen en la suposición de que es mejor detectar la reaparición de la enfermedad antes de que genere síntomas. Sin embargo, después de explorar los métodos de vigilancia, tal suposición al parecer no es válida. Los estudios de cánceres de mama, melanoma, pulmones, colon y linfoma no han aportado datos a favor de la noción de que las recidivas asintomáticas se curan más fácilmente por medidas de salvamento, que las recidivas sintomáticas. Ante el enorme costo de practicar todo un conjunto de estudios diagnósticos y el hecho de que no influyen de modo alguno en la supervivencia, han comenzado a surgir nuevas guías para que las visitas de vigilancia sean menos frecuentes, y las investigaciones principales que se realizan sean la anamnesis y la exploración física.

Conforme transcurre el tiempo, disminuye la posibilidad de que reaparezca el cáncer primario. En lo que toca a muchos tipos de cáncer, la supervivencia quinquenal sin recidiva equivale a curación. Sin embargo, surgen importantes problemas médicos en personas tratadas de cáncer y es importante explorarlos **(cap. 125)**. Algunos de ellos emergen como consecuencia de la propia enfermedad y otros como secuelas del tratamiento. El conocimiento de los problemas de la enfermedad y del tratamiento es útil para su detección y corrección.

A pesar de estos aspectos de preocupación, muchos de los pacientes curados del cáncer reanudan su vida normal.

MEDIDAS DE APOYO

En muchas formas, el éxito de la oncoterapia depende de los buenos resultados de las medidas de apoyo. La imposibilidad de controlar los síntomas del cáncer y su tratamiento pueden hacer que los pacientes abandonen medidas curativas. De igual importancia, las medidas de apoyo constituyen un elemento determinante de la calidad de vida. Incluso si es imposible prolongar la existencia, el médico intentará conservar su calidad. Las mediciones de la calidad de vida se han tornado puntos finales comunes en estudios de investigación clínica. Aún más, se ha demostrado que las medidas paliativas son rentables si se les realiza de una forma organizada. La aplicación del credo hipocrático en oncología sería: curar en ocasiones, prolongar la vida a menudo y siempre confortar.

Dolor El dolor se presenta con frecuencia variable en el canceroso: 25 a 50% de los pacientes lo tienen en el momento del diagnóstico; 33% sufren dolor relacionado con el tratamiento y 75% lo sienten con la enfermedad progresiva. El dolor puede tener varias causas. En cerca de 70% de los casos se origina por el propio tumor (por invasión de huesos, nervios, vasos sanguíneos o membranas mucosas, obstrucción de una víscera hueca o un conducto). En ~20% de los casos, el dolor se vincula con algún método quirúrgico o médico invasivo; con lesión por radiaciones (mucositis, enteritis o daño de plexo o médula espinal), o por afectación de la

[2] Se puede obtener información sobre métodos poco sólidos de *National Council Against Health Fraud*, Box 1276, Loma Linda, CA 92354 o del Center for Medical Consumers and Health Care Information, 237 Thompson Street, New York, NY 100112.

quimioterapia (mucositis, neuropatía periférica, flebitis, necrosis aséptica de la cabeza femoral e inducida por corticosteroides). En 10% de los casos, el dolor no guarda relación con el cáncer ni con su tratamiento.

La valoración del dolor obliga a la investigación metódica de sus antecedentes, su sitio, características, signos cronológicos, factores desencadenantes o paliativos e intensidad **(cap. 18)**; es importante hacer una revisión de los antecedentes oncológicos y médicos, así como de los personales y sociales, y la realización de una exploración física minuciosa. Es necesario dar a la persona una escala analógica visual con 10 segmentos para que señale la intensidad del dolor. El cuadro clínico suele ser dinámico y torna necesario revalorar frecuentemente al paciente. Se emprenderán medidas contra el dolor y al mismo tiempo se investigará su origen.

Se dispone de diversos instrumentos a los que se puede recurrir para aliviar el dolor del cáncer. En promedio, 85% de los pacientes obtendrán alivio por medio de intervenciones farmacológicas. Sin embargo, otras modalidades incluyen tratamiento antitumoral (como el alivio quirúrgico de obstrucciones, radioterapia y aplicación de estroncio-89 o samario-153 contra el dolor de huesos), técnicas neuroestimulantes, analgesia regional y procedimientos neuroablativos son eficaces en 12% adicional o más de los casos. De ese modo, en un pequeño número de pacientes se advertirá que el alivio del dolor es inadecuado incluso si se emprenden medidas apropiadas. **En el capítulo 10 se incluye una estrategia específica para alivio del dolor.**

Náusea La emesis en el canceroso suele causarse por la quimioterapia **(cap. 103e)** y su intensidad se puede anticipar de acuerdo con los fármacos utilizados para combatir el cáncer. Se han identificado tres formas de emesis, con base en el momento en que surgen en relación con el hecho nocivo. La *emesis aguda* es la variedad más frecuente y se observa en término de 24 h del tratamiento. La *emesis tardía* se presenta uno a siete días después del tratamiento; es rara, pero por lo general se presenta después de la administración de cisplatino. La *emesis anticipatoria* se produce después de administración de antineoplásicos y representa una respuesta condicionada a estímulos visuales y olfatorios vinculados desde antes con la administración de los antibióticos.

La emesis aguda es la forma más conocida. Los estímulos que activan las señales en la zona de los quimiorreceptores en el bulbo, la corteza cerebral y zonas periféricas en vías intestinales, permiten que se estimule el centro del vómito en la médula, centro motor encargado de coordinar la actividad secretora y la contracción muscular que culmina en el vómito. Tipos diversos de receptores participan en el proceso, incluidos dopamina, serotonina, histamina, opioides y receptores de acetilcolina. Los antagonistas de receptores de serotonina como el ondansetrón y el granisetrón son los productos más eficaces contra los fármacos más emetógenos, pero son productos costosos.

Al igual que con el esquema creciente de la analgesia, la administración de antieméticos debe adaptarse a la situación. En el caso de fármacos emetógenos leves o moderados, la administración de 5 a 10 mg de proclorperazina VO o 25 mg por vía rectal son eficaces. Su utilidad se puede intensificar si se administra el fármaco antes de usar el antineoplásico. La dexametasona en dosis de 10 a 20 mg IV es eficaz y puede intensificar la eficacia de la proclorperazina. En el caso de productos fuertemente emetógenos como cisplatino, metocloretamina, dacarbazina y estreptozocina, las combinaciones actúan mejor y su administración debe comenzar 6 a 24 h antes del tratamiento. Un método eficaz incluye al ondansetrón a razón de 8 mg VO cada 6 h el día anterior al tratamiento e IV el día en que se realiza, además de 20 mg IV de dexametasona antes de la terapéutica. La adición de aprepitant oral (antagonista del receptor de sustancia P/neurocinina 1) a dicho tratamiento (125 mg el día 1; 80 mg en los días 2 y 3) disminuirá todavía más el riesgo de vómito agudo y tardío. A semejanza del dolor, la emesis es más fácil de evitar que de aliviar.

La emesis tardía puede depender de la inflamación intestinal por el tratamiento y controlarse con dexametasona y metoclopramida orales, un antagonista del receptor dopamínico que también bloquea los receptores de serotonina, en dosis grandes. La mejor estrategia para evitar la emesis anticipadora es controlarla en los primeros ciclos de tratamiento, para impedir que haya condicionamiento al estudiar el sitio en que la persona ingiere el producto. Si no se obtienen buenos resultados, puede ser útil la administración profiláctica de antieméticos el día anterior al tratamiento. Los estudios experimentales están en fase de valorar la modificación del comportamiento.

Derrames Los líquidos se acumulan a veces de forma anormal en la cavidad pleural, el pericardio o el peritoneo. Los derrames malignos asintomáticos no necesitan tratamiento. Los sintomáticos que aparecen en tumores que reaccionan a medidas sistémicas por lo común no necesitan tratamiento local pero mejoran con la corrección del tumor primario. Los derrames sintomáticos que se producen en tumores que no reaccionan a tratamiento sistémico obligan a veces a tratamiento local en individuos con una esperanza de vida de seis meses, como mínimo.

Los derrames pleurales de origen tumoral pueden contener o no células cancerosas. Los cánceres de pulmón, mama y linfoma son los que generan ~75% de los derrames malignos de pleura; su carácter exudativo suele valorarse por una proporción de proteínas del derrame/suero de ≥0.5 o una proporción de lactato deshidrogenasa sérica/derrame ≥0.6. Si el cuadro genera síntomas, por lo regular en primer lugar se hace toracocentesis. En casi todos los casos, en término de menos de un mes hay mejoría sintomática. Se necesita drenaje por medio de una sonda torácica si reaparecen los síntomas en término de dos semanas. El líquido se aspira hasta que su volumen es <100 mL en 24 h. En estos casos se introducen en la sonda torácica 60 unidades de bleomicina o 1 g de doxiciclina, disueltas en 50 mL de solución glucosada al 5%; se pinza la sonda, se gira al paciente en cuatro planos y se procura que esté 15 min en cada posición; después de 1 a 2 h se une la sonda al aparato de aspiración otras 24 h. Después de todo lo anterior se desconecta la sonda del aparato de aspiración y se permite que emprenda el drenaje por la fuerza de gravedad. Si en las siguientes 24 h hay drenaje de <100 mL, se desplaza la sonda del tórax y se toman las radiografías 24 h más tarde. Si sigue drenando líquido por la sonda de tórax con un ritmo demasiado grande, puede repetirse la esclerosis. La bleomicina puede ser un poco más eficaz que la doxiciclina, pero es muy cara. La doxiciclina por lo común es el fármaco de primera fila. Si no son eficaces la doxiciclina o la bleomicina, se recurre al talco.

Los derrames pericárdicos sintomáticos por lo común se tratan por la elaboración de una ventana pericárdica o por práctica de franjas de esta capa. Si el estado del enfermo no permite la práctica de un método quirúrgico, se intentará la esclerosis con doxiciclina, bleomicina o ambos fármacos.

La ascitis cancerosa o maligna por lo común se trata por medio de paracentesis repetida, de volúmenes pequeños de líquido. Si el cáncer primario no reacciona a medidas sistémicas se colocarán derivaciones peritoneovenosas. A pesar del temor de hallar células en fase de diseminación en la circulación, las metástasis constituyen una complicación poco común. Las complicaciones principales son oclusión, fuga y sobrecarga de líquidos. Las personas con alguna hepatopatía grave pueden terminar por mostrar coagulación intravascular diseminada.

Nutrición El cáncer y su tratamiento pueden ocasionar disminución del consumo de nutrientes, de magnitud suficiente como para que la persona pierda peso y se altere el metabolismo intermediario. Es difícil estimar la prevalencia del problema, por variaciones, o en la definición de la caquexia oncológica, pero muchos pacientes con cáncer avanzado presentan pérdida de peso y disminución del apetito. Las alteraciones del metabolismo provienen de diversos factores de origen tumoral (como bombesina, hormona adrenocorticotrópica) y del hospedador (como factor de necrosis tumoral, interleucinas 1 y 6, hormona de crecimiento) y se inicia un círculo vicioso en que no se puede revertir con el aporte de calorías el catabolismo proteínico, la intolerancia a la glucosa y la lipólisis.

Sigue siendo un punto de controversia la forma de valorar el estado nutricional y el momento y la forma de intervenir. Los intentos para hacer la valoración objetiva han incluido el uso de un índice nutricional pronóstico basado en niveles de albúmina, espesor del pliegue cutáneo sobre el tríceps, niveles de transferrina y pruebas cutáneas de hipersensibilidad tardía. Sin embargo, una estrategia más sencilla ha sido definir el límite de intervención nutricional como <10% de la pérdida de peso inexplicada, nivel de transferrina sérica <1 500 mg/L (150 mg/100 mL) y albúmina sérica <34 g/L (3.4 g/100 mL).

La decisión es importante porque al parecer la oncoterapia es mucho más tóxica y menos eficaz en casos de desnutrición. A pesar de ello, no se sabe si con las intervenciones nutricionales se modifica la evolución natural. Salvo que algunas alteraciones afecten la función de absorción del tubo digestivo, para el complemento parenteral se prefiere la nutrición entérica por vía oral o por sonda. A pesar de ello, los riesgos que surgen con las sondas pueden ser mayores que los beneficios. Se ha recomendado el uso del acetato de megestrol, fármaco progestacional, como intervención farmacológica para mejorar el estado nutricional. Las investigaciones en este terreno probablemente permitan contar con más instrumentos en el futuro, conforme se diluciden mecanismos mediados por citocinas.

Medidas de apoyo psicosocial Las necesidades psicosociales de los pacientes varían con la situación. Los que se someten a tratamiento presentan

temor, ansiedad y depresión. A veces hay deterioro muy grave de la autoimagen por cirugía deformante y alopecia. Las mujeres que reciben orientación estética, que les permite verse mejor, también se sentirán mejor. La pérdida de control respecto a la forma en que la persona dedica su tiempo contribuye a veces a un sentido moderado de vulnerabilidad. El tratar de cumplir las exigencias laborales y familiares y compaginarlas con las del tratamiento, genera enorme estrés. La disfunción sexual es muy frecuente, y es necesario comentarla abiertamente con el paciente. El personal asistencial que demuestra empatía y es sensible a las necesidades de cada persona, llegará a acuerdos transigentes en los que la flexibilidad no influirá de manera negativa en el curso del tratamiento.

Los supervivientes del cáncer afrontan otro tipo de problemas. Pueden tener temores respecto a la terminación de un tratamiento que vinculan con la continuación de su supervivencia. Se necesitan ajustes a pérdidas físicas y obstáculos, reales y percibidos. Los pacientes pueden estar preocupados por problemas físicos de poca importancia; perciben un deterioro en su movilidad laboral y se consideran a sí mismos como trabajadores menos capacitados. Pueden ser víctimas de discriminación en el trabajo, por compañías de seguros o de ambos tipos. Pueden sentir dificultad para reincorporarse a sus actividades normales pasadas y sentir vergüenza de haber sobrevivido y tener una sensación de vulnerabilidad a resfriados y otras enfermedades. La preocupación más común y amenazadora es el miedo constante de recidiva (síndrome de Damocles).

Pacientes en quienes ha sido ineficaz el tratamiento tienen otros problemas relacionados con la terminación de la vida.

Muerte y agonía Las causas más comunes de muerte de personas con cáncer son infecciones (que originan insuficiencia circulatoria), e insuficiencias respiratoria, hepática y renal. El bloqueo intestinal puede originar inanición y hambre. La enfermedad del sistema nervioso central puede originar convulsiones, coma e hipoventilación de origen central. En promedio, 70% de los pacientes terminan por mostrar disnea en la fase preterminal. Sin embargo, por lo común transcurren muchos meses entre el diagnóstico de cáncer y el desarrollo de las complicaciones comentadas y en ese lapso, el paciente muestra afectación grave por la posibilidad de muerte. Las vías del tratamiento infructuoso contra el cáncer por lo regular se dividen en tres fases. En primer lugar, surge optimismo por la esperanza de curación; cuando reaparece el tumor se advierte que la enfermedad es incurable y se afronta el objetivo de medidas paliativas con la esperanza de vivir con la enfermedad; por último, al advertir que la muerte es inminente, se hace otro ajuste en las expectativas. La persona se imagina lo peor al prepararse para la terminación de la vida y puede pasar por fases de ajuste al diagnóstico; las fases incluyen negación, aislamiento, ira, negociación, depresión, aceptación y esperanza. Por supuesto, los pacientes no pasan por todas las fases anteriores ni las siguen con el mismo orden o ritmo. A pesar de ello, un objetivo importante en el tratamiento es crear el conocimiento de la forma en que la persona ha sido afectada por el diagnóstico y el afrontamiento.

Es mejor comunicarse de forma franca con el paciente y la familia en cuanto a la evolución probable de la enfermedad. Estas pláticas son difíciles tanto para el médico como para el paciente y la familia. Los objetivos críticos de la interacción son tranquilizar al enfermo y señalar a sus familiares que se hará todo lo posible para lograr comodidad; que no se abandonará al enfermo. Muchos pacientes prefieren atenderse en su hogar o en un asilo y no en un hospital. El *American College of Physicians* ha publicado un libro llamado *Home Care Guide for Cancer; How to Care for Family and Friends at Home* que presenta estrategias para obtener buenos resultados en la solución de problemas en la atención domiciliaria. Con planificación apropiada será factible brindar al paciente las atenciones médicas necesarias y dar el apoyo psicológico y espiritual que evitará el aislamiento y la despersonalización que conlleva el hecho de morir en un hospital.

El cuidado de los pacientes moribundos impone una carga pesada al médico. Se ha descrito el síndrome de "desgaste" físico y emocional, caracterizado por fatiga, desentendimiento de los pacientes y los colegas, y pérdida de la autorrealización. El trastorno anterior se puede combatir con intentos de aminorar el estrés, conservar una vida equilibrada y fijarse objetivos reales.

Decisiones de la terminación de la vida Por desgracia, quizás sea imposible en todos los casos realizar una transición sin altibajos en los objetivos terapéuticos, es decir, de curativos a paliativos, por la interferencia de complicaciones graves nacidas del tratamiento o de la evolución rápida de la enfermedad. Se supone que están justificados los intentos decididos y con penetración corporal de apoyo médico, en enfermedades reversibles o en complicaciones del tratamiento. Sin embargo, si hay duda acerca de la reversibilidad del trastorno, los deseos del paciente serán los que determinen el nivel de atención médica. Es necesario conocer dichos deseos antes de la fase terminal de la enfermedad y revisarlos periódicamente. Se puede obtener información sobre las normas anticipatorias de la *American Association of Retired Persons*, 601 E Street, NW, Washington, DC 20049, 202-434-2277, o *Choice in Dying*, 250 West 57th Street, New York, NY 10107, 202-366-5540. En Estados Unidos, algunos estados facultan a los médicos a asistir a los pacientes que se inclinan por poner fin a su vida. El tema es complejo y difícil desde los puntos de vista médico y ético. Los comentarios sobre las decisiones de poner fin a la vida deben ser honestos y sencillos, y basarse en información precisa sobre el consentimiento informado, periodos de espera, segundas opiniones y documentación. **En el capítulo 10 se incluyen comentarios más detallados sobre las formas de abordar la terminación de la vida.**

100 Prevención y detección oportuna del cáncer

Jennifer M. Croswell, Otis W. Brawley, Barnett S. Kramer

La mejor comprensión de la carcinogénesis ha permitido que la prevención y la detección oportuna del cáncer (lo que también se conoce como control del cáncer) no se limiten a identificar y evitar los carcinógenos. Las metas son las intervenciones específicas para evitar el cáncer en las personas con riesgo y la detección eficaz para la identificación adecuada del mismo.

La carcinogénesis no es sólo un evento, sino un proceso, un continuo de discretos cambios hísticos y celulares que dan lugar a procesos celulares más autónomos. La prevención se refiere a la identificación y manipulación de los factores biológicos, ambientales y genéticos en la vía causal del cáncer.

EDUCACIÓN Y HÁBITOS SALUDABLES

Instruir al público sobre la manera de evitar los factores de riesgo identificados para el cáncer y fomentar hábitos saludables contribuye a la prevención y control de esta enfermedad. El médico es un poderoso mensajero en este proceso; el encuentro con el paciente es una oportunidad para enseñarle los peligros del tabaquismo, las características de un estilo de vida saludable, el uso de métodos de detección probados y la protección contra la exposición excesiva al sol.

ELIMINACIÓN DEL TABAQUISMO

El tabaquismo es un fuerte factor de riesgo modificable para enfermedad cardiovascular, neumopatía y cáncer. Los fumadores tienen un riesgo aproximado de uno a tres en el curso de su vida de morir de forma prematura por alguna neoplasia maligna relacionada con el tabaco, o por enfermedad cardiovascular o pulmonar. El consumo de tabaco causa más muertes por enfermedades cardiovasculares que por neoplasias malignas. El cáncer del pulmón, laringe, bucofaringe, esófago, riñón, vejiga, páncreas y estómago están vinculados con el tabaco.

El número de cigarrillos fumados al día y la profundidad de inhalación del humo se relacionan con el riesgo de mortalidad por cáncer pulmonar. Los cigarrillos ligeros y con poco contenido de alquitrán no son más seguros, ya que los fumadores tienden a inhalar con mayor frecuencia y profundidad.

Aquellos individuos que suspenden el tabaquismo tienen una tasa de mortalidad por cáncer pulmonar 30 a 50% menor a 10 años comparados con los sujetos que continúan el consumo, a pesar de que algunas mutaciones génicas inducidas por carcinógenos persisten años después de eliminar el tabaquismo. Con suspender y lograr evitar el tabaquismo se pueden salvar más vidas que con cualquier otra actividad de salud pública.

El riesgo del humo del tabaco no se limita al fumador. La presencia de humo en el ambiente, conocida como humo secundario o tabaquismo pasivo, causa cáncer pulmonar y otras enfermedades cardiopulmonares en los no fumadores.

La prevención del tabaquismo es un tema pediátrico. Más de 80% de los fumadores estadounidenses adultos empezaron a fumar antes de los 18 años de edad. Cerca de 20% de los estadounidenses de 9º a 12º grados escolares

han fumado un cigarrillo en el mes anterior. La orientación a los adolescentes y adultos jóvenes es crucial para evitar el tabaquismo. Una simple recomendación del médico de no empezar a fumar o abandonar el cigarrillo puede ser provechosa. Los profesionales deben preguntar a los pacientes si fuman y ofrecer a los fumadores ayuda para suspender el hábito.

Las estrategias actuales para eliminar el tabaquismo reconocen que se trata de una adicción (cap. 470). El fumador que suspende el consumo pasa por un proceso de etapas identificables que consisten en la intención de eliminar el hábito, una fase de acción en la que suspende el consumo y una fase de mantenimiento. Los fumadores que eliminan por completo el tabaco tienen mayor probabilidad de éxito que los que reducen de forma gradual el número de cigarrillos o cambian a variedades con menos alquitrán o nicotina. Más de 90% de los estadounidenses que logra dejar de fumar lo hace por sí mismos, sin participación en algún programa organizado para dejar de fumar, aunque dichos programas son útiles para otros fumadores. El *Community Intervention Trial for Smoking Cessation* (COMMIT) fue un programa de cuatro años que mostró que los fumadores moderados (<25 cigarrillos al día) tenían mayor probabilidad de beneficiarse con mensajes sencillos en los que se les anima a eliminar el tabaquismo y con los programas de suspensión que aquellos que no se exponían a ninguna intervención. Las tasas de suspensión fueron 30.6% en el grupo con intervención y 27.5% en el grupo testigo. Las intervenciones de COMMIT no tuvieron éxito en los fumadores empedernidos (>25 cigarrillos diarios). Es probable que éstos necesiten un programa de suspensión intensivo y amplio que incluya asesoría, estrategias conductuales y fármacos complementarios, como sustitución de nicotina (goma de mascar, parches, aerosoles, pastillas e inhaladores), bupropión o vareniclina.

Los riesgos para la salud de los puros son similares a los de los cigarrillos. El consumo de uno o dos puros al día duplica el riesgo de cáncer bucal y esofágico; tres o cuatro diarios incrementan el riesgo de cáncer bucal más de ocho veces, y el esofágico, más de cuatro. Se desconocen los riesgos del uso ocasional.

El tabaco sin humo también representa un riesgo sustancial para la salud. El tabaco para mascar es un carcinógeno vinculado con caries dental, gingivitis, leucoplaquia bucal y cáncer bucal. Los efectos sistémicos del tabaco sin humo (incluido el rapé) podrían aumentar los riesgos de otras neoplasias malignas. El cáncer esofágico se relaciona con los carcinógenos del tabaco diluidos en la saliva y deglutidos. Los efectos netos de los cigarrillos electrónicos en la salud no están bien estudiados. Existe un debate acerca de si ayudan a suspender el tabaquismo o sirven como "inicio" para que los niños no fumadores adquieran el hábito de fumar.

ACTIVIDAD FÍSICA

La actividad física se relaciona con menor riesgo de cáncer de colon y mamario. Se han propuesto varios mecanismos, pero tales estudios tienden a incluir factores de confusión, como sesgos en el recuerdo, relación del ejercicio con otras prácticas relacionadas con la salud y efectos del cáncer preclínico en los hábitos de ejercicio (causalidad inversa).

MODIFICACIÓN DE LA ALIMENTACIÓN

Estudios epidemiológicos internacionales sugieren que las dietas ricas en grasas se acompañan de mayor riesgo de neoplasias malignas mamarias, colónicas, prostáticas y endometriales. Estos tumores alcanzan la mayor incidencia y mortalidad en culturas occidentales, en las que la grasa aporta un tercio del total de calorías consumidas.

A pesar de las relaciones, no se ha demostrado que la grasa de los alimentos cause cáncer. Estudios epidemiológicos de casos y testigos, y de cohorte tuvieron resultados contradictorios. Además, la dieta representa una exposición muy compleja a muchos nutrientes y químicos. Las dietas con poco contenido de grasa se acompañan de muchos cambios, aparte de la simple sustracción de los lípidos. El cumplimiento de una dieta baja en grasas se relaciona con otros cambios en el estilo de vida.

En estudios de observación, la fibra alimenticia se relaciona con menor riesgo de pólipos colónicos y cáncer invasivo del colon. Sin embargo, no se han demostrado los efectos protectores anticancerosos del aumento de la fibra y la reducción de la grasa de los alimentos en el contexto de un estudio clínico prospectivo. Los mecanismos protectores putativos son complejos y tema de especulación. La fibra se une con los ácidos biliares oxidados y genera productos de fibra soluble, como el butirato, que podrían tener propiedades diferenciadoras. La fibra no aumenta el tiempo de tránsito intestinal. Dos grandes estudios prospectivos de cohortes con >100 000 profesionales de la salud no mostró relación entre el consumo de frutas y verduras y el riesgo de cáncer.

El *Polyp Prevention Trial* distribuyó al azar a 2 000 ancianos a quienes se les habían extirpado pólipos para recibir una dieta con poca grasa y rica en fibra o una dieta habitual durante cuatro años. No se observaron diferencias en la formación de pólipos.

La *Women's Health Initiative* de los *National Institutes of Health* de Estados Unidos, iniciada en 1994, fue un estudio clínico de largo plazo con >100 000 mujeres de edades entre 45 a 69 años. El estudio las clasificó en 22 grupos de intervención. Las participantes recibieron calcio y complemento de vitamina D; tratamiento de sustitución hormonal, y asesoría para aumentar el ejercicio, llevar una dieta con poca grasa, aumentar el consumo de frutas, verduras y fibra, y eliminar el tabaquismo. El estudio mostró que, aunque el consumo de grasa consumida fue menor en el grupo con intervención dietética, los cánceres mamarios invasivos no se redujeron en un periodo de seguimiento de ocho años en comparación con el grupo testigo. No se observó un descenso en la incidencia de cáncer colorrectal en el grupo con intervención dietética. La diferencia en la grasa alimenticia entre ambos grupos fue ~10% en promedio. La evidencia actual no establece el valor anticancerígeno de los complementos de vitaminas, minerales y nutricionales en cantidades mayores a las que aporta una dieta balanceada.

EQUILIBRIO ENERGÉTICO

Parece que el riesgo de neoplasias malignas aumenta conforme se incrementa el índice de masa corporal a más de 25 kg/m^2. La obesidad se acompaña de un mayor riesgo de cáncer de colon, mama (posmenopáusicas), endometrio, riñón (células renales) y esófago, aunque no se ha establecido la causalidad.

En estudios de observación, los riesgos relativos de cáncer de colon aumentan en presencia de obesidad, 1.5 a 2 en varones y 1.2 a 1.5 en mujeres. Las posmenopáusicas obesas tienen un riesgo 30 a 50% mayor de cáncer mamario. Una hipótesis sobre esta relación es que el tejido adiposo sirve como depósito de la aromatasa, lo que facilita la síntesis de estrógeno.

PROTECCIÓN CONTRA LA LUZ SOLAR

El cáncer cutáneo distinto al melanoma (basocelular y espinocelular) se induce por la exposición acumulada a radiación ultravioleta (UV). La exposición solar aguda intermitente y el daño solar se vinculan con el melanoma, pero la evidencia no es consistente. Las quemaduras solares, sobre todo en la infancia y adolescencia, pueden relacionarse con mayor riesgo de melanoma en la edad adulta. La disminución de la exposición solar mediante el uso de ropa protectora y cambio en los patrones de actividades a la intemperie pueden disminuir el riesgo de cáncer cutáneo. Los filtros solares reducen el riesgo de queratosis actínica, precursor de las neoplasias malignas de la piel, pero es probable que no reduzcan el riesgo de melanoma. Los filtros solares impiden la quemadura, pero podrían favorecer la exposición más prolongada al sol y es factible que no filtren las longitudes de onda que genera el melanoma.

Las intervenciones educativas que ayudan a los individuos a valorar con exactitud su riesgo de padecer cáncer cutáneo tienen cierto efecto. En particular, las intervenciones conductuales enfocadas a la apariencia en mujeres jóvenes pueden reducir el uso de bronceado en interiores y otras formas de exposición UV. La autoexploración para valorar las características del pigmento cutáneo relacionadas con los tumores malignos, como efélides, puede ayudar a identificar a las personas con riesgo alto. Aquellas que se reconocen a sí mismas con riesgo tienden a cumplir mejor las recomendaciones de evitar la luz solar. Los factores de riesgo para el melanoma incluyen propensión a las quemaduras solares, una gran cantidad de nevos melanocíticos y nevos atípicos.

QUIMIOPREVENCIÓN DEL CÁNCER

La quimioprevención implica el uso de sustancias químicas naturales o sintéticas para revertir, suprimir o evitar la carcinogénesis antes que se desarrolle una neoplasia invasiva.

Los tumores malignos se desarrollan por la acumulación de anomalías hísticas relacionadas con cambios genéticos y epigenéticos, y las vías de crecimiento regulatorio, factores potenciales de intervención preventiva. Los primeros cambios se denominan *iniciación*. La alteración puede ser hereditaria o adquirida a través de la actividad de carcinógenos físicos, infecciosos o químicos. Como la mayor parte de las enfermedades humanas, el cáncer surge de la interacción entre factores genéticos y exposiciones ambientales (cuadro 100-1). Las influencias que causan que la célula iniciada y su microambiente tisular circundante avancen en el proceso carcinógeno y cambie de fenotipo se llaman *promotores*. Éstos incluyen hormonas como los andrógenos, vinculados con el cáncer prostático, y los estrógenos, relacionados con neoplasias de mama y endometrio. A veces la distinción entre un iniciador y un promotor es arbitraria; algunos componentes del humo del tabaco son "carcinógenos completos", al actuar como iniciadores y pro-

CUADRO 100-1 Cancerígenos sospechosos

Cancerígenos[a]	Cáncer o neoplasia asociados
Fármacos alquilantes	Leucemia mieloide aguda, cáncer vesical
Andrógenos	Cáncer prostático
Aminas aromáticas (pigmentos)	Cáncer vesical
Arsénico	Cáncer pulmonar, cutáneo
Asbesto	Cáncer de pulmón, pleura, peritoneo
Benceno	Leucemia mielocítica aguda
Cromo	Cáncer pulmonar
Dietilestilbestrol (prenatal)	Cáncer vaginal (células claras)
Virus Epstein-Barr	Linfoma de Burkitt, linfoma nasal de linfocitos T
Estrógenos	Cáncer de endometrio, hígado, mama
Alcohol etílico	Cáncer de hígado, esófago, cabeza y cuello
Helicobacter pylori	Cáncer gástrico, linfoma de tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT) gástrico
Virus de hepatitis B o C	Cáncer hepático
Virus de inmunodeficiencia humana	Linfoma no Hodgkin, sarcoma de Kaposi, carcinomas epidermoides (sobre todo en aparato urogenital)
Virus del papiloma humano	Cáncer del cuello uterino, anal, bucofaríngeo
Virus linfotrópico de linfocitos T humanos tipo I (HTLV-1)	Leucemia/linfoma de linfocitos T en adulto
Fármacos inmunodepresores (azatioprina, ciclosporina, glucocorticoides)	Linfoma no Hodgkin
Radiación ionizante (terapéutica o diagnóstica)	Mama, vejiga, tiroides, tejido blando, hueso, hemopoyético y muchos más
Gas mostaza nitrogenada	Cáncer de pulmón, cabeza y cuello, senos paranasales
Polvo de níquel	Cáncer pulmonar, senos paranasales
Escape de diesel	Cáncer pulmonar (mineros)
Fenacetina	Cáncer de pelvis renal y vejiga
Hidrocarburos policíclicos	Cáncer de pulmón, piel (sobre todo carcinoma espinocelular de piel escrotal)
Gas radón	Cáncer pulmonar
Esquistosomosis	Cáncer vesical (epidermoide)
Luz solar (ultravioleta)	Cáncer cutáneo (espinocelular y melanoma)
Tabaco (incluso sin humo)	Cáncer de la vía aerodigestiva, vejiga
Cloruro de vinilo	Cáncer hepático (angiosarcoma)

[a] Agentes considerados iniciadores y promotores del cáncer o ambos.

motores. Las neoplasias malignas pueden evitarse o controlarse si se interfiere en los factores que inducen su iniciación, promoción o progresión. Los compuestos de importancia en la quimioprevención a menudo tienen actividad antimutagénica, de modulación hormonal, antiinflamatoria, antiproliferativa o proapoptósica (o una combinación de varias).

QUIMIOPREVENCIÓN DE CÁNCERES EN EL TUBO DIGESTIVO ALTO

El tabaquismo causa lesión epitelial difusa en la cavidad bucal, cuello, esófago y pulmones. Los pacientes curados de cáncer epidermoide de pulmones, esófago, cavidad bucal y cuello tienen riesgo (hasta 5% por año) de padecer segundos tumores de la vía aereodigestiva. La eliminación del tabaquismo no disminuye mucho el riesgo del paciente curado de tener una segunda neoplasia, aunque sí disminuye el riesgo de cáncer en los que no lo han tenido antes. La eliminación del tabaquismo podría detener las etapas iniciales del proceso carcinógeno (como la metaplasia), pero es probable que no tenga efecto en las etapas avanzadas. Esta hipótesis de "carcinogénesis de campo" para los tumores de la vía aereodigestiva alta convirtió a los pacientes "curados" en una población importante para la quimioprevención de segundas neoplasias malignas.

La infección bucal por el virus del papiloma humano (HPV), sobre todo HPV-16, aumenta el riesgo de cáncer bucofaríngeo. Esta relación existe incluso en ausencia de otros factores de riesgo, como tabaquismo o consumo de alcohol (aunque al parecer la magnitud del incremento del riesgo es mayor cuando están presentes tanto la infección por HPV como el tabaquismo). Se cree que la infección bucal por HPV se adquiere sobre todo por contacto sexual. Aunque por ahora no hay evidencia directa que confirme esta hipótesis, la introducción de la vacuna contra HPV podría reducir al final las tasas de cáncer bucofaríngeo.

La leucoplaquia bucal, una lesión premaligna observada a menudo en los fumadores, se ha usado como marcador intermedio que permite demostrar la actividad quimiopreventiva en estudios pequeños de grupos testigo con asignación al azar, de corta duración con placebo. La respuesta guardó relación con el incremento del receptor β para ácido retinoico (RAR-β). El tratamiento con dosis altas y relativamente tóxicas de isotretinoína (ácido 13-*cis*-retinoico) induce regresión de la leucoplaquia bucal. Sin embargo, las lesiones recurren cuando se suspende el tratamiento, lo que sugiere la necesidad de administración prolongada. Las dosis más tolerables de isotretinoína no han logrado evitar las neoplasias malignas de cabeza y cuello. Este fármaco tampoco pudo evitar segundas neoplasias en sujetos curados de cáncer pulmonar no microcítico en etapa inicial; en realidad, las tasas de mortalidad se incrementaron en los fumadores activos.

Varios estudios de gran escala valoraron fármacos como quimioprevención de cáncer pulmonar en pacientes de alto riesgo. En el *α-tocopherol/β-carotene (ATBC) Lung Cancer Prevention Trial*, los participantes eran varones que tenían entre 50 y 69 años al momento de inscribirse en el estudio y fumaban en promedio una cajetilla de cigarrillos al día desde hacía 35.9 años. Los participantes recibieron tocoferol alfa, caroteno beta y placebo o ambos, con un diseño aleatorizado factorial 2×2. Después de una mediana de seguimiento de 6.1 años, la incidencia y mortalidad por cáncer pulmonar tuvo un aumento con significación estadística en los que recibieron caroteno beta. El tocoferol alfa no tuvo efecto en la mortalidad por cáncer pulmonar y no hubo evidencia que indicara interacción entre ambos fármacos. Los pacientes que recibieron tocoferol alfa tuvieron mayor incidencia de apoplejía hemorrágica.

El β-*Carotene and Retinol Efficacy Trial* (CARET) incluyó 17 000 fumadores estadounidenses y trabajadores expuestos a asbesto. Los sujetos se distribuyeron al azar a uno de cuatro grupos y recibieron caroteno beta, retinol o placebo con un diseño factorial 2×2. Este estudio también mostró daño con el caroteno beta; una tasa de cáncer pulmonar de cinco por 1 000 sujetos por año entre los que tomaron placebo y de seis por 1 000 por año entre los receptores de caroteno beta.

Los resultados de los estudios ATBC y CARET demuestran la importancia de comprobar de forma minuciosa las hipótesis de la quimioprevención antes de generalizar su aplicación, ya que los resultados contradicen varios estudios de observación. El *Physician's Health Trial* no mostró cambio en el riesgo de cáncer pulmonar entre los que usaron caroteno beta, pero un porcentaje menor de los participantes era fumador en comparación con los sujetos de los estudios ATBC y CARET.

QUIMIOPREVENCIÓN DEL CÁNCER DE COLON

Muchos estudios de prevención del cáncer de colon se basan en la premisa de que la mayoría de estos tumores se desarrolla a partir de pólipos adenomatosos. Estos estudios utilizan la recurrencia o desaparición del adenoma como parámetro de valoración sustituto (aún no validado) para la prevención del cáncer colónico. Los estudios clínicos iniciales sugieren que los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), como piroxicam, sulindac y ácido acetilsalicílico, podrían evitar la formación de adenomas o inducir la regresión de pólipos adenomatosos. Se desconoce el mecanismo de acción de los NSAID, pero se presume que actúan a través de la vía de la ciclooxigenasa. Aunque dos estudios con asignación al azar de grupos testigo (el *Physicians' Health Study* y el *Women's Health Study*) no mostraron un efecto del ácido acetilsalicílico en la incidencia de cáncer o adenoma colónico en personas sin antecedente de lesiones en el colon después de 10 años de tratamiento, estos estudios mostraron una reducción aproximada al 18% en el riesgo relativo de adenoma colónico en personas con antecedente de adenomas después de un año. Los datos acumulados de estudios de observación de cohortes demuestran una reducción relativa de 22 y 28% en la incidencia de cáncer y adenoma colorrectal, respectivamente, con el uso regular de ácido acetilsalicílico. Asimismo, un metaanálisis bien conducido de cuatro estudios con grupos testigo y distribución al azar (aunque diseñado sobre todo para examinar los efectos del ácido acetilsalicílico en los episodios cardiovasculares) encontró que el ácido acetilsalicílico en dosis de al menos 75 mg produce una reducción relativa de 24% en la incidencia de cáncer colorrectal después de 20 años, sin un aumento claro en la eficacia con dosis más altas. También se han considerado los inhibidores de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) para la prevención de cáncer y pólipos colorrectales. Se iniciaron estudios con inhibidores de COX-2, pero se observó un aumento del riesgo de episodios cardiovasculares entre los que tomaban estos fármacos, lo que sugiere que no son adecuados para la quimioprevención en la población general.

Los estudios epidemiológicos sugieren que las dietas ricas en calcio disminuyen el riesgo de cáncer de colon. El calcio se une con la bilis y los ácidos grasos, que causan proliferación del epitelio colónico. Se formuló la hipótesis de que el calcio reduce la exposición intraluminal a estos compuestos. En el estudio controlado con asignación al azar *Calcium Polyp Prevention Study* se observó que el calcio complementario disminuye el riesgo absoluto de recurrencia de pólipos adenomatosos en 7% a cuatro años; el seguimiento extendido por observación demostró una reducción del riesgo absoluto de 12% cinco años después de suspender el tratamiento. Sin embargo, en la *Women's Health Initiative* el uso combinado de carbonato de calcio y vitamina D dos veces al día no redujo la incidencia de cáncer colorrectal invasivo en comparación con placebo luego de siete años.

La *Women's Health Initiative* demostró que las posmenopáusicas que toman estrógeno más progestina tienen un riesgo 44% menor de cáncer colorrectal en comparación con las que toman placebo. De las más de 16 600 mujeres distribuidas al azar y vigiladas durante una mediana de 5.6 años, se observaron 43 cánceres colorrectales invasivos en el grupo con hormonas y 72 en el grupo placebo. El efecto positivo en los tumores de colon se reduce con el aumento modesto de los riesgos cardiovascular y de cáncer mamario relacionados con el tratamiento combinado con estrógeno y progestina.

Un estudio de casos y testigos sugirió que las estatinas disminuyen la incidencia de cáncer colorrectal; sin embargo, varios estudios posteriores de casos y testigos, y de cohortes no demostraron un vínculo entre el uso regular de estatina y la reducción del riesgo de esta neoplasia. No hay estudios de grupos testigo y asignación al azar que hayan valorado esta hipótesis. Un metaanálisis del uso de estatina no mostró un efecto protector de estos fármacos sobre la incidencia general de cáncer o la mortalidad.

QUIMIOPREVENCIÓN DEL CÁNCER MAMARIO

El tamoxifeno es un antiestrogénico y tiene acción agonista parcial del estrógeno en algunos tejidos, como el endometrio y el hueso. Uno de sus efectos es el aumento del factor transformador del crecimiento beta, que disminuye la proliferación de células mamarias. En estudios con asignación al azar, controlados con placebo para valorar tamoxifeno como tratamiento adyuvante en cáncer mamario, este fármaco redujo en más de un tercio el número de neoplasias nuevas en la mama contralateral. En un estudio de prevención con asignación al azar, controlado con placebo que incluyó >13 000 mujeres con riesgo alto, el tamoxifeno disminuyó el riesgo de neoplasia maligna mamaria en 49% (de 43.4 a 22 por cada 1 000 mujeres) luego de una mediana de seguimiento cercana a seis años. El tamoxifeno también redujo las fracturas óseas; se observó un ligero incremento del riesgo de cáncer endometrial, apoplejía, embolia pulmonar y trombosis venosa profunda. El *International Breast Cancer Intervention Study* (IBIS-I) y el *Italian Randomized Tamoxifen Prevention Trial* también mostraron una reducción en la incidencia de cáncer mamario con el uso de este fármaco. Un estudio que comparó el tamoxifeno con otro modulador selectivo del receptor de estrógenos, raloxifeno, mostró que éste es similar al tamoxifeno en la prevención de cáncer. Este estudio sólo incluyó posmenopáusicas. El raloxifeno se relacionó con más cánceres mamarios invasores y una tendencia a más cánceres mamarios no invasores, pero menos episodios tromboembólicos que con el tamoxifeno; ambos fármacos resultaron similares en el riesgo de otros cánceres, fracturas, cardiopatía isquémica y apoplejía. La *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) aprobó tanto el tamoxifeno como el raloxifeno (éste sólo en mujeres posmenopáusicas) para reducir el cáncer mamario en mujeres con alto riesgo de la enfermedad (riesgo de 1.66% a cinco años con base en el modelo de riesgo de Gail: http://www.cancer.gov/bcrisktool/).

Como los inhibidores de la aromatasa son incluso más efectivos que el tamoxifeno como fármacos adyuvantes en el tratamiento del cáncer mamario, se postuló la hipótesis de que serían más efectivos en la prevención del cáncer mamario. Un estudio con distribución al azar, controlado con placebo de exemestano informó una reducción relativa de 65% (de 5.5 a 1.9 por cada 1 000 mujeres) en la incidencia de cáncer mamario invasor en mujeres con riesgo alto después de una mediana de seguimiento aproximada de tres años. Los efectos secundarios frecuentes incluyeron artralgias, bochornos, fatiga e insomnio. Ningún estudio ha hecho una comparación directa de los inhibidores de la aromatasa con los moduladores selectivos del receptor de estrógenos para la quimioprevención del cáncer mamario.

QUIMIOPREVENCIÓN DEL CÁNCER PROSTÁTICO

La finasterida y dutasterida son inhibidores de la reductasa-5α. Dichos fármacos inhiben la conversión de testosterona en dihidrotestosterona (DHT), un potente estimulante de la proliferación celular prostática. El *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT) distribuyó al azar a varones de 55 años de edad o más con riesgo promedio para cáncer prostático para recibir finasterida o placebo. Todos los sujetos del estudio se sometieron a detección regular con antígeno prostático específico (PSA, *prostate-specific antigen*) y examen rectal digital. Después de siete años de tratamiento, la incidencia de cáncer prostático era de 18.4% en el grupo con finasterida y 24.8% en el grupo placebo, una diferencia con significación estadística. Sin embargo, el grupo con finasterida tenía más pacientes con tumores de Gleason calificación 7 o más, con respecto al grupo placebo (6.4 frente a 5.1%). Un dato tranquilizador fue que el seguimiento a largo plazo (10 a 15 años) no reveló diferencias significativas en la mortalidad general entre todos los varones de los grupos con finasterida y placebo, ni en los varones con diagnóstico de cáncer prostático; las diferencias en el cáncer prostático en favor de la finasterida persistieron.

La dutasterida también se valoró como fármaco preventivo para el cáncer prostático. El estudio *Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events* (REDUCE) fue un estudio doble ciego en el que cerca de 8 200 varones con cifras altas de PSA (2.5 a 10 ng/mL en varones de 50 a 60 años y 3 a 10 ng/mL para los de 60 años o más) y biopsia prostática negativa al momento de inscribirse en el estudio recibieron 0.5 mg al día de dutasterida o placebo. El estudio señaló una reducción de 23% con significación estadística en el riesgo relativo de incidencia de cáncer prostático detectado por biopsia en el grupo con dutasterida a los cuatro años de tratamiento (659 casos frente a 858 casos, respectivamente). En general, entre los años uno y cuatro no hubo diferencia entre los grupos respecto al número de tumores con calificación de Gleason de 7 a 10. Sin embargo, durante los años 3 y 4 hubo una diferencia estadísticamente significativa en los tumores con calificación de Gleason de 8 a 10 en el grupo con dutasterida (12 tumores frente a un tumor, de manera respectiva).

La importancia clínica del aumento aparente en la incidencia de tumores de grado más alto en los grupos con inhibidor de la reductasa-5α de estos estudios es controversial. Es probable que representen una mayor sensibilidad del PSA y el examen rectal digital para los tumores de grado alto en varones que reciben estos fármacos. La FDA analizó ambos estudios y determinó que el uso de un inhibidor de la reductasa-5α para la quimioprevención del cáncer prostático resultaría en la prevención de un cáncer prostático adicional de grado alto (calificación de Gleason 8 a 10) por cada tres a cuatro tumores de grado bajo (calificación de Gleason <6) evitado. Aunque reconoció que un posible sesgo en la detección podría haber explicado el dato, señaló que no podía descartarse de manera concluyente la función causal de los inhibidores de la reductasa-5α. Por tanto, estos fármacos están aprobados por la FDA para evitar el cáncer prostático.

Como todos los varones de los estudios PCPT y REDUCE se mantuvieron en detección y como ésta casi duplica la tasa de cáncer prostático, no se sabe si la finasterida o la dutasterida disminuyen el riesgo de cáncer prostático en varones que no se someten a detección.

Varios estudios de laboratorio y observación favorables condujeron a la valoración formal del selenio y el tocoferol alfa (vitamina E) como posibles profilácticos de las neoplasias prostáticas malignas. El *Selenium and Vitamina E Cancer Prevention Trial* (SELECT) distribuyó a 35 533 varones para recibir 200 µg al día de selenio, 400 UI al día de tocoferol alfa, selenio más vitamina E o placebo. Después de una mediana de seguimiento de siete años, se observó una tendencia a un mayor riesgo de desarrollar cáncer prostático entre los varones que tomaban vitamina E sola, en comparación con el grupo placebo (tasas de riesgo inmediato 1.17; intervalo de confianza a 95%, 1.004 a 1.36).

VACUNAS Y PREVENCIÓN DEL CÁNCER

Varios agentes infecciosos causan cáncer. La hepatitis B y la C se vinculan con neoplasias malignas del hígado; algunas cepas del virus del papiloma humano (HPV) se relacionan con cáncer del cuello uterino, anal, de cabeza y cuello, y *Helicobacter pylori* se relaciona con adenocarcinoma gástrico y linfoma gástrico. Las vacunas para proteger contra estos agentes podrían reducir el riesgo de las neoplasias malignas con las que se vinculan.

La vacuna de la hepatitis B es eficaz para evitar la hepatitis y hepatomas causados por hepatitis B crónica.

En Estados Unidos está disponible una vacuna tetravalente para HPV (cubre cepas 6, 11, 16 y 18 del virus) y una vacuna bivalente (cepas 16 y 18 de HPV). Los tipos 16 y 18 de HPV causan cáncer del cuello uterino y anal; la reducción de estos tipos del virus podría evitar >70% de los cánceres de cuello uterino en todo el mundo. Los tipos 6 y 11 de HPV causan papilomas genitales. Para personas no infectadas con anterioridad con estas ce-

pas de HPV, las vacunas resultaron muy eficaces para evitar las infecciones persistentes por cepas específicas de HPV. Sin embargo, los estudios y subestudios que valoraron la capacidad de las vacunas para evitar el cáncer del cuello uterino y anal se basaron en mediciones de resultados sustitutos (neoplasia intraepitelial del cuello uterino y anal [CIN o AIN] I, II y III), y por ahora se desconoce el grado de durabilidad de la respuesta inmunitaria después de cinco años. Las vacunas no parecen influir en las infecciones preexistentes; la eficacia parece mucho menor en las poblaciones que habían estado expuestas a las cepas de HPV específicas de la vacuna. La vacuna se recomienda para niñas y mujeres de nueve a 26 años de edad.

PREVENCIÓN QUIRÚRGICA DEL CÁNCER

Algunos órganos de algunas personas tienen un riesgo tan alto de desarrollar cáncer que podría considerarse la extirpación quirúrgica del órgano en cuestión. Las mujeres con displasia del cuello uterino grave se tratan con láser o escisión electroquirúrgica de asa o conización y, a veces, incluso con histerectomía. La colectomía se usa para evitar el cáncer de colon en personas con poliposis familiar o colitis ulcerosa.

Puede optarse por la mastectomía bilateral profiláctica para la prevención del cáncer mamario entre las mujeres con predisposición genética a esta enfermedad. En una serie prospectiva de 139 mujeres con mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*, 76 decidieron someterse a mastectomía profiláctica y 63 optaron por la vigilancia rigurosa. A los tres años no se había diagnosticado ningún caso de cáncer mamario en las que optaron por la intervención quirúrgica, pero ocho mujeres del grupo con vigilancia habían desarrollado la enfermedad. Un estudio de cohortes retrospectivo más grande (n = 639) informó que tres pacientes padecieron cáncer mamario después de la mastectomía profiláctica, en comparación con la incidencia esperada de 30 a 53 casos: una reducción de 90 a 94% en el riesgo de neoplasia maligna. Las muertes relacionadas con cáncer mamario posterior a mastectomía se redujeron en 81 a 94% en las mujeres de alto riesgo, en comparación con sus hermanas que sirvieron como grupo testigo, y en 100% entre las mujeres con riesgo moderado, en comparación con las tasas anticipadas.

La ovariectomía profiláctica también puede recurrirse para evitar cánceres ovárico y mamario en las mujeres de alto riesgo. Un estudio prospectivo de cohorte valoró los resultados de portadoras de la mutación *BRCA* y demostró una relación estadísticamente significativa entre la ovariectomia profiláctica y una menor incidencia de cáncer ovárico o peritoneal primario (reducción de 36% en el riesgo relativo, o una diferencia absoluta de 4.5%). Los estudios de ovariectomía profiláctica para la prevención de cáncer mamario en mujeres con mutaciones genéticas mostraron reducciones cercanas al 50% en el riesgo relativo; la reducción del riesgo puede ser mayor para mujeres que se someten al procedimiento a menor edad (p. ej., <50 años).

Toda la evidencia sobre el uso de la mastectomía y ovariectomía profilácticas para la prevención del cáncer mamario y ovárico en mujeres de alto riesgo se ha obtenido por observación; estos estudios son proclives a diversos tipos de sesgos, incluidos sesgos en la selección de casos, relaciones familiares entre pacientes y grupos testigo, e información inadecuada sobre el uso de hormonas. Por tanto, es posible que sobrestimen la magnitud del beneficio.

DETECCIÓN SISTEMÁTICA DEL CÁNCER

La detección es un medio para descubrir la enfermedad de manera oportuna en sujetos asintomáticos, con la finalidad de disminuir la morbilidad y la mortalidad. Aunque la detección puede reducir las muertes específicas por la enfermedad y se ha demostrado que así ocurre en caso de tumores del cuello uterino, colónicos y mamarios, también está expuesta a diversos sesgos que podrían sugerir un beneficio cuando en realidad no existe. Los sesgos, incluso, pueden ocultar algún daño real. La sola detección oportuna no brinda ningún beneficio. El parámetro de valoración preferible es la mortalidad específica por la causa, y no la supervivencia después del diagnóstico (véase más adelante).

Como las pruebas de detección sistemática se realizan en personas asintomáticas y sanas, deben ofrecer una probabilidad sustancial de beneficio que supere el daño. Debe valorarse con cuidado el tipo de prueba, así como su empleo adecuado, antes de recomendar su empleo generalizado en programas de detección, como tema de política pública.

Cada vez más mutaciones genéticas y polimorfismos nucleotídicos se vinculan con el incremento del riesgo de neoplasias malignas. En teoría, las pruebas para estas mutaciones genéticas podrían definir a la población de alto riesgo. Sin embargo, la mayor parte de las mutaciones identificadas tienen penetrancia muy baja y en forma individual tienen una exactitud predictiva mínima. Tal vez algún día, la posibilidad de predecir el desarrollo de un tumor particular brinde opciones terapéuticas y suscite dilemas éticos. A la larga, permitiría que la intervención oportuna evitara el cáncer o limitara su gravedad. Es posible que las personas con alto riesgo fueran candidatos ideales para la quimioprevención y detección, pero es preciso investigar la eficacia de estas intervenciones en la población de alto riesgo. En la actualidad, las personas con riesgo alto de una neoplasia maligna particular pueden mantenerse bajo detección intensiva. Aunque esta conducta clínica es razonable, no se sabe si reduce la mortalidad en este tipo de población.

CUADRO 100-2 Análisis del valor de una prueba diagnóstica[a]

	Trastorno presente	Trastorno ausente
Prueba positiva	*a*	*b*
Prueba negativa	*c*	*d*
a = positivo verdadero *b* = positivo falso *c* = negativo falso *d* = negativo verdadero		
Sensibilidad	La proporción de personas con el trastorno que tienen resultado positivo: $a/(a + c)$	
Especificidad	La proporción de personas sin el trastorno que tienen resultado negativo: $d/(b + d)$	
Valor predictivo positivo (PPV)	La proporción de personas con resultado positivo que tienen el trastorno: $a/(a + b)$	
Valor predictivo negativo	La proporción de personas con resultado negativo que no tienen el trastorno: $d/c + d)$	
La prevalencia, sensibilidad y especificidad determinan el PPV		

$$\text{PPV} = \frac{\text{prevalencia} \times \text{sensibilidad}}{(\text{prevalencia} \times \text{sensibilidad}) + (1 - \text{prevalencia})(1 - \text{especificidad})}$$

[a] Para enfermedades con prevalencia baja, como cáncer, la especificidad baja tiene un efecto secundario drástico en el PPV, de manera que sólo un pequeño porcentaje de las pruebas positivas son positivos verdaderos.

La exactitud de la detección La exactitud de la prueba de detección o la capacidad para discriminar la enfermedad se describe mediante cuatro índices: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo (cuadro 100-2). La *sensibilidad*, también llamada tasa positiva verdadera, es el porcentaje de personas con la enfermedad que tiene resultado positivo en la detección (o sea, la capacidad de la prueba para detectar la enfermedad cuando está presente). La *especificidad*, o 1 menos la tasa positiva falsa, es la proporción de personas que no tiene la enfermedad y tiene resultado negativo en la prueba de detección (o sea, la capacidad de una prueba para identificar en forma correcta que la enfermedad no existe). El *valor predictivo positivo* es la proporción de personas con resultado positivo y que en verdad tienen la enfermedad. De igual manera, el *valor predictivo negativo* es la proporción que tiene resultado negativo entre los que no presentan la enfermedad. La sensibilidad y especificidad de una prueba son independientes de la prevalencia subyacente (o riesgo) del trastorno en la población sometida a detección, pero los valores predictivos dependen mucho de la prevalencia de la enfermedad.

La detección es más beneficiosa, eficaz y económica cuando la enfermedad en cuestión es frecuente en la población estudiada. La especificidad es al menos tan importante para la factibilidad y éxito finales de una prueba de detección.

Sesgos potenciales en las pruebas de detección Los sesgos frecuentes en la detección son el de anticipación diagnóstica, el muestreo con sesgo de duración y la selección. Estos sesgos pueden hacer que una prueba de detección que parece provechosa en realidad no lo sea (o incluso cause daño). Ya sea beneficiosa o no, la detección puede crear la falsa impresión de una epidemia al incrementar el número de neoplasias malignas diagnosticadas. También puede ocasionar un cambio en la proporción de pacientes diagnosticados en una etapa inicial y estadísticas de supervivencia infladas sin que reduzca la mortalidad (o sea, el número de muertes por un cáncer determinado en relación con el número de los sujetos con riesgo del tumor). En tal caso, la duración *aparente* de la supervivencia (medida desde la fecha del diagnóstico) aumenta sin que se salven vidas o se modifique la esperanza de vida.

El *sesgo de anticipación diagnóstica* ocurre sin importar que una prueba influya o no en la evolución natural de la enfermedad; tan sólo se establece el diagnóstico en una fecha más temprana. *Parece* que la supervivencia aumenta incluso si en realidad la vida no se prolonga. La prueba de detección sólo prolonga el tiempo que el sujeto está consciente de la enfermedad y pasa como paciente.

El *muestreo con sesgo de duración* ocurre porque las pruebas de detección casi siempre detectan con más facilidad las neoplasias de crecimiento lento y menos malignas que las de crecimiento rápido. En promedio, las neoplasias malignas diagnosticadas porque los síntomas se inician entre un estudio programado de detección y otro son más malignas y los resultados terapéuticos no son tan favorables. Una forma extrema del muestreo con sesgo de duración se denomina *sobrediagnóstico*, que es la detección de una "pseudoenfermedad". El conjunto de algunos tumores de crecimiento lento no detectado es grande. Muchas de estas lesiones cumplen los criterios histológicos de cáncer, pero nunca alcanzan importancia clínica ni causan la muerte. Este problema se complica por el hecho de que la mayor parte de las neoplasias malignas ocurren más a menudo a edades en las que es más frecuente que haya varias causas de muerte.

El *sesgo de selección* debe tenerse en cuenta cuando se analizan los resultados de cualquier estudio de detección. La población con mayor probabilidad de buscar atención podría diferir de la población general a la que se aplicaría la prueba de detección. En general, los voluntarios para los estudios están más preocupados de su salud y es probable que tengan mejor pronóstico o menor tasa de mortalidad, cualquiera que sea el resultado de la detección. Esto se conoce como *efecto del voluntario sano*.

Limitaciones potenciales de la detección Los riesgos relacionados con la detección incluyen daño causado por la intervención misma, daño por la investigación adicional en personas con resultados positivos (positivos verdaderos o falsos) y daño por el tratamiento de personas con un resultado positivo verdadero, ya sea que su vida se prolongue o no con el tratamiento (p. ej., incluso si una prueba de detección reduce la mortalidad por la causa específica en 20 a 30%, de los pacientes diagnosticados 70 a 80% morirán de cualquier manera por el cáncer en cuestión). El diagnóstico y tratamiento de los tumores que nunca habrían causado problemas médicos puede conducir al perjuicio por tratamiento innecesario, además de generar ansiedad al paciente por el diagnóstico. El efecto psicosocial de la aplicación de pruebas de detección sistemática del cáncer también puede ser sustancial cuando se aplica a toda la población.

Valoración de las pruebas de detección Un estudio clínico bien diseñado puede contrarrestar algunos sesgos de la detección y demostrar los riesgos relativos y beneficios de una prueba de detección. Un estudio de detección con asignación al azar controlado cuyo criterio de valoración es la mortalidad por la causa específica brinda el mejor respaldo a una intervención de detección. También debe informarse la mortalidad total para identificar algún efecto secundario de la detección y el tratamiento en otros resultados de la enfermedad (p. ej., trastornos cardiovasculares). En un estudio aleatorizado se forman al azar dos poblaciones semejantes. Una recibe el estándar de atención habitual (que no siempre incluye una prueba de detección) y la otra se somete a la intervención que consiste en el estudio de detección que se está valorando. Las dos poblaciones se comparan en el transcurso del tiempo. Se establece la eficacia para la población estudiada cuando el grupo sometido a la prueba de detección tiene una mejor tasa de mortalidad por la causa específica que el grupo testigo. Los estudios que muestran un descenso en la incidencia de enfermedad en etapa avanzada, mejor supervivencia o una modificación de la etapa representan una evidencia de beneficio más débil (y tal vez engañosa). Estos últimos criterios son indicadores oportunos, pero no suficientes para establecer el valor de una prueba de detección.

Aunque un estudio de detección con asignación al azar y grupo testigo genera la evidencia más fuerte que respalda una prueba de detección, no es perfecto. A menos que el estudio esté basado en la población, no elimina la posibilidad de generalizar hacia la población deseada. Los estudios de detección casi siempre incluyen miles de personas y duran años. Por tanto, a menudo se usan diseños de estudio menos definitivos para calcular la efectividad de las prácticas de detección. Sin embargo, todo diseño de estudio que no tiene asignación al azar está sujeto a fuertes factores de confusión. En orden decreciente de fuerza, la evidencia también puede obtenerse de los datos de estudios con control interno en los que se emplean métodos de asignación de intervenciones distintos a la distribución al azar (p. ej., distribución por fecha de nacimiento, fecha de visita a la clínica); de los datos de estudios analíticos de observación de cohortes o de casos y testigos, o de los resultados de múltiples estudios de series en el tiempo, con o sin la intervención.

Detección de neoplasias malignas específicas La generalización de las pruebas de detección de cáncer del cuello uterino, colónico y de mama es beneficiosa en ciertos grupos de edad. Según la edad y antecedente de tabaquismo, la detección de cáncer pulmonar también puede ser provechosa en circunstancias específicas. Es prudente la vigilancia especial de los miembros de una familia con alto riesgo de un cáncer específico debido a un antecedente familiar o a un factor de riesgo genético, pero pocos estudios han valorado la influencia en la mortalidad. Varias organizaciones han considerado si respaldan o no el uso habitual de ciertas pruebas de detección. Como estos grupos no han usado los mismos criterios para juzgar si una prueba de detección debe respaldarse, llegaron a distintas recomendaciones. La *American Cancer Society* (ACS) y la *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) publicó guías de detección **(cuadro 100-3)**; la *American Academy of Family Practitioners* (AAFP) casi siempre sigue o respalda las recomendaciones de la USPSTF, y el *American College of Physicians* (ACP) desarrolló recomendaciones con base en revisiones de las guías de otras organizaciones.

CÁNCER DE MAMA Se han sugerido la autoexploración mamaria, la exploración clínica mamaria por parte del médico, la mamografía y la imagen por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance image*) en forma variable como recursos de detección.

Varios estudios sugieren que la detección anual o bianual mediante mamografía más la exploración clínica mamaria en mujeres con riesgo normal mayores de 50 años disminuye la mortalidad por cáncer de mama. Todos los estudios han sido criticados por defectos en el diseño. En la mayor parte, la mortalidad por cáncer de mama disminuyó en 15 a 30%. Los expertos discrepan acerca de si las mujeres con riesgo promedio de 40 a 49 años de edad deben someterse a detección regular (cuadro 100-3). El *U.K. Age Trial*, el único estudio con asignación al azar de detección del cáncer de mama que valoró en forma específica el efecto de la mamografía en mujeres de 40 a 49 años de edad, no observó una diferencia con significación estadística en la mortalidad por cáncer de mama entre las mujeres sometidas a detección y los grupos testigo después de casi 11 años de seguimiento (riesgo relativo [RR], 0.83; IC 95%, 0.66 a 1.04). Sin embargo, <70% de las mujeres del grupo de intervención se sometió a la prueba de detección, lo que diluye el efecto observado. Un metaanálisis de ocho grandes estudios con asignación al azar mostró una reducción relativa de 15% en la mortalidad (RR, 0.85; IC 95%, 0.75 a 0.96) con la detección por mamografía en mujeres de 39 a 49 años de edad después de 11 a 20 años de seguimiento. Esto equivale a la necesidad de invitar a la detección a 1 904 mujeres durante 10 años para evitar una muerte por cáncer de mama. Al mismo tiempo, casi la mitad de las mujeres de 40 a 49 años de edad sometidas a detección anual tienen resultados positivos falsos en la mamografía que ameritan valoración complementaria, muchas veces incluso biopsia. Los cálculos del sobrediagnóstico varían entre 10 y 40% de las neoplasias malignas invasivas diagnosticadas. En Estados Unidos, la detección extensa en los pasados decenios no se ha acompañado de una reducción en la incidencia de cáncer mamario metastásico, a pesar de un gran aumento en la enfermedad en etapa inicial, lo que sugiere una cantidad sustancial de sobrediagnóstico en la población.

Ningún estudio de autoexploración mamaria ha mostrado que disminuya la mortalidad. Un estudio con asignación al azar controlado en cerca de 266 000 mujeres en China no demostró diferencia alguna en la mortalidad entre un grupo que recibió instrucción intensiva para la autoexploración mamaria con reforzamiento y recordatorios, y los grupos testigo luego de 10 años de seguimiento. Sin embargo, se descubrieron lesiones mamarias más benignas y se practicaron más biopsias mamarias en el grupo con autoexploración.

La detección genética de mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*, así como de otros marcadores del riesgo de cáncer de mama, identificó a un grupo de mujeres con riesgo alto de esta enfermedad. Por desgracia, no se ha definido cuándo iniciar y la frecuencia óptima de la detección. La mamografía es menos sensible para detección de tumores en la mama en portadoras de las mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*, tal vez porque estas lesiones ocurren en mujeres más jóvenes, en las que la mamografía es menos sensible. La detección con MRI puede ser más sensible que la mamografía en pacientes con riesgo alto a causa de predisposición genética y en aquellas con tejido mamario muy denso, pero la especificidad es menor. Es probable que la mayor sensibilidad se acompañe de un incremento en el sobrediagnóstico. El efecto de la MRI en la mortalidad por estas neoplasias malignas, con o sin mamografía concomitante, no se ha valorado en un estudio con asignación al azar controlado.

CÁNCER DEL CUELLO UTERINO La detección mediante prueba de Papanicolaou disminuye la mortalidad por esta neoplasia maligna; la tasa de mortalidad de este trastorno ha disminuido de forma sustancial desde el uso generalizado de la prueba de Papanicolaou. Con el inicio de la actividad sexual, llega el riesgo de la transmisión sexual de HPV, el factor etiológico fundamental del cáncer del cuello uterino. Las guías de detección recomiendan la prueba de Papanicolaou regular para todas las mujeres que cumplieron

CUADRO 100-3 Recomendaciones de detección para sujetos asintomáticos sin riesgo elevado conocido para el trastorno en cuestión[a]

Tipo de cáncer	Prueba o procedimiento	USPSTF	ACS
Mamario	Autoexploración	"D"	Mujeres ≥20 años: la autoexploración mamaria es una opción
	Examen clínico	Mujeres ≥40 años: "I" (como medida única, sin mamografía)	Mujeres de 20-39 años: realizar cada tres años Mujeres ≥40 años: realizar cada año
	Mamografía	Mujeres de 40-49 años: la decisión debe ser individualizada, tomar en cuenta el contexto/valores de la paciente ("C") Mujeres de 50-74 años: cada dos años ("B") Mujeres ≥75 años: "I"	Mujeres ≥40 años: detección anual mientras se encuentren con buena salud
	Imagen por resonancia magnética (MRI)	"I"	Mujeres con riesgo de por vida >20% de cáncer mamario: detección con MRI más mamografía anual Mujeres con riesgo de por vida de 15-20% de cáncer mamario: discutir la opción de MRI más mamografía anual Mujeres con riesgo de por vida <15% de cáncer mamario: no usar detección anual con MRI
Cuello uterino	Papanicolaou (citología)	Mujeres de 21-65 años: detección cada tres años ("A") Mujeres <21 años: "D" Mujeres >65 años con resultados adecuados normales previos: "D" Mujeres después de histerectomía total por causas no cancerosas: "D"	Mujeres de 21-29 años: detección cada tres años Mujeres de 30-65 años: aceptable la detección con citología cada tres años (véase prueba de HPV) Mujeres <21 años: sin detección Mujeres >65 años: sin detección después de resultados negativos adecuados previos Mujeres después de histerectomía total por causas no cancerosas: no practicar
	Prueba de HPV	Mujeres 30-65 años: detección combinada con citología cada cinco años si la mujer desea prolongar el intervalo de detección (véase Papanicolaou, antes) ("A"). Mujeres <30 años: "D" Mujeres >65 años con Papanicolaou adecuado normal previo: "D" Mujeres después de histerectomía por causas no cancerosas: "D"	Mujeres 30-65 años: la detección preferible es con HPV y citología concomitantes cada cinco años (véase Papanicolaou) Mujeres <30 años: no hacer prueba de HPV Mujeres >65 años: sin detección después de resultados negativos adecuados previos Mujeres después de histerectomía total por razones no cancerosas: no realizar
Colorrectal	Sigmoidoscopia	Adultos 50-75 años: cada cinco años combinada con FOBT de alta sensibilidad cada tres años ("A") Adultos 75-85 años: "C" Adultos ≥85 años: "D"	Adultos ≥50 años: detección cada cinco años
	Prueba de sangre fecal oculta (FOBT)	Adultos 50-75 años: cada año para FOBT de alta sensibilidad ("A") Adultos 76-85 años: "C" Adultos ≥85 años: "D"	Adultos ≥50 años: detección cada año
	Colonoscopia	Adultos 50-75 años: cada 10 años ("A") Adultos 76-85 años: "C" Adultos ≥85 años: "D"	Adultos ≥50 años: detección cada 10 años
	Prueba de DNA fecal	"I"	Adultos ≥50 años: detección, intervalo incierto
	Prueba inmunoquímica fecal (FIT)	"I"	Adultos ≥50 años: detección cada año
	Colonografía por CT	"I"	Adultos ≥50 años: detección cada cinco años
Pulmonar	Tomografía computarizada (CT) de dosis baja	Adultos 55-80 años con antecedente de ≥30 años-paquete, que aún fuman o lo suspendieron en los últimos 15 años. Suspender una vez que la persona no haya fumado durante 15 años o que desarrolle un problema de salud que limite mucho la esperanza de vida o la capacidad para someterse a cirugía pulmonar curativa: "B"	Varones y mujeres de 55-74 años con antecedente de ≥30 años-paquete, que aún fuman o lo suspendieron en los últimos 15 años. Discutir los beneficios, limitaciones y daños potenciales de la detección; sólo realizar la detección en instituciones con el tipo adecuado de escáner para CT y con especialistas/expertos
Ovárico	CA-125 Ecografía transvaginal	"D" "D"	No hay una prueba lo bastante exacta con efectividad demostrada para la detección temprana del cáncer ovárico. A las mujeres con riesgo alto de cáncer ovárico y con síntomas persistentes, o ambos, e inexplicables, puede ofrecerse la combinación de CA-125 y ecografía transvaginal con examen pélvico

(*Continúa*)

CUADRO 100-3 Recomendaciones de detección para sujetos asintomáticos sin riesgo elevado conocido para el trastorno en cuestión[a] (*Continuación*)

Tipo de cáncer	Prueba o procedimiento	USPSTF	ACS
Prostático	Antígeno prostático específico (PSA)	Varones de todas las edades: "D"	A partir de los 50 años, los varones deben hablar con el médico sobre los puntos a favor y en contra de la prueba para decidir si ésta es la decisión correcta para ellos. En los de raza negra, o con antecedente de cáncer prostático en el padre o un hermano antes de los 65 años de edad, esta discusión debe realizarse a partir de los 45 años. La frecuencia de la prueba dependerá de la cifra de PSA
	Examen rectal digital (DRE)	Sin recomendación individual	Como con el PSA, si los varones deciden realizarse la prueba, deben practicarse la prueba sanguínea de PSA con o sin examen rectal
Piel	Examen cutáneo completo del médico o el paciente	"I"	Autoexploración mensual, examen clínico como parte de la revisión habitual para detección de cáncer

[a] Resumen de los procedimientos de detección recomendados para la población general por la USPSTF y la ACS. Estas recomendaciones se refieren a personas asintomáticas que no tienen factores de riesgo conocidos, además del género, para la enfermedad en cuestión. [b] Las recomendaciones publicadas por USPSTF se definen así: "A", la USPSTF recomienda el procedimiento porque existe una certeza elevada de que el beneficio neto sea sustancial; "B", la USPSTF recomienda el ofrecimiento porque existe una certeza elevada de que el beneficio neto sea moderado o certeza moderada de que el beneficio neto sea sustancial. "C" La USPSTF recomienda el ofrecimiento selectivo de este procedimiento a pacientes individuales con base en su criterio profesional y las preferencias del paciente, existe al menos una certeza moderada de que el beneficio neto sea pequeño; "D", la USPSTF desaconseja este procedimiento porque existe una certeza moderada o alta de que no haya un beneficio o que el daño rebase los beneficios; "I", la USPSTF concluye que la evidencia actual es insuficiente para valorar el balance de beneficios y daños del procedimiento.

Abreviaturas: ACS, *American Cancer Society*; USPSTF, U.S. *Preventive Services Task Force*.

21 años (antes de esta edad, incluso en mujeres que iniciaron la actividad sexual, la detección puede causar más daño que beneficio). El intervalo recomendado para la prueba de Papanicolaou es de tres años. La detección más frecuente aporta poco beneficio, pero causa daños considerables, como los procedimientos innecesarios y el tratamiento excesivo de lesiones transitorias. A partir de los 30 años de edad, las guías también ofrecen la alternativa del Papanicolaou combinado con prueba para HPV en las mujeres. El intervalo de la detección para mujeres con resultados normales con esta estrategia puede prolongarse a cinco años. No se conoce el límite superior de edad en el que la prueba de detección deja de ser eficaz, pero las mujeres de 65 años sin resultados anormales en los 10 años previos pueden optar por suspender la detección. La prueba debe suspenderse en mujeres que se sometieron a histerectomía por razones no oncológicas.

Aunque la eficacia de la prueba de Papanicolaou para disminuir la mortalidad por cáncer nunca se ha confirmado de forma directa en circunstancias aleatorizadas y grupos testigo, un estudio con asignación al azar acumulado llevado a cabo en India valoró el efecto de la inspección visual del cuello uterino en una sola ocasión con colposcopia inmediata, biopsia o crioterapia (si estaba indicada) en comparación con la asesoría sobre la mortalidad por cáncer del cuello uterino en mujeres de 30 a 59 años de edad. Luego de siete años de seguimiento, la tasa de mortalidad por dicha causa estandarizada por edad fue 39.6 por 100 000 años-persona en el grupo con intervención, frente a 56.7 por 100 000 años-persona en los grupos testigos.

CÁNCER COLORRECTAL Se han considerado la prueba de sangre oculta en heces (FOBT, *fecal occult blood testing*), el examen rectal digital (DRE, *digital rectal examination*), la sigmoidoscopia rígida y flexible, la colonoscopia y la colonografía por tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) para la detección de cáncer colorrectal. Un metaanálisis de cuatro estudios con asignación al azar de grupos testigo demostró una reducción relativa de 15% en la mortalidad de cáncer colorrectal con la FOBT. La sensibilidad de tal prueba aumenta si las muestras se rehidratan antes de realizarla, pero a costa de una menor especificidad. La tasa de resultados positivos falsos de la FOBT rehidratada es alta; 1 a 5% de las personas valoradas tiene resultado positivo. Sólo 2 a 10% de los que tienen sangre oculta en heces tiene cáncer. La alta tasa de resultados positivos falsos de la FOBT aumenta mucho el número de colonoscopias.

Parece que las pruebas inmunoquímicas fecales tienen mayor sensibilidad para estas neoplasias malignas que la FOBT rehidratada. La prueba de DNA fecal se usa cada vez más; al parecer tiene mayor sensibilidad y especificidad similar a la de la FOBT, y podría disminuir los daños relacionados con el seguimiento de las pruebas positivas falsas. Son pocos los datos sobre las características operativas y la eficacia de las pruebas de DNA fecal para reducir la mortalidad por cáncer colorrectal.

Dos metaanálisis de cinco estudios con asignación al azar de grupos testigo para sigmoidoscopia (o sea, los estudios NORCCAP, SCORE, PLCO, Telemark y U.K.) encontraron una reducción relativa de 18% en la incidencia de cáncer colorrectal y una disminución relativa de 28% en la mortalidad por esta neoplasia. La edad de los participantes varió entre 50 y 74 años, con seguimiento de seis a 13 años. El diagnóstico de pólipos adenomatosos mediante sigmoidoscopia es indicación para valorar todo el colon mediante colonoscopia. No se conoce cuál es el mejor intervalo para la sigmoidoscopia de detección, pero a menudo se recomienda cada cinco años. Los estudios de casos y testigos sugieren que los intervalos de hasta 15 años confieren un beneficio; el estudio U.K. demostró un beneficio con la detección en una sola ocasión.

La colonoscopia en una sola ocasión detecta ~25% más lesiones avanzadas (pólipos >10 mm, adenomas vellosos, pólipos adenomatosos con alto grado de displasia, cáncer invasivo) que la FOBT con sigmoidoscopia en una sola ocasión; se desconoce el desempeño *programático* comparativo de las dos modalidades en el tiempo. Las tasas de perforación son cercanas a 3/1 000 con la colonoscopia y 1/1 000 en la sigmoidoscopia. El debate continúa sobre si la colonoscopia es demasiado costosa e invasiva, y si existe la capacidad profesional suficiente para recomendarla como herramienta de detección preferida en poblaciones con riesgo estándar. Algunos estudios de observación sugieren que la eficacia de la colonoscopia para reducir la mortalidad por cáncer colorrectal se limita al lado izquierdo del colon.

Si la colonografía por CT se realiza en centros especializados, parece tener una sensibilidad semejante a la de la colonoscopia para pólipos ≥6 mm. Sin embargo, es alta la tasa de signos fuera del colon por anomalías de importancia incierta que de cualquier manera deben investigarse (~15 a 30%); el riesgo de largo plazo por radiación acumulada en la colonografía repetida es otro motivo de preocupación.

CÁNCER PULMONAR La radiografía torácica y la citología del esputo se han valorado en estudios con asignación al azar para detección de cáncer pulmonar. El más reciente y el más grande (n = 154 901) de éstos, un subestudio del estudio de detección *Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian* (PLCO), encontró que en comparación con la atención usual, la radiografía torácica no reduce el riesgo de morir por cáncer pulmonar (riesgo relativo 0.99; intervalo de confianza a 95%, 0.87 a 1.22) después de 13 años. La CT de dosis baja también se ha valorado en varios estudios con asignación al azar. El más grande y prolongado, el *National Lung Screening Trial* (NLST), fue un estudio con asignación al azar y grupo testigo para detección de cáncer pulmonar en cerca de 53 000 personas de 55 a 74 años de edad con antecedente de tabaquismo de 30+ años-paquete. Dicho estudio demostró una reducción relativa significativa cercana al 15 a 20% en la mortalidad por cáncer pulmonar en el grupo con CT, comparado con el grupo con radiografía (o casi tres muertes menos por 1 000 personas con detección por CT). Sin embargo, los daños incluyen los riesgos de la radiación que implican los estudios de imágenes múltiples, el descubrimiento de datos incidentales de relevancia dudosa y una tasa elevada de resultados positivos falsos. Tanto los datos incidentales como los resultados positivos falsos pueden conducir a procedimientos diagnósticos invasivos que conllevan ansiedad, costo y complicaciones (p. ej., neumotórax o hemotórax después de biopsia pulmonar). El NLST se realizó en centros de detección experimentados y el balance entre beneficios y daños puede diferir al de una institución comunitaria en centros menos especializados.

CÁNCER OVÁRICO La palpación de anexos, la ecografía transvaginal (TVUS, *transvaginal ultrasound*) y la prueba de CA-125 sérico se han considerado

para la detección del cáncer ovárico. Un extenso estudio con asignación al azar y grupo testigo mostró que un programa de detección anual con TVUS y CA-125 en mujeres con riesgo promedio no reduce las muertes por cáncer ovárico (riesgo relativo, 1.21; intervalo de confianza a 95%, 0.99 a 1.48). La palpación de los anexos se abandonó en una etapa inicial del estudio porque no reveló ningún cáncer ovárico que no se detectara por TVUS o CA-125. Los riesgos y costos relacionados con el alto número de resultados positivos falsos son impedimentos para el uso habitual de estas modalidades en la detección. En el estudio PLCO, 10% de las participantes tuvieron resultados positivos falsos en TVUS o CA-125, y un tercio de estas mujeres se sometió a una operación mayor; la proporción entre cirugías y cáncer ovárico identificado en la detección fue cercana a 20:1.

CÁNCER PROSTÁTICO Las modalidades más frecuentes para la detección de cáncer prostático son el DRE y la prueba de PSA sérico. El énfasis en la detección mediante PSA ha hecho que el cáncer prostático sea el cáncer no cutáneo diagnosticado con más frecuencia en varones estadounidenses. La enfermedad es proclive a sesgos derivados del tiempo, de duración y al sobrediagnóstico; persiste un debate sustancial entre los expertos sobre si debe ofrecerse la detección, a menos que el paciente la solicite de manera específica. Todas las organizaciones subrayan la importancia de informar a los varones sobre la incertidumbre de la eficacia de la detección y los daños relacionados con ésta. Está claro que la detección del cáncer prostático identifica muchos cánceres asintomáticos, pero la capacidad para distinguir los tumores letales, pero curables, de los que implican poco o ningún peligro para la salud es limitada, y los estudios con asignación al azar indican que el efecto de la detección mediante PSA en la mortalidad por cáncer prostático en la población es pequeño, cuando más. Los varones mayores de 50 años de edad tienen mayor prevalencia de cáncer prostático indolente sin importancia clínica (cerca de 30 a 50% de los varones, aumenta conforme los individuos envejecen).

Se han publicado dos estudios con asignación al azar y grupos testigo sobre el efecto de la detección con PSA en la mortalidad por cáncer prostático. El *Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian* (PLCO) *Cancer Screening Trial* fue un estudio estadounidense multicéntrico que distribuyó al azar casi a 77 000 varones de 55 a 74 años de edad para someterse a prueba anual de PSA durante seis años o para recibir la atención habitual. A los 13 años de seguimiento no se había observado una diferencia con significancia estadística en el número de muertes por cáncer prostático entre ambos grupos (índice de tasas, 1.09; IC 95%, 0.87 a 1.36). Cerca de 50% de los varones del grupo control se sometió al menos a una prueba de PSA durante el estudio, lo cual pudo haber diluido el efecto observado.

El *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* (ERSPC) fue un estudio multinacional que distribuyó al azar a cerca de 182 000 varones de 50 a 74 años de edad (con un grupo de detección "central" predeterminado de varones de 55 a 69 años de edad) para someterse a prueba de PSA o para no realizar ninguna detección. Los procedimientos de inclusión y distribución al azar, y la frecuencia real de pruebas para PSA variaron según el país. Después de una mediana de seguimiento de 11 años, se observó una reducción relativa de 20% en el riesgo de muerte por cáncer prostático en el grupo "central" de detección. El estudio también encontró que sería necesario someter a detección a 1 055 varones y tratar 37 casos adicionales para impedir una muerte por esta enfermedad. De los siete países incluidos en el análisis de mortalidad, dos demostraron reducciones estadísticamente significativas de las muertes por cáncer prostático, no sucedió lo mismo en cinco. También hubo discrepancia en el tratamiento entre los dos grupos terapéuticos, una mayor proporción de pacientes con cáncer localizado según los parámetros clínicos sometidos a prostatectomía radical en el grupo con detección, la cual se realizó en centros de referencia experimentados.

Los tratamientos para cáncer prostático en etapa inicial, como la cirugía y la radioterapia, pueden causar morbilidad significativa, incluida impotencia e incontinencia urinaria. En un estudio realizado en Estados Unidos después del inicio del uso difundido de la prueba para PSA, la asignación aleatoria a la prostatectomía radical en comparación con la "espera vigilante" no derivó en un descenso significativo de las muertes por este tumor (reducción absoluta del riesgo 2.7%; intervalo de confianza a 95%, 1.3 a 6.2%).

CÁNCER DE PIEL El examen visual de toda la superficie cutánea por parte del paciente o un profesional de la salud se utiliza en la detección de cánceres basocelulares y espinocelulares, y del melanoma. No se ha realizado algún estudio prospectivo con asignación al azar que busque un descenso en la mortalidad. Por desgracia, la detección guarda relación con una tasa considerable de sobrediagnóstico.

101e Bases genéticas del cáncer

Pat J. Morin, Jeffrey M. Trent, Francis S. Collins, Bert Vogelstein

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

EL CÁNCER ES UNA ENFERMEDAD DE BASES GENÉTICAS

El cáncer surge a través de una serie de alteraciones somáticas en el DNA que culminan en la proliferación celular irrestricta. Muchas de las alteraciones mencionadas comprenden cambios secuenciales reales en el DNA (es decir, mutaciones). Pueden aparecer como consecuencia de errores aleatorios en la réplica, exposición a carcinógenos (como radiación), o por defectos en los procesos de reparación del DNA. Muchos de los cánceres aparecen de manera esporádica, pero también en algunas familias que poseen una mutación germinal en un gen oncológico se observa agrupamiento de algunas neoplasias, es decir, aparecen en varios de sus miembros.

102e Biología de la célula cancerosa

Jeffrey W. Clark, Dan L. Longo

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Los cánceres se caracterizan por el crecimiento celular no regulado, por evitar la muerte celular, por la invasión de tejidos y la metástasis. Una neoplasia es *benigna* cuando crece en forma no regulada sin invadir tejidos. La presencia de ambos rasgos es característica de las neoplasias *malignas*. Los tumores malignos se nombran según su origen: los provenientes de tejido epitelial se llaman *carcinomas*, los derivados de tejidos mesenquimáticos son *sarcomas* y los que se originan en tejido hemopoyético son *leucemias, linfomas* y *discrasias de células plasmáticas* (incluyendo *mieloma múltiple*).

Los cánceres casi siempre se originan como consecuencia de alteraciones genéticas, la gran mayoría de las cuales inicia en una sola célula por lo que son de origen monoclonal. Sin embargo, debido a que pueden ocurrir una amplia variedad de cambios genéticos y epigenéticos en diferentes células dentro de tumores malignos a lo largo del tiempo, la mayoría de los cánceres se caracteriza por heterogeneidad notable en la población de células. Esta heterogeneidad complica en grado significativo el tratamiento de la mayoría de los cánceres porque es probable que existan subgrupos de células que serán resistentes al tratamiento y por tanto sobrevivirán y proliferarán incluso si la mayoría de las células se eliminan.

103e Principios del tratamiento del cáncer

Edward A. Sausville, Dan L. Longo

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

PRESENTACIÓN DEL CÁNCER

El cáncer en un estado localizado o sistémico es un elemento frecuente del diagnóstico diferencial de diversas molestias comunes. Aunque no todas sus formas son curables al momento del diagnóstico, realizar éste lo más temprano posible en su evolución natural y definir tratamientos que prevengan o retrasen su diseminación sistémica proporciona a los pacientes la mejor oportunidad de curación o una prolongación significativa de su vida. En realidad, algunos cánceres, en particular el mamario, colónico y quizá pulmonar en determinados pacientes pueden prevenirse mediante la detección apropiada de los pacientes asintomáticos bien seleccionados; puede decirse que la detección es el punto más temprano del espectro de las intervenciones posibles cuando el cáncer es curable.

104 Infecciones en los pacientes con cáncer

Robert W. Finberg

Las infecciones son una causa frecuente de muerte y una causa todavía más frecuente de morbilidad entre los pacientes con diversos tipos de neoplasias. Las necropsias revelan que gran parte de las muertes por una leucemia aguda y 50% por linfoma se deben directamente a una infección. Con la aplicación de una quimioterapia más enérgica también ha aumentado la probabilidad de que los pacientes con tumores sólidos fallezcan por una infección. Por fortuna, la estrategia dinámica para evitar y tratar complicaciones infecciosas del cáncer ha reducido los índices de mortalidad por infecciones y probablemente esta tendencia persistirá. Esta situación es consecuencia de tres factores principales:

1. El concepto de antibioticoterapia "temprana empírica" redujo los índices de mortalidad en los pacientes con leucemia y bacteriemia de 84% en 1965 a 44% en 1972. Estudios recientes sugieren que la tasa de mortalidad por infección en individuos neutropénicos febriles disminuyó <10% en 2013. Esta drástica mejoría se atribuye a la intervención oportuna con el tratamiento antimicrobiano apropiado.
2. El tratamiento antimicótico "empírico" también ha disminuido la incidencia de micosis diseminadas con decremento impresionante en las cifras de mortalidad. Se administra un antimicótico (basado en la posible identificación del hongo) a sujetos neutropénicos que después de cuatro a siete semanas de antibioticoterapia muestran fiebre, pero negatividad en los cultivos.
3. El uso de antibióticos para pacientes neutropénicos afebriles como profilaxia de amplio espectro contra infecciones ha disminuido la mortalidad y la morbilidad aún más. La estrategia actual para tratar a los pacientes con neutropenia grave (p. ej., los que reciben dosis altas de quimioterapia para leucemia o linfomas de elevada malignidad) se basa en el tratamiento profiláctico inicial al principio de la neutropenia, con el tratamiento antibacteriano "empírico" subsiguiente dirigido a los organismos con participación probable en vista de los signos físicos (por lo general sólo fiebre), y por último, tratamiento antimicótico "empírico" con base en la probabilidad conocida de que la infección micótica se vuelva un problema grave después de cuatro a siete días de tratamiento antibacteriano de amplio espectro.

Una de las causas de la predisposición física a padecer infecciones en los pacientes con cáncer **(cuadro 104-1)** es una rotura en la piel a causa de la neoplasia; por ejemplo, un carcinoma espinocelular invade la epidermis circundante, lo que permite a las bacterias ingresar al tejido subcutáneo y facilita el desarrollo de celulitis. El cierre artificial de un orificio normalmente permeable también predispone a las infecciones; por ejemplo, la obstrucción del uréter por un tumor origina una infección urinaria mientras que la obstrucción de las vías biliares causa colangitis. Parte de la defensa normal del hospedador frente a las infecciones depende del vaciamiento continuo de una víscera; sin éste, unas cuantas bacterias presentes a causa de bacteriemia o de tránsito local se multiplican y provocan una infección.

Cuando la integridad de los ganglios linfáticos se altera por una cirugía radical, especialmente cuando se realiza una disección ganglionar radical, surge una dificultad similar. Otro problema clínico frecuente tras la mastectomía radical es la presencia de celulitis (por lo general a causa de estreptococos o estafilococos) por el edema linfático, un drenaje linfático insuficiente, o ambos. En la mayor parte de los casos, el problema se corrige con medidas locales destinadas a evitar la acumulación de líquido y las soluciones de continuidad en la piel, pero en los casos resistentes ha sido necesario recurrir a la profilaxia con antibióticos.

Un problema potencialmente mortal en muchos pacientes con cáncer es la pérdida reticuloendotelial para eliminar microorganismos después de una esplenectomía. Esta cirugía se realiza como parte del tratamiento de la tricoleucemia, leucemia linfocítica crónica (CLL, *chronic lymphocytic leukemia*), leucemia mielocítica crónica (CML, *chronic myelocytic leukemia*) y enfermedad de Hodgkin. Incluso tras el tratamiento curativo de la enfermedad primaria, la ausencia de bazo predispone a este tipo de pacientes a contraer infecciones que son rápidamente letales. La pérdida del bazo por un traumatismo predispone de igual forma al paciente sano a padecer infecciones masivas después de la esplenectomía. Es importante informar al paciente esplenectomizado sobre los riesgos de infección por ciertos microorganismos, como el protozoario *Babesia* **(cap. 249)** y *Capnocytophaga canimorsus*, bacteria transportada en la boca de los animales **(caps. 167 y 183e)**. Puesto que las bacterias encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*) son los microorganismos más frecuentes que causan septicemia después de la esplenectomía, los pacientes esplenectomizados se deben vacunar (y revacunar; **cuadro 104-2 y cap. 148**) contra los polisacáridos capsulares de estos microorganismos. Muchos médicos recomiendan suministrar a los pacientes esplenectomizados una pequeña cantidad de antibióticos eficaces contra *S. pneumoniae*, *N. meningitidis* y *H. influenzae* para evitar la septicemia masiva rápida en caso de que no puedan acudir de inmediato al médico tras la fiebre u otros síntomas de infección bacteriana. Para este fin una medida razonable es administrar unos cuantos comprimidos de amoxicilina/ácido clavulánico (o levofloxacino si las cepas resistentes de *S. pneumoniae* prevalecen a nivel local).

La sospecha de ciertas infecciones depende del tipo de cáncer diagnosticado **(cuadro 104-3)**. El diagnóstico de mieloma múltiple o CLL puede sugerir al médico la posibilidad de una hipogammaglobulinemia. Si bien el tratamiento de sustitución con inmunoglobulina es efectiva, en la mayor parte de los casos los antibióticos profilácticos constituyen un método más económico y práctico para eliminar las infecciones bacterianas en caso de

CUADRO 104-1 Fallas de las barreras normales que predisponen a infecciones en los pacientes con cáncer

Tipo de defensa	Lesión específica	Células implicadas	Microorganismos	Asociación con cáncer	Enfermedad
Barrera física	Soluciones de continuidad en la piel	Células epiteliales cutáneas	Estafilococos, estreptococos	Cabeza y cuello, carcinoma espinocelular	Celulitis, infección cutánea extensa
Vaciamiento de cúmulos de líquido	Obstrucción de orificios: uréteres, conducto biliar, colon	Células epiteliales luminales	Bacilos gramnegativos	Renal, ovárico, de las vías biliares, metástasis de múltiples tumores	Bacteriemia rápida y fulminante, infección urinaria
Función linfática	Disección ganglionar	Ganglios linfáticos	Estafilococos, estreptococos	Cirugía del cáncer de mama	Celulitis
Eliminación esplénica de microorganismos	Esplenectomía	Células reticuloendoteliales esplénicas	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Babesia, Capnocytophaga canimorsus*	Enfermedad de Hodgkin, leucemia	Septicemia rápida y fulminante
Fagocitosis	Ausencia de granulocitos	Granulocitos (neutrófilos)	Estafilococos, estreptococos, microorganismos entéricos, hongos	Leucemias mieloides y linfocíticas agudas; tricoleucemia	Bacteriemia
Inmunidad humoral	Ausencia de anticuerpos	Células B	*S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis*	Leucemia linfoide crónica, mieloma múltiple	Infecciones por microorganismos encapsulados, sinusitis, neumonía
Inmunidad celular	Ausencia de linfocitos T	Linfocitos T y macrófagos	*Mycobacterium tuberculosis, Listeria*, virus herpéticos, hongos, otros parásitos intracelulares	Enfermedad de Hodgkin, leucemia, linfoma de linfocitos T	Infecciones por bacterias intracelulares, hongos, parásitos, reactivación de virus

CUADRO 104-2 Vacunación de individuos con cáncer sometidos a quimioterapia[a]

Vacuna	Uso en pacientes indicados		
	Quimioterapia intensiva	Enfermedad de Hodgkin	Trasplante de células madre hematopoyéticas
Difteria-tétanos[b]	Serie primaria y refuerzos, según sea necesario	Sin recomendaciones especiales	Tres dosis con diferencia de seis a 12 meses después del trasplante
Poliomielitis[c]	Serie primaria completa y refuerzos	Sin recomendaciones especiales	Tres dosis con diferencia de seis a 12 meses después del trasplante
Conjugado de *Haemophilus influenzae* tipo b	Serie primaria y refuerzos en niños	Dosis única para adultos	Tres dosis con diferencia de seis a 12 meses después del trasplante (separados por un mes)
Virus de papiloma humano (HPV)	En Estados Unidos se ha aprobado el uso de vacuna HPV cuadrivalente en varones y mujeres de nueve a 26 años de edad. Consultar en los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) sitio web (www.cdc.gov/vaccines) respecto a recomendaciones actualizadas	En Estados Unidos se ha aprobado la vacuna HPV cuadrivalente para usar en varones y mujeres de nueve a 26 años de edad. Consúltese el sitio web de CDC (www.cdc.gov/vaccines) en busca de recomendaciones actualizadas	En Estados Unidos se ha aprobado el uso de vacuna HPV cuadrivalente para varones y mujeres de nueve a 26 años de vida. Consúltese el sitio web CDC (www.cdc.gov/vaccines) en busca de recomendaciones actualizadas
Hepatitis A	Indicada igual que para hospedadores sanos con base en la ocupación y el modo de vida	Indicada igual que para hospedadores sanos con base en la ocupación y el modo de vida	Indicada igual que para hospedadores sanos con base en la ocupación y el modo de vida
Hepatitis B	Igual que para hospedadores sanos	Indicada al igual que para hospedadores sanos con base en la ocupación y el modo de vida	Tres dosis con diferencia de seis a 12 meses después del trasplante
Vacuna de conjugado neumocócico (PCV13) Vacuna de polisacárido neumocócico (PPSCV23)[d]	Finalizar la serie antes de emprender quimioterapia, si es posible	Los individuos esplenectomizados deben recibir PPSV23	El plan incluye tres dosis de PCV13 que se comienzan a administrar tres a seis meses después del trasplante, para seguir con una dosis de PPSV23 cuando menos ocho semanas después. Cinco años más tarde se aplicará una segunda dosis de PPSV23
Vacuna meningocócica cuadrivalente[e]	La vacuna se administrará a individuos esplectomizados y a pacientes que viven en áreas endémicas que incluyen estudiantes universitarios en dormitorios	La vacuna se aplicará a individuos esplenectomizados y a los que viven en áreas endémicas incluidos los estudiantes universitarios en dormitorios. Se puede aplicar una dosis adicional cinco años después	La vacuna se administrará a individuos esplenectomizados y a personas que vivan en áreas endémicas que incluyan estudiantes universitarios en dormitorios. Se aplicará una dosis adicional cinco años después
Gripe	Vacunación estacional	Vacunación estacional	Vacunación estacional (se recomienda usar una dosis estacional que se podrá aplicar incluso cuatro meses después del trasplante; si se aplica <6 meses después del injerto se recomienda una dosis adicional)
Sarampión/parotiditis/rubeola	Contraindicada	Contraindicada durante la quimioterapia	Después de 24 meses en personas que no mostraron enfermedad de injerto contra hospedador
Virus de varicela-zóster[f]	Contraindicada[g]	Contraindicado	Contraindicado (en Estados Unidos, los CDC recomiendan utilizar sobre bases absolutamente individuales después de revaloración)

[a] Las últimas recomendaciones del *Advisory Committee on Immunization Practices* y las guías de CDC se pueden obtener en http://www.cdc.gov/vaccines. [b] En adultos se recomienda usar una sola dosis de TDaP (tétanos-difteria, tos ferina acelular) seguido de una dosis de refuerzo de Td (tétanos/difteria) cada 10 años. [c] Está contraindicada la vacuna hecha de virus vivos y hay que usar la elaborada con virus inactivados. [d] Se usan dos tipos de vacuna para evitar la enfermedad por neumococos. En la actualidad se administra a niños en tres dosis separadas, la vacuna de conjugado que se activa con 13 serotipos (vacuna de conjugado neumocócico con 13 valencias o PCV13). La vacuna de polisacárido que se activa contra 23 serotipos (vacuna de polisacárido neumocócico de 23 valencias o PPSV23) induce la producción de anticuerpos en concentraciones menores que los alcanzados con la vacuna conjugada, y la inmunidad puede desaparecer con mayor rapidez. La quimioterapia por ablación hecha para quienes reciben trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) erradica la memoria inmunológica y por ello se recomienda repetir la vacunación en todos los pacientes de esa índole. La vacunación es mucho más eficaz una vez que se produjo la reconstitución inmunológica; sin embargo, ante la necesidad de evitar enfermedades graves habrá que administrar vacuna neumocócica seis a 12 meses después del trasplante en casi todos los pacientes. La vacuna PPSV23 incluye serotipos que no tienen PCV13, razón por la cual después de injertar HSCT los pacientes deben recibir una dosis de PPSV23 cuando menos ocho semanas después de la última dosis de PCV13. Las concentraciones de anticuerpos por PPSV23 claramente disminuyen, pero es escasa la experiencia acumulada con dosis múltiples de PPSV23 y también son pocos los datos sobre la inocuidad, efectos tóxicos o eficacia del tratamiento de ese tipo. Por esas razones, en Estados Unidos, los CDC recomiendan la administración de una dosis adicional de PPSV23 cuando menos cinco años después de la última dosis en pacientes con deficiencia inmunitaria, que incluyen a los receptores de trasplantes y también a personas con enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, linfoma o cánceres generalizados. Además de esta sola dosis adicional por el momento no se recomiendan más dosis. [e] Se recomienda usar la vacuna de conjugado meningocócico MenACWY para adultos ≤55 años y la vacuna de polisacárido meningocócico (MPSV4) se recomienda para personas ≥56 años. [f] Incluye la vacuna contra varicela para niños y la vacuna contra zóster en adultos. [g] Es importante contactar al fabricante para obtener más información sobre el uso en niños con leucemia linfocítica aguda.

CLL e hipogammaglobulinemia. Los pacientes con leucemia linfocítica aguda (ALL, *acute lymphocytic leukemia*), linfoma no Hodgkin y cualquier paciente con cáncer que reciba dosis elevadas de glucocorticoides (o quimioterapia que los contengan) deben recibir antibióticos para evitar la infección por *Pneumocystis* (cuadro 104-3) durante el tiempo que dure su quimioterapia. En los pacientes con cáncer, además de tener una mayor predisposición a padecer determinadas infecciones, las infecciones suelen manifestarse de manera peculiar. Por ejemplo, la fiebre, casi siempre un signo característico de infección en hospedadores sanos, es un indicador confiable en pacientes neutropénicos. En contraste, los enfermos que reciben glucocorticoides y fármacos que afectan la función de los linfocitos T y la secreción de citocinas podrían tener infecciones graves sin fiebre. De igual manera, los pacientes neutropénicos a menudo muestran celulitis sin purulencia y neumonía sin esputo, ni siquiera manifestaciones radiográficas (véase más adelante).

El uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra células B y T, así como los fármacos que interfieren con la transducción de señales de los linfocitos, se relaciona con reactivación de infecciones latentes. El uso de rituximab, el anticuerpo contra CD20 (una proteína superficial de las células B), se relaciona con reactivación de tuberculosis, hepatitis B, infección por citomegalovirus (CMV) y otras infecciones latentes. Como los receptores de órganos (cap. 169), los pacientes con resultado positivo en pruebas con proteína purificada e infección viral subyacente deben vigilarse con cuidado para detectar la reactivación de la enfermedad.

SÍNDROMES ESPECÍFICOS PARA CIERTOS APARATOS Y SISTEMAS

SÍNDROMES CUTÁNEOS ESPECÍFICOS

En los pacientes con cáncer las lesiones cutáneas son frecuentes y su aspecto permite establecer el diagnóstico de una infección bacteriana o mi-

CUADRO 104-3 Infecciones relacionadas con tipos específicos de cáncer

Cáncer	Anomalía inmunitaria primaria	Microorganismos que producen la infección
Mieloma múltiple	Hipogammaglobulinemia	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis*
Leucemia linfoide crónica	Hipogammaglobulinemia	*S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis*
Leucemia mielo-blástica o linfoblástica aguda	Granulocitopenia, lesiones de piel y de mucosas	Bacterias extracelulares grampositivas y gramnegativas, hongos
Enfermedad de Hodgkin	Función anormal de los linfocitos T	Patógenos intracelulares *(Mycobacterium tuberculosis, Listeria, Salmonella, Cryptococcus, Mycobacterium avium);* herpesvirus
Linfoma no Hodgkin y leucemia linfoblástica aguda	Quimioterapia con glucocorticoides, disfunción de los linfocitos T y B	*Pneumocystis*
Tumores de colon y recto	Anomalías locales[a]	*Streptococcus bovis* (bacteriemia)
Tricoleucemia	Función anormal de los linfocitos T	Patógenos intracelulares (*M. tuberculosis, Listeria, Cryptococcus, M. avium*)

[a] No se conoce bien la razón de este vínculo.

CUADRO 104-4 Microorganismos causales probables de la infección en pacientes granulocitopénicos

Cocos grampositivos	
Staphylococcus epidermidis	*Staphylococcus aureus*
Estreptococos *viridans*	*Enterococcus faecalis*
Streptococcus pneumoniae	
Bacilos gramnegativos	
Escherichia coli	Especies de *Serratia*
Especies de *Klebsiella*	Especies de *Acinetobacter*[a]
Pseudomonas aeruginosa	Especies de *Stenotrophomonas*
Especies de *Enterobacter*	Especies de *Citrobacter*
Especies de *Pseudomonas* no *aeruginosa*[a]	
Bacilos grampositivos	
Difteroides	Bacilo JK[a]
Hongos	
Especies de *Candida*	*Mucor/Rhizopus*
Especies de *Aspergillus*	

[a] Con frecuencia vinculado con catéteres intravenosos.

cótica generalizada. Mientras la celulitis por microorganismos cutáneos, como estreptococos o estafilococos, es bastante común, los pacientes neutropénicos (<500 leucocitos polimorfonucleares [PMN] funcionales/μL) y los que padecen alteraciones de la circulación sanguínea o linfática pueden padecer infecciones por microorganismos poco frecuentes. La presencia de máculas o pápulas de aspecto benigno constituye en ocasiones el primer signo de una septicemia bacteriana o micótica en el paciente inmunodeprimido **(fig. 104-1)**. En el enfermo neutropénico, una mácula degenera rápidamente en ectima gangrenoso **(fig. 25e-35)**, una lesión por lo regular indolora, redonda y necrótica con una escara central negra o gris negruzca rodeada de eritema. El ectima gangrenoso se ubica en zonas que no se someten a presión (a diferencia de las lesiones necróticas por una circulación insuficiente) y con frecuencia acompaña a la bacteriemia por *Pseudomonas aeruginosa* **(cap. 189)**, pero pueden causarlo otras bacterias.

La candidemia **(cap. 240)** también acompaña a diversas enfermedades de la piel **(fig. 25e-38)** y a menudo se manifiesta en forma de exantema maculopapuloso. El mejor método para el diagnóstico es una biopsia cutánea en sacabocados.

La causa más frecuente de *celulitis* (inflamación aguda de la piel que se extiende con rapidez) es la infección por estreptococos del grupo A o por *Staphylococcus aureus*, microorganismos virulentos que normalmente habitan en la piel **(cap. 156)**. Aunque en los hospedadores sanos la celulitis tiende a permanecer circunscrita, en los pacientes neutropénicos se puede extender rápidamente. Cualquier solución de continuidad en la piel puede provocar una celulitis diseminada, que se caracteriza por dolor y eritema; en estos pacientes faltan a menudo los signos de infección (p. ej., formación de pus). Un furúnculo en un hospedador sano puede ser motivo de amputación por una infección incontrolable en un paciente con leucemia. Algunas veces el primer signo de leucemia es una respuesta dramática a una infección que podría ser trivial en un sujeto sano. Por fortuna, la probabilidad de que un paciente con granulocitopenia sufra una infección determinada **(cuadro 104-4)** es elevada, por lo cual la elección del antibiótico es más sencilla (véase "Tratamiento antiviral" más adelante). Es fundamental identificar lo más pronto posible la celulitis y tratarla de forma enérgica. Algunos pacientes neutropénicos o que han recibido antibióticos por otras razones exhiben una celulitis por microorganismos poco frecuentes (p. ej., *Escherichia coli*, *Pseudomonas* u hongos). Para evitar la necrosis y la pérdida de tejido es importante instaurar un tratamiento oportuno, incluso de las lesiones de aspecto benigno. Otras veces se debe recurrir al desbridamiento en las fases iniciales de la enfermedad con el fin de evitar la diseminación, pero por lo general se reserva para después de la quimioterapia, cuando aumenta el recuento de PMN.

A

B

FIGURA 104-1. *A.* Pápulas de la bacteriemia por *Escherichia coli* en un paciente neutropénico con leucemia linfocítica aguda. ***B.*** La misma lesión al día siguiente.

El *síndrome de Sweet*, o *dermatosis neutrofílica febril*, se observó por primera vez en mujeres con recuentos leucocíticos elevados (WBC, *white blood cell count*). Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de leucocitos en la porción profunda de la dermis con edema del cuerpo papilar. La ironía es que actualmente esta enfermedad se observa casi siempre en pacientes con cáncer neutropénico, por lo general con leucemia mielocítica aguda (AML, *acute myeloid leukemia*), aunque también se observa en otros tumores malignos. El síndrome de Sweet suele acompañarse de pápulas o nódulos de color rojo o rojo azulado que confluyen y forman placas con bordes definidos **(fig. 25e-41)**. El edema sugiere la presencia de vesículas, pero las lesiones son sólidas a la palpación y probablemente en esta enfermedad nunca se forman vesículas. Las lesiones son más frecuentes en la cara, el cuello y los brazos. En las piernas puede confundirse con un eritema nudoso **(fig. 25e-40)**. Las lesiones se acompañan a menudo de fiebre elevada y velocidad de eritrosedimentación globular acelerada. Tanto las lesiones como la fiebre responden de forma dramática a los glucocorticoides. El tratamiento comienza con dosis elevadas de glucocorticoides (60 mg de prednisona/día), que se reducen gradualmente durante las dos o tres semanas siguientes.

Los datos indican que el *eritema multiforme* **(fig. 25e-25)** que abarca las mucosas se acompaña a menudo de infección por el virus del herpes simple (HSV, *herpes simplex virus*) y difiere del síndrome de Stevens-Johnson, que se presenta al administrar ciertos fármacos y cuya distribución tiende a ser más diseminada. Debido a que los pacientes con cáncer se encuentran inmunodeprimidos (y por tanto tienden a padecer infecciones por virus herpéticos) y reciben tratamientos farmacológicos enérgicos (y por consiguiente tienen un mayor riesgo de padecer síndrome de Stevens-Johnson **[fig. 46e-4]**), ambos trastornos son frecuentes en esta población.

Las *citocinas* se utilizan como tratamiento complementario o primario del cáncer y producen en ocasiones exantemas característicos, lo que complica aún más el diagnóstico diferencial. Este fenómeno es especialmente problemático en los receptores de trasplantes de médula ósea **(cap. 169)** quienes, además de padecer los exantemas habituales inducidos por la quimioterapia, los antibióticos y las citocinas, se ven afectados por la enfermedad de injerto contra hospedador.

INFECCIONES A CAUSA DE CATÉTERES

Los catéteres intravenosos (IV) plantean un importante problema en el cuidado de los pacientes con cáncer por su aplicación tan frecuente en la quimioterapia y su predisposición a las infecciones **(cap. 168)**. Algunas de éstas responden a los antibióticos, pero en otros casos es necesario retirar el catéter **(cuadro 104-5)**. Si el paciente es portador de un catéter "tunelizado" (que consiste en un punto de entrada, un túnel subcutáneo y un punto de salida), la presencia de una estría roja sobre la parte subcutánea del catéter (el túnel) justifica la extracción inmediata del mismo, dado que la permanencia del catéter en esta situación puede dar lugar a una extensa celulitis y necrosis hística.

Más frecuentes que las infecciones del túnel son las infecciones del orificio de salida, a menudo con eritema alrededor del punto de inserción en la piel. La mayoría de los expertos **(cap. 172)** recomienda administrar tratamiento (en general vancomicina) cuando la infección del orificio de salida es por un estafilococo coagulasa-negativo. El tratamiento de la infección por estafilococos coagulasa-positivos tiene peor pronóstico y se recomienda retirar el catéter de ser posible. Asimismo, muchos médicos retiran los catéteres infectados por *P. aeruginosa* y especies de *Candida*, puesto que estas infecciones son difíciles de tratar y cuando se extienden hasta la circulación pueden ser letales. Las infecciones de catéteres causadas por *Burkholderia cepacia,* especies de *Stenotrophomonas*, de *Agrobacterium, Acinetobacter baumannii,* y de *Pseudomonas* distintas de la variedad *aeruginosa* y *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenémicos, posiblemente sean muy difíciles de erradicar con los antibióticos solos. Asimismo, el hecho de aislar especies de *Bacillus*, *Corynebacterium* y *Mycobacterium* es motivo para retirar el catéter.

SÍNDROMES ESPECÍFICOS DEL APARATO DIGESTIVO

Tubo digestivo alto

INFECCIONES DE LA BOCA La cavidad bucal posee abundantes bacterias aerobias y anaerobias **(cap. 201)** que normalmente son flora comensal. Los efectos antimetabólicos de la quimioterapia destruyen las defensas del hospedador, por lo que se forman úlceras orales que pueden ser invadidas por las bacterias que habitan en la cavidad bucal. La mayoría de los pacientes sometidos a quimioterapia manifiestan úlceras bucales y éstas se han vinculado con bacteriemia por estreptococos *viridans*. Las infecciones bucales por *Candida* son muy frecuentes. Fluconazol es muy efectivo en el tratamiento de infecciones locales (candidosis bucal) y sistémicas (esofagitis) por *Candida albicans*. Otros fármacos tipo azol (p. ej., voriconazol) y las equinocandinas ofrecen eficacia similar, además de actividad contra microorganismos resistentes a fluconazol derivados del tratamiento extenso con éste **(cap. 240)**.

El *noma* (o *cancrum oris*), que se observa habitualmente en los niños desnutridos, es una enfermedad que se extiende hasta las porciones blandas y duras de la boca y los sitios adyacentes, y da lugar a necrosis y gangrena. Existe un equivalente en los pacientes inmunodeprimidos y se cree que es consecuencia de la invasión hística por *Bacteroides, Fusobacterium* y otros miembros de la flora normal de la boca. Se acompaña de debilidad, higiene bucal deficiente e inmunosupresión.

CUADRO 104-5 Estrategias contra las infecciones de los catetéres en los pacientes inmunodeficientes

Cuadro clínico inicial o patógenos aislados	Extracción del catéter	Antibióticos	Comentarios
Manifestaciones de infección, pero hemocultivo negativo			
Eritema en el sitio de salida del catéter	No es necesaria si la infección reacciona al tratamiento	Por lo general iniciar el tratamiento contra cocos grampositivos	Los estafilococos coagulasa-negativos son los más comunes
Eritema en el túnel	Medida necesaria	Emprender tratamiento contra cocos grampositivos mientras llegan los resultados de los cultivos	El hecho de no extraer el catéter puede ocasionar necrosis de la zona afectada y obligar a la colocación de injertos de piel en el futuro
Infecciones-hemocultivo positivo			
Estafilococos coagulasa-negativos	La extracción del catéter es una medida óptima, pero quizá sea innecesaria si la persona muestra estabilidad clínica y mejora con antibióticos	Comenzar con vancomicina. Linezolida, quinupristina/dalfopristina y daptomicina son fármacos alternativos	En ausencia de contraindicaciones para la extracción del catéter ésta es la medida óptima, puesto que si se extrae quizá ya no se necesiten los antibióticos
Otros cocos grampositivos (como *Staphylococcus aureus, Enterococcus*); bacilos grampositivos (*Bacillus*, especies de *Corynebacterium*)	Medida recomendada	Utilizar antibióticos a los que sean sensibles los microorganismos; la duración depende de las circunstancias clínicas	La frecuencia de infecciones metastásicas después de la inoculación de *S. aureus* y la dificultad de tratar infecciones por enterococos, convierten a la extracción del catéter en la medida más recomendable. Además, los bacilos gramnegativos no responden fácilmente a los antibióticos aislados
Bacterias gramnegativas	Medida recomendada	Utilizar un fármaco al cual sea sensible el microorganismo	Es difícil erradicar microorganismos como *Stenotrophomonas*, *Pseudomonas* y *Burkholderia*, porque son microorganismos resistentes a carbapenémicos
Hongos	Medida recomendada	—	Es muy difícil erradicar a las infecciones por hongos en los catéteres

Los virus, en especial el HSV, son causa importante de morbilidad en los pacientes inmunodeprimidos, en quienes producen una mucositis grave. Es útil el empleo de aciclovir, tanto en la profilaxia como en el tratamiento.

INFECCIONES ESOFÁGICAS El diagnóstico diferencial de la esofagitis (por lo general caracterizado por dolor retroesternal con la deglución) comprende entre otros trastornos al herpes simple y la candidosis, ambos fáciles de tratar.

Parte baja del tubo digestivo La candidosis hepática (cap. 240) es consecuencia de la siembra del hígado (habitualmente de origen digestivo) en los pacientes neutropénicos. Es más frecuente en los pacientes que reciben tratamiento por AML y por lo general aparece cuando se resuelve la neutropenia. El cuadro característico consta de fiebre persistente que no responde a los antibióticos; dolor e hipersensibilidad abdominal o náusea, y actividad sérica de la fosfatasa alcalina elevada en un paciente con una neoplasia hematológica maligna que recientemente se ha recuperado de una neutropenia. El diagnóstico de esta enfermedad (que algunas veces permanece latente y persiste durante varios meses) se basa en la detección de levaduras o pseudohifas en las lesiones granulomatosas. La ecografía hepática o la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) exhibe lesiones en ojo de buey. En algunos casos las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) ponen de manifiesto lesiones no visibles con otras técnicas de imagen. La patología (una respuesta granulomatosa) y la cronología (resolución de la neutropenia y elevación del recuento de granulocitos) sugieren que la respuesta del hospedador a *Candida* es un componente importante de las manifestaciones de la enfermedad. En muchos casos, aunque los microorganismos son visibles, el cultivo de la biopsia es negativo. La denominación *candidosis hepatoesplénica* o *candidosis hepática* es inexacta, puesto que a menudo se extiende hasta los riñones y otros tejidos; quizá es más apropiado el término *candidosis diseminada crónica*. Puesto que el riesgo de hemorragia con la biopsia hepática es elevado, el diagnóstico se basa a menudo en las alteraciones imagenológicas (CT y MRI). El tratamiento debe dirigirse al agente causal (casi siempre *C. albicans*, aunque a veces es *C. tropicalis* u otras especies menos frecuentes de *Candida*).

Tiflitis Llamada también colitis necrosante, colitis neutropénica, enteropatía necrosante, síndrome ileocecal o cecitis, es un síndrome clínico caracterizado por fiebre e hipersensibilidad en la fosa iliaca derecha en un paciente inmunodeprimido. Casi siempre se observa en los pacientes neutropénicos después de una quimioterapia con citotóxicos. Es más frecuente en niños que en adultos y es mucho más común en los pacientes con AML o ALL que en los que tienen otros tipos de cáncer. La exploración física exhibe hipersensibilidad en la fosa iliaca derecha, con o sin rebote. A menudo se acompaña de diarrea (con frecuencia sanguinolenta) y el diagnóstico se confirma al observar engrosamiento de la pared del ciego en la CT, MRI o ecografía. Las radiografías simples muestran una tumoración en la fosa iliaca derecha, pero la CT con medio de contraste o la MRI constituyen métodos mucho más sensibles de diagnóstico. Algunas veces se intenta la cirugía con el fin de evitar la perforación por isquemia, pero la mayor parte de los casos se resuelve con tratamiento médico. En esta enfermedad el hemocultivo es ocasionalmente positivo (por lo general se identifican bacilos aerobios gramnegativos) y se recomienda administrar antibióticos de amplio espectro contra bacterias (en particular bacilos gramnegativos, que suelen encontrarse en la flora intestinal). En caso de perforación es necesaria la cirugía.

Diarrea por *Clostridium difficile* Los pacientes con cáncer tienden a padecer diarrea por *C. difficile* (cap. 161) por la quimioterapia. Por tanto, las pruebas para detectar la toxina suelen ser positivas antes de recibir los antibióticos. Por supuesto, estos pacientes corren también el riesgo de padecer diarrea por *C. difficile* por efecto de la presión de los antibióticos. En los pacientes con cáncer que han recibido antibióticos se debe tener en mente la posibilidad de *C. difficile* como causa de la diarrea.

SÍNDROMES ESPECÍFICOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Meningitis El diagnóstico de infección por criptococos o por listeriosis debe formar parte del diagnóstico diferencial en el paciente con linfoma o CLL que manifiesta meningitis, en los receptores de un trasplante de médula ósea y en los que reciben quimioterapia (particularmente con glucocorticoides) como tratamiento de un tumor sólido. Como ya se mencionó, los pacientes esplenectomizados son propensos a padecer infecciones fulminantes rápidas por bacterias encapsuladas (como *S. pneumoniae, H. influenzae* y *N. meningitidis*). De forma similar, los pacientes con deficiencia de anticuerpos (como los que tienen CLL, los que han recibido quimioterapia intensiva o los receptores de un trasplante de médula ósea) tienen probabilidad de sufrir infecciones por estas bacterias. No obstante, otros pacientes con cáncer tienden a padecer infecciones por otros microorganismos patógenos por un defecto en la inmunidad celular (cuadro 104-3). Hay que pensar en la posibilidad de tuberculosis del sistema nervioso central (SNC), en particular en personas que provienen de países donde prevalece tal enfermedad en la población.

Encefalitis En los pacientes con inmunodepresión, el espectro de las enfermedades causadas por la encefalitis vírica es más amplio. Se observa una predisposición a las infecciones con microorganismos intracelulares parecida a la encontrada en pacientes con sida (cap. 226) en los enfermos que reciben: 1) quimioterapia citotóxica en dosis altas; 2) quimioterapia que afecta la función de linfocitos T (p. ej., fludarabina), o 3) anticuerpos que eliminan los linfocitos T (p. ej., anti-CD3, alemtuzumab, anti-CD52) o la actividad de las citocinas (agentes antifactor de necrosis tumoral o antagonistas del receptor para interleucina 1). La infección por el virus de varicela-zóster (VZV, *varicella-zoster virus*) está vinculada con la encefalitis causada probablemente por la vasculitis que induce este virus. Las infecciones víricas crónicas también se asocian con demencia y encefalitis. Un diagnóstico de leucoencefalopatía multifocal progresiva (cap. 164) debe considerarse cuando un paciente que ha recibido quimioterapia (rituximab en particular) presenta demencia (cuadro 104-6). Otras anormalidades del SNC que pueden confundirse con infección son la hidrocefalia normotensa y la vasculitis por radiación del SNC. Es posible distinguir estos trastornos por medio de una MRI.

Tumores del encéfalo Las masas tumorales del encéfalo se manifiestan frecuentemente por cefalea, a veces acompañada de fiebre, o por anormalidades neurológicas. Las infecciones de estas lesiones ocupativas se originan por bacterias (sobre todo *Nocardia*), hongos (en particular *Cryptococcus* o *Aspergillus*) o parásitos (*Toxoplasma*). También la enfermedad linfoproliferativa por el virus de Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) se manifiesta por lesiones únicas, o algunas veces múltiples, en el encéfalo. En algunos casos el diagnóstico definitivo requiere de una biopsia.

INFECCIONES PULMONARES

La neumonía (cap. 153) suele ser de diagnóstico difícil en los pacientes inmunodeprimidos puesto que los métodos convencionales de diagnóstico dependen de la presencia de neutrófilos. En los pacientes neutropénicos, la neumonía bacteriana no se acompaña de esputo purulento (ni de expectoración alguna) y en la exploración física no se detectan signos sugestivos de consolidación pulmonar (estertores o egofonía).

En los pacientes granulocitopénicos con fiebre persistente o recurrente, el patrón de la radiografía de tórax ayuda a ubicar una infección y con ello a elegir las pruebas diagnósticas y técnicas apropiadas y a definir las opciones terapéuticas por considerar (cuadro 104-7). En estas situaciones, una radiografía torácica simple es una herramienta de detección; como la respuesta anormal del hospedador genera menos evidencia de consolidación o infiltración, se recomienda la CT para el diagnóstico de infecciones pulmonares. Uno de los problemas del tratamiento de los infiltrados pulmonares yace en la dificultad para realizar procedimientos diagnósticos en los pacientes. Cuando es posible elevar el recuento plaquetario una cifra adecuada por medio de una transfusión, la valoración microscópica y microbiológica del líquido obtenido por lavado bronquial endoscópico suele ser diagnóstica. Se deben realizar cultivos para *Mycoplasma, Chlamydia, Legionella, Nocardia*, hongos y las bacterias patógenas más frecuentes en el

CUADRO 104-6 Diagnóstico diferencial de las infecciones del sistema nervioso central en pacientes con cáncer

	Predisposición primaria	
Datos en la CT o MRI	Neutropenia prolongada	Defectos de la inmunidad celular[a]
Lesiones	*Aspergillus, Nocardia* o absceso cerebral por *Cryptococcus*	Toxoplasmosis, enfermedad linfoproliferativa por virus de Epstein-Barr (rara)
Encefalitis difusa	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (virus JC)	Infección con virus de varicela-zóster, citomegalovirus, virus del herpes simple, herpesvirus humano de tipo 6, virus JC, *Listeria*

[a] Tratamiento con dosis elevadas de glucocorticoides, quimioterapia citotóxica.

CUADRO 104-7 Diagnóstico diferencial de los infiltrados pulmonares en pacientes inmunodeprimidos

	Causa de la neumonía	
Infiltrado	**Infecciosa**	**No infecciosa**
Circunscrito	Bacterias, *Legionella,* micobacterias	Hemorragia o embolia local, tumor
Nodular	Hongos (*p. ej., Aspergillus* o *Mucor*), *Nocardia*	Recidiva tumoral
Difuso	Virus (en particular CMV), *Chlamydia, Pneumocystis, Toxoplasma gondii*, micobacterias	Insuficiencia cardiaca congestiva, neumonitis por radiación, lesión pulmonar por fármacos, propagación linfangítica del cáncer

líquido del lavado. Además se debe considerar la posibilidad de neumonía por *Pneumocystis*, especialmente en los pacientes con ALL o linfoma que no han recibido profilaxia con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX). Las características del infiltrado ayudan a tomar decisiones respecto a las maniobras diagnósticas y terapéuticas ulteriores. Los infiltrados nodulares sugieren neumonía por hongos (p. ej., por *Aspergillus* o *Mucor*). El mejor método para el estudio de estas lesiones es la biopsia con observación directa. Es importante destacar que si bien las neumonías bacterianas se manifiestan inicialmente en la forma clásica de infiltrados lobulares en hospedadores normales, las neumonías de ese tipo en hospedadores granulocitopénicos generan inicialmente muy pocos signos, síntomas o anormalidades radiográficas, por lo que su diagnóstico es difícil.

Las especies de *Aspergillus* **(cap. 241)** pueden colonizar la piel y el aparato respiratorio o bien generar una enfermedad generalizada letal. Aunque este hongo puede causar aspergilosis en una cavidad ya existente o puede producir enfermedad broncopulmonar alérgica, el principal problema que causan los organismos de este género en pacientes neutropénicos es la enfermedad invasiva por *A. fumigatus* o *A. flavus*. Los organismos entran al hospedador después de colonizar el aparato respiratorio, con la invasión subsiguiente de vasos sanguíneos. Es probable que la enfermedad se presente como un episodio trombótico o embólico por esta capacidad de los hongos para invadir los vasos sanguíneos. El riesgo de infección por *Aspergillus* es directamente proporcional a la duración de la neutropenia. En la neutropenia prolongada, el cultivo nasofaríngeo positivo para *Aspergillus* durante el seguimiento para detectar colonización pronostica el comienzo de esta enfermedad.

Los pacientes con infección por *Aspergillus* a menudo manifiestan dolor pleurítico y fiebre acompañados en ocasiones de tos. La hemoptisis es un signo de mal pronóstico. Las radiografías de tórax suelen revelar infiltrados focales o nódulos de nueva aparición. La CT de tórax exhibe un halo característico que consta de un infiltrado con aspecto de tumor rodeado de una zona de baja atenuación. La presencia de un signo "de semiluna" en la radiografía o CT de tórax, donde el tumor empieza con cavitación central, es característica de la infección invasora por *Aspergillus*, pero también puede aparecer durante la resolución de las lesiones.

Además de neumopatía, *Aspergillus* invade a través de la nariz o el paladar y penetra profundamente en los senos paranasales. La presencia de una mancha en las vías nasales o el paladar duro despierta la posibilidad de *Aspergillus* invasor. Esta situación probablemente requerirá de un desbridamiento quirúrgico. Las infecciones del catéter por *Aspergillus* obligan a retirar el catéter y a administrar tratamiento antimicótico.

Los infiltrados intersticiales difusos sugieren neumonía viral, parasitaria o por *Pneumocystis*. Si el paciente tiene un patrón intersticial difuso en la radiografía torácica, podría ser razonable, mientras se consideran los procedimientos diagnósticos invasivos, instituir el tratamiento empírico para *Pneumocystis* con TMP-SMX, y para *Chlamydia, Mycoplasma* y *Legionella* con una quinolona o azitromicina. Podrían ser útiles los procedimientos sin penetración, como la tinción de frotis de esputo para *Pneumocystis*, las pruebas para antígeno criptocócico sérico y la prueba urinaria para antígeno de *Legionella*. Las pruebas de galactomanano sérico y D-glucano β podrían ser útiles para diagnosticar infección por *Aspergillus*, pero su utilidad está limitada por su falta de sensibilidad. El incremento del nivel de D-glucano β en el suero de una persona tratada contra el cáncer que no recibe fármacos profilácticos contra *Pneumocystis*, sugiere el diagnóstico de neumonía por tal microorganismo. Las infecciones por virus que ocasionan solamente síntomas de la zona alta de vías respiratorias en hospedadores con buena función inmunitaria, como el virus sincicial respiratorio (RSV, *respiratory syncytial virus*); virus de influenza y de parainfluenza pueden ocasionar neumonitis mortal en hospedadores con deficiente función inmunitaria. La reactivación del citomegalovirus (CMV) se observa en individuos con cáncer que reciben quimioterápicos, pero la neumonía por dicho virus es más frecuente entre receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas (HSCT, *hematopoietic stem cell transplant*) **(cap. 169)**. La práctica de la reacción en cadena de polimerasa permite el diagnóstico rápido de neumonía viral y a su vez el tratamiento en algunos casos (como el de la gripe [influenza]). Pueden practicarse estudios múltiples que detectan grupos amplios de virus en los pulmones y en las vías respiratorias altas y con ello confirmar diagnósticos específicos de neumonías virales.

La bleomicina es la causa más frecuente de neumopatía inducida por la quimioterapia. Otras causas son los alquilantes (como ciclofosfamida, clorambucilo y melfalán), las nitrosoureas (carmustina [BCNU], lomustina [CCNU] y metil-CCNU), el busulfán, la procarbazina, el metotrexato y la hidroxiurea. Tanto la neumonitis infecciosa como la no infecciosa (inducida por fármacos, radiación o ambos) pueden causar fiebre y anomalías en la radiografía de tórax; por tanto, el diagnóstico diferencial de un infiltrado en un paciente que recibe quimioterapia comprende una amplia variedad de trastornos (cuadro 104-7). Puesto que el tratamiento de la neumonitis por radiación (que responde satisfactoriamente a los glucocorticoides) y el de la neumonitis por fármacos difiere del de la neumonía infecciosa, de manera que la biopsia es muy útil para el diagnóstico. Lamentablemente, en cerca de 30% de los casos no es posible realizar un diagnóstico definitivo, incluso después de una broncoscopia.

La biopsia pulmonar abierta es la técnica diagnóstica más adecuada. En muchos casos la biopsia abierta se puede sustituir por una biopsia a través de una toracostomía con visión directa. Cuando no es posible realizar una biopsia, puede establecerse el tratamiento empírico; se usan una quinolona o un derivado de eritromicina (azitromicina) y TMP-SMX en caso de infiltrados difusos, y se administra un antimicótico en caso de infiltrados nodulares. En estos casos es necesario valorar cuidadosamente los riesgos. Si se administran los fármacos incorrectos el tratamiento empírico originará efectos secundarios o será ineficaz; cualquiera de estas dos posibilidades representa un riesgo mayor que la biopsia.

INFECCIONES CARDIOVASCULARES

Los pacientes con enfermedad de Hodgkin son propensos a padecer infecciones persistentes por *Salmonella*, en ocasiones (especialmente en los ancianos) con lesiones en una zona intravascular. La aplicación de catéteres IV alojados intencionadamente en la aurícula derecha conlleva una frecuencia elevada de endocarditis bacteriana (que quizá se encuentra vinculada con una lesión de la válvula, seguida de bacteriemia). Se ha descrito endocarditis trombótica no bacteriana (endocarditis caquética) asociada con diversos tumores malignos (en su mayoría tumores sólidos) y también después de un trasplante de médula ósea. La presencia de un fenómeno embólico con un soplo cardiaco de nueva aparición es sugestiva de este diagnóstico. En esta enfermedad de patogenia desconocida los hemocultivos son negativos.

SÍNDROMES ENDOCRINOS

En los pacientes inmunodeprimidos se han descrito infecciones del sistema endocrino. La infección de la tiroides por *Candida* durante la neutropenia puede ser difícil de diagnosticar. Se diagnostica por medio de una gammagrafía con leucocitos marcados con indio o con una gammagrafía con galio una vez que se ha elevado el recuento de neutrófilos. La infección por CMV origina en ocasiones adrenalitis con o sin insuficiencia suprarrenal. En un paciente inmunodeprimido el desarrollo repentino de un trastorno endocrino constituye un signo de infección del órgano efector correspondiente.

INFECCIONES MUSCULOESQUELÉTICAS

Cuando un tumor reduce la irrigación de los músculos, huesos o articulaciones se presenta una infección como consecuencia de la lesión vascular que provoca gangrena. El diagnóstico y el tratamiento de esta infección son similares al de los hospedadores sanos, con las siguientes precauciones:

1. *En cuanto al diagnóstico*, la ausencia de datos en la exploración física como resultado de la granulocitopenia obliga al médico a actuar de forma más radical en la obtención de tejido, en lugar de basarse en los signos físicos.
2. *En cuanto al tratamiento*, en ocasiones es necesario llevar a cabo un desbridamiento enérgico de los tejidos infectados. No obstante, suele ser difícil intervenir quirúrgicamente a los pacientes que han recibido

quimioterapia recientemente, tanto por la escasez de plaquetas (que tiene como consecuencia complicaciones hemorrágicas) como por la falta de leucocitos (que puede dar lugar a una infección secundaria). Un hemocultivo positivo para *Clostridium perfringens* (microorganismo que a menudo causa gangrena gaseosa) tiene diversos significados **(cap. 179)**. La bacteriemia por *Clostridium septicum* denota la presencia de algún cáncer primario oculto. Algunas veces se desarrollan infecciones hematológicas por microorganismos intestinales como *Streptococcus bovis* biotipo 1 y *C. perfringens* que provienen de lesiones de la porción inferior del aparato digestivo (tumores o pólipos); en otros casos, estas lesiones anuncian una enfermedad invasora. Es necesario considerar el contexto clínico para establecer el tratamiento apropiado en cada caso.

INFECCIONES RENALES Y URETERALES

En los pacientes con una excreción ureteral deficiente las infecciones urinarias son frecuentes (cuadro 104-1). En los pacientes inmunodeprimidos, *Candida*, que tiene predilección por el riñón, penetra desde el torrente sanguíneo o de manera retrógrada (a través de los uréteres o la vejiga). La presencia de micetomas o candiduria persistente sugiere una enfermedad invasora. La eliminación persistente de hongos por la orina (tanto *Aspergillus* como *Candida*) incita a buscar un foco de infección en el riñón.

Ciertos virus se observan de manera característica en los pacientes con inmunosupresión. Se ha demostrado la presencia del virus BK (poliomavirus humano 1) en la orina de los receptores de trasplantes de médula ósea y, al igual que los adenovirus, origina cistitis hemorrágica.

ANOMALÍAS QUE PREDISPONEN A LA INFECCIÓN

(Cuadro 104-1)

SISTEMA LINFOIDE

La descripción detallada de la manera como las alteraciones inmunitarias por cáncer o quimioterapia causan infecciones escapa al propósito del presente capítulo. En otras secciones de este libro se abordan los trastornos del sistema inmunitario. Como se ha señalado, los pacientes con deficiencia de anticuerpos tienden a padecer infecciones fulminantes por bacterias encapsuladas (como *S. pneumoniae, H. influenzae* y *N. meningitidis*). En el **capítulo 226** se describen las infecciones que son secundarias a la falta de una inmunidad celular funcional. Sin embargo, vale la pena mencionar que los pacientes sometidos a quimioterapia intensiva por cualquier tipo de cáncer no sólo presentan defectos originados por la granulocitopenia, sino también disfunción linfocítica, que puede ser profunda. Por tanto, estos pacientes, sobre todo los que reciben regímenes con glucocorticoides o fármacos que inhiben la activación de los linfocitos T (inhibidores de la calcineurina o fármacos como fludarabina que afectan la función linfocítica) o la inducción de citocinas, deben recibir profilaxia para neumonía por *Pneumocystis*.

Los individuos sometidos a tratamiento para eliminar linfocitos B (p. ej., anticuerpos contra CD20 o rituximab) son especialmente vulnerables a presentar infecciones virales intercurrentes. En ellos aumenta la incidencia de leucoencefalopatía multifocal progresiva (causada por virus JC).

EL SISTEMA HEMOPOYÉTICO

Los primeros estudios en el decenio de 1960 revelaron un aumento drástico en la incidencia de infecciones (letales o no) entre los pacientes con cáncer y cifras de granulocitos <500/μL. El uso de antibacterianos profilácticos ha reducido la cantidad de infecciones bacterianas, pero 35 a 78% de los enfermos neutropénicos febriles en tratamiento por neoplasias hematológicas desarrollan infecciones en algún momento durante la quimioterapia. Los patógenos aerobios (grampositivos y gramnegativos) predominan en todas las series, pero los microorganismos particulares aislados varían de un centro a otro. Las infecciones con microorganismos anaerobios son infrecuentes. Los patrones geográficos afectan los tipos de hongos aislados. La tuberculosis y paludismo son causas frecuentes de fiebre en los países en desarrollo y pueden presentarse también en estas circunstancias.

Los pacientes neutropénicos tienen una susceptibilidad inusual a la infección por una gran variedad de bacterias; por tanto, el tratamiento antibiótico debe iniciarse pronto para cubrir los patógenos probables si se sospecha infección. En realidad, el inicio inmediato de los antibacterianos es obligatorio para evitar la muerte. Como la mayoría de los pacientes inmunosuprimidos, los que tienen neutropenia están amenazados por su propia microbiota, incluidas bacterias grampositivas y gramnegativas que se encuentran a menudo en la piel y el intestino (cuadro 104-4). Como el tratamiento con fármacos de espectro reducido conduce a la infección por microorganismos no cubiertos por ellos, el régimen inicial debe dirigirse a todos los patógenos que son causa probable de infección en hospedadores neutropénicos. Como se indicó en el algoritmo mostrado en la **figura 104-2**, por lo general la administración de antimicrobianos se continúa hasta que se resuelve la neutropenia; o sea, hasta que la cifra de granulocitos se mantenga por arriba de 500 μL durante al menos dos días. En algunos casos, los pacientes continúan con fiebre después de la resolución de la neutropenia. En estos casos, el riesgo de muerte súbita por bacteriemia abrumadora es muy baja y deben considerarse con seriedad los diagnósticos siguientes: 1) infección micótica; 2) abscesos bacterianos o focos de infección no drenados, y 3) fiebre farmacológica (incluidas reacciones a antimicrobianos y a quimioterapia o citocinas). En las situaciones apropiadas deben considerarse la infección viral y la enfermedad de injerto contra hospedador. En la práctica clínica, el tratamiento antibacteriano casi siempre se suspende cuando el paciente ya no tiene neutropenia y desapareció toda la evidencia de enfermedad bacteriana. Los antimicóticos se suspenden después si no hay evidencia de micosis. Si la fiebre persiste, se realiza una búsqueda de enfermedades virales o patógenos inusuales, mientras se eliminan las citocinas y otros fármacos innecesarios del tratamiento.

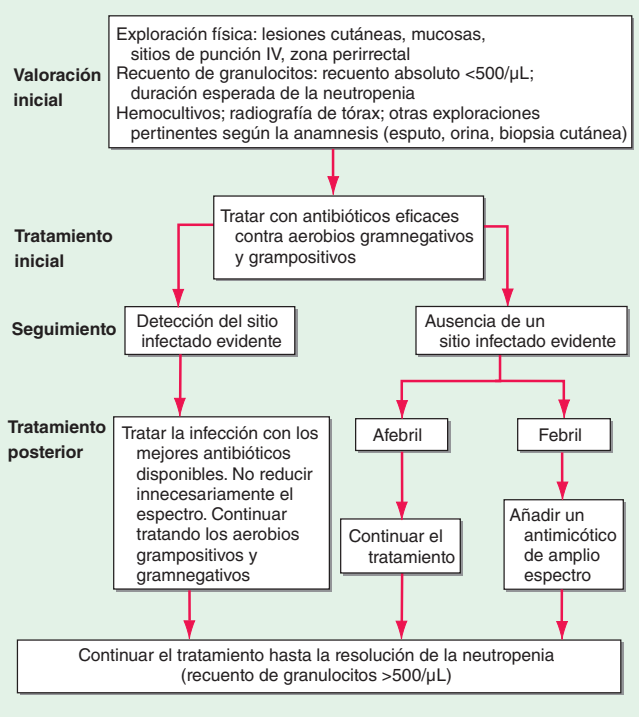


FIGURA 104-2. Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de la fiebre y la neutropenia.

TRATAMIENTO INFECCIONES EN PACIENTES CON CÁNCER

ANTIBIOTICOTERAPIA

Se han puesto a prueba centenares de regímenes antibacterianos para los pacientes con cáncer. El riesgo principal de la infección es el grado de neutropenia que provoca la enfermedad o el tratamiento. Muchos de los estudios más importantes comprendían poblaciones pequeñas en las cuales los resultados eran en general buenos y la mayor parte carecía de la potencia estadística necesaria para detectar diferencias entre los tratamientos empleados. Cada paciente con neutropenia febril se debe considerar un problema único, y prestar especial atención a las infecciones previas y al uso reciente de antibióticos. En el tratamiento inicial del paciente con neutropenia febril resultan útiles diversas guías (fig. 104-2):

1. En el tratamiento inicial es necesario utilizar antibióticos que actúen igualmente contra bacterias gramnegativas y grampositivas (cuadro 104-4).
2. En este contexto no es conveniente utilizar sólo un aminoglucósido o un antibiótico monoterapia sin buena actividad frente a los microorganismos grampositivos (p. ej., ciprofloxacina o aztreonam).
3. Los fármacos utilizados deben reflejar tanto la epidemiología como el patrón de resistencia a los antibióticos del hospital.
4. La monoterapia con una cefalosporina de tercera generación constituye un tratamiento inicial adecuado en muchos hospitales (si el patrón de resistencia justifica su uso).
5. La mayor parte de los tratamientos convencionales están diseñados para pacientes que no han recibido antibióticos profilácticos. La fiebre en un paciente que recibe antibióticos modifica la elección del tratamiento posterior (que debe atacar a los microorganismos resistentes y a los que son causa conocida de infecciones en los pacientes que han recibido los antibióticos administrados).
6. Los estudios con asignación al azar señalan que el tratamiento antimicrobiano oral para los pacientes "de bajo riesgo" con fiebre y neutropenia es inocuo. Los pacientes ambulatorios que seguramente permanecerán neutropénicos durante <10 días y que no presentan problemas médicos concurrentes (como hipotensión, neumopatía o dolor abdominal) se clasifican como pacientes de bajo riesgo y pueden recibir un tratamiento a base de antibióticos de amplio espectro por vía oral.
7. Algunos estudios a gran escala señalan que el empleo de una fluoroquinolona con fin profiláctico (ciprofloxacina o levofloxacina) reduce los índices de morbilidad y mortalidad en los sujetos afebriles con probable neutropenia de larga duración.

La antibioticoterapia más usada para tratar a sujetos febriles en quienes se prevé que surgirá neutropenia de larga duración (>7 días) incluyen: 1) ceftazidima o cefepima; 2) piperacilina/tazobactama, o 3) imipenem/cilastatina o meropenem. Los tres tratamientos anteriores han tenido igual eficacia en grandes investigaciones; los tres son activos contra *P. aeruginosa* y una variedad amplia de microorganismos grampositivos y gramnegativos aerobios. El uso de imipenem/cilastatina se ha vinculado con una cifra elevada de diarrea por *C. difficile*, y muchos centros reservan los carbapenémicos para tratar infecciones por bacterias gramnegativas que generan lactamasas beta de amplio espectro; tales limitaciones hacen que dichos fármacos pierdan algún atractivo como tratamiento inicial. A pesar de la participación frecuente de estafilococos coagulasa-negativos, el uso inicial de vancomicina o su adición automática al esquema terapéutico inicial no ha mejorado los puntos finales, y además, el antibiótico ocasiona efectos tóxicos. Por tales razones, se recomienda el uso juicioso de tal antibiótico, por ejemplo, cuando hay razones sólidas para sospechar la afectación por estafilococos coagulasa-negativos (la presencia de eritema en el sitio de salida de un catéter o el cultivo en que se detectan *S. aureus* resistente a meticilina o estafilococos coagulasa-negativos, es decir, un estudio positivo). La sensibilidad de las bacterias varía de un hospital a otro, razón por la cual se recomienda a los médicos corroborar las sensibilidades en su localidad y estar conscientes de que cambian rápidamente los perfiles de resistencia que obligan a modificar la estrategia en pacientes con fiebre y neutropenia. De forma similar, los servicios contra infecciones deben vigilar en busca de resistencia básica a antibióticos y micosis. El desarrollo de un gran número de infecciones por *Aspergillus*, en particular, sugiere la posibilidad de que exista una fuente ambiental que obligue a mayores investigaciones y medidas correctivas.

Los antibióticos iniciales deben ajustarse y refinarse con base en los resultados de cultivos (fig. 104-2). Los hemocultivos constituyen el elemento más notable para escoger el tratamiento; los datos de cultivos superficiales de piel y membranas mucosas pueden ser desorientadores. En el caso de bacteriemia por grampositivos o infección por microorganismos de este tipo, es importante que el antibiótico sea óptimo contra el microorganismo aislado. Una vez iniciada la administración de antibióticos de amplio espectro, no es conveniente interrumpir el uso de todos los antibióticos, ante el riesgo de no combatir una infección bacteriana que puede ser mortal; no es adecuada la adición de más y más antibacterianos al tratamiento, salvo que exista una razón clínica o microbiológica para hacerlo. El tratamiento planificado progresivo (la adición empírica de un fármaco tras otro sin tener el resultado de algún cultivo) no es eficaz en la mayor parte de los casos y puede tener consecuencias desafortunadas. La adición de otro antibiótico por temor de que exista una infección por gramnegativos constituye una práctica de dudosa validez. La sinergia de los lactámicos beta y los aminoglucósidos contra algunos microorganismos gramnegativos (en particular *P. aeruginosa*) sienta las bases teóricas para utilizar dos antibióticos en esta situación, pero estudios más recientes indican que la eficacia no aumenta al añadir un aminoglucósido, mientras sí se incrementan los efectos adversos. No se ha demostrado que la "doble protección", en la que se añade una quinolona u otro antibiótico sin actividad sinérgica probable, sea eficaz y pueda causar otros efectos adversos y colaterales. Las cefalosporinas provocan supresión medular y la vancomicina causa neutropenia en algunas personas sanas. Además, la adición de varias cefalosporinas fomenta la producción de lactamasa beta en ciertos microorganismos; en las infecciones por *Enterobacter* probablemente se deben evitar las combinaciones de cefalosporinas y dos lactámicos beta.

TRATAMIENTO ANTIMICÓTICO

En los pacientes con cáncer, las infecciones por hongos se acompañan de neutropenia con más frecuencia. Los pacientes neutropénicos tienen mayor predisposición a padecer infecciones micóticas generalizadas, especialmente por especies de *Candida* y *Aspergillus* y en algunos casos por *Fusarium*, *Trichosporon*, *Bipolaris* y otros. Las criptococosis, frecuentes en los pacientes que toman inmunosupresores, son raras en los pacientes neutropénicos que reciben quimioterapia por AML. La candidosis invasora suele originare por *C. albicans* o *C. tropicalis*, pero también por *Candida krusei*, *C. parapsilosis* y *C. glabrata*.

Durante decenios ha sido práctica clínica común añadir anfotericina B al tratamiento antibacteriano cuando un paciente neutropénico permanece febril a pesar de recibir tratamiento antibacteriano durante cuatro a siete días. La justificación para esta adición empírica es que es difícil cultivar hongos antes que causen enfermedad diseminada y que las tasas de mortalidad por infecciones micóticas diseminadas en pacientes granulocitopénicos son altas. En la práctica clínica, antes del advenimiento de los azoles modernos, la anfotericina B constituía la base del tratamiento antimicótico. La insolubilidad de la anfotericina B ha propiciado la comercialización de varios preparados oleosos menos tóxicos que el complejo anfotericina B desoxicolato. Las equinocandinas (p. ej., caspofungina) son útiles en el tratamiento de infecciones por *Candida* resistente a azol y en aspergilosis; ya se demostró que son equivalentes a la anfotericina B liposómica para el tratamiento empírico de pacientes con fiebre prolongada y neutropenia. Los nuevos fármacos azol también son efectivos en estas situaciones. Si bien se ha demostrado eficacia del fluconazol en el tratamiento de las infecciones originadas por muchas especies de *Candida*, su uso contra infecciones micóticas graves en pacientes con inmunodepresión se ha limitado por su espectro reducido: carece de actividad contra *Aspergillus* y especies de *Candida* que no son *albicans*. Los fármacos azol de amplio espectro (p. ej., voriconazol y posaconazol) son otra opción para el tratamiento de la aspergilosis **(cap. 241)**, incluida la infección del SNC. El médico debe tener presente que el espectro de acción de cada azol es un tanto distinto y que no cabe esperar que haya un medicamento que combata eficazmente todos los hongos. *Aspergillus terreus* es resistente a anfotericina B. El voriconazol tiene actividad contra *Pseudallescheria boydii*, mas no la anfotericina B; sin embargo, el voriconazol carece de actividad contra *Mucor*. El posaconazol, que se administra por vía oral, es útil como profiláctico en pacientes con neutropenia prolongada. Los estudios en proceso valoran el uso de estos fármacos en combinaciones. **Para una revisión completa del tratamiento antimicótico, véase el capítulo 235.**

TRATAMIENTO ANTIVIRAL

Gracias a que ahora hay numerosos fármacos con actividad contra el virus del grupo del herpes (y de otros medicamentos nuevos con un espectro de actividad más amplio) se ha incrementado el interés por el tratamiento de las infecciones víricas, que constituyen un problema importante en los enfermos con cáncer. Algunas de las principales virosis de este grupo de pacientes son las ocasionadas por los virus del grupo herpes. Se ha documentado el desarrollo de infecciones graves (y a veces letales) por HSV y VZV en personas sometidas a quimioterapia. CMV también ocasiona enfermedad grave, pero las muertes que causa son más frecuentes en quienes han recibido HSCT. Están por

definirse la participación de los herpesvirus humanos (HHV)-6, HHV-7 y HHV-8 (herpesvirus del sarcoma de Kaposi) en cancerosos **(cap. 219)**. En pacientes sometidos a quimioterapia se observa la enfermedad linfoproliferativa por virus de Epstein-Barr (LPLD, *lymphoproliferative disease*), pero es mucho más frecuente entre los receptores de trasplantes **(cap. 169)**. La experiencia clínica es mayor con el aciclovir, el cual se puede utilizar con fines terapéuticos o profilácticos, pero diversos fármacos derivados ofrecen ventajas sobre este medicamento **(cap. 215e)**.

Además de los virus del grupo del herpes, varios virus respiratorios (en particular el RSV) provocan infecciones graves en las personas con cáncer. Si bien se recomienda aplicar la vacuna contra la gripe (véase más adelante), en este grupo de enfermos no siempre es efectiva. Los antivirales con actividad contra el virus de la gripe brindan al médico opciones adicionales para el tratamiento de estos individuos **(caps. 215e y 224)**.

OTRAS MODALIDADES TERAPÉUTICAS

Hay otra manera de abordar el tratamiento del paciente neutropénico febril que consiste en reponer las poblaciones de neutrófilos. Aunque las transfusiones de granulocitos son eficaces en el tratamiento de la bacteriemia resistente por gramnegativos, su función en la profilaxia no se ha establecido. Sin embargo, la transfusión de granulocitos se reserva únicamente para los pacientes que no responden a los antibióticos por varias razones: el costo, el riesgo de reacciones a las leucoaglutininas (aunque probablemente este riesgo ha disminuido gracias a los adelantos en los procedimientos de separación celular) y el riesgo de transmitir infecciones por CMV a partir de donantes en los que no se ha realizado una detección sistemática (lo cual se ha reducido con la implementación de filtros). Este método es efectivo en la bacteriemia documentada por gramnegativos resistente a los antibióticos, en especial cuando el número de granulocitos disminuye durante un periodo corto. Gracias a la utilidad demostrada del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) para movilizar neutrófilos y los adelantos en las técnicas de preservación esta opción es más útil hoy en día.

Diversas citocinas, como el G-CSF y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, facilitan la recuperación de los granulocitos tras la quimioterapia y en consecuencia acortan el periodo de predisposición máxima a padecer infecciones letales. La utilidad del uso sistemático de estas citocinas en la práctica clínica sigue siendo controversial. La mayoría de los expertos recomienda aplicarlas sólo cuando la neutropenia es grave y prolongada. Las propias citocinas pueden tener efectos secundarios como fiebre, hipoxemia, derrames pleurales o serositis en otras ubicaciones **(cap. 372e)**.

Una vez que la neutropenia se resuelve, el riesgo de infección disminuye mucho. Sin embargo, según los fármacos que reciban, los pacientes con protocolos de quimioterapia permanecen con un riesgo alto de ciertas enfermedades. Cualquier sujeto que reciba una dosis de glucocorticoides mayor a la de mantenimiento (p. ej., muchos regímenes terapéuticos para linfoma difuso) también deben recibir TMP-SMX profiláctico por el riesgo de infección por *Pneumocystis*; los pacientes con ALL deben recibir dicha profilaxia durante toda la quimioterapia.

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN EN LOS PACIENTES CON CÁNCER

EFECTO DEL ENTORNO

En varios hospitales se han vinculado brotes de infección fatal por *Aspergillus* con la presencia de obras y materiales para la construcción. La relación existente entre los recuentos de esporas y el riesgo de infección indica la necesidad de contar con un sistema altamente eficaz para el tratamiento del aire en los hospitales que atienden a numerosos pacientes neutropénicos. El uso de habitaciones con flujo laminar y de antibióticos profilácticos ha reducido el número de episodios infecciosos en los pacientes gravemente neutropénicos. Sin embargo, el costo de un programa de este tipo y la falta de evidencia que demuestra su repercusión dramática en la mortalidad, ha provocado que gran parte de las instituciones evite el uso sistemático del flujo laminar en la atención de los pacientes neutropénicos. Algunos centros aplican el "aislamiento inverso", en el cual el personal sanitario y los visitantes que se acercan a un paciente neutropénico utilizan bata y guantes. Puesto que la mayor parte de las infecciones que presentan estos pacientes se originan por microorganismos que colonizan la propia piel y el intestino del paciente, es dudosa la validez de estos procedimientos y los datos clínicos limitados de los que se dispone no avalan su uso. Se debe exigir el lavado de las manos a todo el personal que atienda a los pacientes neutropénicos con el fin de evitar la diseminación de los microorganismos resistentes.

La presencia de grandes cantidades de bacterias (en especial *P. aeruginosa*) en ciertos alimentos, especialmente en las verduras frescas, ha inducido a algunos expertos a recomendar una dieta especial "baja en bacterias". En la mayoría de los pacientes neutropénicos se puede prescribir una dieta compuesta de alimentos cocinados y enlatados, que no implica protocolos complicados de desinfección o esterilización. Sin embargo, no existen estudios que apoyen este tipo de restricción alimenticia y se recomienda aconsejar a los pacientes para que no consuman sobras ni productos lácteos sin pasteurizar.

MEDIDAS FÍSICAS

Aunque existen pocos estudios que plantean esta cuestión, los pacientes con cáncer tienen predisposición a padecer infecciones a causa de alteraciones anatómicas (p. ej., el linfedema provocado por la disección ganglionar de la mastectomía radical). Los cirujanos especializados en cirugía oncológica pueden establecer recomendaciones específicas para el cuidado de estos pacientes, y éstos se pueden beneficiar de los consejos basados en el sentido común respecto a la forma de evitar las infecciones en zonas vulnerables.

RESTITUCIÓN DE INMUNOGLOBULINAS

Muchos pacientes con mieloma múltiple o CLL manifiestan deficiencia de inmunoglobulina a consecuencia de su enfermedad y los receptores de un trasplante alogénico de médula ósea permanecen hipogammaglobinémicos durante cierto periodo después del trasplante. Sin embargo, las recomendaciones actuales reservan la restitución intravenosa de inmunoglobulina (IVIG, *intravenous immunoglobulin*) para los pacientes con hipogammaglobulinemia grave (<400 mg/100 mL) y prolongada. Se ha demostrado que la profilaxia con antibióticos es más económica y eficaz para evitar las infecciones en la mayoría de los pacientes con CLL e hipogammaglobulinemia. No se recomienda utilizar de manera sistemática la restitución intravenosa de inmunoglobulina.

ACTIVIDAD SEXUAL

Se debe recomendar el uso del condón a los pacientes con inmunodepresión grave. Se deben abstener de cualquier actividad sexual que implique el contacto bucal con heces. A los pacientes neutropénicos se les recomienda evitar cualquier actividad traumática, puesto que incluso las heridas microscópicas pueden ocasionar invasión de bacterias y septicemia letal.

PROFILAXIA ANTIMICROBIANA

Los resultados de varios estudios indican que las fluoroquinolonas orales evitan la infección y reducen los índices de mortalidad en los pacientes muy neutropénicos. La profilaxia contra *Pneumocystis* es obligada en los pacientes con ALL y en los pacientes oncológicos que reciben protocolos de quimioterapia que contienen glucocorticoides.

VACUNACIÓN DE LOS PACIENTES CON CÁNCER

En general, los pacientes que reciben quimioterapia tienen peores respuestas a las vacunas que los hospedadores sanos. Por tanto, su necesidad de vacunación plantea un dilema terapéutico. Las proteínas purificadas y las vacunas inactivadas casi nunca están contraindicadas y deben administrarse a los pacientes incluso en el transcurso de la quimioterapia. Por ejemplo, todos los adultos deben recibir una dosis de refuerzo de difteria-toxoide tetánico en los momentos indicados, así como la vacuna antigripal anual. Sin embargo, la vacuna no se debe aplicar durante la quimioterapia siempre que sea posible. Si se espera a que los pacientes reciban su quimioterapia durante varios meses pero la vacuna está indicada (p. ej., vacuna antigripal en el otoño), ésta se debe aplicar hacia la mitad del ciclo (lo más alejada posible de los antimetabolitos, que impiden una respuesta inmunitaria). En la medida de lo posible, los pacientes que se someterán a una esplenectomía deben recibir las vacunas de polisacáridos contra el meningococo y el neumococo. Todos los pacientes esplenectomizados deben recibir la vacuna conjugada contra *H. influenzae* de tipo b.

En general, no se deben administrar vacunas con virus vivos (o bacterias vivas) a los pacientes en el transcurso de la quimioterapia intensiva porque existe riesgo de infección diseminada. En el cuadro 104-2 se resumen las recomendaciones respecto a la vacunación (véase www.cdc.gov/vaccine para recomendaciones actualizadas).

105 Cáncer de la piel

Walter J. Urba, Brendan D. Curti

MELANOMA

Las lesiones pigmentadas constituyen algunos de los trastornos más frecuentes detectados en la exploración de la piel. La gran dificultad para el médico es diferenciar los melanomas cutáneos que ocasionan la mayor parte de las muertes por cáncer de la piel, del resto de las neoplasias que por lo común son benignas. El melanoma cutáneo puede presentarse en adultos de todas las edades, incluso en personas jóvenes y miembros de todas las razas; su sitio en la piel y sus características peculiares lo tornan detectable en un momento en que es factible su extirpación quirúrgica completa. En la figura 105-1 se muestran ejemplos de lesiones pigmentadas malignas y benignas.

EPIDEMIOLOGÍA

El melanoma es una neoplasia maligna de melanocitos, células que producen pigmento originadas de la cresta neural y que migran a la piel, las meninges, las membranas mucosas, la zona superior del esófago y los ojos. En cada uno de los órganos mencionados dichas células tienen la capacidad de transformarse en otras cancerosas. El melanoma cutáneo es predominantemente un cáncer de personas de piel blanca (98% de los casos), y su incidencia guarda relación con las coordenadas geográficas de residencia, lo cual constituye una prueba de peso de la participación de la exposición a la luz solar. La afectación de los varones es un poco mayor que la de las mujeres (1.3:1), y la mediana de la edad para la fecha del diagnóstico es después de los 55 años. Las poblaciones de piel oscura (como las de India y Puerto Rico), individuos de raza negra y habitantes del este de Asia pueden mostrar melanomas, aunque con una frecuencia 10 a 20 veces menor que la de individuos caucásicos. Los melanomas cutáneos en las poblaciones mencionadas se diagnostican con mayor frecuencia en un estadio más alto, y los puntos finales en tales pacientes por lo común son peores. Aún más, en poblaciones no caucásicas se advierte una frecuencia mucho mayor de melanomas acrales (subungueales, plantares o palmares) y de las mucosas. En 2014, en Estados Unidos más de 76 000 personas, según expectativas, terminarían por presentar melanomas, y de ese grupo se calculó que 9 700 morirían. A nivel mundial, como consecuencia de dicha neoplasia se producen casi 50 000 fallecimientos al año. Los datos obtenidos del *Connecticut Tumor Registry* refuerzan el incremento incesante en la incidencia y la mortalidad del melanoma. En los últimos 60 años se advirtió un incremento de 17 veces en esos renglones, y nueve veces en la incidencia en varones y mujeres, de manera respectiva. En ese mismo lapso de seis decenios se triplicaron las cifras de mortalidad en varones y se duplicaron las de las mujeres. Los índices de mortalidad comenzaron a aumentar a los 55 años y el incremento máximo se situó en varones >65 años de vida. Un aspecto de particular preocupación es el aumento de los índices en mujeres <40 años y gran parte de tal incremento, según se piensa, provino de un mayor énfasis en considerar a la piel bronceada como una imagen de belleza, la mayor disponibilidad y el uso de camas bronceadoras bajo techo y la exposición intensa a luz ultravioleta (UV) en la niñez. Las estadísticas en cuestión destacan la necesidad de difundir la prevención y la detección oportuna.

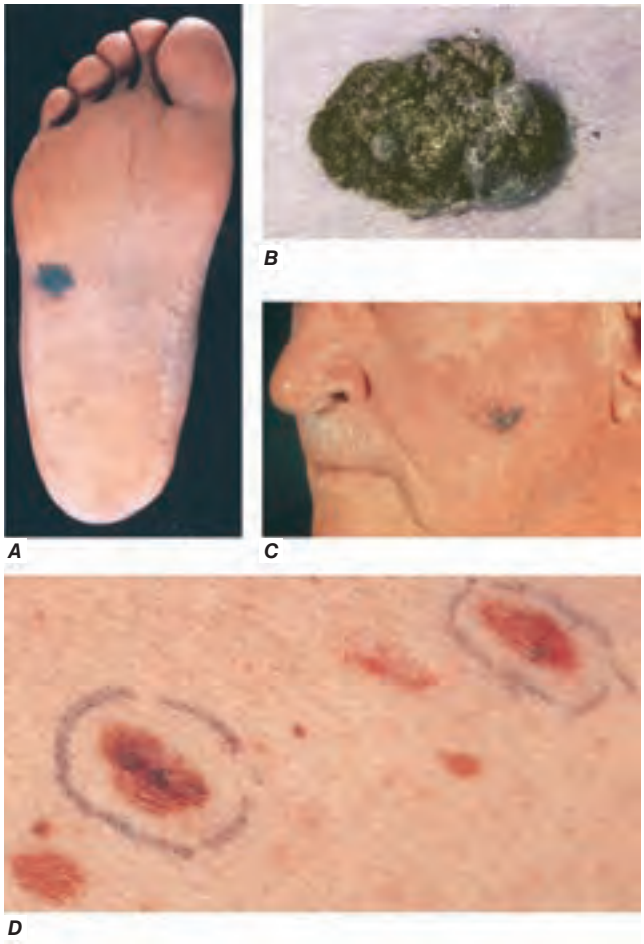


FIGURA 105-1. Lesiones pigmentadas atípicas y malignas. El melanoma más común es el de extensión superficial (no se incluye en las imágenes). ***A.*** Melanoma acral lentiginoso, que es el más común en personas de raza negra, asiáticos y de extracción hispánica, asume la forma inicial de una mácula hiperpigmentada cada vez más grande o una placa en las palmas y las plantas. Aparece difusión lateral del pigmento. ***B.*** Melanoma nodular, que se manifiesta más a menudo como un nódulo oscuro con úlceras o costras, de proliferación rápida. ***C.*** Melanoma lentigo maligno que aparece en zonas de la piel expuestas a la luz solar; su aspecto es de una mácula o placa hiperpigmentada grande con bordes irregulares y pigmentación variable. ***D.*** Los nevos displásicos son lesiones nevomelanocíticas de pigmentación y forma irregulares que pueden vincularse con melanomas familiares.

FACTORES DE RIESGO

Presencia de nevos El riesgo de presentar melanoma depende de factores genéticos, ambientales y del hospedador (cuadro 105-1). Los factores de mayor peso en ese sentido respecto al melanoma son la presencia de múltiples nevos benignos o atípicos y antecedentes familiares o personales de la neoplasia. La presencia de nevos melanocíticos, comunes o displásicos, constituye un marcador del mayor riesgo de melanoma. Se han considerado a los nevos como lesiones precursoras porque se transforman en melanomas; sin embargo, el riesgo real de cualquier nevo específico es extraordinariamente pequeño. En promedio, 25% de los melanomas muestran un vínculo histológico con los nevos, pero la mayor parte surgen *de novo*. El número de masas atípicas clínicamente puede variar de uno a varios cientos y diferir por lo común entre sí, en su aspecto. Los bordes suelen ser poco precisos y borrosos, y las características pigmentarias tienen una gran heterogeneidad, en comparación con los nevos benignos adquiridos. Las personas con masas atípicas y antecedente familiar de melanoma, según señalamientos, tienen un riesgo permanente >50% de presentar melanoma, y en ellas está justificada la vigilancia minuciosa por parte de un dermatólogo. De 90% de sujetos cuya enfermedad es esporádica (es decir, que no tienen el antecedente familiar de melanoma), 40%, aproximadamente, tienen masas clínicamente atípicas en comparación con 5 a 10% estimados respecto a la población en su totalidad.

Entre los precursores del melanoma están los nevos melanocíticos congénitos clasificados en pequeños (≤1.5 cm); medianos (1.5 a 20 cm) y gigantes (>20 cm). El riesgo alcanza su máximo en el caso de los nevos melanocíticos gigantes llamados también nevos del tronco en bañador, malformación rara que afecta a uno de cada 30 000 a 100 000 personas. El riesgo permanente de presentar melanoma, según estimaciones, puede llegar a 6%, razón por la cual es prudente la extirpación profiláctica desde la etapa inicial de la vida; para ello, por lo común se necesita la extirpación estadificada, y cubrimiento con injertos cutáneos de espesor parcial. La cirugía no puede eliminar todas las células névicas de riesgo, de modo que algunas pueden penetrar en los músculos o el sistema nervioso central (SNC) debajo del nevo. Los nevos melanocíticos congénitos de tamaños

CUADRO 105-1 Factores que incrementan el riesgo de melanoma

Total de nevos corporales (a mayor número, mayor riesgo)
Nevos displásicos (incremento de 10 veces en el riesgo)
Antecedentes familiares o personales
Exposición a luz ultravioleta/quemaduras por luz solar/sesiones de bronceado
Piel y cabello claros/color de ojos
Poca capacidad de broncear
Efélides
Mutaciones en los genes *CDKN2A, CDK4, MITF*
Variantes de *MC1R*

pequeño a mediano afectan a 1% de las personas, aproximadamente; se desconoce el riesgo de que surja un melanoma en tales lesiones, pero al parecer es relativamente bajo. No hay certidumbre en cuanto al tratamiento de los nevos melanocíticos congénitos de tamaño pequeño o mediano.

Antecedentes personales y familiares Una vez hecho el diagnóstico, se necesita la vigilancia permanente de las personas con melanoma, porque el riesgo de que surja otra neoplasia igual es 10 veces mayor que el correspondiente a la población general. Los familiares de primer grado están expuestos a un mayor riesgo de que surja dicha neoplasia, en comparación con personas sin dicho antecedente, pero sólo 5 a 10% de todos los melanomas tienen ese origen. En los melanomas familiares, los pacientes tienden a ser más jóvenes a la fecha del primer diagnóstico, las lesiones son más delgadas, la supervivencia mejora y es frecuente que surjan múltiples melanomas primarios.

Susceptibilidad genética Se sabe que 20 a 40% de los casos de melanoma hereditario (0.2 a 2% de todos los melanomas) provienen de mutaciones de líneas germinales en el inhibidor 2A de cinasa dependiente de ciclina, en el ciclo celular (*CDKN2A, cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*). En realidad, 70% de todos los melanomas cutáneos muestran mutaciones o deleciones que afectan el *locus CDKN2A* en el cromosoma 9p21; dicho *locus* codifica dos proteínas oncosupresoras distintas que provienen de marcos de lectura alternos: p16 y ARF ($p14^{ARF}$). La proteína p16 inhibe la fosforilación mediada por CDK4/6 y la inactivación de la proteína de retinoblastoma (RB, *retinoblastoma*), en tanto que ARF inhibe la degradación de p53 mediada por MDM2 ubicuitina. El resultado final de la pérdida de *CDKN2A* es la inactivación de dos vías oncosupresoras críticas que son RB y p53, que controlan la incorporación de células en el ciclo celular. Algunos estudios han señalado un mayor riesgo de cáncer pancreático en familias predispuestas a melanoma, con mutaciones de *CDKN2A*. El segundo *locus* de gran riesgo susceptible de melanoma es el *CDK4* y está en el cromosoma 12q13, que codifica la cinasa inhibida por p16. Las mutaciones de *CDK4*, que también inactivan la vía de retinoblastoma (RB, *retinoblastoma*), son mucho más raras que las de *CDKN2A*. Las mutaciones de la línea germinal en el factor de transcripción propio de la microftalmía (*MITF, microphthalmia-associated transcription factor*) en un oncogén específico de la línea de melanoma, predisponen al desarrollo de melanomas familiares y esporádicos.

El gen del receptor 1 de melanocortina (*MC1R*) es un factor de riesgo moderado que se hereda, con susceptibilidad a mostrar melanoma. La radiación solar estimula la síntesis de melanocortina (hormona estimulante de melanocitos α [α-*MSH*, α-*melanocyte-stimulating hormone*]), el ligando de *MC1R*, que es un receptor acoplado a la proteína G que emite señales a través de AMP cíclico y regula la cantidad y el tipo de pigmento producido. *MC1R* es muy polimórfico y entre sus 80 variantes están las que originan la pérdida parcial de las vías de señales y culminan en la generación de feomelaninas rojas/amarillas, que no protegen del sol y generan cabello rojo, y eumelaninas pardas/negras que son fotoprotectoras. El fenotipo del color rojo del cabello (RHC, *red hair color*) se acompaña de piel blanca, cabello rojizo, efélides, mayor sensibilidad a la luz solar y un riesgo mayor de melanoma. Además de su poca capacidad protectora contra UV en relación con la eumelanina, la mayor síntesis de feomelanina en personas con polimorfismos inactivadores de *MC1R* también constituye una contribución carcinógena independiente de UV a la melanogénesis a través del daño oxidativo.

Otros polimorfismos más comunes con baja penetración y efectos pequeños en la susceptibilidad a presentar melanoma, incluyen otros genes vinculados con la pigmentación, el número de nevos, las respuestas inmunitarias, la reparación de DNA, el metabolismo y el receptor de vitamina D.

PREVENCIÓN Y DETECCIÓN TEMPRANA

La prevención primaria del cáncer cutáneo melanomatoso y no melanomatoso (NMSC, *nonmelanoma skin cancer*) se basa en la protección contra rayos actínicos. Las iniciativas de salud pública, como el programa SunSmart iniciado en Australia y que funciona actualmente en Europa y Estados Unidos, demostraron que los cambios conductuales disminuyen la incidencia de NMSC y melanoma. Las medidas preventivas deben comenzar en etapa temprana de la vida, porque el daño por luz UV comienza en fecha temprana a pesar de que los cánceres terminan por presentarse años después. Se han ampliado los conocimientos sobre factores biológicos como la adicción al bronceado que, según se ha planteado, comprende la estimulación de centros de recompensa en el cerebro en que participan las vías de dopamina, y la secreción cutánea de β-endorfinas después de la exposición a UV y pudieran representar otro terreno para intervenciones preventivas. Hay que alentar el uso corriente de protectores solares de amplio espectro que bloqueen UVA y UVB con un factor de protección solar (SPF, *sun protection factor*) de al menos 30 y ropas protectoras. También es recomendable no utilizar camas de bronceado y exposición a la luz solar entre las 10:00 y las 14:00 horas).

Las medidas de prevención secundarias abarcan orientación, detección sistemática e identificación oportuna. Hay que enseñar a los pacientes el cuadro clínico del melanoma (ABCDE, consúltese la sección de "Diagnóstico" siguiente) y pedirles que indiquen al personal correspondiente cualquier neoformación u otro cambio en una lesión pigmentada. En Estados Unidos se distribuyen folletos auspiciados por la *American Cancer Society*; la *American Academy of Dermatology*, el *National Cancer Institute* y la *Skin Cancer Foundation*. La autoexploración a intervalos de seis a ocho semanas puede mejorar la posibilidad de detectar cambios. Aunque el *U.S. Preventive Services Task Force* plantea que no hay suficientes pruebas para recomendar o rechazar el uso de detección oportuna de cáncer cutáneo, al parecer la exploración de toda la piel corporal es una forma práctica y sencilla de disminuir la cifra de mortalidad de dicha neoplasia. De acuerdo con la presencia o ausencia de factores de riesgo, se individualizarán las estrategias de detección temprana, situación particularmente válida en pacientes con masas clínicamente atípicas (nevos displásicos) y en quienes tienen el antecedente personal de melanoma. En tales individuos, un dermatólogo se encargará de la vigilancia e incluirá en su atención la fotografía de todo el cuerpo y la dermoscopia cuando convenga. Las personas con tres o más melanomas primarios y las familias en que hubo como mínimo un caso de melanoma invasor o dos o más casos de melanoma, cáncer pancreático o ambas neoplasias en parientes de primero o segundo grado en el mismo lado de la familia, pueden beneficiarse de estudios genéticos. Se necesita tratar de manera inicial todas las lesiones precancerosas y las *in situ*. La detección temprana de tumores pequeños permite utilizar modalidades terapéuticas más sencillas con cifras mayores de curación y menores complicaciones.

DIAGNÓSTICO

El objetivo principal es identificar al melanoma antes de que se produzca invasión tumoral y metástasis mortales. La detección temprana puede facilitarse al aplicar el esquema ABCDE: *a*simetría (las lesiones benignas por lo común son simétricas); irregularidad de *b*orde (casi todos los nevos tienen bordes netos y precisos); variegación del *c*olor (las lesiones benignas por lo común muestran pigmento claro u oscuro uniforme); *d*iámetro >6 mm (el diámetro de un borrador de lápiz), y *e*volución (cualquier cambio del tamaño, la forma, el color o elevación o síntomas nuevos como expulsión de sangre, prurito y costras). Los nevos benignos por lo regular aparecen en la piel expuesta al sol por arriba de la cintura y rara vez abarcan la piel cabelluda, las mamas o los glúteos; las masas atípicas (molas) por lo regular aparecen en piel expuesta a la luz solar, muy a menudo en el dorso, pero pueden afectar la piel cabelluda, las mamas o los glúteos. Los nevos benignos aparecen en 85% de los adultos, y en éstos hay 10 a 40 masas patológicas dispersas en todo el cuerpo; los nevos atípicos pueden aparecer en el orden de cientos.

Toda la superficie cutánea, incluida la piel cabelluda y las mucosas, y también las uñas, debe explorarse en cada paciente. Es importante que haya una iluminación intensa en la estancia y es útil una lupa para valorar las variaciones en las características del pigmento. Se obtendrá un fragmento de toda lesión sospechosa y la valorará un especialista o se registrará en el expediente clínico, con fotografía o con ambos recursos, para seguimiento. El método orientado para explorar lesiones individuales, la dermoscopia, utiliza amplificación de bajo nivel de la epidermis y a veces permite una visualización más exacta de las características de pigmentación, en comparación con lo que se puede lograr a simple vista. La exploración física completa con atención a los ganglios linfáticos regionales es parte de la valoración inicial de un paciente en quien se sospecha presencia de un melanoma. Hay que orientar a la persona a que se someta a detección sistemática los demás miembros de su familia si aparecen melanomas o masas clínicamente atípicas (nevos displásicos). Los pacientes que concuerdan con grupos de alto riesgo deben orientarse para que cada mes se autoexploren.

Biopsia Toda lesión cutánea hiperpigmentada cuyo tamaño o forma cambió o que posee otros signos que sugieran un melanoma maligno es elegible para la obtención de un fragmento para biopsia. Se sugiere la biopsia por extirpación con bordes de 1 a 3 mm, lo cual facilita la valoración patológica de la lesión, permite la medición activa del espesor si la lesión es melanoma y constituye el tratamiento definitivo si la lesión es benigna. En el caso de lesiones de gran tamaño o en sitios anatómicos en que es imposible la biopsia por extirpación (como la cara, las manos y los pies), la toma de material por incisión a través de casi todas las zonas

nodulares u oscuras de la lesión, constituye un método aceptable; esto debe incluir la fase de proliferación vertical del tumor primario, en caso de haberlo. La biopsia incisional al parecer no facilita la proliferación del melanoma. En el caso de lesiones sospechosas se hará todo intento para conservar la capacidad de valorar los bordes profundos y periféricos y practicar estudios de inmunohistoquímica. Una alternativa aceptable es la obtención del material de biopsia por rasuramiento, en particular si es poca la sospecha de que se trate de un cáncer, pero el corte debe ser profundo y abarcar la grasa subyacente; debe evitarse cauterizar la herida. El resultado de la biopsia deber ser interpretado por un patólogo experto en lesiones pigmentadas, y la notificación debe incluir el espesor de Breslow, mitosis por milímetro cuadrado en el caso de lesiones y ≤1 mm; presencia o ausencia de úlceras y estado de los bordes periféricos y profundos. El espesor de Breslow es el máximo de un melanoma cutáneo primario medido en la laminilla, desde la porción más alta de la capa granulosa epidérmica o de la base de la úlcera, hasta el plano más hondo del tumor. Es útil diferenciar a los melanomas, de los nevos benignos, en casos en que haya datos antagónicos de histología, hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) con múltiples ondas e hibridación genómica comparativa (CGH, *comparative genome hybridization*).

CLASIFICACIÓN CLÍNICA

Se han identificado cuatro tipos principales de melanoma cutáneo **(cuadro 105-2)**. En tres de ellos (*melanomas de extensión superficial, lentigo maligno* y *acral lentiginoso*), la lesión muestra un periodo de proliferación superficial (llamada radial) en el cual aumenta de tamaño, pero no penetra en lo profundo. En ese periodo los melanomas muestran la mayor capacidad de curación por ablación quirúrgica. El cuarto tipo, o *melanoma nodular*, no tiene una fase reconocible de proliferación radial y su cuadro inicial suele ser una lesión invasora profunda, capaz de enviar metástasis inmediatas. Cuando la neoplasia comienza a penetrar profundamente la piel, se inicia la fase llamada de proliferación vertical. Los melanomas con una fase de proliferación radial se caracterizan por bordes irregulares y a veces con muescas, variación en la distribución del pigmento y del color. En 70% de las lesiones tempranas, el paciente percibe un aumento de tamaño o cambios en el color. Hemorragia, úlceras y dolor son signos tardíos y son poco útiles en la identificación temprana. El melanoma de extensión superficial es la variante más común observada en la población caucásica. En los varones, el dorso es el sitio con mayor frecuencia de neoplasia; en las mujeres, el dorso y la pierna (desde la rodilla al tobillo) son sitios comunes. Los melanomas nodulares incluyen neoformaciones de color oscuro negro pardusco o negro azuloso. El melanoma lentigo maligno por lo común se circunscribe a sitios dañados crónicamente por rayos actínicos en ancianos. El melanoma acral lentiginoso se presenta en palmas, plantas, lechos ungueales y mucosas. A pesar de que este último tipo afecta personas caucásicas, surge con mayor frecuencia (junto con el melanoma nodular) en individuos de raza negra y del este de Asia. El llamado *melanoma desmoplástico*, quinto tipo de esta neoplasia, se acompaña de una respuesta fibrótica, invasión de nervios y una mayor tendencia a la recidiva local. En ocasiones, el aspecto clínico de los melanomas es de amelanosis y en ellos el diagnóstico se corrobora por estudio microscópico después de obtención de una muestra del nódulo cutáneo nuevo o cambiante. Los melanomas también se desarrollan en la mucosa de la cabeza y el cuello (cavidad nasal, senos paranasales y cavidad bucal); el tubo digestivo, el SNC y el aparato genital femenino (vulva, vagina) y el tracto uveal del ojo.

Desde los puntos de vista clínico e histopatológico los subtipos del melanoma cutáneo son diferentes, pero dicha clasificación no posee un valor pronóstico independiente. El subtipo histológico no forma parte del esquema de estadificación del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), aunque el *College of American Pathologists* (CAP) recomienda incluirlo en los señalamientos histopatológicos. Nuevas clasificaciones insistirán cada vez más en las características moleculares de cada melanoma (véase adelante). El análisis molecular de melanomas individuales sentará las bases para diferenciar entre nevos benignos y los melanomas, y la definición del estado mutacional del tumor permitirá dilucidar los mecanismos moleculares de tumorigénesis y se podrán utilizar para identificar moléculas efectoras en las que actuarán las formas de tratamiento.

PATOGENIA Y CLASIFICACIÓN MOLECULAR

Datos abundantes obtenidos de investigaciones epidemiológicas o moleculares sugieren que los melanomas cutáneos nacen por medio de múltiples vías causales. Se conocen componentes ambientales y genéticos. La radiación solar UV origina cambios genéticos en la piel, entorpece la función inmunitaria en ese órgano, incrementa la producción de factores de crecimiento e induce la formación de especies de oxígeno reactivas que dañan el DNA y que afectan los queratinocitos y los melanocitos. Un catálogo integral de las mutaciones somáticas en el melanoma de humanos indicó más de 33 000 mutaciones de bases, con lesión de casi 300 segmentos codificadores de proteína, en comparación con células normales del mismo paciente. La marca mutacional dominante reflejó el daño del DNA por exposición a rayos UV. El melanoma también contuvo mutaciones descritas como impulsoras (mutaciones con ventaja selectiva en la proliferación clonal e intervención en la oncogénesis); dichas mutaciones afectan vías que inducen la proliferación celular y que impiden las vías normales de apoptosis en respuesta a la reparación de DNA (véase adelante). Los melanocitos alterados acumulan daños de DNA y se produce la selección de todos los atributos que constituyen el fenotipo maligno: invasión, metástasis y angiogénesis.

Los conocimientos de los cambios moleculares que ocurren durante la transformación de los melanocitos normales en melanoma maligno, además de ser útiles para clasificar a los pacientes, también contribuirían al conocimiento del origen y facilitarán la creación de nuevas opciones terapéuticas. La valoración a nivel de genoma de los melanomas clasificó en cuatro grupos a las neoplasias con base en su sitio y grado de exposición al sol y confirmó que intervienen vías genéticas precisas en la génesis del melanoma. Los cuatro grupos fueron los melanomas cutáneos en piel sin daño actínico inducido crónico; melanomas cutáneos con esa forma de daño, melanomas de mucosas y los acrales. Se identificaron perfiles precisos de alteraciones de DNA que variaron con el sitio de origen y que fueron independientes del subtipo histológico de la neoplasia. Por esa razón, a pesar de que fueron heterogéneos los cambios genéticos, el perfil global de mutación, amplificación y pérdida de genes cancerosos indican que muestran efectos convergentes en vías bioquímicas fundamentales que participan en la proliferación, el envejecimiento y la apoptosis. En párrafos anteriores se describió la mutación *p16* que afecta la detención del ciclo celular, y la mutación *ARF* que origina respuestas apoptóticas deficientes al daño genotóxico. Las vías proliferativas fueron la proteína cinasa activada por mitógeno (MAP, *mitogen-activated protein*) y las vías del fosfatidilinositol 3′ cinasa/AKT **(fig. 105-2)**.

CUADRO 105-2 Subtipos histológicos del melanoma maligno

Tipo	Sitio	Edad promedio al momento del diagnóstico, en años	Duración de existencia probada en años	Color
Melanoma lentigo maligno	Superficies expuestas a la luz solar en particular la región malar del carrillo y las sienes	70	5-20 o más[a]	En zonas planas, predominan los tonos pardo y bronceado pero a veces hay color gris blanquecino en nódulos, tonos de pardo rojizo, gris azuloso, negro azuloso
Melanoma de extensión superficial	Cualquier sitio (más frecuentemente en la mitad superior del dorso, y en mujeres, las piernas)	40-50	1-7	Tonos de color café mezclado con rojo azuloso (violáceo); negro azuloso, pardo rojizo y a menudo rosa blanquecino y el borde de la lesión es visible, cuando menos en parte, y con elevación palpable (o con ambas características)
Melanoma nodular	Cualquier sitio	40-50	Meses-<5 años	Azul rojizo (violáceo) con negro azuloso; uniforme de color o mezclado con café o negro
Melanoma acral lentiginoso	Palmas y plantas, lecho ungueal, mucosas	60	1-10	En zonas aplanadas predomina el pardo oscuro; en lesiones sobresalientes (placas) predominan los colores pardo negruzco o azul negruzco

[a] En gran parte de este lapso, la fase precursora o lentigo maligno se circunscribe a la epidermis.
Fuente: Adaptado con autorización de AJ Sober, en NA Soter, HP Baden (eds); *Pathophysiology of Dermatologic Diseases*. New York, McGraw-Hill, 1984.

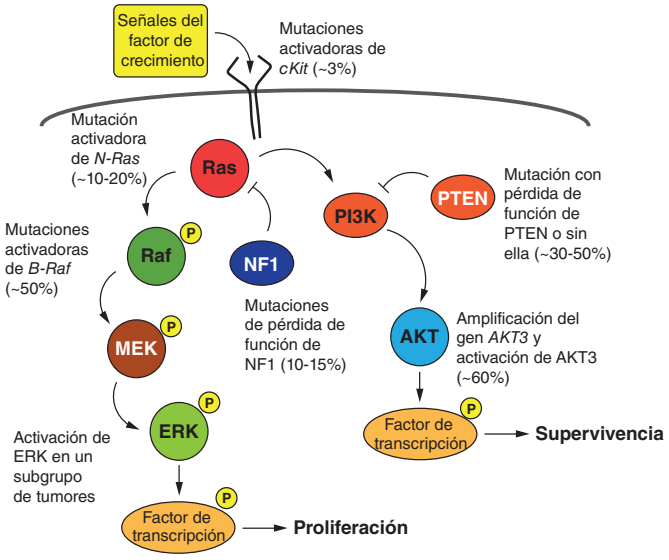


FIGURA 105-2. Vías principales que participan en la génesis del melanoma. Las vías de MAP cinasa y PI3K/AKT que induce la proliferación e inhibe la apoptosis, respectivamente, presentan mutaciones en el caso del melanoma. ERK, cinasa regulada por señales extracelulares; MEK, cinasa de proteína cinasa activada por mitógeno; NF-1, gen de neurofibromatosis de tipo 1; PTEN, homólogo de fosfatasa y tensina.

RAS y *BRAF*, miembros de la vía de MAP cinasa que media clásicamente la transcripción de genes que participan en la proliferación y supervivencia de células, experimentan mutación somática en el melanoma y se transforman en posibles blancos terapéuticos. *N-RAS* presenta mutaciones en aproximadamente 20% de los melanomas, y en 40 a 60% de los melanomas, mutaciones somáticas activadoras de *BRAF*. Al parecer ninguna de las dos mutaciones por sí misma es suficiente para ocasionar el melanoma; por esa razón, a menudo se acompañan de más mutaciones. La mutación *BRAF* muy a menudo es puntual (cambio de nucleótidos T→A) con lo cual hay una sustitución de vaina por glutamato, aminoácidos (V600E). Las mutaciones de *GRAF* V600E no tienen la mutación característica UV estándar (dímero de pirimidina); son más frecuentes en personas más jóvenes y surgen en casi todos los melanomas que se identifican en sitios con exposición intermitente a los rayos solares y con menor frecuencia en melanomas con daño crónico de la luz solar a la piel.

Los melanomas también muestran mutaciones en *AKT* (predominantemente *AKT3*) y *PTEN* (homólogo de fosfatasa y tensina). *AKT* puede amplificarse y *PTEN* puede mostrar deleción o silenciamiento epigenético que origina la activación constitutiva de la vía PI3K/AKT y prolongación de la supervivencia celular al antagonizar la vía intrínseca de apoptosis. La pérdida de *PTEN* que desregula la actividad de AKT y la mutación de *AKT3* prolongan ambas la supervivencia celular por medio de inactivación de BAD, antagonista Bc12 de la muerte celular, y la activación del factor de transcripción FOXO1 en tridente que origina la síntesis de genes en favor de la supervivencia. La mutación con pérdida de función en *NF1* que afecta la MAP cinasa y las vías de PI3K/AKT se han descrito en 10 a 15% de los melanomas. En el melanoma, las dos vías de señalización mencionadas (MAP cinasa y PI3K/AKT) intensifican la tumorigénesis, la quimiorresistencia, la migración y la desregulación del ciclo celular. Se han sintetizado fármacos dirigidos que inhiben dichas vías y algunos están disponibles para uso clínico (véase adelante). En el tratamiento óptimo de personas con melanoma se necesitara inhibición simultánea de las vías MAPK y PI3K, así como la inducción de la erradicación inmunitaria de la neoplasia cancerosa.

FACTORES PRONÓSTICOS

Los factores pronósticos de máxima importancia en un paciente con el diagnóstico reciente de melanoma se incluyen en la clasificación por estadios **(cuadro 105-3)**. El signo que permite anticipar mejor el riesgo de metástasis es el espesor de la lesión según la clasificación de Breslow. El nivel de Clark que define a los melanomas con base en la capa cutánea que invadieron, no aporta más información pronóstica adicional importante y ejerce mínima influencia en las decisiones terapéuticas. El sitio anatómico del tumor primario conlleva importancia pronóstica; entre los que son favorables están el antebrazo y la pierna (excluidos los pies) y entre los desfavorables están la piel cabelluda, las manos, los pies y las mucosas. En términos generales, las mujeres con enfermedad en estadios I o II muestran una mayor supervivencia que los varones, en parte tal vez porque el diagnóstico se hizo en fecha más temprana; las mujeres muestran frecuentemente melanomas en la pierna, en la cual hay mayor posibilidad de autoidentificación y el pronóstico es mejor. El efecto de la edad no es directo. Las personas >60 años y en particular los varones tienen pronósticos peores, dato que se ha explicado en parte por una tendencia a que el diagnóstico sea más tardío (y en consecuencia, los tumores tienen más espesor), y en parte por una mayor proporción de melanomas acrales en varones. Sin embargo, existe un mayor riesgo de metástasis de ganglios linfáticos en personas jóvenes. Otros factores secundarios importantes que se reconocen por medio de la clasificación en estadios incluyen el índice grande de mitosis, la presencia de úlceras, lesiones microsatelitales, metástasis en tránsito o ambos factores; pruebas de afectación de ganglios, aumento del nivel de lactato deshidrogenasa en suero (LDH, *lactate dehydrogenase*), y la presencia y el sitio de metástasis a distancia.

ESTADIFICACIÓN

Una vez confirmado el diagnóstico de melanoma, es necesaria su estadificación para conocer el pronóstico y el tratamiento. La maniobra en cuestión permite calcular el pronóstico, y facilita la selección del tratamiento. En el cuadro 105-3 se incluyen los criterios actuales de estadificación del melanoma y la supervivencia estimada a 15 años, según sus estadios. El estadio clínico del paciente se determina después de la valoración patológica de la lesión melanomatosa de la piel y la valoración clínica/radiológica de enfermedad metastásica. La estadificación patológica también incluye la valoración microscópica de ganglios linfáticos regionales obtenidos con la biopsia del ganglio centinela o la linfadenectomía finalizada según esté indicada. Se deberá obtener de todos los pacientes una anamnesis completa y se prestará atención a manifestaciones que pudieran representar metástasis como malestar general, pérdida de peso, cefaleas, cambios visuales y dolor; la exploración física orientará el sitio del melanoma primario, y se buscarán enfermedad persistente o nódulos dérmicos o subcutáneos que pudieran representar metástasis satélites o en tránsito y también ganglios linfáticos regionales de drenaje, SNC, hígado y pulmones. Se realizará una biometría hemática completa (CBC, *complete blood count*), perfil metabólico completo, y la medición de LDH. Son estudios de poca confirmación diagnóstica para identificar metástasis ocultas, pero la presencia de anemia microcítica plantearía la posibilidad de metástasis en intestinos, particularmente en el intestino delgado, y un incremento inexplicado en LDH debe obligar a una valoración más extensa que incluirá tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o posiblemente tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) (o una combinación de CT/PET). Si surgen signos o síntomas de metástasis habrá que hacer estudios de imagen apropiados para el diagnóstico. En el cuadro inicial, se advertirá que más de 80% de los pacientes tendrán enfermedad circunscrita a la piel y negatividad en la anamnesis y la exploración física, y en tales casos no están indicados los estudios de imagen.

TRATAMIENTO MELANOMA

TRATAMIENTO DEL MELANOMA CLÍNICO LOCALIZADO (ESTADIOS I, II)

En el caso del melanoma cutáneo recién diagnosticado se necesita una extirpación quirúrgica amplia de la lesión con un borde de piel normal para eliminar todas las células cancerosas y llevar al mínimo la posibilidad de recidiva local. Se recomiendan los márgenes siguientes en el caso de un melanoma primario: neoplasia *in situ*, 0.5 a 1.0 cm; neoplasia invasora con un espesor incluso de 1 mm, 1 cm; neoplasia >1.01 a 2 mm, 1 a 2 cm, y >2 mm, 2 cm. En el caso de lesiones en la cara, manos y pies, el cumplimiento preciso de los márgenes mencionados debe dar paso a consideraciones individuales en cuanto a las limitaciones de la cirugía y métodos para llevar al mínimo las complicaciones. Sin embargo, en todos los casos, la inclusión de grasa subcutánea en la pieza operatoria facilita al patólogo la medición adecuada del espesor de la pieza y la valoración de los bordes quirúrgicos. Se ha utilizado el imiquimod tópico, particularmente con el lentigo maligno en sitios con gran influencia estética.

La biopsia del ganglio centinela (SLNB, *sentinel lymph node biopsy*) es un instrumento útil de estadificación que ha sustituido a la disección ganglionar regional planeada para valorar el estado de ganglios regionales. Por medio de dicha biopsia se obtiene información pronóstica y se logra identificar a las personas expuestas a un gran riesgo de recidi-

CUADRO 105-3 Criterios de estadificación del melanoma

Estadio de TNM y patológico	Espesor en mm	Úlceras	Número de ganglios linfáticos afectados	Ataque ganglionar	Supervivencia estimada a los 15 años (%)
0					98
Tis	*In situ*	No	0	Ninguno	
IA					92
T1a	<1	No, mitosis <1/mm	0	Ninguno	
IB					80
T1b	<1	Sí, o mitosis >1 mm	0	Ninguno	
T2a	1.01-2	No	0	Ninguno	
IIA					62
T2b	1.01-2	Sí	0	Ninguno	
T3a	2.01-4	No	0	Ninguno	
IIB					51
T3b	2.01-4	Sí	0	Ninguno	
T4a	>4	No	0	Ninguno	
IIC					37
T4b	>4	Sí	0	Ninguno	
IIIA					68
N1a	T1-4a	No	1	Microscópico	
N2a	T1-4a	No	2 o 3	Microscópico	
IIIB					38
N1a	Cualquiera	Sí	1	Microscópico	
N2a	Cualquiera	Sí	2 o 3	Microscópico	
N1b	Cualquiera	Sí o no	1	Microscópico	
N2b	Cualquiera	Sí o no	2 o 3	Microscópico	
N2c	Cualquiera	Sí o no	Metástasis en tránsito/satélites sin ataque ganglionar		
IIIC					22
N1b	Cualquiera	Sí o no	1	Macroscópico	
N2b	Cualquiera	Sí o no	2 o 3	Macroscópico	
N2c	Cualquiera	Sí o no	Metástasis en tránsito/satélites sin ataque ganglionar		
N3	Cualquiera	Sí o no	4+ ganglios con metástasis; nódulos confluyentes o metástasis en tránsito/satélites con metástasis en ganglios		
IV		Metástasis a distancia			<10
M1a		Piel, plano subcutáneo			
M1b		Pulmones			
M1c		Otras vísceras			
		Aumento del nivel de lactato deshidrogenasa			

va que pudieran ser elegibles para tratamiento posoperatorio. El ganglio o ganglios centinelas iniciales que drenan el sitio primario es (son) identificados por inyección de colorante azul y un radioisótopo alrededor del sitio primario. Después se identifica el ganglio o ganglios centinelas por inspección del cuenco ganglionar respecto al ganglio teñido de azul, el ganglio con mayor captación del radioisótopo o ganglios que muestran ambas características. Los ganglios identificados se extirpan y se someten a análisis histopatológico cuidadoso por cortes seriados y tinción con hematoxilina y eosina, así como con tinciones inmunohistoquímicas (como S100, HMB45 y MelanA) para identificar melanocitos.

No todos los pacientes necesitan que se les practique SLNB. Aquellos cuyos melanomas tienen un espesor ≤0.75 mm muestran un riesgo <5% de afectación del ganglio centinela (SLN, *sentinel lymph node*) y no necesitan de SLNB. Los individuos con tumores con un espesor >1 mm por lo común se someten a SLNB. En el caso de melanomas de 0.76 a 1.0 mm de espesor cabe considerar la práctica de SLNB en el caso de lesiones con características de alto riesgo como úlceras, índice mitótico alto o invasión linfovascular, pero la sola ablación amplia constituye el tratamiento definitivo habitual. Casi todos los demás individuos sin afectación clínica de ganglios linfáticos deben someterse a SLNB. Aquellos en quienes tal estudio sea negativo, no se practicará la disección ganglionar completa, con sus complicaciones, y simplemente podrán ser vigilados o, con base en las características del melanoma primario, se considerarán como elegibles para tratamiento complementario o una investigación clínica. La norma actual de atención de todos los pacientes con SLN positivo es la práctica de linfadenectomía completa; sin embargo, por medio de estudios clínicos constantes se sabrá si es posible tratar de forma segura a los pacientes con un volumen pequeño de metástasis de SLN, sin cirugía adicional. Se considerará la posibilidad de tratamiento complementario en pacientes con positividad microscópica de ganglios linfáticos, y para ello se utilizará interferón o se incluirá al paciente en una investigación clínica.

TRATAMIENTO DEL MELANOMA CON METÁSTASIS REGIONALES (ESTADIO III)

Los melanomas pueden reaparecer en el borde de la cicatriz o del injerto en la forma de metástasis satélites, que están separadas, por un espacio no mayor de 2 cm desde la cicatriz; como se observa en las metástasis en tránsito que son recidivas >2 cm desde la lesión primaria, pero que no van más allá de la cuenca ganglionar regional, o con mayor frecuencia, como metástasis a un cuenco de ganglios linfáticos que drenan el tumor. Cada uno de los cuadros iniciales se trata por medio de cirugía, y después de ella existe la posibilidad de supervivencia sin enfermedad a largo plazo. La perfusión o la infusión de extremidades aisladas, con melfalán e hipertermia, son opciones en personas con recidivas regionales cutáneas extensas en una extremidad. Se han señalado cifras altas de respuesta completa y es posible obtener la paliación notable de los síntomas, pero no hay cambios en la supervivencia global.

Las personas libres de la enfermedad después de la cirugía pueden mostrar un alto riesgo de presentar recidiva local o a distancia, y en ellos hay que considerar el uso de medidas adyuvantes. La radioterapia aminora el riesgo de recidiva local después de linfadenectomía, pero no modifica la supervivencia global. Los pacientes con grandes ganglios

(>3 a 4 cm), con cuatro ganglios afectados o más, o la dispersión extraganglionar en el estudio microscópico, deben ser elegibles para radioterapia. Las medidas complementarias sistémicas están indicadas más bien en individuos con enfermedad en estadio III, pero también podrían obtener beneficio pacientes sin afectación ganglionar y de alto riesgo (espesor >4 mm o lesiones ulceradas) e individuos con enfermedad en estadio IV totalmente extirpada. Tratamientos complementarios aceptables son el uso de interferón α2b (IFN-α2b), que se aplica a razón de 20 millones de unidades/m^2 por vía IV cinco días de cada semana durante cuatro semanas, para seguir con 10 millones de unidades/m^2 por vía SC tres veces por semana durante 11 meses (un año en total), o peginterferón α2b subcutáneo (6 μg/kg por semana durante ocho semanas, seguidas de 3 μg/kg por semana en un total de cinco años). El tratamiento se acompaña de efectos tóxicos intensos que incluyen un cuadro similar a gripe, disminución del rendimiento global y depresión. Los efectos secundarios se tratan en muchos pacientes por medio de medidas apropiadas contra los síntomas, disminución de dosis e interrupción del tratamiento. En ocasiones se necesita interrumpir de forma permanente el uso de IFN antes de administrar todas las dosis planeadas, por sus efectos tóxicos inaceptables. El régimen con dosis altas es mucho más tóxico que el de peginterferón, pero este último necesita cuatro años adicionales de administración. El tratamiento complementario con interferón mejora la supervivencia sin enfermedad, pero sigue siendo un punto controvertido su trascendencia en la supervivencia global. La participación en una investigación clínica es adecuada para pacientes de ese tipo, muchos de los cuales por lo demás tendrán que observarse sin tratamiento, sea porque son elegibles poco satisfactorios para recibir IFN o porque el paciente (o su oncólogo) piensan que los efectos beneficiosos del interferón no serán mayores que los efectos tóxicos. En el entorno adyuvante se han valorado recientemente tratamientos dirigidos y de inmunoterapia.

TRATAMIENTO ENFERMEDAD METASTÁSICA

Para la fecha del diagnóstico, casi todas las personas con melanoma tienen la enfermedad en etapa incipiente; sin embargo, algunas tendrán ya metástasis y otras más terminarán por generarlas después del tratamiento inicial. Los individuos con antecedente de melanoma que terminan por mostrar signos o síntomas que sugieren reaparición de la enfermedad, se someterán a una reclasificación de estadios que incluirá la exploración física, realización de CBC y el conjunto completo de estudios metabólicos, medición de LDH y estudios diagnósticos de imagen apropiados que pueden incluir resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) del cerebro y estudios de todo el cuerpo por medio de PET/CT o CT del tórax, el abdomen y la pelvis. Las metástasis a distancia (estadio IV) que pueden afectar cualquier órgano, por lo común atacan la piel y los ganglios linfáticos y también vísceras, huesos y el cerebro. Desde el punto de vista histórico, se consideraba incurable al melanoma de tipo metastásico; la mediana de supervivencia variaba de seis a 15 meses, según los órganos afectados. El pronóstico es mejor para individuos con metástasis a la piel y plano subcutáneo (M1a) que en el caso de metástasis en pulmón (M1b) y peor para sujetos con metástasis en hígado, huesos y cerebro (M1c). El mayor nivel sérico de LDH constituye un factor de mal pronóstico y coloca a la persona en el estadio M1c, independientemente del sitio en que haya metástasis (cuadro 105-3). Datos históricos sugieren que la supervivencia a los 15 años en individuos con enfermedad M1a, M1b y M1c es menor de 10%, pero ha surgido optimismo de que los nuevos tratamientos aumenten el número de personas con melanoma y supervivencia a largo plazo, en particular con enfermedad M1a y M1b.

En los últimos dos años se observaron cambios impresionantes en el tratamiento de pacientes con melanoma en estadio IV. En Estados Unidos, la *Food and Drug Administration* (FDA) aprobó dos clases de productos terapéuticos contra el melanoma. El ipilimumab, inhibidor del punto de control de linfocitos T inmunitarios, y tres nuevos fármacos orales que actúan en la vía de la MAP cinasa, como son los inhibidores de BRAF, vemurafenib y dabrafenib, así como el trametinib, inhibidor de MEK; todos ellos se pueden obtener comercialmente, de modo que los individuos con enfermedad en estadio IV cuentan con múltiples opciones terapéuticas **(cuadro 105-4)**.

Conviene referir a un oncólogo cirujano para analizar la extirpación de metástasis, a todo paciente con enfermedad oligometastásica, por-

CUADRO 105-4 Opciones terapéuticas contra el melanoma metastásico

- Cirugía: extirpación de metástasis si son pocas las lesiones
- Inmunoterapia
  - Interleucina 2
  - Bloqueo de los puntos de control inmunitarios
  - - Aprobados por la FDA
    - Ipilimumab contra CTLA-4
  - - Experimentales
    - Anti-PD-1: nivolumab, lambrolizumab
    - Anti-PD-L1
- Tratamiento efector molecular
  - Inhibidor de BRAF: vemurafenib, dabrafenib
  - Inhibidor de MEK: trametinib
- Antineoplásicos: dacarbazina, temozolomida, paclitaxel, paclitaxel fijado a albúmina, carboplatino

que puede mostrar supervivencia sin enfermedad a largo plazo después de la intervención. Los mejores pacientes elegibles son los que tienen metástasis solitarias, pero con frecuencia cada vez mayor se utiliza la cirugía incluso para individuos con metástasis en más de un sitio. Cabe considerar la administración de interferón o la incorporación a un estudio clínico a todo paciente libre de enfermedad, porque es muy elevado el riesgo de que se desarrollen metástasis adicionales. Cabe utilizar también a la cirugía como complemento de la inmunoterapia cuando sólo unas pocas lesiones metastásicas resultan ser resistentes al tratamiento sistémico.

INMUNOTERAPIA

Desde 1995 en Estados Unidos se aprobó el uso de la interleucina 2 (IL-2 o aldesleucina), una citocina para tratar individuos con melanoma. Dicha interleucina se ha utilizado para tratar a pacientes en estadio IV que todavía cuentan con un estado funcional satisfactorio y se practica en centros con experiencia para combatir los efectos tóxicos propios de dicha interleucina. Los individuos necesitan hospitalizarse en un sitio similar a la unidad de cuidados intensivos, para aplicarles 600 000 a 720 000 UI de IL-2 cada 8 h, incluso 14 dosis (un ciclo). Se continúa el tratamiento hasta obtener el beneficio máximo, por lo común con cuatro a seis ciclos. Dicho tratamiento se asocia con supervivencia a largo plazo sin enfermedad (curas probables) en 5% de los pacientes tratados. No se ha identificado el mecanismo por el cual IL-2 permite la regresión tumoral, pero se supone que induce a los linfocitos T específicos del melanoma a eliminar células tumorales al reconocer antígenos específicos. Rosenberg *et al*., en el *National Cancer Institute* (NCI) han combinado la transferencia adoptiva de linfocitos que infiltran el tumor y que han sido ampliados *in vitro*, con grandes dosis de IL-2 en individuos preacondicionados con quimioterapia que no es mieloablativa (combinada en ocasiones con radiación corporal total). Se observó regresión tumoral en más de 50% de los pacientes con melanoma metastásico insensible a IL-2.

Se ha confirmado la eficacia clínica promisoria con el bloqueo del punto de control inmunitario, con anticuerpos monoclonales contra los receptores inmunitarios inhibidores CTLA-4 y PD-1. En la respuesta inmunitaria aumenta el número de un conjunto de receptores inhibidores. Una exigencia absoluta para asegurar la regulación apropiada de una respuesta inmunitaria normal, la expresión ininterrumpida de receptores inhibidores durante la infección crónica (hepatitis con infección por VIH) en los cancerosos denota agotamiento de linfocitos T con escaso potencial para la proliferación, la producción de citocinas o la citotoxicidad **(fig. 105-3)**. El bloqueo del punto de control, con un anticuerpo monoclonal mejora la función de linfocitos T con erradicación de células tumorales en modelos animales preclínicos. El ipilimumab, un anticuerpo de tipo IgG totalmente humano que se fija a CTLA-4 y bloquea las señales de inhibición, constituyó el primer fármaco de todos los tipos que prolongó la supervivencia en individuos con melanoma metastásico. Un ciclo completo incluye cuatro infusiones extrahospitalarias por vía IV de 3 mg de ipilimumab/kg cada tres semanas. Las cifras de respuesta fueron pequeñas (~10%) en estudios clínicos con asignación al azar, pero mejoró la supervivencia en pacientes que había sido tratados o que no lo habían sido, y en marzo de 2011 en Estados Unidos la FDA aprobó el uso de ipilimumab.

Además de sus efectos antitumorales, la interferencia que ejerce el ipilimumab en los mecanismos normales de regulación generó un

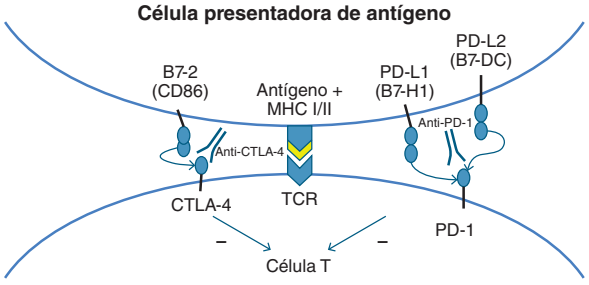


FIGURA 105-3. Vías reguladoras e inhibidoras que influyen en la función de linfocitos T, su memoria y duración de vida después de la ocupación del receptor de célula T por antígeno presentado por células que cumplen con tal función (presentadoras de antígeno) en el contexto de MHC I/II. CTLA-4 y PD-1 son parte de la familia CD28 y poseen efectos inhibidores que pueden ser aplacados por anticuerpos antagonistas de los receptores o el ligando, con los cuales se intensifican la función y los efectos antitumorales de linfocitos T. CTLA-4, antígeno-4 contra linfocito T citotóxico; MHC, complejo de histocompatibilidad mayor; PD-1, muerte programada-1; PD-L1, ligando-1 de muerte programada; PD-L2, ligando-2 de muerte programada; TCR, receptor de linfocitos T.

nuevo espectro de efectos secundarios que simulaban la autoinmunidad. Los fenómenos colaterales más comunes vinculados con dicha función fueron erupciones cutáneas y diarrea (en ocasiones colitis letal grave), pero la toxicidad podría surgir en muchos otros órganos (como hipofisitis, hepatitis, nefritis, neumonitis, miocarditis y neuritis). Para tratar de forma inocua a esos pacientes se necesitan la vigilancia clínica y el tratamiento oportuno con corticosteroides que al parecer no interfieren en los efectos antitumorales. La comunidad de oncólogos no ha aceptado del todo el uso generalizado del ipilimumab, por la baja cifra de respuesta objetiva, los efectos tóxicos notables (incluida la muerte), y el alto costo (el costo del fármaco sólo para un ciclo de tratamiento fue de 120 000 dólares en 2013). A pesar de tales reservas, el beneficio global en la supervivencia, como consecuencia del uso de ipilimumab (17% de los pacientes seguían vivos a los siete años), indica que hay que pensar decididamente en recurrir a tal terapéutica en todos los pacientes elegibles.

La activación crónica de linfocitos T también permite la inducción de PD-1 en su superficie. La expresión de uno de sus ligandos, PD-L1, en las células tumorales, las protegerá de la destrucción inmunitaria (fig. 105-3). Los estudios iniciales que intentaron bloquear el eje PD-1:PD-L1 por administración IV de anti-PD-1 o anti-PD-L1, han señalado actividad clínica sustancial en personas con melanoma avanzado (y cáncer de pulmón) con un nivel significativamente menor de efectos tóxicos que con el ipilimumab. Tiene una imagen promisoria la administración de anti-PD-1, pero en la actualidad no se dispone de tal compuesto, salvo para participación en investigaciones clínicas. Como dato desconcertante, los resultados preliminares de la investigación clínica indicaron que el bloqueo de las vías inhibidoras con ipilimumab y con anti-PD-1 permitió obtener una actividad antitumoral superior, que con el uso de cualquiera de los dos fármacos solos. El beneficio principal en individuos con tratamiento de tipo inmunitario (IL-2, ipilimumab, y anti-PD-1) es la durabilidad de las respuestas alcanzadas. A pesar de que el porcentaje de pacientes con tumores que mostraron regresión después de la inmunoterapia es menor que las cifras de respuesta después de tratamiento efector (véase adelante) la duración de las respuestas inducidas por la inmunoterapia (>10 años en algunos casos) al parecer es mejor que las respuestas del tratamiento efector y sugiere que se han curado muchos de los pacientes de ese grupo.

TRATAMIENTO DIRIGIDO

Los inhibidores de RAF y MEK de la vía de MAP cinasa son elementos nuevos y atractivos para pacientes cuyos melanomas poseen una mutación de *BRAF*. La elevada frecuencia de mutaciones oncógenas en la vía de RAS-RAF-MEK-ERK, que emiten las señales de proliferación y supervivencia desde la superficie celular al citoplasma y al núcleo, ha permitido la obtención de inhibidores de BRAF y MEK. En Estados Unidos se ha aprobado el uso de vemurafenib y dabrafenib que son dos inhibidores de BRAF para tratar a pacientes en estado IV cuyos melanomas poseen una mutación en la posición 600 en el gen de *BRAF*. Los inhibidores orales de BRAF causan la regresión tumoral casi en 50% de los pacientes y mejoran la supervivencia global en comparación con el uso de antineoplásicos. El tratamiento se acompaña de efectos secundarios controlables que difieren de los que surgen después de inmunoterapia o quimioterapia. Una complicación específica de la inhibición de BRAF es el desarrollo de numerosas lesiones en la piel, de las cuales algunas son cánceres diferenciados de células pavimentosas (incluso 25% de los pacientes). Es necesario el tratamiento conjunto de los pacientes con un dermatólogo, porque los cánceres de la piel, como se mencionó, necesitarán ablación. No se ha señalado el desarrollo de metástasis y puede continuarse de forma segura el tratamiento después de la extirpación sencilla. Los resultados a largo plazo después de utilizar inhibidores de BRAF no se han publicado, pero la preocupación actual es que con el paso del tiempo la gran mayoría de los pacientes terminará por recidivar y al final fallecer por una enfermedad farmacorresistente. Se conocen diversos mecanismos por los cuales se desarrolla resistencia, por lo regular por una vía de mantenimiento de la señales MAP cinasa; sin embargo, no se sitúan entre ellas las mutaciones en el gen de *BRAF* que afectan la fijación del inhibidor. El trametinib, inhibidor de MEK, es activo como fármaco solo, pero al parecer lo es menos que cualquiera de los inhibidores de BRAF. La combinación del inhibidor de BRAF y el inhibidor de MEK mejoró la supervivencia sin evolución, en comparación con el uso solo del inhibidor de BRAF, y como dato interesante no surgieron las lesiones cutáneas neoplásicas tan molestas con la inhibición de BRAF solo. La duración de las respuestas después de la combinación de fármacos queda por conocerse, pero en Estados Unidos la FDA aprobó su empleo en el melanoma metastásico. En una minoría de personas con melanomas cutáneos por daño crónico por luz solar se produjeron mutaciones activadoras en el receptor de *c-kit* de la tirosina cinasa, pero más a menudo se observaron en los subtipos de mucosa en la variante lentiginosa acral. De modo global, es muy pequeño el número de individuos con las mutaciones *c-kit*, pero al aparecer son idénticas en gran medida con las mutaciones que aparecen en tumores de células del estroma gastrointestinal (GIST, *gastrointestinal stromal cell tumors*); los melanomas con mutaciones activadoras de *c-kit* pueden presentar respuestas clínicamente significativas al imatinib.

QUIMIOTERAPIA

Hasta la fecha, ningún antineoplásico prolongó la supervivencia en casos de melanoma metastásico, y los progresos en inmunoterapia y tratamiento efector han relegado a la quimioterapia a servir de paliativo de síntomas. Los fármacos con actividad antitumoral incluyen dacarbazina (DTIC) o su análogo oral temozolomida (TMZ, *temozolomide*), cisplatino y carboplatino, los taxanos (paclitaxel solo o combinado con albúmina, y el docetaxel), y la carmustina (BCNU) con índices publicados de respuesta de 12 a 20 por ciento.

ESTRATEGIA INICIAL EN LA PERSONA CON ENFERMEDAD METASTÁSICA

Una vez que se ha confirmado el diagnóstico de enfermedad en etapa IV, por biopsia o estudios diagnósticos de imagen, se necesita una muestra del tumor del paciente para experimentar estudios moleculares y saber si surgió una mutación que pueda atribuirse a fármacos (como *BRAF*). Se prefiere el análisis de una lesión metastásica, pero bastará cualquier material de biopsia, por la escasa discordancia entre las lesiones primarias y las metástasis. Los algoritmos del tratamiento comienzan con la valoración del estado tumoral de *BRAF*. Para los tumores "naturales" respecto a BRAF, se recomienda inmunoterapia. En el caso de sujetos cuyos tumores poseen una mutación *BRAF*, el tratamiento inicial con inhibidor de BRAF o inmunoterapia es aceptable. Los estudios moleculares también pueden incluir *N-RAS* y *c-kit* en las neoplasias adecuadas.

La mayor parte de los enfermos aún fallecen por su melanoma a pesar de las mejorías en el tratamiento. En consecuencia, una consideración importante siempre es la participación en una investigación clínica incluso en pacientes que no recibieron tratamiento. Muchos enfermos de neoplasias en estadio IV evolucionarán al final, a pesar de los progresos del tratamiento, y muchos pacientes, a causa del mayor volumen de la enfermedad, estado funcional deficiente y enfermedades coexistentes, no serán adecuados para el tratamiento. Por tal razón, un objetivo importante de la asistencia debe ser la integración oportuna de los cuidados paliativos y el internamiento en instituciones de atención prolongada.

VIGILANCIA

En todas las personas con melanoma se recomienda la exploración y vigilancia de la piel cuando menos una vez al año. Las guías de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) para individuos con melanoma

en etapas IA-IIA recomiendan de forma integral la anamnesis y la exploración física cada seis a 12 meses durante cinco años, para seguir con revisiones anuales según estén indicadas clínicamente. Hay que prestar atención particular a los ganglios linfáticos de drenaje en pacientes en estado I-III, porque la eliminación de las recidivas en ganglios linfáticos, aún puede ser curativa. A discreción del médico se recomiendan CBC, LDH y radiografías de tórax, pero son medios poco efectivos para la detección de metástasis ocultas. Hoy día no se recomienda la práctica sistemática de estudios de imagen para identificar metástasis. En el caso de pacientes con enfermedad en estadio alto (IIB-IV) cabe considerar la posibilidad de realizar estudios de imagen (radiografías de tórax, CT, gammagrama PET/CT) cada cuatro a 12 meses. No se ha demostrado con la vigilancia sistemática un beneficio discernible en la supervivencia, y por ello es razonable realizar dichos estudios solamente si están indicados clínicamente.

CÁNCER CUTÁNEO NO MELANOMATOSO

El cáncer cutáneo no melanomatoso (NMSC, *nonmelanoma skin cancer*) es la neoplasia más común en Estados Unidos. Los registros oncológicos no reúnen sistemáticamente los datos sobre la incidencia de cánceres cutáneos de células basales y células espinocelulares, pero se calcula que en tal país la incidencia anual es de 1.5 a 2 millones de casos. Los carcinomas de células basales (BCC, *basal cell carcinomas*) comprenden 70 a 80% de NMSC, en tanto que los carcinomas espinocelulares (SCC, *squamous cell carcinomas*) que abarcan, en promedio, 20% de NMSC, tienen mayor importancia por su capacidad de enviar metástasis, y son la causa de 2 400 fallecimientos por NMSC cada año. Se ha observado también un aumento en la incidencia de cáncer cutáneo no epitelial, en particular el carcinoma de células de Merkel (MCC, *Merkel cell carcinoma*), y cada año se identifican 5 000 nuevas entidades en el diagnóstico y 3 000 fallecimientos.

FISIOPATOLOGÍA Y CAUSAS

La causa más notable de BCC y SCC es la exposición a la luz UV, por contacto directo con los rayos actínicos o por fuentes luminosas UV artificiales (camas de bronceado). UVA y UVB dañan DNA por la formación de radicales libres (UVA) o por la inducción de dímeros de pirimidina (UVB). El sol emite energía en todo el espectro UV, en tanto que el equipo de camas de bronceado emite, de manera típica, 97% de UVA y 3% de UVB. El daño al DNA inducido por la radiación UV origina la muerte celular o la restitución del DNA dañado, por reparación de la escisión de nucleótidos (NER, *nucleotide excision repair*). Los trastornos hereditarios de NER, como la xerodermia pigmentada, se acompañan de un incremento notable en la incidencia de cánceres cutáneos y permiten establecer un vínculo entre el daño de DNA inducido por UV, la reparación inadecuada de DNA y el cáncer cutáneo. Los genes dañados con mayor frecuencia por UV en caso de BCC comprenden la vía de Hedgehog (erizo) (Hh). En el caso de SCC suele haber afectación de los genes *p53* y *N-RAS*. Se advierte una relación de dosis/respuesta entre el uso de camas bronceadoras y la incidencia de cáncer cutáneo. Bastan cuatro visitas a dicho servicio cada año, para que haya un incremento de 15% en la frecuencia de BCC y un aumento de 11% en los casos de SCC y melanoma. El empleo de camas de bronceado por un adolescente o un adulto joven confiere un riesgo mayor que una exposición similar en personas de mayor edad. Otros vínculos incluyen tener el cabello rubio o rojizo, ojos de color azul o verde, la tendencia a la quemadura química fácil y una ocupación al aire libre. La incidencia de NMSC aumenta conforme disminuye la latitud geográfica. Casi todos los tumores se presentan en zonas de la cabeza y el cuello expuestas a rayos actínicos. El riesgo de SCC de labios o boca aumenta con el tabaquismo. También actúan a veces como cocarcinógenos los virus de papiloma humano y la radiación UV.

Los receptores de órganos sólidos en trasplante sometidos a inmunodepresión por tiempo prolongado muestran incremento de 65 veces en la frecuencia de SCC y un aumento de 10 veces en la de BCC. La frecuencia de cáncer cutáneo es proporcional al nivel de la duración de la inmunodepresión y la magnitud de la exposición a la luz solar antes y después del trasplante. Los SCC en tal población también muestran cifras mayores de recidiva local, metástasis y mortalidad. Hay un empleo cada vez más amplio de antagonistas del factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) para tratar enteropatía inflamatoria y trastornos autoinmunitarios como la artritis reumatoide y la psoriásica. Los antagonistas TNF también conllevan un mayor riesgo de ocasionar NMSC. El tratamiento orientado a BRAF induce SCC, que comprenden SCC del tipo de queratoacantoma en los queratinocitos con una sobreexpresión previa de *H-RAS*, en 60%, aproximadamente, de los pacientes.

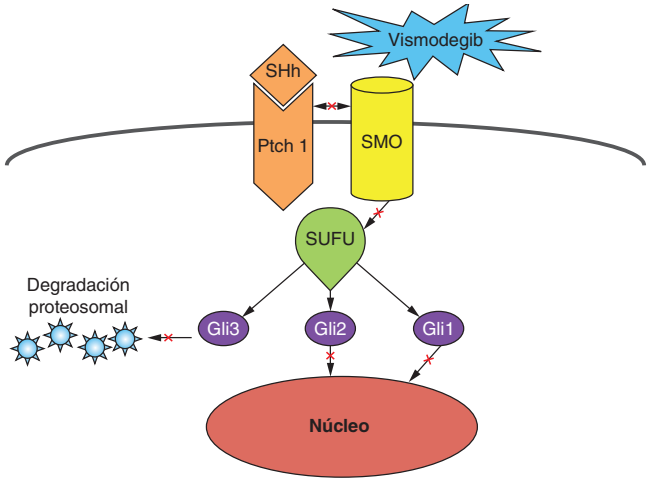


FIGURA 105-4. Influencia de vismodegib en la vía hedgehog (Hh). En circunstancias normales se une a este homólogo 1 parchado (PTCH1), uno de los tres ligandos de Hh (sónico [SHh], indio o del desierto), lo cual origina su degradación y la liberación del homólogo uniformado (SMO). Los fenómenos anterógrados de la liberación de SMO son la activación de Gli1, Gli2 y Gli3 a través del regulador de transcripción conocido como SUFU. Gli2 y Gli2 se trasladan al núcleo e inducen la transcripción génica. El vismodegib es un antagonista de SMO que disminuye la interacción entre SMO y PTCH1, con lo cual disminuyen las señales de la vía de Hh, la transcripción génica y la división celular. Los fenómenos de la vía Hh anterógrados que son inhibidos por el vismodegib están señalados en rojo.

Otros factores de riesgo incluyen infección por VIH, radiación ionizante, cicatrices de quemaduras térmicas y úlceras crónicas. Aumentan también la incidencia de NMSC cuadros como albinismo, xerodermia pigmentada, síndromes de Muir-Torre, Rombo, Bazex-Dupré-Christol, disqueratosis congénita y el síndrome de nevo de células basales (síndrome de Gorlin). En BCC se advierten mutaciones en los genes Hh que codifican el homólogo 1 de parches inmunodepresores (*PTCH1*) y el homólogo uniforme (*SMO*). Las señales aberrantes de *PTCH1* son propagadas por los factores Gli1 y Gli2 de transcripción nuclear, que son importantes en la génesis de BCC; en Estados Unidos lo anterior ha hecho que la FDA apruebe el uso de un inhibidor oral de SMO, el vismodegib para tratar BCC inoperable avanzado o metastásico **(fig. 105-4)**. El vismodegib también aminora la incidencia de BCC en personas con síndrome de nevo de células basales que tienen mutaciones en *PTCH1*, lo cual afirma la importancia de Hh en el comienzo de BCC.

CUADRO INICIAL

Carcinoma de células basales El BCC nace de células basales de la epidermis. La forma superficial de dicha neoplasia, que es la menos invasora de los subtipos de la misma, consiste en placas exfoliativas eritematosas a menudo sutiles, que poco a poco se agrandan y que surgen con mayor frecuencia en el tronco y la zona proximal de extremidades **(fig. 105-5)**. Dicho subtipo de BCC se puede confundir con dermatosis inflamatorias benignas, en particular el eccema numular y la psoriasis. El cuadro inicial de BCC también puede ser el de un nódulo perlino pequeño y de crecimiento lento, a menudo con vasos telangiectásicos tortuosos en su superficie, bordes enrollados y una costra central (BCC nodular). La presencia ocasional de melanina en dicha variante de BCC nodular (BCC pigmentada) puede ocasionar confusión con el melanoma. Las formas de BCC morfeaforme (fibrótico), infiltrante y micronodular constituyen los subtipos más invasores y con capacidad fuertemente patógena, y se manifiestan en la forma de placas similares a cicatrices de colores rosáceo, amarillento, blanquecina indurada, solitarias, planas o un poco deprimidas. De forma típica, los bordes son poco precisos y las lesiones son sutiles; de este modo, es frecuente que el tratamiento se retrase y cabe esperar que las neoplasias sean más extensas de lo que se espera clínicamente.

Carcinoma espinocelular *SCC cutáneo* primario es una neoplasia maligna de células epidérmicas queratinizantes. Tiene una evolución clínica variable que va de indolente, a una cinética de proliferación rápida con la capacidad de enviar metástasis a sitios regionales y distantes. Por lo general, SCC surge como un nódulo eritematoso ulcerado o una erosión superficial en la piel de la cabeza, el cuello, el tronco y las extremidades, expuesta a la luz solar (fig. 105-5). También tiene el aspecto de una pápula banal, firme, cupuliforme, u otra placa de contextura áspera, y a menudo se le considera erróneamente como una verruga o una callosidad, cuando es

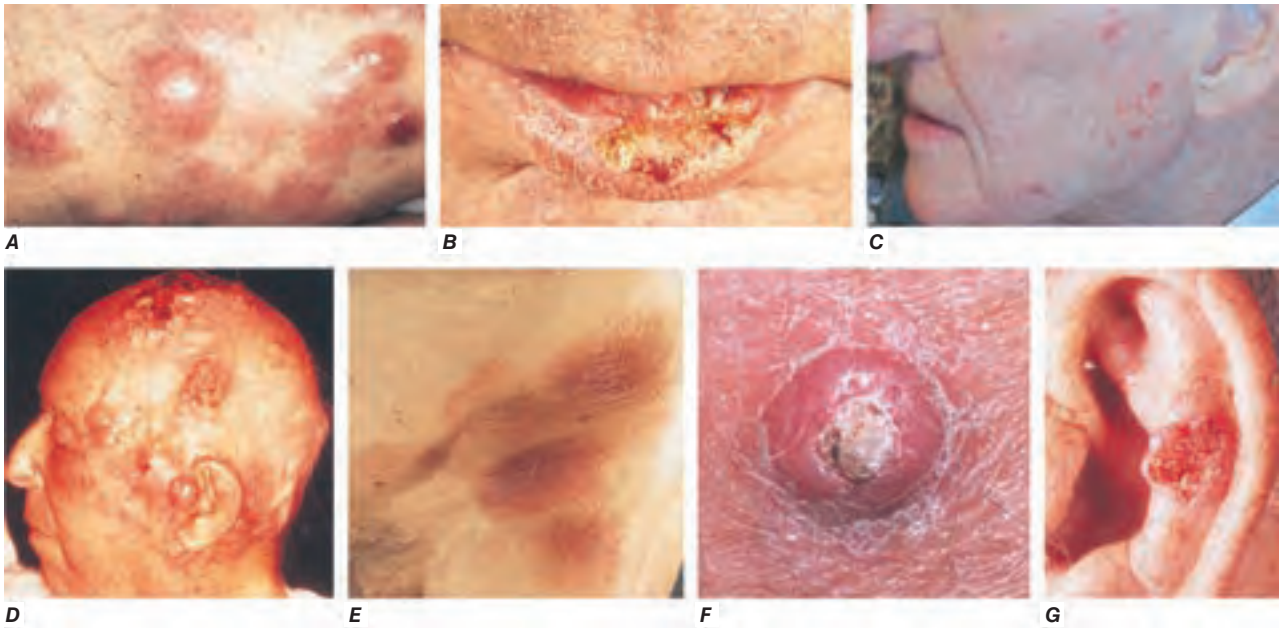


FIGURA 105-5. Neoplasias cutáneas. *A.* El linfoma no Hodgkin afecta la piel con nódulos típicos violáceos del "color de las ciruelas". ***B.*** En este caso el carcinoma espinocelular asume la forma de una placa encostrada hiperqueratótica y un poco erosionada del lado inferior. La piel expuesta al sol en áreas como la cabeza, el cuello, las manos y los brazos representan otros típicos sitios de afectación. ***C.*** Las queratosis actínicas consisten en pápulas y placas eritematosas hiperqueratóticas en piel expuesta al sol. Se presentan en personas en etapa media de la vida o adultos mayores y tienen alguna capacidad de transformación maligna. ***D.*** Carcinoma metastásico de la piel que se caracteriza por nódulos dérmicos inflamatorios y a menudo ulcerados. ***E.*** Micosis fungoide, que constituye un linfoma de linfocitos T cutáneo; en este paciente se identifican las lesiones en etapa de placa. ***F.*** El queratoacantoma es un carcinoma espinocelular de baja gradación cuya imagen inicial es de un nódulo exofítico con restos queratinosos centrales. ***G.*** Carcinoma en células basales que incluyen la úlcera central y un borde tumoral telangiectásico enrollado y perlino.

mínima la respuesta inflamatoria a la lesión. Pocas veces se identifican telangiectasias suprayacentes clínicamente visibles, aunque el signo definitorio de SCC analizado por un dermatoscopio es el de vasos en espiral o puntiformes. Los bordes del tumor pueden ser indefinidos y a veces hay fijación a estructuras subyacentes ("indentaciones").

Una forma de SCC de proliferación muy rápida pero de baja gradación denominada queratoacantoma (KA, *keratoacanthoma*) surge de forma típica como una pápula grande cupuliforme con un cráter queratótico central. Algunas de estas neoplasias muestran regresión espontánea sin tratamiento, pero ante el hecho de que se ha corroborado la evolución hasta llegar a SCC metastásico, habrá que tratar los KA de la misma forma que se hace con otros tipos de SCC cutáneo. KA también se han vinculado con fármacos que actúan en las mutaciones de *BRAF* y que aparecen en 15 a 25% de individuos que los reciben.

Las *queratosis* y *queilitis actínicas* (queratosis actínicas de los labios) que constituyen formas premalignas de SCC, asumen la forma inicial de pápulas hiperqueratóticas en zonas expuestas a la luz solar. La posibilidad de degeneración maligna en las lesiones no tratadas varía de 0.25 a 20%. SCC *in situ* también llamada *enfermedad de Bowen*, que es la forma intraepidérmica de SCC, por lo común asume la imagen inicial de una placa eritematosa exfoliativa. Al igual que ocurre con SCC invasor, SCC *in situ* aparece más a menudo en la piel dañada por la luz solar, pero también puede presentarse en cualquier sitio del cuerpo. La enfermedad de Bowen que es consecuencia de infecciones del virus de papiloma humano (HPV, *human papillomavirus*) surge en la piel con exposición mínima al sol o sin ella, como sería el glúteo o la cara posterior del muslo. El tratamiento de las lesiones premaligna e *in situ* aminora el riesgo ulterior de enfermedad invasora.

EVOLUCIÓN NATURAL

Carcinoma de células basales La evolución natural de BCC es la de una neoplasia invasora local de agrandamiento lento. El grado de destrucción local y el riesgo de recidiva varían con el tamaño, la duración, el sitio y el subtipo histológico del tumor. El hecho de asentar en la zona central de la cara, los oídos o la piel cabelluda puede conllevar un mayor riesgo. Los BCC nodulares pequeños, pigmentados, quísticos o superficiales reaccionan satisfactoriamente en casi todos los tratamientos. Pueden ser más devastadoras las lesiones grandes y de subtipos micronodular, infiltrante y morfeaforme. La capacidad metastásica de BCC es pequeña (0.0028 a 0.1% en pacientes con buena función inmunitaria), pero el riesgo quinquenal de recidiva o de un nuevo NMSC primario se acerca a 40 por ciento.

Carcinoma espinocelular La evolución natural de SCC depende de las características de la neoplasia y del hospedador. Los que se originan en piel dañada por luz solar tienen una capacidad metastásica menor que aquellos que surgen en zonas no expuestas a dicha luz. El SCC de la piel envía metástasis en 0.3 a 5.2% de los individuos, muy a menudo a ganglios linfáticos regionales. Los tumores en el labio inferior y el oído terminan por mostrar metástasis regionales en 13 y 11% de los pacientes, respectivamente, en tanto que es mayor la capacidad metastásica de SCC que surgen en cicatrices, úlceras crónicas y superficies de genitales o mucosas. El SCC recidivante tiene una capacidad mucho mayor de enviar metástasis, cercana a 30%. Los grandes tumores profundos indiferenciados con invasión perineural o linfática, los tumores multifocales y los que surgen en personas con inmunodeficiencia, suelen tener un comportamiento devastador.

TRATAMIENTO CARCINOMA DE CÉLULAS BASALES

Los tratamientos utilizados contra BCC incluyen electrodesecación y raspado (ED&C, *electrodesiccation and curettage*), ablación, criocirugía, radioterapia (RT, *radiation therapy*), tratamiento con láser, cirugía micrográfica de Mohs (MMS, *Mohs micrographic surgery*), 5-fluorouracilo tópico, tratamiento fotodinámico (PDT, *photodynamic therapy*) e inmunomoduladores tópicos como imiquimod. La terapéutica escogida depende de las características del tumor e incluyen su profundidad y sitio, edad del paciente, estado clínico y preferencias del enfermo. La ED&C sigue siendo el método más utilizado contra BCC nodulares y superficiales con invasión mínima y tumores de bajo riesgo (como un tumor pequeño de un subtipo menos destructivo en una localización favorable). Por lo común se escoge la ablación local amplia con bordes corrientes en los subtipos invasores, poco definidos y más destructivos de los tumores, y por razones estéticas. La MMS, tipo especializado de ablación quirúrgica que constituye el mejor método para eliminar el tumor y al mismo tiempo conserva el tejido no afectado, genera índices de cura >98%. Es la modalidad preferida en el caso de lesiones recidivantes, en sitios de alto riesgo o sensibles estéticamente (que incluyen tumores recidivantes en tales sitios), y en los que es de máxima importancia la conservación de la mayor cantidad de tejido (como los párpados, los labios, los oídos, la nariz y los dedos). La RT cura individuos que no se consideran elegibles para cirugía, y se utiliza como un complemento quirúrgico en el caso de tumores de alto riesgo. Es posible que individuos de menor edad no sean totalmente elegibles para practicar RT, por los riesgos de carcinogénesis y radiodermatitis a largo plazo. El imiquimod se utiliza para tratar BCC superficial y modular de menor volumen, aunque en Estados Unidos no se ha aprobado por la FDA contra BCC nodular. La aplicación de 5-fluorouracilo debe limitar-

se a BCC superficial. Se ha utilizado PDT, que aprovecha la activación selectiva de un fármaco fotoactivo por la luz visible en individuos con numerosos tumores. Desde mediados del siglo XX se contó con la quimioterapia intralesional (5-fluorouracilo e IFN) contra NMSC, pero se le utilizó tan poco que no la incluyen las guías recientes por consenso para tratar BCC y SCC. A semejanza de RT, sigue siendo una elección en pacientes muy selectos que no pueden ser intervenidos quirúrgicamente o que no lo desean.

CARCINOMA ESPINOCELULAR

El tratamiento de SCC cutáneo suele basarse en su tamaño, sitio, diferenciación histológica, edad del paciente y estado funcional. Los procedimientos estándar son la ablación quirúrgica y MMS. En lesiones premalignas y en tumores primarios *in situ* superficiales y pequeños se han utilizado criocirugía y ED&C. Las metástasis en ganglios linfáticos se tratan con ablación quirúrgica, RT o ambos procedimientos. Las combinaciones de antineoplásicos sistémicos, incluido el cisplatino, tienen efecto paliativo en personas con enfermedad avanzada. El SCC y los queratoacantomas que se presentan en individuos que reciben tratamiento efector contra BRAF deben extirparse, pero su desarrollo no debe obstaculizar el uso ininterrumpido de medidas contra BRAF. También se podrá considerar la profilaxia con retinoides en pacientes que reciben tratamiento efector contra BRAF, aunque hasta la fecha no se han completado estudios prospectivos.

PREVENCIÓN

Los principios generales de prevención son los que se describieron en párrafos anteriores contra el melanoma. Las estrategias peculiares de NMSC incluyen la vigilancia activa de individuos que reciben fármacos inmunodepresores o tratamiento efector contra BRAF. En caso de ser posible, puede ser útil la quimioprofilaxia a base de retinoides sintéticos e inhibición de inmunodepresión, para erradicar nuevas lesiones y tratar personas con tumores múltiples.

OTROS CÁNCERES CUTÁNEOS NO MELANOMATOSOS

Las neoplasias de anexos cutáneos y sarcomas de tejido fibroso, mesenquimatoso, graso y también de tejidos vasculares, integran 1 a 2% restante de los NMSC.

El *MCC* es una neoplasia muy destructiva derivada de la cresta neural, con cifras de mortalidad cercanas a 33% a los tres años. En 80% de los tumores se presenta un virus de polioma oncógeno de células de Merkel. Muchas personas tienen respuestas inmunitarias humorales o celulares detectables a las proteínas del virus de polioma, a pesar de que dicha respuesta inmunitaria no basta para erradicar el cáncer. La supervivencia depende de la extensión de la enfermedad; 90% de los pacientes sobreviven si tienen enfermedad local; 52% viven en caso de afectación de ganglios y solamente 10% viven a los tres años si hay metástasis a distancia. La incidencia de MCC se triplicó en los últimos 20 años y se calcula que en Estados Unidos cada año surgen 1 600 casos. La inmunodepresión incrementa la incidencia y afecta el pronóstico. De manera típica, el cuadro inicial de las lesiones de MCC es de un tumor asintomático de expansión rápida y de color azuloso-rojo/violáceo en la piel de ancianos caucásicos expuesta al sol. El tratamiento es la ablación quirúrgica con biopsia del ganglio linfático centinela, para la estadificación precisa en individuos con enfermedad localizada, seguidas a menudo por RT complementario. Se puede plantear a pacientes con enfermedad extensa la posibilidad de quimioterapia sistémica; sin embargo, no se obtiene un beneficio convincente en la supervivencia. Siempre que sea posible, habría que pensar en la realización de un estudio clínico en este NMSC raro, pero destructivo, en particular a la luz de nuevos tratamientos posibles orientados contra el virus oncógeno que lo causa.

La *enfermedad de Paget extramamaria*, una neoplasia apocrina poco común que nace de células madre de la epidermis, se caracteriza histológicamente por la presencia de células de Paget. El cuadro inicial de tales tumores es de placas eritematosas húmedas en la piel anogenital o axilar de ancianos. Los resultados por lo común son satisfactorios en caso de cirugía dirigida a cada sitio y la supervivencia quinquenal específica de la enfermedad se aproxima a 95%, si se localiza. Entre los factores que empeoran el pronóstico están la senectud y la enfermedad extensa desde la primera visita. En estos casos de enfermedad más extensa cabe considerar la práctica de RT o imiquimod tópico. El tratamiento local puede ser muy difícil, porque los tumores en cuestión a menudo rebasan los bordes clínicos; la ablación quirúrgica con MMS es la que conlleva las cifras más altas de curación. De forma similar, MMS es el tratamiento más indicado en el caso de otros tumores cutáneos raros con extensión subclínica extensa como el *dermatofibromasarcoma protuberans*.

El *sarcoma de Kaposi* (KS, *Kaposi's sarcoma*) es un sarcoma de partes blandas nacido de vasos inducido por el herpesvirus 8 humano. La incidencia de dicho sarcoma aumentó impresionantemente durante la epidemia de sida, pero en la actualidad ha disminuido 10 veces, a partir de la administración de antirretrovirales de alta actividad.

Reconocimientos

Los Dres. Carl V. Washington y Hari Nadiminti contribuyeron con este capítulo en la edición 18ª, y se incluye material del mismo. Los Dres. Claudia Taylor y Steven Kolker aportaron datos valiosos y sugirieron muchas propuestas de mejora en este capítulo.

106 Cáncer de cabeza y cuello

Everett E. Vokes

Los carcinomas epiteliales de cabeza y cuello se desarrollan en las superficies mucosas de estas zonas y típicamente se originan en células epidermoides. Este grupo comprende tumores de los senos paranasales, cavidad bucal, nasofaringe, bucofaringe, hipofaringe y laringe. Los tumores de las glándulas salivales difieren de los carcinomas más frecuentes de la región de cabeza y cuello en su etiología, histopatología, presentación clínica y tratamiento. Son muy poco frecuentes y con alta heterogeneidad desde el punto de vista histológico. **Los cánceres tiroideos se describen en el capítulo 405.**

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

El número de nuevos casos de cáncer de cabeza y cuello (cavidad bucal, faringe, laringe) en Estados Unidos fue de 53 640 en el año 2013, lo que representa casi 3% de los cánceres en adultos; 11 520 personas fallecieron por la enfermedad. La incidencia mundial es de más de medio millón de casos por año. En Estados Unidos y Europa, los tumores por lo general se originan de la cavidad bucal, bucofaringe o laringe. La incidencia de cánceres bucofaríngeos se ha incrementado en años recientes. En países del Mediterráneo y del Lejano Oriente se observan más a menudo casos de cáncer nasofaríngeo, donde la enfermedad es endémica en ciertas áreas.

ETIOLOGÍA Y FACTORES GENÉTICOS

El alcohol y el tabaco son el factor de riesgo más significativo para el cáncer de cabeza y cuello, y cuando se consumen de manera simultánea, actúan de forma sinérgica. El consumo de tabaco para mascar también constituye un agente causal de cánceres bucales. Otros factores con potencial carcinógeno son la mariguana y la exposición ocupacional, como el refinamiento de níquel, exposición de fibras textiles y la carpintería.

Algunos cánceres de cabeza y cuello tienen causas virales. La infección por virus de Epstein-Barr (EBV) se asocia a menudo con cáncer nasofaríngeo, en especial en regiones endémicas del Mediterráneo y del Lejano Oriente. Las concentraciones de anticuerpos contra EBV pueden cuantificarse para detectar poblaciones de alto riesgo. El cáncer nasofaríngeo también se ha relacionado con el consumo de pescados salados y con la contaminación en interiores.

En países occidentales, el virus del papiloma humano (HPV, *human papilloma virus*) se acompaña de un incremento en la incidencia de tumores que se originan en la bucofaringe, por ejemplo, el lecho amigdalino y la base de la lengua. En Estados Unidos, más de 50% de los tumores bucofaríngeos se originan por HPV. El HPV 16 es el subtipo viral dominante, aunque también se han observado el HPV 18 y otros subtipos oncógenos. Por otra parte, los cánceres relacionados con el consumo de alcohol y tabaco han disminuido su incidencia. El cáncer bucofaríngeo relacionado con HPV ocurre en población de pacientes jóvenes y se acompaña de incremento en el número de parejas sexuales y de la realización de actividades sexuales bucogenitales. Se asocia con mejor pronóstico, en especial en individuos no fumadores.

Pueden contribuir los factores dietéticos. La incidencia de cáncer de cabeza y cuello es más elevada en personas con un menor consumo de frutas y verduras. Algunas vitaminas, incluidos los carotenoides, pueden tener un efecto protector si se incluyen en una dieta equilibrada. Los complementos

de retinoides, como el ácido *cis*-retinoico no parecen evitar el cáncer de cabeza y cuello (o el cáncer pulmonar) y puede incrementar el riesgo en fumadores activos. No se han identificado factores de riesgo específicos o cancerígenos ambientales para los tumores de las glándulas salivales.

HISTOPATOLOGÍA, CARCINOGÉNESIS Y BIOLOGÍA MOLECULAR

Los carcinomas espinocelulares o epidermoides de cabeza y cuello se pueden dividir en bien diferenciados, moderadamente diferenciados y mal diferenciados. Los pacientes con tumores mal diferenciados tienen un pronóstico peor que los portadores de tumores bien diferenciados. Con respecto a los carcinomas nasofaríngeos, el carcinoma epidermoide bien diferenciado (poco frecuente) se debe distinguir del carcinoma no queratinizante e indiferenciado (linfoepitelioma) que contiene abundantes linfocitos reactivos acompañantes, y es comúnmente asociado a virus EBV.

Los tumores de las glándulas salivales pueden desarrollarse a partir de las glándulas salivales principales (parótida, submaxilar, sublingual) o accesorias (situadas en la submucosa de los sistemas respiratorio y digestivo altos). La mayor parte de los tumores de parótida son benignos, pero alrededor de 50% de los tumores de las glándulas submandibulares y sublinguales, así como gran parte de los originados en las glándulas salivales accesorias, son malignos. Entre los tumores malignos figuran los carcinomas mucoepidermoide y adenoide quístico, así como los adenocarcinomas.

La superficie mucosa de la faringe completa está expuesta a los carcinógenos derivados del alcohol y el tabaco, y está en riesgo de desarrollar una lesión premaligna o maligna. En el examen histológico, la eritroplasia (un parche rojo) o leucoplasia (un parche blanco) pueden clasificarse como hiperplasia, displasia, carcinoma *in situ* o carcinoma. Sin embargo, la mayor parte de los cánceres de cabeza y cuello no tienen un antecedente de lesiones premalignas. Otras veces pueden desarrollarse múltiples cánceres sincrónicos o metacrónicos. De hecho, los pacientes con cáncer de cabeza y cuello en estadio inicial tienen más riesgo de morir por un segundo tumor maligno que debido a recidiva de la enfermedad tumoral primaria.

Los tumores malignos secundarios de cabeza y cuello no se inducen por el tratamiento de la neoplasia primaria sino que, por el contrario, reflejan la exposición de la mucosa de los sistemas respiratorio y digestivo altos a los mismos cancerígenos que provocaron el primer cáncer. Estos segundos tumores primarios pueden desarrollarse en la cabeza, cuello, pulmón o esófago. Así, debe considerarse la detección de cáncer pulmonar por tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) en individuos con tabaquismo intenso que ya desarrollaron cáncer de cabeza y cuello. Rara vez los pacientes pueden desarrollar sarcoma inducido por la radioterapia después de haber sido sometidos a radioterapia previa por cáncer de cabeza y cuello.

Se han realizado grandes progresos para describir las características moleculares del cáncer de cabeza y cuello. Estas características han permitido a los investigadores describir las alteraciones genéticas y epigenéticas del espectro mutacional de estos tumores. Los primeros informes demostraron que a menudo hay expresión excesiva del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*). La expresión excesiva tuvo correlación con mal pronóstico. No obstante, no se ha demostrado que sea un factor de buen pronóstico de respuesta tumoral a los inhibidores de EGFR, los cuales tienen éxito en sólo 10 a 15% de los pacientes. A menudo también se encuentran mutaciones *p53* con otras vías estimuladoras oncógenas principales, lo que incluye la señalización de la mitosis, la vía de Notch y la regulación del ciclo celular. La vía PI3K se altera a menudo, en especial con tumores positivos para HPV, donde se encuentra el único gen canceroso mutado identificado hasta la fecha. En términos generales, estas alteraciones afectan la señalización mitógena, la estabilidad genética, la proliferación y diferenciación celulares. Se sabe que HPV actúa a través de la inhibición de p53 y el gen supresor de tumores *RB*, con lo que se inicia el proceso de carcinogénesis y que tiene un espectro mutacional diferente de los tumores relacionados con consumo de alcohol y tabaco.

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La mayor parte de los cánceres de cabeza y cuello relacionados con el consumo de tabaco ocurren en pacientes mayores de 60 años de edad. Los cánceres relacionados con HPV a menudo se diagnostican en pacientes más jóvenes, por lo general en el quinto o sexto decenios de la vida, mientras que los cánceres nasofaríngeos relacionados con EBV pueden presentarse en todas las edades, lo que incluye adolescentes. Las manifestaciones varían de acuerdo con la etapa y el sitio primario del tumor. Los pacientes con signos y síntomas inespecíficos en la región de la cabeza y cuello deben valorarse meticulosamente por un otorrinolaringólogo, en particular si los síntomas persisten por más de dos a cuatro semanas. Los varones se afectan más a menudo que las mujeres por cánceres de cabeza y cuello, incluidos los tumores positivos para HPV.

El cáncer de nasofaringe por lo general no causa síntomas de inmediato. Sin embargo, puede causar otitis media serosa unilateral por obstrucción de la trompa de Eustaquio, obstrucción nasal unilateral o bilateral o bien, epistaxis. El carcinoma nasofaríngeo avanzado causa neuropatía de los pares craneales por afección de la base del cráneo.

Los carcinomas de la cavidad bucal se manifiestan como úlceras que no cicatrizan, cambios en el ajuste de la dentadura o lesiones dolorosas. Los tumores de la base de la lengua o de la bucofaringe pueden causar disminución de la movilidad de la lengua y alteraciones en el lenguaje. Los cánceres de la bucofaringe o hipofaringe rara vez causan síntomas de inmediato, pero pueden causar faringitis, otalgia o ambas. Los tumores relacionados con HPV a menudo se manifiestan con linfadenopatía cervical como la primera manifestación.

La ronquera puede ser un síntoma precoz del cáncer de laringe; una ronquera persistente exige la consulta con un otorrinolaringólogo para realizar laringoscopia indirecta, estudios radiográficos o ambas. Si una lesión de cabeza y cuello tratada al principio con antibióticos no se resuelve en un plazo corto, estará indicado proseguir el estudio; limitarse a continuar simplemente el tratamiento antibiótico puede significar la pérdida de la oportunidad de realizar el diagnóstico oportuno de un tumor maligno.

Los cánceres de cabeza y cuello avanzados de cualquier localización pueden provocar dolor intenso, otalgia, obstrucción de vías respiratorias, neuropatías craneales, trismo, odinofagia, disfagia, disminución de la movilidad de la lengua, fístulas, afección cutánea y linfadenopatía cervical masiva, que puede ser unilateral o bilateral. Algunos pacientes pueden tener adenopatías aunque no sea posible detectar una lesión primaria mediante endoscopia o biopsia; se considera que estos pacientes son portadores de un carcinoma primario de origen desconocido **(fig. 106-1)**. Si los ganglios linfáticos están situados en la parte superior del cuello y las células tumorales son de tipo epidermoide, lo más probable es que el tumor maligno haya surgido de una superficie mucosa de la cabeza o el cuello. Las células tumorales en los ganglios linfáticos supraclaviculares pueden proceder de una localización neoplásica primaria en el tórax o el abdomen.

La exploración física debe comprender un examen cuidadoso de todas las superficies mucosas visibles y la palpación del piso de la boca y de la lengua, así como del cuello. Además de los propios tumores, puede observarse leucoplasia (una mancha blanca en la mucosa) o eritroplasia (una mancha roja de la mucosa); estas lesiones "premalignas" pueden representar hiperplasia, displasia o carcinoma *in situ*. Se recomienda realizar biopsia. Corresponde al especialista realizar una exploración más profunda. Otros procedimientos para la determinación del estadio son la CT de cabeza y cuello con el fin de identificar el grado de la extensión de la enfermedad. Los pacientes con afección de los ganglios linfáticos deben someterse a CT

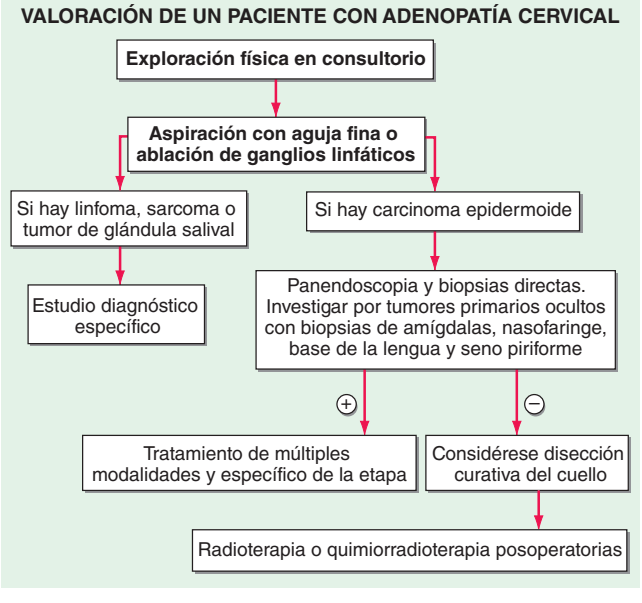


FIGURA 106-1. Valoración de un paciente con adenopatía cervical sin una lesión primaria de mucosa; un estudio diagnóstico. FNA, aspiración con aguja fina (*fine-needle aspiration*).

de tórax y de la porción superior del abdomen en busca de metástasis distantes. En individuos con tabaquismo intenso, la CT de tórax también sirve como herramienta de detección para descartar un segundo tumor pulmonar primario. También puede obtenerse una tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*), que ayuda a identificar o descartar las metástasis distantes. El procedimiento definitivo de estadificación es la exploración endoscópica con anestesia, que puede incluir laringoscopia, esofagoscopia y broncoscopia; durante este procedimiento se toman múltiples muestras de biopsia para establecer el diagnóstico primario, delimitar la extensión de la enfermedad primaria e identificar cualquier otra lesión premaligna u otros tumores primarios.

Los tumores de cabeza y cuello se clasifican según el sistema tumor, ganglios, metástasis (TNM, *tumor, nodes, metastases*) del *American Joint Committee on Cancer* (fig. 106-2). Esta clasificación varía de acuerdo con el sitio anatómico específico. En términos generales, los tumores primarios se clasifican como T1 a T3 por el incremento en su tamaño, mientras que los tumores T4 por lo general representan invasión a otras estructuras como hueso, músculo o base de la lengua. Los ganglios linfáticos se estadifican por tamaño, número y ubicación (ipsolateral o contralateral con respecto al sitio primario). Existen metástasis distantes en <10% de los pacientes al momento del diagnóstico inicial y son más frecuentes en aquellos en etapa ganglionar avanzada; el compromiso microscópico de los pulmones, huesos o hígado es más frecuente, sobre todo en pacientes con enfermedad avanzada en los ganglios cervicales. Las técnicas imagenológicas modernas pueden incrementar el número de personas con metástasis a distancia.

En los pacientes con afección ganglionar linfática sin tumor primario visible se debe realizar el diagnóstico por extirpación del ganglio linfático (fig. 106-1). Si los resultados indican un carcinoma espinocelular es necesaria una panendoscopia, con biopsia de todas las lesiones de aspecto sos-

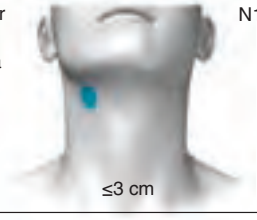
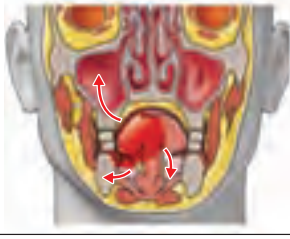
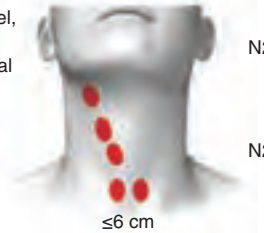
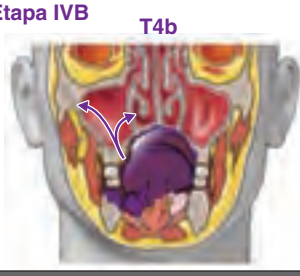
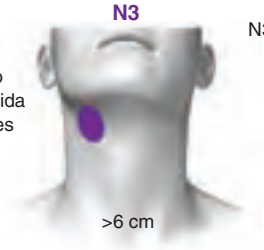
Definición de TNM				Estadificación por grupos		
Etapa I	**T1**	Tumor ≤2 cm en su dimensión más grande sin extensión extraparenquimatosa	**N0**	N0: no hay metástasis a ganglios linfáticos regionales	**T1**	N0	M0
Etapa II	**T2**	Tumor ≥2 cm pero no mayor de 4 cm en su dimensión más grande sin extensión extraparenquimatosa	**N0**	N0: no hay metástasis a ganglios linfáticos regionales	**T2**	N0	M0
Etapa III	**T3**	Tumor ≥4 cm o tumor con extensión extraparenquimatosa o ambas	**N1**  ≤3 cm	N1: metástasis en un ganglio linfático ipsolateral, ≤3 cm en su dimensión más grande	**T3** **T1** **T2** **T3**	N0 **N1** **N1** **N1**	M0 M0 M0 M0
Etapa IVA	**T4a** 	El tumor invade la piel, mandíbula, conducto auditivo o nervio facial	**N2**  ≤6 cm	N2a: metástasis en un ganglio linfático ipsolateral, >3 cm pero ≤6 cm N2b: metástasis en varios ganglios linfáticos ipsolaterales, pero ninguno >6 cm N2c: metástasis en ganglios linfáticos bilaterales o contralaterales, pero ninguno >6 cm	**T4a** **T4a** **T1** **T2** **T3** **T4a**	N0 **N1** **N2** **N2** **N2** **N2**	M0 M0 M0 M0 M0 M0
Etapa IVB	**T4b** 	El tumor invade la base del cráneo, las apófisis pterigoides o rodea la arteria carótida o bien, combinaciones de éstas	**N3**  >6 cm	N3: metástasis en un ganglio linfático >6 cm en su dimensión más grande	**T4b** **Cualquier T**	**Cualquier N** **N3**	M0 M0
Etapa IVC			**M1**		**Cualquier T**	**Cualquier N**	**M1**

FIGURA 106-2. Sistema de estadificación de tumor, ganglios, metástasis (TNM).

pechoso y biopsias dirigidas de las localizaciones primarias más frecuentes, como nasofaringe, amígdalas, base de la lengua y seno piriforme. En especial, los tumores positivos relacionados con HPV pueden tener tumores primarios pequeños que se diseminan con rapidez a los ganglios linfáticos circunscritos de forma locorregional.

TRATAMIENTO CÁNCER DE CABEZA Y CUELLO

Los pacientes con este tipo de cáncer se clasifican en tres grupos clínicos: quienes presentan enfermedad local, aquellos con tumores locales o regionalmente avanzados (ganglios linfáticos positivos) y quienes sufren recidivas tumorales, metástasis o ambas. Los trastornos vinculados con el abuso de tabaco y alcohol, como entidades concomitantes, pueden alterar los resultados del tratamiento y definir los riesgos a largo plazo para pacientes curados de su enfermedad.

TUMORES CIRCUNSCRITOS

Aproximadamente 33% de los pacientes padece cáncer circunscrito, es decir, tumores T1 o T2 (estadios I o II) sin afección detectable de los ganglios linfáticos ni metástasis a distancia. Estas lesiones se tratan con intención curativa mediante cirugía o radioterapia. La elección de la modalidad difiere según la localización anatómica y la experiencia del centro. En general, se opta por la radioterapia en el cáncer de laringe para preservar la fonación; en las lesiones pequeñas de la cavidad bucal se prefiere la cirugía con el fin de evitar las complicaciones a largo plazo de la radioterapia, como la xerostomía y la pérdida de piezas dentarias. La supervivencia global a los cinco años es de 60 a 90%. Gran parte de las recidivas se producen en los 24 meses siguientes al diagnóstico y por lo común son locales.

ENFERMEDAD AVANZADA DE TIPO LOCAL O REGIONAL

La enfermedad avanzada de tipo local o regional, es decir, aquella con un gran tumor primario, metástasis ganglionares o ambas formas de ataque, es la forma inicial del problema en más de la mitad de los pacientes. Los enfermos también pueden tratarse con fines curativos pero no con cirugía ni radioterapia solas. Entre las modalidades por combinación están cirugía, radioterapia y quimioterapia y con ellas se obtienen los mejores resultados. Puede administrarse como quimioterapia de inducción (quimioterapia antes de la cirugía, radioterapia o ambas) o como quimioterapia y radioterapia concomitantes (simultáneas). En la actualidad, esta última opción se usa con frecuencia y tiene mejor apoyo de pruebas. Las tasas de supervivencia a cinco años exceden 50% en muchos estudios clínicos, pero parte de este incremento puede deberse al aumento de la fracción de población estudiada con tumores relacionados con HPV, los cuales tienen un mejor pronóstico. Las pruebas de HPV para tumores diagnosticados de inicio reciente se realizan para la mayor parte de los pacientes al momento del diagnóstico y los estudios clínicos para tumores relacionados con HPV se dirigen a la exploración de reducciones en la intensidad del tratamiento, en especial en la dosis de radiación, con fin de aminorar los efectos tóxicos a largo plazo (fibrosis, alteración de la deglución).

En personas con enfermedad en etapa intermedia (etapas III y IV inicial) se aplica la quimioterapia concomitante; puede administrarse como tratamiento primario de pacientes en quienes resulta imposible extirpar la enfermedad, para aplicar una técnica conservadora de órganos o en el posoperatorio en el caso de tumores extirpables en etapa intermedia.

Quimioterapia de inducción En esta estrategia, los pacientes reciben quimioterapia (el estándar actual es un régimen de tres fármacos con docetaxel, cisplatino y fluorouracilo [5-FU]) antes de la intervención quirúrgica y la radioterapia. Muchos pacientes a quienes se aplican tres ciclos presentan disminución del volumen tumoral y la respuesta es clínicamente "completa", incluso en la mitad de los sujetos. Esta terapia multimodal "seriada" permite la conservación del órgano (omisión de la cirugía) en sujetos con cáncer laríngeo e hipofaríngeo y logra índices más altos de curación en comparación con la radioterapia sola.

Quimiorradioterapia simultánea Cuando se adopta esta estrategia, se administran la quimioterapia y la radioterapia de forma simultánea y no secuencial. Las recurrencias tumorales en el cáncer de cabeza y cuello casi siempre son locales-regionales (en el área de la cabeza y cuello del tumor primario y los ganglios linfáticos que la drenan). La estrategia concomitante se enfoca en intensificar la destrucción de células tumorales con radioterapia en presencia de quimioterapia (intensificación con radioterapia) y es un método en teoría atractivo para tumores abultados. Los efectos tóxicos (en particular mucositis de grados 3 o 4 en 70 a 80% de los casos) se agravan si se utiliza quimiorradioterapia. Sin embargo, los metaanálisis de investigaciones con asignación al azar corroboran un incremento en la supervivencia quinquenal de 8% cuando se utilizan de forma concomitante quimioterapia y radioterapia. En los estudios recientes, los resultados parecen más favorables, ya que se usaron fármacos más activos y programas de radioterapia más intensivos. Además, la quimiorradioterapia produce una mayor supervivencia sin laringectomía (conservación de órgano), que la radioterapia sola en personas con cáncer avanzado de laringe. La radioterapia en combinación con el cisplatino ha mejorado extraordinariamente la supervivencia de individuos con cáncer nasofaríngeo avanzado. El resultado en los cánceres relacionados con HPV parece ser muy favorable después de la quimiorradioterapia basada en cisplatino.

Los buenos resultados de la quimioterapia concomitante en individuos con enfermedad no extirpable ha permitido la valoración de una estrategia similar en individuos con una tumoración extirpada, como forma de terapia posoperatoria. La quimioterapia concomitante produce mejoría significativa en comparación con la sola radioterapia posoperatoria en individuos cuyas neoplasias tienen signos de mayor riesgo, como serían la invasión más allá de ganglios, el ataque de múltiples ganglios linfáticos o márgenes con células cancerosas después de la cirugía.

El anticuerpo monoclonal contra EGFR (cetuximab) mejora los índices de supervivencia si se utiliza durante la radioterapia. El bloqueo del EGFR produce sensibilización a la radiación y tiene efectos colaterales sistémicos más ligeros que los fármacos quimioterapéuticos habituales, aunque a menudo se observa un exantema parecido al acné. No obstante, la suma de cetuximab a los regímenes de quimioterapia estándar usados en la actualidad no ha demostrado mejoría adicional en la supervivencia y no se recomiendan.

ENFERMEDAD RECURRENTE, METASTÁSICA O AMBAS

Cinco a 10% de los pacientes se presentan con enfermedad metastásica, y 30 a 50% de los individuos con enfermedad locorregional avanzada experimentan recurrencia, con frecuencia fuera de la región de la cabeza y cuello. Con pocas excepciones, los pacientes que padecen enfermedad recurrente o metastásica se tratan con intención paliativa. Algunos pacientes pueden requerir radioterapia local o regional para controlar el dolor, pero a la mayor parte se les administra quimioterapia. La tasa media de respuesta a la quimioterapia es sólo de 30 a 50%, la duración de la respuesta es corta, y la media del tiempo de supervivencia es de seis a ocho meses. Por tanto, la quimioterapia ofrece un beneficio sintomático transitorio. Entre los fármacos que son activos en monoterapia en esta situación figuran el metotrexato, 5-FU, el cisplatino, el paclitaxel y el docetaxel. También se utilizan las combinaciones de cisplatino y 5-FU, carboplatino y 5-FU, y cisplatino o carboplatino y paclitaxel o docetaxel.

Las terapias dirigidas contra EGFR que incluyen anticuerpos monoclonales (como el cetuximab) e inhibidores de tirosincinasa (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) de la vía de señales EGFR (como erlotinib o gefitinib) tienen aproximadamente 10% de actividad de monofármaco. Los efectos secundarios por lo común se limitan a una erupción acneiforme y diarrea (en el caso TKI). Se demostró que la adición de cetuximab a la quimioterapia combinada estándar con cisplatino o carboplatino y 5-FU produce un aumento significativo en la mediana de supervivencia. Se encuentran bajo investigación fármacos dirigidos a mutaciones específicas, pero no se ha demostrado que tal estrategia sea factible en los cánceres de cabeza y cuello.

COMPLICACIONES

Las complicaciones relacionadas al tratamiento de cáncer de cabeza y cuello por lo general tienen relación con la magnitud de la operación y la exposición de tejidos normales a radiación. En la actualidad, la magnitud de la cirugía ha sido menor o ha sido sustituida totalmente por quimioterapia y radioterapia como estrategia primaria. Las complicaciones agudas de la radioterapia comprenden la mucositis y la disfagia, mientras que a largo plazo aparecen xerostomía, pérdida del sentido del gusto, disminución de la movilidad de la lengua, tumores malignos secundarios, y disfagia y fibrosis del cuello. Las complicaciones de la quimioterapia varían según el régimen terapéutico empleado pero suelen comprender mielosupresión, mucositis, náusea, vómito y nefrotoxicosis (por el cisplatino).

Los efectos secundarios del tratamiento en la mucosa pueden causar malnutrición y deshidratación. Muchos centros médicos resuelven

los problemas de la dentición antes de comenzar el tratamiento y algunos introducen sondas de alimentación para el control de la hidratación y del consumo nutricional. En promedio, la mitad de los enfermos muestran hipotiroidismo por el tratamiento y por tal razón habrá que vigilar de forma seriada la función tiroidea.

TUMORES DE LAS GLÁNDULAS SALIVALES

La mayor parte de los tumores salivales benignos se trata mediante extirpación quirúrgica, y los pacientes portadores de tumores infiltrantes de la glándula salival se tratan con cirugía y radioterapia. Estos tumores pueden recidivar regionalmente; el carcinoma adenoide quístico muestra una tendencia a recidivar siguiendo las vías nerviosas. Pueden desarrollarse metástasis a distancia hasta 10 a 20 años después del diagnóstico inicial. En la enfermedad metastásica se administra tratamiento con intención paliativa, habitualmente quimioterapia con doxorrubicina, cisplatino o ambos. Es prioritaria la identificación de fármacos nuevos con actividad en estos tumores.

107 Neoplasias del pulmón

Leora Horn, Christine M. Lovly, David H. Johnson

El cáncer pulmonar, una enfermedad poco común antes del decenio de 1900, con menos de 400 casos descritos en la literatura médica, se considera una enfermedad del hombre moderno. A mediados del siglo xx la neoplasia adquirió características epidémicas y se estableció firmemente como la causa principal de fallecimientos por cáncer en Estados Unidos y Europa, y la cifra de muerte por ella fue tres veces mayor que la de varones con cáncer de próstata y casi el doble de la de las mujeres con cáncer de mama. Lo anterior es particularmente desalentador, porque el cáncer de pulmón es una de las neoplasias comunes más evitables. Su causa principal es el consumo de tabaco, lo cual fue corroborado con certidumbre a mediados del siglo pasado y codificado en la publicación del informe del *U.S. Surgeon General's* para 1964, sobre los efectos que en la salud imponía el tabaquismo. Después de dicho informe comenzó a disminuir el consumo de cigarrillos en Estados Unidos y algunas zonas de Europa y ello trajo consigo la declinación de la incidencia del cáncer pulmonar; hasta la fecha tal tendencia descendente se observa con mayor nitidez en los varones y sólo en fecha reciente la situación se produjo también en las mujeres de Estados Unidos. Por desgracia, en muchas zonas del mundo, en particular en países en desarrollo, el consumo de cigarrillos va en aumento y junto con ella la incidencia de cánceres de pulmón. Aunque el tabaquismo permanece como la causa principal de cáncer pulmonar en todo el mundo, casi 60% de los nuevos cánceres en Estados Unidos ocurren en ex fumadores (≥100 cigarrillos fumados en promedio, y que abandonaron ≥1 año); muchos de ellos abandonaron el tabaquismo hace algunos decenios o nunca fumaron (<100 cigarrillos a lo largo de su vida); además, una de cada cinco mujeres y uno de cada 12 varones diagnosticados con cáncer pulmonar nunca fumaron. Dada la magnitud del problema, éste atañe a todo internista, quien debe tener los conocimientos generales sobre el cáncer pulmonar y su tratamiento.

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer pulmonar es la causa más común de muerte por cáncer en varones y mujeres estadounidenses. En el año 2013 se estableció el diagnóstico de cáncer pulmonar en Estados Unidos a más de 225 000 individuos y más de 150 000 individuos fallecieron por la enfermedad. La incidencia del cáncer en cuestión alcanzó su punto máximo en varones en el segundo lustro del decenio de 1980, para llegar a un nivel uniforme en las mujeres. La neoplasia es rara antes de los 40 años y las cifras aumentan hasta los 80 años, límite después del cual vuelve a disminuir. La probabilidad de que surja cáncer de pulmón calculada para toda la vida es de 8%, en varones, y 6%, aproximadamente, en mujeres. La incidencia del cáncer comentado varía con los grupos raciales y étnicos y la máxima cifra de incidencia ajustada por edades se observa en estadounidenses de raza negra. Las cifras excesivas entre tal grupo racial ajustadas por edad se observan sólo en varones, pero los índices específicos de edades indican que antes de los 50 años la mortalidad por cáncer pulmonar es >25% en estadounidenses de raza negra que en mujeres caucásicas. Las cifras de incidencia y mortalidad en estadounidenses de origen hispánico, asiático e indios estadounidenses es de 40 a 50% de la correspondiente a sujetos caucásicos.

FACTORES DE RIESGO

Los fumadores de cigarrillos tienen un incremento de 10 veces o más en el riesgo de presentar dicho cáncer, en comparación con personas que nunca han fumado. Un estudio detallado de secuencias génicas sugirió que por cada 15 cigarrillos fumados se induce una mutación genética. El riesgo de cáncer pulmonar es menor en personas que abandonan su hábito, que entre quienes lo continúan; los ex fumadores tienen un riesgo nueve veces mayor de presentar cáncer de pulmón, que los varones que nunca fumaron, en comparación con un exceso de 20 veces entre quienes persisten en su hábito. La magnitud de la disminución del riesgo aumenta con el periodo en que la persona dejó de fumar, a pesar de que, en términos generales, incluso los que han dejado por mucho tiempo de hacerlo tienen mayor riesgo de cáncer pulmonar que quienes nunca fumaron. El tabaquismo agrava el riesgo de que se desarrollen todos los principales tipos de células cancerosas de pulmón. Otra causa definida de cáncer pulmonar es el humo del tabaco ambiental (ETS, *environmental tobacco smoke*) llamado también tabaquismo pasivo. El riesgo proveniente del tabaquismo pasivo es menor que el del tabaquismo activo, y se observó un incremento de 20 a 30% en la frecuencia del cáncer comentado entre personas que nunca fumaron, que estuvieron casadas durante muchos años con fumadores, en comparación con el incremento de 2 000% entre fumadores que siguieron siendo activos.

A pesar de que fumar cigarrillos es la causa predominante de cáncer de pulmón, se han identificado otros factores de riesgo, que incluyen exposición ocupacional a asbestos, arsénico, bisclorometil éter, cromo hexavalente, sulfuro de dicloroetilo (iperita), níquel (como en algunos proceso de refinación del metal) e hidrocarburos aromáticos policíclicos. Los estudios ocupacionales han generado datos para conocer posibles mecanismos de la inducción del cáncer de pulmón. Por ejemplo, el riesgo de que se desarrolle dicha neoplasia entre trabajadores expuestos a asbesto aumenta predominantemente en quienes tienen asbestosis primaria o subyacente, lo cual plantea la posibilidad de que en muchos casos las cicatrices y la inflamación generada por esta neumopatía fibrótica no maligna (aunque quizá no en todos) pueda ser el elemento provocador del cáncer pulmonar inducido por asbesto. Otras exposiciones ocupaciones se han vinculado con cifras mayores de cáncer pulmonar, pero la naturaleza causal de tal vínculo no es tan nítida.

El riesgo de cáncer pulmonar al parecer es mayor en personas que consumen pocas frutas y verduras en su vida adulta; tal observación hizo que se plantearan hipótesis de qué nutrientes específicos, en particular retinoides y carotenoides, pudieran tener efectos quimiopreventivos contra el cáncer pulmonar. Sin embargo, investigaciones con asignación al azar no han corroborado tal hipótesis. De hecho, en algunos estudios se advirtió que la incidencia de cáncer de pulmón aumentó en fumadores que complementaban su alimentación con frutas y verduras. La radiación ionizante también constituye un carcinógeno pulmonar definido, afirmación demostrada muy convincentemente a partir de datos de estudios que indicaron mayores cifras de cáncer de pulmón entre quienes sobrevivieron el ataque con bombas atómicas en Hiroshima y Nagasaki, y un exceso importante en trabajadores expuestos a la radiación alfa proveniente de radón en la extracción de uranio subterráneo. La exposición prolongada a bajos niveles de radón en los hogares podría conllevar un riesgo de cáncer de pulmón, igual o mayor que el del tabaquismo pasivo. Neumopatías previas como la bronquitis crónica, el enfisema y la tuberculosis han sido vinculadas también con un riesgo mayor de que surja cáncer de pulmón.

Interrupción del tabaquismo Ante el vínculo innegable entre el fumar cigarrillos y el cáncer de pulmón (sin que se incluyan otras enfermedades por el consumo de tabaco), los médicos deben fomentar la abstinencia del tabaco. Ellos también deben auxiliar a sus pacientes para que dejen de fumar. La interrupción del hábito, incluso antes de la etapa media de la vida, permite llevar al mínimo el riesgo ulterior de cáncer pulmonar. Interrumpir el consumo de tabaco antes de llegar a la etapa media de la existencia anula más de 90% del riesgo de cáncer de pulmón, atribuible al tabaco. Sin embargo, es poco el beneficio para la salud que se obtiene simplemente de "disminuir el número de cigarrillos" y como dato importante, el abandono del hábito puede ser beneficioso en personas con el diagnóstico confirmado de cáncer de pulmón, porque se acompaña de mejoría en la supervivencia, menos efectos secundarios del tratamiento y una mejoría general en la calidad de vida. Aún más, el tabaquismo altera el metabolismo de muchos antineoplásicos, fenómeno que modifica los efectos tóxicos y los beneficios terapéuticos de dichos fármacos. En consecuencia, es importante promover la interrupción del hábito de fumar incluso *después* de corroborar el diagnóstico de cáncer de pulmón.

Los médicos necesitan conocer los elementos esenciales de la terapia para abandonar el tabaquismo. La persona debe tener la intención de dejar

su hábito y emprender medidas difíciles, para alcanzar el objetivo de la abstinencia. Las estrategias de autoayuda solas apenas modifican los índices de abstinencia, en tanto que las farmacoterapias individuales y combinadas, mezcladas con la orientación, pueden hacer que aumenten en grado significativo las cifras de interrupción del hábito. En Estados Unidos, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha aprobado el uso de un antidepresivo (como el bupropión) y la terapia de sustitución de nicotina (con vareniclina, un agonista parcial del receptor nicotínico acetilcolínico, $\alpha_4\beta_2$), como tratamiento de primera línea de la dependencia de nicotina. Sin embargo, según señalamientos, los dos fármacos intensifican las ideas suicidas y hay que utilizarlos con cautela. En un estudio con asignación al azar, la vareniclina fue más eficaz que el bupropión o el placebo; el empleo duradero de ella, después de la fase inicial de inducción, resultó útil para conservar la abstinencia del fumar. Como tratamiento de segunda línea se han recomendado fármacos como la clonidina y la nortriptilina. Cabe hacer notar que se obtienen tasas comparativas de los resultados cuando se reduce el tabaquismo de manera abrupta o gradualmente. Por tanto, los pacientes pueden elegir la forma en que abandonan el tabaquismo **(cap. 470)**.

Predisposición hereditaria para presentar cáncer de pulmón La exposición a carcinógenos ambientales, como los que están en el humo del tabaco, induce o facilita la transformación de células broncoepiteliales hasta alcanzar el fenotipo maligno. La contribución de los carcinógenos en la transformación en cuestión es modulada por variaciones polimorfas de genes que modifican aspectos del metabolismo del carcinógeno. Algunos polimorfismos genéticos del sistema enzimático P450 y en particular CYP1A1, o la fragilidad cromosómica, se vinculan con la génesis del cáncer pulmonar. Dichas variaciones genéticas se presentan con frecuencia relativamente alta en la población, pero en términos generales, es pequeña su contribución al riesgo de cáncer pulmonar de una sola persona. No obstante, dada su frecuencia en la población, podría ser alto el impacto total en el riesgo de cáncer pulmonar. Además, es posible que factores ambientales, modificados por los moduladores hereditarios, afecten genes específicos, al desajustar vías importantes que activan el fenotipo del cáncer.

Los familiares de primer grado de los casos índice de cáncer pulmonar tienen un exceso dos a tres veces mayor del riesgo del cáncer mencionado y otros cánceres, y muchos de ellos no guardan relación con el tabaquismo. Los datos en cuestión sugieren que genes específicos, variantes genéticas o ambos factores, pueden contribuir a la susceptibilidad del cáncer pulmonar. Sin embargo, se han identificado muy pocos genes de ese tipo. Las personas con mutaciones hereditarias de los genes *RB* (sujetos con retinoblastoma que alcanzan la vida adulta) y *p53* (síndrome de Li-Fraumeni) a veces desarrollan cáncer de pulmón. En fecha reciente se han identificado variantes genéticas comunes relacionadas con el cáncer pulmonar a través de estudios clínicos grandes, colaborativos y de asociación amplia sobre el genoma humano. Dichos estudios identificaron tres *locus* separados que se asocian con cáncer pulmonar (5p15, 6p21 y 15q25) e incluyen genes que regulan receptores nicotínicos de acetilcolina y síntesis de telómeros. Una mutación poco común de la línea germinativa (T790M) que participa en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) puede estar relacionada con la susceptibilidad al cáncer pulmonar en individuos que nunca han fumado. De igual forma, un *locus* de susceptibilidad en el cromosoma 6q incrementa en gran medida el riesgo de cáncer pulmonar entre individuos con tabaquismo leve o que nunca fumaron. Aunque se han realizado progresos, existe una cantidad significativa de trabajo que debe realizarse para identificar factores de riesgo hereditario para cáncer pulmonar. A la fecha no existen criterios moleculares adecuados para elegir pacientes para programas de detección más intensivos o para estrategias específicas de quimioprevención.

PATOLOGÍA

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el cáncer pulmonar como aquel tumor que se origina en el epitelio respiratorio (bronquios, bronquiolos y alvéolos). El sistema de clasificación de la OMS divide los cánceres pulmonares epiteliales en cuatro tipos celulares principales: cáncer pulmonar microcítico (SCLC, *small-cell lung carcinoma*), adenocarcinoma, carcinoma epidermoide y carcinoma macrocítico; estos últimos tres tipos se denominan en conjunto como cánceres pulmonares no microcíticos (NSCLC, *non-small cell lung cancer*) **(fig. 107-1)**. Los carcinomas microcíticos consisten en células pequeñas con citoplasma escaso, bordes celulares mal definidos, cromatina nuclear finamente granulosa, nucléolo ausente o que puede pasar inadvertido y un elevado recuento mitótico. El SCLC puede diferenciarse del NSCLC por la presencia de marcadores neuroendocrinos, lo que incluye CD56, moléculas de adhesión de las células neurales (NCAM, *neural cell adhesión molecule*), sinaptofisina y cromogranina. En

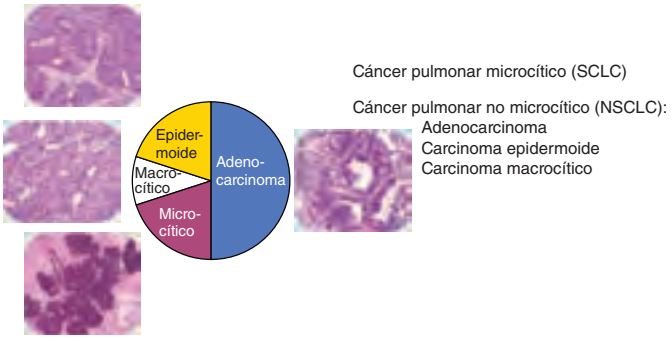


FIGURA 107-1. Aspecto histológico tradicional del cáncer de pulmón.

Estados Unidos, el adenocarcinoma es el tipo histológico más común de cáncer pulmonar. El adenocarcinoma posee diferenciación glandular o síntesis de mucina y puede mostrar características acinares, papilares, lepídicas o sólidas, o bien, mezclas de estos patrones. Los carcinomas epidermoides de pulmón son idénticos desde el punto de vista morfológico a los carcinomas epidermoides extrapulmonares y no pueden diferenciarse por estudios inmunohistoquímicos. Las neoplasias epidermoides muestran queratinización, formación de puentes intercelulares o ambos, originados en el epitelio bronquial. El tumor tiende a formar hojas de células más que grupos tridimensionales de células con características de adenocarcinoma. Los carcinomas macrocíticos comprenden menos de 10% de los carcinomas pulmonares. Estos tumores carecen de las características histológicas y estructurales de los carcinomas microcíticos y de diferenciación glandular o epidermoide. En conjunto, estos cuatro tipos histológicos representan casi 90% de todos los cánceres pulmonares epiteliales.

Todos los tipos histológicos de cáncer pulmonar pueden desarrollarse en fumadores activos o ex fumadores, aunque los carcinomas epidermoides y microcíticos se relacionan más a menudo con el consumo intenso de tabaco. A lo largo de la primera mitad del siglo XX, el carcinoma epidermoide fue el subtipo más común de NSCLC diagnosticado en Estados Unidos. Sin embargo, con la reducción en el consumo de cigarrillos en los últimos cuatro decenios, el adenocarcinoma se ha vuelto el subtipo histológico más frecuente de cáncer pulmonar en Estados Unidos, mientras se observa una reducción en el carcinoma epidermoide y carcinoma microcítico. En individuos que nunca han fumado a lo largo de su vida o los ex fumadores con tabaquismo leve (<10 cajetillas por año), las mujeres y los adultos jóvenes (<60 años), el adenocarcinoma tiende a ser la forma más común de cáncer pulmonar.

Desde el punto de vista histórico, la principal diferenciación histopatológica fue simplemente entre SCLC y NSCLC, porque los tumores tenían evolución y métodos terapéuticos muy diferentes (véase más adelante). Hasta hace poco, no existía la necesidad aparente de distinguir entre los diversos subtipos de NSCLC porque no había diferencias claras en los resultados terapéuticos con base en el estudio histopatológico. Sin embargo, esta perspectiva se modificó de manera radical en el año 2004 con el reconocimiento de un pequeño porcentaje de adenocarcinomas pulmonares portadores de la mutación en *EGFR*, lo que hacía que estos tumores fueran

CUADRO 107-1 Mutaciones estimuladoras del cáncer pulmonar no microcítico (NSCLC)

Gen	Alteración	Frecuencia en NSCLC	Histología típica
AKT1	Mutación	1%	Adenocarcinoma, epidermoide
ALK	Reordenamientos	3-7%	Adenocarcinoma
BRAF	Mutación	1-3%	Adenocarcinoma
DDR2	Mutación	~4%	Epidermoide
EGFR	Mutación	10-35%	Adenocarcinoma
FGFR1	Amplificación	~20%	Epidermoide
HER2	Mutación	2-4%	Adenocarcinoma
KRAS	Mutación	15-25%	Adenocarcinoma
MEK1	Mutación	1%	Adenocarcinoma
MET	Amplificación	2-4%	Adenocarcinoma
NRAS	Mutación	1%	Adenocarcinoma
PIK3CA	Mutación	1-3%	Epidermoide
PTEN	Mutación	4-8%	Epidermoide

extremadamente sensibles a los inhibidores de la cinasa de tirosina de EGFR (p. ej., gefitinib y erlotinib). Esta observación, acompañada de la identificación subsiguiente de otras alteraciones moleculares "susceptibles de acción" **(cuadro 107-1)** y el reconocimiento de que algunos quimioterapéuticos activos tenían desempeños bastante diferentes en el carcinoma epidermoide en comparación con los adenocarcinomas, estableció firmemente la necesidad de modificaciones en el sistema de clasificación de cáncer pulmonar de 2004 de la OMS. El sistema de clasificación de 2011 revisado y desarrollado de forma conjunta con la *International Association for the Study of Lung Cancer*, la *American Thoracic Society* y la *European Respiratory Society*, proporciona un método integrado para la clasificación de los adenocarcinomas pulmonares que incluyen información clínica, molecular, radiográfica e histopatológica. También reconoce a la mayor parte de los cánceres pulmonares presentes en etapas avanzadas y que a menudo se diagnostican con base en biopsias pequeñas o muestras histológicas, lo que hace difícil, o incluso imposible, la diferenciación histológica.

Con anterioridad, en el sistema de clasificación de 2004, los tumores que *no* mostraban una morfología glandular o epidermoide en biopsias pequeñas o en muestras de citología, se clasificaban simplemente como *carcinomas no microcíticos sin otra especificación*. Sin embargo, por la diferenciación entre los adenocarcinomas y carcinomas epidermoides, hoy en día se percibe como crítico para la toma de decisiones terapéuticas óptimas la modificación de la clasificación; se recomienda que dichas lesiones se clasifiquen de manera más específica con métodos especiales de tinción. Esta distinción puede llevarse a cabo con un marcador para el adenocarcinoma (factor de transcripción tiroideo-1 o napsina-A), más un marcador de células epidermoides (p40 o p63), tinciones de mucina o combinaciones de éstas. Estos sistemas de clasificación modificados también recomiendan la preservación de suficiente material de muestra para pruebas moleculares apropiadas, las cuales son necesarias para guiar la toma de decisiones terapéuticas (véase más adelante).

Otra modificación significativa al sistema de clasificación de la OMS es el desuso de los términos *carcinoma broncoalveolar* y *adenocarcinoma de subtipo mixto*. El término *carcinoma broncoalveolar* se eliminó porque su uso era inconsistente y causaba confusión en la investigación clínica habitual. Como se utilizaba antes, dicho término abarcaba al menos cinco diferentes entidades con distintas propiedades moleculares y clínicas. Los términos *adenocarcinoma in situ* y *adenocarcinoma con mínima invasión* se recomiendan para adenocarcinomas solitarios pequeños (≤3 cm) con crecimiento lepídico puro (término utilizado para describir el crecimiento en una sola capa de células cuboidales atípicas que recubre las paredes alveolares) o de crecimiento predominantemente lepídico con ≤5 mm de invasión. Los individuos con estas entidades experimentan supervivencia sin enfermedad a cinco años de 100% o cercana a esta cifra cuando se logra la resección completa del tumor. Los *adenocarcinomas invasivos* representan más de 70 a 90% de los adenocarcinomas pulmonares extirpados quirúrgicamente y hoy en día se clasifican por su patrón predominante: lepídico, acinar, papilar y sólido. El subtipo con predominio lepídico tiene un pronóstico favorable, el acinar y papilar un pronóstico intermedio, mientras que el tumor predominantemente sólido tiene el peor pronóstico. Los términos *adenocarcinoma de células claras* y *en anillo de sello* se han eliminado de las variantes de adenocarcinoma pulmonar invasor, mientras que se ha añadido el término *micropapilar*, un subtipo con pronóstico particularmente malo. Aunque se han encontrado mutaciones *EGFR* más a menudo en adenocarcinomas no mucinosos con patrón de predominio lepídico o papilar, la mayor parte de los subtipos de adenocarcinoma portan mutaciones *EGFR* o *KRAS*. Lo mismo es cierto para los reordenamientos *ALK, RET* y *ROS1*. Lo que antes se conocía como *carcinoma broncoalveolar mucinoso* ahora se conoce como *adenocarcinoma mucinoso invasor*. Estos tumores por lo general carecen de mutaciones *EGFR* y muestran una fuerte correlación con mutaciones *KRAS*. En términos generales, las reclasificaciones de cáncer pulmonar revisadas por la OMS toman en consideración avances importantes en el diagnóstico y tratamiento, así como los avances críticos en la comprensión de genes específicos y vías moleculares que inician y sostienen la oncogenia pulmonar, lo que resulta en nuevos tratamientos dirigidos con mejoría en la especificidad y mejor eficacia antitumoral.

INMUNOHISTOQUÍMICA

El diagnóstico de cáncer pulmonar más a menudo depende de características morfológicas o citológicas correlacionadas con manifestaciones clínicas y radiográficas. Puede utilizarse la inmunohistoquímica para verificar la diferenciación neuroendocrina del tumor, con marcadores como enolasa específica de neurona (NSE, *neuron-specific enolase*), CD56 o NCAM, sinaptofisina, cromogranina y Leu7. La inmunohistoquímica también es de utilidad para diferenciar adenocarcinomas primarios y metastásicos; el factor de transcripción tiroideo-1 (TTF-1, *thyroid transcription factor-1*), que identifica tumores de origen tiroideo pulmonar, es positivo en más de 70% de los adenocarcinomas pulmonares y es un indicador fiable de cáncer pulmonar primario, una vez que se haya descartado el cáncer tiroideo primario. Sin embargo, un TTF-1 negativo no descarta la posibilidad de un cáncer pulmonar primario. El TTF-1 también es positivo en tumores neuroendocrinos de origen pulmonar y extrapulmonar. La napsina-A (Nap-A) es una proteasa aspártica que desempeña una función importante en la maduración del surfactante B7 y que se expresa en el citoplasma de los neumocitos del tipo II. En varios estudios se ha reportado Nap-A en >90% de los adenocarcinomas pulmonares primarios. La combinación de Nap-A y TTF-1 es útil para diferenciar el adenocarcinoma pulmonar primario (Nap-A positivo, TTF-1 positivo) del carcinoma epidermoide pulmonar primario (Nap-A negativo, TTF-1 negativo) y del SCLC primario (Nap-A negativo, TTF-1 positivo). Las citoqueratinas 7 y 20 empleadas en combinación pueden ayudar a reducir el diagnóstico diferencial; el NSCLC no epidermoide, el SCLC y el mesotelioma pueden presentar tinción positiva para CK7 y negativa para CK20, mientras que el cáncer pulmonar epidermoide a menudo es negativo para CK7 y CK20. El p63 es un marcador útil para la detección de NSCLC con diferenciación epidermoide cuando se utiliza en muestras histológicas pulmonares. Por técnicas ultraestructurales, es posible identificar fácilmente el mesotelioma, pero desde hace mucho se sabe que es difícil diferenciarlo del adenocarcinoma, por medio de morfología y tinción inmunohistoquímica. En los últimos años han sido útiles algunos marcadores como CK5/6, calretinina y el gen 1 del tumor de Wilms (WT-1, *Wilms tumor gene 1*); el mesotelioma muestra positividad a todos estos marcadores.

PATOGENIA MOLECULAR

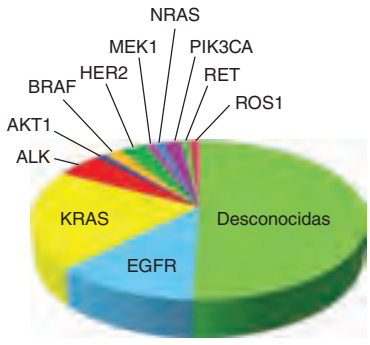
El cáncer es una enfermedad en la que se identifican cambios dinámicos en el genoma. Tal como han planteado Hanahan y Weinberg, prácticamente todas las células neoplásicas terminan por mostrar seis características distintivas: autosuficiencia en las señales de crecimiento, insensibilidad a señales anticrecimiento, evasión de la apoptosis, potencial ilimitado de réplica, angiogénesis sostenida, e invasión a tejidos y metástasis. Al parecer es variable el orden en que se adquieren tales características distintivas y difieren de un tumor a otro. También varían ampliamente los fenómenos que culminan en la adquisición de tales características; pero en términos generales, los cánceres se presentan como resultado de acumulaciones de mutaciones de hiperfunción en los oncogenes, y mutaciones de hipofunción en los genes supresores de tumores. Para complicar todavía más el estudio del cáncer pulmonar, la sucesión de hechos que culminan en la enfermedad es totalmente diferente en cada una de las entidades histopatológicas.

Se desconoce la célula exacta de origen de los cánceres pulmonares y tampoco se sabe si una célula de origen es el punto de partida de todas las formas histológicas de dicha neoplasia. Sin embargo, para el adenocarcinoma pulmonar, la evidencia sugiere que las células epiteliales de tipo II (o células epiteliales alveolares) tienen capacidad de dar origen a tumores. Las células de origen neuroendocrino se han implicado como precursores para SCLC.

Respecto a los cánceres, en términos generales, una teoría plantea que un subgrupo pequeño de las células en el interior del tumor (es decir, los "oncoblastos") son las encargadas del comportamiento maligno absoluto del tumor. Como parte de este concepto, la gran mayoría de las células del cáncer son "hijas" de tales oncoblastos. Por sí mismas, muchas células no pueden regenerar el fenotipo maligno completo, a pesar de que están relacionadas clonalmente con la subpoblación de oncoblastos. El concepto de oncoblasto pudiera explicar la ineficacia de los tratamientos farmacológicos habituales para erradicar cánceres pulmonares, incluso cuando existe una respuesta clínica completa. La enfermedad reaparece porque los tratamientos no eliminan el componente de oncoblastos, el cual puede ser más resistente a la quimioterapia. No se han identificado oncoblastos precisos de cáncer pulmonar de humanos.

Las células cancerosas de pulmón incluyen múltiples anormalidades cromosómicas como mutaciones, amplificaciones, inserciones, deleciones y traslocaciones. Uno de los primeros grupos de oncogenes que poseían estructuras aberrantes fue el de la familia MYC de factores de transcripción (*MYC, MYCN* y *MYCL*). *MYC* es activado muy a menudo por medio de amplificación génica o desajuste transcriptivo en SCLC y NSCLC. En la actualidad no se cuenta con fármacos que sean específicos de MYC.

Entre la histología de cánceres pulmonares, los adenocarcinomas son los que se han clasificado en forma más extensa en el aspecto de ganancias y pérdidas genómicas recurrentes y también mutaciones somáticas **(fig. 107-2)**. Se han identificado tipos diferentes de aberraciones, pero una clase importante comprende las llamadas "conductoras", es decir, mutaciones



Frecuencia de mutaciones estimulantes en NSCLC	
AKT1	1%
ALK	3-7%
BRAF	1-3%
EGFR	10-35%
HER2	2-4%
KRAS	15-25%
MEK1	1%
NRAS	1%
PIK3CA	1-3%
RET	1-2%
ROS1	1-2%

FIGURA 107-2. Mutaciones estimulantes en adenocarcinomas.

que aparecen en genes que codifican proteínas de señalización que si son aberrantes, conducen el comienzo y la perpetuación de células tumorales. Como dato importante, las mutaciones conductoras pueden funcionar como puntos débiles para combatir a los tumores si es posible dirigirse adecuadamente a sus productos génicos. Por ejemplo, un conjunto de mutaciones comprende el EGFR, que pertenece a la familia de protooncogenes ERBB (HER) y que incluye *EGFR* (ERBB1), *Her2/neu* (ERBB2), *HER3* (ERBB3) y *HER4* (ERBB4). Dichos genes codifican receptores de superficie de la célula que consisten en un dominio de unión con ligando extracelular, una estructura transmembrana y un dominio de tirosina cinasa intracelular (TK, *tyrosine kinase*). La unión del ligando con el receptor activa la dimerización de este último y la autofosforilación de TK, lo cual desencadena una cascada de fenómenos intracelulares, que culmina en un incremento de la proliferación celular, angiogénesis, metástasis y una disminución de la apoptosis. Los adenocarcinomas pulmonares surgen cuando los tumores expresan *EGFR* mutante; los mismos tumores presentan alta sensibilidad a los inhibidores de las moléculas pequeñas de la tirosina cinasa de *EGFR*. Ejemplos adicionales de mutaciones que favorecen el desarrollo de adenocarcinoma pulmonar incluyen la GTPasa de *KRAS*, la cinasa de serina-treonina *BRAF* y la cinasa lipídica *PIK3CA*. En fecha reciente, se han identificado más subgrupos de adenocarcinoma pulmonar, definidos por la presencia de reordenamientos cromosómicos específicos que ocasionan la activación aberrante de TK ALK, ROS1 y RET. La mayor parte de las mutaciones que favorece el desarrollo de cáncer pulmonar parecen ser mutuamente excluyentes, lo que sugiere que la adquisición de una de estas mutaciones es suficiente para estimular la oncogenia. Aunque en los adenocarcinomas se han encontrado mutaciones estimuladoras, se han identificado tres potenciales objetivos moleculares en los carcinomas pulmonares epidermoides: amplificación *FGFR1*, mutaciones *DDR2* y mutaciones *PIK3CA* con pérdida de *PTEN* (cuadro 107-1). En conjunto, estos defectos potencialmente "susceptibles de acción" ocurren hasta en 50% de los carcinomas epidermoides.

Se ha identificado un gran número de genes supresores de tumores que se inactivan durante la patogenia del cáncer pulmonar. Éstos incluyen *TP53, RB1, RASSF1A, CDKN2A/B, LKB1 (STK11)* y *FHIT*. Casi 90% de los SCLC portan mutaciones en TP53 y *RB1*. Varios genes supresores de tumores en el cromosoma 3p parecen participar en casi todos los cánceres pulmonares. Para esta región ocurre pérdida alélica en etapas iniciales de la patogenia del cáncer pulmonar, lo que incluye el epitelio pulmonar normal desde el punto de vista histológico, pero dañado por el tabaquismo.

DETECCIÓN TEMPRANA

En el cáncer pulmonar, los resultados clínicos tienen relación con la etapa al momento del diagnóstico; por tanto, se asume que la detección oportuna de tumores ocultos mejora la supervivencia. La detección oportuna es un proceso que incluye pruebas de detección, vigilancia, diagnóstico y tratamiento inmediatos. La detección hace referencia al uso de pruebas simples en población sana con el fin de identificar individuos asintomáticos portadores de la enfermedad. Para que un programa de detección tenga éxito, debe existir una elevada carga de la enfermedad en la población estudiada; la prueba debe ser sensible, específica, accesible y rentable; debe contarse con un tratamiento eficaz que pueda reducir la mortalidad. Con cualquier procedimiento de detección, es importante considerar la posible influencia del *sesgo por el tiempo* (detección del cáncer en etapas iniciales sin un efecto en la supervivencia), *sesgo en la duración* (la detección del cáncer puede no afectar la supervivencia, mientras que los cánceres agresivos probablemente causen síntomas iniciales en pacientes y tendrán menos probabilidad de detectarse) y *diagnóstico excesivo* (diagnosticar cánceres de crecimiento lento que tienen poca probabilidad de causar muerte al paciente) **(cap. 100)**.

Como la mayor parte de los pacientes con cáncer pulmonar se presentan con enfermedad avanzada, fuera de tratamiento quirúrgico, existe un escepticismo comprensible sobre la utilidad de la detección de esta enfermedad. Un estudio clínico con asignación al azar y grupo testigo realizado en los decenios de 1960 a 1980 utilizó radiografías torácicas con o sin citología de esputo; dicho estudio no reportó impacto en la mortalidad específica por cáncer pulmonar en pacientes identificados como de alto riesgo (varones ≥45 años de edad con antecedentes de tabaquismo). Se ha criticado el diseño de estos estudios, su análisis estadístico y el uso de modalidades de imagen obsoletas. El resultado del estudio clínico *Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial* (PLCO), realizado en fecha reciente, es compatible con aquellos reportes iniciales. Al inicio de 1993, los participantes del estudio PLCO para detección de cáncer pulmonar se sometieron a radiografía torácica anual por cuatro años, mientras que los participantes en el grupo de atención habitual no recibieron intervenciones adicionales más que las propias de la atención médica sistemática. Los participantes y los médicos tratantes determinaron la vigilancia diagnóstica cuando los resultados de la detección eran positivos. El estudio clínico PLCO difirió de los estudios de detección de cáncer pulmonar realizados con anterioridad en que las mujeres y los individuos que nunca habían fumado eran elegibles para incluirse en el estudio. Éste fue diseñado para detectar una reducción de 10% en la mortalidad de cáncer pulmonar en el grupo en el que se realizó la intervención. Se incluyó un total de 154 901 individuos entre los 55 y 74 años de edad (77 445 se asignaron a la detección anual con radiografía de tórax; 77 456 se asignaron a la atención habitual). Los aspectos demográficos y características tumorales de los participantes fueron comparables entre ambos grupos. A lo largo de 13 años de vigilancia, las tasas acumuladas de incidencia de cáncer pulmonar (20.1 en comparación con 19.2 por 10 000 años-persona; razón de probabilidades [RR] de 1.05; intervalo de confianza de 95% [CI], 0.98-1.12) y la mortalidad por cáncer pulmonar (n = 1 213 en comparación con n = 1 230) fueron idénticos entre ambos grupos. La etapa y las características histológicas de los cánceres detectados en los dos grupos fueron similares. Estos datos corroboraron las recomendaciones previas *en contra* de la detección con radiografía de tórax para el cáncer pulmonar.

A diferencia de la radiografía de tórax, la tomografía computarizada helicoidal de tórax, con cortes delgados, sin medio de contraste y dosis baja (LDCT) surgió como una herramienta eficaz para la detección de cáncer pulmonar. Estudios clínicos sin asignación al azar realizados en el decenio de 1990 demostraron que la LDCT detectaba más nódulos pulmonares y cánceres que la radiografía de tórax estándar en poblaciones selectas de alto riesgo (p. ej., individuos mayores de 60 años de edad con antecedentes de tabaquismo de más de 10 cajetillas por año). Hasta 85% de los cánceres pulmonares descubiertos en estos estudios se clasificaron como enfermedad en etapa I y, por tanto, potencialmente curables por medio de resección quirúrgica.

Estos datos favorecieron que el *National Cancer Institute* (NCI) iniciara el estudio clínico *National Lung Screening Trial* (NLST), un estudio clínico con asignación al azar para determinar si la detección con LDCT podría reducir la mortalidad por cáncer pulmonar en poblaciones de alto riesgo en comparación con la radiografía torácica anteroposterior estándar. Los pacientes de alto riesgo se definieron como individuos entre 55 y 64 años de edad, con antecedente de tabaquismo de más de 30 paquetes por año; los ex fumadores debían haber suspendido el tabaquismo 15 años antes. De este estudio clínico se eliminaron a los individuos con diagnóstico previo de cáncer pulmonar, antecedente de hemoptisis, pérdida de peso inexplicada de más de 7 kg en el año previo o radiografía torácica en los 18 meses previos antes del estudio. Se incluyó a un total de 53 454 personas y fueron asignadas al azar para detección anual durante tres años (detección con LDCT, n = 26 722; detección con radiografía torácica, n = 26 732). Cualquier nódulo calcificado que midiera ≥4 mm en cualquier diámetro encontrado en la LDCT o radiografía de tórax con cualquier nódulo no calcificado o tumoración se clasificó como "positivo". Los radiólogos participantes tenían la opción de decidir que la detección final era o no positiva si un nódulo no calcificado había permanecido estable en tres exámenes de detección. En términos generales, 39.1% de los participantes en el grupo de LDCT y 16% en el grupo de radiografía de tórax tuvieron al menos un resultado de detección positivo. De aquellos que se detectaron como positivos, la tasa de positivos falsos fue de 96.4% en el grupo de LDCT y 94.5% en el grupo de radiografía de tórax. Esto fue consistente en las tres rondas de detección. En el grupo de LDCT se identificaron 1 060 cánceres en comparación con 941 cánceres en el grupo con radiografía de tórax (645 en comparación con 572 por 100 000 años-persona; RR, 1.13; CI de

CUADRO 107-2 Resultados del National Lung Screening Trial

	Número de eventos		Tasas de eventos por 100 000 años-persona		Riesgo relativo (CI 95%)	
	LDCT (n = 26 772)	Radiografía de tórax (n = 26 732)	LDCT	Radiografía de tórax	RR	Valor de *p*
Mortalidad por cáncer pulmonar	356	443	247	309	0.80 (0.73-0.93)	0.004
Mortalidad por todas las causas	1 877	2 000	1 303	1 395	0.93 (0.86-0.99)	0.02
Mortalidad relacionada con cáncer pulmonar	1 521	1 557	1 056	1 086	0.99 (0.95-1.02)	0.51

Abreviaturas: CI, intervalo de confianza; LDCT, tomografía computarizada de dosis baja; RR, razón de probabilidades.

Fuente: Modificado con autorización de PB Bach *et al.*: JAMA 307:2418, 2012.

95%, 1.03 a 1.23). Se detectó casi el doble de cánceres en etapa IA en el grupo de LDCT, en comparación con el grupo de radiografía de tórax (40 en comparación con 21%). Las tasas generales de muerte por cáncer pulmonar fueron de 247 y 309 defunciones por 100 000 participantes en el grupo de LDCT y de radiografía de tórax, respectivamente, lo que representó una reducción de 20% en la mortalidad por cáncer pulmonar en la población detectada con LDCT (CI 95%, 6.8 a 26.7%; $p = 0.004$). En comparación con el grupo de radiografía de tórax, la tasa de defunciones en el grupo de LDCT por *cualquier* causa se redujo en 6.7% (CI 95%, 1.2-13.6; $p = 0.02$) (cuadro 107-2). El número necesario para la detección (NNTS) para prevenir una muerte por cáncer pulmonar se calculó en 320.

La detección con LDCT para cáncer pulmonar se acompaña de los riesgos conocidos que incluyen una elevada tasa de resultados positivos falsos, resultados negativos falsos, posibilidad de realización innecesaria de pruebas diagnósticas, exposición a la radiación, diagnóstico excesivo, ansiedad y cambios en la calidad de vida y costos sustanciales. Con mucho, el mayor reto que enfrenta el uso de la CT de detección es la elevada tasa de resultados positivos falsos. Los resultados positivos falsos pueden tener un impacto sustancial en pacientes a través de valoraciones costosas y riesgos innecesarios, así como angustia. El tratamiento de estos pacientes por lo general consiste de CT seriadas para valorar si existe crecimiento del nódulo, intentos de aspiración con aguja fina o resección quirúrgica. Con un costo de 300 dólares estadounidenses por estudio, el desembolso para la LDCT inicial puede representar miles de millones de dólares por año, un costo que se incrementa cuando se añaden los diversos costos en que podría incurrirse en la valoración de un resultado positivo. Se espera que pronto el NLST realice un análisis de rentabilidad, que ayudaría a resolver esta preocupación crucial.

Pese a los inconvenientes antes mencionados, parece estar indicada la detección de individuos que satisfagan los criterios de NLST para riesgo de cáncer pulmonar (o en algunos casos, versiones modificadas de estos criterios), en el caso de que se cuente con una atención multidisciplinaria amplia coordinada y vigilancia similar a la proporcionada a los participantes del estudio NLST. Se encuentran en desarrollo algoritmos para mejorar la selección de individuos elegibles para estudio. Cuando se analiza la opción de detección con LDCT, es de utilidad el uso de los riesgos absolutos más que de los relativos, porque los estudios indican que el público puede procesar la terminología absoluta de manera más eficaz que las proyecciones de riesgo relativo. Los NCI han desarrollado una guía útil para ayudar a los pacientes y médicos a valorar los riesgos y beneficios de la detección con LDCT para cáncer pulmonar (cuadro 107-3). Por último, incluso el pequeño efecto negativo de la detección sobre la conducta de tabaquismo (ya sea con bajas tasas de abandono o elevadas tasas de recidivas) podrían superar con facilidad los beneficios potenciales en esta población. Por fortuna, no se ha reportado tal impacto hasta la fecha. Sin embargo, debe incluirse la interrupción del tabaquismo como un componente indispensable en cualquier programa de detección.

CUADRO 107-3 Beneficios y riesgos de la detección de LCDT para cáncer pulmonar con base en los datos de NLST

	LDCT	CXR
Beneficios: ¿cómo ayudó la CT en comparación con la CXR?		
4 en 1 000 menos murieron por cáncer de pulmón	13 en 1 000	17 en 1 000
5 en 1 000 menos murieron por todas las causas	70 en 1 000	75 en 1 000
Daños: ¿qué problemas ocasionó la CT en comparación con la CRX?		
223 en 1 000 tuvieron una falsa alarma	365 en 1 000	142 en 1 000
18 en 1 000 tuvieron una falsa alarma que produjo una intervención quirúrgica	25 en 1 000	7 en 1 000
2 en 1 000 tuvieron una complicación mayor por una intervención quirúrgica	3 en 1 000	1 en 1 000

Abreviaturas: CRX, radiografía de tórax; LDCT, tomografía computarizada de bajas dosis; NLST, *National Lung Screening Trial*.

Fuente: Modificado a partir de S Woloshin *et al.*: N Engl J Med 367:1677, 2012.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Casi 50% de los pacientes diagnosticados con cáncer pulmonar se presentan con enfermedad localmente avanzada o enfermedad metastásica al momento del diagnóstico. La mayor parte de ellos tiene un cuadro inicial que comprende signos, síntomas y anormalidades de laboratorio que pueden atribuirse a la lesión primaria, a la proliferación local del tumor, a invasión y obstrucción de estructuras vecinas, la proliferación en sitios metastásicos distantes o algún síndrome paraneoplásico (cuadros 107-4 y 107-5). El paciente prototípico de cáncer pulmonar es un fumador activo o ex fumador de cualquier género, por lo común en el séptimo decenio de la vida. El antecedente de tos crónica con hemoptisis o sin ella en un fumador activo o que lo fue y que tiene enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), de 40 años o más debe ser justificación para emprender una investigación minuciosa en busca de cáncer de pulmón incluso si las radiografías de tórax tienen imágenes normales. La neumonía persistente sin signos generales que no mejora con ciclos repetidos de antibióticos también debe ser motivo para emprender una valoración en busca de la causa primaria oculta. El cáncer de pulmón que se presenta en una persona que nunca ha fumado es más común en mujeres y personas del este asiático. Los pacientes de ese tipo tienden a ser más jóvenes que sus equivalentes fumadores al momento del diagnóstico. En los que nunca han fumado el cuadro inicial de cáncer pulmonar tiende a ser el mismo que tienen los fumadores actuales y los ex fumadores.

El cuadro inicial en enfermos con una neoplasia central o endobronquial primaria puede incluir tos, hemoptisis, sibilancias, estridor, disnea o neumonitis posobstructiva. La proliferación periférica del tumor primario puede ocasionar dolor por afectación de la pleura o de la pared torácica, disnea de origen restrictivo y síntomas de un absceso pulmonar que es consecuencia de la cavitación por el tumor. La propagación regional del tumor en el tórax (por crecimiento contiguo o por metástasis a ganglios linfáticos regionales) puede ocasionar obstrucción de la tráquea, compresión del esófago y desarrollo de disfagia; parálisis del nervio laríngeo recurrente con ronquera; parálisis del nervio frénico con elevación de un hemidiafragma, y disnea y parálisis del nervio simpático con síndrome de Horner (enoftalmos, ptosis, miosis y anhidrosis). Los derrames pleurales de origen canceroso pueden ocasionar dolor, disnea o tos. Los síndromes de Pancoast (o

CUADRO 107-4 Signos y síntomas iniciales del cáncer de pulmón

Signos y síntomas	Límites de frecuencia
Tos	8-75%
Pérdida de peso	0-68%
Disnea	3-60%
Dolor torácico	20-49%
Hemoptisis	6-35%
Dolor óseo	6-25%
Hipocratismo digital	0-20%
Fiebre	0-20%
Debilidad	0-10%
Obstrucción de vena cava superior	0-4%
Disfagia	0-2%
Sibilancias y estridores	0-2%

Fuente: Reproducido con autorización de MA Beckles: Chest 123:97-104, 2003.

CUADRO 107-5 Cuadro clínico que sugiere enfermedad metastásica

Manifestaciones identificadas en la anamnesis	• De tipo constitucional: pérdida de peso mayor de 4.5 kg • Musculoesqueléticas: dolor esquelético focal • Sistema nervioso: cefaleas, síncopes, convulsiones, debilidad de extremidades, cambios recientes en el estado psíquico
Signos detectados en la exploración física	• Linfadenopatía (diámetro >1 cm) • Ronquera y síndrome de vena cava superior • Dolor a la palpación en huesos • Hepatomegalia (franja infracostal >13 cm) • Signos neurológicos focales, papiledema • Masas de tejidos blandos
Pruebas de laboratorio sistemáticas	• Hematocrito: <40% en varones y <35% en mujeres • Concentraciones elevadas de fosfatasa alcalina, GGT, SGOT y calcio

Abreviaturas: GGT, gamma-glutamiltransferasa; SGOT, transaminasa glutámica oxaloacética en suero.
Fuente: Reproducido con autorización de GA Silvestri *et al*. Chest 123(1 Suppl):147S, 2003.

tumor en el surco superior) son consecuencia de la extensión local de una neoplasia que prolifera en el vértice del pulmón y que afecta el octavo nervio cervical y el primero y el segundo nervios intercostales, con dolor del hombro que de manera característica se irradia en la distribución cubital del brazo, a menudo con destrucción radiográfica de la primera y segunda costillas. Por lo general, coexisten los síndromes de Horner y de Pancoast. Otros problemas de la diseminación regional comprenden el desarrollo del síndrome de vena cava superior, por obstrucción vascular; extensión de la neoplasia al pericardio y al corazón, y como consecuencia, taponamiento, arritmia o insuficiencia cardiaca; obstrucción linfática con derrame pleural resultante y propagación linfangítica a través de los pulmones, con hipoxemia y disnea. Además, el cáncer de pulmón puede diseminarse por vía transbronquial y generar la proliferación de la neoplasia en múltiples superficies alveolares con deterioro del intercambio de gases, insuficiencia respiratoria, disnea, hipoxemia y producción de esputo. Entre los síntomas de orden general pueden estar anorexia, pérdida de peso, debilidad, fiebre y sudores nocturnos. A pesar de que los síntomas duran muy poco, los parámetros mencionados no permiten diferenciar con nitidez entre SCLC y NSCLC o incluso de neoplasias metastásicas que llegan a los pulmones.

En estudios de necropsia se detectan metástasis extratorácicas en más de 50% de los sujetos con carcinoma epidermoide; en 80% de los pacientes con adenocarcinoma y carcinoma macrocítico, y en >95% de los sujetos con SCLC. El cuadro inicial de 33% de los pacientes, en promedio, incluye síntomas que son consecuencia de metástasis a distancia. Las metástasis de cáncer pulmonar pueden presentarse prácticamente en cualquier órgano o sistema y es precisamente el sitio en que están asentadas el que rige en gran medida el desarrollo de otros síntomas. Los individuos con metástasis en el cerebro pueden tener como manifestaciones iniciales, cefaleas, náusea y vómito, convulsiones o déficit neurológico. Los pacientes con metástasis en huesos pueden tener como cuadro inicial dolor, fracturas patológicas o compresión medular; este último cuadro también puede identificarse junto con las metástasis epidurales. Los sujetos con invasión de la médula ósea pueden tener como signos iniciales citopenias o leucoeritroblastosis. Los que tienen metástasis en el hígado pueden tener inicialmente hepatomegalia, dolor en el cuadrante superior derecho, fiebre, anorexia y pérdida de peso. Rara vez hay disfunción del hígado u obstrucción de vías biliares. Las metástasis en suprarrenales son frecuentes, aunque pocas veces causan dolor o insuficiencia de dichas glándulas salvo que la masa neoplásica sea grande.

Los síndromes paraneoplásicos son frecuentes en individuos con cáncer pulmonar, en particular los que tienen SCLC, y dicho síndrome puede constituir la manifestación inicial o el primer signo de recidiva. Además, los síndromes paraneoplásicos pueden remedar enfermedad metastásica y si no se les detecta, se emprenden medidas paliativas inapropiadas y no las curativas. A menudo el síndrome paraneoplásico se alivia con el tratamiento satisfactorio del tumor. En algunos casos se identifica la fisiopatología del síndrome paraneoplásico, en particular cuando la masa tumoral secreta una hormona con actividad biológica. Sin embargo, en muchos casos se desconoce la fisiopatología. Las manifestaciones de orden general como anorexia, caquexia, pérdida de peso (en 30% de los pacientes), fiebre e inmunodepresión corresponden a síndromes paraneoplásicos de origen desconocido o cuando menos indefinido. Se considera a la pérdida de peso mayor de 10% del peso corporal total como un signo de mal pronóstico. En 12% de los pacientes se identifican síndromes endocrinos; la hipercalcemia es consecuencia de la producción ectópica de hormona paratiroidea (PTH, *parathyroid hormone*) o con mayor frecuencia, el péptido relacionado con PTH, constituye la complicación metabólica más frecuente y letal de tal cáncer, y se desarrolla más bien con los carcinomas epidermoides del pulmón. Los síntomas incluyen náusea, vómito, dolor abdominal, estreñimiento, poliuria, sed y alteraciones del estado psíquico.

La hiponatremia puede originarse por el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH, *inappropriate secretion of antidiuretic hormone*) o posiblemente por el péptido natriurético auricular (ANP, *atrial natriuretic peptide*). El SIADH se resuelve en un lapso de una a cuatro semanas de haber emprendido la quimioterapia en la mayor parte de los pacientes. En ese lapso por lo común se puede controlar el sodio sérico y conservarlo por arriba de 128 meq/L por medio de restricción de líquidos. La demeclociclina puede ser un complemento útil si no es suficiente la sola restricción de líquidos. Los antagonistas del receptor de vasopresina, como el tolvaptano, se han utilizado en el tratamiento de SIADH. Sin embargo, existen limitaciones significativas para el uso de tolvaptano, lo que incluye lesión hepática y corrección excesivamente rápida de la hiponatremia, que podría ocasionar daño neurológico irreversible. El costo de tolvaptano podría ser prohibitivo (hasta 300 dólares por comprimido en algunas regiones). Como aspecto destacable, en individuos con ANP ectópico puede empeorar la hiponatremia si no aumenta de manera simultánea el consumo de sodio. Sobre tal base, si la hiponatremia no mejora o si empeora después de tres a cuatro días de restricción adecuada de líquidos, habrá que medir las concentraciones plasmáticas de ANP para identificar el síndrome causante.

La secreción ectópica de ACTH por parte de SCLC y carcinoides pulmonares suele originar más perturbaciones de electrolitos, en particular hipopotasemia, y no los cambios de la complexión corporal que surgen en el síndrome de Cushing, proveniente de un adenoma hipofisario. La administración de fármacos habituales como la metirapona y el ketoconazol no es lo suficientemente eficaz por las concentraciones extraordinariamente elevadas de cortisol. La estrategia más eficaz para tratar el síndrome de Cushing es la erradicación eficaz de SCLC oculto. En casos extremos cabe pensar en la extirpación de ambas suprarrenales.

Los síndromes esqueléticos y del tejido conjuntivo incluyen hipocratismo digital en 30% de los casos (por lo regular NSCLC), y osteoartropatía primaria hipertrófica, en 1 a 10% de los casos (por lo regular adenocarcinomas). Los pacientes pueden presentar periostitis, que causa dolor espontáneo y a la palpación, e hinchazón de los huesos afectados, y positividad en una gammagrafía ósea. Solamente en 1% de los pacientes surgen síndromes neurológicos-miopáticos, pero son impresionantes, e incluyen el síndrome miasténico de Eaton-Lambert y la ceguera retiniana con SCLC, en tanto que en todos los tipos de cáncer pulmonar se identifican neuropatías periféricas, degeneración cerebelosa subaguda, degeneración cortical y polimiositis. Muchos de los cuadros patológicos anteriores se originan por respuestas autoinmunitarias como el desarrollo de anticuerpos contra conductos de sodio regulados por voltaje, en el síndrome de Eaton-Lambert. El cuadro inicial en los pacientes de este tipo incluye debilidad de músculos proximales, por lo común en las extremidades pélvicas, a veces disfunción del sistema autónomo y en raras ocasiones síntomas de pares craneales o afectación de los músculos bulbares o de la respiración. A menudo se observa hiporreflexia tendinosa profunda. A diferencia de los sujetos con miastenia grave, con los esfuerzos seriados mejora la potencia muscular. Algunos individuos que reaccionan a los antineoplásicos mostrarán resolución de las anormalidades neurológicas. De este modo, la quimioterapia constituye el tratamiento inicial de primera línea. La encefalomielitis paraneoplásica y neuropatías sensitivas, degeneración cerebelosa, encefalitis límbica y encefalitis del tronco encefálico se desarrollan en el SCLC, junto con diversos anticuerpos antineuronales como anti-Hu, anti-CRMP5 y ANNA-3. La degeneración cerebelosa paraneoplásica también puede relacionarse con autoanticuerpos anti-Hu, anti-Yo o de conductos de sodio tipo P/Q. En 1 a 8% de los pacientes se presentan trastornos de la coagulación, trombosis u otros cuadros hematológicos y comprenden tromboflebitis venosa migratoria (síndrome de Trousseau), endocarditis trombótica no bacteriana (caquéctica) con émbolos arteriales, y coagulación intravascular diseminada con hemorragia, anemia, granulocitosis y leucoeritroblastosis. Los cuadros trombóticos que complican el cáncer por lo común conllevan un mal pronóstico. Pocas veces surgen manifestaciones cutáneas como la dermatomiositis y la acantosis nigricans (1%) porque son las manifestaciones del síndrome nefrótico y de la glomerulonefritis en riñones (≤1%).

DIAGNÓSTICO DEL CÁNCER PULMONAR

Se necesita obtener muestras de tejido para confirmar el diagnóstico en toda persona en quien se sospeche cáncer pulmonar. En pacientes con sos-

pecha de enfermedad metastásica, se prefiere la biopsia del sitio más distante para la confirmación histológica. Dado el gran énfasis puesto en las pruebas moleculares para pacientes con NSCLC, se prefiere la biopsia por sacabocado con el fin de asegurar que se cuente con tejido para análisis. El tejido tumoral puede obtenerse a través de técnicas de mínima penetración corporal, como la biopsia bronquial o transbronquial durante la broncoscopia de fibra óptica, por aspiración con aguja fina o biopsia percutánea utilizando guía por métodos de imagen o por biopsia guiada por ecografía endobronquial (EBUS). Dependiendo de la ubicación, pueden obtenerse muestras de ganglios linfáticos por biopsia guiada por ecografía endoscópica (EUS, *endoscopic ultrasound-guided biopsy*) transesofágica, EBUS o biopsia a ciegas. En pacientes con enfermedad clínicamente palpable, como metástasis a ganglios linfáticos o piel, puede obtenerse una biopsia. En pacientes en quienes se sospecha la presencia de metástasis se puede confirmar el diagnóstico por medio de la obtención percutánea de material proveniente de la tumoración de tejido blando, para biopsia; de lesiones líticas óseas, de lesiones de médula ósea, pleura o hígado o un bloque adecuado de células obtenido de un derrame neoplásico. En pacientes con sospecha de este último tipo de derrame, si la toracocentesis inicial es negativa, se recomienda repetirla. La mayor parte de los derrames pleurales se origina por cánceres en particular si son exudativos o sanguinolentos, pero algunos pueden ser paraneumónicos. En ausencia de enfermedad a distancia habrá que pensar en un posible tratamiento curativo.

El índice de confirmación diagnóstica de cualquier biopsia depende de algunos factores como la localización (acceso fácil) del tumor; tamaño y tipo de la masa tumoral y aspectos técnicos del método diagnóstico, por ejemplo la experiencia del broncoscopista y del patólogo. En términos generales, por medio de examen broncoscópico se pueden diagnosticar con mayor facilidad las lesiones centrales como los carcinomas epidermoides, los microcíticos o las lesiones endobronquiales como los tumores carcinoides, en tanto que es mejor utilizar FNA transtorácico en el caso de lesiones periféricas como los adenocarcinomas y los carcinomas macrocíticos. La exactitud diagnóstica de SCLC en comparación con NSCLC en casi todas las muestras es excelente, aunque disminuye en los subtipos de NSCLC.

Las muestras broncoscópicas incluyen cepillado bronquial, lavado bronquial, lavado broncoalveolar, aspiración transbronquial con aguja fina (FNA) y biopsia por sacabocado. Para una clasificación histológica más precisa, análisis de mutaciones o con fines de investigación, deben realizarse esfuerzos razonables por obtener más tejido del que puede obtenerse con una muestra citológica habitual obtenida por FNA (p. ej., biopsia por sacabocado). La sensibilidad general para los métodos broncoscópicos combinados es cercana a 80% y junto con la biopsia de tejido se incrementan los resultados a 85 a 90%. Al igual que las muestras de biopsia transbronquial por sacabocado, se prefieren las muestras de biopsia transtorácicas por sacabocado. La sensibilidad es más elevada para lesiones más grandes y para tumores periféricos. En términos generales, las muestras de biopsia por sacabocado, ya sean transbronquiales, transtorácicas o guiadas por ecografía endoscópica, son superiores a otros tipos de muestras. Ello se debe más bien al porcentaje mayor de células tumorales, con menos factores de confusión como serían la inflamación que disimula la lesión real y células no neoplásicas reactivas.

El estudio citológico de esputo es una técnica económica y que no implica penetración corporal, pero tiene un menor índice de confirmación diagnóstica que otros tipos de muestras, ante la deficiente conservación de las células y más variabilidad para obtener una muestra de buena calidad. El índice diagnóstico de los estudios citológicos de esputo alcanza su máximo en neoplasias de mayor volumen y de situación central como los carcinomas epidermoides y los carcinomas microcíticos. La especificidad de la citología de esputo, en promedio, se acerca a 100%, aunque su sensibilidad por lo regular es <70%. La precisión de los datos de la citología de esputo mejora con un mayor número de muestras analizadas. En consecuencia, se recomienda analizar como mínimo tres muestras de esputo.

ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN

La estadificación del cáncer mencionado incluye dos partes: en primer lugar, identificación del sitio del tumor y posibles sitios de metástasis (estadificación anatómica), y en segundo lugar, valoración de la capacidad del enfermo para soportar varios tratamientos antineoplásicos (estadificación fisiológica). En todos los individuos con cáncer de pulmón se hará anamnesis y exploración física completas, y valoración de otros problemas médicos, e identificación del estado funcional y del antecedente de pérdida de peso. La línea divisoria más notable es la trazada entre los pacientes que son candidatos para resección quirúrgica y los que son inoperables pero que se beneficiarán con quimioterapia, radioterapia o ambos métodos. La estadificación que toma en consideración la posibilidad de que el paciente soporte la resección quirúrgica se aplica principalmente a NSCLC.

ESTADIFICACIÓN ANATÓMICA DE INDIVIDUOS CON CÁNCER DE PULMÓN

La estadificación precisa de sujetos con NSCLC es esencial para seleccionar el tratamiento apropiado para personas con neoplasias extirpables y ahorrar métodos quirúrgicos innecesarios en pacientes con enfermedad

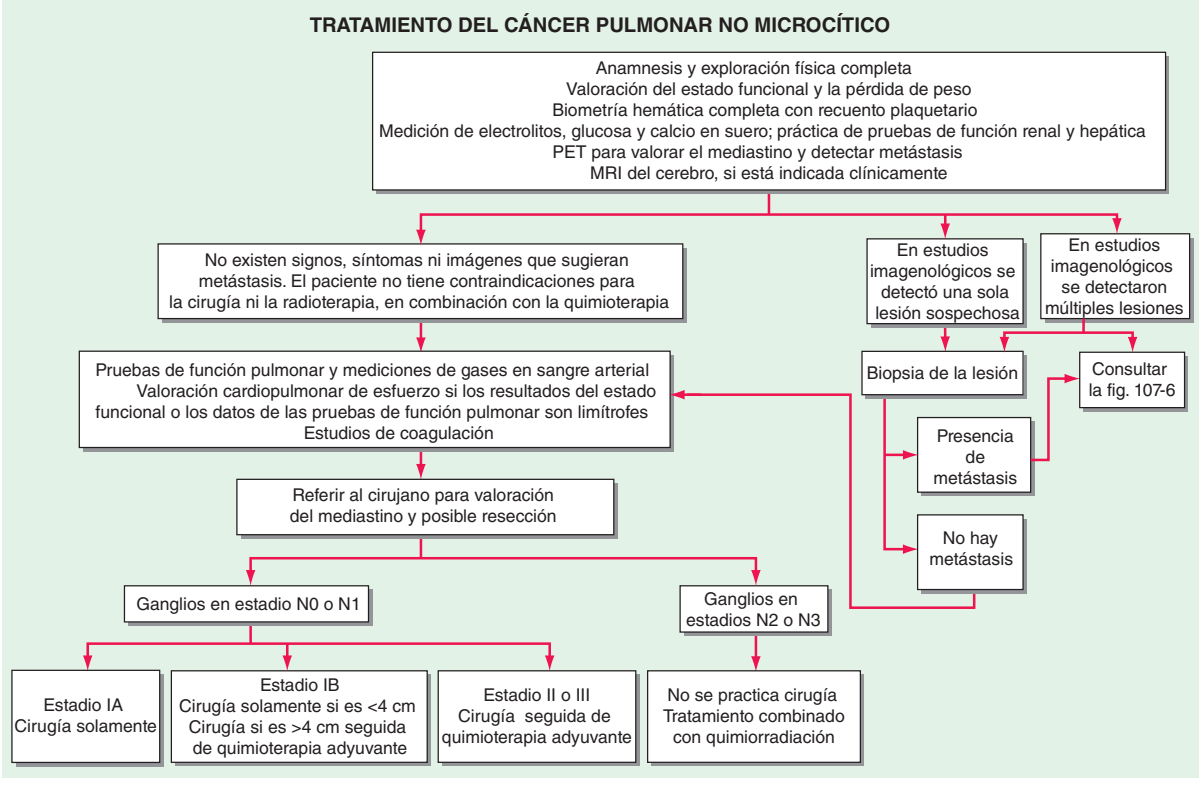


FIGURA 107-3. Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento del cáncer pulmonar no microcítico. MRI, imagen por resonancia magnética; PET, tomografía por emisión de positrones.

avanzada (fig. 107-3). A toda persona con NSCLC se le realiza estudios radiográficos que incluyen CT, tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) o de preferencia CT-PET. Con PET se intenta identificar sitios de cáncer con base en el metabolismo de la glucosa, al medir la captación de ^{18}F-fluorodesoxiglucosa (FDG). Las células en fase de división rápida y posiblemente las de los tumores de pulmón captarán de forma preferente ^{18}F-FDG y tendrán un aspecto de "zonas calientes". Hasta la fecha, PET se ha utilizado más bien para la estadificación y la detección de metástasis de cánceres pulmonares y para la identificación de nódulos >15 mm de diámetro. La combinación de ^{18}F-FDG y PET-CT mejora la precisión de la estadificación en casos de NSCLC en comparación con la correlación visual de PET y CT, o de uno u otro estudios solos. Se ha demostrado que la combinación de CT-PET es mejor para identificar ganglios mediastínicos patológicamente agrandados y metástasis extratorácicas. El valor estandarizado de captación (SUV, *standardized uptake value*) >2.5 en la PET debe despertar una fuerte sospecha de cáncer. Los resultados negativos falsos se observan en la diabetes, en lesiones <8 mm, en tumores de crecimiento lento (p. ej., tumores carcinoides o adenocarcinomas bien diferenciados). Los resultados positivos falsos surgen en caso de infecciones y enfermedades granulomatosas (p. ej. tuberculosis). Por todo lo expuesto, nunca se utilizará la PET sola para diagnosticar cáncer pulmonar, afectación mediastínica o metástasis. Para la confirmación se necesita biopsia tisular. En el caso de metástasis cerebrales, el método más eficaz es la imagen por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) y puede ser también útil en circunstancias escogidas como tumores en el surco superior para descartar afectación del plexo braquial, pero, en términos generales, no tiene gran utilidad en la estadificación de NSCLC.

En personas con NSCLC existen grandes contraindicaciones para la posible resección curativa e incluyen metástasis extratorácicas; síndrome de vena cava superior; parálisis de cuerdas vocales y en muchos casos del nervio frénico; derrame neoplásico; taponamiento cardiaco; tumor a una distancia no mayor de 2 cm de la carina (que podría curarse con quimiorradioterapia); metástasis en el pulmón contrario; metástasis en ganglios linfáticos supraclaviculares; metástasis a ganglios mediastínicos contralaterales (que podrían curarse con quimiorradioterapia), y afectación de la arteria pulmonar. En situaciones en las cuales se establecería una diferencia en el tratamiento, los datos gammagráficos anormales necesitan confirmación histológica del cáncer, de tal forma que no se priva a los pacientes de someterse a una operación que pudiera ser curativa.

El mejor elemento de predicción de enfermedad metastática sigue siendo la anamnesis y la exploración física cuidadosa. Si los signos, los síntomas o los datos de la exploración física sugieren la presencia de cáncer, habrá que emprender estudios de imágenes seriados, y comenzar con el más apropiado. Si son negativos los datos de la valoración clínica, no serán necesarios los estudios más allá de CT-PET y se considerará como completa la búsqueda de metástasis. Un aspecto más controvertido es la forma en que el médico debe valorar a los pacientes que tienen enfermedad en estadio III corroborada. En ellos existe la mayor posibilidad de observarse metástasis ocultas asintomáticas, y por esa razón, las guías actuales recomiendan una valoración de imágenes más extensa que incluya imágenes cerebrales con CT o MRI. Después de descartar la existencia de metástasis a distancia habrá que valorar el estado de ganglios linfáticos con una combinación de estudios radiográficos, técnicas con penetración corporal mínima, o ambos como las mencionadas en párrafos anteriores, a las que se podrán agregar o no técnicas de penetración corporal como la mediastinoscopia, la mediastinotomía, la toracoscopia y la toracotomía. Se sabe que 25 a 50% de los pacientes con NSCLC diagnosticado tendrá metástasis en ganglios mediastínicos al momento del diagnóstico. Se recomienda obtención de muestras de dichos ganglios en todos los individuos con linfadenomegalia detectada por CT o PET y en pacientes con grandes neoplasias, o tumores que ocupan el tercio interno del pulmón. Es importante la magnitud de la afectación de ganglios mediastínicos para seleccionar la estrategia terapéutica más apropiada: resección quirúrgica seguida de quimioterapia adyuvante en combinación con la sola quimiorradioterapia combinada (véase adelante). Se cuenta ya con una nomenclatura estándar para señalar el sitio de los ganglios afectados en caso de cáncer de pulmón (fig. 107-4).

En pacientes con SCLC, las recomendaciones actuales de estadificación incluyen CT de tórax y abdomen (por la elevada frecuencia de afección hepática y suprarrenal), MRI del encéfalo (positiva en 10% de los pacientes asintomáticos) y gammagrafía ósea si los síntomas o signos sugieren afección de estas áreas (fig. 107-5). Aunque se cuenta con menos datos del uso de CT-PET en SCLC, las guías de práctica clínica más recientes publicadas por el *American College of Chest Physicians* recomendaron el estudio PET en pacientes con SCLC en etapa clínica I cuando se considere la resección quirúrgica con fines curativos. Además, la estadificación de la invasión mediastínica y los estudios de imagen extratorácica (MRI/CT de cráneo y PET o CT de abdomen más gammagrafía ósea) también se recomiendan para pacientes con SCLC en etapa I si se contempla la resección quirúrgica con fines curativos. Algunas guías de práctica clínica también recomiendan el uso de PET para la estadificación de pacientes con SCLC que podrían ser elegibles para radioterapia torácica o quimioterapia. Rara vez se practican biopsias y aspiración de médula ósea por la pequeña incidencia de metástasis aisladas en esa zona de los huesos. Se puede obtener la confirmación de que existen enfermedad metastásica, nódulos pulmonares ipsolaterales o contralaterales o metástasis extramediastínicas, con las mismas modalidades recomendadas en párrafos anteriores, para enfermos de NSCLC.

Si el paciente tiene signos o síntomas de compresión medular (dolor, debilidad, parálisis, retención de orina) habrá que practicar CT o MRI de la columna y métodos citológicos de líquido cefalorraquídeo. Si en los estudios imagenológicos se detectan metástasis habrá que consultar a un neurocirujano para que señale si es posible la resección quirúrgica paliativa, a un radiólogo-oncólogo, para que indique la utilidad de la radioterapia paliativa en el sitio de compresión, o recurrir a ambos especialistas. Si en cualquier momento surgen signos o síntomas de leptomeningitis en el sujeto con cáncer de pulmón, se practicará MRI del cerebro y médula espinal, así como punción raquídea para detectar células cancerosas; si estas últimas no aparecen en el líquido cefalorraquídeo, habrá que pensar en repetir tal estudio. No existe un tratamiento aprobado para tratar la enfermedad leptomeníngea.

SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER NO MICROCÍTICO

El TNM *International Staging System* aporta información pronóstica útil y se utiliza para definir los estadios en que están los pacientes con NSCLC. Se combinan las variables T (tamaño del tumor), N (afectación de ganglios regionales) y M (presencia o ausencia de metástasis a distancia, para formar grupos de estadificación (cuadros 107-6 y 107-7). La edición previa del sistema de estadificación TNM para el cáncer pulmonar se desarrolló a partir de bases de datos relativamente pequeñas de pacientes de una sola institución. La séptima edición del sistema de estadificación TNM, publicado en el año 2010, se desarrolló al usar una base de datos más robusta con más de 100 000 pacientes con cáncer pulmonar tratados en varios países entre 1990 y el año 2000. Se utilizaron los datos de 67 725 pacientes con NSCLC para revalorar las cifras pronosticadas de los descriptores TNM (cuadro 107-8). La principal diferenciación entre la sexta y séptima ediciones del sistema internacional de estadificación TNM se encuentra en la clasificación T: los tumores T1 se dividieron en tumores ≤2 cm de tamaño, porque se encontró que estos pacientes tienen mejor pronóstico en comparación con los pacientes con tumores >2 cm pero ≤3 cm. Los tumores T2 se dividieron en aquellos con >3 cm pero ≤5 cm y aquellos >5 cm pero ≤7 cm. Los tumores con más de 7 cm se consideraron como tumores T3. Los tumores T3 también incluyen tumores con invasión de estructuras locales como la pared torácica y diafragma, y con nódulos adicionales en el mismo lóbulo. Los tumores T4 incluyeron tumores de cualquier tamaño con invasión hacia el mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea o esófago o bien, múltiples nódulos en el pulmón ipsolateral. No se realizaron cambios en la clasificación actual de afección de ganglios linfáticos (N). Los pacientes con metástasis pueden clasificarse como M1a (derrame pleural o pericárdico malignos, nódulos pleurales o nódulos en el pulmón contralateral) o M1b (metástasis distantes; p. ej., metástasis a hueso, hígado, glándula suprarrenal o encéfalo). Con base en estos datos, casi una tercera parte de los pacientes tiene enfermedad localizada que puede tratarse con intención curativa (cirugía o radioterapia), una tercera parte tiene enfermedad local o regional que podría ser o no susceptible de intento curativo y una tercera parte tiene enfermedad metastásica al momento del diagnóstico.

SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN PARA EL CÁNCER PULMONAR MICROCÍTICO

En pacientes con SCLC se recomienda en la actualidad utilizar la clasificación del sistema del *Veterans Administration* y la séptima edición del *American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer* (TNM) para clasificar etapa del tumor. El sistema de la *Veterans Administration* es diferente al sistema de estadificación en dos etapas para pacientes con enfermedad limitada o extensa. Los pacientes con enfermedad en etapa limitada (LD) tienen cáncer confinado al hemitórax ipsolateral y pueden abarcarse con un campo de radiación tolerable. De ese modo, pueden ser parte de la enfermedad en ese estadio, los ganglios supraclavicula-

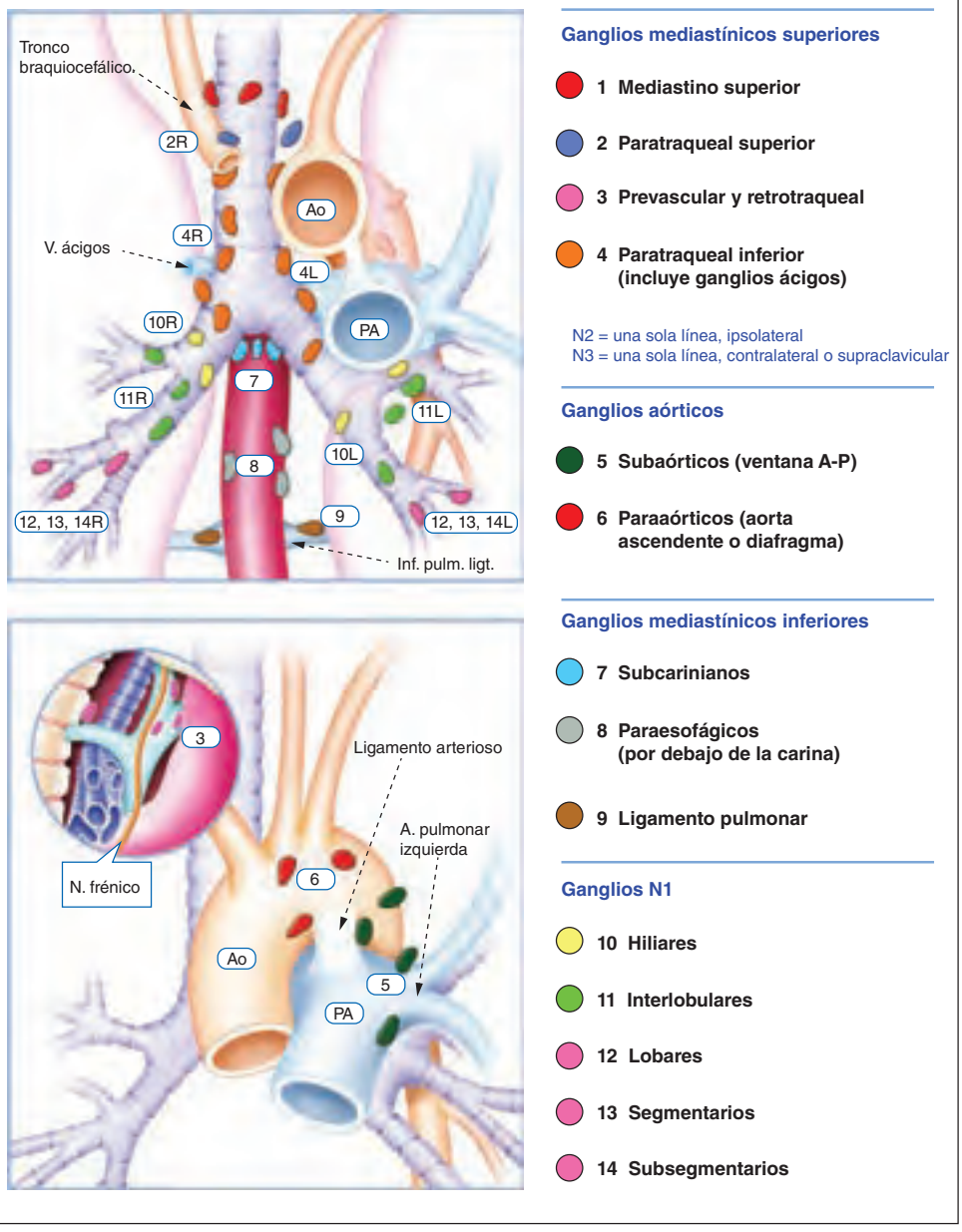


FIGURA 107-4. Estaciones de ganglios linfáticos en la estadificación del cáncer pulmonar no microcítico. El mapa de ganglios linfáticos de la *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC) incluye el agrupamiento propuesto de estaciones de ganglios linfáticos en "zonas" con fines de análisis pronóstico. a., arteria; Ao, aorta; inf. pulm. ligt., ligamento pulmonar inferior; n., nervio; PA, arteria pulmonar; v, vena.

res contralaterales, el ataque recurrente del nervio laríngeo y la obstrucción de vena cava superior. Los individuos con enfermedad en estadio extenso (ED, *extensive-stage disease*) tienen franca enfermedad metastásica según los datos imagenológicos o de la exploración física. Se considera que el cáncer pertenece a este estadio si ocasiona taponamiento cardiaco, derrame neoplásico y afectación del parénquima de ambos pulmones, porque es imposible abarcar de manera segura o eficaz los órganos afectados dentro de un solo acceso de radioterapia. Se hace el diagnóstico de enfermedad extensa, en la primera visita, en 60 a 70% de los pacientes. Se prefiere el sistema de estadificación TNM en los pacientes poco comunes con SCLC que se presentan con lo que parece ser enfermedad en etapa clínica I (véase antes).

ESTADIFICACIÓN FISIOLÓGICA

Los individuos con cáncer de pulmón suelen tener otros cuadros patológicos vinculados con el tabaquismo, que incluyen enfermedades cardiovasculares y EPOC. Para mejorar su estado preoperatorio habrá que eliminar problemas corregibles (como anemia, trastornos de electrolitos y líquidos, infecciones, cardiopatías y arritmias); emprender fisioterapia apropiada de tórax y alentar a los pacientes a que dejen su hábito de fumar. No siempre es posible anticipar si se necesitará una lobectomía o una neumonectomía, hasta el momento de la intervención quirúrgica, razón por la cual una estrategia conservadora sería limitar la resección quirúrgica a pacientes que pueden tolerar una neumonectomía. Los individuos con FEV_1 (volumen espiratorio forzado en un segundo) >2 L o >80% de la cifra anticipada, pueden tolerar dicha extirpación y los que tienen FEV_1 >1.5 L cuentan con un reserva adecuada para que se les practique lobectomía. En quienes tienen función pulmonar limítrofe pero que tienen un tumor extirpable, se pueden realizar pruebas de esfuerzo cardiopulmonar como parte de la valoración fisiológica; tal estrategia permite conocer el consumo máximo de oxígeno ($Vo_{2máx}$), y si es <15 mL/ (kg · min) anticipa un riesgo mayor de que surjan complicaciones posoperatorias. Si parece que los enfermos no tolerarán una lobectomía o una neumonectomía, a partir de los datos funcionales de pulmón, podrían ser elegibles para resecciones más limitadas como sería la extirpación cuneiforme o segmentaria anatómica, aunque los métodos en cuestión se acompañan de cifras significativamente mayores de recidiva local y una tendencia a acortar en forma general la supervivencia. Es importante valorar al enfermo para conocer los riesgos cardiovasculares que presenta y para ello usar las guías del *American College of Cardiology* y de la *American Hearth Association*. Haber tenido un infarto del miocardio en los últimos 90 días constituye una contraindicación para realizar cirugía torácica, porque 20% de los pacientes morirá por un nuevo infarto. El

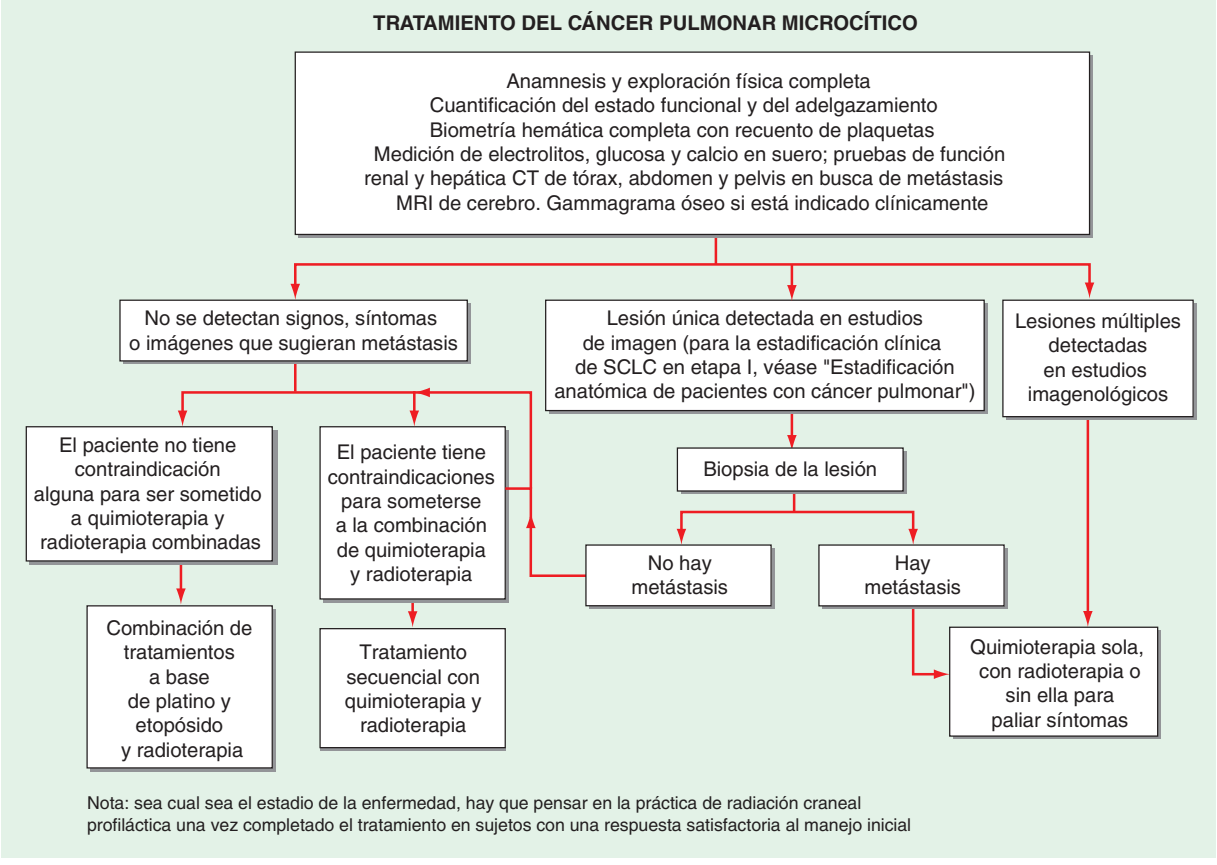


FIGURA 107-5. Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento del cáncer pulmonar microcítico. CT, tomografía computarizada; MRI, imagen por resonancia magnética.

infarto en los últimos seis meses constituye una contraindicación relativa; otras contraindicaciones mayores incluyen arritmias incontrolables, FEV_1 <1 L; retención de CO_2 (PCO_2 en reposo >45 mmHg), DL_{CO} <40% e hipertensión pulmonar grave.

TRATAMIENTO CÁNCER PULMONAR NO MICROCÍTICO

El tratamiento integral de los enfermos de NSCLC se incluye en la figura 107-3.

CARCINOMA OCULTO Y CARCINOMA EN ESTADIO

Los pacientes con atipias graves en el estudio citológico de esputo están expuestos a un mayor peligro de presentar cáncer de pulmón, que quienes no tienen dicha atipia. En la situación rara en que se identifican en el esputo o en la muestra de lavado bronquial células cancerosas pero la imagen de tórax parece ser normal (estadio tumoral TX), es importante localizar la lesión. Más de 90% de los tumores se pueden localizar por la exploración meticulosa del árbol bronquial con un fibrobroncoscopio, bajo anestesia general y con una colección de material de diferentes cepillados y fragmentos de biopsia. La resección quirúrgica después de la localización por broncoscopia mejora la supervivencia, en comparación con la situación en que no se da tratamiento. Conviene la vigilancia minuciosa de los pacientes en cuestión, dada la elevada incidencia de segundos cánceres pulmonares primarios (5% por paciente por año).

NÓDULO PULMONAR SOLITARIO Y OPACIDADES EN "VIDRIO ESMERILADO"

Se define al nódulo pulmonar solitario como una zona radiodensa rodeada totalmente de parénquima pulmonar normal aereado, con bordes circunscritos de cualquier tamaño, y por lo común con 1 a 6 cm de diámetro máximo. La estrategia diagnóstica y terapéutica del paciente con un nódulo pulmonar solitario se basa en la estimación de la probabilidad de cáncer, determinada según los antecedentes de tabaquismo, la edad del enfermo y las características en el estudio imagenológico **(cuadro 107-9)**. Es conveniente contar con las radiografías de tórax y las CT practicadas en fechas anteriores, con fines comparativos. PET puede ser útil si la lesión es >7 a 8 mm de diámetro. Si no se advierte tal signo, los investigadores de la Clínica Mayo señalaron que entre los elementos de predicción independientes de cáncer estuvieron algunas características clínicas como edad, estado de tabaquismo y diagnóstico anterior de cáncer, y tres características radiológicas como el diámetro del nódulo, presencia de espículas y su localización en el lóbulo superior. En la actualidad, se piensa que sólo dos criterios radiográficos permiten anticipar la naturaleza benigna de un nódulo pulmonar solitario: el hecho de que no prolifere o crezca en un periodo >2 años y otros perfiles peculiares de calcificación. Sin embargo, la sola calcificación no descarta que se trate de un cáncer; perfiles que sugieren fuertemente una lesión benigna son un nido central denso, múltiples focos puntiformes y calcificaciones en "ojo de buey" (granuloma) y "tazón de palomitas de maíz" (hamartoma). En contraste, si la lesión es relativamente grande, no tiene una calcificación o es asimétrica, hay síntomas de tórax, atelectasia, y neumonitis; si la lesión ha crecido o proliferado en comparación con las imágenes de antiguas radiografías o tomografías computarizadas o si los datos de PET son positivos, todo ello sugerirá un cuadro canceroso y están justificados más intentos de definir un diagnóstico histopatológico. En la **figura 107-6** se incluye un algoritmo para la valoración de las lesiones comentadas.

Desde que se cuenta con CT de identificación, se han observado GGO pequeños, particularmente por el hecho de que la mayor sensibilidad de la CT permite identificar lesiones más pequeñas. Muchas de estas lesiones en "vidrio esmerilado", cuando se someten a biopsia, corresponden a hiperplasia adenomatosa atípica (AAH, *atypical adenomatous hyperplasia*), adenocarcinoma *in situ* (AIS, *adenocarcinoma in situ*) o adenocarcinoma mínimamente invasor (MIA, *minimally invasive adenocarcinoma*). La AAH por lo general es un nódulo <5 mm y mínimamente difuso, también conocido como tumoración no sólida o imagen en vidrio esmerilado (es decir, atenuación difusa ligeramente incrementada, sin componente sólido y con conservación de los bordes bronquial y vascular). En la CT con cortes delgados, la AIS por lo general es un nódulo no sólido que tiende a ser ligeramente más opaco que la AAH. La MIA es principalmente sólida, por lo general con un

CUADRO 107-6 Séptima edición de los sistemas de estadificación TNM para el cáncer pulmonar no microcítico

Sistema de estadificación TNM para cáncer pulmonar (7a. edición)	
Tumor primario (T)	
T1	Tumor con diámetro ≤3 cm, rodeado del pulmón o de pleura visceral, sin invasión en sentido más proximal que el bronquio lobar
T1a	Tumor con diámetro ≤2 cm
T1b	Tumor >2 cm pero con diámetro ≤3 cm
T2	Tumor >3 cm pero ≤7 cm, o tumor con cualquiera de las características siguientes: Afecta el bronquio principal, ≤2 cm en sentido distal a la carina Invade la pleura viscera Se acompaña de atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar, pero que no abarca todo el pulmón
T2a	Tumor >3 cm pero con diámetro ≤5 cm
T2b	Tumor >5 cm pero con diámetro ≤7 cm
T3	Tumor >7 cm o cualquiera de las siguientes características: Invasión directa de cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica, diafragma, nervio frénico, pleura mediastínica, pericardio parietal, bronquio principal a menos de 2 cm de la carina (sin afección de la carina) Atelectasias o neumonitis obstructiva de la totalidad del pulmón Nódulos tumorales separados en el mismo lóbulo
T4	Tumor de cualquier tamaño que invade el mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpos vertebrales, carina o nódulos tumorales separados en un lóbulo ipsolateral diferente
Ganglios linfáticos regionales (N)	
N0	Sin metástasis a ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en los ganglios linfáticos ipsolaterales peribronquiales o ipsolaterales al nivel del hilio y nódulos intrapulmonares, lo que incluye afección por extensión directa
N2	Metástasis en ganglios mediastínicos, subcarínicos o en ambos sitios, del mismo lado
N3	Metástasis en ganglios contralaterales, mediastínicos, hiliares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares del mismo lado o del lado contrario
Metástasis a distancia (M)	
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
M1a	Nódulos tumorales separados en un lóbulo contralateral Tumor con nódulos pleurales o derrames malignos pleural o pericárdico
M1b	Metástasis a distancia en órganos extratorácicos

Abreviatura: TNM, tumor, ganglios linfáticos, metástasis.

Fuente: Con autorización de P Goldstraw *et al.:* J Thorac Oncol 2:706, 2007.

CUADRO 107-7 Séptima edición de los sistemas de estadificación TNM para el cáncer pulmonar no microcítico

Estadificación por grupos			
Etapa IA	T1a-T1b	N0	M0
Etapa IB	T2a	N0	M0
Etapa IIA	T1a,T1b,T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Etapa IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
Etapa IIIA	T1a,T1b,T2a,T2b	N2	M0
	T3	N1,N2	M0
	T4	N0,N1	M0
Etapa IIIB	T4	N2	M0
	Cualquier T	N3	M0
Etapa IV	Cualquier T	Cualquier N	M1a o M1b

Abreviatura: TNM, tumor, ganglios linfáticos, metástasis.

Fuente: Con autorizacion de P Goldstraw *et al.:* J Thorac Oncol 2:706, 2007.

CUADRO 107-8 Supervivencia a cinco años por etapa y clasificación TNM de los cánceres pulmonares no microcíticos (séptima edición)

Estadio	Séptima edición de TNM	Supervivencia a cinco años (%)
IA	T1a-T1bN0M0	73%
IB	T2aN0M0	58%
IIA	T1a-T2aN1M0 T2bN0M0	46%
IIB	T2bN1M0 T3N0M0	36%
IIIA	T1a-T3N2M0 T3N1M0 T4N0-1M0	24%
IIIB	T4N2M0 T1a-T4N3M0	9%
IV	Cualquier T, cualquier N más M1a o M1b	13%

Abreviatura: TNM, tumor, ganglios linfáticos, metástasis.

componente sólido pequeño central (<5 mm). Sin embargo, existe superposición entre las características de imagen de las lesiones preinvasora y mínimamente invasoras en el espectro del adenocarcinoma pulmonar. Los adenocarcinomas lepídicos por lo general son sólidos, pero podrían ser no sólidos. De la misma forma, los adenocarcinomas invasores pequeños pueden ser sólidos, pero también pueden mostrar un componente no sólido pequeño.

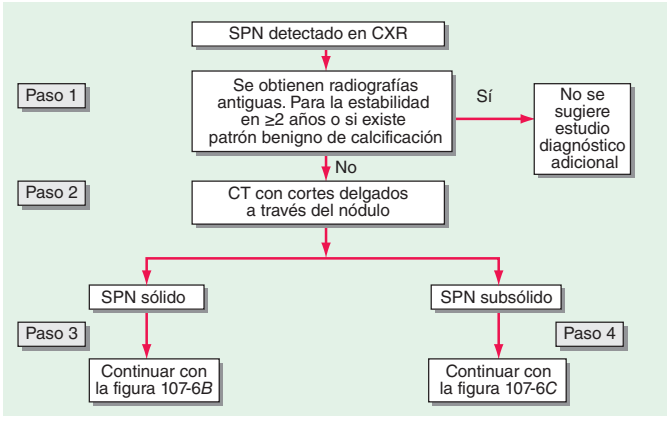
TRATAMIENTO DE NSCLC EN ETAPAS I Y II

Resección quirúrgica de NSCLC en etapas I y II El tratamiento de elección para pacientes con NSCLC en etapas I y II es la resección quirúrgica, realizada de manera ideal por un cirujano de tórax con experiencia, en un paciente que sea capaz de tolerar el procedimiento. Las tasas de mortalidad quirúrgica para pacientes sometidos a resección por cirujanos torácicos o cardiotorácicos son más bajas en comparación a cuando el procedimiento se realiza por cirujanos generales. Además, las tasas de supervivencia son más elevadas en pacientes sometidos a resección en instalaciones con alto volumen quirúrgico, en comparación con hospitales que realizan menos de 70 procedimientos por año, e incluso en instituciones de alto volumen que dan servicio a población de edad más avanzada y de nivel socioeconómico más bajo. La mejoría en la supervivencia es más evidente en el periodo posoperatorio inmediato. La extensión de la resección es motivo de juicio quirúrgico con base en los datos de la exploración. En pacientes con NSCLC en etapa IA, la lobectomía es superior que la resección en cuña con respecto a las tasas de recurrencia local. También existe una tendencia a la mejoría en la supervivencia general. En pacientes con enfermedades asociadas, compromiso de la reserva pulmonar y lesiones periféricas pequeñas, una opción quirúrgica razonable podría ser la resección limitada, la resección en cuña y la segmentectomía (posiblemente con cirugía toracoscópica asistida con video). La neumonectomía se reserva para pacientes con tumores centrales y debe realizarse sólo en pacientes con excelente reserva pulmonar. Las tasas de supervivencia a cinco

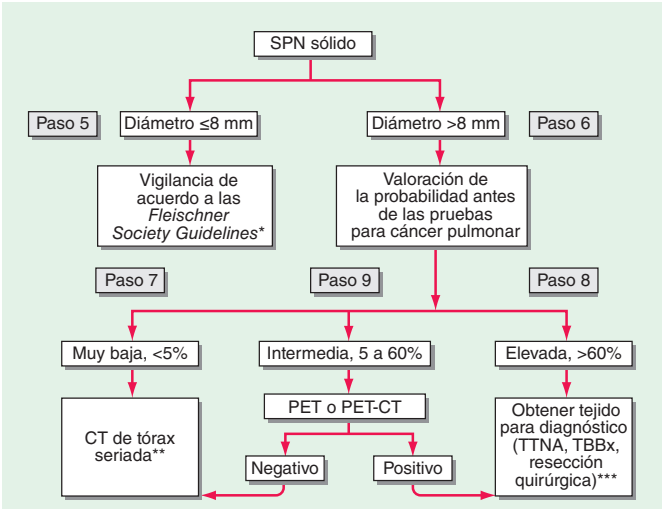
CUADRO 107-9 Cuantificación del riesgo de cáncer en pacientes con nódulos pulmonares solitarios

	Riesgo		
Variable	**Bajo**	**Intermedio**	**Alto**
Diámetro (cm)	<1.5	1.5-2.2	≥2.3
Edad en años	<45	45-60	>60
Tabaquismo	Nunca fumó	Fumador actual (<20 cigarrillos/día)	Fumador actual (>20 cigarrillos/día)
Abandono del tabaquismo	Abandono ≥7 años	Abandono <7 años antes	Nunca dejó de fumar
Características de los bordes de los nódulos	Lisos	Festoneados	Corona radiada o con espículas

Fuente: Con autorización de D Ost *et al.:* N Engl J Med 348:2535, 2003.



A



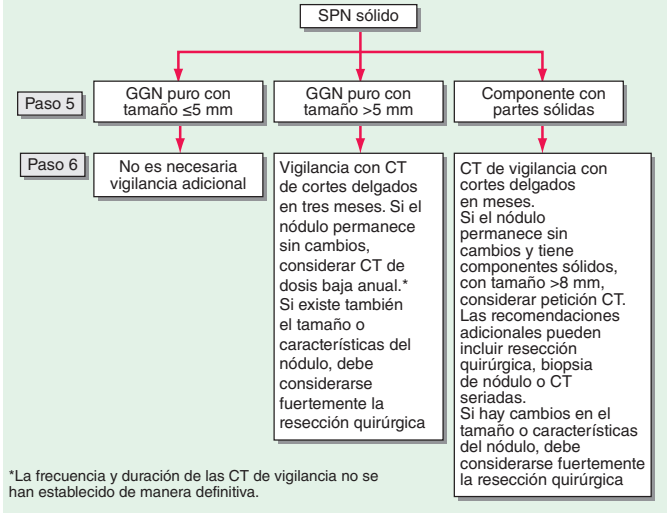
* Fleischner society guidelines; modificadas de: H. MacMahon, *et al.: Radiology* 2005; 237;395-400

Tamaño del nódulo (a)	Pacientes de bajo riesgo (b)	Pacientes de alto riesgo (c):
≤4 mm	Pacientes de bajo riesgo (b)	Vigilancia a 12 meses; si no hay cambios, no se requiere vigilancia adicional
>4-6 mm	No es necesaria la vigilancia (d)	Vigilancia con CT en seis a 12 meses; después cada 18 a 24 meses y no hay cambios
>6-8 mm	CT de vigilancia a los 12 meses; si no hay cambios, no se requiere vigilancia adicional	CT de vigilancia a los tres a seis meses; después cada nueve a 12 meses y a los 24 meses si no hay cambios
>8 mm	CT de vigilancia a los tres, nueve y 24 meses; CT dinámica con medio	Igual que en el paciente con bajo riesgo

a) Promedio de los diámetros accesibles más grande y más pequeño del nódulo
b) Sin antecedente de tabaquismo y en ausencia de otros factores de riesgo
c) Tabaquismo previo o actual u otros factores de riesgo
d) El riesgo de cáncer (<0.1%) es sustancialmente inferior que en fumadores asintomáticos

** Guías de la ACCP (véase MK Gould *et al.*: Chest 2007;132(suppl 3):108s-130S.
*** Considerarse las preferencias del paciente, la gravedad de las enfermedades asociadas y la experiencia específica del centro hospitalario con el diagnóstico histológico.

B



C

FIGURA 107-6. ***A.*** Algoritmo para la valoración de un nódulo pulmonar solitario (SPN). ***B.*** Algoritmo para la valoración de SPN sólido. **C.** Algoritmo para la valoración de SPN semisólido. CT, tomografía computarizada; CXR, radiografía de tórax; GGN, nódulo con imagen en vidrio despulido; PET, tomografía por emisión de positrones; TTBx, biopsia transbronquial; TTNA, biopsia transtorácica con aguja. *(Adaptado de VK Patel et al.: Chest 143:840, 2013.)*

años son de 60 a 80% para pacientes con NSCLC en etapa I, y de 40 a 50% para pacientes con NSCLC en etapa II.

La estadificación histopatológica precisa requiere un muestreo adecuado de ganglios linfáticos segmentarios, hiliares y mediastínicos. De manera ideal, esto incluye la disección de ganglios linfáticos mediastínicos. En el lado derecho debe realizarse disección de las estaciones 2R, 4R, 7, 8R y 9R, mientras que en el lado izquierdo debe realizarse disección de las estaciones 5, 6, 7, 8L y 9L. Por lo general, se realiza resección de los ganglios linfáticos hiliares, los cuales se envían para revisión histopatológica, aunque es útil la disección específica y etiquetado de los ganglios linfáticos de nivel 10, cuando sea posible. En el lado izquierdo, puede haber dificultad para la visualización de los ganglios linfáticos del nivel 2 y en ocasiones del 4. Aunque el beneficio terapéutico de la disección de ganglios linfáticos en comparación con la obtención de muestras es motivo de controversia, un análisis acumulativo de tres estudios clínicos que incluyó a pacientes con NSCLC en etapas I a IIIA demostraron una mejor supervivencia cuatro años en pacientes sometidos a resección y a disección completa de ganglios linfáticos mediastínicos en comparación con la obtención de muestras de ganglios linfáticos. Además, la linfadenectomía mediastínica completa añade poca morbilidad a la resección pulmonar por cáncer pulmonar cuando se realiza por un cirujano de tórax con experiencia.

Radioterapia en NSCLC en etapas I y II A la fecha no se ha detectado utilidad de la radioterapia posoperatoria para pacientes después de resección de NSCLC en etapas I o II. Sin embargo, los pacientes con enfermedad en etapas I y II que rechazan la cirugía o que no son elegibles para la misma deben ser considerados para radioterapia con fines *curativos*. La radioterapia corporal estereotáctica (SBRT, *stereotactic body radiation therapy*) es una técnica relativamente nueva utilizada para el tratamiento de pacientes con nódulos pulmonares aislados (≤5 cm) que no son elegibles para resección quirúrgica o bien, que la rechazan. El tratamiento por lo general se administra en tres a cinco fracciones a lo largo de una a dos semanas. En estudios sin grupo testigo, las tasas de control de la enfermedad fueron superiores a 90% y se han reportado tasas de supervivencia a cinco años superiores a 60% cuando se realiza SBRT. En comparación, las tasas de supervivencia por lo general varían de 13 a 39% en pacientes con NSCLC en etapa I o II tratada con radioterapia estándar de haz externo. La crioablación es otra técnica que en ocasiones se utiliza para el tratamiento de tumores aislados, pequeños (≤3 cm). Sin embargo, existen pocos datos sobre los resultados a largo plazo con esta técnica.

Quimioterapia en NSCLC en etapas I y II Aunque un metaanálisis de estudios clínicos de quimioterapia adyuvante con cisplatino en pacientes con NSCLC en etapas I a IIIA sometidos a resección (*Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation* [LACE]) demostró la mejoría de 5.4% en la supervivencia a cinco años para la quimioterapia adyuvante en comparación con la cirugía sola, el beneficio pareció limitarse a los pacientes con enfermedad en etapa II o III **(cuadro 107-10)**. Por el contrario, la supervivencia en realidad empeoró en pacientes con enfermedad en etapa IA con la aplicación de tratamiento adyuvante. En la enfermedad en etapa IB se observó una mejoría leve en la supervivencia, de importancia clínica cuestionable. La quimioterapia adyuvante fue también nociva para pacientes con mal estado general (estado de desempeño de la *Eastern Cooperative Oncology Group* [ECOG] = 2). Estos datos sugieren que la

CUADRO 107-10 Estudios de quimioterapia adyuvante en el cáncer pulmonar no microcítico

Estudio	Estadio	Tratamiento	Número de pacientes	Supervivencia a cinco años (%)	*p*
IALT	I-III	Cisplatino	932	44.5	<0.03
		Control	835	40.4	
BR10	IB-II	Cisplatino + vinorelbina	242	69	0.03
		Control	240	54	
ANITA	IB-IIIA	Cisplatino + vinorelbina	407	60	0.017
		Control	433	58	
ALPI	I-III	MVP	548	50	0.49
		Control	540	45	
BLT	I-III	Basado en cisplatino	192	60	0.90
		Control	189	58	
CALGB	IB	Carboplatino + paclitaxel	173	59	0.10
			171	57	

Abreviaturas: ALPI, *Adjuvant Lung Cancer Project Italy*; ANITA, *Adjuvant Navelbine International Trialist Association*; BLT, *Big Lung Trial*; CALBG, *Cancer and Lung Cancer Group B*; IALT, *International Adjuvant Lung Cancer Trial*; MVP, mitomicina, vindesina y cisplatino.

quimioterapia adyuvante se aplica mejor en pacientes con NSCLC extirpada en etapas II o III. No existe utilidad aparente para la quimioterapia adyuvante en pacientes con NSCLC extirpado, en etapas IA o IB. Una posible excepción es la prohibición del tratamiento adyuvante en este grupo de pacientes en etapa IB con lesiones extirpadas ≥4 cm.

Al igual que con cualquier recomendación terapéutica, deben tomarse en consideración los riesgos y beneficios de la quimioterapia adyuvante para cada paciente individual. Si se toma la decisión de proceder con la quimioterapia adyuvante, en términos generales el tratamiento debe iniciarse seis a 12 semanas después de la intervención quirúrgica, y asumir que el paciente se haya recuperado por completo; debe administrarse por no más de cuatro ciclos. Aunque la quimioterapia con cisplatino es el régimen terapéutico preferido, puede sustituirse el cisplatino con carboplatino en pacientes que tienen poca probabilidad de tolerar el cisplatino por razones como reducción de la función renal, presencia de neuropatía o disminución de la audición. Ningún régimen quimioterapéutico específico se considera óptimo en esta situación, aunque más a menudo se utiliza platino más vinorelbina.

La quimioterapia *neoadyuvante*, que consiste en la aplicación de quimioterapia *antes* de la resección quirúrgica, ha sido recomendada por algunos expertos con base en la suposición de que tal método podría eliminar de manera eficaz micrometástasis ocultas en comparación con la quimioterapia posoperatoria. Además, parece que la quimioterapia preoperatoria podría hacer que una lesión inoperable fuera susceptible de resección. Sin embargo, con la excepción de los tumores en el surco superior, no está bien definida la utilidad de la quimioterapia neoadyuvante en la enfermedad en etapas I a III. Sin embargo, un metaanálisis de 15 estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo que incluyó a más de 2 300 pacientes con NSCLC en etapas I a III sugirió que podría haber un pequeño beneficio en la supervivencia a cinco años (cercana a 5%) que es virtualmente idéntica a los beneficios en la supervivencia logrados con la quimioterapia posoperatoria. En consecuencia, el tratamiento neoadyuvante podría ser de utilidad en casos selectos (véase más adelante). La decisión de utilizar quimioterapia neoadyuvante siempre debe tomarse junto con un cirujano experto.

Cabe hacer notar que todos los pacientes con NSCLC sometidos a resección tienen elevado riesgo de recidiva, con ocurrencia de la mayor parte de los casos en 18 a 24 meses después de la intervención quirúrgica, o bien, pueden desarrollar un segundo cáncer pulmonar primario. Por tanto, es razonable vigilar a estos pacientes con estudios de imagen periódicos. Dados los resultados de NLST, la CT realizada de manera periódica parece ser la modalidad de detección más apropiada. Con base en el tiempo necesario para el desarrollo de recurrencias, algunas guías recomiendan la realización de CT de tórax con medio de contraste cada seis meses durante los primeros tres años después de la intervención quirúrgica, seguida por CT anual de tórax sin medio de contraste en lo sucesivo.

TRATAMIENTO DE NSCLC EN ETAPA III

El tratamiento de los pacientes con NSCLC en etapa III por lo general requiere un tratamiento combinado. Los pacientes con enfermedad en etapa IIIA a menudo se estratificaron como enfermedad de ganglios linfáticos mediastínicos "voluminosa" o "no voluminosa" (N2). Aunque la definición de la enfermedad N2 "voluminosa" varía en la literatura médica, los criterios habituales incluyen el tamaño del ganglio linfático dominante (>2 a 3 cm en el diámetro más corto medido por CT), agrupación de múltiples ganglios linfáticos pequeños, evidencia de afección ganglionar extracapsular o afección de más de dos estaciones de ganglios linfáticos. La diferenciación entre enfermedad en etapa IIIA no voluminosa y voluminosa se utiliza principalmente para elegir individuos con potencial para resección quirúrgica *directa* o resección después de tratamiento neoadyuvante. Muchos aspectos del tratamiento de pacientes con NSCLC en etapa III aún son motivo de controversia y no se ha definido con claridad la estrategia terapéutica óptima. Además, aunque existen muchas opciones terapéuticas potenciales, ninguna se acompaña de una elevada probabilidad de curación. Además, como la enfermedad en etapa III es muy heterogénea, no se recomienda ningún método terapéutico aislado para todos los pacientes. Los factores fundamentales para iniciar las opciones terapéuticas incluyen la combinación particular de descriptores de tumor (T) y de ganglios linfáticos (N) de la enfermedad y la incapacidad para lograr una resección quirúrgica completa, según esté indicada, y de acuerdo con la condición física general del paciente y sus preferencias. Por ejemplo, en pacientes cuidadosamente seleccionados con enfermedad limitada en etapa IIIA, en quienes los ganglios linfáticos mediastínicos afectados pueden extirparse por completo, podría estar indicada la cirugía inicial seguida de quimioterapia posoperatoria (con o sin radioterapia). Por el contrario, para pacientes con afección clínicamente evidente de ganglios linfáticos voluminosos, el método terapéutico habitual es la quimiorradioterapia simultánea. No obstante, en algunos casos este último grupo de pacientes puede ser elegible para cirugía seguida de quimiorradioterapia.

Ausencia de enfermedad de ganglios linfáticos mediastínicos o enfermedad no voluminosa (N2, N3) Para el subgrupo de pacientes en etapa IIIA que inicialmente se consideraban con enfermedad en etapa I o II (p. ej., afectación patológica de los ganglios linfáticos mediastínicos [N2] o *sin* detección de la enfermedad en el preoperatorio), la resección quirúrgica a menudo es el tratamiento de elección. Esto se continúa con quimioterapia adyuvante en pacientes con afección microscópica de ganglios linfáticos en una pieza quirúrgica obtenida por resección. La radioterapia posoperatoria (PORT) también puede ser de utilidad para pacientes con bordes quirúrgicos cercanos o positivos. Los pacientes con tumores que afectan la pared torácica o la porción proximal de las vías respiratorias a 2 cm de la carina con afección de los ganglios linfáticos hiliares (pero sin enfermedad N2) se clasifican como enfermedad T3N1 en etapa IIIA. Se trata mejor con resección quirúrgica, si ésta es factible desde el punto de vista técnico, seguida de quimioterapia adyuvante si la resección fue completa. Los pacientes con tumores de más de 7 cm de tamaño se clasifican como tumores T3 y se considera que el tumor se encuentra en etapa IIIA si se ha diseminado a los ganglios linfáticos con enfermedad N1. El tratamiento inicial apropiado para estos pacientes incluye la resección quirúrgica, cuando sea factible, en el supuesto caso que la estadificación mediastínica sea negativa, seguida de quimioterapia adyuvante para aquellos casos en que se logró la resección completa del tumor. Los pacientes con enfermedad T3N0 o T3N1 o con presencia de nódulo satélite en el mismo lóbulo

que el tumor primario son elegibles para cirugía, al igual que los pacientes con nódulos ipsolaterales en otro lóbulo y con ganglios linfáticos mediastínicos negativos (IIIA, T4N0 o T4N1). Aunque los datos con respecto a la quimioterapia adyuvante en estos últimos grupos de pacientes son limitados, a menudo se recomienda su empleo.

En la séptima edición del sistema TNM, los pacientes con enfermedad T4N0-N1 se reclasificaron como tumores en etapa IIIA. Estos pacientes pueden tener afección de la carina, vena cava superior o cuerpos vertebrales y aun así ser elegibles para resección quirúrgica en circunstancias selectas. Las decisiones para continuar con la resección programada deben realizarse en combinación con un cirujano de tórax experto, a menudo junto con un cirujano cardiovascular y con un cirujano ortopedista, dependiendo de la ubicación del tumor. Sin embargo, si es inevitable una resección incompleta o si hay evidencia de afección N2 (etapa IIIB), la cirugía para enfermedad T4 está contraindicada. La mayor parte de las lesiones T4 se trata mejor con quimiorradioterapia.

La utilidad de PORT en pacientes con NSCLC con enfermedad en etapa III extirpada por completo es motivo de controversia. En gran medida, el uso de PORT depende de la presencia o ausencia de afección N2 y en menor grado, del criterio del médico tratante. Al usar la base de datos de *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER), un metaanálisis reciente de PORT identificó un incremento significativo en la supervivencia en pacientes con enfermedad N2, pero no en pacientes con enfermedad N0 o N1. Un análisis inicial realizado por el *PORT Meta-analysis Trialist Group* que usó una base de datos anterior produjo resultados similares.

Enfermedad conocida de ganglios linfáticos mediastínicos (N2, N3) Cuando se documenta afección anatomopatológica de los ganglios linfáticos mediastínicos en el preoperatorio, se recomienda un tratamiento combinado, y asumir que el paciente es elegible para un intento de tratamiento curativo. Estos pacientes tienen alto riesgo de recurrencia local y distante si se tratan solamente con resección. Para pacientes con enfermedad en etapa III que no son elegibles para resección quirúrgica inicial, se utiliza más a menudo la quimiorradioterapia *simultánea* como tratamiento inicial. La quimiorradioterapia simultánea ha mostrado producir mejores resultados en la supervivencia en comparación con la quimiorradioterapia *secuencial*; sin embargo, también se asocia con mayor toxicidad para el hospedador (lo que incluye fatiga, esofagitis y neutropenia). Por tanto, para pacientes con buen estado general, se prefiere la quimiorradioterapia simultánea como modalidad terapéutica, mientras que la quimiorradioterapia secuencial puede ser más apropiada para pacientes con estado general que no es tan bueno. Para pacientes que no son elegibles para tratamiento combinado, por lo general con mal estado general o enfermedades asociadas que hacen inapropiado el uso de quimioterapia, la radioterapia sola proporciona un pequeño beneficio en la supervivencia además de paliación de los síntomas.

Para pacientes con enfermedad N2 potencialmente susceptible de resección, permanece incierto si la cirugía después de la quimiorradioterapia neoadyuvante mejora la supervivencia. En un estudio clínico con asignación al azar patrocinado por los NCI se comparó la quimiorradioterapia simultánea sola con quimiorradioterapia simultánea seguida de un intento de resección quirúrgica; en dicho estudio no se observó beneficio clínico en el grupo que recibió el tratamiento con las tres modalidades en comparación con el tratamiento con dos modalidades. De hecho, los pacientes sometidos a neumonectomía tuvieron peores resultados en la supervivencia. Por el contrario, aquellos tratados con lobectomía parecieron tener mejor supervivencia con base en un análisis retrospectivo de subgrupos. Así, en pacientes por lo demás sanos, cuidadosamente selectos con afección no voluminosa de los ganglios linfáticos mediastínicos, la cirugía puede ser una opción razonable si el tumor primario puede ser extirpado por completo con lobectomía. Éste no es el caso si se requiere neumonectomía para lograr la resección completa.

Tumores del surco superior (tumores de Pancoast) Los tumores del surco superior representan un subgrupo diferente de enfermedad en etapa III. Estos tumores se originan en el vértice del pulmón y pueden invadir la segunda y tercera costillas y el plexo braquial, vasos subclavios, ganglio estrellado y cuerpos vertebrales adyacentes. También puede asociarse con síndrome de Pancoast, el cual se caracteriza por dolor que se origina en el hombro o pared torácica o bien, que se irradia al cuello. El dolor característicamente se irradia a la superficie cubital de la mano. También puede presentarse síndrome de Horner (enoftalmos, ptosis, miosis y anhidrosis) por invasión de la cadena simpática paravertebral. Los pacientes con estos tumores deben someterse a los mismos procedimientos de estadificación que los pacientes con NSCLC en etapas II y III. La quimioterapia neoadyuvante con quimiorradioterapia combinada seguida de cirugía se reserva para aquellos sin afección N2. Este método proporciona excelentes resultados para la supervivencia (>50% de supervivencia a cinco años en pacientes con resección R0). Los pacientes con enfermedad N2 tienen menos probabilidad de beneficiarse de la cirugía y pueden tratarse con quimiorradioterapia sola. Los pacientes que se presentan con enfermedad metastásica pueden recibir tratamiento con radioterapia (con o sin quimioterapia) para la paliación de los síntomas.

TRATAMIENTO DE NSCLC METASTÁSICA

Casi 40% de los pacientes con NSCLC se presentan con enfermedad avanzada, en etapa IV, al momento del diagnóstico. Estos pacientes tienen una mala supervivencia (cuatro a seis meses) y supervivencia a un año de 10% cuando se trata con el mejor tratamiento de sostén solamente. Además, un número significativo de pacientes que se presentaron por primera vez en etapas iniciales de NSCLC presentarán recidivas con enfermedad distante. Los pacientes que tienen enfermedad recurrente tienen mejor pronóstico que aquellos que se presentan con enfermedad metastásica al momento del diagnóstico. El tratamiento médico estándar, el uso juicioso de analgésicos y el uso apropiado de la radioterapia y quimioterapia forman la base del tratamiento. La quimioterapia disminuye los síntomas, mejora la calidad de vida y la supervivencia en pacientes con NSCLC en etapa IV, en particular en pacientes con buen estado general. Además, el análisis económico encontró que la quimioterapia es rentable para los NSCLC en etapa IV. No obstante, el uso de quimioterapia para NSCLC requiere experiencia clínica y juicio cuidadoso para equilibrar los beneficios potenciales y los efectos tóxicos. Cabe hacer notar que la aplicación oportuna de tratamiento paliativo en combinación con quimioterapia se asocia con mejoría en la supervivencia y mejor calidad de vida.

Quimioterapia de primera línea para NSCLC metastásica o recurrente Un metaanálisis de referencia publicado en 1995 proporcionó las primeras indicaciones significativas de que la quimioterapia podría mejorar la supervivencia en NSCLC metastásica a diferencia del tratamiento de sostén solo. Sin embargo, los beneficios en la supervivencia parecen limitarse a los regímenes de quimioterapia con cisplatino (tasa de riesgo 0.73; reducción de 27% en el riesgo de muerte; mejoría de 10% en la supervivencia a un año). Se presentaron los datos de dos decenios de investigación clínica dirigida a la detección del régimen de quimioterapia óptima para NSCLC avanzado. Sin embargo, para la mayor parte, estos esfuerzos demostraron no tener éxito porque una mayoría abrumadora de estudios clínicos con asignación al azar mostraron que no existía mejoría importante en la supervivencia de un régimen en comparación con otro **(cuadro 107-11)**. Por otra parte, se observaron a menudo diferencias en la supervivencia sin progresión de la enfermedad, costos, efectos secundarios y esquemas. Estos estudios de primera línea fueron más tarde ampliados a pacientes de edad avanzada, cuando se encontró que la quimioterapia doble mejoraba la supervivencia general en comparación con la administración de un solo fármaco en personas de edad avanzada en buen estado general (p. ej., pacientes de edad avanzada sin enfermedades asociadas de importancia) y en pacientes con calificación de estado general de la ECOG de 2. Un tema continuo de debate en el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado es la duración apropiada de la quimioterapia con platino. Varios estudios clínicos grandes de fase III con asignación al azar fallaron en demostrar un beneficio significativo para el incremento en la duración de la quimioterapia doble con platino después de cuatro a seis ciclos. De hecho, la duración más prolongada de la quimioterapia se ha asociado con incremento de los efectos tóxicos y alteración de la calidad de vida. Por tanto, no se recomienda un tratamiento prolongado de primera línea (más de cuatro a seis ciclos) con regímenes con platino. El tratamiento de mantenimiento después del tratamiento inicial con platino se revisa más adelante.

Aunque durante algún tiempo se consideró a la histología específica del tumor como irrelevante para elegir la opción terapéutica en NSCLC, con la identificación reciente de qué quimioterapéuticos selectos producen resultados bastante diferentes en adenocarcinomas en comparación con los carcinomas epidermoides, se ha vuelto esencial la determinación del tipo histológico. En específico, en un estudio clínico importante de fase III con asignación al azar, los pacientes con NSCLC no epidermoide tuvieron mejor supervivencia cuando recibían tratamiento con cisplatino y pemetrexed en comparación con el tratamiento con cisplatino y gemcitabina. Por el contrario, los pacientes con

CUADRO 107-11 Estudios de quimioterapia de primera línea para combatir metástasis de cáncer pulmonar no microcítico

Estudio	Régimen	Número de pacientes	RR (%)	Mediana de supervivencia en meses
ECOG1594	Cisplatino + paclitaxel	288	21	7.8
	Cisplatino + gemcitabina	288	22	8.1
	Cisplatino + docetaxel	289	17	7.4
	Carboplatino + paclitaxel	290	17	8.1
TAX-326	Cisplatino + docetaxel	406	32	11.3
	Cisplatino + vinorelbina	394	25	10.1
	Carboplatino + docetaxel	404	24	9.4
EORTC	Cisplatino + paclitaxel	159	32	8.1
	Cisplatino + gemcitabina	160	37	8.9
	Paclitaxel + gemcitabina	161	28	6.7
ILCP	Cisplatino + gemcitabina	205	30	9.8
	Carboplatino + paclitaxel	204	32	9.9
	Cisplatino + vinorelbina	203	30	9.5
SWOG	Cisplatino + vinorelbina	202	28	8.0
	Carboplatino + paclitaxel	206	25	8.0
FACS	Cisplatino + irinotecán	145	31	13.9
	Carboplatino + paclitaxel	145	32	12.3
	Cisplatino + gemcitabina	146	30	14.0
	Cisplatino + vinorelbina	145	33	11.4
Scagliotti	Cisplatino + gemcitabina	863	28	10.3
	Cisplatino + pemetrexed	862	31	10.3
iPASS[a]	Carboplatino + paclitaxel	608	32	17.3
	Gefitinib	609	43%	18.6

[a] Incorporó pacientes escogidos: con 18 años de edad o más; con cáncer pulmonar no microcítico confirmado en estadios IIIB o IV desde el punto de vista citológico o histológico con signos histológicos de adenocarcinoma (que incluyó el carcinoma broncoalveolar), no fumadores (definidos como sujetos que durante su vida fumaron menos de 100 cigarrillos) o ex fumadores moderados (que abandonaron el hábito cuando menos 15 años antes y que habían fumado un total de <10 cajetillas-año) y que en el pasado no se habían sometido a quimioterapia ni terapias biológicas o inmunológicas.

Abreviaturas: ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*; EORTC, *European Organization for Research and Treatment of Cancer*; ILCP, *Italian Lung Cancer Project;* SWOG, *South-Western Oncology Group*; FACS, *Follow-up After Colorectal Surgery*; iPASS, *Iressa Pan-Asian Study*.

carcinoma epidermoide tuvieron mejor supervivencia cuando recibieron tratamiento con cisplatino y gemcitabina. Así, parece que la diferencia de la supervivencia está relacionada con la expresión diferencial de la sintasa de timidilato (TS), uno de los objetivos farmacológicos del pemetrexed, entre diversos tipos tumorales. Los cánceres epidermoides tienen una expresión más elevada de TS en comparación con los adenocarcinomas, lo que explica su baja respuesta al pemetrexed. Por el contrario, la actividad de la gemcitabina no se ve impactada por las concentraciones de TS. Se ha demostrado que bevacizumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra VEGF-R, mejora la tasa de respuesta, la supervivencia sin progresión de la enfermedad y la supervivencia general en pacientes con enfermedad avanzada cuando se combina con quimioterapia (véase adelante). Sin embargo, no puede administrarse bevacizumab a pacientes con NSCLC de la variante epidermoide por su tendencia a experimentar efectos hemorrágicos graves.

Inhibidores de la angiogénesis El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra VEGF-R que fue el primer antiangiógeno aprobado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado en Estados Unidos. Este fármaco actúa principalmente al antagonizar el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos, los cuales son necesarios para la viabilidad tumoral. Dos estudios clínicos de fase III con asignación al azar de quimioterapia con o sin bevacizumab han producido resultados contradictorios. El primer estudio clínico, realizado en Estados Unidos, comparó el carboplatino más paclitaxel con o sin bevacizumab en pacientes con NSCLC no epidermoide avanzado y reportó una mejoría significativa en la tasa de respuesta, supervivencia sin progresión de la enfermedad y supervivencia general de pacientes tratados con quimioterapia más bevacizumab en comparación con quimioterapia sola. Los pacientes tratados con bevacizumab tuvieron una incidencia significativamente más elevada de efectos tóxicos. El segundo estudio clínico, que se realizó en Europa, comparó el tratamiento con cisplatino/gemcitabina con o sin bevacizumab en pacientes con NSCLC no epidermoide avanzado o recurrente y reportaron mejoría significativa en la supervivencia sin progresión de la enfermedad, pero sin mejoría en la supervivencia general en los pacientes tratados con bevacizumab. Un estudio clínico de fase III con asignación al azar comparó el tratamiento con carboplatino/pemetrexed y bevacizumab con carboplatino/paclitaxel y bevacizumab como tratamiento de primera línea en pacientes con NSCLC no epidermoide recurrente o avanzado y no reportó diferencias significativas en la supervivencia sin progresión de la enfermedad o en la supervivencia general entre los grupos de tratamiento. Por tanto, los tratamientos con carboplatino/paclitaxel y bevacizumab o carboplatino/pemetrexed y bevacizumab son regímenes apropiados para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC no epidermoide en etapa IV. Existen varias moléculas pequeñas inhibidoras de VEGF-R; sin embargo, estos TK de VEGF-R no han demostrado ser eficaces en el tratamiento del NSCLC.

Tratamiento de mantenimiento para el NSCLC metastásico La quimioterapia de mantenimiento en pacientes sin progresión de la enfermedad (pacientes con respuesta completa, respuesta parcial o enfermedad estable) es tema de controversia en el tratamiento del NSCLC. Desde el punto de vista conceptual, hay dos tipos de estrategias de mantenimiento: 1) cambiar el tratamiento de mantenimiento, donde los pacientes reciben cuatro a seis ciclos de quimioterapia con platino y se cambian a un régimen completamente diferente, y 2) tratamiento de mantenimiento continuo, en el cual el paciente recibe cuatro a seis ciclos de quimioterapia con platino y después se interrumpe el fármaco con platino pero se continúa con un tratamiento con los fármacos **(cuadro 107-12)**. En dos estudios se investigó la quimioterapia de sostén con un solo fármaco (docetaxel o pemetrexed) en individuos sin progresión de neoplasia, después de tratamiento con quimioterapia de primera línea basada en platino. En los dos estudios, los individuos fueron asignados al azar para recibir un solo fármaco inmediatamente, en comparación con la observación y mejorías notificadas en la supervivencia sin progresión y supervivencia total. En los dos estudios, una fracción importante de pacientes en el componente de observación no recibió tratamiento con el fármaco en estudio al progresar la enfermedad; 37% de los sujetos del estudio nunca recibió docetaxel en el estudio con este fármaco y 81% de los pacientes nunca recibió pemetrexed en el estudio de pemetrexed. En el estudio del uso de docetaxel como fármaco de mantenimiento en comparación con la observación, la supervivencia fue idéntica en el grupo tratado, en el subgrupo de enfermos que recibieron docetaxel al mostrar progresión, lo cual denotó que constituye un fármaco activo contra NSCLC. Tales datos no se obtuvieron en el estudio con pemetrexed. Dos estudios clínicos adicionales valoraron cambios de tratamiento de mantenimiento con erlotinib después de quimioterapia con platino en pacientes con NSCLC avanza-

CUADRO 107-12 Estudios clínicos de tratamiento de sostén

Grupo	CT	Número de pacientes	Supervivencia OS (meses)	Supervivencia PFS (meses)
Cambio del tratamiento				
Fidias	Docetaxel inmediato	153	12.3	5.7
	Docetaxel tardío	156	9.7	2.7
Ciuleanu	Pemetrexed	444	13.4	4.3
	BSC	222	10.6	2.6
Paramount	Pemetrexed	472	13.9	4.1
	BSC	297	11.0	2.8
ATLAS	Bev + erlotinib	384	15.9	4.8
	Bev + placebo	384	13.9	3.8
SATURN	Erlotinib	437	12.3	2.9
	Placebo	447	11.1	2.6
Continuación del tratamiento				
ECOG4599	Bev 15 mg/kg	444	12.3	6.2
	BSC	434	10.3	4.5
AVAiL	Bev 15 mg/kg	351	13.4	6.5
	Bev 7.5 mg/kg	345	13.6	6.7
	Placebo	347	13.1	6.1
POINTBREAK	Pemetrexed + Bev 15 mg/kg			8.6
	Bev 15 mg/kg			6.9

Abreviaturas: Bev, bevacizumab; BSC, el mejor tratamiento de sostén; CT, quimioterapia; OS, supervivencia general; PFS, supervivencia sin progresión.

do y reportaron mejoría en la supervivencia sin progresión de la enfermedad y en la supervivencia general en el grupo de tratamiento con erlotinib. A la fecha, el tratamiento de sostén, pemetrexed o erlotinib después de quimioterapia con platino en pacientes con NSCLC avanzado, ha sido aprobado por la FDA en Estados Unidos. Sin embargo, el tratamiento de mantenimiento no está exento de efectos tóxicos y debe considerarse en cada paciente de forma individual.

Tratamientos dirigidos para NSCLC con cohortes moleculares selectas Conforme la eficacia de las quimioterapias citotóxicas tradicionales ha alcanzado la meseta en el tratamiento del NSCLC, surgió la necesidad crítica de definir estrategias terapéuticas novedosas. Estas estrategias se han basado en gran parte en la identificación de mutaciones somáticas estimuladoras del tumor. Estas mutaciones estimuladoras ocurren en genes que codifican proteínas codificadoras que, cuando presentan modificaciones aberrantes, estimulan al inicio mantenimiento de las células tumorales. Estas mutaciones pueden servir como los puntos débiles de los tumores, si sus productos génicos pueden ser elegidos con fines terapéuticos con inhibidores de moléculas pequeñas. Por ejemplo, se han detectado mutaciones *EGFR* en 10 a 15% de pacientes estadounidenses diagnosticados con NSCLC. Las mutaciones *EGFR* se asocian con individuos jóvenes, que fuman poco o que no fuman (<10 paquetes por año) y tipo histológico de adenocarcinoma. Casi 90% de estas mutaciones son de lesiones del exón 19 o mutaciones puntuales del exón 21 L858R en el dominio de EGFR TK, lo que ocasiona hiperactivación de la actividad de cinasa EGFR y señalización ulterior. Los tumores pulmonares que portan mutaciones activadoras en el dominio de cinasa de EGFR muestran elevada sensibilidad a moléculas pequeñas TKI de EGFR. Erlotinib y afatinib son moléculas pequeñas TKI aprobadas por la FDA que inhiben a EGFR. Fuera de Estados Unidos, también está disponible el gefitinib. Varios estudios clínicos internacionales grandes de fase III han demostrado mejores tasas de respuesta, supervivencia sin progresión de la enfermedad y mejor supervivencia general en pacientes con NSCLC positivos para mutación de *EGFR* tratados con TKI para EGFR en comparación con los regímenes de quimioterapia estándar de primera línea **(cuadro 107-13)**.

Aunque las tasas de respuesta con tratamiento TKI para EGFR son claramente superiores en pacientes con tumores pulmonares que portan las mutaciones del dominio de cinasa de EGFR, el erlotinib, un TKI de EGFR también ha sido aprobado por la FDA como tratamiento de segunda y tercera línea en pacientes con NSCLC avanzado *sin importar* el genotipo del tumor. La razón para esta discrepancia aparente es que el erlotinib fue valorado inicialmente para el cáncer pulmonar *antes* de que se descubrieran las mutaciones activadoras de *EGFR*. De hecho, las mutaciones de *EGFR* se identificaron inicialmente en el cáncer pulmonar al estudiar los tumores de pacientes que tuvieron respuestas espectaculares a este fármaco. Con el rápido avance de los descubrimientos científicos, se han identificado mutaciones estimulantes adicionales en el cáncer pulmonar y con tratamientos dirigidos a éstas, con resultados clínicos impresionantes. Por ejemplo, el gen de cinasa de linfoma anaplásico (*ALK*, *anaplastic lymphoma kinase*), relacionado con reordenamientos cromosómicos en el cromosoma 2, se ha encontrado en 3 a 7% de los NSCLC. El resultado de estos reordenamientos es la inactivación del dominio ALK de TK. Similar a EGFR, los reordenamientos *ALK* típicamente se asocian (pero no de manera exclusiva) con individuos jóvenes, no fumadores o que fuman poco (<10 cajetillas por año) y tipo histológico de adenocarcinoma. Los reordenamientos *ALK* inicialmente se describieron en el cáncer pulmonar en el año 2007 y para el año 2011 recibió la aprobación por la FDA el primer inhibidor de ALK, crizotinib, para pacientes con tumores pulmonares que portan lo reordenamientos *ALK*.

Además de las mutaciones *EGFR* y *ALK*, se han descubierto otras mutaciones con frecuencias variables en NSCLC, lo que incluye *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA*, *NRAS*, *AKT1*, *MET*, *MEK1* (*MAP2K1*), *ROS1* y *RET*. Las mutaciones de GTPasa de *KRAS* se encuentran en casi 20% de los adenocarcinomas pulmonares. Sin embargo, a la fecha no se cuenta con inhibidores de moléculas pequeñas dirigidas específicamente a *KRAS* mutante. Cada una de las otras mutaciones activadoras ocurre en menos de 1 a 3% de los adenocarcinomas pulmonares. La mayor parte de las mutaciones estimulantes son mutuamente excluyentes y se están realizando estudios clínicos en busca de inhibidores específicos. Por ejemplo, vemurafenib es un inhibidor de BRAF y cabozantinib es un inhibidor de RET que ha demostrado eficacia en pacientes con cáncer pulmonar que portan la mutación *BRAF* con los genes de fusión *RET*, respectivamente. La mayor parte de estas mutaciones están presentes en adenocarcinomas; sin embargo, están surgiendo mutaciones que pueden estar relacionadas con futuros objetivos terapéuticos en los carcinomas epidermoides. Además, se están realizando esfuerzos de investigación activos dirigidos a definir mutaciones novedosas a las que pueden dirigirse los tratamientos en los cánceres pulmonares, así como a definir mecanismos de resistencia adquirida a los inhibidores de moléculas pequeñas utilizados en el tratamiento de pacientes con NSCLC.

Quimioterapia de segunda línea y tratamientos ulteriores Casi nunca se recomendaba el tratamiento de segunda línea para el NSCLC avanzado, hasta el estudio pionero realizado en el año 2000 que demostró que el docetaxel mejoraba la supervivencia en comparación con el tratamiento de sostén solo. Conforme mejoran los regímenes de quimioterapia de primera línea, un número sustancial de pacientes conservará un buen estado general y aceptará tratamiento adicional cuando se desarrolle enfermedad recurrente. A la fecha la FDA ha aprobado varios fármacos para tratamiento de segunda línea en NSCLC, lo que incluye docetaxel, pemetrexed, erlotinib (aprobado para tratamiento de segunda línea sin importar el genotipo tumoral) y crizotinib (sólo para pacientes con cáncer pulmonar con mutaciones *ALK*). La mayor parte de los beneficios de la supervivencia para cualquiera de estos fármacos se ha observado en pacientes que conservan un buen estado general.

Inmunoterapia Por más de 30 años, la investigación de vacunas de inmunoterapia para cáncer pulmonar ha proporcionado pocos beneficios significativos. Sin embargo, en fecha reciente esta percepción cambió con base en los resultados preliminares de estudios que utilizaron anticuerpos monoclonales activadores de la inmunidad antitumoral a través del antagonismo de puntos de verificación inmunitarios. Por ejemplo, ipilimumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno 4 de los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) y se estudió en combinación con paclitaxel más carboplatino en pacientes con SCLC y NSCLC. Parecen existir ventajas pequeñas, pero no significativas desde el punto de vista estadístico en la combinación con ipilimumab cuando se inicia después de varios ciclos de quimioterapia. Se está realizando un estudio clínico de fase III con asignación al azar en pacientes con SCLC para validar estos datos. Los anticuerpos contra el receptor 1 de muerte celular programada de linfocitos T (PD-1) nivolumab y pembrolizumab han demostrado producir respuestas en el cáncer pulmonar, adenocarcinoma renal y melanoma. Muchas de estas respuestas han sido de larga duración (>1 año). Los anticuerpos monoclonales contra el ligando PD-1 (anti-PDL-1), los cuales son expresados por las células tumorales, también han mostrado producir respuestas en pacientes con melanoma y cáncer pulmonar. Estudios preliminares de melanoma sugieren que la combinación de ipilimumab y nivolumab pudieran producir tasas de respuesta más elevadas en comparación con un fármaco solo. Una estrategia similar se ha investigado en pacientes con SCLC. Se están realizando estudios adicionales de estos fármacos en NSCLC y SCLC en combinación con quimioterapia y fármacos dirigidos, aprobados con anterioridad.

Tratamiento de sostén Ninguna revisión sobre estrategias terapéuticas para pacientes con cáncer pulmonar avanzado puede estar completa sin mencionar el tratamiento de sostén. De manera simultánea con los avances en la quimioterapia y el tratamiento dirigido surgió de un estudio que demostró que la integración oportuna de tratamiento paliativo con las estrategias terapéuticas estándar mejora la calidad de vida

CUADRO 107-13 Resultados de estudios clínicos de fase tres que compararon la quimioterapia con tratamiento de primera línea con TKI EGFR de pacientes con mutaciones positivas para *EGFR*

Estudio	Tratamiento	Número de pacientes	ORR (%)	PFS (meses)
IPASS	CbP	129	47	6.3
	Gefitinib	132	71	9.3
EURTAC	CG	87	15	5.2
	Erlotinib	86	58	9.7
OPTIMAL	CG	72	36	4.6
	Erlotinib	82	83	13.1
NEJOO2	CG	114	31	5.4
	Gefitinib	114	74	10.8
WJTOG3405	CD	89	31	6.3
	Gefitinib	88	62	9.2
LUX LUNG 3	CP	115	23	6.9
	Afatinib	230	56	11.1

Abreviaturas: CbP, carboplatino y paclitaxel; CD, cisplatino y docetaxel; CG, cisplatino y gemcitabina; CP, cisplatino y paclitaxel; ORR, tasa de respuesta global; PFS, supervivencia sin progresión de la enfermedad.

y el estado de ánimo del paciente con cáncer pulmonar avanzado. El control energético del dolor y de los síntomas es un componente importante para el tratamiento óptimo de estos pacientes.

TRATAMIENTO CÁNCER PULMONAR MICROCÍTICO

CIRUGÍA PARA EL CÁNCER MICROCÍTICO LIMITADO

El SCLC es una enfermedad muy agresiva caracterizada por su rápido tiempo de duplicación, alta fracción de crecimiento y desarrollo inicial de enfermedad diseminada, así como respuesta espectacular a la quimioterapia de primera línea y radioterapia. En general, no se recomienda la resección quirúrgica sistemática para estos pacientes porque incluso los pacientes con LD-SCLC pueden tener micrometástasis ocultas. Sin embargo, las guías de práctica clínica más recientes publicadas por el *American College of Chest Physician* recomiendan la resección quirúrgica sobre el tratamiento no quirúrgico en pacientes con SCLC con enfermedad en etapa clínica I después de una valoración amplia en busca de metástasis distantes y estadificación de invasión del mediastino (grado 2C). Después de la resección, estos pacientes deben recibir quimioterapia con platino (grado 1C). Si se establece el diagnóstico histológico de SCLC en la revisión de las muestras quirúrgicas extirpadas, tales pacientes también deben recibir quimioterapia estándar para SCLC.

QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia prolonga de manera significativa la supervivencia de pacientes con SCLC. Por casi tres decenios, la base del tratamiento ha sido la quimioterapia por cuatro a seis ciclos con platino, ya sea con cisplatino o carboplatino más etopósido o irinotecán; éste es el tratamiento recomendado sobre otros regímenes de quimioterapia sin importar la etapa inicial. La ciclofosfamida, doxorrubicina y vincristina (régimen CAV) puede ser una alternativa para pacientes incapaces de tolerar los regímenes con platino. Pese a las tasas de respuesta a los tratamientos de primera línea de hasta 80%, la mediana de supervivencia varía de 12 a 20 meses para pacientes con LD y de siete a 11 meses para pacientes con ED. Sin importar la extensión de la enfermedad, la mayor parte de los pacientes presentan recidivas y desarrollan enfermedad resistente a la quimioterapia. Sólo 6 a 12% de los pacientes con LD-SCLC y 2% de los pacientes con ED-SCLC viven después de cinco años. El pronóstico es especialmente malo para pacientes con recaída en los tres meses siguientes al tratamiento; se dice que estos pacientes presentan *enfermedad resistente a la quimioterapia.* Se dice que los pacientes tienen *enfermedad sensible* si presentan recaída después de más de tres meses del tratamiento inicial y parece que tienen algún beneficio en la supervivencia general. Se cree que estos pacientes tienen mayor beneficio potencial para la quimioterapia de segunda línea **(fig. 107-7)**. El topotecán tiene actividad leve y puede administrarse por vía intravenosa u oral. En un estudio clínico con asignación al azar, 141 pacientes que no eran elegibles para quimioterapia IV fueron asignados al azar para recibir topotecán oral o el mejor tratamiento de sostén disponible. Aunque la tasa de respuestas al topotecán oral fue de sólo 7%, la supervivencia general fue significativamente mejor en los pacientes que recibieron quimioterapia (mediana de supervivencia, 26 semanas en comparación con 14 semanas; $p = 0.01$). Además, los pacientes que recibieron topotecán tuvieron una reducción más lenta de la calidad de vida que aquellos que no recibieron quimioterapia. Otros fármacos con bajos niveles de actividad en situaciones de segunda línea incluyen irinotecán, paclitaxel, docetaxel, vinorelbina, etopósido oral y gemcitabina. Es evidente que se necesita con desesperación tratamientos novedosos para esta enfermedad sumamente común.

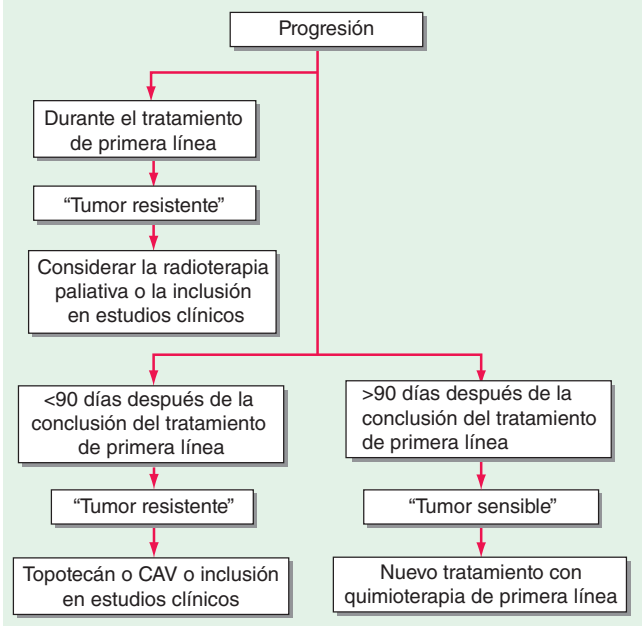


FIGURA 107-7. Tratamiento del cáncer pulmonar microcítico (SCLC) recurrente. CAV, ciclofosfamida, doxorrubicina y vincristina. *(Adaptado con autorización de JP van Meerbeeck et al.: Lancet 378:1741, 2011.)*

RADIOTERAPIA TORÁCICA

La radioterapia torácica (TRT, *thoracic radiation therapy*) es un componente estándar de tratamiento de inducción para lograr un buen estado general y para pacientes con SCLC en etapa limitada. Los metaanálisis indican que la quimioterapia combinada con radiación torácica mejora la supervivencia a tres años en casi 5%, en comparación con la quimioterapia sola. Sin embargo, la tasa de supervivencia a cinco años permanece desalentadoramente baja, cercana a 10 a 15%. Más a menudo, la TRT se combina con quimioterapia con cisplatino y etopósido por su mejor perfil de toxicidad en comparación con los regímenes de quimioterapia que contienen las antraciclinas. Como se observa en el NSCLC localmente avanzado, la quimiorradioterapia *simultánea* es más eficaz que la quimiorradioterapia *secuencial*, pero se asocia con toxicidad más significativa hematológica y por esofagitis. De manera ideal, debe administrarse TRT en los primeros dos ciclos de quimioterapia, porque su aplicación más tardía parece tener una eficacia ligeramente inferior. Si a causa del estado general del paciente o por problemas de disponibilidad, este régimen no puede ofrecerse, la TRT debe administrarse después de la quimioterapia de inducción. Con respecto al fraccionamiento de la TRT, la radioterapia fraccionada en dos dosis diarias de 1.5 Gy ha mostrado mejorar la supervivencia en pacientes con LD-SCLC, pero se asocia con altas tasas de esofagitis grado 3 y toxicidad pulmonar. Aunque es factible suministrar radioterapia una vez al día con dosis de hasta 70 Gy de manera simultánea con quimioterapia con platino, no existen datos que apoyen la equivalencia de este método, en comparación con la radioterapia dos veces al día con 45 Gy. Por tanto, el régimen estándar actual, que consiste en la administración de dosis de 45 Gy en fracciones de 1.5 Gy dos veces al día por 30 días, se está comparando con regímenes de dosis más elevadas en dos estudios clínicos de fase III, uno en Estados Unidos y otro en Europa. Los pacientes deben elegirse cuidadosamente para quimiorradioterapia simultánea con base en su buen estado general y reserva pulmonar adecuada. La utilidad de la radioterapia en el ED-SCLC se limita en gran medida a la paliación de síntomas relacionados con el tumor, como dolor óseo y obstrucción bronquial.

RADIACIÓN CRANEAL PROFILÁCTICA

La radiación craneal profiláctica (PCI, *prophylactic cranial irradiation*) debe considerarse en todo paciente con LD-SCLC o ED-SCLC que responda bien al tratamiento inicial. Un metaanálisis que incluyó siete estudios clínicos y 987 pacientes con LD-SCLC que lograron remisión completa después de quimioterapia inicial presentaron una mejoría de 5.4% en la supervivencia general para pacientes tratados con PCI. En pacientes con ED-SCLC que respondieron a la quimioterapia de primera línea, un estudio clínico prospectivo, con asignación al azar de fase III demostró que la PCI reduce el desarrollo de metástasis cerebrales sintomáticas y prolonga la supervivencia general y sin enfermedad en comparación con los individuos que no recibieron radioterapia. Los efectos tóxicos a largo plazo incluyen un déficit cognitivo, reportado después de PCI pero que es difícil de diferenciar de los efectos de la quimioterapia o del envejecimiento normal.

RESUMEN

El tratamiento de NSCLC ha sufrido cambios importantes en el decenio pasado. En menor grado, lo mismo es cierto para SCLC. Para pacientes con enfermedad en etapas iniciales, los avances en la radioterapia y en los procedimientos quirúrgicos, así como los nuevos tratamientos sistémicos,

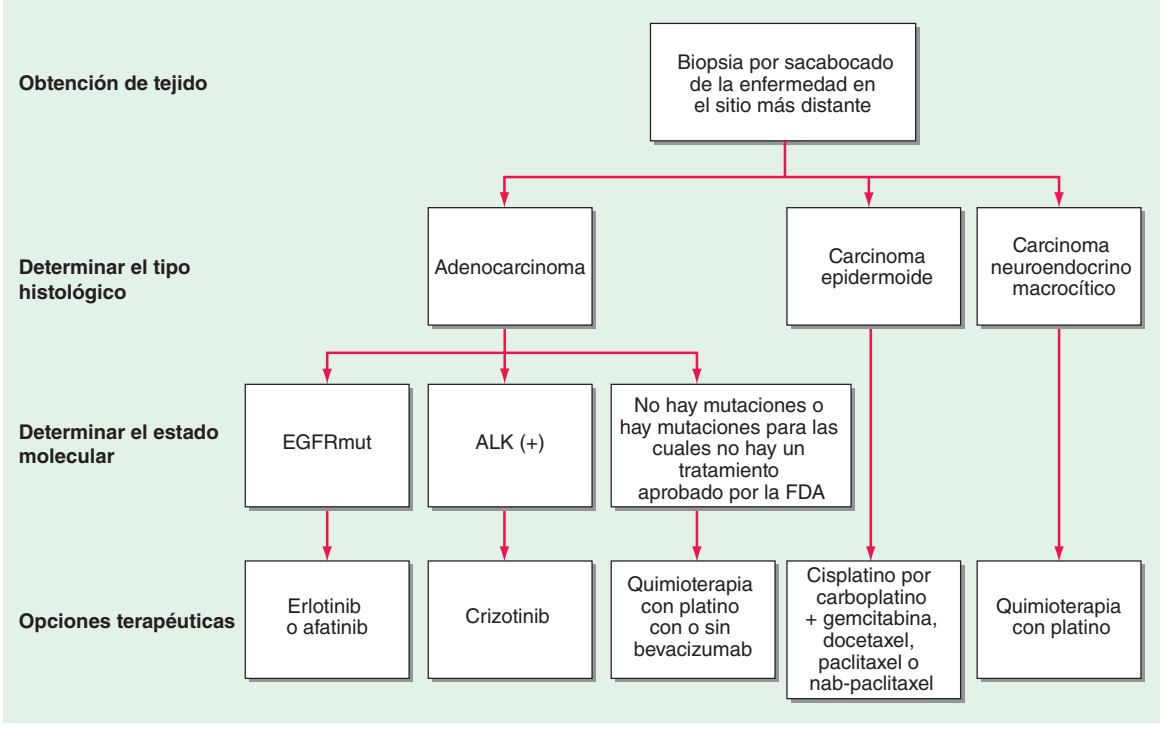


FIGURA 107-8. Tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer pulmonar no microcítico (NSCLC) en etapa IV. EGFRmut, mutación *EGFR*; FDA, *Food and Drug Administration*.

han mejorado en gran medida el pronóstico de ambas enfermedades. Para pacientes con enfermedad avanzada, el principal progreso es la comprensión de la genética tumoral, lo que ha llevado al desarrollo de inhibidores dirigidos con base específicamente en el perfil molecular del tumor. Además, el incremento en la comprensión de cómo activar el sistema inmunitario para estimular la inmunidad antitumoral está mostrando ser una estrategia terapéutica promisoria para algunos pacientes con cáncer pulmonar avanzado. En la figura 107-8 se propone un algoritmo para el tratamiento de pacientes con NSCLC en etapa IV. Sin embargo, la realidad es que la mayor parte de los pacientes sometidos a tratamiento dirigido o quimioterapia finalmente desarrollarán resistencia, lo que proporciona fuertes motivaciones para la investigación y para la inclusión de pacientes en estudios clínicos en esta área que evoluciona con rapidez.

108 Cáncer de mama

Marc E. Lippman

El cáncer de mama es una proliferación maligna de las células epiteliales que revisten los conductos o lobulillos de la mama. En Estados Unidos, en el año 2014, se detectaron cerca de 180 000 casos de cáncer de mama invasivo y se informaron 40 000 muertes por tal causa. Asimismo, se diagnosticará cáncer de mama en alrededor de 2 000 varones. Las neoplasias epiteliales de la mama constituyen la causa más frecuente de tumor maligno en la mujer (con excepción del cáncer de piel) y representan cerca de 33% de los tumores malignos en este grupo de población. Gracias al refinamiento de la detección y al tratamiento más oportuno, la mortalidad por cáncer de mama ha comenzado a disminuir sustancialmente en Estados Unidos. En el presente capítulo no se considerarán los cánceres raros de la mama, como sarcomas y linfomas, pero se abordarán los cánceres epiteliales.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS

El cáncer de mama es una enfermedad clonal; una célula individual transformada (el producto de una serie de mutaciones somáticas [adquiridas] o de línea germinal) acaba por alcanzar la capacidad para expresar su potencial maligno completo. En consecuencia, el cáncer de mama puede existir por un periodo largo como enfermedad no invasora o una enfermedad invasora pero no metastásica. Estos hechos tienen repercusiones clínicas muy importantes.

Sólo 10% de los casos de cáncer de mama en el ser humano guardan relación directa con mutaciones de la línea germinal. Existen varios genes que participan en los casos familiares. El síndrome de Li-Fraumeni se caracteriza por mutaciones hereditarias en el gen supresor de tumores *p53*, con aumento en la incidencia de cáncer de mama, osteosarcomas y otros tumores malignos. Sobre el cáncer mamario también se ha informado de mutaciones hereditarias en el gen *PTEN*.

Se ha identificado otro gen supresor de tumores, *BRCA1*, en el *locus* cromosómico 17q21; este gen codifica una proteína de dedo de cinc y el producto proteínico funciona como factor de transcripción y participa en la reparación de los genes. Las mujeres que heredan un alelo mutado de este gen a partir de cualquiera de sus progenitores tienen un riesgo aproximado de 60 a 80% de padecer cáncer de mama a lo largo de su vida, así como un riesgo aproximado de 33% de presentar cáncer de ovario. El riesgo es mayor en mujeres nacidas después de 1940, lo cual probablemente se debe a los efectos favorecedores que tienen los factores hormonales. Los varones que portan un alelo mutante del gen tienen mayor frecuencia de cáncer prostático y de mama. Un cuarto gen, denominado *BRCA2*, ubicado en el cromosoma 13q12, también se vincula con una alta frecuencia de cáncer de mama en varones y mujeres.

Las mutaciones de la línea germinal en *BRCA1* y *BRCA2* pueden detectarse con facilidad; las pacientes con estas mutaciones deben recibir asesoramiento genético. Todas las mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama deben remitirse a programas de detección sistemática genética siempre que sea posible, en particular las mujeres de origen asquenazí que poseen una probabilidad muy alta de una mutación *BRCA1* específica (deleción de adenina y guanina en la posición 185).

Más importante todavía que la participación de estos genes en las formas hereditarias de cáncer de mama es su implicación en el cáncer de mama esporádico. Cerca de 40% de los cánceres de mama en el ser humano presentan una mutación de *p53* como defecto adquirido. Ocurren mutaciones adquiridas en *PTEN* en casi 10% de los casos. No se ha informado mutación de *BRCA1* en el cáncer de mama primario. No obstante, en algunos cánceres de mama esporádicos se presenta una menor expresión del mRNA del *BRCA1* (posible vía de la metilación del gen), así como una alteración en la localización intracelular de la proteína *BRCA1*. Por otro lado, en casos esporádicos de cáncer de mama parecen haberse perdido otros tipos de actividad supresora de tumores, como se pone de manifiesto por la pérdida de heterocigosidad de *BRCA1* y *BRCA2*. Por último, un oncogén dominante está implicado en 25% de los casos de cáncer de mama en el ser humano. El producto de este gen, un miembro de la superfamilia de receptores del factor de crecimiento epidérmico denominado *erbB2* (HER/2 neu), se hiperexpresa en estos cánceres de mama por am-

plificación génica; esta sobreexpresión contribuye a la transformación del epitelio mamario de la mujer y es el "blanco" al que se dirige la terapia sistémica eficaz coadyuvante y el ataque metastásico. Se han identificado una serie de mutaciones "estimuladoras" en el cáncer mamario esporádico por medio de consorcios de secuenciación mayor. Por desgracia, la mayor parte ocurre en no más de 5% de los casos y por lo general no se cuenta con fármacos eficaces dirigidos a ellos, de forma que la "medicina personalizada" es por ahora más un sueño que una realidad.

EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de mama es una enfermedad hormonodependiente. Las mujeres sin ovarios funcionales, que nunca recibieron tratamiento restitutivo de estrógeno no padecen cáncer de mama. La proporción mujeres:varones de esta enfermedad es cercana a 150:1. En la mayor parte de los tumores epiteliales malignos, cuando se hace una gráfica logarítmica de la incidencia con respecto a la edad, aparece una línea recta de incremento con cada año de vida transcurrido. Una gráfica similar realizada para el cáncer de mama muestra el mismo incremento en línea recta, pero la pendiente disminuye al iniciar la etapa de la menopausia. Las tres fechas en la vida de la mujer que ejercen un impacto importante sobre la incidencia del cáncer de mama son la edad de la menarquia, la edad del primer embarazo a término y la edad de la menopausia. Las mujeres que presentan la menarquia a los 16 años de edad tienen sólo 50 a 60% de riesgo de sufrir cáncer de mama a lo largo de la vida con respecto a las mujeres cuya menarquia se presenta a los 12 años de edad; el riesgo menor persiste toda la vida. De forma similar, la menopausia 10 años antes de su mediana de edad (52 años), sea de forma natural o inducida de manera quirúrgica, disminuye cerca de 35% el riesgo de cáncer de mama a lo largo de la vida. Las mujeres que tienen el primer embarazo a término a los 18 años de edad presentan un riesgo de cáncer de mama de 30 a 40% respecto al de las nulíparas. Por tanto, la duración de la vida menstrual (en especial de la fracción anterior a la primera gestación a término) es un componente sustancial del riesgo total de cáncer de mama. Estos tres factores (menarquia, edad del primer embarazo a término y menopausia) llegan a determinar 70 a 80% de la variabilidad de la frecuencia del cáncer de mama que se observa en países diferentes. La duración de la lactancia materna se correlaciona con reducción sustancial del riesgo, con independencia de la paridad y de la edad a la que ocurrió el primer embarazo de término.

La variación internacional de la incidencia ha suministrado algunos de los datos más importantes respecto a la carcinogénesis hormonal. Una mujer que vive en Norteamérica hasta los 80 años de edad tiene una posibilidad entre nueve de padecer cáncer de mama invasivo. Las mujeres asiáticas tienen un riesgo de cáncer de mama equivalente a la quinta a décima partes del de las norteamericanas y europeas occidentales. Las mujeres asiáticas tienen concentraciones sustancialmente más bajas de estrógenos y de progesterona. Estas diferencias no se pueden explicar por un fundamento genético, debido a que las mujeres asiáticas que viven en un entorno occidental tienen unas concentraciones de hormonas esteroideas sexuales y un riesgo idéntico al de las mujeres occidentales. Tales mujeres inmigrantes, y más notablemente sus hijas, también difieren en gran medida en talla y peso respecto a las mujeres asiáticas que viven en Asia; la talla y el peso son reguladores críticos de la edad de la menarquia y ejercen efectos sustanciales sobre las concentraciones plasmáticas de estrógenos.

La participación de la alimentación en la etiología del cáncer de mama es objeto de controversia. Aunque existen vínculos que relacionan el consumo calórico total y el contenido de grasa de la dieta con el riesgo de cáncer de mama, no se ha demostrado la participación precisa que tenga la grasa de la alimentación. El mayor consumo calórico contribuye de múltiples formas al riesgo de cáncer de mama: menarquia a una edad más temprana, menopausia a una edad más tardía y mayores concentraciones de estrógeno en la posmenopausia, que refleja mayores actividades de aromatasa en los tejidos adiposos. Por otra parte, la obesidad central es un factor de riesgo para la ocurrencia y recurrencia del cáncer mamario. El consumo moderado de alcohol también incrementa el riesgo por un mecanismo desconocido. El consumo de complementos de ácido fólico parece modificar el riesgo en mujeres que consumen alcohol, pero no tiene efectos protectores adicionales en mujeres que no beben. Las recomendaciones que favorecen la abstinencia del alcohol deben sopesarse contra las presiones sociales y los posibles efectos cardioprotectores del consumo moderado de alcohol. El uso crónico de dosis bajas de ácido acetilsalicílico se asocia con disminución de la incidencia de cáncer de mama. La depresión también se asocia con ocurrencia y recurrencia de cáncer mamario.

Comprender la participación potencial de las hormonas exógenas en el cáncer de mama es de extraordinaria importancia, porque millones de mujeres estadounidenses usan de manera regular anticonceptivos orales y tratamiento de sustitución hormonal en el periodo posmenopáusico. El metaanálisis con más credibilidad de uso de anticonceptivos orales sugiere que estos fármacos causan un pequeño incremento en el riesgo de cáncer mamario. Por el contrario, los anticonceptivos orales ofrecen un efecto protector sustancial contra varios tumores epiteliales ováricos y cánceres endometriales. El tratamiento de sustitución hormonal (HRT, *hormone replacement therapy*) tiene un efecto poderoso en el riesgo de cáncer de mama. Los datos del estudio clínico *Women's Health Initiative* (WHI) demostraron que la administración de estrógenos equinos conjugados más progestágenos incrementa el riesgo de cáncer mamario y los eventos cardiovasculares secundarios, pero disminuye el riesgo de fracturas óseas y de cáncer colorrectal. En comparación, existen más eventos negativos con HRT; en un periodo de seis a siete años, el HRT casi duplicó el riesgo de cáncer mamario. Un estudio clínico paralelo al WHI que incluyó a más de 12 000 mujeres valoró la administración de estrógenos conjugados solos (tratamiento de sustitución de estrógenos en mujeres sometidas a histerectomía) y no se demostró un incremento significativo en la incidencia de cáncer de mama. Así, existen serias preocupaciones sobre el uso a largo plazo de HRT en términos de enfermedades cardiovasculares y cáncer mamario. El estudio clínico WHI valoró el uso de estrógenos equinos conjugados solos y demostró pocos efectos secundarios en mujeres <70 años de edad; sin embargo, no se cuenta con datos comparables de seguridad para otras formas más potentes de tratamiento de sustitución de estrógenos y no deben utilizarse de manera sistemática como sustitutos. El HRT en mujeres a quienes se había diagnosticado cáncer mamario incrementa los índices de recidiva. La rápida disminución en el número de mujeres que recibe remplazo hormonal ha generado una reducción similar en la frecuencia de cáncer mamario.

Aparte de otros factores, la radiación puede ser un factor de riesgo en las mujeres jóvenes. Las mujeres que se han expuesto antes de los 30 años a radiación en forma de múltiples radioscopias (200 a 300 cGy) o a tratamiento por la enfermedad de Hodgkin (>3 600 cGy) tienen un incremento sustancial del riesgo de cáncer de mama, mientras que la exposición a la radiación después de los 30 años de edad parece tener un efecto cancerígeno mínimo sobre la mama.

VALORACIÓN DE LOS NÓDULOS DE MAMA EN VARONES Y MUJERES

Debido a que la mama es un órgano en el que con frecuencia se desarrollan tumores malignos en la mujer, su valoración constituye una parte esencial de la exploración física. Por desgracia, los internistas no suelen explorar las mamas en el varón y, en las mujeres, consideran apropiado que esta valoración la realicen los ginecólogos. Debido a la vinculación entre detección precoz y buenos resultados, es importante que el médico detecte las alteraciones mamarias en la fase más inmediata posible para iniciar un estudio diagnóstico definitivo en ese momento. Se debe enseñar a las mujeres a realizar la autoexploración de las mamas (BSE, *breast-self-examination*). Aunque el cáncer de mama es infrecuente en el varón, las lesiones unilaterales deben estudiarse de la misma manera que en las mujeres, y tomar en cuenta que la ginecomastia en el varón puede iniciarse en ocasiones como una lesión unilateral y que suele ser asimétrica.

Casi todos los cánceres de mama se diagnostican a través de la biopsia de un nódulo detectado en la mamografía o mediante palpación. Se han desarrollado algoritmos para aumentar la probabilidad del diagnóstico del cáncer de mama y de esa manera reducir la frecuencia de biopsias innecesarias **(fig. 108-1)**.

TUMORACIÓN MAMARIA PALPABLE

Se debe recomendar de modo encarecido a las mujeres que se hagan un examen de mama cada mes. Si bien un estudio potencialmente defectuoso efectuado en China sugirió que la BSE no modifica la supervivencia, por simples razones de seguridad es recomendable realizar el procedimiento. En el peor de los casos, tal práctica incrementa la posibilidad de detectar una masa de menor diámetro, en un momento en que puede tratarse con alguna cirugía más limitada. La exploración de las mamas por parte del médico se debe realizar con luz adecuada para poder observar la presencia de retracción y de otros cambios cutáneos. Es necesaria la inspección del pezón y la areola y debe intentarse provocar la secreción a través del pezón. Se deben explorar todos los grupos ganglionares linfáticos regionales, realizando la medición de cualquier lesión observada. La exploración física sola no descarta la presencia de cáncer. Es muy probable que las lesiones con ciertas características sean cancerosas (si son duras, irregulares, con muescas, fijas o sin dolor). La negatividad de la mamografía en presencia de una masa persistente en la mama no descarta la posibilidad de cáncer. Las lesiones palpables necesitan otros métodos diagnósticos, incluida la biopsia.

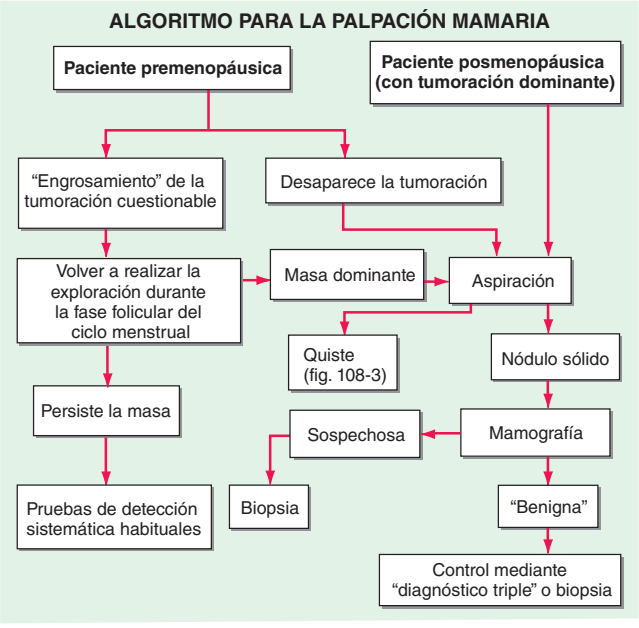


FIGURA 108-1. Método de diagnóstico en casos de tumoración mamaria palpable.

En las mujeres premenopáusicas, las lesiones de carácter equívoco o que no levantan sospecha en la exploración física deben estudiarse de nuevo a las dos a cuatro semanas, durante la fase folicular del ciclo menstrual. El mejor momento para la exploración de las mamas es entre los días cinco y siete del ciclo. La detección de una tumoración dominante en una mujer posmenopáusica o de una dominante que persiste a lo largo del ciclo menstrual en una mujer premenopáusica, obliga a la aspiración con aguja fina de la misma, o bien, a la remisión de la paciente al oncólogo. En los casos en que se aspira fluido no hemático y que, por tanto, la lesión se considera curada, el diagnóstico (quiste) y el tratamiento se llevan a cabo de manera simultánea. Las lesiones sólidas persistentes, recurrentes, complejas o correspondientes a quistes con contenido hemático requieren estudio mediante mamografía y biopsia, aunque en las pacientes seleccionadas se puede aplicar la técnica del diagnóstico triple (palpación, mamografía, aspiración) para evitar la biopsia (figs. 108-1, 108-2 y **108-3**). Para diferenciar los quistes de las lesiones sólidas se puede realizar ecografía en vez de aspiración con aguja fina. La ecografía no permite detectar todas las masas sólidas; por tanto, una tumoración palpable que no se ve en la ecografía debe considerarse presumiblemente sólida.

Es esencial considerar varios puntos al poner en práctica estos algoritmos de tratamiento. En primer lugar, el análisis del factor de riesgo no es parte de la estructura de decisiones. No hay una gama de factores de riesgo cuya presencia o ausencia pueda utilizarse para descartar la biopsia. En segundo lugar, la aspiración con aguja fina sólo se debe llevar a cabo en centros hospitalarios en los que se haya demostrado experiencia en la obtención y el análisis de estas muestras. Aunque la probabilidad de cáncer es baja cuando se obtiene una "negatividad triple" (tumoración de palpación benigna, mamografía negativa y negatividad en la aspiración con aguja fina), la paciente y el médico deben tener en cuenta el riesgo aproximado de 1% de resultados negativos falsos. En tercer lugar, diversas técnicas tradicionales como la resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*), la ecografía y las técnicas de imagen sestamibi no permiten excluir la necesidad de la biopsia, aunque en ocasiones pueden motivarla.

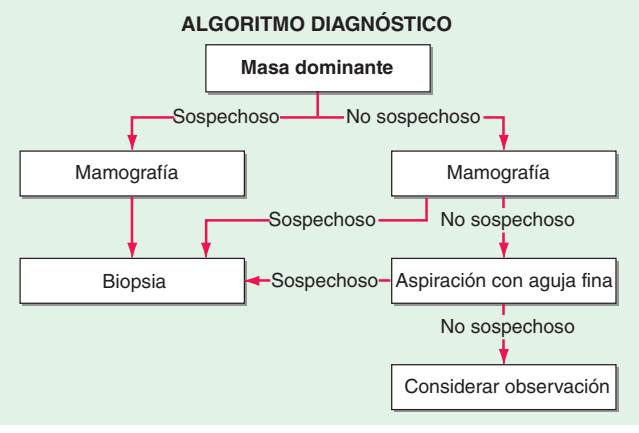


FIGURA 108-2. Técnica del "diagnóstico triple".

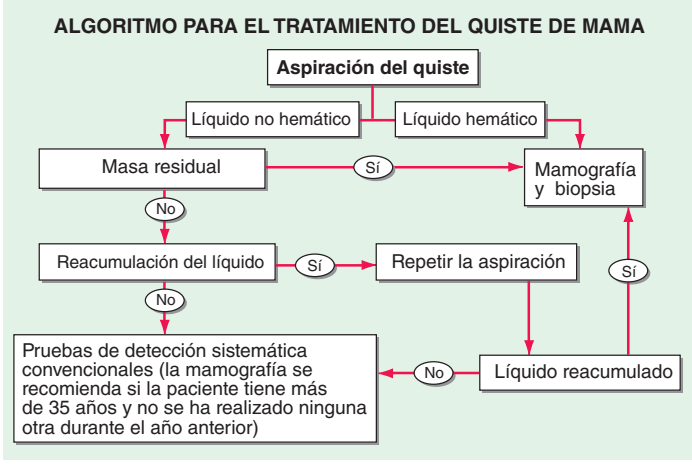


FIGURA 108-3. Tratamiento del quiste de mama.

MAMOGRAFÍA PATOLÓGICA

La *mamografía de detección sistemática* no se debe confundir con la *mamografía diagnóstica*, que se realiza tras la detección de una anomalía palpable. La mamografía diagnóstica tiene como objetivo la valoración del resto de la mama antes de que se realice la biopsia y en ocasiones forma parte de la estrategia de la triple prueba para excluir una biopsia inmediata.

Las alteraciones sutiles que se detectan al principio en la mamografía de detección sistemática deben valorarse con cuidado mediante compresión o proyecciones amplificadas. Estas alteraciones son los grupos de microcalcificaciones, las zonas de densidad aumentada (en particular si tienen una pauta espiculada) y las zonas de distorsión de la arquitectura de reciente aparición o de agrandamiento progresivo. En algunas lesiones no palpables la ecografía puede ser útil para identificar los quistes o guiar la biopsia. Cuando no existe una lesión palpable y los estudios mamográficos detallados son inequívocamente benignos, se debe realizar un seguimiento sistemático apropiado para la edad de la paciente. Sobra decir que en presencia de un tumor mamario una mamografía negativa no descarta la posibilidad de cáncer.

Cuando en una lesión mamográfica no palpable existe un bajo índice de sospecha, es razonable realizar el seguimiento mediante mamografía a los tres a seis meses. El estudio diagnóstico de las lesiones indeterminadas y sospechosas ha aumentado en complejidad tras la aparición de la biopsia estereotáxica. Morrow *et al.* han sugerido que estos procedimientos están indicados en las lesiones que requieren biopsia pero que quizá son benignas, es decir, en los casos en los que el procedimiento probablemente va a eliminar la necesidad de cirugía adicional. Cuando es probable que la lesión sea maligna, se debe realizar biopsia escisional, con técnica de localización con arpón. Otros autores han propuesto una aplicación más frecuente de la biopsia escisional estereotáxica en las lesiones no palpables, al tener en cuenta aspectos económicos y un diagnóstico que permita una planificación terapéutica más rápida. Sin embargo, el diagnóstico de lesión maligna en una biopsia estereotáxica no elimina la necesidad de un procedimiento quirúrgico definitivo, particularmente si se va a intentar la conservación de la mama. Por ejemplo, tras una biopsia de mama con localización mediante arpón (es decir, una escisión local) después de un diagnóstico de malignidad en la biopsia estereotáxica, todavía puede requerirse la rescisión para que los bordes quirúrgicos de la pieza no estén infiltrados por el tumor. Hasta cierto punto, estas cuestiones se deciden según la pauta de remisión de las pacientes y la disponibilidad de los recursos para la realización de biopsias estereotáxicas. En la **figura 108-4** se reseña un criterio razonable para atender el problema.

TUMORACIONES MAMARIAS EN MUJERES EMBARAZADAS O LACTANTES

Durante el embarazo, las mamas crecen por efecto de los estrógenos, la progesterona, la prolactina y el lactógeno placentario humano. La lactancia es suprimida por la progesterona, que bloquea los efectos de la prolactina. Tras el parto, la lactancia se estimula por la disminución de las

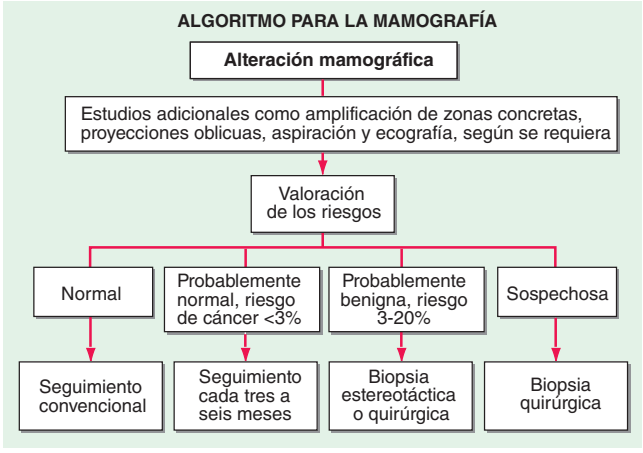


FIGURA 108-4. Consideraciones respecto a las alteraciones detectadas en la mamografía.

concentraciones de progesterona, que hace que los efectos de la prolactina no se contrarresten. La aparición de una tumoración o tumefacción dominante durante el embarazo o la lactancia nunca debe atribuirse a cambios hormonales. Una masa dominante debe tratarse con la misma acuciosidad en una embarazada que en otra mujer. El cáncer de mama afecta a una de cada 3 000 a 4 000 embarazadas. Estadio por estadio, el cáncer de mama en este periodo es diferente del que se observa en mujeres premenopáusicas no grávidas. Sin embargo, las embarazadas a menudo tienen enfermedad más avanzada, en virtud de que no se dio importancia a la tumoración mamaria o a causa de estimulación hormonal endógena. Los tumores mamarios persistentes en mujeres gestantes o lactantes *no pueden* atribuirse a cambios benignos a partir de los signos físicos; en estos casos se necesita la valoración diagnóstica inmediata.

TUMORACIONES MAMARIAS BENIGNAS

Aproximadamente sólo una de cada cinco a 10 biopsias de mama lleva al diagnóstico de cáncer, aunque la tasa de positividad de las biopsias presenta variaciones en los distintos países y ambientes clínicos. (Dichas variaciones pueden relacionarse con la interpretación y la disponibilidad de la mamografía.) La inmensa mayoría de las tumoraciones mamarias benignas se debe a enfermedad "fibroquística", un término descriptivo de la presencia de pequeños quistes repletos de líquido con hiperplasia epitelial y del tejido fibroso de grado leve. No obstante, el término enfermedad fibroquística es un diagnóstico histológico y no clínico y en las mujeres en las que se ha realizado biopsia con resultados de benignidad existe un riesgo mayor de cáncer de mama que en las mujeres que nunca se han sometido a biopsia. El subgrupo de mujeres con hiperplasia ductal o lobulillar (cerca de 30% de las pacientes), en particular el pequeño porcentaje (3%) con hiperplasia atípica, presenta un riesgo cuatro veces mayor de cáncer de mama que las mujeres en las que no se realiza biopsia y este aumento del riesgo es de nueve veces en las mujeres de esta categoría que además tienen algún familiar en primer grado con cáncer de mama. Por tanto, es necesario un seguimiento cuidadoso de estas pacientes. Por el contrario, las pacientes en quienes el diagnóstico de la biopsia es de benignidad y sin hiperplasia atípica, el riesgo es escaso y pueden controlarse mediante un seguimiento estándar.

PRUEBAS DE DETECCIÓN SISTEMÁTICA

El cáncer de mama es exclusivo dentro del grupo de tumores epiteliales del adulto debido a que se ha demostrado que las pruebas para su detección sistemática (en forma de mamografías anuales) mejoran la supervivencia. Los metaanálisis en que se ha estudiado la evolución de todos los ensayos clínicos con asignación al azar en los que se ha utilizado mamografía, demuestran de manera concluyente una reducción de 25 a 30% de mortalidad debido a un cáncer de mama cuando se realizan mamografías de detección sistemática anuales después de los 50 años de edad; los datos obtenidos en las mujeres con una edad comprendida entre 40 y 50 años son casi tan buenos como los anteriores. No obstante, puesto que la frecuencia es mucho menor en mujeres jóvenes, hay más resultados positivos falsos. Si bien persiste la controversia en torno a la valoración mamográfica con fines de detección, la preponderancia de los datos apoya firmemente los beneficios positivos de la mamografía de detección. Nuevos análisis de estudios aleatorizados anteriores han sugerido que la detección puede no funcionar. Si bien no es posible corregir los defectos en algunos estudios, la mayoría de los expertos, incluidos los grupos de la *American Society of Clinical Oncology* y la *American Cancer Society* (ACS), siguen considerando que los estudios de detección confieren un beneficio sustancial. Por otra parte, el gran descenso de la mortalidad del cáncer de mama observado en el último decenio es poco probable que deba atribuirse únicamente a los adelantos en el tratamiento. Parece prudente recomendar la mamografía anual en las mujeres después de los 40 años de edad. Aunque en ningún ensayo clínico con asignación al azar sobre la autoexploración de la mama (BSE) se ha demostrado una mejoría en la supervivencia, su mayor efecto beneficioso parece ser la identificación de los tumores que se prestan a un tratamiento local conservador. Los adelantos en la tecnología mamográfica, como la mamografía digital, la utilización sistemática de proyecciones con amplificación y una mayor experiencia en la interpretación mamográfica en combinación con las nuevas técnicas diagnósticas (resonancia magnética, espectroscopia con resonancia magnética, tomografía con emisión de positrones, etc.) pueden hacer que sea posible identificar el cáncer de mama con mayor fiabilidad y precocidad. No está indicada la detección por cualquier técnica diferente a la mamografía. Sin embargo, el ACS sugiere que las mujeres jóvenes portadoras de *BRCA1* y *BRCA2,* las mujeres no estudiadas con familiares de primer grado, mujeres con antecedente de radioterapia en el tórax entre los 10 y 30 años de edad, mujeres con riesgo de por vida de cáncer mamario de 20% al menos y mujeres con antecedentes de síndromes de Li-Fraumeni, Cowden o Bannayan-Riley-Ruvalcaba podrían beneficiarse de la detección con MRI, en que la mayor sensibilidad puede sopesarse con la pérdida de especificidad.

ESTADIFICACIÓN

La estadificación precisa en mujeres con cáncer de mama tiene gran importancia. Además de permitir el pronóstico preciso, en muchos casos las decisiones terapéuticas se basan en gran medida en la clasificación TNM (tumor primario, ganglios [*nodes*] regionales y metástasis) **(cuadro 108-1)**. Es importante tener cautela en la comparación con series históricas, porque en los últimos 20 años las técnicas de estadificación han cambiado varias veces. La estadificación actual es compleja y genera cambios notables en el pronóstico de acuerdo con las fases o estadios, en comparación con los sistemas previos en este campo.

TRATAMIENTO CÁNCER DE MAMA

Uno de los aspectos más excitantes de la biología del cáncer mamario es su subdivisión reciente en cuando menos cinco subtipos con base en el perfil de expresión genética.

1. **Luminal A:** los tumores luminales expresan citoqueratininas 8 y 18, poseen la mayor expresión de receptores estrogénicos, tienden a ser de bajo grado y son los que con mayor probabilidad responderán al tratamiento endocrino, con un pronóstico favorable. Su respuesta a la quimioterapia es menor.
2. **Luminal B:** las células del tumor también se originan en el epitelio luminal, pero con una expresión genética distinta de la luminal A. Su pronóstico es un poco más sombrío.
3. **Similar a una mama sana:** estos tumores tienen un perfil de expresión genética que recuerda al del epitelio mamario "sano". Su pronóstico es similar al del grupo luminal B. Este subtipo es un tanto controversial y puede representar contaminación de la muestra por epitelio mamario normal.
4. ***HER2* amplificado:** estos tumores tienen amplificación del gen *HER2* en el cromosoma 17q y con frecuencia muestran amplificación y expresión excesiva de otros genes adyacentes a *HER2*. Desde el punto de vista histórico, el pronóstico clínico de tales tumores era malo. Sin embargo, con el advenimiento del trastuzumab y de otros tratamientos dirigidos, los resultados clínicos de pacientes positivos para *HER2* han mejorado de manera notable.
5. **Basal:** estos tumores sin receptores estrogénicos/progestágenos y sin *HER2* (llamados triples negativos) se caracterizan por la presencia de indicadores de células basales/mioepiteliales. Tienden a ser de alto grado y expresan citoqueratinas 5/6 y 17 además de vimentina, p63, CD10, actina α de músculo liso y receptor de factor del crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*). Las pacientes con mutaciones de *BRCA* también pertenecen a este subtipo molecular. Poseen además características de células germinativas.

CÁNCER PRIMARIO

Los tratamientos conservadores de la mama que incluyen la eliminación del tumor primario por alguna forma de mastectomía parcial con

CUADRO 108-1 Estadificación del cáncer de mama

Tumor primario (T)	
T0	No hay signos de tumor primario
TIS	Carcinoma *in situ*
T1	Tumor ≤2 cm
T1a	Tumor >0.1 cm, pero ≤0.5 cm
T1b	Tumor >0.5, pero ≤1 cm
T1c	Tumor >1 cm, pero ≤2 cm
T2	Tumor >2 cm, pero ≤5 cm
T3	Tumor >5 cm
T4	Extensión a la pared del tórax, inflamación, lesiones satélite, úlceras
Ganglios linfáticos regionales (N)	
PN0(i–)	En el estudio histológico no hay metástasis en ganglios linfáticos regionales; negatividad de IHC
PN0(i+)	En el estudio histológico no hay metástasis en ganglios linfáticos regionales; positividad de IHC; ningún grupo de IHC es mayor de 0.2 mm
PN0(mol–)	En la imagen histológica no hay metástasis de ganglios regionales; signos moleculares negativos (RT-PCR)
PN0(mol+)	En el estudio histológico no hay metástasis en ganglios regionales; signos moleculares positivos (RT-PCR)
PN1	Metástasis en uno a tres ganglios axilares o en los ganglios de la cadena mamaria interna con ataque microscópico detectado en la disección del ganglio centinela, pero no manifiesto clínicamente
PN1mi	Micrometástasis (>0.2 mm; ninguno >2 mm)
PN1a	Metástasis en uno a tres ganglios linfáticos axilares
PN1b	Metástasis en ganglios mamarios internos, con enfermedad microscópica detectada por disección del ganglio centinela pero no *manifiesta clínicamente*[a]
PN1c	Metástasis en uno a tres ganglios axilares y en ganglios mamarios internos, con enfermedad microscópica detectada por disección del ganglio centinela, pero no manifiesta clínicamente[a] (si se acompaña de un número mayor de tres ganglios axilares positivos se clasifica a los ganglios mamarios internos como pN3b, y así refleja un mayor volumen tumoral)
pN2	Metástasis en cuatro a nueve ganglios axilares o clínicamente manifiesta en ganglios mamarios internos en *ausencia* de metástasis en ganglios axilares
pN3	Metástasis en 10 o más ganglios axilares o en ganglios infraclaviculares o en ganglios mamarios internos ipsolaterales clínicamente manifiestos[a] en *presencia* de uno o más ganglios axilares positivos o en más de tres ganglios axilares con metástasis microscópica clínicamente negativa en ganglios mamarios internos o en ganglios subcarinales ipsolaterales
Metástasis a distancia (M)	
M0	No hay metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia (incluye propagación a ganglios supraclaviculares ipsolaterales)

Agrupamiento por estadios			
Estadio 0	TIS	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Estadio IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Estadio IIIB	T4	N0, N1, N2	M0
Estadio IIIC	Cualquier etapa de T	N3	M0
Estadio IV	Cualquier etapa de T	Cualquier etapa de N	M1

[a] El concepto "clínicamente manifiesto" se define como la detección por imágenes (se excluye la linfogammagrafía) o por exploración clínica.

Abreviaturas: IHC, inmunohistoquímica; RT-PCR, reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa.

Fuente: Con autorización de *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), Chicago, Illinois. La fuente original del material fue el *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York, Springer, 2010; www.springeronline.com

radiación del órgano o sin ella, generan índices de supervivencia del mismo nivel (o quizá mejores) que los obtenidos después de métodos quirúrgicos extensos, como mastectomía o mastectomía radical modificada, con radiación ulterior o sin ella. La radiación de la mama después de la mastectomía parcial reduce en gran medida el riesgo de recurrencia en la mama. Aunque la conservación de este órgano supone una posibilidad de recidiva local, la supervivencia a 10 años continúa siendo tan buena como la obtenida después de la cirugía más radical. De forma análoga, la radioterapia posquirúrgica de los ganglios linfáticos posterior a la mastectomía también mejora la supervivencia. Debido a que la radioterapia puede disminuir la tasa de recidiva local o regional en mujeres con tumores primarios de alto riesgo (es decir, de tamaño T2, con bordes quirúrgicos positivos, ganglios positivos), puede considerarse su utilización después de la mastectomía. En la actualidad, cerca de la tercera parte de las pacientes estadounidenses se someten a mastectomía parcial. Sin embargo, la cirugía conservadora de la mama no es adecuada para todas las pacientes. Por ejemplo, en tumores >5 cm (o menores si la mama es pequeña), en el caso de tumores que afectan al complejo pezón-areola, en tumores con enfermedad intraductal extensa que afecta a múltiples cuadrantes de la mama, en mujeres con antecedentes de enfermedades de tejido conjuntivo y en mujeres que no tienen la motivación de conservar la mama o con dificultades de acceso a la radioterapia. Sin embargo, estos grupos probablemente no constituyan más de 33% de los casos que se tratan con mastectomía. Por consiguiente, un gran número de mujeres se someterá a mastectomía, aun cuando se podría evitar decididamente este procedimiento y esto quizá se haría si se les asesorara de forma apropiada.

La biopsia de ganglio linfático centinela (SLNB, *sentinel lymph node biopsy*) por lo general es el estándar de referencia para mujeres con cáncer mamario localizado axilar clínicamente negativo. Si la SLNB es negativa, no se requiere cirugía axilar más extensa, con lo cual se evita

en gran medida el riesgo de linfedema después de disecciones axilares más extensas. En presencia de afección mínima de un ganglio linfático centinela, no se requiere cirugía axilar adicional.

Un componente intraductal extenso es un factor pronóstico de recurrencia en la mama, de forma que existen muchas variables clínicas. En la afección de ganglios linfáticos axilares y de los conductos linfáticos o vasculares por tumor metastásico en la mama se incrementa el riesgo de recidivas en la mama, pero no es contraindicación para el tratamiento mamario conservador. Cuando estas pacientes se excluyen y cuando se logra la mastectomía parcial con bordes tumorales negativos, la conservación mamaria se acompaña de una tasa de recurrencia en la mama de 5% o menor. La supervivencia de las pacientes que sufren recidiva en la mama es algo peor que las que no presentan esta complicación. Por tanto, la recidiva en la mama es una variable pronóstica negativa respecto a la supervivencia a largo plazo. Sin embargo, la recidiva en la mama no es la *causa* de la metástasis a distancia. Si la recidiva en la mama causara la enfermedad metastásica, las mujeres tratadas con mastectomía parcial, que sufren una tasa más alta de recidivas en la mama, deberían tener una supervivencia menor que las tratadas con mastectomía y no es así. La mayoría de las pacientes debe consultar a un oncólogo radioterapeuta antes de tomar la decisión respecto al tratamiento local. Sin embargo, ha ganado una amplia aceptación un método de consulta multidisciplinaria, en el cual el cirujano, el oncólogo radioterapeuta, el oncólogo médico y otros profesionales colaboran en la valoración y desarrollan un plan terapéutico, de manera que en general las pacientes lo consideran muy provechoso.

Tratamiento coadyuvante El empleo de un tratamiento sistémico después de tratamiento local del cáncer de mama, mejora la supervivencia. Más de 33% de las mujeres, que de otra manera morirían de cáncer mamario metastásico, se mantienen libres de enfermedad cuando se tratan con el régimen sistémico apropiado. Esta información ha sido cada vez más asombrosa gracias al seguimiento más prolongado y los regímenes más efectivos.

VARIABLES PRONÓSTICAS Las más importantes de éstas, derivan de la *estadificación del tumor*. El tamaño de éste y las características de los ganglios linfáticos axilares ofrecen una información razonablemente precisa de la probabilidad de recidiva tumoral. En el **cuadro 108-2** se muestra la relación entre el estadio anatomopatológico y la supervivencia a los cinco años. En la mayoría de las mujeres, sólo estos datos definen fácilmente la necesidad de un tratamiento complementario. En ausencia de metástasis ganglionares, la afección de microvasos (sean sanguíneos o linfáticos) en los tumores se considera como casi equivalente a la afección ganglionar linfática. La máxima controversia se refiere a las mujeres de pronóstico intermedio. *Rara vez se justifica la quimioterapia coadyuvante en la mayoría de las mujeres con tumores <1 cm de tamaño cuyos ganglios linfáticos axilares son negativos. Los tumores positivos a HER2 son una posible excepción*. La detección de las células de cáncer mamario en la circulación o en la médula ósea se acompaña de un mayor índice de recidivas. El progreso más notable en ese terreno es el uso de conjuntos de expresión génica para analizar las pautas de la expresión de los genes tumorales. Algunos especialistas han definido de manera independiente grupos de genes que permiten anticipar con exactitud la supervivencia sin enfermedad y la de tipo global, mejor que cualquier otra variable pronóstica aislada, incluido un tipo de análisis de 21 genes. También son útiles diversas herramientas para valorar el riesgo, como *Adjuvant! Online* (www.adjuvantonline.com). Estas herramientas son muy recomendables en circunstancias ambiguas.

CUADRO 108-2 Supervivencia a cinco años en cáncer de mama, según estadio

Estadio	Supervivencia a los cinco años (porcentaje de pacientes)
0	99
I	92
IIA	82
IIB	65
IIIA	47
IIIB	44
IV	14

Fuente: Modificado del *National Cancer Institute-Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER).

El *estado referente a receptores de estrógeno y progesterona* es de importancia para el pronóstico. Los tumores que carecen de alguno de estos receptores, o de ambos, tienen mayor probabilidad de recurrencia que los tumores que los tienen.

Varias *medidas de la tasa de crecimiento del tumor* se correlacionan con recidivas más prontas. El análisis de fase S, que utiliza la citometría de flujo, es el método de medición más preciso. También son útiles las valoraciones indirectas de la fase S, en las que se utilizan antígenos relacionados con el ciclo celular, como PCNA (Ki67). Los tumores con una elevada proporción de células en fase S (mayor de la mediana) conllevan un peligro más grande de recidiva; en estos casos la quimioterapia es la que genera mayor beneficio en la supervivencia. La valoración del contenido de DNA en la forma de haploidía es de valor modesto y los tumores no diploides tienen un pronóstico peor.

La *clasificación histológica* también se ha utilizado para establecer el pronóstico. Los tumores con un grado nuclear deficiente tienen un mayor riesgo de recurrencia que aquellos con un grado nuclear satisfactorio. Medidas semicuantitativas como la calificación de Elston mejoran la reproducibilidad de este parámetro.

De igual manera, son útiles los *cambios moleculares en el tumor*. Los tumores que sobreexpresan *erbB2* (HER-2/neu) o que tienen un gen *p53* mutado conllevan un peor pronóstico. Se ha puesto particular interés en la sobreexpresión de *erbB2*, medida por inmunohistoquímica o fluorescencia por hibridación *in situ*. Los tumores que sobreexpresan *erbB2* tienen más probabilidades de responder a tratamientos con doxorrubicina; la sobreexpresión de *erbB2* también predice aquellos tumores que no responderán a anticuerpos dirigidos contra HER2/neu (trastuzumab) e inhibidores de la cinasa HER2/neu.

Otras variables que se han utilizado para valorar el pronóstico incluyen las proteínas relacionadas con invasividad, como la colagenasa de tipo IV, la catepsina D, el activador de plasminógeno, el receptor al activador de plasminógeno y el gen supresor de metástasis *nm23*. Ninguno de éstos se ha aceptado ampliamente como variable de importancia para el pronóstico en la toma de decisiones terapéuticas. Un problema inherente a la interpretación de estas variables para el pronóstico es que la mayor parte de ellas no se han analizado en un estudio en que se utilice una cohorte importante de pacientes.

TRATAMIENTOS COADYUVANTES El tratamiento coadyuvante se refiere al empleo de modalidades de tratamiento sistémico en pacientes cuya enfermedad conocida ha recibido tratamiento local pero que tienen riesgo de recidivas. La selección de la quimioterapia u hormonoterapia complementaria adecuada es objeto de una intensa controversia en algunas situaciones. Los metaanálisis han ayudado a definir los límites generales del tratamiento, pero no permiten elegir la terapéutica óptima o seleccionar aquellas particulares para ciertos subgrupos de pacientes. En el **cuadro 108-3** se ofrece un resumen general de las recomendaciones. En general, las pacientes premenopáusicas en quienes está indicada alguna forma de tratamiento general deberían recibir quimioterapia con múltiples fármacos. El tratamiento antihormonal mejora la supervivencia de pacientes premenopáusicas con receptores positivos para estrógenos y debe iniciarse una vez que se ha completado la quimioterapia. La castración profiláctica, quirúrgica o inducida con fármacos puede asociarse con beneficios sustanciales en la supervivencia (principalmente de pacientes positivas para receptores de estrógenos), pero no se utiliza de manera amplia en Estados Unidos.

Los datos respecto a las mujeres posmenopáusicas son también controvertidos. El impacto de la quimioterapia complementaria es cuantitativamente menos claro que en las mujeres premenopáusicas, en particular en casos positivos a receptores de estrógenos, aunque se ha demostrado cierta ventaja en la supervivencia. La primera decisión a tomar es la de si se debe administrar quimioterapia o tratamiento endocrino. Si bien el tratamiento endocrino complementario (inhibidores de la aromatasa y tamoxifeno) mejora la supervivencia, sea cual sea la situación ganglionar axilar, la mejoría es discreta en aquellas pacientes en las cuales están afectados muchos ganglios linfáticos. Por esta razón, lo habitual es administrar quimioterapia a las mujeres posmenopáusicas sin contraindicaciones médicas y con más de un ganglio linfático positivo; es frecuente administrar hormonoterapia después de la quimioterapia. En mujeres posmenopáusicas en las cuales está justificado el tratamiento general, pero cuyo pronóstico es más favorable (casi siempre con base en análisis como la metodología de análisis de 21 genes), se puede utilizar la hormonoterapia como monoterapia. Estudios clínicos grandes han mostrado la superioridad de los inhibidores de la aromatasa sobre el tamoxifeno solo en el tratamiento adyu-

CUADRO 108-3 Estrategias sugeridas para el uso de tratamiento adyuvante

Grupo de edad	Estado de ganglios linfáticos[a]	Receptores endocrinos (ER)	Tumor	Recomendación
Premenopáusicas	Positivo	Cualquiera	Cualquiera	Quimioterapia múltiple + tamoxifeno si hay positividad de ER + trastuzumab en tumores con positividad de HER-2/neu
Premenopáusicas	Negativo	Cualquiera	>2 cm o 1-2 cm con otras variables de mal pronóstico	Quimioterapia múltiple + tamoxifeno si hay positividad de ER + trastuzumab en tumores con positividad de HER-2/neu. Considerar la realización de pruebas genómicas u otras pruebas similares
Posmenopáusicas	Positivo	Negativo	Cualquiera	Quimioterapia múltiple + trastuzumab en tumores con positividad de HER-2/neu
Posmenopáusicas	Positivo	Positivo	Cualquiera	Inhibidores de aromatasa y uso de tamoxifeno con quimioterápicos o sin ellos + trastuzumab en tumores con positividad de HER-2/neu
Posmenopáusicas	Negativo	Positivo	>2 cm o 1-2 cm con otras variables de mal pronóstico	Inhibidores de aromatasa y uso de tamoxifeno + trastuzumab en tumores con positividad de HER-2/neu
Posmenopáusicas	Negativo	Negativo	>2 cm o 1-2 cm con otras variables de mal pronóstico	Considerar quimioterapia múltiple + trastuzumab en tumores con positividad de HER-2/neu

[a] Como lo demuestra el estudio histopatológico.

vante, aunque el tamoxifeno parece ser equivalente en mujeres con obesidad y, por tanto, presumiblemente con niveles más elevados de estrógenos. Por desgracia, es poco claro el plan óptimo. El tamoxifeno administrado por cinco años, seguidos de un inhibidor de la aromatasa (la estrategia inversa) o incluso el cambio a un inhibidor de la aromatasa después de dos a tres años de tamoxifeno ha demostrado ser mejor que la administración de tamoxifeno solo. La continuación del tamoxifeno por 10 años se acompaña de beneficios adicionales y es una decisión razonable para mujeres con pronóstico menos favorable. Lamentablemente, múltiples estudios han revelado apego subóptimo a los tratamientos endocrinos adyuvantes a largo plazo y deben realizarse todos los esfuerzos para favorecer su uso continuo. En la actualidad ninguna información válida permite la selección entre los tres inhibidores de aromatasa clínicamente aprobados. Es importante administrar simultáneamente bisfosfonatos; sin embargo, todavía no se sabe si su aplicación profiláctica prolonga la supervivencia además de reducir las recurrencias en el hueso.

La mayor parte de las comparaciones entre los tratamientos de quimioterapia complementaria muestran escasas diferencias entre ellas. Sin embargo, los protocolos que contienen doxorrubicina y "sensibilidad posológica" parecen presentar ligeras ventajas.

Una modalidad (denominada también quimioterapia neocomplementaria) implica administrar el tratamiento complementario antes de la cirugía así como la radioterapia. Debido a que la tasa de respuesta objetiva de las pacientes con cáncer de mama al tratamiento general en esta situación supera 75%, muchas pacientes son "rebajadas de estadio", por lo cual pueden convertirse en candidatas al tratamiento conservador de la mama. Sin embargo, la supervivencia general no ha mejorado con este método en comparación con la administración posoperatoria de los mismos fármacos. No se espera que las pacientes que lograron remisión histopatológica completa después de la quimioterapia neoadyuvante tengan mejoría sustancial en la supervivencia. El tratamiento neoadyuvante también proporciona una oportunidad maravillosa para la valoración de nuevos fármacos. Por ejemplo, un segundo anticuerpo dirigido contra HER2, el pertuzumab, ha mostrado proporcionar beneficios adicionales cuando se combina con trastuzumab en el tratamiento neoadyuvante.

Otros tratamientos complementarios en investigación comprenden los elaborados a base de taxanos como el paclitaxel y el docetaxel, y otros modelos cinéticos y biológicos. En ellos se utilizan de forma separada dosis altas de medicamentos únicos en tratamientos cíclicos con una intensividad relativa de dosis. Las mujeres con ataque ganglionar tratadas con una combinación de doxorrubicina-ciclofosfamida durante cuatro ciclos, seguida por otros cuatro ciclos de un taxano, muestran mejoría sustancial en su supervivencia en comparación con aquellas que reciben sólo la doxorrubicina-ciclofosfamida, particularmente en aquellas con tumores sin receptores de estrógeno. Además, la administración de las mismas combinaciones de fármacos a las mismas dosis pero a intervalos más frecuentes (cada dos semanas con apoyo de citocinas en comparación con las tres semanas estándares) es más eficaz. En 25% de mujeres cuyos tumores hiperexpresaron HER-2/neu, la adición de trastuzumab junto con un taxano durante un año después de haber concluido la quimioterapia, logró mejoría significativa en la supervivencia. Será importante una vigilancia más larga, pero en la actualidad es el método habitual para muchas mujeres que tienen positividad de HER-2/neu en su cáncer mamario. Una reacción secundaria, inmediata y a largo plazo es la cardiotoxicidad y se han intentado aprovechar tratamientos que contengan productos no antraciclinas. En un contexto complementario, el tratamiento con trasplante de células madre en dosis muy altas no ha sido mejor que la terapia con dosis estándar y no debe utilizarse de forma sistemática.

Diversos métodos interesantes están a punto de adoptarse, por lo que es importante seguir con detalle la bibliografía. Los inhibidores de la cinasa de tirosina, como lapatinib y otros anticuerpos dirigidos contra HER2, como pertuzumab, son muy promisorios. Por último, como se describirá en la sección siguiente, existe una clase nueva de fármacos cuyo destinatario es la reparación del DNA (llamados inhibidores de la poli-ADP ribosa polimerasa [PARP]) que probablemente tendrán consecuencias en los cánceres mamarios por mutaciones de *BRCA1* o *2* o que comparten defectos similares en la reparación del DNA como parte de su causa.

TRATAMIENTO GENERAL DE ENFERMEDAD METASTÁSICA

Casi un tercio de las pacientes tratadas por cáncer de mama aparentemente circunscrito presentan metástasis. Si bien algunas de ellas pueden salvarse por combinaciones de tratamiento general y local, la mayoría termina por sucumbir a la enfermedad metastásica. La supervivencia promedio de las pacientes con diagnóstico de cáncer metastásico es menor de tres años. Las metástasis a tejidos blandos, huesos y órganos sólidos (pulmón e hígado) son responsables cada una de ellas de 33% de las recidivas iniciales. Sin embargo, al momento de la muerte la mayoría de las pacientes presentan afección ósea. Las recidivas pueden presentarse en cualquier momento después del tratamiento primario. Un hecho cruel sobre las recurrencias del cáncer mamario es que al menos 50% de las mismas ocurre más de cinco años después del tratamiento inicial. Hoy en día es claro que diversos factores del hospedador pueden influir en las tasas de recurrencia, lo que incluye depresión y obesidad central; estas enfermedades deben tratarse de manera tan enérgica como sea posible.

Como el diagnóstico de enfermedad metastásica altera el pronóstico del paciente de manera muy drástica, rara vez debe realizarse sin biopsia de confirmación. Todo oncólogo ha valorado a pacientes con tuberculosis, cálculos biliares, sarcoidosis u otras enfermedades no malignas que se diagnostican de manera errónea y que se tratan como si fueran cáncer mamario metastásico o incluso un segundo cáncer, por ejemplo mieloma múltiple, el cual se trata como cáncer mamario recurrente. Éste es un error con resultado catastrófico, por lo que se justifica la biopsia para casi toda paciente al momento de la sospecha inicial de enfermedad metastásica. Además, existen cambios bien documentados del estado de receptores hormonales que pueden ocurrir y alterar de manera sustancial las decisiones terapéuticas.

La elección terapéutica óptima requiere la consideración de las necesidades de tratamiento local, de la situación médica global de la paciente y del estado de los receptores hormonales del tumor, así como el juicio clínico. Debido a que el tratamiento de la enfermedad general es paliativo, es necesario ponderar la toxicidad potencial de las terapéuticas y las tasas de respuesta. Un cierto número de variables influyen en la respuesta al tratamiento general. Por ejemplo, la presencia de receptores de estrógenos y de progesterona son indicaciones de mucho peso en favor de utilizar un tratamiento endocrino. Por otra parte, es poco pro-

bable que las pacientes con un intervalo sin enfermedad de corta duración, con enfermedad visceral de rápido avance, con linfangitis pulmonar o con enfermedad intracraneal respondan al tratamiento endocrino.

En muchos casos se puede reservar el tratamiento general mientras la paciente recibe un tratamiento local apropiado. No está de más insistir en la eficacia de la radioterapia y ocasionalmente de la cirugía para aliviar los síntomas de las metástasis, sobre todo cuando están implicadas localizaciones óseas. Muchas pacientes con enfermedad ósea exclusiva o dominante tienen una evolución relativamente indolente. En tales circunstancias, la quimioterapia general tiene un efecto discreto, mientras que la radioterapia puede ser eficaz durante periodos prolongados. Otros tratamientos generales, como el estroncio-89 con bisfosfonatos o sin ellos, pueden aportar beneficios paliativos sin inducir una respuesta objetiva. La mayoría de los pacientes con enfermedad metastásica y ciertamente todos los que presentan afección ósea deben recibir bisfosfonatos de manera simultánea. Dado que el objetivo del tratamiento es mantener el bienestar durante el mayor tiempo posible, se debe hacer hincapié en evitar las complicaciones más peligrosas de la enfermedad metastásica, entre las cuales figura la fractura patológica del esqueleto axial y la compresión medular. El desarrollo de un dolor de espalda nuevo en los pacientes con cáncer debe explorarse de forma detallada y urgente; esperar al desarrollo de síntomas neurológicos puede resultar catastrófico. También la afección metastásica de los órganos endocrinos puede provocar una profunda disfunción, como insuficiencia suprarrenal e hipopituitarismo. De forma similar, la obstrucción del árbol biliar u otra afección de la función de un órgano se puede aliviar mejor con tratamiento local que con una modalidad general.

Muchas pacientes reciben tratamiento tóxico inapropiado durante los últimos días de su vida. A menudo los oncólogos no están dispuestos a mantener las muy necesarias pero difíciles conversaciones con pacientes en etapa terminal; muy a menudo, los pacientes y sus familiares pueden presionar a los médicos para que se inicien tratamientos de poca utilidad en cuanto a supervivencia. Proporcionar cuidados paliativos y la valoración realista de las expectativas terapéuticas son aspectos que deben revisarse con el paciente y sus familiares. Los autores recomiendan considerar la valoración de cuidados paliativos para pacientes que reciben al menos dos líneas de tratamiento para enfermedad metastásica.

Tratamiento endocrino El tejido mamario normal es dependiente de estrógenos. El cáncer mamario primario metastásico conserva este fenotipo. Los mejores métodos para conocer si un cáncer mamario es dependiente de hormonas son a través de los análisis de concentraciones de receptores para estrógenos y progesterona en el tumor. Los tumores que son positivos para receptores de estrógenos y negativos para receptores de progesterona tienen una tasa de respuesta ~30%. Los tumores que son positivos para ambos tipos de tumores tienen una tasa de respuesta ~70%. Si están ausentes ambos tipos de receptores, la tasa objetiva de respuesta es <5%. El análisis de receptores proporciona información sobre el orden correcto de los tratamientos endocrinos, a diferencia de la quimioterapia. Por su falta de toxicidad y porque algunas pacientes cuyos análisis de receptores son negativos y responden al tratamiento endocrino, debe intentarse este tipo de tratamiento en prácticamente toda paciente con cáncer mamario metastásico. En el **cuadro 108-4** se resumen los posibles tratamientos endocrinos. La elección del tratamiento endocrino suele depender del perfil de toxicidad y de su disponibilidad. En la mayoría de las pacientes posmenopáusicas, el tratamiento endocrino inicial debe consistir en un inhibidor de la aromatasa, más que en tamoxifeno. Para el subgrupo de mujeres posmenopáusicas con receptores de estrógenos positivos, pero también positivas para HER2/neu, las tasas de respuesta a los inhibidores de la aromatasa son más elevadas de forma sustancial comparadas con el tamoxifeno. Los inhibidores de la aromatasa no se utilizan en mujeres premenopáusicas porque el hipotálamo puede responder a la privación de estrógenos mediante la producción de gonadotropinas que favorecen la síntesis de estrógenos. También son eficaces los nuevos antiestrógenos "puros" que se encuentran exentos de efectos agonistas. Se han informado casos de tumores que disminuyeron su volumen en respuesta a la interrupción del tamoxifeno (al igual que a la falta de dosis farmacológicas de estrógenos). Una serie de estudios con inhibidores de la aromatasa, tamoxifeno y fulvestrant mostraron que la adición de everolimús al tratamiento hormonal puede ocasionar beneficios significativos después de la progresión con un solo fármaco endocrino. Se está analizando al everolimús (un inhibidor de mTOR) junto con fármacos endocrinos como tratamiento de primera línea y adyuvante. La formación de estrógenos endógenos puede bloquearse por análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante en mujeres premenopáusicas. También pueden ensayarse tratamientos endocrinos aditivos, como el de progestágenos, estrógenos y andrógenos en las pacientes que responden al tratamiento endocrino inicial; se desconoce el mecanismo de acción de estas formas terapéuticas. Sin embargo, las pacientes que responden a un primer tratamiento endocrino tienen al menos una probabilidad de 50% de responder a un segundo tratamiento de ese tipo. No es infrecuente que las pacientes respondan a dos o tres tratamientos endocrinos secuenciales; sin embargo, los tratamientos endocrinos combinados no parecen ser superiores a los fármacos en monoterapia, y las combinaciones de quimioterapia y tratamiento endocrino no son útiles. La mediana de supervivencia de las pacientes con enfermedad metastásica es cercana a dos años, aunque muchas de ellas, en especial las personas de edad avanzada o con enfermedad hormonodependiente, responden al tratamiento endocrino durante tres a cinco años o más.

CUADRO 108-4 Endocrinoterapia contra cáncer de mama

Terapia	Comentarios
Castración	Para premenopáusicas
Quirúrgica	
Agonistas de LHRH	
Antiestrógenos	
Tamoxifeno	Útiles en premenopáusicas y posmenopáusicas[a]
Antiestrógenos "puros"	Respuestas en pacientes resistentes a tamoxifeno y a inhibidores de aromatasa[a]
Suprarrenalectomía, quirúrgica	Rara vez se utiliza como terapia de segunda línea
Inhibidores de aromatasa	Poca toxicidad; en la actualidad son productos de primera línea contra enfermedad metastásica[a]
Progestágenos en altas dosis	Por lo común constituye un producto de cuarta línea después de los inhibidores de aromatasa, tamoxifeno y fulvestrant
Hipofisectomía	Rara vez se utiliza
Andrógenos o estrógenos aditivos	Posibles terapias de cuarta línea, potencialmente tóxicos

[a] Considérese repetir el tratamiento con everolimús en combinación cuando exista progresión de la enfermedad.
Abreviatura: LHRH, hormona liberadora de hormona luteinizante (*luteinizing hormone-releasing hormone*).

Quimioterapia A diferencia de otros tumores malignos de origen epitelial, el cáncer de mama responde a varios fármacos quimioterapéuticos como antraciclinas, alquilantes, taxanos y antimetabolitos. Se han encontrado múltiples combinaciones de estos medicamentos que mejoran hasta cierto punto las tasas de respuesta, pero han ejercido un escaso impacto sobre la duración de la respuesta o la supervivencia. La elección entre las combinaciones depende con frecuencia de si se administró quimioterapia complementaria y, en caso afirmativo, de qué tipo. Aunque las pacientes tratadas con los protocolos complementarios con ciclofosfamida, metotrexato y fluorouracilo (protocolos CMF) pueden responder más tarde a la misma combinación en un contexto de enfermedad metastásica, la mayoría de los oncólogos utilizan fármacos a los cuales las pacientes no se han expuesto anteriormente. Una vez que las pacientes progresan después de un tratamiento con varios fármacos, lo más frecuente es continuar el tratamiento con monoterapia. Dada la importante toxicidad de gran parte de los fármacos, el uso de un único medicamento minimiza este efecto y evita a la paciente la exposición a fármacos que tendrían escaso valor. No se ha demostrado que sea útil algún método para escoger los fármacos más eficaces para una mujer en particular.

La mayoría de los oncólogos utilizan una antraciclina o paclitaxel tras el fracaso del tratamiento inicial. Sin embargo, la elección debe equilibrarse respecto a las necesidades individuales. Los datos de un estudio con asignación al azar han sugerido que el docetaxel pudiera ser superior al paclitaxel. Es promisoria una presentación de nanopartículas de este último fármaco.

El uso de un anticuerpo humanizado frente a *erbB2* (trastuzumab [Herceptin]) combinado con paclitaxel puede mejorar la tasa de respuesta y la supervivencia en las mujeres cuyos tumores metastásicos expresan cantidades excesivas de *erbB2*. Un novedoso conjugado de anticuerpos (ADC), que une trastuzumab con un fármaco citotóxico, se aprobó para el tratamiento de cáncer mamario positivo para HER2. La magnitud de la prolongación de la supervivencia es poca en pacientes con enfermedad metastásica. De la misma forma, el uso de bevacizu-

mab ha mejorado la tasa de respuestas y la duración de la respuesta al paclitaxel. También se ha observado respuesta objetiva en pacientes tratadas previamente con gemcitabina, alcaloides de la vinca, capecitabina, vinorelbina y etoposido oral, así como una nueva clase de fármacos, las epotilonas. Existen pocos estudios clínicos comparativos de un fármaco frente a otro en la enfermedad metastásica. Es un hecho triste que las elecciones a menudo respondan a estrategias enérgicas de comercialización de nuevos fármacos muy costosos que no han demostrado ser superiores a otros fármacos genéricos. Los fármacos con platino se han utilizado más a menudo en situaciones de enfermedad avanzada y como tratamiento adyuvante para algunos cánceres mamarios, en particular para aquellos con subtipo "triple negativo".

QUIMIOTERAPIA DE ALTAS DOSIS, LO QUE INCLUYE TRASPLANTE AUTÓLOGO DE MÉDULA ÓSEA
Este trasplante combinado con altas dosis de un solo fármaco puede producir respuestas objetivas incluso en pacientes con tratamiento previo intensivo. Sin embargo, rara vez tales respuestas son duraderas y no altera la evolución clínica de la mayor parte de los pacientes con enfermedad metastásica avanzada.

CÁNCER MAMARIO EN ETAPA III

Entre 10 y 25% de los pacientes acuden al momento del diagnóstico con enfermedad localmente avanzada o cáncer mamario en etapa III. Muchos de estos cánceres son técnicamente operables, mientras que otros, en particular los cánceres con afección de la pared torácica, cánceres mamarios inflamatorios o cánceres con grandes acumulaciones de ganglios linfáticos axilares no pueden tratarse con cirugía de manera inicial. Aunque no existen estudios clínicos con asignación al azar que hayan demostrado beneficios en la supervivencia para los tratamientos neoadyuvantes en comparación con el tratamiento adyuvante, este método ha ganado gran aceptación. Más de 90% de las pacientes con cáncer mamario avanzado muestran una respuesta parcial o mejor a los tratamientos quimioterapéuticos con múltiples fármacos que incluyen una antraciclina. La administración inicial de este tratamiento reduce la enfermedad voluminosa y con frecuencia hace a la paciente apta para cirugía de rescate, para radioterapia o ambas. Estas pacientes deben tratarse en clínicas con múltiples modalidades terapéuticas para coordinar la cirugía, radioterapia y quimioterapia general. Tales métodos producen supervivencia sin enfermedad a largo plazo en casi 30 a 50% de las pacientes. El tratamiento neoadyuvante también representa un tiempo ideal para valorar la eficacia de tratamientos novedosos, porque los efectos sobre el tumor pueden valorarse de manera directa.

PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA

Las mujeres con un cáncer mamario se encuentran en riesgo de desarrollar cáncer en la mama contralateral a una tasa cercana a 0.5% por año. Cuando se les administra tamoxifeno o un inhibidor de la aromatasa como tratamiento equivalente, se reduce la tasa de desarrollo de cáncer en la mama contralateral. En otros tejidos del cuerpo, el tamoxifeno posee efectos análogos a los estrógenos, que son potencialmente beneficiosos. Entre ellos figuran la preservación de la densidad mineral ósea y el descenso del colesterol a largo plazo. Sin embargo, el tamoxifeno posee efectos en el útero análogos a los de los estrógenos, lo cual incrementa el riesgo de cáncer uterino (incidencia de 0.75% tras el tratamiento con tamoxifeno durante cinco años). Dicho fármaco también aumenta el riesgo de cataratas. En el *Breast Cancer Prevention Trial* (BCPT) se ha observado una reducción mayor de 49% en la incidencia de cáncer de mama en las mujeres con un riesgo de por lo menos 1.66% y que tomaron tamoxifeno durante cinco años. El raloxifeno ha dado lugar a cifras similares en la prevención del cáncer de mama, pero puede producir efectos diferentes sobre el hueso y el corazón. Ambos fármacos están siendo comparados en un ensayo clínico de prevención prospectivo con asignación al azar (el ensayo clínico STAR). Estos fármacos son similares para evitar el cáncer de mama, y el raloxifeno presenta menos problemas tromboembólicos y cánceres de endometrio; sin embargo, este último fármaco no disminuye la frecuencia de cánceres no invasores con la misma eficacia que el tamoxifeno y por ello no se ha podido afirmar su superioridad. En fecha reciente se demostró que el modulador selectivo de los receptores a estrógenos (SERM, *selective estrogen receptor modulator*), lasofoxifeno, reduce los episodios cardiovasculares además del cáncer mamario y las fracturas, por lo que es recomendable seguir los estudios de este fármaco. También es importante recordar que la prevención del cáncer mamario contralateral en las mujeres con diagnóstico de cáncer constituye un sustitutivo razonable de la prevención del cáncer mamario, puesto que en dicho caso se trata de un segundo cáncer primario, no de una recurrencia. A este respecto, los inhibidores de la aromatasa son mucho más efectivos que el tamoxifeno; sin embargo, no han sido aprobados para la prevención primaria del cáncer mamario. Es incomprensible que los fármacos con el perfil de seguridad del raloxifeno, que reduce 50% el cáncer mamario además de evitar las fracturas osteoporóticas, todavía se receten tan poco. Estos fármacos deben ofrecerse más a menudo a las mujeres de lo que en realidad se hace.

CÁNCER DE MAMA NO INVASIVO

El cáncer de mama se desarrolla como una serie de cambios moleculares en las células epiteliales, que ocasiona una conducta cada vez más maligna. El incremento en el uso de la mamografía ha llevado a diagnósticos más frecuentes de cáncer de mama no invasivo. Estas lesiones se incluyen en dos grupos: carcinoma ductal *in situ* (DCIS, *ductal carcinoma in situ*) y carcinoma lobulillar *in situ* (neoplasia lobulillar). El tratamiento de ambos es motivo de controversia.

Carcinoma ductal *in situ* La proliferación de células epiteliales mamarias en los conductos se conoce como *DCIS*. La hiperplasia típica puede ser difícil de diferenciar de la DCIS. Al menos una tercera parte de pacientes con DCIS no tratado desarrollará cáncer mamario invasor en los cinco años siguientes. Sin embargo, muchas decisiones de DCIS de baja malignidad no parecen progresar a lo largo de los años; por tanto, muchas pacientes reciben tratamiento excesivo. Por desgracia, no existen métodos fiables para diferenciar a las pacientes que requieren tratamiento de aquellas que pueden someterse con seguridad a observación. Por varios años, el tratamiento estándar para esta enfermedad fue la mastectomía. Sin embargo, el tratamiento de esta enfermedad con mastectomía parcial y radioterapia permite supervivencias tan buenas como las del cáncer de mama tratado mediante mastectomía. En un estudio clínico con asignación al azar, la combinación de cirugía amplia más irradiación en el DCIS produjo una disminución sustancial de la tasa de recidiva local cuando se comparó con la extirpación amplia con bordes quirúrgicos negativos. Hasta la fecha, la supervivencia es idéntica en las dos ramas del ensayo. Desgraciadamente, en ningún estudio se ha comparado ninguno de estos dos procedimientos con la mastectomía. La adición de tamoxifeno a cualquiera de las formas de tratamiento quirúrgico o radioterapéutico del DCIS mejora los resultados. No se dispone de datos acerca de los inhibidores de aromatasa en esta situación.

Varias características pronósticas pueden ayudar a identificar a las pacientes con alto riesgo de recidiva local tras la mastectomía parcial sola o con radioterapia. Entre ellas se cuentan la enfermedad extensa, <40 años, características citológicas como la presencia de necrosis, un alto grado nuclear y el subtipo de comedocarcinoma con sobreexpresión de *erbB2*. Algunos datos sugieren que una extirpación adecuada, asegurándose con todo cuidado de que los bordes no presentan infiltración tumoral en el estudio anatomopatológico, conlleva una baja tasa de recidiva. Cuando esta intervención se combina con radioterapia, la recidiva (que suele producirse en el mismo cuadrante) se observa con una frecuencia de 10% o menos. Dado que 50% de estas recidivas son invasivas, cerca de 5% evolucionarán a cáncer de mama invasivo. En estas pacientes es de esperar una mortalidad cercana a 1%, cifra que se aproxima a la del DCIS tratado mediante mastectomía. Aunque no se ha demostrado formalmente la validez de este razonamiento, en la actualidad parece prudente recomendar que aquellas pacientes que se deciden por la preservación de la mama y en las cuales el DCIS parece estar razonablemente localizado, se traten mediante la cirugía adecuada, con una valoración anatomopatológica meticulosa, seguida de irradiación de la mama y tamoxifeno. En las pacientes con DCIS localizado no es necesaria la disección de los ganglios linfáticos axilares. La decisión del tratamiento es más controvertida cuando existe algún grado de infiltración. Por la probabilidad significativa de afección de los ganglios linfáticos axilares (10 a 15%) incluso cuando la lesión primaria muestra sólo invasión microscópica, es prudente realizar biopsia de al menos un ganglio linfático centinela para toda paciente con algún grado de invasión. El tratamiento adicional depende de la presencia de diseminación de la enfermedad a los ganglios linfáticos.

Neoplasia lobulillar La proliferación de células malignas en los lobulillos se conoce como *neoplasia lobulillar*. Casi 30% de las pacientes sometidas a escisión local adecuada de la lesión desarrollan cáncer de mama (por lo general carcinoma ductal invasivo) en los siguientes 15 a 20 años. Los cánceres ipsolaterales y contralaterales tienen la misma frecuencia. Por tanto, la neoplasia lobulillar puede ser una lesión premaligna que sugiere un riesgo elevado de cáncer mamario subsiguiente, más que una forma de cáncer por sí misma y el tratamiento enérgico local parece ser

poco razonable. La mayor parte de las pacientes deben recibir tratamiento con un SERM o un inhibidor de la aromatasa (para mujeres posmenopáusicas) por cinco años y vigilarse una vez por año con mamografía y cada seis meses con exploración física. El análisis molecular adicional de estas lesiones puede diferenciar a las pacientes con riesgo de avance, que requieren tratamiento adicional de aquellas en las que es apropiado un simple seguimiento.

CÁNCER DE MAMA EN EL VARÓN

La frecuencia relativa de cáncer de mama en los varones respecto de las mujeres es de 1:150; en 2006, 1 720 varones presentaron cáncer de mama. Se presenta en forma de un nódulo unilateral en la mama y es frecuente que no se diagnostique pronto. Dada la menor cantidad de tejidos blandos y la naturaleza inesperada del problema, son algo más comunes las presentaciones localmente avanzadas. Cuando se compara el cáncer de mama del varón y el de la mujer según la edad y el estadio, el pronóstico global es idéntico. Aunque la ginecomastia puede ser al principio unilateral o asimétrica, cualquier tumoración unilateral en un varón de más de 40 años es objeto de un estudio cuidadoso que incluye la biopsia. Por otra parte, el desarrollo mamario bilateral y simétrico rara vez representa un cáncer de mama y casi invariablemente es consecuencia de una enfermedad endocrina o de un efecto farmacológico. Sin embargo, es necesario tener presente que el riesgo de cáncer es mucho más alto en los varones con ginecomastia; en tales pacientes, una asimetría macroscópica de las mamas debe suscitar la sospecha de cáncer. El cáncer de mama del varón se trata más adecuadamente mediante mastectomía y disección de ganglios linfáticos axilares o SLNB. Los pacientes con enfermedad localmente avanzada también deben recibir radioterapia. Cerca de 90% de los cánceres de mama del varón son portadores de receptores de estrógenos y cerca de 60% de los casos con metástasis responden a tratamiento endocrino. No existen estudios clínicos con asignación al azar que analicen el tratamiento complementario en el cáncer de mama del varón. Dos experiencias históricas sugieren que la enfermedad responde bien al tratamiento complementario general y, si no está contraindicado farmacológicamente, se deberían aplicar en los varones los mismos criterios de tratamiento complementario que en las mujeres. Las zonas de recidiva y el espectro de respuesta a los fármacos quimioterapéuticos son prácticamente idénticos en el cáncer de mama en ambos sexos.

VIGILANCIA DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

Pese a la existencia de técnicas de imágenes costosas y refinadas, y de una amplia gama de marcadores tumorales séricos, en ningún estudio se ha demostrado que la supervivencia esté influida por el diagnóstico precoz de la recidiva. Las guías básicas del seguimiento se resumen en el **cuadro 108-5**. Pese al apremio de los pacientes y sus familiares, no se recomienda llevar a cabo de forma sistemática tomografías computarizadas u otros estudios de imagen.

CUADRO 108-5 Guías básicas para la vigilancia del cáncer de mama

Prueba	Frecuencia
Recomendado	
Anamnesis; provocación de síntomas; exploración física	Cada 3-6 meses durante 3 años; cada 6-12 meses durante 2 años; después, anualmente
Autoexploración de la mama	Mensualmente
Mamografía	Anualmente
Exploración pélvica	Una vez por año (en particular para pacientes con SERM)
Instrucción de la paciente acerca de los síntomas de recidiva	Progresivamente
Coordinación de la asistencia	Progresivamente
No recomendado	
Biometría hemática completa	
Bioquímica sérica	
Radiografías de tórax	
Gammagrafía ósea	
Ecografía hepática	
Tomografía computarizada torácica, abdominal o pélvica	
Marcador tumoral CA 15-3, CA 27-29 CEA	

Abreviaturas: CEA, antígeno carcinoembrionario; SERM, modulador selectivo de los receptores a estrógenos.
Fuente: Recommended Breast Cancer Surveillance Guidelines, ASCO Education Book, Fall, 1997.

109 Cánceres del tubo digestivo alto

Robert J. Mayer

Los cánceres del tubo digestivo alto incluyen aquellos que se originan en el esófago, estómago e intestino delgado.

CÁNCER ESOFÁGICO

INCIDENCIA Y ETIOLOGÍA

El cáncer esofágico es cada vez más común; su naturaleza es en extremo letal. En el 2014 se diagnosticó en 18 170 estadounidenses y ocasionó 15 450 muertes. Casi todos los cánceres esofágicos son carcinomas epidermoides, adenocarcinomas; los dos subtipos histológicos tienen presentación clínica similar, pero diferentes factores causales.

En todo el mundo, el carcinoma epidermoide es el tipo más común, con una incidencia que tiene notable asociación con su ubicación geográfica. Ocurre en las regiones que se extienden desde la costa del sur del mar Caspio en el extremo oriental, hasta el norte de China en el este, abarcando regiones de Irán, Asia central, Afganistán, Siberia y Mongolia. Se ha observado incremento en el riesgo familiar en regiones con elevada incidencia, aunque no se han definido asociaciones genéticas. La incidencia elevada en determinadas regiones también está presente en ubicaciones dispares como Finlandia, Islandia, Curazao, sureste de África y noroeste de Francia. En Norteamérica y en Europa occidental la enfermedad es más común en individuos de raza negra que en caucásicos y más en varones que en mujeres; se presenta más a menudo después de los 50 años de edad y parece estar relacionada con un nivel socioeconómico bajo. Tales cánceres por lo general se originan de las porciones cervical y torácica del esófago.

Se han implicado factores causales diversos en el desarrollo de carcinomas epidermoides del esófago **(cuadro 109-1)**. En Estados Unidos, las causas de tales cánceres tienen relación primaria con el consumo excesivo de alcohol, con el tabaquismo o ambos. El riesgo relativo aumenta con la cantidad de cigarrillos o de alcohol consumidos y estos factores actúan de manera sinérgica. Al parecer, el consumo de whisky provoca una frecuencia más alta que el de vino o cerveza. El carcinoma epidermoide de esófago se ha relacionado también con la ingestión de nitritos, los opiáceos fumados, las toxinas de ciertos hongos en verduras y hortalizas en conserva, así como con la lesión de la mucosa producida por agresiones de naturaleza física como el contacto prolongado con té muy caliente, la ingestión de lejía, las estenosis inducidas por radiación y la acalasia crónica. La presencia de un anillo esofágico, aunada a glositis y ferropenia (es decir, el síndrome de Plummer-Vinson o de Paterson-Kelly) y a hiperqueratosis congénita con callosidad de las palmas y plantas (es decir, queratosis palmoplantar) se

CUADRO 109-1 Algunos factores etiológicos relacionados con el cáncer epidermoide de esófago

Consumo excesivo de alcohol
Tabaquismo
Otros cancerígenos consumidos
Nitratos (convertidos en nitritos)
Opiáceos fumados
Toxinas micóticas en verduras y hortalizas en conserva
Lesión de la mucosa por factores físicos
Té caliente
Ingestión de lejía
Estenosis por radiación
Acalasia crónica
Predisposición del hospedador
Membrana esofágica con glositis y ferropenia (es decir, Plummer-Vinson o Paterson-Kelly)
Hiperqueratosis congénita y callosidad de palmas y plantas (es decir, queratosis palmoplantar)
¿Deficiencia alimenticia de molibdeno, cinc, vitamina A?

CUADRO 109-2 Algunos factores etiológicos relacionados con el adenocarcinoma de esófago

Reflujo gastroesofágico crónico
Obesidad
Esófago de Barrett
Sexo masculino
Tabaquismo

ha relacionado con cáncer esofágico epidermoide, al igual que la deficiencia alimenticia de molibdeno, cinc y vitamina A. Los individuos con cáncer de cabeza y cuello tienen mayor riesgo de padecer cáncer esofágico epidermoide.

Por razones que no han sido aclaradas, la frecuencia del carcinoma epidermoide de esófago ha disminuido en las poblaciones estadounidenses de razas negra y caucásica durante los últimos 40 años, mientras que la frecuencia de adenocarcinoma ha aumentado siete tantos, sobre todo en varones caucásicos (proporción varón-mujer 6:1). Mientras que los carcinomas epidermoides representaban la mayor parte de cánceres esofágicos en Estados Unidos hace 40 a 50 años, hoy en día más de 75% de los tumores esofágicos son adenocarcinomas con incremento continuo de la incidencia de este subtipo histológico. La comprensión de las causas para este incremento es motivo de investigación.

Varias asociaciones etiológicas fuertes se han observado para el desarrollo del adenocarcinoma esofágico **(cuadro 109-2)**. Tales tumores se originan del esófago distal en asociación con reflujo gástrico crónico, a menudo en presencia de esófago de Barrett (sustitución del epitelio escamoso normal en la porción distal del esófago por mucosa columnar), lo que ocurre más a menudo en individuos obesos. Los adenocarcinomas se originan en el epitelio cilíndrico clásico en el esófago distal. Incluso antes de que se detecte una neoplasia franca, se encuentra aneuploidia y mutaciones *p53* en el epitelio displásico. Estos adenocarcinomas tienen comportamiento clínico similar al adenocarcinoma gástrico, aunque no tienen relación con infecciones por *Helicobacter pylori*. Casi 15% de los adenocarcinomas esofágicos expresan de manera excesiva el gen *HER2/neu*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cerca de 5% de las neoplasias malignas de esófago se desarrollan en el tercio superior (esófago cervical), 20% en el tercio medio y 75% en el tercio distal. Los carcinomas epidermoides y adenocarcinomas de esófago no se pueden distinguir en las radiografías o estudios endoscópicos.

Los síntomas iniciales en la inmensa mayoría de los pacientes son disfagia progresiva y pérdida de peso de corta duración. Al principio, la disfagia es para alimentos sólidos y avanza de manera gradual hasta incluir semisólidos y líquidos. Una vez que se desarrollan estos síntomas, la enfermedad suele ser incurable puesto que los problemas de la deglución surgen cuando el cáncer ha infiltrado >60% de la circunferencia esofágica. La disfagia se acompaña de dolor durante la deglución (odinofagia), dolor irradiado al pecho o la espalda, regurgitación o vómito y neumonía por aspiración. La enfermedad se disemina sobre todo hacia los ganglios linfáticos vecinos y supraclaviculares, así como al hígado, pulmones, pleura y hueso. Pueden desarrollarse fístulas traqueoesofágicas, sobre todo en pacientes con tumores de las porciones superior y media del esófago. Al igual que con otros carcinomas epidermoides, puede ocurrir hipercalcemia en ausencia de metástasis óseas, tal vez a partir del péptido relacionado con la hormona paratiroidea de las células tumorales **(cap. 121)**.

DIAGNÓSTICO

Los intentos de detección endoscópica y citológica para carcinoma en pacientes con esófago de Barrett, pese a que son eficaces como mecanismo de detección de displasia de alta malignidad, no han demostrado reducir la probabilidad de muerte por adenocarcinoma esofágico. Debe realizarse esofagoscopia en todo paciente en quien se sospeche una anomalía esofágica, para visualizar e identificar un tumor y también para obtener confirmación histopatológica del diagnóstico. Como la población de personas en riesgo de carcinoma epidermoide de esófago (fumadores y alcohólicos) también tiene altas tasas de cáncer de pulmón y cabeza y cuello, debe llevarse a cabo inspección endoscópica de la laringe, tráquea y bronquios. También es obligada la exploración detallada del fondo del estómago (por retroflexión del endoscopio). La extensión de la diseminación tumoral al mediastino y ganglios linfáticos paraaórticos debe valorarse por tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) de tórax y abdomen, y por ecografía endoscópica. La tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) proporciona una valoración útil de la presencia de enfermedad metastásica distante, lo que ofrece información precisa con respecto a la diseminación a ganglios linfáticos mediastínicos, lo cual puede ser de utilidad para definir el campo de radioterapia. Las imágenes obtenidas con PET, cuando se realizan de manera secuencial parecen proporcionar un método para marcar la valoración inicial y la respuesta a la quimioterapia preoperatoria.

TRATAMIENTO CÁNCER ESOFÁGICO

El pronóstico para pacientes con carcinoma esofágico es malo. Casi 10% de los pacientes sobreviven cinco años después del diagnóstico; así, el tratamiento es sintomático. La resección quirúrgica de todo tumor macroscópico (resección total) sólo es factible en 45% de los casos y a menudo se encuentran células tumorales residuales en los bordes quirúrgicos. Tales esofagectomías se han relacionado con tasas de mortalidad posoperatoria cercanas de 5% por fístulas anastomóticas, abscesos subdiafragmáticos y complicaciones cardiopulmonares. Aunque continúa el debate respecto a los beneficios comparativos de las resecciones transtorácicas frente a las del tipo transhiatal, en la actualidad los cirujanos torácicos expertos favorecen la esofagectomía por cirugía transtorácica de mínima invasión. Se han examinado las resecciones endoscópicas de las células cancerosas epidermoides superficiales o adenocarcinomas, pero se ha demostrado que son similares en cuanto a la probabilidad de supervivencia en comparación con procedimientos quirúrgicos convencionales. De la misma forma, se desconoce la utilidad de la extirpación quirúrgica endoscópica de las lesiones displásicas en una región del esófago de Barrett para reducir la mortalidad subsiguiente por carcinoma esofágico. Algunos expertos han recomendado la cirugía de fundoplicatura (es decir, la eliminación de la unión gastroesofágica) como mecanismo para la prevención de cáncer en pacientes con esófago de Barrett; no se cuenta con datos disponibles para valorar por completo los riesgos y los beneficios de este procedimiento con penetración corporal. Casi 20% de los pacientes que sobreviven a la resección quirúrgica total viven por cinco años. La valoración de los quimioterapéuticos en pacientes con carcinoma esofágico se ha dificultado por la ambigüedad en la definición de "respuesta" y por la condición física debilitada de muchos individuos que reciben tratamiento, en particular aquellos con carcinomas epidermoides. No obstante, se han reportado reducciones significativas en el tamaño de tumoraciones mensurables en 15 a 25% de los pacientes que reciben tratamiento con un solo fármaco y en 30 a 60% de los pacientes tratados con combinaciones farmacológicas que incluyen cisplatino. En un pequeño subgrupo de pacientes cuyos tumores expresan de manera excesiva el gen *HER2/neu*, la adición de trastuzumab, un anticuerpo monoclonal, parece incrementar la probabilidad de beneficio, en particular en pacientes con lesiones gastroesofágicas. El uso de bevacizumab, un fármaco antiangiogénico, parece ser de utilidad limitada en casos de cáncer esofágico. La quimioterapia en combinación con radioterapia como tratamiento inicial, ya sea solo o seguido de un intento de resección quirúrgica, parece ser beneficiosa. Cuando se administra junto con la radioterapia, la quimioterapia produce mejores resultados en la supervivencia que la radioterapia sola. El uso de quimioterapia preoperatoria y radioterapia seguida de resección esofágica parece prolongar la supervivencia en comparación con la cirugía sola, de acuerdo con varios estudios clínicos con asignación al azar y metaanálisis; algunos reportes sugieren que no se obtienen beneficios adicionales cuando se añade la cirugía si se logró una reducción significativa del tamaño del tumor por la combinación con quimiorradioterapia.

Para pacientes con cánceres incurables, no susceptibles de resección quirúrgica con cáncer esofágico, los principales problemas consisten en disfagia, desnutrición y tratamiento de las fístulas traqueoesofágicas. Los métodos de tratamiento paliativo incluyen dilatación endoscópica repetida, colocación quirúrgica de gastrostomía o yeyunostomía para hidratación y alimentación, colocación endoscópica de una endoprótesis metálica expansible y radioterapia.

ADENOCARCINOMA GÁSTRICO

Incidencia y epidemiología Por razones poco claras, la incidencia y las tasas de mortalidad por cáncer gástrico han disminuido en Estados Unidos durante los últimos 80 años, aunque la enfermedad permanece como la segunda causa de muerte relacionada con cáncer en el mundo. La tasa de mortalidad por cáncer gástrico en Estados Unidos ha disminuido en varones de 28 a 5.8 por 100 000 personas, mientras que en las mujeres disminuyó de 27 a 2.8 por 100 000 personas. No obstante, en el año 2014 se diagnosticaron 22 220 nuevos casos de cáncer gástrico en Estados Unidos y 10 990 estadounidenses fallecieron por la enfermedad. Aunque la incidencia de cáncer gástrico ha disminuido en todo el mundo, permanece muy elevada en regiones geográficas tan dispares como Japón, China, Chile e Irlanda.

El riesgo de padecer cáncer gástrico es mayor en los niveles socioeconómicos inferiores. Los emigrantes de países con una frecuencia elevada a una región con una frecuencia menor conservan su predisposición a padecer cáncer gástrico, mientras que el riesgo de sus descendientes se aproxima más al del país de inmigración. Estos datos sugieren que el cáncer gástrico está ligado al contacto con algún factor ambiental durante las primeras etapas de la vida y los factores más probables son los cancerígenos de los alimentos.

Anatomía patológica Cerca de 85% de las neoplasias malignas gástricas corresponde a adenocarcinomas, mientras que 15% restante lo componen linfomas y tumores de células del estroma gastrointestinal (GIST, *gastrointestinal stromal tumors*) y leiomiosarcomas. Los adenocarcinomas gástricos se subdividen en dos grupos: un *tipo difuso* en el cual no existe cohesión celular, de manera que las células aisladas infiltran y aumentan el espesor de la pared gástrica sin formar un tumor bien delimitado, y un *tipo intestinal*, que se caracteriza por la presencia de células neoplásicas cohesivas que forman estructuras tubulares similares a glándulas. Los carcinomas difusos son más frecuentes en los pacientes más jóvenes, se forman por todo el estómago, incluido el cardias, provocan pérdida de la elasticidad de la pared gástrica (la denominada *linitis plástica* o aspecto de "bota de cuero") y tienen un pronóstico más sombrío. Las neoplasias malignas difusas tienen una adhesión intercelular deficiente, sobre todo por la falta de expresión de E-caderina. Las lesiones de tipo intestinal suelen ser ulceradas, son más frecuentes en el antro y la curvatura menor del estómago y a menudo preceden a cambios precancerosos prolongados, a menudo iniciados por *Helicobacter pylori*. Aunque la frecuencia del carcinoma difuso es similar en numerosas poblaciones, la variedad intestinal tiende a predominar en las regiones geográficas de alto riesgo mencionadas antes y es menos probable en las zonas en las que está disminuyendo la frecuencia de cáncer gástrico. Por tanto, en el origen de estos dos subtipos participan uno o varios factores causales diferentes. En Estados Unidos, ~30% de las neoplasias malignas gástricas se origina en la porción distal del estómago. Cerca de 20% de estos tumores surge en la parte media del estómago, mientras que casi 40% se origina en el tercio proximal. El restante 10% abarca al estómago completo.

Etiología Al parecer el riesgo aumenta con el consumo prolongado y abundante de nitratos en los alimentos desecados, ahumados y salados. Se cree que las bacterias convierten a los nitratos en nitritos cancerígenos (cuadro 109-3). Algunas de estas bacterias proceden de una fuente exógena por el consumo de alimentos parcialmente descompuestos, lo que sucede a menudo entre las clases de nivel socioeconómico más bajo de todo el mundo. Las bacterias como *H. pylori* pueden contribuir a este efecto al causar gastritis atrófica inflamatoria crónica, pérdida de la acidez gástrica y al favorecer la proliferación bacteriana en el estómago. Aunque el riesgo de desarrollar cáncer gástrico parece ser seis veces más elevado en personas infectadas por *H. pylori*, aún se desconoce si la erradicación de la bacteria después de que ha ocurrido la infección en realidad reduce este riesgo. Puede ocurrir pérdida de la acidez cuando las células productoras de ácido del antro gástrico son eliminadas por medios quirúrgicos para controlar la enfermedad ulcerosa péptica benigna o cuando en personas de edad avanzada ocurre aclorhidria, gastritis atrófica e incluso anemia perniciosa. Varios estudios endoscópicos gástricos en pacientes con gastritis atrófica han documentado la sustitución de la mucosa gástrica habitual por células de tipo intestinal. Este proceso de metaplasia intestinal puede ocasionar atipia celular y finalmente neoplasias. Como la disminución de la incidencia de cáncer gástrico en Estados Unidos refleja principalmente una reducción en las lesiones distales, ulcerosas de tipo intestinal, es concebible que la mejor conservación de los alimentos y la disponibilidad de refrigeración para todas las clases socioeconómicas haya disminuido la ingestión dietética de bacterias exógenas. *H. pylori* no se ha relacionado con una forma difusa, más proximal de carcinoma gástrico o con cánceres que se originen en la unión gastroesofágica o en la porción distal del esófago. Casi 10 a 15% de los adenocarcinomas que se desarrollan en la región proximal del estómago, en la unión gastroesofágica y la porción distal del esófago expresan de manera excesiva el gen *HER2/neu*; los individuos cuyos tumores muestran esta expresión excesiva se benefician del tratamiento dirigido a dicha anomalía (p. ej., trastuzumab).

El cáncer gástrico se ha vinculado con otros factores causales. Algunas neoplasias gástricas malignas al parecer son resultado de úlceras gástricas y pólipos adenomatosos, pero la información sobre la relación causa-efecto no es convincente. Es probable que la dificultad de distinguir en términos clínicos entre las úlceras gástricas benignas y los carcinomas ulcerados pequeños explique este supuesto vínculo. La presencia de una hipertrofia extrema de los pliegues gástricos (es decir, la enfermedad de Ménétrier), que da la impresión de lesiones polipoides, se ha relacionado con una frecuencia atípica de transformación maligna; sin embargo, esta hipertrofia no representa la presencia de verdaderos pólipos adenomatosos. Las personas con grupo sanguíneo A tienen una frecuencia mayor de cáncer gástrico que las personas con el grupo sanguíneo O; esta observación quizá se debe a diferencias en la secreción de la mucosa, que altera la protección de la misma contra los factores cancerígenos. También se ha relacionado una mutación de línea germinal en el gen de la E-caderina (*CDH1*), heredada por medio de un patrón autosómico dominante y que codifica una proteína de adhesión celular, con la mayor frecuencia de cáncer gástrico oculto en portadores asintomáticos jóvenes. Las úlceras duodenales no se relacionan con el cáncer gástrico.

CUADRO 109-3 Bacterias convertidoras de nitratos como factor en la génesis del carcinoma gástrico[a]

Fuentes exógenas de bacterias convertidoras de nitratos:
Alimentos contaminados por bacterias (más frecuentes en las clases socioeconómicas inferiores, que tienen una frecuencia mayor de la enfermedad; disminuye con la mejor conservación y refrigeración de los alimentos)
Infección por *Helicobacter pylori*
Factores endógenos que favorecen el crecimiento intragástrico de las bacterias convertidoras de nitratos
Disminución de la acidez gástrica
Cirugía gástrica previa (antrectomía) (periodo de latencia de 15-20 años)
Gastritis atrófica y anemia perniciosa
¿Exposición prolongada a antagonistas de los receptores H_2 de la histamina?

[a] Hipótesis: los nitratos de la dieta son convertidos en nitritos cancerígenos por las bacterias.

Manifestaciones clínicas Las neoplasias malignas gástricas, cuando son superficiales y curables por medio de cirugía, no suelen causar síntomas. Cuando el tumor crece, algunos pacientes se quejan de dolor gradual en la parte superior del abdomen cuya intensidad varía desde una sensación vaga de plenitud posprandial hasta un dolor intenso persistente. Con frecuencia se acompaña de anorexia o náusea leve, aunque no constituye un síntoma habitual. Otros pacientes manifiestan pérdida de peso y en los tumores del píloro predominan la náusea y el vómito; las lesiones del cardias provocan disfagia como síntoma principal. El cáncer incipiente no origina signos en la exploración física y la presencia de un tumor palpable en el abdomen indica en general un crecimiento prolongado y extensión regional.

Los carcinomas gástricos se diseminan hacia los tejidos perigástricos por extensión directa a través de la pared gástrica y en ocasiones se adhieren a los órganos vecinos como páncreas, colon o hígado. La enfermedad se disemina también por el sistema linfático o por siembra de las superficies peritoneales. Son frecuentes las metástasis intraabdominales y en los ganglios supraclaviculares, al igual que los nódulos metastásicos en el ovario (tumor de Krukenberg), la región periumbilical ("nódulo de la hermana Mary Joseph") o el fondo de saco peritoneal (cresta de Blumer, palpable por medio de tacto rectal o vaginal); en ocasiones también se desarrolla ascitis maligna. El hígado es el lugar más frecuente de diseminación hematógena del tumor.

La presencia de anemia ferropénica en los varones y de sangre oculta en heces en ambos sexos obliga a buscar una lesión oculta en el tubo digestivo.

Esta valoración minuciosa adquiere especial importancia en los pacientes con gastritis atrófica o anemia perniciosa. Otros datos clínicos poco frecuentes vinculados a los adenocarcinomas gástricos son la tromboflebitis migratoria, la anemia hemolítica microangiopática y la acantosis pigmentaria (nigricans).

Diagnóstico Se ha sustituido el uso de estudios radiográficos con doble medio de contraste por la esofagogastroscopia y CT para la valoración de pacientes con síntomas epigástricos.

Las úlceras gástricas identificadas durante el procedimiento endoscópico pueden tener aspecto benigno, pero se necesita la biopsia a fin de descartar malignidad. Resulta crucial identificar las úlceras gástricas malignas antes de que infiltren los tejidos circundantes, puesto que el índice de curación de las lesiones incipientes limitadas a la mucosa o submucosa es >80%. Dado que es difícil distinguir en términos clínicos o endoscópicos entre los carcinomas gástricos y los linfomas gástricos, se debe tomar una biopsia endoscópica a la mayor profundidad posible, puesto que los tumores linfoides se ubican en la submucosa.

En el cuadro 109-4 se muestra la estadificación del carcinoma gástrico.

CUADRO 109-4 Sistema de estadificación del carcinoma gástrico

Estadio	TNM	Características	Datos de la *American Cancer Society* en Estados Unidos: Número de casos, %	Datos de la *American Cancer Society* en Estados Unidos: Supervivencia a los cinco años, %
0	T_{is}N0M0	Ganglios negativos; limitado a la mucosa	1	90
IA	T1N0M0	Ganglios negativos; invasión de la lámina propia o la submucosa	7	59
IB	T2N0M0 T1N1M0	Ganglios negativos; invasión de la muscular propia	10	44
II	T1N2M0 T2N1M0	Ganglios positivos; invasión que rebasa la mucosa pero por dentro de la pared	17	29
		o bien		
	T3N0M0	ganglios negativos; extensión a través de la pared		
IIIA	T2N2M0 T3N1-2M0	Ganglios positivos; invasión de la muscular propia o a través de la pared	21	15
IIIB	T4N0-1M0	Ganglios negativos; adhesión a los tejidos vecinos	14	9
IIIC	T4N2-3M0	>3 ganglios positivos; invasión de la serosa o estructuras circundantes		
	T3N3M0	7 o más ganglios positivos; penetra la pared sin invadir la serosa ni las estructuras adyacentes		
IV	T4N2M0	Ganglios positivos: adhesión al tejido circundante	30	3
		o bien		
	T1-4N0-2-M1	Metástasis a distancia		

Abreviaturas: ACS, *American Cancer Society*; TNM, tumor, ganglios, metástasis.

TRATAMIENTO ADENOCARCINOMA GÁSTRICO

La resección quirúrgica completa del tumor, con extirpación de los ganglios linfáticos vecinos, ofrece la única posibilidad de curación. Sin embargo, esto sólo es posible en menos de 33% de los casos. En general, el tratamiento más apropiado en los pacientes con carcinomas distales es una gastrectomía subtotal, mientras que en los tumores más proximales es necesario realizar una gastrectomía total o casi total. La disección ganglionar en estos procedimientos aumenta el riesgo de padecer complicaciones sin proporcionar una mejora significativa en la supervivencia. El pronóstico después de la resección quirúrgica completa depende del grado de infiltración del tumor en la pared gástrica, la extensión hacia los ganglios linfáticos regionales, la invasión vascular y el contenido anómalo de DNA (es decir, aneuploidia), características que se observan en la inmensa mayoría de los pacientes estadounidenses. Como consecuencia, en 25 a 30% de los individuos que se someten a la resección completa de un cáncer gástrico la probabilidad de supervivencia a los cinco años es de alrededor de 20% para los tumores distales y <10% para los tumores proximales; las recidivas continúan por lo menos durante ocho años tras la cirugía. Sin embargo, en ausencia de ascitis o de metástasis hepáticas o peritoneales extensas, se debe intentar la resección quirúrgica de la lesión primaria, incluso en los pacientes que se consideran incurables por medios quirúrgicos, puesto que el mejor tratamiento paliativo es reducir el volumen del tumor para aumentar la probabilidad de obtener beneficios con la quimioterapia, la radioterapia o ambas. En regiones de alta incidencia, como Japón y Corea, donde el uso de programas de detección endoscópica ha identificado pacientes con tumores superficiales, ha ganado aceptación el uso de la gastrectomía laparoscópica. En Estados Unidos y en Europa occidental el uso de estos métodos quirúrgicos con mínima penetración corporal son aún motivo de investigación.

El adenocarcinoma gástrico es relativamente radiorresistente y para contener de manera adecuada al tumor primario se necesitan dosis de irradiación externa que superan la tolerancia de las estructuras circundantes, como la mucosa intestinal y la médula espinal. Por tanto, la aplicación principal de la radioterapia en los pacientes con cáncer gástrico se limita a disminuir el dolor. La radioterapia aislada tras la resección completa no prolonga la supervivencia. En el caso de un tumor limitado al epigastrio que no se puede resecar por medio de cirugía, los pacientes que reciben 3 500 a 4 000 cGy no viven más tiempo que otros enfermos similares no irradiados; sin embargo, la supervivencia se prolonga un poco cuando se administra 5-fluorouracilo (5-FU) más leucovorina en combinación con la radioterapia (sobrevida a tres años de 50% contra 41% para el tratamiento solo). En esta situación clínica es posible que el 5-FU actúe como radiosensibilizador.

Las combinaciones de fármacos citotóxicos para los pacientes con carcinoma gástrico avanzado se asocian a respuestas parciales en 30 a 50% de los casos; al parecer ofrece beneficios significativos en aquellas personas que responden al tratamiento. Tales combinaciones farmacológicas por lo general incluyen cisplatino en combinación con epirrubicina o docetaxel y 5-FU en goteo intravenoso o capecitabina o bien, irinotecán. A pesar de las tasas de respuesta alentadoras, las remisiones completas son poco frecuentes, las respuestas parciales son transitorias y el impacto global del uso de múltiples fármacos en la terapia de supervivencia ha sido limitado; la mediana de supervivencia para los pacientes tratados de esta manera es <12 meses. Como con el adenocarcinoma esofágico, la adición de bevacizumab a la quimioterapia en el cáncer gástrico parece proporcionar un beneficio limitado. Sin embargo, son alentadores los resultados preliminares al usar otros compuestos antiangiogénicos, como el ramucirumab, en el tratamiento del cáncer gástrico. La quimioterapia adyuvante aislada después de la resección completa de un cáncer gástrico prolonga muy poco la supervivencia. Sin embargo, la quimioterapia posquirúrgica combinada con radioterapia (*tratamiento perioperatorio*), así como quimioterapia posoperatoria combinada con radioterapia reduce la tasa de recidiva y una supervivencia más prolongada.

LINFOMA GÁSTRICO PRIMARIO

El linfoma primario de estómago es relativamente poco frecuente y compone <15% de todos los tumores gástricos malignos y cerca de 2% de todos los linfomas. Sin embargo, el estómago es la ubicación extraganglionar más común de los linfomas y la frecuencia del linfoma gástrico se ha incrementado en el transcurso de los últimos 35 años. En la clínica es difícil

distinguir entre este trastorno y el adenocarcinoma gástrico; ambos tumores se detectan con mayor frecuencia durante el sexto decenio de la vida; se acompañan de dolor epigástrico, saciedad precoz y fatiga generalizada, y en las radiografías de aspecto endoscópico con medio de contraste caracterizadas por la presencia de úlceras con un patrón deshilachado y engrosado. El diagnóstico de linfoma gástrico se establece a veces por medio del cepillado citológico de la mucosa gástrica, pero por lo general se necesita una biopsia obtenida por gastroscopia o laparotomía. El hecho de que la biopsia gastroscópica no permita detectar un linfoma en un caso determinado no se debe considerar concluyente, puesto que las biopsias superficiales en ocasiones pasan por alto el infiltrado linfoide más profundo. La anatomía patológica macroscópica del linfoma gástrico puede simular también la del adenocarcinoma y consta de una lesión ulcerada y voluminosa situada en el cuerpo o antro, o bien de una transformación difusa que se disemina por toda la submucosa gástrica y se extiende incluso hasta el duodeno. Desde el punto de vista microscópico, la mayor parte de los tumores linfoides gástricos corresponden a linfomas de estirpe celular B. Desde el punto de vista histológico, estos tumores son linfomas superficiales bien diferenciados (de tejido linfoide asociado a las mucosas [MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*]) y linfomas muy malignos de células grandes. A semejanza del adenocarcinoma gástrico, la infección por *H. pylori* aumenta el riesgo de padecer linfoma gástrico en términos generales y de linfoma MALT en particular. Los linfomas de células grandes de estómago por lo general se diseminan a los ganglios linfáticos regionales (a menudo al anillo de Waldeyer) y después pueden diseminarse.

TRATAMIENTO **LINFOMA GÁSTRICO PRIMARIO**

El linfoma gástrico primario es una enfermedad mucho más fácil de tratar que el adenocarcinoma gástrico, lo que subraya la necesidad de establecer muy bien el diagnóstico. El tratamiento antibiótico para erradicar la infección por *H. pylori* ha dado lugar a una regresión cercana al 75% de los linfomas MALT y se debe tener en mente como posibilidad antes de la cirugía, radioterapia o quimioterapia en los pacientes con este tipo de tumor. La falta de respuesta a este tratamiento antibiótico se ha vinculado con una anomalía cromosómica específica, es decir, t(11;18). Los pacientes que responden se deben someter a un seguimiento endoscópico periódico puesto que aún no se sabe si la clona neoplásica se elimina o tan sólo se suprime. La gastrectomía subtotal, por lo general complementada con quimioterapia combinada, ha permitido lograr tasas de supervivencia a cinco años de 40 a 60% en pacientes con linfomas de alta malignidad pero circunscritos. La necesidad de realizar una cirugía mayor tampoco es clara, sobre todo en individuos con signos radiográficos preoperatorios de metástasis ganglionares, en quienes la quimioterapia por sí sola (CHOP [ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona] más rituximab) constituye un tratamiento eficaz. No se ha definido la utilidad de la radioterapia, puesto que casi todas las recurrencias se desarrollan en sitios distantes.

SARCOMA GÁSTRICO (NO LINFOIDE)

Los leiomiosarcomas y GIST representan entre 1 y 3% de las neoplasias gástricas. Se ubican sobre todo en las paredes anterior y posterior del fondo gástrico y a menudo se ulceran y sangran. Incluso las lesiones de aspecto histológico benigno pueden comportarse de forma maligna. Los leiomiosarcomas rara vez invaden las vísceras adyacentes y no envían metástasis hacia los ganglios linfáticos, pero pueden diseminarse al hígado y los pulmones. El tratamiento más adecuado es la resección quirúrgica. La poliquimioterapia debe reservarse para los pacientes con enfermedad metastásica. Todos estos tumores se deben analizar para investigar si existe una mutación en el receptor de la tirosina cinasa *c-kit*. Los GIST no mejoran con la quimioterapia habitual; en promedio, la mitad de los pacientes exhibe una respuesta objetiva y una supervivencia prolongada cuando reciben mesilato de imatinib (400 a 800 mg diarios por vía oral), que es un inhibidor selectivo de la tirosina cinasa *c-kit*. Muchos individuos con GIST, cuyos tumores son resistentes a la acción del imatinib, mejoran con sunitinib o regorafenib, otro inhibidor de la tirosina cinasa *c-kit*.

TUMORES DEL INTESTINO DELGADO

Los tumores de intestino delgado comprenden <3% de las neoplasias gastrointestinales. Por su rareza y poca accesibilidad, a menudo se retrasa el diagnóstico correcto. Los síntomas abdominales suelen ser inespecíficos y mal definidos y los estudios radiográficos convencionales del tubo digestivo alto y bajo a menudo tienen aspecto normal. Debe considerarse el diagnóstico de tumores de intestino delgado en el diagnóstico diferencial en las siguientes situaciones: 1) episodios recurrentes e inexplicados de dolor abdominal cólico; 2) periodos intermitentes de obstrucción intestinal, en especial en ausencia de enfermedad intestinal inflamatoria (IBD) o de cirugía previa; 3) intususcepción en el adulto, y 4) evidencia de hemorragia renal crónica en presencia de exploración endoscópica y convencional negativa. Debe considerarse la valoración cuidadosa con bario del intestino delgado en tales circunstancias; el diagnóstico de precisión puede mejorar mediante la administración de bario a través de una sonda nasogástrica colocada en el duodeno (enteroclisis). Otro método consiste en realizar procedimientos endoscópicos con cápsula.

TUMORES BENIGNOS

En general, es difícil establecer la histología de los tumores benignos del intestino delgado a partir de los datos clínicos y radiográficos. La sintomatología de estos tumores es inespecífica y las manifestaciones más frecuentes son dolor, obstrucción y hemorragia. Estos tumores suelen descubrirse durante el quinto o sexto decenio de la vida y son más frecuentes en el tercio distal del intestino delgado. Los tumores benignos más frecuentes son adenomas, leiomiomas, lipomas y angiomas.

Adenomas Comprenden a los tumores de células de los islotes y de las glándulas de Brunner, además de los adenomas polipoides. Los *adenomas de células de los islotes* se ubican en ocasiones fuera del páncreas; los síndromes asociados se describen en el **capítulo 113**. Los *adenomas de las glándulas de Brunner* no son neoplasias verdaderas sino una hipertrofia o una hiperplasia de las glándulas de la submucosa duodenal. Se presentan como pequeños nódulos en la mucosa del duodeno que secretan un moco alcalino y viscoso. Por lo general, constituyen un signo radiográfico casual, sin un cuadro clínico específico.

Adenomas polipoides Cerca de 25% de los tumores benignos del intestino delgado corresponde a adenomas polipoides **(cuadro 110-2)**. Se manifiestan en forma de pólipos únicos o, con menos frecuencia, como adenomas vellosos papilares. Como ocurre en el colon, la variedad sésil o papilar del tumor se acompaña en ocasiones de un carcinoma. Algunos pacientes con síndrome de Gardner presentan adenomas premalignos en el intestino delgado, por lo general en el duodeno. En el síndrome de Peutz-Jeghers puede haber múltiples tumores polipoides en todo el intestino delgado (a veces, también, en el estómago, colon y recto). Los pólipos suelen ser hamartomas (pólipos juveniles) con un potencial mínimo de sufrir degeneración maligna. Este trastorno, de herencia autosómica dominante, se caracteriza también por depósitos mucocutáneos de melanina, así como por tumores de ovario, mama, páncreas y endometrio.

Leiomiomas Estas neoplasias se originan en el músculo liso intestinal, suelen ser intramurales y afectan a la mucosa situada por encima de ellos. Si la mucosa se ulcera se puede producir una hemorragia de tubo digestivo de gravedad variable. Es frecuente el dolor abdominal intermitente de tipo cólico.

Lipomas La ubicación más frecuente de estos tumores es el tercio distal del íleon y la válvula ileocecal. Tienen un aspecto radiotransparente característico y suelen ser intramurales y asintomáticos, aunque a veces producen hemorragias.

Angiomas Aunque no son verdaderas neoplasias, estas lesiones tienen importancia porque son una causa frecuente de hemorragia intestinal. Pueden adoptar la forma de telangiectasias o de hemangiomas. Se forman múltiples telangiectasias intestinales en un proceso no hereditario limitado al tubo digestivo o bien formando parte del síndrome hereditario de Osler-Rendu-Weber. Los tumores vasculares se manifiestan también como hemangiomas aislados, sobre todo en el yeyuno. La angiografía, en particular durante el episodio hemorrágico, es la técnica diagnóstica más adecuada para valorar estas lesiones.

TUMORES MALIGNOS

Aunque poco frecuentes, los tumores malignos del intestino delgado se desarrollan en pacientes con enteritis regional de larga evolución y celiaquía, así como en los enfermos de sida. Los tumores malignos del intestino delgado se acompañan a menudo de fiebre, pérdida de peso, anorexia, hemorragia y un tumor palpable en el abdomen. Después de los carcinomas ampollares (muchos de los cuales se originan en los conductos pancreáti-

cos o biliares), los más frecuentes son los adenocarcinomas, linfomas, tumores carcinoides y leiomiosarcomas.

ADENOCARCINOMAS

Las neoplasias malignas primarias más frecuentes del intestino delgado son los adenocarcinomas, que representan cerca de 50% de todos los tumores malignos. Dichos tumores se desarrollan sobre todo en el tercio distal del duodeno y el tercio proximal del yeyuno, donde tienden a producir úlceras y provocar hemorragia y obstrucción. En los pacientes con enteritis regional de larga evolución se confunden con una úlcera duodenal crónica o con enfermedad de Crohn en la radiografía. La mejor forma de realizar el diagnóstico es por endoscopia y biopsia bajo visión directa. La resección quirúrgica es el tratamiento de elección, con la sugerencia de quimioterapia adyuvante posoperatoria, opciones que generalmente se siguen después del tratamiento del cáncer de colon.

LINFOMAS

Los linfomas del intestino delgado pueden ser primarios o secundarios. El diagnóstico de linfoma intestinal primario, cuando no hay adenopatías, hepatoesplenomegalia palpables ni signos de linfoma en la radiografía de tórax, CT, frotis de sangre periférica o aspirado y biopsia de médula ósea, necesita confirmación histológica. En general se acompaña de síntomas referidos al intestino delgado y suelen acompañarse de una lesión anatómica perceptible. El linfoma secundario del intestino delgado supone la afectación de este órgano por una neoplasia linfoide que se extiende desde los ganglios linfáticos retroperitoneales o mesentéricos afectados (cap. 134).

El linfoma intestinal primario representa cerca de 20% de los tumores malignos del intestino delgado. Casi todos estos tumores son linfomas no Hodgkin; suelen ser difusos, de células grandes y de origen en linfocitos T. El linfoma de intestino afecta al íleon con mayor frecuencia que al yeyuno, localización a su vez más frecuente que la duodenal; esta distribución de frecuencias guarda relación con zonas anatómicas. El riesgo de linfoma de intestino delgado es mayor en los pacientes con antecedente de haber padecido alguna enfermedad con malabsorción (p. ej., celiaquía), enteritis regional y en aquellos con función inmunitaria reducida por algún síndrome de inmunodeficiencia congénita, trasplante previo de órganos, enfermedad autoinmunitaria o sida.

El desarrollo de una tumoración nodular o circunscrita que reduce la luz intestinal provoca dolor periumbilical (que aumenta con los alimentos), pérdida de peso, vómito y a veces obstrucción intestinal. El diagnóstico de linfoma de intestino delgado se puede sospechar cuando en las radiografías con contraste hay signos de infiltración y engrosamiento de los pliegues de la mucosa, nódulos mucosos, zonas con úlceras irregulares o estasis del medio de contraste. El diagnóstico se confirma con una exploración quirúrgica y la extirpación de los segmentos afectados. En algunos casos el linfoma intestinal se diagnostica por medio de una biopsia transoral de la mucosa intestinal pero, puesto que la enfermedad afecta sobre todo a la lámina propia, por lo general se necesita una biopsia quirúrgica de espesor completo de la pared intestinal.

La extirpación del tumor constituye el tratamiento inicial. Tras la extirpación total, algunos pacientes reciben radioterapia posoperatoria, pero la mayoría de los especialistas prefiere administrar un tratamiento general con quimioterapia combinada durante un tiempo breve (tres ciclos). La extirpación completa del tumor no suele ser posible, ya que en el momento del diagnóstico a menudo existe diseminación intraabdominal extensa y algunas veces el tumor es multicéntrico. La probabilidad de una remisión sostenida o curación es de cerca de 75% en los pacientes con una neoplasia circunscrita, pero de alrededor de 25% en los pacientes con linfoma irresecable. En los pacientes con un tumor no extirpado, la quimioterapia puede provocar una perforación intestinal.

Una variedad de linfoma de intestino delgado, que afecta de forma difusa a todo el intestino, se describió por primera vez en judíos orientales y árabes y se denomina *enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado* (IPSID, *immunoproliferative small intestinal disease*), *linfoma mediterráneo* o *enfermedad de las cadenas pesadas* α. Es un tumor de linfocitos B. Suele manifestarse por diarrea crónica y esteatorrea con vómito y dolor abdominal de tipo cólico; algunas veces se acompaña de acropaquia. Una característica curiosa en muchos pacientes con IPSID es la presencia en la sangre y en las secreciones intestinales de una IgA anormal que contiene una cadena α acortada y sin cadenas ligeras. Se cree que las cadenas α anómalas son resultado de las células plasmáticas que infiltran el intestino delgado. Estos pacientes evolucionan alternando periodos de exacerbaciones con remisiones; por lo general mueren por desnutrición progresiva y consunción o por un linfoma de gran malignidad. La administración de antibióticos orales como tetraciclinas es útil en las fases incipientes de la enfermedad, lo que sugiere un posible origen infeccioso. También se ha utilizado quimioterapia combinada en los estadios más avanzados de la enfermedad con resultados variables. Los resultados son mejores cuando se combinan antibióticos y quimioterapia.

TUMORES CARCINOIDES

Los tumores carcinoides son de los tumores epiteliales más frecuentes del intestino delgado. Se originan en las células argentafines de las criptas de Lieberkühn y se ubican desde el tercio distal del duodeno hasta el colon ascendente, zonas que se derivan desde el punto de vista embrionario del intestino medio. Más de 50% de los tumores carcinoides del intestino se ubican en el íleon distal y la mayor parte se concentra cerca de la válvula ileocecal. Gran parte de los tumores carcinoides del intestino son asintomáticos y con un escaso potencial de malignización, pero pueden infiltrar y enviar metástasis con lo que provoca un síndrome carcinoide (cap. 113).

LEIOMIOSARCOMA

Los leiomiosarcomas son tumores grandes, a menudo de más de 5 cm de diámetro, que se pueden palpar en la exploración abdominal. Con frecuencia causan hemorragia, obstrucción o perforación. Estos tumores se deben analizar para detectar la expresión del receptor a *c-kit* mutante (y definir GIST) y, en presencia de metástasis, justificar el tratamiento con mesilato de imatinib o, en caso de resistencia a este fármaco, de sunitinib o regorafenib.

110 Cánceres de tubo digestivo bajo

Robert J. Mayer

Los cánceres de tubo digestivo bajo incluyen tumores malignos de colon, recto y ano.

CÁNCER COLORRECTAL

FRECUENCIA

Después del cáncer pulmonar, el cáncer de colon es la segunda causa de muerte por cáncer en Estados Unidos; en 2014 hubo 136 830 casos nuevos y 50 310 decesos se debieron a cáncer colorrectal. La frecuencia ha disminuido de forma considerable en los últimos 25 años, quizá gracias al mejoramiento de las pruebas de detección. Asimismo, la mortalidad en Estados Unidos se redujo 25%, en gran parte porque los tratamientos son mejores y la detección es más oportuna.

PÓLIPOS Y PATOGENIA MOLECULAR

La mayor parte de los cánceres colorrectales, sin importar su origen, se derivan de pólipos adenomatosos. Un pólipo es una protuberancia visible bajo el microscopio en la superficie de la mucosa, que se clasifica desde el punto de vista anatomopatológico en hamartoma no neoplásico (p. ej., *pólipo juvenil*), proliferación hiperplásica de la mucosa (*pólipo hiperplásico*) o pólipo adenomatoso. Sólo los adenomas son claramente precancerosos y sólo una pequeña proporción de pólipos adenomatosos evoluciona a cáncer. Es posible identificar pólipos adenomatosos en el colon de casi 30% de los adultos y 50% de los ancianos; sin embargo, menos de 1% de estas proliferaciones se torna cancerosa. Gran parte de los pólipos son asintomáticos y permanecen sin detectarse en la clínica. En menos de 5% de los pacientes con estas lesiones existe sangre oculta en heces.

Se han observado varios cambios moleculares en los pólipos adenomatosos y cánceres colorrectales que parecen reflejar un proceso de múltiples pasos en la evolución de la mucosa colónica normal a un carcinoma invasor que pone en riesgo la vida. Estos cambios en el desarrollo hacia la carcinogénesis comprenden, pero no se limitan, a mutaciones puntuales en el protooncogén K-*ras*; hipometilación del DNA, que provoca la activación de genes; pérdida de DNA (*pérdida de alelos*) en el lugar de un gen supresor de tumores (el gen de la poliposis adenomatosa de colon [APC, *adenomatous polyposis coli*]) en el brazo largo del cromosoma 5 (5q21);

pérdida de alelos en el lugar del gen supresor de tumores ubicado en el cromosoma 18q (el gen de la delección del cáncer colorrectal [DCD, *deleted in colorectal cancer*]), y pérdida de alelos en el cromosoma 17p, asociado con mutaciones en el gen supresor de tumores *p53* (fig. 101e-2). Así, el patrón proliferativo alterado de la mucosa del colon, que la convierte en un pólipo y después en carcinoma, quizá supone la activación de un oncogén por mutación, seguida y aunada a la pérdida de genes que por lo general suprimen la génesis tumoral. No se sabe si las aberraciones genéticas ocurren siempre en un orden definido. No obstante, según este modelo, se cree que las neoplasias se desarrollan sólo en aquellos pólipos que poseen estas mutaciones (o todas).

En términos clínicos, la probabilidad de que un pólipo adenomatoso degenere en cáncer depende del aspecto macroscópico de la lesión, sus características histológicas y su tamaño. Los pólipos adenomatosos pueden ser pediculados (con tallo) o sésiles (de base plana). Los cánceres invasores son más frecuentes en los pólipos sésiles. Desde el punto de vista histológico, los pólipos adenomatosos pueden ser tubulares, vellosos (es decir, papilares) o tubulovellosos. Los adenomas vellosos, en su mayoría sésiles, se malignizan con una frecuencia tres veces mayor que los adenomas tubulares. La probabilidad de que una lesión polipoide en el intestino grueso degenere en un cáncer guarda relación con el tamaño del pólipo; es insignificante (<2%) en las lesiones menores de 1.5 cm, intermedia (2 a 10%) en las lesiones de 1.5 a 2.5 cm y alta (10%) en lesiones >2.5 cm.

Tras la detección de un pólipo adenomatoso es importante analizar el intestino grueso completo por medio de endoscopia, ya que en 33% de los casos existen otras lesiones. La colonoscopia se repite de forma periódica, a pesar de no haber demostrado malignidad previa, puesto que estos pacientes tienen una probabilidad de 30 a 50% de formar otro adenoma y su riesgo de padecer un cáncer colorrectal es superior a la media. Se cree que los pólipos adenomatosos tardan más de cinco años en crecer lo suficiente como para manifestar expresión clínica; no es necesario repetir las colonoscopias con una frecuencia superior a los tres años.

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

En el cuadro 110-1 se enumeran los factores de riesgo del cáncer colorrectal.

Alimentación La causa de gran parte de los cánceres de intestino grueso parece relacionarse con factores ambientales. Es más frecuente en las personas de clase social alta que viven en zonas urbanas. Existe una relación directa entre la mortalidad por cáncer colorrectal y el consumo per cápita de calorías, proteínas de la carne, grasa y aceite del alimento, así como con la hipercolesterolemia y la mortalidad por coronariopatía. Gran parte de las variaciones geográficas relacionadas con la frecuencia no parecen relacionarse con las diferencias genéticas, puesto que en los grupos de emigrantes la frecuencia de cáncer de intestino grueso tiende a ser similar a la de los habitantes de países que los acogen. Además, los grupos como los mormones o adventistas del séptimo día, cuyo estilo de vida y hábitos alimenticios difieren de los de la población general, tienen una frecuencia y mortalidad por cáncer colorrectal significativamente menor de lo esperado, mientras que en Japón la frecuencia de cáncer colorrectal ha aumentado debido a que este país ha adoptado una dieta más "occidental". Se han propuesto por lo menos tres hipótesis para explicar esta relación, ninguna de las cuales es por completo satisfactoria.

CUADRO 110-1 Factores de riesgo del cáncer colorrectal

Alimentación: grasa animal
Síndromes hereditarios
Poliposis del colon
Poliposis relacionada con MYH
Síndrome sin poliposis (síndrome de Lynch)
Enfermedad intestinal inflamatoria
Bacteriemia por *Streptococcus bovis*
¿Tabaquismo?

GRASAS ANIMALES Una hipótesis es que el consumo de grasas animales origina una mayor proporción de anaerobios en la microflora intestinal, lo que provoca la transformación de los ácidos biliares normales en cancerígenos. Esta hipótesis interesante se apoya en varias investigaciones sobre el aumento en la cantidad de anaerobios fecales en las heces de los pacientes con cáncer colorrectal. La alimentación con alto contenido de grasa animal (pero no vegetal) se acompaña de hipercolesterolemia y aumenta el riesgo de padecer adenomas y carcinomas colorrectales.

RESISTENCIA A LA INSULINA La mayor cantidad de calorías que caracteriza a la alimentación occidental, combinada con la inactividad física, se ha vinculado con una mayor prevalencia de obesidad. Las personas obesas desarrollan resistencia a la insulina, que se incrementa de forma gradual en la sangre y origina una mayor concentración de factor de crecimiento tipo insulina I (IGF-I, *insulin-like growth factor type I*). Este factor de crecimiento al parecer estimula la proliferación de la mucosa intestinal.

FIBRA Al contrario de lo que se pensaba, los resultados de numerosos estudios con asignación al azar y estudios comparativos con testigos no han logrado demostrar la utilidad de la fibra alimenticia o de la alimentación con abundantes frutas y verduras para evitar las recurrencias del adenoma colorrectal o el desarrollo de un cáncer colorrectal.

Sin embargo, la mayor parte de las pruebas epidemiológicas implican a la alimentación como el factor causal más importante del cáncer colorrectal, en particular la alimentación con abundantes calorías y grasa animal.

FACTORES Y SÍNDROMES HEREDITARIOS

Hasta 25% de los pacientes con cáncer colorrectal tiene algún antecedente familiar de esta enfermedad, lo que sugiere una predisposición genética. Estos cánceres hereditarios del intestino grueso pueden dividirse en dos grupos principales: los síndromes de poliposis, bien estudiados pero poco frecuentes, y los síndromes sin poliposis, más frecuentes y cada vez mejor conocidos (cuadro 110-2).

Poliposis del colon La poliposis del colon (poliposis familiar del colon) es una enfermedad poco frecuente que se caracteriza por la presencia de miles de pólipos adenomatosos en todo el intestino grueso. Se transmite de forma autosómica dominante; se cree que los pocos pacientes que carecen de antecedentes familiares han contraído la enfermedad por mutaciones espontáneas. Los estudios moleculares han relacionado la poliposis del colon con una pérdida en el brazo largo del cromosoma 5 (que comprende

CUADRO 110-2 Síndromes hereditarios de poliposis intestinal (herencia autosómica dominante)

Síndrome	Distribución de los pólipos	Variedad histológica	Potencial maligno	Lesiones concomitantes
Poliposis adenomatosa familiar	Intestino grueso	Adenoma	Frecuente	Ninguna
Síndrome de Gardner	Intestinos delgado y grueso	Adenoma	Frecuente	Osteomas, fibromas, lipomas, quistes epidermoides, cáncer de la ampolla, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina
Síndrome de Turcot	Intestino grueso	Adenoma	Frecuente	Tumores encefálicos
Poliposis relacionada con MYH	Intestino grueso	Adenoma	Frecuente	Ninguna
Síndrome sin poliposis (síndrome de Lynch)	Intestino grueso (a menudo proximal)	Adenoma	Frecuente	Tumores endometriales y ováricos (más a menudo), gástricos, genitourinarios, pancreáticos, cáncer biliar (menos frecuentes)
Síndrome de Peutz-Jeghers	Intestinos delgado y grueso, estómago	Hamartoma	Raro	Pigmentación mucocutánea; tumores del ovario, mama, páncreas y endometrio
Poliposis juvenil	Intestinos grueso y delgado, estómago	Hamartoma, rara vez degenera en adenoma	Raro	Diversas anomalías congénitas

al gen *APC*) tanto en las células neoplásicas (mutación somática) como en las células sanas (mutación de la línea germinativa). Se ha propuesto que la pérdida de este material genético (es decir, la pérdida alélica) es la causa de la ausencia de genes supresores de tumores cuyos productos proteínicos inhibirían normalmente el crecimiento neoplásico. La presencia de tumores de los tejidos blandos y tumores óseos, hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina, desmoides mesentéricos y cánceres ampollares vinculados a los pólipos del colon caracterizan a una subclase de poliposis del colon denominada *síndrome de Gardner*, mientras que el desarrollo de tumores malignos del sistema nervioso central (SNC) que acompañan a los pólipos del colon define al *síndrome de Turcot*. En todos estos trastornos, los pólipos del colon rara vez se presentan antes de la pubertad, pero suelen manifestarse alrededor de los 25 años de edad. Si la poliposis no se elimina por medio de cirugía, se desarrollará un cáncer colorrectal en casi todos los pacientes antes de los 40 años de edad. La poliposis de colon se origina de un defecto en la mucosa del colon que origina un patrón de proliferación anormal y deterioro de los mecanismos reparadores del DNA. Una vez que se detectan los pólipos múltiples que constituyen la poliposis de colon, los pacientes deben someterse a una colectomía total. El tratamiento médico con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), como el sulindaco e inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa-2, como el celecoxib, pueden disminuir el número y tamaño de los pólipos en pacientes con poliposis de colon; sin embargo, este efecto sobre los pólipos es sólo transitorio y el uso de NSAID no ha demostrado reducir el riesgo de cáncer. La colectomía continúa siendo el tratamiento primario y mecanismo principal de prevención. La descendencia de pacientes con poliposis de colon, que a menudo se encuentra en la etapa prepuberal cuando se establece el diagnóstico al padre, tiene un riesgo de 50% de desarrollar este trastorno precanceroso, por lo que debe someterse a exámenes con sigmoidoscopia flexible cada año hasta los 35 años de edad. La proctosigmoidoscopia es un procedimiento de detección suficiente porque los pólipos tienden a distribuirse de manera uniforme del ciego al ano, lo que hace que técnicas más costosas y con mayor penetración, como la colonoscopia o el enema de bario, sean innecesarias. Las pruebas para sangre oculta en heces son procedimientos de detección inadecuados. Si se ha identificado una mutación *APC* de la línea germinativa en un miembro de la familia afectado, un método alternativo para la identificación de portadores es la realización de pruebas de DNA en células mononucleares de sangre periférica en busca de la presencia de mutación *APC* específica. La detección de tales mutaciones de la línea germinativa puede ocasionar un diagnóstico definitivo antes del desarrollo de pólipos.

Poliposis relacionada con MYH La poliposis relacionada con MYH (MAP, *MYH-associated polyposis*) es un síndrome autosómico recesivo poco común causado por mutación bialélica en el gen *MUT4H*. Este trastorno hereditario puede tener presentación clínica variable, y simular la poliposis de colon o el cáncer colorrectal que ocurre en individuos más jóvenes sin poliposis. Las guías para la detección y colectomía para este síndrome son menos claras que para la poliposis de colon, pero por lo general se recomienda la colonoscopia bienal a partir de los 25 a 30 años de edad.

Cáncer de colon hereditario sin poliposis El cáncer de colon hereditario sin poliposis (HNPCC, *hereditary nonpolyposis colon cancer*), también conocido como *síndrome de Lynch*, es otro rasgo autosómico dominante. Se caracteriza por la presencia de tres o más familiares con cáncer colorrectal documentado con estudio histopatológico, uno de los cuales es un familiar de primer grado de los otros dos, uno o más casos de cáncer colorrectal diagnosticado antes de los 50 años de edad en la familia y cáncer colorrectal que afecta al menos dos generaciones. A diferencia de la poliposis de colon, el HNPCC se asocia con una frecuencia inusualmente elevada de cáncer originado en la porción proximal del colon. La mediana de edad para el desarrollo de carcinomas es <50 años, 10 a 15 años antes que la mediana de edad para la población general. Pese a tener un aspecto histológico mucinoso menos diferenciado, los tumores de la porción proximal del colon que caracterizan al HNPCC tienen mejor pronóstico que los tumores esporádicos de pacientes de edad similar. Las familias con HNPCC a menudo incluyen individuos con múltiples cánceres primarios; la relación de cáncer colorrectal con carcinoma ovárico o endometrial es especialmente fuerte en mujeres y también se ha informado de incremento de los tumores gástricos, de intestino delgado, genitourinario, pancreaticobiliar y sebáceo. Se recomienda que los miembros de estas familias se sometan a una colonoscopia anual o cada dos años a partir de los 25 años de edad; las mujeres potencialmente afectadas deben someterse a una ecografía de pelvis y biopsia endometrial periódicas. No obstante, esta estrategia de detección todavía no ha sido validada. El HNPCC se acompaña de mutaciones en la línea germinativa de varios genes, principalmente *hMSH2* en el cromosoma 2 y *hMLH1* en el cromosoma 3. Estas mutaciones originan errores en la multiplicación del DNA y se piensa que provocan inestabilidad del DNA por reparación defectuosa del mismo con errores de emparejamiento, lo que se traduce en un crecimiento celular anormal y el desarrollo de tumores. El estudio de las células tumorales por análisis molecular del DNA o tinción inmunohistoquímica de tejido fijado en parafina para detectar "inestabilidad de microsatélites" (cambios en la secuencia que reflejan reparaciones de los errores de pareamiento) en los pacientes con cáncer colorrectal y antecedentes familiares de esta neoplasia o de cáncer endometrial facilita la identificación de los probados con cáncer de colon hereditario sin poliposis.

ENFERMEDAD INTESTINAL INFLAMATORIA

(Cap. 351) El cáncer de intestino grueso es más frecuente en los pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria (IBD, *inflammatory bowel disease*) de larga evolución. Las neoplasias parecen ser más frecuentes en los pacientes con colitis ulcerosa que en los que padecen colitis granulomatosa (p. ej., Crohn), pero esta impresión puede deberse en parte a que a veces es difícil diferenciar ambas enfermedades. El riesgo de que un paciente con enfermedad intestinal inflamatoria padezca cáncer colorrectal es relativamente pequeño durante los 10 primeros años de la enfermedad, pero después parece aumentar a razón de casi 0.5 a 1% por año. El cáncer se presenta en 8 a 30% de los pacientes después de transcurridos 25 años. El riesgo es mayor en los pacientes más jóvenes con pancolitis.

Las estrategias de vigilancia del cáncer en los individuos con IBD son poco satisfactorias. Los síntomas como diarrea sanguinolenta, dolor abdominal tipo cólico y obstrucción, que indican la presencia de un tumor, son similares a las manifestaciones que origina la reactivación de la enfermedad de fondo. En las personas con antecedente de enfermedad intestinal inflamatoria de 15 o más años de evolución que continúan con exacerbaciones, la extirpación quirúrgica del colon puede reducir de forma considerable el riesgo de padecer cáncer, además de eliminar el órgano efector de la enfermedad crónica de fondo. No se conoce la utilidad de las técnicas de vigilancia como la colonoscopia con cepillado y biopsia de la mucosa en los pacientes menos sintomáticos con IBD crónica. La falta de uniformidad en los criterios anatomopatológicos que caracterizan a la displasia y la falta de información que demuestre que esta vigilancia reduce el desarrollo de neoplasias malignas letales han puesto en duda el valor de esta práctica costosa.

OTRAS SITUACIONES DE ALTO RIESGO

Bacteriemia por *Streptococcus bovis* Por razones desconocidas, las personas que padecen de endocarditis o septicemia a causa de esta bacteria fecal parecen tener una frecuencia alta de tumores colorrectales ocultos y, tal vez, también de tumores del tercio proximal del aparato digestivo. Al parecer conviene realizar algún tipo de detección sistemática por medio de endoscopia o radiografía.

Consumo de tabaco El tabaquismo se relaciona con el desarrollo de adenomas colorrectales, sobre todo en quienes han fumado durante más de 35 años. No se ha propuesto alguna explicación biológica al respecto.

PREVENCIÓN PRIMARIA

Se han estudiado como posibles inhibidores del cáncer de colon varias sustancias orales tanto naturales como sintéticas. Los más eficaces de estos quimioprotectores son el ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos, ya que se piensa que suprimen la proliferación celular al inhibir la síntesis de prostaglandinas. El consumo regular de ácido acetilsalicílico reduce el riesgo de padecer adenomas y carcinomas del colon, así como de muerte por cáncer del intestino grueso; se cree que también disminuye la probabilidad de que se presenten nuevos adenomas precancerosos después de haber tratado un carcinoma del colon. Este efecto del ácido acetilsalicílico sobre el cáncer de colon al parecer se acentúa con la duración y la dosis del fármaco. En estudios comparativos con testigos se ha observado que los complementos orales de ácido fólico y calcio reducen el riesgo de padecer pólipos adenomatosos y cáncer colorrectal. Las vitaminas antioxidantes como el ácido ascórbico, los tocoferoles y el caroteno β no reducen la frecuencia de adenomas ulteriores en los sujetos a quienes se extirpó un adenoma de colon. El tratamiento de sustitución de estrógenos se ha vinculado con una reducción del riesgo de cáncer colorrectal en las mujeres, tal vez por su efecto sobre la síntesis y composición de los ácidos biliares o por un decremento en la síntesis de IGF-I.

DETECCIÓN SISTEMÁTICA

La justificación de los programas de detección de cáncer colorrectal es que la eliminación de los pólipos adenomatosos tiene un efecto preventivo del cáncer colorrectal y que la detección oportuna de cánceres localizados, superficiales en individuos asintomáticos, incrementa la tasa de curación quirúrgica. Tales programas de detección tienen importancia particular para individuos con antecedentes familiares de la enfermedad en familiares de primer grado. El riesgo relativo de desarrollar cáncer colorrectal se incrementa a 1.75 en tales individuos y puede ser incluso más elevado si el familiar desarrolló la enfermedad antes de los 60 años de edad. El uso previo de proctosigmoidoscopia como herramienta de detección se basó en la observación de que 60% de las lesiones en etapas iniciales se ubicaban en la región rectosigmoidea. Por razones desconocidas, la proporción de cánceres de colon que se originan en el recto ha disminuido durante los últimos decenios, con un incremento correspondiente en la proporción de cánceres en el colon descendente proximal. Como tal, la posibilidad de que la proctosigmoidoscopia detecte un número suficiente de neoplasias ocultas hace que se cuestione la rentabilidad del procedimiento.

Las estrategias de detección para el cáncer colorrectal que se han examinado durante los últimos decenios se enumeran en el **cuadro 110-3**.

Muchos programas dirigidos a la detección oportuna de cánceres colorrectales se han centrado en la exploración rectal y en la detección de sangre oculta en heces (prueba de guayaco en heces). El tacto rectal debe ser parte de cualquier exploración física sistemática en adultos mayores de 40 años de edad, lo que sirve como prueba de detección para cáncer prostático en varones, es componente de la exploración pélvica en mujeres y es un procedimiento poco costoso para la detección de tumores colorrectales cuya utilidad para la modalidad de detección general de cáncer colorrectal se ha visto limitada. El desarrollo de pruebas de sangre oculta en heces ha facilitado en gran medida la detección. Por desgracia, aunque se realice de manera óptima, la prueba de sangre oculta en heces tiene limitaciones importantes como técnica de detección. Casi 50% de los pacientes con cánceres colorrectales documentados tiene una prueba negativa de sangre oculta en heces, compatible con un patrón de hemorragia intermitente de estos tumores. Cuando se han estudiado grupos con asignación al azar de personas asintomáticas, en 2 a 4% de los casos se encuentran resultados positivos en la prueba de sangre oculta en heces. Los cánceres colorrectales se han encontrado en <10% de estos casos con "pruebas positivas", con pólipos benignos detectados en 20 a 30% adicional. Así, no se han encontrado neoplasias colorrectales en la mayor parte de individuos asintomáticos con sangre oculta en heces. No obstante, se han encontrado personas que tienen resultados positivos en la prueba de sangre oculta en heces realizada de manera sistemática y que han sido sometidos a valoración médica adicional, incluida sigmoidoscopia, colonoscopia o ambas (procedimientos que son incómodos y costosos, pero que se asocian con un riesgo pequeño de complicaciones significativas). El costo adicional de estos estudios se justificaría si se encontrara que un pequeño número de pacientes tiene una neoplasia oculta por lo que la detección de sangre oculta en heces debería mostrar una mejoría en el pronóstico y prolongación de la supervivencia. Estudios clínicos prospectivos con asignación al azar han mostrado una reducción estadísticamente significativa en la tasa de mortalidad por cáncer colorrectal para individuos sometidos a prueba anual de detección de sangre oculta en heces. Sin embargo, este beneficio surge sólo después de más de 13 años de vigilancia y es extremadamente costoso, porque todas las pruebas positivas (la mayor parte de las cuales son resultados positivos falsos) se estudiaron con colonoscopia. Además, estos estudios colonoscópicos proporcionan la posibilidad de prevención del cáncer a través de la eliminación de pólipos adenomatosos potencialmente precancerosos, porque el desarrollo de cáncer se redujo en 20% en el grupo sometido a detección anual.

CUADRO 110-3 Estrategias de detección para el cáncer colorrectal

- Tacto rectal
- Pruebas en heces
  - Sangre oculta
  - DNA fecal
- Estudios de imagen
  - Enema de bario
  - Virtual (colonografía por tomografía computarizada)
- Endoscopia
  - Sigmoidoscopia flexible
  - Colonoscopia

Con la apreciación de que el proceso carcinógeno ocasiona la progresión de una mucosa intestinal normal a un pólipo adenomatoso y después a cáncer, lo que es consecuencia de un grupo de cambios moleculares, investigadores han examinado el DNA fecal en busca de mutaciones relacionadas con tales cambios moleculares como evidencia de un proceso oculto de lesiones precancerosas o como cánceres reales. Tal estrategia se estudió en más de 4 000 individuos asintomáticos cuyas heces se analizaron en busca de sangre oculta en heces y de 21 posibles mutaciones en el DNA fecal; estos sujetos también se sometieron a colonoscopia. Aunque la estrategia de DNA fecal sugirió la presencia de adenomas más avanzados y cánceres que la prueba de sangre oculta en heces, la sensibilidad general al usar colonoscopia como estándar fue inferior a 50%, lo que disminuyó el entusiasmo para continuar con la estrategia de detección de DNA fecal.

Se ha valorado el uso de estudios de imagen para la detección de cánceres colorrectales. El enema con doble contraste de aire y bario se ha utilizado para identificar fuentes de sangre oculta en heces antes del advenimiento de la endoscopia de fibra óptica; la naturaleza incómoda del procedimiento y los inconvenientes para el paciente han limitado su uso amplio. La introducción de la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) llevó al desarrollo de la colonografía virtual (por CT) como una alternativa al uso creciente de técnicas de detección por endoscopia. La colonografía virtual se ha propuesto como equivalente en cuanto a sensibilidad a la colonoscopia y se encuentra disponible de forma más amplia porque no requiere el mismo grado de experiencia del operador que la endoscopia de fibra óptica. Sin embargo, la colonografía virtual requiere la misma preparación con catárticos, lo que ha limitado la aceptación amplia de la colonoscopia endoscópica, ya que es diagnóstica pero no terapéutica (es decir, los pacientes con lesiones sospechosas deben someterse a un procedimiento endoscópico subsiguiente para polipectomía o biopsia) y en el caso de médicos radiólogos generales, parece ser menos sensible como técnica de detección cuando se compara con los procedimientos endoscópicos.

Con la apreciación de lo inadecuado de las pruebas de sangre oculta en heces como único método, han cambiado las preocupaciones con respecto a la realización de estudios de imagen y a la adopción amplia de estudios endoscópicos para la atención médica en la comunidad y las estrategias de detección en individuos asintomáticos. A la fecha, la *American Cancer Society* y la *National Comprehensive Cancer Network* han sugerido que se realice cada año la prueba de sangre oculta en heces acompañada de sigmoidoscopia flexible cada cinco años o colonoscopia cada 10 años a partir de los 50 años de edad en individuos asintomáticos sin antecedentes personales o familiares de pólipos o cáncer colorrectal. Las recomendaciones para la inclusión de sigmoidoscopia flexible se apoyan fuertemente en los resultados de publicaciones recientes de 13 estudios clínicos con asignación al azar realizados en Estados Unidos, Reino Unido e Italia que incluyeron a más de 350 000 individuos, los cuales demostraron de manera consistente que los exámenes sigmoidoscópicos periódicos (incluso estudios aislados) después de más de una década de seguimiento en promedio, tuvieron una reducción aproximada de 21% en el desarrollo de cáncer colorrectal y reducción de más de 25% en la mortalidad por enfermedades malignas. Menos de 20% de los participantes de estos estudios se sometieron a colonoscopia subsiguiente. A diferencia de la preparación con catártico necesaria antes de los procedimientos de colonoscopia, el procedimiento que sólo se realiza por especialistas muy capacitados, la sigmoidoscopia flexible requiere sólo un enema como preparación y puede realizarse con precisión por médicos no especialistas o por personal sanitario capacitado. Los estudios de detección con asignación al azar que utilizaron sigmoidoscopia flexible estimaron que para evitar una muerte por cáncer colorrectal era necesario estudiar a 650 individuos; esto contrasta con los datos para la mamografía, en la cual el número de mujeres estudiadas para la prevención de una muerte por cáncer mamario es de 2 500, lo que refuerza la eficacia de la vigilancia endoscópica para la detección de cáncer colorrectal. Presumiblemente, el beneficio de la detección por sigmoidoscopia es consecuencia de la identificación y eliminación de pólipos adenomatosos; es intrigante que este beneficio se haya logrado al usar técnicas que dejan la mitad proximal del colon sin estudiar.

Queda pendiente valorar si la colonoscopia de vigilancia, que ha ganado aceptación en Estados Unidos para la detección de cáncer colorrectal, demostrará ser más eficaz que la sigmoidoscopia flexible. En la actualidad, los estudios clínicos con asignación al azar que se están realizando en Europa analizan este aspecto. Aunque en la sigmoidoscopia flexible sólo se observa la mitad distal del colon, lo que lleva a la suposición de que la colonoscopia representa un método más informativo, se ha informado que la

colonoscopia es menos precisa para la detección de cáncer proximal más que del colon distal, quizá por las consideraciones técnicas pero también por la posibilidad de una mayor frecuencia de pólipos "planos" en el colon derecho, lo que hace más difícil su identificación. A la fecha, la colonoscopia realizada cada 10 años se ofreció como alternativa a la prueba de sangre oculta en heces con sigmoidoscopia flexible periódica (cada cinco años). Se ha demostrado que la colonoscopia es superior al enema con doble contraste de aire y bario, pero también tiene mayor sensibilidad para la detección de adenomas vellosos y displásicos o bien, para cánceres en comparación con la estrategia de pruebas de sangre oculta en heces y sigmoidoscopia flexible. Aún debe determinarse si la colonoscopia realizada cada 10 años a partir de los 50 años es médicamente superior y equivalente desde el punto de vista económico a la sigmoidoscopia flexible.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas Los síntomas varían con la ubicación anatómica del tumor. Puesto que el contenido intestinal es relativamente líquido cuando atraviesa la válvula ileocecal y pasa al colon derecho, las neoplasias de ciego y colon ascendente pueden llegar a ser bastante grandes, lo que causa una estenosis importante de la luz intestinal, sin provocar síntomas obstructivos o alteraciones importantes de los hábitos intestinales. Las lesiones del colon derecho suelen ulcerarse y provocar una hemorragia crónica e insidiosa sin modificar el aspecto de las heces. Por tanto, los pacientes con tumores del colon ascendente en general manifiestan fatiga, palpitaciones e incluso angina de pecho y se les descubre una anemia microcítica e hipocrómica que indica deficiencia de hierro. Sin embargo, puesto que el cáncer puede sangrar de forma intermitente, una prueba realizada al azar para detectar sangre oculta en heces puede ser negativa. En consecuencia, la presencia inexplicada de anemia ferropénica en cualquier adulto (con la posible excepción de una mujer multípara premenopáusica) obliga a realizar un estudio endoscópico y radiográfico minucioso que permita observar todo el intestino grueso **(fig. 110-1)**.

Las heces se concentran a medida que atraviesan el colon transverso y los tumores que se forman a este nivel tienden a impedir su avance, lo que origina dolor abdominal tipo cólico, algunas veces obstrucción e incluso perforación intestinal. Las radiografías de abdomen suelen revelar lesiones anulares constrictivas (en "corazón de manzana" o en "servilletero") **(fig. 110-2)**.

Las neoplasias situadas en el rectosigmoides se acompañan con frecuencia de hematoquezia, tenesmo y reducción del diámetro de las heces; la anemia es poco frecuente. En ocasiones estos síntomas despiertan tanto en el paciente como en el médico la sospecha de hemorroides, pero el desarrollo de rectorragia o de alteraciones en el hábito intestinal obliga a realizar de inmediato un tacto rectal y una proctosigmoidoscopia.

Estadificación, factores de pronóstico y patrones de diseminación El pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal depende del grado de penetración del tumor en la pared intestinal y de la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales y a distancia. Estas variables se incluyen en la clasificación por estadios propuesta por Dukes y se ha aplicado al método clasificatorio TNM, donde T significa el grado de penetración del tumor, N la presencia o ausencia de cáncer en los ganglios (*nodes*) linfáticos y M la presencia o ausencia de metástasis a distancia **(fig. 110-3)**. Las lesiones superficiales que no penetran en la capa submucosa (T1) o muscular (T2) se clasifican dentro del *estadio I* (T1-2N0M0); los tumores que han penetrado más profundamente sin diseminación hacia los ganglios linfáticos se clasifican dentro del *estadio II* (T3-4N0M0); la extensión hacia los ganglios linfáticos regionales define al *estadio III* (TXN1-2M0), y la diseminación metastásica hacia otros órganos como el hígado, pulmón o hueso significa *estadio IV* (TXNXM1). A no ser que existan signos evidentes de enfermedad metastásica, resulta imposible clasificar con exactitud el estadio de la enfermedad antes de la intervención quirúrgica y el análisis anatomopatológico de la pieza quirúrgica. No está claro si la detección de metástasis ganglionares por medio de técnicas especiales de inmunohistoquímica o técnicas moleculares tiene el mismo significado para el pronóstico que la detección de estas metástasis por medio de microscopia óptica convencional.

La mayor parte de las recidivas tras la intervención quirúrgica de un cáncer de colon ocurre durante los primeros cuatro años después de la cirugía, lo que permite fijar el límite de cinco años como indicador fiable de curación. La probabilidad de supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal a los cinco años es directamente proporcional al estadio (fig. 110-3). Esta probabilidad ha mejorado en las últimas décadas si se comparan estadios quirúrgicos similares. La explicación más verosímil de esta mejoría parece ser una estadificación transoperatoria y anatomopatológica más minuciosa. En especial, una atención rigurosa a los detalles anatomopatológicos ha revelado que el pronóstico después de la cirugía de un cáncer colorrectal se relaciona no sólo con la presencia o ausencia de metástasis ganglionares regionales. El pronóstico es más preciso según el número de ganglios linfáticos dañados (de uno a tres ganglios linfáticos ["N1"] frente a cuatro o más ["N2"]). Según expertos, es necesario obtener muestras de 12 ganglios linfáticos, como mínimo, para definir con precisión el estadio de la neoplasia. Otros factores de mal pronóstico después de

FIGURA 110-1. Enema con doble contraste de aire y bario que muestra un tumor sésil en el ciego de un paciente con anemia ferropénica y sangre oculta en heces positiva. En la cirugía resultó ser un adenocarcinoma en estadio II.

FIGURA 110-2. Adenocarcinoma anular constrictivo del colon descendente. Este aspecto radiográfico recibe el nombre de lesión "en corazón de manzana" y siempre resulta muy sospechoso de neoplasia.

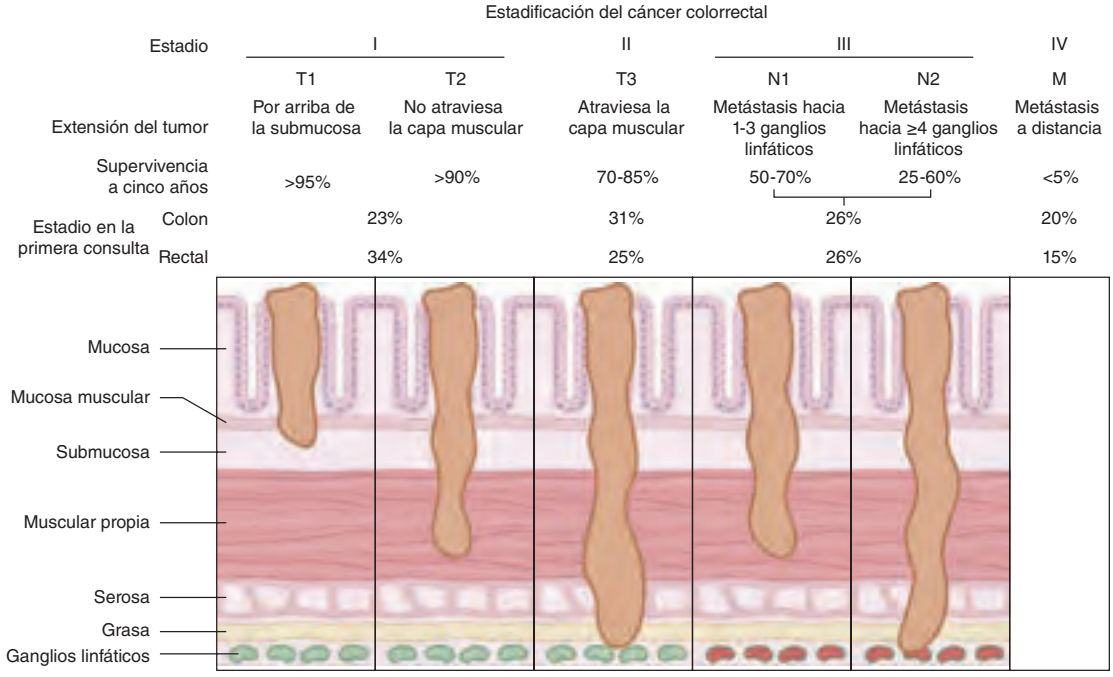


FIGURA 110-3. Estadificación y pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal.

una intervención quirúrgica total incluyen penetración del tumor a través de la pared intestinal y hasta la grasa pericólica, escasa diferenciación histológica, perforación o adhesión del tumor a órganos adyacentes (que aumenta el riesgo de una recidiva en la zona anatómica adyacente) e invasión venosa (cuadro 110-4). Independientemente del estadio clínico patológico, el incremento preoperatorio de la concentración de antígeno carcinoembrionario (CEA, *carcino embryonic antigen*) en el plasma sugiere que se producirá una recidiva. La presencia de aneuploidía y deleciones cromosómicas específicas, como la mutación en las células tumorales del gen *b-raf*, parece predecir un mayor riesgo de diseminación metastásica. Por otra parte, la detección de inestabilidad de microsatélites en el tejido tumoral se ha vinculado con una evolución más favorable. Al contrario de lo que ocurre en la mayor parte de las otras neoplasias malignas, el pronóstico de los pacientes con cáncer colorrectal no depende del tamaño de la lesión primaria si se hacen los ajustes correspondientes según la lesión ganglionar y la diferenciación histológica.

Las neoplasias malignas de colon suelen diseminarse hacia los ganglios linfáticos regionales o el hígado a través de la circulación venosa porta. La víscera que recibe metástasis con más frecuencia es el hígado; es el sitio inicial de metástasis de 33% de los cánceres colorrectales recidivantes y posee metástasis en más de 66% de los pacientes que mueren. En general, el cáncer colorrectal rara vez envía metástasis hacia los pulmones, ganglios linfáticos supraclaviculares, hueso o cerebro sin antes haberlo hecho al hígado. Una excepción importante a esta regla es la que se observa en los pacientes con tumores primarios en el tercio distal del recto, desde donde las células tumorales se diseminan a través de los plexos venosos paravertebrales y evitan el sistema venoso porta para alcanzar de esta manera los pulmones o ganglios linfáticos supraclaviculares sin necesidad de invadir el hígado. La mediana de la supervivencia después de identificar metástasis a distancia varía de seis a nueve meses (hepatomegalia, química sanguínea anormal) y de 24 a 30 meses (nódulo hepático pequeño identificado en un principio por aumento de la concentración de CEA y CT posterior), pero el tratamiento eficaz por vía general mejora el pronóstico.

El esfuerzo por utilizar los perfiles de expresión génica para identificar a los pacientes con riesgo de padecer recidivas o a los que se beneficiarán con el tratamiento complementario aún no ha generado resultados que cambien las prácticas. A pesar de que cada vez hay más literatura médica en la que se analiza una serie de factores para el pronóstico, el estadio patológico en el momento del diagnóstico sigue siendo el mejor factor pronóstico a largo plazo. Los pacientes con invasión linfovascular y una concentración preoperatoria alta de CEA tienen más probabilidades de que su evolución clínica sea más agresiva.

CUADRO 110-4 Parámetros de pronóstico malo después de la resección quirúrgica total del cáncer colorrectal

Diseminación del tumor a los ganglios linfáticos regionales
Número de ganglios linfáticos regionales afectados
Tumor que atraviesa la pared intestinal
Escasa diferenciación histológica
Perforación
Adhesión del tumor a los órganos vecinos
Invasión venosa
Elevación preoperatoria de CEA (>5 ng/mL)
Aneuploidía
Supresión cromosómica específica (p. ej., mutación en el gen *b-raf*)

Abreviatura: CEA, antígeno carcinoembrionario.

TRATAMIENTO CÁNCER COLORRECTAL

La extirpación total del tumor es el tratamiento óptimo cuando se detecta una lesión maligna en el intestino grueso. La valoración en busca de enfermedad metastásica incluye exploración física meticulosa, valoración bioquímica de las pruebas de función hepática, medición de las concentraciones plasmáticas de CEA y CT de tórax, abdomen y pelvis, la cual debe realizarse antes de la intervención quirúrgica. Cuando sea posible, debe realizarse colonoscopia de la totalidad del colon para identificar neoplasias sincrónicas, pólipos o ambos. La detección de metástasis no debe impedir la cirugía en pacientes con síntomas relacionados con el tumor, como hemorragia gastrointestinal u obstrucción, pero a menudo es indicación para el uso de procedimientos quirúrgicos menos radicales. La necesidad de cirugía tumoral primaria en individuos asintomáticos con enfermedad metastásica es motivo de controversia. Al momento de la laparotomía debe explorarse la totalidad de la cavidad peritoneal, con inspección meticulosa del hígado, pelvis y hemidiafragma y palpación cuidadosa de la totalidad del colon. Después de la recuperación de una cirugía completa, los pacientes deben observarse cuidadosamente por cinco años con revisión física semestral y mediciones bioquímicas en sangre. Si no se hizo una colonoscopia completa antes de la cirugía se debe realizar en los primeros meses del posoperatorio. Algunos especialistas recomiendan medir la concentración plasmática de CEA cada tres meses por la sensibilidad

de esta prueba como indicador de recidiva tumoral indetectable por otros procedimientos. Asimismo, está indicado vigilar después el intestino grueso por medio de endoscopia o radiografía, quizá cada tres años, puesto que los pacientes que se han curado de un cáncer colorrectal tienen de 3 a 5% de probabilidades de presentar otro cáncer de intestino y un riesgo de padecer pólipos adenomatosos >15%. Las recidivas en la anastomosis (en la "línea de sutura") son poco frecuentes en los pacientes operados por cáncer colorrectal con márgenes de intervención quirúrgica apropiados y sin tumor. La utilidad de realizar CT periódicas del abdomen en busca de los primeros signos de recidiva del tumor (lapso en el que a menudo no hay síntomas) es un terreno incierto y algunos expertos recomiendan practicar el estudio cada año durante los primeros tres años después de la cirugía.

Se recomienda aplicar radioterapia de pelvis a los pacientes con cáncer de recto puesto que la probabilidad de recidivas regionales es de 20 a 25% tras la cirugía completa de tumores en estadio II o III, sobre todo si la serosa estaba afectada. Este alto porcentaje de recidiva local se atribuye a que la extensión de la cirugía está limitada por la anatomía de la pelvis y a causa de que en la pared lateral de ésta, inmediatamente a un lado del recto, existe una rica red linfática que facilita la diseminación inicial de las células malignas hacia tejidos que no son accesibles a la cirugía. La disección cortante en lugar de roma en los cánceres rectales (*extirpación mesorrectal total*) al parecer reduce cerca de 10% la posibilidad de recurrencia del cáncer local. La radioterapia, antes o después del tratamiento quirúrgico, reduce la probabilidad de recidivas en la pelvis pero no parece prolongar la supervivencia. La radioterapia combinada con quimioterapia con 5-fluorouracilo (5-FU) antes de la intervención quirúrgica reduce las tasas de recurrencia local y mejora la supervivencia general. La radioterapia preoperatoria está indicada en los pacientes con un cáncer grande de recto que no se puede extirpar, puesto que este tipo de lesión anatómica fija puede reducirse lo suficiente de tamaño como para permitir su intervención quirúrgica ulterior. La radioterapia no es eficaz como tratamiento primario del cáncer de colon.

El tratamiento por vía general en los sujetos con cáncer colorrectal se ha tornado más eficaz. El 5-fluorouracilo sigue siendo la base de la quimioterapia en estos casos. En sólo 15 a 20% de los pacientes se obtiene una respuesta parcial. Si bien en los pacientes con metástasis hepáticas la probabilidad de obtener una respuesta del tumor a la quimioterapia es algo mayor cuando se administra de forma directa en la arteria hepática que por una vena periférica, el tratamiento intraarterial es costoso y tóxico y no parece aumentar la supervivencia. La administración simultánea de ácido folínico (llamado también leucovorín) mejora la eficacia del 5-FU en los pacientes con cáncer colorrectal avanzado, al parecer porque mejora la unión del 5-FU a su enzima efectora, la timidilatosintasa. La probabilidad de obtener una respuesta parcial combinando 5-FU con ácido folínico se triplica, aunque el efecto sobre la supervivencia es limitado y no se ha establecido una dosis óptima. En general, el 5-FU se administra por vía intravenosa, pero también se puede administrar por vía oral en forma de capecitabina con una eficacia en apariencia similar.

El irinotecán (CPT-11) es un inhibidor de la topoisomerasa 1 que prolonga la supervivencia más que los cuidados generales en los pacientes cuya enfermedad ha avanzado mientras reciben 5-FU. Por otra parte, la adición de irinotecán y leucovorín (LV) (p. ej., FOLFIRI) al 5-FU mejora los índices de respuesta y prolonga la supervivencia de los pacientes con enfermedad metastásica. El *régimen FOLFIRI* consta de irinotecán, 180 mg/m^2 en solución a lo largo de 90 min el primer día; LV, 400 mg/m^2 en solución a lo largo de 2 h durante la administración de irinotecán, seguido inmediatamente después de una carga de 5-FU, 400 mg/m^2 y una solución continua durante 46 h con 2.4 a 3 g/m^2 cada dos semanas. El principal efecto secundario del irinotecán es la diarrea. El oxaliplatino, análogo del platino, también mejora el índice de respuesta cuando se añade a 5-FU y LV (FOLFOX) como tratamiento inicial en los pacientes con enfermedad metastásica. El *régimen FOLFOX* comprende goteo intravenoso de LV durante 2 h (400 mg/m^2 al día), seguido de goteo rápido (bolo) de 5-FU (400 mg/m^2 al día) y goteo lento durante 22 h (1 200 mg/m^2) cada dos semanas, combinado con oxaliplatino, 85 mg/m^2 en goteo durante 2 h el primer día. El oxaliplatino a menudo causa neuropatía sensitiva dependiente de la dosis que, a menudo, pero no siempre, se resuelve después de la interrupción del tratamiento. Los esquemas FOLFIRI y FOLFOX tienen eficacia similar. En la enfermedad metastásica, estos regímenes pueden producir una mediana de supervivencia de dos años.

Los anticuerpos monoclonales también son eficaces en pacientes con cáncer colorrectal avanzado. Cetuximab y panitumumab se dirigen contra los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), una glucoproteína de membrana que participa en las vías de señalización y que afecta el crecimiento y proliferación de las células tumorales. Tanto cetuximab como panitumumab, cuando se administran solos, han demostrado ser beneficiosos para una pequeña proporción de pacientes con tratamiento previo y cetuximab parece tener sinergia terapéutica con ciertos quimioterapéuticos como irinotecán, incluso en pacientes con resistencia previa a este fármaco; esto sugiere que el cetuximab puede corregir la resistencia celular a la quimioterapia citotóxica. Los anticuerpos no son eficaces en casi 40% del subgrupo de tumores colónicos que contienen K-*ras* mutado. El uso de cetuximab y panitumumab puede ocasionar un exantema similar al del acné, en el cual el desarrollo de gravedad del exantema se correlaciona con la probabilidad de la eficacia antitumoral. Los inhibidores de la tirosina cinasa de EGFR, como erlotinib o sunitinib no parecen ser eficaces en el cáncer colorrectal.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) y parece actuar como fármaco antiangiógeno. La adición de bevacizumab a combinaciones que contengan irinotecán y FOLFOX al inicio pareció mejorar de manera significativa los resultados observados con la quimioterapia sola, pero estudios subsiguientes han sugerido un menor grado de beneficio. El empleo de este anticuerpo monoclonal puede ocasionar hipertensión, proteinuria y mayor riesgo de padecer episodios tromboembólicos.

Los pacientes con una metástasis hepática única, sin signos clínicos o radiográficos de daño tumoral adicional, son elegibles para someterse a una hepatectomía parcial puesto que, cuando se realiza por cirujanos expertos en los pacientes seleccionados, el índice de supervivencia a los cinco años con esta técnica es de 25 a 30 por ciento.

La administración de 5-FU y LV durante seis meses tras la cirugía del tumor en los pacientes con cáncer en estadio III reduce 40% el índice de recidiva y aumenta 30% la supervivencia. La posibilidad de recidivas es menor al combinar oxaliplatino con 5-FU y LV (como en el régimen FOLFOX); como dato inesperado, la adición de irinotecán a 5-FU y LV, así como de bevacizumab o cetuximab al FOLFOX no mejoraron los resultados. Al parecer, los individuos con tumores en estadio II no se benefician con el tratamiento complementario, que por lo general se utiliza de forma exclusiva en los pacientes con características biológicas (p. ej., tumores perforados, lesiones de T4, invasión linfovascular), por lo que su riesgo de padecer recurrencias es mayor. La adición de oxaliplatino al tratamiento adyuvante para pacientes mayores de 70 años de edad y aquellos con enfermedad en etapa II no parece proporcionar beneficios terapéuticos.

En el cáncer rectal, la administración de tratamiento preoperatorio o posoperatorio combinados (5-FU más radioterapia) reduce el riesgo de recurrencia e incrementa la posibilidad de curación para pacientes con tumores en etapas II y III con mejor tolerancia del tratamiento preoperatorio. El 5-FU actúa como radiosensibilizador cuando se administra en conjunto con la radioterapia. El tratamiento adyuvante para la prolongación de la vida se utiliza sólo en 50% de los pacientes mayores de 65 años de edad. Este sesgo de edad es desafortunado, porque los beneficios y probablemente la tolerancia del tratamiento adyuvante en pacientes mayores de 65 años de edad parece similar a la observada en individuos más jóvenes.

CÁNCER ANAL

Los cánceres del ano representan de 1 a 2% de los tumores malignos del colon. La mayor parte de estas lesiones se originan en el conducto anal, que se define como la zona anatómica comprendida entre el anillo anorrectal y la región situada a la mitad entre la línea pectínea (o dentada) y el borde anal. Los carcinomas que se originan en la zona proximal a la línea pectínea (p. ej., en la zona de transición entre la mucosa glandular del recto y el epitelio pavimentoso del tercio distal del ano) se denominan tumores *cloacógenos*, *cuboides* o *basaloides*; cerca de un tercio de los tumores del ano tiene este patrón histológico. Los tumores malignos que se originan en la zona distal a la línea pectínea son, en términos histológicos, tumores epidermoides, se ulceran con más frecuencia y constituyen ~55% de las neoplasias malignas del ano. El pronóstico de los pacientes con tu-

mores del ano basaloides o epidermoides es el mismo, si se ajusta según el tamaño del tumor y la presencia o ausencia de extensión ganglionar.

El cáncer anal está ligado al virus de papiloma humano, que es el mismo microorganismo causal del cáncer del cuello uterino. Este virus se transmite por vía sexual. La infección origina verrugas anales (condiloma acuminado) que degeneran en neoplasia intraepitelial anal y carcinoma epidermoide. El riesgo de padecer cáncer anal es mayor entre varones homosexuales, al parecer a causa del coito anal. La probabilidad de padecer cáncer anal también es mayor en varones y mujeres con sida; se cree que a causa de su inmunodeficiencia son más vulnerables a la infección por papilomavirus. La vacunación contra el virus del papiloma humano puede reducir el riesgo de cáncer anal. Los cánceres anales ocurren más a menudo en personas de edad madura y son más frecuentes en mujeres que en varones. Al momento del diagnóstico, los pacientes pueden experimentar hemorragia, dolor, sensación de tumoración perianal y prurito.

La cirugía radical (cirugía abdominoperineal con obtención de muestras de ganglios linfáticos y colostomía permanente) fue durante algún tiempo el tratamiento preferido para este tipo de tumor. La tasa de supervivencia a cinco años después de tales procedimientos era de 55 a 70% en ausencia de diseminación a ganglios linfáticos regionales y <20% si había afección ganglionar. Un método alternativo terapéutico fue la combinación de radioterapia de haz externo con quimioterapia (5-FU más mitomicina C) lo que ocasionó desaparición demostrada por biopsia de la totalidad del tumor en más de 80% de los pacientes cuya lesión inicial medía <3 cm. Se desarrollaron recurrencias tumorales en <10% de estos pacientes, lo que significa que casi 70% de los pacientes con cánceres anales podían curarse con tratamiento no quirúrgico y sin la necesidad de colostomía. La cirugía radical se debe reservar para la minoría de pacientes en los que queda tumor residual después de un tratamiento inicial con radioterapia combinada con quimioterapia.

CUADRO 111-1 Tasas de frecuencia ajustadas a edades en caso de carcinoma hepatocelular

	Pacientes por 100 000 personas por año	
País	Varones	Mujeres
Argentina	6.0	2.5
Brasil, Recife	9.2	8.3
Brasil, São Paulo	3.8	2.6
Mozambique	112.9	30.8
Sudáfrica, Ciudad del Cabo: negros	26.3	8.4
Sudáfrica, Ciudad del Cabo: blancos	1.2	0.6
Senegal	25.6	9.0
Nigeria	15.4	3.2
Gambia	33.1	12.6
Birmania	25.5	8.8
Japón	7.2	2.2
Corea	13.8	3.2
China, Shanghai	34.4	11.6
India, Bombay	4.9	2.5
India, Madras	2.1	0.7
Gran Bretaña	1.6	0.8
Francia	6.9	1.2
Italia, Varese	7.1	2.7
Noruega	1.8	1.1
España, Navarra	7.9	4.7

111 Tumores de hígado y vías biliares

Brian I. Carr

CARCINOMA HEPATOCELULAR

FRECUENCIA

El carcinoma hepatocelular (HCC, *hepatocellular carcinoma*) es uno de los cánceres más frecuentes a nivel mundial. Su frecuencia global anual es de un millón de casos y la proporción entre varones y mujeres es de aproximadamente 4:1 (1:1 sin cirrosis a 9:1 en muchos países de elevada incidencia). El índice de frecuencia es igual al índice de mortalidad. En Estados Unidos se identificaron 22 000 casos nuevos anuales y 18 000 muertes. El índice de defunción masculina en los países donde la frecuencia es reducida como Estados Unidos es de 1.9 casos por 100 000 personas al año; en las regiones de frecuencia intermedia como Austria y Sudáfrica el índice anual de muerte varía de 5.1 a 20.0 por 100 000, y en las zonas de frecuencia elevada como Oriente (China y Corea) el índice de defunciones alcanza de 23.1 a 150 casos por 100 000 personas al año (cuadro 111-1). La frecuencia del HCC en Estados Unidos es de aproximadamente tres casos por 100 000 personas, con notables variaciones por género (sexo), etnia y ubicación geográfica. Estas cifras aumentan con rapidez y quizá sean menores que las reales. Sólo en Estados Unidos aproximadamente cuatro millones de personas son portadoras crónicas del virus de hepatitis C (HCV, *hepatitis C virus*). Alrededor de 10% de ellas, o 400 0000, manifiestan cirrosis. Cada año, cerca de 5% o 20 000, manifiestan HCC. A lo anterior se suman otros dos factores predisponentes: infección por virus de hepatitis B (HBV, *hepatitis B virus*) y alcoholismo crónico; 60 000 casos nuevos de HCC por año no resulta una cifra imposible. Probablemente los avances futuros en cuanto a la supervivencia del HCC dependerán de estrategias de vacunación contra HBV y HCV y del diagnóstico más precoz por medio de estudios de detección de individuos con riesgo de padecer carcinoma hepatocelular.

Tendencias actuales La epidemia estadounidense de virus de hepatitis C provocó que aumentara el carcinoma hepatocelular en la mayor parte de los estados y cada vez se reconoce más como causa la hepatopatía por obesidad (esteatohepatitis no alcohólica [NASH, *non alcoholic steatohepatitis*]).

EPIDEMIOLOGÍA

Existen dos tipos generales de estudios epidemiológicos del carcinoma hepatocelular: los que se basan en las frecuencias en el país (cuadro 111-1) y las de los migrantes. En algunas zonas de China y países de África subsahariana se identifican puntos endémicos activos, vinculados con una frecuencia elevada de portadores endémicos de hepatitis B y contaminación por micotoxinas de los alimentos (aflotoxina B_1), granos almacenados, agua potable y tierra. Los factores ambientales son importantes; por ejemplo, esta enfermedad es más frecuente entre los japoneses que habitan en su propio país que los que viven en Hawái, y a su vez éstos tienen una frecuencia mayor que quienes viven en California.

FACTORES CAUSALES

Carcinógenos químicos Los factores causales del carcinoma hepatocelular se han estudiado en dos líneas generales. En primer lugar, las sustancias identificadas como carcinógenos en animales de experimentación (principalmente roedores) y que supuestamente se encuentran en el ambiente del ser humano (cuadro 111-2). En segundo lugar, la relación entre carcinoma hepatocelular y otras circunstancias clínicas. Quizá el carcinógeno químico natural más potente, ampliamente distribuido y mejor estudiado es un producto del hongo *Aspergillus* llamado aflatoxina B_1. El hongo y la aflatoxina se detectan en los granos almacenados en sitios cálidos y húmedos donde se guardan cacahuates y arroz sin refrigeración. La contaminación de los alimentos con aflatoxina es directamente proporcional al índice de frecuencia en África y en cierta medida en China. En áreas endémicas de China incluso los animales de granja, como los patos, padecen HCC. Los carcinógenos más potentes al parecer son los productos naturales de plantas, hongos y bacterias, como los matorrales que contienen alcaloides de pirrolizidina, ácido tánico y safrol. Otras sustancias carcinógenas en roedores son algunos contaminantes como los plaguicidas e insecticidas.

Hepatitis Los estudios clínicos tanto comparativos como de cohortes demuestran que existe un vínculo entre los índices de portadores crónicos de hepatitis B y la mayor frecuencia de HCC. En varones mensajeros portadores taiwaneses, con antígeno de superficie de hepatitis B positivo (HbsAg, *hepatitis B surface antigen*), el riesgo de manifestar HCC fue 98 veces mayor que en los individuos sin este antígeno. La frecuencia de HCC en los nativos de Alaska aumenta extraordinariamente a causa de una elevada prevalencia de infección por HBV. El HCC en los individuos con infección por HBV puede ser resultado de varios ciclos de

CUADRO 111-2 Factores de riesgo de carcinoma hepatocelular

Comunes	Inusuales
Cirrosis de cualquier causa	Cirrosis primaria de vías biliares
Hepatitis B o C crónica	Hemocromatosis
Consumo de etanol por tiempo prolongado	Deficiencia de antitripsina α_1
NASH/NAFL	Glucogenosis
Ataque por aflatoxina B_1 u otras micotoxinas	Citrulinemia
	Porfiria cutánea tardía
	Tirosinemia hereditaria
	Enfermedad de Wilson

Abreviaturas: NAFL, hígado graso no alcohólico; NASH, esteatohepatitis no alcohólica.

destrucción hepática y posteriormente proliferación; no necesariamente proviene de la cirrosis franca. Según expertos, el incremento en la frecuencia de HCC entre los japoneses en los últimos 30 años se explica por la hepatitis C. En Asia se está llevado a cabo un gran estudio por intervención auspiciado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) aplicando la vacuna de HBV a los neonatos. El HCC en los africanos de raza negra no guarda relación alguna con la cirrosis grave, pero es una enfermedad indiferenciada y muy agresiva. A pesar de la uniformidad en las cifras de portadores de HBV en la tribu Bantú del sur de África, se advierte una diferencia de nueve tantos en la frecuencia de HCC entre los mozambiquenses que habitan en las costas y en tierra firme. Estas diferencias se han atribuido a la exposición adicional a la aflatoxina B_1 en los alimentos y otras micotoxinas carcinógenas. El intervalo típico entre una transfusión con HCV y el desarrollo ulterior de HCC es de aproximadamente 30 años. Los sujetos con HCC por HCV tienden a padecer con más frecuencia cirrosis en etapa avanzada, pero en el HCC por HBV sólo la mitad de los pacientes padece cirrosis y el resto sufre de hepatitis crónica activa (cap. 362).

Otras causas Desde hace tiempo se sabe que existe una relación de 75 a 85% entre el HCC y la cirrosis primaria de fondo, principalmente con cirrosis macronodular en el sudeste asiático, pero también con la micronodular (por alcohol) en Europa y Estados Unidos (cap. 365). No se sabe si la propia cirrosis es un factor predisponente para HCC o si las causas primarias de la cirrosis en realidad constituyen los factores carcinógenos. Sin embargo, cerca de 20% de los estadounidenses con HCC carece de cirrosis primaria. Algunas enfermedades primarias se acompañan de un mayor riesgo de padecer HCC por cirrosis (cuadro 111-2), como hepatitis, alcoholismo, hepatitis crónica activa autoinmunitaria, cirrosis criptógena y NASH. Un vínculo menos frecuente se observa con la cirrosis biliar primaria y algunas enfermedades metabólicas como la hemocromatosis, enfermedad de Wilson, deficiencia de antitripsina α_1, tirosinemia, porfiria cutánea tardía, glucogenogénesis (glucogenogenia) de tipos 1 y 3, citrulinemia y oroticaciduria. No se ha identificado el origen del HCC en 20% de los pacientes sin cirrosis y tampoco se ha definido la evolución natural de carcinoma hepatocelular.

Tendencias actuales Muchos pacientes tienen causas numerosas y se están empezando a explorar las interacciones de HBV, HCV, el alcohol y el tabaquismo con las aflatoxinas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas Los síntomas en los sujetos con HCC comprenden dolor abdominal, pérdida de peso, debilidad, sensación de saciedad y distensión abdominal, ictericia y náusea (cuadro 111-3). Los signos y síntomas iniciales difieren en cierta medida de las zonas con frecuencia elevada y reducida de esta enfermedad. En las zonas de alto riesgo, particularmente entre los individuos de raza negra de Sudáfrica, el síntoma más frecuente es el dolor abdominal. Por el contrario, sólo 40 a 50% de los pacientes chinos y japoneses manifiesta inicialmente dolor abdominal. La distensión del abdomen es consecuencia de la ascitis causada por alguna hepatopatía crónica primaria o por la expansión rápida del tumor. En ocasiones, la persona muere por la necrosis central o la hemorragia aguda en la cavidad peritoneal. En los países que cuentan con un programa de vigilancia activa, el HCC tiende a identificarse en etapas más tempranas, cuando los síntomas quizá se originen de forma exclusiva por la enfermedad primaria. La ictericia por lo regular se presenta por obstrucción de los conductos intrahepáticos a causa de la hepatopatía primaria. La hematemesis es resultado de varices esofágicas, a su vez secundarias a la hipertensión porta de fondo. En 3 a 12% de los enfermos se desarrolla dolor óseo, pero en las necropsias sólo se identifican metástasis óseas en ~20% de los pacientes. Sin embargo, 25% de los pacientes puede permanecer asintomático.

CUADRO 111-3 Carcinoma hepatocelular: cuadro inicial (n = 547)

Síntoma	Número de pacientes (%)
Cuadro asintomático	129 (24)
Dolor abdominal	219 (40)
Otros (identificados en la investigación de anemia y otras enfermedades)	64 (12)
Exploración física habitual y aumento de LFT	129 (24)
Pérdida de peso	112 (20)
Inapetencia	59 (11)
Debilidad/malestar general	83 (15)
Ictericia	30 (5)
CT sistemático para detección de cirrosis conocida	92 (17)
Síntomas de cirrosis (edema maleolar, distensión e incremento de la circunferencia abdominales, prurito, hemorragia de vías GI)	98 (18)
Diarrea	7 (1)
Rotura del tumor	1
Características del paciente	
Media de edad (años)	56 ± 13
Proporción varones:mujeres	3:1
Etnias	
Caucásicos	72%
Personas del Oriente Cercano	10%
Asiáticos	13%
Estadounidenses de raza negra	5%
Cirrosis	81%
Ausencia de cirrosis	19%
Características del tumor	
Número de tumores en hígado	
1	20%
2	25%
3 o más	65%
Invasión de vena porta	75%
Unilobular	25%
Bilobular	75%

Abreviaturas: CT, tomografía computarizada; LFT, pruebas de función hepática (*liver function tests*); GI, vías gastrointestinales.

Signos físicos La hepatomegalia es el signo físico más frecuente y se observa en 50 a 90% de los pacientes. En 6 a 25% se identifican soplos abdominales y ascitis en 30 a 60%. Esta última debe estudiarse por métodos citológicos. La esplenomegalia es quizá resultado de la hipertensión porta. Es frecuente observar pérdida de peso y consunción muscular, en particular con tumores de crecimiento rápido o por su gran volumen. En 10 a 50% de los enfermos se detecta fiebre de causa desconocida. Asimismo, en algunos casos se observan signos de hepatopatía crónica como ictericia, dilatación de las venas del abdomen, eritema palmar, ginecomastia, atrofia testicular y edema periférico. Otras veces se presenta síndrome de Budd-Chiari por la invasión de HCC, con ascitis a tensión y hepatomegalia dolorosa al tacto (cap. 365).

Síndromes paraneoplásicos Muchos síndromes de este tipo en el HCC son anormalidades bioquímicas sin consecuencias clínicas; éstas incluyen hipoglucemia (causada también por la insuficiencia hepática terminal), eritrocitosis, hipercalcemia, hipercolesterolemia, disfibrinogenemia, síndrome carcinoide, elevación de la globulina enlazadora de tiroxina, cambios en las características sexuales secundarias (ginecomastia, atrofia testicular y pubertad precoz) y porfiria cutánea tardía. En el HCC de evolución rápida, como parte de la enfermedad terminal se detecta hipoglucemia leve e incluso profunda, aunque se desconoce la causa. En 3 a 12% de

los pacientes se identifica eritrocitosis y en 10 a 40%, hipercolesterolemia. Un alto porcentaje de pacientes presenta trombocitopenia relacionada con fibrosis o leucopenia, que es consecuencia de la hipertensión portal y no por infiltración cancerosa de la médula ósea, como ocurre en otros tipos de tumores. Además, los HCC grandes tienen niveles normales o elevados de plaquetas (trombocitosis) como en los cánceres de ovario y otros del tipo gastrointestinal, probablemente relacionado con el incremento de las concentraciones de interleucina 6 (IL-6).

ESTADIFICACIÓN

Se ha descrito un sistema clínico de estadificación múltiple para HCC. Un sistema utilizado ampliamente es el de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) de tumor, ganglios, metástasis (TNM, *tumor, nodes, metastases*). Sin embargo, el sistema del *Cancer of the Liver Italian Program* (CLIP) ha ganado aceptación porque toma en consideración la cirrosis, con base en el sistema original de Okuda **(cuadro 111-4)**. Los pacientes con enfermedad en etapa III del sistema de Okuda tienen un mal pronóstico porque no pueden curarse por resección y el estado del hígado por lo general impide la quimioterapia. Se han propuesto otros sistemas de estadificación y se necesita un consenso. Dichos sistemas se basan en la combinación de factores pronósticos de daño hepático con la agresividad del tumor y se incluyen los sistemas de *Barcelona Clinic Liver Cancer* de España **(fig. 111-1)**, lo que requiere validación externa e incorpora las estimaciones basales de supervivencia; el *Chinese University Prognostic Index* (CUPI), el *Japan Integrated Staging Score* (JIS) y el sistema SLiDe, que toma en consideración la etapa, el daño hepático y la desgammacarboxiprotrombina. CLIP y BCLC parecen ser más populares en Occidente, mientras que en Japón se prefiere JIS. Cada sistema tiene sus partidarios. La neoplasia con mejor pronóstico es el tumor solitario en etapa I que mide <2 cm de diámetro sin invasión de vasos sanguíneos. Algunos signos de mal pronóstico son ascitis, ictericia, invasión vascular y elevación de la fetoproteína α (AFP). La invasión vascular, en particular, ejerce efectos profundos en el pronóstico y puede ser microscópica o macroscópica (visible en la tomografía computarizada [CT, *computed tomography*]). Muchos tumores grandes exhiben invasión vascular microscópica, de manera que sólo es posible estadificarlo con precisión después de la extirpación quirúrgica. La neoplasia en etapa III comprende una mezcla de tumores con y sin metástasis en los ganglios linfáticos. Los sujetos en estadio III con metástasis ganglionar tienen un pronóstico sombrío y muy pocos viven un año o más. El pronóstico del estadio IV es sombrío incluso después de la resección o el trasplante, por lo que la supervivencia a un año es poco frecuente.

CUADRO 111-4 Sistemas CLIP y Okuda de estadificación del carcinoma hepatocelular

Clasificación CLIP

Variables	Puntos 0	1	2
i. Número de tumores	Uno solo	Múltiple	–
Sustitución del parénquima por tumor (%)	<50	<50	>50
ii. Escala de Child-Pugh	A	B	C
iii. Nivel de fetoproteína α (ng/mL)	<400	≥400	–
iv. Trombosis de vena porta (CT)	No	Sí	–

Estadios CLIP (índice = suma de puntos): 0, 0 puntos; 1, 1 punto; 2, 2 puntos; 3, 3 puntos.

Clasificación de Okuda

Tamaño del tumor[a]		Ascitis		Albúmina (g/L)		Bilirrubina (mg/100 mL)	
≥50%	<50	+	–	≤3	>3	≥3	<3
(+)	(–)	(+)	(–)	(+)	(–)	(+)	(–)

Estadios de Okuda: estadio 1, todas (–); estadio 2, 1 o 2 (+); estadio 3, 3 o 4 (+).

[a] Extensión del hígado ocupada por tumor.

Abreviatura: CLIP, *Cancer of the Liver Italian Program.*

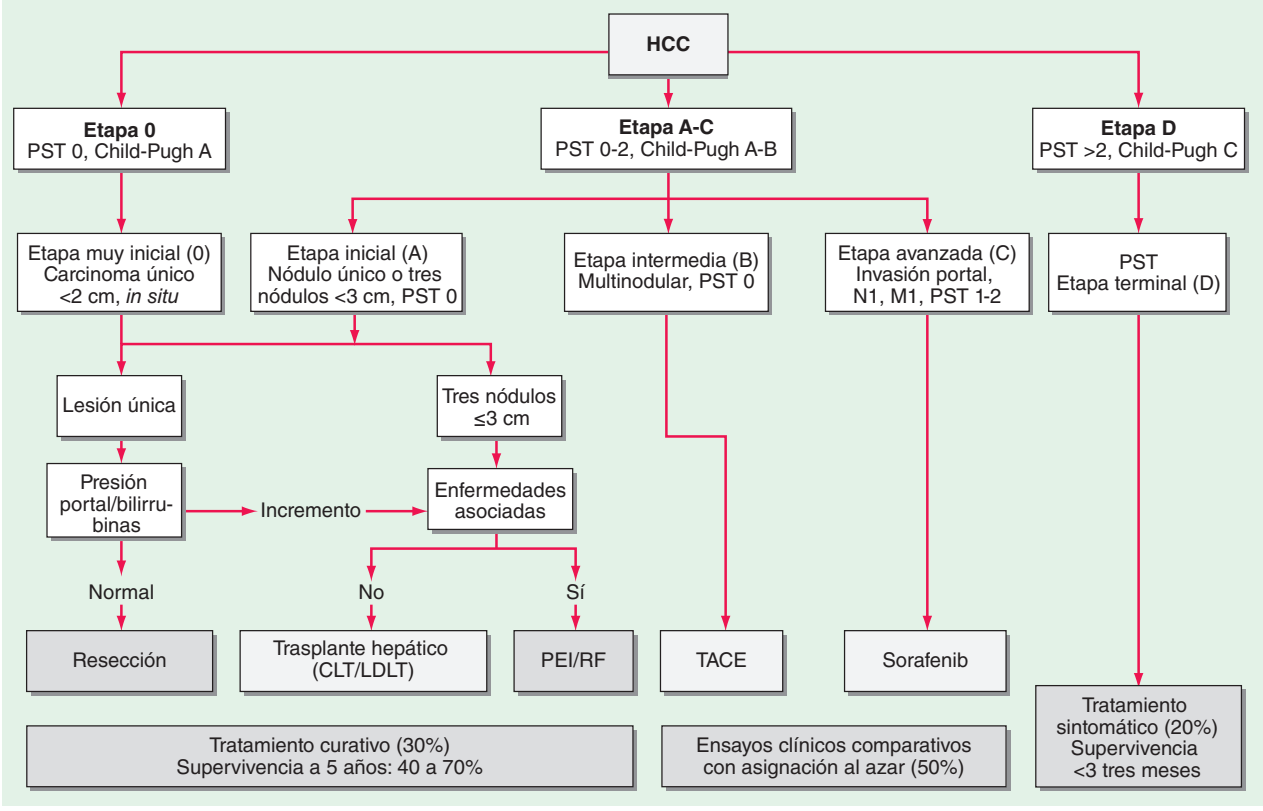


FIGURA 111-1. Sistema de estadificación del *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) y programa de tratamiento. Pacientes con carcinoma hepatocelular (HCC) en etapa inicial (etapa 0) son elegibles para resección. Los pacientes con HCC en etapas iniciales (etapa A) son elegibles para tratamiento radical (resección, trasplante hepático o extirpación quirúrgica local con inyección percutánea de etanol [PEI] o radiofrecuencia [RF]). Los pacientes con HCC intermedia (etapa B) se benefician de la quimioembolización arterial a través de catéter (TACE). Los pacientes con el HCC avanzado, definidos por la presencia de invasión vascular macroscópica, diseminación extrahepática o síntomas relacionados con cáncer (estadio 1 o 2 del *Eastern Cooperative Oncology Group*) (etapa C) se benefician de la administración de sorafenib. Los pacientes con enfermedad en etapa terminal (etapa D) reciben tratamiento sintomático. La estrategia terapéutica varía de una etapa a otra con base en la falla terapéutica o contraindicaciones para la realización de procedimientos. CLT, trasplante hepático cadavérico; LDLT, trasplante hepático de donante vivo; PST, prueba del estado del desempeño físico. *(Modificado de JM Llover et al.: JNCI 100:698, 2008).*

Tendencias actuales La estadificación requiere de consenso. Muy pronto la proteómica desmentirá estos sistemas.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Carcinoma hepatocelular

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

La anamnesis es importante para valorar los supuestos factores predisponentes, incluidos el antecedente de hepatitis o ictericia, transfusiones de sangre o consumo de drogas intravenosas. Se debe buscar algún antecedente familiar de HCC o hepatitis y la anamnesis social detallada debe incluir una descripción laboral completa en relación con la exposición industrial a posibles carcinógenos, así como el consumo de hormonas anticonceptivas. En la exploración física habrá que incluir la valoración de estigmas de hepatopatía primaria como ictericia, ascitis, edema periférico, telangiectasia aracniforme, eritema palmar y pérdida de peso. En el abdomen se valora el tamaño del hígado y se busca la presencia de masas, ascitis, nódulos hepáticos, dolor a la palpación y esplenomegalia. También es importante una valoración de la capacidad funcional clínica (completa) y de la esfera psicosocial.

MÉTODOS SEROLÓGICOS

La AFP es un marcador tumoral sérico de HCC; sin embargo, se eleva únicamente en 50% de los pacientes estadounidenses. Se cree que el análisis de la fracción reactiva a la aglutinina de la AFP de lenteja (AFP-L3) es más específico. El otro análisis utilizado es el de la desgammacarboxiprotrombina (DCP), proteína inducida por la ausencia de vitamina K (PIVKA-2). Esta proteína se eleva hasta en 80% de los pacientes con HCC, pero también lo hace en los individuos con deficiencia de vitamina K; siempre se eleva después de utilizar warfarina. En ocasiones pronostica invasión de la vena porta. Tanto AFP-L3 como DCP han sido aprobados por la FDA. Se han diseñado muchos otros estudios, como el del glipicano 3, pero ninguno es más sensible y específico. En el individuo cuyo cuadro inicial es un tumor hepático o alguna indicación de descompensación hepática reciente, es necesario medir la concentración de antígeno carcinoembrionario (CEA, *carcino embryonic antigen*), vitamina B_{12}, AFP, ferritina, PIVKA-2 y anticuerpo antimitocondrial. Asimismo se realizan las pruebas corrientes de función hepática que comprenden tiempo de protrombina (PT, *prothrombin time*), tiempo de tromboplastina parcial (PTT, *partial thromboplastin time*), albúmina, transaminasas, glutamiltranspeptidasa gamma y fosfatasa alcalina. La glutamiltranspeptidasa gamma y la fosfatasa alcalina pueden ser de particular importancia en 50% de los pacientes con HCC que tienen bajas concentraciones de AFP. La reducción en el recuento plaquetario y el de leucocitos puede reflejar hipertensión portal e hiperesplenismo asociado. Deben realizarse mediciones serológicas contra la hepatitis A, B y C. Si hay un resultado positivo en el estudio serológico de HBV o HCV, es necesaria la medición cuantitativa de DNA de HBV o RNA de HCV.

Tendencias actuales Se han valorado nuevos biomarcadores, en especial con perfil genómico de suero y tejidos. Los nuevos biomarcadores plasmáticos incluyen glipicano-3, osteopontina, factor de crecimiento similar a insulina 1 y factor de crecimiento del endotelio vascular. Sin embargo, aún se encuentran en proceso de validación. Además, la disponibilidad comercial de equipos para las células tumorales circulantes aisladas permiten la obtención de perfiles moleculares de HCC sin la necesidad de obtener biopsia de tejidos.

ESTUDIOS RADIOLÓGICOS

La ecografía hepática es una excelente herramienta de detección. Las dos anomalías vasculares características son hipervascularidad de la masa tumoral (neovascularización o vasos arteriales que irrigan de manera anormal al tumor) y trombosis por invasión tumoral de vena porta por lo demás normal. Para determinar con precisión el tamaño del tumor y la extensión y presencia de invasión de la vena porta, debe realizarse una tomografía computarizada helicoidal/trifásica de abdomen y pelvis, con técnicas de administración rápida de medio de contraste, con el fin de detectar lesiones vasculares típicas de HCC. La invasión a la vena porta por lo general se detecta como una obstrucción y la expansión de un vaso sanguíneo. Se utiliza CT para descartar enfermedad metastásica. Las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) proporcionan información detallada, en especial con la disponibilidad de nuevos medios de contraste. El etiodiol es una emulsión oleosa adicionada con etiodiol que permanece retenida por los tumores hepáticos y que pueden suministrarse a través de inyección en la arteria hepática (5 a 15 mL) para obtener imágenes por CT una semana más tarde. Para tumores pequeños, la inyección de etiodiol es muy útil antes de la realización de biopsias, porque la presencia de medio de contraste en la muestra de tejidos constituye la prueba de que la biopsia se obtuvo de la tumoración sospechosa. Una comparación prospectiva de CT trifásica, MRI con gadolinio, ecografía y tomografía por emisión de positrones con [18]F-fluorodesoxiglucosa (FDG-PET, *F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography*) mostró resultados similares para CT, MRI y ecografía; los estudios PET resultaron positivos en sólo un subgrupo de pacientes con HCC. La CT abdominal en comparación con la MRI/CT utiliza un estudio que se realiza durante una sola inspiración, es menos compleja y menos dependiente de la cooperación del paciente. La MRI requiere una exploración más prolongada y el líquido de ascitis puede ocasionar artefactos, pero la MRI es mejor para diferenciar nódulos displásicos o en regeneración de HCC. Se han desarrollado criterios de imagen para HCC que no requieren demostración con biopsia, ya que tienen especificidad de >90%. Los criterios incluyen nódulos >1 cm con aumento de tamaño arterial y eliminación de medio de contraste a través de la vena porta y, para tumores pequeños, tasas de crecimiento especificadas en dos estudios realizados con intervalo de seis meses (*Organ Procurement and Transplant Network*). Sin embargo, el estudio histopatológico del órgano extirpado después de trasplante hepático por HCC ha demostrado que casi 20% de los pacientes diagnosticados sin biopsia en realidad no tenían un tumor.

Tendencias actuales La base de las técnicas de imágenes más modernas como ecografía con medio de contraste (CEUS, *constrast-enhanced ultrasound*) y MRI dinámica es la vascularidad anormal del tumor, que es resultado de los tratamientos moleculares.

DIAGNÓSTICO ANATOMOPATOLÓGICO

La prueba histológica de la presencia de HCC se logra al obtener un fragmento de biopsia del centro del tumor bajo guía ecográfica y muestras aleatorias del resto del hígado. El peligro de hemorragia es mayor que en otros cánceres porque: 1) los tumores son hipervasculares y 2) los enfermos suelen tener trombocitopenia y factores de la coagulación reducidos. Este peligro se agrava en presencia de ascitis. La siembra del tumor en el trayecto de la punción es una complicación poco común. La aspiración con aguja fina puede ofrecer material suficiente para establecer el diagnóstico de cáncer, pero se prefiere una biopsia con aguja cortante. Es importante explorar la arquitectura hística para diferenciar entre HCC y adenocarcinoma metastásico; cabe recurrir a las técnicas laparoscópicas de acceso. Ante la sospecha de invasión de la vena porta se puede obtener material con aguja cortante para biopsia de dicha vena. Si arroja resultados positivos se le considera como criterio de exclusión para trasplante por HCC.

Tendencias actuales La inmunohistoquímica se ha vuelto de gran importancia. Los subgrupos pronósticos se han definido con base en las proteínas de la vía de señalización de crecimiento y estrategias de genotipificación, lo que incluye calificación de cinco perfiles genéticos de importancia pronóstica. Además, el perfil molecular del hígado subyacente ha proporcionado evidencias de un "efecto de campo" de la cirrosis en la generación de HCC nuevos o recurrentes después de la resección primaria. Además, las características de las células progenitoras de HCC han sido identificadas e incluyen la expresión de EpCAM, CD44 y CD90, la cual forma la base de las estrategias terapéuticas dirigidas a las células madre.

DETECCIÓN EN POBLACIONES DE ALTO RIESGO

Existen dos objetivos para la detección, tanto en pacientes con incremento en el riesgo para desarrollar HCC, como en aquellos con cirrosis. El primer objetivo es detectar tumores pequeños que podrían curarse de forma potencial por medio de extirpación quirúrgica. El segundo objetivo es incrementar la supervivencia en comparación con pacientes que no se diagnosticaron por mecanismos de detección. La evidencia de Taiwán ha demostrado mejoría en la supervivencia para poblaciones sometidas a detección y que son positivas para HBV; otros datos muestran su eficacia para el diagnóstico de HCV. Estudios prospectivos de poblaciones de alto riesgo han demostrado que la ecografía fue más sensible que el incremento de AFP solo, aunque la mayor parte de los médicos solicitan ambas

pruebas a intervalos de seis meses para portadores de HBV y HCV, en especial en presencia de cirrosis o de empeoramiento de las pruebas de función hepática. Sin embargo, en un estudio italiano de pacientes con cirrosis se identificó que la incidencia anual de HCC fue de 3%, pero no se demostró incremento en la tasa de detección de tumores potencialmente curables mediante la detección intensiva. Las estrategias de prevención, incluida la vacunación universal contra hepatitis, tienen más probabilidad de ser eficaces que los esfuerzos de detección. Pese a la ausencia de guías formales, la mayor parte de los médicos obtienen estudios de AFP y ecografía cada seis meses (de bajo costo y disponibles en cualquier lugar, incluso en países pobres) o CT (más sensible, en especial en pacientes con sobrepeso, pero más costoso) cuando se vigila pacientes con alto riesgo (portadores de HBV, cirrosis por HCV, antecedentes familiares de HCC).

Tendencias actuales El análisis de rentabilidad no es aún convincente, incluso aunque la detección pareciera adecuada. Sin embargo, los estudios de áreas con elevadas tasas de portadores de HBV han mostrado beneficios en la supervivencia para la detección como consecuencia de un diagnóstico en etapas más precoces. Es poco probable que se realice un estudio clínico definitivo, por las dificultades para obtener consentimiento informado para pacientes que aún no han sido sometidos a detección. La medición de glutamiltranspeptidasa gamma parece ser útil para la detección de tumores pequeños.

PREVENCIÓN

Las estrategias de prevención sólo pueden planificarse cuando se conocen las causas del cáncer o existe una sospecha grande. Esto es cierto para unos cuantos cánceres en seres humanos, con las excepciones significativas del tabaquismo y cáncer pulmonar, virus del papiloma humano y cáncer del cuello uterino y cirrosis por cualquier causa, o contaminación dietética por aflatoxina B_1 para HCC. La aflatoxina B_1 es uno de los carcinógenos químicos más potentes conocidos y es producto del hongo *Aspergillus* que crece en los cacahuates y arroz cuando se almacena en climas calientes y húmedos. La estrategia obvia es refrigerar estos alimentos cuando se almacenan y realizar programas de vigilancia para detectar aumento de las concentraciones de aflatoxina B_1, lo cual ocurre en Estados Unidos pero no suele llevarse a cabo en Asia. El virus de la hepatitis B por lo general se transmite de la madre al feto en Asia (excepto en Japón) y los programas de vacunación neonatal contra HBV han ocasionado una reducción notable en adolescentes con esta infección viral y, por tanto, en las tasas esperadas de HCC. Hay millones de portadores de HBV y HCV (cuatro millones con HCV en Estados Unidos) que ya están infectados. La quimioprevención con análogos nucleósidos (entecavir) para HCC mediada por HBV en Japón ocasionó una reducción de cinco veces en la incidencia de HCV a lo largo de cinco años en pacientes cirróticos, pero no en pacientes con HBV sin cirrosis. En el futuro, tratamientos más potentes y eficaces harán posible la prevención de HCC por HCV.

TRATAMIENTO CARCINOMA HEPATOCELULAR

Muchos pacientes con HCC padecen dos enfermedades, cirrosis y HCC, y cada una es causa independiente de muerte. La presencia de cirrosis por lo general limita la extirpación quirúrgica, tratamientos quirúrgicos y la quimioterapia. De este modo, la valoración del paciente y los planes terapéuticos deben tomar en consideración la gravedad de la hepatopatía no cancerosa. Las posibilidades terapéuticas ante un HCC pueden ser complejas **(fig. 111-2, cuadros 111-5 y 111-6)**. La evolución natural del HCC es muy variable. El individuo que al atenderse por primera vez muestra tumor avanzado (invasión vascular, síntomas, propagación extrahepática) tiene una mediana de supervivencia aproximada de cuatro meses, con tratamiento o sin él. Los resultados terapéuticos, según las publicaciones, son difíciles de interpretar. La supervivencia no siempre refleja la eficacia terapéutica por los efectos secundarios que la hepatopatía primaria tiene en la longevidad. En el tratamiento integral de los pacientes con HCC es muy importante contar con personal multidisciplinario, lo cual incluye a un hepatólogo, un radiólogo intervencionista, un oncólogo quirúrgico, un cirujano especializado en resecciones, un cirujano especializado en trasplantes y un oncólogo médico.

ESTADIOS I Y II DE TNM EN HCC

Para los tumores en etapas iniciales existen varios métodos con los que se obtienen buenos resultados como extirpación quirúrgica, la ablación local (térmica o con radiofrecuencia [RFA]), la extirpación quirúrgica por microondas (MWA, *microwave ablation*) y las inyecciones locales (cuadro 111-6). La mayoría de los individuos con HCC tienen algún defecto de campo en el hígado cirrótico, por lo que tienen riesgo de formar múltiples tumores primarios en esta glándula. Muchos sujetos padecen una hepatopatía primaria grave y quizá no toleran la pérdida importante de parénquima hepático en la cirugía; algunos son candidatos para recibir un trasplante ortotópico de hígado (OLTX, *orthotopic liver transplant*). La popularidad de los trasplantes de un pariente vivo se ha incrementado puesto que evita la necesidad de esperar en una lista. Un principio importante en el tratamiento de HCC en etapas iniciales, sin trasplante hepático, consiste en utilizar tratamientos con conservación de hígado y centrarse en el tratamiento del tumor y de la cirrosis.

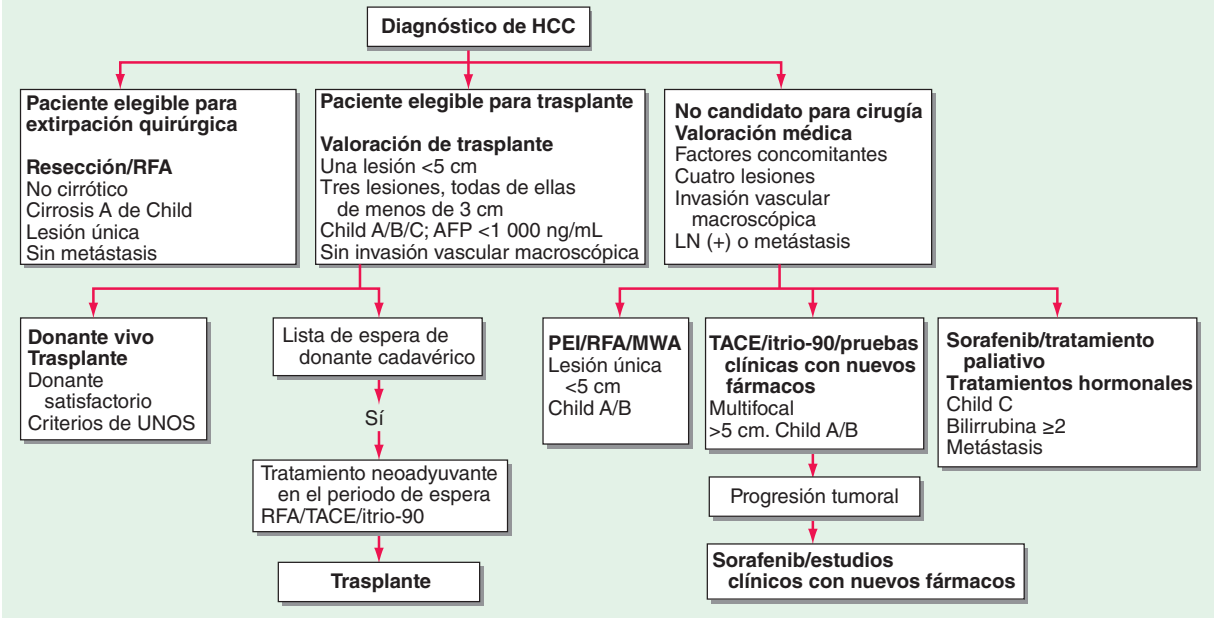


FIGURA 111-2. Algoritmo para el tratamiento del carcinoma hepatocelular. El objetivo de la valoración clínica inicial es estudiar la extensión del tumor y las deficiencias hepáticas funcionales causadas por la cirrosis. Se clasifica a los pacientes como operable, inoperable o candidato a un trasplante. AFP, fetoproteína α; LN, ganglio linfático; MWA, extirpación quirúrgica con microondas; OLTX, trasplante hepático ortotópico; PEI, inyección percutánea de etanol; RFA, extirpación quirúrgica con radiofrecuencia; TACE, quimioembolización arterial a través de catéter; UNOS, *United Network for Organ Sharing*. Child A/B/C hace referencia a la clasificación de Child-Pugh de insuficiencia hepática.

CUADRO 111-5 Opciones terapéuticas para el carcinoma hepatocelular

Cirugía
Resección
Trasplante hepático
Ablación circunscrita
Ablación con radiofrecuencia (RFA)
Extirpación quirúrgica con microondas (MWA)
Criocirugía
Inyección percutánea de etanol (PEI)
Tratamientos regionales: a través de un catéter en la arteria hepática
Quimioterapia transarterial
Embolización transarterial
Quimioembolización transarterial
Cuentas eluyentes de fármacos por vía transarterial
Radioterapia transarterial:
Microesferas de itrio-90
^{131}I-etiodol
Radiación con haz de protones
Radioterapia conformacional de haz externo y radioterapia de intensidad modulada
Tratamientos sistémicos
Tratamientos dirigidos de forma molecular (sorafenib, etc.)
Quimioterapia
Inmunoterapia
Hormonoterapia + regulación del crecimiento
Tratamientos paliativos

Extirpación quirúrgica El riesgo de la hepatectomía mayor es elevado (tasa de mortalidad de 5 a 10%) por la hepatopatía subyacente y la posibilidad de insuficiencia hepática, pero es aceptable en casos particulares y depende en gran medida de la experiencia quirúrgica. El riesgo es bajo en centros donde se realiza el procedimiento en mayor proporción. En ocasiones se realiza la oclusión preoperatoria de la vena porta para atrofiar el lóbulo con HCC y provocar hipertrofia compensadora del hígado sano, lo que permite una extirpación quirúrgica más segura. La ecografía transoperatoria es útil para planificar la vía quirúrgica de acceso. La ecografía permite observar la proximidad de las estructuras vasculares principales con las que se pueden encontrar durante la disección. En los cirróticos, cualquier cirugía mayor del hígado puede causar insuficiencia hepática. La clasificación de Child-Pugh de insuficiencia hepática es un elemento fiable para pronosticar la posible tolerancia a la cirugía hepática y la extirpación quirúrgica se reserva para los pacientes en la escala A de Child. Los pacientes en las escalas B y C con estadios I y II de HCC deben enviarse para la práctica de OLTX si así conviene, y también los individuos con ascitis o el antecedente reciente de varices hemorrágicas. Aunque la extirpación quirúrgica abierta es la técnica más fiable, a veces se obtienen mayores beneficios con la estrategia laparoscópica para la extirpación, por empleo de extirpación por radiofrecuencia, MWA o la inyección percutánea de etanol (PEI, *percutaneous etanol injection*). No se han hecho comparaciones adecuadas de las técnicas mencionadas y la selección del tratamiento suele basarse en la habilidad del médico. Sin embargo, se ha demostrado que la RFA es superior a la PEI en cuanto a la inducción de necrosis para tumores <3 cm de diámetro y parece ser equivalente a la resección abierta; por tanto, es el tratamiento de primera elección para estos tumores. Conforme los tumores adquieren tamaños superiores a 3 cm, en especial ≥5 cm, la eficacia de la necrosis inducida por RFA disminuye. La combinación de quimioembolización arterial a través de catéter (TACE, *transarterial chemoembolization*) con RFA ha demostrado mejor los resultados que TACE sola en estudios clínicos prospectivos, con asignación al azar. Aunque la invasión vascular es un factor pronóstico negativo preeminente, la invasión microvascular en tumores pequeños parece no ser un factor negativo.

Estrategias de extirpación quirúrgica local La ablación con radiofrecuencia (RFA, *radio frequency ablation*) utiliza calor para eliminar los tumores. El tamaño máximo de la sonda permite obtener una zona de necrosis de 7 cm, que es suficiente para un tumor de 3 a 4 cm. El calor destruye células dentro de la zona de necrosis. El tratamiento de tumores situados cerca de las principales tríadas porta puede lesionar los conductos biliares y obstruirlos, por lo que son muy escasos los tumores anatómicamente adecuados para usar esta técnica. La RFA se realiza por vía percutánea o laparoscópica bajo guía tomográfica o ecográfica.

Inyección local Numerosas sustancias se han utilizado para inyectarlas dentro del tumor, principalmente etanol (PEI). El HCC relativamente blando dentro del entorno duro del hígado cirrótico permite inyectar grandes volúmenes del etanol en el interior del tumor sin que difunda al parénquima hepático o se derrame fuera del hígado. El PEI destruye directamente las células cancerosas, pero no es selectivo y destruye también las células sanas vecinas. No obstante, por lo general se necesitan varias inyecciones (tres en promedio), a diferencia de una sola inyección en el caso de la RFA. El tamaño máximo de tumor que puede tratarse de manera fidedigna es de 3 cm, incluso con múltiples inyecciones.

TENDENCIAS ACTUALES La resección y la RFA producen resultados similares. Sin embargo, se ha establecido una diferenciación entre las causas y las estrategias de prevención necesarias para evitar las recurrencias tempranas o tardías después de la resección. La recurrencia temprana se ha relacionado con factores de invasión tumoral, en especial la invasión microvascular por el tumor con incremento de las transaminasas, mientras que las recurrencias tardías se relacionan con cirrosis y factores del virus de la hepatitis y, por tanto, con el desarrollo de nuevos tumores. Véase la sección de tratamientos adyuvantes antivirales, más adelante.

Trasplante ortotópico de hígado (OLTX) Una opción viable para los tumores en etapas I y II en el caso de cirrosis es la OLTX, con métodos de supervivencia que no aplican para los casos con cáncer. El OLTX para pacientes con lesión única ≤5 cm o tres o menos nódulos, cada uno ≤3 cm (criterios de Milán) resultaron en una supervivencia óptima sin tumor (≥70% a cinco años). Para el HCC avanzado, el OLTX se ha abandonado por las altas tasas de recurrencia tumoral. Las escalas de prioridad para OLTX previamente ocasionaron que los pacientes con HCC tuvieran periodos de espera muy largos antes del procedimiento, lo que ocasionó que algunos tumores estuvieran demasiado avanzados durante el periodo de espera para el hígado de donante. Se han utilizado diversos tratamientos como "medida terapéutica transitoria" en espera del OLTX, lo que incluye RFA, TACE y radioembolización de la arteria hepática con itrio-90. Estos tratamientos previos al trasplante permiten que los pacientes permanezcan por más tiempo en lista de espera, lo que proporciona mayor oportunidad para recibir el trasplante, porque pueden estabilizar el tumor y evitar el crecimiento a lo largo de meses hasta que se encuentra disponible el hígado de donante. Sin embargo, lo que permanece en duda es si esto se traduce en mayor supervivencia después del trasplante. Además, no se sabe si los pacientes que han recibido tratamiento preoperatorio para sus tumores sigan el mismo patrón

CUADRO 111-6 Datos de algunos estudios clínicos con asignación al azar que utilizaron quimioembolización a través de la arteria hepática (TACE) contra el carcinoma hepatocelular

Autor	Año	Fármacos 1	Fármacos 2	Efecto en la supervivencia
Kawaii	1992	Doxorrubicina + Embo	Embo	No
Chang	1994	Cisplatino + Embo	Embo	No
Hatanaka	1995	Cisplatino, doxorrubicina + Embo	Iguales + lipiodol	No
Uchino	1993	Cisplatino, doxorrubicina + FU oral	Iguales + tamoxifeno	No
Lin	1988	Embo	Embo + FU IV	No
Yoshikawa	1994	Epirrubicina + etiodol	Epirrubicina	No
Pelletier	1990	Doxorrubicina + Gelfoam	Ninguno	No
Trinchet	1995	Cisplatin + Gelfoam	Ninguno	No
Bruix	1998	Cisplatino + Gelfoam	Ninguno	No
Pelletier	1998	Cisplatino + etiodol	Ninguno	No
Trinchet	1995	Cisplatino + Gelfoam	Ninguno	No
Lo	2002	Cisplatino + etiodol	Ninguno	Sí
Llovet	2002	Doxorrubicina + etiodol	Ninguno	Sí

Abreviaturas: Embo, embolización; FU, 5-fluorouracilo.

de recurrencia esperado para sus tumores al momento del trasplante (es decir, tratamiento ablativo local posterior) o si siguen la evolución de sus parámetros tumorales presentes antes de dicho tratamiento. La *United Network for Organ Sharing* (UNOS) señaló un sistema para calificar la prioridad de los receptores de OLTX que incluye puntos adicionales para pacientes con HCC. El éxito de los programas de trasplante de hígado de donante vivo relacionado ha ocasionado que los pacientes reciban trasplante antes para HCC y a menudo con tumores mínimos.

TENDENCIAS ACTUALES La ampliación de los criterios para HCC más grandes de lo señalado en los criterios de Milán (una lesión <5 cm o tres lesiones, cada una <3 cm), como los criterios de la *University of California, San Francisco* (UCSF) (lesiones únicas ≤6.5 cm o dos lesiones ≤4.5 cm con un diámetro total ≤8 cm; tasas de supervivencia a uno y cinco años de 90 y 75%, respectivamente) se aceptan cada vez más por diversas áreas de UNOS para OLTX con supervivencia satisfactoria comparable a largo plazo con los resultados de los criterios de Milán. Además, la estadificación a la baja de los HCC demasiado grandes para tratamiento con base en los criterios de Milán (TACE) se reconocen cada vez más como un tratamiento aceptable antes de OLTX con resultados equivalentes para pacientes que se encontraban originalmente en los criterios de Milán. Los pacientes que satisfacían los criterios, con concentraciones de AFP >1 000 ng/mL tienen tasas de recurrencia después de OLTX excepcionalmente elevadas. También, el uso de OLTX de "rescate" después de HCC recurrente posterior a la resección ha producido resultados contradictorios. La escasez de órganos combinada con los avances en la seguridad de la resección ha resultado en el incremento del uso de la resección para pacientes con buena función hepática.

Tratamiento adyuvante La utilidad de la quimioterapia adyuvante para pacientes después de resección o de OLTX es confusa. Se han estudiado métodos adyuvantes y neoadyuvantes, pero no se han encontrado ventajas claras en cuanto a la supervivencia general o supervivencia sin enfermedad. Sin embargo, un metaanálisis de varios estudios clínicos reveló mejoría significativa en la supervivencia general y sin enfermedad. Aunque los análisis de quimioterapia sistémica adyuvante posoperatoria demostraron que no existían ventajas en la supervivencia general o sin enfermedad, estudios aislados de TACE y tratamiento neoadyuvante con ^{131}I-etiodiol han mostrado incremento en la supervivencia después de la resección.

El tratamiento antiviral, en lugar del tratamiento antineoplásico, ha tenido éxito para reducir las recurrencias tumorales después de resección en casos de tratamiento adyuvante posterior a la resección. Los análogos nucleósidos en HCC por HBV y el peginterferón más ribavirina para HCC por HCV han mostrado ser eficaces para reducir las tasas de recurrencia.

TENDENCIAS ACTUALES Se está realizando un estudio clínico grande de tratamiento adyuvante que examina la resección y trasplante, con y sin sorafenib (véase más adelante). El éxito de los tratamientos antivirales para reducir las recurrencias de HCC después de resección es parte de un enfoque amplio sobre el microambiente tumoral (estroma, vasos sanguíneos, células inflamatorias y citocinas) como mediadores de la progresión de HCC y como objetivo para nuevos tratamientos.

ESTADIOS III Y IV DE TNM EN HCC

En el caso de las neoplasias en etapa III son muy pocas las opciones quirúrgicas que involucren estructuras vasculares mayores. En los individuos sin cirrosis se puede llevar a cabo una hepatectomía mayor, aunque el pronóstico es poco satisfactorio. La extirpación quirúrgica es posible en los individuos con cirrosis en etapa A de Child, pero la lobulectomía (lobectomía) se acompaña de complicaciones graves y muerte, y el pronóstico a largo plazo es malo. Sin embargo, un pequeño porcentaje de pacientes presenta una supervivencia mucho mayor a largo plazo, por lo que se justifica el intento de extirpación cuando sea posible. La naturaleza avanzada de estos tumores después de la extirpación incluso satisfactoria, provoca recidivas inmediatas. Los pacientes con estas características no son candidatos para trasplante por la elevada frecuencia de recidivas, salvo que con el tratamiento neoadyuvante se logre reducir el estadio del tumor. La reducción del volumen del tumor primario permite llevar a cabo una cirugía menos cruenta y el hecho de aplazar la cirugía facilita la manifestación de la enfermedad extrahepática en los estudios de imágenes, y se evita la necesidad de un OLTX inútil. El pronóstico de las neoplasias en etapa IV es sombrío y no se recomienda tratamiento quirúrgico alguno.

Quimioterapia por vía general Se han realizado numerosos estudios clínicos comparativos y no comparativos con diversos medicamentos importantes utilizados en la quimioterapia antineoplásica. Ningún medicamento solo o combinado y administrado por vía general obtiene un índice reproducible de respuesta de 25% o tiene algún efecto sobre la supervivencia.

Quimioterapia regional A diferencia de los resultados infructuosos de la quimioterapia por vía general, varios fármacos administrados a través de la arteria hepática son activos contra el HCC circunscrito al hígado (cuadro 111-6). Dos estudios comparativos con asignación al azar encontraron una prolongación de la supervivencia con la TACE en un subgrupo selecto de pacientes. En uno se utilizó doxorrubicina y en el otro cisplatino. A pesar de que se ha demostrado una mayor extracción hepática de los fármacos (relación con muy pocos fármacos), algunos como el cisplatino, la doxorrubicina, la mitomicina C y, posiblemente, la neocarzinostatina originan respuestas objetivas sustanciales si se administran de forma regional. Existe muy poca información sobre la administración de medicamentos en solución continua dentro de la arteria hepática contra el HCC, no obstante varios estudios piloto con cisplatino han generado respuestas alentadoras. Los resultados publicados no han estratificado las respuestas o la supervivencia con base en la estadificación TNM, por lo que es difícil conocer el pronóstico a largo plazo en relación con la extensión tumoral. Asimismo, muchos de los estudios sobre quimioterapia regional en la arteria hepática han utilizado algún embolizante como etiodol, partículas de esponja de gelatina, almidón o microesferas. Dos productos están elaborados a base de microesferas de diámetro definido: Embospheres y Contour SE; las partículas miden de 40 a 120, 100 a 300, 300 a 500 y 500 a 1 000 μm de diámetro. No se ha definido el diámetro óptimo de las partículas para la TACE. Hasta la fecha, al parecer los índices de respuesta objetiva son mayores con la administración arterial de fármacos y con algún tipo de oclusión de la arteria hepática que con cualquier otra variante de quimioterapia por vía general. La distribución extendida de la embolización combinada con quimioterapia se ha complicado por sus efectos secundarios; éstos, frecuentes aunque transitorios, incluyen fiebre, dolor abdominal y anorexia (en >60% de los enfermos). Además, >20% de los pacientes la ascitis empeora o las transaminasas se elevan. Se han publicado algunos casos de espasmo de arteria cística y de colecistitis. Sin embargo, también se han obtenido índices mayores de respuesta. Los efectos secundarios de la embolización en el hígado disminuyen al usar microesferas de almidón degradables y los índices de respuesta son de 50 a 60%. En dos estudios con asignación al azar de TACE frente a placebo se encontraron ventajas respecto de la supervivencia con el tratamiento (cuadro 111-6). No se sabe si los criterios oncológicos formales de la respuesta en la tomografía computarizada son adecuados para HCC. Quizá la hipovascularidad en la tomografía sin cambios en el tamaño constituye un índice de la pérdida de viabilidad y, por tanto, de la respuesta al TACE. Un inconveniente para demostrar una supervivencia más prolongada en los individuos que mejoran con la TACE es que muchos enfermos mueren por la cirrosis primaria y no por la neoplasia. No obstante, dos estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo, uno usó doxorrubicina y el otro cisplatino, mostraron ventajas en la supervivencia para TACE en comparación con el placebo (cuadro 111-6). Sin embargo, la mejoría en la calidad de vida es un objetivo legítimo del tratamiento regional. Se ha mencionado que las cuentas impregnadas con fármacos con doxorrubicina (DEB-TACE) producen supervivencia equivalente con menos toxicidad, pero esta estrategia no ha sido valorada en estudios clínicos con asignación al azar.

Inhibidores de la cinasa Se ha observado ventaja en la supervivencia con el inhibidor de cinasa múltiple de administración oral, sorafenib en comparación con placebo en dos estudios clínicos con asignación al azar. Se dirige a la vía mitógena Raf de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR, *vascular endothelial growth factor receptor*) de la vía de vasculogénesis endotelial. Sin embargo, las respuestas tumorales fueron imperceptibles y la supervivencia en el grupo de tratamiento en individuos asiáticos fue inferior que el grupo con placebo en un estudio clínico occidental **(cuadro 111-7)**. El sorafenib tiene toxicidad considerable y los pacientes a menudo requieren "día de reposo de los fármacos", reducciones de la dosis e interrupción del tratamiento. Los efectos tóxicos más comunes incluyen fatiga, hipertensión, diarrea, mucositis y cambios cutáneos como síndrome de mano-pie doloroso, pérdida de cabello y prurito, cada uno con una frecuencia de 20 a 40% de los pacientes. Se han probado varios fármacos nuevos "similares" dirigidos a la angiogénesis pero han demostrado ser inferiores o más tóxicos. Éstos incluyen sunitinib, brivanib, linifanib, everolimús y bevacizumab **(cuadro 111-8)**. La idea de angiogénesis sola como objetivo terapéutico mayor para HCC necesita reconsiderarse.

CUADRO 111-7 Tratamientos dirigidos en HCC: estudios clínicos

Fase III	Objetivos	Supervivencia (meses)
Sorafenib frente a placebo	Raf, VEGFR, PDGFR	10.7 frente a 7.9
Sorafenib frente a placebo (asiáticos)	Raf, VEGFR, PDGFR	6.5 frente a 4.2

Abreviaturas: PDGFR, receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas; Raf, fibrosarcoma de crecimiento acelerado; VEGFR, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular.

Nuevos tratamientos Aunque se ha reportado prolongación de la supervivencia en estudios clínicos de fase II al usar nuevos fármacos, como bevacizumab más erlotinib, los datos obtenidos de estudios clínicos de fase III fueron desalentadores. Se han utilizado varias formas de *radioterapia* en el tratamiento de HCC, incluida la radiación de haz externo y radioterapia conformacional. La hepatitis por radiación permanece como un problema que limita la dosis.

El itrio-90, un emisor β, unido a microesferas de cristal o resina inyectadas en la arteria hepática principal, se ha valorado en estudios clínicos de fase II de HCC y ha tenido un control alentador del tumor y efectos en la supervivencia con mínima toxicidad. Aún deben completarse los estudios clínicos con asignación al azar de fase III que compararon TACE. El principal atractivo del tratamiento con itrio-90 es su seguridad en la presencia de trombosis de las ramas principales de la vena porta, casos en los que el TACE es peligroso o está contraindicado. Además, la radiación de haz externo se ha reportado como segura y útil en el control de la invasión de las ramas principales de la vena porta o de la vena hepática (trombosis) por tumores. Los estudios clínicos han sido pequeños. En estudios clínicos se ha valorado el uso de vitamina K con dosis elevadas por su acción inhibidora sobre HCC. Esta idea se basa en las características del defecto bioquímico en HCC de elevación de las concentraciones plasmáticas de protrombina inmadura (DCP o PIVKA-2) por un defecto en la actividad de la carboxilasa de protrombina, una enzima dependiente de vitamina K. Dos estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo de vitamina K realizados en Japón demostraron disminución del desarrollo de tumores, pero no tuvo éxito un estudio importante de fase III dirigido a la limitación de la recurrencia después de la resección.

TENDENCIAS ACTUALES Se han valorado varios inhibidores nuevos de cinasas para HCC **(cuadros 111-9 y 111-10)**. Esto incluye productos biológicos, como inhibidores de la cinasa de Raf y del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y fármacos que se dirigen a varias etapas de la vía de crecimiento celular. Las esperanzas actuales se dirigen particularmente a inhibidores de la vía Met, como tivantinib y varios antagonistas del receptor IGF. El itrio-90 parece promisorio y no tiene los efectos tóxicos que acompañan a la quimioterapia. Es particularmente atractivo porque, a diferencia de TACE, parece seguro en presencia de trombosis de la vena porta, una característica patognomónica de agresividad de HCC. El cuello de botella de los donantes de hígado para OLTX se está ensanchando con el incremento de donantes vivos, asimismo los criterios de OLTX para HCC más grandes se están expandiendo. Se ha fomentado la participación de pacientes en estudios clínicos de nuevos tratamientos (www.clinicaltrials.gov).

El principal esfuerzo es la valoración de la combinación de los compuestos enumerados en los cuadros 111-7 a 111-9 que se dirigen a diferentes vías, así como a combinaciones de muchos de estos tratamientos dirigidos, en particular sorafenib, con TACE o radioembolización con itrio-90. La combinación de TACE con sorafenib parece ser segura en estudios clínicos de fase II con datos promisorios en cuanto supervivencia, pero aún están en progreso los estudios clínicos con asignación al azar. Lo mismo es cierto para la aplicación intraarterial de itrio-90 más sorafenib como tratamiento para HCC, durante el periodo de espera para trasplante hepático.

CUADRO 111-8 Tratamientos dirigidos promisorios que han fallado en estudios clínicos

Sunitinib
Brivanib
Linifanib
Everolimús
Erlotinib
ThermaDox
Virus oncolítico JX-594
Bevacizumab
Bevacizumab más erlotinib frente a sorafenib
Sorafenib más erlotinib frente a sorafenib

CUADRO 111-9 Nuevos fármacos dirigidos y sus objetivos farmacológicos en estudios clínicos actuales

Objetivos	Inhibidores
Receptor de EGF	Erlotinib Gefitinib Cetuximab Panitumumab
cMET	Tivantinib (ARQ197) EMD1204831 Cabozantinib
Receptor de VEGF	Bevacizumab Regorafenib Brivanib Cediranib Sunitinib
Receptor de FGF1	AEW54 R1507 (MAb) Linsitinib (OSI-906) Brivanib
TRAIL-R1 (proapoptosis)	Mapatumumab
Receptor de PDGF	Sorafenib Dovitinib Linifanib
Receptor de IGF-I	IMC-A12 B11B022 Cixutumumab
Ubiquitina-proteasoma	Bortezomib

Abreviaturas: EGF, factor de crecimiento epidérmico; FGF1, factor de crecimiento de los fibroblastos-1; IGF-I, factor similar a insulina 1; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular.

SIGNIFICANCIA Y VALORACIÓN DE LA RESPUESTA A TRATAMIENTOS NO QUIRÚRGICOS

El crecimiento o diseminación tumorales se considera un signo de mal pronóstico y es evidencia de fracaso del tratamiento. En cambio, se considera que los pacientes que reciben quimioterapia tienen respuesta si presentaron reducción en el tamaño del tumor. La falta de respuesta o de disminución de tamaño indica fracaso terapéutico. Tres consideraciones en el tratamiento de HCC han cambiado por completo en vista de las preocupaciones por la falta de reducción de tamaño del tumor después del tratamiento. Primero, la correlación entre la respuesta a la quimioterapia y la supervivencia es mala para varios tumores; en algunos tumores, como el cáncer ovárico y el cáncer pulmonar microcítico, una reducción sustancial del tumor con la quimioterapia es seguida de crecimiento rápido del tumor.

En segundo lugar, el *Sorafenib HCC Assesment Randomized Protocol* (SHARP) de fase III que comparó sorafenib con placebo para HCC no

CUADRO 111-10 Algunos tratamientos médicos novedosos para el carcinoma hepatocelular

Antagonistas de los receptores de EGF: erlotinib, gefitinib, lapatinib, cetuximab, brivanib
Antagonistas de cinasas múltiples: sorafenib, sunitinib
Antagonistas de VEGF: bevacizumab
Antagonistas de VEGFR: ABT-869 (linifanib)
Antagonistas de mTOR: sirolimús, temsirolimús, everolimús
Inhibidores de proteasomas: bortezomib
Vitamina K
^{131}I-Etiodol (lipiodol)
^{131}I-Ferritina
Microesferas de itrio-90
^{166}Ho, ^{188}Re
Radioterapia conformacional tridimensional
Radioterapia con altas dosis de rayos de protones
Radiocirugía
Nuevos objetivos: inhibidores de la cinasa dependientes de ciclina (Cdk), caspasas de inducción TRAIL y células madre

Abreviaturas: EGF, factor de crecimiento epidérmico; mTOR, blanco de la rapamicina en los mamíferos; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular; VEGFR, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular.

susceptible de resección, demostró que puede incrementarse de manera significativa la supervivencia en el grupo con tratamiento con sólo 2% de los pacientes con respuesta tumoral, pero en 70% de los pacientes ocurrió estabilización de la enfermedad. Esta observación llevó a reconsiderar la utilidad de la respuesta y la importancia de estabilizar la enfermedad. Tercero, el HCC por lo general es un tumor muy vascularizado y la vascularidad se considera una medición de viabilidad tumoral. En consecuencia, se modificó el estudio clínico *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) a mRECIST, que requiere la medición de la vascularización/tumor viable durante la CT o MRI. Se define a la respuesta parcial como una reducción de 30% en la suma de los diámetros de tumores viables (con la administración de medio de contraste arterial). La necesidad de semicuantificación de la vascularidad tumoral en los estudios ha ocasionado la introducción de imágenes por MRI con reforzamiento de difusión. Los medios de contraste específicos para tejidos, como el ácido gadoxético y la modificación a marcadores de imagen funcionales y genéticos han cambiado los métodos de estudio. Además, la respuesta de la AFP plasmática puede ser un marcador biológico de respuesta radiológica.

RESUMEN DE TRATAMIENTO

La supervivencia a largo plazo se asocia con resección, extirpación quirúrgica o trasplante, todos los cuales producen una supervivencia >70% a cinco años. El trasplante hepático es el único tratamiento para los tumores y para la hepatopatía subyacente de manera simultánea, y puede ser el avance más importante en el tratamiento de HCC en 50 años. Por desgracia, sólo beneficia a pacientes con tumores de tamaño limitado sin invasión macrovascular de la vena porta. Los pacientes asintomáticos sin tratamiento con tumores nodulares múltiples sin invasión vascular o diseminación extrahepática tienen una mediana de supervivencia de casi 16 meses. La quimioembolización (TACE) mejora la mediana de supervivencia a 19 a 20 meses y se considera el tratamiento de referencia para estos pacientes, los cuales representan la mayor parte de pacientes con HCC, aunque el tratamiento con itrio-90 puede proporcionar resultados similares con menos efectos tóxicos. Los pacientes con enfermedad en etapa avanzada, invasión vascular o enfermedades metastásicas tienen una mediana de supervivencia de casi seis meses. Entre este grupo, los resultados pueden variar con base en la hepatopatía subyacente. Éste es el grupo al cual se dirigen los inhibidores de la cinasa.

RESUMEN (CUADRO 111-5)

Cuadros clínicos más frecuentes

1. Paciente con antecedente de hepatitis, ictericia o cirrosis, con anormalidades en ecografía, CT, elevación de AFP o DCP (PIVKA-2).
2. Paciente con resultados anormales en alguna prueba de la función hepática como parte de un examen habitual.
3. Estudios radiográficos previos al trasplante de hígado a causa de cirrosis.
4. Síntomas de HCC, incluidos caquexia, dolor abdominal o fiebre.

Anamnesis y exploración física

1. Ictericia clínica, astenia, prurito (marcas de rascado), temblor o desorientación.
2. Hepatomegalia, esplenomegalia, ascitis, edema periférico, signos cutáneos de insuficiencia hepática.

Valoración clínica

1. Procedimientos hematológicos: biometría hemática completa (esplenomegalia); pruebas de la función hepática; concentración de amonia (CO, electrólitos, fetoproteína α y DCP (PIVKA-2), Ca^{2+} y Mg^{2+}; serología para detectar hepatitis B y C (cantidad de DNA de HBV y RNA de HCV si cualquiera de los dos es positiva); neurotensina (específica de HCC fibrolaminar).
2. CT con técnica helicoidal dinámica trifásica (espiral) del hígado (si sus resultados son inciertos, realizar una MRI); CT de tórax; endoscopia del aparato digestivo alto y bajo (en busca de varices, hemorragia y úlceras), y CT cerebral (sólo si hay síntomas).
3. Biopsia con aguja cortante: del tumor y además del tejido hepático circundante.

Tratamientos (cuadros 111-5 y 111-6)

1. HCC <2 cm: extirpación quirúrgica con RFA, PEI o extirpación.
2. HCC >2 cm sin invasión vascular: extirpación hepática, RFA u OLTX.
3. Múltiples tumores unilobulares o tumor con invasión vascular: TACE o sorafenib.
4. Tumores en ambos lóbulos sin invasión vascular: TACE con OLTX para los tumores con alguna respuesta.
5. HCC extrahepática o elevación de la bilirrubina: sorafenib o bevacizumab más erlotinib (los estudios sobre combinación de fármacos se hallan en curso).

OTROS TUMORES PRIMARIOS DE HÍGADO

HCC FIBROLAMINAR (FL-HCC)

Esta variedad de HCC es muy rara y posee características biológicas diferentes del HCC del adulto. En esta variedad al parecer no participan algunos de los factores causales de HCC. Es típicamente una enfermedad de adultos jóvenes, a menudo adolescentes y principalmente mujeres. No se acompaña de AFP, pero se eleva la concentración sérica de neurotensina, las pruebas de la función hepática son normales y no existe cirrosis. Su imagen radiográfica es similar a la del HCC, pero es menos frecuente la invasión de la vena porta que es característica de la variedad del adulto. Suele ser multifocal, por lo cual no es extirpable y a menudo envía metástasis, especialmente a los pulmones y ganglios linfáticos locales-regionales; la supervivencia tiende a ser mucho mejor que en el HCC del adulto. Los tumores extirpables tienen una supervivencia quinquenal de 50% o más. El cuadro inicial es de hepatomegalia extrema o un cuadro inexplicable de pérdida de peso, fiebre y pruebas de la función hepática anormales en los estudios sistemáticos. Estos tumores enormes sugieren un crecimiento lento. La mejor opción terapéutica es la extirpación quirúrgica, incluso en el caso de metástasis, puesto que los tumores de este tipo tienen una respuesta menor a la quimioterapia que el HCC del adulto. Se han publicado algunas series de OLTX contra carcinoma hepatocelular fibrolaminar (FL-HCC, *fibrolamellar HCC*), pero estos pacientes mueren por recidivas tumorales entre dos y cinco años después frente a los pacientes con HCC del adulto que recibieron OLTX. Se han publicado algunas respuestas aisladas a la combinación de gemcitabina y cisplatino-TACE.

Hemangioendotelioma epitelioide (EHE, *epithelioid hemangioendothelioma*) Éste un tumor vascular raro del adulto, suele ser multifocal y tiene una supervivencia prolongada, incluso en presencia de metástasis; es frecuente en pulmón. Por lo regular, no existe cirrosis primaria. Desde el punto de vista histológico, su malignidad se ubica en una zona limítrofe; expresa el antígeno del factor VIII, lo cual confirma su origen endotelial. El OLTX prolonga la supervivencia en algunos casos.

Colangiocarcinoma (CCC) El CCC típico se refiere a un adenocarcinoma productor de mucina (diferente del HCC) que se origina en la vía biliar con características de diferenciación de colangiocito. Se agrupan con base en su origen anatómico como intrahepático (IHC), perihiliar (central, casi 75% de los CCC) y periférico (o distal, casi 30% de los CCC). Los IHC son el segundo tipo de tumor hepático más común. El IHC es el segundo tumor primario del hígado más común. Dependiendo del sitio de origen, tienen diferentes características y requieren diferentes tratamientos. Se originan a partir de tejido cirrótico con menor frecuencia que los HCC, pero pueden complicarse con cirrosis biliar primaria. Sin embargo, la cirrosis y la cirrosis biliar primaria y HCV predisponen a IHC. Los tumores nodulares que se originan en la bifurcación de la vía biliar común se conocen como *tumores de Klatskin* y a menudo se asocian con colapso de la vesícula biliar, un dato que obliga a la visualización de la totalidad de la vía biliar. El método para el tratamiento de los CCC periféricos y centrales es bastante diferente. La incidencia se ha incrementado. Aunque la mayor parte de los CCC no tienen una causa evidente (se desconoce la causa), se han identificado varios factores predisponentes; éstos incluyen colangitis esclerosante primaria (10 a 20% de los pacientes con colangitis esclerosante primaria [PSC]), una enfermedad autoinmunitaria y fasciola hepática en asiáticos, en especial *Opisthorchis viverrini* y *Clonorchis sinensis*. Al parecer, el CCC también se vincula con cualquier causa de inflamación y lesión crónicas de las vías biliares, con hepatopatía alcohólica, coledocolitiasis, quistes de colédoco (10%) y enfermedad de Caroli (una rara forma hereditaria de ectasia del conducto biliar). El cuadro inicial típico del CCC comprende ictericia indolora, que a menudo se acompaña de prurito o pérdida de peso. El diagnóstico se establece con una biopsia percutánea en el caso de lesiones periféricas del hígado o, con mayor frecuencia, por medio de una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP, *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*) bajo visión directa en el caso de lesiones centrales. Estos tumores tienen una tinción positiva para citoqueratinas 7, 8 y 19, y negativa para citoqueratina 20. Sin embargo, los métodos histológicos no permiten distinguir entre CCC y metástasis de neoplasias primarias de colon o páncreas. Los marcadores tumorales en suero al parecer son inespecíficos, pero casi siempre se eleva la concentración de CEA, CA 19-9 y CA-125 en los sujetos con CCC y son útiles para valorar de forma seriada la respuesta al tratamiento. La valoración radio-

gráfica inicial comprende una ecografía, que es útil para visualizar la dilatación de los conductos biliares, una MRI o colangiopancreatografía por resonancia magnética (MRCP, *magnetic resonance cholangiopancreatography*) o CT helicoidal. En esta fase se necesita una ERCP cruenta para definir la vía biliar y obtener un fragmento para biopsia y también se requiere con fin terapéutico para descomprimir la vía biliar obstruida al colocar una endoprótesis interna. En caso de no obtener resultados se deberá realizar un drenaje biliar percutáneo para que la bilis fluya hacia un depósito externo. Los tumores centrales suelen invadir el hilio hepático y es frecuente que la neoplasia abarque los ganglios linfáticos locales-regionales. La incidencia se ha incrementado en decenios recientes; pocos pacientes sobreviven cinco años. El tratamiento habitual es quirúrgico, pero la quimioterapia sistémica combinada puede ser eficaz. Después de completar la intervención quirúrgica por IHC, la supervivencia a cinco años es de 25 a 30%. La combinación con radioterapia y trasplante hepático ha producido una tasa de supervivencia sin recurrencia a cinco años de 65 por ciento.

TRATAMIENTO COLANGIOCARCINOMA

El CCC hiliar es extirpable en ~30% de los pacientes y la cirugía incluye la resección de los conductos biliares y una linfadenectomía para el pronóstico. La supervivencia es de alrededor de 24 meses y el tumor recidiva por lo general en el lecho quirúrgico, pero en ~30% de los casos envía metástasis hacia los pulmones e hígado. El CCC distal invade los conductos mayores y su tratamiento por lo general se realiza con la resección de los conductos extrahepáticos, a menudo con pancreaticoduodenectomía. La supervivencia es similar. Ante los índices de recidivas locales-regionales o la presencia de células neoplásicas en los bordes quirúrgicos, muchos pacientes reciben en el posoperatorio radioterapia coadyuvante. No se ha valorado su efecto en la supervivencia. Se han obtenido resultados prometedores con la braquirradioterapia intraluminal. Sin embargo, en un estudio se prolongó la supervivencia con la terapia fotodinámica; con esta técnica se inyecta por vía IV un porfímero sódico y después se aplica la fotoactivación intraluminal con láser rojo. También se ha valorado la OLTX en el tratamiento del CCC no extirpable, pero la supervivencia quinquenal era ~20%, de manera que se desvaneció el entusiasmo por ella. Sin embargo, se han obtenido cifras mayores de supervivencia con radioterapia coadyuvante, con fármacos sensibilizantes si se utiliza un OLTX, y en la actualidad lo utiliza UNOS para el CCC perihiliar que mide menos de 3 cm y sin metástasis intrahepáticas o extrahepáticas. Un estudio de recolección de datos en 12 unidades médicas que incluyó 287 pacientes con CCC perihiliar confirmó el beneficio de este método en un subgrupo de pacientes, con tasas de supervivencia a cinco años de 53%, pero con abandono de 10% de los pacientes antes del trasplante. Los pacientes se sometieron a radioterapia externa neoadyuvante con un tratamiento radiosensibilizante. Los pacientes con tumores >3 cm tuvieron una supervivencia significativamente más corta. Se han valorado múltiples fármacos quimioterapéuticos en cuanto a su actividad y supervivencia en CCC no susceptible de resección. La mayor parte de ellos se han encontrado inactivos. Sin embargo, la gemcitabina administrada por vía sistémica y a través de la arteria hepática ha demostrado resultados promisorios. La combinación de cisplatino más gemcitabina ha producido mejorías en la supervivencia en comparación con la gemcitabina sola en 410 pacientes en un estudio clínico de fase III con asignación al azar y grupo testigo para pacientes con CCC localmente avanzado o metastásico y hoy en día se considera el tratamiento de referencia para CCC no susceptible de resección. La mediana para la supervivencia general en el grupo testigo combinado fue de 11.7 meses en comparación con 8.1 meses para la gemcitabina sola. Se observó respuesta clínica significativa principalmente en pacientes con IHC y cáncer de vesícula biliar. Sin embargo, ni la cirugía para enfermedad con ganglios linfáticos positivos ni la quimioterapia regional en pacientes quirúrgicos ha mostrado ventajas en la supervivencia. Varias series de casos han demostrado la seguridad y algunas respuestas para la quimioterapia en la arteria hepática con gemcitabina, cuentas con dilución de fármacos y microesferas marcadas con itrio-90, pero no se cuenta con estudios clínicos convincentes. Se están llevando a cabo estudios clínicos con tratamientos dirigidos. Bevacizumab más erlotinib producen una tasa de 10% de respuesta parcial con una mediana de supervivencia de 9.9 meses. Un estudio clínico con sorafenib produjo una mediana de supervivencia de 4.4 meses, pero 50% de los pacientes han recibido quimioterapia previa. Los pacientes con tumores no susceptibles de resección deben tratarse en estudios clínicos.

CÁNCER VESICULAR

El cáncer de la vesícula biliar (GB, *gallbladder cancer*) tiene un pronóstico aún peor que el del CCC y la supervivencia típica es de seis meses o menos. Es más frecuente en mujeres que en varones (4:1), lo que difiere de lo observado en el HCC o CCC; el cáncer vesicular es más frecuente que el CCC. Muchos pacientes tienen el antecedente de cálculos biliares, pero muy pocos pacientes con cálculos terminan por mostrar cáncer de la vesícula (en promedio 0.2%). El cuadro inicial es semejante al del CCC y se le diagnostica de manera inesperada durante una cirugía por cálculos o colecistitis. El cuadro inicial típicamente es el de una colecistitis crónica, dolor crónico en el cuadrante superior derecho y pérdida de peso. Algunos marcadores séricos inespecíficos pero útiles son CEA y CA 19-9. La CT o MRCP exhibe al tumor en la vesícula. El elemento fundamental del tratamiento es la cirugía que consta de una colecistectomía simple o radical en los casos que se encuentran en etapa I o II, de manera respectiva. La supervivencia a cinco años es cercana a 100% en las neoplasias de etapa I y disminuye hasta 60 a 90% en los de etapa II. El cáncer más avanzado tiene una supervivencia más corta y en muchos casos no es extirpable. No se ha demostrado que la radioterapia coadyuvante en la invasión de los ganglios locales prolongue la supervivencia. Igual que en el CCC, la quimioterapia carece de utilidad en el cáncer avanzado o metastásico de la vesícula biliar.

CARCINOMA DE LA AMPOLLA DE VATER

Se desarrolla en un tramo de 2 cm desde el extremo distal del colédoco y es casi siempre un adenocarcinoma (90%). En la mitad de los casos se acompaña de invasión de los ganglios linfáticos locales-regionales y el hígado es el sitio más frecuente de metástasis. La manifestación inicial más frecuente es la ictericia, aunque muchos pacientes también manifiestan prurito, pérdida de peso y dolor epigástrico. Dentro de la valoración inicial es importante realizar una ecografía abdominal para identificar la invasión de los vasos, la dilatación de los conductos biliares y las lesiones hepáticas; después se llevan a cabo una CT o MRI y especialmente una MRCP. El tratamiento más eficaz es la extirpación por medio de pancreaticoduodenectomía con conservación del píloro, técnica agresiva que permite obtener cifras de supervivencia mejores que la extirpación local. La supervivencia a cinco años es de ~25% en los pacientes quirúrgicos con invasión de ganglios y de ~50% en ausencia de lesiones ganglionares. A diferencia del CCC, en ~80% de los pacientes se considera extirpable cuando se establece el diagnóstico. Se ha demostrado que la quimioterapia o la radioterapia coadyuvante carecen de utilidad para prolongar la supervivencia. La quimioterapia está en fase experimental en casos de metástasis tumorales.

METÁSTASIS TUMORALES HEPÁTICAS

Provienen principalmente de tumores primarios de colon, páncreas y mama, aunque pueden originarse en cualquier otro órgano. Los melanomas oculares envían fácilmente metástasis al hígado. La presencia de metástasis hepáticas tiene un pronóstico sombrío; con anterioridad, las originadas de neoplasias colorrectales y mamarias se sometían a quimioterapia en solución continua en la arteria hepática. Sin embargo, el uso de este método terapéutico ha disminuido por contar con fármacos sistémicos más eficaces contra estos cánceres, en particular la adición de oxaliplatino a los esquemas contra el cáncer colorrectal. En un gran estudio con asignación al azar en que se comparó la quimioterapia por vía general y la infusión con administración por vía general contra metástasis hepáticas de un cáncer colorrectal, los pacientes que recibieron la segunda modalidad no obtuvieron una supervivencia más prolongada principalmente por la propagación del tumor a sitios extrahepáticos. En Estados Unidos se ha aprobado el uso de esferas de resina con itrio-90 para tratar las metástasis colorrectales en hígado. En muchos centros está en fase de valoración la utilidad de tal modalidad, sola o combinada con quimioterapia. También se utilizan como métodos paliativos la quimioembolización, PEI o extirpación quirúrgica con radiofrecuencia.

TUMORES BENIGNOS DE HÍGADO

Se conocen tres tumores benignos frecuentes que predominan en mujeres: *hemangioma*, *adenoma* e *hiperplasia nodular focal* (FNH, *focal nodular hyperplasia*). La FNH es benigna y por lo general no necesita tratamiento alguno. Los hemangiomas son las neoplasias más comunes y son totalmente benignas. Tampoco necesitan tratamiento a menos que su expansión ocasione síntomas. Algunos adenomas se desarrollan después del consumo de hormonas anticonceptivas; duelen, sangran o se rompen, por lo que causan problemas agudos. Su interés principal para el médico es su potencial tan reducido de malignización y el riesgo de 30% de hemorragia. Por dichas razones se han hecho esfuerzos notables para diferenciar las tres entidades con base en su imagen radiográfica. Una vez que se identifica un tumor en el hígado los pacientes deben interrumpir el consumo de esteroi-

des sexuales puesto que en ocasiones el tumor se reduce únicamente con esta medida. Los adenomas a menudo son grandes y varían de 8 a 15 cm de diámetro. Por su tamaño y potencial maligno pequeño, aunque definido, y posibilidad de hemorragia, por lo regular se extirpan. El procedimiento diagnóstico más útil para diferenciación es CT trifásica realizada con HCC en un protocolo de embolada rápida en un estudio en fase arterial, junto con otro tardío de fase venosa. Los adenomas por lo general no provienen de cirrosis, aunque éstos y los HCC están muy vascularizados en la fase arterial de CT y pueden mostrar hemorragia (40% de los adenomas). A pesar de ello, los adenomas muestran contornos lisos y perfectamente definidos y es homogénea su capacidad de contraste, especialmente en fase venosa porta, como técnica tardía, cuando ya no hay mayor contraste o intensificación de los HCC. En la FNH se observa una cicatriz central característica, y es hipovascular en la fase arterial e hipervascular en las imágenes de fase tardía de CT. La MRI genera imágenes más sensibles porque muestra la cicatriz central característica de hiperplasia nodular focal.

112 Cáncer pancreático

Elizabeth Smyth, David Cunningham

El cáncer pancreático ocupa el cuarto lugar en frecuencia como causa de muerte en Estados Unidos; su presencia conlleva mal pronóstico. Las neoplasias endocrinas que afectan al páncreas se exponen en el **capítulo 113**. La mayor parte de los casos la constituyen los adenocarcinomas ductales infiltrantes, tema de este capítulo, que surgen con mayor frecuencia en la cabeza del páncreas. Al momento del diagnóstico, 85 a 90% de los pacientes tienen enfermedad inoperable o metastásica, situación reflejada en la tasa de supervivencia a cinco años (6% para todos los estadios combinados). Cuando se detecta el tumor en una etapa inicial y se logra la ablación quirúrgica completa, la cifra de supervivencia a los cinco años puede llegar a 24 por ciento.

EPIDEMIOLOGÍA

Representa 3% de todos los cánceres de diagnóstico reciente en Estados Unidos. El grupo de edad más afectado con mayor frecuencia es el de 65 a 84 años en ambos géneros. Se calcula que en 2013 se diagnosticó esta neoplasia en 45 220 pacientes y fue la causa de muerte de 38 460 personas de ese grupo. A pesar de que la cifra de supervivencia casi se ha duplicado en los últimos 35 años, la supervivencia continúa baja a nivel mundial.

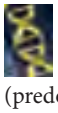
CONSIDERACIONES GLOBALES

En el mundo se estima que 278 684 casos de cáncer pancreático ocurren cada año (ocupa el decimotercer lugar en frecuencia a nivel mundial), e incluso 60% de los casos se diagnostican en países más desarrollados. Ocupa el octavo lugar en frecuencia como causa de muerte en varones y el noveno lugar en las mujeres. Su incidencia alcanza el máximo en Estados Unidos y en el este de Europa, y el mínimo en zonas de África y la zona meridional de Asia Central. Sin embargo, en los países mencionados, factores como la mayor frecuencia de obesidad, diabetes y tabaquismo, además del mayor acceso a la práctica de radiología diagnóstica en países en desarrollo, se han reflejado en un aumento de la cifra de detección. En tal situación, habrá que considerar las consecuencias económicas de la adopción de los paradigmas terapéuticos actuales, en el contexto de restricción de recursos. La prevención primaria, como la restricción del tabaquismo y medidas para evitar la obesidad, pueden ser más rentables que mejorar el tratamiento de la enfermedad preexistente.

FACTORES DE RIESGO

Es posible que el tabaquismo sea la causa de 20 a 25% de todos los cánceres pancreáticos; es el factor ambiental de riesgo más frecuente para desarrollar la enfermedad. Otro factor de riesgo posible es la diabetes de tipo 1 o 2 de larga duración; no obstante, la diabetes puede coexistir con el cáncer pancreático, lo que hace confusa la interpretación. Otros factores de riesgo incluyen obesidad, pancreatitis crónica y grupo sanguíneo ABO. El consumo de bebidas alcohólicas al parecer no constituye un factor de riesgo, salvo que sea en exceso y origine pancreatitis crónica.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS Y MOLECULARES



El cáncer pancreático se acompaña de diversos signos moleculares característicos y definidos. Los cuatro genes que muestran más a menudo mutación o inactivación de este tipo de cáncer son *KRAS* (predominantemente el codón 12, en 60 a 75% de dichos cánceres); los genes oncosupresores *p16* (que muestran deleción en 95% de los tumores); *p53* (gen inactivado o mutado en 50 a 70% de los tumores), y *SMAD4* (que muestra deleción en 55% de las neoplasias). La neoplasia intraepitelial de la lesión pancreática precursora (PanIN, *pancreatic intraepithelial neoplasia*) presenta estas anormalidades genéticas al intensificarse la neoplasia de forma progresiva; las mutaciones iniciales de *KRAS* son seguidas por la pérdida de *p16*, y por último surgen las alteraciones de *p53* y de *SMADA4*. La inactivación de este último gen se acompaña de un perfil de enfermedad metastásica generalizada en la fase avanzada de la neoformación, y supervivencia más corta en sujetos a quienes se realizó intervención quirúrgica del adenocarcinoma pancreático.

Es posible que incluso 16% de los cánceres pancreáticos tengan un origen hereditario. Las mutaciones de la línea germinal de los genes que se analizan, se acompañan de un riesgo significativamente mayor para cáncer pancreático y otras neoplasias: 1) gen *STK11* (síndrome de Peutz-Jeghers) que conlleva un riesgo permanente 132 veces mayor de cáncer pancreático, en comparación con el riesgo correspondiente a la población general; 2) *BRCA2* (mayor riesgo de que se desarrollen cánceres de mama, ovarios y páncreas); 3) *p16/CDKN2A* (melanoma familiar atípico de múltiples molas), con un mayor riesgo de melanoma y de cáncer pancreático; 4) *PALB2*, con un mayor riesgo de cáncer de mama y de páncreas; 5) *hMLH1* y *MSH2* (síndrome de Lynch) con un mayor riesgo de cáncer de colon y de páncreas), y 6) *ATM* (ataxia-telangiectasia), con un mayor riesgo de cáncer de mama, linfoma y cáncer de páncreas. La pancreatitis familiar y un mayor riesgo de cáncer pancreático se vinculan con mutaciones del gen *PRSS1* (proteasa de serina 1). Sin embargo, en la mayor parte de los síndromes pancreáticos familiares no hay explicación del mecanismo genético fundamental. El número absoluto de familiares de primer grado afectados guarda relación con un mayor riesgo de cáncer; habrá que considerar con cáncer pancreático familiar a toda persona que tenga cuando menos dos familiares de primer grado con neoplasia de ese tipo hasta que se corrobore lo contrario.

El estroma desmoplásico que rodea al adenocarcinoma pancreático funciona como una barrera mecánica que impide el paso de quimioterapéuticos y secreta compuestos esenciales para la progresión del tumor y las metástasis. Los mediadores fundamentales de estas funciones incluyen la célula estrellada pancreática activada y la glucoproteína ácida secretada con abundante cisteína (SPARC, *secreted protein acidic and rich in cysteine*), que se expresa en 80% de los adenocarcinomas ductales pancreáticos. De manera más frecuente, adquiere mayor importancia la exploración con ese medio extracelular en el tratamiento de la enfermedad avanzada.

DETECCIÓN SISTEMÁTICA Y LESIONES PRECURSORAS

No se recomienda la práctica indiscriminada de detección sistemática porque la incidencia de cáncer pancreático es baja en la población general (riesgo permanente de 1.3%); los supuestos marcadores tumorales, como el antígeno carbohidrato 19-9 (CA19-9) y el antígeno carcinoembrionario (CEA, *carcinoembryonic antigen*), no poseen sensibilidad suficiente, y la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) no tiene resolución adecuada para detectar displasia pancreática. La ecografía endoscópica (EUS, *endoscopic ultrasound*) es una técnica de detección más promisoria y los intentos preclínicos se orientan a identificar biomarcadores que detecten el cáncer pancreático en fase inicial. Las recomendaciones por consenso de las prácticas, basadas en gran medida en opiniones de expertos, han seleccionado un límite que exceda de cinco tantos el riesgo de presentar cáncer pancreático para identificar a los individuos que pudieran beneficiarse de las técnicas de detección sistemática; el estudio incluye personas con dos o más familiares de primer grado con cáncer pancreático, pacientes del síndrome de Peutz-Jeghers y *BRCA2, p16,* y portadores de mutaciones del cáncer de colon hereditario sin poliposis (HNPCC, *hereditary nonpolyposis colorectal cancer*), que tengan uno o más familiares de primer grado afectados.

PanIN abarca un espectro de lesiones precursoras no invasoras neoplásicas pequeñas (<5 mm) del epitelio ductal pancreático, que muestran displasia leve, moderada o intensa del epitelio pancreático mencionado (PanIN 1-3, de manera respectiva); sin embargo, no todas las lesiones PanIN progresan a la forma francamente invasora. Los tumores pancreáticos quísticos, como las neoplasias papilares mucinosas intracanaliculares (IPMN, *intraductal mucinous papilary neoplasms*) y las neoplasias quísticas mucinosas (MCN, *mucinous cystic neoplasms*) se detectan con frecuencia cada vez mayor por medio de radiología y a menudo son asintomáticos. Las IPMN del conducto de Wirsung muestran mayor propensión a afectar a personas ancianas y tiene una capacidad cancerígena mayor que las IPMN ductales ramificadas (cáncer invasor en 45%, en comparación con 18% de las lesiones extirpadas, respectivamente). A diferencia de éstas, las MCN son lesiones solitarias de la porción distal del páncreas, que no se

comunican con el sistema de conductos. Las MCN se distribuyen casi exclusivamente en mujeres (95%). La cifra de cáncer invasor en piezas de MCN extirpadas es menor (<18%), y la frecuencia más alta se observa en caso de grandes tumores o la presencia de nódulos.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Presentación inicial Con frecuencia se observa ictericia obstructiva cuando el cáncer está en la cabeza del páncreas; puede acompañarse de otras manifestaciones, como molestias abdominales, prurito, letargo y pérdida de peso. Signos iniciales menos frecuentes incluyen dolor epigástrico, dorsalgia, diabetes mellitus de reciente diagnóstico y pancreatitis aguda, por los efectos compresivos en el conducto de Wirsung. Otras manifestaciones de la enfermedad son náusea y vómito, causados por obstrucción gastroduodenal.

Signos físicos El cuadro inicial puede comprender ictericia y caquexia con signos físicos de rascado. De los pacientes con cánceres operables, se puede palpar la vesícula biliar en 25% (signo de Courvoisier). Entre los signos físicos vinculados con la presencia de metástasis a distancia están hepatomegalia, ascitis, linfadenopatía supraclavicular izquierda (ganglio de Virchow) y nódulos periumbilicales (nódulos de la hermana Mary Joseph).

DIAGNÓSTICO

Estudios de imagen Si el paciente presenta signos clínicos que sugieren cáncer pancreático, se practican estudios de imagen para confirmar tal posibilidad y definir si la masa es de tipo inflamatorio o de naturaleza cancerosa. Con estudios de esa naturaleza, otros objetivos por alcanzar son la estadificación local y a distancia del tumor, y con los datos obtenidos, valorar la posibilidad de extirpación y la obtención de información pronóstica. El estudio de imagen más indicado es CT espiral con medio de contraste y doble fase (fig. 112-1). Con tal estudio, se logra la visualización adecuada de las vísceras, vasos y ganglios linfáticos; a partir de los datos recabados se valora la posibilidad de practicar intervención quirúrgica del tumor. Con CT se puede identificar de forma certera si hay infiltración intestinal y metástasis en hígado y pulmones. No es mejor la resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) que la CT para cuantificar con antelación la posibilidad de extirpación, pero en casos particulares se logra beneficio con la MRI para esclarecer la naturaleza de lesiones hepáticas pequeñas e indeterminadas, y detectar la causa de la dilatación de las vías biliares cuando no se identifican masas inequívocas en CT. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP, *endoscopic retrograde cholangiography*) es útil para identificar lesiones pancreáticas pequeñas, detectar la presencia de estenosis u obstrucción del conducto de Wirsung o biliar y facilitar la colocación de endoprótesis; sin embargo, se acompaña del riesgo de inducir pancreatitis (fig. 112-2). La colangiopancreatografía por resonancia magnética (MRCP, *magnetic resonance cholangiopancreatography*) es un método no penetrante que permite conocer con precisión el nivel y el grado de dilatación de los conductos biliares y pancreáticos. La EUS es muy sensible para detectar lesiones <3 cm de diámetro (es más sensible que la CT en el caso de lesiones de <2 cm), y tiene la misma utilidad como instrumento para la estadificación local y la valoración de la invasión vascular y afectación de ganglios linfáticos. Antes de realizar una intervención quirúrgica o quimiorradioterapia radical (CRT, *chemoradiotherapy*) se considerará la posibilidad de practicar tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa (FDG-PET, *fluorodeoxiglucose positron emisión tomography*), porque es mejor que los estudios de imagen habituales para detectar metástasis a distancia.

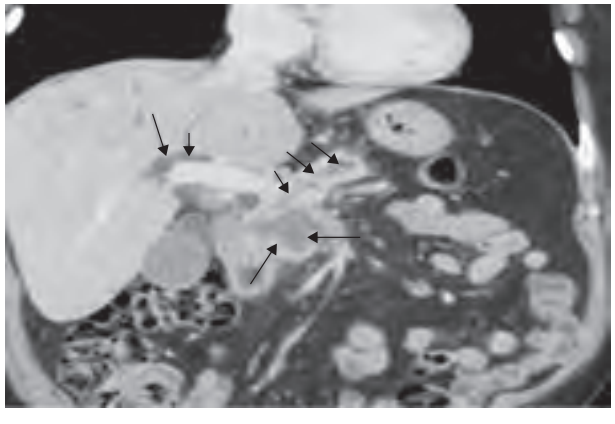


FIGURA 112-1. Tomografía computarizada coronal que muestra cáncer pancreático y dilatación de los conductos intrahepático y de Wirsung (***flechas***).

FIGURA 112-2. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica con el material de contraste en el conducto de Wirsung dilatado (***flechas***).

Diagnóstico histológico y citológico No siempre se necesita la confirmación preoperatoria del carácter canceroso de una masa en pacientes con imágenes radiológicas relacionadas con cáncer pancreático operable. No obstante, si surge alguna duda, la técnica más indicada es la aspiración con aguja fina guiada por EUS para usarla en pacientes que necesitan quimioterapia antineoplásica de inducción prequirúrgica. Su exactitud es ~90%, y conlleva menor riesgo de diseminación intraperitoneal, en comparación con la vía percutánea. La biopsia percutánea de material de un tumor pancreático primario o de metástasis en el hígado se acepta únicamente en personas con masas inoperables o enfermedad metastásica. El ERCP es un método para obtener material por medio de cepillado ductal, pero su sensibilidad para el diagnóstico varía de 35 a 70 por ciento.

Marcadores séricos El nivel del antígeno CA19-9 oncodependiente aumenta 70 a 80% en los pacientes con carcinoma pancreático, pero no se recomienda su uso sistemático como prueba diagnóstica o de detección, porque su sensibilidad y su especificidad no son adecuadas para el diagnóstico exacto. Los niveles preoperatorios de CA19-9 guardan relación con el estadio del tumor, y por ello el nivel posquirúrgico de dicho antígeno posee utilidad diagnóstica. Lo anterior constituye un indicador de la recidiva asintomática en personas a las que se extirpó por completo el tumor y se le usa como un biomarcador de respuesta en pacientes con enfermedad avanzada sometidos a quimioterapia. Diversos estudios han definido que el nivel alto de CA19-9 antes del tratamiento constituye un factor pronóstico independiente.

ESTADIFICACIÓN

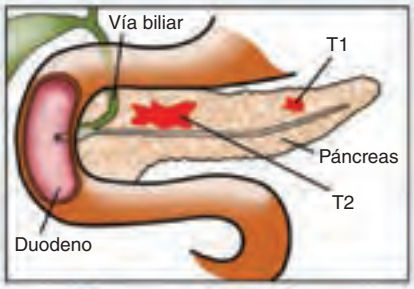
La estadificación del cáncer pancreático (TNM, *tumor, nodes, metastases* [tumor, ganglios, metástasis]) del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) toma en consideración el sitio y el tamaño del tumor, la afectación de ganglios linfáticos y la presencia de metástasis a distancia. Dicha información se combina para asignar un estadio (fig. 112-3). Desde un punto de vista práctico, se agrupa a los pacientes con base en premisas, por ejemplo, si el cáncer puede tratarse con intervención quirúrgica, es avanzado de manera local (no extirpable, pero sin propagación a distancia) o metastásico.

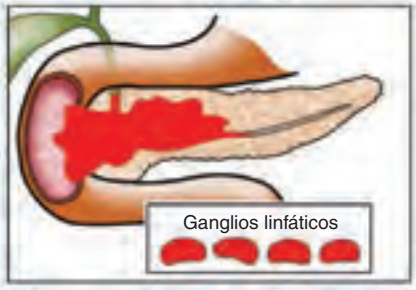
TRATAMIENTO CÁNCER PANCREÁTICO

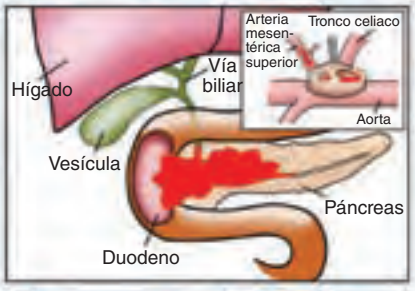
ENFERMEDAD EXTIRPABLE

Al momento del diagnóstico, casi 10% de los pacientes que acuden por primera vez a solicitar atención médica tiene enfermedad localizada sin metástasis, que puede someterse a intervención quirúrgica. En promedio, en 30% de tales enfermos se practica ablación R1 (con enfermedad residual microscópica), después de la cirugía. Las personas a quienes se practica ablación R0 (sin tumor residual microscópico o macroscópico) sometidas a quimioterapia antineoplásica posquirúrgica tienen las mayores posibilidades de curación, con una mediana de supervivencia estimada de 20 a 23 meses y una supervivencia a cinco años de ~20%. Los resultados son más satisfactorios en personas con tumores pequeños (<3 cm), diferenciados y sin afectación de ganglios linfáticos (negatividad de ganglios linfáticos).

Los pacientes deben someterse a intervención quirúrgica en centros especializados en pancreatología que tengan cifras bajas de morbilidad y mortalidad posoperatorias. El procedimiento quirúrgico estándar en enfermos con tumores de la cabeza o el gancho es una pancreaticoduodenectomía con conservación del píloro (técnica de Whipple modificada). El procedimiento de elección en el caso de tumores de la







Estadio AJCC	Estadio TNM	Extensión del tumor	Supervivencia a cinco años	Estadio en la visita inicial (14% desconocido)
I	T1/N0	Limitado a ≤2 cm de páncreas	20%	7%
	T2/N0	Limitado a >2 cm de páncreas		
II	T3 o N1	Metástasis que rebasan el páncreas o los ganglios linfáticos regionales	8%	26%
III	T4 cualquier categoría de N	Afecta el tronco celiaco o la arteria mesentérica superior		
IV	M1	Metástasis a distancia	2%	53%

FIGURA 112-3. Estadificación del cáncer pancreático y supervivencia basada en ella. AJCC, *American Joint Committe on Cancer. (Ilustración cortesía de Stephen Millward.)*

cabeza y el cuello del páncreas es la pancrectomía distal, que incluye de manera sistemática esplenectomía.

El tratamiento posoperatorio mejora los resultados finales a largo plazo en el grupo de pacientes antes mencionado. La quimioterapia posoperatoria que incluye seis ciclos de gemcitabina es práctica habitual a nivel mundial, y se basa en datos obtenidos de tres investigaciones comparativas con asignación al azar (**cuadro 112-1**). En el estudio de la *Charité Onkologie* (CONKO 001) se observó que el uso de gemci-

CUADRO 112-1 Estudios de fase III de quimioterapia posquirúrgica en el cáncer pancreático extirpado

Estudio	Componente comparativo	Núm. de pacientes	Supervivencia	
			PFS/DFS (meses)	Mediana de supervivencia (meses)
ESPAC-1, Neoptolemos *et al*., N Eng J Med 350:1200, 2004	Quimioterapia (ácido folínico + 5-FU en bolo) frente a ninguna quimioterapia	289	PFS 15.3 frente a 9.4 (p = 0.02)	20.1 frente a 15.5 (HR 0.71; CI de 95%, 0.55-0.92; p = 0.009)
CONKO 001, Oettle *et al*., JAMA 297: 267, 2007	Gemcitabina frente a observación	368	Mediana de DFS 13.4 frente a 6.9 (p <0.001)	22.1 frente a 20.2 (p = 0.06)
ESPAC-3 Neoptolemos *et al*., JAMA 304:1073, 2010	5-FU/LV frente a gemcitabina	1 088		23 frente a 23.6 (HR 0.94; CI de 95%, 0.81-1.08; p = 0.39)

Abreviaturas: CI, intervalo de confianza; CONKO, Charité Onkologie; DFS, intervalo sin enfermedad; ESPAC, *European Study Group for Pancreatic Cancer*; 5-FU, 5-fluorouracilo; HR, tasas de riesgo; LV, leucovorina; PFS, supervivencia sin progresión de la enfermedad.

CUADRO 112-2 Estudios selectos de fase III que valoran los tratamientos de quimioterapia en el cáncer pancreático avanzado

Estudio	Componente comparativo	Núm. de pacientes	Supervivencia	
			PFS (meses)	Mediana de supervivencia (meses)
Moore *et al.*, J Clin Oncol 26:1960, 2007	Gemcitabina frente a gemcitabina + erlotinib	569	3.55 frente a 3.75 (HR 0.77; 95% CI 0.64-0.92; $p = 0.004$)	5.91 frente a 6.24 (HR 0.82; CI de 95%, 0.69-0.99; $p = 0.038$)
Cunningham *et al.*, J Clin Oncol 27:5513, 2009	Gemcitabina frente a gemcitabina + capecitabina (GEM-CAP)	533	3.8 frente a 5.3 (HR 0.78; CI de 95%, 0.66-0.93; $p = 0.004$)	6.2 frente a 7.1 (HR 0.86; CI de 95%, 0.72-1.02; $p = 0.8$)
Von Hoff *et al.*, N Engl J Med 369:1691, 2013	Gemcitabina frente a gemcitabina + nab-paclitaxel	861	3.7 frente a 5.5 (HR 0.69; CI de 95%, 0.58-0.82; p <0.001)	6.7 frente a 8.5 (HR 0.72; CI de 95%, 0.62-0.83; p <0.001)
Conroy *et al.*, N Engl J Med 364:1817, 2011	Gemcitabina frente a FOLFIRINOX	342	3.3 frente a 6.4 (HR 0.47; CI de 95%, 0.37-0.59; p <0.001)	6.8 frente a 11.1 (HR 0.57; CI de 95%, 0.45-0.73; p <0.001)

tabina después de ablación completa retrasó de manera significativa la recidiva de la enfermedad, en comparación con la cirugía sola. La investigación del *European Study Group for Pancreatic Cancer 3* (ESPAC-3) analizó el beneficio de usar 5-fluorouracilo/ácido folínico (5-FU/FA) en el posoperatorio, en comparación con la gemcitabina; no se detectó diferencia alguna en la supervivencia entre los dos grupos. Sin embargo, el perfil de efectos tóxicos de la gemcitabina en el posoperatorio fue mejor que el de 5-FU/FA, al mostrar una menor frecuencia de estomatitis y diarrea. En Europa, la radioterapia en el posoperatorio no se usa de forma frecuente, con base en los resultados negativos del estudio ESPAC-1. En Estados Unidos se prefiere 5-FU posquirúrgico, con base en CRT con gemcitabina, antes y después de la radioterapia, como lo planteó la investigación 97-04 del *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG). Esta estrategia puede brindar su mayor beneficio en personas con tumores abultados que involucran la cabeza del páncreas.

ENFERMEDAD LOCAL AVANZADA INOPERABLE

En promedio, 30% de los pacientes se atiende por primera vez cuando tiene un carcinoma pancreático avanzado de forma local, no extirpable, pero sin metástasis. La mediana de supervivencia es de nueve meses con gemcitabina. A los pacientes que reaccionan a la quimioterapia, en quienes la enfermedad se estabiliza durante tres a seis meses con gemcitabina, se les propone la práctica de radioterapia de consolidación. Sin embargo, el LAP-07, un estudio comparativo grande con asignación al azar en fase III no demostró mejoría alguna en la supervivencia de pacientes tratados con CRT después de cuatro meses de control de la enfermedad, fase en que recibieron gemcitabina sola o en combinación con erlotinib.

ENFERMEDAD METASTÁSICA

Casi 60% de las personas con cáncer pancreático se presentan a consulta por primera vez cuando ya tienen metástasis. Por lo general, los pacientes con deficiencia de su estado funcional general no se benefician de la quimioterapia. La gemcitabina constituyó el fármaco estándar que generó una mediana de supervivencia de seis meses y una cifra de supervivencia anual de 20% solamente. La adición de nab-paclitaxel (una presentación de nanopartículas ligadas a albúmina de paclitaxel) a la gemcitabina produjo una prolongación significativa en la supervivencia anual, en comparación con la gemcitabina sola (35 frente a 22%; p <0.001). Se ha combinado la capecitabina, una fluoropirimidina oral con la gemcitabina (GEM-CAP) en un estudio de fase III y se observó mejoría en la cifra de respuesta y supervivencia sin progresión de la enfermedad, en comparación con la monoterapia a base de gemcitabina, pero no hubo beneficio en la supervivencia de forma global. Sin embargo, la adición de los datos de los dos otros estudios comparativos con asignación al azar, al último estudio mencionado, ocasionó una ventaja en la supervivencia con el uso de GEM-CAP. La adición de erlotinib, una molécula pequeña del inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico, generó un beneficio estadísticamente significativo pero apenas suficiente en la clínica, cuando tal adición a la gemcitabina se hizo en la fase avanzada de la enfermedad. Un estudio de fase III circunscrito a pacientes con estado funcional satisfactorio con metástasis de cáncer pancreático señaló prolongación de la supervivencia con la combinación 5-FU/FA, irinotecán y oxaliplatino (FOLFIRINOX), en comparación con la gemcitabina, pero con mayores efectos tóxicos **(cuadro 112-2)**.

TENDENCIAS FUTURAS

La detección oportuna y el tratamiento futuro del cáncer pancreático se basan en conocimientos más amplios de las vías moleculares que intervienen en la génesis de la enfermedad. Lo anterior culminará en el descubrimiento de fármacos nuevos y la identificación de grupos de pacientes que posiblemente obtendrán mayor beneficio del tratamiento personalizado.

Agradecimiento

Los autores agradecen a la Dra. Irene Chong las contribuciones que hizo en la elaboración de este capítulo de la 18a. edición de esta obra.

113 Tumores endocrinos del tubo digestivo y páncreas

Robert T. Jensen

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL TUBO DIGESTIVO

Los tumores neuroendocrinos del tubo digestivo son neoplasias provenientes del sistema neuroendocrino difuso del tubo mencionado; dicho sistema está integrado por células productoras de aminas y de ácidos con diferentes perfiles hormonales según el sitio de origen. Desde el punto de vista histórico, los tumores se dividen en los neuroendocrinos del tubo digestivo (GI-NET, *gastrointestinal neuroendocrine tumors*) (llamados a menudo *tumores carcinoides)* y tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET, *pancreatic neuroendocrine tumors),* aunque nuevas clasificaciones patológicas plantean que habría que clasificar a todos como GI-NET. Este último término se propuso para sustituir al antiguo *carcinoide;* no obstante, el término *carcinoide* se utiliza ampliamente y muchos lectores no están familiarizados con tal cambio.

En concordancia con ese concepto, en este capítulo se utilizará el término *GI-NET* (carcinoides). Dichas neoplasias originalmente se clasificaron como APUDomas (por *a*mine *p*recursor *u*ptake and *d*ecarboxylation, en inglés [*captación y descarboxilación de precursores de aminas*]), y comprendían feocromocitomas, melanomas y carcinomas de la médula tiroidea, porque comparten algunas características citoquímicas y también patológicas, biológicas y moleculares **(cuadro 113-1)**. En un principio se propuso que los APUDomas tenían un origen embrionario similar al de las células de la cresta neural, pero actualmente se sabe que las células secretoras de péptidos no tienen origen neuroectodérmico. A pesar de ello, es útil el concepto de APUDomas, porque tales tumores tienen semejanzas importantes y también algunas diferencias (cuadro 113-1). En esta sección se revisan los puntos de semejanza entre los tumores neuroendocrinos pancreáticos y los del tubo digestivo (carcinoides) y se indican por separado los aspectos en que privan diferencias importantes.

CLASIFICACIÓN/ASPECTOS PATOLÓGICOS Y BIOLÓGICOS DE LOS TUMORES NEUROENDOCRINOS

Los tumores de esta categoría, en términos generales, se componen de láminas muy uniformes (monótonas) de células redondas pequeñas con nú-

CUADRO 113-1 Características generales de los tumores neuroendocrinos de tubo digestivo (GI-NET [carcinoides] y tumores neuroendocrinos pancreáticos [pNET])

A. Comparten marcadores generales de células neuroendocrinas (identificación que se utiliza en el diagnóstico)
   1. Las cromograninas (A, B, C) son proteínas monoméricas solubles ácidas que se presentan en grandes gránulos secretores. La más usada es la cromogranina A.
   2. La enolasa neuronoespecífica (NSE) es el dímero γ-γ de la enzima enolasa y es un marcador citosólico de diferenciación neuroendocrina
   3. La sinaptofisina es una glucoproteína integral de membrana con peso molecular de 38 000 que se desarrolla en vesículas pequeñas de neuronas y tumores neuroendocrinos
B. Semejanzas patológicas
   1. Todos son APUDomas en que se presenta la captación y descarboxilación de precursores amínicos (*amine precursor uptake and decarboxylation*)
   2. En el aspecto ultraestructural muestran gránulos secretores centrales densos (>80 nm)
   3. En su estructura histológica, su aspecto suele ser semejante, con escasas mitosis y núcleos uniformes
   4. Frecuentemente sintetizan múltiples péptidos/aminas que se detectan por medio de métodos inmunocitoquímicos, pero a veces no se secretan
   5. Es imposible anticipar por medio de estudios inmunocitoquímicos la presencia o la ausencia de un síndrome clínico o un tipo del mismo
   6. Las clasificaciones histológicas (gradación, clasificación TNM) poseen importancia pronóstica. Solamente la invasión o las metástasis son los elementos que confirman el carácter maligno de la neoplasia
C. Semejanzas en el comportamiento biológico
   1. Son masas de crecimiento generalmente lento, aunque algunas son muy malignas
   2. Casi todos son tumores diferenciados con índices proliferativos bajos
   3. Secretan péptidos/aminas biológicamente activas que originan síntomas clínicos
   4. En términos generales tienen gran densidad de receptores de somatostatina utilizados para localización y tratamiento
   5. Casi todos secretan cromogranina A (>70%) utilizada a menudo como marcador tumoral
D. Semejanzas/diferencias en anormalidades moleculares
   1. Semejanzas
      a. Poco comunes: mutaciones en oncogenes comunes (*ras, jun, fos,* etcétera)
      b. Poco comunes: mutaciones en genes oncosupresores comunes (*p53,* retinoblastoma)
      c. Alteraciones en el *locus* de MEN 1 (11q13) (frecuentemente NET de intestino anterior y con menor frecuencia, los de intestino medio/posterior) y $p16^{INK4A}$ (9p21) aparecen en una proporción de casos (10-45%)
      d. La metilación de diversos genes se presenta en 40-87% (familia del dominioras vinculado con I, p14, p16, O^6-metilguanina, metil transferasa, receptor β de ácido retinoico)
   2. Diferencias
      a. pNET: pérdida de 1p (21%), 3p (8-41%), 11q (21-62%), 6q (18-68%), Y (45%). Ganancias de 17q (10-55%), 7q (16-68%), 4q (33%), 18 (hasta 45%)
      b. GI-NET (carcinoides): pérdida de 18q (38-88%), >18 p (33-43%), >9p, 16q21 (21-23%). Ganancias en 17q, 19p (57%), 4q (33%), 14q (20%), 5 (hasta 36%)
      c. pNET: mutaciones en *ATRX/DAXX* en 43%; mutaciones en MEN 1 en 44%; mutaciones en mTOR (14%); poco común en GI-NET de intestino medio (0-2%)

Abreviaturas: *ATRX,* proteína del retraso psíquico vinculada con α-talasemia X; *DAXX,* proteína vinculada con el dominio de la apoptosis; *MEN 1,* neoplasia endocrina múltiple de tipo 1; TNM, tumor, ganglios y metástasis.

cleos uniformes y pocas mitosis. Se les ha identificado tentativamente con base en sus características histológicas comunes; sin embargo, en la actualidad se diferencia a tales tumores por sus propiedades de tinción histológica, porque comparten proteínas celulares. Desde el punto de vista histórico, se utilizó la tinción argéntica y tales neoplasias se clasificaron por presentar una reacción argentafínica, si captaban o reducían la plata, o por ser argirófilas, si no reducían ese metal. En la actualidad, se utiliza la localización inmunocitoquímica de cromograninas (A, B y C), enolasa específica de neuronas y sinaptofisina, todos ellos marcadores celulares neuroendocrinos (cuadro 113-1). El marcador más usado es la cromogranina A.

Desde la perspectiva ultraestructural, los tumores de esta categoría poseen gránulos neurosecretores electronicodensos y a menudo contienen pequeñas vesículas transparentes que corresponden a las vesículas sinápticas de las neuronas. Los NET sintetizan innumerables péptidos, factores de crecimiento y aminas bioactivas que pueden secretarse de manera ectópica y con ello originar un síndrome clínico específico **(cuadro 113-2)**. Para el diagnóstico de un síndrome específico se necesita la presencia de los signos clínicos de la enfermedad (cuadro 113-2) y no se puede confirmar solamente con los resultados de estudios imunocitoquímicos. Con base en los estudios recién señalados, tampoco se puede anticipar la presencia o ausencia de un síndrome clínico específico (cuadro 113-1); además, los patólogos tampoco pueden diferenciar entre NET benignos y malignos, salvo que existan metástasis o invasión neoplásica.

Los GI-NET (carcinoides) a menudo se clasifican con arreglo a la zona anatómica de origen (por ejemplo, intestino anterior, medio o posterior), porque los tumores con áreas similares de origen comparten manifestaciones funcionales y productos histoquímicos y secretores **(cuadro 113-3)**. Los tumores del intestino anterior por lo común tienen poco contenido de serotonina (5-HT, *5-hidroxytriptamine*), no son argentafines (argentafino-negativos), pero sí argirófilos; en ocasiones secretan hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) o 5-hidroxitriptófano (5-HTP, *5-hidroxytryptophan*) y causan un síndrome carcinoideo atípico **(fig. 113-1)**; frecuentemente son multihormonales y pueden enviar metástasis a huesos. Pocas veces ocasionan un síndrome clínico, causado por los productos secretados. Los carcinoides del intestino medio son argentafines (argentafino-positivos), poseen un gran contenido de serotonina, muy a menudo causan el típico síndrome carcinoideo cuando envían metástasis (cuadro 113-3, fig. 113-1), y liberan serotonina y taquicininas (sustancia P, neuropéptido K, sustancia K); rara vez secretan 5-HTP o ACTH y con menor frecuencia envían metástasis a huesos. Los carcinoides del intestino posterior (recto, colon transverso y descendente) no son argentafines (argentafino-negativos), a menudo son argirófilos, rara vez contienen serotonina o casi no causan el síndrome carcinoideo (fig. 113-1, cuadro 113-3); rara vez secretan 5-HTP o ACTH, contienen innumerables péptidos y pueden enviar metástasis a huesos.

Los pNET se clasifican en nueve síndromes funcionales específicos perfectamente definidos (cuadro 113-2); seis síndromes funcionales adicionales y específicos muy raros (se han descrito menos de cinco casos); cinco posibles síndromes funcionales específicos (tumores neuroendocrinos pancreáticos que secretan calcitonina, neurotensina, polipéptido pancreático y ghrelina) (cuadro 113-2) y pNET no funcionales. Han sido descritos sólo en contadas ocasiones, y no se incluyen en el cuadro 113-2 otros síndromes hormonales funcionales causados por neoplasias extrapancreáticas (por lo común intraabdominales); incluyen la secreción por parte de tumores intestinales y ováricos, del péptido tirosina tirosina (PYY, *peptide tyrosine tyrosine*) que altera la motilidad y causa estreñimiento, y tumores ováricos que secretan renina o aldosterona y que perturban la presión arterial, o la somatostatina que ocasiona diabetes o hipoglucemia reactiva. Cada uno de los síndromes funcionales señalados en el cuadro 113-2 se acompaña de síntomas que provienen de la hormona específica liberada. A diferencia de ello, los tumores neuroendocrinos pancreáticos no funcionales no liberan productos que causarían un síndrome clínico específico. El calificativo "no funcional" es equívoco en sentido estricto, porque tales neoplasias a menudo secretan de forma ectópica diversos péptidos (polipéptido pancreático [PP], cromogranina A, ghrelina, neurotensina, subunidades α de gonadotropina coriónica humana y enolasa específica de neuronas); sin embargo, no causan un síndrome clínico específico. Los síntomas causados por los pNET no funcionales provienen totalmente del tumor intrínseco. Este tipo de neoplasias a menudo secretan de forma ectópica PP (60 a 85%); neurotensina (30 a 67%); calcitonina (30 a 42%), y en menor grado ghrelina (5 a 65%). Unos cuantos estudios han planteado que su secreción originaría un síndrome funcional específico, pero muchas investigaciones refuerzan la conclusión de que su secreción ectópica no se vincula con síndrome específico alguno y por ello se les incluye en el

CUADRO 113-2 Síndromes de tumores neuroendocrinos de tubo digestivo

Nombre	Péptidos biológicamente activos secretados	Incidencia (casos nuevos/ 10^6 de población/años)	Sitio del tumor	Tumores malignos (%)	Tumor vinculado con MEN 1,%	Síntomas/signos principales
I. Síndromes funcionales específicos corroborados						
A. Síndrome carcinoideo por GI-NET						
Síndrome carcinoideo	Serotonina, posiblemente taquicininas, motilina, prostaglandinas	0.5-2	Intestino medio (75-87%) Intestino anterior (2 a 33%) Intestino posterior (1-8%) Se desconoce (2-15%)	95-100%	Rara	Diarrea (32-84%) Hiperemia (63-75%) Dolor (10-34%) Asma (4-18%) Cardiopatías (11-41%)
B. Síndromes funcionales pNET definidos perfectamente						
Síndrome de Zollinger-Ellison	Gastrina	0.5-15	Duodeno (70%) Páncreas (25%) Otros sitios (5%)	60-90	20-25	Dolor (79-100%) Diarrea (30-75%) Síntomas de esófago (31-56%)
Insulinoma	Insulina	1-2	Páncreas (>99%)	<10	4-5	Síntomas hipoglucemiantes (100%)
VIPoma (síndrome de Verner-Morrison, cólera pancreático, WDHA)	Péptido intestinal vasoactivo	0.05-0.2	Páncreas (90%, adultos) Otros (10%, neural, suprarrenal, periganglionar)	40-70	6	Diarrea (90-100%) Hipopotasemia (80-100%) Deshidratación (83%)
Glucagonoma	Glucagón	0.01-0.1	Páncreas (100%)	50-80	1-20	Erupción (67-90) Intolerancia a la glucosa (38-87%) Adelgazamiento (66-96%)
Somatostatinoma	Somatostatina	Rara	Páncreas (55%) Duodeno/yeyuno (44%)	<70	45	Diabetes mellitus (63-90%) Colelitiasis (65-90%) Diarrea (35-90%)
GRFoma	Hormona liberadora de hormona de crecimiento	Se desconoce	Páncreas (30%) Pulmón (54%) Yeyuno (7%) Otros (13%)	>60	16	Acromegalia (100%)
ACTHoma	ACTH	Rara	Páncreas (4-16% de todos los síndromes de Cushing ectópicos)	>95	Rara	Síndrome de Cushing (100%)
pNET que ocasiona síndrome carcinoideo	Serotonina Taquicinina	Rara (43 casos)	Páncreas (<1% de todos los carcinoides)	60-88	Rara	Igual que el síndrome carcinoideo señalado en líneas superiores
pNET que causó hipercalcemia	PTHrP Otros desconocidos	Raros	Páncreas (causa rara de hipercalcemia)	84	Rara	Dolor abdominal por metástasis en hígado
II. Síndromes funcionales específicos raros						
pNET con secreción de renina	Renina	Rara	Páncreas	Se desconoce	No	Hipertensión
pNET que secreta hormona luteinizante	Hormona luteinizante	Rara	Páncreas	Se desconoce	No	Anovulación, virilización (mujeres); menor apetito sexual (varones)
pNET que secreta eritropoyetina	Eritropoyetina	Rara	Páncreas	100	No	Policitemia
pNET que secreta IGF-II	Factor de crecimiento similar a la insulina II	Raro	Páncreas	Se desconoce	No	Hipoglucemia
pNET que secreta GLP-1	Péptido similar al glucagón 1	Raro	Páncreas	Se desconoce	No	Hipoglucemia, diabetes
pNET que secreta enteroglucagón	Enteroglucagón	Rara	Páncreas, intestino delgado	Desconocido	Raro	Hipertrofia de intestino delgado, estasis intestinal, absorción deficiente
III. Síndromes de pNET funcionales posiblemente específicos						
pNET que secreta calcitonina	Calcitonina	Rara	Páncreas (causa rara de hipercalcitoninemia)	>80	16	Diarrea (50%)
pNET que secreta neurotensina	Neurotensina	Rara	Páncreas (100%)	Se desconoce	No	Perturbaciones de la motilidad, síntomas vasculares
pNET que secreta polipéptido pancreático (PPomas)	Polipéptido pancreático	1-2	Páncreas	>60	18-44	Diarrea acuosa
pNET que secreta ghrelina	Ghrelina	Rara	Páncreas	Se desconoce	No	Efectos en el apetito y peso corporal
IV. pNET como síndrome no funcional						
PPomas/ no funcional[a]	Ninguna	1-2	Páncreas (100%)	>60	18-44	Pérdida de peso (30-90%) Masa en abdomen (10-30%) Dolor (30-95%)

Abreviaturas: ACTH, hormona adrenocorticotrópica; GRFoma, tumor endocrino pancreático que secreta factor liberador de hormona de crecimiento; IGF-II, factor de crecimiento similar a la insulina II; MEN, neoplasia endocrina múltiple; pNET, tumor neuroendocrino pancreático; PPoma, tumor secretor de polipéptido pancreático; PTHrP, péptido vinculado con hormona paratiroidea; VIPoma, tumor que secreta péptido intestinal vasoactivo; WDHA, síndrome de diarrea acuosa, hipopotasemia y aclorhidria.

[a] Los tumores secretores de polipéptido pancreático (PPomas) se incluyen en dos sitios, porque casi todas las autoridades en la materia los clasifican sin vínculo con algún síndrome hormonal específico (no funcionales); sin embargo, se han publicado casos raros de diarrea acuosa que al parecer proviene de PPomas.

CUADRO 113-3 Sitios del GI-NET (carcinoide), frecuencia de metástasis y vínculo con el síndrome carcinoideo

	Sitio (% del total)	Incidencia de metástasis	Incidencia del síndrome carcinoideo
Intestino anterior			
Esófago	<0.1	—	—
Estómago	4.6	10	9.5
Duodeno	2.0	—	3.4
Páncreas	0.7	71.9	20
Vesícula biliar	0.3	17.8	5
Bronquio, pulmón, tráquea	27.9	5.7	13
Intestino medio			
Yeyuno	1.8	{58.4	9
Íleon	14.9		9
Divertículo de Meckel	0.5	—	13
Apéndice	4.8	38.8	<1
Colon	8.6	51	5
Hígado	0.4	32.	—
Ovarios	1.0	2 32	50
Testículos	<0.1	—	50
Intestino posterior			
Recto	13.6	3.9	—

Abreviatura: GI-NET, tumor neuroendocrino de tubo digestivo.
Fuente: Los datos de los sitios se obtuvieron de PAN-SEER [1973-1999]; la incidencia de metástasis se obtuvo de datos de SEER (1992-1999) publicado por: Incidence of cancer 97:934, 2003. La cifra de incidencia del síndrome carcinoideo se obtuvo de 4 349 casos estudiados de 1950-1971, publicados por ID Godwin: Cancer 36:560, 1975.

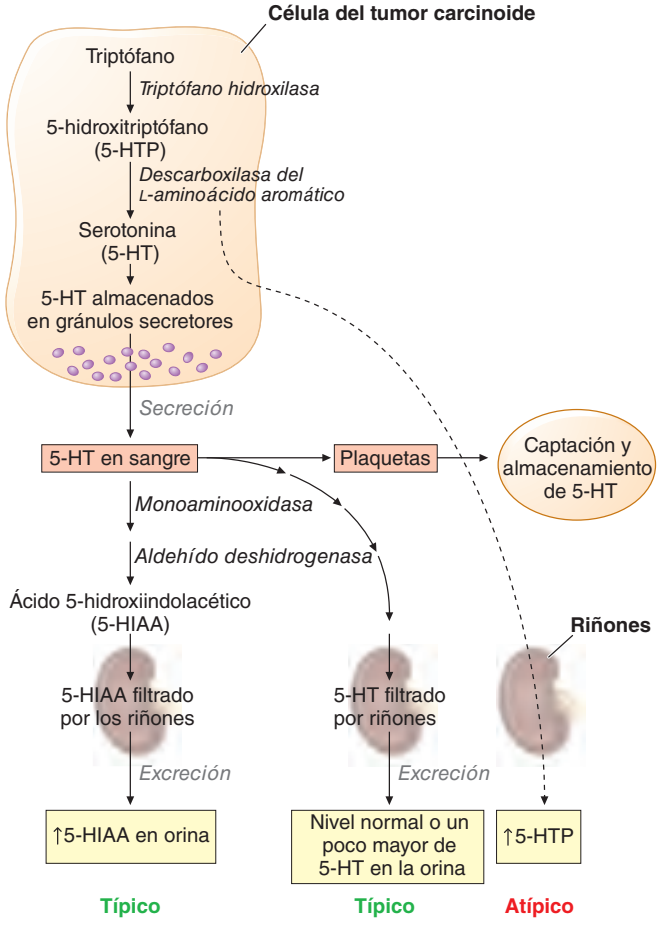


FIGURA 113-1. Síntesis, secreción y metabolismo de la serotonina (5-HT) en pacientes con síndromes carcinoideos típicos y atípicos. 5-HIAA, ácido 5-hidroxiindolacético.

cuadro 113-2 como posibles síndromes clínicos. Ante el hecho de que una gran proporción de pNET no funcionales (60 a 90%) secretan PP, suele denominárseles PPomas (cuadro 113-2).

Los GI-NET (carcinoides) se presentan prácticamente en cualquier tejido del GI (cuadro 113-3); sin embargo, en la actualidad muchos (70%) se originan en tres sitios individualmente: bronquios, yeyunoíleon o colon/recto. En el pasado, los GI-NET más a menudo eran señalados en el apéndice (es decir, 40%); sin embargo, en la actualidad los sitios en que se desarrollan con mayor frecuencia son los bronquios/pulmones, el recto y el intestino delgado. De forma global, el GI es el órgano en que se desarrollan con mayor frecuencia estas neoplasias y es asiento de 64% de ellas; le siguen en frecuencia las vías respiratorias, con 28%. La raza y el género modifican la frecuencia y también la distribución de los GI-NET (carcinoides). Los estadounidenses de raza negra tienen una mayor incidencia de estas neoplasias. La raza adquiere importancia particular en el caso de los carcinoides rectales, pues se les identifica en 41% de los asiáticos/habitantes de islas del Pacífico con NET, en comparación con 32% de nativos indios estadounidenses/habitantes de Alaska; 26% de estadounidenses de raza negra y 12% de norteamericanos caucásicos. Las mujeres muestran una menor incidencia de carcinoides de intestino delgado y pancreático.

En sentido estricto, el término *tumor neuroendocrino o endocrino pancreático,* a pesar de usarse ampliamente, incluso en este texto, es equívoco, porque las neoplasias de esta categoría se desarrollan casi exclusivamente en el páncreas (insulinomas, glucagonomas, pNET no funcionales y pNET que ocasionan hipercalcemia), en sitios pancreáticos y extrapancreáticos (gastrónomas, VIPomas [péptido intestinal vasoactivo]; somatostatinomas, GRFomas [factor liberador de hormona de crecimiento]). Los pNET también se han denominado como insulinomas; sin embargo, es mejor no utilizar dicho término porque no se sabe si provienen de los islotes y muchos se presentan a veces en sitios extrapancreáticos.

La clasificación de tumores neuroendocrinos GI, de los que se presentan en los segmentos anterior, medio y posterior de dicho órgano, se utiliza ampliamente y suele ser útil porque los NET dentro de tales áreas poseen muchas semejanzas, pero también muestran notables diferencias en particular en su comportamiento biológico, y tal denominación no ha sido útil para fines pronósticos. Se han establecido clasificaciones más generales que permiten comparar los NET con características similares en sitios diferentes; muestran valor pronóstico probado y se usan de forma amplia. La Organización Mundial de la Salud (OMS), la *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENTS) y el *American Joint Commite on Cancer/International Union Against Cancer* (AJCC/UICC) han creado nuevos sistemas de clasificación para los GI-NET (carcinoides) y los pNET. Se han detectado algunas diferencias entre los sistemas de clasificación distintos comentados, pero cada uno usa información similar, y en la actualidad se recomienda incluir los datos básicos en que se fundamenta la clasificación en todas las notificaciones corrientes de histopatología. Los sistemas clasificatorios anteriores dividen a los NET de todos los sitios en los que están diferenciados (grado pequeño [G1] o intermedio [G2]), y los indiferenciados (gradación alta [G3], divididos en carcinoma microcelular o carcinoma neuroendocrino macrocelular). En estos sistemas de clasificación, tanto los pNET como los GI-NET (carcinoides) se denominan tumores neuroendocrinos, y el antiguo término de carcinoide equivale a los tumores neuroendocrinos diferenciados del GI. Los sistemas de clasificación mencionados se basan no sólo en la diferenciación de los NET, sino también en un sistema de gradación que valora los índices proliferativos (Ki-67 y el recuento mitótico). Se considera que los NET tienen baja gradación (ENETS G1) si su Ki-67 es <3% y el recuento mitótico es de <2 mitosis/campo de gran amplificación (HPF, *high power field*); de grado intermedio (ENETS G2) si su Ki-67 es de 3 a 20% y el recuento mitótico es de 2 a 20 mitosis/HPF, y de alta gradación (ENETS G3) si su K-67 >20% y el recuento mitótico es de >20% y el recuento mitótico es de >20 mitosis/HPF. Además del sistema de gradación se ha propuesto una clasificación TNM que se basa en el nivel de invasión tumoral, tamaño de la neoplasia y extensión de la misma (consúltese el **cuadro 113-4** para un ejemplo de pNET y GI-NET [carcinoides] del apéndice). Ante la utilidad pronostica probada de tal clasificación y los sistemas de gradación, así como del hecho de que los NET con diferente clasificación/gradación reaccionan de manera distinta a los tratamientos, los sistemas son esenciales en la actualidad para tratar todos los NET.

Además de estos sistemas de clasificación/gradación, se han identificado otros factores que aportan información importante para el pronóstico y que orientan en el tratamiento **(cuadro 113-5)**.

La incidencia exacta de los GI-NET (carcinoides) o de los pNET varía con el hecho de si se considera solamente los que causan síntomas o la to-

CUADRO 113-4 Comparación de los criterios para definir la categoría tumoral en las clasificaciones de ENETS y la séptima edición de AJCC de TNM de los NET pancreáticos y apendiculares

	TNM ENETS	TNM AJCC/UICC
pNET		
T1	Circunscrito al páncreas, <2 cm	Circunscrito al páncreas, <2 cm
T2	Circunscrito al páncreas, 2-4 cm	Circunscrito al páncreas 2 cm
T3	Circunscrito al páncreas, >4 cm o invasión del duodeno o el colédoco	Propagación peripancreática, pero sin invasión de grandes vasos (tronco celiaco, arteria mesentérica superior)
T4	Invasión de órganos vecinos o grandes vasos	Invasión de grandes vasos
NET apendiculares		
T1	≤1 cm; invasión de la capa muscular	T1a, ≤1 cm; T1b, >1 a 2 cm
T2	Invasión de subserosa/mesoapéndice ≤2 cm y <3 mm	>2-4 cm o invasión del ciego
T3	Invasión de subserosa/mesoapéndice >2 cm o >3 mm	>4 cm o invasión del íleon
T4	Invasión del peritoneo/otros órganos	Invasión del peritoneo/otros órganos

Abreviaturas: AJCC, *American Joint Committee on Cancer*; NET, tumor neuroendocrino; pNET, tumor neuroendocrino pancreático; TNM, tumor, ganglios, metástasis; UICC, *International Union Against Cancer.*
Fuente: Modificado de DS Klimstra Semin Oncol 40:23, 2013 y G Kloppel *et al.*: Virchow Arch 456:595, 2010.

talidad de las neoplasias. La incidencia de carcinoides clínicamente importantes es de siete a 13 casos/millón de personas por año, en tanto que se notifican cualquiera de los carcinoides malignos, en la necropsia, en 21 a 84 casos/millón de personas por año. La incidencia de GI-NET (carcinoides) va de 25 a 50 casos por millón en Estados Unidos, lo cual hace que sean menos frecuentes que los adenocarcinomas del GI. Sin embargo, en los últimos 30 años su incidencia ha aumentado seis veces. En un análisis de 35 825, GI-NET (carcinoides) (2004) de la base de datos del *U.S. Surveillance Epidemiology, and End Results* (SEER), su incidencia fue de 5.25/100 000 casos por año, y la prevalencia durante 29 años fue de 35/100 000. Los pNET clínicamente significativos tienen una prevalencia de 10 casos/millón de personas, y en esta categoría los insulinomas, los carcinomas y los pNET no funcionales presentaron una incidencia de 0.5 a 2 casos/millón de personas por año (cuadro 113-2). Los pNET comprenden 1 a 10% de todas las neoplasias que surgen en el páncreas y 1.3% de aquellas que forman parte de las bases de datos SEER, que consisten predominantemente en tumores malignos. Los VIPomas tienen una frecuencia dos a ocho veces menor; los glucagonomas se desarrollan con una frecuencia 17 a 30 veces menor y los somatostatinomas son los menos frecuentes. En estudios de necropsia, 0.5 a 1.5% de todos los casos presentaron un tumor neuroendocrino pancreático; sin embargo, en menos de uno de cada 1 000 casos constituyó, en opinión de los expertos, un tumor funcional.

Los GI-NET (carcinoides) y los pNET suelen mostrar comportamiento maligno (cuadros 113-2 y 113-3). En el caso de los segundos, excepto los insulinomas, de los que <10% son malignos, 50 a 100% en series diferentes lo son. En el caso de los GI-NET (carcinoides), el porcentaje que muestra comportamiento maligno varía con los sitios en que están (cuadro 113-3). En lo que respecta a los tres sitios en que se desarrollan con mayor frecuencia, la incidencia de metástasis varía mucho desde el yeyunoíleon (58%), los pulmones/bronquios (6%) y el recto (4%) (cuadro 113-3). En el caso de los GI-NET (carcinoides) y los pNET, diversos factores adquieren importancia en el pronóstico (cuadro 113-5) como elementos que rigen la supervivencia y el carácter maligno del tumor. Los individuos con pNET (se excluyen los insulinomas) por lo común tienen un pronóstico más insatisfactorio que los sujetos con GI-NET (carcinoides). La presencia de metástasis en el hígado constituye el factor pronóstico aislado de mayor importancia en los análisis únicos y multivariados, en lo que se refiere a los GI-NET (carcinoides) y los pNET. Asume importancia particular en el desarrollo y evolución de las metástasis en el hígado, el tamaño y volumen del tumor primario. Por ejemplo, en el caso de los carcinoides de intestino delgado que son la causa más común del síndrome carcinoideo por metástasis en el hígado (cuadro 113-2) se presentan dichas masas distantes en 15

CUADRO 113-5 Factores pronósticos de los tumores neuroendocrinos

I. GI-NET (carcinoides) y pNET

- Cuadro inicial (p <0.05)
- Presencia de metástasis en el hígado (p <0.001)
- Extensión de las metástasis en el hígado (p <0.001)
- Presencia de metástasis en ganglios linfáticos (p <0.001)
- Desarrollo de metástasis en huesos o extrahepáticas (p <0.01)
- Profundidad de la invasión (p <0.001)
- Rapidez de la proliferación tumoral
- Mayores niveles séricos de fosfatasa alcalina (p = 0.003)
- Sitio del tumor primario (p <0.001)
- Sitio del tumor primario (p <0.005)
- Mayor nivel sérico de cromogranina A (p <0.01)
- Presencia de una o más celdas tumorales circulantes (p <0.001)
- Diversas características histológicas
  - Diferenciación del tumor (p <0.001)
  - Índices altos de proliferación (índice Ki-67 alto, expresión de PCNA)
  - Recuento mitótico alto (p <0.001)
  - Presencia de necrosis
  - Presencia de citoqueratina 19 (p <0.02)
  - Invasión vascular o perineural
  - Densidad de vasos (baja densidad de vasos finos; mayor densidad de linfáticos)
  - Mayor expresión de CD10 metaloproteinasa (en concordancia con todas las gradaciones de NET)
  - Datos de la citometría de flujo (como aneuploidía)
  - Expresión alta de VGEF (solamente en NET de gradación baja o diferenciado)
- Clasificaciones de OMS, ENETS, AJCC/VICC
- Presencia de pNET y no de GI-NET acompañados de mal pronóstico (p = 0.0001)
- Senectud (p <0.01)

II. GI-NET (carcinoides)

- Sitio del tumor primario: apéndice <pulmón, recto <intestino delgado, <páncreas
- Presencia del síndrome carcinoide
- Resultados de estudios de laboratorio (niveles de 5-HIAA en orina [p <0.01], neuropéptido plasmático K [p <0.05], cromogranina A en suero A [p <0.01])
- Presencia de un segundo cáncer
- Género masculino (p <0.001)
- Datos moleculares (expresión de TGF-α [p <0.05], cromosoma 16q-LOH o ganancia del cromosoma 4p [p <0.05])
- Clasificación de OMS, ENETS, AJCC/UICC y de gradación
- Datos moleculares (ganancia en el cromosoma 14, pérdida de 3p13 [calcinoide ileal], mayor número de Hoxc6)

III. pNET

- Sitio del tumor primario: duodenal (gastrinoma) mejor que pancreático
- Oncogén Ha-*ras* o sobreexpresión de p53
- Género femenino
- Ausencia del síndrome MEN 1
- Presencia de tumor no funcional (en algunos estudios, no todos)
- Clasificación OMS, ENETS, AJCC/UICC y de gradación
- Diversos signos histológicos: positividad IHC de c-KIT; expresión pequeña de ciclina B1 (p <0.01); pérdida de PTEN o de esclerosis tuberosa-2 IHC; expresión del factor-13 de crecimiento de fibroblastos
- Datos de estudios de laboratorio (mayor nivel de cromogranina A en algunos estudios; gastrinomas, mayor nivel de gastrina)
- Datos moleculares (incremento de la expresión de HR2/*neu* [p = 0.032]; cromosoma 1q, 3p, 3q o 6Q LOH [p = 0.0004]; expresión excesiva del receptor EGF [p = 0.034]; ganancia de los cromosomas 7q, 17q, 17p, 20q; alteraciones en el gen VHL (deleción, metilación); presencia de polimorfismo mononucleótido FGFR4-G388R.

Abreviaturas: 5-HIAA, ácido 5-hidroxiindolacético; AJCC, *American Joint Comité on Cancer*; EGF, factor de crecimiento epidérmico; FGFR, receptor del factor de crecimiento de fibroblastos; GI-NET, tumor neuroendocrino del tubo digestivo; IHC, inmunohistoquímica; Ki-67, antígeno nuclear propio de la proliferación reconocido por el anticuerpo monoclonal Ki-67; LOH, pérdida de la heterocigosidad; MEN, neoplasia endocrina múltiple; NET, tumores neuroendocrinos; PCNA, antígeno nuclear de células en proliferación; bNET, tumor neuroendocrino pancreático; PTEN homólogo de fosfatasa y tensina eliminado del cromosoma 10; TGF-alfa, factor alfa transformante de crecimiento; TNM, tumor, ganglio, metástasis; UICC, *International Union Against Cancer*; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular; OMS, Organización Mundial de la Salud.

a 25% de los casos si el tumor tiene <1 cm de diámetro; 58 a 80% si tiene 1 a 2 cm de diámetro y >75% si el diámetro es >2 cm. Se han reunido datos similares en el caso de los gastrinomas y otros pNET: el tamaño del tumor primario es un elemento de anticipación independiente, del desarrollo y evolución de metástasis en el hígado. Factores de importancia en el pronóstico para presentar enfermedad metastásica incluyen (cuadro 113-5): la presencia de metástasis en ganglios linfáticos o en órganos fuera del hígado; la profundidad de la invasión; la rapidez de la proliferación; algunos signos histológicos (diferenciación, índices mitóticos, índices de crecimiento, densidad vascular, factor de crecimiento endotelial vascular [VEGF, *vascular endotelial growth factor*] y expresión de la metaloproteinasa CD10); necrosis, presencia de citoqueratina; mayores niveles séricos de fosfatasa alcalina; senectud; presencia de células tumorales circulantes, resultados de la citometría de flujo y también la presencia de aneuploidía. En el caso de personas con GI-NET (carcinoides), entre los elementos adicionales de vínculo con un pronóstico peor están el desarrollo del síndrome carcinoideo (en particular la cardiopatía carcinoidea); género masculino, la presencia del tumor sintomático o los incrementos mayores del número de marcadores tumorales (ácido 5-hidroxiindolacético [5-HIAA, *5-hydroxyindolacetic acid*]); neuropéptido K, cromogranina A y la presencia de diversos signos moleculares. En el caso de pNET o los gastrinomas, el pronóstico peor corresponde a factores como el género femenino, la sobreexpresión del oncogén Ha-*ras* o el gen P53, la ausencia de la neoplasia de tipo I endocrina múltiple (MEN 1, *multiple endocrine neoplasia*); mayores niveles de diversos marcadores tumorales (como cromogranina A, gastrina) y la presencia de diversos signos histológicos (de inmunohistoquímica para c-KIT; nivel bajo de ciclina B1; pérdida de PTEN/TSC-2; expresión del factor 13 de crecimiento fibroblástico), y diversos signos moleculares (cuadro 113-5). Los sistemas de clasificación TNM y el de gradación (G1-G3) asumen importante valor pronóstico.

Algunas enfermedades causadas por trastornos genéticos diversos se acompañan de una mayor incidencia de NET **(cuadro 113-6)**; cada una de ellas proviene de la falta de un posible gen oncosupresor. La más importante es MEN 1, trastorno dominante autosómico que proviene de un defecto en el gen del exón 10 en 11q13, que codifica una proteína nuclear de 610 aminoácidos, la menina **(cap. 408)**. Los pacientes con MEN 1 terminan por mostrar hiperparatiroidismo por hiperplasia de paratiroides en 95 a 100% de los casos; tumores neuroendocrinos pancreáticos en 80 a 100%, adenomas hipofisarios en 54 a 80%, adenomas suprarrenales en 27 a 36%, carcinoides bronquiales en 8%, carcinoides tímicos en 8%, carcinoides gástricos en 13 a 30% de pacientes de síndrome de Zollinger-Ellison, tumores cutáneos (angiofibromas [88%], colagenomas [72%]), tumores del sistema nervioso central (SNC) (meningiomas [<8%]) y tumores de músculos de fibra lisa (leiomiomas, leiomiosarcomas [1 a 7%]). De los pacientes con MEN 1, 80 a 100% terminan por mostrar pNET no funcionales (casi todos son microscópicos y 0 a 13% son grandes/sintomáticos) y los mismos tumores de ese tipo pero funcionales se observan en 20 a 80% en series diferentes, y se advierte una media de 54% que surge en el síndrome de Zollinger-Ellison, 18% en insulinomas, 3% en glucagonomas, 3% en VIPomas y <1% de GRFomas o somatostatinomas. MEN 1 se presenta en 20 a 25% de todas la personas con el síndrome de Zollinger-Ellison, en 4% de pacientes de insulinomas, y en un pequeño porcentaje (<5%) de personas con otros pNET.

CUADRO 113-6 Síndromes genéticos que se acompañan de una mayor incidencia de tumores neuroendocrinos (NET) (GI-NET [carcinoides]) o PNET)

Síndrome	Sitio de la mutación y del producto génicos	Identificación/ frecuencia de NET
Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1)	11q13 (codifica la menina, proteína de 610 aminoácidos)	80-100% desarrollan pNET (microscópica); 20-80% (clínico) (no funcional >gastrinomas, >insulinomas) GI-NET (carcinoides): gástricos (13-30%), bronquiales/tímicos (8%)
Enfermedad de Von Hippel-Lindau	3q25 (codifica una proteína de 213 aminoácidos)	12-17% desarrollan pNET (casi siempre no funcionales)
Enfermedad de Von Recklinghausen (neurofibromatosis 1 [NF-1])	17q11.2 (codifica la neurofibromina, proteína de 2 485 aminoácidos)	0-10% desarrolló pNET principalmente somatostatinomas duodenales (por lo común no funcionales) Rara vez insulinoma, gastrinoma
Esclerosis tuberosa	9q34 (TSCI) (codifica la hamartina, proteína de 1 164 aminoácidos); 16p13 (TSC2) (codifica la tuberina, proteína de 1 807 aminoácidos)	Pocas veces desarrollan pNET (no funcionales y funcionales [insulinoma, gastrinoma])

Abreviaturas: GI, gastrointestinales; pNET, tumores neuroendocrinos pancreáticos.

Tres facomatosis asociadas con los NET son la enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL, *Von Hippel-Lindau*), la enfermedad de Von Recklinghausen (neurofibromatosis de tipo 1 [NF-1, *neurofibromatosis type 1*]) y la esclerosis tuberosa (enfermedad de Bourneville (cuadro 113-6). VHL es un trastorno dominante autosómico causado por defectos en el cromosoma 3p25 que codifica una proteína de 213 aminoácidos que interactúa con la familia de proteínas de la elongina, como regulador de la transcripción **(caps. 118, 339, 407 y 408)**. Además de los hemangioblastomas cerebelosos, cánceres renales y feocromocitomas, 10 a 17% terminan por mostrar un tumor neuroendocrino pancreático. Muchos no son funcionales, aunque se han publicado casos de insulinomas y de VIPomas. Las personas con NF-1 (enfermedad de Von Recklinghausen) muestran defectos del gen del cromosoma 17q11.2 que codifica una proteína de 2 845 aminoácidos, la neurofibromina, que actúa en las células normales como supresora de la cascada de señales *ras* **(cap. 118)**. Incluso 10% de tales pacientes terminan por mostrar un GI-NET (carcinoide), de manera característica en la región periampular (54%). Muchos se clasifican como somastostatinomas, porque contienen somatostatina inmunocitoquímica; sin embargo, pocas veces secretan dicha sustancia y en contadas ocasiones originan un síndrome de somatostatinoma clínico. En raras ocasiones NF-1 ha aparecido junto con insulinomas y síndrome de Zollinger-Ellison. NF-1 abarca 48% de todos los somatostatinomas duodenales y 23% de los GI-NET (carcinoides) ampollares. La tuberosis esclerosa se origina por mutaciones que alteran la hamartina, proteína de 1 164 aminoácidos (TSC1) y la tuberina, proteína de 1 807 aminoácidos (TSC2) **(cap. 118)**. La hamartina y la tuberina interactúan en una vía vinculada con las fosfaditilinositol 3-cinasas, y las casadas de señalización del blanco de la rapamicina en los mamíferos (mTOR, *mammalian target of rapamycin*). Se han señalado en tales pacientes algunos casos que incluyen insulinomas y gastrinomas (pNET) no funcionales y bifuncionales (cuadro 113-6). La enfermedad de Mahvash se acompaña del desarrollo y evolución de hiperplasia de células α, hiperglucagonemia y el desarrollo de NF pNET por la mutación homocigota P86S del receptor de glucagón humano.

En los pNET y los GI-NET (carcinoides) no se identifican mutaciones en oncogenes comunes (*ras, myc, fos, src, jun*) o en genes oncosupresores frecuentes (*p53,* gen de susceptibilidad al retinoblastoma) (cuadro 113-1). Sin embargo, en pNET diferenciados se identifican amplificaciones génicas frecuentes (70%) en *MDM2, MDM4* y *WIPI,* que inactivan la vía de p53; la vía del retinoblastoma se altera en la mayor parte de los casos de los pNET. Además de tales genes, entre las alteraciones adicionales que pueden ser importantes en su patogénesis están los cambios en el gen *MEN1,* el gen oncosupresor *P16/MTS1* y el gen *DPC4/Smad4;* amplificación del protooncogén HER-2/*neu;* alteraciones en los factores de transcripción (Hoxc6 [carcinoides de GI]); factores de crecimiento y sus receptores; metilación de diversos genes que probablemente culminan en su inactivación y deleciones de genes oncosupresores desconocidos, así como ganancias en otros genes no conocidos (cuadro 113-1). La actividad antitumoral clínica del everolimús, inhibidor de mTOR y el sunitinib, inhibidor de la tirosina cinasa (PDGFR, VEGFR1, VEGFR2, c-KIT, FLT-3) confirman la importancia de la vía mTOR-AKT y los receptores de la tirosina cinasa para mediar la proliferación de los NET (en particular pNET). La importancia de la vía de mTOR en la proliferación de los pNET se refuerza aún más por el signo de polimorfismo de un solo nucleótido (FGFR4-G388R, en el receptor 4 del factor de crecimiento fibroblástico) que afecta la selectividad respecto al inhibidor de mTOR y puede generar un riesgo significativamente grande de etapa avanzada de pNET y metástasis de hígado (cuadro 113-5). Se ha demostrado por medio de hibridación genómica comparativa, estudios de tipificación de alelos de todo el genoma y análisis de polimorfismos de un solo nucléotido también de todo el genoma, que las pérdidas y ganancias cromosómicas son frecuentes en los pNET y los GI-NET (carcinoides), pero difieren entre estos dos tumores neuroendocrinos y conllevan alguna importancia pronóstica (cuadro 113-5). Es probable que las mutaciones en el gen *MEN1* sean particularmente importantes. La pérdida de la heterocigocidad en el *locus* de MEN 1 en el cromosoma 11q13 se identifica en 93% de los pNET esporádicos (es decir, en pacientes

sin MEN 1) y en 26 a 75% de los GI-NET (carcinoides) esporádicos. Según informes, surgen mutaciones en el gen *MEN1* en 31 a 34% de los gastrinomas esporádicos. El esclarecimiento de secuencias exómicas de los pNET esporádicos identificó que el gen alterado con mayor frecuencia fue *MEN1*, observado en 44% de los pacientes, seguido en frecuencia por mutaciones en 43% de pacientes en genes que codificaban dos subunidades del complejo de transcripción/remodelación de cromatina que consistía en DAXX (proteína vinculada con el dominio de la apoptosis) y ATRX (talasemia alfa, retraso mental en el X) y en 15% de los pacientes en la vía mTOR. La presencia de diversas alteraciones moleculares en pNET o GI-NET (carcinoide) guarda relación con la proliferación y el tamaño del tumor y la extensión de la enfermedad o el carácter invasor y puede tener importancia en el pronóstico (cuadro 113-5).

GI-NET (CARCINOIDES) Y SÍNDROME CARCINOIDEO

CARACTERÍSTICAS DE LOS GI-NET (CARCINOIDES) MÁS COMUNES

NET apendiculares (carcinoides) Los NET apendiculares (carcinoides) se detectan en una de cada 200 a 300 apendicectomías, por lo común en el extremo del apéndice; tienen una incidencia de 0.15 casos/100 000 personas por año; comprenden 2 a 5% de todos los GI-NET (carcinoides) y componen 32 a 80% de todos los tumores apendiculares. Muchos (es decir >90%) tienen <1 cm de diámetro sin metástasis, según estudios anteriores, pero en fecha más reciente se identificaron metástasis en 2 a 35% de los casos (cuadro 113-3). En los datos de SEER de 1 570 carcinoides apendiculares, 62% estuvieron localizados; 27% mostraron metástasis regionales y 8% enviaron metástasis a distancia. El riesgo de metástasis aumenta con el tamaño de la neoplasia; las que tienen <1 cm muestran 0 a <10% de riesgo de metástasis y las que rebasan >2 cm tienen un riesgo de 25 a 44%. Además del tamaño del tumor, otros factores importantes en el pronóstico en cuanto a metástasis incluyen el sitio basal, la invasión del mesoapéndice, la indiferenciación de la neoplasia, el estado avanzado en la clasificación OMS/ENETS, la senectud, y la presencia de células neoplásicas en los bordes de la ablación. La supervivencia quinquenal es de 88 a 100% en personas con enfermedad localizada; 78 a 100% en individuos con afectación regional y 12 a 28% en caso de individuos con metástasis a distancia. En pacientes cuyas neoplasias tienen <1 cm de diámetro, la supervivencia quinquenal es de 95 a 100%, en tanto es de 29% si los tumores tienen >2 cm de diámetro. Muchas de las masas son tumores diferenciados del GI (87%) (cuadro 113-4) y el resto básicamente son tumores G2 diferenciados (13%). Pocas veces se observan tumores G3 indiferenciados (<1%). El porcentaje de ellos en el número total de carcinoides disminuyó de 43.9% (1950 a 1969), a 2.4% (1992-1999). Los NET (carcinoides) de células calciformes del apéndice GC (GC, *goblet cell*) del tipo endocrino pancreático (carcinoides/carcinomas) comprenden un raro subtipo (<5%) que son los carcinomas adeno-neuroendocrinos mixtos. Son malignos, y según los expertos, constituyen una entidad propia; frecuentemente el sujeto acude por primera vez con enfermedad avanzada y se recomienda tratar dicha neoplasia como adenocarcinomas y no como tumores carcinoides.

NET (CARCINOIDES) DE INTESTINO DELGADO

Los NET (carcinoides) del intestino delgado (SI, *small intestine*) tienen una incidencia publicada de 0.67 casos/100 000 personas en Estados Unidos; 0.32 individuos/100 000 en Inglaterra y 1.12 personas/100 000 sujetos en Suiza, y comprenden >50% de todos los tumores de intestino delgado. Se advierte un predominio en varones (1.5:1) y la raza modifica la frecuencia, pues se observa que es menor en asiáticos y es mayor en estadounidenses de raza negra. La media de edad cuando el sujeto acude por primera vez al médico es de 52 a 63 años, con límites amplios (uno a 93 años). Los carcinoides SI de tipo familiar existen, pero son muy raros. Suelen ser múltiples; 9 a 18% se localizan en el yeyuno; 70 a 80% en el íleon, y 70% en un tramo de 6 cm de la válvula ileocecal. Se sabe que 40% tienen <1 cm de diámetro; 32%, 1 a 2 cm, y 29% >2 cm. De manera característica son masas diferenciadas; sin embargo, por lo común son invasores y 1.2% de ellos tienen localización intramucosa; 27% penetran la submucosa, y 20% invaden la capa muscular. Las metástasis se desarrollan con una media de 47 a 58% (límites, 20 a 100%). Las metástasis en hígado se identifican en 38% de los casos; a ganglios linfáticos, en 37%, y a zonas más distantes en 20 a 25% de los casos. De manera característica, ocasionan una notable reacción fibrótica que a veces culmina en obstrucción intestinal. El tamaño del tumor es una variable importante en la frecuencia de metástasis. Sin embargo, incluso los carcinoides pequeños del intestino delgado <1 cm envían metástasis en 15 a 25% de los casos, en tanto que tal proporción aumenta a 58 a 100% en el caso de tumores de 1 a 2 cm de diámetro. Los carcinoides también se localizan en el duodeno, y 31% de ellos envían metástasis. Los tumores duodenales <1 cm prácticamente no envían células cancerosas, en tanto que 33% de los que tienen >2 cm sí las envían. Los carcinoides de intestino delgado son la causa más común (60 a 87%) del síndrome carcinoideo y sus características se exponen en una sección ulterior de este capítulo **(cuadro 113-7)**. Los factores pronósticos importantes se incluyen en el cuadro 113-5 y asumen trascendencia particular la extensión del tumor, índice de proliferación según la gradación y estadio (cuadro 113-4). La supervivencia global quinquenal es de 55 a 75%; sin embargo, varía grandemente con la extensión de la enfermedad y es de 65 a 90% en el caso de afección localizada; de 66 a 72% si la afectación es regional, y 36 a 43% si hay enfermedad a distancia.

CUADRO 113-7 Características clínicas en pacientes con el síndrome carcinoideo

	Porcentaje (límites)	
	En el cuadro inicial	Durante la enfermedad
Síntomas/signos		
Diarrea	32-93%	68-100%
Hiperemia	23-100%	45-96%
Dolor	10%	34%
Asma/sibilancias	4-14%	3-18%
Pelagra	0-7%	0-5%
Ninguno	12%	22%
Presencia de cardiopatía carcinoidea	11-40%	14-41%
Aspectos demográficos		
Varones	46-59%	46-61%
Edad		
Media	57 años	59.2 años
Límites	25-79 años	18-91 años
Sitio del tumor		
Intestino anterior	5-14%	0-33%
Intestino medio	57-87%	60-100%
Intestino posterior	1-7%	0-8%
Desconocido	2-21%	0-26%

NET (carcinoides) rectales Los NET rectales (carcinoides) abarcan 27% de todos los GI-NET (carcinoides) y 16% de todos los NET y su frecuencia va en aumento. En Estados Unidos, los datos de SEER, en la actualidad, indican una incidencia de 0.86%/100 000 personas al año (incluso 0.2/100 000 personas al año en 1973) y constituyen 1 a 2% de todos los tumores rectales. Se les detecta aproximadamente con una frecuencia de un caso por cada 1 500/2 500 proctoscopias/colonoscopias, o 0.05 a 0.07% de personas que se someten a dichos métodos. Prácticamente todos se desarrollan en un tramo de 4 a 13 cm por arriba de la línea dentada. Casi todos son pequeños y 66 a 80% tienen <1 cm de diámetro y rara vez presentan metástasis (5%). Las masas que tienen de 1 a 2 cm envían metástasis en 5 a 30% de los casos y las que tienen >2 cm, situación poco común, no lo hacen en >70%. Muchos invaden solamente la submucosa (75%), en tanto que 2.1% se circunscriben a la mucosa; 10% a la capa muscular, y 5% a estructuras vecinas. En su estructura histológica se advierten que muchos son diferenciados (98%) con 72% en los grados ENET/OMS G1, y 28%, grado G2 (cuadro 113-4). La supervivencia global es de 88%; sin embargo, depende extraordinariamente de la etapa, y la supervivencia quinquenal es de 91% en el caso de enfermedad localizada; 36 a 49% si la enfermedad es regional, y 20 a 32% en el caso de enfermedad a distancia. Los factores de riesgo se incluyen en el cuadro 113-5 y comprenden en particular tamaño del tumor, profundidad de la invasión, presencia de metástasis, diferenciación y clasificación, y relación reciente de TNM.

NET (carcinoides) bronquiales Éstos comprenden 25 a 33% de todos los NET bien diferenciados y 90% de todos los indiferenciados, posiblemente por un vínculo importante con el tabaquismo. Su incidencia varía de 0.2 a 2 /100 000 personas por año en Estados Unidos y países europeos y es una cifra que aumenta a razón de 6% por año. Son un poco más frecuentes en mujeres y en caucásicos en comparación con los individuos con ascendencia hispánica/asiática/africana y se presentan más a menudo en el sexto decenio de la vida, en tanto que la edad de presentación inicial de los carcinoides típicos es menor (45 años), en comparación con los carcinoides atípicos (55 años).

Se han propuesto diferentes clasificaciones de GI-NET (carcinoides bronquiales). En algunas investigaciones se clasifican en cuatro categorías: carcinoide típico, llamado también tumor carcinoide bronquial (carcinoma de células de Kulchitsky I [KCC-1, *Kulchistsky cell carcinoma*]); carcinoide atípico (llamado también carcinoma neuroendocrino diferenciado [KC-II]); carcinoma neuroendocrino microcítico intermedio, y neurocarcinoma microcítico (KC-III). Otra clasificación planteada incluye tres categorías de NET pulmonares: benigno o maligno de baja gradación (carcinoma típico); maligno de baja gradación (carcinoide atípico), y maligno de alta gradación

(carcinoma indiferenciado macrocítico o microcítico). La clasificación de la OMS comprende cuatro categorías generales: carcinoide típico, carcinoide atípico, carcinoma neuroendocrino macrocítico y carcinoma microcítico. La proporción de carcinoides típicos/atípicos es de 8 a 10:1, en la cual los carcinoides típicos abarcan 1 a 2% de los tumores pulmonares; atípicos, 0.1 a 0.2%; tumores neuroendocrinos macrocíticos, 0.3%, y cáncer pulmonar microcítico, 9.8% de todos los tumores pulmonares. Las categorías anteriores de NET pulmonares conllevan pronósticos diferentes que varían desde excelente en el caso del carcinoide típico, hasta insatisfactorio en el de los carcinomas neuroendocrinos microcíticos. El desarrollo de carcinoides pulmonares macrocíticos y microcíticos, excluidos los carcinoides pulmonares típicos o atípicos, depende del consumo de tabaco. En la supervivencia quinquenal, la clasificación del tumor influye extraordinariamente; la supervivencia es de 92 a 100% en el caso de pacientes con un carcinoide típico; 61 a 88% si es carcinoide atípico; 13 a 57% en el caso del tumor neuroendocrino macrocítico, y 5% en el caso del cáncer pulmonar microcítico.

NET gástricos (carcinoides) Éstos comprenden tres de cada 1 000 neoplasias gástricas y 1.3 a 2% de todos los carcinoides y su frecuencia relativa ha aumentado tres o cuatro veces en los últimos cinco decenios (2.2% de 1950 a 9.6% en 2000-2007, datos de SEER). Hoy día no se sabe si tal incremento proviene de una detección mayor, con el uso cada vez más difundido de endoscopia de la zona superior del GI, o se trata de un incremento real en la incidencia. Los NET gástricos (carcinoides) se clasifican en tres categorías, situación que tiene consecuencias importantes en la patogénesis, el pronóstico y el tratamiento. Cada masa proviene de células gástricas similares a las enterocromafines (ECL, *enterochromaffin-like*), uno de los seis tipos de células neuroendocrinas del estómago, en la mucosa gástrica. Dos subtipos están vinculados con estados hipergastrinémicos, sea la gastritis atrófica crónica (tipo I) (80% de todos los NET gástricos [carcinoides]), o el síndrome de Zollinger-Ellison, que casi siempre constituye parte del síndrome MEN 1 (tipo II) (6% de todos los casos). Estos tumores por lo común siguen una evolución benigna; el tipo I pocas veces (<10%) envía metástasis, en tanto que los tumores de tipo II son un poco más malignos y 10 a 30% presentan metástasis. Por lo común, son múltiples, pequeños e infiltran únicamente la submucosa. El tercer subtipo de NET gástricos (carcinoides) (tipo III) (esporádico) se presenta sin hipergastrinemia (14 a 25% de todos los carcinoides gástricos) y tiene una evolución más maligna, y 54 a 66% de los casos envía metástasis. Los carcinoides esporádicos por lo común son tumores grandes y aislados; 50% tienen estructura histológica atípica y pueden ser una causa del síndrome carcinoideo. La supervivencia quinquenal es de 99 a 100% en personas con el tipo I; 60 a 90% en las que tienen el tipo II, y de 50% en pacientes con NET gástricos de tipo III (carcinoides).

CUADRO INICIAL DE LOS NET (CARCINOIDES)

NET (carcinoide) de tubo digestivo/pulmones sin el síndrome carcinoideo La edad de los pacientes al momento del diagnóstico varía de 10 a 93 años, con una media de 63 años para neoplasias del intestino delgado y 66 años para el recto. El cuadro inicial es heterogéneo y depende del sitio de origen y la magnitud de la propagación maligna. En el apéndice, los NET (carcinoides) se identifican accidentalmente durante intervenciones quirúrgicas de apendicitis sospechada. Los NET (carcinoides) del SI en el yeyuno íleon tienen como manifestación inicial dolor abdominal periódico (51%), obstrucción intestinal con íleon adinámico/invaginación (31%); tumor abdominal (17%) o hemorragia de tubo digestivo (11%). Ante la imprecisión de los síntomas, el diagnóstico por lo común se retrasa unos dos años desde el comienzo del cuadro clínico, con límites incluso de 20 años. Los NET (carcinoides) duodenales, gástricos o rectales se identifican más a menudo casualmente en la endoscopia. Las manifestaciones más comunes de los carcinoides rectales son melena/hemorragia (39%), estreñimiento (17%) y diarrea (12%). Los NET bronquiales (carcinoides) se detectan a menudo en la forma de una lesión en una radiografía de tórax y 31% de los pacientes están asintomáticos. El cuadro inicial de los NET en el timo (carcinoides) es de una masa en el mediastino anterior, y se identifican en la radiografía o la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) de tórax. La manifestación inicial de los NET de ovario y testículo (carcinomas) es la de masas que se identifican en la exploración física o por ecografía. Las metástasis de NET (carcinoides) en el hígado asumen la forma inicial de hepatomegalia en una persona con manifestaciones mínimas y cuyos resultados de las pruebas de función hepática casi son normales.

GI-NET (CARCINOIDES) CON SÍNTOMAS DE ORDEN GENERAL CAUSADOS POR PRODUCTOS SECRETADOS

Los NET (carcinoides) de tubo digestivo/pulmón en el estudio inmunocitoquímico contienen innumerables péptidos del tubo digestivo: gastrina, insulina, somatostatina, motilina, neurotensina, taquicinina (sustancias K y P, neuropéptido K); glucagón, péptido liberador de gastrina, péptido intestinal vasoactivo (VIP, *vasoactive intestinal peptide*); PP, ghrelina, otros péptidos biológicamente activos (ACTH, calcitonina, hormona de crecimiento), prostaglandinas y aminas bioactivas (serotonina). Dichas sustancias pueden liberarse en cantidades suficientes para ocasionar síntomas. En los estudios de individuos con GI-NET (carcinoides) en 43% de ellos se identificaron mayores niveles séricos de PP, motilina en 14%, gastrina en 15% y VIP en 6%. Los NET (carcinoides) del intestino anterior muestran mayor propensión a generar diversos péptidos del tubo digestivo, en comparación con los NET (carcinoides) del intestino medio. Se observa con frecuencia cada vez mayor la producción de ACTH ectópica que origina síndrome de Cushing en el caso de los carcinoides de intestino anterior (predominantemente vías respiratorias), y en algunas series ha sido la causa más común del síndrome de ACTH ectópico, y comprende 64% de todos los casos. En los NET (carcinomas) de intestino anterior surge acromegalia por la liberación del factor liberador de hormona de crecimiento, tal como ocurre en el síndrome de somatostatinoma, pero rara vez se desarrolla con los NET (carcinoides) duodenales. El síndrome sistémico más frecuente en el caso de los GI-NET (carcinoides) es el síndrome carcinoideo, que se expone en detalle en la sección siguiente.

SÍNDROME CARCINOIDEO

Cuadro clínico Las manifestaciones cardinales iniciales según diversas series, y también durante la evolución de la enfermedad se incluyen en el cuadro 113-7. La hiperemia y la diarrea son dos de las manifestaciones más comunes y se presentan con una media de 69 a 70% de los pacientes, inicialmente, que llega incluso a 78% durante la evolución del trastorno. La hiperemia característica aparece repentinamente; es un eritema rojo oscuro o violáceo de la mitad superior del cuerpo en particular, el cuello y la cara, que a menudo se acompaña de una sensación de calor, prurito, epífora, diarrea o edema de la cara. Las hiperemias pueden desencadenarse por estrés, alcohol, ejercicio, algunos alimentos como quesos, o fármacos como las catecolaminas, la pentagastrina y los inhibidores de la recaptación de serotonina. Los episodios de hiperemia pueden ser cortos y durar 2 a 5 min, en particular en los comienzos, o persistir horas, en particular en etapas tardías de la evolución. La hiperemia por lo común surge en el caso de NET (carcinoides) metastásicos del intestino medio, aunque también puede desarrollarse con los NET (carcinoides) del intestino anterior. En el caso de los NET (carcinoides) bronquiales, las hiperemias a menudo duran horas o días, tienen color rojizo y se acompañan de sialorrea, epífora, diaforesis, diarrea e hipotensión. La hiperemia que se presenta con los NET (carcinoides) gástricos también tiene color rojizo, pero su distribución es irregular en la cara y el cuello, aunque también se observa la hiperemia clásica propia de NET (carcinoides) del intestino medio en el caso de los NET (carcinoides) gástricos. Pueden desencadenarse por los alimentos y algunas se acompañan de prurito.

La diarrea por lo común acompaña a la hiperemia (85% de los casos) y usualmente se describe como acuosa; 60% de los pacientes expulsan <1 L de diarrea/día. En 67% el signo inicial es la esteatorrea, y en 46% es >15 g de grasa/día (cifra normal <7 g). Con la diarrea puede presentarse dolor abdominal, o éste ser independiente en 10 a 34% de los casos.

Las manifestaciones cardiacas se desarrollan inicialmente en 11 a 40% de los pacientes con síndrome carcinoideo (media, 26%) y en 14 a 41% (media, 30%) en algún momento de la evolución del trastorno. La cardiopatía proviene de la formación de placas fibróticas (compuestas de células de músculo de fibra lisa, miofibroblastos y tejido elástico) que abarca el endocardio, más bien en la mitad derecha, aunque las lesiones de la mitad izquierda también surgen en ocasiones en particular si persiste el agujero oval. Los depósitos fibrosos densos surgen más a menudo en la cara ventricular de la válvula tricuspídea y con menor frecuencia en las valvas cúspides de la válvula pulmonar. Todo lo anterior origina constricción de las válvulas, y la estenosis pulmonar suele ser predominante, en tanto que la válvula tricuspídea queda abierta, pero fija, con lo cual predomina el reflujo. De forma global, en personas con cardiopatía carcinoidea, 90 a 100% tienen insuficiencia tricuspídea; 43 a 59% estenosis de la misma válvula; 50 a 81%, insuficiencia de la pulmonar; 25 a 59% tienen estenosis de la pulmonar y 11% (0 a 25%), lesiones de la mitad izquierda del corazón. Incluso 80% de los pacientes con lesiones del corazón terminan por mostrar insuficiencia cardiaca. Las lesiones en la mitad izquierda son mucho menos extensas, se identifican en 30% de los casos en la necropsia y más a menudo afectan la válvula mitral. Hasta 80% de los pacientes con lesiones del corazón presentan signos de insuficiencia cardiaca. En el momento del diagnóstico en varias series, 27 a 43% de los pacientes pertenecieron a la clase I, 30 a 40% a la clase II, 13 a 31% a la clase III y 3 a 12% a la clase IV de la clasificación de

la *New York Heart Association*. En la actualidad, la cardiopatía carcinoidea está disminuyendo su frecuencia e intensidad, con un desarrollo medio en 20% de los pacientes, y afecta incluso 3 a 4%, según algunos señalamientos. No hay certeza de que tal disminución provenga del empleo amplio de análogos de somatostatina, que controla la liberación de fármacos bioactivos que al parecer intervienen como mediadores de la cardiopatía.

Otras manifestaciones clínicas incluyen sibilancias o síntomas asmatiformes (8 a 18%); lesiones cutáneas pelagriformes (2 a 25%) y deficiencia de la función cognitiva. Se han notificado diversos problemas extracardiacos, incluida fibrosis retroperitoneal con obstrucción uretral, enfermedad de Peyronie en el pene, fibrosis intraabdominal y oclusión de las arterias o venas mesentéricas.

Aspectos patobiológicos El síndrome carcinoideo se presentó en 8% de 8 876 pacientes con GI-NET (carcinoide), con una cifra de 1.7 a 18.4% en diferentes investigaciones. Surgió solamente cuando alcanzaron la circulación sistémica productos secretados por el tumor, en concentraciones suficientes. En 91 a 100% de los casos tal situación acaeció después de que se desarrolló metástasis a distancia en el hígado. En contadas ocasiones, los GI-NET (carcinoides) primarios con metástasis ganglionares e invasión retroperitoneal extensa, los pNET (carcinoides) con ataque de ganglios linfáticos retroperitoneales o los carcinoides NET de pulmones u ovario con acceso directo a la circulación general, ocasionan el síndrome carcinoideo sin enviar metástasis al hígado. Todos los GI-NET (carcinoides) no tienen la misma propensión a enviar metástasis y ocasionar el síndrome carcinoideo (cuadro 113-3). Los NET (carcinoides) de intestino medio comprenden 57 a 67% de los casos de síndrome carcinoideo, los NET (carcinoides) de intestino anterior, 0 a 33%, los de intestino posterior 0 a 8%; del sitio primario se desconoció en 2 a 26% de los casos (cuadros 113-3 y 113-7).

Uno de los principales productos secretorios de los GI-NET (carcinoides) que intervienen en el síndrome carcinoideo es la serotonina (5-HT) (fig. 113-1), sintetizada a partir del triptófano. Incluso la mitad del triptófano de los alimentos se utiliza en esta vía sintética por parte de células tumorales, situación que ocasiona aporte inadecuado para su conversión en niacina; en consecuencia, algunos pacientes (2.5%) terminan por presentar lesiones pelagroides. La serotonina ejerce innumerables efectos biológicos que incluyen la estimulación de la secreción intestinal con inhibición de la absorción, intensificación de la motilidad intestinal y estimulación de la fibrogénesis. En diversos estudios, 56 a 88% de todos los GI-NET (carcinoides) se acompañaron de la producción excesiva de serotonina; sin embargo, 12 a 26% de los pacientes no tuvieron el síndrome carcinoideo. En una investigación, aumentó el nivel de serotonina plaquetaria en 96% de personas con NET (carcinoides) del intestino medio; se incrementó tal cantidad en 43% con tumores del intestino anterior y no hubo incremento alguno (0%) en caso de tumores en intestino posterior. En 90 y 100% de personas con el síndrome carcinoideo hubo datos de la producción excesiva de serotonina. Según se piensa, esta sustancia es la que origina predominantemente la diarrea. Los individuos con el síndrome carcinoideo muestran mayor motilidad del colon, con acortamiento del tiempo de tránsito y probablemente alteraciones de la secreción/absorción, compatibles con las acciones corroboradas de la serotonina en el intestino o mediadas predominantemente por 5-HT_3 y en menor magnitud los receptores de 5-HT_4. Los antagonistas del receptor de serotonina (en particular los de 5-HT_3) alivian la diarrea en muchos enfermos, aunque no todos. Según señalamientos, un inhibidor de la triptófano 5-hidroxilasa, LX-1031 que inhibe la síntesis de serotonina en tejidos periféricos, origina una disminución de 44% en la frecuencia de defecaciones y mejoría de 20% en la formación de heces en personas con el síndrome carcinoideo. Estudios adicionales sugieren que las taquicininas pueden ser mediadores importantes de la diarrea en algunos pacientes. En una investigación, los niveles plasmáticos de taquicinina guardaron relación con los síntomas de la diarrea. Al parecer, no intervino la serotonina en la hiperemia, porque los antagonistas del receptor de dicha sustancia no corrigieron la intensificación del flujo sanguíneo. En personas con carcinoides gástricos se piensa que la hiperemia característica pruriginosa irregular y enrojecida depende de la liberación de histamina, porque los antagonistas de los receptores de H_1 y H_2 la impiden. Innumerables investigaciones han indicado que las taquicininas (sustancia P, neuropéptido K) se almacenan en GI-NET (carcinoides) y se liberan durante la crisis de hiperemia. Sin embargo, algunos estudios han demostrado que el octreótido alivia la hiperemia inducida por la pentagastrina en esos pacientes, sin alterar el incremento estimulado en el nivel de sustancia P plasmática, lo cual sugiere que pudieran participar en la hiperemia otros mediadores. Se ha señalado una relación entre los niveles de taquicinina plasmática (pero no los de la sustancia P) y la hiperemia. La liberación de prostaglandina puede intervenir como mediadora de la diarrea o la hiperemia, pero existen datos desiguales. La histamina y la serotonina pudieran originar las sibilancias, así como las reacciones fibróticas que afectan el corazón, ocasionar enfermedad de Peyronie y fibrosis intraabdominal.

No se conoce el mecanismo exacto de la cardiopatía, aunque un número cada vez mayor de pruebas refuerzan la participación fundamental de la serotonina. Las personas con dicha afectación tienen mayores niveles plasmáticos de neurocinina A, sustancia P, péptido natriurético auricular plasmático (ANP, *atrial natriuretic peptide*); propéptido natriurético encefálico; cromogranina A y activina A, y también mayor excreción de 5-HIAA por orina.

La valvulopatía cardiaca ocasionada por la dexfenfluramina, un anorexígeno, es idéntica desde el punto de vista histológico a la observada a la enfermedad carcinoidea. Aún más, los agonistas del receptor de dopamina, que poseen cornezuelo utilizados contra la enfermedad de Parkinson (pergolida, cabergolina) ocasionan valvulopatía cardiaca muy similar a la observada en el síndrome carcinoideo. Además, en estudios en animales se desarrollan placas/fibrosis valvulares después de la administración prolongada de serotonina y también en animales con deficiencia del gen del transportador de 5-HIAA, lo cual culmina en la incapacidad de inactivar la serotonina. Los metabolitos de la fenfluramina, así como los agonistas del receptor de dopamina, muestran gran afinidad por los receptores subtipo 5-HT_{2B} del receptor de serotonina cuya activación, según se sabe, origina mitogénesis de fibroblastos. Los subtipos del $5\text{-HT}_{1B,1D,2A\ y\ 2B}$ del receptor de serotonina, normalmente se expresan en las células intersticiales de las válvulas cardiacas humanas. Se sabe que surgen en dichas válvulas niveles grandes de los receptores de 5-HT_{2B} y aparecen en los fibroblastos y miocardiocitos. Los estudios de las células intersticiales cultivadas obtenidas de válvulas del corazón humano han demostrado que tales fármacos valvulopáticos inducen la mitogénesis al activar los receptores de 5-HT_{2B} y estimular la mayor cantidad de factor β transformante de crecimiento y biosíntesis de colágena. Las observaciones refuerzan la conclusión de que la producción excesiva de serotonina por los GI-NET (carcinoide) es importante para mediar los cambios valvulares tal vez al activar los receptores de 5-HT_{2B} en el endocardio. Elementos predictivos importantes de evolución de la cardiopatía son la magnitud de la producción excesiva de la serotonina y la farmacoterapia previa; los pacientes con niveles plasmáticos altos de ANP muestran el peor pronóstico. Los niveles del factor de crecimiento tisular de tejido conjuntivo en plasma aumentan en muchos trastornos fibróticos; el aumento de los niveles también se observa en individuos con cardiopatías de origen carcinoideo y guarda relación con la presencia de disfunción ventricular derecha y la magnitud del reflujo valvular en pacientes con GI-NET (carcinoides).

Los pacientes pueden mostrar un síndrome carcinoideo típico o en contadas ocasiones, atípico (fig. 113-1). En individuos con la forma típica que de manera característica se origina por NET (carcinoide) del intestino medio, la conversión de triptófano en 5-HTP es la etapa cineticolimitante (fig. 113-1). Una vez formada 5-HTP se transforma rápidamente en 5-HT y se almacena en los gránulos secretores del tumor o en plaquetas. Queda en el plasma una cantidad pequeña que se transforma en 5-HIAA que surge en grandes cantidades en la orina. Los pacientes con tales características tienen un fondo común de serotonina más amplio; mayor cantidad de esta sustancia en sangre y plaquetas, e incremento de 5-HIAA en la orina. Algunos GI-NET (carcinoides) originan un síndrome carcinoideo atípico que al parecer depende de la deficiencia en la dopa descarboxilasa; de este modo, es imposible la transformación de 5-HTP en 5-HT (serotonina) y 5-HTP se secreta en el torrente sanguíneo (fig. 113-1). En dichos pacientes, los niveles de serotonina en plasma son normales, pero los presentes en la orina pueden aumentar, porque parte de 5-HTP es transformada en 5-HT en los riñones. De manera característica, aumentan las cantidades de 5-HTP y 5-HT en orina, pero los niveles de 5-HIAA en orina muestran incremento mínimo solamente. Es muy probable que los carcinoides de intestino anterior ocasionen un síndrome carcinoideo atípico. Sin embargo, también causan un síndrome típico de ese tipo.

Una de las complicaciones letales más inmediatas del síndrome carcinoideo es el desarrollo de una crisis carcinoidea; tal situación es más frecuente en personas que tienen síntomas intensos o incremento extraordinario de los niveles de 5-HIAA en orina (por ejemplo >200 mg/día). La crisis puede surgir de manera espontánea; sin embargo, suele desencadenarse por procedimientos como anestesia, farmacoterapia, cirugía, obtención de materiales de biopsia, endoscopia o estudios radiológicos en el momento de obtener material de biopsia, embolización de arteria hepática y cateterismo de vasos. También puede provocarse por estrés o métodos como la palpación leve y repetida del tumor durante la exploración física. La persona termina por mostrar hiperemia intensa, diarrea, dolor abdominal, anormalidades cardiacas que incluyen taquicardia con hipertensión o hipotensión, y confusión o estupor. Si no se trata de manera adecuada, puede iniciarse una etapa terminal.

DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME CARCINOIDEO GI-NET (CARCINOIDES)

El diagnóstico del síndrome carcinoideo se basa en la medición de la serotonina en orina o en plasma, o de sus metabolitos en la orina. La cuantificación de 5-HIAA se utiliza más a menudo. Pueden surgir incrementos positivos falsos si la persona consume alimentos con abundante serotonina como bananas, piñas, nueces, pacanas, aguacates, nueces de nogal, o toma algunos fármacos (jarabe contra la tos con guayafenesina, acetaminofeno o salicilatos, inhibidores de la recaptación de serotonina o L-dopa). Los límites normales para la excreción diaria de 5-HIAA por orina son 2 a 8 mg/día. En un estudio se observó producción excesiva de serotonina en 92% de pacientes con síndrome carcinoideo, y en otra investigación, la medición de 5-HIAA tuvo sensibilidad de 73% y especificidad de 100% para la detección de dicho síndrome. La producción excesiva de serotonina *no* equivale a la presencia del síndrome carcinoideo clínico, porque 12 a 26% de quienes tienen tal exceso no muestran manifestaciones clínicas de tal entidad.

Casi todos los médicos utilizan únicamente la tasa de excreción de 5-HIAA por orina; sin embargo, si es posible saber los niveles de serotonina plasmática y plaquetaria pueden aportar datos adicionales. Los niveles de serotonina plaquetaria son más sensibles que los de 5-HIAA en orina, pero no siempre se puede disponer de ellos. Se observó que una sola cuantificación plasmática de 5-HIAA guardaba correlación con las cifras de orina de 24 h, y planteó la posibilidad de que podría sustituir a la acumulación corriente de orina, por mayor comodidad y también evitar la reunión incompleta o inadecuada. Debido a que los pacientes con NET (carcinoides) del intestino anterior pueden producir un síndrome carcinoideo atípico habrá que medir otros metabolitos del triptófano en ese líquido como 5-HTP y 5-HT (fig. 113-1) si dicho síndrome se sospecha y hay incremento mínimo o cifras normales de 5-HIAA de orina.

La hiperemia se desarrolla en otras enfermedades, incluida la mastocitosis sistémica, leucemia mieloide crónica con mayor liberación de histamina, menopausia, reacciones al alcohol o glutamatos, y efectos secundarios de la cloropropamida, antagonistas de los conductos de calcio y ácido nicotínico. Ninguno de los cuadros anteriores incrementa el nivel de 5-HIAA en orina.

La presencia del tumor carcinoide puede sugerirse por el síndrome carcinoideo, por síntomas abdominales recidivantes en una persona de aspecto sano, por la identificación de hepatomegalia o metástasis en el hígado, que casi no genera síntomas. Hay que pensar en la posibilidad de NET de íleon (carcinoides) que abarcan 25% de todas las neoplasias de este tipo clínicamente detectadas en personas con obstrucción intestinal, dolor abdominal, hiperemia o diarrea.

En 56 a 100% de los pacientes con GI-NET (carcinoides) aumentan los niveles séricos de cromogranina A y dicho nivel guarda relación con el volumen tumoral. Los niveles de dicha sustancia no son específicos de la presencia de GI-NET (carcinoides), porque también aumentan en personas con pNET y otros NET. Aún más, surge un problema importante por la administración de fármacos potentes contra la secreción de ácido gástrico, como los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol y fármacos similares), porque casi invariablemente incrementan los niveles de cromogranina A plasmática. Dicha elevación se desarrolla de forma rápida (tres a cinco días) con el empleo ininterrumpido, y los mayores niveles se traslapan con los observados en muchas personas con NET. Los niveles plasmáticos de la enolasa neuronoespecífica también se utilizan como marcadores de los GI-NET (carcinoides), pero son menos sensibles que los de cromogranina A, pues aumentan solamente en 17 a 47% de los pacientes. Se ha planteado el uso de nuevos marcadores, incluidos pancreastatina (producto de degradación de la cromogranina A) y activina A. La primera no se modifica por los inhibidores de la bomba de protones; sin embargo, no se han definido su sensibilidad ni su especificidad. Se ha señalado que los incrementos de activina plasmática guardan relación con la presencia de cardiopatías, con una sensibilidad de 87% y especificidad de 57 por ciento.

TRATAMIENTO SÍNDROME CARCINOIDEO Y TUMORES NEUROENDOCRINOS NO METASTÁSICOS DEL TUBO DIGESTIVO (CARCINOIDES)

SÍNDROME CARCINODEO

El tratamiento en estos casos incluye evitar situaciones que desencadenarían la hiperemia; los complementos alimentarios que incluyen nicotinamida, el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con diuréticos y el de las sibilancias con broncodilatadores orales, y el control de la diarrea con fármacos antidiarreicos, como loperamida y difenoxilato. Si la persona muestra síntomas persistentes, los fármacos de elección son los antagonistas del receptor de serotonina o los análogos de somatostatina (fig. 113-2).

Existen 14 subclases de receptores de serotonina y no se cuenta con antagonistas de muchos de ellos. Los antagonistas de receptores de 5-HT_1 y HT_2, como metisergida, ciproheptadina y quetanserina, se han utilizado para erradicar la diarrea, pero por lo común no aplacan la hiperemia. El empleo de metisergida es poco frecuente porque ocasiona o intensifica la fibrosis retroperitoneal. La quetanserina aplaca la diarrea de 30 a 100% de los pacientes. Los antagonistas del receptor 5-HT_3 (ondansetrón, tropisetrón, alosetrón) detienen la diarrea y la náusea incluso en 100% de los pacientes, y a veces mejoran la hiperemia. Con una combinación de antagonistas de los receptores histamínicos H_1 y H_2 (como difenhidramina, cimetidina y ranitidina) es posible erradicar la hiperemia en individuos con carcinoides del intestino anterior. El producto telotristat etiprato, inhibidor de la triptófano 5-hidroxilasa, aminoró 44% la frecuencia de defecaciones y mejoró 20% la consistencia de las heces.

En la actualidad, los fármacos más usados para controlar los síntomas de personas con síndrome carcinoideo (fig. 113-2) son los análogos sintéticos de la somatostatina (octreótido, lanreótido); son eficaces para aplacar los síntomas y aminorar los niveles urinarios de 5-HIAA en personas con el síndrome. Las presentaciones de octreótido-LAR y

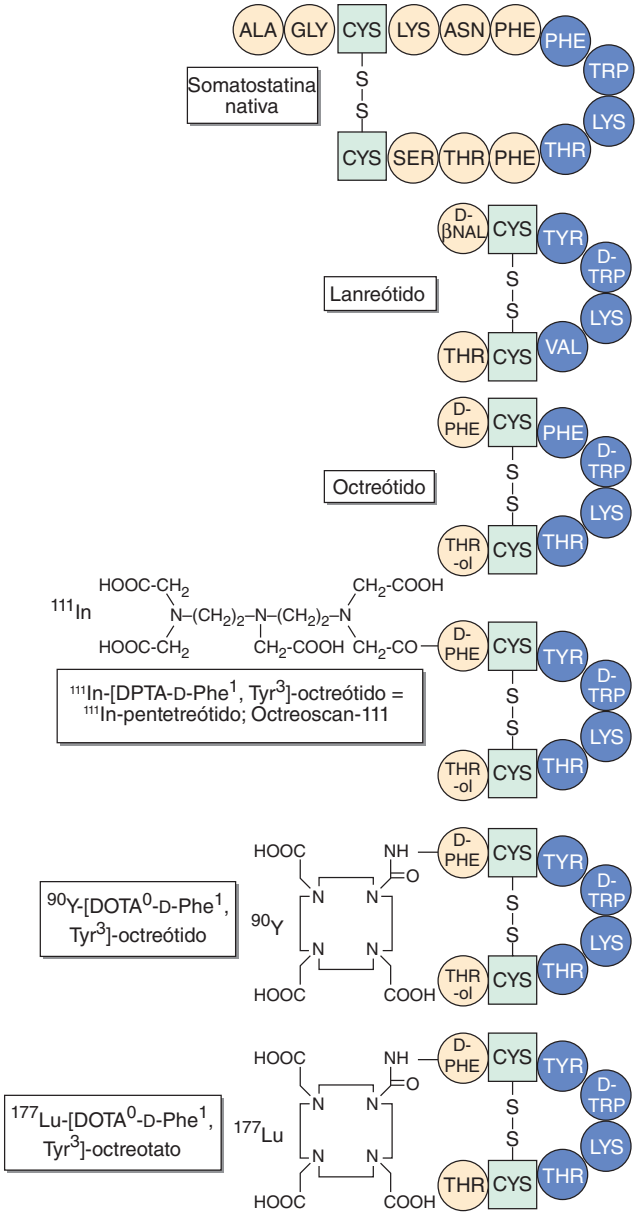


FIGURA 113-2. Estructura de la somatostatina y análogos sintéticos usados para indicaciones diagnósticas o terapéuticas.

lanreótido-SR/autogel (presentación de liberación sostenida que permite aplicar inyecciones mensuales) suprimen los síntomas en 74 y 68% de los pacientes, cada uno, con el síndrome carcinoideo y generan una respuesta bioquímica en 51 y 64% de los casos, de manera respectiva. Las personas con síntomas leves o moderados se tratan en el comienzo con 100 μg de octreótido por vía SC cada 8 h para comenzar después el uso de formas de depósito de acción prolongada, cada mes (octreótido-LAR o lanreótido-autogel). Después de una mediana de cuatro meses se observa pérdida del control en 40% de los pacientes y es posible que sea necesario aumentar la dosis por aplicación en depósito, y también complementarla con octreótido SC, presentación de acción más corta. El pasireótido (SOM230) es un análogo de somatostatina con mayor selectividad (receptores somatostatínicos de gran actividad [sst_1, sst_2, sst_3, sst_5]) que el octreótido/lanreótido (sst_2, sst_3). En un estudio de clase II de pacientes con el síndrome carcinoideo resistente con el pasireótido se logró controlar los síntomas en 27% de los enfermos.

La cardiopatía de origen carcinoideo se acompaña de una disminución en la media de supervivencia (3.8 años), y por tal razón, es necesario identificarla y valorar cuidadosamente a todos los pacientes del síndrome carcinoideo. La ecocardiografia transtorácica sigue siendo el factor clave para corroborar el diagnóstico de cardiopatía por carcinoides y valorar la extensión y el tipo de anormalidades cardiacas. El tratamiento con diuréticos y análogos somatostatínicos aminorará los efectos hemodinámicos negativos y la insuficiencia cardiaca secundaria. No hay certeza de si la administración de estos fármacos por tiempo prolongado frenará la evolución de la cardiopatía por carcinoides. Puede ser necesaria la valvuloplastia por globo en el caso de estenosis valvular o cirugía de válvulas cardiacas.

En sujetos con crisis carcinoides, los análogos de somatostatina son eficaces para tratar el problema y evitar su génesis durante fenómenos desencadenantes identificados como cirugía, anestesia, farmacoterapia y estrés. Se recomienda utilizar el octreótido en dosis de 150 a 250 μg SC cada 6 a 8 h, 24 a 48 h antes de la anestesia y seguir durante todo el método operatorio.

En la actualidad se cuenta con preparados de liberación sostenida del octreótido (octreótido-LAR [liberación de acción prolongada], en dosis de 10, 20 y 30 mg) y lanreótido (lanreótido-PR [liberación prolongada, lanreótido-autogel], en dosis de 60, 90 y 120 mg) y se usan ampliamente porque facilitan en grado sumo el tratamiento por tiempo prolongado. Con octreótido-LAR (30 mg/mes) se alcanza un nivel plasmático ≥1 ng/mL durante 25 días, y para lograr tal situación se necesitarían tres a seis inyecciones al día de un preparado que no fuera de liberación sostenida. Se puede aplicar de cuatro a seis semanas el lanreótido-autogel.

En la mitad de los pacientes, aproximadamente, surgen efectos secundarios a corto plazo. Los más frecuentes son dolor en el sitio de la inyección y aquellos vinculados con el tubo digestivo (59% de molestias; 15% de náusea y diarrea). Por lo común duran poco y no interrumpen el tratamiento. Entre las reacciones secundarias importantes a largo plazo están la formación de cálculos vesiculares, la esteatorrea y el deterioro de la tolerancia a la glucosa. En un estudio, la incidencia global de cálculos vesiculares/sedimento biliar fue de 52%, y 7% de los pacientes mostraron un cuadro sintomático que obligó a tratamiento quirúrgico.

Según señalamientos, el interferón α es eficaz para controlar los síntomas del síndrome carcinoideo, solo o en combinación con embolización de arteria hepática. Cuando se utiliza tal producto solo la cifra de respuesta clínica es de 30 a 70% y si se utilizan ambos recursos, la diarrea se evitó durante un año en 43% de los sujetos y se logró controlar la hiperemia en 86% de los casos. Prácticamente en todos los pacientes se presentaron efectos secundarios, y el más frecuente fue un síndrome similar a la gripe (80 a 100%), seguido en frecuencia por la anorexia y la fatiga, a pesar de que estos últimos trastornos a menudo mejoraron con la continuación del tratamiento. Otros efectos secundarios más graves incluyen manifestaciones tóxicas en médula ósea, hepatotoxicidad, trastornos autoinmunitarios en raras ocasiones, efectos colaterales del SNC (depresión, trastornos psíquicos y problemas visuales).

La embolización de arteria hepática, sola o con quimioterapia (quimioembolización) se ha usado para suprimir los síntomas del síndrome carcinoideo. La embolización sola, según señalamientos, controla los síntomas incluso en 76% de los pacientes, y la combinación de quimioembolización (5-fluorouracilo, doxirrubicina, cisplatino y mitomicina) reprime los síntomas en 60 a 75% de los pacientes. La embolización de la arteria hepática suele tener graves efectos adversos que incluyen náusea, vómito, dolor y fiebre. En dos investigaciones, 5 a 7% de los pacientes fallecieron por complicaciones de la oclusión de dicha arteria.

Se han usado otros fármacos con buenos resultados en grupos pequeños de pacientes para controlar los síntomas del síndrome carcinoideo. La paraclorofenilalanina inhibe la triptófano hidroxilasa y con ello la conversión de triptófano en 5-HP. Sin embargo, sus efectos secundarios graves, incluidas las perturbaciones psiquiátricas, no permiten usarla por tiempo prolongado, a causa de intolerancia. La α metildopa inhibe la conversión de 5-HTP en 5-HT, pero sus efectos son solamente parciales.

El tratamiento con radiorreceptores de péptidos (que usan radioterapia con análogos de somatostatina marcados con radionúclidos), el empleo de microesferas con radionúclidos y otros métodos para tratar las metástasis avanzadas, pueden facilitar el control del síndrome carcinoideo y se señalan en una sección ulterior sobre el tratamiento de la enfermedad en fase avanzada.

GI-NET (CARCINOIDES) NO METASTÁSICOS

La cirugía es el único recurso que puede curar. En casi todos los casos de GI-NET (carcinoides) la probabilidad de metástasis aumenta conforme lo hace el tamaño de la neoplasia, razón por la cual también tal situación influye en la magnitud de la ablación quirúrgica. En el caso de los NET (carcinoides) apendiculares <1 cm, la apendicectomía simple curó el cuadro en 103 pacientes, vigilados durante 35 años. En el caso de los NET (carcinoides) rectales <1 cm, la ablación local logró la cura. Con los NET (carcinoides) de SI <1 cm, no hay concordancia total; dado que 15 a 69% de ellos presentaron metástasis en diferentes estudios, algunos autores recomiendan una ablación amplia en bloque del mesenterio vecino con ganglios linfáticos. Si el tumor es >2 cm en caso de NET (carcinoides) del recto, apéndice o intestino delgado, hay que practicar una intervención quirúrgica oncológica completa; esto incluye la hemicolectomía derecha contra NET (carcinoides) apendiculares, ablación abdominoperineal o ablación anterior baja en el caso de NET (carcinoides) rectales, y ablación en bloque de ganglios linfáticos vecinos en el caso de NET (carcinoides) de intestino delgado. En los NET (carcinoides) apendiculares de 1 a 2 cm de diámetro, algunos autores plantean la posibilidad de una apendicectomía sencilla, en tanto que otros se inclinan por una hemicolectomía derecha formal. En el caso de NET (carcinoides) rectales de 1 a 2 cm se recomienda la extirpación amplia, local de todas las capas del intestino.

En el caso de los NET (carcinoides) gástricos de tipo I o II, que por lo común tienen <1 cm, se recomienda la extracción a través de endoscopio. En los carcinoides gástricos de tipo I o II, si la neoplasia tiene >2 cm o si hay invasión local, algunos autores recomiendan la gastrectomía local, en tanto que otros proponen la antrectomía en los casos de tipo I para reducir la hipergastrinemia, lo cual ha permitido la regresión de los carcinoides en diversos estudios. Respecto a los NET (carcinoides) gástricos de tipo I y II de 1 a 2 cm, no hay concordancia, pues algunos recomiendan el tratamiento endoscópico seguido de administración de somatostatina por tiempo prolongado y vigilancia cuidadosa, en tanto que otros sugieren el tratamiento quirúrgico. En lo que se refiere a los NET (carcinoides) gástricos de tipo III >2 cm, se recomienda la extirpación y la eliminación de los ganglios linfáticos regionales. Muchos de los tumores <1 cm se tratan por endoscopia.

La eliminación de metástasis aisladas o limitadas al hígado puede ser beneficiosa y el tema se expone en una sección ulterior sobre el tratamiento de la enfermedad avanzada.

TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS

Los pNET funcionales por lo común se manifiestan inicialmente por síntomas que provienen de un estado con exceso de hormonas (cuadro 113-2). Solamente en etapa tardía de la enfermedad, el tumor en sí mismo origina manifestaciones notables como dolor abdominal. A diferencia de ello, todos los síntomas causados por pNET no funcionales provienen del propio tumor. El resultado global de tal situación es que algunos pNET funcionales pueden manifestarse inicialmente sin síntomas graves con una masa primaria pequeña o no detectable, en tanto que las neoplasias no funcionales se manifiestan en etapa tardía de la enfermedad, con grandes tumores que a menudo son metastásicos. El retraso medio entre el comienzo de los síntomas ininterrumpidos y el diagnóstico de un síndrome funcional de pNET es de cuatro a siete años. Por esa razón, es frecuente que no se haga el diagnóstico durante largos periodos.

TRATAMIENTO TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS (PUNTOS GENERALES)

El tratamiento de los pNET exige recurrir a dos estrategias distintas. En primer lugar, el tratamiento debe orientarse a un estado de exceso hormonal como la hipersecreción de ácido gástrico en los gastrinomas o la hipoglucemia en los insulinomas. La secreción hormonal ectópica por lo común origina los síntomas iniciales y puede generar complicaciones mortales. En segundo lugar, en el caso de todos los tumores, salvo los insulinomas, >50% son malignos (cuadro 113-2); por esa razón, el tratamiento debe orientarse también contra la propia neoplasia. En muchos pacientes, los tumores de esta categoría no se curan con cirugía porque la enfermedad está en fase avanzada para el momento del diagnóstico, por lo que es imposible la ablación quirúrgica con fin curativo, que abordaría ambos aspectos del tratamiento.

GASTRINOMA (SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON)

El gastrinoma es un tumor neuroendocrino pancreático (NET) que secreta gastrina; la hipergastrinemia resultante origina hipersecreción de ácido gástrico (síndrome de Zollinger-Ellison [ZES, *Zollinger-Ellison syndrome*]). La hipergastrinemia crónica causa hipersecreción extraordinaria de ácido gástrico y proliferación de la mucosa gástrica con un número mayor de células parietales y células similares a las enterocromafines (ECL, *enterochromaffin-like cells*). De forma característica, la hipersecreción de ácido gástrico origina úlcera péptica (PUD, *peptid ulcer disease*) a menudo resistente e intensa, así como diarrea. El cuadro inicial más común incluye dolor abdominal (70 a 100%), diarrea (37 a 73%) y enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD, *gastroesophageal reflux disease*) (30 a 35%); 10 a 20% de los pacientes tienen diarrea solamente. Las úlceras pépticas pueden presentarse en sitios pocos comunes, pero casi todos los enfermos de manera típica las tienen en el duodeno. Observaciones importantes que también sugieren tal diagnóstico incluyen PUD con diarrea; PUD en un sitio poco común o con múltiples úlceras; PUD resistente al tratamiento o persistente; PUD acompañada de pliegues gástricos sobresalientes; PUD con manifestaciones que sugieren MEN 1 (endocrinopatía, antecedente familiar de úlcera o endocrinopatía, nefrolitiasis), y PUD sin la presencia de *Helicobacter pylori*. Esta bacteria se presenta en >90% de úlceras pépticas idiopáticas, pero está presente en <50% de individuos con gastrinomas. La diarrea crónica no explicada también debe sugerir la posibilidad de ZES.

Se sabe que 20 a 25% de los pacientes de ZES tienen MEN 1 (MEN1/ZES), y en casi todos los casos surge hiperparatiroidismo antes de que lo haga ZES. Los pacientes con tales características se tratan de manera diferente de los que no tienen MEN 1 (ZES esporádico); por esa razón, hay que investigar y buscar MEN 1 en toda persona con ZES por datos del antecedente familiar, y al medir el calcio plasmático ionizado y los niveles de prolactina y de hormonas plasmáticas (hormona paratiroidea u hormona del crecimiento).

Muchos de los gastrinomas (50 a 90%) en casos esporádicos de ZES se presentan en el duodeno; le siguen en frecuencia los del páncreas (10 a 40%) y otros sitios intraabdominales (mesenterio, ganglios linfáticos, vías biliares, hígado, estómago, ovarios). En contadas ocasiones, el tumor puede afectar sitios extraabdominales (corazón, cáncer de pulmón). En MEN 1/ZES los gastrinomas por lo común están en el duodeno (70 a 90%), y le sigue en frecuencia el páncreas (10 a 30%) y casi siempre son múltiples. Se sabe que 60 a 90% de los gastrinomas son malignos (cuadro 113-2) y las metástasis se propagan por los ganglios linfáticos del hígado. En 12 a 30% de los sujetos con metástasis del hígado hay metástasis distantes en huesos.

Diagnóstico Para el diagnóstico de ZES se necesita demostrar hipergastrinemia inapropiada en el ayuno, por lo común al detectar hipergastrinemia que se presenta con una secreción ácida basal (BAO, *basal acid output*) mayor (hiperclorhidria). Más de 98% de los pacientes con ZES tienen hipergastrinemia en el ayuno, aunque en 40 a 60% de ellos el nivel puede aumentar menos de 10 veces. Por esa razón, si se sospecha la presencia de la enfermedad, la primera prueba que se realiza es la medición de gastrina con el sujeto en ayunas. Es importante recordar que los fármacos que suprimen el ácido gástrico, como los inhibidores de bombas de protones (PPI, *proton pump inhibitors*) (omeprazol, esomeprazol, pantoprazol, lanzoprazol, rabeprazol), pueden controlar la secreción de ácido en grado suficiente para causar hipergastrinemia; la acción de dichos fármacos es prolongada y por ello hay que disminuir poco a poco sus dosis o interrumpirla frecuentemente durante una semana antes de hacer la cuantificación de la gastrina. La interrupción del uso de los PPI debe realizarse con gran cautela porque pueden surgir rápidamente complicaciones de PUD en algunos pacientes y tal situación obligará a consultar con unidades de gastroenterología que tengan experiencia en esta área. El empleo amplio de los PPI puede desorientar el diagnóstico de ZES al plantear un diagnóstico positivo falso al causar hipergastrinemia en una persona tratada por PUD idiopático (sin ZES) y originar un diagnóstico erróneo, porque con las dosis corrientes usadas para tratar pacientes con PUD idiopático, los PPI detienen los síntomas en casi todos los pacientes de ZES y disimulan el diagnóstico. Si se sospecha la presencia de ZES y aumenta el nivel de gastrina, es importante demostrar que aumentó cuando pH estomacal es ≤2.0, porque la hipergastrinemia fisiológica por aclorhidria (gastritis atrófica, anemia perniciosa) es una de las causas más comunes de hipergastrinemia. Prácticamente todos los pacientes de ZES tienen pH ≤2 en el ayuno cuando no consumen fármacos antisecretores. Si el nivel de gastrina en el ayuno es >1 000 pg/mL (aumento de 10 veces) y el pH ≤2.0, observado en 40 a 60% de los pacientes de ZES, se corrobora el diagnóstico de ZES después de analizar la anamnesis y descartar la posibilidad del síndrome de retención antral. En personas con hipergastrinemia y gastrina en el ayuno <1 000 pg/mL (incremento <10 veces) y pH gástrico ≤2.0, pueden disimular ZES otras entidades, como las infecciones por *H. pylori*, la hiperplasia/hiperfunción de células G antrales, la obstrucción del orificio pilórico y en raras ocasiones insuficiencia renal. Para corroborar el diagnóstico en dicho grupo hay que cuantificar la BAO y realizar una prueba de estimulación con secretina. En individuos con ZES sin intervención quirúrgica gástrica acidopénica, por lo común la BAO (>90%) está elevada (es decir >15 meq/h). La prueba de estimulación con secretina suele ser positiva y en ella el criterio de un incremento >120 pg/mL respecto a la cifra basal muestra sensibilidad (94%) y especificidad (100%) máximas. Por desgracia, el diagnóstico de ZES se ha tornado cada vez más difícil, situación que depende no sólo del uso amplio de los PPI (con resultados positivos falsos que también disimulan el cuadro inicial de ZES), sino también a estudios recientes que demuestran la poca fiabilidad de muchos de los estuches comerciales de medición de gastrina utilizados por un gran número de laboratorios para medir dicha hormona en el suero de sujetos en ayunas. En un estudio, siete de los 12 estuches comerciales estudiados para medir gastrina valoraron de forma inexacta la verdadera concentración sérica de dicha sustancia, más bien porque los anticuerpos utilizados tuvieron una inespecificidad inapropiada respecto a diversas formas circulantes de la hormona y no se validaron adecuadamente. Con los estuches comerciales en cuestión se produjeron estimaciones excesivas o deficientes de los niveles de gastrina en el suero de sujetos en ayunas. Para eludir tal problema es necesario utilizar uno de los cinco estuches identificados o, como otra posibilidad, referir al paciente a un centro con experiencia en el diagnóstico de la especialidad, y de no ser posible, entrar en contacto con dicha institución y utilizar la técnica para medir gastrina que se recomiende. Es esencial la cuantificación precisa de tal hormona para la medición exacta del nivel de gastrina sérica del sujeto en ayunas, y también para valorar los niveles de dicha hormona durante el método de estimulación de secretina; sería imposible confirmar el diagnóstico de ZES sin su práctica.

TRATAMIENTO SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON

La hipersecreción de ácido gástrico en personas con ZES se puede corregir prácticamente en todos los casos por el uso de antisecretores gástricos orales. La categoría de tales fármacos, por su acción de larga duración y su potencia que permite administrarlos uno o dos veces al día (inhibidores de H^+, K^+-ATPasa) hace que sean los productos más indicados. Los antagonistas del receptor H_2 histamínicos también son eficaces, aunque se necesitan dosis más frecuentes (cada 4 a 8 h) y grandes. En sujetos con MEN 1/ZES e hiperparatiroidismo, la corrección de esta última entidad mejora la sensibilidad a los antisecretores gástricos y aminora la secreción ácida basal. Se ha corroborado la inocuidad y eficacia de la administración de PPI por tiempo prolongado (>15 años) sin la presentación de taquifilaxia. A pesar de que los individuos con ZES, en particular los que tienen MEN 1/ZES, a menudo terminan por mostrar NET (carcinoides) gástricos, no hay datos que sugieran que el empleo de los PPI por tiempo prolongado agraven dicho riesgo en ellos. Con la utilización de dichos fármacos por tiempo prolongado en el caso de pacientes de ZES puede surgir hipovitaminosis B_{12}, razón por la cual hay que medir los niveles de dicha sustancia durante el lapso de vigilancia. Estudios epidemiológicos sugieren que el consumo de PPI por tiempo prolongado puede acompañarse de una mayor incidencia de fracturas de huesos; sin embargo, en la actualidad no se sabe de notificaciones de ese tipo en pacientes con ZES.

Dada la mayor capacidad de corregir la hipersecreción ácida, más de 50% de los pacientes que no se curan (>60%) fallecerán por causas propias del tumor. En el cuadro inicial, son esenciales los estudios cuida-

dosos de imagen para localizar la extensión del tumor y escoger el tratamiento apropiado. El cuadro inicial en 33% de los pacientes es el de metástasis en el hígado, y en <15% de tales enfermos el trastorno está circunscrito, de tal forma que es factible la ablación quirúrgica. Es posible ésta a corto plazo en 60% de todos los pacientes sin MEN 1/ZES o metástasis en el hígado (40% de todos los pacientes) y en 30% de los enfermos a largo plazo. En individuos con MEN 1/ZES es rara la cura quirúrgica por tiempo prolongado porque los tumores son múltiples y a menudo enviaron metástasis a ganglios linfáticos. Los estudios quirúrgicos demuestran que la ablación del gastrinoma llevada a buen término, además de disminuir las posibilidades de que surjan metástasis en el hígado, también prolonga la supervivencia vinculada con la enfermedad. Por tal razón, es necesario que un cirujano experto en el tratamiento de estas enfermedades emprenda la cirugía en todos los pacientes de gastrinoma sin MEN 1/ZES o algún cuadro médico que acorte la esperanza de vida.

INSULINOMA

El insulinoma es un NET del páncreas, que, en opinión de los expertos, proviene de las células β que secretan de manera ectópica insulina, todo lo cual origina hipoglucemia. El promedio de edad para desarrollarla es de 40 a 50 años. Las manifestaciones clínicas más comunes son consecuencia del efecto de la hipoglucemia en el SNC (síntomas neuroglucémicos), e incluyen confusión, cefalea, desorientación, dificultades en la visión, comportamiento irracional e incluso coma. Asimismo, muchos de los pacientes muestran síntomas por el exceso de catecolamina liberada como consecuencia de la hipoglucemia, incluida epífora, temblor y palpitaciones. De manera característica, los ataques en cuestión acompañan al ayuno.

Los insulinomas por lo común son pequeños (>90% tienen <2 cm) y por lo regular no son múltiples (90%); sólo 5 a 15% son malignos y casi invariablemente afectan sólo el páncreas, y se presentan con una distribución en la cabeza, el cuerpo y la cola de dicha glándula por igual.

Es importante que el clínico sospeche la presencia de insulinomas en todos los individuos con hipoglucemia, en particular si hay el antecedente que sugiere que los ataques fueron desencadenados por el ayuno o existe antecedente familiar de MEN 1. La insulina se sintetiza en la forma de proinsulina, que consiste en una cadena α de 21 aminoácidos y otra cadena β de 30 aminoácidos conectados por un péptido conector de 33 aminoácidos (péptido C). En los insulinomas, además de los mayores niveles de insulina plasmática, se presentan incrementos de proinsulina en plasma y también aumento de los niveles del péptido C.

Diagnóstico Para el diagnóstico de insulinoma se necesita demostrar el incremento del nivel plasmático de insulina en el momento de la hipoglucemia. Diversas entidades de otro tipo pueden ocasionar hipoglucemia en el ayuno, como sería el empleo inadvertido o subrepticio de insulina o de hipoglucemiantes orales, hepatopatías graves, alcoholismo, deficiencias nutricionales y otros tumores extrapancreáticos. Además, la hipoglucemia posprandial se origina por diversas situaciones que generan confusión en el diagnóstico de insulinoma. De particular importancia en esos casos es la frecuencia cada vez mayor de hipoglucemia por cirugía de derivación gástrica para tratar obesidad, que se realiza ampliamente en nuestros días. Se ha descrito una nueva entidad, la insulomatosis, que origina hipoglucemia y que remeda a los insulinomas; afecta a 10% de pacientes con hipoglucemia hiperinsulinémica persistente y se caracteriza por el desarrollo de múltiples macroadenomas y microadenomas que expresan insulina; por el momento no se sabe la forma de diferenciar tal entidad en el preoperatorio, del insulinoma. El procedimiento más fiable para el diagnóstico de insulinoma es el ayuno incluso por 72 h y mediciones de la glucosa, péptido C, proinsulina e insulina en suero cada 4 a 8 h. Si en algún momento la persona muestra síntomas o los niveles de glucosa siempre están por debajo de 2.2 mmol/L (40 mg/100 mL) habrá que terminar la prueba y obtener nuevas muestras de los estudios anteriores antes de administrar glucosa. Se sabe que 70 a 80% de los pacientes terminarán por mostrar hipoglucemia en las primeras 24 h, y 98% a las 48 h. En personas sanas no obesas, los niveles de insulina sérica deben disminuir a <43 pmol/L (<6 μU/mL) cuando la glucosa sanguínea disminuye a <2.2 mmol/L (<40 mg/100 mL) y la proporción de insulina/glucosa es de <0.3 (en mg/100 mL). Además de mostrar un nivel de insulina >6 μU/mL cuando la glucemia es <40 mg/100 mL, algunos investigadores también exigen que haya un aumento de los niveles de péptido C y proinsulina sérica, una proporción de insulina/glucosa >0.3 y disminución del nivel plasmático de β-hidroxibutirato para el diagnóstico de insulinomas. Es difícil diferenciar de estos últimos situaciones del uso subrepticio de insulina o de fármacos hipoglucemiantes. El diagnóstico genuino requiere de la combinación de mediciones de los niveles de proinsulina (normales en usuarios de insulina/fármacos hipoglucemiantes exógenos); niveles de péptidos C (pequeños en los usuarios de insulina exógena); anticuerpos contra insulina (positivos en usuarios de insulina exógena) y medición de los niveles de sulfonilurea en suero o plasma. El diagnóstico de insulinoma ha sido complicado por la introducción de técnicas específicas de insulina que no interactúan tampoco con proinsulina, al igual que muchos de los antiguos radioinmunoanálisis (RIA, *radioinmunoassay*), consecuencia que genera niveles de insulina plasmática menores. El uso cada vez mayor de estas técnicas específicas de medición de insulina ha hecho que un número cada vez mayor de personas con insulinomas muestren cifras menores de insulina plasmática (<6 μU/mL), que los niveles planteados como los característicos de insulinomas, por técnicas de RIA. En dichos pacientes es particularmente útil, para corroborar el diagnóstico preciso, cuantificar la proinsulina y los niveles de C péptido en los momentos de la hipoglucemia. Es sensible y específico un mayor nivel de proinsulina cuando el nivel de glucosa en el ayuno es <45 mg/100 mL.

TRATAMIENTO INSULINOMAS

Sólo 5 a 15% de los insulinomas son malignos; por esa razón, después de estudios adecuados de imagen (véase adelante) habrá que realizar intervención quirúrgica. En estudios diferentes, 75 a 100% de los pacientes se curan con la cirugía. Antes de la cirugía habrá que corregir la hipoglucemia por medio de raciones pequeñas y frecuentes de alimentos y el uso de diazóxido (150 a 800 mg/día). Este último es una benzotiadiazida cuyo efecto hiperglucemiante se atribuye a la inhibición de la liberación de insulina. Sus reacciones secundarias incluyen la retención de sodio y síntomas de tubo digestivo, como náusea. Se sabe que 50 a 60% de los pacientes reaccionan a tal fármaco. Otros productos eficaces en algunos pacientes para corregir la hipoglucemia incluyen el verapamilo y el difenilhidantoinato. Los análogos de somatostatina de acción prolongada, como el octreótido y el lanreótido, muestran eficacia de inmediato (aguda) en 40% de los pacientes. Sin embargo, hay que tener gran cuidado con el uso del octreótido porque inhibe la secreción de la hormona de crecimiento y altera las secreciones de glucagón en plasma; por esas razones, en algunos pacientes la hipoglucemia empeora.

En el caso de 5 a 15% de pacientes de insulinomas malignos, los fármacos mencionados o análogos de somatostatina se utilizan en la fase inicial. En un pequeño número de individuos con insulinomas, algunos con tumores malignos, según señalamientos, se revierte la hipoglucemia con los inhibidores de la mTOR (everolimús, rapamicina); en caso de no ser eficaces, se han utilizado diversos tratamientos antineoplásicos como embolización de arteria hepática, quimioembolización, quimioterapia y radioterapia con receptor de péptido (véase adelante).

Los insulinomas, por lo común benignos (>90%) y localizados dentro del páncreas, se extirpan cada vez más por la vía laparoscópica, con cifras menores de morbilidad; para usar tal estrategia se necesita que el insulinoma esté localizado en los estudios de imagen en el preoperatorio.

GLUCAGONOMAS

El glucagonoma es el NET del páncreas que secreta cantidades excesivas de glucagón, que origina un síndrome peculiar caracterizado por dermatitis, intolerancia a la glucosa o diabetes y pérdida de peso. Las neoplasias de este tipo se presentan principalmente entre los 45 y 70 años de vida. El tumor se anticipa clínicamente por signos como la dermatitis característica (eritema necrolítico migratorio) (67 a 90%), acompañado de intolerancia a la glucosa (40 a 90%); pérdida de peso (66 a 96%); anemia (33 a 85%); diarrea (15 a 29%), y tromboembolia (11 a 24%). La erupción característica por lo común comienza en la forma de un eritema anular en zonas intertriginosas y perioriificiales, en particular en la ingle o el glúteo. Más tarde se muestra elevación y se forman ampollas, y cuando éstas se rompen aparecen zonas erosionadas. Las lesiones aparecen y desaparecen. El desarrollo de una erupción semejante en personas que reciben glucagón sugiere que la erupción es el efecto directo de la hiperglucagonemia. Un dato característico es la hipoaminoacidemia, observada en 26 a 100% de los pacientes.

En términos generales, los glucagonomas son tumores grandes para la fecha del diagnóstico (5 a 10 cm). Se sabe que 50 a 80% se desarrollan en la cola del páncreas. De 50 a 82% presentan en la fase inicial signos de metástasis, por lo común en el hígado. Rara vez los glucagonomas son extrapancreáticos y por lo común aislados.

Se han descrito dos entidades nuevas que también originan hiperglucagonemia y remedan a los glucagonomas. La enfermedad de Mahvah depende de la mutación de P86S homocigota del receptor de glucagón humano. Se acompaña del desarrollo de hiperplasia de célula α, hiperglu-

cagonemia y la presentación de pNET no funcionales. Otra enfermedad denominada *adenomatosis de células de glucagón* remeda clínicamente el síndrome de glucagonoma y se caracteriza por la presencia de islotes hiperplásicos que muestran reacción positiva a las tinciones de glucagón, en vez de un glucagonoma aislado.

Diagnóstico El diagnóstico se confirma al demostrar incremento del nivel de glucagón en plasma. De manera característica, los niveles de tal sustancia exceden los 1 000 pg/mL (cifra normal <150 pg/mL) en 90% de los casos; en 7% las cifras se sitúan entre 500 y 1 000 pg/mL y 3% corresponden a < 500 pg/mL. En el último decenio se ha observado una tendencia a menores niveles en el diagnóstico. Se considera como un nivel diagnóstico de glucagonoma la concentración plasmática de >1 000 pg de glucagón/mL. Otras enfermedades que incrementan los niveles de glucagón en plasma son cirrosis, cetoacidosis diabética, enfermedad celiaca, insuficiencia renal y hepática, pancreatitis aguda, hipercorticismo, estrés intenso y ayuno prolongado o hiperglucagonemia familiar, así como la administración de danazol. Con la excepción de cirrosis, las entidades anteriores no incrementan el glucagón plasmático >500 pg/mL.

El eritema migratorio necrolítico no es un cuadro patognomónico que indique glucagonoma, y se presenta en trastornos mieloproliferativos, hepatitis B infecciosa, desnutrición, síndrome de intestino corto, enteropatías inflamatorias, deficiencia de cinc y trastornos de absorción deficiente.

TRATAMIENTO GLUCAGONOMAS

En 50 a 80% de los pacientes existen ya metástasis en el hígado, de tal forma que es imposible una ablación quirúrgica con fin curativo. Puede ser beneficiosa la citorreducción quirúrgica en personas con enfermedad avanzada u otros tratamientos antitumorales. Los análogos somatostatínicos de acción prolongada como el octreótido y el lanreótido mejoran la erupción cutánea en 75% de los pacientes y también pueden ser beneficiosos en manifestaciones como pérdida de peso, dolor y diarrea, pero por lo común no mejoran la intolerancia a la glucosa.

SÍNDROME DE SOMATOSTATINOMA

El síndrome de somatostatinoma proviene de NET que secreta cantidades excesivas de somatostatina, que origina un síndrome peculiar caracterizado por diabetes mellitus, enfermedades de vesícula biliar, diarrea y esteatorrea. En las publicaciones no se hace una diferenciación general entre un tumor que contenga inmunorreactividad similar a la somatostatina (somastotatinoma) y que produzca (11 a 45%) o no produzca (55 a 90%) un síndrome clínico (síndrome de somastotatinoma) por la secreción de somatostatina. En una revisión de 173 casos de somatostatinoma, sólo 11% ocasionaron dicho síndrome. La media de edad es de 51 años. Las neoplasias de este tipo se desarrollan predominantemente en el páncreas y en el intestino delgado, y cada una difiere en la frecuencia de los síntomas y la presentación del síndrome de somatostatinoma. Cada uno de los síntomas usuales es más frecuente en los somatostatinomas pancreáticos que en los intestinales: diabetes mellitus (95 frente a 21%), enfermedad de vesícula biliar (94 frente a 43%); diarrea (92 frente a 38%); esteatorrea (83 frente a 12%); hipoclorhidria (86 frente a 12%), y pérdida de peso (90 frente a 69%). El síndrome de somatostatinoma se presenta en 30 a 90% de los somatostatinomas pancreáticos y 0 a 5% de los de intestino delgado. En algunas series, 43% de todos los NET duodenales contuvieron somatostatina; sin embargo, rara vez surgió el síndrome de somatostatinoma manifiesto (<2%). Los somatostatinomas se desarrollan en el páncreas en 56 a 74% de los casos y el sitio primario en que asienta es la cabeza de la glándula. Los tumores por lo común son solitarios (90%) y grandes (media de 4.5 cm de tamaño). Es frecuente que haya metástasis al hígado, que se presenta en 69 a 84% de los pacientes. Los somatostatinomas son raros en individuos con MEN 1 y se desarrollan solamente en 0.65% de ellos.

La somatostatina es un tetradecapéptido distribuido ampliamente en SNC y el tubo digestivo, órganos en que funciona como neurotransmisor o tiene acciones paracrina y autocrina. Es un inhibidor potente de muchos fenómenos, que incluyen la liberación de casi todas las hormonas, la secreción de ácido, la secreción de intestinos y páncreas, y la absorción intestinal. Muchas de las manifestaciones clínicas dependen de tales acciones inhibidoras.

Diagnóstico En casi todos los casos se detectan los somatostatinomas de manera accidental en el momento de la colecistectomía o durante la endoscopia. El clínico en particular debe sospechar cuando detecte cuerpos de psammoma en un tumor duodenal. Éstos contienen somatostatina y se vinculan cada vez más con enfermedad de Von Recklinghausen (NF-1) (cuadro 113-6). Muchos de estos tumores (>98%) no originan el síndrome de somatostatinoma. El diagnóstico de esta última entidad exige demostrar el incremento de los niveles plasmáticos de somatostatina.

TRATAMIENTO SOMATOSTATINOMAS

Para el momento en que el paciente acude al médico, los tumores pancreáticos a menudo ya enviaron metástasis (70 a 92%), en tanto que sólo 30 a 69% de los somatostatinomas de intestino delgado presentan tal fenómeno. La cirugía es el tratamiento más indicado para pacientes sin metástasis extensas en el hígado. Las manifestaciones en sujetos con el síndrome de somatostatinoma también mejoran con la administración de octreótido.

VIPOMAS

Los VIPomas son NET que secretan cantidades excesivas del péptido intestinal vasoactivo (VIP, *vasoactive intestinal peptide*) que origina un síndrome peculiar caracterizado por diarrea en gran volumen, hipopotasemia y deshidratación. El síndrome en cuestión también se ha llamado de Verner-Morrison, cólera pancreática y síndrome de diarrea líquida, hipopotasemia y aclorhidria (WDHA, *watery diarrhea with hipokalemia and achlorhydria*) que se presenta en algunos pacientes. La media de edad de personas con el síndrome es de 49 años; sin embargo, ataca a veces a niños y en estos casos se origina principalmente por un ganglioneuroma o un ganglioneuroblastoma.

Las manifestaciones principales incluyen diarrea en gran volumen (100%) lo suficientemente intensa para ocasionar hipopotasemia (80 a 100%), deshidratación (83%); hipoclorhidria (54 a 76%) e hiperemia (20%). La diarrea tiene naturaleza secretora, persiste durante el ayuno y casi siempre rebasa 1 L/día y en 70% es mayor de 3 L/día. En diversos estudios, en el comienzo la diarrea fue intermitente incluso en la mitad de los pacientes. Muchos pacientes no tienen esteatorrea acompañante (16%) y el mayor volumen de heces proviene de la mayor excreción de sodio y potasio, los que, junto con los aniones, explican la osmolalidad de los excrementos. Los pacientes a menudo tienen hiperglucemia (25 a 50%) e hipercalcemia (25 a 50%).

El VIP es un péptido de 28 aminoácidos que constituye un neurotransmisor importante y aparece muy ampliamente en SNC y tubo digestivo. Sus acciones identificadas incluyen estimulación de la secreción de cloruro por el intestino delgado y también efectos en la contractilidad de músculos de fibra lisa, inhibición de la secreción de ácido y efectos vasodilatadores, los cuales explican casi todas las características del síndrome clínico.

En los adultos, 80 a 90% de los VIPomas se localizan en el páncreas; el resto incluye feocromocitomas con secreción de VIP, carcinoides intestinales y, en contadas ocasiones, ganglioneuromas. Los tumores en cuestión por lo común son solitarios, 50 a 75% se sitúan en la cola del páncreas y para la fecha del diagnóstico, 37 a 68% han enviado metástasis al hígado. En niños <10 años de edad, el síndrome por lo común depende de ganglioneuromas o ganglioblastomas y con menor frecuencia es maligno (10%).

Diagnóstico Para el diagnóstico se necesita demostrar aumento del nivel plasmático de VIP y la presencia de diarrea en gran volumen. Se ha planteado que el volumen <700 mL de heces/día descarta el diagnóstico de VIPomas. Si el paciente ayuna se podrá excluir otras enfermedades que causan diarrea intensa, porque durante el ayuno no persiste la diarrea en gran volumen. Otros trastornos que causan diarrea secretora en gran volumen incluyen gastrinomas, abuso de laxantes por tiempo prolongado, síndrome carcinoide, mastocitosis sistémica, en contadas ocasiones cáncer de médula tiroidea, diarrea por diabetes, esprue y sida. Entre las entidades mencionadas solamente los VIPomas originan un incremento extraordinario de VIP plasmático. El consumo subrepticio de laxantes/diuréticos por tiempo prolongado es particularmente difícil de detectar sobre bases clínicas; por tal motivo, hay que realizar métodos de detección sistemática en busca de laxantes entre las personas con diarrea crónica inexplicada; con ello se identificará a muchos de los que abusan de los laxantes, aunque no a todos. Los mayores niveles plasmáticos de VIP no deben constituir la única base del diagnóstico de VIPomas, porque se desarrollan en algunos estados diarreicos, incluidos la enteropatía inflamatoria, el estado después de ablación de intestino delgado y la enteritis posradiación. Aún más, la nesidioblastosis remeda los VIPomas al aumentar los niveles plasmáticos de VIP, causar diarrea e incluso generar un sitio positivo falso en la región pancreática en el gammagrama con receptores de somatostatina.

TRATAMIENTO VIPOMAS

La medida inicial más importante en tales pacientes es corregir la deshidratación, la hipopotasemia y las pérdidas de electrólitos, y para ello habrá que recurrir a la sustitución de soluciones y electrolitos. En estos

casos se necesitan a veces 5 L de soluciones/día e incluso >350 meq de potasio/día. Se sabe que 37 a 68% de los adultos con VIPomas tienen metástasis en el hígado para la fecha en que acuden al médico, razón por la cual es imposible curar por medios quirúrgicos a un número significativo de pacientes. En estos últimos, los fármacos de elección son los análogos somatostatínicos de acción prolongada, como el octreótido y el lanreótido.

Con octreótidos/lanreótidos se controla la diarrea a corto y largo plazos en 75 a 100% de pacientes. En personas que no reaccionan, ha sido útil la combinación de glucocorticoides y octreótidos/lanreótidos. Otros fármacos que, según algunos señalamientos, son útiles en grupos pequeños de pacientes incluyen prednisona (60 a 100 mg/día), clonidina, indometacina, fenotiazinas, loperamida, lidamidina, litio, propranolol y metoclopramida. Puede ser útil el tratamiento de la enfermedad avanzada con métodos como cirugía citorreductora, embolización, quimioembolización, quimioterapia, radioterapia, ablación por radiofrecuencia y radioterapia con receptor de péptido (véase adelante).

TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS NO FUNCIONALES (NF-pNET)

Los NF-pNET son tumores neuroendocrinos que se originan en el páncreas y no secretan productos, o en caso de generarlos, no ocasionan un síndrome clínico específico. Sus manifestaciones son producidas totalmente por el tumor intrínseco. NF-pNET secretan cromogranina A (90 a 100%), cromogranina B (90 a 100%), α-HCG (gonadotropina coriónica humana) (40%), enolasa neuroespecífica (31%) y β-HCG (20%), y ante el hecho de que 40 a 90% secretan PP a menudo se les denomina PPomas. Los síntomas provienen de la masa tumoral y por ello los individuos con NF-pNET por lo común acuden por primera vez a solicitar atención médica en fecha tardía de su enfermedad, con tumores en fase invasora y metástasis de hígado (64 a 92%) y la neoplasia por lo común es grande (72%, >5 cm). Las neoplasias con estas características por lo común son solitarias, excepto en personas con MEN 1, situación en la cual son múltiples. Se presentan predominantemente en la cabeza del páncreas. A pesar de que tales masas no ocasionan un síndrome funcional, los estudios inmunocitoquímicos indican que sintetizan innumerables péptidos y es imposible diferenciarlos por medio de tales técnicas, de pNET funcionales. En los varones, 80 a 100% de los pacientes tienen NF-pNET microscópicos, pero adquieren gran tamaño o generan síntomas sólo en un pequeño número de casos (0 a 13%). En VHL, 12 a 17% terminan por mostrar NF-pNET y en 4% su diámetro es ≥3 cm.

Las manifestaciones más frecuentes incluyen dolor abdominal (30 a 80%), ictericia (20 a 35%) y pérdida de peso, fatiga o hemorragia; 10 a 35% se detectan de manera accidental. El lapso promedio desde el comienzo de los síntomas hasta la fecha del diagnóstico es de cinco años.

Diagnóstico El diagnóstico se establece por confirmación histológica en una persona sin síntomas clínicos o con mayores niveles plasmáticos de hormonas de uno de los síndromes definidos. La principal dificultad en el diagnóstico es diferenciar un NF-pNET de otro tumor pancreático no endocrino que es más frecuente, y también diferenciarlo de pNET funcional. A pesar de que los niveles de cromogranina A aumentan prácticamente en todos los pacientes, es una sustancia que no es específica de dicha enfermedad, porque también se detecta en pNET funcionales, en GI-NET (carcinoides), y en otros trastornos neuroendocrinos. Los incrementos plasmáticos de PP sugieren decididamente la presencia de la enfermedad en una persona con una masa pancreática, porque suele ser normal en individuos con adenocarcinomas del páncreas. Los mayores niveles plasmáticos de PP no constituyen un signo diagnóstico del tumor, porque tal sustancia aumenta en otros cuadros como insuficiencia renal crónica, senectud, entidades inflamatorias, abuso de alcohol, pancreatitis, hipoglucemia, la fase posterior al consumo de alimentos y diabetes. La positividad de un estudio del receptor de somatostatina (gammagrama) en una persona con una masa pancreática, debe sugerir la presencia de pNET/NF-pNET más que un tumor no endocrino.

TRATAMIENTO TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS NO FUNCIONALES (NF-pNET)

La supervivencia global en personas con NF-pNET esporádico es de 30 a 63% a los cinco años, con una mediana de supervivencia de seis años. Por desgracia, se puede pensar en la ablación quirúrgica curativa sólo en una minoría de estos pacientes, porque para el momento en que solicitan atención médica, 64 a 92% de ellos tienen ya enfermedad metastásica difusa. Es necesario orientar el tratamiento contra el tumor en sí mismo, y para ello utilizar modalidades expuestas en apartados siguientes para casos de enfermedad avanzada. El tratamiento de NF-pNET en los pacientes de MEN 1 o aquellos con VHL es punto de controversia. Muchas autoridades recomiendan ablación quirúrgica de cualquier tumor que tenga >2 a 3 cm de diámetro; no obstante, no existe consenso en cuanto a neoplasias de menor tamaño en estos trastornos hereditarios, y muchos recomiendan la vigilancia cuidadosa de estos pacientes. El tratamiento de NF-pNET asintomáticos y esporádicos pequeños (≤2 cm) también es punto de controversia. Muchas de estas lesiones tienen gradación pequeña o intermedia y <7% son malignas. Algunos investigadores recomiendan una estrategia no quirúrgica, con vigilancia cuidadosa regular, en tanto que otros recomiendan un procedimiento operatorio con consideración especial para la estrategia quirúrgica laparoscópica.

GRFOMAS

Los GRFomas son tumores neuroendocrinos que secretan cantidades excesivas del factor liberador de la hormona de crecimiento (GRF, *growth hormone-releasing factor*) que ocasiona acromegalia. El GRF es un péptido de 44 aminoácidos y 25 a 44% de pNET muestran inmunorreactividad hacia dicho factor de liberación, a pesar de que se secreta pocas veces. Los GRFomas son tumores pulmonares en 47 a 54% de los casos; pNET en 29 a 30% y carcinoides de intestino delgado en 8 a 10%; incluso 12% se desarrollan en otros sitios. Los pacientes tienen una media de edad de 38 años y los síntomas por lo común se originan por acromegalia o el propio tumor. La acromegalia causada por GRFomas es prácticamente idéntica a la clásica. Los tumores pancreáticos por lo común son grandes (>6 cm) y en 39% de los casos hay ya metástasis en el hígado; es importante sospechar su presencia en cualquier paciente de acromegalia; de un tumor abdominal en un sujeto con MEN 1 con acromegalia, o en el enfermo sin adenoma hipofisario con acromegalia o vinculado con hiperprolactinemia que se observa en 70% de los GRFomas. Estas neoplasias constituyen una causa poco común de acromegalia. Ellas se desarrollan en <1% de los pacientes de MEN 1. El diagnóstico se confirma al realizar cuantificaciones plasmáticas en busca de GRF y hormona del crecimiento. Casi todos los GRFomas tienen un nivel plasmático de GRF >300 pg/mL (normal <5 pg/mL en varones y <10 pg/mL en mujeres). Las personas con GRFomas tienen mayores niveles plasmáticos de un tipo de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) semejante al observado en la acromegalia clásica. La cirugía es el tratamiento más indicado en caso de no haber metástasis difusa. Los productos farmacológicos más indicados son los análogos de acción prolongada de somatostatina, como octreótido y lanreótido, y 75 a 100% de los pacientes reaccionan a ellos.

OTROS SÍNDROMES RAROS DE TUMORES NEUROENDOCRINOS PANCREÁTICOS

El síndrome de Cushing (ACTHoma) causado por pNET se observa en 4 a 16% de todos los casos de síndrome de Cushing ectópico. Se presenta en 5% de los casos de gastrinomas esporádicos, casi invariablemente con metástasis en el hígado, y es un factor de mal pronóstico independiente. La hipercalcemia paraneoplásica por pNET que libera el péptido relacionado con hormona paratiroidea (PTHrP, *parathyroid hormone-related peptide*), que es el material similar a PTH, o un factor desconocido, son señalados en contadas ocasiones. Las neoplasias por lo común son grandes y por lo regular existen ya metástasis en el hígado. Muchos casos (88%) al parecer provienen de la liberación de PTHrP. Los pNET causan a veces el síndrome carcinoide. Se han descrito diversos síndromes muy raros de pNET que comprenden unos cuantos casos (<5), e incluyen pNET productor de renina en un sujeto cuyo cuadro inicial fue de hipertensión, pNET que secretó hormona luteinizante y originó masculinización o disminución del apetito sexual; pNET que secretó eritropoyetina y originó policitemia; pNET que secretó IGF-II y causó hipoglucemia, y pNET que secretó enteroglucagón y que ocasionó hipertrofia de intestino delgado, estasis de colon/intestino delgado y absorción deficiente (cuadro 113-2). Se ha propuesto la existencia de otros pNET funcionales posibles, pero casi todos los investigadores los clasifican como pNET no claros o no funcionales, porque en cada caso se ha descrito la situación en innumerables pacientes con incrementos similares de las hormonas plasmáticas que no ocasionaron síntomas. Incluyen pNET secretores de calcitonina, neurotensina (neurotensinoma), PP (PPomas) y ghrelina (cuadro 113-2).

LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

La localización del tumor primario y el conocimiento de la extensión de la enfermedad son elementos necesarios para el tratamiento apropiado de todos los GI-NET (carcinoides) y los pNET. En caso de no practicarse estudios de localización apropiados, será imposible saber si la persona es elegible para ablación quirúrgica (curativa o citorreductora) o necesita tratamiento antineoplásico para saber si el paciente mejora con los trata-

mientos antitumorales o se clasifica/estadifica apropiadamente la enfermedad del paciente para valorar el pronóstico.

En ambos tipos de NET se utilizan innumerables métodos de localización tumoral que incluyen estudios de imagen transversal (CT, resonancia magnética [MRI]; ecografía transabdominal); angiografía selectiva, gammagrafía de receptores de somatostatina (SRS, *somatostatin receptor scintigraphy*) y tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*). En el caso de pNET también hay señalamientos de utilidad de la ecografía endoscópica (EUS, *endoscopic ultrasound*) y la localización funcional por medición de los gradientes funcionales en sangre venosa. Los carcinoides bronquiales por lo común se detectan por medio de radiografías corrientes de tórax y se valoran por medio de CT. Los carcinoides de recto, duodeno, colon y estómago por lo común se detectan por endoscopia de intestino delgado. Ante su práctica muy amplia, por lo común se utilizan inicialmente CT y MRI para identificar el sitio de NET primarios y la extensión de la enfermedad. Los NET son tumores hipervasculares y en el caso de MRI y CT es esencial el uso de medio de contraste para obtener sensibilidad máxima y se recomienda utilizar, en términos generales, el rastreo de triple fase. La capacidad del estudio transversal de imagen, y en menor magnitud, SRS para detectar NET, está en función del tamaño de la neoplasia. En el caso de CT y MRI, <10% de los tumores <1 cm de diámetro se detectan; se identifican 30 a 40% de los tumores de 1 a 3 cm, y >50% de los tumores >3 cm también se detectan. Muchos GI-NET (carcinoides) primarios son pequeños, como los insulinomas y los gastrinomas duodenales, y a menudo no se descubren por estudios de imagen transversales, en tanto que otros muchos pNET aparecen en fase tardía de la enfermedad y son grandes (>4 cm). La angiografía selectiva es más sensible y localiza 60 a 90% de todos los NET; sin embargo, se usa pocas veces. Para la detección de metástasis en hígado, CT y MRI son más sensibles que la ecografía, y con mejorías recientes, 5 a 25% de las personas con metástasis en hígado no se identificarán por CT, MRI o ambas técnicas.

Los pNET y también los GI-NET (carcinoides) a menudo (>80%) expresan de manera excesiva receptores somatostatínicos de alta afinidad en los tumores primarios y las metástasis. De los cinco tipos de receptores de esa índole (sst_{1-5}), el octreótido marcado con radionúclidos se une con gran avidez a sst_2 y sst_5; muestra menor afinidad por sst_3 y su afinidad es mínima respecto a sst_1 y sst_4. Se sabe que de 80 a 100% de los GI-NET (carcinoides) y los pNET poseen sst_2 y otros más tienen los otros cuatro subtipos de sst. Cabe utilizar la interacción con dichos receptores para tratar los tumores mencionados y también para localizar NET, por el empleo de análogos somatostatínicos marcados con radionúclidos (SRS). En Estados Unidos por lo común se utiliza el octreótido [^{111}In-DTPA-D-Phe^1] , en la detección con cámara de rayos gamma por el empleo de tomografía computarizada con emisión monofotónica. Innumerables estudios, realizados más bien en Europa y que utilizan análogos de somatostatina marcados con 68 galio y detección por PET muestran sensibilidad todavía mayor en comparación con SRS con análogos somatostatínicos marcados con ^{111}In. En muy diversos centros han comenzado a utilizar esta técnica, aunque no se ha aprobado en Estados Unidos. SRS, por su sensibilidad y facultad de localizar el tumor en todo el cuerpo, constituye la modalidad de imagen más indicada inicialmente para localizar el tumor primario y las metástasis de NET. SRS localiza el tumor en 73 a 95% de individuos con GI-NET (carcinoides) y en 56 a 100% de pacientes de pNET, excepto insulinomas. Estos últimos por lo común son pequeños y es poca la cantidad de receptores sst que tienen, con lo cual se torna positivo SRS solamente en 12 a 50% de personas con insulinomas. Por medio de SRS se identifica a >90 a 95% de pacientes con metástasis en el hígado provenientes de NET. La **figura 113-3** es un ejemplo de la mayor sensibilidad de SRS en una persona con un tumor GI-NET (carcinoide). La CT indicó una sola metástasis en el hígado, en tanto que por medio SRS se demostró la presencia de tres de ellas en esa glándula, en múltiples sitios. En ocasiones surgen respuestas positivas falsas con SRS (12% en un estudio), porque otros muchos tejidos normales y también enfermedades tienen grandes cantidades de receptores sst, e incluyen granulomas (sarcoideos, tuberculosos, y otros), tiroidopatías (bocio, tiroiditis) y linfocitos activados (linfomas, infecciones de heridas). Si se identifican metástasis en el hígado por medio de SRS, para planear el tratamiento apropiado, se recomienda el uso de CT o MRI (con medio de contraste) para cuantificar el tamaño y conocer el sitio exacto de las metástasis, porque SRS no aporta datos del tamaño del tumor. En el caso de pNET de páncreas, la EUS es muy sensible y con ella se localizan 77 a 100% de los insulinomas que se desarrollan casi exclusivamente dentro del páncreas. La EUS es menos sensible para detectar tumores extrapancreáticos; se ha utilizado con frecuencia cada vez mayor en pacientes de MEN 1 y en menor extensión en casos de VHL para detectar pNET pequeños no identificados con otras modalidades o para la valoración seriada de pNET para conocer los cambios de tamaño o la proliferación rápida en personas en quienes se difiere la cirugía. También se utiliza frecuentemente EUS con valoración citológica para diferenciar un carcinoide NF-pNET, de un adenocarcinoma pancreático u otros tumores pancreáticos no endocrinos. En varias ocasiones, el paciente se presenta con metástasis en el hígado, por un NET y es elusivo el sitio primario. Un número cada vez mayor de carcinoides ocultos de intestino delgado de tipo NET se detectan por enteroscopia con doble globo o endoscopia por cápsula.

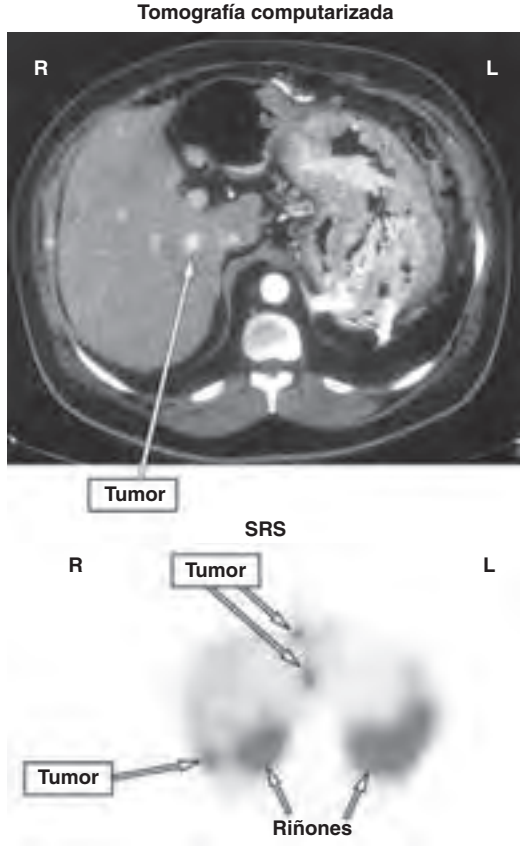


FIGURA 113-3. Capacidad de la tomografía computarizada (CT) *(imagen superior)* o la gammagrafía de receptores de somatostatina (SRS) *(imagen inferior)* para localizar el carcinoide metastásico en el hígado.

Los insulinomas a menudo expresan de manera excesiva péptido similar al glucagón 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*); se han obtenido análogos de GLP-1 marcados con radionúclidos para detectar insulinomas ocultos no localizados con otras modalidades de imagen. En la actualidad pocas veces se usa con los gastrinomas (después de inyección de secretina endoarterial) la localización funcional por medición de gradientes hormonales, pero aún se emplea en pacientes con insulinomas en quienes son negativos los datos de otros estudios de imágenes (que valoran las concentraciones de insulina en vena hepática después de inyecciones de calcio endoarteriales). La localización funcional que mide gradientes hormonales en los insulinomas o gradientes de gastrina en los gastrinomas constituye un método sensible y asume positividad en 80 a 100% de los pacientes. El método de calcio intraarterial también permite diferenciar el origen de la hipoglucemia y señala si proviene de un insulinoma o de nesidioblastosis; esta última entidad ha asumido importancia cada vez mayor, porque es más común observar hipoglucemia después de cirugía de derivación gástrica contra la obesidad, y depende principalmente de nesidioblastosis, aunque en ocasiones se origina por un insulinoma.

PET y el empleo de escáneres híbridos como CT y SRS pueden poseer mayor sensibilidad. El rastreo con PET^{18}F-fluoro-dopa en pacientes de carcinoides o con ^{11}C-5-HTP en personas con pNET o GI-NET (carcinoides) posee mayor sensibilidad que los estudios de imagen transversales y puede utilizarse posiblemente con mayor frecuencia en el futuro. El rastreo con PET en busca de GI-NET no se ha aprobado todavía en Estados Unidos.

TRATAMIENTO ENFERMEDAD AVANZADA (ENFERMEDAD METASTÁSICA DIFUSA)

El factor pronóstico más importante para la supervivencia es la presencia de metástasis en el hígado **(fig. 113-4)**. En el caso de personas con carcinoides del intestino anterior sin metástasis en dicha glándula la

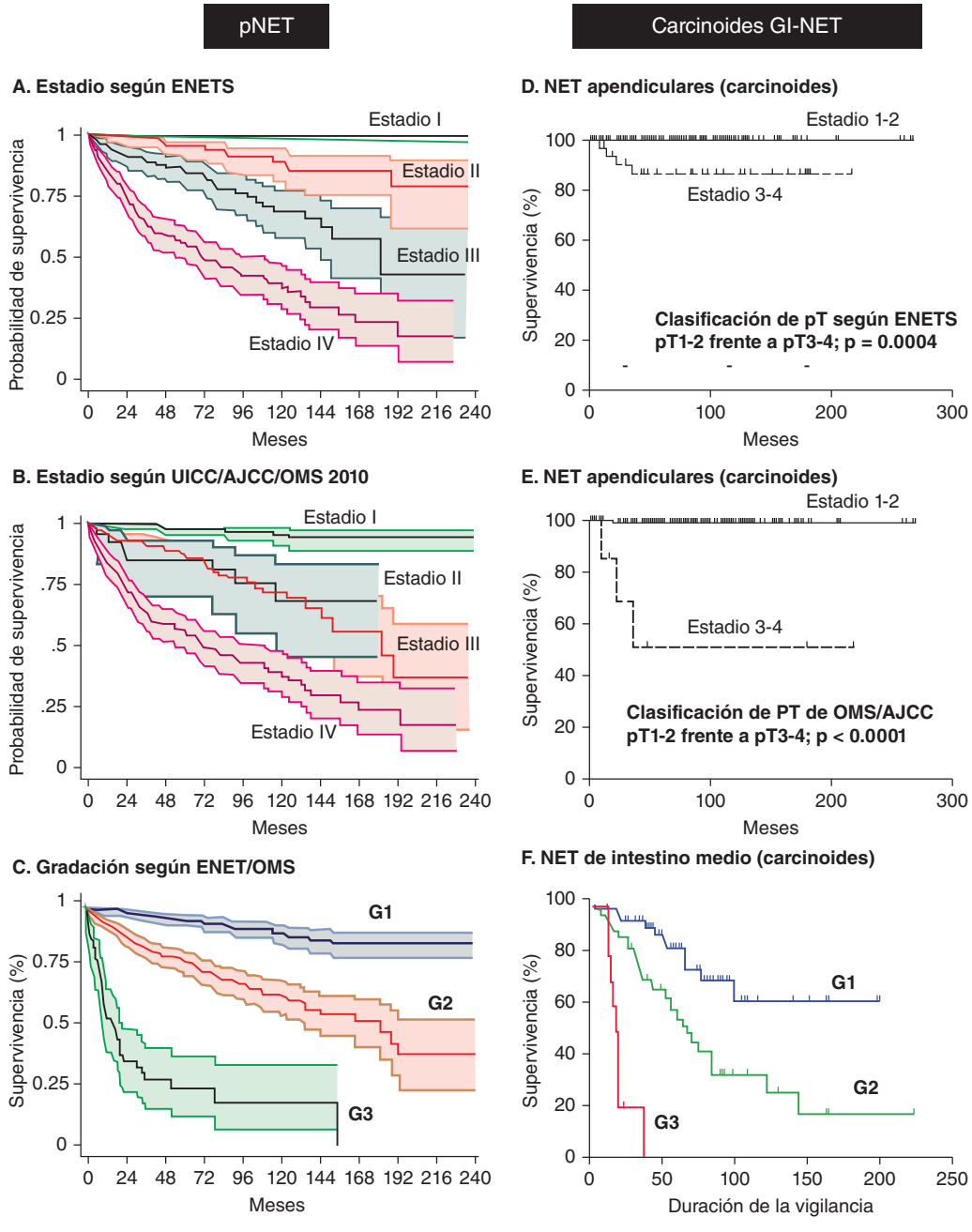


FIGURA 113-4. Supervivencia de pacientes (gráficos de Kaplan-Meier) de pacientes de tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET; n = 1 072) (*A-C*), o tumores neuroendocrinos del tubo digestivo) (GI-NET; carcinoides) (apéndice, n = 138; intestino medio, n = 238) (*D-F*), estratificados con base en la clasificación y los sistemas de gradación propuestos recientemente. *(Los gráficos A-C se elaboraron a partir de datos de G Rindi et al. J Natl Cancer Inst: 104:764,2012 ; los gráficos D y E se elaboraron con base en los datos de M Volante et al.: Am J Surg Pathol 37:606, 2013; el gráfico F se elaboró a base de datos de MS Khan: Br J Cancer 108:1838,2013.)*

supervivencia quinquenal en un estudio fue de 95% y de haber metástasis a distancia fue sólo de 20% (fig. 113-4). En el caso de los gastrinomas, la supervivencia quinquenal sin metástasis en el hígado es de 98%, y si las hay en forma limitada a un solo lóbulo hepático, de 78%; si se identifican metástasis difusas, la supervivencia es de 16% (fig. 113-4). En un gran estudio de 156 pacientes (67 pNET y el resto carcinoides), la cifra de supervivencia quinquenal global fue de 77% y si no había metástasis en el hígado, de 96%, 73% en caso de haber metástasis y 50% con enfermedad a distancia. Otro factor pronóstico de suma importancia es saber si NET es una neoplasia diferenciada (G1/G2) o indiferenciada (<1% de todas las NET) (G3). La supervivencia quinquenal en el caso de NET diferenciadas es de 50 a 80%, pero si las neoplasias de ese tipo son indiferenciadas la supervivencia en ese lapso es sólo de 0 a 15 por ciento.

Por todo lo expuesto, un problema de gran importancia es tratar la enfermedad metastásica avanzada. Según señalamientos, son eficaces diversas modalidades que incluyen la cirugía citorreductora (ablación quirúrgica o con radiofrecuencia [RFA, *radiofrequency ablation*]); la quimioterapia, los análogos de somatostatina, interferón α, la embolización hepática sola o con antineoplásicos (quimioembolización); la terapia con blancos moleculares, la radioterapia con cuentas/microesferas marcadas con radioisótopos, el tratamiento con radiorreceptores de péptidos (PRRT, *peptide radioreceptor therapy*) y el trasplante de hígado.

TRATAMIENTOS ANTITUMORALES ESPECÍFICOS

Se considera la posibilidad de realizar cirugía citorreductora, en caso de que las metástasis sean visibles o cuando menos 90% sea extirpable, según criterios idóneos; sin embargo, por desgracia, tal situación es posible sólo en 9 a 22% de pacientes atendidos por primera vez y que tienen metástasis hepáticas limitadas. Ningún estudio con asignación al azar ha probado que tal medida prolonga la vida, pero los resultados de diversas investigaciones sugieren que puede prolongar la supervivencia; por esa razón, se recomienda su realización, en la medida de lo posible. Se aplica RFA a las metástasis de NET en hígado si su número es limitado (por lo común <5), y su tamaño también lo es (por lo común

<3.5 cm de diámetro). Se utiliza al momento de la cirugía (de tipo general o por laparoscopia), o por medio de orientación radiológica.

Las cifras de respuestas son >80% y duran incluso tres años; el índice de morbilidad es bajo y dicho procedimiento puede ser particularmente útil en personas con pNET funcionales difíciles de controlar con medidas médicas. No se ha confirmado la utilidad de RFA en una investigación comparativa, pero las guías de las *European and North American Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS, NANETS) plantean que constituye un tratamiento antineoplásico eficaz en el caso de síndromes funcionales resistentes y para tratamiento paliativo.

La quimioterapia tiene utilidad diversa en el tratamiento de pacientes de pNET y GI-NET (carcinoides). Tal modalidad sigue siendo utilizada ampliamente en el tratamiento de personas con pNET avanzados con resultados moderados (índices de respuesta de 20 a 70%); sin embargo, en términos generales, han sido desalentadores sus resultados en individuos con metástasis de GI-NET (carcinoides), y los índices de respuesta son de 0 a 30% en combinaciones de dos a tres fármacos; por tal razón, pocas veces se le utiliza en los pacientes de esa categoría. Un elemento diferencial importante en personas con pNET es saber si el tumor es diferenciado (G1/G2) o indiferenciado (G3). El enfoque quimioterapéutico es diferente en cada uno de los dos grupos mencionados. El régimen actual más indicado con pNET diferenciado es la combinación de estreptozotocina y doxorrubicina con 5-fluorouracilo o sin él. La estreptozotocina es una nitrosurea de glucosamina que originalmente poseyó efectos citotóxicos en los islotes pancreáticos, y más adelante en estudios con doxorrubicina con 5-fluorouracilo o sin él generó respuestas de 20 a 45% en pNE avanzados. El fármaco en cuestión ocasiona morbilidad considerable y 70 a 100% de los pacientes terminan por mostrar reacciones secundarias (las más notables son la náusea y el vómito en 60 a 100% de los enfermos o leucopenia/trombocitopenia) y 15 a 40% de los pacientes presentan algún grado de disfunción renal (proteinuria en 40 a 50% y menor depuración de creatinina). La combinación de temozolomida (TMZ, *temozolomide*) con capecitabina genera respuestas parciales que llegan a 70% en sujetos con pNET avanzados, y una supervivencia bienal de 92%. El uso de TMZ u otro fármaco alquilante en pNET avanzados ha recibido el apoyo de estudios que indican niveles bajos de la enzima de reparación de DNA O^6-metilguanina de DNA metiltransferasa en pNET, pero no en los GI-NET (carcinoides), lo cual incrementa la sensibilidad de pNET a la temozolomida. En el caso de NET indiferenciados (G3) se recomienda la quimioterapia con un régimen a base de cisplatino, junto con etopósido u otros fármacos (vincristina, paclitaxel), con cifras de respuesta de 40 a 70%; sin embargo, las respuestas por lo común son cortas (<12 meses). El régimen antineoplásico mencionado se acompaña de graves manifestaciones de toxicidad que incluyen las que se desarrollan en tubo digestivo (náusea, vómito), mielosupresión y efectos tóxicos en riñones.

Además de la eficacia para controlar el estado hormonal funcional, los análogos de somatostatina de acción prolongada como el octreótido y el lanreótido se utilizan con frecuencia cada vez mayor por sus efectos antiproliferativos. Los análogos comentados rara vez disminuyen el tamaño del tumor (por ejemplo, 0 a 17%), pero dichos fármacos poseen efectos tumoristáticos, e interrumpen la proliferación adicional en 26 a 95% de pacientes con NET. En una investigación doble ciego con asignación al azar en individuos con metástasis de carcinoides del intestino medio (estudio PROMID) el octreótido-LAR demostró prolongación notable del lapso hasta la evolución (14.3 meses en comparación con seis meses, $p = 0.000072$), mejoría que se observó en pacientes con afectación limitada en el hígado. La investigación no valoró si el tratamiento en cuestión prolongaba la supervivencia. Un estudio doble ciego en fase III con asignación al azar en que el grupo control recibió placebo, en personas con metástasis de pNET inoperables (45%), o GI-NET (carcinoides) (55%) (estudio CLARINET), demostró que la administración mensual de lanreótido-autogel disminuyó 53% la evolución de la neoplasia o incidencia de muerte. Los análogos de somatostatina inducen apoptosis en los GI-NET (carcinoides), lo cual probablemente contribuya a sus efectos tumoristáticos. La administración de dichos análogos suele tolerarse satisfactoriamente, y muchos de los efectos secundarios son leves y pocas veces obligan a interrumpir el uso de los fármacos. Entre los posibles efectos colaterales a largo plazo están diabetes/intolerancia a la glucosa, esteatorrea y la presentación de sedimentos/cálculos vesiculares (10 a 80%), aunque solamente 1% de los pacientes terminan por mostrar vesiculopatía sintomática. Ante los datos obtenidos de los estudios de fase III en cuestión, en términos generales, se recomienda el uso de los análogos de somatostatina como fármacos de primera línea para pacientes con metástasis de NET diferenciados.

El interferón α, de manera similar a lo observado con análogos de somatostatina, es eficaz para controlar los síntomas de excesos hormonales, que surgen con NET, y tiene efectos antiproliferativos en ese tipo de tumores que predominantemente originan estabilización de la enfermedad (30 a 80%), con disminución del tamaño del tumor en <15% de los pacientes. El interferón inhibe la síntesis de DNA, bloquea la evolución del ciclo celular en la fase G_1, inhibe la síntesis de proteínas y la angiogénesis, e induce la apoptosis. La administración de dicha sustancia origina efectos secundarios en la mayor parte de los enfermos y los más frecuentes son un síndrome similar a gripe (80 a 100%), anorexia con pérdida de peso y fatiga. Si se continúa el tratamiento, suele disminuir la intensidad de los efectos secundarios comentados; además, el paciente termina por adaptarse a los síntomas. Entre las reacciones colaterales más graves están hepatotoxicidad (31%), hiperlipidemia (31%), efectos tóxicos en médula ósea, tiroidopatías (19%) y en contadas ocasiones efectos secundarios del SNC (depresión, trastornos psíquicos/visuales). Las guías de ENETS de 2012 concluyeron que en individuos con NET diferenciados con evolución lenta cabe considerar la administración de interferón α si no se identifica receptor de somatostatina en el tumor o si es ineficaz la administración de la somatostatina.

La radioterapia interna selectiva con empleo de itrio-90 (^{90}Y) en microesferas de vidrio o resina es una estrategia relativamente nueva que se ha valorado en personas con metástasis no extirpables de NET en hígado y se han tratado unos 500 pacientes de NET. Para el tratamiento se necesita la valoración cuidadosa en busca de cortocircuitos vasculares antes de emprenderlo, y se realiza un angiograma previo al tratamiento para valorar la colocación del catéter, y por lo común se reserva para sujetos sin metástasis extrahepáticas y con reserva hepática adecuada. Se utilizan uno de dos tipos de microesferas de ^{90}Y: ambos dispositivos tienen 20 a 60 μm y 50 Bq/esfera o microesferas de vidrio con un diámetro de 20 a 30 μm y 2 500 Bq/esfera. Las microesferas de ^{90}Y se depositan en el hígado por inyección endoarterial desde catéteres percutáneos. En cuatro estudios de pacientes con metástasis de NET el índice de respuesta varió de 50 a 61% (parcial o completa); se produjo estabilización de la neoplasia en 22 a 41%; en 60 a 100% se obtuvo mejoría sintomática y la supervivencia global varió de 25 a 70 meses. Entre las reacciones secundarias estuvieron síndromes después de la embolización (dolor, fiebre, náusea, vómito [frecuentes]), por lo común leves, aunque a veces hubo síntomas de grado II (43%), o grado III (1%), también hay hepatopatía radioinducida (<1%), y neumonitis posradiación (<1%). Las contraindicaciones para utilizar el método anterior incluyen cortocircuitos o derivación excesiva al tubo digestivo o los pulmones, imposibilidad de aislar el árbol arterial del hígado y reserva inadecuada de dicha glándula. Ante los pocos datos disponibles en las guías de ENETS de 2012 se considera todavía en fase experimental el tratamiento con SIRT.

El tratamiento médico con blancos moleculares, con el inhibidor de mTOR (everolimús) o un inhibidor de tirosina cinasa (sunitinib) se ha aprobado en Estados Unidos y Europa para tratar sujetos con metástasis de pNET no extirpables, y cada uno ha recibido el apoyo de los datos de una investigación de fase III doblemente anónima, prospectiva, en que el grupo control recibió placebo. mTOR es una serina-treonina cinasa que desempeña una función importante en la proliferación, el crecimiento celular y la apoptosis en células normales y en las neoplásicas. La activación de la cascada de mTOR es importante para mediar el crecimiento celular de NET, particularmente en el caso de pNET. Diversos inhibidores de mTOR han producido actividad antitumoral promisoria en NET, entre ellos están el everolimús y el temesirolimús; el primero se utilizó en una investigación de fase III (RADIANT-3) en que participaron 410 pacientes con pNET progresiva y avanzada. Con el everolimús se produjo mejoría significativa en la supervivencia sin progresión (11 meses en comparación con 4.6 meses; p <0.001) y aumentó en un factor de 3.7 la proporción de pacientes sin evolución del tumor, a los 18 meses (37% en comparación con 9%). La administración de everolimús se acompañó de efectos secundarios frecuentemente, y ocasionó un incremento del doble en la frecuencia de ellos, y los más comunes mostraron grado I o II. Los efectos colaterales de grados III y IV que incluyen los hematológicos, de tubo digestivo (diarrea), estomatitis o hipoglucemia, se observaron en 3 a 7% de los pacientes. Casi todos los efectos secundarios de grados III y IV se suprimieron por medio de disminución de la dosis o interrupción del uso del fármaco. Las guías de ENETS de 2012 concluyeron que hay que pensar en el uso del

everolimús (una estrategia similar a la del sunitinib) (véase adelante), como fármaco de primera línea en casos escogidos de pNET diferenciados en que no pueden extirparse. Los NET, a semejanza de otras células normales y las neoplásicas, a menudo muestran múltiples tipos de 20 receptores diferentes de tirosina cinasa (TK, *tirosine kinase*) que se identificaron y median la acción de diferentes factores de crecimiento. Innumerables estudios demuestran que los receptores de TK en tejidos normales y en los neoplásicos y también en NET, asumen importancia especial para mediar el crecimiento celular, la angiogénesis, la diferenciación y la apoptosis. Diversos inhibidores de TK poseen actividad antiproliferativa en NET, pero solamente con el sunitinib se ha realizado una investigación de fase III comparativa. El fármaco mencionado es un inhibidor activo de pequeñas moléculas de receptores TK, que es oral (PDGFR, VEGFR-1, VEGFR-2, c-KIT, FLT-3). En un estudio de fase III en que 171 pacientes de pNET no extirpables, progresivos con metástasis se trataron con 37.5 mg de sunitinib/día o placebo, la administración del fármaco activo originó una duplicación de la supervivencia sin progresión (11.4 meses en comparación con 4.5 meses; p <0.001); un incremento en la cifra de respuesta objetiva del tumor (9% en comparación con 0%; p = 0 .007) y prolongación de la supervivencia global. La administración del sunitinib se acompañó de un incremento triple global en la frecuencia de efectos secundarios, aunque casi todos fueron de grados I o II. Los efectos de grados III o IV más frecuentes fueron neutropenia (12%) e hipertensión (9.6%), que se suprimieron con la disminución de la dosis o interrupción temporal del uso del fármaco. No existe consenso en cuanto al orden del uso de sunitinib o everolimús en personas con pNET progresivo, diferenciado y avanzado.

PRRT contra NET comprende la administración de análogos de somatostatina marcados con radionúclidos. Los buenos resultados de este método se basan en el dato de que los receptores de somatostatina (sst) están expresados de manera excesiva o ectópicamente en 60 a 100% de todos los casos de NET, lo cual permite dirigir de forma unívoca la acción en los ligandos citotóxicos del receptor de somatostatina marcados con radionúclidos.

Se utilizan tres radionúclidos diferentes. Están en fase de estudio clínico dosis elevadas de octreótido [^{111}In-DTPA-D-Phe^1] que emite rayos gamma, conversión interna y electrones de Auger; ^{90}itrio que emite partículas β de alta energía acopladas con un grupo quelante DOTA unido al octreótido o octreotato y análogos acoplados al ^{177}lutecio que emite los dos tipos de rayos. En la actualidad, los más usados son los análogos acoplados al ^{177}lutecio. Los compuestos marcados con ^{111}indio, ^{90}itrio y ^{177}lutecio estabilizan el tumor en 41 a 81%, 44 a 88% y 23 a 40% de los casos, respectivamente, con disminución en el tamaño de la neoplasia en 8 a 30%, 6 a 37% y 38%, respectivamente, de los pacientes con metástasis de NET avanzado. En un gran estudio en que participaron 504 pacientes con NET malignos, con los análogos marcados con ^{177}lutecio se logró disminuir >50% el tamaño del tumor en 30% de los pacientes (2%, completo) y estabilizar la neoplasia en 51% de los pacientes. No se definió el efecto que tuvo en la supervivencia. En la actualidad, PRRT no se ha aprobado para utilizar en Estados Unidos ni en Europa, pero ante los resultados promisorios mencionados, está en fase de realización un gran estudio de fase III en ambos sitios. En la actualidad, ENETS 2012, NANETS 2010, Nordic 2010 y las guías de la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) incluyen a PRRT como un tratamiento experimental o en investigación.

Se ha abandonado el trasplante de hígado para tratar muchas de las metástasis tumorales en esa glándula. Sin embargo, sigue siendo válida su práctica en el caso de metástasis de NET. De 213 pacientes europeos con NET (50% NET funcional) se hizo el trasplante de dicha glándula de 1982 a 2009 y la supervivencia quinquenal global fue de 52% y sin enfermedad de 30%. En diversos estudios, la mortalidad posoperatoria fue de 10 a 14%. Los resultados anteriores son similares a los obtenidos por la *United Network for Organ Sharing* en Estados Unidos, donde se realizó trasplante de hígado a 150 pacientes con NET, y la supervivencia quinquenal fue de 49%. En varios estudios, los factores pronósticos importantes de malos resultados incluyeron una ablación mayor, realizada como método adicional para el momento del trasplante del hígado; indiferenciación; hepatomegalia; tener >45 años; NET primario en el duodeno o en el páncreas; la presencia de metástasis extrahepáticas o afectación intensa del hígado (>50%); índice de proliferación Ki-67 >10%, y tinción anormal de E-caderina. Las guías de ENETS de 2012 concluyen que hay que considerar al trasplante de hígado como un recurso paliativo, con la cura como una excepción, y recomiendan reservarlo para personas con trastornos hormonales mortales que no ceden con otros tratamientos o para pacientes escogidos con un tumor no funcional y metástasis difusas en el hígado que no ceden con otros tratamientos.

114 Carcinomas de vejiga y de células renales

Howard I. Scher, Jonathan E. Rosenberg, Robert J. Motzer

CÁNCER DE VEJIGA

Las vías urinarias abarcan la pelvis renal, los uréteres, la vejiga y los dos tercios proximales de la uretra; están revestidas por el epitelio de células de transición. En cualquier sitio de su trayecto pueden surgir neoplasias malignas, y 90% de éstas se presentan en la vejiga; 8% en la pelvis renal, y el 2% restante en el uréter o la uretra. El cáncer de vejiga ocupa el cuarto lugar entre las neoplasias malignas que afectan a varones, y el decimotercero en las mujeres; en Estados Unidos se calculó que en el año 2013 hubo 72 570 casos nuevos y 15 210 fallecimientos. La proporción aproximada de incidencia de mortalidad de un 5:1 refleja que las variantes superficiales menos letales son más frecuentes que las otras más letales, invasoras y metastásicas. La incidencia es tres veces mayor en varones que en mujeres, y el doble en sujetos caucásicos que en los de raza negra, con una mediana de edad para la fecha del diagnóstico de 65 años.

Una vez diagnosticados, los tumores uroteliales muestran policronotropismo, que es la tendencia a reaparecer con el paso del tiempo y en nuevos sitios en las vías uroteliales. Dada la existencia del epitelio urotelial en las vías mencionadas, se necesita la vigilancia ininterrumpida de las mismas.

EPIDEMIOLOGÍA

Se considera que fumar cigarrillos contribuye a la mitad de las neoplasias malignas uroteliales diagnosticadas en los varones y hasta al 40% de ellas en las mujeres. El riesgo de que se desarrolle una neoplasia maligna urotelial en los varones fumadores es dos a cuatro veces mayor que en los no fumadores y persiste durante 10 años o más después que el sujeto dejó de fumar. Otras sustancias asociadas son los colorantes de anilina, la fenacetina y clornafazina, así como la radiación con haz externo. La exposición prolongada a la ciclofosfamida puede agravar el peligro, en tanto que al parecer tienen efecto protector los complementos de vitamina A. El contacto con *Schistosoma haematobium,* parásito presente en innumerables países en desarrollo, origina un incremento de la frecuencia de carcinoma vesical, tanto epidermoide como de transición.

CUADRO HISTOPATOLÓGICO

Los subtipos clínicos se dividen en tres categorías, según su cuadro inicial: 75% son superficiales, 20% invaden la capa muscular y 5% ya hicieron metástasis. La estadificación de la neoplasia dentro de la vejiga se basa en las características de proliferación y profundidad de la invasión. El sistema revisado de estadificación que abarca tumor, ganglios, metástasis (TNM, *tumor, nodes, metastases*) se ilustra en la **figura 114-1**. Cerca de la mitad de los tumores invasores en el comienzo asumieron la forma de lesiones superficiales que evolucionaron. Las neoplasias también se identifican por gradación. Rara vez los tumores de gradación baja (muy diferenciados) evolucionan a un estadio más alto, en tanto que sí lo hacen los de gradación alta.

En Estados Unidos más de 95% de los tumores uroteliales nace de células de transición. El cáncer epidermoide puro con queratinización constituye 3% de ese grupo, los adenocarcinomas 2% y los tumores microcíticos (con síndromes paraneoplásicos) abarcan <1%. Los adenocarcinomas surgen predominantemente en el uraco, estructura residual en la cúpula de la vejiga, o en los tejidos periuretrales. Los paragangliomas, los linfomas y los melanomas son raros. De los tumores de células de transición, algunos de los más frecuentes son las lesiones papilares de baja malignidad, que proliferan sobre un pedículo central; dichos tumores son muy friables, tienden a sangrar y conllevan un enorme riesgo de reaparecer, pero rara vez evolucionan y llegan hasta la variedad invasora más letal. Por el contrario, el carcinoma *in situ* (CIS) es un tumor de alta malignidad considerado como precursor de un cuadro más letal de la capa muscular.

PATOGENIA

La naturaleza multicéntrica de la enfermedad y la gran frecuencia con que recidiva sugieren un efecto de campo en el urotelio, que origina una predisposición al desarrollo de cáncer. Los datos de análisis genéticos moleculares sugieren que las lesiones superficiales e invasoras se originan por medio de diferentes vías moleculares. Las neoplasias papilares no invasoras de baja gradación constituyen la activación de la vía de transducción de la señal de tirosina cinasa-Ras del receptor y las elevadas frecuencias de receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico y la mutación de la sub-

unidad α de fosfoinositida-3 cinasa. Por el contrario, CIS y los tumores invasores muestran una frecuencia mayor de alteraciones en los genes *TP53* y *RB*. Dentro de todos los estadios clínicos, incluidos Tis, T1 y T2 o lesiones de más alta gradación, las neoplasias con alteraciones en *p53, p21, RB* o en los tres sitios muestran una mayor probabilidad de recidiva, metástasis y muerte por la enfermedad.

PRESENTACIÓN INICIAL, DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

En 80 a 90% de los pacientes ocurre hematuria, que suele denotar la presencia de tumores exofíticos. La vejiga es el órgano del que proviene más a menudo la hematuria macroscópica (40%), pero una causa más frecuente es la cistitis benigna (22%) que el cáncer vesical (15%) (cap. 61). La hematuria microscópica más a menudo proviene de la próstata (25%) y la producen sólo 2% de las neoplasias malignas de vejiga. Una vez corroborada la presencia de hematuria, se recomienda, si no se identifica otro origen, el estudio citológico de vías urinarias, visualización de las vías uroteliales por CT o una urografía por MRI o un pielograma por vía intravenosa, y la cistoscopia. La aplicación de métodos de detección sistemática en busca de hematuria en personas asintomáticas mejora la fiabilidad del diagnóstico y su detección oportuna, pero según se sabe, no prolonga la vida. Después de la hematuria, el siguiente signo inicial es la irritación, que pudiera reflejar la presencia de la enfermedad preinvasora. La obstrucción de los uréteres puede ocasionar dolor del flanco. Rara vez las manifestaciones de metástasis constituyen el primer signo inicial.

La valoración endoscópica comprende el examen del paciente anestesiado para saber si existe una tumoración palpable. Se introduce un endoscopio flexible en la vejiga y se realiza la maniobra de barbotaje para estudio citológico. La observación directa consiste en la localización del sitio, el tamaño y el número de lesiones, así como una descripción de las características de proliferación (neoplasia sólida frente a papilar). Es importante extirpar todos los tumores visibles y obtener una muestra del músculo por debajo del tumor para valorar la profundidad de la invasión. Se realiza una biopsia al azar de zonas de aspecto normal para asegurar que no existe un CIS. Se consigna por escrito el hecho de que se haya extirpado de manera completa o incompleta la tumoración anormal. Es importante, si el estudio citológico confirma la presencia de neoplasia y no se advierte a simple vista o con el endoscopio enfermedad en la vejiga, el cateterismo o sondeo selectivo y visualización de la zona superior de las vías urinarias. Se usan métodos como la ecografía, la CT, las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) o ambos, para confirmar si el tumor se extendió hasta la grasa perivesical (T3) y comprobar la propagación a ganglios. Por medio de CT del tórax y el abdomen, MRI o gammagramas con radionúclidos del esqueleto se podrán identificar metástasis a distancia.

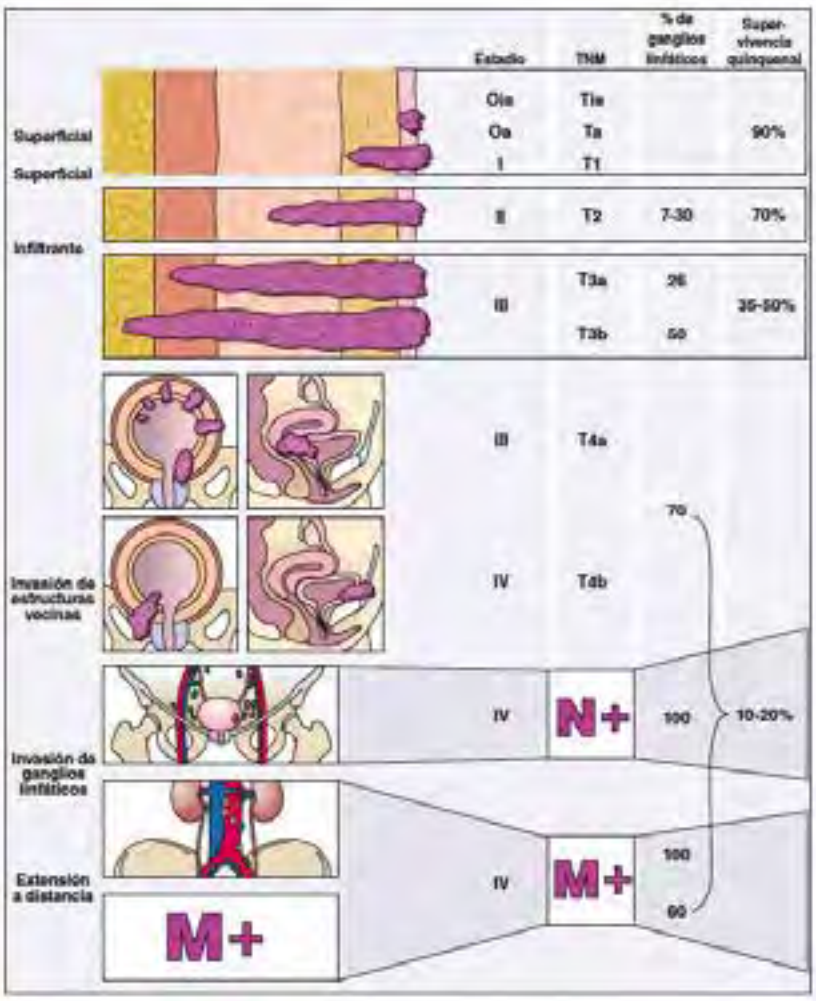


FIGURA 114-1. Estadificación de neoplasias vesicales. TNM, tumor, ganglios, metástasis.

TRATAMIENTO CÁNCER VESICAL

El tratamiento dependerá del hecho que el tumor haya invadido músculos y de que se haya propagado a los ganglios linfáticos regionales y sitios más lejanos. La probabilidad de proliferación aumenta conforme lo hace el estadio T.

ENFERMEDAD SUPERFICIAL

Como mínimo, el tratamiento de un tumor superficial consiste en su ablación endoscópica completa, con tratamiento intravesical o sin él; la decisión de hacer este último método depende del subtipo histológico, del número de lesiones, la profundidad de la invasión, la presencia o ausencia de CIS y los antecedentes. Hasta en 50% de los casos surgen recidivas, y de ellas 5 a 20% de los casos evoluciona a un estadio más avanzado. En términos generales, las lesiones papilares solitarias se tratan con la sola cirugía transuretral, en tanto que se hace el mismo método seguido de tratamiento intravesical en el caso de CIS y enfermedad recurrente.

Los tratamientos intravesicales se utilizan en dos contextos generales: como complemento de la ablación endoscópica completa para evitar recidivas o para eliminar la neoplasia que no se pudo controlar con la sola ablación endoscópica. Se recomiendan los tratamientos intravesicales para individuos con CIS difuso, enfermedad recidivante, cuando la neoplasia ha afectado >40% de la superficie vesical, o en enfermedad en estadio T1. El tratamiento intravesical habitual que se basa en comparaciones realizadas al azar es la aplicación del bacilo de Calmette-Guérin (BCG, *bacillus Calmette-Guérin*) en seis instilaciones semanales, seguidas de su administración cada mes en la fase de mantenimiento o durante un año o más. Otros fármacos con actividad en este sentido son mitomicina C, interferón (IFN) y gemcitabina. Entre los efectos secundarios de estos tratamientos están disuria, polaquiuria y según el fármaco administrado, mielosupresión o dermatitis por contacto. En raras ocasiones la aplicación intravesical de BCG produce un cuadro generalizado asociado a infecciones granulomatosas en sitios múltiples que obligan a la administración de tratamiento antituberculínico.

Después de la ablación endoscópica se vigila a los pacientes a intervalos de 90 días en busca de recidivas, en el primer año. Pueden desarrollarse recidivas en cualquier sitio de las vías uroteliales, incluidos la pelvis renal, los uréteres o la uretra. La enfermedad persistente en la vejiga y los tumores de aparición reciente se tratan con un segundo ciclo de BCG o quimioterapia intravesical con valrubicina o gemcitabina. En algunos casos se recomienda la cistectomía. De modo típico, las neoplasias de los uréteres o la pelvis renal se tratan con ablación durante la exploración retrógrada o en algunos casos por instilación a través de la pelvis renal. Los tumores de la uretra prostática exigen a veces la práctica de cistoprostatectomía si es imposible extirpar del todo la neoplasia maligna.

ENFERMEDAD INVASORA

En caso de que la neoplasia haya invadido el músculo subyacente es posible dividir el tratamiento en supresión del tumor primario y quimioterapia sistémica para combatir las micrometástasis. La cistectomía radical es el tratamiento estándar en Estados Unidos, aunque en casos particulares se usa una estrategia con conservación de la vejiga; dicho tratamiento incluye la ablación endoscópica completa, la cistectomía parcial, o una combinación de ablación, quimioterapia sistémica y radioterapia con haz externo. En algunos países, esta última técnica se considera la norma. En Estados Unidos, su uso se centra en los enfermos que al parecer no son elegibles para la cistectomía, en otros más con enfermedad local no extirpable o como parte de una técnica experimental con conservación de la vejiga.

Entre las indicaciones para realizar cistectomía están los tumores que invaden músculo en que es imposible la ablación segmentaria; las neoplasias de baja malignidad en que no convienen medidas conservadoras (a causa de las recidivas multicéntricas y frecuentes, resistentes a las instilaciones intravesicales); tumores T1 de gradación alta, especialmente si están vinculados con CIS, y síntomas vesicales (p. ej., polaquiuria o hemorragia) que deterioran la calidad de la vida.

La cistectomía radical es una cirugía de gran magnitud que obliga a valoración y tratamiento apropiados antes de realizarla. Comprende la extirpación de la vejiga y ganglios pélvicos, así como la creación de un conducto con depósito para la orina que fluye. En caso de ganglios linfáticos anormales a simple vista, se hace corte por congelación en ellos para valorarlos y, si se confirma la presencia de metástasis, se interrumpe el método. En varones, la cistectomía radical comprende la extracción de la próstata, de las vesículas seminales y la porción proximal de la uretra. La impotencia es inevitable, salvo que se conserven los nervios encargados de la función eréctil. En las mujeres, la técnica consiste en la extracción de la vejiga, la uretra, el útero, las trompas de Falopio, los ovarios, la pared anterior de la vagina y las fascias correspondientes.

Para la derivación urinaria se utilizan a menudo varias opciones. Los conductos ileales llevan la orina directamente del uréter a la pared abdominal. En algunos pacientes se elabora un reservorio cutáneo continente elaborado de asas intestinales destubularizadas o una neovejiga ortotópica. En promedio, en 25% de los varones se elabora una neovejiga que permite continencia de 85 a 90% durante el día. Los reservorios cutáneos se drenan por cateterismo intermitente. Entre las contraindicaciones para la elaboración de una neovejiga están la insuficiencia renal, la incapacidad del sujeto para sondearse por sí mismo, CIS o un tumor exofítico de la uretra. El CIS difuso en la vejiga es una contraindicación relativa por el riesgo de recidiva uretral. La colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn coexistentes pueden impedir que se usen asas intestinales extirpadas.

Cabe pensar en una cistectomía parcial si la enfermedad está circunscrita a la cúpula vesical, si se puede lograr un borde indemne de ≥2 cm, no hay otros sitios con CIS y la capacidad de la vejiga es adecuada después de ablación; tal situación se observa en 5 a 10% de los pacientes. Los carcinomas del uréter o la pelvis renal se tratan por medio de nefroureterectomía con un manguito de tejido vesical para eliminar el tumor.

Es posible anticipar la posibilidad de recurrencia después de la cirugía, y para ello utilizar factores como estadio patológico, la presencia o ausencia de invasión linfática o vascular y la propagación ganglionar. Entre las neoplasias malignas que muestran recidiva, ésta se presenta dentro de una mediana de 12 meses. Los desenlaces a largo plazo varían con el estadio histopatológico y la estructura histológica **(cuadro 114-1)**. Otro factor pronóstico es el número de ganglios linfáticos extirpados, tengan o no metástasis tumorales.

Con la quimioterapia se prolonga la supervivencia de individuos con enfermedad invasora, pero sólo cuando se combina con el tratamiento definitivo de la vejiga por medio de cistectomía radical o radioterapia. La quimioterapia prequirúrgica (o neoadyuvante) ha sido el esquema explorado con mayor detenimiento e incrementa la cifra de curación 5 a 15%, en tanto que la quimioterapia complementaria no ha generado beneficios definitivamente probados. Para la mayoría, la sola quimioterapia no es adecuada para erradicar la enfermedad. Se ha incrementado el uso de la quimioterapia prequirúrgica aunque sigue siendo infrautilizada. Estudios experimentales valoran las estrategias de conservación de la vejiga al combinar la quimioterapia y la radioterapia en individuos en quienes se extirpó su tumor por vía endoscópica.

METÁSTASIS

El objetivo principal del tratamiento de las metástasis es lograr la remisión completa con la sola quimioterapia o con una combinación de quimioterapia, después de la cual se hará extirpación quirúrgica del tejido residual. Deberá definirse si el objetivo es la cura o la paliación con base en la probabilidad de alcanzar una respuesta completa de la quimioterapia, y para ello se utilizarán factores pronósticos como el *Karnosfsky Performance Status* (KPS) (<80%), y con base en las características de propagación, ganglionares o viscerales (hígado, pulmones o huesos). En el caso de no haber ningún factor de riesgo, o si hay uno o dos de ellos, la probabilidad de remisión completa es de 38, 25 y 5%, y la mediana de supervivencia, 33, 13.4 y 9.3 meses, de manera respectiva. Las personas con un KPS bajo o con afectación de vísceras o metástasis en huesos rara vez alcanzan una supervivencia a largo plazo. Los efectos tóxicos también varían con el riesgo, y los índices de mortalidad vinculados con el tratamiento alcanzan del 3 al 4% si se utilizan algunas combinaciones en este grupo de pacientes con riesgo elevado de morir. Para casi todos los pacientes, el tratamiento es paliativo, orientado a retrasar o aliviar los síntomas por el cáncer, porque pocos individuos presentan remisiones completas y duraderas.

CUADRO 114-1 Supervivencia después de la intervención quirúrgica en el cáncer vesical

Estadio patológico	Supervivencia a cinco años, %	Supervivencia a 10 años, %
T2,N0	89	87
T3a,N0	78	76
T3b,N0	62	61
T4,N0	50	45
Cualquier T,N1	35	34

QUIMIOTERAPIA

Diversos antineoplásicos poseen actividad si se usan solos; entre los más activos están cisplatino, paclitaxel y gemcitabina. El tratamiento habitual comprende combinaciones de dos, tres o cuatro fármacos. Se han señalado tasas de respuesta global >50% con combinaciones como metotrexato, vinblastina, doxorrubucina y cisplatino (M-VAC); gemcitabina y cisplatino (GC); o gemcitabina, paclitaxel y cisplatino (GPC). En algún momento se consideró como tratamiento estándar la combinación de M-VAC, pero reacciones secundarias como neutropenia y fiebre, mucositis, disminución de las funciones renal y auditiva y neuropatía periférica, hicieron que se buscaran otros esquemas terapéuticos. En la actualidad se utiliza más a menudo GC que M-VAC, con base en los resultados de un estudio comparativo entre uno y otro esquemas, en que GC originó menor frecuencia de neutropenia y fiebre y menos mucositis con tasas de respuesta similares y mediana de supervivencia global. Sin embargo, con este último fueron más frecuentes la anemia y la trombocitopenia, pero GPC no fue más eficaz que GC.

Se ha valorado la quimioterapia con los esquemas de su uso antes y después de la cirugía. En un estudio con asignación al azar los pacientes recibieron tres ciclos de M-VAC seguidos de cistectomía y tuvieron una mediana (6.2 años) y un índice de supervivencia quinquenal (57%) mejores que la cistectomía sola (mediana de supervivencia 3.8 años; supervivencia a cinco años, 42%). Se obtuvieron resultados similares en un estudio internacional de tres ciclos de cisplatino, metotrexato y vinblastina (CMV) para practicar después cistectomía radical o radioterapia. La decisión de aplicar tratamientos complementarios después de la cistectomía se basa en el riesgo de recidiva de la neoplasia después de la intervención quirúrgica. Los estudios de quimioterapia complementaria no tienen suficiente fuerza, y muchos se dieron por terminados sin resultados. Los datos de un estudio con potencia insuficiente que utilizó el régimen GPC sugirieron que el tratamiento complementario mejoró la supervivencia, aunque muchos pacientes nunca recibieron quimioterapia contra las metástasis. Otro estudio con potencia insuficiente no mostró un beneficio de la quimioterapia a base de GC. Por esas razones, se prefiere la quimioterapia preoperatoria en situaciones médicamente adecuadas. Las indicaciones para la quimioterapia complementaria en pacientes que no recibieron el tratamiento preoperatorio incluyen afectación de ganglios, extensión tumoral extravesical o invasión vascular en la pieza extirpada.

El tratamiento del cáncer vesical se resume en el **cuadro 114-2**.

CARCINOMA DE LA PELVIS RENAL Y DEL URÉTER

En Estados Unidos cada año se identifican unos 5 000 casos de cáncer de la pelvis renal y del uréter; casi todos son carcinomas de células transicionales similares a las del cáncer de vejiga en sus características biológicas y aspecto. Este tumor se ha vinculado con el abuso de fenacetina por tiempo prolongado y el consumo de ácido aristolóquico en preparados fitoterápicos chinos;

CUADRO 114-2 Tratamiento del cáncer vesical

Naturaleza de la lesión	Tratamiento
Enfermedad superficial	Extirpación por endoscopia, en general junto con tratamiento intravesical
Enfermedad invasora	Cistectomía ± quimioterapia sistémica (antes o después de la cirugía)
Enfermedad metastásica	Quimioterapia curativa o paliativa (basada en factores pronósticos) ± cirugía

dicho ácido al parecer guarda un vínculo con la nefropatía de los Balcanes, una nefritis intersticial crónica endémica en Bulgaria, Grecia, Bosnia-Herzegovina y Rumania. Además, el carcinoma urotelial de la zona superior de las vías urinarias se asocia con cáncer colorrectal hereditario sin poliposis.

La manifestación más frecuente es la hematuria macroscópica indolora, y el trastorno por lo común se detecta en algún pielograma intravenoso al investigar hematuria. Las características de propagación son similares a las del cáncer de vejiga. En la enfermedad de baja malignidad localizada en la pelvis renal y los uréteres, con la nefroureterectomía (que incluye la ablación de la zona distal del uréter con un segmento de la vejiga) se obtiene una supervivencia a cinco años de 80 a 90%. Las neoplasias mal diferenciadas en términos histológicos o más invasoras muestran mayor posibilidad de reaparecer de forma local y, también, de presentar metástasis. Esta última complicación se trata con la quimioterapia contra el cáncer vesical y sus resultados son similares a los obtenidos con las metástasis de dicho tipo de cáncer.

CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES

Comprenden 90 a 95% de las neoplasias malignas que se originan en el riñón. Entre sus características notables están su resistencia a fármacos citotóxicos, poca mejoría con modificadores de la respuesta biológica como la interleucina (IL)2, actividad potente contra fármacos con acción dirigida contra la angiogénesis y una evolución clínica variable en los pacientes con metástasis, e incluso informes ocasionales de regresión espontánea.

EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos va en aumento la incidencia de carcinoma de células renales y cada año se producen en promedio 65 000 casos que culminan en 13 700 fallecimientos. La razón entre varones y mujeres es de 2:1. La incidencia de la neoplasia alcanza su máximo entre los 50 y 70 años, aunque puede afectar a personas de cualquier edad. Muchos factores ambientales han sido objeto de estudio como posibles causas contribuyentes y el vínculo de mayor peso se orienta al tabaquismo. El riesgo también aumenta en individuos con enfermedad quística adquirida de los riñones, propia de la nefropatía terminal, y en personas con esclerosis tuberosa. Muchos casos son esporádicos, aunque se han señalado formas familiares. Una de ellas se relaciona con el síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL), que es un trastorno dominante autosómico. Estudios genéticos han identificado el gen de *VHL* en el brazo corto del cromosoma 3. Cerca de 35% de personas con este síndrome terminarán por mostrar carcinoma de células claras renales. Otras neoplasias a veces vinculadas son el hemangioma retiniano, el hemangioblastoma de la médula espinal y el cerebelo, el feocromocitoma, tumores y quistes neuroendocrinos, y quistes del epidídimo y el ligamento ancho de las mujeres.

HISTOPATOLOGÍA Y GENÉTICA

La llamada neoplasia de células renales constituye un grupo heterogéneo de tumores con características histopatológicas, genéticas y clínicas diferentes y peculiares, que van desde benignas hasta en extremo malignas **(cuadro 114-3)**. Su clasificación se basa en sus características morfológicas e histológicas. Entre las categorías están el carcinoma de células claras (60% de los casos), tumores papilares (5 a 15%), tumores cromófobos (5 a 10%), oncocitomas (5 a 10%) y tumores de conductos colectores o de Bellini (<1%). Los tumores papilares tienden a ser bilaterales y multifocales. Los cromófobos muestran una evolución más gradual y se considera que los oncocitomas son benignos. A diferencia de ello, los carcinomas del conducto de Bellini, que en opinión de expertos surgen de los conductos colectores dentro de la médula renal, son muy raros, pero muy malignos. En >80% de los pacientes que termina por mostrar metástasis se identifican tumores de células claras y constituyen el esquema histopatológico predominante; dichos tumores nacen de las células epiteliales de los túbulos proximales y en ellos se identifican deleciones del cromosoma 3p. Las deleciones de 3p21-26 (sitio en el cual se localiza al gen de *VHL* en las cartografías) se identifican en individuos con tumores de origen familiar y también esporádico. El gen *VHL* codifica la proteína supresora de tumor que participa en la regulación de la transcripción del factor endotelial vascular de crecimiento (VEGF, *vascular endotelial growth factor*), del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, *platelet-derived growth factor*) y otras proteínas inducidas por la hipoxia. La inactivación del gen *VHL* origina expresión excesiva de estos agonistas de los receptores de VEGF y PDGF que inducen la angiogénesis y la proliferación de la neoplasia. Los fármacos que inhiben la actividad y el factor de crecimiento proangiógeno poseen efectos antineoplásicos. Se ha corroborado una extraordinaria variabilidad genética de tumores en enfermos individuales. Las neoplasias tienen un claro origen clonal y a menudo contienen mutaciones de *VHL* en común, pero segmentos diferentes del tumor primario y sitios metastásicos distintos pueden mostrar gran variación en las lesiones genéticas que contienen. La heterogeneidad tumoral mencionada puede ser la base de que surja resistencia al tratamiento.

CUADRO 114-3 Clasificación de neoplasias epiteliales nacidas de los riñones

Tipo de carcinoma	Características de proliferación	Célula de origen	Aspectos citogenéticos
Células claras	Acinar o sarcomatoide	Túbulo proximal	3p-, 5q+, 14q-
Papilar	Papilar o sarcomatoide	Túbulo proximal	+7, +17, -Y
Cromófobo	Sólido, tubular o sarcomatoide	Túbulo distal/conducto colector cortical	Pérdida completa del brazo (1, 2, 6, 10, 13, 17 y 21)
Oncocítico	Nidos tumorales	Conducto colector cortical	Indeterminada
Conducto colector	Papilar o sarcomatoide	Conducto colector medular	Indeterminado

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y síntomas iniciales son hematuria, dolor abdominal y una tumoración en el flanco o en el abdomen. Otros síntomas incluyen fiebre, pérdida de peso, anemia y un varicocele. Muy a menudo la neoplasia se detecta como un dato casual en alguna radiografía. El uso generalizado de estudios de imágenes seccionales (CT, ecografía, MRI) contribuye a su detección más oportuna, en especial tumoraciones renales detectadas de forma casual en estudios para identificar otros cuadros clínicos. El número cada vez mayor de tumores en estadio bajo descubiertos de esa manera ha contribuido a la prolongación de la supervivencia a cinco años en pacientes de carcinoma de células renales y un mayor empleo de cirugía con conservación de nefronas (nefrectomía parcial). Las neoplasias malignas mencionadas han sido vinculadas con muy diversos síndromes paraneoplásicos, como eritrocitosis, hipercalcemia, disfunción hepática no metastásica (síndrome de Stauffer) y disfibrinogenemia adquirida. El cuadro inicial incluye eritrocitosis sólo en cerca de 3% de los enfermos, y es más frecuente la anemia, signo de enfermedad avanzada.

Los estudios de valoración habituales de pacientes en quienes se sospecha tumores de células renales son la CT del abdomen y la pelvis, la radiografía de tórax, el análisis de orina y el estudio citológico de orina. Si se sospechan metástasis con base en los signos de la radiografía de tórax, está justificada la práctica de CT de tórax. La MRI ayuda a valorar la vena cava inferior en caso de sospecha de afectación o invasión por un trombo. En la práctica clínica hay que considerar como cancerosas todas las tumoraciones sólidas de riñones, hasta que se corrobore lo contrario; es indispensable un diagnóstico definitivo. Si no se detectan metástasis, está indicada la cirugía incluso si hay invasión de la vena renal. El diagnóstico diferencial de una tumoración renal incluye quistes, neoplasias benignas (adenoma, angiomiolipoma, oncocitoma), lesiones inflamatorias (pielonefritis o abscesos) y otras neoplasias malignas primarias o metastáticas. Otras de las neoplasias que pueden afectar los riñones comprenden el carcinoma de células de transición de la pelvis renal, el sarcoma, el linfoma y el tumor de Wilms, y todas ellas son causas menos frecuentes de tumoraciones en riñones que el cáncer de células renales.

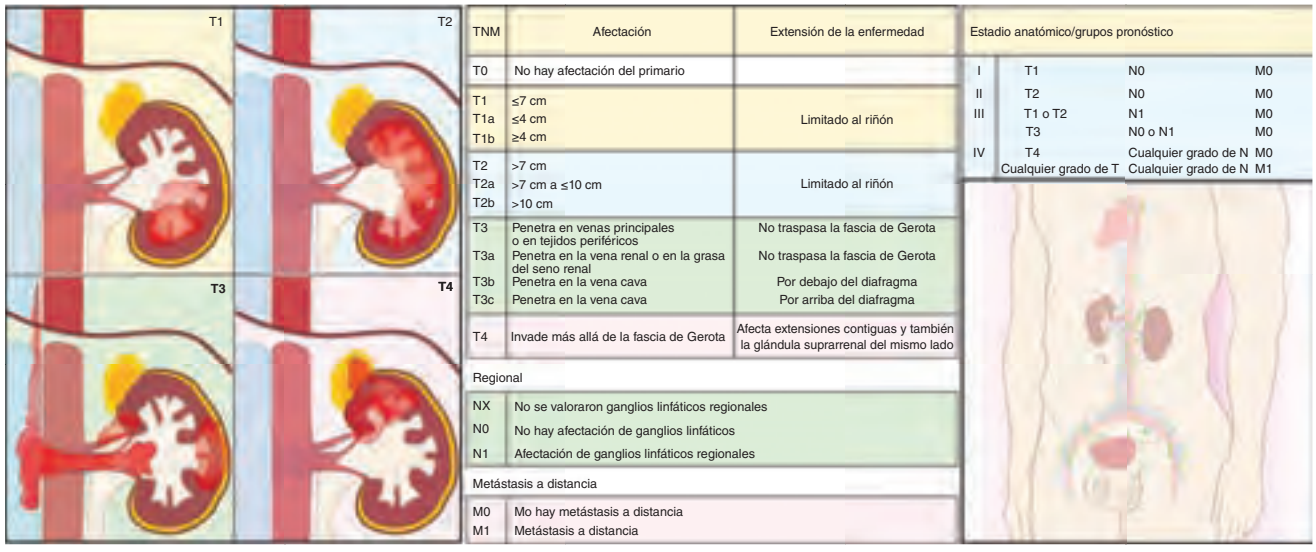
ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO

La estadificación se basa en el sistema de *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) **(fig. 114-2)**. Los tumores en estadio I tienen <7 cm en su diámetro máximo y están circunscritos a los riñones; los tumores en estadio II tienen dicha dimensión o más y también se limitan a los riñones; los de estadio III se extienden por la cápsula renal pero no rebasan la fascia de Gerota (o renal) (IIIa) o afectan un solo ganglio del hilio (N1), y la neoplasia en estadio IV incluye los tumores que han invadido órganos vecinos (pero no la glándula suprarrenal) o que afectan múltiples ganglios linfáticos o presentan metástasis a distancia. Las cifras de supervivencia a cinco años varían con cada estadio: >90% para el estadio I; 85% para el estadio II; 60% para el estadio III, y 10% para el estadio IV.

TRATAMIENTO CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES

NEOPLASIAS LOCALIZADAS

El tratamiento estándar de los tumores en estadio I o II y algunos casos de la enfermedad en estadio III es la nefrectomía parcial o radical. Esta última abarca la extirpación en bloque de la fascia de Gerota y su con-



TNM	Afectación	Extensión de la enfermedad
T0	No hay afectación del primario	
T1	≤7 cm	Limitado al riñón
T1a	≤4 cm	
T1b	≥4 cm	
T2	>7 cm	Limitado al riñón
T2a	>7 cm a ≤10 cm	
T2b	>10 cm	
T3	Penetra en venas principales o en tejidos periféricos	No traspasa la fascia de Gerota
T3a	Penetra en la vena renal o en la grasa del seno renal	No traspasa la fascia de Gerota
T3b	Penetra en la vena cava	Por debajo del diafragma
T3c	Penetra en la vena cava	Por arriba del diafragma
T4	Invade más allá de la fascia de Gerota	Afecta extensiones contiguas y también la glándula suprarrenal del mismo lado
Regional		
NX	No se valoraron ganglios linfáticos regionales	
N0	No hay afectación de ganglios linfáticos	
N1	Afectación de ganglios linfáticos regionales	
Metástasis a distancia		
M0	Mo hay metástasis a distancia	
M1	Metástasis a distancia	

Estadio anatómico/grupos pronóstico			
I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0
III	T1 o T2	N1	M0
	T3	N0 o N1	M0
IV	T4	Cualquier grado de N	M0
	Cualquier grado de T	Cualquier grado de N	M1

FIGURA 114-2. Estadificación del carcinoma de células renales. Sistema TNM, tumor, ganglios, metástasis.

tenido, que incluye el riñón, la glándula suprarrenal ipsolateral en algunos casos, y ganglios linfáticos hiliares cercanos. No hay consenso sobre la utilidad de la lifadenectomía regional. El hecho de que el tumor se haya extendido al interior de las venas renal o cava inferior (enfermedad en estadio III) no impide la ablación mencionada, incluso si se necesita circulación extracorpórea. Si se extirpa el tumor, en la mitad de los pacientes se prolongará la supervivencia.

En pacientes que tienen un solo riñón, y según el tamaño y el sitio en que está la lesión, se pueden intentar métodos de conservación de nefronas, por cirugía abierta o de tipo laparoscópico. La estrategia conservadora recién mencionada también se utiliza en individuos con tumores bilaterales. Las técnicas de nefrectomía parcial se aplican de forma programada para extirpar tumoraciones pequeñas en personas que tienen un riñón normal en el otro lado. El tratamiento complementario después de tal cirugía no mejora los resultados, ni siquiera en casos con mal pronóstico.

ENFERMEDAD AVANZADA

La cirugía tiene escasa utilidad en individuos con metástasis. A veces se observa supervivencia a largo plazo en enfermos en quien reaparece la neoplasia de la nefrectomía en un sitio solitario que puede extirparse. Una indicación de la nefrectomía con presencia de metástasis en la revisión inicial es aliviar el dolor o la hemorragia de un tumor primario. También la nefrectomía citorreductora antes del tratamiento sistémico prolonga la supervivencia en individuos muy bien escogidos que tienen tumores en estadio IV.

Las metástasis del carcinoma de células renales son muy resistentes a la quimioterapia. La administración de citocinas, como IL-II o IFN-α, genera regresión en 10 a 20% de los pacientes. Con la primera se obtiene una remisión completa y duradera en una fracción pequeña de pacientes. En términos generales, en casi todos los enfermos se considera insatisfactoria la administración de dichas sustancias.

La situación cambió de manera impresionante cuando los resultados de dos estudios con asignación al azar y hechos a gran escala definieron la utilidad del tratamiento antiangiógeno en la enfermedad en cuestión, como habían anticipado los estudios genéticos. Las dos investigaciones valoraron por separado dos antiangiógenos orales, el sorafenib y el sunitinib, que inhibieron las señales de tirosina cinasa a través de los receptores de VEGF y PDGF. Los dos fueron eficaces como fármacos de segunda línea después de que hubo evolución de la neoplasia durante el tratamiento con citocinas y al final las autoridades normativas los aprobaron para tratar el carcinoma avanzado de células renales. En un estudio con asignación al azar hecho en fase III, que comparó el sunitinib y el IFN α, se advirtió superioridad con el primero con un aceptable perfil de inocuidad. Los datos de la investigación hicieron que se cambiaran los tratamientos habituales de primera línea y en vez de IFN se usara sunitinib; este último fármaco se administró por vía oral en una dosis de 50 mg/día durante cuatro semanas de cada seis. Nuevos fármacos de la misma clase son el pazopanib y el axitinib; el primero ha sido comparado con el sunitinib en una investigación de fase III de primera línea con asignación al azar. Su eficacia fue similar y se observaron fatiga y efectos tóxicos cutáneos menores, con lo cual fueron mejores los índices de calidad de vida con el pazopanib comparado con el sunitinib. El temsirolimús y el everolimús, inhibidores del blanco de la rapamicina en los mamíferos (mTOR), presentan actividad en personas con tumores de mal pronóstico no tratados, y en neoplasias resistentes a sunitinib y sorafenib. Los pacientes se benefician del uso seriado de axitinib y everolimús después de la evolución hasta llegar al tratamiento de primera línea con sunitinib o pazopanib.

El pronóstico del carcinoma metastásico de células renales es variable. En un análisis, factores de mal pronóstico fueron el hecho de que no se hubiera realizado nefrectomía, un KPS <80, hipoglobinemia, hipocalcemia a pesar de corrección y nivel anormal de lactato deshidrogenasa. Los individuos que no tuvieron factor de peligro o que tuvieron uno, dos, tres o más, tuvieron una mediana de supervivencia de 24, 12 y cinco meses, respectivamente. Las neoplasias pueden seguir una evolución clínica impredecible y muy tardía, y es mejor corroborar su evolución antes de pensar en el tratamiento de tipo sistémico.

115 Enfermedades benignas y malignas de la próstata

Howard I. Scher, James A. Eastham

Los cambios benignos y malignos en la próstata se incrementan con la edad. Las autopsias de varones en la octava década de la vida muestran cambios hiperplásicos en más de 90% y cambios malignos en más de 70% de los individuos. La prevalencia elevada de estas enfermedades entre personas de edad avanzada, quienes a menudo tienen diferentes causas de morbilidad y mortalidad, obligan a un diagnóstico y tratamiento adaptados al riesgo. Esto puede lograrse al considerar estas enfermedades como una serie de estados. Cada estado representa un punto de referencia clínico diferente para el cual pueden recomendarse los tratamientos con base en los síntomas actuales, el riesgo de desarrollar síntomas o muerte por la enfermedad en relación con la muerte por otras causas en un intervalo dado. Para los trastornos proliferativos benignos, los síntomas de polaquiuria, infección y posible obstrucción deben sopesarse contra los efectos secundarios y complicaciones de las intervenciones médicas o quirúrgicas. Para los cánceres de próstata, el riesgo de desarrollar la enfermedad, síntomas o muerte por el cáncer deben compararse contra las morbilidades de los tratamientos recomendados y las enfermedades preexistentes.

ANATOMÍA

La próstata se ubica en la pelvis y está rodeada por el recto, vejiga, complejos venosos periprostático y dorsal y haces neurovasculares que participan

en la función eréctil, así como el esfínter urinario que participa en el control pasivo de la micción. La próstata está compuesta por glándulas tuboalveolares ramificadas dispuestas en lóbulos rodeadas por estroma fibromuscular. La unidad acinar incluye un compartimiento epitelial constituido por células epiteliales, basales y neuroendocrinas y separadas por una membrana basal, así como por un compartimiento del estroma que incluye fibroblastos y células de músculo liso. El antígeno prostático específico (PSA, *prostate-specific antigen*) y la fosfatasa ácida prostática (PAP, *prostatic acid phosphatase*) se producen en las células epiteliales. Las células epiteliales y del estroma expresan receptores de andrógenos (AR, *androgen receptors*) y dependen de los andrógenos para su crecimiento. La testosterona, el principal andrógeno circulante, es convertido por acción de la enzima 5α-reductasa a dihidrotestosterona en la glándula.

La porción periuretral de la glándula se incrementa de tamaño durante la pubertad y después de los 55 años de edad por el crecimiento de células no malignas en la zona de transición de la próstata que rodean a la uretra. La mayor parte de los cánceres se desarrolla en la zona periférica y los cánceres en esta ubicación pueden palparse durante el tacto rectal.

CÁNCER PROSTÁTICO

En Estados Unidos, en el año 2013 se diagnosticaron casi 238 590 casos de cáncer próstata y 29 720 varones fallecieron por ello. El número absoluto de muertes por cáncer de próstata ha disminuido en los últimos cinco años, lo que se ha atribuido al uso amplio de las estrategias de detección con PSA. Sin embargo, los beneficios de la detección en la supervivencia son poco claros. La paradoja del tratamiento es que aunque uno de cada seis varones finalmente serán diagnosticados con enfermedad, ésta permanece como la segunda causa de muerte por cáncer en varones, y sólo un varón de cada 30 con cáncer prostático fallece por dicho trastorno.

EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios epidemiológicos muestran que el riesgo de ser diagnosticado con cáncer prostático se incrementa por un factor de dos si un familiar de primer grado se vio afectado y por cuatro si dos o más han sido afectados. Los cálculos actuales son que casi 40% de los cánceres prostáticos de inicio reciente y 5 a 10% de todos los cánceres prostáticos son hereditarios. El cáncer de próstata afecta de manera diferente a los grupos étnicos. Los varones de edad comparable de raza negra tienen una incidencia más elevada de cáncer prostático y tumores más grandes y características histológicas más preocupantes que los varones caucásicos. Las variantes génicas polimórficas de los AR, el citocromo P450 C17 y el tipo II de la reductasa 5α de esteroides (SRD5A2) se han implicado en las variaciones en la incidencia.

La prevalencia de cánceres detectados en la autopsia es similar en todo el mundo, mientras que la incidencia de la enfermedad clínica varía. Así, los factores ambientales y dietéticos pueden participar en el crecimiento y progresión del cáncer prostático. El consumo de dietas ricas en grasa, como ácido linoleico α o los hidrocarburos aromáticos poliquísticos que se forman cuando se cocinan las carnes rojas, parecen incrementar el riesgo. Similar al cáncer mamario en mujeres asiáticas, el riesgo de cáncer prostático en varones asiáticos se incrementa cuando se desplazan a países occidentales. Los factores protectores incluyen el consumo del isoflavonoide genisteína (que inhibe la 5α-reductasa) que se encuentra en muchas leguminosas, vegetales crucíferos que contienen el isotiocianato sulforafeno, retinoides como el licopeno que se encuentra en tomates e inhibidores de la biosíntesis de colesterol (p. ej., fármacos estatínicos). El desarrollo de cáncer de próstata es un proceso de múltiples pasos. Un cambio temprano es la hipermetilación del gen promotor *GSTP1*, que ocasionan pérdida de la función de un gen que destoxifica carcinógenos. El encontrar que muchos cánceres de próstata se desarrollan adyacentes a una lesión denominada atrofia inflamatoria proliferativa (PIA, *proliferative inflammatory atrophy*) sugiere la participación de la inflamación.

PREVENCIÓN

A la fecha, la *U. S. Food and Drug Administration* (FDA) no ha aprobado complementos dietéticos o fármacos para la prevención del cáncer prostático y las guías clínicas importantes no recomiendan ninguno. Aunque las estatinas tienen algún efecto protector, los riesgos potenciales sobrepasan los beneficios dado el pequeño número de varones que fallece por cáncer prostático. Los resultados de varios estudios clínicos grandes, doble ciego, con asignación al azar sobre quimioprevención han establecido que los inhibidores de la 5α reductasa (5ARI) probablemente sean el tratamiento con mayor probabilidad de reducir el riesgo futuro de cáncer prostático. El estudio clínico *Prostate Cancer Prevention Trial* (PCPT), en el cual varones mayores de 55 años de edad recibieron placebo o el 5ARI finasterida, que inhibe la isoforma tipo 1, demostraron una reducción de 25% (intervalo de confianza de 95%, 19 a 31%) en el periodo de prevalencia de cáncer prostático en todos los grupos de edad a favor de la finasterida (18.4%) en comparación con el placebo (24.4%). En el estudio clínico *Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events* (REDUCE) se observó una reducción similar de 23% en un periodo de cuatro años en la prevalencia en favor de la dutasterida ($p = 0.001$). La dutasterida inhibe las isoformas tipo 1 y tipo 2 de 5ARI. Mientras que ambos estudios cumplieron con sus puntos de valoración, hubo preocupación de que la mayor parte de los cánceres que se evitaron fueran de bajo riesgo y de que hubiera un ligero incremento en la tasa de cánceres de importancia clínica (aquellos con calificación de Gleason más elevada) en el grupo que recibió tratamiento. Ninguno de los dos fármacos se ha aprobado por la FDA para la prevención del cáncer prostático. En comparación, el estudio clínico *Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial* (SELECT), que incluyó varones estadounidenses de raza negra ≥50 años y otros con edad ≥55 años, demostró que no existió diferencia en la incidencia de cáncer en pacientes que recibieron vitamina E (4.6%) o selenio (4.9%) solo o en combinación (4.6%) en comparación con el placebo (4.4%). En el *Physicians Health Study II* se demostró una falta similar de beneficios para la vitamina E, vitamina C y selenio.

MODELO DE ESTADOS CLÍNICOS

La evolución del cáncer de próstata (desde la aparición de una lesión paraneoplásica e invasora localizada en la próstata hasta la lesión metastásica que produce síntomas y por último, la muerte) puede abarcar décadas. Para facilitar el tratamiento de la enfermedad, los riesgos inherentes se consideran en el contexto de una serie de estados clínicos **(fig. 115-1)**. Los estados se definen desde el punto de vista operacional con base en si se establece o no el diagnóstico de cáncer y, para los pacientes con diagnóstico, si hay o no metástasis detectables en los estudios de imagen y en las concentraciones medidas de testosterona en sangre. Con este método, un individuo se ubica en un estado y permanece en éste hasta que ocurre progresión. En cada valoración, la decisión de ofrecer tratamiento y una forma específica de tratamiento se basa en los riesgos impuestos por el cáncer con respecto a las causas de mortalidad que pueden estar presentes en el individuo. Mientras más avanzada es la enfermedad, más grande es la necesidad de tratamiento.

Para los individuos con diagnóstico de cáncer, la decisión de someterse a pruebas para detectar cáncer se basa en la esperanza de vida estimada del individuo y, por separado, en la probabilidad de que exista un cáncer de importancia clínica. Para aquellos con diagnóstico de cáncer prostático, el modelo de estados clínicos toma en consideración la probabilidad de desarrollar síntomas o de fallecer por cáncer prostático. Así, un paciente con cáncer prostático localizado que se extirpó por medios quirúrgicos permanece en un estado de enfermedad localizada en tanto que las concentraciones de PSA permanezcan indetectables. El tiempo que permanece el individuo en un estado se vuelve una medida de eficacia de la intervención, aunque el efecto podría no ser valorable por años. Como muchos de los varones con cáncer activo no tienen riesgo para metástasis, síntomas o muerte, el modelo de estados clínicos permite la diferenciación entre la *curación* (la eliminación de todas las células cancerosas, el objetivo terapéutico primario cuando se trata la mayor parte de los cánceres) y el *control del cáncer*, en donde la evolución de la enfermedad se altera y los síntomas se controlan hasta que el paciente fallece por otras causas. Éstos pueden ser equivalentes terapéuticamente desde el punto de vista del paciente si éste no ha experimentado síntomas de la enfermedad o necesidad del tratamiento para controlarlos. Incluso cuando hay recurrencia documentada, no siempre es necesario el tratamiento inmediato. Al momento del diagnóstico, la necesidad de la intervención se basa en el ritmo en que se desarrolla la enfermedad en el individuo, con respecto a la relación de riesgo-beneficio del tratamiento que se está considerando.

DETECCIÓN Y DIAGNÓSTICO

Exploración física La necesidad de establecer el diagnóstico de cáncer prostático se basa en los síntomas, en un tacto rectal anormal o de manera más típica, en el cambio o elevación de las concentraciones de PSA. Los antecedentes urológicos deben dirigirse a los síntomas de obstrucción vesical, continencia, potencia o cambios en el patrón de micción.

El tacto rectal toma en consideración el tamaño de la próstata y su consistencia y las anomalías en la glándula o más allá de ésta. Muchos cánceres ocurren en la zona periférica y pueden palparse en el tacto rectal. Los carcinomas característicamente son duros, nodulares e irregulares, mientras que la induración también puede deberse a hipertrofia prostática benigna (BPH) o cálculos. En términos generales, 20 a 25% de los varones con tacto rectal anormal tienen cáncer.

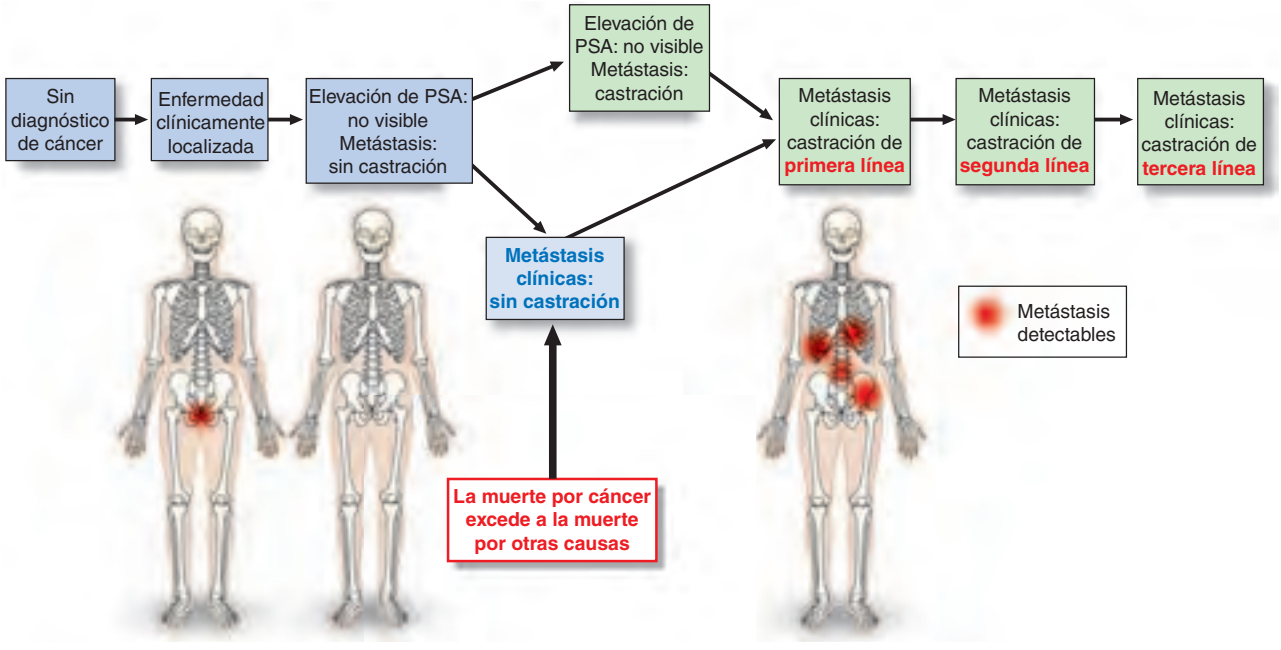


FIGURA 115-1. Estados clínicos del cáncer de próstata. PSA, antígeno prostático específico.

Antígeno prostático específico El antígeno prostático específico (peptidasa 3 relacionada con calicreína; KLK3) es una proteasa de serina relacionada con la calicreína que causa licuefacción del coágulo seminal. Se produce en las células epiteliales malignas y no malignas y, como tal, es específico de la próstata, no específico del cáncer prostático. Las concentraciones séricas también pueden incrementarse en casos de prostatitis y BPH. Las concentraciones séricas no se ven afectadas de manera significativa por el tacto rectal, pero la realización de biopsia prostática puede incrementar las concentraciones de PSA hasta en 10 veces por ocho a 10 semanas. El PSA circulante en la sangre es inactivo y forma principalmente un complejo con el inhibidor de la proteasa α_1-antiquimotripsina y en la forma de PSA libre (no unido a proteínas). La formación de complejos entre PSA, α_2 macroglobulinemia u otros inhibidores de la proteasa es menos significativo. El PSA libre se elimina con rapidez de la sangre por filtración glomerular con una vida media estimada de 12 a 18 h. La eliminación de PSA unido a α_1 antiquimotripsina es lenta (vida media estimada de una a dos semanas) porque es demasiado grande para eliminarse a través de los riñones. Luego de seis semanas de haber extirpado la próstata, las concentraciones deben ser indetectables. La tinción inmunohistoquímica para PSA puede utilizarse para establecer el diagnóstico de cáncer prostático.

DETECCIÓN TEMPRANA Y DETECCIÓN CON PSA La prueba de PSA fue aprobada por la FDA en 1994 para la detección temprana de cáncer prostático y el uso amplio de esta prueba para desempeñar una función importante en la proporción de varones diagnosticados con cánceres en etapas iniciales: más de 70 a 80% de los nuevos cánceres diagnosticados están clínicamente confinados al órgano. La concentración de PSA en sangre está fuertemente relacionada con el riesgo de resultados del cáncer de próstata. Una medición de PSA a los 60 años de edad se asocia (área bajo la curva [AUC] de 0.90) con riesgo de por vida de muerte por cáncer de próstata. La mayor parte de los cánceres de próstata (90%) ocurren en varones con concentraciones de PSA en el cuartil superior (>2 ng/mL), aunque sólo una pequeña proporción de pacientes con PSA >2 ng/mL desarrollará cáncer prostático letal. Pese a esto y a las reducciones en la tasa de mortalidad reportadas en grandes estudios clínicos de detección de cáncer de próstata con asignación al azar, el uso sistemático de la prueba es motivo de controversia.

La *U.S. Preventive Services Task Force* (USPSTF) revisó la evidencia para la detección de cáncer de próstata y estableció recomendaciones claras contra la detección. Al otorgar un grado "D" en las recomendaciones de esta revisión, la USPSTF concluyó que "había una certeza moderada o elevada de que este servicio no produciría beneficios netos o bien, que los daños sobrepasaban a los beneficios". Aún es tema de debate si los riesgos de la detección, o el diagnóstico y tratamiento excesivos, están justificados por los beneficios en términos de reducción de la mortalidad de cáncer de próstata. En respuesta a la USPSTF, la *American Urological Association* (AUA) actualizaron sus declaraciones de consenso con respecto a la detección de cáncer de próstata. Concluyeron que la calidad de la evidencia para los beneficios de la detección era moderada y que la evidencia de lesión fue elevada para varones de 55 a 69 años de edad. Para varones fuera de este intervalo de edad se carece de evidencia de supuestos beneficios, pero permanecían los riesgos de la detección, lo que incluía el diagnóstico y tratamiento excesivos. La AUA recomendó que se considere la toma de decisiones compartidas para la detección con PSA en varones de 55 a 69 años, un grupo de edad para los cuales el beneficio puede sobrepasar los riesgos. Fuera de este intervalo de edad, no se recomienda la detección sistemática con PSA, con base en la evidencia disponible. La guía completa se encuentra disponible en la dirección electrónica www.AUAnet.org/education/guidelines/prostate-cancer-detection.cfm.

Los criterios con PSA utilizados para recomendar la biopsia prostática diagnóstica han evolucionado con el paso del tiempo. Sin embargo, con base en los puntos de referencia utilizados a menudo para la biopsia prostática (PSA total ≥4 ng/mL), la mayor parte de los varones con elevación de PSA no tienen evidencia histológica de cáncer de próstata al momento de la biopsia. Además, muchos varones con concentraciones de PSA por debajo de ese nivel de referencia poseen células cancerosas en la próstata. La información del estudio PCPT demostró que no existe una cifra de PSA por debajo de la cual el riesgo de cáncer de próstata sea de cero. Así, las concentraciones de PSA establecen la probabilidad de que un varón presente cáncer si se somete a biopsia prostática. El objetivo es incrementar la sensibilidad de la prueba para varones más jóvenes con mayor probabilidad de fallecer por esta enfermedad y para reducir la frecuencia de detección de cánceres de potencial maligno bajo en varones de edad avanzada que probablemente fallecerán por otras causas. Los pacientes con prostatitis sintomática deben recibir un ciclo de antibióticos antes de la biopsia. Sin embargo, se desalienta fuertemente el uso sistemático de antibióticos en varones asintomáticos con aumento de las concentraciones de PSA.

Biopsia prostática El diagnóstico de cáncer se establece por biopsia con aguja guiada por imágenes. La visualización directa por ecografía transrectal (TRUS) o por resonancia magnética nuclear (MRI) asegura que se obtengan muestras de todas las áreas de la glándula. Los esquemas actualizados recomiendan un patrón ampliado de 12 biopsias que incluya muestras de la zona periférica así como del nódulo palpable o bien, obtención de muestras de lesiones sospechosas en el estudio de imagen. A los varones con PSA anormal y biopsia negativa se les debe recomendar que se sometan a biopsia de repetición.

ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO DE LA BIOPSIA Cada biopsia por sacabocado se examina en busca de cáncer y la cantidad de cáncer se cuantifica con base en la longitud del cáncer en el centro de la glándula y el porcentaje del centro de la glándula afectado. De los cánceres identificados, >95% son adenocarcinomas; el resto son células tumorales epidermoides o transicionales o, rara vez, carcinosarcomas. Las metástasis a la próstata son poco comunes, pero en algunos casos los cánceres de colon o los tumores de células transicionales de la vejiga invaden la glándula por extensión directa.

CUADRO 115-1 Clasificación TNM

Sistema de estadificación TNM para el cáncer de próstata[a]	
Tx	No puede valorarse tumor primario
T0	Sin evidencia de tumor primario
Enfermedad localizada	
T1	Tumor no aparente en la clínica, no es palpable ni visible en los estudios de imagen
T1a	Tumor incidental detectado en estudio histológico en ≤5% del tejido extirpado; no palpable
T1b	Tumor incidental detectado en estudio histológico en >5% del tejido extirpado
T1c	Tumor identificado en biopsia con aguja (p. ej., por elevación de PSA)
T2	Tumor confinado a la próstata[b]
T2a	El tumor afecta la mitad de uno de los lóbulos o menos
T2b	El tumor afecta más de la mitad de un lóbulo, pero no ambos lóbulos
T2c	El tumor afecta ambos lóbulos
Extensión local	
T3	El tumor se extiende través de la cápsula prostática[c]
T3a	Extensión extracapsular (unilateral o bilateral)
T3b	El tumor invade las vesículas seminales
T4	El tumor se encuentra fijo o invade estructuras adyacentes diferentes a las vesículas seminales, como el esfínter externo, recto, vejiga, músculos elevadores, pared pélvica o combinaciones de éstas
Enfermedad metastásica	
N1	Ganglios linfáticos regionales positivos
M1	Metástasis distantes

[a] Revisado de SB Edge *et al.* (eds): *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York, Springer, 2010. [b] El tumor que se encuentra en uno o en ambos lóbulos en la biopsia con aguja, pero que no es palpable ni visible de manera fiable en estudios de imagen se clasifica como T1c. [c] Invasión hacia el ápice de la próstata o al interior de la cápsula prostática (pero no más allá) no se clasifica como T3, sino como T2.

Abreviaturas: PSA, antígeno prostático específico; TNM, tumor, ganglios linfáticos, metástasis.

Cuando el cáncer de próstata se diagnostica, se asigna una medición de la agresividad histológica utilizando el sistema de gradación de Gleason, en el cual el patrón histológico glandular dominante y secundario se califican del 1 (bien diferenciados) a 5 (indiferenciados) y se suman para dar una calificación total de 2 a 10 para cada tumor. El área menos diferenciada del tumor (es decir, el área con la mayor calificación histológica) a menudo determina la conducta biológica. También se registra la presencia o ausencia de invasión perineural y diseminación extracapsular.

Estadificación del cáncer prostático El sistema de estadificación del tumor, ganglios linfáticos y metástasis (TNM) incluye categorías para los cánceres identificados sólo con base en un PSA anormal (T1c) de aquellos con una lesión palpable, pero limitada a la glándula (T2) y aquellos que se extienden fuera de la glándula (T3 y T4) **(cuadro 115-1, fig. 115-2)**. El tacto rectal sólo es inexacto para determinar la extensión de la enfermedad en la glándula, la presencia o ausencia de invasión capsular, la afección de las vesículas seminales y la extensión de la enfermedad a los ganglios linfáticos. Como el tacto rectal es inadecuado para la estadificación, el sistema de estadificación TNM se modificó para incluir los resultados de los estudios de imagen. Por desgracia, ninguna prueba aislada ha demostrado indicar con precisión la etapa con la presencia de enfermedad confinada al órgano, la afección de las vesículas seminales o la diseminación a ganglios linfáticos.

La TRUS es una técnica de imagen que se utiliza a menudo para valorar el tumor primario, pero su principal uso es para dirigir las biopsias de próstata, no para la estadificación. Ningún dato en la TRUS indica de manera consistente cáncer con certeza. La CT carece de sensibilidad y especificidad para detectar extensión extraprostática y es inferior a la MRI para la visualización de ganglios linfáticos. En términos generales, la MRI realizada con espiral endorrectal es superior a la CT para detectar cáncer en la próstata y para valorar la extensión local de la enfermedad. La MRI con ponderación T1 produce una señal intensa en la grasa periprostática, plexo venoso periprostático, tejidos perivesiculares, ganglios linfáticos y médula ósea. La MRI con ponderación T2 demuestra la estructura interna de la próstata y vesículas seminales. La mayor parte de los cánceres tiene señal baja, mientras que la zona periférica normal tiene señal elevada, aunque la técnica carece de sensibilidad y especificidad. La MRI también es útil para la planificación de la cirugía y de la radioterapia.

La gammagrafía ósea se utiliza para valorar la diseminación a sitios óseos. La prueba es sensible pero relativamente inespecífica porque las áreas de incremento de la captación no siempre están relacionadas con enfermedad metastásica. Las fracturas en consolidación, artritis, enfermedad de Paget y otras enfermedades también causan captación anormal. La gammagrafía ósea positiva verdadera es poco común con cifras de PSA <10 ng/mL, a menos que el tumor sea de alta malignidad.

TRATAMIENTO CÁNCER DE PRÓSTATA POR ESTADO CLÍNICO

CÁNCER DE PRÓSTATA CLÍNICAMENTE LOCALIZADO

Son aquellos que parecen no acompañarse de metástasis después de que se han realizado los estudios de estadificación. Los pacientes con enfermedad clínicamente localizada se tratan con prostatectomía radical, radioterapia o vigilancia activa. La elección del tratamiento requiere la consideración de varios factores: la presencia de síntomas, la probabilidad de que un tumor no tratado afecte de manera adversa la calidad o duración de la supervivencia y, por tanto, se requiera tratamiento y la probabilidad de que el tumor pueda ser curado con una sola modalidad terapéutica dirigida a la próstata o que podría requerir tratamiento local y sistémico para lograr la curación.

Los datos de las publicaciones médicas no proporcionan evidencia clara en cuanto a la superioridad de cualquiera de estos tratamientos con respecto al otro. La comparación de resultados de diversas formas de tratamiento es limitada por la falta de estudios clínicos prospectivos, sesgos de envío y por la experiencia de los equipos tratantes, así como las diferencias en los puntos de valoración y definiciones de control del cáncer. A menudo se utiliza la supervivencia sin recaídas por PSA porque un efecto en la progresión de las metástasis o en la supervivencia podría no ser aparente por años. Después de la cirugía radical para eliminar todo el tejido prostático, la PSA podría volverse indetectable en sangre en seis semanas. Si la PSA permanece o se torna detectable después de la prostatectomía radical, debe considerarse que el paciente tiene enfermedad persistente. Por el contrario, después de la radioterapia la PSA no se torna indetectable porque los elementos no malignos residuales de la glándula continúan produ-

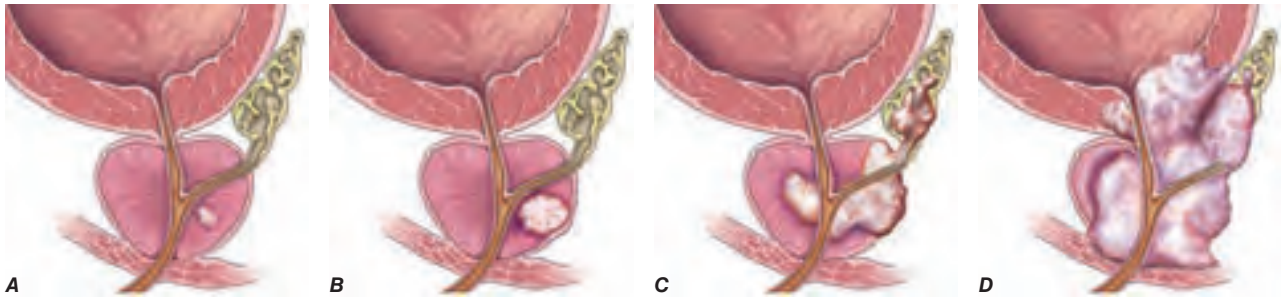


FIGURA 115-2. Etapas T del cáncer de próstata. *A.* T1, tumor no aparente en la clínica, no es palpable ni visible en los estudios de imagen; ***B.*** T2, tumor confinado a la próstata; ***C.*** T3, el tumor se extiende a través de la cápsula prostática y puede invadir las vesículas seminales; ***D.*** T4, el tumor se encuentra fijo o invade estructuras adyacentes. Alrededor de 81% de los pacientes se presenta con enfermedad local (T1 y T2), lo cual se asocia con tasas de supervivencia a cinco años de 100%. Otro 12% de los pacientes tiene enfermedad regional (T3 y T4a sin metástasis), lo que también se asocia con tasas de supervivencia a cinco años de 100%. Alrededor de 4% de los pacientes acuden con enfermedad distante (T4 con metástasis), lo que se asocia con supervivencia a cinco años de 28% (3% de los pacientes permanecen sin gradación, lo que se asocia con tasas de supervivencia a cinco años de 73%). *(Datos de AJCC, http://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html. Figura © 2014 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; con autorización.)*

ciendo PSA incluso si todas las células cancerosas han sido eliminadas. De la misma forma, el control del cáncer no está bien definido para pacientes tratados con vigilancia activa, porque las concentraciones de PSA continuarán elevándose en ausencia de tratamiento. Otros resultados son el tiempo objetivo para la progresión (local o sistémica), supervivencia específica para cáncer y supervivencia general; sin embargo, estos resultados pueden tomar años para su valoración.

Mientras más avanzada se encuentra la enfermedad, menor es la probabilidad de control local y más elevada es la probabilidad de recaída sistémica. Más importante es que en las categorías T1, T2 y T3 de la enfermedad son cánceres con diversos pronósticos. Algunos tumores T3 son curables con tratamiento dirigido sólo a la próstata y algunas lesiones T1 tienen probabilidad alta de recaída sistémica, que requiere de tratamiento local y sistémico para lograr la curación. En particular, para los cánceres T1c la etapa sola es inadecuada para pronosticar los resultados y elegir el tratamiento; deben tomarse en consideración otros factores.

Nomogramas Para valorar mejor el riesgo y guiar la selección del tratamiento, muchos grupos han desarrollado modelos pronósticos o nomogramas que utilizan la combinación de la etapa T clínica inicial, la calificación de Gleason de la biopsia y la concentración inicial de PSA. Algunos utilizan puntos de referencia aislados (PSA <10 o ≥10 ng/mL; calificación de Gleason ≤6, 7 o ≥8); otros emplean nomogramas que utilizan PSA y la calificación de Gleason como variables continuas. Se han reportado más de 100 nomogramas que pronostican la probabilidad de que haya cáncer prostático de importancia clínica, la extensión de la enfermedad (confinada al órgano en comparación a no confinada al órgano, ganglios negativos o positivos) o la probabilidad de éxito del tratamiento para regímenes locales específicos utilizando variables previas al tratamiento. Existe controversia considerable sobre qué constituye el "alto riesgo" con base en la probabilidad esperada de éxito o de fracaso. En tales situaciones, los nomogramas y modelos de predicción tienen limitaciones. Es motivo de controversia exactamente cuál es la probabilidad de éxito o fracaso que puede llevar a un médico a recomendar y a un paciente a buscar métodos alternativos. Como un ejemplo, podría ser apropiado recomendar la cirugía radical para pacientes jóvenes con baja probabilidad de curación. Los nomogramas se han refinado de manera continua para incorporar parámetros clínicos adicionales, determinantes biológicos y un año de tratamiento, lo cual puede afectar los resultados, lo que hace de la toma de decisiones terapéuticas un proceso dinámico.

Eventos adversos relacionados con el tratamiento La frecuencia de eventos adversos varía con la modalidad terapéutica y la experiencia del equipo tratante. Por ejemplo, después de prostatectomía radical las tasas de incontinencia varían de 2 a 47% y las tasas de impotencia de 25 a 89%. Parte de la variabilidad se relaciona con la forma en que se definen las complicaciones y si el paciente o el médico reportan el evento. El tiempo de valoración también es importante. Después de la cirugía, la impotencia es inmediata pero puede corregirse con el paso del tiempo, mientras que con la radioterapia la impotencia no ocurre de inmediato, pero se desarrolla con el paso del tiempo. De mayor preocupación para los pacientes son los efectos sobre la continencia, potencia sexual y función intestinal.

Prostatectomía radical El objetivo de la prostatectomía radical es extirpar el cáncer por completo con bordes quirúrgicos limpios, para conservar la continencia al tiempo que se conserva el esfínter externo y se preserva la potencia al respetar los nervios autónomos en los haces neurovasculares. El procedimiento se recomienda para pacientes con esperanza de vida de 10 años o más y se realiza a través de un acceso retropúbico o perineal o a través de un acceso laparoscópico a mano o con cirugía de mínima invasión asistida con robot quirúrgico. Pueden predecirse los resultados utilizando nomogramas posoperatorios que consideran factores previos al tratamiento y los datos patológicos al momento de la intervención quirúrgica. La falla del PSA suele definirse como una concentración superior a 0.1 o 0.2 ng/mL. Se carece de criterios específicos para guiar la selección de un método sobre otro. La cirugía de mínima invasión a menudo ofrece la ventaja de menor estancia hospitalaria y reducción de la hemorragia. Las tasas de control de cáncer, recuperación de la continencia y recuperación de la función eréctil son comparables entre los procedimientos abiertos o con cirugía de mínima invasión. El cirujano individual, más que el acceso quirúrgico utilizado, es más importante para determinar los resultados después de la intervención quirúrgica.

En un intento por mejorar los resultados de la cirugía para pacientes con alto riesgo se ha explorado el tratamiento hormonal neoadyuvante, utilizando diversas definiciones. Los resultados de varios estudios clínicos grandes que estudiaron el agotamiento de andrógenos por tres u ocho meses antes de la cirugía demostraron que las concentraciones de PSA sólo disminuyeron en 96%, el volumen prostático disminuyó en 34% y la tasa de bordes quirúrgicos positivos disminuyó de 41 a 17%. Por desgracia, las hormonas no produjeron mejoría en la supervivencia sin recaída de PSA. Así, no se recomienda el tratamiento hormonal neoadyuvante.

Los factores relacionados con la continencia después de prostatectomía radical incluyen edad avanzada y longitud de la uretra, lo que afecta la capacidad de conservar la uretra más allá del vértice en el esfínter distal. La habilidad y experiencia del cirujano también son factores importantes. La recuperación de la función eréctil se asocia con individuos más jóvenes, calidad de las erecciones antes de la operación y la ausencia de daño a los haces neurovasculares. En términos generales, se inicia la recuperación de la función eréctil casi seis meses después de la operación si se conservan ambos haces neurovasculares. La potencia se reduce a la mitad si se sacrificó al menos un haz neurovascular. En términos generales, con la disponibilidad de fármacos como los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 (PDE5), las inserciones intrauretrales de alprostadil y las inyecciones intracavernosas de vasodilatadores, muchos pacientes recuperan una función sexual satisfactoria.

Radioterapia La radioterapia se administra con haz externo, por fuentes radiactivas implantadas en la glándula o por la combinación de las dos técnicas.

RADIOTERAPIA DE HAZ EXTERNO La radioterapia de haz externo contemporánea requiere un tratamiento conformacional tridimensional para maximizar la dosis a la próstata y reducir la exposición al tejido normal circundante. La radioterapia de intensidad modulada (IMRT, *intensity-modulated radiation therapy*) permite aplicar la dosis y el suministro de dosis más elevadas a la próstata y la disminución adicional en la exposición del tejido sano en comparación con el tratamiento conformacional tridimensional solo. Tales avances han permitido la administración segura de dosis >80 Gy y han ocasionado tasas más elevadas de control local y menos efectos secundarios.

El control del cáncer después de la radioterapia se ha definido por varios criterios, lo que incluye una reducción en PSA <0.5 o 1 ng/mL, concentraciones de PSA "que no se incrementan" y biopsia de próstata negativa dos años después de completar el tratamiento. La definición estándar actual de falla bioquímica (definición de Phoenix) es el incremento en el PSA ≥2 ng/mL más elevado que la concentración más baja de PSA lograda. La fecha del fracaso es al momento de realizar la prueba y no de manera retrospectiva.

La dosis de radiación es crítica para la erradicación del cáncer prostático. En un estudio representativo se logró un nadir de PSA <1.0 ng/mL en 90% de los pacientes que recibían 75.6 u 81.0 Gy en comparación con 76 y 56% de aquellos que recibieron 70.2 y 64.8 Gy, respectivamente. Las tasas de biopsia positivas a 2.5 años fueron de 4% para aquellos tratados con 81 Gy en comparación con 27 y 36% para aquellos que recibieron 75.6 y 70.2 Gy, respectivamente.

En términos generales, la radioterapia se asoció con mayor frecuencia de complicaciones intestinales (sobre todo diarrea y proctitis) en comparación con la cirugía. La frecuencia tiene relación directa con el volumen de la pared rectal anterior que recibió la dosis total de tratamiento. En una serie, las toxicidades rectales o urinarias de grado 3 se observaron en 2.1% de los pacientes que recibieron una mediana de dosis de 75.6 Gy, mientras que las estenosis uretrales grado 3 que requirieron dilatación ocurrieron en 1% de los casos, todos los cuales fueron sometidos a extirpación transuretral de próstata (TURP, *transurethral resection of the prostate*). Los datos acumulados muestran que en la frecuencia de los efectos tóxicos grados 3 y 4 fue de 6.9 y 3.5%, respectivamente, para pacientes que recibieron >70 Gy. La frecuencia de disfunción eréctil está relacionada con la edad del paciente, la calidad de las erecciones antes del tratamiento, la dosis administrada y el tiempo de valoración. La disfunción eréctil después de la radiación se relacionó con alteración de la irrigación y no por lesión de las fibras nerviosas.

El tratamiento hormonal neoadyuvante antes de la radioterapia tuvo por objeto disminuir el tamaño de la próstata y, en consecuencia, reducir la exposición de los tejidos normales a la dosis total de radiación, lo que incrementa las tasas de control local y disminuye la tasa de fallas sistémica. La monoterapia a corto plazo puede reducir los efectos tóxicos y mejorar las tasas de control local, pero se necesita tratamiento a largo plazo (dos a tres años) para prolongar el tiempo de falla de PSA y reducir el riesgo de enfermedad metastásica en varones con cáncer de alto riesgo. El impacto en la supervivencia ha sido menos claro.

BRAQUITERAPIA La braquiterapia es la implantación directa de fuentes radiactivas (semillas) en la próstata. Se basa en el principio de que el depósito de energía de radiación en los tejidos disminuye en función del cuadrado de la distancia a partir de la fuente **(cap. 103e)**. El objetivo es suministrar radiación intensiva a la próstata, reduciendo la exposición a los tejidos circundantes. La técnica estándar actual logra una distribución de la dosis más homogénea al colocar implantes de acuerdo a una plantilla individualizada con base en la valoración por estudios de imagen del cáncer y dosimetría optimizada por computadora. La implantación se realiza por vía transperineal como un procedimiento ambulatorio con estudios de imagen en tiempo real.

La mejoría en las técnicas de braquiterapia han ocasionado menos complicaciones y una reducción notable en las tasas de falla local. En una serie de 197 pacientes vigilados por una mediana de tres años, la supervivencia sin recaída por PSA actuarial a cinco años para pacientes con concentraciones de PSA previas al tratamiento de 0-4, 4-10 y >10 ng/mL fueron de 98, 90 y 89%, respectivamente. En reportes separados de 201 pacientes sometidos a biopsias después del tratamiento, 80% fueron negativas, 17% fueron indeterminadas y 3% fueron positivas. El resultado no cambió con la vigilancia a largo plazo. No obstante, muchos médicos consideran que la implantación debe reservarse para pacientes con características de pronóstico bueno o intermedio.

La braquiterapia es bien tolerada, aunque la mayor parte de los pacientes experimentan polaquiuria y urgencia que puede persistir por varios meses. Se ha observado incontinencia en 2 a 4% de los casos. Se han observado tasas más elevadas de complicaciones en pacientes sometidos a TURP previo, mientras que aquellos con síntomas obstructivos al inicio se encuentran en mayor riesgo de retención y síntomas miccionales persistentes. Se ha reportado proctitis en <2% de los pacientes.

Vigilancia activa Aunque el cáncer de próstata es la forma más común de cáncer que afecta a varones en Estados Unidos, los pacientes se están diagnosticando en etapas más tempranas y más a menudo se presentan con enfermedad en etapas iniciales. La vigilancia activa, descrita con anterioridad como *espera expectante* o *tratamiento diferido* es la política de vigilar la enfermedad a intervalos fijos con tacto rectal, mediciones de PSA y biopsias prostáticas de repetición, según está indicado, hasta que los cambios histopatológicos o serológicos se correlacionen con progresión de la enfermedad que es indicación para tratamiento con fines curativos. Se ha evolucionado de estudios que valoran a varones predominantemente de edad avanzada con tumores bien diferenciados, que no demostraron progresión clínica significativa por periodos prolongados, la identificación del contraste en la incidencia de mortalidad específica por la enfermedad, la alta prevalencia de cánceres en autopsias y los esfuerzos para reducir el tratamiento excesivo. Un estudio reciente de detección calculó que entre 50 a 100 varones con enfermedad de bajo riesgo necesitarían tratamiento para la prevención de una muerte específica por cáncer prostático.

Los argumentos contra la vigilancia activa son los resultados de un estudio clínico sueco con asignación al azar de prostatectomía radical en comparación con vigilancia activa. Con una mediana de vigilancia de 6.2 años, los varones tratados con cirugía radical tuvieron menor riesgo de muerte por cáncer de próstata con respecto a los pacientes con vigilancia activa (4.6% en comparación con 8.9%) y menor riesgo de progresión metastásica (razón de riesgo, 0.63). La selección de casos es fundamental y un área de intenso estudio es la determinación de parámetros clínicos que pronostiquen la agresividad del cáncer y que puedan utilizarse en varones selectos. En una serie de prostatectomías, se calculó que 10 a 15% de los individuos tratados tenían enfermedad "insignificante". Un grupo de criterios incluyó a varones con tumores clínicos T1c con calificación de Gleason de 6 o menos en la biopsia prostática, lo que incluyó tres o menos muestras, cada una de las cuales tenía una afectación <50% por el tumor y densidad de peso menor de 0.15.

Las preocupaciones sobre la vigilancia activa incluyen la capacidad limitada para predecir los resultados histopatológicos con biopsia con aguja, incluso cuando se obtienen múltiples muestras por sacabocado, la identificación de enfermedad de múltiples focos y la posibilidad de pasar por alto oportunidades para curar la enfermedad. Los nomogramas para ayudar en la predicción sobre los pacientes que pueden tratarse con seguridad con vigilancia activa aún deben refinarse y conforme mejore su precisión pronóstica, sería de anticiparse que más pacientes serán elegibles.

ELEVACIÓN DE PSA DESPUÉS DEL TRATAMIENTO LOCAL DEFINITIVO

Este término se aplica a un grupo de pacientes en los que la única manifestación de la enfermedad es el incremento en las concentraciones de PSA después de la cirugía, de la radioterapia o de ambas. Por definición, no existe evidencia de enfermedad en los estudios de imagen. Para estos pacientes, el aspecto central es conocer si el incremento en la PSA es consecuencia de enfermedad persistente en el sitio primario, enfermedad sistémica o ambas. En teoría, la enfermedad en el sitio primario puede ser curable con tratamiento local adicional.

La decisión de recomendar la radioterapia después de la prostatectomía se guía por los resultados histopatológicos al momento de la intervención quirúrgica, porque los estudios de imagen como la CT y gammagrafía ósea por lo general no dan información. Algunos recomiendan la tomografía por emisión de positrones (PET) con colina-11, pero la disponibilidad en Estados Unidos es limitada. Otros recomiendan que se obtenga una biopsia de la anastomosis ureterovesical antes de considerar la radioterapia, mientras que otros ofrecen tratamiento empírico con base en los factores de riesgo. Los factores que parecen la respuesta para la radioterapia de rescate son bordes quirúrgicos positivos, calificación de Gleason baja en la muestra de prostatectomía radical, intervalo prolongado de la cirugía a la falla con PSA, tiempo lento de duplicación de las concentraciones de PSA, ausencia de enfermedad en los ganglios linfáticos y bajas concentraciones de PSA (<0.5 a 1 ng/mL) al momento del tratamiento con radiación. La radioterapia por lo general no se recomienda si hubo elevación persistente de PSA después de la cirugía, lo que suele indicar que la enfermedad se ha diseminado fuera del área del lecho prostático y que es poco probable que se controle con la radioterapia. Al igual que para otros estados patológicos, existen nomogramas para predecir la probabilidad de éxito.

Para pacientes con incremento de PSA después de la radioterapia, el tratamiento local de rescate puede considerarse si la enfermedad era "curable" al momento del diagnóstico, si se ha documentado enfermedad persistente por biopsia de la próstata y si no se observa enfermedad metastásica en los estudios de imagen. Por desgracia, la selección de casos se define mal y la mayor parte de las series y la morbilidad es significativa. Las opciones incluyen prostatectomía radical de rescate, quimioterapia de rescate, radioterapia de rescate y electroporación irreversible de rescate.

El incremento en las concentraciones de PSA después de cirugía o radioterapia puede indicar enfermedad subclínica o micrometastásica con o sin recurrencia local. En tales casos, la necesidad de tratamiento depende, en parte, de la probabilidad estimada de que el paciente desarrolle enfermedad metastásica clínicamente detectable y en qué marco de tiempo. No siempre se requiere el tratamiento inmediato, lo que se ha demostrado en una serie de pacientes que desarrollaron recurrencia bioquímica después de prostatectomía radical que no recibieron tratamiento sistémico hasta que se documentó enfermedad metastásica. En términos generales, la mediana de tiempo para la progresión metastásica con estudios de imagen fue de ocho años y 63% de los pacientes con incremento de las concentraciones de PSA permanecieron sin metástasis a los cinco años. Los factores relacionados con la progresión incluyeron calificación de Gleason de la muestra de prostatectomía radical, tiempo de recurrencia y tiempo para la duplicación de las concentraciones de PSA. Para aquellos con calificación de Gleason ≥8, la probabilidad de progresión metastásica fue de 37, 51 y 71% a tres, cinco y siete años, respectivamente. Si el tiempo de recurrencia fue <2 años y el tiempo de duplicación de la PSA fue prolongado (>10 meses), la proporción con enfermedad metastásica a los mismos intervalos fueron de 23, 32 y 53% en comparación con 47, 69 y 79% si el tiempo de duplicación era corto (<10 meses). Los tiempos de duplicación de PSA también son pronósticos para la supervivencia. En una serie, todos los pacientes que fallecieron por la enfermedad tuvieron tiempos de duplicación de PSA de tres meses o menos.

La mayor parte de los médicos recomienda el tratamiento si el tiempo de duplicación de PSA es de 12 meses o menos. Una dificultad para predecir el riesgo de diseminación metastásica, de aparición de síntomas o muerte por enfermedad en el estado de incremento de PSA es que la mayor parte de los pacientes recibe alguna forma de tratamiento antes de desarrollar metástasis. No obstante, continúan refinándose los modelos de predicción.

ENFERMEDAD METASTÁSICA: SIN CASTRACIÓN

El estado de *cáncer prostático metastásico sin castración* incluye a varones con metástasis visibles en estudios de imagen y concentraciones de testosterona que no corresponden a un estado de castración (>150 ng/100 mL). Los pacientes pueden ser de reciente diagnóstico o pueden tener recurrencia después de tratamiento para enfermedad localizada.

Los síntomas de enfermedad metastásica incluyen dolor por diseminación ósea, aunque muchos pacientes cursan asintomáticos pese a

diseminación extensa. Menos a menudo los síntomas se correlacionan con compromiso de la médula ósea (mieloptisis), compresión de la médula espinal o coagulopatía.

El tratamiento estándar es disminuir o agotar los andrógenos por medios quirúrgicos o médicos o bien, por antagonismo androgénico, en el cual los antiandrógenos se unen a los receptores de andrógenos. Más de 90% de las hormonas masculinas se producen en los testículos; menos de 10% se sintetizan en las glándulas suprarrenales. La orquiectomía quirúrgica es el método terapéutico ideal, pero rara vez se utiliza por la disponibilidad de tratamientos médicos eficaces y por el uso más amplio de hormonas en forma intermitente para pacientes que reciben tratamiento por periodos definidos, seguido de interrupción intencional del tratamiento (lo que se revisa más adelante) **(fig. 115-3)**.

Fármacos que reducen las concentraciones de testosterona Los tratamientos médicos que reducen las concentraciones de testosterona incluyen agonistas/antagonistas de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), inhibidores de 17,20-liasa, inhibidores de CYP17, estrógenos y progestágenos. De éstos, los análogos de GnRH como el acetato de leuprolida y el acetato de goserelina inicialmente producen incremento en las concentraciones de hormona luteinizante y hormona foliculoestimulante, seguido de regulación descendente de los receptores en la hipófisis, lo que actúa como castración química. Se han aprobado con base en comparaciones con asignación al azar que muestran un mejor perfil de seguridad (en específico, disminución de los efectos tóxicos cardiovasculares) con respecto al dietilestilbestrol (DES), con potencia equivalente. El incremento inicial en la testosterona puede ocasionar una exacerbación clínica de la enfermedad. Como tal, estos fármacos tienen contraindicación relativa en varones con síntomas obstructivos significativos, dolor relacionado con el cáncer o compromiso de la médula espinal. Los antagonistas de GnRH como degarelix logran concentraciones de castración de testosterona en 48 h sin un incremento inicial en las concentraciones séricas de testosterona y no causan exacerbación de la enfermedad. Los estrógenos, como el DES, se utilizan con poca frecuencia por el riesgo de complicaciones vasculares como retención de líquidos, flebitis, eventos embólicos y apoplejía. Los fármacos progestacionales solos son menos eficaces.

Los fármacos que reducen las concentraciones de testosterona se asocian con síndrome de agotamiento de andrógenos, lo que incluye bochornos, debilidad, fatiga, pérdida de la libido, impotencia, sarcopenia, anemia, cambios en la personalidad y depresión. También pueden ocurrir cambios en los lípidos, obesidad y resistencia a la insulina, junto con incremento en el riesgo de diabetes y enfermedades cardiovasculares, que se comportan como síndrome metabólico. Además, tal vez ocurra disminución de la densidad ósea que empeora con el paso del tiempo y que causa incremento en el riesgo de fracturas clínicas. Éste es un motivo particular de preocupación, que a menudo pasa inadvertido en varones con osteopenia preexistente, secundaria a hipogonadismo o uso de glucocorticoides o alcohol. El riesgo inicial de fractura puede valorarse utilizando la *Fracture Risk Assessment Scale* (FRAX), y para reducir el riesgo de fracturas se debe recomendar a los pacientes que consuman complementos de calcio y vitamina D, junto con bisfosfonatos o inhibidores del ligando RANK, denosumab.

Antiandrógenos Los antiandrógenos no esteroideos de primera generación, como la flutamida, bicalutamida y nilutamida antagonizan la unión del ligando a los receptores de andrógenos y se aprobaron inicialmente para bloquear las exacerbaciones de la enfermedad que pueden ocurrir con el incremento de las concentraciones séricas de testosterona relacionados con el tratamiento con agonistas de GnRH. Cuando los antiandrógenos se administran solos, las concentraciones de testosterona típicamente se incrementan por arriba de la cifra basal, pero en comparación con los tratamientos que reducen las concentraciones de testosterona, causan menos bochornos, tienen menor efecto en la libido, producen menos desgaste muscular y menos cambios en la personalidad, así como menor pérdida ósea. La ginecomastia permanece como un problema significativo, que puede aliviarse en parte con la administración de tamoxifeno.

Los reportes de la mayor parte de los estudios clínicos con asignación al azar sugieren que los resultados específicos para el cáncer son inferiores cuando se utilizan antiandrógenos solos. La bicalutamida, incluso en dosis de 150 mg (tres veces la dosis recomendada), se asoció con menor tiempo de progresión y supervivencia inferior en comparación con la castración quirúrgica para pacientes con enfermedad metastásica establecida. No obstante, muchos varones pueden aceptar el cambio de un resultado potencialmente inferior en el tratamiento del cáncer por una mejor calidad de vida.

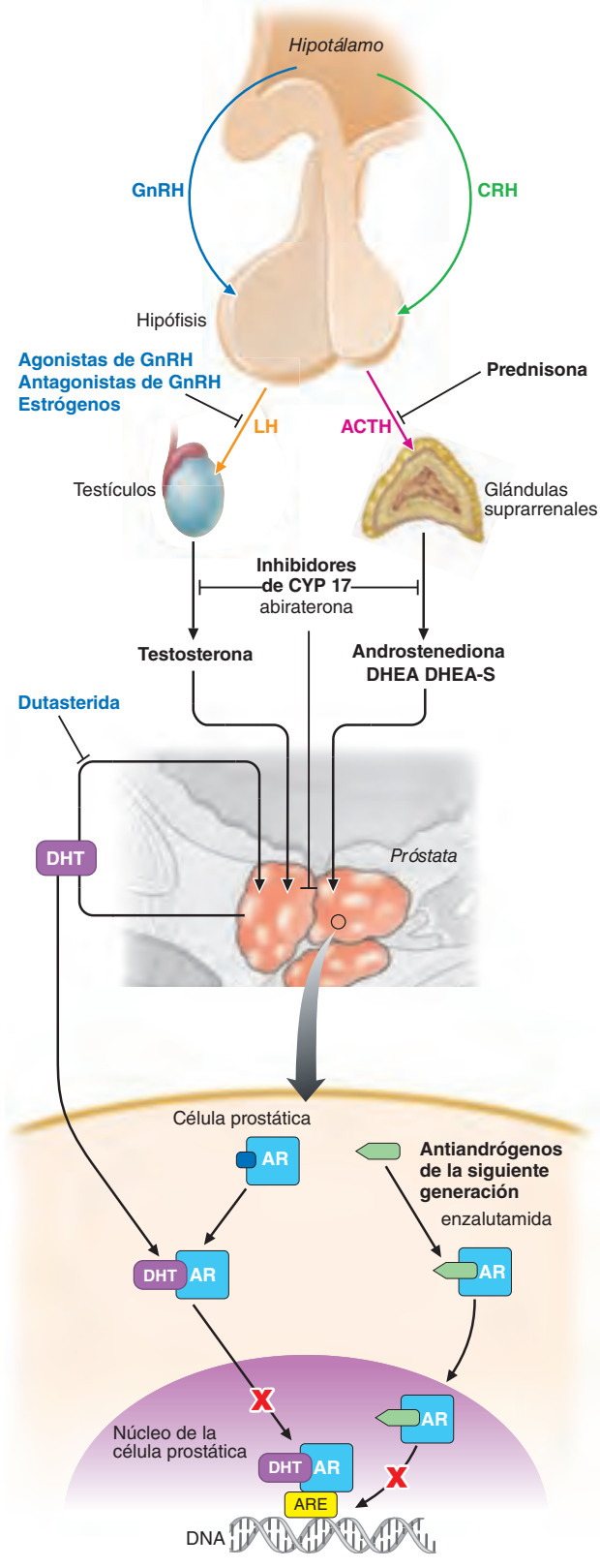


FIGURA 115-3. Sitios de acción de los diferentes tratamientos hormonales. ACTH, hormona adrenocorticotrópica; AR, receptor de andrógenos; ARE, elementos de respuesta a los andrógenos; CRH, hormona liberadora de corticotropina; DHEA, dehidroepiandrosterona; DHEA-S, sulfato de dehidroepiandrosterona; DHT, dihidrotestosterona; GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas; LH, hormona luteinizante.

El antagonismo combinado de andrógenos, la administración de un antiandrógeno más un análogo de GnRH o la orquiectomía quirúrgica y el antagonismo triple con andrógenos, lo que incluye la adición de 5ARI, no han mostrado ser superiores a las monoterapias con reducción de andrógenos y ya no se recomiendan. En la práctica, la mayor parte de los pacientes tratados con agonistas de GnRH reciben un antiandrógeno en las primeras dos a cuatro semanas de tratamiento para proteger contra exacerbaciones de la enfermedad.

Tratamiento intermitente de privación de andrógenos El uso de hormonas de manera intermitente fue inicialmente propuesto como una forma para prevenir la selección de células que son resistentes a la supresión de andrógenos y con el fin de reducir los efectos secundarios. La hipótesis es que al permitir que se incrementen las concentraciones de testosterona endógena, las células que sobreviven a la supresión de andrógenos inducirán una vía de diferenciación normal. Se ha postulado que al permitir la supervivencia de las células para que proliferen en presencia de andrógenos, la sensibilidad a la reducción subsiguiente de andrógenos se conserva y se reduce la posibilidad de desarrollar un estado de resistencia a la castración. Aplicado a la clínica, la reducción de andrógenos se continúa por dos a seis meses después del punto de respuesta máximo. Una vez que se interrumpa el tratamiento, se incrementan las concentraciones de testosterona endógena y disminuyen los síntomas relacionados con el tratamiento hormonal. También se inicia el incremento de las concentraciones de PSA y en algún nivel se reinicia el tratamiento. Con este método se han documentado múltiples sitios de recreación y proliferación en pacientes individuales. Se desconoce si este método intermitente incrementa, disminuye o no cambia la duración general de la sensibilidad al agotamiento de andrógenos. El método es seguro, pero se necesitan datos a largo plazo para valorar la evolución en varones con bajas concentraciones de PSA. Un estudio clínico con asignación al azar mostró un tiempo de supervivencia similar entre pacientes tratados en forma continua en comparación con el satélite intermitente, con un riesgo ligeramente más elevado de mortalidad específica por cáncer de próstata en el grupo que recibió tratamiento intermitente y mayor mortalidad cardiovascular en pacientes con tratamiento continuo. El tratamiento intermitente se tolera mejor.

Resultados del agotamiento de andrógenos Los efectos contra el cáncer prostático de diversas estrategias de agotamiento/bloqueo de andrógenos son similares y los resultados son predecibles: una respuesta inicial, después un periodo de estabilidad en el cual las células tumorales permanecen inactivas y no proliferan, seguida de un periodo variable con incremento del PSA, nuevo crecimiento tumoral como una lesión resistente a la castración que para la mayor parte de los varones es invariablemente letal. El tratamiento de privación de andrógenos no es curativo porque las células que sobreviven a la castración estaban presentes cuando se diagnosticó por primera vez la enfermedad. Consideradas por manifestación de la enfermedad, las concentraciones de PSA regresan a lo normal en 60 a 70% de los casos y las lesiones mensurables presentan regresión en casi 50%; ocurren mejorías en la gammagrafía ósea en 25% de los sucesos, pero la mayor parte de los casos permanece estable. La duración de la respuesta y la supervivencia es inversamente proporcional a la extensión de la enfermedad al momento en que se inicia por primera vez la privación de andrógenos, mientras que el grado de reducción de PSA a los seis meses ha demostrado ser de utilidad pronostica. En un estudio clínico grande, el nadir de PSA demostró ser de utilidad predictiva.

Una pregunta activa es saber si las hormonas deben administrarse como adyuvantes después de la cirugía o radioterapia del tumor primario o si deben documentarse el tiempo de espera hasta la recurrencia de PSA, enfermedad metastásica o de síntomas. Los estudios clínicos que apoyen el tratamiento temprano a menudo han tenido bajo poder con respecto a los beneficios reportados o bien, se han criticado por su metodología. Un estudio clínico demostró beneficios en la supervivencia para pacientes tratados con radioterapia y tres años de privación de andrógenos, con respecto a los que recibieron sólo radiación, el cual fue criticado por los malos resultados del grupo testigo. Otro mostró beneficios en la supervivencia para pacientes con ganglios linfáticos positivos que fueron asignados al azar para recibir castración médica o quirúrgica inmediata en comparación con la observación ($p = 0.02$), pero dicho estudio fue criticado porque los intervalos de confianza en las distribuciones de supervivencia a cinco y ocho años para los dos grupos presentaron superposición. Un estudio clínico grande con asignación al azar comparó el tratamiento hormonal temprano o tardío (orquiectomía o análogos de GnRH) en pacientes con enfermedad metastásica localmente avanzada o asintomática, el cual demostró que los pacientes tratados en etapas tempranas tenían menos probabilidad de progresar de la enfermedad M0 a M1, de desarrollar dolor y de fallecer por cáncer de próstata. Este estudio clínico fue criticado porque el tratamiento se "retrasó demasiado" en el grupo de tratamiento tardío. Cabe hacer notar que las guías de práctica clínica de la *American Society of Clinical Oncology* recomendaron diferir el tratamiento hasta que la enfermedad presente recurrencia y el pronóstico haya sido revalorado. Tales guías no apoyan el tratamiento inmediato.

ENFERMEDAD METASTÁSICA: CASTRACIÓN

El cáncer prostático resistente a la castración (CRCP, *castration-resistant prostate cancer*) se define como la enfermedad que progresa pese a la supresión de andrógenos con tratamientos médicos o quirúrgicos cuando las concentraciones medidas de testosterona son de 50 ng/mL o menos. El incremento en el PSA indica señalización continua a través del eje de señalización de los receptores de andrógenos, ocasionando una serie de cambios oncógenos que incluyen la expresión excesiva de enzimas biosintéticas de andrógenos, lo cual puede llevar a incremento de los andrógenos intratumorales y expresión excesiva del receptor mismo, lo que permite que ocurra la señalización incluso en situaciones de bajas concentraciones de andrógenos. La mayor parte de los casos de CRCP son "no resistentes a las hormonas" y se considera que podrían no ser seguros ni eficaces para el tratamiento del paciente. El CRCP puede manifestarse en muchas formas. Para algunos ocurre un incremento en las concentraciones de PSA sin cambio en las radiografías y sin nuevos síntomas. En otros casos hay un incremento en las concentraciones de PSA y progresión en el hueso con o sin síntomas de la enfermedad. Otros más muestran enfermedad de tejidos blandos con o sin metástasis óseas y otros tienen diseminación visceral.

Para los pacientes individuales es esencial asegurar primero que se documente el estado de castración. Los pacientes que reciben antiandrógenos solos, cuyas concentraciones séricas de testosterona se encuentran elevadas, deben ser tratados en primer lugar con análogos de GnRH u orquiectomía y deben observarse para valorar la respuesta. A los pacientes con antiandrógenos en combinación con un análogo de GnRH se les debe suspender los antiandrógenos, porque casi 20% responden a la interrupción selectiva del antiandrógeno.

Quimioterapia y nuevos fármacos Durante el 2009, el docetaxel fue el único tratamiento sistémico que demostró ser útil para prolongar la vida. Como fármaco único produce disminución de la concentración de PSA en 50% de los pacientes, regresión de la enfermedad mensurable en 25% y mejoría del dolor preexistente y prevención del dolor a futuro relacionado con cáncer. Desde entonces, seis fármacos con diversos mecanismos de acción se han dirigido al tumor mismo o a otros aspectos del proceso metastásico y han demostrado prolongar la vida, por lo que fueron aprobados por la FDA. El primero fue el sipuleucel-T, el primer método biológico que demostró prolongar la vida en la cual las células presentadoras de antígeno se activaron *ex vivo*, se expusieron al antígeno y se administraron de nuevo. El segundo fue el cabazitaxel, un taxano sin resistencia cruzada que demostró ser superior a la mitoxantrona después de la administración de docetaxel. Esto se continuó con el inhibidor de CYP17, acetato de abiraterona, que reduce las concentraciones de andrógenos en el tumor, glándulas suprarrenales y testículos y un antiandrógeno de la siguiente generación, enzalutamida, que no sólo tiene una mayor afinidad para unirse a los receptores de nitrógeno en comparación con los compuestos de primera generación, sino que inhibe la ubicación nuclear y la unión del DNA del complejo de receptor. Tanto el acetato de abiraterona como la enzalutamida fueron aprobados por primera vez para la quimioterapia en pacientes tratados después de la quimioterapia con base en un estudio clínico de fase III con grupo testigo que recibió placebo, una indicación adicional de que estos tumores no son uniformemente resistentes al tratamiento hormonal. La indicación para el acetato de abiraterona más tarde se amplió a la etapa previa a la quimioterapia, con base en un segundo estudio clínico que utilizó como punto de valoración primario la supervivencia sin progresión de la enfermedad demostrado por estudios radiográficos y la supervivencia general. Se observaron resultados similares con la enzalutamida, para la cual también se anticipaba la ampliación de las indicaciones. Se ha demostrado que la alfaradina (cloruro de radio-223), un radioisótopo que se fija al hueso y emite rayos alfa, prolonga la vida en pacientes con síntomas relacionados con enfermedad ósea. La alfaradina ocasiona un microambiente óseo como objetivo terapéutico independiente de los efectos directos en el tumor mismo, pero no produce reducciones de la concentración de PSA según se observó en un estudio clínico. Es notable que además de los beneficios en la supervivencia, el fármaco también disminuye el desarrollo de eventos esqueléticos significativos.

Otros fármacos dirigidos al hueso, como los bisfosfonatos y el inhibidor del ligando RANK, denosumab, protegen contra la pérdida de hueso relacionada con el agotamiento de andrógenos y también reducen los eventos esqueléticos al dirigirse a los osteoclastos. En un estudio clínico, denosumab demostró ser superior al ácido zoledrónico con respecto a los eventos relacionados con el esqueleto, pero se observó una frecuencia ligeramente más elevada de osteonecrosis de la mandíbula.

En la práctica clínica, la mayor parte de los varones busca evitar la quimioterapia y en primer lugar se ofrece tratamiento con un agente biológico, con un fármaco hormonal nuevo aprobado para dicha indicación o una combinación de ambos. Es crucial para el tratamiento definir los objetivos terapéuticos antes del inicio del tratamiento, porque hay estándares definidos para la atención de diferentes manifestaciones de la enfermedad. Por ejemplo, el sipuleucel-T no está indicado para pacientes con síntomas o con enfermedad visceral, porque los efectos en la enfermedad ocurren de manera tardía; la alfaradina no está indicada para pacientes con la enfermedad que predomina en tejidos blandos o que tienen enfermedad ósea que no produce síntomas.

Tratamiento del dolor El tratamiento del dolor secundario a enfermedad ósea metastásica es una parte importante de la atención. La paliación óptima requiere la valoración de los síntomas, si éstos son ocasionados por metástasis que podrían afectar la médula espinal, cola de caballo o la base del cráneo o bien, si ya están afectando dichas estructuras, lo cual podría tratarse mejor con radiación de haz externo, ya que son sitios de producción de dolor. Los síntomas neurológicos requieren valoración urgente porque la pérdida de la función puede ser permanente si no se atiende con rapidez. Como la enfermedad a menudo es difusa, con frecuencia la paliación en un sitio se continúa con la aparición de síntomas en un sitio separado que no ha recibido radiación. En tales casos, los radioisótopos que se fijan al hueso, como la alfaradina o como el ^{153}Sm-EDTMP (Quadramet) pueden considerarse además del acetato de abiraterona, docetaxel y mitoxantrona, cada uno de los cuales ha recibido aprobación formal para la paliación del dolor por metástasis de cáncer prostático.

ENFERMEDAD BENIGNA

HIPERTROFIA PROSTÁTICA BENIGNA

La hipertrofia prostática benigna (BPH) es un proceso patológico que contribuye al desarrollo de síntomas de vías urinarias bajas en varones. Tales síntomas se originan de la disfunción de las vías urinarias bajas y se subdividen en síntomas obstructivos (titubeo urinario, esfuerzo, chorro de orina débil, lateroterminal, micción prolongada, vaciamiento incompleto) e irritativos (polaquiuria, urgencia, nicturia, la incontinencia de urgencia, micción de volúmenes pequeños). Los síntomas de vías urinarias bajas y otras secuelas de la BPH no se deben sólo al efecto de masa, sino que es probable que sean una combinación de disfunción del músculo detrusor relacionado con la edad y aumento de volumen de la glándula prostática.

TRATAMIENTO HIPERTROFIA PROSTÁTICA BENIGNA

Los síntomas por lo general se miden utilizando un índice reproducible, validado, que fue diseñado para determinar la gravedad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. El *AUA Symptom Index* (AUASI), también se adoptó como el *International Prostate Symptom Score* (IPSS) **(cuadro 115-2)**. La realización de AUASI seriados es de particular utilidad en la vigilancia de pacientes que se tratan con diversas formas de tratamiento. Los pacientes asintomáticos no requieren tratamiento sin importar el tamaño de la glándula, mientras que aquellos con incapacidad para la micción, hematuria macroscópica, infecciones recurrentes o cálculos vesicales podrían requerir cirugía. En pacientes con síntomas, la uroflujometría puede identificar a enfermos con tasas de flujo normal que con poca probabilidad obtendrán beneficios del tratamiento; la ecografía vesical puede identificar aquellos casos con orina residual posmiccional que podrían requerir intervención. Los estudios de presión/flujo (urodinámicos) detectan la disfunción vesical primaria. Se recomienda la cistoscopia si se documenta hematuria y para valorar el cuello vesical antes de la intervención quirúrgica. Se recomiendan los estudios de imagen de las vías urinarias superiores para pacientes con hematuria, antecedentes de cálculos o problemas previos en las vías urinarias.

El alivio de los síntomas es la razón más común para buscar tratamiento para pacientes con BPH, y el objetivo del tratamiento suele ser el alivio de los síntomas. Los antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa tratan los aspectos dinámicos de la BPH al reducir el tono simpático del cuello vesical, con lo que se reduce la resistencia y se mejora el flujo urinario. Se utilizan 5ARI para el tratamiento de los aspectos estáticos de la BPH al reducir el volumen de la próstata y al poseer un efecto similar, aunque con efecto tardío. También han demostrado ser beneficiosos en la prevención de progresión de BPH, medida por el volumen prostático, el riesgo de desarrollar retención aguda de orina y el riesgo de tener cirugía relacionada con BPH. El uso de antagonistas de receptores adrenérgicos alfa y 5ARI en tratamiento combinado tiene por objeto proporcionar alivio sintomático al tiempo que se evita la progresión de BPH.

Otra clase de fármacos que ha mostrado mejorar los síntomas de vías urinarias bajas secundarios a BPH son los inhibidores de PDE5, utilizados actualmente en el tratamiento de la disfunción eréctil. Los tres inhibidores de PDE5 disponibles en Estados Unidos, sildenafilo, vardenafilo y tadalafilo parecen ser eficaces en el tratamiento de los síntomas secundarios a BPH. El uso de inhibidores de PDE5 es motivo de controversia; sin embargo, los inhibidores de la fosfodiesterasa de acción corta, como el sildenafilo, necesitan dosificarse por separado de los bloqueadores alfa como la tamsulosina, por la posibilidad de efectos hipertensores. Se han utilizado nuevas clases de fármacos para el tratamiento de síntomas secundarios a BPH. Los síntomas por BPH a menudo se presentan en forma simultánea con síntomas por hiperactividad vesical y los fármacos más comunes para el tratamiento de síntomas de hiperactividad vesical son los anticolinérgicos. Esto ha llevado a múltiples estudios que valoran la eficacia de los anticolinérgicos para el tratamiento de los síntomas de vías urinarias bajas, secundarios a BPH. El tratamiento quirúrgico se considera como tratamiento de segunda línea y suele reservarse para pacientes después de ciclos de tratamiento médico. El objetivo del tratamiento quirúrgico es reducir el tamaño de la próstata y disminuir de manera eficaz la resistencia al flujo de orina.

Los métodos quirúrgicos incluyen TURP, incisión transuretral o ablación de la glándula por acceso retropúbico, suprapúbico o perineal. También se utiliza la prostatectomía transuretral con láser guiada por ecografía (TULIP), endoprótesis e hipertermia.

CUADRO 115-2 Índice de síntomas de AUA

Preguntas a responder	Calificación de los síntomas de AUA (circule un número en cada línea)					
	Nunca ocurre	Ocurre menos de una vez de cada cinco	Ocurre menos de la mitad de las ocasiones	Ocurre casi la mitad de las veces	Ocurre más de la mitad de las veces	Ocurre casi siempre
En el último mes, ¿qué tan a menudo ha tenido la sensación de no vaciar su vejiga por completo después de que ha terminado de orinar?	0	1	2	3	4	5
En el último mes, ¿qué tan a menudo ha tenido que orinar nuevamente en <2 h después de haber terminado la micción?	0	1	2	3	4	5
En el último mes, ¿qué tan a menudo ha observado que se detiene la micción y se reinicia varias veces cuando está intentando orinar?	0	1	2	3	4	5
En el último mes, ¿qué tan a menudo ha tenido problemas para posponer la micción?	0	1	2	3	4	5
En el último mes, ¿qué tan a menudo el chorro de la orina ha sido débil?	0	1	2	3	4	5
En el último mes, ¿qué tan a menudo ha tenido que hacer el esfuerzo a iniciar la micción?	0	1	2	3	4	5
En el último mes, ¿cuántas veces se levanta por la noche a orinar desde el momento en que va a la cama por la noche hasta que se despierta en la mañana siguiente?	(Nunca)	(1 vez)	(2 veces)	(3 veces)	(4 veces)	(5 veces)
Suma de los siete números circulados (calificación de los síntomas de AUA): ___						

Abreviatura: AUA, *American Urological Association*.
Fuente: MJ Barry *et al.*: J Urol 148:1549, 1992, con autorización.

116 Cáncer testicular

Robert J. Motzer, Darren R. Feldman, George J. Bosl

Los tumores primarios de células germinales (GCT, *germ cell tumors*) del testículo se deben a la transformación maligna de las células germinales primordiales y constituyen 95% de todas las neoplasias testiculares. Ocasionalmente, los GCT se originan fuera de las gónadas; por ejemplo, en el mediastino, el retroperitoneo y, muy rara vez, en la hipófisis. Esta entidad se caracteriza por afectar a personas muy jóvenes, por la capacidad totipotencial para diferenciarse que tienen las células tumorales y por sus posibilidades de curación; alrededor de 95% de los pacientes recién diagnosticados puede curarse. La experiencia adquirida en el tratamiento de los GCT se ha traducido en un mejor pronóstico.

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos, la incidencia anual de GCT testicular actualmente es de unos 8 000 casos, y como resultado se producen casi 400 muertes. Se observa con mayor frecuencia entre los 20 y 40 años de edad. El desarrollo de una tumoración testicular en un varón ≥50 años debe considerarse linfoma mientras no se demuestre lo contrario. El GCT es por lo menos cuatro o cinco veces más frecuente en los varones estadounidenses de raza negra y se ha observado una incidencia mayor en los países escandinavos y en Nueva Zelanda que en Estados Unidos.

ETIOLOGÍA Y GENÉTICA

La criptorquidia se asocia a un riesgo siete veces mayor de padecer un GCT. Los testículos criptorquídicos situados en el abdomen presentan mayor riesgo que los testículos inguinales. La orquidopexia debe realizarse antes de la pubertad, siempre que sea posible. La orquidopexia precoz disminuye el riesgo de GCT y aumenta la probabilidad de salvar el testículo. Cuando resulta imposible descender un testículo criptorquídico al escroto, se le debe extirpar. En cerca de 2% de los varones con GCT en un testículo se presenta un nuevo tumor primario en el otro testículo. Los síndromes de feminización testicular elevan el riesgo de desarrollo de GCT; el síndrome de Klinefelter se vincula con GCT del mediastino.

Un isocromosoma del brazo corto del cromosoma 12 [i(12p)] es patognomónico del GCT. En casi todos los GCT existe un número excesivo de copias de 12p, bien en forma de i(12p), bien como un aumento de 12p en cromosomas con bandas aberrantes, pero aún no se han definido el gen o genes en 12p que participan en la patogénesis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Una tumoración testicular indolora es un signo patognomónico de neoplasia testicular. Es más frecuente que los pacientes consulten por molestias o inflamación testicular compatibles con epididimitis u orquitis, o ambos factores. En esas circunstancias, es razonable intentar un ciclo terapéutico con antibióticos. Pero si los síntomas perduran o sigue existiendo alguna anomalía residual, está indicado efectuar un examen ecográfico testicular.

La ecografía testicular está indicada siempre que se piensa en una neoplasia maligna del testículo y en casos de tumoración testicular persistente o dolorosa. Si se detecta una tumoración testicular debe realizarse una orquiectomía inguinal radical. Como el testículo se origina en la cresta gonadal de la cavidad peritoneal, sus vasos sanguíneos y su drenaje linfático proceden del abdomen y descienden junto con el testículo hasta el escroto. Se utiliza un acceso quirúrgico abdominal para no dejar brechas en las barreras anatómicas por donde las células tumorales se puedan diseminar.

Las metástasis retroperitoneales producen con frecuencia dolores de espalda que deben distinguirse del dolor ocasionado por procesos musculoesqueléticos. Es rara la disnea secundaria a metástasis pulmonares. Los pacientes con concentración sérica alta de gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*) solicitan en ocasiones valoración por ginecomastia. Cuando el diagnóstico se retrasa, el proceso alcanza un estadio más avanzado y es posible entonces que disminuya la supervivencia.

La estadificación de los GCT comprende la medición de la concentración sérica de fetoproteína alfa (AFP, *alpha fetoprotein*), hCG y deshidrogenasa láctica (LDH, *lactate dehydrogenase*). Después de la orquiectomía deben realizarse una tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) y una radiografía de tórax del abdomen y la pelvis. El estadio I se caracteriza porque el proceso tumoral se circunscribe al testículo, al epidídimo o al cordón espermático. En el estadio II, el tumor ha alcanzado los ganglios linfáticos retroperitoneales (regionales). En el estadio III se ha rebasado el retroperitoneo y hay afección de los ganglios o las vísceras supradiafragmáticas. La estadificación puede ser "clínica" (basada únicamente en la exploración física, la medición de los marcadores sanguíneos y las radiografías) o "anatomopatológica", apoyada en algún procedimiento quirúrgico.

Los ganglios linfáticos regionales que drenan el testículo se encuentran en el retroperitoneo y los vasos sanguíneos proceden de los grandes vasos (para el testículo derecho) o de los vasos renales (para el testículo izquierdo). Por esto, los ganglios linfáticos que se afectan en primer lugar cuando se desarrolla un tumor testicular del lado derecho son los ganglios intercavoaórticos situados inmediatamente por debajo de los vasos renales. En el caso de un tumor testicular izquierdo, los primeros ganglios linfáticos afectados están por fuera de la aorta (paraaórticos) y por debajo de los vasos renales izquierdos. En ambos casos, la diseminación tumoral hacia otros ganglios se dirige hacia abajo y hacia el lado opuesto y, con menos frecuencia, por encima del hilio renal. La participación ganglionar puede extenderse en dirección cefálica hacia los ganglios retrocrurales, mediastínicos posteriores y supraclaviculares. El tratamiento depende de la histología (seminomas o tumores no seminomatosos) y del estadio clínico del tumor **(cuadro 116-1)**.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

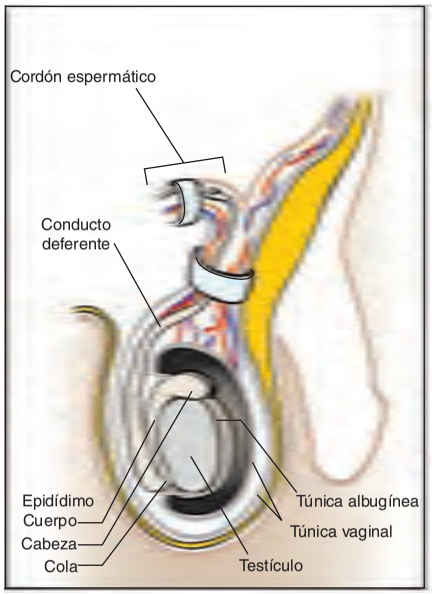
Los GCT pueden ser seminomatosos o tumores no seminomatosos. Estos últimos son los más frecuentes en el tercer decenio de la vida y pueden mostrar todo el espectro de la diferenciación celular embrionaria y del adulto. Este proceso comprende cuatro tipos histológicos: carcinoma embrionario, teratoma, coriocarcinoma y tumor del seno endodérmico (tumor del saco vitelino). El coriocarcinoma, formado por citotrofoblastos y sincitiotrofoblastos, corresponde a una diferenciación trofoblástica maligna y se acompaña constantemente de secreción de hCG. El tumor del seno endodérmico es la contrapartida maligna del saco vitelino fetal y conlleva secreción de AFP. El carcinoma embrionario puro puede secretar AFP, hCG, o ambas sustancias; este comportamiento es una prueba bioquímica de la diferenciación. El teratoma está formado por células de tipo somático procedentes de dos o más capas germinales (ectodermo, mesodermo o endodermo). Cada una de estas variedades histológicas puede presentarse de forma aislada o combinada con las otras. Los GCT no seminomatosos tienen tendencia a dar metástasis precozmente en ciertas localizaciones, como los ganglios retroperitoneales y el parénquima pulmonar. Sesenta por ciento de los pacientes acude al médico con tumores circunscritos al testículo (estadio I), 20% con metástasis retroperitoneales (estadio II) y 20% restante presenta ya metástasis extensas en los ganglios linfáticos o las vísceras situadas por arriba del diafragma (estadio III).

El seminoma constituye aproximadamente 50% de todos los GCT, la mediana de la edad afectada es el cuarto decenio y, en general, tiene una evolución clínica más insidiosa. Ochenta por ciento de los pacientes solicita valoración durante el estadio I del proceso, aproximadamente 10% lo hace en el estadio II y 10% en el estadio III; son raras las metástasis pulmonares o en otras vísceras. Cuando el tumor contiene elementos seminomatosos y no seminomatosos, el tratamiento debe dirigirse contra el componente no seminomatoso, que es el más agresivo.

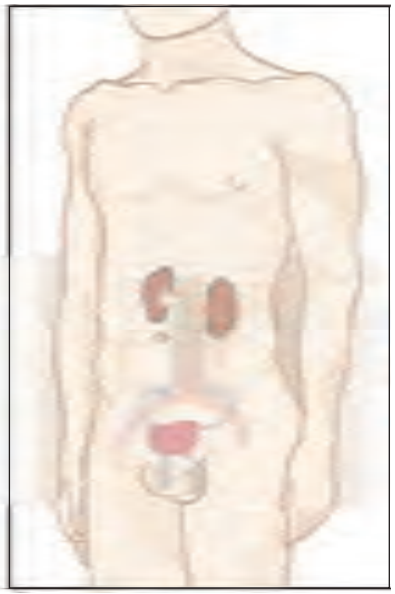
MARCADORES TUMORALES

Para tratar a los pacientes con GCT resulta esencial una vigilancia cuidadosa de los marcadores tumorales séricos AFP y hCG, dada su importancia para el diagnóstico, como indicadores pronósticos, para controlar la respuesta al tratamiento y para detectar con anticipación una recidiva. Alrededor de 70% de los pacientes con un GCT no seminomatoso diseminado tiene concentraciones séricas altas de AFP, de hCG, o de ambos marcadores. Si bien la concentración de hCG puede estar alta en los pacientes con seminomas y con tumores no seminomatosos, la AFP aumenta sólo en los pacientes con tumores no seminomatosos. El dato de una concentración elevada de AFP en un paciente con un tumor exclusivamente seminomatoso indica que existe un componente no seminomatoso oculto y que el paciente debe tratarse de acuerdo con las normas del GCT no seminomatoso. Las concentraciones de lactato deshidrogenasa (LDH, *lactate dehydrogenase*) no son tan específicas como la AFP o la hCG, pero los de LDH están elevados en 50 a 60% de los casos de tumores no seminomatosos metastásicos y hasta en 80% de los casos de seminomas avanzados.

Antes y después de la orquiectomía deben medirse los niveles de AFP, hCG y LDH. Las concentraciones altas de AFP y hCG descienden de acuerdo con una cinética de primer grado; la semivida de la hCG es de 24 a 36 h y la de la AFP de cinco a siete días. Estos dos marcadores deben analizarse de manera seriada durante y después del tratamiento. Si se observa que cualesquiera de estos marcadores o los dos vuelven a elevarse o no descienden de acuerdo con la semivida prevista, hay que pensar en la persistencia o en la recidiva del tumor.



Etapa	Extensión de la enfermedad
pT1	Tumor limitado al testículo y epidídimo, sin invasión vascular o linfática; el tumor puede invadir la túnica albugínea, pero no la túnica vaginal
pT2	Tumor limitado al testículo y epidídimo con invasión vascular/linfática; el tumor se extiende a través de la túnica albugínea con compromiso de la túnica vaginal
pT3	El tumor invade el cordón espermático con o sin invasión vascular/linfática
pT4	El tumor invade el escroto, con o sin invasión vascular/linfática



		Opción terapéutica	
Etapa	Extensión de la enfermedad	Seminoma	No seminoma
IA	Sólo testículo, sin invasión vascular/linfática (T1)	Observación, quimioterapia o RT	Observación
IB	Sólo testículo, con invasión vascular/linfática (T2) o extensión a través de la túnica albugínea (T2) o compromiso del cordón espermático (T3) o escroto (T4)	Observación, quimioterapia o RT	RPLND o quimioterapia
IIA	Ganglios retroperitoneales < 2 cm	RT	RPNLD + quimioterapia complementaria o quimioterapia seguida por RPLND
IIB	Ganglios retroperitoneales 2-5 cm	RT o quimioterapia	Quimioterapia, a menudo seguida por RPLND
IIC	Ganglios retroperitoneales > 5 cm	Quimioterapia	Quimioterapia, a menudo seguida por RPLND
Metástasis a distancia			
III	Los sitios frecuentes incluyen ganglios linfáticos a distancia (o fuera del abdomen), pulmón, hígado, hueso y cerebro	Quimioterapia	Quimioterapia, a menudo seguida por cirugía (biopsia o resección)

FIGURA 116-1. Estadificación y tratamiento de tumores de células germinales. RPLND, disección de ganglios linfáticos retroperitoneales; RT, radioterapia.

TRATAMIENTO CÁNCER TESTICULAR

TUMOR NO SEMINOMATOSO EN ESTADIO I

Se asigna al estadio clínico I al individuo cuyas radiografías y exploración física no demuestran indicios del tumor y las concentraciones de AFP y hCG son normales o están normalizándose de acuerdo con su semivida. Se sabe que 20 a 50% de los pacientes de ese tipo tendrá metástasis en ganglios linfáticos retroperitoneales (estadio patológico II), pero se logrará la curación en más de 95% de los casos. Según el riesgo de recidiva, que depende de la imagen patológica (véase adelante), la vigilancia y la disección de ganglios linfáticos retroperitoneales (RPLND, *retroperitoneal lymph node dissection*) con conservación de nervios y quimioterapia complementaria (uno a dos ciclos de bleomicina, etopósido y cisplatino [BEP]) pudieran ser las decisiones adecuadas, siempre que exista la *posibilidad de contar con cirujanos con experiencia en esta área y se tomen en consideración las preferencias del paciente y el médico*. Si el tumor primario no muestra signos de invasión linfática o vascular y se circunscribe a los testículos (T1, estadio clínico IA), el riesgo de recidiva será sólo de 10 a 20%. Más de 80% de los varones con neoplasia distinta del seminoma en estadio clínico IA se cura con orquiectomía sola y no se obtiene una ventaja en la supervivencia con el uso de RPLND (o quimioterapia complementaria), por lo que la vigilancia es el tratamiento de elección preferido, pues con ella se evita el tratamiento excesivo, con la posibilidad de efectos tóxicos agudos y a largo plazo (véase adelante). Para la vigilancia se necesita el seguimiento cuidadoso de los pacientes con base en radiografías periódicas de tórax, exploración física, práctica de CT del abdomen y cuantificaciones de marcadores tumorales séricos. La mediana hasta la recidiva es de unos siete meses y son raras las recidivas tardías (>2 años). En personas que no se apegan al tratamiento cabe considerar la posibilidad de RPLND o BEP complementario.

Si se corrobora la invasión linfática o vascular o si la primera se extiende *a través* de la túnica, el cordón espermático o el escroto (T2 a T4, estadio clínico IB), el riesgo de recidiva será de ~50%, y cabe considerar el uso de RPLND y quimioterapia complementarias. Las cifras de recidiva disminuyen a 3 a 5% después de uno o dos ciclos de BEP complementario. Con las tres estrategias (vigilancia, RPLND y BEP complementario) se debe lograr curación en >95% de pacientes con enfermedad en estadio clínico IB.

La RPLND es la intervención convencional para extirpar los ganglios linfáticos regionales del testículo (ganglios retroperitoneales); se extirpan los ganglios linfáticos que drenan el sitio primario y los grupos ganglionares adyacentes a la zona primaria. La RPLND convencional (bilateral modificada) elimina todo el tejido que contiene ganglios situados por debajo de la bifurcación de los grandes vasos, incluidos los ganglios iliacos ipsolaterales. La principal consecuencia a largo plazo de esta intervención es la eyaculación retrógrada y la esterilidad. La RPLND con conservación de nervios permite que subsista la eyaculación anterógrada en ~90% de los pacientes. Los varones con enfermedad de estadio patológico I se someten a observación; solamente <10% de quienes presentan recidiva necesitará tratamiento adicional. Si se advierte que hay afectación de ganglios en RPLND, se decidirá si se recurre a la quimioterapia complementaria con base en la extensión de la enfermedad retroperitoneal (consúltese más adelante "Neoplasia no seminomatosa en estadio II"). En consecuencia, dado que menos de 20% de los pacientes necesita quimioterapia, de las tres estrategias, al escoger RPLND se obtiene el número mínimo de pacientes en riesgo de presentar los efectos tóxicos tardíos de la quimioterapia.

NEOPLASIA NO SEMINOMATOSA EN ESTADIO II

Los pacientes con adenopatía retroperitoneal ipsolateral limitada, ganglios ≤2 cm en su diámetro máximo y niveles normales de AFP y hCG, pueden tratarse con RPLND bilateral modificada con conservación de nervios o quimioterapia. La tasa de recidiva local después de RPLND bien ejecutada es muy baja. Según la extensión de la enfermedad, entre las opciones para el tratamiento posoperatorio están la vigilancia o dos ciclos de quimioterapia complementaria. La vigilancia es el método preferido en varones cuyas metástasis extirpadas tienen poco volumen (ganglios con metástasis de 2 cm de diámetro o menos y menos de seis ganglios afectados), porque en ellos la probabilidad de recidiva es de 33% o menos. En el caso de sujetos con recidiva está indicada la quimioterapia dirigida al riesgo (véase más adelante en la sección de GCT avanzado). Se observa recidiva en ≥50% de varones con metástasis de gran volumen (más de seis ganglios afectados o cualquier ganglio infiltrado que tenga >2 cm de diámetro máximo o extensión tumoral extraganglionar), lo que lleva a considerar la aplicación de dos ciclos de quimioterapia complementaria porque ésta brinda la cura en ≥98% de los casos. Son eficaces y tolerados los tratamientos que incluyen etopósido más cisplatino con bleomicina o sin ella, administrados a intervalos de tres semanas.

Los mayores niveles de AFP o hCG denotan la presencia de metástasis fuera del retroperitoneo; en tal situación se utiliza quimioterapia con dosis totales (no complementaria). La quimioterapia primaria también es útil en pacientes con ganglios retroperitoneales mayores (>2 cm) o bilaterales (véase más adelante la sección sobre GCT avanzado).

SEMINOMAS EN ESTADIOS I Y II

La orquiectomía inguinal seguida de radioterapia retroperitoneal o la vigilancia del tratamiento en la recidiva curan a casi 100% de los pacientes con seminoma en estadio I. Antes, la radiación era la base del tratamiento, pero la relación publicada entre la radiación y neoplasias malignas secundarias y la ausencia de una ventaja en la supervivencia con la radioterapia en comparación con la vigilancia condujo a muchos a favorecer esta última en pacientes colaboradores. En promedio, se observa recidiva en 15% de los pacientes que suelen tratarse con quimioterapia. El seguimiento prolongado es esencial, ya que cerca de 30% de las recidivas ocurre después de dos años y 5% luego de cinco años. También se ha investigado una dosis única de carboplatino como alternativa a la radioterapia; el resultado fue similar, pero no hay datos de inocuidad a largo plazo; el retroperitoneo se mantuvo como el sitio de recidiva más frecuente.

Por lo general, la afección retroperitoneal no voluminosa (estadios IIA y IIB) se trata también con radioterapia. El porcentaje de pacientes que consigue una supervivencia sin recidiva con tumoraciones retroperitoneales <3 cm de diámetro se acerca a 90%. Se prefiere a la quimioterapia como medida inicial en todos los pacientes en estadio IIC y en algunos en el estado IIB, debido a las mayores cifras de recidiva después de radiación cuando la enfermedad es más voluminosa. Se ha considerado a la quimioterapia también como alternativa, en vez de la radiación en el caso del seminoma en estadio IIA y pequeño en estadio IIB con cifras menores de recidiva, en comparación con los grupos testigo históricos. Los resultados anteriores, en combinación con los de estudios que demuestran un incremento de tres veces en la incidencia de cánceres secundarios y enfermedades cardiovasculares en personas que reciben radiación y quimioterapia (los pacientes con recidiva después de la radiación pertenecen a esta categoría), han hecho que algunos expertos prefieran la quimioterapia en todos los seminomas en estadio II.

QUIMIOTERAPIA CONTRA GCT AVANZADO

Independientemente de la histología, los individuos con GCT en etapas IIC y III y casi todos los que están en el estadio IIB se tratan con quimioterapia. Los esquemas de combinación consistentes en cisplatino, 100 mg/m^2, con etopósido, 500 mg/m^2 por ciclo, curan a 70 a 80% de estos enfermos, con adición o no de bleomicina, según la estratificación de riesgos (véase más adelante). En cerca de 60% de los pacientes la quimioterapia sola produce respuesta completa (desaparición total de todas las manifestaciones clínicas del tumor en la exploración física y radiográfica, además de concentraciones séricas normales de AFP y hCG durante un mes o más); y otra fracción de 10 a 20% quedará sin enfermedad con la ablación quirúrgica de tumoraciones residuales que contengan GCT viable. Las dosis menores de cisplatino originan índices inferiores de supervivencia.

Los efectos tóxicos de cuatro ciclos de BEP pueden ser considerables. La mayoría de los pacientes presenta náusea, vómito y caída del cabello, aunque los dos primeros síntomas se corrigen de forma notable con los antieméticos modernos. A menudo hay mielodepresión y en cerca de 5% de los casos la bleomicina causa toxicidad pulmonar. En 1 a 3% de los pacientes sobreviene la muerte como consecuencia de neutropenia con septicemia inducidas por el tratamiento o por insuficiencia respiratoria provocada por la bleomicina. Rara vez está indicado reducir las dosis a causa de la mielodepresión. Los efectos tóxicos permanentes a largo plazo consisten en nefrotoxicidad (disminución de la filtración glomerular y pérdida continua de magnesio), ototoxicidad y neuropatía periférica y esterilidad. Cuando se administra bleomicina en bolos semanales se desarrolla el fenómeno de Raynaud en 5 a 10% de los pacientes tratados. Con menos frecuencia se han descrito otros signos de lesión de los pequeños vasos, como isquemia cerebral transitoria e infarto del miocardio.

QUIMIOTERAPIA DIRIGIDA AL RIESGO

Dado que no todos los pacientes se curan y el tratamiento puede causar efectos tóxicos importantes, los pacientes se clasifican en grupos de "bajo riesgo", "riesgo intermedio" y de "alto riesgo", según las características clínicas previas al tratamiento establecidas por el *International*

CUADRO 116-1 Clasificación de los pacientes en grupos de riesgo del *International Germ Cell Consensus Classification Group* (IGCCCG) para los tumores de células germinales avanzados

Grupo de riesgo	Tumor no seminomatoso	Seminoma
Bajo	Localización primaria gonadal o retroperitoneal Sin metástasis viscerales no pulmonares AFP <1 000 ng/mL β-hCG <5 000 mUI/mL LDH <1.5 × límite normal superior (ULN)	Cualquier localización primaria Sin metástasis viscerales no pulmonares Cualquier nivel de LDH y de hCG
Intermedio	Localización primaria gonadal o retroperitoneal Sin metástasis viscerales no pulmonares AFP 1 000-10 000 ng/mL β-hCG 5 000-50 000 mUI/mL LDH 1.5-10 × ULN	Cualquier localización primaria Con metástasis viscerales no pulmonares Cualquier nivel de LDH y de hCG
Alto	Localización primaria mediastínica Con metástasis viscerales no pulmonares AFP ≥10 000 ng/mL β-hCG >50 000 mUI/mL LDH >10 × ULN	Ningún paciente se clasifica en este grupo

Abreviaturas: AFP, alfa fetoproteína; hCG, gonadotropina coriónica humana; LDH, lactato deshidrogenasa.
Fuente: Tomado del *International Germ Cell Consensus Classification Group.*

Germ Cell Cancer Concensus Group (cuadro 116-1). En los pacientes de bajo riesgo se pretende obtener la máxima eficacia con los menores efectos tóxicos posibles. En pacientes de riesgos intermedio y alto, la finalidad es lograr un tratamiento más eficaz con efectos tóxicos tolerables.

Las cifras limítrofes de los marcadores se incorporaron en la clasificación revisada de la estadificación de GCT con el sistema tumor, ganglios, metástasis (TNM, *tumor, nodes, metastases*). Por consiguiente, los grupos de la estadificación TNM se basan actualmente en las características anatómicas (sitio y extensión de la enfermedad) y biológicas (concentraciones de marcadores e histología). El seminoma conlleva riesgo bajo o intermedio, según muestre o no metástasis viscerales extrapulmonares. En el caso del seminoma, no existe la categoría de "riesgo alto". Los niveles de marcadores no se incorporan para definir el riesgo correspondiente al seminoma. Los tumores no seminomatosos tienen categorías de riesgo bajo, intermedio y alto, según el sitio del tumor primario, la presencia o ausencia de metástasis a vísceras extrapulmonares y las concentraciones de los marcadores.

En los pacientes con GCT de bajo riesgo tratados con cuatro ciclos de EP o tres ciclos de BEP, se consigue una respuesta completa y duradera en cerca de 90% de los pacientes, con efectos tóxicos agudos y crónicos de mínima intensidad, y una cifra pequeña de recidivas. No hay toxicidad pulmonar si no se emplea bleomicina y es rara cuando el tratamiento no supera las nueve semanas; la mielodepresión con neutropenia febril es menos frecuente y la mortalidad debida al tratamiento es insignificante. Hasta 75% de los pacientes de riesgo intermedio y 50% de riesgo alto logran remisión completa y duradera con cuatro ciclos de BEP; no se ha encontrado ningún tratamiento que mejore estos resultados.

CIRUGÍA DESPUÉS DE QUIMIOTERAPIA Finalizada la quimioterapia, la resección de las metástasis residuales es una parte esencial del tratamiento. Si la histología inicial indica un tumor no seminomatoso y las cifras de los marcadores se han normalizado, todos los tumores residuales deben extirparse. En general, las tumoraciones retroperitoneales residuales exigen una RPLND bilateral modificada. Con menos frecuencia se necesita una toracotomía (unilateral o bilateral) y la disección del cuello para tratar la invasión residual del parénquima pulmonar o de los ganglios mediastínicos o cervicales. Puede encontrarse tumor viable (seminoma, carcinoma embrionario, tumor del saco vitelino o coriocarcinoma), teratomas maduros o restos necróticos y fibrosis en casi 15, 40 y 45% de las muestras extirpadas, respectivamente. La frecuencia de teratoma u otro proceso tumoral viable es máxima en los tumores mediastínicos residuales. Si hay restos necróticos o teratoma maduro no se necesita más quimioterapia. Si hay tumor viable pero se ha extirpado por completo, se necesitan dos ciclos más de quimioterapia.

Cuando la histología inicial indica seminoma puro, es raro que exista un teratoma maduro y el dato más frecuente es un residuo necrótico. Para tratar el proceso retroperitoneal residual, la RPLND completa plantea dificultades técnicas debido a la extensa fibrosis causada por la quimioterapia. Se recomienda la observación si no existen anormalidades en la CT. Los datos positivos en una tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) guardan relación con seminoma viable en los residuos y obligan a la extirpación quirúrgica o a la toma de material de biopsia.

QUIMIOTERAPIA DE SALVAMENTO

De las personas con GCT avanzado, 20 a 30% no obtiene una respuesta completa y duradera con los quimioterapéuticos de primera línea. En promedio, 25% de los pacientes curará con una combinación de vinblastina, ifosfamida y cisplatino (VeIP) como tratamiento de segunda línea. Hay mayor probabilidad de obtener una respuesta completa y duradera si el paciente tiene un tumor testicular primario y muestra recidiva después de remisión completa con quimioterapia de primera línea que contenga cisplatino. En tal situación, la sustitución de paclitaxel por vinblastina (TIP) se acompañó de una remisión duradera en ~66% de los pacientes. Al contrario, en el caso de individuos con una neoplasia mediastínica primaria diferente del seminoma o sin una respuesta completa con quimioterapia de primera línea, rara vez se obtiene beneficio con el tratamiento de "salvamento" a base de dosis corrientes de VeIP. Los pacientes de esta última categoría suelen tratarse con quimioterapia en altas dosis, ablación quirúrgica, o ambos métodos.

Con la quimioterapia en dosis intensivas, integrada por dosis altas de carboplatino más etopósido, con un tratamiento de apoyo de células madre obtenidas de la sangre periférica, se consigue una respuesta completa en 25 a 40% de los pacientes en quienes ha fracasado la quimioterapia de rescate con ifosfamida. Cerca de la mitad de las respuestas completas es duradera. El tratamiento con dosis altas es la norma de atención para esta población de pacientes y se sugirió como tratamiento de elección para todos los individuos con tumores recidivantes o resistentes. El paclitaxel es activo cuando se añade a programas de combinación en dosis altas. En algunos sujetos con recidiva es posible aun la cura.

GCT EXTRAGONADALES

El pronóstico y tratamiento de los pacientes con GCT extragonadales depende de la histología del tumor y de su localización primaria. Todos los individuos diagnosticados con un GCT extragonadal deben someterse a una ecografía testicular. Casi todos los pacientes con un seminoma retroperitoneal o mediastínico consiguen una respuesta completa duradera con BEP o con EP. Las manifestaciones clínicas de los pacientes con un GCT no seminomatoso primario retroperitoneal son similares a las de aquellos con un tumor de origen primario testicular y en un estudio cuidadoso se encontrarán signos de un GCT testicular primario en casi dos tercios de los casos. En cambio, el GCT no seminomatoso primario mediastínico tiene mal pronóstico, ya que el tratamiento convencional (cuatro ciclos de BEP) no cura a más de 33% de los pacientes. Se considera que los pacientes con un tumor no seminomatoso del mediastino recién diagnosticado tienen un proceso de alto riesgo y se les debe tener en cuenta para su inclusión en estudios clínicos con tratamientos de prueba que posiblemente sean más eficaces. Además, el tumor no seminomatoso del mediastino se vincula con procesos hematológicos como leucemia mieloide aguda, síndrome mielodisplásico y trombocitosis esencial, que no tienen relación con la quimioterapia previa. Estos trastornos hematológicos son muy resistentes al tratamiento. Los tumores no seminomatosos de cualquier localización primaria pueden transformarse en otros tumores malignos de distinta etiología, como el rabdomiosarcoma embrionario o el adenocarcinoma; a esto se le denomina *transformación maligna*. Se ha identificado un isocromosoma i(12p) en las células transformadas, lo que indica el origen clonal de los GCT.

Se ha descrito un grupo de pacientes que padece tumores mal diferenciados de histogénesis desconocida, que afectan a la línea media y no se vinculan con secreción de AFP ni de hCG; una minoría de ellos (10 a 20%) se curó con la quimioterapia convencional con cisplatino. Un i(12p) se encuentra en cerca de 25% de esos tumores (la fracción que responde al cisplatino), lo que confirma su procedencia de las células germinales primitivas. Este dato sirve también para pronosticar la respuesta a la quimioterapia con cisplatino y el logro de una supervivencia prolongada. Este grupo de tumores es heterogéneo; también se encuentran tumores neuroepiteliales y linfomas.

FECUNDIDAD

La esterilidad es una secuela importante del tratamiento de los GCT. Además, previamente suele haber esterilidad o ésta puede ser defectuosa. Al momento del diagnóstico existe azoospermia u oligospermia en por lo menos 50% de los pacientes con GCT testiculares. Hay trastornos de la eyaculación vinculados a la RPLND y la quimioterapia con cisplatino puede lesionar las células germinales. Las técnicas dirigidas a conservar los nervios simpáticos retroperitoneales han logrado que la eyaculación retrógrada sea menos probable en los pacientes elegibles para esta intervención. Algunos recuperan la espermatogénesis que se pierde con la quimioterapia. No obstante, como existe un riesgo relevante de deterioro de la capacidad reproductiva, se aconseja a todos los pacientes realizar análisis de espermatozoides y mantenerlos en crioconservación en un banco de semen antes del tratamiento.

117 Tumores ginecológicos

Michael V. Seiden

CÁNCER OVÁRICO

INCIDENCIA Y PATOLOGÍA

El cáncer que se origina en el ovario o cerca de él es en realidad un conjunto de diversas neoplasias. Este grupo oncológico se conoce a menudo como "cáncer ovárico", el tumor ginecológico más letal en Estados Unidos y en otros países que realizan de forma sistemática la detección en mujeres por neoplasias cervicouterinas. Se calcula que en el año 2014 hubo 21 980 casos de cáncer ovárico con 14 270 defunciones en Estados Unidos. El ovario es un órgano dinámico y complejo y entre los 11 y 50 años produce la maduración folicular relacionada con la maduración del óvulo, la ovulación y la producción de hormonas esteroideas sexuales de manera cíclica. Estas funciones biológicas complejas están coordinadas a través de diversas células en el ovario, cada una de las cuales posee potencial neoplásico. Con mucho, las neoplasias ováricas más frecuentes y letales se originan del epitelio ovárico o, de manera alternativa, del epitelio especializado cercano de la trompa de Falopio, cuerpo uterino o cuello uterino. Los tumores epiteliales pueden ser benignos (50%), malignos (33%) o de malignidad limítrofe (16%). La edad influye en el riesgo de malignidad; los tumores en mujeres jóvenes tienen mayor probabilidad de ser benignos. Los tumores de epitelio ovárico más comunes son los serosos (50%); los mucinosos (25%), endometrioides (15%), de células claras (5%) y de histología transicional o tumor de Brenner (1%) representan proporciones menores de tumores de epitelio ovárico. En contraste, las tumoraciones del estroma surgen de las células productoras de hormonas esteroideas y también tienen diferentes fenotipos y presentaciones clínicas muy dependientes del tipo y cantidad de producción hormonal. Las malformaciones que surgen de las células germinales tienen biología y evolución muy similares respecto de los tumores testiculares en varones (cap. 116).

Las neoplasias también pueden dar metástasis al ovario desde un tumor primario en mama, colon, apéndice, estómago y páncreas. Las masas ováricas bilaterales por cánceres gastrointestinales metastásicos secretores de mucina se denominan *tumores de Krukenberg*.

CÁNCER OVÁRICO DE ORIGEN EPITELIAL

Epidemiología y patogenia Una mujer tiene en toda su vida un riesgo aproximado de 1 en 72 (1.6%) de padecer cáncer de ovario, y la mayoría de las afectadas desarrolla tumores epiteliales. Cada una de las variantes histológicas de los tumores epiteliales es diferente, con características moleculares singulares. Como grupo de cánceres, los tumores epiteliales del ovario poseen una incidencia máxima en mujeres en el séptimo decenio de la vida, aunque las presentaciones pueden variar entre los extremos de la vida adulta, con casos informados en mujeres desde la tercera hasta la décima décadas de la vida. Cada subtipo histológico de cáncer ovárico tiene tal vez sus propios factores de riesgo relacionados. El cáncer seroso, el tipo de cáncer ovárico epitelial más común, se observa con mayor frecuencia en mujeres nulíparas que tienen antecedentes de uso de aplicación de talco en el perineo; otros factores de riesgo incluyen obesidad y tal vez tratamiento de sustitución hormonal. Los factores protectores comprenden el consumo de anticonceptivos orales, multiparidad y alimentación al seno materno. Estos factores protectores parecen trabajar mediante la supresión de la ovulación y quizá mediante la reducción concomitante de la ovulación vinculada con la inflamación del epitelio ovárico o, de manera alternativa, con el epitelio seroso ubicado en las fimbrias de las trompas de Falopio. Otros factores protectores, como la ligadura de las trompas de Falopio, parecen proteger el epitelio ovárico (o quizá a la porción distal de la trompa de Falopio) de carcinógenos que migran de la vagina a las trompas de Falopio y epitelio superficial del ovario. Los tumores mucinosos son más frecuentes en mujeres con antecedente de tabaquismo, mientras que los tumores endometriales y de células claras son más comunes en personas con antecedente de endometriosis.

Evidencia considerable sugiere que las células precursoras para el carcinoma seroso del ovario pueden en realidad originarse de las fimbrias de las trompas de Falopio, con propagación o metástasis a la superficie del ovárico o por captura de células preneoplásicas o neoplásicas que se desprenden de las células ováricas hacia el folículo ovárico en involución cerca de la ovulación. Los análisis histológico y molecular cuidadosos del epitelio de la trompa de Falopio han demostrado anomalías moleculares e histológicas, conocidas como lesiones de carcinoma intraepitelial tubular seroso (STIC) en una gran proporción de mujeres sometidas a salpingooforectomía para reducción de riesgo en el contexto de mutaciones de la línea germinativa de alto riesgo en *BRCA1* y *BRCA2*, así como una proporción discreta de mujeres con cáncer ovárico en ausencia de tales mutaciones.

Factores de riesgo genético Varios síndromes genéticos incrementan en grado sustancial el riesgo de que una persona desarrolle cáncer de ovario. Alrededor de 10% de las mujeres con cáncer de ovario tiene una mutación somática en uno de los dos genes de reparación de DNA: *BRCA1* (cromosoma 17q12-21) o *BRCA2* (cromosoma 13q12-13). Quienes heredaron una sola copia de un alelo mutante muestran una incidencia muy alta de cáncer de mama y ovario. La mayoría de estas mujeres posee antecedentes familiares notables por sus casos múltiples de cáncer de mama, ovario o ambos, si bien la herencia a través de los familiares varones puede encubrir este genotipo por varias generaciones. El tumor más común en estas pacientes es el carcinoma de mama, a pesar de que las mujeres portadoras de mutaciones de *BRCA1* en la línea germinal tienen un marcado aumento del riesgo de desarrollar tumores ováricos entre los 40 y 59 años, con un riesgo de 30 a 50% de desarrollar cáncer de ovario durante su vida. Las mujeres portadoras de una mutación *BRCA2* poseen una penetrancia menor de cáncer de ovario con una probabilidad de 20 a 40% de desarrollarlo, cuyo inicio ocurre casi siempre entre los 50 o 69 años. Las mujeres con una mutación en *BRCA2* también tienen un riesgo ligeramente aumentado de padecer cáncer pancreático. De la misma forma, las personas con mutaciones en los genes de DNA de reparación de los errores de emparejamiento relacionadas con el síndrome de Lynch tipo 2 (*MSH2, MLH1, MLH6, PMS1, PMS2*) pueden tener riesgo de cáncer ovárico hasta de 1% por año en personas en la quinta y sexta décadas de la vida. Por último, un pequeño grupo de mujeres con cáncer ovárico familiar puede tener mutaciones en otros genes relacionados con *BRCA*, como *RAD51*, *CHK2* y otros. Los estudios de detección en esta población seleccionada sugieren que las técnicas actuales de detección, incluidas las valoraciones seriales con el marcador tumoral CA-125 y ecografía, son insuficientes para identificar la enfermedad en estadio inicial y curable, de tal manera que es aconsejable la extirpación profiláctica de los ovarios y trompas de Falopio en las pacientes con estas mutaciones en la línea germinal, por lo regular después de completar su reproducción y antes de los 35 a 40 años. La ovariectomía profiláctica temprana también protege a estas mujeres de cáncer de mama subsecuente, con una reducción aproximada de 50% en el riesgo de padecer esta enfermedad.

Presentación Las neoplasias de ovario tienden a ser indoloras, a menos que haya torsión. En consecuencia, los síntomas se relacionan con la compresión de órganos locales o son efecto de enfermedad metastásica. Las mujeres con tumores localizados en el ovario muestran un incremento de la incidencia de síntomas, incluidos molestias pélvicas, hinchazón y quizá cambios en el esquema típico de micciones y defecaciones. Por desgracia, a menudo la mujer o el equipo médico soslayan estos síntomas. Se cree que los tumores de alto grado metastatizan pronto en el proceso neoplásico. A diferencia de otras neoplasias epiteliales, estas tumoraciones tienden a exfoliarse en toda la cavidad peritoneal y, por tanto, se presentan con los síntomas vinculados con tumores intraperitoneales diseminados. Los síntomas de presentación más comunes incluyen un periodo de varios meses de

CUADRO 117-1 Estadios y supervivencia en tumores ginecológicos

Estadio	Ovárico	Supervivencia a 5 años, %	Endometrial	Supervivencia a 5 años, %	Cuello uterino	Supervivencia a 5 años, %
0	—		—		Carcinoma *in situ*	100
I	Confinado al ovario	90-95	Confinado al cuerpo	89	Confinado al útero	85
II	Confinado a la pelvis	70-80	Incluye cuerpo y cuello uterino	73	Invade más allá del útero pero no la pared pélvica	65
III	Diseminación intraabdominal	20-50	Se extiende por fuera del útero pero no de la pelvis verdadera o a ganglios linfáticos	52	Se extiende a la pared pélvica o tercio inferior de la vagina o hidronefrosis	35
IV	Diseminación extraabdominal	1-5	Se extiende fuera de la pelvis verdadera o incluye vejiga o recto	17	Invade la mucosa de la vejiga o recto, o se extiende más allá de la pelvis verdadera	7

quejas progresivas que incluyen por lo general alguna combinación de ardor estomacal, náusea, saciedad temprana, indigestión, estreñimiento y dolor abdominal. Los signos incluyen un aumento rápido de la circunferencia abdominal debido a la acumulación de ascitis que alerta a la paciente y al médico acerca de que los síntomas gastrointestinales concurrentes tal vez estén vinculados con una afección grave. La valoración radiológica demuestra una masa anexial compleja y ascitis. El estudio de laboratorio revela una marcada elevación del CA-125 y la producción de una mucina (Muc 16) relacionada con cáncer ovárico, pero inespecífica. Se reconoce la diseminación hematógena y linfática aunque no son la presentación regular. Los cánceres de ovario se dividen en cuatro estadios: I, confinado al ovario; II, confinado a la pelvis; III, confinado a la cavidad peritoneal **(cuadro 117-1)**. Estos tres estadios se subdividen y su presentación más común es el estadio IIIC, definido por tumores con enfermedad intraperitoneal con gran masa tumoral. Cerca de 60% de las mujeres se presenta con enfermedad en estadio IIIC. El estadio IV incluye a personas con metástasis parenquimatosas (hígado, pulmón, bazo) o, de manera alternativa, enfermedad pleural o de pared abdominal. Cuarenta por ciento que no se presenta con enfermedad en estadio IIIC se distribuye más o menos entre los otros estadios, aunque las neoplasias mucinosas y de células claras están sobreexpresadas en los cánceres de estadio I.

Detección El cáncer ovárico es el quinto más letal en mujeres en Estados Unidos. Es curable en etapas iniciales, pero rara vez en etapas avanzadas; por tanto, el desarrollo de medidas eficaces de detección tiene gran interés. Además, el cáncer ovárico puede reconocerse con diversas técnicas de imagen, sobre todo ecografía transvaginal. Los tumores en etapas tempranas producen a menudo proteínas que pueden cuantificarse en sangre, como CA-125 y HE-4. No obstante, la incidencia de cáncer ovárico en la población femenina de edad madura es baja, con alrededor de 1 en 2 000 mujeres en la sexta y séptima décadas de la vida como portadoras de una tumoración asintomática no identificada. En consecuencia, las técnicas eficaces de detección deben ser sensibles, pero muy específicas para reducir el número de resultados positivos falsos. Incluso las pruebas de detección con especificidad de 98% y sensibilidad de 50% pueden tener un valor predictivo positivo cercano a 1%. Un estudio clínico grande con asignación al azar de detección activa, en comparación con la atención médica habitual, demostró que los programas de detección con seis mediciones anuales de CA-125 y cuatro ecografías transvaginales anuales en población de mujeres de 55 a 74 años de edad no fue eficaz para reducir las muertes por cáncer ovárico y se acompañó de morbilidad significativa en el grupo sometido a detección, por complicaciones relacionadas con las pruebas diagnósticas en el grupo sometido a detección. Aunque se hallan en curso estudios para valorar la utilidad de las medidas alternativas, la detección actual de mujeres con riesgo normal no se recomienda fuera de estudios clínicos.

TRATAMIENTO CÁNCER OVÁRICO

En mujeres que se presentan con una masa ovárica localizada, la principal maniobra diagnóstica y terapéutica consiste en determinar si el tumor es benigno o maligno y, en el segundo caso, si surge del ovario o es una proyección metastásica. La metástasis en el ovario puede proceder de tumores primarios en el colon, apéndice, estómago (tumores de Krukenberg) y mama. De forma característica, las mujeres se someten a una salpingooforectomía unilateral y si el procedimiento patológico revela un tumor maligno primario de ovario, entonces están indicados histerectomía, eliminación de la trompa y ovario restantes, epiplectomía y muestreo de nódulos pélvicos con biopsias aleatorias de la cavidad peritoneal. Este extenso procedimiento quirúrgico se realiza porque cerca de 30% de los tumores que en la exploración visual parecen confinados al ovario, ya se ha diseminado a la cavidad peritoneal, linfonódulos circundantes o ambos.

Si hay evidencia de enfermedad intraabdominal, se hace un intento exhaustivo de máxima citorreducción del tumor, aun si esto incluye resección parcial de intestino, esplenectomía y en ciertos casos cirugía abdominal superior más extensa. La capacidad para reducir el cáncer ovárico metastásico a la mínima enfermedad visible se vincula con un mejor pronóstico, comparado con mujeres en quienes se deja enfermedad visible. Las pacientes sin enfermedad residual evidente después de la resección tienen una supervivencia mediana de 39 meses, comparada con 17 meses de quienes conservan un tumor macroscópico. Después de reducir los tumores por medios quirúrgicos, las mujeres reciben tratamiento con compuestos de platino, casi siempre combinados con un taxano. No hay consenso acerca de si este tratamiento debe administrarse en forma intravenosa o si parte debe aplicarse de modo directo a la cavidad peritoneal a través de un catéter. Tres estudios aleatorios han demostrado mejoría de la supervivencia con el tratamiento intraperitoneal, pero este enfoque aún no tiene aceptación amplia debido a retos técnicos vinculados con esta vía de administración y su mayor toxicidad. En mujeres con enfermedad intraabdominal voluminosa, un método alternativo consiste en tratar con platino y un taxano por varios ciclos antes de intentar la citorreducción (tratamiento neoadyuvante). Los procedimientos quirúrgicos subsiguientes son más eficaces porque dejan a la paciente sin residuos tumorales macroscópicos y parecen acompañarse de menor morbilidad. Dos estudios han demostrado que el método neoadyuvante se acompaña de supervivencia general que es comparable con el método habitual de la cirugía primaria seguida de quimioterapia.

Con la citorreducción óptima y la quimioterapia con platino (por lo general carboplatino en dosis de área bajo la curva [AUC] de 6 más paclitaxel, 175 mg/m^2 en goteo continuo por 3 h en ciclos de 21 días), 70% de las mujeres que presentaban tumores en etapa avanzada presentó respuesta y 40 a 50% remisión completa con normalización de las concentraciones de CA-125, la tomografía computarizada (CT) y la exploración física. Por desgracia, sólo una pequeña proporción de mujeres con respuesta a este tratamiento permanecerá en remisión. La enfermedad presenta recurrencia en uno a cuatro años tras completar el tratamiento primario en 75% de las mujeres que responden por completo. Muchas veces se incrementan las concentraciones de CA-125 como primer signo de recaída; sin embargo, los datos no son precisos para indicar si las intervenciones tempranas en mujeres con recaídas influyen en la supervivencia. La enfermedad recurrente se trata de manera eficaz con diversos antineoplásicos pero no es curable. Al final, todas las pacientes con enfermedad recurrente desarrollan enfermedad resistente a la quimioterapia cuando aparece ascitis resistente al tratamiento, mala motilidad intestinal y obstrucción o pseudoobstrucción por asas intestinales sin peristalsis infiltradas por el tumor. La resección limitada para aliviar la obstrucción intestinal, la radioterapia localizada para resolver la presión o el dolor por tumoraciones o la quimioterapia paliativa pueden ser de utilidad. Los fármacos con tasas de respuesta >15% incluyen gemcitabina, topotecán, doxorrubicina

liposómica, pemetrexed y bevacizumab. Casi 10% de los cánceres ováricos es positivo a HER2/neu y el trastuzumab puede inducir respuestas en este subgrupo de pacientes.

La supervivencia a cinco años se correlaciona con la etapa de la enfermedad: etapa I, 85 a 90%; etapa II, 70 a 80%; etapa III, 20 a 50%, y etapa IV, 1 a 5% (cuadro 117-1). Los tumores serosos de baja malignidad son diferentes desde el punto de vista molecular de los tumores serosos de alta malignidad y, en términos generales, responden mal a la quimioterapia. Se hallan en curso pruebas con tratamientos dirigidos a inhibir la acción de las cinasas *RAS* y *BRAF*. Las pacientes con tumores de bajo potencial maligno se tratan con cirugía; la quimioterapia y la radioterapia no mejoran la supervivencia.

TUMORES DEL CORDÓN OVÁRICO Y EL ESTROMA

Epidemiología, presentación y síndromes de predisposición Alrededor de 7% de las neoplasias ováricas corresponde a tumores del estroma o el cordón ovárico, con casi 1 800 casos previstos cada año en Estados Unidos. Los tumores del estroma o el cordón sexual son más comunes en mujeres de 50 a 69 años, pero los tumores se pueden presentar en los extremos de la vida, incluida la población pediátrica. Estas malformaciones surgen a partir de componentes mesenquimatosos del ovario e incluyen células productoras de esteroides y fibroblastos. Todos estos tumores son, en esencia, de bajo potencial maligno y se presentan como masas sólidas unilaterales. Son comunes tres presentaciones clínicas: la detección de una masa abdominal, dolor abdominal por torsión ovárica, hemorragia intratumoral o rompimiento, o signos y síntomas por la producción hormonal de estos tumores.

Las neoplasias más comunes productoras de hormonas incluyen tecomas, tumor de células de la granulosa o tumores de la granulosa juvenil en niñas. Estos tumores productores de estrógenos se presentan a menudo con dolor en mamas, así como pseudopubertad isosexual precoz en niñas, menometrorragia, oligomenorrea o amenorrea en mujeres premenopáusicas, o bien como sangrado posmenopáusico en mujeres mayores. En algunas personas, las tumoraciones secundarias vinculadas con estrógenos, como el cáncer de endometrio o mama, pueden presentarse como malformaciones sincrónicas. Asimismo, el cáncer endometrial puede servir como tumor de presentación, tras del cual una valoración subsecuente identifica una neoplasia ovárica sólida unilateral que demuestra ser un tumor oculto de células de la granulosa. Los tumores de células de Sertoli-Leydig se presentan muchas veces con hirsutismo, virilización y en ocasiones síndrome de Cushing debido a la producción incrementada de testosterona, androstenedione u otros 17-cetoesteroides. Los tumores hormonalmente inertes incluyen al fibroma expresado como una masa solitaria, a menudo en relación con ascitis y rara vez hidrotórax, también conocido como síndrome de Meigs. Un subgrupo de estos tumores se presenta en individuos con diversos trastornos hereditarios que los predisponen a neoplasias mesenquimatosas. Las relaciones incluyen tumores juveniles de células de la granulosa y quizá tumores de células de Sertoli-Leydig con enfermedad de Ollier (encondromatosis múltiple) o síndrome de Maffucci, tumores del cordón ovárico con túbulos anulares con síndrome de Peutz-Jeghers, y fibromas con enfermedad de Gorlin. En esencia, en todos los tumores de la granulosa, y en una pequeña proporción de los tumores de células de la granulosa juvenil y tecomas, se han definido mutaciones puntuales somáticas en el gen *FOXL2* en C134W generados por sustitución de cisteína con una guanina en la posición 402. Casi 30% de los tumores de Sertoli-Leydig porta mutaciones en el gen *DICER*, que procesa RNA en el dominio RNAIIIb.

TRATAMIENTO TUMORES DE CORDONES SEXUALES

El pilar del tratamiento para los tumores de cordones sexuales es la resección quirúrgica. La mayoría de las mujeres se presenta con tumores confinados al ovario. Para el pequeño subgrupo de pacientes que se presentan con enfermedad metastásica o pruebas de recurrencia tumoral después de la resección primaria, la supervivencia es aún larga, a menudo >10 años. Como estos tumores son de crecimiento lento y relativamente resistentes a quimioterapia, las mujeres con enfermedad metastásica se someten con frecuencia a una citorreducción, ya que la enfermedad es peritoneal (como el cáncer de epitelio ovárico). Se necesita información definitiva respecto de que la citorreducción quirúrgica de la enfermedad metastásica o recurrente prolonga la supervivencia, pero muchos datos documentan los casos de mujeres que han sobrevivido años, o incluso un decenio, después de la resección de la enfermedad recurrente. Además, las grandes metástasis peritoneales también tienen proclividad a la hemorragia, algunas veces con complicaciones catastróficas. La quimioterapia es efectiva en ocasiones y las mujeres tienden a recibir regímenes diseñados para tratar tumores epiteliales o de células germinales. El bevacizumab tiene cierta actividad en estudios clínicos, pero no se ha aprobado para esta indicación específica. Estas neoplasias producen a menudo cifras elevadas de sustancia inhibidora de Müller (MIS), inhibina, y en el caso de tumores de células de Sertoli-Leydig, fetoproteína α (AFP). Estas proteínas son detectables en el suero y pueden usarse como marcadores tumorales para vigilar la enfermedad recurrente en mujeres, ya que su aumento y disminución sérica tienden a reflejar la masa cambiante del tumor sistémico.

TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES DEL OVARIO

Al igual que en sus contrapartes en el testículo, también existen tumores de células germinales ováricos. Estas células totipotentes contienen la programación para diferenciarse en todos los tipos celulares y por tanto los tumores de células germinales incluyen diversos tumores atípicos histológicos, incluidos teratomas benignos y varios tumores malignos, como los teratomas inmaduros, disgerminomas, tumores del saco amniótico y coriocarcinomas. El teratoma benigno (o quiste dermoide) es la neoplasia de células germinales más común del ovario y muchas veces se presenta en mujeres jóvenes. Estos tumores incluyen una mezcla compleja de tejidos diferenciados, entre ellos tejidos de las tres capas germinales. En mujeres mayores estas tumoraciones diferenciadas pueden desarrollar transformación maligna, las más de las veces carcinoma epidermoide. Los tumores malignos de células germinales incluyen a los disgerminomas, tumores del saco vitelino, teratomas inmaduros, así como al carcinoma embrionario y coriocarcinomas. No hay anomalías genéticas conocidas que unifiquen a estos tumores. Un subgrupo de disgerminomas alberga mutaciones en los oncogenes c-*Kit* (como en los tumores del estroma gastrointestinal [GIST]), mientras que un subgrupo de tumores de células germinales tiene alteraciones del isocromosoma 12, como en las neoplasias testiculares. Además, un subgrupo de disgerminomas se vincula con ovarios disgénicos. Es importante la identificación de un disgerminoma que surge en gónadas genotípicas XY porque subraya la necesidad de identificar y extirpar la gónada contralateral por el riesgo de gonadoblastoma.

Presentación Los tumores de células germinales pueden presentarse en cualquier edad, pero el pico de edad de presentación en mujeres tiende a ser su adolescencia tardía o inicio de la tercera década. De manera característica, estos tumores se convierten en grandes masas ováricas, que al final se presentan como masas palpables en el abdomen bajo o pelvis. Al igual que los tumores de los cordones sexuales, la torsión o hemorragia se puede presentar de urgencia como dolor abdominal agudo. Algunos de estos tumores producen cantidades elevadas de gonadotropina coriónica humana (hGC) que puede producir pubertad isosexual precoz cuando los tumores se presentan en niñas. A diferencia del tumor del epitelio ovárico, estas malformaciones tienen una proclividad más alta a la metástasis hematógena o linfonodular. Al igual que los tumores testiculares, algunas de estas tumoraciones tienden a producir AFP (tumores del saco vitelino) o hCG (carcinomas embrionarios, coriocarcinomas y algunos disgerminomas), que son marcadores tumorales confiables.

TRATAMIENTO TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES

Los tumores de células germinales se presentan casi siempre en mujeres que aún están en edad fecunda y, dado que los tumores bilaterales son poco comunes (excepto en el disgerminoma, 10 a 15%), el tratamiento habitual es la ovariectomía unilateral o la salpingooforectomía. Como las metástasis a linfonódulos pélvicos y paraaórticos son comunes y pueden afectar las elecciones de tratamiento, estos nódulos deben explorarse de modo cuidadoso y, si están crecidos, deben resecarse cuando sea posible. Las mujeres con tumores malignos de células germinales reciben por lo regular quimioterapia con bleomicina, etopósido y cisplatino (BEP). En la mayoría de las mujeres, aun aquellas con enfermedad en estadio avanzado, se espera la curación. Es razonable realizar un seguimiento cercano sin tratamiento adyuvante con tumores en estadio I si se tiene un alto grado de confianza en que la paciente y el equipo médico están comprometidos con un seguimiento estricto y

cuidadoso, ya que la quimioterapia tiene muchas probabilidades de ser curativa cuando el tumor recurre.

El disgerminoma es la contraparte ovárica del seminoma testicular. La supervivencia a cinco años libre de enfermedad es de 100% en pacientes en estadio temprano y de 61% en estadio III. Aunque el tumor es muy sensible a la radiación, ésta produce infecundidad en muchas personas. La quimioterapia con BEP es tanto o más efectiva, sin causar infecundidad. El uso de BEP después de la resección incompleta se acompaña de 95% de supervivencia a dos años libre de enfermedad. Esta quimioterapia es ahora el tratamiento de elección para el disgerminoma.

CÁNCER DE TROMPA DE FALOPIO

El desplazamiento del huevo hacia el útero ocurre a través de la trompa de Falopio, cuyos extremos distales están compuestos de fimbria que se pliega sobre la superficie ovárica y captura al huevo conforme sale de la corteza ovárica. Los tumores de la trompa de Falopio son serosos de manera típica. Antes se presuponía que estos tumores eran poco comunes, pero un estudio histológico más cuidadoso sugiere que muchos "tumores ováricos" pueden surgir en realidad de la fimbria distal de la trompa de Falopio (véase más adelante). Estas mujeres se presentan a menudo con masas anexiales y, al igual que el cáncer ovárico, los tumores se diseminan relativamente pronto en toda la cavidad peritoneal, responden a tratamiento con platino y taxano y tienen una evolución natural que es esencialmente idéntica a la del cáncer de ovario (cuadro 117-1).

CÁNCER DE CUELLO UTERINO

CONSIDERACIONES GLOBALES

El cáncer del cuello uterino es el segundo tumor más común y mortal en mujeres en todo el mundo, quizá debido a la extendida infección con cepas del virus del papiloma humano (HPV) de alto riesgo y la utilización limitada o la escasa accesibilidad a pruebas de citología vaginal en muchos países. Se esperan cada año cerca de 500 000 casos de cáncer cervical alrededor del mundo con cerca de 240 000 muertes. La incidencia de cáncer es en particular alta en personas que viven en América Central y del Sur, el Caribe y África del sur y del este. La tasa de mortalidad es alta de forma desproporcionada en África. En 2014, 12 360 mujeres en Estados Unidos tuvieron diagnóstico de cáncer de cuello uterino y 4 020 murieron. Los países desarrollados han buscado técnicas de detección de alta tecnología para HPV, lo que incluye reacción en cadena de la polimerasa automatizada en preparaciones delgadas en células displásicas, así como material genético de HPV de alto riesgo. La inspección visual del cuello uterino cubierto con ácido acético ha demostrado la capacidad de reducir la mortalidad en el cáncer cervicouterino con aplicabilidad amplia en entornos de bajos recursos. El desarrollo de vacunas efectivas para HPV de alto riesgo hace imperativo idear medidas económica, social y logísticamente factibles para administrar y distribuir esta vacuna a las niñas, y quizá a los niños, es decir, antes de que inicien su actividad sexual.

INFECCIÓN POR HPV Y VACUNACIÓN PREVENTIVA

El HPV es el principal suceso desencadenante de neoplasia en la gran mayoría de mujeres con cáncer cervical invasivo. Este virus de doble cadena de DNA infecta el epitelio cercano a la zona de transformación del cuello uterino. Se conocen más de 60 tipos de HPV y existen unos 20 tipos con capacidad para generar displasia y malignidad de alto grado. Los HPV-16 y -18 son los tipos relacionados más a menudo con displasia de alto grado y el blanco de ambas vacunas aprobadas por la FDA. Casi todos los adultos sexualmente activos están expuestos al HPV y, en la mayoría de las mujeres, la infección se cura sin intervención específica. El genoma de 8 kb del HPV codifica a siete genes tempranos, sobre todo *E6* y *E7*, que pueden unirse a *RB* y *p53*, respectivamente. Los tipos de HPV de alto riesgo codifican moléculas *E6* y *E7*, que son en particular efectivas para inhibir las funciones de los puntos de control del ciclo celular de estas proteínas reguladoras, lo que produce la perpetuación pero no la transformación completa del epitelio cervical. Una proporción menor de mujeres no evita la infección, con la subsecuente integración del HPV en el genoma del hospedador. En un periodo tan corto como de meses, aunque por lo regular siempre años, algunas de estas mujeres desarrollan displasia de alto grado. El tiempo desde la displasia hasta el carcinoma es variable, desde años hasta más de un decenio y casi con seguridad requiere la adquisición de otras mutaciones genéticas mal definidas dentro del epitelio infectado y perpetuado.

Los factores de riesgo para infecciones por HPV, y en particular la displasia, incluyen un gran número de parejas sexuales, primera relación sexual a edades tempranas y antecedente de enfermedades venéreas. El tabaquismo es un cofactor; las mujeres con tabaquismo intenso tienen mayor riesgo de displasia con infección por HPV. La infección por VIH, en especial cuando se relaciona con recuentos bajos de linfocitos T CD4+, se acompaña de tasas elevadas de displasia de alta malignidad y tal vez periodos de latencia más corta entre la infección y la enfermedad invasora. La administración de tratamiento antirretroviral de gran actividad reduce el riesgo de displasia grave relacionada con infección por HPV.

Hasta la fecha, las vacunas aprobadas incluyen proteínas recombinantes de proteínas L1 y L2 de HPV-16 y HPV-18. La vacunación de mujeres antes del inicio de la actividad sexual reduce de manera espectacular la tasa de infección por HPV-16 y HPV-18 y la displasia subsiguiente. También es una protección parcial contra otros tipos de HPV, dado que las personas vacunadas aún se encuentran en riesgo de infecciones por HPV y requieren la detección regular con estudios de Papanicolaou. Aunque no existen datos de estudios clínicos con asignación al azar que demuestren la utilidad del estudio de Papanicolaou, la reducción notable de la incidencia de cáncer cervicouterino y muerte por esta causa en países desarrollados que emplean detección a gran escala proporciona sólida evidencia de su eficacia. Además, incluso la exploración visual del cuello uterino con la aplicación previa de ácido acético y la medida de "conservar y tratar" ha demostrado una reducción de 30% de muerte por cáncer cervicouterino. La incorporación de la prueba para HPV mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) u otras técnicas moleculares incrementa la capacidad de detección de afección cervicouterina, pero a costa de una menor sensibilidad porque identifica a muchas mujeres con infecciones transitorias que no requieren una intervención médica específica.

PRESENTACIONES CLÍNICAS

La mayor parte de los tumores del cuello de la matriz corresponde a carcinomas epidermoides vinculados con HPV. Los adenocarcinomas también están relacionados con HPV y se originan en forma profunda en el canal endocervical; de forma típica no se identifican en la inspección visual del cuello uterino y a menudo no se detectan en la citología vaginal. Se ha notificado una variedad de tumores más raros, incluidos tumores epiteliales atípicos, carcinoides, carcinomas microcíticos, sarcomas y linfomas.

La principal función del Papanicolaou es la detección de displasia cervical preinvasiva asintomática del epitelio escamoso de recubrimiento. Los carcinomas invasivos tienen muchas veces síntomas o signos como manchado poscoital o sangrado intermenstrual o menometrorragia. También se percibe mal olor o descarga amarillenta persistente. Las presentaciones que incluyen dolor pélvico o sacro sugieren extensión lateral del tumor hacia los plexos nerviosos pélvicos por el tumor primario o bien por un nódulo y son signos de enfermedad en estadio avanzado. De forma similar, el dolor en el flanco, producido por hidronefrosis debida a compresión ureteral o trombosis venosa profunda por compresión de un vaso iliaco sugiere enfermedad nodular extensa o extensión directa del tumor primario hacia la pared pélvica. El hallazgo más común en el examen físico es un tumor visible en el cuello uterino.

TRATAMIENTO CÁNCER CERVICAL

Los estudios de imagen no son parte formal del estadio clínico del cáncer de cuello, pero son útiles para planear el tratamiento apropiado. La CT puede detectar hidronefrosis indicativa de enfermedad de la pared lateral pélvica, pero no es precisa para valorar otras estructuras pélvicas. La MRI es más exacta para determinar la extensión uterina y paracervical de la enfermedad hacia los tejidos blandos casi siempre rodeados por ligamentos amplios y cardinales que soportan al útero en la pelvis central. La tomografía con emisión de positrones (PET) puede ser la técnica más precisa para valorar la pelvis y, más importante aún, los sitios de enfermedad nodular (pélvico, paraaórtico, escaleno). Esta técnica parece más pronóstica y precisa que la CT, MRI o linfangiograma, sobre todo en la región paraaórtica.

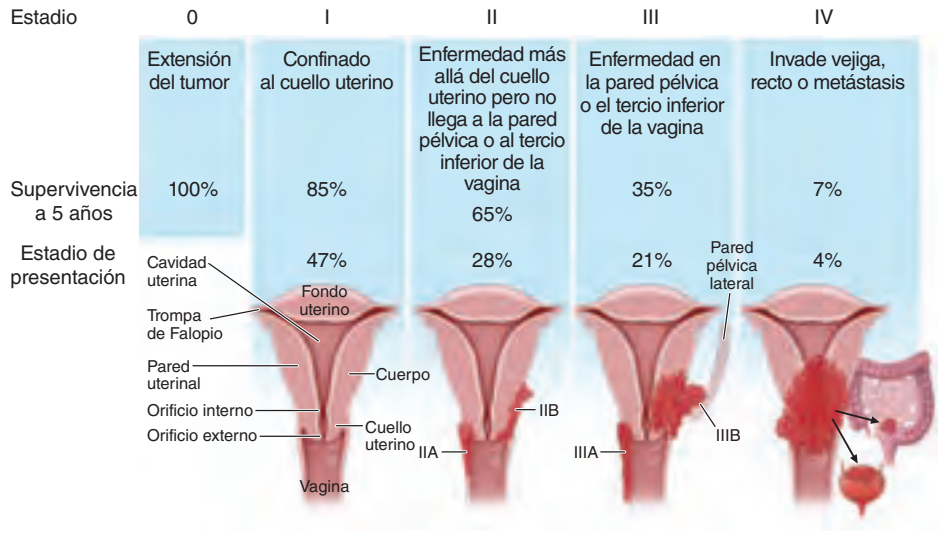


FIGURA 117-1. Ilustración anatómica de los estadios del cáncer cervical definidos por localización, extensión del tumor, frecuencia de presentación y supervivencia a cinco años.

Los tumores cervicouterinos de estadio I están confinados al cuello uterino, mientras que los de estadio II se extienden hacia la vagina o el tejido blando paracervical **(fig. 117-1)**. Los tumores de estadio III se propagan hacia la vagina inferior o las paredes laterales pélvicas, en tanto que los de estadio IV invaden la vejiga o el recto o se han diseminado a sitios distantes. Los tumores cervicales muy pequeños de estadio I pueden tratarse con diversos procedimientos quirúrgicos. En mujeres jóvenes que desean mantener la fecundidad, la cervicectomía radical elimina el cuello uterino con la subsiguiente anastomosis de la vagina superior hacia el cuerpo uterino. Los tumores cervicales más grandes confinados al cuello uterino pueden tratarse con resección quirúrgica, o con radioterapia en combinación con quimioterapia basada en cisplatino con una elevada probabilidad de curación. Los tumores grandes extendidos hacia la vagina o los tejidos blandos paracervicales por las paredes laterales de la pelvis se tratan con quimioterapia combinada y radioterapia. El tratamiento de la enfermedad recurrente o metastásica es poco satisfactorio por la resistencia relativa de estos tumores a la quimioterapia y por los fármacos biológicos disponibles hoy día, aunque el bevacizumab, un anticuerpo monoclonal que inhibe la angiogénesis relacionada con los tumores, ha demostrado actividad clínica significativa en el tratamiento de la enfermedad metastásica.

CÁNCER UTERINO

EPIDEMIOLOGÍA

Diferentes tipos de tumores se originan en el cuerpo uterino. La mayor parte de los tumores procede del recubrimiento glandular y son adenocarcinomas endometriales. Los tumores también pueden tener su origen en el músculo liso; la mayor parte de ellos es benigna (leiomiomas uterinos) con un pequeño grupo de tumores del tipo sarcoma. El subtipo histológico endometrioide del cáncer endometrial es el cáncer ginecológico más común en Estados Unidos. En el año 2014, una cifra de 52 630 mujeres se diagnosticaron con cáncer de cuerpo uterino, con 8 590 defunciones por la enfermedad. El desarrollo de estos tumores es un proceso de múltiples etapas en los cuales los estrógenos desempeñan una función importante en la estimulación de la proliferación de las glándulas endometriales. La exposición relativa excesiva a esta clase de hormonas es un factor de riesgo para el desarrollo subsiguiente de tumores endometriales. Por el contrario, los progestágenos estimulan la maduración glandular y son protectores. Por tanto, las mujeres con exposición endógena o farmacológica elevada a los estrógenos, en especial sin oposición con progesterona, se encuentran en riesgo de cáncer endometrial. Las mujeres obesas, las tratadas con estrógenos sin oposición o las personas con tumores productores de estrógenos (como neoplasias de las células de la granulosa del ovario) se encuentran en alto riesgo de cáncer endometrial. Además, el tratamiento con tamoxifeno, que tiene efectos antiestrogénicos en los tejidos mamarios pero estrogénicos en el epitelio uterino, se vincula con mayor riesgo de cáncer endometrial. Algunos sucesos, como la pérdida del gen supresor tumoral *PTEN* con activación y a menudo con mutaciones adicionales en la vía PIK-3CA/AKT, sirven quizá como episodio secundario en la carcinogenia. La *Cancer Genome Atlas Research Network* ha demostrado que los tumores endometriales pueden dividirse en cuatro subgrupos: ultramutado, hipermutado con inestabilidad microsatélite, con bajo número de copias y el subgrupo con elevado número de copias. Estos grupos tienen evoluciones diferentes y sus tratamientos pueden al final individualizarse. Los tumores serosos del cuerpo uterino representan casi 5 a 10% de los tumores epiteliales del cuerpo uterino y poseen características moleculares diferentes que son similares en la mayor parte a las que se observan en los tumores serosos que se originan en el ovario o las trompas de Falopio.

Las personas con mutación en una serie de genes de reparación de DNA incompatible relacionada con el síndrome de Lynch, también conocido como cáncer colónico no polipósico hereditario (HNPCC), se encuentran en alto riesgo de desarrollar carcinoma endometrial endometrioide. Estas mujeres tienen mutaciones en la línea germinativa en *MSH2*, *MLH1* y, en casos infrecuentes, en *PMS1* y *PMS2*, con inestabilidad microsatélite e hipermutación resultantes. Quienes portan estas mutaciones poseen casi siempre antecedentes familiares de cáncer y tienen un marcado incremento del riesgo de cáncer de colon y un incremento modesto del de cáncer ovárico y una cierta variedad de otras neoplasias. Las mujeres de mediana edad con HNPCC poseen un riesgo anual de 4% de cáncer de endometrio y un riesgo relativo general aproximado 200 veces mayor que el de mujeres de la misma edad sin HNPCC.

PRESENTACIONES

La mayoría de las mujeres con tumores del cuerpo uterino se presenta con sangrado transvaginal posmenopáusico debido al desprendimiento del revestimiento endometrial maligno. Las mujeres premenopáusicas se presentan a menudo con sangrado atípico entre ciclos menstruales normales. Por lo general, estos signos llevan a la paciente a buscar ayuda médica y, en consecuencia, la mayoría se presenta con enfermedad en estadio temprano, cuando el tumor está confinado al cuerpo uterino. El diagnóstico se establece con biopsia endometrial. Los tumores epiteliales pueden diseminarse a los linfonódulos pélvicos o paraaórticos. Las metástasis pulmonares pueden aparecer más tarde en la evolución natural de la enfermedad, pero son muy raras en la presentación inicial. Los tumores serosos tienden a trazar pautas de diseminación mucho más reminiscentes del cáncer de ovario, dado que muchas pacientes presentan enfermedad peritoneal diseminada y algunas veces ascitis. Algunas mujeres con sarcomas uterinos se presentan con dolor pélvico. Las metástasis nodulares son poco comunes con los sarcomas, que a su vez tienen más probabilidad de aparecer con enfermedad intraabdominal o metástasis pulmonares.

TRATAMIENTO CÁNCER UTERINO

Casi todas las personas con cáncer endometrial tienen enfermedad localizada en el útero (75% con estadio I, cuadro 117-1), y el tratamiento definitivo incluye de forma característica histerectomía con resección de ovarios y trompas de Falopio. La extirpación de los linfonódulos no mejora el resultado pero provee información para el pronóstico. La participación nodular define la enfermedad de estadio III, presente en 13% de las pacientes. El grado del tumor y la profundidad de invasión son dos variables de pronóstico clave en tumores de fase temprana y se observan por lo regular en mujeres con tumores de bajo grado, de mínima invasividad, o ambos, después del tratamiento quirúrgico definitivo. Las pacientes con tumores de alto grado o tumores muy invasores (estadio IB, 13%) están en mayor riesgo de recurrencia pélvica o de la cúpula vaginal, el cual se previene con braquiterapia de la bóveda vaginal.

Las personas con metástasis regionales o enfermedad metastásica (3% de las pacientes) con tumores de bajo grado pueden tratarse con progesterona. Las neoplasias poco diferenciadas son resistentes a la manipulación hormonal y, por tanto, se tratan con quimioterapia. La participación de la quimioterapia como adyuvante se halla bajo investigación actual. La quimioterapia para enfermedad metastásica se administra como intento paliativo. Se encuentran en estudio los fármacos enfocados en inhibir la señalización de la vía AKT-mTOR.

La supervivencia a cinco años es de 89% para la enfermedad de estadio I, 73% para el estadio II, 52% para el III y 17% para el IV (cuadro 117-1).

TUMORES TROFOBLÁSTICOS GESTACIONALES

CONSIDERACIONES GLOBALES

Las enfermedades trofoblásticas gestacionales representan un espectro neoplásico, desde la mola hidatiforme benigna hasta el coriocarcinoma debido a la enfermedad trofoblástica persistente relacionada más a menudo con embarazo molar pero identificada de forma ocasional después de la gestación normal. Las presentaciones más comunes de tumores trofoblásticos son los embarazos molares parciales y completos. Éstos representan 1 en 1 500 concepciones en países occidentales desarrollados. La incidencia tiene una amplia variación mundial, con áreas en el sureste de Asia con una incidencia mucho mayor de embarazos molares. Las regiones con tasas elevadas de embarazos molares se vinculan muchas veces con dietas bajas en caroteno y grasas animales.

FACTORES DE RIESGO

Los tumores trofoblásticos son efecto del crecimiento o persistencia del tejido placentario. Surgen con mayor regularidad en el útero, pero también pueden originarse en otros sitios como las trompas de Falopio debido a un embarazo ectópico. Los factores de riesgo incluyen factores dietéticos y ambientales mal definidos, así como concepciones en los extremos de la vida reproductiva, con una incidencia en particular elevada en mujeres menores de 16 y mayores de 50 años. En pacientes mayores, la incidencia del embarazo molar puede ser de hasta 1 en 3, quizá debido al mayor riesgo de fecundación anormal de huevos envejecidos. La mayoría de las neoplasias trofoblásticas se vincula con molas completas, tumores diploides con todo el material genético del donante paterno (la denominada disomía uniparental). Se cree que esto ocurre cuando un solo espermatozoide fecunda un huevo enucleado que de modo subsecuente duplica el DNA paterno. La proliferación trofoblástica ocurre con estroma velloso exuberante. Si el pseudoembarazo se extiende más allá de la duodécima semana, se acumula líquido de forma progresiva dentro del estroma y produce "cambios hidrópicos". No hay desarrollo fetal en las molas completas.

Las molas parciales surgen de la fecundación de un huevo con dos espermatozoides; por tanto, dos tercios del material genético son paternos en estas tumoraciones triploides. Los cambios hidrópicos son menos notorios y el desarrollo fetal puede ocurrir a menudo durante el final del primer trimestre o al principio del segundo, en cuyo caso el aborto espontáneo es común. Los hallazgos de laboratorio incluyen un valor excesivamente alto de hCG y AFP elevada. El riesgo de enfermedad trofoblástica gestacional persistente después de una mola parcial se aproxima a 5%. Las molas completas y parciales pueden ser invasoras o no invasoras. La invasión al miometrio ocurre en no más de una en seis molas completas y en una porción menor de molas parciales.

PRESENTACIÓN DE LA ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA INVASIVA

La presentación clínica del embarazo molar ha cambiado en los países desarrollados debido a la detección temprana de embarazo con pruebas comerciales de embarazo y el uso muy temprano del Doppler y la ecografía para valorar al feto y la cavidad uterina en busca de evidencia de un feto viable. En consecuencia, en estos países, en la mayoría de las mujeres que se presentan con enfermedad trofoblástica, se detectan en fase temprana sus molas y tienen los síntomas de embarazo temprano, incluidos náusea, amenorrea y dolor mamario. Con la valoración uterina de las molas parciales y totales tempranas, la mayoría de las mujeres experimenta remisión espontánea de su enfermedad, según se detecta por valores de hCG seriados. Estas mujeres no requieren quimioterapia. Las personas con elevación persistente de hCG o hCG posevacuación tienen enfermedad trofoblástica gestacional persistente o creciente activa y requieren tratamiento. Casi todas las series sugieren que entre 15 y 25% de las mujeres tiene pruebas de enfermedad trofoblástica gestacional persistente después de la evacuación molar.

En pacientes que carecen del acceso a cuidados prenatales, los síntomas de presentación pueden amenazar la vida, incluido el desarrollo de preeclampsia o aun eclampsia. También es posible el hipertiroidismo. La evacuación de grandes molas puede acompañarse de complicaciones que amenazan la vida, entre ellas perforación uterina, pérdida de volumen, insuficiencia cardiaca de alto gasto y síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto (ARDS).

Para mujeres con pruebas de elevación de hCG o confirmación radiológica de enfermedad metastásica o regional persistente, el pronóstico puede determinarse a través de diversos algoritmos de puntuación que identifican a las mujeres con riesgo bajo, intermedio y elevado y que requieren quimioterapia de múltiples fármacos. En general, las mujeres con una enfermedad metastásica amplia no pulmonar, hCG muy elevada y antecedente de un embarazo a término normal se consideran de alto riesgo y requieren casi siempre múltiples fármacos para curarse.

TRATAMIENTO ENFERMEDAD TROFOBLÁSTICA INVASIVA

El control de hCG persistente o elevada después de la evacuación de un producto de concepción molar es la quimioterapia, a pesar de que la cirugía puede tener una participación importante para una enfermedad que está aislada de modo persistente en el útero (sobre todo si ha satisfecho su reproducción) o para controlar la hemorragia. Para mujeres que desean mantener la fecundidad o con enfermedad metastásica, el tratamiento preferido es la quimioterapia. Esta última se guía por la cifra de hCG, que desciende a valores indetectables con un tratamiento efectivo. El tratamiento de fármaco único con metotrexato o dactinomicina cura al 90% de las mujeres con enfermedad de bajo riesgo. Las pacientes con enfermedad de alto riesgo (cifras elevadas de hCG, presentación mayor de cuatro meses de embarazo, metástasis en hígado o cerebro, falla del tratamiento con metotrexato) se tratan casi siempre con quimioterapia multifármaco (p. ej., etopósido, metotrexato y dactinomicina que se alternan con ciclofosfamida y vincristina [EMA-CO]), que de manera característica es curativa incluso en mujeres con enfermedad metastásica extensa. Cisplatino, bleomicina y etopósido o vincristina también son combinaciones activas. La supervivencia con enfermedad de alto riesgo excede 80%. Las mujeres curadas pueden embarazarse otra vez sin evidencia de incremento de las complicaciones maternas o fetales.

118 Tumores primarios y metastásicos del sistema nervioso

Lisa M. DeAngelis, Patrick Y. Wen

Cada año en Estados Unidos se diagnostican tumores primarios de cerebro en unas 52 000 personas. Al menos la mitad de ellos son malignos y causa de una elevada mortalidad. Los tumores gliales comprenden aproximadamente 30% de todos los tumores primarios del cerebro y 80% de ellos son malignos. Los meningiomas abarcan 35% del total, los schwannomas vestibulares 10% y los linfomas del SNC 2% en promedio. Las metástasis en el cerebro muestran una frecuencia tres veces mayor que la de todos los tumores primarios cerebrales combinados, y en Estados Unidos se diagnostican en aproximadamente 150 000 personas cada año. En 3 a 5% de individuos con cáncer sistémico aparecen metástasis en las leptomeninges y el espacio epidural de la médula espinal, y también constituyen una causa importante de discapacidad neurológica en dicha población.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Tumores primarios y metastásicos del sistema nervioso

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los tumores cerebrales de cualquier tipo muestran una variedad de síntomas y signos que se agrupan en dos categorías: generales y focales; los pacientes muestran a menudo una combinación de ambas **(cuadro 118-1)**. Algunos síntomas generales o inespecíficos son cefalea con o sin náusea o vómito, trastornos cognitivos, cambios de personalidad y alteraciones de la marcha. Los síntomas generalizados surgen cuando el tumor en crecimiento paulatino y el edema circundante elevan la presión intracraneana o comprimen directamente la circulación del líquido cefalorraquídeo (LCR), lo cual provoca hidrocefalia. La cefalea típica asociada con un tumor cerebral es más intensa en la mañana y mejora durante el día, pero este tipo específico se observa en la minoría de los pacientes. El dolor mencionado suele ser holocefálico, pero puede estar sólo en el lado del tumor. En ocasiones las cefaleas tienen características de una migraña típica, con dolor pulsátil unilateral y un escotoma visual. Entre los cambios de la personalidad pueden estar la apatía y retraimiento de situaciones sociales, lo cual aparenta depresión. Entre las manifestaciones focales o de lateralización están la hemiparesia, la afasia o un defecto campimétrico visual. Los síntomas de lateralización típicamente son subagudos y progresivos. El defecto campimétrico a menudo no lo percibe el paciente, y su presencia tal vez sea detectada sólo después de causar un episodio lesivo, como un accidente automovilístico, porque la persona no percibió el otro vehículo al quedar dentro del campo ciego de su visión. Las dificultades del lenguaje pueden ser tomadas erróneamente por confusión. Las convulsiones constituyen manifestaciones iniciales frecuentes de los tumores encefálicos y se producen en aproximadamente 25% de personas con metástasis cerebrales o gliomas malignos, pero pueden ser el síntoma inicial incluso en 90% de personas con gliomas de baja estadificación. Todas las convulsiones generalizadas que surgen por un tumor cerebral comienzan de manera focal, se manifiesten o no clínicamente.

CUADRO 118-1 Síntomas y signos iniciales de los tumores cerebrales

	Glioma de alta malignidad (%)	Glioma de baja malignidad (%)	Meningioma (%)	Metástasis (%)
Generalizados				
Deficiencia de la función cognitiva	50	10	30	60
Hemiparesia	40	10	36	60
Cefalea	50	40	37	50
Lateralizados				
Convulsiones	20	70+	17	18
Afasia	20	<5	—	18
Déficit campimétrico visual	—	—	—	7

PROCEDIMIENTOS NEUROLÓGICOS A TRAVÉS DE IMÁGENES

Las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) craneales constituyen el método diagnóstico preferido en todo sujeto en quien se sospecha la presencia de un tumor cerebral, y debe realizarse con gadolinio como medio de contraste. La CT debe reservarse para pacientes en los que no se puede realizar MRI (como quienes tienen un marcapasos). Los tumores encefálicos malignos, primarios o metastásicos, resaltan típicamente con gadolinio y tienen zonas centrales de necrosis; la sustancia blanca vecina está rodeada, de manera característica, por edema. Es muy común que la imagen de los gliomas de baja malignidad no sea intensificada con gadolinio; se detecta mejor con la resonancia magnética en imagen sagital en secuencia de inversión-recuperación con atenuación de líquidos (FLAIR, *fluid-attenuated inversion recovery*). Los meningiomas tienen una imagen característica en la MRI porque nacen de la duramadre y tienen una cola en dicha capa, donde comprimen pero no invaden el cerebro. Las metástasis o los linfomas durales tienen una imagen similar. Los cambios en los estudios de imagen son característicos de muchos tumores primarios y metastásicos y a veces bastan para establecer el diagnóstico cuando su ubicación impide la resolución quirúrgica (p. ej., glioma del tallo cerebral). La MRI funcional es útil en la programación operatoria para diferenciar entre corteza del lenguaje, motora y sensitiva relacionada con el habla y escritura. La tomografía de emisión positrónica (*positron emission tomography,* PET) es útil para valorar la actividad metabólica bajo lesiones identificadas mediante MRI; la perfusión por MR y la espectroscopia aportan información sobre la corriente sanguínea o la composición del tejido. Por medio de las técnicas anteriores es posible diferenciar la progresión tumoral desde el tejido necrótico, como consecuencia del tratamiento con radiación y quimioterapia, o identificar focos de tumor de alta estadificación en un glioma cuyo aspecto por lo demás sea de baja malignidad.

Los estudios a través de neuroimagen son los únicos métodos necesarios para diagnosticar un tumor cerebral. Los datos de investigaciones de laboratorio rara vez son útiles, aunque los individuos con enfermedad metastásica pueden tener una mayor concentración del marcador tumoral en el suero, que refleje la presencia de metástasis cerebrales (p. ej., gonadotropina coriónica humana β [*human chorionic gonadotropin,* β-hCG] en el cáncer testicular). Rara vez están indicadas las otras técnicas o son útiles como el angiograma cerebral, el electroencefalograma (EEG) o la punción lumbar.

TRATAMIENTO TUMORES CEREBRALES

El tratamiento de cáncer intracraneal obliga a recurrir a los tratamientos sintomático y definitivo. El segundo tipo se basa en el tumor específico e incluye cirugía, radioterapia (*radiotherapy,* RT) y quimioterapia. Sin embargo, el tratamiento sintomático es válido para todos los tumores encefálicos de cualquier tipo. Casi todo tumor de alta malignidad se acompaña de edema vecino intenso, que contribuye a la discapacidad neurológica y a la hipertensión intracraneal. Los glucocorticoides son muy eficaces para aplacar el edema perilesional y mejorar la función neurológica, a menudo en término de horas de su administración. La dexametasona es el fármaco en esta categoría más indicado, porque su actividad mineralocorticoide es relativamente escasa. Las dosis iniciales típicamente son 12 a 16 mg/día en fracciones ingeridas o por vía IV (ambas son equivalentes). Los glucocorticoides mejoran rápidamente los síntomas y los signos, pero su empleo por largo tiempo causa efectos tóxicos notables que incluyen insomnio, incremento ponderal, diabetes mellitus, miopatía por corticosteroides, cambios de personalidad; en consecuencia, es necesario disminuir poco a poco sus dosis, conforme se realiza el tratamiento definitivo y mejora el estado del enfermo.

Los individuos con tumores cerebrales cuyo cuadro inicial es de convulsiones, necesitan anticonvulsivos. No son útiles dichos fármacos como profilácticos en individuos que no hayan convulsionado. Los fármacos más indicados son aquellos que no inducen la actividad del sistema de enzimas microsómicas del hígado; comprenden levetiracetam, topiramato, lamotrigina, ácido valproico o lacosamida **(cap. 445)**. Otros, como la fenilhidantoína y la carbamazepina, se utilizan con menor frecuencia porque son inductores enzimáticos potentes e interfieren en el metabolismo de glucocorticoides y en el de antineoplásicos necesarios para tratar el cáncer generalizado primario o el tumor cerebral primario. En 20 a 30% de sujetos con gliomas de alta gradación y metástasis cerebrales se observa enfermedad tromboembólica venosa. Por tanto,

es necesario administrar anticoagulantes profilácticos en los pacientes hospitalizados y los no ambulatorios. Las personas que muestran trombosis venosa profunda o embolia pulmonar, deben recibir dosis terapéuticas de anticoagulantes en forma inocua y sin agravar el riesgo de hemorragia al interior del tumor. Los filtros de vena cava inferior se reservan para individuos con contraindicaciones absolutas a los anticoagulantes como la craneotomía reciente.

TUMORES CEREBRALES PRIMARIOS

PATOGENIA

En lo que toca a la mayor parte de los tumores primarios del cerebro, no se ha identificado una causa básica. Los únicos factores corroborados de riesgo son la exposición a radiación ionizante (meningiomas, gliomas y schwannomas) y la inmunodepresión (linfoma primario del SNC). No se han comprobado los vínculos con la exposición a campos electromagnéticos como los generados por teléfonos celulares, o factores como lesión craneoencefálica, alimentos que contienen compuestos *N*-nitroso (alquilarilos: nitrosamidas y nitrosaminas) o factores ocupacionales de riesgo. Un reducido número de enfermos tiene antecedente familiar de tumores encefálicos. Algunos de los casos familiares están vinculados con síndromes genéticos **(cuadro 118-2)**.

Como se observa con otras neoplasias, los tumores encefálicos surgen como consecuencia de un fenómeno multifásico, impulsado por la presencia seriada de alteraciones genéticas; estas últimas incluyen pérdida de los genes oncosupresores (p. ej., *p53* y homólogo de fosfatasa y tensina en el cromosoma 10 (*PTEN*, *phosphatase and tensin homolog*)] y amplificación y sobreexpresión de protooncogenes como el receptor del factor epidérmico de crecimiento (*EGFR*, *epidermal growth factor receptor*) y de los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (*PDGFR*, *platelet derived growth factor receptor*). La acumulación de dichas anormalidades genéticas resulta en falta de control de la proliferación celular y, con ello, formación del tumor.

Se han hecho progresos importantes en los conocimientos de la patogenia molecular de algunos tipos de tumores cerebrales, como glioblastomas y meduloblastomas. Los glioblastomas que son idénticos desde el punto de vista morfológico se dividen en cuatro subtipos con base en su perfil molecular: 1) clásico, caracterizado por activación excesiva de la vía de la EGFR; 2) proneural, caracterizado por la sobreexpresión de PDGFRA, mutaciones de los genes de isocitrato deshidrogenasa (*IDH*) 1 y 2 y expresión de marcadores nerviosos; 3) mesenquimatosos, definidos por la expresión de los marcadores mesenquimatosos y ausencia de *NF1*, y 4) nerviosos, caracterizados por la actividad excesiva de EGFR y la expresión de marcadores nerviosos. La importancia de estos subtipos desde el punto de vista clínico aún está bajo estudio. El meduloblastoma es otro tumor cerebral primario que ha sido analizado con detalle y también se identifican cuatro subtipos moleculares: 1) el subtipo Wnt se caracteriza por una mutación en la catenina β y tiene un pronóstico excelente; 2) el subtipo SHH tiene mutaciones en *PTCH1, SMO, GLI2* o *SUFU* y su pronóstico es intermedio; 3) el grupo 3 tiene una expresión elevada de MYC y conlleva el peor pronóstico, y 4) el grupo 4 se caracteriza por el isocromosoma 17q. Se están diseñando tratamientos dirigidos para algunos subtipos de meduloblastomas, especialmente para el grupo SHH.

TUMORES "MALIGNOS" INTRÍNSECOS

ASTROCITOMAS

Éstos son tumores infiltrantes supuestamente originados en células de la glía. La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica a los astrocitomas en cuatro grados de pronóstico con base en sus características histológicas: grado I (astrocitoma pilocítico, astrocitoma subependimario de células gigantes); grado II (astrocitoma difuso); grado III (astrocitoma anaplásico), y grado IV (glioblastoma). Los grados I y II se consideran astrocitomas de baja malignidad y los grados III y IV se consideran astrocitomas de alta malignidad.

Astrocitomas de baja malignidad Estos tumores son más frecuentes en niños y adultos jóvenes.

ASTROCITOMAS GRADO I El astrocitoma pilocítico (grado I de la OMS) es el tumor más frecuente en la infancia. Por lo general se ubica en el cerebelo, pero aparece en cualquier sitio del neuroeje, incluidos los nérvios ópticos

CUADRO 118-2 Síndromes genéticos que se vinculan con los tumores cerebrales primarios

Síndrome	Herencia	Gen/proteína	Tumores acompañantes
Síndrome de Cowden	AD	Mutaciones de *PETN* (ch10p23)	Gangliocitoma cerebeloso displásico (enfermedad de Lhermitte-Duclos), meningioma, astrocitoma
			De mama, endometrio, cáncer de tiroides y triquilemomas
Schwannomatosis familiar	Esporádica Hereditaria	Mutaciones en *INI1/SNF5* (ch22q11)	Schwannomas, gliomas
Síndrome de Gardner	AD	Mutaciones en *APC* (ch5q21)	Meduloblastoma, glioblastoma, craneofaringioma Poliposis familiar, osteomas múltiples, de piel y partes blandas
Síndrome de Gorlin (síndrome de nevo de células basales)	AD	Mutaciones en el gen *PTCH-1* (ch9q22.3)	Meduloblastomas Carcinoma de células basales
Síndrome de Li-Fraumeni	AD	Mutaciones en *p53* (ch17p13.1)	Gliomas, meduloblastomas
			Sarcomas, cáncer mamario, leucemia y otras neoplasias
Neoplasia endocrina múltiple 1 (síndrome de Werner)	AD	Mutaciones en el gen de la *menina*[a] (ch11q13)	Adenoma hipofisario, schwannomas malignos Tumores paratiroideos y de células insulares del páncreas
Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)	AD	Mutaciones en *NF1*/neurofibromina (ch17q12-22)	Schwannomas, astrocitomas, gliomas del nervio óptico, meningiomas Neurofibromas, neurofibrosarcomas y otros cuadros
Neurofibromatosis tipo 2 (NF2)		Mutaciones en *NF2*/merlina (ch22q12)	Schwannomas vestibulares bilaterales, astrocitomas, meningiomas múltiples, ependimomas
Esclerosis tuberosa (TSC) (enfermedad de Bourneville)	AD	Mutaciones en *TSC1/TSC2* (ch9q34/16)	Astrocitoma subependimario de células gigantes, ependimomas, glioma, ganglioneuroma, hamartoma
Síndrome de Turcot	AD AR	Mutaciones en *APC*[b] (ch5) hMLH1 (ch3p21)	Gliomas, meduloblastomas Pólipos adenomatosos del colon, adenocarcinoma
Von Hippel-Lindau (VHL)	AD	Mutaciones del gen *VHL* (ch3p25)	Hemangioblastomas Angiomas retinianos, carcinoma de células renales, feocromocitoma, tumores y quistes pancreáticos, tumores del saco endolinfático del oído medio

[a] El gen de la menina es un gen que se considera supresor de tumor, localizado en el cromosoma humano 11q13. "Menina" se forma de la expresión inglesa *multiple endocrine neoplasia type 1* (MEN1). (*N. del E.*) [b] Varias mutaciones en el gen de reparación con apareamiento incorrecto del DNA pueden propiciar un fenotipo clínico similar conocido también como síndrome de Turcot, en el cual se advierte una predisposición al cáncer no polipótico del colon y a tumores cerebrales.

Abreviaturas: AD, dominante autosómico; APC, poliposis adenomatosa de colon; AR, recesivo autosómico; ch, cromosoma; PTEN, homólogo de fosfatasa y tensina; TSC, complejo de esclerosis tuberosa.

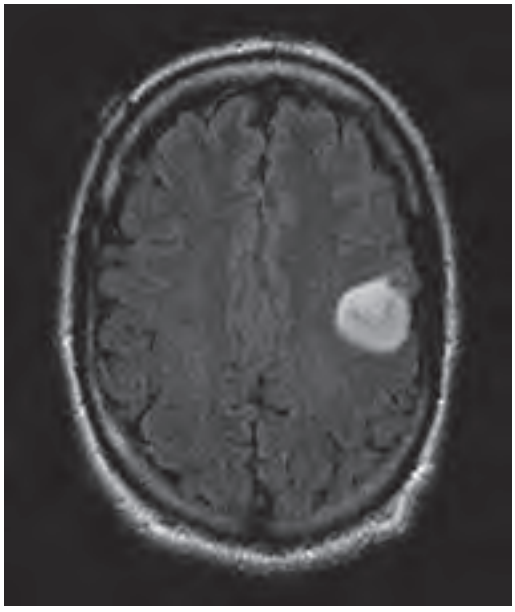


FIGURA 118-1. MRI sagital en secuencia de inversión-recuperación atenuada de líquidos (FLAIR) de un astrocitoma frontal izquierdo de grado bajo. La lesión no mostró el mayor contraste.

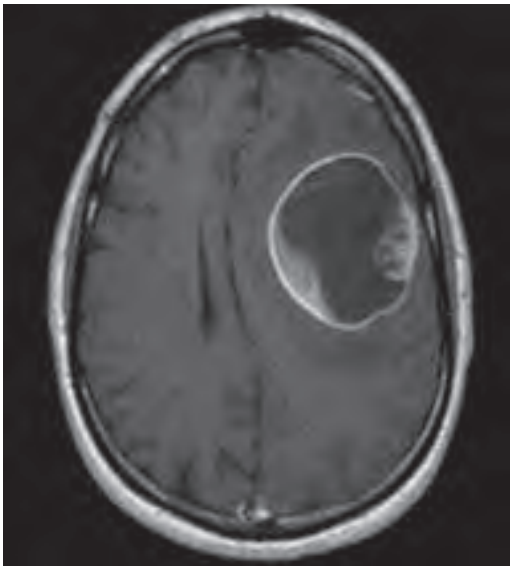


FIGURA 118-2. MRI en T1 después de aplicación de gadolinio en que se advierte un gran glioblastoma quístico en la zona frontal izquierda.

y el tallo cerebral. Adquiere aspecto de varias lesiones quísticas donde destaca un nódulo mural. Son lesiones bien definidas y potencialmente curables si se extirpan por completo. Los astrocitomas subependimarios de células gigantes se ubican casi siempre en la pared ventricular de los pacientes con esclerosis tuberosa. No siempre es necesaria la cirugía puesto que a veces responden a los inhibidores de la diana de rapamicina de células de mamífero (mTOR).

ASTROCITOMAS GRADO II Son tumores infiltrantes que se acompañan de convulsiones en adultos jóvenes. Su aspecto es el de un tumor no contrastado con señal T2/FLAIR contrastada **(fig. 118-1)**. Siempre que sea posible, estos pacientes se deben someter a una resección quirúrgica amplia, pero rara vez es posible extraer todo el tumor por su naturaleza invasora. La RT es útil, pero no existen diferencias en la supervivencia si la RT se administra en el posoperatorio o se difiere hasta que el tumor avanza. Cada vez existen más indicios de que la quimioterapia, por ejemplo temozolomida, alquilante de administración por vía oral, es útil en algunos pacientes. El tumor se transforma en un astrocitoma maligno en la mayor parte de los casos, con una supervivencia variable que tiene un promedio de cinco años.

Astrocitoma de alta malignidad

ASTROCITOMA DE GRADO III (ANAPLÁSICO) Las neoplasias de este tipo comprenden 15 a 20% de los astrocitomas de alta malignidad. Suelen aparecer en el cuarto y quinto decenios de la vida en la forma de tumores con contraste variable en los estudios radiográficos. El tratamiento es el mismo que el del glioblastoma y consiste en la extirpación quirúrgica máxima y segura, seguida de radioterapia complementada con temozolomida, o con radioterapia y temozolomida sola igualmente como auxiliar.

ASTROCITOMA DE GRADO IV (GLIOBLASTOMA) Los glioblastomas comprenden la mayor parte de los astrocitomas de alta malignidad; constituyen las neoplasias malignas primarias más comunes del cerebro; en Estados Unidos cada año se diagnostican más de 10 000 casos. El cuadro inicial suele manifestarse en el sexto y décimo decenios de la vida, con la aparición de cefaleas, convulsiones y déficit neurológicos focales. La imagen del astrocitoma es de una masa con contraste anular, necrosis central y edema periférico **(fig. 118-2)**. Son tumores muy infiltrantes y las zonas de intensificación de la señal T2/FLAIR que rodea la masa tumoral principal contiene células neoplásicas invasoras. El tratamiento comprende la ablación quirúrgica máxima, a la que seguirá radioterapia con haz externo de campo parcial (6 000 cGy en 30 fracciones de 200 cGy), acompañada de temozolomida y, seis a 12 meses después, temozolomida complementaria. Con este régimen la mediana de sobrevida aumenta a 14.6 meses en comparación con 12 meses mediante la radioterapia sola, y la sobrevida bienal se prolonga a 27% en comparación con 10% con la radioterapia sola. Los pacientes cuyo tumor contiene la enzima reparadora de DNA metiltransferasa de DNA con metilguanina O^6 (O^6-*methylguanine-DNA methyltransferase*, MGMT) son relativamente resistentes a la temozolomida y su pronóstico es peor en comparación con el de pacientes con tumores que contienen concentraciones pequeñas de MGMT como resultado de la anulación de su gen por la hipermetilación del promotor. El implante de polímeros biodegradables que contienen el antineoplásico carmustina en el lecho tumoral después de extirpar la neoplasia también produce una pequeña mejoría de la supervivencia.

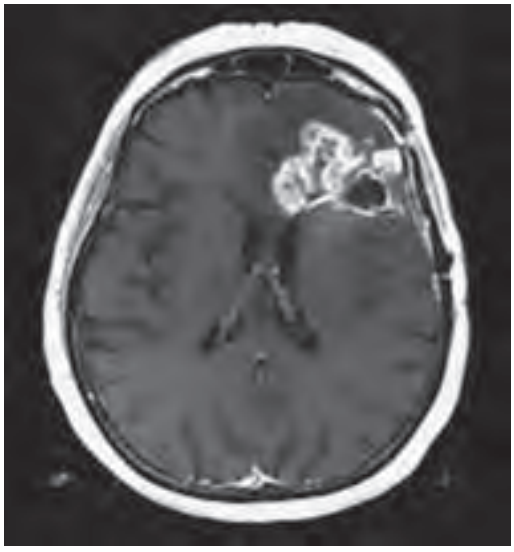
A pesar del tratamiento óptimo, invariablemente reaparecen los glioblastomas. Entre las opciones terapéuticas contra la enfermedad recurrente pueden estar una nueva operación, obleas de carmustina y otros regímenes antineoplásicos. La radiación repetida rara vez es útil. El bevacizumab, anticuerpo monoclonal contra el factor endotelial vascular de crecimiento humanizado (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), muestra actividad en el glioblastoma recurrente, prolonga la supervivencia sin progresión y aplaca el edema peritumoral, con disminución del uso de glucocorticoides **(fig. 118-3)**. Las decisiones terapéuticas en el caso de un glioblastoma recurrente deberán hacerse sobre bases individuales y tomarán en consideración factores como el tratamiento previo, el tiempo que medió hasta la recurrencia, el estado funcional y la calidad de vida. En la medida de lo posible, habrá que estimular la participación de sujetos con enfermedad recurrente en estudios clínicos. Los nuevos tratamientos que incluyen valoración de sujetos con glioblastoma incluyen fármacos moleculares específicos y particulares orientados contra el receptor de las tirosincinasas y las vías de transducción de señales; fármacos antiangiógenos, en particular los orientados contra los receptores VEGF; antineoplásicos que cruzan la barrera hematoencefálica con mayor eficacia que los fármacos disponibles; genoterapia; inmunoterapia, e infusión de fármacos marcados con radionúclidos y toxinas dirigidas al tumor y tejido cerebral vecino por medio de la distribución intensificada por convección.

Los factores pronósticos adversos más importantes en sujetos con astrocitomas de alto grado son senectud, signos histológicos de glioblastoma y deficiente estado funcional en la escala de Karnofsky, así como un tumor no extirpable. Los pacientes cuyo tumor contiene promotor MGMT no metilado que resulta en la presencia de enzima reparadora en las células tumorales y resistencia a la temozolomida también tienen mal pronóstico.

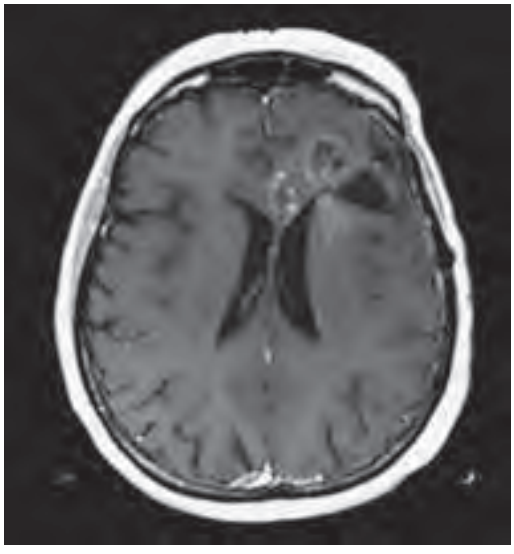
Gliomatosis cerebral En algunos casos raros el paciente acude con un tumor altamente infiltrante y no contrastado de grado histológico variable que abarca más de dos lóbulos del cerebro. Estos tumores a veces son insidiosos al principio, pero finalmente se comportan en forma agresiva con un desenlace sombrío. El tratamiento comprende RT y quimioterapia con temozolomida.

OLIGODENDROGLIOMA

Los oligodendrogliomas corresponden aproximadamente a 15 a 20% de los gliomas. La OMS los clasifica en oligodendrogliomas bien diferenciados (grado II) o anaplásicos (AO) (grado III). Los tumores con componentes oligodendrogliares poseen características patológicas distintivas



A



B

FIGURA 118-3. MRI de T1 después de aplicación de gadolinio que muestra un glioblastoma recurrente antes (***A***) y después (***B***) de administrar bevacizumab. Se observa una disminución de contraste y el efecto de masa.

como un espacio perinuclear (que le confiere el aspecto de huevo estrellado) y un patrón reticular en el crecimiento de los vasos sanguíneos.

Algunos tumores tienen los dos componentes, de oligodendroglia y astrocítico. Tales tumores mixtos u oligoastrocitomas (OA) también se clasifican en OA diferenciados (grado II) u oligoastrocitomas anaplásicos (AOA) (grado III).

En términos generales, los oligodendrogliomas de grado II y los OA reaccionan mejor al tratamiento y tienen un pronóstico más satisfactorio que los tumores astrocíticos puros. Su cuadro inicial es similar al del astrocitoma de grado II en adultos jóvenes. No se advierte contraste de los tumores con medios radiográficos y suelen mostrar calcificación parcial. Deben ser tratados con cirugía y, si es necesario, con radioterapia y quimioterapia. Los sujetos con oligodendroglioma tienen una mediana de supervivencia mayor de 10 años.

Los oligodendrogliomas anaplásicos y las AOA aparecen en el cuarto y quinto decenios en la forma de tumores con contraste variable. Reaccionan en mayor grado al tratamiento que los astrocitomas de grado III. En 61 a 89% de individuos con AO y en 14 a 20% de quienes tienen AOA, hay coeliminación de los cromosomas 1p y 19q, mediados por una transposición no equilibrada de 19p a 1q. Los tumores con coeliminación de 1p y 19q son particularmente sensibles a antineoplásicos como procarbazina, lomustina (ciclohexilcloroetilnitrosourea (CCNU, *cyclohexylchloroethylnitrosourea*)] y vincristina (PCV) o temozolomida, así como radioterapia. La supervivencia promedio de los pacientes con AO o AOA es de tres a seis años, pero los pacientes con tumores cosuprimidos tienen una supervivencia promedio de 10 a 14 años si reciben tratamiento con RT y quimioterapia.

EPENDIMOMAS

Los ependimomas son tumores que se derivan de las células ependimarias que revisten la superficie ventricular. Corresponden aproximadamente a 5% de los tumores pediátricos y a menudo se originan a partir de la pared del cuarto ventrículo en la fosa posterior. Los adultos también padecen ependimomas intracraneales, pero son más frecuentes en la columna vertebral, especialmente en el *filum* terminal de la médula espinal, donde su histología es mixopapilar. Los ependimomas que se extirpan en su totalidad son potencialmente curables. Los ependimomas que se extirpan parcialmente recurren y necesitan radioterapia. El ependimoma anaplásico es menos frecuente pero más agresivo y su tratamiento consta de resección y RT; la quimioterapia es poco efectiva. Los subependimomas son lesiones benignas de crecimiento lento que se originan en la pared de los ventrículos y no siempre necesitan tratamiento.

OTROS GLIOMAS MENOS FRECUENTES

En adultos jóvenes se observan a veces gangliogliomas y xantoastrocitomas pleomórficos. Evolucionan como variantes más inofensivas de gliomas de grado II y el tratamiento es similar. Los gliomas del tallo encefálico aparecen en niños o en adultos jóvenes. A pesar de utilizar la radioterapia y la quimioterapia, el pronóstico es malo y la mediana de supervivencia es de sólo un año. Los gliosarcomas contienen componentes astrocíticos y también sarcomatosos; su tratamiento es similar al de los glioblastomas.

LINFOMA PRIMARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El linfoma primario del sistema nervioso central (PCNSL, *primary central nervous system lymphoma*) es un raro linfoma no-Hodgkin que comprende menos de 3% de los tumores encefálicos primarios. Por razones no dilucidadas, su incidencia va en aumento, particularmente en sujetos con buen funcionamiento inmunitario.

El PCNSL en sujetos con suficiencia inmunitaria por lo común consiste en linfomas difusos de células B grandes. También aparece en individuos inmunodeficientes, por lo común los infectados con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) o entre quienes han recibido algún órgano en trasplante y que están sometidos a tratamiento inmunodepresor. En inmunodeficientes, de manera típica, comprende macrocitos con características inmunoblásticas y más malignas. Los pacientes de esta categoría por lo común tienen inmunodepresión grave y el número de linfocitos CD4 en ellos es menor de 50 células/mL. El virus de Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) suele participar de manera importante en la patogenia de PCNSL vinculado con VIH.

Los pacientes inmunocompetentes con PCNSL son de edad más avanzada (promedio 60 años) que los pacientes con PCNSL por el VIH (promedio 31 años). Por lo general el PCNSL se manifiesta como tumor acompañado de síntomas neuropsiquiátricos, síntomas de hipertensión intracraneal, signos de lateralización o convulsiones.

En la MRI con medio de contraste el PCNSL tiene aspecto de tumor denso **(fig. 118-4)**. Los pacientes inmunocompetentes tienen lesiones solitarias con mayor frecuencia que los inmunodeprimidos. A menudo se dañan los ganglios basales, el cuerpo calloso o la región periventricular. Si bien las características de los estudios de imagen suelen ser típicas, a veces es difícil distinguir al PCNSL de un glioma maligno, infección o desmielinización. Para el diagnóstico histológico es necesario realizar una biopsia estereotáctica. Siempre que sea posible los glucocorticoides se deben diferir hasta después de obtener la biopsia debido a que tienen efecto citolítico sobre las células del linfoma, lo que puede propiciar tejido sin diagnóstico. Además, se debe realizar una prueba de sida valorando la magnitud de la enfermedad por medio de una PET o CT de cuerpo completo, MRI de columna vertebral, análisis del LCR y examen ocular con lámpara de hendidura. Ocasionalmente se obtiene también una biopsia de médula ósea y una ecografía testicular.

TRATAMIENTO **LINFOMA PRIMARIO DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

El PCNSL es más sensible a los glucocorticoides, la quimioterapia y la RT que otros tumores primarios de cerebro. Con estos tratamientos es posible obtener una respuesta completa y duradera con supervivencia prolongada. La dosis elevada de metotrexato, antagonista del folato que interrumpe la síntesis de DNA, tiene una respuesta de 35 a 80% y una supervivencia promedio hasta de 50 meses. La combinación de metotrexato con otros fármacos como citarabina aumenta la respuesta a 70 a 100%. La adición de RT de cerebro completo a la quimioterapia a base de

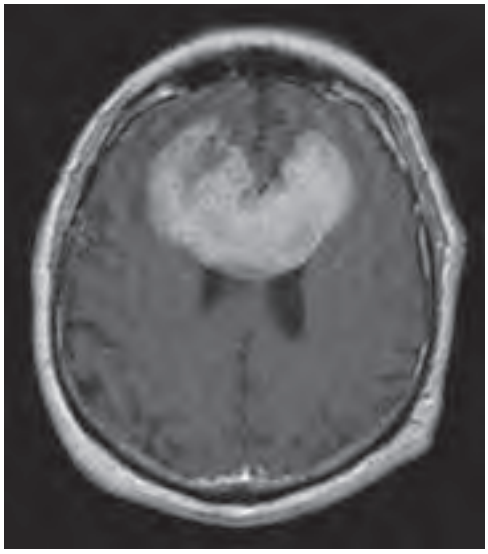


FIGURA 118-4. MRI en T1 después de aplicación de gadolinio en que se identifica un gran linfoma primario del sistema nervioso central (PCNSL) bifrontal. Dos de las características del linfoma son su localización periventricular y un perfil de contraste difuso.

metotrexato prolonga la supervivencia sin que avance el cáncer, pero no la supervivencia global. Además, la RT se acompaña de efectos neurotóxicos tardíos, especialmente en pacientes mayores de 60 años. Por consiguiente, a menudo se omite la RT de dosis completa, pero la RT de dosis reducida es útil en ciertos casos. El anticuerpo monoclonal anti-CD20, rituximab, tiene actividad en el PCNSL y frecuentemente se incorpora al régimen de quimioterapia. Para algunos pacientes, las dosis elevadas de quimioterapia con rescate a base de citoblastos autólogos ofrece la mejor posibilidad para prevenir las recaídas.

Al menos la mitad de los enfermos finalmente presentará recidivas de la enfermedad. Las opciones terapéuticas incluyen radioterapia en aquellos que no la han recibido, repetir la administración de metotrexato y otros fármacos como temozolomida, rituximab, procarbazina, topotecán y pemetrexed. La quimioterapia en altas dosis con rescate a base de células madre autólogas puede utilizarse en individuos escogidos con enfermedad recurrente.

PCNSL EN INMUNODEFICIENTES

El PCNSL en sujetos inmunodeficientes suele producir múltiples lesiones anulares de mayor contraste difíciles de diferenciar de las metástasis y de infecciones como la toxoplasmosis. El diagnóstico suele corroborarse por examen del LCR mediante citología y de DNA del EBV en líquido cefalorraquídeo, técnica serológica para identificar toxoplasmosis en él, PET de cerebro para detectar hipermetabolismo de las lesiones, compatible con tumor y no con infección y, si es necesario, biopsia cerebral. Desde que se cuenta con antirretrovirales altamente activos ha disminuido la incidencia de PCNSL por VIH. Los pacientes con tales características pueden ser tratados con radioterapia encefálica integral, metotrexato en dosis altas y comenzar la administración de antirretrovirales altamente activos. En quienes reciben órganos en transplante los resultados pueden mejorar si se disminuye la magnitud de la inmunodepresión.

MEDULOBLASTOMAS

Los meduloblastomas constituyen los tumores malignos cerebrales más frecuentes de niños y comprenden, en promedio, 20% de todos los tumores primarios del SNC en dicha población. Nacen de células progenitoras granulosas o de progenitoras multipotentes de la zona ventricular. En promedio, 5% de los niños tienen trastornos hereditarios, mutaciones de la línea germinal de genes que predisponen a la aparición del meduloblastoma. El síndrome de Gorlin, que es el más frecuente en estos trastornos hereditarios, depende de mutación en el gen PTCH-1 (*patched-1*) componente clave de la vía de señalización de SHH (véase antes en este capítulo "Tumores cerebrales primarios"). El síndrome de Turcot, causado por mutaciones del gen de la poliposis adenomatosa de colon (APC, *adenomatous polyposis coli*) y de la poliposis adenomatosa familiar, ha sido vinculado con una mayor incidencia de meduloblastomas. En el cuadro histológico, la imagen de los meduloblastomas es de neoplasias fuertemente celulares con abundantes núcleos redondos de color oscuro en la tinción y formación de rosetas (de Homer-Wright). El cuadro inicial incluye cefalea, ataxia y signos de afectación del tronco encefálico. En la resonancia magnética su aspecto es el de tumores con contraste denso en la fosa posterior, que a veces se acompañan de hidrocefalia. Es frecuente que haya siembra del LCR. El tratamiento comprende la ablación quirúrgica máxima, la radiación de cráneo y columna y la quimioterapia con fármacos como cisplatino, lomustina, ciclofosfamida y vincristina. En promedio, 70% de los pacientes viven largo tiempo, pero por lo común a costa de deficiencias graves de las funciones neurocognitivas. Un objetivo importante de la investigación actual es mejorar la supervivencia y al mismo tiempo llevar al mínimo las complicaciones a largo plazo.

TUMORES DE LA REGIÓN PINEAL

Un número grande de tumores nacen en la región de la glándula pineal; el cuadro clínico inicial incluye típicamente cefalea, síntomas visuales e hidrocefalia. Las personas pueden tener el síndrome de Parinaud que se caracteriza por deficiencia en la mirada hacia arriba y en la acomodación visual. Algunos tumores como los pineocitomas y los teratomas benignos se tratan simplemente con extirpación quirúrgica. Los germinomas mejoran con la radiación, en tanto que los pineoblastomas y los tumores malignos de células germinales necesitan radiación craneoespinal y quimioterapia.

TUMORES "BENIGNOS" EXTRÍNSECOS

MENINGIOMAS

Los meningiomas se diagnostican cada vez con mayor frecuencia, en la medida en que un número cada vez más grande de personas son sometidas a procedimientos de neuroimagen por diversas indicaciones. En la actualidad por lo común constituyen el tumor encefálico más frecuente que comprende, en promedio, 32% del total de neoplasias. Su incidencia aumenta con la edad. Tienden a ser más frecuentes en mujeres y en sujetos con neurofibromatosis de tipo 2. Aparecen más a menudo en individuos con el antecedente de radiación craneal.

Los meningiomas nacen en la duramadre y están compuestos de células meningoteliales neoplásicas (capuchón aracnoideo); están situados más a menudo en las convexidades cerebrales, en particular junto al seno longitudinal, aunque también pueden aparecer en la base del cráneo y en la cara dorsal de la médula espinal. Según la OMS se les clasifica en tres grados histológicos de malignidad cada vez mayor: grado I (benignos); grado II (atípicos), y grado III (malignos).

Muchos de los meningiomas son identificados de manera casual después de procedimientos neuroimagenológicos practicados por motivos diferentes. El cuadro inicial también puede ser de cefaleas, convulsiones o déficit neurológicos focales. En los estudios imagenológicos pueden tener una imagen característica que suele ser la de una neoplasia extraaxial con gran contraste y parcialmente calcificada, que nace de la duramadre **(fig. 118-5)**. En ocasiones tienen una cola dural que consiste en una zona engrosada de la duramadre con mayor contraste que se extiende a manera de cola desde la masa. La entidad principal por incluir en el diagnóstico diferencial de meningioma es la de metástasis en duramadre.

Si el meningioma es pequeño y asintomático, no se necesita intervención alguna y es posible vigilar a la lesión por medio de estudios de MRI seriados. Las lesiones sintomáticas de mayor tamaño deben ser extirpadas quirúrgicamente y, si se logra su eliminación total, el paciente queda curado. En el caso de resección incompleta el tumor tiende a reaparecer, aunque el índice de recurrencia puede ser muy pequeño en el caso de los tumores de grado I. Las neoplasias que no pueden ser extirpadas o que lo son sólo parcialmente, llegan a beneficiar con radioterapia de haz externo o radiocirugía esterotáctica (*stereotactic radiosurgery,* SRS). Los tratamientos en cuestión pueden ser útiles en sujetos cuyo tumor ha reaparecido después de la cirugía. No hay certeza de la utilidad de la hormonoterapia ni de la quimioterapia.

Entre los tumores más raros que se asemejan a los meningiomas están los hemangiopericitomas y los tumores fibrosos solitarios. El tratamiento incluye cirugía y radioterapia, pero tienen una mayor propensión a reaparecer localmente o, a través de metástasis, de manera generalizada.

SCHWANNOMAS

En términos generales, son masas benignas que nacen de las células de Schwann de las raíces de nervios raquídeos y pares craneales. Los más comunes, denominados *schwannomas vestibulares* o *neuromas acústicos,*

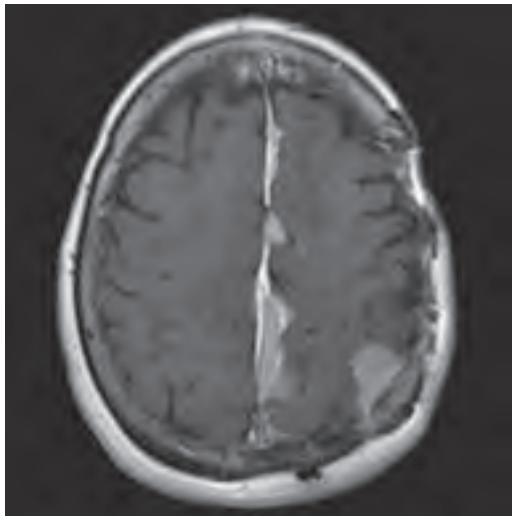


FIGURA 118-5. MRI en T1 después de aplicación de gadolinio; se observan meningiomas múltiples en la hoz y la corteza parietal izquierda.

nacen de la porción vestibular del octavo par craneal y comprenden, en promedio, 9% de los tumores cerebrales primarios. Los sujetos con neurofibromatosis de tipo 2 tienen una mayor incidencia de schwannomas vestibulares que a menudo son bilaterales. Los schwannomas que nacen de otros pares craneales como el del trigémino (V par craneal) lo hacen con frecuencia mucho menor. La neurofibromatosis de tipo 1 se acompaña de una mayor incidencia de schwannomas de raíces de nervios raquídeos.

Los schwannomas vestibulares pueden identificarse en forma casual en estudios de neuroimagen o manifestarse por hipoacusia unilateral progresiva, mareo, acúfenos o, con menor frecuencia, manifestaciones que son consecuencia de la compresión del tronco encefálico y del cerebelo. En las imágenes de resonancia magnética su aspecto es el de lesiones con contraste denso que ensanchan el conducto auditivo interno y a menudo se extienden al ángulo pontocerebeloso (fig. 118-6). La entidad por incluir en el diagnóstico diferencial es el meningioma. En el caso de MRI seriadas se observan lesiones pequeñísimas, asintomáticas. Las lesiones de mayor tamaño deben tratarse con cirugía o radiocirugía estereotáctica. El tratamiento óptimo dependerá del tamaño del tumor, los síntomas y la preferencia del enfermo. En pacientes con schwannomas vestibulares pequeños y audición relativamente intacta la intervención operatoria temprana mejora la posibilidad de conservar dicha función.

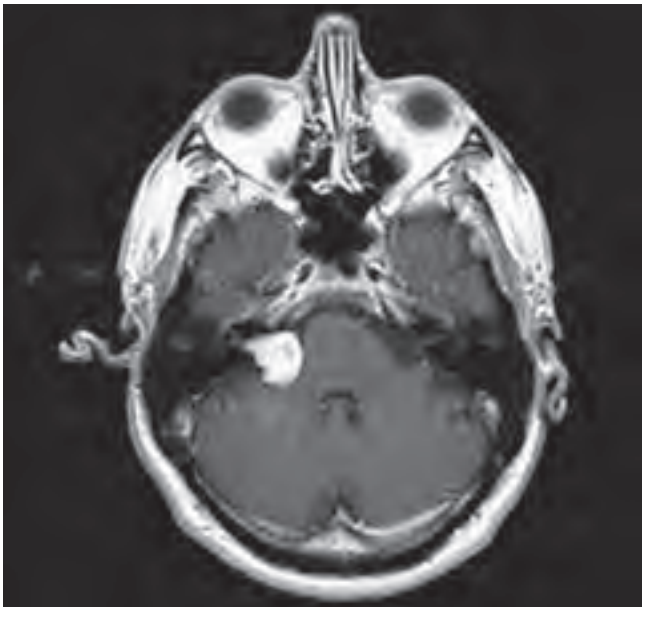


FIGURA 118-6. MRI después de aplicación de gadolinio en que se detecta un schwannoma vestibular derecho. Se observa que el tumor abarca el conducto auditivo interno.

TUMORES HIPOFISARIOS (CAP. 401e)

Las neoplasias de esta categoría comprenden, en promedio, 9% de los tumores encefálicos primarios. Se dividen en funcionales y no funcionales. Los funcionales suelen ser microadenomas (diámetro <1 cm), que secretan hormonas y producen síndromes endocrinos específicos (como la acromegalia en el caso de tumores que secretan hormona de crecimiento; síndrome de Cushing en el caso de tumores secretores de corticotropina, y galactorrea, amenorrea e infecundidad en los tumores que secretan prolactina). Los no funcionales tienden a ser macroadenomas (>1 cm) que generan síntomas por su efecto compresivo, son causa de cefaleas, deficiencias visuales (como la hemianopsia bitemporal) e hipopituitarismo. Los tumores secretores de prolactina reaccionan satisfactoriamente a los agonistas dopamínicos como la bromocriptina y la cabergolina. Otros tumores hipofisarios por lo común obligan a practicar cirugía y a veces radioterapia o radiocirugía y hormonoterapia.

CRANEOFARINGIOMAS

Las neoplasias de esta categoría son raras, por lo común suprasillares, con calcificación parcial, sólidas o benignas quísticas sólidas mixtas que nacen de restos de la bolsa de Rathke. Muestran una distribución bimodal y afectan predominantemente niños, pero también lo hacen en adultos entre los 55 y 65 años. El cuadro inicial incluye cefaleas, deficiencias visuales y retraso del crecimiento en niños e hipopituitarismo en adultos. El tratamiento comprende cirugía, radioterapia o una combinación de ambas técnicas.

OTROS TUMORES BENIGNOS

Tumores neuroepiteliales disembrioplásicos (DNT) Los DNT (*dysembryoplastic neuroepithelial tumors*) o disembriomas neuroepiteliales son benignos y supratentoriales, situados más bien en los lóbulos temporales. Aparecen de modo típico en niños y adultos jóvenes con antecedentes viejos de convulsiones; con la ablación quirúrgica se logra la curación.

Quistes epidermoides Los quistes están hechos de epitelio plano poliestratificado (escamoso) que rodea al quiste lleno de queratina. Por lo regular aparecen en el ángulo pontocerebeloso y las regiones intrasillar y suprasillar. El cuadro inicial puede comprender cefaleas, anormalidades de pares craneales, convulsiones o hidrocefalia. Los estudios imagenológicos señalan lesiones extraaxiales con características similares al LCR, pero con difusión restringida. El tratamiento entraña la ablación quirúrgica.

Quistes dermoides A semejanza de los quistes epidermoides, los dermoides nacen de células epiteliales retenidas durante el cierre del tubo neural. Comprenden estructuras epidérmicas y dérmicas como folículos pilosos, glándulas sudoríparas y sebáceas. A diferencia de los quistes epidermoides, los tumores de esta categoría por lo común están situados en la línea media. Aparecen más a menudo en la fosa posterior, en particular en el vermis, el cuarto ventrículo y la cisterna suprasillar. En la imagen radiográfica se asemejan a los lipomas y tienen hiperintensidad en T1 y señal variable en T2. Los quistes dermoides sintomáticos pueden ser tratados por cirugía.

Quistes coloides Los quistes mencionados suelen surgir en la porción anterior del tercer ventrículo y su cuadro inicial incluye cefaleas, hidrocefalia, y en situaciones muy raras, muerte súbita. La cura puede lograrse con ablación quirúrgica o se puede aliviar la hidrocefalia obstructiva mediante una ventriculostomía del tercer ventrículo.

SINDROMES NEUROCUTÁNEOS (FACOMATOSIS)

Diversos trastornos genéticos se caracterizan por lesiones cutáneas y un mayor peligro de tumores cerebrales. Muchos de ellos tienen un mecanismo de herencia dominante autosómico, con penetrancia variable.

NEUROFIBROMATOSIS DE TIPO 1 (NF1) (ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN)

La NF1 es un trastorno dominante autosómico cuya incidencia es de un caso en 2 600 a 3 000 personas. Aproximadamente 50% de los casos es de tipo familiar; el resto es secundario a mutaciones nuevas en individuos sin padres enfermos. El gen *NF1* en el cromosoma 17q11.2 codifica una proteína, la neurofibromina, que es una proteína activadora de trifosfatasa de guanosina (*guanosine triphosphatase*, GTPasa) (*GTPase-activating protein*, GAP) que modula el envío de señales por la vía del protooncogén de sarcoma murino ras. Las mutaciones del gen *NF1* causan tumores del sistema nervioso muy diversos, como neurofibromas, neurofibromas plexiformes,

gliomas del nervio óptico, astrocitomas y meningiomas. Además de los neurofibromas, que se manifiestan en la forma de tumores cutáneos múltiples, blandos y de consistencia de caucho, otras manifestaciones cutáneas de NF1 comprenden las manchas de café con leche y pecas axilares. La NF1 también se acompaña de hamartomas del iris llamados nódulos de Lisch, feocromocitomas, pseudoartrosis de la tibia, escoliosis, epilepsia y retraso mental.

NEUROFIBROMATOSIS DE TIPO 2 (NF2)

La NF2 es menos frecuente que la NF1 y su incidencia es de un caso por 25 000 a 40 000. Es un trastorno dominante autosómico con penetrancia completa. Tal como ocurre con NF1, en promedio la mitad de los casos surgen de mutaciones nuevas. El gen *NF2* en 22q codifica una proteína citoesquelética llamada merlina (moesina, ezrina, proteína similar a radixina) que actúa como oncosupresora. La NF2 se caracteriza por schwannomas vestibulares bilaterales en más de 90% de los pacientes; meningiomas múltiples, y ependimomas y astrocitomas espinales. El tratamiento de dichas neoplasias bilaterales puede ser difícil porque se intenta conservar la audición el mayor lapso posible. Algunos de estos pacientes tienen también schwannomatosis difusa que daña los pares craneales, nervios espinales o periféricos; catarata subcapsular posterior, y hamartomas retinianos.

ESCLEROSIS TUBEROSA (ENFERMEDAD DE BOURNEVILLE)

Se trata de una enfermedad autosómica dominante con una frecuencia aproximada de uno en 5 000 a 10 000 nacidos vivos. Es secundaria a mutaciones en el gen *TSC1*, que se encuentra en el cromosoma 9q34 y codifica una proteína llamada hamartina, o el gen *TSC2*, que se encuentra en el cromosoma 16p13.3 y codifica la proteína tuberina. La hamartina forma un complejo con la tuberina, que inhibe las señales celulares a través de mTOR y actúa como regulador negativo del ciclo celular. Los pacientes con esclerosis tuberosa manifiestan convulsiones, retraso mental, adenoma sebáceo (angiofibromas faciales), parches de piel áspera, máculas hipomelanóticas, fibromas periungueales, angiomiolipomas renales y rabdomiomas cardiacos. También manifiestan con mayor frecuencia nódulos subependimarios, tubérculos corticales y astrocitomas subependimarios de células gigantes (SEGA, *subependymal giant-cell astrocytomas*). Casi siempre necesitan aniconvulsivos. Los SEGA no siempre requieren de acciones terapéuticas, pero el tratamiento más efectivo son los inhibidores de mTOR sirolimús o everolimús, que por lo general disminuyen las convulsiones además del tamaño del SEGA.

METÁSTASIS TUMORALES EN EL CEREBRO

Las metástasis cerebrales provienen de diseminación hematógena y a menudo tienen como punto de origen alguna neoplasia primaria de pulmones o forman parte de las metástasis de dicho órgano. Casi todas ellas terminan en la unión entre las sustancias gris y blanca en la distribución en parteaguas del cerebro, en que se alojan las células tumorales intravasculares en las arteriolas terminales. La distribución de metástasis en el cerebro se acerca a la proporción del flujo sanguíneo, de tal forma que, en promedio, 85% de todas ellas son supratentoriales y 15% aparecen en la fosa posterior. Las neoplasias de las que provienen más a menudo las metástasis cerebrales son los carcinomas de pulmones y de mama; el melanoma tiene la máxima propensión a enviar metástasis al cerebro y se le detecta en 80% de los pacientes en la necropsia (cuadro 118-3). Otros tipos tumorales como los carcinomas de ovario y esófago, rara vez envían metástasis al cerebro; los prostáticos y mamarios también propenden a enviar metástasis a la duramadre y se asemejan al meningioma. Las metástasis leptomeníngeas son frecuentes y provienen de cánceres de la sangre, mamas y pulmones. La compresión de médula espinal se observa más bien en personas con cáncer de próstata o de mama, tumores con una gran propensión a enviar células cancerosas al esqueleto axial.

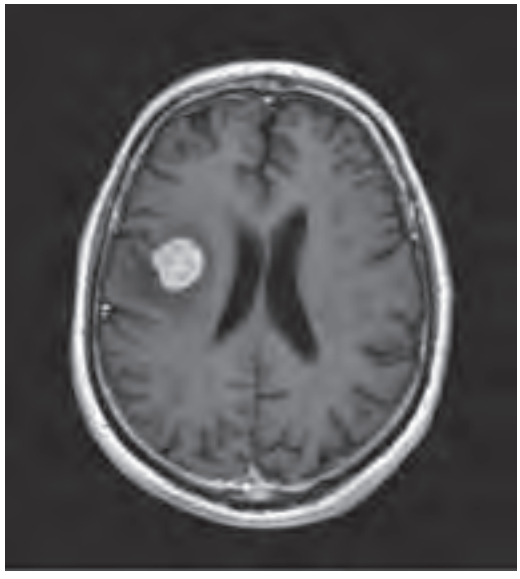
CUADRO 118-3 **Frecuencia de metástasis en el sistema nervioso por tumores primarios frecuentes**

	Cerebro (%)	LM (%)	ESCC (%)
Pulmón	41	17	15
Mama	19	57	22
Melanoma	10	12	4
Próstata	1	1	10
Tubo digestivo	7	—	5
Renal	3	2	7
Linfoma	<1	10	10
Sarcoma	7	1	9
Otras	11	—	18

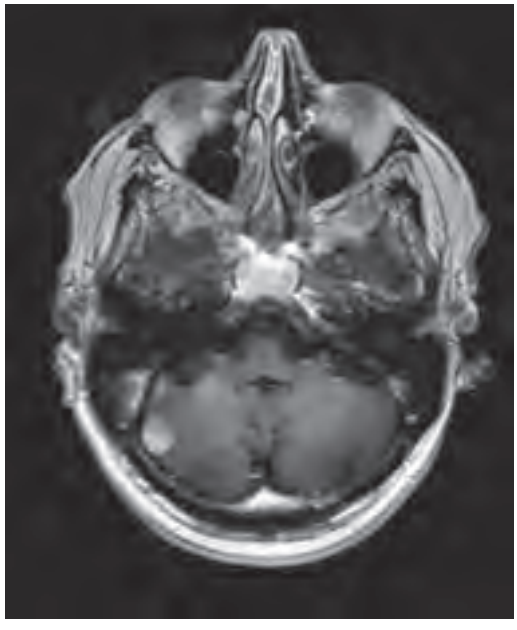
Abreviaturas: ESCC, compresión de médula espinal epidural; LM, metástasis leptomeníngeas.

DIAGNÓSTICO DE LAS METÁSTASIS

Las metástasis en el cerebro se visualizan mejor por medio de MRI, y en ella por lo común tienen la imagen de lesiones perfectamente delineadas (fig. 118-7). El grado de edema perilesional es muy variable y las grandes lesiones causan edema mínimo y a veces, las muy pequeñas, edema extenso. La zona de contraste puede ser anular o difusa. En ocasiones, las metástasis intracraneales sangran; a pesar de que el melanoma y los cánceres de tiroides y riñones tienen la máxima propensión a sangrar, la causa más común de metástasis hemorrágicas es el cáncer pulmonar, porque comprende la mayor parte de las metástasis cerebrales. La apariencia radiográfica de las metástasis del cerebro son inespecíficas y aparecen lesiones de



A



B

FIGURA 118-7. MRI en T1 después de aplicación de gadolinio; se identifican múltiples metástasis cerebrales de un cáncer pulmonar que no corresponde al tipo microcítico; abarca la zona frontal derecha (***A***) y el hemisferio cerebeloso derecho (***B***). Se destaca el perfil de contraste difuso y la ausencia de necrosis central.

aspecto similar en casos de infección, que incluyen abscesos cerebrales, así como, en el caso de lesiones desmielinizantes, sarcoidosis, necrosis por radiación en un sujeto tratado previamente o un tumor cerebral primario, que puede ser un segundo cáncer en alguien con una neoplasia sistémica. Sin embargo, rara vez se necesita la biopsia para el diagnóstico en casi todos los enfermos, porque suele bastar la sola imagenología en la situación clínica apropiada. Es una medida proba en la mayoría de sujetos con metástasis cerebrales porque tienen un cáncer sistémico identificado. Sin embargo, en alrededor de 10% del grupo de pacientes un cáncer de ese tipo puede manifestarse al comienzo por metástasis cerebrales, y si no se cuenta con un sitio accesible para obtener una muestra de biopsia, habrá que extirpar la lesión cerebral con fines diagnósticos.

TRATAMIENTO METÁSTASIS TUMORALES EN EL CEREBRO

TRATAMIENTO DEFINITIVO

El número y el sitio de las metástasis en el cerebro son los elementos que rigen las opciones terapéuticas. También, otros de los determinantes importantes son el estado global del enfermo y el control actual o posible de la enfermedad de índole general. Las metástasis cerebrales suelen ser únicas aproximadamente en la mitad de los enfermos, y múltiples en la otra mitad.

RADIOTERAPIA

El tratamiento corriente de las metástasis cerebrales es la radioterapia integral del cerebro (WBRT, *whole-brain radiotherapy*) y por lo común se aplica una dosis total de 3 000 cGy en 10 fracciones; con ellas se obtiene paliación rápida y, en promedio, 80% de los pacientes mejora con la combinación de dicho método y glucocorticoides. Sin embargo, no es un recurso curativo. La mediana de supervivencia es de cuatro a seis meses solamente. En fecha reciente, con la SRS, por medio de técnicas diversas que incluyen el bisturí gamma, el acelerador lineal, el haz de protones y el ciberbisturí, se pueden aplicar dosis muy focalizadas de RT, por lo común en una sola fracción. Con SRS se esterilizan eficazmente las lesiones visibles y se logra el control local del trastorno en 80 a 90% de los pacientes. Además, existen algunos pacientes que han sido curados claramente de su metástasis cerebral por medio de SRS, en tanto que ello es netamente raro con WBRT. A pesar de lo mencionado, la SRS se utiliza solamente en lesiones de 3 cm o menos de diámetro y debe circunscribirse a individuos que tienen una a tres metástasis solamente. La adición de WBRT a SRS mejora el control de la enfermedad en el sistema nervioso, pero no la supervivencia.

CIRUGÍA

Los datos de estudios comparativos con asignación al azar han demostrado que la extirpación operatoria de una sola metástasis cerebral seguida de WBRT es mejor que esta última técnica sola. También es útil extirpar dos lesiones o una sola masa sintomática, en particular si comprime el sistema ventricular; tal técnica es particularmente provechosa en individuos que tienen lesiones altamente radiorresistentes como el carcinoma de células renales. La extirpación quirúrgica permite la mejoría sintomática rápida y prolonga la supervivencia. La WBRT aplicada después de la eliminación completa de una metástasis cerebral mejora el control de la enfermedad, pero no la supervivencia.

QUIMIOTERAPIA

La técnica en cuestión rara vez es útil contra las metástasis cerebrales. Las metástasis de algunos tipos tumorales altamente quimiosensibles como los tumores de células germinales o el cáncer pulmonar microcítico pueden mejorar con regímenes de antineoplásicos seleccionados con arreglo al cáncer primario. Con frecuencia cada vez mayor surgen datos que demuestran la reactividad de metástasis cerebrales a los antineoplásicos, incluido el tratamiento orientado a pequeñas moléculas cuando la lesión posee el blanco; ello ha sido ilustrado mejor en individuos con cáncer pulmonar que poseen mutaciones de EGFR que lo sensibilizan a inhibidores de dichos receptores. Los antiangiógenos como el bevacizumab también pueden ser eficaces en el tratamiento de metástasis en el SNC.

METÁSTASIS LEPTOMENÍNGEAS

Las metástasis con tales características también se identifican como meningitis carcinomatosa, carcinomatosis meníngea o, en el caso de tumores específicos, meningitis leucémica o linfomatosa. Entre los cánceres de la sangre, la leucemia aguda es la que envía metástasis con mayor frecuencia al espacio subaracnoideo; en los linfomas, la variedad difusa maligna envía células cancerosas también frecuentemente al espacio subaracnoideo. Entre los tumores sólidos, los carcinomas de mama y pulmón y el melanoma muy a menudo se propagan en la forma mencionada. Las células neoplásicas llegan al espacio subaracnoideo a través de la circulación arterial o a veces a través del flujo retrógrado en sistemas venosos que propagan las metástasis en la columna vertebral o el cráneo. Además, pueden surgir metástasis leptomeníngeas como consecuencia directa de metástasis cerebrales previas y surgen en casi 40% del grupo de individuos a quienes les fue extirpada una metástasis del cerebelo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las metástasis leptomeníngeas se caracterizan en clínica por síntomas y signos en múltiples niveles del neuroeje. Pueden identificarse combinaciones de radiculopatías lumbares y cervicales, neuropatías de pares craneales, convulsiones, confusión y encefalopatía por hidrocefalia o hipertensión intracraneal. Los déficits focales como las hemiparesias o la afasia rara vez provienen de metástasis leptomeníngeas, salvo que exista una infiltración cerebral directa y más a menudo coexisten con lesiones cerebrales. El dolor de comienzo reciente en una extremidad en personas con cáncer de mama, pulmonar o melanoma debe hacer que el clínico piense inmediatamente en una propagación leptomeníngea.

DIAGNÓSTICO BASADO EN DATOS DE ESTUDIOS DE LABORATORIO Y DE IMAGEN

El diagnóstico de las metástasis leptomeníngeas puede ser particularmente difícil, dado que es elusiva la identificación de células tumorales en el compartimiento subaracnoideo. La MR puede aportar datos definitivos en individuos si se detectan nódulos tumorales claros adheridos a la cola de caballo o la médula espinal, pares craneales con mayor contraste o contraste subaracnoideo en los procedimientos imagenológicos del cerebro **(fig. 118-8)**. Los datos imagenológicos confirman el diagnóstico en aproximadamente 75% de los pacientes y más a menudo son positivos en quienes tienen tumores sólidos. Demostrar las células tumorales en el LCR es un paso definitivo y suele considerarse como la norma en estos casos. Sin embargo, la citología del LCR muestra positividad solamente en la mitad de los pacientes en la primera punción lumbar y no detecta 10% de los casos después de tres muestras del LCR. El examen citológico del líquido en cuestión aporta más a menudo datos útiles en cánceres de la sangre. Entre las anormalidades acompañantes de LCR están la mayor concentración proteínica y un incremento del número de leucocitos. La hipoglucorraquia se advierte en menos de 25% de pacientes, pero es útil si está presente. La identificación de los marcadores tumorales o la confirmación molecular de la proliferación clonal con técnicas como la citometría de flujo dentro del LCR también son definitivas cuando están presentes. Los marcadores tumorales suelen ser específicos de tumores sólidos y los marcadores cromosómicos o moleculares son muy útiles en individuos con cánceres en la sangre. Las técnicas más novedosas, como la captura de células raras, facilitan la identificación de células tumorales en el LCR.

TRATAMIENTO METÁSTASIS LEPTOMENÍNGEAS

El tratamiento de las metástasis leptomeníngeas es paliativo porque no existen medios curativos contra ellas. Con RT de las zonas afectadas sintomáticamente, como la base del cráneo en el caso de una neuropatía de pares craneales, es posible aplacar el dolor y a veces mejorar la función. La RT integral del neuroeje conlleva efectos tóxicos extensos con mielosupresión e irritación del tubo digestivo, y su eficacia es limitada. Puede ser útil la quimioterapia sistémica con fármacos que penetren la barrera entre sangre y líquido cefalorraquídeo. Como otra posibilidad, es eficaz la quimioterapia intratecal, en particular en cánceres de la sangre; la terapia se aplica óptimamente a través de una cánula intraventricular (depósito de Ommaya) y no por punción lumbar. Son pocos los fármacos que se pueden administrar de manera inocua en el espacio subaracnoideo y poseen un espectro escaso de actividad antitumoral, algo que tal vez explique la respuesta insatisfactoria a la técnica. Además, la disminución de la dinámica del LCR puede disminuir el aporte intratecal del fármaco. La cirugía tiene escasa utilidad en el tratamiento de las metástasis leptomeníngeas, pero la colocación de una derivación ventriculoperitoneal puede aliviar la hipertensión intracraneal. A pesar de ello, disminuye el aporte de antineoplásicos al interior del LCR.

A

B

FIGURA 118-8. Imágenes T1 de MRI después de aplicación de gadolinio; se identifican metástasis leptomeníngeas extensas provenientes de cáncer mamario. Pueden observarse nódulos en la superficie dorsal de la médula espinal (***A***) y la cola de caballo (***B***).

METÁSTASIS EPIDURALES

Las metástasis epidurales se observan de 3 a 5% de individuos con un cáncer de tipo general y causan deterioro neurológico al comprimir la médula espinal o la cola de caballo. Los cánceres más comunes que envían metástasis al espacio epidural son aquellos que se propagan al hueso, como el de mama y próstata. Los linfomas causan asimismo afectación y compresión ósea, pero también invaden los agujeros intervertebrales y comprimen la médula espinal sin destruir el hueso. En orden de frecuencia, el segmento torácico de la columna es el más afectado y le siguen la zona lumbar y la columna cervical.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La dorsalgia es la manifestación inicial más común de las metástasis epidurales en prácticamente todos los enfermos y puede anteceder a la aparición de signos neurológicos en un lapso de semanas o meses. El dolor suele ser exacerbado con el decúbito dorsal y, a diferencia de ello, el dolor artrítico suele ser aliviado por tal posición. La debilidad de miembros pélvicos aparece en la mitad de los enfermos, lo mismo que la disfunción sensitiva. En el momento del diagnóstico aparecen problemas esfinterianos en 25% de los sujetos.

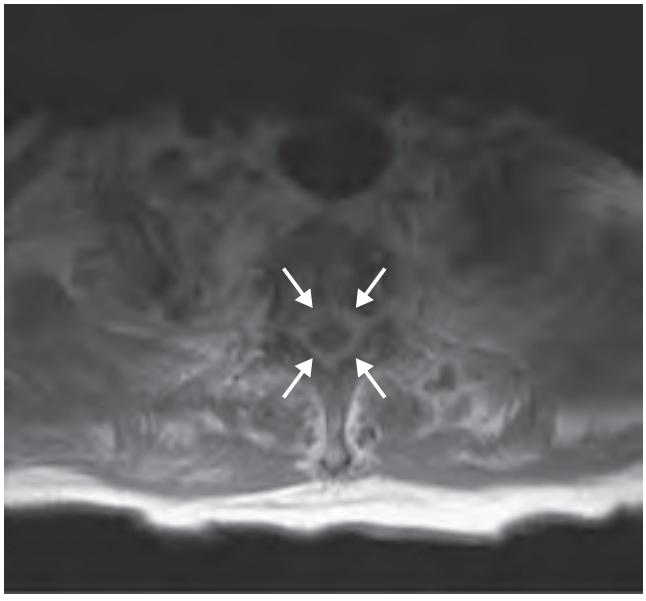


FIGURA 118-9. MRI en T1 después de aplicar gadolinio; se identifica un tumor epidural circunferencial alrededor de la zona torácica de la médula espinal por cáncer de esófago.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se confirma por imagenología; en particular la resonancia magnética de toda la columna constituye el mejor método (fig. 118-9). No se necesita material de contraste para identificar lesiones medulares o epidurales. Toda persona cancerosa que presenta dorsalgia intensa debe ser sometida a MRI. En radiografías simples, gammagramas de hueso o incluso en la CT se pueden identificar metástasis de huesos, pero sólo por medio de MRI se puede delinear con certeza el tumor epidural. En caso de ser imposible la práctica de dichas técnicas, se procederá a la mielografía por CT para definir el espacio epidural. Entre las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial del tumor epidural están el absceso epidural, los hematomas agudos o crónicos y, en contadas ocasiones, la hematopoyesis extramedular.

TRATAMIENTO METÁSTASIS EPIDURALES

La presencia de metástasis epidurales obliga a emprender inmediatamente tratamiento. Los datos de un estudio comparativo con asignación al azar demostraron superioridad de la ablación quirúrgica seguida de RT, en comparación con esta última sola. Sin embargo, es necesario que los pacientes toleren la cirugía, y el método operatorio más indicado es la extirpación completa de la masa, que de manera típica está por delante del conducto raquídeo, lo cual obliga a una vía de acceso extenso y la ablación amplia. Por lo demás, la radioterapia es el tratamiento básico y cabe utilizarla en sujetos con tumores radiosensibles como linfomas y en personas que no soportan la cirugía. La quimioterapia rara vez se utiliza contra metástasis epidurales, salvo que la persona tenga un déficit neurológico mínimo o nulo, y un tumor altamente quimiosensible como el linfoma o el germinoma. Los pacientes por lo regular evolucionan bien si son tratados antes de que surja un déficit neurológico profundo. La recuperación después de paraparesia es mejor después de cirugía que con RT sola, pero la sobrevida suele ser breve, por las metástasis tumorales diseminadas.

EFECTOS TÓXICOS DEL TRATAMIENTO EN EL SISTEMA NERVIOSO

EFECTOS TÓXICOS DE LA RADIOTERAPIA

La radioterapia causa diversos efectos tóxicos en el SNC, que suelen ser descritos a partir de su nexo cronológico con la práctica de RT; por ejem-

plo, pueden ser agudos (en término de días de realizada la RT), tardíos tempranos (meses) o tardíos netos (años). En términos generales, los síndromes agudos y tardíos tempranos muestran resolución y no causan déficits persistentes, en tanto que los efectos tardíos netos suelen ser permanentes y a veces progresivos.

Efectos tóxicos agudos Los efectos tóxicos agudos en el cerebro por lo común aparecen durante la radioterapia a dicho órgano. La técnica puede causar una transgresión pasajera de la barrera hematoencefálica, con lo cual se intensifica el edema y también la tensión intracraneal, situación que por lo regular se manifiesta en la forma de cefalea, letargia, náusea y vómito, y es posible evitarla y combatirla con la administración de glucocorticoides. No surgen efectos tóxicos agudos de RT que abarquen la médula espinal.

Efectos tóxicos tempranos Los efectos tóxicos tardíos tempranos por lo común se manifiestan semanas a meses después de terminar la radiación craneal y es posible que provengan de desmielinización focal. Pueden ser asintomáticos o asumir la forma de empeoramiento o reaparición de un déficit neurológico preexistente. En ocasiones en la MRI/CT se identifica una lesión contrastante que puede imitar el tumor por el cual se recurrió a la radioterapia. En el caso de sujetos con un glioma maligno, la situación anterior ha sido descrita como "pseudoprogresión" porque se confunde con la reaparición del tumor en MRI, pero en realidad representa la inflamación y los restos necróticos generados por el tratamiento eficaz; el cuadro se observa con frecuencia mayor cuando se realiza simultáneamente quimioterapia, en particular con temozolomida o con RT. La pseudoprogresión muestra resolución intrínseca o, si es muy manifiesta, a veces obliga a la ablación. Una forma rara de efectos tóxicos tempranos es el síndrome de somnolencia que afecta predominantemente a niños y se caracteriza por letargo excesivo.

En la médula espinal, la toxicidad tardía temprana de RT se manifiesta por el síndrome de Lhermitte, con parestesias de las extremidades o en la columna cuando la persona flexiona el cuello. A pesar de que es un cuadro amedrentador, es benigno, muestra resolución espontánea y no conlleva problemas más graves.

Toxicidad tardía neta Los efectos tóxicos tardíos son los más graves porque suelen ser irreversibles y causan graves déficits neurológicos. En el cerebro, los efectos tóxicos de este tipo asumen varias formas y de ellas la más frecuente comprende la necrosis posradiación y la leucoencefalopatía. La necrosis posradiación comprende la presencia de una masa focal de tejido necrótico que muestra mayor contraste en la CT/MRI y que puede acompañarse de edema intenso; su imagen puede ser idéntica a la pseudoprogresión, pero aparece meses o años después de RT y siempre genera síntomas. Las manifestaciones clínicas incluyen convulsiones y signos de lateralización atribuibles al sitio en que está la masa necrótica. La necrosis es causada por el efecto de RT en los vasos cerebrales, y como elemento resultante, la necrosis fibrinoide y la oclusión de los mismos. En la imagen radiográfica puede asemejarse a un tumor, pero a diferencia de este último, es típicamente hipometabólico en PET y muestra menor riego en las secuencias de perfusión en la MR. Obliga a extirpar la masa para hacer el diagnóstico, lo que a la vez constituye el tratamiento, salvo que se pueda tratar con glucocorticoides. Hay informes aislados de mejoría con oxígeno hiperbárico o anticoagulantes, pero es cuestionable la utilidad de tales estrategias.

La leucoencefalopatía se advierte más a menudo después de WBRT, a diferencia de RT focal. En las secuencias de MR en T2 o FLAIR se advierte intensificación difusa de señales en toda la sustancia blanca hemisférica, a menudo en ambos lados y simétrica. Tiende a presentar un predominio periventricular que se vincula a veces con atrofia y ventriculomegalia. En la esfera clínica los pacientes terminan por mostrar deficiencia cognitiva, trastornos locomotores y más adelante incontinencia urinaria, todos los cuales evolucionan con el paso del tiempo. Los síntomas en cuestión remedan los de una hidrocefalia normotensa, y la colocación de una derivación ventriculoperitoneal mejora la función en algunos pacientes, pero no revierte del todo los déficits. La senectud es un factor de riesgo de leucoencefalopatía, pero no de necrosis o radiación. Esta última al parecer depende de una predisposición todavía no identificada.

Otros efectos neurotóxicos tardíos comprenden la disfunción endocrina, si en la RT se incluyó a la hipófisis o al hipotálamo. Muchos años después de aplicar RT puede surgir una neoplasia inducida por radiación, que corresponde a un tumor previo de SNC o un cáncer de cabeza y cuello; para el diagnóstico preciso se necesita ablación quirúrgica o biopsia. Además la RT acelera la aterosclerosis, lo cual puede causar apoplejía por vasculopatía intracraneal o una placa carotídea por radiación del cuello.

CUADRO 118-4 Signos neurológicos en pacientes con cáncer

- Encefalopatía aguda (delirio)
  - Metotrexato (vías IV, IT en dosis altas)
  - Cisplatino
  - Vincristina
  - Asparaginasa
  - Procarbazina
  - 5-Fluorouracilo (±levamisol)
  - Citarabina (dosis altas)
  - Nitrosoureas (dosis altas o vía arterial)
  - Ifosfamida
  - Etopósido (dosis altas)
  - Bevacizumab (PRES)
- Encefalopatía crónica (demencia)
  - Metotrexato
  - Carmustina
  - Citarabina
  - Fludarabina
- Deficiencia visual
  - Tamoxifeno
  - Nitrato de galio
  - Cisplatino
  - Fludarabina
- Disfunción/ataxia
  - 5-Fluorouracilo (±levamisol)
  - Citarabina
  - Procarbazina
- Convulsiones
  - Metotrexato
  - Etopósido (dosis altas)
  - Cisplatino
  - Vincristina
  - Asparaginasa
  - Mostaza de nitrógeno
  - Carmustina
  - Dacarbazina (endoarterial o dosis altas)
  - Busulfán (dosis altas)
- Mielopatía (fármacos intratecales)
  - Metotrexato
  - Citarabina
  - Tiotepa
- Neuropatía periférica
  - Alcaloides de la vinca
  - Cisplatino
  - Procarbazina
  - Etopósido
  - Tenipósido
  - Citarabina
  - Taxanos
  - Suramina
  - Bortezomib

Abreviaturas: IT, intratecal; IV, intravenosa; PRES, síndrome de encefalopatía posterior reversible.

El sistema nervioso periférico suele ser relativamente resistente a los efectos tóxicos de la RT. La técnica rara vez afecta los nervios periféricos, pero los plexos son más vulnerables. La plexopatía aparece más a menudo en la distribución braquial que en la lumbosacra. Es importante diferenciarla de la progresión tumoral en el plexo que suele detectarse con el estudio por CT/MR en el área o PET en que se demuestra un tumor que infiltra la región. Desde el punto de vista clínico, la progresión tumoral suele ser dolorosa, en tanto que no lo es la plexopatía inducida por radiación. Esta última más a menudo se acompaña de linfedema de la extremidad afectada. En ambos casos hay pérdida sensitiva y debilidad.

EFECTOS TÓXICOS DE LA QUIMIOTERAPIA

La frecuencia de neurotoxicidad ocupa el segundo lugar después de la de mielosupresión como el efecto tóxico que limita las dosis usadas de los antineoplásicos (cuadro 118-4). La quimioterapia causa neuropatía periférica por parte de diversos fármacos de uso común; el tipo de padecimiento difiere con el fármaco. La vincristina causa parestesias, pero poca deficiencia sensitiva y se acompaña de disfunción motora y del sistema autónomo (a menudo íleo adinámico) y en raras ocasiones deterioro de algún par craneal. El cisplatino causa pérdida sensitiva de fibras gruesas, con lo cual aparece ataxia sensitiva, pero poca pérdida sensitiva cutánea y no hay debilidad. Los taxanos también causan una neuropatía predominantemente sensitiva. Fármacos como el bortezomib y la talidomida también causan neuropatía.

La encefalopatía y las convulsiones son efectos tóxicos frecuentes de los antineoplásicos. La ifosfamida causa encefalopatía grave que desaparece al interrumpir el uso del fármaco y con el empleo del azul de metileno en sujetos con afectación intensa. La fludarabina también causa una encefalopatía global grave que puede ser permanente. El bevacizumab y otros anti-VEGF causan un síndrome de encefalopatía reversible posterior. El cisplatino causa hipoacusia y con mayor frecuencia disfunción vestibular. La inmunoterapia con anticuerpos monoclonales anti-CTLA-4, como ipilimumab, causa hipofisitis autoinmunitaria.

119e Sarcomas de los tejidos blandos y el hueso

Shreyaskumar R. Patel, Robert S. Benjamin

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Los sarcomas son neoplasias mesenquimatosas malignas poco frecuentes (menos de 1% de todas las neoplasias malignas) que se originan en el hueso y en los tejidos blandos. La mayor parte de estas neoplasias son de origen mesodérmico, aunque algunas proceden del neuroectodermo y su biología es distinta a la de las neoplasias malignas habituales de origen epitelial. Los sarcomas afectan a todos los grupos de edad: 15% se observan en niños menores de 15 años y 40% aparecen pasados los 55 años. Los sarcomas son uno de los tumores sólidos más comunes en la infancia y constituyen la quinta causa más frecuente de muerte por cáncer en niños. Los sarcomas pueden dividirse en dos grupos: los de origen óseo y los que se derivan de los tejidos blandos.

120e Carcinoma primario de origen desconocido

Gauri R. Varadhachary, James L. Abbruzzese

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

El carcinoma primario de origen desconocido (CUP, *carcinoma of unknown primary*) es un cáncer demostrado mediante biopsia cuyo sitio de origen no se logra identificar después de una búsqueda intensiva. El CUP es una de las 10 neoplasias malignas diagnosticadas con mayor frecuencia y constituye casi 3 a 5% de todos los casos de cáncer. La mayoría de los investigadores limita el CUP a los cánceres epiteliales y no consideran los linfomas, los melanomas metastásicos y los sarcomas metastásicos en virtud de que estas neoplasias malignas tienen tratamientos específicos con base en su etapa y características histológicas que sirven de guía para el tratamiento.

El surgimiento de técnicas sofisticadas de imágenes, pruebas consistentes de inmunohistoquímica (IHC, *immunohystochemistry*) y de herramientas genómicas y proteómicas ha puesto en duda la designación "desconocido". Además, los tratamientos efectivos dirigidos de varios cánceres han cambiado el paradigma de empirismo a la consideración de una estrategia personalizada para el tratamiento del CUP. Aún no se sabe la razón por la que los tumores se presentan como un CUP. Una hipótesis es que el tumor primario experimenta regresión después de la siembra de las metástasis o se mantiene tan pequeño que no se detecta. Es posible que un carcinoma primario de origen desconocido quede comprendido en la gama continua de presentaciones de cáncer en las que el tumor primario se ha contenido o eliminado gracias a las defensas naturales del organismo. Un CUP puede representar un fenómeno maligno específico que cause incremento en la diseminación metastásica o en la supervivencia en relación con el tumor primario. Aún no se establece si las metástasis de un CUP en realidad definen un clon que es genética y fenotípicamente singular para este diagnóstico.

121 Síndromes paraneoplásicos: endocrinológicos y hematológicos

J. Larry Jameson, Dan L. Longo

Las células neoplásicas generan diversos péptidos que estimulan respuestas hormonales, hematológicas, dermatológicas o neurológicas. El término *síndromes paraneoplásicos* alude a los trastornos que acompañan a los tumores benignos o malignos, pero que no están directamente relacionados con los efectos de masa o con la invasión. Los tumores de origen endocrino, como el cáncer pulmonar microcítico (SCLC, *small-cell lung carcinoma*) y los carcinoides producen hormonas peptídicas muy diversas y son causa frecuente de síndromes paraneoplásicos. Sin embargo, casi todas estas neoplasias malignas son capaces de producir hormonas o inducir citocinas y respuestas inmunitarias. Los resultados de estudios cuidadosos de prevalencia de síndromes paraneoplásicos indican que son más frecuentes de lo que se pensaba. Dentro del contexto de un cáncer y su tratamiento, a veces los médicos no conceden suficiente importancia a los signos, los síntomas y las alteraciones metabólicas que caracterizan a las enfermedades paraneoplásicas. En consecuencia, cualquier manifestación clínica atípica en un paciente canceroso debe obligar a pensar en un síndrome paraneoplásico. Aquí se consideran los síndromes endocrinológicos y hematológicos más frecuentes que aparecen a causa de la neoplasia primaria.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS ENDOCRINOS

Etiología Las hormonas pueden ser sintetizadas en zonas eutópicas o ectópicas. El término *eutópico* significa la expresión de una hormona en su tejido de origen normal, en tanto que el vocablo *ectópico* se refiere a la producción de hormonas de un tejido atípico. Por ejemplo, la hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) es expresada eutópicamente por las células corticotropas de la adenohipófisis, pero lo es en forma ectópica en el SCLC. Tejidos muy diversos pueden producir muchas hormonas en cantidades pequeñas, además del mecanismo endocrino clásico. Por eso, la expresión ectópica suele ser una modificación cuantitativa y no un cambio absoluto en la expresión por los tejidos. A pesar de todo, se ha arraigado firmemente el término *expresión ectópica*, que denota la fisiología anormal asociada a la producción hormonal de las células neoplásicas. Además de las concentraciones altas de las hormonas, la expresión ectópica se caracteriza, en general, porque su producción está mal regulada (p. ej., mal control de retroalimentación) y se altera el procesamiento de péptidos (como resultado, surgen grandes precursores no procesados).

Se han sugerido mecanismos moleculares de muy diversos tipos como causa de la producción de hormonas ectópicas, aunque ese fenómeno no se conoce del todo. En casos raros, las predisposiciones genéticas explican la expresión hormonal aberrante. Por ejemplo, la traslocación del gen de la *hormona paratiroidea* (PTH, *parathyroid hormone*) originó concentraciones altas de expresión de dicha hormona en tejidos distintos de la glándula paratiroidea porque la redisposición genética coloca al gen de *PTH* bajo el control de elementos reguladores atípicos. Un fenómeno similar ha sido perfectamente documentado en muchas formas de leucemia y linfoma en que las reordenaciones genéticas somáticas brindan una ventaja de crecimiento y alteran a menudo la diferenciación y la función celulares (cap. 134). Si bien las reordenaciones genéticas pueden originar casos aislados de producción hormonal ectópica, dicho mecanismo es muy poco frecuente, dado que muchos tumores conllevan producción excesiva de una gran variedad de péptidos. La desdiferenciación celular probablemente subyace a la mayor parte de los casos de producción ectópica de hormonas. Muchos cánceres están mal diferenciados y algunos productos tumorales, como la gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*), la proteína vinculada con hormona paratiroidea (PTHrP, *parathyroid hormone-related protein*) y la fetoproteína α, son característicos de la expresión génica en las primeras etapas del desarrollo. Por lo contrario, la propensión que tienen algunos cánceres a producir hormonas particulares (p. ej., los carcinomas epidermoides producen PTHrP) sugiere que la desdiferenciación es parcial o que hay desrepresión de algunas vías selectivas. Es probable que estos perfiles de expresión reflejen modificaciones epigenéticas que alteran la represión transcripcional, la expresión de microRNA y otras vías que rigen la diferenciación celular.

En el SCLC se ha logrado definir la vía de diferenciación. El fenotipo neuroendocrino es dictado en parte por el hASH-1 (*human achaete-scute homologue-1*) del factor humano de transcripción hélice básica-hélice en rizo

CUADRO 121-1 Síndromes paraneoplásicos por producción ectópica de hormonas

Síndrome paraneoplásico	Hormona ectópica	Tipos comunes de tumor[a]
Frecuente		
Hipercalcemia del cáncer	Proteína vinculada con hormona paratiroidea (PTHrP)	Epidermoide (de cabeza y cuello, pulmones o piel), de mamas, aparato genitourinario y digestivo
	1,25-dihidroxivitamina D	Linfomas
	Hormona paratiroidea (PTH) (rara)	Pulmonar, ovárico
	Prostaglandina E_2 (PGE_2) (rara)	Renal, pulmonar
Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)	Vasopresina	Pulmonar (epidermoide, microcítico), gastrointestinal, genitourinario, ovárico
Síndrome de Cushing	Hormona adrenocorticotrópica (ACTH)	Pulmonar (microcíticos, carcinoide bronquial, adenocarcinoma, epidermoide), de timo, insulinomas y carcinoma de médula tiroidea
	Hormona liberadora de corticotropina (CRH) (rara)	Insulinomas, carcinoide, de pulmones y próstata
	Expresión ectópica del péptido inhibidor gástrico, hormona luteinizante/gonadotropina coriónica humana y otros receptores acoplados a proteína G (raros)	Hiperplasia suprarrenal macronodular
Formas poco comunes		
Hipoglucemia que no depende de células de islotes	Factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-II)	Tumores mesenquimatosos, sarcomas, tumores de suprarrenales, hígado, tubo digestivo, riñones y próstata
	Insulina (rara)	Cervicouterino (carcinoma microcítico)
Feminización del varón	hCG[b]	Testículos (embrionario, seminoma), germinomas, coriocarcinoma, pulmonar, hígado, insulinoma
Diarrea o hipermotilidad intestinal	Calcitonina[c]	Pulmonar, colon, mamas, carcinoma de médula tiroidea
	Péptido intestinal vasoactivo	Páncreas, feocromocitoma, esófago
Síndromes raros		
Osteomalacia oncógena	Fosfatonina [factor 23 de crecimiento fibroblástico (FGF23)]	Hemangiopericitomas, osteoblastomas, fibromas, sarcomas, tumores de células gigantes, próstata, pulmón
Acromegalia	Hormona liberadora de hormona de crecimiento	Insulinomas, carcinoides bronquiales y de otro tipo
	Hormona de crecimiento	Pulmonar, insulinoma
Hipertiroidismo	Hormona estimulante de tiroides	Mola hidatiforme, tumores embrionarios, *struma ovarii* (bocio ovárico)
Hipertensión	Renina	Tumores yuxtaglomerulares, de riñones, pulmones, páncreas y ovario

[a] Se incluyen sólo los tipos de tumores más comunes. En el caso de muchos de los síndromes hormonales ectópicos se ha publicado una lista extensa de neoplasias que producen una o más hormonas. [b] hCG producida eutópicamente por tumores trofoblásticos. Algunas neoplasias secretan cantidades desproporcionadas de subunidades α o β de hCG. Las concentraciones altas de hCG rara vez causan hipertiroidismo, porque se ligan débilmente al receptor de hormona estimulante de tiroides. [c] La calcitonina es producida en forma eutópica por el carcinoma de médula tiroidea y se utiliza como marcador tumoral.

(bHLH, *basic-helix-loop-helix*), expresado en cantidades anormalmente altas en el SCLC que muestra la producción ectópica de ACTH. La actividad de hASH-1 es inhibida por el intensificador "piloso" de las proteínas split-1 (HES- 1, *hairy enhancer of split-1*) y la llamada Notch, capaces también de inducir la detención del crecimiento. Por tanto, la expresión anormal de estos factores de desarrollo transcripcionales parece constituir un vínculo entre la proliferación y la diferenciación celulares.

La producción de hormonas ectópicas sería un simple epifenómeno que aparece con el cáncer, si en ocasiones no originara manifestaciones clínicas. La producción excesiva y no regulada de hormonas como la ACTH, la PTHrP o la vasopresina puede originar morbilidad importante y con ello complicar el tratamiento oncológico. Además, las endocrinopatías paraneoplásicas son a veces la manifestación clínica inicial de un cáncer oculto y podrían constituir el elemento que obligue a buscarlo.

Se han descrito muy diversos síndromes endocrinos paraneoplásicos, en los que la producción excesiva de hormonas se relaciona con tipos específicos de tumores. Sin embargo, de este gran grupo emergen algunos síndromes recurrentes (cuadro 121-1). Los síndromes endocrinos paraneoplásicos más comunes son la hipercalcemia por producción excesiva de PTHrP y otros factores, la hiponatremia por exceso de vasopresina y el síndrome de Cushing por la ACTH ectópica.

HIPERCALCEMIA CAUSADA POR PRODUCCIÓN ECTÓPICA DE PTHRP (cap. 424)

Etiología La hipercalcemia humoral de los cánceres (HHM, *humoral hypercalcemia of malignancy*) se observa hasta en 20% de los pacientes cancerosos; es más frecuente en neoplasias de pulmones, cabeza y cuello, piel, esófago, mamas y vías genitourinarias, y en el mieloma múltiple y los linfomas. La HHM tiene varias causas humorales, pero con mayor frecuencia depende de la producción excesiva de PTHrP. Además de actuar como un factor humoral circulante, muchas metástasis en huesos (cáncer de mama, mieloma múltiple) producen PTHrP, lo cual origina osteólisis local e hipercalcemia. La PTHrP también afecta el inicio y progresión de tumores al actuar por las vías de supervivencia y de quimiocinas.

La PTHrP guarda relación estructural con la PTH y se fija a su receptor, lo cual explica las manifestaciones bioquímicas similares de HHM y el hiperparatiroidismo. La PTHrP tiene una participación decisiva en el desarrollo del esqueleto y regula la proliferación y la diferenciación celulares en otros tejidos como piel, médula ósea, mamas y folículos pilosos. No se conoce en detalle el mecanismo de la inducción de PTHrP en las neoplasias malignas, pero los tejidos cancerosos más frecuentemente vinculados a HHM producen por lo regular PTHrP durante el desarrollo o la renovación celular. La expresión de PTHrP se estimula por la vía de Hedgehog (puerco espín) y de los factores de transcripción Gli que se activan en muchos cánceres. El factor transformador del crecimiento β (TGF-β), que es producido por muchos tumores, también estimula a PTHrP, en parte al activar la vía Gli. Las mutaciones de algunos oncogenes, como *Ras*, también activan la expresión de (PTHrP). En el linfoma de linfocitos T del adulto la proteína Tax transactivante producida por el virus linfotrópico de linfocitos T humanos de tipo 1 (HTLV-1, *human T-cell lymphotropic virus-1*) estimula la actividad del promotor de PTHrP. Se advierte una mayor facilidad de que las metástasis en huesos produzcan PTHrP en otros tejidos, lo cual sugiere que el hueso sintetiza factores que intensifican la producción de esa proteína o que las metástasis que la producen muestran una ventaja selectiva de crecimiento en los huesos. La PTHrP activa las vías de supervivencia AKT y el receptor de quimiocinas CXCR4. Por eso, la producción de PTHrP puede estimularse con las mutaciones en los oncogenes, la alteración de la expresión de factores de transcripción viral o celular y factores de crecimiento locales. Además de su importancia en HHM, la vía de PTHrP también ofrece un posible objetivo de intervenciones terapéuticas para impedir el crecimiento del cáncer.

Otra causa relativamente frecuente de HHM es la producción excesiva de 1,25-dihidroxivitamina D. A semejanza de los trastornos granulomatosos que conllevan hipercalcemia, los linfomas producen una enzima que transforma la 25 hidroxivitamina D en su forma más activa, 1,25 dihidroxivitamina D, lo cual intensifica la absorción de calcio de las vías gastrointestinales. Otras causas de HHM son la producción tumoral de citocinas osteolíticas y mediadores de inflamación.

Manifestaciones clínicas La presentación típica de HHM consiste en el diagnóstico previo de cáncer, que en los estudios habituales de laboratorio concurre con hipercalcemia. Con menor frecuencia, este aumento del calcio es el primer signo de la neoplasia. En particular cuando sobreviene un aumento extraordinario de las concentraciones de calcio [>3.5 mmol/L (>14 mg/100 mL)] el paciente puede mostrar fatiga, cambios del estado mental, deshidratación o síntomas de nefrolitiasis.

Diagnóstico Entre las manifestaciones que inclinan la balanza hacia la HHM, a diferencia del hiperparatiroidismo primario, están un cáncer diagnosticado, hipercalcemia de comienzo reciente y concentraciones muy altas de calcio en suero. A semejanza del hiperparatiroidismo, la hipercalcemia causada por PTHrP conlleva hipercalciuria e hipofosfatemia. En general, los pacientes con HHM tienen alcalosis metabólica más que acidosis hiperclorémica, como se observa en el hiperparatiroidismo. Las mediciones de PTH permiten descartar hiperparatiroidismo primario; en el caso de HHM debe quedar suprimido el nivel de PTH. El aumento del nivel de PTHrP confirma el diagnóstico y se observa en alrededor de 80% de sujetos hipercalciémicos con cáncer. En los casos de linfoma pueden aumentar los valores de 1,25-dihidroxivitamina D.

TRATAMIENTO HIPERCALCEMIA HUMORAL POR CÁNCER

Se inicia con la eliminación del calcio excesivo de la dieta, los fármacos o las soluciones intravenosas. La rehidratación con solución salina (por lo general 200 a 500 mL/h) se utiliza para diluir el calcio sérico y favorecer la calciuresis; debe tenerse precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca, hepática o renal. La diuresis forzada con furosemida (20 a 80 mg IV en dosis crecientes) u otros diuréticos de asa pueden incrementar la excreción de calcio, pero es de relativa poca utilidad excepto en hipercalcemia que ponga en riesgo la vida. Cuando se utilizan, los diuréticos de asa deben administrarse sólo después de la rehidratación adecuada y con la vigilancia cuidadosa del equilibrio hídrico. Se administra fósforo oral (p. ej., 250 mg de Neutra-Phos tres a cuatro veces por día) hasta que las concentraciones séricas de fósforo sean >1.0 mmol/L (>3 mg/100 mL). Los bisfosfonatos como el pamidronato (30 a 90 mg IV), el zolendronato (4 a 8 mg IV) o el etidronato (7.5 mg/kg por día por vía oral durante tres a siete días consecutivos) reducen las concentraciones séricas de calcio en uno a dos días y suprimen la liberación de calcio durante varias semanas. Las infusiones intravenosas de bisfosfonato pueden repetirse o se utilizan bisfosfonatos por vía oral para el tratamiento prolongado. La diálisis se considera en la hipercalcemia grave cuando no es posible la hidratación con solución salina y el tratamiento con bisfosfonato o el inicio de su acción es muy lento. Los fármacos utilizados en etapas anteriores como la calcitonina y la mitramicina son poco útiles ahora que se cuenta con los bisfosfonatos. Se debe pensar en la administración de calcitonina (2 a 8 U/kg por vía SC c/6 a 12 h) si se necesita la corrección rápida de hipercalcemia grave. La que surge con linfomas como mieloma múltiple o leucemia puede mejorar con los glucocorticoides (p. ej., 40 a 100 mg de prednisona VO en cuatro fracciones).

VASOPRESINA ECTÓPICA: SIADH DE ORIGEN CANCEROSO

(Véase también el cap. 63)

Etiología La vasopresina es una hormona antidiurética producida normalmente por la neurohipófisis. Su producción ectópica en los tumores es causa frecuente del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH, *syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*) que se observa en cerca de 50% de los sujetos con SCLC. El SIADH también puede deberse a varias enfermedades no neoplásicas, como traumatismos del sistema nervioso central (SNC), infecciones y fármacos (cap. 404). Las respuestas compensadoras a SIADH, como la disminución de la sed, pueden mitigar el desarrollo de hiponatremia. Sin embargo, con la producción prolongada de vasopresina excesiva puede haber reajustes en el osmostato que controla la sed y la secreción hipotalámica de vasopresina. Además, el consumo de agua libre, ya sea por vía oral o intravenosa, puede agravar con rapidez la hiponatremia por la disminución de la diuresis renal.

Las causas más frecuentes de la producción de vasopresina ectópica son las neoplasias con características neuroendocrinas, como el SCLC y los carcinoides, pero también aparecen otras formas de cáncer pulmonar y en lesiones del sistema nervioso central (SNC), cánceres de cabeza y cuello, de aparato genitourinario y digestivo y de ovarios. Se desconoce el mecanismo de activación del gen de vasopresina en tales tumores, pero suele abarcar la expresión concomitante del gen vecino (que codifica la oxitocina), lo que sugiere la desrepresión de este *locus*.

Manifestaciones clínicas Muchos de los sujetos con secreción de vasopresina ectópica se encuentran asintomáticos y se les identifica por la presencia de hiponatremia en los estudios bioquímicos habituales. Los síntomas son debilidad, letargo, náusea, confusión, depresión del estado mental y convulsiones. La intensidad de los síntomas refleja la rapidez del comienzo y también la gravedad de la hiponatremia. En muchos casos, esta última surge en forma lenta, pero puede exacerbarse con la administración de soluciones IV o de fármacos nuevos.

Diagnóstico Las manifestaciones diagnósticas de la producción de vasopresina ectópica son iguales a las de otras causas de SIADH (caps. 63 y 404). La hiponatremia y la menor osmolalidad sérica aparecen dentro del marco de osmolalidad inapropiadamente normal o alta en orina. Salvo que también haya depleción volumétrica, la excreción urinaria de sodio es normal o aumenta. Hay que descartar otras causas de hiponatremia, como insuficiencia renal, suprarrenal o tiroidea. También deben tenerse en mente, como causas posibles de hiponatremia, factores fisiológicos de estimulación de vasopresina (lesiones del SNC, neumopatías y náusea), mecanismos de la circulación de tipo adaptativo (hipotensión, insuficiencia cardiaca, cirrosis hepática), así como fármacos, incluidos muchos quimioterapéuticos. En general no se necesita medir la vasopresina para corroborar el diagnóstico.

TRATAMIENTO VASOPRESINA ECTÓPICA: SIADH DE ORIGEN CANCEROSO

La mayoría de los pacientes con producción ectópica de vasopresina presenta hiponatremia al cabo de varias semanas o meses. El trastorno debe corregirse en forma gradual a menos que se altere el estado mental o se corra el riesgo de convulsiones. El tratamiento del cáncer subyacente reduce la producción ectópica de vasopresina, pero esta respuesta es lenta, o nunca ocurre. La restricción de líquido a un volumen menor que el del gasto urinario, más las pérdidas insensibles, suelen bastar para corregir en forma parcial la hiponatremia. Sin embargo, es necesaria la vigilancia estricta de la cantidad y los tipos de líquido que se consumen o se administran por vía IV para que la restricción de líquido resulte eficaz. Las tabletas de sal o la solución salina no son de utilidad a menos que también exista hipovolemia. Se puede administrar demeclociclina (150 a 300 mg por VO tres a cuatro veces por día) para inhibir la acción de la vasopresina en el túbulo distal renal, pero su inicio de acción es relativamente lento (una a dos semanas). El conivaptan, un antagonista no peptídico del receptor V_2, se puede administrar por VO (20 a 120 mg c/12 h) o IV (10 a 40 mg) y es muy eficaz cuando se emplea en combinación con la restricción de líquido en la hiponatremia euvolémica. El tolvaptano (15 mg por VO al día) es otro antagonista de la vasopresina. La dosis puede incrementarse a 30 a 60 mg/día según la respuesta. La hiponatremia grave (Na <115 meq/L) o los cambios en el estado mental pueden obligar a la administración de solución salina normal o hipertónica (3%) en goteo IV, junto con furosemida, para estimular la eliminación de agua libre. La corrección de sodio debe ser lenta (0.5 a 1 meq/L/h), para evitar los desplazamientos rápidos de líquidos y la aparición posible de mielinólisis protuberancial central.

SÍNDROME DE CUSHING CAUSADO POR LA PRODUCCIÓN ECTÓPICA DE ACTH

(Véase también el cap. 406)

Etiología La producción ectópica de ACTH es la causa de 10 a 20% de los casos de síndrome de Cushing. Este síndrome es en particular frecuente con tumores neuroendocrinos. El SCLC es, con mucho, la causa más común de la producción ectópica de ACTH, seguido en frecuencia por el carcinoma bronquial y del timo, los insulinomas, otros carcinoides y los feocromocitomas. La producción de ACTH ectópica se debe a una mayor expresión del gen de la proopiomelanocortina (POMC) que codifica ACTH, junto con la hormona estimulante de melanocitos (MSH, *melanocyte-stimulating hormone*), la lipotropina β y otros péptidos. En muchos tumores abunda la expresión del gen de *POMC*, pero es aberrante, por

acción de un promotor interno, en sentido proximal al tercer exón que codifica la ACTH. Sin embargo, dado que este producto carece de la secuencia de señales necesaria para la preparación de proteínas, no se secreta. Hay un aumento de la producción de ACTH en vez de la expresión de *POMC* menos abundante, pero no regulada, del mismo sitio promotor utilizado en la hipófisis. Sin embargo, dado que los tumores no poseen muchas de las enzimas necesarias para procesar el polipéptido de POMC, es liberado por lo regular en fragmentos grandes y múltiples biológicamente inactivos, junto con cantidades más o menos pequeñas de ACTH activa, totalmente procesada.

En raras ocasiones, los insulinomas, el SCLC, el cáncer de la médula de la tiroides, los carcinoides o el cáncer prostático producen hormona liberadora de corticotropina (CRH, *corticotropin-releasing hormone*). La concentración de esta hormona, si es muy alta, puede originar hiperplasia corticotrópica hipofisaria y síndrome de Cushing. Las neoplasias que originan CRH a veces también producen ACTH, lo cual plantea la posibilidad de un mecanismo paracrino en la producción de ACTH.

Un mecanismo diferente del síndrome de Cushing independiente de ACTH comprende la expresión ectópica de diversos receptores acoplados a la proteína G en los nódulos suprarrenales. La expresión ectópica del receptor de péptido inhibidor gástrico (GIP, *gastric inhibitory peptide*) es el ejemplo mejor definido de este mecanismo. En tal caso, el consumo de alimentos indujo la secreción de GIP, lo que estimuló en forma inapropiada el crecimiento de las suprarrenales y la producción de glucocorticoides.

Manifestaciones clínicas Las manifestaciones clínicas de la hipercortisolemia se detectan sólo en una proporción pequeña de pacientes con producción ectópica de ACTH. Los individuos con síndrome de secreción ectópica de ACTH por lo general muestran un aumento de peso menos importante y una redistribución centrípeta de la grasa, probablemente porque la exposición al exceso de glucocorticoides es relativamente breve y porque la caquexia disminuye la propensión al aumento de peso y al depósito de grasa. El síndrome de secreción ectópica de ACTH conlleva manifestaciones clínicas que lo distinguen de otras causas del síndrome de Cushing (p. ej., adenomas hipofisarios, adenomas suprarrenales, exceso de glucocorticoide de origen yatrógeno). Entre las manifestaciones metabólicas del síndrome de secreción ectópica de ACTH predomina la retención de líquido y la hipertensión, hipopotasemia, alcalosis metabólica, intolerancia a la glucosa y, a menudo, psicosis por esteroides. La concentración muy alta de ACTH suele originar hiperpigmentación y también aumenta la actividad de la hormona estimulante de melanotropos (MSH, *melanotrope-stimulating hormone*), derivada del péptido precursor de POMC. Las concentraciones altas de glucocorticoides en sujetos con producción ectópica de ACTH pueden originar mucha fragilidad de la piel y aparición fácil de equimosis. Además, la concentración alta de cortisol suele rebasar el nivel de la enzima renal de tipo II 11β hidroxiesteroides deshidrogenasa, que normalmente inactiva el cortisol e impide que se fije a los receptores de mineralocorticoides renales. En consecuencia, además del exceso de producción de mineralocorticoides por estimulación de la glándula suprarrenal por ACTH, la concentración alta de cortisol ejerce su actividad en los receptores de mineralocorticoides y ello origina hipopotasemia grave.

Diagnóstico No es difícil el diagnóstico del síndrome de ACTH ectópico si se ha diagnosticado algún cáncer. Las concentraciones urinarias de cortisol libre fluctúan, pero en general exceden de dos a cuatro tantos la cifra normal, y el nivel de ACTH plasmático suele ser >22 pmol/L (>100 pg/mL). La reducción de ACTH descarta este diagnóstico e indica que el síndrome de Cushing proviene de un factor independiente de ACTH (p. ej., glucocorticoides suprarrenales o exógenos). A diferencia del origen hipofisario de la ACTH, casi todas las fuentes ectópicas de ACTH no reaccionan a la reducción con glucocorticoides. En consecuencia, una dosis alta de dexametasona (8 mg por VO) disminuye la concentración de cortisol sérico de las 8:00 a.m. (disminución de 50% respecto del nivel basal) en prácticamente 80% de los adenomas hipofisarios productores de ACTH, pero no inhibe la ACTH ectópica en cerca de 90% de los casos. Los carcinoides bronquiales y de otro tipo son excepciones corroboradas a estas guías generales, porque estas fuentes ectópicas pueden mostrar regulación por retroalimentación indistinguible de la de los adenomas hipofisarios, incluida la supresión con dosis altas de dexametasona y la reactividad de ACTH al bloqueo suprarrenal con metirapona. Si es necesario se debe recurrir al cateterismo para obtener sangre del seno petroso y valorar al sujeto con síndrome de Cushing que depende de ACTH, si no se define el origen de ACTH. Después de estimulación con CRH, el cociente de ACTH de 3:1 entre sangre del seno petroso y sangre periférica indica claramente que la hipófisis es el origen de ACTH. Los estudios de imagen (tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear) también ayudan a valorar posibles lesiones carcinoides, ya que permiten realizar una biopsia e identificar la producción de la hormona con tinciones especiales. Si se cuenta con ella, la tomografía por emisión de positrones o la gammagrafía con octreótido ayudan a identificar algunas fuentes de producción de ACTH.

TRATAMIENTO SÍNDROME DE CUSHING CAUSADO POR PRODUCCIÓN ECTÓPICA DE ACTH

La morbilidad del síndrome de ACTH ectópica puede ser importante. Algunos pacientes experimentan depresión o cambios de personalidad por las concentraciones excesivas de cortisol. Las alteraciones metabólicas, como diabetes mellitus e hipopotasemia, pueden empeorar la fatiga. La mala cicatrización de las heridas y la predisposición a la infección pueden complicar el tratamiento quirúrgico de los tumores, y las infecciones oportunistas causadas por microorganismos como *Pneumocystis carinii* y micosis a menudo son la causa de muerte en pacientes con producción ectópica de ACTH. Es probable que estas personas tengan más riesgo de tromboembolia venosa, lo que refleja la combinación de neoplasia maligna y alteración de los perfiles de factores de coagulación. Según el pronóstico y los planes terapéuticos para el cáncer subyacente, a menudo están indicadas medidas para reducir las concentraciones de cortisol. El tratamiento del cáncer subyacente puede reducir las concentraciones de ACTH, pero rara vez es suficiente para disminuir las concentraciones de cortisol a cifras normales. La suprarrenalectomía no es práctica en casi ningún caso, pero debe considerarse durante la cirugía para el cáncer o cuando el tumor subyacente no puede resecarse y el pronóstico es por lo demás favorable (p. ej., tumor carcinoide). Una de las estrategias más prácticas para tratar el hipercortisolismo que surge con la producción ectópica de ACTH es la administración de fármacos como ketoconazol (300 a 600 mg por VO dos veces al día), metirapona (250 a 500 mg por VO c/6 h), mitotano (3 a 6 g por VO en cuatro dosis, que se disminuirán hasta conservar la producción baja de cortisol) o de otros fármacos que bloquean la síntesis o la acción de los corticosteroides. Es importante sustituir los glucocorticoides para evitar la insuficiencia suprarrenal **(cap. 406)**. Por desgracia, al final muchos pacientes progresan pese al bloqueo médico.

HIPOGLUCEMIA ONCOINDUCIDA POR PRODUCCIÓN EXCESIVA DE IGF-II

(Véase también el cap. 420) Se afirma que los tumores del mesénquima, los hemangiopericitomas, las neoplasias hepatocelulares, los carcinomas suprarrenales y otros tumores grandes producen cantidades excesivas del precursor del factor de crecimiento similar a la insulina tipo II (IGF-II, *insulin-like growth factor type II*), que se fija débilmente a los receptores de insulina y con firmeza a los de IGF-I, lo cual origina acciones similares a la insulina. El gen de IGF-II está en el *locus* del cromosoma 11p15, normalmente sellado (es decir, su expresión depende sólo de un alelo parental). Ocurre expresión bialélica del gen IGF-II en un subgrupo de tumores, lo que sugiere pérdida de la metilación y del sellado como mecanismo de la inducción génica. Además de la mayor producción de IGF-II, su biodisponibilidad aumenta con alteraciones complejas de las proteínas fijadoras circulantes. El incremento de IGF-II inhibe la hormona de crecimiento (GH, *growth hormone*) y la insulina, con lo cual disminuye la concentración de proteína 3 fijadora de IGF (*IGF binding protein-3*, IGFBP-3), IGF-I y la subunidad lábil a ácido (ALS, *acid-labile subunit*). La disminución de la concentración de ALS e IGFBP-3, que secuestran normalmente al IGF-II, produce su desplazamiento hasta un pequeño complejo circulante que tiene mayor acceso a tejidos en donde actúa la insulina. Por eso, quizá no aumenten mucho los valores de IGF-II a pesar de causar hipoglucemia. Además de la hipoglucemia mediada por IGF-II, los tumores pueden ocupar tanto el hígado que disminuya la gluconeogénesis.

En muchos casos, el tumor que origina hipoglucemia es evidente clínicamente (en general, >10 cm de tamaño), y la hipoglucemia surge con el ayuno. El diagnóstico se confirma cuando se documenta la disminución de la glucosa sérica y la inhibición de los valores de insulina, con los síntomas de hipoglucemia. Las concentraciones séricas de IGF-II tal vez no aumenten (las mediciones de IGF-II quizá no detecten a los precursores de IGF-II). La mayor expresión del mRNA de IGF-II se observa en casi todos estos tumores. Es necesario eliminar todos los fármacos que originen hipoglucemia. Cuando es posible, el tratamiento del cáncer primario disminuye la predisposición a la hipoglucemia. A menudo es necesario el consumo frecuente de alimento y la administración IV de glucosa, en particular du-

rante el sueño o el ayuno, para evitar la hipoglucemia. El glucagón, GH y glucocorticoides se han utilizado para favorecer la producción de glucosa.

GONADOTROPINA CORIÓNICA HUMANA

La hCG (*human chorionic gonadotropin*) está compuesta de subunidades α y β y puede sintetizarse en forma de hormona intacta, que es biológicamente activa, o en la forma de subunidades aisladas, que son biológicamente inertes. La producción ectópica de hCG intacta es más frecuente en tumores embrionarios testiculares y de células germinativas, germinomas extragonadales, cáncer de pulmón, hepatoma e insulinomas. La producción eutópica de hCG se produce en casos de neoplasias trofoblásticas. La producción de la subunidad α de hCG es en particular frecuente en el cáncer de pulmón y el insulinoma. En los varones, la concentración alta de hCG estimula la esteroidogénesis y la actividad de aromatasa en las células de Leydig testiculares, con lo cual aumenta la producción de estrógenos y surge ginecomastia. La pubertad precoz en niños o la ginecomastia en varones obliga a medir hCG y considerar la posibilidad de un tumor testicular u otra causa de producción de hCG ectópica. Casi todas las mujeres son asintomáticas. La hCG se mide fácilmente. El tratamiento se dirige al cáncer primario.

OSTEOMALACIA ONCÓGENA

La osteomalacia hipofosfatémica oncógena, también denominada osteomalacia inducida por tumor (TIO, *tumor-induced osteomalacia*), se caracteriza por una reducción importante de la concentración sérica de fósforo y la eliminación renal de fosfato, lo cual origina debilidad muscular, ostalgia y osteomalacia. Las concentraciones séricas de calcio y hormona paratiroidea (PTH) son normales y las de 1,25-dihidroxivitamina D son bajas. Esta enfermedad suele ser causada por tumores mesenquimatosos benignos, como hemangiopericitomas, fibromas o tumores de células gigantes, a menudo en las extremidades esqueléticas o la cabeza. También se ha observado en sarcomas y en sujetos con cánceres de próstata o pulmón. La resección del tumor revierte el trastorno y confirma su origen humoral. El factor fosfatúrico circulante recibe el nombre de *fosfatonina*, factor que inhibe la resorción de fosfato en los túbulos renales y la conversión renal de 25-hidroxivitamina D en 1,25-dihidroxivitamina D. Se ha identificado a la fosfatonina como el factor 23 de crecimiento de fibroblastos (FGF23, *fibroblast growth factor 23*). Las concentraciones del FGF23 aumentan sólo en algunos pacientes con osteomalacia osteógena. El FGF23 forma un complejo ternario con la proteína klotho y con los receptores renales de FGF para reducir la reabsorción renal de fosfato. El tratamiento consiste en la extirpación del tumor en la medida de lo posible y complementos de fosfato y vitamina D. La administración de octreótido disminuye la pérdida de fosfato en algunos sujetos con tumores que expresan el receptor de subtipo 2 de somatostatina. A veces es útil la gammagrafía con octreótido para detectar dichos tumores.

SÍNDROMES HEMATOLÓGICOS

El aumento de las concentraciones de granulocitos, plaquetas y eosinófilos que se observa en la mayoría de los pacientes con procesos mieloproliferativos es consecuencia de la proliferación de los elementos mieloides por la enfermedad subyacente más que por un síndrome paraneoplásico. Los síndromes paraneoplásicos hematológicos en casos de tumores sólidos no están tan bien descritos como los síndromes endocrinos, porque en la mayor parte de estos tumores no se ha identificado hormona ectópica o citocinas causales **(cuadro 121-2)**. La gravedad de los síndromes paraneoplásicos es paralela a la evolución del cáncer.

ERITROCITOSIS

La mayor parte de las eritrocitosis paraneoplásicas se deben a la producción ectópica de eritropoyetina por las células cancerosas. Esa eritropoyetina ectópica estimula la producción de eritrocitos en la médula ósea y hace que el hematocrito aumente. Hay otras linfocinas y hormonas elaboradas por las células cancerosas que pueden estimular la liberación de eritropoyetina, pero no se ha probado que produzcan eritrocitosis.

En la mayoría de los pacientes con eritrocitosis aumenta el hematócrito (>52% en varones y >48% en mujeres), lo que se descubre en la biometría hemática sistemática. Cerca de 3% de los individuos con carcinoma de células renales padece eritrocitosis, 10% de los afectados con hepatomas y 15% de los casos de hemangioblastomas cerebelosos. En la mayor parte de los casos, la eritrocitosis es asintomática.

En caso de eritrocitosis por cáncer de células renales, hepatoma o un cáncer del sistema nervioso central, debe medirse la masa eritrocítica. Si ésta es alta, debe medirse la concentración sérica de eritropoyetina. Los pacientes con estos tipos de cáncer, concentraciones altas de eritropoyetina y ninguna otra explicación de la eritrocitosis (p. ej., una hemoglobinopatía que aumente la afinidad por el O_2, **cap. 77**) padecen un síndrome paraneoplásico.

CUADRO 121-2 Síndromes hematológicos paraneoplásicos

Síndrome	Proteínas	Neoplasias malignas habitualmente asociadas al síndrome
Eritrocitosis	Eritropoyetina	Cáncer renal, hepatocarcinoma, hemangioblastomas cerebelosos
Granulocitosis	G-CSF, GM-CSF, IL-6	Cáncer de pulmón, cáncer digestivo, cáncer de ovario, cáncer genitourinario, enfermedad de Hodgkin
Trombocitosis	IL-6	Cáncer de pulmón, cáncer digestivo, cáncer de mama, cáncer de ovario, linfomas
Eosinofilia	IL-5	Linfomas leucemias, cáncer de pulmón
Tromboflebitis	Desconocidas	Cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer gastrointestinal, cáncer de mama, cáncer genitourinario, cáncer de ovario, cáncer de próstata, linfomas

Nota: G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos; IL, interleucina.

TRATAMIENTO **ERITROCITOSIS**

Si se logra extirpar el cáncer, la eritrocitosis desaparece. Si el tumor no puede resecarse ni tratarse de manera eficaz con la radiación o la quimioterapia, las flebotomías pueden controlar los síntomas de la eritrocitosis.

GRANULOCITOSIS

Cerca de 30% de los pacientes con tumores sólidos tiene granulocitosis (recuento >8 000 células/μL). En alrededor de 50% de individuos con granulocitosis y cáncer, la granulocitosis tiene una causa no paraneoplásica identificable (infección, necrosis tumoral, administración de glucocorticoides, etc.). Los demás pacientes tienen proteínas en suero y orina que estimulan la proliferación de las células hematopoyéticas. Se ha comprobado que algunos tumores y algunas líneas celulares tumorales de los pacientes con cáncer de pulmón, ovario y vejiga producen el factor estimulante de las colonias de granulocitos (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*), el factor estimulante de las colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony stimulating factor*) o la interleucina 6 (IL-6). Sin embargo, en la mayoría de los pacientes no se conoce la causa de la granulocitosis.

Casi ningún paciente con granulocitosis presenta síntomas y la fórmula leucocitaria no indica desviación hacia las formas inmaduras de los neutrófilos. Presentan granulocitosis 40% de los individuos con cáncer pulmonar y digestivo, 20% de las mujeres con cáncer de mama, 30% de las personas con tumores cerebrales y cáncer de ovario, 20% con enfermedad de Hodgkin y 10% de los pacientes con carcinoma renal. Es más frecuente observar granulocitosis en fases avanzadas del proceso tumoral que en las fases tempranas.

La granulocitosis paraneoplásica no necesita tratamiento, ya que se normaliza cuando se trata el cáncer subyacente.

TROMBOCITOSIS

En 35% de los pacientes con trombocitosis (recuento de plaquetas >400 000 células/μL) se ha diagnosticado cáncer como proceso fundamental. La IL-6, una molécula presuntamente causante de la trombocitosis paraneoplásica, estimula la formación de plaquetas tanto *in vitro* como *in vivo*. Algunos individuos con cáncer y trombocitosis tienen concentraciones plasmáticas altas de IL-6. Otra posible molécula causal es la trombopoyetina, una hormona peptídica que estimula la proliferación de los megacariocitos y la formación de plaquetas. En la mayor parte de los casos no se ha podido encontrar la causa de la trombocitosis.

Las personas con trombocitosis casi siempre son asintomáticas. No hay una relación clara entre la trombocitosis y la trombosis en pacientes con

cáncer. Se encuentra trombocitosis en 40% de los pacientes con cáncer pulmonar y digestivo, en 20% de los cánceres de mama, endometrio y ovario, y en 10% de los pacientes con linfomas. Es más probable que los enfermos con trombocitosis tengan una enfermedad avanzada y su pronóstico es peor que el de los que no la presentan. En el cáncer ovárico se ha demostrado que IL-6 favorece directamente el crecimiento tumoral. En la trombocitosis paraneoplásica no se necesita más tratamiento que el del tumor subyacente.

EOSINOFILIA

Hay eosinofilia en cerca de 1% de los pacientes con cáncer. Los tumores y las líneas de linfocitos tumorales de los individuos que padecen linfomas o leucemias pueden producir IL-5, que estimula la proliferación de los eosinófilos. La activación de la transcripción de IL-5 en los linfomas y las leucemias puede implicar una traslocación del brazo largo del cromosoma 5, donde están mapeados los genes de la IL-5 y otras citocinas.

Normalmente, los pacientes con eosinofilia no presentan síntomas. Se encuentra eosinofilia en 10% de las personas con linfomas, 3% de los pacientes con cáncer de pulmón y ocasionalmente en cáncer cervicouterino, digestivo, renal y de mama. Los pacientes con concentraciones muy altas de eosinófilos (>5 000 cél/μL) pueden tener disnea y sibilancias, y es posible que la radiografía de tórax revele la existencia de infiltrados pulmonares difusos originados por infiltración y activación eosinofílica en los pulmones.

TRATAMIENTO **EOSINOFILIA**

El tratamiento definitivo es el de la neoplasia subyacente: los tumores deben extirparse o tratarse con radiación o quimioterapia. Los síntomas de la mayoría de los pacientes con disnea por eosinofilia desaparecen con glucocorticoides orales o inhalados. Hay antagonistas de IL-5, pero no se han estudiado en esta situación clínica.

TROMBOFLEBITIS

La trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar son las enfermedades trombóticas más frecuentes en pacientes con cáncer. La tromboflebitis migratoria o recurrente puede ser la manifestación inicial de cáncer. Cerca de 15% de los individuos que padecen trombosis venosa profunda o embolia pulmonar tienen un diagnóstico de cáncer (cap. 142). La coexistencia de trombosis venosa periférica con carcinoma visceral, en particular cáncer pancreático, se denomina *síndrome de Trousseau*.

Patogenia Los individuos con cáncer están predispuestos a tromboembolia porque a menudo se encuentran inmovilizados por el reposo en cama y los tumores pueden obstruir o hacer más lento el flujo de sangre. La trombosis venosa profunda posoperatoria es dos veces más frecuente en pacientes con cáncer sometidos a cirugía. Los catéteres IV crónicos también predisponen a la coagulación. Además, puede favorecerse la coagulación con la secreción de procoagulantes o citocinas de las células tumorales o de células inflamatorias asociadas, o bien, por adhesión o agregación plaquetarias. No se han identificado las moléculas específicas que favorecen la tromboembolia.

Los antineoplásicos, en particular aquellos relacionados con lesión endotelial, pueden inducir trombosis venosa. El riesgo anual de trombosis venosa en individuos con cáncer que reciben quimioterapia es cercano al 11%, seis veces más que en la población general. Los regímenes con bleomicina, L-asparaginasa, análogos de la talidomida o cisplatino y las dosis altas de busulfán y carmustina se relacionan con aumento del riesgo.

Además del cáncer y su tratamiento como causa de trombosis secundaria, las enfermedades trombofílicas primarias también se relacionan con cáncer. Por ejemplo, el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos se acompaña de una amplia variedad de manifestaciones patológicas (cap. 379). Alrededor de 20% de los pacientes con este síndrome tiene neoplasias malignas. De 35 a 45% de los enfermos con cáncer y anticuerpos antifosfolípido presenta trombosis.

Manifestaciones clínicas Los pacientes con cáncer que presentan trombosis venosa profunda suelen tener dolor o edema en la pierna, y la exploración física revela dolor a la palpación, hipertermia e hiperemia local. Cuando sobreviene la embolia pulmonar aparecen disnea, dolor torácico y síncope, y en la exploración física se aprecian taquicardia, cianosis e hipotensión. Alrededor de 5% de los pacientes sin antecedentes de cáncer que padecen trombosis venosa profunda o embolia pulmonar se diagnostica de cáncer en el plazo de un año. Las neoplasias malignas que más se vinculan con episodios de enfermedad tromboembólica son las de pulmón, páncreas, tubo digestivo, mama, ovario y aparato genitourinario, linfomas y tumores cerebrales. Los pacientes con cáncer que se someten a intervenciones quirúrgicas con anestesia general tienen un riesgo de trombosis venosa profunda de 20 a 30 por ciento.

Diagnóstico En los individuos con cáncer, el diagnóstico de trombosis venosa profunda se establece con una pletismografía de impedancia o ecografía con compresión de las venas de ambas piernas. Los pacientes con un segmento venoso no compresible tienen trombosis venosa profunda. Si la ecografía con compresión es normal y la sospecha clínica de trombosis venosa profunda es alta, se debe realizar una venografía en busca de defectos de llenado intraluminal. El aumento del dímero-D no predice tanto la trombosis venosa profunda en los pacientes con cáncer como en quienes no lo padecen; los aumentos que se observan en personas >65 años de edad sin evidencia concomitante de trombosis tal vez se deban al incremento del depósito de trombina y al recambio por el envejecimiento.

Cuando hay signos y síntomas que sugieren embolia pulmonar, debe valorarse al paciente con radiografía de tórax, electrocardiograma, gasometría arterial y gammagrafía de ventilación-perfusión. Los individuos con defectos de perfusión segmentarios desproporcionados tienen embolia pulmonar. Si los datos de esa gammagrafía son ambiguos, se debe valorar una posible trombosis venosa profunda de las piernas, como se señaló antes. Si se detecta trombosis venosa profunda se necesitarán anticoagulantes. Si no se detecta, debe considerarse la angiografía pulmonar.

Las personas sin diagnóstico de cáncer y con un primer acceso de tromboflebitis o de embolia pulmonar no necesitan más pruebas en busca de un cáncer que una anamnesis y una exploración física cuidadosas. Como hay muchos posibles orígenes del tumor, las pruebas diagnósticas en pacientes asintomáticos son poco rentables. Sin embargo, cuando el trombo es resistente al tratamiento habitual, se encuentra en un lugar insólito o existe tromboflebitis migratoria o recurrente, sí está justificado tratar de encontrar algún cáncer subyacente.

TRATAMIENTO **TROMBOFLEBITIS**

Los pacientes con cáncer diagnosticado y trombosis venosa profunda o embolia pulmonar deben tratarse en un principio con heparina IV no fraccionada o heparina de bajo peso molecular por al menos cinco días, y se debe iniciar warfarina en uno o dos días. La dosis de warfarina se debe ajustar de modo que el Índice internacional normalizado (INR, *International Normalized Ratio*) sea de 2-3. Cuando la trombosis venosa es proximal y hay una contraindicación relativa para la heparina (metástasis cerebrales o derrame pericárdico), está indicado colocar un filtro en la vena cava inferior (filtro de Greenfield) para evitar la embolia pulmonar. Se administra warfarina tres a seis meses. Otro método consiste en usar heparina de bajo peso molecular seis meses. Los individuos con cáncer que se someten a una intervención quirúrgica mayor son elegibles para el empleo profiláctico de heparina o de medias/pantalones neumáticos. En las pacientes con cáncer de mama con tratamiento de quimioterapia y en los individuos con catéteres permanentes también se valora el tratamiento profiláctico. Las guías recomiendan que los pacientes con cáncer hospitalizados y quienes reciben análogos de talidomida reciban profilaxia con heparina de bajo peso molecular o con ácido acetilsalicílico en dosis bajas. La profilaxia sistemática durante la quimioterapia es motivo de controversia y no la recomienda la *American Society of Clinical Oncology*.

Los síndromes paraneoplásicos cutáneos se exponen en el capítulo 72. Los síndromes neurológicos paraneoplásicos se describen en el capítulo 122.

Reconocimiento

Los autores desean agradecer las aportaciones de Bruce E. Johnson a la versión previa de este capítulo.

122 Síndromes neurológicos paraneoplásicos y encefalitis autoinmunitarias

Josep Dalmau, Myrna R. Rosenfeld

Los trastornos neurológicos paraneoplásicos (PND, *paraneoplastic neurologic disorders*) son síndromes vinculados con cánceres que pueden afectar cualquier parte del sistema nervioso (cuadro 122-1). Constituyen efectos remotos de la neoplasia, causados por mecanismos diferentes de las metástasis o por cualesquiera de las complicaciones del cáncer como coagulopatías, apoplejía, cuadros metabólicos y nutricionales, infecciones y reacciones adversas al tratamiento antineoplásico. En 60% de los afectados, los síntomas neurológicos surgen antes de que se diagnostique el cáncer. En forma global, los PND clínicamente incapacitantes se observan en 0.5 a 1% de todos los pacientes con cáncer, pero pueden aparecer en 2 a 3% de quienes tienen un neuroblastoma o un cáncer pulmonar microcítico (SCLC, *small-cell lung cancer*) y en 30 a 50% de las personas con timoma o mieloma esclerótico.

PATOGENIA

Casi todos los PND son mediados por respuestas inmunitarias desencadenadas por la expresión tumoral de proteínas neuronales (antígenos onconeuronales). En los PND del sistema nervioso central (SNC) se han identificado una diversidad de respuestas inmunitarias vinculadas con anticuerpos (cuadro 122-2). Estos últimos reaccionan con la neoplasia y su detección en el suero o el líquido cefalorraquídeo (LCR) permite pronosticar la presencia de cáncer. Cuando los antígenos son intracelulares, muchos síndromes se asocian a infiltrados extensos de linfocitos T CD4+ y CD8+, activación de la microglía, gliosis y pérdida neuronal variable. Los linfocitos T infiltrantes suelen estar en contacto cercano con neuronas que terminarán por degenerar, lo cual sugiere una participación patogénica primaria. La citotoxicidad mediada por los linfocitos T podría contribuir de manera directa a la apoptosis mencionada. De todo lo expuesto se deduce que los mecanismos inmunitarios humoral y celular son importantes en la patogenia de muchos PND. Es posible que esta inmunopatogenia compleja explique la resistencia de muchos de estos trastornos al tratamiento.

A diferencia de las enfermedades asociadas a respuestas inmunitarias contra antígenos intracelulares, las que son producidas por anticuerpos contra antígenos expresados en la superficie de las neuronas del SNC o en las sinapsis neuromusculares responden mejor a la inmunoterapia (cuadro 122-3, fig. 122-1). Estas enfermedades se acompañan o no de cáncer y se observan tanto en niños como en adultos jóvenes; además cada vez existe más evidencia demostrando que son gobernadas por anticuerpos.

Es probable que otros PND sean mediados por mecanismos inmunitarios, aunque se desconocen sus antígenos; comprenden varios síndromes de neuropatías y miopatías inflamatorias. Además, muchos individuos con síndromes de PND típicos no muestran anticuerpos en el suero.

CUADRO 122-1 Síndromes paraneoplásicos del sistema nervioso

Síndromes clásicos: por lo general acompañan a un cáncer	Síndromes no clásicos: no siempre acompañan a un cáncer
Encefalomielitis	Encefalitis del tronco del encéfalo
Encefalitis límbica	Síndrome de la persona rígida
Degeneración cerebelosa (adultos)	Mielopatía necrosante
Opsoclono-mioclono	Enfermedades de la neurona motora
Neuropatía sensitiva subaguda	Síndrome de Guillain-Barré
Paresia digestiva o pseudoobstrucción	Neuropatías sensitivomotoras mixtas subagudas y crónicas
Dermatomiositis (adultos)	Neuropatías por discrasias de células plasmáticas y linfoma
Síndrome miasténico de Lambert-Eaton	Vasculitis nerviosa
Retinopatía relacionada con cáncer o melanoma	Neuropatía autonómica pura
	Miopatía necrosante aguda
	Polimiositis
	Vasculitis muscular
	Neuropatía óptica
	BDUMP

Abreviaturas: BDUMP, proliferación uveal melanocítica bilateral y difusa (*bilateral diffuse uveal melanocytic proliferation*).

CUADRO 122-2 Anticuerpos contra antígenos intracelulares, y síndromes y neoplasias malignas asociados

Anticuerpo	Síndromes neurológicos asociados	Neoplasias malignas asociadas
Anti-Hu (ANNA1)	Encefalomielitis, neuronopatía sensitiva subaguda	SCLC
Anti-Yo (PCA1)	Degeneración del cerebelo	De ovario y mama
Anti-Ri (ANNA2)	Degeneración del cerebelo, opsoclono, encefalitis del tronco encefálico	De mama, ginecológica, SCLC
Anti-Tr	Degeneración del cerebelo	Linfoma de Hodgkin
Anti-CRMP5 (CV2)	Encefalomielitis, corea, neuritis óptica, uveítis, neuropatía periférica	SCLC, timoma, otras
Anti-proteínas Ma	Encefalitis límbica, hipotalámica, tronco del encéfalo	Testicular (Ma2), otras (Ma)
Anti-anfifisina	Síndrome de hombre rígido, encefalomielitis	De mama, SCLC
Recoverina, anticuerpos contra células bipolares, otros[a]	Retinopatía relacionada con cáncer (CAR) Retinopatía relacionada con melanoma (MAR)	SCLC (CAR), melanoma (MAR)
Anti-GAD	Síndrome de la persona rígida, síndrome cerebeloso, encefalitis límbica	Pocas veces se relaciona con tumores (timoma)

[a] Se han identificado diversos antígenos destinatarios.
Abreviaturas: CRMP (*collapsing response-mediator protein*), proteína mediadora de la respuesta colapsante; SCLC (*small cell lung cancer*), cáncer pulmonar microcítico.

CUADRO 122-3 Anticuerpos contra antígenos expresados en la superficie celular o en la sinapsis, síndromes y tumores afines

Anticuerpo	Síndrome neurológico	Tipo de tumor afín
Anti-AChR (músculo)[a]	Miastenia grave	Timoma
Anti-AChR (neuronal)[a]	Ganglionopatía autónoma	SCLC
Anti-VGCC[b]	LEMS, degeneración cerebelosa	SCLC
Anti-NMDAR[a]	Encefalitis anti-NMDAR	Teratoma en mujeres jóvenes (los niños y hombres rara vez tienen tumores)
Anti-LGI1[c]	Encefalitis límbica, hiponatremia, convulsiones tónicas o distónicas faciobraquiales	Rara vez timoma
Anti-Caspr2[c]	Síndrome de Morvan, neuromiotonía	Timoma, cáncer de próstata
Anti-$GABA_B$ R[d]	Encefalitis límbica, convulsiones	SCLC, neuroendocrino
Anti-$GABA_A$ R[d]	Encefalitis con convulsiones y estado epiléptico; menos frecuente opsoclono y síndrome de la persona rígida	Rara vez timoma
Anti-AMPAR[d]	Encefalitis límbica con recaídas	SCLC, timoma, mama
Receptor de glicina[d]	Encefalomielitis con rigidez, síndrome de la persona rígida	Rara vez, timoma, cáncer de pulmón
Anti-DPPX[d]	Agitación, mioclono, temblor, convulsiones, hiperekplexia, encefalomielitis con rigidez	Sin cáncer, pero frecuentemente diarrea o caquexia sugestiva de paraneoplasia

[a] Se ha demostrado el efecto patógeno directo de estos anticuerpos. [b] Los anticuerpor anti-VGCC son patógenos para LEMS. [c] Antiguamente llamados anticuerpos anti-canales de potasio regulados por voltaje (VGKC), actualmente bajo el término proteínas del complejo VGKC. Es importante señalar que la importancia de los anticuerpos contra las proteínas del complejo VGKC fuera de LGI1 y Caspr2 se desconoce (los antígenos se desconocen y la respuesta a la inmunoterapia es variable). [d] Fuerte sospecha que estos anticuerpos son patógenos.
Abreviaturas: AChR, receptor de acetilcolina; AMPAR, receptor de α-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-ácido propiónico; Caspr2, similar a proteína 2 vinculada a contactina; DPPX, proteína 6 similar a dipeptidil-peptidasa; $GABA_B$R, receptor B de ácido γ-aminobutírico; GAD, descarboxilasa de ácido glutámico; LEMS, síndrome miasténico de Lambert-Eaton; LGI1, rica en leucina desactivada por glioma 1; NMDAR, receptor de *N*-metil-D-aspartato; SCLC, cáncer pulmonar microcítico; VGCC canal del calcio regulado por voltaje.

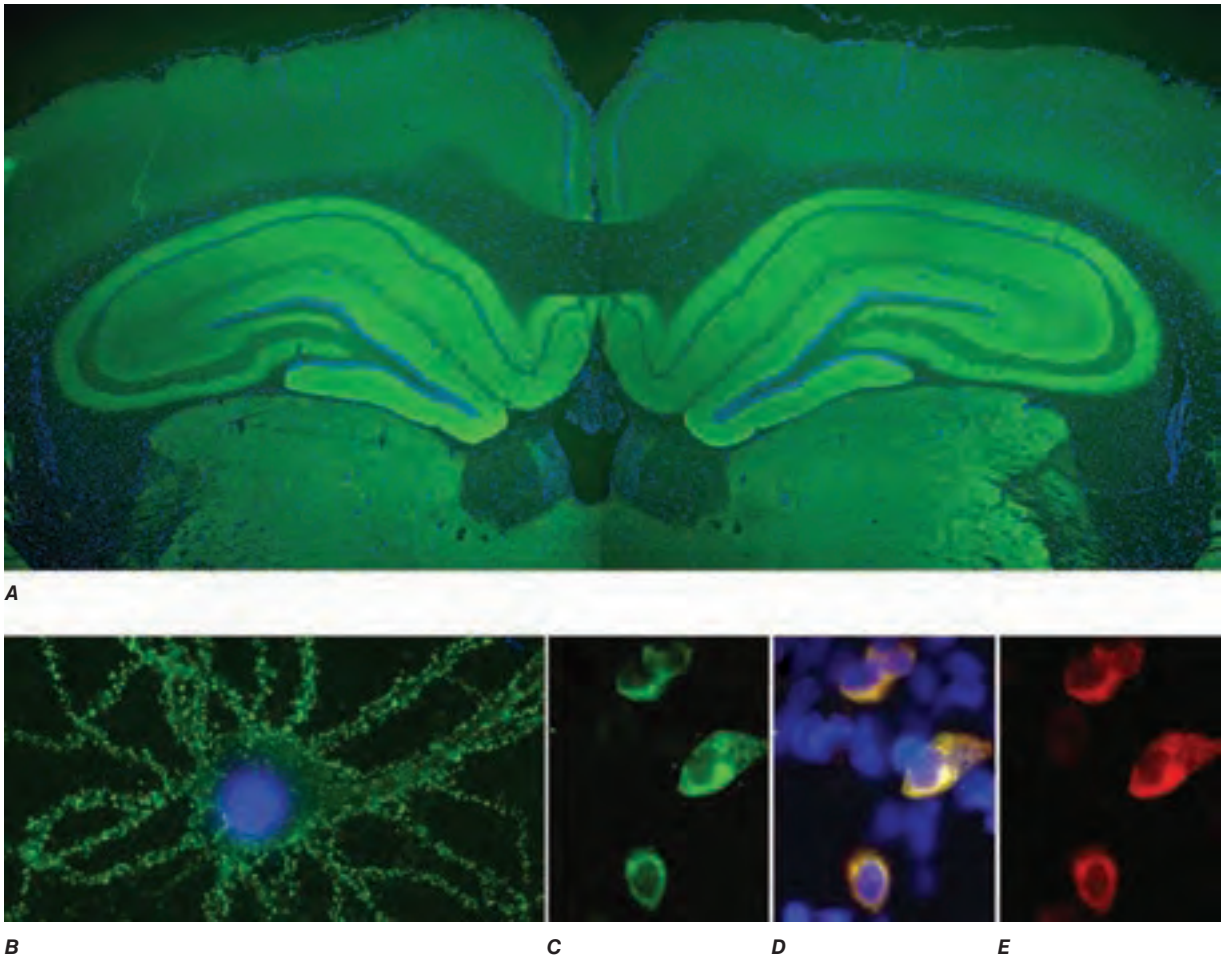


FIGURA 122-1. Anticuerpos anti-subunidad GluN1 del receptor de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) en una paciente con encefalitis por anticuerpos antirreceptores de NMDA y teratoma ovárico. (***A***) Corte coronal de un cerebro de rata inmunomarcado (fluorescencia verde) con anticuerpos de la propia paciente. La reactividad predomina en el hipocampo, en el que abundan receptores de NMDA. (***B***) Esta imagen muestra la reactividad de los anticuerpos con cultivos en neuronas de hipocampo de rata; el inmunomarcado verde intenso es secundario a los anticuerpos contra la subunidad GluN1 de los receptores de NMDA. (***C-E***) Imágenes de células HEK (línea de células renales humanas) transfectadas para expresar a los receptores NMDA, mostrando reactividad con los anticuerpos de la paciente (***C***) y con un anticuerpo monoclonal comercial anti-receptores de NMDA (***E***); la reactividad de los anticuerpos de la paciente marca únicamente a las células que expresan receptores de NMDA (***D***). *(Tomado de J Dalmau et al.: Lancet Neurol 7:1091, 2008; con autorización.)*

En lo que toca a otros PND, no se conoce en absoluto su causa; incluyen, entre otros, algunas neuropatías que surgen en las fases terminales del cáncer y otras vinculadas con discrasias de célula plasmática o linfomas sin manifestaciones de infiltrados inflamatorios ni depósitos de inmunoglobulinas, crioglobulinas o amiloide.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Trastornos neurológicos paraneoplásicos

Tres conceptos principales son importantes para el diagnóstico y tratamiento de los PND. En primer lugar, con frecuencia los síntomas aparecen antes de encontrar un tumor. En segundo lugar, el síndrome neurológico avanza con rapidez y causa deficiencias pronunciadas en un periodo corto, y en tercer lugar, se ha demostrado que la contención inmediata del tumor mejora el resultado neurológico. Por tanto, el interés principal del médico sería identificar de inmediato un trastorno como paraneoplásico para detectar y combatir el tumor.

PND DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y DE LOS GANGLIOS DE LAS RAÍCES DORSALES

Cuando los síntomas afectan el encéfalo, la médula espinal o los ganglios de las raíces dorsales, la sospecha de PND suele basarse en una combinación de datos clínicos, radiológicos y en el LCR. La presencia de anticuerpos antineuronales (cuadros 122-2 y 122-3) ayuda al diagnóstico, pero sólo 60 a 70% de los PND del sistema nervioso central (SNC) y menos de 20% de los del sistema nervioso periférico exhiben anticuerpos antineuronales o de la unión neuromuscular que se pueden utilizar como herramienta diagnóstica.

La MRI y el análisis de LCR son importantes para descartar diversas complicaciones neurológicas por la diseminación directa del cáncer, especialmente metástasis y trastorno leptomeníngeo. En la mayor parte de los PND, los resultados de la resonancia magnética son inespecíficos. La encefalitis límbica paraneoplásica por lo general exhibe anormalidades características en la MRI en los lóbulos temporales mesiales (véase más adelante), pero estos hallazgos también se observan en otras enfermedades (p. ej., encefalitis límbica autoinmunitaria no paraneoplásica y encefalitis por herpesvirus humano tipo 6 [HHV-6]) **(fig. 122-2)**. Las características del LCR de los pacientes con PND del SNC o los ganglios de las raíces dorsales son pleocitosis leve a moderada (<200 mononucleares, principalmente linfocitos), proteínas elevadas y presencia variable de bandas oligoclonales. No existen pruebas electrofisiológicas específicas que permitan diagnosticar PND. Además, a menudo es difícil obtener una biopsia del tejido enfermo y aunque es útil para descartar otras enfermedades (p. ej., metástasis), los hallazgos patológicos no son específicos de PND.

PND DE NERVIOS Y MÚSCULOS

Si los síntomas se localizan en nervios periféricos, unión neuromuscular o músculo, suele establecerse el diagnóstico de un PND específico sobre bases clínicas, electrofisiológicas y patológicas. Los datos de la anamnesis, los síntomas (como anorexia y pérdida de peso) y el tipo de síndrome son los elementos que rigen la selección de estudios de diagnóstico y los esfuerzos necesarios para demostrar la presencia de una

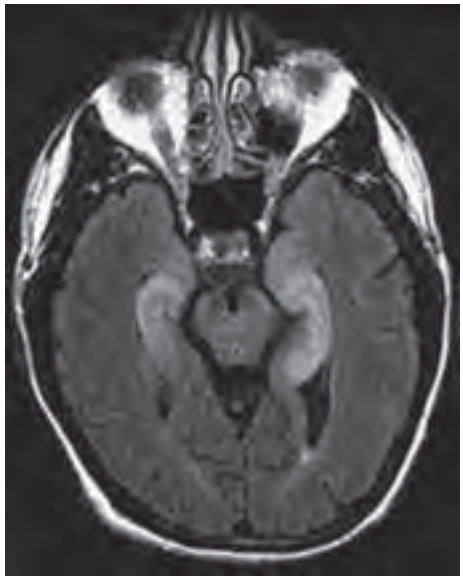


FIGURA 122-2. Secuencia de MRI de recuperación de inversión atenuada por líquido de un paciente con encefalitis límbica y anticuerpos contra LGL1. Obsérvese la hiperintensidad anormal que afecta las porciones internas de los lóbulos temporales.

neoplasia. Por ejemplo, el vínculo frecuente entre el síndrome miasténico de Lambert-Eaton (LEMS, *Lambert-Eaton myasthenic syndrome*) y el cáncer pulmonar microcítico (SCLC) debe conducir a la práctica de una tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) de tórax y de abdomen o a una tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) corporal total y, si sus resultados son negativos, se repetirán las pruebas de manera periódica en busca del tumor durante tres años, como mínimo, después del diagnóstico neurológico. Por el contrario, el vínculo poco frecuente de la polimiositis con el cáncer pone en tela de juicio la necesidad de repetir las exploraciones en tal situación. Hay que pensar en la práctica de estudios de inmunofijación en suero y orina en personas con neuropatía periférica de causa desconocida; la detección de una gammapatía monoclonal sugiere la necesidad de practicar más estudios para identificar un cáncer de linfocitos B o células plasmáticas. En las neuropatías paraneoplásicas, los anticuerpos antineuronales que son útiles para el diagnóstico son sólo los anti-CV_2/CRMP5 y los anti-Hu.

En lo que se refiere a todos los tipos de PND, si no se detectan anticuerpos antineuronales, el diagnóstico dependerá de la demostración del cáncer y de la exclusión de otros trastornos neurológicos vinculados con él o independientes. Las PET combinadas con CT suelen identificar tumores que no se habían detectado con otros métodos. La ecografía y CT o MRI del abdomen y pelvis revela en ocasiones bultos que no se pueden detectar por medio de PET en los tumores de células germinativas de los testículos y teratomas de ovario.

SÍNDROMES NEUROLÓGICOS PARANEOPLÁSICOS ESPECÍFICOS

ENCEFALOMIELITIS PARANEOPLÁSICA Y ENCEFALITIS FOCAL

El término *encefalomielitis* describe un cuadro inflamatorio con ataque multifocal del sistema nervioso que comprende encéfalo, tronco del encéfalo, cerebelo y médula espinal. Suele acompañarse de disfunción de ganglios de las raíces dorsales y del sistema autónomo. En lo que toca a un paciente en particular, el cuadro clínico depende de la zona o zonas predominantemente afectadas, pero la arquitectura histopatológica casi siempre denota anomalías que rebasan las regiones sintomáticas. Varios síndromes clinicopatológicos pueden surgir a veces solos o en combinación: 1) *encefalitis cortical*, cuyo cuadro inicial puede ser el de una "epilepsia parcial continua"; 2) *encefalitis límbica*, que se caracteriza por confusión, depresión, agitación, ansiedad, déficit intenso de la memoria a corto plazo, crisis parciales complejas y algunas veces demencia (en la MRI, casi siempre se advierten anomalías unilaterales o bilaterales en la mitad interna del lóbulo temporal que se identifican mejor en las secuencias T2 y secuencias en recuperación de inversión con atenuación de fluidos); 3) *encefalitis del tronco del encéfalo* que origina trastornos de los movimientos oculares (nistagmo, opsoclono, paresia supranuclear o nuclear), paresias de pares craneales, disartria, disfagia y disfunción central del sistema autónomo; 4) *marcha cerebelosa y ataxia de extremidades*; 5) *mielitis*, que puede originar síntomas de motoneurona superior o inferior, mioclono, rigidez muscular y espasmos, y 6) *disfunción del sistema autónomo*, por la afectación del neuroeje en múltiples niveles, incluidos hipotálamo, tronco del encéfalo y nervios del sistema autónomo (véase Neuropatías periféricas paraneoplásicas, más adelante). Causas frecuentes de fallecimiento en individuos con encefalomielitis son arritmias cardiacas, hipotensión postural o hipoventilación central.

La encefalomielitis paraneoplásica y la encefalitis focal por lo común acompañan al SCLC, pero su presencia también se ha señalado con otras muchas neoplasias malignas. Los sujetos con SCLC y estos síndromes suelen tener anticuerpos contra Hu en el suero y en el LCR. Los anticuerpos contra CRMP5 por lo regular aparecen con menor frecuencia; algunos de estos pacientes presentarán al final corea, uveítis o neuritis óptica. Los anticuerpos contra proteínas Ma se asocian a encefalitis límbica, hipotalámica y del tronco del encéfalo y en ocasiones a síntomas cerebelosos **(fig. 122-3)**; algunos pacientes padecen hipersomnia, cataplejía e hipocinesia grave. Las anomalías de MRI son frecuentes e incluyen las descritas en la encefalitis límbica y la afectación variable del hipotálamo, de los ganglios basales o de la porción superior del tronco del encéfalo. Las asociaciones oncológicas de estos anticuerpos se muestran en el cuadro 122-2.

TRATAMIENTO ENCEFALITIS FOCAL Y ENCEFALOMIELITIS

La mayor parte de los tipos de encefalitis y encefalomielitis paraneoplásicas responden mal al tratamiento. En ocasiones puede ocurrir estabilización de los síntomas o mejoría neurológica parcial, en particular si hay respuesta satisfactoria al tratamiento del tumor.

No existen estudios comparativos del tratamiento, pero muchos expertos recomiendan empezar con glucocorticoides. En ausencia de respuesta durante varios días, es posible ascender a inmunoglobulina intravenosa (IVIg) o plasmaféresis y entonces a inmunosupresión con rituximab o ci-

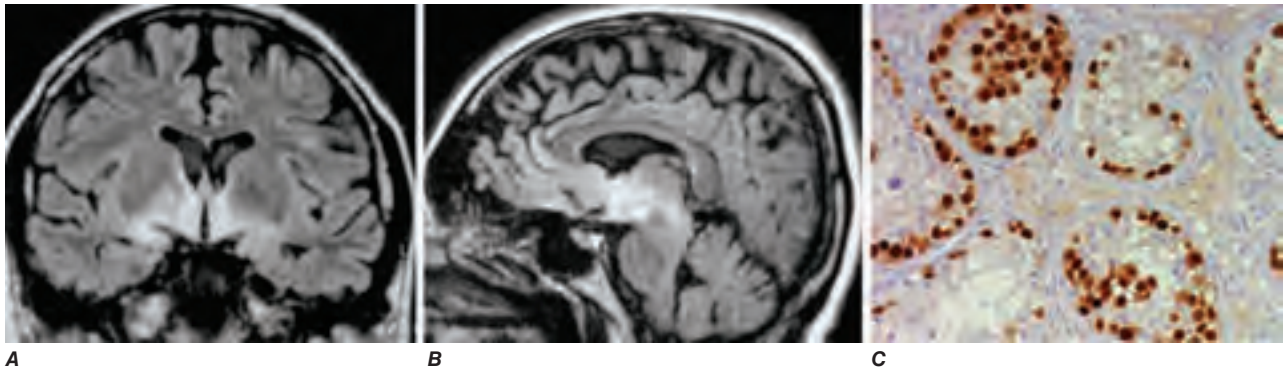


FIGURA 122-3. MRI y tumor de un paciente con encefalitis asociada con anticuerpos contra Ma2. En ***A*** y ***B*** las secuencias de atenuación de fluidos en recuperación de inversión muestran hiperintensidad anormal en las porciones internas de los lóbulos temporales, hipotálamo y porción superior del tronco del encéfalo. La imagen ***C*** corresponde a un corte de la orquiectomía del paciente que se incubó con marcadores específicos (Oct4) de un tumor de células germinativas. Las células positivas (*pardas*) corresponden a una neoplasia intratubular de células germinativas.

clofosfamida. Cerca de 30% de los pacientes con encefalitis asociada a anticuerpos anti-Ma2 responde al tratamiento del tumor (por lo general se trata de una neoplasia de células germinativas de testículos) e inmunoterapia.

ENCEFALITIS CON ANTICUERPOS CONTRA LA SUPERFICIE CELULAR O PROTEÍNAS SINÁPTICAS (CUADRO 122-3)

Estas enfermedades son importantes por tres razones: 1) se acompañan o no de un tumor, 2) algunos síndromes predominan en adultos jóvenes y niños y 3) no obstante la gravedad de los síntomas los pacientes casi siempre responden al tratamiento del tumor, cuando se encuentra, y a inmunoterapia (p. ej., glucocorticoides, IVIg, plasmaféresis, rituximab o ciclofosfamida).

La *encefalitis por anticuerpos antirreceptores de* N-*metil-*D*-aspartato (NMDA)* (fig. 122-1) predomina en mujeres jóvenes y niños pero también se observa en hombres y ancianos de ambos sexos. En esta enfermedad, los síntomas avanzan de manera característica: empieza con un periodo prodrómico similar a una virosis, seguido varios días después por síntomas psiquiátricos pronunciados, déficit de la memoria, convulsiones, estado alerta atenuado, movimientos anormales (disquinesias bucofaciales, de extremidades y tronco, posturas distónicas), inestabilidad autónoma e hipoventilación frecuente. En 4% de los pacientes se observan episodios monosintomáticos, como psicosis pura. Entre 12 y 24% de los pacientes sufre recaídas clínicas (12% durante los primeros dos años después del cuadro inicial). La mayoría exhibe síntesis intratecal de anticuerpos, probablemente por las células plasmáticas que infiltran el cerebro y las meninges **(fig. 122-4*A*)**. Este síndrome con frecuencia se confunde con una encefalitis vírica o idiopática, síndrome neuroléptico maligno o encefalitis letárgica y muchos pacientes al principio son evaluados por un psiquiatra por sospecha de psicosis aguda. La detección de un teratoma concomitante depende de la edad y el género: 46% de las mujeres de 12 años o más tiene teratomas ováricos unilaterales o bilaterales, mientras que menos de 7% de las niñas menores de 12 años exhibe un teratoma **(fig. 122-4*B*)**. En los hombres rara vez se detecta un tumor. Los pacientes mayores de 45 años suelen ser hombres; cerca de 20% de éstos padece tumores (p. ej., cáncer de mama, ovario o pulmón).

La *encefalitis por anticuerpos 1 ricos en leucina desactivados por glioma* (LGI1) predomina en mayores de 50 años (65% hombres) y con frecuencia se acompaña de déficit de la memoria y convulsiones (encefalopatía límbica) además de hiponatremia y disfunción del sueño. En unos pocos pacientes la encefalitis es precedida o se acompaña de movimientos semejantes a mioclonías llamados crisis distónicas o tónicas fasciobraquiales. En menos de 10% de los pacientes se observa un timoma.

La *encefalitis por anticuerpos antiproteína 2 asociada a contactina* (Caspr2) es más frecuente en pacientes mayores de 50 años y se acompaña de síndrome de Morvan (encefalitis, insomnio, confusión, alucinaciones, disfunción autónoma y neuromiotonía) y, con menos frecuencia, de encefalitis límbica, neuromiotonía y dolor neuropático. Entre 30 y 40% de los pacientes presenta un timoma.

La *encefalitis por anticuerpos antirreceptores de ácido γ-aminobutírico tipo B* ($GABA_B$) casi siempre se acompaña de encefalitis límbica y convulsiones. En algunos casos raros el paciente padece síntomas cerebelosos y opsoclono. En 50% de los pacientes se observa SCLC o un tumor neuroendocrino de pulmón. Los pacientes pueden tener anticuerpos adicionales anti-descarboxilasa de ácido glutámico (GAD), cuya importancia se desconoce. En estos individuos a menudo se detectan otros anticuerpos contra proteínas no neuronales, así como en los pacientes con anticuerpos antirreceptores de α-amino-3-hidroxi-5-metilsoxasol-4-ácido propiónico (AMPA), lo que indica una tendencia hacia la autoinmunidad.

La *encefalitis por anticuerpos antirreceptores de GABAA* se observa en niños y adultos. Cuando la concentración de anticuerpos en suero y LCR es elevada, esta enfermedad se acompaña de convulsiones severas y estado epiléptico que con frecuencia obliga a inducir un coma farmacológico. La concentración sérica de anticuerpos es reducida en otras enfermedades autoinmunitarias y el espectro de síntomas es más amplio, incluidas encefalitis, convulsiones, opsoclono o síndrome de la persona rígida. En la mayoría de los pacientes no existe un tumor de fondo, pero algunos poseen un timoma.

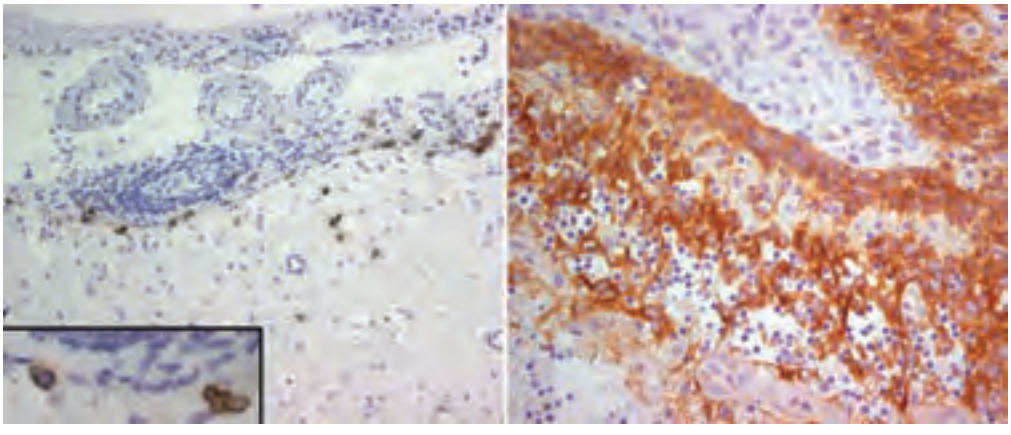
La *encefalitis por anticuerpos antirreceptores de AMPA* se observa en mujeres de edad media que manifiestan disfunción límbica aguda o, con menos frecuencia, síntomas psiquiátricos prominentes; en 70% de estas pacientes se detecta un tumor de fondo en pulmón, mama o timo. Puede haber recaídas neurológicas, que también responden a la inmunoterapia y no necesariamente están ligadas a un tumor recurrente.

La *encefalitis por anticuerpos antirreceptores de glicina* (GlyR) se ha descrito en adultos con encefalomielitis progresiva, rigidez y mioclono (PERM) y un espectro sintomático de persona rígida (con o sin anticuerpos anti-GAD). Esta enfermedad por lo general es independiente de un tumor, pero en algunos pacientes se observa cáncer pulmonar, timoma o linfoma de Hodgkin.

La *encefalitis por anticuerpos antiproteína 6 similar a dipeptidil-peptidasa* (o DPPX) provoca síntomas de hiperexcitación del SNC como agitación, alucinaciones, delirio paranoide, temblor, mioclono, nistagmo, convulsiones y en ocasiones hiperekplexia. En algunos pacientes se observa encefalomielitis progresiva con rigidez y mioclono. La diarrea, otros síntomas digestivos y el adelgazamiento pronunciado a menudo sugieren la presencia de un tumor de fondo, pero no se ha identificado ninguno. Este trastorno responde a la inmunoterapia.

DEGENERACIÓN CEREBELOSA PARANEOPLÁSICA

Este trastorno suele ser antecedido de un pródromo que incluye a veces mareo, oscilopsia, visión borrosa o doble, náusea y vómito. Días o semanas después aparecen disartria, ataxia de la marcha y de las extremidades y disfagia variable. En la exploración física, en general se detecta nistagmo descendente y, en raras ocasiones, opsoclono. En ocasiones se observan,



A ***B***

FIGURA 122-4. Hallazgos patológicos en la encefalitis por anticuerpos antirreceptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Infiltrados de células plasmáticas (células color café; teñidas para CD138) en las meninges y cerebro de un paciente (***A***); el recuadro es la amplificación de algunas células plasmáticas. (***B***) Neuronas y procesos neuronales en el teratoma de un paciente (células color café; teñidas con MAP2); estas neuronas expresan receptores NMDA (que no se muestran). *(Tomado de E Martínez-Hernández et al.: Neurology 77:589, 2011, con autorización.)*

también, signos de disfunción, del tronco del encéfalo, extensión del dedo gordo o una neuropatía leve. En el comienzo de la evolución, los datos de la resonancia magnética suelen resultar normales. Más adelante, se observa atrofia del cerebelo. El trastorno es consecuencia de la degeneración extensa de las células de Purkinje, con afectación variable de otras neuronas de la corteza cerebelosa, núcleos profundos del cerebelo y haces espinocerebelosos. Los tumores que con mayor frecuencia originan tal degeneración paraneoplásica son el SCLC, el cáncer de mama y ovario, y el linfoma de Hodgkin.

Los dos tipos de anticuerpos paraneoplásicos que en forma típica aparecen en caso de degeneración cerebelosa notable o pura son los anti-Yo en mujeres con cáncer de mama y del aparato reproductor y anti-Tr en individuos con linfoma de Hodgkin. En algunos pacientes con SCLC y disfunción cerebelosa surgen anticuerpos contra los conductos del calcio de tipo P/Q regulados por voltaje (VGCC, *voltage-gated calcium channels*); sólo algunos de los enfermos terminan por mostrar LEMS. Prácticamente cualquier tipo de PND del SNC vinculado a anticuerpos conlleva un grado variable de disfunción cerebelosa (cuadro 122-2).

En varias publicaciones de casos aislados se ha descrito que los síntomas neurológicos mejoran con la extracción del tumor o con plasmaféresis, IVIg, ciclofosfamida, rituximab o glucocorticoides.

Sin embargo, la mayoría de los pacientes con degeneración cerebelosa paraneoplásica no mejora con tratamiento.

SÍNDROME PARANEOPLÁSICO DE OPSOCLONO-MIOCLONO

El *opsoclono* es un trastorno del movimiento extraocular que se caracteriza por sacudidas caóticas involuntarias, que se producen en todas las direcciones de la mirada; suele acompañarse de mioclono y ataxia. La presencia de opsoclono-mioclono puede relacionarse con un cáncer o ser idiopática. Cuando la causa es paraneoplásica, los tumores que la originan por lo común son los de pulmones y mamas en los adultos, el neuroblastoma en los niños y teratoma ovárico en mujeres jóvenes y adolescentes. No se ha definido el sustrato anatomopatológico del opsoclono-mioclono, pero hay estudios que sugieren que tiene que ver con la desinhibición del núcleo fastigial del cerebelo. La mayoría de las personas no tiene anticuerpos contra neuronas detectables. Un subgrupo pequeño de individuos con ataxia, opsoclono y otros trastornos de los movimientos oculares terminan por desarrollar anticuerpos anti-Ri; en casos raros también se identifican rigidez muscular, espasmos laríngeos, disfunción del sistema autónomo y demencia. Los tumores que con mayor frecuencia ocasionan el cuadro en los síndromes relacionados con anticuerpos anti-Ri es el cáncer de mama y de ovario. Si el tratamiento de la neoplasia no es satisfactorio, el síndrome en los adultos suele evolucionar hasta la aparición de encefalopatía, coma y muerte. Además del tratamiento del tumor, los síntomas pueden mejorar con inmunoterapia (glucocorticoides, plasmaféresis, o IVIg).

Por lo menos 50% de los niños con opsoclono-mioclono tiene un neuroblastoma subyacente. Síntomas frecuentes son hipotonía, ataxia, cambios conductuales e irritabilidad. Los síntomas neurológicos mejoran con el tratamiento del tumor y la administración de glucocorticoides, hormona adrenocorticotrópica (ACTH), plasmaféresis, IVIg y rituximab. Muchos pacientes sufren retraso psicomotor y conductual, así como problemas del sueño.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICOS DE LA MÉDULA ESPINAL

El número de informes de síndromes de este tipo, como la *neuronopatía motora subaguda* y la *mielopatía necrosante aguda*, ha descendido en años recientes. Esto podría representar una disminución verdadera de su incidencia porque las intervenciones oncológicas son mejores y rápidas o quizá se deba a la identificación de causas no paraneoplásicas. Algunos pacientes con cáncer terminan por mostrar *disfunción de la motoneurona superior, inferior* o ambas, que se asemeja a la esclerosis lateral amiotrófica. No es claro si los trastornos en cuestión tienen una causa paraneoplásica o sólo coinciden con la presencia de cáncer. Se han publicado algunos casos de pacientes con disfunción de motoneurona que mostraron mejoría neurológica después del tratamiento antineoplásico. Habrá que emprender la búsqueda de un linfoma en los individuos con un síndrome de motoneurona en quienes se identifique una proteína monoclonal en el suero o el LCR.

La *mielitis paraneoplásica* puede surgir al principio con síntomas de las motoneuronas superior o inferior, mioclono segmentario y rigidez y puede ser la primera manifestación de encefalomielitis. *La neuromielitis óptica* (NMO) *con anticuerpos anti-acuaporina 4* rara vez constituye una manifestación paraneoplásica de un cáncer.

SÍNDROME PARANEOPLÁSICO DE LA PERSONA RÍGIDA

Este trastorno se caracteriza por rigidez muscular progresiva, rigidez y espasmos dolorosos desencadenados por estímulos auditivos, sensitivos o emocionales. La rigidez abarca principalmente a la porción inferior del tronco y las piernas, pero puede afectar a las extremidades superiores y el cuello. En ocasiones sólo afecta una extremidad (*síndrome de la extremidad rígida*). Los síntomas mejoran con el sueño y los anestésicos generales. Los estudios electrofisiológicos exhiben actividad continua de la unidad motora. Los anticuerpos asociados se dirigen contra las proteínas (GAD, anfifisina) que participan en la función de las sinapsis inhibidoras utilizando ácido γ-aminobutírico (GABA) o glicina como neurotransmisores. La presencia de anticuerpos anti-anfifisina por lo general indica que el síndrome paraneoplásico está causado por el SCLC y cáncer de mama. Por el contrario, se observan anticuerpos anti-GAD en algunos pacientes con cáncer, pero son mucho más frecuentes en las enfermedades no paraneoplásicas. En algunos pacientes con síndrome de la persona rígida aparecen anticuerpos anti-GlyR, que también se detectan en pacientes con PERM.

El tratamiento óptimo del síndrome de la persona rígida obliga a combatir el tumor primario, a administrar glucocorticoides y al uso sintomático de fármacos que mejoren la transmisión GABAérgica (diazepam, baclofeno, valproato sódico, tiagabina y vigabatrina). El concentrado inmunoglobulínico (IVIg) y la plasmaféresis son efectivos en forma transitoria en algunos pacientes.

NEURONOPATÍA SENSITIVA PARANEOPLÁSICA O GANGLIONOPATÍA DE LA RAÍZ DORSAL

Este síndrome se caracteriza por deficiencias sensitivas que pueden ser simétricas o asimétricas, disestesias dolorosas, dolor radicular e hiporreflexia o arreflexia. Pueden ser afectadas todas las modalidades de la sensibilidad y cualquier zona del cuerpo, incluidas la cara y el tronco. Los sentidos especializados, como el gusto y el oído, también pueden resultar lesionados. Los estudios electrofisiológicos señalan disminución o ausencia de los potenciales de nervios sensoriales, aunque las velocidades de conducción motora son normales o casi normales. Los síntomas son consecuencia de un trastorno inflamatorio, tal vez mediado por mecanismos inmunitarios que afectan a los ganglios de las raíces dorsales, lo que origina pérdida neuronal, y degeneración secundaria de los cordones posteriores de la médula espinal. Las raíces de nervios dorsales y con menor frecuencia las raíces nerviosas anteriores y los nervios periféricos también pueden estar afectados. Esta enfermedad a menudo precede o se asocia a la encefalomielitis y a la disfunción autónoma y se acompaña de las mismas características inmunológicas y oncológicas, es decir, anticuerpos anti-Hu y SCLC.

Como ocurre en la encefalomielitis que conlleva anticuerpos anti-Hu, la estrategia terapéutica se orienta al tratamiento antineoplásico inmediato. Los glucocorticoides a veces producen estabilización clínica o mejoría. No se han corroborado los beneficios de la IVIg y la plasmaféresis.

NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS PARANEOPLÁSICAS

Estos trastornos pueden surgir en cualquier momento de la evolución de una enfermedad neoplásica. Las neuropatías que aparecen en las etapas finales del cáncer o del linfoma por lo común causan déficits sensitivo-motores leves o moderados por degeneración axónica de origen desconocido. Las neuropatías mencionadas suelen ser disimuladas por los efectos neurotóxicos concomitantes de la quimioterapia y otros tratamientos antineoplásicos. En cambio, las neuropatías que aparecen en las etapas iniciales del cáncer suelen presentar una evolución rápida, a veces con un ciclo de recidivas y remisiones, y manifestaciones de infiltrados inflamatorios, así como pérdida axónica o desmielinización. Si predominan los signos de desmielinización **(caps. 459 y 460)** podrán mejorar con IVIg o glucocorticoides. A veces se detectan anticuerpos anti CRMP5; la aparición de anticuerpos anti-Hu sugiere una ganglionitis simultánea de las raíces dorsales.

En ocasiones se han señalado, en personas con linfoma, el *síndrome de Guillain-Barré* y la *plexitis braquial*, pero no hay pruebas contundentes de un vínculo paraneoplásico **(cap. 460)**.

Las *gammapatías monoclonales malignas* comprenden: 1) mieloma múltiple y mieloma esclerótico, que conlleva la presencia de proteínas monoclonales IgG o IgA, y 2) macroglobulinemia de Waldenström, linfomas de células B y leucemia linfocítica crónica de células B, vinculados a proteínas monoclonales de tipo IgM. Los trastornos mencionados pueden originar neuropatía por diversos mecanismos, como compresión de raíces y plexos por metástasis en cuerpos vertebrales y pelvis; depósitos de amiloide en nervios periféricos, y mecanismos paraneoplásicos. La variedad paraneoplásica posee diversas características propias. Cerca de 50% de personas con

mieloma esclerótico termina por mostrar una neuropatía sensitivo-motora en que predominan los déficits motores y que se asemeja a una neuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (cap. 460); algunos pacientes presentan elementos del síndrome POEMS (*polineuropatía*, *organomegalia*, *endocrinopatía*, proteína *M* y cambios en la piel [*skin*]). El tratamiento del plasmacitoma o de las lesiones escleróticas suele mejorar la neuropatía.

Por el contrario, la neuropatía sensitivomotora o sensitiva vinculada con el mieloma múltiple es más rebelde al tratamiento.

Se sabe que del 5 al 10% de sujetos con macroglobulinemia de Waldenström padece más adelante una neuropatía sensitivomotora simétrica distal en que predomina el daño de las fibras sensoriales grandes. Los pacientes en cuestión pueden tener en el suero anticuerpos IgM contra la glucoproteína vinculada a la mielina y diversos gangliósidos (cap. 460). Además de combatir la macroglobulinemia de Waldenström, otros tratamientos pueden mejorar la neuropatía, como son plasmaféresis, IVIg, clorambucilo, ciclofosfamida, fludarabina o rituximab.

La *vasculitis de nervios y músculos* origina una neuropatía sensitivomotora distal, simétrica o asimétrica y dolorosa, con debilidad proximal variable. Afecta de manera predominante a ancianos varones y conlleva un aumento de la velocidad de eritrosedimentación y una mayor concentración de proteínas en el LCR. Los tumores primarios que suelen ocasionarla son SCLC y linfomas. Los glucocorticoides y la ciclofosfamida suelen mejorar las manifestaciones neurológicas.

La *hiperexcitabilidad de nervios periféricos* (*neuromiotonía* o *síndrome de Isaacs*) se caracteriza por una actividad espontánea y continua de fibras musculares que surge de los nervios periféricos. Las manifestaciones clínicas consisten en calambres, contracciones musculares (fasciculaciones o mioquimia), rigidez, retraso de la relajación muscular (pseudomiotonía) y espasmos carpianos o pédicos espontáneos o provocados. Los músculos afectados pueden estar hipertróficos y algunos pacientes terminan por mostrar parestesias e hiperhidrosis. A veces se observan disfunciones del SNC como cambios del ánimo, trastornos del sueño, alucinaciones, pueden ocurrir síntomas relacionados con el sistema autónomo. En el electromiograma (EMG) se identifican fibrilaciones, fasciculaciones o descargas de una, dos, tres o más unidades (mioquímicas) que tienen una frecuencia alta dentro de cada andanada.

Algunos pacientes exhiben anticuerpos anti-Caspr2 en el contexto del síndrome de Morvan, pero en la mayor parte de los casos de neuromiotonía aislada no existen anticuerpos.

El trastorno a menudo afecta a individuos sin cáncer; cuando es paraneoplásico, los tumores más frecuentes en estos casos son los timomas benignos y malignos y el SCLC. El difenilhidantoinato, la carbamazepina y la plasmaféresis mejoran los síntomas. La *neuropatía paraneoplásica del sistema autónomo* puede ocurrir como componente de otros trastornos, como el LEMS y la encefalomielitis. Rara vez aparece como una neuropatía pura o predominante del sistema autónomo con disfunción adrenérgica o colinérgica en los niveles preganglionar o posganglionar. Los afectados pueden sufrir complicaciones a veces letales, como paresia gastrointestinal con pseudoobstrucción, disritmias cardiacas e hipotensión postural. Otras manifestaciones clínicas son respuestas pupilares anormales, xerostomía, anhidrosis, disfunción eréctil y dificultad para controlar los esfínteres. Esta enfermedad ha surgido junto con algunos tumores como el SCLC, el cáncer de páncreas o testículos, neoplasias carcinoides y linfomas. Los síntomas del sistema autónomo pueden ser la manifestación inicial de la encefalomielitis, razón por la cual hay que emprender estudios para identificar anticuerpos séricos anti-Hu y anti CRMP5. Los anticuerpos contra los receptores de acetilcolina ganglionar (tipo alfa 3) neuronal constituyen la causa de la ganglionopatía autónoma autoinmunitaria, enfermedad que a menudo aparece sin relación alguna con el cáncer (cap. 454).

SÍNDROME MIASTÉNICO DE LAMBERT-EATON

El LEMS se expone en el capítulo 461.

MIASTENIA GRAVE

Esta enfermedad se aborda en el capítulo 461.

POLIMIOSITIS-DERMATOMIOSITIS

La polimiositis y la dermatomiositis se exponen en detalle en el capítulo 388.

MIOPATÍA NECROSANTE AGUDA

Las personas con este síndrome manifiestan mialgias y debilidad de evolución rápida que abarca las extremidades y los músculos faríngeos y de la respiración, lo que suele culminar en la muerte. Se incrementan las concentraciones de enzimas musculares en suero y la biopsia de músculo indica necrosis extensa con mínima o nula inflamación y, a veces, depósitos del complemento. El trastorno surge como manifestación paraneoplásica de neoplasias malignas de diverso tipo, como el SCLC y las de vías gastrointestinales, mamas, riñones y próstata, entre otras. Muy pocas veces el trastorno se controla con glucocorticoides o con el tratamiento dirigido al tumor primario.

SÍNDROMES VISUALES PARANEOPLÁSICOS

Este grupo de trastornos afecta la retina y, con menor frecuencia, la úvea y los nervios ópticos. Se utiliza el término *retinopatía vinculada con cáncer* para describir la disfunción paraneoplásica de conos y bastones que se caracteriza por fotosensibilidad, pérdida progresiva de la vista y de la percepción del color, escotomas centrales o anulares, nictalopía y disminución de las respuestas fotópica y escotópica en el electrorretinograma (ERG). El tumor que con mayor frecuencia ocasiona el síndrome es el carcinoma pulmonar microcítico. La retinopatía en casos de melanoma afecta a personas con melanoma cutáneo metastásico. El enfermo presenta un cuadro de comienzo agudo que incluye nictalopía y fotopsias resplandecientes, con destellos repetitivos o pulsátiles, que suele evolucionar hasta la pérdida de la vista. En el ERG se advierte disminución de la amplitud de la onda b con onda a normal en la adaptación a la oscuridad. La neuritis óptica y la uveítis paraneoplásicas son poco frecuentes y aparecen junto con la encefalomielitis. Algunos sujetos con uveítis paraneoplásica tienen anticuerpos contra CRMP5.

En algunas retinopatías paraneoplásicas aparecen anticuerpos séricos que reaccionan de manera específica con el subgrupo de células retinianas que mostrarán degeneración, lo que apoya la presencia de una patogenia mediada por mecanismos inmunitarios (cuadro 122-2). Estas retinopatías por lo común no mejoran con el tratamiento, aunque se ha informado de respuestas a glucocorticoides, plasmaféresis e IVIg.

123e Timoma

Dan L. Longo

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

El timo deriva de la tercera y la cuarta bolsas faríngeas y está ubicado en el mediastino anterior. El timo se compone de células epiteliales y del estroma derivadas de la bolsa faríngea y de precursores linfoides que provienen de las células mesodérmicas. Es el sitio al que emigran los precursores de la médula ósea encargados de diferenciarse en linfocitos T para terminar su diferenciación. Al igual que muchos órganos, el timo está organizado en regiones funcionales, en este caso, la corteza y la médula. La corteza del timo contiene ~85% de las células linfoides y la médula posee ~15%. Parece que los progenitores primitivos de la médula ósea entran en el timo por la unión corticomedular y emigran primero por la corteza hacia la periferia de la glándula y luego hacia la médula a medida que maduran. Los timocitos medulares tienen un fenotipo que no puede distinguirse con facilidad de los linfocitos T maduros de la sangre periférica y de los ganglios linfáticos.

Varias cosas pueden alterarse en el timo, pero las anomalías tímicas son muy poco frecuentes. Si este órgano no se desarrolla de manera adecuada, surgen graves deficiencias en la generación de linfocitos T y se observa una inmunodeficiencia grave (p. ej., síndrome de DiGeorge, cap. 374). Si una célula linfoide se vuelve neoplásica dentro del timo, la enfermedad que aparece es un linfoma. Casi todos los tumores linfoides que se forman en el timo derivan de los linfocitos T precursores y el tumor es un linfoma linfoblástico de linfocitos T precursores (cap. 134). En el timo hay raros linfocitos B y cuando se tornan neoplásicos, el tumor es un linfoma de linfocitos B mediastínico (tímico) (cap. 134). La enfermedad de Hodgkin, en particular el subtipo esclerosante nodular, suele afectar el mediastino anterior. Se han señalado linfomas de la zona marginal (MALT, *marginal zone lymphomas*) extraganglionares que afectan el timo en el marco del síndrome de Sjögren u otros trastornos autoinmunitarios y las células del linfoma expresan IgA en vez de IgM en su superficie. La enfermedad de Castleman también afecta el timo. En ocasiones, en el timo pueden originarse tumores de células madre y tumores carcinoides. Si las células epiteliales del timo se vuelven neoplásicas, el tumor que se forma es un *timoma*.

124e Neoplasia durante el embarazo

Michael F. Greene, Dan L. Longo

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

El cáncer complica casi uno de cada 1 000 embarazos. De todos los cánceres que ocurren en mujeres, menos de 1% complica embarazos. Los cuatro cánceres que con mayor frecuencia dificultan el embarazo son el cáncer cervicouterino, cáncer mamario, melanoma y linfomas (en particular el linfoma de Hodgkin). Sin embargo, hay informes sobre cualquier forma de cáncer en embarazadas. Además de los cánceres que se presentan en otros órganos de la madre, pueden desarrollarse tumores trofoblásticos gestacionales a partir de la placenta. El problema del cáncer en una embarazada es complejo. Es preciso tomar en cuenta 1) la posible influencia del embarazo en la historia natural del tumor; 2) los efectos de las complicaciones del tumor maligno en la madre y el feto (p. ej., anorexia, náusea, vómito, desnutrición); 3) los efectos potenciales de los procedimientos diagnósticos y de estadificación, y 4) los efectos potenciales del tratamiento oncológico en la madre y el feto en desarrollo. Por lo general, el tratamiento que optimiza la fisiología materna también es el mejor para el feto. Sin embargo, a veces surge un dilema porque lo mejor para la madre puede ser nocivo para el feto y lo que es mejor para el feto puede comprometer el pronóstico final de la madre. La mejor forma de abordar el tratamiento de una embarazada con cáncer es preguntar "¿qué se haría por esta mujer en esta situación clínica si no estuviera embarazada? Ahora, ¿cuál de esos planes, si acaso, debe modificarse debido al embarazo?"

125 Consecuencias tardías del cáncer y su tratamiento

Carl E. Freter, Dan L. Longo

Más de 10 millones de estadounidenses han sobrevivido al cáncer; la mayoría de ellos aún tiene algún signo o marca de la neoplasia, su tratamiento o de ambos elementos y una gran proporción presentará las consecuencias tardías que incluyen problemas médicos, disfunción psicosocial, dificultades económicas, trastorno sexual y discriminación en el empleo y la adquisición de seguros. Muchos de estos problemas guardan relación directa con el tratamiento del cáncer (oncoterapia). Al vivir cada vez más tiempo los pacientes con muchos tipos de cánceres, se han identificado con frecuencia cada vez mayor los estragos biológicos que imponen los tratamientos muy imperfectos, en cuanto a las tasas de morbilidad y mortalidad. El aspecto humano de las consecuencias del tratamiento la enfrentan los oncólogos que tratan a estos pacientes cada día. Aunque se ha aprendido mucho de los niños supervivientes a largo plazo de leucemias, linfoma de Hodgkin y de pacientes con cáncer testicular, como ejemplo, continúa aprendiéndose más conforme los pacientes sobreviven más a causa de los nuevos tratamientos. La quimioterapia con nuevos fármacos "dirigidos" tienen sus efectos tóxicos singulares a largo plazo, de los cuales aún es necesario aprender. Las clínicas para atención de los sobrevivientes de cáncer cada vez proporcionan más información al vigilar a los pacientes a largo plazo en cuanto a los efectos tóxicos del tratamiento del cáncer.

La velocidad en el desarrollo de tratamientos que disminuyen las consecuencias relacionadas con el tratamiento ha sido lenta, en parte por la aversión comprensible de modificar los regímenes que funcionan y en parte por la falta de nuevos fármacos eficaces, menos tóxicos, con menos efectos secundarios, para sustituir los fármacos con efectos tóxicos ya conocidos. El tipo de daño por el tratamiento del cáncer varía. A menudo, la vía final común es el daño irreparable al DNA. La cirugía puede ocasionar disfunción, incluyendo asas intestinales ciegas con problemas de absorción y pérdida de la función de los órganos o regiones corporales extirpadas. La radioterapia puede afectar la función de los órganos, por ejemplo, la pérdida de la potencia sexual en pacientes con cáncer de próstata, fibrosis

CUADRO 125-1 Efectos tardíos del tratamiento de cáncer

Método quirúrgico		Efecto
Amputación		Pérdida funcional
Disección de ganglio linfático		Peligro de linfedema
Creación de un orificio artificial (ostomía)		Efecto psicosocial
Esplenectomía		Peligro de infecciones generalizadas
Adherencias		Peligro de obstrucciones
Anastomosis intestinales		Síndromes de malabsorción
Radioterapia		**Efecto**
Órgano		
Hueso		Interrupción prematura del crecimiento, osteonecrosis
Partes blandas		Atrofia, fibrosis
Cerebro		Déficits neuropsiquiátricos, disfunción cognitiva
Tiroides		Hipotiroidismo, enfermedad de Graves, cáncer
Glándulas salivales		Xerostomía, caries, disgeusia
Ojos		Cataratas
Corazón		Pericarditis, miocarditis, arteriopatía coronaria
Pulmones		Fibrosis pulmonar
Riñones		Disminución de la función, hipertensión
Hígado		Disminución de la función
Intestino		Malabsorción, estenosis
Gónadas		Infecundidad, menopausia prematura
Cualquier órgano		Segundo cáncer
Quimioterapia		**Efecto**
Órgano	**Fármaco**	
Hueso	Glucocorticoides	Osteoporosis, necrosis avascular
Cerebro	Metotrexato, citarabina y otros	Déficits neuropsiquiátricos, ¿deterioro cognitivo?
Nervios periféricos	Vincristina, platino, taxanos	Neuropatía, hipoacusia
Ojos	Glucocorticoides	Cataratas
Corazón	Antracliclinas, trastuzumab	Miocardiopatía
Pulmón	Bleomicina	Fibrosis pulmonar
	Metotrexato	Hipersensibilidad pulmonar
Riñones	Compuestos de platino y otros fármacos	Disminución de la función, hipomagnesemia
Hígado	Diversos fármacos	Alteraciones de la función
Gónadas	Agentes alquilantes y otros más	Infecundidad, menopausia prematura
Médula ósea	Varios	Aplasia, mielodisplasia, leucemia secundaria

pulmonar y afecciones neurocognitivas y puede actuar como carcinógeno directo. La quimioterapia del cáncer puede ser un carcinógeno directo y tiene un efecto variable sobre otros efectos tóxicos que se revisan más adelante en este capítulo. En el **cuadro 125-1** se enumeran los efectos tardíos del tratamiento del cáncer.

El primer objetivo del tratamiento es erradicar o controlar el cáncer. Las consecuencias finales del tratamiento son, de hecho, testimonio del creciente éxito de este tipo de medidas terapéuticas. La aparición súbita de aquéllas subraya la necesidad de crear más tratamientos eficaces que generen cada vez menor morbilidad y mortalidad a largo plazo. Al mismo tiempo, es necesario un sentido de perspectiva y riesgo relativo; el miedo a las complicaciones a largo plazo no debe impedir la aplicación del tratamiento eficaz contra el cáncer (en especial el curativo).

DISFUNCIÓN DEL APARATO CARDIOVASCULAR

ANTINEOPLÁSICOS

Los efectos tóxicos cardiovasculares de los antineoplásicos incluyen arritmias, isquemia cardiaca, insuficiencia cardiaca congestiva (CHF, *congestive heart failure*), cardiopatías pericárdicas y vasculopatías periféricas. Es difícil diferenciar tales efectos cardiotóxicos de aquellos de la enfermedad que no guardan relación alguna con la oncoterapia, lo cual impone graves problemas para identificar las implicaciones causales claras de los antineoplásicos. Las complicaciones cardiovasculares que surgen en una situación clínica inesperada en individuos con tratamiento antineoplásico suelen ser importantes como para despertar sospechas. La toxicidad miocárdica dependiente de la dosis causada por las antraciclinas, con pérdida característica de miofibrillas, es un dato patológico patognomónico en la biopsia de endomiocardio. La cardiotoxicidad de dicho antineoplásico se produce por un mecanismo de daño por parte de radicales libres. Los complejos de Fe^{3+}-doxorrubicina dañan el DNA, las membranas nucleares y citoplásmicas y las mitocondrias. En promedio, 5% de los pacientes que reciben >450 a 550 mg/m^2 de doxorrubicina termina por manifestar CHF. La cardiotoxicidad en relación con la dosis de antraciclina no sigue una tendencia "escalonada"; en lugar de esto, constituye una función continua y algunos pacientes muestran la CHF, con dosis sustancialmente menores. La edad avanzada, otras cardiopatías simultáneas, hipertensión, diabetes y radioterapia torácica son factores que favorecen la CHF por antraciclinas. El riesgo de insuficiencia cardiaca parece ser sustancialmente inferior cuando se administra doxorrubicina en goteo continuo. La CHF relacionada con antraciclinas es difícil de corregir y tiene una mortalidad de hasta 50%, lo que hace crucial la prevención. Algunas antraciclinas como la mitoxantrona se asocian con menor cardiotoxicidad y los regímenes de administración en goteo continuo y la doxorrubicina liposómica se asocian con menos efectos tóxicos. El dexrazoxano es un quelante de hierro intracelular que puede limitar la toxicidad de las antraciclinas, pero su uso se ha visto limitado por preocupaciones de que este fármaco podría limitar la eficacia de la quimioterapia. La vigilancia de los pacientes en busca de efectos tóxicos cardiacos por lo general involucra pruebas de fracción de expulsión de sangre acumulada en el corazón mediante estudio MUGA (imágenes obtenidas a través de múltiples accesos, *multigated acquisition scan*) o ecografía cardiaca. En fecha reciente, se ha utilizado MRI nuclear cardiaca, pero no es un método de uso amplio o estándar. Las pruebas se realizan más a menudo con dosis acumuladas más elevadas, con factores de riesgo adicionales y para casos de CHF de aparición reciente o en caso de aparición de otros síntomas de disfunción cardiaca.

Después de las antraciclinas, el trastuzumab es el fármaco cardiotóxico más utilizado. A menudo se utiliza trastuzumab como auxiliar en el tratamiento del cáncer mamario, en ocasiones en combinación con antraciclinas, lo cual se cree que puede ocasionar efectos tóxicos sinérgicos. A diferencia de las antraciclinas, la cardiotoxicidad no tiene relación con la dosis, suele ser reversible y no se acompaña de cambios histopatológicos por las antraciclinas en las miofibrillas cardiacas y tiene mecanismos bioquímicos diferentes para inhibir los mecanismos de reparación cardiaca intrínseca. La búsqueda de efectos tóxicos se hace después de tres o cuatro dosis y se utilizan métodos funcionales del corazón descritos en párrafos previos, en el caso de las antraciclinas.

Otros fármacos cardiotóxicos incluyen lapatinib, mostazas de fosforamida (ciclofosfamida), ifosfamida, interleucina, imatinib y sunitinib.

RADIOTERAPIA

La radioterapia que incluya al corazón ocasiona fibrosis intersticial del miocardio, pericarditis aguda y crónica, valvulopatías y arteriopatía coronaria aterosclerótica prematura acelerada. Las dosis de radiación repetidas o grandes (>6 000 cGy) conllevan mayor riesgo así como la cardiotoxicidad concomitante o distante del uso de antineoplásicos cardiotóxicos. Los síntomas de pericarditis aguda, que alcanzan su punto máximo después de nueve meses de tratamiento, incluyen disnea, dolor torácico y fiebre. La pericarditis constrictiva crónica puede surgir cinco a 10 años después de la radioterapia. Las valvulopatías cardiacas comprenden insuficiencia de la válvula aórtica por fibrosis y disfunción de músculos papilares, por lo cual surge insuficiencia mitral. La radiación en "manto" genera un riesgo tres veces mayor de infarto del miocardio letal, con aceleración de la arteriopatía coronaria. La radiación de carótidas también agrava el peligro de apoplejía embólica.

TRATAMIENTO ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR INDUCIDA POR ANTINEOPLÁSICOS Y RADIACIÓN

El tratamiento de las enfermedades cardiovasculares causadas por antineoplásicos y radiación esencialmente es igual que el subsiguiente a trastornos no relacionados con la oncoterapia. El primer paso es interrumpir el agente patógeno. Para combatir los síntomas agudos, son útiles la administración de diuréticos, la restricción de líquidos y sodio y el uso de antiarrítmicos. La disminución de la poscarga con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) o, en algunos casos, los antagonistas adrenérgicos β) (carvedilol), a menudo ofrecen beneficios notables y también son útiles los digitálicos.

Una disciplina híbrida, la "cardiooncología" se ha desarrollado en clínicas para vigilar a los pacientes tratados con quimioterapia en busca de cardiotoxicidad. Los objetivos son proporcionar intervenciones tempranas utilizando técnicas más sensibles y tratar la cardiotoxicidad antes de que se torne sintomática y mediante el uso de estudios clínicos para identificar estrategias de cardioprotección.

DISFUNCIÓN PULMONAR

ANTINEOPLÁSICOS

La bleomicina produce radicales libres de oxígeno activados y causa neumonitis relacionada con aspecto radiográfico de vidrio despulido, con distribución difusa en ambos campos pulmonares, a menudo peor en los lóbulos inferiores. Un signo temprano puede ser la tos seca con o sin fiebre. Este efecto tóxico depende de la dosis y a su vez ésta lo limita. Un índice sensible de efectos tóxicos en la recuperación es la capacidad de difusión pulmonar por dióxido de carbono (DL_{CO}, *difusión capacity of the lungs for carbon dioxide)* y por lo común se obtiene una medición inicial para comparaciones futuras, antes de administrar bleomicina. Entre los factores de riesgo aditivos y sinérgicos están la edad avanzada, neumopatía previa, uso concomitante de otros antineoplásicos, radiación del pulmón y concentraciones altas de oxígeno inspirado. Otros antineoplásicos que tienen como característica notable sus efectos tóxicos en pulmones incluyen mitomicina, nitrosoureas, doxorrubicina con radiación y gemcitabina combinada con docetaxel, metotrexato y fludarabina aplicados cada semana. En receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas, se utilizan a menudo agentes alquilantes, ciclofosfamida y fosfamida así como melfalán en dosis altas, a menudo con radiación corporal total. Este tratamiento puede ocasionar fibrosis pulmonar notable, enfermedad venooclusiva pulmonar o ambas.

RADIOTERAPIA

Los factores de riesgo de la neumonitis por radiación comprenden edad avanzada, estado funcional deficiente, disminución preexistente de la función pulmonar, cantidad de tejido radiado y dosis. Según expertos, los "límites" de dosis son 5 a 20 Gy. En este sentido, aparecen de manera característica hipoxemia y disnea de esfuerzo. Un signo físico acompañante corresponde a "estertores sibilantes" finos de tono alto como si se rasparan superficies de "Velcro" y también otras manifestaciones frecuentes son fiebre, tos y dolor pleurítico. La DL_{CO} es el índice más sensible que señala la deficiencia funcional pulmonar; los infiltrados en "vidrio esmerilado" suelen corresponder con los bordes relativamente nítidos del volumen radiado, si bien la neumonitis puede evolucionar y rebasar el campo de radiación y, a veces, abarcar el pulmón contralateral que no fue radiado.

TRATAMIENTO **DISFUNCIÓN PULMONAR**

La neumonitis por antineoplásicos y la inducida por radiación casi siempre mejoran con corticosteroides, salvo en el caso de las nitrosoureas. A menudo se utiliza prednisona a razón de 1 mg/kg para controlar los síntomas agudos y la disfunción pulmonar, dosis que por lo común se disminuye de manera progresiva. El tratamiento prolongado con glucocorticoides requiere de protección del tubo digestivo, con el uso de inhibidores de la bomba de protones, corrección de la hiperglucemia, tratamiento intensivo de infecciones y medidas para evitar o tratar la osteoporosis originada por los corticosteroides. En el tratamiento de la neumonitis, quizá desempeñen una función importante los antibióticos, los broncodilatadores, el oxígeno (sólo en dosis necesarias) y los diuréticos; asimismo, se debe referir al enfermo a un neumólogo de manera sistemática. Se ha estudiado la amifostina como radioprotector pulmonar, con resultados no concluyentes y su uso se acompaña de exantemas frecuentes, fatiga y náusea, razón por la cual no se le considera un fármaco "estándar" por el momento. Se piensa que el factor transformador del crecimiento β (TGF-β, *transforming growth factor* β) es un producto que induce de modo notable la fibrosis por radiación y constituye una sustancia terapéutica para crear tratamientos contra él.

DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA

ANTINEOPLÁSICOS

La incidencia e intensidad de la disfunción neurológica generada por antineoplásicos y radiación ha aumentado como consecuencia de las mejores medidas de apoyo, lo cual ha permitido el uso de regímenes más "intensivos" y los enfermos viven más tiempo después de tener la neoplasia y así surge la posibilidad de que aparezcan efectos tóxicos tardíos. Se ha dicho que intervienen los efectos directos del antineoplásico en la mielina, la célula de neuroglía y las neuronas, y como mecanismo se ha planteado que surgen alteraciones en el citoesqueleto celular, el transporte axónico y el metabolismo de las células.

Los alcaloides de la vinca causan una neuropatía característica en "media y guante", en la cual hay insensibilidad y hormigueo que culminan en pérdida de la función motora, todo ello proveniente de dosis grandes de estas sustancias. La polineuropatía sensitiva motora distal afecta de modo predominante reflejos tendinosos profundos y al inicio se pierde la sensación de dolor y temperatura, a lo cual siguen las pérdidas propioceptiva y vibratoria; para detectar dichas pérdidas se necesita que algún oncólogo experto lleve a cabo anamnesis y exploración física cuidadosas a fin de decidir si se necesita interrumpir el uso de antineoplásicos por sus efectos tóxicos. Si tales efectos son leves, a menudo ceden en forma lenta y por completo. Los alcaloides de la vinca se acompañan a veces de claudicación de los músculos maseteros, neuropatía del sistema autónomo, íleo, parálisis de pares craneales y, en casos graves, encefalopatía, convulsiones y coma.

El uso del cisplatino ocasiona neuropatía sensitiva motora e hipoacusia, en especial con dosis >400 mg/m^2, lo cual obliga a practicar audiometría en individuos con hipoacusia preexistente. En tales casos se cambia a carboplatino porque éste tiene menor efecto en la función auditiva.

Muchos fármacos que actúan en cinasas de las células tumorales y los derivados del 5-fluorouracilo producen disestesias y dolor de manos y pies conocido como síndrome de mano-pie o eritrodisestesia palmar-plantar. Los síntomas por lo general ceden cuando se interrumpe el fármaco.

La disfunción neurocognitiva está bien descrita en niños que han sobrevivido al tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (ALL), lo que incluye metotrexato intratecal o arabinósido de citosina en combinación con radiación craneal profiláctica. El metotrexato solo quizás ocasione leucoencefalopatía aguda que se caracteriza por somnolencia y confusión, que suelen ser reversibles. Los efectos tóxicos agudos dependen de la dosis, sobre todo si es >3 g/m^2; las personas de menor edad están expuestas a un riesgo mayor. La toxicidad subaguda por dicho antineoplásico surge semanas después del tratamiento y suele disminuirse con el tratamiento con glucocorticoides. Los efectos tóxicos crónicos de dicho antineoplásico (leucoencefalopatía) aparecen meses o años después del tratamiento y se caracterizan clínicamente por pérdida progresiva de la función cognitiva y signos neurológicos focales; estos últimos son irreversibles, los induce la radioterapia sincrónica o metácrona y son más intensos cuanto menor edad tenga el paciente.

El deterioro neurocognitivo después de la sola quimioterapia aparece sobre todo en mujeres con cáncer de mama que reciben dicho tratamiento después de la intervención quirúrgica y tal deterioro se ha denominado "encefalopatía por quimioterapia". Entre las manifestaciones clínicas que ocasiona están deficiencia de la memoria, el aprendizaje, la atención y la rapidez de "procesamiento" de información. No existe una explicación clara para su causa y no existe un tratamiento claramente eficaz. Es justificable que esta afección llame más la atención y hace clara la necesidad de realizar estudios para desarrollar tratamiento o profilaxia eficaz.

Muchos pacientes con cáncer experimentan preocupaciones debilitantes o intrusivas sobre la recurrencia del cáncer después de un tratamiento exitoso. Además, tales pacientes pueden experimentar dificultades laborales, de seguro, estrés, afectación de las relaciones personales, problemas económicos y sexuales. Es necesario que los oncólogos interroguen y atiendan estos problemas de manera explícita y que proporcionen asesoría apropiada al paciente o bien, que le recomienden sistemas de apoyo. La ideación suicida y el suicidio se han incrementado en incidencia en los sobrevivientes del cáncer.

RADIOTERAPIA

La toxicidad aguda del sistema nervioso central (SNC) por radiación ocurre en semanas; se caracteriza por náusea, somnolencia, hipersomnia y ataxia, y más a menudo se asocia con recuperación. La toxicidad temprana-tardía aparece semanas a tres meses después del tratamiento, se acompaña de síntomas similares a los de la toxicidad aguda y se vincula en su fisiopatología con la desmielinización reversible. La lesión crónica y tardía por radiación aparece nueve meses a 10 años después de la radioterapia. Un signo patológico frecuente es la necrosis focal y pueden ser útiles los glucocorticoides. La lesión difusa ulterior a la radiación se acompaña de disfunción neurológica global y cambios difusos en la sustancia blanca que se detectan en CT o MRI. En lo que se refiere a la estructura histopatológica, los cambios de vasos finos son notables. Los glucocorticoides pueden ser útiles para mejorar los síntomas, pero no modifican la evolución del trastorno. La forma más grave de daño por radiación es la encefalopatía necrosante y casi siempre se vincula con la quimioterapia y el uso particular del metotrexato.

La radiación craneal también puede ocasionar muy diversas anomalías endocrinas con trastornos graves de la función del eje hipófisis-hipotálamo. El médico debe sospechar decididamente la presencia del problema para su identificación y tratamiento.

La lesión de la médula espinal por radiación (mielopatía) depende netamente de la dosis y pocas veces ocurre con la radioterapia moderna. Seis a 12 semanas después del tratamiento se observa una modalidad temprana y que desaparece por sí sola en la que surgen sensaciones "eléctricas" en la columna vertebral con la flexión del cuello (signo de Lhermite) y casi siempre muestra involución con el paso de las semanas. Los efectos tóxicos de los nervios periféricos son poco comunes y ello se debe a su resistencia relativa a la radiación.

DISFUNCIÓN HEPÁTICA

ANTINEOPLÁSICOS

Rara vez los regímenes antineoplásicos corrientes dañan el hígado por largo tiempo. Puede surgir enfermedad venooclusiva de dicha glándula por el empleo del metotrexato a largo plazo o la sola quimioterapia con grandes dosis o junto con radioterapia (como serían los regímenes para preparar al paciente para el trasplante de médula ósea). Tal complicación potencialmente letal se manifiesta por los signos clásicos de ascitis anictérica, incremento de la concentración de fosfatasa alcalina y hepatoesplenomegalia. En la imagen histopatológica se advierte congestión venosa, proliferación de células epiteliales y atrofia de hepatocitos que evoluciona y llega a la fibrosis evidente. Se necesita la vigilancia frecuente por medio de pruebas de función hepática durante cualquier tipo de quimioterapia, para evitar efectos tóxicos idiosincrásicos imprevistos. Ciertos fármacos nucleósidos se han asociado con disfunción hepática; sin embargo, esta complicación es poco común en oncología.

RADIOTERAPIA

El daño que causa la radiación hepática depende de la dosis usada, el volumen que abarca, las fracciones, alguna hepatopatía preexistente y la quimioterapia sincrónica o metacrónica. En general, las dosis de radiación al hígado >1 500 cGy pueden causar disfunción de dicha glándula, que se expresa por una curva de dosis-lesión muy inclinada. La hepatopatía generada por radiación (RILD, *radiation-induced liver disease*) es muy semejante a la enfermedad venooclusiva hepática.

DISFUNCIONES RENAL Y DE LA VEJIGA URINARIA

El cisplatino disminuye de manera reversible la función renal, pero también causa efectos tóxicos irreversibles graves en presencia de alguna nefropatía y

puede agravar los daños ulteriores a riñones. La ciclofosfamida y la ifosfamida, por ser profármacos activados en el hígado, originan sustancias de desdoblamiento (acroleína) que pueden causar cistitis hemorrágica, complicación susceptible de impedir con el mercaptoetanosulfonato (MESNA, *mercaptoethane sulfonate*), captador de radicales libres, necesario para la administración de ifosfamidas. La cistitis hemorrágica causada por los dos fármacos puede predisponer a los enfermos a la aparición ulterior de cáncer de vejiga.

DISFUNCIONES ENDOCRINA Y DEL APARATO REPRODUCTOR

ANTINEOPLÁSICOS

Los agentes alquilantes ocasionan las tasas más altas de esterilidad en varones y mujeres; ésas dependen de manera directa de la edad, la dosis y la duración del tratamiento. Un elemento determinante de los resultados en la fecundidad es la edad a la cual se inicia el tratamiento y la máxima tolerancia se observa en prepúberes. La insuficiencia ovárica depende de la edad y las mujeres que reanudan su menstruación después del tratamiento están expuestas a mayor riesgo de sufrir menopausia prematura. Los varones casi siempre muestran azoospermia reversible durante la quimioterapia con alquilantes de menor intensidad y la infecundidad a largo plazo depende de dosis totales de ciclofosfamida >9 g/m^2 y con tratamiento de alta intensidad, como se utiliza en el trasplante de células madre hematopoyéticas. Es importante orientar a los varones que se someterán a quimioterapia y que pueden quedar infértiles, a que acudan a los bancos de esperma. Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*) están en fase experimental para conservar la función ovárica. En parejas infértiles a causa de los antineoplásicos, quizá sean útiles las técnicas de reproducción asistida.

RADIOTERAPIA

Los testículos y los ovarios de prepúberes son menos sensibles a la lesión por radiación; la espermatogénesis se afecta por dosis pequeñas de ella y la azoospermia completa se manifiesta con dosis de 600 a 700 cGy. A diferencia de esto, con menos de 2 000 cGy ocurre disfunción de células de Leydig; por esa causa, la función endocrina llega a niveles mínimos con dosis de radiación mucho mayores, en comparación con la espermatogénesis. Hay disfunción eréctil en 80% de los varones tratados mediante radiación con haz externo contra cáncer de próstata; para revertirla a veces es útil el sildenafilo. El daño de la función ovárica con la radiación depende de la edad y aparece con dosis de 150 a 500 cGy. La inducción prematura de la menopausia tiene graves secuelas médicas y psicológicas. A menudo, está contraindicado el tratamiento con reposición hormonal, como ocurre con el cáncer de mama que tiene receptores de estrógeno (positivo). Hay que prestar atención a la conservación de la masa ósea, con complementos de calcio y vitamina D y la ingestión de bisfosfonatos; además, debe vigilarse la masa ósea con mediciones de la densidad ósea. La paroxetina, la clonidina, la pregabalina y otros fármacos pueden ser útiles para controlar los síntomas de los bochornos.

Las personas que por largo tiempo viven después de cánceres de la infancia (p. ej., leucemia linfocítica aguda), que fueron objeto de radiación del cráneo, pueden mostrar alteraciones en las funciones biológicas de la leptina y deficiencia de la hormona del crecimiento, lo cual ocasiona obesidad y disminución de la fuerza, la tolerancia al ejercicio y la densidad ósea.

La radioterapia en el cuello, como en casos de linfoma de Hodgkin, puede culminar en hipotiroidismo, enfermedad de Graves, tiroiditis y cánceres de tiroides. La hormona estimulante del tiroides (TSH) se vigila de manera sistemática en todo paciente a fin de evitar el hipotiroidismo y para suprimir las concentraciones persistentemente elevadas de TSH, que pueden causar o estimular cáncer tiroideo.

COMPLICACIONES OCULARES

Los glucocorticoides, según la duración del tratamiento y las dosis usadas, pueden causar cataratas; éstas también pueden generarse por uso de radioterapia y, en ocasiones, de tamoxifeno. La radiación de las órbitas puede ocasionar ceguera.

COMPLICACIONES BUCALES

La radioterapia ocasiona boca seca (xerostomía) con un incremento concomitante en la frecuencia de caries y deficiencias de la dentición. Puede haber supresión del sentido del gusto y del apetito. Los bisfosfonatos tal vez ocasionen osteonecrosis del maxilar inferior.

FENÓMENO DE RAYNAUD

Se sabe que incluso 40% de las personas tratadas con bleomicina quizá presente el fenómeno de Raynaud, por un mecanismo desconocido.

SEGUNDOS CÁNCERES

El segundo cáncer en un paciente curado de un tumor primario constituye una causa importante de muerte y es necesario vigilar ulteriormente a los cancerosos tratados, con el propósito de detectar la aparición de cualquier neoplasia. La inducción del segundo cáncer depende de la interrelación compleja de diversos factores, como edad, género, exposiciones ambientales, susceptibilidad genética y la propia oncoterapia. En diversas situaciones, los mismos factores que culminaron en la aparición del cáncer primario agravan el riesgo de que surja un nuevo cáncer. Los individuos con cáncer pulmonar están expuestos a mayor riesgo de padecer neoplasias esofágicas, de cabeza y cuello, y viceversa, porque comparten factores de riesgo, como sería el abuso de bebidas alcohólicas y tabaco. Por tal razón, en esos pacientes aumenta el peligro de presentar un segundo cáncer primario de cabeza y cuello, de esófago o de pulmón. Las mujeres con cáncer de mama están expuestas a mayor peligro de generar la neoplasia en la mama contraria. Los sujetos con linfoma de Hodgkin están en riesgo de manifestar linfomas no-Hodgkin. Ejemplos específicos de nuevos tipos de cáncer con base genética son los síndromes de Li-Fraumeni, Lynch, Cowden y Gardner. La propia oncoterapia al parecer no es la que causa el riesgo del segundo cáncer. La reparación deficiente de DNA incrementa en grado extraordinario la posibilidad de generar tumores por agentes que dañan el DNA, como ocurre en la ataxia-telangiectasia. Como dato importante, el riesgo de un segundo cáncer vinculado con el tratamiento, como mínimo, es aditivo y suele ser sinérgico con la acción de la quimioterapia combinada y la radioterapia; como consecuencia, en el caso de los tratamientos combinados es importante definir la necesidad de cada modalidad en el programa terapéutico. Todos los pacientes de ese grupo necesitan vigilancia especial o, en algunos casos, intervención quirúrgica profiláctica como parte del tratamiento y la vigilancia ulterior apropiada.

ANTINEOPLÁSICOS

La quimioterapia guarda un vínculo significativo con dos tipos de segundos cánceres letales: leucemia aguda y síndromes mielodisplásicos. Se han descrito dos tipos de leucemia. En sujetos tratados con fármacos alquilantes, la leucemia mieloide aguda al parecer depende de los cromosomas 5 o 7. El riesgo permanente es de 1 a 5% y aumenta con la radioterapia y también con el envejecimiento. La incidencia de tales leucemias alcanza su punto máximo a los cuatro a seis años y el riesgo vuelve a las cifras basales a los 10 años. El otro tipo de leucemia mieloide aguda guarda relación con el uso de inhibidores de la topoisomerasa y depende de traslocaciones del cromosoma 10q23, tiene una incidencia <1% y por lo regular aparece 1.5 a tres años después del tratamiento. Los dos tipos de leucemia aguda son resistentes al tratamiento y conllevan una tasa alta de mortalidad. La aparición de los síndromes mielodisplásicos aumenta después de la quimioterapia; dichos síndromes suelen acompañarse de evolución leucémica con mal pronóstico.

RADIOTERAPIA

Los sujetos que reciben radiación muestran un riesgo mayor y permanente de generar un segundo cáncer, que es de 1 a 2% por año en el segundo decenio después del tratamiento, pero después de 25 años aumenta a un valor >25%. Las neoplasias en cuestión incluyen cánceres tiroideos y mamarios, sarcomas y los del SNC, que tienden a ser fuertemente malignos y conllevan un mal pronóstico. Un ejemplo del segundo cáncer inducido por radiación y que depende del órgano, la edad y el género es el de mama, en el cual el riesgo es pequeño con la aplicación de radiación antes de los 30 años de edad, pero aquél aumenta en promedio 20 veces en relación con la cifra basal en mujeres mayores de esa edad. La paciente de 25 años de edad que recibió radiación en "manto" por linfoma de Hodgkin, tiene un riesgo actuarial de 29% de presentar cáncer de mama a los 55 años de vida.

TRATAMIENTO HORMONAL

El tratamiento del cáncer de mama con tamoxifeno durante cinco años o más conlleva un riesgo de 1 a 2% de originar cáncer endometrial. Las visitas de vigilancia suelen ser eficaces para detectar los cánceres de ese tipo desde fase temprana. El riesgo de muerte por cáncer endometrial inducido por tamoxifeno es bajo en comparación con el beneficio de dicho fármaco como tratamiento complementario después de intervención quirúrgica de cáncer de mama.

TRATAMIENTO INMUNODEPRESOR

Este tipo de tratamiento, como el que se usa en el alotrasplante de médula ósea, en particular con depleción de linfocitos T y con globulina antitimocítica

CUADRO 125-2 Efectos a largo plazo del tratamiento del cáncer según el tipo de tumor

Tipo de cáncer	Efectos tardíos
Cánceres en niños	La mayoría de ellos tiene, como mínimo, un efecto tardío; en 30% surgen problemas moderados a graves
	Aparato cardiovascular: radiación, antraciclinas
	Pulmones: radiación
	Anomalías óseas: radiación
	Trastornos psicológicos, cognitivos y sexuales
	Segundo cáncer como causa importante de muerte
Linfoma de Hodgkin	Disfunción tiroidea, radiación
	Arteriopatía coronaria prematura: radiación
	Disfunción gonadal: quimioterapia
	Septicemia después de esplenectomía
	Mielodisplasia
	Leucemia mieloide aguda
	Linfomas no-Hodgkin
	Cáncer de mama, de pulmón y melanoma
	Problemas de fatiga, neurológicos y sexuales
	Neuropatía periférica
Linfoma no-Hodgkin	Mielodisplasia
	Leucemia aguda
	Cáncer de vejiga urinaria
	Neuropatía periférica
Leucemia aguda	Segundo cáncer: hematológico o tumores sólidos
	Disfunción neuropsiquiátrica
	Crecimiento subnormal
	Anomalías tiroideas
	Infecundidad
Trasplante de células madre de médula ósea	Infecundidad
	Enfermedad de injerto contra hospedador (alotrasplante)
	Disfunción psicosocial
Cáncer de cabeza y cuello	Deficiencia de la dentición, boca seca, nutrición inadecuada: radiación
Cáncer de mama	Tamoxifeno: cáncer de endometrio, coágulos sanguíneos
	Inhibidores de la aromatasa: osteoporosis, artritis
	Miocardiopatía: antraciclina ± radiación, trastuzumab
	Leucemia aguda
	Síntomas de deficiencia hormonal: bochornos, sequedad vaginal, dispareunia
	Disfunción psicosocial
	"Encefalopatía de la quimioterapia"
Cáncer testicular	Fenómeno de Raynaud
	Disfunción renal
	Disfunción pulmonar
	Eyaculación retrógrada: intervención quirúrgica
	Disfunción sexual en 15% de los pacientes
Cáncer de colon	El principal peligro es la aparición de un segundo cáncer en ese órgano
	Calidad de vida alta en los sobrevivientes
Cáncer de próstata	Impotencia
	Incontinencia urinaria (0-15%)
	Prostatitis crónica, prostatitis/cistitis: radiación

u otros medios, agrava el peligro de que aparezca un trastorno linfoproliferativo de linfocitos B vinculado con el virus de Epstein-Barr. La incidencia 10 años después de la depleción mencionada es de 9 a 12%. La interrupción del tratamiento inmunodepresor, de ser posible, casi siempre permite la regresión completa de la enfermedad.

RECOMENDACIONES PARA LA VIGILANCIA ULTERIOR

Es importante vigilar por tiempo indefinido a todo paciente que tuvo cáncer, situación que más a menudo corresponde a los oncólogos, pero los cambios demográficos sugieren que deben recibir preparación los médicos familiares o de atención primaria, para vigilar a los cancerosos tratados y que están en fase de remisión. Los enfermos de ese tipo deben instruirse para detectar signos y síntomas de recurrencia y los posibles efectos secundarios propios del tratamiento. El dolor localizado o una anomalía palpable en un campo radiado deben ser razón suficiente para una valoración radiográfica inmediata. Los métodos de detección, en caso de contar con ellos y ser validados, se utilizan de forma sistemática y constante; por ejemplo, la mamografía y el frotis de Papanicolaou, en particular en personas que reciben radiación de órganos específicos. En un lapso que no exceda de 10 años de haber aplicado la radioterapia de mama se comienza la práctica anual de mamografía. Las personas en quienes la radiación abarcó tejido tiroideo deben ser sometidas a pruebas tiroideas regulares y medición de TSH. En pacientes que recibieron agentes alquilantes o inhibidores de la topoisomerasa, se realiza biometría hemática completa cada seis a 12 meses; asimismo, habrá que valorar citopenias, presencia de células anormales en extensiones periféricas o macrocitosis mediante la práctica de biopsia y aspiración de médula ósea y, si se consideran apropiados, estudios citogenéticos, citometría de flujo o hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, *fluorescence in situ hybridization*).

Conforme la población con cáncer sobrevive más y aumenta en número, los supervivientes del cáncer se han vuelto sujetos cada vez más reconocidos y el *Institute of Medicine and National Research Council* publicó una monografía titulada *From Cancer Patients to Cancer Survivors: Lost in Transition*, que propone un plan que informa a los médicos que proporcionan atención a los supervivientes de cáncer en el que deben reunir información completa sobre los detalles de los tratamientos previos, complicaciones del mismo, signos y síntomas de los efectos tardíos y que proporciona estrategias de detección recomendadas y procedimientos de vigilancia para los pacientes. En el **cuadro 125-2** se enumeran los efectos a largo plazo del tratamiento, por tipo de cáncer.

PANORAMA

Sin duda, los problemas en el futuro incluyen combinar quimioterapia, agentes bioespecíficos, tratamientos biológicos, radiación e intervención quirúrgica para generar mejores resultados y con menor toxicidad, incluidos los efectos tardíos de la oncoterapia. Lo anterior se plantea sin problemas, pero su realización no es tan fácil. A medida que el tratamiento se torna más eficaz en nuevas poblaciones de pacientes (p. ej., con cánceres de ovario, vejiga, ano y laringe), cabe esperar la identificación de nuevas poblaciones expuestas al peligro de mostrar efectos tardíos. Es importante vigilar con gran cuidado a dichas poblaciones para así identificar y tratar los efectos. Los sobrevivientes de cáncer constituyen un recurso poco utilizado en estudios profilácticos. Quienes viven después de haber tenido cáncer en la infancia en particular, muestran múltiples deficiencias crónicas de la salud. La incidencia de esas consecuencias terapéuticas tardías al parecer no sigue una evolución estable con el envejecimiento, lo cual destaca la necesidad impostergable de aplicar vigilancia minuciosa y tratamientos que generen menos consecuencias tardías.

126 Ferropenia y otras anemias hipoproliferativas

John W. Adamson

Las anemias que se asocian con eritrocitos normocíticos y normocrómicos y una respuesta de reticulocitos muy baja (índice reticulocítico <2.0 a 2.5) son las *anemias hipoproliferativas*. Esta categoría comprende la ferropenia temprana (antes de que se produzcan eritrocitos hipocrómicos microcíticos), la inflamación aguda y crónica (que comprende muchos tumores malignos), la insuficiencia renal, los estados hipometabólicos como la desnutrición proteínica y las deficiencias endocrinas y las anemias por lesión medular. **Las enfermedades por lesión de la médula ósea se tratan en el capítulo 130.**

Las anemias hipoproliferativas son las anemias más comunes y en la clínica, y la ferropriva es el tipo más común, seguida de la anemia por inflamación. Esta anemia, como la ferropenia, guarda relación en parte con un metabolismo anómalo del hierro. Las anemias que acompañan a la insuficiencia renal, la inflamación, el cáncer y los estados hipometabólicos se caracterizan por una respuesta subóptima de la eritropoyetina a la anemia.

METABOLISMO DEL HIERRO

El hierro es un elemento crucial en la función de todas las células, aunque las necesidades de cada tejido varían durante el desarrollo. Al mismo tiempo, el organismo tiene que defenderse a sí mismo del hierro libre que es muy tóxico, ya que participa en reacciones químicas que generan radicales libres como el O_2 o el OH^-. En consecuencia, se han desarrollado mecanismos refinados para hacer que el hierro esté disponible para las funciones fisiológicas y manipulando al mismo tiempo este elemento de forma que se evite su toxicidad.

La principal función del hierro en los mamíferos es el transporte de O_2 como parte de la hemoglobina. El O_2 también se une a la mioglobina en el músculo. El hierro es, asimismo, un elemento esencial de las enzimas que contienen hierro, entre las cuales se encuentra el sistema de los citocromos mitocondriales. El **cuadro 126-1** muestra la distribución del hierro en el organismo. Sin él, las células pierden su capacidad de transporte electrónico y su metabolismo energético; en las células eritroides está perturbada la síntesis de hemoglobina, con las consecuencias de anemia y disminución del aporte de O_2 a los tejidos.

CICLO DEL HIERRO EN LOS SERES HUMANOS

En la **figura 126-1** se esbozan las principales vías de intercambio interno del hierro en los seres humanos. Este metal, absorbido del alimento o liberado desde los depósitos, circula en el plasma unido a la *transferrina*, la proteína transportadora de hierro. La transferrina es una glucoproteína bilobulada con dos lugares de unión para el hierro. La transferrina que transporta el hierro se presenta en dos formas: *monoférrica* (un átomo de hierro) y *diférrica* (dos átomos de hierro). El recambio (tiempo de semieliminación) del hierro ligado a la transferrina es muy rápido, por lo común de 60 a 90 min. Dado que la gran mayoría del hierro que transporta la transferrina se entrega a la médula eritroide, lo que más afecta el tiempo de depuración del hierro unido a la transferrina de la circulación son las concentraciones plasmáticas de hierro y la actividad de la médula eritroide. Cuando la eritropoyesis está muy estimulada se incrementa el conjunto de células eritroides que necesitan hierro y disminuye el tiempo de depuración de éste de la circulación. El tiempo de semieliminación del hierro en presencia de ferropenia es muy breve, 10 a 15 min. Con la supresión de la médula eritroide la concentración plasmática de hierro suele aumentar, y el tiempo de semieliminación se prolonga hasta varias horas. En condiciones normales, el hierro unido a la transferrina cambia más de seis a ocho veces por día. Con una concentración plasmática de hierro normal, de 80 a 100 µg/100 mL, la cantidad que pasa por las reservas de transferrina es de 20 a 24 mg/día.

CUADRO 126-1 Distribución del hierro corporal

	Cantidad de hierro, mg	
	Varón adulto (80 kg)	Mujer adulta (60 kg)
Hemoglobina	2 500	1 700
Mioglobina/enzimas	500	300
Hierro de la transferrina	3	3
Depósitos de hierro	600-1 000	0-300

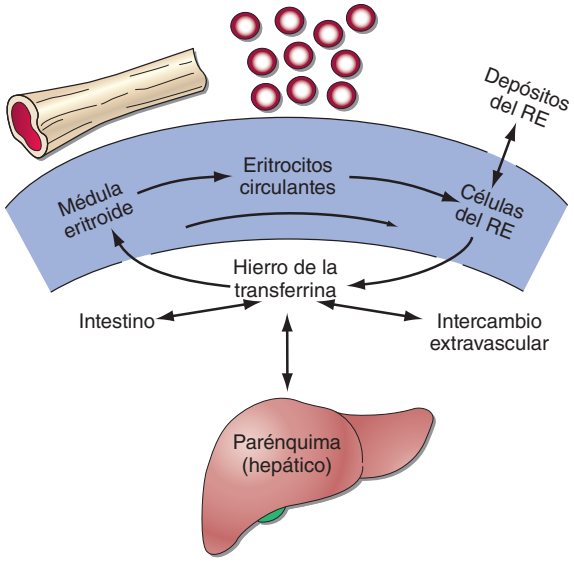


FIGURA 126-1. Intercambio interno de hierro. En condiciones normales, 80% del hierro que pasa a través de la transferrina es reciclado a partir de eritrocitos envejecidos. Se necesita una absorción de hierro de la alimentación de 1 mg/día en el varón y de 1.4 mg/día en la mujer, para mantener la homeostasia. Mientras la saturación de la transferrina se mantiene entre 20 y 60% y no aumenta la eritropoyesis, no es necesario utilizar los depósitos de hierro. Sin embargo, en caso de hemorragia, falta de hierro en la alimentación o absorción deficiente del mismo se pueden movilizar hasta 40 mg/día del hierro de los depósitos. RE, reticuloendotelial.

El complejo hierro-transferrina circula en el plasma hasta que la transferrina portadora de hierro interacciona con *receptores de transferrina* específicos situados en la superficie de las células eritroides de la médula. La transferrina diférrica tiene la máxima afinidad por los receptores de transferrina; la afinidad de la apotransferrina (transferrina que no transporta hierro) es muy baja. Aunque se encuentran receptores de transferrina sobre las células de muchos tejidos del cuerpo (y todas las células en algún momento de su desarrollo exhiben receptores de transferrina) la célula que más receptores posee (300 000 a 400 000/célula) es el eritroblasto en desarrollo.

Cuando se realiza la interacción de la transferrina portadora de hierro con su receptor, el complejo se interioriza a través de las fositas revestidas de clatrina y se transporta a un endosoma ácido, en cuyo interior, con pH bajo, se libera el hierro. Éste queda a disposición para la síntesis de hemo, en tanto el complejo transferrina-receptor se recicla hacia la superficie de la célula, donde la inmensa mayoría de la transferrina se vuelve a liberar hacia la circulación y el receptor de transferrina se ancla de nuevo a la membrana celular. En este momento, puede pasar a la circulación un poco de la proteína del receptor de transferrina y se mide en la forma de proteína soluble del receptor de transferrina. En el interior de la célula eritroide, el hierro que excede la cantidad necesaria para la síntesis de hemoglobina se une a una proteína de almacenamiento, la *apoferritina*, para formar *ferritina*. Este mecanismo de intercambio de hierro también tiene lugar en otras células del cuerpo que expresan receptores de transferrina, sobre todo en las células parenquimatosas hepáticas, en donde el hierro se puede incorporar a las enzimas que contienen hemo o almacenarse. El hierro incorporado a la hemoglobina entra después en la circulación cuando los nuevos eritrocitos se liberan de la médula ósea. Este hierro forma parte, entonces, de la masa eritrocítica y no vuelve a estar disponible para su reutilización hasta que muere el eritrocito.

En una persona normal, el promedio de vida del eritrocito es de 120 días. Por tanto, se recambia cada día entre 0.8 y 1% de los eritrocitos. Al final de su vida, el eritrocito es reconocido como envejecido por las células del *sistema retículo endotelial* (RE), que lo fagocitan. Una vez en el interior de la célula del RE, la hemoglobina del eritrocito ingerido se degrada, la globina y otras proteínas pasan a integrar las reservas de aminoácidos, y el hierro se devuelve a la superficie de la célula del RE, donde se presenta a la transferrina circulante. Es este reciclado eficaz y de gran conservación del hierro procedente de los eritrocitos viejos el que mantiene el equilibrio de la eritropoyesis (e incluso la eritropoyesis un poco acelerada).

Como cada mililitro de sangre contiene 1 mg de hierro elemental, la cantidad necesaria para sustituir los eritrocitos perdidos por envejecimiento es >20 mg/día (con una masa eritrocítica de 2 L en el adulto). Cualquier cantidad de hierro adicional necesaria para la producción de eritrocitos procede de la dieta. En condiciones normales, un varón adulto debe absorber por lo menos 1 mg de hierro elemental diario para satisfacer sus necesidades, mientras las mujeres en edad de procreación necesitan 1.4 mg/día. Sin embargo, para lograr una respuesta proliferativa eritroide máxima a la anemia es preciso disponer de hierro adicional. Cuando la eritropoyesis está muy estimulada, las demandas de hierro pueden llegar a aumentar de seis a ocho veces. Con las anemias hemolíticas extravasculares aumenta la tasa de destrucción de los eritrocitos, pero el hierro recuperado de ellos se reutiliza de forma eficaz para la síntesis de hemoglobina. En cambio, cuando hay anemia por hemorragia, la producción de eritrocitos está limitada por la cantidad de hierro que puede movilizarse de los depósitos. Lo habitual es que la tasa de movilización en estas circunstancias no mantenga una producción de eritrocitos >2.5 veces la normal. Si el aporte de hierro a la médula estimulada es inferior al óptimo, se reduce la respuesta proliferativa medular y se trastorna la síntesis normal de hemoglobina. El resultado es una médula hipoproliferativa acompañada de anemia microcítica e hipocrómica.

Si bien la hemorragia o la hemólisis genera una demanda de hierro que se debe suministrar a la médula ósea, otras situaciones, como la inflamación, interfieren en la liberación del hierro de los depósitos y pueden provocar un descenso rápido del hierro sérico (véase más adelante en este capítulo).

BALANCE DEL HIERRO NUTRICIONAL

El balance de hierro del organismo está muy bien controlado y diseñado para conservar el hierro con vistas a su reutilización. No hay una vía excretora del hierro y los únicos mecanismos de pérdida de hierro del cuerpo son la hemorragia (de tubo digestivo, menstruación u otras formas de hemorragia) y la descamación de las células epidérmicas de la piel, el intestino y el aparato genitourinario. En condiciones normales, la única vía por la que accede hierro al organismo es la absorción a partir de los alimentos o del hierro medicinal tomado por vía oral. El hierro puede entrar también en el organismo por transfusiones de eritrocitos o inyecciones de complejos de hierro. El margen entre el hierro disponible para la absorción y las necesidades de hierro de los lactantes en crecimiento y las mujeres es estrecho; ello explica la alta prevalencia de ferropenia en el mundo, que en la actualidad se estima en 500 millones de personas.

La cantidad de hierro que debe consumirse de los alimentos para reponer las pérdidas es de cerca de 10% del contenido de dicho mineral en el cuerpo por año en varones y 15% en mujeres en edad de procreación. El contenido de hierro alimentario se encuentra muy relacionado con el aporte calórico total (alrededor de 6 mg de hierro elemental por cada 1 000 calorías). La biodisponibilidad del hierro varía según la naturaleza del alimento y es el hierro en forma de hemo (p. ej., de la carne roja) el que se absorbe con mayor facilidad. En Estados Unidos la ingestión media de hierro en un varón adulto es de 15 mg/día, con una absorción de 6%; en la mujer promedio, la ingestión diaria es de 11 mg/día, con 12% de absorción. Una persona con ferropenia puede aumentar la absorción de hierro hasta 20% del hierro presente en una dieta que contenga carne, pero con una dieta vegetariana sólo podría incrementarlo en 5 a 10%. El resultado es que casi 33% de la población femenina de Estados Unidos carece prácticamente de reservas de hierro. Los vegetarianos tienen una desventaja adicional porque algunos alimentos que contienen fitatos y fosfatos reducen en cerca de 50% la absorción de hierro. Cuando se administran sales de hierro ionizables junto con los alimentos, se reduce la cantidad de hierro absorbido. Cuando se compara el porcentaje de hierro absorbido de cada alimento con el porcentaje de una cantidad equivalente de sal ferrosa, el hierro de las verduras tiene una disponibilidad de la vigésima parte, el hierro de los huevos de una octava parte, el del hígado de la mitad y el hierro del hemo entre la mitad y dos terceras partes.

Los lactantes, los niños y los adolescentes pueden ser incapaces de mantener un balance de hierro normal por las demandas del crecimiento y el menor aporte alimentario. Durante los dos últimos trimestres del embarazo las necesidades diarias de hierro aumentan a 5 o 6 mg; en los países desarrollados, por lo general se prescriben complementos de hierro a las embarazadas.

La absorción de hierro se produce en gran medida en el intestino delgado proximal y es un proceso que se regula con sumo cuidado. Para su absorción, el hierro debe captarse por las células de la luz intestinal. Este proceso se facilita por el contenido ácido del estómago, que mantiene el hierro en solución. En el borde en cepillo de la célula absortiva, el hierro férrico se convierte en la forma ferrosa por una ferrirreductasa. El transporte a través de la membrana lo realiza el transportador de metales divalentes 1 ([*divalent metal transporter*, DMT-1], conocido también como proteína 2 de los macrófagos asociada a la resistencia natural [Nramp 2] o DCT-1). El DMT-1 es un transportador general de cationes. Dentro de la célula intestinal el hierro puede almacenarse en forma de ferritina o transportarse a través de la célula para ser liberado en la superficie basolateral a la transferrina plasmática, a través del exportador de hierro presente en la membrana, ferroportina. La función de esta última es regulada por mecanismos negativos por la hepcidina, que es la principal hormona reguladora de hierro. En el proceso de liberación el hierro interactúa con otra ferroxidasa, la hefestina que lo oxida hasta la forma férrica para unirse a la transferrina. La hefestina es semejante a la ceruloplasmina, que es la proteína transportadora de cobre.

La absorción de hierro recibe la influencia de diversas situaciones fisiológicas. Por ejemplo, la hiperplasia eritroide estimula la absorción del mineral incluso si las reservas del mismo son normales o mayores y las concentraciones de hepcidina no alcanzan los niveles apropiados. Por eso, los individuos con anemias asociadas a eritropoyesis muy ineficaz, absorben cantidades excesivas del hierro de los alimentos. Se desconoce el mecanismo molecular que explica dicha relación. Con el paso del tiempo la situación anterior puede culminar en sobrecarga del mineral y daño hístico. En la ferropenia, los niveles de hepcidina son bajos y el hierro se absorbe con mayor eficacia de los alimentos. Sucede lo contrario en estados de sobrecarga secundaria de hierro. La persona normal puede reducir la absorción de hierro en situaciones de aporte excesivo o cuando recibe fármacos con hierro; sin embargo, a la vez que desciende el porcentaje de hierro absorbido, se incrementa la cantidad absoluta. Esto explica los cuadros de intoxicación aguda por hierro que se observan en ocasiones cuando los niños ingieren una gran cantidad de comprimidos de hierro. En estas circunstancias, la cantidad de hierro absorbido supera la capacidad de unión de la transferrina del plasma, lo que deja hierro libre que lesiona órganos cruciales como las células miocárdicas.

ANEMIA FERROPÉNICA

La deficiencia de hierro (ferropenia) es una de las formas más prevalentes de desnutrición. En forma global, la mitad de los casos de anemia se atribuye a deficiencia de hierro y causa cerca de 841 000 fallecimientos cada año a nivel mundial. África y partes de Asia contribuyen con 71% de la mortalidad global. Estados Unidos representa 1.4% a tal cifra y a la morbilidad vinculada con la ferropenia.

ETAPAS DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO

La evolución de esta deficiencia se divide en tres fases **(fig. 126-2)**. La primera es de *balance negativo de hierro* en el cual las necesidades (o pérdidas) del mineral rebasan la capacidad del organismo para absorber hierro de los alimentos; es consecuencia de diversos mecanismos fisiológicos que incluyen hemorragia, embarazo (la necesidad de hierro para producir eritrocitos fetales rebasa la capacidad de la madre para suministrarlo), los lapsos de crecimiento rápido repentino de la adolescencia o la ingestión insuficiente en los alimentos. La pérdida hemática >10 a 20 mL de eritrocitos al día excede la cantidad de hierro que absorbe el intestino en una dieta normal. En este caso, la ferropenia debe ser compensada por la movilización de hierro desde sitios del retículo endoplásmico donde se almacena. En ese lapso disminuyen las reservas del mineral, lo cual se refleja en el nivel de ferritina sérica o en la aparición de hierro "teñible" en extendidos de médula ósea obtenida por aspiración. Mientras existan depósitos de hierro y puedan movilizarse, el hierro sérico, la capacidad total de fijación de hierro (TIBC, *total iron binding capacity*) y la concentración de protoporfirina eritrocítica se mantienen dentro de los límites normales. En esta etapa, la morfología y los índices eritrocíticos son normales.

Cuando se agotan los depósitos de hierro, el hierro sérico empieza a descender. La TIBC aumenta de manera gradual, al igual que las concen-

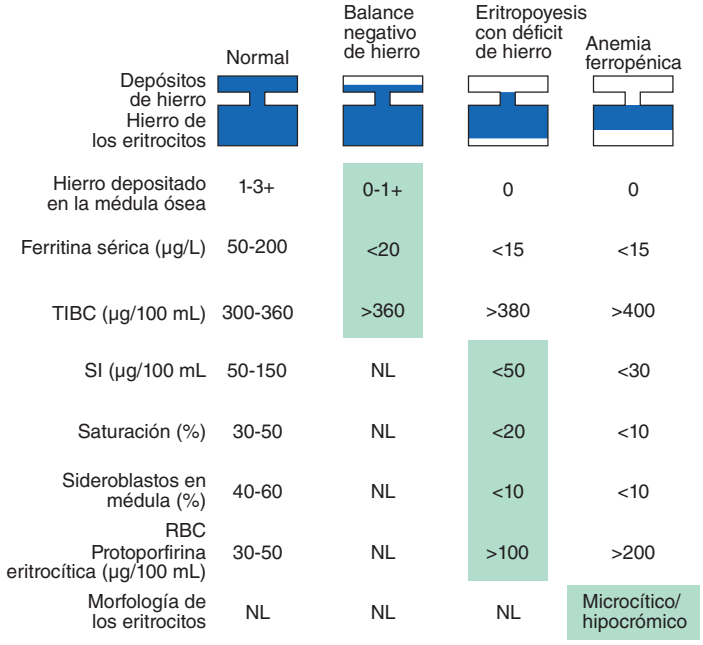


FIGURA 126-2. Estudios de laboratorio en la evolución de la ferropenia. Las mediciones de los depósitos de hierro de la médula, la ferritina sérica y la capacidad total de fijación de hierro (TIBC) son sensibles al agotamiento temprano de los depósitos del mismo. La eritropoyesis ferropénica se detecta por otras anomalías del hierro sérico (SI, *serum iron*), del porcentaje de saturación de la transferrina, del patrón de los sideroblastos de la médula y de la concentración de protoporfirina eritrocítica. Los pacientes con anemia ferropénica presentan todas las mismas anomalías más una anemia microcítica e hipocrómica. *(De RS Hillman, CA Finch: The Red Cell Manual, 7th ed. Philadelphia, F. A. Davis and Co., 1996, con autorización.)*

traciones de protoporfirina eritrocítica. Por definición, no existen depósitos de hierro cuando la concentración sérica de ferritina es <15 µg/L. Mientras el hierro sérico permanezca dentro de los límites normales, la síntesis de hemoglobina no se afecta, a pesar de la reducción de los depósitos de hierro. Una vez que la saturación de la transferrina desciende a 15 a 20%, se altera la síntesis de hemoglobina. Se trata de un periodo de *eritropoyesis ferropénica*. El examen cuidadoso del frotis de sangre periférica revela que aparecen por primera vez células microcíticas y, si la tecnología del laboratorio lo permite, se observan en la circulación reticulocitos hipocrómicos. La hemoglobina y el hematocrito empiezan a disminuir en forma gradual, lo que refleja la *anemia ferropénica*. En este momento la saturación de la transferrina es de 10 a 15 por ciento.

Cuando hay anemia moderada (hemoglobina 10 a 13 g/100 mL), la médula ósea permanece hipoproliferativa. En casos de anemia grave (hemoglobina 7 a 8 g/100 mL) se agravan más la hipocromía y la microcitosis, y en el frotis sanguíneo se observan células blanco y eritrocitos en forma anormal (de puro o de lápiz [poiquilocitos]), y la médula eritroide es cada vez más ineficaz. En consecuencia, con una anemia ferropénica grave prolongada, en lugar de hipoproliferación en la médula ósea ocurre hiperplasia eritroide.

ETIOLOGÍA DE LA FERROPENIA

Las situaciones que aumentan la demanda de hierro, incrementan su pérdida o disminuyen su ingestión, absorción o utilización pueden producir ferropenia **(cuadro 126-2)**.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA FERROPENIA

Ciertas situaciones clínicas aumentan la probabilidad de ferropenia. El embarazo, la adolescencia, los periodos de crecimiento rápido y los antecedentes de hemorragia intermitente de cualquier tipo deben alertar al médico respecto de una posible ferropenia. Una regla fundamental es que la aparición de ferropenia en un varón adulto indica una hemorragia de tubo digestivo mientras no se demuestre lo contrario. Los signos relacionados con la ferropenia dependen de la gravedad y cronicidad de la anemia, aparte de los signos habituales de la anemia (fatiga, palidez, disminución de la capacidad de ejercicio). La *queilosis* (fisuras en las comisuras de los labios) y la *coiloniquia* (uñas en cuchara) son signos de ferropenia hística avanzada. El diagnóstico de la ferropenia se suele basar en los datos de laboratorio.

CUADRO 126-2 Causas de ferropenia

Aumento de la demanda de hierro
Crecimiento rápido en la infancia o la adolescencia
Embarazo
Tratamiento con eritropoyetina
Aumento de las pérdidas de hierro
Hemorragia crónica
Menstruación
Hemorragia aguda
Donación de sangre
Sangría como tratamiento de la policitemia verdadera
Disminución de la ingestión o la absorción del hierro
Alimentación deficiente
Malabsorción por patología (esprue, enfermedad de Crohn)
Malabsorción por cirugía (posgastrectomía y otro tipo de cirugía bariátrica)
Inflamación aguda o crónica

ESTUDIOS DE LABORATORIO DEL HIERRO

Hierro sérico y capacidad total de fijación de hierro El hierro sérico (sideremia) representa la cantidad de hierro circulante unido a la transferrina. La TIBC es una medida indirecta de la transferrina circulante. Los límites normales del hierro sérico oscilan entre 50 y 150 µg/100 ml; la TIBC normal es de 300 a 360 µg/100 mL. La saturación de la transferrina, que en condiciones normales es de 25 a 50%, se obtiene mediante la siguiente fórmula: sideremia × 100 ÷ TIBC. Los estados de ferropenia se vinculan con valores de saturación <20 por ciento.

El hierro sérico sufre variaciones diurnas. El porcentaje de saturación de transferrina >50% indica que se está suministrando a los tejidos no eritroides una cantidad desproporcionada del hierro unido a la transferrina. Si esta situación se prolonga puede producirse una sobrecarga de hierro en los tejidos.

Ferritina sérica El hierro libre es tóxico para las células, y el organismo ha establecido un elaborado conjunto de mecanismos de protección para ligar el hierro en diversos compartimientos hísticos. En el interior de las células, el hierro se almacena formando complejos con proteínas en forma de ferritina o hemosiderina. La apoferritina se une al hierro ferroso libre y lo almacena en estado férrico. Conforme se acumula ferritina en el seno de las células del sistema RE, se forman agregados de proteína en forma de hemosiderina. El hierro de la ferritina o de la hemosiderina puede extraerse para su liberación por las células RE, si bien la hemosiderina no está tan disponible. En condiciones de estado de equilibrio, las concentraciones séricas de ferritina guardan relación con los depósitos totales de hierro corporales; por tanto, la concentración sérica de ferritina es la prueba de laboratorio más cómoda para estimar los depósitos de hierro. El valor normal de la ferritina varía con la edad y el género de la persona **(fig. 126-3)**.

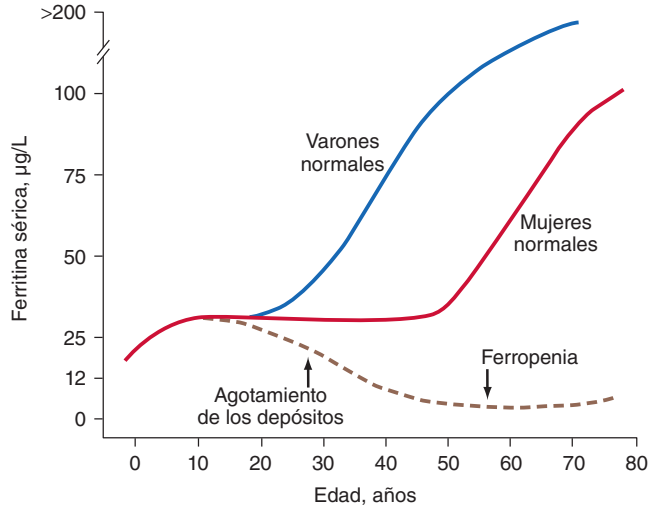


FIGURA 126-3. Concentraciones de ferritina sérica en función del género y la edad. El agotamiento de los depósitos de hierro y la ferropenia conllevan un descenso de la concentración sérica hasta <20 µg/L. *(De RS Hillman et al.: Hematology in Clinical Practice, 5th ed. New York, McGraw-Hill, 2011, con autorización.)*

CUADRO 126-3 Parámetros de los depósitos de hierro

Depósitos de hierro	Tinción del hierro medular (0-4+)	Ferritina sérica, µg/L
0	0	<15
1-300 mg	Indicios a 1+	15-30
300-800 mg	2+	30-60
800-1 000 mg	3+	60-150
1-2 g	4+	>150
Sobrecarga de hierro	—	>500-1 000

En varones adultos las concentraciones séricas de ferritina son alrededor de 100 µg/L, mientras que en las mujeres adultas son de casi 30 µg/L. A medida que se agotan los depósitos de hierro, la ferritina sérica desciende a <15 µg/L. Tales concentraciones son diagnósticas de ausencia de depósitos de hierro corporal.

Valoración de los depósitos de hierro de la médula ósea Aunque las reservas de hierro del RE pueden calcularse por la tinción de hierro del aspirado o biopsia de la médula ósea, la medición de la ferritina sérica ha sustituido en gran medida estos procedimientos para la determinación de las reservas de hierro (cuadro 126-3). La concentración sérica de ferritina es un indicador más eficaz de la sobrecarga de hierro que la tinción de la médula ósea para el mismo. Sin embargo, aparte del hierro de los depósitos, la tinción de la médula ósea proporciona información sobre el suministro real de hierro a los eritroblastos en desarrollo. En condiciones normales, cuando el frotis de médula ósea se tiñe para detección de hierro, entre 20 y 40% de los eritroblastos en desarrollo, denominados *sideroblastos*, presenta granos de ferritina visibles en su citoplasma. Esto significa que el hierro es más del necesario para la síntesis de hemoglobina. En los estados en los que está bloqueada la liberación del hierro de los depósitos, se detecta el hierro en el RE, pero los sideroblastos serán escasos o faltarán por completo. En los síndromes mielodisplásicos existe una disfunción mitocondrial y la acumulación de hierro en las mitocondrias se presenta en forma de collar en torno al núcleo del eritroblasto. Estas células se denominan *sideroblastos en anillo*.

Concentración de protoporfirina eritrocítica La protoporfirina es un intermediario en la vía de síntesis del hemo. En situaciones en las que aumenta la síntesis del hemo se acumula protoporfirina en el eritrocito, lo cual puede ser un reflejo de un suministro deficiente de hierro a los precursores eritroides para mantener la síntesis de hemoglobina. Los valores normales son <30 µg/100 mL de eritrocitos. En la ferropenia se observan valores superiores a 100 µg/100 mL. Las causas más frecuentes de aumento de la protoporfirina eritrocítica son la ferropenia absoluta o relativa y la intoxicación por plomo.

Concentraciones séricas de la proteína receptora de transferrina Como las células eritroides son las que más receptores de transferrina poseen en su superficie de entre todas las células del organismo y dado que se libera la proteína receptora de la transferrina (TRP, *transferrin receptor protein*) de las células a la circulación, las concentraciones séricas de la TRP reflejan la masa eritroide medular total. Otra situación en la que se incrementan las concentraciones de TRP es la ferropenia absoluta. Los valores normales determinados mediante inmunoanálisis son de 4 a 9 µg/L. Esta prueba de laboratorio se encuentra cada vez más disponible y, junto con la ferritina sérica, se utiliza para distinguir entre la deficiencia de hierro y la anemia de la inflamación crónica (véase más adelante).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial de una anemia microcítica hipocrómica sólo es necesario considerar tres trastornos aparte de la ferropenia (cuadro 126-4). El primero son los defectos hereditarios de la síntesis de las cadenas de globina: las talasemias. Se diferencian con facilidad de la ferropenia por las concentraciones séricas de hierro, porque en las talasemias es característico que los valores de sideremia y saturación de transferrina sean por lo menos normales, si no altos. Además, la amplitud de la distribución del volumen eritrocítico (RDW, *red blood cell distribution width*) es normal en la talasemia y elevada en la ferropenia.

La segunda enfermedad es la anemia de la inflamación (AI, también conocida como anemia de las enfermedades crónicas) con un suministro inadecuado de hierro a la médula ósea. La diferencia entre la anemia ferropriva verdadera y AI se encuentra entre los problemas diagnósticos encontrados a menudo por los médicos (véase más adelante). Las concentraciones de hierro suelen esclarecer el diagnóstico diferencial, porque la ferritina es normal o alta y el porcentaje de saturación de transferrina y la TIBC suelen ser inferiores a lo normal.

Por último, los síndromes mielodisplásicos son el tercer trastorno. Algunos pacientes con mielodisplasia padecen una alteración de la síntesis de hemoglobina con disfunción mitocondrial que tiene como consecuencia una interferencia en la incorporación del hierro al hemo. También en este caso los valores de hierro revelan la presencia de depósitos normales y un suministro más que suficiente a la médula, a pesar de la microcitosis y la hipocromía.

TRATAMIENTO ANEMIA FERROPÉNICA

La gravedad y la causa de la anemia ferropénica definen la estrategia de tratamiento. Como ejemplo, los ancianos sintomáticos con ferropenia intensa e inestabilidad cardiovascular necesitan transfusiones de eritrocitos. Las personas jóvenes con anemia compensada pueden tratarse de forma más conservadora con sustitución de hierro. La cuestión más importante en este último caso es la identificación precisa de la causa de la ferropenia.

En la mayor parte de los casos de ferropenia (embarazadas, niños y adolescentes en crecimiento, pacientes con episodios infrecuentes de hemorragia y quienes tienen una ingestión alimentaria deficiente de hierro) basta el tratamiento con hierro oral. En los pacientes con hemorragias de causa poco común o malabsorción son prioritarias las pruebas diagnósticas específicas y el tratamiento apropiado. Una vez realizado el diagnóstico de anemia ferropénica y su causa, hay tres modalidades terapéuticas fundamentales.

TRANSFUSIÓN DE ERITROCITOS

La transfusión de eritrocitos se reserva para las personas con anemia sintomática, inestabilidad cardiovascular, pérdida de sangre continua y excesiva, cualquiera que sea su origen, y aquellos que necesitan una cirugía inmediata. El tratamiento de estos pacientes está menos relacionado con la ferropenia que con las consecuencias de la anemia grave. Las transfusiones no sólo corrigen la anemia de forma aguda, sino que los eritrocitos transfundidos proporcionan una fuente de hierro para su reutilización, asumiendo que no se pierden por una hemorragia continua. La transfusión estabiliza al paciente mientras se revisan las otras opciones.

TRATAMIENTO CON HIERRO ORAL

En un paciente asintomático con anemia ferropénica establecida, suele ser suficiente el tratamiento con hierro por vía oral. Se cuenta con múltiples preparados, que van desde sales de hierro simples hasta compuestos complejos de hierro diseñados para su liberación sostenida a lo largo de todo el intestino delgado (cuadro 126-5). Aunque los diversos preparados contienen cantidades distintas de hierro, en general se absorben bien y son eficaces en el tratamiento. Algunos contienen otros compuestos orientados a favorecer la absorción del hierro, como el ácido cítrico. No está claro que los beneficios de estos compuestos

CUADRO 126-4 Diagnóstico de la anemia microcítica

Pruebas	Ferropenia	Inflamación	Talasemia	Anemia sideroblástica
Frotis	Micro/hipo	Normal micro/hipo	Micro/hipo con dianocitos	Variable
Sideremia (µg/100 mL)	<30	<50	Normal a alta	Normal a alta
TIBC (µg/100 mL)	>360	<300	Normal	Normal
Saturación (%)	<10	10-20	30-80	30-80
Ferritina (µg/L)	<15	30-200	50-300	50-300
Clase de hemoglobina	Normal	Normal	Anormal con talasemia β; puede ser normal con talasemia α	Normal

Abreviatura: TIBC, capacidad total de fijación de hierro.

CUADRO 126-5 Preparados orales de hierro

Nombre genérico	Comprimido (contenido en hierro), mg	Jarabe (contenido en hierro), mg en 5 ml
Sulfato ferroso	325 (65)	300 (60)
	195 (39)	90 (18)
De liberación prolongada	525 (105)	
Fumarato ferroso	325 (107)	
	195 (64)	100 (33)
Gluconato ferroso	325 (39)	300 (35)
Hierro-polisacáridos	150 (150)	100 (100)
	50 (50)	

justifiquen su costo. Por lo general, se administran hasta 200 mg de hierro elemental al día, normalmente como tres o cuatro comprimidos (cada uno con un contenido de 50 a 65 mg de hierro elemental) administrados en el transcurso del día. Lo más conveniente es tomar los preparados de hierro en ayuno, porque los alimentos pueden inhibir su absorción. Algunos pacientes con patología gástrica o cirugía gástrica previa necesitan un tratamiento especial con soluciones de hierro, porque la capacidad de retención del estómago puede estar reducida. La capacidad de retención es necesaria para disolver la cubierta del comprimido de hierro antes de la liberación de éste. Una dosis de 200 mg de hierro elemental por día debe dar lugar a la absorción de hasta 50 mg de hierro/día. Esto sostiene una producción de eritrocitos el doble o el triple de la normal en una persona cuya médula funciona bien y con un estímulo apropiado de eritropoyetina. Sin embargo, a medida que aumenta la concentración de hemoglobina disminuye la estimulación por la eritropoyetina y también la cantidad absorbida de hierro. El objetivo del tratamiento en personas con una anemia ferropénica no es sólo resolver la anemia, sino proporcionar depósitos de por lo menos 0.5 a 1 g de hierro. Para lograrlo es necesario mantener el tratamiento por un periodo de seis a 12 meses después de corregir la anemia.

De las complicaciones del tratamiento con hierro administrado por vía oral las más frecuentes son las molestias digestivas, que se observan en 15 a 20% de los pacientes. En estos casos, es frecuente que el dolor abdominal, las náuseas, los vómitos o el estreñimiento provoquen el incumplimiento del tratamiento. Si bien es útil administrar dosis bajas de hierro o preparados de liberación sostenida, en cierto número de enfermos los efectos digestivos secundarios son un obstáculo importante para un tratamiento eficaz.

La respuesta al tratamiento con hierro varía según el estímulo de la eritropoyetina y la tasa de absorción. El recuento reticulocítico debe incrementarse en cuatro a siete días luego del inicio del tratamiento y alcanza un máximo a la semana y media. La ausencia de respuesta puede deberse a una mala absorción, al incumplimiento terapéutico (frecuente) o a un diagnóstico confuso. Un método clínico útil para conocer la capacidad de absorción de hierro es la *prueba de tolerancia de hierro*. Se suministran al paciente (con el estómago vacío) dos comprimidos de hierro y se mide en forma seriada el hierro sérico en las 2 h siguientes. La absorción normal hace que el nivel de hierro sérico aumente a 100 µg/100 mL, como mínimo. Si persiste la ferropenia a pesar del tratamiento adecuado, es necesario cambiar a la administración parenteral del hierro.

TRATAMIENTO PARENTERAL CON HIERRO

Se administra hierro por vía intravenosa a los pacientes que no lo toleran por vía oral, cuyas necesidades son relativamente agudas o que necesitan hierro en forma continua, en general por una hemorragia de tubo digestivo persistente. El uso de hierro por vía parenteral se ha incrementado mucho en los últimos años, porque se ha reconocido que la eritropoyetina recombinante induce una gran demanda de hierro, la cual a menudo no es posible satisfacer mediante la liberación fisiológica de hierro de origen reticuloendotelial. Ha sido motivo de preocupación la seguridad del hierro parenteral y en particular de hierro dextrano. La tasa de reacciones adversas graves al hierro dextrano intravenoso es de 0.7%. Por fortuna, en Estados Unidos se cuenta con complejos de hierro novedosos, como el ferumoxitol, gluconato férrico sódico, sacarosa de hierro y carboximaltosa férrica, que tienen una tasa mucho más baja de efectos secundarios. El ferumoxitol suministra 510 mg de hierro por inyección, el gluconato férrico 125 mg por inyección, la carboximaltosa férrica 750 mg por inyección y la sacarosa de hierro 200 mg por inyección.

Hay dos maneras de emplear el hierro parenteral: una consiste en administrar la dosis total de hierro necesaria para corregir el déficit de hemoglobina y proporcionar al paciente depósitos de por lo menos 500 mg; la segunda es repetir dosis pequeñas de hierro parenteral por un periodo prolongado. Esta última opción es frecuente en los centros de diálisis, en los que no es raro que se administren 100 mg de hierro elemental a la semana por 10 semanas para aumentar la respuesta eritropoyética al tratamiento con eritropoyetina recombinante. La cantidad de hierro que necesita un paciente se calcula con la siguiente fórmula:

$$\text{Peso corporal (kg)} \times 2.3 \times (15 - \text{hemoglobina del paciente, g/100 mL}) + 500 \text{ o } 1\,000 \text{ mg (para los depósitos).}$$

Al administrar por vía intravenosa el hierro dextrano, debe vigilarse la aparición de reacciones anafilactoides; éstas casi nunca ocurren con los nuevos preparados. Los factores que se han relacionado con una reacción de tipo anafiláctico grave son los antecedentes de alergias múltiples o una reacción alérgica previa al dextrano (en el caso del hierro dextrano). Varios días después de la infusión de una dosis alta de hierro aparecen los síntomas generalizados como artralgias, erupción cutánea y febrícula. Éstos pueden estar relacionados con la dosis, pero no impiden el uso posterior del hierro parenteral en el paciente. Hasta la fecha, los pacientes con sensibilidad al hierro dextrano han podido tratarse sin peligro con otros preparados de hierro parenteral. Si se va a administrar una dosis alta de hierro dextrano (>100 mg), el preparado debe diluirse en glucosa al 5% en agua o solución salina a 0.9%. La solución de hierro se puede administrar en el transcurso de 60 a 90 min (en el caso de las dosis altas) o a una velocidad de infusión que resulte cómoda para la enfermera o el médico que la realiza. Aunque se recomienda una dosis de prueba (25 mg) de hierro parenteral, en realidad la infusión lenta de una dosis mayor de solución de hierro parenteral proporciona el mismo tipo de señal de alarma temprana que una dosis de prueba independiente. Si al principio de la infusión de hierro aparecen dolor precordial, sibilancias, disminución de la presión arterial u otras manifestaciones generales, la infusión de hierro, sea con una solución de dosis alta o con una dosis de prueba, debe suspenderse de inmediato.

OTRAS ANEMIAS HIPOPROLIFERATIVAS

Además de la anemia ferropénica ligera o moderada, las anemias hipoproliferativas se pueden dividir en cuatro categorías: 1) inflamación crónica; 2) nefropatía; 3) deficiencias endocrinas y nutricionales (estados hipometabólicos), y 4) lesión medular **(cap. 130)**. Con la inflamación crónica, la nefropatía o el hipometabolismo, la producción de eritropoyetina endógena es deficiente para el grado de anemia observado. En el caso de la anemia de la inflamación crónica (anemia de los procesos crónicos), la médula eritroide responde además de forma deficiente a la estimulación, en parte a causa de defectos de la *reutilización del hierro*. Dada la falta de estimulación adecuada por la eritropoyetina, el examen del frotis de sangre periférica sólo muestra algún reticulocito policromatófilo (de desplazamiento). En casos de ferropenia o de lesión de la médula ósea es frecuente observar elevaciones adecuadas de las concentraciones de eritropoyetina endógena, y en el frotis de sangre periférica aparecen reticulocitos de desplazamiento.

ANEMIA DE LA INFLAMACIÓN O INFECCIÓN AGUDA Y CRÓNICA (AI)

La anemia de la inflamación (que comprende inflamación, infección, lesión hística y trastornos vinculados a la liberación de citocinas proinflamatorias [p. ej., cáncer]) es una de las formas más frecuentes de anemia que se encuentran en la clínica y tal vez la más importante en el diagnóstico diferencial de la ferropenia, porque muchas de las características de la anemia obedecen a un suministro deficiente de hierro a la médula, a pesar de la presencia de depósitos de hierro normales o aumentados. Esto se refleja en un hierro sérico bajo, una saturación de transferrina de 15 a 20% y una ferritina sérica normal o aumentada. Las concentraciones séricas de ferritina suelen ser la característica diferencial más importante entre la anemia ferropénica verdadera y la eritropoyesis ferropénica vinculada a la inflamación. Es frecuente que las concentraciones de ferritina se incrementen en tres veces por encima de las basales en presencia de inflamación. Todos estos cambios se deben a los efectos de las citocinas inflamatorias y la hepcidina, la hormona esencial para la regulación del hierro, a distintos niveles de la eritropoyesis **(fig. 126-4)**.

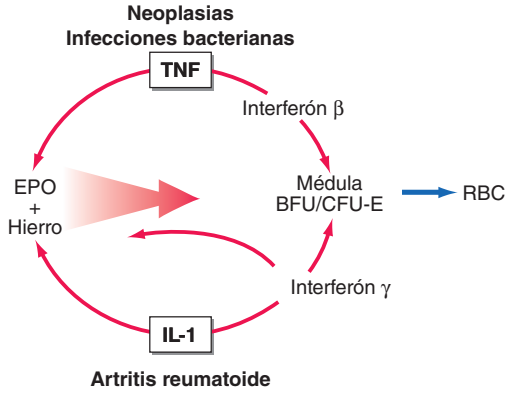


FIGURA 126-4. Supresión de la eritropoyesis por parte de las citocinas inflamatorias. Por medio de la liberación del TNF y del IFN-γ, las neoplasias y las infecciones bacterianas suprimen la producción de eritropoyetina (EPO), la liberación del hierro procedente de las reservas retículo endoteliales y la proliferación de los eritroblastos [unidades formadoras de colonias eritroaceleradoras y unidades formadoras de colonias eritroides (BFU/CFU-E, *burst forming units and erythroid colony forming units*)]. Los mediadores en individuos con vasculitis y artritis reumatoide son IL-1 e IFN-γ. Las ***flechas rojas*** indican los sitios donde se ejercen los efectos inhibidores de la citocina inflamatoria. RBC, eritrocitos.

La interleucina 1 (IL-1) disminuye en forma directa la producción de eritropoyetina en respuesta a la anemia. La IL-1, mediante la liberación de interferón γ (IFN-γ) por células accesorias, suprime la respuesta de la médula eritroide a la eritropoyetina, un efecto que se puede vencer con la administración de más eritropoyetina *in vitro* e *in vivo*. Además, el factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*), al actuar por medio de la liberación de IFN-γ por parte de células del estroma de médula ósea, suprime también la respuesta a la eritropoyetina. La hepcidina, producida en el hígado, se incrementa en la inflamación a través de una vía mediada por IL-6 y actúa para suprimir la absorción y liberación de hierro de los sitios de almacenamiento.

El resultado global es la anemia hipoproliferativa crónica con cambios clásicos en el metabolismo del hierro. La anemia se agrava todavía más por el acortamiento leve o moderado de la supervivencia de los eritrocitos.

En la inflamación crónica, la enfermedad subyacente es la que determina la gravedad y las características de la anemia. Por ejemplo, muchos enfermos de cáncer padecen anemia, que suele ser normocítica y normocrómica. En cambio, los pacientes con artritis reumatoide activa de larga evolución o con infecciones crónicas, como la tuberculosis, presentan anemia microcítica e hipocrómica. En ambos casos la médula ósea es hipoproliferativa, pero las diferencias en los índices eritrocíticos son el reflejo de las existentes en la disponibilidad de hierro para la síntesis de hemoglobina. En ocasiones los trastornos que se vinculan con inflamación crónica conllevan también hemorragias crónicas. En tales circunstancias puede necesitarse una tinción para hierro del aspirado de la médula ósea a fin de excluir una ferropenia absoluta. Sin embargo, la administración de hierro en estos casos corregirá el componente de ferropenia de la anemia, sin modificar el componente inflamatorio.

La anemia vinculada a la inflamación o la infección aguda suele ser leve, pero con el tiempo se hace más pronunciada. La infección aguda produce un descenso de la concentración de hemoglobina de 2 o 3 g/100 mL en uno o dos días; esto suele estar relacionado en gran parte con la hemólisis de los eritrocitos próximos al final de su ciclo de vida natural. La fiebre y las citocinas liberadas ejercen una presión selectiva contra aquellas células que tienen más limitada su capacidad de mantener la membrana eritrocítica. En la mayoría de las personas esta anemia leve se tolera razonablemente bien, y si existen síntomas, se deben a la enfermedad subyacente. De forma ocasional, en los pacientes con cardiopatía preexistente, la anemia moderada (hemoglobina 10 a 11 g/100 mL) puede acompañarse de angina, intolerancia al ejercicio y disnea. En el cuadro 126-6 se presenta el perfil eritropoyético que diferencia la anemia de la inflamación de las otras causas de anemias hipoproliferativas.

ANEMIA DE NEFROPATÍA CRÓNICA

La nefropatía crónica progresiva suele acompañarse de anemia hipoproliferativa moderada a grave; el grado de anemia guarda relación con la fase de la nefropatía crónica. Los eritrocitos suelen ser normocíticos y normocrómicos. La concentración de reticulocitos es baja. La anemia se debe sobre todo a la incapacidad de producir cantidades suficientes de eritropoyetina y a un acortamiento de la supervivencia de los eritrocitos. En ciertas formas de insuficiencia renal aguda, la correlación entre la anemia y la función renal es más débil. Los pacientes con el síndrome hemolítico-urémico aumentan la eritropoyesis por reacción a la hemólisis, a pesar de una insuficiencia renal que hace necesaria la diálisis. La poliquistosis renal también tiene un grado menor de deficiencia de eritropoyetina en relación con el nivel de insuficiencia renal. Por el contrario, los diabéticos tienen un déficit de eritropoyetina más intenso con respecto al nivel de insuficiencia renal.

La valoración del hierro proporciona información que permite distinguir la anemia de la nefropatía crónica de otras formas de anemia hipoproliferativa (cuadro 126-6) y orientar el tratamiento. Los pacientes con anemia de origen renal suelen tener concentraciones séricas normales de hierro, TIBC y ferritina. Sin embargo, aquellos sometidos a hemodiálisis crónica pueden presentar una ferropenia a causa de la pérdida de sangre por el procedimiento de diálisis. En estos pacientes es necesario sustituir el hierro para lograr una respuesta adecuada al tratamiento con eritropoyetina (véase más adelante).

ANEMIA EN LOS ESTADOS HIPOMETABÓLICOS

Los pacientes en inanición, en especial de proteínas y quienes sufren diversos trastornos endocrinos que disminuyen el índice metabólico, pueden presentar anemia hipoproliferativa leve a moderada. La liberación de eritropoyetina por el riñón es sensible a las necesidades de O_2, no sólo a la concentración de O_2. Por tanto, en situaciones patológicas (como el hipotiroidismo y el ayuno) la producción de eritropoyetina se desencadena a niveles más bajos de presión de O_2, donde la actividad metabólica y la demanda de O_2 disminuyen.

Deficiencias endocrinas La diferencia de la concentración de hemoglobina entre los varones y las mujeres tiene relación con los efectos de los andrógenos y los estrógenos sobre la eritropoyesis. La testosterona y los esteroides anabolizantes aumentan la eritropoyesis; la castración y la administración de estrógenos a los varones disminuye la eritropoyesis. Los hipotiroideos y quienes sufren un déficit de hormonas hipofisarias pueden presentar también anemia leve. La patogenia puede complicarse por otras deficiencias nutricionales ya que la absorción de hierro y de ácido fólico también puede estar afectada por estos trastornos. La anemia suele revertirse con la corrección del déficit hormonal.

La anemia puede ser más grave en la enfermedad de Addison, según el nivel de la disfunción tiroidea y andrógena; sin embargo, la anemia llega a ser encubierta por la disminución del volumen plasmático. Una vez que se administra cortisol y se sustituye el volumen en estos pacientes, la concentración de hemoglobina puede disminuir con rapidez. La anemia moderada que aparece como complicación del hiperparatiroidismo suele deberse a una menor producción renal de eritropoyetina a causa de los efectos renales de la hipercalcemia o por un trastorno de la proliferación de los progenitores eritroides.

Inanición proteínica La disminución del aporte de proteínas en los alimentos puede ocasionar anemia hipoproliferativa leve a moderada; la prevalencia de esta forma de anemia llega a ser alta en los ancianos. Puede ser más grave en los pacientes en quienes la desnutrición es mayor. En el marasmo, en donde los pacientes tienen carencias tanto de proteínas como de calorías, la liberación de eritropoyetina se altera en proporción a la reducción del índice metabólico; sin embargo, el grado de anemia puede verse encubierto por la disminución del volumen y se hace evidente con la realimen-

CUADRO 126-6 Diagnóstico de las anemias hipoproliferativas

Pruebas	Ferropenia	Inflamación	Nefropatía	Estados hipometabólicos
Anemia	Leve a grave	Leve	Leve a grave	Leve
MCV (fl)	60-90	80-90	90	90
Morfología	Normo-microcítica	Normocítica	Normocítica	Normocítica
SI (μg/dL)	<30	<50	Normal	Normal
TIBC (μg/100 mL)	>360	<300	Normal	Normal
Saturación (%)	<10	10-20	Normal	Normal
Ferritina sérica (μg/L)	<15	30-200	115-150	Normal
Depósitos de hierro	0	2-4+	1-4+	Normal

Abreviaturas: MCV, volumen corpuscular medio (*mean corpuscular volume*); TIBC, capacidad total de fijación de hierro.

tación. Las carencias de otros nutrientes (hierro, folato) pueden complicar el cuadro clínico, pero no ser evidentes en el momento del diagnóstico. Las variaciones de los índices eritrocíticos con la realimentación deben propiciar un estudio de la situación del hierro, el folato y la vitamina B_{12}.

Anemia en las hepatopatías En los pacientes con hepatopatía crónica de casi cualquier origen puede aparecer una anemia hipoproliferativa leve. El frotis de sangre periférica puede mostrar equinocitos y estomatocitos por la acumulación de un exceso de colesterol en la membrana, a causa de la carencia de la lecitina colesterol aciltransferasa. La supervivencia de los eritrocitos se abrevia y la producción de eritropoyetina no basta para compensarla. En la hepatopatía alcohólica pueden complicar el tratamiento otras deficiencias nutricionales. La deficiencia de folato por un aporte insuficiente en la alimentación y la ferropenia por hemorragia y un consumo alimentario insuficiente pueden modificar los índices eritrocíticos.

TRATAMIENTO ANEMIAS HIPOPROLIFERATIVAS

Muchos pacientes con anemias hipoproliferativas recuperan la concentración normal de hemoglobina cuando se trata de manera adecuada la enfermedad subyacente. En aquellos casos en los que no es posible hacerlo, como sucede en los pacientes con insuficiencia renal terminal, cáncer y enfermedades inflamatorias crónicas, es indispensable administrar tratamiento para la anemia sintomática. Las dos formas más importantes de tratamiento son las transfusiones y la eritropoyetina.

TRANSFUSIONES

Los umbrales de transfusión se deben establecer con base en los síntomas del paciente. En general, los individuos sin enfermedades cardiovasculares o pulmonares graves pueden tolerar concentraciones de hemoglobina >8 g/100 mL y no necesitan intervención hasta que la hemoglobina disminuye por debajo de esa concentración. Algunos pacientes en situación fisiológica más delicada necesitan que se mantenga su concentración de hemoglobina >11 g/100 mL. Una unidad típica de concentrado de eritrocitos aumenta la concentración de hemoglobina 1 g/100 mL. Las transfusiones conllevan ciertos riesgos infecciosos **(cap. 138e)** y las transfusiones crónicas pueden producir sobrecarga de hierro. Como dato importante, el empleo generoso de sangre se ha vinculado con aumento de la morbilidad y la mortalidad, en particular en unidades de cuidados intensivos. Por tal razón, si no se confirma hipoxia hística, es preferible seguir una estrategia conservadora en el empleo de paquetes eritrocíticos.

ERITROPOYETINA (EPO)

La eritropoyetina tiene una utilidad particular en las anemias con concentraciones de eritropoyetina endógena inadecuadamente bajas, como en la nefropatía crónica o AI. Se debe estudiar el estado del hierro y completarlo, con el fin de lograr un efecto óptimo de la eritropoyetina. En los pacientes con nefropatía crónica la dosis habitual de EPO es de 50 a 150 U/kg tres veces a la semana por vía intravenosa (IV). Si las concentraciones de hierro son adecuadas se suelen alcanzar niveles de hemoglobina de 10 a 12 g/100 mL en cuatro a seis semanas; 90% de estos pacientes responde al tratamiento. Una vez que se ha logrado el objetivo de la hemoglobina se puede disminuir la dosis de eritropoyetina. La caída de la concentración de hemoglobina en el transcurso de un tratamiento con eritropoyetina suele indicar la presencia de una infección o del agotamiento del hierro. La toxicidad del aluminio y el hiperparatiroidismo pueden modificar también la respuesta a la eritropoyetina. Cuando existe una infección intercurrente es preferible interrumpir el tratamiento con eritropoyetina y corregir la anemia con transfusiones hasta que la infección se trate en forma adecuada. La dosis de EPO necesaria para corregir la anemia inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer es más elevada, hasta de 300 Ug/kg tres veces por semana y sólo en 66% de los pacientes se observa respuesta. Por la evidencia de que existe incremento en el riesgo de complicaciones tromboembólicas y progresión tumoral con la administración de EPO, deben sopesarse cuidadosamente los riesgos y beneficios de utilizar EPO en tales pacientes y debe planificarse la concentración ideal de hemoglobina para evitar transfusiones.

Los preparados de EPO de acción prolongada disminuyen la frecuencia con que deben aplicarse inyecciones. La darbepoyetina α, una EPO con modificación molecular y carbohidratos adicionales, muestra una semivida en la circulación tres a cuatro veces mayor que la EPO humana recombinada, lo que permite administrarla cada semana o cada 15 días.

127 Hemoglobinopatías

Edward J. Benz, Jr.

La hemoglobina es vital para el aporte normal de oxígeno a los tejidos; también está presente en los eritrocitos en concentraciones tan altas que pueden modificar su forma, capacidad de deformarse y su viscosidad. Las hemoglobinopatías son trastornos que afectan la estructura, la función o la producción de hemoglobina. Suelen ser hereditarias y su gravedad va desde constituir un dato anormal en una prueba de laboratorio en una persona asintomática, hasta causar muerte fetal intrauterina. Las distintas formas en que se presentan incluyen anemia hemolítica, eritrocitosis, cianosis o estigmas vasooclusivos.

PROPIEDADES DE LAS HEMOGLOBINAS HUMANAS

ESTRUCTURA DE LA HEMOGLOBINA

Durante la vida embrionaria, fetal y adulta se producen diferentes hemoglobinas **(fig. 127-1)**. Cada una consta de un tetrámero de cadenas polipeptídicas de globina: un par de cadenas similares a α de 141 aminoácidos de longitud y un par de cadenas similares a β de 146 aminoácidos. La principal hemoglobina del adulto, HbA, tiene la estructura $\alpha_2\beta_2$. La hemoglobina fetal HbF ($\alpha_2\gamma_2$) predomina durante la mayor parte del embarazo, y la HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$) es una hemoglobina menor del adulto. No es necesario considerar aquí las hemoglobinas embrionarias.

Cada cadena de globina envuelve entre sus pliegues un solo anillo hemo, que consiste en un anillo de protoporfirina IX que forma un complejo con un único átomo de hierro en estado ferroso (Fe^{2+}). Cada fracción hemo puede unir una única molécula de oxígeno, de modo que cada molécula de hemoglobina puede transportar hasta cuatro moléculas de oxígeno.

Las secuencias de aminoácidos de las diferentes globinas son muy semejantes entre sí. Cada una tiene una *estructura secundaria* muy helicoidal. Sus *estructuras terciarias* globulares motivan que las superficies externas tengan abundantes aminoácidos polares (hidrófilos) que facilitan la solubilidad y que el interior esté revestido de grupos no polares, que forman una "bolsa" hidrófoba en la que se inserta el hemo. La *estructura* tetramérica *cuaternaria* de la hemoglobina contiene dos dímeros αβ. Múltiples interacciones estrechas (es decir, contactos $\alpha_1\beta_1$) mantienen juntas las cadenas α y β. El tetrámero completo se conserva unido por interfases (es decir, contactos $\alpha_1\beta_2$) entre la cadena similar a α de un dímero y la cadena distinta de α, del otro dímero.

El tetrámero de hemoglobina es muy soluble, pero las cadenas individuales de globina son insolubles. La globina no combinada se precipita y forma inclusiones que dañan a la célula y pueden desencadenar apoptosis. La síntesis normal de cadenas de globina está equilibrada, de forma tal que cada nueva cadena α o diferente a α sintetizada, encontrará una pareja a la que unirse para formar la hemoglobina.

Las propiedades principales que se alteran en las hemoglobinopatías son la solubilidad y la unión reversible del oxígeno. Ambas dependen sobre todo de los aminoácidos hidrófilos de la superficie, de los aminoácidos hidrófobos que revisten la bolsa de hemo, de una histidina clave en la hélice F y de los aminoácidos que forman las superficies de contacto $\alpha_1\beta_1$ y $\alpha_1\beta_2$. Las mutaciones en estas regiones estratégicas tienden a ser las que modifican la afinidad o solubilidad del oxígeno.

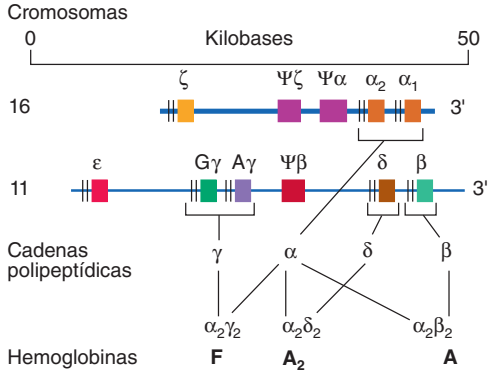


FIGURA 127-1. Genes de la globina. Los genes tipo α (α, ξ) están codificados en el cromosoma 16; los genes de tipo β (β, γ, δ, ε) están codificados en el cromosoma 11. Los genes ζ y ε codifican globinas embrionarias.

FUNCIÓN DE LA HEMOGLOBINA

Para apoyar el transporte de oxígeno, la hemoglobina debe unirse con eficacia al O_2 con las presiones parciales de oxígeno (Pao_2) que se encuentran en el alvéolo, conservarlo durante la circulación y liberarlo en los tejidos al nivel de los lechos capilares hísticos. La captación y liberación de oxígeno en un espectro relativamente estrecho de presiones de ese gas depende de una propiedad inherente de la disposición tetramérica de las subunidades de hemo y de globina en el seno de la molécula de hemoglobina, que se denomina *cooperatividad* o *interacción hemo-hemo*.

Con presiones de oxígeno bajas, el tetrámero de hemoglobina está por completo desoxigenado (fig. 127-2). El oxígeno empieza a unirse con lentitud a medida que aumenta la presión de O_2. Sin embargo, apenas se une al tetrámero un poco del gas, tiene lugar un rápido enderezamiento de la pendiente de la curva. Por consiguiente, las moléculas de hemoglobina que han unido parte del oxígeno aumentan su afinidad por el mismo, y así incrementa su capacidad de combinarse con más gas. Esta curva de equilibrio del oxígeno en forma de S (sigmoide) (fig. 127-2), a lo largo de la cual se pueden producir grandes cargas *y descargas* de ese gas en un espectro estrecho de presiones, tiene más utilidad fisiológica que la curva hiperbólica de alta afinidad de los monómeros individuales.

La afinidad por el oxígeno se modula por diversos factores. El efecto de Bohr es la capacidad de la hemoglobina para descargar más oxígeno a los tejidos a un pH bajo. Se debe a la acción estabilizadora de los protones sobre la desoxihemoglobina, la cual fija protones con más facilidad con la oxihemoglobina porque ésta es más débil (fig. 127-2). Por consiguiente, la hemoglobina tiene menos afinidad por el oxígeno a un pH bajo. La principal molécula pequeña que modifica la afinidad por el oxígeno en los seres humanos es el 2,3-difosfoglicerato (2,3-BPG, *2,3-bisphosphoglycerate*, antes denominado 2,3-DPG), que reduce la afinidad por el oxígeno cuando se une a la hemoglobina. La HbA tiene una afinidad razonablemente alta por el 2,3-BPG. La hemoglobina se fija también en forma reversible al ácido nítrico; esta interacción modifica el tono vascular, pero su importancia clínica aún no se comprende por completo.

El transporte adecuado de oxígeno depende de la estructura tetramérica de las proteínas, de la disposición apropiada de los aminoácidos hidrofílicos e hidrofóbicos y de las interacciones con protones de 2,3-BPG.

DESARROLLO DE LA BIOLOGÍA DE LAS HEMOGLOBINAS HUMANAS

Los eritrocitos aparecen unas seis semanas después de la concepción y contienen las hemoglobinas embrionarias Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$), Hb Gower I ($\zeta_2\varepsilon_2$) y Hb Gower II ($\alpha_2\varepsilon_2$). Entre las semanas 10 y 11 predomina la hemoglobina fetal (HbF; $\alpha_2\gamma_2$). El cambio a la síntesis casi exclusiva de hemoglobina de adulto (HbA; $\alpha_2\beta_2$) se produce a las 38 semanas (fig. 127-1). Por tanto, los fetos y recién nacidos necesitan globina α pero no globina β para una gestación normal. Uno de los avances principales en la comprensión de la transición de HbF a HbA es la posibilidad de demostrar que el factor de transcripción BclIIa tiene una importancia fundamental en su regulación. Durante la vida posnatal se produce una pequeña cantidad de HbF. Unos cuantos clones de eritrocitos llamados *células F* son descendencia de un pequeño conjunto de precursores eritroides inmaduros (BFU-e) que conservan la capacidad para producir HbF. Las presiones intensas a las que es sometida la serie eritroide, como las anemias hemolíticas pronunciadas, el trasplante de médula ósea o la quimioterapia contra el cáncer causa el reclutamiento de más BFU-e potentes. Por eso, en algunos pacientes con drepanocitosis o talasemia la concentración de HbF tiende a aumentar. Es probable que este fenómeno explique el potencial de la hidroxiurea para incrementar la HbF en los adultos. Asimismo, ciertos fármacos como el butirato y los inhibidores de la histona desacetilasa también activan en forma parcial los genes de la globina fetal después del nacimiento.

GENÉTICA Y BIOSÍNTESIS DE LA HEMOGLOBINA HUMANA

Las hemoglobinas humanas están codificadas en dos complejos de genes con un vínculo muy cercano; los genes de globina similar a α están agrupados en el cromosoma 16, y los genes similares a β en el cromosoma 11 (fig. 127-1). El complejo similar a α consiste en dos genes de globina α y una sola copia del gen ζ. El cúmulo distinto de α consiste en un único gen épsilon (ε), los genes de globina fetal Gγ y Aγ, y los genes adultos δ y β.

Cada gen está flanqueado por importantes secuencias reguladoras. Inmediatamente en dirección 5′ están los elementos promotores típicos necesarios para el ensamblado del complejo inductor de la transcripción. Las secuencias de la región colindante 5′ de los genes γ y β parecen ser cruciales para la regulación correcta de estos genes en el desarrollo, mientras que los elementos que funcionan como facilitadores y silenciadores clásicos están situados en las regiones colindantes 3′. Los elementos de la región de control del *locus* (LCR, *locus control region*) localizados lejos en dirección 5′ parecen controlar el nivel global de expresión de cada complejo. Estos elementos logran sus efectos reguladores porque interactúan con factores de transcripción *trans*activos. Algunos de estos factores están en todas partes (p. ej., Sp1 y YY1), mientras que otros están más o menos restringidos a las células eritroides o hematopoyéticas (p. ej., GATA-1, NFE-2 y EKLF). El LCR que controla el complejo del gen de globina α es modulado por una proteína similar a SWI/SNF llamada *ATRX*; ésta, al parecer, influye en la remodelación de cromatina y en la metilación de DNA. El cuadro compuesto de talasemia α, retraso mental y mielodisplasia observado en algunas familias parece depender de mutaciones en la vía controlada por ATRX. Esta vía metabólica también modula genes expresados de manera específica durante la eritropoyesis, como los que codifican la síntesis de las

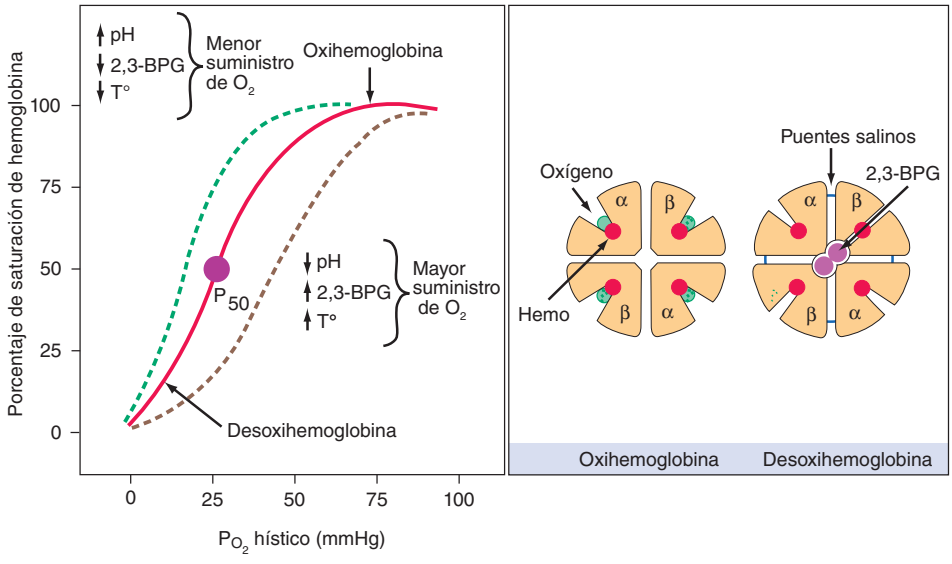


FIGURA 127-2. Curva de disociación oxígeno-hemoglobina. El tetrámero hemoglobínico puede unir cuatro átomos de oxígeno en los puntos de las moléculas del hemo en los que se encuentra el hierro. Cuando se une el oxígeno se liberan el 2,3-BPG y el CO_2. Los puentes salinos se rompen y cada molécula de globina cambia su conformación para facilitar la unión del oxígeno. La liberación del oxígeno a los tejidos es el proceso inverso: se forman puentes salinos y se unen al 2,3-BPG y al CO_2. La desoxihemoglobina no liga bien el oxígeno hasta que el eritrocito recupera un pH más alto, ya que el pH es el modulador más importante de la afinidad por el O_2 (efecto Bohr). Cuando en los tejidos se producen ácidos, la curva de disociación se desvía hacia la derecha, y se facilita así la cesión de oxígeno y la unión del CO_2. La alcalosis tiene el efecto opuesto y disminuye el suministro de oxígeno a los tejidos.

enzimas para la biosíntesis del hemo. La diferenciación normal de los eritrocitos necesita la expresión coordinada de los genes de la globina con los genes que intervienen en el metabolismo del hemo y del hierro. Los precursores del eritrocito contienen la proteína estabilizadora de la hemoglobina α (AHSP, α-*hemoglobin stabilizing protein*), que intensifica el plegamiento y la solubilidad de la globina α, que por lo demás se desnaturaliza con facilidad, lo que causa precipitados insolubles. Tales precipitados son importantes en los síndromes de talasemia y en determinados trastornos que cursan con hemoglobina inestable. La variación polimórfica en la cantidad o en la capacidad funcional de la AHSP explica en parte las variaciones clínicas observadas en los pacientes que heredan mutaciones idénticas de talasemia.

CLASIFICACIÓN DE LAS HEMOGLOBINOPATÍAS

Hay cinco clases principales **(cuadro 127-1)**. Las *hemoglobinopatías estructurales* se producen cuando las mutaciones modifican la secuencia de aminoácidos de una cadena de globina y alteran así las propiedades fisiológicas de las variantes de hemoglobina y provocan las manifestaciones clínicas características. Las variantes de hemoglobina de mayor importancia clínica se polimerizan de forma anormal, como sucede en la drepanocitosis o muestran solubilidad o afinidad alterada por el oxígeno. Los *síndromes talasémicos* surgen a partir de mutaciones que afectan la producción o la traducción del mRNA de la globina, lo que lleva a una biosíntesis deficiente de la cadena de globina. Las alteraciones clínicas son atribuibles al suministro insuficiente de hemoglobina y al desequilibrio en la producción de las distintas cadenas, lo que origina la destrucción prematura de eritroblastos y eritrocitos. Las *variantes de hemoglobina talasémicas* combinan las características de la talasemia (p. ej., la biosíntesis anormal de globina) y de las hemoglobinopatías estructurales (p. ej., una secuencia de aminoácidos anormal). La *persistencia hereditaria de hemoglobina fetal* (HPFH, *hereditary persistence of fetal hemoglobin*) se caracteriza por la síntesis de grandes cantidades de hemoglobina fetal en la vida adulta. Las *hemoglobinopatías adquiridas* consisten en modificaciones de la molécula de hemoglobina por medio de toxinas (p. ej., methemoglobinemia adquirida) y anomalías clonales en la síntesis de hemoglobina (es decir, concentración alta de HbF en preleucemia y talasemia α en las enfermedades mieloproliferativas).

CUADRO 127-1 Clasificación de las hemoglobinopatías

I. Hemoglobinopatías estructurales: hemoglobinas con alteraciones de la secuencia de aminoácidos que causan alteraciones de la función o de las propiedades físicas o químicas
   - A. Polimerización anómala de la hemoglobina: HbS, drepanogénesis de la hemoglobina
   - B. Alteración de la afinidad por el oxígeno
     1. Alta afinidad: policitemia
     2. Baja afinidad: cianosis, pseudoanemia
   - C. Hemoglobinas que se oxidan con facilidad
     1. Hemoglobinas inestables: anemia hemolítica, ictericia
     2. Hemoglobinas M: metahemoglobinemia, cianosis

II. Talasemias: biosíntesis deficiente de las cadenas de globina
   - A. Talasemias α
   - B. Talasemias β
   - C. Talasemias δβ, γδβ, αβ

III. Variantes de la hemoglobina talasémicas: Hb con estructura anormal vinculada con la herencia de un fenotipo talasémico
   - A. HbE
   - B. Hemoglobina CS (HbCS)
   - C. Hemoglobina Lepore

IV. Persistencia hereditaria de hemoglobina fetal, persistencia en adultos de concentraciones altas de HbF

V. Hemoglobinopatías adquiridas
   - A. Metahemoglobina por exposición a tóxicos
   - B. Sulfohemoglobina por exposición a tóxicos
   - C. Carboxihemoglobina
   - D. HbH en eritroleucemia
   - E. HbF alta en estados de estrés eritroide y displasia de la médula ósea

EPIDEMIOLOGÍA

Las hemoglobinopatías son muy frecuentes en las zonas geográficas en las que el paludismo es endémico. Se supone que este grupo de hemoglobinopatías refleja una ventaja selectiva de supervivencia para los eritrocitos anómalos, que al parecer ofrecen un entorno menos hospitalario para albergar a las fases intraeritrocíticas del ciclo vital del parásito. Los niños muy pequeños con talasemia α son *más* susceptibles a la infección por *Plasmodium vivax*, un parásito no letal. Entonces, es posible que la talasemia favorezca una protección natural contra la infección por *P. falciparum*, de mortalidad mayor.

Las talasemias son los trastornos genéticos más frecuentes en el mundo, y afectan a casi 200 millones de personas. Alrededor de 15% de los estadounidenses de raza negra es portador asintomático de una talasemia α; el rasgo talasémico α (menor) se detecta en 3% de tales individuos y en 1 a 15% de los de ascendencia mediterránea. La incidencia de talasemia β es de 10 a 15% en las personas de origen mediterráneo y del sudeste asiático, y de 0.8% en los afroamericanos. El número de casos graves de talasemia en Estados Unidos es de casi 1 000. La drepanocitosis es la hemoglobinopatía estructural más común; su forma heterocigota afecta a casi 8% de los afroamericanos y la forma homocigota a uno de cada 400. Entre 2 y 3% de los estadounidenses de raza negra es portador de un alelo de hemoglobina C.

HERENCIA Y ONTOGENIA

Las hemoglobinopatías son rasgos autosómicos codominantes, es decir, los heterocigotos compuestos que heredan un alelo mutante anormal diferente de cada progenitor presentan características combinadas. Por ejemplo, los pacientes que heredan drepanocitosis talasémica β presentan rasgos de talasemia β y de drepanocitosis. La cadena α está presente en HbA, HbA_2 y HbF; por tanto, las mutaciones de la cadena α causan anomalías en las tres. Las hemoglobinopatías de la globina α son sintomáticas en la vida uterina y después del nacimiento, porque es necesario el funcionamiento normal del gen de la globina α durante toda la gestación y en la vida adulta. En cambio, los lactantes con hemoglobinopatías de la globina α son asintomáticos hasta los tres a nueve meses de edad, cuando la HbA sustituyó en forma amplia a la hemoglobina F. Por tanto, la prevención o reversión parcial de esta sustitución debe ser un tratamiento eficaz de las hemoglobinopatías de cadena β.

DETECCIÓN Y DESCRIPCIÓN DE LAS HEMOGLOBINOPATÍAS

MÉTODOS GENERALES

La electroforesis se utiliza de manera amplia para analizar la hemoglobina. La electroforesis a un pH de 8.6 en membranas de acetato de celulosa es muy sencilla, económica y confiable como estudio inicial de detección; en gel agar a un pH de 6.1 con citrato como amortiguador se utiliza a menudo como método complementario porque cada técnica permite detectar distintas variedades. Algunas de las variedades más importantes no son detectables en la electroforesis. Estas hemoglobinas mutantes por lo general pueden identificarse con técnicas más especializadas, como la espectroscopia de masa, que ha sustituido con rapidez a la electroforesis para el análisis inicial.

A menudo es deseable obtener el perfil de la hemoglobina. La HbA_2 a menudo se incrementa en el rasgo de talasemia β, pero en la ferropenia disminuye. La HbF se incrementa en la persistencia hereditaria de hemoglobina fetal, algunas talasemias β y durante ciertos periodos de tensión de la serie eritroide o displasia medular. También es necesario medir cada hemoglobina para clasificar el rasgo drepanocítico, los síndromes de talasemia drepanocítica o la enfermedad por células germinativas hematopoyéticas (HbSC) y para vigilar el avance de la exsanguinotransfusión para reducir el porcentaje de HbS circulante. En la mayor parte de los laboratorios éstas se miden sólo cuando se solicita en forma específica. En varios laboratorios de referencia se realiza una caracterización completa, incluida la secuenciación de los aminoácidos o la clonación y la secuenciación génicas.

Como algunas variantes pueden migrar con la HbA o la HbS (hemoglobina falciforme), la valoración electroforética debe considerarse siempre incompleta a menos que se realicen también pruebas funcionales en busca de mutación falciforme de la hemoglobina, solubilidad de ella o afinidad por el oxígeno, según esté indicado por el cuadro clínico inicial. La mejor estrategia para saber si hay mutación falciforme consiste en medir el grado en que la hemoglobina se vuelve insoluble, o en forma de gel, cuando se desoxigena (es decir, prueba de solubilidad de "falciformación"). Las hemoglobinas inestables se detectan por su precipitación en isopropanol o

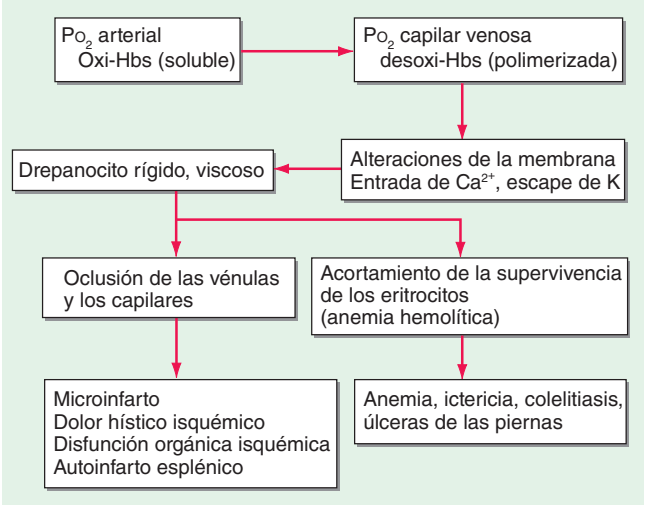


FIGURA 127-3. Fisiopatología de la crisis drepanocítica.

después de calentar a 50°C. Las variantes de alta afinidad y de baja afinidad por el O_2 se detectan cuantificando P_{50}, la presión parcial de O_2 a la que la muestra de hemoglobina se satura a 50% con dicho gas. En casi todos los laboratorios clínicos se suelen practicar como técnicas de urgencia, las mediciones directas de los porcentajes de carboxihemoglobina y metahemoglobina, empleando métodos espectrofotométricos.

La valoración con pruebas de laboratorio es un complemento y no el elemento diagnóstico primario. El diagnóstico se define mejor si se identifican datos característicos de la anamnesis, signos físicos, morfología en el frotis de sangre periférica y anomalías en la biometría hemática completa (p. ej., microcitosis importante con anemia mínima, en el rasgo talasémico).

HEMOGLOBINAS CON ESTRUCTURAS ANORMALES

SÍNDROMES DREPANOCÍTICOS

Los síndromes drepanocíticos son causados por una mutación del gen de la globina β que sustituye por valina el sexto aminoácido, el ácido glutámico. La HbS ($\alpha_2\beta_2^{6\ Glu\rightarrow Val}$) se polimeriza de forma reversible cuando se desoxigena para formar una red gelatinosa de polímeros fibrosos que incrementa la rigidez de la membrana del eritrocito, aumenta la viscosidad y produce deshidratación por escape de potasio y entrada de calcio (fig. 127-3). Estos cambios producen también la forma de hoz característica. Los drepanocitos pierden la flexibilidad necesaria para atravesar los capilares finos. Poseen membranas "pegajosas" que se adhieren de manera anormal al endotelio de las vénulas pequeñas. Estas anomalías provocan episodios impredecibles de vasooclusión microvascular y destrucción prematura de los eritrocitos (anemia hemolítica). La hemólisis ocurre porque el bazo destruye los eritrocitos anormales. Las células rígidas y adherentes obstruyen también los capilares y las vénulas pequeñas y con ello desencadenan isquemia hística, dolor agudo y lesión gradual de los órganos terminales. Este componente venooclusivo suele dominar la evolución clínica. Entre las manifestaciones más importantes están los accesos de dolor isquémico (es decir, crisis dolorosas) y la disfunción isquémica o infarto franco del bazo, sistema nervioso central, huesos, articulaciones, hígado, riñones y pulmones (fig. 127-3).

Algunos síndromes drepanocíticos se producen por la herencia de HbS de un progenitor y de otra hemoglobinopatía, como la talasemia β o HbC ($\alpha_2\beta_2^{6\ Glu\rightarrow Lys}$) del otro. La drepanocitosis, que es la enfermedad prototípica, es el estado homocigoto respecto de HbS (cuadro 127-2).

Manifestaciones clínicas de la drepanocitosis La mayoría de los pacientes con síndromes drepanocíticos padece anemia hemolítica, con valores del hematocrito de 15 a 30% y reticulocitosis importante. Se pensó alguna vez que la anemia ejercía efectos protectores contra la vasooclusión, al disminuir la viscosidad sanguínea. Sin embargo, la evolución natural y los estudios de fármacos sugieren que un *aumento* del hematocrito con inhibición de la reticulocitosis por retroacción, puede resultar beneficioso, incluso a pesar del incremento de la viscosidad sanguínea. La participación de los reticulocitos adherentes en la vasooclusión puede ser la explicación de estos efectos paradójicos.

La granulocitosis es común. El recuento leucocítico puede fluctuar de forma sustancial e impredecible durante las crisis dolorosas, las infecciones o las enfermedades intercurrentes, o entre los intervalos entre ellas.

La vasooclusión causa manifestaciones diversas; los episodios intermitentes en las estructuras conjuntivas y locomotoras producen isquemia dolorosa que se manifiesta en forma de dolor espontáneo y a la palpación aguda, fiebre, taquicardia y ansiedad. Estos episodios recurrentes, denominados *crisis dolorosas*, son la manifestación clínica más común; su frecuencia y gravedad son muy variables. El dolor puede aparecer en casi cualquier lugar del cuerpo y durar pocas horas a dos semanas. Las crisis repetidas que obligan a la hospitalización (>3 por año) guardan relación con una menor supervivencia en la vida adulta, lo que sugiere que estos episodios conllevan acumulación de daños en los órganos afectados en forma crónica. Entre los factores que las producen se cuentan la infección, la fiebre, el ejercicio excesivo, la ansiedad, las variaciones repentinas de la temperatura, la hipoxia o los medios de contraste hipertónicos.

Los microinfartos repetidos destruyen tejidos que tienen lechos microvasculares con tendencia a formar drepanocitos. Por eso, es frecuente que el bazo se infarte en los primeros 18 a 36 meses de vida, lo que causa susceptibilidad a las infecciones, en particular a las neumocócicas. La obstrucción venosa aguda del bazo (*crisis de secuestro esplénico*), un hecho poco frecuente en la niñez temprana, puede requerir de transfusión, esplenectomía o ambas, de forma urgente, para evitar el atrapamiento de todo el gasto arterial en el bazo obstruido. La oclusión de los vasos de la retina puede ocasionar hemorragia, neovascularización y, al final, desprendimientos. De forma invariable, la necrosis papilar renal produce isostenuria. En adultos, la necrosis renal más extensa culmina en insuficiencia renal, una causa tardía frecuente de muerte. La isquemia ósea y articular puede causar necrosis aséptica (en especial de la cabeza del fémur o del húmero), artropatía crónica e inusitada propensión a la osteomielitis, que puede deberse a microorganismos como *Salmonella*, que rara vez se identifican en otros contextos. El *síndrome de mano-pie* se debe a infartos dolorosos de los dedos y dactilitis. La apoplejía es en especial frecuente en los niños, un pequeño grupo de los cuales sufre episodios repetidos; es menos común en adultos y suele ser hemorrágica. Una complicación muy dolorosa en los varones es el priapismo, debido al infarto del drenaje venoso peniano y la consecuencia frecuente es la impotencia permanente. Es probable que las úlceras crónicas de las extremidades inferiores surjan por isquemia e infección sobreañadida de la circulación distal.

El *síndrome torácico agudo* es una manifestación peculiar que se caracteriza por dolor precordial, taquipnea, fiebre, tos y desaturación arterial de oxígeno. Puede simular cuadros como neumonía, embolia pulmonar, infarto y embolia de la médula ósea, isquemia miocárdica o un infarto pulmonar *in situ*. Se piensa que el síndrome torácico agudo refleja drepanogénesis en el propio pulmón, lo que produce dolor y disfunción pulmonar transitorios. Puede resultar difícil o imposible diferenciar el síndrome torácico agudo, de otras entidades. Los trastornos subyacentes o concomitantes más frecuentes con este síndrome son el infarto pulmonar y la neumonía. Los episodios repetidos de dolor precordial agudo guardan relación con una menor supervivencia. En la fase aguda, la disminución de la saturación arterial de oxígeno es en especial ominosa, porque estimula la drepa-

CUADRO 127-2 Manifestaciones clínicas de las hemoglobinopatías drepanocíticas

Trastorno	Manifestaciones clínicas	Concentración de hemoglobina, g/L (g/100 mL)	Volumen corpuscular medio, fl	Electroforesis de las hemoglobinas
Rasgo drepanocítico	Ninguna; hematuria indolora infrecuente	Normal	Normal	HbS/A: 40/60
Drepanocitosis	Crisis vasooclusivas con infartos del bazo, encéfalo, médula, riñón, pulmón; necrosis óseas asépticas; litiasis biliar; priapismo; úlceras de las piernas	70-100 (7-10)	80-100	HbS/A: 100/0 HbF: 2-25%
Talasemia S/β°	Crisis vasooclusivas; necrosis óseas asépticas	70-100 (7-10)	60-80	HbS/A: 100/0 HbF: 1-10%
Talasemia S/β+	Crisis y necrosis asépticas raras	100-140 (10-14)	70-80	HbS/A: 60/40
Hemoglobina SC	Crisis y necrosis asépticas raras; hematuria indolora	100-140 (10-14)	80-100	HbS/A: 50/0 HbC: 50%

nogénesis masiva. Los episodios repetidos de crisis pulmonares crónicas, agudas o subagudas causan hipertensión y corazón pulmonares, una causa cada vez más frecuente de muerte a medida que los pacientes sobreviven más. Hay mucha controversia en relación con la posible participación de la HbS plasmática en el NO_2 antioxidante, lo que aumenta el tono vascular pulmonar. Los estudios clínicos del sildenafilo para restablecer la concentración de NO_2 fueron interrumpidos por sus efectos secundarios.

El daño subagudo o crónico al SNC en ausencia de apoplejía evidente es un fenómeno común y angustiante que inicia en la infancia temprana. Las técnicas modernas de imagen funcional han señalado la disfunción circulatoria, tal vez por vasculopatía drepanocítica en el SNC y tales cambios tienen correlación con las anomalías cognitivas y conductuales en niños y adultos jóvenes. Es importante ser consciente de estos cambios sutiles, porque pueden complicar el tratamiento clínico o interpretarse de manera equivocada como "pacientes con conductas difíciles".

Los síndromes drepanocíticos generan interés por su heterogeneidad clínica. Algunos pacientes permanecen prácticamente asintomáticos hasta la edad adulta o incluso durante toda ella, mientras que otros sufren desde la niñez temprana crisis repetidas que obligan a la hospitalización. Los individuos con talasemia drepanocítica y drepanocitosis-HbE tienden a mostrar síntomas similares, un poco más leves, quizá por el efecto de mejoría que tiene la producción de otras hemoglobinas en el interior del eritrocito. La enfermedad por hemoglobina SC, una de las variantes más frecuentes de drepanocitosis, a menudo se caracteriza por menor intensidad de anemia hemolítica y mayor propensión a desarrollar retinopatía y necrosis aséptica de los huesos. Sin embargo, en la mayor parte de los aspectos las manifestaciones clínicas son similares a las de la drepanocitosis. Algunas variantes raras de la hemoglobina empeoran la drepanogénesis.

La variabilidad clínica en los pacientes que heredan la misma mutación patógena (hemoglobina drepanocítica) ha convertido la drepanocitosis en el centro de los esfuerzos para identificar polimorfismos genéticos modificadores en otros genes que pudieran explicar la heterogeneidad. La complejidad de los datos obtenidos hasta el momento disminuye la expectativa de que el análisis amplio del genoma revele perfiles individualizados que permitan predecir la evolución clínica de un paciente. No obstante, de estos análisis de genes modificadores han surgido una serie de pautas interesantes. Por ejemplo, los genes que afectan la respuesta inflamatoria o la expresión de las citocinas al parecer son modificadores potenciales. Es posible que los genes que afectan la regulación transcripcional de linfocitos tengan una función.

Manifestaciones clínicas del rasgo drepanocítico Este rasgo suele ser asintomático. La anemia y las crisis dolorosas son muy raras. Un síntoma poco común, pero muy característico, es la hematuria asintomática, que a menudo se observa en varones adolescentes y que probablemente se debe a la necrosis papilar. La isostenuria es una manifestación más común del mismo trastorno. Se ha descrito el esfacelo de las papilas con obstrucción ureteral, al igual que casos aislados de drepanogénesis masiva o muerte repentina a causa de la exposición a grandes altitudes o grados extremos de ejercicio y deshidratación. Se recomienda evitar la deshidratación o el ejercicio físico extremo.

Diagnóstico Se sospecha la existencia de síndromes drepanocíticos con base en la anemia hemolítica característica, morfología de los eritrocitos **(fig. 127-4)** y episodios intermitentes de dolor isquémico. El diagnóstico se confirma por medio de la electroforesis de hemoglobina, espectroscopia de masa y las pruebas de drepanogénesis descritas. Es importante la definición detallada del perfil exacto de la hemoglobina del paciente, porque la talasemia drepanocítica y la enfermedad por hemoglobina SC tienen pronóstico y características clínicas diferentes. El diagnóstico suele corroborarse en la niñez, pero de forma ocasional algunos pacientes, en particular los que presentan estados heterocigotos compuestos, no tienen síntomas hasta el inicio de la pubertad, el embarazo o la edad adulta temprana. Es importante la obtención del genotipo de los miembros de la familia y las posibles parejas progenitoras, para el asesoramiento genético. Los detalles de los antecedentes de la niñez ayudan a confirmar el pronóstico y a seleccionar a los individuos aptos para los tratamientos experimentales o intensivos. Los factores con mayor morbilidad y mortalidad son: más de tres crisis por año que obligan a la hospitalización, neutrofilia crónica, antecedentes de secuestro esplénico o síndrome de mano-pie y segundos episodios de síndrome torácico agudo. Los pacientes con antecedente de apoplejía tienen mayor riesgo de sufrir episodios repetidos y necesitan exsanguinotransfusiones parciales, así como vigilancia estrecha con mediciones del flujo carotídeo con Doppler. Los pacientes con crisis graves o repetidas del síndrome torácico agudo necesitan apoyo de por vida mediante transfusiones y, de ser posible, se utilizan exsanguinotransfusiones parciales.

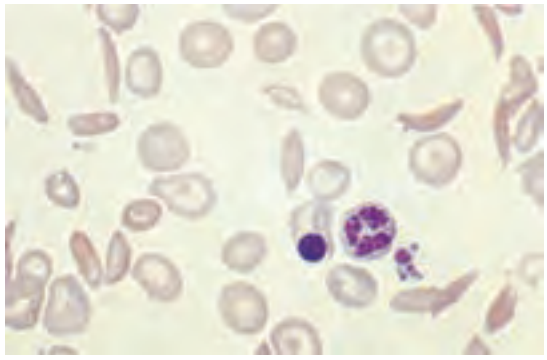


FIGURA 127-4. Drepanocitosis. Los eritrocitos elongados y semilunares que se identifican en este frotis representan células circulantes, con la deformación drepanocítica irreversible. También se observan células blanco y eritrocitos nucleados.

TRATAMIENTO SÍNDROMES DREPANOCÍTICOS

En los pacientes con tales síndromes los cuidados deben ser ininterrumpidos. La identificación de los síntomas es el mejor elemento para evitar las visitas al servicio de urgencias, la hospitalización y la habituación a los analgésicos narcóticos. Otras medidas preventivas son la exploración repetida con lámpara de hendidura para vigilar la aparición de retinopatía; la profilaxia antibiótica para pacientes sin bazo durante las manipulaciones dentales u otros procedimientos con penetración corporal; la hidratación intensiva por vía oral antes o durante los periodos de ejercicio extremo, la exposición al calor o al frío, la tensión emocional o la infección. Las vacunas con neumococos y *Haemophilus influenzae* son menos eficaces en individuos a los que se ha extirpado el bazo; por tal razón, hay que aplicarlas en fecha temprana de la vida a pacientes con drepanocitosis.

El tratamiento de una crisis dolorosa aguda consiste en hidratación vigorosa, valoración minuciosa en busca de las causas primarias (como la infección) y la analgesia intensiva inmediata, la analgesia regulada por el paciente (PCA, *patient-controlled analgesia*) o ambas técnicas. Para controlar el dolor intenso se administra morfina (0.1 a 0.15 mg/kg cada 3 a 4 h). El dolor óseo puede mejorar también con ketorolaco (30 a 60 mg como dosis inicial y continuar con 15 a 30 mg cada 6 a 8 h). La inhalación de óxido nitroso puede proporcionar analgesia a corto plazo, pero hay que tener cuidado de evitar la hipoxia y la depresión respiratoria. El óxido nitroso también incrementa la afinidad por el O_2 y aminora el aporte de éste a los tejidos. Debe ser utilizado sólo por expertos. Muchas crisis pueden tratarse en el domicilio con hidratación y analgesia, ambas por vía oral. Recurrir al servicio de urgencias se debe reservar para los síntomas muy intensos y para casos en los que se sospechan otros cuadros como infecciones. El oxígeno por vía nasal se utiliza según se considere apropiado para conservar la saturación arterial. Una gran parte de las crisis muestra resolución en uno y siete días. La transfusión de sangre se reserva para los casos extremos; la transfusión no acorta la crisis.

No hay ningún estudio definitivo para diagnosticar una crisis dolorosa aguda. Para un tratamiento apropiado es fundamental una estrategia que reconozca que la mayoría de los pacientes que describe los síntomas de una crisis realmente la tienen o padecen otro problema médico de importancia. Es indispensable la valoración diagnóstica diligente en busca de causas subyacentes, aunque pocas veces se les identifique. En los adultos se sospecha necrosis aséptica o artropatía drepanocítica, sobre todo si el dolor y la inmovilidad se repiten o se vuelven crónicos en una única localización. Los antiinflamatorios no esteroideos suelen ser eficaces en la artropatía drepanocítica.

El síndrome torácico agudo es una urgencia médica que debe tratarse en una unidad de cuidados intensivos. Se vigila con cuidado la hidratación para no desencadenar edema pulmonar, y la oxigenoterapia debe ser en especial enérgica para proteger la saturación arterial. La valoración diagnóstica en busca de neumonía o embolia pulmonar debe ser meticulosa, porque puede presentarse con síntomas atípicos. Es crucial la práctica de transfusiones a fin de mantener el hematocrito >30 y de la exsanguinotransfusión de urgencia si la saturación arterial

disminuye a <90%. Conforme los pacientes con síndromes drepanocíticos viven cada vez más y llegan al quinto y sexto decenios de vida, la insuficiencia renal terminal y la hipertensión pulmonar se están convirtiendo en las causas destacadas de morbilidad, en la fase terminal. En los últimos años se puede deteriorar la función cardiaca por una miocardiopatía drepanocítica o una coronariopatía prematura. Algunos pacientes con drepanocitosis han recibido trasplantes renales, pero a menudo experimentan aumento de la frecuencia y gravedad de las crisis, tal vez por la mayor frecuencia de infecciones a causa de la inmunodepresión.

El avance más importante en el tratamiento de la drepanocitosis ha sido la introducción de la hidroxiurea como piedra angular del tratamiento de los pacientes con síntomas graves. La hidroxiurea (10 a 30 mg/kg/día) aumenta el nivel de la hemoglobina fetal y puede ejercer efectos beneficiosos en la hidratación de los eritrocitos, la adhesión a la pared vascular y la supresión del número de granulocitos y reticulocitos; de hecho, la dosis se ajusta para mantener un recuento leucocítico de entre 5 000 y 8 000/μL. Los leucocitos y los reticulocitos pueden desempeñar una función importante en la patogenia de las crisis drepanocíticas y su supresión puede constituir un beneficio sustancial del tratamiento con hidroxiurea.

Se debe considerar el uso de hidroxiurea en pacientes que experimentan episodios repetidos de síndrome torácico agudo o más de tres crisis al año que causen hospitalización. Está en estudio la utilidad de este fármaco para reducir la incidencia de otras complicaciones (p. ej., priapismo, retinopatía), así como sus efectos secundarios a largo plazo. Sin embargo, a la fecha se ha documentado el riesgo de discrasia mínima de médula ósea. La hidroxiurea ofrece beneficios amplios a la mayor parte de los pacientes cuya enfermedad es lo suficientemente grave para afectar su estado funcional y puede mejorar la supervivencia. Las concentraciones de HbF se incrementan en la mayor parte de los pacientes en unos cuantos meses. La 5-azacitidina fue el primer fármaco antitumoral que demostró incrementar las concentraciones de HbF. Nunca alcanzó un uso amplio por preocupaciones con respecto a la toxicidad y carcinogénesis. Sin embargo, las dosis bajas del fármaco relacionado 5-desoxiazacitidina (decitabina) pueden elevar las concentraciones de HbF con perfil de toxicidad más aceptable. El trasplante de médula ósea puede proporcionar curación definitiva pero se sabe que es eficaz y seguro sólo en niños. Los estudios clínicos sobre regímenes de acondicionamiento de mieloablación parcial ("minitrasplante") probablemente apoyen el uso más amplio de esta modalidad en pacientes de edad avanzada. Las características pronósticas que justifican el trasplante de médula ósea son la presencia de crisis repetidas en etapas tempranas de la vida, un recuento elevado de neutrófilos o desarrollo de síndrome de mano-pie. La ecografía Doppler es útil para identificar a niños en riesgo de apoplejía. La exsanguineotransfusión profiláctica parece reducir de manera sustancial el riesgo de apoplejía en esta población. Los niños que sufren apoplejía deben mantenerse al menos tres a cinco años en programas intensivos de exsanguineotransfusión, ya que es muy elevado el riesgo de un segundo cuadro de apoplejía.

La genoterapia para la drepanocitosis es tema de estudio intenso pero a la fecha no existen medidas seguras. El desarrollo de nuevos métodos de corrección genética directa *in situ* (p. ej., técnicas de nucleasas de dedo de cinc o CRISPR (repeticiones palindrómicas cortas en grupos con intervalos regulares) pueden encontrar un uso clínico apropiado en estos pacientes. También se están revisando métodos experimentales para disminuir las concentraciones de HbF al interferir con Bcl11a.

HEMOGLOBINAS INESTABLES

Las sustituciones de aminoácidos que reducen la solubilidad o aumentan la predisposición a la oxidación producen hemoglobinas "inestables" que se precipitan y forman cuerpos de inclusión que resultan lesivos para la membrana del eritrocito. Las mutaciones representativas son las que interfieren en los puntos de contacto entre las subunidades α y β [p. ej., Hb Philly ($\beta^{35Tyr\rightarrow Phe}$)], alteran los segmentos helicoidales [p. ej., Hb Génova ($\beta^{28Leu\rightarrow Pro}$) o alteran las interacciones de las bolsas hidrófobas de las subunidades de globina con el hemo [p. ej., Hb Koln ($\beta^{98Val\rightarrow Met}$)] (cuadro 127-3). Las inclusiones, llamadas *cuerpos de Heinz*, se detectan con colorantes supravitales como violeta de genciana. La eliminación de estas inclusiones por el bazo da lugar a células "picoteadas", rígidas, de supervivencia corta, lo que produce anemia hemolítica de gravedad variable y que a veces requiere transfusiones por largo tiempo como tratamiento de apoyo. Para corregir la anemia a veces se necesita la esplenectomía. Estigmas frecuentes son las úlceras en las piernas y la vesiculopatía prematura, esta última consecuencia del alto recambio de la bilirrubina.

CUADRO 127-3 Algunas hemoglobinas anormales con alteraciones de la síntesis o la función

Denominación	Mutación	Población	Principales consecuencias clínicas[a]
S (drepanocítica)	$\beta^{6Glu\rightarrow Val}$	Africana	Anemia, infartos isquémicos
C	$\beta^{6Glu\rightarrow Lys}$	Africana	Anemia leve; interacción con HbS
E	$\beta^{26Glu\rightarrow Lys}$	Sudeste asiático	Anemia microcítica, esplenomegalia, fenotipo talasémico
Köln	$\beta^{98Val\rightarrow Met}$	Esporádica	Anemia hemolítica, cuerpos de Heinz tras la esplenectomía
Yakima	$\beta^{99Asp\rightarrow His}$	Esporádica	Policitemia
Kansas	$\beta^{102Asn\rightarrow Lys}$	Esporádica	Anemia leve
M. Iwata	$\beta^{87His\rightarrow Tyr}$	Esporádica	Metahemoglobinemia

[a] Véanse detalles en el texto.

Las hemoglobinas inestables aparecen de forma esporádica, a menudo por mutaciones nuevas espontáneas. Los heterocigotos a menudo son sintomáticos porque se pueden producir cantidades importantes de cuerpos de Heinz, aun cuando la variante inestable comprende una parte de la hemoglobina total. Las hemoglobinas inestables sintomáticas tienden a ser variantes de la globina β, porque las mutaciones esporádicas que afectan sólo a una de las cuatro globinas α generan sólo 20 a 30% de la hemoglobina anormal.

HEMOGLOBINAS CON ALTERACIÓN DE LA AFINIDAD AL OXÍGENO

Las *hemoglobinas de alta afinidad* [p. ej., Hb Yakima ($\beta^{99Asp\rightarrow His}$)] se unen al oxígeno con mayor facilidad, pero liberan menos O_2 a los tejidos, con los niveles normales de Po_2 de los capilares (fig. 127-2). Ello conlleva una leve hipoxia hística, que estimula la eritropoyesis y la eritrocitosis (cuadro 127-3). En casos extremos puede aumentar el valor hematocrito hasta 60 a 65%, con lo que aumenta la viscosidad sanguínea y aparecen síntomas típicos (cefalea, somnolencia o mareo). En algunas ocasiones se necesita la flebotomía. Las mutaciones típicas alteran las interacciones dentro de la bolsa del hemo, trastornan el efecto Bohr o el lugar de unión salino. Las mutaciones que disminuyen la interacción de la HbA con el 2,3-BPG pueden aumentar la afinidad por el O_2 porque la unión con el 2,3-BPG disminuye la afinidad por el oxígeno.

Las *hemoglobinas de baja afinidad* [p. ej., Hb Kansas ($\beta^{102Asn\rightarrow Lys}$)] se unen a suficiente oxígeno en los pulmones, a pesar de su baja afinidad por ese gas, hasta lograr una saturación casi completa. Con las presiones de oxígeno que se encuentran en los capilares, se liberan cantidades suficientes de oxígeno como para mantener la homeostasia con un valor hematocrito bajo (fig. 127-2) (*pseudoanemia*). La desaturación capilar de la hemoglobina puede bastar para producir cianosis visible. A pesar de estos datos, los pacientes no suelen necesitar tratamiento específico.

METAHEMOGLOBINEMIAS

La metahemoglobina se genera por la oxidación de las fracciones hemo al estado férrico, lo que origina un color azulado-pardo, lodoso, similar a la cianosis. La metahemoglobina tiene una afinidad tan alta por el oxígeno que prácticamente no libera nada a los tejidos. Las concentraciones >50 a 60% suelen ser letales.

La metahemoglobinemia congénita es consecuencia de mutaciones de la globina que estabilizan el hierro en estado férrico [HbM Iwata ($\alpha^{87His\rightarrow Tyr}$), cuadro 127-3], o por mutaciones que merman las enzimas que reducen la metahemoglobina a hemoglobina (p. ej., metahemoglobina reductasa, NADP diaforasa). La metahemoglobinemia adquirida es producida por toxinas que oxidan el hierro hemo, principalmente el nitrato y los compuestos que contienen nitritos, como los fármacos que se utilizan en cardiología y anestesiología.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES CON HEMOGLOBINAS INESTABLES, HEMOGLOBINAS DE ALTA AFINIDAD Y METAHEMOGLOBINEMIA

Se debe sospechar la presencia de las *variantes inestables de hemoglobina* en los pacientes con anemia hemolítica no inmunitaria, ictericia, esplenomegalia o trastornos prematuros de las vías biliares. La hemólisis grave suele presentarse por primera vez durante la lactancia en forma de ictericia o anemia neonatal. Los casos más leves pueden aparecer por vez primera en el adulto con anemia o sólo como reticulocitosis no explicada,

hepatoesplenomegalia, trastornos prematuros de las vías biliares o úlceras en las piernas. Como la mutación espontánea es frecuente, no siempre hay antecedentes familiares de anemia. El frotis de sangre periférica a menudo muestra anisocitosis, abundantes células con inclusiones puntiformes y formas irregulares (es decir, poiquilocitosis).

Las dos mejores pruebas para diagnosticar hemoglobinas inestables son la preparación de los cuerpos de Heinz y la prueba del isopropanol o de la estabilidad térmica. Muchas variantes inestables de la Hb no se detectan en la electroforesis, pero los resultados normales no descartan el diagnóstico. La espectroscopia de masa o el análisis génico directo proporcionan el diagnóstico definitivo.

Algunos pacientes muy afectados necesitan el apoyo de transfusiones durante los primeros tres años de edad, porque la esplenectomía antes de esta edad conlleva un déficit inmunitario mucho mayor. La esplenectomía suele ser eficaz después, pero algunos pacientes necesitan transfusiones de por vida. Después de la esplenectomía, muchos pacientes sufren colelitiasis y úlceras de las extremidades inferiores, hipercoagulación y tendencia a padecer infecciones graves. Es importante evitar o diferir la esplenectomía, a menos que constituya la única opción. La precipitación de hemoglobinas inestables se agrava con la tensión oxidativa, por ejemplo, infecciones y antipalúdicos, que se deben evitar siempre que sea posible.

En los pacientes con eritrocitosis se sospecha la presencia de las *variantes de hemoglobina de alta afinidad por el* O_2. La mejor prueba de confirmación es la cuantificación de la P_{50}. Las hemoglobinas de alta afinidad por el O_2 causan una desviación importante hacia la izquierda (es decir, un valor numérico más bajo de la P_{50}); también hay situaciones desorientadoras, por ejemplo, el fumar tabaco o la exposición a monóxido de carbono, que puede disminuir la P_{50}.

Los pacientes con hemoglobina de alta afinidad a menudo están asintomáticos; el rubor o la plétora pueden ser los signos reveladores. Cuando el hematocrito es cercano a 60% puede haber síntomas de hiperviscosidad y flujo lento (cefalea, letargo, mareo, etc.). El cuadro anterior mejora con la práctica prudente de sangrías. La eritrocitosis representa un intento apropiado de compensar el menor suministro de oxígeno por la variante anormal. Las sangrías excesivas pueden estimular el incremento de la eritropoyesis o empeorar los síntomas y anular este mecanismo de compensación. El principio que guíe la decisión de practicar la flebotomía debe ser mejorar el transporte de oxígeno por la reducción de la viscosidad y el aumento del flujo y no por la restauración del valor hematocrito normal. La deficiencia leve de hierro inducida por la flebotomía puede favorecer el control.

Se debe considerar la existencia de *hemoglobinas de baja afinidad* en pacientes con cianosis o hematocrito bajo, en los que no se observa otra causa después de una valoración meticulosa. La prueba de la P_{50} confirma el diagnóstico. Las intervenciones de preferencia son asesorar y tranquilizar al paciente.

En los individuos con síntomas de hipoxia y aspecto cianótico, pero con Pao_2 suficientemente alta como para que la hemoglobina esté saturada por completo de oxígeno, se debe sospechar *metahemoglobinemia*. No siempre se identifica el antecedente de ingestión de nitrito u otro oxidante; es posible que algunos pacientes no se hayan percatado de algunas exposiciones, y en otros casos puede tratarse de intentos de suicidio. El aspecto "sucio" de la sangre recién extraída puede ser un indicio decisivo. La prueba diagnóstica más adecuada es la medición del contenido de metahemoglobina, que suele realizarse como recurso de urgencia.

La metahemoglobinemia con frecuencia causa síntomas de isquemia cerebral si la metahemoglobina está en concentraciones >15%; las concentraciones >60% suelen ser letales. La inyección intravenosa de 1 mg de azul de metileno/kg de peso es un tratamiento de urgencia eficaz. En los casos más leves y en el seguimiento de los graves es posible el tratamiento por vía oral con azul de metileno (60 mg tres o cuatro veces al día) o ácido ascórbico (300 a 600 mg/día).

SÍNDROMES TALASÉMICOS

Los síndromes talasémicos son trastornos hereditarios de la biosíntesis de las globinas α o β. La disponibilidad reducida de globina disminuye la producción de tetrámeros de hemoglobina, lo que da lugar a hipocromía y microcitosis. Se produce una acumulación desequilibrada de subunidad α o β porque la síntesis de las globinas no afectadas continúa a velocidad normal. La acumulación desequilibrada de cadenas domina el fenotipo clínico. La gravedad clínica varía mucho de acuerdo con el grado de trastorno de la síntesis de la globina afectada, de la síntesis alterada de otras cadenas de globina y de la herencia simultánea de otros alelos anormales de globina.

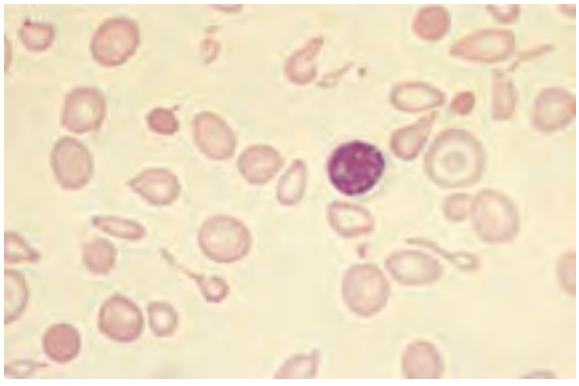


FIGURA 127-5. Talasemia β intermedia. Se identifican eritrocitos microcíticos e hipocrómicos que se asemejan a los eritrocitos observados en la anemia ferropénica grave. También se aprecian muchos eritrocitos elípticos y dacriocitos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS SÍNDROMES TALASÉMICOS β

Las mutaciones que produce la talasemia pueden afectar a cualquier paso en la vía de la expresión de los genes de globina: transcripción, procesamiento del precursor del mRNA, traducción y metabolismo posterior a la traducción de la cadena polipeptídica de globina β. Las formas más comunes surgen de las mutaciones que alteran el corte y empalme del mRNA precursor o terminan de forma prematura la traducción del RNA mensajero.

La hipocromía y la microcitosis caracterizan a todas las formas de talasemia β, ante la menor cantidad de tetrámeros de hemoglobina **(fig. 127-5)**. En los heterocigotos (rasgo de talasemia β) es la única anomalía que se detecta. La anemia es mínima. En estados homocigotos más graves, la acumulación de globinas α y β no equilibrada hace que se acumulen cadenas α impares muy insolubles. Estas cadenas forman cuerpos de inclusión tóxicos que destruirán los eritroblastos en desarrollo en la médula. Sobreviven pocos de los proeritroblastos que comienzan su maduración eritroide. Los eritrocitos que sobreviven contienen cuerpos de inclusión que se detectan en el bazo, lo que acorta su vida y genera anemia hemolítica pronunciada. La anemia grave resultante estimula la liberación de eritropoyetina y la hiperplasia diploide compensatoria, pero la respuesta de la médula es saboteada por la eritropoyesis ineficaz. La anemia persiste. La hiperplasia eritroide puede tornarse profusa y producir masas de tejido eritropoyético extramedular en el hígado y el bazo.

La expansión masiva de la médula ósea altera el crecimiento y el desarrollo. Los niños presentan la facies característica de "ardilla" por hiperplasia de la médula ósea maxilar y abombamiento frontal. Puede ocurrir pérdida de peso y fractura patológica de los huesos largos y las vértebras por invasión cortical de elementos eritroides y un retraso del crecimiento importante. La anemia hemolítica origina hepatoesplenomegalia, úlceras en las piernas, cálculos biliares e insuficiencia cardiaca de gasto alto. El consumo de los recursos calóricos para apoyar a la eritropoyesis lleva a la inanición, propensión a las infecciones, disfunción endocrina y, en los casos más graves, a la muerte en el transcurso del primer decenio de vida. Las transfusiones de eritrocitos hechas por largo tiempo mejoran el suministro de oxígeno, suprimen la eritropoyesis ineficaz y prolongan la vida, pero los efectos secundarios inevitables, en especial la sobrecarga de hierro, suelen ser letales hacia los 30 años de edad.

La gravedad es muy variable. Son factores moduladores conocidos los que disminuyen el número (carga) de inclusiones de globina α impar. Los alelos que ocasionan defectos más leves de la síntesis y la herencia simultánea de un rasgo de talasemia α reducen la gravedad clínica y con ello disminuyen la acumulación del exceso de globina β. En las talasemias β la HbF persiste en grados diversos.

Los genes de la globina β pueden remplazar a las cadenas β, lo que genera más hemoglobina y disminuye la carga de inclusiones de globina α. Para reflejar esta heterogeneidad clínica se emplean los términos de *talasemia β mayor* y *talasemia β intermedia*. Los pacientes con talasemia β mayor necesitan apoyo transfusional intensivo para vivir. Los afectados por talasemia β intermedia tienen un fenotipo más leve y pueden sobrevivir sin transfusión. Los términos *talasemia β menor* y *rasgo talasémico β* describen los heterocigotos asintomáticos de talasemia β.

SÍNDROMES TALASÉMICOS

Las cuatro talasemias α clásicas, más frecuentes en asiáticos, son el rasgo 2 talasémico α, donde existe deleción de uno de los cuatro *loci* de la globina

CUADRO 127-4 LAS TALASEMIAS α

Proceso	Hemoglobina A (%)	Hemoglobina H (β4) (%)	Concentración de hemoglobina, g/L (g/100 mL)	Volumen corpuscular medio, fl
Normal	97	0	150 (15)	90
Talasemia asintomática: –α/αα	98-100	0	150 (15)	90
Rasgo talasémico: –α/–α-tal-2 homocigota α[a] o –/αα-tal-1 heterocigota α[a]	85-95	Inclusiones infrecuentes en los eritrocitos	120-130 (12-13)	70-80
Enfermedad de la hemoglobina H: –/-α-tal-1/α-tal-2 heterocigota α	70-95	5-30	60-100 (6-10)	60-70
Hidropesía fetal: –/–tal-1 homocigota α	0	5-10[b]	Muerte intrauterina o en el parto	

[a] Si los dos alelos α están en un cromosoma que ha sufrido deleción, el *locus* se llama α-tal-1; cuando la deleción afecta a un solo alelo α, el *locus* se llama α-tal-2. [b] De la hemoglobina es hemoglobina Barts (tetrámeros de cadenas γ).

α; el rasgo de 1 talasemia α, en el que hay pérdidas en dos *loci*; la enfermedad por HbH, donde tres *loci* presentan deleción, y la hidropesía fetal con Hb Bart, en la que la pérdida afecta a los cuatro *loci* (cuadro 127-4). También existen formas de talasemia α sin pérdida.

El *rasgo de 2 talasemia α* es un estado asintomático de portador silencioso. El *rasgo de 1 talasemia α* es similar a la talasemia β. Los descendientes doble heterocigotos para la 1 talasemia α y la 2 talasemia α presentan un fenotipo más grave, que se denomina *enfermedad por HbH*. El carácter heterocigoto para una deleción que elimina los dos genes del mismo cromosoma (deleción *cis*) es frecuente en personas asiáticas y mediterráneas, al igual que la homocigosidad para la 2 talasemia α (deleción *trans*). Ambas producen hipocromía y microcitosis asintomáticas.

En la *enfermedad por HbH*, la producción de HbA es sólo entre 25 a 30% mayor que la normal. Los fetos acumulan algunas cadenas γ impares (Hb Barts; tetrámeros de cadena γ). En los adultos, las cadenas β sin pareja se acumulan y son lo bastante solubles como para formar tetrámeros β_4, denominados HbH. La HbH forma pocas inclusiones en los eritroblastos, pero no se precipita en los eritrocitos circulantes. Los sujetos con la enfermedad por HbH padecen una talasemia intermedia caracterizada por anemia hemolítica de intensidad moderada, pero eritropoyesis ineficaz más leve. Es común la supervivencia hasta la etapa media de la edad adulta, sin transfusiones.

El estado homocigoto respecto de la deleción *cis* de la 1 talasemia α (hidropesía fetal) origina ausencia total de síntesis de globina α. Después del periodo embrionario no se produce hemoglobina útil en términos fisiológicos. El exceso de globina γ forma tetrámeros denominados Hb *Bart* (γ_4) de una gran afinidad por el oxígeno; casi no suministra O_2 a los tejidos fetales y por tanto produce asfixia, edema hístico (hidropesía fetal), insuficiencia cardiaca congestiva y muerte intrauterina. El rasgo 2 talasémico α es frecuente (15 a 20%) en las personas de ascendencia africana. Sin embargo, es muy rara la deleción *cis* de 1 talasemia α. Por tanto, la 2 talasemia α y la forma *trans* de la 1 talasemia α son muy frecuentes, pero la enfermedad por HbH y la hidropesía fetal no se detectan casi nunca.

Desde hace algún tiempo se sabe que algunos sujetos con mielodisplasia o eritroleucemia producen clonas eritrocíticas que contienen HbH. Al parecer el fenómeno se debe a mutaciones en la vía de ATRX que afectan el LCR del complejo génico de globina α.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS TALASEMIAS

El diagnóstico de talasemia β mayor es fácil durante la niñez, por la presencia de anemia profunda acompañada de los signos característicos de eritropoyesis ineficaz masiva: hepatoesplenomegalia, microcitosis profunda, una imagen característica del frotis de sangre (fig. 127-5) y mayores concentraciones de HbF, HbA_2, o ambas. Muchos pacientes necesitan hipertransfusión por largo tiempo para mantener un hematocrito de por lo menos 27 a 30%, de modo que se suprima la eritropoyesis. Se precisa esplenectomía cuando las necesidades anuales de transfusión (volumen de eritrocitos/kg de peso corporal/año) aumentan >50%. Pueden resultar útiles los complementos de ácido fólico. Se recomienda la vacunación contra neumococo, en previsión de una posible esplenectomía, al igual que la vigilancia rigurosa en busca de infecciones, úlceras en las piernas y trastornos de las vías biliares. Muchos pacientes presentan deficiencias endocrinas a causa de la sobrecarga de hierro. Es necesaria una valoración endocrinológica temprana en busca de intolerancia a la glucosa, disfunción tiroidea y retraso puberal o de los caracteres sexuales secundarios.

Los pacientes con talasemia β intermedia presentan estigmas semejantes, pero pueden sobrevivir sin hipertransfusiones de largo plazo. El tratamiento es en especial problemático porque varios factores pueden agravar la anemia, entre ellos las infecciones, el inicio de la pubertad y la presencia de esplenomegalia e hiperesplenismo. Algunos pacientes se benefician en última instancia de la esplenectomía. La eritrona aumentada puede producir absorción excesiva del hierro de alimentos y hemosiderosis, aun sin transfusión. Algunos pacientes finalmente se vuelven dependientes de la transfusión.

La talasemia beta menor (rasgo talasémico) por lo general se manifiesta como microcitosis e hipocromía graves en las células afectadas, pero con anemia leve. El volumen corpuscular medio que rara vez se encuentra es >75 fl; la concentración de hemoglobina rara vez es <30 a 33%. El análisis de hemoglobina clásicamente revela elevación de HbA_2, elevación de HbF o ambas. Es esencial la asesoría genética y la educación del paciente. Los pacientes con rasgo talasémico beta deben recibir información de que esa enfermedad se parece a la anemia ferropriva y que puede ser diagnosticada de manera inapropiada. Se evita el uso empírico de hierro, ya que durante el embarazo o la hemorragia crónica puede desarrollarse anemia ferropriva que requiera tratamiento de sustitución.

Las personas con rasgo talasémico α suelen tener hipocromía leve y microcitosis, habitualmente sin anemia. Las concentraciones de HbA_2 y HbF son normales. Las personas afectadas sólo necesitan asesoría genética. La enfermedad por HbH es similar a la talasemia β intermedia, con la complicación añadida de que la molécula de HbH se comporta como una hemoglobina moderadamente inestable. A los sujetos con enfermedad por HbH se les debe realizar esplenectomía, si surgen anemia excesiva o la necesidad de transfusiones. Se evitan los fármacos oxidantes. En los pacientes más afectados puede producirse la muerte por sobrecarga de hierro.

PREVENCIÓN

En la actualidad, muchos laboratorios realizan el diagnóstico prenatal de los síndromes talasémicos. El diagnóstico por medio del análisis del DNA se basa en la amplificación del DNA fetal mediante la reacción en cadena de la polimerasa, obtenido por medio de amniocentesis o biopsia de las vellosidades coriónicas seguidas de hibridización con sondas de oligonucleótidos específicos para determinado alelo o secuencia directa de DNA.

VARIANTES TALASÉMICAS ESTRUCTURALES

Las variantes talasémicas estructurales se caracterizan por una síntesis defectuosa y una estructura anormal.

HEMOGLOBINA LEPORE

La Hb Lepore [$\alpha_2(\delta\beta)_2$] se origina por un entrecruzamiento y recombinación desiguales que fusionan el extremo proximal del gen δ con el extremo distal del gen β. Es frecuente en la cuenca del Mediterráneo. El cromosoma resultante contiene sólo el gen δβ fusionado. La globina lepore (δβ) se sintetiza de manera escasa porque el gen fusionado está bajo el control del promotor débil de la globina δ. Los alelos de Hb Lepore tienen un fenotipo similar a la talasemia β, excepto por la presencia añadida de 2 a 20% de Hb Lepore. Los heterocigotos compuestos de Hb Lepore y un alelo clásico de talasemia β también pueden sufrir talasemia grave.

HEMOGLOBINA E

La HbE (es decir, $\alpha_2\beta_2^{26Glu\rightarrow Lys}$) es en extremo frecuente en Camboya, Tailandia y Vietnam. El gen ha aumentado su prevalencia en Estados Unidos a causa de la migración de personas de origen asiático, en especial en California, donde la HbE es la variante que se detecta con mayor frecuencia. La HbE es un poco inestable, pero no lo suficiente como para acortar de manera significativa la vida de los eritrocitos. Los heterocigotos son similares a los que tienen un rasgo talasémico β. Los homocigotos presentan anomalías un poco más intensas, pero son asintomáticos. Los heterocigotos compuestos de HbE y un gen de talasemia β

pueden tener talasemia β intermedia o talasemia β mayor, lo que depende de la gravedad del gen talasémico heredado en forma simultánea.

El alelo β^e contiene sólo un cambio de base, en el codón 26, que produce la sustitución del aminoácido. Sin embargo, esta mutación activa un lugar críptico de corte y empalme del RNA, con lo que se genera un mRNA de globina con estructura anómala que no es posible traducir a partir de más o menos 50% de la molécula inicial de pre-mRNA. La proporción restante de 40 a 50%, que se corta y empalma de manera normal, genera un mRNA funcional que se traduce en globina β^e porque el mRNA maduro es portador del cambio de base que modifica el codón 26.

El asesoramiento genético de los individuos con posible HbE se debe centrar en la interacción de la HbE con la talasemia β y no en la homocigosidad HbE, trastorno asociado a microcitosis asintomática, hipocromía y una concentración de hemoglobina que rara vez es <100 g/L (<10 g/100 mL).

PERSISTENCIA HEREDITARIA DE LA HEMOGLOBINA FETAL

La HPFH se caracteriza por la síntesis ininterrumpida de concentraciones altas de HbF en la edad adulta. No son detectables efectos nocivos, incluso cuando toda la hemoglobina producida es HbF. Estos casos excepcionales demuestran, de forma convincente, que la prevención o la reversión del cambio de la hemoglobina fetal a la adulta constituirían un tratamiento eficaz de la drepanocitosis y la talasemia β.

HEMOGLOBINOPATÍAS ADQUIRIDAS

Las dos hemoglobinopatías adquiridas más importantes son la intoxicación por monóxido de carbono y la metahemoglobinemia (véase antes). El monóxido de carbono tiene mayor afinidad por la hemoglobina que el oxígeno; puede sustituir a este último y disminuir su aporte. El incremento constante de la concentración de carboxihemoglobina hasta 10 a 15%, como sucede en los fumadores, puede causar policitemia secundaria. La carboxihemoglobina tiene un color rojo cereza y disimula la cianosis que normalmente acompaña al suministro deficiente de O_2 a los tejidos.

También se han descrito anomalías en la biosíntesis de la hemoglobina en las discrasias sanguíneas. En algunos pacientes con mielodisplasia, eritroleucemia o trastornos mieloproliferativos también se observa HbF alta o una variedad leve de enfermedad por HbH. Estas anomalías no son lo suficientemente graves como para alterar la evolución de la enfermedad de fondo.

TRATAMIENTO HEMOSIDEROSIS TRANSFUSIONAL

Las transfusiones de sangre practicadas por largo tiempo pueden causar infecciones hematógenas, aloinmunización, reacciones febriles y sobrecarga letal de hierro (cap. 138e). Una unidad de concentrado de eritrocitos contiene de 250 a 300 mg de hierro (1 mg/mL). El hierro asimilado por una sola transfusión de dos unidades de concentrado de eritrocitos equivale a la ingestión de hierro de uno a dos años. El hierro se acumula en las personas que reciben transfusiones por mucho tiempo porque no existe ningún mecanismo que aumente su eliminación; la eritrona aumentada causa sobrecarga muy rápida de hierro, porque la eritropoyesis acelerada estimula la absorción excesiva de hierro de los alimentos. No se deben administrar complementos de vitamina C porque generan radicales libres en estados de exceso de hierro.

Los pacientes que reciben >100 U de concentrado de eritrocitos suelen presentar hemosiderosis. La concentración de ferritina aumenta y va seguida de disfunción endocrina temprana (intolerancia a la glucosa y retraso de la pubertad), cirrosis y miocardiopatía. La biopsia hepática pone de manifiesto la presencia de hierro parenquimatoso y también reticuloendotelial. El aparato de interferencia cuántica superconductor (SQUID, *superconducting quantum-interference device*) es exacto para medir el hierro hepático, pero no se cuenta con él en muchos lugares. Los efectos tóxicos en corazón suelen ser graduales. La aparición temprana de pericarditis va seguida de arritmias e insuficiencia contráctil (falla de bomba). El inicio de la insuficiencia es un signo ominoso, porque suele ser presagio de muerte antes de un año (cap. 248).

La decisión de iniciar el apoyo transfusional a largo plazo debe obligar al médico a emprender la administración de fármacos que quelan hierro. La desferoxamina se usa por vía parenteral. Por su cinética de unión al hierro se necesita una infusión lenta y duradera a través de una bomba medidora. La presencia constante del fármaco mejora la eficacia quelante y protege a los tejidos de las liberaciones ocasionales de la fracción más tóxica del hierro, el hierro de bajo peso molecular, que tal vez no sea secuestrado por las proteínas protectoras. La desferoxamina es relativamente atóxica. De forma ocasional aparecen cataratas, hipoacusia y reacciones de irritación cutánea locales, en especial urticaria. Dichas reacciones suelen tratarse con antihistamínicos. Se puede lograr un balance negativo de hierro, incluso cuando las necesidades de transfusión sean altas, pero esto por sí solo no evita la morbilidad ni la mortalidad a largo plazo de los pacientes que reciben transfusiones durante un tiempo prolongado. Se produce un deterioro irreversible de los órganos con niveles relativamente moderados de sobrecarga de hierro, aun cuando no aparezcan síntomas durante muchos años. Para obtener una ventaja clara en cuanto a la supervivencia en casos de talasemia β mayor, el tratamiento quelante debe empezar antes de los cinco a ocho años de edad.

El deferasirox es un quelante que se administra por vía oral. La administración de una sola dosis diaria de 20 a 30 mg/kg de deferasirox redujo la concentración hepática de hierro en la misma proporción que la desferoxamina en adultos que recibieron una transfusión por tiempo prolongado y en pacientes pediátricos. El deferasirox produce algunos aumentos de las enzimas hepáticas e incrementos leves pero persistentes de la creatinina sérica, sin consecuencias clínicas evidentes. Otros efectos tóxicos son similares a los de la deferoxamina. Su perfil de toxicidad es aceptable, si bien todavía se están valorando los efectos a largo plazo.

TRATAMIENTOS EXPERIMENTALES

TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA, TRATAMIENTO GÉNICO Y MANIPULACIÓN DE HbF

El trasplante de médula ósea proporciona células madre capaces de expresar la hemoglobina normal; se ha empleado en un gran número de pacientes con talasemia β y en una cifra menor de individuos con drepanocitosis. Al principio en la evolución de la enfermedad, antes de que se produzca daño de los órganos, el trasplante es curativo en 80 a 90% de los casos. En los centros con mucha experiencia, la mortalidad relacionada con el tratamiento es <10%. Con el tratamiento habitual es posible la supervivencia hasta la edad adulta, por lo que es mejor tomar la decisión de trasplantar en consulta con centros especializados.

La genoterapia de la talasemia y de la drepanocitosis ha sido un objetivo difícil, pero los avances en la investigación experimental ha elevado las expectativas.

Los síntomas de las hemoglobinopatías por una cadena β anormal mejoran cuando se restablece la síntesis de abundante hemoglobina fetal. Los citotóxicos como hidroxiurea y citarabina estimulan la síntesis de abundante HbF, quizá porque inducen la proliferación de la población de células progenitoras productoras de HbF (es decir, progenitoras de células F). Por desgracia, este esquema aún no tiene efecto en la talasemia β. Los butiratos estimulan la producción de HbF, pero sólo de manera transitoria. Se ha observado que la administración pulsada o intermitente mantiene la inducción de HbF en la mayoría de los pacientes con drepanocitosis. No se sabe si los butiratos tendrán un efecto similar en los individuos con talasemia β.

CRISIS APLÁSICAS E HIPOPLÁSICAS EN PACIENTES CON HEMOGLOBINOPATÍAS

Los pacientes con anemia hemolítica algunas veces experimentan un descenso alarmante del valor hematocrito durante las enfermedades agudas, e inmediatamente después de éstas. Durante las enfermedades inflamatorias agudas en casi todas las personas se produce supresión de la médula ósea. En individuos que tienen una vida breve de los eritrocitos, la supresión también afecta en grado mucho mayor el recuento de tales células. Estas crisis hipoplásicas suelen ser transitorias y ceden por sí solas antes de ser necesaria alguna intervención.

La *crisis aplásica* alude al cese profundo de la actividad eritroide en los pacientes con anemia hemolítica crónica. Se acompaña de disminución rápida del hematocrito. Los episodios suelen mostrar resolución espontánea. Las crisis aplásicas se deben a la infección por una cepa concreta de parvovirus B19A. Los niños infectados por este virus suelen presentar inmunidad permanente. No es frecuente que las crisis aplásicas recurran y muy pocas veces se observan en los adultos. Para el tratamiento es indispensable vigilar de manera rigurosa el hematocrito y el recuento de reticulocitos. Si la anemia se torna sintomática, se inician las transfusiones como tratamiento de apoyo. Una gran parte de las crisis se resuelve de forma espontánea en una o dos semanas.

128 Anemias megaloblásticas

A. Victor Hoffbrand

Las anemias megaloblásticas constituyen un grupo de trastornos caracterizados por aspectos morfológicos propios de los eritrocitos que se encuentran en fase de desarrollo en la médula ósea. La médula suele ser hipercelular y la anemia se basa en una eritropoyesis ineficaz. La causa a menudo es una deficiencia de cobalamina (vitamina B_{12}) o folato, pero en ocasiones es producida por anomalías genéticas o adquiridas que alteran el metabolismo de estas vitaminas o por defectos en la síntesis de DNA que son independientes de la cobalamina o el folato **(cuadro 128-1)**. A continuación se describe la absorción y el metabolismo de la cobalamina y el folato y luego se indican los fundamentos bioquímicos, las manifestaciones clínicas y los resultados de los análisis, las causas y el tratamiento de la anemia megaloblástica.

COBALAMINA

Hay diversas formas químicas de cobalamina (vitamina B_{12}), pero todas poseen un átomo de cobalto en el centro de un anillo de corrina. En la naturaleza, la vitamina se encuentra sobre todo en la forma de 2-desoxiadenosil (ado), situado en las mitocondrias. Es el cofactor para la enzima metilmalonil-CoA mutasa. La otra cobalamina natural importante es la metilcobalamina, que es la forma localizada en el plasma humano y el citoplasma celular. Es el cofactor para la metionina sintasa. También existen cantidades menores de hidroxocobalamina, que es en lo que se convierten con rapidez la metilcobalamina y adocobalamina al exponerse a la luz solar.

FUENTES ALIMENTICIAS Y NECESIDADES

La cobalamina se sintetiza sólo por microorganismos. Los rumiantes obtienen la cobalamina del intestino anterior, pero la única fuente para el ser humano son los alimentos de origen animal como carne, pescado y productos lácteos. Las verduras, frutas y otros alimentos que no son de origen animal carecen de cobalamina, a menos que estén contaminados con bacterias. La alimentación occidental regular proporciona entre 5 y 30 µg diarios de cobalamina. La eliminación diaria de esta vitamina en los adultos (sobre todo en la orina y las heces) fluctúa entre 1 y 3 µg (cerca de 0.1% de las reservas del organismo) y, dado que el organismo no tiene la capacidad para degradar cobalamina, las necesidades diarias también son de alrededor de 1 a 3 µg. Las reservas corporales son del orden de 2 a 3 mg, suficientes para tres a cuatro años si se interrumpe por completo el aporte.

ABSORCIÓN

Hay dos mecanismos para la absorción de cobalamina. Uno es pasivo, que ocurre por igual a través de las mucosas bucal, duodenal e ileal; es rápido pero en extremo ineficaz y permite absorber <1% de una dosis oral. El mecanismo fisiológico habitual es activo; se lleva a cabo a través del íleon, es eficaz para dosis orales pequeñas (de algunos microgramos) de cobalamina y está mediado por el factor intrínseco (IF, *intrinsic factor*) gástrico. La cobalamina de los alimentos se libera de complejos proteínicos por enzimas dispuestas en el estómago, duodeno y yeyuno; se combinan de manera rápida con una glucoproteína salival que pertenece a la familia de las proteínas de unión a cobalamina que se conocen como haptocorrinas (HC). En el intestino la haptocorrina es digerida por la tripsina pancreática y la cobalamina es transferida al factor intrínseco.

CUADRO 128-1 Causas de anemia megaloblástica

Deficiencia de cobalamina o anomalías en el metabolismo de la cobalamina (cuadros 128-3 y 128-4)
Deficiencia de folato o anomalías en el metabolismo del folato (cuadro 128-5)
Tratamiento con fármacos antifolato (p. ej., metotrexato)
Independiente de la deficiencia de cobalamina o de folato y de la resistencia al tratamiento con cobalamina y folato:
Algunos casos de leucemia mieloide aguda, mielodisplasia
Tratamiento con fármacos que interfieren en la síntesis de DNA [p. ej., arabinósido de citosina, hidroxiurea, 6-mercaptopurina, azidotimidina (AZT)]
Aciduria orótica (responde a la uridina)
Con respuesta a la tiamina

El IF (gen en el cromosoma 11q13 que codifica nueve exones) se produce en las células parietales gástricas del fondo y cuerpo gástricos y su secreción es paralela a la del ácido clorhídrico. En condiciones normales la producción de IF es abundante. El complejo IF-cobalamina pasa al íleon, donde el IF se adhiere a un receptor específico (cubilina) ubicado en la membrana de la microvellosidad de los enterocitos. La cubilina también existe en el saco vitelino y el epitelio de los túbulos proximales de los riñones. Al parecer transita por medio de la AMN (*amnionless*), proteína del receptor endocítico que dirige la ubicación y endocitosis de la cubilina con su ligando complejo IF cobalamina. El complejo cobalamina-IF penetra en la célula ileal donde se destruye el IF. Después de un retraso de unas 6 h, la cobalamina aparece en la sangre de la vena porta unida a la transcobalamina (TC) II.

Todos los días entran a la bilis entre 0.5 y 5.0 µg de cobalamina. Su molécula se une al IF y normalmente una parte importante de la cobalamina biliar se reabsorbe al mismo tiempo que la porción derivada de las células intestinales esfaceladas. Gracias a la gran cantidad de cobalamina que viaja en la circulación enterohepática, su deficiencia aparece con más rapidez en las personas con una absorción deficiente de cobalamina que en los vegetarianos, en quienes la reabsorción biliar del compuesto se encuentra intacta.

TRANSPORTE

El plasma humano contiene dos proteínas principales que transportan cobalamina; ambas se unen a esta vitamina molécula a molécula. Existe una haptocorrina conocida como TC I que guarda una relación cercana con otras haptocorrinas de unión a cobalamina que se encuentran en la leche, el jugo gástrico, la bilis, la saliva y otros líquidos. El gen *TCNL* se ubica en el cromosoma 11q11-q12.3. La única diferencia entre estas haptocorrinas es la fracción de carbohidrato de la molécula. La TC I se deriva principalmente de gránulos específicos en los neutrófilos. En general, 66% se encuentra saturado con cobalamina, que se une con fuerza. La TC I no estimula la penetración de cobalamina en los tejidos. Los receptores de glucoproteínas en las células hepáticas ayudan a extraer TC I del plasma y el TC I es muy importante en el transporte de los análogos de cobalamina (a los que fija con mayor eficacia que el IF) hacia el hígado para su excreción hepática en la bilis.

La otra proteína importante para transportar cobalamina en el plasma es TC II. Su gen se ubica en el cromosoma 22q11-q13.1. Al igual que el IF y la haptocorrina, posee nueve exones. Es probable que las tres proteínas tengan un origen ancestral común. La TC II es sintetizada por el hígado y otros tejidos, en especial macrófagos, íleon y endotelio vascular. Lo normal es que transporte sólo 20 a 60 ng de cobalamina/L de plasma y la libere con facilidad hacia la médula, placenta y otros tejidos, donde penetra por medio de endocitosis mediada por receptores en la que participan el receptor de TC II y la megalina (codificada por el gen *LRP-2*). El complejo TC II-cobalamina es fagocitado por endocitosis a través de grietas revestidas con clatrina; el complejo se degrada, pero es probable que el receptor sea reciclado hacia la membrana celular como sucede con la transferrina. La cobalamina "libre" se exporta a través de un transportador de fármacos tipo casete de unión a ATP llamado también proteína 1 de resistencia a múltiples fármacos.

FOLATO

FOLATO ALIMENTARIO

El ácido fólico (pteroilglutámico) es una sustancia amarilla, cristalina e hidrosoluble. Es el compuesto original de una gran familia de compuestos naturales de folato que difieren de éste en tres aspectos: 1) son parcial o completamente reducidos a derivados de dihidrofolato o tetrahidrofolato (THF); 2) por lo general contienen una sola unidad de carbono **(cuadro 128-2)**, y 3) de 70 a 90% de los folatos naturales corresponde a poliglutamatos de folato.

La mayor parte de los alimentos contienen algo de folato. Sin embargo, los que contienen mayores concentraciones son el hígado, la levadura, la espinaca, otros vegetales verdes y los granos (>100 µg/100 g). El contenido total de folato de la alimentación occidental promedio es de unos 250 µg/día, pero la cantidad varía con el tipo de alimento que se consume y el método de cocción. El folato se destruye con facilidad por el calentamiento, en especial con agua abundante. El folato total del organismo en el adulto es de alrededor de 10 mg y el hígado es el órgano que contiene la reserva más abundante. Las necesidades diarias de folato en el adulto son de cerca de 100 µg, de manera que las reservas bastan sólo para tres o cuatro meses en los adultos sanos antes de que ocurra una deficiencia rápida y grave.

ABSORCIÓN

Los folatos se absorben con rapidez en la porción superior del intestino delgado. La absorción de poliglutamatos de folato es menos eficaz que la de monoglutamatos; en promedio se absorbe cerca de 50% del folato de

CUADRO 128-2 Reacciones bioquímicas de las coenzimas del folato

Reacción	Tipo de coenzima del folato implicada	Unidad de carbono simple transferida	Importancia
Activación de formato	THF	–CHO	Generación de 10-formil-THF
Síntesis de purinas			
Formación de ribonucleótidos de glicinamida	5,10-metileno-THF	–CHO	Formación de purinas necesarias para la síntesis de DNA y RNA, pero las reacciones probablemente no limitan la velocidad de la reacción
Formilación de ribonucleótido de carboxamida de aminoimidazol (AICAR)	10-formil(CHO)THF		
Síntesis de pirimidinas			
Metilación de monofosfato de desoxiuridina (dUMP) a monofosfato de timidina (dTMP)	5,10-metileno-THF	$–CH_3$	Limitación de la velocidad para la síntesis de DNA Oxida THF a DHF Cierta degradación del folato en el enlace C-9-N-10
Interconversión de aminoácido			
Interconversión de serina-glicina	THF	$=CH_2$	Ingreso de unidades de carbono simples en el conjunto activo
Homocisteína a metionina	5-metil(M)THF	$–CH_3$	Desmetilación de 5-MTHF a THF; también necesita cobalamina, dinucleótido de flavina y adenina, ATP y adenosilmetionina
Ácido forminoglutámico a ácido glutámico en el catabolismo de la histidina	THF	–HN–CH=	

Abreviaturas: DHF, dihidrofolato; THF, tetrahidrofolato; ATP, trifosfato de adenosina.

los alimentos. Los poliglutamatos son hidrolizados hasta formar derivados de monoglutamato, ya sea en la luz intestinal o en la mucosa. Todos los folatos de los alimentos son convertidos en 5-metilTHF (5-MTHF) en la mucosa del intestino delgado antes de entrar en el plasma de la circulación portal. Los monoglutamatos son transportados activamente a través del enterocito por un transportador de folato acoplado a protones (PCFT, SCL46A1), situado en el borde apical en cepillo, y con mayor actividad a pH de 5.5, que es aproximadamente el mismo que se encuentra en la luz duodenoyeyunal. Las mutaciones genéticas de dicha proteína son la causa de la absorción deficiente hereditaria de folato (véase adelante). Las dosis >400 µg de ácido pteriloglutámico se absorben casi sin cambios y se convierten en folato natural en el hígado. Las dosis menores se convierten en 5-MTHF durante su absorción intestinal.

Todos los días entran a la bilis alrededor de 60 a 90 µg de folato, que se excretan hacia el intestino delgado. La eliminación de este folato, junto con el de las células intestinales esfaceladas, acelera la rapidez con la cual sobreviene deficiencia de folato en los trastornos que se acompañan de una absorción deficiente.

TRANSPORTE

El folato se transporta en el plasma; alrededor de un tercio se une con debilidad a la albúmina y dos tercios se encuentran libres. En los líquidos corporales (plasma, líquido cefalorraquídeo, leche, bilis) casi todo el folato consta de 5-MTHF en forma de monoglutamato. Intervienen tres tipos de proteínas fijadoras de folato. El elemento principal de transporte del folato plasmático (5-MRHF) a las células es el transportador de folato reducido (RFC, SLC19A1). Dos receptores de folato, FR2 y FR3, dentro de la membrana celular, fijados por el elemento de anclaje glucosil fosfatidilinositol, desplazan el folato al interior de la célula por medio de endocitosis mediada por los receptores. La tercera proteína, PCFT, transporta el folato en un entorno con pH bajo desde la vesícula al citoplasma celular. El transportador de folato reducido también media la captación de metotrexato por las células.

FUNCIONES BIOQUÍMICAS

Los folatos (como los derivados intracelulares de poliglutamato) actúan como coenzimas en la transferencia de unidades de un solo carbono (fig. 128-1 y cuadro 128-2). Dos de estas reacciones intervienen en la síntesis de purina y una en la síntesis de pirimidina necesaria para la replicación de DNA y RNA. El folato también es una coenzima que interviene en la síntesis de metionina, en la cual también participa la metilcobalamina y en la que se regenera THF. El THF es el aceptor de unidades simples de carbono que acaban de entrar al conjunto activo a través de la conversión de serina en glicina. La metionina, otro producto de la reacción con la metionina sintasa, es el precursor de la *S* adenosilmetionina (SAM), el donante general de metilo que interviene en más de 100 reacciones de la metiltransferasa (fig. 128-1).

Durante la síntesis de timidilato, el 5,10-metileno-THF es oxidado para formar DHF (dihidrofolato). La enzima dihidrofolato reductasa convierte a éste en THF. Los fármacos metotrexato, pirimetamina (principalmente en las bacterias) y trimetoprim, inhiben la DHF reductasa de manera que impiden la formación de coenzimas de THF activas a partir del DHF. Una pequeña fracción de la coenzima de folato no se recicla durante la síntesis de timidilato sino más bien se degrada en el enlace C9-N10.

BASES BIOQUÍMICAS DE LA ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

El rasgo común de todas las anemias megaloblásticas es un defecto en la síntesis de DNA que altera con rapidez a las células que se encuentran dividiéndose en la médula ósea. Todos los trastornos que provocan cambios megaloblásticos tienen en común una disparidad en la velocidad con que se sintetiza o dispone de los cuatro precursores inmediatos del DNA: desoxirribonucléotidos trifosfatos (dNTP)-dA (adenina) TP y dG(guanina)TP (purinas), dT(timina)TP y dC(citosina)TP (pirimidinas). En las deficiencias de folato o de cobalamina es imposible convertir monofosfato de desoxiuridina (dUMP, *deoxyuridine monophosphate*) en monofosfato de desoxitimidina (dTMP, *deoxythymidine monophosphate*), que es el precursor de la dTTP (fig. 128-1). Esto se debe a que se necesita folato como la coenzima 5,10-metileno-THF poliglutamato para la conversión de dUMP en dTMP; en la deficiencia de cobalamina o de folato se dispone de poco 5,10-metileno-THF. Otra teoría que explica la anemia megaloblástica en la deficiencia de cobalamina o de folato es la incorporación errónea de uracilo en el DNA por la acumulación de trifosfato de desoxiuridina (dUTP, *deoxyuridine triphosphate*) en la horquilla de replicación de DNA a consecuencia del bloqueo en la conversión de dUMP en monofosfato de desoxitimidina.

RELACIONES COBALAMINA-FOLATO

El folato es necesario para muchas reacciones que ocurren en los tejidos de los mamíferos. Sólo se conocen dos reacciones en el organismo que necesitan cobalamina. La isomerización de metilmalonil CoA, que requiere docobalamina, y la metilación de homocisteína en metionina, que necesita tanto metilcobalamina como 5-MTHF (fig. 128-1). Esta reacción es el primer paso en la vía por medio de la cual el 5-MTHF, que entra en la médula ósea y en otras células del plasma, es convertido en todas las coenzimas intracelulares de folato. Las coenzimas son poliglutamadas (el mayor tamaño ayuda a su retención intracelular), pero la enzima poliglutamato de folato sintasa sólo puede utilizar THF, no MTHF, como sustrato. En la deficiencia de cobalamina, el MTHF se acumula en el plasma, en tanto que las concentraciones intracelulares de folato descienden por la incapacidad para formar THF, el sustrato sobre el cual se forman los poliglutamatos de folato. A esto se le ha denominado inanición de THF o *trampa de metilfolato*.

Esta teoría explica las anomalías en el metabolismo del folato que ocurren durante la deficiencia de cobalamina [folato sérico elevado, folato celular reducido, excreción del precursor de purina ribonucleótido de carboxamida de aminoimidazol (AICAR, *aminoimidazole carboxamide ribonucleotide*); cuadro 128-2] y también por qué la anemia por deficiencia de cobalamina responde a las dosis altas de ácido fólico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Muchos pacientes asintomáticos se detectan al encontrar un volumen corpuscular medio (MCV, *mean corpuscular volume*) elevado en la biometría

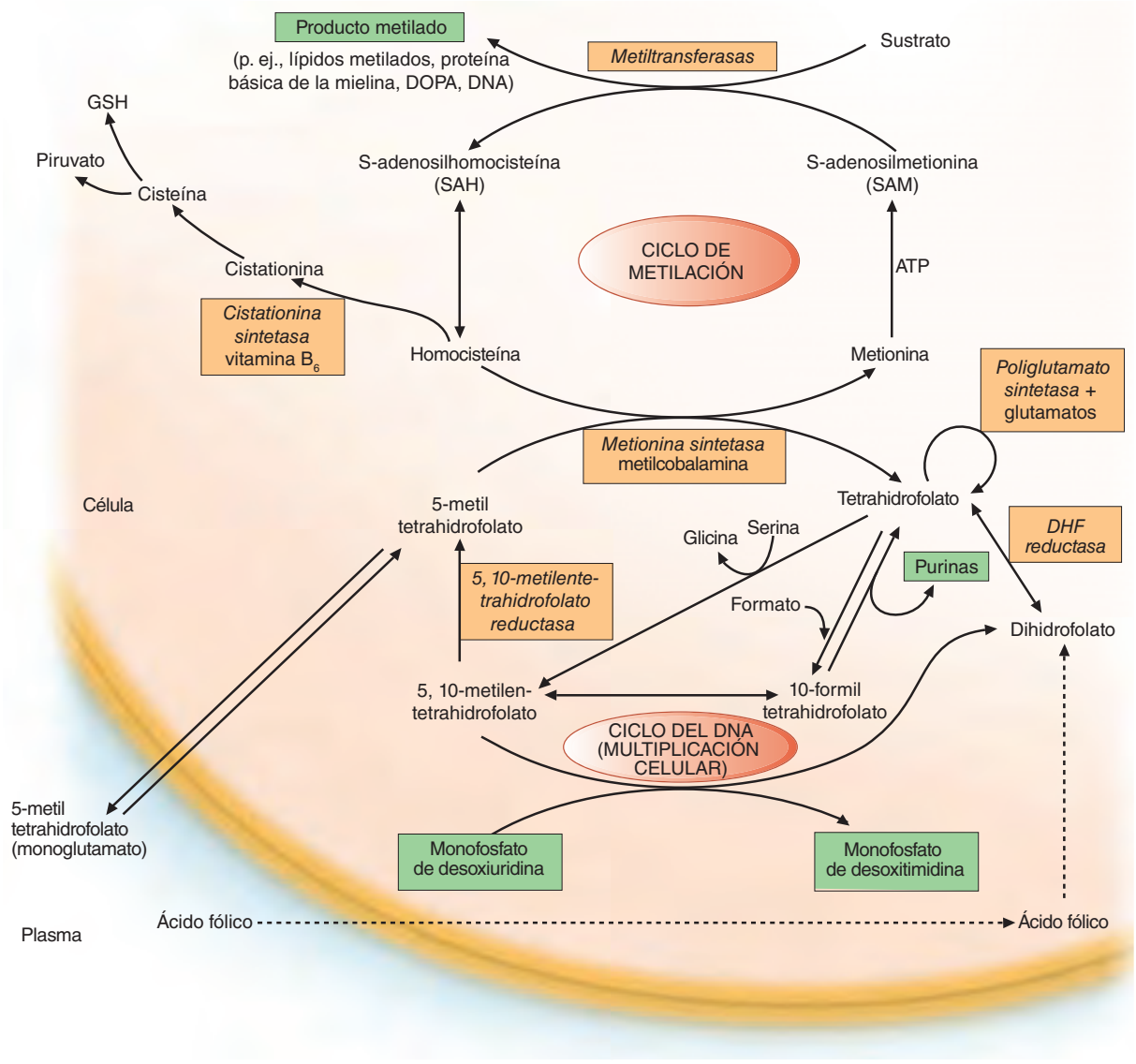


FIGURA 128-1. Importancia de los folatos en la síntesis del DNA y en la formación de *S*-adenosilmetionina (SAM), que interviene en múltiples reacciones de metilación. DHF, dihidrofolato; GSH, glutatión. *[Reimpreso de Hoff brand AV et al. (eds). Postgraduate Haematology, 5th ed, Blackwell Publishing, Oxford, UK 2005; con autorización.]*

hemática sistemática. Las principales manifestaciones clínicas en los casos más graves son las de la anemia. La anorexia suele ser notable y puede haber pérdida de peso, diarrea o estreñimiento. La deficiencia de folato o cobalamina se acompaña de glositis, queilosis comisural, febrícula en los pacientes con anemia más pronunciada, ictericia (a expensas de la bilirrubina no conjugada) e hiperpigmentación reversible de la piel con melanina. La trombocitopenia puede causar equimosis que se agrava por deficiencia de vitamina C o el consumo de alcohol en los pacientes desnutridos. La anemia y el recuento leucocítico bajo predisponen a las infecciones, en particular de los aparatos respiratorio y urinario. La deficiencia de cobalamina se vincula con alteraciones de la función bactericida de los fagocitos.

EFECTOS GENERALES DE LAS DEFICIENCIAS DE COBALAMINA Y FOLATO EN LOS TEJIDOS

Superficies epiteliales Después de la médula, los tejidos que se dañan con mayor frecuencia son las superficies epiteliales de la boca, estómago, intestino delgado y aparatos respiratorio, urinario y genital femenino. Las células muestran macrocitosis, con un incremento del número de células multinucleadas y moribundas. Las deficiencias ocasionan anomalías en el frotis del cuello uterino.

Complicaciones durante el embarazo También se dañan las gónadas y es común la infecundidad tanto en varones como en mujeres con deficiencia de folato o cobalamina. La deficiencia de folato en la madre es una causa de premadurez y la deficiencia de folato y cobalamina causa abortos recidivantes y defectos del tubo neural, según se describe más adelante en este capítulo.

Defectos del tubo neural La administración de complementos de ácido fólico al momento de la concepción y en las primeras 12 semanas del embarazo reduce casi 70% la frecuencia de defectos en el tubo neural (NTD, *neural tube defects*) (anencefalia, mielomeningocele, encefalocele y espina bífida) en el feto. La mayor parte de este efecto protector se obtiene con 0.4 mg/día de ácido fólico desde el momento de la fecundación.

La frecuencia de labio y paladar hendidos también disminuye con la administración profiláctica de ácido fólico. No hay una relación simple y clara entre la cantidad de folato en la madre y estas anomalías fetales, pero en general cuanto más bajo es el folato materno mayor es el riesgo para el feto. Los NTD también son causados por los fármacos antifolato y los anticonvulsivos.

Por otro lado, se ha postulado una anomalía metabólica subyacente del folato en la madre. Se identificó una anomalía: la actividad reducida de la enzima 5,10-metileno-THF reductasa (*MTHFR*) (fig. 128-1) a causa de un polimorfismo C677T común en el gen *MTHFR*. En un estudio se observó que la prevalencia de este polimorfismo es mayor en los padres de fetos con NTD y en los fetos mismos: la homocigosidad para la mutación TT se observó en 13%, frente a 5% de los sujetos testigo. El polimorfismo codifica una variedad termolábil de MTHFR. En los homocigotos, la concentración media sérica y eritrocítica de folato es menor que en los testigos y la concentración sérica de homocisteína es bastante más alta. Los análisis en busca de mutaciones en otras enzimas que podrían asociarse a defectos del tubo neural, por ejemplo, metionina sintetasa y serina-glicina hidroximetilasa, han sido negativos. Las concentraciones séricas de vitamina B_{12} son bajas en madres de niños con NTD, en comparación con las testigos. Además, los polimorfismos del receptor TC II de la madre se acompañan de

un mayor riesgo de nacimiento de productos con NTD. A pesar de ello, ningún estudio ha demostrado que el refuerzo de la dieta con vitamina B_{12} disminuya la incidencia de tales anomalías.

Enfermedades cardiovasculares Los niños con homocistinuria pronunciada (concentración sanguínea ≥100 µmol/L) por deficiencia de una de tres enzimas, metionina sintetasa, MTHFR o cistationina sintetasa (fig. 128-1) sufren vasculopatías, es decir, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral o embolias pulmonares durante la adolescencia o al inicio de la vida adulta. Se ha observado que la concentración sérica menos elevada de homocisteína y folato, así como las mutaciones hereditarias homocigotas de MTHFR se acompañan de enfermedad vascular cerebral, vasculopatía periférica y cardiopatía coronaria con trombosis venosa profunda. Pese a esto, investigaciones prospectivas con asignación al azar de disminución de los niveles de homocisteína con complementos de ácido fólico, y vitaminas B_{12} y B_6, en comparación con placebo en un lapso de cinco años en personas con vasculopatías o diabetes, no mostraron disminución en la frecuencia del infarto del miocardio (letal o no letal) como primer cuadro grave, ni los complementos mencionados disminuyeron el riesgo de recidiva de la enfermedad cardiovascular después del infarto agudo. Los metaanálisis indicaron una disminución de 18% en la frecuencia de apoplejías, pero no una prevención significativa en el número de muertes por todas las causas. Según señalamientos, las trombosis venosas han ocurrido con mayor frecuencia en sujetos con deficiencia de vitamina B_{12} que en testigos, situación que se atribuyó a los mayores niveles de homocisteína plasmática en casos de deficiencia de vitamina B_{12}.

Neoplasias malignas En algunos estudios se ha observado que el ácido fólico profiláctico durante el embarazo reduce la frecuencia ulterior de leucemia linfoblástica aguda (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) durante la infancia. También se ha observado una relación negativa significativa con el polimorfismo *MTHFR* C677T y las leucemias con traslocaciones de leucemia de líneas celulares mixtas, pero una relación positiva con hiperdiploidía en lactantes con ALL o leucemia mieloide aguda o con ALL infantil. Otro polimorfismo en el gen *MTHFR,* A1298C, está muy vinculado con la leucemia hiperdiploide. También se han observado diversas asociaciones tanto positivas como negativas entre polimorfismos de las enzimas dependientes de folato y la incidencia de leucemia linfoblástica aguda del adulto. Se cree que el polimorfismo C677T induce el incremento de las reservas de timidina y una síntesis de DNA de "mejor calidad" al desviar los grupos con carbono 1 hacia la síntesis de timidina y purina. Este fenómeno explica la relación que se ha observado con un menor riesgo de padecer cáncer colorrectal. La mayor parte de los estudios indica que el ácido fólico profiláctico también protege contra los adenomas de colon. Otros tumores, como linfomas foliculares, cáncer de mama y cáncer gástrico, se han asociado a polimorfismos de folato o a las concentraciones de éste. En el metaanálisis de 50 000 personas a las que se administró ácido fólico o placebo en investigaciones de prevención cardiovascular o de adenoma de colon, se detectó que el uso de dicho ácido como complemento no aumentó ni disminuyó la incidencia de cáncer topoespecífico en los primeros cinco años de tratamiento. Ante el hecho de que el ácido fólico podría servir de "elemento nutricio" de tumores, tal vez será mejor no usarlo en personas con tumores establecidos, salvo que exista anemia megaloblástica grave por deficiencia de folato.

Manifestaciones neurológicas La deficiencia de cobalamina causa neuropatía periférica bilateral o degeneración (desmielinización) de las vías piramidales y posteriores de la médula espinal y, con menos frecuencia, atrofia óptica o síntomas cerebrales.

El paciente, por lo general varones, manifiesta parestesias, debilidad muscular o dificultad para caminar y algunas veces demencia, trastornos psicóticos o visión defectuosa. La deficiencia prolongada de cobalamina en la alimentación durante la infancia entorpece el desarrollo del encéfalo y provoca deficiencia intelectual. Se cree que la deficiencia de folato ocasiona una neuropatía orgánica, pero no se ha comprobado, aunque el metotrexato inyectado en el LCR daña el encéfalo o la médula espinal.

Un problema clínico importante es el paciente no anémico con anomalías neurológicas o psiquiátricas y una concentración sérica de cobalamina reducida o en límites normales. En ellos se debe establecer si la deficiencia de cobalamina es significativa, por ejemplo con un frotis de sangre, un análisis para medir la gastrina sérica y anticuerpos contra IF o células parietales, además de medir el ácido metilmalónico (MMA, *methylmalonic acid*) sérico cuando es posible. En general, se intenta el tratamiento con cobalamina al menos por tres meses para determinar si los síntomas mejoran.

La base bioquímica de la neuropatía por cobalamina aún se desconoce. Su presencia en ausencia de aciduria metilmalónica en la deficiencia de TC II sugiere que la neuropatía es secundaria al defecto en la conversión de homocisteína en metionina. Se ha sugerido la acumulación de *S*-adenosilhomocisteína en el encéfalo, lo que inhibe las reacciones de transmetilación.

En trastornos psiquiátricos a menudo se observa deficiencia de folato y cobalamina. Éstos, al igual que la neuropatía, se atribuyen a la síntesis deficiente de SAM, necesaria para la metilación de las aminas biogénicas (p. ej., dopamina) y para la de las proteínas, fosfolípidos y neurotransmisores en el encéfalo (fig. 128-1). Se ha informado de relaciones de las concentraciones séricas más bajas de folato o cobalamina y las concentraciones más altas de homocisteína con el deterioro cognitivo y la demencia de la enfermedad de Alzheimer. A pesar de lo mencionado, un metaanálisis de estudios con asignación al azar y grupo testigo con placebo, con el uso de vitamina B para disminuir el nivel de homocisteína en personas con deficiencia cognitiva o sin ella, indicó que el complemento a base de vitaminas B_{12} y B_6 y ácido fólico, solos o en combinación, no mejoró la función cognitiva. Se desconoce si la administración prolongada de tales vitaminas disminuye el riesgo de demencia en etapa ulterior de la vida.

DATOS HEMATOLÓGICOS

SANGRE PERIFÉRICA

La característica principal es la presencia de macrocitos ovalados, en general con anisocitosis considerable y poiquilocitosis **(fig. 128-2*A*)**. El MCV por lo general es >100 fl, a menos que exista alguna causa de microcitosis (p. ej., deficiencia de hierro o rasgo talasémico). Algunos neutrófilos son hipersegmentados (más de cinco lóbulos nucleares). En ocasiones hay leucopenia por reducción de los granulocitos y linfocitos, si bien suele ser >1.5 $\times 10^9$/L; el recuento de plaquetas es moderadamente reducido, raras veces <40 $\times 10^9$/L. La gravedad de todos estos cambios es paralela al grado de la anemia. En el paciente sin anemia, el único signo del trastorno de fondo es la presencia de algunos macrocitos y neutrófilos hipersegmentados en la sangre periférica.

MÉDULA ÓSEA

En el paciente con anemia grave, la médula es hipercelular con acumulación de células primitivas a causa de la muerte selectiva por apoptosis de las formas más maduras. El núcleo del eritroblasto conserva su aspecto primitivo pese a la maduración y hemoglobinización del citoplasma. Las células son más grandes que los normoblastos y en ocasiones aparece un mayor número de células con núcleos lobulados excéntricos o fragmentos nucleares **(fig. 128-2*B*)**. Son característicos los metamielocitos gigantes y de formas anormales y los megacariocitos hiperpoliploides gigantes. En casos graves, la acumulación de células primitivas puede remedar la leucemia mieloide aguda, en tanto que en sujetos menos anémicos puede ser difícil reconocer los cambios de la médula ósea. Se han utilizado los términos *intermedio*, *leve* e *incipiente*. El término *megaloblastoide* no significa levemente megaloblástico. Se utiliza para describir a las células con núcleos de aspecto inmaduro y hemoglobinización defectuosa que por lo general se observan en la mielodisplasia.

CROMOSOMAS

Las células de la médula ósea, los linfocitos transformados y otras células del organismo que se encuentran en proceso de proliferación, exhiben diversos cambios como roturas fortuitas, contracción reducida, diseminación del centrómero y constricciones cromosómicas secundarias excesivas y satélites prominentes. Los antimetabolitos (p. ej., arabinósido de citosina, hidroxiurea y metotrexato), que interfieren en la multiplicación del DNA o el metabolismo del folato y que también causan aspectos megaloblásticos, causan alteraciones similares.

HEMATOPOYESIS INEFICAZ

Se acompaña de acumulación de bilirrubina no conjugada en el plasma por la muerte de los eritrocitos nucleados en la médula (eritropoyesis ineficaz). Otros datos son incremento del urobilinógeno urinario, haptoglobinas reducidas y hemosiderina urinaria positiva, así como aumento de la concentración de lactato deshidrogenasa. El resultado débilmente positivo en la prueba de antiglobulina directa a causa del complemento puede llevar a un diagnóstico falso de anemia hemolítica autoinmunitaria.

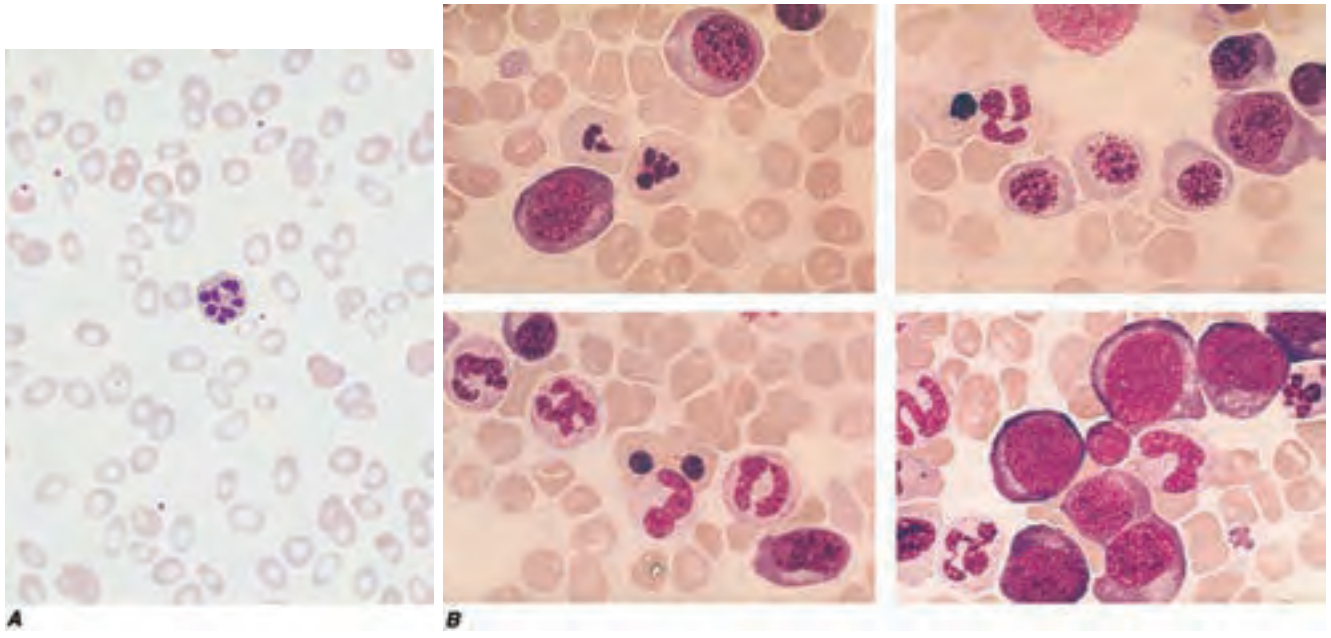


FIGURA 128-2. *A.* Sangre periférica en la anemia megaloblástica grave. ***B.*** Médula ósea en la anemia megaloblástica grave. *[Reimpreso con autorización de Hoffbrand AV et al. (eds). Postgraduate Haematology. 5th ed, Blackwell Publishing, Oxford, UK 2005.]*

CAUSAS DE DEFICIENCIA DE COBALAMINA

La deficiencia de cobalamina suele deberse a la absorción deficiente. La única otra causa es el aporte insuficiente en la alimentación.

APORTE INSUFICIENTE EN LA ALIMENTACIÓN

Adultos La deficiencia alimenticia de cobalamina es característica de los vegetarianos que evitan el consumo de carne, pescado, huevos, quesos y otros productos animales. El grupo más grande del mundo es el de los naturales de la India y quizá muchos millones de ellos corren el riesgo de sufrir deficiencia de cobalamina de origen alimenticio. Hasta en 50% de los vegetarianos adultos y jóvenes de la India seleccionados al azar se observa una concentración sérica reducida de cobalamina, pero la deficiencia no suele degenerar en anemia megaloblástica gracias a que la alimentación de la mayoría de los vegetarianos no carece por completo de cobalamina y a que la circulación enterohepática de cobalamina se encuentra intacta. También existe deficiencia alimenticia de la misma en individuos que no son vegetarianos pero que se alimentan de manera inadecuada a causa de la pobreza o algún trastorno psiquiátrico.

Lactantes Se ha descrito deficiencia de cobalamina en lactantes nacidos de madres con carencia grave de cobalamina. Ellos manifiestan anemia megaloblástica alrededor de los tres a seis meses de edad porque nacen con una reserva reducida de cobalamina y son alimentados con leche materna que contiene poca cobalamina. También se ha demostrado en estos lactantes retraso del crecimiento, alteraciones del desarrollo psicomotor y otras secuelas neurológicas.

CAUSAS GÁSTRICAS DE ABSORCIÓN DEFICIENTE DE COBALAMINA

Véanse los cuadros 128-3 y 128-4.

Anemia perniciosa Se define como la ausencia de factor intrínseco a consecuencia de atrofia gástrica. Es una enfermedad común en originarios del norte de Europa, pero ocurre en todos los países y grupos étnicos. La incidencia general es de casi 120 por 100 000 habitantes en el Reino Unido. La proporción de la incidencia entre varones y mujeres caucásicos es de ~1:1.6, y la edad máxima de inicio es de 60 años; sólo 10% de los pacientes tiene <40 años de edad. Sin embargo, en algunos grupos étnicos, en especial los de raza negra y latinoamericanos, la edad de inicio es menor. La enfermedad es más frecuente en familiares cercanos y personas con otras alteraciones autoinmunitarias de órganos específicos, por ejemplo, enfermedades de la tiroides, vitíligo, hipoparatiroidismo y enfermedad de Addison. También se vincula con la hipogammaglobulinemia, el encanecimiento prematuro, los ojos azules y el grupo sanguíneo A. En algunas series se ha observado cierta relación con el antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) 3 y con HLA-B8, -B12 y -BW15 en

CUADRO 128-3 Causas de deficiencias de cobalamina tan graves que producen anemia megaloblástica

Nutricionales	Vegetarianos
Absorción deficiente	Anemia perniciosa
Causas gástricas	Agenesia congénita de factor intrínseco o alteración funcional
	Gastrectomía total o parcial
Causas intestinales	Síndrome de asa intestinal con estancamiento: diverticulosis yeyunal, fístula ileocólica, asa ciega anatómica, estenosis intestinal, etc.
	Resección ileal y enfermedad de Crohn
	Absorción deficiente selectiva con proteinuria
	Esprue tropical
	Deficiencia de transcobalamina II
	Infección por tenia del pescado

CUADRO 128-4 Los trastornos siguientes se acompañan de absorción deficiente de cobalamina que no suele ser lo suficientemente grave como para causar anemia megaloblástica

- Causas gástricas
  - Gastritis atrófica simple (absorción deficiente de cobalamina de los alimentos)
  - Síndrome de Zollinger-Ellison
  - Derivación gástrica quirúrgica
  - Uso de inhibidores de la bomba de protones
- Causas intestinales
  - Enteropatía por gluten
  - Pancreatitis grave
  - Infección por VIH
  - Radioterapia
  - Enfermedad de injerto contra hospedador
- Deficiencia de cobalamina, folato, proteína, ¿riboflavina?, ¿ácido nicotínico?
- Tratamiento con colchicina, paraaminosalicilato, neomicina, cloruro de potasio de liberación lenta, anticonvulsivos, metformina, fenformina, fármacos citotóxicos
- Alcohol

pacientes con alguna endocrinopatía. En las mujeres, la esperanza de vida es normal una vez que comienzan el tratamiento con regularidad; en los varones es un poco menor por la mayor frecuencia de carcinoma gástrico. La secreción gástrica de ácido clorhídrico, pepsina y factor intrínseco disminuye en forma considerable. La concentración sérica de gastrina se incrementa y la de pepsinógeno I disminuye.

Biopsia gástrica Se recomienda una sola exploración endoscópica si se diagnostica PA. La biopsia suele mostrar atrofia de todas las capas del cuerpo y el fondo del estómago, con pérdida de los elementos glandulares, ausencia de células parietales y principales y sustitución por células de la mucosa, un infiltrado de células inflamatorias mixtas y en ocasiones metaplasia intestinal. El infiltrado de plasmacitos y linfocitos contiene un exceso de linfocitos CD4. Éstos se dirigen contra la bomba de H/K-APTasa gástrica. La mucosa del antro se conserva bien. La anemia perniciosa rara vez se acompaña de infección por *Helicobacter pylori,* pero se dice que la gastritis atrófica incipiente se asocia a gastritis por *H. pylori* y se manifiesta en los jóvenes en forma de anemia ferropénica, pero en los ancianos como anemia perniciosa. También se dice que *H. pylori* induce una reacción autoinmunitaria contra las células parietales, donde la infección por *H. pylori* es sustituida de manera gradual, en algunas personas, por un proceso autoinmunitario.

Anticuerpos séricos El suero de los pacientes con anemia perniciosa contiene dos tipos de inmunoglobulina G contra el factor intrínseco. Un anticuerpo, el "bloqueador" o tipo I, impide la combinación de factor intrínseco con cobalamina, en tanto que el anticuerpo "de unión" o tipo II impide la unión del factor intrínseco con la mucosa ileal. El tipo I aparece en 55% de los pacientes, en tanto que el tipo II lo hace en 35%. Los anticuerpos contra factor intrínseco cruzan la placenta y ocasionan deficiencia transitoria del factor intrínseco en el recién nacido. Los pacientes con anemia perniciosa también muestran inmunidad celular contra el factor intrínseco. En raras ocasiones se ha detectado anticuerpo tipo I en el suero de los pacientes sin anemia perniciosa pero con tirotoxicosis, mixedema, enfermedad de Hashimoto o diabetes mellitus y en los familiares de los pacientes con anemia perniciosa. Asimismo, se ha detectado anticuerpo contra factor intrínseco en el jugo gástrico de cerca de 80% de los individuos con anemia perniciosa. Estos anticuerpos gástricos reducen la absorción de la cobalamina de los alimentos al combinarse con pequeñas cantidades del factor intrínseco restante.

El anticuerpo contra las células parietales aparece en casi 90% de los pacientes adultos con anemia perniciosa, pero a menudo se detecta en otros individuos. De esta manera, aparece hasta en 16% de las mujeres mayores de 60 años de edad seleccionadas al azar. El anticuerpo contra células parietales se dirige contra las subunidades α y β de la bomba gástrica de protones (H^+,K^+-ATPasa [adenosina trifosfatasa, *adenosine triphosphatase*]).

ANEMIA PERNICIOSA JUVENIL

Suele ocurrir en niños de mayor edad y simula una anemia perniciosa de los adultos. Se acompaña de atrofia gástrica, aclorhidria y anticuerpos contra factor intrínseco en el suero, aunque no suelen aparecer anticuerpos contra células parietales. Alrededor de la mitad de estos pacientes padece alguna endocrinopatía concomitante como tiroiditis autoinmunitaria, enfermedad de Addison o hipoparatiroidismo; en algunos se acompaña de candidosis mucocutánea.

DEFICIENCIA CONGÉNITA DE FACTOR INTRÍNSECO O ANOMALÍAS FUNCIONALES

El niño enfermo por lo general manifiesta anemia megaloblástica durante el primer año de vida; algunos despliegan su cuadro clínico hasta el segundo decenio de la vida. El niño carece de factor intrínseco demostrable, pero tanto su mucosa gástrica como su secreción de ácido son normales. La herencia es autosómica recesiva. No se observan anticuerpos contra células parietales ni factor intrínseco. Se han descrito variantes en las que el niño nace con factor intrínseco que se detecta por métodos inmunológicos, pero es inestable o inactivo en términos funcionales, incapaz de unir cobalamina o de facilitar su captación por medio de los receptores ileales.

GASTRECTOMÍA

Después de la gastrectomía total es inevitable la deficiencia de cobalamina, por lo que después de la cirugía se instituye de inmediato el tratamiento profiláctico con esta vitamina. Asimismo, entre 10 y 15% de los pacientes sometidos a una gastrectomía parcial manifiesta también desarrollan esta deficiencia. La frecuencia exacta y el momento de inicio dependen básicamente de la magnitud de la resección y de los depósitos previos de cobalamina en el organismo.

ABSORCIÓN DEFICIENTE DE LA COBALAMINA ALIMENTICIA

Se cree que la causa de este trastorno es la falta de liberación de cobalamina de las proteínas de unión en los alimentos, lo que es más frecuente en los ancianos. Se acompaña de una concentración sérica reducida de cobalamina, con o sin aumento de la concentración sérica de MMA y homocisteína. La absorción de cobalamina es típicamente normal, según la cobalamina cristalina, pero exhibe una absorción deficiente cuando se utiliza un análisis modificado con la cobalamina unida al alimento. Todavía no se sabe con qué frecuencia degenera en deficiencia grave de cobalamina ni las razones por las que lo hace.

CAUSAS INTESTINALES DE ABSORCIÓN DEFICIENTE DE COBALAMINA

Síndrome del asa intestinal con estancamiento La absorción deficiente de cobalamina acompaña a diversas lesiones intestinales en las que los microorganismos fecales colonizan la parte superior del intestino delgado. Esto ocurre en pacientes con diverticulosis yeyunal, enteroanastomosis, estenosis, fístula intestinal o con un asa intestinal anatómica por enfermedad de Crohn, tuberculosis o una cirugía.

Resección ileal La resección ≥1.2 m de íleon terminal suele ocasionar absorción deficiente de cobalamina. En algunos pacientes sometidos a una resección ileal, sobre todo en caso de insuficiencia de la válvula ileocecal, las bacterias del colon contribuyen aún más a la instauración de la deficiencia de cobalamina.

Absorción deficiente selectiva de cobalamina con proteinuria (síndrome de Imerslund: síndrome de Imerslund-Gräsbeck; absorción deficiente congénita de cobalamina; anemia megaloblástica autosómica recesiva, MGA1) Esta enfermedad autosómica recesiva es la causa más frecuente de anemia megaloblástica consecutiva a deficiencia de cobalamina en la lactancia en los países occidentales. Se han publicado más de 200 casos, con grupos familiares en Finlandia, Noruega, Medio Oriente y el norte de África. Los pacientes secretan cantidades normales de factor intrínseco y ácido gástrico, pero no pueden absorber cobalamina. En Finlandia se ha observado deficiencia de la síntesis, la transformación o el enlace de la cubilina al ligando a consecuencia de las mutaciones hereditarias. En Noruega se ha publicado una mutación del gen para *AMN*. Las demás pruebas de la absorción intestinal son normales. Más de 90% de los pacientes exhiben proteinuria inespecífica, pero el funcionamiento renal por lo demás es normal y la biopsia renal no ha demostrado defectos renales uniformes. Algunos pacientes padecen aminoaciduria y anomalías renales congénitas, como duplicación de la pelvis renal.

Esprue tropical Casi todos los pacientes con esprue tropical agudo y subagudo sufren absorción deficiente de cobalamina; ésta persiste como la principal alteración en la variedad crónica de la enfermedad, en la que el enfermo manifiesta anemia megaloblástica o neuropatía a consecuencia de la deficiencia de cobalamina. La absorción de cobalamina por lo general mejora tras la antibioticoterapia y, en las primeras etapas, con tratamiento a base de ácido fólico.

Infestación por la tenia del pescado La tenia del pescado (*Diphyllobo-thrium latum*) habita en el intestino delgado del ser humano y acumula cobalamina proveniente de los alimentos, lo que impide su absorción. Los pacientes adquieren el parásito al comer pescado crudo o parcialmente cocido. La infestación es común alrededor de los lagos de Escandinavia, Alemania, Japón, Norteamérica y Rusia. Sólo las personas con una infestación grave padecen anemia megaloblástica o neuropatía por cobalamina.

Enteropatía por gluten Alrededor de 30% de los pacientes que no reciben tratamiento sufren absorción deficiente de cobalamina (al parecer, aquellos en quienes la enfermedad se extiende hasta el íleon). La deficiencia de cobalamina no suele ser grave y se corrige con una alimentación sin gluten.

Pancreatitis crónica grave En este trastorno se considera que la falta de tripsina obstaculiza la disponibilidad de la cobalamina adherida al fijador gástrico que no es factor intrínseco (R) para su absorción. Se ha propuesto que en la pancreatitis la concentración de los iones de calcio del íleon desciende por debajo del nivel necesario para mantener normal la absorción de cobalamina.

Infección por VIH En los pacientes con VIH la concentración sérica de cobalamina tiende a descender y es subnormal en 10 a 35% de los indivi-

duos con sida. En algunos enfermos con concentraciones séricas subnormales de cobalamina se ha demostrado absorción deficiente de cobalamina que no se corrige con factor intrínseco. Rara vez la deficiencia de cobalamina es tan grave como para causar anemia megaloblástica o neuropatía.

Síndrome de Zollinger-Ellison En el síndrome de Zollinger-Ellison se ha observado absorción deficiente de cobalamina. Se cree que no se libera cobalamina de la proteína fijadora de R a consecuencia de la inactivación de la tripsina pancreática por la gran acidez y por la interferencia con la unión de la cobalamina al factor intrínseco.

Radioterapia Tanto la radiación de cuerpo completo como la radioterapia circunscrita al íleon (p. ej., como complicación de la radioterapia pélvica por un carcinoma uterino) puede causar absorción deficiente de cobalamina.

Enfermedad de injerto contra hospedador Predomina en el intestino delgado. La absorción deficiente de cobalamina por una flora intestinal anormal o por una lesión de la mucosa ileal es bastante frecuente.

Fármacos En el cuadro 105-4 se enumeran los fármacos que causan absorción deficiente de cobalamina, según algunas publicaciones; aunque la anemia megaloblástica por estos fármacos es poco frecuente.

ANOMALÍAS EN EL METABOLISMO DE LA COBALAMINA

Deficiencia o anomalía congénita de la transcobalamina II Los lactantes con deficiencia de TC II por lo general manifiestan anemia megaloblástica a las pocas semanas de nacimiento. La concentración sérica de cobalamina y folato es normal, pero la anemia responde a las inyecciones masivas (p. ej., 1 mg tres veces por semana) de cobalamina. En ocasiones la proteína existe pero es funcionalmente inerte. Las anomalías genéticas identificadas comprenden mutaciones de un sitio de empalme intraexónico desconocido, deleción considerable, deleción de un solo nucleótido, mutación finalizadora y un defecto en la edición del RNA. En todos los casos la absorción de cobalamina es deficiente y por lo general las inmunoglobulinas séricas son reducidas. Si no se instaura un tratamiento adecuado con cobalamina o ácido fólico, el paciente puede sufrir una lesión neurológica.

Acidemia y aciduria metilmalónica congénita Los lactantes con esta anomalía están enfermos desde el nacimiento y manifiestan vómito, retraso del crecimiento, acidosis metabólica grave, cetosis y retraso mental. La anemia, cuando existe, es normocítica y normoblástica. La causa de esta enfermedad es un defecto funcional de la metilmalonil CoA mutasa mitocondrial o de su cofactor adocobalamina. Las mutaciones de la metilmalonil CoA mutasa no responden al tratamiento o lo hacen en forma parcial a la administración de cobalamina. Una parte de los lactantes que no sintetizan adocobalamina responde a las dosis altas de cobalamina. Algunos niños padecen aciduria metilmalónica y homocistinuria combinada por la formación defectuosa de las dos coenzimas de la cobalamina. Esto suele ocurrir durante el primer año de vida y se caracteriza por dificultad para alimentarse, retraso del desarrollo, microcefalia, convulsiones, hipotonía y anemia megaloblástica.

Anomalías adquiridas del metabolismo de la cobalamina: inhalación de óxido nitroso El N_2O oxida en forma irreversible a la metilcobalamina para convertirla en un precursor inactivo, lo que desactiva a la metionina sintasa. Se ha observado anemia megaloblástica en los pacientes sometidos a anestesia prolongada con N_2O (p. ej., en las unidades de cuidados intensivos). También se ha descrito una neuropatía que simula la neuropatía por cobalamina en los dentistas y anestesiólogos que tienen contacto repetido con el N_2O. Cuando el N_2O no desactiva a la adocobalamina no ocurre aciduria metilmalónica.

CAUSAS DE DEFICIENCIA DE FOLATO

(Cuadro 128-5)

NUTRICIONAL

La deficiencia alimenticia de folato es muy común. De hecho, en la mayoría de los pacientes con tal deficiencia existe un elemento nutricional. La alimentación de algunas personas contiene cantidades insuficientes de folato (cuadro 128-5). En Estados Unidos y otros países donde los alimentos se fortifican con ácido fólico, la prevalencia de la deficiencia de folato ha descendido en forma considerable y en la actualidad está limitada a grupos de riesgo elevado con mayores necesidades del mismo. La deficiencia nutricional de folato ocurre en el síndrome de Kwashiorkor y el escorbuto, lo mismo que en lactantes con infecciones repetidas o que son alimentados sólo con leche de cabra, la cual contiene poco folato.

CUADRO 128-5 Causas de deficiencia de folato

Alimenticias[a]
Sobre todo en: ancianos, lactantes, indigentes, alcoholismo, inválidos crónicos y personas con trastornos psiquiátricos; en ocasiones acompaña al escorbuto o kwashiorkor
Absorción deficiente
Causas principales de deficiencia
Esprue tropical, enteropatía por gluten en niños y adultos y acompañada de dermatitis herpetiforme, absorción deficiente específica de folato, megaloblastosis intestinal por deficiencia grave de cobalamina o de folato
Causas menores de deficiencia
Resección yeyunal considerable, enfermedad de Crohn, gastrectomía parcial, insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad de Whipple, esclerodermia, amiloide, enteropatía diabética, infección bacteriana generalizada, linfoma y salazopirina
Aprovechamiento o pérdida excesivos
Fisiológica
Embarazo y lactancia, premadurez
Patológica
Enfermedades hematológicas: anemias hemolíticas crónicas, drepanocitosis, talasemia mayor, mielofibrosis
Neoplasias malignas: carcinoma, linfoma, leucemia, mieloma
Enfermedades inflamatorias: tuberculosis, enfermedad de Crohn, psoriasis, dermatitis exfoliativa, paludismo
Enfermedades metabólicas: homocistinuria
Eliminación urinaria excesiva: insuficiencia cardiaca congestiva, hepatopatía activa
Hemodiálisis, diálisis peritoneal
Fármacos anti-folato[b]
Anticonvulsivos (difenilhidantoinato, primidona, barbitúricos), sulfasalazina
Nitrofurantoína, tetraciclinas, antifímicos (menos documentados)
Causas mixtas
Hepatopatías, alcoholismo, unidades de cuidados intensivos

[a] En los pacientes con causas distintas de las que se mencionan bajo el apartado de "Alimenticias", a menudo el aporte alimenticio es insuficiente.
[b] Los fármacos que inhiben la dihidrofolato reductasa se describen en el texto.

ABSORCIÓN DEFICIENTE

Tanto el esprue tropical como la enteropatía por gluten se acompañan de absorción deficiente del folato alimenticio. En el síndrome congénito infrecuente de absorción deficiente selectiva de folato por la mutación del transportador de folato acoplado a proteínas (PCFT, *protein coupled folate transporter*) existe un defecto en el transporte de folato hacia el LCR y estos pacientes tienen anemia megaloblástica que responde a dosis fisiológicas de ácido fólico por vía parenteral pero no por vía oral. También ocurren retraso mental, convulsiones y otras anomalías del SNC. Después de la resección yeyunal o la gastrectomía parcial, en la enfermedad de Crohn y en infecciones generales, la absorción de folato es un poco deficiente y, cuando es grave, por lo general se debe a una nutrición incompleta. Se ha descrito absorción deficiente en los pacientes que reciben salazopirina, colestiramina y triamtereno.

APROVECHAMIENTO O PÉRDIDA EXCESIVOS

Embarazo Las necesidades de folato aumentan de 200 a 300 µg hasta cerca de 400 µg/día durante el embarazo normal, en parte por la transferencia de la vitamina al feto, pero sobre todo por el incremento en el catabolismo de folato a causa del desdoblamiento de coenzimas de folato en los tejidos que proliferan con rapidez. La anemia megaloblástica por esta deficiencia se evita con el tratamiento profiláctico con ácido fólico. Antes de la profilaxia con ácido fólico ocurría en 0.5% de los embarazos en el Reino Unido y otros países occidentales, pero la frecuencia es mucho más alta en aquellos con deficiencias nutricionales.

Premadurez El recién nacido, ya sea de término o prematuro, posee una mayor concentración sérica y eritrocítica de folato que el adulto. Sin embargo, se calcula que la demanda de folato en el recién nacido es hasta 10 veces mayor que la del adulto con base en el peso, y la concentración de folato en los neonatos desciende con rapidez a los valores mínimos alrededor de las seis semanas de edad. Estos descensos son más pronunciados y tienden a alcanzar niveles más subnormales en los prematuros, algunos de los cuales manifiestan anemia megaloblástica que responde al ácido fólico más o menos a las cuatro o seis semanas de edad. Esto ocurre sobre todo en los lactantes más pequeños (<1 500 g de peso al nacer) y en aquellos que tienen dificultades para alimentarse o infecciones o que se han sometido a múltiples exsanguinotransfusiones. En estos lactantes se administra ácido fólico en forma profiláctica.

Trastornos hematológicos La deficiencia de folato a menudo acompaña a la anemia hemolítica crónica, sobre todo a la drepanocitosis, la anemia hemolítica autoinmunitaria y la esferocitosis congénita. En éstas y en otras enfermedades que se acompañan de un mayor recambio celular (p. ej., mielofibrosis, neoplasias malignas) la deficiencia de folato es consecuencia de una reutilización insuficiente después de realizar sus funciones como coenzima.

Trastornos inflamatorios Las enfermedades inflamatorias crónicas, como tuberculosis, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, psoriasis, dermatitis exfoliativa, endocarditis bacteriana e infecciones bacterianas crónicas, ocasionan deficiencia al reducir el apetito e incrementar la demanda de folato. Las infecciones generalizadas también provocan absorción deficiente de folato. La deficiencia grave se limita prácticamente a los pacientes con una infección más activa y la alimentación más deficiente.

Homocistinuria Es un defecto metabólico raro en la conversión de homocisteína en cistationina. La deficiencia de folato que la acompaña en la mayoría de estos pacientes es causada por el aprovechamiento excesivo por una mayor conversión compensadora de homocisteína en metionina.

Diálisis prolongada Puesto que el folato se une en forma débil a las proteínas plasmáticas, se elimina con facilidad del plasma por medio de diálisis. En pacientes con anorexia, vómito, infecciones o hemólisis, las reservas de folato tienden a agotarse. En la actualidad se administra profilaxia sistemática con folato.

Insuficiencia cardiaca congestiva y hepatopatías Algunos de estos pacientes eliminan un exceso de folato >100 µg/día por vía urinaria. Al parecer la causa es la liberación de folato por los hepatocitos lesionados.

FÁRMACOS ANTIFOLATO

Muchos de los epilépticos que reciben un tratamiento prolongado con difenilhidantoinato o primidona, con o sin barbitúricos, tienen concentración sérica y eritrocítica reducida de folato. No se ha esclarecido el mecanismo exacto. El alcohol también es un antagonista del folato, ya que los pacientes que consumen bebidas alcohólicas padecen anemia megaloblástica que responde a las cantidades normales de folato de la alimentación o a dosis fisiológicas de ácido fólico pero sólo cuando se retira el alcohol. La macrocitosis eritrocítica guarda una relación directa con el consumo prolongado de alcohol aun cuando las concentraciones de folato sean normales. El aporte insuficiente de folato es el principal factor causal de la deficiencia en los alcohólicos activos. En algunos países la cerveza contiene una cantidad relativamente considerable de folato, esto depende de la técnica para su elaboración.

Los fármacos que inhiben la DHF reductasa son metotrexato, pirimetamina y trimetoprim. El metotrexato tiene la acción más potente contra la enzima humana, en tanto que el trimetoprim es muy activo contra la enzima bacteriana y es probable que cause anemia megaloblástica cuando se administra con sulfametoxazol en pacientes con deficiencia preexistente de folato o cobalamina. La actividad de la pirimetamina es intermedia. El antídoto para estos fármacos es el ácido folínico (5-formil-THF).

ANOMALÍAS CONGÉNITAS EN EL METABOLISMO DEL FOLATO

Algunos lactantes con defectos congénitos en las enzimas del folato (p. ej., ciclohidrolasa o metionina sintasa) padecen anemia megaloblástica.

DIAGNÓSTICO DE LAS DEFICIENCIAS DE COBALAMINA Y FOLATO

En general, el diagnóstico de la deficiencia de cobalamina o folato se establece al identificar las anomalías correspondientes en la sangre periférica y al analizar la concentración sanguínea de las vitaminas.

DEFICIENCIA DE COBALAMINA

Cobalamina sérica Se mide por medio de un enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*). La concentración sérica normal fluctúa desde 118 y 148 pmol/L (160 a 200 ng/L) hasta cerca de 738 pmol/L (1 000 ng/L). En los pacientes con anemia megaloblástica por deficiencia de cobalamina, la concentración suele ser <74 pmol/L (100 ng/L). En general, cuanto más grave es la deficiencia, más reducida es la concentración sérica de cobalamina. En pacientes con lesión medular por deficiencia, la concentración es muy reducida incluso en ausencia de anemia. Los valores de 74 a 148 pmol/L (100 y 200 ng/L) se consideran en el límite de la normalidad. Estas cifras aparecen por ejemplo durante el embarazo en pacientes con anemia megaloblástica por deficiencia de folato. También pueden deberse a mutaciones heterocigotas, homocigotas o heterocigotas compuestas del gen *TCN1* que codifica la haptocorrina (transcobalamina I). No hay anomalías clínicas ni reumatológicas. La concentración sérica de cobalamina permite descartar de un modo confiable, rentable y conveniente la deficiencia de cobalamina en la gran mayoría de los pacientes con sospecha de este problema. Sin embargo, surgieron problemas con los productos comerciales de cuantificación de CBLA que incluían factor intrínseco en personas con PA con anticuerpos contra dicho factor en el suero; ellos pueden ocasionar niveles séricos de vitamina B_{12} normales falsos incluso en 50% de los casos estudiados. Si las indicaciones clínicas de PA son de gran peso, las cifras séricas normales de vitamina B_{12} no descartan el diagnóstico. En PA aumentan los niveles séricos de MMA (véase adelante).

Metilmalonato y homocisteína en suero En los pacientes con una deficiencia de cobalamina tal que provoca anemia o neuropatía, la concentración sérica de MMA es alta. Se han ideado métodos sensibles para medir el MMA y la homocisteína en suero y se han recomendado para el diagnóstico de la deficiencia de cobalamina en las primeras etapas, aun cuando no existan anomalías hematológicas o concentraciones subnormales de cobalamina en suero. Sin embargo, las concentraciones séricas de MMA fluctúan en los pacientes con insuficiencia renal. El MMA y la homocisteína se incrementan un poco hasta en 30% de los voluntarios al parecer sanos, con una concentración sérica hasta de 258 pmol/L (350 ng/L) y una concentración sérica de folato normal; asimismo, 15% de los ancianos muestra este tipo de elevación, incluso con concentraciones de cobalamina >258 pmol/L (>350 ng/L). Estos datos cuestionan los valores exactos del umbral de la concentración normal de MMA y homocisteína. Tampoco se ha esclarecido si tales concentraciones un poco altas tienen consecuencias clínicas.

La homocisteína sérica se incrementa tanto en la deficiencia de cobalamina como en la de folato en las primeras etapas, pero también aumenta en otros trastornos como nefropatía crónica, alcoholismo, tabaquismo, deficiencia de piridoxina, hipotiroidismo, y con el tratamiento con esteroides, ciclosporina y otros fármacos. La concentración también es un poco más elevada en el suero que en el plasma, en los varones que en las premenopáusicas, en las mujeres que reciben tratamiento de sustitución hormonal o en quienes utilizan anticonceptivos orales, lo mismo que en ancianos y pacientes con diversas metabolopatías congénitas que afectan a las enzimas en las vías de transulfuración en el metabolismo de homocisteína. Por consiguiente, la concentración de homocisteína no se utiliza para diagnosticar deficiencia de cobalamina o de folato.

Estudios para detectar la causa de la deficiencia de cobalamina Solamente los vegetarianos estrictos o las personas que reciben una dieta totalmente inadecuada terminarán por presentar hipovitaminosis B_{12} por consumo inadecuado. Antes se utilizaban en forma generalizada los estudios de absorción de cobalamina, pero la dificultad para obtener cobalamina radiactiva y asegurar que las preparaciones de IF carecieran de virus, ocasionó que estas pruebas sean obsoletas. Los estudios para diagnosticar anemia perniciosa comprenden gastrina sérica, que se incrementa, y pepsinógeno I sérico, que disminuye (90 a 92%), aunque también sucede en otras enfermedades. Asimismo, se utilizan los análisis de IF y anticuerpos contra células parietales, así como pruebas para diagnosticar cada enfermedad intestinal.

DEFICIENCIA DE FOLATO

Folato sérico Se mide con la técnica de ELISA. En la mayor parte de los laboratorios, la cifra normal es de 11 nmol/L (2.0 µg/L) a cerca de 82 nmol/L (15 µg/L). La concentración sérica es baja en todos los pacientes con deficiencia de folato. También refleja la alimentación reciente. Por tal razón el folato sérico puede encontrarse reducido antes de que aparezcan los datos hematológicos o bioquímicos de deficiencia; éste se incrementa en la deficiencia grave de cobalamina por el bloqueo en la conversión de

MTHF a THF en el interior de las células; asimismo, se han publicado concentraciones altas en el síndrome de asa intestinal con estancamiento a causa de la absorción del folato sintetizado por las bacterias.

Folato eritrocítico El análisis del folato eritrocítico es un estudio valioso para medir las reservas de folato en el organismo. Varía menos que el análisis del suero con la alimentación reciente y los rastros de hemólisis. En los adultos sanos, la concentración fluctúa entre 880 y 3 520 µmol/L (160 a 640 µg/L) de eritrocitos. En los pacientes con anemia megaloblástica por deficiencia de folato la concentración es subnormal, pero también lo es en casi dos tercios de los pacientes con deficiencia pronunciada de cobalamina. Pueden observarse resultados falsos normales cuando el enfermo con deficiencia de folato ha recibido una transfusión sanguínea reciente o padece reticulocitosis.

Pruebas para detectar causas de la deficiencia de folato Los antecedentes alimentarios personales son importantes. Se realizan estudios para identificar anticuerpos contra transglutaminasa y confirmar o descartar enfermedad celiaca. Si los resultados son positivos se debe realizar biopsia duodenal. Hay que descartar algún problema primario oculto que incremente la degradación del folato.

TRATAMIENTO DEFICIENCIA DE FOLATO Y COBALAMINA

Por lo general es posible identificar cuál deficiencia vitamínica es la que causa la anemia, folato o cobalamina, y administrar sólo la vitamina apropiada. Aunque, en los pacientes que ingresan en estado grave, puede ser necesario administrar dosis altas de ambas vitaminas una vez que se obtienen muestras de sangre para medir la cantidad de cobalamina y folato y una vez que se ha realizado una biopsia de médula ósea (si se consideró necesaria). La transfusión por lo general es innecesaria e inconveniente. Cuando es indispensable se administran uno o dos paquetes eritrocíticos, lentamente, con el tratamiento habitual de la insuficiencia cardiaca en caso necesario. Se recomienda la administración de complementos de potasio para evitar el riesgo de hipopotasemia, pero en realidad no es necesario. Una a dos semanas después de iniciar el tratamiento puede ocurrir aumento de las plaquetas. Cuando éstas se elevan $>800 \times 10^9$/L, se administra tratamiento antiplaquetario, como ácido acetilsalicílico.

DEFICIENCIA DE COBALAMINA

Los pacientes que han sufrido deficiencia de cobalamina por lo general deben recibir tratamiento durante el resto de la vida por medio de inyecciones. En el Reino Unido se utiliza la hidroxicobalamina; en Estados Unidos se utiliza la cianocobalamina. En algunos casos es posible corregir en forma permanente la causa de fondo, por ejemplo, tenia del pescado, esprue tropical o asa intestinal con estancamiento que puede resolverse por medios quirúrgicos. Las indicaciones para iniciar el tratamiento con cobalamina comprenden una anemia megaloblástica demostrada u otras anomalías hematológicas, así como neuropatía secundaria a la deficiencia. Los pacientes con una concentración sérica de cobalamina en el límite de la normalidad sin anomalías hematológicas ni de otro tipo se vigilan para cerciorarse que la deficiencia no avance (véase más adelante). Cuando se ha demostrado absorción deficiente de cobalamina o incremento del MMA sérico, los pacientes deben recibir tratamiento de mantenimiento. La cobalamina se administra en forma sistemática a todo paciente sometido a una gastrectomía total o resección ileal. Los individuos sometidos a una reducción gástrica por obesidad o que reciben tratamiento prolongado con inhibidores de la bomba de protones se vigilan y, si es necesario, se les administra cobalamina.

En el cuerpo, los depósitos casi siempre se sustituyen con seis inyecciones intramusculares de 1 000 µg de hidroxicobalamina a intervalos de tres a siete días. En los pacientes con neuropatía por cobalamina las dosis son más frecuentes, pero no se ha demostrado mejoría de la respuesta. Las reacciones alérgicas son poco comunes, pero puede ser necesario desensibilizar o administrar antihistamínicos o glucocorticoides. Para el tratamiento de mantenimiento, basta con 1 000 µg de hidroxicobalamina por vía intramuscular cada tres meses. La retención de cianocobalamina es menor, por lo que se administran dosis mayores y más frecuentes, por ejemplo, 1 000 µg intramusculares cada mes, para el tratamiento de sostén.

Una pequeña fracción de cobalamina se absorbe en forma pasiva a través de las mucosas, incluso cuando falla por completo la absorción fisiológica dependiente del IF, por lo que en la anemia perniciosa se utilizan dosis altas orales de cianocobalamina (1 000 a 2 000 µg) como sustitución y mantenimiento de cobalamina, por ejemplo, en la absorción deficiente alimenticia de cobalamina. También se propuso el tratamiento sublingual cuando las inyecciones son difíciles por tendencia hemorrágica y en los individuos que no toleran el tratamiento oral. Cuando se utiliza la vía oral, es importante vigilar el cumplimiento, sobre todo en los ancianos y olvidadizos. El autor prefiere el tratamiento parenteral como estrategia inicial, en particular en casos de anemia grave o si existe neuropatía, y en la fase de mantenimiento.

Para el tratamiento de los pacientes con una concentración sérica subnormal de vitamina B_{12}, MCV normal y sin hipersegmentación de neutrófilos, los resultados negativos de la prueba de anticuerpos contra IF en ausencia de una prueba de absorción de vitamina B_{12} plantea algunos problemas. Algunos casos (quizá 15%) son secundarios a deficiencia de TC I (HC). El análisis de homocisteína o MMA ayuda en ciertos casos, pero en ausencia de estas pruebas y una función digestiva normal se debe repetir el estudio de vitamina B_{12} sérica entre seis y 12 meses después para decidir si es necesario el tratamiento con cobalamina.

Las inyecciones de vitamina B_{12} se utilizan contra enfermedades muy diversas, a menudo neurológicas, a pesar de que los niveles séricos de ésta y de ácido fólico sean normales, y lo sea también biometría hemática, y en ausencia de estudios comparativos doble ciego y con asignación al azar. Las entidades diversas incluyen esclerosis múltiple y síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica (ME, *myalgic encephalomyelitis*). Es probable que cualquier beneficio que surja dependa de un efecto placebo, de la inyección indolora de una solución rosa. En la ME, la ingestión de vitamina B_{12}, a pesar de aportar cantidades igualmente grandes de la vitamina, no ha brindado beneficios, y ello refuerza la opinión de que el efecto de las inyecciones es sólo de tipo placebo.

DEFICIENCIA DE FOLATO

Una dosis diaria de 5 a 15 mg de ácido fólico por vía oral es satisfactoria, puesto que se absorbe suficiente folato incluso en los pacientes con muy mala absorción. La duración del tratamiento depende de la enfermedad de fondo; éste se acostumbra por cuatro meses, cuando ya se han eliminado los eritrocitos con deficiencia de folato y han sido sustituidos por poblaciones nuevas con abundante folato.

Antes de administrar grandes dosis de ácido fólico es necesario excluir la posibilidad de deficiencia de cobalamina y, si la hay, corregirla; de lo contrario el paciente manifestará neuropatía por cobalamina pese a que la anemia por deficiencia de cobalamina responda al tratamiento con folato. Sin embargo, los estudios en Estados Unidos sugieren que la proporción de individuos con concentraciones séricas bajas de cobalamina sin anemia no aumenta desde que los alimentos han sido enriquecidos con ácido fólico, pero no se sabe si se ha producido algún cambio en la incidencia de neuropatía por cobalamina.

Cuando la causa subyacente de la deficiencia de ácido fólico no se puede corregir y es probable que recurra, por ejemplo, en caso de diálisis crónica o anemias hemolíticas, es necesario administrar tratamiento prolongado con ácido fólico. Lo mismo sucede en la enteropatía por gluten que no responde a la eliminación de éste de la alimentación. En los casos de deficiencia de folato leve pero crónica, es preferible motivar al paciente para mejorar el consumo de éste en la alimentación después de corregir la deficiencia con un régimen corto de ácido fólico. En cualquier paciente que recibe tratamiento prolongado con ácido fólico es importante medir la concentración sérica de cobalamina a intervalos regulares (p. ej., una vez al año) para excluir la posibilidad de una deficiencia simultánea de cobalamina.

Ácido folínico (5-formil-THF) Ésta es una forma estable de folato completamente reducido. Se administra por vía oral o parenteral para superar los efectos secundarios del metotrexato o de otros inhibidores de la dihidrofolato reductasa.

ÁCIDO FÓLICO PROFILÁCTICO

La profilaxia con éste se utiliza en pacientes sometidos a diálisis por largo tiempo y casos de alimentación parenteral; también se usa para disminuir los niveles de homocisteína y evitar enfermedades cardiovasculares y de la función cognitiva en los ancianos, pero no existen datos firmes que demuestren beneficio alguno.

Embarazo En más de 70 países (ninguno en Europa) se fortalecen alimentos con ácido fólico (en granos o en la harina) para disminuir el riesgo de defectos del tubo neural (NTD). A pesar de ello, se necesita administrar 400 µg diariamente como complemento antes y durante el embarazo para evitar la anemia megaloblástica y disminuir la frecuen-

cia de NTD incluso en países en que se fortalece la dieta. En Chile, los niveles de fortificación aportan 400 µg diariamente, en promedio, pero en muchos países se acerca a 200 µg, de modo que aún se necesita recurrir al ácido fólico en la etapa periconceptiva. Investigaciones en los comienzos del embarazo indican que la mujer no cumple con la recomendación de ingerir ácido fólico como complemento, y ello destaca el beneficio de la fortificación de alimentos. El complemento de dicho ácido disminuye la incidencia de defectos congénitos en hijos de madres diabéticas. Si la mujer procreó ya un feto con NTD se recomienda que reciba 5 mg cuando planee embarazarse y lo siga recibiendo durante todo el siguiente embarazo.

Lactancia e infancia La frecuencia de deficiencia de folato es tan alta en los prematuros más pequeños durante las primeras seis semanas de vida que se debe administrar ácido fólico en forma sistemática (p. ej., 1 mg/día) a quienes pesan <1 500 g al nacer y a los prematuros de mayor peso que necesitan exsanguinotransfusiones o que manifiestan dificultades para la alimentación, infecciones o vómito y diarrea.

Hoy día, la Organización Mundial de la Salud recomienda complementar en forma sistemática con hierro y ácido fólico la alimentación de los niños en los países donde la deficiencia de hierro es común y es alta la mortalidad infantil, en gran parte por infecciones. Sin embargo, algunos estudios sugieren que donde las tasas de paludismo son elevadas, este método puede aumentar la frecuencia de enfermedades graves y defunción. Incluso en las regiones donde el paludismo es poco frecuente no se han observado beneficios en cuanto a la supervivencia.

ANEMIA MEGALOBLÁSTICA INDEPENDIENTE DE LA DEFICIENCIA DE COBALAMINA O DE FOLATO O DE ALTERACIONES EN SU METABOLISMO

Este tipo de anemia aparece con muchos fármacos antimetabólicos (p. ej., hidroxiurea, arabinósido de citosina, 6-mercaptopurina) que inhiben la replicación del DNA. Los antivirales análogos de nucleósidos que se utilizan en el tratamiento de la infección por VIH también ocasionan macrocitosis y cambios megaloblásticos en la médula ósea. En la enfermedad rara denominada aciduria orótica, existe un defecto de dos enzimas consecutivas en la síntesis de las purinas. Esta enfermedad responde al tratamiento con uridina, la cual se desvía del bloqueo. En la anemia megaloblástica con respuesta a la tiamina existe un defecto genético en el gen para el transporte de tiamina de gran afinidad (*SLC19A2*). Esto produce un defecto en la síntesis de ribosa del RNA por las alteraciones en la actividad de la transcetolasa, enzima del ciclo de las pentosas que depende de la tiamina, lo cual provoca una disminución en la producción de ácido nucleico. Algunas veces se acompaña de diabetes mellitus, hipoacusia y la presencia de numerosos sideroblastos anulares en la médula. Aún no se establece la causa de los cambios megaloblásticos en la médula ósea en algunos pacientes con leucemia mieloide aguda y mielodisplasia.

129 Anemias hemolíticas y anemia consecutiva a hemorragia aguda

Lucio Luzzatto

DEFINICIONES

El tiempo limitado que viven los eritrocitos es una de sus características distintivas. De ahí que una clasificación lógica y tradicional de las anemias comprende tres grupos: disminución de la producción de eritrocitos, aumento de la destrucción de los mismos y hemorragia aguda. La disminución de la producción se revisa en los **capítulos 126, 128 y 130**; en este capítulo se describen el aumento de la destrucción y la hemorragia aguda.

Todos los pacientes con anemia por destrucción excesiva o hemorragia aguda tienen dos elementos importantes en común: la anemia es resultado del consumo excesivo de eritrocitos procedentes de la sangre periférica, mientras que el suministro de células de la médula ósea es normal (de hecho, suele aumentar). Por otra parte, los dos grupos mencionados difieren en que la pérdida física de los eritrocitos de la corriente sanguínea, o *del* propio cuerpo, como ocurre en la hemorragia aguda, es fundamentalmente diferente de la destrucción de dichas células *dentro* del cuerpo, como ocurre en las anemias hemolíticas. Por tanto, los aspectos clínicos y la fisiopatología de la anemia en estos dos grupos de pacientes son muy distintos y serán revisados por separado.

CUADRO 129-1 Clasificación de las anemias hemolíticas[a]

	Defectos intracorpusculares	Factores extracorpusculares
Hereditarias	Hemoglobinopatías Enfermedades enzimáticas Defectos de membrana y citoesqueleto	Síndrome hemolítico urémico familiar (atípico)
Adquiridas	Hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH)	Destrucción mecánica (microangiopática) Sustancias tóxicas Fármacos Infecciosos Autoinmunitarios

[a] Las causas hereditarias guardan relación con defectos intracorpusculares porque estos defectos se deben a mutaciones genéticas. La única excepción es la PNH, ya que el defecto es secundario a una mutación somática adquirida. De la misma forma, las causas adquiridas guardan relación con factores extracorpusculares porque la mayor parte de estos factores es de naturaleza exógena. La única excepción es el síndrome hemolítico urémico familiar (HUS), a menudo conocido como HUS atípico, ya que la anomalía hereditaria permite una activación excesiva del complemento, con episodios en los que se forman complejos de ataque de la membrana que destruyen los eritrocitos sanos.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS

Con respecto a su causa primaria, las anemias que se deben a un incremento de la destrucción de eritrocitos, conocidas como anemias hemolíticas (HA, *hemolytic anemias*) pueden ser *hereditarias* o *adquiridas*: en términos médicos, pueden ser más *agudas* o más *crónicas*, leves o muy graves y el sitio de la hemólisis puede ser sobre todo *intravascular* o *extravascular*. Respecto a los mecanismos, las anemias hemolíticas pueden ser secundarias a causas *intracorpusculares* o *extracorpusculares* **(cuadro 129-1)**. Antes de describir cada anemia hemolítica es conveniente describir lo que tienen en común.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO GENERALES

La presentación clínica de un paciente con anemia está sujeta en gran medida y en primer lugar a las características de su inicio, si es brusco o gradual y la anemia hemolítica no es una excepción. Un paciente con una anemia hemolítica autoinmunitaria o con favismo puede ser una urgencia médica, en tanto que un enfermo con una esferocitosis hereditaria leve o con crioaglutininemia puede diagnosticarse después de años. Esto se debe en gran medida a la notable capacidad del organismo de adaptarse a la anemia cuando es de evolución lenta **(cap. 77)**.

Lo que distingue a la anemia hemolítica de otras anemias es que el paciente tiene signos y síntomas que se originan en forma directa por la hemólisis **(cuadro 129-2)**. A nivel clínico, el principal signo es *ictericia*; además, el paciente puede referir pigmentación de la orina. En muchos casos de anemia hemolítica, el bazo aumenta de tamaño porque es el sitio preferencial de la hemólisis; algunas veces también hay hepatomegalia. En todas las formas congénitas graves de anemia hemolítica se advierten cambios esqueléticos a consecuencia de la hiperactividad de la médula ósea (aunque nunca son tan graves como la talasemia).

CUADRO 129-2 Signos comunes en casi todos los pacientes de trastornos hemolíticos

Examen general	Ictericia, palidez
Otros datos físicos	Puede haber esplenomegalia y abombamiento del cráneo en los casos congénitos graves
Concentración de hemoglobina	De normal a gravemente reducida
MCV, MCH	Por lo general aumentados
Reticulocitos	Aumentados
Bilirrubina	Aumentada (sobre todo la no conjugada)
LDH	Aumentada (hasta 10 veces lo normal con hemólisis intravascular)
Haptoglobina	Reducida o ausente (cuando la hemólisis es en parte intravascular)

Abreviaturas: LDH, lactato deshidrogenasa; MCH, hemoglobina corpuscular media; MCV, volumen corpuscular medio.

Los datos de laboratorio en la anemia hemolítica están relacionados con la hemólisis en sí y con la respuesta eritropoyética de la médula ósea. La hemólisis por lo general causa aumento de las concentraciones séricas de bilirrubina no conjugada y de la aspartato aminotransferasa (AST); el urobilinógeno aumenta tanto en orina como en heces fecales. Cuando la hemólisis es intravascular en su mayor parte, el signo principal es hemoglobinuria (a menudo acompañada de hemosiderinuria); hay aumento sérico de hemoglobina y lactato deshidrogenasa (LDH) y disminuye la haptoglobina. Por el contrario, la concentración de bilirrubina es normal o un poco alta. El signo principal de la respuesta eritropoyética de la médula ósea es la reticulocitosis (es una prueba que muy a menudo se olvida durante los estudios diagnósticos iniciales del paciente con anemia). En general, el incremento se refleja tanto en el porcentaje de reticulocitos (que es el parámetro citado con mayor frecuencia) y el recuento absoluto de reticulocitos (que es el parámetro más definitivo). La reticulocitosis se acompaña de incremento del volumen corpuscular medio (MCV, *mean corpuscular volume*) en la biometría hemática. En el frotis sanguíneo se refleja por la presencia de macrocitos; también aparece policromasia y algunas veces eritrocitos nucleados. Casi nunca es necesario aspirar médula ósea durante los estudios diagnósticos pero, si se necesita, muestra hiperplasia eritroide. En la práctica, una vez que se sospecha anemia hemolítica se deben realizar pruebas específicas para establecer el diagnóstico definitivo del tipo específico de anemia hemolítica.

FISIOPATOLOGÍA GENERAL

El eritrocito maduro es el producto de una vía de desarrollo que lleva a un extremo el fenómeno de la diferenciación. Una serie de fenómenos ordenados produce cambios sincrónicos mediante los cuales la acumulación gradual de una enorme cantidad de hemoglobina en el citoplasma (hasta una concentración final de 340 g/L, es decir, unos 5 m*M*) se acompaña de la pérdida gradual de organelos celulares y de las capacidades de biosíntesis. Al final, la célula eritroide experimenta un proceso que tiene las características de la apoptosis, lo que incluye picnosis nuclear y una verdadera pérdida del núcleo. Sin embargo, el resultado final es más altruista que suicida; el cuerpo citoplásmico, en vez de desintegrarse ahora puede aportar oxígeno a toda la célula en el organismo humano durante los 120 días restantes de la "vida" del eritrocito.

Como resultado de este proceso singular de diferenciación y maduración, el metabolismo intermedio disminuye de manera drástica en los eritrocitos maduros (fig. 129-1); por ejemplo, la fosforilación oxidativa mediada por citocromos se pierde junto con las mitocondrias (mediante un proceso de autofagia fisiológica); por tanto, no existe respaldo de la glucólisis anaerobia para la producción de trifosfato de adenosina (ATP). Asimismo, se pierde la capacidad de sintetizar proteína con la pérdida de los ribosomas. Esto hace que el aparato metabólico limitado de la célula quede en riesgo ya que si se deteriora algún componente proteínico, no puede ser remplazado como en gran parte de las demás células y, de hecho, la actividad de la mayor parte de las enzimas disminuye de manera gradual conforme envejecen los eritrocitos. Al mismo tiempo, en el largo periodo que están en la circulación, inevitablemente algunos componentes eritrocíticos acumulan daños; en los eritrocitos viejos las moléculas de proteína de banda 3 de la membrana (véase más adelante y la fig. 129-1) al poseer hemicromos fijados en sus dominios intracelulares, tienden a agruparse. En ese momento se unen a anticuerpos IgG antibanda 3 (presentes en muchas personas) y fragmentos del complemento C3; de ese modo, se opsonizan y al final son eliminados por fagocitosis en el sistema reticuloendotelial.

Otra consecuencia de la simplicidad relativa de los eritrocitos es que tienen una serie muy limitada de formas de manifestar sufrimiento ante la adversidad: en esencia, todo tipo de insuficiencia metabólica tarde o temprano lleva a lesiones estructurales de la membrana o a la incapacidad de la bomba de cationes. En cualquier caso se reduce el tiempo que vive el eritrocito, que es la definición de un *trastorno hemolítico*. Si la velocidad de hemólisis sobrepasa la capacidad de la médula ósea para producir más eritrocitos, el trastorno hemolítico se manifiesta como anemia hemolítica (HA, *haemolytic anemia*).

Así, los procesos fisiopatológicos esenciales que son comunes de todas las HA incluyen un mayor recambio eritrocítico y en muchas de ellas, depende, cuando menos en parte, de aceleración del proceso de envejecimiento que ya se describió. La norma de referencia para demostrar que está reducido el tiempo de vida de los eritrocitos (en comparación con el valor normal de unos 120 días) es un estudio de la *supervivencia del eritrocito*, que puede realizarse mediante la marcación de los eritrocitos con ^{51}Cr y cuantificación de la radiactividad residual a varios días o semanas; sin embargo, hoy en día este estudio típico se encuentra disponible en muy pocos centros y raras veces es necesario. Si el episodio hemolítico es transitorio, no genera consecuencias a largo plazo con excepción de una mayor necesidad de factores eritropoyéticos, en especial ácido fólico. Sin embargo, cuando la hemólisis es recurrente o persistente, la mayor producción de bilirrubinas favorece la formación de cálculos biliares. Cuando una proporción considerable de la hemólisis se lleva a cabo en el bazo, como suele suceder, la esplenomegalia puede ser una manifestación cada vez más frecuente y en ocasiones surge hiperesplenismo con neutropenia o trombocitopenia resultantes.

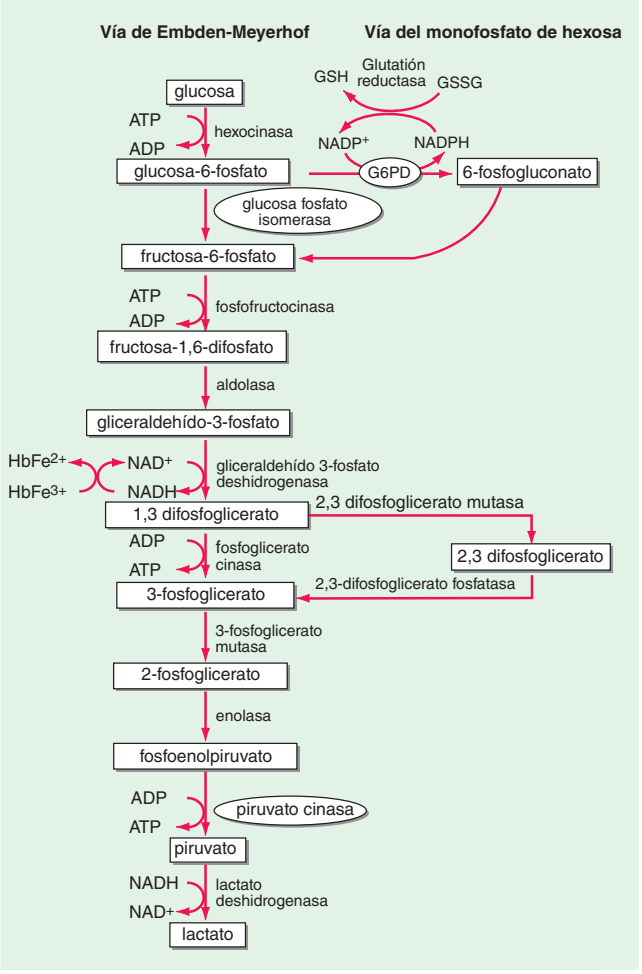


FIGURA 129-1. Metabolismo del eritrocito. La vía de Embden-Meyerhof (glucólisis) genera ATP para energía y mantenimiento de la membrana. La generación de NADPH mantiene la hemoglobina en un estado reducido. La vía metabólica del monofosfato de hexosa genera NADPH que se utiliza para reducir glutatión, el cual protege al eritrocito del estrés oxidativo. La regulación de las concentraciones de 2,3-difosfoglicerato es un factor decisivo que determina la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno. Los estados de deficiencia enzimática en orden de prevalencia: glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) >piruvato cinasa >glucosa-6-fosfato isomerasa >deficiencias raras de otras enzimas en la vía metabólica. Las deficiencias enzimáticas más frecuentes se encierran en un círculo.

El aumento del recambio eritrocítico también tiene consecuencias metabólicas. En los sujetos normales, el hierro de los eritrocitos agotados es reciclado con gran eficiencia por el organismo; sin embargo, con la hemólisis intravascular crónica la hemoglobinuria persistente ocasiona pérdida considerable de hierro, al grado de ser necesario el remplazo. Cuando ocurre hemólisis extravascular crónica, es más frecuente el problema opuesto, es decir, la sobrecarga de hierro, sobre todo si el paciente necesita transfusiones sanguíneas frecuentes. La sobrecarga crónica de hierro ocasiona hemocromatosis secundaria; esto resulta en lesión, sobre todo en el hígado, lo que tarde o temprano ocasiona cirrosis, y en corazón, que al final produce insuficiencia cardiaca.

Hemólisis compensada frente a anemia hemolítica La destrucción de los eritrocitos es un estímulo potente para la eritropoyesis, que es regulada por la eritropoyetina (EPO) que produce el riñón. Este mecanismo es tan eficaz que en muchos casos el aumento de la producción de eritrocitos por la

médula ósea puede equilibrar por completo una mayor destrucción de eritrocitos. En estas circunstancias, se dice que la hemólisis está *compensada*. La fisiopatología de la hemólisis compensada es similar a la descrita, excepto que no hay anemia. Esta noción es importante para el diagnóstico, porque un paciente con un trastorno hemolítico, incluso uno hereditario, puede no presentar anemia; también es importante para el tratamiento, puesto que la hemólisis compensada se puede "descompensar" (es decir, la anemia aparece de manera repentina) en determinadas circunstancias, por ejemplo, embarazo, deficiencia de folato o insuficiencia renal, que interfieren en la producción satisfactoria de EPO. Otra característica general de las anemias hemolíticas crónicas es la que se observa cuando se acompaña de otras enfermedades (p. ej., una infección aguda), que deprimen la eritropoyesis. Cuando esto sucede, en vista de que se incrementa el recambio eritrocítico, sin duda el efecto es mucho más acentuado que en una persona sin hemólisis. El ejemplo más notorio es la infección por el parvovirus B19, que causa disminución repentina de la hemoglobina; este fenómeno se denomina en ocasiones *crisis aplásica*.

ANEMIAS HEMOLÍTICAS HEREDITARIAS

El eritrocito posee tres componentes esenciales: 1) la hemoglobina; 2) el complejo de membrana-citoesqueleto, y 3) la maquinaria metabólica necesaria para que desempeñen sus funciones seriadas los dos elementos recién mencionados. En el **capítulo 127** se describen las enfermedades causadas por anomalías de la hemoglobina o hemoglobinopatías. Aquí se revisan las anomalías de los otros dos componentes.

Anemias hemolíticas causadas por anomalías del complejo membrana-citoesqueleto La estructura detallada de la membrana eritrocítica es compleja, pero su diseño básico es relativamente simple **(fig. 129-2)**. La doble capa de lípidos, que incorpora fosfolípidos y colesterol, está conectada por una serie de proteínas que tienen dominios transmembrana hidrófobos embebidos en la membrana; una gran parte de estas proteínas tiene dominios hidrófilos que se extienden tanto hacia el exterior (extracelulares) como al interior de las células (citoplásmicos). Otras proteínas están unidas a la membrana a través de glucosilfosfatidilinositol (GPI, *glycosylphosphatidylinositol*) como medio de fijación; poseen un dominio extracelular que incluye conductos iónicos, receptores para componentes del complemento y receptores de otros ligandos. Las más abundantes de estas proteínas son las glucoforinas y la llamada *banda 3*, un transportador de aniones. Los dominios extracelulares de muchas de estas proteínas están muy glucosilados y transportan determinantes antigénicos que corresponden a grupos sanguíneos. Por debajo de la membrana y en sentido tangencial a la misma se encuentra una red de otras proteínas que constituyen el citoesqueleto. La principal proteína citoesquelética es la espectrina, la unidad básica de la cual es un dímero de espectrina α y espectrina β. La membrana se une en forma física con el citoesqueleto a través de un tercer grupo de proteínas (en especial la anquirina y las llamadas *bandas 4.1* y *4.2*), que hacen que ambas estructuras estén conectadas de una manera muy cercana.

El complejo membrana-citoesqueleto está tan integrado que no es de sorprender que cualquier anomalía de alguno de sus componentes produzca alteraciones y ocasione deficiencias estructurales que finalmente den por resultado hemólisis. Tales anomalías casi siempre son mutaciones hereditarias y, por tanto, las enfermedades de dicho complejo corresponden a la categoría de las anemias hemolíticas hereditarias. Antes de la lisis de los eritrocitos, éstos a menudo muestran cambios morfológicos más o menos específicos que alteran la forma de disco bicóncavo normal. En consecuencia, la mayor parte de las enfermedades en este grupo se han conocido por más de un siglo como *esferocitosis hereditaria* (HS, *hereditary spherocytosis*) y *eliptocitosis hereditaria* (HE, *hereditary elliptocytosis*). En los últimos 20 años se han dilucidado sus bases moleculares; se ha sabido que ambos cuadros surgen de mutaciones en varios genes con traslape considerable **(fig. 129-3)**.

ESFEROCITOSIS HEREDITARIA (HS) Se trata de un tipo relativamente frecuente de HA determinado por un mecanismo genético con una frecuencia calculada de un caso en al menos 5 000 habitantes. Se atribuye su identificación a Minkowksy y Chauffard, quienes a finales del siglo XIX señalaron los casos de familias que poseían innumerables esferocitos en sangre periférica **(fig. 129-4*A*)**. Los estudios *in vitro* revelaron que los eritrocitos eran anormalmente susceptibles a la lisis en medios hipotónicos; de hecho, la existencia de una *fragilidad osmótica* se convirtió en la principal prueba diagnóstica de la esferocitosis hereditaria. En la actualidad se sabe que esta enfermedad, definida de esta manera, es genéticamente heterogénea, es decir, puede originarse por diversas mutaciones en uno de varios genes **(cuadro 129-3)**. Si bien el patrón habitual de herencia de la esferocitosis hereditaria es autosómico dominante (y los pacientes son heterocigotos), algunas variantes graves son más bien autosómicas recesivas (el paciente es homocigoto).

Cuadro clínico y diagnóstico La gravedad de la esferocitosis hereditaria varía mucho. Los casos graves pueden presentarse en la lactancia con anemia grave, en tanto que los casos leves pueden presentarse en adultos jóvenes o incluso a edad más avanzada. Los signos clínicos principales son ictericia, esplenomegalia y a menudo cálculos biliares; de hecho, el hallazgo de cálculos biliares en una persona joven es lo que propicia los estudios diagnósticos.

Las manifestaciones clínicas variables observadas en los pacientes con HS se deben, en parte, a las diferentes lesiones moleculares subyacentes

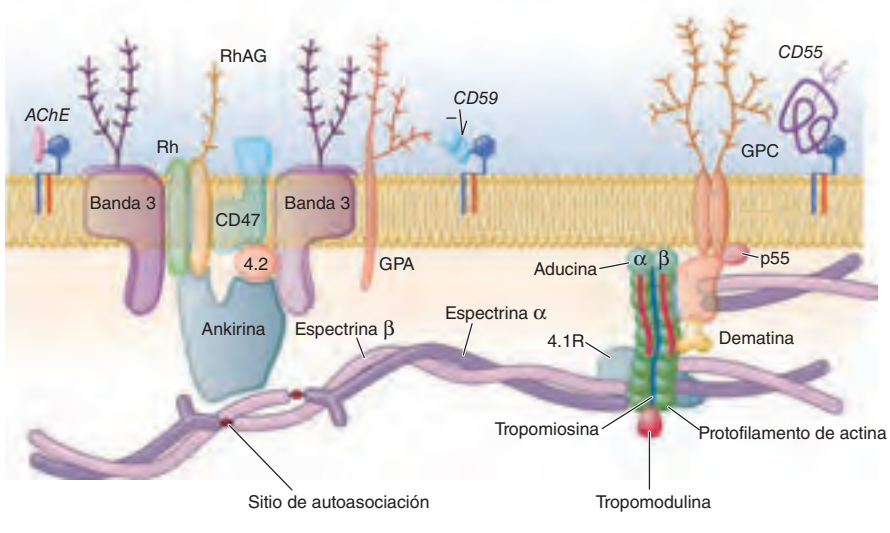


FIGURA 129-2. Membrana eritrocítica. En la figura se puede advertir dentro de la bicapa de lípidos algunas proteínas de la membrana, de las cuales la más abundante es la banda 3 (intercambiador 1 aniónico [AE1]); los dímeros de α-β espectrina que se asocian para formar gran parte del citoesqueleto y algunas proteínas (como la ankirina) que conecta la membrana con el citoesqueleto. Además, como ejemplos de proteínas fijadas al glucosilfosfatidilinositol (GPI), es posible identificar acetilcolinesterasa (AChE) y las dos proteínas reguladoras del complemento CD59 y CD55. Las formas (no reales) de las fracciones proteínicas de las proteínas vinculadas con GPI intentan indicar que pueden ser muy diferentes mutuamente y, que a diferencia de otras proteínas de membrana que señalamos, toda la cadena polipeptídica es extracelular. Las líneas ramificadas simbolizan las fracciones de carbohidratos dentro de las proteínas. No se presentan a escala igual las moléculas. En el texto se pueden detectar más explicaciones. *(Reproducido de N Young et al.: Clinical Hematology. Copyright Elsevier 2006; reproducida con autorización.)*

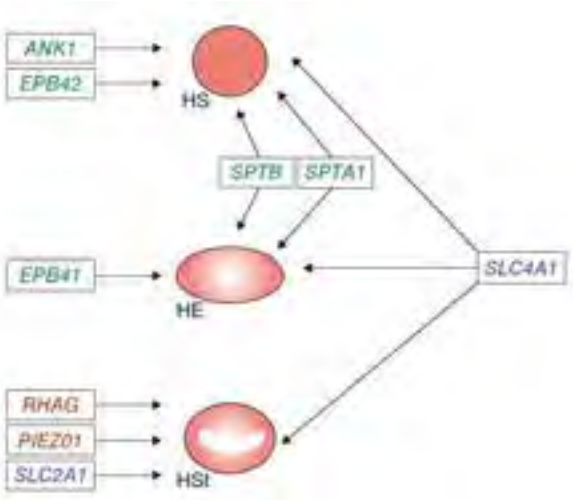


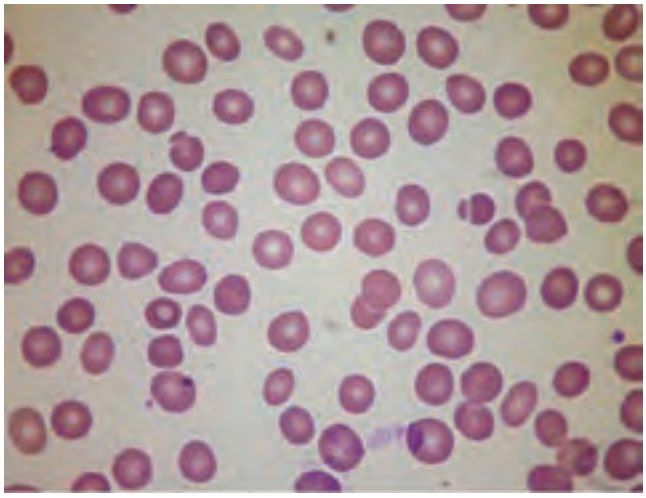
FIGURA 129-3. Trastornos hereditarios: esferocitosis (HS), eliptocitosis (HE) y estomatocitosis (HSt), tres formas morfológicamente diferentes de la anemia hemolítica congénita. Se ha podido saber que cada una surge de mutación de uno de varios genes, y que mutaciones diferentes del mismo gen originarán una u otra forma. (Consúltese el cuadro 129-3.)

(cuadro 129-3). No sólo participan mutaciones de diversos genes, sino que mutaciones individuales del mismo gen también pueden originar manifestaciones clínicas muy distintas. En los casos más leves, la hemólisis suele ser compensada (véase antes), lo que ocasiona variaciones en el tiempo, incluso en el mismo paciente, puesto que las enfermedades concomitantes (p. ej., infecciones) causan descompensación. La anemia casi siempre es normocítica con la morfología característica que confiere su nombre a esta enfermedad. El incremento de la concentración de hemoglobina corpuscular media (MCHC, *mean corpuscular hemoglobin concentration*) en una biometría hemática debe despertar la sospecha de que existe HS, porque esta última prácticamente es el único trastorno con dicha anomalía. Se ha podido advertir desde hace tiempo que el bazo desempeña una función especial en HS y se vale de un mecanismo doble. Por una parte, a semejanza de otras muchas HA, el propio bazo es el sitio principal de destrucción; por otra parte, el tránsito a través de la circulación esplénica vuelve a los eritrocitos defectuosos más esferocíticos y, en consecuencia, acelera su muerte a pesar de la que puede ocurrir en cualquier otro sitio.

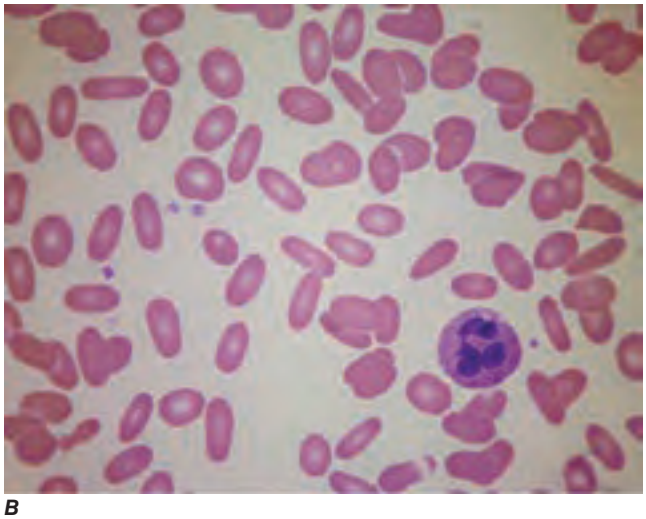
En caso de existir el antecedente familiar, por lo común es fácil el diagnóstico con base en las características de la HA y la típica morfología eritrocítica. Sin embargo, es posible que no exista tal antecedente, cuando menos por dos razones. La primera, es que el paciente puede tener una mutación *de novo*; es decir, aquella que ha ocurrido en la célula germinativa de uno de los progenitores o en el comienzo después de que se formó el cigoto. En segundo lugar, el individuo puede tener una forma recesiva de HS (cuadro 129-3). En esos casos se necesitan estudios más extensos de laboratorio que incluyan la valoración de la fragilidad osmótica, prueba de lisis con glicerol ácido, prueba de fijación con eosina-5′-maleimida (EMA, *eosin-5′-maleimide*) y la electroforesis en gel de SDS de proteínas de membrana; los estudios anteriores por lo común se realizan en laboratorios con experiencia especial en ese terreno. En ocasiones se logra el diagnóstico definitivo sólo por medio de estudios moleculares que demuestran mutación en uno de los genes que rigen la aparición de HS (cuadro 129-3).

TRATAMIENTO ESFEROCITOSIS HEREDITARIA

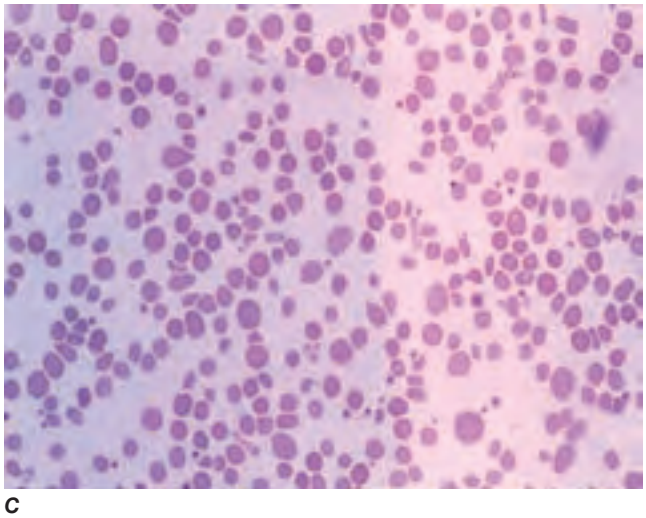
Hoy día, no se cuenta con un tratamiento causal contra HS; no se ha detectado el mecanismo preciso para corregir el defecto básico en la estructura de la membrana/citoesqueleto. Ante la participación especial del bazo en HS (véase antes), desde hace mucho se pensaba que una medida terapéutica casi obligatoria era la esplenectomía. Dicha operación puede tener consecuencias graves, razón por la cual se han planteado recomendaciones más claras con base en la gravedad de la enfermedad (y en ella se observó en la medida de lo posible, lo relativo a los resultados de la esplenectomía en parientes del enfermo de HS), como se revisa adelante. En casos leves, es mejor no realizar esplenectomía. En casos moderados se difiere la práctica de ésta hasta la pubertad, o en casos graves hasta que la persona tenga cuatro a seis años de vida. Es indispensable la vacunación antineumocócica antes de la esplenectomía, en tanto que la profilaxia con penicilina después de realizada ha generado controversias. Junto con la esplenectomía, no debe considerarse como un procedimiento obligado la colecistectomía; es necesario realizarla en particular por la técnica laparoscópica sólo si está indicada sobre bases clínicas.



A



B



C

FIGURA 129-4. Frotis sanguíneo periférico de pacientes con anomalías en la membrana y el citoesqueleto. *A*. Esferocitosis hereditaria. ***B*.** Eliptocitosis hereditaria, heterocigoto. ***C*.** Eliptocitosis, con mutación de ambos alelos del gen para la espectrina α.

CUADRO 129-3 Enfermedades hereditarias de la membrana y el citoesqueleto del eritrocito

Gen	Ubicación cromosómica	Proteína producida	Enfermedad(es) con determinadas mutaciones (herencia)	Comentarios
SPTA1	1q22-q23	Espectrina alfa	HS (recesiva)	Rara
			HE (dominante)	Las mutaciones de este gen contribuyen a cerca de 65% de los casos de HE. Las formas más graves pueden deberse a la presentación concomitante de un alelo mutante por lo demás inerte
SPTB	14q23-q24.1	Espectrina β	HS (dominante)	Rara
			HE (dominante)	Las mutaciones de este gen contribuyen a cerca de 30% de los casos de HE, incluidas algunas formas graves
ANK1	8p11.2	Ankirina	HS (dominante)	Contribuye a la mayor parte de los casos de HS
SLC4A1	17q21	Banda 3, también conocida como AE (conducto aniónico) o AE1	HS (dominante)	Las mutaciones de este gen contribuyen a cerca de 25% de los casos de HS
			Ovalocitosis del sureste asiático (dominante)	Mutación polimorfa (deleción de 9 aminoácidos); clínicamente asintomática; protección contra *Plasmodium falciparum*
			Estomatocitosis	Ciertas mutaciones específicas no codificantes modifican la función de las proteínas de un intercambiador aniónico a conductancia catiónica
EPB41	1p33-p34.2	Banda 4.1	HE (dominante)	Las mutaciones de este gen contribuyen a cerca del 5% de los casos de HE, sobre todo con morfología prominente pero sin hemólisis en heterocigotos; hemólisis grave en homocigotos
EPB42	15q15-q21	Banda 4.2	HS (recesiva)	Las mutaciones de este gen contribuyen a cerca de 3% de los casos
RHAG	6p21.1-p11	Antígeno Rhesus	Anemia hemolítica no esferocítica crónica (recesiva)	Muy raro; se asocia a pérdida total de todos los antígenos de Rh
				Una mutación específica causa estomatocitosis con hidratación excesiva
PIEZO1	16q23-q24	PIEZO1	Estomatocitosis hereditaria por deshidratación (dominante)	Conocido también como xerocitosis con pseudohiperpotasemia. El paciente puede ser tratado inicialmente por edema perinatal. PIEZO1 es un conducto de cationes mecanosensible

Abreviaturas: HE, eliptocitosis hereditaria; HS, esferocitosis hereditaria.

ELIPTOCITOSIS HEREDITARIA (HE, HEREDITARY ELLIPTOCYTOSIS) La HE es cuando menos tan heterogénea como la HS, ambas en términos genéticos (cuadro 129-3, fig. 129-3) y clínicos. De nuevo, la enfermedad recibe su nombre por la forma de los eritrocitos **(fig. 129-4*B*)**, pero no hay una correlación directa entre la morfología eliptocítica y la gravedad clínica. De hecho, algunos casos leves e incluso asintomáticos muestran casi 100% de eliptocitos, mientras que en casos graves predominan toda clase de poiquilocitos anómalos. Las manifestaciones clínicas y el tratamiento recomendado son similares a los descritos para la HS. Si bien el bazo no siempre interviene de manera tan específica como en la HS, en los casos graves es favorable la esplenectomía. La prevalencia de HE sintomática es similar a la de la HS. Sin embargo, una deleción intraestructural de nueve aminoácidos en el gen *SLC4A1* que codifica la banda 3 y que causa la llamada *ovalocitosis del sudeste asiático* tiene una frecuencia incluso de 7% en algunas poblaciones, tal vez como consecuencia de la mutación "selectiva" del paludismo; es un cuadro asintomático en heterocigotos y probablemente letal en homocigotos.

Alteración del transporte de cationes Son padecimientos excepcionales con herencia autosómica dominante que se caracterizan por incremento del sodio intracelular en los eritrocitos con reducción concomitante del potasio; en la práctica, algunas veces se descubren de manera accidental al observar aumento de las concentraciones séricas de K^+ (*pseudohiperpotasemia*). En algunas familias esta anomalía se asocia a un aumento del agua y como resultado los eritrocitos se sobrehidratan (disminución de la MCHC) y en el frotis sanguíneo la palidez central redonda es sustituida por una palidez central lineal, lo que confiere a esta enfermedad el nombre de *estomatocitosis* (fig. 129-3). En otras familias los eritrocitos se encuentran, por el contrario, deshidratados (MCHC elevada) y su rigidez ulterior confiere a esta enfermedad el nombre de *xerocitosis*. Cabría suponer que en tales trastornos el defecto primario residiría en un transportador catiónico; de hecho, la xerocitosis es consecuencia de mutaciones en *PIEZO1*. En otros pacientes con estomatocitosis aparecen mutaciones en otros genes también vinculados con el transporte de solutos (cuadro 129-3), incluidos *SLC4A1* (que codifica la banda 3); el gen Rhesus *RHAG* y el gen *SLC2A1* transportador de glucosa, que causa una forma especial llamada criohidrocitosis. La hemólisis varía de un cuadro relativamente leve a otro muy grave. En términos prácticos, es importante saber que la esplenectomía está contraindicada, porque en la mayor parte de los casos va seguida de complicaciones tromboembólicas graves.

Anomalías enzimáticas Cuando hay un defecto importante en la membrana o en el citoesqueleto, la hemólisis es una consecuencia directa de la estructura anormal del eritrocito. En vez de ello, si una de las enzimas es defectuosa, sus consecuencias dependerán de la participación precisa de la misma en el aparato metabólico del eritrocito, el cual, en la primera aproximación desempeña dos funciones importantes: 1) suministrar energía en la forma de ATP y 2) evitar el daño oxidativo a la hemoglobina y otras proteínas al aportar suficiente potencial reductor; para lo anterior la molécula básica es NADPH.

ANOMALÍAS EN LA VÍA GLUCOLÍTICA Como los eritrocitos durante la evolución de su diferenciación han sacrificado no sólo su núcleo y sus ribosomas sino también sus mitocondrias, dependen en forma exclusiva de la porción anaerobia de la vía glucolítica para producir energía en forma de ATP. La mayor parte del ATP que necesita el eritrocito es para el transporte de cationes contra un gradiente de concentración a través de la membrana. Si esto fracasa, por un defecto de alguna de las enzimas de la vía glucolítica **(cuadro 129-4)**, el resultado será una enfermedad hemolítica.

Deficiencia de piruvato cinasa Las anomalías en la vía glucolítica son todas hereditarias y raras. Entre ellas, la deficiencia de piruvato cinasa (PK, *pyruvate kinase*) es la menos rara y tiene una prevalencia estimada de 1:10 000. Sin embargo, en fecha muy reciente, en algunas poblaciones africanas se identificó una mutación polimorfa PK (E277K) con frecuencias heterocigotas de 1 a 7%, lo cual sugirió que pudiera tratarse de otro polimorfismo vinculado con el paludismo. El cuadro clínico de la deficiencia homocigota de PK (o bialélica compuesta) es el de una HA que a menudo se presenta en el recién nacido con ictericia neonatal; la ictericia persiste y suele asociarse a una reticulocitosis muy elevada. La anemia es de gravedad variable; a veces es tan grave que son indispensables transfusiones sanguíneas con regularidad; en ocasiones es leve y consiste en un trastorno hemolítico casi compensado. Como resultado, el diagnóstico puede retrasarse y en algunos casos se establece en adultos jóvenes, por ejemplo, en una mujer durante su primer embarazo, cuando la anemia puede agravarse. El retraso en el diagnóstico también puede agravarse por el hecho de que la anemia es extraordinariamente bien tolerada, porque el bloqueo metabólico en la última etapa de la glucólisis hace que aumente la cantidad de difosfoglicerato (o DPG; *bisphosphoglycerate*, fig. 129-1), un efector importante de la curva de disociación de hemoglobina/oxígeno; de ese modo, aumenta el aporte de oxígeno a los tejidos, lo cual constituye una situación altamente compensadora.

CUADRO 129-4 Anomalías de enzimas eritrocíticas que producen hemólisis

	Enzima (acrónimo)	Ubicación cromosómica	Prevalencia de la deficiencia de la enzima (orden)	Manifestaciones clínicas extraeritrocíticas	Comentarios
Vía glucolítica					
	Hexocinasa (HK)	10q22	Muy rara		Otras isoenzimas conocidas
	Glucosa-6 fosfatoisomerasa (G6PI)	19q31.1	Rara (4)[a]	NM, SNC	
	Fosfofructocinasa (PFK)	12q13	Muy rara	Miopatía	
	Aldolasa	16q22-24	Muy rara		
	Triosa fosfato isomerasa (TPI)	12p13	Muy rara	SNC (grave), NM	
	Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPD)	12p13.31-p13.1	Muy rara	Miopatía	
	Difosfoglicerato mutasa (DPGM)	7q31-q34	Muy rara		Eritrocitosis más que hemólisis
	Fosfoglicerato cinasa (PGK)	Xq13	Muy rara	SNC, NM	Pueden beneficiarse con la esplenectomía
	Piruvato cinasa (PK)	1q21	Rara (2)[a]		Pueden beneficiarse con la esplenectomía
Redox					
	Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)	Xq28	Común (1)[a]	Muy raras veces granulocitos	En casi todos los casos sólo AHA por factores exógenos desencadenantes
	Glutatión sintasa β	20q11.2	Muy rara	SNC	
	Glutamilcisteína sintasa	6p12	Muy rara	SNC	
	Citocromo b5 reductasa	22q13.31-qter	Rara	SNC	Metahemoglobinemia más que hemólisis
Metabolismo de nucleótido					
	Adenilato cinasa (AK)	9q34.1	Muy rara	SNC	
	Pirimidina 5′ nucleotidasa (P5N)	3q11-q12	Rara (3)[a]		Puede beneficiarse de esplenectomía

[a] Los números del (1) a (4) indican el lugar que ocupan estas enzimopatías en términos de frecuencia.
Abreviaturas: AHA, anemia hemolítica adquirida; SNC sistema nervioso central; NM, neuromuscular.

TRATAMIENTO DEFICIENCIA DE PIRUVATO CINASA

El tratamiento de la deficiencia de piruvato cinasa es en su mayor parte de sostén. En vista del notable incremento en el recambio eritrocítico, se deben administrar en forma constante complementos orales de ácido fólico. Se utilizan transfusiones sanguíneas cuando es necesario y es posible que tenga que añadirse quelación de hierro cuando las necesidades transfusionales son tan considerables que producen una sobrecarga de hierro. En estos pacientes que tienen una enfermedad más grave, puede resultar conveniente la esplenectomía. Hay un solo caso publicado en el que se logró curar la deficiencia de piruvato cinasa con un trasplante de médula ósea proveniente de un hermano con antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) idéntico y con piruvato cinasa normal. Al parecer, ésta constituye una opción viable en los casos graves siempre y cuando haya un hermano donante. En ratones se han logrado buenos resultados del rescate de la deficiencia hereditaria de PK a través de la transferencia del gen PK humano mediado por lentivirus. El diagnóstico prenatal se ha realizado en una mujer que había procreado un hijo afectado.

Otras anomalías en las enzimas glucolíticas Todos estos defectos son raros o muy raros (cuadro 129-4) y todos producen anemia hemolítica de gravedad variable. No es extraño que la sintomatología se encubra como una ictericia neonatal grave, la cual exige exsanguinotransfusión; cuando la anemia es menos grave puede presentarse en una etapa ulterior o incluso mantenerse asintomática o detectarse en forma incidental cuando se realiza una biometría hemática por razones no relacionadas. Suele haber esplenomegalia. Cuando ocurren otras manifestaciones generales, afectan al SNC, algunas veces con retraso mental grave (sobre todo en el caso de deficiencia de la triosa fosfato isomerasa), o al sistema neuromuscular, o ambos. Lo anterior no debe sorprender si consideramos que constituyen genes de "acción interna". Por lo común no es difícil el *diagnóstico* de la anemia hemolítica, gracias a la tríada de anemia normomacrocítica, reticulocitosis e hiperbilirrubinemia. En el diagnóstico diferencial de cualquier anemia hemolítica crónica Coombs-negativa hay que considerar las enzimopatías. A diferencia de trastornos de la membrana, en que los eritrocitos presentan las características anormalidades morfológicas, en muchos casos de enzimopatías glucolíticas, un dato característico es que no surgen tales anormalidades. El diagnóstico definitivo se establece cuando se demuestra la deficiencia de una enzima por medio de análisis cuantitativos, que sólo se llevan a cabo en determinados laboratorios especializados. Cuando se sabe que hay una anomalía molecular en la familia, se realiza de manera directa una prueba de DNA, con lo que se evita la necesidad de realizar exámenes enzimáticos. Por supuesto, llegará el momento en que el paciente acudirá al médico con su secuencia de exoma y el médico deberá concentrarse en cuáles genes buscará en dicho archivo. Los principios del tratamiento de tales problemas son similares a los de la deficiencia de PK. En un caso de deficiencia de fosfoglicerato cinasa, será posible controlar las manifestaciones hematológicas por medio del trasplante alógeno de médula ósea (BMT; *bone marrow transplantation*), pero no se corregirá el daño neurológico.

ANOMALÍAS DEL METABOLISMO DE OXIDACIÓN-REDUCCIÓN

Deficiencia de glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) La glucosa 6-fosfato deshidrogenasa (G6PD, *glucosa-6 phosphate dehydrogenase*) es una enzima de mantenimiento fundamental para el metabolismo de oxidación-reducción en las células aerobias (fig. 129-1). En los eritrocitos su función es aún más importante, puesto que constituye la única fuente de NADPH que defiende de forma directa a estas células a través del glutatión (GSH) contra la lesión oxidativa (fig. 129-5). La deficiencia de G6PD es uno de los principales ejemplos de HA por interacción entre una causa intracorpuscular y

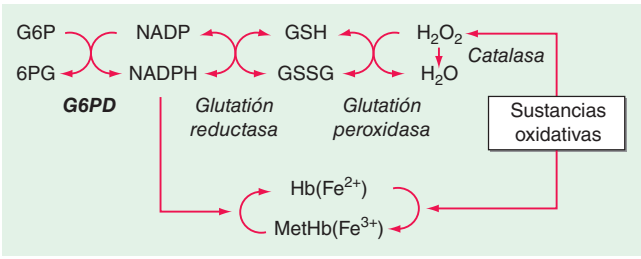


FIGURA 129-5. Esquema del metabolismo redox en el eritrocito. G6P, glucosa 6-fosfato (*glucose 6-phosphate*); 6PG, 6-fosfogluconato (*6-phosphogluconate*); G6PD, glucosa 6-fosfato deshidrogenasa; GSH, glutatión reducido; GSSG, glutatión oxidizado; Hb, hemoglobina; MetHb, metahemoglobina; NADP, fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina; NADPH, fosfato de dinucleótido de nicotinamida adenina reducido.

otra extracorpuscular, porque en la mayor parte de los casos la hemólisis es desencadenada por un elemento exógeno. Si bien se observa que en los individuos con deficiencia de G6PD disminuye la actividad de esta enzima en casi todos los tejidos, este fenómeno es menos pronunciado que en los eritrocitos y al parecer no tiene trascendencia en la expresión clínica.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS

El gen de *G6PD* está ligado al cromosoma X y esto tiene importantes consecuencias. En primer lugar, dado que los varones sólo tienen un gen para *G6PD* (es decir, son hemicigotos para este gen), deben ser normales o tener deficiencia de G6PD. En cambio, las mujeres, que tienen dos genes para *G6PD*, pueden ser normales, presentar deficiencia (homocigotas) o encontrarse en un estado intermedio (heterocigotas). Como resultado del fenómeno de la desactivación del cromosoma X, las mujeres heterocigotas presentan mosaicismo genético, con proporciones muy variables de células normales y deficientes en G6PD y un grado igualmente variable de expresión clínica; algunas mujeres heterocigotas pueden ser afectadas igual que los varones hemicigotos. La forma enzimáticamente activa de G6PD es un dímero o un tetrámero de una sola subunidad de proteína de 514 aminoácidos. Se ha observado que los sujetos con deficiencia de G6PD invariablemente tienen mutaciones en la región de codificación del gen para *G6PD* (fig. 129-5). Casi todas las 180 diferentes mutaciones conocidas son mutaciones puntuales de aminoácidos, que comprenden sustituciones de un solo aminoácido en la proteína de G6PD. En la mayor parte de los casos, estas mutaciones provocan deficiencia de G6PD al reducir la estabilidad *in vivo* de la proteína; por tanto, se acelera en gran medida el deterioro fisiológico en la actividad de G6PD que tiene lugar mientras envejecen los eritrocitos. En algunos casos la sustitución de aminoácidos repercute también en la función catalítica de la enzima.

Entre estas mutaciones, un grupo definido es el que causa anemia hemolítica no esferocítica crónica (CNSHA, *chronic nonspherocytic hemolytic anemia*; véase "Manifestaciones clínicas" más adelante). Este fenotipo clínico mucho más grave se puede atribuir en algunos casos a cambios cualitativos adversos (p. ej., una menor afinidad por el sustrato, glucosa-6-fosfato) o tan sólo al hecho de que la deficiencia enzimática es más exagerada porque la inestabilidad de las enzimas es más pronunciada. Por ejemplo, un grupo de mutaciones localizadas dentro o cerca de la interfaz del dímero, evidentemente comprometen en forma grave la formación de éste.

Epidemiología La deficiencia de G6PD está distribuida en forma extensa en regiones tropicales y subtropicales del mundo (África, sur de Europa, Medio Oriente, sureste de Asia y Oceanía) **(fig. 129-6)** y donde sea que las personas de estas regiones hayan emigrado; un cálculo conservador es que por lo menos 400 millones de personas tienen un gen para la deficiencia de *G6PD*. En varias de estas zonas, la frecuencia de un gen de deficiencia de *G6PD* puede alcanzar hasta 20% o más. Sería muy extraordinario que un rasgo que produce alteraciones patológicas importantes se difundiera de manera amplia y alcanzara una frecuencia alta en muchas poblaciones sin conferir alguna ventaja biológica. De hecho, la G6PD es uno de los ejemplos mejor descritos de polimorfismos genéticos en la especie humana. Los estudios clínicos y los experimentos *in vitro* apoyan fuertemente la percepción de que la deficiencia de G6PD ha sido elegida por el parásito del paludismo, *Plasmodium falciparum* en virtud de que confiere una resistencia relativa contra esta infección, que es muy letal. Diversas variantes de G6PD subyacen a la deficiencia de G6PD en diferentes partes del mundo. Algunas de las variantes más generalizadas son G6PD mediterránea en las orillas del mar Mediterráneo, en el Medio Oriente y en la India; G6PD A en África y en el sur de Europa; G6PD Vianchan y G6PD Mahidol en el sureste de Asia; G6PD Cantón en China, y G6PD Unión en todo el mundo. La heterogeneidad de las variantes polimórficas de G6PD es prueba de su origen independiente y apoya la noción de que han sido seleccionadas por una sustancia ambiental común, en congruencia con el concepto de la evolución convergente (fig. 129-6).

Manifestaciones clínicas La mayoría de las personas con deficiencia de G6PD se mantienen clínicamente asintomáticas durante toda su vida. Sin embargo, todas ellas tienen un mayor riesgo de presentar ictericia neonatal (NNJ, *neonatal jaundice*) y el riesgo de sufrir anemia hemolítica aguda cuando se les administran diversas sustancias oxidativas. La NNJ relacionada con deficiencia de G6PD raras veces se presenta al nacimiento; la incidencia máxima de instauración clínica es entre los días dos y tres, y en la mayor parte de los casos la anemia no es grave. En algunos lactantes con deficiencia de G6PD la ictericia neonatal es pronunciada, en especial cuando se acompaña de premadurez, infección o factores ambientales (como el uso de bolitas de naftaleno-alcanfor en la ropa y ropa de cama del bebé) y el riesgo de ictericia neonatal también aumenta cuando existe con una mutación monoalélica o bialélica en el gen de la uridiltransferasa (*UGT1A1*); estas mismas mutaciones se acompañan de síndrome de Gilbert. Si el tratamiento es incorrecto, la ictericia neonatal que acompaña a la deficiencia de G6PD genera kernícterus y daño neurológico permanente.

La anemia hemolítica aguda es resultado de tres tipos de factores desencadenantes: 1) habas, 2) infecciones y 3) fármacos **(cuadro 129-5)**. Lo habitual es que la crisis hemolítica comience con malestar general, debilidad y dolor abdominal o lumbar. Después de varias horas hasta dos o tres días, el paciente manifiesta ictericia y a menudo coloración oscura de la orina por hemoglobinuria. El principio en ocasiones es muy repentino, sobre todo en los casos de favismo infantil. La anemia es de moderada a exagerada, por lo general es normocítica y normocrómica y es secundaria en parte a hemólisis intravascular; por tanto se acompaña de hemoglobinemia, hemoglobinuria, LDH alta y haptoglobina plasmática reducida o ausente. El frotis sanguíneo muestra anisocitosis, policromasia y esferocitos típicos o anemias hemolíticas. La característica más frecuente es la presencia de poiquilocitos aberrantes con eritrocitos que parecen tener una distribución irregular de la hemoglobina ("hemifantasmas") y eritrocitos que parecen tener partes mordidas (células mordidas o células vacuoladas) **(fig. 129-7)**. Un método clásico rara vez practicado hoy día es la tinción supravital con violeta de metilo, la que, si se realiza en forma pronta, denotará la presencia de cuerpos de Heinz (que consisten en precipitados de hemoglobina desnaturalizada y hemicromos), considerados como un signo del daño oxidativo de los eritrocitos (también se observa en el caso de hemoglobinas inestables). La LDH se incrementa al igual que la bilirrubina no conjugada, lo que indica que también hay hemólisis extravascular. La amenaza más grave de la anemia hemolítica aguda en los adultos es la aparición de insuficiencia renal aguda (extraordinariamente rara en los

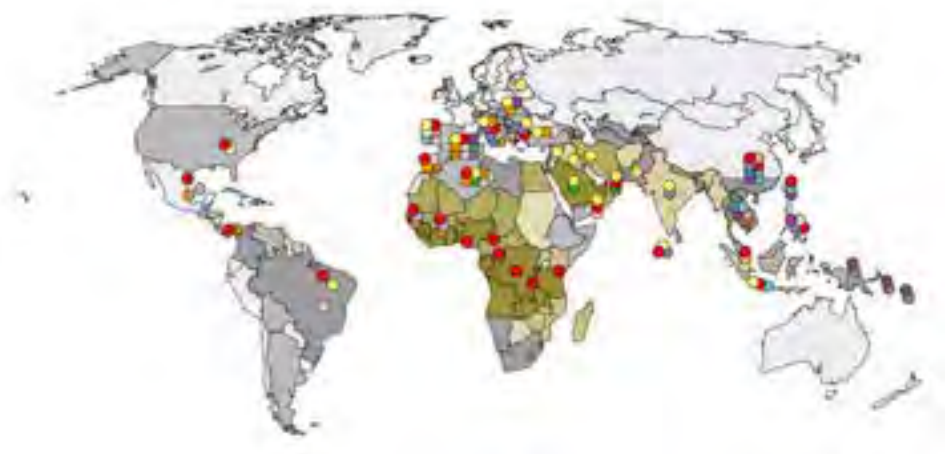


FIGURA 129-6. Epidemiología de la deficiencia de G6PD en todo el mundo. Los diferentes sombreados indican niveles progresivamente más altos de prevalencia, hasta cerca de 20%; los símbolos de diferente color señalan variantes genéticas individuales de G6PD y cada una tiene una mutación diferente. *[Reproducido de L Luzzatto et al. en C Scriver et al. (eds): The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease; 8th edition. New York, McGraw-Hill, 2001.]*

CUADRO 129-5 Fármacos que conllevan riesgo de hemólisis clínica en personas con deficiencia de G6PD

	Riesgo definido	Posible riesgo	Riesgo dudoso
Antipalúdicos	Primaquina Dapsona/clorproguanil[a]	Cloroquina	Quinina
Sulfonamidas/sulfonas	Sulfametoxazol Otros Dapsona	Sulfasalazina Sulfadimidina	Sulfisoxazol Sulfadiazina
Antibacterianas/antibióticos	Trimetoprim con sulfametoxazol Ácido nalidíxico Nitrofurantoína Niridazol	Ciprofloxacina Norfloxacina	Cloranfenicol Ácido *p*-aminosalicílico
Antipiréticos/analgésicos	Acetinilida Fenazopiridina	Ácido acetilsalicílico en dosis altas (>3 g/día)	Ácido acetilsalicílico <3 g/día Paracetamol Fenacetina
Otros	Naftaleno Azul de metileno Rasburicasa	Análogos de la vitamina K Ácido ascórbico >1 g	Doxorrubicina Probenecid

[a] Comercializado como Lapdap del 2003 a 2008.

niños). Una vez que se supera la amenaza de la anemia aguda y cuando no hay trastornos concomitantes, la recuperación completa después de la anemia hemolítica aguda asociada a la deficiencia de G6PD es la regla.

La primaquina (PQ; *primaquine*) permitió el descubrimiento de la deficiencia de G6PD, pero más adelante el fármaco no tuvo mucha notoriedad porque no fue necesario para tratar el paludismo letal por *P. falciparum*. En la actualidad se ha reavivado el interés por la PQ porque constituye el único fármaco eficaz para eliminar los gametocitos de *P. falciparum* (de este modo se evita la transmisión ulterior) y para eliminar los hipnozoítos de *Plasmodium vivax* (y con ello se evita la recidiva endógena). En países que intentan eliminar el paludismo, hay reclamos para la administración masiva de PQ, situación que debe acompañarse con la práctica de métodos para valorar G6PD. En el otro extremo del espectro histórico, la adición final a la lista de posibles fármacos hemolíticos (cuadro 129-5) está la rasburicasa; una vez más, es indispensable la detección de deficiencia de G6PD antes de administrar dicho fármaco, porque se han señalado casos letales en neonatos con daño renal y en adultos con el síndrome de lisis tumoral.

Una pequeña minoría de los sujetos con deficiencia de G6PD tiene CNSHA de gravedad variable. El paciente casi siempre es varón, por lo general con antecedente de ictericia neonatal, que puede presentar anemia, ictericia inexplicable o a causa de cálculos biliares a una edad más avanzada. Puede haber esplenomegalia. La gravedad de la anemia fluctúa desde indeterminada hasta dependiente de la transfusión. La anemia suele ser normocítica o macrocítica, con reticulocitosis. Hay un aumento de la bilirrubina y de la LDH. Aunque la hemólisis, por definición, es crónica en estos pacientes, también son vulnerables a la lesión oxidativa aguda y, por tanto, las mismas sustancias que pueden ocasionar anemia hemolítica aguda en las personas con el tipo ordinario de deficiencia de G6PD producirán exacerbaciones graves en individuos con la variante grave de la deficiencia de G6PD. En algunos casos de CNSHA, la deficiencia de G6PD es tan grave en los granulocitos que limita la tasa de su estallido oxidativo, con el consecutivo aumento en la susceptibilidad a las infecciones bacterianas.

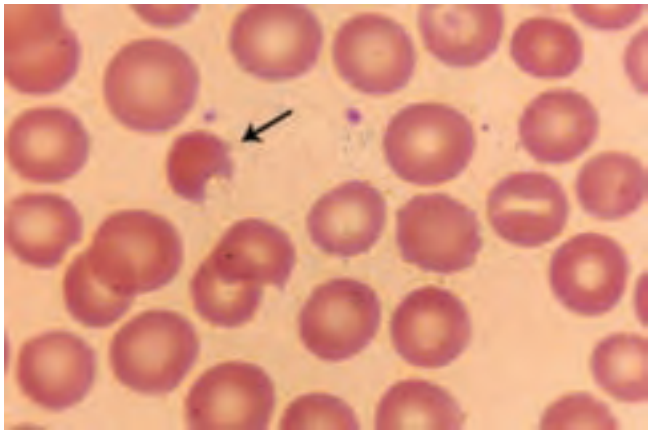


FIGURA 129-7. Frotis de sangre periférica de un niño con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), que presentó hemólisis. Se advierte que los eritrocitos tienen formas anómalas y parece que tienen "mordeduras". *(Con autorización de MA Lichtman et al.: Lichtman's Atlas of Hematology http://www.accessmedicine.com. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc.)*

Diagnóstico de laboratorio La sospecha de deficiencia de G6PD se confirma con métodos semicuantitativos conocidos como estudios de detección sistemática, que son apropiados para aplicarse en la población y que permiten clasificar de manera correcta a los varones, en estado de equilibrio, como normales para G6PD o con deficiencia de G6PD. Sin embargo, en la práctica, suele necesitarse un estudio diagnóstico cuando el paciente ha tenido un ataque hemolítico; esto implica que se han destruido en forma selectiva los eritrocitos más viejos y más deficientes en G6PD y que los eritrocitos jóvenes, al tener una mayor actividad de G6PD, se están liberando a la circulación sanguínea. En estas circunstancias, sólo un estudio cuantitativo permite dar un resultado definitivo. En los varones, esta prueba permitirá identificar hemicigotos normales y hemicigotos con deficiencia de G6PD; entre las mujeres se pasará por alto a algunas heterocigotas, pero se identificará a las que tienen más riesgo de hemólisis. Por supuesto, la deficiencia de G6PD también se diagnostica con pruebas de DNA.

TRATAMIENTO DEFICIENCIA DE G6PD

La anemia hemolítica aguda en la deficiencia de G6PD en gran parte es prevenible si se evita la exposición a factores desencadenantes en sujetos detectados con anterioridad. Desde luego, la aplicabilidad y la rentabilidad de la detección sistemática dependen de la prevalencia de deficiencia de G6PD en cada comunidad. En los individuos con deficiencia de G6PD, el favismo se previene si se evita el consumo de habas. La hemólisis farmacológica se previene mediante la realización de pruebas para detectar deficiencia de G6PD antes de prescribir medicamentos. En la mayor parte de los casos es posible utilizar otro fármaco. Ante un caso de anemia hemolítica aguda y una vez que se diagnostica su causa, no suele ser necesario administrar tratamiento específico, pero algunas anemias pronunciadas constituyen urgencias médicas, sobre todo en los niños, y es indispensable emprender acciones inmediatas, incluidas transfusiones sanguíneas. Éste fue el caso con la combinación de fármacos antipalúdicos que contienen dapsona (llamado Lapdap, introducido en el año 2003) que causó episodios hemolíticos agudos graves en niños con paludismo en varios países de África; des-

pués de unos años se retiró del mercado. En caso de insuficiencia renal aguda se realiza hemodiálisis, pero en ausencia de nefropatía previa el paciente casi siempre se recupera. El tratamiento de la ictericia neonatal que acompaña a la deficiencia de G6PD es el mismo que el de la ictericia neonatal por cualquier otra causa.

En los casos de CNSHA, si la anemia no es grave, basta con los complementos de ácido fólico administrados en forma periódica y la vigilancia hematológica con regularidad. Es importante evitar la exposición a fármacos potencialmente hemolíticos y está indicada la transfusión sanguínea cuando ocurren exacerbaciones, sobre todo en forma concomitante a infecciones intercurrentes. En ocasiones se necesitan transfusiones sanguíneas periódicas y se instaura la quelación de hierro apropiada en estos casos. A diferencia de la esferocitosis hereditaria, no hay datos de destrucción selectiva de eritrocitos en el bazo; sin embargo, en la práctica la esplenectomía ha resultado beneficiosa en los casos graves.

Otras anormalidades en el sistema redox Como se mencionó, la GSH es importante en la defensa frente a la tensión oxidativa. Los defectos hereditarios en el metabolismo de la GSH son muy raros, pero cualquiera da origen a anemia hemolítica crónica (cuadro 129-4). Una anemia hemolítica grave rara y peculiar, que por lo general cede en forma espontánea y que ocurre en el primer mes de vida, denominada *poiquilocitosis infantil*, se asocia a deficiencia de glutatión peroxidasa (GSHPx) debido no a una anomalía hereditaria sino a una deficiencia nutricional transitoria de selenio, un elemento esencial para la actividad de la glutatión peroxidasa.

DEFICIENCIA DE PIRIMIDINA 5′-NUCLEOTIDASA (P5N) La P5N es una enzima fundamental para el catabolismo de los nucleótidos que se forman por la degradación de ácidos nucleicos durante las últimas fases de la maduración de las células eritroides. Se desconoce la manera exacta cómo esta deficiencia provoca anemia hemolítica, pero una de sus características más distintivas es la anomalía morfológica de los eritrocitos conocida como *punteado basófilo*. Este fenómeno es raro, pero ocupa quizá el tercer lugar en frecuencia entre los defectos enzimáticos de los eritrocitos (después de la deficiencia de G6PD y PK). La anemia perdura durante toda la vida, su gravedad es variable y algunas veces responde a la esplenectomía.

Síndrome hemolítico urémico familiar (atípico) El término de *síndrome hemolítico urémico familiar* (*atípico*) se utiliza para referirse a un grupo de enfermedades infrecuentes, sobre todo en niños, que se caracterizan por anemia hemolítica microangiopática con eritrocitos fragmentados en el frotis de sangre periférica, trombocitopenia (casi siempre leve) e insuficiencia renal aguda. (La palabra *atípica* forma parte de la frase porque el síndrome hemolítico urémico típico es el que es producido por la infección con *Escherichia coli* productora de toxina Shiga.) Hace poco se descubrió la base genética del HUS (aHUS). Al estudiar a más de 100 familias se observó que los miembros que padecían HUS tenían mutaciones en varios genes que codifican proteínas reguladoras del complemento: factor H del complemento (*CFH*), CD46 o proteína cofactor de membrana (*MCP*), factor I del complemento (*CFI*), componente C3 del complemento, factor B del complemento (*CFB*) y trombomodulina. Por tanto, mientras que las demás anemias hemolíticas hereditarias son causadas por anomalías intrínsecas de los eritrocitos, en este grupo la hemólisis es resultado de un defecto hereditario extrínseco a los eritrocitos (cuadro 129-1). La regulación de la secuencia del complemento se repite en forma considerable, por lo que en un estado estable es posible tolerar cualquiera de las anomalías antes descritas. No obstante, cuando una infección simultánea o algún otro factor desencadenante activa el complemento a través de la vía alterna, la deficiencia de alguno de los reguladores del complemento se vuelve trascendental. Las células endoteliales se lesionan, sobre todo en el riñón y al mismo tiempo y en parte como resultado de este fenómeno, se produce una hemólisis rápida [de ahí que el HUS por toxina Shiga **(cap. 149)** se considere como fenocopia del aHUS]. El HUS atípico es una enfermedad grave con una letalidad que alcanza 15% durante la fase aguda y de hasta 50% en los casos que degeneran en nefropatía terminal. En ocasiones, los pacientes con aHUS presenta remisión espontánea, pero dado que tiene su origen en una anormalidad hereditaria, no cabe la sorpresa de que ante la exposición renovada a un elemento desencadenante tienda a reaparecer el síndrome; cuando así acaece, el pronóstico siempre es grave. El tratamiento corriente ha sido el intercambio plasmático, que aportará el complemento regulador, en deficiencia. El eculizumab, inhibidor anti-C5 del complemento (véase adelante), según algunos estudios, mejoró enormemente el cuadro microangiopático con mejoría en el número de plaquetas y en la función renal y con ello eliminó la necesidad de plasmaféresis. Queda por corroborar la forma en que la administración de dicho fármaco tendrá que continuarse en pacientes individuales o si influirá en el dilema controvertido del trasplante de riñones (e hígado).

ANEMIA HEMOLÍTICA ADQUIRIDA

Destrucción mecánica de los eritrocitos Los eritrocitos se caracterizan por su capacidad plástica extraordinaria, es decir, su facultad de deformación que les permite transcurrir a través de capilares más angostos que ellos mismos, miles de veces en su vida; cuando menos hay dos situaciones en que se rompen como consecuencia de la fuerza tangencial y tal vez del desgaste; el resultado es la hemólisis intravascular que culmina en hemoglobinuria **(cuadro 129-6)**. Una situación es aguda y provocada, la *hemoglobinuria de la marcha*. No se conoce la razón por la que un corredor de maratón padece esta complicación en una ocasión y en otra no lo hace (quizá debe cambiar su calzado). Existe otro síndrome similar que aparece después de bailar descalzo durante un tiempo prolongado o tocar frenéticamente los bongós. La otra situación es yatrógena y crónica (se le denomina *anemia hemolítica microangiopática*). Se observa en pacientes con prótesis valvulares cardiacas, en especial en caso de insuficiencia previa a la cirugía. Si la hemólisis ulterior al traumatismo mecánico de los eritrocitos es leve y el suministro de hierro es suficiente, la anemia se compensa en gran parte.

CUADRO 129-6 Enfermedades/situaciones clínicas con hemólisis predominantemente intravascular

	Inicio/evolución	Principal mecanismo	Procedimiento diagnóstico apropiado	Comentarios
Transfusión de sangre incompatible	Súbito	Casi siempre incompatibilidad ABO	Se repite el estudio de compatibilidad cruzada	
Hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH)	Crónica con exacerbaciones agudas	Destrucción de eritrocitos negativos para CD59, mediada por complemento (C)	Citometría de flujo para descubrir una población eritrocítica negativa para CD59	Exacerbaciones por la activación del complemento a través de cualquier vía
Criohemoglobinuria paroxística	Aguda	Lisis inmunitaria de eritrocitos normales	Prueba de anticuerpo de Donath-Landsteiner	A menudo desencadenada por la infección vírica
Septicemia	Muy aguda	Exotoxinas producidas por *Clostridium perfringens*	Hemocultivos	Otros microorganismos pueden ser la causa
Microangiopática	Aguda o crónica	Fragmentación eritrocítica	Morfología eritrocítica en el frotis sanguíneo	Diferentes causas que fluctúan desde la lesión endotelial hasta el hemangioma y la válvula cardiaca protésica con filtración
Hemoglobinuria por marcha	Súbito	Destrucción mecánica	Obtención de antecedentes específicos	
Favismo	Agudo	Destrucción de fracción más antigua de eritrocitos deficientes en G6PD	Análisis de G6PD	Desencadenada por la ingestión de un plato grande de habas, pero el factor desencadenante puede ser alguna infección o algún fármaco

Abreviatura: G6PD, glucosa 6-fosfato deshidrogenasa.

Cuando la anemia es más pronunciada, muchas veces es necesario operar de nuevo para corregir la insuficiencia.

Infecciones Con mucho, la causa infecciosa más frecuente de anemia hemolítica en zonas endémicas es el paludismo (cap. 248). En otras partes del mundo es probable que la causa más frecuente sea *Escherichia coli* 0157:H7 productora de toxina Shiga, que en la actualidad se reconoce como la principal causa del HUS, más en niños que en adultos (cap. 149). La hemólisis intravascular grave producida por una toxina con actividad de lecitinasa, tiene lugar con la septicemia por *Clostridium perfringens,* sobre todo después de una herida abierta, aborto séptico o como un accidente catastrófico por la administración de una unidad de sangre contaminada. En contadas ocasiones o quizá nunca en los niños, se observa HA junto con infecciones o endocarditis por diversos microorganismos. Además, las infecciones por bacterias y virus ocasionan HA por un mecanismo indirecto (consúltese la sección anterior sobre deficiencia de G6PD y el cuadro 129-6).

Anemias hemolíticas inmunitarias Las anemias de esta categoría surgen gracias a dos mecanismos distintos: 1) surgen autoanticuerpos verdaderos dirigidos contra el antígeno eritrocítico, es decir, una molécula presente en la superficie de dichas células; 2) cuando un anticuerpo dirigido contra una molécula particular (como un fármaco) reacciona con ella, quedan atrapados los eritrocitos en la reacción y, con ello, son dañados o destruidos. Los anticuerpos afectados difieren en sus temperaturas de reactividad óptima y por ello se les clasifica en las antiguas categorías de "crioanticuerpos" y "termoanticuerpos" (cuadro 129-7). Las HA mediadas por autoanticuerpos pueden surgir en forma aislada (situación en la cual se le denomina *idiopáticas*), o como parte de un trastorno autoinmunitario sistémico como el lupus eritematoso sistémico. En este apartado nos ocuparemos de los cuadros clínicos más característicos.

ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNITARIA (AIHA) Una vez que el eritrocito queda cubierto por un autoanticuerpo (consúltese el paso 1 en párrafos anteriores) quedará destruido por uno o más mecanismos. En casi todos los casos, la porción Fc del anticuerpo será reconocida por el receptor Fc de los macrófagos, lo cual inducirá la eritrofagocitosis. Por ello, se producirá la destrucción eritrocítica siempre que abunden los macrófagos, por ejemplo, en el bazo, el hígado o la médula ósea, situación llamada *hemólisis extravascular* (fig. 129-8). Gracias a la anatomía especial del bazo, éste es particularmente eficaz para atrapar eritrocitos revestidos de anticuerpos y a menudo constituye el sitio predominante de destrucción eritrocítica (hemocatéresis). En determinadas circunstancias la naturaleza del anticuerpo (casi siempre IgM) es tal que el complejo antígeno-anticuerpo en la superficie de los eritrocitos activa al complemento (C). En consecuencia, se forma gran cantidad de complejo de ataque de membrana y los eritrocitos se destruyen directamente; esto se conoce como *hemólisis intravascular*.

CUADRO 129-7 Clasificación de anemias hemolíticas hereditarias adquiridas

	Tipo de anticuerpo	
Entorno clínico	**Variante criohemolítica predominantemente IgM, con temperatura óptima de 4-30°C**	**Termohemolítica predominantemente IgG, con temperatura óptima de 37°C; o mixta**
Primaria	CAD	AIHA (idiopática)
Secundaria a infección viral	EBV CMV Otras	VIH Vacunas virales
Secundaria después de otras infecciones	Infección por *Mycoplasma*, hemoglobinuria criógena paroxística	
Secundaria después de otras enfermedades o acompañando a ellas	CAD en: Enfermedad de Waldenström Linfoma	AIHA en: SLE CLL Otros cánceres Trastornos inflamatorios crónicos (como IBD) Después de HSCT alógena
Consecuencia de fármacos: anemia hemolítica inmunitaria farmacoinducida	Pequeña proporción (p. ej., con la lenalidomida)	Mayoría: en la actualidad, muchos de los fármacos causales comunes son cefotetán, ceftriaxona, piperacilina
	Formas farmacodependientes: los anticuerpos destruyen eritrocitos solamente cuando está presente el fármaco (p. ej., en contadas ocasiones, la penicilina)	
	Forma farmacoindependiente: los anticuerpos destruyen los eritrocitos incluso en ausencia del fármaco (como en caso de la metildopa)	

Abreviaturas: AIHA, anemia hemolítica autoinmunitaria; CAD, enfermedad por crioaglutininas; CLL, leucemia linfocítica crónica; CMV, citomegalovirus; EBV, virus de Epstein-Barr; VIH, virus de inmunodeficiencia humana; HSCT, trasplante de hemoblastos; IBD, enfermedad intestinal inflamatoria; SLE, lupus eritematoso sistémico.

Manifestaciones clínicas AIHA es un cuadro grave y sin tratamiento apropiado, genera una mortalidad aproximadamente de 10%. El comienzo de la AIHA a menudo es repentino y manifiesto. La concentración de hemoglobina desciende en un lapso de varios días hasta 4 g/100 mL; la eliminación masiva de eritrocitos provoca ictericia y algunas veces se acompaña de esplenomegalia. Ante esta tríada, se sospecha fuertemente de AIHA. Cuando la hemólisis es (en parte) intravascular, el signo característico es la hemoglobinuria, que el paciente refiere o el médico debe averiguar. La prueba diagnóstica para AIHA es el análisis de la antiglobulina, creado en 1945 por R. R. A. Coombs y conocido desde entonces por su nombre. La ventaja de esta prueba es que detecta en forma directa al mediador patogénico de la enfermedad, es decir, la presencia del anticuerpo en los propios eritrocitos. Cuando la prueba es positiva, confirma el diagnóstico y cuando es negativa el diagnóstico es poco probable. Sin embargo, la sensibilidad de la prueba de Coombs varía con la técnica utilizada y en los casos dudosos vale la pena repetir el análisis en un laboratorio especializado; el término *AIHA con prueba de Coombs negativa* es el último recurso. En algunos casos el autoanticuerpo tiene una identidad definida: puede ser específico para un antígeno que pertenezca al sistema Rhesus (a menudo es anti-e). En muchos casos se le considera "inespecífico" porque reacciona con casi todos los tipos de eritrocitos.

Al aparecer AIHA en una persona que desde antes sabía que tenía lupus sistémico o leucemia linfocítica crónica, por ejemplo (cuadro 129-7), tal situación tendrá el nombre de complicación; por lo contrario, si AIHA se presenta aisladamente, podría ser un dato de que existe un cuadro de fondo que es importante identificar. En ambos casos, no hay certeza de lo que ocasiona AIHA tal como ocurre con otros trastornos autoinmunitarios. En algunos casos, durante la primera presentación o después, la AIHA se asocia a trombocitopenia autoinmunitaria (síndrome de Evans).

TRATAMIENTO ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNITARIA

La AIHA aguda grave es una urgencia médica. El tratamiento inmediato casi siempre incluye transfusión de eritrocitos. Esto plantea un problema especial debido a que si el anticuerpo que interviene es "inespecífico", todas las unidades de sangre que se sometan a pruebas de compatibilidad cruzada serán incompatibles. En estos casos, a menudo es correcto, paradójicamente, aplicar transfusión de sangre incompatible y la justificación es que los eritrocitos administrados por transfusión serán destruidos igual que los propios eritrocitos del paciente y, mientras tanto, el paciente se mantiene vivo. La situación mencionada obliga a establecer una relación cercana y comprensión entre la unidad médica que trata al paciente y el laboratorio de serología/transfusiones de sangre. En la medida en que la anemia no causa inmediatamente la muerte, habrá que diferir la transfusión de sangre (porque los problemas de compatibilidad pueden agravarse con cada unidad de sangre transfundida), e iniciar inmediatamente el tratamiento médico a base de prednisona (1 mg/kg de peso al día), con el cual se logrará una remisión rápidamente cuando menos en la mitad de los pacientes. Se consideró al rituximab (anti-CD20) como tratamiento de segunda línea, pero cada vez es más probable que una dosis relativamente pequeña (100 mg/semana × 4) de dicho fármaco, junto con prednisona, terminen por constituir un tratamiento normativo de primera línea. Es muy alentador que con tal estrategia al parecer disminuya la cifra de recidivas, situación común en AIHA. En el caso de personas que muestran recidiva o que son rebeldes al tratamiento médico habrá que considerar la extirpación del bazo, la cual, a pesar de que no cura la enfermedad, puede producir beneficio significativo al eliminar el sitio principal de hemólisis y con ello mejorar la anemia, disminuir la necesidad de otros tratamientos o ambos fines (p. ej., la dosis de prednisona). Desde la introducción del rituximab se han tornado agentes de segunda o tercera línea fármacos como azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina y concentrado inmunoglobulínico intravenoso. En casos rebeldes y graves muy raros habrá que pensar en el trasplante de eritroblastos autólogos o alógenos.

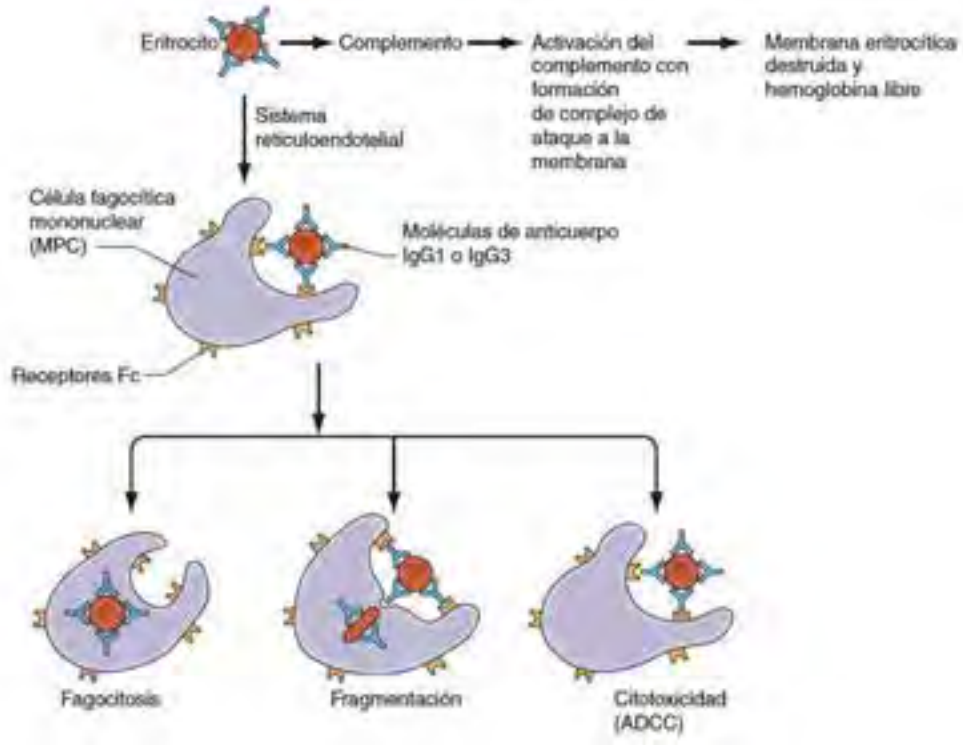


FIGURA 129-8. Mecanismo de destrucción inmunitaria de los eritrocitos mediada por anticuerpos. ADCC, citotoxicidad mediada por células, dependiente de anticuerpos. *(Tomado de N Young et al.: Clinical Hematology, Philadelphia, Elsevier, 2006; con autorización.)*

CRIOHEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA La criohemoglobinuria paroxística (PCH, *paroxysmal cold hemoglobinuria*) es una forma bastante rara de AIHA que se presenta sobre todo en los niños, en general desencadenada por una infección viral, que casi siempre cede en forma espontánea y se caracteriza por la implicación del llamado anticuerpo de Donath-Landsteiner. Este anticuerpo *in vitro* tiene características serológicas singulares: tiene especificidad anti-P y se une a los eritrocitos sólo a una baja temperatura (la óptima es de 4°C), pero cuando la temperatura se eleva a 37°C ocurre hemólisis en presencia de complemento. En consecuencia, *in vivo* ocurre una hemólisis intravascular que produce hemoglobinuria. En términos clínicos, el diagnóstico diferencial debe incluir otras causas de hemoglobinuria (cuadro 129-6), pero la presencia del anticuerpo Donath-Landsteiner demostrará PCH. Se necesita tratamiento de apoyo activo, en especial transfusión sanguínea, para controlar la anemia; después, la recuperación es la regla.

CRIOAGLUTININEMIA Este término se utiliza para una forma de AIHA crónica que suele afectar a los ancianos y que tiene características clínicas y patológicas especiales. En primer lugar, el término *crio* alude al hecho de que el autoanticuerpo que interviene reacciona mal o no reacciona siquiera con los eritrocitos a temperaturas de 37°C, pero su reacción es intensa a temperaturas más bajas. En consecuencia, la hemólisis es más notable cuanto más se exponga el cuerpo al frío. El anticuerpo suele ser una IgM, por lo general tiene una especificidad anti-I (el antígeno I se presenta en los eritrocitos de casi todas las personas) y puede tener un título muy elevado (se ha observado 1:100 000 o más). En segundo lugar, el anticuerpo es producido por un clon expandido de linfocitos B y a veces su concentración plasmática es tan alta que se manifiesta como una espiga en la electroforesis de proteínas plasmáticas, es decir, como una gammapatía monoclonal. En tercer lugar, puesto que el anticuerpo es IgM, la crioaglutininemia (CAD, *cold agglutinin disease*) guarda relación con la macroglobulinemia de Waldenström ([WM, *Waldenström macroglobulinemia*]; cap. 136), aunque en gran parte de los casos no se presentan las demás manifestaciones clínicas de esta enfermedad. Por consiguiente, la CAD debe considerarse como una forma de WM, es decir, un linfoma de linfocitos B maduros de baja malignidad que se manifiesta en una etapa anterior debido a que las propiedades biológicas singulares de la IgM que produce originan el cuadro clínico de la HA crónica.

En las formas leves de CAD, el evitar la exposición al frío puede ser todo lo que se necesite para que el paciente tenga una calidad de vida razonablemente cómoda, pero en las formas más graves el tratamiento de la CAD no es fácil. La transfusión sanguínea no es muy eficaz porque los eritrocitos de donante son I-positivos y se eliminarán con rapidez. El tratamiento inmunodepresor/citotóxico con azatioprina o ciclofosfamida reduce la concentración de anticuerpos, pero su eficacia clínica es limitada y, en vista de la naturaleza crónica de esta enfermedad, los efectos secundarios llegan a ser inaceptables. A diferencia de la AIHA, la prednisona y la esplenectomía no surten efecto. Con la plasmaféresis se eliminarán anticuerpos y en teoría es una estrategia racional, pero es una técnica laboriosa y debe realizarse a intervalos frecuentes para que se obtengan beneficios. El tratamiento de CAD ha cambiado significativamente con el advenimiento del rituximab; su utilidad en CAD no es tan grande como en el caso de AIHA, pero reaccionan a él 60% de los pacientes y las remisiones pueden durar más con la combinación de rituximab-fludarabina. Ante la evolución clínica larga de CAD queda por corroborar el calendario o periodicidad con que deben administrarse tales agentes.

Agentes tóxicos y fármacos Diversas sustancias químicas con capacidad oxidativa, medicinales o no, originan hemólisis incluso en personas que no muestran deficiencia de G6PD (véase párrafos anteriores). Entre los ejemplos están el oxígeno hiperbárico (o el oxígeno al 100%), nitratos, cloratos, azul de metileno, dapsona, cisplatino e innumerables compuestos aromáticos (cíclicos). Otras sustancias químicas pueden ser hemolíticas a través de mecanismos no oxidativos desconocidos en gran medida y entre los ejemplos están arsano, estibano, cobre y plomo. La HA causada por saturnismo se caracteriza por moteado basófilo; de hecho es una fenocopia la que se observa en la deficiencia de P5N (consúltese párrafos anteriores), lo cual sugiere que es mediada, cuando menos en parte, por la inhibición de la enzima por acción del plomo.

En los casos anteriores la hemólisis al parecer es mediada por una acción química directa en los eritrocitos; sin embargo, los medicamentos que ocasionan hemólisis lo hacen a través de otros dos mecanismos, como mínimo. 1) Un fármaco puede comportarse como hapteno e inducir la producción de anticuerpos; en casos poco comunes ocurre con la penicilina. Con la exposición ulterior quedan atrapados los eritrocitos como "espectadores inocentes", en la reacción entre la penicilina y los anticuerpos antipenicilina. La hemólisis cederá tan pronto se interrumpa la administración del antibiótico. 2) Un fármaco puede desencadenar tal vez a través de la "simulación", la producción de un anticuerpo contra un antígeno eritrocítico. El ejemplo mejor conocido es el de la metildopa, antihipertensor que no se usa ya, el que, en una pequeña fracción de pacientes, estimulaba la producción del anticuerpo Rhesus anti-e. En sujetos con el antígeno comentado, el

anti-e es un autoanticuerpo verdadero que en esa situación origina HA autoinmunitaria (véase más adelante). Por lo común la situación anterior cede poco a poco una vez que se interrumpe el uso de metildopa.

La hemólisis intravascular grave es causada por el veneno de algunas serpientes (cobras y víboras) y HA también puede aparecer después de picaduras de arañas.

Hemoglobinuria paroxística nocturna Se trata de una anemia hemolítica crónica adquirida caracterizada por hemólisis intravascular persistente sujeta a exacerbaciones recurrentes. Además de hemólisis, a menudo se acompaña de pancitopenia y clara tendencia hacia la formación de trombosis venosas. Esta tríada convierte a la hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH, *paroxysmal nocturnal hemoglobinuria*) en un trastorno clínico singular; sin embargo, cuando no se manifiestan estas tres características al inicio del cuadro clínico, el diagnóstico suele retrasarse, aunque casi siempre se establece mediante los estudios de laboratorio apropiados (véase más adelante en este capítulo).

La PNH tiene más o menos la misma frecuencia en varones que en mujeres y se encuentra en todas las poblaciones del mundo, pero es una enfermedad rara; su prevalencia es de cinco casos por millón de habitantes (puede ser un poco menos rara en el sureste asiático y en el Lejano Oriente). No hay datos de susceptibilidad hereditaria. Nunca se ha comunicado la PNH como una enfermedad congénita, pero puede presentarse en niños pequeños o en personas que se encuentran en su séptimo decenio de vida, aunque la mayoría de los pacientes son adultos jóvenes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS El paciente puede buscar atención médica porque por la mañana ha expulsado "sangre en vez de orina" **(fig. 129-9)**. Este episodio perturbador o temible se considera el cuadro clásico, pero muy a menudo este síntoma pasa desapercibido o se oculta. De hecho, muy a menudo el problema es el diagnóstico diferencial de la *anemia*, ya sea sintomática o descubierta en forma accidental. Algunas veces, la anemia se acompaña desde el principio de neutropenia, trombocitopenia o ambas, lo que indica la presencia de insuficiencia medular (véase más adelante). Otros enfermos manifiestan crisis recurrentes de dolor abdominal intenso, lo que dificulta el establecimiento de un diagnóstico específico y al final se descubre que es secundario a trombosis. Cuando la trombosis afecta las venas hepáticas puede ocasionar hepatomegalia aguda y ascitis, es decir, un síndrome clásico de Budd-Chiari, el cual, cuando no se acompaña de una hepatopatía, hará pensar en la posibilidad de una hemoglobinuria paroxística nocturna.

La *evolución natural* de la PNH puede prolongarse por décadas. Sin tratamiento, la mediana de supervivencia es de unos ocho a 10 años; la causa más común de defunción es la trombosis venosa seguida de infección secundaria a neutropenia grave y hemorragia consecutiva a trombocitopenia grave. Raras veces (cerca de 1 a 2% de los casos), la PNH termina en una leucemia mieloide aguda. Por otra parte, está bien documentada la recuperación espontánea completa después de la PNH, aunque raras veces ocurre.

ESTUDIOS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO El dato más constante en el análisis sanguíneo es la anemia, que puede fluctuar de leve o moderada a muy grave. La anemia suele ser normomacrocítica, con morfología eritrocítica normal y sin mayores datos; si el MCV está elevado, suele deberse en gran medida a la reticulocitosis, que puede ser muy intensa (hasta 20% o hasta 400 000/μL). La anemia puede volverse microcítica si se le permite al paciente caer en ferropenia como resultado de la hematuria crónica (hemoglobinuria). La bilirrubina no conjugada está leve o moderadamente alta, la LDH casi siempre está muy elevada (son comunes valores del orden de millares) y la haptoglobina no suele ser detectable. Todos estos datos permiten el diagnóstico de HA. La hemoglobinuria muchas veces se observa en una muestra aleatoria de orina; de lo contrario, vale la pena obtener varias muestras de orina porque la hemoglobinuria cambia de forma sorprendente de un día a otro, incluso de una hora a otra. Por lo general la médula ósea es celular, con hiperplasia eritroide pronunciada o masiva, a menudo con características diseritropoyéticas leves o moderadas (esto no justifica confundir PNH con síndrome mielodisplásico). En alguna etapa de la enfermedad, la médula puede volverse hipocelular o incluso definitivamente aplásica (véase más adelante).

El diagnóstico definitivo de PNH debe basarse en la demostración de una proporción sustancial de los eritrocitos del paciente con una mayor susceptibilidad al complemento (C), por la deficiencia de proteínas en su superficie (en particular CD59 y CD55) que en condiciones normales protegen a los eritrocitos del complemento activado. La prueba de hemólisis con sacarosa no es fiable y la prueba del suero acidificado (Ham) se lleva a cabo en pocos laboratorios. La norma de referencia en la actualidad es la citometría de flujo, que puede realizarse en granulocitos lo mismo que en eritrocitos. Una distribución bimodal de las células, con una población definida que es negativa para CD59 y CD55, es diagnóstica de PNH. En general, esta población representa por lo menos 5% del total en el caso de los eritrocitos y un mínimo de 20% del total en lo referente a los granulocitos.

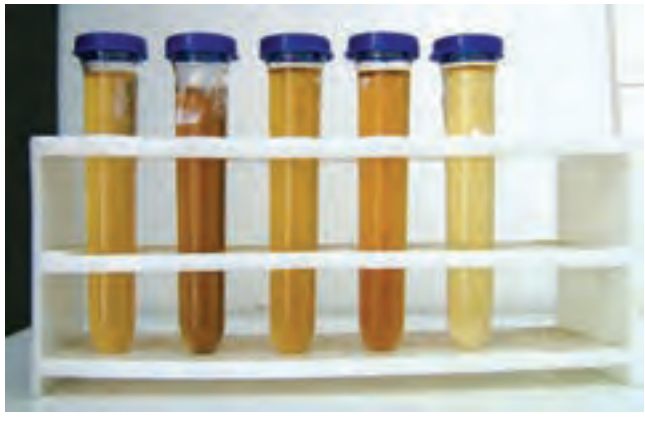


FIGURA 129-9. Muestras consecutivas de orina de un paciente con hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH). Es probable que la variación en la gravedad de la hemoglobinuria a las pocas horas sea específica de este trastorno.

FISIOPATOLOGÍA La hemólisis en la PNH se debe a una anomalía intrínseca del eritrocito, que lo vuelve muy sensible al complemento activado, sea activado por medio de la vía alternativa o a través de una reacción antígeno-anticuerpo. El mecanismo anterior interviene sobre todo en la hemólisis intravascular en la PNH. Este último mecanismo explica por qué la hemólisis puede exacerbarse bastante durante el curso de una infección viral o bacteriana. La hipersusceptibilidad al complemento se debe a la deficiencia de varias proteínas de membrana protectoras **(fig. 129-10)**, de las cuales CD59 es la más importante ya que dificulta la inserción de polímeros de C9 en la membrana. El fundamento molecular de la deficiencia de estas proteínas se ha atribuido no a un defecto en alguno de los genes respectivos, sino más bien a la escasez de una molécula de glucolípido singular, glucosilfosfatidilinositol (GPI) (fig. 129-2), la cual, a través de un enlace peptídico fija estas proteínas a la membrana superficial de las células. La escasez de GPI se debe, a su vez, a una mutación en un gen ligado al cromosoma X, el denominado *PIG-A*, que se necesita en un paso inicial en la biosíntesis de GPI. Casi en todos los pacientes la mutación de PIG-A es diferente. Esto no es sorprendente porque estas mutaciones no son hereditarias: por el contrario, cada una tiene lugar en una célula madre hematopoyética (es decir, son mutaciones somáticas). Como resultado, la médula del paciente es un mosaico de células mutantes y no mutantes y la sangre periférica siempre contiene células tanto de PNH como normales (no de PNH). Una de las complicaciones de la PNH que pone en peligro la vida en forma más inmediata es la trombosis, pero su patogenia aún se desconoce. Quizá la deficiencia de CD59 en la plaqueta de la PNH ocasiona la activación incorrecta de las plaquetas; sin embargo, puede haber otros mecanismos.

INSUFICIENCIA DE MÉDULA ÓSEA Y RELACIÓN ENTRE PNH Y ANEMIA APLÁSICA No es raro que los pacientes con PNH establecida tengan antecedente de anemia aplásica demostrada. Por otro lado, algunos individuos con PNH exhiben menos hemólisis y más pancitopenia y al final el cuadro se diagnostica como anemia aplásica. Puesto que es probable que esta última sea una enfermedad autoinmunitaria específica de ciertos órganos, donde los linfocitos T dañan a las células madre hematopoyéticas, quizá sucede lo mismo con la PNH, con la salvedad específica de que la lesión pasa por alto a las células madre de PNH. Las mutaciones *PIG-A* se demuestran en personas normales y hay datos obtenidos de modelos murinos de que las células madre de PNH no se expanden cuando el resto de la médula ósea es normal. De ese modo, es posible visualizar PNH como un fenómeno que posee siempre dos componentes: ineficacia de la hematopoyesis normal y expansión masiva de una clona de PNH. Los hallazgos en favor de tal idea incluyen desviaciones del repertorio de leucocitos T y la demostración de linfocitos T reactivos a GPI en individuos con PNH.

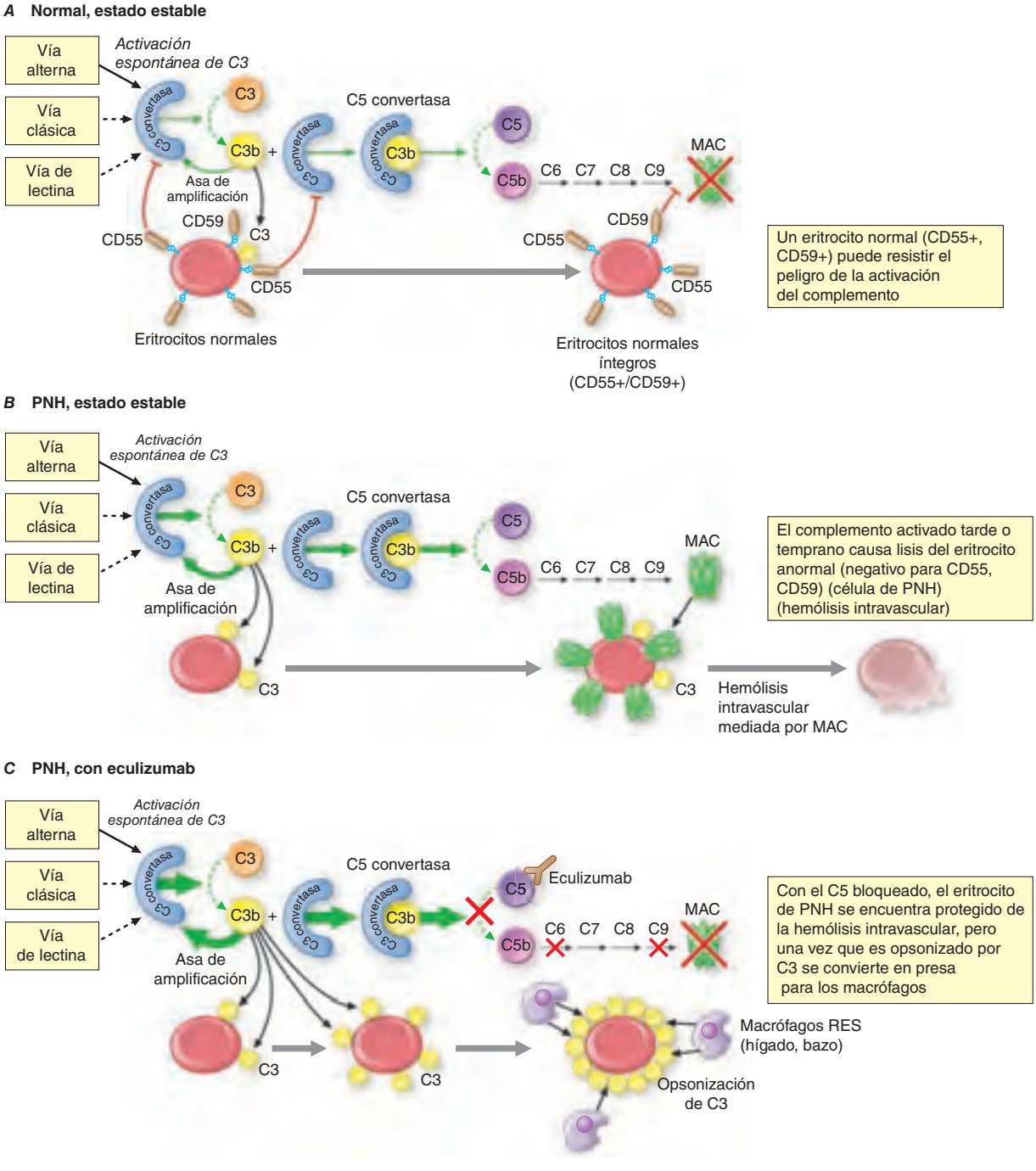


FIGURA 129-10. Cascada del complemento y destino de los eritrocitos. *A.* Los eritrocitos sanos se encuentran protegidos contra la activación del complemento y la hemólisis posterior por CD55 y CD59. Estas dos proteínas, por estar vinculadas a GPI, faltan en la superficie de los eritrocitos de la PNH a consecuencia de una mutación somática del gen *PGI-A* ligado a X que codifica una proteína indispensable para uno de los primeros pasos de la biosíntesis de la molécula de GPI. ***B.*** En un estado estable, los eritrocitos de la PNH sufren activación espontánea del complemento, con hemólisis intravascular posterior por la formación de complejos de ataque a la membrana (MAC, *membrana attack complex*); cuando se activa más complemento por la vía clásica, se exacerba la hemólisis. ***C.*** Al administrar eculizumab, los eritrocitos de la PNH se protegen de la hemólisis gracias a que se inhibe la fragmentación de C5; sin embargo, la activación del complemento en dirección 5′ provoca opsonización de C3 y quizá hemólisis extracapsular. GPI, glucosilfosfatidilinositol; PNH, hemoglobinuria paroxística nocturna. *(Tomado de Luzzatto et al.: Haematologica 95:523, 2010.)*

TRATAMIENTO HEMOGLOBINURIA PAROXÍSTICA NOCTURNA

A diferencia de otras anemias hemolíticas adquiridas, la PNH puede ser un trastorno de toda la vida; antes el tratamiento era sólo paliativo y consistía en transfusiones de eritrocitos[1] filtrados siempre que se necesitaba, lo que, para algunos pacientes era muy frecuente. Los complementos de ácido fólico (cuando menos 3 mg/día) son indispensables y es importante medir en forma periódica el hierro sérico y administrar complementos del mismo cuando se necesitan. No está indicada la administración a largo plazo de los glucocorticoides, porque no hay pruebas de que ejerzan efecto alguno en la hemólisis crónica; de hecho, están contraindicados, porque son importantes sus reacciones adversas y pueden ser peligrosas. Un progreso grande en el tratamiento de PNH ha sido la obtención del eculizumab, anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la fracción C5 del complemento cerca del sitio después de ser separado, y que induce a la porción final de la cascada del complemento, que culminará con la formación de un complejo de ataque a la membrana (MAC; *membrane attack complex*). En

[1] Ahora que se utilizan de manera sistemática los filtros con excelente depuración de leucocitos, ya no se considera necesario sino más bien un desperdicio, el lavado tradicional de eritrocitos, que tenía por objetivo evitar reacciones leucocíticas que desencadenaran hemólisis.

un estudio clínico internacional, con asignación al azar, con grupo testigo que recibió placebo y que incluyó a 87 pacientes (hasta la fecha el único estudio terapéutico comparativo en PNH), que fueron seleccionados por el hecho de que tenían hemólisis intensa que los tornaron dependientes de transfusiones, el eculizumab resultó eficaz y se aprobó su uso general en 2007. Dicho anticuerpo, al anular la hemólisis intravascular que depende de complemento, mejoró enormemente la calidad de vida de pacientes de PNH. Cabría esperar que también se evitara la necesidad de transfusiones de sangre; de hecho es lo que ocurre en casi la mitad de los pacientes y en muchos de ellos se advirtió aumento de las concentraciones de hemoglobina. Sin embargo, en los pacientes restantes la anemia sigue siendo lo suficientemente grave como para obligar a transfusiones de sangre. Una razón de lo anterior sería que una vez que queda bloqueada la porción distal del complemento no se destruyen los eritrocitos por acción de MAC, que terminan por ser opsonizados por otro componente del complemento (C3) y experimentan hemólisis extravascular (fig. 129-10). La magnitud en que el fenómeno anterior acaece depende en parte del polimorfismo genético del receptor del complemento CR1.

Con base en su semivida, el eculizumab se administra por vía intravenosa cada 14 días. El único tipo de tratamiento que cura en forma definitiva la PNH es el alotrasplante de médula ósea. Si se tiene un hermano con HLA idéntico, se debe ofrecer esta modalidad terapéutica a cualquier paciente joven con PNH grave; es probable que el eculizumab haya reducido en forma considerable la cantidad de individuos que reciben trasplante de médula ósea (BMT).

En el caso de pacientes del síndrome PNH-AA, pudiera estar indicado el tratamiento inmunodepresor a base de globulina antitimocítica y ciclosporina A, en particular para aliviar la trombocitopenia grave, la neutropenia o ambas, en individuos en que las dos constituían los principales problemas; por supuesto, el tratamiento anterior ejerció escaso o nulo efecto en la hemólisis. Todo paciente que tuvo trombosis venosa o muestra un estado trombófilo de origen genético, además de PNH, debe recibir regularmente anticoagulantes con fines profilácticos. Ante el caso de las complicaciones trombóticas que no muestran resolución, en tales circunstancias pudiera convenir la administración de trombolíticos, con el activador del plasminógeno hístico.

ANEMIA POR HEMORRAGIA AGUDA

La hemorragia provoca anemia por dos mecanismos principales: 1) por la pérdida inmediata de eritrocitos y 2) por agotamiento de los depósitos de hierro cuando la hemorragia es prolongada, lo que termina por generar ferropenia. La anemia ferropénica se describe en el **capítulo 126**. Aquí se describirá el primer tipo, es decir, la *anemia poshemorrágica* después de una hemorragia *aguda*. Puede ser *externa* (como sucede después de un traumatismo o hemorragia obstétrica) o *interna* (p. ej., por hemorragia de tubo digestivo, rotura de bazo, embarazo ectópico roto, hemorragia subaracnoidea). En cualquiera de estos casos, es decir, después de una hemorragia repentina abundante, hay tres etapas clínicas/fisiopatológicas. 1) En primer lugar, la característica predominante es la hipovolemia, que constituye un peligro en especial para los órganos con irrigación abundante, como encéfalo y riñones; por consiguiente, los peligros principales son síncope e insuficiencia renal aguda. Es importante advertir que durante esta etapa la biometría hemática no muestra anemia porque la concentración de hemoglobina no se modifica. 2) Como respuesta de urgencia, los barorreceptores y receptores de estiramiento causan la liberación de vasopresina y otros péptidos y el líquido se desplaza del compartimiento extravascular al intravascular, lo que genera hemodilución; por eso, la hipovolemia se convierte de manera gradual en anemia. El grado de anemia refleja la magnitud de la hemorragia: si tres días después la hemoglobina es de unos 7 g/100 mL, significa que se ha perdido cerca de 50% de la sangre total. 3) Siempre y cuando la hemorragia se detenga, la respuesta de la médula ósea mejora en forma gradual la anemia.

El diagnóstico de anemia poshemorrágica aguda (APHA, *acute posthemorrhagic anemia*) suele ser sencillo; sin embargo, algunos episodios de hemorragia interna, como después de un traumatismo u otra lesión, no se manifiestan de inmediato, ni siquiera los abundantes. Cuando se observa un descenso repentino de la hemoglobina, sin importar los antecedentes que ofrezca el paciente, se debe sospechar APHA: la información complementaria se obtendrá con las preguntas correctas y los estudios correspondientes (p. ej., una ecografía o endoscopia).

TRATAMIENTO **ANEMIA POR HEMORRAGIA AGUDA**

Respecto del tratamiento, el método que debe seguirse consta de dos partes. 1) En muchos casos es necesario sustituir de inmediato la sangre perdida. A diferencia de muchas anemias crónicas, en las que la prioridad es encontrar y corregir la causa de la anemia y no siempre es necesario administrar una transfusión porque el organismo se adapta a la anemia, con la anemia aguda sucede lo contrario; es decir, puesto que el cuerpo no se adapta a la anemia, la prioridad es administrar una transfusión. 2) Mientras se resuelve la urgencia, es fundamental detener la hemorragia y eliminar su origen.

Un tipo especial de APHA, la hemorragia que surge durante una cirugía e inmediatamente después, puede ser muy abundante (p. ej., hasta 2 L en el caso de una prostatectomía radical). Sin duda, con la cirugía programada puede disponerse de sangre almacenada del paciente (por medio de una donación autóloga preoperatoria) y en cualquier caso se vigila la hemorragia en forma escrupulosa. El hecho de que dicha pérdida sanguínea es yatrógena, es el elemento que rige intentos más decididos para optimizar el tratamiento.

Un objetivo muy anhelado de la medicina de urgencias ha sido durante mucho tiempo el contar con un sustituto de la sangre del que pudiera disponerse en todo el mundo, adecuado para cualquier receptor, fácil de almacenar y transportar, inocuo y tan eficaz como la sangre misma. Se han investigado dos vías principales: 1) las sustancias químicas sintéticas a base de fluorocarburo que fijan oxígeno en forma reversible y 2) las hemoglobinas modificadas en forma artificial, conocidas como transportadores de oxígeno basados en hemoglobina (HBOC, *hemoglobin-based oxygen carriers*). Si bien hay numerosos informes anecdóticos sobre la aplicación de ambos métodos en seres humanos y aunque los HBOC ya llegaron a la etapa de los estudios clínicos de fases 2 y 3, todavía no hay un "sustituto de la sangre" que se haya convertido en el tratamiento de referencia.

130 Síndromes por falla de la médula ósea, incluidas anemia aplásica y mielodisplasia

Neal S. Young

Las anemias hipoproliferativas son normocrómicas, normocíticas o macrocíticas y se caracterizan por un recuento bajo de reticulocitos. La anemia por proliferación reducida también es una manifestación prominente de enfermedades hematológicas descritas como estados de falla de la médula ósea; incluyen anemia aplásica, síndrome mielodisplásico (MDS, *myelodysplasic syndrome*), aplasia eritrocítica pura (PRCA, *pure red cell aplasia*) y mieloftisis. A menudo, la anemia no es un hallazgo solitario en estos trastornos, ni siquiera el principal. En la falla medular es más frecuente la *pancitopenia*: anemia, leucopenia y trombocitopenia. Los recuentos bajos de células sanguíneas en la falla medular se deben a la hematopoyesis deficiente, a diferencia del descenso de la cantidad de células sanguíneas secundario a destrucción periférica de eritrocitos (anemias hemolíticas), plaquetas (púrpura trombocitopénica idiopática [ITP, *idiopathic thrombocytopenic purpura*] o por esplenomegalia) y granulocitos (como en las leucopenias inmunitarias). El daño y disfunción de la médula ósea también pueden ser efecto de infección, inflamación o cáncer.

Los síndromes por falla hematopoyética se clasifican de acuerdo con los rasgos morfológicos dominantes en la médula ósea **(cuadro 130-1)**. Aunque la distinción práctica entre estos síndromes es casi siempre clara, algunos procesos están tan relacionados que el diagnóstico es complejo. Es posible que los pacientes parezcan tener dos o tres enfermedades relacionadas al mismo tiempo o que un diagnóstico evolucione a otro. Muchos de estos síndromes comparten un mecanismo inmunitario de destrucción medular y algún elemento de inestabilidad genómica que produce una tasa más alta de transformación maligna.

CUADRO 130-1 Diagnóstico diferencial de la pancitopenia

Pancitopenia con médula ósea hipocelular	
Anemia aplásica adquirida	
Anemia aplásica constitucional (anemia de Fanconi, disqueratosis congénita)	
Mielodisplasia grave	
Leucemia aleucémica rara	
Alguna leucemia linfoide aguda	
Algunos linfomas de la médula ósea	
Pancitopenia con médula ósea celular	
Enfermedades primarias de la médula ósea	Secundaria a enfermedades sistémicas
Mielodisplasia	Lupus eritematoso sistémico
Hemoglobinuria paroxística nocturna	Hiperesplenismo
Mielofibrosis	Deficiencia de B_{12}, folato
Alguna leucemia aleucémica	Infección abrumadora
Mieloftisis	Alcohol
Linfoma de médula ósea	Brucelosis
Leucemia de células vellosas	Sarcoidosis
	Tuberculosis
	Leishmaniosis
Médula ósea hipocelular ± citopenia	
Fiebre Q	
Enfermedad del legionario	
Anorexia nerviosa, inanición	
Micobacterias	

Es importante que los médicos internista y general reconozcan los síndromes de falla medular, dado que su pronóstico puede ser malo sin tratamiento; muchas veces se dispone de un tratamiento viable, pero su elección y administración es lo bastante complicada para requerir la atención de un hematólogo u oncólogo.

ANEMIA APLÁSICA

DEFINICIÓN

La anemia aplásica es la pancitopenia con reducción del número de células en la médula ósea. La anemia aplásica adquirida se distingue de la yatrógena, la hipocelularidad medular después de quimioterapia citotóxica intensiva para cáncer. Este trastorno puede también ser constitucional: la anemia de Fanconi y la disqueratosis congénita, aunque a menudo se relacionan con anomalías físicas típicas y el desarrollo de pancitopenia a edad temprana, también pueden manifestarse como falla medular en adultos de apariencia normal. La anemia aplásica adquirida tiene con frecuencia manifestaciones estereotípicas, con descenso súbito de recuentos celulares sanguíneos en un adulto antes sano; la hepatitis seronegativa o un curso de tratamiento médico farmacológico pueden anteceder a su inicio. En estos casos, el diagnóstico no es complicado. Algunas veces, la depresión de la biometría hemática es moderada o incompleta, y causa alguna combinación de anemia, leucopenia y trombocitopenia. La anemia aplásica se relaciona con hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH, cap. 129) y con MDS; en algunos casos es imposible hacer una distinción clara entre estos trastornos.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la anemia aplásica adquirida en Europa e Israel es de dos casos por millón de personas cada año. En Tailandia y China, las tasas establecidas son de cinco a siete por millón. En general, afecta por igual a varones y mujeres, pero la distribución por edad es bifásica, con un punto máximo principal en la adolescencia y principios de la tercera década, y un segundo incremento en ancianos.

ETIOLOGÍA

Los orígenes de la anemia aplásica se han inferido de varias relaciones clínicas recurrentes (cuadro 130-2). Por desgracia, estas relaciones no son confiables en un paciente individual y es posible que no sean etiológicas. Además, aunque la mayoría de los casos de anemia aplásica es idiopática, es poco lo que distingue a estos casos (aparte de la anamnesis) de aquellos con una etiología probable, como la exposición a un fármaco.

CUADRO 130-2 Clasificación de la anemia aplásica y citopenias individuales

Adquiridas	Heredadas
Anemia aplásica	
Secundaria	Anemia de Fanconi
Radiación	Disqueratosis congénita
Fármacos y químicos	Síndrome de Shwachman-Diamond
Efectos regulares	Disgenesia reticular
Reacciones idiosincrásicas	Trombocitopenia amegacariocítica
Virus	Anemias aplásicas familiares
Virus de Epstein-Barr (mononucleosis infecciosa)	Preleucemia (monosomía 7, etc.)
Hepatitis (no A, no B, no C)	Síndrome no hematológico (de Down, Dubowitz, Seckel)
Parvovirus B19 (crisis aplásica transitoria, PRCA)	
VIH-1 (sida)	
Enfermedades inmunitarias	
Fascitis eosinofílica	
Hiperinmunoglobulinemia	
Linfocitosis granular grande (LGL)	
Timoma/carcinoma tímico	
Enfermedad de injerto contra hospedador en inmunodeficiencia	
Hemoglobinuria paroxística nocturna (PNH)	
Embarazo	
Idiopático	
Citopenias	
PRCA (cuadro 130-4)	PRCA congénita (anemia de Diamond-Blackfan)
Neutropenia/agranulocitosis	
Idiopática	Síndrome de Kostmann
Fármacos, toxinas	Síndrome de Shwachman-Diamond
LGL	Disgenesia reticular
Aplasia pura de leucocitos (+/– timoma)	
Trombocitopenia	
Fármacos, toxinas	Trombocitopenia amegacariocítica
Amegacariocítica idiopática	Trombocitopenia con ausencia de radios

Abreviatura: PRCA, aplasia eritrocítica pura.

Radiación La aplasia medular es una secuela aguda sustancial de la radiación. La radiación daña al DNA; los tejidos dependientes de la mitosis activa son los más susceptibles. Los accidentes nucleares afectan no sólo a los trabajadores de plantas energéticas, sino también a los empleados de hospitales, laboratorios e industrias (esterilización de alimentos, radiografía metálica, etc.), además de personas inocentes expuestas a fuentes robadas, mal situadas o mal usadas. Si bien puede calcularse la dosis aproximada de radiación con base en el ritmo y grado de descenso de las cifras de células sanguíneas, la dosimetría mediante reconstrucción de la exposición ayuda a determinar el pronóstico del paciente y proteger al personal médico del contacto con tejido y excreciones radiactivas. El MDS y la leucemia son efectos tardíos de la radiación, pero es probable que no lo sea la anemia aplásica.

Productos químicos El benceno es una causa notoria de falla medular: los datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio vinculan al benceno con la anemia aplásica, leucemia aguda y alteraciones sanguíneas y medulares. En cuanto a la leucemia, la incidencia se relaciona con la exposición acumulativa, aunque también es importante la susceptibilidad, dado que sólo unos cuantos trabajadores desarrollan mielotoxicidad en caso de gran exposición. Los antecedentes laborales son importantes, sobre todo en industrias en las que se usa benceno para un fin secundario, casi siempre como solvente. Las enfermedades sanguíneas relacionadas con el benceno han disminuido con la regulación de la exposición industrial. Aunque en general este compuesto ya no está disponible como solvente doméstico, es posible la exposición a sus metabolitos en la dieta normal y el ambiente. La relación entre la falla medular y otros compuestos está mucho menos sustentada.

CUADRO 130-3 Algunos fármacos y productos químicos relacionados con anemia aplásica

- Compuestos que regularmente producen depresión medular como efecto tóxico mayor en las dosis usuales o con exposición normal:
  - Fármacos citotóxicos usados en la quimioterapia para cáncer: *compuestos alquilantes, antimetabolitos, antimitóticos*, algunos antibióticos
- Compuestos que a menudo, pero no siempre, producen aplasia medular:
  - *Benceno*
- Compuestos relacionados con anemia aplásica, pero con probabilidad relativamente baja:
  - *Cloranfenicol*
  - Insecticidas
  - Compuestos antiprotozoarios: *quinacrina* y cloroquina, mepacrina
  - Antiinflamatorios no esteroideos (incluidos *fenilbutazona*, indometacina, ibuprofeno, sulindaco, ácido acetilsalicílico)
  - Anticonvulsivos (*hidantoínas, carbamazepina*, fenacemida, felbamato)
  - Metales pesados (*oro*, arsénico, bismuto, mercurio)
  - Sulfonamidas: algunos antibióticos, fármacos antitiroideos (metimazol, metiltiouracilo, propiltiouracilo), fármacos antidiabéticos (tolbutamida, clorpropamida), inhibidores de la anhidrasa carbónica (acetazolamida y metazolamida)
  - Antihistamínicos (*cimetidina*, clorfeniramina)
  - D-Penicilamina
  - Estrógenos (en embarazo y en dosis altas en animales)
- Compuestos con relación más tenue con la anemia aplásica:
  - Otros antibióticos (estreptomicina, tetraciclina, meticilina, mebendazol, trimetoprim/sulfametoxazol, flucitosina)
  - Sedantes y tranquilizantes (clorpromazina, proclorperazina, piperacetazina, clordiazepóxido, meprobamato, metiprilón)
  - Alopurinol
  - Metildopa
  - Quinidina
  - Litio
  - Guanidina
  - Perclorato de potasio
  - Tiocianato
  - Carbimazol

Nota: Los términos en cursivas tienen una relación consistente con la anemia aplásica.

Fármacos (cuadro 130-3) El principal efecto tóxico de muchos fármacos antineoplásicos es la supresión medular; los efectos dependen de la dosis y ocurren en todos los sujetos. En contraste, las reacciones idiosincrásicas a un grupo amplio y diverso de fármacos puede causar anemia aplásica sin una relación dosis-respuesta clara. Estas relaciones dependían en gran medida de los informes de casos acumulados, hasta que un extenso estudio internacional realizado en la década de 1980 en Europa cuantificó las relaciones farmacológicas, en particular con analgésicos no esteroideos, sulfonamidas, fármacos antitiroideos, algunos psicotrópicos, penicilamina, alopurinol y oro. La relación no equivale a una causa: es posible que se utilizara un fármaco para tratar los primeros síntomas de la falla medular (antibióticos para fiebre o la enfermedad viral precedente), o que se indujera el primer síntoma de una enfermedad preexistente (petequias por antiinflamatorios no esteroideos administrados al paciente trombocitopénico). En el contexto del uso total de fármacos, si bien las reacciones idiosincrásicas son fenómenos raros, pueden tener un efecto devastador. El riesgo calculado casi siempre es menor cuando se determina en estudios poblacionales. Además, el bajo riesgo absoluto también se torna más evidente: incluso un aumento de 10 o 20 veces del riesgo de una enfermedad rara se traduce en apenas unos cuantos casos de anemia aplásica inducida por fármacos entre cientos de miles de personas expuestas.

Infecciones La hepatitis es la infección precedente más frecuente y la falla medular posterior a hepatitis representa cerca de 5% de las causas en la mayor parte de las series. Por lo general, los pacientes son varones jóvenes que se recuperaron de un episodio de inflamación hepática uno o dos meses antes; la pancitopenia subsiguiente es muy grave. La hepatitis es seronegativa (no A, no B, no C) y quizá se deba a un agente infeccioso aún no descubierto. La insuficiencia hepática fulminante en la infancia también es consecutiva a la hepatitis seronegativa, y la falla medular alcanza una tasa elevada en estos pacientes. Raras veces, la anemia aplásica sigue a la mononucleosis infecciosa. El parvovirus B19, causa de la crisis aplásica transitoria en las anemias hemolíticas y de algunas PRCA (véase más adelante), no provoca casi nunca falla generalizada de la médula ósea. El descenso ligero de los recuentos celulares es frecuente durante muchas infecciones virales y bacterianas, pero se resuelve con la infección.

Enfermedades inmunitarias La aplasia es una consecuencia importante y la causa inevitable de muerte en la *enfermedad de injerto contra hospedador* (GVHD, *graft-versus-host disease*) *relacionada con transfusión* que ocurre después de la infusión de productos sanguíneos no radiados a un individuo inmunodeprimido. La anemia aplásica tiene una marcada relación con el raro síndrome vascular de la colágena *fascitis eosinofílica*, caracterizada por la induración dolorosa de tejidos subcutáneos (cap. 382). En ocasiones, la anemia aplásica se relaciona con el timoma y la hipoinmunoglobulinemia. La pancitopenia con hipoplasia medular también puede ocurrir en el lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythematosus*).

Embarazo Aunque es muy raro, la anemia aplásica aparece y recurre durante el embarazo; se resuelve con el parto o el aborto, inducido o espontáneo.

Hemoglobinuria paroxística nocturna Se requiere una mutación adquirida en el gen *PIG-A* en una célula hematopoyética para que se desarrolle PNH, pero es probable que las mutaciones en *PIG-A* ocurran más a menudo en personas normales. Si la célula primordial mutante PIG-A prolifera, el resultado es un clon de progenie deficiente en proteínas superficiales de membrana celular vinculadas con glucosilfosfatidilinositol (cap. 129). Los clones pequeños de células deficientes pueden detectarse mediante citometría de flujo sensible en la mitad o más de los pacientes con anemia aplásica al momento de la presentación. Los estudios funcionales de la médula ósea de pacientes con PNH, incluidos los que tienen predominio de manifestaciones hemolíticas, muestran evidencia de hematopoyesis defectuosa. Los pacientes con diagnóstico clínico inicial de PNH, en particular los jóvenes, pueden desarrollar más tarde aplasia medular franca y pancitopenia; los enfermos con diagnóstico inicial de anemia aplásica pueden sufrir PNH hemolítica años después de la recuperación de las cifras de células sanguíneas.

Trastornos constitucionales La anemia de Fanconi, un trastorno autosómico recesivo, se manifiesta en la forma de anomalías del desarrollo congénitas, pancitopenia progresiva y un mayor riesgo de neoplasias malignas. En la anemia de Fanconi, los cromosomas tienen una susceptibilidad peculiar a los agentes que forman enlaces cruzados en el DNA, la base para una prueba diagnóstica. Los pacientes con anemia de Fanconi casi siempre tienen talla baja, manchas café con leche y anomalías en los pulgares, radios y aparato genitourinario. Se han definido al menos 16 defectos genéticos diferentes (todos con un gen identificado, salvo uno); el tipo más frecuente, la anemia de Fanconi A, se debe a una mutación en *FANCA*. La mayoría de los productos génicos de la anemia de Fanconi forma un complejo proteínico que activa a FANCD2 mediante monoubicuitinación y participa en la respuesta celular al daño en el DNA, en especial a los enlaces cruzados entre las cadenas.

La disqueratosis congénita se caracteriza por la tríada de leucoplasia en membranas mucosas, uñas distróficas, hiperpigmentación reticular, además del desarrollo de anemia aplásica en la infancia. La disqueratosis se debe a mutaciones en genes del complejo para reparación del telómero, que actúa para mantener la longitud del telómero en las células que se replican: la variedad ligada al cromosoma X se debe a mutaciones en el gen *DKC1* (*disquerina*); el tipo autosómico dominante más inusual es efecto de la mutación en *TERC*, que codifica una plantilla de RNA, y *TERT*, que codifica la telomerasa, una transcriptasa reversa catalítica. También existen mutaciones en *TNF2*, un componente del complejo de la shelterina, una proteína que se une con el DNA telomérico.

El síndrome de Schwachman-Diamond se manifiesta a edad temprana con neutropenia, insuficiencia pancreática y malabsorción; la mayoría de los pacientes tiene mutaciones heterocigóticas compuestas en *SBDS* que pueden afectar la biogénesis ribosómica (como en la anemia de Diamond-Blackfan; véase más adelante) y la función del estroma medular.

Aunque estos síndromes constitucionales se presentan algunas veces en adultos, las mutaciones genéticas también son factores de riesgo para la falla de la médula ósea. En las telomeropatías reconocidas en fecha reciente, las mutaciones en *TERT* y *TERC* tienen efectos sutiles en la función hematopoyética. Las manifestaciones típicas incluyen no sólo anemia aplásica grave, sino también moderada, que puede ser crónica y no progresiva, así como anemia macrocítica o trombocitopenia. Casi nunca existen

alteraciones físicas, aunque el encanecimiento temprano es un indicio diagnóstico. El interrogatorio cuidadoso sobre los antecedentes familiares puede revelar fibrosis pulmonar y cirrosis hepática. El compromiso específico de la médula ósea, hígado y pulmonar es muy variable, como lo es la penetrancia del fenotipo clínico, en las familias y entre linajes. La penetrancia variable significa que las mutaciones en *TERT* y *TERC* representan factores de riesgo para la falla medular, ya que los miembros de una familia con las mismas mutaciones pueden tener función hematológica normal o sólo alteraciones leves, pero con evidencia más sutil de insuficiencia hematopoyética (compensada).

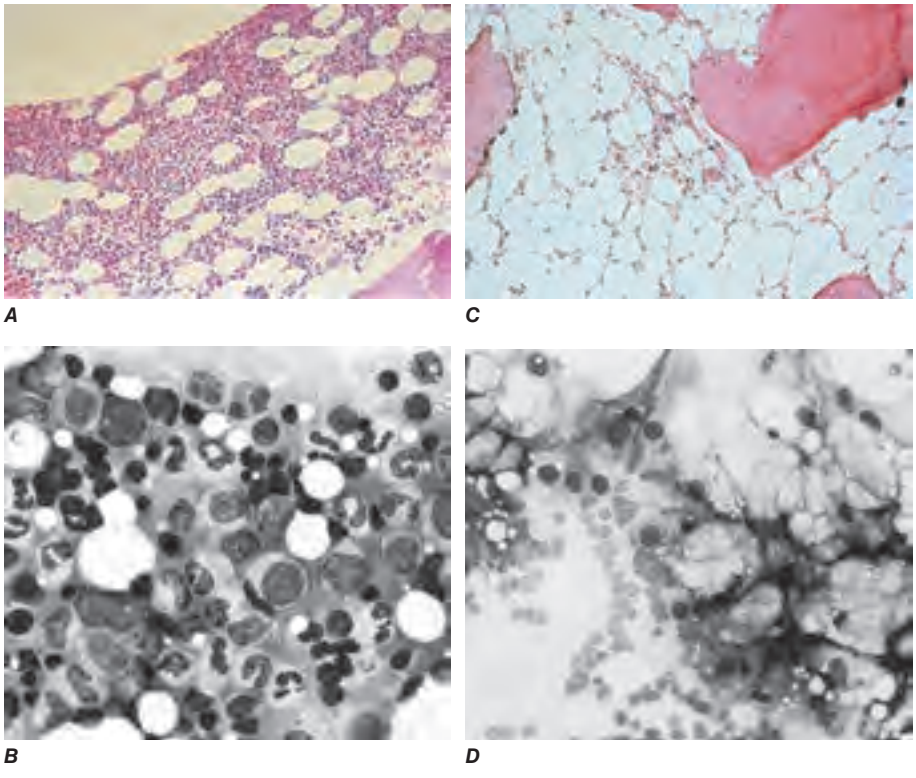


FIGURA 130-1. Médula ósea normal y aplásica. ***A,*** biopsia de médula ósea normal. ***B,*** frotis de aspirado medular normal. La médula normal tiene 30 a 70% de células y muestra una mezcla heterogénea de células mieloides, eritroides y linfoides. ***C,*** biopsia en anemia aplásica. ***D,*** frotis medular en la anemia aplásica. La médula muestra remplazo de tejido hematopoyético por grasa y sólo se observan células estromales y linfoideas residuales.

FISIOPATOLOGÍA

La falla de la médula ósea se debe al daño grave al compartimiento de células hematopoyéticas. En la anemia aplásica resulta evidente el remplazo de la médula ósea por grasa en la muestra de biopsia **(fig. 130-1)** y en la resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) de la columna vertebral. Las células que portan el antígeno CD34, marcador de las células hematopoyéticas tempranas, están muy disminuidas y en los estudios funcionales se advierte la ausencia de células progenitoras comprometidas y primitivas. Las pruebas *in vitro* sugieren que la reserva de células madre se reduce a ≤1% de lo normal en la enfermedad grave al momento de la presentación.

Existe un defecto intrínseco en las células madre en las anemias aplásicas constitucionales: las células de los pacientes con anemia de Fanconi tienen daño cromosómico y sufren muerte con la exposición a ciertos agentes químicos. Los telómeros son cortos en algunos pacientes con anemia aplásica por mutaciones heterocigóticas en genes del complejo reparador del telómero. Los telómeros también pueden acortarse por mecanismos fisiológicos en la falla medular adquirida por las demandas de la replicación sobre una reserva limitada de células madre.

Lesión por fármacos Las lesiones físicas o químicas masivas, como las dosis altas de radiación y los compuestos químicos tóxicos, producen daño extrínseco a la médula ósea. En el caso de la reacción idiosincrásica más frecuente a las dosis bajas de fármacos, se ha sugerido que un mecanismo probable es el metabolismo farmacológico alterado. Las vías metabólicas de muchos fármacos y compuestos químicos, sobre todo si son polares y poco hidrosolubles, incluyen degradación enzimática hasta compuestos electrófilos muy reactivos; estos intermediarios son tóxicos por su propensión a unirse con macromoléculas celulares. Por ejemplo, las hidroquinonas derivadas y las quinolonas inducen lesión tisular inducida por benceno. La generación excesiva de intermediarios tóxicos o la incapacidad para eliminar dichos intermediarios pueden tener origen genético y sólo son evidentes ante la exposición a un fármaco específico; en la complejidad y especificidad de las vías intervienen múltiples *loci* de susceptibilidad, lo que puede explicar la rareza de las reacciones idiosincrásicas a los fármacos.

Lesión mediada por mecanismos inmunitarios La recuperación de la función medular en algunos pacientes preparados para trasplante de médula ósea con globulina antilinfocítica sugirió en un principio que la anemia aplásica podría tener mediación de mecanismos inmunitarios. De acuerdo con esta hipótesis, era frecuente la falla del trasplante medular simple de un gemelo singénico sin quimioterapia citotóxica de acondicionamiento, lo que también es un argumento *contra* la simple ausencia de células madre como causa y *en favor de* la presencia de un factor en el hospedador que produce la falla medular. Los datos de laboratorio apoyan una participación importante del sistema inmunitario en la anemia aplásica. La sangre y las células medulares de los pacientes pueden suprimir el crecimiento de células progenitoras hematopoyéticas normales, y la eliminación de las células T de la médula ósea con anemia aplásica mejora la formación de colonias *in vitro*. Se observa un aumento del número de clones de células T citotóxicas en pacientes con anemia aplásica, que casi siempre disminuye con el tratamiento inmunosupresor exitoso; participan las citocinas tipo 1, y el interferón γ (IFN-γ) induce la expresión de Fas en las células CD34, lo que produce la muerte celular apoptósica. No se comprenden bien los fenómenos inmunitarios tempranos en la anemia aplásica, pero una respuesta oligoclonal de las células T implica un estímulo antigénico. La rareza de la anemia aplásica, a pesar de las exposiciones frecuentes (fármacos, hepatitis seronegativa), sugiere que las características de la respuesta inmunitaria determinadas por factores genéticos pueden convertir una respuesta fisiológica normal en un proceso autoinmunitario anormal que incluye polimorfismos en antígenos de histocompatibilidad, genes de citocinas y genes que regulan la polarización y la función efectora de las células T.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Antecedentes La anemia aplásica puede aparecer de manera súbita o insidiosa. La hemorragia es el síntoma temprano más frecuente; existen proclividad a la equimosis días o semanas antes, rezumamiento de las encías, epistaxis, sangrado menstrual abundante y en ocasiones petequias. En la trombocitopenia es inusual la hemorragia masiva, pero el sangrado leve en el sistema nervioso central pueden provocar hemorragia intracraneal o retiniana catastrófica. También son frecuentes los síntomas de anemia, entre ellos laxitud, debilidad, disnea y una sensación de golpeteo en los oídos. La infección es inusual como primera manifestación en la anemia aplásica (a diferencia de la agranulocitosis, en la que la faringitis, la infección anorrectal o la septicemia franca ocurren pronto). Una característica notoria de la anemia aplásica es la limitación de los síntomas al sistema hematológico; a menudo, los pacientes no sienten molestia alguna a pesar del descenso drástico de las cifras de la biometría hemática. El malestar general y la pérdida ponderal deben señalar otras causas de pancitopenia. Con frecuencia se necesita la anamnesis repetida para identificar el uso previo de fármacos, exposición a químicos y enfermedades virales precedentes. Un antecedente familiar de enfermedades hematológicas o trastornos sanguíneos; fibrosis pulmonar o hepática, o encanecimiento temprano indica una telomeropatía.

Exploración física Son típicas las petequias y equimosis y puede haber hemorragias retinianas. Muchas veces pueden posponerse los estudios

pélvico y rectal, pero cuando se realicen exigen mucho cuidado para evitar cualquier traumatismo; a menudo se encuentran hemorragia por el orificio cervical y sangre en las heces. Es frecuente la palidez de piel y mucosas, salvo en los casos más agudos o en los que ya se realizó una transfusión. Es inusual la infección como forma de presentación, pero puede ocurrir si el paciente ha mostrado síntomas durante varias semanas. La linfadenopatía y la esplenomegalia son muy atípicas en la anemia aplásica. Las manchas café con leche y la talla baja sugieren anemia de Fanconi; las uñas peculiares y la leucoplasia indican disqueratosis congénita; el encanecimiento temprano (¡y el uso de tintes para ocultarlo!) sugieren un defecto de la telomerasa.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Sanguíneas El frotis muestra eritrocitos grandes y escasez de plaquetas y granulocitos. A menudo aumenta el volumen globular medio (MCV, *mean corpuscular volume*). Los reticulocitos están disminuidos o ausentes y la cifra de linfocitos puede ser normal o baja. La presencia de formas mieloides inmaduras sugiere leucemia o MDS; los eritrocitos nucleados indican fibrosis medular o invasión tumoral; las plaquetas anormales son indicativas de destrucción periférica o MDS.

Médula ósea La médula ósea casi siempre es fácil de aspirar, pero en el frotis se ve diluida; al extraer la muestra de biopsia adiposa se observa pálida; por otra parte, una "aspiración seca" indica fibrosis o mieloftisis. En la aplasia grave, el frotis de la muestra aspirada muestra sólo eritrocitos, linfocitos residuales y células estromales; la biopsia (que debe tener >1 cm de longitud) es mejor que la determinación de celularidad y al microscopio muestra sobre todo grasa y las células hematopoyéticas ocupan <25% del espacio medular; en los casos más graves, la biopsia revela sólo grasa. La correlación entre la celularidad medular y la gravedad de la enfermedad es imperfecta, en parte porque existe un descenso fisiológico de la cantidad de células en la médula con el envejecimiento. Además, algunos pacientes con enfermedad moderada, según la biometría hemática, tienen muestras de biopsia de la cresta iliaca vacías, mientras que en los casos graves puede haber "puntos activos" de hematopoyesis. Si la muestra de la cresta iliaca es inadecuada, también pueden obtenerse células por aspiración del esternón. Las células hematopoyéticas residuales deben tener morfología normal, salvo por una ligera eritropoyesis megaloblástica; los megacariocitos siempre están más disminuidos, las más de las veces ausentes. Los granulomas pueden indicar una causa infecciosa para la falla medular.

Estudios auxiliares Deben realizarse estudios de rotura cromosómica en sangre periférica con diepoxibutano o mitomicina C en niños y adultos jóvenes para descartar la anemia de Fanconi. La longitud muy corta de los telómeros (prueba comercial disponible) es muy indicativa de una mutación en la telomerasa o la shelterina, la cual puede determinarse mediante estudios familiares y secuenciación de nucleótidos. Los análisis cromosómicos de las células medulares a menudo son reveladores en el MDS y en la anemia aplásica típica deben ser negativos. La citometría de flujo es una prueba diagnóstica sensitiva para PNH. Las pruebas serológicas pueden mostrar evidencia de infección viral, por ejemplo por los virus de Epstein-Barr o VIH. La anemia aplásica posterior a hepatitis es seronegativa. El tamaño del bazo debe determinarse mediante tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o ecografía, si la exploración física del abdomen es insatisfactoria. En ocasiones, la MRI ayuda a valorar el contenido de grasa en las vértebras para distinguir la aplasia del MDS.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la anemia aplásica casi siempre es sencillo y se basa en la combinación de pancitopenia y médula ósea adiposa. La anemia aplásica es una enfermedad de jóvenes y debe ser el principal diagnóstico a considerar en el adolescente o adulto joven con pancitopenia. Cuando ésta es secundaria, el diagnóstico primario casi siempre es evidente en el interrogatorio o la exploración física: bazo masivo de la cirrosis alcohólica; antecedente de cáncer metastásico o SLE; tuberculosis miliar en la radiografía torácica (cuadro 130-1).

Puede haber dificultades diagnósticas en las formas atípicas de presentación y entre las enfermedades hematológicas relacionadas. Aunque la pancitopenia es lo habitual, algunos sujetos con hipocelularidad medular sólo muestran descenso en uno o dos de los tres linajes sanguíneos, con progresión posterior a la pancitopenia. La morfología de médula ósea en la anemia aplásica constitucional es indistinguible del aspirado en la enfermedad adquirida. El diagnóstico lo sugieren los antecedentes familiares, biometrías sanguíneas anormales desde la infancia o la presencia de alteraciones físicas relacionadas. La anemia aplásica puede ser difícil de distinguir de la variedad hipocelular del MDS: los elementos que favorecen el diagnóstico de MDS incluyen los trastornos morfológicos, en particular de los megacariocitos y las células precursoras mieloides, y las anomalías citogenéticas típicas (véase más adelante).

PRONÓSTICO

La evolución natural de la anemia aplásica grave es el deterioro rápido y la muerte. Por lo regular, la administración de transfusiones eritrocíticas primero, y de plaquetas más tarde, junto con antibióticos efectivos, proporcionaba cierto beneficio, pero pocos pacientes tienen recuperación espontánea. El principal determinante pronóstico es la biometría hemática. La enfermedad grave se define por la presencia de dos de tres parámetros: recuento absoluto de neutrófilos <500/μL, recuento plaquetario <20 000/μL y recuento corregido de reticulocitos <1% (o cifra absoluta de reticulocitos <60 000/μL). En la era de los tratamientos inmunosupresores efectivos, las cifras absolutas de reticulocitos (>25 000/μL) y linfocitos (>1 000/μL) pueden ser mejores factores predictivos de la respuesta terapéutica y del resultado de largo plazo.

TRATAMIENTO ANEMIA APLÁSICA

La anemia aplásica adquirida grave puede curarse con el remplazo de las células hematopoyéticas ausentes (y el sistema inmunitario) mediante el trasplante de células madre, o puede aminorarse con la supresión del sistema inmunitario para posibilitar la recuperación de la función residual medular. Los glucocorticoides carecen de valor como tratamiento primario. Deben eliminarse las exposiciones a fármacos o químicos sospechosos; sin embargo, la recuperación espontánea del descenso grave de los recuentos celulares es rara y no se recomienda esperar para iniciar el tratamiento, a menos que el decremento sea menor.

TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

Es el mejor tratamiento para el paciente joven con un hermano donante del todo histocompatible **(cap. 139e)**. Debe solicitarse la tipificación del antígeno leucocítico humano (HLA, *human leucocyte antigen*) en cuanto se confirme el diagnóstico de anemia aplásica en un niño o adulto joven. En los prospectos para trasplante debe evitarse la transfusión sanguínea de familiares para prevenir la sensibilización a los antígenos de histocompatibilidad, pero es probable que el uso de productos sanguíneos limitados no afecte demasiado el resultado. Con el trasplante alogénico de hermanos compatibles, las tasas de supervivencia entre los niños se aproximan al 90%. La morbilidad y mortalidad son mayores en los adultos por el riesgo más alto de GVHD crónica e infecciones graves.

La mayoría de los pacientes carece de un hermano donante adecuado. En ocasiones puede encontrarse a un familiar con compatibilidad fenotípica absoluta y también es útil. Es mucho mayor la disponibilidad de otros donantes, ya sean voluntarios no relacionados, pero compatibles, o familiares cercanos, pero sin compatibilidad absoluta. La concordancia de alta resolución con el HLA, los regímenes de acondicionamiento más efectivos y la profilaxis de la GVHD han mejorado las tasas de supervivencia en pacientes a los que se realiza trasplante de un donante alternativo; en algunas series los resultados se aproximan a los de hermanos donantes convencionales. Los pacientes tienen riesgo de complicaciones tardías, en particular una tasa más alta de cáncer si se aplica radiación como parte del acondicionamiento.

INMUNODEPRESIÓN

El régimen estándar de globulina antitimocito (ATG, *antithymocyte globulin*) combinada con ciclosporina logra la recuperación hematológica (independencia de transfusión y un recuento leucocítico suficiente para evitar la infección) en 60 a 70% de los pacientes. Los niños tienen una evolución favorable, pero los adultos sufren a menudo complicaciones por la morbilidad concomitante. Una respuesta hematológica sólida temprana se relaciona con la supervivencia de largo plazo. Por lo general, la mejoría de la cifra de granulocitos se observa luego de dos meses de tratamiento. La mayoría de los pacientes recuperados conserva cierta depresión en la biometría hemática, el MCV se mantiene elevado y la celularidad de la médula ósea se normaliza con mucha lentitud, si acaso. Es frecuente la recaída (pancitopenia recurrente),

muchas veces después de la suspensión de la ciclosporina; casi todos los pacientes responden al reinicio de los inmunosupresores, pero algunos sujetos con respuesta se vuelven dependientes de la administración continua de ciclosporina. Cerca de 15% de los individuos tratados desarrolla MDS, con anomalías medulares morfológicas o citogenética típicas y, aunque no siempre, por lo general recurre la pancitopenia y algunos desarrollan leucemia. Por lo regular puede establecerse el diagnóstico de laboratorio de PNH mediante citometría de flujo al momento de la identificación de la anemia aplásica; es probable que las personas que se recuperan tengan hemólisis franca si el clon de PNH se expande. Cuando hay un cambio desfavorable en los recuentos celulares, es preciso realizar estudios de médula ósea.

Se administra ATG equina en infusiones intravenosas durante cuatro días. La ATG se une con las células en sangre periférica; por tanto, es posible que las cifras de granulocitos disminuyan más durante el tratamiento activo. A menudo se desarrolla enfermedad del suero, un trastorno semejante a la gripe con una dermatosis característica y artralgia, alrededor de 10 días después de iniciar el tratamiento. Se administra metilprednisolona con ATG para atenuar las consecuencias inmunitarias de la infusión de proteína heteróloga. La administración excesiva o prolongada de glucocorticoide se relaciona con necrosis articular avascular. La ciclosporina se administra por vía oral en dosis inicial alta, con ajuste ulterior acorde con la concentración sanguínea medida cada dos semanas; la concentración debe fluctuar entre 150 y 200 ng/mL. Los efectos colaterales más importantes son nefrotoxicidad, hipertensión, convulsiones e infecciones oportunistas, en particular *Pneumocystis jiroveci* (se recomienda el tratamiento profiláctico con pentamidina inhalada mensual).

La mayoría de los pacientes con anemia aplásica carece de un donante de médula adecuado y el tratamiento de elección es la inmunodepresión. La supervivencia general es equivalente al trasplante e inmunodepresión. Sin embargo, el trasplante exitoso cura la falla medular, en tanto los pacientes que recuperan las cifras celulares sanguíneas adecuadas con la inmunodepresión conservan el riesgo de recaída y evolución maligna. Debido a los excelentes resultados en niños y adultos jóvenes, el trasplante alogénico debe efectuarse si se cuenta con un hermano donante adecuado. La edad más avanzada y la gravedad de la neutropenia son los principales factores a considerar para decidir entre el trasplante y la inmunodepresión en adultos con un familiar donante compatible: los pacientes de mayor edad evolucionan mejor con ATG y ciclosporina, en tanto que es preferible el trasplante si la granulocitopenia es profunda.

Los resultados después del trasplante y la inmunodepresión han mejorado con el tiempo. Algunos informes señalan que las dosis altas de ciclosporina, sin rescate con células madre, producen una recuperación hematológica prolongada, sin recidiva ni evolución a MDS, pero este tratamiento puede ocasionar neutropenia grave letal sostenida y la respuesta es con frecuencia tardía.

OTROS TRATAMIENTOS

La eficacia de los andrógenos no se ha verificado en estudios controlados, pero algunos pacientes responden e incluso muestran dependencia hematológica del tratamiento continuo. Las hormonas sexuales incrementan la actividad del gen de la telomerasa *in vitro*, lo cual quizá sea también el mecanismo de acción por el que mejoran la función medular. Es adecuada una prueba terapéutica de tres a cuatro meses en pacientes con enfermedad moderada, sobre todo si hay un defecto telomérico, y para aquellos con pancitopenia grave en los que falla la inmunodepresión.

Los factores de crecimiento hematopoyéticos (HGF, *hematopoietic growth factors*), como la eritropoyetina y el factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*), no son un tratamiento definitivo para la anemia aplásica grave, y ni siquiera es clara su función como adjunto de la inmunodepresión. En protocolos de investigación, los compuestos miméticos de trombopoyetina han tenido actividad sorprendente en pacientes con anemia aplásica resistente, con patrones de recuperación celular sanguínea indicativos de que actúan como estimulantes de células madre.

ATENCIÓN DE APOYO

Es necesaria la atención médica meticulosa para que el paciente sobreviva y se beneficie del tratamiento definitivo, o bien para que en caso de falla terapéutica pueda mantener una existencia razonable con la pancitopenia. Lo primero y más importante, debe tratarse de manera intensiva la infección en presencia de neutropenia grave mediante la institución temprana de antibióticos de amplio espectro parenterales, casi siempre ceftazidima o una combinación de aminoglucósido, cefalosporina y una penicilina semisintética. El tratamiento es empírico y no debe esperar los resultados del cultivo, aunque es preciso buscar focos infecciosos específicos como abscesos bucofaríngeos o anorrectales, neumonía, sinusitis y tiflitis (colitis necrosante) mediante la exploración física y estudios radiográficos. Cuando hay catéteres plásticos permanentes contaminados debe agregarse vancomicina. La fiebre persistente o recurrente implica una enfermedad micótica: son frecuentes *Candida* y *Aspergillus*, sobre todo después de varios cursos de antibacterianos. Una explicación sustancial para el mejor pronóstico en la anemia aplásica es el desarrollo de mejores antimicóticos cuando se sospecha alguna infección. Las transfusiones de granulocitos con sangre periférica movilizada con G-CSF pueden ser efectivas como tratamiento de las infecciones abrumadoras o resistentes. El lavado manual, el mejor método individual para prevenir la diseminación de infecciones, todavía es una práctica negligente. Los antibióticos no absorbibles para descontaminación intestinal son poco tolerables y carecen de valor comprobado. El aislamiento inverso total no reduce la mortalidad por infecciones.

La transfusión puede mantener las cifras de plaquetas y eritrocitos. La aloinmunización siempre había limitado la utilidad de las transfusiones plaquetarias y ahora se ha reducido al mínimo con varias medidas, como el uso de un solo donante para atenuar la exposición y métodos físicos o químicos para disminuir los leucocitos en el producto; las plaquetas con HLA compatible son a menudo efectivas en pacientes resistentes a los productos de donantes aleatorios. No se ha demostrado que los inhibidores de la fibrinólisis, como el ácido aminocaproico, reduzcan el rezumamiento mucoso; el uso de dosis bajas de glucocorticoides para inducir la "estabilidad vascular" no está comprobado y no se recomienda. Aún no queda claro si es mejor usar las transfusiones plaquetarias en forma profiláctica o sólo cuando sean necesarias. Cualquier régimen profiláctico racional requiere transfusiones una o dos veces por semana para mantener un recuento plaquetario >10 000/μL (el rezumamiento intestinal aumenta de manera súbita con cifras <5 000/μL). La menstruación debe suprimirse con estrógenos orales o antagonistas de la hormona estimulante del folículo/hormona luteinizante (FSH/LH) por vía nasal. El ácido acetilsalicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos inhiben la función plaquetaria y deben evitarse.

Deben transfundirse eritrocitos para mantener un grado de actividad normal, casi siempre con un valor de hemoglobina de 70 g/L (90 g/L si hay enfermedad cardiaca o pulmonar subyacente); un régimen de dos unidades cada dos semanas repone las pérdidas normales en un paciente sin médula ósea funcional. En la anemia crónica deben agregarse los compuestos quelantes del hierro deferoxamina y deferasirox después de unas 50 transfusiones para evitar la hemocromatosis secundaria.

APLASIA ERITROCÍTICA PURA

Existen otras formas más restringidas de falla medular en las que sólo se afecta un tipo de células circulantes y la médula ósea muestra la ausencia o disminución correspondiente en la cantidad de células precursora específicas: la anemia no regenerativa como en la PRCA (véase más adelante), la trombocitopenia con amegacariocitosis (cap. 140) y la neutropenia sin células mieloides medulares en la agranulocitosis (cap. 80). En general, y en contraste con la anemia aplásica y MDS, los linajes no afectados se ven cuantitativa y cualitativamente normales. La agranulocitosis, el más frecuente de estos síndromes, casi siempre es una complicación del uso de fármacos (con compuestos similares a los relacionados con la anemia aplásica), ya sea por un mecanismo de toxicidad química directa o por destrucción inmunitaria. La agranulocitosis tiene una incidencia similar a la de la anemia aplásica, pero es muy frecuente en ancianos y mujeres. El síndrome debe resolverse cuando se suspende la exposición, aunque la neutropenia se acompaña de mortalidad significativa en los ancianos y que a menudo no se encontraban sanos antes. Tanto la aplasia pura de leucocitos (agranulocitosis sin exposición farmacológica) como la trombocitopenia amegacariocítica son en extremo raras y, como la PRCA, parecen ser resultado de anticuerpos destructores o linfocitos y pueden responder al tratamiento inmunosupresor. En todos los síndromes con falla de un solo linaje celular es inusual la progresión a la pancitopenia o la leucemia.

CUADRO 130-4 Clasificación de la aplasia eritrocítica pura

- Autolimitada
  - Eritroblastopenia transitoria de la infancia
  - Crisis hemolítica aplásica transitoria (infección aguda por parvovirus B19)
- Aplasia eritrocítica fetal
  - Hidropesía fetal no inmunitaria (infección intrauterina por parvovirus B19)
- Aplasia eritrocítica pura hereditaria
  - Aplasia eritrocítica pura congénita (anemia de Diamond-Blackfan)
- Aplasia eritrocítica pura adquirida
  - Cáncer
    - Timoma
    - Neoplasias malignas linfoideas (y más rara vez otras enfermedades hematológicas)
    - Paraneoplásica a tumores sólidos
  - Trastornos del tejido conjuntivo con trastornos inmunitarios
    - Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide juvenil, artritis reumatoide
    - Insuficiencia glandular endocrina múltiple
  - Virus
    - Parvovirus B19 persistente, hepatitis, virus de leucemia de linfocitos T adultos, virus de Epstein-Barr
  - Embarazo
  - Fármacos
    - En particular fenitoína, azatioprina, cloranfenicol, procainamida, isoniazida
  - Anticuerpos contra eritropoyetina
  - Idiopática

DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La PRCA se caracteriza por anemia, reticulocitopenia y disminución marcada o ausencia de células precursoras eritroides en la médula ósea. La clasificación de la PRCA se muestra en el **cuadro 130-4**. En los adultos, la PRCA es adquirida. Existe un síndrome idéntico constitucional: la anemia de Diamond-Blackfan o PRCA congénita que se diagnostica al nacer o en la infancia temprana y a menudo responde a los glucocorticoides; la causa son las mutaciones en los genes de la proteína ribosómica. Existe falla eritrocítica temporal en la crisis aplásica transitoria de las anemias hemolíticas secundarias a infección aguda por parvovirus **(cap. 221)** y la eritroblastopenia transitoria de la infancia, que ocurre en niños normales.

RELACIONES CLÍNICAS Y ETIOLOGÍA

La PRCA tiene relaciones importantes con enfermedades del sistema inmunitario. En una pequeña minoría de casos existe un timoma. Es más frecuente que la aplasia eritrocítica sea la manifestación principal de la linfocitosis granular grande o complicación de la leucemia linfocítica crónica. Algunos pacientes tienen hipogammaglobulinemia. Rara vez (en comparación con la agranulocitosis), la PRCA puede ser resultado de una reacción farmacológica idiosincrática. En ocasiones, la administración subcutánea de eritropoyetina (EPO) produce PRCA por mediación de anticuerpos neutralizantes.

Como la anemia aplásica, la PRCA se debe a varios mecanismos. Con frecuencia existen anticuerpos contra precursores eritrocíticos en la sangre, pero es probable que la inhibición de las células T sea el mecanismo inmunitario más frecuente. En algunos casos individuales muy bien estudiados ya se demostró que la actividad de los linfocitos citotóxicos está limitada por el *locus* de histocompatibilidad o es específica de células infectadas por el virus I de leucemia/linfoma de células T, así como la actividad de linfocitos citolíticos naturales inhibidores de la eritropoyesis.

INFECCIÓN PERSISTENTE POR PARVOVIRUS B19

La infección crónica por parvovirus es una causa relevante y tratable de PRCA. Este virus frecuente provoca un exantema benigno de la infancia (quinta enfermedad) y un síndrome de poliartralgia y artritis en adultos. En pacientes con hemólisis subyacente (o cualquier trastorno que aumente la demanda de producción de eritrocitos), la infección por parvovirus puede producir una crisis aplásica transitoria y una agravación súbita, aunque transitoria, de la anemia debido a la eritropoyesis fallida. En personas normales, la infección aguda se resuelve con la síntesis de anticuerpos que neutralizan el virus pero, en presencia de inmunodeficiencia congénita, adquirida o yatrógena, persiste la infección viral. La médula ósea muestra aplasia eritrocítica y presencia de pronormoblastos gigantes **(fig. 130-2)**, que es el signo citopático de la infección por parvovirus B19. El tropismo viral por las células progenitoras eritroides humanas se debe al uso de antígeno P eritrocítico como receptor celular para ingresar. La citotoxicidad directa del virus ocasiona anemia si las demandas de producción eritrocítica son altas; en individuos normales saludables, la cesación temporal de la producción eritrocítica no es evidente en la clínica, y los síntomas cutáneos y articulares están mediados por depósito de complejos inmunitarios.

TRATAMIENTO APLASIA ERITROCÍTICA PURA

El interrogatorio, la exploración física y las pruebas de laboratorio habituales pueden descubrir alguna enfermedad subyacente o la exposición a un fármaco. Debe buscarse un timoma en imágenes radiográficas; está indicada la extirpación del tumor, pero la anemia no siempre mejora con esto. Para el diagnóstico de la infección por parvovirus es preciso detectar secuencias de DNA viral en la sangre (a menudo están

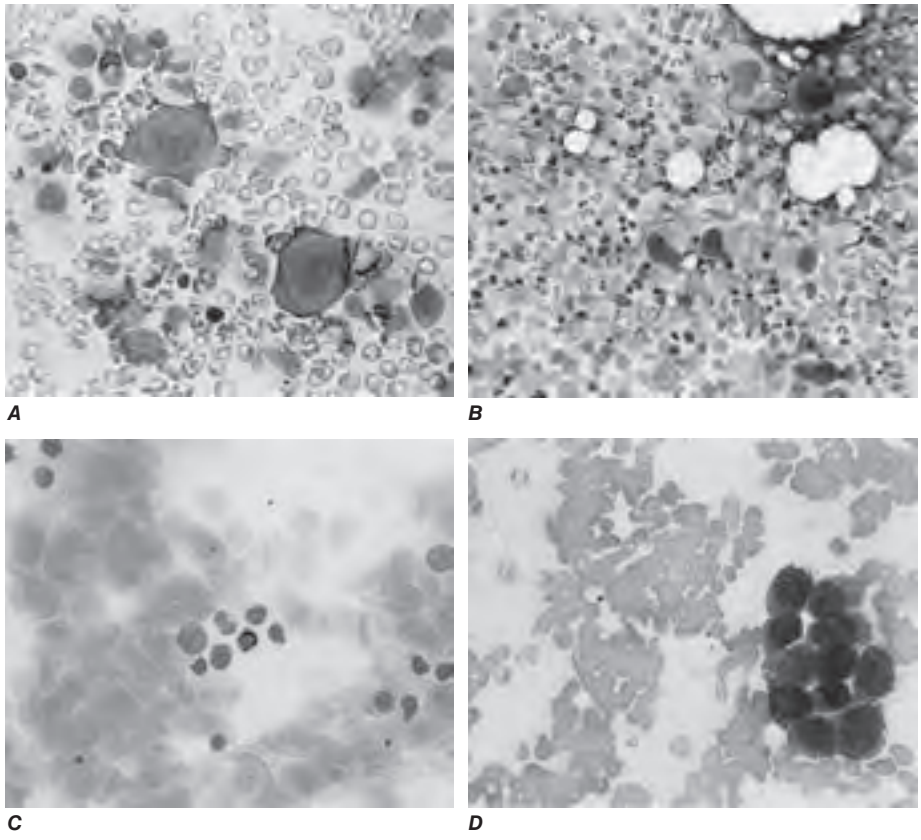


FIGURA 130-2. Células patognomónicas en los síndromes de falla medular. ***A,*** pronormoblasto gigante, el efecto citopático de la infección por parvovirus B19 de las células progenitoras eritroides. ***B,*** megacariocito uninuclear y precursores eritroides microblásticos típicos del síndrome de 5q-mielodisplasia. ***C,*** sideroblasto anular que muestra gránulos de hierro perinucleares. ***D,*** células tumorales presentes en una preparación por contacto con la biopsia medular de un paciente con carcinoma metastásico.

ausentes los anticuerpos IgG e IgM). La presencia de colonias eritroides se considera predictiva de respuesta al tratamiento inmunosupresor en la PRCA idiopática.

La aplasia de eritrocitos posibilita la supervivencia prolongada con la mera atención de apoyo: una combinación de transfusiones de eritrocitos y quelación del hierro. En caso de infección persistente por parvovirus B19, casi todos los pacientes responden a la inmunoglobulina intravenosa (p. ej., 0.4 g/kg al día por cinco días), aunque puede anticiparse la recidiva y la necesidad del tratamiento repetido, sobre todo en pacientes con sida. La mayoría de los enfermos con PRCA idiopática tiene una respuesta favorable a la inmunodepresión. La mayoría recibe antes un curso de glucocorticoides. También son efectivas la ciclosporina, ATG, azatioprina y ciclofosfamida.

MIELODISPLASIA

DEFINICIÓN

Los síndromes mielodisplásicos (MDS) son un grupo heterogéneo de trastornos hematológicos caracterizados en general por 1) citopenias por falla medular y 2) un riesgo elevado de desarrollar leucemia mieloide aguda (AML, *acute myeloid leukemia*). La anemia, muchas veces con trombocitopenia y neutropenia, se acompaña de rasgos dismórficos (apariencia anormal) y ausencia de células en la médula ósea, evidencia de producción inefectiva de células sanguíneas. En pacientes con MDS de "bajo riesgo", la falla medular domina la evolución clínica. En otros individuos existen mieloblastos al momento del diagnóstico, los cromosomas son anormales y el "riesgo alto" se debe a la progresión leucémica. El MDS puede ser letal por las complicaciones de la pancitopenia y la incurabilidad de la leucemia, pero un alto porcentaje de pacientes muere por la morbilidad concurrente, las enfermedades típicas de una población geriátrica. En 1983, el *French-American-British Cooperative Group* desarrolló por primera vez una nosología con utilidad clínica de estos trastornos a menudo confusos. Se definieron cinco entidades: anemia resistente (RA, *refractory anemia*), anemia resistente con sideroblastos anulares (RARS, *refractory anemia with ringed sideroblasts*), anemia resistente con exceso de blastocitos (RAEB, *refractory anemia with excess blasts*), anemia resistente con exceso de blastocitos en transformación (RAEB-t) y leucemia mielomonocítica crónica (CMML, *chronic myelomonocytic leukemia*). La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2002) reconoció que la distinción entre RAEB-t y AML es arbitraria y las agrupa juntas como leucemia aguda, y que la CMML evoluciona como una enfermedad mieloproliferativa; la clasificación de la OMS también separó las anemias resistentes con cambios dismórficos limitados al linaje eritroide de aquellas con cambios en múltiples linajes. En una revisión de 2008 se agregaron categorías específicas para displasias en un solo linaje **(cuadro 130-5)**.

CUADRO 130-5 Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para los síndromes/neoplasias mielodisplásicos

Nombre	Porcentaje de pacientes con MDS (OMS)	Sangre periférica: características clave	Médula ósea: características clave
Citopenias resistentes con displasia de un linaje (RCUD):			
Anemia resistente (RA)	10 a 20%	Anemia <1% de blastocitos	Displasia eritroide de un solo linaje (en ≥10% de las células) <5% blastocitos
Neutropenia resistente (RN)	<1%	Neutropenia <1% blastocitos	Displasia granulocítica de un linaje <5% blastocitos
Trombocitopenia resistente (RT)	<1%	Trombocitopenia <1% blastocitos	Displasia megacariocítica de un linaje <5% blastocitos
Anemia resistente con sideroblastos anulares (RARS)	3 a 11%	Anemia Sin blastocitos	Displasia eritroide de un solo linaje, ≥15% de precursores eritroides son sideroblastos anulares <5% blastocitos
Citopenias resistentes con displasia de linajes múltiples (RCMD)	30%	Citopenia(s) <1% blastocitos Sin bastones de Auer	Displasia de varios linajes ± sideroblastos anulares <5% blastocitos Sin bastones de Auer
Anemia resistente con exceso de blastocitos, tipo 1 (RAEB-1)	40%	Citopenia(s) <5% blastocitos Sin bastones de Auer	Displasia en uno o varios linajes
Anemia resistente con exceso de blastocitos, tipo 2 (RAEB-2)		Citopenia(s) 5 a 19% blastocitos ± bastones de Auer	Displasia en uno o varios linajes 10 a 19% blastocitos ± bastones de Auer
MDS relacionado con del(5q) [del(5q)] aislada	Infrecuente	Anemia Recuento plaquetario normal o alto <1% blastocitos	Deleción cromosómica aislada 5q31 Anemia, megacariocitos hipolobulados <5% blastocitos
MDS de la infancia, incluida citopenia resistente de la infancia (*provisional*) (RCC)	<1%	Pancitopenia	<5% blastocitos medulares en RCC Médula casi siempre hipocelular
MDS, inclasificable (MDS-U)	?	Citopenia ≤1% blastocitos	No se ajusta a otras categorías Displasia <5% blastocitos Si no hay displasia, cariotipo relacionado con MDS

Nota: Si hay 2 a 4% de blastocitos en sangre periférica, el diagnóstico es RAEB-1, incluso si hay <5% de blastocitos medulares. Si hay bastones de Auer, la OMS considera el diagnóstico de RAEB-2 si el porcentaje de blastocitos es <20% (incluso si es <1%), o leucemia mieloide aguda (AML) si hay al menos 20% de blastocitos. En todos los subtipos, los monocitos en sangre periférica son $<1 \times 10^9$/L. Puede haber bicitopenia en los subtipos de RCUD, pero la pancitopenia con displasia medular en un solo linaje debe clasificarse como MDS-U. El MDS relacionado con el tratamiento (t-MDS), ya sea por compuestos alquilantes o inhibidores de la topoisomerasa II (t-MDS/t-AML), ahora se incluye en la clasificación de la OMS para neoplasias mieloides. La lista de este cuadro excluye las categorías con superposición de MDS/neoplasia mieloproliferativa, como la leucemia mielomonocítica crónica, leucemia mielomonocítica juvenil y la entidad provisional RARS con trombocitosis.

Abreviatura: MDS, síndrome mielodisplásico.

El diagnóstico de MDS puede ser difícil porque algunas veces es necesario distinguir las características clínicas y patológicas, y para la clasificación diagnóstica precisa se requiere a un hemopatólogo conocedor del esquema de clasificación más reciente. No obstante, es importante que el internista y el médico general estén familiarizados con el MDS para acelerar la referencia al hematólogo, ya que ahora existen muchos tratamientos nuevos para mejorar la función hematopoyética y el uso prudente de la atención de apoyo puede mejorar la calidad de vida del enfermo.

EPIDEMIOLOGÍA

El MDS idiopático es una enfermedad de ancianos; la edad media de inicio es >70 años. Existe un ligero predominio en varones. El MDS es una forma relativamente frecuente de falla medular, con tasas de incidencia publicadas de 35 a >100 por millón de personas de la población general, y 120 a >500 por millón en los ancianos. El MDS es raro en niños, pero puede haber leucemia monocítica. El MDS secundario o relacionado con tratamiento no está asociado con la edad. Las tasas de MDS han aumentado con el tiempo debido a que mejoró la identificación del síndrome por parte de los médicos y al envejecimiento de la población.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

El MDS se relaciona con exposiciones ambientales, por ejemplo a radiación y benceno; otros factores de riesgo publicados son inconsistentes. El MDS secundario es un efecto tóxico tardío del tratamiento oncológico, casi siempre una combinación de radiación y compuestos alquilantes radiomiméticos, como busulfán, nitrosourea o procarbazina (con un periodo de latencia de cinco a siete años), o con inhibidores de la topoisomerasa del DNA (latencia de dos años). La anemia aplásica adquirida, anemia de Fanconi y otras enfermedades con falla medular constitucional pueden evolucionar a MDS. Sin embargo, el paciente típico con MDS no tiene un antecedente de exposición ambiental sugestivo ni una enfermedad hematológica precedente. El MDS es una enfermedad de la vejez e indica daño intrínseco y ambiental acumulativo de las células medulares.

El MDS es un trastorno clonal de las células madre hematopoyéticas caracterizado por proliferación y diferenciación celulares alteradas, lo que causa citopenias y riesgo de progresión a la leucemia. Se han referido inestabilidad cromosómica y genética, y es probable que ambas estén relacionadas con el envejecimiento. Existen alteraciones citogenéticas en casi la mitad de los pacientes y algunas de las mismas lesiones específicas se observan también en la leucemia franca; la aneuploidía (pérdida o ganancia de cromosomas) es más frecuente que las traslocaciones. Las pruebas más sensibles, como la hibridación genómica comparativa y las matrices de polimorfismo de nucleótidos, revelan defectos cromosómicos en un alto porcentaje de pacientes con resultado normal en la prueba citogenética convencional. La erosión acelerada de los telómeros puede desestabilizar al genoma en la falla medular y predispone a la generación de lesiones cromosómicas. Las alteraciones citogenéticas no son aleatorias (pérdida de todo o parte de los cromosomas 5, 7 y 20, trisomía 8) y pueden relacionarse con la causa (11q23 después del uso de inhibidores de la topoisomerasa II). El tipo y número de anomalías citogenéticas tienen una notoria relación con la probabilidad de transformación leucémica y supervivencia.

La genómica ha dilucidado la función de las mutaciones puntuales en la fisiopatología del MDS. Se han identificado mutaciones somáticas recurrentes, adquiridas en las células medulares anormales y ausentes en la línea germinal, en casi 100 genes. Muchos de los mismos genes también tienen mutaciones en la AML sin MDS, mientras que otros son subtipos distintivos en subtipos de MDS. Un ejemplo sobresaliente de esto último es el descubrimiento de mutaciones en genes de los mecanismos de corte y empalme del RNA, en particular *SF3B1*, que tiene una relación marcada con la anemia sideroblástica. Algunas mutaciones se relacionan con el pronóstico: defectos en el empalmosoma con resultado favorable, y mutaciones en *EZH2*, *TP53*, *RUNX1* y *ASXL1* con mal pronóstico. Las mutaciones y las alteraciones citogenéticas no son independientes: las mutaciones en *TP53* se relacionan con defectos citogenéticos complejos y las mutaciones en *TET2* con rasgos citogenéticos normales. La correlación y exclusión en el patrón de mutaciones indican una estructura genómica funcional. El análisis de los resultados de la secuenciación profunda en pacientes con evolución del MDS a AML muestra evidencia de sucesión clonal y los clones fundadores adquieren mutaciones adicionales que posibilitan la dominancia clonal. Además, la prevalencia de células anormales en el examen morfológico subestima el compromiso medular por los clones de MDS, ya que las células de apariencia normal parecen provenir de clones anormales. Tanto las manifestaciones hematológicas iniciales como las ulteriores se deben a la acumulación de múltiples lesiones genéticas: pérdida de genes supresores tumorales, mutaciones en oncogenes activadores, vías epigenéticas que afectan el procesamiento y estado de metilación del mRNA u otras alteraciones nocivas. En algunos síndromes MDS específicos, la fisiopatología se ha vinculado con mutaciones y trastornos cromosómicos. La deleción 5q– conduce a la pérdida heterocigótica de un gen para proteína ribosómica que también es mutante en la anemia de Diamond-Blackfan, y ambos casos se caracterizan por eritropoyesis deficiente. Es probable que el MDS por trisomía 8 tenga una fisiopatología inmunitaria; estos pacientes tienen con frecuencia mejoría en las cifras celulares sanguíneas después del tratamiento inmunosupresor; existe actividad de las células T contra las células progenitoras hematopoyéticas, que el clon con anormalidad citogenética resiste. Sin embargo, aún no se comprenden del todo la función del sistema inmunitario, sus células y citocinas; el papel del nicho, microambiente e interacciones intercelulares de las células madre hematopoyéticas; el destino de las células normales en el ambiente competitivo darwiniano de la médula displásica, y la manera en que las células mutantes pueden ocasionar falla medular en el MDS en general.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La anemia predomina en la etapa temprana del trastorno. La mayoría de los pacientes sintomáticos se queja del inicio gradual de fatiga y debilidad, disnea y palidez, pero al menos la mitad permanece asintomática y el MDS se descubre sólo de manera incidental en una biometría hemática regular. El antecedente de quimioterapia o radiación es un elemento importante del interrogatorio. La fiebre y la pérdida de peso apuntan a un proceso mieloproliferativo, más que a uno mielodisplásico. El MDS en la infancia es raro y cuando se diagnostica eleva la probabilidad de alguna enfermedad genética subyacente. Los niños con síndrome de Down son susceptibles de MDS y un antecedente familiar puede indicar una forma hereditaria de anemia sideroblástica, anemia de Fanconi o una telomeropatía. Las mutaciones heredadas en *GATA2*, como en el síndrome MonoMAC (con mayor susceptibilidad a infecciones virales, micobacterianas y micóticas, además de cifras bajas de monocitos, linfocitos citolíticos naturales y linfocitos B), también producen MDS en pacientes jóvenes.

La exploración física es notoria por los signos de anemia; cerca de 20% de los pacientes tiene esplenomegalia. Algunas lesiones cutáneas inusuales, como el síndrome de Sweet (dermatosis neutrofílica febril), ocurren en el MDS. No es infrecuente que haya síndromes autoinmunitarios acompañantes. En el paciente joven, las anomalías estereotípicas indican un síndrome constitucional (talla baja y pulgares anormales en la anemia de Fanconi; encanecimiento en las telomeropatías; verrugas cutáneas en la deficiencia de *GATA2*).

PRUEBAS DE LABORATORIO

Sangre En la mayor parte de los casos hay anemia, ya sea sola o como parte de la bicitopenia o pancitopenia; son más inusuales la neutropenia o trombocitopenia aisladas. La macrocitosis es frecuente y el frotis muestra rasgos dismórficos con una población distintiva de eritrocitos grandes. Las plaquetas también son grandes y carecen de gránulos; es posible que en estudios funcionales muestren alteraciones notables y es probable que los pacientes tengan síntomas hemorrágicos a pesar de cifras de plaquetas adecuadas. Los neutrófilos tienen menos gránulos de lo normal; poseen núcleos poco segmentados, anulares o con segmentación anormal; contienen cuerpos de Döhle, y es probable que su función sea deficiente. Los mieloblastos circulantes casi siempre se relacionan con la cifra de blastocitos medulares; su cantidad es importante para la clasificación y el pronóstico. Por lo general, el recuento de leucocitos totales es normal o bajo, salvo en la leucemia mielomonocítica crónica. Como la anemia aplásica, el MDS puede relacionarse con una población clonal de células PNH. Existen pruebas genéticas comerciales para los síndromes constitucionales.

Médula ósea Por lo general, la médula ósea es normal o hipercelular, pero en cerca de 20% de los casos es lo bastante hipocelular para confundirse con aplasia. No hay una característica individual de la médula ósea que sea distintiva del MDS, pero muchas veces se observa lo siguiente: cambios diseritropoyéticos (en particular alteraciones nucleares) y sideroblastos anulares en el linaje eritroide; deficiencia de gránulos y segmentación en los precursores granulocíticos con aumento de los mieloblastos, y megacariocitos en número reducido o con núcleos desorganizados. Son frecuentes los núcleos megaloblásticos relacionados con hemoglobinización defectuosa en el linaje eritroide. El pronóstico mantiene una relación notoria con el porcentaje de blastocitos medulares. El análisis citogenético

CUADRO 130-6 International Prognostic Scoring System (IPSS)

	Valor de la calificación				
Variable pronóstica	**0**	**0.5**	**1**	**1.5**	**2**
Blastocitos en médula ósea (%)	<5%	5 a 10%		11 a 20%	21 a 30%
Cariotipo[a]	Bueno	Intermedio	Bajo		
Citopenia[b] (linajes afectados)	0 o 1	2 o 3			
Calificaciones de grupo de riesgo	**Calificación**				
Bajo	0				
Intermedio 1	0.5 a 1				
Intermedio 2	1.5 a 2				
Alto	≥2.5				

[a] Bueno, normal, –Y,del(5q), del(20q); malo, complejo (≥3 anormalidades) o anomalías en el cromosoma 7; intermedio, todas las demás alteraciones. [b] Citopenias definidas por hemoglobina <100 g/L, recuento plaquetario <100 000/μL y recuento absoluto de neutrófilos <1 500/μL.

y la hibridación con fluorescencia *in situ* permiten identificar las anomalías cromosómicas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las deficiencias de vitamina B_{12} o folato deben descartarse con las pruebas sanguíneas apropiadas; la hipovitaminosis B_6 puede valorarse mediante una prueba terapéutica de piridoxina, si se observan sideroblastos anulares en la médula ósea. Puede haber displasia medular en las infecciones virales agudas, reacciones farmacológicas o toxicidad química, pero debe ser transitoria. Es más difícil hacer la distinción entre el MDS hipocelular y la aplasia, o entre la anemia resistente con exceso de blastocitos y la leucemia aguda temprana. La OMS considera que la presencia de 20% de blastocitos en la médula es un criterio para separar la AML del MDS. En individuos jóvenes deben considerarse las enfermedades genéticas predisponentes subyacentes (véase antes).

PRONÓSTICO

La mediana de supervivencia varía en gran medida, desde años para pacientes con anemia 5q– o sideroblástica hasta pocos meses en la anemia resistente con exceso de blastocitos o pancitopenia grave relacionada con monosomía 7. Un *International Prognostic Scoring System* (IPSS; **cuadro 130-6**) ayuda a hacer predicciones. Incluso el MDS "de bajo riesgo" supone morbilidad y mortalidad significativas. La mayoría de los pacientes muere como resultado de complicaciones de la pancitopenia y no por transformación leucémica; quizá la tercera parte sucumba a otras enfermedades no relacionadas con el MDS. La agravación súbita de la pancitopenia, el desarrollo de nuevas alteraciones cromosómicas en las pruebas citogenéticas en serie, el aumento del número de blastocitos y la fibrosis medular son indicadores de mal pronóstico. La perspectiva del MDS secundario a tratamiento, cualquiera que sea el tipo, es muy mala; la mayoría de los pacientes evoluciona a AML resistente en unos cuantos meses.

TRATAMIENTO MIELODISPLASIA

Hasta ahora, el tratamiento del MDS ha sido insatisfactorio, pero en fecha reciente se aprobaron nuevos fármacos para esta enfermedad. Varios regímenes parecen no sólo mejorar los recuentos celulares, sino retrasar el inicio de la leucemia y mejorar la supervivencia. La elección del tratamiento para un paciente individual, la administración de la terapéutica y el control de los efectos tóxicos son complicados y requieren experiencia hematológica.

Sólo el trasplante de células madre hematopoyéticas ofrece una cura para el MDS. La tasa de supervivencia actual en algunas cohortes de pacientes es ~50% a tres años y mejora. Ahora, los resultados con donantes compatibles no relacionados son similares a los obtenidos con hermanos donantes, y se realizan trasplantes exitosos en pacientes ≥50 y 60 años de edad. No obstante, la morbilidad y mortalidad relacionadas con el tratamiento aumentan con la edad del receptor. Para complicar la decisión de realizar el trasplante, el paciente de alto riesgo, en el que hay una indicación obvia para el procedimiento, tiene una elevada probabilidad de malos resultados por la mortalidad relacionada con el trasplante o recidiva de la enfermedad, mientras que el sujeto con bajo riesgo, con mayor probabilidad de tolerar el trasplante, también puede evolucionar bien durante años con tratamientos menos intensivos.

El MDS se considera muy resistente a los regímenes de quimioterapia citotóxica y, como en la AML del anciano, la toxicidad farmacológica es frecuente y a menudo letal; además, si se logran las remisiones, son breves. Se han administrado dosis bajas de fármacos citotóxicos por su potencial "diferenciador" y con base en esta experiencia han surgido compuestos nuevos basados en los análogos de la pirimidina. Estos compuestos recientes se clasifican como moduladores epigenéticos; se presupone que actúan a través de un mecanismo de desmetilación para alterar la regulación génica y permitir la maduración de las células primordiales anormales del MDS hasta células sanguíneas maduras (aunque el estado global de metilación no se relaciona con la eficacia clínica). La azacitidina y decitabina son dos modificadores epigenéticos usados a menudo en caso de falla medular. La azacitidina mejora las cuentas celulares sanguíneas y la supervivencia en el MDS, en comparación con la mejor atención de apoyo. Por lo general, este fármaco se administra por vía subcutánea, todos los días durante siete días, a intervalos de cuatro semanas, durante al menos cuatro ciclos antes de valorar la respuesta. En general, se obtienen mejorías en la biometría hemática en ~50% de los pacientes de los estudios publicados. La respuesta depende de la administración continuada del fármaco y, al final, la mayoría de los pacientes ya no responde y experimenta citopenias recurrentes o progresión a AML. La decitabina está muy relacionada con azacitidina y es más potente; 30 a 50% de los pacientes muestran respuestas en los recuentos sanguíneos, las cuales duran casi un año. Por lo general, la decitabina se administra por infusión intravenosa continua en regímenes con dosis y duraciones variables de tres a 10 días en ciclos repetidos. La principal toxicidad de azacitidina y decitabina es la mielosupresión, que agrava los recuentos celulares. Con frecuencia existen también otros síntomas relacionados con la quimioterapia para cáncer. Los compuestos desmetiladores se emplean a menudo en individuos de alto riesgo que no son prospectos para el trasplante de células primordiales. También son efectivos en el paciente con riesgo bajo, pero deben considerarse las alternativas terapéuticas.

La lenalidomida, un derivado de la talidomida con un perfil de toxicidad más favorable, es muy efectiva para revertir la anemia en personas con MDS y síndrome 5q–; no sólo un porcentaje más alto de estos individuos se vuelve independiente de las transfusiones con cifras de hemoglobina normales o casi normales, sino que sus rasgos citogenéticos también se normalizan. El fármaco tiene muchas actividades biológicas y no es claro cuál es crítica para la eficacia clínica. La lenalidomida se administra por vía oral. La mayoría de los pacientes mejora tres meses después de iniciar el tratamiento. Los efectos tóxicos incluyen mielosupresión (agravación de la trombocitopenia y neutropenia, lo que exige vigilancia de la biometría hemática) y un mayor riesgo de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

La inmunodepresión, como en la anemia aplásica, también produce independencia sostenida de la transfusión y mejora la supervivencia. La ATG, la ciclosporina y el anticuerpo monoclonal anti-CD52 alemtuzumab son muy efectivos en pacientes jóvenes con MDS (<60 años) con calificaciones IPSS más favorables y que tienen el antígeno de histocompatibilidad HLA-DR15.

Los HGF mejoran los recuentos celulares sanguíneos, pero son más provechosos en enfermos con la pancitopenia menos grave, como en casi todos los estados con falla medular. La EPO sola o combinada con G-CSF mejora la concentración de hemoglobina, pero sobre todo en aquellos con cifras bajas de EPO con necesidad ligera o nula de transfusiones. La supervivencia no parece mejorar con el G-CSF solo, pero puede aumentarse con eritropoyetina y alivio de la anemia. El tratamiento con G-CSF solo no mejoró la supervivencia en un estudio controlado.

Los mismos principios de la atención de apoyo descritos para la anemia aplásica se aplican al MDS. A pesar de las mejorías en el tratamiento farmacológico, muchos pacientes permanecen anémicos por años. El apoyo mediante transfusión de eritrocitos debe acompañarse de quelación del hierro para prevenir la hemocromatosis secundaria.

ANEMIAS POR MIELOFTISIS

La fibrosis de la médula ósea (**fig. 129-2**), casi siempre acompañada de un frotis sanguíneo característico llamado *leucoeritroblastosis*, puede manifestarse como enfermedad hematológica primaria, la *mielofibrosis* o *metaplasia mieloide* (**cap. 131**), o como proceso secundario llamado *mieloftisis*.

Esta última, o mielofibrosis secundaria, es reactiva; la fibrosis puede ser respuesta a células tumorales invasoras, casi siempre de cáncer epitelial de origen mamario, pulmonar o prostático, o de un neuroblastoma. La fibrosis medular puede ocurrir por infección micobacteriana (por *Mycobacterium tuberculosis* y *Mycobacterium avium*), hongos o VIH, así como en la sarcoidosis. El depósito intracelular de lípido en la enfermedad de Gaucher y la obliteración del espacio medular por la ausencia de remodelación osteoclástica en la osteopetrosis congénita también pueden provocar fibrosis. La mielofibrosis secundaria es una consecuencia tardía de la radioterapia o el tratamiento con fármacos radiomiméticos. Por lo general, los procesos infecciosos o malignos subyacentes son evidentes. La fibrosis medular también puede ser un elemento de diversos síndromes hematológicos, en particular la leucemia mieloide crónica, mieloma múltiple, linfomas, mieloma y leucemia de células vellosas.

La fisiopatología tiene tres componentes distintivos: proliferación de fibroblastos en el espacio medular (mielofibrosis); la extensión de la hematopoyesis a los huesos largos y los sitios extramedulares, por lo regular el bazo, hígado y ganglios linfáticos (metaplasia mieloide), y eritropoyesis inefectiva. Se desconoce la causa de la fibrosis, pero lo más probable es que implique una producción mal regulada de factores de crecimiento: se han referido el factor de crecimiento derivado de las plaquetas y el factor de crecimiento transformador β. La regulación anormal de otras hematopoyetinas conduciría a la localización de células productoras sanguíneas en tejidos no hematopoyéticos y desacoplamiento de los procesos normalmente equilibrados de proliferación y diferenciación de células primordiales. La mielofibrosis es notable por la pancitopenia a pesar de grandes cantidades de células progenitoras hematopoyéticas circulantes.

La anemia es dominante en la mielofibrosis secundaria y casi siempre es normocítica y normocrómica. El diagnóstico se sospecha por la apariencia del frotis leucoeritroblástico característico **(fig. 129-1)**. La morfología eritrocítica es muy anormal, con eritrocitos nucleados circulantes, dacriocito y distorsiones morfológicas. El recuento leucocítico está elevado en ocasiones, lo que puede simular una reacción leucemoide, con mielocitos, promielocitos y mieloblastos circulantes. Es posible que las plaquetas sean abundantes y a menudo son gigantes. La incapacidad para aspirar la médula ósea, la "punción seca" característica, hace posible establecer el diagnóstico presuntivo en las circunstancias apropiadas antes de descalcificar la biopsia.

La evolución de la mielofibrosis secundaria depende de su causa, las más de las veces un tumor metastásico o una neoplasia maligna hematológica avanzada. Es preciso descartar las causas tratables, en particular tuberculosis y micosis. La transfusión de apoyo alivia los síntomas.

131 Policitemia vera y otras neoplasias mieloproliferativas

Jerry L. Spivak

La clasificación de la OMS de las neoplasias mieloproliferativas crónicas (MPN, *chronic myeloproliferative neoplasms*) incluye ocho enfermedades, de las que algunas son raras y están mal descritas **(cuadro 131-1)**; no obstante, todas comparten su origen de una célula progenitora hematopoyética multipotencial, la sobreproducción de uno o más elementos formes de la sangre sin displasia significativa, la predilección por la hematopoyesis extramedular, la mielofibrosis y una tasa variable de transformación en leucemia aguda. Sin embargo, dentro de esta clasificación general existe una gran heterogeneidad de los fenotipos. Algunas enfermedades, como la leucemia mielógena crónica (CML, *chronic myelogenous leukemia*), la leucemia crónica neutrófila (CNL, *chronic neutrophilic leukemia*) y la leucemia crónica eosinófila (CEL, *chronic eosinophilic leukemia*), expresan sobre todo un fenotipo mieloide, en tanto que en otras, como la policitemia vera (PV, *polycytemia vera*), la mielofibrosis primaria (PMF, *primary myelofibrosis*) y la trombocitosis esencial (ET, *essential thrombocytosis*), predomina la hiperplasia eritroide o megacariocítica. Los últimos tres trastornos, a diferencia de los tres primeros, también parecen poder transformarse entre sí.

CUADRO 131-1 Clasificación de la OMS de las neoplasias mieloproliferativas crónicas

Leucemia mielógena crónica, positiva a bcr-abl
Leucemia neutrófila crónica
Leucemia eosinófila crónica, sin otra especificación
Policitemia vera
Mielofibrosis primaria
Trombocitosis esencial
Mastocitosis
Neoplasias mieloproliferativas, inclasificables

Esta heterogeneidad fenotípica tiene una base genética; la CML es consecuencia de una traslocación equilibrada entre los cromosomas 9 y 22 [t(9;22)(q34;11)]; la CNL se relaciona con una traslocación t(15;19); la CEL ocurre por deleción o traslocaciones equilibradas que afectan al gen *PDGFRα*. Por el contrario, en mayor o menor grado, PV, PMF y ET se caracterizan por la expresión de una mutación del JAK2, V617F, que produce la activación constitutiva de esta tirosina cinasa esencial para la función de los receptores de eritropoyetina y trombopoyetina, pero no del receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos. Esta importante diferencia también se refleja en la evolución natural de CML, CNL y CEL, que se establece en años, y su tasa elevada de transformación leucémica. En cambio, la evolución natural de PV, PMF y ET se mide en decenios y es infrecuente en PV y ET la transformación leucémica aguda en ausencia de exposición a fármacos mutágenos. Por tanto, este capítulo se enfoca sólo en PV, PMF y ET, dado que su sobreposición clínica es sustancial pero su evolución clínica muestra diferencias evidentes.

Otros trastornos mieloproliferativos crónicos se analizan en los capítulos 133 y 135e.

POLICITEMIA VERA

La PV es un trastorno clonal que afecta a una célula progenitora hematopoyética multipotencial y en el cual se acumulan eritrocitos, granulocitos y plaquetas con fenotipo normal a falta de un estímulo fisiológico reconocible. El más frecuente de los trastornos mieloproliferativos crónicos, la PV, se presenta en 2.5 de cada 100 000 personas, afecta a adultos de cualquier edad y se incrementa con la edad hasta tasas >10/100 000 personas. Hay transmisión familiar, pero es infrecuente, y los casos esporádicos predominan en mujeres.

ETIOLOGÍA

La etiología de la PV se desconoce. Aunque hasta en 30% de los pacientes con PV sin tratamiento se documentan anomalías cromosómicas no aleatorias, como las que afectan a la deleción 20q y las trisomías 8 y 9, no existe una alteración citogenética que se relacione de forma constante con el trastorno, a diferencia de la CML. Sin embargo, una mutación del dominio de autoinhibición de pseudocinasa de la tirosina cinasa JAK2 (que provoca la sustitución de valina por fenilalanina [V617F] y produce la activación constitutiva de la cinasa) desempeña al parecer una función central en la patogenia de la PV.

La JAK2 es miembro de una familia de tirosina cinasas que carecen de receptor, con conservación evolutiva intensa, y funciona como la tirosina cinasa relacionada para los receptores de eritropoyetina y trombopoyetina. También actúa como chaperona obligada de estos receptores en el aparato de Golgi y se encarga de su expresión en la superficie celular. El cambio de conformación inducido en los receptores de la eritropoyetina y la trombopoyetina después de unirse a sus receptores específicos desencadena en sus ligandos correspondientes (eritropoyetina y trombopoyetina) la autofosforilación de la JAK2, la fosforilación del receptor y la fosforilación de las proteínas que participan en la proliferación, diferenciación y resistencia de la célula a la apoptosis. Los animales transgénicos que carecen de JAK2 mueren en la fase embrionaria por anemia profunda. Por otra parte, la activación constitutiva de JAK2 explica la hipersensibilidad a la eritropoyetina, la formación de colonias eritroides independientes de la eritropoyetina, la rápida diferenciación terminal, la intensificación de la expresión de Bcl-X_L y la resistencia a la apoptosis en ausencia de eritropoyetina, que caracteriza al comportamiento *in vitro* de las células progenitoras eritroides de PV.

Es importante señalar que el gen *JAK2* se localiza en el brazo corto del cromosoma 9 y que la pérdida de la heterocigosidad del 9p, por efecto de recombinación mitótica, es la anomalía citogenética más frecuente en la PV. El segmento de 9p afectado contiene el *locus* de *JAK2*; la pérdida de la heterocigosidad de esta región conduce a la homocigosidad del gen *JAK2* V617F mutante. Más de 95% de los pacientes con PV expresa esta mutación, así como cerca de 50% de quienes padecen PMF y ET. El estado homocigótico para la mutación se detecta en alrededor de 30% de los pacientes con PV y en 60% de aquellos con PMF; es rara la homocigosidad en la ET. Con el transcurso del tiempo, una proporción de las personas con PV con heterocigosidad *JAK2* V617F adquiere homocigosidad por recombinación mitótica, pero casi nunca después de 10 años de evolución. La mayoría de los pacientes con PV que no expresan *JAK2* V617F expresa una mutación en el exón 12 de la cinasa y no son diferentes en clínica de los individuos que la expresan, ni los heterocigotos *JAK2* V617F difieren de los homocigotos. Resulta interesante que la predisposición a adquirir mutaciones del *JAK2* guarda al parecer relación con un haplotipo *JAK2* específico, GGCC. *JAK2* V617F constituye la base de muchas de las características fenotípicas y bioquímicas de la PV, como el incremento de la actividad de la fosfatasa alcalina leucocítica (LAP, *leukocyte alkaline phosphatase*); sin embargo, no puede explicar del todo el fenotipo completo de la PV y quizá no sea la lesión desencadenante en estas tres MPN. En primer lugar, algunos sujetos con PV y el mismo fenotipo y enfermedad clonal documentada carecen de esta mutación. En segundo lugar, los pacientes con ET y PMF poseen la misma mutación, pero tienen fenotipo clínico distinto. En tercer lugar, la PV familiar puede desarrollarse sin la mutación, incluso cuando otros miembros de la misma familia la expresan. En cuarto lugar, no todas las células del clon maligno expresan *JAK2* V617F. Un quinto aspecto establece que se ha observado *JAK2* V617F en pacientes con eritrocitosis idiopática de larga duración. Sexto, en algunos pacientes el *JAK2* V617F se adquiere en apariencia después de otra mutación. Por último, en algunos pacientes con PV o ET positiva a *JAK2* V617F puede generarse leucemia aguda a partir de una célula progenitora que no cuenta con la mutación. Sin embargo, si bien la *JAK2* V617F sola podría no ser suficiente para causar la PV, resulta esencial para la transformación de la ET en PV, si bien no lo es para su transformación en PMF.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La trombocitosis, leucocitosis o esplenomegalia aisladas pueden constituir las manifestaciones iniciales de PV, pero muy a menudo el trastorno se identifica por primera vez por la detección accidental de una mayor concentración de hemoglobina o del hematocrito. A excepción del prurito acuagénico, no hay síntomas que distingan a la PV de la eritrocitosis de otro origen.

La eritrocitosis descontrolada produce hiperviscosidad, que desencadena síntomas neurológicos como vértigo, acúfenos, cefalea, trastornos visuales e isquemia cerebral transitoria (TIA, *transient ischemic attacks*). La hipertensión sistólica también constituye una manifestación del aumento de la masa eritrocítica. En algunos pacientes, la manifestación de presentación de la PV es la trombosis venosa o arterial. Puede distribuirse en cualquier vaso; sin embargo, los cerebrales, cardiacos y mesentéricos son los que se afectan con más frecuencia. La trombosis venosa intraabdominal es en particular común en mujeres jóvenes y puede ser catastrófica si ocurre una obstrucción súbita y completa de la vena hepática. En realidad, la PV debe sospecharse en cualquier paciente que desarrolle trombosis de la vena hepática. Son posibles isquemia digital, tendencia a la formación de equimosis, epistaxis, enfermedad acidopéptica o hemorragia del tubo digestivo a consecuencia de la estasis vascular o la trombocitosis. El eritema, ardor y dolor en extremidades definen un complejo sintomático conocido como eritromelalgia, otra complicación de la trombocitosis de la PV por efecto del aumento de la agregación plaquetaria. Dada la elevada tasa de recambio de células hematopoyéticas, el trastorno también puede complicarse por hiperuricemia con gota secundaria, cálculos de ácido úrico y síntomas ocasionados por el hipermetabolismo.

DIAGNÓSTICO

Cuando la PV se manifiesta por eritrocitosis combinada con leucocitosis, trombocitosis o esplenomegalia, o una combinación, el diagnóstico se torna evidente. No obstante, cuando los pacientes cursan sólo con incremento de la hemoglobina o el hematocrito, o sólo con trombocitosis, la valoración diagnóstica se complica debido a la gran cantidad de posibilidades diagnósticas (**cuadro 131-2**). Por otra parte, a menos que la concentración de hemoglobina sea ≥20 g/100 mL (hematocrito ≥60%), no es posible distinguir una eritrocitosis verdadera de trastornos que producen contracción del volumen plasmático. Una característica peculiar de la PV, a diferencia de las demás causas de eritrocitosis verdadera, es que la expansión del volumen plasmático puede ocultar el incremento de la masa eritrocítica; en consecuencia, resulta obligada la cuantificación tanto de la masa eritrocítica como del volumen plasmático para determinar la presencia de eritrocitosis absoluta y diferenciarla de la relativa, que deriva de una reducción aislada del volumen plasmático (que también se conoce como *eritrocitosis por estrés* o *espuria*, o *síndrome de Gaisböck*). La **figura 77-18** incluye un algoritmo diagnóstico para valorar la eritrocitosis sospechada. Las técnicas para identificar la mutación de *JAK2* en presencia de saturación normal de oxígeno arterial es otra forma diagnóstica para identificar eritrocitosis cuando no se puede conocer la masa eritrocítica ni practicar las cuantificaciones del volumen plasmático; el valor normal de eritropoyetina sérica no descarta la presencia de PV, pero la cifra mayor de dicha hormona muestra una concordancia más directa con una causa secundaria de la eritrocitosis.

CUADRO 131-2 Causas de eritrocitosis

Eritrocitosis relativa	
Hemoconcentración secundaria a deshidratación, diuréticos, consumo de etanol, andrógenos o tabaquismo	
Eritrocitosis absoluta	
Hipoxia	**Tumores**
Intoxicación por monóxido de carbono	Hipernefroma
Hemoglobina con alta afinidad por el oxígeno	Hepatoma
Gran altitud	Hemangioblastoma cerebeloso
Neumopatía	Mioma uterino
Cortocircuitos cardiacos de derecha a izquierda o vasculares	Tumores suprarrenales
Síndrome de apnea del sueño	Meningioma
Síndrome hepatopulmonar	Feocromocitoma
Nefropatía	**Fármacos**
Estenosis de la arteria renal	Andrógenos
Glomerulonefritis esclerosante focal o membranosa	Eritropoyetina recombinante
Condición posterior al trasplante renal	**Familiares (con función normal de la hemoglobina)**
Quistes renales	Mutación del receptor de la eritropoyetina
Síndrome de Bartter	Mutaciones *VHL* (policitemia de Chuvash)
	Mutación 2,3-BPG
	Policitemia vera

Abreviaturas: 2,3-BPG, 2,3-difosfoglicerato; VHL, Von Hippel-Lindau.

Otros estudios de laboratorio que pueden facilitar el diagnóstico incluyen el recuento eritrocítico, el volumen corpuscular medio, la anchura de la distribución eritrocítica (RDW), en particular cuando el hematocrito o los valores de hemoglobina son <60% o 20 g/100 mL, respectivamente. Sólo hay tres situaciones que producen eritrocitosis microcítica: rasgo de talasemia β, eritrocitosis hipóxica y PV. En el rasgo de talasemia β, la RDW es normal, en tanto que en la eritrocitosis hipóxica y la PV suele ser más amplia a consecuencia de la deficiencia de hierro. En la actualidad, el estudio para la detección de *JAK2* V617F ha desplazado a otras pruebas para establecer el diagnóstico de PV. Desde luego, en pacientes con enfermedad acidopéptica adjunta, una hemorragia del tubo digestivo oculta puede producir un cuadro de anemia hipocrómica microcítica y ocultar la presencia de PV.

El aspirado y la biopsia de la médula ósea no aportan información diagnóstica específica porque ésta puede ser normal o indistinguible de la ET o la PMF. En forma similar, no hay alguna alteración citogenética específica que se relacione con la PV; la ausencia de un marcador citogenético no excluye el diagnóstico.

COMPLICACIONES

Muchas de las complicaciones clínicas de la PV guardan relación directa con el aumento de la viscosidad sanguínea que se vincula con el incremento de la masa eritrocítica y, de manera indirecta, con la intensificación del recambio de eritrocitos, leucocitos y plaquetas aunado al incremento secundario de la producción de ácido úrico y citocinas. Esto último parece explicar los síntomas generales, en tanto que la enfermedad ulcerosa péptica puede deberse a *Helicobacter pylori*; el prurito que acompaña al trastorno puede ser consecuencia de la activación de los basófilos por efecto de la mutación *JAK2* V617F. La esplenomegalia súbita puede vincularse con el infarto esplénico. La mielofibrosis parece ser parte de la evolución natural de la enfermedad, pese a que es un proceso reactivo reversible que

en sí mismo no impide la hematopoyesis y carece de importancia pronóstica. Sin embargo, alrededor de 15% de los casos de mielofibrosis se acompaña de hematopoyesis extramedular considerable, hepatoesplenomegalia y anemia dependiente de transfusión, que son manifestaciones de la insuficiencia de células madre. La organomegalia puede producir malestar mecánico notorio, hipertensión porta y caquexia progresiva. A pesar de que la incidencia de leucemia aguda no linfocítica aumenta en la PV, es pequeña su incidencia en pacientes que no están expuestos a quimioterapia o radiación. Resulta importante que la quimioterapia sola, incluida la hidroxiurea, se vincule con leucemia aguda que se desarrolla a partir de células madre negativas a *JAK2* V617F en algunos pacientes de PV. La *eritromelalgia* es un síndrome curioso de causa desconocida que acompaña a la trombocitosis, que afecta en particular a las extremidades inferiores y se manifiesta casi siempre por eritema, calor y dolor en la extremidad afectada y, en ocasiones, infarto digital. Ocurre con frecuencia variable en individuos con MPN y a menudo responde al uso de salicilatos. Algunos de los síntomas neurológicos centrales que se observan en pacientes con PV, como la migraña ocular, parecen corresponder a una variante de eritromelalgia.

Si no se controla, la eritrocitosis puede desencadenar trombosis que afecte a órganos vitales como hígado, corazón, encéfalo o pulmones. Los pacientes con esplenomegalia masiva muestran tendencia peculiar a los episodios trombóticos, debido a que el aumento simultáneo del volumen plasmático oculta el grado verdadero de incremento de la masa eritrocítica si se calcula a partir de la concentración del hematocrito o la hemoglobina. Un hematocrito o una concentración de hemoglobina "normales" en un paciente con PV y esplenomegalia masiva deben considerarse indicadores de aumento de la masa eritrocítica, hasta que se compruebe lo contrario.

TRATAMIENTO POLICITEMIA VERA

La PV es casi siempre un trastorno poco activo cuyo curso clínico toma décadas y su atención debe corresponder a ese ritmo. La trombosis debida a la eritrocitosis es la complicación más importante y resulta obligado el mantenimiento de una concentración de hemoglobina ≤140 g/L (14 g/100 mL; hematocrito <45%) en varones, y ≤120 g/L (12 g/100 mL; hematocrito <42%) en mujeres, para evitar las complicaciones trombóticas. La flebotomía sirve al inicio para reducir la hiperviscosidad al llevar la masa eritrocítica hasta límites normales, en tanto que expande de modo adicional el volumen plasmático. La flebotomía periódica consecutiva sirve para mantener la masa eritrocítica dentro de los límites normales e inducir un estado de deficiencia de hierro que impida su reexpansión acelerada. En casi todos los pacientes con PV, una vez que se alcanza un estado con deficiencia de hierro, sólo se necesitan flebotomía a intervalos de tres meses. Ni la flebotomía ni la deficiencia de hierro incrementan el recuento plaquetario que deriva de la enfermedad misma, y la trombocitosis en la PV no se correlaciona con la trombosis, a diferencia de la notoria correlación entre la eritrocitosis y la trombosis en esta enfermedad. El uso de salicilatos como tónico contra la trombosis en individuos con PV no sólo tiene potencial lesivo si la masa eritrocítica no se controla mediante flebotomía, sino que constituye un remedio de eficacia no comprobada. Los anticoagulantes sólo están indicados en presencia de un cuadro de trombosis y su vigilancia puede complicarse por el desequilibrio artificial que genera el anticoagulante del tubo de precipitado respecto del plasma, que tiene lugar cuando la sangre de estos pacientes se analiza para determinar el tiempo de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina. La hiperuricemia (<10 mg/100 mL) asintomática no necesita tratamiento, pero debe administrarse alopurinol para evitar un aumento adicional del ácido úrico si se utiliza quimioterapia para reducir la esplenomegalia o la leucocitosis, o para tratar el prurito. El prurito generalizado resistente a los antihistamínicos o antidepresivos, como la doxepina, puede constituir un problema importante en la PV; otras opciones paliativas son el interferón alfa (IFN-α), los psoralenos con luz ultravioleta tipo A (PUVA, *psoralen with ultraviolet light in the range A*) y la hidroxiurea. La trombocitosis asintomática no exige tratamiento, a menos que el recuento plaquetario se eleve en grado suficiente para producir una variante adquirida de la enfermedad de Von Willebrand a causa de la adsorción y la proteólisis de los multímeros de peso molecular alto del factor de Von Willebrand (vWF) a consecuencia del incremento de la masa plaquetaria. La esplenomegalia sintomática puede corregirse con IFN-α pegilado, el mismo que produce remisiones completas en pacientes con PV, y su utilidad en este trastorno se halla en fase de investigación. La anagrelida, un inhibidor de la fosfodiesterasa, puede disminuir el recuento plaquetario y, si se tolera, es preferible a la hidroxiurea debido a que carece de toxicidad sobre la médula ósea y en realidad protege contra la trombosis venosa. Algunas veces es necesario reducir el número de plaquetas para atenuar la eritromelalgia o la migraña ocular en caso de que los salicilatos no sean eficaces, o si el número de plaquetas es grande lo suficiente para intensificar el riesgo de hemorragia, pero sólo hasta el punto en que se alivien los síntomas. Las sustancias alquilantes y el fosfato de sodio radiactivo (^{32}P) son leucemógenos en la PV y su uso debe evitarse. Si es necesario utilizar un fármaco citotóxico, es preferible la hidroxiurea, pero este compuesto no previene la trombosis o la mielofibrosis en este trastorno por sí mismo leucemógeno, por lo que sólo debe administrarse por el periodo más breve posible. Con anterioridad se practicaba esplenectomía a personas con PV y esplenomegalia masiva que no reaccionaban a las medidas de reducción por medio de quimioterapia o interferón. Sin embargo, con la introducción del ruxolitinib, un inhibidor inespecífico de JAK2, ha sido posible en la mayor parte de personas con PV complicada por mielofibrosis y metaplasia mieloide reducir el volumen del bazo y al mismo tiempo mitigar síntomas de orden general causados por la liberación de citocinas. Este fármaco está en fase de estudio en humanos con PV que no toleran la hidroxiurea. En algunos individuos en la fase terminal de la enfermedad puede surgir hipertensión pulmonar por fibrosis o hematopoyesis extramedular. No se ha definido la utilidad del trasplante de médula alógena en PV.

La mayoría de los pacientes con PV puede tener una vida prolongada sin un deterioro funcional si su masa eritrocítica se controla de manera eficaz con la simple flebotomía. La quimioterapia nunca está indicada para controlar la masa eritrocítica, a menos que no se cuente con un acceso venoso adecuado.

MIELOFIBROSIS PRIMARIA

La PMF crónica (que también se denomina *mielofibrosis idiopática, metaplasia mieloide agnogénica* o *mielofibrosis con metaplasia mieloide*) es un trastorno por clonación de una célula progenitora hematopoyética multipotencial, que tiene origen desconocido y se caracteriza por fibrosis de la médula ósea, hematopoyesis extramedular y esplenomegalia. La PMF es el trastorno mieloproliferativo crónico menos frecuente y es difícil establecer este diagnóstico en ausencia de un marcador clonal específico debido a que la mielofibrosis y la esplenomegalia también son características de la PV y la CML. Por otra parte, la mielofibrosis y la esplenomegalia también se presentan en distintos trastornos benignos y malignos **(cuadro 131-3)**, muchos de los cuales son sensibles a tratamientos específicos que no son eficaces en la PMF. A diferencia de otros trastornos mieloproliferativos crónicos y la denominada mielofibrosis aguda o maligna, que puede presentarse a cualquier edad, la PMF afecta en especial a varones en el sexto decenio de la vida o más.

ETIOLOGÍA

La etiología de la PMF se desconoce. Son comunes anomalías cromosómicas no aleatorias como 9p, 20q−, 13q−, trisomía 8 o 9, o trisomía parcial 1q, pero no se ha identificado alguna alteración citogenética específica para la enfermedad. En alrededor de 50% de los pacientes con PMF existe la mutación *JAK2* V617F y las mutaciones del gen *Mpl* del receptor de trombopoyetina ocurren en cerca de 5%. Gran parte

CUADRO 131-3 Trastornos que producen mielofibrosis

Malignos	No malignos
Leucemia aguda (linfocítica, mielógena, megacariocítica)	Infección por VIH
Leucemia mielógena crónica	Hiperparatiroidismo
Leucemia de células pilosas	Osteodistrofia renal
Enfermedad de Hodgkin	Lupus eritematoso sistémico
Mielofibrosis idiopática	Tuberculosis
Linfoma	Deficiencia de vitamina D
Mieloma múltiple	Exposición al dióxido de torio
Mielodisplasia	Síndrome de plaquetas grises
Carcinoma metastásico	
Policitemia vera	
Mastocitosis sistémica	

del resto muestra mutaciones en el gen de calreticulina (*CALR*) que alteran el segmento terminal carboxilo del producto génico. La intensidad de la mielofibrosis y el grado de hematopoyesis extramedular tampoco guardan relación. La fibrosis en este trastorno se vincula con la sobreproducción del factor β de crecimiento transformador y de inhibidores hísticos de las metaloproteinasas, en tanto la osteoesclerosis se relaciona con sobreproducción de osteoprotegerina, un inhibidor de osteoclastos. La angiogénesis medular se debe al aumento de la producción del factor vascular de crecimiento endotelial. Es importante mencionar que los fibroblastos en la PMF son de origen policlonal y no forman parte del clon neoplásico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

No hay signos o síntomas específicos en la PMF. Muchos pacientes se encuentran asintomáticos en el momento de la presentación y la enfermedad se detecta casi siempre por la identificación de esplenomegalia, resultados anormales en la biometría hemática o ambos, durante una valoración común. Sin embargo, a diferencia de las MPN relacionadas, algunos signos de presentación frecuentes son sudación nocturna, fatiga y pérdida de peso. Un frotis sanguíneo revela las características típicas de la hematopoyesis extramedular: dacriocitos, eritrocitos nucleados, mielocitos y promielocitos; también pueden observarse mieloblastos **(fig. 131-1)**. La regla es la anemia, por lo general leve al inicio; los recuentos de leucocitos y plaquetas pueden ser normales o altos, pero también pueden estar atenuados. La hepatomegalia leve puede acompañar a la esplenomegalia, si bien es inusual en ausencia de ésta; la linfadenopatía sola debe sugerir otro diagnóstico. Las concentraciones séricas de lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina pueden estar elevadas. La actividad de la LAP puede ser baja, normal o alta. Muchas veces la aspiración de la médula ósea no es posible por la mielofibrosis **(fig. 131-2)** y las radiografías óseas pueden revelar osteoesclerosis. La hematopoyesis extramedular excesiva puede desencadenar ascitis, hipertensión portal, pulmonar o intracraneal, obstrucción intestinal o ureteral, taponamiento pericárdico, compresión medular o nódulos cutáneos. El crecimiento esplénico puede presentarse con rapidez suficiente para inducir un infarto del órgano, que se acompaña de fiebre y dolor torácico pleurítico. Pueden presentarse hiperuricemia y gota secundaria.

DIAGNÓSTICO

Mientras que el cuadro clínico que se describe es característico de la PMF, todas las manifestaciones referidas pueden observarse también en la PV o la CML. La esplenomegalia masiva oculta con frecuencia la eritrocitosis en la PV y es muy probable que los informes de trombosis intraabdominal en enfermos con PMF correspondan en realidad a casos de PV no diagnosticada. En algunos pacientes con PMF surge eritrocitosis en la evolución de la enfermedad. Por otra parte, puesto que muchos otros trastornos tienen características que se superponen a la PMF pero responden de manera diferencial a otros tratamientos, el diagnóstico de PMF es de exclusión y es indispensable descartar los padecimientos que se listan en el cuadro 131-3.

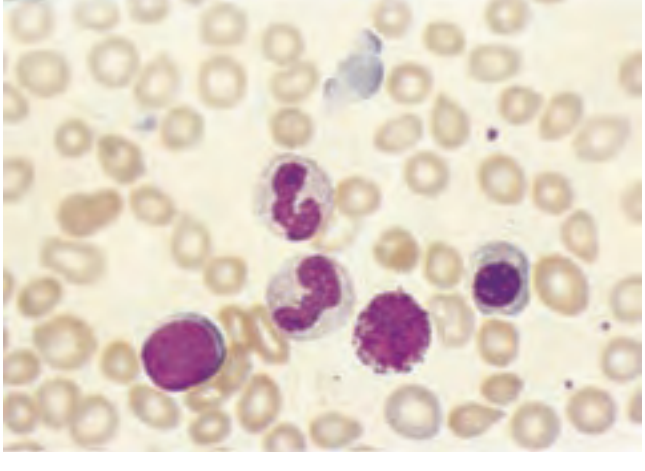


FIGURA 131-1. Dacriocitos que revelan daño de la membrana debido a su paso por el bazo; se observan junto con un eritrocito nucleado y células mieloides inmaduras que revelan hematopoyesis extramedular. Este frotis de sangre periférica puede relacionarse con la hematopoyesis extramedular de cualquier causa.

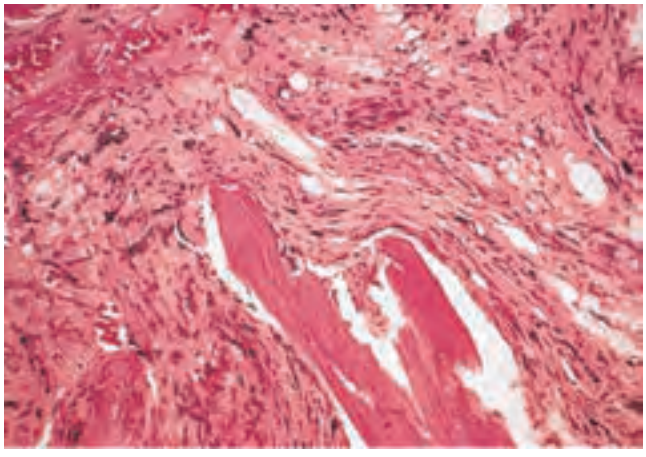


FIGURA 131-2. Sección de médula ósea que muestra el espacio medular sustituido por tejido fibroso, compuesto por fibras de reticulina y colágena. Cuando la fibrosis se debe a un proceso hematológico primario, se denomina mielofibrosis. Cuando es secundaria a un tumor o un proceso granulomatoso, se denomina *mieloftisis*.

La presencia de dacriocitos, eritrocitos nucleados, mielocitos y promielocitos determina la presencia de hematopoyesis extramedular, en tanto que la existencia de leucocitosis, trombocitosis con plaquetas grandes y anormales, y mielocitos circulantes sugiere la existencia de una MPN y no una variante de la mielofibrosis (cuadro 131-3). A menudo la médula ósea no puede aspirarse por el incremento de la reticulina medular, pero la biopsia revela hipercelularidad con hiperplasia de los tres linajes celulares y, en particular, aumento del número de megacariocitos, que aparecen en cúmulos y muestran núcleos displásicos grandes. A pesar de esto, no hay anomalías morfológicas características en la médula ósea que permitan distinguir la PMF de otras MPN crónicas. La esplenomegalia secundaria a la hematopoyesis extramedular puede ser masiva y tener grado suficiente para inducir hipertensión portal y formación de varices. En algunos individuos, la hematopoyesis extramedular abundante puede dominar el cuadro clínico. Una característica interesante de la PMF son las alteraciones autoinmunitarias como los complejos inmunitarios, los anticuerpos antinucleares, el factor reumatoide o los resultados positivos en la prueba de Coombs. Se desconoce si representan una reacción del hospedador ante el trastorno o participan en la patogenia. El análisis citogenético de la sangre ayuda a excluir CML y también cumple propósitos pronósticos, debido a que las anomalías complejas del cariotipo suponen un pronóstico malo en la PMF. Por razones desconocidas, el número de células CD34+ circulantes se incrementa en forma notoria en la PMF (>15 000 células/μL), en comparación con otras MPN crónicas, a menos que en ellos también se desarrolle metaplasia mieloide.

Algo importante es que en casi 50% de los pacientes con PMF, al igual que en los individuos con los trastornos mieloproliferativos acompañantes PV y ET, se expresa la mutación *JAK2* V617F, con frecuencia como variante homocigótica. Estos enfermos son casi siempre ancianos y tienen un hematocrito más alto que los pacientes sin mutación de *JAK2* V617F, en tanto que los sujetos con PMF que expresan una mutación de *MPL* tienden a mostrar más anemia y recuentos leucocíticos menores. En la mayor parte de las personas con PMF y ET y sin mutaciones en *JAK2* o *MPL* se han identificado mutaciones somáticas del exón 9 en el gen de calreticulina (*CALR*); su evolución clínica es al parecer más indolora que la de pacientes que expresan la mutación de *JAK2* o *MPL*.

COMPLICACIONES

La supervivencia en la PMF varía con las manifestaciones clínicas específicas **(cuadros 131-4 y 131-5)**, pero es menor que en los pacientes con PV o ET. La evolución natural de la PMF se caracteriza por insuficiencia progresiva de la médula ósea, con anemia dependiente de transfusión y organomegalia creciente por efecto de la hematopoyesis extramedular. Al igual que la CML, la PMF puede evolucionar de una fase crónica a una acelerada con síntomas generales y agravamiento de la insuficiencia medular. Cerca de 10% de los individuos experimenta transformación espontánea en una variante agresiva de leucemia aguda para la que es ineficaz el tratamiento. Entre los factores pronósticos adicionales que son importantes en la evolución de PMF figuran la presencia de alteraciones citogenéticas comple-

CUADRO 131-4 Tres sistemas cuantitativos actuales para establecer el pronóstico de pacientes con PMF

Factor de riesgo	IPSS (2009)[a]	DIPSS (2010)[b]	DIPSS Plus (2011)[c]
Anemia (<10 g/100 mL)	X	X	X
Leucocitosis (>25 000 células/μL)	X	X	X
Blastos en sangre periférica (≥1%)	X	X	X
Síntomas de orden general	X	X	X
Edad (>65 años)	X	X	X
Cariotipo desfavorable			X
Recuento plaquetario (<100 000 células/μL)			X
Dependencia de transfusiones			X

[a] Blood 113:2895, 2009. [b] Blood 115:1703, 2010. [c] J Clin Oncol 29:392,2011.

Nota: El *Dynamic International Prognostic Scoring System* (DIPSS) se ideó para determinar si los factores del riesgo del *International Prognostic Scoring System* (IPSS) identificados importantes para la supervivencia para la fecha del diagnóstico de mielofibrosis primaria (PMF) también podían usarse para graduar los riesgos después de su identificación en el curso de la enfermedad. Se asigna un punto a cada factor de riesgo de la cuantificación de IPSS. En el caso del DIPSS se sigue el mismo sistema, pero se asignan dos puntos a cada factor, como edad >65 años, anemia, blastos sanguíneos y síntomas generales. El sistema cuantitativo DIPSS plus representa el reconocimiento de que la adición del cariotipo no favorable, la trombocitopenia y la dependencia de transfusiones mejoraron el sistema de estratificación de riesgo DIPSS, para el cual se asignaron puntos adicionales (cuadro 131-5). Estudios recientes sugieren que el análisis mutacional de los genes *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2* y *IDH1/2* mejora aún más la estratificación de riesgo de supervivencia y transformación leucémica (Leukemia 27:1861, 2013).

jas, la trombocitopenia y la anemia dependiente de transfusiones. En fecha reciente se han identificado las mutaciones en los genes *ASXL1*, *EZH2*, *SRSF2* e *IDH1/2* como factores de riesgo de muerte temprana o transformación en leucemia aguda, y pueden resultar ser más útiles para valorar el riesgo de PMF que cualquier sistema cuantitativo clínico.

TRATAMIENTO MIELOFIBROSIS PRIMARIA

No existe tratamiento específico contra PMF. Son múltiples las causas de la anemia e incluyen eritropoyesis ineficaz no compensada por la hematopoyesis extramedular esplénica; hemodilución por esplenomegalia; secuestro esplénico, pérdida hemática por trombocitopenia o hipertensión portal; deficiencia de ácido fólico; inflamación sistémica; y hemólisis autoinmunitaria. No siempre son eficaces la eritropoyetina obtenida por bioingeniería ni los andrógenos como el danazol para tratar la anemia. La eritropoyetina puede empeorar la esplenomegalia y carece de utilidad si el valor de esta hormona en suero es >125 mU/L. Dado el entorno inflamatorio que caracteriza a PMF, los corticosteroides pueden atenuar la anemia y también los síntomas de orden general, como fiebre, escalofrío, sudación nocturna, anorexia y pérdida de peso; ha resultado eficaz también la talidomida en dosis pequeñas junto con la prednisona. La trombocitopenia se debe a deficiencia de la función de la médula ósea, secuestro esplénico o destrucción autoinmunitaria y puede reaccionar a dosis pequeñas de talidomida junto con prednisona. La esplenomegalia es, con mucho, el problema más abrumador y resistente de pacientes de PMF y produce dolor abdominal, hipertensión portal, saciedad rápida y caquexia, en tanto que la extirpación quirúrgica masiva del bazo se acompaña de notables complicaciones posoperatorias, entre ellas trombosis de la vena mesentérica, hemorragia, leucocitosis y trombocitosis de rebote y hematopoyesis extramedular hepática, sin que mejoren la anemia ni la trombocitopenia, si están presentes. Por razones inexplicables, la extirpación del bazo también agrava el riesgo de transformación blástica. La radiación del bazo, en el mejor de los casos, es un procedimiento paliativo temporal y se acompaña de riesgo considerable de neutropenia, infección y hemorragia quirúrgica ulterior, si se intenta la esplenectomía. Con el alopurinol se controla la hiperuricemia intensa y con radiación local se mitiga el dolor óseo. No se ha definido la utilidad del IFN-α; sus efectos secundarios son más intensos en ancianos y puede exacerbar la insuficiencia de médula ósea. El ruxolitinib, un inhibidor de JAK2, ha resultado eficaz para reducir la esplenomegalia y los síntomas de orden general en la mayoría de pacientes de PMF avanzada y al mismo tiempo prolonga la supervivencia, aunque no influye en grado significativo en la "carga" del alelo *JAK2* V617F. Los principales efectos adversos son la anemia y la trombocitopenia, pero son manifestaciones que dependen de la dosis y con el transcurso del tiempo se estabiliza la anemia y puede mejorar la trombocitopenia. El trasplante de médula ósea alógena constituye el único tratamiento curativo de PMF y es necesario considerar su práctica en pacientes jóvenes; los regímenes de condicionamiento no mieloablativo pueden permitir que el trasplante de células hematopoyéticas se extienda y abarque a personas de mayor edad, pero esta medida actual se halla bajo investigación.

CUADRO 131-5 Sistemas IPSS y DIPSS de estratificación de riesgos

	Número de factores de riesgo		
Categorías de riesgo[a]	IPSS	DIPSS	DIPSS PLUS
Bajo	0	0	0
Intermedio 1	1	1 a 2	1
Intermedio 2	2	3 a 4	2 a 3
Alto	≥3	>4	4 a 6

[a] En las referencias citadas en los pies del cuadro 131-4 se incluyen las curvas de supervivencia correspondientes a cada categoría de riesgo.
Abreviaturas: DIPSS, *Dynamic International Prognostic Scoring System*; IPSS, *International Prognostic Scoring System*.

TROMBOCITOSIS ESENCIAL

La ET (también se designa como *trombocitemia esencial, trombocitosis idiopática, trombocitosis primaria* y *trombocitemia hemorrágica*) es un trastorno clonal de origen desconocido que afecta a una célula progenitora hematopoyética multipotencial y se manifiesta por una sobreproducción de plaquetas sin causa identificable. La ET es un padecimiento infrecuente y su incidencia es de una a dos personas por 100 000 habitantes, con predominio bien definido en mujeres. No se dispone de algún marcador clonal para distinguir de manera constante la ET de otras variantes no clonales reactivas y más frecuentes de trombocitosis **(cuadro 131-6)**, lo que dificulta su diagnóstico. Alguna vez considerada enfermedad de los ancianos y causante de morbilidad significativa por hemorragia o trombosis, el uso generalizado de equipos electrónicos de recuento celular dilucidó que la ET puede presentarse a cualquier edad en el adulto, muchas veces sin síntomas o trastornos hemostásicos. Existe un predominio inexplicable en la mujer a diferencia de la PMF o las variantes reactivas de trombocitosis, en las que no existe diferencia entre sexos. Debido a que no se dispone de un marcador clonal específico, se han propuesto criterios clínicos para distinguir la ET de otras MPN crónicas, que también pueden presentarse con trombocitosis pero cuyo pronóstico y tratamiento difieren (cuadro 131-6). Estos criterios no determinan el origen clonal; por ende, en realidad sólo son útiles para identificar trastornos como CML, PV o mielodisplasia, que pueden simular una ET, y no definen la presencia de ET. Por otra parte, al igual que en el caso de la eritrocitosis "idiopática", hay variantes benignas no clonales de

CUADRO 131-6 Causas de trombocitosis

Inflamación hística: enfermedad de la colágena vascular, enfermedad intestinal inflamatoria	Hemorragia
Enfermedad maligna	Anemia ferropénica
Infección	Cirugía
Trastornos mieloproliferativos: policitemia vera, mielofibrosis primaria, trombocitosis esencial, leucemia mielógena crónica	Rebote: corrección de la deficiencia de vitamina B_{12} o folato, posterior al consumo excesivo de etanol
Trastornos mielodisplásicos: síndrome 5q–, anemia sideroblástica idiopática resistente	Hemólisis
Condición posterior a la esplenectomía o hipoesplenismo	Familiares: sobreproducción de trombopoyetina, mutaciones *MPL*

trombocitosis (p. ej., sobreproducción hereditaria de trombopoyetina), que no se conocen en muchas ocasiones debido a que aún no existen recursos diagnósticos apropiados. Alrededor de 50% de los pacientes con ET porta la mutación *JAK2* V617F, pero su ausencia no excluye el trastorno.

ETIOLOGÍA

La megacariocitopoyesis y la producción de plaquetas dependen de la trombopoyetina y su receptor *Mpl*. Como en el caso de las células progenitoras eritroides y mieloides tempranas, los progenitores megacariocíticos tempranos necesitan la presencia de interleucina 3 (IL-3) y factores de células troncales para posibilitar una proliferación óptima, además de la trombopoyetina. Su desarrollo subsecuente también se favorece en presencia de la quimiocina factor 1 derivado de células del estroma (SDF-1, *stromal cell-derived factor 1*). No obstante, los megacariocitos necesitan trombopoyetina para madurar.

Los megacariocitos son singulares entre las células progenitoras hematopoyéticas debido a que la reduplicación de su genoma es endomitótica y no mitótica. En ausencia de trombopoyetina se altera la reduplicación endomitótica de los megacariocitos y, por extensión, el desarrollo citoplásmico necesario para la producción de plaquetas. Al igual que la eritropoyetina, la trombopoyetina se produce tanto en el hígado como en los riñones, y se observa una correlación inversa entre el recuento plaquetario y la actividad plasmática trombopoyética. A diferencia de la eritropoyetina, la trombopoyetina sólo se produce de forma constitutiva y su cantidad en el plasma se controla por el tamaño del conjunto de células progenitoras. Asimismo, a diferencia de la eritropoyetina, pero a semejanza de sus equivalentes mieloides, que son los factores estimulantes de colonias de granulocitos y granulocitos-macrófagos, la trombopoyetina no intensifica tan sólo la proliferación de las células en las que actúa sino también incrementa la reactividad de su producto terminal, es decir, las plaquetas. Además de su participación en la trombopoyesis, la trombopoyetina también prolonga la supervivencia de células madre hematopoyéticas multipotenciales y su residencia en la médula ósea.

La naturaleza clonal de la ET se identificó mediante el análisis de la expresión de la isoenzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa en pacientes con hemicigosis de este gen, mediante análisis de polimorfismos de DNA ligados al cromosoma X en mujeres, y mediante la expresión en pacientes con anomalías citogenéticas no aleatorias, pero sí variables. Aunque la trombocitosis es una manifestación central, en la ET interviene una célula progenitora hematopoyética multipotencial, al igual que en las otras MPN crónicas. Por otra parte, se han descrito varias familias en las que la ET es hereditaria, en un caso como rasgo autosómico dominante. Además de ET, también se han observado PMF y PV en algunas familias afectadas. A semejanza de PMF, muchos de los pacientes que no poseen mutaciones de *JAK2* tienen mutaciones de *CALR*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En términos clínicos, la ET se identifica casi siempre de manera incidental cuando se cuantifican las plaquetas para una valoración sistemática. En ocasiones, la revisión de los registros previos de la biometría hemática revela que ya existía incremento del número de plaquetas pero se había soslayado durante años. No hay síntomas o signos específicos en la ET, pero estos pacientes pueden tener tendencias hemorrágicas y trombóticas que se manifiestan en el primer caso como facilidad para la formación de equimosis y, en el segundo, como oclusiones microvasculares, como eritromelalgia, migraña ocular o isquemias cerebrales transitorias. En la exploración física casi nunca se identifican hallazgos de importancia, excepto por la detección ocasional de esplenomegalia discreta. La esplenomegalia masiva indica la existencia de otra MPN, en particular PV, PMF o CML.

La anemia es inusual, pero no lo es la leucocitosis neutrófila leve. El frotis sanguíneo es más llamativo por el número de plaquetas existentes, algunas de las cuales pueden ser muy grandes. La gran masa de plaquetas circulantes puede impedir la cuantificación exacta del potasio sérico por la liberación de este elemento desde las plaquetas en el momento de la coagulación. Este tipo de hiperpotasemia constituye un artefacto de laboratorio y no se relaciona con anomalías electrocardiográficas. De manera similar, la cuantificación del oxígeno arterial puede ser imprecisa, a menos que la sangre con trombocitemia se conserve en hielo. Los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina son normales y pueden reconocerse alteraciones de la función plaquetaria, como prolongación del tiempo de sangrado y alteración de la agregación plaquetaria. Sin embargo, a pesar de su estudio intenso, no hay una anomalía de la función plaquetaria que caracterice a la ET, y ninguna prueba de función plaquetaria predice un riesgo clínico relevante de hemorragia o trombosis.

El aumento del recuento plaquetario puede impedir la aspiración de la médula ósea, pese a lo cual su biopsia revela a menudo hiperplasia e hipertrofia de megacariocitos, así como un incremento general de la celularidad. Si aumenta la reticulina medular, debe descartarse otro diagnóstico. La ausencia de hierro sensible de tinción exige una explicación, toda vez que la deficiencia aislada de este elemento puede inducir trombocitosis y la ausencia de hierro en la médula en presencia de hipercelularidad medular es una característica de la PV.

En la ET se presentan trastornos citogenéticos no aleatorios, pero son raros, y no hay alguna alteración específica o constante notoria, ni siquiera aquellas que afectan a los cromosomas 3 y 1, en los que se localizan los genes de la trombopoyetina y de su receptor *Mpl*, respectivamente.

DIAGNÓSTICO

La trombocitosis se detecta en una amplia variedad de trastornos clínicos (cuadro 131-6), en muchos de los cuales está aumentada la producción de citocinas. La cifra absoluta de plaquetas no es un auxiliar diagnóstico útil para distinguir entre las causas benignas y clonales de la trombocitosis. Alrededor de 50% de los pacientes con ET expresa la mutación *JAK2* V617F. Cuando esta mutación está ausente, resulta obligada la valoración citogenética para determinar si la trombocitosis se debe a CML o un trastorno mielodisplásico como el síndrome 5q–. Debido a que puede existir traslocación bcr-abl en ausencia de cromosoma Ph, y dado que la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa de bcr-abl se relaciona con resultados positivos falsos, para detectar la traslocación se prefiere la prueba de hibridización *in situ* con fluorescencia (FISH, *fluorescence in situ hybridization*) en los pacientes con trombocitosis en quienes el estudio genético no detecta el cromosoma Ph. Las mutaciones de *CALR* aparecen en muchos enfermos que no tienen las mutaciones de *JAK2*, pero no se cuenta en forma amplia con instrumentos diagnósticos para detectarlas. La anemia y los sideroblastos anulares no constituyen signos de ET, pero sí son característicos de la anemia sideroblástica resistente e idiopática y en algunos de los pacientes la trombocitosis aparece junto con la expresión de *JAK2* V617F. La presencia de esplenomegalia debe sugerir la existencia de otro MPN y, en esta situación, se cuantifica la masa eritrocítica porque la esplenomegalia puede ocultar la presencia de eritrocitosis. Algo importante es que una entidad que parecer ser ET evoluciona algunas veces y se transforma en PV o PMF después de varios años, lo cual revela la naturaleza real de la MPN subyacente. Existe sobreposición suficiente de la carga del alelo *JAK2* V617F en los neutrófilos de la ET y la PV, de tal manera que no puede utilizarse como característica diagnóstica específica; sólo la cuantificación de la masa eritrocítica y el volumen plasmático permiten distinguir entre la PV y la ET; por consiguiente, una vez que se determinan la masa eritrocítica y el volumen plasmático, es relevante observar que 64% de los pacientes con diagnóstico de ET y positividad para *JAK2* V617F cursa en realidad con PV.

COMPLICACIONES

Es posible que en ningún otro trastorno de la medicina clínica los médicos hayan realizado intervenciones equivocadas con más frecuencia que en la trombocitosis, en particular si el recuento plaquetario es $>1 \times 10^6/\mu L$. Por lo regular se presupone que el número elevado de plaquetas causa estasis y trombosis intravasculares; no obstante, ningún estudio clínico comparativo ha corroborado tal nexo y en personas >60 años la incidencia de trombosis no fue mayor en pacientes con trombocitosis que en testigos de igual edad; el consumo de tabaco constituye al parecer el factor de riesgo más importante para la aparición de trombosis en enfermos con ET.

Por el contrario, las cifras plaquetarias muy altas se relacionan en especial con hemorragia secundaria a enfermedad de Von Willebrand adquirida. No significa esto que un recuento plaquetario elevado no pueda producir síntomas en un paciente con ET, sino más bien que la atención debe centrarse en el enfermo y no en el recuento plaquetario. Por ejemplo, algunos de los problemas neurológicos más dramáticos en la ET se relacionan con la migraña y sólo responden a la reducción del recuento plaquetario, en tanto que otros síntomas como la eritromelalgia se solucionan con rapidez con inhibidores de la ciclooxigenasa 1 de las plaquetas, como el ácido acetilsalicílico o el ibuprofeno, sin reducir el número de plaquetas. Otros más tienen manifestaciones que pueden derivar de una interacción entre el sistema vascular con aterosclerosis y el recuento plaquetario alto, o bien carecer de relación con éste. El reconocimiento de que la PV puede presentarse con la trombocitosis sola y el descubrimiento de causas de hipercoagulabilidad antes no reconocidas **(cap. 142)** hacen que no sea posible confiar en las publicaciones antiguas sobre las complicaciones de la trombocitosis.

La ET también evoluciona y se transforma en PMF, pero no se sabe si ello constituye una característica de ET o representa PMF que aparece de modo inicial con trombocitosis aislada.

TRATAMIENTO TROMBOCITOSIS ESENCIAL

La supervivencia de pacientes con ET no difiere de la de la población general. El incremento del recuento plaquetario en un paciente asintomático que carece de factores de riesgo cardiovasculares no necesita tratamiento. En realidad, antes de instituir cualquier tratamiento en un individuo con trombocitosis debe comprobarse que la causa de los síntomas es la trombocitosis. Cuando el recuento plaquetario es $>1 \times 10^6$/μL, se extrae de la circulación una cantidad sustancial de multímeros de peso molecular alto del factor de Von Willebrand y la masa plaquetaria aumentada los destruye, lo que genera una variante adquirida de la enfermedad de Von Willebrand. Esto puede identificarse por la disminución de la actividad del cofactor ristocetina. En esta situación, el ácido acetilsalicílico puede facilitar la hemorragia. En tales casos, la hemorragia responde casi siempre al ácido ε-aminocaproico, que puede administrarse de manera profiláctica antes y después de una cirugía programada. En el mejor de los casos, la trombocitoféresis es un remedio temporal e ineficaz que rara vez se necesita. Es importante mencionar que los pacientes con ET que reciben ^{32}P o sustancias alquilantes se encuentran en riesgo de padecer leucemia aguda sin que exista prueba de que aporten beneficio; la combinación de cualquiera de estos dos fármacos con hidroxiurea intensifica el riesgo. Si se considera necesario reducir el número de plaquetas porque los síntomas son resistentes al solo uso de salicilatos, es posible utilizar IFN-α pegilado, anagrelida (un derivado de la quinazolina) o hidroxiurea para reducir el número de plaquetas, pero ninguno de estos fármacos posee eficacia uniforme o carece de efectos secundarios importantes. La combinación de hidroxiurea y ácido acetilsalicílico es más eficaz que la de anagrelida y ácido acetilsalicílico para la prevención de las isquemias cerebrales transitorias, aunque no es más eficaz contra otros tipos de trombosis arterial, y en realidad lo es menos para la trombosis venosa. La eficacia de la hidroxiurea para prevenir las isquemias cerebrales transitorias se debe a que es un donante de NO. La normalización del recuento plaquetario tampoco impide la trombosis arterial o la venosa. El riesgo de hemorragia de tubo digestivo también es mayor cuando se combinan ácido acetilsalicílico y anagrelida.

Al tiempo que se acumula más experiencia clínica, la ET parece ser más benigna que lo que se pensaba antes. Su transformación en leucemia aguda tiene más probabilidad de ser una consecuencia del tratamiento que de la enfermedad misma. En la atención del paciente con trombocitosis, la primera obligación del médico es no infligir daño.

132 Leucemia mieloide aguda

Guido Marcucci, Clara D. Bloomfield

INCIDENCIA

La leucemia mieloide aguda (AML, *acute myeloid leukemia*) es una enfermedad neoplásica caracterizada por la infiltración de la sangre, médula ósea y otros tejidos por la proliferación de células clonales no diferenciadas del sistema hematopoyético. Estas leucemias comprenden un espectro de neoplasias malignas que sin tratamiento varían desde letales en poco tiempo hasta el avance lento. En 2013, la cantidad calculada de casos nuevos de AML en Estados Unidos fue 14 590. La incidencia de AML es ~3.5 por 100 000 habitantes por año, y la incidencia ajustada por edad es más alta en varones que en mujeres (4.5 frente a 3.1). La incidencia de AML aumenta con la edad; es de 1.7 en personas <65 años de edad y de 15.9 en los >65 años. La mediana de edad al diagnóstico es 67 años.

ETIOLOGÍA

La herencia, radiación, exposiciones químicas y laborales de otro tipo, y los fármacos se han implicado en la aparición de AML. No hay evidencia directa que sugiera una etiología viral.

Herencia Ciertos síndromes con aneuploidía cromosómica en las células somáticas, como la trisomía 21 del síndrome de Down, se relacionan con mayor incidencia de AML. Las enfermedades hereditarias con defectos en la reparación del DNA, como la anemia de Fanconi, síndrome de Bloom y ataxia-telangiectasia, también se asocian a AML. La neutropenia congénita (síndrome de Kostmann) es una enfermedad con mutaciones en los genes que codifican el receptor del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) y, a menudo, la elastasa neutrofílica, y puede evolucionar a AML. Las mutaciones en la línea germinal de CCAAT/proteína α de unión con intensificador (*CEBPA, CCAAT/enhancer-binding protein* α), el factor de transcripción relacionado con el renacuajo 1 (*RUNX1, runt-related transcription factor 1*) y la proteína tumoral p53 (*TP53*) también se relacionan con una mayor predisposición a AML en algunas series.

Radiación Las dosis altas de radiación, como las que recibieron los sobrevivientes de bombas atómicas en Japón o de accidentes en reactores nucleares, aumenta el riesgo de leucemias mieloides, el cual alcanza su nivel máximo cinco a siete años después de la exposición. La radiación terapéutica parece aumentar poco el riesgo de AML, pero puede elevarlo en personas que también se exponen a compuestos alquilantes.

Exposiciones químicas y de otro tipo La exposición al benceno, un solvente usado en las industrias química, del plástico, el caucho y farmacéutica, se relaciona con una mayor incidencia de AML. El tabaquismo y la exposición a productos del petróleo, pintura, líquidos para embalsamar, óxido de etileno, herbicidas y pesticidas también se han vinculado con un mayor riesgo de AML.

Fármacos Los antineoplásicos son la principal causa de AML por tratamiento. Las leucemias vinculadas con compuestos alquilantes ocurren cerca de cuatro a seis años después de la exposición, y los individuos afectados tienen alteraciones en los cromosomas 5 y 7. Las leucemias relacionadas con el inhibidor de la topoisomerasa II aparecen uno a tres años después de la exposición y los individuos con el trastorno a menudo tienen alteraciones en el cromosoma 11q23. Los compuestos nuevos para el tratamiento de otras neoplasias malignas hematopoyéticas y tumores sólidos también están en investigación para confirmar si aumentan el riesgo de AML. El cloranfenicol, fenilbutazona y, con menor frecuencia, la cloroquina y metoxipsoraleno pueden causar insuficiencia medular que evoluciona a AML.

CLASIFICACIÓN

La clasificación actual de AML utiliza la de la Organización Mundial de la Salud (OMS) **(cuadro 132-1)**, que incluye diferentes grupos biológicos característicos con base en las manifestaciones clínicas y las anomalías citogenéticas y moleculares, además de la morfología. A diferencia del esquema francés, americano y británico (FAB, *French-American-British*), la clasificación de la OMS depende poco de las características citoquímicas. Una diferencia sustancial entre los sistemas de la OMS y el FAB es el límite de blastocitos para establecer el diagnóstico de AML y no de síndrome mielodisplásico (MDS, *myelodisplastic syndrome*); es de 20% en la clasificación de la OMS y de 30% en la FAB. Sin embargo, en la clasificación de la OMS, los reordenamientos cromosómicos específicos; o sea, t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13.1q22), t(16;16)(p13.1;q22) y t(15;17)(q22;q12), definen la AML, incluso con <20% de blastocitos.

Inmunofenotipo y relevancia para la clasificación de la OMS El inmunofenotipo de las células leucémicas humanas puede estudiarse con citometría de flujo de parámetros múltiples después de etiquetar las células con anticuerpos monoclonales contra los antígenos de la superficie celular. Esto puede ser importante para separar la AML de la leucemia linfoblástica aguda (ALL, *acute lymphoblastic leukemia*) y para identificar algunos subtipos de AML. Por ejemplo, la AML con diferenciación mínima que se caracteriza por morfología inmadura y ausencia de reacciones citoquímicas de linajes específicos puede diagnosticarse con la demostración en la citometría de flujo de la designación de grupo (CD) de antígenos específicos mieloides 13 o 117. De igual manera, la leucemia megacarioblástica aguda a menudo puede diagnosticarse sólo por la expresión de antígenos CD41 o CD61 específicos de plaquetas. Si bien la citometría de flujo es útil, se usa de manera generalizada y, en algunos casos, es esencial para el diagnóstico de AML, sirve de apoyo sólo para definir los distintos subtipos de AML, según la clasificación de la OMS.

Manifestaciones clínicas e importancia para la clasificación de la OMS La clasificación de la OMS también considera las manifestaciones clínicas para subdividir la AML. Por ejemplo, identifica la AML relacionada con trata-

CUADRO 132-1 Clasificación de la Organización Mundial de la Salud de la leucemia mieloide aguda (AML) y neoplasias relacionadas[a]

AML con anomalías genéticas recurrentes
- AML con t(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*[b]
- AML con inv(16)(p13.q22) o t(16;16)(p13;q22); *CBFB-MYH11*[b]
- Leucemia promielocítica aguda con t(15;17)(q22;q12); *PML-RARA*[b]
- AML con t(9;11)(p11;q23); *MLLT3-MLL*
- AML con t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*
- AML con inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVI1*
- AML (megacarioblástica) con t(1;22)(p13;q13); *RBM15-MKL1*
- *Entidad provisional: AML con NPM1 mutado*
- *Entidad provisional: AML con CEBPA mutado*

AML con cambios relacionados con mielodisplasia

Neoplasias mieloides derivadas de tratamiento

AML, sin más especificación
- AML con diferenciación mínima
- AML sin maduración
- AML con maduración
- Leucemia mielomonocítica aguda
- Leucemia monoblástica y monocítica aguda
- Leucemia eritroide aguda
- Leucemia megacarioblástica aguda
- Leucemia basofílica aguda
- Panmielosis aguda con mielofibrosis

Sarcoma mieloide

Proliferaciones mieloides relacionadas con síndrome de Down
- Mielopoyesis anormal transitoria
- Leucemia mieloide relacionada con síndrome de Down

Neoplasia de células plasmacitoides dendríticas blásticas

[a] Tomado de SH Swerdlow *et al.* (eds): *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon, IARC Press, 2008. [b] El diagnóstico es AML, sin importar la cuenta de blastocitos.

miento como una entidad independiente que se desarrolla después de un régimen terapéutico previo (p. ej., compuestos alquilantes, inhibidores de la topoisomerasa II, radiación ionizante). También identifica la AML con cambios relacionados con mielodisplasia con base, en parte, en el antecedente de un MDS o una neoplasia mielodisplásica/mieloproliferativa. Es probable que las manifestaciones clínicas contribuyan al pronóstico de la AML y, por tanto, se incluyeron en la clasificación.

Hallazgos genéticos e importancia para la clasificación de la OMS La clasificación de la OMS utiliza criterios clínicos, morfológicos y citogenéticos o moleculares para identificar los subtipos de AML, y obliga al médico a tomar las medidas apropiadas para identificar de manera correcta la entidad y hacer los ajustes correspondientes en el tratamiento. En realidad, la clasificación de la OMS es la primera clasificación de la AML que incorpora información genética (cromosómica y molecular). En esta clasificación, los subtipos de AML se reconocen por la presencia o ausencia de anomalías genéticas recurrentes específicas. Por ejemplo, el diagnóstico de *leucemia promielocítica aguda* (APL, *acute promyelocytic leukemia*) se basa en la presencia del reordenamiento citogenético t(15;17)(q22;q12) o el producto de fusión *PML-RARA* de la traslocación. Se mantiene una estrategia similar con respecto a la AML con factor de unión al núcleo (CBF, *core binding factor*) que ahora se designa con base en la presencia de t(8;21)(q22;q22), inv(16)(p13.1q22) o t(16;16)(p13.1;q22), o los productos de fusión respectivos *RUNX1-RUNX1T1* y *CBFB-MYH11*.

La clasificación de la OMS incorpora la citogenética a la clasificación de la AML al reconocer una categoría de AML con anomalías genéticas recurrentes y una categoría con cambios relacionados con mielodisplasia (cuadro 132-1). Esta última categoría se diagnostica no sólo por cambios morfológicos, sino también en parte por algunas anomalías citogenéticas relacionadas con mielodisplasia (p. ej., cariotipos complejos y cambios desbalanceados o balanceados que afectan a los cromosomas 5, 7 y 11, entre otros). Sólo una anomalía citogenética tiene una relación invariable con características morfológicas específicas: t(15;17)(q22;q22) con APL. Otras anomalías cromosómicas se han vinculado sobre todo con un grupo morfológico/inmunofenotípico que incluye inv(16)(q13.1q22) con AML y eosinófilos anormales en la médula ósea; t(8;21)(q22;q22) con bastones de Auer delgados, expresión de CD19 y aumento de eosinófilos normales, y t(9;11)(p22;q23) y otras traslocaciones que afectan 11q23, con características monocíticas. Las anomalías cromosómicas recurrentes en la AML también pueden relacionarse con manifestaciones clínicas específicas. Las que son más frecuentes en personas jóvenes son t(8;21) y t(15;17), y las más frecuentes en la vejez son del(5q) y del(7q). Los sarcomas mieloides se vinculan con t(8;21) y la coagulopatía intravascular diseminada (DIC, *disseminated intravascular coagulation*) con t(15;17).

La clasificación de la OMS también incorpora anomalías moleculares mediante la identificación de genes de fusión que son productos de alteraciones citogenéticas recurrentes o que se han encontrado mutados y es probable que participen en el origen de la leucemia. Por ejemplo, t(15;17) produce el gen de fusión *PML-RARA* que codifica una proteína quimérica, el receptor α para ácido retinoico (Rarα) de leucemia promielocítica (Pml), que se forma por la fusión del gen del receptor α para ácido retinoico (*RARA*) del cromosoma 17 y el gen de la leucemia promielocítica (*PML*) del cromosoma 15. El gen *RARA* codifica un miembro de la familia de receptor hormonal de los factores de transcripción. Después de unirse con ácido retinoico, *RARA* puede inducir la expresión de diversos genes. La traslocación 15;17 yuxtapone *PML* con *RARA* en una configuración "cabeza a cola" que está bajo el control transcripcional de *PML*. Tres puntos de rotura distintos en el gen *PML* causan varias isoformas de la proteína de fusión. La proteína de fusión Pml-Rarα tiende a suprimir la transcripción génica y bloquea la diferenciación de las células. Las dosis farmacológicas del ligando Rarα, el ácido retinoico todo *trans* (tretinoína), alivia el bloqueo e induce la diferenciación de las células hematopoyéticas (véase más adelante). Otros ejemplos similares de subtipos moleculares de la enfermedad incluidos en la categoría de AML con anomalías genéticas recurrentes son los caracterizados por los genes de fusión causantes de leucemia *RUNX1-RUNX1T1, CBFB-MYH11, MLLT3-MLL* y *DEK-NUP214*, resultados respectivos de t(8;21), inv(16) o t(16;16), t(9;11) y t(6:9)(p23;q34).

Se agregaron dos entidades provisionales definidas por la presencia de mutaciones génicas, en lugar de anomalías cromosómicas, a la categoría de AML con anomalías genéticas recurrentes: *AML con nucleofosmina mutada* (*fosfoproteína nucleolar B23, numatrina*) (*NPM1*) y *AML con CEBPA mutada*. La AML con mutaciones en la tirosina cinasa 3 relacionada con fms (*FLT3*) no se considera una entidad independiente, aunque la OMS recomienda determinar la presencia de estas mutaciones en pacientes con AML de rasgos citogenéticos normales (CN-AML) porque la duplicación interna en tándem de *FLT3* (ITD) relativamente frecuente tiene un significado pronóstico negativo, por lo que tiene relevancia clínica. *FLT3* codifica un receptor tirosina cinasa importante para el desarrollo de las líneas celulares mieloide y linfoide. Existen mutaciones activadoras de *FLT3* en ~30% de los pacientes adultos con AML causada por ITD en el dominio yuxtamembranoso o mutaciones puntuales del asa activadora de la cinasa (llamadas mutaciones del dominio tirosina cinasa). La activación anormal de la proteína codificada por *FLT3* incrementa la proliferación y las señales antiapoptósicas a la célula progenitora mieloide. *FLT3*-ITD, la más frecuente de las mutaciones en *FLT3*, ocurre sobre todo en pacientes con CN-AML. La importancia de identificar *FLT3*-ITD al momento del diagnóstico se debe al hecho de que no sólo es un factor pronóstico útil, sino que también predice la respuesta a tratamientos específicos, como los inhibidores de la tirosina cinasa que están en investigación clínica.

FACTORES PRONÓSTICOS

Está demostrado que varios factores pronostican el resultado de los pacientes con AML que reciben quimioterapia, y pueden usarse para la estratificación del riesgo y como guía terapéutica.

Hoy en día, los hallazgos cromosómicos al momento del diagnóstico son los factores pronósticos independientes más importantes. Varios estudios clasificaron a los pacientes con riesgo citogenético favorable, intermedio o alto con base en la presencia de alteraciones estructurales y numéricas. Los pacientes con t(15;17) tienen muy buen pronóstico (~85% se cura) y el pronóstico es favorable para los que tienen t(8;21) e inv(16) (~55 se cura), en tanto que aquellos sin alteraciones citogenéticas tienen un riesgo intermedio (curación en ~40%). Los sujetos con cariotipo complejo, t(6;9), inv(3) o –7 tienen un pronóstico muy malo. Se ha sugerido que otro subgrupo citogenético, el de cariotipo monosómico, tiene un impacto adverso en el resultado de pacientes con AML distintos a aquellos con t(15;17), t(8;21), o con inv(16) o t(16;16). El subgrupo de cariotipo monosómico se define por la presencia de al menos dos monosomías autosómicas (pérdida de

cromosomas distintos a X o Y) o una sola monosomía autosómica con otras alteraciones estructurales.

Para pacientes que carecen de anomalías citogenéticas pronósticas, como las de CN-AML, se usan los genes mutados o con expresión alterada para predecir los resultados. Las mutaciones *NPM1* sin presencia concurrente de mutaciones en *FLT3*-ITD y *CEBPA*, sobre todo si existen al mismo tiempo en dos alelos diferentes, pronostican un resultado favorable, en tanto que *FLT3*-ITD predice un mal resultado. Dada la importancia pronóstica demostrada de las mutaciones de *NPM1* y *CEBPA*, y de *FLT3*-ITD, la valoración molecular de estos genes al momento del diagnóstico se incorporó en las guías para el tratamiento de AML de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) y la *European LeukemiaNet* (ELN). También se incorporaron los mismos marcadores en las definiciones de los grupos genéticos del sistema de informe estandarizado de la ELN, que se basan en anomalías citogenéticas y moleculares, y se usan para comparar las manifestaciones clínicas y la respuesta terapéutica entre subgrupos de pacientes publicados en distintos estudios **(cuadro 132-2)**. En fecha más reciente se demostró el impacto pronóstico de los grupos genéticos reconocidos por el sistema de informes de la ELN. Por tanto, estos grupos genéticos también pueden servir para la estratificación del riesgo y la guía terapéutica.

Además de las mutaciones de *NPM1* y *CEBPA*, y *FLT3*-ITD, otras alteraciones moleculares **(cuadro 132-3)** podrían usarse de manera habitual en el futuro para establecer el pronóstico de AML e incorporarse en la clasificación de la OMS y el sistema de informes de la ELN. Entre estos genes mutados pronósticos están los que codifican las tirosina cinasas receptoras (p. ej., el homólogo del oncogén vital de sarcoma felino 4 de Hardy-Zuckerman v-kit [*KIT*]), factores de transcripción (o sea, *RUNX1* y tumor de Wilms 1 [*WT1*]) y modificadores epigenéticos (peines sexuales adicionales, como el regulador de transcripción 1 [*ASXL1*], DNA (citosina-5-)-metiltransferasa 3 α [*DNMT3A*], isocitrato deshidrogenasa 1 (NADP+), isocitrato deshidrogenasa 2 (NADP+) soluble [*IDH1*] y mitocondrial [*IDH2*], metiltransferasa 2A específica de lisina (K) [*KMT2A*, también llamada *MLL*] y tet metilcitosina dioxigenasa 2 [*TET2*]). Aunque las mutaciones *KIT* son casi exclusivas de la CBF AML y tienen un impacto adverso en el pronóstico, los marcadores restantes se informan sobre todo en la CN-AML. Según los análisis de variables múltiples, estas mutaciones génicas influyen en el resultado, de manera independiente de otros factores pronósticos. Sin embargo, para algunos de ellos el impacto pronóstico (p. ej., mutaciones *TET2*) o el tipo de impacto pronóstico (adverso o favorable) (p. ej., *IDH1, IDH2*) se ha detectado en la mayor parte de los estudios publicados, pero no en todos.

Aún no se determina si hay un impacto pronóstico independiente de los genes mutados que se relacione principalmente con alteraciones citogenéticas desfavorables (p. ej., *TP53*) o que se encuentren con una frecuencia relativa baja en pacientes con AML, como los que codifican modificadores epigenéticos (p. ej., el intensificador del complejo 2 represor con *polycomb* de zeste 2 [EZH2]), fosfatasas (p. ej., proteína tirosina fosfatasa no receptor tipo 11 [*PTPN11*]), factores de transcripción putativos (p. ej., proteína 6 del dedo PHD [*PHF6*]), factores de corte y empalme (p. ej., factor auxiliar 1 del RNA nuclear pequeño U2 [*U2SF1*]) y proteínas implicadas en la segregación cromosómica y la estabilidad del genoma (p. ej., mantenimiento estructural de cromosomas 1A [*SMC1A*] o mantenimiento estructural de los cromosomas 3 [*SMC3*]). Por último, otros genes mutados se reconocen como factores predictivos de la respuesta terapéutica a distintos compuestos, no como factores pronósticos; por ejemplo, el homólogo del oncogén viral RAS (v-ras) de neuroblastoma (*NRAS*) y el homólogo del oncogén viral de sarcoma de rata Kirsten (*KRAS*) predicen una mejor respuesta a dosis altas de citarabina en la CBF AML.

Además de las mutaciones génicas, hay informes de que la pérdida de regulación de los niveles de expresión de genes codificantes y de RNA cortos no codificantes (microRNA) aportan información pronóstica (cuadro 132-3). La expresión excesiva de genes como el de leucemia cerebral y aguda citoplásmico (*BAALC*), el homólogo del oncogén del virus E26 de eritroblastosis aviar v-ets (aviar) (*ERG*), meningioma 1 (alterado en la traslocación balanceada) (*MN1*) y el *locus* del complejo MDS1 y EV11 (*MECOM*, también conocido como *EV11*) tiene valor predictivo de un mal resultado, sobre todo en CN-AML. De igual manera, la expresión mal regulada de los microRNA tiene relación con el pronóstico en la AML; los microRNA son moléculas naturales de RNA no codificante que regulan la expresión de proteínas participantes en la diferenciación hematopoyética y las vías de supervivencia mediante la degradación o inhibición de la traducción de los RNA codificantes blanco. La expresión excesiva de *miR-155* y *miR-3151* tiene un efecto adverso en el pronóstico de la CN-AML, en tanto que la expresión excesiva de *miR-181a* predice un desenlace favorable en CN-AML y en la AML con anomalías citogenéticas.

Como los marcadores moleculares pronósticos en la AML no son excluyentes entre sí y a menudo existen al mismo tiempo (>80% de los pa-

CUADRO 132-2 Elaboración de informes estandarizados recomendada por European LeukemiaNet para la correlación de datos citogenéticos y genéticos moleculares en AML con información clínica[a]

Grupo genético	Subgrupos
Favorable	T(8;21)(q22;q22); *RUNX1-RUNX1T1*
	inv(16)(p13.q22) o t(16;16)(p13;q22); *CBFB-MYH11*
	NPM1 mutado sin *FLT3*-ITD (cariotipo normal)
	CEBPA mutado (cariotipo normal)
Intermedio-I	*NPM1* y *FLT3*-ITD mutados (cariotipo normal)
	NPM1 y *FLT3*-ITD tipo nativo (cariotipo normal)
	NPM1 tipo nativo sin *FLT3*-ITD (cariotipo normal)
Intermedio-II	t(9;11)(p11;q23); *MLLT3-MLL*
	Anomalías citogenéticas no clasificadas como favorables ni adversas
Adverso	inv(3)(q21q26.2) o t(3;3)(q21;q26.2); *RPN1-EVI1*
	t(6;9)(p23;q34); *DEK-NUP214*
	t(v;11)(v;q23); con *MLL* reordenado
	–5 o del(5q); –7; abn(17p); cariotipo complejo (≥3 anomalías)

[a] H Döhner *et al.*: Blood 115:453, 210.
Abreviatura: ITD, duplicaciones internas en tándem.

CUADRO 132-3 Marcadores moleculares pronósticos en AML

Símbolo del gen	Localización del gen	Impacto pronóstico
Genes incluidos en la clasificación de la OMS y el sistema de elaboración de informes de ELN		
Mutaciones *NPM1*	5q35.1	Favorable
Mutaciones *CEBPA*	19q13.1	Favorable
FLT3-ITD	13q12	Adverso
Genes que codifican tirosina cinasas receptoras		
Mutación *KIT*	4q12	Adverso
FLT3-ITD	13q12	Adverso
Genes que codifican factores de transcripción		
Mutaciones *RUNX1*	21q22.12	Adverso
Mutaciones *WT1*	11p13	Adverso
Genes que codifican los modificadores epigenéticos		
Mutaciones *ASXL1*	20q11.21	Adverso
Mutaciones *DNMT3A*	2p23.3	Adverso
Mutaciones *IDH* (*IDH1* e *IDH2*)	2q34 y 15q26.1	Adverso
MLL-PTD	11q23	Adverso
Mutaciones *TET2*	4q24	Adverso
Genes mal regulados		
Expresión excesiva de *BAALC*	8q22.3	Adverso
Expresión excesiva de *ERG*	21q22.3	Adverso
Expresión excesiva de *MN1*	22q12.1	Adverso
Expresión excesiva de *EVI1*	3q26.2	Adverso
MicroRNA mal regulados		
Expresión excesiva de *miR-155*	21q21.3	Adverso
Expresión excesiva de *miR-3151*	8q22.3	Adverso
Expresión excesiva de *miR-181a*	1q32.1 y 9q33.3	Favorable

Abreviaturas: AML, leucemia mieloide aguda; ELN, *European LeukemiaNet*; ITD, duplicaciones internas en tándem; PTD, duplicación parcial en tándem; TKD, dominio de tirosina cinasa; OMS, Organización Mundial de la Salud.

cientes tiene dos o más mutaciones génicas pronósticas), ahora se reconoce la probabilidad de que distintas combinaciones de marcadores aporten más información que cada marcador por separado.

Los cambios epigenéticos (p. ej., metilación del DNA) y los microRNA a menudo participan en la regulación anormal de genes implicados en la hematopoyesis, contribuyen al origen de la leucemia y a menudo se relacionan con las mutaciones génicas pronósticas descritas antes. Estos cambios no sólo ofrecen información biológica sobre los mecanismos del origen de la leucemia, también representan información pronóstica independiente. En realidad, se anticipa que con el enorme progreso logrado en la tecnología de secuenciación de DNA y RNA, pronto se descubrirán otras alteraciones genéticas y epigenéticas que contribuirán a la clasificación, a los sistemas de elaboración de informes y a la determinación del riesgo de resultados en pacientes con AML.

Además de las alteraciones citogenéticas y moleculares, hay varios factores más relacionados con el resultado en la AML. La edad al momento del diagnóstico es uno de los factores de riesgo más importantes. La edad avanzada se relaciona con un peor pronóstico, no sólo porque influye en la capacidad para sobrevivir al tratamiento de inducción por las enfermedades concomitantes, sino también porque con cada decenio de edad, un porcentaje más alto de pacientes tiene una enfermedad con mayor resistencia intrínseca. En los ancianos a menudo se observa un periodo sintomático prolongado con citopenias antes del diagnóstico o un antecedente de trastornos hematológicos, incluidas neoplasias mieloproliferativas, y es una característica clínica que se asocia a una tasa más baja de remisión completa (CR, *complete remission*) y menor supervivencia. La tasa de CR es menor en pacientes que tuvieron anemia, leucopenia o trombocitopenia >3 meses antes del diagnóstico de AML, en comparación con sujetos sin ese antecedente. La capacidad de respuesta a la quimioterapia disminuye con la duración de los trastornos antecedentes. La AML que aparece después del tratamiento con compuestos citotóxicos para otras neoplasias malignas casi siempre es difícil de tratar con éxito. Por último, es probable que la AML en pacientes ancianos también tenga un mal resultado por la presencia de distintas características biológicas que aumentan la malignidad de la enfermedad y reducen la probabilidad de respuesta terapéutica. Es más frecuente que las células leucémicas en ancianos expresen la bomba de salida de resistencia a múltiples fármacos 1 (MDR1, *multidrug resistance 1*) que confiere resistencia a los fármacos de origen natural, como las antraciclinas que se incorporan a menudo en el tratamiento inicial. Además, es menos frecuente que los ancianos tengan anomalías citogenéticas favorables [o sea, t(8;21), inv(16) y t(16;16)] y más frecuente que tengan anomalías adversas citogenéticas (p. ej., cariotipos complejos y monosómicos) y moleculares (p. ej., *ASXL1, IDH2, RUNX1, TET2*).

Otros factores que tienen una relación independiente con un peor resultado son un estado de desempeño bajo que influye en la capacidad para sobrevivir al tratamiento de inducción y, por tanto, en la respuesta terapéutica, y un recuento leucocítico alto inicial que en algunas series se considera como factor pronóstico adverso para alcanzar la CR. Entre los pacientes con hiperleucocitosis (>100 000/μL), la hemorragia temprana del SNC y la leucostasis pulmonar contribuyen al mal resultado del tratamiento inicial.

El logro de la CR se relaciona con mejor pronóstico y supervivencia más prolongada. La CR se define después de examinar la sangre y la médula ósea. El recuento de neutrófilos sanguíneos debe ser ≥1 000/μL y la de plaquetas, ≥100 000/μL. La concentración de hemoglobina no se considera para determinar la CR. No debe haber blastocitos circulantes. Aunque pueden detectarse blastocitos raros en la sangre durante la regeneración medular, deben desaparecer en las pruebas sucesivas. La médula ósea debe contener <5% de blastocitos y no debe haber bastones de Auer, tampoco leucemia extramedular. Los pacientes que alcanzan la CR después de un ciclo de inducción tienen mayor duración de la CR que los que necesitan múltiples ciclos.

CUADRO CLÍNICO

Síntomas Por lo general, los pacientes con AML tienen síntomas inespecíficos que inician de manera gradual o súbita, y que son consecuencia de la anemia, leucocitosis, leucopenia, disfunción leucocítica o trombocitopenia. Casi la mitad ha tenido síntomas durante tres meses o menos antes del diagnóstico de leucemia.

La mitad de los pacientes menciona la fatiga como el primer síntoma, pero la mayoría se queja de fatiga o debilidad al momento del diagnóstico. Son frecuentes la anorexia y la pérdida de peso. La fiebre, con o sin infección, es el síntoma inicial en casi 10% de los casos. Los signos de hemostasis anormal (hemorragia, proclividad a las equimosis) son los primeros que se observan en 5% de los pacientes. En ocasiones, el síntoma de presentación son dolor óseo, linfadenopatía, tos inespecífica, cefalea o diaforesis.

Raras veces, los enfermos acuden con síntomas de sarcoma mieloide, que es un tumor consistente en blastocitos mieloides en sitios distintos a la médula ósea. Los sitios afectados con mayor frecuencia son piel, ganglios linfáticos, tubo digestivo, tejido blando y testículo. Esta forma rara de presentación, a menudo caracterizada por alteraciones cromosómicas [p. ej., monosomía 7, trisomía 8, reordenamiento *MLL*, inv(16), trisomía 4, t(8;21)], puede preceder o coincidir con la AML.

Datos físicos A menudo hay fiebre, esplenomegalia, hepatomegalia, linfadenopatía, sensibilidad esternal y evidencia de infección y hemorragia al momento del diagnóstico. La hemorragia de tubo digestivo importante, hemorragia pulmonar o hemorragia intracraneal son más frecuentes en la APL. La hemorragia secundaria a coagulopatía puede ocurrir en la AML monocítica y con grados extremos de leucocitosis o trombocitopenia en otros subtipos morfológicos. Se detectan hemorragias retinianas en 15% de los pacientes. La infiltración de las encías, piel, tejidos blandos o meninges con blastocitos leucémicos al momento del diagnóstico es característica de los subtipos monocíticos y los que tienen anomalías cromosómicas 11q23.

Signos hematológicos Por lo general hay anemia al establecer el diagnóstico y puede ser grave. La gravedad es muy variable, independiente de otros hallazgos hematológicos, esplenomegalia o la duración de los síntomas. La anemia casi siempre es normocítica normocrómica. La eritropoyesis disminuida a menudo da lugar a un recuento bajo de reticulocitos y la supervivencia eritrocítica disminuye por la destrucción acelerada. La hemorragia activa también contribuye a la anemia.

La mediana del recuento leucocítico al hacer el diagnóstico es cercana a 15 000/μL. Entre 25 y 40% de los pacientes tiene recuentos <5 000/μL y 20% tiene recuentos >100 000/μL. Menos de 5% carece de células leucémicas detectables en sangre. La morfología de las células malignas varía en los distintos subgrupos. En la AML, el citoplasma a menudo contiene gránulos primarios (inespecíficos) y el núcleo muestra cromatina fina en encaje con uno o más nucléolos, característicos de las células inmaduras. Los gránulos cilíndricos anormales llamados bastones de Auer no siempre existen, pero cuando están presentes es casi seguro que esté alterado el linaje mieloide **(fig. 132-1)**. Es probable que se detecte hipofunción neutrofílica por la fagocitosis y migración alteradas, o por la presencia de alteraciones morfológicas con lobulación anormal y granulación deficiente.

Los recuentos plaquetarios son <100 000/μL al hacer el diagnóstico en ~75% de los casos, y cerca de 25% tiene cifras <25 000/μL. Puede haber anomalías morfológicas y funcionales de las plaquetas, incluidas formas anormales con granulación alterada e incapacidad de las plaquetas para agregarse o adherirse de manera normal entre sí.

Valoración previa al tratamiento Una vez que se sospecha el diagnóstico de AML, debe hacerse una valoración rápida para iniciar el tratamiento apropiado. Además de aclarar el subtipo de la leucemia, las pruebas iniciales deben valorar la integridad funcional de los principales sistemas orgánicos, incluidos el cardiovascular, los pulmones, hígado y riñones **(cuadro 132-4)**. También deben valorarse los factores que tienen importancia pronóstica, ya sea para alcanzar la CR o para predecir la duración de ésta, antes de iniciar el tratamiento; estos factores incluyen marcadores citogenéticos y moleculares (véase antes). Deben obtenerse células leucémicas de todos los pacientes para conservarlas en frío a fin de usarlas en el futuro, cuando se cuente con pruebas y tratamientos nuevos. En todos los pacientes deben buscarse infecciones.

La mayoría de los enfermos tiene anemia y trombocitopenia en la valoración inicial. La sustitución de los hemoderivados pertinentes debe iniciarse pronto, en caso necesario. Como la disfunción plaquetaria cualitativa o la presencia de una infección aumentan la probabilidad de hemorragia, la evidencia de hemorragia justifica la transfusión plaquetaria inmediata, aun cuando el descenso del recuento plaquetario sea sólo moderado.

Cerca de 50% de los pacientes tiene aumento leve o moderado del ácido úrico sérico en la valoración inicial. Sólo 10% tiene aumentos sustanciales, pero la precipitación renal de ácido úrico y la nefropatía resultante es una complicación grave, aunque infrecuente. El inicio de la quimioterapia puede agravar la hiperuricemia y, por lo general, el alopurinol y la hidratación se inician en cuanto se establece el diagnóstico. La rasburicasa (oxidasa úrica recombinante) también es útil para el tratamiento de la ne-

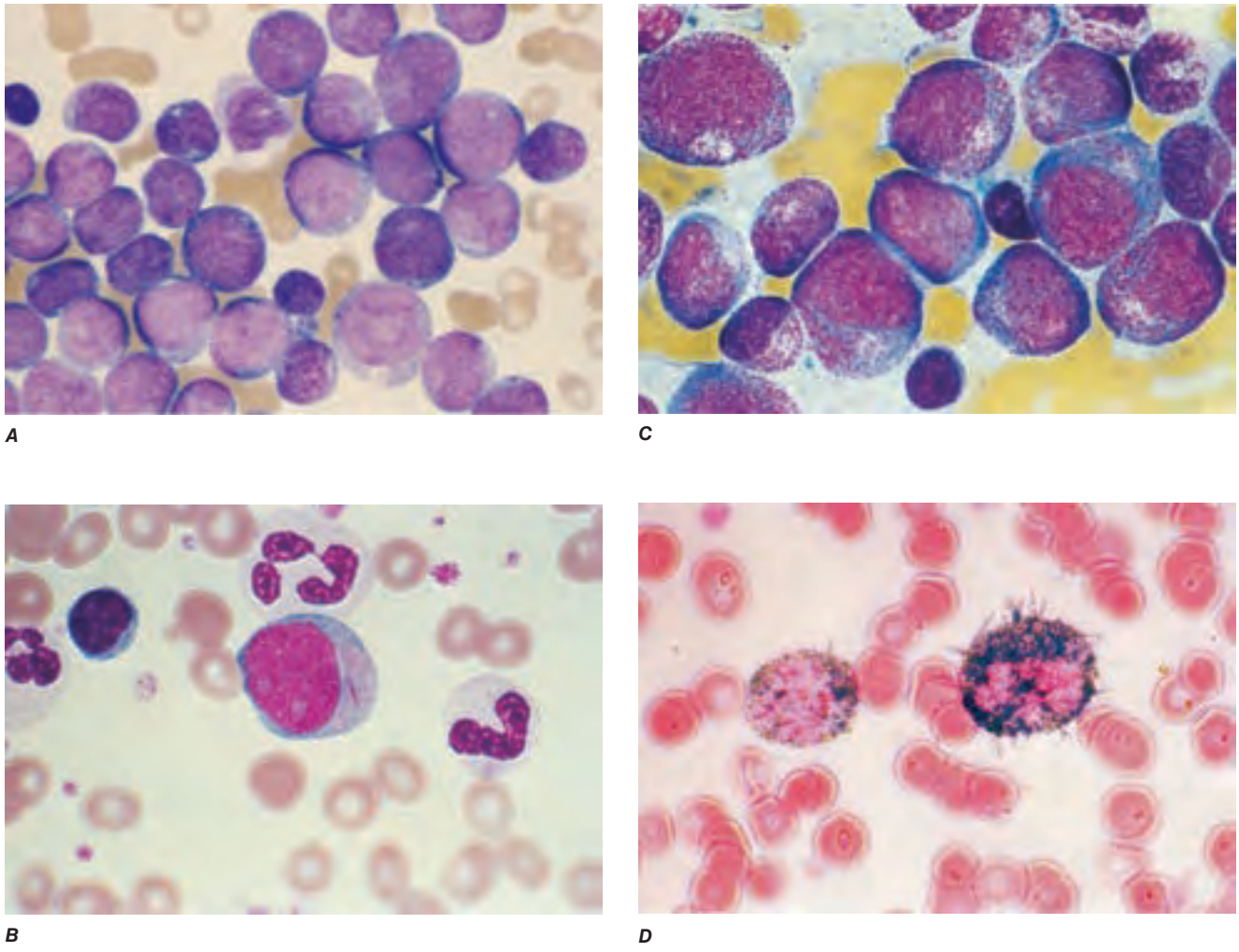


FIGURA 132-1. Morfología de células de leucemia aguda (AML). *A.* Población uniforme de mieloblastos primitivos con cromatina inmadura, nucléolo en algunas células y gránulos citoplásmicos primarios. ***B.*** Mieloblastos leucémicos que contienen un bastón de Auer. ***C.*** Células de leucemia promielocítica con gránulos primarios citoplásmicos prominentes. ***D.*** Tinción de peroxidasa que muestra color azul oscuro característico de la peroxidasa en los gránulos de AML.

fropatía por ácido úrico y a menudo normaliza la concentración sérica de ácido úrico en cuestión de horas con una sola dosis. Las concentraciones altas de lisozima, un marcador de la diferenciación monocítica, pueden producir disfunción tubular renal, lo que agrava otros problemas renales que surgen durante las fases iniciales del tratamiento.

TRATAMIENTO LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA

El tratamiento del paciente con diagnóstico reciente de AML casi siempre se divide en dos fases: inducción y tratamiento posterior a la remisión **(fig. 132-2)**. El objetivo inicial es inducir la CR. Una vez que se logra, debe aplicarse un tratamiento adicional para prolongar la supervivencia y lograr la curación. El tratamiento inductor inicial y el régimen terapéutico posterior a la remisión a menudo se eligen con base en la edad del individuo. La intensificación del tratamiento con quimioterapéuticos habituales, como citarabina y antraciclinas en los pacientes más jóvenes (<60 años) parece aumentar la tasa de curación de la AML. En los pacientes de mayor edad, el beneficio del tratamiento intensivo es motivo de controversia; se buscan estrategias nuevas para seleccionar a los pacientes que respondan al tratamiento y nuevas formas terapéuticas.

QUIMIOTERAPIA DE INDUCCIÓN

Los regímenes habituales para inducir la CR (en pacientes que no tienen APL) consisten en quimioterapia combinada con citarabina y una antraciclina (p. ej., daunorrubicina, idarrubicina, mitoxantrona). La citarabina es un antimetabolito específico para la fase S del ciclo celular que se fosforila dentro de la célula hasta su forma trifosfato activa que interfiere en la síntesis de DNA. Las antraciclinas se intercalan en el DNA. Se cree que su principal modo de acción es la inhibición de la topoisomerasa II, lo que causa roturas en el DNA.

En los adultos más jóvenes (edad <60 años) se usa citarabina en dosis estándar (100 a 200 mg/m^2) en infusión IV continua durante siete días o en dosis más alta (2 g/m^2) por vía IV c/12 h durante seis días. Con las dosis estándar de citarabina, el régimen de antraciclina casi siempre consiste en daunorrubicina (60 a 90 mg/m^2) o idarrubicina (12 mg/m^2) por vía IV los días 1, 2 y 3 (el régimen de 7 y 3). Cuando se usa daunorrubicina, pueden agregarse otros fármacos (p.ej., cladribina).

También está demostrado que los regímenes basados en dosis altas de citarabina inducen tasas altas de CR. Cuando se administra en dosis altas pueden lograrse mayores concentraciones intracelulares de citarabina, lo que satura las enzimas desactivadoras de citarabina y aumenta la concentración intracelular de trifosfato de 1-β-D-arabinofuranilcitosina, el metabolito activo que se incorpora en el DNA. Por tanto, las dosis más altas de este fármaco intensifican la inhibición de la síntesis del DNA y vencen la resistencia a las dosis estándar del mismo. Con las dosis altas de citarabina casi siempre se usan 60 mg/m^2 de daunorrubicina o 12 mg/m^2 de idarrubicina.

Por lo general, la toxicidad hematológica de los regímenes inductores basados en dosis altas de citarabina es mayor que la causada por los regímenes 7 y 3. La toxicidad de las dosis altas de citarabina también incluye alteraciones pulmonares y toxicidad cerebelosa importante y a veces irreversible. Es indispensable mantener la vigilancia estricta de todos los pacientes tratados con dosis altas de citarabina para detectar toxicidad cerebelosa. Deben realizarse pruebas cerebelosas completas

CUADRO 132-4 Valoración diagnóstica inicial y tratamiento de pacientes adultos con AML

Anamnesis
Aumento de fatiga o disminución de la tolerancia al ejercicio (anemia)
Hemorragia excesiva o hemorragia en sitios inusuales (DIC, trombocitopenia)
Fiebres o infecciones recurrentes (neutropenia)
Cefalea, cambios visuales, alteraciones neurológicas no focales (leucemia o hemorragia en el SNC)
Saciedad temprana (esplenomegalia)
Antecedente familiar de AML (síndromes de Fanconi, Bloom o Kostmann, o ataxia-telangiectasia)
Antecedente de cáncer (exposición a alquilantes, radiación, inhibidores de la topoisomerasa II)
Exposiciones laborales (radiación, benceno, productos del petróleo, pinturas, tabaquismo, pesticidas)
Exploración física
Estado de desempeño (factor pronóstico)
Equimosis y rezumamiento de sitios IV (DIC, posible leucemia promielocítica aguda)
Fiebre y taquicardia (signos de infección)
Papiledema, infiltrados retinianos, alteraciones de nervios craneales (leucemia del SNC)
Dentición deficiente, abscesos dentales
Hipertrofia gingival (infiltración leucémica, más frecuente en leucemia monocítica)
Infiltración o nódulos cutáneos (infiltración leucémica, más frecuente en leucemia monocítica)
Linfadenopatía, esplenomegalia, hepatomegalia
Lumbalgia, debilidad de extremidades inferiores [sarcoma granulocítico espinal, más frecuente en pacientes con t(8;21)]
Pruebas de laboratorio y estudios radiográficos
CBC con cuenta diferencial manual
Pruebas químicas (electrolitos, creatinina, BUN, calcio, fósforo, ácido úrico, enzimas hepáticas, bilirrubina, LDH, amilasa, lipasa)
Pruebas de coagulación (tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, fibrinógeno, dímero D)
Serología viral (CMV, HSV-1, varicela-zóster)
Tipo y tamiz de eritrocitos
Tipificación HLA para posible HSCT alogénico
Aspirado y biopsia de médula ósea (morfología, citogenética, citometría de flujo, análisis moleculares para mutaciones *NPM1* y *CEBPA* y *FLT3*-ITD)
Crioconservación de células leucémicas viables
Función miocárdica (ecocardiograma o MUGA)
Radiografía PA y lateral del tórax
Colocación de dispositivo para acceso venoso central
Intervenciones para pacientes específicos
Valoración dental (para los que tienen dentición deficiente)
Punción lumbar (para los que tienen síntomas de afectación del SNC)
MRI espinal de detección (para sujetos con dolor de espalda, debilidad de extremidades inferiores, parestesias)
Referencia a trabajo social para apoyo psicosocial del paciente y su familia
Asesoría para todos los pacientes
Ofrecer a los pacientes información sobre su enfermedad, asesoría financiera y contactos de grupos de apoyo

Abreviaturas: AML, leucemia mieloide aguda; BUN, nitrógeno ureico sanguíneo; CBC, biometría hemática completa; CMV, citomegalovirus; SNC, sistema nervioso central; DIC, coagulopatía intravascular diseminada; HLA, antígeno leucocítico humano; HSCT, trasplante de células madre hematopoyéticas; HSV, virus herpes simple; IV, intravenosa; LDH, deshidrogenasa láctica; MRI, imagen por resonancia magnética; MUGA, ventriculografía isotópica; PA, posteroanterior.

antes de cada dosis y de haber evidencia de toxicidad, se pospone la siguiente dosis de citarabina. Estos efectos tóxicos son más frecuentes en pacientes con nefropatía y en los mayores de 60 años. La toxicidad sustancial de las dosis altas de citarabina restringe el uso de este fármaco en los ancianos con AML.

La incorporación de fármacos nuevos y dirigidos a moléculas específicas en estos regímenes está en investigación. Hay estudios en progreso con pacientes con *FLT3* ITD AML. Es probable que los enfermos con CBF AML se beneficien con la combinación de gemtuzumab ozogamicina, un anticuerpo monoclonal anti-CD33 relacionado con el citotóxico caliqueamicina, con quimioterapia de inducción y consolidación. Este fármaco, aprobado al principio para ancianos con enfermedad recidivante, se retiró del mercado de Estados Unidos a solicitud de la *Food and Drug Administration* por las preocupaciones sobre la toxicidad del producto, que incluye mielosupresión, toxicidad de la infusión y enfermedad oclusiva venosa, además del beneficio clínico de las dosis más altas iniciales recomendadas. Sin embargo, estos resultados recientes alientan y apoyan la reincorporación de este compuesto a los recursos terapéuticos para AML.

En los ancianos (≥60 años), el resultado casi siempre es malo, quizá por la tasa de mortalidad más alta relacionada con el tratamiento de inducción y la frecuencia de enfermedad resistente, sobre todo en pacientes con trastornos hematológicos previos (MDS o síndromes mieloproliferativos), que recibieron quimioterapia para otra neoplasia maligna o que tienen anomalías citogenéticas y genéticas que afectan el resultado clínico. Debe considerarse la inclusión de estas personas en estudios clínicos. Como alternativa, los pacientes ancianos también pueden tratarse con el régimen 7 y 3 con dosis estándar de citarabina e idarrubicina (12 mg/m^2), daunorrubicina (45 a 90 mg/m^2) o mitoxantrona (12 mg/m^2). En pacientes >65 años, las dosis más altas de daunorrubicina (90 mg/m^2) no son provechosas por el incremento en la toxicidad y no se recomiendan. La combinación de gemtuzumab ozogamicina con quimioterapia reduce el riesgo de recaída en pacientes de 50 a 70 años de edad con AML sin tratamiento previo. Por último, puede considerarse el tratamiento con un solo fármaco en ancianos, ya sea con clofarabina o compuestos hipometiladores (5-azacitidina o decitabina). Estos últimos se usan a menudo en enfermos que no toleran tratamientos más intensivos.

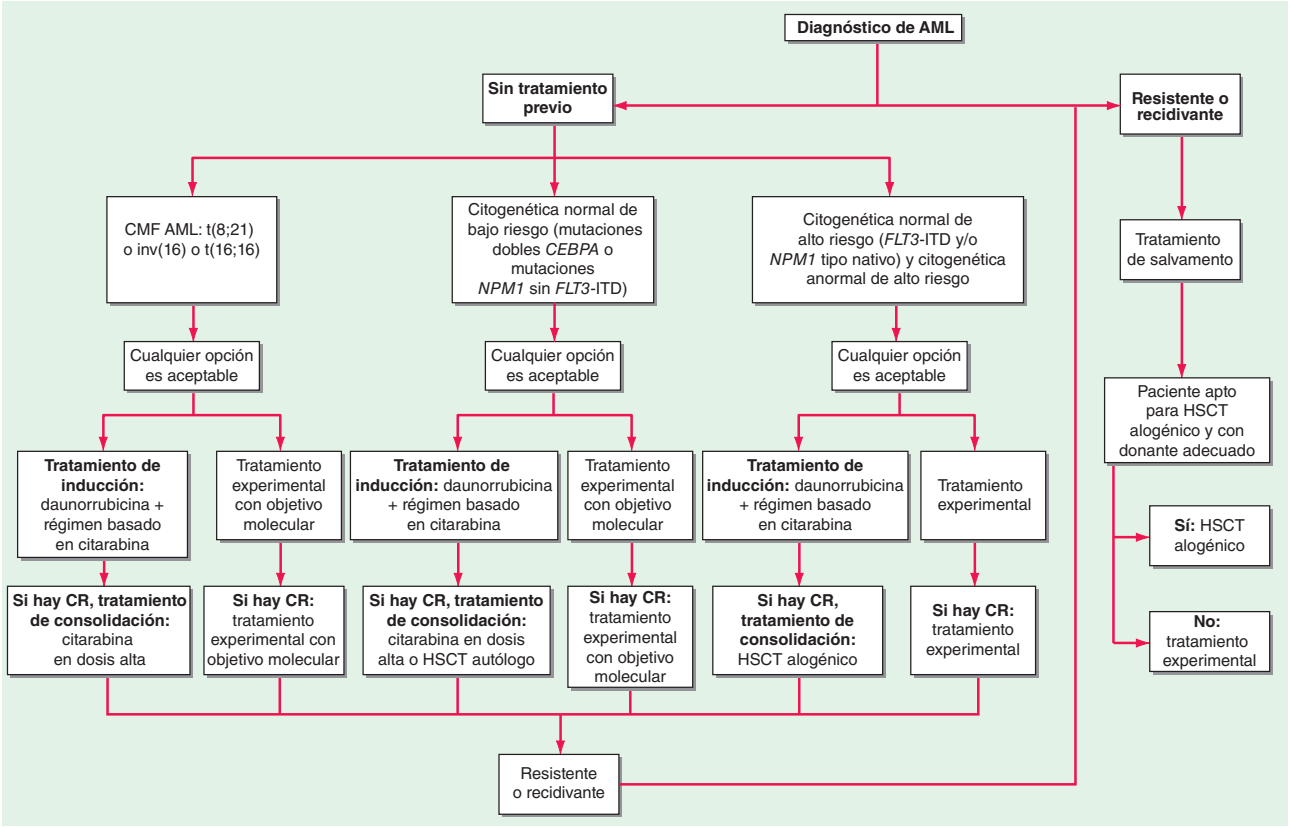


FIGURA 132-2. Diagrama de flujo para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda (AML) recién diagnosticada. Para todas las formas de AML, excepto la leucemia promielocítica aguda (APL), el tratamiento estándar incluye un régimen basado en una infusión de citarabina (100-200 mg/m^2 al día) continua por siete días y un curso de tres días de daunorrubicina (60-90 mg/m^2 al día), con o sin otros fármacos. Puede usarse idarrubicina (12-13 mg/m^2 al día) en lugar de daunorrubicina (no se muestra). Los pacientes que alcanzan la remisión completa (CR) reciben tratamiento de consolidación posterior a la remisión, que incluye cursos secuenciales de citarabina en dosis altas, autotrasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT), HSCT alogénico o tratamientos nuevos basados en el riesgo anticipado de recaída (o sea, tratamiento estratificado por riesgo). Los pacientes con APL (véase tratamiento en el texto) casi siempre reciben regímenes basados en tretinoína y trióxido de arsénico, con o sin quimioterapia basada en antraciclina y quizá mantenimiento con tretinoína. CBF, factor de unión central; ITD, duplicaciones internas en tándem.

Si después de un ciclo del régimen 7 y 3 como quimioterapia de inducción, se documenta la persistencia de la leucemia, el paciente casi siempre se trata de nuevo con los mismos fármacos (citarabina y la antraciclina) durante cinco y dos días, respectivamente. Sin embargo, la recomendación de los autores en estas circunstancias es considerar el cambio de tratamiento.

TRATAMIENTO POSTERIOR A LA REMISIÓN

La inducción de una primera CR duradera es crucial para la supervivencia sin enfermedad en la AML. Sin embargo, sin tratamiento adicional, todos los pacientes recaen. Por tanto, el tratamiento posterior a la remisión está diseñado para erradicar las células leucémicas, a fin de prevenir la recurrencia y prolongar la supervivencia. El tipo de tratamiento posterior a la remisión en la AML a menudo se basa en la edad y en el riesgo citogenético y molecular.

Para los individuos más jóvenes, la mayoría de los estudios incluye quimioterapia intensiva y alotrasplante o autotrasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*). En el periodo posterior a la remisión, las dosis altas de citarabina en tres o cuatro ciclos son más efectivas que las dosis estándar del fármaco. Por ejemplo, el *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) comparó la duración de la CR en pacientes asignados al azar después de la remisión para recibir cuatro ciclos de citarabina en dosis altas (3 g/m^2 c/12 h los días 1, 3 y 5), intermedias (400 mg/m^2 por cinco días en infusión continua) o estándar (100 mg/m^2 al día por cinco días en infusión continua). Se demostró un efecto dosis-respuesta para citarabina en pacientes con AML ≤60 años de edad. La dosis alta de citarabina produjo una prolongación significativa de la CR y aumentó el porcentaje de individuos curados con citogenética favorable [t(8;21) e inv(16)] y normal, pero no tuvo un efecto significativo en pacientes con otros cariotipos anormales. Como se explicó, las dosis altas de citarabina son más tóxicas en los pacientes geriátricos. Por tanto, en este grupo de edad, para los sujetos sin CBF AML, se ha intentado la exploración de regímenes de quimioterapia atenuada. Sin embargo, como el resultado en los pacientes ancianos es mala, debe considerarse mucho el HSCT alogénico, cuando sea factible. El tratamiento posterior a la remisión también es una posibilidad para introducir nuevos fármacos **(cuadro 132-5)**.

El HSCT autólogo precedido por uno o dos ciclos de citarabina en dosis altas también es una opción para el tratamiento intensivo de consolidación. En general, el HSCT autólogo se ha usado en pacientes con AML en el contexto de un estudio clínico o cuando el riesgo de quimioterapia intensiva repetitiva representa un mayor riesgo que el HSCT autólogo (p. ej., en pacientes con aloinmunización plaquetaria grave) o cuando se consideran otros factores, como la edad, enfermedades concomitantes y fecundidad.

El HSCT alogénico se usa en pacientes <70 a 75 años con un donante con antígeno leucocítico humano (HLA, *human leucocyte antigen*) compatible y con rasgos citogenéticos de alto riesgo. Algunos enfermos de alto riesgo también se consideran para trasplante de donantes alternativos (p. ej., donante no familiares no compatibles, familiares haplo-idénticos y donante de cordón umbilical no relacionados). En individuos con CN-AML y rasgos moleculares de alto riesgo como *FLT3*-ITD, es mejor aplicar el HSCT alogénico en el contexto de estudios clínicos porque se desconoce el impacto del tratamiento enérgico en el resultado. Para los pacientes de edad más avanzada, se explora el HSCT alogénico de intensidad baja.

Los estudios que comparan la quimioterapia intensiva con el HSCT autólogo o alogénico muestran mayor duración de la remisión con el HSCT alogénico que con el HSCT autólogo o la quimioterapia sola. Sin embargo, la supervivencia general casi nunca es distinta; el mejor control de la enfermedad con el HSCT alogénico se elimina con el aumento de la toxicidad letal. En realidad, la recaída después del HSCT alogénico ocurre sólo en un pequeño porcentaje de sujetos, pero la toxicidad del tratamiento es alta; las complicaciones incluyen enfermedad oclusiva venosa, enfermedad injerto contra hospedador (GVHD, *graft-versus-host disease*) e infecciones. El HSCT autólogo puede administrarse a pacientes jóvenes y ancianos, y emplea los mismos regímenes preparatorios. Después, los enfermos reciben sus propias células madre ob-

CUADRO 132-5 Algunos fármacos en estudio para el tratamiento de la leucemia mieloide aguda

Clase de fármacos	Ejemplos de compuestos de la clase
Inhibidores de proteínas mutantes	
Inhibidores de tirosina cinasa	Dasatinib, midostaurina, quizartinib, sorafenib
Inhibidor de mutación *IDH2*	AG-221
Compuestos con objetivo epigenético	
Desmetiladores	S100 (dinucleótido de decitabina), azacitidina oral
Inhibidores de la histona desacetilasa	Ácido hidroxámico suberoilanilida (SAHA), MS272, LBH589
Inhibidores de la proliferación celular	
Inhibidores del ciclo celular	Flavopiridol, CYC202 (R-roscovitina), SNS-032
Inhibidores de la farnesilo transferasa	R225777, SCH66336
Inhibidores de aurora	AZD1152, MLA-8237, AT9283
Inhibidores de la síntesis y degradación de proteínas	
Inhibidores aminopeptídicos	Tosedostat
Antagonistas HSP-90	17-Alilaminogeldanamicina (17-AAG), DMAG o derivados
Inhibidores de la enzima activadora de Nedd8 (NAE)	MLN4924
Compuestos citotóxicos	
Análogos de nucleósidos	Clofarabina, troxacitabina, elacitarabina, sapacitabina
Compuestos con mecanismos inmunitarios	
Anticuerpos	CSL362 (anti-CD123), anti-CD33 (SGN33), anti-KIR
Inmunomoduladores	Lenalidomida, interleucina-2, dihidrocloruro de histamina

tenidas durante la remisión. La toxicidad en el HSCT autólogo es relativamente baja (tasa de mortalidad de 5%), pero la tasa de recidiva es más alta que con el HSCT alogénico por la ausencia del efecto del injerto contra la leucemia (GVL, *graft-versus-leukemia*) que se observa con el HSCT alogénico y la posible contaminación de las células madre autólogas con células tumorales residuales.

Al final, los factores pronósticos ayudan a seleccionar el tratamiento posterior a la remisión adecuado en los pacientes con la primera CR. La estrategia de los autores consiste en HSCT alogénico en la primera CR para sujetos con rasgos citogenéticos o genotipo favorables (p. ej., los que no tienen mutaciones bialélicas *CEBPA* o mutaciones *NPM1* sin *FLT3*-ITG) u otros factores de alto riesgo (p. ej., antecedente de trastorno hematológico o falta de remisión con un solo curso de inducción). Si no hay un donante con HLA adecuado, se consideran las estrategias terapéuticas experimentales. En realidad, el tratamiento posterior a la remisión también es una circunstancia que permite introducir nuevos fármacos (cuadro 132-5). Como *FLT3*-ITD puede suprimirse con inhibidores nuevos emergentes, siempre que sea posible los pacientes con esta anomalía molecular deben considerarse para estudios clínicos con estos compuestos.

Los pacientes que tienen CBF AML favorable [o sea, t(8;21), inv(16) o t(16;16)] se tratan con dosis altas repetidas de citarabina, que produce una frecuencia alta de curación sin la morbilidad del trasplante. Entre los pacientes con AML y t(8;21) e inv(16), los que tienen mutaciones *KIT*, que confieren un peor pronóstico, pueden considerarse para estudios experimentales nuevos, incluidos los de inhibidores de la tirosina cinasa. Se informa que la inclusión de gemtuzumab ozogamicina en los regímenes de quimioterapia de inducción y consolidación es provechosa en este subgrupo de pacientes.

Para los pacientes con CR morfológica, pueden realizarse inmunofenotipificación para detectar poblaciones diminutas de blastocitos o pruebas moleculares sensibles (p. ej., reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa [RT-PRC, *reverse transcriptase polymerase chain reaction*]) para detectar anomalías (p. ej., mutación *NPM1*, los transcriptos de CBF AML *RUNX1/RUNX1T1* y *CBFB/MYH11*, el transcrito de APL *PML/RARA*) y la citogenética en metafase menos sensible o la prueba citogenética en interfase mediante hibridación con fluorescencia *in situ* (FISH, *fluorescence* in situ *hybridization*) para detectar alteraciones citogenéticas relacionadas con AML; con esto es posible valorar si hay enfermedad residual mínima (MRD, *minimal residual disease*) que tenga relevancia clínica en puntos temporales secuenciales durante o después del tratamiento. La detección de MRD puede ser un elemento discriminador confiable entre los pacientes que continuarán en CR y los que están destinados a la recurrencia de la enfermedad y, por tanto, necesitan una intervención terapéutica temprana antes que ocurra la recaída clínica. Aunque la valoración de MRD en la médula ósea y en sangre durante la CR es una medida habitual en la clínica para anticipar la recaída clínica e iniciar el tratamiento de salvamento oportuno de los pacientes con APL, para otros subtipos citogenéticos y moleculares de AML, ésta es un área de investigación vigente.

ATENCIÓN DE APOYO

Las medidas diseñadas para apoyar a los pacientes durante varias semanas de neutropenia y trombocitopenia son determinantes para el éxito del tratamiento de la AML. Los individuos con AML deben tratarse en centros expertos en medidas de apoyo. En cuanto el paciente con diagnóstico nuevo de AML se estabilice, debe instalarse un catéter auricular derecho de luz múltiple, que se usará después para administrar fármacos intravenosos y transfusiones, así como para extraer sangre.

El apoyo adecuado y rápido del banco de sangre es crucial para el tratamiento de la AML. Las transfusiones plaquetarias se administran según se necesite para mantener un recuento plaquetario ≥10 000/μL. El recuento plaquetario debe mantenerse en niveles más altos en pacientes febriles y durante los episodios de hemorragia activa por DIC. Los individuos que obtienen pequeños incrementos del recuento plaquetario después de la transfusión se benefician con la administración de plaquetas de donantes con HLA compatible. Deben hacerse transfusiones de eritrocitos para mantener la hemoglobina >80 g/L (8 g/100 mL) en ausencia de hemorragia activa, DIC o insuficiencia cardiaca congestiva, que exigen concentraciones más altas de hemoglobina. Deben usarse hemoderivados de los que se eliminan de los leucocitos por filtración para evitar o retrasar la aloinmunización, así como las reacciones febriles. Los hemoderivados siempre deben radiarse para prevenir la GVDH causada por la transfusión. Deben usarse hemoderivados negativos para citomegalovirus (CMV) en pacientes seronegativos para CMV que sean prospectos para el HSCT alogénico. Los productos sin leucocitos también son efectivos para estos pacientes si no se cuenta con hemoderivados negativos para CMV.

La neutropenia (neutrófilos <500/μL o <1 000/μL con probabilidad de descenso a <500/μL en las siguientes 48 h) puede ser parte del cuadro clínico inicial o un efecto secundario de la quimioterapia en el paciente con AML. Por tanto, las complicaciones infecciosas se mantienen como la principal causa de morbilidad y muerte durante la quimioterapia de inducción y posterior a la remisión de AML. Es probable que sea provechosa la profilaxis antibacteriana (p. ej., quinolonas) y antimicóticas (p. ej., posaconazol) en ausencia de fiebre. Si el individuo es seropositivo para virus herpes simple o varicela-zóster, debe iniciarse profilaxis antiviral (p. ej., aciclovir, valaciclovir).

La mayoría de los pacientes con AML experimenta fiebre, pero las infecciones se documentan sólo en la mitad de los pacientes febriles. El inicio temprano de antibacterianos de amplio espectro y antimicóticos ha reducido mucho el número de pacientes que muere por complicaciones infecciosas **(cap. 104)**. Es preciso instituir un régimen antibiótico adecuado para bacterias gramnegativas al inicio de la fiebre en un paciente neutropénico después de la valoración clínica, que incluye exploración física completa con inspección del sitio de salida del catéter permanente y examen perirrectal, además de obtención de muestras para cultivo y radiografías centradas en documentar la causa de la fiebre. Los regímenes antibióticos específicos deben basarse en los datos de sensibilidad antibiótica obtenidos de la institución en la que se trata al paciente. Los regímenes antibióticos empíricos aceptables son monoterapia con imipenem-cilastatina, meropenem, piperacilina/tazobactam o una cefalosporina de amplio espectro con cobertura contra pseudomonas (cefepima o ceftazidima). En los casos complicados o resistentes debe considerarse la combinación de un aminoglucósido con una penicilina contra pseudomonas (p. ej., piperacilina) o un aminoglucósido combinado con una cefalosporina de amplio espectro con efecto contra pseudomonas. De ser posible, hay que evitar los aminoglucósidos en sujetos con insuficiencia renal. Debe agregarse vancomicina al régimen empírico en pacientes neutropénicos con infecciones relacionadas con el catéter; con hemocultivos positivos para

bacterias grampositivas antes de la identificación final y pruebas de susceptibilidad; en caso de hipotensión o choque, o en caso de colonización confirmada con neumococos resistentes a penicilina y cefalosporina o de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. En situaciones especiales en las que se documenta la escasa susceptibilidad a vancomicina, resistencia a la vancomicina o toxicidad por este fármaco, es necesario considerar otras opciones, como linezolida, daptomicina y quinupristina/dalfopristina.

Deben considerarse la caspofungina (o una equinocandina similar), voriconazol o anfotericina B liposómicas para el tratamiento antimicótico, si la fiebre persiste cuatro a siete días después de iniciar antibioticoterapia empírica. La anfotericina B se usa desde hace mucho para el tratamiento antimicótico. Aunque las formulaciones liposómicas han mejorado el perfil de toxicidad de este fármaco, su empleo se ha limitado a situaciones con alto riesgo o confirmación de infecciones por mohos. La caspofungina está aprobada para el tratamiento antimicótico empírico. El voriconazol también tiene eficacia equivalente y menor toxicidad que la anfotericina B. Los antibacterianos y antimicóticos deben continuarse hasta que se resuelva la neutropenia, sin importar si se identificó una fuente específica de la fiebre.

Los factores de crecimiento hematopoyéticos recombinantes se incorporaron en estudios clínicos de AML. Estos estudios se diseñaron para reducir la tasa de infección después de la quimioterapia. Tanto G-CSF como el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) reducen la mediana de tiempo hasta la recuperación de los neutrófilos. Sin embargo, esta velocidad acelerada de recuperación neutrofílica no suele traducirse en reducciones significativas de las tasas de infección ni en hospitalizaciones más breves. En la mayoría de los estudios con asignación al azar, ni G-CSF ni GM-CSF han podido mejorar la tasa de CR, la supervivencia sin enfermedad o supervivencia general. Aunque los blastocitos de AML tienen receptores para G-CSF y GM-CSF, la eficacia terapéutica no aumenta ni se inhibe con estos fármacos. El uso de factores de crecimiento como medida de apoyo para los pacientes con AML es motivo de controversia. Los autores están a favor de su empleo en ancianos con evolución complicada, los que reciben regímenes intensivos después de la remisión, enfermos con infecciones no controladas y los que participan en estudios clínicos.

TRATAMIENTO PARA AML RESISTENTE O RECIDIVANTE

Con el régimen 7 y 3, 65 a 75% de los pacientes jóvenes y 50 a 60% de los enfermos ancianos con AML primaria alcanzan la CR. Dos tercios logran la CR después de un solo curso terapéutico y un tercio necesita dos cursos. De los pacientes que no alcanzan la CR, alrededor de 50% tiene leucemia resistente a fármacos y el otro 50% no llega a la CR por complicaciones letales de aplasia medular o recuperación inadecuada de las células madre normales. En los individuos con enfermedad resistente después de la inducción, debe considerarse el tratamiento de salvamento, de preferencia en estudios clínicos, antes de recibir el HSCT alogénico casi siempre administrado a los pacientes que alcanzan un estado sin enfermedad. Como estas personas casi nunca se curan, aunque alcancen una segunda CR con la quimioterapia de salvamento, el HSCT alogénico es un paso terapéutico necesario.

En enfermos que recaen después de la CR; la duración de la primera CR predice la respuesta a la quimioterapia de salvamento; los pacientes con una primera CR más prolongada (>12 meses) casi siempre tienen una recidiva de enfermedad sensible a fármacos y tienen la oportunidad de alcanzar una CR, incluso con la misma quimioterapia con la que se indujo la primera remisión. El que la CR inicial se haya logrado con uno o dos cursos de quimioterapia y el tipo de tratamiento posterior a la remisión, también predicen el logro de una segunda CR. Como sucede con las personas con enfermedad resistente, aquellos con enfermedad recidivante rara vez se curan con la quimioterapia de salvamento. Por tanto, las personas que al final obtienen una segunda CR y son elegibles para HSCT alogénico, deben someterse al trasplante.

Como el logro de una segunda CR con el tratamiento de salvamento habitual es infrecuente, sobre todo en pacientes con recaída rápida después de la primera CR (<12 meses), estos sujetos y los que carecen de donantes con HLA compatible o que no son prospectos para el HSCT alogénico deben considerarse para estrategias innovadoras en estudios clínicos (cuadro 132-5). El descubrimiento de nuevas mutaciones y mecanismos de origen de la leucemia que podrían representar objetivos terapéuticos factibles ha impulsado el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos. Además de los inhibidores de la cinasa para AML con mutaciones en *FLT3* y *KIT*, hay otros compuestos que se evalúan en estudios clínicos, como los que se dirigen contra la actividad anormal de las proteínas mutantes (p. ej., inhibidores de IDH2) o contra los mecanismos biológicos epigenéticos mal regulados (p. ej., inhibidores de la histona desacetilasa y DNA metiltransferasa), la proliferación celular (p. ej., inhibidores de la farnesilo transferasa), síntesis de proteínas (p. ej., inhibidores de aminopéptidos, del plegamiento de proteínas (p. ej., inhibidores de la proteína de choque de calor) y la ubiquitinación, o con mecanismos citotóxicos nuevos (p. ej., clofarabina, sapacitabina). Además, también se investigan estrategias con anticuerpos dirigidos contra los blastocitos de leucemia expresados a menudo (p. ej., CD33) o células iniciadoras de leucemia (p. ej., CD123) y agentes inmunomoduladores (p. ej., lenalidomida). Una vez que se haya demostrado la seguridad y actividad de cada uno de estos fármacos de manera individual, debe continuarse con la investigación de combinaciones con otros compuestos dirigidos a moléculas específicas y con quimioterapia.

TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA PROMIELOCÍTICA AGUDA

La APL es un subtipo de AML curable y cerca de 85% de los enfermos logra la supervivencia prolongada con las estrategias actuales. Desde hace tiempo está demostrado que la APL responde a la citarabina y daunorrubicina, pero los pacientes tratados antes con estos fármacos solos a menudo murieron por la DIC inducida por la liberación de componentes de los gránulos de las células leucémicas afectadas por la quimioterapia. Sin embargo, el pronóstico de los pacientes con APL ha cambiado mucho de adverso a favorable con la introducción de la tretinoína, un fármaco oral que induce la diferenciación de las células leucémicas portadoras de t(15;17), en las que se destruye el gen *RARA* que codifica un receptor para ácido retinoico. La tretinoína disminuye la frecuencia de DIC, pero causa otra complicación llamada síndrome por diferenciación de APL. Ocurre en las primeras tres semanas del tratamiento, se caracteriza por fiebre, retención de líquido, disnea, dolor torácico, infiltrados pulmonares, derrames pleural y pericárdico, e hipoxemia. El síndrome se relaciona con la adhesión de células neoplásicas diferenciadas al endotelio vascular pulmonar. Los glucocorticoides, quimioterapia y medidas de apoyo pueden ser efectivos para el tratamiento del síndrome por diferenciación de la APL. Cuando el síndrome es grave, es necesario interrumpir la tretinoína por un tiempo (p. ej., pacientes en quienes aparece insuficiencia renal o que ameritan ingreso a la unidad de cuidados intensivos por dificultad respiratoria). La tasa de mortalidad del síndrome es cercana al 10 por ciento.

La tretinoína (45 mg/m^2 al día por vía oral hasta que se documente la remisión) más quimioterapia concurrente basada en una antraciclina (p. ej., idarrubicina o daunorrubicina) parece el tratamiento más efectivo para APL; produce tasas de CR de 90 a 95%. La importancia de la citarabina en el tratamiento para inducción y consolidación de APL es controvertido. Aunque no está demostrado que la adición de citarabina aumente la tasa de CR, al parecer disminuye el riesgo de recidiva. Después de alcanzar la CR, los pacientes deben recibir al menos dos ciclos de quimioterapia basada en una antraciclina.

El trióxido de arsénico tiene actividad antileucémica importante y está en estudio como parte del tratamiento inicial en estudios clínicos en APL. En un estudio con asignación al azar, el trióxido de arsénico mejoró el resultado cuando se usó después de lograr la CR y antes de la consolidación con la quimioterapia basada en antraciclina. Los individuos que reciben trióxido de arsénico tienen riesgo de síndrome por diferenciación de APL, sobre todo cuando se administra durante el régimen de inducción o salvamento después de la recaída de la enfermedad. Además, el trióxido de arsénico puede prolongar el intervalo QT, lo que incrementa el riesgo de arritmias cardiacas.

Debido al progreso realizado en la APL que permite tasas altas de curación, en años recientes el objetivo ha sido identificar a los pacientes con riesgo bajo de recaída (o sea, los que tienen un recuento leucocítico ≤10 000/μL), en los que se intenta disminuir la magnitud del tratamiento administrado e identificar a los que tienen mayor riesgo de recaída (o sea, aquellos con recuentos leucocíticos ≥10 000/μL), en los que pueden elaborarse nuevas estrategias para aumentar la curación. Un estudio comparó el estándar de referencia (tretinoína más quimioterapia) en la APL sin riesgo alto recién diagnosticada con una combinación de tretinoína y trióxido de arsénico, sin quimioterapia. Se demostró un resultado equivalente en los dos grupos, y es probable que el régimen sin quimioterapia se convierta en un nuevo estándar para los pacientes con APL sin riesgo alto.

Las combinaciones de tretinoína, trióxido de arsénico, quimioterapia y gemtuzumab ozogamicina producen respuestas favorables en pacientes con APL de riesgo alto al momento del diagnóstico.

La valoración de la enfermedad residual mediante amplificación con RT-PCR del producto quimérico del gen t(15;17) *PML-RARA* después del ciclo final de quimioterapia es un paso importante en el tratamiento de pacientes con APL. La desaparición de esta señal se relaciona con supervivencia prolongada sin enfermedad; su persistencia documentada en dos pruebas consecutivas realizadas con dos semanas de separación siempre predice la recaída. La vigilancia secuencial de RT-PCR para *PML-RARA* ahora se considera un estándar para la vigilancia posterior a la remisión, sobre todo en pacientes de alto riesgo.

El beneficio del tratamiento de mantenimiento con tretinoína está documentado en algunos estudios, pero no en otros. Por tanto, el uso de tretinoína depende de cuál régimen se usó para la inducción y consolidación, y de la categoría de riesgo de los pacientes; los que tienen enfermedad de alto riesgo parecen beneficiarse más de la terapéutica de mantenimiento.

Los sujetos con recaída molecular, citogenética o clínica deben salvarse con trióxido de arsénico, con o sin tretinoína; produce respuestas significativas hasta en 85% de los casos y puede ir seguido de HSCT autólogo o, con menor frecuencia y sobre todo si la RT-PCR resulta positiva para *PML-RARA*, HSCT alogénico.

133 Leucemia mieloide crónica

Hagop Kantarjian, Jorge Cortes

La leucemia mieloide crónica (LDL, *Chronic myeloid leukemia*) es un trastorno clonal de las células madre hematopoyéticas. La enfermedad es causada por productos génicos químericos de *BCR-ABL1*, una tirosina cinasa constitutivamente activa, es consecuencia de la traslocación equilibrada recíproca entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22, t(9;22)(q34;q11.2), que desde el punto de vista citogenético se detecta como cromosoma Philadelphia (Ph) (**fig. 133-1**). Sin tratamiento, la evolución de la CML puede ser displásica o trifásica, con una fase temprana de evolución lenta o fase crónica, seguida a menudo de una fase acelerada y una fase blástica terminal. Antes de la era de los inhibidores de la tirosina cinasa (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) de BCR-ABL1 la mediana de supervivencia en CML era de tres a siete años y la tasa de supervivencia a 10 años era ≤30%. En el año 2000 se introdujo el tratamiento para CML; los TKI revolucionaron el tratamiento, la evolución y pronóstico de la CML. Hoy en día la tasa de supervivencia calculada a 10 años con mesilato de imatinib, el primer BCR-ABL1 TKI aprobado es de 85%. El trasplante de células madre (SCT, *stem cell transplantation*) alógenas, una terapia riesgosa pero curativa, se ofrece como tratamiento de segunda o tercera línea después del fracaso terapéutico de los TKI.

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

La CML representa 15% de todos los casos de leucemia. Hay una ligera preponderancia en varones (razón varones:mujeres, 1.6:1). La mediana de edad al momento del diagnóstico es de 55 a 65 años. Es poco común en niños; sólo 3% de los pacientes con CML tienen <20 años de edad. La incidencia de CML se aumenta con lentitud con la edad, con un incremento más notable después de los 40 a 50 años; la incidencia anual es de 1.5 casos por 100 000 individuos. En Estados Unidos, esto se traduce en 4 500 a 5 000 nuevos casos por año. La incidencia de CML no ha cambiado a lo largo de varias décadas. Por extrapolación, la incidencia anual mundial de CML es de casi 100 000 casos. Con una mediana de supervivencia a seis años antes del año 2000, la prevalencia de la enfermedad en Estados Unidos era de 20 000 a 30 000 casos. Con el tratamiento con TKI, la mortalidad anual se disminuyó de 10 a 20% hasta casi 2%. Por tanto, es de esperarse que la prevalencia de CML en Estados Unidos continúe incrementándose (casi 80 000 casos en el año 2013) y que alcance una meseta de casi 180 000 casos para el año 2030. La prevalencia mundial dependerá de la penetración del tratamiento con TKI y su efecto en la reducción de la mortalidad anual mundial. De manera ideal, con una penetración plena del tratamiento con TKI la prevalencia mundial alcanzará una meseta de 35 veces la incidencia o casi 3 millones de pacientes.

ETIOLOGÍA

No existen asociaciones familiares en CML. El riesgo de desarrollarla no se incrementa en mellizos monocigotos o en familiares de pacientes. No se han identificado agentes causales y no existen asociaciones con exposición a benceno u otras toxinas, fertilizantes, insecticidas por virus. La CML no es una leucemia secundaria frecuente después del tratamiento para otros cánceres con fármacos alquilantes, radiación o ambos. La exposición a radiaciones ionizantes (p. ej., accidentes nucleares, tratamiento con radiación para espondilitis anquilosante o cáncer cervicouterino) ha incrementado el riesgo de CML, con cifras máximas cinco a 10 años después de la exposición y relacionado con las dosis. La mediana de tiempo para el desarrollo de CML en sobrevivientes de la bomba atómica fue de 6.3 años. Después del accidente de Chernóbil, la incidencia de CML no se incrementó, lo que sugiere que sólo dosis grandes de radiación pueden causarla. Con la protección adecuada, el riesgo de CML no se incrementa en individuos que trabajan en la industria nuclear o entre radiólogos en fechas recientes.

FISIOPATOLOGÍA

La mutación t(9;22) (q34;q11.2) está presente en más de 90% de los casos de CML clásica. Es consecuencia de la traslocación recíproca equilibrada entre los brazos largos de los cromosomas 9 y 22. Se presenta en células hematopoyéticas (mieloides, eritroides, megacariocitos, inmunocitos; menos a menudo en linfocitos B maduros; muy rara en linfocitos T maduros pero no en células del estroma), pero no en otras células del cuerpo humano. Como consecuencia de la traslocación, secuencias del DNA del oncogén celular *ABL1* sufren traslocación al gen de la siguiente zona de conglomerados del sitio de rotura (*BCR*, *breakpoint cluster region*) en el cromosoma 22, generando un oncogén híbrido, *BCR-ABL1*. Este gen de fusión codifica una proteína nueva de peso molecular de 210 kDa, conocida como $p210^{BCR\text{-}ABL1}$ (fig. 133-1*B*). Esta oncoproteína BCR-ABL1 muestra una actividad constitutiva de cinasa que ocasiona la proliferación excesiva y disminución de la apoptosis de las células de CML, impulsándolas a tener ventajas en el crecimiento en comparación con sus contrapartes normales. Con el paso del tiempo, se suprime la hematopoyesis normal pero pueden persistir células madre normales, que pueden resurgir después del tratamiento eficaz, por ejemplo con TKI. En la leucemia linfocítica aguda (ALL, *acute lymphocytic leukemia*) positiva para cromosoma Philadelphia en casos poco comunes de CML, el punto de rotura en *BCR* es más centromérico, en una región denominada región menor de *BCR* (*mBCR*). Como consecuencia, una secuencia más corta de *BCR* se fusiona con *ABL1*, con una oncoproteína BCR-ABL1 más pequeña, $p190^{BCR\text{-}ABL1}$. Cuando ocurre una CML positiva para cromosoma Philadelphia, esta traslocación puede predecir peores resultados. Ocurre un tercer punto de rotura en *BCR*, telomérico con respecto a la región *BCR*, que se denomina *micro-BCR* (μ-BCR). Esto causa yuxtaposición de un fragmento más grande del gen *BCR* a ABL1 y produce una proteína más grande, $p230^{BCR\text{-}ABL1}$, que se asocia con una evolución más lenta de CML.

La activación constitutiva de *BCR-ABL1* ocasiona autofosforilación y activación de múltiples vías que modifican la transcripción genética, la apoptosis, la organización esquelética y la degradación de las proteínas inhibidoras. Estas vías de traducción pueden afectar a RAS, las cinasas de proteína activadas por mitógeno (MAP), los productores de señales y activadores de la transcripción (STAT), la fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3k), MYC y otros. Tales interacciones median sobre todo la fosforilación a través de tirosina y requieren la unión de BCR-ABL1 a las proteínas adaptadoras como GRB-2, CRK, proteína similar a CRK (CRK-L) y proteínas que contienen homología Src (SHC). Los BCR-ABL1 TKI se unen al dominio de cinasa (KD) de *BCR-ABL1*, con lo que se evitan activación de la vía de transformación y se inhibe la señalización subsiguiente. Como consecuencia, se inhibe la proliferación de células CML y se induce la apoptosis, lo que lleva al surgimiento de la hematopoyesis normal. Numerosas vías de señalización se han implicado en la transformación celular mediada por BCR-ABL1. El cuadro emergente es una transformación compleja y redundante. Se añade una capa adicional de complejidad relacionada con las diferencias en la transducción de señales entre las células de CML diferenciadas y sus progenitoras tempranas. La beta-catenina, Wnt1, Foxo3a, actualmente símbolo transformador del crecimiento, interleucina-6, PP2A, SIRT1, y otras se han implicado en la supervivencia de las células madre de CML.

Modelos experimentales han establecido la relación causal entre los eventos moleculares de *BCR-ABL1* relacionados con el cromosoma Philadelphia y el desarrollo de CML. En modelos en animales, la expresión de *BCR-ABL1* en células hematopoyéticas normales produce un trastorno similar a CML con leucemia linfoide, lo que demuestra el potencial leucemógeno de *BCR-ABL1* como anomalía oncógena única.

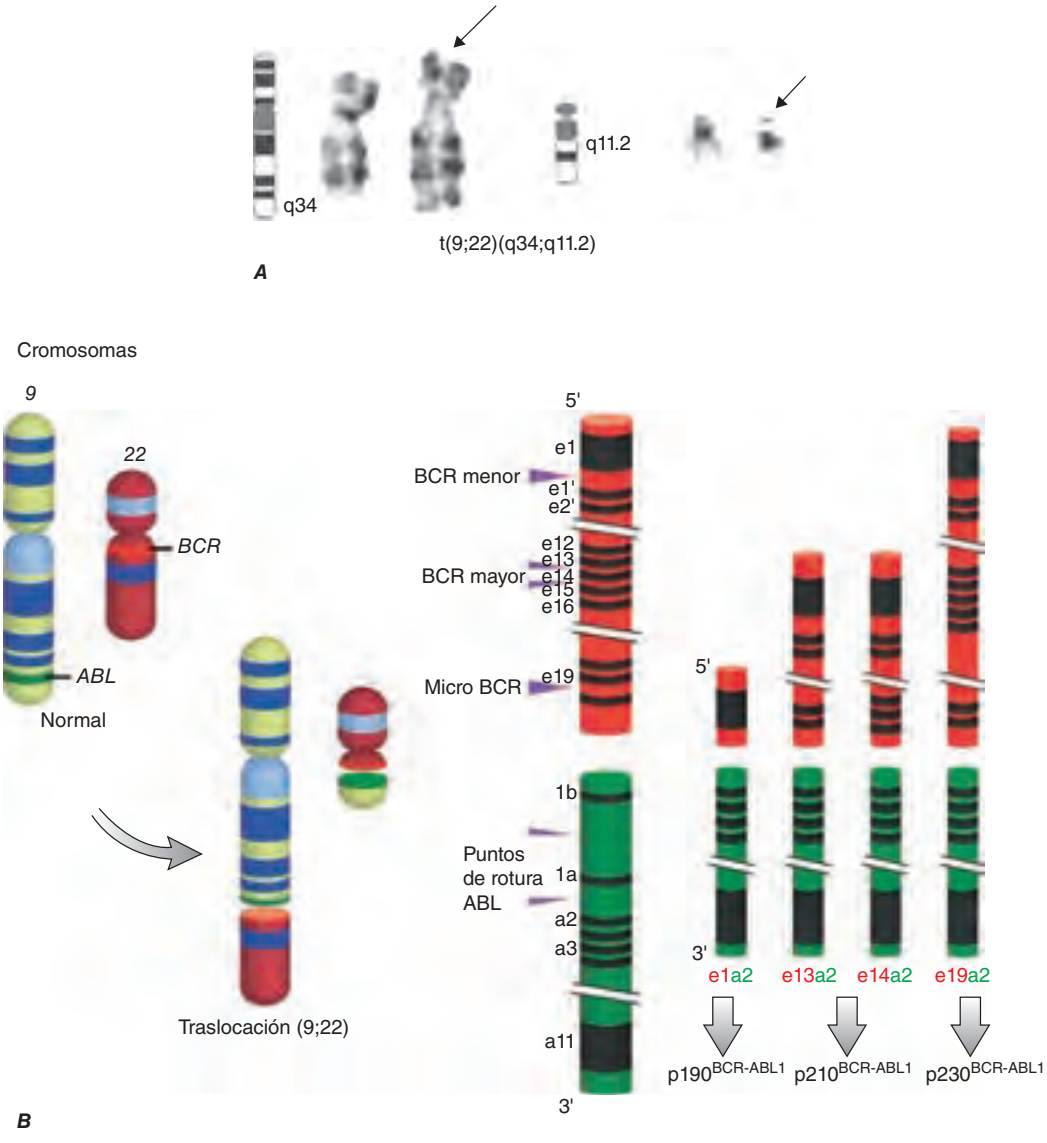


FIGURA 133-1. *A.* Anomalía citogenética de cromosoma Philadelphia (Ph). ***B.*** Puntos de rotura en el brazo largo del cromosoma 9 (*locus* ABL) y cromosoma 22 (región *BCR*) lo que ocasiona tres diferentes mensajes de oncoproteínas BCR-ABL, $p210^{BCR-ABL1}$ (el mensaje más común en la leucemia mieloide crónica [CML]), $p190^{BCR-ABL1}$ (que se presenta en casi 66% de los pacientes con leucemia linfocítica aguda positiva para Ph; poco común en CML) y $p230^{BCR-ABL1}$ (poco común en CML y relacionada con evolución más lenta de la enfermedad) *(© 2013 The University of Texas MD Anderson Cancer Center).*

Se desconoce la causa de la predisposición molecular de *BCR-ABL1*. Las técnicas moleculares que detectan *BCR-ABL1* en 1 en 10^8 identifican esta anomalía molecular en la sangre de hasta 25% de adultos sanos, en 5% de lactantes y en 0% de muestras obtenidas del cordón umbilical. Esto sugiere que *BCR-ABL1* no es suficiente para causar CML evidente en la mayoría abrumadora de individuos en quienes ocurre. Como se desarrolla CML en sólo 1.5 de cada 100 000 individuos por año, es evidente que es necesario que concurran eventos moleculares o mal reconocimiento inmunitario de las células con predisposición para causar CML.

La CML se define por la presencia de la anomalía *BCR-ABL1* en un paciente con neoplasia mieloproliferativa. En algunos pacientes con cuadro morfológico típico de CML, la anomalía del cromosoma Philadelphia (Ph) no es detectable por el análisis citogenético estándar, pero la hibridación con fluorescencia *in situ* (I) y los estudios moleculares (reacción en cadena de polimerasa [PCR]) detectan *BCR-ABL1*. Tales pacientes tienen una evolución similar a la CML positiva para Ph y responden al tratamiento con TKI. Muchos de los pacientes restantes tienen características clínicas o morfológicas atípicas y pertenecen a otros grupos diagnósticos, como CML atípica o leucemia mielomonocítica crónica. Estos individuos no responden al tratamiento con TKI y tienen mal pronóstico con una mediana de supervivencia de casi dos a tres años. La detección de mutaciones en el receptor del factor estimulador de las colonias de granulocitos (*CSF3R*) en la leucemia neutrofílica crónica en algunos casos de CML atípica y mutaciones en *SETBP1* en CML atípica confirman que existen diferentes entidades.

Los mecanismos relacionados con la transición de CML de la fase crónica a la fase blástica acelerada se comprende mal. A menudo se asocian con anomalías de cromosomas características como doble Ph, trisomía 8, isocromosoma 17 o deleción de 17p (pérdida de *TP53*), 20q– y otros. Los eventos moleculares relacionados con la transformación incluyen mutaciones en *TP53*, retinoblastoma 1 (*RB1*), factores de transcripción mieloide como Runx1 y otros reguladores del ciclo celular como p16. Muchas otras mutaciones o anomalías funcionales se han implicado en la transformación blástica, pero no ha surgido un tema unificador diferente a *BCR-ABL1* que induzca inestabilidad genética que ocasionan la adquisición de mutaciones adicionales y que finalmente dio origen a transformación blástica. Bajo este modelo de pensamiento, un efecto crítico de los TKI es su capacidad para estabilizar el genoma de CML, lo que ocasiona una tasa mucho más reducida de transformación. En particular, las transformaciones blásticas súbitas observadas con anterioridad (p. ej., transformaciones abruptas a la fase blástica en un paciente que ya había presentado respuesta citogenética) se han vuelto poco comunes, lo que ocurre rara vez en pacientes jóvenes en los primeros uno o dos años de tratamiento con TKI (por lo general transformaciones súbitas blásticas linfoides). Las transformaciones súbitas después del tercer año de tratamiento con TKI son poco comunes en pacientes que continuaron en tratamiento con estos fármacos. Además, la experiencia inicial sugiere que la evolución de CML se ha vuelto significativamente más lenta, incluso sin respuesta citogenética, en pacientes con tratamiento con TKI en comparación con la experiencia previa con hidroxiurea/busulfán.

En pacientes que desarrollan resistencia a los TKI, se han observado varios mecanismos de resistencia. El de mayor relevancia clínica es el desarrollo de mutaciones con dominios diferentes de cinasa *ABL1* que evita la unión de los TKI al sitio catalítico (sitio de unión de ATP) de la cinasa. Se han descrito más de 100 mutaciones de *BCR-ABL1*, muchas de las cuales confieren resistencia absoluta o relativa al imatinib. Esto ha ocasionado el desarrollo de TKI de segunda generación (p. ej., dasatinib, nilotinib, bosutinib) y un TKI de tercera generación (ponatinib) con eficacia selectiva contra T315I, una mutación del residuo del controlador de cinasa que causa resistencia a todos los demás TKI.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y síntomas de presentación en CML dependen de la disponibilidad y del acceso a procedimientos de atención a la salud, lo que incluye exámenes físicos y pruebas de detección. En Estados Unidos, por el fácil acceso a los programas de detección y exámenes físicos, 50 a 60% de los pacientes se diagnostican con pruebas de sangre sistemáticas y tienen pocos síntomas al momento de la presentación, como fatiga. En regiones geográficas donde existe un acceso más limitado a los servicios de salud, los pacientes a menudo acuden con una carga muy elevada de CML lo que incluye esplenomegalia, anemia y síntomas relacionados (dolor abdominal, pérdida de peso, fatiga) así como alta frecuencia de CML de alto riesgo. En el **cuadro 133-1** se muestran los datos clínicos en pacientes diagnosticados en Estados Unidos.

Síntomas La mayor parte de los pacientes con CML (90%) se presentan con una fase crónica o de evolución lenta. Dependiendo del momento del diagnóstico, los pacientes se encuentran a menudo asintomáticos (si el diagnóstico se descubre durante una prueba de detección). Los síntomas comunes (cuando ocurren) son manifestaciones de la anemia y la esplenomegalia. Éstos pueden incluir fatiga, malestar general, pérdida de peso (si la carga de la leucemia es elevada) o saciedad precoz y dolor por tumoraciones del cuadrante superior izquierdo del abdomen (por la esplenomegalia). Manifestaciones menos comunes incluyen eventos trombóticos o vasooclusivos (por leucocitosis o trombocitosis graves). Esto incluye priapismo, complicaciones cardiovasculares, infarto miocárdico, trombosis venosa, trastornos visuales, disnea e insuficiencia pulmonar, somnolencia, pérdida de la coordinación, confusión o apoplejías. Las manifestaciones por diátesis hemorrágica incluyen hemorragias retinianas, hemorragia gastrointestinal y otras. Los pacientes que acuden con fases blásticas aceleradas o progreso a éstas, tienen síntomas adicionales lo que incluye fiebre inexplicada, pérdida de peso significativa, fatiga intensa, dolor óseo y articular, eventos hemorrágicos y trombóticos e infecciones.

CUADRO 133-1 Signos y síntomas de presentación de leucemia mieloide crónica de diagnóstico reciente, positiva para cromosoma Philadelphia, en fase crónica

Parámetro	Porcentaje
Edad ≥60 años (mediana)	18 (46)
Género femenino	35-45
Esplenomegalia	30
Hepatomegalia	5
Linfadenopatía	5
Otra enfermedad extramedular	2
Hemoglobina <10 g/100 mL	10-15
Plaquetas	
>450 × 10^9 células/L	30-35
<100 × 10^9 células/L	3-5
Leucocitos ≥50 × 10^9 células/L	35-40
Médula ósea	
≥5% de blastos	5
≥5% de basófilos	10-15
Sangre periférica	
≥3% de blastos	8-10
≥7% de basófilos	10
Evolución clonal citogenética diferente a la de cromosoma Philadelphia	4-5
Riesgo de Sokal	
Bajo	60-65
Intermedio	25-30
Alto	10

Exploración física La esplenomegalia es el dato más común en la exploración física, ocurre en 20 a 70% de los pacientes dependiendo de la frecuencia de las afecciones de salud. Otras manifestaciones menos comunes incluyen hepatomegalia (10 a 20%), linfadenopatía (5 a 10%) y enfermedad extramedular (lesiones cutáneas o subcutáneas). Esto último indica transformación de CML si una biopsia confirma la presencia de hojas de blastos. Otros datos en la exploración física son manifestaciones de complicaciones de la elevada carga tumoral, antes descrita (p. ej., hemorragia, trastornos cardiovasculares o cerebrovasculares). Los recuentos muy elevados de basófilos pueden relacionarse con producción excesiva de histamina que ocasiona prurito, diarrea, rubor cutáneo o incluso úlceras gastrointestinales.

Manifestaciones hematológicas y de médula En pacientes con CML no tratada, es común la leucocitosis, que varía de 10 a 500 × 10^9/L. El recuento diferencial en sangre periférica muestra desplazamiento de la hematopoyesis hacia la izquierda con predominio de neutrófilos y presencia de bandas, mielocitos, metamielocitos, promielocitos y blastos (por lo general ≤5%). Con frecuencia hay incremento de basófilos, eosinófilos o ambos. Es común la trombocitosis, pero la trombocitopenia es rara y cuando se presenta, sugiere mal pronóstico, aceleración de la enfermedad o una causa no relacionada. También está presente en casi 33% de los pacientes. Se observan oscilaciones cíclicas en los recuentos celulares en 25% de los pacientes sin tratamiento. Las anomalías bioquímicas incluyen bajas concentraciones de fosfatasa alcalina leucocítica y elevadas concentraciones de vitamina B_{12}, ácido úrico, deshidrogenasa láctica y lisozima. La presencia de leucocitosis inexplicada y sostenida, con o sin esplenomegalia, obliga a estudio de médula ósea y análisis citogenético.

La médula ósea muestra hipercelularidad con hiperplasia mieloide notable y razón de células mieloides/eritrocitos elevada de 15 a 20:1. Los blastos de la médula ósea son ≤5%; cuando son más elevados, conllevan un peor pronóstico o representan aceleración de la enfermedad (si se encuentran ≥15%). Es común el incremento de la fibrosis con reticulina (tinción argéntica de Snook), con 30 a 40% de los pacientes demostrando fibrosis con reticulina de grado 3 a 4. Esto se consideraba adverso en la era previa a los TKI. Con el tratamiento con TKI, la fibrosis con reticulina se resuelve en la mayor parte de los pacientes y no es indicador de mal pronóstico. La fibrosis por colágena (tinción de Wright-Giemsa) es rara al momento del diagnóstico. La progresión de la enfermedad con una "fase de desgaste" de mielofibrosis (mieloftisis o agotamiento de la médula ósea) era común con el tratamiento con busulfán (20 a 30%) pero es poco común con el tratamiento con TKI.

Resultados citogenéticos y moleculares El diagnóstico de CML es sencillo y depende de documentar la traslocación t(9;22)(q34;q11.2), que se encuentra en 90% de los casos. Esto se conoce como anomalía de cromosoma Philadelphia (Ph) (descubierto en la ciudad de Filadelfia) y que inicialmente se identificó como acortamiento de cromosoma que más tarde se identificó como el cromosoma 22(22q−) (fig. 133-1). Algunos pacientes pueden tener traslocaciones complejas (variante de Ph) que afecta tres o más traslocaciones que incluye los cromosomas 9 y 22, y uno o más de otros cromosomas. Otros pueden tener un "Ph oculto" que afecte las traslocaciones entre el cromosoma 9 y otros cromosomas diferentes al 22. El pronóstico de estos pacientes y su respuesta al tratamiento con TKI es similar al de los pacientes con Ph. Casi 5 a 10% de los pacientes pueden tener anomalías adicionales cromosómicas en células positivas para Ph. Éstas por lo general implican trisomía 8, un doble Ph, isocromosoma 17 o deleción 17p, 20q− u otros. Esto se conoce como evolución clonal e históricamente era signo de mal pronóstico, en particular cuando había trisomía 8, doble Ph o se observaban anomalías en el cromosoma 17.

Las técnicas como FISH (hibridación *in situ* con fluorescencia) y PCR son útiles en el diagnóstico de CML. Son métodos más sensibles para valorar la carga de CML en pacientes con tratamiento con TKI. Pueden realizarse en muestras de sangre periférica y, por tanto, son menos dolorosas y más convenientes. Al momento del diagnóstico, los pacientes con CML deben someterse a análisis físicos para cuantificar el porcentaje de células positivas para Ph, si se utiliza FISH para sustituir el análisis citogenético de médula ósea para vigilar la respuesta al tratamiento. Con FISH podría no detectarse anomalías cromosómicas adicionales (evolución clonal); por tanto, a menudo se recomienda un análisis citogenético al momento del diagnóstico. El mensaje de RNA de *BCR-ABL1* suele ser una de dos variantes:

e13a2 (antes conocida como b2a2) y e14a2 (antes denominada b3a2). Casi 2 a 5% de los pacientes puede tener otro tipo de fusión de RNA (p. ej., e1a2, e13a3 o e14a3). En estos pacientes, los cebadores habituales de PCR podrían no amplificar los transcritos de *BCR-ABL1*, lo que lleva a resultados falsos negativos. Por tanto, son importantes los estudios de diagnóstico molecular para documentar el tipo y presencia de transcritos de *BCR-ABL1* con el fin de evitar transcritos "indetectables" en los estudios de vigilancia, dando la idea equivocada de una respuesta molecular completa.

Los estudios FISH y PCR pueden ser falsos positivos en bajas concentraciones o falsos negativos, por problemas técnicos. Por tanto, un diagnóstico de CML siempre debe depender del análisis de médula ósea con la realización sistemática de estudios de citogenética. El diagnóstico de médula ósea confirma la presencia de cromosoma Ph, detecta la evolución clonal, es decir, anomalías cromosómicas en células positivas para Ph (lo que puede ser de utilidad pronóstica) y también cuantifica el porcentaje de blastos y basófilos en médula ósea. En 10% de los pacientes, dicho porcentaje puede ser significativamente más elevado en sangre periférica, lo que sugiere mal pronóstico o incluso transformación de la enfermedad.

La vigilancia de pacientes con tratamiento con TKI por estudios citogenéticos, FISH y estudios moleculares se ha vuelto una práctica estándar importante para valorar la respuesta al tratamiento, hacer énfasis en el apego terapéutico, valorar posibles resistencias al tratamiento, modificación del tratamiento con TKI y para solicitar análisis de mutación. Por tanto, es importante reconocer la comparabilidad de estas medidas en la vigilancia de la respuesta al tratamiento. Una respuesta citogenética parcial se define como la presencia de 35% menos metafases positivas para Ph en el análisis citogenético habitual. Esto es equivalente a transcritos de *BCR-ABL1* según la *International Scale* (IS) de 10% menos. Una respuesta citogenética completa se refiere a la ausencia de metafases positivas para Ph (0% de positividad para Ph). Esto es casi equivalente a transcritos de *BCR-ABL1* (IS) de 1% o menos. Una respuesta molecular mayor se refiere a transcritos de *BCR-ABL1* (IS) ≤0.1%, una reducción de casi 3-log en la carga de CML a partir de las cifras iniciales. La respuesta molecular completa por lo general se refiere a transcritos de *BCR-ABL1* (IS) <0.0032% (indetectable por las técnicas actuales), lo que equivale a una reducción de más de 4.5-log de carga de CML a partir de las cifras iniciales.

Resultados en la transformación de CML La progresión de CML suele relacionarse con leucocitosis resistente al tratamiento, incremento de la anemia, fiebre y síntomas generales así como aumento de blastos y basófilos en sangre periférica o médula ósea. Los criterios para fase acelerada de CML, que históricamente se relacionan con mediana de supervivencia de <1.5 años, incluyen la presencia de 15% más de blastos en sangre periférica, 30% más de blastos en sangre periférica más promielocitos, 20% o más de basófilos en sangre periférica, citogenética de evolución clonal (presencia de anomalías cromosómicas además de Ph) y trombocitopenia <100 × 10^9/L (no relacionada con el tratamiento). Casi 5 a 10% de los pacientes se presenta con fase acelerada o fase blástica de nueva aparición. El pronóstico de la fase acelerada de nueva aparición con tratamiento con TKI ha mejorado significativamente, con una tasa de supervivencia a ocho años calculada en 75%. La mediana de supervivencia de la fase acelerada que evoluciona de la fase crónica ha mejorado desde la mediana histórica de supervivencia de 18 meses a una tasa de supervivencia calculada de cuatro años de 70% con tratamiento con TKI. Por tanto, deben revisarse los criterios para CML de fase acelerada porque la mayor parte de los casos ha perdido gran parte de su importancia para el pronóstico. La fase blástica de CML se define por la presencia de 30% o más de blastos en sangre periférica o médula ósea o bien, por la presencia de hojas de blastos en la enfermedad extramedular (por lo general piel, tejidos blandos o lesiones posflebíticas). La CML de fase blástica por lo general es de tipo mieloide (60%) pero puede manifestarse con poca frecuencia como variantes eritroide, promielocítica, monocítica o megacariocítica. La fase blástica linfoide ocurre en casi 25% de los pacientes. Los fibroblastos son positivos para la transferasa terminal de desoxinucleótidos y negativos para peroxidasa (aunque en ocasiones hay baja positividad hasta en 3 a 5% de los casos) y expresan marcadores linfoides (CD10, CD19, CD20, CD22). Sin embargo, a menudo expresan marcadores mieloides (50 a 80%), lo que ocasiona confusión diagnóstica. Esto es importante, porque a diferencia de otras fases blásticas morfológicas, la fase blástica linfoide de CML responde bien a la quimioterapia de todos los tipos (p. ej., hiper-CVAD [ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina y dexametasona]) en combinación con TKI.

PRONÓSTICO Y EVOLUCIÓN DE CML

Antes de la era del imatinib, la mortalidad anual en CML era de 10% en los primeros dos años y de 15 a 20% en lo sucesivo. La mediana de supervivencia en CML era de tres a siete años (con hidroxiurea-busulfán e interferón α). Sin una opción curativa de SCT alógeno, la evolución de CML era inexorable hacia la transformación a fases blásticas o aceleradas y hacia la muerte. Era impredecible la estabilidad de la enfermedad y algunos pacientes presentaban transformación súbita a fase blástica. Con el tratamiento con imatinib, la mortalidad anual en CML disminuyó a 2% en los primeros 12 años de observación. La mitad de las muertes son por factores diferentes a CML, como edad avanzada, accidentes, suicidios, otros cánceres, otras enfermedades (p. ej., infecciones, procedimientos quirúrgicos). Hoy en día la tasa de supervivencia estimada a ocho a 10 años es de 85% o de 93% si sólo se consideran las defunciones relacionadas con CML (**fig. 133-2**). La evolución de CML se ha vuelto bastante predecible. En los primeros dos años de tratamiento con TKI, aún se observan transformaciones súbitas con poca frecuencia (1 a 2%), por lo general con transformaciones linfoides blásticas que responden a la quimioterapia combinada con TKI seguida de SCT alógeno. Esto puede explicarse por mecanismos intrínsecos de transformación súbita que ya existen en las clonas de CML antes de iniciar el tratamiento y que no eran susceptibles de inhibición con TKI, en particular con imatinib. Los TKI de segunda generación (nilotinib, dasatinib) utiliza-

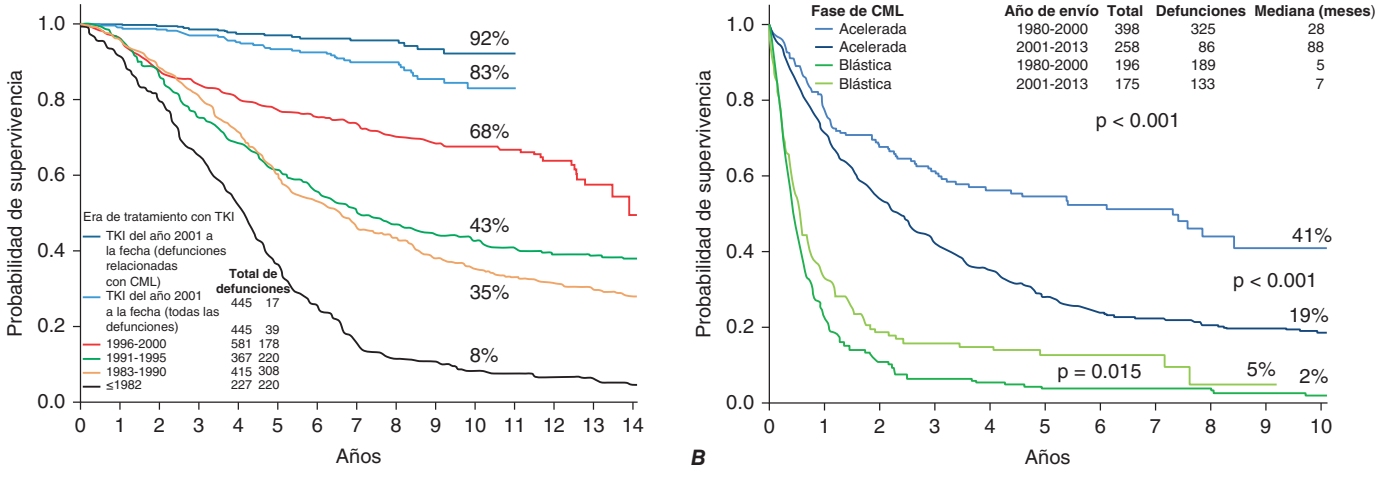


FIGURA 133-2. *A.* Supervivencia en leucemia mieloide crónica (CML) de diagnóstico reciente en fase crónica, según la era de tratamiento (experiencia en el M.D. Anderson Cancer Center de 1965 a la fecha). La causa de defunciones no relacionadas con CML en 22 pacientes fueron otros cánceres (n = 7), complicaciones posquirúrgicas (n = 3), accidentes automovilísticos (n = 2), suicidios (n = 1), eventos neurológicos (n = 3), enfermedades cardiacas (n = 3), neumonía (n = 1) y desconocidas (n = 2). ***B.*** Supervivencia en pacientes con fase acelerada y blástica de CML, enviados al M.D. Anderson Cancer Center para la era de tratamiento, demostrando beneficios significativos en la supervivencia en la era de tratamiento con inhibidores de la tirosina cinasa (TKI) en CML de fase acelerada, pero pocos beneficios en CML en fase blástica. Los casos referidos incluyen transformaciones *de novo* y aquellas después de fase crónica.

dos como tratamiento de primera línea han reducido la incidencia de transformación en los primeros dos a tres años de 6 a 8% con imatinib hasta 2 a 4% con nilotinib o dasatinib. La transformación de la enfermedad a fase acelerada o blástica es poco común con el tratamiento continuo con TKI, calculada en <1% cada año en los años cuatro a ocho de vigilancia en los estudios originales con imatinib. Los pacientes por lo general desarrollan resistencia en forma de recaída citogenética, seguida por recaída hematológica y transformación subsiguiente más que la transformación súbita antes temida sin señales de alerta de recaída citogenética-hematológica.

Antes de la era del imatinib, varios factores pronósticos predecían malos resultados en CML antes del tratamiento, y se han incorporado en modelos pronósticos y sistemas de estadificación. Éstos incluyen edad avanzada, esplenomegalia significativa, anemia, trombocitopenia o trombocitosis, porcentajes elevados de blastos y basófilos (o eosinófilos), fibrosis de la médula ósea, deleciones en el brazo largo del cromosoma 9, evolución clonal y otras. Diferentes modelos de riesgo y sistemas de estadificación, derivados de análisis de múltiples variables, se ha propuesto con el fin de definir diferentes grupos de riesgo. Con la introducción del cisplatino en el tratamiento del cáncer testicular, la introducción de TKI en el tratamiento con CML ha nulificado o reducido el impacto pronóstico de la mayor parte de estos factores pronósticos y la importancia de los modelos de CML (p. ej., Sokal, Hasford, *European Treatment and Outcome Study* [EUTOS]). Los factores pronósticos relacionados con el tratamiento han surgido como los factores pronósticos más importantes en la edad del tratamiento con imatinib. Lograr una respuesta citogenética completa se ha vuelto el punto de valoración terapéutico más importante y es el único punto de valoración relacionado con la mejoría en la supervivencia. Los logros de una respuesta molecular mayor que se asocian con disminución en el riesgo de eventos (recaída) y en la progresión de CML pueden predecir diferencias en la supervivencia sin eventos (dependiendo de la definición de un evento) y para pequeñas diferencias en las tasas de transformación, pero no se han asociado con prolongación de la supervivencia. En pacientes con respuesta citogenética completa, la supervivencia es similar independientemente de si se alcanzó una respuesta molecular mayor o no. Esto puede deberse a la eficacia de los tratamientos de rescate con TKI, los cuales deben implementarse ante la primera evidencia de recaída citogenética. Lograr una respuesta molecular completa (transcritos *BCR-ABL1* indetectables), en particular cuando son duraderos (>2 años) pueden ofrecer la posibilidad de respuesta molecular duradera (pura molecular más que pura funcional) del contexto de estudios clínicos de investigación y puede permitir la interrupción transitoria del tratamiento en mujeres que desean embarazarse. La falta de logro de una respuesta molecular mayor o completa no debe considerarse como "fracaso terapéutico" de un tratamiento particular con TKI, o como indicación para cambiar el TKI o para considerar el SCT alógeno.

Los factores pronósticos previos al tratamiento y los modelos pronósticos perdieron gran parte de la relevancia clínica para definir el pronóstico y seleccionar distintos tratamientos. Sin embargo, las respuestas terapéuticas relacionadas con TKI han obtenido más relevancia clínica y dictan la vigilancia apropiada y cuidadosa de los pacientes para optimizar su tratamiento.

TRATAMIENTO LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

La introducción del tratamiento con TKI, primero en la forma de mesilato de imatinib en el año 2001, revolucionó el tratamiento y pronóstico en CML. Antes del año 2000, el tratamiento de primera línea era el SCT alógeno, cuando estaba disponible, por su capacidad curativa potencial. De otra manera, se ofrecía a los pacientes tratamiento con interferón α (aprobado para el tratamiento de CML en el año 1986), que proporcionaba pocos beneficios (mejoraba la supervivencia de una mediana de tres a cuatro años con tratamiento con hidroxiurea-busulfán a una mediana de seis a siete años) pero que también se acompañaba de efectos secundarios significativos. Otras alternativas incluyen hidroxiurea, busulfán y otros antineoplásicos inespecíficos. Con el tratamiento con TKI, la supervivencia calculada a 10 años con CML es de 85%. Desde el año 2001, la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) ha aprobado seis fármacos para el tratamiento de CML. Éstos incluyen cinco TKI selectivos para BCR-ABL1: imatinib, nilotinib, dasatinib, bosutinib y ponatinib. El imatinib se administra en dosis de 400 mg por VO al día, nilotinib 300 mg por VO cada 12 h (con el estómago vacío) y dasatinib 100 mg por VO cada 24 h, los cuales se han aprobado como tratamiento de primera línea para CML. Los tres fármacos también se han aprobado para el tratamiento de rescate (nilotinib 400 mg cada 12 h), además de bosutinib (500 mg por día) y ponatinib (45 mg por día). Para el tratamiento de la transformación de CML (fase acelerada y blástica) también se han aprobado imatinib, dasatinib (140 mg por día), bosutinib y ponatinib, mientras que el nilotinib sólo se aprobó para la fase crónica y acelerada. El dasatinib, nilotinib y bosutinib se conocen como TKI de segunda generación; ponatinib se conoce como TKI de tercera generación. Un sexto fármaco aprobado es la omacetaxina, un inhibidor de la síntesis de proteínas que se presume causa una inhibición más selectiva de la síntesis de las oncoproteínas BCR-ABL1. Se ha aprobado para el tratamiento de la fase crónica y acelerada de CML después del fracaso del tratamiento con dos o más TKI, en dosis de 1.25 mg/m^2 por vía subcutánea cada 12 h por 14 días, como tratamiento de inducción y por siete días para consolidación-mantenimiento. El nilotinib es similar en estructura al imatinib pero es 30 veces más potente. El dasatinib y bosutinib son TKI puntuales de SRC-ABL1 (dasatinib se reporta como 300 veces más potente y bosutinib de 30 a 50 veces más potente que imatinib). El ponatinib es eficaz contra las clonas silvestres y mutantes de *BCR-ABL1*. Es singular porque es el único TKI de *BCR-ABL1* disponible que tiene actividad contra T315I, un controlador mutante que es resistente a los otros cuatro TKI **(cuadro 133-2)**.

El imatinib, nilotinib y dasatinib son aceptables como tratamiento de primera línea en CML. Los resultados a largo plazo de imatinib son muy favorables. La vigilancia a ocho años muestra una tasa de respuesta citogenética completa acumulada (que ocurre al menos una vez) de 83%, con respuesta citogenética completa en 60 a 65% de los pacientes en un periodo de vigilancia de cinco años. La tasa de supervivencia estimada a ocho años sin eventos es de 81% y la tasa general de supervivencia es de 85%. Entre los pacientes que continúan con imatinib, la tasa anual de transformación a fase acelerada-blástica en los años cuatro a ocho es <1%. En dos estudios con asignación al azar, uno comparando nilotinib, 300 mg cada 12 h o 400 mg cada 12 h con imatinib (ENEST-nd) y otro comparando dasatinib, 100 mg cada 24 h con imatinib (DASISION), los TKI de segunda generación se asociaron con mejores resultados en los puntos de valoración estudiados, lo que incluye tasas más elevadas de respuesta citogenética completa (85 a 87% en comparación con 77 a 82%), respuestas moleculares mayores (65 a 76% en comparación con 46 a 63%) y transcritos indetectables de *BCR-ABL1* (IS) 32 a 37% en comparación con 15 a 30%) y tasas más bajas de transformación a fase acelerada-blástica (2 a 4% en comparación con 6%). Sin embargo, ningún estudio mostró beneficios en la supervivencia con los TKI de segunda

CUADRO 133-2 Opciones para tratamiento médico en leucemia mieloide crónica

Fármaco	Indicaciones aprobadas	Esquema de dosificación	Efectos tóxicos notables
Mesilato de imatinib	Todas las fases	400 mg/día	Véase el texto
Dasatinib	Todas las fases	Tratamiento de primera línea: 100 mg/día Tratamiento de rescate: 140 mg/día	Mielosupresión; derrame pleural y pericárdico; hipertensión pulmonar
Nilotinib	Todas las fases, excepto como tratamiento de primera línea	Tratamiento de primera línea: 300 mg c/12 h Tratamiento de rescate: 400 mg c/12 h	Diabetes; enfermedad vasooclusiva; pancreatitis
Bosutinib (Bosulif)	Todas las fases, excepto como tratamiento de primera línea	500 mg/día	Diarrea
Ponatinib	Todas las fases, excepto como tratamiento de primera línea	45 mg/día (considerar dosis iniciales más bajas en el futuro, p. ej., 30 mg/día)	Exantema cutáneo, pancreatitis; enfermedad vasooclusiva (10 a 20%)
Mepesuccinato de omacetaxina	Falla terapéutica a dos o más inhibidores de tirosina cinasa	1.25 mg/m^2 por vía subcutánea c/12 h por 14 días para la inducción; siete días de tratamiento de mantenimiento cada mes	Mielosupresión

generación (mediana de tiempos de vigilancia de cuatro a cinco años). Esto puede ser porque el tratamiento de rescate con otros TKI (después de la vigilancia estrecha y cambio del tratamiento al momento de la progresión) proporcionó un tratamiento de rescate muy eficaz que equilibró los efectos negativos de la recaída.

El tratamiento de rescate en la fase crónica con dasatinib, nilotinib, bosutinib y ponatinib se asoció con tasas de respuesta citogenética completa en 30 a 60% de los pacientes, lo que dependió del estado del rescate (recaída citogenética o hematológica), respuesta previa a otros TKI y las mutaciones al momento de la recaída. Las respuestas citogenéticas completas por lo general son más duraderas, en particular en ausencia de evolución clonal y mutaciones. El ponatinib es el único TKI activo en los casos de mutación T315I, con tasas de respuesta citogenética completa de 50 a 70%. La tasa de supervivencia estimada a tres a cinco años con los nuevos TKI para rescate es de 70 a 80% (en comparación con <50% antes de que estos fármacos estuvieran disponibles). Por ejemplo, con el rescate con dasatinib después de falla terapéutica con imatinib en CML de fase crónica, las tasas de respuestas moleculares mayores fueron de 40 a 43%, la supervivencia estimada a seis años fue de 74 a 83% y las tasas de supervivencia sin progresión fueron de 40 a 51%. Así, los TKI en situaciones de rescate ya habían reducido la tasa de mortalidad anual desde cifras históricas de 10 a 15% a ≤5 por ciento.

El objetivo del tratamiento de CML se percibe de manera diferente en el contexto de investigación en comparación con la práctica habitual. En la práctica habitual, el objetivo es la curación funcional, que se define como la supervivencia con CML similar a la supervivencia en individuos sanos. La CML se considera una enfermedad de evolución lenta, lo cual, con el tratamiento apropiado con TKI, con apego terapéutico, vigilancia cuidadosa con los cambios tempranos a otros TKI, según esté indicado, pueden asociarse con supervivencia normal. Por tanto, en la práctica estándar los objetivos del tratamiento son lograr y mantener una respuesta citogenética completa, porque esta respuesta es el único factor relacionado con el tratamiento con prolongación de la supervivencia. La falta de logro de una respuesta molecular mayor (protección contra eventos; supervivencia sin eventos mayores) o transcritos negativos para *BCR-ABL1* (ofrece el potencial de interrupción de los TKI en estudios de investigación) no debe considerarse como indicación para cambiar el tratamiento con TKI o para considerar el SCT alógeno. Una regla práctica general es continuar con el TKI particular elegido al esquema de dosificación más tolerable no relacionado con efectos secundarios de grados 3 a 4 o con efectos secundarios crónicos molestos, tanto como sea posible, hasta que ocurra recaída citogenética o bien, los efectos secundarios sean persistentes o inaceptables. Estos dos factores (recaída citogenética y efectos secundarios intolerables), juzgados por el paciente y por el médico tratante, son indicadores de "falla terapéutica" de un tratamiento particular con TKI. Por el incremento de la prevalencia de CML (costo del tratamiento con TKI) y las bajas tasas emergentes a largo plazo de efectos tóxicos significativos en los órganos, el objetivo final del tratamiento de CML en ámbitos de investigación es lograr la erradicación de la enfermedad (curación molecular) que sea prolongada y duradera con recuperación de la hematopoyesis no clonal, no neoplásica después de haber suspendido el tratamiento con TKI. El primer paso hacia este objetivo es lograr la tasa más elevada de transcritos indetectables de *BCR-ABL1* que dure al menos dos años o más. Las recomendaciones proporcionadas por la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) y por la *European LeukemiaNet* (ELN) analizan los escenarios de respuesta óptima/esperada, subóptima/alertas y falla terapéutica en diferentes puntos a lo largo del tratamiento con TKI. Por desgracia, podrían interpretarse de manera errónea en la práctica actual, porque los oncólogos a menudo reportan que sus objetivos terapéuticos son el logro de la respuesta molecular mayor y la erradicación de la enfermedad. Una proporción sustancial de oncólogos considera el cambio del tratamiento con TKI en pacientes con respuesta citogenética completa si ellos notan "pérdida de la respuesta molecular mayor" (incremento de los transcritos de *BCR-ABL1* [IS] de <0.1 a >0.1%). Esta percepción puede ser resultado de la confusión con respecto a las guías de NCCN y ELN, que se han actualizado a menudo como consecuencia de la madurez de los datos y de tomar en consideración múltiples objetivos terapéuticos. Aunque tales puntos de valoración se han sugerido por estas recomendaciones como criterios posibles para el fracaso terapéutico, es importante hacer énfasis en que no existen estudios clínicos con asignación al azar que hayan demostrado los beneficios de un cambio en el tratamiento de TKI en pacientes con respuesta citogenética completa por pérdida de la respuesta molecular mayor, en comparación con el cambio al momento de la recaída citogenética que se haya acompañado de mejoría en la supervivencia. Esto probablemente se debe a la elevada eficacia del tratamiento de rescate con TKI al momento de la recaída citogenética.

Los efectos secundarios de los TKI por lo general son leves a moderados, aunque los tratamientos a largo plazo podrían afectar la calidad de vida del paciente. Ocurren efectos secundarios graves en <5 a 10% de los pacientes. Con el tratamiento con imatinib, los efectos secundarios comunes leves a moderados incluyen retención de líquidos, aumento de peso, náusea, diarrea, lesiones cutáneas, edema periorbitario, dolor óseo o muscular, fatiga y otros (tasas de 10 a 20%). En términos generales, los TKI de segunda generación se asocian con tasas más bajas de efectos secundarios y adversos molestos. Sin embargo, el dasatinib se asocia con tasas más elevadas de mielosupresión (20 a 30%), en particular trombocitopenia y con derrames pleural (10 a 25%) o pericárdico (≤5%). El nilotinib se asocia con tasas más elevadas de hiperglucemia (10 a 20%), prurito y lesiones cutáneas, así como cefaleas; también se asocia con eventos poco comunes de pancreatitis (<5%). El bosutinib se asocia con tasas más elevadas de complicaciones gastrointestinales que ceden en forma espontánea como diarrea (50 a 70%). El ponatinib se asocia con tasas más elevadas de lesiones cutáneas (10 a 15%), pancreatitis (5%), elevaciones de amilasa/lipasa (10%) y eventos vasoespástico/vasooclusivo (10 a 20%). El nilotinib y dasatinib pueden causar prolongación del intervalo QTc en el trazo electrocardiográfico (>470 a 480 ms) y los fármacos administrados por otras enfermedades pueden tener efectos pequeños o ningún efecto en QTc. Tales efectos secundarios pueden ser dependientes de la dosis y por lo general son reversibles con la suspensión del tratamiento y con reducciones de la dosis. Esta última puede individualizarse. Sin embargo, la dosis eficaz más baja calculada para los TKI (a partir de datos de diferentes estudios y prácticas terapéuticas) es de 300 mg de imatinib por día; 200 mg de nilotinib cada 12 h; dasatinib 20 mg cada 24 h; bosutinib 300 mg cada 24 h; ponatinib 15 mg cada 24 h.

Con la vigilancia a largo plazo, rara vez se observan efectos tóxicos graves pero de relevancia clínica. La disfunción renal e insuficiencia renal (elevación de creatinina a cifras >2 a 3 mg/100 mL) se observan en 2 a 3% de los pacientes y se corrigen con la interrupción de los TKI y el uso empírico de otros TKI. Se ha reportado hipertensión pulmonar con la administración de dasatinib (<1 a 2%) y debe considerarse en pacientes con disnea y radiografía torácica normal (ecocardiografía con énfasis en la medición de la presión de la arteria pulmonar). Esto puede revertirse con la interrupción del dasatinib y en ocasiones con el uso de citrato de sildenafilo. Se ha observado hipertensión sistémica más a menudo con el tratamiento con ponatinib y con otros TKI. Con nilotinib se ha observado hiperglucemia y diabetes con mayor frecuencia. Por último, se han reportado en tasas bajas pero significativas eventos vasooclusivos y vasoespástico de los vasos de pequeño y mediano calibre con nilotinib y ponatinib y deben considerarse como posiblemente relacionados con TKI y representan indicaciones para interrumpir o reducir la dosis de TKI. Tales eventos incluyen angina, arteriopatía coronaria, infarto miocárdico, enfermedad oclusiva de arterias periféricas, isquemia cerebral transitoria, apoplejías, fenómeno de Raynaud y aterosclerosis acelerada. Aunque estos eventos son poco comunes (<5%) son de importancia clínica para el pronóstico a largo plazo del paciente y ocurren en tasas significativamente más elevadas que la población general (cinco a 20 veces con mayor frecuencia).

TRASPLANTE ALÓGENO DE CÉLULAS MADRE

El SCT alógeno, una modalidad curativa en CML, se asocia con tasas de supervivencia a largo plazo de 40 a 60% cuando se implementa en la fase crónica. Se asocia con tasas de mortalidad temprana (a un año) de 5 a 30%. Aunque se reportaron que las tasas de supervivencia a cinco a 10 años se encontraban alrededor de 50 a 60% (y se consideraban como tasas curativas), casi 10 a 15% de los pacientes fallecían en la primera o segunda década subsiguientes por complicaciones a largo plazo del trasplante (más que por recaída de CML). Están relacionados con enfermedad crónica de injerto contra hospedador (GVHD, *graft-versus-host disease*), disfunción de órganos, desarrollo de cánceres secundarios y de una mortalidad más elevada en comparación con la población general. Otras alteraciones significativas, que incluyen infertilidad, complicaciones crónicas mediadas por el sistema inmunitario, cataratas, necrosis de cadera y otras modalidades, afectan la calidad de vida. La cura y las tasas de mortalidad temprana en la fase crónica de CML se asocian con varios factores: edad del paciente, duración de la fase crónica, si el donante está o no relacionado, grado de compatibilidad, régimen de preparación y otros aspectos. En la fase acelerada de

CML, las tasas de curación con SCT alógeno fueron de 20 a 40%, dependiendo de la definición de aceleración.

Los pacientes con evolución clonal como único criterio tienen tasas de curación de hasta 40 a 50%. Los pacientes sometidos a SCT alógeno en una segunda fase crónica tienen tasas de curación de hasta 40 a 50%. Las tasas de curación con SCT alógeno en fase blástica de CML son ≤15%. Las estrategias posalógenas de SCT se están implementando en casos de recaída molecular o citogenética con la transformación/recaída hematológicas. Éstas incluyen el uso de TKI para la prevención o tratamiento de la recaída, administración de linfocitos del donante y un segundo SCT alógeno entre otras medidas. Los TKI parecen tener mayores tasas de éxito al reducir remisiones citogenéticas/moleculares en el caso de recaída citogenética o molecular después de SCT alógeno.

Elección y momento de SCT alógeno Antes del año 2000 se consideraba al SCT alógeno como tratamiento de primera línea para CML. La experiencia positiva y en maduración con los TKI lo ha relegado para su uso después del fracaso terapéutico con TKI de primera línea. Una cuestión importante es el momento y secuencia óptima para TKI y SCT alógeno (si el SCT alógeno debe utilizarse como tratamiento de segunda o tercera línea). En pacientes que acuden con fase blástica o que evolucionan hacia ella, la combinación de quimioterapia y TKI debe utilizarse para inducir remisión, seguida de SCT alógeno tan pronto como sea posible. Lo mismo aplica para pacientes que evolucionan de la fase crónica a la acelerada. Los pacientes con CML en fase acelerada pueden evolucionar bien con el tratamiento a largo plazo con TKI (con tasas de supervivencia calculada a ocho años de 75%); el momento oportuno para realizar SCT alógeno depende de la respuesta óptima a los TKI (logro de respuesta citogenética completa). En pacientes con recaída en fase crónica, la secuencia de tratamiento depende de varios factores: 1) edad del paciente y disponibilidad de donantes apropiados; 2) riesgo de SCT alógeno; 3) presencia o ausencia de evolución clonal y mutaciones; 4) antecedentes del paciente y enfermedades asociadas, y 5) preferencias del paciente y el médico **(cuadro 133-3)**. Los pacientes con mutaciones T315I al momento de la recaída deben recibir ponatinib y considerarse para SCT alógeno (por la corta vigilancia con ponatinib). Los pacientes con mutaciones que involucran Y253H, E255K/V y F359V/C/I responden mejor a dasatinib o bosutinib. Los pacientes con mutaciones que involucran V299L, T315A y F317L/F/I/C responden mejor al nilotinib. Las enfermedades asociadas como diabetes, hipertensión, hipertensión pulmonar, neumopatía crónica, cardiopatías y pancreatitis pueden influir la elección de un TKI en particular. Los pacientes con evolución clonal, mutaciones desfavorables o falta de respuesta citogenética mayor/completa en el primer año de tratamiento de rescate con TKI han acortado la remisión y duración y deben considerarse para SCT alógeno como más urgente en el caso de tratamiento de rescate. Los pacientes sin evolución clonal o mutaciones al momento de la recaída porque logran una respuesta citogenética completa con rescate con TKI tienen remisiones completas de larga duración y puede retrasarse la opción de SCT alógeno para un tratamiento de tercera línea. Por último, los pacientes de edad avanzada (≥65 a 70 años) y aquellos con alto riesgo de mortalidad con SCT alógeno pueden intentar la acción curativa por varios años de contraer la enfermedad en la fase crónica con o sin respuesta citogenética (cuadro 133-3). Desde el punto de vista histórico, antes de que se dispusiera de TKI, los pacientes sin respuesta citogenética con interferón α o hidroxiurea tenían tiempos de supervivencia mediana corta (dos a tres años) con expectativa de transformación rápida de la enfermedad. La mayor experiencia con TKI sugiere una evolución diferente, en la cual los pacientes pueden permanecer en fase crónica con tratamiento con TKI (combinaciones que incluyen hidroxiurea, citarabina, decitabina y otros), con o sin respuesta citogenética por varios años. En el cuadro 133-3 se resume una guía general para elegir los TKI en comparación con el SCT alógeno.

CUADRO 133-3 Sugerencias generales con respecto al uso de inhibidores de tirosina cinasa (TKI) y trasplante alógeno de células madre (SCT) en la leucemia mieloide crónica (CML)

Fase de CML	Uso de TKI	Consideraciones de SCT alógeno
Fase blástica o acelerada	Tratamiento transitorio para lograr una carga mínima de CML	Tan pronto como sea posible (con excepción de la fase acelerada *de novo*)
Fracaso terapéutico con imatinib en la fase crónica; mutación T315I	Ponatinib para lograr carga mínima de CML	Depende de los resultados de los estudios de vigilancia a largo plazo de eficacia de ponatinib
Fracaso terapéutico de imatinib en la fase crónica; sin evolución clonal, sin mutaciones, buena respuesta inicial	Tratamiento a largo plazo con inhibidores de la cinasa de segunda línea	Tratamiento de tercera línea después de la falla terapéutica de los TKI de segunda línea
Falla terapéutica con imatinib en la fase crónica; evolución clonal o mutaciones o falta de respuesta citogenética a los TKI de segunda línea	Tratamiento transitorio para lograr una carga mínima de CML	Tratamiento de segunda línea
Pacientes de edad avanzada (≥65 a 70 años) después del fracaso terapéutico con imatinib en la fase crónica	Tratamiento de rescate con TKI como tratamiento a largo plazo	Puede evitarse el SCT alógeno en favor de buena calidad de vida y supervivencia en la fase crónica

Nota: Para las mutaciones que incluyan Y253H, E255K/V o F359V/C/I: prefiérase dasatinib o bosutinib. Para las mutaciones que incluyan V299L, T315A o F317L/F/I/C: prefiérase nilotinib.

VIGILANCIA DEL TRATAMIENTO EN CML

Lograr una respuesta citogenética completa por 12 meses de tratamiento con imatinib y su persistencia ulterior, el único factor pronóstico consistente relacionado con la supervivencia, es hoy en día el principal objetivo terapéutico en CML. La incapacidad para lograr dicha respuesta con la aparición de una recaída citogenética o hematológica se considera como fracaso terapéutico y es indicación para cambiar el tratamiento. Como el tratamiento de rescate con otros TKI restablece los buenos resultados, es importante asegurar el apego del paciente al tratamiento continuo con TKI y cambiar el tratamiento ante primer signo de recaída citogenética. Los pacientes con régimen de primera línea con imatinib deben vigilarse estrechamente hasta la documentación de respuesta citogenética completa, después de lo cual pueden ser vigilados cada seis meses con estudios de FISH y PCR en sangre periférica (para verificar la concordancia de los resultados) o más a menudo, si existen preocupaciones con respecto a cambios en los transcritos de *BCR-ABL1* (p. ej., cada tres meses). La vigilancia con estudios moleculares sólo es razonable en pacientes que tienen respuestas moleculares mayores. La recaída citogenética con imatinib es indicación de fracaso terapéutico y debe cambiarse a tratamiento con TKI. El análisis mutacional en este caso ayuda en la selección del siguiente TKI e identifica mutaciones en 30 a 50% de los pacientes; en pacientes con respuesta citogenética completa (en quienes podría haber preocupación de incremento de los transcritos de *BCR-ABL1*) identifica mutaciones en ≤5% y por tanto no están indicados. Se ha identificado respuesta temprana como factor pronóstico para los resultados a largo plazo, lo que incluye lograr una respuesta citogenética parcial (transcritos de *BCR-ABL1* ≤10%) a los tres a seis meses de tratamiento. La incapacidad para lograr tal respuesta con el tratamiento con imatinib se ha asociado con deterioro significativo en la supervivencia en algunos estudios (en particular cuando no estuvieron disponibles los TKI de segunda generación como tratamiento de rescate), pero no en otros (cuando ya estaban disponibles).

El uso de TKI de segunda generación (nilotinib, dasatinib) como tratamiento de primera línea cambió el método de vigilancia ligeramente. Se espera que los pacientes logren respuesta citogenética completa en tres a seis meses de tratamiento. La incapacidad de responder de esta manera se asocia con deterioro en la supervivencia sin eventos, tasas de transformación y en la supervivencia. Sin embargo, la supervivencia calculada a tres a cinco años en tales pacientes aún es elevada, alrededor de 80 a 90%, lo que es mejor de lo que sería de esperarse si tales pacientes recibieran SCT alógeno para ese momento. Así, estas respuestas adversas al tratamiento se consideran como señal de alerta, pero no se sabe si cambiar a otro TKI podría mejorar los resultados a largo plazo.

TRATAMIENTO DE LAS FASES BLÁSTICA Y ACELERADA

Los pacientes en fases blástica o acelerada pueden recibir tratamiento con TKI, de preferencia con TKI de segunda o tercera generación (dasatinib, nilotinib, bosutinib, ponatinib), solos o en combinación con quimioterapia con el fin de reducir la carga de CML, antes de realizar el SCT alógeno. Las tasas de respuesta con un solo TKI varían de 30 a 50% en la fase acelerada y de 20 a 30% en la fase blástica. La respuesta citoge-

nética, en particular las respuestas citogenéticas completas, son poco comunes (10 a 30%) y transitorias en la fase blástica.

Se están realizando estudios de TKI en combinación con quimioterapia; la experiencia general sugiere que dicha estrategia de combinación incrementa las tasas de respuesta y la durabilidad y mejora la supervivencia. En la fase blástica linfoide de CML, la combinación de quimioterapia anti-ALL con TKI ocasiona tasas de respuesta completa en 60 a 70% de los casos y una mediana de supervivencia de dos a tres años (en comparación con tasas de respuesta históricas de 40 a 50% y mediana de supervivencia de 12 a 18 meses). Esto permite que muchos pacientes sean sometidos a SCT alógeno en un estado de mínima carga de CML o en una fase crónica secundaria, lo que puede relacionarse con tasas más elevadas de curación. En la fase blástica no linfoide de CML, la quimioterapia contra AML combinada con TKI se acompaña de tasas de respuesta completa de 30 a 50% y mediana de supervivencia de nueve a 12 meses (en comparación con las tasas de respuesta histórica de 20 a 30% y mediana de supervivencia de tres a cinco meses). En la fase acelerada, la respuesta a un TKI es significativa en enfermedades donde se consideran criterios de fase acelerada "más blandos" (p. ej., evolución clonal sola, trombocitosis sola, esplenomegalia significativa o resistencia a la hidroxiurea pero sin datos de porcentajes elevados de basófilos con recuentos elevados de blastos). En la fase acelerada, las combinaciones por lo general incluyen TKI con quimioterapia de baja intensidad como citarabina en dosis bajas, idarrubicina en dosis bajas, decitabina, interferón α, hidroxiurea u otros.

OTROS TRATAMIENTOS Y CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS ESPECIALES

Interferón α Éste era el tratamiento estándar antes del año 2000. Hoy en día se considera en combinación con TKI (un método investigacional), en ocasiones después del fracaso terapéutico de CML con TKI, en ocasiones en pacientes durante el embarazo o como parte de estrategias de investigación con TKI para erradicar la enfermedad molecular residual.

Antineoplásicos La hidroxiurea y el busulfá fueron comúnmente utilizados a menudo en el pasado. La hidroxiurea permanece como un fármaco seguro y eficaz (en dosis diaria de 0.5 a 10 g) para reducir la carga inicial de CML, como medida transitoria entre tratamientos definitivos o en combinación con TKI para mantener una respuesta citogenética o hematológica completas. A menudo se utiliza busulfán en regímenes de preparación para SCT alógeno. Por sus efectos secundarios (mielosupresión tardía, trastorno similar a enfermedad de Addison, fibrosis cardiaca y pulmonar, mielofibrosis) hoy en día se utiliza rara vez en el tratamiento crónico de CML. Dosis bajas de citarabina, decitabina, antraciclinas, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, tiotepa, anagrelida y otros fármacos son útiles en diferentes momentos de CML para controlar la carga de la enfermedad.

Otros tratamientos En ocasiones se considera esplenectomía para aliviar los síntomas de esplenomegalia masiva, de hiperesplenismo o ambos. La radiación esplénica se utiliza rara vez por las adherencias y complicaciones que aparecen después de la radiación. Rara vez se utiliza la leucoféresis en pacientes que acuden con leucocitosis extrema y complicaciones por leucostasis. La dosis única y elevada de citarabina o dosis elevadas de hidroxiurea, junto con tratamiento del síndrome de lisis tumoral, pueden ser medidas eficaces y menos molestas.

Consideraciones especiales Las mujeres con CML que se embarazan deben interrumpir de inmediato el tratamiento con TKI. Entre los 125 productos nacidos de mujeres con CML que interrumpieron el tratamiento con TKI tan pronto como se supo del embarazo, tres niños nacieron con malformaciones oculares, esqueléticas y renales, lo que sugiere teratogenicidad poco común con imatinib. Existen pocos datos o ninguno con otros TKI. El control de CML durante el embarazo puede tratarse con leucoféresis para la leucocitosis sintomática grave durante el primer trimestre del embarazo con administración de hidroxiurea subsiguiente, hasta que ocurre el parto. Existen reportes de caso de embarazos exitosos y partos de niños sanos con tratamiento con interferón α y registros de estudios en trombocitosis esencial sobre su seguridad, el interferón α puede ser antiangiógeno e incrementar el riesgo de aborto espontáneo.

Los pacientes con tratamiento con TKI pueden desarrollar anomalías cromosómicas en células negativas para Ph, lo que podría involucrar la pérdida del cromosoma Y, trisomía 8, 20q−, anomalías en los cromosomas 5 o 7 y otros. La mayor parte de las anomalías cromosómicas desaparece de manera espontánea con la vigilancia y puede indicar inestabilidad genética de las células madre hematopoyéticas que predisponen al paciente a desarrollar CML. Rara vez, las anomalías que afectan los cromosomas 5 o 7 pueden ser verdaderamente clonales y evolucionar a síndrome mielodisplásico o leucemia mieloide aguda. Parece que esto es parte de la evolución natural de pacientes en quienes se suprimió la CML y que vivió lo suficiente para desarrollar otros cánceres hematológicos.

ASPECTOS GLOBALES DE LA LEUCEMIA MIELOIDE CRÓNICA

Los exámenes físicos sistemáticos y las pruebas de sangre en Estados Unidos y en otros países avanzados han llevado a la detección temprana de CML en la mayor parte de los pacientes. Casi 50 a 70% de éstos se diagnostican de manera accidental, y la CML de alto riesgo según se define por los modelos pronósticos (p. ej., grupos de riesgo de Sokal) se encuentra en sólo 10 a 20% de los pacientes. Ésta no es la misma situación en las naciones emergentes (p. ej., India, China, países africanos, Medio Oriente), donde la mayor parte de los pacientes se diagnosticaron después de la valoración por síntomas y muchos presentaron elevada carga tumoral, como esplenomegalia masiva y fases avanzadas de CML (CML de alto riesgo documentada en 30 a 50% de los casos). Por tanto, el pronóstico de tales pacientes con tratamiento con TKI puede ser peor que la experiencia publicada.

En Estados Unidos, el costo elevado de los tratamientos con TKI (90 000 a 140 000 dólares anuales; pero con cifras variables más bajas en el resto del mundo) hace difícil que pueda tenerse acceso a tales tratamientos. Aunque la penetración de regímenes con TKI es más elevada en naciones donde el costo del tratamiento no es un problema (p. ej., Suecia, Unión Europea) puede ser menor en otras naciones, incluso en países avanzados como Estados Unidos, donde el pago de tales tratamientos puede ser prohibitivo en subgrupos de pacientes (quizá en 10 a 20%). Con base en las ventas mundiales de imatinib y en los suministros de fármacos sin costo con fines caritativos, se calcula que <30% de los pacientes reciben tratamiento consistente con imatinib (o con otro TKI). Aunque la supervivencia calculada a 10 años en CML es de 85% en estudios de una sola unidad hospitalaria (p. ej., M.D. Anderson Cancer Center), en estudios nacionales en países con alta disponibilidad de TKI (Suecia) (**figs.** 133-2 y **133-3**) o en estudios patrocinados por compañías farmacéuticas (donde todos los pacientes tuvieron acceso a TKI a lo largo de su atención médica), la tasa estimada de supervivencia mundial a 10 años, incluso 12 años después de la introducción de tratamientos con TKI, probablemente sea <50%. Datos

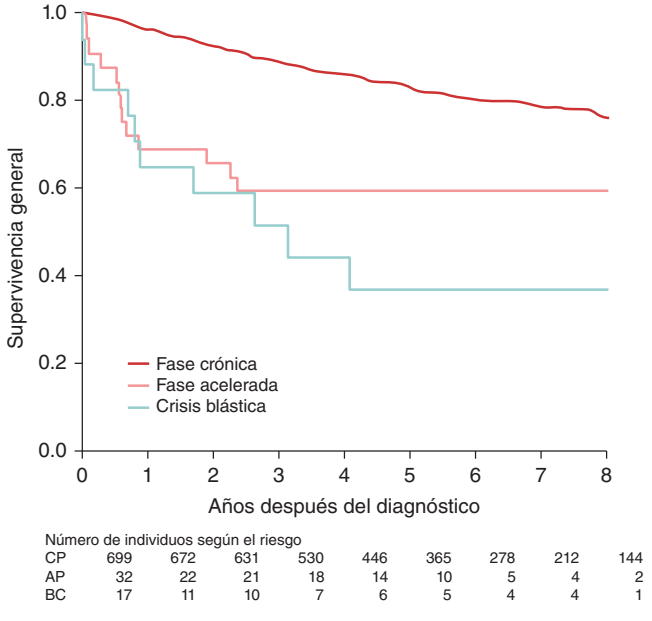


FIGURA 133-3. Supervivencia en las fases crónica (CP), acelerada (AP) y crisis blástica (BC) de la leucemia mieloide crónica (CML) en un estudio poblacional basado en el registro nacional sueco. Los casos de las fases blástica y acelerada son presentaciones *de novo*. Los resultados favorables con la fase blástica *de novo* pueden deberse al uso de 20% o más de blastos para definir la fase blástica. *(Con autorización de Dr. Martin Hoglund, Swedish CML Registry, 2013.)*

de Estados Unidos de la *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) reportan una tasa de supervivencia estimada a cinco años de 60% en la edad de los TKI.

El elevado costo del tratamiento con TKI impone dos consideraciones adicionales. Las primeras son las vías de tratamiento y las guías en naciones donde los TKI no se encuentran disponibles para pacientes en sus sistemas de salud. En tal situación, existen tendencias para recomendar el SCT alógeno como tratamiento de primera línea (costo en una ocasión de 30 000 a 50 000 dólares estadounidenses) pese a la mortalidad y morbilidad asociadas. La segunda es la elección de tratamiento de primera línea con TKI una vez que el imatinib puede adquirirse como fármaco genérico (con lo que se esperan costos anuales mucho más bajos, cercanos a 2 000 a 10 000 dólares estadounidenses). Esto depende de los datos obtenidos de estudios clínicos con asignación al azar de TKI de segunda generación en comparación con imatinib en relación con puntos de valoración importantes, en particular la supervivencia, pero también la supervivencia sin eventos y la supervivencia sin transformación de la enfermedad.

134 Neoplasias malignas de las células linfoides

Dan L. Longo

Son enfermedades que engloban desde los procesos de muy escasa malignidad hasta las neoplasias más invasoras del ser humano. Estos cánceres se originan en las células del sistema inmunitario que se encuentran en distintas etapas de diferenciación, lo que da lugar a una gran variedad de datos morfológicos e inmunitarios y de manifestaciones clínicas. El avance de los conocimientos sobre el sistema inmunitario normal ha permitido conocer mejor estos procesos que han sido, a veces, confusos.

Algunas neoplasias malignas de las células linfoides se manifiestan siempre como una leucemia (es decir, afectan sobre todo la sangre y la médula ósea), mientras que otras se presentan siempre como linfomas (es decir, tumores sólidos del sistema inmunitario). Pero hay otras neoplasias linfoides que se presentan como leucemias unas veces y como linfomas otras. Además, la forma clínica puede cambiar durante la evolución de la enfermedad. Este cambio se observa con mayor frecuencia en pacientes que parecen tener un linfoma y que más tarde, en el curso de la enfermedad, muestran las manifestaciones de una leucemia.

BIOLOGÍA DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES MALIGNAS: CONCEPTOS DE LA CLASIFICACIÓN DE LA OMS DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES MALIGNAS

La clasificación de las neoplasias linfoides malignas sufrió cambios constantes a lo largo del siglo xx. Al principio se distinguió entre leucemias y linfomas y se elaboró una clasificación independiente de cada uno de ellos. Las leucemias se dividieron primero en agudas y crónicas según la supervivencia media. Luego fue fácil dividir las leucemias crónicas según su origen linfoide o mieloide por los rasgos morfológicos. Sin embargo, en los últimos años se ha comprobado que existen varias enfermedades dentro de lo que al principio se llamó *leucemia linfoide crónica* (cuadro 134-1). Las leucemias agudas solían ser procesos malignos formados por células blásticas con pocos rasgos distintivos que permitieran su identificación. Cuando se emplearon las tinciones citoquímicas, las leucemias agudas mieloides pudieron distinguirse de las leucemias agudas de células linfoides.

CUADRO 134-1 Procesos linfoides que pueden manifestarse como una "leucemia crónica" y confundirse con la leucemia linfática crónica clásica de linfocitos B

- Linfoma folicular
- Linfoma esplénico de la zona marginal
- Linfoma ganglionar de la zona marginal
- Linfoma de células del manto
- Leucemia de células pilosas
- Leucemia prolinfocítica (de linfocitos B o de linfocitos T)
- Linfoma linfoplasmocítico
- Síndrome de Sézary
- Leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto de actividad latente

CUADRO 134-2 Clasificación de la leucemia linfoide aguda (ALL)

Variedad inmunitaria	Casos (%)	Variedad de FAB	Alteraciones citogenéticas
ALL pre-B	75	L1, L2	t(9;22), t(4;11), t(1;19)
ALL de linfocitos T	20	L1, L2	14q11 o 7q34
ALL de linfocitos B	5	L3	t(8;14), t(8;22), t(2;8)

Abreviatura: FAB, clasificación francoangloestadounidense.

A su vez, las leucemias agudas linfoides se subdividieron con base en los rasgos precisados por el grupo francoangloestadounidense (*French-American-British,* FAB) (cuadro 134-2). Con esta clasificación, las neoplasias linfoides malignas de blastos uniformes pequeños (p. ej., la típica leucemia linfoblástica aguda de los niños) se denominó L1, las neoplasias linfoides de células de mayor tamaño y más variable recibieron el nombre de L2 y las neoplasias linfoides de células homogéneas de citoplasma basófilo y, a veces, con vacuolas se denominaron L3 (p. ej., las células del clásico linfoma de Burkitt). Las leucemias agudas de células linfoides se han clasificado también según las anomalías inmunitarias (es decir, de linfocitos T o B) y citogenéticas (cuadro 134-2). Las principales variedades citogenéticas son la t(9;22) (p. ej., la leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo) y la t(8;14) que se encuentra en la L3 o leucemia de Burkitt.

Los linfomas no Hodgkin se separaron de la enfermedad de Hodgkin cuando se descubrieron, a comienzos del siglo xx, las células de Sternberg-Reed. Esta clasificación histológica de los linfomas no Hodgkin ha sido uno de los aspectos más controvertidos en oncología. Los sistemas morfológicos imperfectos se sustituyeron por otros de tipo inmunitario también imperfectos, y la escasa reproducibilidad del diagnóstico ha entorpecido el avance. En 1999, la Organización Mundial de la Salud (OMS) creó la clasificación de neoplasias malignas linfoides por un consenso entre expertos internacionales en hematopatología y oncología clínica. La clasificación tomó en consideración la información morfológica, clínica, inmunitaria y genética e intentó clasificar los linfomas no Hodgkin y otras neoplasias linfoides malignas en entidades clinicopatológicas de importancia clínica y terapéutica. En el cuadro 134-3 se presenta esa clasificación. Esta nueva clasificación tiene trascendencia clínica y goza de un alto grado de certeza diagnóstica en comparación con las clasificaciones anteriores. Hay muchas maneras de clasificar a las neoplasias linfoides. Sin embargo, en el cuadro 134-3 se presentan en negritas las neoplasias malignas que aparecen en por lo menos 1% de los pacientes. A continuación se abordarán en mayor detalle las distintas variedades de linfomas.

Los linfomas aparecen en <1% de las personas con enfermedades linfoproliferativas, tema que se expone en el capítulo 135e; los linfomas que surgen con la infección por VIH se exponen en el capítulo 226.

ASPECTOS GENERALES DE LAS NEOPLASIAS LINFOIDES MALIGNAS

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

En la figura 134-1 se incluye la frecuencia relativa de diversas neoplasias linfoides malignas. La leucemia linfoide crónica (CLL, *chronic lymphoid leukemia*) es la forma de leucemia más prevalente en los países occidentales. Aparece ante todo en ancianos y es muy rara en los niños. En Estados Unidos se diagnosticaron 15 720 casos nuevos en 2014, pero debido a la gran supervivencia de este proceso, la prevalencia total es mucho mayor. La CLL es más frecuente en los varones que en las mujeres y se observa con mayor frecuencia en la raza blanca que en la negra; en Asia es poco frecuente. Se desconocen los factores causales de la leucemia linfoide crónica.

A diferencia de la CLL, las leucemias linfoides agudas (ALL, *acute lymphoid leukemias*) predominan en los niños y adultos jóvenes. La L3 o leucemia de Burkitt, que aparece en los niños de los países en vías de desarrollo, parece estar vinculada a la infección por el virus de Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) durante la infancia. Pero es mucho menos segura la explicación etiológica de otras variedades más frecuentes de la ALL. La ALL infantil aparece con mayor frecuencia en grupos de población de nivel socioeconómico alto. Los niños con trisomía 21 (síndrome de Down) están más expuestos a padecer la leucemia linfoblástica aguda infantil y la leucemia mieloide aguda (AML, *acute myeloid leukemia*). En los niños pequeños expuestos a las radiaciones de alta energía aumenta el riesgo de aparición de una leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T.

También es dudosa la causa de la ALL en los adultos. Esta leucemia es poco frecuente en los adultos de mediana edad, pero su incidencia es mayor en los ancianos. Sin embargo, la AML es mucho más frecuente en ancianos. La exposición a sustancias ambientales de origen industrial y a los

CUADRO 134-3 Clasificación de la OMS de las neoplasias linfoides malignas

De linfocitos B	De linfocitos T	Linfoma de Hodgkin
Neoplasia de precursores de los linfocitos B	Neoplasia de precursores de los linfocitos T	Linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico
Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores de linfocitos B (leucemia linfoblástica aguda de precursores de linfocitos B) incluye subtipos con anormalidades genéticas recurrentes	**Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores de los linfocitos T (leucemia linfocítica aguda de precursores de linfocitos T)**	
Neoplasias de linfocitos B maduros (periféricos)	Neoplasias de linfocitos T maduros (periféricos)	Linfoma de Hodgkin clásico
Leucemia linfocítica crónica de linfocitos B/linfoma linfocítico de linfocitos pequeños	Leucemia prolinfocítica de linfocitos T	Linfoma de Hodgkin (esclerosis nodular)
Leucemia prolinfocítica de linfocitos B	Leucemia linfocítica de linfocitos T granulosos	Linfoma de Hodgkin clásico rico en linfocitos
Linfoma linfoplamacítico (macroglobulinemia de Waldenström)	Leucemia agresiva de linfocitos NK	Linfoma de Hodgkin de celularidad mixta
Linfoma esplénico de la zona marginal de linfocitos B (linfocitos ± pilosos)	Linfoma/leucemia del adulto de linfocitos T (HTLV-I+)	Linfoma de Hodgkin de disminución linfocítica
Linfoma de células pilosas	Linfoma extraganglionar de linfocitos NK/T, de tipo nasal	
Mieloma/plasmocitoma (células plasmáticas)	Linfoma enteropático de linfocitos T	
Linfoma extraganglionar de la zona marginal de linfocitos T de tipo MALT	Linfoma hepatoesplénico de linfocitos T γδ	
Linfoma de células del manto	Linfoma de linfocitos T similar a la paniculitis subcutánea	
Linfoma folicular	Micosis fungoide o síndrome de Sézary	
Linfoma ganglionar de la zona marginal de linfocitos B (linfocitos B ± monocitoides)	Linfoma anaplásico de linfocitos grandes, de tipo cutáneo primario	
Linfoma difuso de linfocitos B grandes (incluidos subtipos)	**Linfoma periférico de linfocitos T, sin otra especificación (NOS)**	
Linfoma de Burkitt/leucemia de células de Burkitt	Linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T	
Linfoma primario mediastínico de células B grandes	**Linfoma anaplásico de linfocitos grandes, ALK+**	
Linfoma plasmablástico	Linfoma cutáneo primario de células T γδ	
Linfoma con derrame primario		
Linfoma de células B grandes que aparecen en la enfermedad multicéntrica de Castleman HHV-8+		
Linfoma intravascular de células B grandes		
Linfoma de células B grandes ALK+		

Nota: Las neoplasias malignas señaladas en negritas aparecen cuando menos en 1% de los casos.

Abreviaturas: HHV, herpesvirus humano; HTLV, virus linfotrópico de linfocitos T humanos; MALT, tejido linfoide asociado a la mucosa; NK, linfocito citolítico natural; OMS, Organización Mundial de la Salud.

Fuente: Adaptado de SH Swerdlow *et al. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues*, 4th ed. World Health Organization, 2008.

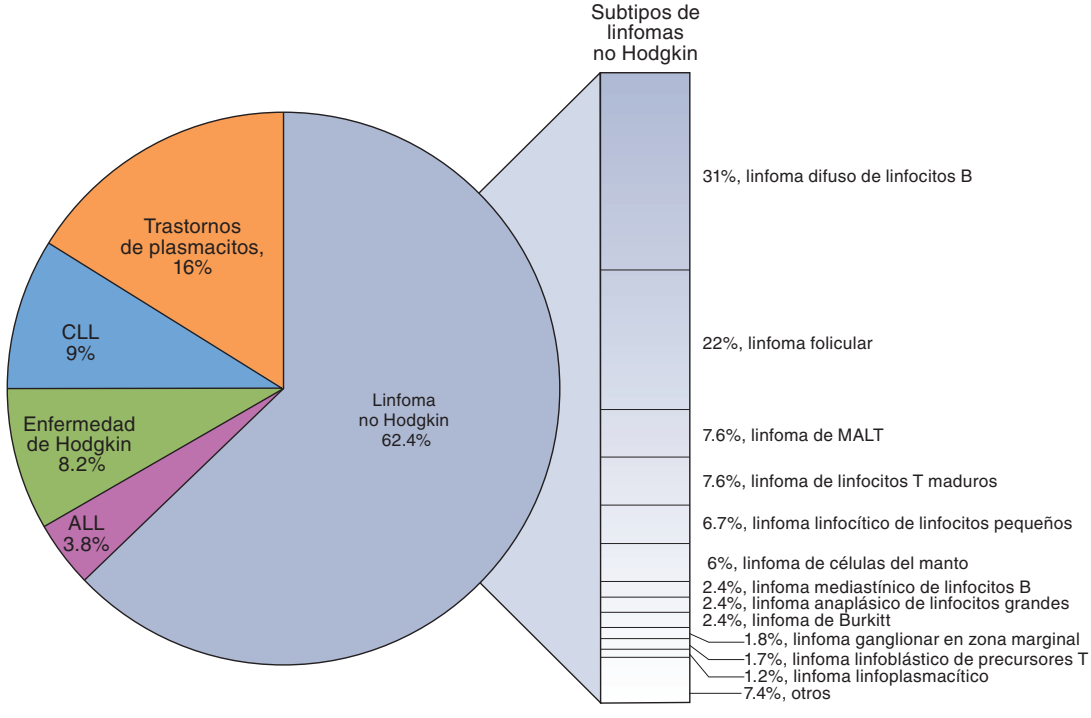


FIGURA 134-1. Frecuencia relativa de las neoplasias linfoides malignas. ALL, leucemia linfoide aguda; CLL, leucemia linfoide crónica; MALT, tejido linfoide asociado a la mucosa.

productos químicos que se emplean en la agricultura y el hábito de fumar podrían aumentar el riesgo de aparición de la ALL en la edad adulta. En 2014 en Estados Unidos se hizo el diagnóstico de ALL en 6 020 personas y de AML en 18 860 sujetos.

El predominio de las pruebas sugiere que el linfoma de Hodgkin proviene de linfocitos B. Su incidencia parece ser bastante estable y en 2014 en Estados Unidos se diagnosticaron alrededor de 9 190 casos nuevos. El linfoma de Hodgkin es más frecuente en la raza blanca que en la negra y afecta más a los varones que a las mujeres. Se ha observado una distribución bimodal con respecto a la edad en el momento del diagnóstico, con un pico de incidencia máxima en el tercer decenio de la vida y otro en el noveno decenio. Parte del incremento en edades tardías se puede atribuir a la confusión en entidades que tienen un aspecto similar, como el linfoma anaplásico de células grandes y el linfoma de linfocitos B con abundantes linfocitos T. Los pacientes más jóvenes que se diagnostican en Estados Unidos padecen, sobre todo, la variedad de esclerosis nodular del linfoma de Hodgkin; en cambio, los ancianos, los pacientes infectados por el VIH y quienes residen en los países del tercer mundo suelen presentar las formas de celularidad mixta o de disminución linfocitaria del linfoma de Hodgkin. La infección por el VIH es un factor de riesgo para el desarrollo del linfoma de Hodgkin. Además, se ha sugerido un vínculo entre la infección por el EBV y el linfoma de Hodgkin. El dato de una proliferación monoclonal u oligoclonal de células infectadas por el EBV en 20 a 40% de los pacientes con linfoma de Hodgkin ha convertido a este virus en una de las posibles causas del linfoma de Hodgkin, aunque se trata de un aspecto que todavía no está probado en forma definitiva.

Por razones desconocidas, la frecuencia de los linfomas no Hodgkin aumentó a una velocidad de 4% anual en Estados Unidos y de 2 a 8% anual en todo el mundo entre 1950 y finales de 1990. En los últimos años parece haber disminuido la tasa de incremento. En 2014 se diagnosticaron en ese país unos 70 800 nuevos casos de linfoma no Hodgkin y alrededor de 360 000 nuevos casos en el mundo entero. Estos linfomas son más frecuentes en los ancianos y en el sexo masculino. Los pacientes con estados de inmunodeficiencia primaria y secundaria están predispuestos a padecer linfomas no Hodgkin. Éstos son los pacientes infectados por el VIH, quienes se han sometido a un trasplante de órganos y los que padecen deficiencias inmunitarias hereditarias, síndrome seco y artritis reumatoide.

Hay diferencias geográficas con respecto a la incidencia de los linfomas no Hodgkin y de la forma de expresar sus distintas variedades. Los linfomas de linfocitos T son más frecuentes en Asia que en los países occidentales, mientras que ciertas variedades de linfomas de linfocitos B, como el linfoma folicular, aparecen con mayor frecuencia en los países occidentales. Hay una variedad especial de linfoma no Hodgkin, llamada linfoma angiocéntrico de linfocitos T nasales/citolíticos naturales (NK, *natural killer*) que tiene una curiosa distribución geográfica, ya que es más frecuente en el sudeste asiático y en algunas partes de Latinoamérica. Otra clase de linfomas no Hodgkin que se vincula con la infección por el virus linfotrópico de linfocitos T humanos (HTLV, *human T cell lymphotropic virus*) 1 se observa en especial al sur de Japón y en el Caribe **(cap. 225e)**.

La aparición de los linfomas no Hodgkin se ha atribuido a varios factores ambientales, como agentes infecciosos, contacto con productos químicos y los fármacos. En varios estudios se ha demostrado que el contacto con las sustancias químicas usadas en la agricultura se vincula con una incidencia más alta de linfomas no Hodgkin. Los pacientes que han sido tratados de un linfoma de Hodgkin pueden enfermar de linfomas no Hodgkin y no está claro si esto es una consecuencia de la enfermedad de Hodgkin o de su tratamiento. Sin embargo, diversos linfomas no Hodgkin están vinculados con microorganismos infecciosos **(cuadro 134-4)**. El HTLV-I infecta a los linfocitos T y provoca de manera directa el desarrollo del linfoma de linfocitos T del adulto (ATL, *adult T cell linfoma*) en un pequeño porcentaje de los pacientes infectados. El riesgo que se acumula durante toda la vida para la aparición del linfoma en un paciente infectado es de 2.5%. El virus es transmitido por los linfocitos infectados que ingieren los lactantes de sus madres infectadas, a través de la sangre o por transmisión sexual. La mediana de edad de las personas que padecen un ATL es de unos 56 años, es decir, que existe un largo periodo de latencia. El HTLV-1 también es causa de paraparesia espástica tropical, trastorno neurológico cuya frecuencia es un poco mayor que la del linfoma; tiene un lapso de latencia más breve y por lo general depende de un virus transmitido en transfusiones **(cap. 225e)**.

El EBV se ha vinculado con la aparición de linfoma de Burkitt en África central y de linfomas no Hodgkin de gran malignidad en pacientes inmunodeprimidos en países del hemisferio occidental. La mayor parte de los linfomas primarios en el sistema nervioso central (SNC) se han observado con la infección por EBV. La infección por el EBV muestra un vínculo cercano con la aparición de linfomas extraganglionares nasales de linfocitos T/linfocitos NK en Asia y en Sudamérica. La infección por el VIH predispone a la aparición de linfomas no Hodgkin de linfocitos B de gran malignidad. El mecanismo de esta predisposición puede consistir en una sobreexpresión de la interleucina 6 por parte de los macrófagos infectados. La infección del estómago por la bacteria *Helicobacter pylori* favorece el desarrollo de linfomas MALT (tejido linfoide asociado a las mucosas [*mucosa-associated lymphoid tissue*]) del estómago. Esta asociación se basa en el hecho de que los pacientes tratados con antibióticos para erradicar *H. pylori* experimentan un retroceso de su linfoma MALT. Para provocar el linfoma, la bacteria no induce la transformación maligna de los linfocitos, sino que despierta una reacción inmunitaria enérgica contra esta bacteria y esa estimulación antigénica crónica es la que da lugar a la neoplasia. Los linfomas cutáneos MALT pueden guardar relación con infecciones por especies de *Borrelia*, las de los ojos por *Chlamydophila psittaci* y las del intestino delgado por *Campylobacter jejuni*.

La infección crónica por el virus de la hepatitis C se ha asociado a la aparición de linfomas linfoplasmacíticos. El virus herpético humano 8 se vincula con linfomas difusos primarios en las personas infectadas por el VIH y con la enfermedad de Castleman multicéntrica, una linfadenopatía difusa acompañada de ciertos síntomas generales como fiebre, malestar y pérdida de peso.

Aparte de los agentes infecciosos, hay otras enfermedades o contactos que pueden predisponer al desarrollo de los linfomas **(cuadro 134-5)**.

CUADRO 134-4 Agentes infecciosos que se vinculan con la aparición de neoplasias linfoides malignas

Agente infeccioso	Neoplasias linfoides malignas
Virus de Epstein-Barr	Linfoma de Burkitt
	Linfoma postrasplante de órganos
	Linfoma difuso primario del SNC de linfocitos B grandes
	Linfoma de Hodgkin
	Linfoma extraganglionar de linfocitos T/NK, de tipo nasal
HTLV-I	Leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto
VIH	Linfoma difuso de linfocitos B grandes
	Linfoma de Burkitt
Virus de la hepatitis C	Linfoma linfoplasmacítico
Helicobacter pylori	Linfoma gástrico MALT
Herpesvirus humano 8	Linfoma primario con derrames
	Enfermedad de Castleman multicéntrica

Abreviaturas: SNC, sistema nervioso central; HTLV, virus linfotrópico de linfocitos T humanos; MALT, tejido linfoide asociado a las mucosas; NK, linfocito citolítico natural.

INMUNOLOGÍA

Todas las células linfoides proceden de un mismo progenitor hematopoyético que genera las líneas celulares linfoide, mieloide, eritroide, monocítica y megacariocítica. A través de una activación ordenada y sucesiva de varios factores de transcripción, las células evolucionan en primer lugar hacia la línea linfoide y luego producen los linfocitos B y T. Alrededor de 75% de todas las leucemias linfoides y 90% de todos los linfomas proceden de los linfocitos B. Una célula linfoide inicia su desarrollo y diferenciación en linfocito B cuando comienza a reordenar sus genes productores de inmu-

CUADRO 134-5 Enfermedades o exposiciones que aumentan el riesgo de aparición de linfomas malignos

- Inmunodeficiencias hereditarias
  - Síndrome de Klinefelter
  - Síndrome de Chédiak-Higashi
  - Síndrome de ataxia telangiectasia
  - Síndrome de Wiskott-Aldrich
  - Inmunodeficiencia común variable
- Inmunodeficiencias adquiridas
  - Inmunodepresión yatrógena
  - Infección por VIH-1
  - Hipogammaglobulinemia adquirida
- Enfermedades autoinmunitarias
  - Síndrome de Sjögren
  - Esprue celiaco
  - Artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico
- Exposición a sustancias químicas o fármacos
  - Difenilhidantoinato
  - Dioxinas, fenoxiherbicidas
  - Radiación
  - Quimioterapia y radioterapia anteriores

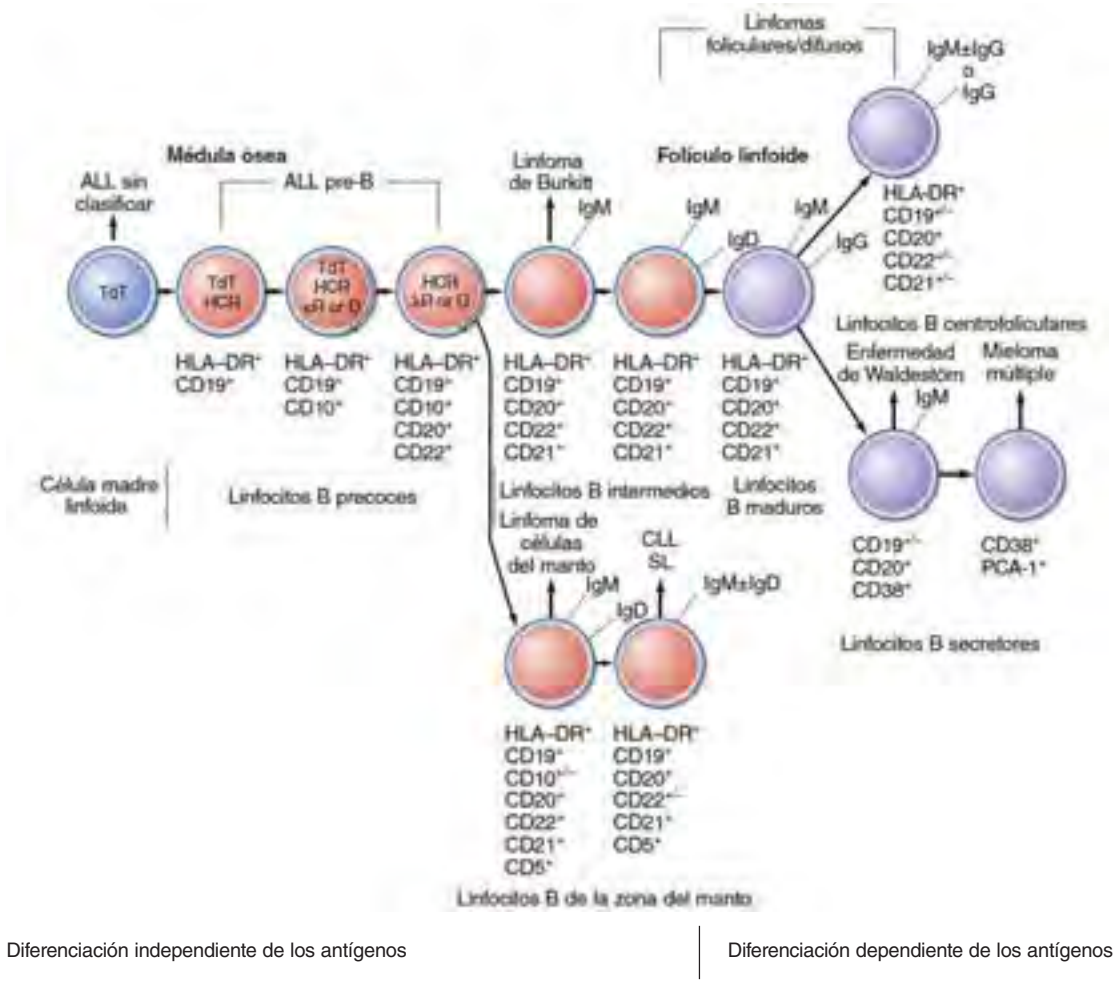


FIGURA 134-2. Pasos de la diferenciación de los linfocitos B normales y su relación con los linfomas de linfocitos B. Los marcadores celulares que se utilizan para distinguir los estadios del desarrollo son: HLA-DR, CD10, CD19, CD20, CD21, CD22, CD5 y CD38. La transferasa terminal (TdT) es una enzima celular. El reordenamiento del gen de las cadenas pesadas (HCR, *heavy chain gene rearrangement*) y el reordenamiento o la deleción de las cadenas ligeras (κR o D, λR o D) de las inmunoglobulinas se producen en las primeras fases del desarrollo de los linfocitos B. Se muestra el estadio normal aproximado de diferenciación que se asocia a un determinado linfoma. ALL, leucemia linfoide aguda; CLL, leucemia linfoide crónica; SL, linfoma linfocítico de linfocitos pequeños (*small lymphocytic linfoma*).

noglobulinas. En la **figura 134-2** se ofrece la secuencia de los cambios celulares, incluidos los del fenotipo de la superficie celular, que caracterizan la aparición de un linfocito B normal. Una célula linfoide queda comprometida a diferenciarse en linfocito T cuando emigra al timo y reordena los genes de los receptores de los antígenos propios del linfocito T. En la **figura 134-3** se describe la secuencia de los fenómenos que caracterizan el desarrollo del linfocito T.

Aunque las neoplasias linfoides malignas conservan con frecuencia el fenotipo de superficie celular propio de las células linfoides en determinadas etapas de su diferenciación, este dato tiene pocas consecuencias. El llamado estadio de diferenciación de un linfoma maligno no permite pronosticar su evolución natural. Por ejemplo, la leucemia linfoide más maligna en términos clínicos es la leucemia de Burkitt, cuyo fenotipo corresponde al de un linfocito B maduro centrofolicular portador de IgM. Las leucemias que llevan el fenotipo inmunitario de superficie celular correspondiente a las células más primitivas (p. ej., la ALL pre-B, CD10+) son menos invasoras y más sensibles al tratamiento curativo que las células de la leucemia de Burkitt aparentemente "más maduras". Además, el estadio de diferenciación que al parecer ofrece la célula maligna no guarda relación con el estadio en que se produjeron las lesiones genéticas que provocaron la transformación maligna. Por ejemplo, el linfoma folicular posee el fenotipo de superficie celular propio de una célula centrofolicular, pero su traslocación cromosómica característica, la t(14;18), que consiste en la yuxtaposición de un gen *bcl-2* antiapoptótico al gen de la cadena pesada de las inmunoglobulinas (véase más adelante en este capítulo), debió producirse en las primeras fases de la ontogenia a causa de un error en el proceso del reordenamiento de los genes de las inmunoglobulinas. Se ignora por qué los pasos siguientes que causaron la transformación maligna se manifestaron en la diferenciación de una célula del centro del folículo.

El principal valor que tiene la identificación del fenotipo de la superficie celular es que ayuda a establecer el diagnóstico diferencial de los tumores linfoides que tienen aspecto semejante en el examen con el microscopio óptico. Por ejemplo, la hiperplasia folicular benigna puede parecerse al linfoma folicular; sin embargo, la demostración de que todas las células son portadoras del mismo isotipo de cadenas ligeras de las inmunoglobulinas indica que se trata de una proliferación clonal y no de una respuesta policlonal a estímulos exógenos.

Las neoplasias malignas de células linfoides se asocian a anomalías genéticas recurrentes. Aunque no se han identificado, se supone que cada clase de neoplasia linfoide tiene anomalías genéticas específicas. Las anomalías genéticas que se conocen pueden identificarse a distintos niveles; por ejemplo, hay cambios cromosómicos muy visibles (es decir, traslocaciones, aumentos o pérdidas de material genético); reordenamientos de ciertos genes que pueden detectarse o no por medio de estudios citogenéticos, y sobreexpresiones, subexpresiones o mutaciones de determinados oncogenes. Reviste especial importancia la alteración de la mutación o de la expresión de ciertas proteínas. En muchos linfomas hay ciertas traslocaciones cromosómicas equilibradas que afectan a los genes de los receptores de los antígenos; a los genes de las inmunoglobulinas situados en los cromosomas 2, 14 y 22 de los linfocitos B, y a los genes de los receptores de los antígenos de los linfocitos T que se encuentran en los cromosomas 7 y 14 de los linfocitos T. El reordenamiento de los segmentos cromosómicos que permite la aparición de receptores maduros de los antígenos tiene que generar un sitio vulnerable a la recombinación anómala. Los linfocitos B son todavía más sensibles a la adquisición de mutaciones cuando están madurando en los centros germinales; la formación de anticuerpos de mayor afinidad exige que las mutaciones ocurran en los genes de la región variable que están en los centros germinales. También pueden aparecer mutaciones de otros genes de las inmunoglobulinas, por ejemplo, del *bcl-6*.

En el caso del linfoma difuso de linfocitos B grandes, la traslocación t(14;18) aparece en cerca de 30% de los pacientes y provoca la sobreexpresión del gen *bcl-2* situado en el cromosoma 18. Hay otros individuos que no

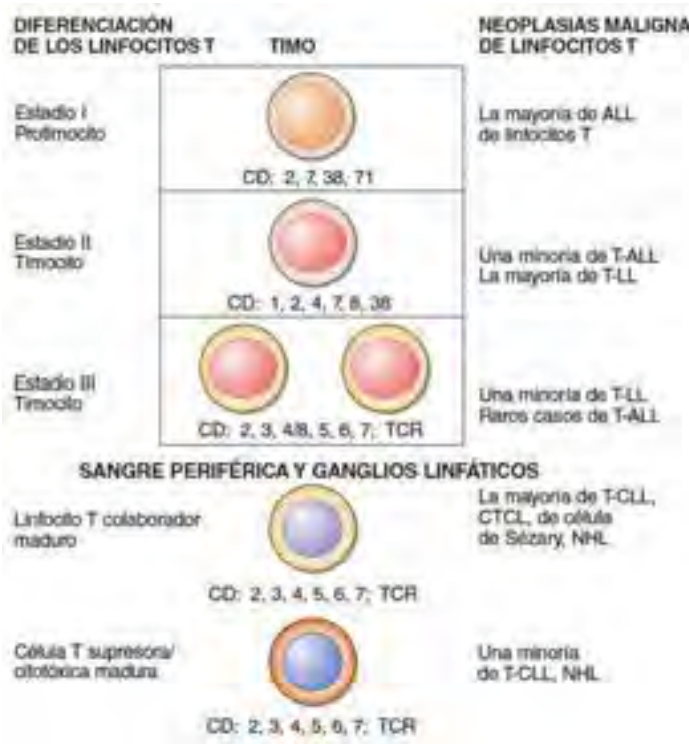


FIGURA 134-3. Pasos de la diferenciación de los linfocitos T normales y su relación con los linfomas de linfocitos T. Los marcadores celulares que se utilizan para distinguir los estadios del desarrollo son CD1, CD2, CD3, CD4, CD5, CD6, CD7, CD8, CD38 y CD71. Los receptores de antígenos de los linfocitos T (TCR, *T cell antigen receptor*) se reordenan en el timo y los linfocitos T maduros emigran a los ganglios y a la sangre periférica. ALL, leucemia linfoide aguda; T-ALL, ALL de linfocitos T; T-LL; linfoma linfoblástico de linfocitos T; T CLL, leucemia linfoide crónica de linfocitos T; CTCL, linfoma cutáneo de linfocitos T (*cutaneous T cell linfoma*); NHL, linfoma no Hodgkin.

tienen esa traslocación y que sobreexpresan también la proteína BCL-2. Esta proteína participa en la inhibición de la apoptosis, es decir, en el mecanismo de la muerte celular que suelen inducir los fármacos de la quimioterapia citotóxica. Se ha observado que los pacientes cuyos tumores sobreexpresan la proteína BCL-2 sufren mayor número de recidivas y que esto no ocurre en los enfermos cuyos linfomas tienen sólo la traslocación. Por tanto, ciertos mecanismos genéticos tienen repercusiones clínicas.

En el **cuadro 134-6** se muestran las traslocaciones y los oncogenes asociados que mejor se han demostrado en varias clases de neoplasias linfoides malignas. En algunos casos, como en la asociación de la t(14;18) al linfoma folicular, de la t(2;5) al linfoma anaplásico de linfocitos T grandes/células nulas, de la t(8;14) al linfoma de Burkitt, y de la t(11;14) al linfoma de células del manto, la inmensa mayoría de los pacientes muestra esas alteraciones. En otros tipos de linfomas donde sólo una minoría de los enfermos padece tumores que expresan unas alteraciones genéticas específicas, esos defectos pueden tener valor pronóstico. No se conoce alguna alteración genética específica de la enfermedad de Hodgkin aparte de la aneuploidía.

En la CLL típica de linfocitos B, la trisomía del 12 indica peor pronóstico. Los defectos genéticos de la ALL de adultos y niños tienen importante valor pronóstico. Los pacientes cuyos tumores muestran la t(9;22) y traslocaciones que afectan al gen *MLL* en el cromosoma 11q23 tienen un pronóstico mucho peor que quienes no tienen esa traslocación. Otras alteraciones genéticas que suelen aparecer en los adultos con ALL son la t(4;11) y la t(8;14). La t(4;11) se asocia a edades más jóvenes, al predominio en mujeres, a recuentos leucocíticos más altos y a la morfología L1. La t(8;14) se vincula con edades más avanzadas, al predominio en varones, a la afectación frecuente del SNC y a la morfología L3. Ambas tienen mal pronóstico. En la ALL de los niños se ha comprobado que la hiperdiploidía tiene un pronóstico favorable. El perfil génico obtenido con el empleo de tecnología de configuraciones permite la valoración simultánea de la expresión de millares de genes. Esta técnica genera la posibilidad de identificar nuevos genes de importancia patológica en linfomas; la detección de perfiles de expresión génica con importancia diagnóstica o pronóstica y la definición de nuevos objetivos terapéuticos. La identificación de perfiles de expresión génica es una tarea difícil y obliga a usar técnicas matemáticas complejas. Los resultados satisfactorios iniciales con esta técnica en los linfomas incluyeron la identificación de subtipos que no habían sido reconocidos, del linfoma difuso de linfocitos B grandes cuyos perfiles de expresión génica se asemejan a los de los linfocitos B foliculares centrales o los linfocitos B activados de sangre periférica. Los individuos con un linfoma que tiene un perfil de linfocitos B de expresión génica propia de centro germinativo tienen un pronóstico mucho mejor que aquellos cuyo linfoma sigue un perfil que se asemeja al observado en los linfocitos B activados de sangre periférica. Este mejor pronóstico no depende de otros factores de pronóstico identificados. Se ha generado información similar en el caso del linfoma folicular y el de células del manto. El objetivo aún no alcanzado sigue siendo el de obtener información con estas técnicas en un tiempo clínicamente útil.

CUADRO 134-6 Traslocación citogenética y oncogenes asociados que suelen observarse en las neoplasias linfoides malignas

Enfermedad	Anomalía citogenética	Oncogén
CLL/linfoma linfocítico de linfocitos pequeños	t(14;15)(q32;q13)	—
Linfoma MALT	t(11;18)(q21;q21)	*API2/MALT, BCL-10*
Leucemia linfoide aguda de precursores de los linfocitos B	t(9;22)(q34;q11) o sus variedades	*BCR/ABL*
	t(4;11)(q21;q23)	*AF4, MLLI*
	t(12;21)	*TEL, AML1*
Leucemia linfoide aguda de células precursoras	t(9;22)	*BCR, ABL*
	t(1;19)	*E2A, PBX*
	t(17;19)	*HLF, E2A*
	t(5;14)	*HOX11L2, CTIP2*
Linfoma de células del manto	t(11;14)(q13;q32)	*BCL-1, IgH*
Linfoma folicular	t(14;18)(q32;q21)	*BCL-2, IgH*
Linfoma difuso de linfocitos grandes	t(3;-)(q27;-)[a]	*BCL-6*
	t(17;-)(p13;-)	*p53*
Linfoma de Burkitt, leucemia de Burkitt	t(8;-)(q24;-)[a]	*C-MYC*
Linfoma anaplásico de linfocitos grandes CD30+	t(2;5)(p23;q35)	*ALK, NPM*
Linfoma linfoplasmocitoide	t(9;14)(p13;q32)	*PAX5, IgH*

[a] En estos genes, las traslocaciones pueden estar circunscritas en muchos sitios.

Abreviaturas: CLL, leucemia linfoide crónica; IgH, cadena pesada de inmunoglobulina (*immunoglobulin heavy chain*); MALT, tejido linfoide asociado a las mucosas.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Neoplasias malignas de células linfoides

Sin importar el tipo de neoplasia linfoide maligna, el estudio que debe iniciarse en el paciente comprende una anamnesis detallada y una exploración física minuciosa. Esto ayudará a confirmar el diagnóstico, a identificar aquellas manifestaciones de la enfermedad a las que hay que prestar mayor atención y a seleccionar los estudios complementarios que van a caracterizar mejor el estado del paciente para, luego, poder elegir el tratamiento idóneo. Siempre se destaca la importancia de una anamnesis y una exploración bien hechas. Los datos que se obtienen con ellas ayudan a reconsiderar el diagnóstico, a encontrar pistas sobre la causa, a precisar el estadio de la enfermedad y a lograr una compenetración entre el médico y el paciente que ayude a elaborar y a poner en marcha un plan terapéutico.

La valoración de los pacientes de ALL concluye después de una biometría hemática completa, análisis bioquímicos que reflejen el estado funcional de los principales órganos, una biopsia de la médula ósea con estudios genéticos e inmunitarios y una punción lumbar. Esto último es necesario para descartar una afectación oculta del SNC. Con esto, la mayoría de los pacientes ya está en condiciones de iniciar el tratamiento. En la ALL, el pronóstico depende de las características genéticas del tumor, de la edad del paciente, del recuento de leucocitos, de la situación funcional de los principales órganos y del estado clínico general del enfermo.

La valoración del paciente con una CLL comprende biometría hemática completa, análisis bioquímicos que indiquen el estado funcional de los principales órganos, electroforesis de las proteínas plasmáticas y biopsia de médula ósea. Sin embargo, algunos médicos creen que no siempre se necesita dicha biopsia para el diagnóstico. A menudo se realizan estudios de imagen del tórax y el abdomen para descubrir adenopatías patológicas. Los pacientes con CLL típica de linfocitos B pueden dividirse por el pronóstico en tres grandes grupos. Los individuos cuya leucemia afecta sólo a la sangre y la médula ósea, pero que no tienen adenopatías, organomegalias ni signos de insuficiencia de médula ósea son los que tienen mejor pronóstico. Aquellos con adenopatías y organomegalias tienen un pronóstico intermedio, y los pacientes con insuficiencia de médula ósea, definida por una hemoglobina <100 g/L (10 g/100 ml) o con una cifra de plaquetas <100 000/μL son los que tienen el peor pronóstico. Conviene aclarar la patogenia de la anemia y la trombocitopenia. El pronóstico empeora cuando cualquiera de esas dos alteraciones se debe a infiltración progresiva de la médula ósea y a la desaparición de una médula productiva. Ahora bien, cualquiera de ellas puede deberse a fenómenos autoinmunitarios o al hiperesplenismo que puede desarrollarse en el curso de la enfermedad. Estos mecanismos de destrucción medular suelen ser por completo reversibles (glucocorticoides en los procesos autoinmunitarios; esplenectomía en el hiperesplenismo) y no influyen en el pronóstico de la enfermedad.

Se han ideado dos métodos de estadificación, que están muy difundidos y que coinciden con estos grupos pronósticos **(cuadro 134-7)**. Los pacientes con una CLL típica de linfocitos B pueden tener complicaciones durante la evolución de su proceso a causa de alteraciones inmunitarias como anemia hemolítica autoinmunitaria, trombocitopenia autoinmunitaria e hipogammaglobulinemia. Los pacientes con hipogammaglobulinemia mejoran cuando se les administra gammaglobulina en forma periódica (cada mes). Por su precio, la gammaglobulina no se emplea hasta que el paciente sufre una infección importante. Estas anomalías no tienen una importancia pronóstica clara y no deben utilizarse para estadificar al paciente.

Es posible utilizar otras dos manifestaciones para valorar el pronóstico en la CLL de linfocitos B, pero no han sido incorporadas en la clasificación de estadificación. Se han identificado como mínimo dos subgrupos de CLL con base en la expresión citoplásmica de ZAP-70; la expresión de esta proteína, que suele expresarse en linfocitos T, identifica el subgrupo con el peor pronóstico. Un medio menos importante para la subclasificación es la expresión de CD38, y los tumores que poseen esta proteína tienden a mostrar un peor pronóstico que los que no la tienen. Un signo que se mide menos fácilmente es la presencia de mutaciones en la región variable del gen de inmunoglobulina, la cual puede diferenciar a los grupos pronósticos; las personas con mutación de los genes de la región variable mencionada reaccionan mejor al tratamiento y su supervivencia es mayor que la de enfermos sin mutación en los genes de la región variable de inmunoglobulina.

La valoración inicial de los pacientes con enfermedad de Hodgkin o con linfomas no Hodgkin es parecida. En ambos casos, la identificación exacta del estadio anatómico es una parte importante de la valoración. El sistema de estadificación que se utiliza es la clasificación de Ann Arbor, que en un principio se creó para separar las variedades del linfoma de Hodgkin **(cuadro 134-8)**.

La valoración de los pacientes con linfoma de Hodgkin comprende en general una biometría hemática completa, velocidad de eritrosedimentación, análisis bioquímicos que indiquen el estado funcional de los órganos más importantes, una tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) del tórax, del abdomen y la pelvis y biopsia de la médula ósea. No se necesita en absoluto la tomografía de emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) ni la gammagrafía con galio para la estadificación primaria, pero la que se efectúa al terminar el tratamiento permite valorar anomalías radiográficas persistentes, en particular en el mediastino. Saber que la PET o la gammagrafía de galio tienen signos anormales desde antes del tratamiento puede resultar útil en esa valoración. En casi todos los casos, estos estudios permitirán la asignación del estadio anatómico y la elaboración de un plan terapéutico.

En los pacientes con linfomas no Hodgkin se suele efectuar la misma valoración que se ha descrito en los individuos con linfoma de Hodgkin. Además, en esa valoración suelen estar incluidas las concentraciones séricas de lactato deshidrogenasa (LDH, *lactate dehydrogenase*) y de microglobulina β_2 y la electroforesis de las proteínas plasmáticas. El estadio anatómico se asigna de la misma manera que en el linfoma de Hodgkin. Sin embargo, el pronóstico de los pacientes con linfomas no Hodgkin se determina mejor con el *International Prognostic Index* (IPI, Índice Pronóstico Internacional) **(cuadro 134-9)**. Se trata de un buen factor de predicción de todas las variedades del linfoma no Hodgkin. La puntuación del IPI se asigna a cada paciente según existan o no cinco factores negativos para el pronóstico, y pueden observarse desde cinco hasta ninguno de esos factores. En la **figura 134-4** se ofrece el significado pronóstico de esta puntuación en 1 300 pacientes con todas las formas de linfomas no Hodgkin. Gracias a la adición del rituximab a CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona), los resultados del tratamiento han mejorado y el IPI original ha perdido parte de su poder de discriminación. Se ha planteado revisar el IPI para predecir mejor los resultados de los programas a base de rituximab más quimioterapia (cuadro 134-9). La tomografía computarizada se utiliza de manera sistemática en la valoración de personas con todos los subtipos del linfoma no Hodgkin, pero son mucho más útiles la PET y la gammagrafía de galio en subtipos de mayor malignidad, como el linfoma difuso de linfocitos B grandes, que en subtipos menos malignos como el linfoma folicular o el de linfocitos pequeños. A pesar de que el IPI divide a los sujetos con linfoma folicular en sub-

CUADRO 134-7 Estadificación de la leucemia linfoide típica de linfocitos B

Estadio	Manifestaciones clínicas	Supervivencia media, años
Sistema RAI		
0: riesgo bajo	Linfocitosis sólo en sangre y médula ósea	>10
I: riesgo intermedio	linfocitosis + linfadenopatía	7
II: riesgo intermedio	linfocitosis + linfadenopatía + esplenomegalia ± hepatomegalia	
III: riesgo alto	Linfocitosis + anemia	1.5
IV: riesgo alto	Linfocitosis + trombocitopenia	
Sistema de Binet		
A	Adenopatías palpables en menos de tres zonas; sin anemia ni trombocitopenia	>10
B	Tres o más zonas ganglionares afectadas; sin anemia ni trombocitopenia	7
C	Hemoglobina ≤10 g/100 mL, o plaquetas <100 000/μL	2

CUADRO 134-8 Sistema de estadificación de Ann Arbor para la enfermedad de Hodgkin

Estadio	Definición
I	Afectación de una sola región ganglionar o estructura linfoidea (p. ej., bazo, timo, anillo de Waldeyer)
II	Afectación de dos o más regiones ganglionares a un mismo lado del diafragma (el mediastino se considera un solo sitio; los ganglios hiliares se consideran "lateralizaciones" y la afectación de ambos lados corresponde al estadio II de la enfermedad)
III	Afectación de regiones ganglionares o de estructuras linfoideas a ambos lados del diafragma
III_1	Afectación subdiafragmática circunscrita al bazo, ganglios del hilio esplénico, ganglios celiacos o ganglios porta
III_2	Afectación subdiafragmática extendida a los ganglios paraaórticos, iliacos o mesentéricos, más las estructuras afectadas en III_1
IV	Afectación de zona(s) extraganglionar(es) que rebasan las llamadas "E"
	Más de una afectación extraganglionar en cualquier sitio
	Cualquier afectación del hígado o de la médula ósea
A	Sin síntomas
B	Pérdida inexplicable >10% del peso corporal en los últimos seis meses antes de efectuar la estadificación
	Fiebre inexplicable, persistente o recidivante con temperaturas >38°C en el mes anterior
	Diaforesis profusa nocturna y recidivante en el mes anterior
E	Una sola afectación, confinada a tejidos extralinfáticos, salvo el hígado y la médula ósea

CUADRO 134-9 Índice Pronóstico Internacional (IPI) correspondiente a linfoma no Hodgkin

Cinco factores de riesgo clínico:

- Tener 60 años o más
- Incremento de los valores de lactato deshidrogenasa en suero
- Estado general ≥2 puntos (ECOG) o ≤70 (Karnofsky)
- Estadio III o IV de la clasificación de Ann Arbor
- Más de un sitio de afectación extraganglionar

Se asigna a los pacientes una cifra por cada factor de riesgo que muestran

Los pacientes se asignan a un grupo diferente según el tipo de linfoma

En el caso del linfoma de linfocitos B difuso:

0 y 1 factor = riesgo reducido:	35% de casos; supervivencia a 5 años, 73%
2 factores = riesgo reducido-intermedio:	27% de casos; supervivencia a 5 años, 51%
3 factores = riesgo alto-intermedio:	22% de casos; supervivencia a 5 años, 43%
4, 5 factores = riesgo alto:	16% de casos; supervivencia a 5 años, 26%

En el caso de linfomas de linfocitos B y difuso tratado con la R-CHOP:

0 factores = muy satisfactorio:	10% de casos; supervivencia a 5 años, 94%
1 y 2 factores = satisfactorio:	45% de casos; supervivencia a 5 años, 79%
3, 4 y 5 factores = insatisfactorio:	45% de casos; supervivencia a 5 años, 55%

Abreviaturas: ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group;* R-CHOP, rituximab, ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona.

grupos con pronósticos particulares, la distribución de estos pacientes queda "viciada" por un sesgo hacia categorías de menor riesgo. Se ha planteado un IPI específico de linfoma folicular (FLIPI) que sustituya al estado funcional con la concentración de hemoglobina [<120 g/L (<12 g/100 mL)] y diversos sitios extraganglionares, con el número de sitios de ataque ganglionar (más de cuatro). Se asignó el nivel de riesgo bajo (cero o un factor) a 36% de los pacientes; riesgo intermedio (dos factores) a 37% y riesgo insatisfactorio (más de dos factores) a 27% de los pacientes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS, TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO DE LAS DISTINTAS NEOPLASIAS LINFOIDES MALIGNAS

NEOPLASIAS DE LOS PRECURSORES DE LOS LINFOCITOS B

Leucemia/linfoma linfoblásticos de precursores de los linfocitos B El cáncer más frecuente de los niños es la leucemia linfoblástica aguda (ALL) de linfocitos B. Este proceso puede manifestarse también como un linfoma en los adultos o los niños, pero es bastante rara esa forma de presentación.

Las células malignas de los pacientes con leucemia linfoblástica de precursores de los linfocitos B se forman casi siempre a partir de las células pre-B. Por lo general, los pacientes presentan signos de insuficiencia de la

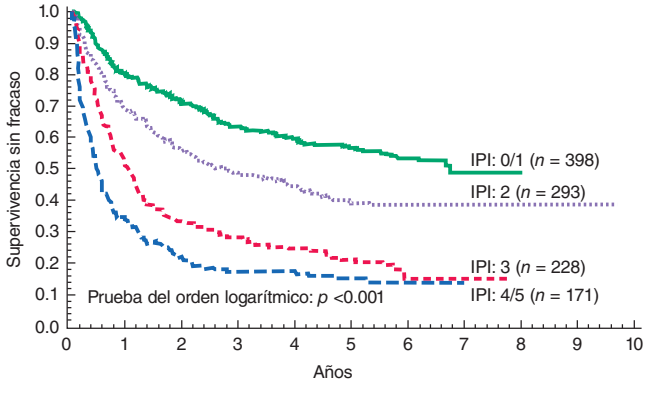


FIGURA 134-4. Relación del *International Prognostic Index* (Índice Pronóstico Internacional, IPI) con la supervivencia. Curvas de Kaplan-Meier de la supervivencia de 1 300 pacientes afectados por varias clases de linfomas estratificados de acuerdo con el Índice Pronóstico Internacional.

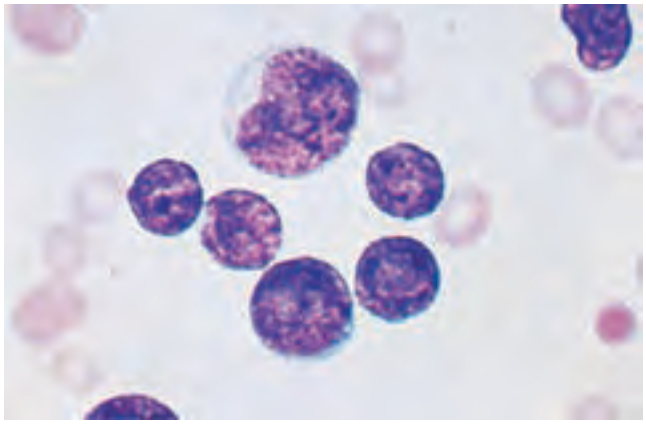


FIGURA 134-5. Leucemia linfoblástica aguda. El tamaño de las células es heterogéneo; tienen núcleos redondos o contorneados, proporción núcleo/citoplasma alta y no muestran gránulos citoplásmicos.

médula ósea, como palidez, cansancio, hemorragias, fiebre e infecciones relacionadas con las citopenias hematoperiféricas. Los recuentos sanguíneos de sangre periférica muestran constantemente anemia y trombocitopenia, pero también puede haber leucopenia, cifras normales de leucocitos o leucocitosis, dependiendo ante todo del número de células malignas circulantes (fig. 134-5). Los pacientes que presentan leucemia suelen tener localizaciones extramedulares del proceso que pueden manifestarse por adenopatías, hepatoesplenomegalia o esplenomegalia, afectación del SNC, aumento del tamaño de los testículos e infiltración cutánea.

El diagnóstico suele establecerse por biopsia de médula ósea al apreciarse una infiltración de linfoblastos malignos y se confirma al demostrar el inmunofenotipo de célula pre-B (fig. 134-2) y muchas veces también las anomalías citogenéticas características (cuadro 134-6). Los pacientes con ALL de precursores de los linfocitos B tienen mal pronóstico cuando el recuento leucocítico es muy alto, cuando hay síntomas de afectación del SNC o cuando se encuentran anomalías citogenéticas desfavorables. Por ejemplo, en los adultos con leucemia linfoblástica de linfocitos B se detecta con frecuencia la t(9;22), un signo de muy mal pronóstico. Los inhibidores de cinasa de bcr/abl han mejorado el pronóstico.

TRATAMIENTO LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA DE PRECURSORES DE LOS LINFOCITOS B

El tratamiento de los pacientes con leucemia linfoblástica de precursores de los linfocitos B comprende la inducción de una remisión con un esquema de quimioterapia combinada, una fase de consolidación que consiste en la administración general de fármacos en dosis altas y de un tratamiento para erradicar la afectación del SNC y al final, un periodo de tratamiento continuo para evitar las recidivas y conseguir la curación. En los niños, el porcentaje total de curación es de 90%, mientras que alrededor de 50% de los adultos sobrevive un periodo prolongado sin signos de la enfermedad. Esto último es consecuencia del gran porcentaje de anomalías citogenéticas desfavorables que presentan los adultos con ALL de células pre-B.

El linfoma linfoblástico de precursores de linfocitos B es una forma rara de manifestarse las neoplasias linfoblásticas de precursores de los linfocitos B. Estos pacientes muestran una transformación rápida a la leucemia y deben ser tratados como si desde el comienzo la hubieran tenido. Los pocos enfermos que en el comienzo tienen la enfermedad circunscrita a ganglios linfáticos tienen una tasa alta de curación.

NEOPLASIAS DE LINFOCITOS B MADUROS (PERIFÉRICOS)

Linfoma linfocítico de linfocitos pequeños/leucemia linfoide crónica de linfocitos B El linfoma linfocítico de linfocitos pequeños/CLL de linfocitos B es, con mucho, el tipo más frecuente de leucemia linfoide y las formas que se manifiestan por linfoma representan cerca de 7% de los linfomas no Hodkin. Puede presentarse en forma de leucemia o de linfoma. En el cuadro 134-10 se ofrecen los principales datos clínicos de la leucemia linfocítica de linfocitos pequeños/CLL de linfocitos B.

El diagnóstico de la CLL de linfocitos B típicos se establece cuando se observa un gran número de linfocitos circulantes (es decir, $>4 \times 10^9$/L, y a me-

CUADRO 134-10 Datos clínicos de los pacientes con tipos frecuentes de linfomas no Hodgkin (NHL)

Enfermedad	Mediana de edad, años	Frecuencia en niños	Varones, %	Estadios I/II frente a III/IV, %	Síntomas B, %	Afectación de médula ósea, %	Afectación del tubo digestivo, %	Supervivencia a los 5 años, %
Leucemia linfocítica crónica de linfocitos B/linfoma linfocítico de linfocitos pequeños	65	Rara	53	9 frente a 91	33	72	3	51
Linfoma de células del manto	63	Raro	74	20 frente a 80	28	64	9	27
Linfoma extraganglionar de la zona marginal de linfocitos B de tipo MALT	60	Raro	48	67 frente a 33	19	14	50	74
Linfoma folicular	59	Raro	42	33 frente a 67	28	42	4	72
Linfoma difuso de linfocitos B grandes	64	Cerca de 25% de los NHL en niños	55	54 frente a 46	33	16	18	46
Linfoma de Burkitt	31	Cerca de 30% de los NHL en niños	89	62 frente a 38	22	33	11	45
Linfoma linfoblástico de precursores de linfocitos T	28	Cerca de 40% de los NHL en niños	64	11 frente a 89	21	50	4	26
Linfoma anaplásico de linfocitos T grandes/células nulas	34	Frecuente	69	51 frente a 49	53	13	9	77
Linfoma no Hodgkin de linfocitos T periféricos	61	Cerca de 5% de los NHL en niños	55	20 frente a 80	50	36	15	25

Abreviaturas: MALT, tejido linfoide asociado a las mucosas; NHL, linfomas no Hodgkin (*non-Hodgkin's linfomas*).

nudo, $>10 \times 10^9$/L) (fig. 134-6) que son linfocitos B monoclonales que poseen el antígeno CD5. El diagnóstico se confirma al detectar una infiltración de la médula ósea por esas mismas células. Los frotis de sangre periférica de estos pacientes suelen revelar muchas sombras o "manchas nucleares" (en "cesto"), que son restos nucleares de las células que han quedado dañadas por las fuerzas de cizallamiento que se emplean para obtener los frotis sanguíneos. Si se realizan estudios citogenéticos se encuentra la trisomía 12 en 25 a 30% de los pacientes. También se observan alteraciones del cromosoma 13.

Si la primera manifestación es una adenopatía y se realiza una biopsia ganglionar, los anatomopatólogos suelen tener pocas dificultades para establecer el diagnóstico de linfoma linfocítico de linfocitos pequeños con base en los datos morfológicos y en el inmunofenotipo. Pero en 70 a 75% de estos pacientes la médula ósea estará infiltrada y a menudo habrá linfocitos B monoclonales circulantes en la sangre periférica.

El diagnóstico diferencial de la CLL de linfocitos B típicos es muy amplio (cuadro 134-1). Con la inmunofenotipificación se pueden descartar las neoplasias de los linfocitos T y a menudo, también, otros procesos malignos de los linfocitos B. Por ejemplo, sólo el linfoma de células del manto y la CLL de linfocitos B típicos suelen ser CD5-positivas. El linfoma linfocítico de linfocitos B pequeños típicos puede confundirse con otros procesos de los linfocitos B, incluido el linfoma linfoplasmacítico (es decir, la manifestación hística de la macroglobulinemia de Waldenström), el linfoma de linfocitos B de la zona marginal ganglionar y el linfoma de células del manto. Además, algunos linfomas linfocíticos de linfocitos pequeños tienen zonas pobladas por linfocitos grandes que pueden confundirse con los de un linfoma difuso de linfocitos B grandes. Resulta esencial que un hematólogo experto distinga estos procesos.

La CLL de linfocitos B típicos suele descubrirse de manera fortuita cuando se obtiene una biometría hemática completa por alguna otra razón. Sin embargo, las molestias que podrían llevar al diagnóstico son cansancio, infecciones frecuentes y aparición de adenopatías. Se debe pensar en una CLL de linfocitos B típicos en los pacientes que presentan anemia hemolítica o trombocitopenia autoinmunitaria. También se ha observado la vinculación de la CLL de linfocitos B con la aplasia eritrocítica. Cuando este proceso se manifiesta por un linfoma, el dato más frecuente es el de adenopatías asintomáticas de aparición reciente, acompañadas o no de esplenomegalia. Los sistemas de estadificación permiten prever el pronóstico en sujetos con CLL de linfocitos B típicos (cuadro 134-7). La valoración de un nuevo enfermo con el linfoma típico CLL/linfocítico de células pequeñas incluirá muchos de los estudios (cuadro 134-11) que se utilizan en sujetos con otros linfomas no Hodgkin. Además, hay que prestar atención especial a la detección de anomalías inmunitarias, como anemia hemolítica autoinmunitaria, trombocitopenia autoinmunitaria, hipogammaglobulinemia y aplasia eritrocítica. El análisis molecular de la secuencia del gen de inmunoglobulina en CLL ha demostrado que cerca de 50% de los enfermos tiene tumores que expresan tales genes, pero mutados, y la otra mitad tiene neoplasias que expresan secuencias de inmunoglobulina no mutada o de línea germinal. Los sujetos con inmunoglobulinas no mutadas tienden a seguir una evolución clínica más agresiva y reaccionan menos al tratamiento. Por desgracia, no siempre es po-

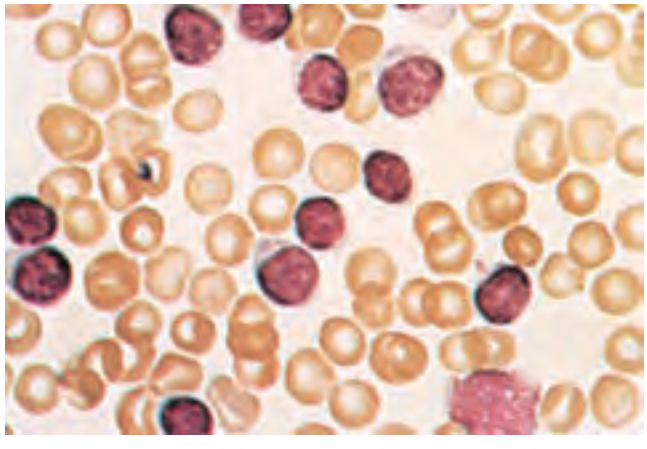


FIGURA 134-6. Leucemia linfocítica crónica. El número de leucocitos en sangre periférica es abundante y se debe a una mayor cantidad de linfocitos pequeños, diferenciados y de aspecto normal. Los linfocitos en la leucemia son frágiles y un número importante de ellos están rotos y "sucios" en el frotis de sangre.

CUADRO 134-11 Estudios que se deben realizar para la estadificación de los linfomas no Hodgkin

- Exploración física
- Comprobación de los síntomas B
- Estudios de laboratorio
  - Biometría hemática completa
  - Pruebas de función hepática
  - Ácido úrico
  - Calcio
  - Electroforesis de las proteínas séricas
  - Microglobulina β_2 sérica
- Radiografía de tórax
- CT de abdomen, pelvis y, por lo general, del tórax
- Biopsia de médula ósea
- Punción lumbar en los linfomas linfoblásticos de Burkitt y difuso de linfocitos B grandes cuando la biopsia de médula ósea es positiva
- Gammagrafía con galio (SPECT) o PET en el linfoma de linfocitos grandes

Abreviaturas: CT, tomografía computarizada; PET, tomografía por emisión de positrones; SPECT, tomografía computarizada por emisión de fotón único.

sible obtener la secuenciación del gen de inmunoglobulina. Se piensa que la expresión de CD38 es baja en personas con mejor pronóstico que expresan la inmunoglobulina mutada y es alta en quienes tienen peor pronóstico y que expresan la forma no mutada. Sin embargo, este estudio no ha sido un medio fiable para diferenciar entre los dos grupos. La expresión de ZAP-70 tiene relación con la presencia de genes de inmunoglobulina no mutados, pero esta técnica no se ha estandarizado ni se practica de manera generalizada.

TRATAMIENTO LEUCEMIA LINFOIDE CRÓNICA DE LINFOCITOS B/LINFOMA LINFOCÍTICO DE LINFOCITOS PEQUEÑOS

Los pacientes que llegan al médico con una CLL de linfocitos B típicos sin ninguna otra manifestación del proceso salvo la afectación de la médula ósea y la linfocitosis (es decir, en el estadio O de Rai y el estadio A de Binet; cuadro 134-7) pueden seguir sin recibir ningún tratamiento de la neoplasia maligna. Estos enfermos tienen una supervivencia media >10 años y algunos nunca necesitan tratamiento. Si hay un número suficiente de leucocitos normales circulantes y no hay síntomas, muchos médicos no empiezan a tratar a esos pacientes que se hallan en un estadio intermedio del proceso y que se manifiesta por adenopatías y hepatoesplenomegalia. Sin embargo, la supervivencia media de estos enfermos es de unos siete años y la mayoría tendrá que tratarse pocos años después de iniciar el seguimiento. Los pacientes que presentan insuficiencia de médula ósea (es decir, el estadio III o IV de Rai, o el estadio C de Binet) tendrán que empezar a tratarse en casi todos los casos. Estos individuos padecen un proceso grave y su supervivencia media es sólo de 1.5 años. Debe recordarse que hay que combatir las manifestaciones inmunitarias de la CLL de linfocitos B típicos independientemente del tratamiento antileucémico específico. Por ejemplo, el tratamiento de las citopenias autoinmunitarias con glucocorticoides y de la hipogammaglobulinemia con gammaglobulina debe aplicarse sin importar si se está administrando o no tratamiento contra la leucemia.

Los pacientes cuya primera manifestación es un linfoma y cuya puntuación del IPI es baja tienen una supervivencia a cinco años cercana a 75%, pero cuando la puntuación del IPI es alta, la supervivencia es <40% a los cinco años y es más probable que necesiten tratamiento muy pronto.

Los esquemas que con mayor frecuencia se han empleado para tratar a los pacientes con linfomas linfocíticos de linfocitos pequeños/CLL de linfocitos B típicos son clorambucilo o fludarabina, solos o combinados. El clorambucilo puede administrarse por vía oral con pocos efectos secundarios inmediatos, mientras que la fludarabina se inyecta por vía intravenosa y produce una inmunodepresión importante. Sin embargo, la fludarabina es el fármaco más activo y el único que se vincula con una incidencia relevante de remisiones completas. Con la combinación de rituximab (375 a 500 mg/m^2 el primer día), fludarabina (25 mg/m^2 los días dos o cuatro en el primer ciclo y uno a tres en nuevos ciclos) y ciclofosfamida (250 mg/m^2 con fludarabina) se logran respuestas completas en 69% de los pacientes y en la mitad de los casos estas reacciones se han acompañado de remisiones a nivel molecular. Hasta 50% de los enfermos presenta neutropenia de grado III o IV. En el caso de sujetos jóvenes cuya sintomatología inicial es de leucemia que necesita tratamiento, la estrategia más indicada hoy en día son los regímenes que contienen fludarabina. Se trata de un fármaco eficaz de segunda línea en personas con tumores que no reaccionan al clorambucilo y es por ello que este último suele escogerse en ancianos que necesitan tratamiento. La bendamustina, alquilante con estructura análoga a la de la mostaza nitrogenada, es muy eficaz y compite con la flubarabina como tratamiento primario de elección. Los pacientes con linfoma (en lugar de leucemia) también responden a la bendamustina y algunos reciben una quimioterapia combinada que se utiliza en otros linfomas, como CVP (ciclofosfamida, vincristina y prednisona) o CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona) más rituximab. Otro anticuerpo que es activo contra la enfermedad es el alemtuzimab (anti-CD52), pero destruye los linfocitos B y T y se acompaña de un deterioro inmunitario más intenso que el rituximab. Los jóvenes con la enfermedad pueden ser elegibles para el trasplante de médula ósea. El alotrasplante de médula puede ser curativo, pero conlleva una cifra importante de fallecimientos por el tratamiento. Está en estudio el uso de minitrasplantes con dosis inmunodepresoras y no mieloablativas de fármacos preparatorios (cap. 139e). No ha sido alentador el alotrasplante en sujetos con esta enfermedad.

Se cuenta con ofatumumab y el obinutusumab, dos anticuerpos monoclonales anti-CD20 nuevos y ambos mostraron actividad en pacientes que habían sido tratados con anterioridad. También poseen efectos antitumorales que son activos contra vías de señalización como el ibrutinib, inhibidor irreversible de la tirocina cinasa de Bruton y el idelalisib, inhibidor de la fosfoinositido 3-cinasa δ. No se ha definido la combinación y la sucesión ideales de tales tratamientos.

Linfoma extraganglionar de la zona marginal de linfocitos B de tipo MALT El linfoma extraganglionar de linfocitos B de la zona marginal de tipo MALT representa cerca de 8% de los linfomas no Hodgkin. Este linfoma de linfocitos pequeños aparece en zonas extraganglionares. Al principio se consideró como un linfoma linfocítico de linfocitos pequeños o, a veces, como un pseudolinfoma. El descubrimiento de que el desarrollo de este linfoma en el estómago se vinculaba con la infección por *H. pylori* fue un paso importante para que se reconociera como una entidad distinta. Las características clínicas del linfoma extraganglionar de linfocitos B de la zona marginal de tipo MALT se presentan en el cuadro 134-10.

Un hematólogo experto puede diagnosticar con exactitud este tipo de linfoma por el patrón de distribución característico de los pequeños linfocitos que son linfocitos B monoclonales CD5-negativos. En algunos casos, el proceso se transforma en un linfoma difuso de linfocitos B grandes y a veces se diagnostican ambos procesos en la misma muestra de biopsia. El diagnóstico diferencial debe hacerse con la infiltración linfocítica benigna de órganos extraganglionares y con otros linfomas de linfocitos B pequeños.

El linfoma MALT puede aparecer en estómago, órbita, intestino, pulmones, glándula tiroidea, glándulas salivales, piel, tejidos blandos, vejiga, riñones y SNC. Puede manifestarse como una tumoración de aparición reciente, descubrirse al realizar estudios de imágenes o producir síntomas locales, como molestias en la parte superior del abdomen cuando se trata de un linfoma gástrico. Gran parte de los linfomas MALT tiene origen gástrico. Existen, como mínimo, dos formas genéticas de MALT del estómago: una (que compone alrededor de 50% de los casos) se caracteriza por t(11;18)(q21;q21) que yuxtapone la terminación amino del gen *AP12* con la terminación carboxi del gen *MALT1* y así crea un producto de fusión API2/MALT1 y la otra caracterizada por sitios múltiples de inestabilidad genética, que incluye trisomías de los cromosomas 3, 7, 12 y 18. Alrededor de 95% de los linfomas gástricos del tipo MALT se acompaña de infección por *H. pylori*, y los que no, por lo general expresan t(11;18). Esta última variante suele activar factor nuclear kappa B (NF-κB, *nuclear factor* κB) que actúa como factor de supervivencia de las células. Los linfomas con traslocaciones en t(11;18) son genéticamente estables y no evolucionan hasta transformarse en linfomas de linfocitos B. En cambio, los linfomas MALT que no tienen traslocación en t(11;18) suelen adquirir mutaciones en *BCL6* y evolucionan hasta tornarse linfomas histológicamente agresivos. En aproximadamente 40% de los casos, los linfomas MALT se localizan en el órgano de origen, y en casi 30% de los pacientes se localizan en ese órgano y en ganglios linfáticos regionales. Sin embargo, estos linfomas pueden dar metástasis a distancia, en particular si se transforman en un linfoma difuso de linfocitos B grandes. Muchos sujetos en quienes aparece el linfoma tendrán una enfermedad autoinmunitaria o inflamatoria, como el síndrome de Sjögren (MALT de glándulas salivales); tiroiditis de Hashimoto (MALT de tiroides); gastritis por *Helicobacter* (MALT gástrico); conjuntivitis por *C. psittaci* (MALT ocular), o infecciones cutáneas por *Borrelia* (MALT cutánea).

La valoración de los pacientes con un linfoma extraganglionar de linfocitos B de la zona marginal de tipo MALT sigue un patrón (cuadro 134-11) para estadificar a los pacientes con linfomas no Hodgkin. En particular, los enfermos con un linfoma gástrico deben someterse a pruebas dirigidas a comprobar la presencia o ausencia de infección por *H. pylori*. La endoscopia y la ecografía pueden servir para precisar el grado de extensión del proceso gástrico. La mayoría de los pacientes con un linfoma extraganglionar de linfocitos B de la zona marginal de tipo MALT tiene buen pronóstico, con una supervivencia cercana a 75% a los cinco años. En los pacientes con una puntuación baja de IPI, la supervivencia a cinco años es de casi 90%, cifra que desciende a casi 40% cuando la puntuación del IPI es alta.

TRATAMIENTO LINFOMA DE TEJIDO LINFOIDE ASOCIADO A LAS MUCOSAS

El linfoma tipo MALT suele estar circunscrito. Cerca de 80% de los pacientes con linfoma gástrico MALT que padece además infección por *H. pylori* obtiene la remisión al erradicar la infección. Estas remisiones en ocasiones son prolongadas, pero es frecuente la evidencia molecular

de neoplasia persistente. Después de erradicar *H. pylori,* los síntomas mejoran con rapidez, pero los datos moleculares de la enfermedad pueden persistir durante 12 a 18 meses. No está indicado administrar otros tratamientos a menos que se demuestre que la enfermedad avanza. Los individuos con una neoplasia más extensa o progresiva por lo general reciben quimioterapia con un solo fármaco, como clorambucilo. Los regímenes combinados que incluyen rituximab también son muy eficaces. Si coexiste un linfoma difuso de linfocitos B grandes debe tratarse con quimioterapia combinada (véase más adelante en este capítulo). Las demás mutaciones adquiridas que regulan el empeoramiento histológico también transmiten la independencia para el crecimiento de *Helicobacter*.

Linfomas de células del manto El linfoma de células del manto compone alrededor de 6% de todos los linfomas no Hodgkin. Antes, este linfoma formaba parte de otras variedades. Su identificación se confirmó al saber que estos linfomas tienen una traslocación cromosómica característica: la t(11;14) entre el gen de las cadenas pesadas de las inmunoglobulinas situado en el cromosoma 14 y el gen *bcl-1* del cromosoma 11 y por lo general muestra una sobreexpresión de la proteína BCL-1, también llamada ciclina D1. En el cuadro 134-10 se ofrecen las características clínicas del linfoma de células del manto.

Un hematopatólogo experto puede establecer con exactitud el diagnóstico del linfoma de células del manto. Al igual que en otras clases de linfoma es importante disponer de una muestra de biopsia suficiente. El diagnóstico diferencial de este linfoma debe hacerse con las demás variedades de linfomas de linfocitos B pequeños. En particular, el linfoma de células del manto y el linfoma linfocítico de linfocitos pequeños expresan característicamente el antígeno CD5. Las células del linfoma de células del manto suelen tener un núcleo un poco hendido.

Las manifestaciones más frecuentes del linfoma de células del manto son las adenopatías palpables acompañadas a menudo de síntomas generales. La edad promedio es de 63 años y los varones la padecen con una frecuencia cuatro veces mayor que las mujeres. Alrededor de 70% de los pacientes están en el estadio IV del proceso cuando son diagnosticados y suelen tener afectación de la médula ósea y de la sangre periférica; de los órganos posiblemente invadidos reviste especial importancia descubrir la posible afectación del tubo digestivo. Los pacientes que presentan poliposis linfomatosa del intestino grueso suelen tener un linfoma de células del manto. Para la valoración de los enfermos con este linfoma se sigue el esquema que aparece en el cuadro 134-11. Los pacientes con localizaciones en el tubo digestivo suelen tener afectado el anillo de Waldeyer y viceversa. La supervivencia a cinco años de los individuos con linfoma de células del manto es cercana a 25% para todo el grupo, y sólo sobrevive cinco años algún enfermo con puntuación alta del IPI y cerca de 50% de los pacientes con puntuación baja.

TRATAMIENTO LINFOMA DE CÉLULAS DEL MANTO

El tratamiento actual de los linfomas de células del manto está en proceso de evolución. Cuando la enfermedad está confinada, los pacientes podrían tratarse con quimioterapia antineoplásica combinada seguida de radioterapia; no obstante, estos pacientes son muy pocos. Para lo usual que son las formas diseminadas de la enfermedad, los tratamientos habituales de los linfomas no son eficaces y sólo una minoría de pacientes logra una remisión completa. Es frecuente que se proponga a los enfermos más jóvenes el empleo de algún esquema de quimioterapia combinada enérgica seguido de un autotrasplante o alotrasplante de la médula ósea. En los escasos ancianos que están asintomáticos, la pauta más práctica podría ser la observación seguida de quimioterapia a base de un solo antineoplásico. La quimioterapia por combinación de índole intensiva que fue utilizada en un principio para combatir la leucemia aguda, modalidad llamada hiperC-VAD (ciclofosfamida, vincristina, doxorrubicina, dexametasona, citarabina y metotrexato) en combinación con rituximab, al parecer originó mejores tasas de respuesta, sobre todo en sujetos más jóvenes. Si se alternan dos regímenes, HyperC-VAD con rituximab (R-HyperC-VAD) y rituximab con dosis altas de metotrexato y citarabina, se obtiene una respuesta completa en más de 80% de los pacientes y una supervivencia a ocho años de 56%, similar a lo que se obtiene con los regímenes de dosis altas y autotrasplante de células madre hematopoyéticas. Se descubrió que bendamustina junto con rituximab inducen respuestas completas en 31% de los pacientes pero estas reacciones casi nunca duran mucho tiempo. Bortezomib y temsirolimús son medicamentos únicos que inducen respuestas parciales transitorias en pocos pacientes y se están agregando a las combinaciones principales.

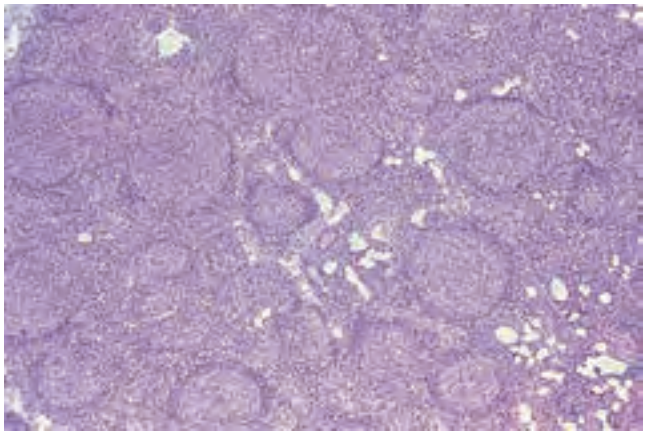


FIGURA 134-7. Linfoma folicular. La arquitectura normal del ganglio es "borrada" por las expansiones ganglionares de las células tumorales. Los ganglios varían en tamaño y contienen de manera predominante linfocitos pequeños con núcleos segmentados y un número variable de células de mayor tamaño con cromatina vesicular y nucléolos prominentes.

Linfoma folicular El linfoma folicular representa 22% de los linfomas no Hodgkin en todo el mundo y por lo menos 30% de los linfomas no Hodgkin que se diagnostican en Estados Unidos. Este tipo de linfoma se puede diagnosticar con seguridad basándose sólo en sus características morfológicas y tiempo atrás era el proceso que padecía la mayoría de los pacientes que se sometían a ensayos terapéuticos para combatir los linfomas "de escasa" malignidad. En el cuadro 134-10 se presentan las características clínicas del linfoma folicular.

El examen de una biopsia adecuada por un hematólogo experto es suficiente para establecer el diagnóstico de linfoma folicular. El tumor está formado por un porcentaje variable de linfocitos pequeños hendidos y de linfocitos grandes, cuyo crecimiento sigue un patrón de aspecto folicular (**fig. 134-7**). Confirman el diagnóstico el inmunofenotipo de linfocitos B y la presencia de la t(14;18), así como la expresión anormal de la proteína BCL-2. El principal diagnóstico diferencial es con la hiperplasia folicular reactiva. Debe recordarse la posible coexistencia de un linfoma difuso de linfocitos B grandes. Los pacientes con linfoma folicular se dividen a menudo en tres grupos, uno en el que predominan los linfocitos pequeños, otro que tiene una mezcla de linfocitos grandes y pequeños, en los que predominan los linfocitos grandes. Aunque esta distinción no puede hacerse con facilidad ni es segura, esa clasificación tiene significado pronóstico. En los pacientes con linfoma folicular donde predominan los linfocitos grandes, la fracción de proliferación es mayor, el empeoramiento es más rápido y su supervivencia total es más breve cuando se administran esquemas de quimioterapia sencillos.

La manifestación más frecuente del linfoma folicular son las adenopatías indoloras de aparición reciente. Es típica la participación de muchas zonas ganglionares y a veces la afectación de sitios poco frecuentes, como la región epitroclear. Sin embargo, casi cualquier órgano puede resultar afectado y el linfoma también suele manifestarse en zonas extraganglionares. La mayoría de los pacientes no tiene fiebre, diaforesis ni pérdida de peso y cerca de 50% de los pacientes tiene una puntuación del IPI de cero a uno. Los enfermos con puntuación alta en el IPI (p. ej., de cuatro o cinco) no llegan a 10%. Para evaluar la estadificación de los pacientes con linfoma folicular hay que realizar las exploraciones que se detallan en el cuadro 134-11.

TRATAMIENTO LINFOMA FOLICULAR

El linfoma folicular es una de las neoplasias malignas que mejor responden a la quimioterapia antineoplásica y a la radioterapia. Además, 25% de los casos experimenta una regresión espontánea (por lo general transitoria) si se dejan sin tratar. En los pacientes asintomáticos es posible que una buena conducta terapéutica sea la espera vigilante sin ningún tratamiento y quizá sea lo más conveniente en los ancianos en una etapa avanzada de la enfermedad. Cuando es necesario iniciar un

tratamiento, los fármacos que más se emplean son el clorambucilo solo, la ciclofosfamida sola o la quimioterapia combinada con CVP o con CHOP. Si se aplica un tratamiento apropiado, 50 a 75% de los pacientes logra una remisión completa. Aunque la mayoría de los enfermos sufre recidivas (la duración de la mejoría tiene una mediana de unos dos años), por lo menos 20% de los que obtienen una respuesta completa seguirá en remisión durante >10 años. En el caso del paciente ocasional (15%) con el linfoma folicular localizado, la radioterapia de la región afectada produce una supervivencia sin enfermedad a largo plazo, en la mayor parte de los casos.

Se ha comprobado que existen nuevos recursos terapéuticos eficaces para combatir el linfoma folicular. Entre ellos están citotóxicos como la fludarabina y sustancias biológicas como interferón α, anticuerpos monoclonales marcados o no con radioisótopos y vacunas para el linfoma. La supervivencia de los enfermos tratados con quimioterapia combinada que contiene doxorrubicina y que están en remisión completa parece aumentar cuando se les administra interferón α pero la toxicidad del interferón afecta la calidad de vida. El anticuerpo monoclonal rituximab puede conseguir mejorías objetivas en 35 a 50% de los pacientes que han sufrido recidivas de un linfoma folicular, y los anticuerpos marcados con isótopos radiactivos parecen obtener mejorías superiores a 50%. La adición de rituximab a CHOP y otros programas de quimioterapia combinada eficaz, está comenzando a mostrar prolongación de la supervivencia general y disminución del riesgo de progresión histológica. Es posible observar una remisión completa en 85% o más de los pacientes que reciben R-CHOP y su remisión promedio dura más de seis o siete años. El tratamiento intermitente de mantenimiento con rituximab prolonga las remisiones incluso más, aunque no se sabe si la supervivencia global también se prolongue. Algunos estudios clínicos con vacunas antitumorales han sido alentadores. Tanto el autotrasplante como el alotrasplante de células madre hematopoyéticas producen tasas altas de respuesta completa en los pacientes con recaída de un linfoma folicular, y puede haber remisiones de largo plazo en más de 40% de los casos.

La supervivencia de los enfermos con un linfoma folicular donde predominan los linfocitos grandes es menor cuando se tratan con un solo antineoplásico, pero parece que mejoran al administrarles un esquema de quimioterapia antineoplásica con alguna antraciclina más rituximab. Si la enfermedad se trata de manera radical, la supervivencia total de estos individuos no es inferior a la de quienes padecen otros linfomas foliculares, y la supervivencia sin signos de alteración funcional es más prolongada.

La transformación histológica del linfoma folicular en un linfoma difuso de linfocitos B grandes ocurre con gran frecuencia (5 a 7% anual). Esto se descubre en cerca de 40% de los casos cuando se repiten las biopsias en el curso de la enfermedad y en la necropsia de casi todos los pacientes. Esta transformación va precedida de un crecimiento rápido de los ganglios linfáticos (casi siempre circunscritos) y de la aparición de síntomas generales, como fiebre, diaforesis y pérdida de peso. Aunque estos enfermos tienen mal pronóstico, los esquemas intensivos de quimioterapia antineoplásica combinada consiguen a veces remisiones completas del linfoma difuso de linfocitos B grandes, y dejan por lo general al paciente con un linfoma folicular persistente. Con el uso más frecuente de R-CHOP para tratar el linfoma folicular en el momento del diagnóstico, al parecer disminuye la rapidez de evolución histológica. R-CHOP o bendamustina, a la que se agrega rituximab con lapsos intermitentes de dosis de sostén de este último producto durante dos años, son las estrategias terapéuticas más usadas.

Linfoma difuso de linfocitos B grandes El linfoma difuso de linfocitos B grandes es la variedad más frecuente de linfoma no Hodgkin y representa cerca de 33% de los casos. Este linfoma compone la mayor parte de los casos de linfomas "agresivos" o de "grado intermedio de malignidad" de los estudios clínicos anteriores. En el cuadro 134-10 se ofrecen las manifestaciones clínicas de los linfomas difusos de linfocitos B grandes.

El diagnóstico de este linfoma puede ser establecido con seguridad por un hematopatólogo experto (**fig. 134-8**). No se necesitan estudios citogenéticos ni moleculares para el diagnóstico, pero se han reunido algunas pruebas que indican que aquellos que sobreexpresan la proteína BCL-2 pueden tener más recidivas. Un subgrupo de pacientes tiene tumores con mutaciones en *BCL6* y traslocaciones que abarcan *MYC*, y son los llamados linfomas de "doble carga" y típicamente tienen una proliferación más lesiva y reaccionan muy poco al tratamiento, en comparación con otros

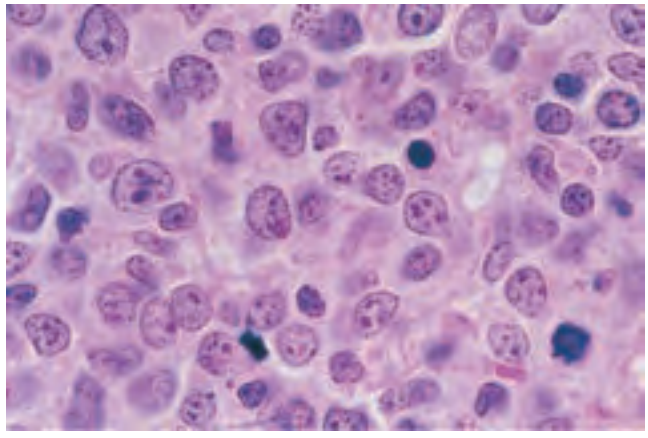


FIGURA 134-8. Linfoma difuso de linfocitos B grandes. Las células neoplásicas son heterogéneas, pero predominantemente son grandes, con cromatina vesicular y nucléolos prominentes.

linfomas de linfocitos B grandes y difusos. A veces, cuando se diagnostica a enfermos que tienen una afectación mediastínica muy notable, se les estudia en un grupo aparte: el de un linfoma difuso de linfocitos B grandes, con ubicación prominente en el mediastino. Este grupo de pacientes tiene una mediana de edad menor (de 37 años) y predomina en las mujeres (66%). Entre las variedades del linfoma difuso de linfocitos B grandes están la forma inmunoblástica y los tumores con abundante fibrosis bien conocidos por los anatomopatólogos, pero que no parecen tener una importancia pronóstica independiente.

El linfoma difuso de linfocitos B grandes puede aparecer como un proceso primario de los ganglios linfáticos o como un linfoma extraganglionar. Más de 50% de los pacientes tiene alguna afectación extraganglionar en el momento del diagnóstico; las zonas afectadas con mayor frecuencia son el tubo digestivo y la médula ósea, y cada una de ellas produce infiltraciones en 15 a 20% de los casos. Casi todos los órganos pueden resultar afectados, lo que obliga a realizar el diagnóstico por biopsia. Por ejemplo, el linfoma difuso de linfocitos B grandes del páncreas tiene un pronóstico mucho mejor que el carcinoma de páncreas, pero podría pasar inadvertido sin una biopsia. El linfoma difuso de linfocitos B grandes primario del encéfalo se está diagnosticando cada vez con mayor frecuencia. Ha sido difícil el diagnóstico de otros tipos poco comunes del linfoma difuso de linfocitos B grandes, como el linfoma con derrame pleural y el intravascular, y conllevan un pronóstico muy sombrío.

El cuadro 134-11 muestra la valoración inicial de sujetos con linfoma difuso de linfocitos B grandes. Después de una cuidadosa estadificación se comprobará que cerca de 50% de los pacientes se encuentra en el estadio I o II de la enfermedad y alrededor de 50% tiene un linfoma muy diseminado. La biopsia suele estar afectada por el linfoma en cerca de 15% de los casos, y es más frecuente la infiltración medular por linfocitos pequeños que por linfocitos grandes.

TRATAMIENTO LINFOMA DIFUSO DE LINFOCITOS B GRANDES

El tratamiento inicial de todos los pacientes con un linfoma difuso de linfocitos B grandes debe consistir en un esquema de quimioterapia antineoplásica combinada. La más difundida en Estados Unidos es la CHOP más rituximab, aunque al parecer otros esquemas de quimioterapia que contienen antraciclina tienen la misma eficacia. Los pacientes en estadio I o en estadio II sin tumoraciones pueden tratarse eficazmente con tres o cuatro ciclos de quimioterapia antineoplásica combinada seguida, en ocasiones, de radioterapia sobre el área afectada. No se ha definido la necesidad de la radioterapia. Se pueden esperar cifras de curación de 70 a 80% en la enfermedad en estadio II y de 85 a 90% en la de estadio I.

Si la enfermedad en estadio II, III o IV afecta tejido abundante, por lo general se aplican seis a ocho ciclos de CHOP y además rituximab. En un gran estudio con asignación al azar se advirtió la superioridad de esta última combinación, en comparación con CHOP sola, en los ancianos. Una práctica frecuente es administrar cuatro ciclos de tratamiento y luego valorar de nuevo al paciente. Si se ha logrado la remisión completa después de los cuatro ciclos, se pueden dar otros dos ciclos más y luego suspender el tratamiento. Con este método se espera que 70 a

80% de los pacientes obtenga una remisión completa y que 50 a 70% de ellos se cure. El IPI permite pronosticar la probabilidad de que exista una respuesta favorable al tratamiento. De hecho, se elaboró el IPI con base en los resultados de sujetos con linfoma de linfocitos B grandes difuso, tratados con regímenes similares a CHOP. Para 35% de los individuos con una puntuación de cero a uno en el IPI, la supervivencia a cinco años es >70%, en tanto que la supervivencia a cinco años se acerca a 20% en pacientes con una puntuación IPI de cuatro a cinco. La adición de rituximab a CHOP ha mejorado las cifras anteriores cerca de 15%. Hay otros factores que influyen en el pronóstico, como las características moleculares del tumor, las concentraciones de receptores solubles y de citocinas circulantes y otros marcadores de segundo orden; pero no están verificados de manera tan estricta como el IPI y no han encontrado siempre aplicación a la clínica.

Debido al gran número de pacientes afectados por el linfoma difuso de linfocitos B grandes que desde el primer momento son resistentes al tratamiento o que sufren recidivas después de una quimioterapia antineoplásica en apariencia eficaz, 30 a 40% de ellos son elegibles en este momento para un tratamiento de último recurso. Hay otros esquemas de quimioterapia combinada que pueden inducir una remisión completa hasta en 50% de estos enfermos, pero sólo se obtiene una supervivencia a largo plazo sin signos de enfermedad en ≤10%. Se ha comprobado que el autotrasplante de médula ósea es mejor que la quimioterapia de último recurso en las dosis habituales y logra una supervivencia prolongada sin signos de enfermedad en cerca de 40% de los pacientes cuyos linfomas siguen siendo sensibles a la quimioterapia después de la recidiva.

Linfoma/leucemia de Burkitt El linfoma o leucemia de Burkitt es una enfermedad infrecuente en Estados Unidos, donde representa <1% de los linfomas no Hodgkin, pero constituye cerca de 30% de los linfomas no Hodgkin de los niños. La leucemia de Burkitt, o ALL L3, constituye un pequeño porcentaje de las leucemias agudas de los niños y los adultos. El cuadro 134-10 indica las características clínicas del linfoma de Burkitt.

Un hematopatólogo experto puede diagnosticar con mucha certeza el linfoma de Burkitt por los datos morfológicos. Las células son de tamaño y forma homogéneos **(fig. 134-9)**. El diagnóstico se confirma cuando se demuestra una fracción proliferativa muy numerosa y la presencia de la t(8;14) o de alguna de sus variedades, de la t(2;8)(*c-myc* y del gen de la cadena ligera lambda), o de la t(8;22)(*c-myc* y del gen de la cadena ligera kappa). La leucemia de células de Burkitt se diagnostica gracias al típico tamaño mediano de sus células con sus núcleos redondos, abundantes nucléolos y un citoplasma basófilo con vacuolas. Este diagnóstico se confirma cuando se demuestra el inmunofenotipo de linfocito B y alguna de las anomalías citogenéticas citadas antes.

Las tres formas clínicas que se conocen del linfoma de Burkitt son la endémica, la esporádica y la vinculada a inmunodeficiencias. Las dos primeras aparecen con frecuencia en los niños de África y la forma esporádica también se observa en los países occidentales. El linfoma de Burkitt aunado a inmunodeficiencias se observa en pacientes con infección por el VIH.

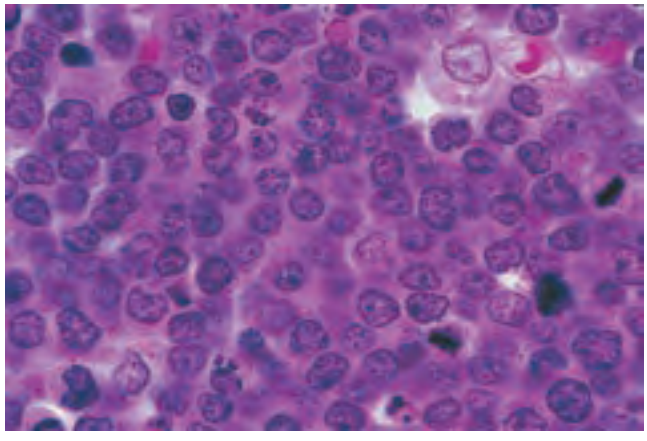


FIGURA 134-9. Linfoma de Burkitt. Las células neoplásicas son linfocitos B homogéneos de tamaño medio, con figuras mitóticas frecuentes, correlación morfológica de una fracción de proliferación grande. Los macrófagos reactivos están dispersos en el tumor y su citoplasma pálido contra un fondo de células tumorales azules da al tumor el aspecto del "cielo estrellado".

Los anatomopatólogos tienen a veces dificultades para distinguir el linfoma de Burkitt del linfoma difuso de linfocitos B grandes. Antes, se reconocía un grupo distinto de linfomas no Hodgkin que era intermedio entre estos dos, pero cuando se buscaron pruebas, este grupo intermedio no pudo diagnosticarse con seguridad. A veces es posible distinguir entre las dos clases principales de linfomas no Hodgkin de linfocitos B de alta malignidad por la fracción proliferativa mucho muy alta (es decir, casi 100% de las células tumorales han entrado en el ciclo celular) que muestran los individuos con un linfoma de Burkitt y que se debe a la falta de regulación causada por el *c-myc*.

En Estados Unidos, la mayoría de los pacientes con un linfoma de Burkitt presenta adenopatías periféricas o una tumoración intraabdominal. En condiciones normales, este proceso empeora pronto y tiende a enviar metástasis al SNC. El estudio inicial del paciente comprende siempre un análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) para excluir las metástasis, además de las otras exploraciones que exija la estadificación y que se especifican en el cuadro 134-11. En cuanto se sospeche un linfoma de Burkitt hay que diagnosticarlo y la estadificación debe ser pronta, porque se trata del tumor que progresa con rapidez y cualquier demora terapéutica puede influir de modo negativo en el pronóstico del paciente.

TRATAMIENTO LINFOMA DE BURKITT

El tratamiento del linfoma de Burkitt de los niños y los adultos debe comenzar en el transcurso de las 48 h que siguen al diagnóstico y consiste en el uso de esquemas intensivos de quimioterapia antineoplásica combinada que contienen dosis altas de ciclofosfamida. Es indispensable la profilaxis de la afectación del SNC. El linfoma de Burkitt fue una de las primeras neoplasias malignas donde pudo demostrarse que la quimioterapia antineoplásica conseguía la curación. En la actualidad se puede esperar 70 a 80% de curaciones en los niños y los adultos jóvenes cuando reciben un tratamiento eficaz y preciso. Los esquemas de último recurso han sido casi siempre ineficaces en los enfermos en quienes ha fracasado el tratamiento inicial, lo cual subraya la importancia del método terapéutico inicial.

Otras neoplasias linfoides malignas de linfocitos B La *leucemia prolinfocítica de linfocitos B* consiste en una infiltración de la sangre y la médula ósea por linfocitos grandes con nucléolos prominentes. Los pacientes tienen por lo general leucocitosis, esplenomegalia y mínimas adenopatías. Hay pocas posibilidades de obtener una remisión completa con el tratamiento.

La *leucemia de células pilosas* (tricoleucemia) es una enfermedad rara que predomina en los varones ancianos. En general se manifiesta por una pancitopenia, aunque algunos pacientes muestran manifestaciones leucémicas. Suele haber esplenomegalia. Las células malignas parecen tener prolongaciones "pilosas" tanto con el microscopio óptico como con el microscopio electrónico y muestran una tinción característica de la fosfatasa ácida resistente al tartrato. Por lo general no se consigue obtener médula ósea por aspiración y en la biopsia de médula ósea se observa una imagen de fibrosis junto con la infiltración difusa de las células malignas. Los individuos afectados están predispuestos a sufrir infecciones poco frecuentes, como la causada por *Mycobacterium avium intracellulare* y a crisis de vasculitis. La leucemia de células pilosas mejora con quimioterapia a base de interferón α, pentostatina o cladribina, y esta última es el fármaco preferente. La mayoría de los enfermos tratados con cladribina obtiene remisiones clínicas completas y es frecuente que sobrevivan un tiempo prolongado sin signos de la enfermedad. Muchos de los tumores mencionados muestran la mutación V600E *BRAF*, y sobre tal base reaccionan a inhibidores de BRAF como el vemurafenib.

El *linfoma esplénico de la zona marginal* es una infiltración de la pulpa blanca del bazo por linfocitos B monoclonales de tamaño pequeño. Es una enfermedad rara que puede manifestarse como una leucemia y como un linfoma. Con frecuencia el diagnóstico definitivo se obtiene con la esplenectomía, que también es una medida terapéutica eficaz. Este proceso es muy gradual, pero cuando exige el uso de la quimioterapia antineoplásica, el fármaco más utilizado ha sido el clorambucilo.

El *linfoma linfoplasmocítico* es la manifestación hística de la macroglobulinemia de Waldenström **(cap. 136)**. Muchos de estos tumores tienen una mutación específica, L265P en *MYD88*, un cambio que provoca la activación de NF-κB. Este tipo de linfoma se ha observado en asociación a la infección crónica por el virus de la hepatitis C y se ha sugerido esa relación causal. En general, estos pacientes presentan adenopatías, esplenomegalia,

afectación de la médula ósea y en ocasiones también de la sangre periférica. Las células tumorales no expresan el antígeno CD5. Muchos enfermos tienen una proteína IgM monoclonal, cuyas concentraciones altas pueden influir en el cuadro clínico y producir importantes síntomas de hiperviscosidad. El tratamiento del linfoma linfoplasmacítico puede dirigirse sobre todo a reducir la concentración de la proteína anormal, si está elevada, pero por lo general se basa en el empleo de la quimioterapia antineoplásica. Se han utilizado clorambucilo, fludarabina y cladribina. La mediana de la supervivencia de estos pacientes a los cinco años es cercana a 60 por ciento.

El *linfoma de la zona ganglionar marginal*, denominado también *linfoma monocitoide de linfocitos B*, representa alrededor de 1% de los linfomas no Hodgkin. Este linfoma predomina un poco en las mujeres y adopta formas diseminadas (es decir, el estadio III o IV) en 75% de los pacientes. En cerca de 33% de los casos está afectada la médula ósea y en ocasiones se manifiesta por una leucemia. Los estudios para efectuar la estadificación y el tratamiento deben seguir el mismo esquema utilizado en los pacientes con linfoma folicular. Alrededor de 60% de los enfermos con linfomas de la zona marginal ganglionar vive cinco años después del diagnóstico.

En el capítulo 135e se expone lo referente a otros cánceres de linfocitos B poco comunes.

NEOPLASIAS MALIGNAS DE PRECURSORES DE LOS LINFOCITOS T

Leucemia/linfoma linfoblástico de precursores de los linfocitos T Las neoplasias malignas de los precursores de los linfocitos T pueden manifestarse como una ALL o como un linfoma de alta malignidad. Estas neoplasias malignas son más frecuentes en niños y adultos jóvenes y predominan en los varones.

La ALL de precursores de los linfocitos T se manifiesta por insuficiencia de médula ósea, aunque la intensidad de la anemia, neutropenia y trombocitopenia es menor casi siempre que en la ALL de precursores de los linfocitos B. Algunas veces, estos pacientes tienen cifras de leucocitos muy altas, una tumoración mediastínica, adenopatías y hepatoesplenomegalia. El linfoma linfoblástico de precursores de los linfocitos T se observa ante todo en varones jóvenes que presentan una gran tumoración mediastínica y derrames pleurales. En ambos casos hay tendencia a la aparición de metástasis en el SNC y es frecuente que el SNC ya esté afectado en el momento del diagnóstico.

TRATAMIENTO **LEUCEMIA/LINFOMA LINFOBLÁSTICO DE PRECURSORES DE LINFOCITOS T**

Al parecer, los niños con una ALL de precursores de linfocitos T mejoran con esquemas de remisión y de consolidación muy enérgicos. La mayoría de los pacientes tratados de esta manera se puede curar. Los niños mayores y los adultos jóvenes con linfoma linfoblástico de precursores de los linfocitos T también suelen tratarse con esquemas de "tipo leucemia". Los pacientes que consultan con formas circunscritas de la enfermedad tienen un pronóstico excelente. Sin embargo, la edad avanzada es un factor desfavorable. A los adultos con un linfoma linfoblástico de precursores de los linfocitos T y con valores altos de LDH o con afectación de la médula ósea o del SNC se les propone con frecuencia un trasplante de médula ósea como parte de su tratamiento inicial.

TRASTORNOS DE LOS LINFOCITOS T MADUROS (PERIFÉRICOS)

Micosis fungoide La micosis fungoide se conoce también como *linfoma cutáneo de linfocitos T*. Los dermatólogos ven este linfoma con mayor frecuencia que los internistas. La mediana de edad de aparición de esta enfermedad se sitúa hacia la mitad del sexto decenio de la vida y es una enfermedad más frecuente en los varones y en la raza negra.

La micosis fungoide es un linfoma de aparición gradual propio de individuos que durante varios años han tenido lesiones eccematosas o de dermatitis antes de confirmarse el diagnóstico. Las lesiones cutáneas evolucionan de manera progresiva desde una fase de máculas a otra de placas y al final a otra de tumoraciones cutáneas. Al principio de la enfermedad, las biopsias suelen ser difíciles de interpretar y a veces el diagnóstico sólo se descubre después de observar al paciente durante algún tiempo. En las fases avanzadas, el linfoma puede enviar metástasis a los ganglios linfáticos y a los órganos viscerales. Las personas con este linfoma pueden presentar eritrodermia generalizada y células tumorales circulantes, el llamado *síndrome de Sézary*.

En raros casos, los enfermos con micosis fungoide circunscrita en fase precoz se pueden curar con radioterapia, muchas veces irradiando toda la piel. Los casos más avanzados se han tratado con glucocorticoides tópicos, mostaza nitrogenada tópica, fototerapia, psoraleno con luz ultravioleta A (PUVA), fotoféresis extracorporal, retinoides (bexaroteno), radiaciones con haces de electrones, interferón, anticuerpos, toxinas obtenidas por fusión, inhibidores de la histona desacetilasa y tratamiento citotóxico generalizado. Por desgracia, estos tratamientos son paliativos.

Leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto La leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto es una manifestación de la infección por el retrovirus HTLV-I. Los pacientes se pueden infectar por vía placentaria, por una transfusión sanguínea o por transmisión sexual del virus. Los pacientes que se contagian a través de la leche materna tienen más probabilidades de enfermar del linfoma, pero este riesgo sigue siendo de sólo 2.5% y el promedio de la latencia es de 55 años. En teoría, la detección de anticuerpos contra HTLV-1 en Estados Unidos y la práctica intensiva de medidas de salud pública, favorecerían la desaparición del linfoma o leucemia de linfocitos T del adulto. La paraparesia espástica tropical es otra manifestación de la infección por el HTLV-I **(cap. 225e)**, aparece después de una latencia más breve (uno a tres años) y es más frecuente en las personas que adquieren el virus en la edad adulta, a través de una transfusión o por contagio sexual.

El diagnóstico de linfoma/leucemia de linfocitos T del adulto se detecta cuando un hematopatólogo experto descubre la imagen morfológica típica, un inmunofenotipo de linfocito T (es decir, CD4 positivo) y la presencia en el suero de anticuerpos contra el HTLV-I. En el examen de la sangre periférica suelen observarse células polimorfas anormales CD4-positivas, que son características, con núcleos hendidos y que han recibido el nombre de células "floridas" **(fig. 134-10)**.

Existe un subgrupo de pacientes que tienen una evolución clínica lenta y una supervivencia prolongada, pero la mayoría sufre una enfermedad de alta malignidad que se manifiesta por adenopatías, hepatoesplenomegalia, infiltración de la piel, hipercalcemia, lesiones osteolíticas y concentraciones altas de LDH. Las lesiones cutáneas pueden ser pápulas, placas, tumores y úlceras. Las lesiones pulmonares pueden provenir de un tumor o de infección por microorganismos oportunistas, dentro del marco de la inmunodeficiencia primaria en la enfermedad. La afectación de la médula ósea es poco extensa y en general no suelen destacar la anemia ni la trombocitopenia. Aunque el tratamiento con esquemas de quimioterapia antineoplásica combinada puede obtener mejorías objetivas, las verdaderas remisiones completas son raras y los pacientes tienen una mediana de supervivencia de unos siete meses. Un estudio clínico pequeño en fase 2 informó haber obtenido una tasa alta de respuesta con interferón, zidovudina y trióxido de arsénico.

Linfoma anaplásico de linfocitos T grandes o células nulas Antes, el linfoma anaplásico de linfocitos T grandes o células nulas solía diagnosticarse como un carcinoma indiferenciado o una histiocitosis maligna. El dato del antígeno CD30, o Ki-1 y el hecho de que algunos pacientes con procesos malignos no clasificados con anterioridad poseían este antígeno permitió el reconocimiento de este nuevo tipo de linfoma. Después se pudo confirmar la existencia de esta entidad al descubrirse la t(2;5) y la consiguiente sobreexpresión frecuente de la proteína cinasa del linfoma anaplásico (ALK, *anaplastic linfoma kinase*). Este linfoma representa cerca de 2% de todos los linfomas no Hodgkin; sus manifestaciones clínicas se muestran en el cuadro 134-10.

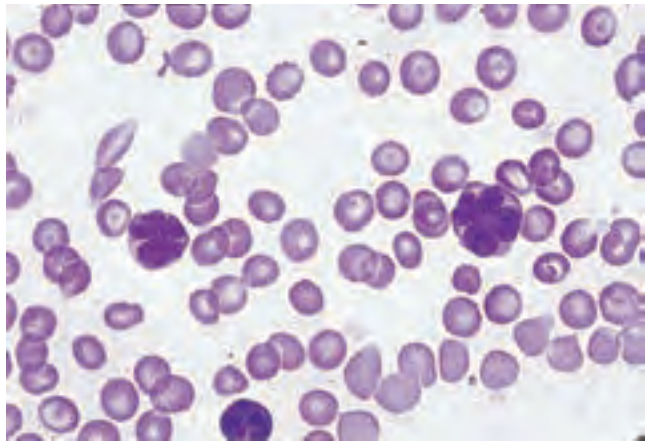


FIGURA 134-10. Leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto. Frotis de sangre periférica que muestra células de leucemia con el típico núcleo "en forma de flor".

El diagnóstico del linfoma anaplásico de linfocitos T grandes/células nulas se establece cuando un hematopatólogo experto reconoce la imagen morfológica típica y se demuestra un inmunofenotipo de linfocito T o de célula nula junto con la positividad del CD30. El diagnóstico se confirma cuando se comprueba la t(2;5) y la sobreexpresión de la proteína ALK. Algunos linfomas difusos de linfocitos B grandes tienen también aspecto anaplásico, pero su evolución clínica o su respuesta al tratamiento son las mismas que las de otros linfomas difusos de linfocitos B grandes. Un pequeño porcentaje de linfomas anaplásicos son ALK-negativos.

Los pacientes con linfoma anaplásico de linfocitos T grandes/células nulas suelen ser varones (alrededor de 70%) y jóvenes (mediana de edad, 33 años). Alrededor de 50% de los casos consulta al médico en el estadio I/II y el resto tiene formas más extensas de la enfermedad. Hasta 50% de los pacientes tiene síntomas generales y valores altos de LDH. Es raro que esté afectada la médula ósea o el tubo digestivo, pero la participación de la piel es frecuente. Algunos pacientes con lesiones circunscritas a la piel tienen un proceso distinto y más gradual que se ha denominado *linfoma cutáneo anaplásico de linfocitos T grandes/células nulas*, que podría estar relacionado con la papulosis linfomatoide.

TRATAMIENTO

LINFOMA DE LINFOCITOS T GRANDES ANAPLÁSICOS/CÉLULAS NULAS

Los regímenes terapéuticos adecuados con otros linfomas agresivos como el linfoma difuso de linfocitos B grandes, deben utilizarse en personas con linfoma de linfocitos T grandes anaplásicos/células nulas, con la excepción de que se omite el rituximab, un anticuerpo específico contra linfocitos B. Es sorprendente que este proceso, dado su aspecto anaplásico, se vincule con mayor supervivencia que ningún otro linfoma de alta malignidad; la supervivencia a cinco años es >75%. Aunque los factores pronóstico tradicionales, como el IPI, permiten anticipar los resultados del tratamiento, otro factor pronóstico importante es la sobreexpresión de la proteína ALK, ya que los pacientes que sobreexpresan esa proteína mejoran más con el tratamiento. Al parecer, el inhibidor de ALK, crizotinib, también es muy activo. Además, la inmunotoxina CD30, que es el brentuximab vedotin, es activa contra la enfermedad.

Linfoma de linfocitos T periféricos El linfoma de linfocitos T periféricos constituye un grupo morfológico heterogéneo de neoplasias malignas que tienen en común un inmunofenotipo de linfocito T maduro. Representan alrededor de 7% de todos los casos de linfomas no Hodgkin. Dentro de este grupo de trastornos se observan varios síndromes clínicos distintos. En el cuadro 134-10 se ofrecen las características clínicas del linfoma de linfocitos T periféricos.

El diagnóstico del linfoma de linfocitos T periféricos o de cualquiera de sus variedades exige un hematopatólogo experto, una biopsia suficiente y una técnica de inmunofenotipificación. Gran parte de los linfomas de linfocitos T periféricos son CD4+, pero algunos son CD8+, CD4+ y CD8+ o tienen un inmunofenotipo de linfocito NK. No se conoce todavía ninguna anomalía genética característica de este proceso, pero se pueden detectar traslocaciones que afectan a los genes de los receptores de antígenos de los linfocitos T situados en los cromosomas 7 o 14. El diagnóstico diferencial de los pacientes con un presunto linfoma de linfocitos T periféricos debe hacerse con los procesos reactivos que producen infiltración de linfocitos T. En algunos casos, para obtener el diagnóstico será preciso demostrar una población monoclonal de linfocitos T por medio de estudios de reordenamiento del gen de los receptores de los linfocitos T.

La valoración inicial de los pacientes con un linfoma de linfocitos T periféricos debe incluir los datos que se indican en el cuadro 134-11 para estadificar a los individuos con linfomas no Hodgkin. Por desgracia, los enfermos con linfomas de linfocitos T periféricos suelen acudir al médico cuando ya tienen signos pronósticos desfavorables: >80% tiene una puntuación de dos o más en el IPI y >30% tiene una puntuación del IPI de cuatro o más. Como es de esperarse, los linfomas de linfocitos T periféricos tienen mal pronóstico y sólo 25% de los pacientes sobrevive cinco años después del diagnóstico. Los esquemas terapéuticos son los mismos que se utilizan para los linfomas difusos de linfocitos B grandes (omitiendo rituximab), pero los individuos con linfomas de linfocitos T periféricos responden peor al tratamiento. Debido a ello, con frecuencia se propone muy pronto el trasplante de células madre hematopoyéticas a los pacientes jóvenes.

Se ha observado que los linfomas de linfocitos T periféricos producen varios cuadros clínicos específicos. El *linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T* es una de las variedades más frecuentes y representa cerca de 20% de los linfomas de linfocitos T. Por lo general, estos pacientes presentan adenopatías generalizadas, fiebre, pérdida de peso, erupciones cutáneas e hipogammaglobulinemia policlonal. En algunos casos es difícil distinguir a los enfermos que tienen un proceso reactivo de los que padecen un verdadero linfoma.

El *linfoma extraganglionar de linfocitos T/NK de tipo nasal*, denominado también *linfoma angiocéntrico*, se conocía antes como *granuloma letal de la línea media*. Este proceso es más frecuente en Asia y Sudamérica que en Estados Unidos y Europa. Se piensa que el EBV tiene una intervención causal. Aunque afecta sobre todo las vías respiratorias superiores, puede localizarse en otros órganos. La evolución es agresiva y es frecuente que los pacientes presenten síntomas de hemofagocitosis. Cuando participan la médula ósea y la sangre puede ser difícil distinguir esta enfermedad de una leucemia. Algunos enfermos mejoran con esquemas enérgicos de quimioterapia antineoplásica combinada, pero en general el pronóstico es desfavorable.

El *linfoma de linfocitos T intestinal de tipo enteropatía* es un trastorno raro propio de los pacientes que padecen una enteropatía sensible al gluten y que no ha sido tratada. A menudo hay consunción y, a veces, perforación intestinal. Su pronóstico es adverso. El *linfoma hepatoesplénico de linfocitos T* γδ es una enfermedad sistémica que se manifiesta por una infiltración de linfocitos T malignos de los sinusoides hepáticos, esplénicos y de la médula ósea. No suele haber tumoraciones. Esta enfermedad se acompaña de síntomas generales y suele ser difícil de diagnosticar. Los resultados del tratamiento son decepcionantes. El *linfoma de linfocitos T del tipo de la paniculitis subcutánea* es otro proceso raro que, a menudo, se confunde con una paniculitis. Los pacientes presentan múltiples nódulos subcutáneos que empeoran y pueden acabar ulcerándose. Es frecuente el síndrome de la hematofagocitosis. La respuesta al tratamiento es mala. La aparición de hematofagocitosis (anemia intensa, fagocitosis de los eritrocitos por los monocitos y los macrófagos) en el curso de cualquier linfoma de linfocitos T periféricos suele asociarse a un pronóstico letal.

LINFOMA DE HODGKIN

Linfoma de Hodgkin clásico En Estados Unidos aparecen cada año unos 9 000 pacientes con linfoma de Hodgkin y no parece que esa frecuencia esté aumentando. Casi siempre hay adenopatías palpables e indoloras; en la mayor parte de los casos, estos ganglios se localizan en el cuello, la región supraclavicular y las axilas. Más de 50% de los pacientes tiene adenopatías mediastínicas en el momento del diagnóstico, que a veces son la primera manifestación del proceso. No es frecuente que la enfermedad de Hodgkin comience a dar síntomas originados por una localización subdiafragmática, salvo en los varones ancianos. Cerca de 33% de los enfermos presenta fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso: son los denominados síntomas B de la clasificación por estadios de Ann Arbor (cuadro 134-8). En ocasiones, el linfoma de Hodgkin puede producir fiebre de origen desconocido. Esta forma de manifestarse es más frecuente en los pacientes geriátricos con enfermedad de Hodgkin de celularidad mixta de localización abdominal. En casos excepcionales, la fiebre dura días o semanas y, después de un intervalo afebril, vuelve a aparecer. Este curso se denomina *fiebre de Pel-Ebstein*. En ocasiones, el linfoma de Hodgkin produce manifestaciones poco frecuentes, como ardor intenso e inexplicable, lesiones cutáneas como eritema nudoso y atrofia ictiosiforme, degeneración cerebelosa paraneoplásica y otros efectos paraneoplásicos en el SNC, síndrome nefrótico, anemia hemolítica y trombocitopenia de mecanismo inmunitario, hipercalcemia y dolor en los ganglios linfáticos al consumir alcohol.

El diagnóstico de linfoma de Hodgkin se confirma cuando un hematopatólogo experto estudia una muestra de biopsia suficiente. En Estados Unidos se puede afirmar que la mayoría de los pacientes padece la forma de linfoma de Hodgkin denominada esclerosis nodular y que una minoría tiene la variedad llamada de celularidad mixta. Son raras las formas de predominio linfocítico y de reducción linfocítica del linfoma de Hodgkin. Por otro lado, las formas de celularidad mixta o de reducción linfocítica del linfoma de Hodgkin se observan con mayor frecuencia en los pacientes infectados por el VIH **(fig. 134-11)**. El linfoma de Hodgkin es un tumor que se caracteriza por la presencia de células neoplásicas raras que se originan en los linfocitos B (genes de inmunoglobulina que se reacomodan pero no se expresan) en una tumoración que es, en su mayor parte, un infiltrado inflamatorio policlonal, quizá una reacción hacia las citocinas producidas por las células tumorales. El diagnóstico diferencial de una biopsia ganglionar sospechosa de linfoma de Hodgkin comprende procesos inflamatorios, mononucleosis infecciosa, linfomas no Hodgkin, adenopatías inducidas por difenilhidantoinato y neoplasias malignas no linfomatosas.

Para valorar la extensión del linfoma de Hodgkin de un paciente hay que hacer una anamnesis y exploración física exhaustivas y obtener una

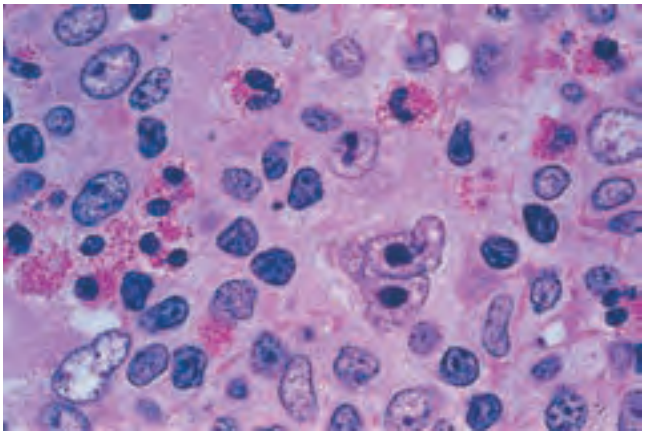


FIGURA 134-11. Linfoma de Hodgkin con celularidad mixta. Cerca del centro del campo está una célula de Reed-Sternberg, que es grande, con núcleo bilobulado y alvéolos prominentes, que le dan aspecto de "ojo de búho". La mayor parte de las células son linfocitos, neutrófilos y eosinófilos normales que forman un infiltrado celular pleiomórfico.

biometría hemática completa, con velocidad de eritrosedimentación; análisis de bioquímica sérica, incluida la LDH; radiografía de tórax; CT de tórax, abdomen y pelvis, y una biopsia de la médula ósea. En muchos casos también se efectúa PET o una gammagrafía con galio. La linfangiografía de ambos pies, a pesar de que pocas veces se utiliza, puede resultar útil. Los dos estudios mencionados también son muy útiles al terminar el tratamiento para corroborar la remisión. Alguna vez tuvieron gran aceptación las laparotomías para estadificación en gran parte de los sujetos con linfoma de Hodgkin, pero en la actualidad rara vez se efectúan, porque se ha dependido cada vez más de tratamientos generalizados y no locales.

TRATAMIENTO LINFOMA DE HODGKIN CLÁSICO

Los pacientes que tienen un linfoma de Hodgkin circunscrito se curan >90% de las veces. Cuando hay factores de pronóstico favorable, la radioterapia de campos ampliados consigue una tasa alta de curaciones. Cada vez más pacientes con linfoma de Hodgkin, en cualquiera de sus estadios, se tratan primero con quimioterapia antineoplásica. Cuando la enfermedad está circunscrita o tiene buen pronóstico, los pacientes reciben un breve ciclo de quimioterapia seguido de radiación de los sitios donde hay ganglios afectados. Los individuos con formas más extensas de la enfermedad o los que presentan síntomas B se tratan con un ciclo completo de quimioterapia. Los esquemas de quimioterapia antineoplásica que más se utilizan en el linfoma de Hodgkin son los que contienen doxorrubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina (ABVD). En la actualidad, casi todos los enfermos estadounidenses son sometidos al régimen ABVD, pero ha tenido aceptación creciente la quimioterapia semanal realizada durante 12 semanas, denominada *Stanford V*, aunque incluye radioterapia, que se ha vinculado con reacciones tóxicas tardías que pueden ser letales como la coronariopatía prematura y segundas neoplasias sólidas. En Europa ha tenido aceptación un régimen a base de altas dosis llamado *BEACOPP* que incorpora fármacos alquilantes y con él quizá se tenga una mejor respuesta en sujetos con riesgo muy alto. Es factible obtener supervivencia a largo plazo sin enfermedad en personas en la fase avanzada del trastorno, en más de 75% de quienes no tienen síntomas generales y en 60 a 70% de quienes los tienen.

A menudo, los pacientes que han recaído después de un primer tratamiento del linfoma de Hodgkin todavía pueden curarse. Un enfermo que ha sufrido una recidiva después de tratarse sólo con radioterapia tiene un pronóstico excelente cuando se trata con quimioterapia. En general, los enfermos que recaen después de un esquema de quimioterapia antineoplásica eficaz no se curan con otro ciclo de quimioterapia administrado en las dosis habituales, pero los casos que logran una remisión inicial prolongada pueden ser una excepción a esta regla. El trasplante de médula autóloga cura a la mitad de los pacientes en quienes los regímenes quimioterápicos, que se supone son eficaces, no inducen remisiones duraderas. La inmunotoxina bretuximab vedotin, quimioterápico dirigido contra CD30 que actúa de manera selectiva en células que expresan CD30, es activo en un entorno de "salvamiento" y se ha integrado en el esquema ABVD, para tratamiento inicial.

Debido al alto porcentaje de curaciones que se obtienen hoy en día en los individuos con linfoma de Hodgkin, el principal objetivo de la investigación clínica son las complicaciones a largo plazo de esta enfermedad. En realidad, en algunas series donde los pacientes estaban en las primeras fases del proceso, la mayor parte de los fallecimientos se debió a las complicaciones tardías del tratamiento y no al propio linfoma de Hodgkin. Esto es en especial cierto en los pacientes con formas circunscritas de la enfermedad. Los efectos secundarios tardíos más graves son las segundas neoplasias malignas y las lesiones cardiacas. En los 10 primeros años que siguen a la administración de un esquema de quimioterapia combinada con fármacos alquilantes y radioterapia, los pacientes están expuestos a enfermar de leucemia aguda. Y este riesgo parece ser mayor con los esquemas de tipo MOPP (mecloretamina, vincristina, procarbazina, prednisona) que con los de ABVD. El riesgo de que surja leucemia aguda después de tratar linfoma de Hodgkin también depende del número de exposiciones a sustancias con potencial leucemógeno (como serían múltiples tratamientos después de la recidiva) y de la edad del sujeto tratado, y están expuestos a un riesgo particularmente alto quienes tienen >60 años de edad. Otra complicación del tratamiento del linfoma de Hodgkin que se ha convertido en un problema importante es el desarrollo de carcinomas. Estos tumores suelen aparecer ≥10 años después del tratamiento y se asocian más a la radioterapia que a la quimioterapia. Por esta razón, las mujeres que se someten a radiación del tórax para tratar el linfoma de Hodgkin deben hacerse mamografías de detección cinco a 10 años después del tratamiento y a todos los pacientes de linfoma de Hodgkin que reciben radioterapia del tórax hay que aconsejarles que dejen de fumar. La radiación del tórax acelera también las coronariopatías y hay que recomendar a los enfermos que reduzcan al mínimo los factores de riesgo coronario, como el hábito de fumar y las concentraciones altas de colesterol. La radioterapia de la columna cervical aumenta el riesgo de aterosclerosis carotídea y apoplejía.

Además hay otros efectos tardíos consecutivos al tratamiento del linfoma de Hodgkin. La radioterapia del tórax supone un alto riesgo para el desarrollo de hipotiroidismo y hay que vigilar a los enfermos por si aparece esta complicación; debe medirse de manera periódica la tirotropina para diagnosticar el proceso antes de que comience a dar síntomas. El síndrome de Lhermitte se observa en cerca de 15% de los pacientes que se han sometido a radiación del tórax. Este síndrome se manifiesta porque la flexión del cuello produce una sensación de "descarga eléctrica" en los miembros inferiores. La esterilidad es un tema que preocupa a todos los pacientes que se someten al tratamiento del linfoma de Hodgkin. Tanto en la mujer como en el varón, el riesgo de esterilidad permanente depende de la edad, y los pacientes jóvenes son quienes tienen más probabilidades de recuperar la fecundidad. Además, con el esquema ABVD hay mayor probabilidad de conservar la fertilidad.

Enfermedad de Hodgkin nodular de predominio linfocítico Esta variedad del linfoma de Hodgkin se considera hoy en día como una entidad distinta del linfoma de Hodgkin clásico. En las clasificaciones anteriores se señalaba que las biopsias de un subgrupo de pacientes diagnosticados de linfoma de Hodgkin mostraban un predominio de los linfocitos pequeños y era raro encontrar células de Reed-Sternberg (fig. 134-11). Un subgrupo de estos enfermos tiene neoplasias con un perfil de proliferación nodular y una evolución clínica que ha variado en relación con la observada en personas con el clásico linfoma de Hodgkin. Constituye una entidad clínica poco común y compone menos de 5% de los casos de linfoma de Hodgkin.

El linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico posee varios rasgos que sugieren la existencia de una posible relación con los linfomas no Hodgkin. Éstos son una proliferación clonal de linfocitos B y un inmunofenotipo característico; las células tumorales expresan la cadena J y muestran el CD45 y el antígeno de membrana epitelial (EMA, *epithelial membrane antigen*), pero no expresan dos marcadores que suelen observarse en las células de Reed Sternberg, el CD30 y el CD15. Este linfoma tiene tendencia a seguir una evolución recidivante crónica y a veces se transforma en un linfoma difuso de linfocitos B grandes.

El tratamiento del linfoma de Hodgkin nodular de predominio linfocítico es un tema polémico. Algunos médicos creen que estos enfermos no deben tratarse, sino someterse tan sólo a una estrecha vigilancia; pero en Estados Unidos, casi todos los médicos tratan las formas circunscritas de esta enfermedad con radioterapia, y las formas diseminadas, con los esquemas que se emplean en los pacientes con linfoma de Hodgkin clásico. Independientemente del tratamiento que se aplique, en la mayor parte de las series publicadas se cita una supervivencia a largo plazo de >80 por ciento.

El padecimiento más frecuente que los anatomopatólogos y los médicos pueden confundir con un linfoma es la hiperplasia linfoide reactiva atípica. Estos pacientes pueden tener adenopatías circunscritas o generalizadas y también los síntomas generales de los linfomas. Las causas subyacentes de la hiperplasia linfoide reactiva son una reacción al difenilhidantoinato o a la carbamazepina. Hay procesos inmunitarios que pueden producir adenopatías, como la artritis reumatoide y el lupus eritematoso sistémico, ciertas infecciones virales como el citomegalovirus y el EBV, e infecciones bacterianas como la linforreticulosis benigna (cap. 79). Si no se logra un diagnóstico concluyente después de una primera biopsia, la vigilancia sucesiva, la realización de nuevas pruebas diagnósticas y la repetición de la biopsia, si es necesario, son los pasos que marcan la conducta adecuada en estos casos y no la aplicación de un tratamiento.

Algunos trastornos específicos que pueden confundirse con un linfoma incluyen la *enfermedad de Castleman*, que puede manifestarse por adenopatías localizadas o diseminadas; algunos pacientes tienen síntomas generales. La forma diseminada suele acompañarse de anemia y de hipergammaglobulinemia policlonal y el proceso parece estar relacionado con la sobreproducción de interleucina 6, elaborada tal vez por el virus herpético 8. En los pacientes que presentan formas circunscritas de la enfermedad, el tratamiento local puede ser eficaz, mientras que aquellos con formas diseminadas suelen tratarse al principio con glucocorticoides administrados por vía sistémica. El tratamiento dirigido a IL-6 (tocilizumab) ha producido respuestas a corto plazo. Al parecer el rituximab produce remisiones más duraderas que el dosilizumab.

La *histiocitosis sinusal con adenopatías masivas* (*enfermedad de Rosai-Dorfman*) suele afectar a niños y adultos jóvenes y se manifiesta por adenopatías voluminosas. Por lo general, este trastorno no es progresivo y cura en forma espontánea, pero los pacientes pueden presentar anemia hemolítica autoinmunitaria.

La *papulosis linfomatoide* es un proceso linfoproliferativo cutáneo que en muchas ocasiones se confunde con un linfoma anaplásico de linfocitos grandes que afecta la piel. Las células de la papulosis linfomatoide son similares a las observadas en los linfomas y se tiñen con los colorantes del CD30 y algunas veces se observan reordenamientos del gen de los receptores de los linfocitos T. Sin embargo, este proceso se caracteriza por lesiones cutáneas que aparecen y desaparecen una y otra vez y que muchas veces curan y dejan pequeñas cicatrices. Si no hay una comunicación eficaz entre el médico y el anatomopatólogo sobre la evolución clínica del paciente, se puede llegar a un diagnóstico erróneo. Como en general el cuadro clínico suele ser benigno, la confusión diagnóstica implica un grave error.

Reconocimiento

El Dr. James Armitage fue el coautor de este capítulo en las ediciones anteriores y mucho de ese material forma parte de esta edición.

135e Neoplasias malignas hematológicas menos frecuentes

Ayalew Tefferi, Dan L. Longo

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Las neoplasias linfoides más frecuentes se exponen en el capítulo 134; las leucemias mieloides en los capítulos 132 y 133; los síndromes mielodisplásicos en el capítulo 130, y los síndromes mieloproliferativos en el capítulo 131. Este capítulo revisa las formas poco frecuentes de neoplasias hematológicas. Cada una de las entidades patológicas abarca <1% de las neoplasias malignas de la sangre.

NEOPLASIAS MALIGNAS LINFOIDES

En el capítulo 134 se exponen las neoplasias de las células precursoras de los linfocitos B y T. Todos los tumores linfoides que se exponen en este capítulo se refieren a los linfocitos B o T maduros y a las neoplasias de linfocitos citolíticos naturales (NK, *natural killer*).

136 Trastornos de las células plasmáticas

Nikhil C. Munshi, Dan L. Longo, Kenneth C. Anderson

Los *trastornos de las células plasmáticas* son neoplasias monoclonales relacionadas entre sí porque proceden de progenitores comunes pertenecientes a la línea celular de los linfocitos B. El mieloma múltiple, la macroglobulinemia de Waldenström, la amiloidosis primaria (cap. 137) y las enfermedades de las cadenas pesadas son los procesos que integran este grupo, y que se conocen por varios sinónimos como *gammapatías monoclonales, paraproteinemias, discrasias de células plasmáticas* y *disproteinemias*. Los linfocitos B maduros destinados a elaborar la IgG presentan en su superficie moléculas de inmunoglobulina de los isotipos de cadenas pesadas M y G, isotipos que tienen idiotipos idénticos (regiones variables). En condiciones normales, la maduración de las células plasmáticas secretoras de anticuerpos es estimulada por la exposición al antígeno para el cual la inmunoglobulina de superficie posee especificidad; sin embargo, en los trastornos de las células plasmáticas se pierde el control de este proceso. Las manifestaciones clínicas de todos los trastornos de las células plasmáticas están relacionadas con la expansión de las células neoplásicas, con la secreción de productos celulares (moléculas o subunidades de inmunoglobulinas, linfocinas) y, hasta cierto punto, con la respuesta del hospedador al tumor. **El desarrollo normal de los linfocitos B se revisa en el capítulo 372e y se representa en la figura 134-2.**

Las moléculas de inmunoglobulinas que forman los determinantes antigénicos tienen tres categorías de variaciones estructurales que se utilizan para clasificar las inmunoglobulinas. Los *isotipos* son los determinantes que distinguen las principales clases de anticuerpos de una determinada especie y son iguales en todos los individuos normales de esa especie. Por tanto, los determinantes isotípicos son, por definición, reconocidos por los anticuerpos de una especie distinta (sueros heterólogos), pero no por los anticuerpos de la misma especie (sueros homólogos). Hay cinco isotipos de cadenas pesadas (M, G, A, D, E) y dos isotipos de cadenas ligeras (κ, λ). Los *alotipos* son determinantes específicos que reflejan las pequeñas diferencias constantes que presentan los individuos de la misma especie en las secuencias de aminoácidos de las inmunoglobulinas, por lo demás similares. Esas diferencias están determinadas por genes alélicos y, por definición, son detectadas por los anticuerpos formados por la misma especie. Los *idiotipos* son el tercer grupo de determinantes antigénicos. Son exclusivos de las moléculas elaboradas por un determinado clon de células productoras de anticuerpos. Los idiotipos están constituidos por la estructura exclusiva de la porción de la molécula que se une al antígeno.

Las moléculas de anticuerpos (fig. 136-1) están formadas por dos cadenas pesadas (peso molecular de casi 50 000) y dos cadenas ligeras (peso molecular de casi 25 000). Cada cadena consta de una porción constante (variabilidad limitada en la secuencia de aminoácidos) y una región variable (gran variabilidad de esas secuencias). Las cadenas pesadas y ligeras están unidas por puentes disulfuro y alineadas de tal forma que sus regiones variables están adosadas. La región variable constituye el sitio de reconocimiento antigénico de la molécula del anticuerpo; sus peculiares rasgos estructurales forman un conjunto especial de determinantes, o idiotipos, que son marcadores confiables de un determinado clon de células, porque cada anticuerpo es elaborado y secretado por un solo clon. Cada cadena es especificada por distintos genes, sintetizada por separado y ensamblada para formar una molécula de anticuerpo intacta después de su traducción. Dada la mecánica de los reordenamientos génicos que se necesitan para codificar las regiones variables de las inmunoglobulinas (unión VDJ en las cadenas pesadas, unión VJ en las cadenas ligeras), un determinado clon sólo reordena uno de los dos cromosomas para producir una molécula de inmunoglobulina que posee un solo isotipo de cadena ligera y un solo alotipo (exclusión alélica) (fig. 136-1). Después de la exposición al antígeno, la región variable se puede asociar al isotipo de una nueva cadena pesada (cambio de clase). Cada clon de células efectúa estos reordenamientos genéticos secuenciales de un modo exclusivo. Esto determina que cada clon produzca una sola clase de moléculas de inmunoglobulinas. La mayor parte de las células sintetiza un leve exceso de cadenas ligeras, que son secretadas como cadenas libres por las células plasmáticas y eliminadas por el riñón, aunque cada día se excretan <10 mg de esas cadenas ligeras.

El análisis electroforético permite separar los componentes de las proteínas séricas (fig. 136-2). Las inmunoglobulinas se desplazan de manera heterogénea en un campo eléctrico y forman un pico ancho en la región

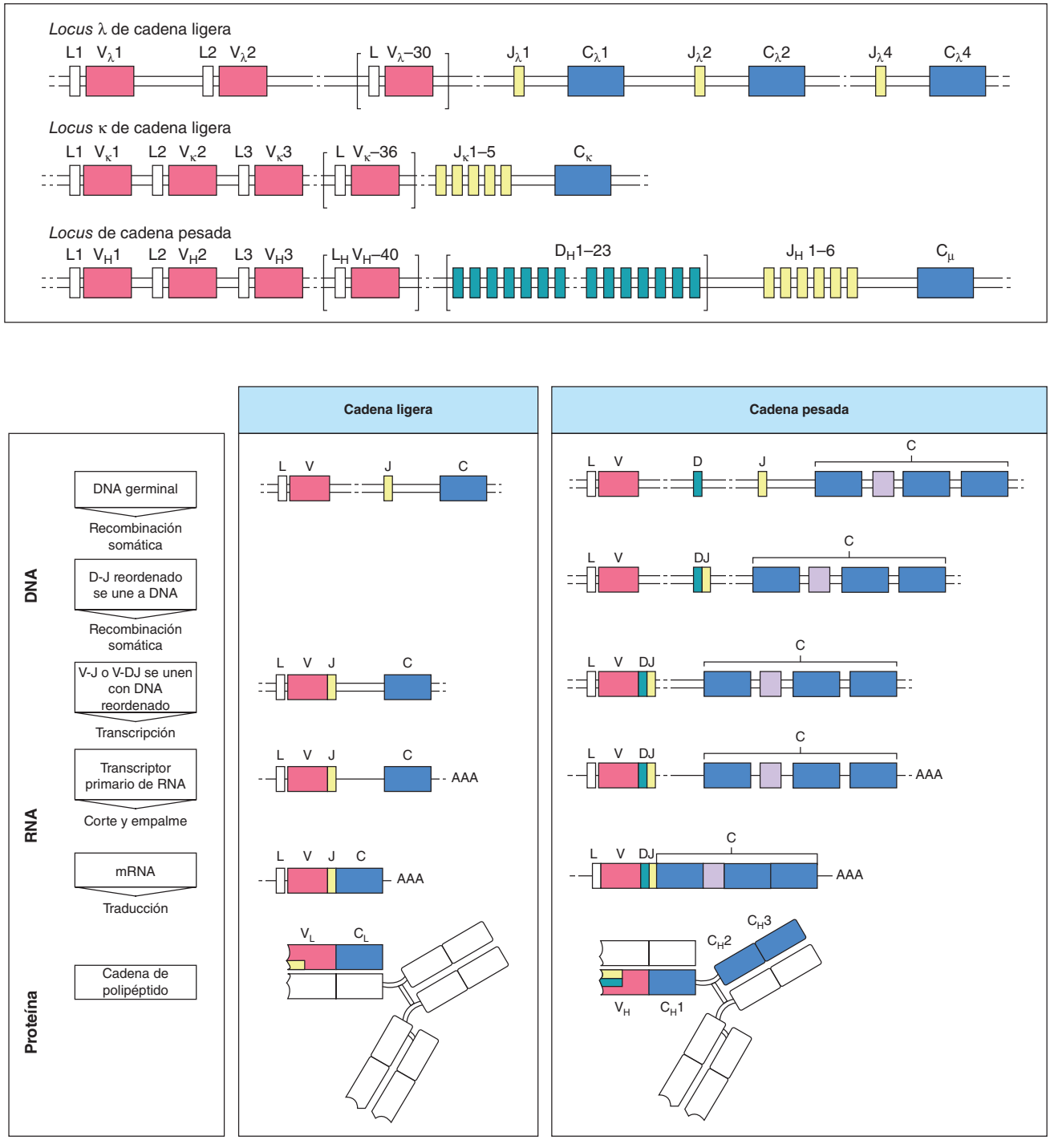


FIGURA 136-1. Aspectos genéticos de las inmunoglobulinas y relaciones de los segmentos génicos con proteínas de anticuerpos. El segmento superior de la figura es un esquema de la organización de los genes de inmunoglobulinas, λ en el cromosoma 22, κ en el cromosoma 2 y el *locus* de la cadena pesada del cromosoma 14. El *locus* de la cadena pesada tiene más de dos megabases y algunos de los segmentos del gen de la región D tienen una longitud de unas cuantas bases, de tal forma que la figura señala la relación esquemática entre los segmentos, pero no en su tamaño real. El segmento inferior de la figura indica las fases continuas desde los segmentos no contiguos de genes de líneas germinativas hasta la molécula intacta de anticuerpos. Los dos fenómenos de recombinación yuxtaponen los segmentos V/D/J o (V/J en caso de cadenas ligeras). El gen redispuesto es transcrito y el corte y empalme de RNA separa secuencias intermedias para producir un mRNA que como fase siguiente será "traducido" en una cadena ligera o pesada del anticuerpo. Los sitios del anticuerpo que se unen al antígeno (las llamadas regiones CDR3) son codificadas por los segmentos D y J de cadenas pesadas y los segmentos J de cadenas ligeras. *(Con autorización de K Murphy: Janeway's Immunobiology, 8th ed. Garland Science, 2011.)*

gamma, el cual suele aumentar en el suero de los pacientes y animales afectados por tumores de células plasmáticas. Aparece entonces en esa región un pico agudo llamado *componente M* (M, de monoclonal). Con menos frecuencia, el pico M aparece en las regiones β_2 o α_2 de las globulinas. Para que puedan detectarse con este método tiene que haber una concentración mínima de anticuerpos de 5 g/L (0.5 g/100 mL), cifra que corresponde a cerca de 10^9 células productoras del anticuerpo. Para confirmar que dicho componente M es en realidad monoclonal e investigar el tipo de inmunoglobulina, se realiza una inmunoelectroforesis, que revela una sola cadena ligera o pesada. Así pues, la inmunoelectroforesis y la electroforesis permiten realizar una valoración cualitativa y cuantitativa, respectivamente, del componente M; una vez confirmada la existencia de éste, la cantidad de inmunoglobulinas séricas de un determinado enfermo es una medida fiel de la masa tumoral, y vuelven al componente M un excelente marcador tumoral para orientar el tratamiento, aunque no es lo bastante específico como prueba de detección sistemática en pacientes asintomáticos. Además de los trastornos de las células plasmáticas, también pueden detectarse componentes M en otras neoplasias linfoides, como la leucemia

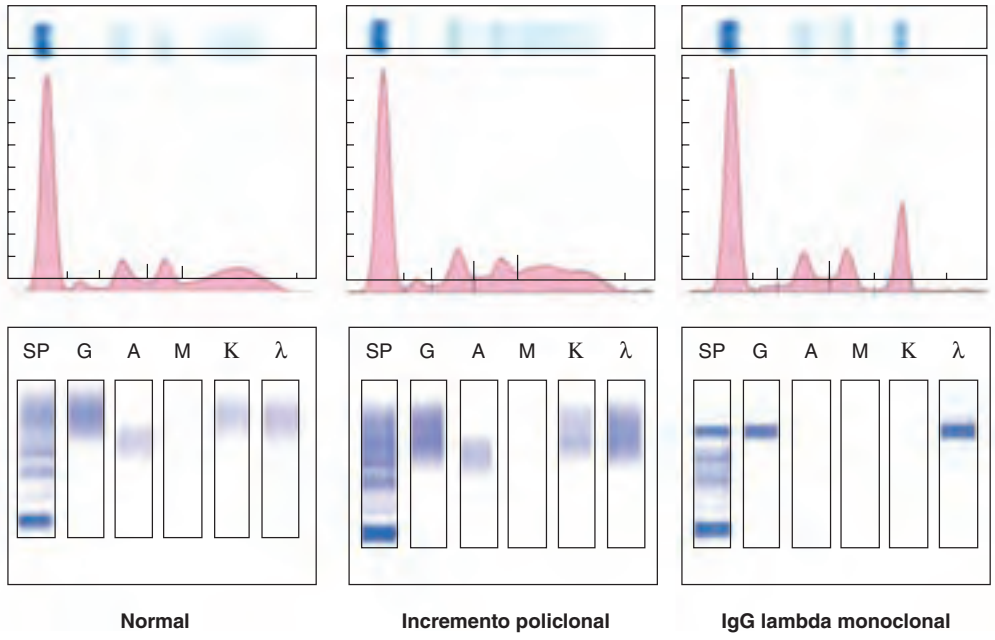


FIGURA 136-2. Patrones representativos de la electroforesis sérica e inmunofijación. Los ***recuadros de la parte superior*** representan gel de agarosa, los de la ***porción media*** corresponden al trazo densitométrico del gel y los de la ***parte inferior*** son patrones de inmunofijación. El recuadro del ***lado izquierdo*** ilustra el patrón normal de las proteínas séricas en la electroforesis. Ante el hecho de que existen numerosas inmunoglobulinas en el suero, su motilidad diversa en un campo eléctrico produce una espiga ancha. En las enfermedades que se acompañan de aumento de inmunoglobulinas policlonales, la espiga ancha es más prominente (***recuadro del medio***). En las gammapatías monoclonales, el predominio de un producto de una sola célula produce una espiga similar a una "torre de iglesia", casi siempre en la región de la globulina γ (***recuadro del lado derecho***). La inmunofijación (***recuadro inferior***) identifica el tipo de inmunoglobulina. Por ejemplo, el incremento normal y policlonal de inmunoglobulinas no produce bandas distintas; sin embargo, el ***recuadro del lado derecho*** muestra bandas definidas en los carriles de la IgG y la proteína lambda, lo que confirma la presencia de proteína monoclonal IgG lambda. *(Por cortesía de Dr. Neal I. Lindeman, con autorización.)*

linfocítica crónica y los linfomas de linfocitos B o T; en neoplasias no linfoides, como la leucemia mieloide crónica, el cáncer de mama o de colon; en enfermedades no tumorales diversas como la sarcoidosis, enfermedades parasitarias, de Gaucher y la piodermia gangrenosa, y en una serie de procesos autoinmunitarios como la artritis reumatoide, la miastenia grave y la enfermedad por crioaglutininas. También se observan proteínas monoclonales en personas con inmunodeficiencia después de trasplante de órganos, y en contadas ocasiones, del trasplante alógeno. Cuando menos dos dermatosis muy raras como son el liquen mixedematoso (o mucinosis papulosa) y el xantogranuloma necrobiótico, se asocian a una gammapatía monoclonal. En la mucinosis papulosa se deposita IgG fuertemente catiónica en la dermis de los pacientes; es posible que dicha especificidad por un órgano refleje la especificidad que posee el anticuerpo por algún componente antigénico de la dermis. El xantogranuloma necrobiótico es una infiltración histiocítica de la piel, por lo común de la cara, que origina nódulos rojos o amarillos que a veces se agrandan y adoptan la forma de placas. Cerca de 10% evoluciona hasta producir mieloma. Cerca de 5% de los pacientes con neuropatía sensitivomotora también tiene paraproteínas monoclonales.

En los trastornos de las células plasmáticas, la naturaleza del componente M es variable. Puede ser una molécula de anticuerpo intacta de cualquier subclase de cadena pesada, o bien ser un anticuerpo alterado o un fragmento del mismo. Pueden formarse sólo cadenas ligeras o cadenas pesadas. En algunos tumores de células plasmáticas, como los plasmocitomas extramedulares u óseos solitarios, el componente M aparece sólo en menos de 33% de los pacientes. En casi 20% de mielomas se producen sólo cadenas ligeras que a menudo se excretan por la orina como proteína de Bence Jones. La frecuencia de los mielomas con una determinada clase de cadena pesada es, en términos generales, proporcional a la concentración de esa cadena en el suero y, por tanto, los mielomas IgG son más frecuentes que los mielomas IgA e IgD. En cerca de 1% de los pacientes con mieloma se observa gammapatía biclonal o triclonal.

MIELOMA MÚLTIPLE

DEFINICIÓN

El mieloma múltiple constituye una proliferación maligna de las células plasmáticas derivadas de un solo clon. El tumor, sus productos y la respuesta del hospedador a ellos ocasionan diversos trastornos funcionales orgánicos y síntomas como dolores óseos o fracturas, insuficiencia renal, predisposición a infecciones, anemia, hipercalciemia y, en ocasiones, trastornos de la coagulación, síntomas neurológicos y manifestaciones vasculares de hiperviscosidad.

ETIOLOGÍA

Se desconoce la causa del mieloma. Este tumor aparece con mayor frecuencia en los individuos expuestos a la radiación de las ojivas nucleares durante la Segunda Guerra Mundial, después de 20 años de latencia. El mieloma se ha observado con más frecuencia de la esperada entre campesinos, carpinteros, curtidores de piel y los que tienen contacto con productos del petróleo. En pacientes de mieloma se han detectado diversas alteraciones cromosómicas: hiperdiploidía, deleciones 13q14, traslocaciones t (11;14) (q13;q32) (t/4;14) (t16:q32) y, t(14;16) y deleciones 17p13. Las pruebas tienen gran peso en el sentido en que los errores en la recombinación por recambio (el mecanismo genético para cambiar el isotipo de la cadena pesada de anticuerpos) participan en el proceso de transformación. Sin embargo, no se identifica una vía patógena molecular común. Los estudios de secuencias de genoma no han identificado mutación recurrente alguna con frecuencias >20%; las mutaciones *N-ras, K-ras* y *B-raf* son las más comunes y aparecen en combinación en más de 40% de los pacientes. Hay datos de grupos complejos de variantes subclonales en el diagnóstico que con el paso del tiempo adquieren mutaciones adicionales que denotan la evolución genómica que impulsa la evolución de la enfermedad. El fenómeno neoplásico en el mieloma puede abarcar células en etapa más temprana de la diferenciación de linfocitos B que en la de plasmacitos. La interleucina (IL-6) pudiera intervenir para "impulsar" la proliferación de células de mieloma. Sigue siendo difícil diferenciar entre los plasmacitos benignos y los malignos, con base en criterios morfológicos, en todos los casos, salvo unos cuantos **(fig. 136-3)**.

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

En el año 2014 se diagnosticaron en Estados Unidos 24 050 casos de mieloma, y 11 090 personas fallecieron a consecuencia de esta enfermedad. La incidencia del mieloma aumenta con la edad. La mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 70 años. Es un proceso poco común en menores de 40 años. Afecta un poco más a varones que a mujeres, e incide dos veces más en personas de raza negra que en caucásicos. El mieloma

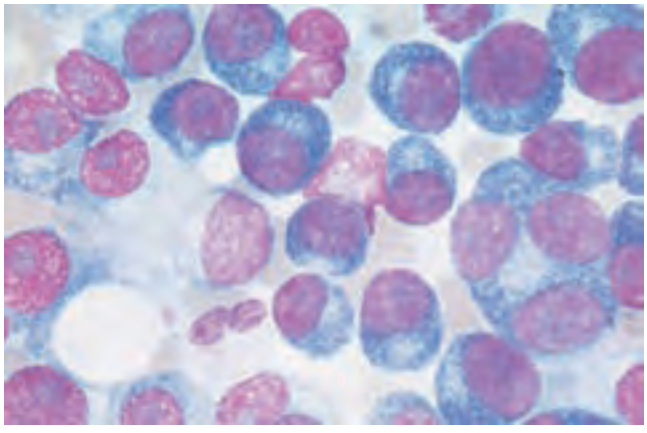


FIGURA 136-3. Mieloma múltiple (médula). Las células muestran las características morfológicas típicas de las células plasmáticas, que son células redondas u ovales con un núcleo excéntrico compuesto de cromatina vastamente agrupada, un citoplasma densamente basófilo y una zona perinuclear clara que contiene el aparato de Golgi. Se observan células plasmáticas malignas binucleadas y multinucleadas.

representa alrededor de 1.3% de todas las neoplasias en la raza blanca y de 2% en la raza negra, 13% de todos los cánceres hematológicos en caucásicos y 33% en personas de raza negra.

CONSIDERACIONES GLOBALES

La incidencia del mieloma alcanza su máximo en los estadounidenses de raza negra y habitantes de las islas del Pacífico; la tasa es intermedia en europeos y sujetos de raza blanca estadounidenses y mínima en países en desarrollo, incluidos los de Asia. La mayor incidencia en países más desarrollados puede ser consecuencia de una combinación de esperanza más larga de vida y mayor vigilancia médica. En otros grupos étnicos, como hawaianos, latinos, mujeres de origen hispano, indios estadounidenses de Nuevo México y nativos de Alaska, la incidencia es mayor en comparación con estadounidenses caucásicos en la misma área geográfica. Las poblaciones china y japonesa tienen mayor incidencia que las de raza blanca. En la región del Mediterráneo prevalece la enfermedad inmunoproliferativa de intestino delgado, con enfermedad de cadenas pesadas α. Pese a las diferencias en la prevalencia, las características, la respuesta al tratamiento y el pronóstico del mieloma son similares en todo el mundo.

PATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las células del mieloma múltiple (MM) se unen por medio de moléculas de adhesión en la superficie, a células de estroma de médula ósea (BMSC, *bone marrow stromal cell*) y a la matriz extracelular (ECM, *extracelular matrix*), que incita la proliferación de células MM y su supervivencia, resistencia a fármacos y migración en el entorno de la médula ósea **(fig. 136-4)**. Estos efectos son causados por la unión directa con células MM y BMSC y la inducción de algunas citocinas como IL-6 y los factores de crecimiento 1 similares a la insulina (IGF-1, *insulin-like growth factor-1*), endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) y el derivado de células de estroma (SDF, *stromal cell-derived growth factor*)-1α. El crecimiento, la resistencia a fármacos y la migración son mediados por la proteína cinasa mediada por Ras/Raf/mitógeno, por fosfatidilinositol 3-cinasa (*phosphatidylinositol 3-kinase*, PI3-K)/Akt y la proteína cinasa C que envía señales para iniciar cascadas, respectivamente.

El síntoma más frecuente del mieloma es el dolor óseo y ocurre en casi 70% de los casos. A diferencia del dolor de las metástasis carcinomatosas, que suelen empeorar por la noche, el del mieloma se desencadena con los movimientos. Un dolor localizado y persistente en un paciente con mieloma suele indicar una fractura patológica. Las lesiones óseas del mieloma las ocasiona la proliferación de las células tumorales y la activación de los osteoclastos que destruyen el hueso. Los osteoclastos reaccionan a la administración de los llamados factores activadores de osteoclastos (OAF, *osteoclast activating factors*) que son sintetizados por las células de mieloma (la actividad de dichos factores puede ser mediada por algunas citocinas, como IL-1, linfotoxina, VEGF, ligando del activador del receptor de NF-κB [RANK, *receptor activator of NF-κB*], factor inhibidor macrofágico [MIP, *macrophage inhibitory factor*]-1α y factor de necrosis tumoral [TNF, *tumor necrosis factor*]). Las lesiones óseas son de naturaleza lítica y rara vez se acompañan de formación osteoblástica de hueso nuevo debido a que es suprimida por la proteína de dickhoff-1 (DKK-1) producida por las células de mieloma. Por tanto, la gammagrafía ósea tiene menos valor diagnóstico que las radiografías simples. La osteólisis causa una cuantiosa movilización del calcio óseo, y el cuadro clínico puede estar dominado por las complicaciones graves de la hipercalcemia aguda y crónica (véase más adelante en este capítulo). Las lesiones óseas localizadas pueden aumentar de tamaño hasta el punto de aparecer tumoraciones palpables, en especial en el cráneo **(fig. 136-5)**, clavículas y esternón; los colapsos vertebrales pueden causar síntomas de compresión de la médula espinal. El siguiente problema clínico que se observa con más frecuencia en los pacientes con mieloma es la predisposición a infecciones bacterianas. Las más habituales son la neumonía y la pielonefritis, y los microorganismos patógenos más habituales son *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus* y *Klebsie-*

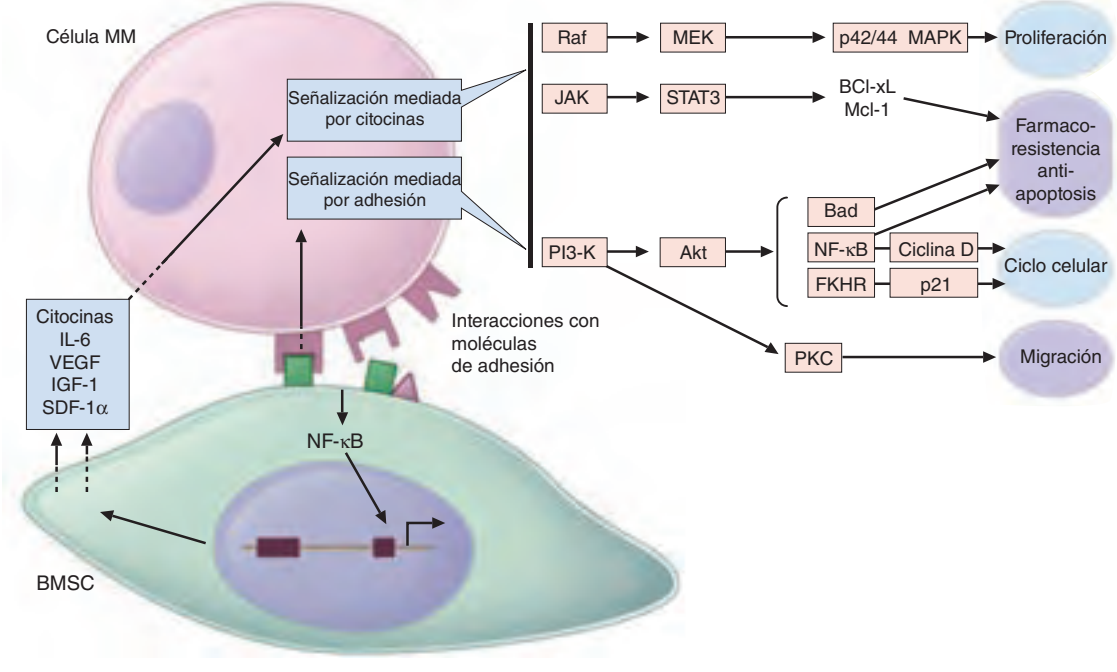


FIGURA 136-4. Patogenia del mieloma múltiple. Las células del mieloma múltiple interactúan con las células del estroma de la médula ósea y las proteínas de la matriz extracelular por medio de moléculas de adhesión, lo que desencadena la señalización mediada por la adhesión, así como la producción de citocinas. Este fenómeno desencadena la señalización mediada por citocinas que tienen efectos de crecimiento, supervivencia y antiapoptósicos, además de la aparición de farmacorresistencia.

FIGURA 136-5. Lesiones óseas en el mieloma múltiple. El cráneo muestra las típicas lesiones en sacabocado, características del mieloma múltiple. La imagen representa una lesión osteolítica pura con poca o ninguna actividad osteoblástica. *(Por cortesía de la Dra. Geraldine Schechter, con autorización.)*

lla pneumoniae en los pulmones, y *Escherichia coli* y otras bacterias gramnegativas en el aparato urinario. En casi 25% de los pacientes, las primeras manifestaciones son las infecciones recidivantes, y más de 75% de los sujetos padece una infección grave en algún momento de la evolución de la enfermedad. Los factores que favorecen la predisposición a las infecciones son diversos: en primer lugar, los pacientes con mieloma tienen hipogammaglobulinemia difusa si se excluye el componente M. La hipogammaglobulinemia está relacionada con la menor producción y la mayor destrucción de los anticuerpos normales. Además, algunos pacientes generan una población de células reguladoras circulantes en respuesta al mieloma que son capaces de suprimir la síntesis de los anticuerpos normales. En el caso del mieloma IgG, los anticuerpos IgG normales se destruyen con más rapidez de la normal porque el catabolismo de los anticuerpos IgG varía directamente con su concentración sérica. El gran componente M da lugar a tasas catabólicas fraccionadas de 8 a 16% en lugar de 2% normal. Estos pacientes tienen respuestas de anticuerpos muy insuficientes, en especial frente a los antígenos de tipo polisacárido, como los que existen en las paredes de las células bacterianas. La mayor parte de las pruebas utilizadas para medir la función de los linfocitos T son normales en el mieloma, pero puede haber un descenso de un subgrupo de linfocitos CD4+. Los granulocitos contienen poca lisozima, y la migración leucocítica es más lenta de lo normal en los individuos con mieloma, quizá como resultado de algún producto del tumor. También hay varias anomalías en las funciones del complemento en los pacientes con mieloma. Todos estos factores contribuyen a la deficiencia inmunitaria de estos enfermos. Algunos fármacos de uso común como la dexametasona suprimen las respuestas inmunitarias e incrementan la susceptibilidad a la infección, y el bortezomib predispone a la reactivación del herpesvirus.

Aparece insuficiencia renal en 25% de los individuos con mieloma, y en más de la mitad se descubre alguna afectación renal. Hay muchos factores que la favorecen. La hipercalcemia es la causa más frecuente de insuficiencia renal, pero también contribuyen el depósito de sustancia amiloide en los glomérulos, la hiperuricemia, infecciones repetidas, uso frecuente de antiinflamatorios no esteroideos para aliviar el dolor, uso de medios de contraste yodados para estudios de imágenes, bisfosfonatos y, en ocasiones, la infiltración del riñón por las células mielomatosas. Sin embargo, son casi constantes las lesiones tubulares asociadas a la excreción de cadenas ligeras. En condiciones normales, las cadenas ligeras filtradas por los glomérulos se reabsorben en los túbulos y se catabolizan en ellos. Si la oferta de cadenas ligeras a los túbulos aumenta, la sobrecarga de estas proteínas produce lesiones de las células tubulares, ya sea por acción tóxica directa de las cadenas ligeras o, en forma indirecta, por la liberación de enzimas lisosómicas intracelulares. La primera manifestación de esta lesión tubular es el síndrome de Fanconi del adulto (una acidosis tubular proximal renal de tipo 2) que cursa con aumento de las pérdidas urinarias de glucosa y aminoácidos, más un defecto de la capacidad del riñón para acidificar y concentrar la orina. La proteinuria no se acompaña de hipertensión y casi todas las proteínas son cadenas ligeras. En general, la orina contiene poca albúmina, porque la función glomerular suele ser normal. Cuando hay lesiones glomerulares, también se observa proteinuria no selectiva. Los individuos con mieloma tienen también un menor desequilibrio aniónico [es decir, $Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$] porque el componente M es catiónico e induce la retención de cloruro. Esto suele acompañarse de una hiponatremia que se considera de naturaleza artificial (pseudohiponatremia) porque cada volumen de suero contiene menos agua como consecuencia de la mayor cantidad de proteínas. La disfunción renal causada por la enfermedad de depósito de cadenas ligeras, la nefropatía por cilindros de las mismas cadenas y la amiloidosis, son en parte reversibles con tratamiento eficaz. Los individuos con mielomas, si se deshidratan, son susceptibles a presentar insuficiencia renal aguda.

Cerca de 80% de los pacientes con mieloma padece anemia normocítica y normocrómica. Por lo general es secundaria a la sustitución de la médula sana por las células neoplásicas cada vez más abundantes, a la inhibición de la hematopoyesis por factores elaborados por el tumor y a la reducción de la producción renal de eritropoyetina. Además, puede haber una ligera hemólisis que contribuye a la anemia. Un porcentaje de pacientes mayor del esperado tiene anemia megaloblástica por déficit de folatos o por déficit de vitamina B_{12}. Tanto la granulocitopenia como la trombocitopenia son muy raras, con excepción de los casos en que son inducidas por el tratamiento. Se observan a veces anomalías de coagulación por la imposibilidad de las plaquetas recubiertas de anticuerpos para funcionar de manera apropiada; por la interacción del componente M con los factores de coagulación I, II, V, VII u VIII; por la presencia de anticuerpos contra factores de coagulación, o por el daño del endotelio por amiloide. También ocurre trombosis venosa profunda con el uso de talidomida, lenalidomida o pomalidomida en combinación con dexametasona. Si el componente M forma crioglobulinas, pueden aparecer alteraciones circulatorias y el fenómeno de Raynaud, y de acuerdo con las propiedades físicas del componente M (sobre todo con las paraproteínas IgM, IgG3 e IgA) pueden aparecer síndromes de hiperviscosidad. La hiperviscosidad se define en función de la viscosidad relativa del suero en comparación con la del agua. Normalmente, la viscosidad relativa del suero es de 1.8 (es decir, el suero es casi dos veces más viscoso que el agua). Los síntomas de hiperviscosidad aparecen en un nivel superior al de 4 centipoises (cP), nivel que se alcanza por lo común con concentraciones de paraproteína de casi 40 g/L (4 g/100 mL), correspondiente a IgM; 50 g/L (5 g/100 mL) en lo que toca a IgG3 y 70 g/L (7 g/100 mL) para IgA; sin embargo, con base en las propiedades químicas y físicas de la molécula de paraproteína, en ocasiones se observa el fenómeno con menores concentraciones.

Las manifestaciones neurológicas se advierten en una minoría de pacientes, pero por lo común tienen muchas causas. La hipercalcemia puede ocasionar letargia, debilidad, depresión y confusión. La hiperviscosidad causa cefalea, fatiga, disnea, exacerbación o desencadenamiento de insuficiencia cardiaca, trastornos visuales, ataxia, vértigo, retinopatía, somnolencia y coma. Las lesiones y colapsos óseos producen a veces compresión de la médula espinal, dolores radiculares y pérdida del control esfinteriano del ano y la vejiga. La infiltración de los nervios periféricos por la sustancia amiloide puede causar el síndrome del túnel del carpo y otras mononeuropatías y polineuropatías sensitivomotoras. La neuropatía de la gammapatía monoclonal de importancia incierta (MGUS, *monoclonal gammopathy of undetermined significance*) y el mieloma son con más frecuencia sensitivos que motores y se acompañan de IgM más que de otros isotipos. En >50% de personas con neuropatía, la proteína monoclonal IgM se orienta contra la globulina que acompaña a la mielina (MAG; *myelin-associated globulin*). Asimismo, la neuropatía sensitiva es un efecto secundario de la talidomida y el bortezomib.

Gran parte de las manifestaciones clínicas del mieloma, como la compresión medular, las fracturas patológicas, la hiperviscosidad, la septicemia y la hipercalcemia, pueden dar lugar a cuadros de urgencia médica. A pesar de la amplia distribución de las células plasmáticas en el organismo, la expansión del tumor predomina en el hueso y la médula ósea y por razones desconocidas raras veces causa un aumento de tamaño del tejido linfático del bazo, los ganglios linfáticos y el intestino.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

Para establecer el diagnóstico de mieloma debe ocurrir plasmacitosis medular (>10%), un componente M en suero, orina o en ambos líquidos, y daño terminal de órgano detallado en el **cuadro 136-1**. Los plasmacitos de médula ósea son CD138, y muestran una cadena ligera positiva kappa o lambda monoclonal. Los diagnósticos diferenciales principales en los pacientes con mieloma son MGUS y mieloma múltiple latente (SMM, *smoldering multiple mieloma*). Estas últimas son mucho más frecuentes que el mieloma; afectan a 1% de la población >50 años e incluso a 10% de individuos >75 años. En el cuadro 136-1 se describen criterios diagnósticos para

CUADRO 136-1 Criterios diagnósticos del mieloma múltiple, variantes de mieloma y gammapatía monoclonal de importancia incierta

Gammapatía monoclonal de importancia incierta (MGUS)
Proteína M en suero <30 g/L
Células plasmáticas clonales en médula ósea <10%
No hay manifestaciones de otros trastornos proliferativos de linfocitos B
No hay deterioro de órganos o tejidos vinculados con mieloma (no hay daño de órgano terminal, ni lesiones óseas)[a]
Mieloma múltiple asintomático (mieloma latente)
Proteína M en suero ≥30 g/L *y/o*
Plasmocitos clonales de médula ósea ≥10%
No hay lesión de órganos o tejidos por el mieloma (no hay daño de órgano terminal, ni lesiones óseas)[a] o síntomas
Mieloma múltiple sintomático
Proteína M en suero, orina o ambos líquidos
Plasmocitos[b] o plasmocitoma (clonales) de médula ósea
Deterioro de órganos o tejidos por mieloma (daño de órgano terminal, incluidas lesiones óseas)
Mieloma no secretor
No hay proteína M en suero, en orina o en ambos líquidos, con la inmunofijación
Plasmocitosis clonal de médula ósea ≥10% o plasmocitoma
Lesión de órganos o tejidos por mieloma (daño de órgano terminal, incluidas lesiones óseas)[a]
Plasmocitoma óseo solitario
No hay proteína M en suero, orina o ambos líquidos[c]
Área circunscrita de destrucción de hueso por plasmocitos clonales
Médula ósea no compatible con mieloma múltiple
Resultados normales en estudios de esqueleto (y MRI de la columna y la pelvis, si se realizan)
No hay daño de órganos o tejidos (o no hay daño de órgano terminal salvo la lesión ósea solitaria)[a]
Síndrome POMS
Es importante cumplir con los cuatro criterios siguientes:
1. Polineuropatía
2. Trastorno proliferativo de plasmacitos monoclonales
3. Cualquiera de los elementos siguientes: a) lesiones osteoescleróticas; b) enfermedad de Castleman; c) concentraciones altas de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)
4. Cualquiera de los elementos siguientes: a) organomegalia (esplenomegalia), hepatomegalia o linfadenopatía); b) sobrecarga de volumen extravascular (edema, derrame pleural o ascitis; c) endocrinopatías (de suprarrenales, tiroides, hipófisis, gónadas, paratiroides y páncreas); d) cambios cutáneos, hiperpigmentación, hipertricosis, hemangiomas glomeruloides, plétora, acrocianosis, hiperemia y palidez de uñas) e); papiledema; f) trombocitosis/policitemia[d]

[a] Daño de órgano o tejido por mieloma (daño de órgano terminal) (ROTI): aumentos de las concentraciones de calcio: calcio sérico >0.25 mmol/L por arriba del límite superior de lo normal o >2.75 mmol/L; insuficiencia renal; creatinina >173 mmol/L; anemia: hemoglobina 2 g/100 mL por debajo del límite inferior de lo normal, o hemoglobina <10 g/100 mL; lesiones óseas, lesiones osteolíticas u osteoporosis con fracturas por compresión (MRI o CT pueden esclarecer el problema); otros aspectos sintomáticos incluyen hiperviscosidad, amiloidosis, infección bacteriana recurrente (más de dos episodios en 12 meses). [b] Si se practica citometría de flujo, muchas de las células plasmáticas (>90%) mostrarán un fenotipo "neoplásico". [c] A veces está presente un componente M pequeño. [d] Estos signos no deben provenir de otras causas ni deben mostrar relación cronológica mutua.

Abreviatura: POEMS, polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios cutáneos.

MGUS, mieloma latente y mieloma. Si bien cerca de 1% anual de los pacientes con MGUS finalmente padece mieloma, todos los mielomas son precedidos por MGUS. Factores que se acompañan de una mayor incidencia de progresión de MGUS hasta llegar al mieloma son pertenecer a un subtipo diferente de IgG, razón anormal de cadena ligera libre lambda/kappa, y M sérica >15 g/L (1.5 g/100 mL).

La ausencia de las tres manifestaciones permite anticipar una posibilidad de 5% de evolución, en tanto que MGUS tiene mayor riesgo con la presencia de éstas y anticipa una posibilidad de evolución de 60% en el transcurso de 20 años. Las características que explican el mayor riesgo de evolución desde SMM a MM son plasmacitosis de médula ósea >10%; anomalía de la razón de la cadena ligera kappa anormal/lambda libre y proteína sérica >30 g/L (3 g/100 mL). Los pacientes que muestran sólo una de estas tres características tienen posibilidad de 25% de evolucionar y llegar a MM en cinco años, en tanto que los enfermos con SMM de alto riesgo con las tres características tienen una posibilidad de evolución de 76%. Hay dos variantes importantes del mieloma, el plasmocitoma óseo solitario y el plasmocitoma extramedular. Ambas se acompañan de un componente M en <30% de los casos, pueden afectar a individuos más jóvenes y tienen una mediana de supervivencia ≥10 años. El plasmocitoma óseo solitario es una lesión osteolítica única sin plasmocitosis medular. Los plasmocitomas extramedulares suelen afectar al tejido linfoide submucoso de la nasofaringe o los senos paranasales sin que exista plasmocitosis medular. Ambas formas del tumor son muy sensibles a la radioterapia local. Si hay un componente M, debe desaparecer después del tratamiento. Los plasmocitomas óseos solitarios pueden reaparecer en otros sitios del esqueleto o evolucionar hacia un mieloma. Es raro que los plasmocitomas extramedulares reincidan o progresen hacia este cuadro.

La valoración clínica de los pacientes con mieloma incluye exploración física cuidadosa en busca de dolor óseo a la palpación y tumoraciones. Las radiografías de tórax y huesos pueden indicar la presencia de lesiones líticas u osteopenia difusa. La MRI es un método sensible para corroborar la compresión de médula o raíces nerviosas en individuos con síndromes dolorosos. En las biometrías hemáticas completas puede encontrarse anemia, y la velocidad de eritrosedimentación está elevada. Un número muy escaso (cerca de 1%) de pacientes tiene leucemia de células plasmáticas, con >2 000 células/μL. Esto ocurre con una frecuencia desproporcionadamente alta en los mielomas IgD (12%) e IgE (25%). Puede haber concentraciones séricas altas de calcio, nitrógeno ureico, creatinina y ácido úrico. La electroforesis de las proteínas y la medición de las inmunoglobulinas séricas sirven para detectar y caracterizar los picos M, junto con la inmunoelectroforesis, que es muy sensible para identificar las concentraciones bajas de los componentes M que no se descubren con la electroforesis de las proteínas. Es necesario analizar una muestra de orina de 24 h para medir la excreción de proteínas Bence Jones. La fosfatasa alcalina sérica suele ser normal a pesar de la extensa afectación ósea, debido a la falta de actividad osteoblástica. También es importante cuantificar la microglobulina β_2 sérica (véase más adelante en este capítulo).

El componente M del suero es IgG en 53% de los casos, IgA en 25% e IgD en 1% de los casos; 20% de los pacientes sólo tiene cadenas ligeras en el suero y la orina. Las tiras reactivas para detectar la proteinuria no sirven para identificar las cadenas ligeras, y la prueba del calor para detectar la proteína de Bence Jones arroja resultados falsos negativos en cerca de 50% de los enfermos con mieloma de cadenas ligeras. En menos de 1% de los casos no se encuentra componente M; suelen ser pacientes con mielomas de cadenas ligeras, pero sin que haya excreción de esas cadenas en la orina por haberse catabolizado en el riñón. En la mayoría de estos pacientes, ahora es posible detectar las cadenas ligeras libres por medio de un análisis en suero. El mieloma IgD también puede manifestarse con enfermedad de cadenas ligeras. Hay dos tercios de pacientes con componente M en el suero que tienen también cadenas ligeras en la orina. El isotipo de estas cadenas puede influir en la supervivencia. Los enfermos que secretan cadenas ligeras lambda tienen una supervivencia total mucho más breve que quienes secretan cadenas ligeras kappa. No se sabe si esto se debe a algún determinante de la proliferación celular importante en términos genéticos o a que las cadenas ligeras lambda producen tal vez lesiones renales y sustancia amiloide con más frecuencia que las cadenas ligeras kappa. Se desconoce si la causa es algún factor genético importante que determina la proliferación celular o que las cadenas ligeras lambda son más propensas a causar daño renal y formar amiloide que las cadenas ligeras kappa. El isotipo de las cadenas pesadas puede influir también en el tratamiento del paciente. Alrededor de 50% de los casos con paraproteína IgM tienen hiperviscosidad, algo que sólo ocurre en 2 a 4% de los pacientes con componentes M de tipo IgA e IgG. Entre los mielomas IgG, la variedad IgG3 es la que tiene más tendencia a formar agregados dependientes de la concentración y la temperatura, motivo por el cual produce hiperviscosidad y crioaglutinación con concentraciones séricas menores.

PRONÓSTICO

La microglobulina β_2 sérica es el factor de predicción más poderoso para pronosticar la supervivencia y sustituye a la estadificación. La microglobulina β_2 es una proteína con peso molecular de 11 000 y homologías con la región constante de inmunoglobulinas que corresponde a la cadena ligera de los antígenos mayores de histocompatibilidad clase I (HLA -A, -B, -C) sobre la superficie de cada célula. Los pacientes con una concentración de microglobulina β_2 <0.004 g/L tienen una supervivencia promedio de 43 meses y cuando la concentración es >0.004 g/L, ésta se reduce a sólo 12 meses. La combinación de las concentraciones séricas de microglobulina β_2 y albú-

CUADRO 136-2 Estratificación de riesgos en el mieloma

Anomalías cromosómicas		
Método	**Riesgo estándar (80%) (supervivencia esperada, 6-7+ años)**	**Riesgo alto (20%) (supervivencia esperada 2-3 años)**
Cariotipo	No hay aberración cromosómica	Cualquier anomalía del cariotipo corriente
FISH	t(11;14)	Del(17p)
	t(6:14)	t(4:14)
	Del(13)	t(14:16)
		t(14;20)

Sistema Internacional de Estadificación		
	Estadio	**Mediana de supervivencia en meses**
β_2M <3.5, alb ≥3.5	I (28%)[a]	62
β_2M <3.5, alb <3.5 *o* β_2M = 3.5-5.5	II (39%)	44
β_2M >5.5	III (33%)	29

Otros elementos que sugieren enfermedad de alto riesgo:
- Leucemia *de novo* de plasmacitos
- Enfermedad extramedular
- Mayor nivel de lactato deshidrogenasa (LDH)
- Perfil de expresión génica de alto riesgo

[a] Porcentaje de pacientes existentes en cada estadio.

Abreviaturas: β_2M, microglobulina β_2 sérica en mg/L; alb, albúmina sérica en g/100 mL; FISH, hibridación *in situ* fluorescente.

mina constituyen la base del *International Staging System* (ISS) en tres estadios **(cuadro 136-2)** que pronostica la supervivencia. Con el tratamiento en dosis grandes y los fámacos más nuevos, por medio del sistema de estadificación de Durie-Salmon es posible anticipar los resultados, y de este modo, no se usa ya. El elevado índice de "marcado", los plasmacitos circulantes, el estado funcional y las concentraciones altas de lactato deshidrogenasa también se acompañan de mal pronóstico.

Otros factores que influyen en el pronóstico son la presencia de anomalías citogenéticas e hipodiploideía por cariotipo; hibridación *in situ* fluorescente (FISH) que identifica la deleción 17p de cromosoma y traslocaciones t (4;14) 14;16 y t14;20. La deleción del cromosoma 13q en pocas personas, que se consideró como elemento que anticipaba un mal pronóstico, no constituye un elemento de anticipación después del uso de fármacos nuevos. Los perfiles de micromatriz multigénica y la hibridación genómica comparativa han sentado las bases de sistemas de estadificación pronostica basados en RNA y DNA, respectivamente. El sistema ISS, junto con cambios citogenéticos, es el método más usado para valorar el pronóstico (cuadro 136-2).

TRATAMIENTO MIELOMA MÚLTIPLE

No está indicada intervención específica alguna en sujetos con MGUS. Las visitas de vigilancia una vez al año o con mayor frecuencia son adecuadas excepto en MGUS de mayor riesgo, en que hay que repetir cada seis meses la electroforesis de proteínas séricas, la biometría hemática, la medición de creatinina y de calcio. El individuo con MGUS y polineuropatía grave se considera como elegible para intervención terapéutica si se puede suponer una relación causal, en caso de no haber otras causas posibles de neuropatías. El tratamiento incluye plasmaféresis y a veces rituximab en pacientes de MGUS por IgM, o el tratamiento similar al de mieloma en los que tienen enfermedad por IgG o IgA. En promedio, 10% de personas con mieloma están asintomáticas (SMM) y muestra evolución indolente y sólo una progresión muy lenta de la enfermedad en el curso de muchos años. En este tipo de enfermos no está indicada intervención terapéutica alguna, aunque la intervención temprana con lenalidomida y dexametasona puede evitar la progresión de SMN de alto riesgo, a la forma activa de MM. En la actualidad, las personas con SMM sólo necesitan tratamiento antineoplásico cuando la enfermedad genera síntomas y aparece anemia, hipercalcemia, lesiones osteolíticas progresivas, disfunción renal o infecciones repetitivas. Cabe esperar que los individuos con plasmacitomas óseos solitarios y plasmacitomas intramedulares puedan durante largo tiempo sobrevivir la enfermedad en forma asintomática después de radioterapia local con dosis aproximada de 40 Gy. Existe una baja incidencia de afectación medular oculta en pacientes de plasmacitoma óseo solitario; tales personas se identifican usualmente porque el componente disminuye con lentitud o desaparece en los comienzos sólo para reaparecer después de unos meses. Los pacientes de este tipo reaccionan satisfactoriamente al tratamiento sistémico.

Las personas con mieloma sintomático o progresivo o ambos, necesitan intervenciones terapéuticas. En términos generales, este tratamiento es de dos clases: tratamiento sistémico para controlar la progresión del mieloma y medios de apoyo sintomáticos para evitar complicaciones graves por la enfermedad. El tratamiento puede prolongar en forma significativa la supervivencia y mejorar la calidad de vida en los individuos con mieloma.

El tratamiento del mieloma incluye un régimen de inducción inicial seguido de fases de consolidación, mantenimiento o ambas, y en la evolución ulterior, iniciar medidas contra la recidiva de la enfermedad. El tratamiento depende en parte de la edad y cuadros patológicos coexistentes del paciente que a veces afectan su capacidad de soportar el tratamiento en altas dosis y el trasplante.

La talidomida (200 mg al día) en combinación con la dexametasona, genera respuesta en 66% de sujetos con MN recién diagnosticada. Más adelante, la lenalidomida (25 mg/día en los días 1-21 cada cuatro semanas) derivado inmunomodulador de la talidomida y el bortezomib (1.3 mg/m^2 en los días 1, 4, 8 y 11 cada tres semanas), inhibidor de proteasoma, combinado cada uno con dexametasona (40 mg una vez cada semana), generaron tasas altas de respuesta (>80% en pacientes recién diagnosticados de MN). Como dato importante, su perfil superior en el caso de la toxicidad y su mayor eficacia hicieron que los dos fueran fármacos preferidos para el tratamiento de inducción. Los intentos de mejorar la fracción de pacientes que reaccionaron y el grado de respuesta han incluido la adición de fármacos al régimen terapéutico. Con la combinación de lenalidomida, bortezomib y dexametasona se alcanza una tasa de respuesta cercana a 100% y una de respuesta completa, de 30%, de modo que lo vuelven uno de los regímenes de inducción preferido en pacientes elegibles para trasplante. Con otras combinaciones a base de tres fármacos similares (bortezomib, talidomida y dexametasona o bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona) también se alcanza una cifra de respuesta >90%. Si se utiliza bortezomib está indicada la profilaxia contra el herpes zóster y puede disminuirse la neuropatía que ocurre con el bortezomib, por medio de su administración subcutánea y su uso con un plan posológico semanal. El uso de lenalidomida obliga a usar métodos profilácticos contra la trombosis venosa profunda (DVT; *deep vein thrombosis*), con ácido acetilsalicílico o warfarina o heparina de bajo peso molecular, si los pacientes están expuestos a un riesgo de DVT mayor. En personas que reciben lenalidomida hay que reunir en término de seis meses células madre, porque el uso ininterrumpido de tal fármaco puede deteriorar la capacidad de reunir un número adecuado de éstas. El tratamiento inicial se continúa hasta la citorreducción máxima. En personas consideradas como elegibles para trasplante, es mejor no usar productos alquilantes como el melfalán, porque dañan a las células madre y de este modo disminuye la capacidad de reunir tales células para trasplante autólogo.

En individuos que no son candidatos de trasplante por tener edad fisiológica >70 años, problemas cardiopulmonares importantes u otras enfermedades subyacentes, se consideran como tratamiento de inducción, las mismas combinaciones de dos o tres fármacos que se mencionó. En épocas pasadas se utilizaba el tratamiento con "ciclos intermitentes" (pulsos) de melfalán (agente alquilante con prednisona (MP; melfalán, 0.25 mg/kg al día y prednisona 1 mg/kg al día por cuatro días) cada cuatro a seis semanas. Sin embargo, en varios estudios se combinaron fármacos nuevos con la combinación MP y se observó una respuesta mejor y una supervivencia mayor. En individuos >65 años de edad, con la combinación de talidomida y MP (MPT) se obtiene una mayor tasa de respuesta y una mejor supervivencia global que si se administra sólo MP. Asimismo, se observó una respuesta mejor (71 frente a 35%) y supervivencia global más prolongada (supervivencia a tres años de 72 frente a 50%) con la combinación de bortezomib y MP que con la combinación MP sola. La adición de lenalidomida a MP seguida de mantenimiento con lenalidomida también prolonga más la supervivencia sin mieloma que la combinación MP sola. Estas combinaciones de fármacos nuevos con MP también han generado tasas altas de respuesta completa (MPT casi 15%; MPV casi 30%; MPR casi 20%, y MP casi 2 a 4%). Las combinaciones de MP con fármacos nuevos

constituyen una estrategia alternativa en estos pacientes, pero muchos estudios se inclinan por el tratamiento continuo a base de regímenes sin MP, por ejemplo, lenalidomina y además dexametasona, por un perfil de seguridad y de eficacia mayor a plazo más largo.

A veces, el componente M sérico mejora después que los síntomas; su descenso depende de la velocidad con que se aniquila el tumor y la velocidad catabólica fraccionada de la inmunoglobulina, que a su vez depende de la concentración sérica (para IgG). La excreción de cadenas ligeras, con una semivida funcional de unas 6 h, desciende durante la primera semana del tratamiento. Puesto que la concentración urinaria de cadenas ligeras guarda relación con la función tubular renal, no constituye una medida confiable de la destrucción de células tumorales, particularmente en pacientes con disfunción renal; sin embargo, la concentración de cadenas ligeras séricas libres mejora antes. Si bien no todos los enfermos logran una remisión completa, la respuesta clínica suele ser prolongada.

La práctica corriente en la mayoría de los pacientes elegibles incluye el tratamiento en dosis altas y la fase de consolidación/mantenimiento. Los datos de estudio con asignación al azar que comparan el tratamiento con dosis estándar y el que usa melfalán en dosis altas (HDT; *high dose-melphalan*) con el apoyo con células madre hematopoyéticas, han indicado que con HDT se logran tasas altas de respuestas globales, incluso con respuestas completas adicionales en 25 a 40% de los casos y supervivencia duradera sin evolución y de tipo global; sin embargo, muy pocos pacientes (si es que alguno, es curado) curan. A pesar de que dos HDT sucesivos (trasplantes en tándem) son más eficaces que un HDT aislado, se observan beneficios sólo en el subgrupo de pacientes en quienes no se logra una respuesta completa o parcial muy satisfactoria con el primer trasplante, situación muy rara. En un estudio con asignación al azar no fue posible demostrar diferencias significativas en cuanto a la supervivencia global cuando el trasplante se realiza poco después del tratamiento de inducción o después en una recaída. Esta información ofrece la opción de diferir el trasplante, sobre todo ahora que se dispone de más fármacos y combinaciones. Los alotrasplantes también pueden causar tasas altas de respuesta, pero la mortalidad vinculada con el tratamiento podría llegar a 40%. El alotrasplante no mieloablativo está en valoración para disminuir los efectos tóxicos y al mismo tiempo permitir un efecto del injerto inmunitario contra el mieloma mientras se evita la toxicidad.

El tratamiento de mantenimiento con dosis tradicionales y con HDT prolonga las remisiones. Los datos de dos estudios de fase 3 han mostrado mejoría en la supervivencia sin progresión, y un estudio indicó prolongación de la supervivencia global en pacientes que recibieron lenalidomida en comparación con placebo como elemento de sostén después de HDT. En personas no elegibles para trasplante, en otro estudio de fase 3, se observó prolongación de la supervivencia sin progresión, con el uso de lenalidomida como elemento de sostén después de MP, al que se agregó la administración de lenalidomida en la fase de inducción. Hay preocupación en cuanto a la mayor incidencia de segundos cánceres primarios entre personas que reciben lenalidomida como elemento de sostén, pero sus beneficios superan enormemente el riesgo de enfermedad progresiva y muerte por mieloma. En individuos con imágenes citogenéticas de alto riesgo se han combinado la lenalidomida y el bortezomib y es una combinación promisoria como elemento de sostén después del trasplante. El mieloma recidivante se trata con diversos fármacos, entre otros la lenalidomida, el bortezomib y ambos. Éstos, en combinación con dexametasona, permiten lograr una tasa de respuesta parcial incluso de 60% y otra de respuesta completa de 10 a 15% entre quienes muestran recidiva de la enfermedad. En casos de recidiva del mieloma se advierte actividad con la combinación del bortezomib y la doxorrubicina en liposomas. Con la talidomida, si no se utilizó como fármaco inicial, se puede lograr respuesta en casos resistentes. El carfilzomib, inhibidor de proteasoma de la segunda generación, y la pomalidomida, agente inmunomodulador, han resultado eficaces en MM recidivante y resistente incluso en MM insensible a la lenalidomida y el bortezomib. El melfalán en dosis altas y el trasplante de células madre, si no se utilizó antes, han tenido actividad en individuos con enfermedad resistente.

La mediana de supervivencia global de personas con mielomas es de 7 a 8+ años, y algunos subgrupos de pacientes viven en promedio 10 años. Las causas principales de muerte son mieloma progresivo, insuficiencia renal, septicemia o leucemia aguda o mielodisplasia por el tratamiento. Cerca de 25% de los enfermos muere de infarto del miocardio, neumopatía crónica, diabetes o apoplejía, todas enfermedades intercurrentes vinculadas más con la edad del grupo de pacientes que con el tumor.

Los cuidados de sostén centrados a combatir las complicaciones previsibles de la enfermedad pueden ser tan importantes como las medidas antitumorales. La hipercalcemia responde en general a los glucocorticoides, la hidratación y la natriuresis, y rara vez es necesaria la calcitonina. Los bisfosfonatos (p. ej., pamidronato, 90 mg, o zoledronato, 4 mg una vez al mes) disminuyen la resorción ósea osteoclástica y mantienen el estado funcional y la calidad de vida del paciente, reducen las complicaciones óseas y tal vez ejerzan un efecto antitumoral. Se observa osteonecrosis mandibular y disfunción renal en unos cuantos pacientes que reciben aminobisfosfonatos. Se ha sugerido el empleo de fármacos dirigidos a fortalecer el esqueleto, como los fluoruros, el calcio y la vitamina D, con o sin andrógenos, pero su eficacia no está probada. Se considera la práctica de cifoplastia o vertebroplastia en personas con colapso doloroso de vértebras. Se puede evitar el empeoramiento yatrógeno de la función renal al mantener consumo abundante de líquidos, para evitar la deshidratación e intensificar la excreción de cadenas ligeras de calcio. En caso de insuficiencia renal aguda, la plasmaféresis es casi 10 veces más eficaz para eliminar cadenas ligeras que la diálisis peritoneal; sin embargo, no hay consenso en cuanto a su utilidad para revertir la insuficiencia renal. Como dato importante, se puede obtener mejoría funcional renal en más de la mitad de los pacientes si se disminuye la carga proteínica por medio de tratamiento antitumoral eficaz con fármacos como el bortezomib. Es posible utilizar la lenalidomida en casos de insuficiencia renal, pero tal situación obliga a modificar las dosis, porque se excreta por los riñones. Se busca con detenimiento infecciones del aparato urinario y se tratan desde fecha temprana. La plasmaféresis puede ser el tratamiento más indicado contra síndromes de hiperviscosidad. El neumococo es el patógeno temible en sujetos con mieloma, pero es posible que las vacunas a base de polisacáridos de dicho germen no desencadenen una respuesta de anticuerpos. La administración profiláctica de gammaglobulina intravenosa se utiliza en caso de infecciones graves repetitivas. Quizá no esté justificada la profilaxia con antibióticos orales por largo tiempo. Los individuos en quienes aparecen síntomas neurológicos en extremidades pélvicas, dorsalgia localizada intensa o problemas con el control anal y vesical necesitan MRI de urgencia y radioterapia local y glucocorticoides si se identifica compresión medular. En personas en quienes aumenta o es importante el déficit neurológico puede ser necesaria la descompresión quirúrgica de urgencia. Muchas de las lesiones óseas mejoran con analgésicos y antineoplásicos, pero algunas que son dolorosas pueden mejorar más rápido con la radiación localizada. La anemia que surge con el mieloma puede mejorar con eritropoyetina junto con hematínicos (hierro, ácido fólico, cobalamina). Es importante identificar la patogenia de la anemia y administrar, en la medida de lo posible, el tratamiento específico.

MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

En 1948, Waldenström describió una neoplasia maligna de células linfoplasmocitoides que secretaban IgM. A diferencia del mieloma, esta enfermedad se asociaba a adenopatías y esplenomegalia, pero la principal manifestación clínica era el síndrome de hiperviscosidad. Este trastorno se parece a otras enfermedades afines, como la leucemia linfocítica crónica, el mieloma y el linfoma linfocítico. Proviene del centro posgerminal de linfocitos B, que ha experimentado mutaciones somáticas y selección antigénica en el folículo linfoide y posee las características de un linfocito B de memoria que tiene en su superficie IgM. La macroglobulinemia de Waldenström y el mieloma IgM siguen una evolución clínica similar, aunque las opciones terapéuticas son diferentes. El diagnóstico de mieloma de IgM por lo común se reserva para personas con lesiones osteolíticas e infiltrados predominantes a base de plasmocitos CD138+ en la médula ósea. Estos enfermos están expuestos a un mayor riesgo de fracturas patológicas que aquellos que tienen macroglobulinemia de Waldenström.

En WM es frecuente que el trastorno aparezca en grupos familiares, pero no hay certeza de las bases moleculares de dicha situación. En más de 90% de los pacientes de WM y en la mayoría de MGUS por IgM se observa una mutación somática peculiar en L265P MY88. La presencia de tal mutación se utiliza ahora como un procedimiento diagnóstico para diferenciar entre WM y los linfomas de zona marginal (MZL, *marginal zone linfoma*), mieloma secretor de IgM, y leucemia linfocítica crónica con diferenciación plasmacítica. La mutación anterior explica también la patogenia particular de la enfermedad con participación del receptor parecido a Toll y del receptor de interleucina I (IL-IR) cuyas señales permiten acti-

var la cinasa vinculada con IL-1R 4, y IRK1 seguida de activación del factor nuclear κβ (*NF-kappa B; nuclear factor κB*).

Esta enfermedad se parece al mieloma en que es un poco más frecuente en los varones y en que su incidencia aumenta con la edad (mediana de 64 años). En ciertos artículos se ha descrito que la IgM de algunos pacientes con macroglobulinemia puede tener especificidad para la glucoproteína asociada a la mielina (MAG, *myelin-associated glycoprotein*), proteína que está asociada a los procesos desmielinizantes del sistema nervioso periférico y que puede perderse más pronto y en mayor cuantía que otra proteína mejor conocida, la proteína básica de la mielina, en los pacientes afectados por la esclerosis múltiple. Algunos pacientes con macroglobulinemia padecen neuropatía periférica y 50% de ellos tiene anticuerpo anti-MAG. Muchas veces la neuropatía precede a la neoplasia. Se especula acerca de la posibilidad de que todo el proceso comience por una infección viral capaz de despertar la formación de unos anticuerpos que presentan reactividad cruzada con algún componente de los tejidos normales.

Al igual que el mieloma, la enfermedad afecta a la médula ósea, pero a diferencia de aquél, no produce lesiones óseas ni hipercalcemia. La médula ósea muestra una infiltración >10% con células linfoplasmacíticas (IgM+ de superficie, CD19+, CD20+ y CD22+, rara vez CD5+ pero CD10– y CD23–) y mayor número de mastocitos. Existe, como en el mieloma, un componente M en el suero >30 g/L (3 g/100 mL) pero, a diferencia del mieloma, la paraproteína IgM no se excreta por el riñón por su elevado peso molecular, y sólo cerca de 20% de pacientes excreta cadenas ligeras. Por tanto, no es frecuente la nefropatía asociada. El isotipo de las cadenas ligeras es kappa en 80% de los casos. Los pacientes presentan debilidad, fatiga e infecciones recurrentes, como los enfermos con mieloma, pero otros síntomas como epistaxis, trastornos visuales y síntomas neurológicos del tipo de la neuropatía periférica, mareos, cefalea y paresias transitorias son mucho más frecuentes en la macroglobulinemia. La exploración física revela adenopatías y esplenomegalia; en la oftalmoscopia se descubren segmentaciones vasculares con dilatación de las venas retinianas, signos característicos de los estados de hiperviscosidad. Los pacientes pueden tener una anemia normocrómica normocítica, pero la presencia de eritrocitos en pilas de monedas (*rouleaux*) y la positividad de la prueba de Coombs son mucho más frecuentes que en el mieloma. En la sangre periférica suelen observarse los linfocitos malignos. Alrededor de 10% de las macroglobulinas son crioglobulinas. Éstas son componentes M puros, no las crioglobulinas mixtas que se observan en la artritis reumatoide y otras enfermedades autoinmunitarias. Las crioglobulinas mixtas están formadas por complejos de IgM o de IgA con IgG, para los cuales son específicas. En ambos casos puede aparecer fenómeno de Raynaud y síntomas vasculares graves desencadenados por el frío, pero las crioglobulinas mixtas no suelen asociarse a neoplasias malignas. Cuando se sospecha por la anamnesis y la exploración física que un paciente tiene crioglobulinas se debe extraer sangre en una jeringa templada y llevarla al laboratorio en un recipiente con agua caliente para evitar errores en la determinación de la crioglobulina.

TRATAMIENTO MACROGLOBULINEMIA DE WALDENSTRÖM

Las manifestaciones graves de hiperviscosidad, como las alteraciones de la conciencia o las paresias, se pueden contrarrestar con rapidez mediante la plasmaféresis, debido a que 80% de la paraproteína IgM es intravascular. La mediana de supervivencia es de 50 meses, similar a la observada en el mieloma múltiple. Sin embargo, muchas personas con la macroglobulinemia de Waldenström tienen una enfermedad de evolución lenta, y no necesitan tratamiento. Los parámetros previos al tratamiento, como edad avanzada, género masculino, síntomas generales y citopenias, son los que definen a la población de riesgo.

Por lo común no se inicia el tratamiento antes de que la enfermedad genere síntomas o se observen en forma creciente anemia, hiperviscosidad, linfadenopatía o hepatoesplenomegalia. El bortezomib y la bendamustina son dos fármacos con eficacia notable en WM. Con rituximab (anti-CD20) se pueden obtener respuestas solo o en combinación con cualquiera de los dos fármacos mencionados. Con rituximab puede haber exacerbación de IgM, de modo que es mejor no utilizarlo inicialmente en personas con concentraciones altas de dicha inmunoglobulina. La fludarabina (25 mg/m^2 al día por cinco días cada cuatro semanas) y la cladribina (0.1 mg/kg al día por siete días cada cuatro semanas), también son muy eficaces como fármacos únicos. Al identificar la mutación MYD88 se han podido valorar los inhibidores BTDK e IRAK1/4 y al parecer generan respuestas notables. Una opción sería el tratamiento con dosis altas, además de trasplante de médula autóloga, pero su uso ha disminuido ante la disponibilidad de otros fármacos eficaces.

SÍNDROME POEMS

Las manifestaciones de este síndrome son ***p***olineuropatía, ***o***rganomegalias, ***e***ndocrinopatías, ***m***ieloma múltiple y lesiones cutáneas (***s****kin changes*). Los criterios diagnósticos se describen en el cuadro 136-1. Los pacientes suelen presentar una neuropatía sensitivomotora grave y progresiva asociada a lesiones osteoescleróticas mielomatosas. La polineuropatía se observa en casi 1.4% de los mielomas, pero el síndrome POEMS es sólo una rara variedad de ese grupo. A diferencia del mieloma típico, hay hepatomegalia en cerca de dos tercios de los pacientes y se observa esplenomegalia en un tercio. Con frecuencia, las adenopatías se parecen histológicamente a las de la enfermedad de Castleman, un trastorno relacionado con la sobreproducción de IL-6. Las manifestaciones endocrinas consisten en amenorrea en la mujer e impotencia y ginecomastia en el varón. La hiperprolactinemia por pérdida del control inhibidor normal ejercido por el hipotálamo puede asociarse a otras manifestaciones del sistema nervioso central (SNC), como el edema de papila y el aumento de presión y del contenido de proteínas del líquido cefalorraquídeo (LCR). Se observa diabetes mellitus tipo 2 en un tercio de los pacientes. En ocasiones se advierten signos de hipotiroidismo y de insuficiencia suprarrenal. Los cambios cutáneos son variados: hiperpigmentación, hipertricosis, engrosamiento de la piel y dedos en palillo de tambor. Otras manifestaciones consisten en edema periférico, ascitis, derrames pleurales, fiebre y trombocitosis. No todos los componentes del síndrome de POEMS se manifiestan desde el principio.

La patogenia de la enfermedad no está clara, pero se ha comprobado la existencia de concentraciones altas de citocinas proinflamatorias en la circulación, como IL-1, IL-6, VEGF y TNF, mientras que las concentraciones de la citocina inhibidora TGF-β son menores de lo esperado. El tratamiento del mieloma puede ir seguido de mejoría de las otras manifestaciones de la enfermedad.

Los enfermos suelen recibir el mismo tratamiento que los que tienen mielomas. Al parecer la plasmaféresis no es beneficiosa en el síndrome POEMS. En muchos pacientes con lesiones escleróticas aisladas, los síntomas neuropáticos desaparecen después del tratamiento local del plasmacitoma con radioterapia. Igual que con el mieloma múltiple, en algunos pacientes se han utilizado los fármacos más novedosos y autotrasplantes de células madre, con los que se ha obtenido una supervivencia prolongada sin que avance la enfermedad.

ENFERMEDADES POR CADENAS PESADAS

Las enfermedades por cadenas pesadas son neoplasias linfoplasmocíticas raras. Sus manifestaciones clínicas varían con el isotipo de la cadena pesada. En estos pacientes no existe cadenas ligeras, pero sí secretan una cadena pesada defectuosa con un fragmento Fc íntegro y supresión en la región Fd. Se han descrito enfermedades de las cadenas pesadas gamma, alfa y mu, pero no ha aparecido ninguna descripción sobre enfermedades de las cadenas pesadas delta ni épsilon. El análisis de biología molecular de estos tumores ha puesto de manifiesto la existencia de defectos estructurales genéticos que pueden explicar la secreción de cadenas anómalas.

ENFERMEDAD POR CADENAS PESADAS GAMMA (ENFERMEDAD DE FRANKLIN)

Este trastorno afecta a personas de muy diversos grupos de edad y países. Se caracteriza por adenopatías, fiebre, anemia, malestar, hepatoesplenomegalia y debilidad. A menudo se acompaña de enfermedades autoinmunitarias, en especial artritis reumatoide. El síntoma más característico es el edema del paladar, por la afectación ganglionar del anillo de Waldeyer, y cuyo empeoramiento puede afectar la respiración. El diagnóstico requiere que se demuestre un componente M sérico anómalo [a menudo <20 g/L (<2 g/100 mL)] que reacciona con un anticuerpo anti-IgG, pero no con los reactivos anticadenas ligeras. El componente M se encuentra de manera característica en suero y orina. La mayor parte de las paraproteínas detectadas es de tipo gamma$_1$, pero también se han observado de otros tipos. Algunos pacientes padecen trombocitopenia, eosinofilia y médula ósea no diagnóstica con linfocitosis o células plasmáticas que no se tiñen para cadenas ligeras. La evolución es rápida y los enfermos mueren por alguna infección; sin embargo, muchos han sobrevivido cinco años con quimioterapia. El tratamiento está indicado cuando la enfermedad es sintomática y consiste en combinaciones de los fármacos utilizados en el linfoma de baja malignidad. También se ha informado que el rituximab es eficaz.

ENFERMEDAD POR CADENAS PESADAS ALFA (ENFERMEDAD DE SELIGMANN)

Es la enfermedad de cadenas pesadas más frecuente. Está relacionada muy de cerca con una neoplasia maligna conocida como linfoma mediterráneo,

una enfermedad que afecta a personas jóvenes residentes de la región del Mediterráneo, Asia y Sudamérica, donde abundan los parásitos intestinales. Este proceso se caracteriza por una infiltración de la lámina propia del intestino delgado constituida por células linfoplasmocitoides que secretan fragmentos de cadenas α. Es difícil demostrar las cadenas α por su tendencia a polimerizarse y a formar más bien una capa fina que un pico en el perfil electroforético. A pesar de la polimerización, la hiperviscosidad no es un problema frecuente de la enfermedad de cadenas pesadas α. Sin la dimerización facilitada por las cadenas J, la viscosidad no aumenta demasiado. Tampoco hay cadenas ligeras en suero ni orina. Los pacientes presentan diarrea crónica, pérdida de peso y malabsorción, así como extensas adenopatías mesentéricas y paraaórticas. Rara vez se afectan las vías respiratorias. La evolución clínica puede variar mucho de un paciente a otro. Algunos casos presentan el cuadro histológico agresivo y difuso de un linfoma maligno. La quimioterapia consigue a veces remisiones prolongadas. Unos cuantos pacientes han mejorado con la administración de antibióticos, lo que plantea la interrogante de si una estimulación antigénica provocada por alguna infección intestinal crónica tiene una función causal. La administración conjunta de antibióticos y quimioterapia puede ser más eficaz que la quimioterapia sola. La enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado (IPSID, *immunoproliferative small-intestine disease*) es un linfoma del ser humano secundario a una infección que se ha vinculado con *Campylobacter yeyuni*. Abarca sobre todo el tercio proximal del intestino delgado y causa malabsorción, diarrea y dolor abdominal. La IPSID se acompaña de diferenciación excesiva de células plasmáticas y produce proteínas de cadenas pesadas α truncadas que carecen de cadenas ligeras y del primer dominio constante. En su fase inicial, la IPSID mejora con antibióticos (30 a 70% de remisión completa). Muchos sujetos con IPSID no tratados evolucionan hasta mostrar linfoma linfoplasmocítico e inmunoblástico.

ENFERMEDAD POR CADENAS PESADAS MU

La secreción exclusiva de cadenas pesadas mu en el suero parece ocurrir en un subgrupo muy raro de pacientes con leucemia linfocítica crónica. Las únicas manifestaciones que permiten distinguir a los pacientes con enfermedad de cadenas pesadas mu son la existencia de vacuolas en los linfocitos malignos y la excreción de cadenas ligeras kappa por la orina. Para el diagnóstico es preciso acudir a la ultracentrifugación o a la filtración en gel, confirmando de ese modo la ausencia de reactividad de la paraproteína con los reactivos de las cadenas ligeras, debido a que algunas macroglobulinas intactas no reaccionan con esos sueros. Las células tumorales parecen tener algún defecto para ensamblar las cadenas ligeras y las cadenas pesadas, ya que en su citoplasma se encuentran ambas clases de cadenas. No existen pruebas de que haya que tratar a estos pacientes en forma distinta a quienes padecen una leucemia linfocítica crónica **(cap. 134)**.

137 Amiloidosis

David C. Seldin, John L. Berk

GENERALIDADES

La *amilosis* es el término para un grupo de trastornos en el plegamiento de las proteínas que se caracteriza por el depósito de fibrillas insolubles de polímeros proteínicos en tejidos y órganos. Existe una gran maquinaria celular para el acompañamiento de proteínas durante el proceso de síntesis y secreción para asegurar su correcta conformación terciaria y su función y con el fin de eliminar proteínas mal plegadas. Sin embargo, las mutaciones genéticas, el procesamiento incorrecto y otros factores pueden favorecer el pliegue inapropiado, con la consecuente pérdida de la función de proteínas normales y la agregación intracelular o extracelular de las mismas. Muchas enfermedades, que varían desde la fibrosis quística hasta la enfermedad de Alzheimer, pueden ser causadas por plegamiento inapropiado de proteínas. En la amiloidosis, los agregados por lo general son extracelulares y las unidades proteínicas mal plegadas asumen una conformación estructural antiparalela, con plegamiento β en forma de hojas, lo que lleva a la formación de oligómeros de orden elevado y después de la formación de fibrillas con propiedades singulares de tinción. El término *amiloide* fue acuñado en 1854 por el patólogo Rudolf Virchow, quien consideraba que estos depósitos, a la observación en el microscopio, tenían un aspecto similar al almidón (del latín *amylium*).

Las enfermedades amiloides, definidas por la naturaleza bioquímica de la proteína que compone los depósitos de fibrillas, se clasifican con base en su naturaleza sistémica o localizada, si son hereditarias o adquiridas y con base en su patrón clínico **(cuadro 137-1)**. La nomenclatura estándar es *AX*, donde *A* indica amiloidosis y *X* representa la proteína presente en la fibrilla. Este capítulo se centra principalmente en las formas sistémicas. *AL* se refiere al amiloide compuesto por cadenas ligeras (LC) de inmunoglobulinas; este trastorno, antes conocido como *amiloidosis sistémica primaria,* se origina de la proliferación clonal de linfocitos B por células plasmáticas y puede relacionarse con mieloma o linfoma. *AF* se refiere a las *amiloidosis familiares* que se deben más a menudo a mutaciones en la transtiretina (TTR), la proteína transportadora para la hormona tiroidea y la proteína transportadora de retinol. El amiloide *AA* está compuesto por proteínas séricas de amiloide A (SAA) reactivas de fase aguda que ocurre en el caso de enfermedades inflamatorias crónicas o infecciosas; por tal razón, antes se conocía como *amiloidosis secundaria*. El amiloide $A\beta_2M$ es consecuencia del plegamiento inapropiado de la β_2 microglobulina, que ocurre en individuos con enfermedad renal de larga evolución que han sido sometidos a diálisis, por lo general por años. La forma más común de amiloidosis localizada es la $A\beta$, que aparece en el encéfalo de pacientes con enfermedad de Alzheimer después del procesamiento proteolítico anormal y la agregación de polipéptidos derivados de la proteína precursora de amiloide.

El diagnóstico y tratamiento de la amiloidosis depende de la identificación histopatológica de los depósitos de amiloide y de la determinación inmunohistoquímica, bioquímica o genética del tipo de amiloide **(fig. 137-1)**. En las amiloidosis sistémicas, los órganos afectados en la clínica pueden someterse a biopsia, pero los depósitos de amiloide pueden encontrarse en cualquier tejido corporal. Por lo general, a menudo se examinan los vasos sanguíneos de las encías o de la mucosa rectal, pero el tejido accesible con mayor facilidad (que es positivo en >80% de los pacientes con amiloidosis sistémica) es la grasa. Después de la aplicación de anestesia local, se aspira la grasa del panículo adiposo abdominal con una aguja de calibre 16. Los glóbulos de grasa se colocan sobre una laminilla, que se tiñe, evitando de esta forma el procedimiento quirúrgico. Si el material es negativo, puede considerarse un procedimiento con mayor penetración corporal con biopsias de riñón, corazón, hígado o del tubo digestivo en pacientes en quienes se sospeche amiloidosis. La estructura regular de la hoja β de los depósitos de amiloide muestra una estructura singular de los depósitos de amiloide con birrefringencia en "manzana verde" con la microscopia con luz polarizada y con tinción con colorante rojo Congo; otras estructuras proteínicas regulares (p. ej., colágena) adquieren un color blanquecino bajo estas condiciones. Las fibrillas de 10 nm de diámetro pueden observarse por microscopia electrónica en tejido fijado con paraformaldehído. Una vez que se encuentren amiloides, debe determinarse el tipo de proteína por inmunohistoquímica, microscopia inmunoelectrónica con extracción y análisis bioquímico empleando espectrometría de masa; se utilizan secuencias génicas para identificar a los mutantes que causan el amiloide AF. Los antecedentes del paciente, datos de la exploración física y la presentación clínica, incluyendo datos como la edad, grupo étnico, aparato o sistema afectado, causas subyacentes y antecedentes familiares pueden proporcionar indicios útiles sobre el tipo de amiloide. Sin embargo, existe una superposición considerable en las presentaciones clínicas y es esencial la tipificación adecuada para el tratamiento correcto.

Es motivo de controversia el mecanismo para la formación de amiloide y para la toxicidad de los tejidos. La "hipótesis del amiloide", como se comprende hasta la fecha, propone que las proteínas precursoras sufren un proceso de desplegamiento reversible o plegamiento inapropiado; las proteínas con plegamiento inapropiado forman agregados oligoméricos, polímeros de orden elevado y después fibrillas que se depositan en los tejidos. Datos recientes sugieren que los intermediarios oligoméricos pueden constituir la variante más tóxica. Los oligómeros tienen mayor capacidad que las fibrillas grandes para interactuar con las células e inducir la formación de moléculas reactivas de oxígeno y señalización de tensión fisiológica. Por último, los depósitos similares en los tejidos tal vez interfieran con la función normal de los órganos. La comprensión más refinada de los mecanismos que llevan a la formación de amiloide y a la disfunción quística proporcionará nuevos objetivos para el tratamiento.

Los síndromes clínicos de amiloidosis se asocian con alteraciones relativamente inespecíficas en los exámenes de laboratorio habituales. Las biometrías hemáticas suelen ser normales, aunque la tasa de eritrosedimentación con frecuencia se eleva. Los pacientes con afección de los glomérulos renales por lo general tienen proteinuria, a menudo con manifestaciones nefróticas

CUADRO 137-1 Proteínas precursoras de amiloide y sus síndromes clínicos

Designación	Precursor	Síndrome clínico	Afección clínica
Amiloidosis sistémicas			
AL	Cadenas ligeras de inmunoglobulinas	Primaria o asociada con mieloma[a]	Cualquiera
AH	Cadenas pesadas de inmunoglobulinas	Variante poco común primaria o asociada con mieloma	Cualquiera
AA	Proteínas séricas de amiloide A	Secundaria; reactiva[b]	Renal, otras
$A\beta_2M$	β_2-microglobulina	Relacionada con hemodiálisis	Tejido sinovial, hueso
ATTR	Transtiretina	Familiar (mutante)	Cardiaca, nervios periféricos y autonómicos
		Relacionada con la edad (tipo silvestre)	
AApoAI	Apolipoproteína AI	Familiar	Hepática, renal
AApoAII	Apolipoproteína AII	Familiar	Renal
AGel	Gelsolina	Familiar	Córnea, pares craneales, piel, renal
AFib	Fibrinógeno Aα	Familiar	Renal
ALys	Lisozima	Familiar	Renal, hepática
ALECT2	Factor quimiotáctico de los leucocitos 2	Indefinido	Renal
Amiloidosis localizada			
Aβ	Proteína amiloide β	Enfermedad de Alzheimer, síndrome	Sistema nervioso central
ACys	Cistatina C	Angiopatía amiloide cerebral	Sistema nervioso central, vascular
APrP	Proteína de prión	Encefalopatía espongiforme	Sistema nervioso central
AIAPP	Polipéptido amiloide de los islotes (amilina)	Relacionado con diabetes	Páncreas
ACal	Calcitonina	Carcinoma medular de tiroides	Tiroides
AANF	Factor natriurético auricular	Fibrilación auricular	Aurículas cardiacas
APro	Prolactina	Endocrinopatías	Hipófisis
ASgl	Semenogelina I	Relacionada con la edad; incidental durante la autopsia o una biopsia	Vesículas seminales

[a] Los depósitos localizados de AL pueden ocurrir en piel, conjuntiva, vejiga y árbol traqueobronquial. [b] Secundario a infección o inflamación crónicas o a síndrome de fiebre periódica hereditaria, como la fiebre mediterránea familiar.

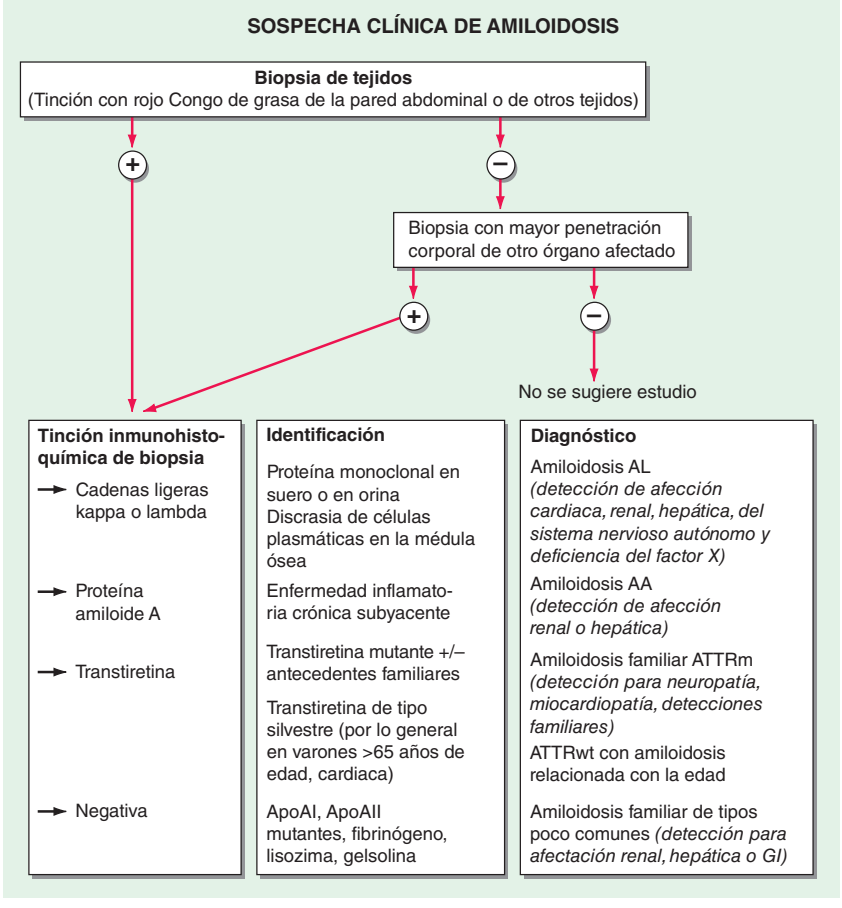


FIGURA 137-1. Algoritmo para el diagnóstico de amiloidosis y determinación del tipo. Sospecha clínica: nefropatía, miocardiopatía, neuropatía, enteropatía, artropatía y macroglosia, todas ellas de causa indeterminada. ApoAI apolipoproteína AI; ApoAII, apolipoproteína AII; GI, gastrointestinal.

que conducen a hipoalbuminemia que puede ser grave; los pacientes con concentraciones séricas de albúmina <2 g/100 mL por lo general tienen edema de los pies o anasarca.

La miocardiopatía amiloide se caracteriza por hipertrofia ventricular concéntrica y disfunción diastólica relacionada con elevación del péptido natriurético cerebral o el péptido natriurético procerebral del extremo amino terminal, así como de troponina. Estos biomarcadores cardiacos pueden utilizarse para estadificar la enfermedad, establecer el pronóstico y vigilar la actividad de la enfermedad en pacientes con amiloidosis AL. La insuficiencia renal puede elevar falsamente las concentraciones de tales biomarcadores. En fecha reciente, los biomarcadores del remodelamiento cardiaco (metaloproteinasas de matriz e inhibidores quísticos de metaloproteinasas) se han encontrado alterados en el suero de pacientes con miocardiopatía amiloide. Las características electrocardiográficas y ecocardiográficas de miocardiopatía amiloide se describen más adelante. Los pacientes con afección hepática incluso cuando está avanzada, por lo general desarrollan colestasis con incremento de las concentraciones de la fosfatasa alcalina pero mínima alteración en las concentraciones de aminotransferasas y con conservación de la función de síntesis. En la amiloidosis AL puede haber infiltración de los órganos endocrinos con fibrillas e hipotiroidismo, hiposuprarrenalismo o incluso hipopituitarismo. Aunque ninguno de estos datos es específico para la amiloidosis, la presencia de anomalías en múltiples aparatos y sistemas hace surgir la sospecha con respecto al diagnóstico.

AMILOIDOSIS AL

Etiología e incidencia Es causada más a menudo por extensión clonal de células plasmáticas de la médula ósea que secretan inmunoglobulina monoclonal LC, que se deposita como fibrillas de amiloide en los tejidos. Si las células plasmáticas tumorales producen una LC que se pliega de manera inapropiada y ocasiona amiloidosis AL o una LC que se

pliega de manera apropiada, permite que las células se expandan de manera inexorable con el paso del tiempo y que se desarrolle mieloma múltiple (cap. 136), lo que depende de la secuencia primaria de otros factores genéticos o epigenéticos.

La amiloidosis AL puede ocurrir en casos de mieloma múltiple u otros trastornos linfoproliferativos de linfocitos B, lo que incluye linfoma no hodgkiniano (cap. 134) y macroglobulinemia de Waldenström (cap. 136). La amiloidosis AL es el tipo más común de amiloidosis sistémica diagnosticada en Estados Unidos. Su incidencia se ha calculado en 4.5 casos/100 000 habitantes; sin embargo, la comprobación continua es inadecuada y la verdadera incidencia podría ser mucho más elevada. La amiloidosis AL, al igual que otras enfermedades de las células plasmáticas, por lo general ocurre después de los 40 años de edad y a menudo es rápidamente progresiva y letal sin tratamiento.

Anatomía patológica y características clínicas Los depósitos de amiloide por lo general se diseminan ampliamente en la amiloidosis AL y pueden presentarse en el intersticio de cualquier órgano fuera del sistema nervioso central. Los depósitos de fibrillas de amiloide están compuestos por cadenas ligeras de inmunoglobulina monoclonal con longitud de 23 kDa y también en forma de fragmentos. Se depositan de manera simultánea moléculas accesorias con las fibrillas LC (y con otras fibrillas de amiloide) lo que incluye componentes P de amiloide en suero, otras proteínas, glucosaminoglucanos y iones metálicos. Aunque todos los subtipos kappa y lambda de LC se han identificado en las fibrillas de amiloide AL, predomina el subtipo lambda. El subtipo lambda 6 parece tener propiedades estructurales singulares que predisponen a la formación de fibrillas, a menudo en el riñón.

La amiloidosis AL a menudo es una enfermedad rápidamente progresiva que se manifiesta como un grupo pleiotrópico de síndromes clínicos, cuyo reconocimiento es fundamental para el inicio del estudio diagnóstico apropiado. Los síntomas inespecíficos de fatiga y pérdida de peso son comunes; sin embargo, rara vez se considera el diagnóstico hasta que se desarrollan síntomas preferibles a un órgano específico. Los riñones se ven afectados más a menudo y se afectan 70 a 80% de los pacientes. La amiloidosis renal por lo general se manifiesta como proteinuria, a menudo en el intervalo nefrótico y se asocia con hipoalbuminemia, hipercolesterolemia secundaria e hipertrigliceridemia, así como edema o anasarca. En algunos pacientes, el depósito intersticial más que glomerular de amiloide puede producir azoemia sin proteinuria. El corazón es el segundo órgano afectado más a menudo (50 a 60% de los pacientes) y la afección cardiaca es la principal causa de muerte por amiloidosis AL. Al inicio, el electrocardiograma puede mostrar voltajes bajos en las derivaciones de las extremidades con un patrón de pseudoinfarto. Las características ecocardiográficas de la enfermedad incluyen engrosamiento concéntrico de los ventrículos y disfunción diastólica con un patrón de sobrecarga anormal y se ha descrito un patrón "brillante" pero a menudo no se observa con las técnicas de ecocardiografía modernas, de alta resolución. Ocurren trastornos de la contractilidad auricular incluso en ritmo sinusal y los pacientes con amiloidosis cardiaca se encuentran en riesgo de desarrollo de trombos auriculares y apoplejía. La MRI cardiaca puede mostrar incremento del grosor de la pared y se ha descrito engrosamiento característico del subendocardio después de la inyección de gadolinio como medio de contraste. Los síntomas del SNC incluyen neuropatía sensitivomotora periférica, disfunción autonómica o ambas, esta última manifestándose con trastornos de la motilidad gastrointestinal (saciedad temprana, diarrea, estreñimiento), impotencia, hipotensión ortostática o vejiga neurógena. La macroglosia (fig. 137-2*A*), un signo patognomónico de amiloidosis AL, se observa en sólo 10% de los pacientes. La afección hepática causa colestasis y hepatomegalia. El bazo a menudo está afectado y puede haber hipoesplenismo funcional en ausencia de esplenomegalia significativa. Muchos pacientes experimentan "equimosis fáciles" por depósitos de amiloide en los capilares o por deficiencia del factor X de coagulación, el cual puede unirse a las fibrillas de amiloide; aparecen equimosis cutáneas, en particular alrededor de los ojos, lo que produce el signo de "ojos del mapache" (fig. 137-2*B*), otro dato patognomónico aunque poco común. Otros datos incluyen la distrofia ungueal (fig. 137-2*C*), alopecia y artropatía con engrosamiento de las membranas sinoviales en las muñecas y los hombros. La presencia de enfermedad generalizada o fatiga general. Cualquiera de estos síndromes clínicos es indicación para estudio diagnóstico para amiloidosis.

Diagnóstico La identificación de células plasmáticas clonales subyacentes o un trastorno linfoproliferativo de linfocitos B y LC clonal son la base para el diagnóstico de amiloidosis AL. La electroforesis de proteínas séricas y la electroforesis de proteínas en orina, aunque son útiles en el mieloma múltiple, *no* son de ayuda para la detección si se sospecha amiloidosis AL, porque a menudo no se presentan cantidades suficientes de LC clonal o de inmunoglobulinas completas para producir un "pico M" monoclonal en el suero o proteína LC (Bence Jones) en la orina. Sin embargo, más de 90% de los pacientes con amiloidosis AL tiene LC monoclonal en suero o en orina o inmunoglobulinas completas detectables por electroforesis con inmunofijación de suero (SIFE) o en orina (UIFE) (fig. 137-3*A*) o medición nefelométrica de LC "libre" (LC circulante en forma de monómeros más que como un tetrámero de inmunoglobulinas con cadenas pesadas). La medición de la razón y de la cantidad absoluta de LC libre es esencial, porque la insuficiencia renal reduce la eliminación de LC lo que incrementa ambos subtipos. Además, el aumento del porcentaje de células plasmáticas en la médula ósea (por lo general 5 a 30% de células nucleadas) se observa en casi 90% de los pacientes. La clonalidad kappa o lambda debe demostrarse por citometría de flujo, inmunohistoquímica o hibridación *in situ* para mRNA de LC (fig. 137-3*B*).

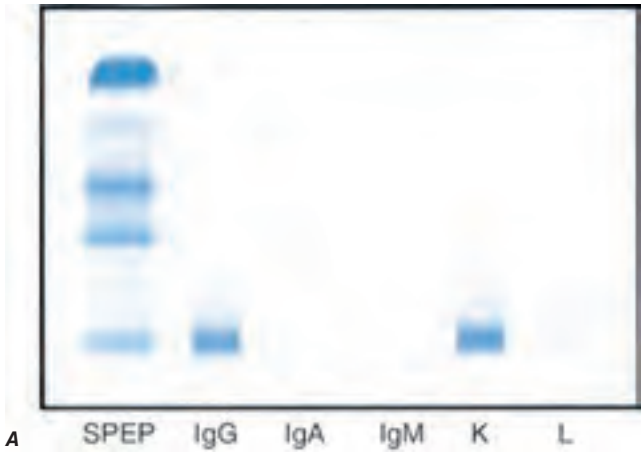
Una proteína monoclonal sérica, por sí misma, no es diagnóstica de amiloidosis, porque la gammapatía monoclonal de importancia incierta es común en pacientes de edad avanzada (cap. 136). Sin embargo, cuando la gammapatía monoclonal de importancia incierta se encuentra en pacientes con amiloidosis demostrada por biopsia, debe sospecharse fuertemente que el paciente padece el tipo AL. De la misma forma, los pacientes que parecen tener "mieloma de evolución lenta" por elevaciones leves de las células plasmáticas en médula ósea deben vigilarse en busca de amiloidosis AL si tienen signos o síntomas de enfermedad renal, cardiaca o neurológica. Es esencial la tipificación precisa del amiloide hístico para ofrecer un tratamiento apropiado. La tinción inmunohistoquímica de depósitos de amiloide es útil si se unen a un anticuerpo LC en presencia de otro; algunos depósitos de AL se unen a anticuerpos de manera inespecífica. La microscopia inmunoelectrónica es el método más fiable y la espectrometría de masa basada en microsecuencias de cantidades pequeñas de proteínas extraídas de depósitos de fibrillas con procedimientos que también pueden llevarse a cabo. En casos dudosos, deben descartarse cuidadosamente otras formas de amiloidosis con pruebas genéticas y de otros tipos que sean apropiadas.

TRATAMIENTO AMILOIDOSIS AL

La afección multisistémica amplia sugiere amiloidosis AL y la mediana de supervivencia sin tratamiento suele ser de sólo uno a dos años al momento del diagnóstico. Los tratamientos actuales se dirigen a las

A *B* *C*

FIGURA 137-2. Signos clínicos de la amiloidosis AL. *A.* Macroglosia. ***B.*** Equimosis periorbitaria. ***C.*** Distrofia ungueal.



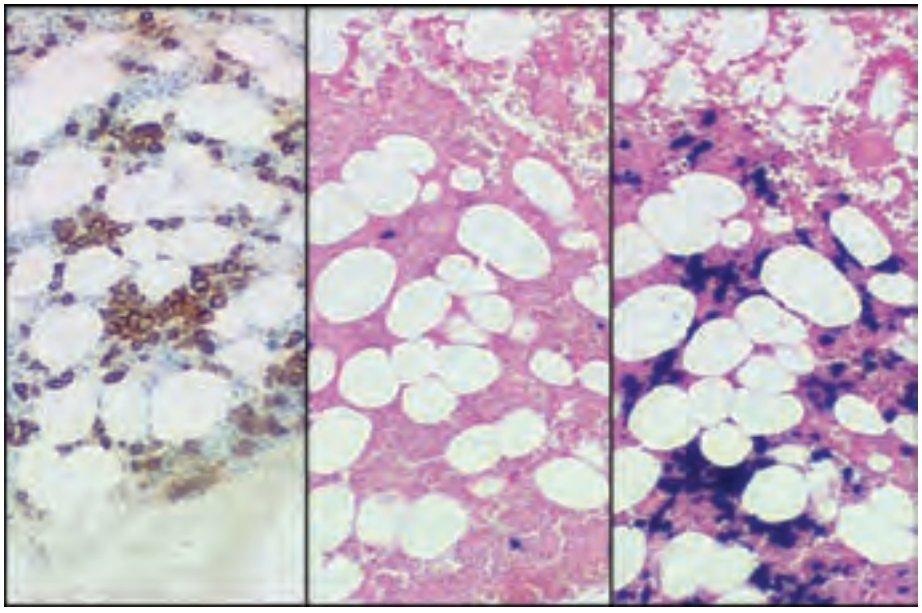


FIGURA 137-3. Características de laboratorio de la amiloidosis AL. *A.* Electroforesis con inmunofijación en suero que revela una proteína monoclonal IgGκ en este ejemplo; la electroforesis de proteínas en suero a menudo es normal. ***B.*** Cortes de biopsia de médula ósea teñidos con técnicas inmunohistoquímicas con anticuerpos contra CD138 (sindecan, con expresión elevada en las células plasmáticas) (***izquierda***) o por hibridación *in situ* con sondas marcadas por fluoresceína (*Ventana Medical Systems*) con unión a κ mRNA (***imagen del centro***) y λ mRNA (***imagen de la derecha***) en las células plasmáticas. *(Microfotografía cortesía de C. O'Hara; con autorización).*

células plasmáticas clonales de la médula ósea, utilizando los métodos empleados para el mieloma múltiple.

El tratamiento con melfalán y prednisona orales pueden disminuir la carga de células plasmáticas, pero rara vez ocasiona remisión hematológica completa, respuestas orgánicas significativas o mejoría en la supervivencia y ya no se utiliza. La sustitución de dexametasona por prednisona produce tasas de respuesta más elevadas y remisiones más duraderas, aunque la dexametasona no siempre es bien tolerada por los pacientes con edema significativo o cardiopatía. El melfalán en dosis elevadas seguido de trasplante autólogo de células madre (HDM/SCT) produce respuestas hematológicas completas en casi 40% de los pacientes tratados, determinado por la pérdida de células plasmáticas clonales en la médula ósea y la desaparición de LC monoclonales, cuantificadas por los métodos SIFE/UIFE y por cuantificación de LC libre. Las respuestas hematológicas pueden vigilarse en los seis a 12 meses siguientes, conforme mejoran la función de los órganos y la calidad de vida; parecen ser más duraderas después de HDM/SCT que en el mieloma múltiple, con remisiones que continúan en algunos pacientes después de los 15 años sin tratamiento adicional. Por desgracia, sólo casi 50% de los pacientes con amiloidosis AL son elegibles para el tratamiento intensivo, e incluso en centros especializados, las tasas de mortalidad relacionadas con el trasplante son más elevadas que para otras enfermedades hematológicas por la afectación de la función de los órganos. La miocardiopatía amiloide, el mal estado nutricional, el mal estado general y la enfermedad de múltiples órganos contribuye a la excesiva morbilidad y mortalidad. La diátesis hemorrágica es consecuencia de la adsorción del factor de coagulación X a las fibrillas de amiloide, lo que también incrementa las tasas de mortalidad; sin embargo este síndrome ocurre sólo en 5 a 10% de los pacientes. Un estudio clínico multicéntrico, con asignación al azar, realizado en Francia comparó el tratamiento oral con melfalán y dexametasona con HDM/SCT; dicho estudio no demostró beneficios en el tratamiento con dosis intensivas, aunque las tasas de mortalidad relacionadas con el trasplante en este estudio fueron muy elevadas. Se ha vuelto claro que la selección cuidadosa de los pacientes y el tratamiento en el periodo cercano al trasplante son factores esenciales para reducir la mortalidad relacionada con el trasplante.

Para pacientes con alteración de la función cardiaca o arritmias por afección de amiloide del miocardio, la mediana de supervivencia es de sólo casi ocho meses sin tratamiento. En estos pacientes puede realizarse trasplante cardiaco y continuarse con HDM/SCT para eliminar las clonales nocivas y para evitar el depósito de amiloide en el corazón u otros órganos trasplantados.

Los fármacos novedosos con actividad contra las células plasmáticas han sido investigados para el tratamiento de enfermedades de estas células. Los inmunomoduladores como talidomida, lenalidomida y pomalidomida muestran actividad; podría ser necesario ajustar la dosis en comparación con las utilizadas para el mieloma. El bortezomid es un inhibidor del proteasoma que ha demostrado eficacia en estudios clínicos multicéntricos en estudios realizados en una sola unidad hospi-

talaria. Las moléculas pequeñas con actividad contra las fibrillas y los anticuerpos monoclonales humanizados también se encuentran en pruebas. Son esenciales los estudios clínicos para mejorar el tratamiento de estas enfermedades poco comunes.

El tratamiento de sostén es importante para pacientes con cualquier tipo de amiloidosis. Para el síndrome nefrótico, los diuréticos y el uso de medias elásticas pueden disminuir el edema; los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina deben utilizarse con precaución y no han demostrado reducir la progresión de la enfermedad renal. Puede facilitarse la diuresis eficaz con la administración de albúmina para incrementar la presión oncótica intravascular. La insuficiencia cardiaca congestiva por miocardiopatía amiloide se trata mejor con diuréticos; es importante observar que los digitálicos, los antagonistas de los conductos del calcio y los bloqueadores β presentan contraindicaciones relativas de que puede interactuar con las fibrillas de amiloide y producir bloqueo cardiaco y deterioro de la insuficiencia cardiaca. Se ha utilizado amiodarona para las arritmias auriculares y ventriculares. Los desfibriladores automáticos implantables tienen menor eficacia por el engrosamiento del miocardio, pero pueden ser beneficiosos para algunos pacientes. La ablación auricular es un método eficaz para la fibrilación auricular. Para las anomalías de la conducción puede estar indicado el uso de marcapasos ventricular. La disfunción contráctil de las aurículas es común en la miocardiopatía amiloide y es indicación para anticoagulación incluso en ausencia de fibrilación auricular. La neuropatía autonómica puede tratarse con agonistas α como midodrina para mantener la presión arterial; la disfunción gastrointestinal puede responder a la motilidad o a los agentes formadores de masa. También es importante la complementación nutricional, ya sea por vía bucal o parenteral.

En la enfermedad AL localizada pueden producirse depósitos de amiloide por infiltración de células plasmáticas clonales en sitios de las vías respiratorias, vejiga, piel o ganglios linfáticos (cuadro 137-1). Estos depósitos pueden responder a las intervenciones quirúrgicas o radioterapia en dosis bajas (por lo general sólo 20 Gy); el tratamiento sistémico por lo general no es apropiado. Se envía a los pacientes a un centro de especialidades para tratamiento de estas manifestaciones poco comunes de amiloidosis.

AMILOIDOSIS AA

Etiología de incidencia Puede ocurrir en asociación con casi cualquier estado de inflamación crónica (p. ej., artritis reumatoide, enfermedad intestinal inflamatoria, fiebre mediterránea familiar [cap. 392] u otros síndromes de fiebre periódica) o bien, infecciones crónicas como tuberculosis o endocarditis bacteriana subaguda. En Estados Unidos y Europa, la amiloidosis AA se ha vuelto menos común, ocurre en <2% de los pacientes con estas enfermedades, tal vez por avances en los tratamientos antiinflamatorios y antimicrobianos. También se ha descrito en asociación con enfermedad de Castleman; a los pacientes con amiloidosis AA se les realiza CT en busca de tumores así como estudios microbiológicos y serológicos. La amiloidosis AA también puede observarse sin una enfermedad subyacente identificable. La AA es el único tipo de amiloidosis sistémica que ocurre en niños.

Anatomía patológica y características clínicas La afectación de los órganos en la amiloidosis AA por lo general inicia en los riñones. También pueden ocurrir hepatomegalia, esplenomegalia y neuropatía del sistema nervioso autónomo conforme progresa la enfermedad; también ocurre miocardiopatía, aunque con poca frecuencia. Los síntomas y signos de enfermedad AA no pueden distinguirse con fiabilidad de aquellos de amiloidosis AL. Las fibrillas de amiloide AA por lo general están compuestas por la porción amino terminal de 76 aminoácidos con peso de 8 kDa de una proteína precursora SAA de 12 kDa. La apoproteína de fase aguda se sintetiza en el hígado y se transporta a las lipoproteínas de alta densidad (HDL3) en el plasma. Varios años de enfermedad inflamatoria subyacente causan elevación crónica de las concentraciones de SAA, que por lo general precede la formación de fibrillas, porque las infecciones pueden ocasionar al depósito de AA con mayor rapidez.

TRATAMIENTO AMILOIDOSIS AA

El tratamiento primario para la amiloidosis AA consiste en tratar las enfermedades inflamatorias o infecciosas subyacentes. El tratamiento que suprime o elimina la inflamación o infección también disminuye la concentración de SAA. Para la fiebre mediterránea familiar, el régimen estándar consiste en colchicina, en dosis de 1.2 a 1.8 mg/día. Sin embargo, la colchicina no es útil para la amiloidosis AA o para amiloidosis por otras causas. El factor de necrosis tumoral y los antagonistas de la interleucina 1 pueden ser eficaces en los síndromes relacionados con elevación de citocinas. Para esta enfermedad existe un fármaco específico para las fibrillas: eprodisato, que fue diseñado para interferir con la interacción de las proteínas de amiloide AA con glucosaminoglucanos y que evita o altera la formación de las fibrillas. El fármaco se tolera bien y retrasa la progresión de la nefropatía AA. Se están realizando estudios clínicos con asignación al azar de fase III con eprodisato; el fármaco no se encuentra disponible de otra forma.

ATTR Y AMILOIDOSIS AF

Las amiloidosis familiares son enfermedades autosómicas dominantes que inician en la edad madura en la cual se deposita una variante de proteína plasmática (FINE) que forma depósitos de amiloide; son poco común con una incidencia de menos de un caso por 100 000 habitantes en Estados Unidos, aunque se han encontrado efectos en áreas aisladas de Portugal, Suecia y Japón que tienen una incidencia mucho más elevada. La forma más común de amiloidosis AF es la ATTRm en la nomenclatura actualizada, causada por la mutación de una proteína transtiretina plasmática abundante (también conocida como *prealbúmina*). Se conocen más de 100 mutaciones de transtiretina (TTR), la mayor parte se asocia con amiloidosis ATTR. Una variante, V122I, tiene una frecuencia de portador que puede ser de hasta 4% en estadounidenses de raza negra y que se acompaña de amiloidosis cardiaca de inicio tardío. La incidencia actual y penetrancia de la enfermedad en estadounidenses de raza negra es objeto de investigación continua, pero la amiloidosis ATTR es indicación para buscar el diagnóstico diferencial en estadounidenses de raza negra que acuden con hipertrofia cardiaca concéntrica y datos de disfunción diastólica, en particular en ausencia de antecedentes de hipertensión. Otras amiloidosis familiares, causadas por variantes de apolipoproteína, las AI o AII, gelsolina, fibrinogén Aα con lisozima, se reportan en sólo unas cuantas familias en todo el mundo. De forma periódica continúan identificándose nuevas proteínas séricas amiloidógenas, lo que incluye en fechas recientes el factor quimiotáctico de leucocitos LECT2, una causa de amiloidosis renal en población latinoamericana y pakistaní. A la fecha, no se ha identificado una mutación en la secuencia de codificación para el gen LECT2, de forma que la herencia de ALECT2 es incierta.

Los depósitos de TTR compuestos por fibrillas no mutadas ocurren con el envejecimiento y cada vez más a menudo se diagnostica ATTRwt en varones caucásicos >65 años de edad con miocardiopatía amiloide. Antes conocido como amiloidosis sistémica senil, ATTRwt se ha encontrado en la autopsia de 25% de corazones de pacientes >80 años de edad. Se desconoce por qué una proteína natural se transforma en amiloidógena y por qué los pacientes que portan genes TTR no expresan la enfermedad hasta la edad adulta.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico La amiloidosis AF tiene una presentación que es variable, pero suele afectar a familiares por la misma proteína mutante. El antecedente familiar de enfermedad AF hace más probable este trastorno, pero muchos pacientes presentan nuevas mutaciones de forma esporádica. La amiloidosis ATTR por lo general se presenta como un síndrome de polineuropatía familiar amiloidótica con miocardiopatía amiloide ótica familiar. La neuropatía periférica inicia en fibras sensitivas pequeñas de las extremidades inferiores y con neuropatía motora y progresa hacia las extremidades superiores. La neuropatía autonómica se manifiesta con diarrea, pérdida de peso e hipotensión ortostática. Los pacientes con TTR V30M, la mutación más común, tienen electrocardiogramas normales pero pueden desarrollar defectos de la conducción en etapas avanzadas de la enfermedad. Los pacientes con mutación TTR T60A y con muchas otras mutaciones tienen engrosamiento miocárdico similar al causado por la amiloidosis AL, aunque la insuficiencia cardiaca es menos común y las tasas de supervivencia a largo plazo suelen ser mejores. Las opacidades del vítreo causadas por depósitos de amiloide son patognomónicas de amiloidosis ATTR.

Los síndromes típicos relacionados con otras formas de enfermedad AF incluyen amiloidosis renal con fibrinógeno mutante, lisozima por apolipoproteína; la amiloidosis hepática con apolipoproteína AI y la amiloidosis de los pares craneales y córnea con gelsolina. Los pacientes con amiloidosis AF pueden presentar síndromes clínicos que simulan la enfermedad AL. Rara vez, los portadores de AF pueden desarrollar enfermedad AL o los pacientes con AF pueden tener gammapatía monoclonal sin AL. Así, es

importante detectar los trastornos de células plasmáticas y las mutaciones en pacientes con amiloidosis. Las variantes TTR por lo general pueden detectarse con estudios isoeléctricos, pero la secuenciación de DNA es el método estándar para el diagnóstico de ATTR y para otras mutaciones AF.

TRATAMIENTO AMILOIDOSIS ATTR

Sin intervención, el periodo de supervivencia después del inicio de enfermedad ATTR es de cinco a 15 años. El trasplante hepático ortotópico sustituye la principal fuente de producción de variantes de TTR con una fuente de TTR normal. Mientras que el trasplante hepático puede reducir la progresión de la enfermedad y mejorar la posibilidad de supervivencia, no corrige la neuropatía sensitivomotora. Los trasplantes hepáticos son más exitosos en pacientes jóvenes con neuropatía periférica temprana; los pacientes de edad avanzada con miocardiopatía amiloide familiar o polineuropatía avanzada a menudo experimentan progresión de la enfermedad en órganos terminales pese al trasplante hepático exitoso. La enfermedad progresiva se ha atribuido a la acumulación de TTR silvestre en depósitos fibrilares iniciados por el mutante.

El paso limitante de la velocidad de la reacción en la amiloidosis ATTR es la disociación del tetrámero TTR en un monómero seguido por el plegamiento inapropiado y la agregación. Los tetrámeros TTR pueden estabilizarse por la unión de tiroxina o por moléculas pequeñas como el diflunisal, un fármaco antiinflamatorio no esteroideo o bien, con moléculas pequeñas diseñadas de manera racional, tafamidis. Un estudio clínico con asignación al azar con grupo testigo que recibió placebo con diflunisal demostró que reduce la progresión de la polineuropatía y mantenimiento de la calidad de vida en un paciente con una amplia variedad de mutaciones ATTR que recibieron diflunisal. El tafamidis se valoró en forma similar en pacientes con mutación ATTR V30M, pero no cumplió los puntos de valoración primarios, aunque fue aprobado por la *European Medicines Agency* porque cumplió con la mayor parte de los puntos de valoración secundarios. Estos fármacos se están investigando en cuanto a sus efectos en la miocardiopatía y en ATTRwt. Datos *in vitro* y observaciones casuales en pacientes sugieren que la enfermedad ATTRm puede aminorarse mediante "trans-supresión", en donde la variante T119M de TTR estabiliza tetrámeros y también contiene las unidades amiloidógenas. En un estudio poblacional grande en Dinamarca, 0.5% de los participantes fueron heterocigotos para el alelo T119M, ese pequeño grupo tuvo concentraciones más elevadas de TTR en sangre, una menor incidencia de enfermedad cerebrovascular, leve ventaja de supervivencia a cinco a 10 años en comparación con los participantes que carecían del alelo.

AMILOIDOSIS $A\beta_2M$

El amiloide $A\beta_2M$ está compuesto por β_2-microglobulina, una cadena invariable de los antígenos leucocíticos humanos de clase I y produce manifestaciones dermatológicas en pacientes sometidos a hemodiálisis a largo plazo. La β_2-microglobulina se excreta por vía renal y las concentraciones se elevan en la nefropatía en etapa terminal. La masa molecular de β_2M es de 11.8 kDa, por arriba del límite para las membranas de diálisis. La incidencia de esta enfermedad parece haber declinado con el uso de nuevas membranas en las técnicas de diálisis de alto flujo. La amiloidosis $A\beta_2M$ por lo general se presenta como síndrome del túnel del carpo (a menudo el primer síntoma), derrame articular persistente, espondiloartropatías por lesiones óseas quísticas. En el pasado, los derrames articulares persistentes que se acompañan de molestias leves se encontraban hasta en 50% de los pacientes que se sometían a diálisis por más de 12 años. La afección es bilateral y más a menudo se afectan las articulaciones grandes (hombros, rodillas, muñecas, caderas). El líquido sinovial no tiene características inflamatorias y el amiloide β_2M puede encontrarse en el sedimento teñido con rojo Congo. Aunque menos común, los depósitos de amiloide visceral β_2M ocurren en ocasiones en el tubo digestivo, corazón, tendones y tejido subcutáneo de la región de las nalgas. No existe tratamiento específico para la amiloidosis $A\beta_2M$, pero la interrupción de la diálisis después del aloinjerto renal puede llevar a mejoría sintomática.

RESUMEN

Debe considerarse el diagnóstico de amiloidosis en pacientes con nefropatía inexplicada, miocardiopatía (en particular con disfunción diastólica), neuropatía (periférica o autonómica), enteropatía o datos patognomónicos en tejidos blandos como macroglosia o equimosis periorbitaria. La identificación anatomopatológica de las semillas de amiloide puede realizarse con tinción con rojo Congo de grasa aspirada del abdomen o de una muestra de biopsia de un órgano afectado. La tipificación precisa por combinación de pruebas inmunológicas, bioquímicas y genéticas es esencial para elegir el tratamiento apropiado (fig. 137-1). La amiloidosis sistémica no debe considerarse como una enfermedad no susceptible de tratamiento, ya que la quimioterapia contra las células plasmáticas específicas para la enfermedad AL es muy eficaz y se están desarrollando tratamientos dirigidos para AA y para enfermedad ATTR. El envío a centros de alta especialidad puede proporcionar técnicas diagnósticas especializadas y obtener acceso a estudios clínicos para pacientes con estas enfermedades poco comunes.

Reconocimientos

Este capítulo es una versión revisada del capítulo elaborado por la Dra. Martha Skinner y el Dr. David Seldin en ediciones previas de esta obra.

138e Biología de la transfusión y tratamiento transfusional

Jeffery S. Dzieczkowski, Kenneth C. Anderson

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

ANTÍGENOS Y ANTICUERPOS DE GRUPOS SANGUÍNEOS

El estudio de los antígenos y anticuerpos eritrocíticos forma las bases de la medicina transfusional. Los estudios serológicos iniciales identificaron estos antígenos, pero hoy en día se conoce la composición y estructura moleculares de muchos de ellos. Los antígenos, carbohidratos y proteínas son asignados a un sistema de grupos sanguíneos con base en la estructura y similitud de los epítopos determinantes. Otros elementos de las células sanguíneas y del plasma también son antigénicos y pueden ocasionar *aloinmunización*, la producción de anticuerpos dirigidos contra los antígenos eritrocíticos de otro individuo. Estos anticuerpos se conocen como *aloanticuerpos*.

Los anticuerpos dirigidos contra los antígenos eritrocíticos pueden ser consecuencia de exposición "natural", en particular a carbohidratos que son similares a algunos de los antígenos del grupo sanguíneo. Tales anticuerpos que se forman mediante estímulos naturales suelen producirse por una respuesta independiente de los linfocitos T (que por lo general no tienen un efecto de memoria) y son los isotipos IgM. Los *autoanticuerpos* (anticuerpos dirigidos contra antígenos autólogos del grupo sanguíneo) se originan espontáneamente o como consecuencia de secuelas de infecciones (p. ej., por *Mycoplasma pneumoniae*) y a menudo son de tipo IgM. Estos anticuerpos a menudo carecen de importancia clínica por su baja afinidad al antígeno a la temperatura corporal. Sin embargo, los anticuerpos IgM pueden activar la cascada del complemento y ocasionar hemólisis. Los anticuerpos que se forman por la exposición alógena, como transfusión o embarazo, por lo general son de tipo IgG. Los anticuerpos IgG a menudo se unen a antígenos a temperaturas cálidas y pueden producir hemólisis de los eritrocitos. A diferencia de los anticuerpos IgM, los anticuerpos IgG pueden atravesar la placenta y unirse a los eritrocitos fetales que portan el antígeno correspondiente, lo que ocasiona enfermedad hemolítica del recién nacido o *hidropesía fetal*.

La aloinmunización para leucocitos, plaquetas y proteínas plasmáticas puede dar origen a complicaciones transfusionales como fiebre y urticaria, pero por lo general no causa hemólisis. No suelen realizarse de manera sistemática análisis para estos aloanticuerpos; sin embargo, pueden detectarse utilizando análisis especiales.

139e Trasplante de células hematopoyéticas

Frederick R. Appelbaum

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Trasplante de médula ósea fue el término original utilizado para describir la obtención y el trasplante de blastos hematopoyéticos, pero ante el conocimiento de que la sangre periférica y la del cordón umbilical constituyen fuentes útiles de blastos, el término genérico preferido para tal método ha sido el de *trasplante de células hematopoyéticas*. Tal procedimiento suele realizarse por uno de dos fines: 1) sustituir a un sistema linfohematopoyético normal, pero no canceroso, con otro de un donante normal, o 2) tratar cánceres al permitir la administración de fármacos mielosupresores en dosis más altas de las que sería factible. Cada vez se practica más el trasplante recién mencionado, por su eficacia en enfermedades escogidas y porque se puede disponer de un número creciente de donantes. En Estados Unidos el Centro de Investigación Internacional de Trasplante de Sangre y Médula (http://www.cibmtr.org) estima que cada año se realizan unos 65 000 trasplantes.

SECCIÓN 3 TRASTORNOS DE LA HEMOSTASIA

140 Trastornos de las plaquetas y la pared vascular

Barbara A. Konkle

La hemostasia es un proceso dinámico en el que la plaqueta y el vaso sanguíneo tienen papeles clave. Las plaquetas se activan con la adhesión al factor de Von Willebrand (VWF) y la colágena en el subendotelio expuesto después de una lesión. La activación plaquetaria también está mediada por fuerzas en cizalla impuestas por la sangre misma, sobre todo en zonas en las que la pared vascular está alterada, y también se modifica con el estado inflamatorio del endotelio. La superficie plaquetaria representa el principal sitio fisiológico para la activación de los factores de coagulación, lo que incrementa la activación plaquetaria y la formación de la fibrina. Las influencias genéticas y adquiridas en las plaquetas y la pared vascular, y en los sistemas de coagulación y fibrinolítico determinan si se produce la homeostasis normal o síntomas de hemorragia o coagulación.

LA PLAQUETA

Las plaquetas se liberan del megacariocito, al parecer bajo la influencia del flujo en los senos capilares. La cuenta sanguínea normal de plaquetas es 150 000-450 000/μL. El principal regulador de la producción de plaquetas es la hormona trombopoyetina (TPO), que se sintetiza en el hígado. La síntesis aumenta con la inflamación y en particular con la interleucina 6. La TPO se une con su receptor en las plaquetas y megacariocitos, mediante los cuales se elimina de la circulación. Por tanto, la disminución en la masa de plaquetas y megacariocitos aumenta la concentración de TPO, que estimula la producción plaquetaria. Las plaquetas tienen una vida circulante promedio de siete a 10 días. Casi un tercio de las plaquetas se encuentra en el bazo y esta cantidad aumenta en proporción al tamaño de este órgano, aunque la cuenta plaquetaria rara vez disminuye a menos de 40 000/μL conforme el bazo crece. Los trombocitos tienen una intensa actividad fisiológica, pero carecen de núcleo, por lo que tienen poca capacidad para sintetizar proteínas.

El endotelio vascular normal contribuye a prevenir la trombosis porque inhibe la función plaquetaria (cap. 78). Cuando el endotelio vascular se daña, se rebasan estos efectos inhibidores y las plaquetas se adhieren a la superficie expuesta de la íntima, sobre todo mediante el VWF, una proteína multimérica grande presente en el plasma y en la matriz extracelular de la pared vascular subendotelial. La adhesión plaquetaria induce la generación de señales intracelulares que conducen a la activación del receptor para la glucoproteína (Gp) plaquetaria IIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$) y la agregación plaquetaria consecuente.

Las plaquetas activadas liberan el contenido de sus gránulos, que incluye nucleótidos, proteínas adhesivas, factores de crecimiento y procoagulantes que favorecen la agregación plaquetaria y la formación del coágulo sanguíneo, e influyen en el ambiente del coágulo en desarrollo. Durante la agregación plaquetaria se atraen más plaquetas al sitio de la lesión, lo que conduce a la formación de un trombo plaquetario oclusivo. El tapón plaquetario se estabiliza con la malla de fibrina que se desarrolla al mismo tiempo como producto de la cascada de coagulación.

LA PARED VASCULAR

Las células endoteliales recubren la superficie de toda la red circulatoria, con un total de $1\text{-}6 \times 10^{13}$ células, suficientes para cubrir un área equivalente a seis canchas de tenis. El endotelio tiene actividad fisiológica; controla la permeabilidad vascular, el flujo de moléculas con actividad biológica y nutrimentos, las interacciones de las células sanguíneas con la pared vascular, la respuesta inflamatoria y la angiogénesis.

El endotelio normal tiene una superficie antitrombótica (cap. 78) que pronto se vuelve trombótica cuando se le estimula, lo que activa la coagulación, inhibe la fibrinólisis y activa las plaquetas. En muchos casos, los vasodilatadores derivados del endotelio también son inhibidores plaquetarios (p. ej., óxido nítrico) y por el contrario, los vasoconstrictores derivados del endotelio (p. ej., endotelina) también pueden ser activadores plaquetarios. El efecto neto de la vasodilatación y la inhibición de la función plaquetaria es favorecer la fluidez de la sangre, mientras que el efecto neto de la vasoconstricción y la activación plaquetaria la trombosis. Por tanto, la fluidez sanguínea y la hemostasia están reguladas por el balance entre las propiedades antitrombóticas/protrombóticas y vasodilatadoras/vasoconstrictoras de las células endoteliales.

TRASTORNOS PLAQUETARIOS

TROMBOCITOPENIA

La trombocitopenia se debe a uno o más de tres procesos: 1) decremento de la producción en la médula ósea; 2) secuestro, casi siempre en el bazo crecido, y 3) aumento de la destrucción plaquetaria. Los trastornos en la producción pueden ser heredados o adquiridos. En la valoración del paciente con trombocitopenia, un paso clave es revisar el frotis de sangre periférica y descartar primero la "pseudotrombocitopenia", sobre todo en el paciente sin una causa aparente para la deficiencia de plaquetas. La pseudotrombocitopenia (fig. 140-1*B*) es un artefacto *in vitro* causado por la aglutinación de plaquetas mediante anticuerpos (casi siempre IgG, aunque también IgM e IgA) cuando el contenido de calcio disminuye por la recolección de la sangre con ácido etilendiamino tetraacético (EDTA) (el anticoagulante presente en los tubos [tapón púrpura] usados para recolectar la sangre destinada a la biometría hemática completa [CBC, *complete blood count*]). Si se obtiene una cuenta plaquetaria baja en sangre anticoagulada con EDTA, es preciso revisar un frotis sanguíneo y hacer el conteo de plaquetas en sangre obtenida en citrato de sodio (tubo con tapón azul) o heparina (tubo con tapón verde); también puede examinarse un frotis de sangre fresca no anticoagulada, como la obtenida con un pinchazo en el dedo.

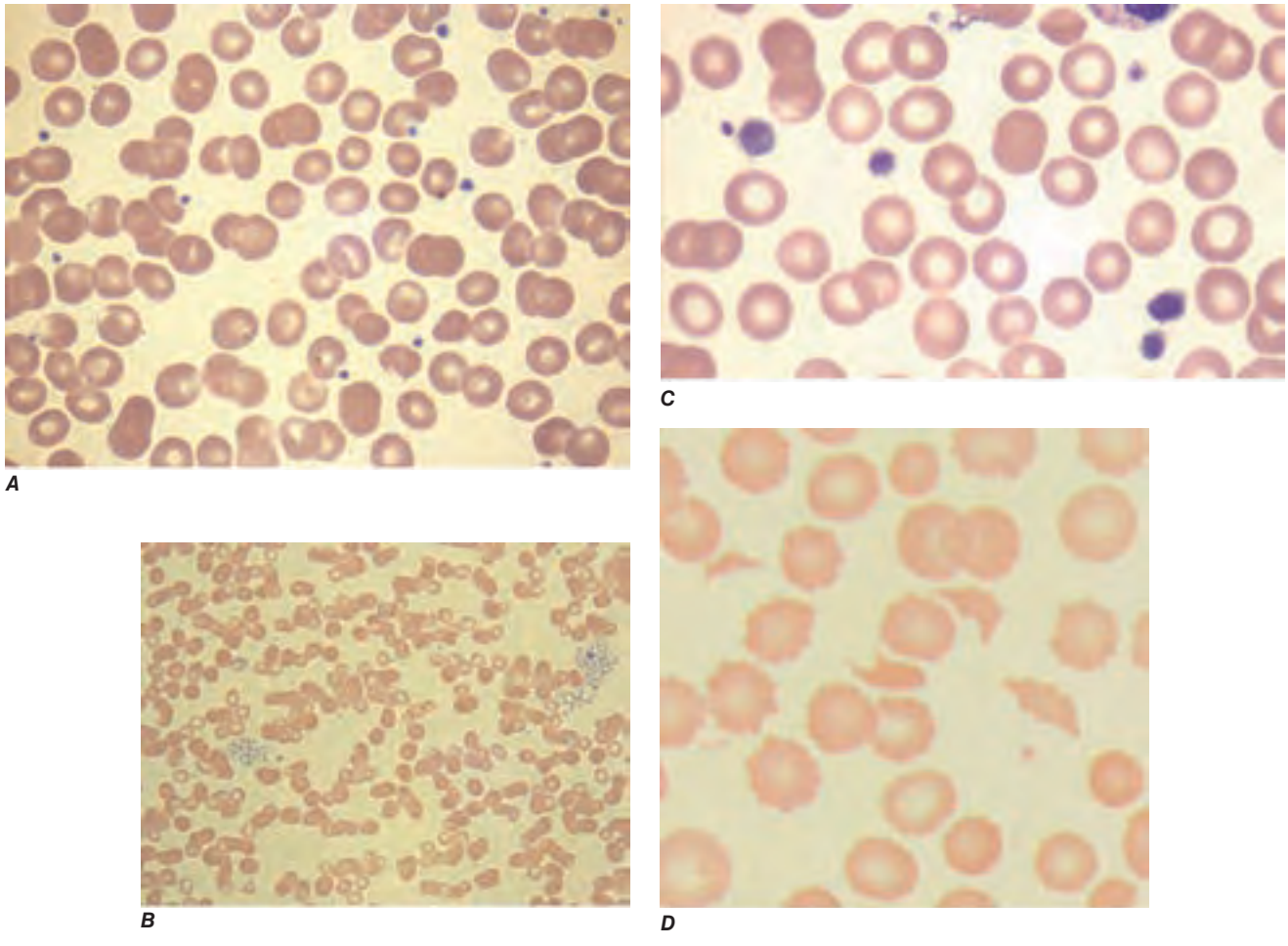


FIGURA 140-1. Micrografías de frotis de sangre periférica. ***A.*** Sangre periférica normal. ***B.*** Aglomeración de plaquetas en la pseudotrombocitopenia. ***C.*** Plaquetas grandes anormales en la macrotrombocitopenia autosómica dominante. ***D.*** Esquistocitos y disminución de las plaquetas en la anemia hemolítica microangiopática.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Trombocitopenia

El interrogatorio y la exploración física, los resultados de la CBC y la revisión del frotis de sangre periférica son elementos críticos en la valoración inicial de los pacientes con trombocitopenia (fig. 140-2). La salud general del paciente y el hecho de que esté en tratamiento farmacológico o no influyen en el diagnóstico diferencial. Un adulto joven sano con trombocitopenia tiene un diagnóstico diferencial mucho más limitado que un enfermo grave hospitalizado que recibe muchos medicamentos. Salvo en trastornos hereditarios inusuales, la producción disminuida de trombocitos casi siempre se debe a trastornos de la médula ósea que también afectan la producción de eritrocitos y leucocitos. Como la mielodisplasia puede manifestarse como trombocitopenia aislada, es necesario examinar la médula ósea en pacientes con trombocitopenia aislada mayores de 60 años de edad. Aunque la trombocitopenia hereditaria es rara, debe recuperarse cualquier cuenta plaquetaria previa, además de obtener los antecedentes familiares de trombocitopenia. Hay que realizar un interrogatorio cuidadoso del uso de fármacos, incluidos medicamentos sin prescripción y remedios herbales, ya que los fármacos son la causa más frecuente de trombocitopenia.

La exploración física permite documentar la esplenomegalia, evidencia de enfermedad hepática crónica y otros trastornos subyacentes. La esplenomegalia leve a moderada puede ser difícil de apreciar en muchas personas debido a la constitución corporal u obesidad, pero es fácil de valorar mediante la ecografía abdominal. Se requiere una cifra aproximada de plaquetas de 5 000 a 10 000 para mantener la integridad vascular en la microcirculación. Cuando la cifra es muy baja, primero aparecen petequias en áreas con aumento de la presión venosa, los tobillos y pies en un paciente ambulatorio. Las petequias son hemorra-

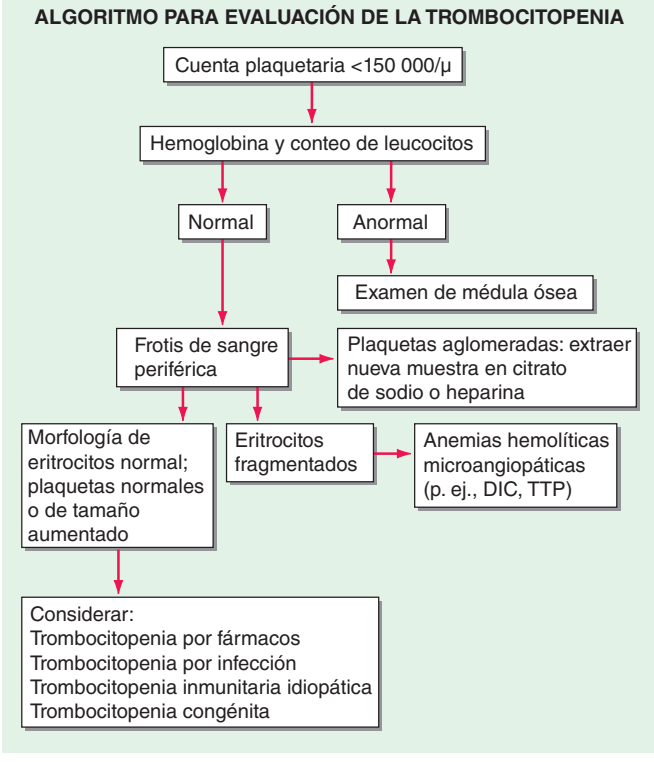


FIGURA 140-2. Algoritmo para evaluar al paciente trombocitopénico. DIC, coagulopatía intravascular diseminada; TTP, púrpura trombocitopénica trombótica.

gias puntiformes que no se blanquean y por lo general son un signo de disminución en el número, no de disfunción de las plaquetas. Se cree que la púrpura húmeda, vesículas de sangre que se forman en la mucosa bucal, señalan un mayor riesgo de hemorragia peligrosa para la vida en el paciente con trombocitopenia. Las equimosis excesivas aparecen en los trastornos en el número y la función de las plaquetas.

Trombocitopenia inducida por infección Muchas infecciones virales y bacterianas causan trombocitopenia y son la causa no yatrógena más frecuente de este trastorno. Esto puede o no acompañarse de evidencia de laboratorio de coagulopatía intravascular diseminada (DIC, *disseminated intravascular coagulation*), que es más frecuente en pacientes con infección sistémica por bacterias gramnegativas. Las infecciones pueden afectar la producción y la supervivencia de los trombocitos. Además, es probable que participen mecanismos inmunitarios, como en la mononucleosis infecciosa y la infección temprana por VIH. En la infección tardía por VIH son más frecuentes la pancitopenia y la producción disminuida y displásica de plaquetas. La trombocitopenia inmunitaria en niños casi siempre es consecuente a una infección viral y por lo general se resuelve de manera espontánea. Este vínculo entre infección y púrpura trombocitopénica inmunitaria es menos claro en los adultos.

A menudo se solicita el examen de la médula ósea en busca de infecciones ocultas. Un estudio que evaluó el papel del examen de la médula ósea en la fiebre de origen desconocido en pacientes infectados con VIH encontró que en 86% de los pacientes, el mismo diagnóstico se estableció mediante técnicas menos invasivas, en particular el hemocultivo. Sin embargo, en algunos casos el diagnóstico puede hacerse más temprano; por tanto, se recomiendan un examen y cultivo de la médula ósea cuando se necesita el diagnóstico urgente o cuando no se tuvo éxito con otros métodos menos invasivos.

Trombocitopenia farmacológica Muchos fármacos se relacionan con trombocitopenia. Existe un descenso predecible en la cantidad de plaquetas después de la administración de muchos fármacos quimioterapéuticos por supresión de la médula ósea **(cap. 103e)**. Los compuestos que causan trombocitopenia aislada y con efecto confirmado en pruebas de laboratorio positivos se listan en el **cuadro 140-1**, pero debe sospecharse de todos los fármacos en un paciente con trombocitopenia sin una causa aparente, y deben suspenderse o sustituirse, de ser posible. Un sitio en Internet útil, *Platelets on the Internet* (http://www.ouhsc.edu/platelets/ditp.html), lista los fármacos y suplementos con informes de trombocitopenia y el nivel de evidencia que respalda la relación. Aunque no se han estudiado bien, las preparaciones herbales y medicamentos disponibles en mostrador también pueden causar trombocitopenia, y deben suspenderse en pacientes con este trastorno.

CUADRO 140-1 Fármacos con papel etiológico definitivo o probable en la trombocitopenia[a]

Abciximab	Naproxeno
Amiodarona	Oro
Amlodipina	Oxaliplatino
Ampicilina	Paracetamol
Carbamazepina	Penicilina
Cefamandol	Piperacilina
Ceftriaxona	Quinidina
Ciprofloxacina	Quinina
Diazepam	Ranitidina
Eptifibatida	Rosiglitazona
Fenitoína	Roxifibán
Furosemida	Sulfisoxazol
Haloperidol	Suramina
Heparina	Tirofibán
Ibuprofeno	Tranilast
Lorazepam	Trimetoprim/sulfametoxazol
Mirtazapina	Vancomicina

[a] Con base en una calificación que requiere un cuadro clínico compatible y pruebas de laboratorio positivas.

Fuente: Adaptado a partir de DM Arnold *et al.*: J Thromb Hemost 11:169, 2013.

Los anticuerpos típicos dependientes de fármacos son anticuerpos que reaccionan con antígenos específicos de la superficie plaquetaria y sólo causan trombocitopenia en presencia del fármaco. Muchos compuestos pueden inducir la formación de estos anticuerpos, pero por alguna razón, son más frecuentes con la quinina y sulfonamidas. La unión del anticuerpo dependiente del fármaco puede demostrarse en pruebas de laboratorio que muestran la unión del anticuerpo en presencia del compuesto, pero no cuando está ausente. La trombocitopenia por lo general ocurre después de un periodo de exposición inicial (duración mediana, 21 días) o con una nueva exposición, y por lo general se resuelve siete a 10 días después de suspender el medicamento. La trombocitopenia causada por los fármacos inhibidores de la Gp IIb/IIIa, como abciximab, difiere en que puede aparecer en las 24 h siguientes a la exposición inicial. Esto parece deberse a la presencia de anticuerpos naturales que tienen reacción cruzada con el fármaco unido a la plaqueta.

Trombocitopenia inducida por heparina La trombocitopenia farmacológica causada por heparina difiere de la observada con otros fármacos en dos aspectos principales. 1) La trombocitopenia no suele ser grave, la cifra mínima rara vez es <20 000/μL. 2) La trombocitopenia inducida por heparina (HIT, *heparin-induced thrombocytopenia*) no causa hemorragia, en realidad aumenta mucho el riesgo de trombosis. La HIT se produce por la formación de anticuerpos contra el complejo de la proteína plaquetaria específica factor plaquetario 4 (PF4) con heparina. El anticuerpo anti-heparina/PF4 activa las plaquetas a través del receptor FcγRIIa, también activa los monocitos y las células endoteliales. Muchos pacientes expuestos a heparina desarrollan anticuerpos contra heparina/PF4, pero no parecen tener consecuencias adversas. Un porcentaje de los que tienen anticuerpos desarrollan HIT y una parte de éstos (hasta 50%) experimenta trombosis (HITT).

La HIT puede ocurrir después de la exposición a heparina de bajo peso molecular (LMWH, *low-molecular weight heparin*) o a heparina no fraccionada (UFH, *unfractionated heparin*), aunque es más frecuente con esta última. La mayoría de los pacientes desarrolla HIT después de la exposición a heparina por cinco a 14 días **(fig. 140-3)**. Ocurre antes de cinco días en los expuestos a heparina en las semanas o meses previos (<~100 días) y que tienen anticuerpos anti-heparina/PF4 circulantes. En raras ocasiones, la trombocitopenia y la trombosis comienzan varios días después de suspender toda forma de heparina (se denomina *HIT de inicio tardío*). Se recomienda usar las "4 T" en un algoritmo diagnóstico para HIT: *t*rombocitopenia; *t*iempo del descenso en la cuenta plaquetaria; *t*rombosis y otras secuelas, como reacciones cutáneas localizadas, y *o*tras causas de trombocitopenia no evidentes. La aplicación del sistema de calificación 4T es muy útil para descartar un diagnóstico de HIT, pero conduce al diagnóstico excesivo de HIT en situaciones en las que son frecuentes la trombocitopenia y la trombosis, como en la unidad de cuidados intensivos. Un modelo de calificación basado en la opinión de expertos (la calificación de *HIT Expert Probability* [HEP]) ha mejorado las características operativas y podría ser más útil como sistema de calificación.

PRUEBAS DE LABORATORIO PARA HIT Los anticuerpos de la HIT (anti-heparina/PF4) pueden detectarse con dos tipos de pruebas. La más disponible es un enzimoinmunoensayo (ELISA) con complejo PF4/polianión como antígeno. Como muchos pacientes forman anticuerpos, pero no desarrollan HIT clínica, la prueba tiene baja especificidad para el diagnóstico de HIT. Esto es cierto sobre todo en pacientes que se sometieron a una operación

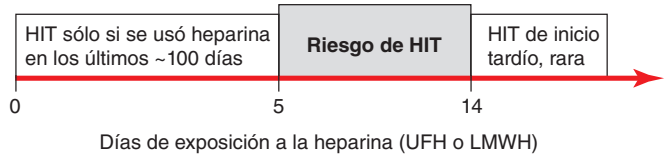


FIGURA 140-3. Marco temporal del desarrollo de la trombocitopenia inducida por heparina (HIT) después de la exposición a heparina. El tiempo de desarrollo después de la exposición a heparina es un factor crítico para determinar la probabilidad de HIT. La HIT aparece pronto después de la exposición a heparina en presencia de anticuerpos anti-heparina/factor plaquetario 4 (PF4) preexistentes, que desaparecen de la circulación ~100 días después de una exposición previa. En casos raros, la HIT ocurre más tarde después de la exposición a heparina (HIT de inicio tardío). En estos casos, la prueba de anticuerpos anti-heparina/PF4 es muy positiva. La HIT puede ocurrir después de la exposición a heparina no fraccionada o heparina de bajo peso molecular (LMWH).

con circulación extracorpórea, en la que casi 50% de los pacientes desarrollan estos anticuerpos en el periodo posoperatorio. Las pruebas ELISA específicas para IgG tienen mayor especificidad, pero es probable que tengan menor sensibilidad. La otra prueba es un ensayo de activación plaquetaria, por lo general la prueba de liberación de serotonina, que mide la capacidad del suero del paciente para activar las plaquetas en presencia de heparina de manera dependiente de la concentración. Esta prueba tiene menor sensibilidad, pero mayor especificidad que la ELISA. Sin embargo, la HIT se mantiene como un diagnóstico clínico.

TRATAMIENTO TROMBOCITOPENIA INDUCIDA POR HEPARINA

La detección temprana es clave para el tratamiento de la HIT, con suspensión rápida de la heparina y uso de anticoagulantes alternativos si el riesgo de hemorragia no rebasa al riesgo trombótico. La trombosis es una complicación frecuente de la HIT, incluso después de suspender la heparina, y puede ocurrir en los sistemas venoso y arterial. Los pacientes con títulos más altos de anticuerpos anti-heparina/PF4 tienen mayor riesgo de trombosis. En pacientes diagnosticados con HIT se recomiendan los estudios de imágenes para evaluar al paciente en busca de trombosis (al menos ultrasonido Doppler doble de las extremidades inferiores). Los pacientes que requieren anticoagulación deben cambiar de heparina a un anticoagulante alternativo. Los inhibidores directos de la trombina (DTI, *direct thrombin inhibitors*) argatrobán y lepirudina son efectivos en la HITT. El DTI bivalirudina y el pentasacárido de unión con antitrombina fondaparinux también son efectivos, pero todavía no están aprobados por la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para esta indicación. El danaparoide, una mezcla de glucosaminoglucanos con actividad anti-Xa, se ha usado mucho en el tratamiento de la HITT; ya no está disponible en Estados Unidos, pero sí en otros países. Los anticuerpos de la HIT tienen reacción cruzada con las LMWH, por lo que estos compuestos no deben usarse en el tratamiento de la HIT.

Debido a la tasa alta de trombosis en pacientes con HIT, debe considerarse la anticoagulación, incluso en ausencia de trombosis. En pacientes con trombosis puede cambiarse a warfarina, casi siempre durante tres a seis meses. En sujetos sin trombosis no está definida la duración necesaria de la anticoagulación. Existe un mayor riesgo de trombosis al menos durante un mes después del diagnóstico. Sin embargo, la mayoría de las trombosis ocurre pronto y se desconoce si la trombosis ocurre más tarde cuando se estableció la anticoagulación inicial. Las opciones incluyen continuar la anticoagulación hasta pocos días después de la recuperación plaquetaria o por un mes. La introducción de warfarina sola en presencia de HIT o HITT puede desencadenar la trombosis, en particular gangrena venosa, se supone que por la activación de la coagulación y el descenso grave en las concentraciones de proteínas C y S. Si se inicia el tratamiento con warfarina, debe superponerse con un DTI o fondaparinux e iniciarse después de la resolución de la trombocitopenia y disminución del estado protrombótico.

Púrpura trombocitopénica inmunitaria La púrpura trombocitopénica inmunitaria (ITP, *immune thrombocytopenic purpura*; también llamada *púrpura trombocitopénica idiopática*) es un trastorno adquirido con destrucción inmunitaria de plaquetas y quizá inhibición de la liberación de plaquetas de los megacariocitos. En los niños, por lo general se trata de una enfermedad aguda, casi siempre después de una infección y con evolución autolimitada. En los adultos es una enfermedad más crónica, aunque en algunos se produce la remisión espontánea, casi siempre meses después del diagnóstico. La ITP se denomina *secundaria* si se relaciona con una enfermedad subyacente; las causas frecuentes son los trastornos autoinmunitarios, en especial el lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythe-matosus*), y las infecciones como el VIH y la hepatitis C. La relación de la ITP con *Helicobacter pylori* no está muy clara.

La ITP se caracteriza por hemorragia mucocutánea y una cuenta plaquetaria baja, a menudo muy baja, con resultados por lo demás normales de las células y el frotis de sangre periférica. Por lo general, los pacientes tienen equimosis y petequias, aunque a veces se identifica en una CBC de rutina. Es posible que haya hemorragia mucocutánea, como en la mucosa bucal, gastrointestinal o sangrado menstrual abundante. En casos raros, la hemorragia pone en peligro la vida, como cuando ocurre en el sistema nervioso central. La púrpura húmeda (vesículas sanguíneas en la boca) y las hemorragias retinianas anuncian una hemorragia que pone en peligro la vida.

PRUEBAS DE LABORATORIO EN LA ITP Las pruebas de laboratorio para anticuerpos (pruebas serológicas) casi nunca son útiles por la baja sensibilidad y especificidad de las pruebas actuales. El examen de la médula ósea puede reservarse para los que tienen otros signos o alteraciones de laboratorio no explicados por la ITP, y para pacientes que no responden al tratamiento inicial. El frotis de sangre periférica puede mostrar plaquetas grandes con morfología por lo demás normal. Según los antecedentes hemorrágicos, es posible que haya anemia ferropénica.

Las pruebas de laboratorio se realizan para buscar causas de ITP secundaria y deben incluir análisis para detectar infección por VIH y hepatitis C (y otras infecciones, si está indicado). Con base en las circunstancias clínicas, se consideran las pruebas serológicas para SLE; electroforesis de proteínas sérica; concentración de inmunoglobulina para detectar hipogammaglobulinemia; pruebas selectivas para deficiencia de IgA o gammapatías monoclonales, y prueba para infección de *H. pylori*. Si hay anemia, debe realizarse la prueba de antiglobulina directa (prueba de Coombs) para descartar la anemia hemolítica autoinmunitaria con ITP (síndrome de Evans).

TRATAMIENTO PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA INMUNITARIA

El tratamiento de la ITP emplea fármacos que disminuyen la captación reticuloendotelial de plaquetas unidas con anticuerpos, reducen la síntesis de anticuerpos y aumentan la producción de plaquetas. El diagnóstico de ITP no siempre obliga a instituir un tratamiento. Los pacientes con cuentas plaquetarias >30 000/μL parecen no tener una tasa más alta de mortalidad relacionada con la trombocitopenia.

El tratamiento inicial en pacientes sin síntomas hemorrágicos significativos, trombocitopenia grave (<5 000/μL) o signos de hemorragia inminente (como hemorragia retiniana o hemorragias intensas de la mucosa bucal) puede instituirse en forma ambulatoria con un solo fármaco. Por lo general, se emplea prednisona en dosis de 1 mg/kg, aunque en estas situaciones también se utiliza inmunoglobulina Rh_0(D) en dosis de 50-75 μg/kg. La inmunoglobulina Rh_0(D) debe usarse sólo en personas Rh-positivas porque el mecanismo de acción es la producción de hemólisis limitada, las células cubiertas de anticuerpos "saturan" los receptores Fc e inhiben su función. Ahora la FDA recomienda vigilar a los pacientes durante 8 h después de la infusión por la rara complicación de hemólisis intravascular grave. La gammaglobulina intravenosa (IVIgG), que son sobre todo anticuerpos IgG acumulados, también bloquea el sistema receptor Fc, pero parece actuar por mecanismos distintos. La IVIgG es más eficaz que el anti-Rh_0(D) en pacientes con esplenectomía. La IVIgG se administra en dosis de 1-2 g/kg en total, administrada durante uno a cinco días. Por lo general, los efectos colaterales se relacionan con el volumen de infusión y pocas veces incluyen meningitis aséptica e insuficiencia renal. Todas las preparaciones de inmunoglobulina provienen de plasma humano y se someten a tratamiento de desactivación viral.

Los pacientes con ITP grave y/o síntomas de hemorragia se hospitalizan y se inicia un tratamiento combinado con dosis altas de glucocorticoides e IVIgG o anti-Rh_0(D); cuando es necesario, se agregan fármacos inmunosupresores. El rituximab, un anticuerpo anti-CD20 (célula B), es eficaz en la ITP resistente, aunque sólo se logra una remisión prolongada en cerca de 30% de los casos.

La esplenectomía se ha usado en el tratamiento de pacientes con recaída después de reducir los glucocorticoides. La esplenectomía se conserva como una opción terapéutica importante, aunque más pacientes que antes entran en remisión con el tiempo. Si la cuenta plaquetaria es suficiente, la observación o el tratamiento intermitente con anti-Rh_0(D) o IVIgG, o el inicio de un agonista del receptor para TPO (véase más adelante) son alternativas razonables para esperar si la ITP se resuelve. Se recomienda la vacunación contra bacterias encapsuladas (en particular neumococo, aunque también meningococo y *Haemophilus influenzae*, según la edad del paciente y su exposición potencial) antes de la esplenectomía. La presencia de bazo(s) accesorio(s) es una causa muy rara de recidiva.

Los agonistas del receptor para TPO ya están disponibles para el tratamiento de la ITP. Esta estrategia deriva del hallazgo de que muchos pacientes con ITP no tienen concentraciones altas de TPO, como se suponía antes. La concentración de TPO refleja la masa de megaca-

riocitos, que por lo general es normal en la ITP. La cantidad de TPO no se eleva en caso de destrucción plaquetaria. Dos fármacos, uno aplicado por vía subcutánea (romiplostim) y el otro por vía oral (eltrombopag), son efectivos para elevar la cuenta de plaquetas en pacientes con ITP, y se recomiendan para adultos con riesgo de hemorragia que recaen después de la esplenectomía o que no respondieron a un tratamiento, por lo menos, sobre todo los que tienen alguna contraindicación para la esplenectomía. Sin embargo, con el conocimiento de que la ITP se resolverá de manera espontánea en algunos pacientes adultos, puede considerarse el tratamiento de corto plazo con un agonista de la TPO antes de la esplenectomía en los individuos que necesitan tratamiento.

Trombocitopenia heredada La trombocitopenia rara vez es heredada, ya sea como hallazgo aislado o como parte de un síndrome, y puede heredarse con un patrón autosómico dominante, autosómico recesivo o ligado a X. Ahora se conocen muchas formas de trombocitopenia autosómica dominante relacionadas con mutaciones en el gen de la cadena pesada de miosina no muscular *MYH9*. Un hecho interesante es que en este grupo se incluyen la anomalía de May-Hegglin y los síndromes de Sebastian, Epstein y Fechtner, todos los cuales tienen características distintivas. Un rasgo común a estos trastornos es el tamaño grande de las plaquetas (fig. 140-1*C*). Los trastornos autosómicos recesivos incluyen la trombocitopenia amegacariocítica congénita, trombocitopenia con ausencia de radios y el síndrome de Bernard-Soulier. Este último es un trastorno plaquetario funcional, sobre todo, causado por la ausencia de la Gp Ib-IX-V, el receptor para adhesión del VWF. Los trastornos ligados a X incluyen el síndrome de Wiskott-Aldrich y un síndrome dishematopoyético resultado de una mutación en *GATA-1*, un regulador importante de la transcripción en la hematopoyesis.

PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA Y SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO

Las microangiopatías trombocitopénicas trombóticas son un grupo de trastornos caracterizados por trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática evidente por los eritrocitos fragmentados (fig. 140-1*D*) y evidencia de hemólisis y trombosis microvascular en las pruebas de laboratorio. Incluyen púrpura trombocitopénica trombótica (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*) y síndrome hemolítico urémico (HUS, *hemolytic-uremic syndrome*), así como síndromes que complican el trasplante de médula ósea, ciertos fármacos e infecciones, embarazo y vasculitis. Aunque en la DIC hay trombocitopenia y microangiopatía, predomina la coagulopatía, se consumen factores de coagulación y fibrinógeno, lo que prolonga el tiempo de protrombina (PT, *prothrombin time*) y a menudo el tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT, *activated partial thromboplastin time*). El PT y el aPTT son normales en la TTP y el HUS.

Púrpura trombocitopénica trombótica Antes se consideraba que la TTP y el HUS eran síndromes superpuestos. Sin embargo, en los últimos años se ha aprendido más sobre la fisiopatología de la TTP idiopática y está claro que difiere del HUS. Eli Moschcowitz describió la TTP por primera vez en 1924; se caracteriza por un conjunto de cinco hallazgos que incluyen anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, insuficiencia renal, hallazgos neurológicos y fiebre. En la actualidad es menos frecuente observar el síndrome completo, quizá por el diagnóstico más temprano. La introducción del tratamiento con plasmaféresis mejoró mucho el pronóstico, la mortalidad descendió de 85-100% al 10-30 por ciento.

La patogenia de la TTP hereditaria (síndrome de Upshaw-Schulman) y la idiopática se relaciona con una deficiencia de, o anticuerpos contra, la metaloproteasa ADAMTS13, que divide el VWF. En condiciones normales, el VWF se secreta como multímeros ultragrandes que luego se dividen por acción de ADAMTS13. Se cree que la persistencia de moléculas ultragrandes de VWF contribuye a la adhesión y agregación plaquetarias patógenas (fig. 140-4). Sin embargo, este defecto solo no es suficiente para causar TTP porque las personas con ausencia congénita de ADAMTS13 sólo desarrollan TTP de manera episódica. No se han definido otros factores causales. Ahora ya es posible medir el nivel de actividad de ADAMTS13 y los títulos de anticuerpos con pruebas de laboratorio. Aunque aún deben aclararse mejor las pruebas con sensibilidad y especificidad suficientes para dirigir el tratamiento médico, los niveles de actividad de ADAMTS13 <10% tienen una relación más clara con la TTP idiopática.

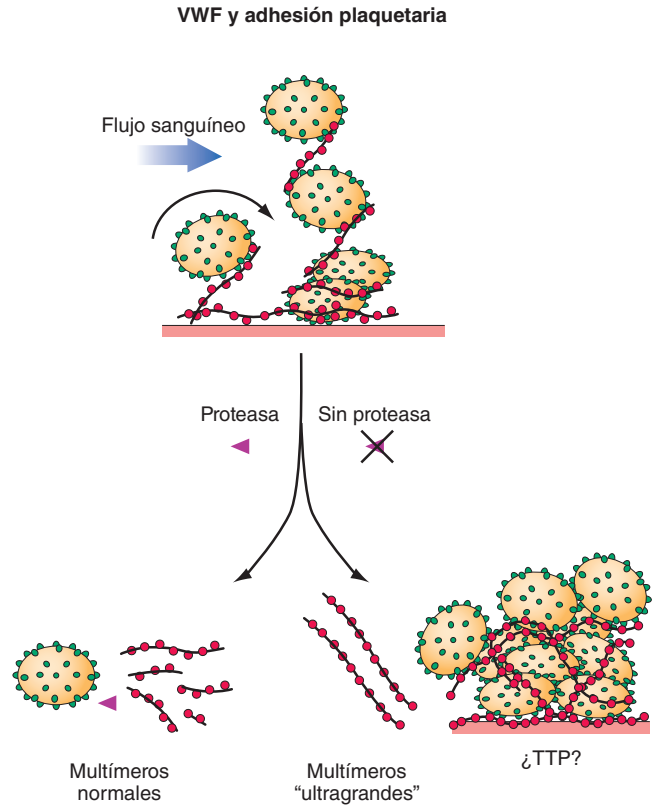


FIGURA 140-4. Patogenia de la púrpura trombocitopénica trombótica (TTP). En condiciones normales, los multímeros de ultraalto peso molecular del factor de Von Willebrand (VWF) producidos por las células endoteliales se procesan en multímeros más pequeños mediante una metaloproteinasa plasmática llamada ADAMTS13. En la TTP, la actividad de la proteasa está inhibida y los multímeros de ultraalto peso molecular de VWF inician la agregación plaquetaria y la trombosis.

La TTP idiopática parece más frecuente en mujeres que en varones. No se ha definido la distribución geográfica o racial. La TTP es más frecuente en pacientes infectados con VIH y en embarazadas. La TTP en el embarazo no tiene una relación clara con ADAMTS13. La anemia hemolítica microangiopática relacionada con fármacos puede ser secundaria a la formación de anticuerpos (ticlopidina y quizá clopidogrel) o a la toxicidad endotelial directa (ciclosporina, mitomicina C, tacrolimús, quinina), aunque esto no siempre está claro y el temor por la omisión del tratamiento y la falta de otras alternativas terapéuticas conduce al uso difundido de la plasmaféresis. Sin embargo, la suspensión o reducción de la dosis de fármacos tóxicos endoteliales casi siempre aminora la microangiopatía.

TRATAMIENTO PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA

La TTP es una enfermedad devastadora si no se diagnostica y trata pronto. En pacientes con trombocitopenia nueva, con o sin evidencia de insuficiencia renal y otros elementos de la TTP típica, deben realizarse pruebas de laboratorio para descartar DIC y buscar evidencia de anemia hemolítica microangiopática. Los hallazgos para respaldar el diagnóstico de TTP incluyen aumento de la deshidrogenasa láctica y la bilirrubina indirecta, descenso de haptoglobina y aumento en la cuenta de reticulocitos, con resultado negativo en la prueba de antiglobulina directa. Es preciso examinar el frotis de sangre periférica en busca de esquistocitos (fig. 140-1*D*). Por lo general también hay policromasia por el aumento en el número de eritrocitos jóvenes y a menudo existen eritrocitos nucleados, lo que se cree es resultado del infarto en el sistema microcirculatorio de la médula ósea.

La plasmaféresis se mantiene como la base terapéutica para la TTP. Parece que la TTP mediada por anticuerpos contra ADAMTS13 (TTP idiopática) responde mejor a la plasmaféresis, la cual se continúa hasta que la cuenta plaquetaria sea normal y los signos de hemólisis desaparezcan al menos por dos días. Aunque nunca se ha evaluado en estu-

dios clínicos, el uso de glucocorticoides parece una opción razonable, pero sólo deben usarse como adjuntos a la plasmaféresis. Además, hay reportes de que otros tratamientos inmunomoduladores tienen éxito en la TTP resistente o recidivante, como el rituximab, vincristina y la ciclofosfamida, además de la esplenectomía. La tasa de recidiva es significativa; 25 a 45% de los pacientes recae en los 30 días siguientes a la "remisión" inicial y 12 a 40% tiene recaídas tardías. Las recidivas son más frecuentes en sujetos con deficiencia grave de ADAMTS13 en la valoración inicial.

Síndrome hemolítico urémico El HUS es un síndrome caracterizado por insuficiencia renal aguda, anemia hemolítica microangiopática y trombocitopenia. Se observa sobre todo en niños y casi siempre va precedida por un episodio de diarrea, a menudo hemorrágica. *Escherichia coli* O157:H7 es el serotipo etiológico más frecuente, pero no el único. El HUS no relacionado con diarrea tiene una forma de presentación y evolución más heterogéneas. El HUS atípico (aHUS) es una forma descrita causada por defectos genéticos que inducen la activación crónica del complemento, ya que es posible detectar las mutaciones en los genes reguladores del complemento.

TRATAMIENTO **SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO**

El tratamiento principal del HUS es de apoyo. En el HUS relacionado con diarrea, muchos (~40%) niños requieren al menos un periodo de apoyo con diálisis, aunque la mortalidad general es <5%. En el HUS no vinculado con diarrea, la mortalidad es más alta, cercana al 26%. La infusión de plasma o la plasmaféresis no modifican la evolución general. Comúnmente, la cifra de ADAMTS13 es normal, aunque existen reportes ocasionales de su disminución. En pacientes con HUS atípico, el tratamiento con eculizumab aumenta la cifra de plaquetas y conserva la función renal.

TROMBOCITOSIS

Por lo general, la trombocitosis se debe a 1) deficiencia de hierro; 2) inflamación, cáncer o infección (trombocitosis reactiva), o 3) un proceso mieloproliferativo subyacente (trombocitemia esencial o policitemia vera) (cap. 131), o raras veces al proceso mielodisplásico 5q- (cap. 130). Los pacientes que llegan con una cuenta elevada de plaquetas deben valorarse en busca de inflamación o neoplasia maligna subyacente, y debe descartarse la deficiencia de hierro. La trombocitosis como respuesta a la inflamación aguda o crónica no tiene una relación clara con un mayor riesgo de trombosis. En realidad, los pacientes con aumento muy marcado de plaquetas (>1.5 millones), por lo general en presencia de un trastorno mieloproliferativo, tienen un mayor riesgo de hemorragia. Parece que esto se debe, al menos en parte, a la enfermedad de Von Willebrand (VWD, *Von Willebrand disease*) adquirida por la unión de plaquetas con VWF y su eliminación de la circulación.

TRASTORNOS CUALITATIVOS DE LA FUNCIÓN PLAQUETARIA

Trastornos heredados de la función plaquetaria Los trastornos heredados de la función plaquetaria son relativamente raros, aunque la prevalencia de la disfunción plaquetaria leve se desconoce, en parte porque las pruebas para estas alteraciones no son óptimas. Los trastornos cualitativos raros incluyen las alteraciones autosómicas recesivas trombastenia de Glanzmann (ausencia del receptor plaquetario para Gp IIb/IIIa) y el síndrome de Bernard-Soulier (ausencia de receptor plaquetario para Gp Ib-IX-V). Ambos se heredan de forma autosómica recesiva y se manifiestan por síntomas hemorrágicos en la infancia.

El trastorno por acumulación plaquetaria (SPD, *storage pool disorder*) es el trastorno plaquetario cualitativo autosómico dominante típico. Se debe a anormalidades en la formación de los gránulos plaquetarios. También se observa como parte de trastornos hereditarios en la formación de gránulos, como el síndrome de Hermansky-Pudlak. Los síntomas hemorrágicos del SPD son variables, aunque a menudo leves. Los trastornos heredados de la función plaquetaria más frecuentes impiden la secreción normal del contenido de los gránulos y se denominan *defectos en la secreción*. Pocas de estas anormalidades se han analizado hasta el plano molecular, pero es probable que se deban a varias mutaciones.

TRATAMIENTO **TRASTORNOS HEREDADOS POR DISFUNCIÓN PLAQUETARIA**

Los síntomas hemorrágicos y la prevención de hemorragia en pacientes con disfunción plaquetaria grave a menudo requieren transfusión de plaquetas. Debe tenerse cuidado de limitar el riesgo de aloinmunización y limitar la exposición mediante el uso de concentrados de plaquetas sin leucocitos y con HLA compatible. Los trastornos plaquetarios con síntomas hemorrágicos leves a menudo responden a la desmopresina (1-desamino-8-D-arginina vasopresina [DDAVP]). La DDAVP eleva las concentraciones plasmáticas de VWF y factor VIII; también puede tener un efecto directo en la función plaquetaria. En particular para los síntomas hemorrágicos mucosos, el tratamiento antifibrinolítico (ácido ε-aminocaproico o ácido tranexámico) se usa solo o junto con DDAVP o terapia plaquetaria.

Trastornos adquiridos de la función plaquetaria La disfunción plaquetaria es frecuente, casi siempre se debe a fármacos, ya sea de manera intencional como en el tratamiento antiplaquetario, o de manera no intencional con dosis altas de penicilinas. La uremia también causa disfunción plaquetaria; es probable que en este caso sea multifactorial, pero el efecto es la adhesión y activación defectuosas. El defecto plaquetario mejora sobre todo con diálisis, pero también puede mejorar si se eleva el hematocrito al 27-32% con la administración de DDAVP (0.3 μg/kg) o con estrógenos conjugados. Asimismo, la disfunción plaquetaria ocurre con la circulación extracorpórea por el efecto del circuito artificial en las plaquetas, y los síntomas hemorrágicos responden a la transfusión plaquetaria. La disfunción de los trombocitos que se observa con los trastornos hematológicos subyacentes puede ser resultado de la interferencia inespecífica de paraproteínas circulantes o de defectos plaquetarios intrínsecos en los síndromes mieloproliferativos y mielodisplásicos.

ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

La VWD es el trastorno hemorrágico hereditario más frecuente. Las estimaciones por los datos de laboratorio sugieren una prevalencia cercana al 1%, pero los datos basados en personas sintomáticas sugieren que está más cerca de 0.1% de la población. El VWF tiene dos funciones: 1) como principal molécula de adhesión que fija la plaqueta al subendotelio expuesto, y 2) como la proteína de unión para el factor VIII (FVIII), lo que prolonga mucho la semivida del FVIII en la circulación. La función adhesiva plaquetaria del VWF depende por completo de la presencia de grandes multímeros de VWF, pero no la unión con FVIII. La mayoría de los síntomas de la VWD son "parecidos a los plaquetarios", salvo en la forma más grave de la enfermedad, en la que el FVIII es lo bastante escaso para causar síntomas similares a los de la deficiencia del FVIII (hemofilia A).

La VWD se clasifica en tres tipos principales con cuatro subtipos del tipo 12 (cuadro 140-2, fig. 140-5). Por mucho, el tipo más frecuente es la VWD tipo 1, con un descenso paralelo en la proteína del VWF, la función del VWF y la concentración de FVIII, y causa 80% de los casos. Los síntomas predominantes son hemorragias mucosas, aunque también es posible la hemorragia posoperatoria. Los síntomas hemorrágicos son muy infrecuentes en la lactancia, casi siempre aparecen más tarde en la infancia, con equimosis excesivas y epistaxis. Como estos síntomas son frecuentes en la infancia, el médico debe notar en particular las equimosis en los sitios con traumatismos improbables y las epistaxis prolongadas que ameritan atención médica. La menorragia es una manifestación frecuente de la VWD. El sangrado menstrual causante de anemia amerita una evaluación para VWD y si es negativa, para disfunciones plaquetarias. Con frecuencia, el tipo 1 leve de la VWD se manifiesta en las extracciones dentales, sobre todo en la extracción de terceros molares, o en la amigdalectomía.

No todos los pacientes con concentración baja de VWF tienen síntomas hemorrágicos. El que haya sangrados o no depende del balance hemostático general que hayan heredado, además de influencias ambientales y el tipo de requerimientos hemostáticos que tengan. Aunque la herencia de la VWD es autosómica, muchos factores modulan la concentración de VWF y los síntomas hemorrágicos. No se han definido todos estos factores, pero incluyen el tipo sanguíneo, el estado hormonal tiroideo, raza, estrés, ejercicio e influencias hormonales (endógenas y exógenas). Los pacientes con sangre tipo O tienen concentraciones de VWF casi 50% menores que aquellos con tipo AB; en realidad, el intervalo normal para pacientes con sangre tipo O se superpone con el que se considera diagnóstico de VWD.

CUADRO 140-2 Diagnóstico de laboratorio de la enfermedad de Von Willebrand (VWD)

Tipo	aPTT	Antígeno VWF	Actividad VWF	Actividad FVIII	Multímeros
1	Nl o ↑	↓	↓	↓	Distribución normal, cantidad disminuida
2A	Nl o ↑	↓	↓↓	↓	Pérdida de multímeros de MW alto e intermedio
2B[a]	Nl o ↑	↓	↓↓	↓	Pérdida de multímeros de MW alto
2M	Nl o ↑	↓	↓↓	↓	Distribución normal, cantidad disminuida
2N	↑↑	Nl o ↓[b]	Nl o ↓[b]	↓↓	Distribución normal
3	↑↑	↓↓	↓↓	↓↓	Ausentes

[a] Casi siempre disminuye también la cuenta plaquetaria. [b] para el tipo 2N en el estado homocigótico, el FVIII está muy reducido; en el estado heterocigótico, sólo se ve junto con la VWD tipo 1.

Abreviaturas: aPTT, tiempo parcial de tromboplastina activada; F, factor; MW, peso molecular; Nl, normal; VWF, factor de Von Willebrand.

Un descenso ligero en la concentración de VWF debe considerarse más como un factor de riesgo que como una enfermedad real.

Los pacientes con VWD tipo 2 tienen defectos funcionales; por tanto, la cifra del antígeno VWF es mucho más alta que el resultado de la prueba funcional. En los tipos 2A, 2B y 2M está disminuida la actividad de unión del VWF con las plaquetas y la colágena. En la VWD tipo 2A, la disfunción se debe al aumento en la susceptibilidad a la división por ADAMTS13, que causa la pérdida de los multímeros de peso molecular intermedio y elevado, o reduce la secreción celular de estos multímeros. La VWD tipo 2B se debe a mutaciones con ganancia de función que incrementan la unión espontánea del VWF con las plaquetas circulantes, con la consecuente eliminación de este complejo mediante el sistema reticuloendotelial. El VWF resultante en el plasma del paciente carece de multímeros de mayor peso molecular y la cuenta plaquetaria casi siempre muestra un descenso modesto. El tipo 2M es consecuencia de un grupo de mutaciones que causan disfunción, pero no afectan la estructura del multímero.

La VWD tipo 2D se produce por mutaciones en el VWF que afectan la unión de FVIII. Como FVIII se estabiliza cuando se une con VWF, en los pacientes con la forma 2N de VWD el FVIII tiene una semivida muy corta y su concentración es muy baja. A veces esto se denomina *hemofilia autosómica.* En la VWD tipo 3, o VWD grave, no existe proteína VWF y la concentración de FVIII es <10% de lo normal. Los pacientes tienen hemorragia mucosa y articular, hemorragia quirúrgica y otros síntomas de sangrado. Algunos enfermos con el tipo 3, en particular los que tienen grandes deleciones génicas del VWF, tienen riesgo de desarrollar anticuerpos contra el VWF administrado.

La VWD es un trastorno raro, por lo general se observa en pacientes con trastornos linfoproliferativos subyacentes, incluidas gammapatías monoclonales de significado indeterminado (MGUS, *monoclonal gammopathies of underdetermined significance*), mieloma múltiple y macroglobulinemia de Wäldenstrom. Se observa más a menudo en presencia de MGUS y debe sospecharse en pacientes, en particular ancianos, con síntomas hemorrágicos mucosos graves de reciente inicio. En algunos enfermos con valvulopatía aórtica existe evidencia de laboratorio de VWD adquirida. El síndrome de Heyde (estenosis aórtica con hemorragia gastrointestinal) se atribuye a la presencia de angiodisplasia del tubo digestivo en pacientes con estenosis aórtica. La fuerza en cizalla sobre la sangre al pasar por la válvula aórtica estrecha parece producir un cambio en el VWF que lo vuelve susceptible a las proteasas séricas. Por consiguiente, se pierden los multímeros grandes y esto causa VWD tipo 2, pero remite cuando se remplaza la válvula estenótica.

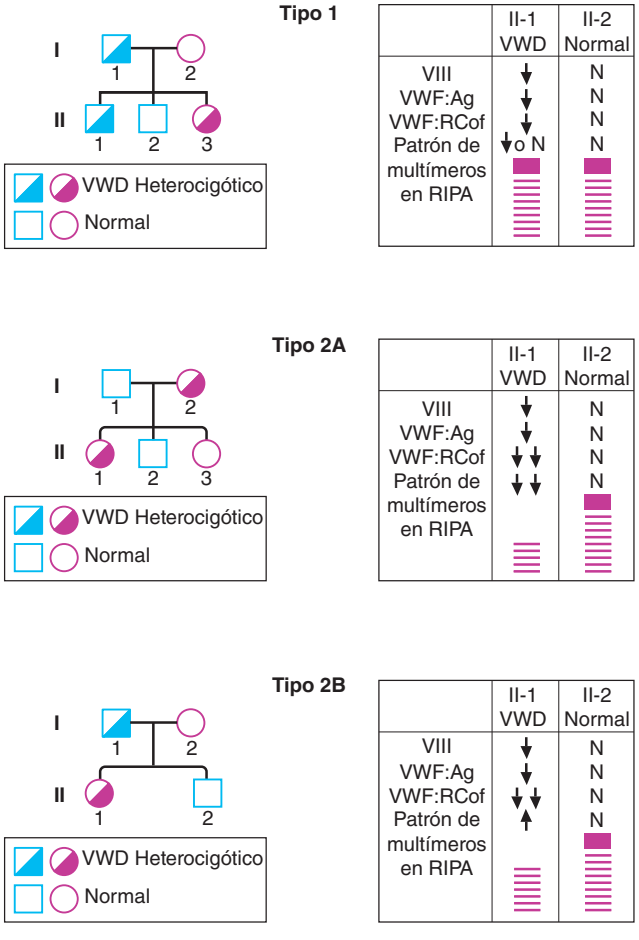


FIGURA 140-5. Patrón de herencia y hallazgos de laboratorio en la enfermedad de Von Willebrand (VWD). Las pruebas de función plaquetaria incluyen un ensayo de coagulación del factor VIII unido y portado por el factor de Von Willebrand (VWF), abreviado como VIII; inmunoensayo de la proteína total de VWF (VWF:Ag); bioensayo de la capacidad del plasma del paciente para mantener la aglutinación inducida por ristocetina de las plaquetas del mismo paciente, abreviado como RIPA. El patrón de multímeros ilustra las bandas de proteínas presentes en la electroforesis del plasma en un gel de poliacrilamida. Las columnas II-1 e II-2 se refieren a los fenotipos de la segunda generación de descendientes.

TRATAMIENTO ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND

La base del tratamiento para la VWD tipo 1 es la DDAVP (desmopresina), que induce la liberación de VWF y FVIII de las reservas endoteliales. La DDAVP puede administrarse por vía intravenosa o en aerosol nasal muy concentrado (1.5 mg/mL). Después de la administración intravenosa, la actividad máxima se alcanza en cerca de 30 min, luego de la vía intranasal, a las 2 h. La dosis usual es 0.3 µg/kg por vía intravenosa o dos disparos intranasales (uno en cada narina) en pacientes >50 kg (un disparo para los <50 kg). Se recomienda hacer una prueba con DDAVP en los pacientes con VWD para valorar su respuesta antes de usarla. En personas que responden bien (aumento de dos a cuatro veces en los valores de laboratorio) puede usarse en los procedimientos con riesgo hemorrágico menor a moderado. Según el procedimiento, a veces se requieren dosis adicionales; casi siempre se administra cada 12-24 h. La administración menos frecuente puede derivar en menor taquifilaxia, que ocurre cuando la síntesis no puede compensar las reservas liberadas. El principal efecto colateral de la DDAVP es la hiponatremia por el decremento en la eliminación de agua libre. Esto es más frecuente en los sujetos muy jóvenes y los muy viejos, pero debe recomendarse la restricción de líquido a todos los pacientes durante las 24 h siguientes a cada dosis.

Algunas personas con VWD tipos 2A y 2M responden a la DDAVP, por lo que puede usarse para procedimientos menores. Para los demás subtipos, la enfermedad tipo 3 y para la mayoría de los procedimientos que requieren periodos más prolongados de hemostasia normal, puede administrarse VWF. Los concentrados con VWF sometidos a desactivación viral son más seguros que el crioprecipitado.

El tratamiento antifibrinolítico con ácido ε-aminocaproico o ácido tranexámico es una medida importante, ya sea sola o como adjunto, sobre todo para prevenir o tratar la hemorragia mucosa. Estos fárma-

cos son muy útiles en la profilaxis para procedimientos dentales, y se reserva la DDAVP para extracciones dentales, amigdalectomía, menorragia y procedimientos prostáticos. Están contraindicados en la hemorragia de vías urinarias superiores por el riesgo de obstrucción ureteral.

TRASTORNOS DE LA PARED VASCULAR

La pared vascular es parte integral de la hemostasia, y la separación de una fase líquida es artificial, sobre todo en trastornos como TTP o HIT, en los que también hay un compromiso endotelial claro. La inflamación localizada en la pared vascular, como en la vasculitis, y los trastornos hereditarios del tejido conectivo son anormalidades inherentes a la pared vascular.

TRASTORNOS METABÓLICOS E INFLAMATORIOS Las enfermedades febriles agudas pueden causar daño vascular, que puede ser resultado de complejos inmunitarios que contienen antígenos virales o los virus mismos. Ciertos patógenos, como la rickettsia que causa la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, se replican en las células endoteliales y las dañan. La púrpura vascular puede ocurrir en pacientes con gammapatías policlonales, pero es más frecuente en aquellos con gammapatías monoclonales, como la macroglobulinemia de Wäldenstrom, mieloma múltiple y crioglobulinemia. Los pacientes con crioglobulinemia mixta desarrollan un exantema maculopapular más extenso por daño mediado por complejos inmunitarios a la pared vascular.

Los enfermos con escorbuto (deficiencia de vitamina C) experimentan episodios dolorosos de hemorragia cutánea perifolicular, además de otros síntomas hemorrágicos sistémicos. La vitamina C es necesaria para sintetizar hidroxiprolina, un constituyente esencial de la colágena. Los pacientes con síndrome de Cushing o con tratamiento glucocorticoide crónico desarrollan hemorragias cutáneas y tendencia a las equimosis por la atrofia del tejido conectivo de soporte. Se observa un fenómeno similar con el envejecimiento, en el que un traumatismo menor produce diseminación superficial de la sangre bajo la epidermis; esto se denomina *púrpura senil*. Es más frecuente en la piel con daño por exposición solar.

La púrpura de Henoch-Schönlein o anafilactoide es un tipo distintivo autolimitado de vasculitis que ocurre en niños y adultos jóvenes. Los pacientes tienen una reacción inflamatoria aguda con IgA y componentes del complemento en los capilares, tejidos mesangiales y pequeñas arteriolas, lo que aumenta la permeabilidad vascular y la hemorragia localizada. El síndrome a menudo va precedido por una infección respiratoria superior, a menudo con faringitis estreptocócica, o se desencadena por alergias farmacológicas y alimentarias. Los pacientes desarrollan un exantema purpúrico en las superficies extensoras de brazos y piernas, casi siempre acompañadas de poliartralgias o artritis, dolor abdominal y hematuria por glomerulonefritis focal. Todas las pruebas de coagulación son normales, pero puede haber daño renal. Los glucocorticoides alivian los síntomas, pero no modifican la evolución de la enfermedad.

TRASTORNOS HEREDADOS DE LA PARED VASCULAR Los pacientes con trastornos hereditarios de la matriz del tejido conectivo, como el síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos y el pseudoxantoma elástico, a menudo se manifiestan por tendencia a las equimosis. Las alteraciones vasculares hereditarias pueden causar hemorragias. Esto es notable en la telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT, *hereditary hemorrhagic telangiectasia* o enfermedad de Osler-Weber-Rendu), un trastorno en el que capilares telangiectásicos anormales causan episodios hemorrágicos frecuentes, sobre todo por la nariz y el tubo digestivo. En la HHT también puede haber una malformación arteriovenosa (AVM, *arteriovenous malformation*) en el pulmón, cerebro e hígado. A menudo hay telangiectasias visibles en la mucosa bucal o nasal. Los signos y síntomas se desarrollan con el tiempo. La epistaxis comienza, en promedio, a los 12 años de edad y para la edad madura ya ocurre en >95% de los pacientes. Dos genes implicados en la patogenia son *eng* (endoglina) en el cromosoma 9q33-34 (en la HHT tipo 1), que se relaciona con AVM pulmonar en 40% de los casos, y *alk1* (cinasa 1 semejante al receptor para activina) en el cromosoma 12q13, y que conlleva un riesgo mucho menor de AVM pulmonar.

Reconocimiento

Robert Handin, MD, contribuyó a este capítulo en la 16a. edición y parte del material de su capítulo se incluyó aquí.

141 Trastornos de la coagulación

Valder R. Arruda, Katherine A. High

Desde hace siglos se han reconocido las deficiencias de los factores de coagulación. Los pacientes con deficiencias genéticas de los factores plasmáticos de la coagulación muestran episodios recurrentes de hemorragia de por vida hacia las articulaciones, músculos y espacios cerrados, ya sea de manera espontánea o después de lesiones. Las deficiencias hereditarias de factores de coagulación más comunes son las hemofilia, las enfermedades vinculadas con el cromosoma X causadas por deficiencia de factor (F) VIII (hemofilia A) o del factor (F) IX (hemofilia B). Los trastornos hemorragíparos congénitos poco comunes por deficiencias de otros factores, lo que incluye el factor II (protrombina) y los factores V, VII, X, XI y XIII así como el fibrinógeno a menudo se heredan con un patrón autosómico recesivo **(cuadro 141-1)**. Los avances en la identificación de las bases moleculares de las deficiencias de los factores de coagulación han contribuido a la mejor comprensión de los fenotipos de la enfermedad y finalmente podrían permitir métodos terapéuticos más dirigidos a través del desarrollo de moléculas pequeñas, proteínas recombinantes o tratamientos celulares o génicos.

Las pruebas de coagulación utilizadas más a menudo proporcionan la detección inicial para la actividad de los factores de coagulación **(fig. 141-1)** y el fenotipo de la enfermedad a menudo se correlaciona con el nivel de actividad de coagulación. Un resultado anormal aislado en el tiempo de protrombina (PT) sugiere deficiencia de factor VII, mientras que el tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) indica más a menudo hemofilia o deficiencia de FXI (fig. 141-1). La prolongación de PT y aPTT sugiere deficiencia de los factores V, X, II o anomalías del fibrinógeno. La adición del factor faltante en el intervalo de dosis para el plasma del sujeto corrige las anomalías en los tiempos de coagulación; el resultado se expresa como porcentaje de la actividad encontrada en individuos sanos.

Las deficiencias adquiridas de los factores plasmáticos de coagulación son más frecuentes que los trastornos congénitos; los trastornos más comunes incluyen diátesis hemorrágica por hepatopatía, coagulación intravascular diseminada (DIC, *diseminated intravascular coagulation*) y deficiencia de vitamina K. En estos trastornos, la coagulación de la sangre se obstaculiza por deficiencia de más de un factor de coagulación y los episodios de hemorragia son consecuencia de alteraciones en la hemostasia primaria (coagulación) y secundaria (p. ej., interacciones entre plaquetas y vasos sanguíneos).

El desarrollo de anticuerpos contra las proteínas plasmáticas de la coagulación, que desde el punto de vista clínico se conocen como *inhibidores*, corresponde a una enfermedad relativamente poco común que a menudo afecta a pacientes con hemofilia A o B y a pacientes con deficiencia de FXI después de la exposición repetitiva a las proteínas faltantes para controlar los episodios de hemorragia. Los inhibidores también se observan en sujetos sin deficiencia genética de los factores de coagulación (p. ej., en el puerperio como manifestación de enfermedad autoinmunitaria o neoplásicas subyacentes o bien, como trastorno idiopático). Casos poco comunes de inhibidores de la trombina o factor V se han reportado en pacientes que reciben preparaciones de trombina bovina tropical como agente hemostático local en cirugías complejas. El diagnóstico de la presencia de inhibidores se basa en las mismas pruebas que las utilizadas para diagnosticar las deficiencias de factores de coagulación en plasma. Sin embargo, la adición de la proteína faltante al plasma del sujeto con un inhibidor no corrige las anomalías en las pruebas de aPTT, PT o ambas (lo que se conoce como pruebas mixtas). Ésta es la principal diferencia en el laboratorio entre las deficiencias de factores y la presencia de inhibidores. Se requieren pruebas adicionales para medir la especificidad de los inhibidores y sus títulos.

El tratamiento de estos trastornos hemorrágicos a menudo requiere la reposición de la proteína deficiente utilizando productos recombinantes o purificados derivados del plasma o bien, plasma fresco congelado (FFP, *fresh-frozen plasma*). Por tanto, es imperativo llegar al diagnóstico preciso para optimizar la atención del paciente sin la exposición innecesaria a tratamientos subóptimos y al riesgo de enfermedades transmitidas por hemoderivados.

HEMOFILIA

PATOGENIA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hemofilia es una enfermedad hemorrágica recesiva vinculada con los cromosomas X por mutaciones en el gen *F8* (hemofilia A o hemofilia clásica) o en el gen *F9* (hemofilia B). La enfermedad afecta a uno de cada

CUADRO 141-1 Características genéticas y de laboratorio de los trastornos heredados de la coagulación

Factor de coagulación con deficiencia	Herencia	Prevalencia en la población general	Anomalía de laboratorio			Concentraciones hemostáticas mínimas	Tratamiento	Semivida plasmática
			aPTT	PT	TT			
Fibrinógeno	AR	1 en 1 000 000	+	+	+	100 mg/dL	Crioprecipitados	2-4 d
Protrombina	AR	1 en 2 000 000	+	+	–	20-30%	FFP/PCC	3-4 d
Factor V	AR	1 en 1 000 000	+/–	+/–	–	15-20%	FFP	36 h
Factor VII	AR	1 en 500 000	–	+	–	15-20%	FFP/PCC	4-6 h
Factor VIII	Vinculado con el cromosoma X	1 en 5 000	+	–	–	30%	Concentrados de FVIII	8-12 h
Factor IX	Vinculado con el cromosoma X	1 en 30 000	+	–	–	30%	Concentrados de FIX	18-24 h
Factor X	AR	1 en 1 000 000	+/–	+/–	–	15-20%	FFP/PCC	40-60 h
Factor XI	AR	1 en 1 000 000	+	–	–	15-20%	FFP	40-70 h
Factor XII	AR	ND	+	–	–	[b]	[b]	60 h
HK	AR	ND	+	–	–	[b]	[b]	150 h
Precalicreína	AR	ND	+	–	–	[b]	[b]	35 h
Factor XIII	AR	1 en 2 000 000	–	–	+/–	2-5%	Crioprecipitados/concentrados del FXIII	11-14 d

[a] Las cifras con intervalo normal (–) o prolongación (+). [b] Sin riesgo de hemorragia; no está indicado el tratamiento.

Abreviaturas: aPTT, tiempo de tromboplastina parcial activado; AR, autosómico recesivo; FFP, plasma fresco congelado; HK, cininógeno de alto peso molecular; ND, no determinado; PCC, concentrados de complejos de protrombina; PT, tiempo de protrombina; TT, tiempo de trombina.

10 000 varones en todo el mundo en los diferentes grupos étnicos; la hemofilia A representa 80% de los casos. Los varones presentan afección clínica; las mujeres que portan un gen mutado suelen cursar asintomáticas.

En casi 30% de los casos se carece de antecedentes familiares y en tales casos, 80% de las madres son portadoras de alelos con mutaciones *de novo*. Se han identificado más de 500 mutaciones diferentes en los genes *F8* o *F9* en pacientes con hemofilia A o B, respectivamente. Una de las mutaciones más comunes de la hemofilia A es consecuencia de la inversión de la secuencia del intrón 22 y se presenta en 40% de los casos de hemofilia A grave. Los avances en el diagnóstico molecular permiten la identificación precisa de las mutaciones, lo que ayuda a establecer un diagnóstico preciso de las mujeres portadoras del gen de hemofilia en las familias afectadas.

Desde el punto de vista clínico, la hemofilia A y B son indistinguibles. El fenotipo de la enfermedad se correlaciona con la actividad residual de los factores VIII o IX y pueden clasificarse como grave (<1%), moderada (1 a 5%) o leve (6 a 30%). En las formas grave y moderada, la enfermedad se caracteriza por hemorragia particular (hemartrosis), en los tejidos blandos y los músculos después de traumatismos menores o incluso de forma espontánea. Los pacientes con enfermedad leve experimentan hemorragias infrecuentes que suelen ser consecuencia de traumatismos. En individuos con actividad residual de los factores VIII o IX >25% de lo normal, la enfermedad se descubre sólo después de traumatismos mayores o durante pruebas de laboratorio antes de una cirugía programada. Por lo general, las pruebas globales de coagulación muestran la progresión aislada del aPTT. Los pacientes con hemofilia tienen tiempos de sangrado normales y recuentos normales de plaquetas. El diagnóstico se establece después de la cuantificación específica de la actividad de coagulación de los factores VIII o IX.

En la lactancia, la hemorragia puede presentarse después de la circuncisión o, rara vez, ser intracraneal. La enfermedad es más evidente cuando los niños empiezan a caminar o a gatear; en las formas graves, la manifestación hemorrágica más común es la hemartrosis recurrente, que puede afectar prácticamente cualquier articulación pero sobre todo las rodillas, codos, tobillos, hombros y caderas. Las hemartrosis agudas son dolorosas y los signos clínicos incluyen hinchazón local y edema. Para evitar el dolor, el paciente puede adoptar una posición fija, lo que finalmente lleva a contracturas musculares. Los lactantes incapaces de comunicarse en forma verbal muestran irritabilidad y falta de movimiento de la articulación afectada. Las hemartrosis crónicas son debilitantes, con engrosamiento sinovial y sinovitis en respuesta a la presencia de sangre intraarticular. Después de lesionarse la articulación, los episodios de hemorragia recurrente ocasionan lo que en la clínica se conoce como "articulación hemofílica", que establece un círculo vicioso de hemorragia que ocasiona deformidad articular progresiva y en casos críticos requiere cirugía como la única opción terapéutica. Los hematomas en la porción distal del músculo de las extremidades pueden ocasionar compresión de arterias, venas o nervios que evolucionan a síndrome compartimental.

La hemorragia en los espacios orofaríngeos, sistema nervioso central (SNC) o retroperitoneo puede poner en riesgo la vida y requiere tratamiento inmediato. Las hemorragias retroperitoneales pueden acumular grandes cantidades de sangre con formación de tumoraciones con calcificación y reacción histica inflamatoria (síndrome de pseudotumor) y también ocasionan daño al nervio femoral. Asimismo, pueden formarse pseudotumores en hueso, en especial en huesos largos de las extremidades inferiores. La hematuria es frecuente en pacientes con hemofilia, incluso en ausencia de enfermedades genitourinarias. A menudo cede en forma espontánea y podría no requerir tratamiento específico.

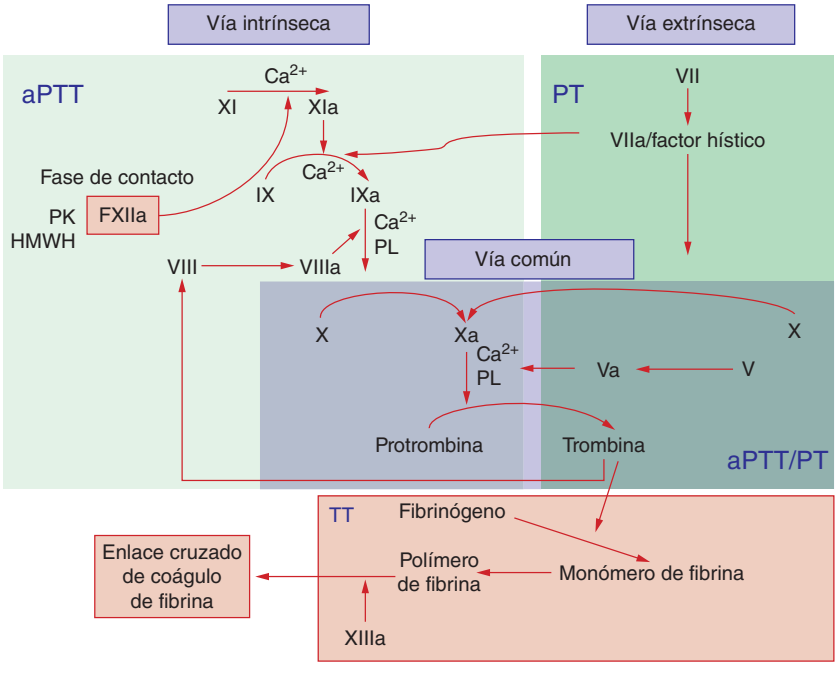


FIGURA 141-1. Cascada de la coagulación y valoración por laboratorio de las deficiencias de factores de coagulación mediante el tiempo de protrombina parcial activada (aPTT), tiempo de protrombina (PT), tiempo de trombina (TT) y fosfolípidos (PL).

Sin tratamiento, la hemofilia grave tiene una esperanza de vida limitada. Los avances en el fraccionamiento de la sangre durante la Segunda Guerra Mundial ocasionaron que pudiera utilizarse el plasma para el tratamiento de la hemofilia, pero se requerían grandes volúmenes para lograr elevaciones incluso leves en las concentraciones de factores de coagulación, lo que limitaba la utilidad de la administración de plasma como método para el tratamiento de la enfermedad. En el decenio de 1960, el descubrimiento de que la fracción de crioprecipitados del plasma estaba enriquecida con FVIII y la purificación eventual de los factores VIII y IX del plasma llevó a la introducción del tratamiento domiciliario con concentrados de factores en el decenio de 1970. La disponibilidad de concentrados de factores causó mejoría notable en la esperanza y la calidad de vida de las personas con hemofilia grave. Sin embargo, la contaminación de la sangre con virus de la hepatitis y más tarde con VIH ocasionó la transmisión amplia de estas infecciones transmitidas por la sangre en la población con hemofilia; las complicaciones de la infección por VIH y hepatitis C son la principal causa de muerte en adultos estadounidenses con hemofilia grave. La introducción de la inactivación viral en los pasos para la preparación de los derivados del plasma en la mitad del decenio de 1980 redujo en gran medida el riesgo de infección por VIH y hepatitis y se redujo aún más con la producción exitosa de proteínas de FVIII y IX por métodos recombinantes, cuya producción se autorizó en el decenio de 1990. Es poco común que los hemofílicos nacidos después de 1985 hayan contraído hepatitis o VIH y para estos individuos, la esperanza de vida es de casi 65 años. De hecho, desde 1998 no se han reportado nuevas infecciones con hepatitis viral o por VIH en pacientes que utilizan hemoderivados. El tratamiento de sustitución con factores de coagulación para hemofilia puede proporcionarse en respuesta a un episodio de hemorragia o como profilaxia. La profilaxia primaria se define como una estrategia para conservar en forma regular las concentraciones de factores de coagulación ausentes ~1%, a fin de evitar las hemorragias, en especial el inicio de hemartrosis. Los niños hemofílicos que reciben administraciones regulares de FVIII (tres días por semana) o de FIX (dos días por semana) pueden alcanzar la pubertad sin anomalías articulares detectables. La profilaxia es gradualmente más común en pacientes jóvenes. Los *Centers for Disease Control and Prevention* reportaron incremento a 51% de los niños con hemofilia grave ≤6 años de edad que recibieron profilaxia en comparación con 33% en 1995. Aunque es muy recomendado, los elevados costos y las dificultades para obtener acceso a las venas periféricas en pacientes jóvenes y los posibles riesgos infecciosos y trombóticos de la colocación a largo plazo de catéteres venosos centrales son factores limitantes importantes para muchos pacientes jóvenes. Datos recientes muestran que también se ha incrementado la profilaxia en adultos con hemofilia grave.

Consideraciones generales con respecto al tratamiento de la hemorragia en la hemofilia incluyen: 1) se inicia tan pronto como sea posible porque los síntomas a menudo preceden a la evidencia objetiva de hemorragia; por la eficacia superior de las intervenciones terapéuticas tempranas, los síntomas clásicos de hemorragia en la articulación en pacientes fiables, las cefaleas o los accidentes automovilísticos requieren sustitución rápida y la investigación adicional por laboratorio. 2) Se evitan los fármacos que afectan la función plaquetaria, como el ácido acetilsalicílico o los que contienen esta sustancia; para controlar el dolor, se prefieren fármacos como el ibuprofeno o el propoxifeno. Los factores VIII y IX se dosifican en unidades. Una unidad se define como la cantidad de FVIII (100 ng/mL) o de FIX (5 μg /mL) en 1 mL de plasma en un individuo sano. Una unidad de FVIII por kilogramo de peso corporal incrementa las concentraciones plasmáticas de FVIII en 2%. Se puede calcular la dosis necesaria para incrementar las concentraciones de FVIII a 100% en un paciente con hemofilia grave (<1%) con 70 kg de peso, mediante el empleo de una fórmula simple. Así, 3 500 U de FVIII incrementan las concentraciones circulantes a 100 por ciento.

$$\text{Dosis de FVIII (UI)} = \text{concentraciones ideales de FVIII} - \text{concentraciones iniciales de FVIII} \times \text{peso corporal (kg)} \times 0.5\ \text{U/kg}$$

Las dosis para sustitución de FIX son diferentes de las de FVIII, porque la recuperación después de la administración de FIX suele ser de sólo 50% del valor esperado. Por tanto, la fórmula para la sustitución de FIX es la siguiente:

$$\text{Dosis de FIX (UI)} = \text{concentraciones ideales de FIX} - \text{concentraciones iniciales de FIX} \times \text{peso corporal (kg)} \times 1\ \text{U/kg}$$

La semivida de FVIII de 8 a 12 h requiere inyecciones dos veces al día para conservar concentraciones terapéuticas, mientras que la semivida del FIX es más prolongada, de casi 24 h, de forma que es suficiente una inyección al día. En casos específicos como después de cirugías, puede ser deseable la administración del factor en goteo continuo porque es más seguro lograr concentraciones sostenidas de los factores con un costo total más bajo.

Los crioprecipitados están enriquecidos con proteína de FVIII (cada bolsa contiene alrededor de 80 UI de FVIII) y hace algunas décadas se utilizaba a menudo para tratar la hemofilia; aún se encuentra en uso en algunos países en vías de desarrollo, pero por el riesgo de enfermedades transmitidas a través de la sangre, este producto debe evitarse en pacientes con hemofilia cuando se encuentran disponibles concentrados de factores.

Las hemorragias leves como hemartrosis no complicadas con hematomas superficiales requieren tratamiento inicial con concentraciones de factor de 30 a 50%. Está indicada la administración de dosis adicionales para conservar las concentraciones de 15 a 25% por dos a tres días en casos de hemartrosis graves, en especial cuando estos episodios incluyen las articulaciones afectadas más a menudo. Los hematomas grandes o hemorragias en músculos profundos requieren concentraciones de factor de 50% o incluso más elevadas si los síntomas clínicos no mejoran y podría ser necesario sustituir los factores por un periodo de una semana o más. El control de las hemorragias graves, incluidas aquellas que afectan las cavidades orofaríngeas, SNC y retroperitoneo requieren concentraciones sostenidas de proteínas de 50 a 100% por siete a 10 días. La sustitución profiláctica para cirugía tiene por objeto lograr concentraciones normales del factor (100%) por un periodo de siete a 10 días; la dosificación puede ajustarse a la baja dependiendo de la extensión de las heridas quirúrgicas. La cirugía bucal se relaciona con lesión extensa de los tejidos y suele requerir reposición de los factores por uno a tres días, acompañado con la administración de fármacos antifibrinolíticos administrados por VO.

TRATAMIENTO NO TRANSFUSIONAL EN LA HEMOFILIA

DDAVP (1-amino-8-D-arginina vasopresina) La DDAVP es un análogo sintético de la vasopresina que causa elevación transitoria en el FVIII y en el factor de Von Willebrand (vWF) pero no de FIX, a través de mecanismos que incluyen la liberación a partir de las células endoteliales. Los pacientes con hemofilia A moderada o leve deben estudiarse para determinar si responden al tratamiento con DDAVP antes de su aplicación terapéutica. Es de esperarse que la administración de dosis de DDAVP de 0.3 μg/kg de peso corporal en un periodo de 20 min incremente las concentraciones de FVIII en dos a tres veces sobre las cifras iniciales, alcanzando su máximo 30 a 60 min después de la administración. Dicho fármaco no mejora las concentraciones de FVIII en casos de hemofilia A grave, porque no hay reservas para liberar. La dosificación repetida con DDAVP ocasiona taquifilaxia porque el mecanismo es el incremento en la liberación más que en la síntesis *de novo* de FVIII y de vWF. Más de tres dosis consecutivas se tornan ineficaces y si está indicado tratamiento adicional, es necesario sustituir el FVIII para lograr la hemostasia.

Fármacos antifibrinolíticos La hemorragia de encías, tubo digestivo o durante la cirugía bucal requiere el uso de fármacos antifibrinolíticos por VO, como ácido ε-aminocaproico (EACA) o ácido tranexámico para controlar la hemostasia local. La duración del tratamiento, según la indicación clínica, es de una semana o más. El ácido tranexámico se administra en dosis de 25 mg/kg tres o cuatro veces por día. El tratamiento con EACA requiere una dosis de carga de 200 mg/kg (máximo, 10 g) seguido por 100 mg/kg por dosis (máximo, 30 g por día) cada 6 h. Estos fármacos no están indicados para el control de la hematuria por el riesgo de formación de coágulos oclusivos en la luz de las vías genitourinarias.

COMPLICACIONES

Formación de inhibidores La principal complicación del tratamiento de la hemofilia es la formación de aloanticuerpos contra los factores VIII o IX. La prevalencia de inhibidores de FVIII se calcula entre 5 y 10% de todos los casos y en casi 20% de los pacientes con hemofilia A grave. Se detectan inhibidores de FIX sólo en 3 a 5% de todos los pacientes con hemofilia B. El grupo de alto riesgo para formación de inhibidores incluye deficiencia grave (>80% de todos los casos de inhibidores), antecedentes familiares de inhibidores, descendientes de africanos, mutaciones en los genes de los factores VIII, IX por deleción de una gran región codificadora o predisposición muy evidente de los genes. Los inhibidores por lo general aparecen en etapas tempranas de la vida, con una mediana de dos años de edad y después de 10 días acumulativos de exposición. Sin embargo, el tratamiento de sustitución intensivo, por ejemplo, antes de la cirugía mayor, hemorragia intracraneal o traumatismos, in-

crementa el riesgo de formación de inhibidores para pacientes de todas las edades y grados de enfermedad clínica, lo que requiere la vigilancia estrecha por laboratorio en las semanas siguientes.

Se sospecha el diagnóstico clínico de la presencia de un inhibidor cuando el paciente no responde al tratamiento de sustitución con factores en dosis terapéuticas. Los inhibidores incrementan la morbilidad y mortalidad en pacientes con hemofilia. Como la detección temprana de un inhibidor es fundamental para la corrección exitosa de la hemorragia con la erradicación de los anticuerpos, la mayor parte de los centros de hemofilia realizan detección anual en busca de inhibidores; las pruebas de laboratorio necesarias incluyen aPTT con una mezcla (con plasma normal). En la mayor parte de los casos de pacientes con hemofilia, una mezcla 1:1 con plasma normal corrige por completo el aPTT. En pacientes con inhibidores, el aPTT con una mezcla 1:1 suele prolongarse anormalmente, porque el inhibidor neutraliza la actividad de coagulación del FVIII del plasma normal. El análisis de Bethesda utiliza un principio similar y define la especificidad del inhibidor y sus títulos. Los resultados se expresan en unidades Bethesda (BU), en los cuales 1 BU es la cantidad de anticuerpos que neutraliza 50% de los factores VIII, IX presentes en el plasma normal después de 2 h de incubación a 37°C. Desde el punto de vista clínico, los pacientes con inhibidores se clasifican como individuos con baja respuesta o con alta respuesta, lo que proporciona guías para el tratamiento óptimo. El tratamiento para pacientes con inhibidores tiene dos objetivos: controlar los episodios de hemorragia agudos y erradicar el inhibidor. Para el control de los episodios de hemorragia, los individuos con baja respuesta, aquellos con títulos <5 BU responden bien a dosis elevadas de FVIII humano o porcino (50 a 100 U/kg), con incremento mínimo con ningún aumento en los títulos de inhibidores. Sin embargo, los pacientes con respuesta alta, aquellos con títulos iniciales inhibidores >10 BU o una respuesta de memoria en los títulos de anticuerpos >10 BU incluso si los títulos eran bajos al inicio, no responden a los concentrados de FVIII o FIX. El control de los episodios de hemorragia en pacientes con alta respuesta puede lograrse mediante la utilización de concentrados enriquecidos para protrombina, factores VII, IX, X (concentrado de complejo de protrombina [PCC] o PCC activados [aPCC]), y en fecha más reciente, FVII activado recombinante (FVIIa) (fig. 141-1). Las tasas de éxito terapéutico han sido más elevadas para FVIIa que para PCC o aPCC. Para la erradicación de los anticuerpos inhibidores, no es eficaz la inmunodepresión sola. La estrategia más eficaz es de inducción de tolerancia inmunitaria (ITI) basada en la administración diaria de la proteína faltante hasta que desaparezca el inhibidor, para lo cual suelen ser necesarios periodos ≥1 año, con tasa de éxito cercana a 60%. El tratamiento de pacientes con hemofilia grave e inhibidores resistentes a ITI es difícil. El uso de anticuerpos monoclonales contra CD20 (rituximab) combinado con ITI parece ser eficaz. Aunque este tratamiento puede reducir los títulos de inhibidores en algunos casos, es común la erradicación sostenida y podría ser necesario administrar dos a tres veces por semana concentrados de factores de coagulación en goteo.

Métodos terapéuticos novedosos en desarrollo para la hemofilia Los estudios clínicos que utilizan factores de coagulación de acción prolongada con semividas largas se encuentran en fases avanzadas de pruebas clínicas y estos productos de nueva generación (para FVIII y FIX) podrían facilitar la profilaxia al requerir menos inyecciones para conservar concentraciones circulantes >1 por ciento.

El uso de interleucina 11 recombinante en pacientes con hemofilia A leve o moderada que no responde a DDAVP se ha analizado en estudios clínicos en etapas iniciales y podría ser una estrategia alternativa para situaciones clínicas que requieren incrementos transitorios en las concentraciones de FVIII.

Se están realizando estudios clínicos de genoterapia para pacientes con hemofilia B utilizando vectores relacionados con adenovirus y los datos iniciales son promisorios **(cap. 91e)**.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

La infección por virus de la hepatitis C (HCV) es la principal causa de morbilidad y la segunda causa de muerte en pacientes con hemofilia expuestos a los antiguos concentrados de factores de coagulación. Gran parte de pacientes jóvenes tratados con productos derivados del plasma de 1970 a 1985 se infectaron con HCV. Se calcula que >80% de los pacientes mayores de 20 años de edad son positivos para anticuerpos de HCV, como ocurre en el año 2006. La comorbilidad de la hepatopatía subyacente en pacientes con hemofilia es clara cuando estos individuos requieren procedimientos con penetración corporal; podría ser necesaria la corrección de trastornos de la coagulación de origen genético y adquirido (secundarios a hepatopatía). La infección con HB también afectó a la población de pacientes que utilizaban concentrados derivados del plasma hace más de 20 años. La coinfección con HCV y VIH, presente en casi 50% de los pacientes con hemofilia, es un factor agravante para la evolución de la enfermedad hepática. La respuesta al tratamiento antiviral contra HCV en individuos con hemofilia se restringe a menos de 30% de los pacientes e incluso menos entre aquellos con infección por HCV y VIH. La hepatopatía en etapa terminal que requiere trasplante del órgano puede ser curativa para la hepatopatía y para la hemofilia.

SURGIMIENTO DE PROBLEMAS CLÍNICOS EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA CON HEMOFILIA

Existe mejoría continua en el tratamiento de la hemofilia desde el incremento en la población de adultos que viven más allá de la edad madura en los países en desarrollo. La esperanza de vida de pacientes con hemofilia grave es sólo alrededor de 10 años más corta que para la población masculina general; en pacientes con hemofilia leve o moderada, se acerca a la de la población masculina sin coagulopatía. Los ancianos con hemofilia tienen diferentes problemas en comparación con las personas más jóvenes; tienen más artropatía grave y dolor crónico por tratamiento subóptimo, elevadas tasas de infección por HCV, por VIH o ambas.

Datos iniciales indican que la mortalidad por arteriopatía coronaria es más baja en pacientes con hemofilia que en la población general de varones. La hipercoagulabilidad subyacente probablemente proporcionó un efecto protector contra la formación de trombos, pero no evita la aterogénesis. De la misma forma que en la población general, estos pacientes están expuestos a factores de riesgo cardiovascular como la edad, obesidad y tabaquismo. Además, la inactividad física, hipertensión y nefropatía crónica se observan a menudo en pacientes con hemofilia. En pacientes con VIH que reciben tratamiento antirretroviral combinado, puede haber un incremento adicional en el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Por tanto, estos pacientes deben ser cuidadosamente considerados para métodos preventivos y terapéuticos a fin de reducir al máximo el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Se evita el tratamiento de sustitución excesivo y se administran con lentitud los concentrados de factores de coagulación. En pacientes con factores de riesgo subyacente que se someterán a procedimientos con penetración corporal es preferible la administración en goteo continuo de los factores de coagulación en lugar de dosis en bolo. El tratamiento del evento isquémico agudo y la revascularización coronaria deben incluir la participación de hematólogos y médicos internistas. La suposición temprana de que la hemofilia tendrá un efecto protector contra la enfermedad vascular oclusiva puede cambiar en esta población de edad cada vez más avanzada. El cáncer es una causa común de mortalidad en pacientes con hemofilia de edad avanzada, porque se encuentran en riesgo de cánceres relacionados con VIH y HCV. El carcinoma hepatocelular (HCC) es el cáncer hepático primario más prevalente y la causa más común de muerte en pacientes negativos para VIH. Las recomendaciones para la detección de cáncer para la población general deben ser similares para pacientes con hemofilia de edad similar. En individuos con alto riesgo de infección por HCV se recomienda la realización semestral o anual de ecografía y medición de fetoproteína α para detectar HCC. La detección de neoplasias urogenitales en presencia de hematuria o hematoquezia puede retrasarse por la enfermedad hemorrágica subyacente, evitando la aplicación de medidas terapéuticas tempranas. La interacción multidisciplinaria debe facilitar los intentos para asegurar la prevención óptima del cáncer y las recomendaciones terapéuticas para individuos con hemofilia.

TRATAMIENTO DE LOS PORTADORES DE HEMOFILIA

Por lo general los portadores de hemofilia, con concentraciones de factor cercanas a 50% de las cifras normales, no se consideran en riesgo de hemorragia. Sin embargo, se ha reportado una amplia variedad de tasas (22 a 116%) por la desactivación aleatoria de los cromosomas X (*lionización*). Por tanto, es importante medir las concentraciones de factor de portadores para reconocer a individuos en riesgo de hemorragia y optimizar el tratamiento preoperatorio y posoperatorio. Durante el embarazo, las concentraciones de los factores VIII y IX se incrementan gradualmente hasta la conclusión del mismo. Las concentraciones de FVIII se incrementan en casi dos a tres veces en comparación con mujeres no embarazadas, mientras que el incremento en el FIX es menos notable. Al término del embarazo se observa disminución rápida en las concentraciones de factores de coagulación maternos que se encontraban elevados por el embarazo. Esto representa un

riesgo inminente de hemorragia que puede evitarse con la administración en goteo de concentrados de FVIII hasta tasas de 50 a 70% durante tres días en el caso de parto vaginal y hasta cinco días para operación cesárea. En casos leves se recomienda el uso de DDAVP, fármacos antifibrinolíticos o ambos.

DEFICIENCIA DEL FXI

El FXI es un zimógeno de una serina proteasa activa (FIXa) en la vía intrínseca de la coagulación que activa al FIX (fig. 141-1). Existen dos vías para la formación de FIXa. En un análisis basado en aPTT, la proteasa es el resultado de la activación del FXIIa en combinación con un cininógeno de alto peso molecular y calicreína. Datos en vivo sugieren que la trombina es el activador fisiológico del FXI. La generación de trombina por la vía de factor hístico/factor VIIa activa al FXI en la superficie plaquetaria, lo que contribuye a la generación de trombina adicional después de que se ha formado el coágulo y de esta forma se incrementa la resistencia a la fibrinólisis a través del inhibidor fibrinolítico activado por trombina (TAFI, *thrombin-activated fibrinolytic inhibitor*).

La deficiencia del FXI es un trastorno hemorrágico poco común que ocurre en la población general con una frecuencia de un caso en 1 millón de habitantes. Sin embargo, la enfermedad es muy prevalente en judíos asquenazí e iraquíes, alcanza una frecuencia de 6% como heterocigotos y de 0.1 a. 0.3% como homocigotos. Se han reportado más de 65 mutaciones en el gen del FXI mientras que se encuentran menos mutaciones (dos de tres) entre la población judía afectada.

La actividad normal de coagulación del FXI varía de 70 a 150 U/100 mL. En pacientes heterocigotos con deficiencia moderada, el FXI varía de 20 a 70 U/100 mL, mientras que en pacientes homocigotos o heterocigotos dobles las concentraciones de FXI son <1 a 20 U/100 mL. Los pacientes con concentraciones de FXI <10% de lo normal tienen un riesgo elevado de hemorragia, pero el fenotipo de la enfermedad no siempre se correlaciona con la actividad residual de coagulación del FXI. Un antecedente familiar es indicativo de riesgo de hemorragia para este propósito. Desde el punto de vista clínico, la presencia de hemorragias mucocutáneas como equimosis, gingivorragia, epistaxis, hematuria y menorragia son manifestaciones comunes, en especial después de traumatismos. Este fenotipo hemorrágico sugiere que los tejidos ricos en actividad fibrinolítica son más susceptibles a la deficiencia del FXI. La hemorragia posoperatoria es común pero no siempre está presente, incluso entre pacientes con concentraciones muy bajas de FXI.

Está indicada la reposición de FXI en pacientes con enfermedad grave que se someterán a procedimiento quirúrgico. El antecedente negativo de complicaciones hemorrágicas después de procedimientos con penetración corporal no descarta la posibilidad de incrementar el riesgo de hemorragia.

TRATAMIENTO **DEFICIENCIA DEL FXI**

Se basa en la administración de FFP en dosis de 15 a 20 mL/kg para conservar las concentraciones en 10 a 20%. Como el FXI tiene una semivida de 40 a 70 h, el tratamiento de sustitución puede administrarse en días alternos. El uso de antifibrinolíticos es beneficioso para controlar los sangrados, con excepción de hematuria o hemorragia vesical. Se ha observado el desarrollo de un inhibidor de FXI en 10% de pacientes con deficiencias graves del mismo que recibieron tratamiento de sustitución. Los pacientes con deficiencia grave de FXI que desarrollan inhibidores por lo general no presentan hemorragia espontánea. Sin embargo, la hemorragia después de procedimientos quirúrgicos o traumatismos puede ser intensa. En tales pacientes debe evitarse la administración de FFP o concentrados de FXI. Ha sido eficaz la administración de PCC/aPCC o FVII activado recombinante.

TRASTORNOS HEMORRÁGICOS POCO COMUNES

En conjunto, los trastornos hereditarios por deficiencias de factores de coagulación diferentes a FVIII, FIX y FXI (cuadro 141-1) son un grupo de trastornos hemorrágicos poco comunes. Los síntomas hemorrágicos varían desde cuadros asintomáticos (disfibrinogenemia o deficiencia de FVII) a trastornos que ponen en riesgo la vida (deficiencia de FX o FXIII). No existen manifestaciones clínicas patognomónicas que sugieran una enfermedad específica, pero a diferencia de la hemofilia, la hemartrosis es un evento poco común y es frecuente la hemorragia de las mucosas o después del pinzado del cordón umbilical. Los individuos heterocigotos para deficiencias de coagulación plasmática a menudo cursan asintomáticos. La valoración de laboratorio para deficiencias específicas de factores después de la realización de pruebas generales de coagulación (cuadro 141-1) define el diagnóstico.

El tratamiento de sustitución con FFP o concentrados de complejos de protrombina (que contienen protrombina, factores VII, IX y X) proporciona una hemostasia adecuada en respuesta a las hemorragias o como profilaxia. El uso de PCC debe vigilarse cuidadosamente y se evita en pacientes con hepatopatía subyacente o en aquellos en riesgo de trombosis por el riesgo de DIC.

DEFICIENCIAS FAMILIARES MÚLTIPLES DE LA COAGULACIÓN

Existen varios trastornos hemorrágicos caracterizados por deficiencia hereditaria de más de un factor plasmático de la coagulación. Hasta la fecha, se han identificado dos enfermedades con este tipo de trastornos y proporcionando información en la regulación de la hemostasia por las proteínas codificadas genéticamente fuera de la coagulación sanguínea.

Deficiencia combinada de FV y FVIII Los pacientes muestran una actividad residual de coagulación cercana a 5% de cada factor. El fenotipo de la enfermedad es una tendencia leve al sangrado, a menudo después de traumatismos. Se ha identificado una mutación subyacente en el gen del retículo endoplásmico/compartimiento intermedio del aparato de Golgi (*ERGIC-53*), una proteína que se fija a la manosa ubicada en el aparato de Golgi que funciona como proteína chaperona de FV y FVIII. En otras familias se han definido las mutaciones del gen de deficiencia de múltiples factores de coagulación 2 (*MCFD2*), este gen codifica una proteína que forma un complejo dependiente de Ca^{2+} con (*ERGIC-53*) y que proporciona actividad de cofactor en la movilización intracelular de los factores V y VIII.

Deficiencias múltiples de factores de coagulación dependientes de vitamina K Dos enzimas que participan en el metabolismo de la vitamina K se han relacionado con deficiencias combinadas de todas las proteínas dependientes de vitamina K, lo que incluye proteínas procoagulantes como protrombina, FVII, FIX y FX y proteínas anticoagulantes C y S. La vitamina K es un compuesto liposoluble que es cofactor para la carboxilación del carbón gamma de los residuos de ácido glutámico en los factores dependientes de vitamina K, un paso crítico para la unión de calcio y fosfolípidos de estas proteínas (fig. 141-2). Las enzimas γ-glutamilcarboxilasa y epóxido reductasa son críticas para el metabolismo de regeneración de la vitamina K. Las mutaciones en los genes que codifican la γ-carboxilasa (GGCX) o complejo 1 de epóxido reductasa de vitamina K (VKORC1) ocasionan defectos enzimáticos y, por tanto, disminución de la actividad de los factores dependientes de la vitamina K, que varían de 1 a 30% de las cifras normales. El fenotipo de la enfermedad se caracteriza por episodios de hemorragia leve a grave que se presentan desde el nacimiento. Algunos pacientes responden a dosis elevadas de vitamina K. Para la hemorragia grave, el tratamiento de sustitución, FFP o PCC puede ser necesario para lograr un control hemostático pleno.

COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

La DIC es un síndrome clínico patológico caracterizado por formación amplia de fibrina intravascular en respuesta a la actividad excesiva de pro-

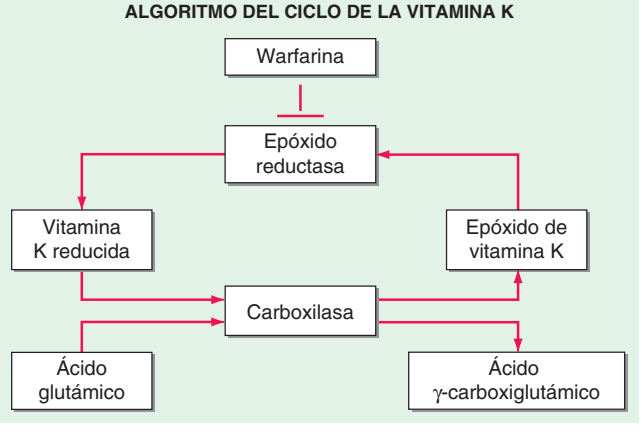


FIGURA 141-2. Ciclo de la vitamina K. La vitamina K es cofactor para la formación de residuos de ácido γ-carboxiglutámico en las proteínas de la coagulación. La γ-glutamilcarboxilasa dependientes de vitamina K, la enzima que cataliza a la epóxido reductasa de vitamina K regenera la vitamina K reducida. La warfarina antagoniza la acción de la reductasa e inhibe de manera competitiva los efectos de la vitamina K.

CUADRO 141-2 Causas clínicas comunes de coagulación intravascular diseminada

Septicemia	**Trastornos inmunitarios**
• Bacteriana: Estafilococos, estreptococos, neumococos, meningococos, bacilos gramnegativos • Viral • Micótico • Parasitario • Rickettsias	• Reacción hemolítica aguda por transfusión • Rechazo de trasplante de órganos o de tejidos • Inmunoterapia • Enfermedad de injerto contra hospedador
Traumatismos y lesiones hísticas	**Fármacos**
• Lesión encefálica (herida por proyectil de arma de fuego) • Quemaduras extensas • Embolia grasa • Rabdomiólisis	• Fármacos fibrinolíticos • Aprotinina • Warfarina (en especial en recién nacidos con deficiencia de proteína C) • Concentrados de complejo de protrombina • Drogas recreativas (anfetaminas)
Trastornos vasculares	**Envenenamiento**
• Hemangioma gigante (síndrome de Kasabach-Merritt) • Aneurisma de vasos grandes (p. ej., aorta)	• Víboras • Insectos
Complicaciones obstétricas	**Hepatopatía**
• Desprendimiento de placenta • Embolia de líquido amniótico • Síndrome de muerte fetal • Aborto séptico	• Insuficiencia hepática fulminante • Cirrosis • Hígado graso del embarazo
Cáncer	**Diversos**
• Adenocarcinoma (próstata, páncreas, etcétera) • Cánceres hematológicos (leucemia promielocítica aguda)	• Estado de choque • Síndrome de insuficiencia respiratoria • Transfusión masiva

teasa en sangre que supera los mecanismos anticoagulantes naturales. Existen varias enfermedades relacionadas con DIC (cuadro 141-2).

Las causas más comunes incluyen septicemia, trastornos malignos como tumores sólidos o leucemia promielocítica aguda y causas obstétricas. La DIC se diagnóstica en casi 50% de las embarazadas con desprendimiento de placenta o embolia de líquido amniótico. Los traumatismos, en particular los encefálicos, pueden ocasionar DIC. La exposición de sangre a fosfolípidos por tejido dañado, hemólisis por lesión endotelial son factores que contribuyen al desarrollo de DIC en este contexto. La púrpura fulminante es una forma grave de DIC que aparece por la trombosis de áreas extensas de la piel; afecta sobre todo a niños pequeños después de infecciones virales o bacterianas, en particular aquellos con hipercoagulabilidad hereditaria o adquirida por deficiencias de los componentes de la vía de proteína C. Los recién nacidos homocigotos para deficiencia de proteína C también se manifiestan con púrpura fulminante con o sin trombosis de los grandes vasos.

El mecanismo central de DIC es la generación incontrolada de trombina por exposición de la sangre a concentraciones patológicas de factor hístico (fig. 141-3). La supresión simultánea de los mecanismos anticoagulantes fisiológicos y la fibrinólisis anormal acelera aún más el proceso. En conjunto, estas anomalías contribuyen al depósito sistémico de fibrina en los vasos de tamaño pequeño y mediano. La duración e intensidad de los depósitos de fibrina pueden comprometer el suministro de sangre a muchos órganos, en especial a pulmones, riñones, hígado y encéfalo con la consecuente falla orgánica. La activación sostenida de la coagulación ocasiona el consumo de factores de coagulación de plaquetas, lo que a su vez causa hemorragia sistémica. Esto se agrava aún más con una hiperfibrinólisis secundaria. Estudios en animales han demostrado que el sistema fibrinolítico se ve suprimido al momento de activación máxima de coagulación. En pacientes con leucemia promielocítica aguda, a menudo ocurre en estado grave de hiperfibrinólisis además de la activación de la coagulación. La liberación de varias citocinas proinflamatorias, como IL-6 y factor de necrosis tumoral desempeñan una función central en la mediación de los defectos de coagulación en la DIC relacionado con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).

Las manifestaciones clínicas de DIC están relacionadas con la magnitud del desequilibrio de la hemostasia, con enfermedad subyacente o ambos. Los datos más comunes son hemorragia que varía desde el sangrado en capa en sitios de venopunción, petequias y equimosis hasta hemorragia grave del tubo digestivo, pulmones o hacia el SNC. En la DIC crónica, los síntomas de hemorragia son leves y restringidos a la piel o mucosas. La hipercoagulabilidad de DIC se manifiesta como oclusión de vasos sanguíneos en la microcirculación y ocasiona falla de órganos. También puede ocurrir trombosis de grandes vasos y embolia cerebral. Las complicaciones hemodinámicas y estado de choque son comunes en pacientes con DIC aguda. La mortalidad varía de 30 a más de 80%, dependiendo de la enfermedad subyacente, la gravedad de la DIC y la edad del paciente.

El diagnóstico de DIC de importancia clínica se basa en la presencia de anomalías clínicas, de laboratorio o ambas en la coagulación o bien, trombocitopenia. El diagnóstico por laboratorio de DIC se dirige a investigar la enfermedad subyacente si ésta no es aparente. No existen pruebas que establezcan el diagnóstico de DIC. Los estudios de laboratorio deben incluir pruebas de coagulación (aPTT, PT, tiempo de trombina [TT]) y marcadores de los productos de degradación de la fibrina (FDP), además de recuento plaquetario y eritrocítico y análisis de frotis sanguíneo. Estas pruebas deben repetirse en periodos de 6 a 8 h porque una anomalía inicialmente leve puede cambiar de manera espectacular en pacientes con DIC grave.

Las manifestaciones comunes incluyen la prolongación de PT, aPTT o de ambas; recuentos plaquetarios de 100 000/μL, una reducción rápida en el número de plaquetas, la presencia de esquistocitos (eritrocitos fragmentados) en el frotis de sangre periférica y elevación de FDP. La prueba más sensible para DIC es la concentración de FDP. Es poco probable el diagnóstico de DIC en presencia de concentraciones normales de FDP. La prueba de dímero D es más específica para la detección de productos de la degradación de fibrina (pero no de fibrinógeno) que indica que se han digerido enlaces cruzados de fibrina por acción de la plasmina. Como el fibrinógeno tiene una semivida prolongada, las concentraciones plasmáticas disminuyen súbitamente sólo en casos graves de DIC. La DIC grave también se acompaña de concentraciones de antitrombina III o actividad de plasminógeno <60% de lo normal.

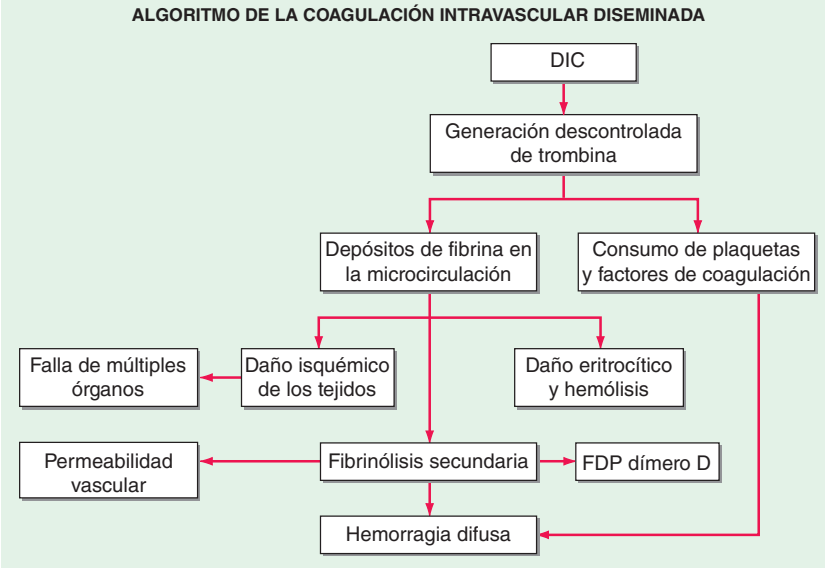


FIGURA 141-3. Fisiopatología de la DIC. Interacciones entre las vías de la coagulación y fibrinolítica que ocasionan trombosis y hemorragia en la microcirculación en pacientes con DIC. FDP, productos de la degradación de fibrina.

DIC crónica La DIC de baja intensidad, compensada, puede ocurrir en situaciones clínicas que incluyen hemangiomas gigantes, carcinoma metastásico o síndrome de muerte fetal. Las concentraciones plasmáticas de FDP o de dímero D se elevan. Las cifras de aPTT, PT y fibrinógeno se encuentran en intervalo normal o alto. Las manifestaciones comunes también incluyen trombocitopenia leve o recuentos plaquetarios normales. A menudo se detecta fragmentación de eritrocitos pero en un grado más leve que en la DIC aguda.

Diagnóstico diferencial El diagnóstico diferencial entre DIC y enfermedad hepática grave es difícil y requiere las mediciones seriadas de parámetros de laboratorio de DIC. Los pacientes con hepatopatía grave se encuentran en riesgo de hemorragia y las manifestaciones de laboratorio incluyen trombocitopenia (por el secuestro de plaquetas, hipertensión portal o hiperesplenismo), disminución de la síntesis de factores de coagulación y anticoagulantes naturales y aumento de las concentraciones de FDP por disminución de la eliminación hepática. Sin embargo, a diferencia de la DIC, estos parámetros de laboratorio en la hepatopatía no cambian con rapidez. Otro dato diferencial importante incluye la presencia de hipertensión portal u otros datos clínicos o de laboratorio de una hepatopatía subyacente.

Los trastornos microangiopáticos, como la púrpura trombocitopénica trombótica se manifiestan como cuadro de inicio agudo acompañado por trombocitopenia, fragmentación eritrocítica y falla de múltiples órganos. Sin embargo, no hay consumo de factores de coagulación o hiperfibrinólisis.

En los últimos años, varios estudios clínicos de tratamientos inmunitarios para neoplasias utilizando anticuerpos monoclonales o linfocitos T modificados genéticamente, dirigidos a antígenos tumorales específicos, han mostrado respuestas inflamatorias indeseadas con incremento de la liberación de citocinas. Estas complicaciones en ocasiones se asocian con incremento del dímero D y disminución de las concentraciones de fibrinógeno y disfunción hepática; por tanto deben realizarse pruebas cuidadosas en busca de DIC.

TRATAMIENTO COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

La morbilidad y mortalidad relacionadas con DIC está vinculada principalmente con la enfermedad subyacente más que con complicaciones de la DIC. El control o la eliminación de la causa subyacente debe ser el motivo primario de preocupación. Los pacientes con DIC grave requieren control de los parámetros hemodinámicos, apoyo respiratorio y en ocasiones procedimientos quirúrgicos con penetración corporal. Los intentos para tratar la DIC sin el tratamiento acompañante de la enfermedad causada probablemente fracasará.

TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS HEMORRÁGICOS

La administración de FFP, concentrados plaquetarios o ambos está indicada en pacientes con hemorragia activa o con alto riesgo de hemorragia, como en la preparación para procedimientos con penetración corporal o después de quimioterapia. El control de la hemorragia en pacientes con DIC con trombocitopenia grave (recuentos plaquetarios <10 000 a 20 000/μL) y bajas concentraciones de factores de coagulación necesitan tratamiento de sustitución. El tiempo de protrombina (>1.5 veces las cifras normales) proporciona un buen indicador de la gravedad del consumo de factores de coagulación. Está indicado el tratamiento de sustitución con FFP (una unidad de FFP incrementa la mayor parte de los factores de coagulación en 30% en un adulto sin DIC). Las concentraciones bajas de fibrinógeno (<100 mg/100 mL) o la hiperfibrinólisis rápida es indicación para administrar crioprecipitados (fracción plasmática enriquecida para fibrinógeno, FVIII y factor de Von Willebrand) en goteo. La administración de 10 U de crioprecipitados por cada 2 a 3 U de FFP es suficiente para corregir la hemostasia. El esquema de transfusión se ajusta con base en la evolución clínica y de laboratorio del paciente. Los concentrados plaquetarios en dosis de 1 a 2 U/10 kg de peso corporal son suficientes para la mayor parte de pacientes con DIC con trombocitopenia grave. Los concentrados de factores de coagulación no se recomiendan para el control de la hemorragia en casos de DIC por la eficacia limitada mediante la reposición de factores aislados (concentrados del FVIII o FIX) y el alto riesgo de los productos que contienen trazas de aPCC que podrían agravar la enfermedad.

REPOSICIÓN DE FACTORES DE COAGULACIÓN O INHIBIDORES DE LA FIBRINÓLISIS

Se ha intentado el tratamiento con fármacos para controlar la coagulación como heparina, concentrados de antitrombina III (ATIII) con fármacos antifibrinolíticos en el tratamiento de DIC. La administración de bajas dosis de heparina en goteo continuo (5 a 10 U/kg/h) pueden ser eficaces en pacientes con DIC de baja intensidad relacionada con tumores sólidos, leucemia promielocítica aguda o en el caso de trombosis reconocida. La heparina también está indicada para el tratamiento de la púrpura fulminante durante la resección quirúrgica de hemangiomas gigantes y durante la eliminación de un óbito fetal. En la DIC aguda, el uso de heparina probablemente agrave la hemorragia. A la fecha, el uso de heparina en pacientes con DIC grave no ha demostrado beneficios en la supervivencia. El uso de fármacos antifibrinolíticos, EACA, ácido tranexámico para prevenir la degradación de la fibrina por plasmina puede reducir los episodios de hemorragia en pacientes con DIC e hiperfibrinólisis confirmada. Sin embargo, estos fármacos pueden incrementar el riesgo de trombosis y está indicado el uso concomitante de heparina. Los pacientes con leucemia promielocítica aguda o aquellos con DIC crónica asociada con hemangiomas gigantes se encuentran entre los pocos pacientes que podrían obtener beneficio de este tratamiento. El uso de concentrados de proteína C para el tratamiento de la púrpura fulminante relacionada con deficiencia adquirida de proteína C o meningococcemia ha demostrado ser eficaz. Los resultados de la reposición de ATIII en estudios en fases iniciales son promisorios, pero requieren estudio adicional.

La *International Society of Thrombosis and Haemostasis* ha propuesto guías para el diagnóstico y tratamiento de DIC. Esta iniciativa permite contar con datos clínicos más detallados para el diagnóstico y tratamiento de DIC. Aún se desconoce la utilidad clínica de estos sistemas de calificación y recomendaciones terapéuticas contenidas en estas guías.

DEFICIENCIA DE VITAMINA K Las proteínas dependientes de vitamina K son un grupo heterogéneo, que incluye a proteínas de factores de coagulación y a proteínas presentes en el hueso, pulmón, riñón y placenta. La vitamina K media la modificación postraduccional de los residuos de glutamato a γ-carboxiloglutamato, un paso crítico para la actividad de las proteínas dependientes de vitamina K para la unión del calcio y el ensamble apropiado a los fosfolípidos de membrana (fig. 141-2). La deficiencia hereditaria de actividad funcional de las enzimas que participan en el metabolismo de la vitamina K, sobre todo GGCX o VKORC1 (véase antes) ocasiona trastornos hemorragíparos. La cantidad de vitamina K en la dieta a menudo se ve limitada por las acciones de carboxilación; así, es esencial el reciclado de vitamina K para conservar concentraciones normales de proteínas dependientes de vitamina K. En adultos, un bajo consumo dietético sólo rara vez es motivo para deficiencia grave de vitamina K, pero puede encontrarse a menudo en asociación con el uso de antibióticos de amplio espectro. Las enfermedades o intervenciones quirúrgicas que afectan la capacidad del tubo digestivo para absorber vitamina K, ya sea por alteraciones anatómicas o por cambios en el contenido de grasa de las sales biliares y jugos pancreáticos en la porción proximal del intestino delgado puede ocasionar una reducción significativa en las concentraciones de vitamina K. Las hepatopatías crónicas como la cirrosis biliar primaria también agotan las reservas de vitamina K. La deficiencia neonatal de vitamina K y la consecuente enfermedad hemorrágica del recién nacido ha sido eliminada casi por completo mediante la administración sistemática de vitamina K a todos los recién nacidos. La prolongación de las cifras de PT es el dato más común y más temprano en pacientes con deficiencia de vitamina K por reducción de las concentraciones de protrombina y de FVII, FIX y FX. El FVII tiene la semivida más breve entre estos factores que pueden prolongar el PT antes de que ocurran cambios en el aPTT. La administración parenteral de vitamina K en dosis total de 10 mg es suficiente para restablecer las concentraciones normales de factores de coagulación en 8 a 10 h. En presencia de hemorragia continua o de la necesidad de corrección inmediata antes de un procedimiento con penetración corporal, es necesaria la administración de FFP o PCC. Esto último debe evitarse en pacientes con hepatopatía subyacente grave por el alto riesgo de trombosis. La corrección del tratamiento anticoagulante excesivo o warfarina o compuestos cumarínicos puede lograrse con dosis bajas de vitamina K (1 mg/día VO o por inyección IV) en el caso de pacientes asintomáticos. Esta estrategia puede disminuir el riesgo de hemorragia mientras se conserva la anticoagulación terapéutica para el estado protrombótico subyacente.

En pacientes con hemorragias que ponen en riesgo la vida, el uso de FVIIa recombinante en pacientes sin hemofilia o tratamiento con anticoagulantes ha mostrado ser eficaz para restablecer la hemostasia con rapidez, lo que permite la intervención quirúrgica de urgencia. Sin embargo, los pacientes con enfermedad vascular subyacente, traumatismo vascular y

CUADRO 141-3 Trastornos de la coagulación y la hemostasia en hepatopatías

Hemorragia
Hipertensión portal
Várices esofágicas
Trombocitopenia
Esplenomegalia
DIC aguda y crónica
Disminución de la síntesis de factores de coagulación
Insuficiencia de los hepatocitos
Deficiencia de vitamina K
Fibrinólisis sistémica
DIC
Disfibrinogenemia
Trombosis
Disminución de la síntesis de inhibidores de coagulación: proteína C, proteína Insuficiencia de hepatocitos
Falla de los hepatocitos
Deficiencia de vitamina K (proteína C, proteína S)
Incapacidad para eliminar las proteínas de coagulación activadas (DIC)
Disfibrinogenemia
Yatrógeno: transfusión de concentrados de complejos de protrombina
Fármacos antifibrinolíticos: EACA, ácido tranexámico

Abreviaturas: DIC, coagulación intravascular diseminada; EACA, ácido ε-aminocaproico.

otras enfermedades asociadas se encuentran en riesgo de complicaciones tromboembólicas que afectan los sistemas arterial y venoso. Así, el uso de FVII en este contexto se limita a la administración de dosis bajas mediante un número limitado de inyecciones. Está indicada la vigilancia estrecha en busca de complicaciones vasculares.

TRASTORNOS DE LA COAGULACIÓN RELACIONADOS CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA

El hígado es un órgano central para la hemostasia porque es el sitio de síntesis y eliminación de la mayor parte de proteínas procoagulantes y anticoagulantes naturales y de componentes esenciales del sistema fibrinolítico. La insuficiencia hepática se asocia con alto riesgo de hemorragia por síntesis deficiente de factores procoagulantes e incremento de la fibrinólisis. La trombocitopenia es común en pacientes con hepatopatía y puede deberse a esplenomegalia congestiva (hiperesplenismo) o acortamiento de la vida de las plaquetas mediada por mecanismos inmunitarios (cirrosis biliar primaria). Además, varias anomalías anatómicas secundarias a la hepatopatía subyacente pueden favorecer la aparición de hemorragia (cuadro 141-3). La disfibrinogenemia es un dato relativamente común en pacientes con hepatopatía por alteración de la polimerización de la fibrina. El desarrollo de DIC concomitante con hepatopatía crónica no es común y puede incrementar el riesgo de hemorragia. Es obligada la valoración por laboratorio en busca de una estrategia terapéutica óptima, ya sea para el control de la hemorragia o para preparar a pacientes con hepatopatía para procedimientos con penetración corporal. Típicamente, estos pacientes acuden con prolongación de PT, aPTT y TT dependiente del grado de daño hepático, trombocitopenia y con cifras de FDP normales o ligeramente incrementadas. Las concentraciones de fibrinógeno disminuyen sólo en casos de hepatitis fulminante, cirrosis descompensada o hepatopatía avanzada o bien, en presencia de DIC. La prolongación de TT y cifras normales de fibrinógeno y FDP sugieren disfibrinogenemia. Las concentraciones de FVIII a menudo son normales o se encuentran elevadas en pacientes con hepatopatía; la disminución de las concentraciones sugiere DIC añadida. Como el FV sólo se sintetiza en los hepatocitos y no es una proteína dependiente de vitamina K, la disminución de las concentraciones de factor V puede ser un indicador de insuficiencia hepática. Las concentraciones normales de FV y las concentraciones bajas de FVII sugieren deficiencia de vitamina K. Las concentraciones de vitamina K pueden reducirse en pacientes con insuficiencia hepática por compromiso en el almacenamiento en enfermedades hepatocelulares, cambios en los ácidos biliares o colestasis que pueden disminuir la absorción de vitamina K. La administración de dicha vitamina puede ser deseable (10 mg por inyección intravenosa lenta) para mejorar la hemostasia.

El tratamiento con FFP es más eficaz para corregir la hemostasia en pacientes con insuficiencia hepática. La administración de FFP (5 a 10 mL/kg; cada bolsa contiene 200 mL) es suficiente para asegurar 10 a 20% de las concentraciones normales de factores de coagulación, pero no la corrección de PT o aPTT. La dosis incluso más elevada de FFP (20 mL/kg) no corrige los tiempos de coagulación en todos los pacientes. La vigilancia para los síntomas clínicos y los tiempos de coagulación establecen la necesidad de dosis repetidas 8 a 12 h después de cada administración. Los concentrados plaquetarios están indicados cuando el recuento plaquetario es <10 000 a 20 000/μL para controlar una hemorragia continua o inmediatamente antes de un procedimiento con penetración corporal si los recuentos son <50 000/μL. Los crioprecipitados están indicados sólo cuando las concentraciones de fibrinógeno son <100 mg/mL; la dosificación es de seis bolsas para un individuo de 70 kg por día. La administración de concentrados de complejo de protrombina en pacientes con insuficiencia hepática debe evitarse por el elevado riesgo de complicaciones trombóticas. La seguridad en el uso de fármacos antifibrinolíticos para controlar la hemorragia en pacientes con insuficiencia hepática no está bien definida y deben evitarse.

HEPATOPATÍA Y TROMBOEMBOLIA El fenotipo clínico hemorrágico de la hemostasia en pacientes con hepatopatía estable a menudo es leve o asintomático. Sin embargo, conforme progresa la enfermedad, el equilibrio hemostático es menos estable y se altera con mayor facilidad que en individuos sanos. Además, el equilibrio hemostático se ve comprometido por enfermedades asociadas como infecciones e insuficiencia renal (fig. 141-4). Con base en las complicaciones clínicas hemorrágicas en pacientes con cirrosis y la evidencia por laboratorio de coagulación, como prolongación de PT y aPTT, se ha asumido que estos pacientes están protegidos contra las enfermedades trombóticas. Sin embargo, la experiencia clínica acumulada ha demostrado que estos pacientes se encuentran en riesgo de trombosis,

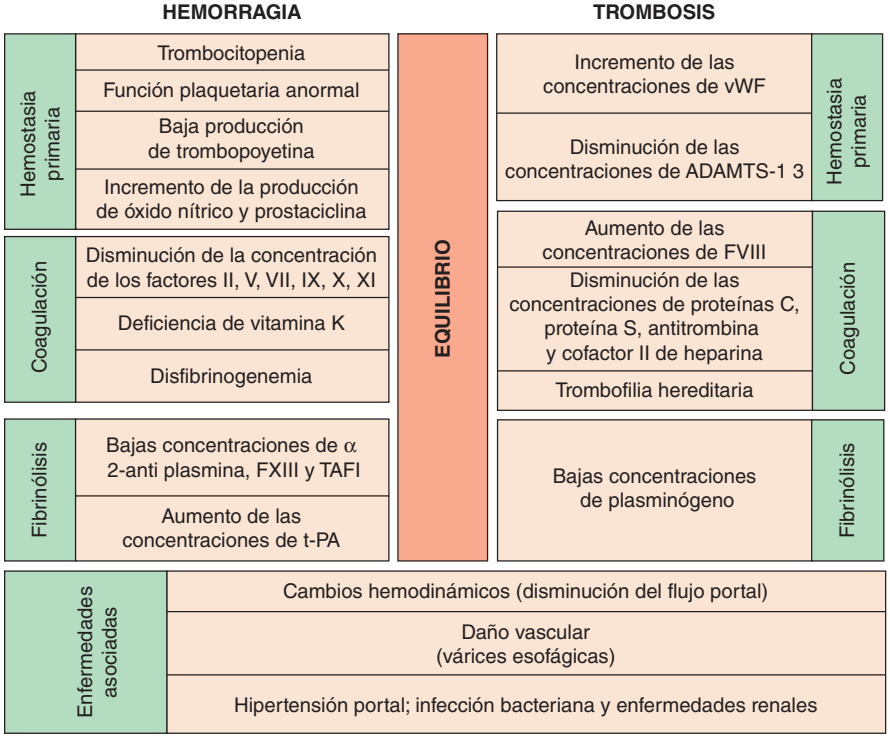


FIGURA 141-4. Equilibrio de la hemostasia en la hepatopatía. TAFI, inhibidor fibrinolítico activado de trombina; t-PA, activador de plasminógeno hístico; VWF, factor de Von Willebrand.

en especial en casos de hepatopatía avanzada. Aunque la hipercoagulabilidad podría explicar la aparición de trombosis venosa, de acuerdo con la tríada de Virchow, los cambios hemodinámicos y el daño de la vasculatura también pueden ser factores contribuyentes y ambos procesos podrían ocurrir en pacientes con hepatopatía. La trombosis hepática, en particular la de venas porta y mesentéricas, es común en pacientes con cirrosis avanzada. Los cambios hemodinámicos como la disminución en el flujo portal y la evidencia de trombofilia hereditaria pueden incrementar el riesgo de trombosis de la vena porta en pacientes con cirrosis lo que sugiere que la hipercoagulabilidad también puede participar. Los pacientes con hepatopatía desarrollan trombosis venosa profunda y embolia pulmonar en tasas apreciables (que varían de 0.5 a 1.9%). Las implicaciones de estos datos son relevantes para la exclusión errónea de trombosis en pacientes con hepatopatía avanzada, incluso en presencia de prolongación de los tiempos de coagulación y debe tenerse precaución en la corrección excesiva de estas anomalías de laboratorio.

INHIBIDORES ADQUIRIDOS DE LOS FACTORES DE COAGULACIÓN Un inhibidor adquirido es una enfermedad inmunitaria que se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos contra un factor de coagulación específico. El FVIII es el afectado más a menudo, con la formación de anticuerpos, lo que en ocasiones se refiere como hemofilia A adquirida, pero también se han reportado inhibidores para protrombina para los factores V, IX, X y XI. Los inhibidores adquiridos de FVIII ocurren de manera predominante en adultos mayores (mediana de edad de 60 años) pero en ocasiones se observan en mujeres embarazadas o puerperas sin antecedentes hemorrágicos. En 50% de los pacientes con inhibidores no se identifican enfermedades subyacentes al momento del diagnóstico. En el resto de los pacientes las causas son enfermedades autoinmunitarias, cánceres (linfoma, cáncer de próstata), enfermedades dermatológicas y embarazo. Los episodios hemorrágicos a menudo ocurren en tejidos blandos, tubo digestivo o vías urinarias y la piel. A diferencia de la hemofilia, las hemartrosis son poco comunes en este tipo de pacientes. Las hemorragias retroperitoneales y otras hemorragias que ponen en riesgo la vida pueden aparecer de forma súbita. La mortalidad general en pacientes sin tratamiento varía de 8 a 22% y la mayor parte de las defunciones ocurren en las primeras semanas después de la presentación. El diagnóstico se basa en la prolongación de aPTT con PT y TT normales. El aPTT permanece prolongado después de la mezcla con plasma con iguales cantidades de plasma normal por 2 h en 37°C. El análisis Bethesda utilizando plasma con deficiencia de FVIII se ha realizado para la detección de inhibidores en hemofilia lo que confirma el diagnóstico. Las hemorragias graves se tratan con productos como PCC/a PCC o FVIIa recombinante. A diferencia de la hemofilia, los inhibidores en pacientes sin hemofilia típicamente responden a la supresión inmunitaria y el tratamiento debe iniciarse de manera temprana en la mayor parte de los casos. La primera opción incluye esteroides o combinación de esteroides con tratamiento citotóxico (p. ej., ciclofosfamida), con erradicación completa de inhibidores en más de 70% de los pacientes. Se ha reportado que dosis intravenosas elevadas de gammaglobulina y anticuerpos monoclonales contra CD20 son eficaces en pacientes con autoanticuerpos contra FVIII; sin embargo, no existe evidencia firme de que tales alternativas sean superiores a los fármacos inmunodepresores de primera línea. La recaída del inhibidor de FVIII es relativamente común (hasta en 20% de los casos) en los primeros seis meses después de interrumpir el tratamiento de inmunodepresión. Así, después de la erradicación, se vigila a los pacientes de manera regular para aplicar intervenciones terapéuticas tempranas cuando esté indicado o antes de realizar un procedimiento con penetración corporal.

La administración tópica de plasma derivado de bovinos y de trombina humana a menudo se utiliza en Estados Unidos y en todo el mundo. Estos selladores hemostáticos eficaces se utilizan durante cirugías mayores como procedimientos cardiovasculares, torácicos, neurológicos, pélvicos y cirugía traumatológica y en el caso de quemaduras extensas. El desarrollo de formación de anticuerpos contra xenoantígenos con sus contaminantes (proteínas de coagulación de origen bovino) tiene la posibilidad de causar reactividad cruzada con los factores de coagulación del ser humano lo que puede afectar su función e inducir hemorragias.

Las manifestaciones clínicas de estos anticuerpos incluyen hemorragia a partir de defectos hemostáticos primarios o coagulopatía que en ocasiones puede poner en riesgo la vida. El diagnóstico clínico de estas coagulopatías adquiridas a menudo se complica por el hecho de que los episodios de hemorragia pueden detectarse durante un procedimiento quirúrgico mayor o inmediatamente después del mismo podría asumirse que se deben al procedimiento quirúrgico mismo.

El riesgo de esta complicación se incrementa por la exposición repetida a preparaciones de trombina tópica. Así, la anamnesis cuidadosa sobre cirugías previas es crítica para la valoración del riesgo.

Las anomalías de laboratorio se reflejan por la prolongación combinada de aPTT y PT que a menudo no mejora con la transfusión de FFP y con la administración de vitamina K. Las pruebas anormales de laboratorio no pueden corregirse con mezcla del plasma estudiado con plasma normal, lo que denota la presencia de anticuerpos inhibidores. El diagnóstico de anticuerpos específicos se obtiene mediante la cuantificación de actividad residual de FV o de otros factores de coagulación que se sospecha están afectados. No existen análisis comerciales disponibles específicos para la coagulopatía por trombina bovina.

No hay guías terapéuticas establecidas. Se han utilizado transfusiones plaquetarias como mecanismo para la reposición de FV en pacientes con inhibidores para dicho factor. Las aplicaciones frecuentes de FFP y administración de complementos de vitamina K pueden funcionar como coadyuvantes más que como tratamiento eficaz de la coagulopatía. La experiencia con FVIIa recombinante es limitada y los resultados suelen ser malos. Existen reportes esporádicos de tratamientos específicos para erradicar los anticuerpos que se basan en inmunodepresión con esteroides, inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis seriada. Debe recomendarse a los pacientes que eviten cualquier sellador tópico de trombina en el futuro.

La U.S. FDA aprobó el uso de preparaciones tópicas de trombina novedosas, derivadas del plasma y de trombina humana recombinante. Estas preparaciones han demostrado eficacia hemostática con menor inmunogenicidad en comparación con las primeras generaciones de productos de trombina bovina.

La presencia de anticoagulante lúpico puede relacionarse con enfermedad trombótica, venosa o arterial. Sin embargo, también se ha reportado hemorragia en pacientes con anticoagulante lúpico; esto se debe a la presencia de anticuerpos contra la protrombina, lo que ocasiona hipoproteinemia. Ambos trastornos muestran prolongación de aPTT que no se corrige con la mezcla con plasma normal. Para diferenciar los inhibidores adquiridos del anticoagulante lúpico, observe que se obtendrán resultados negativos con la prueba de veneno de víbora diluido de Russell y con las pruebas de fosfolípidos en fase hexagonal en pacientes con inhibidor adquirido, mientras que dichas pruebas serán positivas en pacientes con anticoagulante lúpico. Además, el anticoagulante lúpico interfiere con actividad de coagulación de varios factores (VIII, IX, XII, XI), mientras que los inhibidores adquiridos son específicos para un solo factor.

142 Trombosis arterial y venosa

Jane E. Freedman, Joseph Loscalzo

GENERALIDADES DE LAS TROMBOSIS

PANORAMA GENERAL

La trombosis, la obstrucción del flujo sanguíneo por la formación de un coágulo, puede causar anoxia y daño del tejido, y es una causa importante de morbilidad y mortalidad en enfermedades arteriales y venosas y poblaciones muy diversas. En Estados Unidos, en 2009 se calculó que 785 000 personas tuvieron un evento trombótico coronario nuevo y cerca de 470 000 tuvieron un episodio isquémico recurrente. Cada año, cerca de 795 000 personas tienen una apoplejía nueva o recurrente. Se calcula que cada año, 300 000 a 600 000 personas experimentan una embolia pulmonar o trombosis venosa profunda. En ausencia de enfermedad, la hemostasia fisiológica refleja una delicada interrelación entre los factores que promueven e inhiben la coagulación sanguínea y favorecen la primera. Esta respuesta es crucial, ya que previene la hemorragia descontrolada y la exsanguinación después de alguna lesión. En situaciones específicas, los mismos procesos que regulan la hemostasia normal pueden causar trombosis patológica, lo que ocluye arterias o venas. Un hecho importante es que muchas intervenciones terapéuticas de uso frecuente también pueden tener un efecto adverso en el balance entre trombosis y hemostasia.

La hemostasia y la trombosis conllevan principalmente la interacción de tres factores: la pared vascular, las proteínas de la coagulación y las plaquetas. Muchas enfermedades vasculares agudas frecuentes se deben a

la formación de un trombo en un vaso, entre ellas, infarto de miocardio, apoplejías trombóticas y trombosis venosa. Si bien el resultado final es la obstrucción vascular y la isquemia de los tejidos, los fenómenos fisiopatológicos que determinan estas anomalías tienen similitudes, así como diferencias. Aunque muchas de las vías que regulan la formación del trombo son similares a las que regulan la hemostasia, son diferentes los procesos que desencadenan la trombosis y a menudo perpetúan el trombo y puede variar en contextos clínicos y genéticos diferentes. En la trombosis venosa, los estados de hipercoagulación primaria que reflejan defectos en las proteínas que rigen la coagulación o la fibrinólisis o los estados de hipercoagulabilidad secundaria que entrañan anomalías de los vasos sanguíneos y del flujo sanguíneo o estasis dan por resultado trombosis. En cambio, la trombosis arterial depende en gran medida del estado de la pared vascular, las plaquetas y los factores relacionados con el flujo sanguíneo.

TROMBOSIS ARTERIAL

GENERALIDADES DE LA TROMBOSIS ARTERIAL

En la trombosis arterial, las plaquetas y las anomalías de la pared vascular suelen participar de manera decisiva en la obstrucción vascular. El trombo arterial se forma a través de una serie de pasos sucesivos en los que las plaquetas se adhieren a la pared vascular, se incorporan plaquetas adicionales y se activa la trombina **(fig. 142-1)**. A continuación se describe la regulación de la adhesión, la activación, la agregación y el alistamiento de las plaquetas. Además, aunque la función principal de las plaquetas es regular la hemostasia, siguen avanzando los conocimientos de sus funciones en otros procesos, como la inmunidad y la inflamación.

TROMBOSIS ARTERIAL Y ENFERMEDADES VASCULARES

La trombosis arterial es una causa principal de morbilidad y mortalidad tanto en Estados Unidos como, cada vez con mayor frecuencia, en todo el mundo. Aunque las tasas han disminuido en Estados Unidos, la carga general permanece alta y causa cerca de 33% de las muertes. En promedio, se estima que la cardiopatía coronaria es causa de casi una de cada cinco muertes en tal país. Además de los 785 000 estadounidenses que tendrán un nuevo episodio coronario se calcula que cada año ocurren otros 195 000 primeros episodios asintomáticos de infarto de miocardio. Las tasas de apoplejías han disminuido casi un tercio; sin embargo, cada año alrededor de 795 000 personas presentan una apoplejía nueva o recurrente, aunque no todas son causadas por la obstrucción trombótica del vaso. Cerca de 610 000 apoplejías representan episodios iniciales y 185 000 son recidivantes; se calcula que una de cada 18 muertes en Estados Unidos se debe a una apoplejía.

PLAQUETAS

Muchos procesos en las plaquetas son paralelos con otros tipos de células, por ejemplo, la participación de receptores específicos y vías de señalización; sin embargo, a diferencia de casi todas las células, las plaquetas carecen de un núcleo y no pueden adaptarse a circunstancias biológicas cambiantes mediante la alteración de la transcripción génica. Las plaquetas mantienen una capacidad de síntesis proteínica limitada a partir del micro-RNA (miRNA) transportado intracelularmente y del RNA mensajero (mRNA) derivados del megacariocito. La mayor parte de las moléculas necesarias para responder a diversos estímulos, no obstante, se mantienen en gránulos de almacenamiento y compartimientos de membrana.

Las plaquetas son células anucleadas de forma de disco, muy pequeñas (1 a 5 µm de diámetro) que circulan en la sangre en concentraciones de 200 000 a 400 000/µL, con una vida promedio de siete a 10 días. Derivan de los megacariocitos, células hematopoyéticas poliploideas que se encuentran en la médula ósea. El principal regulador de la formación de plaquetas es la trombopoyetina (TPO, *thrombopoietin*). No se ha esclarecido el mecanismo exacto mediante el cual los megacariocitos producen y liberan plaquetas completamente formadas, pero es posible que el proceso conlleve la formación de proplaquetas, estructuras pseudópodas generadas por la evaginación del citoplasma del cual se desprenden las plaquetas. Los gránulos de plaquetas se sintetizan en megacariocitos antes de la trombopoyesis y contienen una serie de mediadores protrombóticos, proinflamatorios y antimicrobianos. Los dos tipos principales de gránulos de plaquetas, alfa y densos, se distinguen por su tamaño, abundancia y contenido. Los gránulos alfa contienen proteínas de la coagulación solubles, moléculas de adhesión, factores de crecimiento, integrinas, citocinas y moduladores inflamatorios. Los gránulos densos de las plaquetas son más pequeños que los gránulos alfa y menos abundantes. Si bien los gránulos alfa contienen proteínas que pueden ser más importantes en la respuesta inflamatoria, los gránulos densos contienen las concentraciones de moléculas pequeñas, como ADP y serotonina, que influyen en la agregación plaquetaria.

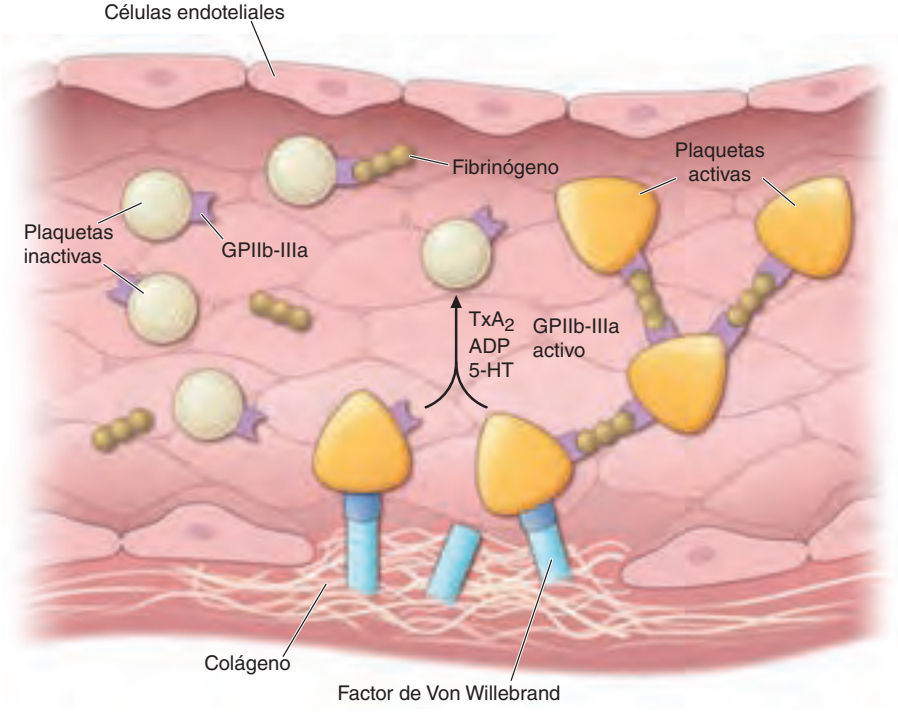


FIGURA 142-1. Activación de las plaquetas y trombosis. Las plaquetas circulan en una forma inactiva en los vasos. La lesión al endotelio o los estímulos externos activan las plaquetas que se adhieren al factor de Von Willebrand y al colágeno subendotelial expuesto. Esta adhesión lleva a la activación de la plaqueta, cambio de su forma y síntesis y liberación de tromboxano (TxA_2), serotonina (5-HT) y difosfato de adenosina (ADP). Los estímulos de la plaqueta producen cambios en la configuración del receptor de glucoproteína IIb/IIIa de integrina plaquetaria lo cual desencadena la fijación de fibrinógeno de gran afinidad y la formación de un trombo de plaqueta estable.

Adhesión plaquetaria (Fig. 142-1) La formación de un trombo se inicia por la adherencia de las plaquetas a la pared vascular lesionada. El daño expone a los componentes subendoteliales que intervienen desencadenando la reactividad plaquetaria, como colágena, factor de Von Willebrand, fibronectina y otras proteínas adhesivas, como la vitronectina y la trombospondina. La respuesta hemostática puede variar, lo que depende de la magnitud del daño, las proteínas específicas expuestas, así como las condiciones del flujo sanguíneo. Determinadas proteínas se expresan en la superficie plaquetaria que después regula la adhesión plaquetaria provocada por la colágena, sobre todo bajo condiciones de flujo y comprenden glucoproteína (GP) IV, GPVI y la integrina $\alpha_2\beta_1$. El receptor adhesivo del complejo GPIb-IX-V de la plaqueta es central tanto para la adherencia de la plaqueta como para el inicio de su activación. El daño a la pared del vaso sanguíneo expone factor de Von Willebrand subendotelial y colágena a la sangre circulante. El complejo GP1b-IX-V se une al factor de Von Willebrand expuesto, haciendo que las plaquetas se adhieran (fig. 142-1). Además, la interacción del complejo GP1b-IX-V con ligando activa las vías de señalización que resultan en la activación de la plaqueta. El GP1b-IX-V unido a factor de Von Willebrand favorece el cambio en la configuración dependiente del calcio en el receptor GPIIb/IIIa, transformándolo de un estado inactivo de escasa afinidad en un receptor activo de gran afinidad por el fibrinógeno.

Activación plaquetaria La activación de las plaquetas es controlada por diversos receptores de superficie que regulan múltiples funciones en el proceso de activación. Los receptores de la plaqueta controlan distintos procesos y son estimulados por una amplia gama de agonistas y proteínas adhesivas que dan por resultado grados variables de activación. En términos generales, la estimulación de los receptores desencadena dos procesos específicos: 1) la activación de las vías de señalización interna que conduce a la activación adicional de las plaquetas y la liberación de gránulos, y 2) la capacidad de la plaqueta para unirse a otras proteínas adhesivas y plaquetas. Estos dos procesos contribuyen a la formación de un trombo. La estimulación de receptores no trombóticos induce adhesión plaquetaria o interacción con otras células vasculares, como las células endoteliales, neutrófilos y células mononucleares.

Las plaquetas contienen muchas familias y subfamilias de receptores que les regulan diversas funciones. Comprenden la familia con siete dominios transmembrana, que es la principal familia de receptores estimulados por agonistas. En las plaquetas se identifican varios de ellos, incluidos los receptores de ADP, de prostaglandina, de lípidos y de quimiocina. Los receptores para la trombina comprenden los principales receptores con siete dominios transmembrana que se identifican en las plaquetas. Entre el último grupo, el primero identificado fue el receptor de activación de proteasa 1 (PAR1, *protease activation receptor 1*). La clase de receptores PAR tiene un mecanismo de activación distintivo que conlleva el desdoblamiento específico del N terminal de la trombina, el que, a su vez, hace las veces de un ligando para el receptor. Otros receptores PAR están presentes en las plaquetas, como el PAR2 (no activado por trombina) y el PAR4. Los de adenosina intervienen en la transducción de fenómenos de señalización provocados por ADP, que son iniciados por la unión de ADP a los receptores purinérgicos en la superficie plaquetaria. Existen varios receptores de ADP diferentes, clasificados como $P2X_1$, $P2Y_1$ y $P2Y_{12}$. La activación de los receptores $P2Y_{12}$ y $P2Y_1$ es esencial para la agregación plaquetaria provocada por ADP. Los derivados de tienopiridina, clopidogrel y prasugrel son inhibidores de la agregación plaquetaria provocada por ADP de utilidad clínica.

Agregación plaquetaria La activación de las plaquetas da por resultado una serie rápida de fenómenos de transducción de señal que comprenden activación de tirocina cinasa, de serina/treonina cinasa y lípido cinasa. En las plaquetas no estimuladas, la principal integrina plaquetaria GPIIb/IIIa se mantiene en una configuración inactiva y funciona como un receptor de adhesión de escasa afinidad para el fibrinógeno. Esta integrina es singular, pues sólo se expresa en las plaquetas. Después de la estimulación, la interacción entre fibrinógeno y GPIIb/IIIa forma conexiones intercelulares entre las plaquetas que dan por resultado la formación de un agregado plaquetario (fig. 142-1). Un cambio en la configuración sensible al calcio en el dominio extracelular de GPIIb/IIIa posibilita la unión de gran afinidad del fibrinógeno soluble del plasma como consecuencia de una red compleja de fenómenos de señalización de adentro hacia afuera. El receptor de GPIIb/IIIa hace las veces de un conducto bidireccional y la señalización mediada por GPIIb/IIIa (de afuera hacia adentro) ocurre inmediatamente después de la fijación de fibrinógeno. Esto da por resultado una señalización intracelular adicional que estabiliza más el agregado plaquetario y transforma la agregación plaquetaria de un proceso irreversible en uno reversible (de adentro hacia afuera).

PARTICIPACIÓN DE LAS PLAQUETAS Y LA TROMBOSIS EN LA INFLAMACIÓN

La inflamación tiene una participación importante durante la fase trombótica aguda de los síndromes coronarios agudos. En presencia de infecciones respiratorias superiores agudas, las personas tienen mayor riesgo de infarto miocárdico y apoplejía trombótica. Los pacientes con síndrome coronario agudo no sólo tienen un incremento de las interacciones entre las plaquetas (agregados homotípicos), sino también un aumento de las interacciones entre las plaquetas y los leucocitos (agregados heterotípicos) detectables en la sangre circulante. Estos últimos agregados se forman cuando las plaquetas son activadas y se adhieren a los leucocitos circulantes. Las plaquetas se unen al receptor leucocítico, el ligando de glucoproteína P-selectina 1 (PSGL-1, *P-selectin glycoprotein ligand 1*) a través de la P-selectina (CD62P) expresada en la superficie de las plaquetas activadas. Esta asociación da por resultado un aumento de la expresión de CD11b/CD18 (Mac-1) en los leucocitos, lo cual en sí respalda las interacciones con las plaquetas en parte a través del fibrinógeno bivalente que vincula esta integrina con su contraparte en la superficie plaquetaria, GPIIb/IIIa. La selectina P de la superficie de la plaqueta también activa la expresión del factor de los tejidos en los monocitos, lo cual favorece la formación de fibrina.

Además de los agregados de plaquetas-monocitos, el inmunomodulador, ligando soluble CD40 (CD40L o CD154), también refleja un vínculo entre la trombosis y la inflamación. El ligando CD40 es una proteína transmembrana trimérica de la familia del factor de necrosis tumoral y, con su receptor CD40, contribuye de manera importante al proceso inflamatorio que origina tanto trombosis como aterosclerosis. Aunque se ha descubierto que muchas células inmunitarias y vasculares expresan en las plaquetas CD40 o ligando CD40, o ambos, este último rápidamente experimenta traslocación a la superficie después de la estimulación y experimenta regulación por incremento en el trombo recién formado. El ligando CD40 expresado en la superficie es desdoblado de la plaqueta para generar un fragmento soluble (ligando CD40 soluble).

Se han documentado relaciones entre plaquetas, infección, inmunidad e inflamación. Las infecciones bacterianas se relacionan con un incremento transitorio del riesgo de episodios trombóticos agudos, como infarto de miocardio agudo y apoplejía. Además, las plaquetas contribuyen en grado notable a la fisiopatología y las altas tasas de mortalidad por infecciones. Se ha establecido en las plaquetas la expresión, la funcionalidad y las vías de señalización de los receptores tipo toll (TLR, *toll-like receptors*). La estimulación de TLR2, TLR3 y TLR4 de las plaquetas activa directamente las respuestas trombóticas e inflamatorias de éstas y las bacterias vivientes inducen a una respuesta proinflamatoria en las plaquetas de una manera que depende de TLR2, lo que indica un mecanismo por el cual bacterias específicas y componentes bacterianos pueden activar directamente la trombosis dependiente de las plaquetas.

GENÉTICA DE LA TROMBOSIS ARTERIAL

Algunos estudios han relacionado la trombosis arterial con variantes genéticas **(cuadro 142-1*A*)**; sin embargo, dichos vínculos son débiles y no se han confirmado en series más grandes. La cuenta plaquetaria y el volumen plaquetario medio se han analizado en estudios de relación con el genoma completo (GWAS, *genome-wide association studies*), y tal estrategia identificó señales localizadas en regiones no codificantes. De 15 *loci* de rasgos cuantitativos relacionados con el volumen plaquetario medio y el recuento plaquetario, uno localizado en 12q24 también es un *locus* de riesgo para enfermedad arterial coronaria.

En el área de la variabilidad genética y la función plaquetaria, los estudios se han enfocado sobre todo en la farmacogenética, el campo de la farmacología vinculada con la variabilidad interpersonal en las respuestas farmacológicas con base en determinantes genéticos **(cuadro 142-2)**. Este enfoque se ha favorecido por la amplia variabilidad de los individuos a la respuesta a los fármacos antitrombóticos y la falta de una explicación común de tal varianza. El mejor descrito es el problema de la "resistencia al ácido acetilsalicílico", aunque también se ha analizado la heterogeneidad de otros antitrombóticos (p. ej., clopidogrel). Se han definido determinantes genéticas dependientes de las plaquetas principalmente a nivel del a) efecto, b) cumplimiento y c) metabolismo de un fármaco. Se han estudiado muchos genes de plaquetas putativos para valorar su interacción con los inhibidores de la función plaquetaria y los antitrombóticos.

Muchos pacientes tienen una respuesta inadecuada a los efectos inhibidores del ácido acetilsalicílico. Los factores hereditarios contribuyen a la variabilidad; sin embargo, las pruebas *ex vivo* de la reactividad desigual de las plaquetas después de la administración de ácido acetilsalicílico no ha proporcionado pruebas convincentes de una interacción farmacogenética entre el ácido acetilsalicílico y *COX1* u otros receptores de plaquetas pertinentes. Por tanto, hoy día no hay indicaciones clínicas para la determinación del genotipo que permita optimizar la deficiencia antiplaquetaria del ácido acetilsalicílico. En el caso del clopidogrel, inhibidor de receptor plaquetario P2Y12, datos adicionales indican que los factores genéticos pueden afectar la sensibilidad al fármaco y su utilidad. La variante genética causante al parecer no es el receptor de P2Y12 esperado, sino una enzima que interviene en el metabolismo del fármaco. El clopidogrel es un profármaco y es necesario el metabolismo hepático por enzimas específicas del citocromo P450 para su activación. Los genes que codifican los pasos oxidativos dependientes de CYP son polimorfos y los portadores de alelos específicos de *loci* de CYP2C19 y CYP3A4 han incrementado la agregación plaquetaria. El incremento de la actividad de las plaquetas también se ha relacionado específicamente con el alelo CYP2C19*2, que produce pérdida de la función plaquetaria en algunos pacientes. Como éstas son variantes genéticas frecuentes, se ha mostrado en estudios grandes que esta observación tiene relevancia clínica. En resumen, aunque los polimorfismos que causan pérdida de función en CYP2C19 son la variable individual con influencia más marcada en la farmacogenética y la respuesta

CUADRO 142-1 Causas hereditarias de trombosis arterial y venosa

A. Trombosis arterial
Receptores de plaquetas
Integrinas β3 o α2
Polimorfismo de P_1A2
Fc (gamma) RIIA
Polimorfismo GPIV T13254
GPIb
PAR-1-5061 receptor de trombina → D
Enzimas redox
Glutatión peroxidasa del plasma
Haplotipo de promotor H2
Óxido nítrico sintasa endotelial
–786T/C, –922A/G, –1468T/A
Paroxonasa
–Alelo 107T, alelo 192R
Homocisteína
Cistationina β-sintasa 833T → C
5-10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) 677C → T
B. Trombosis venosa
Proteínas procoagulantes
Fibrinógeno
–455G/A, –854G/A
Protrombina (20210G → A)
Vía anticoagulante de proteína C
Factor V de Leiden: 1691G → A (Arg506Gln)
Trombomodulina 1481G → T (Ala455Val)
Proteínas fibrinolíticas con polimorfismos conocidos
Activador de plasminógeno de los tejidos (tPA)
7351C/T, 20 099T/C, en exón 6, 27 445T/A en intrón 10
Inhibidor de activador de plasminógeno (PAI-1)
Polimorfismo de inserción/deleción de 4 g/5 g en posición –675
Homocisteína
Cistationina β-sintasa 833T → C
5,10-metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) 677C → T

antiplaquetaria al clopidogrel, sólo representa 5 a 12% de la variabilidad en la agregación plaquetaria inducida por ADP con clopidogrel. Además, las variables genéticas no parecen contribuir mucho a los resultados clínicos en pacientes tratados con los antagonistas del receptor P2Y12 prasugrel o ticagrelor.

TROMBOSIS VENOSA

GENERALIDADES DE LA TROMBOSIS VENOSA

La coagulación es el proceso mediante el cual se activa la trombina y el fibrinógeno plasmático soluble se convierte en fibrina insoluble. Estos pasos contribuyen tanto a la hemostasia normal como a los procesos fisiopatológicos que influyen en la aparición de trombosis venosa. Las principales formas de trombosis venosa son la trombosis de venas profundas (DVT, *deep-vein thrombosis*) en las extremidades y la embolización subsiguiente a los pulmones (embolia pulmonar), que en conjunto se designa como enfermedad tromboembólica venosa. La trombosis venosa ocurre por causas hereditarias (cuadro 142-1*B*) y adquiridas **(cuadro 142-3)**.

CUADRO 142-2 Variación genética y respuestas farmacogenéticas a los inhibidores de las plaquetas

Posible gen alterado	Clase terapéutica elegida como objetivo	Fármaco específico
P2Y1 Y P2Y12	Inhibidores del receptor de ADP	Clopidogrel, prasugrel
CYP2C19, CYP344, CYP3A5		
COX1, COX2	Inhibidores de ciclooxigenasa	Ácido acetilsalicílico
PIA1/A2	Inhibidores de receptor	Abciximab, eptifibátido, tirofibán
INTB3, GPIbA	Inhibidores de receptor de glucoproteína IIb-IIA	

CUADRO 142-3 Causas adquiridas de trombosis venosa

Intervenciones quirúrgicas
Neurocirugía
Cirugía abdominal mayor
Neoplasias malignas
Síndrome antifosfolípidos
Otras
Traumatismo
Embarazo
Viajes prolongados
Obesidad
Anticonceptivos orales/hormonoterapia
Trastornos mieloproliferativos
Policitemia verdadera

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA Y EMBOLIA PULMONAR

Cada año más de 200 000 personas presentan tromboembolia venosa, de las cuales 30% fallecen al cabo de 30 días y una quinta parte sufre muerte súbita a causa de embolia pulmonar; 30% evoluciona a tromboembolia venosa recidivante luego de 10 años. Los datos del estudio *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) revelaron una tasa de mortalidad a 28 días de 9% por trombosis venosa profunda y de 15% por embolia pulmonar. La embolia pulmonar en pacientes con neoplasias malignas tiene una mortalidad de 25%. La incidencia media de la primera DVT en la población general es 5 por 10 000 años-persona; la prevalencia es similar en varones y mujeres cuando se ajusta por factores relacionados con la reproducción y el control natal y aumenta de forma considerable con la edad desde dos a tres por 10 000 años-persona a los 30 a 49 años hasta 20 por 10 000 años-persona a los 70 a 79 años de edad.

GENERALIDADES DE LA CASCADA DE LA COAGULACIÓN Y SU PARTICIPACIÓN EN LA TROMBOSIS VENOSA

La coagulación se define como la formación de fibrina por una serie de reacciones enzimáticas vinculadas, en las que cada producto de la reacción convierte el cimógeno inactivo subsiguiente en una serina proteasa activa **(fig. 142-2)**. Esta secuencia coordinada se denomina cascada de la coagulación y es un mecanismo clave para regular la hemostasia. El principio de la amplificación es central al funcionamiento de la cascada de la coagulación; debido a una serie de reacciones enzimáticas vinculadas, un estímulo pequeño puede dar por resultado cantidades mucho más considerables de fibrina, el producto terminal que evita la hemorragia en el lugar de la lesión vascular. Además de los factores de riesgo conocidos relevantes para el aumento de la caogulabilidad, estasis y disfunción vascular, las nuevas áreas de investigación identificaron contribuciones de micropartículas procoagulantes, células inflamatorias, microvesículas y estructura de la fibrina.

La cascada de la coagulación se inicia principalmente por la lesión vascular que expone el factor de los tejidos a los hemoderivados (fig. 142-2). El factor de los tejidos también puede detectarse en micropartículas derivadas de células presentes en la sangre y, en circunstancias fisiopatológicas, en leucocitos o plaquetas. El factor VII (FVII) del plasma es el ligando para el factor de los tejidos y es activado (FVIIa) mediante la unión a este factor expuesto en el lugar del daño vascular. La unión de FVII/VIIa al factor de los tejidos activa la conversión corriente abajo del factor X (FX) en FX activo (FXa). En una reacción alterna, el complejo FVII/FVIIa-factor de los tejidos convierte inicialmente FIX en FIXa, el cual luego activa FX junto con su cofactor factor VIII (FVIIIa). El factor Xa con su cofactor FVa convierte protrombina en trombina, la cual luego convierte en fibrina insoluble el fibrinógeno soluble en plasma, lo que da por resultado la formación de un coágulo o trombo. La trombina también activa FXIII a FXIIIa, una transglutaminasa que tiene enlaces cruzados covalentes y que estabiliza el coágulo de fibrina. La formación de trombos se altera por mecanismos que regulan la estructura y estabilidad de la fibrina, incluidas variantes específicas del fibrinógeno y la manera en que modifican la formación, fuerza y estructura de la fibrina.

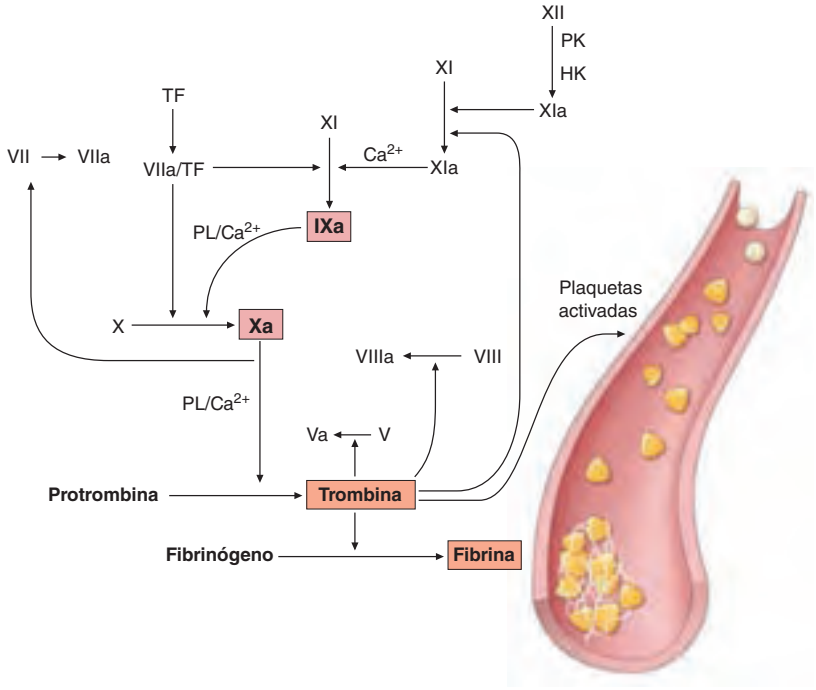


FIGURA 142-2. Resumen de las vías de la coagulación. Los factores de coagulación específicos ("a" señala la forma activada) intervienen en la conversión del fibrinógeno soluble del plasma en fibrina insoluble. Este proceso ocurre a través de una serie de reacciones vinculadas en las que el producto enzimáticamente activo convierte después a la proteína inactiva corriente abajo en una proteasa de serina activa. Además, la activación de trombina da lugar a la estimulación de las plaquetas. HK cininógeno de alto peso molecular; PK, precalicreína; TF, factor de los tejidos.

Hay varios factores antitrombóticos que también regulan la coagulación. Éstos son antitrombina, inhibidor de la vía del factor hístico (TFPI, *tissue factor pathway inhibitor*), cofactor de heparina II y proteína C/proteína F. En condiciones normales, estos factores limitan la producción de trombosis para evitar la persistencia de la coagulación y la formación de trombo. Es característico que después que el coágulo ha producido obstrucción en el lugar de la lesión y comienza a expandirse hacia los segmentos adyacentes no lesionados del vaso, las reacciones anticoagulantes determinadas por el endotelio normal se vuelvan fundamentales para limitar la magnitud de este coágulo hemostáticamente protector.

FACTORES DE RIESGO PARA LA TROMBOSIS VENOSA

Tales factores se relacionan principalmente con la hipercoagulabilidad, la cual puede ser genética (cuadro 142-1) o adquirida, o bien deberse a la inmovilización y la estasis venosa. Se calcula que 5 a 8% de la población estadounidense tiene un factor de riesgo genético conocido que predispone a la trombosis venosa. A menudo se presentan múltiples factores de riesgo en un solo individuo. Hay un riesgo importante con las intervenciones quirúrgicas ortopédicas, abdominales o neurológicas mayores. El riesgo moderado es favorecido por el reposo en cama prolongado, algunos tipos de neoplasia maligna, embarazo, hormonoterapia sustitutiva o uso de anticonceptivos orales, al igual que por otros estados sedentarios como los viajes largos en aeronaves. Se ha comunicado que el riesgo de presentar un fenómeno tromboembólico venoso se duplica tras un viaje aéreo de 4 h, aunque el riesgo absoluto sigue siendo bajo (1 en 6 000). El riesgo relativo de la tromboembolia venosa en mujeres embarazadas o puérperas es 4.3 y la frecuencia global (riesgo absoluto) es 199.7 × 100 000 años-mujer.

GENÉTICA DE LA TROMBOSIS VENOSA

(Cuadro 142-2). Las variantes genéticas son las causas menos frecuentes de trombosis venosa. Estas anomalías comprenden mutaciones con pérdida de la función de anticoagulantes endógenos, así como mutaciones con ganancia de función de proteínas procoagulantes. La deficiencia de antitrombina heterocigótica y la homocigocidad de la mutación del factor V de Leiden incrementan en forma notable el riesgo de trombosis venosa. Si bien la proteína C homocigótica o las deficiencias de proteína S son infrecuentes y pueden causar púrpura fulminante letal, las deficiencias heterocigóticas se relacionan con un riesgo moderado de trombosis. La proteína C activada altera la coagulación mediante la degradación proteolítica de FVa. Los pacientes resistentes a la actividad de la proteína C activada pueden tener una mutación puntual en el gen de FV situado en el cromosoma 1, un factor V de Leiden designado mutante. El incremento leve del riesgo se atribuye al aumento de las concentraciones de factores procoagulantes, así como a las bajas concentraciones del inhibidor de la vía del factor hístico. Se ha demostrado que los polimorfismos de la metileno tetrahidrofolato reductasa y de la hiperhomocisteinemia, son factores de riesgo independiente para la trombosis venosa, al igual que para la arteriopatía; sin embargo, muchas de las descripciones iniciales de las variantes genéticas y sus relaciones con la tromboembolia se están cuestionando en estudios más actuales a mayor escala.

FIBRINÓLISIS Y TROMBOSIS

Las anomalías específicas del sistema fibrinolítico se han relacionado con un aumento de la trombosis. Factores como la elevación de las concentraciones del activador de plasminógeno de los tejidos (tPA) y el inhibidor de activador del plasminógeno de tipo 1 (PAI-1) se han relacionado con reducción de la actividad fibrinolítica y aumento del riesgo de trombosis arterial. Variantes genéticas específicas se han asociado a una disminución de la actividad fibrinolítica, lo que comprende polimorfismo de inserción/deleción de 4G/5G en el gen de PAI-1 (activador del plasminógeno de tipo 1). Además, la inserción/deleción 311-bp Alu en el intrón de tPA se ha relacionado con aumento de la trombosis; aunque las anomalías genéticas no se han relacionado invariablemente con alteraciones de la función o con las concentraciones de tPA, lo cual ha planteado dudas en torno al mecanismo fisiopatológico pertinente. El inhibidor fibrinolítico activado por trombina (TAFI, *thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*) es una carboxipeptidasa que regula la fibrinólisis; el incremento de las concentraciones plasmáticas de TAFI se ha relacionado con aumento del riesgo de trombosis venosa profunda y de enfermedad cardiovascular.

El síndrome metabólico también se acompaña de alteraciones de la actividad fibrinolítica. Comprende tejido adiposo abdominal (obesidad central), alteración del metabolismo de la glucosa y la insulina, dislipidemia e hipertensión; se ha relacionado con aterotrombosis. El mecanismo de la intensificación de la trombosis al parecer se debe a la alteración de la función de las plaquetas al igual que a un estado procoagulante e hipofibrinolítico. Una de las anomalías protrombóticas más a menudo documentadas en este síndrome es un incremento de las concentraciones plasmáticas de PAI-1.

Además de contribuir a la función plaquetaria, la inflamación participa en la formación de trombo dependiente de la coagulación y en la resolución del trombo. Tanto los neutrófilos polimorfonucleares como los monocitos/macrófagos contribuyen con múltiples funciones trombóticas superpuestas, como la fibrinólisis, producción de quimiocinas y citocinas, y fagocitosis.

DIFERENCIACIÓN ENTRE TROMBOSIS ARTERIAL Y VENOSA

Aunque hay una imbricación, la trombosis venosa y la arterial comienzan en forma diferente y la formación del coágulo avanza por vías un poco distintas. En el contexto de la estasis o de un estado de hipercoagulabilidad, la trombosis venosa se activa con el inicio de la cascada de la coagulación principalmente por exposición del factor hístico; esto resulta en la formación de trombina y conversión subsiguiente de fibrinógeno en fibrina. En las arterias, también ocurre formación de trombina pero la trombosis se favorece principalmente por la adhesión de las plaquetas a un vaso lesionado y es estimulada por la matriz extracelular expuesta (figs. 142-1 y 142-2). Hay una amplia variación en las respuestas individuales a la lesión vascular, un factor importante que determina cuál es la predisposición que un individuo tiene a la trombosis arterial o la venosa. Este concepto se ha respaldado de manera indirecta en modelos animales protrombóticos en los que hay una correlación deficiente entre la propensión a presentar trombosis venosa o arterial.

Pese a los avances considerables para comprender la participación de los estados hipercoagulables en la enfermedad tromboembólica venosa, se conoce mucho menos la contribución de la hipercoagulabilidad a la arteriopatía. Si bien trastornos trombófilos específicos, como el factor V de Leiden y la mutación G20210A de la protrombina son factores de riesgo para la DVT, la embolia pulmonar y otros fenómenos tromboembólicos venosos, su contribución a la trombosis arterial no está tan bien definida. Por el contrario, se ha observado que muchos de estos factores trombófilos son factores de riesgo clínicamente importantes para los fenómenos trombóticos arteriales, como el síndrome coronario agudo.

Aunque clínicamente la fisiopatología es diferente, la trombosis arterial y la venosa tienen factores de riesgo en común, entre ellos edad, obesidad, tabaquismo de cigarrillos, diabetes mellitus, hipertensión arterial, hiperlipidemia y síndrome metabólico. Algunas variantes genéticas, como las del gen de la glutatión peroxidasa, también se han asociado a enfermedad tromboobstructiva arterial y venosa. Es importante que la trombosis arterial y la venosa puedan ser desencadenadas por estímulos fisiopatológicos que intervienen en la activación de las vías inflamatorias y oxidativas.

En el capítulo 293 se describe el diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica. En el capítulo 330 se describe el diagnóstico y tratamiento de apoplejía. En el capítulo 300 se describe el diagnóstico y tratamiento de la trombosis venosa y la embolia pulmonar.

143 Antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y fibrinolíticos

Jeffrey I. Weitz

Los trastornos tromboembólicos son causas importantes de morbilidad y mortalidad. La trombosis puede ocurrir en arterias o venas. La trombosis arterial es la causa más frecuente de infarto miocárdico (MI, *myocardial infarction*) agudo, apoplejía isquémica y gangrena de extremidades. La tromboembolia venosa incluye la trombosis venosa profunda (DVT, *deep vein thrombosis*), que puede causar un síndrome postrombótico y embolia pulmonar (PE, *pulmonary embolism*), la cual a veces es letal o causa hipertensión pulmonar tromboembólica crónica.

La mayor parte de los trombos arteriales se superponen a placas ateroscleróticas rotas porque la fractura de la placa expone material trombógeno en el centro de la placa a la sangre. Este material desencadena la agregación plaquetaria y la formación de fibrina, lo que origina un trombo rico en plaquetas que obstruye la irrigación de manera temporal o permanente. A diferencia de los trombos arteriales, los venosos rara vez se forman en sitios de rotura vascular evidente. Aunque pueden aparecer después de un traumatismo quirúrgico en las venas o ser consecutivos a un catéter venoso permanente, los trombos venosos por lo general se originan en las cúspides de las válvulas de las venas profundas de la pantorrilla o en los senos venosos musculares. La lentitud de la circulación reduce el aporte de oxígeno a las cúspides avasculares de las válvulas. Las células endoteliales que revisten a estas cúspides valvulares se activan y expresan moléculas de adhesión en su superficie. Los leucocitos portadores de factores hísticos y las micropartículas se adhieren a estas células activadas y desencadenan la coagulación. El DNA expulsado de los neutrófilos forma trampas extracelulares neutrofílicas (NET, *neutrophil extracellular traps*) que proporcionan un andamiaje que atrapa eritrocitos, favorece la adhesión y activación plaquetarias, e intensifica la coagulación. La formación local de trombos se exacerba por un menor aclaramiento de los factores (F) de la coagulación activados a consecuencia de una circulación lenta. Cuando los trombos se extienden hacia las venas más proximales de la pierna, pueden desplazarse fragmentos del trombo, trasladarse a los pulmones y producir una embolia pulmonar.

Los trombos arteriales y venosos constan de plaquetas y fibrina, y eritrocitos atrapados, pero sus proporciones varían. Los trombos arteriales son ricos en plaquetas en virtud del intenso efecto de cizallamiento dentro de las arterias lesionadas. En cambio los trombos venosos, que se forman en sitios donde el efecto de corte es poco intenso, contienen relativamente pocas plaquetas y constan por lo regular de fibrinas y eritrocitos atrapados. A causa del predominio de plaquetas, los trombos arteriales tienen un aspecto blanquecino, en tanto que los trombos venosos son de color rojo y reflejan la cantidad de eritrocitos atrapados.

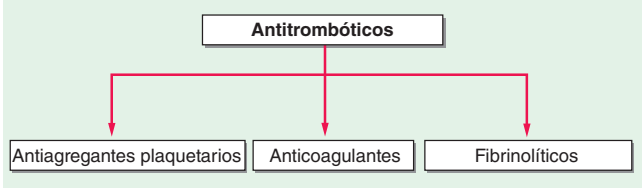


FIGURA 143-1. Clasificación de los antitrombóticos.

Los fármacos antitrombóticos se utilizan para evitar y corregir la trombosis; están dirigidos específicamente a los componentes de los trombos e incluyen: 1) antiagregantes plaquetarios, 2) anticoagulantes y 3) fibrinolíticos **(fig. 143-1)**. Con el predominio de las plaquetas en los trombos arteriales, las estrategias para inhibir o tratar la trombosis arterial se enfocan principalmente a los antiagregantes plaquetarios, aunque en condiciones agudas, a menudo incluyen fármacos anticoagulantes y fibrinolíticos. Los anticoagulantes representan la parte fundamental de la prevención en el tratamiento de la tromboembolia venosa en virtud de que la fibrina es el componente predominante de los trombos venosos. En estos casos los antiagregantes plaquetarios son menos eficaces que los anticoagulantes por el escaso contenido de plaquetas en los trombos venosos. El tratamiento fibrinolítico se utiliza en algunos pacientes con tromboembolia venosa. Por ejemplo, los pacientes con embolia pulmonar masiva o submasiva mejoran con el tratamiento fibrinolítico corriente o dirigido por medio de un catéter. También se utiliza tratamiento farmacomecánico para restaurar el flujo sanguíneo en pacientes con DVT extensa que afecta las venas iliaca, femoral o ambas.

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

FUNCIÓN DE LAS PLAQUETAS EN LA TROMBOSIS ARTERIAL

En los vasos sanos las plaquetas circulantes permanecen inactivas gracias al óxido nítrico (NO, *nitric oxide*) y la prostaciclina liberada por las células endoteliales que revisten los vasos sanguíneos. Además, las células endoteliales expresan en su superficie CD39, que es una ectoadenosina difosfatasa (ADPasa) de la membrana que disminuye la liberación de ADP a partir de las plaquetas activadas. Cuando la pared vascular se lesiona, la liberación de estas sustancias cambia y se expone la matriz subendotelial. Las plaquetas se adhieren a la colágena expuesta por medio de $\alpha_2\beta_1$ y glucoproteína (Gp) VI y al factor de Von Willebrand (VWF) por medio de Gp Ibα y Gp IIb/IIIa ($\alpha_{IIb}\beta_3$): receptores que se expresan desde el punto de vista constitucional en la superficie plaquetaria. Las plaquetas adherentes sufren un cambio de forma, secretan ADP desde sus gránulos densos y sintetizan y liberan tromboxano A_2. El ADP y tromboxano A_2 liberados, que son agonistas plaquetarios, activan a las plaquetas del entorno y las atraen hasta el sitio de la lesión vascular **(fig. 143-2)**.

La lesión vascular expone también a las células que expresan factores hísticos hacia la sangre. El factor hístico se une al FVIIa e inicia la coagulación. Las plaquetas activadas fomentan la coagulación al proporcionar superficie y fijar factores de la coagulación y favorecer el ensamblaje de complejos de activación que facilitan la generación de trombina. Además de convertir fibrinógeno en fibrina, la trombina sirve también como agonista plaquetario potente y atrae a más plaquetas hasta el sitio de la lesión vascular. La trombina también amplifica su propia generación mediante activación por retraoalimentación de los factores V, VIII y IX, y solidifica la red de fibrina mediante la activación del FXIII, que luego forma enlaces cruzados con las bandas de fibrina.

Una vez que se activan las plaquetas Gp IIb/IIIa, que es el receptor más abundante en la superficie plaquetaria, sufren un cambio de conformación que les permite fijar fibrinógeno y, en circunstancias constantes, VWF. Las moléculas divalentes de fibrinógeno o multivalentes de VWF forman puentes para unir a las plaquetas adyacentes formando agregados plaquetarios. Los filamentos de fibrina, generados por acción de la trombina, entretejen estos agregados para formar una red de plaquetas/fibrina.

Los antiagregantes plaquetarios están dirigidos a diversos pasos en este proceso. Los fármacos más utilizados son ácido acetilsalicílico, inhibido-

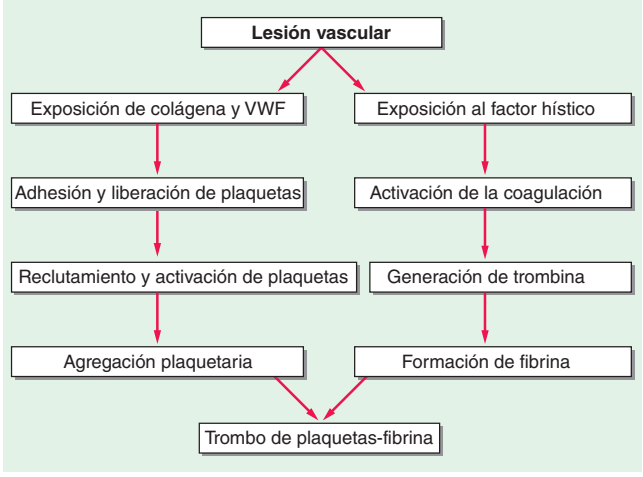


FIGURA 143-2. Función coordinada de las plaquetas y del sistema de coagulación en la trombogénesis. La lesión vascular simultáneamente detona la activación y agregación plaquetarias y la activación del sistema de coagulación. La activación plaquetaria es iniciada por la exposición de la colágena subendotelial y el VWF, al cual se adhieren las plaquetas. Las plaquetas adheridas se activan y liberan ADP y tromboxano A_2, agonistas de plaquetas que activan las plaquetas del ambiente y las atraen hacia el sitio de lesión. Cuando se activan las plaquetas, la glucoproteína IIb/IIIa en su superficie experimenta un cambio de configuración que les permite ligar fibrinógeno o VWF y mediar la agregación plaquetaria. La coagulación es desencadenada por el factor hístico expuesto en el sitio de lesión. El factor hístico desencadena la generación de trombina. Como agonista potente de las plaquetas, la trombina amplifica la atracción de las plaquetas hacia el sitio de la lesión. La trombina también convierte fibrinógeno en fibrina, y los filamentos de fibrina entrelazan luego los agregados de plaquetas y los unen para formar un trombo de plaqueta/fibrina.

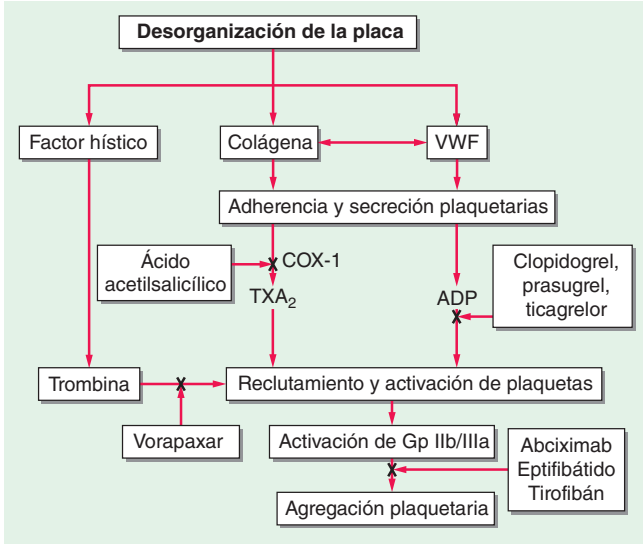


FIGURA 143-3. Sitio de acción de los antiagregantes plaquetarios. El ácido acetilsalicílico inhibe la síntesis de tromboxano A_2 (TXA_2) por medio de la acetilación irreversible de la ciclooxigenasa 1 (COX-1). La liberación reducida de TXA_2 atenúa la activación plaquetaria y su atracción hacia el sitio de la lesión vascular. El clopidogrel y el prasugrel bloquean de manera irreversible a $P2Y_{12}$, receptor fundamental de ADP en la superficie plaquetaria; el cangrelor y ticagrelor son inhibidores reversibles de $P2Y_{12}$. El abciximab, eptifibátido y tirofibán inhiben la vía final común de la agregación plaquetaria bloqueando al fibrinógeno y la unión del vWF con la glucoproteína activada (Gp) IIb/IIIa. El vorapaxar inhibe la activación plaquetaria gobernada por trombina al dirigirse contra el receptor 1 activado por proteasa (PAR-1), que es el receptor principal de trombina en las plaquetas del ser humano.

res del receptor de ADP, que incluye tienopiridina (clopidogrel y ticlopidina), y ticagrelor, dipiridamol y antagonistas de glucoproteína IIb/IIIa.

ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

El ácido acetilsalicílico es el antiagregante plaquetario más utilizado en todo el mundo; es económico y eficaz y sirve de base para la mayor parte de las estrategias antiplaquetarias.

Mecanismo de acción El efecto antitrombótico del ácido acetilsalicílico consiste en la acetilación irreversible e inhibición de la ciclooxigenasa plaquetaria (COX)-1 (fig. 143-3), enzima crucial para la biosíntesis de tromboxano A_2. A dosis elevadas (casi 1 g/día), el ácido acetilsalicílico también inhibe la COX-2, una isoforma de la COX inducible que se encuentra en las células endoteliales e inflamatorias. En las células endoteliales, la COX-2 inicia la síntesis de prostaciclina, un vasodilatador potente e inhibidor de la agregación plaquetaria.

Indicaciones El ácido acetilsalicílico se utiliza ampliamente para la prevención secundaria de las complicaciones cardiovasculares en los pacientes con arteriopatía coronaria, alteraciones vasculares cerebrales o vasculopatías periféricas. En comparación con placebo, el ácido acetilsalicílico reduce 25% más el riesgo de defunción por causas cardiovasculares, infarto del miocardio o apoplejía. También se utiliza para la prevención primaria en los pacientes cuyo riesgo anual estimado de infarto del miocardio es >1%, un punto donde sus ventajas posiblemente superan sus riesgos. Esto incluye a pacientes >40 años de edad con dos o más factores de riesgo significativos para enfermedades cardiovasculares o a aquellos >50 años con uno o más de estos factores de riesgo. El ácido acetilsalicílico es tan eficaz en varones como en mujeres. En los varones, reduce principalmente el riesgo de infarto del miocardio, en tanto que en las mujeres disminuye el riesgo de apoplejía.

Dosis Suele administrarse en 75 a 325 mg diarios en una sola toma. Las dosis mayores no son más eficaces y los resultados de varios estudios sugieren que la eficacia disminuye conforme aumenta la dosis. Puesto que los efectos secundarios dependen de la dosis, se recomienda utilizar entre 75 y 100 mg diarios para la mayor parte de las indicaciones. Cuando es necesario inhibir rápidamente las plaquetas, se administra una dosis inicial mínima de 160 mg.

Efectos secundarios Los efectos secundarios más comunes se observan en el aparato digestivo y varían desde dispepsia hasta gastritis erosiva o úlceras pépticas con hemorragia y perforación. Estos efectos secundarios son directamente proporcionales a la dosis. El uso de ácido acetilsalicílico con recubrimiento entérico o amortiguado en lugar de la presentación simple no elimina el riesgo de padecer efectos secundarios del aparato digestivo. El riesgo global de padecer una hemorragia abundante con el ácido acetilsalicílico es de 1 a 3% por año. El riesgo hemorrágico aumenta dos o tres veces cuando se administra con otros antiagregantes plaquetarios como clopidogrel, o con anticoagulantes, como warfarina. Cuando se administra un tratamiento doble o triple la dosis se reduce (75 a 100 mg/día). La erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* y la administración de inhibidores de la bomba de protones reduce el riesgo de hemorragia digestiva por ácido acetilsalicílico en pacientes con úlcera péptica.

No se debe administrar ácido acetilsalicílico a los pacientes con antecedentes de alergia a este fármaco caracterizados por broncoespasmo. Este problema ocurre en casi 0.3% de la población general, pero es más común en aquellos con urticaria crónica o asma, sobre todo en individuos con pólipos nasales o rinitis crónica. La sobredosis de ácido acetilsalicílico es hepatotóxica y nefrotóxica.

Resistencia al ácido acetilsalicílico La resistencia clínica se define como su imposibilidad de proteger a los pacientes contra las complicaciones vasculares isquémicas. Ésta no es una definición útil una vez que ocurre el episodio. Tampoco debe esperarse que el ácido acetilsalicílico, que sólo bloquea la activación plaquetaria desencadenada por tromboxano A_2, evite todas las complicaciones vasculares.

La resistencia al ácido acetilsalicílico también se ha descrito desde el punto de vista bioquímico como la imposibilidad del fármaco para producir sus efectos inhibidores esperados en las pruebas de la función plaquetaria, como la síntesis de tromboxano A_2 o la agregación plaquetaria provocada por ácido araquidónico. Las causas posibles de resistencia al ácido acetilsalicílico incluyen mal cumplimiento, absorción reducida, interacción farmacológica con ibuprofeno y expresión excesiva de COX-2. Por desgracia, las pruebas de resistencia al ácido acetilsalicílico no están bien estandarizadas y hay poca evidencia de que permitan identificar a los pacientes con riesgo alto de eventos vasculares recurrentes o de que la resistencia pueda revertirse con la administración de dosis más altas del fármaco o la adición de otros antiagregantes plaquetarios. Hasta que se tenga

tal información, las pruebas de resistencia al ácido acetilsalicílico se mantienen como una herramienta experimental.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR ADP

Los antagonistas del receptor para ADP incluyen las tienopiridinas (clopidogrel y prasugrel) y ticagrelor. Todos estos fármacos actúan en P2Y12, el receptor clave para ADO en las plaquetas.

Tienopiridinas • ***MECANISMO DE ACCIÓN*** Son fármacos afines desde el punto de vista estructural que inhiben de manera selectiva la agregación plaquetaria inducida por ADP al bloquear en forma irreversible a $P2Y_{12}$ (fig. 143-3). El clopidogrel y prasugrel son profármacos que se activan cuando se metabolizan por el sistema enzimático hepático del citocromo P450 (CYP). El prasugrel es casi 10 veces más potente que el clopidogrel y su inicio de acción es más rápido porque su absorción es mejor y su activación metabólica es más directa.

INDICACIONES Si se compara con el ácido acetilsalicílico en pacientes con apoplejía isquémica reciente, infarto del miocardio reciente o antecedente de arteriopatía periférica, el clopidogrel reduce 8.7% el riesgo de defunción por causas cardiovasculares, infarto del miocardio y apoplejía; por tanto, es más eficaz que el ácido acetilsalicílico pero es más costoso. En algunos pacientes el clopidogrel y el ácido acetilsalicílico se combinan para reforzar su potencial para bloquear las vías complementarias de la activación de las plaquetas. Por ejemplo, se recomienda combinar ácido acetilsalicílico con clopidogrel por lo menos durante cuatro semanas después de colocar una endoprótesis metálica en una arteria coronaria y por más tiempo en pacientes con una endoprótesis que libera fármacos. La trombosis tardía en la endoprótesis que libera fármacos ha llevado a algunos expertos a recomendar la combinación de clopidogrel con ácido acetilsalicílico a largo plazo para esta indicación. Sin embargo, es probable que estas recomendaciones fallen porque el riesgo de trombosis tardía en la endoprótesis es menor con la nueva generación de endoprótesis coronarias liberadoras de fármaco.

La combinación de clopidogrel con ácido acetilsalicílico también es eficaz en los pacientes con angina de pecho inestable. Así, en 12 562 de estos pacientes el riesgo de defunción por causas cardiovasculares, infarto del miocardio o apoplejía fue de 9.3% en los que recibieron al azar dicha combinación, y de 11.4% en los que sólo recibieron ácido acetilsalicílico. Tal reducción de 20% en el riesgo relativo con el tratamiento combinado tiene gran importancia estadística. Sin embargo, el hecho de combinar clopidogrel con ácido acetilsalicílico aumenta el riesgo de hemorragia a casi 2% por año. Este riesgo persiste aun cuando la dosis diaria de ácido acetilsalicílico es ≤100 mg. Por tanto, la combinación de tales fármacos sólo se utiliza cuando existe un beneficio evidente. Por ejemplo, esta combinación no ha resultado mejor que el clopidogrel solo en los pacientes con apoplejías isquémicas agudas o que el ácido acetilsalicílico solo para la prevención primaria en pacientes con riesgo de padecer complicaciones cardiovasculares.

Se comparó el prasugrel con el clopidogrel en 13 608 pacientes con síndromes coronarios agudos programados para intervenciones coronarias percutáneas. La frecuencia del criterio de valoración primario de eficacia, una mezcla de muerte cardiovascular, infarto del miocardio y apoplejía, fue mucho menor con prasugrel que con clopidogrel (9.9 frente a 12.1%, respectivamente), lo que refleja sobre todo la menor frecuencia de infarto del miocardio no letal. Asimismo, la frecuencia de trombosis de la endoprótesis fue mucho menor con prasugrel que con clopidogrel (1.1 y 2.4%, respectivamente). Sin embargo, estas ventajas ocurrieron a expensas de una frecuencia mucho mayor de hemorragia letal (0.4 y 0.2%, respectivamente) y hemorragia peligrosa (1.4 y 0.9%, respectivamente) con prasugrel. Los pacientes mayores de 75 años y los que tienen antecedente de apoplejía o isquemia transitoria tienen un riesgo hemorrágico especialmente elevado, por lo que se recomienda evitar el prasugrel en los ancianos y está contraindicado en aquellos con antecedente de enfermedad cerebrovascular. También es importante tener cuidado en los pacientes que pesan <60 kg y en los que padecen insuficiencia renal.

Cuando se comparó prasugrel con clopidogrel en 7 243 pacientes con angina inestable o MI sin elevación del segmento ST, prasugrel no redujo la tasa del criterio de valoración de eficacia primario, que era un compuesto de muerte cardiovascular, MI y apoplejía. Por los resultados negativos del estudio, prasugrel se reserva para pacientes que se someten a intervención coronaria percutánea; en tales casos, casi siempre se administra junto con ácido acetilsalicílico. La dosis diaria de este último es ≤100 mg, a fin de reducir el riesgo de hemorragia.

DOSIS Clopidogrel se administra una vez al día, 75 mg. Cuando se desea bloquear rápidamente el receptor ADP, se administra una dosis de carga. Por ejemplo, en los pacientes que recibirán una endoprótesis coronaria se administra una dosis de carga de 300 mg, que ayuda a inhibir la agregación plaquetaria inducida por ADP en unas 6 h. La dosis de carga de 600 o 900 mg tiene un efecto incluso más rápido. Después de una dosis de carga de 60 mg se administra prasugrel una sola vez al día a dosis de 10 mg. Los pacientes >75 años de edad o que pesan <60 kg reciben una dosis diaria de 5 mg.

EFECTOS SECUNDARIOS La hemorragia es el efecto colateral más frecuente de clopidogrel y prasugrel. Por su mayor potencial, la hemorragia es más frecuente con prasugrel que con clopidogrel. Para reducir el riesgo de esta complicación, ambos fármacos deben suspenderse cinco a siete días antes de cualquier cirugía mayor. La transfusión plaquetaria puede ser útil en pacientes que toman estos medicamentos y tienen una hemorragia grave.

Los efectos secundarios hematológicos son raros e incluyen neutropenia, trombocitopenia y púrpura trombocitopénica trombótica.

RESISTENCIA A LAS TIENOPIRIDINAS El potencial del clopidogrel para inhibir la agregación plaquetaria inducida por ADP varía según la persona. Esta variabilidad refleja, cuando menos parcialmente, los polimorfismos genéticos de las isoenzimas CYP que participan en la activación metabólica del fármaco. La más importante es *CYP2C19*. Los pacientes que reciben clopidogrel y han perdido la función del alelo *CYP2C19*2* exhiben una menor inhibición plaquetaria que los que poseen el alelo *CYP2C19*1* natural y experimentan una mayor frecuencia de acontecimientos cardiovasculares. Esto es importante puesto que se calcula que hasta 25% de los individuos caucásicos, 30% de los afroamericanos y 50% de los asiáticos son portadores del alelo de pérdida de la función, lo que les confiere resistencia al clopidogrel. Incluso los pacientes con una función reducida de los alelos *CYP2C19*3, *4* o **5* obtienen menos beneficios con clopidogrel que los que poseen el alelo *CYP2C19*1* funcional. La administración concomitante de clopidogrel e inhibidores de la bomba de protones, que inhiben la función del *CYP2C19,* reduce ligeramente los efectos inhibidores del clopidogrel sobre la agregación plaquetaria inducida por ADP. La magnitud con la que esta interacción aumenta el riesgo de acontecimientos cardiovasculares es controvertida.

A diferencia de su efecto sobre la activación metabólica del clopidogrel, los polimorfismos de *CYP2C19* al parecer son menos importantes para la activación del prasugrel. Por tanto, no se detectó relación alguna entre el alelo de pérdida de la función y la inhibición plaquetaria reducida o el mayor riesgo de padecer acontecimientos cardiovasculares con prasugrel. La observación de que los polimorfismos genéticos que repercuten en la absorción o metabolismo del clopidogrel influyen en el resultado clínico despierta la posibilidad de utilizar los perfiles farmacogenéticos para identificar a los pacientes que son resistentes al clopidogrel y que probablemente la valoración del grado de inhibición plaquetaria inducida por clopidogrel en el centro de atención ayude a detectar a los pacientes con mayor riesgo de padecer acontecimientos cardiovasculares ulteriores. Hasta ahora, los estudios clínicos diseñados para valorar estas posibilidades han sido negativos. Aunque la administración de dosis más altas de clopidogrel puede resolver una respuesta escasa al fármaco, el beneficio clínico de dicha estrategia es incierto. En lugar de eso, prasugrel o ticagrelor pueden ser mejores alternativas para tales pacientes.

Ticagrelor Como inhibidor de $P2Y_{12}$ con actividad por vía oral, este fármaco difiere de las tienopiridinas en que no requiere activación metabólica y produce inhibición reversible del receptor para ADP.

MECANISMO DE ACCIÓN Como las tienopiridinas, ticagrelor inhibe $P2Y_{12}$. Como no requiere activación metabólica, su inicio y final de acción son más rápidos que los de clopidogrel y produce una inhibición más predecible de la agregación plaquetaria inducida por ADP que el clopidogrel.

INDICACIONES Cuando se comparó con clopidogrel en pacientes con síndromes coronarios agudos, ticagrelor redujo más el criterio de valoración de eficacia primario (un compuesto de muerte cardiovascular, MI y apoplejía a un año) que clopidogrel (9.8 y 11.7%, respectivamente; $p = 0.001$). Esta diferencia reflejó un descenso significativo en la muerte cardiovascular (4.0 y 5.1%, respectivamente; $p = 0.001$) y en el MI (5.8 y 6.9%, respectivamente; $p = 0.005$) con ticagrelor que con clopidogrel. Las tasas de apoplejía fueron similares con ticagrelor y clopidogrel (1.5 y 1.3%, respectivamente), y no se encontró una diferencia en las tasas de hemorragia mayor. Sin embargo, cuando se agregó la hemorragia menor a los resultados de he-

morragia mayor, ticagrelor mostró un aumento con respecto a clopidogrel (16.1 y 14.6%, respectivamente; $p = 0.008$). Ticagrelor también fue superior a clopidogrel en pacientes con síndrome coronario agudo que se sometieron a intervención coronaria percutánea o cirugía cardiaca. Con base en estas observaciones, algunos lineamientos dan preferencia a ticagrelor sobre clopidogrel, en especial para pacientes con riesgo más alto.

DOSIS El ticagrelor se inicia con una dosis de impregnación oral de 180 mg seguida de 90 mg dos veces al día. La dosis no requiere ajuste en pacientes con daño renal, pero el fármaco debe usarse con cautela en pacientes con enfermedad hepática y en los que reciben inhibidores o inductores potentes de CYP3A4 porque ticagrelor se metaboliza en el hígado mediante esta isoenzima. Por lo general, se administra junto con ácido acetilsalicílico, cuya dosis diaria no debe ser >100 mg.

EFECTOS SECUNDARIOS Además de la hemorragia, los efectos más frecuentes de ticagrelor son disnea, que ocurre hasta en 15% de los pacientes, y pausas ventriculares asintomáticas. La disnea, que tiende a observarse poco después de iniciar el fármaco, casi siempre es autolimitada y leve. Se desconoce el mecanismo que la causa.

Para reducir el riesgo de hemorragia, ticagrelor debe suspenderse cinco a siete días antes de una cirugía mayor. Es improbable que la transfusión plaquetaria sea de utilidad en pacientes con hemorragia causada por el fármaco porque éste se une a $P2Y_{12}$ en las plaquetas administradas.

DIPIRIDAMOL

El dipiridamol es un antiplaquetario relativamente débil por sí solo, pero existe una presentación comercial de liberación prolongada combinada con una dosis reducida de ácido acetilsalicílico, que es útil para reducir la apoplejía en los pacientes con isquemia transitoria.

Mecanismo de acción El dipiridamol bloquea la degradación de AMP cíclico (cAMP) inhibiendo a la fosfodiesterasa. La mayor concentración de cAMP reduce el calcio intracelular e inhibe la activación plaquetaria. Además, el dipiridamol también bloquea la captación de adenosina por las plaquetas y otras células. El resultado es un aumento en la concentración local de cAMP plaquetario, puesto que los receptores de adenosina A_2 se fijan a la adenilatociclasa **(fig. 143-4)**.

Indicaciones En un estudio se comparó la combinación de dipiridamol y ácido acetilsalicílico frente al ácido acetilsalicílico o dipiridamol solos o bien frente a placebo en pacientes con apoplejía isquémica o isquemia transitoria. La combinación redujo 22.1% más el riesgo de apoplejía que el ácido acetilsalicílico y 24.4% más que el dipiridamol. En otro estudio clínico se comparó la combinación de dipiridamol y ácido acetilsalicílico frente a sólo este último para la prevención secundaria en pacientes con apoplejía isquémica. Casi 13% de los pacientes que recibieron la combinación sufrieron muerte vascular, apoplejía o infarto del miocardio, lo que sucedió en 16% de los que recibieron sólo ácido acetilsalicílico. En otro estudio clínico con asignación al azar de 20 332 pacientes con apoplejía isquémica no cardioembólica, se administró la presentación combinada o clopidogrel. El criterio de valoración primario de la eficacia (apoplejía recurrente) ocurrió en 9.0% de los que recibieron la presentación combinada y en 8.8% de los que recibieron clopidogrel. Esta diferencia carece de importancia estadística, pero el estudio no conformó el margen preespecificado lo suficiente para poder afirmar que la combinación es mejor que el clopidogrel. Tales resultados han reducido el entusiasmo por el fármaco.

El Aggrenox no se debe utilizar para evitar la apoplejía en pacientes con arteriopatía coronaria sintomática por los efectos vasodilatadores y por la escasez de información apoyando el empleo del dipiridamol. En estos casos se recomienda más el clopidogrel.

Dosis La presentación combinada se administra cada 12 h. Cada cápsula contiene 200 mg de dipiridamol de liberación prolongada y 25 mg de ácido acetilsalicílico.

Efectos secundarios El dipiridamol tiene efectos vasodilatadores, por lo que se utiliza con cautela en pacientes con angiopatía coronaria. Algunas veces produce molestias digestivas, cefalea, rubor facial, mareo e hipotensión. Estos síntomas desaparecen con su uso prolongado.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES Gp IIb/IIIa

Como grupo, los antagonistas parenterales de los receptores de Gp IIb/IIIa tienen una función establecida en los pacientes con síndrome coronario agudo. Los tres fármacos de este tipo son abciximab, eptifibátido y tirofibán.

Mecanismo de acción Un miembro de la familia de la integrina de receptores de adherencia, la Gp IIb/IIIa, yace en la superficie de las plaquetas y megacariocitos. Cada plaqueta posee alrededor de 80 000 réplicas, de manera que éstos son los más abundantes. La Gp IIb/IIIa, que consta en un heterodímero sin enlaces covalentes, es inactiva en las plaquetas que se encuentran en estado de reposo. Cuando las plaquetas son activadas, las vías de transducción de señal hacia el interior y exterior activan la configuración del receptor. Una vez activada, la Gp IIb/IIIa se une a las moléculas adherentes, como el fibrinógeno, y, cuando existen fuerzas de cizallamiento, al vWF. Esta unión es mediada por la secuencia Arg-Gly-Asp (RGD) de las cadenas alfa de fibrinógeno y vWF, al igual que por la secuencia Lys-Gly-Asp (KGD) situada en el dominio del dodecapéptido singular en las cadenas gamma del fibrinógeno. Una vez fijados, el fibrinógeno, el factor vWF o ambos a la vez conectan plaquetas adyacentes para desencadenar la agregación plaquetaria.

Si bien abciximab, eptifibátido y tirofibán se dirigen específicamente contra el receptor Gp IIb/IIIa, difieren desde el punto de vista estructural y farmacológico **(cuadro 143-1)**. El abciximab es un fragmento Fab del anticuerpo monoclonal murino humanizado dirigido contra la forma activa de Gp IIb/IIIa. Abciximab se une al receptor activado con gran afinidad y bloquea la fijación de moléculas adherentes. A diferencia del abciximab, el eptifibátido y el tirofibán son pequeñas moléculas sintéticas. El eptifibátido es un heptapéptido cíclico que fija Gp IIb/IIIa gracias a que incorpora el motivo KGD, en tanto que el tirofibán es un derivado no peptídico de la tirosina que actúa como mimético del RGD. El abciximab tiene una semivida prolongada y se puede detectar en la superficie de las plaquetas hasta por dos semanas. El eptifibátido y el tirofibán tienen semividas más breves.

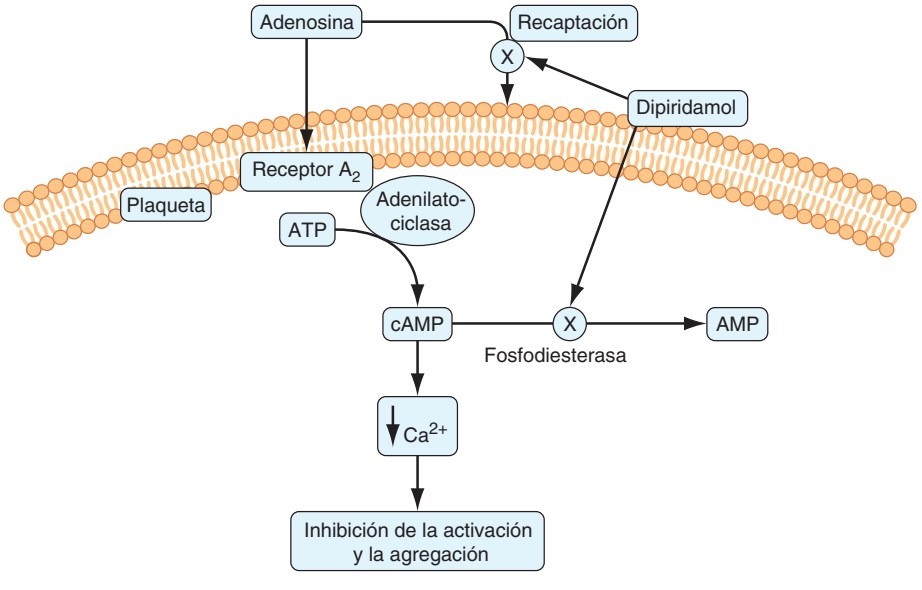


FIGURA 143-4. Mecanismo de acción del dipiridamol. Éste incrementa las concentraciones de cAMP en las plaquetas al 1) bloquear la recaptación de adenosina y 2) inhibir la degradación de cAMP gobernada por fosfodiesterasa. Al favorecer la captación de calcio, el cAMP reduce las concentraciones intracelulares de calcio. Esto, a su vez, inhibe la activación y agregación de las plaquetas.

CUADRO 143-1 Características de los antagonistas Gp IIb/IIIa

Características	Abciximab	Eptifibátido	Tirofibán
Descripción	Fragmento Fab de anticuerpo monoclonal de ratón humanizado	Heptapéptido que contiene KGD cíclico	Mimético no peptídico de RGD
Específico de Gp IIb/IIIa	No	Sí	Sí
Semivida plasmática	Breve (minutos)	Larga (2.5 h)	Larga (2.0 h)
Semivida unida a las plaquetas	Larga (días)	Corta(s)	Corta(s)
Depuración renal	No	Sí	Sí

Mientras que el eptifibatido y tirofibán son específicos de Gp IIb/IIIa, abciximab también inhibe a los receptores estrechamente relacionados $\alpha_v\beta_3$, que se une a la vitronectina y $\alpha_M\beta_2$, una integrina leucocítica. En cambio, el eptifibátido y el tirofibán son específicos para Gp IIb/IIIa. La inhibición de $\alpha_v\beta_3$ y $\alpha_M\beta_2$ confiere al abciximab propiedades antiinflamatorias, antiproliferativas o de ambos tipos a la vez, que van más allá de la inhibición de la plaqueta.

Indicaciones Se utilizan abciximab y eptifibátido en pacientes sometidos a intervenciones coronarias percutáneas, en particular en los que no recibieron pretratamiento con un antagonista del receptor de ADP. El tirofibán se utiliza en los pacientes con riesgo elevado y angina de pecho inestable. También se puede utilizar eptifibátido para esta indicación.

Dosis Los antagonistas de los receptores Gp IIb/IIIa se administran en forma de bolo intravenoso seguido de una venoclisis. La dosis recomendada de abciximab es un bolo de 0.25 mg/kg seguido de infusión de 0.125 µg/kg por minuto hasta un máximo de 10 µg/kg para 12 h. El eptifibatido se administra en dos bolos de 180 µg/kg con una diferencia de 10 min, seguidos por una infusión de 2.0 µg/kg por minuto durante 18 a 24 h. El tirofibán se inicia a un ritmo de 0.4 µg/kg por minuto durante 30 min; luego se continúa a un ritmo de 0.1 µg/kg por min hasta por 18 h. Como estos fármacos se eliminan por vía renal, las dosis de eptifibatido y tirofibán deben reducirse en pacientes con insuficiencia renal. Por tanto, la infusión de eptifibatido se disminuye a 1 µg/kg por min en pacientes con depuración de creatinina <50 mL/min, mientras que la dosis de tirofibán se reduce a la mitad si la depuración de creatinina es <30 mL/min.

Efectos secundarios Además de hemorragia, la trombocitopenia es la complicación más importante; ésta es mediada por factores inmunitarios y generada por anticuerpos dirigidos contra neoantígenos en el receptor Gp IIb/IIIa que son expuestos cuando ocurre la unión con el antagonista. En el caso del abciximab, la trombocitopenia tiene una frecuencia hasta de 5% de los pacientes. Es grave en casi 1% de estos individuos y su frecuencia es menor con los otros dos antagonistas (1% de los pacientes).

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS NUEVOS

Los compuestos nuevos en etapas avanzadas de desarrollo incluyen cangrelor, un inhibidor reversible de $P2Y_{12}$ de acción rápida de administración parenteral, y vorapaxar, un fármaco con actividad por VO que inhibe al receptor 1 activado por proteasa (PAR-1), el principal receptor para trombina de las plaquetas (fig. 143-3).

Cangrelor Es un análogo de adenosina, se une de manera reversible con $P2Y_{12}$ e inhibe su actividad. Su semivida es de 3 a 6 min y se administra por vía IV en bolo, seguido de infusión. Después de suspenderlo, se recupera la función plaquetaria en 60 min. Un estudio que comparó cangrelor con placebo durante intervenciones coronarias percutáneas y un estudio que comparó cangrelor con clopidogrel después de estos procedimientos revelaron poca o ninguna ventaja con cangrelor. Un tercer estudio comparó cangrelor (administrado en bolo IV de 30 µg/kg seguido de infusión de 4 µg/kg por min por al menos 2 h, o lo que durara el procedimiento, lo que fuera más prolongado) con una dosis de impregnación de clopidogrel (300 o 600 mg) en 11 145 pacientes que se sometieron a intervención coronaria percutánea urgente o electiva. La tasa del criterio de valoración de eficacia primario, un compuesto de muerte, MI, revascularización inducida por isquemia y trombosis de la endoprótesis, fue de 4.7% en el grupo con cangrelor y de 5.9% en el grupo con clopidogrel (p = 0.005). Las tasas de hemorragia grave, el criterio de valoración de seguridad primario, fueron 0.16% con cangrelor y 0.11% con clopidogrel. Al usar el mismo criterio de valoración de eficacia, un metaanálisis predeterminado de los tres estudios reveló un descenso en el riesgo relativo de 19% con cangrelor, comparado con clopidogrel (3.8 y 4.7%, respectivamente), y una reducción del 40% en la trombosis de la endoprótesis (0.5 y 0.8%, respectivamente), sin aumento significativo en la hemorragia grave. Con base en estos datos, cangrelor se encuentra en la etapa de revisión regulatoria.

Vorapaxar Este compuesto es un antagonista de PAR-1 con actividad por VO que se elimina despacio, su semivida es cercana a 200 h. Cuando se comparó con placebo en 12 944 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, no redujo de manera significativa el criterio de valoración de eficacia primario, un compuesto de muerte cardiovascular, MI, apoplejía, isquemia recurrente que ameritara una nueva hospitalización y revascularización coronaria urgente. Además, vorapaxar se relacionó con tasas más altas de hemorragia, incluida hemorragia intracraneal.

En un segundo estudio, vorapaxar se comparó con placebo para la prevención secundaria en 26 449 pacientes con antecedente de MI, apoplejía isquémica o enfermedad arterial periférica. En general, redujo en 13% el riesgo de muerte cardiovascular, MI o apoplejía, pero duplicó el riesgo de hemorragia intracraneal. Sin embargo, en el grupo predeterminado de 17 779 pacientes con MI previo, vorapaxar redujo en 20% el riesgo de muerte cardiovascular, MI o apoplejía comparado con placebo (de 9.7 a 8.1%, respectivamente). La tasa de hemorragia intracraneal fue más alta con vorapaxar que con placebo (0.6 y 0.4%, respectivamente; p = 0.076), al igual que la tasa de hemorragia moderada o grave (3.4 y 2.1%, respectivamente; p <0.0001). Con base en estos datos, el fármaco está bajo consideración de aprobación regulatoria en pacientes con MI <75 años de edad sin antecedente de apoplejía ni ataque isquémico transitorio, y con peso >60 kg.

ANTICOAGULANTES

Existen anticoagulantes parenterales y orales. Los primeros incluyen heparina, heparina de bajo peso molecular (LMWH, *low-molecylar-weight heparin*), fondaparinux (un polisacárido sintético), lepirudina, desirudina, bivalirudina y argatrobán. Los anticoagulantes orales disponibles hoy en día incluyen warfarina; etexilato de dabigatrán, un inhibidor oral de la trombina, y rivaroxabán y apixabán, inhibidores orales del factor Xa. El edoxabán, un tercer inhibidor oral del factor Xa, se encuentra en etapa de revisión regulatoria.

ANTICOAGULANTES PARENTERALES

Heparina La heparina es un polisacárido sulfatado y se aísla de tejidos de mamífero ricos en mastocitos. La mayor parte de la heparina comercial se deriva de mucosa intestinal de porcino y es un polímero de ácido D-glucurónico y residuos de *N*-acetil-D-glucosamina alternados.

MECANISMO DE ACCIÓN La heparina es un anticoagulante que activa a la antitrombina (conocida antes como antitrombina III) y que acelera la rapidez con la cual la antitrombina inhibe las enzimas de la coagulación, en particular la trombina y el FXa. La antitrombina, el cofactor plasmático obligatorio para la heparina, es un miembro de la superfamilia del inhibidor de la proteasa de serina (serpina). La antitrombina que se sintetiza en el hígado y que circula en el plasma a una concentración de 2.6 ± 0.4 µ*M* hace las veces de un sustrato suicida para sus enzimas destinatarias.

Para activar la antitrombina, la heparina se une a la serpina por medio de una secuencia de pentasacárido singular que se encuentra en 33% de las cadenas de heparina comercial **(fig. 143-5)**. Una vez unida a la antitrombina, la heparina desencadena un cambio en la configuración del asa del centro reactivo de la antitrombina que la vuelve más accesible a sus protea-

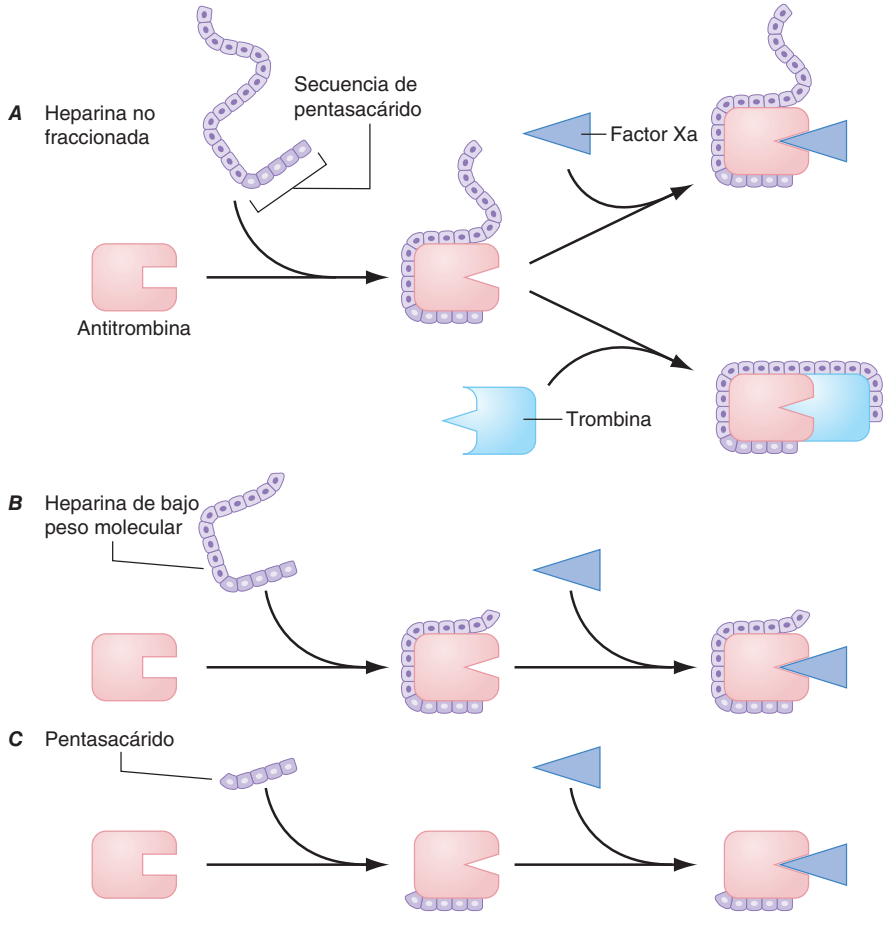


FIGURA 143-5. Mecanismo de acción de la heparina, heparina de bajo peso molecular (LMWH) y el fondaparinux, un pentasacárido sintético. *A.* La heparina se une a la antitrombina a través de su secuencia de pentasacárido. Esto desencadena un cambio en el asa central reactiva de la antitrombina que acelera su interacción con el FXa. Para potenciar la inhibición de la trombina, la heparina debe fijarse simultáneamente a la antitrombina y a la trombina. Sólo las cadenas de heparina que constan de por lo menos 18 U de sacáridos, que corresponde a un peso molecular de 5 400, tienen suficiente longitud para llevar a cabo esta función de puente. Con un peso molecular medio de 15 000, todas las cadenas de heparina son lo suficientemente largas para hacer esto. ***B.*** La LMWH tiene mayor capacidad para potenciar la inhibición del FXa mediante la antitrombina que mediante la trombina en virtud de que, con un peso molecular medio de 4 500 a 5 000, cuando menos la mitad de las cadenas de LMWH son demasiado cortas para conectar antitrombina con trombina. ***C.*** El pentasacárido tan sólo acelera la inhibición del FXa por la antitrombina, en virtud de que el pentasacárido es demasiado corto para conectar antitrombina con trombina.

sas destinatarias. Este cambio de configuración aumenta la rapidez con la que la antitrombina inhibe al FXa por lo menos dos veces, pero tiene un mínimo efecto sobre la rapidez de la inhibición de la trombina. Para catalizar la inhibición de la trombina, la heparina sirve como plantilla que se une a la antitrombina y a la trombina en forma simultánea. La formación de este complejo ternario, lleva a la enzima muy cerca del inhibidor, favoreciendo así la formación de un complejo trombina-antitrombina covalente que es estable.

Sólo las cadenas de heparina que contienen pentasacárido y que constan de por lo menos 18 U de sacáridos (lo que corresponde a un peso molecular de 5 400) tienen la longitud suficiente para unir trombina y antitrombina. Con un peso molecular medio de 15 000 y un intervalo de 5 000 a 30 000, casi todas las cadenas de heparina no fraccionadas son tan largas que realizan esta función conectora. En consecuencia, por definición, la heparina posee el mismo potencial para fomentar la inhibición de la trombina y el FXa a través de la antitrombina y se le asigna un cociente de antifactor Xa a antifactor IIa (trombina) de 1:1.

La heparina causa la liberación del inhibidor de la vía del factor hístico (TFPI, *tissue factor pathway inhibitor*) del endotelio. Un inhibidor del FVIIa unido al factor hístico dependiente al FXa, el TFPI, contribuye a la actividad antitrombótica de la heparina. Las cadenas de heparina más largas inducen la liberación de más cadenas de TFPI que de cadenas cortas.

FARMACOLOGÍA La heparina se debe administrar por vía parenteral. Por lo general se administra por vía subcutánea (SC) o por venoclisis (IV). Cuando se utiliza con fines terapéuticos se prefiere la vía IV. Si se administra heparina por vía subcutánea para el tratamiento de la trombosis, la dosis debe ser tal que supere la biodisponibilidad limitada inherente a su método de administración.

En la circulación, la heparina se une al endotelio y a las proteínas plasmáticas, excepto a la antitrombina. La unión de la heparina y las células endoteliales explica su eliminación supeditada a la dosis. A dosis bajas, la semivida de la heparina es breve pero se une con rapidez al endotelio. A dosis más altas, la semivida es más prolongada puesto que la heparina se elimina con más lentitud una vez que se satura el endotelio. La eliminación es principalmente extrarrenal; la heparina se une a los macrófagos, que fagocitan y despolimerizan las cadenas largas de la misma y secretan de nuevo cadenas más cortas hacia la circulación. Por su mecanismo de eliminación dependiente de la dosis, la semivida plasmática de la heparina fluctúa entre 30 y 60 min con una dosis de carga IV de 25 y 100 U/kg, respectivamente.

Una vez que la heparina entra en la circulación, se une a otras proteínas plasmáticas excepto a la antitrombina, fenómeno que reduce su actividad anticoagulante. Algunas de las proteínas fijadoras de heparina que se encuentran en el plasma reaccionan durante la fase aguda y su concentración se eleva en todos los enfermos. Otras, como los multímeros de alto peso molecular del VWF, son liberadas por las plaquetas o células endoteliales activadas. Las plaquetas activadas también liberan factor plaquetario 4 (PF4, *platelet factor 4*), proteína muy catiónica que se une a la heparina con gran afinidad. La gran cantidad de PF4 que rodea a los trombos arteriales ricos en plaquetas neutraliza la actividad anticoagulante de la heparina. Este fenómeno atenúa el potencial de la heparina para suprimir el crecimiento del trombo.

Dado que la concentración de proteínas fijadoras de heparina en el plasma varía de una persona a otra, la respuesta anticoagulante a una dosis fija o ajustada según el peso de heparina es imprevisible. En consecuencia, es indispensable vigilar la coagulación para garantizar una respuesta terapéutica. Esto es en especial importante cuando se administra heparina como tratamiento de una trombosis documentada puesto que la respuesta subterapéutica al anticoagulante aumenta el riesgo de trombosis recidivante, en tanto que la anticoagulación excesiva aumenta el riesgo de hemorragia.

VIGILANCIA DEL EFECTO ANTICOAGULANTE El tratamiento con heparina se vigila utilizando el tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT, *activated partial thromboplastin time*) o la concentración de antifactor Xa. Si bien el aPTT es el estudio que más se utiliza para este fin, su análisis conlleva problemas. La sensibilidad de los reactivos del aPTT a la heparina varía y el tipo de coagulómetro que se utiliza para el estudio puede influir en los resultados. En consecuencia, los laboratorios deben establecer un intervalo terapéutico del aPTT con cada combinación de reactivo-coagulómetro al medir el aPTT y la concentración de antifactor Xa en muestras de plasma obtenidas de pacientes tratados con heparina. Para la mayor parte de los reactivos del aPTT y coagulómetros utilizados en la actualidad, la concentración terapéutica de heparina se logra prolongando el aPTT entre dos y tres veces.

La concentración de antifactor Xa también se utiliza para vigilar el tratamiento con heparina. Con esta prueba, la concentración terapéutica de heparina fluctúa entre 0.3 y 0.7 U/mL. Si bien este estudio está difundiéndose cada vez más, aún no se han estandarizado los análisis de antifactor Xa y los resultados varían entre los laboratorios.

Hasta 25% de los pacientes tratados con heparina y que tienen tromboembolia venosa requieren más que 35 000 U/día para alcanzar un aPTT terapéutico. Estos pacientes se consideran resistentes a la heparina. Es útil determinar las concentraciones de antifactor Xa en pacientes resistentes a la heparina, puesto que muchos tendrán una concentración terapéutica del antifactor Xa pese a un aPTT subterapéutico. Esta disociación en los resultados del análisis se debe a la elevación en las concentraciones plasmáticas de fibrinógeno y FVIII, los cuales son proteínas de fase aguda, abrevian el aPTT pero no tienen efecto sobre las concentraciones de antifactor Xa. El tratamiento con heparina en pacientes con este trastorno se vigila mejor

utilizando las concentraciones de antifactor Xa en vez del aPTT. Los pacientes con deficiencia congénita o adquirida de antitrombina y aquellos con elevación en las concentraciones de proteínas fijadoras de heparina también requieren dosis elevadas de heparina para alcanzar un aPTT terapéutico o una concentración de antifactor Xa. Si existe una buena correlación entre el aPTT y las concentraciones de antifactor Xa, se puede utilizar cualquiera de las dos pruebas para vigilar el tratamiento con heparina.

DOSIS Se administra heparina en dosis fijas de 5 000 U SC dos o tres veces al día para profilaxia. Con estas dosis bajas es innecesaria la vigilancia de la coagulación. En cambio, la vigilancia es esencial cuando se administra el fármaco en dosis terapéuticas. Se utilizan nomogramas para heparina de dosis fija o basados en el peso del paciente para estandarizar la dosis de heparina y abreviar el tiempo que se requiere para alcanzar una respuesta terapéutica al anticoagulante. Se han validado por lo menos dos nomogramas de la heparina en pacientes con tromboembolia venosa y reducen el tiempo que se requiere para alcanzar un aPTT terapéutico. También se han valorado nomogramas de la heparina ajustados al peso en pacientes con síndrome coronario agudo. Después de un bolo intravenoso de heparina de 5 000 U o 70 U/kg, suele administrarse una venoclisis con heparina a dosis de 12 a 15 U/kg/h. En cambio, los nomogramas de heparina ajustados al peso en pacientes con tromboembolia venosa, utilizan una carga inicial de 5 000 U u 80 U/kg, seguidas de goteo continuo de 18 U/kg/h. Por consiguiente, los pacientes con tromboembolia venosa al parecer requieren dosis más altas de heparina para lograr un aPTT terapéutico que los pacientes con síndrome coronario agudo. Esto refleja diferencias en la carga trombótica. La heparina se une a la fibrina y el contenido de ésta en pacientes con DVT extensa es mayor que en aquellos con trombosis coronaria.

Los fabricantes de heparina en Norteamérica miden su potencia en unidades USP y una unidad se define como la concentración de heparina que evita la coagulación de 1 mL de plasma de oveja durante 1 h después de agregar calcio. Por el contrario, los fabricantes en Europa miden la potencia de la heparina por medio del análisis anti-Xa utilizando un estándar internacional de heparina para fines de comparación. En vista de los problemas originados por la contaminación de la heparina con sulfato de condroitina sobresulfatada, que el sistema de análisis de USP no detecta, ahora los fabricantes estadounidenses de heparina utilizan el análisis anti-Xa para valorar la potencia de la heparina. El uso de unidades internacionales en lugar de unidades USP resulta en una reducción de 10% en las dosis de heparina, una diferencia con escasa probabilidad de afectar la atención del paciente porque la vigilancia ayuda a asegurar que se alcance la respuesta anticoagulante terapéutica.

LIMITACIONES La heparina tiene limitaciones farmacocinéticas y biofísicas (**cuadro 143-2**). Las farmacocinéticas reflejan la propensión de la heparina a unirse de manera independiente del pentasacárido a células y proteínas plasmáticas. La unión de la heparina a las células endoteliales explica su eliminación dependiente de la dosis, mientras que la unión a las proteínas plasmáticas produce una respuesta anticoagulante variable y puede desencadenar resistencia a ella.

Las limitaciones biofísicas de la heparina reflejan la imposibilidad del complejo heparina-antitrombina para: inhibir al FXa cuando se incorpora en el complejo de protrombinasa, el complejo que convierte la protrombina en trombina, e inhibir a la trombina unida a la fibrina. En consecuencia, el FXa unido a las plaquetas activadas dentro de los trombos ricos en plaquetas puede generar trombina, aun en presencia de heparina. Una vez que esta trombina se une a la fibrina, también es protegida de la inhibición por el complejo heparina-antitrombina. La trombina relacionada con coágulos puede entonces desencadenar el crecimiento del trombo al activar localmente las plaquetas y amplificar su propia generación a través de la retroactivación de los factores V, VIII y XI. Se complica más el problema por la posibilidad de que se neutralice la heparina a consecuencia de las altas concentraciones de PF4 liberado por las plaquetas activadas en el trombo rico en plaquetas.

CUADRO 143-2 Limitaciones farmacocinéticas y biofísicas de la heparina

Limitaciones	Mecanismo
Deficiente biodisponibilidad a dosis bajas	Se une a proteínas en sitios de depósito subcutáneo
Depuración dependiente de la dosis	Se une a macrófagos
Respuesta anticoagulante variable	Se une a proteínas plasmáticas cuyas concentraciones varían de un paciente a otro
Menor actividad en la cercanía de trombos ricos en plaquetas	Neutralizada por factor plaquetario 4 liberado por las plaquetas activadas
Actividad limitada contra factor Xa incorporada en el complejo de protrombinasa y trombina unida a la fibrina	Menor capacidad de complejo heparina-antitrombina para inhibir al factor Xa unido a las plaquetas activadas y a la trombina unida a la fibrina

EFECTOS SECUNDARIOS El más común es la hemorragia. Otras complicaciones incluyen trombocitopenia, osteoporosis y elevación en las concentraciones de transaminasas.

Hemorragia El riesgo de hemorragia desencadenada por la heparina aumenta conforme son más elevadas las dosis del fármaco. La administración concomitante de fármacos que afectan la hemostasia, como los antiagregantes plaquetarios o fibrinolíticos, incrementa el riesgo de hemorragia, lo mismo que los procedimientos quirúrgicos recientes o el traumatismo. Los pacientes con hemorragia importante tratados con heparina pueden recibir sulfato de protamina para neutralizar la heparina. El sulfato de protamina, una mezcla de polipéptidos básicos aislados del semen de salmón, se une a la heparina con gran afinidad y entonces se depuran los complejos de protamina-heparina resultantes. Típicamente, 1 mg de sulfato de protamina neutraliza 100 U de heparina; se administra por vía intravenosa. Pueden presentarse reacciones anafilactoides, y se recomienda su administración mediante infusión intravenosa lenta para disminuir el riesgo.

TROMBOCITOPENIA La heparina puede causar trombocitopenia. La trombocitopenia inducida por heparina (HIT, *heparin-induced thrombocytopenia*) es un proceso mediado por anticuerpos desencadenado por anticuerpos dirigidos contra neoantígenos en PF4 que quedan expuestos cuando la heparina se une a esta proteína. Tales anticuerpos, que por lo general son de isotipo IgG, se unen de forma simultánea al complejo de heparina-PF4 y a los receptores de Fc plaquetarios. Dicha fijación activa las plaquetas y genera micropartículas plaquetarias. Las micropartículas en la circulación son protrombóticas en virtud de que expresan fosfolípidos aniónicos en su superficie y pueden unirse a los factores de la coagulación y favorecer la generación de trombina.

Las manifestaciones clínicas de la HIT se ilustran en el **cuadro 143-3**. Típicamente, la trombocitopenia provocada por la heparina ocurre cinco a 14 días después de comenzar el tratamiento con heparina, pero puede manifestarse antes si el paciente recibió heparina en los últimos tres meses. Es raro que el recuento plaquetario descienda <100 000/μL en pacientes con trombocitopenia provocada por la heparina e incluso una reducción de 50% respecto del valor previo al tratamiento despierta la sospecha de HIT por la heparina en quienes reciben este fármaco. La HIT es más común en pacientes quirúrgicos que en quienes sufren enfermedades médicas y, al igual que muchos trastornos autoinmunitarios, ocurre con más frecuencia en mujeres que en varones.

La trombocitopenia provocada por la heparina puede acompañarse de trombosis, arterial o venosa. La última, que se manifiesta como trombosis venosa profunda (DVT, *deep venous thrombosis*), embolia pulmonar, o ambos problemas a la vez, es más común que la trombosis arterial. Ésta se manifiesta como una apoplejía isquémica o un MI agudo. Raras veces, los trombos ricos en plaquetas en la porción distal de la aorta o en las arterias iliacas pueden ocasionar isquemia crítica de las extremidades.

El diagnóstico de HIT se establece con el análisis de inmunoabsorción para detectar anticuerpos contra complejos de heparina-PF4 o con análisis de activación de las plaquetas. Los inmunoanálisis enzimáticos son sensibles pero positivos aun cuando no haya signos clínicos de trombocitope-

CUADRO 143-3 Características de la trombocitopenia inducida por heparina

Característica	Detalles
Trombocitopenia	Recuento plaquetario ≤100 000/μL o una disminución en el recuento plaquetario ≥50 por ciento
Cronología	El recuento plaquetario desciende 5 a 10 días después de comenzar con heparina
Tipo de heparina	Más común con la heparina no fraccionada que con la LMWH
Tipo de pacientes	Más común en pacientes quirúrgicos que con enfermedades médicas; más frecuente en mujeres que en varones
Trombosis	Trombosis venosa más común que la trombosis arterial

CUADRO 143-4 Tratamiento de la trombocitopenia inducida por heparina

Se suspende toda heparina
Se administra un anticoagulante alternativo, como lepirudina, argatrobán, divalirudina, danaparoide o fondaparinux
No se administran transfusiones de plaquetas
No se administra warfarina hasta que el recuento plaquetario vuelva a sus concentraciones iniciales; si se administra warfarina se aplica vitamina K para normalizar la INR
Se valora la posibilidad de trombosis, sobre todo trombosis de venas profundas

Abreviatura: INR, razón internacional normalizada.

CUADRO 143-5 Ventajas de la LMWH respecto de la heparina

Ventaja	Consecuencia
Mejor biodisponibilidad y semivida más prolongada después de la inyección subcutánea	Se puede administrar por vía subcutánea una o dos veces al día tanto para la profilaxia como para el tratamiento
Depuración independiente de la dosis	Dosificación simplificada
Respuesta anticoagulante previsible	Es innecesaria la vigilancia de la coagulación en la mayoría de los pacientes
Menor riesgo de trombocitopenia inducida por heparina	Es más segura que la heparina para la administración a corto o a largo plazos
Menor riesgo de osteoporosis	Más segura que la heparina para la administración prolongada

Abreviatura: LMWH, heparina de bajo peso molecular.

nia provocada por la heparina. El estudio diagnóstico más específico es el análisis de liberación de serotonina. Este estudio se llevó a cabo cuantificando la liberación de serotonina cuando las plaquetas depuradas cargadas con serotonina marcada son expuestas al suero del paciente independientemente de las concentraciones de heparina. Si el suero del paciente contiene anticuerpo de trombocitopenia provocada por la heparina, el añadir heparina desencadena la activación de las plaquetas y la liberación de serotonina.

En el **cuadro 143-4** se presenta el tratamiento de la HIT. En pacientes con sospecha o confirmación de HIT se interrumpe la heparina, y se administra un anticoagulante alternativo para prevenir o tratar la trombosis. Los fármacos utilizados más a menudo para esta indicación son los inhibidores de la trombina directa administrados por vía parenteral, como la lepirudina, el argatrobán o la bivalirudina, o los inhibidores del FXa, como el fondaparinux.

Los pacientes con HIT, sobre todo aquellos con trombosis concomitante, a menudo presentan signos de incremento en la generación de trombina que puede desencadenar el consumo de proteína C. Si estos enfermos reciben warfarina sin un anticoagulante parenteral concomitante para inhibir la trombina o la generación de trombina, la reducción adicional en las concentraciones de proteína C inducidas por el antagonista de la vitamina K puede desencadenar necrosis cutánea. Para evitar este problema, los pacientes con HIT deben recibir un inhibidor de la trombina directa o fondaparinux hasta que el recuento plaquetario se normalice. En este momento se inicia el tratamiento con warfarina en dosis bajas, y se podrá suspender el inhibidor de la trombina cuando la respuesta anticoagulante a la warfarina haya tenido un efecto terapéutico por lo menos durante dos días.

Osteoporosis El tratamiento con dosis terapéuticas de heparina por más de un mes puede causar una reducción en la densidad ósea. Se ha comunicado esta complicación hasta en 30% de los pacientes que reciben tratamiento con heparina a largo plazo, y las fracturas vertebrales sintomáticas se presentan en 2 a 3% de estos individuos. La heparina produce osteólisis al disminuir la formación de hueso y aumentar la resorción del mismo. Por tanto, la heparina afecta la actividad de osteoblastos y de osteoclastos.

Concentraciones elevadas de transaminasas Las dosis terapéuticas de heparina a menudo producen una elevación moderada de las concentraciones séricas de las transaminasas hepáticas, sin un incremento concomitante de la concentración de bilirrubina. Las concentraciones de transaminasas rápidamente se normalizan cuando se retira el fármaco. Se desconoce el mecanismo de este fenómeno.

Heparina de bajo peso molecular La LMWH, que consiste en fragmentos de heparina más pequeños, se prepara a partir de heparina no fraccionada mediante despolimerización enzimática o química controlada. La media del peso molecular de esta heparina es 5 000, un tercio de la media del peso molecular de la heparina no fraccionada. La LMWH ofrece algunas ventajas respecto de la heparina **(cuadro 143-5)** y ha remplazado a la heparina para la mayor parte de las indicaciones.

MECANISMO DE ACCIÓN Al igual que la heparina, la LMWH ejerce su actividad anticoagulante activando la antitrombina. Con un peso molecular medio de 5 000, que corresponde a unas 17 U de sacárido, por lo menos la mitad de las cadenas de LMWH que contienen pentasacáridos son demasiado cortas para unir trombina a antitrombina (fig. 143-5). Sin embargo, estas cadenas conservan la capacidad para acelerar la inhibición del FXa por la antitrombina en virtud de que esta actividad en gran parte es resultado de los cambios de la configuración de la antitrombina desencadenada por la unión a pentasacárido. En consecuencia, la LMWH cataliza la inhibición del FXa por la antitrombina más que inhibición de la trombina. Dependiendo de sus distribuciones de peso molecular únicas, los preparados de LMWH tienen cocientes de antifactor Xa a antifactor IIa que fluctúan entre 2:1 y 4:1.

FARMACOLOGÍA Aunque por lo general se administra por vía subcutánea, la LMWH también se administra por vía IV cuando se requiere una respuesta anticoagulante rápida. La LMWH tiene ventajas farmacocinéticas respecto a la heparina. Estas ventajas reflejan el hecho de que las cadenas de heparina más cortas se unen con menos avidez a las células endoteliales, los macrófagos y las proteínas plasmáticas fijadoras de heparina. La disminución de la unión a las células endoteliales y los macrófagos elimina el mecanismo de depuración rápido, dependiente de dosis y saturable, que es una característica de la heparina no fraccionada. En cambio, la depuración de la LMWH es independiente de la dosis y su semivida plasmática es más prolongada. Con base en la determinación de las concentraciones de antifactor Xa, la LMWH tiene una semivida plasmática de casi 4 h. Es depurada casi exclusivamente por los riñones, y se puede acumular en los pacientes que padecen insuficiencia renal.

La LMWH muestra una biodisponibilidad de casi 90% después de la inyección subcutánea. Dado que se une con menos avidez a las proteínas plasmáticas fijadoras de heparina que la heparina misma, la LMWH produce una respuesta a la dosis más previsible y es rara la resistencia a la LMWH. Con una semivida más prolongada y una respuesta a anticoagulante más previsible, se puede administrar LMWH por vía subcutánea una o dos veces al día sin vigilancia de la coagulación, aun cuando el fármaco se administre a dosis terapéuticas. Estas propiedades hacen que la LMWH sea más cómoda que la heparina no fraccionada. Aprovechando tal característica, los estudios realizados en pacientes con tromboembolia venosa han demostrado que el tratamiento con heparinas de bajo peso molecular en el hogar tiene la misma eficacia y seguridad que el tratamiento hospitalario con infusiones intravenosas continuas del fármaco. El tratamiento ambulatorio con LMWH simplifica la atención, reduce los costos de atención sanitaria e incrementa la satisfacción del paciente.

VIGILANCIA En la mayoría de los pacientes, la LMWH no requiere vigilancia de la coagulación. Si ésta es necesaria, se determinan las concentraciones de antifactor Xa porque la mayor parte de los preparados de LMWH ejercen poco efecto sobre el aPTT. Las concentraciones terapéuticas de antifactor Xa con la LMWH oscilan entre 0.5 y 1.2 U/mL cuando se determinan 3 a 4 h después de la administración del fármaco. Si se administra la LMWH a dosis profilácticas, son convenientes concentraciones máximas de antifactor Xa de 0.2 a 0.5 U/mL. Las indicaciones para la vigilancia de la LMWH son insuficiencia renal y obesidad. Es aconsejable la vigilancia del fármaco en pacientes con una depuración de creatinina ≤50 mL/min, para garantizar que no se acumule el fármaco. Aunque el ajuste de la dosis de LMWH según el peso parece producir concentraciones terapéuticas de antifactor Xa en pacientes con sobrepeso, este método no se ha valorado ampliamente en pacientes con obesidad mórbida. Asimismo, es recomendable vigilar la actividad anticoagulante de la LMWH durante el embarazo en virtud de que puede cambiar la dosis necesaria, sobre todo en el tercer trimestre. También se considera la vigilancia en circunstancias de riesgo alto, como en pacientes con válvulas cardiacas mecánicas que reciben LMWH para la prevención de la trombosis valvular, y cuando se utiliza LMWH en dosis de tratamiento en lactantes o niños.

DOSIS Las dosis de LMWH recomendadas para la profilaxia y el tratamiento varían con el preparado de LMWH. Para la profilaxia, suelen utili-

zarse dosis subcutáneas de 4 000 a 5 000 U una vez al día, en tanto que se administran dosis de 2 500 a 3 000 U cuando se aplica el fármaco dos veces al día. En el tratamiento de la tromboembolia venosa se aplica una dosis de 150 a 200 U/kg si se administra el fármaco una vez al día. Si se utiliza el esquema de dos veces al día se aplica una dosis de 100 U/kg. En los pacientes con angina de pecho inestable se administra LMWH por vía subcutánea dos veces al día a una dosis de 100 a 120 U/kg.

EFECTOS SECUNDARIOS La principal complicación de la LMWH es la hemorragia. Los metaanálisis sugieren que el riesgo de hemorragia importante es menor con las LMWH que con la heparina no fraccionada. La trombocitopenia provocada por la heparina y la osteoporosis son menos comunes con la LMWH que con la heparina no fraccionada.

Hemorragia Al igual que en la situación con la heparina, la hemorragia con LMWH es más común en pacientes que reciben tratamiento concomitante con antiagregantes plaquetarios o fibrinolíticos. También se incrementa el riesgo de hemorragia con LMWH las operaciones recientes, traumatismos o defectos hemostáticos subyacentes.

Si bien se puede utilizar el sulfato de protamina como antídoto de la LMWH, el sulfato de protamina neutraliza parcialmente la actividad anticoagulante de la LMWH porque sólo se une a sus cadenas más largas. Dado que estas últimas son las que intervienen en la catálisis de la inhibición de la trombina por la antitrombina, el sulfato de protamina revierte por completo la actividad antifactor IIa de la LMWH. En cambio, el sulfato de protamina sólo revierte parcialmente la actividad antifactor Xa de la LMWH porque las cadenas más cortas que contienen pentasacáridos de la LMWH no se unen al sulfato de protamina. En consecuencia, se puede tratar a los pacientes con elevado riesgo de hemorragia con más seguridad mediante heparina no fraccionada por vía intravenosa continua que con LMWH por vía subcutánea.

Trombocitopenia El riesgo de HIT es casi cinco veces menor con LMWH que con heparina. La LMWH se une con menos avidez a las plaquetas y produce menos liberación de PF4. Asimismo, dado que tiene una menor afinidad por PF4 que la heparina, la LMWH tiene menos probabilidades de desencadenar cambios en la configuración de PF4 que detonen la formación de anticuerpos de trombocitopenia desencadenada por la heparina. No debe utilizarse LMWH para tratar a pacientes con HIT en virtud de que la mayor parte de los anticuerpos de HIT muestran reactividad cruzada con LMWH. Esta reactividad cruzada *in vitro* no es simplemente un fenómeno de laboratorio en virtud de que hay informes de casos de trombosis en los que se trata a pacientes con HIT mediante LMWH.

Osteoporosis El riesgo de osteoporosis es menor con la LMWH respecto de la heparina, aquélla es mejor opción para el tratamiento prolongado.

Fondaparinux Es un análogo sintético de la secuencia de pentasacáridos de fijación a la antitrombina que difiere de la LMWH en varios aspectos **(cuadro 143-6)**. Está autorizado para la tromboprofilaxia en pacientes médicos o quirúrgicos en general y en pacientes ortopédicos con riesgo elevado y como alternativa a la heparina o a la LMWH para el tratamiento inicial de pacientes con tromboembolia venosa establecida. Aunque se usa mucho en Europa como alternativa a la heparina o LMWH en pacientes con síndromes coronarios agudos, el fondaparinux no está autorizado para esta indicación en Estados Unidos.

MECANISMO DE ACCIÓN Como análogo sintético de la secuencia de pentasacárido fijadora de antitrombina que se encuentra en la heparina y en la LMWH, el fondaparinux tiene un peso molecular de 1 728. Se une sólo a la antitrombina (fig. 143-5) y es demasiado corto para unir trombina a la antitrombina. En consecuencia, el fondaparinux cataliza la inhibición del FXa por la antitrombina y no aumenta la velocidad de inhibición de la trombina.

FARMACOLOGÍA El fondaparinux muestra una biodisponibilidad completa tras la inyección subcutánea. Al no unirse a células endoteliales o proteínas plasmáticas, su eliminación es independiente de su dosis y su semivida plasmática es de 17 h; se administra por vía subcutánea una vez al día. Como se depura sin cambio por los riñones, está contraindicado en los pacientes con una depuración de creatinina <30 mL/min y utilizarse con precaución en personas con depuración de creatinina <50 mL/min.

El fondaparinux produce una respuesta anticoagulante previsible tras la aplicación en dosis fijas, ya que no se une a las proteínas plasmáticas. Se administra a una dosis de 2.5 mg una vez al día para prevenir la tromboembolia venosa. En el tratamiento inicial de la tromboembolia venosa establecida se administra fondaparinux en dosis de 7.5 mg una vez al día. Se puede reducir a 5 mg una vez al día en quienes pesan <50 kg y se aumenta a 10 mg en las personas de >100 kg. Cuando se administra a esas dosis, fondaparinux tiene la misma eficacia que la heparina o que la LMWH para tratamiento inicial de los pacientes con trombosis venosa profunda o embolia pulmonar y produce tasas de hemorragia similares.

El fondaparinux se utiliza a una dosis de 2.5 mg una vez al día en pacientes con síndrome coronario agudo. Cuando se comparó esta dosis profiláctica con dosis terapéuticas de enoxaparina en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, no se observó diferencia en la frecuencia de defunciones por causas cardiovasculares, infarto del miocardio o apoplejía a los nueve días. Sin embargo, la rapidez de la hemorragia importante fue 50% menor con fondaparinux que con enoxaparina, una diferencia que probablemente refleja el hecho de que la dosis de fondaparinux fue más baja que la de enoxaparina. En los pacientes con síndrome coronario agudo que requieren intervenciones coronarias percutáneas existe el riesgo de trombosis del catéter con el fondaparinux, a menos que se administre heparina complementaria.

EFECTOS SECUNDARIOS Fondaparinux no produce HIT en virtud de que no se une a PF4. En cambio con la LMWH, no manifiesta reactividad cruzada con los anticuerpos de HIT. En consecuencia, al parecer es eficaz para tratar a los pacientes con HIT, si bien se carece de ensayos clínicos a gran escala que respalden su uso.

El principal efecto secundario del fondaparinux es la hemorragia. No se cuenta con un antídoto para el fármaco. El sulfato de protamina no tiene ningún efecto sobre la actividad anticoagulante de fondaparinux porque no se une al fármaco. El FVII activado recombinante invierte los efectos anticoagulantes de fondaparinux en voluntarios, pero se desconoce si controla la hemorragia que provoca.

Inhibidores directos de la trombina por vía parenteral Se unen con ésta e impiden su interacción con sus sustratos. Dichos inhibidores autorizados incluyen las hirudinas recombinantes (lepirudina y desirudina), argatrobán y bivalirudina **(cuadro 143-7)**. La lepirudina y argatrobán están autorizados para el tratamiento de pacientes con HIT; la desirudina está autorizada para la profilaxia antitrombótica después de la artroplastia electiva de cadera, y la bivalirudina está aprobada como alternativa a la heparina en pacientes que se someten a intervención coronaria percutánea, incluidos aquellos con HIT.

LEPIRUDINA Y DESIRUDINA Las formas recombinantes de hirudina, lepirudina y desirudina son inhibidores directos bivalentes de la trombina que interactúan con el sitio activo y el exositio 1, el sitio de la trombina para unión con sustrato. Para obtener anticoagulación rápida, se administra

CUADRO 143-6 Comparación de LMWH y fondaparinux

Características	LMWH	Fondaparinux
Número de unidades de sacáridos	15-17	5
Inhibición de la catálisis del FXa	Sí	Sí
Inhibición de la catálisis de trombina	Sí	No
Biodisponibilidad después de la administración subcutánea (%)	90	100
Semivida plasmática (h)	4	17
Excreción renal	Sí	Sí
Induce a la liberación del inhibidor de la vía del factor hístico	Sí	No
Neutralizado por sulfato de protamina	Parcialmente	No

CUADRO 143-7 Comparación de las propiedades de la lepirudina, la bivalirudina y el argatrobán

	Lepirudina/desirudina	Bivalirudina	Argatrobán
Masa molecular	7 000	1 980	527
Sitio(s) de interacción con la trombina	Sitio activo y exositio 1	Sitio activo y exositio 1	Sitio activo
Depuración renal	Sí	No	No
Metabolismo hepático	No	No	Sí
Semivida plasmática (min)	60 (IV) 120 a 180 (SC)	25	45

lepirudina en infusión IV, pero puede administrarse por vía SC; la semivida plasmática después de la infusión IV es de 60 min, se elimina por vía renal. Por tanto, la lepirudina se acumula en pacientes con insuficiencia renal. Como profiláctico antitrombótico, la desirudina se administra por vía SC dos veces al día en dosis fijas; su semivida es de 2 a 3 h.

Un alto número de pacientes tratados con lepirudina desarrolla anticuerpos contra el fármaco; la formación de anticuerpos es rara cuando se usa desirudina SC. Aunque los anticuerpos contra lepirudina rara vez causan problemas, en un pequeño subgrupo de pacientes retrasan la depuración del fármaco e intensifican su actividad anticoagulante. Hay reportes de hemorragia grave en algunos de estos pacientes.

Por lo general, la actividad de la lepirudina se vigila con el aPTT y la dosis se ajusta para mantener un valor de aPTT 1.5 a 2.5 veces el control. El valor de aPTT no es una prueba ideal para vigilar el tratamiento con lepirudina porque el tiempo de coagulación alcanza una meseta con las concentraciones farmacológicas más altas. Aunque el tiempo de coagulación con ecarina, un veneno de serpiente que convierte la protrombina en meizotrombina, proporciona un índice más adecuado de la dosis de lepirudina que el aPTT, aún no se estandariza el tiempo de coagulación con ecarina. Cuando se usa como profiláctico antitrombótico, la desirudina no requiere vigilancia.

ARGATROBÁN Es un inhibidor univalente dirigido específicamente al sitio activo de la trombina y se metaboliza en el hígado. En consecuencia, este fármaco debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática. No se elimina a través de los riñones, de forma que es más seguro que la lepirudina en pacientes con HIT que tienen insuficiencia renal.

El argatrobán se administra en infusión IV continua y tiene una semivida plasmática de casi 45 min. Se utiliza el aPTT para vigilar su efecto anticoagulante, y la dosis se ajusta para alcanzar un aPTT de 1.5 a tres veces el valor de referencia, pero sin exceder 100 s. Este fármaco también prolonga la razón internacional normalizada (INR, *international normalized ratio*), una característica que puede complicar la transición de los pacientes al tratamiento con warfarina. Tal problema puede resolverse utilizando las concentraciones del FX para vigilar la warfarina en vez de la INR. Como alternativa, se puede interrumpir el argatrobán durante 2 a 3 h antes de establecer la INR.

BIVALIRUDINA Es análogo sintético de 20 aminoácidos de la hirudina, es un inhibidor divalente de la trombina. Por tanto, la porción N-terminal de la bivalirudina interacciona con el sitio activo de la trombina, en tanto que su extremo C-terminal se une al exositio 1. La bivalirudina tiene una semivida plasmática de 25 min, la semivida más breve de todos los inhibidores directos de la trombina para uso parenteral. Es degradada por peptidasas y parcialmente excretada a través de los riñones. Cuando se administra en dosis elevadas en el laboratorio del cateterismo cardiaco, la actividad anticoagulante de la bivalirudina se vigila utilizando el tiempo de coagulación activado. A dosis más bajas, su actividad se valora empleando el tiempo de tromboplastina parcial activada.

La bivalirudina está autorizada como alternativa a la heparina en pacientes que se someten a intervención coronaria percutánea; también se ha usado con éxito en pacientes con HIT que requieren intervención coronaria percutánea o cirugía para revascularización coronaria.

ANTICOAGULANTES ORALES

El procedimiento actual de tratamiento con anticoagulantes orales se remonta a hace casi 60 años; surgió por el tiempo en que se descubrieron los antagonistas de la vitamina K como resultado de investigaciones sobre la causa de la enfermedad hemorrágica en el ganado. Este trastorno, caracterizado por disminución en las concentraciones de protrombina, se debe al consumo de heno que contenía trébol dulce echado a perder. La hidroxicumarina, que se aisló de los contaminantes bacterianos del heno, interfiere en el metabolismo de la vitamina K y de esta forma produce un síndrome similar al de la deficiencia de vitamina K. El descubrimiento de este compuesto proporcionó el impulso para el desarrollo de otros antagonistas de la vitamina K, incluida la warfarina.

Durante muchos años, los antagonistas de la vitamina K fueron los únicos anticoagulantes orales. Esta situación cambió con la introducción de nuevos anticoagulantes orales, como dabigatrán, que actúan sobre la trombina, y ravoroxabán, apixabán y edoxabán que actúan en el FXa.

Warfarina Un antagonista de la vitamina K hidrosoluble desarrollado al principio como raticida, la warfarina, es el derivado de la cumarina que más se prescribe en Norteamérica. Al igual que otros antagonistas de la vitamina K, la warfarina interviene en la síntesis de proteínas de la coagulación dependientes de la vitamina K, que incluyen protrombina (FII) y factores VII, IX y X. La síntesis de proteínas anticoagulantes dependientes de la vitamina K, las proteínas C y S, también es reducida por los antagonistas de vitamina K.

MECANISMO DE ACCIÓN Todos los factores de la coagulación dependientes de vitamina K poseen residuos de ácido glutámico en sus terminales N. Una modificación postraduccional añade un grupo carboxilo al carbono gamma de estos residuos para generar ácido carboxiglutámico gamma. Dicha modificación es esencial para la expresión de la actividad de estos factores de la coagulación por cuanto permite la unión dependiente de calcio a las superficies de fosfolípido de carga negativa. El proceso de carboxilación gamma es catalizado por la carboxilasa dependiente de vitamina K. En consecuencia, la vitamina K de la dieta se reduce a hidroquinona de vitamina K por la reductasa de la vitamina K **(fig. 143-6)**. La hidroquinona de la vitamina K hace las veces de cofactor para la enzima carboxilasa, que en presencia de dióxido de carbono remplaza al hidrógeno en el carbono gamma de los residuos de ácido glutámico con un grupo carboxilo. Durante este proceso, la hidroquinona de la vitamina es oxidada a su epóxido, que luego se reduce a vitamina K mediante la epoxidorreductasa de la misma.

La warfarina inhibe a la epóxido reductasa de vitamina K (VKOR, *vitamin K epoxide reductase*), bloqueando así el proceso de carboxilación gamma. Esto origina la síntesis de proteínas de la coagulación dependientes de la vitamina K que sólo son parcialmente carboxiladas gamma. La warfarina tiene la acción de un anticoagulante en virtud de que estas proteínas en parte carboxiladas gamma tienen una actividad biológica reducida o nula. El inicio de la acción de la warfarina se retarda hasta que los factores de la coagulación sintetizados de nuevo con actividad reducida remplazan gradualmente sus contrapartes por completo activas.

El proceso antitrombótico de la warfarina depende de una reducción en las concentraciones funcionales de FX y protrombina, factores de la coagulación que tienen semividas de 24 y 72 h, respectivamente. Como el efecto antitrombótico de la warfarina es tardío, los pacientes con trombosis establecida o con alto riesgo de trombosis requieren tratamiento concomitante con un anticoagulante parenteral de acción rápida, como heparina, LMWH o fondaparinux por al menos cinco días.

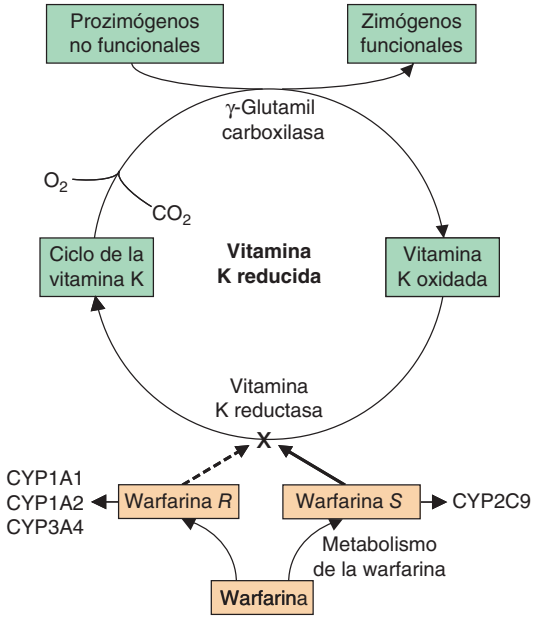


FIGURA 143-6. Mecanismo de acción de la warfarina. La warfarina S es una mezcla racémica de enantiómeros S y R y es la más activa. Bloquea a la epoxidorreductasa de vitamina K, por lo que inhibe la conversión de vitamina K oxidada en su variedad reducida. De esta manera, inhibe la carboxilación gamma sujeta a la vitamina K de los factores II, VII, IX y X, puesto que la vitamina K reducida sirve como cofactor para la glutamilcarboxilasa gamma que cataliza la carboxilación gamma, convirtiendo a los prozimógenos en zimógenos capaces de fijar calcio e interactuar con los fosfolípidos aniónicos de la superficie. La warfarina S es metabolizada por CYP2C9. Ciertos polimorfismos genéticos comunes en esta enzima afectan el metabolismo de la warfarina. Los polimorfismos en la subunidad C1 de la vitamina K reductasa (VKORC1) también afectan la sensibilidad enzimática inducida por warfarina, modificando de esta forma la dosis necesaria de warfarina.

CUADRO 143-8 **Frecuencia de los genotipos *CYP2C9* y haplotipos *VKORC1* en distintas poblaciones y sus consecuencias sobre las dosis necesarias de warfarina**

Genotipo/haplotipo	Frecuencia (%)			Reducción de la dosis frente a la variedad natural
	Caucásicos	Afroamericanos (A/A)	Asiáticos (A)	
CYP2C9				
*1/*1	70	90	95	–
*1/*2	17	2	0	22
*1/*3	9	3	4	34
*2/*2	2	0	0	43
*2/*3	1	0	0	53
*3/*3	0	0	1	76
VKORC1				
No-A/no-A	37	82	7	–
No-A/A	45	12	30	26
A/A	18	6	63	50

FARMACOLOGÍA La warfarina es una mezcla racémica de isómeros R y S. Se absorbe con rapidez y casi por completo en el tubo digestivo. Sus concentraciones en sangre alcanzan un máximo alrededor de los 90 min después de la administración del fármaco. La warfarina racémica tiene una semivida plasmática de 36 a 42 h, y más de 97% de la warfarina en la circulación está unida a la albúmina. Sólo la fracción pequeña de la warfarina libre tiene actividad biológica.

La warfarina se acumula en el hígado donde los dos isómeros se metabolizan a través de distintas vías. *CYP2C9* gobierna el metabolismo oxidativo del isómero S más activo (fig. 143-6). Existen dos variedades relativamente comunes, *CYP2C9*2* y *CYP2C9*3* que codifican una enzima con actividad reducida. Los pacientes con estas variantes necesitan una dosis menor de mantenimiento de warfarina. Cerca de 25% de las personas caucásicas posee al menos un alelo variante de *CYP2C9*2* o *CYP2C9*3,* mientras que estos alelos variantes son menos frecuentes entre los afroamericanos y asiáticos **(cuadro 143-8)**. La heterocigosidad para *CYP2C9*2* o *CYP2C9*3* reduce la dosis necesaria de warfarina entre 20 y 30% frente a la necesaria en los sujetos con los alelos naturales de *CYP2C9*1/*1,* mientras que la homocigosidad para los alelos *CYP2C9*2* o *CYP2C9*3* reduce la dosis necesaria de warfarina entre 50 y 70 por ciento.

Conforme a su necesidad de una menor dosis de warfarina, los individuos que poseen cuando menos un alelo variante de *CYP2C9* tienen mayor riesgo hemorrágico. Frente a los individuos sin alelos variantes, el riesgo relativo de la hemorragia por warfarina en los portadores de *CYP2C9*2* o *CYP2C9*3* es de 1.91 y 1.77, respectivamente.

Los polimorfismos en *VKORC1* también repercuten en la respuesta anticoagulante a la warfarina. Diversas variaciones genéticas de *VKORC1* se encuentran en desequilibrio de ligamiento y se les denomina haplotipos no A. Las variantes de *VKORC1* son más comunes que las variantes de *CYP2C9.* Los asiáticos son los que tienen mayor prevalencia de variantes de *VKORC1,* seguidos por los caucásicos y afroamericanos (cuadro 143-8). Los polimorfismos en *VKORC1* explican 30% de variabilidad en las necesidades de las dosis de warfarina. En comparación con los homocigotos no A/no A de *VKORC1,* la necesidad de warfarina disminuye entre 25 y 50% en los heterocigotos haplotipo A y homocigotos, respectivamente. Tales hallazgos obligaron a la *FDA* a corregir la información para prescribir warfarina, indicando la necesidad de administrar una dosis inicial menor a los pacientes con variaciones genéticas de *CYP2C9* y *VKORC1.* Además de la información sobre el genotipo, se ha incorporado otro tipo de información del paciente. Si bien estos algoritmos ayudan a pronosticar una dosis adecuada de warfarina, aún no se sabe si el hecho de identificar una dosis superior mejora el resultado del paciente en cuanto a menos complicaciones hemorrágicas o acontecimientos tromboembólicos recurrentes.

Además de los factores genéticos, el efecto anticoagulante de la warfarina está sujeto a la influencia de dieta, fármacos y diversos estados patológicos. Las fluctuaciones en el consumo alimentario de vitamina K afectan a la actividad de la warfarina; una amplia gama de fármacos modifican su absorción, eliminación o metabolismo. Dada la variabilidad en la respuesta anticoagulante a la warfarina, es indispensable la vigilancia de la coagulación para garantizar una respuesta terapéutica.

VIGILANCIA El tratamiento con warfarina a menudo se vigila utilizando el tiempo de protrombina, un análisis sensible a las reducciones en las concentraciones de protrombina y FVII y FX. El estudio realiza añadiendo tromboplastina, un reactivo que contiene factor hístico, fosfolípido y calcio, a plasmas citratados y determinando el tiempo necesario para la formación del coágulo. Las tromboplastinas tienen una sensibilidad variable a las reducciones en las concentraciones de factores de la coagulación dependientes de vitamina K. Por tanto, tromboplastinas menos sensibles provocarán la administración de dosis más altas de warfarina para lograr un tiempo de protrombina establecido como objetivo. Esto es problemático en virtud de que las dosis más altas de warfarina incrementan el riesgo de hemorragia.

La INR fue ideada para soslayar muchos de los problemas relacionados con el tiempo de protrombina. Para calcular la INR se divide el tiempo de protrombina del paciente entre la media del tiempo de protrombina normal y el resultado se multiplica luego por el índice internacional de sensibilidad (ISI, *international sensitivity index*), un índice de la sensibilidad de la tromboplastina utilizado para determinar el tiempo de protrombina en relación con las reducciones en las concentraciones de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K. Las tromboplastinas muy sensibles tienen un ISI de 1.0. La mayor parte de las actuales tienen valores de ISI que fluctúan entre 1.0 y 1.4.

Si bien la INR ha ayudado a estandarizar el procedimiento de anticoagulantes, aún persisten problemas. La precisión de la determinación de la INR varía con las combinaciones de reactivos-coagulómetros. Esto lleva a la variabilidad en los resultados del INR. Otra complicación de la determinación del INR es la notificación no fiable del ISI por los laboratorios fabricantes de tromboplastina. Asimismo, todo laboratorio debe establecer una media de tiempo de protrombina normal con cada nuevo lote de reactivo de tromboplastina. Para lograr esto se debe determinar el tiempo de protrombina en muestras de plasma fresco de por lo menos 20 voluntarios sanos utilizando el mismo coagulómetro que se emplea para las muestras en pacientes.

Para la mayor parte de las indicaciones, la warfarina se administra en dosis que producen una INR objetivo de 2.0 a 3.0. Una excepción son los pacientes con válvulas cardiacas mecánicas, en quienes se recomienda una INR objetivo de 2.5 a 3.5. Estudios realizados en pacientes con fibrilación auricular demuestran un mayor riesgo de apoplejía cardioembólica cuando el INR desciende a <1.7 y un incremento en la presentación de hemorragia con valores >4.5. Estos datos resaltan la importancia del hecho de que los antagonistas de la vitamina K tienen una ventana terapéutica estrecha. En apoyo de este concepto, un estudio realizado en pacientes que recibieron tratamiento con warfarina a largo plazo por tromboembolia venosa no provocada, demostró una mayor tasa de tromboembolia venosa recidivante con una INR objetivo de 1.5 a 1.9 en comparación con una INR objetivo de 2.0 a 3.0.

DOSIS Por lo general se inicia con 5 a 10 mg de warfarina. En pacientes con polimorfismos de *CYP2C9* o *VKORC1* se administran dosis menores, porque estos fenómenos repercuten en la farmacodinámica o farmacocinética y los pacientes son más sensibles. Luego la dosis se ajusta según la INR. Debido a su inicio de acción tardío, los pacientes con trombosis documentada o aquellos con un alto riesgo de trombosis, reciben tratamiento concomitante con un anticoagulante parenteral de acción rápida, como heparina, LMWH o fondaparinux. La prolongación inicial de la INR refleja la reducción de las concentraciones funcionales del factor VII. En consecuencia, el tratamiento concomitante con el anticoagulante parenteral debe continuarse hasta que la INR haya tenido un efecto terapéutico por al menos dos días consecutivos. Se recomienda un esquema mínimo de cinco días de tratamiento anticoagulante parenteral para garantizar que se han reducido las concentraciones de FXa y protrombina hacia el intervalo terapéutico con la warfarina.

La warfarina tiene una ventana terapéutica estrecha, por lo que debe vigilarse con frecuencia la coagulación para asegurar una respuesta anticoagulante terapéutica. Aun en pacientes con necesidades estables en su dosis, se determina la INR cada tres a cuatro semanas. Se realiza vigilancia más frecuente cuando se introducen nuevos fármacos porque muchos de ellos pueden intensificar o reducir los efectos anticoagulantes de la warfarina.

EFECTOS SECUNDARIOS Al igual que todos los anticoagulantes, el principal efecto secundario es la hemorragia. Una complicación rara es la necrosis cutánea. La warfarina atraviesa la placenta y puede causar anomalías fetales; en consecuencia, no se debe utilizar durante el embarazo.

Hemorragia Por lo menos la mitad de las complicaciones hemorrágicas con warfarina se presentan cuando la INR sobrepasa el intervalo terapéutico. Las complicaciones hemorrágicas son leves, como epistaxis o hematuria o más graves, como hemorragia retroperitoneal o gastrointestinal. También puede ocurrir hemorragia intracraneal potencialmente letal.

Para disminuir el riesgo de hemorragia, la INR se mantiene en el intervalo terapéutico. En pacientes asintomáticos cuya INR fluctúa entre 3.5 y 10, no se administra warfarina hasta que ésta vuelva al intervalo terapéutico. Si la INR es >10, debe administrarse vitamina K oral en dosis de 2.5 a 5 mg, aunque no hay evidencia de que esto disminuya el riesgo hemorrágico. Las dosis más altas de vitamina K oral (5 a 10 mg) producen una reversión más rápida de la INR, pero pueden causar resistencia temporal a la warfarina cuando ésta se reinicia. Los pacientes con hemorragia grave necesitan tratamiento más radical. En estos casos se administran 5 a 10 mg de vitamina K por infusión IV lenta. Puede administrarse más vitamina K hasta que la INR esté en el intervalo normal. El tratamiento con vitamina K debe complementarse con plasma fresco congelado como fuente de proteínas de la coagulación dependientes de vitamina K. El uso de cuatro concentrados de complejos factor-protrombina, que contienen las cuatro proteínas de coagulación dependientes de vitamina K, es el tratamiento de elección para 1) hemorragias que ponen en peligro la vida; 2) normalización rápida del INR en pacientes que requieren una cirugía o intervención urgente, y 3) pacientes que no toleran la carga de volumen del plasma fresco congelado.

Los sujetos tratados con warfarina que experimentan una hemorragia cuando el INR está en el intervalo terapéutico ameritan valoración para buscar la causa de la hemorragia. Aquellos con hemorragia gastrointestinal o genitourinaria a menudo tienen alguna lesión subyacente.

Necrosis cutánea La necrosis cutánea es una complicación rara de la warfarina y ocurre dos a cinco días después de iniciar el tratamiento. Se forman lesiones eritematosas bien delimitadas en muslos, nalgas, mamas o dedos de los pies. Por lo regular el centro de la lesión se vuelve progresivamente necrótico. El examen de las biopsias cutáneas obtenidas del borde de estas lesiones revela trombos en la microvasculatura.

La necrosis cutánea desencadenada por la warfarina se observa en pacientes con deficiencias congénitas o adquiridas de proteínas C o S. El inicio del tratamiento con warfarina en estos pacientes produce un desplome de las concentraciones plasmáticas de proteínas C y S, eliminando así esta importante vía anticoagulante antes que la warfarina ejerza un efecto antitrombótico a través de la reducción en las concentraciones funcionales del FX y protrombina. El estado procoagulante subsiguiente desencadena trombosis. No se ha esclarecido por qué la trombosis está circunscrita a la microvasculatura de los tejidos adiposos.

El tratamiento implica suspender la warfarina y revertir su efecto con vitamina K si es necesario. Se administra un anticoagulante alternativo, como la heparina o la LMWH, a pacientes con trombosis. Los concentrados de proteína C o la proteína C activada recombinante pueden administrarse a pacientes con deficiencia de proteína C para acelerar la cicatrización de las lesiones cutáneas; el plasma fresco congelado es útil en pacientes con deficiencia de proteína S. En ocasiones, la aplicación de injerto cutáneo es necesaria cuando hay una pérdida considerable de tejido.

Los pacientes con deficiencia de proteínas C o S comprobada requieren tratamiento simultáneo con un anticoagulante parenteral al iniciar el tratamiento con warfarina, por la posibilidad de necrosis cutánea. En estos casos, se inicia la warfarina a dosis bajas, y se suspenderá el anticoagulante parenteral hasta que la INR sea terapéutica por lo menos durante dos o tres días consecutivos.

Embarazo La warfarina atraviesa la placenta y puede ocasionar anomalías fetales o hemorragia que consisten en una embriopatía característica: hipoplasia nasal o epífisis punteadas. El riesgo de embriopatía es mayor cuando se administra warfarina en el primer semestre del embarazo. También se presentan anomalías del sistema nervioso central con la exposición a cumarínicos en cualquier momento durante el embarazo. Por último, la administración de warfarina a la madre produce un efecto anticoagulante en el feto que puede ocasionar hemorragia. Esto es de particular interés en el parto cuando el traumatismo craneal durante el paso a través del canal del parto causa hemorragia intracraneal. Por tales razones, la warfarina está contraindicada en el embarazo, sobre todo durante el primero y el tercer trimestres. En cambio, puede administrarse heparina, LMWH o fondaparinux durante el embarazo para prevenir o tratar trombosis. La warfarina no pasa a la leche materna. En consecuencia se puede administrar con seguridad a las madres en fase de lactancia.

Problemas especiales Los pacientes con un anticoagulante lúpico o aquellos que necesitan cirugía urgente o electiva plantean dificultades especiales. Si bien los estudios de observación sugirieron que los pacientes con trombosis como complicación del síndrome de anticuerpo antifosfolípido requerían regímenes de warfarina de mayor intensidad para prevenir las complicaciones tromboembólicas recidivantes, dos ensayos con asignación al azar demostraron que el establecer como objetivo una INR de 2.0 a 3.0 tiene la misma eficacia que el tratamiento de mayor intensidad y produce menos hemorragia. La vigilancia del tratamiento con warfarina es difícil en pacientes con síndrome de anticuerpo antifosfolípido y el anticoagulante lúpico prolonga la INR de referencia; en estos individuos pueden utilizarse las cifras del FX en lugar de la INR.

No es necesario suspender la warfarina antes de procedimientos con bajo riesgo hemorrágico; entre los que están la limpieza dental, extracción dental simple, cirugía para catarata o biopsia cutánea. Para procedimientos que conllevan un riesgo moderado o alto de hemorragia, la warfarina debe suspenderse cinco días antes del procedimiento para permitir que la INR regrese a niveles normales. Los individuos con alto riesgo de trombosis, como aquellos con válvulas cardiacas mecánicas, pueden mantenerse mientras con inyecciones SC de LMWH, una o dos veces al día, cuando la INR baje a <2.0. La última dosis de LMWH debe administrarse 12 a 24 h antes del procedimiento, según el régimen de administración de LMWH, una o dos veces al día. Después del procedimiento puede reiniciarse la warfarina.

Nuevos anticoagulantes orales Ahora se cuenta con anticoagulantes orales nuevos como alternativas a la warfarina. Éstos incluyen dabigatrán, que actúa en la trombina, y rivaroxabán, apixabán y edoxabán, con efecto en el FXa. Todos estos fármacos tienen inicio y fin de acción rápidos, y semividas que permiten la administración una o dos veces al día. Los nuevos fármacos orales están diseñados para producir un nivel predecible de anticoagulación y su administración es más conveniente que la de warfarina porque se administran en dosis fijas sin necesidad de vigilancia obligada de la coagulación.

MECANISMO DE ACCIÓN Los nuevos anticoagulantes orales son moléculas pequeñas que se unen de manera reversible con el sitio activo de su enzima blanco. El **cuadro 143-9** resume las distintas propiedades farmacológicas de estos compuestos.

INDICACIONES En cuatro estudios con asignación al azar que incluyeron 71 683 pacientes se comparó los nuevos anticoagulantes orales con la warfarina para la prevención de apoplejía en pacientes con fibrilación auricular de causa no valvular. Un metaanálisis de estos datos demuestra que en comparación con la warfarina, los nuevos fármacos reducen en 19% la probabilidad de apoplejía o embolia sistémica ($p = 0.001$), sobre todo por el descenso de 51% en la apoplejía hemorrágica ($p < 0.0001$), y se relacionan con una disminución de 10% en la mortalidad ($p < 0.0001$). Los nue-

CUADRO 143-9 Comparación de las propiedades farmacológicas de los nuevos anticoagulantes orales

Característica	Rivaroxabán	Apixabán	Edoxabán	Dabigatrán
Blanco	FXa	FXa	FXa	Trombina
Profármaco	No	No	No	Sí
Biodisponibilidad	80%	60%	50%	6%
Administración	qd (bid)	bid	qs	bid (qd)
Semivida	7-11 h	12 h	9-11 h	12-17 h
Renal	33% (66%)	25%	35%	80%
Vigilancia	No	No	No	No
Interacciones	3A4/P-gp	3A4/P-gp	P-gp	P-gp

Abreviaturas: bid (c/12 h); P-gp, glucoproteína P; qd, una vez al día.

vos anticoagulantes orales disminuyen la hemorragia intracraneal en 52%, comparados con warfarina (p <0.0001), pero aumentan en casi 24% la hemorragia gastrointestinal (p = 0.04). En general, los nuevos fármacos muestran un perfil beneficio-riesgo favorable en comparación con la warfarina, y su eficacia y seguridad relativas se mantienen en un amplio espectro de pacientes con fibrilación auricular, incluidos los >75 años de edad y los que tienen antecedente de apoplejía. Con base en estos hallazgos, dabigatrán, rivaroxabán y apixabán están autorizados como alternativas a la warfarina para la prevención de apoplejía en la fibrilación auricular sin valvulopatía, y el edoxabán está en etapa de consideración regulatoria para esta indicación. La fibrilación auricular de causa no valvular se define como la que ocurre en pacientes sin válvulas cardiacas o valvulopatía reumática, en particular estenosis o insuficiencia mitrales.

El dabigatrán, rivaroxabán y apixabán se han comparado con enoxaparina para la profilaxia antitrombótica después de artroplastia electiva de cadera o rodilla. En la actualidad, sólo rivaroxabán y dabigatrán están autorizados para esta indicación en Estados Unidos. El rivaroxabán y dabigatrán también están autorizados para el tratamiento de DVT y PE. Asimismo, se han hecho investigaciones con apixabán y edoxabán en el tratamiento de pacientes con tromboembolia venosa, pero no están aprobados para esta indicación. El rivaroxabán está autorizado para la prevención de eventos isquémicos recurrentes en pacientes estabilizados después de un síndrome coronario agudo. En esta situación, rivaroxabán casi siempre se administra junto con un régimen de antiagregantes plaquetarios doble con ácido acetilsalicílico y clopidogrel.

DOSIS Para la prevención de apoplejía en pacientes con fibrilación auricular no valvular, el rivaroxabán se administra en dosis de 20 mg una vez al día con disminución de la dosis a 15 mg una vez al día en pacientes con depuración de creatinina de 15 a 49 mL/min; dabigatrán se administra en dosis de 150 mg dos veces al día, con disminución a 75 mg dos veces al día en sujetos con depuración de creatinina de 15 a 30 mL/min; el apixabán se administra en dosis de 5 mg dos veces al día con disminución a 2.5 mg cada 12 h en pacientes con creatinina >1.5 g/100 mL, de 80 años de edad o más y en pacientes que pesan menos de 60 kg.

Para la profilaxia antitrombótica después del remplazo electivo de cadera o rodilla, se administra rivaroxabán en dosis de 10 mg una vez al día, mientras que apixabán se administra en dosis de 2.5 mg cada 12 h. Para el tratamiento de la DVT o PE, rivaroxabán se inicia en dosis de 15 mg cada 12 h por tres semanas; luego se reduce la dosis a 20 mg una vez al día. Después de un mínimo de cinco días de tratamiento con heparina o LMWH, dabigatrán se administra en dosis de 150 mg cada 12 h.

VIGILANCIA Aunque están diseñados para administrarse sin vigilancia habitual, hay situaciones en las que resulta útil conocer la actividad de los nuevos anticoagulantes orales. Tales casos incluyen la valoración de la observancia, detección de acumulación o sobredosis, identificación de mecanismos de hemorragia y determinación de su actividad antes de cirugía o alguna intervención. Para hacer una valoración cualitativa de la actividad anticoagulante puede usarse el tiempo de protrombina en el caso de inhibidores del FXa, o aPTT para dabigatrán. El rivaroxabán y edoxabán prolongan el tiempo de protrombina más que apixabán. En realidad, como apixabán tiene un efecto tan limitado en el tiempo de protrombina, se requieren pruebas de anti-factor Xa para valorar su actividad. El efecto de los fármacos en las pruebas de coagulación varía según el momento en que se extraiga la sangre con respecto al momento de la última dosis del fármaco y de los reactivos usados para hacer la prueba. Las pruebas cromógenas de anti-factor Xa y un tiempo de coagulación con trombina diluida con calibradores apropiados son pruebas cuantitativas para medir la concentración plasmática de los inhibidores del factor Xa y dabigatrán, respectivamente.

EFECTOS SECUNDARIOS Como todos los anticoagulantes, la hemorragia es el efecto secundario más frecuente de dichos fármacos. Los compuestos nuevos se relacionan con menos hemorragia intracraneal que la warfarina. Es probable que el riesgo elevado de hemorragia intracraneal con warfarina refleje la reducción en la cantidad funcional de FVII, lo que impide la generación eficiente de trombina en sitios de hemorragia microvascular en el cerebro. Como los nuevos anticoagulantes actúan en las enzimas de coagulación distales en la vía, afectan menos la formación del tapón hemostático en sitios de lesión vascular.

Una desventaja de los nuevos anticoagulantes orales es el mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal. Es probable que esto ocurra porque el fármaco activo no absorbido en el tubo digestivo exacerba la hemorragia en las lesiones. Aunque el etexilato de dabigatrán es un profármaco, sólo se absorbe 7%. A pesar de que el resto pasa por el intestino, al menos dos tercios se activan por vía metabólica hasta dabigatrán por efecto de las esterasas intestinales.

Existe dispepsia hasta en 10% de los pacientes tratados con dabigatrán; este problema mejora con el tiempo y puede disminuirse con la administración del fármaco con alimentos. La dispepsia es rara con rivaroxabán, apixabán y edoxabán.

CONDUCTA EN CASO DE ALGÚN PROCEDIMIENTO Como la warfarina, los nuevos anticoagulantes orales deben suspenderse antes de procedimientos que impliquen un riesgo moderado o alto de hemorragia. Los fármacos deben omitirse uno o dos días, más si hay disfunción renal. Es prudente valorar la anticoagulación residual antes de los procedimientos con riesgo alto de hemorragia.

TRATAMIENTO DE LA HEMORRAGIA No existen antídotos específicos para los nuevos anticoagulantes orales. En caso de hemorragia menor, casi siempre es suficiente con la omisión de una o dos dosis del fármaco. La estrategia ante una hemorragia grave es similar a la usada con warfarina, salvo que la administración de vitamina K no es provechosa. Por tanto, deben omitirse los fármacos anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios, el paciente debe reanimarse con líquidos y hemoderivados según sea necesario y si es posible, se identifica y controla el sitio sangrante. Las pruebas de coagulación establecen la intensidad de la anticoagulación; también debe valorarse la función renal para poder calcular la semivida del fármaco. Es importante conocer la hora en que se administró la última dosis de anticoagulante; la administración de carbón activado oral ayuda a evitar la absorción del compuesto administrado en las 2 a 4 h previas. Si la hemorragia continúa o pone en peligro la vida, pueden usarse procoagulantes, como el concentrado del complejo de protrombina (desactivado o activado) o FVIIa, aunque la evidencia de su eficacia es limitada. La diálisis elimina el dabigatrán de la circulación en pacientes con daño renal, pero no elimina el rivaroxabán, apixabán ni edoxabán porque a diferencia de dabigatrán, estos fármacos mantienen una unión firme con proteínas.

EMBARAZO Como moléculas pequeñas, los nuevos anticoagulantes orales pueden cruzar la placenta. Por tanto, están contraindicados en el embarazo y cuando se usan en mujeres con capacidad para concebir, debe mantenerse un método anticonceptivo apropiado.

INVESTIGACIONES ACTUALES Aunque la falta de antídotos ha generado preocupación sobre el riesgo de episodios hemorrágicos en pacientes que toman los nuevos anticoagulantes orales, los datos posteriores a la comercialización que empiezan a surgir sugieren que las tasas de hemorragia en la práctica real son similares a las publicadas en los estudios. No obstante, hay antídotos específicos en desarrollo, que incluyen un fragmento de anticuerpo monoclonal murino humanizado contra dabigatrán y una variante recombinante del FXa que sirve como señuelo para los inhibidores orales del FXa. Ninguno de estos fármacos está disponible aún para uso clínico.

FIBRINOLÍTICOS

UTILIDAD DEL TRATAMIENTO FIBRINOLÍTICO

Se pueden utilizar fibrinolíticos para degradar trombos y se administran por vía parenteral o bien a través de catéteres directamente en la sustancia del trombo. Se emplea la administración parenteral para tratar infarto agudo del miocardio, apoplejía isquémica aguda y la mayor parte de los casos de embolia pulmonar masiva. La meta del tratamiento es producir una disolución rápida del trombo, restaurando así el flujo sanguíneo anterógrado. En la circulación coronaria, el restablecimiento del flujo sanguíneo reduce la morbilidad y la mortalidad al limitar la lesión miocárdica, en tanto que en la circulación cerebral, la disolución rápida del trombo disminuye la muerte neuronal y el infarto cerebral que produce lesión cerebral irreversible. En pacientes con embolia pulmonar masiva, el objetivo del tratamiento trombolítico es restablecer la perfusión de la arteria pulmonar. Los trombos de las arterias periféricas y de las venas profundas en la parte proximal de la pierna muy a menudo se tratan con trombolítico dirigido mediante catéter. Los catéteres con múltiples orificios laterales se usan para intensificar la administración del fármaco. En algunos casos se emplean dispositivos intravasculares que fragmentan y extraen el trombo para acelerar el tratamiento. Estos dispositivos se pueden utilizar solos o con fibrinolíticos.

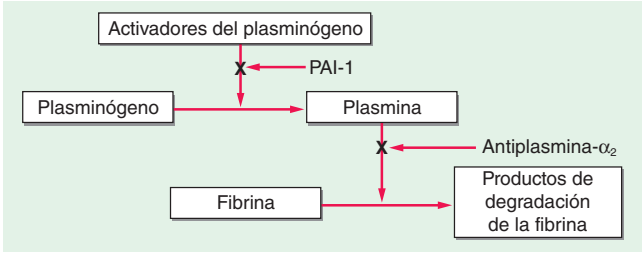


FIGURA 143-7. El sistema fibrinolítico y su regulación. Los activadores de plasminógeno convierten plasminógeno en plasmina. La plasmina luego degrada fibrina en productos de degradación de la fibrina solubles. El sistema es regulado en dos niveles. El inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) regula los activadores de plasminógeno, en tanto que la antiplasmina α_2 representa el principal inhibidor de la plasmina.

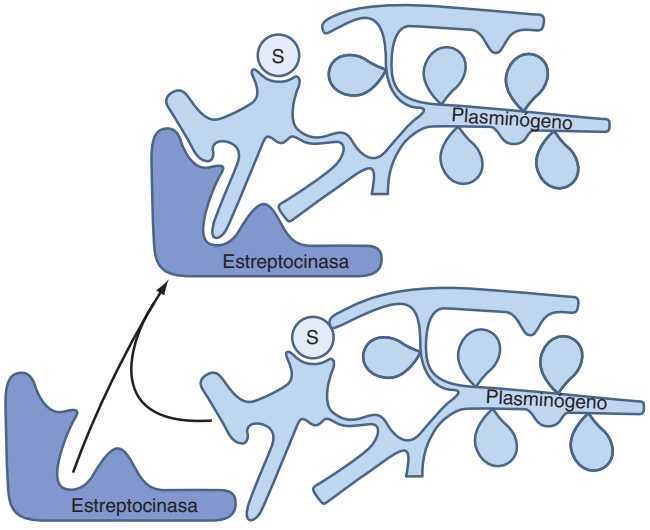


FIGURA 143-8. Mecanismo de acción de la estreptocinasa. Ésta se une al plasminógeno y desencadena un cambio de configuración en el plasminógeno que expone su sitio activo. El complejo estreptocinasa/plasminógeno sirve entonces como activador de las moléculas adicionales de plasminógeno.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los fibrinolíticos actualmente aprobados incluyen estreptocinasa; complejo activador de estreptocinasa de plasminógeno acilado (anistreplasa); urocinasa; activador del plasminógeno hístico recombinante (rt-PA, *recombinant tissue plasminogen activator*), que también se conoce como alteplasa o activasa, y dos derivados recombinantes del rt-PA, la tenecteplasa y la reteplasa. Todos estos fármacos ejercen su acción convirtiendo la proenzima, el plasminógeno, en plasmina, la enzima activa (fig. 143-7). La plasmina degrada luego la matriz de fibrina de los trombos y origina productos de degradación de fibrina solubles.

La fibrinólisis endógena es regulada en dos niveles. Los inhibidores de activador del plasminógeno, en particular la forma tipo 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor 1*), impide la activación excesiva del plasminógeno al regular la actividad de t-PA y del activador del plasminógeno tipo urocinasa (u-PA). Una vez generada la plasmina, es regulada por sus inhibidores, de los cuales el más importante es la antiplasmina α_2. La concentración plasmática del plasminógeno es dos veces mayor que la de antiplasmina α_2. En consecuencia, a dosis farmacológicas de activadores del plasminógeno, la concentración de plasmina que se genera puede sobrepasar a la de la antiplasmina α_2.

Además de degradar la fibrina, la plasmina no regulada también degrada fibrinógeno y otros factores de la coagulación. Este proceso, que se conoce como el *estado lítico general*, reduce el potencial hemostático de la sangre e incrementa el riesgo de hemorragia.

El sistema fibrinolítico endógeno está equipado para localizar la generación de plasmina en la superficie de fibrina. Tanto el plasminógeno como el t-PA se unen a la fibrina para formar un complejo ternario que favorece la activación eficiente del plasminógeno. En cambio con la plasmina libre, la plasmina generada en la superficie de fibrina está relativamente protegida de la inactivación por la antiplasmina α_2, una característica que favorece la disolución de la fibrina. Asimismo, los residuos de lisina C-terminales expuestos a medida que la plasmina degrada fibrina, sirven de sitios de fijación para moléculas adicionales de plasminógeno y t-PA. Esto crea una realimentación positiva que favorece la generación de plasmina. Cuando se utilizan con fines farmacológicos, los diversos activadores del plasminógeno aprovechan estos mecanismos en mayor o menor grado.

Los activadores del plasminógeno que activan preferentemente el plasminógeno unido a la fibrina, se consideran específicos de la fibrina. En contraste, los activadores inespecíficos del plasminógeno no distinguen entre el plasminógeno unido a la fibrina y el que se encuentra libre en la circulación sanguínea. La activación del plasminógeno circulante produce la generación de plasmina sin oposición que puede desencadenar el sistema lítico general. La alteplasa y sus derivados son activadores del plasminógeno específicos de fibrina, en tanto que la estreptocinasa, la anistreplasa y la urocinasa son fármacos no específicos.

ESTREPTOCINASA

A diferencia de otros activadores del plasminógeno, la estreptocinasa no es una enzima y no convierte directamente plasminógeno en plasmina. Más bien, la estreptocinasa forma un complejo estoiquiométrico con el plasminógeno en una proporción de 1:1. La formación de este complejo induce a un cambio en la configuración del plasminógeno que expone su sitio activo (fig. 143-8). Este plasminógeno con una configuración modificada convierte luego moléculas de plasminógeno adicional en plasmina.

La estreptocinasa no tiene afinidad por la fibrina y el complejo estreptocinasa-plasminógeno activa al plasminógeno tanto libre como unido a la fibrina. La activación del plasminógeno en la circulación genera suficientes cantidades de plasmina para superar a la antiplasmina α_2. La plasmina sin oposición no sólo degrada fibrina en el trombo oclusivo sino también induce a un estado lítico general.

Cuando se administra por vía parenteral a pacientes con MI agudo, la estreptocinasa reduce la mortalidad. Para esta indicación, el fármaco suele administrarse en una infusión intravenosa a una dosis de 1.5 millones de U durante 30 a 60 min. Los pacientes que reciben estreptocinasa presentan anticuerpos contra el fármaco, lo mismo que los pacientes con infección estreptocócica previa. Estos anticuerpos reducen la eficacia de la estreptocinasa.

Se presentan reacciones alérgicas en casi 5% de los pacientes tratados con estreptocinasa. Se manifiestan como exantemas, fiebre, escalofríos y temblores. Aunque pueden presentarse reacciones anafilácticas, éstas son raras. La hipotensión transitoria es común con la estreptocinasa y se ha atribuido a la liberación de bradicinina mediada por plasmina a partir de la calicreína. La hipotensión suele responder a la elevación de las piernas y la administración de líquidos intravenosos, así como a las dosis bajas de vasopresores, como la dopamina o la norepinefrina.

ANISTREPLASA

Para generar este fármaco se combina la estreptocinasa con cantidades equimolares de Lys-plasminógeno, una forma de plasminógeno que es una plasmina desdoblada con un deciduo Lys en su término N. El sitio activo del plasminógeno Lys que queda expuesto tras la combinación con estreptocinasa es cubierto luego con un grupo anisoílo. Tras la infusión intravenosa, el grupo anisoílo es retirado lentamente mediante desacilación, lo que le confiere al complejo una semivida de casi 100 min. Esto permite la administración del fármaco a través de la infusión de una sola carga.

Si bien es más cómoda de administrar, la anistreplasa ofrece pocas ventajas mecanicistas respecto de la estreptocinasa. Al igual que la estreptocinasa, la anistreplasa no distingue entre el plasminógeno ligado a fibrina y el que se encuentra libre en la circulación. En consecuencia, también produce un estado lítico general. Asimismo, las reacciones alérgicas y la hipotensión se producen con la misma frecuencia con anistreplasa que con estreptocinasa.

Cuando la anistreplasa se comparó con alteplasa en pacientes con MI agudo, se obtuvo el restablecimiento del riego sanguíneo con más rapidez mediante alteplasa que mediante anistreplasa. El mejoramiento en el restablecimiento de la irrigación se acompañó de una tendencia hacia mejores desenlaces clínicos y menor mortalidad con la alteplasa. Estos resultados y el costo elevado de la anistreplasa han mitigado el entusiasmo por utilizarlo.

UROCINASA

Es una proteasa de serina de dos cadenas derivada de células de riñón fetal cultivadas con un peso molecular de 34 000. La urocinasa convierte el

plasminógeno en plasmina directamente desdoblando el enlace Arg560-Val561. A diferencia de la estreptocinasa, la urocinasa no es inmunógena y las reacciones alérgicas son raras. La urocinasa produce un estado lítico general en virtud de que no distingue entre el plasminógeno unido a la fibrina y el que se encuentra libre en la circulación sanguínea.

A pesar de muchos años de uso, la urocinasa nunca se ha valorado sistemáticamente para la trombólisis coronaria. Más bien, suele utilizarse para la trombólisis dirigida por catéter en las venas profundas o en arterias periféricas. Debido a problemas de producción, la disponibilidad de la urocinasa es limitada.

ALTEPLASA

Es una forma recombinante de un t-PA de cadena simple y tiene un peso molecular de 68 000. Se convierte con rapidez en su forma de doble cadena por la plasmina. Si bien las formas de una y dos cadenas del t-PA tienen actividad equivalente en la potencia de fibrina, en su ausencia, el t-PA de una sola cadena tiene una actividad 10 tantos menor.

La alteplasa consta de cinco dominios definidos (fig. 143-9); la cadena A N-terminal de la alteplasa bicatenaria contiene cuatro de estos dominios. Los residuos 4 a 50 constituyen el dominio en dedo, una región que semeja al dominio en dedo de la fibronectina; los residuos 50 a 87 son homólogos al factor de crecimiento epidérmico, en tanto que los residuos 92 a 173 y 180 a 261, que tienen homología con los dominios en rosquilla del plasminógeno, están designados como la primera y la segunda rosquilla, respectivamente. El quinto dominio de alteplasa es el de la proteasa; está situado en la cadena B C-terminal de la alteplasa bicatenaria.

La interacción de la alteplasa con fibrina es mediada por el dominio en dedo y, en menor grado, por el segundo dominio en rosquilla. La afinidad de la alteplasa por la fibrina es considerablemente más alta que para el fibrinógeno. En consecuencia, la eficiencia catalítica de la activación del plasminógeno por la alteplasa es dos a tres veces mayor en la presencia de fibrina que en la presencia de fibrinógeno. Este fenómeno ayuda a ubicar la generación de plasmina en la superficie de fibrina.

Si bien la alteplasa activa preferentemente al plasminógeno en presencia de fibrina, no es un fármaco selectivo de la fibrina como inicialmente se había predicho. Su especificidad sobre la fibrina es limitada en virtud de que al igual que ésta, la (DD)E, el principal producto de degradación soluble de la fibrina de enlace cruzado, se une a alteplasa y plasminógeno con gran afinidad. En consecuencia, (DD)E tiene la misma potencia que la fibrina como un estimulador de la activación del plasminógeno por la alteplasa. Si bien la plasmina generada en la superficie de la fibrina produce trombólisis, la plasmina que se genera en las superficies de (DD)E de la circulación sanguínea degrada fibrinógeno. La fibrinogenólisis produce la acumulación de fragmento X, un producto de degradación del fibrinógeno coagulable de alto peso molecular. La incorporación del fragmento X en los tapones hemostáticos que se forman en los sitios de lesión vascular los vuelve susceptibles a la lisis. Este fenómeno contribuye a la hemorragia desencadenada por la alteplasa.

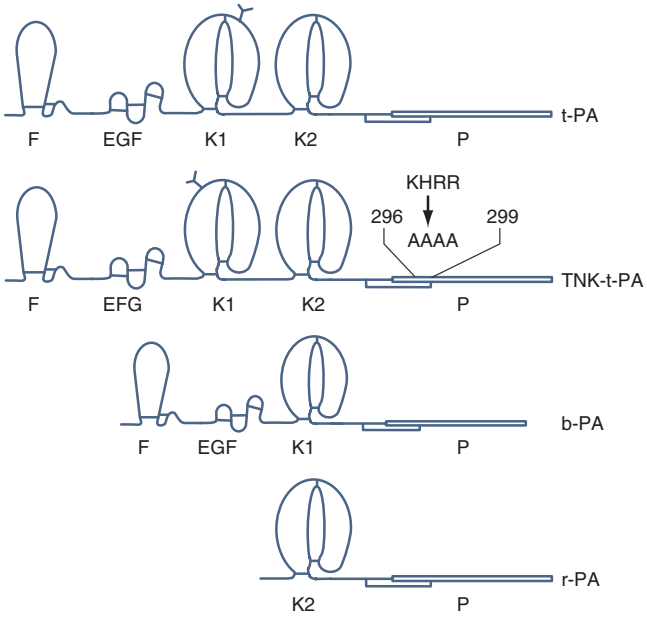


FIGURA 143-9. Estructuras de dominio de alteplasa (t-PA), tenecteplasa (TNK-t-PA), desmoteplasa (b-PA) y reteplasa (r-PA). Se ilustran los dominios en dedo (F, *finger*), factor de crecimiento epidérmico (EGF, *epidermal growth factor*), primera y segunda rosquillas ([*kringles*] K1 y K2, respectivamente) y de proteasa (P). Se ha reubicado el sitio de glucosilación (Y) en K1 en la tenecteplasa para dotarlo de una semivida más prolongada. Además, una sustitución de tetraalanina en el dominio de proteasa vuelve a la tenecteplasa resistente a la inhibición por la PAI-1 tipo 1. La desmoteplasa difiere de la alteplasa y la tenecteplasa en que carece de un dominio K2. La reteplasa es una variante truncada que carece de dominios F, EGF y K1.

En un estudio en que se comparó la alteplasa con la administración de cinasa en el tratamiento de los pacientes con infarto agudo del miocardio, se demostró una mortalidad significativamente inferior con la alteplasa que con la estreptocinasa, si bien la diferencia absoluta fue pequeña. El máximo beneficio se observó en pacientes <75 años de edad con infarto miocárdico previo que se presentaron en <6 h antes del inicio de los síntomas.

Para el tratamiento del infarto agudo del miocardio o la apoplejía isquémica aguda, se administra alteplasa en infusión intravenosa en el transcurso de 60 a 90 min; la dosis total por lo general fluctúa entre 90 y 100 mg. Son raras las reacciones alérgicas y la hipotensión, y la alteplasa no es inmunógena.

TENECTEPLASA

Es una variante de t-PA producida mediante técnicas de ingeniería genética y se diseñó para tener una semivida más prolongada que t-PA y resistir la inactivación por PAI-1. Para prolongar su semivida se añadió un nuevo sitio de glucosilación al primer dominio de rosquilla (fig. 143-9). Dado que la adición de esta cadena lateral de carbohidrato adicional redujo la afinidad por la fibrina, se retiró el sitio de glucosilación existente en el primer dominio en rosquilla. Para volver a la molécula más resistente a la inhibición por PAI-1, se introdujo una sustitución de tetraalanina en los residuos 296 a 299 en el dominio de la proteasa, la región que interviene en la interacción de t-PA con el inhibidor del activador de plasminógeno 1.

La tenecteplasa es más específica de la fibrina que el t-PA. Si bien los dos fármacos se unen a la fibrina con una afinidad similar, la afinidad de la tenecteplasa por (DD)E es significativamente menor que la de t-PA. En consecuencia, (DD)E no estimula la activación del plasminógeno general por la tenecteplasa en el mismo grado que t-PA. Como resultado, la tenecteplasa produce menos fibrinogenólisis que el activador del plasminógeno hístico.

Para la trombólisis coronaria se administra tenecteplasa en un solo bolo intravenoso. En un ensayo de fase III a gran escala donde se incorporaron >16 000 pacientes, la tasa de mortalidad a 30 días con la tenecteplasa administrada en una sola carga fue similar a la observada con la dosis acelerada de t-PA. Si bien las tasas de hemorragia intracraneal también fueron similares con los dos tratamientos, los pacientes que recibieron tenecteplasa tuvieron menos hemorragias no cerebrales y menor necesidad de transfusiones sanguíneas que los que se trataron con t-PA. El mejor perfil de seguridad de tenecteplasa probablemente refleja su mayor especificidad por la fibrina.

RETEPLASA

Es un derivado de t-PA recombinante que carece de factor de crecimiento epidérmico, en dedo, y del primer dominio en rosquilla (fig. 143-9). Este derivado truncado tiene un peso molecular de 39 000. La reteplasa se une a la fibrina en forma más débil que el t-PA, en virtud de que carece del dominio en dedo. Puesto que es producida en *Escherichia coli*, no es glucosilada. Esto le confiere una semivida plasmática más prolongada que la del t-PA. En consecuencia, se administra en forma de dos bolos intravenosos, con un lapso de 30 min. Los ensayos clínicos han demostrado que la reteplasa tiene por lo menos la misma eficacia que la estreptocinasa en el tratamiento del infarto agudo del miocardio, pero no es superior al activador del plasminógeno hístico.

FIBRINOLÍTICOS NUEVOS

Están en desarrollo dos fármacos nuevos. Dos de ellos son la desmoteplasa (fig. 143-9), variedad recombinante del activador de plasminógeno obtenido de la saliva de murciélago vampiro, y la alfimeprasa variedad truncada de fibrolasa, enzima obtenida a partir del veneno de la víbora de cabeza de cobre del sur. Los estudios clínicos con estos fármacos han sido desalentadores. La desmoteplasa, que es más específica para la fibrina que el tPA, fue investigada para el tratamiento de la apoplejía isquémica aguda. Los pacientes que acudieron entre 3 y 9 h después de iniciados los sínto-

mas se dividieron en dos grupos al azar: uno recibió dos dosis de desmoteplasa y el otro placebo. Los índices globales de respuesta fueron menores y similares con desmoteplasa y placebo. La mortalidad fue mayor en el grupo que recibió desmoteplasa.

La alfimeprasa es una metaloproteinasa que degrada fibrina y fibrinógeno independientemente de la plasmina. En la circulación, la alfimeprasa es inhibida por la macroglobulina α_2. Por tanto, este fármaco se debe administrar a través de un catéter directamente en el trombo. Los estudios de la alfimeprasa para el tratamiento de la obstrucción arterial periférica o para restablecer la circulación a través de un catéter venoso central bloqueado se interrumpieron por falta de eficacia. Los resultados desalentadores con desmoteplasa y alfimeprasa resaltan los desafíos que representa la introducción de fibrinolíticos nuevos.

CONCLUSIONES Y ORIENTACIONES FUTURAS

La trombosis implica una interrelación compleja entre la pared vascular, las plaquetas, el sistema de coagulación y las vías fibrinolíticas. La activación de la coagulación también desencadena vías inflamatorias que contribuyen a la trombogénesis. Una mejor comprensión de la bioquímica de la coagulación sanguínea y los avances en el diseño de fármacos basado en su estructura han permitido identificar nuevos objetivos y ha dado lugar al desarrollo de fármacos antitrombóticos novedosos. Los ensayos clínicos bien diseñados han proporcionado información detallada sobre qué fármacos utilizar y cuándo. Sin embargo, pese a estos avances, los trastornos tromboembólicos siguen siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad. Por tanto, continúa la búsqueda de mejores objetivos y antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes y fibrinolíticos de mayor potencia.

SECCIÓN 1 CONSIDERACIONES BÁSICAS EN LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

144 Estudio del paciente con una enfermedad infecciosa

Neeraj K. Surana, Dennis L. Kasper

PERSPECTIVA HISTÓRICA

Los orígenes del campo de las enfermedades infecciosas son humildes. La idea de que las enfermedades contagiosas se debían a un *miasma* ("mal aire") puede ubicarse a mediados del siglo XVI, por lo menos. No fue sino hasta el trabajo de Louis Pasteur y Robert Koch a finales del siglo XIX que hubo evidencia creíble que respaldaba la teoría de gérmenes de la enfermedad; es decir, que los microorganismos son la causa directa de las infecciones. A diferencia de este inicio relativamente lento, en el siglo XX hubo avances notables en el campo de las enfermedades infecciosas y pronto se identificaron los microorganismos etiológicos de muchas enfermedades infecciosas. Además, el descubrimiento de los antibióticos y el advenimiento de las vacunas contra algunas de las infecciones más letales y debilitantes modificaron mucho el panorama de la salud humana. En realidad, en el siglo XX se eliminó la viruela, uno de los grandes azotes en la historia de la humanidad. Estos importantes éxitos llevaron al erudito Aidan Cockburn a escribir en su publicación de 1963 titulada *La evolución y erradicación de las enfermedades infecciosas*: "Parece razonable anticipar que en un tiempo mensurable...todas las infecciones principales habrán desaparecido". El profesor Cockburn no era el único con esta idea. Robert Petersdorf, un reconocido experto en enfermedades infecciosas y anterior editor de este libro, escribió en 1978 que "incluso con mis grandes lealtades personales a las enfermedades infecciosas, no puedo concebir la necesidad de 309 más [graduados en enfermedades infecciosas], a menos que ocupen su tiempo en cultivarse entre sí". Dado el enorme crecimiento en el interés en el microbioma en los últimos cinco años, es posible que la declaración del Dr. Petersdorf haya sido irónicamente clarividente, aunque no podía tener idea de lo que esperaba a la humanidad, con la arremetida de enfermedades infecciosas nuevas, emergentes y reemergentes.

Está claro que incluso con todos los avances del siglo XX, las enfermedades infecciosas todavía representan un problema muy importante para los pacientes y los médicos por igual. Además, durante la segunda mitad del siglo se demostró que varias enfermedades crónicas eran consecuencia directa o indirecta de microbios infecciosos; quizá los ejemplos más notables sean las relaciones de *Helicobacter pylori* con la enfermedad ulcerosa péptica y el carcinoma gástrico, el virus del papiloma humano con el cáncer cervicouterino y los virus de las hepatitis B y C con el cáncer hepático. En realidad, se sabe que ~16% de las neoplasias malignas se relaciona con una causa infecciosa. Además, muchas enfermedades infecciosas emergentes y reemergentes todavía tienen un impacto abrumador en la salud global; el VIH/sida, la gripe pandémica y el síndrome respiratorio agudo grave (SARS, *severe acute respiratory syndrome*) son sólo unos ejemplos. El temor a patógenos que pueden usarse como armas bioterroristas está siempre presente y representa una amenaza enorme a la salud pública. Además, la resistencia antimicrobiana creciente entre los microorganismos con relevancia clínica (p. ej., *Mycobacterium tuberculosis, Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae, Plasmodium* spp. y VIH) significa que la administración de antibióticos, alguna vez considerados una panacea, exige un manejo apropiado. Por todas estas razones, las enfermedades infecciosas todavía tienen efectos desalentadores en pacientes individuales y en la salud pública internacional. Incluso con todos los éxitos del siglo pasado, los médicos deben estar tan conscientes de las enfermedades infecciosas ahora como al principio del siglo XX.

CONSIDERACIONES GLOBALES

Las enfermedades infecciosas se mantienen como la segunda causa principal de muerte en todo el mundo. Si bien la tasa de muertes relacionadas con infecciones disminuyó de manera drástica en los últimos 20 años, las cifras absolutas de tales decesos se han mantenido relativamente constantes, apenas arriba de 12 millones en 2010 (**fig. 144-1*A***). Como se muestra en la **figura 144-1*B***, estas muertes afectan de manera desproporcionada a los países con ingresos bajos e intermedios (**cap. 13e**); en 2010, 23% de todas las muertes en el mundo tuvo que ver con enfermedades infecciosas, con tasas >60% en la mayoría de los países del África subsahariana.

Como las enfermedades infecciosas todavía son una causa importante de mortalidad global, es crucial comprender la epidemiología local de la enfermedad cuando se valora a los pacientes. Las enfermedades como el VIH/sida han diezmado al África subsahariana, los adultos infectados con VIH representan 15 a 26% de la población total en países como Zimbabue, Botsuana y Suazilandia. Además, la tuberculosis resistente a los fármacos no está controlada en países del antiguo bloque de la Unión Soviética, India, China y Sudáfrica. Contar con este tipo de información permite a los médicos elaborar diagnósticos diferenciales y planes terapéuticos apropiados para cada uno de los pacientes. Los programas como el *Global Burden Disease* buscan cuantificar las pérdidas humanas (p. ej., muertes, años de vida ajustados por discapacidad) causadas por enfermedades según la edad, género sexual y país en el transcurso del tiempo. Estos datos no sólo ayudan a informar la política de salud local, nacional e internacional, sino también ayudan a orientar las decisiones médicas locales. Aunque algunas enfermedades (p. ej., gripe pandémica, SARS) parecen circunscribirse a una región geográfica, la facilidad cada vez mayor de realizar viajes breves a cualquier parte del mundo ha despertado la preocupación por su diseminación rápida en todo el mundo. La mayor facilidad de interconexión en todo el planeta tiene consecuencias profundas, no sólo para la economía global, también para la medicina y la propagación de enfermedades infecciosas.

COMPRENSIÓN DE LA MICROBIOTA

Los seres humanos sanos están colonizados con más de 100 billones de bacterias, además de incontables virus, hongos y arqueobacterias; en conjunto, estos microorganismos rebasan 10 a 100 veces a las células humanas (**cap. 86e**). El principal reservorio de estos microbios es el tubo digestivo, pero existen cantidades sustanciales de microbios en los órganos genitales femeninos, la cavidad oral y la rinofaringe. Hay un interés creciente en la piel, incluso los pulmones como sitios en los que la colonización microbiana podría ser muy relevante para la biología y la susceptibilidad a la enfermedad del hospedador. Estos microorganismos comensales proporcionan al hospedador una miríada de beneficios, desde ayudar en el metabolismo hasta conformar el sistema inmunitario. Respecto de las enfermedades infecciosas, casi todas se deben a microorganismos que forman parte de la flora normal (p. ej., *S. aureus, S. pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa*) y relativamente pocas infecciones se deben a microorganismos que son patógenos estrictos (p. ej., *Neisseria gonorrhoeae*, virus de la rabia). No es de sorprender que el conocimiento general de los microbios sea esencial en la valoración de las enfermedades infecciosas. Es probable que los microbios de un individuo tengan un impacto importante en su susceptibilidad a enfermedades infecciosas e incluso en sus respuestas a las vacunas. El conocimiento específico de la flora nativa de cada lugar en específico puede facilitar la interpretación adecuada de los resultados de cultivos, ayudar a la selección del tratamiento antibiótico empírico con base en los microorganismos causales probables e impulsar el uso racional de antibióticos a fin de reducir al mínimo los efectos adversos de estos fármacos en los microbios "útiles" que habitan el cuerpo.

CUÁNDO CONSIDERAR UNA CAUSA INFECCIOSA

Por el título de este capítulo podría parecer que se presupone que el médico sabe cuándo un paciente tiene una enfermedad infecciosa. En realidad, este capítulo sólo puede servir de guía para la valoración de un paciente en quien una enfermedad infecciosa es una posibilidad.

Una vez que se establece el diagnóstico específico, el lector debe consultar los capítulos subsiguientes que abordan con detalle los microorganis-

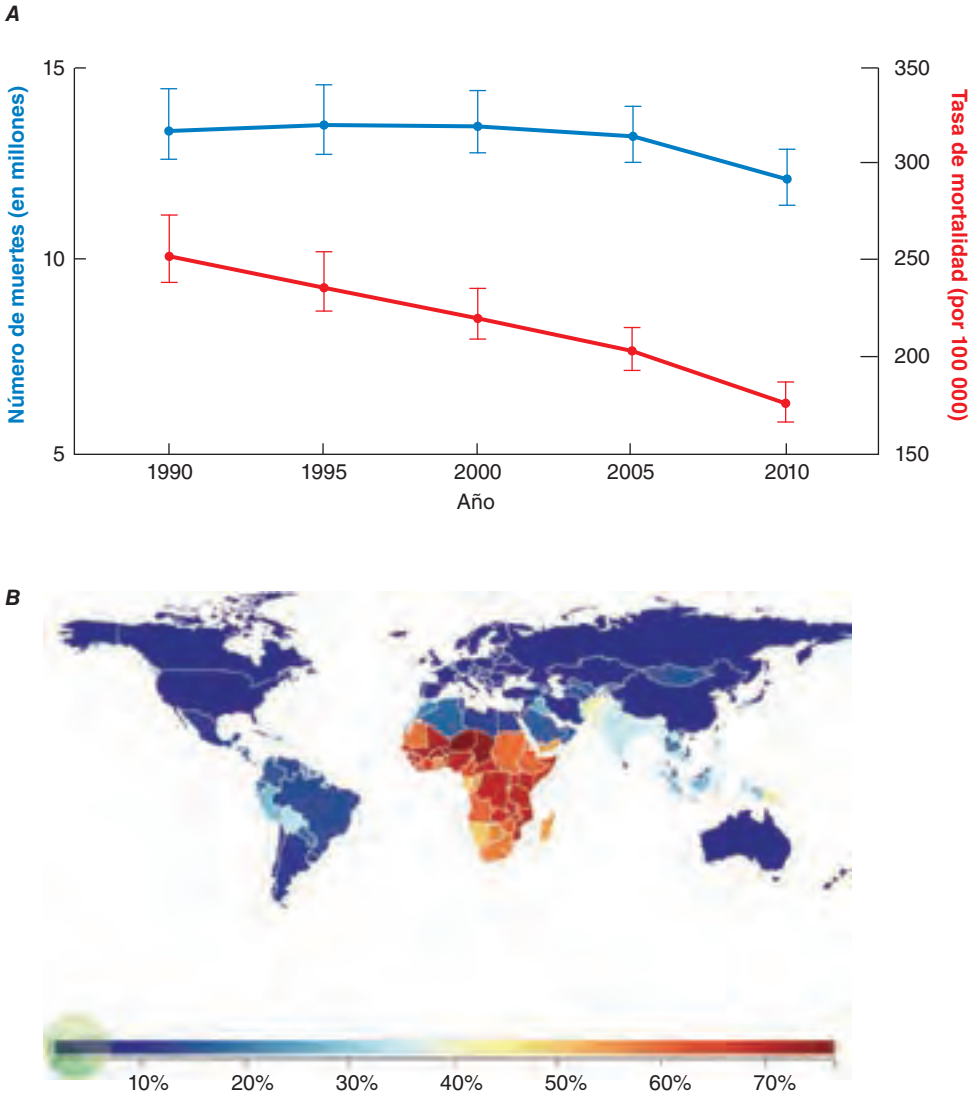


FIGURA 144-1. Magnitud de muertes relacionadas con enfermedades infecciosas en todo el mundo. *A.* La cifra absoluta (***línea azul, eje izquierdo***) y la tasa (***línea roja, eje derecho***) de las muertes relacionadas con enfermedades infecciosas en todo el mundo desde 1990. ***B.*** Un mapa que muestra datos específicos por país de los porcentajes de las muertes totales atribuibles a enfermedades transmisibles, maternas, neonatales y nutricionales en 2010. *(Fuente: Global Burden of Disease Study, Institute for Health Metrics and Evaluation.)*

mos específicos. Lo difícil para el médico es reconocer cuáles pacientes tienen una enfermedad infecciosa y no otro trastorno subyacente. Esta tarea se complica mucho por el hecho de que las infecciones tienen una variedad infinita de cuadros clínicos, desde trastornos agudos que ponen en peligro la vida (p. ej., meningococemia), enfermedades crónicas de gravedad variable (p. ej., enfermedad ulcerosa péptica relacionada con *H. pylori*) o hasta la ausencia de síntomas (p. ej., infección latente por *M. tuberculosis*). Si bien es imposible generalizar acerca de una forma de presentación que abarque todas las infecciones, hay datos comunes en la anamnesis, la exploración física y las pruebas básicas de laboratorio que a menudo sugieren que el paciente tiene una enfermedad infecciosa o debe valorarse con más detalle en busca de una. Este capítulo se centra en estos hallazgos frecuentes y en cómo pueden dirigir la valoración continua del paciente.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Enfermedad infecciosa

Véase también el capítulo 147.

ANAMNESIS

Como en toda la medicina, la anamnesis completa y minuciosa es crucial en la valoración de un paciente con una posible enfermedad infecciosa. La anamnesis es indispensable para elaborar un diagnóstico diferencial enfocado y para guiar la exploración física y las pruebas diagnósticas iniciales. Si bien los detalles de todos los elementos del interrogatorio escapan al alcance de este capítulo, los componentes específicos relevantes para las enfermedades infecciosas exigen atención particular. En general, estos aspectos se centran en dos áreas: 1) antecedentes del paciente que permitan identificar con qué microorganismos pudo haber estado en contacto, y 2) factores específicos que pueden predisponer al desarrollo de una infección.

Interrogatorio sobre la exposición • ***ANTECEDENTES DE INFECCIONES O EXPOSICIÓN A MICROBIOS RESISTENTES A FÁRMACOS*** El conocimiento sobre las infecciones previas de un paciente, con los perfiles de susceptibilidad microbiana relacionados, ayuda a determinar los posibles microorganismos causales. En particular, el saber si un paciente tuvo alguna infección por microorganismos resistentes a medicamentos (p. ej., *S. aureus* resistente a meticilina, especies de *Enterococcus* resistentes a vancomicina, microorganismos entéricos productores de lactamasa β de espectro amplio o carbapenemasa) o si estuvo expuesto a microbios resistentes a fármacos (p. ej., durante una estancia reciente en un hospital, un asilo o institución de cuidados agudos de largo plazo) puede modificar la elección de los antibióticos empíricos. Por ejemplo, en un paciente con septicemia y con antecedente de una infección invasiva con un cultivo de *P. aeruginosa* resistente a múltiples fármacos, el régimen antibiótico empírico debe cubrir esta cepa.

ANTECEDENTES SOCIALES Aunque los antecedentes sociales recopilados por los médicos a menudo se limitan a preguntas sobre el consumo de alcohol y tabaco, cuando son completos pueden ofrecer indicios sobre el diagnóstico. El conocer si el paciente tiene algún comportamiento de alto riesgo (p. ej., comportamientos sexuales inseguros, consumo de drogas IV), practica algún pasatiempo (p. ej., jardinería, con posibilidad de exposición a *Sporothrix schenckii*) o está expuesto en su trabajo (p. ej., mayor riesgo de exposición a *M. tuberculosis* entre los trabajadores de servicios funerarios) puede facilitar el diagnóstico. La importancia de los antecedentes sociales se ejemplifica con un caso de 2009 en el que un investigador de laboratorio murió a causa de una infección por *Yersinia pestis* adquirida durante su trabajo; aunque este paciente había acudido a una clínica ambulatoria y a un servicio de urgencias, los expedientes de ambos sitios no incluían su ocupación, información que podría haber derivado pronto en el tratamiento y las medidas apropiadas para controlar la infección.

HÁBITOS ALIMENTICIOS Como ciertos patógenos se relacionan con hábitos alimenticios específicos, las preguntas sobre la dieta de un paciente pueden aportar información sobre posibles exposiciones. Por ejemplo, las cepas de *Escherichia coli* productoras de toxina shiga y *Toxoplasma gondii* se relacionan con el consumo de carne cruda o poco cocida; *Salmonella typhimurium, Listeria monocytogenes* y *Mycobacterium bovis*, con la leche no pasteurizada; especies de *Leptospira*, parásitos y bacterias entéricas, con agua no purificada, y especies *Vibrio*, norovirus, helmintos y protozoarios, con mariscos crudos.

EXPOSICIONES ANIMALES Como los animales a menudo son vectores importantes de enfermedades infecciosas, debe preguntarse a los pacientes si han estado en contacto con algún animal, incluidas sus propias mascotas, visitas a zoológicos con interacción con animales o encuentros aleatorios (p. ej., infestación de la vivienda por roedores). Por ejemplo, los perros pueden tener garrapatas que transmiten varias infecciones, como la enfermedad de Lyme, fiebre exantemática de las Montañas Rocosas y ehrliquiosis. Los gatos se relacionan con infección por *Bartonella henselae*, los reptiles con infección por *Salmonella*, los roedores con leptospirosis y los conejos con tularemia (cap. 167e).

ANTECEDENTE DE VIAJES Se consideran los viajes internacionales y nacionales. La fiebre en un paciente que regresó poco antes del extranjero amplía mucho el diagnóstico diferencial (cap. 149); incluso un antecedente remoto de un viaje internacional puede explicar la exposición de los pacientes a patógenos como *M. tuberculosis* o *Strongyloides stercoralis*. De igual manera, es posible que los enfermos se expongan en viajes nacionales a patógenos que no se encuentran en su ambiente local y, por tanto, no se consideran de manera habitual en el diagnóstico diferencial. Por ejemplo, un paciente que visitó California o Martha's Vineyard pudo haberse expuesto a *Coccidioides immitis* o *Francisella tularensis*, respectivamente. Además de sólo identificar los sitios que visitó un paciente, el médico necesita averiguar más para conocer los tipos de actividades o comportamientos de la persona durante el viaje (p. ej., los tipos de alimentos y las fuentes del agua consumidos, natación en agua dulce, exposiciones a animales) y si el individuo recibió las inmunizaciones necesarias o tomó los fármacos profilácticos necesarios antes del viaje. Estas exposiciones adicionales, que quizá el paciente no informe si no es que se le pregunta de manera específica, son tan importantes como las exposiciones durante la vida diaria.

Factores específicos del hospedador Como muchas infecciones oportunistas (p. ej., *Pneumocystis jiroveci, Aspergillus* spp. o virus JC) afectan sólo a personas inmunodeprimidas, es crucial conocer el estado inmunitario del paciente. Los defectos en el sistema inmunitario pueden ser consecuencia de una enfermedad subyacente (p. ej., neoplasias malignas, infección por VIH, desnutrición), un fármaco (p. ej., quimioterapia, glucocorticoides, anticuerpos monoclonales contra componentes del sistema inmunitario), alguna forma de tratamiento (p. ej., radiación corporal total, esplenectomía) o alguna inmunodeficiencia primaria. El tipo de infección al que el paciente es proclive varía con el tipo específico de defecto inmunitario (cap. 375e). Además de establecer si el sujeto tiene alguna inmunodepresión por cualquier causa, el médico debe revisar el expediente de inmunizaciones para confirmar que esté protegido contra enfermedades prevenibles con vacunas (cap. 148).

EXPLORACIÓN FÍSICA

Al igual que la anamnesis, la exploración física es parte crucial de la valoración de los pacientes con una enfermedad infecciosa. Algunos elementos de la exploración (p. ej., piel, linfáticos) que a menudo se realizan de manera rutinaria por la prisa creciente de la práctica médica, pueden ayudar a identificar el diagnóstico. Además, las exploraciones periódicas son muy importantes porque puede haber manifestaciones nuevas a medida que la enfermedad evoluciona. La descripción de todos los elementos de una exploración física escapa al alcance de este capítulo, pero los siguientes componentes tienen relevancia particular para las enfermedades infecciosas.

Signos vitales Debido a que el aumento de temperatura a menudo es un rasgo distintivo de la infección, la atención cuidadosa a la temperatura corporal puede ser valiosa en el diagnóstico de una enfermedad infecciosa. La idea de que la temperatura normal del cuerpo humano es de 37°C (98.6°F) data del siglo XIX y al principio se basó en mediciones axilares. La temperatura rectal refleja con más exactitud la temperatura corporal central, es 0.4°C (0.7°F) más alta que la temperatura oral y 0.8°C (1.4°F) mayor que la axilar. Aunque la definición de fiebre varía mucho en la bibliografía médica, la definición más frecuente, que se basa en estudios que definen la fiebre de origen desconocido (cap. 26), usa una temperatura ≥38.3° (101°F). Si bien la fiebre es muy frecuente durante una infección, también aparece en muchas otras enfermedades (cap. 23). Por cada 1°C (1.8°F) de aumento en la temperatura central, la frecuencia cardiaca casi siempre se incrementa en 15 a 20 latidos por min (lpm). El cuadro 144-1 lista las infecciones acompañadas de bradicardia relativa (*signo de Faget*), en las que los pacientes tienen una frecuencia cardiaca menor de lo previsto para su temperatura corporal. Aunque esta disociación entre el pulso y la temperatura no es muy sensible ni específica para establecer el diagnóstico, puede ser útil en instituciones con escasos recursos por su disponibilidad y sencillez.

Linfáticos Existen casi 600 ganglios linfáticos en el cuerpo y las infecciones son una causa importante de linfadenopatía. La exploración física debe incluir valoración de los ganglios linfáticos en múltiples regiones (p. ej., poplítea, inguinal, epitroclear, axilar, múltiples regio-

CUADRO 144-1 Causas de bradicardia relativa

Causas infecciosas	
Microorganismos intracelulares	
Bacterias gramnegativas	*Salmonella typhi*
	Francisella tularensis
	Brucella spp.
	Coxiella burnetii (fiebre Q)
	Leptospira interrogans
	Legionella pneumophila
	Mycoplasma pneumoniae
Microorganismos transmitidos por garrapatas	*Rickettsia* spp.
	Orientia tsutsugamushi (tifo de los arbustos)
	Babesia spp.
Otros	*Corynebacterium diphtheriae*
	Plasmodium spp. (paludismo)
Virus	Virus de la fiebre amarilla
	Virus del dengue
	Fiebres hemorrágicas virales[a]
	Miocarditis viral
Causas no infecciosas	
	Fiebre farmacológica
	Uso de bloqueador β
	Lesiones del sistema nervioso central
	Linfoma maligno
	Fiebre facticia

[a] Sobre todo en la etapa temprana de la infección con virus Marburg o Ébola.

nes cervicales), con registro de su localización, tamaño (normal, <1 cm), presencia o ausencia de hipersensibilidad y consistencia (blando, firme o duro), además de indicar si los ganglios están aglomerados (conectados y confluentes). Hay que señalar que los ganglios epitrocleares palpables siempre son patológicos. De los pacientes con linfadenopatía, 75% tiene hallazgos localizados y 25% restante tiene linfadenopatía generalizada (o sea, en más de una región anatómica). La linfadenopatía localizada en la región de la cabeza y cuello se encuentra en 55% de los pacientes, la linfadenopatía inguinal en 14% y la axilar en 5%. La identificación de linfadenopatía generalizada o localizada ayuda a reducir el diagnóstico diferencial, ya que las diversas infecciones tienen manifestaciones distintas.

Piel El hecho de que muchas infecciones tengan manifestaciones cutáneas confiere una importancia particular a la exploración de la piel durante la valoración del paciente **(caps. 24, 25e, 72 y 156)**. Es importante realizar un examen completo de la piel, con atención a las partes frontal y dorsal. Los exantemas específicos a menudo ayudan a estrechar el diagnóstico diferencial de una infección **(caps. 24 y 25e)**. En muchos casos anecdóticos, los pacientes de la unidad de cuidados intensivos tuvieron "fiebre de origen desconocido" que en realidad se debía a úlceras por decúbito no identificadas. Además, el examen cuidadoso de la piel de la parte distal de las extremidades en busca de hemorragias en astilla, lesiones de Janeway o nódulos de Osler puede aportar evidencia de endocarditis u otras causas de embolia séptica.

Cuerpos extraños Como se mencionó antes, muchas infecciones se deben a elementos de la flora nativa. Por lo general, estas infecciones aparecen cuando estos microbios escapan de su hábitat normal y entran en uno nuevo. Por tanto, el mantenimiento de las barreras epiteliales es uno de los mecanismos protectores más importantes contra la infección. Sin embargo, cuando el paciente está hospitalizado a menudo se rompen estas barreras; por ejemplo, con la colocación de catéteres IV, drenajes quirúrgicos o sondas (como cánula endotraqueal o sonda de Foley) que permiten a los microorganismos llegar a sitios a los que no tendrían acceso en condiciones normales **(cap. 168)**. Por consiguiente, el saber qué catéteres, sondas y drenajes hay instalados ayuda a confirmar cuáles sitios del cuerpo podrían estar infectados.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Las pruebas de laboratorio y los estudios radiográficos han avanzado mucho en las últimas décadas y se han convertido en un componente importante de la valoración de los pacientes. El impresionante aumento en el número de diagnósticos serológicos, pruebas antigénicas y diagnósticos moleculares disponibles ha revolucionado la atención médica. Sin embargo, todas estas pruebas deben considerarse como un complemento de la anamnesis y la exploración física, no un sustituto de ellas. La selección de las pruebas iniciales debe basarse en los hallazgos del interrogatorio y la exploración física. Además, en general las pruebas diagnósticas deben limitarse a los trastornos que sean razonablemente probables y tratables, importantes en términos de salud pública, o capaces de establecer un diagnóstico definitivo que evite la necesidad de otras pruebas.

Recuento de leucocitos El incremento en el recuento de leucocitos a menudo se relaciona con infección, aunque muchas infecciones virales se acompañan de leucopenia. Es importante valorar el recuento diferencial de leucocitos, ya que las distintas clases de microbios se relacionan con diversos tipos de leucocitos. Por ejemplo, las bacterias inducen un aumento de los neutrófilos polimorfonucleares, a menudo con cifras altas de formas poco desarrolladas, como las bandas; los virus se relacionan con un incremento de linfocitos, y ciertos parásitos con aumento de eosinófilos. El **cuadro 144-2** lista las principales causas infecciosas de eosinofilia.

Marcadores inflamatorios La velocidad de eritrosedimentación (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*) y la concentración de proteína C reactiva (CRP, *C-reactive protein*) son indicadores indirecto y directo de la respuesta de fase aguda, respectivamente, que sirven para valorar el nivel general de inflamación. Además, estos marcadores pueden vigilarse de manera periódica para verificar el progreso o resolución de la enfermedad. Hay que señalar que la ESR cambia con relativa lentitud y casi nunca es útil medirla a intervalos menores de una semana. Por lo contrario, las concentraciones de CRP cambian con rapidez y las mediciones diarias pueden ser útiles en el contexto apropiado. Aunque estos marcadores son indicadores sensibles de la inflamación, ninguno es muy específico. Una ESR muy alta (>100 mm/h) tiene un valor predictivo de 90% para alguna enfermedad grave subyacente **(cuadro 144-3)**. La investigación debe continuar para identificar otros marcadores inflamatorios potencialmente útiles (p. ej., procalcitonina, proteína amiloide A sérica), pero su valor clínico exige más validación.

Análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) La valoración del LCR es crucial en pacientes con sospecha de meningitis o encefalitis. Siempre debe registrarse la presión de abertura, y el líquido se envía para recuento celular, tinción de Gram y cultivo, además de cuantificación de glucosa y proteína. Por lo general, para que la tinción de Gram del LCR genere un resultado positivo confiable se necesitan $>10^5$ bacterias/mL; su especificidad se aproxima a 100%. El **cuadro 144-4** lista los perfiles típicos del LCR para varias infecciones. En general, el LCR con pleocitosis linfocítica y baja concentración de glucosa sugiere infección (p. ej., por *Listeria, M. tuberculosis* o un hongo) o un trastorno no infeccioso (p. ej., meningitis neoplásica, sarcoidosis). No se recomiendan las pruebas de antígeno bacteriano en LCR (p. ej., pruebas de aglutinación del látex para *Haemophilus influenzae* tipo b, estreptococo del grupo B, *S. pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*) como análisis de detección, ya que no son más sensibles que la tinción de Gram, aunque estos análisis pueden servir para la identificación presuntiva de los microorganismos detectados con la tinción de Gram. Por lo contrario, otras pruebas antigénicas (p. ej., para criptococos) y algunas pruebas serológicas en LCR (p. ej., para *Treponema pallidum, Coccidioides*) son muy sensibles y útiles en algunos pacientes. Además, cada vez se usa más la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) del LCR para el diagnóstico de infecciones bacterianas (p. ej., *N. meningitidis, S. pneumoniae*, micobacterias) y virales (p. ej., virus herpes simple, enterovirus). Aunque estas pruebas moleculares permiten el diagnóstico rápido con sensibilidad y especificidad altas, muchas veces no permiten conocer los perfiles de resistencia antimicrobiana.

Cultivos Las bases del diagnóstico de enfermedades infecciosas incluyen el cultivo del tejido (p. ej., piezas quirúrgicas) o de líquidos infectados (p. ej., sangre, orina, esputo, pus de una herida). Las muestras pueden enviarse para cultivo de bacterias (aerobias o anaerobias), hongos o virus. Lo ideal es que las muestras se obtengan antes de administrar un antibiótico; cuando esto no es posible, es muy importante el examen microscópico de la muestra (p. ej., preparaciones con tinción de Gram o tratadas con hidróxido de potasio [KOH]). El cultivo de microorganismos permite identificar el agente etiológico, determinar el perfil de susceptibilidad y, cuando existe preocupación acerca de un brote, tipo de cepa. Aunque los cultivos tienen una utilidad extrema en la valoración de los pacientes, a veces es difícil decidir si los resultados del cultivo tienen relevancia clínica o se deben a contaminación (p. ej., una especie de estafilococo no *aureus* y no *lugdunensis* que crece en un hemocultivo), y es necesario conocer el estado inmunitario del paciente, sus antecedentes de exposición y la microflora. En algunos casos son útiles los cultivos en serie para demostrar que el microorganismo se ha eliminado.

Pruebas de patógenos específicos Hay muchas pruebas (p. ej., serológicas, pruebas antigénicas, PCR) disponibles en el mercado y muchos hospitales cuentan ya con algunas de ellas para acelerar los resultados, lo que mejora la atención al paciente. Se refiere al lector a los capítulos relevantes sobre los patógenos de interés para conocer los detalles específicos. Algunas de estas pruebas (p. ej., PCR universales) identifican microorganismos que por ahora son imposibles de cultivar y tienen relaciones poco claras con la enfermedad, lo que complica el diagnóstico. A medida que se generalice el uso de estas pruebas y avance el trabajo del *Human Microbiome Project*, es probable que se vuelva más evidente la relevancia para la salud humana de algunas de estas bacterias que antes no se identificaban.

Radiología Las imágenes son un complemento importante de la exploración física, permiten valorar linfadenopatía en regiones no accesibles con maniobras externas (p. ej., mediastino, regiones intraabdominales), valorar órganos internos en busca de evidencia de infección y obtener muestras percutáneas en espacios profundos. Es mejor elegir la moda-

CUADRO 144-2 Principales causas infecciosas de eosinofilia[a]

Órgano afectado	Microorganismo	Exposición	Distribución geográfica	Grado de eosinofilia[b]
Sistema nervioso central	*Angiostrongylus*	Pescado crudo	Asia	Leve
	Gnathostoma	Aves y pescado crudos	Asia	Moderada a extrema
Ojos	*Loa loa*	Picadura de insecto	África	Moderada (expatriados), leve (pacientes en zonas endémicas)
	Onchocerca	Picadura de insecto	África	Moderada (expatriados), leve (pacientes en zonas endémicas)
Pulmones	*Chlamydia trachomatis*	Transmisión sexual	Mundial	Leve
	Strongyloides	Tierra	Tropical	Moderado (aguda), leve (crónica)
	Toxocara canis/T. cati	Perros, tierra	Mundial	Moderado a extremo
	Paragonimus	Cangrejo y cangrejo de río	Asia	Moderado (aguda), leve (crónica)
	Coccidioides immitis	Tierra	Sureste de Estados Unidos	Leve (aguda), extremo (diseminada)
	Brugia malayi	Picadura de insecto	Asia	Leve a moderada
	Pneumocystis jiroveci	Aire	Mundial	Leve
Hígado	*Schistosoma japonicum*	Natación en agua dulce	Asia	Moderado (aguda), leve (crónica)
	Schistosoma mansoni	Natación en agua dulce	África, Medio Oriente, Latinoamérica	Moderado (aguda), leve (crónica)
	Fasciola	Berros	Mundial	Moderado
	Clonorchis	Pescado crudo	Asia	Leve a moderado
	Opisthorchis	Pescado crudo	Asia	Leve a moderado
Intestinos	*Ascaris*[d]	Frutas y verduras crudas, agua contaminada	Mundial	Leve a moderado
	Anquilostoma	Tierra	Mundial	Leve a moderado
	Trichuris	Frutas y verduras crudas, agua contaminada	Tropical	Leve
	Cystisospora belli	Agua y alimentos contaminados	Mundial	Leve
	Dientamoeba fragilis	Desconocida, diseminación por vía fecal-oral	Mundial	Leve
	Capillaria	Pescado crudo	Asia	Extremo
	Heterophyes	Pescado crudo	Asia, Medio Oriente	Leve
	Anisakis	Pescado crudo	Mundial	Leve
	Baylisascaris procyonis[e]	Tierra	Norteamérica	Moderado a extremo
	Hymenolepis nana	Agua contaminada, tierra	Mundial	Leve
Vejiga	*Schistosoma haematobium*	Natación en agua dulce	África, Medio Oriente	Moderado (aguda), leve (crónica)
Músculo	*Trichinella*	Carne de cerdo	Mundial	Moderado a extremo
Linfáticos	*Wuchereria bancrofti*[d]	Picadura de insecto	Tropical	Moderado a extremo[f]
	Bartonella henselae	Gatos	Mundial	Leve
Otros	Recuperación de infecciones bacterianas o virales	—	—	Leve
	VIH	Líquidos corporales contaminados	Mundial	Leve
	Cryptococcus neoformans	Tierra	Mundial	Moderada a extrema (diseminada)

[a] Existen muchas causas no infecciosas de eosinofilia, como la enfermedad atópica, síndrome DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) (reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos y anemia perniciosa, que pueden causar eosinofilia moderada; y neoplasias malignas, síndrome de Churg-Strauss y síndromes hiper-IgE, que pueden causar eosinofilia moderada a extrema. [b] Leve, 500-1 500 células/μL; moderado, 1 500-5 000 células/μL; extremo, >5 000 células/μL. [c] También puede afectar el hígado y los ojos. [d] También puede afectar los ojos y el sistema nervioso central. [f] Las cifras casi siempre son más altas en infecciones pulmonares.

lidad de imagen (CT, MRI, ecografía, medicina nuclear, uso de contraste) en consulta con un radiólogo para asegurar que los resultados resuelvan las preocupaciones específicas del médico.

TRATAMIENTO

Los médicos deben encontrar el equilibrio entre la necesidad del tratamiento antibiótico empírico y las condiciones clínicas del paciente. Cuando es factible, es mejor obtener muestras relevantes (p. ej., sangre, LCR, tejido, exudado purulento) para su cultivo antes de administrar antibióticos, ya que estos fármacos con frecuencia dificultan más el diagnóstico subsiguiente. Aunque una máxima general para el tratamiento antibiótico es administrar un régimen con el espectro más estrecho posible **(cap. 170)**, los regímenes empíricos deben ser un poco más amplios, ya que todavía no se tiene un diagnóstico específico. El **cuadro 144-5** lista los regímenes antibióticos empíricos para los cuadros infecciosos frecuentes. Debe hacerse la reducción apropiada de estos regímenes una vez que se establezca un diagnóstico específico. Además de los antibióticos, a veces hay sitio para medidas complementarias, como la inmunoglobulina G intravenosa (IVIG) combinada de adultos sanos o globulina hiperinmune preparada de individuos con títulos altos de anticuerpos específicos contra patógenos determinados (p. ej., citomegalovirus, virus de hepatitis B, virus de la rabia, virus de variolovacuna, *Clostridium tetani*, virus varicela zóster, toxina de *Clostridium botulinum*). Aunque hay pocos datos que demuestren su eficacia, la IVIG se usa a menudo para pacientes con sospecha de síndrome de choque tóxico estafilocócico o estreptocócico.

CUADRO 144-3 Causas de un aumento extremo de la velocidad de eritrosedimentación (>100 mm/h)

Categoría etiológica (% de casos)	Causas específicas
Enfermedades infecciosas (35-40)	Endocarditis bacteriana subaguda
	Abscesos
	Osteomielitis
	Tuberculosis
	Infección urinaria
Enfermedades inflamatorias (15-20)	Arteritis de células gigantes
	Artritis reumatoide
	Lupus eritematoso sistémico
Neoplasias malignas (15-20)	Mieloma múltiple
	Leucemias
	Linfomas
	Carcinomas
Otras (20-35)	Reacciones de hipersensibilidad a fármacos (fiebre farmacológica)
	Lesión hística isquémica/ traumatismo
	Nefropatías

CONTROL DE LA INFECCIÓN

Cuando se valora a un paciente con sospecha de una enfermedad infecciosa, el médico debe pensar qué métodos de control se necesitan para impedir la transmisión de cualquier posible infección a otras personas. En 2007, los *Centers for Disease Control and Prevention* de Estados Unidos publicó guías para las precauciones de aislamiento, descargables en www.cdc.gov/hicpac/2007isolationPrecautions.html. Las personas expuestas a ciertos patógenos (p. ej., *N. meningitidis*, VIH, *Bacillus anthracis*) deben recibir profilaxia posterior a la exposición para prevenir la enfermedad. (Véanse los capítulos relevantes para conocer los detalles sobre patógenos específicos.)

CUÁNDO CONSULTAR A UN ESPECIALISTA EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS

En ocasiones, los médicos de atención primaria necesitan ayuda para la atención del paciente, ya sea para el diagnóstico o el tratamiento. Muchos estudios han demostrado que la consulta con un especialista en enfermedades infecciosas se relaciona con desenlaces positivos en diversas enfermedades. Por ejemplo, en un estudio de cohorte prospectivo en pacientes con bacteriemia por *S. aureus*, la consulta con el infectólogo tuvo una relación independiente con una disminución de 56% en la mortalidad a 28 días. Además, estos especialistas proporcionan otros servicios (p. ej., control de la infección, gestión de antimicrobianos, control del tratamiento antibiótico ambulatorio, programas de exposición laboral) que aportan beneficios comprobados a los pacientes. Siempre que tal asistencia sea conveniente para el paciente con una posible infección, el médico general debe optar por la consulta con el infectólogo. Las situaciones específicas que obligan a una consulta son: 1) cuadros clínicos con una supuesta infección de diagnóstico difícil; 2) personas que no responden al tratamiento como se esperaba; 3) pacientes con antecedentes médicos complicados (p. ej., receptores de trasplante de órgano, individuos con inmunodepresión por trastornos autoinmunitarios o inflamatorios), y 4) pacientes con enfermedades "exóticas" (es decir, las que no son típicas de la región).

PERSPECTIVA

El estudio de las enfermedades infecciosas en realidad es el estudio de las interacciones entre el hospedador y las bacterias, y representa la evolución de ambos, una lucha interminable en la que los microbios han sido más "creativos" y adaptables. Debido a que casi la cuarta parte de las muertes en el mundo todavía tiene que ver con enfermedades infecciosas, está claro que la guerra contra éstas no se ha ganado. Por ejemplo, todavía no se tiene una cura para la infección por VIH; sólo se han hecho mejoras marginales en los métodos de detección y tratamiento de la tuberculosis después de más de 50 años de investigación; continúa el surgimiento de nuevas enfermedades infecciosas (gripe pandémica, fiebres hemorrágicas virales), y se mantiene la amenaza del bioterrorismo. Los capítulos siguientes de la Parte 8 detallan el estado actual del conocimiento médico sobre las enfermedades infecciosas, tanto con base en síndromes como respecto de microbios específicos. En esencia, todos estos capítulos llevan un mensaje similar: a pesar de los muchos avances en el diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades infecciosas, se necesita mucho trabajo e investigación antes de poder declarar que "todas las infecciones principales han desaparecido". En realidad, este objetivo nunca se alcanzará, debido a la rápida adaptabilidad de los microorganismos.

CUADRO 144-4 Perfiles típicos de LCR en la meningitis y encefalitis[a]

	Normal	Meningitis bacteriana	Meningitis viral	Meningitis micótica[b]	Meningitis parasitaria	Meningitis tuberculosa	Encefalitis
Recuento de WBC (por µL)	<5	>1 000	25-500	40-600	150-2 000	25-100	50-500
Diferencial de WBC	60-70% linfocitos, ≤30% monocitos/macrófagos	↑↑ PMN (≥80%)	Predominio de linfocitos[c]	Linfocitos o PMN, según el organismo específico	↑↑eosinófilos (≥50%)[d]	Predominio de linfocitos[c]	Predominio de linfocitos[c]
Tinción de Gram	Negativo	Positiva (en >60% de los casos)	Negativa	Rara vez positiva	Negativa	A veces positiva[e]	Negativa
Glucosa (mg/100 mL)	40-85	<40	Normal	↓ a normal	Normal	<50 en 75% de los casos	Normal
Proteína (mg/100 mL)	15-45	>100	20-80	150-300	50-200	100-200	50-100
Presión de abertura (mmH_2O)	50-180	>300	100-350	160-340	Normal	150-280	Normal a ↑
Causas comunes	–	*Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis*	Enterovirus	*Candida, Cryptococcus* y *Aspergillus* spp.	*Angiostrongylus cantonensis, Gnathostoma spinigerum, Baylisascaris procyonis*	*Mycobacterium tuberculosis*	Virus herpes, enterovirus, virus de gripe, virus de rabia

[a] Los números indican los resultados típicos, pero los resultados reales pueden variar. [b] Las características del líquido cefalorraquídeo dependen mucho del microorganismo específico. [c] Es probable que predominen los neutrófilos en la etapa temprana de la enfermedad. [d] Los pacientes casi siempre tienen también eosinofilia marcada. [e] La sensibilidad aumenta con el examen de un frotis del coágulo de proteína (película) y el uso de tinciones acidorresistentes.

Abreviaturas: PMN, neutrófilos polimorfonucleares; WBC, leucocitos.

CUADRO 144-5 Antibioticoterapia empírica inicial para cuadros infecciosos comunes[a]

Síndrome clínico	Causas frecuentes	Antibiótico(s)	Comentarios	Véanse capítulos
Choque séptico	*Staphylococcus aureus, Streptococcus pneumoniae*, bacilos entéricos gramnegativos	Vancomicina, 15 mg/kg c/12 h;[b] ***más*** Un lactámico β de amplio espectro contra pseudomonas (piperacilina-tazobactam, 4.5 g c/6 h); imipenem, 1 g c/8 h; meropenem, 1 g c/8 h, o cefepima, 1-2 g c/12 h)	—	**325**
Meningitis	*S. pneumoniae, Neisseria meningitidis*	Vancomicina, 15 mg/kg c/12 h;[b] ***más*** Ceftriaxona, 2 g c/12 h	Debe agregarse dexametasona (0.15 mg/kg IV c/6 h por 2-4 d) a pacientes con sospecha o certeza de meningitis neumocócica, la 1ª dosis se administra 10-20 min antes de la primera dosis de antibiótico	**164** y capítulos de patógenos específicos
Absceso en el SNC	*Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp., anaerobios, bacilos gramnegativos	Vancomicina, 15 mg/kg c/12 h;[b] ***más*** Ceftriaxona, 2 g c/12 h; ***más*** Metronidazol, 500 mg c/8 h	—	**164**
Endocarditis	*S. aureus, Streptococcus* spp., estafilococos coagulasa-negativos	Vancomicina, 15 mg/kg c/12 h;[b] ***más*** Ceftriaxona, 2 g c/12 h	—	**155**
Neumonía			Si se considera MRSA, agregar vancomicina (15 mg/kg c/12 h[b]) o linezolida (600 mg c/12 h); no debe usarse daptomicina en pacientes con neumonía	**153** y capítulos de patógenos específicos
Extrahospitalaria, ambulatoria	*S. pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Haemophilus influenzae, Chlamydia pneumoniae*	Azitromicina, 500 mg VO × 1, luego 250 mg VO c/24 h × 4 días		
Internado, no en la ICU	Los anteriores más *Legionella* spp.	Una fluoroquinolona respiratoria (moxifloxacina, 400 mg IV/VO c/día; gemifloxacina, 320 mg VO c/día, o levofloxacina, 750 mg IV/VO c/día): ***o*** Un lactámico β (cefotaxima, ceftriaxona o ampicilina-sulbactam) *más* azitromicina		
Internado, ICU	Los anteriores más *S. aureus*	Un lactámico β, ***más*** Azitromicina *o* una fluoroquinolona respiratoria		
Neumonía hospitalaria[d]	*S. pneumoniae, H. influenzae, S. aureus*, bacilos gramnegativos (p. ej., *Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter* spp.)	Un lactámico β contra pseudomonas (cefepima, 1-2 g c/8-12 h; ceftazidima, 2 g c/8 h; imipenem, 1 g c/8 h; meropenem, 1 g c/8 h, o piperacilina-tazobactam, 4-5 g c/6 h); ***más*** Una fluoroquinolona contra pseudomonas (levofloxacina o ciprofloxacina, 400 mg c/8 h) *o* un aminoglucósido (amikacina, 20 mg/kg c/24 h; gentamicina, 7 mg/kg c/24 h,[e] o tobramicina, 7 mg/kg c/24 h[e])		
Infección intraabdominal complicada			Si se considera MRSA, agregar vancomicina, 15 mg/kg c/12 h[b])	**159**, **201**, y capítulos de patógenos específicos
Gravedad leve a moderada	Anaerobios (*Bacteroides* spp., *Clostridium* spp.), bacilos gramnegativos (*Escherichia coli*), *Streptococcus* spp.	Cefoxitina, 2 g c/6 h; ***o*** Una combinación de metronidazol (500 mg c/8-12 h) *más* cefazolina (1-2 g c/8 h) *o* cefuroxima (1.5 g c/8 h) *o* ceftriaxona (1-2 g c/12-24 h) *o* cefotaxima (1-2 g c/6-8 h)		
Paciente de alto riesgo con enfermedad muy grave	Iguales al anterior	Un carbapenémico (imipenem, 1 g c/8 h; meropenem, 1 g c/8 h); doripenem, 500 mg c/8 h); ***o*** Piperacilina-tazobactam, 3.375 g c/6 h;[f] ***o*** Una combinación de metronidazol (500 mg c/8-12 h) *más* una cefalosporina contra pseudomonas (cefepima, 2 g c/8-12 h; ceftazidima, 2 g c/8 h) *o* una fluoroquinolona contra pseudomonas (ciprofloxacina, 400 mg c/12 h; levofloxacina, 750 mg c/24 h)		

(*Continúa*)

CUADRO 144-5 Antibioticoterapia empírica inicial para cuadros infecciosos comunes[a] (*Continuación*)

Síndrome clínico	Causas frecuentes	Antibiótico(s)	Comentarios	Véanse capítulos
Infección de piel y tejidos blandos	*S. aureus, Streptococcus pyogenes*	Dicloxacilina, 250-500 mg VO c/6 h; ***o*** Cefalexina, 250-500 mg VO c/6 h; ***o*** Clindamicina, 300-450 mg VO c/8 h; ***o*** Nafcilina/oxacilina, 1-2 g c/4 h	Si se considera MRSA, pueden usarse clindamicina, vancomicina (15 mg/kg c/12 h[b]), linezolida (600 mg IV/VO c/12 h) o TMP-SMX (1-2 tabletas de potencia doble VO c/12 h[g])	**156** y capítulos de patógenos específicos

[a] Este cuadro se refiere a adultos inmunocompetentes con función hepática y renal normal. Todas las dosis listadas son para administración parenteral, a menos que se indique lo contrario. Los perfiles locales de susceptibilidad antimicrobiana influyen en la elección del antibiótico. El tratamiento debe ajustarse una vez que se conozcan el agente etiológico y su susceptibilidad específica. [b] La concentración mínima de vancomicina debe ser 15-20 µg/mL. [c] La concentración mínima de amikacina debe ser <4 µg/mL. [d] En pacientes con inicio tardío (o sea, después de ≥5 días de hospitalización) o con factores de riesgo para microorganismos resistentes a múltiples fármacos. [e] La concentración mínima de gentamicina y tobramicina debe ser <1 µg/ml. [f] Si se considera la posibilidad de *P. aeruginosa*, la dosis puede aumentarse a 3.375 g IV c/4 h o 4.5 g IV c/6 h. [g] Los datos sobre la eficacia de TMP-SMX en infecciones de piel y tejidos blandos son escasos.

Abreviaturas: SNC, sistema nervioso central; ICU, unidad de cuidados intensivos; MRSA, *S. aureus* resistente a meticilina; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

145e Mecanismos moleculares de la patogenia bacteriana

Gerald B. Pier

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Durante los cuatro últimos decenios, los estudios moleculares sobre la patogenia microbiana han arrojado una cantidad considerable de información acerca de las diferentes moléculas, tanto microbianas como del hospedador, que contribuyen a los procesos de la infección y la enfermedad. Estos procesos se pueden clasificar en varias etapas: encuentro del microorganismo con el hospedador e incursión; multiplicación microbiana tras su ingreso; estrategias para evitar las defensas innatas del hospedador; invasión y tropismo hísticos; lesión de los tejidos y transmisión a nuevos hospedadores. La *virulencia* es la capacidad mensurable que tiene un organismo para provocar la enfermedad y depende de los factores patógenos elaborados por los microbios. Estos factores favorecen la *colonización* (simple presencia de microorganismos potencialmente patógenos sobre o dentro de un hospedador), la *infección* (unión y crecimiento de los patógenos y limitación de las defensas del hospedador) y la *enfermedad* (que a menudo, aunque no siempre, refleja las actividades de las toxinas o los metabolitos tóxicos secretados). Además, la reacción inflamatoria del hospedador a la infección contribuye de modo notable a la aparición de la enfermedad y de sus signos y síntomas. El reciente interés sobre la participación de la microbiota y su *microbioma* asociado (la colección de genomas microbianos que residen en un organismo mamífero) en la fisiología, susceptibilidad y respuesta ante las infecciones y en el desarrollo del sistema inmunitario ha tenido un enorme impacto en la comprensión de la interacción entre hospedador y patógeno

146 Genómica y la enfermedad infecciosa

Roby P. Bhattacharyya, Yonathan H. Grad, Deborah T. Hung

Tal como la microscopia abrió el mundo de la microbiología al proporcionar una herramienta con la cual visualizar los microorganismos, los avances tecnológicos en la genómica proporcionan a los microbiólogos nuevos métodos poderosos con los cuales caracterizar el mapa genético de todos los microbios con una resolución sin precedentes, lo que aclara sus interacciones complejas y dinámicas entre sí, con el ambiente y con la salud humana. El campo de la genómica en la enfermedad infecciosa abarca una vasta frontera de investigación activa que tiene la capacidad para transformar la práctica clínica en relación con las enfermedades infecciosas. Aunque desde hace mucho la genética participa en la elucidación del proceso de la infección y el tratamiento de las enfermedades infecciosas clínicas, la posibilidad de ampliar el pensamiento y las estrategias más allá del estudio de genes individuales para examinar la secuencia, estructura y función de genomas completos abre nuevas posibilidades para la investigación y oportunidades para cambiar la práctica clínica. A partir del desarrollo de diagnósticos con sensibilidad, especificidad y velocidad sin precedentes que permiten diseñar nuevas intervenciones de salud pública, las innovaciones genómicas técnicas y estadísticas están modificando el conocimiento que se tenía sobre la influencia del mundo microbiano en la salud humana, y se cuenta con nuevas herramientas para combatir la infección. Este capítulo explora la aplicación de los métodos genómicos a los patógenos microbianos y las infecciones que causan **(cuadro 146-1)**. Se revisan las innovaciones que impulsan el desarrollo de estrategias diagnósticas y el descubrimiento de nuevos patógenos; aporta información sobre nuevos tratamientos y paradigmas, y proporciona métodos para la epidemiología de las enfermedades infecciosas y el estudio de la evolución de los patógenos que permiten desarrollar medidas para el control de infecciones, respuestas de salud pública a los brotes y generar vacunas. Se presentan ejemplos de la práctica actual y de la bibliografía científica reciente como señales que indican las formas en que la genómica de los patógenos puede influir en las enfermedades infecciosas en el corto y el largo plazos. El **cuadro 146-2** presenta definiciones de diversos términos importantes usados en la genómica.

DIAGNÓSTICOS MICROBIANOS

Los objetivos básicos del laboratorio de microbiología clínica son establecer la presencia de un patógeno en una muestra clínica, identificar al patógeno y cuando es posible, aportar más información que ayude a guiar la conducta clínica, incluso el pronóstico, como los perfiles de susceptibilidad antimicrobiana o la presencia de factores de virulencia. Hasta ahora, los laboratorios de microbiología clínica han alcanzado estos objetivos con métodos fenotípicos mediante pruebas basadas en el crecimiento y análisis bioquímicos. Por ejemplo, las bacterias se agrupan de manera algorítmica en especies con base en su apariencia microscópica característica, requerimientos nutricionales para crecer y su capacidad para catalizar ciertas reacciones. En la mayoría de los casos, la susceptibilidad antibiótica se identifica mediante la valoración del crecimiento en presencia de antibiótico.

Con la revolución de la secuenciación que allana el camino al acceso fácil de los genomas completos de los patógenos **(fig. 146-1)**, ahora es posible aclarar de manera más sistemática la base genómica de estos fenotipos observables. En comparación con los métodos diagnósticos usuales basados en el crecimiento que predominan en el laboratorio de microbio-

CUADRO 146-1 Aplicaciones clínicas actuales de la genómica en las enfermedades infecciosas

Aplicación	Tecnología	Notas/ejemplos
Identificación de organismo		
Detección viral	PCR	Identificación de VIH; HBV, HCV, virus respiratorios incluidos el de gripe y otros para diagnóstico y respuesta al tratamiento
Detección de TB	PCR	Amplificación del gen *rpoB* para identificación específica de *Mycobacterium tuberculosis*
Detección bacteriana	PCR, NAAT	Identificación de *Chlamydia, Neisseria gonorrhoeae, Clostridium difficile, Ehrlichia, Anaplasma* y otros
Detección bacteriana	PCR de gen ribosómico 16S	Enfoque en regiones muy conservadas del gen rRNA 16S para la identificación de infecciones bacterianas sospechadas no diagnosticadas por métodos convencionales
Descubrimiento de patógeno		
Patógenos bacterianos	Secuenciación, ensamble metagenómico	Secuenciación "generalizada" sin sesgos de ácido nucleico aislado de muestras del paciente para identificar patógenos relacionados; prueba de concepto; nueva especie de *Bradyrhizobium* relacionada con colitis en cordón; *Escherichia coli* O104:H4 del brote de diarrea de 2011 en Alemania; sólo uso experimental por ahora
Patógenos virales	Micromatrices, secuenciación	La hibridación de muestras clínicas con micromatrices de virus diversos con filogenia conocida permitió identificar el coronavirus del SARS y otros. La secuenciación directa permitió identificar el virus del Nilo occidental y el coronavirus MERS, entre otros. Se usa sobre todo en investigación
Resistencia a antibióticos		
Detección de MRSA	PCR	Detección del gen *mecA*, causa genotípica de la resistencia a la meticilina en *Staphylococcus aureus*
Detección de VRE	PCR	Detección de los genes *vanA* o *vanB*, las principales genotípicas de resistencia a la vancomicina de *Enterococcus*
Detección de MDR-TB	PCR, NAAT	Detección de polimorfismos en el gen *rpoB* de *M. tuberculosis*, que causa 95% de la resistencia a la rifampicina. Otras sondas disponibles para los genes *inhA* y *katG* pueden detectar hasta 85% de los casos de resistencia a isoniazida
Detección de carbapenemasa	PCR	Detección de genes que codifican una de dos enzimas, NDM-1 o KPC, que hidrolizan carbapenémicos; por ahora el uso en Estados Unidos se limita a CDC
Detección de resistencia de VIH	Secuenciación dirigida	Secuenciación dirigida de genes específicos con mutaciones conocidas que confieren resistencia; ahora es el estándar de atención antes de comenzar el tratamiento en Estados Unidos y Europa
Epidemiología		
Rastreo de brotes y epidemias	Secuenciación	Aplicación al rastreo de brotes y epidemias a escala local e internacional, como la diseminación de *Klebsiella* productora de carbapenemasa, *S. aureus, M. tuberculosis, E. coli, Vibrio cholerae* y virus de la gripe
Evolución y diseminación de patógenos	Secuenciación	Recolección de las secuencias de patógenos para aclarar la diseminación del patógeno, sus factores de virulencia y determinantes de resistencia antibiótica

Abreviaturas: CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*; HBV, virus de hepatitis B; HCV, virus de hepatitis C; MDR, resistente a múltiples fármacos; MERS, síndrome respiratorio de Medio Oriente; MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; NAAT, prueba de amplificación de ácido nucleico; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; SARS, síndrome respiratorio agudo grave; TB, tuberculosis; VRE, enterococos resistentes a vancomicina.

CUADRO 146-2 Glosario de algunos términos en genómica

Término	Definición
Contig	Una secuencia de DNA que representa un fragmento continuo de un genoma, ensamblado a partir de secuencias superpuestas; relevante para el ensamble nuevo de datos de secuencia que no se ajustan a genomas obtenidos antes
Genoma	El conjunto completo de material genético heredable dentro de un organismo
Transferencia génica horizontal	La transferencia de genes entre organismos por mecanismos distintos a la descendencia clonal, como a través de transformación, conjugación o transducción
Metagenómica	Análisis de material genético de múltiples especies directamente de muestras primarias sin que se requieran pasos de cultivo previos
Micromatriz	Una colección de oligonucleótidos de DNA ("oligos") dispuestos espacialmente en una superficie sólida y usados para detectar o cuantificar secuencias en una muestra de interés que sean complementarias (y por tanto se unan) a uno o más de los oligos dispuestos
Elemento genético móvil	Elementos de DNA que pueden desplazarse dentro del genoma y pueden transferirse entre genomas mediante la transferencia génica horizontal (p. ej., plásmidos, bacteriófagos y transposones)
Tipificación de secuencia de *loci* múltiples	Una metodología para tipificar organismos con base en fragmentos de secuencia de DNA de un conjunto predeterminado de genes
Secuenciación de siguiente generación	Secuenciación de alto rendimiento que usa un proceso de secuenciación en paralelo que produce millones de secuencias al mismo tiempo, muy superior a la capacidad de los métodos previos con terminación con pigmento
Prueba de amplificación de ácido nucleico (NAAT)	Análisis bioquímico que busca la presencia de una cadena particular de ácidos nucleicos mediante amplificación por uno de varios métodos, incluidas reacciones en cadena de polimerasa y de ligasa
Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	Un subtipo de NAAT usado para amplificar una región específica de DNA con cebadores de oligonucleótidos específicos y una DNA polimerasa
Transcriptoma	El catálogo del conjunto completo de transcritos de RNA mensajero (mRNA) de una célula u organismo que casi siempre se miden mediante micromatrices o secuenciación de siguiente generación del DNA complementario (cDNA) a través de un proceso llamado RNA-Seq
Secuenciación de genoma completo	Proceso que determina la secuencia completa de DNA del genoma de un organismo; se ha facilitado mucho con la tecnología de secuenciación de siguiente generación

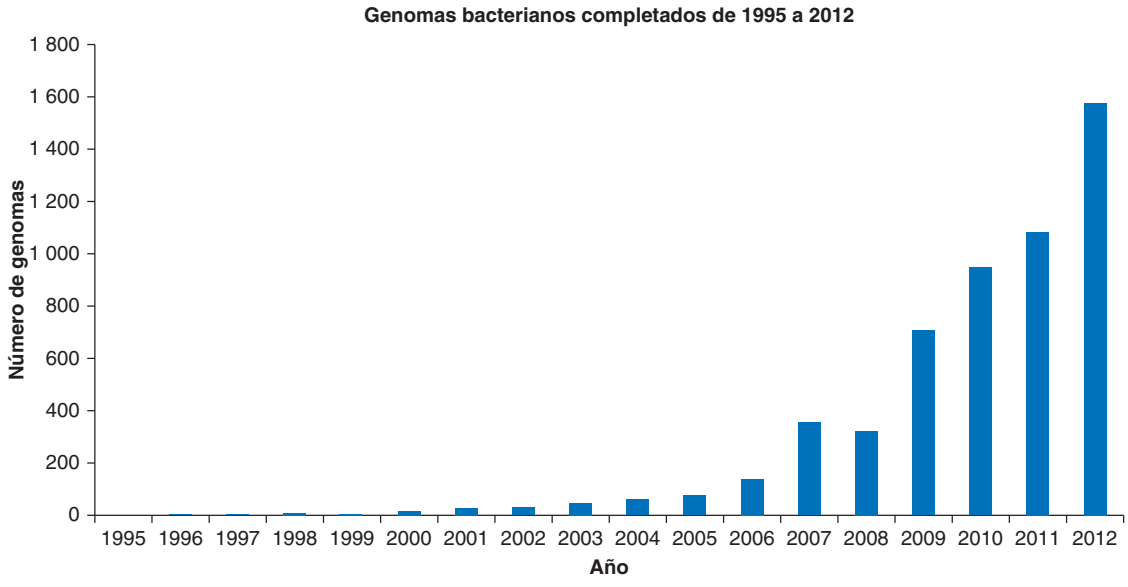


FIGURA 146-1. Secuencias de genoma bacteriano completadas por año hasta 2012. *(Datos reunidos a partir de www.genomesonline.org.)*

logía clínica, el diagnóstico basado en el ácido nucleico promete mayor velocidad, sensibilidad, especificidad y amplitud de información. Ya comenzaron las adaptaciones en los laboratorios clínicos y de investigación para establecer tecnologías genómicas que cumplan esta promesa.

LIMITACIONES HISTÓRICAS Y PROGRESO MEDIANTE TÉCNICAS GENÉTICAS

La revolución diagnóstica molecular en el laboratorio de microbiología clínica ya comenzó, resultado de la necesidad en un esfuerzo por identificar a los microbios resistentes a los métodos de cultivo habituales. Hasta ahora, el diagnóstico de muchos patógenos llamados imposibles de cultivar depende sobre todo de análisis serológicos y detección de antígenos. Sin embargo, estos métodos sólo proporcionan información clínica limitada porque su sensibilidad y especificidad no son óptimas, además de los largos retrasos que reducen su utilidad para el tratamiento del paciente en tiempo real. Las nuevas pruebas para detectar patógenos basadas en el contenido del ácido nucleico ya ofrecen mejorías en los pocos casos en los que se han aplicado hasta ahora.

A diferencia de la detección directa del patógeno, el diagnóstico serológico (medición de la respuesta del hospedador a la exposición al patógeno) casi siempre puede hacerse en retrospectiva, requiere suero de la fase aguda y de la convaleciente. La diferenciación entre infecciones crónicas y la infección latente, o la identificación de una nueva exposición sólo con análisis serológicos puede ser difícil o imposible, según el síndrome. Además, la sensibilidad del diagnóstico serológico varía según el microorganismo y el estado inmunitario del paciente. Por ejemplo, la tuberculosis es muy difícil de identificar por métodos serológicos; la prueba cutánea con tuberculina que usa un derivado proteínico purificado (PPD, *purified protein derivative*) es muy insensible en la enfermedad activa y puede tener reacción cruzada con vacunas y otras micobacterias. Incluso las nuevas pruebas de interferón y liberación (IGRA, *interferon gamma release assay*), que miden la liberación de citocina de los linfocitos T *in vitro* como respuesta a antígenos específicos de *Mycobacterium tuberculosis*, tiene sensibilidad limitada en hospedadores inmunodeprimidos. Ni la prueba PPD ni la IGRA pueden distinguir la infección latente de la activa. El diagnóstico serológico de la enfermedad de Lyme tiene limitaciones semejantes: en pacientes de regiones endémicas, la presencia del anticuerpo IgG contra *Borrelia burgdorferi* puede reflejar una exposición previa, en lugar de enfermedad activa, mientras que los anticuerpos IgM tienen sensibilidad y especificidad imperfectas (50 y 80%, respectivamente, en la enfermedad temprana). La naturaleza compleja de estas pruebas, sobre todo en vista de los síntomas inespecíficos que pueden acompañar a la enfermedad de Lyme, ha tenido implicaciones sustanciales en las percepciones públicas de esta infección y el uso inapropiado de antibióticos en zonas endémicas. De igual manera, es muy difícil estadificar la sífilis, una infección crónica causada por *Treponema pallidum*, sólo con recursos serológicos; además de la sospecha clínica se requiere el uso de múltiples pruebas no treponémicas (p. ej., reagina proteínica rápida) y treponémicas (p. ej., anticuerpo treponémico fluorescente). Como complemento al análisis serológico, la detección de antígeno permite mejorar la sensibilidad y especificidad en algunos casos, pero sólo se ha validado en un pequeño grupo de infecciones. Por lo general se detectan elementos estructurales de los patógenos, como componentes de la envoltura viral (p. ej., antígeno superficial de hepatitis B, antígeno p24 de VIH), marcadores celulares superficiales de ciertas bacterias (p. ej., *Streptococcus pneumoniae, Legionella pneumophila* serotipo 1) u hongos (p. ej., *Cryptococcus, Histoplasma*) y componentes menos específicos de la pared celular micótica, como el galactomanano y el glucano β (p. ej., *Aspergillus* y otros hongos dimórficos).

Debido a lo impráctico del cultivo y a la falta de sensibilidad o de información clínica suficiente que proporcionan los métodos serológicos y antigénicos, se generó un impulso hacia el diagnóstico basado en ácido nucleico de virus y bacterias difíciles de cultivar, lo que ya se convirtió en parte del estándar de atención para algunos organismos en hospitales estadounidenses. Estas pruebas, que incluyen la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) y otras pruebas con amplificación de ácidos nucleicos (NAAT, *nucleic acid amplification tests*) ya se usan a menudo para muchas infecciones virales crónicas (p. ej., VIH) y agudas (p. ej., gripe [influenza]). Esta técnica proporciona información esencial sobre el diagnóstico inicial y la respuesta terapéutica, y en ocasiones permite predecir la resistencia farmacológica con bases genotípicas. En realidad, el avance de la detección del antígeno a la PCR transformó la comprensión de la evolución natural de la infección por VIH, lo que tuvo profundas implicaciones terapéuticas **(fig. 146-2)**. En los primeros años de la pandemia del sida, se detectaba la antigenemia p24 en la infección aguda por VIH, pero luego desaparecía por años antes de surgir de nuevo con la progresión al sida (fig. 146-2*B*). Sin un marcador que demostrara la viremia, la función del tratamiento durante la infección por VIH antes del desarrollo del sida clínico era incierta, y era difícil vigilar la eficacia del tratamiento. Con el surgimiento de la PCR como prueba cada vez más sensible (ahora capaz de detectar desde 20 copias del virus por mililitro de sangre), la viremia se reconoció como un rasgo casi universal de la infección por VIH. Este avance transformó la guía para iniciar y ajustar el tratamiento, además de permitir el desarrollo de regímenes menos tóxicos, y ayudó a dar forma a los lineamientos que ahora favorecen el inicio más temprano del tratamiento antirretroviral para la infección por VIH.

Al igual que con los virus, las pruebas basadas en ácido nucleico se han convertido en las pruebas diagnósticas de elección para bacterias difíciles de cultivar, como los patógenos intracelulares frecuentes de transmisión sexual *Neisseria gonorrhoeae* y *Chlamydia trachomatis*, además de la *Ehrlichia chaffeensis* y *Anaplasma phagocytophilum*, transmitidas por garrapatas. Desde hace poco tiempo, la detección basada en la amplificación del ácido nucleico permite un diagnóstico sensible del patógeno intrahospitalario relevante *Clostridium difficile*; las NAAT aportan información relevante sobre la presencia de citotoxinas A y B, así como de marcadores moleculares de hipervirulencia, como los que caracterizan al recién detectado pulsotipo 1 norteamericano (NAP1), más frecuente en casos de en-

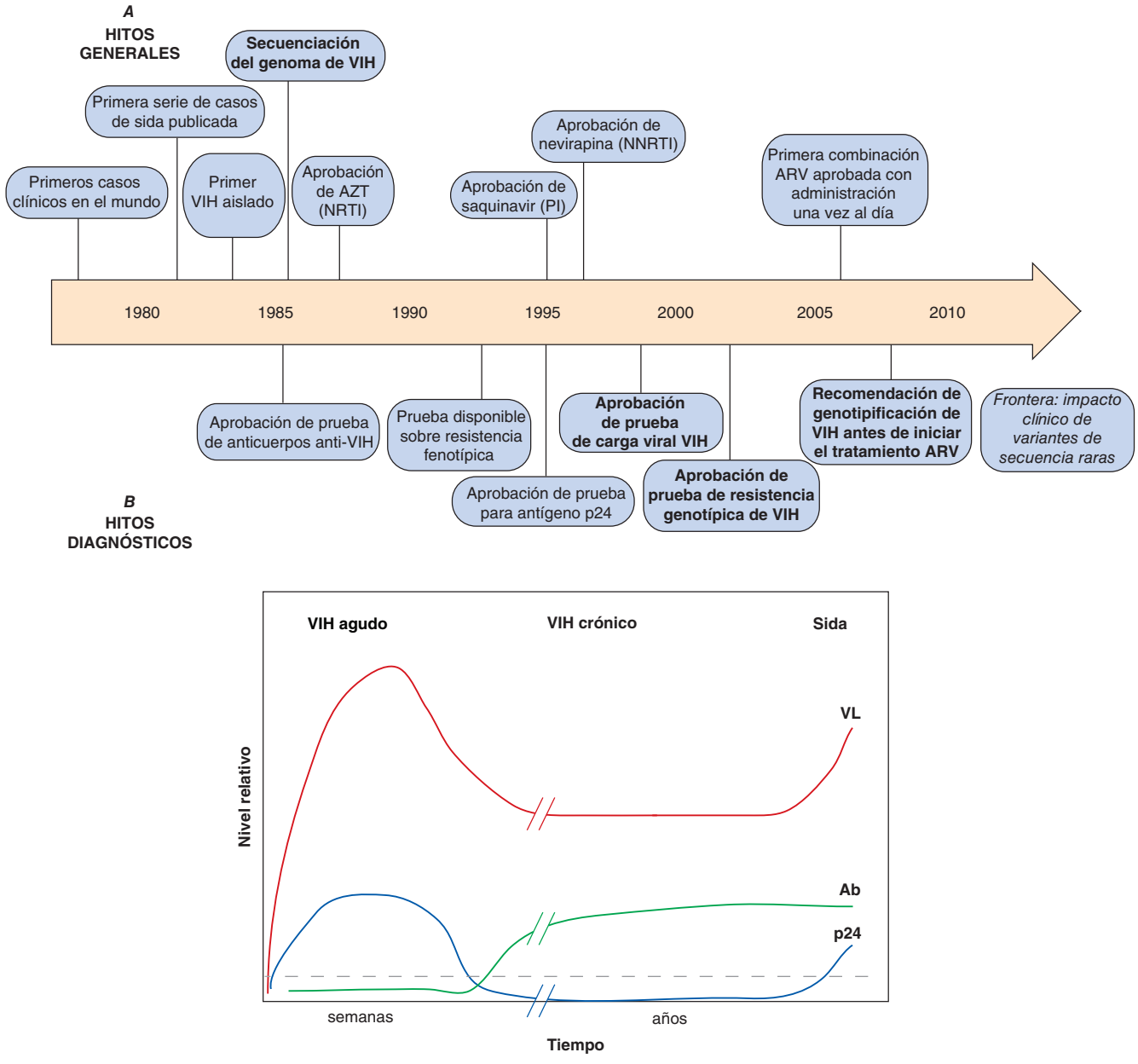


FIGURA 146-2. ***A.*** Línea temporal de algunos hitos en el tratamiento del VIH. Los avances genómicos se muestran en **negritas**. Las aprobaciones y recomendaciones indicadas se aplican en Estados Unidos. ARV, antirretroviral; AZT, zidovudina; NRTI, inhibidor nucleosídico de la transcriptasa inversa (RT); NNRTI, inhibidor no nucleosídico de la RT; PI, inhibidor de la proteasa. ***B.*** Dinámica vital en la historia natural de la infección por VIH. Se muestran tres marcadores diagnósticos: anticuerpo (Ab) contra VIH; antígeno p24 (p24) y carga viral (VL). La ***línea gris discontinua*** representa el límite de detección. *(Adaptado a partir de datos de HH Fiebig et al.: Dynamics of HIV viremia and antibody seroconversion in plasma donors: Implications for diagnosis and staging of primary HIV infection. AIDS 17:1871, 2003.)*

fermedad grave. La importancia de la genómica en la selección de *loci* para pruebas diagnósticas y para vigilar la sensibilidad de la prueba resultó evidente en fecha reciente por el surgimiento de una nueva variante de *C. trachomatis* en Suecia, la cual tiene una deleción que incluye el gen en el que se basan varias NAAT comerciales. La falta de detección de esta bacteria debido a esta deleción (lo que impide el inicio del tratamiento) permitió que esta cepa se volviera muy prevalente en algunas áreas de Suecia. Aunque las pruebas basadas en ácido nucleico se mantienen como la herramienta diagnóstica de elección para las bacterias difíciles de cultivar, este ejemplo sirve como recordatorio de la necesidad del desarrollo cuidadoso y la vigilancia continua del diagnóstico molecular.

En contraste, respecto a los patógenos bacterianos típicos para los que hay métodos de cultivo bien establecidos, las pruebas basadas en el crecimiento seguidas de análisis bioquímicos aún dominan en el laboratorio clínico. Con la información de décadas de microbiología clínica, estas pruebas basadas en el crecimiento bacteriano le han funcionado bien a los médicos, aunque sus limitaciones dejan lugar a mejoras, en particular el tiempo de espera para el crecimiento. El diagnóstico molecular, alimentado con la enorme cantidad de secuencias genómicas microbianas generadas en los últimos años, ofrece un avance. Primero, los estudios de secuenciación permiten identificar genes clave (o ácidos nucleicos no codificantes) que pueden convertirse en blancos de procedimientos de PCR o plataformas de hibridación. Segundo, es posible que la secuenciación misma al final resulte tan rápida y barata que sea un procedimiento de rutina en las muestras clínicas, con la detección segura de patógenos consecuente.

IDENTIFICACIÓN DE ORGANISMOS

Para adaptar la detección de ácido nucleico a las pruebas diagnósticas y así identificar patógenos a gran escala, es preciso identificar secuencias que se conserven lo suficiente en una especie para identificar la diversidad de cepas que pudieran encontrarse en diversas situaciones clínicas, pero lo bastante divergentes para distinguir una especie de otra. Hasta hace poco, este problema se había resuelto para las bacterias al enfocarse en el elemento de un genoma bacteriano más conservado en una especie: la subunidad de RNA ribosómico (rRNA) 16S. En la actualidad, la amplificación mediante PCR de 16S en las muestras de tejido puede hacerse en laboratorios especializados, aunque su sensibilidad y utilidad clínica todavía son limitadas. Las razones de esto incluye, por ejemplo, la presencia de molé-

culas inhibidoras que a menudo existen en las muestras clínicas de tejido e impiden la amplificación confiable y sensible mediante PCR. Conforme se salven estas barreras con los avances tecnológicos y conforme se aclaren las causas de infecciones con cultivos negativos (quizá en parte mediante esfuerzos de secuenciación), es probable que estas pruebas se vuelvan más accesibles y útiles.

Con la abundancia de datos de secuenciación que ya existen, pueden considerarse otras regiones parte del rRNA 16S para la identificación de especies bacterianas. Estos otros *loci* genómicos pueden aportar información adicional sobre un aislado clínico que sea relevante para el tratamiento del paciente. Por ejemplo, detección de la presencia (o quizá incluso de la expresión) de genes tóxicos, como los de las toxinas A y B de *C. difficile* o la toxina shiga, pueden aportar a los médicos más información que ayuda a distinguir entre las bacterias comensales o colonizadoras de las patógenas, lo que es útil para el pronóstico y el diagnóstico.

Aunque las pruebas de amplificación, como la PCR, ejemplifican una técnica para detección de ácido nucleico, existen otras como la detección por hibridación. Aunque por ahora no se usan en la clínica, las técnicas para detección e identificación de patógenos mediante hibridación con micromatrices están en desarrollo para otros fines. Hay que señalar que estas técnicas de detección distintas requieren varios grados de conservación. Los métodos de amplificación muy sensibles necesitan un alto grado de identidad de secuencia entre los pares del cebador para PCR y sus secuencias blanco cortas específicas; la discrepancia incluso en un solo par de bases (sobre todo cerca del extremo 3′ del cebador) puede interferir con la detección. En cambio, las pruebas basadas en la hibridación son más tolerantes a la discrepancia, por lo que pueden usarse para detectar regiones importantes que se conservan con menos precisión en una especie, y esto permite la detección de aislados clínicos de una especie determinada con mayor diversidad entre los aislados. Estas pruebas aprovechan las interacciones de unión predecibles de los ácidos nucleicos. La aplicabilidad de los métodos basados en la hibridación en el DNA o RNA abre la posibilidad de establecer el perfil de expresión, lo que descubriría la información fenotípica del contenido del ácido nucleico.

Los métodos de PCR y los de hibridación se dirigen a organismos conocidos específicos. En el otro extremo, conforme disminuyen los costos y el tiempo de la secuenciación, cada vez es más factible la secuenciación metagenómica directa de las muestras del paciente. Esta estrategia de secuenciación masiva está libre de sesgos, o sea que puede detectar cualquier secuencia microbiana, sin importar que sea divergente o inesperada. Sin embargo, esta nueva técnica conlleva su propio conjunto de dificultades, como la necesidad de reconocer las secuencias patógenas contra un fondo de secuencias esperadas del hospedador y los comensales, y la de distinguir a los patógenos reales de los colonizadores o los contaminantes del laboratorio. En un ejemplo sólido de esta nueva frontera de diagnóstico clínico basado en la secuenciación, los investigadores diagnosticaron neuroleptospirosis en un niño con un síndrome encefalítico sin explicación al encontrar secuencias correspondientes al género *Leptospira* en el líquido cefalorraquídeo del paciente. La secuenciación y el análisis rápidos (<48 h) aportaron información para la atención del paciente en tiempo real, lo que permitió iniciar el tratamiento antibiótico salvador dirigido a un diagnóstico que era imposible de hacer con pruebas de laboratorio estándar. El diagnóstico se confirmó de manera retrospectiva mediante análisis serológico en la convalecencia y PCR con cebadores diseñados con base en los datos de la secuenciación.

DESCUBRIMIENTO DE PATÓGENOS

Además de las aplicaciones diagnósticas clínicas, las nuevas tecnologías genómicas, incluida la secuenciación de genomas enteros, se aplican en la investigación clínica con la finalidad de identificar nuevos patógenos en diversas circunstancias. La enorme sensibilidad y naturaleza imparcial de la secuenciación también es ideal para examinar patógenos desconocidos o insospechados en muestras clínicas.

La inferencia causal en las enfermedades infecciosas ha evolucionado desde la época de Koch, cuyos postulados históricos establecieron un marco riguroso para atribuir una enfermedad a un microorganismo. Según una versión actualizada de los postulados de Koch, un organismo, cultivable o no, debe causar enfermedad mediante su introducción en un hospedador sano para considerarse un patógeno causal. Las tecnologías de secuenciación actuales son ideales para mejorar esta versión moderna de los postulados de Koch porque permiten identificar posibles patógenos causales con sensibilidad sin precedentes y de manera imparcial, sin las limitaciones de la posibilidad de cultivo. Aun así, conforme la secuenciación directa en muestras primarias del paciente amplía la capacidad para descubrir relaciones entre microbios y enfermedades, el pensamiento crítico y la experimentación seguirán siendo vitales para establecer la causalidad.

En particular, el descubrimiento de virus se ha facilitado mucho con la nueva tecnología de ácido nucleico. Fue en este campo donde se hicieron las primeras exploraciones con micromatrices de alta densidad que contenían secuencias ordenadas de un conjunto filogenético diverso de virus. Aunque hay un sesgo hacia los virus con cierta homología a los ya conocidos, se identificaron virus nuevos en muestras clínicas con base en su capacidad para formar híbridos con estas secuencias ya conocidas. Como fue bien sabido, esta metodología contribuyó a la identificación del coronavirus que causa el síndrome respiratorio agudo grave (SARS, *severe acute respiratory syndrome*). Una vez descubierto, en poco tiempo se obtuvo la secuencia del coronavirus del SARS: el genoma completo se ensambló en abril de 2003, menos de seis meses después de la identificación del primer caso. Este logro ilustró el poder y velocidad de las nuevas tecnologías diagnósticas.

Con el advenimiento de la secuenciación de nueva generación, ahora es posible descubrir patógenos de manera imparcial mediante un proceso llamado *ensamble metagenómico* **(fig. 146-3)**. Es posible determinar las secuencias de fragmentos nucleotídicos aleatorios a partir de muestras clínicas sin conocimiento previo de la identidad del patógeno mediante un proceso llamado *secuenciación generalizada*. Luego, esta recolección de secuencias se alinea con ayuda de una computadora con las secuencias del hospedador (humanas), las cuales se retiran y las secuencias restantes se comparan con otros genomas conocidos para detectar la presencia de microorganismos conocidos. Los fragmentos de secuencias que quedan sin alinear sugieren la presencia de un organismo adicional que no se equipara con un genoma caracterizado ya conocido; estos resultados pueden ensamblarse en segmentos de ácido nucleico contiguos que se comparan con secuencias conocidas para construir el genoma de un posible organismo nuevo. Los genomas ensamblados (o partes de genomas) pueden compararse con los genomas conocidos para inferir la filogenia de los organismos nuevos e identificar las clases o rasgos relacionados. Por tanto, este proceso no sólo identifica patógenos inesperados, incluso puede identificar organismos no conocidos hasta entonces. Algunas aplicaciones iniciales de la secuenciación en las muestras clínicas se enfocan en el descubrimiento de nuevos virus, incluidos los patógenos emergentes como el virus del Nilo occidental, el coronavirus del SARS y el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV, *Middle East respiratory syndrome coronavirus*) que causa enfermedades respiratorias graves en adultos sanos, así como los virus causantes de una miríada de padecimientos más, desde fiebres hemorrágicas tropicales hasta diarrea en recién nacidos. En fecha más reciente, el ensamble metagenómico se amplió con éxito al descubrimiento de patógenos bacterianos. Los investigadores identificaron una nueva especie bacteriana relacionada con "colitis en cordón", una forma rara de colitis con cultivos negativos que responde a los antibióticos y se desarrolla en receptores de células madre de sangre de cordón umbilical, mediante la secuenciación de muestras de biopsia colónica de pacientes afectados y grupo testigo. Una sola especie dominante surgió del ensamble metagenómico de los pacientes que estaba ausente en las muestras del grupo testigo. La presencia de esta especie se confirmó mediante PCR e hibridación *in situ* con fluorescencia en las muestras de tejido primario. Con base en su similitud con otras especies conocidas, el organismo se denominó *Bradyrhizobium enterica*, una especie nueva de un género que había sido difícil de cultivar y por tanto, habría sido difícil de identificar por otros medios. La correlación con la causa todavía no está confirmada, por lo que se requieren esfuerzos adicionales para establecer este vínculo.

Parece que conforme la secuenciación metagenómica y las técnicas de ensamble se vuelvan más robustas, esta tecnología permitirá identificar microorganismos relacionados con enfermedades de causa desconocida. Los métodos convencionales ya han vinculado de manera inesperada muchos trastornos con agentes infecciosos específicos, como los cánceres cervicouterino y bucofaríngeo con el virus del papiloma humano, el sarcoma de Kaposi con el virus herpes humano 8 y ciertos linfomas con el virus Epstein-Barr. Las técnicas de secuenciación ofrecen sensibilidad y especificidad sin precedentes para la identificación de secuencias de ácido nucleico ajenas que podrían sugerir otros trastornos (desde tumores malignos hasta trastornos inflamatorios, fiebres inexplicables y otros síndromes clínicos) relacionados con organismos, ya sean virus, bacterias o parásitos. Conforme crecen los descubrimientos derivados de la secuenciación, es posible que se encuentren microbios relacionados con enfermedades que no se habían considerado infecciosas. Los estudios de la flora intestinal en

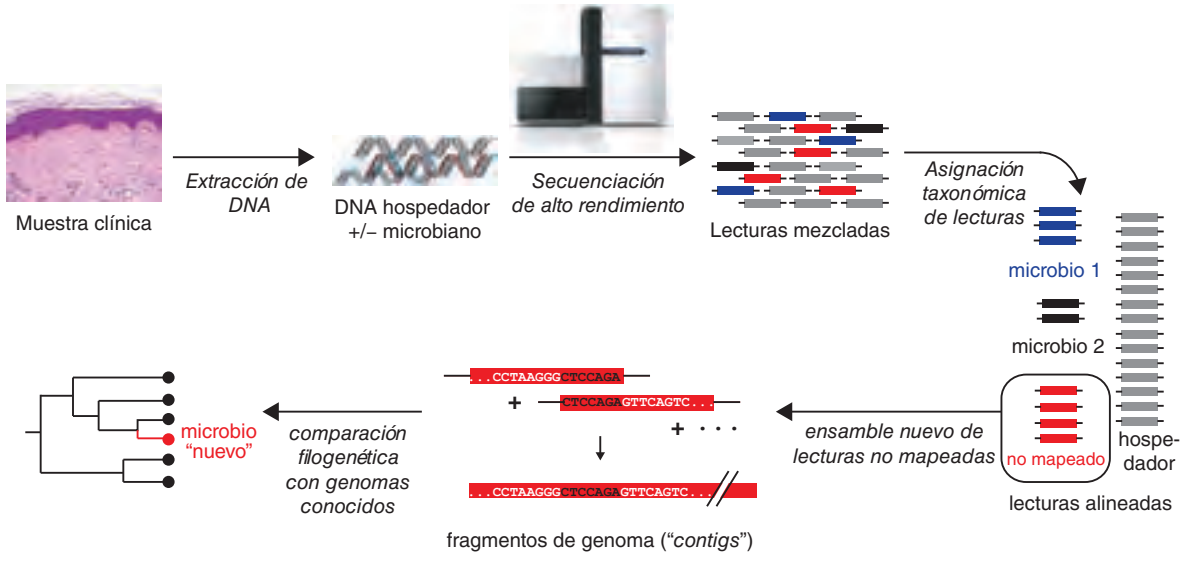


FIGURA 146-3. Flujo de trabajo del ensamble metagenómico para descubrimiento de patógenos. El DNA se aísla de una muestra de interés (p. ej., tejido, líquido corporal) que contiene una mezcla de DNA del hospedador y ácidos nucleicos de los microbios coexistentes, ya sean comensales o patógenos. Se obtiene la secuencia de todo el DNA (y RNA si se agrega un paso de transcripción inversa), con lo que se obtiene una mezcla de fragmentos de secuencia de DNA ("lecturas") de los organismos presentes. Estas lecturas se ajustan con los genomas de referencia existentes para el hospedador y los microbios conocidos, lo que deja las lecturas que no se alinean ("mapean") con ninguna secuencia conocida. Estas lecturas no localizadas en un mapa se ensamblan por medios computacionales en los fragmentos contiguos más largos de DNA posible ("*contig*"), que representan fragmentos de los genomas no secuenciados antes. Tales fragmentos de genoma (*contigs*) se mapean contra un árbol filogenético según su secuencia. Algunos pueden representar organismos conocidos, pero que no se habían secuenciado antes, mientras que otros representan especies nuevas. *(Figura preparada con información valiosa del Dr. Ami S. Bhatt, comunicación personal.)*

animales de laboratorio, incluso en seres humanos, ya empiezan a sugerir una relación entre la composición microbiana y varios aspectos de la salud metabólica y cardiovascular. Los mejores métodos para detección de patógenos continuarán los descubrimientos de relaciones inesperadas entre microbios y enfermedades, pero la mera presencia de un microorganismo no establece la causalidad. Por fortuna, una vez que la secuenciación metagenómica relativamente laboriosa con gran ayuda computacional y la tarea de ensamble identifican un patógeno, la detección puede facilitarse con métodos enfocados, como la PCR o la hibridación, que son mucho más directos y escalables. Esta capacidad debe facilitar la investigación cuidadosa adicional que se necesitará para avanzar más allá de una correlación y establecer una inferencia causal.

RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

Hoy en día, la resistencia antibiótica de las bacterias y hongos se determina mediante el aislamiento de una sola colonia de una muestra clínica cultivada para probar su crecimiento en presencia de un fármaco. La necesidad de varios pasos de crecimiento con estas pruebas convencionales tiene varias consecuencias. Primera, sólo pueden procesarse los patógenos cultivables. Segunda, este proceso requiere una infraestructura considerable para mantener el ambiente estéril necesario para los cultivos de diversos organismos. Por último y quizá lo más importante, incluso los organismos de crecimiento más rápido necesitan uno o dos días de procesamiento para su identificación, y dos a tres días más para la determinación de su susceptibilidad antibiótica. Los microorganismos de crecimiento más lento tardan aún más: deben pasar semanas para poder identificar el fenotipo de crecimiento de una cepa de *M. tuberculosis* resistente a fármacos. Dada la urgencia clínica de iniciar pronto el tratamiento efectivo de una enfermedad grave, este retraso inherente en la determinación de la susceptibilidad tiene implicaciones evidentes para el uso empírico de antibióticos; a menudo deben elegirse fármacos de amplio espectro en situaciones en las que más tarde se demuestra habrían sido eficaces fármacos con espectro más estrecho, incluso que no se requerían antibióticos (infecciones virales). Con esta estrategia, la elección empírica puede ser incorrecta, a menudo con consecuencias devastadoras. La identificación en tiempo real del organismo infectante y la información sobre su perfil de susceptibilidad guiarían el tratamiento inicial y apoyarían el uso prudente de antibióticos, lo que en el caso ideal mejoraría los resultados del paciente al tiempo que se ayuda en la lucha siempre creciente contra la resistencia antimicrobiana al reservar los fármacos de amplio espectro para casos en los que en realidad se necesitan.

El diagnóstico molecular y la secuenciación ofrecen una forma de acelerar la detección del perfil de susceptibilidad antibiótica de un patógeno. Si puede identificarse un genotipo que confiere resistencia, este genotipo puede ser el blanco de la detección molecular. En la enfermedad infecciosa, esta estrategia ha tenido los mejores resultados con el VIH (fig. 146-2*A*). (En una aplicación paralela del análisis genómico, la detección molecular de ciertos determinantes de resistencia en tumores malignos empieza a permitir la selección informada de la quimioterapia.) La secuenciación extensa de cepas de VIH y las correlaciones entre los genotipos virales y la resistencia fenotípica permitieron conocer la mayoría de las mutaciones en los genes clave de VIH, como la transcriptasa inversa, la proteasa y la integrasa, que confieren resistencia a los antirretrovirales dirigidos contra esas proteínas. Por ejemplo, la sustitución del gen para un solo aminoácido K103N de la transcriptasa inversa de VIH predice la resistencia contra efavirenz, un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosídico de primera línea, por lo que su detección indica al clínico que debe elegir otro fármaco. Los efectos de estas mutaciones frecuentes en la susceptibilidad del VIH a varios fármacos, y en las condiciones del virus, se registran en las bases de datos disponibles al público. Por tanto, ahora se usan los genotipos de manera habitual para predecir la resistencia farmacológica de VIH, ya que las pruebas de resistencia fenotípica son mucho más complejas que la secuenciación dirigida. En realidad, las recomendaciones actuales en Estados Unidos son obtener la secuencia del virus de la sangre del paciente antes de iniciar el tratamiento antirretroviral, que luego se ajusta al fenotipo de resistencia anticipado. Conforme se introducen nuevos tratamientos enfocados, es probable que esta estrategia basada en la secuenciación dirigida para la resistencia farmacológica sea importante en otras infecciones virales (p. ej., hepatitis C).

Por varias razones, el desafío de predecir la susceptibilidad antibiótica a partir del genotipo todavía no se resuelve en las bacterias tanto como para el VIH. En general, las bacterias han desarrollado diversos mecanismos de resistencia a la mayoría de los antibióticos; por tanto, la tarea no puede reducirse a buscar una sola lesión, blanco o mecanismo genético. Por ejemplo, se conocen al menos cinco modos de resistencia a las fluoroquinolonas: reducción de su ingreso, aumento de su salida, mutación del sitio de acción, modificación del fármaco y protección de los sitios de acción mediante la expresión de otra proteína. Además, se carece de un compendio integral de los elementos genéticos que confieren resistencia y surgen nuevos mecanismos y genes con regularidad ante el despliegue antibiótico. Como el genoma de las bacterias es mucho más complejo que el de los virus, con miles de genes en sus cromosomas y la capacidad de adquirir muchos más mediante transferencia génica horizontal de plásmidos y ele-

mentos genéticos móviles dentro e incluso entre especies, la tarea de no sólo definir en un plano genético todos los mecanismos actuales sino también de predecir los futuros resulta abrumadora, quizá imposible.

A pesar de estas dificultades, en unos cuantos casos en los que se conoce bien la base genotípica de la resistencia, ya se introdujeron pruebas genotípicas de resistencia antibiótica en la práctica clínica. Un ejemplo importante es la detección de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA, *methicillin-resistant* Staphylococcus aureus). *S. aureus* es uno de los patógenos bacterianos más frecuentes y graves en los seres humanos, sobre todo en instituciones de salud. La resistencia a la meticilina, el antibiótico antiestafilocócico más eficaz, se ha vuelto muy frecuente, incluso en las cepas adquiridas en la comunidad. La alternativa a la meticilina, la vancomicina, es eficaz contra MRSA, pero es inferior que la meticilina contra *S. aureus* susceptible a meticilina (MSSA). El análisis de los aislados clínicos de MRSA demostró que la base molecular de la resistencia a la meticilina en todos los casos se debe a la expresión de una proteína alternativa para unión con penicilina (PBP2A) codificada por el gen *mecA*, que se encuentra en un elemento genético transferible llamado *mec*. Este casete móvil se diseminó con rapidez en la población de *S. aureus* mediante transferencia génica horizontal y selección por el uso diseminado de antibióticos. Como la resistencia siempre se debe a la presencia del casete *mec*, MRSA es susceptible a la detección molecular. En años recientes, la *U.S. FDA* aprobó una prueba PCR para detectar la presencia del casete *mec*, lo que ahorra horas o días en comparación con los métodos estándar basados en cultivos.

Hay otros métodos diagnósticos moleculares que se usan para la evaluación de la resistencia antibiótica bacteriana. Los enterococos resistentes a vancomicina (VRE, *vancomycin-resistant enterococci*) tienen uno de varios genes *van* causantes de resistencia a este importante antibiótico que altera el mecanismo para formar enlaces cruzados en la pared celular que inhibe la vancomicina. La detección de uno de estos genes mediante PCR indica resistencia. La identificación de dos plásmidos codificantes de carbamapenemasa (NDM-1 y KPC), causantes de un porcentaje significativo de la resistencia al carbapenem (aunque no todos los casos) condujo al desarrollo de una prueba de PCR múltiple para detectar estos elementos de resistencia relevantes. Como los carbapenémicos son antibióticos de amplio espectro, a menudo se reservan para bacterias resistentes a múltiples fármacos (en particular bacilos entéricos gramnegativos) y muchas veces se usan como antibióticos de último recurso, la aparición de resistencia y el aumento subsiguiente en la prevalencia de ésta ha causado una preocupación considerable. Por tanto, aunque existen otros mecanismos de resistencia al carbapenem, se desarrolló una prueba de PCR rápida para los dos plásmidos que codifican estas dos carbapenemasas a fin de ayudar en el diagnóstico y los esfuerzos para controlar la infección. Existen trabajos en proceso para extender esta prueba PCR múltiple a otras carbapenemasas transmitidas por plásmidos y hacerla más completa.

La capacidad y aplicación de las pruebas de genética molecular no se limitan a instituciones con recursos abundantes. Con la carga creciente de tuberculosis resistente a fármacos en los países en vías de desarrollo, ya se creó una prueba diagnóstica molecular para detectar la tuberculosis resistente a rifampicina. La base genética de la resistencia a la rifampicina se definió mediante secuenciación dirigida: casi todas las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a rifampicina tienen mutaciones en la molécula donde actúa la rifampicina, la RNA polimerasa. En fecha reciente se desarrolló un análisis por PCR que permite detectar tanto al organismo *M. tuberculosis* como un alelo resistente a rifampicina de la RNA polimerasa en muestras clínicas. Como la resistencia a la rifampicina a menudo acompaña a la resistencia a otros antibióticos, esta prueba sugiere la posible presencia de *M. tuberculosis* resistente a múltiples fármacos en unas horas, en lugar de semanas.

A pesar de las diferencias en la complejidad relativa del genoma, la detección genotípica de resistencia del VIH a los antirretrovirales ofrece un marco para ampliar las pruebas de genotipificación a la resistencia antibiótica no viral. Conforme la secuenciación del genoma completo de los patógenos se vuelve cada vez más factible y menos costosa (fig. 146-1), se inician esfuerzos significativos para completar la secuenciación de cientos a miles de aislados sensibles y resistentes a antibióticos de un patógeno determinado para alcanzar una definición más integral de los elementos genéticos que confieren resistencia. En paralelo con el avance en las tecnologías de secuenciación, serán necesarios el progreso en las técnicas computacionales, bioinformática, estadística y almacenamiento de datos, así como experimentos confirmatorios de las hipótesis para avanzar hacia el objetivo ambiguo de un compendio completo de determinantes de la resistencia antibiótica. El compartimiento y el acervo cuidadoso de la nueva información de secuencias serán cruciales.

Sin importar con qué minuciosidad y cuidado se conserve esta base de datos de genotipos, la historia sugiere que el catálogo de la resistencia de los patógenos no virales, con surgimiento constante de nuevos mecanismos, será difícil en el mejor de los casos. Incluso la identificación y catalogación de las mutaciones de resistencia actuales es un prospecto abrumador: los genomas no virales son mucho más grandes que los virales y su abundancia y diversidad son tales que a menudo existen cientos a miles de diferencias genéticas entre los aislados clínicos, de los cuales quizá sólo uno cause resistencia. Por ejemplo, el aumento en la resistencia a la artemisinina, uno de los nuevos fármacos más eficaces contra el paludismo, dio lugar a enormes esfuerzos para identificar la base de esta resistencia. Aunque los estudios identificaron indicios alentadores, no se ha descubierto un mecanismo claro; en realidad, es probable que un solo cambio genético no explique del todo la resistencia. En particular con los mecanismos de resistencia múltiples para un antibiótico determinado, junto con la presión evolutiva constante en el desarrollo y adquisición de nuevos modos de resistencia, es probable que una estrategia genotípica para diagnosticar la resistencia antibiótica sea imperfecta.

Ya se ha observado la acumulación de modos nuevos o inesperados de resistencia por la presión evolutiva que ejerce el uso clínico diseminado de antibióticos. Incluso para el MRSA, quizá el caso mejor estudiado de resistencia antibiótica y un modelo de sencillez relativa con un solo determinante de resistencia monogénico conocido (*mecA*), la estrategia para detectar resistencia basada en el genotipo resultó defectuosa. Una limitación fue la devolución de la prueba comercial inicial para detección de resistencia genotípica que se difundió para la identificación del MRSA. Surgió un aislado clínico de *S. aureus* en Bélgica que expresaba una variante del casete *mec* no detectada con los cebadores de la prueba por PCR. Se agregaron nuevos cebadores para detectar esta nueva variante y la prueba se aprobó de nuevo para su uso. En fecha reciente se encontró un gen aún más divergente, pero con función análoga, llamado *mecC* que confiere resistencia a la meticilina, pero evade la detección por PCR en esta prueba. Esta serie de eventos ejemplifica la necesidad de vigilancia continua de cualquier prueba genotípica de resistencia. Una segunda limitación es que puede haber una contradicción entre la resistencia genotípica y fenotípica de resistencia. Hasta 5% de las cepas MSSA tiene una copia del gen *mecA* que no es funcional o no se expresa. Por tanto, la identificación errónea de estas cepas como MRSA en la detección genotípica derivaría en la administración del antibiótico inferior vancomicina, y no el uso de un lactámico β, que es el tratamiento preferido.

Estos ejemplos ilustran uno de los principales desafíos de ir más allá de las pruebas basadas en el crecimiento: el genotipo es sólo un sustituto del fenotipo de resistencia que aporta información para atender al paciente. Una alternativa en desarrollo intenta salvar las limitaciones de las pruebas de resistencia genotípica al regresar a una técnica fenotípica, aunque una informada por métodos genómicos: los perfiles de transcripción sirven como una firma fenotípica rápida de la respuesta a antibióticos. Como las células que mueren tienen una transcripción distinta a las células que van a sobrevivir, las bacterias susceptibles tienen perfiles de transcripción distintos después de la exposición al antibiótico, diferentes a los perfiles de las cepas resistentes, sin importar el mecanismo de resistencia. Estas diferencias pueden medirse y como la transcripción es una de las respuestas más rápidas a la tensión fisiológica (minutos a horas), puede usarse para determinar si las células son resistentes o susceptibles en mucho menos tiempo del que se ocuparía en esperar el crecimiento en presencia de los antibióticos (días). Como el DNA, el RNA puede detectarse con facilidad mediante reglas predecibles que controlan el emparejamiento de bases a través de métodos de amplificación o hibridación. Los cambios en un conjunto bien seleccionado de transcritos constituyen una firma de expresión que puede representar la respuesta celular total al antibiótico sin que se requiera la caracterización del transcriptoma completo. Los estudios preliminares para probar el concepto sugieren que esta estrategia puede identificar la susceptibilidad antibiótica con base en el fenotipo transcripcional de manera mucho más rápida que con pruebas basadas en el crecimiento.

Debido a su sensibilidad para detectar incluso fragmentos raros de ácido nucleico, ahora la secuenciación permite estudios con una profundidad sin precedentes sobre poblaciones complejas de células y tejidos. El poder de esta profundidad y sensibilidad se aplica no sólo a la detección de patógenos raros nuevos en un mar de señales del hospedador, sino también a la identificación de las subpoblaciones de patógenos heterogéneas en un solo hospedador que podrían diferir en perfiles de resistencia farmacológica o en determinantes patogénicos, por ejemplo. Se necesitan estudios que aclaren la relevancia clínica de estas subpoblaciones variables, ahora que la secuenciación profunda permite alcanzar niveles nuevos de detalles sobre los miembros mayoritarios y minoritarios de esta población.

DIAGNÓSTICO BASADO EN EL HOSPEDADOR

Mientras el diagnóstico basado en el patógeno se mantiene como la base para diagnosticar la infección, desde hace tiempo las pruebas serológicas han sido la base de una estrategia para diagnosticar la infección mediante la medición de las respuestas del hospedador. También en este campo se explora la aplicación de la genómica para mejorar tal estrategia, dadas las limitaciones ya descritas de las pruebas serológicas. En lugar de usar las respuestas de anticuerpos como un biomarcador retrospectivo de infección, los esfuerzos recientes se enfocan en el análisis transcriptómico de la respuesta del hospedador como nueva dirección con implicaciones diagnósticas para la enfermedad humana. Por ejemplo, las pruebas diagnósticas basadas en el patógeno para distinguir entre la tuberculosis activa y la latente han tenido resultados elusivos, pero el trabajo reciente muestra que el perfil de transcripción de los leucocitos circulantes tiene un patrón de expresión diferencial de casi 400 transcritos que distinguen la tuberculosis activa de la latente; este patrón de expresión se debe en parte a los cambios en los genes inducibles por interferón en el linaje mieloide. En un grupo validado, esta firma transcripcional permitió distinguir a los pacientes con enfermedad activa de aquellos con enfermedad latente; distinguir la tuberculosis de otros estados inflamatorios o infecciones pulmonares, y seguir las respuestas al tratamiento después de sólo dos semanas, con normalización de la expresión hasta ser semejante a la de pacientes sin enfermedad activa luego de seis meses de tratamiento eficaz. Esta prueba podría tener una función importante, no sólo en el tratamiento de pacientes sino también como marcador de la eficacia en estudios clínicos de nuevos fármacos. De igual manera, otros investigadores intentan identificar firmas transcripcionales del hospedador en las células sanguíneas circulantes distintivas de la infección por influenza A para distinguirla de las infecciones respiratorias superiores por otros virus o bacterias. Estas firmas también variaron según la fase de la infección y fueron prometedoras para distinguir a los sujetos expuestos que desarrollarán síntomas de los que permanecerán asintomáticos. Tales resultados sugieren que el conocimiento del perfil de la dinámica transcripcional del hospedador podría aumentar la información obtenida de los estudios de patógenos, tanto para mejorar el diagnóstico como para vigilar la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

En esta era de estudios de relación con el genoma entero e intentos para avanzar hacia la medicina personalizada, las técnicas genómicas también se aplican a la identificación de *loci* genéticos en el hospedador y factores que contribuyen a la susceptibilidad de la infección. Estos *loci* se han sometido a una estricta selección entre poblaciones en las que la enfermedad es endémica. Al identificar los alelos genéticos beneficiosos entre personas que sobreviven en tales situaciones, se descubren marcadores de susceptibilidad o resistencia. Dichos marcadores pueden traducirse en pruebas diagnósticas para identificar a las personas susceptibles a fin de implementar intervenciones preventivas o profilácticas. Además, tales estudios pueden ofrecer información sobre los mecanismos patogénicos de la infección e informar sobre nuevos métodos de intervención terapéutica. Estas relaciones genéticas provechosas se identificaron mucho antes del advenimiento de la genómica, como en los efectos protectores del grupo sanguíneo Duffy negativo o las anormalidades heterocigóticas en la hemoglobina contra la infección por *Plasmodium*. Los métodos genómicos permiten hacer investigaciones más sistemáticas y extensas del hospedador, para identificar no sólo a personas con susceptibilidad a muchas enfermedades (p. ej., VIH, tuberculosis y cólera), sino también factores del hospedador que contribuyen y pronostican la gravedad de la enfermedad.

TERAPÉUTICA

La genómica puede influir en el tratamiento de las enfermedades infecciosas de dos formas. Al transformar la velocidad con la que se obtiene información diagnóstica o el tipo de información diagnóstica que puede obtenerse, lo cual puede influir en la toma de decisiones terapéuticas. Por otra parte, al abrir nuevas vías para comprender la patogenia, contar con nuevas formas para detener una infección y delinear nuevas estrategias para descubrir antibióticos, facilita el desarrollo de nuevos fármacos.

DIAGNÓSTICO GENÓMICO COMO INFORMACIÓN PARA LA TERAPÉUTICA

Los esfuerzos para descubrir antibióticos van en descenso, menos compuestos nuevos están en proceso y menos aún llegan al mercado. Este fenómeno se debe en parte a la falta de incentivos económicos para el sector privado, pero también es atribuible a las enormes dificultades que implican el descubrimiento y desarrollo de los antibióticos. Por razones obvias relacionadas con el mercado, casi todos los esfuerzos se han enfocado en los antibióticos de amplio espectro; el desarrollo de un compuesto con acción contra un amplio grupo de organismos (o sea, más divergentes entre sí de lo que el ser humano lo es de la amiba) es mucho más difícil que el desarrollo de un compuesto diseñado para afectar a una sola especie bacteriana. No obstante, hasta ahora el concepto de los antibióticos de espectro estrecho se ha rechazado por la falta de información diagnóstica temprana que guíe la selección de tales fármacos. Por tanto, un diagnóstico temprano que aporte información sobre la susceptibilidad diagnóstica que guíe la selección del antibiótico en tiempo real puede modificar y simplificar las estrategias antibióticas al permitir que el paradigma se aleje de los fármacos de amplio espectro y se aproxime a los de espectro estrecho. Está claro que este cambio en el paradigma tendría más implicaciones en el incremento actual de la resistencia antibiótica.

En otro paradigma diagnóstico con capacidad para influir en las intervenciones terapéuticas, la genómica abre nuevos caminos para comprender mejor no sólo las distintas susceptibilidades del hospedador a la infección, sino también las respuestas diferentes de los hospedadores al tratamiento. En cierto sentido, la promesa de la "medicina personalizada" ha sido una posible panacea. Algunos signos apuntan al logro de este objetivo. Por ejemplo, desde hace tiempo se debate sobre la participación de los glucocorticoides en la meningitis tuberculosa. En fecha reciente se descubrió que los polimorfismos en el *locus* genético humano *LTA4H*, que codifica una enzima modificadora del leucotrieno, modulan la respuesta inflamatoria a la tuberculosis. Los pacientes con meningitis tuberculosa homocigotos para el alelo proinflamatorio *LTA4H* obtenían un mayor beneficio del tratamiento glucocorticoide adjunto, mientras que los sujetos homocigotos para el alelo antiinflamatorio tenían un efecto adverso con el tratamiento esteroide. Este adjunto antiinflamatorio se convirtió en estándar de tratamiento en la meningitis tuberculosa, pero este estudio sugiere que quizá sólo un subgrupo de pacientes se beneficia y además sugiere un recurso genético para la identificación prospectiva de este subgrupo. Por tanto, es posible que al final, las pruebas genómicas diagnósticas aporten información para el diagnóstico, pronóstico y decisiones terapéuticas al revelar el potencial patógeno del microbio y detectar las respuestas del hospedador a la infección y al tratamiento.

GENÓMICA EN EL DESARROLLO DE FÁRMACOS Y VACUNAS

Las tecnologías genómicas ya produjeron un cambio drástico en la investigación sobre las interacciones entre hospedador y patógeno, el objetivo es influir cada vez más en el proceso de descubrimiento y desarrollo terapéuticos. La secuenciación ofrece varias posibles vías para el descubrimiento terapéutico antimicrobiano. Primero, los métodos moleculares a escala genómica allanaron el camino para la identificación integral de todos los genes esenciales codificados en el genoma de un patógeno, con la identificación sistemática consecuente de todas las posibles vulnerabilidades del patógeno que pudieran ser blancos terapéuticos. Segundo, el perfil de transcripción puede ofrecer información sobre los mecanismos de acción de los fármacos prospectos derivados de las detecciones. Por ejemplo, la firma transcripcional de los agentes que alteran la pared celular (p. ej., lactámicos β) es distinta de la de los que dañan el DNA (p. ej., fluoroquinolonas) o los inhibidores de la síntesis proteínica (p. ej., aminoglucósidos). Por tanto, el análisis transcripcional de la respuesta de un patógeno a un nuevo antibiótico puede sugerir un mecanismo de acción o marcar compuestos para su priorización debido a una actividad potencialmente nueva. En una estrategia genómica alternativa para determinar los mecanismos de acción se ha usado la interferencia del RNA seguida por secuenciación dirigida para identificar los genes necesarios para la eficacia de fármacos contra tripanosomas. Este método proporcionó nueva información sobre el mecanismo de acción de los fármacos que se han usado por décadas para la tripanosomosis africana humana. Tercero, la secuenciación permite identificar con facilidad las regiones más conservadas de los genomas de un patógeno y los productos génicos correspondientes; esta información es valiosa para estrechar los antígenos prospectos para desarrollar vacunas. Estas proteínas superficiales pueden expresarse de manera recombinante y se valoran para conocer su capacidad para inducir una respuesta serológica e inmunidad protectora. Este proceso, llamado *vacunología inversa*, ha sido muy útil para los patógenos difíciles de cultivar o poco inmunógenos, como ocurrió con el desarrollo de una vacuna para *Neisseria meningitidis* serogrupo B.

El análisis del contenido génico a gran escala a partir de la secuenciación o el perfil de secuenciación permite avanzar en nuevas direcciones de la investigación que aporten información nueva sobre la interrelación del patógeno y el hospedador durante la infección o la colonización. Un objetivo

importante de esta investigación es sugerir nuevas alternativas terapéuticas que alteren esta interrelación en favor del hospedador. En realidad, una de las aplicaciones más inmediatas de la tecnología de secuenciación de la siguiente generación derivó de la simple caracterización de los patógenos humanos y cepas comensales o ambientales relacionadas para luego encontrar vínculos genómicos de la patogenia. Por ejemplo, como *Escherichia coli* varía desde una simple cepa no patógena adaptada al laboratorio (K-12) hasta un patógeno gastrointestinal enterohemorrágico productor de toxina shiga (O157:H7), tiene una diferencia de hasta 25% en el contenido génico, aunque la clasificación filogenética sea la misma. Aunque éste es un ejemplo extremo, no es un caso aislado. Algunos aislados de *Enterococcus*, notorios por su mayor incidencia de resistencia a antibióticos comunes como ampicilina, vancomicina y aminoglucósidos, también contienen material genético recién adquirido que conforma hasta 25% del genoma de los elementos genéticos móviles. Este hecho sugiere que la transferencia génica horizontal puede tener una función importante en la adaptación del organismo como patógeno hospitalario. Al estudiarla con más detenimiento se demostró que esta expansión genómica se relaciona con la pérdida de elementos regulatorios llamados CRISPR (*clustered, regularly interspaced short palindromic repeats,* repeticiones palindrómicas cortas regularmente intercaladas). La pérdida de elementos CRISPR, que protege al genoma bacteriano de la invasión de ciertos materiales genéticos ajenos, facilita la adquisición de elementos genéticos que confieren resistencia a los antibióticos. Aunque parece que la pérdida de esta regulación impone una desventaja competitiva en ambientes sin antibióticos, estas cepas resistentes a los fármacos proliferan incluso en presencia de los agentes antienterocócicos más útiles. Además de la información obtenida de la secuenciación del genoma, la extensión de los esfuerzos de secuenciación del transcriptoma completo sin sesgos (RNA-Seq) a las bacterias empieza a identificar RNA regulatorios no codificantes inesperados en muchas especies diversas. Aunque aún se desconocen las implicaciones funcionales de estos nuevos transcritos, la presencia de tales características, conservadas en muchas especies bacterianas, tiene importancia evolutiva y sugiere áreas para el estudio futuro y posibles vías terapéuticas.

Por tanto, los estudios genómicos ya empiezan a transformar el conocimiento de la infección, aportan evidencia de factores de virulencia o toxinas y proporcionan información sobre la evolución constante de la patogenicidad y la resistencia a los fármacos. Un objetivo de estos estudios es identificar a los agentes terapéuticos que pueden alterar el proceso patogénico; hoy en día existe gran interés en el concepto teórico de fármacos que inhiban los factores de virulencia en lugar de matar al patógeno como una forma de intervenir en la infección. Además, conforme la secuenciación se vuelve cada vez más accesible y eficiente, se inician estudios a gran escala con poder estadístico sin precedente para relacionar los resultados clínicos con los genotipos del patógeno y el hospedador, y así revelar los puntos vulnerables en el proceso de la infección en los que pueda influirse. Aunque esto es sólo el principio, tales estudios apuntan a un futuro tentador en el que el médico cuente con factores predictivos genómicos del resultado de la infección y la respuesta terapéutica para guiar la toma de decisiones clínicas.

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Los estudios epidemiológicos de las enfermedades infecciosas tienen varios objetivos principales: identificar y caracterizar los brotes; describir el patrón y dinámica de una enfermedad infecciosa mientras se disemina en las poblaciones, e identificar las intervenciones que pueden limitar o reducir la carga de enfermedad. Un ejemplo paradigmático típico es el descubrimiento de John Snow sobre el origen del brote de cólera en Londres en 1854. Snow hizo un mapeo geográfico cuidadoso sobre los casos para establecer que la fuente probable del brote era el agua contaminada de la bomba de *Broad Street* y detuvo el brote al retirar la manivela de la bomba. Aunque esa intervención se hizo sin conocer el agente causal del cólera, los avances en la microbiología y la genómica ampliaron el alcance de la epidemiología, que ahora considera no sólo la enfermedad, sino también al patógeno, sus factores de virulencia y las relaciones complejas entre las poblaciones microbianas y del hospedador.

Mediante el uso de herramientas genómicas novedosas, como la secuenciación de alto rendimiento, ya es posible describir con rapidez la diversidad de la población microbiana con una resolución mucho mayor, con discriminación entre los aislados que tienen diferencias en un solo nucleótido en todo el genoma; esto permite avanzar más allá de las técnicas previas que dependían de los fenotipos (como las pruebas de resistencia antibiótica) o marcadores genéticos (como la tipificación de una secuencia de múltiples *loci*). El desarrollo de métodos estadísticos basados en la genética molecular y la teoría evolutiva dio lugar a técnicas analíticas que traducen las descripciones de la diversidad y estructura de la población microbiana en información sobre el origen e historial de diseminación del patógeno. Al vincular la reconstrucción filogenética con datos epidemiológicos y demográficos, la epidemiología genómica proporciona la oportunidad de rastrear la transmisión de una persona a otra; inferir los patrones de transmisión de los patógenos y los elementos de la secuencia que generan los fenotipos de interés, y calcular la dinámica de transmisión de los brotes.

CONOCIMIENTO DE LA TRANSMISIÓN DE UNA PERSONA A OTRA

El uso de comparaciones de la secuenciación del genoma entero para inferir la transmisión entre personas e identificar la fuente de los brotes de patógenos ha sido útil para controlar infecciones en un hospital. Como se informa en un documento crucial en 2010, un estudio de MRSA en un hospital tailandés demostró que la secuenciación del genoma entero puede usarse para inferir la transmisión de un patógeno de un paciente a otro dentro de un hospital mediante la integración del análisis de la acumulación de mutaciones con el tiempo, con fechas y localizaciones de las infecciones dentro del hospital. Desde entonces se han informado múltiples casos en los que se usó la secuenciación del genoma entero para definir y generar las intervenciones enfocadas en interrumpir las cadenas de transmisión. En otro brote de MRSA en una unidad infantil de cuidados especiales en Cambridge, Reino Unido, la secuenciación del genoma entero amplió el análisis habitual para control de la infección, que depende de la tipificación de los organismos con base en su susceptibilidad antibiótica, a la secuenciación de los aislados de muestras clínicas. Esta estrategia permitió identificar el brote por una cepa de MRSA específica, por lo demás no reconocido, que se producía sobre el fondo del patrón usual de infecciones causadas por una población circulante diversa de cepas de MRSA. El análisis aportó evidencia de transmisión entre las madres dentro de la unidad de cuidados especiales infantiles y en la comunidad, y demostró la participación clave de la portación de MRSA en un solo profesional de la salud para la persistencia del brote. La eliminación de la colonización del profesional de salud terminó el brote. En otro ejemplo más, como respuesta a la observación de 18 casos de infección por *Klebsiella pneumoniae* productor de carbapenemasa durante seis meses en el *National Institutes of Health Clinical Research Center*, se usó la secuenciación de los aislados para discriminar entre las posibilidades de que estos casos representaran introducciones múltiples e independientes al sistema de salud o una sola introducción con transmisión subsiguiente. Con base en la red y el análisis filogenético de los datos genómicos y epidemiológicos, los autores reconstruyeron las relaciones probables entre los aislados de un paciente a otro y demostraron que la diseminación de la infección por *Klebsiella* resistente se debía en realidad a la transmisión intrahospitalaria de una sola cepa.

El descubrimiento de fenómenos de transmisión inesperados mediante los estudios de epidemiología genómica motiva un cuestionamiento renovado de la ecología y modos de transmisión de los patógenos. Por ejemplo, el aumento en la prevalencia de infecciones con micobacterias no tuberculosas, incluida *Mycobacterium abscessus*, en pacientes con fibrosis quística (CF, *cystic fibrosis*) generó especulación sobre la posible participación de la transmisión entre pacientes en la comunidad con CF. Sin embargo, las técnicas de tipificación convencionales carecían de la resolución necesaria para definir con exactitud la estructura de la población, un componente crucial para inferir la transmisión. Los lineamientos pasados para controlar las infecciones descartaban la posibilidad de contraer micobacterias no tuberculosas en instituciones de salud, ya que no se había descrito evidencia sólida de tal transmisión. En un estudio con secuenciación del genoma entero de aislados de *M. abscessus* en pacientes con CF, una técnica analítica que utilizó la secuenciación del genoma, epidemiología y un modelo de Bayes permitió examinar la probabilidad de transmisión entre pacientes en un centro para CF. Los autores encontraron aislados casi idénticos en varios pacientes y observaron que estos aislados eran menos diversos que los de un solo individuo. Como no hay un vínculo epidemiológico claro que sitúe a los pacientes infectados en el mismo sitio al mismo tiempo, este hallazgo subraya la necesidad de explorar las ideas preexistentes de las condiciones necesarias para la transmisión y de reconsiderar los lineamientos para controlar la infección por *M. abscessus*. Estudios similares de otros patógenos (en especial los que infectan al ser humano y otros hospedadores animales, así como sus reservorios ambientales) aumentarán el conocimiento sobre la participación relativa y la importancia de las fuentes de infección, así como las formas de diseminación entre poblacio-

nes, lo cual permitirá establecer estrategias basadas en evidencia para la prevención e intervención.

Conforme más estudios buscan definir con cuidado los orígenes y diseminación de agentes infecciosos bajo la perspectiva de la secuenciación del genoma entero, surgen preguntas fundamentales respecto al conocimiento de la infección en un solo individuo y el proceso de un solo evento de transmisión. Por ejemplo, es indispensable comprender mejor la diversidad de la población de un patógeno en un solo individuo infectado para interpretar la relación entre los aislados de distintos pacientes. Aunque usualmente se considera a las personas infectadas con una sola cepa bacteriana, un estudio reciente de secuenciación de múltiples colonias de *S. aureus* de un solo individuo mostró una "nube" de diversidad; este hallazgo genera varias preguntas que será importante responder conforme se desarrolle este campo: ¿cuál es la relevancia clínica de esta diversidad? ¿Cuáles son los procesos que generan y limitan la diversidad? ¿Qué grado de diversidad se transmite en distintas condiciones y vías de transmisión? ¿Cómo es que las respuestas a estas preguntas varían según el organismo infectante, tipo de infección, hospedador y respuesta al tratamiento? Los objetivos principales para las investigaciones futuras incluyen descripciones más completas de la diversidad, de la dinámica poblacional, de "cuellos de botella" en la transmisión y de las fuerzas que delinean e influyen en el crecimiento y diseminación de las poblaciones microbianas.

RECONSTRUCCIÓN DE LOS ORÍGENES Y DINÁMICA DE LA DISEMINACIÓN DE PATÓGENOS

Además de reconstruir las cadenas de transmisión de los brotes locales, los métodos epidemiológicos basados en la genómica proporcionan información sobre la diseminación geográfica y temporal de los patógenos a gran escala. Un ejemplo típico es el estudio del cólera, la enfermedad diarreica deshidratante causada por la infección con *Vibrio cholerae*. Al principio, el cólera se diseminó al mundo a partir del subcontinente indio en el siglo XIX y desde entonces ha causado siete pandemias; la séptima continúa desde los años 1960. Una investigación sobre los patrones geográficos de la diseminación del cólera en la séptima pandemia utilizó secuencias del genoma de una recolección global de 154 cepas de *V. cholerae*, aisladas de 1957 a 2010. Esta investigación reveló que la séptima pandemia ha incluido tres oleadas superpuestas de diseminación desde India **(fig. 146-4)**. Además, el análisis del genoma de un aislado de *V. cholerae* del brote de 2010 en Haití mostró que tenía una relación más cercana con los aislados del sur de Asia que con los aislados de la vecina Latinoamérica, resultado que apoyó la hipótesis de que el brote se debía al *V. cholerae* introducido a Haití mediante un viaje humano (probablemente de Nepal) y no de fuentes ambientales o geográficas más próximas. Un estudio subsiguiente que estableció la fecha del ancestro común más reciente de una población de aislados de *V. cholerae* de Haití apoyó también la introducción de una fuente puntual en Nepal.

Cada vez más investigaciones sobre la diseminación de muchos patógenos (que hasta ahora incluyen cepas de *S. aureus, S. pneumoniae, Chlamydia, Salmonella, Shigella, E. coli, C. difficile*, virus del Nilo occidental, virus de la rabia y virus del dengue) contribuyen al atlas creciente de mapas que describen rutas, patrones y momentos de diversificación y diseminación microbiana. Los avances en las tecnologías de secuenciación hacen posible los esfuerzos a gran escala, como el *100K Foodborne Pathogen Genome Project* que busca determinar la secuencia de los genomas de 100 000 cepas de patógenos transmitidos por alimentos recolectados de fuentes que incluyen alimentos, ambiente y animales de granja. Estos estudios aportarán una gran cantidad de datos que pueden usarse para investigar la diversidad y los vínculos microbiológicos en distintos nichos y patrones de diseminación de un nicho a otro. La adopción cada vez mayor de la secuenciación del genoma en instituciones de atención y salud pública asegurará el crecimiento muy rápido del catálogo disponible de secuencias genómicas y datos epidemiológicos relacionados. La descripción más detallada de la diversidad microbiana, y de la dinámica de esa diversidad en el tiempo y a través de límites epidemiológicos y demográficos permitirá obtener cada vez más información sobre las relaciones entre las vías de transmisión y los patrones de diseminación histórica.

PREDICCIÓN DEL POTENCIAL EPIDÉMICO

La definición de la capacidad de transmisión de un patógeno es un paso crítico para el desarrollo de estrategias de vigilancia e intervención de salud pública, ya que esta información ayuda a predecir el potencial epidémico de un brote. La transmisibilidad puede calcularse por varios métodos, como la inferencia de la tasa de crecimiento de una epidemia junto con el tiempo de generación de una infección (el intervalo medio entre la infección del caso índice y de las personas infectadas por ese caso índice). La secuenciación del genoma y el análisis de una población bien muestreada proporcionan otro método para obtener parámetros epidemiológicos fundamentales similares. Una medida clave de la transmisibilidad es el número de reproducción básica (R0), definido como el número de infecciones secundarias generadas a partir de un solo caso infeccioso primario. Cuando el número de reproducción básica es >1 (R0 >1), el brote tiene potencial epidémico; cuando es <1 (R0 <1), el brote se extinguirá. Con base en las secuencias de muestras de gripe (influenza) obtenidas de pacientes infectados en la parte inicial de la pandemia de gripe H1N1 de 2009, mediante un análisis genómico poblacional se calculó que el número de reproducción básica era 1.2; esto se compara con estimaciones de 1.4 a 1.6 basadas en varios análisis epidemiológicos. Además, con la suposición de un modelo de reloj molecular, se usaron las secuencias de muestras de

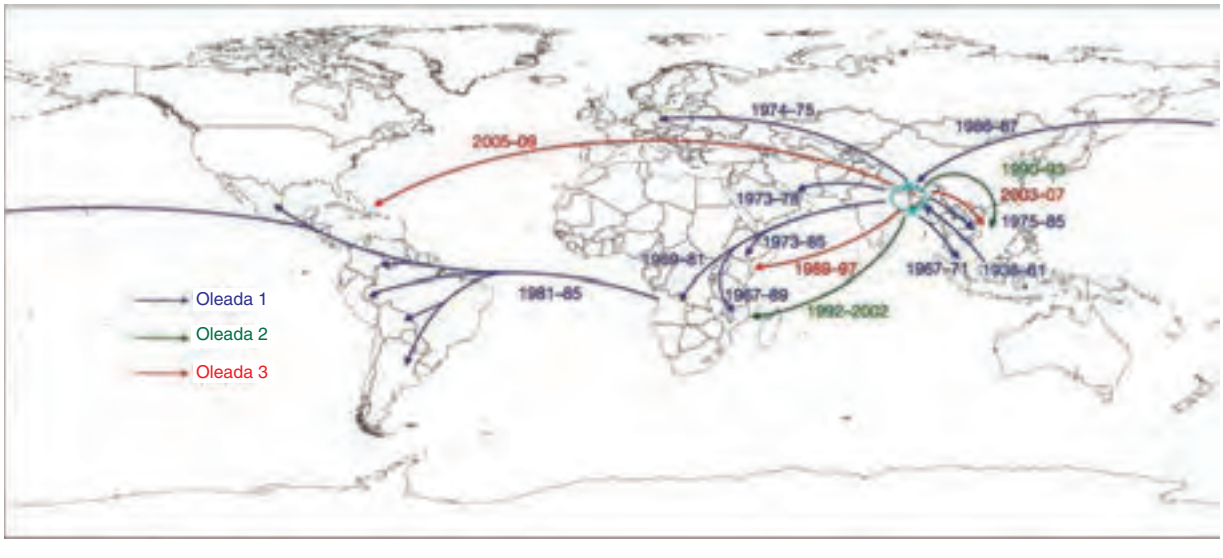


FIGURA 146-4. Eventos de transmisión inferidos a partir de la reconstrucción filogenética de 154 aislados de *Vibrio cholerae* de la séptima pandemia de cólera. Los intervalos de fechas representan el tiempo hasta el ancestro común más reciente de las cepas transmitidas de la fuente a sitios de destino, con base en un modelo de Bayes de la filogenia. *(Reimpreso con autorización a partir de A Mutreja et al.: Evidence for several waves of global transmission in the seventh cholera pandemic. Nature 477;462, 2011.)*

H1N1 junto con la información sobre cuándo y dónde se obtuvieron las muestras para calcular la fecha y sitio de origen de la pandemia, lo que aporta información sobre los orígenes y dinámica de la enfermedad. Como la magnitud e intensidad de la respuesta de salud pública se guían según el tamaño previsto de un brote, la capacidad de métodos genómicos para aclarar el origen de un patógeno y su potencial epidémico aumentan mucho la dimensión de las contribuciones de estos métodos a la epidemiología de las enfermedades infecciosas.

INFORMACIÓN SOBRE LA EVOLUCIÓN DE UN PATÓGENO

Aparte de describir la transmisión y la dinámica, la genómica de un patógeno puede aportar datos sobre la evolución de los microbios y la interacción de las presiones selectivas, el hospedador y las poblaciones de patógenos, lo que puede tener implicaciones para el desarrollo de vacunas y tratamientos. Desde la perspectiva clínica, este proceso es central para el desarrollo de resistencia antibiótica; el incremento de la patogenicidad o la aparición de nuevos rasgos de virulencia; la evasión de la inmunidad y eliminación del hospedador (lo que causa infección crónica), y la eficacia de una vacuna.

Los genomas microbianos evolucionan por diversos mecanismos que incluyen mutación, duplicación, inserción, deleción, recombinación y transferencia horizontal de genes. Los virus segmentados (p. ej., virus de la gripe) pueden reordenar segmentos génicos dentro de las células infectadas. Por ejemplo, el virus de gripe A H1N1 de la pandemia de 2009 parece haberse generado mediante reordenamiento de varias cepas de gripes aviares, porcinas y humanas. Esta capacidad para la evolución de nuevas cepas pandémicas generó preocupación sobre la posible evolución a la transmisibilidad de cepas virulentas vinculadas con tasas de mortalidad elevadas, pero que aún no muestran una capacidad suficiente para infectar a los seres humanos. Por ejemplo, experimentos controversiales con el virus de gripe aviar H5N1 definieron cinco mutaciones que vuelven al virus transmisible, al menos en hurones, el modelo animal usado en la gripe humana.

La evolución antigénica continua de la gripe estacional ofrece un ejemplo de cómo los estudios de la evolución de patógenos pueden influir en la vigilancia y el desarrollo de vacunas. Se requieren actualizaciones frecuentes a la vacuna anual de gripe para asegurar la protección contra las cepas dominantes. Estas actualizaciones se basan en la capacidad para anticipar qué poblaciones virales de un conjunto de virus circulantes diversos locales y mundiales predominarán en la estación venidera. Con este fin, los estudios sobre la dinámica del virus de gripe basados en la secuenciación aportaron información sobre la diseminación global de la gripe, con datos concretos sobre los patrones de diseminación que ayudan a aclarar los orígenes, surgimiento y circulación de cepas nuevas. Mediante el análisis de más de 1 000 aislados del virus de gripe A H3N2 en las temporadas de influenza 2002-2007, el sureste de Asia se identificó como el sitio usual del que se origina la diversidad y de donde se diseminan a todo el mundo. Estudios adicionales con recolecciones de aislados globales aportaron más información sobre la diversidad del virus circulante, mostraron que algunas cepas persisten y circulan fuera de Asia durante múltiples temporadas.

Los estudios de epidemiología genómica no sólo pueden ayudar a guiar la selección y desarrollo de vacunas; también ayudan a rastrear lo que sucede con los patógenos que circulan en la población como respuesta a la vacunación. Al describir la evolución del patógeno bajo la presión selectiva de una población vacunada, tales estudios pueden tener una participación central en la vigilancia e identificación de determinantes de virulencia y quizá incluso ayuden a predecir la evolución futura del escape de la protección mediante la vacuna. La vacuna conjugada neumocócica heptavalente (PCV-7) se dirige contra los siete serotipos de *S. pneumoniae* causantes de la mayoría de los casos de enfermedad invasiva al momento de su introducción en 2000; desde entonces, PCV-7 ha reducido mucho la incidencia y mortalidad de la enfermedad neumocócica. El análisis genómico de la población de las secuencias de más de 600 aislados neumocócicos de Massachusetts de 2001 a 2007 mostró que los raros serotipos preexistentes no incluidos en la vacuna están sustituyendo a los serotipos de la vacuna, y que algunas cepas persistieron pese a la vacunación mediante la recombinación del *locus* de la cápsula, blanco de la vacuna, con un casete de genes de la cápsula de serotipos no incluidos en la vacuna.

CONSIDERACIONES GLOBALES

Aunque las tecnologías genómicas de vanguardia se implementan sobre todo en países desarrollados, su aplicación para las enfermedades infecciosas quizá ofrece el mayor impacto potencial en regiones menos desarrolladas, donde es mayor la carga de estas infecciones. Dicha globalización de la tecnología y sus extensiones ya comenzó en todas las áreas subrayadas en este capítulo; ha ocurrido mediante la aplicación de tecnologías avanzadas a las muestras obtenidas en países en desarrollo y mediante la adaptación e importación de tecnologías a las naciones en vías de desarrollo para implementarlas en el sitio conforme se vuelven accesibles en todo el mundo. La caracterización genómica de los patógenos causantes de enfermedades globales importantes, como la tuberculosis, paludismo, tripanosomosis y cólera ha aportado información para el diagnóstico, tratamiento y control de infecciones. Por ejemplo, la prueba basada en ácido nucleico para el diagnóstico rápido de la infección por *M. tuberculosis* y la detección de resistencia a la rifampicina está en proceso de valoración para implementarla en instituciones de campo en África y Asia, donde es muy prevalente la tuberculosis. La capacidad para diagnosticar la tuberculosis resistente a múltiples fármacos en horas, en lugar de semanas o meses, puede revolucionar el tratamiento y el control de esta enfermedad frecuente y devastadora. El rastreo genómico de alta resolución de la diseminación del cólera ha aportado datos sobre cuáles medidas de salud pública pueden ser más efectivas para controlar las epidemias locales. En general, la secuenciación ha disminuido su costo de manera exponencial con cada año que pasa. Como estas tecnologías tienen un efecto sinérgico con los esfuerzos para globalizar los recursos de tecnología de información, la implementación global de los métodos genómicos ofrece difundir los métodos más avanzados para el diagnóstico, tratamiento y rastreo de epidemias en las zonas que más necesitan estas capacidades.

RESUMEN

Al aclarar la información genética que codifica los procesos vitales más fundamentales, las tecnologías genómicas transforman muchos aspectos de la medicina. En las enfermedades infecciosas, los métodos como la secuenciación de siguiente generación y el análisis de expresión a escala genómica ofrecen información más profunda que antes sobre microbios individuales y comunidades microbianas. Esta información amplía el conocimiento de las interacciones de los microorganismos y comunidades entre sí, con el hospedador humano y con el ambiente. A pesar del progreso significativo y los abundantes datos genómicos disponibles hoy en día, las barreras tecnológicas y financieras todavía impiden la adopción generalizada de la secuenciación de patógenos a gran escala en instituciones clínicas, de salud pública e investigación. Conforme se generen aún más datos, se necesitarán innovaciones en el almacenamiento, desarrollo de herramientas bioinformáticas para manejar los datos, estandarización de métodos y entrenamiento de usuarios en instituciones de investigación y clínicas. Aún deben estudiarse la rentabilidad y aplicabilidad de la secuenciación del genoma entero, sobre todo en la clínica; además se requerirán estudios sobre el impacto de la secuenciación del genoma en los resultados del paciente para aclarar los contextos en los que estas nuevas tecnologías pueden hacer las mayores contribuciones al bienestar del paciente. Los esfuerzos continuos para salvar las limitaciones mediante la colaboración, enseñanza y reducción de obstáculos financieros deben aplaudirse y ampliarse. Con los avances en las tecnologías genómicas y análisis computacional, la capacidad para detectar, caracterizar, tratar, vigilar, evitar y controlar infecciones ha progresado con rapidez en los últimos años, y así seguirá, con la esperanza de que preceda una nueva era en la que el médico esté mejor equipado para combatir la infección y promover la salud humana.

147 Estudio del paciente febril con infección aguda

Tamar F. Barlam, Dennis L. Kasper

El médico que trata a una persona con fiebre y en fase aguda debe ser capaz de identificar las infecciones que exigen atención urgente. Si estas infecciones no se valoran y tratan de manera adecuada desde la primera consulta, se perderá la oportunidad de revertir un desenlace adverso. En este capítulo, se exponen las presentaciones clínicas y la atención de los pacientes en situaciones de urgencia por enfermedades infecciosas relativamente frecuentes. Estos trastornos infecciosos y sus tratamientos se revisan con mayor detalle en otros capítulos.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Enfermedad febril aguda

Antes de emprender la anamnesis y la exploración física, la valoración inmediata del aspecto general del sujeto aporta datos útiles. Cuando el médico es perceptivo, su impresión subjetiva de que el cuadro clínico corresponde a una septicemia o es tóxico suele ser exacta. La agitación o la ansiedad visible en un individuo febril puede presagiar una enfermedad muy grave.

ANAMNESIS Los síntomas iniciales son a menudo inespecíficos. Hay que plantear preguntas detalladas sobre el comienzo y la duración de los síntomas y sobre sus cambios de intensidad o velocidad de evolución en el transcurso del tiempo. Los factores y padecimientos coexistentes del hospedador pueden aumentar el riesgo de infección por algunos microorganismos o desencadenar una evolución más fulminante de la habitual. Patologías que predisponen a infecciones específicas y a menudo agravan su intensidad son la insuficiencia del bazo, el alcoholismo con hepatopatía importante, el consumo de drogas intravenosas, la infección por VIH, la diabetes, las neoplasias malignas, el trasplante de órganos y la quimioterapia. Hay que preguntar a la persona por aquellos factores que ayuden a identificar el foco de una infección invasora, como la presencia de infecciones recientes de las vías respiratorias altas, gripe o varicela; traumatismos previos; destrucción de las barreras cutáneas por desgarros, quemaduras, *piercing*, intervenciones quirúrgicas o úlceras por decúbito; así como la presencia de cuerpos extraños, como taponamientos nasales después de rinoplastia, tampones o prótesis articulares. Los viajes, el contacto con mascotas u otros animales y las actividades que pueden originar exposición a garrapatas o mosquitos tal vez orienten hacia entidades diagnósticas que en otras situaciones no serían tomadas en consideración. Los alimentos consumidos en fecha reciente, el uso de fármacos, el contacto con sujetos enfermos en el ámbito social o laboral, los antecedentes de vacunaciones, los contactos sexuales recientes y los antecedentes menstruales pueden ser elementos importantes. La revisión de órganos y sistemas debe orientarse a identificar cualquier signo del sistema nervioso o alteración de la conciencia, los exantemas o las lesiones de la piel y el dolor focal espontáneo o a la palpación; también debe incluir una revisión general en busca de manifestaciones de las vías respiratorias, el tubo digestivo o el aparato genitourinario.

EXPLORACIÓN FÍSICA Se necesita efectuar una exploración física completa y prestar atención especial a algunas zonas a las que se concede escasa atención en las revisiones habituales. Asumen particular importancia la valoración del aspecto general y los signos vitales del paciente, la exploración de piel y tejidos blandos, así como la valoración neurológica.

El aspecto del individuo puede ser de ansiedad y agitación o de letargo y apatía. Por lo regular hay fiebre, aunque los ancianos y los hospedadores inmunodeprimidos (p. ej., los sujetos urémicos o cirróticos o quienes reciben glucocorticoides o antiinflamatorios no esteroideos [NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*]) quizá no manifiesten fiebre a pesar de tener una infección subyacente grave. La medición de la presión arterial y de las frecuencias cardiaca y respiratoria permite conocer el grado de deterioro hemodinámico y metabólico. Es importante valorar las vías respiratorias para descartar el riesgo de obstrucción por una infección bucofaríngea invasora.

El diagnóstico etiológico podría volverse evidente en el contexto de una exploración minuciosa de la piel (cap. 24). Normalmente se observan petequias en la meningococemia o la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas (RMSF, *Rocky Mountain spotted fever*; fig. 25e-16); la eritrodermia es común en el síndrome de choque tóxico (TSS, *toxic shock syndrome*) y la fiebre por fármacos. Tiene importancia crítica la exploración de tejidos blandos y músculos. Las zonas de eritema o color violáceo, edema y dolor a la palpación pueden indicar la presencia de fascitis necrosante, miositis o mionecrosis primaria. La exploración neurológica debe abarcar una valoración cuidadosa del estado mental en busca de signos tempranos de encefalopatía. También se busca rigidez de nuca o signos neurológicos focales.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS Después de la valoración clínica rápida, se obtiene a la brevedad posible material para el diagnóstico y se inicia antibioticoterapia y medidas de apoyo. Se puede extraer sangre en el momento de colocar el catéter intravenoso y antes de administrar los antibióticos (para cultivos; biometría hemática completa inicial con recuento diferencial; medición de electrólitos séricos, nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina y glucosa en suero, y pruebas de función hepática). En caso de una posible endocarditis aguda, habrá que efectuar tres series de cultivos de sangre. Los pacientes con asplenia deben someterse a revisión de la capa leucocítica en busca de bacterias; estos pacientes pueden tener $>10^6$ microorganismos/mL de sangre (a diferencia de 10^4/mL en pacientes con bazo intacto). Habrá que realizar frotis de sangre en los individuos con riesgo de presentar parasitosis graves, como paludismo o babesiosis (cap. 250e), para el diagnóstico y la cuantificación de la parasitemia. Los frotis sanguíneos también pueden confirmar el diagnóstico de ehrliquiosis y anaplasmosis.

Es necesario extraer líquido cefalorraquídeo (LCR) antes de iniciar la antibioticoterapia en pacientes con posible meningitis. Signos como datos focales, depresión del estado mental o papiledema deben analizarse por medio de estudios de imágenes del encéfalo antes de punción lumbar, la cual, en tal situación, puede inducir hernia de las amígdalas cerebelosas. *Es necesario administrar antibióticos antes de los estudios de imágenes, pero después de que se haya extraído sangre para cultivos.* Si no se identifican microorganismos en los cultivos del LCR, los cultivos de la sangre permitirán confirmar el diagnóstico en 50 a 70% de los casos. Las técnicas de diagnóstico molecular (p. ej., pruebas de reacción en cadena de polimerasa para los genes 16S rRNA para patógenos de meningitis bacteriana) adquieren cada vez mayor importancia en el diagnóstico rápido de infecciones que ponen en riesgo la vida.

Los abscesos focales obligan a la práctica inmediata de tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) como parte de una valoración previa a la intervención quirúrgica. El uso de otros métodos diagnósticos, como cultivos de material de heridas o de raspado de las lesiones cutáneas, no debe retrasar el tratamiento, salvo unos minutos. Una vez concluida la valoración de urgencia, la realización de métodos diagnósticos y, si así conviene, la consulta con el cirujano (véase más adelante), se llevan a cabo otras pruebas de laboratorio. Pueden ser importantes estudios como radiografías apropiadas, tomografía axial computarizada, MRI, análisis general de orina, medición de la velocidad de eritrosedimentación (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*) y ecocardiografía transtorácica o transesofágica.

TRATAMIENTO PACIENTE CON ENFERMEDAD AGUDA

En este tipo de paciente, la antibioticoterapia con bases empíricas es de máxima importancia y hay que administrarla sin retraso alguno. Cuando se elijan los antibióticos, es necesario tener en cuenta que las bacterias de origen extrahospitalario muestran mayor resistencia a antibióticos. En el **cuadro 147-1**, se incluyen los tratamientos empíricos de primera elección contra las infecciones expuestas en este capítulo. Además de la antibioticoterapia inmediata, algunas infecciones obligan a practicar maniobras quirúrgicas urgentes. Tan importante como la administración de antibióticos es la valoración neuroquirúrgica en busca de empiema subdural, las intervenciones quirúrgicas otorrinolaringológicas contra posible mucormicosis y la cirugía cardiotorácica en una persona en estado crítico con endocarditis aguda. En el caso de infecciones, como la fascitis necrosante y la mionecrosis por clostridios, la intervención quirúrgica rápida tiene prioridad sobre otras maniobras diagnósticas o terapéuticas.

Los tratamientos complementarios pueden disminuir la morbilidad y la mortalidad e incluyen dexametasona contra la meningitis bacteriana; concentrado inmunoglobulínico intravenoso (IVIg, *intravenous immunoglobulin*) contra el TSS y fascitis necrosante causada por estreptoco-

CUADRO 147-1 Tratamiento empírico en caso de urgencias por enfermedades infecciosas comunes[a]

Síndrome clínico	Posibles causas	Tratamiento	Comentarios	Véase capítulo(s)
Septicemia sin un foco identificable				
Choque séptico	*Pseudomonas,* bacilos intestinales gramnegativos, *Staphylococcus* y *Streptococcus*	Vancomicina (15 mg/kg cada 12 h)[b] *y además* gentamicina (5 mg/kg/día) *y además agregar* piperacilina-tazobactam (3.375 g c/4 h) *o* cefepima (2 g c/8 h)[c]	Ajustar el tratamiento una vez que se cuente con los datos de cultivo	**172, 173, 186, 189, 325**
Septicemia sobreaguda después de esplenectomía	*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis*	Ceftriaxona (2 g c/12 h) *y además* vancomicina (15 mg/kg c/12 h)[b]	Si se identifica una cepa sensible a un lactámico β, puede interrumpirse el uso de vancomicina	**325**
Babesiosis	*Babesia microti* (Estados Unidos), *B. divergens* (Europa)	Clindamicina (600 mg c/8 h) *y además* quinina (650 mg c/8 h)	La atovacuona y la azitromicina tienen la misma eficacia que la clindamicina y la quinina y ocasionan menos efectos secundarios Quizá sea prudente la administración de doxiciclina (100 mg dos veces al día[c]) para la infección coexistente posible con *Borrelia burgdorferi* o *Anaplasma*	**246e, 249**
Septicemia con signos cutáneos				
Meningococemia	*N. meningitidis*	Penicilina (4 mU c/4 h) *o* ceftriaxona (2 g c/12 h)	Pensar en la sustitución de proteína C en la meningococemia fulminante. La drotrecogina alfa (activada) ya no se produce	**180**
Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas (RMSF)	*Rickettsia rickettsii*	doxiciclina (100 mg dos veces al día)	Si se piensa en la posibilidad de meningococemia y RMSF, utilizar ceftriaxona (2 g c/12 h) *más* doxiciclina (100 mg c/12 h) Si se diagnostica RMSF, la doxiciclina es el mejor fármaco probado	**211**
Púrpura fulminante	*S. pneumoniae, H. influenzae, N. meningitidis*	Ceftriaxona (2 g c/12 h) *y además* Vancomicina (15 mg/kg c/12 h)[b]	Si se identifica una cepa sensible a lactámico β, se puede interrumpir el uso de vancomicina	**171, 180, 182, 325**
Eritrodermia: síndrome de choque tóxico	*Streptococcus* del grupo A, *Staphylococcus aureus*	Vancomicina (15 mg/kg c/12 h)[b] *y además* clindamicina (600 mg c/8 h)	Si se aísla una cepa sensible a penicilina u oxacilina, tales fármacos son mejores que vancomicina (penicilina, 2 mU c/4 h; u oxacilina, 2 g c/4 h). Es importante desbridar el sitio de bacterias toxígenas; cabe utilizar concentrado inmunoglobulínico intravenoso en casos graves[d]	**172, 173**
Septicemia con signos en tejidos blandos				
Fascitis necrosante	*Streptococcus* del grupo A, flora aeróbica y anaeróbica mixta, CA-MRSA[e]	Vancomicina (15 mg/kg c/12 h)[b] *más* clindamicina (600 mg c/8 h) *y además* gentamicina (5 mg/kg c/8 h)	La valoración quirúrgica urgente es de máxima importancia. Se debe ajustar el tratamiento cuando se disponga de los datos del cultivo	**156, 172, 173**
Mionecrosis por clostridios	*Clostridium perfringens*	Penicilina (2 mU c/4 h) *y además* clindamicina (600 mg c/8 h)	La valoración quirúrgica urgente es de máxima importancia	**179**
Infecciones del sistema nervioso				
Meningitis bacteriana	*S. pneumoniae, N. meningitidis*	Ceftriaxona (2 g c/12 h) *y además* vancomicina (15 mg/kg c/12 h)[b]	Si se identifica una cepa sensible a un lactámico β, se puede interrumpir el uso de vancomicina. Si la persona es >50 años o tiene otra enfermedad concomitante, se agrega ampicilina (2 g c/4 h) para proteger contra *Listeria* La dexametasona (10 mg c/6 h por 4 días) mejora el pronóstico en adultos con meningitis (en particular la neumocócica) y enturbiamiento del LCR, positividad de la tinción de Gram en LCR o un recuento de leucocitos en LCR >1 000/mL	**164**
Absceso cerebral e infecciones intracraneales supuradas	*Streptococcus y Staphylococcus;* anaerobios y bacilos gramnegativos	Vancomicina (15 mg/kg c/12 h)[b] *y además* metronidazol (500 mg c/8 h) *y además* ceftriaxona (2 g c/12 h)	La valoración quirúrgica urgente es de máxima importancia. Si se aísla una cepa sensible a penicilina u oxacilina, los dos fármacos son mejores que la vancomicina (penicilina, 4 mU c/4 h; u oxacilina, 2 g c/4 h)	**164**
Paludismo cerebral	*Plasmodium falciparum*	Artesunato (2.4 mg/kg IV a las 0, 12 y 24 h; luego una vez al día)[f] *o* quinina (dosis de carga IV de 20 mg sal/kg; luego 10 mg/kg c/8 h)	No administrar glucocorticoides. Usar quinidina si la quinina IV no está disponible. Durante el tratamiento con quinidina IV, deben vigilarse la presión arterial y la función cardiaca de forma continua y la glucemia de modo periódico	**246e, 248**
Absceso epidural raquídeo	*Staphylococcus;* bacilos gramnegativos	Vancomicina (15 mg/kg c/12 h)[b] *y además* ceftriaxona (2 g c/24 h)	La valoración quirúrgica es esencial. Si se aísla una cepa sensible a penicilina u oxacilina, los dos fármacos son mejores que la vancomicina (penicilina, 4 mU c/4 h; u oxacilina, 2 g c/4 h)	**456**
Infecciones focales				
Endocarditis bacteriana aguda	*S. aureus;* estreptococos hemolíticos β, grupos HACEK;[g] *Neisseria, S. pneumoniae*	Ceftriaxona (2 g c/12 h) *y además* vancomicina (15 mg/kg c/12 h)[b]	Ajustar el tratamiento cuando se cuente con los datos del cultivo. Es esencial la valoración quirúrgica.	**155**

[a] Estos regímenes empíricos incluyen protección contra patógenos grampositivos que son resistentes a los antibióticos betalactámicos. Deben tenerse en cuenta los patrones de resistencia local, que pueden modificar la necesidad de administrar vancomicina en forma empírica. [b] Puede considerarse la administración de una dosis de carga de vancomicina de 20 a 25 mg/kg en pacientes con enfermedad grave. [c] Los antibióticos betalactámicos pueden mostrar una farmacodinámica impredecible en casos de septicemia. Puede considerarse la infusión intravenosa por periodos prolongados o en forma continua. [d] No se ha calculado la dosis óptima del concentrado inmunoglobulínico intravenoso, pero la mediana de dosis en estudios de observación es de 2 g/kg de peso (dosis total que se administra durante uno a cinco días). [e] *S. aureus* extrahospitalario resistente a la meticilina. [f] En Estados Unidos, el artesunato se obtiene a través de los *Centers for Disease Control and Prevention*. En pacientes con paludismo grave, se aplica tratamiento antipalúdico parenteral con las dosis completas del primer fármaco recomendable disponible. [g] Especies de *Haemophilus,* especies de *Aggregatibacter, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* y *Kingella kingae.*

cos del grupo A. Las medidas terapéuticas complementarias casi siempre se utilizan en las primeras horas del tratamiento; sin embargo, hay que administrar dexametasona contra la meningitis bacteriana antes de aplicar la primera dosis de antibiótico o en el momento en que se proporciona. Los glucocorticoides también pueden ser nocivos y en ocasiones producen desenlaces más adversos, por ejemplo, cuando se administran en casos de paludismo encefálico o hepatitis viral.

CUADROS CLÍNICOS INICIALES ESPECÍFICOS

Las infecciones que se exponen en seguida, según el cuadro clínico inicial frecuente, pueden tener consecuencias terribles a muy breve plazo y su identificación y tratamiento inmediatos pueden salvar la vida del enfermo. En el **cuadro 147-1**, se incluyen los regímenes terapéuticos empíricos recomendados.

SEPTICEMIA SIN UN FOCO EVIDENTE DE INFECCIÓN PRIMARIA

Estos pacientes muestran un pródromo breve de signos y síntomas inespecíficos que evoluciona con gran rapidez hacia la inestabilidad hemodinámica con hipotensión, taquicardia, taquipnea, disnea y alteraciones del estado mental. Un signo de mal pronóstico es la coagulación intravascular diseminada (DIC, *disseminated intravascular coagulation*) con manifestaciones clínicas de diátesis hemorrágica.

Choque séptico **(Véase también el cap. 325)** Las personas con bacteriemia que origina un choque séptico quizá tengan un foco primario de infección (p. ej., neumonía, pielonefritis o colangitis) que no se identifica en un inicio. Los ancianos con otros padecimientos concomitantes, los hospedadores con deterioro por neoplasias malignas y neutropenia y quienes en fecha reciente se han sometido a una intervención quirúrgica u hospitalización están expuestos a mayor riesgo de sufrir desenlaces adversos. La bacteriemia por microorganismos gramnegativos, como *Pseudomonas aeruginosa* o *Escherichia coli* y por grampositivos, como *Staphylococcus aureus*, incluido *S. aureus* resistente a la meticilina (MRSA, *methicillin resistant* S. aureus) o estreptococos del grupo A puede manifestarse por hipotensión resistente al tratamiento y falla de múltiples órganos. Por lo regular, el tratamiento se empieza de modo empírico, con base en las manifestaciones iniciales **(cap. 325)** y patrones locales de resistencia bacteriana. Los resultados son peores cuando el tratamiento antimicrobiano se retrasa o cuando al final se demuestra que el patógeno causal no es susceptible al régimen inicial. Por tanto, se recomiendan los antimicrobianos de amplio espectro, los cuales deben iniciarse con rapidez, de preferencia en la primera hora después de la presentación. Deben valorarse los factores de riesgo de infección micótica, ya que se ha incrementado la incidencia de choque séptico micótico. Los biomarcadores como la proteína C reactiva y la procalcitonina no han demostrado ser confiables para establecer el diagnóstico, pero cuando se miden después, pueden facilitar la disminución apropiada del tratamiento. Debe considerarse la administración de glucocorticoides sólo para pacientes con septicemia grave que no responden a la administración de líquidos ni al tratamiento con vasopresores.

Infección sobreaguda en pacientes asplénicos **(Véase también el cap. 325)** Las personas sin función del bazo están en peligro de mostrar septicemia bacteriana sobreaguda. Los adultos asplénicos tienen una frecuencia de fallecimiento por septicemia 58 veces mayor que la población general. La mayor parte de las infecciones ocurre al parecer en los primeros 24 meses después de la esplenectomía, con una tasa de mortalidad ~50%, pero el incremento del riesgo persiste toda la vida. En la asplenia, las bacterias encapsuladas causan la mayor parte de las infecciones. Los adultos, que tienen una probabilidad más grande de haber generado anticuerpos contra tales microorganismos, están expuestos a menor riesgo que los niños. La infección más común es la causada por *Streptococcus pneumoniae*, que origina 50 a 70% de los casos, aunque también es alto el riesgo de infección por *Haemophilus influenzae* o *Neisseria meningitidis*. Se han descrito manifestaciones clínicas graves en infecciones por *E. coli, S. aureus*, estreptococos del grupo B, *P. aeruginosa*, *Bordetella holmesii, Capnocytophaga, Babesia* y *Plasmodium*.

Babesiosis **(Véase también el cap. 249)** El antecedente de un viaje reciente a áreas endémicas debe hacer pensar en la posibilidad de una infección por *Babesia*. Una a cuatro semanas después de la mordedura de una garrapata, la persona presenta escalofríos, fatiga, anorexia, mialgias, artralgias, falta de aire, náusea y cefaleas; a veces surgen equimosis, petequias o ambos tipos de lesiones. La garrapata que con mayor frecuencia transmite *Babesia, Ixodes scapularis*, también transmite *Borrelia burgdorferi* (el microorganismo de la enfermedad de Lyme) y *Ehrlichia*, con la posibilidad de coinfección, con lo cual el padecimiento se torna más grave. La infección por la especie europea *Babesia divergens* es fulminante más a menudo que la causada por la especie estadounidense *Babesia microti*; aquélla origina un síndrome febril con hemólisis, ictericia, hemoglobinemia e insuficiencia renal y presenta una tasa de mortalidad >40%. La babesiosis grave es especialmente frecuente en los hospedadores asplénicos, pero puede afectar a aquéllos con función esplénica normal, sobre todo a los >60 años de edad y sujetos con enfermedades inmunodepresoras subyacentes, como VIH o cáncer. Entre las complicaciones están las insuficiencias renal y respiratoria aguda, así como la DIC.

Otros síndromes sépticos La tularemia **(cap. 195)** afecta diversas áreas de Estados Unidos, pero tiene mayor prevalencia en Arkansas, Dakota del Sur, Oklahoma y Missouri. La enfermedad se vincula con el contacto con conejos silvestres, garrapatas y tábanos. Puede transmitirse por picadura de artrópodos, la manipulación de cadáveres de animales infectados, consumo de agua y de alimentos contaminados o por inhalación. La forma tifoídica se acompaña, a veces, de choque séptico por microorganismos gramnegativos, con una tasa de mortalidad >30%, en especial en pacientes con otras enfermedades o trastornos que generan inmunodepresión. La peste es rara en Estados Unidos **(cap. 196)**, pero se llega a observar principalmente tras el contacto con ardillas de la tierra, perros de las praderas o ardillas rayadas, pero es endémica en otras regiones del mundo; más de 90% de los casos ocurre en África. La modalidad séptica es en particular inusual y se acompaña de choque, falla de múltiples órganos y tiene una tasa de mortalidad de 30%. Hay que pensar en estas infecciones raras cuando el entorno epidemiológico es el apropiado. La tularemia (*Francisella tularensis*) y la peste (*Yersinia pestis*), junto con el ántrax (*Bacillus anthracis*), han sido considerados por los *Centers for Disease Control and Prevention* como microorganismos importantes que podrían utilizarse en actos intencionales de bioterrorismo **(cap. 261e)**.

SEPTICEMIA CON MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

(Véase también el cap. 24) Los exantemas maculopapulares pueden ser la primera manifestación de la enfermedad meningocócica o por rickettsias, aunque por lo general se vinculan con infecciones clásicas o tradicionales. Los exantemas suelen ser de origen viral. La infección primaria por VIH suele surgir en forma de un exantema típicamente maculopapular y que afecta la parte superior del cuerpo, aunque puede propagarse a palmas de las manos y plantas de los pies. Por lo regular, hay fiebre y a veces linfadenomegalia, cefalea intensa, disfagia, diarrea, mialgias y artralgias. La identificación del síndrome permite evitar el contagio y emprender tratamiento y vigilancia oportunos.

Los exantemas petequiales causados por virus se acompañan rara vez de hipotensión o de un trastorno tóxico general, aunque la excepción podría ser el sarampión muy grave. Los exantemas petequiales limitados a la distribución de la vena cava superior se asocian, en ocasiones excepcionales, con enfermedad grave. En otras situaciones, las petequias necesitan una atención más urgente.

Meningococemia **(Véase también el cap. 180)** Se sabe que alrededor de

75% de los pacientes con infección bacteriémica por *N. meningitidis* tiene exantema. La meningococemia suele afectar a niños de corta edad (entre seis meses y cinco años de vida). En países subsaharianos de África, la alta prevalencia de meningococosis por serogrupo A ha sido una amenaza para la salud pública desde hace más de un siglo. Miles de personas mueren cada año en esa región, la cual se conoce con el nombre de "cinturón de meningitis" y, además, surgen grandes olas epidémicas cada ocho a 12 años. Los serogrupos W135 y X también son nuevos patógenos importantes en África. En Estados Unidos, se han observado casos esporádicos y brotes en centros de atención diurna, escuelas (desde las primarias hasta las universidades, en particular los alumnos de primer año de la universidad que viven en los campus) y en personas que viven en cuarteles militares. Los familiares que viven en la misma casa que los casos iniciales están expuestos a un riesgo 400 a 800 veces mayor de padecer la enfermedad que la población general. Los enfermos pueden tener fiebre, cefalea, náusea, vómito, mialgias, cambios del estado mental y meningismo. Sin embargo, la forma de evolución rápida del trastorno no siempre se acompaña de meningitis. El exantema inicial es de color rosa, que palidece a la presión, y maculopapular, que surge en tronco y extremidades, pero después se torna hemorrágico y forma petequias. Estas últimas surgen originalmente en tobillos, muñecas, axilas, superficies mucosas y conjuntiva palpebral y bulbar y se propagan después a extremidades pélvicas y tronco. En los puntos de presión surgen a veces cúmulos de petequias (como los observados después de inflar el manguito de un esfigmomanómetro). En la modalidad de evolución rápida de la meningococemia (10 a 20% de los casos), las petequias rápidamente se transforman en lesiones purpúricas **(fig. 70-5)** y las personas terminan por mostrar DIC, falla de múltiples órganos y estado de choque. Del grupo anterior, 50 a 60% de los pacientes fallece

y los sobrevivientes necesitan desbridamiento extenso o amputación de las extremidades gangrenadas. La hipotensión con petequias <12 h se acompaña de mortalidad importante. La cianosis, el coma, la oliguria, la acidosis metabólica y el incremento del tiempo de tromboplastina parcial también se acompañan de un mal pronóstico. El pronóstico puede mejorar si se corrige la deficiencia de proteína C. Los antibióticos administrados por el médico general en su consultorio antes de la valoración y la hospitalización pueden mejorar el pronóstico; tal observación sugiere que el comienzo oportuno del tratamiento puede salvar la vida. La vacuna de conjugado meningocócico protege contra los serotipos A, C, Y y W135 y se recomienda para niños de 11 a 18 años de edad y para otros pacientes de alto riesgo.

Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas **(Véase también el cap. 211)** Ésta es una enfermedad transmitida por garrapatas y causada por *Rickettsia rickettsii* que afecta a países del continente americano. Hasta 40% de los pacientes no refiere una mordedura de garrapata, aunque a veces no existe tal dato, pero sí el antecedente de viajes o de actividad al aire libre (p. ej., acampar en zonas infestadas por garrapatas). En los primeros tres días surgen cefalea, fiebre, malestar general, mialgias, náusea, vómito y anorexia. Al tercer día, en 50% de los enfermos hay signos cutáneos. Al inicio aparecen máculas exfoliativas en muñecas y tobillos que después afectan las extremidades inferiores y el tronco. Estas lesiones se tornan hemorrágicas y a menudo petequiales. El exantema se propaga a las palmas de las manos y las plantas de los pies en una etapa ulterior. La propagación centrípeta es un signo clásico de RMSF, pero se observa en la menor parte de los pacientes. Sin embargo, nunca se identifica exantema en 10 a 15% de individuos con RMSF. Tal vez haya hipotensión y edema pulmonar no cardiógeno, confusión, letargo y encefalitis que evoluciona hacia el coma. El LCR contiene 10 a 100 células/μL, por lo regular con predominio de mononucleares. La concentración de glucosa en LCR suele ser normal, aunque hay un moderado incremento de la concentración de proteínas. Se identifican lesiones renales y hepáticas y hemorragias debidas al daño vascular. Para las infecciones sin tratamiento, la infección conlleva una tasa de mortalidad de 20 a 30%. El reconocimiento y tratamiento tardío se acompañan de un mayor riesgo de muerte; los indios estadounidenses, los niños de cinco a nueve años de edad, los adultos >70 años de edad y personas con inmunodepresión subyacente también se encuentran en alto riesgo de muerte.

Otras enfermedades causadas por rickettsias originan morbilidad y mortalidad notables a escala mundial. La *rickettsiosis exantemática del Mediterráneo* originada por *Rickettsia conorii* afecta zonas de África, la zona suroccidental y centromeridional de Asia así como el sur de Europa. Las personas tienen fiebre, síntomas similares a los de la gripe y una escara, por la inoculación en el sitio de la mordedura de garrapata. En unos siete días, aparece exantema maculopapuloso en palmas de las manos y plantas de los pies, pero no en la cara. Los ancianos o los diabéticos y las personas con alcoholismo, uremia o insuficiencia cardiaca congestiva están en riesgo de padecer la modalidad grave del padecimiento, que se caracteriza por afectación neurológica, disfunción respiratoria y gangrena de dedos. La mortalidad de esta forma grave de la enfermedad se acerca a 50%. El *tifus epidémico*, causado por *Rickettsia prowazekii*, es transmitido por piojos y surge en situaciones de extrema pobreza, guerra y desastres naturales. El paciente comienza con fiebre alta, cefalea intensa, tos, mialgias y dolor abdominal, todos con aparición repentina. Surgen maculopápulas (principalmente en el tronco) en más de la mitad de los sujetos y evolucionan hasta la forma de petequias y púrpura. Los signos de gravedad incluyen delirio, coma, convulsiones, edema pulmonar no cardiógeno, necrosis cutánea y gangrena de zonas periféricas. Antes de contar con los antibióticos, las tasas de mortalidad se acercaban a 60% y todavía rebasan el 10 a 15% en brotes contemporáneos. La *rickettsiosis fluvial* japonesa causada por *Orientia tsutsugamushi* (género independiente en la familia Rickttsiaceae) es transmitida por larvas de ácaros o niguas y es una de las infecciones más comunes en el sureste asiático y la zona del Pacífico occidental. El microorganismo surge en áreas con maleza espesa (p. ej., en las riberas de ríos). El cuadro clínico inicial incluye fiebre y linfadenopatía; puede haber una escara de la inoculación y a veces maculopápulas. Los casos graves evolucionan hasta presentar neumonía, meningoencefalitis, DIC e insuficiencia renal. Las tasas de mortalidad van de 1 a 35 por ciento.

La rickettsiosis identificada de modo oportuno mejora en forma extraordinaria con el tratamiento. Las medidas indicadas en adultos y niños incluyen la administración de 100 mg de doxiciclina dos veces al día durante tres a 14 días. Los nuevos macrólidos y el cloranfenicol son alternativas adecuadas, pero las tasas de mortalidad son más altas cuando no se administra tratamiento con tetraciclina.

Púrpura fulminante **(Véase también el cap.180 y 325)** La púrpura fulminante es la manifestación cutánea de la coagulación intravascular diseminada y el cuadro inicial comprende grandes áreas con equimosis y ampollas hemorrágicas. La evolución de las petequias hacia la púrpura y la equimosis se acompaña de insuficiencia cardiaca congestiva, choque séptico, insuficiencia renal aguda, acidosis, hipoxia, hipotensión y muerte. La púrpura fulminante se ha relacionado con *N. meningitidis* principalmente, aunque puede deberse a *S. pneumoniae, H. influenzae y S. aureus* en los individuos esplenectomizados.

Ectima gangrenoso El choque séptico causado por *P. aeruginosa* y *Aeromonas hydrophila* puede acompañarse de ectima gangrenoso **(figs. 189-1 y 25e-35)**: éste consiste en vesículas hemorrágicas rodeadas de una banda de eritema, con necrosis y úlceras centrales. Estas bacteriemias gramnegativas son más frecuentes en los pacientes con neutropenia, quemaduras extensas e hipogammaglobulinemia.

Otras infecciones emergentes acompañadas de exantemas Las infecciones por *Vibrio vulnificus* y otras bacterias del tipo *Vibrio* distintas de las que causan el cólera **(cap. 193)** originan lesiones cutáneas focales y septicemia sobreaguda en el hospedador con hepatopatía, hemocromatosis, diabetes, insuficiencia renal u otros trastornos que generan inmunodepresión. Después de la ingestión de mariscos contaminados, por lo general ostras de la costa del golfo en Estados Unidos, aparece un cuadro de inicio súbito con malestar general, escalofríos, fiebre e hipotensión. El paciente presenta lesiones ampulosas o hemorrágicas en la piel, por lo regular en las extremidades inferiores y 75% de los individuos tiene dolor en dichas extremidades. La tasa de mortalidad puede llegar a 50 o 60%, en especial cuando el paciente manifiesta hipotensión. Los desenlaces mejoran cuando el paciente recibe tratamiento con tetraciclinas. Otras infecciones, causadas por microorganismos como *Aeromonas, Klebsiella* y *E. coli*, provocan la formación de ampollas hemorrágicas y la muerte por septicemia en los pacientes cirróticos. *Capnocytophaga canimorsus* puede originar choque séptico en los individuos asplénicos. Normalmente, la infección surge después de una mordedura de perro y se manifiesta con fiebre, escalofríos, mialgias, vómito, diarrea, disnea, confusión y cefalea. Entre las manifestaciones, a veces se observa exantema o eritema multiforme **(figs. 70-9 y 25e-25)**, manchas cianóticas o cianosis periféricas, petequias y equimosis. Alrededor de 30% de los individuos con esta modalidad fulminante fallece de septicemia sobreaguda y DIC; algunos sobrevivientes necesitan la amputación de alguna extremidad por gangrena.

Eritrodermia El síndrome de choque tóxico (TSS) **(caps. 172 y 173)** se acompaña normalmente de eritrodermia. El cuadro clínico inicial consiste en fiebre, malestar general, mialgias, náusea, vómito, diarrea y confusión. Surge un exantema similar a la quemadura por rayos solares, que puede ser leve e irregular en su distribución, pero que a menudo es difusa y afecta cara, tronco y extremidades. La eritrodermia que se descama después de una a dos semanas es más frecuente en el TSS por *Staphylococcus* que en el causado por *Streptococcus*. Aparece rápidamente hipotensión (a menudo en el plazo de horas) después de comenzar los síntomas. También hay falla de múltiples órganos. La insuficiencia renal temprana puede aparecer antes de la hipotensión y permite diferenciar este síndrome de otros con choque séptico. Casi nunca hay signos de infección focal primaria, aunque es posible identificar algunos de los puntos de entrada del microorganismo en la piel o las mucosas gracias a una anamnesis cuidadosa. La proliferación, más que la infección manifiesta, de la vagina o las incisiones posquirúrgicas, por ejemplo, es característica del TSS estafilocócico y las zonas de mucosa aparecen hiperémicas, pero no infectadas. El TSS estreptocócico casi siempre se acompaña de una infección cutánea o de los tejidos blandos (incluida la fascitis necrosante) y los pacientes tienden a sufrir bacteriemia. Los TSS causados por *Clostridium sordellii* se relacionan con el parto o con inyecciones cutáneas de la heroína denominada "alquitrán negro". El diagnóstico de TSS se define por los criterios clínicos de fiebre, exantema, hipotensión y afectación de múltiples órganos. La tasa de mortalidad es de 5% para el TSS relacionado con la menstruación, de 10 a 15% para el TSS no relacionado con la menstruación, de 30 a 70% para TSS estreptocócico y hasta 90% para TSS obstétrico causado por *C. sordellii*.

Fiebres hemorrágicas virales **(Caps. 233 y 234)** Son trastornos zoonóticos causados por virus que están en reservorios animales o artrópodos vectores; afectan poblaciones de todo el mundo y se circunscriben a zonas en que viven las especies de los hospedadores y son causados por cuatro grandes grupos de virus: Arenaviridae (p. ej., fiebre Lassa en África); Bunyaviridae (p. ej., fiebre del Gran Valle Rift en África o la fiebre hemorrágica por Hantavirus con síndrome renal en Asia); Filoviridae (p. ej., infecciones por virus de Ébola y Marburg en África) y Flaviviridae (p. ej., la fiebre amarilla en África y Sudamérica y el dengue en Asia,

África y el continente americano). La fiebre de Lassa y las infecciones por los virus del Ébola y Marburg también son transmitidas de una persona a otra. Los vectores en muchas fiebres de este tipo se localizan en zonas rurales, y el dengue y la fiebre amarilla son excepciones importantes. Después de un pródromo que incluye fiebre, mialgias y malestar general, surgen manifestaciones de daño vascular, petequias y hemorragia local. La aparición de choque, hemorragias multifocales y signos neurológicos (p. ej., convulsiones o coma), conlleva mal pronóstico. El dengue **(cap. 233)** es la infección por arbovirus más frecuente del mundo. Cada año hay más de medio millón de casos de dengue hemorrágico, por lo menos con 12 000 muertes. Los pacientes tienen una tríada sintomática: manifestaciones hemorrágicas, evidencia de filtración plasmática y recuento plaquetario <100 000/μL. La tasa de mortalidad es de 10 a 20%. En caso de síndrome de choque por dengue, la mortalidad alcanza hasta 40%. Para la supervivencia son esenciales las medidas de apoyo para conservar la presión arterial y el volumen intravascular con sustitución cuidadosa de volumen; la ribavirina puede ser útil contra *Arenaviridae* y *Bunyaviridae*.

SEPTICEMIA CON UN FOCO PRIMARIO EN TEJIDOS BLANDOS Y MÚSCULOS

Véase también el capítulo 156.

Fascitis necrosante Se caracteriza por necrosis extensa del tejido subcutáneo y la fascia. Esta infección puede surgir en los sitios que han sufrido un traumatismo mínimo o en las incisiones posquirúrgicas; también puede vincularse con varicela, parto o un esguince muscular reciente. La causa más frecuente de fascitis necrosante son los estreptococos del grupo A en solitario **(cap. 173)** y una flora mixta facultativa y anaerobia **(cap. 156)**. Los factores de riesgo relacionados comprenden diabetes mellitus, vasculopatía periférica y consumo de fármacos intravenosos. Los signos físicos son mínimos al principio, si se comparan con la intensidad del dolor y la magnitud de la fiebre. En la exploración física, no hay signos notables, salvo el edema de tejidos blandos y el eritema. La zona infectada está roja, caliente, brillante e hinchada y duele de modo extraordinario al tacto. Si no se trata, en la piel suprayacente aparecen parches color azul grisáceo al cabo de 36 h y ampollas y necrosis cutánea a los tres a cinco días. La fascitis necrosante causada por flora mixta, pero no la producida por estreptococos del grupo A, puede acompañarse de generación de gases. Sin tratamiento, el dolor disminuye por la trombosis de los vasos finos y la destrucción de los nervios periféricos, lo cual constituye un signo ominoso. La tasa de mortalidad es de 15 a 34% en general, >70% si se acompaña de TSS y prácticamente de 100% si no se interviene quirúrgicamente. La fascitis necrosante letal también puede ser causada por *Clostridium perfringens* **(cap. 179)**; en dicho trastorno, hay un cuadro extraordinariamente tóxico y la tasa de mortalidad es alta. En el plazo de 48 h se produce una rápida invasión de los tejidos y aparecen signos tóxicos generalizados, acompañados de hemólisis y muerte. Para distinguir esta entidad patológica de la mionecrosis por clostridios, se emplea la biopsia muscular. También se han descrito casos de fascitis necrosante por MRSA y de origen extrahospitalario.

Mionecrosis por clostridios **(Véase también el cap. 179)** A menudo se relaciona con traumatismo o intervención quirúrgica, pero puede ser espontánea. El periodo de incubación suele ser de 12 a 24 h y a las pocas horas del comienzo se advierte una gangrena necrosante masiva. En el plazo de 12 h puede haber signos tóxicos sistémicos, estado de choque y muerte. El dolor y el aspecto tóxico general no guardan proporción con la intensidad de las manifestaciones físicas. En la exploración, la persona muestra fiebre, apatía, taquicardia y taquipnea, y puede tener sensación de muerte inminente. Después aparecen hipotensión e insuficiencia renal, y se hace evidente un estado de hiperalerta en la fase preterminal. La piel de la zona afectada tiene color pardo bronceado, con manchas y edema. En ocasiones, se advierten lesiones ampollosas con drenaje serosanguinolento y olor rancio o dulzón. Surge crepitación a consecuencia de la producción de gases en el tejido muscular. La tasa de mortalidad es >65% en la mionecrosis espontánea, que suele vincularse con *Clostridium septicum* o *C. tertium* y algún cáncer oculto. Las tasas de mortalidad en los casos de infección del tronco y las extremidades son de 63 y 12%, respectivamente, y cualquier retraso del tratamiento quirúrgico agrava el peligro de muerte.

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CON O SIN ESTADO DE CHOQUE SÉPTICO

Meningitis bacteriana **(Véase también el cap.164)** Es una de las urgencias infecciosas que con mayor frecuencia afectan el SNC. Aunque los hospedadores con inmunodeficiencia celular (incluidos los receptores de trasplante, los diabéticos, los ancianos y los cancerosos tratados con algunos fármacos quimioterapéuticos) tienen un riesgo especialmente alto de padecer meningitis por *Listeria monocytogenes*, casi todos los casos en adultos se deben a *S. pneumoniae* (30 a 60%) y *N. meningitidis* (10 a 35%). Sólo en 50 a 66% de los enfermos se identifica el cuadro clásico inicial de fiebre o meningismo. En el anciano se puede manifestar sin fiebre ni signos meníngeos. La disfunción cerebral se manifiesta por confusión, delirio y letargo que evoluciona a veces al coma. En algunos casos, hay una presentación fulminante con septicemia y edema cerebral; al principio pocas veces hay papiledema y esto sugiere la presencia de otra entidad patológica (p. ej., lesión intracraneal). En 10 a 20% de los casos, aparecen signos focales que incluyen parálisis de pares craneales (IV, VI, VII); 50 a 70% de los pacientes tiene bacteriemia. El mal pronóstico se vincula con coma, hipotensión, meningitis por *S. pneumoniae*, disfunción respiratoria, concentración de glucosa en LCR <0.6 mmol/L (<<0 mg/100 mL); concentración de proteínas en LCR >2.5 g/L; recuento leucocítico en sangre periférica <5 000 células/μL, y natremia <135 mmol/L. Es imprescindible instituir el tratamiento de inmediato; la probabilidad de un desenlace sombrío aumenta 30% por cada hora que se retrasa el tratamiento. La mortalidad también se incrementa de manera lineal con la edad de los pacientes.

Infecciones intracraneales supurativas **(Véase también el cap. 164)** El cuadro clínico inicial de algunas lesiones intracraneales inusuales incluye septicemia e inestabilidad hemodinámica. Es de máxima importancia el diagnóstico inmediato del individuo con signos de toxicidad del sistema nervioso central, para mejorar el pronóstico sombrío de tales entidades patológicas. En 60 a 70% de los casos surge *empiema subdural*, proveniente de un seno paranasal. Los microorganismos patógenos predominantes son estreptococos y estafilococos microaerófilos. El paciente muestra signos de toxicidad, que incluyen fiebre, cefalea y rigidez de nuca. De todos los enfermos, 75% tiene signos focales y 6 a 20% fallece. A pesar de la mejoría en las tasas de supervivencia, 15 a 44% de los sujetos queda con déficit neurológico permanente. La *trombosis séptica del seno cavernoso* es una infección de senos profundos de la cara o esfenoidales; 70% de los casos es causado por estafilococos (incluido MRSA) y el resto más bien por estreptococos aerobios o anaerobios. La cefalea unilateral o retroorbitaria evoluciona hasta un cuadro tóxico y fiebre en un lapso de días. Se sabe que 75% de los pacientes muestra edema periorbitario unilateral que afecta el otro ojo hasta evolucionar a ptosis, proptosis, oftalmoplejía y papiledema. La tasa de mortalidad llega incluso a 30%. La *trombosis séptica del seno longitudinal superior* se propaga desde los senos etmoidal o maxilar superior y es causada por *S. pneumoniae*, otros estreptococos y estafilococos. La evolución fulminante se caracteriza por cefalea, náusea, vómito, evolución rápida hasta la aparición de confusión y coma, rigidez de nuca y signos del tronco del encéfalo. Si hay trombosis total del seno, la tasa de mortalidad rebasa 80 por ciento.

Abscesos cerebrales **(Véase también el cap. 164)** Suelen surgir sin signos sistémicos. Casi 50% de los pacientes no tiene fiebre y el cuadro clínico inicial es más compatible con una lesión expansiva en el encéfalo; 70% de los enfermos tiene cefalea y estado mental alterado; 50%, signos neurológicos totales, y 25%, papiledema. Los abscesos pueden aparecer como lesiones únicas o múltiples a partir de focos contiguos o una infección hematógena, como una endocarditis. La infección evoluciona en el transcurso de varios días de encefalitis a absceso con cápsula madura. Más de 50% de los casos son polimicrobianos y como gérmenes causales se encuentran bacterias aerobias (de manera predominante estreptococos) y anaerobias. Los abscesos de origen hematógeno tienen especial tendencia a abrirse al espacio ventricular encefálico, lo cual origina un deterioro repentino y grave del estado clínico y una tasa alta de mortalidad. En las demás circunstancias la mortalidad es baja, aunque la morbilidad es alta (30 a 55%). Los pacientes que sufren una apoplejía y tienen un foco infeccioso parameníngeo, como una sinusitis o una otitis, podrían tener un absceso cerebral, que el médico debe sospechar. El pronóstico empeora en aquellos individuos con evolución fulminante, retrasos del diagnóstico, abertura del absceso a los ventrículos, abscesos múltiples o anomalías del estado neurológico desde el comienzo.

Paludismo cerebral **(Véase también el cap. 248)** Es necesario pensar de inmediato en la presencia de esta entidad patológica si la persona ha viajado en fecha reciente a áreas endémicas de paludismo y tiene un cuadro clínico inicial de fiebre y letargo u otros signos neurológicos. El paludismo fulminante es causado por *Plasmodium falciparum* y origina temperaturas >40°C, hipotensión, ictericia, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda del adulto y hemorragia. Por definición, todos los pacientes con alteraciones del estado mental o convulsiones repetitivas en el contexto de un paludismo fulminante, tienen esta modalidad de paludismo. En los adultos, este

cuadro febril inespecífico evoluciona y llega al coma en cuestión de días; a veces, el coma aparece en horas y el sujeto fallece a las 24 h. La rigidez de nuca y la fotofobia son inusuales. En la exploración física, es típica la encefalopatía simétrica y, en la fase avanzada, se advierte disfunción de la neurona motora superior con posturas de decorticación y descerebración. Sin diagnóstico, la tasa de mortalidad de esta infección es de 20 a 30 por ciento.

Absceso epidural intracraneal y raquídeo (Véase también el cap. 456) Los abscesos epidurales tanto raquídeos como intracraneales pueden ocasionar daño neurológico permanente, septicemia y muerte. Los pacientes con mayor riesgo son aquellos con diabetes mellitus, adicción a fármacos intravenosos, alcoholismo crónico, traumatismo, intervención quirúrgica o anestesia epidural reciente y otras enfermedades como el VIH. Pueden aparecer abscesos epidurales y meningitis micóticos después de la infección epidural o paraespinal de glucocorticoides. En Estados Unidos y Canadá, donde la otitis y la sinusitis casi siempre se tratan de inmediato, el absceso epidural intracraneal es raro, pero el número de abscesos epidurales raquídeos va en aumento. En África y las regiones donde el acceso a la medicina es limitado, ambos tipos de abscesos producen morbilidad y mortalidad considerables. El absceso epidural intracraneal clásico se manifiesta por fiebre, cambios mentales y dolor de cuello, mientras que el raquídeo se acompaña de fiebre, hipersensibilidad circunscrita sobre la columna vertebral y dorsalgia. Los abscesos intracraneales suelen ser polimicrobianos, en tanto que los raquídeos casi siempre son consecutivos a una siembra hematógena, principalmente por estafilococo. El diagnóstico y tratamiento oportunos, que comprenden en ocasiones drenaje quirúrgico, reducen la mortalidad y las secuelas neurológicas permanentes. El desenlace puede ser peor para el absceso epidural raquídeo debido a MRSA, infección en un nivel más elevado de los cuerpos vertebrales, alteración del estado neurológico al momento de la presentación y de ubicación dorsal más que ventral del absceso. Los ancianos y las personas con insuficiencia renal, neoplasia maligna y otras enfermedades asociadas también tienen resultados menos favorables.

Otros síndromes focales con evolución fulminante La infección de prácticamente cualquier foco primario (p. ej., osteomielitis, neumonía, pielonefritis, colangitis) puede ocasionar bacteriemia y septicemia. La enfermedad de Lemierre (tromboflebitis séptica de la yugular causada por *Fusobacterium necrophorum*) se asocia a embolia infecciosa metastásica (principalmente al pulmón) y septicemia, con tasas de mortalidad >15%. El TSS se ha relacionado con infecciones focales como artritis séptica, peritonitis, sinusitis e infección de herida quirúrgica. El deterioro clínico rápido y la muerte pueden guardar relación con destrucción del sitio de infección primaria, como se observa en el caso de endocarditis y en infecciones de la orofaringe (p. ej., angina de Ludwig o epiglotitis, trastornos en los cuales el edema súbito daña la permeabilidad de las vías respiratorias).

Mucormicosis rinocerebral (Véase también el cap. 242) Los pacientes diabéticos o inmunodeprimidos tienen riesgo de padecer una mucormicosis rinocerebral invasora. El cuadro clínico inicial consiste en febrícula, dolor sinusal sordo, diplopía, disminución del estado mental, reducción de movimientos oculares, quemosis, proptosis, cornetes nasales violáceos o necróticos y lesiones necróticas del paladar duro que dejan indemne la línea media. Si no se identifica el trastorno y se emprenden medidas inmediatas y rápidas, seguirá una evolución invasora inexorable con tasas altas mortalidad.

Endocarditis bacteriana aguda (Véase también el cap. 155) Esta entidad patológica aparece con una evolución mucho más agresiva que la de la endocarditis subaguda. Las válvulas cardiacas se ven afectadas por bacterias, como *S. aureus, S. pneumoniae, L. monocytogenes*, *Haemophilus* y los estreptococos de los grupos A, B y G. La endocarditis valvular por *S. aureus* (incluidas cepas de MRSA), va en aumento, principalmente en los hospitales. Las tasas de mortalidad varían de 10 a 40%. El hospedador puede tener otros trastornos, como un cáncer oculto, diabetes mellitus, consumo de fármacos intravenosos o alcoholismo. El paciente se presenta con fiebre, fatiga y malestar general en un lapso menor de dos semanas desde el comienzo de la infección. En la exploración física, pueden detectarse un soplo cambiante e insuficiencia cardiaca congestiva. A veces surgen máculas hemorrágicas en las palmas de las manos y las plantas de los pies (*lesiones de Janeway*). Muy pocas veces aparecen petequias, manchas de Roth, hemorragias en astilla y esplenomegalia. La destrucción rápida de las válvulas (y, en particular, de la aórtica) origina edema pulmonar e hipotensión. A veces se forman abscesos en el miocardio que erosionan el tabique o afectan el sistema de conducción, lo cual causa arritmias potencialmente letales o un bloqueo de conducción de alto grado. Las enormes vegetaciones friables pueden generar émbolos arteriales grandes, infección metastásica e infarto hístico. El cuadro clínico inicial en los ancianos con endocarditis por *S. aureus* suele consistir en síntomas inespecíficos (circunstancia que retrasa el diagnóstico y empeora el pronóstico). La intervención rápida es de máxima importancia para obtener buenos resultados.

Carbunco por inhalación (Véase también el cap. 261e) El carbunco por inhalación, que es la forma más grave de la enfermedad causada por *Bacillus anthracis*, no se había observado desde hacía más de 25 años en Estados Unidos, hasta que dicho microorganismo se utilizó en 2001 con fines de bioterrorismo. El cuadro clínico inicial de los pacientes consistió en malestar general, fiebre, tos, náusea, sudoración profusa, falta de aire y cefalea. Pocas veces hubo rinorrea. Todos los pacientes tuvieron resultados anormales en las radiografías de tórax desde el comienzo. Los signos más frecuentes fueron infiltrados pulmonares, ensanchamiento del mediastino y derrames pleurales. En 38% de estos pacientes, se observó meningitis hemorrágica. Las probabilidades de sobrevivir mejoraron cuando los antibióticos se administraron en el periodo prodrómico y se utilizaron regímenes con varios fármacos. En caso de no emprender una intervención urgente con los antimicrobianos y aplicar medidas de apoyo, el ántrax por inhalación evoluciona en muy breve plazo hasta causar hipotensión, cianosis y muerte.

Gripe (influenza) aviar y porcina (Véase también el cap. 224) Los casos en seres humanos de gripe aviar han ocurrido principalmente en el sureste de Asia, en particular en Vietnam (H5N1) y China (H7N9). Este tipo de gripe se debe descartar en cualquier paciente con una infección respiratoria grave, sobre todo cuando ha tenido contacto con aves. Estos enfermos manifiestan fiebre alta, síntomas gripales y de vías respiratorias bajas; este padecimiento algunas veces degenera rápidamente en neumonía bilateral, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, falla de múltiples órganos y muerte. Es importante instituir el tratamiento con antivirales del tipo de los inhibidores de la neuraminidasa y medidas paliativas. A diferencia de la gripe aviar, cuya transmisión entre seres humanos hasta la fecha ha sido inusual y no se ha confirmado, hay un virus nuevo que causa gripe (influenza) A/H1N1 de porcino que se ha propagado rápidamente en todo el mundo. Los pacientes con mayor riesgo de sufrir una enfermedad grave son los niños <5 años de edad, ancianos, pacientes con enfermedades crónicas de fondo y embarazadas. La obesidad también se ha identificado como factor de riesgo para enfermedad grave.

Síndrome pulmonar por Hantavirus (Véase también el cap. 233) Se ha corroborado la aparición del síndrome pulmonar por el Hantavirus (HPS, *Hantavirus pulmonary syndrome*) en Estados Unidos (de manera predominante en estados sudoccidentales), Canadá y Sudamérica. Muchos casos aparecieron en zonas rurales y se vincularon con la exposición a roedores. El cuadro clínico inicial incluye un pródromo inespecífico viral de fiebre, malestar general, mialgias, náusea, vómito y mareos, que evoluciona y culmina en edema pulmonar e insuficiencia respiratoria. El HPS origina depresión del miocardio y mayor permeabilidad vascular pulmonar; por tal razón, son de máxima importancia la administración cuidadosa de líquidos y el empleo de vasopresores. Las medidas de apoyo cardiopulmonar intensivas en las primeras horas del trastorno pueden salvar la vida. La trombocitopenia temprana ayuda a distinguir este síndrome de otras enfermedades febriles en las circunstancias epidemiológicas correspondientes.

CONCLUSIÓN

Los pacientes agudos y febriles que tienen los síndromes descritos en este capítulo necesitan observación rigurosa, medidas enérgicas de apoyo y, en casi todos los casos, el ingreso en unidades de cuidados intensivos. La tarea más importante del médico consiste en distinguir a estos enfermos de los pacientes infecciosos y febriles que no van a evolucionar hacia un cuadro clínico fulminante. El médico sagaz debe identificar las urgencias infecciosas de tipo agudo y proceder después con la urgencia apropiada.

148 Principios de vacunación y uso de vacunas

Anne Schuchat, Lisa A. Jackson

Pocos acontecimientos médicos del siglo pasado tuvieron la trascendencia de la vacunación en aspectos como longevidad, ahorro económico y calidad de vida. Hoy en día, es posible evitar 17 enfermedades gracias a la aplicación sistemática de vacunas en niños y adultos en Estados Unidos (cuadro 148-1), y muchas de las enfermedades infantiles prevenibles con vacunación están ahora en su nivel histórico más bajo (cuadro 148-2). El personal de salud es el encargado de aplicar la mayor parte de las vacunas en dicho país durante su práctica cotidiana y, por esa razón, forman parte integral del sistema de salud pública de la nación.

REPERCUSIÓN DE LAS VACUNAS

Efectos directos e indirectos La vacunación contra enfermedades infecciosas específicas protege contra ellas y, como consecuencia, impide que se manifiesten de modo sintomático. Algunas vacunas particulares pueden reducir la gravedad del cuadro clínico (p. ej., las vacunas contra rotavirus y gastroenteritis grave) o disminuir las complicaciones (p. ej., las inmunizaciones contra el herpes zóster y la neuralgia posherpética). Algunas vacunaciones también reducen la frecuencia de transmisión de microorganismos infecciosos de personas inmunizadas a otras y, con ello, disminuyen los efectos de la propagación de la infección; esta repercusión indirecta se conoce como *inmunidad colectiva*. El nivel necesario de inmunización en una población para obtener protección indirecta de personas no inmunizadas varía mucho con cada una de las vacunas.

Desde que se dispone de forma generalizada de las vacunas para niños en Estados Unidos, es evidente que la frecuencia de las enfermedades infecciosas que pueden prevenirse con ellas ha disminuido de manera importante, tanto en ese grupo de edad como en los adultos (cuadro 148-2). Por ejemplo, la vacunación de niños <5 años de edad contra los siete tipos de *Streptococcus pneumoniae* permitió una reducción global >90% de la enfermedad invasiva causada por éstos. Una serie de vacunas contra 13 enfermedades prevenibles de la infancia en una sola cohorte de nacidos permite prevenir 42 000 fallecimientos prematuros y 20 millones de casos de enfermedades y, en Estados Unidos, ahorra cerca de 70 mil millones de dólares.

Control, eliminación y erradicación de enfermedades evitables con las vacunas Los programas de vacunación tienen como objetivos controlar, eliminar o erradicar una enfermedad. El *control* de una enfermedad prevenible con vacunas disminuye las consecuencias negativas de la afectación y con frecuencia reduce el impacto nocivo de los brotes de la enfermedad en comunidades, escuelas e instituciones. Los programas de control también reducen el ausentismo laboral de los individuos enfermos y de los padres que atienden a sus hijos enfermos; reducen el ausentismo escolar y permiten un mejor aprovechamiento de los recursos que se destinan a las consultas para tratamiento.

La *eliminación* de una enfermedad es un objetivo más exigente que el control, pues exige la reducción total (a cero) de los casos en un área geográfica determinada, pero a veces se le define como la disminución de la frecuencia de la transmisión autóctona ininterrumpida de una infección en un área geográfica. Hacia el año 2013, en Estados Unidos se logró la eliminación de la transmisión autóctona de sarampión, rubeola, poliomielitis y difteria. La importación de microorganismos patógenos que provienen de otras zonas del mundo sigue siendo considerable, y los esfuerzos en salud pública se orientan a actuar con prontitud ante tales casos, así como a limitar la propagación ulterior del microorganismo infeccioso.

La *erradicación* de una enfermedad se logra cuando su eliminación persiste sin necesidad de intervenciones constantes. Hasta la fecha, el único padecimiento prevenible con vacunas que ha sido posible erradicar de forma global es la viruela. Aunque la vacuna de la viruela ya no se aplica de forma sistemática, la enfermedad no ha reaparecido de forma natural porque se interrumpieron todas las cadenas de transmisión en seres humanos gracias al esfuerzo previo de vacunación y porque los seres humanos constituían el único reservorio natural del virus. En el presente, una iniciativa de salud importante se orienta a la erradicación global de la poliomielitis. Se ha eliminado la transmisión sostenida de la poliomielitis en muchas naciones, pero nunca se ha interrumpido en tres países, Afganistán, Nigeria y Paquistán, en tanto que los brotes recientes en Siria y los países del cuerno de África, destacan el hecho de que en otros países subsiste el riesgo de importación hasta que se hayan eliminado tales reservorios. La detección de un caso de la enfermedad, contra la cual se han orientado los intentos de erradicación o eliminación, se considera como un evento "centinela" que podría permitir que el microorganismo infectante se restablezca en la comunidad o la región. Por tanto, es necesario notificar de inmediato dichos episodios a las autoridades de salud.

CUADRO 148-1 Enfermedades prevenibles con las vacunas aplicadas de manera sistemática en Estados Unidos a niños o adultos

Enfermedad	Poblaciones destinatarias para uso sistémico
Tos ferina	Niños, adolescentes y adultos
Difteria	Niños, adolescentes y adultos
Tétanos	Niños, adolescentes y adultos
Poliomielitis	Niños
Sarampión	Niños
Parotiditis	Niños
Rubeola, síndrome congénito por rubeola	Niños
Hepatitis B	Niños
Infección por *Haemophilus influenzae* tipo b	Niños
Hepatitis A	Niños
Gripe (influenza)	Niños, adolescentes y adultos
Varicela	Niños
Enfermedad invasora por neumococos	Niños, ancianos
Enfermedad por meningococos	Adolescentes
Infección por rotavirus	Lactantes
Infección por virus del papiloma humano, cáncer cervicouterino y anogenital	Adolescentes y adultos jóvenes
Herpes zóster	Ancianos

CUADRO 148-2 Disminución de enfermedades prevenibles con vacunas en Estados Unidos después de la aplicación generalizada de las recomendaciones de vacunación nacional

Enfermedad	Número anual de casos antes de la vacunación (promedio)	Número de casos notificados en 2012[a]	Disminución (%) de casos después de vacunación generalizada
Viruela	29 005	0	100
Difteria	21 053	1	≥99
Sarampión	530 217	55	≥99
Parotiditis	162 344	229	≥99
Tos ferina	200 752	48 277	76
Poliomielitis (paralítica)	16 316	0	100
Rubeola	47 745	9	>99
Síndrome de rubeola congénita	152	2	99
Tétanos	580	37	94
Infección por *Haemophilus influenzae* tipo b	20 000	30[b]	99
Hepatitis A	117 333	2 890[c]	98
Hepatitis B (aguda)	66 232	18 800[c]	72
Infección invasora por neumococos: todas las edades	63 067	31 600[d]	50
Infección invasora por neumococos: <5 años de edad	16 069	1 800[d]	89
Varicela	4 085 120	216 511	95

[a] Salvo los casos de hepatitis A y B, para las cuales se muestran las cifras de 2011. [b] Se estima que ocurrieron 13 casos más de infecciones tipo b entre 210 informes de infección por *H. influenzae* ocasionada por tipos desconocidos, en niños <5 años de vida. [c] Los datos se obtuvieron del CDC's Viral Hepatitis Surveillance, 2011. [d] Datos del informe provisional de los *CDC Active Bacterial Core Surveillance 2012*.

Fuente: Adaptado de Roush *et al.*: JAMA 298:2155, 2007; y MMWR 62(33);669,2013.

Detección y control de brotes Los grupos de casos de una enfermedad prevenible con vacunas y detectados en una institución, durante la práctica médica o en una comunidad pueden advertir de cambios importantes en el microorganismo patógeno, las vacunas o el entorno. Hay varios factores que ocasionan un incremento de la frecuencia de la enfermedad prevenible con vacunas e incluyen: 1) tasas bajas de vacunación que dan lugar a la acumulación de personas susceptibles (p. ej., la reaparición del sarampión en quienes no se vacunan); 2) cambios en el microorganismo infeccioso que le permiten escapar de la protección inducida por la vacuna (p. ej., neumococo del tipo no utilizado en la inmunización); 3) disminución de la inmunidad inducida por la vacuna (p. ej., la tos ferina en adolescentes y adultos vacunados a temprana edad), y 4) la introducción de grandes inóculos desde el lugar de origen del microorganismo patógeno (p. ej., exposición de origen alimentario al virus de hepatitis A). La notificación a las autoridades de salud de los episodios de enfermedades que pueden aparecer en brotes facilita la identificación de los grupos que precisan más intervenciones de este tipo.

NOTIFICACIÓN A LOS SERVICIOS DE SALUD PÚBLICA La identificación de casos sospechosos de enfermedades que se busca eliminar o erradicar, junto con otras que exigen intervenciones de salud urgentes, como la búsqueda de contactos, el inicio de profilaxia con fármacos o inmunizaciones, o la investigación epidemiológica de la exposición a una fuente común, tiene que cumplir con requisitos especiales de notificación. Muchas enfermedades contra las cuales se utilizan de forma sistemática las vacunas, como sarampión, tos ferina, enfermedad invasiva tipo b por *Haemophilus influenzae* y varicela, se notifican en todo el país. Los médicos y el personal de laboratorio tienen la responsabilidad de informar a las autoridades de salud locales o estatales cuando aparecen algunas enfermedades prevenibles con vacunas, de acuerdo con criterios específicos de definición de los casos. Todo el personal de salud debe conocer los requisitos para notificar enfermedades, tanto en el estado como en la ciudad, y la mejor forma de comunicarse con las autoridades de salud pública. Una respuesta oportuna ante brotes de enfermedades que pueden prevenirse con vacunas mejora de modo extraordinario la eficacia de las medidas de control.

CONSIDERACIONES GLOBALES Algunas iniciativas de salud a escala internacional se orientan a disminuir la frecuencia de enfermedades evitables con vacunas en regiones de todo el planeta. Estos esfuerzos consisten en mejorar el acceso a vacunas nuevas y subutilizadas, como las del conjugado neumocócico, rotavirus, virus del papiloma humano (HPV, *human papillomavirus*) y la vacuna de conjugado meningocócico A. Colaboran en la llamada *Measles & Rubella Initiative* (Iniciativa contra el Sarampión) instituciones como la Cruz Roja estadounidense, la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Fundación de las Naciones Unidas y el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC); esta campaña se ha orientado a reducir en 95% el número de muertes por sarampión en todo el mundo de 2000 a 2015. Durante 2000 a 2011, las tasas globales de mortalidad por sarampión disminuyeron un 71%, es decir, de una cifra calculada de 548 000 muertes en 2000, a 158 000 en 2011. Participantes destacados en la erradicación global de la poliomielitis han sido los *Rotary International*, la UNICEF, los CDC y la OMS, y en esa tarea se intentó disminuir el número anual de casos de poliomielitis paralítica de 350 000 en 1988, a <250 en 2012. La llamada *GAVI Alliance* y la *Bill and Melinda Gates Foundation* han contribuido de manera importante a los esfuerzos globales por disminuir el número de enfermedades prevenibles con vacunas y así reforzar las actividades previas de la OMS, la UNICEF y los gobiernos de países desarrollados y en vías de desarrollo.

Mejoría de la vacunación en adultos Si bien la vacunación se ha convertido en una parte central de las consultas pediátricas habituales, en el caso de los adultos, no está tan bien integrada. Este capítulo se centra en los principios de vacunación y uso de vacunas en adultos. Cada vez hay más pruebas de que se puede ampliar la protección mediante vacunación si los esfuerzos se dirigen a factores del consumidor, el proveedor, las instituciones y los sistemas. Las publicaciones sugieren que la aplicación de múltiples estrategias es más eficaz para mejorar las tasas de protección que el uso de una sola, cualquiera que sea.

RECOMENDACIONES PARA VACUNACIÓN DE ADULTOS La fuente principal de recomendaciones para el uso de vacunas aprobadas en Estados Unidos por la *Food and Drug Administration* (FDA) para niños y adultos en la población civil de ese país, es el llamado *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP). Se trata de un comité consultor a nivel federal que consta de 15 miembros con derecho a voto (expertos en campos propios de la vacunación), designados por el Secretario del *Department of Health and Human Services* de Estados Unidos; ocho miembros *ex officio* que representan organizaciones federales y 26 representantes sin derecho a voto de diversas organizaciones de enlace, incluidas algunas de las principales sociedades médicas y organizaciones de cuidado de la salud. Se pueden conocer las recomendaciones de la ACIP en www.cdc.gov/vaccines/pubs/ACIP-list.htm. Estas recomendaciones han sido armonizadas al máximo grado posible con las de otras organizaciones, como el *American College of Obstetricians and Gynecologists*, la *American Academy of Family Physicians* y el *American College of Physicians*.

CALENDARIO DE VACUNACIÓN PARA ADULTOS Los calendarios de vacunación para adultos en Estados Unidos se actualizan cada año y se pueden consultar en (www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/hcp/adult.html.htm). En enero de cada año, los calendarios se publican en *American Family Physician, Annals of Internal Medicine* y *Morbidity and Mortality Weekly Report* (www.cdc.gov/mmwr). Los calendarios de vacunación para adultos correspondientes a 2013 se resumen en la **figura 148-1**. En los pies de dichos calendarios, se aportan datos adicionales y especificaciones. En el intervalo que media entre una y otra publicaciones anuales, se difunden adiciones y cambios a los calendarios en la forma de notas a los lectores en el *Morbidity and Mortality Weekly Report*.

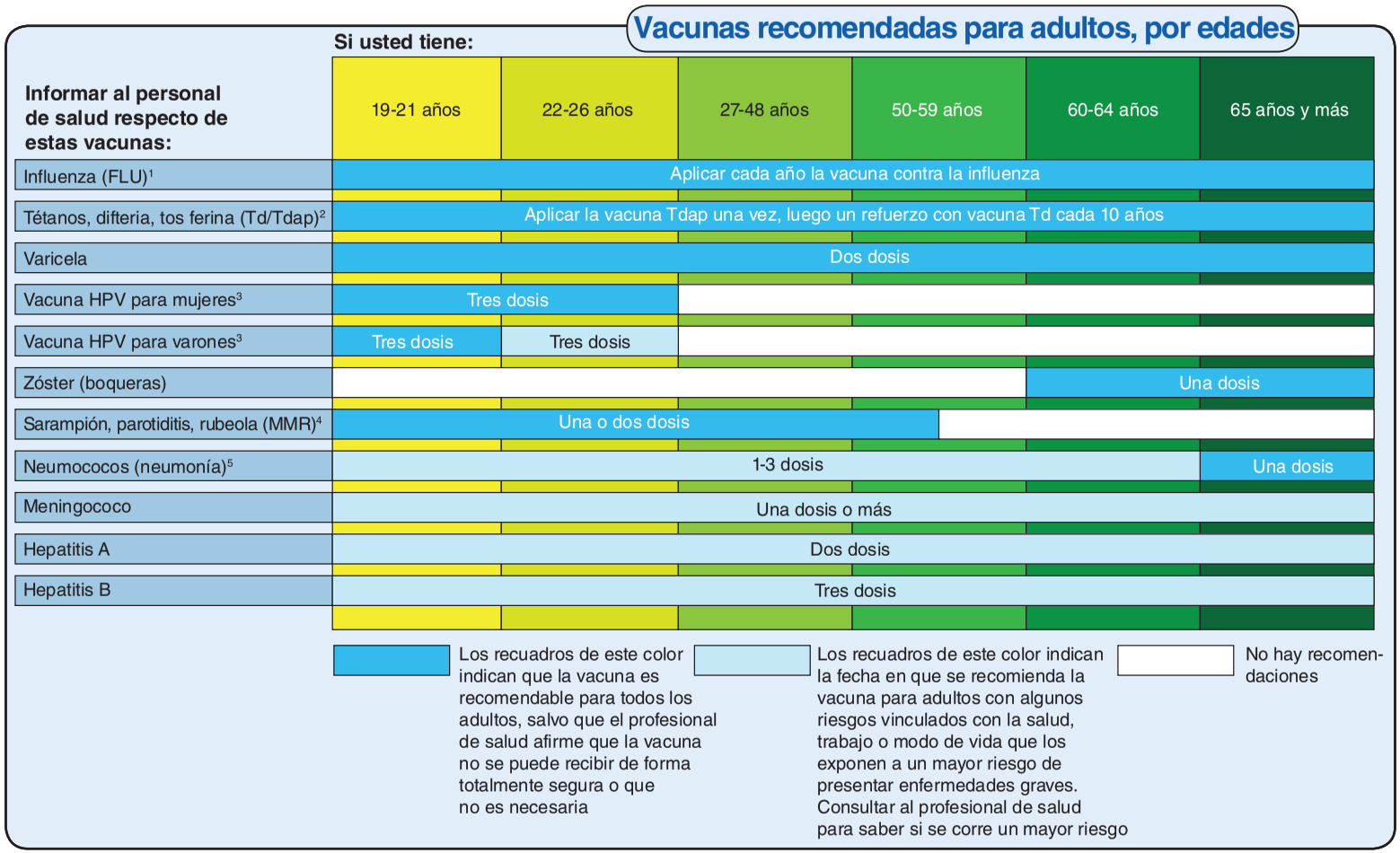
NORMAS PARA LA PRÁCTICA DE VACUNACIONES

Vacunar a los adultos abarca elementos de diversa índole, como decidir quiénes deberán vacunarse, valorar las contraindicaciones y las precauciones de la vacunación, brindar información oficial sobre la vacuna (VIS, *vaccine information statements*), asegurar el almacenamiento y el manejo correctos de las vacunas, aplicarlas y conservar los registros de la vacunación. Además, un componente esencial del sistema de vigilancia de la seguridad de las vacunas es la notificación de reacciones adversas, que hace quien la suministra.

Selección de las personas que se vacunarán Deben hacerse todos los esfuerzos para asegurar que los adultos reciban todas las vacunas indicadas, con la mayor celeridad posible. Cuando un adulto acude a los servicios de salud, su historial de vacunación debe ser evaluado y registrado, y esta información se utilizará para saber cuáles vacunas necesita, de acuerdo con la versión más actualizada del calendario de vacunación para adultos. Los recursos que sirven de apoyo a las decisiones, incorporados en el expediente electrónico, pueden suministrar datos clave de las vacunaciones necesarias. Los reglamentos vigentes, que suelen utilizarse en las vacunas indicadas de manera sistemática (p. ej., las vacunas contra la gripe [influenza] y los neumococos) permiten que la enfermera o cualquier otro personal titulado y autorizado apliquen las vacunas sin la orden específica de un médico; así se disminuyen las barreras para la vacunación de adultos.

Valoración de contraindicaciones y precauciones Antes de vacunar a los adultos, habrá que identificar si existen contraindicaciones y precauciones. La *contraindicación* es una situación que, en opinión de los expertos, agrava en grado sustancial el peligro de que surja una reacción adversa importante contra la vacuna. Si se confirma la contraindicación, no se aplica la vacuna. Por ejemplo, el antecedente de una reacción anafiláctica a una dosis de la vacuna o un componente de la misma constituye una contraindicación para aplicar más dosis. La *precaución* es una situación que puede aumentar el peligro de que surja una reacción adversa o que disminuya la capacidad de la vacuna para inducir inmunidad (p. ej., aplicar la vacuna contra el sarampión a una persona que en fecha reciente recibió transfusión de sangre y que, como consecuencia, puede tener inmunidad pasiva y transitoria al virus del sarampión). En circunstancias normales, no se administra la vacuna si la precaución está vigente. Sin embargo, pueden surgir situaciones en que los beneficios de la vacunación sean mayores que el riesgo calculado de una reacción adversa, y el personal de salud puede decidir si aplica la vacuna a pesar de la precaución.

En algunos casos, las contraindicaciones y las precauciones son temporales y sólo retrasan o difieren la vacunación hasta fecha ulterior. Por ejemplo, en general se considera que las enfermedades febriles o graves deben ser objeto de precauciones transitorias para la vacunación y por ellas se difiere la aplicación de la vacuna hasta después de resolverse la fase aguda; de ese modo, se evita que los efectos adversos de la vacunación se superpongan a los de la enfermedad subyacente y se atribuya de manera errónea alguna manifestación de la enfermedad a la vacuna. En el **cuadro 148-3**, se resumen las contraindicaciones y las precauciones que deben seguirse en el caso de vacunas aprobadas en Estados Unidos para la población civil adulta. Es importante identificar situaciones o trastornos que *no constituyan* contraindicaciones, para así aprovechar todas las oportunidades de vacunación. Por ejemplo, en casi todos los casos, no son contraindicaciones para la vacunación factores como enfermedades agudas leves



(Vacuna contra influenza)[1] Se cuenta con varias vacunas de este tipo: consultar con el profesional de salud para saber cuál es la más conveniente.

(Vacuna Tdap)[2] Se recomienda a todas las embarazadas la aplicación de la vacuna Tdap en cada embarazo, para mejorar la protección a los lactantes que están demasiado pequeños para la vacunación, pero están expuestos al máximo riesgo de enfermedad grave o muerte por tos ferina.

(Vacuna contra HPV)[3] Se cuenta con dos vacunas contra HPV, pero sólo una (GardasilR) debe aplicarse a los varones. Los varones homosexuales o los varones que tienen relaciones sexuales con varones y que tienen entre 22 y 26 años, deben recibir la vacuna contra HPV si no han comenzado la serie o no la han concluido.

(Vacuna MMR)[4] En caso de haber nacido en 1957 o después y no contar con un registro de haber sido vacunado o haber presentado estas infecciones, preguntar al profesional de salud el número de dosis necesarias.

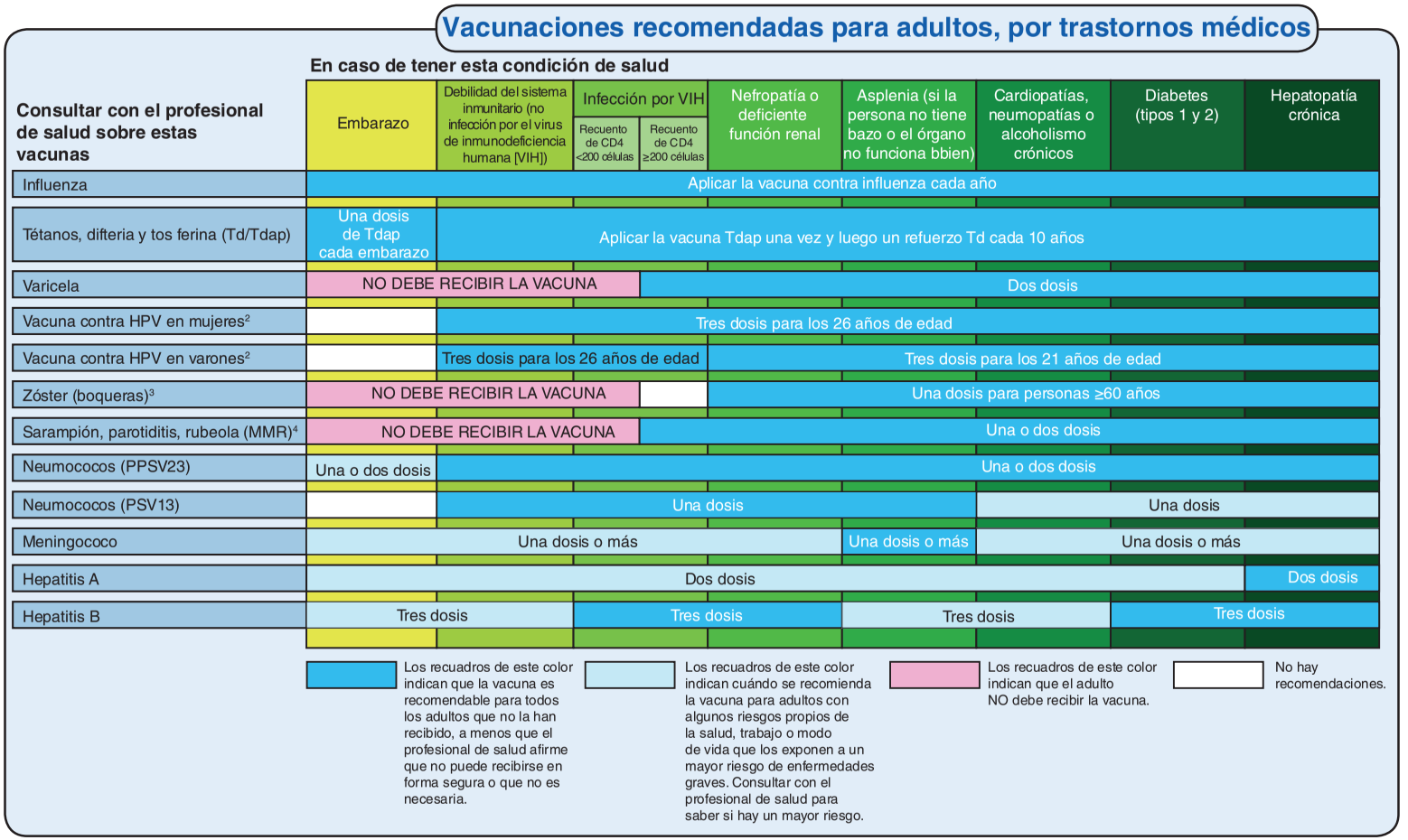
(Vacuna contra neumococos)[5] Hay dos tipos diferentes de vacuna: PCV13 y PPSV23. Consultar al profesional de salud para saber cuál de las dos vacunas es recomendable.

En caso de viajar fuera de Estados Unidos, pueden necesitarse otras vacunas. Consultar con el profesional de salud para saber cuáles son convenientes.

Para mayor información, llamar sin costo al 1-800-CDC-INFO (1-800-232-4636) o visitar el sitio http://www.cdc.gov/vaccines

FIGURA 148-1. Calendario recomendado de vacunación de adultos en Estados Unidos, 2013. Las recomendaciones completas del *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) se pueden consultar en www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/

(*Continúa*)



Última actualización agosto de 2013. CS241388-A

(Vacuna contra la influenza)[1] Hay varias de estas vacunas: preguntar al profesional de salud cuál es la más conveniente.

(Vacuna contra HPV)[2] Hay dos vacunas contra HPV, pero sólo una (Gardasil®) debe aplicarse a los varones. Los varones homosexuales o los varones que tienen relaciones sexuales con varones y que tienen entre 22 y 26 años deben recibir la vacuna contra HPV si no han comenzado la serie o no la concluyeron.

(Zóster)[3] Es conveniente recibir la vacuna contra el zóster inclusive si se han tenido boqueras.

(Vacuna MMR)[4] En caso de haber nacido en 1957 o después y no tener un registro o antecedente de haber sido vacunado o haber padecido estas infecciones, preguntar al personal de salud el número de dosis necesarias.

FIGURA 148-1. (*Continuación*)

CUADRO 148-3 Contraindicaciones y precauciones de las vacunas más usadas en adultos

Presentación y tipo de vacuna	Contraindicaciones y precauciones
Todas las vacunas	**Contraindicación**
	Reacción alérgica grave (p. ej., anafilaxia) después de administrar previamente una dosis de la vacuna o un componente de ella
	Precaución
	Enfermedad aguda, moderada o grave con o sin fiebre; diferir la vacunación hasta que desaparezca la enfermedad
Td	**Precauciones**
	Síndrome de GBS seis semanas después de haber aplicado una dosis de vacuna que contiene TT
	Antecedente de reacciones de hipersensibilidad de tipo Arthus después de haber aplicado previamente una dosis de vacunas que contenían TD o DT (incluido MCV4). Diferir la vacunación hasta que hayan transcurrido al menos 10 años desde la última dosis
Tdap	**Contraindicación**
	Antecedentes de encefalopatía (p. ej., coma o convulsiones prolongadas), no atribuibles a otra causa identificable en un lapso de siete días de haber aplicado la vacuna con componentes contra tos ferina, DTaP o Tdap
	Precauciones
	SGB seis semanas después de haber recibido una dosis de vacuna que contiene TT
	Trastorno neurológico progresivo o inestable; convulsiones no controlables o encefalopatía progresiva. Diferir la vacunación hasta que se haya establecido un régimen terapéutico y el trastorno se haya estabilizado
	Antecedente de reacciones de hipersensibilidad de tipo Arthus después de haber recibido una dosis de vacuna que contenía TT o DT (incluidos MCV4); diferir la vacunación al menos 10 años desde la última dosis
HPV	**Contraindicación**
	Antecedente de hipersensibilidad inmediata a levaduras (en el caso de Gardasil®)
	Precaución
	Embarazo. Si después de haber iniciado la administración de una serie de vacunas la mujer confirma que está embarazada, habrá que diferir el resto del protocolo de tres dosis hasta finalizar la gestación. Si durante ésta se aplicó una dosis de vacuna, no se necesita intervención alguna. Se tiene que informar a Merck (800-986-8999) la exposición a Gardasil durante el embarazo; se tiene que informar a GlaxoSmithKline (888-452-9622) la exposición a Cervarix durante el embarazo
MMR	**Contraindicaciones**
	Antecedente de reacción de hipersensibilidad inmediata a la gelatina[a] o a la neomicina
	Embarazo
	Inmunodeficiencia grave conocida (p. ej., neoplasias hematológicas y sólidas; quimioterapia; inmunodeficiencias congénitas; administración de un régimen inmunodepresor por largo tiempo; inmunodepresión grave por VIH)
	Precaución
	Haber recibido recientemente (en los 11 meses anteriores) un hemoderivado que contenía anticuerpos
	Antecedentes de trombocitopenia o púrpura trombocitopénica
Varicela	**Contraindicaciones**
	Embarazo
	Inmunodepresión grave conocida
	Antecedente de reacción de hipersensibilidad inmediata a la gelatina[a] o a la neomicina
	Precaución
	Haber recibido recientemente (en los 11 meses previos) un hemoderivado que contenía anticuerpos
Virus de influenza inactivado inyectable	**Precauciones**
	Antecedente de reacción alérgica grave (p. ej., anafilaxia) a la proteína del huevo[d] (nota: no constituye una precaución para la vacuna de influenza Flublock obtenida por bioingeniería, que ha sido aprobada para personas de 18 a 49 años de vida y elaborada sin huevo de gallina)
	Antecedente de GBS en las seis semanas posteriores a la aplicación de una dosis de vacuna de influenza
Vacuna de virus vivos atenuados contra la gripe en aerosol nasal	**Contraindicaciones**
	Antecedente de reacción alérgica grave (p. ej., anafilaxia) a la proteína del huevo[b]
	Edad ≥50 años
	Embarazo
	Inmunodepresión, incluida la causada por fármacos o infección por VIH; inmunodeficiencia grave conocida (p. ej., neoplasias hematológicas o sólidas; quimioterapia; inmunodeficiencia congénita; tratamiento inmunodepresor prolongado; inmunodepresión grave por VIH)
	Algunos trastornos médicos crónicos, como diabetes mellitus; neumopatía crónica (incluida el asma); enfermedades cardiovasculares crónicas (excepto hipertensión); trastornos renales, hepáticos, neurológicos-neuromusculares, hematológicos o metabólicos
	Contacto cercano con personas con inmunodepresión muy grave que necesitan entorno protegido, como aislamiento en una unidad para atender pacientes sometidos a trasplante de médula ósea
	El contacto cercano con pacientes que tienen un grado menor de inmunodepresión (p. ej., personas que reciben quimioterapia o radioterapia y que no son atendidas en un entorno protegido; individuos con infección por VIH) *no* es una contraindicación ni una precaución. El personal de salud de las unidades de cuidados intensivos para recién nacidos o de clínicas oncológicas puede recibir vacuna de influenza con virus atenuados
	Precauciones
	Antecedente de haber tenido GBS luego de seis semanas de haber recibido una dosis de vacuna contra la gripe
	Haber recibido antivirales específicos (como amantadina, rimantadina, zanamivir u oseltamivir) en las 48 h anteriores a la vacunación

(*Continúa*)

CUADRO 148-3 Contraindicaciones y precauciones de las vacunas más usadas en adultos (*Continuación*)

Presentación y tipo de vacuna	Contraindicaciones y precauciones
Vacuna de polisacáridos neumocócicos	Ninguna, salvo las indicadas para todas las vacunas
Vacuna de conjugado neumocócico	Ninguna, salvo las indicadas para todas las vacunas
Hepatitis A	**Precaución** Embarazo
Hepatitis B	**Contraindicación** Antecedente de hipersensibilidad inmediata a la levadura
Vacuna de conjugado meningocócico	**Contraindicación** Antecedente de reacción alérgica grave al caucho natural seco (látex) (algunas preparaciones de vacunas; véase texto)
Vacuna de polisacáridos meningocócicos	**Contraindicación** Antecedente de reacción alérgica grave al caucho natural seco (látex)
Herpes zóster	**Contraindicaciones** Edad <50 años de vida Embarazo Inmunodepresión grave diagnosticada Antecedente de reacción de hipersensibilidad inmediata a la gelatina[a] o a la neomicina **Precaucion** Haber recibido antivirales específicos (como aciclovir, famciclovir o valaciclovir) en las 24 h anteriores a la vacunación

[a] Es importante tener la precaución máxima cuando se apliquen las vacunas MMR, varicela o zóster a personas con el antecedente de reacción anafiláctica a la gelatina o a los productos que la contienen. Antes de administrarla, cabe pensar en una prueba cutánea para valorar la sensibilidad a la gelatina; no se han publicado protocolos específicos para ese fin. [b] Se han agregado las recomendaciones para la administración segura de la vacuna de influenza a personas con alergia a huevo de gallina en las recomendaciones anuales del ACIP (www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/vacc-specific/flu.htlm).

Abreviaturas: DT, toxoide diftérico; GBS, síndrome de Guillain-Barré; HPV, virus de papiloma humano; MCV4, vacuna de conjugado meningocócico tetravalente; MMR, sarampión, parotiditis y rubeola; Td, toxoides de tétanos y difteria; Tdap, toxoides de tétanos y difteria y acelular de tos ferina (*pertussis*); TT, toxoide tetánico.

(con febrícula o sin ella), el antecedente de una reacción local leve o moderada a una dosis inferior de la vacuna, y el amamantamiento.

ANTECEDENTES DE HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA A UN COMPONENTE DE LA VACUNA Una reacción alérgica grave (como anafilaxia) a una dosis anterior de la vacuna o a algunos de sus componentes constituyen contraindicación para administrar la vacuna. Muchas de las inmunizaciones tienen diversos componentes, pero entre las sustancias que con mayor probabilidad desencadenan alguna reacción alérgica grave en ciertas personas están la proteína de huevo, la gelatina y la levadura. Además, a pesar de que el caucho natural (látex) no es componente de la vacuna, algunas de ellas se distribuyen en recipientes o jeringas que contienen esta clase de látex. Estas vacunas se identifican por las instrucciones del fabricante, y no deben aplicarse a personas con alergia importante al caucho (anafilaxia), salvo que el beneficio de la vacunación supere claramente los riesgos de una posible reacción alérgica. La hipersensibilidad local o por contacto al caucho, que es mucho muy frecuente, como la que ocurre con los guantes usados en medicina (que contienen caucho sintético, pero que no ocasionan reacciones alérgicas) *no constituye* una contraindicación para la aplicación de una vacuna que se distribuye en ampolleta o jeringa que contiene caucho natural. Las vacunas indicadas de manera sistemática para los adultos y que, para diciembre de 2012, a veces se distribuyeron en una ampolleta o jeringa que contenía caucho natural son la vacuna de hepatitis A Havrix (en jeringa); la vacuna de hepatitis A Vaqta (ampolleta y jeringa); la vacuna de hepatitis B Engerix-B (jeringa); la vacuna de hepatitis B Recombivax HV (ampolleta); la vacuna contra HPV Cervarix (jeringa); las vacunas contra influenza Fluarix, Fluvirin, Agriflu y Flucelvax (jeringa); las vacunas Tdap Adacel y Boostrix (de toxoides tetánico y diftérico y tos ferina acelular) (jeringa); las vacunas Td (toxoides tetánico y diftérico) (jeringa); las vacunas de hepatitis A y B Twinrix (jeringa), y la vacuna de polisacárido meningocócico Menomune (ampolleta).

EMBARAZO Las vacunas elaboradas con virus vivos están contraindicadas durante el embarazo por el riesgo teórico de que la réplica del virus que contienen origine infección congénita o ejerza otros efectos adversos en el feto. Muchas de las vacunas de virus vivos, como la de la varicela, no son secretadas en la leche materna; por esa razón, la lactancia no es contraindicación para el uso de vacunas de virus vivos o de otro tipo. El embarazo no constituye una contraindicación para aplicar vacunas inactivadas, pero en su mayor parte no se aplican durante el embarazo porque hay pocos datos en relación con su seguridad. Se recomienda de manera habitual para las embarazadas en Estados Unidos dos vacunas de virus inactivados que son la Tdap y la de influenza. La vacuna Tdap se recomienda durante cada embarazo, sea cual sea el estado de vacunación previo, para evitar la tos ferina en los recién nacidos. Se recomienda la vacunación anual contra la influenza en todas las personas ≥6 meses de edad, sin importar si están embarazadas. En determinadas circunstancias, pueden aplicarse a las embarazadas otras vacunas, como la elaborada contra el meningococo.

INMUNODEPRESIÓN Las vacunas hechas de virus vivos inducen una respuesta inmunitaria, debido a la replicación de los virus atenuados (debilitados), que es inherente al sistema inmunitario de quien la recibe. En sujetos con inmunodepresión, es posible la replicación de los virus de la vacuna, los que pueden originar infección diseminada. Por esa razón, las vacunas con virus vivos están contraindicadas en pacientes con inmunodepresión grave, cuya definición varía con cada vacuna. La inmunodepresión grave puede ser causada por muchos cuadros patológicos, como infección por VIH y neoplasias malignas hematológicas o generalizadas. En algunos de estos trastornos, todas las personas tienen inmunodepresión muy grave. En otros (p. ej., infección por VIH), el grado de deterioro del sistema inmunitario depende de la gravedad del trastorno, que a su vez depende de la etapa de la enfermedad o del tratamiento. Por ejemplo, la vacuna contra sarampión, parotiditis y rubeola (MMR, *measles-mumps-rubella*) puede aplicarse a personas con infección por VIH que no muestran inmunodepresión grave. La inmunodepresión grave también puede deberse a inmunodepresores, como los glucocorticoides en dosis altas. En esta situación, factores que influyen en el grado de la inmunodepresión son la dosis, duración y vía de administración de tales fármacos.

INFORMACIÓN OFICIAL SOBRE VACUNAS

La información oficial sobre vacunas (VIS, *vaccine information statements*) es una sola hoja que en ambos lados ha sido impresa por los CDC y que informa a quienes recibirán la vacuna (padres o representantes legales) de los beneficios y los riesgos de la vacuna. En Estados Unidos, la llamada *National Childhood Vaccine Injury Act* (NCVIA) exige desde 1986 la publicación de dicha hoja, reciba la vacuna un niño o un adulto, en cualquier vacunación realizada por el *Vaccine Injury Compensation Program*. Desde julio de 2011, las vacunas cubiertas por NCVIA, aprobadas para adultos, incluyen Td, Tdap, hepatitis A, hepatitis B, HPV, trivalente de virus de gripe inactivados, trivalente de virus de gripe vivos intranasales, sarampión, parotiditis y rubeola (MMR), 13-valente conjugada neumocócica, contra meningococos, poliomielitis y varicela. Cuando se administran vacunas combinadas para las que no hay VIS independientes (p. ej., la combinación contra hepatitis A y B), habrá que suministrar todas las VIS importantes. También se han publicado VIS para algunas vacunas que no abarca la NCVIA, como la de polisacárido de neumococos, encefalitis japonesa, rabia, zóster, fiebre tifoidea y contra fiebre amarilla. Se recomienda utilizar estas VIS, aunque no es obligatorio legalmente.

La información de todas las hojas actuales de VIS se localiza en dos sitios de Internet: *Vaccines & Immunizations* (www.cdc.gov/vaccines) y la *Immunization Action Coalition's* (www.immunize.org/vis/) (este último sitio incluye traducciones de las hojas en cuestión). Las hojas de información oficial obtenidas de dicho sitio se pueden descargar e imprimir.

ALMACENAMIENTO Y MANEJO

Las vacunas inyectables se distribuyen en frascos con múltiples dosis, frascos de una sola dosis o jeringas de una sola dosis llenas y preparadas previamente por el fabricante. La vacuna contra la gripe hecha de virus vivos atenuados para nebulización nasal se distribuye en nebulizadores de una sola dosis. La de administración oral antitifoidea se distribuye en cápsulas. Algunas como MMR, varicela, zóster y bipolisacáridos meningocócicos se distribuyen en polvo liofilizado que es necesario reconstituir (mezclar con un líquido para diluir) antes de usarla. El polvo liofilizado y el diluyente se obtienen en envases independientes. Los diluyentes no se pueden usar de manera indistinta, sino que están preparados de manera específica para cada tipo de vacuna y no para otro; por esta razón, se utiliza sólo el diluyente específico que suministra el fabricante para cada tipo de vacuna. Una vez preparadas las vacunas liofilizadas, su vida útil es corta y tienen que almacenarse en condiciones adecuadas de temperatura y luminosidad. Por ejemplo, es importante proteger las vacunas de varicela y zóster de la luz y utilizarlas antes de transcurridos 30 min después de su reconstitución; de forma similar, la vacuna MMR ha de protegerse de la luz y administrarla incluso hasta 8 h después de reconstituida. Hasta 30 min luego de su reconstitución, puede administrarse la vacuna de polisacáridos meningocócicos que vienen en viales de una sola dosis, pero los frascos con múltiples dosis se pueden usar durante un periodo de 35 días.

Las vacunas se almacenan a temperaturas de refrigeración (de 2 a 8°C) o de congelación (–15°C o temperatura más fría). En general, las vacunas de virus inactivados (p. ej., los de gripe inactivada, polisacáridos neumocócicos y conjugados meningocócicos), se almacenan a temperaturas de refrigeración, en tanto se guardan a temperaturas de congelación los recipientes con vacunas de virus vivos, liofilizadas (p. ej., varicela, zóster y MMR). La solución de dilución para las vacunas liofilizadas se almacena a temperaturas de refrigeración o ambiental. La vacuna de gripe hecha de virus vivos atenuados (preparación líquida con virus vivos que se aplica con nebulización nasal) se almacena a temperatura de refrigeración.

Los errores en el almacenamiento y manejo de vacunas pueden originar pérdidas en este rubro por millones de dólares, y la administración de vacunas almacenadas inapropiadamente puede desencadenar respuestas inmunitarias inadecuadas en los pacientes. Para mejorar las normas de almacenamiento de vacunas y las prácticas de manejo en Estados Unidos, los CDC han publicado orientación detallada (disponible en www.cdc.gov/vaccines/recs/storage/toolkit/storage-handling-toolkit.pdf). Para el almacenamiento de vacunas, los CDC recomiendan unidades separadas (es decir, un vial por dosis que se pueden refrigerar o congelar, pero no ambas maniobras) porque estas unidades conservan mejor las temperaturas indispensables que las unidades combinadas para refrigerador/congelador. Nunca deben utilizarse para almacenar vacunas las unidades estilo dormitorio que combinan las unidades de refrigerador/congelador.

Las temperaturas de los refrigeradores o congeladores para almacenar vacunas deben vigilarse y registrarse cuando menos dos veces cada día laboral. Lo ideal es usar termómetros que miden y registran la temperatura de manera continua todo el día y toda la noche, y leer y documentar las temperaturas máximas y mínimas cada día laboral. En Estados Unidos, los CDC recomiendan el empleo de termómetros digitales calibrados con una sonda en un recipiente lleno de glicol; se ofrece más información detallada sobre las especificaciones de las unidades de almacenamiento y los dispositivos para la vigilancia periódica de la temperatura.

APLICACIÓN DE VACUNAS

Casi todas las vacunas parenterales recomendadas para administración sistemática en adultos en Estados Unidos se aplican por vía intramuscular (IM) o subcutánea (SC); una presentación de vacuna de influenza aprobada para adultos de 18 a 64 años de edad se aplica por vía intradérmica. Se aplican por vía SC las vacunas de virus vivos, como la de varicela, zóster y MMR. Casi todas las vacunas inactivadas se aplican por vía IM, excepto la vacuna de polisacárido meningocócico que se aplica por vía SC. Se puede administrar por vía IM o SC la vacuna de 23 valencias de polisacáridos neumocócicos, pero se prefiere la administración IM porque se acompaña de un menor riesgo de reacciones en el sitio de la inyección.

En el caso de vacunas para adultos administradas por vía SC, se aplican con una aguja de 5/8 de pulgada (~1.5 cm) en la zona superoexterna del tríceps. En el caso de la vía IM, se inyecta en el músculo deltoides (**fig. 148-2**) con una aguja cuya longitud se elige según el género y peso de la persona, para garantizar la inserción adecuada en el músculo. Las guías actuales señalan que, en el caso de varones y de mujeres que pesan <70 kg, basta una aguja de 1 pulgada; para mujeres que pesan de 70 a 90 kg y varones que pesan de 70 a 118 kg, se necesita una aguja de 2.54 a 3.75 cm; para mujeres que pesan >90 kg y varones cuyo peso es >118 kg, se necesita una aguja de 3.75 cm. Se encuentran más ilustraciones de sitios y técnicas de inyección de vacunas en www.immunize.org/catg.d/p2020a.pdf

FIGURA 148-2. Técnica para la administración IM de vacunas. *(Fotografía de: James Gathany, Centers for Disease Control and Prevention, accessible en Public Health Image Library, www.cdc.gov PHIL ID#9420.)*

No se necesita la *aspiración*, maniobra de hacer que el émbolo de la jeringa retroceda después de penetrar la piel pero antes de inyectar la sustancia, porque no hay grandes vasos en los sitios de inyección recomendados.

En la misma consulta se pueden aplicar varias vacunas y, de hecho, se insta a que se administren todas las vacunas necesarias en una sola consulta. Los estudios han señalado que las vacunas tienen la misma eficacia si se suministran de forma simultánea que de modo individual, y la administración simultánea de varias de ellas no incrementa el riesgo de efectos adversos. Si es necesario aplicar más de una vacuna en la misma extremidad, será mejor que entre uno y otro sitio de inyección medien 2.5 a 5.0 cm, de tal forma que se puedan diferenciar e identificar las reacciones locales en caso de aparecer. Si se administran de manera concomitante una vacuna y un preparado inmunoglobulínico (p. ej., la vacuna Td y la inmunoglobulina tetánica), para cada inyección se empleará un lugar anatómico diferente.

En el caso de algunas vacunas (p. ej., la elaborada contra la tos ferina o la vacuna contra hepatitis B), se necesitan múltiples dosis para una respuesta adecuada y persistente de anticuerpos. El calendario recomendado especifica el intervalo que debe mediar entre una y otras dosis. Muchos adultos a los que se aplica la primera dosis de una serie con dosis múltiples, no completan la serie o no reciben las dosis ulteriores dentro del intervalo recomendado. Por ejemplo, cuando menos 33% de los adultos que reciben la primera dosis de hepatitis B en la serie que incluye 3 dosis no concluyen la serie. En esas circunstancias, disminuye la eficacia de la vacuna o la duración de la protección. El personal de salud debe contar con sistemas de aviso que motiven a los pacientes a regresar para recibir las nuevas dosis de la serie de vacunas en los intervalos apropiados. Con excepción de la vacuna oral antitifoidea, la interrupción de las dosis programadas en el calendario no obliga a iniciar de nuevo toda la serie o agregar dosis adicionales.

Después de la vacunación, en particular en adolescentes y adultos jóvenes, puede haber algún síncope. Han ocurrido lesiones graves, como traumatismos craneoencefálicos y hemorragias cerebrales. Durante la vacunación, los adolescentes y los adultos deben estar sentados o en decúbito. La mayor parte de los episodios sincopales notificados después de la vacunación suceden en término de 15 min. El ACIP recomienda que el personal encargado de vacunar realice de forma fehaciente la observación de los pacientes durante 15 min después de la vacunación. En caso de surgir un síncope, se vigilará a la persona hasta que los síntomas desaparezcan.

La *anafilaxia* es una complicación inusual de la vacunación. Cada institución encargada de vacunar personas debe contar con material y un estuche para urgencias que contenga solución de epinefrina para administrar en caso de una reacción anafiláctica sistémica.

CONSERVACIÓN DE REGISTROS DE VACUNACIÓN

La aplicación de todas las vacunas se registrará con todo detalle en el expediente permanente del paciente. La documentación debe incluir la fecha de aplicación, el nombre o abreviaturas de la vacuna, el número de lote y fabricante de la misma, el sitio de aplicación, la edición VIS, la fecha en que se entregó la VIS, así como el nombre, la dirección y el cargo de quien aplicó la vacuna. El uso cada vez más frecuente de códigos de barras bidimensionales en los frascos y las jeringas de las vacunas que pueden escanearse para ingresar los datos en registros médicos electrónicos compatibles y sistemas de información de vacunación pueden facilitar el registro más completo y exacto de la información exigida.

VIGILANCIA DE LA SEGURIDAD DE LA VACUNACIÓN Y NOTIFICACIÓN DE REACCIONES ADVERSAS

Valoraciones de la seguridad de una vacuna antes de su aprobación general En Estados Unidos, antes de que la FDA apruebe el uso general de vacunas, éstas se valoran en estudios clínicos con voluntarios. El estudio se realiza en tres fases progresivas: en la fase 1, es un estudio pequeño y por lo común se incorporan <100 voluntarios; su finalidad es obtener una valoración básica de la seguridad e identificar reacciones adversas frecuentes. Los estudios de fase 2, de mayor magnitud, incluyen cientos de personas, reúnen información adicional de inocuidad y se diseñan para valorar también la inmunogenicidad. Los datos obtenidos de los estudios de fase 2 se utilizan para determinar la composición de la vacuna, el número de dosis necesarias y el perfil de episodios adversos frecuentes. Las vacunas que parecen adecuadas, se analizan en estudios de fase 3, los cuales suelen abarcar a cientos o miles de voluntarios y se llevan a cabo, de modo general, para demostrar la eficacia de la vacuna y obtener información adicional o datos sobre seguridad del producto.

Vigilancia de la seguridad de la vacuna después de su aprobación Una vez aprobada la vacuna por las autoridades competentes, se valora su seguridad por varios mecanismos. Las guías del NCVIA publicadas en 1986 exigen al personal de salud que notifique cualquier efecto adverso que surja después de la vacunación. En 1990 se estableció un mecanismo para tal notificación, el llamado *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS), y los CDC y la FDA se encargan conjuntamente de su aplicación. Tal sistema de vigilancia reúne notificaciones de reacciones adversas después de usar vacunas aprobadas actualmente en Estados Unidos. Se han definido los *episodios adversos* como los hechos perjudiciales que aparecen después de la vacunación y que podrían ser causados por la propia vacuna o el proceso de vacunación. Si bien el VAERS se estableció en respuesta al NCVIA, cualquier episodio adverso después de la vacunación, en un niño o en un adulto, se piense o no que en realidad provino de la vacunación, puede ser notificado mediante el VAERS. Los episodios adversos que por obligación tiene que notificar el personal de salud se enumeran en el cuadro de episodios referibles en el sitio de Internet del VAERS www.vaers.hhs.gov/reportable.htm. En Estados Unidos, se presentan cerca de 30 000 informes VAERS, y cerca de 13% de los episodios graves termina en hospitalización, enfermedades letales, discapacidad o muerte.

Cualquier persona puede presentar una notificación del VAERS, incluido el personal de salud, fabricantes de vacunas o quienes las han recibido, o sus progenitores o tutores. Las notificaciones del VAERS pueden presentarse en línea (vaers.hhs.gov/esub/stepI) o se puede llenar un formato escrito que se solicita por correo electrónico (info@vaers.org), vía telefónica (800-822-7967) o por fax (877-721-0366). En el formato VAERS se solicita la información siguiente: el tipo de vacuna recibida, la fecha de la vacunación, la fecha en que comenzó el episodio adverso, así como las enfermedades actuales de la persona que recibió la vacuna y los fármacos que toma, los antecedentes de episodios adversos después de la vacunación y características demográficas (como edad y género). La información suministrada se incorpora en una base de datos. Después, la persona que notificó un efecto adverso recibe un aviso o carta de confirmación con un número de identificación del VAERS que se puede utilizar si más adelante envía más datos. En casos seleccionados de algún efecto adverso grave, es posible vigilar el estado de la recuperación de la persona durante un periodo que va de 60 días a un año después de la vacunación. En Estados Unidos, instituciones como la FDA y los CDC tienen acceso a los datos del VAERS y aprovechan esta información para llevar a cabo vigilancia seriada de la seguridad de la vacuna y para realizar estudios de investigación. Los datos del VAERS (salvo la información personal) están disponibles al público.

Si bien el VAERS ofrece información valiosa sobre la seguridad de las vacunas, este sistema de notificación pasiva tiene limitaciones importantes. La primera es que reúne sólo información de efectos que ocurrieron después de la vacunación; no valora si una reacción concreta surge con mayor frecuencia de la prevista tras la vacunación. La segunda es que la notificación de efectos es incompleta y está sesgada hacia efectos que se consideran más probables después de una vacunación y que surgen poco después de administrarla. Para obtener información más sistematizada sobre efectos adversos en personas vacunadas o no vacunadas, en 1991 se emprendió el llamado proyecto de *Vaccine Safety Datalink*. Éste, dirigido por los CDC, recaba la información de ocho organizaciones estadounidenses de atención de la salud; las bases de datos de cada participante incluyen información sobre vacunaciones, entidades patológicas y médicas, aspectos demográficos, resultados de pruebas de laboratorio y prescripciones farmacéuticas. El *Department of Defense* cuenta con un sistema similar que vigila de forma secuencial la seguridad de las vacunaciones en personal militar en activo. Además, el fabricante de la vacuna puede realizar valoraciones de la inocuidad del producto después de su aprobación. De hecho, estas valoraciones suelen ser exigidas por la FDA en Estados Unidos como un requisito para aprobar el uso de la vacuna.

ACCESO DEL CONSUMIDOR Y SOLICITUDES DE VACUNACIÓN

Al eliminar obstáculos que se interponen entre el consumidor o paciente, las instituciones y el personal de salud pueden mejorar el aprovechamiento de las vacunas. Habitualmente, las barreras económicas han generado limitaciones notables, en particular en adultos no asegurados. Incluso para los adultos asegurados, los desembolsos para la compra de vacunas nuevas y más costosas (p. ej., la que se usa contra el zóster) representan un obstáculo. En Estados Unidos, después de que *Medicare* incluyera la vacuna contra la gripe para todos sus beneficiarios en 1993, se duplicó la protección en personas ≥65 años de edad (de cerca de 30% en 1989 a >60% en 1997). Otras estrategias que mejoran el acceso de los pacientes a la vacunación incluyen ampliar las horas laborales en las instituciones (por la noche y en los fines de semana), y establecer clínicas destinadas únicamente a cumplir con calendarios de vacunación con el fin de acortar los periodos de espera. El suministro de vacunas fuera del "centro de atención médica" (p. ej., clínicas en los sitios de trabajo, universidades y tiendas de ventas al por menor) puede ampliar el acceso de los adultos que no frecuentan las instituciones de salud. Cada vez más adultos se vacunan en estos sitios.

Son frecuentes los esfuerzos de fomentar la salud mediante la ampliación de las peticiones de vacunación. En el caso de algunas de las vacunas nuevas para adolescentes y adultos, se ha utilizado la propaganda directa al consumidor, hecha por compañías farmacéuticas. Los esfuerzos para hacer que más consumidores exijan la vacunación no han mejorado las tasas de vacunación, salvo que se lleven a la práctica junto con otras estrategias orientadas a reforzar las prácticas del personal de salud o reducir las barreras para el consumidor. Las actitudes y las ideas en relación con la vacunación pueden constituir impedimentos importantes para que los consumidores quieran vacunarse. Muchos adultos consideran que las vacunas son importantes para los niños, pero no saben que hay vacunas dirigidas a prevenir enfermedades en los adultos. En el caso de algunos adultos con ciertos factores de riesgo médico, se recomiendan algunas vacunas, pero muy pocas personas se identifican a sí mismas como pacientes de alto riesgo. Las publicaciones científicas sugieren que muchas personas adultas con enfermedades crónicas quizá se encuentren más motivadas para recibir una vacuna, por el deseo de proteger a sus familiares y no para aminorar su propio riesgo. Algunas vacunas se han recomendado de manera explícita para personas con un riesgo relativamente bajo de complicaciones graves, con el objetivo de reducir el riesgo de transmisión a contactos con un riesgo mayor. Por ejemplo, para la protección de recién nacidos, se recomienda a las embarazadas y otras personas que atenderán al pequeño las vacunas contra la influenza y la tos ferina.

ESTRATEGIAS PARA PERSONAL E INSTITUCIONES DE ATENCIÓN DE LA SALUD

Recomendaciones para el personal de salud El personal de salud ha tenido enorme influencia en los pacientes en el área de la vacunación. La recomendación hecha por un médico o una enfermera tiene mayor peso que la de sociedades profesionales o el respaldo de celebridades. El personal de salud debe estar bien informado sobre los riesgos y beneficios de la vacuna para poder resolver las dudas y preocupaciones frecuentes de los pacientes. En Estados Unidos, los CDC, el *American College of Physicians* y la *American Academy of Family Physicians* revisan y actualizan el calendario de vacunación para adultos cada año y elaboran el material educativo para facilitar la comunicación entre el personal y el paciente respecto de la vacunación (www.cdc.gov/vaccines/hcp.htm).

Sistemas de apoyo Los consultorios médicos pueden incorporar métodos que aseguren que el personal de salud siempre ofrezca vacunas específicas

a los pacientes, con indicaciones para el uso de vacunas particulares. En algunos registros electrónicos se han incorporado medios de apoyo de decisiones que alertan al personal cuando está indicada alguna vacuna en particular. Ya se han comentado los recordatorios manuales o automatizados, así como los reglamentos al respecto (véase antes "Selección de las personas que se vacunarán"), y siempre han mejorado la protección ofrecida por vacunas, en consultorios y en hospitales. Muchos médicos calculan que han administrado más vacunas de lo que dicen las mediciones objetivas de la cobertura de vacunas de sus pacientes; en la práctica pediátrica, se ha demostrado que la valoración cuantitativa y la retroalimentación mejoran de manera notable el rendimiento de las vacunas. Algunos planes de atención a la salud han planteado incentivos para el personal que ha logrado altas tasas de protección con vacunas. El personal de especialidades, como los ginecoobstetras, tal vez sea el único que atiende a pacientes de alto riesgo con indicaciones de administrar vacunas especiales (p. ej., contra el HPV, la gripe y la vacuna de polisacáridos neumocócicos).

Requisitos para recibir la vacuna Se exige la vacunación contra algunas enfermedades transmisibles concretas en muchas universidades e instituciones de enseñanza superior, así como para realizar el servicio en instalaciones militares o en algunos entornos laborales (p. ej., guarderías infantiles, laboratorios, veterinarias e instalaciones de atención de la salud). También se recomiendan las vacunaciones, y algunas son indispensables, para viajar a algunos países (cap. 149).

Vacunación del personal dedicado a la atención de la salud Un aspecto particular de interés en las instalaciones médicas es la vacunación del personal dedicado a la atención de la salud, incluidos individuos con responsabilidades directas o indirectas en el cuidado de los pacientes. En Estados Unidos, la *Joint Commission* (que acredita a las organizaciones de atención de la salud), el *Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee* de los CDC y el ACIP han recomendado vacunar contra la gripe a todo el personal de salud; las recomendaciones también se orientan a exigir que el personal de atención de la salud que no acepte la vacunación anual contra la gripe presente un documento de declinación. Como parte de su participación en el programa *Centers for Medicare and Medicaid Services' Hospital Inpatient Quality Reporting*, los hospitales para enfermedades agudas tienen la obligación de notificar cuántos empleados dedicados a la atención de la salud han recibido la vacuna de la gripe estacional. Algunas instituciones y jurisdicciones han añadido normas obligatorias de vacunación contra la gripe del personal de salud y han ampliado los requisitos anteriores en relación con vacunas o pruebas de inmunidad de hepatitis B, sarampión, parotiditis, rubeola y varicela.

VACUNACIÓN EN ENTORNOS NO MÉDICOS

Las tasas de vacunación en consultorios alcanzan cifras muy altas, en el caso de niños de corta edad y adultos ≥65 años de edad. Las personas en esos grupos de edad acuden más veces al consultorio y muy probablemente sean atendidas de manera constante en un "centro de salud" en comparación con los niños de mayor edad, los adolescentes y los adultos de edad media no senil. La vacunación fuera del centro de salud puede ampliarse para atender a los individuos que van pocas veces al médico y así reducir la carga en los centros médicos muy concurridos. En algunos sitios, las restricciones económicas que impiden cumplir con las exigencias de inventarios o almacenamiento han hecho que el personal médico conserve pocas vacunas o ninguna. Fuera de los consultorios particulares o los hospitales, las vacunas también se pueden administrar en departamentos de cuidados de la salud, lugares de trabajo, tiendas de venta al por menor (incluyendo farmacias o supermercados), así como escuelas o universidades.

En el caso de administrar vacunas en entornos no médicos, es importante cumplir con la normativa relativa a la práctica de vacunaciones. Habrá que dar a los pacientes información de la forma de notificar efectos adversos (p. ej. proporcionarles una hoja de VIS) y los procedimientos deben asegurar que se envía la documentación de aplicación de vacunas a las autoridades de atención primaria y al registro de instituciones de salud que se ocupan de la vacunación en el ámbito estatal o municipal. Se necesita la documentación detallada en caso de solicitudes de empleo, admisión en escuelas y viajes. Los registros personalizados pueden ser útiles para que los consumidores lleven un registro detallado de sus vacunaciones, y algunas clínicas de salud laboral han incorporado informes automatizados de vacunación para que los empleados tengan datos actualizados de las vacunaciones recomendadas. Algunas cadenas de farmacias utilizan sistemas automatizados para notificar datos de vacunaciones al sistema de información local o estatal encargado de tales tareas.

VIGILANCIA DE LA EFICACIA DE LA VACUNACIÓN

El seguimiento de la protección lograda con la vacunación a escalas nacionales, estatales, institucionales y en la práctica diaria puede generar datos de retroalimentación para los médicos y los programas, y facilitar así la mejora de la calidad. En Estados Unidos, el llamado *Healthcare Effectiveness Data and Information Set* (HEDIS) mide todo lo relacionado con la vacunación de adultos para facilitar el cotejo con planes de atención de la salud. La *National Immunization Survey* y la *National Health Interview Survey* de los CDC aportan datos elegidos sobre la protección lograda con la vacunación en adultos y sigue la trayectoria de los avances orientados a lograr las metas de *Healthy People* para 2020, en cuanto a protección de personas ≥65 años de edad y adultos de menor edad con entidades patológicas que incrementan los riesgos de salud. Las tasas de protección con vacunas contra gripe y neumococos han sido altas en personas ≥65 años de edad (60 a 70%) que entre sujetos de alto riesgo de 18 a 64 años. Las cifras de protección con vacunas específicas de cada región, como la vacuna de polisacárido neumocócico y la dirigida contra la gripe (medidas por el *Behavioral Risk Factor Surveillance System* de los CDC), indican variaciones geográficas importantes en tal sentido. Persisten diferencias en las tasas de protección de la vacunación de adultos, entre sujetos caucásicos y minorías raciales y étnicas. A diferencia de ello, en los últimos 20 años han disminuido de modo notable las diferencias raciales y económicas en la vacunación en niños de corta edad. Gran parte de este adelanto se ha atribuido al *Vaccines for Children Program*, que desde 1994, se ha preocupado porque los niños sin seguro médico reciban vacunas de manera gratuita.

TENDENCIAS FUTURAS

Muchas de las vacunas elaboradas en el siglo XX se destinaron a combatir las enfermedades infecciosas agudas más frecuentes de niños, pero las elaboradas en fechas recientes intentan prevenir situaciones crónicas que prevalecen en adultos. La vacuna contra hepatitis B impide la cirrosis asociada a dicha infección y el carcinoma hepatocelular; la vacuna contra el herpes zóster evita dicha enfermedad y la neuralgia posherpética, y la vacuna contra el virus de papiloma humano previene algunos tipos de cáncer cervicouterino, verrugas genitales y cánceres anogenitales (aunque este resultado no fue estudiado en ensayos con asignación al azar y grupo testigo antes de la autorización). Los nuevos objetivos en el desarrollo e investigación de vacunas ampliarán la definición de enfermedades prevenibles por vacunas. Están en marcha investigaciones para obtener vacunas que impidan la diabetes mellitus insulinodependiente, la adicción a la nicotina y la enfermedad de Alzheimer. Las estrategias en expansión para la obtención de vacunas incluyen la incorporación de estrategias moleculares, como el DNA, los vectores y los péptidos. En la aplicación de las vacunas, se han utilizado nuevas tecnologías, como las vías transdérmicas y procedimientos que no necesitan agujas.

149 Recomendaciones de salud para viajes internacionales

Jay S. Keystone, Phyllis E. Kozarsky

Según la *World Tourism Organization*, el número de viajeros internacionales aumentó de forma exponencial de 25 millones en 1950 a 1 000 millones en 2012. No sólo es que las personas viajen más, los viajeros buscan destinos más exóticos y remotos. Han aumentado los viajes de países industrializados a países en desarrollo; Asia y las islas del Pacífico, África y el Medio Oriente ahora surgen como destinos. En la **figura 149-1**, se resume la incidencia mensual de problemas de salud durante viajes a países en vías de desarrollo. Los estudios demuestran que entre 50 y 75% de las personas que efectúan viajes de corta duración a regiones tropicales o subtropicales notifican alguna alteración de la salud. La mayor parte de estos problemas de salud son leves, de manera que sólo 5% necesita atención médica y <1% precisa hospitalización. Si bien los microorganismos infecciosos contribuyen de manera sustancial a la morbilidad de los viajeros, estos microorganismos patógenos sólo generan cerca de 1% de los fallecimientos en esta población. Las enfermedades cardiovasculares y las lesiones son las causas de muerte más frecuentes entre los estadounidenses que viajan, y constituyen 49 y 22%, respectivamente, de todos los fallecimientos. Las tasas de

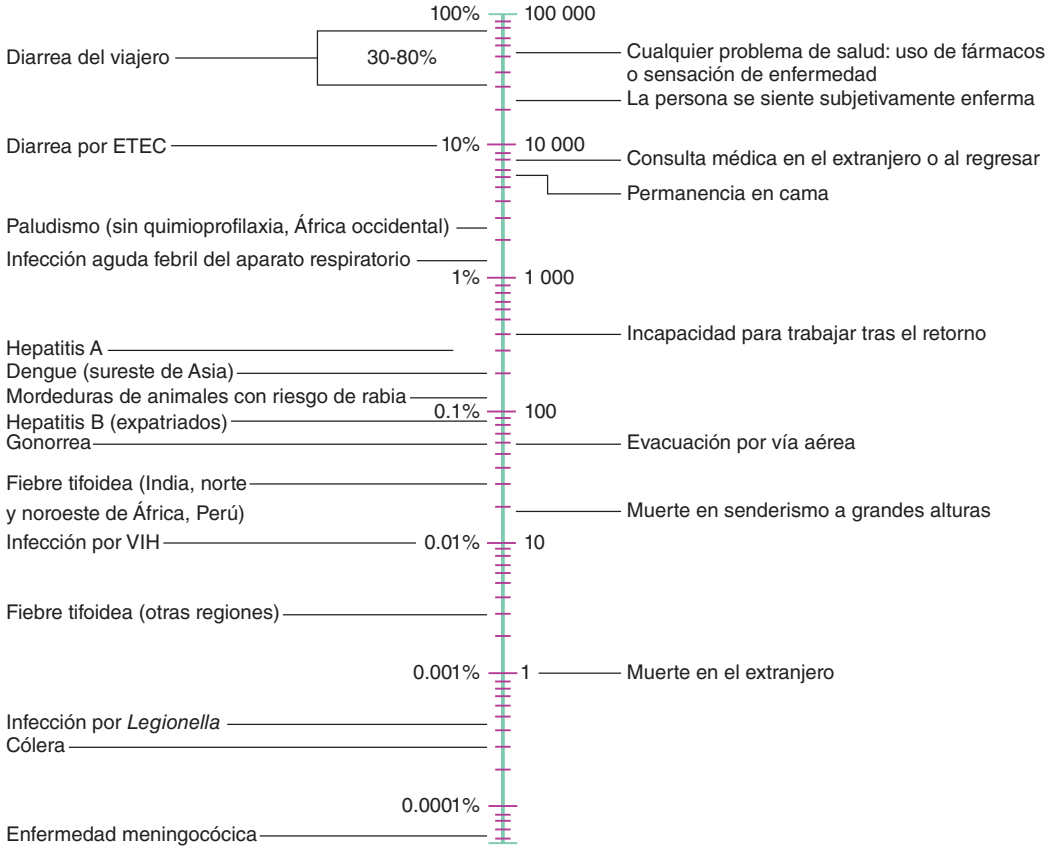


FIGURA 149-1. Tasa mensual de incidencia de problemas de salud durante las estancias en países en desarrollo. ETEC, *Escherichia coli* enterotoxígena. *(Tomado de R Steffen et al.: Int Antimicrob Agents 21:89, 2003.)*

mortalidad por causas cardiovasculares, específicas por edades, son similares a las de las personas que no viajan. Por el contrario, las tasas de mortalidad por lesiones (la mayor parte a consecuencia de accidentes de tránsito, ahogamiento o accidentes de aviación) son varias veces superiores en los viajeros. Los accidentes automovilísticos causan >40% de las muertes de viajeros no debidas a enfermedad cardiovascular o enfermedad preexistente.

RECOMENDACIONES GENERALES

Las recomendaciones para la conservación de la salud se fundamentan no sólo en el destino del viajero, sino también en una valoración del riesgo, que a su vez está determinado por el estado de salud, el itinerario específico, el propósito del viaje, la estación y las circunstancias de vida durante el viaje. Puede obtenerse información detallada sobre los riesgos específicos por país en las recomendaciones especificadas en la publicación *Health Information for International Travel* (www.cdc.gov/travel/) de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC).

Debido a la mayor cantidad de personas ancianas y con enfermedades crónicas que viajan a países exóticos, el buen estado de salud para emprender un viaje es un aspecto que preocupa cada vez más (véase más adelante en el presente capítulo "Viajes y huéspedes especiales"). Como la mayor parte de las cabinas de los aviones comerciales se encuentra presurizada al equivalente de 2 500 m sobre el nivel del mar (lo que corresponde a una Pao_2 de casi 55 mmHg), es necesario valorar a los individuos que experimentan trastornos cardiopulmonares graves antes de que emprendan un viaje. Además, quienes se han sometido en fecha reciente a una intervención quirúrgica o han tenido poco antes un infarto del miocardio, una apoplejía o una trombosis venosa profunda (entre otros problemas), pueden estar en riesgo alto de sufrir reacciones adversas durante los vuelos. El *Aerospace Medical Association Air Transport Medical Committee* ha publicado un resumen de las recomendaciones vigentes sobre las buenas condiciones físicas para volar (www.asma.org/publications/medical-publications-for-airline-travel). Asimismo, quizá sea aconsejable efectuar una valoración de la salud antes del viaje en los individuos que piensan realizar actividades recreativas particularmente audaces, como escalar montañas o bucear con equipo.

VACUNACIONES PARA VIAJEROS

Las vacunaciones para viajeros casi siempre se dividen en tres categorías: *sistemáticas* (vacunaciones de refuerzo infantiles y del adulto necesarias independientemente del viaje), *obligatorias* (vacunaciones exigidas por las disposiciones internacionales para la entrada en ciertas áreas o para cruzar fronteras), y *recomendadas* (vacunaciones deseables debido a los riesgos relacionados con los viajes). En el **cuadro 149-1**, se señalan las vacunas administradas y exigidas de modo habitual a los viajeros.

Inmunizaciones habituales • ***DIFTERIA, TÉTANOS Y POLIOMIELITIS*** La difteria **(cap. 175)** sigue siendo un problema mundial. Se han producido grandes brotes epidémicos en países que redujeron sus programas públicos de vacunación. Las encuestas serológicas muestran que los anticuerpos del tétanos **(cap. 177)**, en particular mujeres >50 años de edad, no se encuentran en muchos estadounidenses. Aunque el riesgo de poliomielitis **(cap. 228)** es extraordinariamente bajo para los viajeros internacionales y aunque ésta se ha erradicado del hemisferio occidental y Europa, estudios llevados a cabo en Estados Unidos revelan que los niveles de inmunidad de la población general son variables; algunos datos indican que 12% de los estadounidenses adultos que viajan no está protegido, por lo menos, frente a un serogrupo del virus de la poliomielitis. Además, deben continuarse los esfuerzos para enfrentar la polio con programas de erradicación. Un viaje al extranjero es una excelente oportunidad para actualizar las vacunaciones. Con el incremento reciente de la frecuencia de tos ferina en los adultos, la combinación acelular de difteria-tétanos-tos ferina (Tdap) se recomienda en la actualidad para adultos como dosis única de sustitución al refuerzo de Td a los 10 años.

SARAMPIÓN El sarampión sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en los países en desarrollo **(cap. 229)**. Varios brotes de la enfermedad ocurridos en Estados Unidos han sido relacionados con casos importados. El grupo de mayor riesgo es el formado por las personas nacidas después de 1956 y vacunadas antes de 1980, ya que en muchas de ellas la vacunación primaria fracasó. Por lo general se usa la vacuna de sarampión-parotiditis-rubeola (MMR, *measles-mumps-rubella*); su protección contra la rubeola también resuelve una preocupación creciente en algunas áreas de Europa oriental y Asia.

GRIPE (INFLUENZA) La gripe **(cap. 224)** (quizá la infección más común en viajeros, y que puede evitarse con una vacuna) es endémica todo el año en zonas tropicales y en los meses cálidos en el hemisferio sur (coincide con los meses fríos en el hemisferio norte). Un estudio prospectivo indicó que 1% de los viajeros al sudeste asiático padeció gripe, por mes de permanencia. Hay que considerar la vacunación anual en toda persona que viaje si no hay contraindicación. La gripe vinculada con viajes sigue ocurriendo en los meses cálidos en Alaska y los territorios noroccidentales de Canadá entre pasajeros y personal de buques cruceros. La velocidad de propagación mundial de la pandemia del virus H1N1 ilustra una vez más el por qué la vacunación contra la gripe es tan importante para los viajeros.

INFECCIÓN POR NEUMOCOCOS Sea cual sea el viaje, habrá que aplicar de manera sistemática vacuna antineumocócica **(cap. 171)** a las personas >65 años y a aquellos con alto riesgo de padecer la infección grave, incluidos los que tienen cardiopatías crónicas, enfermedades pulmonares y renales, esplenectomía y a quienes padecen drepanocitosis.

Vacunaciones obligatorias • ***FIEBRE AMARILLA*** Es necesario o recomendable demostrar la vacunación contra esta entidad patológica **(cap. 233)** para entrar en la mayor parte de los países del África subsahariana y de Sudamérica ecuatorial, donde la enfermedad es endémica o epidémica, o (según lo exigen las *International Health Regulations*) en países con riesgo de que se introduzca

CUADRO 149-1 Vacunas que suelen indicarse en viajeros adultos

Vacuna	Serie primaria	Intervalo de refuerzo
Cólera (Dukoral[a] con subunidad recombinante de células enteras desactivadas; disponible en Canadá y Europa)	1 dosis	2 años
Hepatitis A (Havrix) 1 440 U de enzimoinmunoanálisis/mL	2 dosis, con 6 a 12 meses de intervalo, IM	No se necesita
Hepatitis A (VAQTA, AVAXIM, EPAXAL)	2 dosis, con 6 a 12 meses de intervalo, IM	No se necesita
Hepatitis A/B combinada (Twinrix)	3 dosis a los 0, 1 y 6 meses, 0, 7 y 21-30 días más refuerzo a 1 año, IM	No se necesita, *excepto* 12 meses (sólo una vez, para un esquema acelerado)
Hepatitis B (Engerix B): esquema acelerado.	3 dosis a los 0, 1 y 2 meses, 0, 7 y 21 días más refuerzo a 1 año, IM	12 meses, sólo una vez
Hepatitis B (Engerix B o Recombivax): esquema estándar	3 dosis a los 0, 1 y 6 meses, IM	No se necesita
Inmunoglobulinas (prevención de hepatitis A)	1 dosis IM	Intervalos de 3-5 meses, según la dosis inicial
Encefalitis japonesa (Ixiaro)	2 dosis a los 0 y 28 días, IM	>1 año después de la serie primaria (aún no se determina el esquema con refuerzo óptimo)
Meningococo, tetravalente (Menomune [polisacárido], Menactra, Menveo [conjugada])	1 dosis (Menactra/Menveo IM; Menomune SC)	>3 años (aún no se determina el esquema óptimo de refuerzo)
Vacuna de células diploides para rabia humana (Imovax), vacuna para rabia absorbida (RVA) o vacuna purificada en células de embrión de pollo (RabAvert)	3 dosis a los 0, 7 y 21 o 28 días, IM	No se necesita, excepto con exposición
Tifoidea Ty21a, viva atenuada oral	1 cápsula en días alternos × 4 dosis	5 años
Polisacárido capsular Vi de tifoidea, inyectable (Typhim Vi)	1 dosis IM	2 años
Fiebre amarilla	1 dosis SC	10 años

[a] Protección cruzada contra *Escherichia coli* enterotoxígena y proporciona 30 a 50% de protección contra la diarrea del viajero.

la infección. Esta vacuna sólo se administra con autorización estatal en centros contra la fiebre amarilla, y su aplicación debe documentarse en un certificado internacional de vacunación. Es posible obtener de los CDC (www.cdc.gov/travel/) un registro de las clínicas estadounidenses que aplican la vacuna. Datos recientes sugieren que <50% de los viajeros que se desplazan a zonas en que la fiebre amarilla es endémica están vacunados; esta falta de protección es un problema grave, ya que la enfermedad existe en 13 países de Centroamérica y Sudamérica, y 30 países de África. La incidencia de efectos adversos graves por la vacuna ha aumentado en fecha reciente. Las personas que por primera vez la reciben pueden tener como cuadro inicial un síndrome que se caracteriza por ataque neurotrópico (1 caso por 125 000 dosis) o viscerotrópico (un caso por 250 dosis; en personas de 60 a 69 años de edad, un caso por 100 000 dosis, y entre las personas ≥70 años, un caso por cada 40 000 dosis). Las enfermedades inmunosupresoras y tímicas aumentan el riesgo de efectos adversos (www.cdc.gov/vaccines/pubs/vis/downloads/vis-yf.pdf).

MENINGITIS MENINGOCÓCICA Es obligatoria la protección contra meningitis (con vacuna tetravalente, de preferencia conjugada) para entrar en Arabia Saudita en la temporada de las peregrinaciones a La Meca durante el Hajj **(cap. 180)**.

GRIPE Durante el Hajj de 2013, fueron obligatorias las vacunas estacional y la de la pandemia H1N1 (esta última, donde estuviera disponible) para la entrada en Arabia Saudita.

Vacunaciones recomendadas • ***VACUNA CONTRA HEPATITIS A Y B*** La hepatitis A **(cap. 360)** es una de las infecciones más frecuentes que puede evitarse con vacunación en los viajeros. El riesgo es seis veces mayor en quienes se apartan de las rutas turísticas comunes. La tasa de mortalidad por hepatitis A aumenta con la edad y llega casi a 2% en sujetos >50 años de edad. De las cuatro vacunas contra dicha infección distribuidas en Norteamérica (dos en Estados Unidos), todas se pueden usar de manera indistinta y su tasa de eficacia es >95%. Hoy en día, la vacuna de hepatitis A se aplica a todos los niños en Estados Unidos. Como el factor de riesgo más frecuente para hepatitis A en ese país es un viaje internacional, y como la morbilidad y mortalidad aumentan con la edad, parece apropiado que todos los adultos se vacunen antes de viajar.

Los trabajadores que permanecen largos periodos en países extranjeros parecen estar expuestos a un riesgo muy importante de contraer la infección por hepatitis B **(cap. 360)**. La recomendación de que toda persona que viaja debe ser vacunada contra la hepatitis B antes de su partida se apoya en los datos de dos estudios recientes, los cuales indican que a 17% de los viajeros estudiados que recibieron atención médica en otros países se le había administrado algún tipo de inyección; según los datos de la Organización Mundial de la Salud, en países en vías de desarrollo incluso hasta 75% de las inyecciones se realizan con equipo no estéril. En Estados Unidos, se cuenta ahora con una vacuna combinada contra hepatitis A y B, y ha sido aprobada para su aplicación en un calendario acelerado de tres semanas. Aunque no se dispone de datos sobre el riesgo específico de infección con el virus de hepatitis B entre los viajeros estadounidenses, cerca de 240 millones de personas en el mundo tienen la infección crónica. Todos los niños y adolescentes de Estados Unidos están inmunizados contra esta enfermedad. La vacuna para hepatitis B debe considerarse en todos los viajeros.

FIEBRE TIFOIDEA La mayoría de los casos de fiebre tifoidea en Norteamérica se debe a viajes; se observan cerca de 300 casos cada año en Estados Unidos. La tasa de incidencia de fiebre tifoidea **(cap. 190)** es de un caso por cada 30 000 viajeros por mes de viaje a países en vías de desarrollo. Sin embargo, las tasas de contagio en India, Senegal y el norte de África son 10 veces más altas; son altas sobre todo entre los viajeros que acuden a destinos remotos y entre los inmigrantes y sus familias que regresaron a su lugar de origen a visitar a amigos o parientes (VFR, *visit friends or relatives*). Entre 1999 y 2006, en Estados Unidos 66% de los casos importados se produjeron en este último grupo. Por desgracia, los datos muestran que el microorganismo causal se ha vuelto cada vez más resistente a las fluoroquinolonas (en particular en los casos adquiridos en India). Tanto las vacunas disponibles (una oral viva y otra inyectable de polisacárido) tienen tasas de eficacia cercanas a 70%. En algunos países hay una vacuna combinada de hepatitis A y tifoidea.

MENINGITIS MENINGOCÓCICA No se ha cuantificado el peligro de enfermedad meningocócica en viajeros, pero es posible que sea mayor entre aquellos que viven dentro de poblaciones indígenas pobres y hacinadas **(cap. 180)**. Por su mayor capacidad para prevenir el estado de portador nasal (en comparación con la antigua vacuna de polisacárido), la vacuna conjugada tetravalente es el producto de elección para inmunizar a personas que viajan al África subsahariana durante la estación seca o a regiones del mundo en las que hay epidemias. La vacuna que protege contra los grupos serológicos A, C, Y y W-135, tiene una tasa de eficacia >90 por ciento.

ENCEFALITIS JAPONESA El riesgo de encefalitis japonesa **(cap. 233)**, una infección de las regiones rurales de Asia y del sudeste asiático transmitida por mosquitos, es cercano a 1 caso por 5 000 viajeros por mes de estancia en una región endémica. La mayor parte de las infecciones es asintomática, y un porcentaje muy bajo de personas infectadas se enferma. Sin embargo, entre los que se enferman son frecuentes las secuelas neurológicas graves. Casi todas las infecciones sintomáticas que afectan a residentes estadounidenses se producen entre el personal militar y sus familias. La tasa de eficacia de la vacuna es >90% y son raras las reacciones alérgicas graves. Es recomendable la vacuna para personas que permanecerán >1 mes en zonas rurales endémicas o por periodos más breves si sus actividades en tales áreas (p. ej., campismo, ciclismo o excursiones) las exponen a un mayor riesgo.

CÓLERA El riesgo de cólera **(cap. 193)** es en extremo bajo, con cerca de un caso por cada 500 000 viajes a las regiones endémicas. La vacuna del cólera, que ya no está disponible en Estados Unidos, muy pocas veces se recomendaba, pero se consideraba en los individuos dedicados a la ayuda humanitaria y atención de la salud en campos de refugiados o en regiones con desastres naturales y guerras. En otros países se cuenta con una vacuna oral más eficaz.

RABIA Los principales transmisores de la rabia en los países en vías de desarrollo son los animales domésticos, en particular los perros (cap. 232). En diversos estudios se ha demostrado que el riesgo de rabia por las mordeduras de perro en una región endémica varía entre 1 a 3.6 casos por cada 1 000 viajeros por mes de estancia. Los países con endemia de rabia canina son México, Filipinas, Sri Lanka, India, Tailandia, China y Vietnam. Las dos vacunas disponibles en Estados Unidos proporcionan una protección >90%. La vacuna de la rabia se recomienda en viajeros que permanezcan mucho tiempo en estas zonas (que tienden a jugar con animales y no notifican las mordidas), en particular los niños, y para las personas que puedan tener una exposición laboral en regiones endémicas. Sin embargo, en un estudio a gran escala casi 50% de las exposiciones potenciales ocurrió en el primer mes del viaje. Incluso después de que la persona recibe una serie de vacunas antirrábicas previas a la exposición, se necesitan dos dosis después de ocurrida. Los viajeros a quienes se ha aplicado la serie previa a la exposición no necesitarán la inmunoglobulina antirrábica (la cual a menudo no se distribuye en países en desarrollo) si se exponen a la enfermedad.

PREVENCIÓN DEL PALUDISMO Y OTRAS ENFERMEDADES TRANSMITIDAS POR INSECTOS

Se calcula que más de 30 000 viajeros estadounidenses y europeos presentan paludismo cada año (cap. 248). El riesgo para los viajeros es máximo en Oceanía y África subsahariana (se ha calculado en 1:5 y 1:50 por mes de permanencia, respectivamente, entre personas que no utilizan quimioprofilaxia), intermedio en zonas palúdicas del subcontinente indio y en el sudeste asiático (1:250 a 1:1 000 por mes) y bajo en Sudamérica y Centroamérica (1:2 500 a 1:10 000 por mes). De los 1 925 casos de paludismo notificados en 2011 en Estados Unidos (la cifra más alta en 40 años), 90% de los causados por *Plasmodium falciparum* fue en viajeros que regresaron o emigraron desde África y Oceanía. Los VFR son el grupo con mayor riesgo de contraer paludismo y pueden morir por la enfermedad si su inmunidad se redujo después de vivir fuera del área endémica durante varios años. Según los datos de los CDC, los individuos VFR representaron 59% de los casos de paludismo grave en Estados Unidos en 2011. Con el aumento mundial del paludismo falciparum resistente a cloroquina y a múltiples fármacos, cada vez es más difícil decidir la administración de la quimioprofilaxia. La tasa de letalidad del paludismo falciparum en Estados Unidos es de 4%; no obstante, *sólo en un tercio de los pacientes que mueren, se consideró el diagnóstico de paludismo antes de la muerte.*

Diversos estudios indican que <50% de los viajeros se somete a las recomendaciones básicas para la prevención del paludismo. Las claves para esta prevención consisten en medidas de protección personal contra picaduras de mosquitos (en particular entre el atardecer y el amanecer) y quimioprofilaxia para paludismo. Las primeras consisten en empleo de repelentes de insectos que contienen dietiltoluamida (DEET, *diethyl-toluamide*), empleo de pabellones de gasa para proteger la cama, pijamas y camisones impregnados de parametrina, colocación de mallas mosquiteros en las ventanas y puertas de las habitaciones, y utilización de ropas protectoras. Por tanto, en regiones en las que se transmiten infecciones como el paludismo, se recomiendan productos de DEET (25 a 50%), incluso para niños y lactantes. Los estudios sugieren que las concentraciones de DEET >50% no aumentan de modo notorio el tiempo de protección contra los mosquitos. Los CDC también recomiendan picaridina (icaridna), aceite de limón y eucalipto (PMD, para-mentano-3,8-diol) e IR3535 (3-[*N*-butil-*N*-acetil]-ácido aminopropiónico, etiléster). En general, las concentraciones más altas del ingrediente activo, cualquiera que sea, brindan protección más duradera. Las medidas de protección personal también ayudan a prevenir otras enfermedades transmitidas por insectos como el dengue (cap. 233). En los últimos 10 años ha aumentado mucho la incidencia de dengue, sobre todo en la región del Caribe, Latinoamérica y el sureste de Asia, y en fecha más reciente, en África. Chikungunya, otra infección transmitida por mosquitos con cuadro clínico parecido al de la fiebre del dengue, pero con artralgia y artritis en lugar de mialgia, cruzó en fechas recientes al hemisferio occidental; ahora surgen miles de casos en el Caribe. Tanto el virus del dengue como el causante de chikungunya son transmitidos por mosquitos urbanos que pican sobre todo al atardecer y al amanecer.

En el cuadro 149-2, se indican los fármacos más adecuados y recomendables para la profilaxia del paludismo, según los destinos de viajes.

CUADRO 149-2 Protocolos quimiodepresores antipalúdicos según la zona geográfica[a]

Área geográfica	Fármaco de elección[b]	Alternativas
Centroamérica (norte de Panamá), Irak, Turquía, norte de Argentina y Paraguay	Cloroquina	Atovacuona-proguanilo[c] Doxiciclina Mefloquina Primaquina
Sudamérica (pero no norte de Argentina o Paraguay, donde puede usarse cloroquina); América Central (sólo el este del canal de Panamá); Asia (incluido el sureste); África, y Oceanía	Doxiciclina Atovacuona-proguanilo[c] Mefloquina	
Fronteras de Camboya, Tailandia y Myanmar y Vietnam central	Atovacuona-proguanilo[c] Doxiciclina	

[a] Véase *Health Information for International Travel 2010*, CDC.

[b] Malarona.

Nota: Véase también el **capítulo 248**.

PREVENCIÓN DE ENFERMEDADES DEL TUBO DIGESTIVO

La diarrea es la primera causa de enfermedad en los viajeros (cap. 160) y suele ser un trastorno que se corrige por sí solo y es de corta duración. Sin embargo, 40% de las personas afectadas debe modificar las actividades programadas y otro 20% ha de permanecer en cama. El factor de riesgo más importante es el destino del viajero. Se han observado tasas de incidencia por dos semanas de estancia de tan sólo 8% en los países industrializados y de hasta 55% en algunas partes de África, Centroamérica, Sudamérica y el sudeste asiático. Los lactantes y adultos jóvenes son los que tienen un riesgo particularmente alto de padecer una enfermedad gastrointestinal y sus complicaciones, como deshidratación. Una revisión reciente sugirió que hay poca relación entre los excesos alimentarios y la diarrea del viajero. Los primeros estudios de jóvenes estadounidenses que estudiaban en México indicaron que consumir alimentos en restaurantes y cafeterías o comprarlos a vendedores ambulantes aumentaba el riesgo de tal enfermedad. Para una revisión adicional, véase la sección de "Precauciones", más adelante

Causas (Véase también el cap. 160-3) Los microorganismos patógenos identificados más a menudo que causan la diarrea del viajero son *Escherichia coli* toxígena y *E. coli* enteroagregativa (cap. 186), aunque en algunas partes del mundo (en particular el norte de África y el sudeste asiático) al parecer predominan las infecciones por *Campylobacter* (cap. 192). Otros microorganismos patógenos comunes son *Salmonella* (cap. 190), *Shigella* (cap. 191), rotavirus (cap. 227) y norovirus (cap. 227); este último virus ha ocasionado innumerables brotes en cruceros. Salvo en el caso de la giardiosis (cap. 254), es poco frecuente que las infecciones por parásitos provoquen diarrea del viajero en personas que hacen viajes cortos. Un problema creciente para los viajeros es el desarrollo de resistencia a los antibióticos en muchas bacterias patógenas. Son ejemplos las cepas de *Campylobacter* resistentes a las quinolonas y las de *E. coli, Shigella* y *Salmonella* resistentes a trimetoprim-sulfametoxazol. *E. coli* O157 es una causa muy rara de diarrea del viajero.

Precauciones Algunos expertos piensan que no sólo *lo que* comen los viajeros, sino también dónde lo comen, es lo que los pone en riesgo de enfermar. Los alimentos que ofrecen los vendedores ambulantes conllevan un riesgo alto, y la higiene de un restaurante puede ser un problema importante sobre el que el viajero no tiene ningún control. Además del criterio al decidir dónde obtener los alimentos y el agua, las precauciones generales incluyen consumir alimentos bien calientes; evitar alimentos crudos, mal cocidos o comprados a vendedores ambulantes, así como ingerir exclusivamente bebidas hervidas o comerciales embotelladas, sobre todo las carbonatadas. El calentamiento destruye los microorganismos causantes de diarrea, en tanto que la congelación no lo hace; por tanto, deben evitarse los cubos de hielo preparados con agua no purificada. A pesar de estas recomendaciones, la bibliografía documenta casos repetidos de imprudencias alimentarias en 98% de los viajeros en las 72 h siguientes a su llegada a su destino. La máxima "¡hiérvelo, cuécelo, pélalo o déjalo!" es fácil de recordar, pero al parecer es difícil de seguir.

Tratamiento administrado por el propio paciente (Véase también el cap. 160-5) Debido a que la diarrea del viajero puede producirse a pesar de las precauciones rigurosas en relación con los alimentos y con el agua, los viajeros deben llevar fármacos para automedicarse. En la diarrea entre moderada y grave, es útil un antibiótico para reducir la frecuencia de las deposiciones y la duración de la enfermedad. La pauta habitual es un ciclo de 3 días de una

quinolona dos veces al día o, en el caso de algunos fármacos más recientes, una vez al día. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que una sola dosis doble de una quinolona puede ser igualmente eficaz. Para la diarrea adquirida en lugares como Tailandia, donde más de 90% de las infecciones por *Campylobacter* es resistente a las quinolonas, la mejor alternativa puede ser la azitromicina. La rifaximina, un derivado poco absorbible de la rifampicina, es muy eficaz contra bacterias patógenas no invasoras, como *E. coli* toxígena y enteroagregativa. La estrategia de autotratamiento de la diarrea del viajero en individuos que hacen viajes breves es que la persona lleve consigo tres dosis de una vez al día de un antibiótico y que utilice el número de dosis necesario para resolver la enfermedad. Si la diarrea no se acompaña de fiebre alta ni hay sangre en las heces, debe tomarse loperamida en combinación con el antibiótico; hay estudios que demuestran que esta combinación es más eficaz que el antibiótico solo y no prolonga la enfermedad.

Profilaxia La profilaxia de la diarrea del viajero con subsalicilato de bismuto se utiliza de manera generalizada, pero su eficacia sólo se acerca a 60%. En algunas personas (como deportistas, individuos con antecedentes de diarrea reiterada y sujetos con enfermedades crónicas) se logra una eficacia de 75 a 90% para prevenir la diarrea con una sola dosis diaria de una quinolona, azitromicina, o rifaximina, administradas una vez al día durante un viaje que dure <1 mes. Los probióticos sólo poseen una eficacia cercana al 20% en profilaxia. En Europa y Canadá, se demostró que una vacuna oral con subunidades del cólera brinda protección cruzada contra *E. coli* enterotoxígena y genera una protección de 30 a 50% contra la diarrea del viajero.

Enfermedades después del retorno A pesar de que es muy común, la diarrea aguda de los viajeros suele desaparecer por sí sola o se le puede erradicar con antibióticos. Los trastornos intestinales persistentes después de regresar al hogar tienen una causa menos definida y a veces necesitan la atención de un especialista. Los microorganismos infecciosos (p. ej., *Giardia lamblia*, *Cyclospora cayetanensis* y *Entamoeba histolytica*) al parecer causan sólo una pequeña proporción de casos en que hay persistencia de síntomas intestinales. Con mucho, las causas más frecuentes de diarrea persistente después de un viaje son las secuelas posinfecciosas, como la intolerancia a la lactosa o el síndrome de colon irritable. Un metaanálisis reciente indicó que el síndrome de colon irritable posinfeccioso puede aparecer incluso en 4 a 13% de los pacientes. Cuando no ha podido identificarse la causa del problema, ensayar el tratamiento con metronidazol por sospecha de giardiasis, una dieta estricta sin lactosa durante una semana, o un tratamiento de varias semanas con muciloide en dosis altas (más un laxante osmótico, como lactulosa o PEG 3350 para personas que alternen diarrea y estreñimiento), suele aliviar los síntomas en muchos enfermos.

PREVENCIÓN DE OTROS PROBLEMAS RELACIONADOS CON LOS VIAJES

Los viajeros tienen un riesgo alto de sufrir *enfermedades de transmisión sexual* (cap. 163). Diversas encuestas han demostrado que gran número de viajeros mantiene relaciones sexuales esporádicas, y hay una renuencia al uso del preservativo. Cada vez es mayor la cantidad de viajeros diagnosticados de *esquistosomosis* (cap. 259), *dengue* (cap. 233), *chikungunya* (cap. 233) **y** *enfermedad rickettsial transmitida por garrapata* (cap. 211). Hay que advertir a los viajeros que no deben bañarse, nadar o caminar en lagos de agua dulce, arroyos o ríos de las regiones tropicales de Sudamérica, el Caribe, África y el sudeste asiático. Los repelentes de insectos son importantes para prevenir no sólo el paludismo, también otras enfermedades transmitidas por vectores. La prevención de *lesiones relacionada con viajes* depende sobre todo de las precauciones dictadas por el sentido común. No se recomienda conducir motocicletas (sobre todo sin casco) ni subirse a vehículos públicos demasiado llenos; en los países en vías de desarrollo, las personas *nunca* deben viajar por carretera en áreas rurales por la noche. De las personas que mueren durante un viaje, <1% muere por infección, en tanto que 40% muere en accidentes automovilísticos. El consumo excesivo de alcohol es un factor importante en los accidentes automovilísticos, ahogamientos, asaltos y lesiones. Se recomienda a los viajeros no caminar sin calzado por el riesgo de infecciones por uncinarias y *Strongyloides* (cap. 257) y de mordeduras de serpientes (cap. 474).

EQUIPO MÉDICO DEL VIAJERO

Es muy recomendable que el viajero lleve consigo un botiquín médico. Su contenido puede variar mucho de acuerdo con el itinerario, la duración y el estilo del viaje, así como con las instalaciones médicas de la localidad. Aunque muchos fármacos se encuentran en el extranjero, a menudo sin prescripción, quizá no tengan instrucciones de uso o éstas pueden estar redactadas en otro idioma, o un producto puede estar caducado o falsificado. Por ejemplo, en un estudio efectuado en varios países del sudeste asiático se observó que una media de 53% de productos antipalúdicos (margen, 21 a 92%) eran espurios o contenían cantidades insuficientes del fármaco activo. La venta y comercialización de estos fármacos constituye una industria creciente. El individuo que viajará un periodo breve debe pensar en llevar analgésicos, antidiarreicos y antibióticos para automedicarse de la diarrea; antihistamínicos; laxantes; sales para rehidratación oral; un filtro solar con factor de protección amplio (UVA y UVB; este último con un SPF de al menos 30); un repelente de insectos que contenga DEET para la piel; un insecticida para las ropas (permetrina), y, si fuese necesario, un antipalúdico. A los fármacos mencionados, las personas que hagan un viaje prolongado deben añadir un antibiótico de amplio espectro y con indicaciones generales (levofloxacina o azitromicina), pomadas oftálmica y cutánea antibacterianas y un antimicótico tópico. Sea cual sea la duración del viaje, habrá que pensar en llevar material de primeros auxilios que contenga tijeras, pinzas y vendajes. Una estrategia práctica para el autotratamiento de infecciones de la persona que estará mucho tiempo de viaje, y que porta antibióticos de uso una vez al día (p. ej., levofloxacina), es utilizar tres comprimidos para trastornos "por debajo de la cintura" (infecciones intestinales y vesicales) y seis comprimidos para problemas "por arriba de la cintura" (infecciones cutáneas y vías respiratorias).

VIAJES Y HUÉSPEDES ESPECIALES

EMBARAZO Y VIAJE

(Véase también el cap. 8) Los antecedentes médicos de la mujer, el itinerario que se va a seguir, la calidad de la atención médica en el lugar de destino y el grado de flexibilidad de la embarazada determinan si el viaje es aconsejable durante la gestación. Según el *American College of Obstetrics and Gynecology*, la fase más segura del embarazo para viajar es entre las semanas 18 y 24, cuando el riesgo de aborto espontáneo o de parto prematuro es más bajo. Algunos obstetras prefieren que la mujer permanezca en un radio de varios cientos de kilómetros de su hogar a partir de la semana 28 de gestación por si surgen problemas; sin embargo, en general, se puede aconsejar a las mujeres sanas que viajen si lo desean.

Entre las contraindicaciones relativas para hacer viajes internacionales durante el embarazo están el antecedente de aborto espontáneo, parto prematuro, insuficiencia cervicouterina o toxemia. Ante enfermedades sistémicas, como diabetes, insuficiencia cardiaca, anemia grave o antecedentes de enfermedad tromboembólica, también se aconseja que la embarazada posponga los viajes. Por último, las regiones en las que la embarazada o su feto pueden correr un riesgo excesivo (p. ej., grandes altitudes, zonas en las que se necesita una vacunación con virus vivos o en las que existe paludismo endémico multirresistente) no son destinos ideales durante ningún trimestre.

Paludismo Durante el embarazo, el paludismo conlleva un riesgo importante de morbilidad y mortalidad. Los niveles de parasitemia son mayores y el fracaso del tratamiento con cloroquina es más frecuente en las primerizas. Durante la gestación, suele ser frecuente que se produzca una enfermedad grave con complicaciones, como paludismo cerebral, hemólisis masiva e insuficiencia renal. Las posibles consecuencias para el feto son aborto espontáneo, muerte fetal, parto prematuro e infección congénita. La cloroquina y mefloquina se consideran seguras en cualquier trimestre.

Infecciones del tubo digestivo Las embarazadas que viajan deben tener cuidado extremo respecto de su alimentación y bebidas. La deshidratación por diarrea del viajero puede originar insuficiencia de la circulación placentaria. Las infecciones, como toxoplasmosis, hepatitis E y listeriosis podrían producir graves secuelas en la gestación.

El elemento fundamental para tratar la diarrea del viajero es la rehidratación. La loperamida se puede utilizar, si fuese necesario. Para autotratamiento, la azitromicina tal vez constituya la mejor opción. Aunque las quinolonas se usan con mayor frecuencia y de manera inocua en el embarazo, y la rifaximina apenas se absorbe en el tubo digestivo, estos fármacos no han sido autorizados para ser administrados en esta indicación.

Debido a los trastornos generados cuando los lactantes toman alimentos y bebidas locales, se recomienda de manera enérgica a las madres que, si viajan con un recién nacido, realicen lactancia materna. Aunque la madre contraiga una diarrea del viajero, no debe dejar de amamantar, sino que incrementará su consumo de líquidos.

Viaje aéreo y destinos a grandes alturas Los viajes aéreos en aerolíneas comerciales no suponen riesgo para la embarazada sana ni para el feto. Los mayores niveles de radiación medidos en altitudes >10 500 m no represen-

tan problema para las viajeras embarazadas sanas. Como cada línea aérea tiene su propia política en relación con el embarazo y el vuelo, es preferible consultar a la compañía en el momento de hacer la reservación. En general, los vuelos nacionales están permitidos hasta la semana 36, en tanto que los internacionales, hasta la semana 32.

No hay riesgos conocidos para las embarazadas que viajan a destinos de grandes alturas y permanecen durante breves periodos. Sin embargo, no se dispone de datos sobre la seguridad de aquéllas en alturas >4 500 m.

EL VIAJERO CON INFECCIÓN POR VIH

(Véase también el cap. 226) El viajero infectado por VIH corre un riesgo especial de contraer infecciones graves originadas por diversos microorganismos patógenos cuya prevalencia es mayor en el lugar de destino que en el entorno habitual. No obstante, el riesgo depende ante todo del estado del sistema inmunitario en el momento del viaje. No se ha demostrado que el riesgo de las personas con recuentos de linfocitos T CD4+ normales o >500/μL sea mayor que el de las personas que no presentan infección por VIH. Los enfermos de sida (recuentos de linfocitos T CD4+ <200/μL) y otros pacientes sintomáticos necesitan asesoría especial, por lo cual antes de viajar deben consultar a un médico especializado en los problemas de salud vinculados con los viajes, sobre todo si el destino es un país en vías de desarrollo.

Varios países prohíben en la actualidad la entrada a las personas con infección por VIH que pretendan una estancia prolongada, a pesar de que no hay datos que demuestren que tales restricciones reduzcan las tasas de transmisión del virus. En general, se exige la prueba de VIH a las personas que desean permanecer >3 meses o que aspiran a trabajar o estudiar en el extranjero. Algunos países aceptan una prueba serológica del VIH efectuada en cualquier momento durante los seis meses previos a la partida, en tanto que otros no aceptan las pruebas sanguíneas efectuadas en el país de origen del viajero. Las autoridades aduaneras suelen tener la potestad de interrogar a las personas que entran en el país y de comprobar los medicamentos que traen consigo. Si se encuentran antirretrovirales, es posible que impidan al viajero ingresar al país. En los consulados puede obtenerse información sobre la normativa de las pruebas exigidas en cada país, aunque está sujeta a cambios frecuentes.

Vacunaciones El viajero infectado por VIH debe actualizar todas las vacunaciones habituales **(cap. 148)**. La respuesta a la vacunación puede alterarse cuando el recuento de linfocitos T CD4+ es <200/μL (y en algunos casos incluso con recuentos superiores). Por tanto, las personas infectadas por VIH deben vacunarse lo antes posible para asegurar una reacción inmunitaria adecuada a todas las vacunas. En los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral, deberán transcurrir, al menos, tres meses antes que los linfocitos T CD4+ regenerados puedan considerarse totalmente funcionales; por este motivo, en ellos se pospondrán las vacunaciones en la medida de lo posible. No obstante, se recomienda la vacunación cuando el riesgo de enfermedad es alto o las secuelas de la infección son graves. En algunas circunstancias quizá sea prudente comprobar antes de la partida si la respuesta de anticuerpos séricos es adecuada.

Debido al mayor riesgo de infecciones por *Streptococcus pneumoniae* y por otras bacterias patógenas que causan neumonía tras la gripe, deben administrarse la vacuna de la gripe y la vacuna del polisacárido neumocócico seguida de la vacuna polisacárida 23-valente. Las tasas de respuesta estimadas para la vacuna de la gripe son >80% en las personas con infección asintomática por VIH y <50% en las que padecen sida.

En general, las vacunas de microorganismos vivos atenuados están contraindicadas en las personas que experimentan disfunción inmunitaria. Como el sarampión puede ser una infección grave y letal para los pacientes positivos al VIH, éstos deben recibir la vacuna contra esa enfermedad (o la vacuna combinada contra sarampión, parotiditis y rubeola), a menos que el recuento de linfocitos T CD4+ sea <200/μL. Entre 18 y 58% de los sujetos vacunados e infectados por VIH, que se encuentran sintomáticos, genera títulos apropiados de anticuerpos; asimismo, entre 50 y 100% de las personas asintomáticas infectadas por VIH experimenta seroconversión.

Se recomienda no administrar la vacuna de virus vivos contra la fiebre amarilla a los viajeros infectados por VIH. Aunque siempre son una preocupación los efectos adversos potenciales de una vacuna de microorganismos vivos en un individuo infectado por VIH, al parecer no se ha informado de casos de enfermedad en quienes han recibido de forma inadvertida esta vacuna. De todas maneras, si el recuento de linfocitos T CD4+ es <200/μL, se recomienda seleccionar un itinerario de viaje que no entrañe la exposición a la fiebre amarilla. Si el viajero está transitando o piensa hacerlo por una zona en la que se exige la vacuna, pero el riesgo de adquirir la enfermedad es bajo, el médico debe expedirle un certificado para eximirle de la misma.

En las personas con infección por VIH, se ha demostrado un aumento transitorio (de días a semanas) de la viremia tras la inmunización con vacunas frente a enfermedades, como la gripe, la infección neumocócica y el tétanos **(cap. 226)**. Sin embargo, hasta el momento no hay pruebas de que sea nocivo este incremento transitorio.

Enfermedades del tubo digestivo La disminución de las concentraciones de ácido gástrico, la inmunidad anormal de la mucosa del tubo digestivo, otras complicaciones de la infección por VIH, así como la medicación que estos pacientes reciben, hacen que en ellos sea muy problemática la diarrea del viajero. Es probable que esta patología aparezca con mayor frecuencia, sea más grave, se acompañe de bacteriemia y resulte más difícil de tratar. Las infecciones por *Cryptosporidium*, *Isospora belli* y *Microsporidium*, a pesar de que son poco comunes, se asocian a mayor morbilidad y mortalidad en los sujetos con sida.

El viajero infectado por VIH debe tener cuidado de consumir sólo alimentos y bebidas preparados de manera apropiada y se puede beneficiar de la profilaxia con antibióticos para la diarrea del viajero. Las sulfonamidas (como las utilizadas para evitar la neumocistosis) no son eficaces por la resistencia generalizada.

Otras infecciones que surgen durante los viajes Se carece de datos respecto de la gravedad de muchas de las enfermedades transmitidas por vectores en personas infectadas por VIH. El paludismo es muy grave en sujetos sin bazo y en quienes padecen sida. La carga viral del VIH se duplica durante el paludismo, aunque desciende en cerca de ocho a nueve semanas; se desconoce la importancia de tal aumento en la carga viral.

Se han comunicado casos de leishmaniosis visceral **(cap. 251)** en numerosos viajeros infectados por VIH. El diagnóstico puede ser difícil, pues a menudo no se detecta esplenomegalia ni hiperglobulinemia, y los resultados de estudios serológicos pueden ser negativos. Es posible evitar las picaduras de los flebótomos si se utiliza repelente de insectos durante la noche.

Algunas enfermedades de vías respiratorias, como la histoplasmosis y la coccidioidomicosis, originan morbilidad y mortalidad mayores en personas con sida. La tuberculosis es frecuente en ese tipo de enfermos (sobre todo en países en vías de desarrollo); sin embargo, si el viajero infectado por VIH que hace travesías breves la contrae, ello no constituye un problema grave. Según un estudio prospectivo, se calcula que para los viajeros no médicos, el riesgo de contraer tuberculosis es de cerca de 3% por año de viaje.

Fármacos Los efectos adversos por fármacos y las interacciones farmacológicas son frecuentes y plantean problemas complejos en las personas infectas por VIH. Las tasas de reacciones cutáneas (p. ej., la hipersensibilidad cutánea a las sulfonamidas) son extraordinariamente altas en personas con sida. La zidovudina se metaboliza por medio de glucuronidación en el hígado, y por ello los productos que inhiben tal proceso pueden hacer que aumenten las concentraciones séricas de tal fármaco. La administración concomitante de mefloquina, un antipalúdico, y el ritonavir, un antiretroviral, puede hacer que disminuyan las concentraciones plasmáticas del segundo fármaco; la mefloquina puede también interactuar con varios de los demás inhibidores de proteasa. Por lo contrario, en dos viajeros infectados por VIH no se detectó que la administración concomitante de mefloquina influyera de manera importante en las concentraciones plasmáticas de indinavir o nelfinavir. La concentración sérica de mefloquina puede reducirse con efavirenz o nevirapina. También hay interacciones potenciales entre atovacuona-proguanilo y muchos de los inhibidores de la proteasa, así como entre este par de fármacos y los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NNRTI, *nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors*). Debido al aumento de fármacos antirretrovirales y la falta de datos acumulados sobre sus interacciones con los antipalúdicos, todavía es difícil decidir la administración de quimioprofilaxia de esta enfermedad; es probable que en los viajes cortos la interacción no tenga consecuencias. Sin embargo, la doxiciclina no parece tener interacciones de relevancia clínica con los inhibidores de la proteasa o los NNRTI. Respecto del tratamiento del paludismo, una preocupación hipotética importante es que los antipalúdicos lumefantrina (combinada con artemisinina) y la halofantrina interactúan con los inhibidores de la proteasa del VIH y los NNRTI, ya que los fármacos de estas dos categorías son inhibidores potentes del citocromo P450. Para mantenerse al día con las interacciones de los fármacos antirretrovirales, el sitio de la *University of Liverpool* (www.hiv-druginteractions.org) resulta de utilidad.

ENFERMEDAD CRÓNICA, DISCAPACIDAD Y VIAJES

Los problemas de salud crónicos no deben impedir un viaje, pero pueden tomarse medidas especiales para que éste resulte más seguro y cómodo.

Cardiopatías Los trastornos cardiovasculares son la causa principal de fallecimiento en viajeros y de situaciones de urgencia durante el vuelo en aeronaves comerciales. En el equipaje de mano hay que llevar más suministros de toda la medicación, junto con una copia de algún electrocardiograma reciente, así como el nombre y el número telefónico del médico que lo atiende. Los marcapasos no se afectan por los dispositivos de seguridad de aeropuertos, aunque la verificación del funcionamiento del marcapasos mediante telefonía electrónica no es transmitida a través de los satélites internacionales. Los viajeros con desfibriladores electrónicos deben llevar una nota al respecto y solicitar la revisión manual (no electrónica). En algunos viajeros es conveniente la oxigenoterapia complementaria; en vista de que los sistemas de distribución de oxígeno no son estándar, el médico que atiende al viajero deberá solicitar el suplemento de oxígeno mucho antes de la hora del vuelo. Es más conveniente que el enfermo se siente junto al pasillo, y debe caminar, hacer ejercicios de estiramiento y flexión, considerar el uso de medias elásticas y mantenerse hidratado durante el vuelo, para prevenir trombosis venosa y embolia pulmonar.

Enfermedad pulmonar crónica La enfermedad pulmonar obstructiva crónica es una de las entidades patológicas más frecuentes en pacientes que necesitan ser valorados en el servicio de urgencias por síntomas que surgen durante los vuelos en aerolíneas. El factor que predice mejor el desarrollo de trastornos durante el vuelo es la Pao_2 a nivel del mar. Si este parámetro es, al menos, de 72 mmHg corresponde a una Pao_2 arterial durante el vuelo de cerca de 55 mmHg cuando la cabina está presurizada a 2 500 m. Si la Pao_2 basal del viajero es <72 mmHg, hay que considerar el suministro de oxígeno complementario. Entre las contraindicaciones para los vuelos están broncoespasmo activo, infección de vías respiratorias bajas, flebitis profunda de extremidades inferiores, hipertensión pulmonar y, en fecha reciente, intervenciones quirúrgicas de tórax (en las tres semanas anteriores) o neumotórax. También se deberá pensar en reducir las actividades al aire libre en el lugar de destino, si la contaminación atmosférica es excesiva.

Diabetes mellitus Cuando viajan, los diabéticos suelen sufrir alteraciones del control de la glucemia y de las necesidades de insulina. Los cambios de horario, de la cantidad y hora de las comidas, así como de la actividad física, exigen una mayor atención y vigilancia del control metabólico. Debido al riesgo de úlceras en los pies, los viajeros deben usar calzado cerrado y que tengan la certeza de que es cómodo. El paciente diabético que viaja debe llevar en su equipaje de mano los fármacos que necesita (incluido un envase de insulina regular para urgencias), jeringas y agujas de insulina, equipo y material para vigilar la glucemia, así como refrigerios. La insulina permanece estable durante unos tres meses a temperatura ambiente, pero debe conservarse lo más fría posible. El viajero debe llevar el nombre y el número de teléfono de su médico y una tarjeta o collar en el cual se indiquen sus afectaciones médicas, así como el tipo y la dosis de insulina que utiliza. Para facilitar el cruce de fronteras internacionales, los viajeros deben llevar una carta de su médico que autorice la portación de agujas y jeringas. En los viajes hacia el este (p. ej., de Estados Unidos a Europa), tal vez deba reducirse la dosis matutina de insulina y valorar la glucemia durante el día para determinar si se necesita una cantidad adicional de insulina. En los vuelos hacia el oeste, al aumentar la duración del día, quizá se necesite una dosis adicional de insulina regular.

Otros grupos especiales Otros grupos para los cuales se están proponiendo medidas especiales cuando viajan son los pacientes en diálisis, los que han recibido un trasplante y quienes padecen otras discapacidades. Hasta 13% de los viajeros tiene algún tipo de discapacidad, pero son pocos los grupos de apoyo y las compañías de viajes que prestan atención a esta población cada vez más numerosa. Las interacciones farmacológicas son una fuente de preocupación importante para estos viajeros, por lo cual deben llevar la información médica adecuada, además del nombre y el número de teléfono de su médico. Algunos viajeros tratados con glucocorticoides llevan dosis adicionales frente al estrés en caso de que enfermen. La vacunación de estos viajeros inmunodeprimidos puede proporcionar una protección insuficiente. Por tanto, el viajero y el médico deben considerar con todo cuidado los destinos apropiados.

SEGURO MÉDICO PARA VIAJES

Hoy en día, más ancianos o personas con enfermedades crónicas viajan, y más de estas personas viajan a sitios remotos y disfrutan de actividades arriesgadas. Las enfermedades y lesiones en el extranjero no son infrecuentes y es mejor considerarlas antes del viaje. Las personas que enferman en el extranjero pueden incurrir en gastos enormes. Por tanto, quienes piensan viajar deben considerar la compra de un seguro médico para viajes adicional y verificar con su compañía de seguros si tienen cobertura para enfermedad o lesiones en otros países. Por desgracia, muchas aseguradoras no cubren padecimientos preexistentes si éstos son el motivo de cancelación de un viaje o de enfermedad en el extranjero. La mayoría de los países no acepta el seguro médico habitual de otras naciones, a menos que haya un suplemento especial de viajero. En la mayoría de las circunstancias, se pide a los viajeros que paguen en efectivo los servicios que reciben por alguna urgencia, ya sea en un consultorio médico, en un centro de atención urgente o incluso en un hospital. Hay varios tipos de seguros de viaje. Es prudente comprar un *seguro de cancelación de viaje*, sobre todo, por ejemplo, si el sujeto tiene una enfermedad crónica subyacente y pudiera ser necesario cancelar un viaje por una exacerbación de la enfermedad. El *seguro médico del viajero* cubrirá los gastos en caso de que se necesite atención médica en el extranjero. El *seguro de evacuación* cubrirá la evacuación médica, casi siempre a un centro médico en otro sitio en el que se considere que la atención es similar a la disponible en el país de origen de la persona. El costo de la evacuación médica puede rebasar con facilidad los 100 000 dólares. Hay diversas aseguradoras de viajeros y es muy importante leer las letras pequeñas con cuidado y determinar con exactitud qué proporciona cada compañía, con lo que se asegura una cobertura apropiada para las circunstancias especiales del individuo. El sitio de Internet del *Department of State* de Estados Unidos ofrece una lista de las compañías de seguros médicos para viajeros (http://travel.state.gov/travel/tips/emergencies/emergencies_5981.html).

TURISMO MÉDICO

En fecha reciente se está prestando mayor atención en la bibliografía médica y los medios de comunicación a los viajes con la finalidad de recibir atención médica en el extranjero. Según una encuesta anual en vuelo del *Department of Commerce* de Estados Unidos, hubo cerca de 500 000 viajes transoceánicos en 2006, en los cuales recibir tratamiento médico era, al menos, un propósito del viaje. Por lo general, el costo más bajo se cita como la motivación para este tipo de turismo y como resultado de este fenómeno ha florecido toda una industria. Sin embargo, la calidad de las instalaciones, los servicios de asistencia y la atención no son uniformes ni están regulados; por tanto, en la mayoría de los casos la responsabilidad de valorar la conveniencia de cada programa o institución depende sólo del viajero. Las personas que consideran esta alternativa deben reconocer que casi siempre se encuentran en desventaja cuando reciben tratamiento en el extranjero, sobre todo si hay complicaciones. Las cuestiones que deben considerarse son la calidad de la institución de salud y su personal; las diferencias lingüísticas y culturales que podrían impedir la interpretación exacta de la comunicación verbal y no verbal; diferencias religiosas y éticas que pudieran surgir sobre temas como los esfuerzos para preservar la vida y la integridad física o la atención del paciente terminal; falta de conocimiento del sistema médico local; acceso limitado del médico al historial clínico del paciente; uso de fármacos o medicación desconocida; dificultad relativa para programar los cuidados tras el regreso a Estados Unidos, y la posibilidad de que dicho seguimiento sea problemático en caso de complicaciones. Si surgen conflictos graves, los recursos legales tal vez sean difíciles o imposibles. Los pacientes que planean viajar al extranjero para obtener atención médica, sobre todo cuando se trata de intervención quirúrgica, deben estar inmunizados contra hepatitis B, y convendría realizar pruebas para hepatitis C y VIH antes de dicha intervención, para que sirvan como referencia. Las tasas de prevalencia de la infección por hepatitis C y VIH varían mucho en todo el mundo y casi siempre son más altas en las regiones en desarrollo que en Estados Unidos y Europa occidental. La información más actualizada disponible sobre la seguridad de las transfusiones sanguíneas fuera de Estados Unidos está en la *Global Database on Blood Safety* de la Organización Mundial de la Salud desde 2011 (www.who.int/bloodsafety/global_database/en). Las personas que investigan el estado de acreditación de las instituciones en el extranjero señalan que, aunque estas instituciones pueden ser parte de una cadena, éstas se investigan y acreditan de forma individual. Los recursos de acreditación son: 1) la *Joint Commission International* (www.jointcommissioninternational.org); 2) el *Australian Council for Healthcare Standards International* (www.achs.org.au/achs-international), y 3) el *Canadian Council on Health Services* (www.cchsa.ca). La *American Medical Association* también ofrece guías para el turismo médico (www.ama-assn.org/ama1/pub/upload/mm]/31/medicaltourism.pdf).

PROBLEMAS TRAS EL RETORNO

Los trastornos médicos más frecuentes que afectan a los viajeros después de su regreso son diarrea, fiebre, enfermedades respiratorias y enfermedades cutáneas (fig. 149-2). Con frecuencia hay otros problemas que pueden pasar inadvertidos, como fatiga y estrés emocional, sobre todo cuando el viaje ha sido largo. El método de diagnóstico exige cierto conocimiento de la medicina geográfica, en especial de la epidemiología y el cuadro clínico inicial de las infecciones. La historia geográfica debe centrarse en el itinerario exacto del viajero, incluidas las fechas de partida y de llegada, los antecedentes de las exposiciones (imprudencias alimentarias, procedencia del agua consumida, contacto con agua dulce, actividad sexual, contacto con animales, picaduras de insectos), la localización y el estilo del viaje (urbano o rural, alojamiento en hoteles de primera clase o en campamento), los antecedentes de vacunaciones y el uso de quimioprofilaxia antipalúdica. En fecha reciente, algunos viajeros que estuvieron hospitalizados

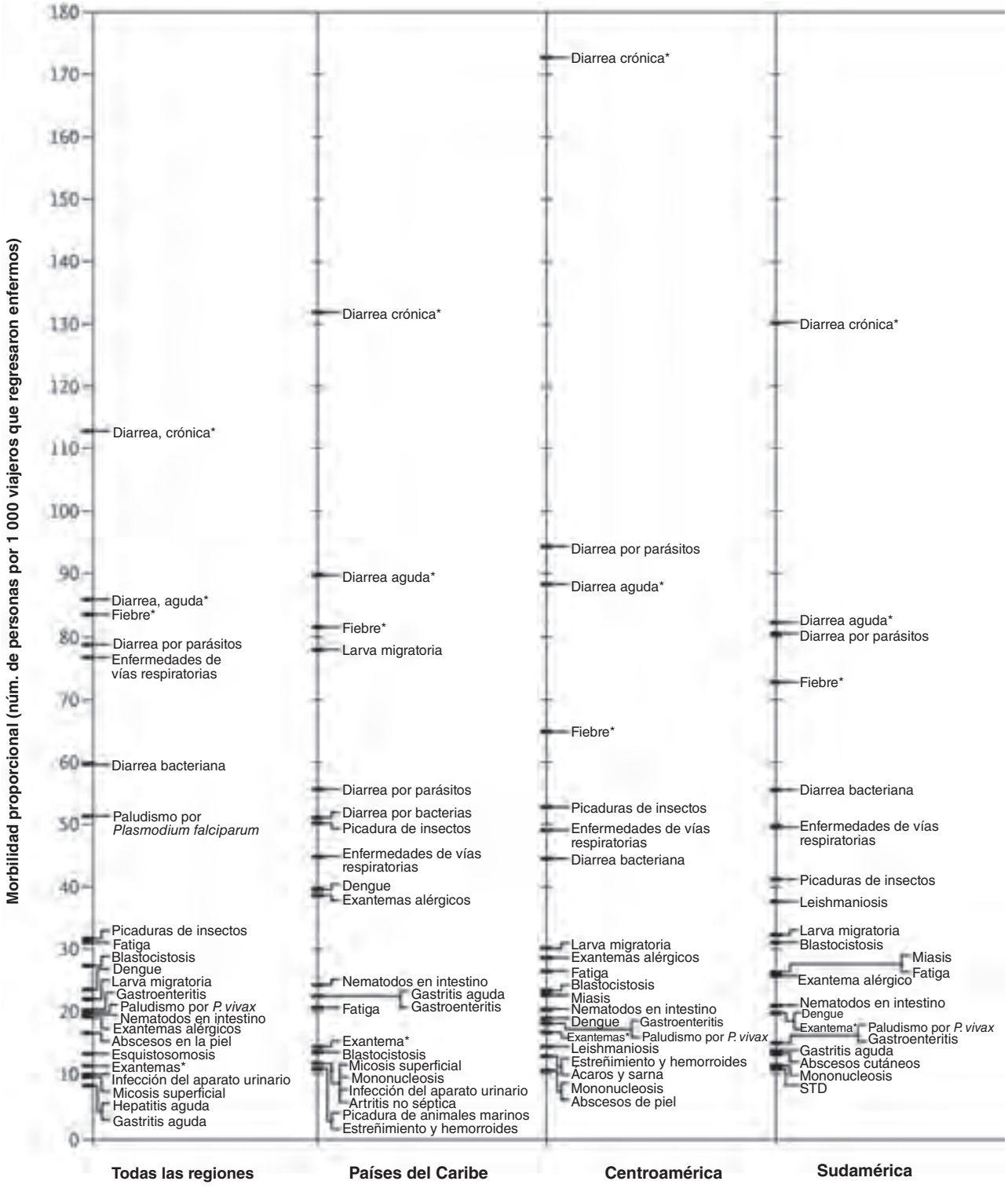


FIGURA 149-2. Morbilidad proporcional entre viajeros enfermos que regresaron de países en vías de desarrollo, según la región del viaje. Las proporciones (no las tasas de incidencia) se incluyen en la parte superior de los 22 diagnósticos específicos, entre las personas que retornaron enfermas dentro de cada región. STD, enfermedades de transmisión sexual. Los asteriscos indican diagnósticos sindrómicos en que fue imposible asignar una causa específica. *(Con autorización de DO Freedman et al.: N Engl J Med 354:119, 2006.)*

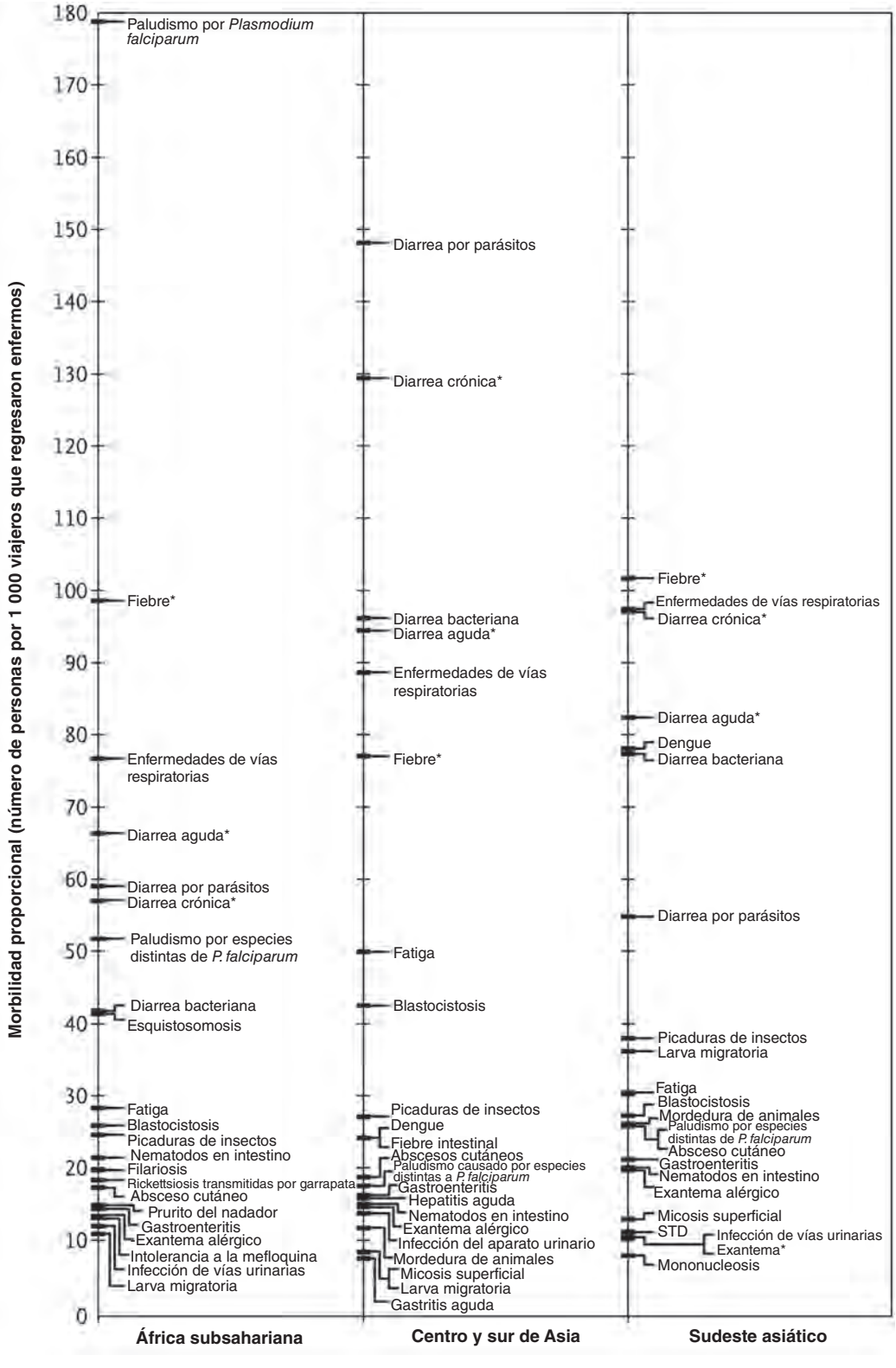


FIGURA 149-2. (*Continuación*)

en el extranjero regresaron colonizados con bacterias resistentes a múltiples fármacos, como Enterobacteriaceae productoras de lactamasas β de espectro extendido y bacterias productoras de NMD-1 (*New Delhi metallo-β-lactamase 1*).

DIARREA

Véase antes en este capítulo "Prevención de enfermedades del tubo digestivo".

FIEBRE

Debido a que la muerte por infección por *P. falciparum* puede producirse después de sólo algunos días de evolución de la enfermedad, la fiebre en una persona que ha regresado de una zona endémica debe considerarse una urgencia médica. Aunque la "fiebre de los trópicos" no siempre tiene una causa tropical, el primer diagnóstico que debe tenerse en cuenta es el paludismo. El riesgo de infección por *P. falciparum* es máximo entre los viajeros que regresan de África u Oceanía, y en quienes los síntomas han aparecido en

CUADRO 149-3 **Distribución etiológica y geográfica (porcentual) de las enfermedades febriles sistémicas en viajeros a su retorno ($n = 3\,907$)**

	Porcentaje de casos[a]					
Causa	Caribe	América Central	Sudamérica	África subsahariana	Asia (centro y sur)	Asia (sureste)
Paludismo	<1	13	13	**62**	14	13
Dengue	**23**	12	14	<1	14	**32**
Mononucleosis	7	7	8	1	2	3
Rickettsiosis	0	0	0	**6**	1	2
Salmonelosis	2	3	2	<1	**14**	3

[a] Las cifras en **negritas** sólo son enfáticas.

Fuente: Revisado del cuadro 2 en DO Freedman *et al.*: N Engl J Med 354:119, 2006.

los dos meses tras el retorno. Otras causas importantes de fiebre después de un viaje son hepatitis viral (hepatitis A y E), fiebre tifoidea y paratifoidea, enteritis bacteriana, infecciones por arbovirus (p. ej., dengue), infecciones por rickettsias (incluida la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, tifus de los matorrales o la fiebre Q) y, en casos raros, leptospirosis, infección aguda por VIH y abscesos hepáticos por amebas. Los datos de un estudio por colaboración hecho por GeoSentinel (un grupo de vigilancia de enfermedades infecciosas "emergentes" establecido por los CDC y la *International Society of Travel Medicine*) indicó que, en 3 907 viajeros que volvieron con fiebre, el paludismo fue adquirido más a menudo en África; el dengue en el sudeste asiático y países del Caribe, la fiebre tifoidea en el sudeste asiático y la rickettsiosis (tifus por garrapatas) en el sur de África **(cuadro 149-3)**. Brotes de dengue, antes considerado muy raro en África, se documentaron en Angola, Kenia y Tanzania. Sin embargo, al menos en 25% de los casos no es posible identificar la causa de la fiebre y se resuelve de manera espontánea. Los médicos deben tener presente que ningún antipalúdico actual asegura la protección contra la enfermedad, y que algunas vacunaciones (en particular las de la fiebre tifoidea) sólo ofrecen una protección parcial.

Cuando no se puede precisar un diagnóstico específico, se sugiere, si es posible, efectuar los estudios siguientes: biometría hemática completa, pruebas de función hepática, frotis sanguíneos gruesos y delgados para identificar los microorganismos causantes del paludismo (repetidos en dos ocasiones, si es necesario), examen general de orina, urocultivos y hemocultivos (repetidos una vez), radiografía de tórax, y obtención de una muestra de suero durante la fase aguda que se conservará para el estudio, junto a un par de muestras de suero obtenidas en la fase de convalecencia.

ENFERMEDADES CUTÁNEAS

Las enfermedades cutáneas más frecuentes de los viajeros que regresan a casa son piodermias, quemaduras solares, picaduras de insectos, úlceras cutáneas y larva migratoria cutánea. En los casos de úlceras cutáneas persistentes, se valorarán los diagnósticos de leishmaniosis, infección por micobacterias o micosis cutánea. Para detectar las escaras por rickettsias en un paciente febril o el agujero central de respiración de un "divieso" por miasis, resulta esencial llevar a cabo una inspección cuidadosa y completa de la piel.

ENFERMEDADES INFECCIOSAS EMERGENTES

En años recientes, los viajes y el comercio han facilitado la propagación de la infección por VIH a escala mundial, condujeron a la reaparición del cólera como amenaza global contra la salud y han generado gran temor respecto de la posible propagación de nuevas enfermedades respiratorias, como las causadas por los virus de influenza (H5N1, H1N1 y H7N9). Para los viajeros, hay preocupaciones cotidianas más frecuentes. Uno de los brotes más grandes de fiebre del dengue que se haya documentado está haciendo estragos en Latinoamérica y el sureste de Asia; el virus de chinkunguya se diseminó con rapidez de África al sureste asiático, el sur de Europa y por primera vez en el hemisferio occidental, en el Caribe; la esquistosomosis se describe ahora en lagos de África en los que antes no había, y las cepas resistentes a antibióticos de patógenos entéricos y de transmisión sexual surgen a una velocidad alarmante en los países en desarrollo. Además, han surgido preocupaciones sobre la posibilidad de bioterrorismo, no sólo con cepas estándar de microorganismos inusuales, sino también con cepas mutantes.

CONCLUSIONES

El crecimiento de los viajes internacionales y la migración exigen ahora que el médico se familiarice lo mejor posible con la medicina del viajero. Los médicos pueden optar por referir a los pacientes a una clínica para viajes antes de su salida o adquirir el conocimiento que les permita proporcionar la asesoría previa al viaje y prescribir las vacunas y quimioprofilaxia adecuadas. También es importante que los médicos que atienden a personas enfermas que acaban de regresar de un viaje estén familiarizados con los síndromes y enfermedades frecuentes posteriores a viajes, en particular los que pudieron haberse adquirido en países en vías de desarrollo, y que identifiquen a otros médicos que puedan ayudarlos en casos de enfermedades complejas posteriores a un viaje. Los CDC publican un texto bianual, *Health Information for International Travel* (al que se tiene acceso en su sitio en Internet www.cdc.gov/travel), que proporciona recomendaciones de salud previas a un viaje. La *International Society of Travel Mdicine* (www.istm.org) publica una lista de clínicas para viajes y la *American Society of Tropical Medicine and Hygiene* (www.astmh.org) publica una lista de especialistas en medicina clínica tropical.

Como señaló el Dr. Joshua Lederberg, ganador del Premio Nobel, "El microbio que postró a un niño en un continente lejano ayer puede postrar al suyo hoy y sembrar una pandemia global mañana". El médico vigilante sabe que nunca se exagerará la importancia de un interrogatorio minucioso sobre el viaje.

PARTE 8 Enfermedades infecciosas

150e Diagnóstico de laboratorio de enfermedades infecciosas

Alexander J. McAdam, Andrew B. Onderdonk

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Para diagnosticar una infección por medio de técnicas de laboratorio es necesario demostrar de manera directa o indirecta la presencia de virus, bacterias, hongos y parásitos en los tejidos, líquidos o excreciones del hospedador. Los laboratorios de microbiología clínica son los encargados de preparar las muestras y precisar la susceptibilidad de bacterias y hongos patógenos a los antibióticos. Por lo regular, la detección de microorganismos ha dependido en buena medida de su visualización microscópica en el material, o bien de la proliferación de los patógenos en medios de laboratorio. En términos generales, la identificación se ha basado en las características fenotípicas, como los perfiles de fermentación en el caso de las bacterias; los efectos citopáticos de los cultivos hísticos en busca de agentes virales, y la morfología microscópica de hongos y parásitos. Las técnicas son fiables, pero a menudo son lentas. El empleo de sondas a base de ácido nucleico se ha tornado cada vez más el método habitual de detección, cuantificación, identificación en el laboratorio de microbiología clínica y ha sustituido de manera gradual a la definición fenotípica y los métodos de visualización microscópica. En este capítulo se revisan los conceptos generales de las pruebas diagnósticas, con énfasis en la identificación de bacterias. En capítulos distintos se realiza una revisión más amplia de la detección de microorganismos virales, micóticos y parasitarios **(caps. 214e, 235 y 245e, respectivamente)**.

151e Cambio climático y enfermedad infecciosa

Aaron S. Bernstein

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

La liberación de gases con efecto invernadero, sobre todo dióxido de carbono, a la atmósfera terrestre desde finales del siglo XIX ha contribuido a un clima poco familiar para nuestra especie, *Homo sapiens*. Este nuevo clima ya ha alterado la epidemiología de algunas enfermedades infecciosas. La acumulación continua de gases con efecto invernadero en la atmósfera alterará más el clima del planeta. En algunos casos, el cambio climático establece condiciones que favorecen el surgimiento de enfermedades infecciosas; en otros casos puede hacer que zonas que en la actualidad son adecuadas para ciertas enfermedades se vuelvan inadecuadas. Este capítulo presenta el estado actual del conocimiento respecto a las consecuencias conocidas y prospectivas del cambio climático para las enfermedades infecciosas.

152e Infecciones en veteranos que retornan de guerras en el extranjero

Andrew W. Artenstein

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Este capítulo se enfoca en las enfermedades infecciosas que han ocurrido o han sido motivo de preocupación en los veteranos que regresan de guerras en el extranjero en los últimos 25 años. Durante este periodo, varios patógenos se han vinculado con enfermedades en esta población, como se explica más adelante. Algunos patógenos sólo se han relacionado con casos raros en veteranos de guerra, y algunos podrían implicar un riesgo en conflictos futuros, dada su epidemiología. En general, resulta práctico clasificar las infecciones con signos y síntomas tardíos derivados de periodos de incubación prolongados, o con latencia clínica significativa en términos de su capacidad para manifestarse clínicamente como enfermedades agudas o crónicas/recurrentes.

SECCIÓN 2 SÍNDROMES CLÍNICOS: INFECCIONES ADQUIRIDAS EN LA COMUNIDAD

153 Neumonía

Lionel A. Mandell, Richard G. Wunderink

DEFINICIÓN

La neumonía es una infección del parénquima pulmonar. A pesar de ser una causa de morbilidad y mortalidad importante, a menudo se diagnostica con imprecisión, se trata de modo equivocado y se subestima. Antes se clasificaba dentro de tres variantes: neumonía extrahospitalaria (CAP, *community-acquired pneumonia*), hospitalaria (HAP, *hospital-acquired pneumonia*) o vinculada con el uso de un respirador mecánico (VAP, *ventilator-associated pneumonia*). No obstante, en los últimos 20 años se ha observado que las personas que acuden a un hospital con inicio de neumonía están infectadas por patógenos resistentes a múltiples fármacos (MDR, *multidrug-resistant*), que en épocas pasadas se asociaban a HAP. Entre los factores que explican este fenómeno están la obtención y el empleo indiscriminado de antibióticos orales potentes; la transferencia más temprana de los pacientes, de los hospitales de cuidados intensivos a su hogar o a diversas instalaciones con atención menos intensiva; la administración ambulatoria cada vez más generalizada de antibioticoterapia IV; el envejecimiento general de la población y los tratamientos inmunomoduladores más extensos. La participación de estos patógenos resistentes a múltiples fármacos (MDR) ha llevado a designar una nueva categoría de neumonía, la denominada *neumonía vinculada con la atención de la salud* (HCAP, *health care-associated pneumonia*), distinta de la CAP. Los trastornos relacionados con HCAP y los posibles patógenos se incluyen en el cuadro 153-1.

El nuevo sistema de clasificación ha ayudado a elaborar estrategias con el uso empírico de antibióticos, pero tiene algunas desventajas. Por ejemplo, no todos los patógenos MDR están vinculados a todos los factores de riesgo (cuadro 153-1). Más aún, la HCAP constituye una selección de múltiples factores de riesgo y hay que considerar a cada paciente de manera individual. Por ejemplo, el peligro de infección por patógenos MDR en una persona con demencia senil internada en un asilo y que puede vestirse de manera independiente, caminar y comer, es por completo distinto del peligro al que se expone otra persona que está en estado vegetativo crónico con una traqueostomía y que tiene una sonda percutánea para su alimentación. Además, los factores de riesgo de infección por microorganismos MDR no eliminan la posibilidad de neumonía por los patógenos CAP habituales.

Este capítulo trata sobre la neumonía en pacientes que no están considerados como inmunodeprimidos. **La neumonía en pacientes con inmunodepresión grave, algunos de los cuales se superponen a los grupos de**

CUADRO 153-1 Situaciones clínicas que suelen causar neumonía vinculada con la atención de la salud y patógenos posibles

	Patógeno			
Situación anormal	MRSA	*Pseudomonas aeruginosa*	Especies de *Acinetobacter*	Enterobacterias MDR
Hospitalización por 48 h o más	√	√	√	√
Hospitalización durante 2 días o más en los 3 meses anteriores	√	√	√	√
Vivir en un asilo de ancianos o en una instalación de extensión hospitalaria	√	√	√	√
Antibioticoterapia en los 90 días anteriores		√		√
Diálisis por tiempo prolongado	√			
Venoclisis en el hogar	√			
Cuidado de heridas en el hogar	√			
Miembro de la familia con infección por patógenos MDR	√			√

Abreviaturas: MDR, cepa resistente a múltiples fármacos; MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

pacientes considerados en este capítulo, se revisa en los capítulos 104, 169 y 226.

FISIOPATOLOGÍA

La neumonía es consecuencia de la proliferación de microorganismos a nivel alveolar y la respuesta contra ellos desencadenada por el hospedador. Los microorganismos llegan a las vías respiratorias bajas en varias formas. La más frecuente es la aspiración desde la orofaringe. Durante el sueño a menudo la persona aspira volúmenes pequeños de material faríngeo (en especial el anciano) y quienes tienen merma del conocimiento. Muchos patógenos son inhalados en la forma de gotitas contaminadas. En algunas ocasiones la neumonía surge por propagación hematógena (p. ej., de endocarditis tricuspídea) o por extensión contigua desde los espacios pleural o mediastínico infectados.

Los factores mecánicos son de importancia decisiva en las defensas del hospedador. Las vibrisas y los cornetes de las vías nasales capturan las grandes partículas inhaladas antes de que alcancen la porción baja de las vías respiratorias, y las ramificaciones del árbol traqueobronquial atrapan los microbios en el epitelio de revestimiento, en donde, por mecanismos de eliminación o limpieza mucociliar y por factores antibacterianos locales, el patógeno es eliminado o destruido. El reflejo nauseoso y el mecanismo de la tos brindan protección decisiva contra la broncoaspiración. Además, la flora normal que se adhiere a las células mucosas de la orofaringe, cuyos componentes son muy constantes, impide que las bacterias patógenas se adhieran a la superficie y así se reduzca el peligro de neumonía causada por estas bacterias más virulentas.

Cuando se vencen estas barreras o cuando los microorganismos tienen la pequeñez suficiente para llegar a los alvéolos por inhalación, los macrófagos alveolares tienen extraordinaria eficiencia para eliminarlos y destruirlos. Los macrófagos son auxiliados por las proteínas locales (proteínas A y D de la sustancia tensioactiva) que poseen propiedades opsonizantes propias y actividad antibacteriana o antiviral. Los patógenos, después de engullidos (incluso si no son destruidos por los macrófagos), son eliminados por la capa mucociliar en dirección ascendente o por los linfáticos y dejan de constituir un problema infectante. Sólo cuando es rebasada la capacidad de los macrófagos alveolares para fagocitar o destruir los microorganismos, se manifiesta la neumonía clínica. En este caso, los macrófagos desencadenan una respuesta inflamatoria para reforzar las defensas de las vías respiratorias inferiores. Esta respuesta inflamatoria del hospedador y no la proliferación de los microorganismos, es el factor que desencadena el síndrome clínico de neumonía. La liberación de mediadores de inflamación como interleucina (IL) 1 y el factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) ocasionan fiebre. Las quimiocinas, como IL-8 y el factor estimulante de colonias de granulocitos, estimulan la liberación de neutrófilos, que son atraídos al pulmón y así surge la leucocitosis periférica y aumentan las secreciones purulentas. Los mediadores de inflamación liberados por macrófagos y los neutrófilos recién reclutados crean una fuga alveolocapilar equivalente a la que aparece en el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*), aunque en la neumonía esta fuga está localizada (cuando menos al inicio). Incluso los eritrocitos cruzan la membrana alveolocapilar y, como consecuencia, hay hemoptisis. La fuga capilar se manifiesta en las radiografías como un infiltrado y en la exploración por estertores que se perciben en la auscultación y la sobrecarga capilar ocasiona hipoxemia. Aún más, algunas bacterias patógenas al parecer interfieren en la vasoconstricción de origen hipóxico que normalmente surgiría cuando los alvéolos están llenos de líquido, interferencia que puede causar hipoxemia grave. El incremento del impulso respiratorio en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, *systemic inflammatory response syndrome*; cap. 325) causa alcalosis respiratoria. La disminución del volumen y la distensibilidad pulmonares por la fuga capilar, la hipoxemia, la intensificación del impulso respiratorio, el mayor volumen de secreciones y a veces el broncoespasmo por la propia infección, culminan en disnea y, si es grave, los cambios en la mecánica pulmonar que son consecuencia de disminuciones en uno y otro parámetros (volumen y distensibilidad) y la desviación intrapulmonar de sangre podrán causar la muerte del enfermo.

HISTOPATOLOGÍA

La neumonía clásica pasa por una serie de cambios histopatológicos. La fase inicial es de *edema* por la presencia de exudado proteináceo y a menudo bacterias en los alvéolos. Esta fase rara vez se identifica en autopsias o por medios clínicos, porque es seguida de inmediato por la llamada fase de *hepatización roja*. La presencia de eritrocitos en el exudado intraalveolar celular es la que da a esta fase su nombre, pero también existen neutrófilos, que son importantes en las defensas del hospedador. A veces se identifican bacterias en cultivos de muestras alveolares reunidas durante esta fase. En la tercera fase, de *hepatización gris*, no se advierte extravasación de nuevos eritrocitos y los que estaban presentes sufren lisis y degradación. La célula predominante es el neutrófilo, abundan depósitos de fibrina y han desaparecido las bacterias. La fase anterior corresponde a la contención satisfactoria de la infección, es decir, el organismo la circunscribe y así mejora el intercambio de gases. En la fase final, la *resolución*, el macrófago es la célula dominante en el espacio alveolar y han sido eliminados los restos de neutrófilos, bacterias y fibrina y también ha cedido la respuesta inflamatoria.

Estas fases son válidas sobre todo en la neumonía neumocócica y quizá no se observen en los cuadros inflamatorios de cualquier origen, en particular las neumonías por virus o *Pneumocystis*. En la neumonía por uso de respirador mecánico (VAP), antes de que en las radiografías se identifique un infiltrado, puede surgir bronquiolitis respiratoria. Debido al mecanismo de microaspiración se advierte una enfermedad bronconeumónica con mayor frecuencia en las neumonías de origen hospitalario, en tanto que en la CAP bacteriana es más común una distribución lobular. A pesar de la imagen radiográfica, las neumonías viral y por *Pneumocystis* representan más bien un ataque alveolar y no intersticial.

NEUMONÍA EXTRAHOSPITALARIA

ETIOLOGÍA

La lista extensa de posibles microorganismos causales de la neumonía extrahospitalaria (CAP) comprende bacterias, hongos, virus y protozoos. Entre los patógenos de identificación reciente están los virus hanta, los metaneumovirus, los coronavirus que ocasionan el síndrome respiratorio agudo grave (SARS, *severe acute respiratory syndrome*) y síndrome respiratorio del Medio Este y cepas de origen extrahospitalario de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA, *methicillin-resistant* Staphylococcus aureus). Sin embargo, muchos de los casos de CAP son causados por unos cuantos patógenos (cuadro 153-2). El germen más común es *Streptococcus pneumoniae*, pero también hay que pensar en otros microorganismos dentro de los factores de riesgo y la gravedad del trastorno en el paciente. La separación de los agentes potenciales en patógenos bacterianos "típicos" o microorganismos "atípicos" puede ser de utilidad. En la primera categoría están incluidos *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y en algunos cuantos pacientes *S. aureus* y bacilos gramnegativos como *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Entre los microorganismos "atípicos" están *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae* (pacientes ambulatorios) y especies de *Legionella* (pacientes internos), así como virus neumotrópicos como los de gripe, adenovirus, metaneumovirus y virus sincitiales respiratorios. Los virus pueden ser la causa de un alto porcentaje de casos de CAP que requieren hospitalización, incluso en adultos. Es imposible cultivar con los medios habituales los microorganismos atípicos y tampoco se les identifica con la tinción de Gram. La frecuencia e importancia del ataque de patógenos atípicos tiene enorme trascendencia en el tratamiento. Estos microorganismos son resistentes intrínsecamente a todos los lactámicos β y es importante en estos casos utilizar un macrólido, una fluoroquinolona o una tetraciclina. En cerca de 10 a 15% de los casos de CAP de tipo polimicrobiano, dentro de los mecanismos etiológicos se observa una combinación de patógenos típicos y atípicos.

Los anaerobios intervienen de forma importante sólo cuando se produjo un episodio de broncoaspiración días o semanas antes del episodio inicial de neumonía. El principal factor de riesgo es la combinación de las vías respiratorias indefensas (individuos que han ingerido alcohol o dro-

CUADRO 153-2 Causas microbianas de neumonía extrahospitalaria, según el sitio de atención clínica

	Pacientes hospitalizados	
Pacientes ambulatorios	Fuera de ICU	ICU
Streptococcus pneumoniae	*S. pneumoniae*	*S. pneumoniae*
Mycoplasma pneumoniae	*M. pneumoniae*	*Staphylococcus aureus*
Haemophilus influenzae	*Chlamydia pneumoniae*	Especies de *Legionella*
C. pneumoniae	*H. influenzae*	Bacilos gramnegativos
Virus respiratorios[a]	Especies de *Legionella*	*H. influenzae*
	Virus respiratorios[a]	

[a] Virus de influenza (gripe) A y B, metaneumovirus humanos, adenovirus, virus sincitial respiratorio y virus de parainfluenza.

Nota: Los microorganismos se señalan en orden descendente de frecuencia. ICU, unidad de cuidados intensivos.

gas en exceso o que han tenido convulsiones) o también gingivitis significativa. Las neumonías por anaerobios suelen complicarse por la formación de abscesos y empiemas o derrames paraneumónicos importantes.

La neumonía por *S. aureus* es un trastorno que, tal como se sabe en detalle, complica la infección por influenza (gripe). Sin embargo, se ha señalado que cepas de MRSA son las causas de CAP. Esta entidad aún no es muy frecuente, pero los médicos deben conocer sus consecuencias potencialmente graves, como la neumonía necrosante. Dos factores importantes han causado el problema: la propagación de MRSA procedente del entorno hospitalario a un medio extrahospitalario y la aparición de cepas genéticamente diferentes de MRSA en la comunidad. Esta circunstancia tiene más probabilidad de generar HCAP, en tanto las cepas nuevas de MRSA de origen extrahospitalario (*community acquired MRSA,* CA-MRSA) producen infección en individuos sanos que no habían tenido contacto con los servicios de salud.

Por desgracia, a pesar de la anamnesis y la exploración física cuidadosas, así como de la práctica de estudios radiográficos sistemáticos, suele ser difícil prever cuál patógeno intervendrá, con certeza, en algún caso de CAP; en más de la mitad de los casos nunca se identifica la causa específica. A pesar de ello es importante pensar en factores epidemiológicos y de riesgo que podrían orientar hacia la identidad de algunos patógenos **(cuadro 153-3)**.

EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos se producen más de 5 millones de casos de CAP cada año; por lo general, 80% de los sujetos afectados se trata de manera ambulatoria y 20% en el hospital. La tasa de mortalidad entre los pacientes ambulatorios casi siempre es ≤1%, mientras que en los enfermos hospitalizados varía de casi 12 a 40%, según se traten dentro o fuera de la unidad de cuidados intensivos (ICU, *intensive care unit*). La CAP causa más de 1.2 millones de hospitalizaciones y más de 55 000 muertes cada año. El costo anual calculado total relacionado con la CAP es de 12 000 millones de dólares. La incidencia es mayor en los extremos de edad. La tasa anual general en Estados Unidos es de 12 casos/1 000 personas, pero la cifra aumenta a 12 a 18/1 000 entre los niños menores de cuatro años y a 20/1 000 entre las personas mayores de 60 años.

Los factores de riesgo de que surja CAP, en términos generales, y los correspondientes a la neumonía neumocócica en particular, repercuten en los regímenes terapéuticos. Los factores de riesgo de CAP comprenden alcoholismo, asma, inmunodepresión, hospitalización y tener ≥70 años. En los adultos mayores, los factores como la disminución de la tos y los reflejos nauseosos, así como el decremento en las respuestas de anticuerpos y del receptor tipo *Toll* aumentan la probabilidad de neumonía. Los factores de riesgo de que surja neumonía neumocócica comprenden demencia senil, cuadros convulsivos, insuficiencia cardiaca, enfermedad vascular cerebral, alcoholismo, tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e infección por VIH. Existe mayor posibilidad de que surja infección por CA-MRSA en sujetos con piel colonizada o infección con CA-MRSA. Las enterobacteriáceas tienden a afectar a individuos que en fecha reciente fueron hospitalizados, sometidos a antibioticoterapia o que muestran otras patologías, como alcoholismo e insuficiencia cardiaca o renal. *P. aeruginosa* también infecta a estos pacientes y a los que tienen alguna neumopatía estructural grave, como bronquiectasia, fibrosis quística o EPOC grave. Algunos factores de riesgo para infección por *Legionella* son diabetes, neoplasias malignas hematológicas, cáncer, nefropatía grave, infección por VIH, tabaquismo, género masculino y permanencia reciente en un hotel o en un crucero. (Habría que reclasificar como HCAP a muchos de los factores de riesgo en algunos casos que habían sido clasificados como CAP.)

CUADRO 153-3 Factores epidemiológicos que sugieren posibles causas de la neumonía extrahospitalaria

Factor	Patógenos posibles
Alcoholismo	*Streptococcus pneumoniae,* anaerobios de la boca, *Klebsiella pneumoniae,* especies de *Acinetobacter, Mycobacterium tuberculosis*
EPOC, tabaquismo o ambos	*Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa,* especies de *Legionella, S. pneumoniae, Moraxella catarrhalis, Chlamydia pneumoniae*
Neumopatía estructural (p. ej., bronquiectasia)	*P. aeruginosa, Burkholderia cepacia, Staphylococcus aureus*
Demencia, apoplejía y disminución del nivel de conciencia	Anaerobios de la boca, bacterias entéricas gramnegativas
Absceso pulmonar	CA-MRSA, aerobios de la boca, hongos endémicos, *M. tuberculosis*, bacterias atípicas
Viajes a los valles fluviales de Ohio o San Lorenzo	*Histoplasma capsulatum*
Viajes a los estados de la zona suroccidental de Estados Unidos	Hantavirus, especies de *Coccidioides*
Viaje al sudeste asiático	*Burkholderia pseudomallei*, virus de gripe aviar
Ocupación de un hotel o viaje en un crucero en las 2 semanas anteriores	Especies de *Legionella*
Presencia de gripe (influenza) local	Virus de gripe (influenza), *S. pneumoniae, S. aureus*
Exposición a murciélagos o pájaros	*H. capsulatum*
Exposición a pájaros	*Chlamydia psittaci*
Exposición a conejos	*Francisella tularensis*
Exposición a ovejas, cabras y gatas parturientas	*Coxiella burnetii*

Abreviaturas: CA-MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, de origen extrahospitalario; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La sintomatología inicial de CAP puede variar de poco activa a fulminante y de leve a letal. Los signos y síntomas que dependen de la evolución y gravedad de la infección comprenden manifestaciones de índole general y otras circunscritas al pulmón y a estructuras vecinas. A la luz de los aspectos biopatológicos de la enfermedad se espera la aparición de muchos de los signos enunciados.

El individuo a menudo tiene fiebre y taquicardia, o antecedentes de escalofríos y sudación. La tos a veces es productiva y expulsa esputo mucoso, purulento o hemoptoico. La hemoptisis evidente sugiere neumonía por CA-MRSA. Según la gravedad de la infección, el individuo a veces puede decir frases completas o quedarse sin aliento. Si hay afectación de la pleura puede surgir dolor pleurítico. Incluso 20% de los pacientes puede mostrar síntomas del aparato digestivo como náusea, vómito o diarrea. Otros síntomas son fatiga, cefalea, mialgias y artralgias.

Los signos detectados en la exploración física varían con el grado de consolidación pulmonar y la presencia o ausencia de derrame pleural. Es frecuente observar taquipnea y el empleo de músculos accesorios de la respiración. La palpación puede revelar un frémito táctil más intenso o disminuido y en la percusión pueden variar de mates a destacables y son reflejo de la consolidación subyacente y la presencia de líquido pulmonar y pleural, respectivamente. En la auscultación se perciben a veces estertores crepitantes, ruidos bronquiales y quizá un frote pleural. La sintomatología inicial quizá no se manifieste de manera clara en el paciente senil, quien puede mostrar al inicio confusión psíquica reciente o empeoramiento de la misma y otras manifestaciones escasas. Los individuos graves que tienen choque séptico a consecuencia de CAP muestran hipotensión y a veces signos de falla orgánica.

DIAGNÓSTICO

El médico, ante un caso de posible CAP, debe plantearse dos preguntas: ¿se trata de neumonía? y, si es así, ¿cuál es su origen? La primera duda es esclarecida por métodos clínicos y radiográficos en tanto que, para solucionar la segunda, se necesitan técnicas de laboratorio.

Diagnóstico clínico En el diagnóstico diferencial hay que incluir enfermedades infecciosas y no infecciosas como bronquitis aguda, exacerbación aguda de bronquitis crónica, insuficiencia cardiaca, embolia pulmonar, neumonitis por hipersensibilidad y neumonitis por radiación. Nunca está de más insistir en la importancia de una anamnesis completa. Por ejemplo, alguna cardiopatía diagnosticada puede sugerir agravamiento del edema pulmonar, en tanto que un carcinoma primario puede sugerir lesión pulmonar que es consecuencia de radiación.

Por desgracia, no son óptimas la sensibilidad y la especificidad de los signos obtenidos en la exploración física, que son en promedio del 58 y 67%, respectivamente. Por esa razón, suele ser necesaria la radiografía de tórax para diferenciar CAP de otras patologías. Los signos radiográficos sirven de información primaria y pueden incluir factores de riesgo de una mayor gravedad (p. ej., cavitación y ataque multilobular). En ocasiones, los resultados del examen radiográfico indican un posible microorganismo causal. Por ejemplo, los neumatoceles sugieren infección por *S. aureus*, y una cavidad en el lóbulo superior sugiere tuberculosis. La CT rara vez es necesaria, pero a veces es útil en el individuo en quien se sospecha neumonía posobstructiva causada por un tumor o un cuerpo extraño. En pacientes ambulatorios, la valoración clínica y radiográfica suele ser todo lo que

se realiza antes de iniciar el tratamiento, porque el médico no obtiene con la prontitud suficiente los resultados de pruebas de laboratorio como para considerarlos en el tratamiento inicial. En algunos casos adquiere gran importancia el hecho de disponer con rapidez de los resultados de estudios diagnósticos a la cabecera del paciente (p. ej., el diagnóstico rápido de infección por el virus de la gripe puede posibilitar un tratamiento farmacológico específico contra el patógeno y una prevención secundaria).

Diagnóstico etiológico Si el médico se atiene sólo a las manifestaciones clínicas, no podrá identificar la causa de la neumonía. Excepto por los pacientes con CAP internados en la ICU, no se han publicado datos que indiquen que el tratamiento orientado contra un patógeno específico sea mejor en términos estadísticos que el tratamiento empírico. Por ello, habría que cuestionar los beneficios de definir un origen microbiano, en particular si se tienen en cuenta los costos de los métodos diagnósticos. Sin embargo, es posible plantear razones para intentar el diagnóstico etiológico. La identificación de un patógeno inesperado disminuye las opciones del régimen empírico inicial y así reduce la presión de elegir el antibiótico y con ello disminuye el peligro de que surja resistencia a ellos. Los patógenos con trascendencia importante en la seguridad pública como *Mycobacterium tuberculosis* y virus de gripe, causan algunos casos. Por último, sin los datos de cultivo y sensibilidad es imposible vigilar con exactitud las tendencias en cuanto a resistencia y es más difícil estructurar regímenes terapéuticos empíricos apropiados.

TINCIÓN DE GRAM Y CULTIVO DE ESPUTO Con la tinción de Gram del esputo se busca asegurar que una muestra es idónea para ser cultivada. Sin embargo, a veces permite identificar algunos patógenos (como *S. pneumoniae, S. aureus* y bacterias gramnegativas) por su aspecto característico. La muestra de esputo, para ser adecuada para cultivo, debe tener >25 neutrófilos y >10 células del epitelio escamoso por campo de poco aumento. La sensibilidad y la especificidad de la tinción de Gram y el cultivo de esputo son muy variables. Incluso en casos de neumonía neumocócica bacteriémica comprobada, la confirmación obtenida por cultivos positivos en muestras de esputo es ≤50 por ciento.

Algunos pacientes, y en particular los ancianos, quizá no generen una muestra de esputo apropiada. Es posible que otros hayan comenzado a recibir antibióticos, lo cual interferirá en los resultados cuando se obtenga la muestra. La imposibilidad de generar esputo puede ser consecuencia de la deshidratación y si se le corrige, la producción puede aumentar y en las radiografías de tórax se observarán infiltrados más evidentes. En el caso de personas hospitalizadas en ICU e intubadas, hay que enviar con la mayor rapidez posible al laboratorio de microbiología la muestra de material aspirado con técnica profunda o de lavado broncoalveolar (obtenida de forma broncoscópica o de otra manera). Las causas de CAP grave son diferentes, en cierto modo, de las que causan un cuadro menos intenso (cuadro 153-2), razón por la cual el mayor beneficio que obtiene el médico de la tinción y el cultivo de secreciones de vías respiratorias es alertarlo respecto de la presencia de patógenos no sospechados, resistentes o con ambas características, o permitir una modificación apropiada del tratamiento. Otras tinciones y cultivos también son útiles (p. ej., tinción específica para *M. tuberculosis* u hongos).

HEMOCULTIVOS El índice de confirmación diagnóstica por medio de hemocultivos, incluso los que se practican antes de la antibioticoterapia, es decepcionantemente bajo. Sólo 5 a 14% de estos hemocultivos obtenidos de pacientes hospitalizados por CAP son positivos y el patógeno aislado con mayor frecuencia es *S. pneumoniae*. Los regímenes empíricos recomendados tienen un espectro protector amplio contra neumococos y, por ello, si en el cultivo se identifica este microorganismo, su efecto es mínimo (si es que lo tiene), en el desenlace clínico. A pesar de ello, los datos del antibiograma permiten a veces reducir las opciones de antibióticos en los casos apropiados. Los hemocultivos, ante su baja tasa de confirmación diagnóstica y el hecho de que no ejerzan una trascendencia notable en los resultados, ya no son considerados como métodos *obligatorios* en todos los enfermos de CAP hospitalizados. Sin embargo, habrá que hacer el hemocultivo en algunos enfermos de alto riesgo, como los que tienen neutropenia a consecuencia de una neumonía, asplenia, deficiencia de complemento, hepatopatías crónicas o CAP grave.

PRUEBAS URINARIAS CON ANTÍGENOS Dos técnicas que se expenden en el comercio permiten detectar antígenos de neumococo y algunos de *Legionella* en la orina. El estudio de *Legionella pneumophila* detecta sólo el grupo serológico 1, pero este grupo es el que causa gran parte de los casos de la enfermedad de los legionarios extrahospitalaria en Estados Unidos. La sensibilidad y la especificidad del método para detectar antígeno de *Legionella* en orina puede llegar a 90 y 99%, respectivamente. El método para detectar antígeno de neumococo también es sensible y específico (80 y más de 90%, respectivamente). Es posible que surjan resultados positivos falsos en muestras obtenidas de niños colonizados, pero en términos generales, la técnica genera resultados fiables. Los dos métodos detectan el antígeno incluso después del inicio de la antibioticoterapia apropiada.

REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA (PCR) Se cuenta con variantes de esta misma técnica que amplifican el DNA o RNA del microorganismo para detectar diversos patógenos. La PCR de los frotis rinofaríngeos se convirtió en el estándar para el diagnóstico de la infección respiratoria viral. Además, por medio de la PCR múltiple se puede detectar el ácido nucleico de especies de *Legionella*, *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae* y micobacterias. A pesar de ello, el empleo de estas técnicas se circunscribe más bien al ámbito experimental. En los pacientes con neumonía neumocócica, una carga bacteriana intensa confirmada mediante PCR se relaciona con aumento del riesgo de choque séptico, necesidad de ventilación mecánica y muerte. Es concebible que este tipo de prueba ayude a identificar a los pacientes que son elegibles para ingreso a ICU.

MÉTODOS SEROLÓGICOS En términos generales se considera que el incremento al cuádruple en la concentración de anticuerpos IgM específicos entre la muestra sérica de fase aguda y la de la convalecencia, confirma el diagnóstico de infección con el patógeno encontrado. Antes se utilizaban estudios serológicos para identificar patógenos atípicos y también otros típicos aunque relativamente poco comunes como *Coxiella burnetii*. A pesar de ello, ya no se les utiliza por el tiempo que es necesario esperar para obtener el resultado final en la muestra de sujeto convaleciente.

BIOMARCADORES Hay varias sustancias que pueden servir como marcadores de la inflamación grave. Las dos usadas en la actualidad son la proteína C reactiva (CRP, *C-reactive protein*) y la procalcitonina (PCT). Las concentraciones de estos reactantes de fase aguda aumentan en presencia de una respuesta inflamatoria, sobre todo contra patógenos bacterianos. La CRP puede ser útil para detectar la agravación de la enfermedad o la falla terapéutica, y la PCT puede ayudar a determinar la necesidad de tratamiento antibacteriano. Estas pruebas no deben usarse solas, pero cuando se interpretan en conjunto con otros hallazgos del interrogatorio, exploración física, radiología y pruebas de laboratorio, ayudan a tomar decisiones sobre los antibióticos y el tratamiento adecuado de pacientes graves con CAP.

TRATAMIENTO NEUMONÍA EXTRAHOSPITALARIA

SITIO DE ATENCIÓN

El costo del tratamiento hospitalario excede al ambulatorio en un factor de 20 y la hospitalización compone gran parte de los gastos vinculados con CAP. Por tanto, la decisión de admitir a un paciente con CAP en el hospital tiene repercusiones importantes. Sin duda, algunos enfermos pueden ser tratados en su hogar y otros necesitan la atención dentro de un hospital, pero a veces es difícil esta decisión. Los medios para evaluar de manera objetiva el riesgo de resultados adversos, incluidas enfermedad grave y muerte, pueden hacer que se lleven al mínimo las hospitalizaciones innecesarias e identifiquen a las personas. Se cuenta con dos conjuntos de criterios: el llamado índice de gravedad de la neumonía (PSI, *Pneumonia severity index*), un modelo pronóstico que permite identificar individuos con poco peligro de fallecer y los criterios CURB-65 que evalúan la gravedad de la enfermedad.

Para calcular el PSI se conceden puntuaciones a 20 variables como edad, enfermedades coexistentes, datos anormales de la exploración física y estudios de laboratorio. Con base en la suma resultante se asigna al paciente a una de cinco categorías con las tasas de mortalidad siguientes: clase 1, 0.1%; clase 2, 0.6%; clase 3, 2.8%; clase 4, 8.2%, y clase 5, 29.2%. A menudo es poco práctica la determinación del PSI en una sala de urgencias atareada por el número de variables que deben evaluarse. Sin embargo, los estudios clínicos demuestran que el uso habitual del PSI deriva en tasas más bajas de hospitalización de pacientes clase 1 y clase 2. Los pacientes de clase 3 pueden ingresarse a una unidad de observación hasta que pueda tomarse otra decisión.

Los criterios de CURB-65 incluyen cinco variables: confusión (C); urea, >7 mmol/L (U); frecuencia respiratoria ≥30/min (R); presión arterial, sistólica ≤90 mmHg o diastólica ≤60 mmHg (B), y edad ≥65 años. Los pacientes con puntuación de 0, en quienes la tasa de mortalidad a los 30 días es de 1.5%, pueden ser tratados fuera del hospital; en el caso de una puntuación de 2, la tasa es de 9.2% y habría que hospitalizar a los enfermos. Si los pacientes tienen puntuaciones ≥3, las tasas de mortalidad en forma global son de 22% y en estos casos es indispensable internarlos en una unidad de cuidados intensivos.

CUADRO 153-4 Factores de riesgo para el deterioro temprano en CAP

Infiltrados multilobulares	Hipoalbuminemia
Hipoxemia grave (saturación arterial <90%)	Neutropenia
Acidosis grave (pH <7.30)	Trombocitopenia
Confusión mental	Hiponatremia
Taquipnea grave (>30 respiraciones por minuto)	Hipoglucemia

Es difícil pronunciarse por la superioridad de algunos de los instrumentos de evaluación. Sea cual sea el sistema utilizado es importante valorar el uso de estos criterios objetivos con la consideración cuidadosa de factores que son importantes en cada enfermo, incluida la capacidad de cumplir con un régimen a base de antibióticos orales y los recursos de que dispone fuera del hospital.

Ni el PSI ni el CURB-65 son exactos para determinar la necesidad de ingreso a la ICU. El choque séptico o la insuficiencia respiratoria en la sala de urgencias son indicaciones obvias para atención en la ICU. Sin embargo, las tasas de mortalidad son mayores entre los pacientes menos graves que ingresan al piso y luego se deterioran, que entre los pacientes de la misma gravedad que se vigilan en la ICU. Se han propuesto diversas calificaciones para identificar a los pacientes con mayor probabilidad de deterioro temprano **(cuadro 153-4)**. La mayor parte de los factores de estas calificaciones son similares a los criterios menores de gravedad propuestos por la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) y la *American Thoracic Society* (ATS) en sus lineamientos para el tratamiento de CAP.

RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

La resistencia a los antimicrobianos es un problema grave que a la larga puede disminuir las opciones terapéuticas. El empleo erróneo de antibióticos causa mayores presiones en las mutaciones genéticas en relación con los antibióticos y con ello afecta en forma local o incluso global la resistencia, por diseminación clonal. En lo que respecta a CAP, los problemas principales de resistencia se observan más bien en *S. pneumoniae* y MRSA de origen extrahospitalario.

S. pneumoniae En términos generales, la resistencia a neumococos se adquiere: 1) por incorporación directa del DNA y remodelación que es consecuencia del contacto con bacterias comensales orales muy similares; 2) por el proceso de transformación natural, y 3) por mutación de algunos genes.

Los límites de la concentración mínima inhibidora (*minimal inhibitory concentration,* MIC) para la penicilina en neumonía son ≤2 µg/mL para la susceptibilidad, >2-4 µg/mL para sensibilidad intermedia y ≥8 µg/mL para la resistencia. Una modificación de los umbrales de sensibilidad produjo una disminución drástica de la proporción de cepas aisladas de neumococos consideradas como resistentes. En el caso de la meningitis, los valores de MIC siguen siendo los mismos. Por fortuna la resistencia a la penicilina pareció alcanzar una meseta incluso antes de que se modificaran los valores umbral de MIC. La resistencia neumocócica a los fármacos lactámicos β sólo se debe a la existencia de proteínas de unión a la penicilina con afinidad baja. Los factores de riesgo de infección neumocócica resistente a penicilina incluyen tratamiento antimicrobiano reciente, edad menor de dos años o mayor de 65 años, atención en guarderías, hospitalización reciente e infección por VIH.

A diferencia de la resistencia a la penicilina, ha ido en aumento la resistencia a los macrólidos y en ella intervienen varios mecanismos. La *modificación del sitio de acción del fármaco* es causada por metilación del ribosoma en rRNA 23S, codificado por el gen *ermB*, produce una resistencia marcada (MIC ≥64 µg/mL) a los antibióticos tipo macrólidos, lincosamidas y estreptogramina B. El *mecanismo de salida*, codificado por el gen *mef* (*fenotipo M*) casi siempre se relaciona con resistencia leve (MIC 1-32 µg/mL). Estos dos mecanismos causan ~45 y ~65%, respectivamente, de los aislados neumocócicos resistentes en Estados Unidos. La resistencia elevada a los macrólidos es más frecuente en Europa, mientras que en Norteamérica predomina la resistencia leve.

También ha habido señalamientos de resistencia de neumococos a las fluoroquinolonas (p. ej., a ciprofloxacina y levofloxacina). Se han identificado cambios en uno o ambos sitios de acción (topoisomerasas II y IV) por mutaciones en los genes *gyrA* y *parC*, respectivamente. Además, en la resistencia de estos microorganismos a las fluoroquinolonas pudiera intervenir la bomba de salida o expulsión.

Se considera que las cepas aisladas con resistencia a fármacos de tres o más clases antimicrobianas con mecanismos de acción distintos son MDR. También genera inquietud la propensión a que exista alguna relación entre la resistencia neumocócica a la penicilina y la disminución de la sensibilidad a otros fármacos, como macrólidos, tetraciclinas y trimetoprim-sulfametoxazol. En Estados Unidos, 58.9% de las cepas de neumococo resistentes a la penicilina que se aíslan en la sangre también muestra resistencia a los macrólidos.

El factor de riesgo más importante para la infección por neumococos resistentes a antibióticos es el uso de algún antibiótico específico en el transcurso de los tres meses anteriores. De ahí que el antecedente de tratamiento con antibióticos constituya un factor crucial para evitar la administración de un fármaco inapropiado.

CA-MRSA La neumonía de origen extrahospitalario causada por MRSA puede provenir de cepas clásicas de origen hospitalario o cepas de identificación reciente de origen extrahospitalario, distintas en su genotipo y fenotipo. Muchas infecciones con las cepas primeras se adquirieron de manera directa o indirecta por contacto con el entorno asistencial y en la actualidad se les clasificaría de HCAP. En algunos hospitales las cepas CA-MRSA han desplazado a las cepas nosocomiales clásicas, tendencia que sugiere que las más recientes pudieran ser más potentes.

La resistencia de *S. aureus* a la meticilina depende del gen *mecA* que codifica la resistencia a todos los lactámicos β. Se han descrito como mínimo cinco tipos de *mec del casete cromosómico estafilocócico* (SCCmec, *staphylococcal chromosomal cassette mec*). La típica cepa nosocomial pertenece al tipo II o III, en tanto que CA-MRSA posee el elemento SCC*mec* de tipo IV. Los gérmenes de CA-MRSA tienden a ser menos resistentes que las antiguas cepas de origen hospitalario y suelen ser susceptibles a TMP-SMX, clindamicina y tetraciclina, además de serlo a la vancomicina y a la linezolida. A pesar de ello, la distinción más importante es que las cepas CA-MRSA pueden poseer genes de superantígenos como las enterotoxinas B y C y la leucocidina de Panton-Valentine, una toxina membranotrópica que puede crear poros citolíticos en los polimorfonucleares, los monocitos y los macrófagos.

Bacilos gramnegativos Rebasa los límites de este capítulo hacer un comentario sobre la resistencia de bacilos gramnegativos **(cap. 186)**. Al parecer es cada vez más frecuente la resistencia a la fluoroquinolona en cepas de *Escherichia coli* de origen extrahospitalario. En forma típica, algunas especies de *Enterobacter* son resistentes a las cefalosporinas; los fármacos más indicados contra ellas suelen ser las fluoroquinolonas o los carbapenémicos. De manera similar, si se corrobora o sospecha que las infecciones son causadas por bacterias que producen lactamasas β de amplio espectro (*extended-spectrum beta lactamases,* ESBL), hay que recurrir a una fluoroquinolona o a un carbapenem; hay mayor posibilidad de que las cepas MDR intervengan en la neumonía vinculada con la atención de la salud.

ANTIBIOTICOTERAPIA INICIAL

Al comenzar el tratamiento el médico rara vez conoce la identidad de CAP, razón por la cual las primeras medidas son empíricas y con ellas se busca abarcar en su espectro a todos los microorganismos causales más frecuentes **(cuadro 153-5)**. En todos los casos hay que iniciar a la mayor brevedad posible la antibioticoterapia. Los lineamientos terapéuticos contra CAP (resumidos en el cuadro 153-5) constituyen criterios conjuntos y unificados planteados por la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) y la *American Thoracic Society* (ATS); los lineamientos canadienses han sido planteados por la *Canadian Infectious Disease Society* y la *Canadian Thoracic Society*. En estas pautas se logra actividad contra neumococos y microorganismos atípicos. A diferencia de ello, los lineamientos provenientes de algunos países europeos no siempre incluyen la protección contra microorganismos atípicos, basados en datos epidemiológicos locales. La estrategia estadounidense-canadiense se basa en datos retrospectivos derivados de varios estudios de bases de datos administrativas, que incluyen a miles de pacientes. La protección contra microorganismos atípicos que brinda un macrólido o una fluoroquinolona se ha acompañado de notable disminución en las cifras de mortalidad en comparación con las obtenidas con la acción de un solo lactámico β.

La administración de un macrólido o una fluoroquinolona en los 90 días anteriores, se acompaña de una mayor posibilidad de infección por alguna cepa de *S. pneumoniae* resistente a cualquiera de los dos fármacos. Por esta razón, habrá que recurrir a un régimen basado en fluoroquinolonas en individuos que en fecha reciente recibieron un macrólido o viceversa (cuadro 153-5).

Una vez que se conocen los microorganismos causales y los datos de sensibilidad a fármacos, se modifica el tratamiento para dirigirse a

CUADRO 153-5 Antibioticoterapia empírica de la neumonía extrahospitalaria

Pacientes ambulatorios

1. Personas que habían estado sanas y que no han recibido antibióticos en los últimos 90 días
   - Un macrólido [claritromicina (500 mg orales, dos veces al día) o azitromicina (una sola dosis oral de 500 mg para seguir con 250 mg al día)] *o*
   - Doxiciclina (100 mg orales dos veces al día)
2. Otros trastornos concomitantes o antibioticoterapia en los últimos 90 días: seleccionar otro fármaco de clase diferente
   - Una fluoroquinolona con acción en vías respiratorias [moxifloxacina (400 mg orales al día), gemifloxacina (320 mg orales al día) o levofloxacina (750 mg orales al día)] *o*
   - Un lactámico β [de preferencia: dosis altas de amoxicilina (1 g tres veces al día) o la combinación de amoxicilina/clavulanato (2 g dos veces al día); otras posibilidades: ceftriaxona (1-2 g IV al día), cefpodoxima (200 mg orales dos veces al día), cefuroxima (500 mg orales dos veces al día)] *y además* un macrólido[a]
3. En regiones en que es muy frecuente la resistencia de "alto nivel" de neumococos a macrólidos,[b] pensar en las alternativas mencionadas en párrafos anteriores en sujetos que además tienen otras enfermedades

Sujetos hospitalizados pero no en ICU

- Una fluoroquinolona con acción en vías respiratorias [moxifloxacina (400 mg orales o IV al día); levofloxacina (750 mg orales o IV al día)]
- Un lactámico β[c] [cefotaxima (1-2 g IV c/8 h); ampicilina (1-2 g IV c/4-6 h); cefotaxima (1-2 g IV c/8 h); ertapenem (1 g IV al día)] *y además* un macrólido[d] [claritromicina o azitromicina orales (como se señaló en párrafos anteriores en personas que habían estado sanas) o azitromicina IV (1 g una vez para seguir con 500 mg al día)]

Sujetos hospitalizados y en ICU

- Un lactámico β[e] [cefotaxima (2 g IV c/8 días); ampicilina-sulbactam (2 g IV c/8 h)] o cefotaxima (1-2 g IV c/8 h) *y además* azitromicina o una fluoroquinolona (como se indica en párrafos anteriores para sujetos hospitalizados pero no en ICU)

Observaciones especiales

Si existe la posibilidad de afectación por Pseudomonas

- Usar un lactámico β contra *Pseudomonas* [piperacilina/tazobactam (4.5 g IV c/6 h); cefepima (1-2 g IV c/12 h); imipenem (500 mg IV c/6 h); meropenem (1 g IV c/8 h)] *y además* ciprofloxacina (400 mg IV c/12 h) o levofloxacina (750 mg IV al día)
- Los lactámicos β anteriores *y además* un aminoglucósido [amikacina (15 mg/kg al día) o tobramicina (1.7 mg/kg al día) y azitromicina]
- Los lactámicos β antes señalados[f] *más* un aminoglucósido *más* una fluoroquinolona contra neumococos

Si existe la posibilidad de afectación por CA-MRSA

- Agregar linezolida (600 mg IV c/12 h) o vancomicina (15 mg/kg c/12 h al principio)

[a] En vez del macrólido se puede usar doxiciclina (100 mg orales dos veces al día). [b] Las MIC son >16 μg/mL en 25% de las cepas aisladas. [c] Conviene utilizar en sujetos alérgicos a la penicilina, una fluoroquinolona con acción en vías respiratorias. [d] En vez del macrólido se puede usar doxiciclina (100 mg IV c/12 h). [e] En sujetos alérgicos a la penicilina administrar una fluoroquinolona con acción en vías respiratorias y aztreonam (2 g IV c/8 h). [f] En sujetos alérgicos a la penicilina utilizar aztreonam.

Abreviaturas: CA-MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina y de origen extrahospitalario; ICU, unidad de cuidados intensivos; IV, vía intravenosa.

microorganismos específicos. Sin embargo, tal decisión no siempre es inmediata o directa. Si en los hemocultivos se identifica *S. pneumoniae* sensible a penicilina después de dos días de administrar un macrólido y además un lactámico β o una fluoroquinolona, se plantea el dilema de si habría que cambiar a la penicilina. No sería eficaz esta última en 15% de los casos posibles con alguna infección coexistente por un microorganismo atípico. No existe un sistema estándar. En todos los casos hay que pensar en el paciente y los diversos factores de riesgo.

En el tratamiento de la neumonía por neumococos no hay consenso. Los datos de estudios sin asignación al azar sugieren que el uso de combinaciones (sobre todo con un macrólido y un lactámico β) genera tasas menores de mortalidad que el uso de un solo fármaco, en particular en individuos en estado muy grave. Se desconoce la explicación exacta y algunas de ellas podrían ser un efecto aditivo o sinérgico antibacteriano, tolerancia antimicrobiana, la infección coexistente por microorganismos atípicos o los efectos inmunomoduladores de los macrólidos.

En el caso de personas con CAP internados en ICU, aumenta el peligro de infección por *P. aeruginosa* o CA-MRSA y hay que pensar en el espectro de protección si el paciente tiene factores de riesgo o la tinción de Gram sugiere la presencia de estos microorganismos (cuadro 153-5). Si se sospecha infección por CA-MRSA, habrá que agregar al régimen empírico inicial linezolida o vancomicina. Existe preocupación respecto de la pérdida de potencia de la vancomicina contra el MRSA, la penetración deficiente al líquido de recubrimiento epitelial, a la falta de efecto en la producción de toxina con respecto a la linezolida.

Por costumbre, el tratamiento inicial en sujetos hospitalizados incluye la vía intravenosa, pero algunos fármacos y en particular las fluoroquinolonas se absorben muy bien y se pueden administrar por vía oral desde el comienzo, para así seleccionar a los pacientes. En el caso de que el tratamiento inicial sea por vía IV, conviene cambiar a la presentación oral en el momento en que la persona ingiera y absorba los fármacos, muestre estabilidad hemodinámica y también mejoría clínica.

En fecha reciente, la duración del tratamiento en caso de CAP ha generado notable interés. Por lo regular el tratamiento se ha hecho por 10 a 14 días, pero investigaciones recientes con fluoroquinolonas y telitromicina sugieren que basta un ciclo de cinco días en el caso de CAP sin complicaciones. Incluso una sola dosis de ceftriaxona se ha vinculado con una tasa de curación significativa. Se necesita un ciclo más largo en personas con bacteriemia, infección metastásica o infección por un patógeno particularmente virulento como *P. aeruginosa* o CA-MRSA.

GENERALIDADES

Además de la administración de antibióticos apropiados, son válidas algunas consideraciones en el tratamiento de CAP o HCAP, o HAP/VAP. Cuando se necesitan la hidratación adecuada, la oxigenoterapia para tratar la hipoxemia y la ventilación asistida, son medidas de importancia decisiva para obtener buenos resultados. Las personas con CAP grave en quienes persiste la hipotensión a pesar del tratamiento con líquidos, pueden tener insuficiencia suprarrenal y mejorar con los glucocorticoides. No se ha comprobado que tengan valor otras variantes de tratamiento complementario para el manejo de la CAP, incluidos glucocorticoides, estatinas e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Ineficacia terapéutica La respuesta lenta al tratamiento debe ser revalorada en el tercer día (antes, si su estado empeora, en vez de que simplemente no mejoran) y hay que pensar en diversas situaciones que explicarían el problema. Diversas enfermedades no infecciosas simulan la neumonía y entre ellas están edema y embolia pulmonares, carcinoma de pulmón, neumonitis por radiación y por hipersensibilidad y enfermedades de tejido conjuntivo que afectan los pulmones. Si el enfermo tiene CAP y el tratamiento se dirige contra el microorganismo exacto, la ausencia de respuesta podría explicarse en diversas formas. El microorganismo pudiera ser resistente al fármaco escogido o tal vez un foco secuestrado (como absceso o empiema pulmonar) bloquee el acceso de los antibióticos al microorganismo. Quizá la persona reciba el fármaco equivocado o el correcto pero en dosis equivocadas o con una frecuencia inadecuada de administración. También es posible que la CAP sea el diagnóstico preciso, pero el problema sea causado por otro microorganismo (como CA-MRSA, *M. tuberculosis* o un hongo). Además, las infecciones sobreañadidas de origen hospitalario (pulmonares y extrapulmonares) son posibles explicaciones de la falta de mejoría o el agravamiento. Si la respuesta es muy lenta o el estado del enfermo se deteriora, habrá que revalorarlo con gran cuidado y realizar pruebas apropiadas y diversas, como CT y broncoscopia.

Complicaciones Como se observa en otras infecciones graves, entre las complicaciones comunes de CAP grave están la insuficiencia respiratoria, el choque y la falla de múltiples órganos, diátesis hemorrágicas y la exacerbación de enfermedades coexistentes. Tres problemas muy importantes son la infección metastásica, los abscesos de pulmón y el derrame pleural complicado. La infección metastásica (p. ej., abscesos cerebrales o endocarditis), a pesar de ser poco común, justifica la atención inmediata por parte del médico y la práctica de investigaciones detalladas y tratamiento apropiado. El absceso de pulmón puede aparecer por broncoaspiración o por infección causada por un solo microorganismo de CAP como CA-MRSA, *P. aeruginosa* o en raras ocasiones *S. pneumoniae.* En forma típica, la neumonía por broncoaspiración es una infección por varios patógenos mixtos, aerobios y anaerobios. El derrame pleural notable debe ser evacuado por punción con fines diagnósticos y terapéuticos. Si el líquido tiene pH <7, concentración de glucosa <2.2 mmol/L, concentración de lactato deshidrogenasa >1 000 U/L o si se identifican las bacterias o se detectan en un cultivo, hay que drenarlo por medio de una sonda torácica. A veces es necesaria la toracoscopia asistida por video para el tratamiento tardío o los casos difíciles.

Vigilancia La fiebre y la leucocitosis por lo general muestran resolución en término de dos a cuatro días, respectivamente. En personas en buen estado pero con CAP, los signos físicos pueden persistir más tiempo. Las anomalías en las radiografías de tórax muestran mayor lentitud para su resolución y a veces necesitan cuatro a 12 semanas para desaparecer y la rapidez con que lo hacen depende de la edad de la persona y la neumopatía primaria. Los pacientes pueden ser dados de alta del hospital una vez que su condición clínica se estabiliza, en tanto no existan problemas médicos activos que justifiquen la atención hospitalaria. El sitio de residencia tras el egreso (residencia de ancianos, hogar con familia o sin ella) es un aspecto importante que debe analizarse, en particular en pacientes ancianos. Si la persona muestra mejoría en su problema y es dada de alta (en caso de estar hospitalizada), puede hacerse una radiografía de control cuatro a seis semanas después. Si se corrobora recidiva o recaída sobre todo en el mismo segmento pulmonar, hay que pensar en la posibilidad de una neoplasia oculta.

PRONÓSTICO

Depende de la edad del paciente, de trastornos coexistentes y del sitio de tratamiento (sujeto hospitalizado o ambulatorio). Las personas jóvenes sin otras enfermedades evolucionan de manera satisfactoria y se restablecen por completo después de unas dos semanas. Los individuos de mayor edad y los que tienen otros trastornos pueden necesitar más semanas para su recuperación total. La tasa de mortalidad global para el grupo ambulatorio es <1%. Entre quienes necesitan hospitalización esta cifra se ha calculado en 10% y, en promedio, la mitad de los fallecimientos es atribuible de manera directa a la neumonía.

PROFILAXIA

La principal medida preventiva es la vacunación **(cap. 148)**. Hay que cumplir con las recomendaciones del *Advisory Committee on Immunization Practices* en cuanto a las vacunas contra gripe y neumococos.

Existe una vacuna de polisacárido neumocócico (PPV23) y una neumocócica de proteína conjugada (PCV13) en Estados Unidos. La primera contiene material capsular de 23 serotipos de neumococos; en la última, el polisacárido capsular de 13 de los neumococos patógenos más frecuentes en niños se une con una proteína inmunógena. PCV13 produce antígenos dependientes de células T que generan una memoria inmunitaria prolongada. La administración de esta vacuna a niños ha producido un descenso general en la prevalencia de neumococos resistentes a antibióticos y en la incidencia de enfermedad neumocócica invasiva en niños y adultos. Sin embargo, la vacunación puede ir seguida del remplazo de los serotipos de la vacuna por serotipos que la vacuna no incluye, como se observó con los serotipos 19A y 35B después de la introducción de la vacuna conjugada heptavalente original. Ahora se recomienda la PCV13 para ancianos y pacientes jóvenes inmunodeprimidos. Debido al riesgo elevado de infección neumocócica, incluso entre pacientes sin enfermedad pulmonar obstructiva, debe alentarse a los fumadores a suspender el consumo de tabaco.

Existen dos formas de vacuna contra gripe: vacuna desactivada intramuscular y vacuna viva atenuada adaptada al frío que se aplica por vía intranasal. Esta última está contraindicada en pacientes inmunodeprimidos. En caso de un brote de gripe, los pacientes no protegidos con riesgo de complicaciones deben vacunarse de inmediato, además de recibir profilaxia con oseltamivir o zanamivir durante dos semanas, o sea, hasta que la concentración de anticuerpos inducidos por la vacuna sea lo bastante alta.

NEUMONÍA POR MICROORGANISMOS VINCULADOS CON LA ATENCIÓN DE LA SALUD

La neumonía vinculada con la atención de la salud (HCAP) representa una transición entre la CAP clásica y la HAP típica. La definición de la HCAP aún está en proceso de ajuste debido a la carencia de estudios a gran escala. Varios estudios disponibles sólo reclutaron pacientes con neumonía con cultivos positivos. En estos estudios, la incidencia de patógenos MDR en la HCAP fue tan alta o mayor que en la HAP/VAP. En particular, el MRSA fue más frecuente en la HCAP que en la HAP/VAP tradicional. Por el contrario, los estudios prospectivos realizados en centros de atención que no son de tercer nivel observaron una incidencia baja de patógenos MDR en la HCAP.

Los pacientes que tienen el riesgo más alto de padecer HCAP no están bien identificados. Los individuos que provienen de asilos no siempre tienen riesgo alto de infección por patógenos MDR. La valoración cuidadosa de los individuos con neumonía que residen en asilos sugiere que su riesgo de infección MDR es bajo si no recibieron antibióticos en fecha reciente y realizan por sí solos la mayor parte de sus actividades de la vida cotidiana. La hospitalización reciente (en los 90 días previos) también es un factor de riesgo sustancial para la infección con patógenos MDR. Por el contrario, los pacientes que provienen de asilos tienen riesgo más alto de infección por virus de la gripe y otros patógenos que genera neumonía atípica. La preocupación desmedida respecto de la existencia de patógenos MDR en ocasiones trae consigo la imposibilidad de atacar los patógenos atípicos cuando se trata a los pacientes que provienen de este tipo de instituciones. Además, las personas que reciben tratamiento mediante venoclisis en el hogar o que se someten a diálisis crónica podrían encontrarse en riesgo singular de padecer neumonía por MRSA, pero no presentar un riesgo más alto de adquirir infección por *Pseudomonas* o *Acinetobacter* en comparación con otros pacientes que tienen CAP.

En general, el manejo de la HAP debida a patógenos MDR es similar a la de la HAP/VAP por el mismo tipo de patógenos. Por tanto, este tema se aborda en las secciones posteriores sobre HAP y VAP. El pronóstico para la HAP es intermedio entre el de la CAP y la VAP, y es más parecido al de la HAP.

NEUMONÍA POR MICROORGANISMOS DE VENTILADORES MECÁNICOS (VAP)

Muchas investigaciones sobre VAP se han orientado a las enfermedades en el entorno hospitalario. Sin embargo, es posible aplicar la información y los principios basados en estas investigaciones a HAP diferente de la ICU y HCAP. La mayor diferencia entre VAP y HCAP/HAP es que para el diagnóstico microbiológico de VAP (como por lo que respecta a CAP) se depende del esputo expectorado, situación complicada por la colonización frecuente del mismo con microorganismos en individuos con HAP o HCAP. Por tanto, la mayor parte de la bibliografía se ha enfocado en la HCAP o la HAP que requiere intubación, en la que de nuevo, el acceso a las vías respiratorias inferiores facilita el diagnóstico etiológico.

Causas Los posibles microorganismos causales de VAP comprenden MDR y bacterias que no son MDR **(cuadro 153-6)**. Este último grupo es casi idéntico al de los microorganismos que causan CAP grave (cuadro 153-2); no debe sorprender que predominen los microorganismos de ese tipo si surge VAP en los primeros cinco a siete días de permanencia hospitalaria. A pesar de ello, si los pacientes tienen otros factores de riesgo de que aparezca HCAP, hay que pensar en los microorganismos que muestran resistencia a múltiples fármacos, incluso al inicio de la evolución hospitalaria. La frecuencia relativa de microorganismos individuales (MDR) varía de manera notable con el hospital e incluso entre diferentes unidades de cuidados intensivos dentro de la misma institución. Muchos hospitales han tenido problemas con *P. aeruginosa* y MRSA, pero otros microorganismos con resistencia a múltiples fármacos pertenecen de manera específica a una sola institución. Con menor frecuencia los hongos y los virus causan VAP, que afecta a menudo a individuos con inmunodeficiencia. En algunas ocasiones los virus extrahospitalarios causan miniepidemias, por lo general cuando son introducidos por personal asistencial enfermo.

Características epidemiológicas La neumonía es una complicación frecuente en individuos que necesitan respiración mecánica. Las estimaciones de prevalencia señalan que surgen de seis a 52 casos por 100 pacientes, según la población estudiada. En cualquier día particular dentro de ICU, cerca de 10% de los enfermos tendrá neumonía (VAP en la abrumadora mayoría). La frecuencia de aparición de esta enfermedad no es estática sino que cambia

CUADRO 153-6 Causas microbiológicas de la neumonía por uso de respirador mecánico

Patógenos sin resistencia a múltiples fármacos (MDR)	Patógenos con MDR
Streptococcus pneumoniae	*Pseudomonas aeruginosa*
Otras especies de *Streptococcus*	MRSA
Haemophilus influenzae	Especies de *Acinetobacter*
MSSA	Enterobacterias resistentes a antibioticos
Enterobacterias sensibles a antibioticos	Especies de *Enterobacter*
Escherichia coli	Cepas positivas a ESBL
Klebsiella pneumoniae	Especies de *Klebsiella*
Especies de *Proteus*	*Legionella pneumophila*
Especies de *Enterobacter*	*Burkholderia cepacia*
Serratia marcescens	Especies de *Aspergillus*

Abreviaturas: ESBL, lactamasa β de espectro extendido; MDR, cepa con resistencia a múltiples fármacos; MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; MSSA, *S. aureus* sensible a meticilina.

con la duración de la respiración mecánica y el máximo riesgo se encuentra en los primeros cinco días, para llegar a una fase de equilibrio en casos adicionales (1% al día) después de dos semanas. A pesar de ello, la tasa acumulada en los individuos que necesitan ser sometidos a respirador mecánico incluso durante 30 días llega a 70%. Las cifras anteriores a menudo no reflejan la reaparición de VAP en el mismo paciente. Una vez que el enfermo es transferido a una institución de cuidados a largo plazo (crónicas) o a su hogar, la incidencia de neumonía disminuye en forma significativa, en particular si no hay otros factores de riesgo neumónicos. Sin embargo, en las unidades para ventilación mecánica crónica, la traqueobronquitis purulenta se convierte en un problema importante, que muchas veces interfiere en los esfuerzos para desconectar al paciente del respirador **(cap. 323)**.

Tres factores son decisivos en la patogenia de VAP: colonización de la orofaringe con microorganismos patógenos; aspiración de los mismos desde la orofaringe a la porción baja de vías respiratorias y deterioro de los mecanismos normales de defensa del hospedador. Muchos factores de riesgo y sus estrategias correspondientes de prevención entrarían en algunos de los tres factores mencionados **(cuadro 153-7)**.

El factor de riesgo más evidente es la presencia de la sonda endotraqueal (*endotracheal tube*, ET) con la cual se evitan los factores mecánicos normales que impiden la broncoaspiración. La presencia de la sonda puede evitar la aspiración de grandes volúmenes, pero la microaspiración es agravada por secreciones que se acumulan por arriba del manguito. La sonda endotraqueal y la necesidad concomitante de aspirar por ella lesionan la mucosa de la tráquea y con ello facilitan su colonización. Además, las bacterias patógenas forman una biocapa de glucocáliz en la superficie de la sonda endotraqueal, que las protege de los antibióticos y las defensas del hospedador. Durante la aspiración también se desalojan bacterias y pueden volver a inocular la tráquea o se propagan en forma de émbolos, fragmentos pequeñísimos del glucocáliz, hasta llegar a la porción distal de las vías respiratorias y arrastrar consigo bacterias.

En un alto porcentaje de individuos en estado crítico la flora normal de la orofaringe es sustituida por microorganismos patógenos; los factores de riesgo de mayor importancia son la acción selectiva que ejercen los antibióticos para generar mutaciones que culminan en resistencia; infección proveniente de otros pacientes infectados/colonizados o de equipo contaminado y desnutrición. Entre estos factores, la exposición a antibióticos representa por mucho el riesgo más importante. Los patógenos como *P. aeruginosa* casi nunca producen infección en individuos sin exposición previa a antibióticos. El énfasis reciente en la higiene de las manos redujo la tasa de infección cruzada.

No se conoce en detalle la forma en que quedan rebasadas las defensas de la porción baja de vías respiratorias. Casi todos los sujetos intubados presentan microaspiración y cuando menos son colonizados en forma transitoria con bacterias patógenas. No obstante, sólo cerca de 33% de pacientes colonizados termina por mostrar VAP. Los recuentos de colonias alcanzan cifras altas, en ocasiones días antes del desarrollo de la neumonía clínica; estos incrementos sugieren que el paso final para el desarrollo de la VAP, de manera independiente a la broncoaspiración y la colonización orofaríngea, es que las defensas del hospedador se vean superadas. Los individuos en estado muy grave con septicemia y traumatismo, al parecer inician un estado de inmunoparálisis días después de su internamiento en ICU, fecha que corresponde al máximo riesgo de presentar VAP. No se conoce el mecanismo de esta inmunodepresión, si bien se han sugerido algunos factores. La hiperglucemia menoscaba la función de los neutrófilos e investigaciones recientes sugieren que si la glucemia se conserva en límites cercanos a lo normal por medio de insulina exógena se lograrán efectos beneficiosos, que incluyen un menor peligro de infección. También hay una modificación positiva de la respuesta inmunitaria si se usan transfusiones más frecuentes.

CUADRO 153-7 Mecanismos patógenos y estrategias correspondientes de prevención en la neumonía por uso de respirador mecánico

Mecanismo patógeno	Estrategias preventivas
Colonización de la orofaringe por bacterias patógenas	
Eliminación de la flora normal	Evitar los ciclos prolongados de antibioticoterapia
Aspiración orofaríngea en gran volumen, para el momento de la intubación	Ciclos breves de antibióticos con fin profiláctico en los comatosos[a]
Reflujo gastroesofágico	Alimentación enteral pospilórica;[b] evitar que quede gran volumen residual en el estómago; uso de fármacos procinéticos
Proliferación bacteriana excesiva en el estómago	Evitar los fármacos profilácticos que incrementan el pH gástrico;[b] descontaminación selectiva del aparato digestivo con antibióticos no absorbibles[b]
Infección por microorganismos provenientes de otros pacientes colonizados	Lavado de manos, en particular con sustancias para frotar con base de alcohol; enseñanza intensiva para erradicar infecciones;[a] aislamiento; limpieza adecuada del equipo no desechable
Aspiración de gran volumen de material	Intubación endotraqueal; técnica de intubación de secuencia rápida; evitar sedación; descompresión de obstrucciones de intestino delgado
Microaspiración alrededor de la sonda endotraqueal	
Intubación endotraqueal	Respiración sin penetración corporal[a]
Ventilación prolongada	Disminución diaria del estado de sedación;[a] protocolos de desconexión[a]
Anomalías en la función de deglución	Traqueostomía percutánea temprana[a]
Secreciones acumuladas por arriba de la sonda endotraqueal	Elevación de la cabecera;[a] aspiración continua de secreciones subglóticas por medio de una sonda endotraqueal especial;[a] evitar nueva intubación; llevar a nivel mínimo la sedación y el transporte del enfermo
Disminución de las defensas en la porción baja de las vías respiratorias del hospedador	Control glucémico estricto;[a] disminuir la cifra límite para realizar transfusiones de concentrados hemoglobínicos

[a] Estrategias que han demostrado su eficacia en una investigación comparativa y con asignación al azar, como mínimo.

[b] Estrategias con investigaciones con asignación al azar que han generado resultados negativos o contradictorios.

Manifestaciones clínicas Las manifestaciones clínicas de VAP por lo general son iguales a las de otras formas de neumonía: fiebre, leucocitosis, mayor volumen de secreciones de vías respiratorias y consolidación pulmonar detectada en la exploración física, así como con infiltrados nuevos o cambiantes en la imagen radiográfica. La frecuencia de anomalías en las radiografías de tórax antes de que comience la neumonía en sujetos intubados y las limitaciones de las técnicas radiográficas con aparato portátil, dificultan la interpretación de las radiografías en pacientes que no estaban intubados. Otros signos clínicos pueden incluir taquipnea, taquicardia, empeoramiento de la oxigenación y una mayor ventilación por minuto.

Diagnóstico Ningún conjunto aislado de criterios puede confirmar de manera confiable el diagnóstico de neumonía en un sujeto conectado a un respirador. La imposibilidad de identificar a estos pacientes mengua los intentos de evitar y combatir VAP e incluso hace que las estimaciones del impacto de VAP en las tasas de mortalidad sean cuestionables.

La aplicación de los criterios clínicos siempre propicia un diagnóstico excesivo de VAP, es decir un número de casos mayor del real, en gran medida porque los pacientes en riesgo muestran tres signos comunes: 1) colonización de la tráquea por bacterias patógenas en personas con ET; 2) otras causas múltiples de infiltrados radiográficos en individuos unidos a un respirador mecánico, y 3) la alta frecuencia de otras causas de fiebre en personas en estado crítico. En el diagnóstico diferencial de VAP deben incluirse otras entidades como edema pulmonar atípico, concusión, hemorragia pulmonar (o ambas), neumonía por hipersensibilidad, ARDS y embolia pulmonar. Los signos clínicos en sujetos con respirador que tienen fiebre, leucocitosis o ambos signos pudieran denotar otras causas, como diarrea después de usar antibióticos, sinusitis, infecciones de vías urinarias, pancreatitis y fiebre medicamentosa. A menudo se corrobora la presencia de enfermedades que parecen neumonía en individuos en quienes por medio de técnicas diagnósticas precisas se descartó la presencia de VAP. En muchas de las enfermedades alternativas mencionadas no se necesita antibioticoterapia; para el tratamiento óptimo se necesitan antibióticos distintos de los utilizados para combatir VAP u otras intervenciones, como el drenaje quirúrgico o la extracción del catéter.

El dilema diagnóstico ha generado debate y controversia. La duda principal es si la estrategia con estimación cuantitativa del cultivo como forma de eliminar los diagnósticos clínicos positivos falsos sea mejor que la estrategia clínica, reforzada por principios obtenidos de estudios de cultivo cuantitativo. Los lineamientos recientes de IDSA/ATS en cuanto a HAP/VAP sugieren que cualquiera de las dos estrategias tiene validez clínica.

ESTRATEGIA DE CULTIVOS CUANTITATIVOS El planteamiento de esta estrategia es diferenciar entre la colonización y la infección real al conocer el número de bacterias. Cuanto más distante en el árbol respiratorio esté el sitio en que se obtuvieron muestras para el diagnóstico, más específicos serán los resultados y con ello será menor el número de patógenos que proliferaron, necesarios para diagnosticar neumonitis y descartar la colonización. Por ejemplo, el material endotraqueal obtenido por aspiración, de tipo cuantitativo, permite tener muestras aproximadas y la cifra limítrofe para el diagnóstico es de 10^6 unidades formadoras de colonias (*colony-forming units*, cfu)/mL. A diferencia de ello, con el método de obtención protegida de la muestra obtenida con cepillo, se obtienen muestras de sitios distales y la cifra límite es de 10^3 cfu/mL. Por lo contrario, la sensibilidad disminuye conforme se obtienen secreciones en puntos cada vez más distales, en particular si la obtención se hizo a ciegas (por una técnica diferente de la broncoscopia). Entre los métodos adicionales que a veces mejoran el índice de confirmación diagnóstica están la tinción de Gram, el recuento diferencial, la tinción en busca de microorganismos intracelulares y la detección de proteínas locales mayores en reacción a la infección.

El punto más débil de la estrategia cuantitativa es el efecto de la antibioticoterapia. En el caso de microorganismos sensibles, con una sola dosis de antibióticos es posible disminuir el número de colonias por debajo de la cifra diagnóstica límite. Los cambios recientes en la antibioticoterapia tienen máxima importancia. Después de administrar de manera constante antibióticos durante tres días o más contra otra infección antes de que se sospeche neumonía, no se modifica la precisión de estudios diagnósticos que orientan hacia esta infección. Por el contrario, el número de colonias que rebasa la cifra límite diagnóstica durante la antibioticoterapia sugiere que son ineficaces los antibióticos que se administran. Incluso la respuesta normal del hospedador quizá baste para disminuir el número de cultivos cuantitativos por debajo de la cifra límite diagnóstica si el muestreo se demora. En resumen, es de máxima importancia contar con un experto en técnicas de cultivos cuantitativos y que se obtenga la muestra en cuanto se sospecha la presencia de neumonía y antes de iniciar o modificar la antibioticoterapia.

En un estudio en que se compararon las estrategias cuantitativa y la clínica, el empleo de cultivos cuantitativos de material obtenido por broncoscopia causó una disminución significativa en el consumo de antibióticos a los 14 días después del inicio del estudio y tasas menores de mortalidad y de mortalidad ajustada a la gravedad a los 28 días. Además, se identificaron más sitios diferentes de infección en individuos asignados al azar al seguir una estrategia de cultivos cuantitativos. Un aspecto trascendental de este estudio fue que se inició la antibioticoterapia sólo en pacientes cuya muestra de material respiratorio teñida con técnicas de Gram fue positiva o que mostraron signos de inestabilidad hemodinámica. Menos de 50% de los pacientes fueron tratados de neumonía en el grupo sometido a broncoscopia y sólo en 33% de ellos se obtuvieron cultivos de microorganismos.

ESTRATEGIA CLÍNICA La inespecificidad del diagnóstico clínico de VAP causó intentos de mejorar los criterios diagnósticos. En Estados Unidos se creó la *Clinical Pulmonary Infection Score* (CPIS) al ponderar los criterios clínicos utilizados de manera habitual para el diagnóstico de VAP **(cuadro 153-8)**. El empleo de los CPIS permite seleccionar individuos de bajo riesgo que quizá necesiten sólo ciclos breves de antibioticoterapia o ningún tratamiento. Además, algunos estudios han demostrado que la ausencia de bacterias en el aspirado endotraqueal teñido por técnicas de Gram hace que la neumonía no sea una causa probable de fiebre ni de infiltrados pulmonares. Estos hallazgos y la mayor conciencia de la posibilidad de que existan otras entidades patológicas en pacientes en quienes se sospecha VAP, pueden impedir el tratamiento inapropiado de la enfermedad. Además, los datos indican que la ausencia de un microorganismo MDR en el cultivo de material aspirado de la tráquea elimina la necesidad de protección de MDR cuando se vuelve más selectiva la antibioticoterapia empírica. Las explicaciones más plausibles del beneficio de los cultivos cuantitativos del material obtenido por broncoscopia, en la tasa de mortalidad, incluye una menor presión de selección genética que los antibióticos imponen a los microorganismos para mutaciones que culminan en resistencia (y con ello se reduce el riesgo de nuevas infecciones con microorganismos MDR) y la identificación de otros orígenes de la infección, una estrategia diagnóstica clínica que al incorporar estos principios puede dar resultados similares.

Otros estudios extensos con distribución al azar que no demostraron un impacto provechoso similar del cultivo cuantitativo en los resultados, no vinculan el tratamiento antibiótico con los resultados del cultivo cuantitativo y otras pruebas. Debido a los resultados contradictorios sólo explicados en parte por problemas metodológicos, los lineamientos de IDS/ATS sugieren basar la elección en la disponibilidad y la experiencia locales.

CUADRO 153-8 Calificación de infecciones pulmonares clínicas (CPIS)

Criterio	Calificación
Fiebre (°C)	
≥38.5 pero ≤38.9	1
>39 o <36	2
Leucocitosis	
<4 000 células o >11 000 células/μL	1
Bandas >50%	1 (adicional)
Oxigenación (mmHg)	
Pao_2/Fio_2 <250 y sin ARDS	2
Radiografía de tórax	
Infiltrado localizado	2
Infiltrado irregular o difuso	1
Progresión del infiltrado (no hay ARDS ni CHF)	2
Material obtenido de aspiración traqueal	
Proliferación moderada o abundante	1
Igual morfología en la tinción de Gram	1 (adicional)
Calificación máxima[a]	12

[a] Se desconoce la progresión del infiltrado y los resultados del cultivo del material traqueal aspirado todavía no llegan para el momento del diagnóstico original; por eso, la calificación máxima en un principio es de 8 a 10 puntos.

Abreviaturas: ARDS, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda; CHF, insuficiencia cardiaca congestiva (*congestive heart failure*).

TRATAMIENTO

NEUMONÍA POR USO DE RESPIRADOR MECÁNICO

Muchos estudios han demostrado tasas más altas de mortalidad con la antibioticoterapia empírica inapropiada que con la apropiada. El factor clave en la antibioticoterapia de VAP es conocer las características y perfiles de resistencia de muchos de los microorganismos posibles en cualquier paciente.

RESISTENCIA

Si no fuese por el peligro de infección por microorganismos MDR (cuadro 153-1) sería factible tratar VAP con los mismos antibióticos utilizados contra CAP grave. Sin embargo, las presiones mutacionales que culminan en la resistencia a antibióticos originan la participación frecuente de microorganismos MDR, con la aparición de microorganismos farmacorresistentes dentro de los microorganismos comunes (MRSA y enterobacterias con positividad de ESBL o carbapenemasas) o microorganismos intrínsecamente resistentes (*P. aeruginosa* y especies de *Acinetobacter*). El empleo frecuente de lactámicos β y en particular cefalosporinas, al parecer constituye el principal factor de riesgo de que la infección esté causada por cepas de MRSA y ESBL positivas.

P. aeruginosa posee la capacidad de generar resistencia a todos los antibióticos de uso común. Por desgracia, incluso si las cepas de *P. aeruginosa* inicialmente fueron sensibles, tienen una propensión a crear resistencia durante el tratamiento. La interrupción de la represión de genes de resistencia o la selección de clones resistentes dentro del gran inóculo bacteriano se relacionan con todas las neumonías. *Acinetobacter, Stenotrophomonas maltophilia y Burkholderia cepacia* son resistentes intrínsecamente a muchos de los regímenes de antibioticoterapia empíricos empleados (véase más adelante). La VAP causada por estos microorganismos aparece durante el tratamiento de otras infecciones y la resistencia siempre es evidente en el diagnóstico inicial.

TRATAMIENTO EMPÍRICO

En el **cuadro 153-9** se incluyen las opciones empíricas recomendadas. Es importante iniciar el tratamiento una vez que se han obtenido las muestras para el cultivo. El principal factor para escoger los fármacos es la presencia de factores de riesgo de que existan microorganismos MDR. La selección entre las opciones del cuadro depende de las características locales de resistencia y de la exposición que ha tenido la persona a antibióticos antes.

La mayoría de los individuos *sin* factores de riesgo de que surja una infección por especies MDR puede recibir un solo fármaco. La diferencia principal en relación con CAP es la incidencia en extremo pequeña de microorganismos atípicos en VAP; la excepción la constituye *Legionella*, que puede ser un microorganismo nosocomial, en particular si surgen deficiencias en el tratamiento de los abastos de agua potable del hospital.

CUADRO 153-9 Antibioticoterapia empírica en la neumonía vinculada con la atención de la salud

Pacientes sin factores de riesgo en cuanto a microorganismos MDR
Ceftriaxona (2 g IV c/24 h) o cefotaxima (2 g IV c/6-8 h) *o*
Moxifloxacina (400 mg IV c/24 h); ciprofloxacina (400 mg IV c/8 h), o levofloxacina (750 mg IV c/24 h) *o*
Ampicilina/sulbactam (3 g IV c/6 h) *o*
Ertapenem (1 g IV c/24 h)
Pacientes con factores de riesgo de tener microorganismos MDR
1. Un lactámico β
Ceftazidima (2 g IV c/8 h) o cefepima (2 g IV c/8-12 h) *o*
Piperacilina/tazobactam (4.5 g IV c/6 h); o
Imipenem (500 mg IV c/6 h o 1 g IV c/8 h), o meropenem (1 g IV c/8 h)
más
2. Un segundo fármaco que sea activo contra bacterias gramnegativas:
Gentamicina o tobramicina (7 mg/kg IV c/24 h) o amikacina (20 mg/kg IV c/24 h) *o*
Ciprofloxacina (400 mg IV c/8 h) o levofloxacina (750 mg IV c/24 h)
más
3. Un fármaco activo contra bacterias grampositivas:
Linezolida (600 mg IV c/12 h) *o*
Vancomicina (15 mg/kg c/12 h inicial con ajuste de la dosis)

Abreviatura: MDR, cepas con resistencia a múltiples fármacos.

La recomendación habitual respecto de pacientes *con* factores de riesgo de que exista una infección por cepas MDR incluye tres antibióticos: dos dirigidos contra *P. aeruginosa* y otro contra MRSA. La variación máxima en la protección buscada reside en la selección del lactámico β, aunque el empleo del fármaco de espectro más amplio (que es un carbapenémico, incluso en combinación antibiótica), aún constituye un tratamiento inicial inapropiado en 10 a 15% de los casos.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO

Una vez que se confirma el diagnóstico etiológico, es posible modificar el tratamiento empírico y usar antimicrobianos de amplio espectro para atacar de manera específica al microorganismo identificado. En el caso de personas con factores de riesgo de que existan cepas de MDR, los regímenes con antibióticos se pueden limitar a un solo fármaco en más de 50% de los casos o a una combinación de dos de ellos, en más de 25% de los enfermos. Sólo una minoría de pacientes necesita un ciclo completo con tres fármacos. La negatividad del cultivo del material aspirado de la tráquea o la proliferación en números que no alcanzan la cifra límite de cultivos cuantitativos, en particular si se obtuvo la muestra antes de cualquier cambio en la antibioticoterapia, sugieren sin duda que habrá que interrumpir el uso de antibióticos. La identificación de otros sitios confirmados o sospechados de infección obliga a veces a continuar la antibioticoterapia, pero el espectro de microorganismos (y los antibióticos correspondientes que se escojan) pueden ser distintos de los que privan en caso de VAP. Si disminuye CPIS en los primeros tres días habrá que interrumpir el uso de antibióticos después de ocho días. El ciclo de tratamiento de ocho días tiene la misma eficacia que otro de dos semanas y se acompaña con menor frecuencia de la aparición de cepas antibioticorresistentes.

La principal controversia en cuanto al tratamiento específico contra VAP reside en la necesidad del tratamiento constante combinado contra infección por *Pseudomonas*. Ningún estudio con asignación al azar comparativo ha demostrado beneficio de las combinaciones de un lactámico β y un aminoglucósido, ni el análisis de subgrupos en otras investigaciones ha detectado un beneficio en la sobrevida con un régimen de esa índole. Las cifras inaceptablemente altas de ineficacia clínica y muerte por VAP causada por *P. aeruginosa* a pesar de la combinación de fármacos (consúltese "Ineficacia terapéutica", más adelante), denota que se necesitan mejores regímenes, incluidos quizá los antibióticos en aerosol. La VAP causada por cepas de MRSA origina 40% de casos de ineficacia clínica, cuando se utiliza la dosis estándar de vancomicina. Una solución propuesta es administrar un tratamiento individualizado en altas dosis, pero el riesgo de toxicidad renal se incrementa con esta medida. Además, la MIC de la vancomicina ha aumentado y hay un alto porcentaje de fallas clínicas cuando la MIC está en la parte superior del intervalo de sensibilidad (o sea, 1.5 a 2 µg/mL). La linezolida al parecer es 15% más eficaz que la dosis corriente de vancomicina y debe ser el fármaco de elección en sujetos con insuficiencia renal y en aquellos con MIC alta aisladas de MRSA.

INEFICACIA TERAPÉUTICA

La ineficacia terapéutica es frecuente en casos de VAP, en particular en el caso de microorganismos de MDR. Además de la cifra de 40% de ineficacia en el caso de infección por MRSA tratada con vancomicina, VAP por *Pseudomonas* conlleva un índice de ineficacia de 50% sea cual sea el régimen. Las causas de esta situación inapropiada varían con los microorganismos y los antibióticos. El tratamiento inapropiado puede disminuir por el empleo de esquemas de tres fármacos (cuadro 153-9). Sin embargo, un problema importante es la aparición de resistencia a lactámicos β durante el tratamiento, en particular en infecciones por especies de *Pseudomonas* y *Enterobacter*. Es posible que reaparezca VAP causada por el mismo microorganismo, porque la biocapa sobre la sonda endotraqueal permite reintroducir el microorganismo. Sin embargo, estudios de VAP causada por *Pseudomonas* indican que, en promedio, la mitad de los casos recurrentes son causados por una nueva cepa. Es posible que la ineficacia terapéutica en VAP causada por MRSA provenga de las concentraciones locales inadecuadas de vancomicina.

La ineficacia terapéutica es muy difícil de diagnosticar. La neumonía causada por una infección sobreañadida nueva, la presencia de infección extrapulmonar y los efectos tóxicos de los fármacos son factores que deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de la ineficacia. Las CPIS seriadas al parecer identifican con bastante precisión la respuesta clínica, en tanto que con los cultivos cuantitativos repetidos se puede esclarecer la respuesta microbiológica. Es posible que, si de manera persistente aumenta la cifra de CPIS o está en fase de incremento para el tercer día de tratamiento, ello denote ineficacia terapéutica. El componente más sensible de CPIS es la mejoría de la oxigenación.

COMPLICACIONES

Salvo el fallecimiento, la principal complicación de VAP es la prolongación de la respiración mecánica y con ello aumenta también la permanencia en la ICU y en el hospital. En muchos estudios, fue frecuente que transcurriera una semana más de respiración mecánica por VAP. Los gastos adicionales de esta complicación justifican los intentos caros e intensivos para su prevención.

En casos raros, algunos tipos de neumonía necrosante (p. ej., la causada por *P. aeruginosa*) resultan en hemorragia pulmonar. Más a menudo, las infecciones necrosantes causan complicaciones duraderas como bronquiectasia y cicatrices del parénquima, que llevan a neumonías repetitivas; estas complicaciones no han sido identificadas en su frecuencia real. La neumonía origina un estado catabólico en una persona cuyo estado nutricional era deficiente y peligroso. La pérdida de masa muscular y la debilidad general por un episodio de VAP obligan a veces a una rehabilitación prolongada y en los ancianos culmina en la imposibilidad de recuperar sus funciones independientes y, como consecuencia, la necesidad de internamiento en una institución.

VIGILANCIA

En caso de surgir mejoría clínica, por lo general se advierte en término de 48 a 72 h de haber iniciado el tratamiento antimicrobiano. Los signos de la radiografía de tórax suelen empeorar inicialmente durante el tratamiento y por ello son menos útiles que los criterios clínicos como indicadores de respuesta clínica en la neumonía grave. Los pacientes graves con neumonía en muchas ocasiones se someten a seguimiento radiográfico diario, por lo menos hasta que se retiran de la ventilación mecánica.

Pronóstico La VAP se acompaña de mortalidad importante. Han aparecido tasas brutas de mortalidad de 50 a 70% en publicaciones, pero el problema real es la mortalidad atribuible. Muchos sujetos con VAP tienen también enfermedades primarias ocultas que culminan en muerte incluso si no existiera VAP. En un estudio de cohortes igualadas, la mortalidad atribuible rebasó la cifra de 25%, mientras que otros estudios más recientes han sugerido cifras mucho menores. Los individuos que terminaron por mostrar VAP tuvieron una posibilidad dos veces mayor (como mínimo) de fallecer que quienes no tuvieron esta complicación. Algunas de las variaciones en las cifras notificadas tienen relación neta con el tipo de paciente y la ICU estudiada. La VAP en individuos traumatizados no guardó relación con la mortalidad atribuible, tal vez porque muchos de los sujetos estaban sanos antes de sufrir la lesión. Sin embargo, el microorganismo causal también interviene de manera importante. En forma general, los microorganismos que son MDR propician una mortalidad atribuible bastante mayor que los microorganismos que no son resistentes a múlti-

ples fármacos. La neumonía causada por algunos microorganismos (como *S. maltophilia*) es tan sólo un marcador del paciente cuyo sistema inmunitario está tan deteriorado que es casi inevitable su muerte.

Profilaxia (cuadro 153-7) Ante la importancia de la sonda endotraqueal como factor de riesgo de que surja VAP, la intervención preventiva de mayor trascendencia es no realizar la intubación, o reducir al máximo la duración en que está colocada la sonda. El empleo satisfactorio de la respiración no penetrante por medio de una mascarilla nasal o de toda la cara impide muchos de los problemas que surgen con las sondas endotraqueales. Las estrategias que acortan la duración de la respiración tienen enorme eficacia para evitar neumonía vinculada con el uso de respiradores.

Por desgracia, a veces se necesita elegir entre varios riesgos. Los intentos de extubación temprana a veces culminan en una nueva intubación, lo cual conlleva peligro de VAP. La sedación profunda y continua agrava el riesgo, pero la extubación por el propio paciente también constituye un riesgo por la sedación muy superficial. La elección entre varios riesgos quizá sea ilustrada mejor por la antibioticoterapia. La profilaxia con ciclos breves de antibióticos puede disminuir el peligro de VAP en pacientes comatosos que necesitan intubación y los datos sugieren que estos fármacos disminuyen las tasas de VAP, en términos generales. Sin embargo, el principal beneficio al parecer es una disminución en la incidencia de VAP de comienzo temprano causada a menudo por microorganismos menos patógenos que no tienen resistencia a múltiples fármacos. Por lo contrario, ciclos duraderos de antibióticos siempre agravan el peligro de VAP causada por patógenos con MDR, más letales. La VAP causada por *Pseudomonas*, a pesar de su virulencia y la mortalidad que conlleva, es rara en individuos que no han recibido antibióticos en fecha reciente.

Las medidas para llevar al mínimo la microaspiración alrededor del manguito de la sonda endotraqueal también constituyen una estrategia para evitar VAP. La simple elevación de la cabecera del lecho (como mínimo 30° por arriba del plano horizontal, pero de preferencia 45°), disminuye las tasas de VAP. También es posible evitar este problema con el uso de ET modificados especialmente y que permitan la extracción de las secreciones acumuladas por arriba del manguito. Hay que analizar con enorme cautela la relación riesgo-beneficio de transportar al paciente fuera de la ICU para la realización de métodos o pruebas diagnósticas, porque en estas situaciones siempre aumentan las tasas de neumonía vinculada con el uso de respiradores mecánicos.

Ha disminuido el énfasis concedido a no utilizar fármacos que incrementen el pH estomacal y al uso de la descontaminación orofaríngea, por los resultados equívocos y antagónicos en investigaciones clínicas recientes. Tampoco se ha concedido tanta importancia a la participación que en la patogenia de VAP tiene la proliferación excesiva de componentes bacterianos de la flora intestinal en el estómago. MRSA y *P. aeruginosa* y algunas especies de *Acinetobacter* que no son microorganismos fermentadores, no constituyen normalmente parte de la flora intestinal, sino que viven por lo regular en las vías nasales y en la piel, respectivamente. Por esta razón, sólo en algunas poblaciones asume importancia el control de la proliferación excesiva de la flora intestinal, como los individuos sometidos a trasplante hepático y pacientes que han sido sometidos a cirugías intraabdominales mayores o que han padecido obstrucción intestinal.

En brotes de VAP por microorganismos específicos hay que investigar la posibilidad de que se hayan transgredido las normas de erradicación de infecciones (en particular la contaminación del equipo no desechable). Incluso los microorganismos que han sido frecuentes en alguna ICU particular pueden ser consecuencia de infecciones cruzadas. Medidas de orientación y recordatorios de la necesidad de las prácticas de erradicación constante de infecciones pueden llevar al mínimo este riesgo.

NEUMONÍA DE ORIGEN HOSPITALARIO

La neumonía de origen hospitalario (HAP) en personas no intubadas, atendidas dentro y fuera de ICU, tiene frecuencia similar a la de la VAP, aunque en comparación con esta última, no ha sido estudiada lo suficiente. Las diferencias principales residen en la mayor frecuencia con que surgen microorganismos que no poseen MDR y una mejor inmunidad primaria del hospedador en personas no intubadas. La menor frecuencia de microorganismos con MDR permite el uso de un solo fármaco en una proporción mayor de casos de HAP que en neumonía vinculada con el uso de respiradores.

Los únicos microorganismos que son más frecuentes en la población que no muestra VAP son los anaerobios. El peligro mayor de macroaspiración en sujetos no intubados y las menores tensiones de oxígeno en la porción inferior de vías respiratorias de estos pacientes agravan la posibilidad de que los anaerobios actúen. Si bien son más comunes en pacientes con HAP, en general los anaerobios sólo contribuyen a las neumonías polimicrobianas, excepto en personas con aspiración de volumen alto o cuando existe obstrucción o íleo intestinal. Al igual que en el manejo de la CAP, quizá no esté indicado el tratamiento específico contra anaerobios (a menos que se sospeche aspiración intensa), puesto que muchos de los antibióticos recomendados tienen actividad contra esos microorganismos.

El diagnóstico es todavía más difícil en el caso de HAP en el paciente no intubado en comparación con VAP. Es mucho más difícil obtener muestras de la porción inferior de vías respiratorias que sean adecuadas para cultivo en los sujetos no intubados. Muchas de las enfermedades primarias que predisponen a un paciente a mostrar HAP también conllevan la incapacidad del sujeto para toser de manera adecuada. Muy pocas veces los hemocultivos son positivos (<15% de los casos) y por ello la mayoría de los individuos con HAP no cuenta con datos de cultivos en los cuales se basen las modificaciones de la antibioticoterapia. Por tanto, existe menor posibilidad de que el tratamiento vaya de mayor a menor en individuos con factores de riesgo de presentar patógenos con MDR. A pesar de estas dificultades, las mejores defensas en individuos que no son atendidos en ICU resultan tasas de mortalidad menores que las documentadas en caso de VAP. Además, es menor la frecuencia del peligro de ineficacia de antibióticos en la neumonía de origen hospitalario.

154 Absceso pulmonar

Rebecca M. Baron, Miriam Baron Barshak

El *absceso pulmonar* es resultado de la necrosis y cavitación del pulmón después de una infección microbiana. Los abscesos pulmonares pueden ser únicos o múltiples, pero casi siempre existe una cavidad dominante >2 cm de diámetro.

ETIOLOGÍA

La baja prevalencia de los abscesos pulmonares los hace difíciles de valorar en grupos testigo con distribución al azar. Aunque la incidencia de estas lesiones ha disminuido desde que existen antibióticos, todavía son una causa significativa de morbilidad y mortalidad.

Por lo general, los abscesos pulmonares se caracterizan como primarios (cerca de 80% de los casos) o secundarios. Los abscesos pulmonares *primarios* casi siempre se producen por aspiración, a menudo se deben a bacterias anaerobias y se desarrollan en ausencia de alguna enfermedad pulmonar o sistémica subyacente. Los abscesos pulmonares *secundarios* se originan en presencia de algún trastorno subyacente, como una obstrucción (p. ej., un cuerpo extraño bronquial o un tumor) o un proceso sistémico (p. ej., infección por VIH u otro trastorno con compromiso inmunitario). Los abscesos pulmonares también pueden clasificarse como agudos (<4 a 6 semanas de duración) o crónicos (alrededor de 40% de los casos).

EPIDEMIOLOGÍA

La mayor parte de la información epidemiológica existente se refiere a abscesos pulmonares primarios. En general, afecta con mayor frecuencia a los varones de edad madura que a las mujeres de esa misma edad. El principal factor de riesgo para los abscesos pulmonares primarios es la aspiración. Los pacientes con mayor frecuencia de este trastorno son los que tienen un riesgo particular de aspiración, como aquellos con estado mental alterado, alcoholismo, sobredosis farmacológica, convulsiones, disfunción bulbar, episodios cerebrovasculares o cardiovasculares previos, o enfermedad neuromuscular. También tienen riesgo de aspiración los pacientes con trastornos de la motilidad esofágica o lesiones esofágicas (estrechamientos o tumores), con distensión gástrica o reflujo gastroesofágico, en particular los que pasan mucho tiempo recostados.

Una idea muy difundida es que la colonización de las hendiduras gingivales con bacterias anaerobias o estreptococos microaerófilos (sobre todo en pacientes con gingivitis y enfermedad periodontal), combinada con el riesgo de aspiración es relevante para el desarrollo de abscesos pulmonares. En realidad, muchos médicos consideran muy raros los abscesos pulmonares en ausencia de dientes que sean nido de colonización bacteriana.

La importancia de estos factores de riesgo en el desarrollo de los abscesos pulmonares se resalta con el descenso significativo en la incidencia de abscesos a finales del decenio de 1940, que coincidió con un cambio en la técnica quirúrgica bucal: a partir de esa época, estas operaciones ya no se realizaron con el paciente sentado sin cánula endotraqueal con manguito, y esto redujo la frecuencia de episodios de aspiración perioperatoria. Ade-

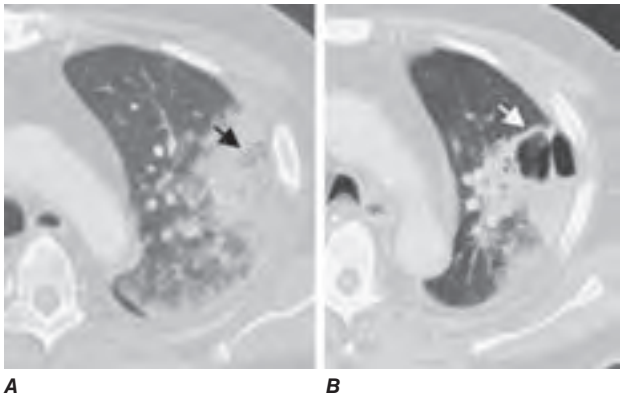
CUADRO 154-1 Ejemplos de patógenos microbianos que pueden causar abscesos pulmonares

Trastorno clínico	Patógenos
Absceso pulmonar primario (casi siempre con factores de riesgo para aspiración)	Anaerobios (p. ej., *Peptostreptococcus* spp., *Prevotella* spp., *Bacteroides* spp., *Streptococcus milleri*), estreptococos microaerófilos
Absceso pulmonar secundario (a menudo con compromiso inmunitario subyacente)	*Staphylococcus aureus*, bacilos gramnegativos (p. ej., *Pseudomonas aeruginosa*, enterobacterias), *Nocardia* spp., *Aspergillus* spp., Mucorales, *Cryptococcus* spp., *Legionella* spp., *Rhodococcus equi*, *Pneumocystis jiroveci*
Lesiones embólicas	*Staphylococcus aureus* (a menudo por endocarditis), *Fusobacterium necrophorum* (enfermedad de Lemierre, véase el texto para obtener detalles)
Infecciones endémicas (con o sin compromiso inmunitario subyacente)	*Mycobacterium tuberculosis* (así como *Mycobacterium avium* y *Mycobacterium kansasii*), *Coccidioides* spp., *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces* spp., parásitos (p. ej., *Entamoeba histolytica*, *Paragonimus westermani*, *Strongyloides stercoralis*)
Trastornos diversos	Patógeno bacteriano (a menudo *S. aureus*) después de gripe (influenza) y otra infección viral, *Actinomyces* spp.

más, la introducción de la penicilina en esa misma época disminuyó de manera significativa la incidencia y mortalidad de los abscesos pulmonares.

PATOGENIA

Abscesos pulmonares primarios Se cree que el desarrollo de éstos comienza cuando se aspiran las bacterias (sobre todo anaerobias, aunque también estreptococos microaerófilos) de las fisuras gingivales hacia el parénquima pulmonar en un hospedador susceptible (cuadro 154-1). Por tanto, los pacientes que desarrollan abscesos pulmonares primarios casi siempre portan una carga abrumadora de material aspirado o son incapaces de eliminar la carga bacteriana. Al principio se desarrolla neumonitis (exacerbada en parte por el daño del tejido causado por el ácido gástrico); luego, en un periodo de siete a 14 días, las bacterias anaerobias producen necrosis del parénquima y cavitación, cuya extensión depende de la interacción hospedador-patógeno (fig. 154-1). Se cree que las bacterias anaerobias producen necrosis tisular más extensa en las infecciones polimicrobianas en las que los factores de virulencia de las diversas bacterias pueden actuar de manera sinérgica para causar una mayor destrucción del tejido.



A *B*

FIGURA 154-1. Imagen por CT torácica representativa que muestra el desarrollo de abscesos pulmonares. Este paciente tenía compromiso inmunitario por linfoma subyacente y desarrolló neumonía grave por *Pseudomonas aeruginosa*, manifestada por infiltrado pulmonar izquierdo con regiones centrales de necrosis (*panel* ***A, flecha negra***). Dos semanas más tarde, se observaron zonas de cavitación con niveles hidroaéreos en esta región, consistentes con el desarrollo de abscesos pulmonares (*panel* ***B, flecha blanca***). *(Imágenes proporcionadas por la Dra. Ritu Gill, Division of Chest Radiology, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

Abscesos pulmonares secundarios La patogenia depende del factor predisponente. Por ejemplo, en casos de obstrucción bronquial por un tumor maligno o un cuerpo extraño, la lesión obstructiva impide la eliminación de secreciones bucofaríngeas, lo que conduce al desarrollo del absceso. Cuando hay trastornos sistémicos subyacentes (p. ej., inmunosupresión después de trasplante de médula ósea o de un órgano sólido), la alteración de los mecanismos de defensa del hospedador aumenta la susceptibilidad al desarrollo de abscesos pulmonares causados por una amplia variedad de patógenos, incluidos organismos oportunistas (cuadro 154-1).

Los abscesos pulmonares también se originan por embolias sépticas, ya sea en la endocarditis de la válvula tricuspídea (a menudo con *Staphylococcus aureus*) o en el síndrome de Lemierre, en el que una infección comienza en la faringe (casi siempre por *Fusobacterium necrophorum*) y luego se disemina al cuello y la vaina carotídea (que contiene la vena yugular) para causar tromboflebitis séptica.

PATOLOGÍA Y MICROBIOLOGÍA

Abscesos pulmonares primarios La localización más frecuente son los segmentos inferiores (parte posterior de los lóbulos superiores y parte superior de los lóbulos inferiores), debido a la predisposición de los materiales aspirados a depositarse en esas áreas. Por lo general, son más frecuentes en el pulmón derecho, ya que el bronquio principal derecho está menos angulado. La localización de los abscesos secundarios varía según la causa subyacente.

La microbiología de los abscesos pulmonares primarios a menudo es polimicrobiana, incluye sobre todo organismos anaerobios y estreptococos microaerófilos (cuadro 154-1). La recuperación y cultivo de anaerobios puede complicarse por la contaminación de las muestras con microbios de la cavidad bucal, la necesidad de transporte expedito de la muestra al laboratorio, la necesidad de siembra pronta con técnicas de cultivo especial, el tiempo prolongado que se necesita para el crecimiento del cultivo y la necesidad de obtener las muestras antes de administrar antibióticos. Cuando se pone atención a estos factores, las tasas publicadas de recuperación de aislados específicos son de hasta 78 por ciento.

Como no está claro si el conocer la identidad del aislado anaerobio causal modifica la respuesta terapéutica de un absceso pulmonar primario, la práctica se ha alejado del uso de técnicas especializadas para obtener el material de cultivo, como la aspiración transtraqueal y el lavado broncoalveolar con muestras con cepillo protegido que permiten recuperar material para cultivo mientras se evita la contaminación en la cavidad bucal. Cuando no se aísla un patógeno del absceso pulmonar primario (que ocurre hasta en 40% de las ocasiones), la lesión se denomina *absceso pulmonar inespecífico* y a menudo se presume la presencia de anaerobios. El término *absceso pulmonar pútrido* se aplica cuando hay aliento, esputo o empiema fétidos y es diagnóstico de un absceso pulmonar por anaerobios.

Abscesos pulmonares secundarios Su microbiología puede abarcar un espectro bacteriano muy amplio, con infección frecuente por *Pseudomonas aeruginosa* y otros bacilos gramnegativos. Además, es posible identificar una gran variedad de patógenos en pacientes de ciertas áreas endémicas y en situaciones clínicas específicas (p. ej., una incidencia sustancial de infecciones micóticas entre los pacientes inmunodeprimidos después de trasplante de médula ósea u órgano sólido). Como los hospedadores inmunodeprimidos y los pacientes sin un cuadro clínico típico de absceso pulmonar primario pueden infectarse con organismos inusuales muy diversos (cuadro 154-1), es muy importante obtener material de cultivo para dirigir el tratamiento.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas iniciales pueden ser similares a las de la neumonía, con fiebre, tos, producción de esputo y dolor torácico. A menudo, el cuadro de los abscesos pulmonares por anaerobios es más crónico e indolente, con transpiración nocturna, fatiga y anemia. Un porcentaje de pacientes con abscesos pulmonares pútridos refieren flema de color anormal y esputo de sabor u olor fétido. Los enfermos con abscesos pulmonares por microorganismos no anaerobios, como *S. aureus*, pueden tener una evolución mucho más aguda, con fiebre alta y progresión rápida.

Los signos de la exploración física incluyen fiebre, deficiencias dentales y enfermedad gingival o ambos trastornos, así como ruidos respiratorios cavernosos y resonantes a la auscultación pulmonar. Los datos adicionales incluyen dedos hipocráticos y ausencia de reflejo nauseoso.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de los abscesos pulmonares incluye otros procesos no infecciosos que causan lesiones pulmonares cavitarias, como infarto pulmonar, tumores malignos, secuestro, vasculitis (p. ej., granulomatosis con poliangitis), quistes o ampollas pulmonares que contienen líquido, y embolia séptica (p. ej., por endocarditis de la válvula tricuspídea).

DIAGNÓSTICO

La presencia de un absceso pulmonar se confirma con una imagen torácica. Aunque la radiografía torácica casi siempre detecta una cavidad de pared gruesa con un nivel hidroaéreo, la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) proporciona una mejor definición y evidencia más precoz de la cavitación. La CT también aporta más información sobre la posible causa subyacente del absceso, como un tumor maligno, y ayuda a distinguir un absceso pulmonar periférico de una infección pleural. Esta distinción tiene implicaciones importantes para el tratamiento, ya que la infección del espacio pleural, como el empiema, a veces amerita drenaje urgente.

Como se describió antes (véase "Patología y microbiología"), se realizaban procedimientos diagnósticos más invasivos (como la aspiración transtraqueal) para los abscesos pulmonares primarios, mientras que ahora es más frecuente el tratamiento empírico que incluye fármacos con efecto en organismos anaerobios. Aunque es posible obtener esputo de manera no invasiva para tinción de Gram y cultivo, con lo que se identifica un patógeno, es probable que la infección sea polimicrobiana y los resultados del cultivo no reflejen la presencia de organismos anaerobios. Muchos médicos consideran el esputo fétido como diagnóstico de una infección por anaerobios.

Cuando hay un absceso pulmonar secundario o el tratamiento empírico falla, se recomiendan los cultivos de esputo y sangre, además de estudios serológicos para identificar organismos oportunistas (p. ej., virus y hongos causantes de infecciones en hospedadores inmunodeprimidos). Pueden realizarse procedimientos diagnósticos adicionales, como broncoscopia con lavado broncoalveolar u obtención de muestra con cepillo protegido y aspiración percutánea con aguja guiada por CT. Los riesgos que implican estos procedimientos invasivos incluyen derrame del contenido del absceso en el otro pulmón (con la broncoscopia), y neumotórax y fístula broncopleural (con aspiración con aguja guiada por CT). Sin embargo, los procedimientos diagnósticos iniciales en los abscesos secundarios son muy importantes, sobre todo en individuos inmunodeprimidos, ya que por lo general se trata de pacientes muy frágiles y con riesgo de infección por una amplia variedad de patógenos; por tanto, es menos probable que respondan al tratamiento empírico como otros pacientes.

TRATAMIENTO ABSCESO PULMONAR

La disponibilidad de los antibióticos en los decenios de 1940 y 1950 estableció el tratamiento con esta clase de fármacos como la principal alternativa para el absceso pulmonar. Antes se recurría con mucha mayor frecuencia a la cirugía. Durante muchas décadas, la penicilina fue el antibiótico de elección para los abscesos pulmonares primarios en vista de su acción sobre los anaerobios. Sin embargo, como los organismos anaerobios bucales pueden producir lactamasas beta, la clindamicina ha sido superior a la penicilina en los estudios clínicos. Los tratamientos recomendados para los abscesos pulmonares primarios son 1) clindamicina (600 mg IV c/8 h; después, cuando desaparece la fiebre y hay mejoría clínica, 300 mg VO c/6 h) o 2) una combinación IV de un lactámico beta con lactamasa beta, seguida por amoxicilina con clavulanato VO cuando la condición del paciente se estabilice. Este tratamiento debe continuarse hasta que las imágenes demuestren que el absceso pulmonar desapareció o se convirtió en una pequeña cicatriz. La duración del tratamiento varía desde tres o cuatro semanas hasta 14 semanas. Un pequeño estudio sugirió que la moxifloxacina (400 mg/día VO) es tan efectiva y bien tolerada como la ampicilina con sulbactam. Un dato notable es que el metronidazol no es efectivo como fármaco solo: tiene efecto en los anaerobios, pero no en los estreptococos microaerófilos que a menudo forman parte de la microbiota mixta de los abscesos pulmonares primarios.

En los abscesos pulmonares secundarios, la cobertura antibiótica debe enfocarse en el patógeno aislado y a menudo se requiere un curso terapéutico prolongado (hasta documentar la resolución del absceso). Las pautas terapéuticas y la duración varían mucho, según el estado inmunitario del hospedador y el patógeno identificado. A veces se necesitan también otras intervenciones, como el alivio de la obstrucción causada por alguna lesión o el tratamiento de la enfermedad subyacente que predispuso al paciente al absceso. Asimismo, si la condición de los pacientes en los que se presume un absceso pulmonar primario no mejora, están indicados los estudios adicionales para descartar un trastorno subyacente predisponente al absceso pulmonar secundario.

Aunque pueden requerirse hasta siete días para observar la mejoría en pacientes con tratamiento apropiado, hasta 10 a 20% de los enfermos no responde, continúan con fiebre y crecimiento de la cavidad del absceso en las imágenes. Es menos probable que un absceso >6 a 8 cm de diámetro responda al tratamiento antibiótico sin intervenciones adicionales. Las alternativas para los pacientes que no responden a los antibióticos y en los que los estudios diagnósticos adicionales no muestran otro patógeno tratable, incluyen resección quirúrgica y drenaje percutáneo del absceso, sobre todo en los sujetos que son malos prospectos para la cirugía. Las posibles complicaciones del drenaje percutáneo incluyen contaminación bacteriana del espacio pleural, neumotórax y hemotórax.

COMPLICACIONES

El tamaño grande de la cavidad al momento del diagnóstico puede relacionarse con el desarrollo de cambios quísticos persistentes (neumatoceles) o bronquiectasia. Otras complicaciones posibles incluyen recurrencia del absceso a pesar del tratamiento adecuado, extensión al espacio pleural con desarrollo de empiema, hemoptisis que ponga en peligro la vida y aspiración masiva del contenido del absceso.

PRONÓSTICO Y PREVENCIÓN

Las tasas de mortalidad publicadas para los abscesos primarios son de sólo 2%, pero para los abscesos secundarios casi siempre son más altas, de hasta 75% en algunas series de casos. Otros factores de pronóstico adverso incluyen edad >60 años, presencia de bacterias aerobias, septicemia en la presentación del paciente, síntomas con más de ocho semanas de evolución y absceso >6 cm.

La atenuación de los factores de riesgo subyacentes puede ser la mejor estrategia para evitar los abscesos pulmonares, con atención en la protección de las vías respiratorias, higiene bucal y minimización de la sedación con elevación de la cabecera de la cama en pacientes con riesgo de aspiración. Puede optarse por la profilaxia contra ciertos patógenos en los pacientes con riesgo (p. ej., receptores de trasplante de médula ósea u órgano sólido, o enfermos con compromiso inmunitario significativo por infección de VIH).

ESTUDIO DEL PACIENTE
Absceso pulmonar

Para pacientes con un absceso pulmonar, con baja probabilidad de neoplasia maligna (p. ej., fumadores <45 años de edad) y con factores de riesgo por aspiración, es razonable iniciar el tratamiento empírico y luego continuar la valoración si no se observa respuesta terapéutica. Sin embargo, algunos médicos optan por cultivos desde el inicio, incluso en los abscesos pulmonares primarios. En pacientes con factores de riesgo para tumores malignos u otros trastornos subyacentes (sobre todo compromiso inmunitario) o con un cuadro clínico atípico, deben considerarse procedimientos diagnósticos inmediatos, como broncoscopia con biopsia o aspiración con aguja guiada por CT. La broncoscopia debe realizarse pronto en pacientes con antecedentes, síntomas o datos de imágenes consistentes con obstrucción bronquial. En enfermos de regiones endémicas para tuberculosis o con otros factores de riesgo para esta enfermedad (p. ej., infección por VIH), deben analizarse muestras de esputo inducido desde el principio del estudio para descartar tuberculosis.

155 Endocarditis infecciosa

Adolf W. Karchmer

La lesión prototípica de la endocarditis infecciosa, la *vegetación* (fig. 155-1), es una masa de plaquetas, fibrina, microcolonias de microorganismos y escasas células inflamatorias. La infección casi siempre afecta las válvulas cardiacas, aunque también puede afectar el lado de baja presión de la comunicación interventricular; el endocardio mural dañado por los chorros anormales de sangre o cuerpos extraños, o dispositivos intracardiacos. El proceso análogo que afecta las derivaciones arteriovenosas y arterioarteriales (conducto arterioso persistente) o una coartación aórtica se denomina *endoarteritis infecciosa*.

La endocarditis puede clasificarse según la evolución temporal de la enfermedad, el sitio de infección, la causa de infección o el factor de riesgo predisponente (p. ej., consumo de drogas intravenosas). Aunque cada criterio de clasificación aporta información terapéutica y pronóstica, ninguno es suficiente por sí mismo. La *endocarditis aguda* es una enfermedad febril héctica que daña con rapidez las estructuras cardiacas, siembra sitios extracardiacos y, sin tratamiento, evoluciona a la muerte en varias semanas. La *endocarditis subaguda* tiene una evolución indolente; sólo causa daño cardiaco estructural lento, si acaso, rara vez se disemina a otra región y evoluciona de manera gradual, a menos que se complique por un fenómeno embólico mayor o la rotura de un aneurisma micótico.

En países desarrollados, la incidencia de endocarditis varía de cuatro a siete casos por cada 100 000 habitantes cada año y ha permanecido bastante estable durante los decenios recientes. Aunque las enfermedades cardiacas congénitas son una predisposición constante, los trastornos predisponentes en países desarrollados cambiaron de la cardiopatía reumática crónica (todavía un factor predisponente frecuente en países en vías de desarrollo) al consumo de drogas intravenosas (IV) ilegales, valvulopatía degenerativa y dispositivos intracardiacos. La incidencia de endocarditis es mucho más alta en los ancianos. En países desarrollados, 25 a 35% de los casos de endocarditis de válvulas nativas (NVE, *native valve endocarditis*) se relaciona con atención a la salud, y 16 a 30% de todos los casos de endocarditis implica válvulas bioprostéticas. El riesgo de infección de la prótesis es mayor durante los seis a 12 meses siguientes al remplazo valvular; después disminuye de manera gradual a una tasa baja estable y es similar para los dispositivos mecánicos y los bioprostéticos. La incidencia de endocarditis por dispositivos cardiovasculares electrónicos implantables (CIED, *cardiovascular implantable electronic devices*), en particular marcapasos permanentes y cardioversores-desfibriladores implantables, varía de 0.5 a 1.14 casos por 1 000 receptores de dispositivos y es más alta entre los pacientes con un cardioversor-desfibrilador implantable que entre los que portan marcapasos permanentes.

ETIOLOGÍA

Aunque muchas especies de bacterias y hongos causan episodios esporádicos de endocarditis, unas cuantas especies bacterianas producen la mayoría de los casos (cuadro 155-1). La cavidad bucal, la piel y las vías respiratorias altas son los principales portales respectivos para los estreptococos viridans, estafilococos y organismos HACEK (especies *Haemophilus, Aggregatibacter aphrophilus, A. actinomycetemcomitans, Cardiobacterium* spp. *Eikenella* spp. y *Kingella* spp.). *Streptococcus gallolyticus* subespecie *gallolyticus* (antes *S. bovis* biotipo 1) se origina en el tubo digestivo, donde se relaciona con pólipos y tumores colónicos, y los enterococos entran al torrente sanguíneo desde el aparato genitourinario. La NVE posterior a atención a la salud, en particular causada por *Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa-negativos (CoNS, *coagulase-negative staphylococci*), y enterococos pueden tener un inicio hospitalario (55%) o extrahospitalario (45%); estos últimos casos se desarrollan en pacientes que tuvieron contacto extenso con el sistema de salud en los 90 días previos. La endocarditis complica 6 a 25% de los episodios de bacteriemia por *S. aureus* relacionada con un catéter; se detectan tasas más elevadas en pacientes de alto riesgo valorados mediante ecocardiografía transesofágica (TEE, *transesophageal echocardiography*) (véase "Ecocardiografía", más adelante).

La endocarditis relacionada con prótesis valvulares (PVE, *prosthetic valve endocarditis*) que se desarrolla en los dos meses siguientes a la cirugía valvular casi siempre es de origen hospitalario, resultado de la contaminación transoperatoria de la prótesis o de alguna complicación bacteriémica posoperatoria. Este origen intrahospitalario se refleja en las principales causas microbianas: *S. aureus*, CoNS, bacilos gramnegativos facultativos, difteroides y hongos. Las vías de entrada y organismos que causan la infección que se desarrolla >12 meses después de la cirugía son similares a los de la NVE extrahospitalaria. La PVE causada por CoNS que se presenta dos a 12 meses después de la cirugía a menudo representa una infección hospitalaria de inicio tardío. Cualquiera que sea el tiempo de inicio después de la cirugía, al menos 68 a 85% de las cepas de CoNS que causan PVE es resistente a la meticilina.

La endocarditis relacionada con un marcapasos permanente o un cardioversor-desfibrilador implantable afecta al dispositivo o al endotelio en los puntos de contacto con el aparato. En ocasiones existe infección concurrente de la válvula aórtica o mitral. Un tercio de los casos de CIED se manifiesta en los tres meses siguientes a la implantación o manipulación del dispositivo, un tercio se manifiesta luego de cuatro a 12 meses y el tercio restante se presenta después de un año. *S. aureus* y CoNS, a menudo resistentes ambos a la meticilina, causan la mayoría de los casos.

La endocarditis relacionada con el consumo de drogas intravenosas, sobre todo la que afecta la válvula tricuspídea, a menudo se debe a *S. aureus*, que muchas veces es resistente a la meticilina. La etiología de las infecciones de las válvulas izquierdas en drogadictos es más variada. Además de las causas usuales, estos casos pueden deberse a *Pseudomonas aeruginosa* y especies de *Candida*, y algunos casos esporádicos se deben a organismos inusuales, como especies de *Bacillus, Lactobacillus* y *Corynebacterium*. La endocarditis polimicrobiana ocurre entre los consumidores de drogas intravenosas. La infección por VIH en los drogadictos no influye mucho en las causas de la endocarditis.

Entre 5 y 15% de los pacientes con endocarditis tiene hemocultivos negativos; en un tercio a la mitad de los casos, los cultivos son negativos por la exposición previa a antibióticos. El resto de estos pacientes está infectado por organismos delicados, como bacterias con variaciones nutricionales (ahora denominadas especies *Granulicatella* y *Abiotrophia*), organismos HACEK, *Coxiella burnetii* y especies de *Bartonella*. En algunas regiones geográficas características se aíslan organismos de cultivo difícil (p. ej., *C. burnetii* y *Bartonella* spp. en Europa; especies de *Brucella* en Medio Oriente). *Tropheryma whipplei* causa una forma de endocarditis indolente, afebril y con cultivos negativos.

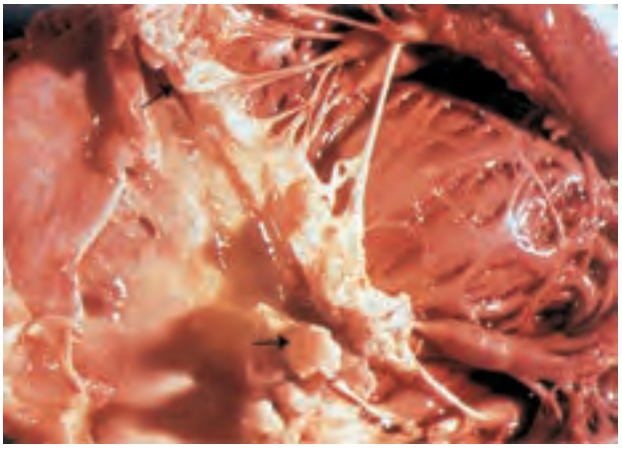


FIGURA 155-1. Vegetaciones (*flechas*) debidas a endocarditis por estreptococos viridans que afecta la válvula mitral.

PATOGENIA

El endotelio intacto es resistente a la infección por la mayoría de las bacterias y a la formación de trombos. La lesión endotelial (p. ej., en el sitio de impacto de los chorros de sangre a alta velocidad o el lado de baja presión de una lesión estructural cardiaca) permite la infección directa por organismos virulentos o el desarrollo de un trombo de plaquetas y fibrina, un trastorno llamado *endocarditis trombótica no bacteriana* (NBTE, *nonbacterial thrombotic endocarditis*). Este trombo sirve como sitio de adhesión bacteriana durante la bacteriemia transitoria. Los trastornos cardiacos que con mayor frecuencia causan NBTE son la insuficiencia mitral, estenosis aórtica, insuficiencia aórtica, defectos en la comunicación interventricular y cardiopatías congénitas complejas. La NBTE también se produce como resultado de un estado hipercoagulable; esto da origen a la *endocarditis caquéctica* (vegetaciones no infectadas que se observan en pacientes con neoplasias malignas y enfermedades crónicas) y a las vegetaciones blandas que complican el lupus eritematoso sistémico y el síndrome por anticuerpos antifosfolípidos.

CUADRO 155-1 Organismos que causan las principales formas clínicas de endocarditis

	Porcentaje de casos							
	Endocarditis de válvula nativa		Endocarditis de válvula prostética al momento indicado de inicio (meses) después de la cirugía valvular			Endocarditis en consumidores de drogas intravenosas		
Organismo	Extra-hospitalaria (*n* = 1 718)	Vinculada con atención médica (*n* = 1 110)	<2 (*n* = 144)	2-12 (*n* = 31)	>12 (*n* = 194)	Derecha (*n* = 346)	Izquierda (*n* = 204)	Total (*n* = 675)[a]
Estreptococos[b]	40	13	1	9	31	5	15	12
Neumococos	2	—	—	—	—	—	—	—
Enterococos[c]	9	16	8	12	11	2	24	9
Staphylococcus aureus	28	52[d]	22	12	18	77	23	57
Estafilococos coagulasa-positivos	5	11	33	32	11	—	—	—
Cocobacilos gramnegativos difíciles de cultivar (grupo HACEK)[e]	3	—	—	—	6	—	—	—
Bacilos gramnegativos	1	1	13	3	6	5	13	7
Candida spp.	<1	1	8	12	1	—	12	4
Polimicrobiana/diversos	3	3	3	6	5	8	10	7
Difteroides	—	<1	6	—	3	—	—	0.1
Cultivo negativo	9	3	5	6	8	3	3	3

[a] El número total de casos es mayor a la suma de casos derechos e izquierdos porque en algunos casos no se especificó la localización de la infección. [b] Incluye estreptococos viridans; *Streptococcus gallolyticus*; otros estreptococos agrupables no A, y *Abiotrophia* y *Granulicatella* spp. (estreptococos variantes nutricionales que requieren piridoxina). [c] Sobre todo *E. faecalis* o aislados sin especies; en ocasiones *E. faecium* u otras especies menos probables. [d] La resistencia a la meticilina es frecuente entre estas cepas de *S. aureus*. [e] Incluye *Haemophilus* spp., *Aggregatibacter aphrophilus, Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella* spp. y *Kingella* spp.

Nota: Los datos se recopilaron de múltiples estudios.

Los organismos que causan endocarditis entran al torrente sanguíneo desde las superficies mucosas, piel o sitios con infección local. Salvo por las bacterias más virulentas (p. ej., *S. aureus*) que pueden adherirse de manera directa al endotelio intacto o al tejido subendotelial expuesto, los microorganismos de la sangre se adhieren a sitios de NBTE. Los organismos que a menudo causan endocarditis tienen moléculas de adhesina superficiales que en conjunto se denominan componentes microbianos superficiales reconocedores de moléculas de adhesión de la matriz (MSCRAMM, *microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules*), que median la adhesión con sitios de NBTE o endotelio lesionado. La adhesión se facilita por las proteínas de unión con fibronectina presentes en muchas bacterias grampositivas; por el factor de aglomeración (una proteína superficial para unión con fibrinógeno y fibrina) de *S. aureus*; por proteínas superficiales de unión con fibrinógeno (Fss2), proteína superficial de unión con colágena (Ace) y pelos Ebp (estos últimos median la adhesión plaquetaria) de *Enterococcus faecalis*; así como por los glucanos o FimA (miembro de la familia de las adhesinas de la mucosa bucal) de los estreptococos. *S. aureus* necesita proteínas de unión con fibronectina para invadir el endotelio intacto; por tanto, estas proteínas superficiales facilitan la infección de válvulas normales. Si resisten la actividad bactericida del suero y los péptidos microbicidas liberados por las plaquetas locales, los organismos adheridos proliferan y forman microcolonias densas. Los microorganismos también producen depósitos plaquetarios y un estado procoagulante localizado al inducir la formación de factor tisular en el endotelio, o en el caso de *S. aureus*, también a partir de los monocitos. El depósito de fibrina se combina con la agregación plaquetaria y la proliferación de microorganismos para generar una vegetación infectada. Los organismos en la profundidad de la vegetación no tienen actividad metabólica (no crecen) y son relativamente resistentes a la destrucción con antibióticos. Los organismos que proliferan en la superficie se desprenden al torrente sanguíneo de manera constante.

Las manifestaciones clínicas de la endocarditis, aparte de síntomas constitucionales, que quizá se deban a la producción de citocinas, se deben al daño de las estructuras intracardiacas; embolización de fragmentos de vegetación que causan infección o infarto en tejidos remotos; infección hematógena de otros sitios durante la bacteriemia, y lesión tisular por el depósito de complejos inmunitarios circulantes o por las respuestas inmunitarias a los antígenos bacterianos depositados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome de endocarditis clínica es muy variable y abarca un continuo entre las formas aguda y subaguda. La NVE, PVE y endocarditis por consumo de drogas intravenosas comparten manifestaciones clínicas y de laboratorio (cuadro 155-2). El microorganismo causal es el principal determinante de la evolución temporal de la endocarditis. Los estreptococos hemolíticos β, *S. aureus* y neumococos casi siempre producen un cuadro de evolución aguda, aunque *S. aureus* a veces causa enfermedad subaguda. La endocarditis por *Staphylococcus lugdunensis* (una especie coagulasa-negativa) o por enterococos puede ser aguda. La endocarditis subaguda casi siempre se debe a estreptococos viridans, enterococos, CoNS y el grupo HACEK. La endocarditis producida por especies de *Bartonella*, *T. whipplei* o *C. burnetii* es muy indolente.

CUADRO 155-2 Características clínicas y de laboratorio de la endocarditis infecciosa

Característica	Frecuencia, %
Fiebre	80-90
Escalofrío y transpiración	40-75
Anorexia, pérdida de peso, malestar	25-50
Mialgias, artralgias	15-30
Dolor de espalda	7-15
Soplo cardiaco	80-85
Soplo de insuficiencia nuevo/agravado	20-50
Embolia arterial	20-50
Esplenomegalia	15-50
Dedos hipocráticos	10-20
Manifestaciones neurológicas	20-40
Manifestaciones periféricas (nódulos de Osler, hemorragias subungueales, lesiones de Janeway, manchas de Roth)	2-15
Petequias	10-40
Manifestaciones de laboratorio	
Anemia	70-90
Leucocitosis	20-30
Hematuria microscópica	30-50
Aumento de velocidad de eritrosedimentación	60-90
Aumento de proteína C reactiva	>90
Factor reumatoide	50
Complejos inmunitarios circulantes	65-100
Descenso del complemento sérico	5-40

En pacientes con evolución subaguda, la fiebre suele ser leve y rara vez rebasa los 39.4°C; en contraste, a menudo la temperatura llega a 39.4 a 40°C en la endocarditis aguda. Es probable que la fiebre esté amortiguada en los ancianos, pacientes muy débiles o con insuficiencia renal.

Manifestaciones cardiacas Los soplos cardiacos casi siempre indican algún defecto cardiaco predisponente más que endocarditis, pero el daño valvular y la rotura de las cuerdas pueden causar soplos por insuficiencia valvular. Es posible que en la endocarditis aguda que afecta una válvula normal, al principio no haya soplos, pero al final se detectan en 85% de los casos. Entre 30 y 40% de los pacientes desarrolla insuficiencia cardiaca congestiva (CHF, *congestive heart failure*) como consecuencia de la disfunción valvular. En ocasiones, la CHF se debe a miocarditis relacionada con endocarditis o a una fístula intracardiaca. La insuficiencia cardiaca por disfunción valvular aórtica evoluciona con más rapidez que la disfunción de la válvula mitral. La extensión de la infección desde las válvulas hacia el tejido anular o miocárdico adyacente causa abscesos perivalvulares, que a su vez pueden generar fístulas intracardiacas con soplos nuevos. En ocasiones, los abscesos perforan el anillo valvular aórtico a través del epicardio y causan pericarditis, o avanzan por la parte superior de la comunicación interventricular, donde pueden afectar el sistema de conducción y causan grados variables de bloqueo cardiaco. Los abscesos perivalvulares mitrales, casi siempre más distantes del sistema de conducción, sólo rara vez causan trastornos de la conducción; si esto ocurre, la mayor probabilidad de compromiso a las vías de conducción es cerca del nódulo auriculoventricular o en la parte proximal del haz de His. Existen embolias a una arteria coronaria en 2% de los pacientes y causan infarto del miocardio.

Manifestaciones no cardiacas Las manifestaciones periféricas no supurativas típicas de la endocarditis subaguda (p. ej., lesiones de Janeway; **fig. 155-2*A*)** se relacionan con la infección prolongada; con el diagnóstico y tratamiento oportunos, estos casos se han vuelto infrecuentes. En contraste, la embolia séptica que simula alguna de estas lesiones (hemorragia subungueal, nódulos de Osler) es frecuente en pacientes con endocarditis aguda por *S. aureus* **(fig. 155-2*B*)**. Por lo general, el dolor musculoesquelético remite pronto con el tratamiento, pero debe distinguirse de las infecciones metastásicas focales (p. ej., espondilodiscitis), que complican hasta 10 a 15% de los casos. La infección focal por diseminación hematógena es más frecuente en la piel, bazo, riñones, esqueleto y meninges. Las embolias arteriales, la mitad de las cuales preceden al diagnóstico, se manifiestan hasta en 50% de los pacientes. La endocarditis por *S. aureus*, las vegetaciones >10 mm de diámetro (medidas por ecocardiografía) y la infección de la válvula mitral, en particular de la válvula anterior, tienen una relación independiente con un mayor riesgo de embolización. Los síntomas, dolor o disfunción causada por isquemia se relacionan con el órgano o el área que sufre la oclusión arterial embólica (p. ej., riñón, bazo, intestino, extremidad). Las embolias vasculares cerebrales, manifestadas como apoplejía y a veces como encefalopatía, complican 15 a 35% de los casos de endocarditis. De nuevo en estos casos, la mitad de dichos episodios anteceden al diagnóstico de endocarditis. La frecuencia de apoplejía es de 8 por 1 000 días-paciente durante la semana previa al diagnóstico; la cifra cae a 4.8 y 1.7 por 1 000 días-paciente durante la primera y segunda semanas de tratamiento antibiótico efectivo, respectivamente. Este descenso rebasa al que puede atribuirse al cambio en el tamaño de la vegetación. Sólo 3% de las apoplejías ocurre después de una semana de tratamiento efectivo. La embolia tardía que ocurre durante o después del tratamiento no constituye evidencia por sí misma de tratamiento antibiótico fallido.

Otras complicaciones neurológicas incluyen meningitis aséptica o purulenta, hemorragia intracraneal por infartos hemorrágicos o rotura de aneurismas micóticos y convulsiones. (Los *aneurismas micóticos* son dilataciones focales de las arterias que se forman en puntos de la pared arterial debilitados por infección de los vasos vasculares o en sitios donde se alojaron émbolos sépticos.) Los microabscesos cerebrales y meníngeos son fre-

A

B

FIGURA 155-2. *A.* Lesiones de Janeway en un dedo del pie (***izquierda***) y superficie plantar (***derecha***) en endocarditis mucosa subaguda por *Neisseria*. *(Imagen por cortesía de Rachel Baden, MD.)* ***B.*** Embolia séptica con hemorragia e infarto por endocarditis aguda por *Staphylococcus aureus*.

cuentes en la endocarditis por *S. aureus*; los abscesos intracerebrales susceptibles de drenaje quirúrgico son infrecuentes.

El depósito de complejos inmunitarios en la membrana basal glomerular causa glomerulonefritis difusa hipocomplementémica y disfunción renal, que casi siempre mejora con tratamiento antibiótico efectivo. Los infartos renales embólicos causan dolor en el flanco y hematuria, pero rara vez producen disfunción renal.

Manifestaciones de trastornos predisponentes específicos Casi 50% de los casos de endocarditis relacionada con el consumo de drogas intravenosas se limita a la válvula tricúspide y se manifiesta con fiebre, pero con soplo débil o ausente y sin signos ni síntomas periféricos. La embolia pulmonar séptica, frecuente en la endocarditis tricuspídea, causa tos, dolor torácico pleurítico, infiltrados pulmonares nodulares y a veces, pioneumotórax. La infección de las válvulas aórticas o mitral causa las manifestaciones clínicas típicas de endocarditis, incluidos los signos periféricos.

Si no se relaciona con un dispositivo intracardiaco permanente ni se oculta por los síntomas de la enfermedad concomitante, la endocarditis secundaria a atención médica causa manifestaciones típicas. La endocarditis CIED puede acompañarse de una infección evidente o un sitio infectado oculto, que causa fiebre, soplo mínimo y síntomas pulmonares por embolia séptica. La PVE de inicio tardío genera los datos clínicos típicos. En casos que se producen en los 60 días siguientes a una cirugía valvular (inicio precoz), es posible que los síntomas típicos queden ocultos por la morbilidad concomitante de la cirugía reciente. En los cuadros de inicio precoz y tardío es frecuente la infección paravalvular, que a menudo causa dehiscencia parcial de la válvula, soplos por insuficiencia, CHF o alteración del sistema de conducción.

DIAGNÓSTICO

Para evitar el retraso o la omisión del diagnóstico, debe realizarse una valoración clínica, microbiológica y ecocardiográfica cuidadosa de los pacientes febriles con factores predisponentes a la endocarditis; manifestaciones cardiacas o no cardiacas de endocarditis, o signos microbiológicos consistentes con endocarditis (p. ej., apoplejía o infarto esplénico, múltiples hemocultivos positivos para algún organismo vinculado con endocarditis).

Criterios de Duke El diagnóstico de la endocarditis infecciosa sólo se establece con certeza en la exploración histológica y microbiológica de las vegetaciones. No obstante, un esquema diagnóstico muy sensible y específico, conocido como *criterios de Duke modificados*, se basa en datos clínicos, de laboratorio y ecocardiográficos frecuentes en los pacientes con endocarditis **(cuadro 155-3)**. Aunque se desarrollaron como una herramienta de investigación, más que para el tratamiento del paciente, los criterios pueden ser una herramienta diagnóstica útil. Para obtener el máximo provecho de estos criterios durante la valoración de los pacientes, deben recopilarse los datos apropiados. Además, es preciso aplicar el juicio clínico para usar estos criterios de manera efectiva. La documentación de dos criterios mayores, de uno mayor y tres menores o de cinco criterios menores permite hacer un diagnóstico clínico definitivo de endocarditis. El diagnóstico se rechaza si se establece un diagnóstico alternativo; si los síntomas se resuelven y no recurren con cuatro días o menos de tratamiento antibiótico, o si la cirugía o necropsia después de cuatro días o menos de tratamiento antibiótico no aportan evidencia histológica de endocarditis. Las enfermedades no clasificadas como endocarditis definitiva o rechazada como tal, se consideran casos de posible endocarditis infecciosa cuando se cumplen un criterio mayor y uno menor o tres criterios menores. El requerimiento de algunas manifestaciones clínicas de endocarditis para clasificar el trastorno como posible endocarditis infecciosa aumenta la especificidad del esquema sin reducir mucho su sensibilidad. A menos que haya circunstancias atenuantes, los pacientes con endocarditis definitiva o posible reciben el tratamiento pertinente.

Los criterios subrayan la bacteriemia y los datos ecocardiográficos típicos de la enfermedad. El requerimiento de múltiples hemocultivos positivos en el tiempo es consistente con la bacteriemia ligera constante característica de la endocarditis. Entre los pacientes con endocarditis no tratada que al final tienen un hemocultivo positivo, 95% de todos los cultivos sanguíneos es positivo. Los criterios diagnósticos otorgan relevancia a las especies de organismos aislados en los hemocultivos. Para cumplir un criterio mayor, el aislamiento de un organismo que causa endocarditis y bacteriemia en ausencia de endocarditis (p. ej., *S. aureus*, enterococos) debe repetirse (o sea, bacteriemia persistente) y encontrarse en ausencia de un foco infeccioso primario. Los microorganismos que rara vez causan endocarditis, pero a menudo contaminan los hemocultivos (p. ej., difteroides, CoNS) deben aislarse de manera repetida para que su aislamiento sirva como criterio mayor.

CUADRO 155-3 Criterios de Duke modificados para el diagnóstico clínico de endocarditis infecciosa[a]

Criterios mayores

1. Hemocultivo positivo

   Microorganismos típicos de endocarditis infecciosa de dos hemocultivos separados

   Estreptococos viridans, *Streptococcus gallolyticus*, organismos del grupo HACEK, *Staphylococcus aureus, o*

   Enterococos extrahospitalarios en ausencia de un foco primario,

   o

   Hemocultivo positivo persistente, definido como la recuperación de un microorganismo consistente con endocarditis infecciosa de:

   Hemocultivos obtenidos con >12 h de diferencia, *o*

   Los tres o una mayoría ≥4 hemocultivos separados, con las muestras del primero y el último obtenidas al menos con 1 h de diferencia

   o

   Un solo hemocultivo positivo para *Coxiella burnetii* o una concentración de anticuerpo IgG fase I >1:800

2. Evidencia de compromiso endocárdico

   Ecocardiografía positiva[b]

   Masa intracardiaca oscilante en una válvula o sus estructuras de soporte, en el trayecto de chorros regurgitantes o en material implantado, en ausencia de una explicación anatómica alternativa, *o*

   Absceso, *o*

   Nueva dehiscencia parcial de válvula prostética

   o

   Insuficiencia valvular nueva (no es suficiente el aumento o cambio en un soplo preexistente)

Criterios menores

1. Predisposición: trastornos cardiacos predisponentes[c] o consumo de drogas intravenosas
2. Fiebre ≥38.0°C
3. Fenómenos vasculares: embolia arterial mayor, infartos pulmonares sépticos, aneurisma micótico, hemorragia intracraneal, hemorragias conjuntivales, lesiones de Janeway
4. Fenómenos inmunitarios: glomerulonefritis, nódulos de Osler, manchas de Roth, factor reumatoide
5. Evidencia microbiológica: hemocultivo positivo, pero que no cumple un criterio mayor, como se indicó antes,[d] o evidencia serológica de infección activa por un organismo consistente con endocarditis infecciosa

[a] La endocarditis definitiva se define por la documentación de dos criterios mayores, de un criterio mayor y tres criterios menores o de cinco criterios menores. Véase el texto para obtener más detalles. [b] Se necesita ecocardiografía transesofágica para la valoración óptima de la posible endocarditis de válvula prostética o endocarditis complicada. [c] Enfermedad valvular con estenosis o insuficiencia, presencia de válvula prostética, cardiopatía congénita incluidos trastornos corregidos en forma total o parcial (salvo defecto aislado en la comunicación interauricular, defecto reparado en la comunicación interventricular o conducto arterioso permeable cerrado), endocarditis previa o miocardiopatía hipertrófica. [d] Excepto cultivos positivos aislados para estafilococos coagulasa-negativos y difteroides, que son contaminantes frecuentes de los cultivos, o para organismos que no son causa frecuente de endocarditis, como los bacilos gramnegativos.

Fuente: Adaptado a partir de JS Li *et al.*: Clin Infect Dis 30:633, 2000. Con autorización de Oxford University Press.

Hemocultivos El aislamiento del microorganismo causal en los hemocultivos es crucial para el diagnóstico y para planear el tratamiento. En pacientes con sospecha de NVE, PVE o endocarditis CIED que no han recibido antibióticos en las dos semanas previas, deben obtenerse tres con-

juntos de dos frascos de hemocultivo, separados entre sí al menos por 2 h y obtenidos de distintos puntos de punción venosa en 24 h. Si los cultivos permanecen negativos después de 48 a 72 h, deben obtenerse dos o tres conjuntos de hemocultivo adicionales y debe consultarse al laboratorio respecto a las técnicas óptimas para el cultivo. Mientras se esperan los resultados, en principio debe omitirse el tratamiento antibiótico empírico en los pacientes que conservan la estabilidad hemodinámica y tienen sospecha de endocarditis subaguda, sobre todo los que habían recibido antibióticos en las dos semanas previas. Por tanto, si es necesario pueden obtenerse conjuntos adicionales de hemocultivo sin el efecto de confusión del tratamiento empírico. Los pacientes con endocarditis aguda o con deterioro hemodinámico que podrían ameritar cirugía urgente deben recibir tratamiento antibiótico empírico justo después de obtener tres conjuntos de hemocultivos durante varias horas.

Pruebas sanguíneas distintas al cultivo Pueden usarse pruebas serológicas para identificar organismos difíciles de recuperar en el hemocultivo: *Brucella, Bartonella, Legionella. Chlamydia psittaci* y *C. burnetii*. También es posible identificar los patógenos en las vegetaciones mediante cultivo, análisis microscópico con tinciones especiales (o sea, tinción de ácido peryódico de Schiff para *T. whipplei*) o técnicas de anticuerpo directo fluorescente y uso de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) para recuperar DNA microbiano único o DNA que codifica las unidades ribosómicas 16S o 28S (RNA 16S o rRNA 28S); la secuenciación de estos fragmentos de DNA permite identificar bacterias y hongos, respectivamente.

Ecocardiografía La ecocardiografía proporciona la confirmación anatómica y permite medir las vegetaciones, detectar complicaciones intracardiacas y valorar la función cardiaca **(fig. 155-3)**. La ecocardiografía transtorácica (TTE, *transthoracic echocardiography*) no es invasiva y es muy específica; sin embargo, no permite obtener imágenes de vegetaciones <2 mm de diámetro y en 20% de los pacientes esta técnica no es adecuada por la presencia de enfisema o por la constitución corporal. La TTE detecta vegetaciones en 65 a 80% de los pacientes con endocarditis clínica definitiva, pero no es óptima para valorar válvulas prostéticas ni detectar complicaciones intracardiacas. La TEE es inocua y detecta vegetaciones en >90% de los pacientes con endocarditis definitiva; no obstante, los estudios iniciales pueden tener resultados negativos falsos en 6 a 18% de los pacientes con endocarditis. Cuando el diagnóstico es probable, un resultado negativo en la TEE no lo descarta, pero amerita repetición del estudio una o dos veces en siete a 10 días. La TEE es el método óptimo para el diagnóstico de PVE, detección de abscesos miocárdicos, perforación valvular o fístulas intracardiacas, así como para la detección de vegetaciones en pacientes con CIED. En personas con CIED y hemocultivos negativos, es probable que una masa adherida sea una trombosis blanda, en lugar de una vegetación infectada.

Como la bacteriemia por *S. aureus* se acompaña de una elevada prevalencia de endocarditis, se recomienda la valoración ecocardiográfica habitual (TTE o, de preferencia, TEE) en estos pacientes. Los enfermos con bacteriemia hospitalaria por *S. aureus* tienen mayor riesgo de endocarditis si están presentes uno o más de los siguientes factores: hemocultivos positivos por dos a cuatro días, dependencia de hemodiálisis, presencia de dispositivo intracardiaco permanente, infección espinal, osteomielitis no vertebral o alguna anormalidad valvular predisponente a endocarditis. Lo ideal es valorar a estos pacientes mediante TEE. En los que no tienen ninguno de estos factores, el riesgo de endocarditis es bajo y es suficiente la valoración con TTE.

Los expertos favorecen la exploración ecocardiográfica de todos los pacientes con diagnóstico clínico de endocarditis; sin embargo, esta herramienta no debe usarse como detección en pacientes con baja probabilidad de endocarditis (p. ej., aquellos con fiebre inexplicable). La **figura 155-4** ilustra la estrategia de la *American Heart Association* para usar la ecocardiografía en la valoración de pacientes con sospecha de endocarditis.

Otros estudios Muchos estudios que no son diagnósticos, como la biometría hemática completa, cuantificación de creatinina, pruebas de función hepática, radiografía torácica y electrocardiografía, son importantes para el tratamiento de enfermos con endocarditis. La velocidad de eritrosedimentación, la concentración de proteína C reactiva y la concentración de complejos inmunitarios circulantes a menudo se elevan en esta enfermedad (cuadro 155-2). La principal utilidad del cateterismo cardiaco es valorar la permeabilidad arterial coronaria en personas que se someterán a cirugía por endocarditis.

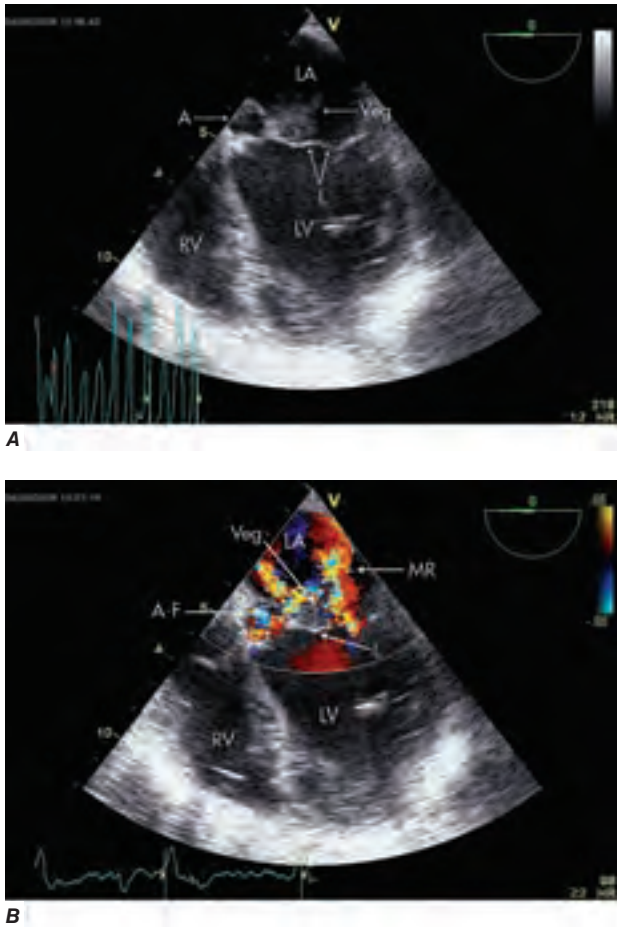


FIGURA 155-3. Imagen de una válvula mitral infectada con *Staphylococcus aureus* mediante ecocardiografía transesofágica (TEE) en vista esofágica baja de cuatro cámaras. *A.* Ecocardiografía bidimensional que muestra una vegetación grande con una cavidad de absceso ecolúcida adyacente. ***B.*** Imagen por Doppler a color que muestra insuficiencia mitral grave a través de una fístula por absceso y el orificio valvular central. A, absceso; A-F, absceso-fístula; L, valvas; LA, aurícula izquierda; LV, ventrículo izquierdo; MR, insuficiencia por el centro de la válvula mitral; RV, ventrículo derecho; Veg, vegetación. *(Con autorización de Andrew Burger, MD.)*

TRATAMIENTO ENDOCARDITIS INFECCIOSA

ANTIBIOTICOTERAPIA

Para curar la endocarditis deben matarse todas las bacterias en la vegetación. Sin embargo, es difícil erradicar estas bacterias porque las defensas locales del hospedador son deficientes y porque las bacterias mantienen un crecimiento y metabolismo inactivos, por lo que son más difíciles de matar con antibióticos. Por consiguiente, el tratamiento debe ser bactericida y prolongado. Por lo general, los antibióticos se administran por vía parenteral para alcanzar concentraciones séricas que alcancen concentraciones efectivas mediante difusión pasiva en la profundidad de las vegetaciones. Para elegir el tratamiento efectivo es necesario conocer la susceptibilidad de los patógenos. La decisión de iniciar un tratamiento empírico debe balancear la necesidad de establecer un diagnóstico microbiológico con el posible avance de la enfermedad o la necesidad de cirugía urgente (véase "Hemocultivos", antes). La infección simultánea en otros sitios (como las meninges), alergias, disfunción orgánica, las interacciones con los medicamentos concomitantes y los riesgos de eventos secundarios deben considerarse para elegir el tratamiento.

Aunque se administran por varias semanas más, los regímenes recomendados para el tratamiento de PVE (salvo la causada por estafilococos) son similares a los usados para tratar la NVE **(cuadro 155-4)**. Es preciso seguir las recomendaciones sobre dosis y duración, a menos que sea necesario modificarlas por disfunción orgánica o eventos secundarios.

Tratamientos para organismos específicos • ***ESTREPTOCOCOS*** El tratamiento óptimo para endocarditis estreptocócica se basa en la concentración

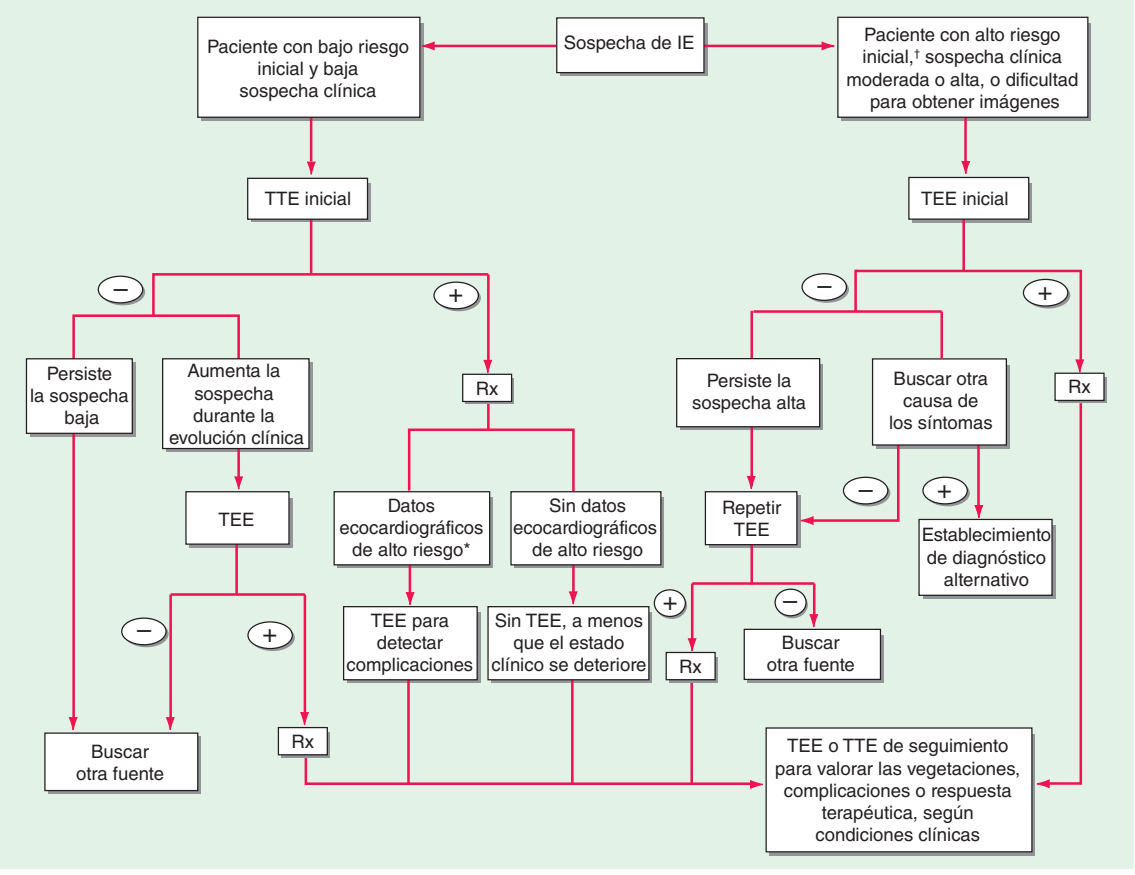


FIGURA 155-4 . El uso diagnóstico de la ecocardiografía transesofágica (TEE) y transtorácica (TTE). † Paciente con riesgo inicial alto de endocarditis infecciosa (IE), como se lista en el cuadro 155-8, o evidencia de complicaciones intracardiacas (nuevo soplo de insuficiencia, nuevos cambios electrocardiográficos de la conducción o insuficiencia cardiaca congestiva). * Los datos ecocardiográficos de alto riesgo incluyen vegetaciones grandes, insuficiencia valvular, infección paravalvular o disfunción ventricular. Rx indica el inicio del tratamiento antibiótico. *(Reproducido con autorización a partir de Diagnostic and Management of Infective Endocarditis and Its Complications. Circulation 98:2936, 1998. © 1998 American Heart Association.)*

inhibidora mínima (MIC, *minimal inhibitory concentration*) de penicilina para el aislado causal (cuadro 155-4). Los tratamientos de dos semanas con penicilina/gentamicina o ceftriaxona/gentamicina no deben usarse para la PVE o la NVE complicada. Es preciso tener cautela al considerar esquemas que contengan aminoglucósidos para pacientes con riesgo alto de toxicidad con estos fármacos. Se recomiendan tratamientos para estafilococos con resistencia relativa a la penicilina en el tratamiento de la endocarditis por estreptococos de los grupos B, C o G. Para los organismos con variaciones nutricionales (especies de *Granulicatella o Abiotrophia*) y las especies de *Gemella* se usan tratamientos para estreptococos con resistencia moderada a la penicilina, al igual que la PVE causada por estos organismos o por estreptococos con MIC para penicilina >0.1 μg/mL (cuadro 155-4).

ENTEROCOCOS Los enterococos son resistentes a la oxacilina, nafcilina y las cefalosporinas, y sólo se inhiben (no mueren) con penicilina, ampicilina, teicoplanina (no disponible en Estados Unidos) y vancomicina. Para matar enterococos se requiere la interacción sinérgica de un antibiótico con actividad contra la pared celular que sea efectivo en concentraciones séricas alcanzables (penicilina, ampicilina, vancomicina o teicoplanina) y un aminoglucósido (gentamicina o estreptomicina) al cual el aislado no tenga un alto nivel de resistencia. La resistencia de un aislado a fármacos con actividad en la pared celular o su capacidad para replicarse en presencia de gentamicina a ≥500 μg/mL o estreptomicina a 1 000 a 2 000 μg/mL, un fenómeno llamado *resistencia a aminoglucósido de alto nivel*, indica que el antibiótico inefectivo no puede participar en la interacción para destruir al patógeno. La resistencia de alto nivel a la gentamicina predice que la tobramicina, netilmicina, amikacina y kanamicina también serán inefectivas. En realidad, incluso cuando los enterococos no son muy resistentes a la gentamicina, es difícil predecir la capacidad de estos otros aminoglucósidos para participar en la destrucción sinérgica; por consiguiente, en general no deben usarse para tratar la endocarditis enterocócica. Las concentraciones altas de ampicilina más ceftriaxona o cefotaxima, que aumentan la unión de las proteínas para unión con penicilina, también matan *E. faecalis in vitro* y en modelos animales de endocarditis.

Deben realizarse pruebas a los enterococos para detectar resistencia de alto nivel a la estreptomicina y gentamicina, la producción de lactamasa beta y la susceptibilidad a penicilina y ampicilina (MIC, <8 μg/mL), a vancomicina (MIC <4 μg/mL) y teicoplanina (MIC ≤2 μg/mL). Si el aislado produce lactamasa beta, pueden usarse ampicilina/sulbactam o vancomicina como componentes activos contra la pared celular; si la MIC de penicilina/ampicilina es ≥8 μg/mL, puede considerarse la vancomicina, y si la MIC de vancomicina es ≥8 μg/mL, puede considerarse la penicilina o ampicilina. En ausencia de resistencia de alto nivel, deben usarse gentamicina o estreptomicina como aminoglucósido (cuadro 155-4). Aunque la dosis de gentamicina usada para alcanzar la sinergia bactericida en el tratamiento de la endocarditis enterocócica es menor a la usada en el tratamiento habitual, no es infrecuente la nefrotoxicidad (o la toxicidad vestibular de la estreptomicina) durante el tratamiento que dura cuatro a seis semanas. Los tratamientos en los que el componente aminoglucósido se administra sólo por dos a tres semanas son curativos y causan menor nefrotoxicidad que aquellos con cursos más prolongados de gentamicina. Por tanto, algunos prefieren los tratamientos en los que la gentamicina se administra sólo por dos o tres semanas.

Si hay resistencia de alto nivel a la gentamicina y la estreptomicina, no puede obtenerse un efecto bactericida sinérgico con la adición de un aminoglucósido; por tanto, no debe usarse un fármaco de esta clase. En lugar de eso puede considerarse un curso de ocho a 12 semanas de un solo fármaco con actividad en la pared celular; para la endocarditis por *E. faecalis* se sugieren dosis altas de ampicilina combinada con ceftriaxona o cefotaxima (cuadro 155-4). Los estudios comparativos sin asignación al azar sugieren que la ampicilina-ceftriaxona puede ser tan efectiva (y menos nefrotóxica) como la penicilina o ampicilina más un aminoglucósido para tratar la endocarditis por *E. faecalis*. Debido al bajo riesgo de nefrotoxicidad con el uso de ampicilina-ceftriaxona, este tratamiento también es preferible en pacientes con riesgo alto de nefrotoxicidad por aminoglucósido.

CUADRO 155-4 Antibioticoterapia para endocarditis infecciosa causada por organismos frecuentes[a]

Organismo	Fármaco (dosis, duración)	Comentarios
Estreptococos		
Estreptococos susceptibles a penicilina,[b] *S. gallolyticus*	• Penicilina G (2-3 mU IV c/4 h por 4 semanas) • Ceftriaxona (2 g/d IV en dosis única por 4 semanas)	— Puede usarse ceftriaxona en pacientes con alergia no inmediata a penicilina
	• Vancomicina (15 mg/kg IV c/12 h por 4 semanas)	Usar vancomicina en pacientes con alergia grave o inmediata a lactámicos beta
	• Penicilina G (2-3 mU IV c/4 h) *o* ceftriaxona (2 g IV c/d) por 2 semanas ***Más*** Gentamicina[d] (3 mg/kg c/d IV o IM en dosis única[e] o dividida en dosis iguales c/8 h por 2 semanas)	Evitar el tratamiento de 2 semanas cuando el riesgo de toxicidad por aminoglucósidos es alto y en endocarditis de válvula prostética o complicada
Resistencia relativa a penicilina[f]	• Penicilina G (4 mU IV c/4 h) *o* ceftriaxona 2 g IV c/d) por 4 semanas ***Más*** Gentamicina[d] (3 mg/kg c/d IV o IM en dosis única[e] o dividida en dosis iguales c/8 h por 2 semanas)	Se prefiere penicilina sola en esta dosis por 6 semanas o con gentamicina durante las 2 primeras semanas para endocarditis de válvula prostética por estreptococos con MIC de penicilina ≤0.l.1 µg/mL
	• Vancomicina[c] como se indicó antes por 4 semanas	—
Estreptococos con resistencia moderada a penicilina,[g] organismos con variante nutricional o *Gemella* spp.	• Penicilina G (4-5 mU IV c/4 h) *o* ceftriaxona 2 g IV c/d) por 6 semanas ***Más*** Gentamicina[d] (3 mg/kg c/d IV o IM en dosis única[e] o dividida en dosis iguales c/8 h por 6 semanas)	Preferible para endocarditis de válvula prostética por estreptococos con MIC de penicilina >0.1 µg/mL
	• Vancomicina[c] como se indicó antes por 4 semanas	Algunos prefieren este tratamiento
Enterococos[h]		
	• Penicilina G (4-5 mU IV c/4 h) *más* gentamicina[d] (1 mg/kg IV c/8 h), ambos por 4-6 semanas	Puede usarse estreptomicina (7.5 mg/kg c/12 h) en lugar de gentamicina si no hay un nivel alto de resistencia a estreptomicina
	• Ampicilina (2 g IV c/4 h) *más* gentamicina[d] (1 mg/kg IV c/8 h), ambos por 4-6 semanas	—
	• Vancomicina[c] (15 mg/kg IV c/12 h) *más* gentamicina[d] (1 mg/kg IV c/8 h), ambos por 4-6 semanas	Usar vancomicina más gentamicina en pacientes alérgicos a la penicilina (o desensibilizar para penicilina) y para aislados resistentes a penicilina/ampicilina
	• Ampicilina (2 g IV c/4 h) *más* ceftriaxona (2 g IV c/12 h), ambos por 6 semanas	Usar para aislados de *E. faecalis* con resistencia elevada a gentamicina y estreptomicina o para pacientes con riesgo alto de nefrotoxicidad por aminoglucósidos (véase el texto)
Estafilococos		
MSSA en válvulas nativas (sin dispositivos extraños)	• Nafcilina, oxacilina *o* flucloxacilina (2 g IV c/4 h por 4-6 semanas)	Puede usarse penicilina (4 mU c/4 h) si el aislado es susceptible a la penicilina (no produce lactamasa beta)
	• Cefazolina (2 g IV c/8 h por 4-6 semanas)	Puede usarse el régimen de cefazolina en pacientes con alergia no inmediata a la penicilina
	• Vancomicina[c] (15 mg/kg IV c/12 h por 4-6 semanas)	Usar vancomicina para pacientes con alergia a la penicilina inmediata (urticarial) o grave; véase el texto respecto a la adición de gentamicina, ácido fusídico o rifampicina
MRSA en válvulas nativas (sin dispositivos extraños)	• Vancomicina[c] (15 mg/kg IV c/8-12 h por 4-6 semanas)	Sin aplicación para uso rutinario de rifampicina (véase el texto). Considerar tratamiento alternativo (véase el texto) para MRSA con MIC de vancomicina >1.0 o bacteriemia persistente durante el tratamiento con vancomicina
MSSA en válvulas prostéticas	• Nafcilina, oxacilina *o* flucloxacilina (2 g IV c/4 h por 6-8 semanas) ***Más*** Gentamicina[d] (1 mg/kg IM o IV por 2 semanas) ***Más*** Rifampicina[i] (300 mg VO c/8 h por 6-8 semanas)	Usar gentamicina durante las primeras 2 semanas; determinar la susceptibilidad a la gentamicina antes de iniciar la rifampicina (véase el texto); si el paciente es muy alérgico a la penicilina, usar el régimen para MRSA; si la alergia a lactámicos β es de tipo menor no inmediato, puede usarse cefazolina en lugar de oxacilina/nafcilina
MRSA en válvulas prostéticas	• Vancomicina[c] (15 mg/kg IV c/8-12 h por 4-6 semanas) ***Más*** Gentamicina[d] (1 mg/kg IM o IV por 2 semanas) ***Más*** Rifampicina[i] (300 mg VO c/8 h por 6-8 semanas)	Usar gentamicina durante las primeras 2 semanas; determinar la susceptibilidad a la gentamicina antes de iniciar la rifampicina (véase el texto)

(*Continúa*)

CUADRO 155-4 Antibioticoterapia para endocarditis infecciosa causada por organismos frecuentes[a] (*Continuación*)

Organismo	Fármaco (dosis, duración)	Comentarios
Organismos HACEK		
	• Ceftriaxona (2 g/d IV en dosis única por 4 semanas)	Puede usarse otra cefalosporina de tercera generación en dosis comparable
	• Ampicilina/sulbactam (3 g IV c/6 h por 4 semanas)	—
	• Doxiciclina (100 mg VO c/12 h) *más* hidroxicloroquina (200 mg VO c/8 h), ambos por 18 (válvula nativa) o 24 (válvula prostética) meses	Vigilar la serología para valorar la respuesta terapéutica (IgG e IgA anti-fase I disminuyeron cuatro veces e IgM anti-fase II fue negativo) y después para detectar una recidiva
***Bartonella* spp.**		
	• Ceftriaxona (2 g IV c/24 h) o ampicilina (2 g IV c/4 h) *o* doxiciclina (100 mg c/12 h VO) por 6 semanas ***Más*** Gentamicina 1 mg/kg IV c/8 h por 3 semanas)	Si el paciente es muy alérgico a los lactámicos beta, usar doxiciclina

[a] Las dosis son para adultos con función renal normal. Las dosis de gentamicina, estreptomicina y vancomicina deben ajustarse si hay hipofunción renal. Se usa el peso corporal ideal para calcular las dosis de gentamicina y estreptomicina por kilogramo (varones = 50 kg + 2.3 kg por cada 2.5 cm sobre 150 cm; mujeres = 45.5 kg + 2.3 kg por cada 2.5 cm sobre 150 cm). [b] MIC, ≤ 0.1 μg/mL. [c] La dosis de vancomicina se basa en el peso corporal real. Ajustar para la concentración mínima de 10-15 μg/mL para las infecciones estreptocócicas y enterocócicas, y 15-20 μg/mL para las infecciones estafilocócicas. [d] No deben administrarse aminoglucósidos en una sola dosis diaria para endocarditis por enterococos y deben introducirse como parte del tratamiento inicial. Las concentraciones séricas máxima y mínima deseadas de la dosis dividida de gentamicina 1 h después de una infusión de 20 a 30 min o de inyección IM son aproximadamente 3.5 μg/mL y ≤1 μg/mL, respectivamente; las concentraciones séricas máxima y mínima deseadas de estreptomicina (con tiempos semejantes a la gentamicina) son 20-35 μg/mL y <10 μg/mL, respectivamente. [e] Puede usarse netilmicina (4 mg/kg c/d en dosis única) en lugar de gentamicina. [f] MIC >0.1 μg/mL y <0.5 μg/mL. [g] MIC ≥0.5 μg/mL y <8 μg/mL. [h] Debe valorarse la susceptibilidad antibiótica; véase el texto. [i] La rifampicina aumenta los requerimientos de warfarina y dicumarol para la anticoagulación.

Abreviaturas: MIC, concentración inhibidora mínima; MRSA, *S. aureus* resistente a meticilina; *MSSA, S. aureus* sensible a meticilina.

Si el aislado de enterococo es resistente a todos los fármacos de uso común, debe considerarse la supresión de la bacteriemia seguida de tratamiento quirúrgico. No se ha establecido el desempeño de los fármacos nuevos con actividad potencial contra enterococos resistentes a múltiples fármacos (quinupristina/dalfopristina [sólo para *E. faecium*], linezolida y daptomicina) en el tratamiento de la endocarditis.

ESTAFILOCOCOS Los regímenes usados para tratar la endocarditis estafilócica (cuadro 155-4) no se basan en la producción de coagulasa, sino en la presencia o ausencia de una válvula prostética o un dispositivo extraño, de la válvula nativa afectada y de la susceptibilidad del aislado a la penicilina, meticilina y vancomicina. Todos los estafilococos se consideran resistentes a la penicilina hasta que se demuestre que no producen penicilinasa. De igual manera, la resistencia a meticilina se ha vuelto tan frecuente entre los estafilococos que debe iniciarse el tratamiento empírico con un tratamiento que cubra organismos resistentes a meticilina para revisarlo luego si el aislado resulta susceptible a la meticilina. La adición de gentamicina por tres a cinco días a un antibiótico lactámico beta o vancomicina para intensificar el tratamiento de la endocarditis valvular mitral o aórtica no ha mejorado la supervivencia y puede causar nefrotoxicidad. No se recomienda esta adición, como tampoco la de ácido fusídico o rifampicina.

Para el tratamiento de la endocarditis causada por *S. aureus resistente a meticilina* (MRSA, *methicillin-resistant* S. aureus) se recomienda la vancomicina, en dosis suficientes para alcanzar una concentración mínima de 15 a 20 μg/mL, con la advertencia de que este tratamiento puede causar nefrotoxicidad. Aunque la resistencia de los estafilococos a la vancomicina es rara, cada vez es más frecuente la susceptibilidad reducida a este antibiótico entre las cepas MRSA. Los aislados con MIC de vancomicina de 4 a 16 μg/mL tienen susceptibilidad intermedia y se denominan *S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina (VISA, *vancomycin-intermediate* S. aureus). Los aislados con MIC de 2 μg/mL pueden alojar subpoblaciones con MIC más elevada. Estos aislados de *VISA heterorresistentes* (hVISA) no se detectan en las pruebas de sensibilidad habituales. Por la farmacocinética y la farmacodinámica de la vancomicina, la destrucción de MRSA con una MIC de vancomicina >1.0 μg/mL es impredecible, incluso con la administración intensiva del antibiótico. Aunque no está aprobada por la *U.S. Food and Drug Administration* para esta indicación, se recomienda daptomicina (6 mg/kg [o como algunos expertos prefieren, 8-10 mg/kg] IV una vez al día) como alternativa a la vancomicina, sobre todo para endocarditis izquierda causada por VISA, hVISA o aislados con MIC de vancomicina >1.0 μg/mL. Deben realizarse pruebas a estos aislados para documentar la susceptibilidad a daptomicina. La actividad de este fármaco contra MRSA, incluso contra algunos aislados con baja susceptibilidad a daptomicina, se intensifica con la adición de nafcilina o ceftarolina. Los informes de casos sugieren que estas últimas combinaciones o la ceftarolina sola (600 mg IV c/8 h) pueden ser efectivas en la endocarditis resistente por MRSA. No obstante, la discusión sobre el tratamiento de la endocarditis en que la bacteriemia por MRSA persiste a pesar del tratamiento escapa al alcance de este capítulo y requiere consulta con un especialista en enfermedades infecciosas. No se ha confirmado la eficacia de la linezolida para la endocarditis izquierda por MRSA. Aunque otros grupos no la han adoptado, la recomendación de la *British Society for Antimicrobial Chemotherapy* es agregar un segundo fármaco a la vancomicina (rifampicina) o a la daptomicina (rifampicina, gentamicina o linezolida) para el tratamiento de NVE por MRSA.

La endocarditis por *S. aureus* susceptible a la meticilina no complicada y limitada a la válvula tricuspídea o pulmonar a menudo puede tratarse con un curso de dos semanas que combine oxacilina o nafcilina (pero no vancomicina) con gentamicina. Sin embargo, los pacientes con fiebre prolongada (≥5 días) durante el tratamiento o con múltiples embolias pulmonares sépticas deben recibir un tratamiento de duración habitual. La vancomicina más gentamicina durante dos semanas como tratamiento para la endocarditis derecha por MRSA no alcanza resultados óptimos; por tanto, esta enfermedad se trata durante cuatro semanas con vancomicina o daptomicina (6 mg/kg en dosis diaria única).

La PVE estafilocócica se trata por seis a ocho semanas con un tratamiento múltiple. La rifampicina es un elemento esencial porque mata los estafilococos adheridos al material extraño en una biopelícula. Dos fármacos más (elegidos con base en pruebas de susceptibilidad) se combinan con rifampicina para evitar el surgimiento de resistencia *in vivo*. Como muchos estafilococos (en particular MRSA y *Staphylococcus epidermidis*) son resistentes a la gentamicina, debe confirmarse la susceptibilidad del aislado a la gentamicina o un fármaco alternativo antes de iniciar el tratamiento con rifampicina. Si el aislado es resistente a la gentamicina, ésta debe sustituirse por otro aminoglucósido, una fluoroquinolona (elegida según la susceptibilidad) y otro medicamento activo.

OTROS ORGANISMOS En ausencia de meningitis, la endocarditis causada por aislados de *Streptococcus pneumoniae* con MIC ≤1 μg/mL puede tratarse con penicilina IV (4 millones de unidades c/4 h), ceftriaxona (2 g/día en dosis única) o cefotaxima (en dosis comparable). La infección por cepas neumocócicas con MIC de penicilina ≥2 μg/mL debe tratarse con vancomicina. Si se sospecha o confirma que hay meningitis, debe iniciarse un tratamiento de vancomicina más ceftriaxona, en las dosis recomendadas para meningitis, hasta que se tengan los resultados de susceptibilidad, momento en el cual se elige el tratamiento definitivo con base en los límites para meningitis (MIC de penicilina 0.06 μg/mL o MIC de ceftriaxona 0.5 μg/mL). La endocarditis por *P. aeruginosa* se trata con una penicilina contra pseudomonas (ticarcilina o piperacilina) y dosis altas de tobramicina (8 mg/kg al día dividida en tres dosis). La endocarditis por enterobacterias se trata con un lactámico beta potente más un aminoglucósido. La endocarditis por corinebacterias se trata

con una penicilina más un aminoglucósido (si el organismo es susceptible al aminoglucósido) o con vancomicina, que es un bactericida potente para la mayoría de las cepas. El tratamiento de la endocarditis por *Candida* consiste en anfotericina B más flucitosina y cirugía inmediata; se recomienda la supresión prolongada (si no indefinida) con un azol oral. El uso de equinocandina para la endocarditis por *Candida* ha sido efectivo en casos esporádicos, pero todavía no se establece la participación de las primeras en esta situación.

Tratamiento empírico Para diseñar el tratamiento (sobre todo con los antibióticos y dosis del cuadro 155-4 para dirigirlo a los microorganismos putativos) que se administra antes de tener los resultados del cultivo o cuando éstos son negativos, deben considerarse los datos clínicos (p. ej., presentación aguda o subaguda, sitio de infección, factores predisponentes del paciente) y los indicios epidemiológicos sobre la etiología. Por tanto, el tratamiento empírico de la endocarditis aguda en un consumidor de drogas intravenosas debe cubrir MRSA y bacilos gramnegativos. El tratamiento con vancomicina más gentamicina iniciado en cuanto se obtengan las muestras sanguíneas para cultivo cubre estos organismos y muchas otras causas potenciales. De igual manera, un tratamiento para la endocarditis posterior a atención médica debe cubrir MRSA. En el tratamiento de episodios con cultivo negativo debe descartarse la endocarditis caquéctica y buscarse organismos de cultivo difícil mediante pruebas serológicas. En ausencia de tratamiento antibiótico previo, es improbable la infección con *S. aureus*, CoNS o enterococos con hemocultivos negativos; por tanto, en esta situación el tratamiento empírico recomendado no se dirige a estos organismos, sino a especies con variantes nutricionales, el grupo HACEK y especies de *Bartonella*. Mientras se esperan los datos diagnósticos, la NVE con hemocultivo negativo se trata con gentamicina más ampicilina-sulbactam (12 g c/24 h) o ceftriaxona; se agrega doxiciclina (100 mg c/12 h) para intensificar la cobertura contra *Bartonella*. Para la PVE con cultivo negativo deben usarse vancomicina, gentamicina, cefepima y rifampicina, si la válvula prostética ha estado colocada por <1 año. El tratamiento empírico para válvulas prostéticas infectadas colocadas más de un año antes es similar al de NVE con cultivo negativo. Si es posible que los cultivos sean negativos por la administración previa de antibióticos, está indicado un tratamiento empírico más amplio, con atención particular a los patógenos que pudieron inhibirse con el tratamiento específico previo.

Endocarditis CIED El tratamiento antibiótico para endocarditis CIED es complementario al retiro del dispositivo. El antibiótico elegido se basa en el organismo causal y debe usarse como se recomienda para NVE (cuadro 155-4). La infección CIED bacteriémica puede complicarse por NVE coincidente o infección en un sitio remoto (p. ej., osteomielitis). Se recomienda un curso de cuatro a seis semanas de un tratamiento dirigido a la endocarditis para los pacientes con endocarditis CIED y para aquellos con bacteriemia que continúa durante el tratamiento después de retirar el dispositivo. Aunque es probable que la bacteriemia por *S. aureus* (y la bacteriemia persistente por CoNS) en pacientes con un CIED instalado en ausencia de otra fuente sea reflejo de la endocarditis y debe tratarse en consecuencia, no todas las infecciones sanguíneas en estos pacientes indican endocarditis. Si la evidencia sugiere la ausencia de endocarditis, es posible que la infección sanguínea por bacilos gramnegativos, estreptococos, enterococos y especies de *Candida* no indique infección del dispositivo. Sin embargo, en ausencia de otra fuente, la recidiva después de un tratamiento antibiótico aumenta la probabilidad de endocarditis por dispositivos cardiovasculares electrónicos implantables y amerita ser tratada como tal.

Tratamiento antibiótico ambulatorio Los pacientes en condiciones clínicas estables, confiables para seguir el tratamiento, que ya no tienen bacteriemia, afebriles y que no tienen signos clínicos o ecocardiográficos sugestivos de alguna complicación inminente pueden completar el tratamiento de manera ambulatoria. Son necesarios el seguimiento estrecho y un ambiente doméstico estable, así como un acceso IV predecible y el uso de antibióticos que permanezcan estables en solución. La terapéutica recomendada no debe alterarse para adaptarse al tratamiento ambulatorio.

Vigilancia del tratamiento antibiótico No se recomienda la medición de la concentración bactericida sérica, la mayor dilución del suero durante el tratamiento que mate a 99.9% del inóculo estándar del organismo infectante, para valorar los tratamientos habituales, pero puede ser útil para valorar el tratamiento de la endocarditis por organismos inusuales. Deben vigilarse las concentraciones séricas de aminoglucósidos y vancomicina, y las dosis se ajustan para evitar o corregir la toxicidad.

Los efectos tóxicos de los antibióticos, incluidas reacciones alérgicas, ocurren en 25 a 40% de los pacientes y se desarrollan después de varias semanas de tratamiento. Es preciso realizar pruebas sanguíneas periódicas para detectar la toxicidad renal, hepática y hematológica.

Los hemocultivos se repiten a diario hasta que sean estériles en pacientes con endocarditis por *S. aureus* u organismos difíciles de tratar, se revisan si hay recidiva de la fiebre y se repiten cuatro a seis semanas después del tratamiento para documentar la curación. Los hemocultivos se vuelven estériles dos días después del inicio del tratamiento adecuado cuando la infección se debe a estreptococos viridans, enterococos u organismos HACEK. En la endocarditis por *S. aureus*, el tratamiento con un lactámico beta produce cultivos estériles en tres a cinco días, mientras que en la endocarditis por MRSA, pueden persistir los cultivos positivos durante siete a nueve días con vancomicina o daptomicina. La bacteriemia por MRSA que persiste a pesar de la dosis adecuada de vancomicina puede indicar infección por una cepa con baja susceptibilidad a vancomicina, e indica la necesidad de un esquema alternativo. Cuando la fiebre persiste siete días a pesar del tratamiento antibiótico adecuado, es preciso valorar al paciente en busca de un absceso paravalvular, abscesos extracardiacos (bazo, riñón) o complicaciones (fenómenos embólicos). La fiebre recidivante indica la posibilidad de estas complicaciones, pero también de reacciones farmacológicas o complicaciones de la hospitalización. Las vegetaciones se reducen con el tratamiento efectivo; sin embargo, tres meses después de la curación, 50% permanece sin cambios y 25% es un poco más grande.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Las complicaciones intracardiacas y del sistema nervioso central son causas sustanciales de morbilidad y muerte por endocarditis infecciosa. En algunos casos, el tratamiento efectivo de estas complicaciones amerita cirugía. Las indicaciones para tratamiento quirúrgico cardiaco de la endocarditis **(cuadro 155-5)** derivan de estudios de observación y la opinión de expertos. La fuerza de las indicaciones individuales varía; por tanto, deben individualizarse la valoración de riesgos y beneficios, así como el momento de la intervención quirúrgica **(cuadro 155-6)**. Entre 25 y 40% de los enfermos con endocarditis izquierda se somete a cirugía cardiaca durante la infección activa, con tasas un poco más altas para PVE que para NVE. Las complicaciones intracardiacas (para cuya detección es más confiable la TEE) y la CHF son las indicaciones quirúrgicas citadas con mayor frecuencia. El beneficio de la cirugía se ha valorado sobre todo en estudios que comparan poblaciones de

CUADRO 155-5 Indicaciones para intervención quirúrgica cardiaca en pacientes con endocarditis

Cirugía requerida para obtener el resultado óptimo
Insuficiencia cardiaca congestiva moderada a grave por disfunción valvular
Dehiscencia parcial de válvula prostética inestable
Bacteriemia persistente a pesar del tratamiento antibiótico óptimo
Falta de tratamiento microbicida efectivo (p. ej., endocarditis micótica o por *Brucella*)
Endocarditis de válvula prostética por *S. aureus* con complicación intracardiaca
Recidiva de endocarditis de válvula prostética después de tratamiento antibiótico óptimo
Consideración sustancial de cirugía para obtener un mejor resultado[a]
Extensión perivalvular de la infección
Endocarditis por *S. aureus* con respuesta deficiente que afecta válvula aórtica o mitral
Vegetaciones grandes (>10 mm de diámetro) muy móviles con riesgo alto de embolia, sobre todo si ya hubo un episodio embólico o hay disfunción valvular significativa
Fiebre inexplicable persistente (≥10 días) en endocarditis de válvula nativa con cultivo negativo
Endocarditis con respuesta deficiente o recidivante por enterococos muy resistentes a antibióticos o bacilos gramnegativos

[a] La cirugía debe considerarse con cuidado; los datos a menudo se combinan con otras indicaciones para cirugía expedita.

CUADRO 155-6 Programación de la intervención quirúrgica en pacientes con endocarditis

	Indicación para intervención quirúrgica	
Programación	**Evidencia sólida de apoyo**	**Evidencia contradictoria, pero la mayoría de las opiniones favorece la cirugía**
Urgente (el mismo día)	Insuficiencia aórtica aguda más cierre previo de válvula mitral Absceso en seno de Valsalva roto a cavidades cardiacas derechas Rotura a saco pericárdico	
Urgente (en 1-2 días)	Obstrucción valvular por vegetación Prótesis inestable (separada) Insuficiencia aórtica o mitral aguda con insuficiencia cardiaca (clase III o IV de la *New York Heart Association*) Perforación septal Extensión perivalvular de la infección, con o sin nuevos cambios electrocardiográficos en el sistema de conducción Falta de tratamiento antibiótico efectivo	Embolia mayor más vegetación grande persistente (>10 mm de diámetro)
Electiva (casi siempre es preferible pronto)	Vegetación >10 mm de diámetro más disfunción valvular grave aórtica o mitral[a] Insuficiencia prostética paravalvular progresiva Disfunción valvular más infección persistente con ≥7-10 días de tratamiento antibiótico Endocarditis micótica (moho)	Endocarditis valvular prostética estafilocócica Endocarditis valvular prostética inicial (≤2 meses después de la cirugía valvular) Endocarditis micótica (*Candida* spp.) Organismos resistentes a antibióticos

[a] Respaldado por un solo estudio con asignación al azar en una institución que mostró beneficio de la cirugía pronta. La implementación requiere criterio clínico.

Fuente: Adaptado a partir de L Olaison, G. Pettersson: Infect Dis Clin North Am 16:453,2002.

pacientes con tratamiento médico y quirúrgico equiparados según la necesidad de cirugía (indicaciones valoradas en los estudios como *propensión*), con ajustes para los factores predictivos de mortalidad (morbilidad concomitante) y el momento de la intervención quirúrgica. Aunque los resultados de los estudios varían, la cirugía para las indicaciones actuales parece aportar un beneficio significativo a la supervivencia (27 a 55%) que sólo se vuelve aparente con el seguimiento ≥6 meses. Durante las primeras semanas después de la cirugía, el riesgo de mortalidad puede parecer elevado (enfermedad + cirugía – mortalidad relacionada).

Indicaciones • ***INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA*** La CHF resistente moderada a grave causada por disfunción valvular nueva o agravada es la principal indicación para cirugía cardiaca. A los seis meses de seguimiento, los pacientes con endocarditis izquierda e insuficiencia cardiaca moderada a grave causada por disfunción valvular con tratamiento médico tienen una tasa de mortalidad de 50%, mientras que entre los que se someten a cirugía la mortalidad es de 15%. El beneficio para la supervivencia con la cirugía, más predecible entre pacientes con las mayores indicaciones (propensión), se obtiene en la NVE y PVE. La cirugía puede aliviar la estenosis funcional causada por vegetaciones grandes o restaurar la competencia de las válvulas insuficientes mediante reparación o remplazo.

INFECCIÓN PERIVALVULAR Esta complicación, más frecuente con la infección valvular aórtica, ocurre en 10 a 15% de las infecciones de válvulas nativas y en 45 a 60% de las ocurridas en válvulas prostéticas. Se sospecha por la fiebre persistente inexplicable durante el tratamiento apropiado, trastornos nuevos en la conducción en el electrocardiograma o por pericarditis. La TEE con Doppler a color es la herramienta de elección para detectar abscesos perivalvulares (sensibilidad ≥85%). Para obtener un resultado óptimo se necesita la cirugía, sobre todo cuando la fiebre persiste, se desarrollan fístulas, en caso de dehiscencia e inestabilidad de la prótesis o cuando la infección recurre después del tratamiento adecuado. Es preciso vigilar el ritmo cardiaco, ya que un bloqueo cardiaco de grado alto requiere la colocación de un marcapasos.

INFECCIÓN NO CONTROLADA Los hemocultivos positivos continuados o la fiebre persistente sin otra explicación (en sujetos con endocarditis con hemocultivo positivo o negativo) a pesar del tratamiento antibiótico óptimo sugieren infección no controlada y son indicación para cirugía. También se recomienda el tratamiento quirúrgico para la endocarditis por organismos contra los que no hay un tratamiento antibiótico efectivo (p. ej., levaduras, hongos, *P. aeruginosa*, otros bacilos gramnegativos muy resistentes, *Brucella* spp.).

***ENDOCARDITIS POR* S. AUREUS** La tasa de mortalidad de PVE por *S. aureus* rebasa 50% con tratamiento médico, pero se reduce a 25% con el quirúrgico. En individuos con complicaciones intracardiacas relacionadas con PVE por *S. aureus*, el tratamiento quirúrgico reduce 20 veces la mortalidad. El tratamiento quirúrgico debe considerarse en pacientes con infección valvular aórtica o mitral por *S. aureus* que tienen vegetaciones demostrables por TTE y que permanecen en estado séptico durante la primera semana de tratamiento. La endocarditis aislada de la válvula tricuspídea, incluso con fiebre persistente, rara vez requiere cirugía.

PREVENCIÓN DE EMBOLIAS SISTÉMICAS La muerte y la morbilidad persistentes pueden ser consecuencia de embolias arteriales cerebrales o coronarias. La predicción de un alto riesgo de embolización sistémica mediante la medición ecocardiográfica del tamaño y anatomía de las vegetaciones no identifica por sí sola a los pacientes en los que la cirugía para evitar la embolia aumentará la probabilidad de supervivencia. Es más probable que se obtengan los beneficios netos de la cirugía para impedir la embolia cuando se obtienen otros beneficios quirúrgicos al mismo tiempo; por ejemplo, reparación de una válvula con disfunción moderada o desbridamiento de un absceso paravalvular. Sólo 3.5% de los pacientes se somete a cirugía con la única finalidad de evitar la embolia sistémica. La reparación valvular, sin la consecuente inserción de una prótesis, mejora el cociente riesgo-beneficio de la cirugía que se realiza para corregir las vegetaciones.

ENDOCARDITIS CIED Se recomienda la extracción del material en pacientes con infección confirmada de CIED (saco o derivación intracardiaca) o con erosión del dispositivo a través de la piel. Es preferible la extracción percutánea de la derivación. Debe considerarse la extracción quirúrgica cuando las vegetaciones miden >3 cm y el riesgo consecuente de un émbolo pulmonar o cuando hay material retenido después de la extracción percutánea. La extracción del CIED infectado durante la hospitalización inicial se relaciona con un aumento de 30 días y un año en las tasas de supervivencia sobre las obtenidas con tratamiento antibiótico y retención del dispositivo. Si es necesario, el CIED puede implantarse de nuevo por vía percutánea o quirúrgica (derivaciones epicárdicas) en un nuevo sitio después de al menos 10 a 14 días de tratamiento antibiótico efectivo. Cuando el paciente se somete a cirugía valvular por endocarditis, los CIED deben retirarse y reponerse después.

Programación de la cirugía cardiaca Con las indicaciones quirúrgicas que implican un mayor peligro para la vida (disfunción valvular y CHF grave, absceso paravalvular, dehiscencia mayor de prótesis), la cirugía inmediata (durante la primera semana de tratamiento) conlleva una mayor probabilidad de supervivencia que la cirugía tardía. Con las indicaciones menos contundentes, es razonable posponer el procedimiento para permitir el tratamiento, y la mejoría de la salud general (cuadro 155-6). Después de 14 días de tratamiento antibiótico recomendado, las válvulas extirpadas tienen cultivos negativos en 99% de los pacientes

con endocarditis por estreptococos y en 50% de aquellos con endocarditis por *S. aureus*. La tasa de endocarditis recidivante en una válvula prostética nueva implantada después de la cirugía para NVE activa y PVE es de 2% y 6 a 15%, respectivamente. Estas frecuencias no justifican el riesgo de un resultado secundario debido al retraso de la cirugía, sobre todo en pacientes con insuficiencia cardiaca grave, disfunción valvular e infecciones estafilocócicas no controladas. El retraso se justifica cuando la infección está controlada y la CHF ha sido resuelta con tratamiento médico.

Las complicaciones neurológicas de la endocarditis pueden exacerbarse como consecuencia de la cirugía cardiaca. El riesgo de deterioro neurológico se relaciona con el tipo de complicación neurológica y el intervalo entre la complicación y la cirugía. Siempre que sea posible, los procedimientos cardiacos deben posponerse dos a tres semanas después de un infarto embólico no hemorrágico y cuatro semanas después de una hemorragia cerebral. Un aneurisma micótico roto debe tratarse antes de la cirugía cardiaca.

Tratamiento antibiótico después de cirugía cardiaca Se han detectado organismos en la tinción de Gram o se ha encontrado su DNA mediante PCR en 45% de las válvulas extirpadas de pacientes que habían completado con éxito el tratamiento recomendado para la endocarditis. En sólo 7% de estos pacientes, los organismos (casi todos inusuales y resistentes a antibióticos) se cultivaron de la válvula. La detección de organismos o su DNA no siempre indica una falla antibiótica; en realidad, la recidiva de la endocarditis después de la cirugía es infrecuente. Por tanto, cuando los cultivos valvulares son negativos en NVE no complicada causada por patógenos susceptibles, la duración del tratamiento preoperatorio más el posoperatorio debe igualar a la duración total de la terapéutica recomendada, con administración del tratamiento cerca de dos semanas después de la cirugía. Para la endocarditis complicada por un absceso paravalvular, PVE tratada en forma parcial o casos con cultivo positivo de la válvula, debe administrarse un curso terapéutico completo después de la intervención quirúrgica.

Complicaciones extracardiacas En 3 a 5% de los enfermos con endocarditis se desarrolla un absceso esplénico. El tratamiento efectivo incluye drenaje percutáneo guiado por imágenes o esplenectomía. Entre 2 y 15% de los pacientes con endocarditis tiene aneurismas micóticos; la mitad de estos casos afecta arterias cerebrales y se manifiesta con cefaleas, síntomas neurológicos focales o hemorragia. Los aneurismas cerebrales deben vigilarse mediante angiografía. Algunos se resuelven con antibióticos efectivos, pero los que persisten, crecen o tienen fugas deben corregirse con cirugía, de ser posible. Los aneurismas no cerebrales se manifiestan con dolor local, una tumoración, isquemia local o hemorragia; estas lesiones se tratan con cirugía.

RESULTADO

Los factores que influyen de manera negativa en el resultado incluyen edad avanzada, enfermedades concomitantes graves, diabetes, diagnóstico tardío, compromiso de válvulas prostéticas o la válvula aórtica, un patógeno invasivo (*S. aureus*) o resistente a antibióticos (*P. aeruginosa*, levadura), complicaciones intracardiacas y neurológicas mayores y un vínculo con alguna atención médica previa. La muerte y el mal resultado a menudo se relacionan no con la falla antibiótica, sino con las interacciones de la morbilidad concomitante y las complicaciones orgánicas derivadas de la endocarditis. En países desarrollados, las tasas de supervivencia general son de 80 a 85%; sin embargo, las tasas varían mucho entre los subgrupos de pacientes con endocarditis. La supervivencia para los pacientes con NVE por estreptococos viridans, organismos HACEK o enterococos (susceptibles al tratamiento sinérgico) es de 85 a 90%. Para la NVE por *S. aureus* en pacientes que no consumen drogas, la supervivencia es de 55 a 70%, mientras que el 85 a 90% de los consumidores de drogas intravenosas sobrevive a esta infección. La PVE que comienza en los dos meses siguientes al remplazo valvular conlleva tasas de mortalidad de 40 a 50%, pero es de sólo 10 a 20% en los casos de inicio tardío.

PREVENCIÓN

Para evitar la endocarditis (objetivo antiguo en la práctica clínica), los comités de expertos previos apoyaron la administración de antibióticos antes de muchos procedimientos que causan bacteriemia. Una revaloración de la evidencia de la profilaxia antibiótica para endocarditis realizada por la *American Heart Association* y la *European Society of Cardiology* culminó en las guías que recomiendan un empleo más limitado. Cuando mucho, el beneficio de la profilaxia antibiótica es mínimo. La mayoría de los casos de endocarditis no son posteriores a un procedimiento. Aunque muchos consideran que los tratamientos dentales predisponen a la endocarditis, esta infección no es más frecuente en pacientes que se someten a procedimientos dentales que en grupos testigo equiparados no tratados. Además, la frecuencia y magnitud de la bacteriemia relacionada con los procedimientos dentales y las actividades cotidianas (p. ej., cepillado y uso de hilo dental) son similares; como los procedimientos dentales son poco frecuentes, la exposición de las estructuras cardiacas a la bacteriemia por organismos de la cavidad bucal es mucho mayor a causa de las actividades diarias rutinarias que por la atención dental. La relación de procedimientos gastrointestinales y genitourinarios con endocarditis subsiguiente es aún menor que con los procedimientos dentales. Además, las estimaciones de la rentabilidad y la relación costo-beneficio sugieren que la profilaxia antibiótica es un uso deficiente de recursos.

No obstante, estudios en modelos animales sugieren que la profilaxia antibiótica puede ser efectiva. Por tanto, es posible que eviten algunos casos raros de endocarditis. Al sopesar los beneficios potenciales, los eventos secundarios posibles y los costos derivados de la profilaxia antibiótica, la *American Heart Association* y la *European Society of Cardiology* ahora recomiendan los antibióticos profilácticos **(cuadro 155-7)** sólo para los pacientes con riesgo más alto de morbilidad grave o muerte por endocarditis **(cuadro 155-8)**. Es indispensable mantener la higiene dental adecuada. La profilaxia se recomienda sólo cuando hay manipulación del tejido gingival o de la región periapical de los dientes, o en caso de perforación de la mucosa bucal (incluida cirugía en la vía respiratoria). La profilaxia no se recomienda para pacientes que se someten a procedimientos gastrointestinales o genitourinarios. Los pacientes de alto riesgo deben tratarse antes o du-

CUADRO 155-7 Antibioticoterapia para profilaxia de endocarditis en adultos con lesiones cardiacas de alto riesgo[a,b]

A.	Tratamiento oral habitual
	Amoxicilina: 2 g VO 1 h antes del procedimiento
B.	Incapacidad para tomar medicamento oral
	Ampicilina: 2 g IV o IM en la hora previa al procedimiento
C.	Alergia a penicilina
1.	Claritromicina o azitromicina: 500 mg VO 1 h antes del procedimiento
2.	Cefalexina:[c] 2 g VO 1 h antes del procedimiento
3.	Clindamicina: 600 mg VO 1 h antes del procedimiento
D.	Alergia a la penicilina, incapacidad para tomar medicamento oral
1.	Cefazolina[c] o ceftriaxona:[c] 1 g IV o IM 30 min antes del procedimiento
2.	Clindamicina: 600 mg IV o IM 1 h antes del procedimiento

[a] Dosis para niños: para amoxicilina, ampicilina, cefalexina o cefadroxilo, usar 50 mg/kg VO; cefazolina 25 mg/kg IV; clindamicina, 20 mg/kg VO o 25 mg/kg IV; claritromicina, 15 mg/kg VO, y vancomicina, 20 mg/kg IV. [b] Para lesiones de alto riesgo, véase cuadro 155-8. No se recomienda profilaxia para otras lesiones. [c] No usar cefalosporinas en pacientes con hipersensibilidad inmediata (urticaria, angioedema, anafilaxia) a penicilina.

Fuente: Cuadro generado con las guías publicadas por la *American Heart Association* y la *European Society of Cardiology* (W Wilson *et al.:* Circulation 116:1736, 2007; y G Habib *et al.:* Eur Heart J 30:2369, 2009).

CUADRO 155-8 Lesiones cardiacas de alto riesgo para las que se recomienda profilaxia para endocarditis antes de procedimientos dentales

Válvulas cardiacas prostéticas
Endocarditis previa
Cardiopatía congénita cianógena no reparada, incluidas derivaciones o conductos paliativos
Defectos cardiacos congénitos reparados del todo durante los 6 meses siguientes a la reparación
Cardiopatía congénita con reparación incompleta y defectos residuales adyacentes al material prostético
Valvulopatía que se desarrolla después de trasplante cardiaco[a]

[a] No es una población blanco para profilaxia según las recomendaciones de la *European Society of Cardiology*.

Fuente: Cuadro generado con las guías publicadas por la *American Heart Association* y la *European Society of Cardiology* (W Wilson *et al.:* Circulation 116:1736, 2007; y G Habib *et al.:* Eur Heart J 30:2369, 2009).

rante los procedimientos de vías genitourinarias infectadas o piel y tejido blando infectados.

En pacientes con insuficiencia valvular aórtica o mitral, o con una válvula prostética, el tratamiento de la fiebre Q aguda con doxiciclina más hidroxicloroquina (para conocer las dosis, véase cuadro 155-4) durante 12 meses es muy efectivo para evitar la endocarditis por *C. burnetii*.

El *National Institute for Health and Clinical Excellence* del Reino Unido recomendó la suspensión de toda profilaxia antibiótica para la endocarditis. Estudios de vigilancia limitados no detectaron aumento en la endocarditis por estreptococos viridans después de la promulgación de las guías más restringidas o que recomiendan no usar profilaxia alguna.

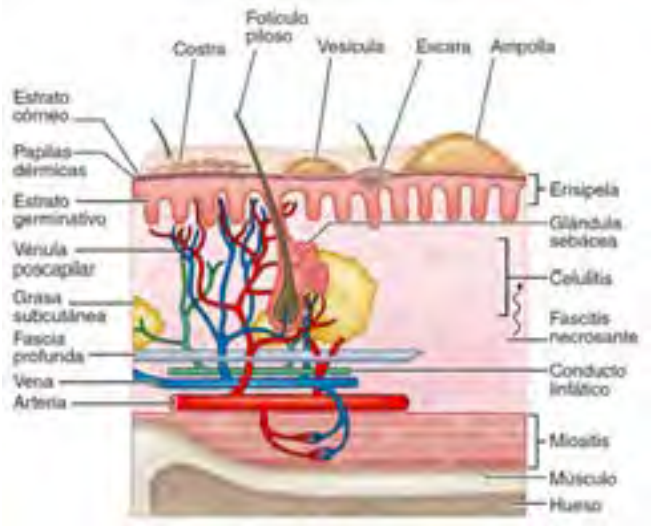


FIGURA 156-1. Componentes estructurales de la piel y los tejidos blandos, así como infecciones superficiales e infecciones de estructuras más profundas. La rica red capilar debajo de las papilas desempeña una función fundamental en la localización de la infección y el desarrollo de la reacción inflamatoria aguda.

156 Infecciones de la piel, músculo y tejidos blandos

Dennis L. Stevens

Las infecciones de piel y tejidos blandos ocurren en todos los grupos étnicos y en todas las ubicaciones geográficas, aunque algunas de éstas tienen nichos geográficos específicos. En la actualidad, la frecuencia y gravedad de algunas infecciones de piel y tejidos blandos se ha incrementado por varias razones. En primer lugar, los microorganismos se diseminan con rapidez a través de todo el mundo mediante los viajes por vía aérea, por la adquisición de genes de factores de virulencia y por la resistencia a los antibióticos. En segundo lugar, los desastres naturales, como los terremotos, tsunamis, tornados y huracanes parecen haberse incrementado en frecuencia y las lesiones sufridas durante estos eventos son una causa común de lesiones graves de piel y tejidos blandos que predisponen a las infecciones. En tercer lugar, los traumatismos y lesiones por actividades terroristas y de combate pueden lesionar notablemente o destruir los tejidos y proporcionar a los patógenos endógenos y exógenos fácil acceso a tejidos profundos. Por desgracia, como las maravillas de la medicina moderna podrían no estar disponibles durante los desastres naturales o desastres producidos por el ser humano, el tratamiento primario podría retrasarse, lo que incrementa la probabilidad de infecciones graves y muerte.

RELACIONES ANATÓMICAS: CLAVES PARA EL DIAGNÓSTICO DE INFECCIONES DE TEJIDOS BLANDOS

Las infecciones de piel y tejidos blandos han sido enfermedades comunes en los seres humanos durante siglos. Sin embargo, entre 2000 y 2004, los ingresos hospitalarios por infecciones de piel y tejidos blandos crecieron 27%, un aumento notable que fue atribuido principalmente a la aparición del clon USA300 de *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA, *methicillin resistant* S. aureus). Este capítulo provee un enfoque anatómico para entender las clases de infecciones de tejidos blandos y los diversos microbios causantes de ellas.

La protección contra la infección de la epidermis depende de la barrera mecánica proporcionada por el estrato córneo, ya que la epidermis carece de vasos sanguíneos **(fig. 156-1)**. La interrupción de esta capa por quemaduras o mordeduras, abrasiones, cuerpos extraños, trastornos dermatológicos primarios (p. ej., herpes simple, varicela, ectima gangrenoso), cirugía, úlceras por presión o vasculares permite la penetración de bacterias hacia estructuras más profundas. De forma similar, el folículo piloso puede servir como portal de entrada para integrantes de la flora normal (p. ej., *Staphylococcus*) o para bacterias extrínsecas (p. ej., *Pseudomonas* en la foliculitis del jacuzzi). La infección intracelular del epitelio pavimentoso con formación de vesículas puede producirse por inoculación cutánea, como en la infección por virus de herpes simple (HSV, *herpes simplex virus*) tipo 1; a través del plexo capilar dérmico, como en la varicela e infecciones causadas por otros virus vinculadas con viremia o a partir de las raíces nerviosas cutáneas, como en el herpes zóster. Las bacterias que infectan la epidermis, como *Streptococcus pyogenes*, pueden moverse hacia estructuras más profundas a través de los vasos linfáticos, un mecanismo que se presta para la rápida diseminación superficial de la erisipela. Más adelante, la congestión o la obstrucción de vasos linfáticos causa edema flácido de la epidermis, otra característica del mismo trastorno.

El rico plexo de capilares debajo de las papilas dérmicas aporta nutrición al estrato germinativo y las respuestas fisiológicas de este plexo generan importantes signos y síntomas clínicos. Por ejemplo, la vasculitis infecciosa del plexo origina petequias, nódulos de Osler, lesiones de Janeway y púrpura palpable, cuya presencia es una clave importante de endocarditis **(cap. 155)**. Además, la infección metastásica en este plexo puede producir manifestaciones cutáneas de micosis diseminada **(cap. 240)**, infección gonocócica **(cap. 181)**, salmonelosis **(cap. 190)**, infección por *Pseudomonas* (p. ej., ectima gangrenoso; **cap. 189**); meningococemia **(cap. 180)** e infección estafilocócica **(cap. 172)**. El plexo también brinda a las bacterias acceso a la circulación, lo cual facilita la diseminación local o bacteriemia. Las vénulas poscapilares de este plexo son un sitio importante de secuestro de leucocitos polimorfonucleares, diapédesis y quimiotaxia hacia el sitio de la infección cutánea.

La amplificación de estos mecanismos fisiológicos por concentraciones excesivas de citocinas o de toxinas bacterianas causa leucostasis, oclusión venosa y edema con fóvea. El edema con ampollas púrpuras, equimosis y anestesia cutánea sugiere pérdida de la integridad vascular y requiere exploración de las estructuras más profundas en busca de evidencia de fascitis necrosante o mionecrosis. El diagnóstico inicial requiere un alto grado de sospecha en casos de fiebre inexplicable y de dolor e hipersensibilidad en el tejido blando, aun si no hay inflamación cutánea aguda.

En el **cuadro 156-1**, se indican los capítulos en los cuales se describen con mayor detalle las infecciones descritas a continuación. Muchas de estas infecciones se ilustran en los capítulos citados o en el **capítulo 25e** (Atlas de exantemas relacionados con fiebre).

INFECCIONES RELACIONADAS CON VESÍCULAS

(Cuadro 156-1) La formación de vesículas debido a infección es causada por proliferación viral dentro de la epidermis. En varicela y viruela, la viremia a menudo precede al inicio del exantema centrípeto difuso que progresa de máculas a vesículas, luego a pústulas y finalmente costras en el periodo de una a dos semanas. Las vesículas de varicela tienen una apariencia de "rocío" y se desarrollan en grupos de forma aleatoria sobre el tronco, las extremidades y la cara en tres a cuatro días. El herpes zóster se presenta en un solo dermatoma; el desarrollo de vesículas es precedida por dolor durante varios días. El zóster puede ocurrir en personas de cualquier edad, pero es más común entre pacientes inmunodeprimidos y de edad avanzada, mientras que la mayoría de los casos de varicela ocurre en niños pequeños. Las vesículas por HSV se encuentran en o alrededor de los labios (HSV-1) o genitales (HSV-2), pero pueden aparecer en la cabeza y el cuello de luchadores jóvenes (herpes del gladiador) o en los dedos del per-

CUADRO 156-1 Infecciones de la piel y tejidos blandos

Lesión y síndrome clínico	Agente infeccioso	Capítulo(s)
Vesículas		
Viruela	Virus de viruela	261e
Varicela	Virus de varicela-zóster	217
"Culebrilla" (herpes zóster)	Virus de varicela-zóster	217
Herpes labial, panadizo herpético, herpes del gladiador	Virus del herpes simple	216
Exantema viral de manos, pies y boca	Coxsackievirus A16	228
Ectima contagioso	Parapoxvirus	220e
Molusco contagioso	Poxvirus del molusco contagioso	220e
Rickettsiosis exantemática	*Rickettsia akari*	211
Dactilitis ampollosa distal	*Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes*	172, 173
Ampollas		
Dermatitis exfoliativa estafilocócica	*S. aureus*	172
Fascitis necrosante	*S. pyogenes, Clostridium*, aerobios y anaerobios mixtos	173, 179, 201
Gangrena gaseosa	*Clostridium*	179
Vibrio halofílico	*Vibrio vulnificus*	193
Lesiones con costra		
Impétigo y ectima ampolloso	*S. aureus*	172
Impétigo contagioso	*S. pyogenes*	173
Tiña del pie	Hongos dermatofitos superficiales	243
Esporotricosis	*Sporothrix schenkii*	243
Histoplasmosis	*Histoplasma capsulatum*	236
Coccidioidomicosis	*Coccidioides immitis*	237
Blastomicosis	*Blastomyces dermatitidis*	238
Leishmaniosis cutánea	*Leishmania*	251
Tuberculosis cutánea	*Mycobacterium tuberculosis*	202
Nocardiosis	*Nocardia asteroides*	199
Foliculitis		
Furunculosis	*S. aureus*	172
Foliculitis del jacuzzi	*Pseudomonas aeruginosa*	189
Cercariosis cutánea	*Schistosoma*	259
Acné vulgar	*Propionibacterium acnes*	71
Lesiones papulares y nodulares		
Granuloma de la pecera o piscina	*Mycobacterium marinum*	204
Exantema migratorio (larva migratoria cutánea)	*Ancylostoma braziliense*	256
Dracunculosis	*Dracunculus medinensis*	258
Dermatitis por cercarias	*Schistosoma mansoni*	259
Verruga vulgar	Virus del papiloma humano 1, 2, 4	222
Condiloma acuminado (verrugas anogenitales)	Virus del papiloma humano 6, 11, 16, 18	222
Nódulo por oncocercaria	*Onchocerca volvulus*	258
Miosis cutánea	*Dermatobia hominis*	475
Verruga peruana	*Bartonella bacilliformis*	197
Linforreticulosis benigna	*Bartonella henselae*	197
Lepra lepromatosa	*Mycobacterium leprae*	203
Sífilis secundaria (lesiones papuloescamosas y nodulares, condiloma lata)	*Treponema pallidum*	206
Sífilis terciaria (lesiones nodulares gomatosas)	*T. pallidum*	206
Úlceras con y sin escaras		
Carbunco	*Bacillus anthracis*	261e
Tularemia ulceroglandular	*Francisella tularensis*	195, 261e
Peste bubónica	*Yersinia pestis*	196, 261e
Úlcera buruli	*Mycobacterium ulcerans*	204
Lepra	*M. leprae*	203
Tuberculosis cutánea	*M. tuberculosis*	202
Chancroide	*Haemophilus ducreyi*	182
Sífilis primaria	*T. pallidum*	206
Erisipela	*S. pyogenes*	173
Celulitis	*Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp., varias otras bacterias	Varios
Fascitis necrosante		
Gangrena estreptocócica	*S. pyogenes*	173
Gangrena de Fournier	Bacterias mixtas aerobias y anaerobias	201
Fascitis estafilocócica necrosante	*S. aureus* resistente a meticilina	172
Miositis y mionecrosis		
Piomiositis	*S. aureus*	172
Miositis estreptocócica necrosante	*S. pyogenes*	173
Gangrena gaseosa	*Clostridium* spp.	179
Miositis no debida a clostridios (crepitante)	Bacterias mixtas aerobias y anaerobias	201
Mionecrosis sinérgica anaerobia sin clostridios	Bacterias mixtas aerobias y anaerobias	201

sonal asistencial (panadizo herpético). Es habitual que a la infección primaria le sigan herpes labial (HSV-1) y herpes genital recurrentes. El coxsackievirus A16 de manera característica causa vesículas en manos, pies y boca de los niños. El ectima contagioso se origina por un virus de DNA relacionado con el virus de la viruela e infecta los dedos de individuos que trabajan cerca de cabras y ovejas. El virus del molusco contagioso induce vesículas flácidas en la piel de individuos sanos e inmunodeprimidos. Aunque la viruela se erradicó en el año 1977, eventos terroristas ocurridos después del milenio han renovado el interés en esta devastadora infección **(cap. 261e)**. La viremia que comienza después de un periodo de incubación de 12 días es seguida por un exantema maculopapular, con rápida evolución a vesículas, pústulas y luego costras. Pueden ocurrir casos secundarios en contactos cercanos.

La rickettsiosis exantemática comienza después de la inoculación de *Rickettsia akari* en la piel a través de la mordedura de un ácaro. Una pápula con una vesícula central evoluciona hacia una escara negra con costra indolora de 1 a 2.5 cm con un halo eritematoso y adenopatía proximal. Aunque fue más común en el noreste de Estados Unidos y Ucrania en 1940 a 1950, la rickettsiosis exantemática se ha descrito recientemente en Ohio, Arizona y Utah. La dactilitis ampollosa es una infección localizada en la pulpa de los dedos de las manos, dolorosa, vesicular, producida por *S. aureus* o estreptococos del grupo A.

INFECCIONES RELACIONADAS CON AMPOLLAS

(Cuadro 156-1) La dermatitis exfoliativa estafilocócica (SSSS, *staphylococcal scalded-skin syndrome*) en neonatos se origina por una toxina (exfoliatina) del *S. aureus*, grupo fago II. La SSSS debe distinguirse de la necrólisis epidérmica tóxica (TEN, *toxic epidermal necrolysis*), que ocurre principalmente en adultos, es inducida por fármacos y se vincula con una tasa de mortalidad más elevada. Para hacer esta distinción es útil la biopsia en sacabocados con obtención de secciones de criostato, ya que el plano de rotura es el estrato córneo en el SSSS y el estrato germinativo en la TEN (fig. 156-1). La γ-globulina intravenosa es un tratamiento prometedor para la TEN. La fascitis necrosante y la gangrena gaseosa también inducen formación de ampollas (véase más adelante "Fascitis necrosante"). La infección con vibrio halofílico puede ser tan agresiva y fulminante como la fascitis necrosante; una clave útil para su diagnóstico es el antecedente de exposición a aguas del golfo de México o de la costa del Atlántico o (en un paciente con cirrosis) el consumo de mariscos crudos. El agente causal (*Vibrio vulnificus*) es muy susceptible a la tetraciclina.

INFECCIONES RELACIONADAS CON LESIONES CON COSTRA

(Cuadro 156-1) El impétigo contagioso se origina por *S. pyogenes* y el impétigo estafilocócico por *S. aureus*. Ambas lesiones cutáneas tal vez tengan un estadio inicial con ampollas, pero luego aparecen costras gruesas con un color pardo dorado. Se han informado epidemias de impétigo originadas por MRSA. Las lesiones estreptocócicas son más habituales entre niños de dos a cinco años de edad y pueden surgir epidemias en sitios con higiene deficiente, sobre todo en niños de estado socioeconómico bajo en climas tropicales. Es importante reconocer al impétigo contagioso por su relación con la glomerulonefritis posestreptocócica. La fiebre reumática no es una complicación de la infección cutánea causada por *S. pyogenes*. La infección superficial por dermatofitos (tiña) puede suceder sobre cualquier área cutánea y los raspados de la lesión con tinción de hidróxido potásico (KOH, *potassium hydroxide*) son diagnósticos. Las infecciones primarias por hongos dimórficos, como *Blastomyces dermatitidis* y *Sporothrix schenkii* inicialmente se pueden presentar como lesiones con costra que se asemejan a la tiña. La infección diseminada por *Coccidioides immitis* también puede afectar la piel; la biopsia y el cultivo deben llevarse a cabo a partir de las costras en pacientes de áreas endémicas. En pacientes con VIH seropositivos, se han descrito lesiones nodulares con costra causadas por *Mycobacterium chelonei*. El tratamiento con claritromicina parece prometedor.

FOLICULITIS

(Cuadro 156-1) Los folículos pilosos sirven como sitios de entrada para diversas bacterias, a pesar de que *S. aureus* es la causa más común de foliculitis localizada. Las glándulas sebáceas drenan hacia los folículos y los conductos pilosos y, si estas entradas están bloqueadas, forman quistes sebáceos que pueden semejarse a abscesos estafilocócicos o se pueden infectar de forma secundaria. La infección de las glándulas sudoríparas (hidradenitis supurativa) también puede imitar una infección de folículos pilosos, sobre todo en las axilas. La foliculitis crónica no es frecuente excepto en el acné vulgar, en el que componentes de la flora normal (p. ej., *Propionibacterium acnes*) pueden tener participación.

La foliculitis difusa ocurre en dos casos. La foliculitis del jacuzzi se produce por *Pseudomonas aeruginosa* en aguas que no tienen suficiente cloro y que se conservan a temperaturas de 37 a 40°C. La infección usualmente remite de forma espontánea, aunque se han comunicado bacteriemia y choque. La cercariosis cutánea ocurre cuando la piel se expone a agua infestada con esquistosomas aviarios de agua dulce. La temperatura del agua templada y el pH alcalino son adecuados para moluscos que sirven como hospedadores intermediarios entre aves y seres humanos. Las cercarias esquistosómicas que nadan libremente penetran fácilmente los folículos pilosos o los poros, pero mueren rápidamente y desencadenan una fuerte reacción alérgica, lo cual origina intenso prurito y eritema.

LESIONES PAPULARES Y NODULARES

(Cuadro 156-1) Las lesiones elevadas de la piel ocurren de diferentes formas. Las infecciones cutáneas por *Mycobacterium marinum* pueden presentarse como celulitis o como nódulos eritematosos elevados. Se han descrito lesiones similares causadas por *Mycobacterium abscessus* y *M. chelonei* en pacientes sometidos a cirugía estética láser y a tatuajes, respectivamente. Las pápulas eritematosas son manifestaciones iniciales de la linforreticulosis benigna (con lesiones que aparecen en el sitio de inoculación primaria de *Bartonella henselae*) y angiomatosis bacilar (causada también por *B. henselae*). Los exantemas serpiginosos elevados o los lineales son característicos de la larva migratoria cutánea, causada por la larvas excavadoras del anquilostoma de perro o gato (*Ancylostoma braziliense*) y que los seres humanos adquieren por medio del contacto con tierra contaminada con heces de perro o gato. En la dracunculosis, hay lesiones elevadas y excavadas similares, producidas por la migración de la hembra adulta del nematodo *Dracunculus medinensis*. Los nódulos causados por *Onchocerca volvulus* miden 1 a 10 cm de diámetro y se presentan casi siempre en personas picadas por moscas del género *Simulium* en África. Los nódulos contienen al gusano adulto encapsulado en tejido fibroso. La migración de las microfilarias hacia los ojos puede producir ceguera. La verruga peruana se origina por la *Bartonella bacilliformis*, que se transmite a los seres humanos a través del mosquito *Phlebotomus*. Esta enfermedad puede presentarse como lesiones únicas gigantes (varios centímetros de diámetro) o lesiones pequeñas múltiples (varios milímetros de diámetro). En la cisticercosis causada por la larva de *Taenia solium* también pueden presentarse numerosos nódulos subcutáneos. En la esquistosomosis, se desarrollan múltiples pápulas eritematosas y cada una representa un sitio de invasión de las cercarias. Los nódulos cutáneos, así como el engrosamiento del tejido subcutáneo, son rasgos prominentes de la lepra lepromatosa. Grandes nódulos o gomas son característicos de la sífilis terciaria, mientras que las lesiones papuloescamosas planas lo son de la sífilis secundaria. El virus de papiloma humano puede causar verrugas únicas (*verruca vulgaris*) o múltiples en el área anogenital (condiloma acuminado). Éstas originan grandes problemas en pacientes con VIH.

ÚLCERAS CON O SIN ESCARAS

(Cuadro 156-1) El carbunco cutáneo comienza como una pápula pruriginosa, que en el transcurso de días se transforma en una úlcera rodeada de vesículas y edema; luego se torna una úlcera en crecimiento con una escara negra. El carbunco cutáneo puede causar úlceras crónicas que no sanan, cubiertas por una membrana gris, aunque las lesiones también pueden simular psoriasis, eccema o impétigo. La tularemia ulceroglandular quizá muestre relación con lesiones cutáneas ulceradas con adenopatía regional dolorosa. Aunque los bubones son la principal manifestación cutánea de la peste, las úlceras con escaras, pápulas o pústulas también están presentes en 25% de los casos.

Mycobacterium ulcerans causa de manera característica lesiones cutáneas crónicas en las extremidades de individuos que viven en los trópicos. *Mycobacterium leprae* puede acompañarse de úlceras cutáneas en pacientes con lepra lepromatosa relacionada con el fenómeno de Lucio, en el que ocurre la destrucción del tejido con altas concentraciones de *M. leprae* por el sistema inmunitario, de modo habitual varios meses después de iniciar un tratamiento eficaz. *Mycobacterium tuberculosis* también puede causar ulceración, pápulas o lesiones maculares eritematosas de la piel tanto en individuos inmunocompetentes como en los inmunodeprimidos.

Las úlceras de decúbito se producen por isquemia hística consecutiva a la insuficiencia vascular originada por la presión y pueden infectarse de

manera secundaria con componentes de la piel y flora gastrointestinal, incluidos los anaerobios. Las lesiones ulcerativas de la parte anterior de las regiones tibiales pueden deberse a piodermia gangrenosa, la cual debe distinguirse de lesiones similares de causa infecciosa mediante valoración histológica de los sitios de biopsia. Las lesiones ulceradas en los genitales quizá sean dolorosas (chancroides) o indoloras (sífilis primaria).

ERISIPELA

(Cuadro 156-1) Se debe a *S. pyogenes* y se caracteriza por un inicio súbito de inflamación color rojo encendido en el rostro o las extremidades. Las características distintivas de la erisipela son márgenes indurados bien definidos, en particular a lo largo del pliegue nasolabial; rápida progresión y dolor intenso. Pueden surgir bulas flácidas durante el segundo o tercer día de enfermedad, pero la extensión a tejidos blandos más profundos es poco común. El tratamiento con penicilina es efectivo; la inflamación puede progresar a pesar de las medidas terapéuticas adecuadas, aunque disminuyan la fiebre, el dolor y el color rojo intenso. La descamación de la piel afectada ocurre entre los días cinco a 10 de la enfermedad. Los lactantes y ancianos casi siempre son los afectados y la gravedad de la toxicidad sistémica varía.

CELULITIS

(Cuadro 156-1) La celulitis es una afección inflamatoria aguda de la piel, caracterizada por dolor, eritema, inflamación y calor circunscritos. Puede ser causada por la flora autóctona que coloniza la piel y los anexos (p. ej., *S. aureus* y *S. pyogenes*) o por una amplia variedad de bacterias exógenas. Como las bacterias exógenas involucradas en la celulitis ocupan nichos únicos en la naturaleza, una anamnesis cuidadosa (incluidos datos epidemiológicos) aporta pistas importantes sobre la causa. Cuando hay un drenaje, una herida abierta o un portal de entrada obvio, la tinción de Gram y el cultivo brindan un diagnóstico definitivo. En ausencia de estos datos, el origen bacteriano de la celulitis es difícil de establecer y, en algunos casos, la celulitis estafilocócica o estreptocócica puede tener características similares. Aun con la aspiración por aguja del extremo de avance o la biopsia en sacabocados del tejido con celulitis, los cultivos son positivos sólo en 20% de los casos. Esta observación sugiere que un número relativamente bajo de bacterias puede causar celulitis y que el área de expansión del eritema dentro de la piel tal vez sea un efecto directo de las toxinas extracelulares o de los mediadores solubles de la inflamación producidos por el hospedador.

Las bacterias pueden tener acceso a la epidermis a través de grietas en la piel, abrasiones, cortes, quemaduras, picaduras de insectos, incisiones quirúrgicas y catéteres intravenosos (IV). La celulitis por *S. aureus* se dispersa desde una infección central circunscrita, como un absceso, foliculitis o un cuerpo extraño infectado (p. ej., astilla, prótesis o catéter IV). El MRSA está sustituyendo con rapidez a MSSA como causa de celulitis en pacientes hospitalizados y extrahospitalarios. La celulitis por MSSA o MRSA suele asociarse con infección focal, como furúnculos, carbunco, heridas quirúrgicas o abscesos; la *U.S. FDA* se refiere a este tipo de infecciones de manera preferencial como *celulitis purulenta*. Por el contrario, la celulitis por *S. pyogenes* se disemina con mayor rapidez en un proceso difuso que a menudo se asocia con linfangitis y fiebre y debe denominarse *celulitis no purulenta.* La celulitis estreptocócica recurrente de las extremidades inferiores puede causarse por microorganismos del grupo A, C o G acompañada de estasis venosa crónica o con venectomía de la safena para derivación arterial coronaria quirúrgica. El estreptococo también causa celulitis recurrente en pacientes con linfedema crónico por elefantiasis, disección de ganglios linfáticos o enfermedad de Milroy. Las infecciones estafilocócicas cutáneas recurrentes son más comunes entre individuos que tienen eosinofilia y concentraciones séricas elevadas de IgE (síndrome de Job) y entre los portadores de estafilococos nasales. La celulitis por *Streptococcus agalactiae* (estreptococos del grupo B) ocurre principalmente en ancianos y en aquellos con diabetes mellitus o enfermedad vascular periférica. De manera clásica, *Haemophilus influenzae* genera celulitis periorbitaria en niños, de manera concomitante con sinusitis, otitis media o epiglotitis. No es claro si esta modalidad de celulitis (como la meningitis) se hará menos común como resultado de la gran eficacia de la vacuna de *H. influenzae* tipo b.

Muchas otras bacterias también causan celulitis. Por suerte estos microorganismos se hallan en lugares tan característicos que una buena anamnesis provee claves útiles para el diagnóstico. La celulitis asociada con mordeduras de gato y, en menor grado, mordeduras de perro, casi siempre se produce por *Pasteurella multocida*, aunque en este último caso también deben considerarse *Staphylococcus intermedius* y *Capnocytophaga canimorsus*. Los sitios de celulitis y abscesos relacionados con mordeduras de perro y ser humano también contienen una variedad de microorganismos anaerobios, incluidos *Fusobacterium*, *Bacteroides*, estreptococos aerobios y anaerobios y *Eikenella corrodens*. *Pasteurella* es notablemente resistente a dicloxacilina y nafcilina, pero es sensible al resto de antibióticos lactámicos β, así como a quinolonas, tetraciclina y eritromicina. Ampicilina con clavulanato, ampicilina con sulbactam y cefoxitina son buenas elecciones terapéuticas en infecciones por mordedura de animales o seres humanos. *Aeromonas hydrophila* causa celulitis agresiva en los tejidos que rodean a laceraciones mantenidas en agua dulce (lagos, ríos y arroyos). Este microorganismo sigue siendo sensible a aminoglucósidos, fluoroquinolonas, cloranfenicol, trimetoprim-sulfametoxazol y a las cefalosporinas de tercera generación; sin embargo, es resistente a ampicilina.

P. aeruginosa genera tres tipos de infección de tejidos blandos: ectima gangrenoso en pacientes neutropénicos, foliculitis del jacuzzi y celulitis después de una lesión penetrante. De forma más habitual, *P. aeruginosa* se introduce a los tejidos profundos cuando la persona pisa un clavo. El tratamiento incluye inspección quirúrgica y drenaje, sobre todo si la lesión también incluye hueso o cápsula articular. Las opciones de tratamiento empírico mientras se aguardan los datos de susceptibilidad antimicrobiana, incluyen un aminoglucósido, una cefalosporina de tercera generación (ceftazidima, cefoperazona o cefotaxima), una penicilina semisintética (ticarcilina, mezlocilina o piperacilina) o una fluoroquinolona (aunque los fármacos de esta clase no están indicados en niños <13 años de edad).

La celulitis por bacilos gramnegativos, incluida la generada por *P. aeruginosa*, es más habitual en pacientes hospitalizados e inmunodeprimidas. Los cultivos y las pruebas de sensibilidad son muy importantes en esta situación debido a la resistencia a múltiples fármacos **(cap. 189)**.

El bacilo aerobio grampositivo *Erysipelothrix rhusiopathiae* se vincula con mayor frecuencia a pescado y cerdos domésticos y causa celulitis entre deshuesadores y trabajadores de pescadería. *E. rhusiopathiae* sigue siendo susceptible a la mayoría de antibióticos lactámicos β (incluida la penicilina), eritromicina, clindamicina, tetraciclina y cefalosporinas, pero es resistente a sulfonamidas, cloranfenicol y vancomicina. Su resistencia a vancomicina, que es inusual entre bacterias grampositivas, tiene importancia clínica potencial, ya que este fármaco se usa en ocasiones como tratamiento empírico para infecciones cutáneas. La comida para peces que contiene la pulga acuática *Daphnia*, a veces está contaminada con *M. marinum*, que puede producir celulitis o granulomas en superficies cutáneas expuestas al agua en acuarios o en lesiones originadas en piscinas. La rifampicina más etambutol es una combinación con eficacia terapéutica en algunos casos, aunque no se han realizado estudios completos. De manera adicional, algunas cepas de *M. marinum* son susceptibles a tetraciclina o trimetoprim-sulfametoxazol.

FASCITIS NECROSANTE

(Cuadro 156-1) Antes llamada gangrena estreptocócica, puede vincularse con estreptococos del grupo A o bacterias mixtas aerobias y anaerobias o quizás ocurra como parte de la gangrena gaseosa causada por *Clostridium perfringens*. Se ha informado como causa de fascitis necrosante a las cepas de MRSA que generan la toxina leucocidina de Panton-Valentine (PVL, *Panton-Valentine leukocidin*). El diagnóstico inicial quizá sea difícil cuando el único signo de presentación es dolor o una fiebre inexplicable. Luego se observa inflamación, seguida por edema duro y sensibilidad. Conforme progresa, se presenta induración roja oscura de la epidermis, junto con ampollas llenas de un líquido azul o morado. Posteriormente, la piel se hace friable y toma un color azuloso, marrón o negro. En este estadio, es extensa la trombosis de los vasos sanguíneos en las papilas dérmicas (fig. 156-1). La extensión de la infección hacia la fascia profunda causa que este tejido tome una apariencia marrón-grisácea. Ocurre una rápida diseminación a lo largo de los planos de la fascia, a través de los conductos venosos y linfáticos. Los pacientes en los estadios más tardíos están tóxicos y frecuentemente manifiestan choque e insuficiencia de múltiples órganos.

La fascitis necrosante por bacterias mixtas aerobias-anaerobias comienza con una interrupción de la integridad de una barrera mucosa, como el tubo digestivo o el aparato genitourinario. El portal puede ser tumor, divertículo, hemorroide, fisura anal o rotura uretral. Otros factores predisponentes incluyen vasculopatía periférica, diabetes mellitus, cirugía o traumatismo penetrante del abdomen. La fuga al área perineal produce un síndrome llamado *gangrena de Fournier*, caracterizado por inflamación masiva del escroto y el pene con extensión al perineo o la pared abdominal y las extremidades inferiores.

La fascitis necrosante por *S. pyogenes* ha aumentado en frecuencia y gravedad desde 1985. Hay dos presentaciones clínicas bien diferenciadas: sin y con portal de entrada definida. Las infecciones de la primera categoría a menudo comienzan profundo, en el sitio de un traumatismo menor no invasivo, como un hematoma o un esfuerzo muscular. Es probable que ocurra la siembra del sitio por bacteriemia transitoria, aunque la mayoría de los pacientes niega un antecedente de infección estreptocócica. Los afectados se presentan sólo con dolor fuerte y fiebre. Más tarde se desarrollan los signos clásicos de fascitis necrosante, como ampollas moradas (violáceas), desprendimiento cutáneo y toxicidad progresiva. En infecciones del segundo tipo, *S. pyogenes* puede llegar a la fascia profunda desde un sitio de infección cutánea o traumatismo penetrante. Estos pacientes tienen signos iniciales de infección superficial de la piel con progresión hacia fascitis necrosante. En ambos casos, la toxicidad es grave y puede haber disfunción renal previa al surgimiento del estado de choque. En 20 a 40% de los casos, ocurre miositis de manera simultánea y, como en la gangrena gaseosa (véase más adelante), las concentraciones séricas de creatina fosfocinasa pueden estar muy elevados. La fascitis necrosante por bacterias mixtas aerobias-anaerobias puede estar vinculada con gas en el tejido profundo, pero el gas casi nunca está presente cuando la causa es *S. pyogenes* o MRSA. Es esencial una rápida exploración quirúrgica hacia la fascia profunda y el músculo. El tejido necrótico debe extirparse quirúrgicamente y la tinción de Gram y el cultivo del tejido resecado son útiles para establecer si hay estreptococos del grupo A, bacterias mixtas aerobias-anaerobias, MRSA o *Clostridium* (véase más adelante "Tratamiento").

MIOSITIS Y MIONECROSIS

(Cuadro 156-1) Puede ocurrir afección muscular por infección viral (p. ej., gripe [influenza], dengue, coxsackievirus B) o infestación parasitaria (p. ej., triquinosis, cisticercosis o toxoplasmosis). Aunque puede ocurrir mialgia en la mayoría de estas infecciones y parasitosis, el dolor muscular intenso es distintivo de la pleurodinia (coxsackievirus B), triquinosis e infección bacteriana. Es predecible que la rabdomiólisis aguda ocurra con miositis por clostridios y estreptococos, pero también puede estar vinculada con infecciones por virus de la gripe, virus ECHO, coxsackievirus, virus de Epstein-Barr y *Legionella*.

La piomiositis usualmente se origina por *S. aureus*, es común en áreas tropicales y, en general, no tiene portal de entrada conocido. Se han descrito casos de piomiositis por un MRSA productor de toxina PVL en niños en Estados Unidos. La infección muscular comienza en el sitio exacto de traumatismo contuso o esfuerzo muscular. La infección permanece localizada y no se desarrolla estado de choque a menos que las bacterias produzcan toxina 1 del síndrome de choque tóxico o ciertas enterotoxinas y que el paciente carezca de los anticuerpos contra la toxina producida por los microorganismos infectantes. En contraste, *S. pyogenes* puede generar miositis primaria (conocida como *miositis estreptocócica necrosante*) de manera concomitante con toxicidad sistémica grave. La mionecrosis se presenta de manera simultánea que la fascitis necrosante en cerca de 50% de los casos. Ambos son parte del síndrome de choque tóxico estreptocócico.

La gangrena gaseosa se presenta después de lesiones penetrantes graves que producen interrupción del flujo sanguíneo y la introducción de tierra en las heridas. Estos casos de gangrena traumática casi siempre por especies de clostridios *C. perfringens*, *C. septicum* y *C. histolyticum*. En raras ocasiones, quizás ocurra gangrena latente o recurrente años después de un traumatismo penetrante; esporas latentes que residen en el sitio de lesiones previas constituyen el origen más probable. La gangrena espontánea no traumática en pacientes con neutropenia, tumor del tubo digestivo, diverticulosis o radioterapia reciente en el abdomen se produce por varias especies de clostridios, de los cuales *C. septicum* es el más comúnmente involucrado. La tolerancia de este anaerobio al oxígeno tal vez explica el porqué puede iniciar infección espontánea en el tejido normal en cualquier parte del cuerpo.

La gangrena gaseosa del útero, en especial la generada por *C. sordellii*, en el pasado ocurría como consecuencia del aborto ilegal o autoinducido y hoy en día también ocurre después de aborto espontáneo, parto vaginal y cesárea. *C. sordellii* ha sido implicado en abortos inducidos por fármacos. Las infecciones posparto con *C. sordellii* en mujeres jóvenes, previamente sanas, presentan un cuadro clínico único: poca o nada de fiebre, sin descarga purulenta, hipotensión resistente, edema periférico extenso y derrame, hemoconcentración y leucocitosis muy elevada. La infección es casi siempre letal, con un fallecimiento rápido. *C. sordellii* y *C. novyi* también se han asociado con inyección cutánea de alquitrán negro (heroína); las tasas de mortalidad son menores en los individuos afectados, tal vez porque las infecciones agresivas en el sitio de inyección son aparentes con facilidad y el diagnóstico se establece con rapidez.

La mionecrosis sinérgica anaerobia sin clostridios también se conoce como miositis cutánea necrosante y como celulitis necrosante sinérgica, es una variante de la fascitis necrosante causada por bacterias aerobias y anaerobias mixtas con la exclusión de clostridios (véase antes "Fascitis necrosante").

DIAGNÓSTICO

En este capítulo se hace énfasis en el aspecto físico y ubicación de las lesiones en los tejidos blandos como indicios diagnósticos importantes. Otra consideración crucial para reducir el diagnóstico diferencial es la progresión temporal de las lesiones, así como los antecedentes de viajes de los pacientes, exposición o antecedente de mordedura, edad, estado de la enfermedad subyacente y estilos de vida. Sin embargo, incluso un médico astuto puede encontrar difícil diagnosticar todas las infecciones de tejidos blandos sólo con la anamnesis y la inspección. La radiografía, la tomografía (**fig. 156-2**) y la imagen por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) de tejidos blandos pueden ser útiles para determinar la profundidad de la infección y deben realizarse cuando el paciente tiene lesiones rápidamente progresivas o evidencia de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Estas pruebas son en particular valiosas para definir un absceso circunscrito o detectar gas en el tejido. Por desgracia, tal vez revelen sólo inflamación del tejido blando y, por tanto, no son específicas para infecciones fulminantes, como fascitis necrosante o mionecrosis por estreptococos del grupo A (fig. 156-2), en que no hay gas en las lesiones.

La aspiración del borde de avance o la biopsia en sacabocados con secciones de criostato puede ser útil si los resultados de los estudios de imagen son positivos, pero surgen resultados negativos falsos en cerca de 80% de los casos. Hay cierta evidencia de que la aspiración sola puede ser mejor que la inyección y la aspiración de solución salina normal. Las secciones de criostato son útiles en especial para distinguir SSSS de TEN y son muy valiosas en casos de fascitis necrosante. La inspección quirúrgica abierta, con desbridamiento si se indica, es con certeza la mejor manera de conocer la extensión y la gravedad de la infección y obtener el material para tinción de Gram y cultivo. Es importante un tratamiento así de crítico y puede salvar la vida si se hace pronto en el curso de infecciones fulminantes donde hay evidencia de toxicidad sistémica.

TRATAMIENTO INFECCIONES DE LA PIEL, MÚSCULOS Y TEJIDOS BLANDOS

Una descripción completa de todas las entidades clínicas aquí descritas se encuentra fuera del alcance de este capítulo. Como guía de selección del tratamiento apropiado para el clínico, los fármacos antibióticos útiles en las infecciones cutáneas más fulminantes y comunes se listan en el **cuadro 156-2**.

FIGURA 156-2. CT que muestra edema e inflamación de la pared torácica izquierda en un paciente con fascitis necrosante y mionecrosis causada por estreptococo del grupo A.

Furúnculos, carbuncos y abscesos por MRSA y MSSA son comunes y su tratamiento depende del tamaño de la lesión. Los furúnculos <2.5 cm de diámetro usualmente se tratan con calor húmedo. Los que son más grandes (4.5 cm de eritema e induración) requieren drenaje quirúrgico; la presencia de estas lesiones más grandes junto con fiebre, escalofríos o leucocitosis requiere tanto drenaje como tratamiento antibiótico. Un estudio en niños demostró que el drenaje quirúrgico de los abscesos (diámetro promedio 3.8 cm) era tan eficaz en tratamiento único como cuando se combinó el drenaje con trimetoprim-sulfametoxazol. Sin embargo, la tasa de recurrencia de nuevas lesiones fue menor en el grupo con drenaje y tratamiento antibiótico.

La exploración quirúrgica inmediata y decidida es esencial en casos de sospecha de fascitis necrosante, miositis o gangrena para: 1) visualizar las estructuras profundas; 2) remover el tejido necrótico; 3) reducir la presión del compartimiento, y 4) obtener material adecuado para tinción de Gram y cultivos aerobios y anaerobios. El tratamiento antibiótico empírico adecuado para infecciones mixtas de aerobios-anaerobios puede consistir en ampicilina con sulbactam, cefoxitina o la siguiente combinación: 1) clindamicina (600 a 900 mg IV c/8 h) o metronidazol (500 mg c/6 h), más 2) ampicilina o ampicilina con sulbactam (1.5 a 3 g IV c/6 h), más 3) gentamicina (1 a 1.5 mg/kg c/8 h). La infección en la fascia o el músculo o ambos por estreptococos del grupo A y clostridios tiene una tasa de mortalidad de 20 a 50% con tratamiento de penicilina. En modelos experimentales de fascitis necrosante con miositis por clostridios y estreptococos, la clindamicina mostró una eficacia muy superior, pero no se han realizado estudios

CUADRO 156-2 Tratamiento de infecciones comunes de la piel

Diagnóstico y estado	Tratamiento primario	Tratamiento alternativo	Véanse también cap(s).
Mordedura de animal (profilaxia o infección inicial)[a]	Amoxicilina con clavulanato, 875/125 mg VO c/12 h	Doxiciclina, 100 mg VO c/12 h	167e
Mordedura de animal[a] (infección establecida)	Ampicilina con sulbactam, 1.5-3 g IV c/6 h	Clindamicina, 600-900 mg IV c/8 h, *más* Ciprofloxacina, 400 mg IV c/12 h, *o* Cefoxitina, 2 g IV c/6 h	167e
Angiomatosis bacilar	Eritromicina, 500 mg VO c/6 h	Doxiciclina, 100 mg VO c/12 h	197
Herpes simple (genital primario)	Aciclovir, 400 mg VO c/8 h por 10 días	Famciclovir, 250 mg VO c/8 h por 5-10 días *o* Valaciclovir, 1 000 mg VO c/12 h por 10 días	216
Herpes zóster (hospedador sin trastornos inmunitarios >50 años de edad)	Aciclovir, 800 mg VO 5 veces al día por 7-10 días	Famciclovir, 500 mg VO c/8 h por 7-10 días, *o* Valaciclovir, 1 000 mg VO c/8 h por 7 días	217
Celulitis (estafilocócica o estreptocócica[b,c])	Nafcilina u oxacilina, 2 g IV c/4-6 h	Cefazolina, 1-2 g c/8 h *o* Ampicilina con sulbactam, 1.5-3 g IV c/6 h *o* Eritromicina, 0.5-1 g IV c/6 h, *o* Clindamicina, 600-900 mg IV c/8 h	172, 173
Infección cutánea por MRSA[d]	Vancomicina, 1 g IV c/12 h	Linezolida, 600 mg IV c/12 h	172
Fascitis necrosante (estreptococo del grupo A[b])	Clindamicina, 600-900 mg IV c/6-8 h, *más* Penicilina G, 4 millones de unidades IV c/4 h	Clindamicina, 600-900 mg IV c/6-8 h, *más* Cefalosporina (primera o segunda generación)	173
Fascitis necrosante (aerobios y anaerobios mixtos)	Ampicilina, 2 g IV c/4 h, *más* Clindamicina, 600-900 mg IV c/6-8 h, *más* Ciprofloxacina, 400 mg IV c/6-8 h	Vancomicina, 1 g IV c/6 h, *más* Metronidazol, 500 mg IV c/6 h, *más* Ciprofloxacina, 400 mg IV c/6-8 h	201
Gangrena gaseosa	Clindamicina, 600-900 mg IV c/6-8 h, *más* Penicilina G, 4 millones de unidades IV c/4-6 h	Clindamicina, 600-900 mg IV c/6-8 h, *más* Cefoxitina, 2 g IV c/6 h	179

[a] *Pasteurella multocida*, comúnmente relacionada con mordeduras de perro y gato, es resistente a cefalexina, dicloxacilina, clindamicina y eritromicina. *Eikenella corrodens*, una bacteria con frecuencia vinculada con mordeduras por seres humanos, es resistente a clindamicina, penicilinas resistentes a penicilinasa y metronidazol, pero es sensible a trimetoprim-sulfametoxazol y fluoroquinolonas. [b] La frecuencia de resistencia a eritromicina en estreptococo del grupo A es hoy en día de aproximadamente 5% en Estados Unidos, pero ha llegado a 70 a 100% en algunos otros países. La mayoría de los estreptococos del grupo A resistentes a eritromicina, pero no todos, son susceptibles a clindamicina. Aproximadamente 90 de las cepas de *Staphylococcus aureus* es sensible a clindamicina, pero tanto la resistencia intrínseca como la inducida está aumentando. [c] Las infecciones hospitalarias graves o las extrahospitalarias producidas por *S. aureus*, que no responden a los antibióticos lactámicos β recomendados en este cuadro, quizá se originan por cepas resistentes a meticilina y requieren un cambio a vancomicina, daptomicina o linezolida. [d] Algunas cepas de *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA) siguen siendo sensibles a tetraciclina y trimetoprim-sulfametoxazol. La daptomicina (4 mg/kg IV c/24 h o la tigeciclina (dosis de carga de 100 mg seguida por 50 mg IV c/12 h) son tratamientos alternativos para MRSA.

clínicos comparativos. Un estudio retrospectivo en niños con infección invasora por estreptococo del grupo A mostró mayores tasas de supervivencia con el tratamiento de clindamicina que con los antibióticos lactámicos β. El tratamiento con oxígeno hiperbárico también puede ser útil en la gangrena gaseosa por clostridios. El tratamiento antibiótico debe conservarse hasta que todos los signos de toxicidad sistémica se hayan resuelto, el tejido desvitalizado haya sido removido y se genere tejido de granulación **(caps. 173, 179 y 201)**.

En resumen, las infecciones de la piel y los tejidos blandos tienen diversa presentación y gravedad, y ofrecen un gran reto para el médico. Este capítulo provee un enfoque para el diagnóstico y el entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos involucrados en estas infecciones. En los capítulos sobre infecciones específicas, hay información más detallada.

157 Artritis infecciosa

Lawrence C. Madoff

Así como *Staphylococcus aureus, Neisseria gonorrhoeae* y otras bacterias son los agentes que más a menudo producen artritis infecciosas, también existen diversas micobacterias, espiroquetas, hongos y virus que pueden infectar las articulaciones **(cuadro 157-1)**. Dado que las infecciones bacterianas agudas pueden destruir rápidamente el cartílago articular es indispensable valorar sin demora todas las articulaciones inflamadas para descartar los procesos no infecciosos y establecer el tratamiento antimicrobiano y las técnicas de drenaje que tendrán que aplicarse. Para obtener una información más detallada sobre las artritis infecciosas causadas por agentes específicos véanse los capítulos que tratan de estos microorganismos.

La infección bacteriana aguda suele afectar una sola o unas pocas articulaciones. En caso de monoartritis u oligoartritis subaguda o crónica se debe sospechar infección micobacteriana o fúngica; la evolución en forma de brotes de inflamación articular se observa en sífilis, enfermedad de Lyme y artritis reactiva que sigue a infecciones intestinales y a uretritis por clamidias. La inflamación poliarticular aguda ocurre como una reacción inmunitaria en el curso de endocarditis, fiebre reumática, infección gonocócica sistémica y hepatitis B aguda. En ocasiones, las bacterias y los virus infectan muchas articulaciones; las primeras atacan sobre todo a personas con artritis reumatoide.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Artritis infecciosa

La aspiración del líquido sinovial, un elemento esencial para el estudio de las articulaciones potencialmente infectadas, se puede realizar sin problema en gran parte de los casos con la introducción de una aguja de grueso calibre en el punto donde se percibe la máxima fluctuación o dolor con el contacto y la presión, o siguiendo la vía de más fácil acceso. Se puede recurrir a la ecografía o a la fluoroscopia para dirigir la aspiración en los derrames de acceso difícil, como los de la cadera y, en ocasiones, los del hombro y de otras articulaciones. El líquido sinovial normal contiene <180 células/μL (de forma predominante mononucleares). En las infecciones bacterianas agudas, el número de células en el líquido sinovial en promedio es de 100 000/μL (intervalo de 25 000 a 250 000/μL) con >90% de neutrófilos. La artritis reumatoide, las artropatías inducidas por cristales y otras artritis inflamatorias no infecciosas suelen cursar con <30 000 a 50 000 células/μL; los recuentos de 10 000 a 30 000/μL con 50 a 70% de neutrófilos y el resto de linfocitos son frecuentes en las infecciones por micobacterias y por hongos. El diagnóstico definitivo de un proceso infeccioso se basa en la identificación del patógeno causal en los frotis teñidos del líquido sinovial, en su aislamiento en los cultivos de sangre o líquido sinovial, o en la detección de los ácidos nucleicos y proteínas microbianos mediante análisis con pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAA, *nucleic acid amplification*) y técnicas inmunológicas.

ARTRITIS BACTERIANA AGUDA

PATOGENIA

Las bacterias llegan a la articulación a través del torrente sanguíneo; desde un foco contiguo de infección situado en el hueso o en los tejidos blandos; o por inoculación directa durante cirugía, inyección, mordida animal o de seres humanos, o traumatismo. En la infección hematógena, las bacterias atraviesan con facilidad los capilares sinoviales, que carecen de membrana basal, y en cuestión de horas provocan infiltración neutrófila de la membrana sinovial. Los neutrófilos y las bacterias penetran en el espacio articular, luego, las bacterias se adhieren al cartílago articular. La degradación del cartílago comienza en las 48 h siguientes como consecuencia del aumento de la presión intraarticular, la liberación de proteasas y citocinas por los condrocitos y macrófagos sinoviales, y la invasión del cartílago por las bacterias y las células inflamatorias. En el estudio histológico se observa la presencia de bacterias que recubren la sinovial y el cartílago, y de abscesos que se extienden por la sinovial, por el cartílago y, en casos gra-

CUADRO 157-1 Diagnóstico diferencial de los síndromes artríticos

Artritis monoarticular aguda	Artritis monoarticular crónica	Artritis poliarticular
Staphylococcus aureus	*Mycobacterium tuberculosis*	*Neisseria meningitidis*
Streptococcus pneumoniae	Micobacterias no tuberculosas	*N. gonorrhoeae*
Estreptococos hemolíticos β	*Borrelia burgdorferi*	Artritis bacteriana no gonocócica
Bacilos gramnegativos	*Treponema pallidum*	Endocarditis bacteriana
Neisseria gonorrhoeae	Especies de *Candida*	Especies de *Candida*
Especies de *Candida*	*Sporothrix schenckii*	Enfermedad de Poncet (reumatismo tuberculoso)
Artritis inducida por cristales	*Coccidioides immitis*	Virus de la hepatitis B
Fracturas	*Blastomyces dermatitidis*	Parvovirus B19
Hemartrosis	Especies de *Aspergillus*	VIH
Cuerpos extraños	*Cryptococcus neoformans*	Virus linfotrópico T humano de tipo I
Osteoartritis	Especies de *Nocardia*	Virus de la rubeola
Necrosis isquémica	Especies de *Brucella*	Virus transmitidos por artrópodos
Artritis reumatoide monoarticular	Enfermedad de Legg-Calvé-Perthes	Brotes de drepanocitosis
	Osteoartritis	Artritis reactivas
		Enfermedad del suero
		Fiebre reumática aguda
		Enfermedad inflamatoria intestinal
		Lupus eritematoso sistémico
		Artritis reumatoide-enfermedad de Still
		Otras vasculitis
		Sarcoidosis

ves, por el hueso subcondral. La proliferación de la sinovial da lugar a la formación del paño sinovial que recubre al cartílago y a esto se suma la trombosis de los vasos sinoviales inflamados. Los factores bacterianos que parecen ser importantes en la patogenia de la artritis infecciosa son varias adhesinas de superficie elaboradas por *S. aureus* que favorecen su adherencia al cartílago y las endotoxinas que contribuyen a la destrucción del cartílago mediada por los condrocitos.

MICROBIOLOGÍA

La infección hematógena es la vía más frecuente en todos los grupos de edad y casi cualquier bacteria patógena es capaz de causar artritis séptica. En los lactantes, los patógenos habituales son estreptococos del grupo B, bacilos intestinales gramnegativos y *S. aureus*. Desde que se obtuvo la vacuna contra *Haemophilus influenzae*, las bacterias que han predominado en niños menores de cinco años son *S. aureus, Streptococcus pyogenes* (*Streptococcus* del grupo A) y en algunos centros *Kingella kingae*. En adultos jóvenes y adolescentes, *N. gonorrhoeae* es el microorganismo causal más frecuente. *S. aureus* provoca la mayor parte de las infecciones que sufren los adultos de cualquier edad cuando no se aíslan gonococos; por su parte, bacilos gramnegativos, neumococos y estreptococos hemolíticos β (en especial de los grupos A y B, pero también de los grupos C, G y F) están implicados hasta en un tercio de los casos observados en ancianos, en particular los que padecen otras enfermedades subyacentes.

Las infecciones secundarias a una cirugía o a lesiones penetrantes se deben principalmente a S. *aureus* y en ocasiones, a otras bacterias grampositivas o a bacilos gramnegativos. Las infecciones por estafilococos coagulasa negativos son poco frecuentes salvo después de artroscopia o de colocar una prótesis articular. Los agentes anaerobios, a menudo asociados a bacterias aerobias o facultativas, se observan después de mordeduras humanas y cuando una úlcera por decúbito o un absceso intraabdominal se extiende a una articulación adyacente. Las infecciones polimicrobianas complican lesiones traumáticas muy contaminadas. Las mordeduras y arañazos de gatos y otros animales pueden introducir *Pasteurella multocida* o *Bartonella henselae* directamente a las articulaciones o por vía hematógena, y las mordeduras de seres humanos pueden introducir *Eikenella corrodens* u otros componentes de la flora bucal. La penetración de objetos cortantes a través de un zapato se asocia con artritis en el pie por *Pseudomonas aeruginosa*.

ARTRITIS BACTERIANA NO GONOCÓCICA

Epidemiología Aunque en personas sanas se observan infecciones hematógenas por microorganismos virulentos como *S. aureus*, *H. influenzae* y los estreptococos piógenos, en la mayor parte de los casos de artritis séptica existe una predisposición subyacente en el hospedador. La artritis infecciosa, causada casi siempre por *S. aureus*, alcanza su máxima incidencia en los pacientes con artritis reumatoide como resultado de inflamación articular crónica, tratamiento con glucocorticoides, rotura frecuente de nódulos reumatoides, úlceras secundarias a vasculitis y deformidad de la piel que cubre las articulaciones. Igual ocurre con diabetes mellitus, administración de glucocorticoides, neoplasias malignas y hemodiálisis, factores todos que aumentan el riesgo de infecciones por *S. aureus* y por bacilos gramnegativos. Los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) (etanercept e infliximab), cada vez más utilizados en el tratamiento de la artritis reumatoide, predisponen a las infecciones micobacterianas y quizá a otras infecciones bacterianas piógenas, además de que posiblemente facilitan la artritis séptica en esta población. El alcoholismo, la deficiencia de la inmunidad humoral y las hemoglobinopatías se complican con infecciones neumocócicas. Los neumococos, *Salmonella* y *H. influenzae* producen artritis sépticas en personas infectadas por el VIH. Los pacientes con déficit primario de inmunoglobulinas están expuestos a padecer una artritis por micoplasmas que provoca una lesión articular permanente si no se instaura un tratamiento inmediato con tetraciclina y se repone la inmunoglobulina intravenosa (IVIg, *intravenous immunoglobulin*). Quienes usan drogas intravenosas adquieren infecciones por estafilococos y estreptococos de su propia microflora, y se infectan por pseudomonas y otros agentes gramnegativos que contaminan las drogas y el equipo de inyección.

Manifestaciones clínicas En alrededor de 90% de los pacientes está afectada una sola articulación, sobre todo la rodilla, y con menor frecuencia la cadera, y todavía menos el hombro, la muñeca o el codo. Las articulaciones pequeñas de las manos y los pies se afectan más a menudo después de una mordedura o por inoculación directa. Los usuarios de drogas intravenosas muestran infecciones de columna, articulaciones sacroiliacas o esternoclaviculares (fig. 157-1) con más frecuencia que en las articulaciones de los miembros. La infección poliarticular predomina en los pacientes con artritis reumatoide y puede confundirse con un brote de la enfermedad subyacente.

FIGURA 157-1. Artritis séptica aguda de la articulación esternoclavicular. Varón en el cuarto decenio de la vida con antecedente de cirrosis que acudió con fiebre de inicio reciente y dolor en cuello. No existe el antecedente de consumo de drogas intravenosas o colocación previa de catéter. A la exploración física era evidente la ictericia y un área inflamada dolorosa sobre la articulación esternoclavicular izquierda. Los hemocultivos obtenidos al momento de la hospitalización indicaron estreptococo del grupo B. El paciente presentó recuperación después del tratamiento con penicilina intravenosa. *(Cortesía de Francisco M. Marty, MD, Brigham & Women's Hospital, Boston; con autorización.)*

Las manifestaciones habituales consisten en dolor moderado o intenso que es homogéneo alrededor de toda la articulación, con derrame, espasmo muscular y limitación de los movimientos. Suele haber fiebre de 38.3 a 38.9°C y a veces más alta, pero puede estar ausente, en particular en pacientes con artritis reumatoide, insuficiencia hepática o renal, o en los procesos que requieren tratamiento con inmunodepresores. En la exploración se observa clara inflamación e hinchazón articular salvo en el caso de las articulaciones profundas, como la cadera, el hombro o las articulaciones sacroiliacas. La artritis séptica debe distinguirse de celulitis, bursitis y osteomielitis aguda, procesos que pueden dar un cuadro clínico parecido, pero en que la limitación de los movimientos es menor y la hinchazón no se extiende a toda la circunferencia articular. Hay que buscar siempre un foco infeccioso extraarticular, como un furúnculo o una neumonía. En la sangre periférica suele haber leucocitosis con desviación a la izquierda y aumento de la velocidad de eritrosedimentación (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*) o de la proteína C reactiva.

En las radiografías simples se encuentran signos de hinchazón de los tejidos blandos, ensanchamiento del espacio articular y desplazamiento de los planos hísticos por la distensión de la cápsula articular. El estrechamiento del espacio articular y las erosiones óseas son signos de infección avanzada y de mal pronóstico. La ecografía es útil para detectar derrames de la cadera, y con la CT o la MRI se pueden descubrir infecciones de las articulaciones sacroiliacas, esternoclaviculares y de la columna vertebral.

Datos de laboratorio Es necesario obtener muestras de la sangre periférica y del líquido sinovial antes de iniciar la administración de antibióticos. Los hemocultivos son positivos hasta en 50 a 70% de las infecciones por *S. aureus*, pero bastante menores por otros microorganismos. El líquido sinovial es turbio, serosanguinolento o francamente purulento. Los frotis con tinción de Gram confirman la presencia de abundantes neutrófilos. Las concentraciones de proteínas totales y de lactato deshidrogenasa en el líquido sinovial están elevadas, y la glucosa está disminuida; sin embargo, estos datos no son específicos de infección y no son necesarios para establecer el diagnóstico. En el líquido sinovial deben buscarse cristales, porque la gota y la pseudogota pueden producir un cuadro clínico parecido al de la artritis séptica, y en ocasiones coexisten la infección y la enfermedad articular inducida por cristales. Se descubren microorganismos en los frotis de líquido sinovial en casi 75% de las infecciones por *S. aureus* y por estreptococos, y en 30 a 50% de los casos por agentes gramnegativos u otras bacterias. El cultivo del líquido sinovial es positivo en >90% de los casos. Cuando el líquido sinovial se siembra en un frasco que contiene el medio líquido utilizado para los hemocultivos se incrementa el porcentaje de resultados positivos, en especial si el patógeno es un microorganismo difícil de cultivar ("trofoespecífico") o si el paciente está tomando antibióticos. Los análisis basados en NAA para DNA bacteriano, cuando están

disponibles, pueden ser útiles para el diagnóstico de artritis por bacterias gramnegativas parcialmente tratadas.

TRATAMIENTO ARTRITIS BACTERIANA NO GONOCÓCICA

La administración inmediata de antibióticos sistémicos y el drenaje de la articulación enferma pueden evitar la destrucción del cartílago, la artropatía degenerativa posinfecciosa, la inestabilidad y la deformidad articular. Una vez obtenidas las muestras de sangre y de líquido sinovial para realizar los cultivos, deben administrarse los antibióticos presuntamente eficaces contra las bacterias detectadas en los frotis o contra los patógenos probables, y considerar la edad del paciente y los factores de riesgo. Al principio se utilizan bactericidas IV; no es preciso instilar antibióticos directamente en la articulación para obtener concentraciones suficientes en el tejido y el líquido sinovial. En la mayor parte de las infecciones extrahospitalarias de los adultos en que los frotis no muestran los microorganismos causales, se utiliza tratamiento empírico con una cefalosporina de tercera generación IV, como cefotaxima (1 g c/ 8 h) o bien ceftriaxona (1 a 2 g c/24 h) IV. Cuando se observan cocos grampositivos en el frotis se administra vancomicina IV (1 g c/12 h). Si es poco probable que se trate de *S. aureus* resistente a meticilina (p. ej., cuando este microorganismo no se encuentra diseminado en la comunidad) se administra entonces oxacilina o nafcilina (2 g c/4 h). Además, en los usuarios de drogas intravenosas o en los casos en que el agente causante sea *P. aeruginosa* se debe añadir un aminoglucósido o cefalosporina de tercera generación.

El tratamiento definitivo se basa en la identidad y la sensibilidad a los antibióticos de las bacterias aisladas en los cultivos. Las infecciones por estafilococos se tratan con oxacilina, nafcilina o vancomicina durante cuatro semanas. Las infecciones neumocócicas y estreptocócicas por cepas sensibles a la penicilina responden a la administración durante dos semanas de penicilina G (2 millones de U c/4 h IV); las infecciones causadas por *H. influenzae* o por cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina se tratan con ceftriaxona o cefotaxima por dos semanas. Gran parte de las infecciones por agentes intestinales gramnegativos se cura en tres a cuatro semanas con una cefalosporina de segunda o tercera generación por vía intravenosa o con una fluoroquinolona, como la levofloxacina (500 mg IV o VO c/24 h). Las infecciones por *P. aeruginosa* deben tratarse al menos durante dos semanas con un aminoglucósido combinado con una penicilina de amplio espectro, como la mezlocilina (3 g IV c/4 h) o con una cefalosporina antipseudomonas, como la ceftazidima (1 g IV c/8 h). Si se tolera bien, esta pauta posológica se mantiene durante dos semanas más; otra posibilidad es dar una fluoroquinolona, como ciprofloxacina (750 mg VO c/12 h), sola o junto con la penicilina o la cefalosporina en lugar del aminoglucósido.

Para obtener un pronóstico favorable es necesario drenar el pus y los restos necróticos en el momento oportuno. En las articulaciones de fácil acceso, como la rodilla, puede bastar la aspiración con aguja si no hay loculaciones ni partículas sólidas en la articulación que impidan el vaciamiento y la descompresión completos. También se puede realizar drenaje y lavado por artroscopia desde el primer momento o días después de advertir que, incluso con la repetición de las aspiraciones con aguja, los síntomas no se alivian, que el volumen del derrame y el número de leucocitos en el líquido sinovial no disminuyen y que las bacterias no desaparecen de los frotis ni de los cultivos. En algunos casos es necesaria la artrotomía para suprimir las loculaciones y desbridar la sinovial, el cartílago o el hueso infectados. La artrotomía es el mejor recurso para tratar la artritis séptica de la cadera, en especial en niños pequeños, en quienes la infección amenaza la viabilidad de la cabeza femoral. En las artritis sépticas no es necesaria la inmovilización, salvo para aliviar el dolor antes de que el tratamiento consiga atenuar los síntomas. Se evita la carga o el apoyo sobre la articulación enferma hasta que remitan los signos de la inflamación, pero está indicado realizar precozmente movimientos pasivos para conservar la máxima movilidad. Aunque en las artritis por *S. aureus* de animales de experimentación, el pronóstico mejora al añadir glucocorticoides al tratamiento citado, en los seres humanos no se han realizado ensayos clínicos para valorar ese tratamiento.

ARTRITIS GONOCÓCICA

Epidemiología Si bien su incidencia ha disminuido en los últimos años, la artritis gonocócica (cap. 181) provoca hasta 70% de los episodios de artritis infecciosa en individuos <40 años de edad en Estados Unidos. La artritis por *N. gonorrhoeae* es el resultado de la bacteriemia por la infección gonocócica o, con mayor frecuencia, de la colonización gonocócica asintomática de las mucosas de uretra, cuello uterino o faringe. Las mujeres están más expuestas durante la menstruación o en el embarazo y tienen dos a tres veces más probabilidades de padecer infecciones gonocócicas diseminadas (DGI, *disseminated gonococcal infection*) y artritis gonocócicas que los varones. Los pacientes con deficiencia del complemento, en especial de los últimos factores, tienden a sufrir episodios repetidos de gonococemia. Las cepas de gonococos que causan infecciones diseminadas con mayor frecuencia son las que producen colonias transparentes en los cultivos, las que tienen la proteína de tipo IA en la membrana externa o las del tipo auxótrofo AUH.

Manifestaciones clínicas y datos de laboratorio Las manifestaciones más frecuentes de infección gonocócica diseminada son fiebre, escalofríos, erupción cutánea y síntomas articulares. En el tronco y la superficie de extensión de la parte distal de los miembros aparece un pequeño número de pápulas que se convierten en pústulas hemorrágicas. Destaca mucho una artritis migratoria con tenosinovitis de rodillas, manos, muñecas, pies y tobillos. Se supone que las lesiones cutáneas y las manifestaciones articulares se deben a una reacción inmunitaria dirigida contra los gonococos circulantes y al depósito de inmunocomplejos en los tejidos. Así, los cultivos de líquido sinovial son consistentemente negativos y los hemocultivos positivos en menos de 45% de los pacientes. Puede ser difícil obtener líquido sinovial de las articulaciones inflamadas, el cual por lo general contiene sólo 10 000 a 20 000 leucocitos/μL.

La artritis gonocócica séptica verdadera es menos común que el síndrome DGI y siempre ocurre después de este último trastorno, el cual no se identifica en casi 33% de los pacientes. Por lo general, se afecta una sola articulación como la cadera, rodilla, tobillo o muñeca. El líquido sinovial que contiene >50 000 leucocitos/μL puede obtenerse con facilidad; sólo en ocasiones es evidente el gonococo en las tinciones de Gram, y los cultivos de líquido sinovial son positivos en menos de 40% de los casos. Los hemocultivos casi siempre son negativos.

Como es difícil aislar al gonococo de líquido sinovial y sangre, deben obtenerse muestras para cultivo de sitios de la mucosa potencialmente infectados. Las pruebas de orina con NAA también pueden ser positivas. Los cultivos y la tinción de grandes lesiones cutáneas en ocasiones son positivos. Todas las muestras para cultivo deben cultivarse en agar de Thayer-Martin directamente o en medios de transporte especiales para muestras tomadas al lado de la cama y transferirse con rapidez a laboratorios de microbiología en una atmósfera de CO_2 a 5%, como la generada con una vela en el interior de un frasco. Los análisis con NAA son extremadamente sensibles para detectar DNA de gonococo en el líquido sinovial. El alivio espectacular de los síntomas 12 a 24 h después del inicio de la antibioticoterapia apropiada apoya el diagnóstico clínico del síndrome DGI si los cultivos son negativos.

TRATAMIENTO ARTRITIS GONOCÓCICA

El tratamiento inicial consiste en ceftriaxona (1 g IV o IM c/24 h) para incluir posibles microorganismos resistentes a la penicilina. Una vez que se han resuelto claramente las manifestaciones locales y sistémicas, puede completarse un ciclo de tratamiento de siete días, fluoroquinolonas orales como ciprofloxacina (500 mg c/12 h) si se sabe que el microorganismo es susceptible. En caso de aislar microorganismos sensibles a la penicilina se puede administrar amoxicilina (500 mg c/8 h). La artritis supurativa casi siempre responde a la aspiración con aguja combinada con un esquema de antimicrobianos con duración de siete a 14 días. Rara vez es necesario recurrir al lavado artroscópico o la artrotomía. Los pacientes con DGI deben recibir tratamiento contra *Chlamydia trachomatis* a menos que se descarte esta infección por medio de las pruebas correspondientes.

Vale la pena señalar que la meningococemia se acompaña de síntomas de artritis similares a los de DGI. Se han descrito varios cuadros clínicos, como síndrome de dermatitis-artritis, monoartritis purulenta y poliartritis reactiva. Todas responden al tratamiento con penicilina IV.

ARTRITIS POR ESPIROQUETAS

ENFERMEDAD DE LYME

La enfermedad de Lyme (cap. 210), causada por infección de la espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, produce artritis hasta en 60% de las personas no tratadas. Días a semanas después de la inoculación de esta espiroqueta por

la garrapata *Ixodes* aparecen artralgias y mialgias intermitentes, pero no una verdadera artritis. Más tarde se configuran tres clases de afección articular: 1) 50% de las personas no tratadas sufre brotes intermitentes de monoartritis u oligoartritis que afectan la rodilla y otras articulaciones grandes. Los síntomas aparecen y desaparecen sin tratamiento en un periodo de meses, y cada año hay 10 a 20% de pacientes que refieren la desaparición de los síntomas articulares. 2) 20% de los casos no tratados presenta un cuadro de artralgias que se acentúan y atenúan a intervalos. 3) 10% de los pacientes padece sinovitis inflamatoria crónica consecutiva a las lesiones erosivas y a la destrucción de la articulación. En más de 90% de las personas con artritis de Lyme son positivas las pruebas serológicas que detectan los anticuerpos IgG dirigidos contra *B. burgdorferi* y en 85% de los casos los análisis basados en la NAA detectan el DNA de *Borrelia*.

TRATAMIENTO **ARTRITIS DE LYME**

En general, la artritis de Lyme responde bien al tratamiento. Se aconseja un régimen a base de doxiciclina oral (100 mg c/12 h por 30 días), amoxicilina oral (500 mg c/6 h por 30 días), o ceftriaxona parenteral (2 g/día por dos a cuatro semanas). Los pacientes que no mejoran después de dos meses de tratamiento oral o de un mes de tratamiento parenteral es poco probable que se alivien con más antibióticos y deben tratarse con antiinflamatorios o someterse a sinovectomía. Los fracasos terapéuticos se asocian a ciertas características del hospedador, como genotipo del antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*)-DR4, reactividad persistente a la OspA (proteína A de la superficie externa [*outer-surface protein* A]) y presencia de hLFA-1 (antígeno asociado a la función leucocítica humana 1 [*human leukocyte function-associated antigen* 1]), que muestra reacción cruzada con la OspA.

ARTRITIS SIFILÍTICA

En los distintos periodos de la sífilis se observan manifestaciones articulares **(cap. 206)**. En la sífilis congénita precoz hay hinchazón periarticular e inmovilidad de los miembros afectados (*pseudoparálisis de Parrot*) que complican la osteocondritis de los huesos largos. Entre los ocho y 15 años de edad se presenta la *articulación de Clutton*, una manifestación tardía de la sífilis congénita que consiste en sinovitis crónica indolora con derrames en las articulaciones grandes, en especial las rodillas y los codos. La sífilis secundaria puede asociarse con artralgias, con artritis simétrica de rodillas y tobillos y en ocasiones de hombros y muñecas, y con sacroilitis. La artritis sigue una evolución subaguda o crónica, con pleocitosis mixta en el líquido sinovial por mononucleares y neutrófilos (en general con cifras de 5 000 a 15 000/μL). Es posible que los mecanismos inmunitarios contribuyan a la artritis y los síntomas suelen mejorar en seguida con la penicilina. En la sífilis terciaria, las articulaciones de Charcot son secundarias a la pérdida de la sensibilidad producida por la tabes dorsal. En estos casos no es útil la penicilina.

ARTRITIS POR MICOBACTERIAS

La artritis tuberculosa **(cap. 202)** representa casi 1% de todos los casos de tuberculosis y 10% de las formas extrapulmonares de esta enfermedad. La manifestación más frecuente es una monoartritis granulomatosa crónica. La *enfermedad de Poncet* es un cuadro muy poco común de poliartritis reactiva simétrica que afecta a los pacientes con formas viscerales o diseminadas de la tuberculosis. En las articulaciones no se encuentran micobacterias y los síntomas desaparecen con los fármacos antituberculosos.

A diferencia de la osteomielitis tuberculosa **(cap. 158)**, que suele afectar las porciones columnares dorsal y lumbar (50% de los casos), la artritis tuberculosa afecta principalmente a las articulaciones grandes que soportan peso, sobre todo caderas, rodillas y tobillos, y sólo ocasionalmente articulaciones pequeñas que no soportan cargas. En el curso de meses a años se observan dolor e hinchazón progresivos de una sola articulación, y los síntomas generales se desarrollan sólo en la mitad de los casos. La artritis tuberculosa ocurre durante la diseminación que sigue a la infección primaria o en una reactivación posterior, sobre todo en las personas infectadas por VIH o portadoras de alguna otra inmunodepresión. Es raro que coexista una tuberculosis pulmonar activa.

En la aspiración de la articulación enferma se obtiene líquido con 20 000 leucocitos/μL en promedio y casi 50% de neutrófilos. La tinción de los bacilos acidorresistentes en el líquido es positiva en menos de un tercio de los casos y los cultivos son positivos en 80%. En las muestras del tejido sinovial tomado por biopsia, el cultivo es positivo en alrededor de 90% de los casos y en la mayoría se encuentra una inflamación granulomatosa. Los métodos de amplificación del DNA, como la PCR, pueden reducir a uno o dos días el plazo de espera del diagnóstico. En las radiografías se observan erosiones periféricas en los puntos de fijación de la sinovial, osteopenia periarticular y, al final, estrechamiento del espacio articular. El tratamiento de la artritis tuberculosa es igual al de la tuberculosis pulmonar y exige la administración de varios fármacos durante seis a nueve meses. En los pacientes inmunodeprimidos, como los infectados por el VIH, hay que prolongar más el tratamiento.

Hay varias micobacterias atípicas **(cap. 204)** que residen en el agua y en el suelo y que pueden producir una artritis insidiosa crónica. Este proceso es secundario a un traumatismo y a la inoculación directa que ocurre al practicar tareas agrícolas, jardinería o actividades acuáticas. Las articulaciones más afectadas suelen ser las pequeñas de los dedos, muñecas y rodillas. Es típica la participación de las bolsas sinoviales y las vainas tendinosas. Las especies de micobacterias que intervienen son *Mycobacterium marinum*, *M. avium-intracellulare*, *M. terrae*, *M. kansasii, M. fortuitum* y *M. chelonae*. En las personas infectadas por el VIH o que toman fármacos inmunodepresores se han descrito infecciones articulares después de la diseminación hematógena de *M. kansasii*, *M. avium complex* y *M. haemophilum*. El diagnóstico por lo general requiere biopsias y cultivos, y el tratamiento debe basarse en las pruebas de sensibilidad a los antibióticos.

ARTRITIS MICÓTICA

Raras veces, los hongos producen una artritis monoarticular crónica. Los hongos dimórficos endémicos *Coccidioides immitis, Blastomyces dermatitidis* e *Histoplasma capsulatum* (menos a menudo) **(fig. 157-2)** producen una infección articular granulomatosa secundaria a siembra hematógena o a propagación directa desde las lesiones óseas que presentan las personas con formas diseminadas de la enfermedad. También se observan lesiones articulares con muy poca frecuencia como complicación de la esporotricosis (infección por *Sporothrix schenckii*) en los jardineros y otras personas que trabajan con tierra o musgos. La esporotricosis articular es seis veces más frecuente en varones que en mujeres, y los alcohólicos y otros sujetos debilitados están expuestos a padecer una infección poliarticular.

Las infecciones por *Candida* que afectan una sola articulación, en especial rodilla, cadera u hombro, son secundarias a cirugías, inyecciones intraarticulares o a diseminación hematógena (en los pacientes muy graves con enfermedades debilitantes, como diabetes mellitus, o con insuficiencia hepática o renal, y en los pacientes que siguen un tratamiento inmunodepresor). En quienes usan drogas intravenosas, las infecciones por *Candida* suelen afectar la columna vertebral, articulaciones sacroiliacas u otras articulaciones fibrocartilaginosas. En los pacientes inmunodeprimidos, los casos infrecuentes de artritis por especies de *Aspergillus, Cryptococcus neoformans, Pseudallescheria boydii* y por hongos dematiáceos se producen por inoculación directa o por infección hematógena diseminada. En Estados Unidos, un brote epidémico nacional en el año 2012 de artritis micótica (y meningitis) causada por *Exserohilum rostratum* se relacionó con inyección intraespinal e intraarticular de preparaciones contaminadas de acetato de metilprednisolona.

El líquido sinovial de las artritis fúngicas suele contener de 10 000 a 40 000 células/μL, con casi 70% de neutrófilos. Las muestras del tejido sinovial teñidas y cultivadas confirman con frecuencia el diagnóstico de artritis fúngica cuando los análisis del líquido sinovial resultan negativos. El tratamiento consta de drenaje y lavado de la articulación, combinados con la administración de algún antimicótico específico. La dosis y duración del tratamiento son iguales que en los casos diseminados **(véase la Parte 8, Sección 16)**. La anfotericina B se ha aplicado por medio de goteo intraarticular además de la vía intravenosa clásica.

ARTRITIS VIRAL

Los virus producen artritis al infectar el tejido sinovial en el curso de la infección generalizada o provocan una reacción inmunitaria que ataca las articulaciones. En los tres días del exantema que sigue a la infección espontánea por el virus de la rubeola y en las dos a seis semanas siguientes a la aplicación de la vacuna con virus vivos de la rubeola, hasta 50% de las mujeres afectadas experimenta artralgias persistentes y 10% presenta artritis manifiesta. Es raro que los episodios de inflamación simétrica de dedos de las manos, muñecas y rodillas reaparezcan tras un periodo mayor a un año, pero existe un síndrome de fatiga crónica, febrícula, cefaleas y mialgias que puede persistir durante meses o años. En casos seleccionados puede ser beneficiosa la administración intravenosa de inmunoglobulinas. En las dos semanas que dura una parotiditis puede observarse una mo-

FIGURA 157-2. Artritis crónica causada por *Histoplasma capsulatum* en la rodilla izquierda. *A.* Varón en el sexto decenio de la vida originario de El Salvador quien acudió con antecedente de dolor progresivo en la rodilla y dificultad para caminar de varios años de evolución. Fue sometido a artroscopia por desgarro de meniscos siete años antes (sin alivio de los síntomas) y recibió varias inyecciones intraarticulares de glucocorticoides. El paciente desarrolló deformidad significativa de la rodilla con el paso del tiempo, lo que incluyó un gran derrame en la cara externa. ***B.*** Radiografía de la rodilla que muestra múltiples anomalías, lo que incluye estrechamiento grave del espacio articular femorotibial, varios quistes subcondrales grandes en la tibia y en el compartimiento patelofemoral, con derrame articular suprapatelar grande y una gran masa de tejidos blandos que se proyecta hacia fuera sobre la rodilla. ***C.*** La MRI definió estas anomalías y demostró la naturaleza quística de la anomalía en la cara externa de la rodilla. La biopsia sinovial demostró inflamación crónica con células gigantes y en los cultivos creció *H. capsulatum* después de tres semanas de incubación. Todas las lesiones clínicas y el derrame se resolvieron después de un año de tratamiento con itraconazol. El paciente se sometió a remplazo total de rodilla izquierda para tratamiento definitivo. *(Cortesía de Francisco M. Marty, MD, Brigham & Women's Hospital, Boston; con autorización.)*

noartritis o poliartritis migratoria que desaparece de forma espontánea; esta secuela es más frecuente en los varones que en las mujeres. Alrededor de 10% de los niños y 60% de las mujeres presenta artritis después de la infección por el parvovirus B19. En los adultos, la artropatía cursa a veces sin fiebre ni erupción. Se observa dolor y rigidez, además de hinchazón menos notoria (principalmente en las manos, pero también en rodillas, muñecas y tobillos), síntomas que suelen desaparecer en semanas, aunque un pequeño porcentaje de pacientes sufre una artropatía crónica.

Hasta 10% de los pacientes con hepatitis B aguda presenta una reacción mediada por inmunocomplejos que se parece a la enfermedad del suero y que se manifiesta por una erupción maculopapulosa, urticaria, fiebre y artralgias, dos semanas antes de que aparezca la ictericia. Menos a menudo se observa artritis simétrica de manos, muñecas, codos o tobillos con rigidez matutina que se confunde con un brote de artritis reumatoide. Los síntomas se resuelven al aparecer la ictericia. Muchas personas con hepatitis C crónica reportan artralgias o artritis persistentes, en presencia o ausencia de crioglobulinemia.

También hay artritis, con dolor de las articulaciones grandes a menudo acompañada de fiebre y de exantema, en varias infecciones debidas a los virus transmitidos por artrópodos, como los virus chikunguya, O'nyong-nyong, Ross River, Mayaro y Barmah Forest (cap. 233). Durante la convalecencia de la infección por el virus de la coriomeningitis linfocítica puede aparecer una artritis simétrica de manos y muñecas. Los pacientes infectados por enterovirus se quejan con frecuencia de artralgias y se ha aislado virus ECHO en los pacientes con poliartritis aguda.

Algunos cuadros de artritis se asocian a la infección por VIH. Artritis reactiva, con oligoartritis dolorosa de los miembros inferiores, suele seguir a un episodio de uretritis en personas infectadas por el VIH. La artritis reactiva asociada al VIH parece ser sumamente frecuente en personas con haplotipo HLA-B27, pero es rara la afección de las articulaciones sacroiliacas y en la mayoría de los casos se observa principalmente en ausencia del HLA-B27. Hasta un tercio de las personas con psoriasis que están infectadas por el VIH presenta artritis psoriásica. En ocasiones, la infección por el VIH se complica con monoartropatía indolora y con poliartropatía simétrica persistente. En las mujeres infectadas por el virus linfotrópico de linfocitos T humanos de tipo I ocurre oligoartritis crónica persistente de hombros, muñecas, manos y rodillas. Se caracteriza por engrosamiento sinovial, destrucción del cartílago articular y presencia de linfocitos atípicos de aspecto leucémico en el líquido sinovial, pero es rara la evolución hacia una leucemia de linfocitos T.

ARTRITIS PARASITARIA

Las artritis por infección parasitaria son poco comunes. El gusano *Dracunculus medinensis* puede provocar lesiones articulares destructivas en los miembros inferiores cuando las hembras grávidas de esta filaria emigran e invaden las articulaciones o causan úlceras en los tejidos blandos adyacentes que se infectan secundariamente. Los quistes hidatídicos se localizan en los huesos en 1 a 2% de los casos de infección por *Echinococcus granulosus*. Las lesiones quísticas, que son expansivas y destructivas, pueden destruir las articulaciones vecinas, en especial cadera y pelvis. En casos poco comunes se ha observado sinovitis crónica asociada a la presencia de huevos de esquistosomas en la biopsia sinovial. En niños con filariosis linfática se observa artritis monoarticular que responde al tratamiento con dietilcarbamazina incluso en ausencia de microfilarias en el líquido sinovial. Se han descrito casos de artritis reactiva atribuidos a la infección por uncinarias, *Strongyloides, Cryptosporidium* y *Giardia*, pero es necesario confirmar esta asociación.

ARTRITIS POSINFECCIOSA O REACTIVA

El síndrome de Reiter es una poliartritis reactiva que ocurre en alrededor de 1% de los pacientes unas semanas después de haber padecido una uretritis no gonocócica y en 2% de los pacientes que han contraído infecciones intestinales, en especial las producidas por *Yersinia enterocolitica, Shigella flexneri, Campylobacter jejuni* y especies de *Salmonella*. Sólo una minoría de estos pacientes presenta los demás datos de la artritis reactiva, que incluye uretritis, conjuntivitis, uveítis, úlceras de la boca y exantema cutáneo. En los estudios se ha detectado la presencia de antígenos o del DNA microbiano en el líquido sinovial o en la sangre, a pesar de lo cual no se conoce bien la patogenia de este proceso.

La artritis reactiva es más frecuente en varones jóvenes (salvo después de infecciones por *Yersinia*) y se ha relacionado con el *locus* HLA-B27 como posible factor genético predisponente. Los pacientes presentan oligoartritis dolorosa y asimétrica que afecta principalmente rodillas, tobillos y pies. Es frecuente el dolor lumbar y cuando la enfermedad es prolongada aparecen signos radiográficos de sacroilitis. La mayoría de los pacientes se recupera en seis meses, pero hay formas recidivantes prolongadas de la enfermedad que son más frecuentes en los casos que siguen a una uretritis por clamidias. Los antiinflamatorios ayudan a aliviar los síntomas, pero hay controversia sobre la eficacia del tratamiento antibiótico prolongado para eliminar al antígeno microbiano de la sinovial.

En los adultos, las manifestaciones habituales de la fiebre reumática aguda consisten en poliartritis migratoria acompañada de fiebre (cap. 381). Esta forma de presentación es distinta de la propia de la artritis reactiva posestreptocócica, que también ocurre después de una infección por *Streptococcus* del grupo A, pero no es migratoria, dura más de las tres semanas del lapso máximo típico de la fiebre reumática aguda, y apenas responde al ácido acetilsalicílico.

INFECCIONES DE PRÓTESIS ARTICULARES

Estas infecciones se observan como complicación de 1 a 4% de todas las prótesis articulares. La mayoría de esas infecciones se adquieren durante la cirugía o inmediatamente después, debido a infección o a dehiscencia de la

herida; menos a menudo, afectan más de forma tardía la prótesis articular y son secundarias a siembra hematógena o a inoculación directa. Las manifestaciones pueden ser agudas, con fiebre, dolor y signos inflamatorios locales, en especial en las infecciones por *S. aureus*, estreptococos piógenos y bacilos intestinales. Otras veces, cuando intervienen microorganismos menos virulentos como estafilococos coagulasa negativos o difteroides, la infección persiste meses o años sin provocar síntomas generales. Por lo común estas infecciones insidiosas se adquieren al realizar el implante articular y se descubren al valorar un dolor crónico inexplicable o después de tomar una radiografía en que se demuestra la laxitud de la prótesis; la velocidad de eritrosedimentación y la proteína C reactiva suelen estar elevadas en esos casos.

El diagnóstico se establece por aspiración de la articulación; hay que evitar a toda costa introducir microorganismos de manera accidental al aspirar. La infección se sospecha cuando en el líquido sinovial se encuentra pleocitosis y predominio de los leucocitos polimorfonucleares, puesto que otros procesos inflamatorios rara vez afectan las prótesis articulares. El cultivo y la tinción de Gram por lo general revelan el microorganismo patógeno causal. El baño ultrasónico de la prótesis que se extrae aumenta el rendimiento del cultivo, al parecer, al fragmentar biopelículas bacterianas en la superficie de las prótesis. A veces, cuando los cultivos sistemáticos y los dirigidos al aislamiento de anaerobios son negativos, es necesario emplear medios especiales para cultivar patógenos poco frecuentes, como hongos, micobacterias atípicas y *Mycoplasma*.

TRATAMIENTO INFECCIONES DE ARTICULACIONES PROTÉSICAS

El tratamiento incluye cirugía y dosis elevadas de antibióticos por vía parenteral, que se administran por cuatro a seis semanas porque el hueso suele estar afectado. Casi siempre se debe sustituir la prótesis por otra para curar la infección. Lo mejor es implantar la nueva prótesis con unas semanas o meses de retraso, porque durante ese plazo son más frecuentes las recidivas de la infección. En algunos casos es imposible el reimplante, y el paciente pierde esa articulación o queda con una fusión articular, o se necesita incluso amputar. En ocasiones, la infección se puede curar sin eliminar la prótesis cuando los microorganismos infecciosos son estreptococos o neumococos y no hay signos radiológicos de laxitud o desprendimiento de la prótesis. En esos casos se debe emprender el tratamiento antibiótico unos días después de comenzar la infección, y hay que efectuar un drenaje articular intensivo por artrotomía o por artroscopia. En ciertos casos, cuando el paciente prefiere evitar la morbilidad vinculada con la extracción y el reimplante de la articulación, una meta razonable es suprimir la infección con antibióticos. Se ha descrito una elevada tasa de conservación de la prótesis cuando se emplea un tratamiento combinado de rifampicina y ciprofloxacina por vía oral durante tres a seis meses en las personas con infecciones estafilocócicas de la prótesis de corta duración. Se necesitan ensayos prospectivos que confirmen la eficacia de este tratamiento, basado en la fase de crecimiento estacionario y en la capacidad de la rifampicina de destruir los microorganismos que se adhieren al material extraño de la prótesis.

PROFILAXIA

Para evitar las consecuencias desastrosas de la infección, los pacientes elegibles a una prótesis articular se deben seleccionar de manera meticulosa. Las infecciones son en especial frecuentes en pacientes con artritis reumatoide, en los sometidos a una intervención previa de esa misma articulación y en personas con procesos patológicos que exigen tratamiento con inmunodepresores. La profilaxia perioperatoria con antibióticos (generalmente con cefazolina) y las medidas para reducir las contaminaciones intraoperatorias, como el empleo de un flujo laminar, han disminuido las tasas de infección perioperatoria a <1% en muchos centros. Después del implante, hay que tomar medidas para evitar o tratar con rapidez las infecciones extraarticulares capaces de generar siembras hematógenas que puedan llegar hasta la prótesis. No está demostrada la eficacia de los antibióticos profilácticos en la prevención de las infecciones hematógenas después de someterse a manipulaciones dentales; en realidad, los estreptococos viridans y otros agentes de la microflora bucal son causas en extremo raras de infección de una prótesis articular. En consecuencia, la *American Dental Association* y la *American Academy of Orthopaedic Surgeons* no recomiendan la profilaxia con antibióticos para la mayor parte de pacientes sometidos a procedimientos dentales con remplazo total articular y se ha establecido que no existe evidencia convincente que apoye su uso. De la misma forma, las guías publicadas por la *American Urological Association* y la *American Academy of Orthopaedic Surgeons* no recomiendan el uso profiláctico de antibióticos para la mayor parte de pacientes con articulaciones protésicas que se someten a procedimientos urológicos, pero establece que debe considerarse la profilaxia en ciertas situaciones, por ejemplo para pacientes que se someterán a procedimientos con un riesgo relativamente elevado de bacteriemia (en especial en pacientes con inmunodepresión), como procedimientos de litotripsia por cirugía que afecte segmentos de intestino.

Agradecimientos

Se agradecen las contribuciones de James H. Maguire y Scott J. Thaler a este capítulo en las ediciones previas de esta obra.

158 Osteomielitis

Werner Zimmerli

La osteomielitis, infección de huesos, es causada por diversos microorganismos que llegan a dichos órganos por vías diferentes. La variante hematógena espontánea aparece a veces en sujetos por lo demás sanos, en tanto que la propagación microbiana local más bien afecta a personas con cuadros primarios (como insuficiencia vascular), o en pacientes en quienes ha habido transgresión de la piel u otras barreras hísticas, con descubrimiento del hueso. Esta última situación es la que se observa típicamente después de operaciones en huesos como la esternotomía o las reparaciones ortopédicas.

Las manifestaciones de la osteomielitis son diferentes en niños y en adultos. En los primeros, los microorganismos circulantes se alojan más bien en huesos largos, en tanto que en los segundos, el sitio más afectado es la columna vertebral.

El tratamiento de la osteomielitis depende sobremanera de la participación de algún implante. El fin promordial del tratamiento de ambos tipos de osteomielitis es evitar su avance a la forma crónica mediante el diagnóstico y el tratamiento rápidos. La infección de dispositivos y de articulaciones obliga a utilizar un enfoque multidisciplinario en que se necesita antibioticoterapia, y en muchos casos la extracción quirúrgica del dispositivo. No se ha definido la duración óptima del tratamiento con antibióticos en cualquier tipo de osteomielitis, en investigaciones en seres humanos, por esa razón las recomendaciones terapéuticas que se harán en este capítulo reflejan sólo opiniones de expertos.

CLASIFICACIÓN

En términos generales, no existe un sistema integral y aceptado de clasificación de la osteomielitis, lo cual se debe más bien al cuadro heterogéneo de su aparición. Especialistas diferentes afrontan ángulos distintos de la osteopatía. Sin embargo, muy a menudo los primeros en atender a pacientes con los signos y síntomas iniciales de la osteomielitis son los médicos generales o los internistas; todos ellos deben tener la capacidad de identificar la enfermedad en cualquiera de sus formas. Los pacientes de osteomielitis se clasifican con arreglo a criterios diversos que incluyen patogenia, duración de la infección y sitio de ella, así como presencia o ausencia de material extraño. El sistema de Cierny-Mader ampliamente usado clasifica a la osteomielitis con arreglo al sitio anatómico, entidades coexistentes y signos radiográficos, con una estratificación de la osteomielitis de huesos largos para conseguir resultados óptimos con el tratamiento quirúrgico; dicho sistema abarca los factores sistémicos y locales que modifican el estado inmunitario, el metabolismo y la vascularización local.

La osteomielitis puede depender de uno de tres mecanismos: 1) diseminación hematógena; 2) propagación desde un sitio vecino después de operación, y 3) infección secundaria en un marco de insuficiencia vascular o neuropatía coexistente. En forma típica, la osteomielitis hematógena afecta en los adultos la columna vertebral. Solamente en aproximadamente la mitad de los pacientes se detecta un foco primario. Los focos primarios más comunes de infección son el aparato urinario, la piel y partes blandas, la presencia de catéteres intravasculares y el endocardio. La propagación desde un punto de origen vecino, surge después de traumatismos óseos o intervenciones quirúrgicas. La infección de incisiones o heridas que cul-

mina en osteomielitis aparece por lo regular después de intervenciones cardiovasculares en que hay afectación del esternón, las reparaciones ortopédicas o la colocación de prótesis articulares. La osteomielitis que es consecuencia de insuficiencia vascular o neuropatía periférica muy a menudo aparece después de infecciones de piel y partes blandas, progresivamente profundas y crónicas en los pies. La entidad subyacente más frecuente es la diabetes y en ella, si su control es insatisfactorio, el *síndrome de pie diabético* es causado por isquemia de piel, partes blandas y hueso, en combinación con la neuropatía motora, sensitiva y neurovegetativa.

La clasificación de la osteomielitis con base en la duración de la infección, aunque no es tan precisa (no hay un límite cronológico exacto de transición de la etapa aguda a la crónica), es útil porque hay diferencias en el tratamiento de las formas aguda y crónica. En términos generales, la osteomielitis aguda es tratada con los antibióticos solos, pero la antibioticoterapia contra la forma crónica debe combinarse con desbridamiento quirúrgico. La osteomielitis aguda hematógena o por contigüidad evoluciona en un lapso breve, es decir, unos cuantos días o semanas. A diferencia de ella, la osteomielitis subaguda o crónica dura semanas o meses antes de comenzar el tratamiento. Ejemplos típicos de la evolución subaguda son la osteomielitis vertebral por tuberculosis o brucelosis y las infecciones tardías vinculadas con implantes causadas más bien por microorganismos de poca virulencia (estafilococos coagulasa-negativos, *Propionibacterium acnes*). La osteomielitis crónica surge cuando el tratamiento insuficiente culmina en persistencia o recidiva, muy a menudo después de infecciones de esternón, mandíbula o pies.

La clasificación según el sitio distingue entre casos en huesos largos, columna vertebral y huesos periarticulares. Los huesos largos suelen ser afectados después de la siembra hematógena en niños o propagación contigua después de traumatismos o cirugía. El riesgo de osteomielitis vertebral en los adultos se agrava con la edad. La osteomielitis periarticular que complica a la artritis séptica tratada inadecuadamente es común en particular en infecciones periprotésicas articulares.

La osteomielitis en un dispositivo extraño obliga al tratamiento quirúrgico para curarla. Incluso la infección aguda en el implante obliga a seguir un tratamiento antimicrobiano duradero. En consecuencia, asume importancia práctica la identificación de este tipo de enfermedad.

OSTEOMIELITIS VERTEBRAL

PATOGENIA

La osteomielitis vertebral, denominada a veces infección de espacio discal, discitis séptica, espondilodiscitis u osteomielitis espinal, es la manifestación más frecuente de infección hematógena de huesos en los adultos. Las designaciones traducen un proceso patogénico que origina la afectación de vértebras vecinas y el disco intervertebral correspondiente. En adultos, dicho disco es avascular. Los microorganismos invaden a través de arterias segmentarias las láminas terminales vecinas y luego se propagan al disco. Otras vías de infección son la siembra retrógrada por los plexos venosos prevertebrales y la inoculación directa durante cirugía de la columna, infiltración epidural o traumatismo. En el entorno de la cirugía de implantes los microorganismos son inoculados durante el método, o si hay deficiente cicatrización de la incisión, en el periodo posoperatorio temprano.

EPIDEMIOLOGÍA

La osteomielitis vertebral afecta con mayor frecuencia a varones, que a mujeres (proporción, 1.5:1). La incidencia global es de 2.4 casos/100 000 personas. Se advierte un claro incremento que depende del envejecimiento, que va de 0.3 casos/100 000 personas entre <20 años, a 6.5 casos/100 000 personas >70 años. El incremento observado en los casos notificados en los últimos 20 años pudiera reflejar mejoría en el diagnóstico como consecuencia de la mayor disponibilidad de tecnología de MRI. Además, la fracción de casos de osteomielitis vertebral que se vincula con instituciones asistenciales va en aumento como consecuencia del número cada vez mayor de intervenciones de la columna e infiltraciones locales.

MICROBIOLOGÍA

De modo típico, la osteomielitis vertebral se clasifica en piógena o no piógena. Sin embargo, tal diferenciación es arbitraria porque en la categoría de "no piógena" (tuberculosa, por brucelas), la formación macroscópica de pus (necrosis caseosa, abscesos) es muy frecuente. Un esquema más preciso sería clasificar los casos en agudos o subagudos/crónicos. El espectro microbiológico de los casos agudos es similar en zonas diferentes del mundo, pero en el caso de los subagudos/crónicos varía con la región geográfica. La causa de la mayor parte de los casos la constituyen monomicrobianos en sus causas. De los episodios de osteomielitis vertebral aguda, 40 a 50% son causados por *Staphylococcus aureus*, 12%, por estreptococos y 20% por bacilos gramnegativos, en particular *Escherichia coli* (9%) y *Pseudomonas aeruginosa* (6%). La osteomielitis vertebral subaguda es causada por lo común por especies de *Mycobacterium tuberculosis* o *Brucella* en regiones en que tales microorganismos son endémicos. La osteomielitis por estreptococos viridans también tiene un cuadro inicial subagudo; las infecciones mencionadas muy a menudo surgen en la forma de focos secundarios en pacientes de endocarditis. En la osteomielitis vertebral por especies de *Candida* el diagnóstico suele retrasarse algunas semanas; hay que sospechar dicha causa en usuarios de drogas IV que no utilizan dispositivos estériles. En la osteomielitis espinal por implantes, los estafilococos coagulasa-negativos y *P. acnes* (que en caso de no haber implantes suelen ser considerados como contaminantes) causan típicamente infecciones crónicas de poca intensidad. Como excepción, los estafilococos coagulasa-negativos causan a veces osteomielitis espinal nativa en casos de bacteriemia duradera (p. ej., en sujetos con electrodos infectados de marcapasos o catéteres vasculares implantados que no han sido extraídos prontamente).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y los síntomas de osteomielitis vertebral son inespecíficos. Sólo alrededor de 25% de los pacientes termina por mostrar fiebre >38°C, tal vez porque en ellos se utilizan a menudo analgésicos. La dorsalgia es el principal síntoma inicial (>85% de los casos). El sitio del dolor corresponde al de la infección: la columna cervical en aproximadamente 10%; la clásica o dorsal en 30%, y la lumbar en 60% de los pacientes. La excepción sería la afectación a nivel torácico en 55% de los casos de osteomielitis tuberculosa y a nivel lumbar solamente en 33% de las situaciones; la diferencia depende de la propagación de micobacterias en forma directa por la pleura o ganglios linfáticos de mediastino en la tuberculosis pulmonar.

En alrededor de 33% de los casos de osteomielitis vertebral se observan déficits neurológicos como radiculopatía, debilidad o hipoestesia. En la osteomielitis vertebral por brucelas es menos frecuente la deficiencia neurológica; en la tuberculosis muestra el doble de frecuencia que en casos de otras causas. Los signos y síntomas neurológicos son causados más bien por abscesos epidurales espinales. Dicha complicación comienza con dorsalgia intensa localizada que evoluciona a dolor radicular, cambios reflejos, anormalidades sensitivas, debilidad motora, disfunción intestinal y vesical y parálisis.

Es importante buscar siempre un foco primario, pero se le identifica tan sólo en la mitad de los casos. De manera global, se identifica endocarditis en un 10% de los pacientes. En la osteomielitis causada por estreptococos viridans la endocarditis es el punto de origen en prácticamente 50% de los pacientes.

La osteomielitis espinal por implantes aparece en la forma de infección temprana o tardía. La primera forma se diagnostica en los primeros 30 días después de colocar el implante y el patógeno más frecuente es *S. aureus*. Los signos principales son deficiencia en la curación de la incisión o herida y fiebre. La segunda forma, es decir, de comienzo tardío, se diagnostica después de 30 días de haber practicado la cirugía, y como agentes infectantes típicos están los microorganismos de poca virulencia como estafilococos coagulasa-negativos o *P. acnes*. Rara vez hay fiebre. En 25% de los pacientes se advierte un conducto fistuloso. Ante el curso tardío y la ausencia de signos clásicos de infección para hacer el diagnóstico oportuno se necesita que el explorador tenga una fuerte sospecha del problema.

DIAGNÓSTICO

La leucocitosis y la neutrofilia tienen niveles pequeños de sensibilidad diagnóstica (solamente 65 y 40%, respectivamente). A diferencia de ello, se ha señalado aceleración de la velocidad de eritrosedimentación en 98 y 100% de los casos, respectivamente, o un mayor nivel de proteína C reactiva (*C-reactive protein,* CRP); por estas razones ambos estudios son útiles para descartar osteomielitis vertebral. La fracción de los cultivos hemáticos que han generado resultados positivos depende netamente de que el paciente haya recibido antibióticos; en estudios cruzados, la cifra es de 11 a 78%. Ante la cifra pequeña de positividad de cultivos sanguíneos después del tratamiento con antibióticos será mejor no emprender su administración hasta que se ha corroborado la proliferación microbiana, salvo que exista el síndrome de septicemia. En personas con negatividad de los cultivos hemáticos se necesita la obtención de material de biopsia por técnica abierta u orientada por CT. El hecho de que la obtención de tejido orientada por CT brinde un resultado negativo, obligará a repetir la toma o a seguir con una biopsia abierta, situación que depende de la experiencia del personal en el

centro clínico específico. Es necesario cultivar muestras de hueso en busca de microorganismos aeróbicos, anaeróbicos y hongos, y una fracción de la muestra se enviará para estudio histopatológico. En casos en que hubo un cuadro subagudo-crónico desde el comienzo, antecedentes sugerentes, o se detecta un granuloma durante el análisis histopatológico, habrá que buscar micobacterias y brucelas. Si son negativos los cultivos de sangre y tejidos a pesar de un cuadro histopatológico sugerente, habrá que pensar en la realización de una reacción en cadena de polimerasa de gran amplitud, de las muestras de biopsia o del pus aspirado. La técnica anterior permite detectar patógenos poco comunes como *Tropheryma whipplei*.

Los signos y los síntomas de la osteomielitis son inespecíficos y son muchas las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial de la dorsalgia con fiebre, e incluyen pielonefritis, pancreatitis y síndromes virales. Además, también hay que pensar en múltiples cuadros no infecciosos de la columna vertebral como fractura osteoporótica, espondilitis seronegativa (espondilitis anquilosante, psoriasis, artritis reactiva, artritis enteropática) y estenosis raquídea.

Los métodos de imagen son los instrumentos más importantes no sólo para el diagnóstico de osteomielitis vertebral sino también para detectar las complicaciones piógenas y otros cuadros (como metástasis óseas o fracturas por osteoporosis). La radiografía simple es una opción primera razonable para valorar pacientes sin síntomas neurológicos y puede orientar respecto a otras entidades. Las radiografías simples en términos generales no son útiles en la osteomielitis aguda por su poca sensibilidad, pero pueden serlo en casos subagudos o crónicos. El método normativo es la resonancia magnética, que debe realizarse en forma expedita en personas con perturbaciones neurológicas, para así descartar hernia discal o detectar algunas complicaciones piógenas, en forma oportuna. Incluso si los hallazgos patológicos en MRI sugieren osteomielitis vertebral, habrá que pensar en otras entidades, especialmente si los cultivos de sangre son negativos. La entidad alternativa más frecuente es la osteocondrosis erosiva. Trastornos como la necrosis ósea séptica, la espondilodiscitis gotosa y lesiones discovertebrales erosivas (lesiones de Andersson) pueden remedar en forma similar a la osteomielitis vertebral. La CT es menos sensible que la MRI, pero puede ser útil como medio de orientación en la obtención de tejido para biopsia percutánea. En lo futuro, la tomografía con emisión positrónica (*positron-emission tomography*, PET) con ^{18}F-fluorodesoxiglucosa que posee un alto grado de precisión diagnóstica, puede ser otro método de imagen al que se puede recurrir si está contraindicada MRI. La PET con ^{18}F-fluorodesoxiglucosa puede utilizarse en sujetos con implantes y en pacientes en quienes se sospechan varios focos de infección.

TRATAMIENTO OSTEOMIELITIS VERTEBRAL

Los objetivos del tratamiento de la osteomielitis vertebral son: 1) eliminación de los patógenos; 2) protección contra futuras pérdidas óseas; 3) alivio de la dorsalgia; 4) evitar complicaciones, y 5) estabilización, si es necesaria.

TRATAMIENTO CON ANTIMICROBIANOS

El **cuadro 158-1** resume los regímenes antimicrobianos sugeridos contra infecciones atribuibles a los microorganismos etiológicos más comunes. Para el tratamiento óptimo de este tipo se necesita identificar al agente infectante. Por tal razón, en un sujeto sin síndrome de septicemia o infección, no se administrarán los antibióticos hasta que se identifique al patógeno en un cultivo de sangre, biopsia de hueso o del pus aspirado de un cúmulo. Por costumbre, las infecciones de huesos son tratadas, cuando menos inicialmente, por la vía IV. Por desgracia, no se cuenta con datos de investigaciones comparativas importantes, y la preferencia por dicha vía no se basa en pruebas. No se han planteado argumentos satisfactorios para la suposición de que la administración IV sea mejor que la administración bucal si cumple con las condiciones siguientes: 1) espectro óptimo del antibiótico; 2) biodisponibilidad excelente del fármaco oral; 3) estudios clínicos que confirman la eficacia del fármaco oral; 4) función intestinal normal, y 5) ausencia de vómito. Sin embargo, un ciclo breve inicial de administración parenteral con un antibiótico lactámico β puede disminuir el riesgo de que surja resistencia a la fluoroquinolona, en particular si se trata de infección por *P. aeruginosa* con ciprofloxacina, o una infección estafilocócica con la combinación de fluoroquinolona y rifampicina. Las sugerencias anteriores se basan en estudios por observación y en la opinión de expertos. No se cuenta con datos de investigaciones con testigos sobre la duración óptima del tratamiento. Muchos expertos sugieren que se haga durante seis semanas en el caso de pacientes que tienen osteomielitis aguda, sin un implante. Con base en datos de un estudio por observación prolongar la antibioticoterapia más de seis semanas no mejora la cifra de recuperación ni disminuye el riesgo de recidiva. Sin embargo, se recomienda que la antibioticoterapia sea duradera en sujetos con abscesos que no han sido drenados y en pacientes con implantes de la columna. La eficacia del tratamiento debe ser vigilada en forma regular a través de preguntas en cuanto a signos y síntomas (fiebre, dolor) y valoraciones en busca de signos de inflamación (mayores concentraciones de CRP). La MRI como técnica de vigilancia es adecuada sólo en sujetos con complicaciones piógenas, porque es muy pequeña la correlación entre la curación clínica y la mejoría en las imágenes de MRI.

En términos generales, no se necesita el tratamiento quirúrgico en la osteomielitis vertebral hematógena aguda. Sin embargo, siempre es necesario en infecciones raquídeas vinculadas con implantes. Las infecciones tempranas (las que aparecen antes de 30 días después de estabilización interna) se curan con desbridamiento, conservación del implante y un ciclo de antibioticoterapia durante tres meses **(cuadro 158-2)**. A diferencia de ello, en la infección tardía que ha durado >30 días, se necesita la extracción del implante y un ciclo de seis semanas con antibióticos

CUADRO 158-1 Antibioticoterapia contra la osteomielitis en adultos sin implantes[a]

Microorganismo	Antimicrobiano (dosis,[b] vía)
Especies de *Staphylococcus*	
Susceptibles a meticilina	Nafcilina *u* oxacilina[c] (2 g IV c/6 h)
	seguida de
	Rifampicina (300-450 mg PO c/12 h) *y además* levofloxacina (750 mg PO c/24 h o 500 mg PO c/12 h)
Resistente a meticilina	Vancomicina[d] (15 mg/kg IV c/12 h) *o* daptomicina (>6-8 mg/kg IV c/24 h)
	seguida de
	Rifampicina (300-450 mg PO c/12 h)
	y además
	Levofloxacina (750 mg PO c/24 h o 500 mg PO c/12 h) *o* TMP-SMX[e] (un comprimido en dosis doble, PO c/8 h) *o* ácido fusídico (500 mg PO c/8 h)
Especies de *Streptococcus*	Penicilina G[c] (5 millones de unidades IV c/6 h) *o* ceftriaxona (2 g IV c/24 h)
Enterobacterias	
Susceptibles a quinolonas	Ciprofloxacina (750 mg PO c/24 h)
Resistentes a quinolonas[f]	Imipenem (500 mg IV c/6 h)
Pseudomonas aeruginosa	Cefepima *o* ceftazidima (2 g IV c/8 h) *y además* un aminoglucósido[g]
	o
	Piperacilina-tazobactam (4.5 g IV c/8 h) *y además* un aminoglucósido[g] durante 2-4 semanas
	seguida de
	Ciprofloxacina[h] (750 mg PO c/12 h)
Anaerobios	Clindamicina (600 mg IV c/6-8 h) durante 2-4 semanas
	seguida de
	Clindamicina[i] (300 mg PO c/6 h)

[a] Salvo que se indique lo contrario, por lo común la duración total del tratamiento con antimicrobianos es de seis semanas. [b] Todas las dosis corresponden a adultos con función renal normal. [c] Si el paciente tiene algún tipo de hipersensibilidad tardía a la penicilina, cabe administrar cefuroxima (1.5 g IV c/6-8 h). Si la persona tiene hipersensibilidad inmediata a la penicilina en vez de esta última habrá que utilizar vancomicina (1 g IV c/12 h). [d] El nivel mínimo buscado de vancomicina: 15-20 μg/mL. [e] Trimetoprim-sulfametoxazol. El comprimido de doble dosis contiene 160 mg de trimetoprim y 800 mg de sulfametoxazol. [f] Incluye microorganismos aislados que producen lactamasa β de espectro extendido. [g] No se ha corroborado la necesidad de agregar un aminoglucósido. Sin embargo, la adición puede disminuir el riesgo de que aparezca resistencia al lactámico β. [h] La base teórica para comenzar el uso de ciprofloxacina solamente después de tratamiento previo con un lactámico β es un mayor riesgo de que surja resistencia a las quinolonas en presencia de un número abundante de bacterias. [i] Como otra posibilidad se puede utilizar penicilina G (5 millones de unidades IV c/6 h) o ceftriaxona (2 g IV c/24 h) contra anaerobios grampositivos (como *Propionibacterium acnes*), y cabe usar metronidazol (500 mg IV/PO c/8 h) contra anaerobios gramnegativos (como especies de *Bacteroides*).

Abreviaturas: c = cada; PO = por vía oral; IV = intravenoso; h = hora.

Fuente: Tomado de W Zimmerli: N Engl Med 362:1022. 2010. © Massachusetts Medical Society. Reimpreso con autorización.

CUADRO 158-2 Antibioticoterapia contra la osteomielitis que surge junto con dispositivos ortopédicos

Microorganismo	Antimicrobiano[a] (dosis, vía)
Especies de *Staphylococcus*	*Recomendación para la base inicial del tratamiento (2 semanas sin implante)*
Susceptibles a meticilina	Rifampicina (450 mg PO/IV c/12 h[b])
	y además
	Nafcilina *u* oxacilina[c] (2 g IV c/6 h)
Resistente a meticilina	Rifampicina (450 mg PO/IV c/12 h[b])
	y además
	Vancomicina (15 mg/kg IV c/12 h) *o* daptomicina (6-8 mg/kg IV c/24 h)
Especies de *Staphylococcus*	*Recomendación después de terminar la fase inicial del tratamiento*
	Rifampicina (450 mg PO c/12 h[b])
	y además
	Levofloxacina (750 mg PO c/24 h *o* 500 mg PO c/12 h *o* ciprofloxacina (750 mg PO c/12 h) *o* ácido fusídico (500 mg PO c/8 h) *o* TMP-SMX[d] (1 comprimido de doble dosis PO c/8 h) *o* minociclina (100 mg PO c/12 h) *o* linezolida (600 mg PO c/12 h) *o* clindamicina (1 200-1 350 mg/d PO en 3 o 4 fracciones)
Especies de *Streptococcus*[e]	Penicilina G[c] (18-24 millones de unidades/día IV en 6 fracciones), *o* ceftriaxona (2 g IV c/24 h) durante 4 semanas
	seguido de
	Amoxicilina (750-1 000 mg PO c/6-8 h) *o* clindamicina (1 200-1 350 mg/día PO en 3 o 4 fracciones)
Especies de *Enterococcus*[f]	
Susceptibles a penicilina	Penicilina G[c] (24 millones de unidades/día IV en 6 fracciones) *o* ampicilina o amoxicilina[g] (2 g IV c/4-6 h)
Resistentes a penicilina	Vancomicina (15 mg/kg IV c/12 h) *o* daptomicina (6-8 mg/kg IV c/24 h) *o* linezolida (600 mg IV/PO c/12 h)
Enterobacterias	Un lactámico β escogido con base en el perfil de susceptibilidad *in vitro*, durante 2 semanas[h]
	seguido de
	Ciprofloxacina (750 mg PO c/12 h)
Especies de *Enterobacter*[i] y no fermentadores[j] (como *Pseudomonas aeruginosa*)	Cefepima o ceftazidima (2 g IV c/8 h) *o* meropenem (2 g IV c/8 h[k]) durante 2-4 semanas
	seguida de
	Ciprofloxacina (750 mg PO c/12 h)
Especies de *Propionibacterium*[c]	Penicilina G[c] (18-24 millones de unidades/d IV en 6 fracciones) *o* clindamicina (600-900 mg IV c/8 h) durante 2-4 semanas
	seguida de
	Amoxicilina (750-1 000 mg PO c/6-8 h) *o* clindamicina (1 200-1 350 mg/d PO en 3 o 4 fracciones)
Anaerobios gramnegativos (como especies de *Bacteroides*)	Metronidazol (500 mg IV/PO c/8 h)
Bacterias mixtas (sin estafilococos resistentes a meticilina)	Ampicilina-sulbactam (3 g IV c/6 h) *o* amoxicilina-clavulanato[l] (2.2 g IV c/6 h) *o* piperacilina-tazobactam (4.5 g IV c/8 h) o imipenem (500 mg IV c/6 h) *o* meropenem (1 g IV c/8 h[k]) durante 2-4 semanas
	seguida de
	Regímenes orales individualizados seleccionados con base en la susceptibilidad a los antimicrobianos

[a] Es importante seleccionar los antimicrobianos con base en la susceptibilidad de los microorganismos *in vitro* a ellos, las alergias y las intolerancias a fármacos del paciente, las posibles interacciones medicamentosas y las contraindicaciones a fármacos específicos. Todas las dosis recomendadas corresponden a adultos con funciones renal y hepática normales. Consúltese el texto para conocer la duración total del tratamiento con antibióticos. [b] Otras dosis e intervalos de administración con cifras equivalentes de buenos resultados se han publicado. [c] Si el paciente muestra hipersensibilidad tardía a la penicilina, se administra cefazolina (2 g IV c/8 h). Si el paciente tiene hipersensibilidad inmediata a la penicilina esta última será sustituida por vancomicina (1 g IV c/12 h). [d] Trimetoprim-sulfametoxazol. El comprimido de doble dosis contiene 160 mg de trimetoprim y 800 mg de sulfametoxazol. [e] Es recomendable cuantificar la concentración inhibidora mínima (MIC) de penicilina. [f] Es opcional la combinación con un aminoglucósido porque no se ha probado su superioridad respecto a la monoterapia en caso de infección de prótesis articulares. Cuando se utilizan las combinaciones hay que vigilar en busca de signos de ototoxicidad y nefrotoxicidad por aminoglucósidos; esta última es potenciada por otros fármacos nefrotóxicos (como la vancomicina). [g] En caso de pacientes con hipersensibilidad a la penicilina, consúltense las opciones terapéuticas para enterococos resistentes a penicilina. [h] Se puede administrar ciprofloxacina PO o IV a personas con hipersensibilidad a los lactámicos β. [i] Es importante no administrar ceftriaxona y ceftazidima destinadas a combatir especies de *Enterobacter*, incluso en el caso de aquellas que muestran susceptibilidad en las pruebas de laboratorio, pero pueden utilizarse contra no fermentadores. Tampoco se tratarán con cefalosporina alguna las cepas productoras de lactamasa β de espectro extendido, incluida cefepima. Las infecciones por *Enterobacter* también se tratan con ertapenem (1 g IV c/24 h); sin embargo, dicho antibiótico no es eficaz contra especies de *Pseudomonas* y otros no fermentadores. [j] La adición de un aminoglucósido es opcional. Cabe considerar el uso de dos fármacos activos, con arreglo al cuadro clínico del paciente. [k] La dosis recomendada concuerda con las directrices de la *Infectious Diseases Society of America*. En Europa se sugiere usar 2 g IV c/8 h contra infecciones por *P. aeruginosa*. [l] En Estados Unidos no se produce la presentación IV.

Abreviaturas: c = cada; h = horas; PO = vía oral; IV = vía intravenosa.

Fuente: Modificado con autorización de W Zimmerli *et al.*: N Engl Med 351;1645, 2994 © Massachusetts Medical Society.

(cuadro 158-1) con eliminación completa de la infección. Si es imposible extraer los implantes habrá que emprender después del ciclo inicial de antibióticos IV un tratamiento supresor a largo plazo con fármacos ingeribles. Se desconoce la duración óptima del tratamiento supresor. Sin embargo, si se interrumpe la administración de antibióticos, por ejemplo, durante un año, se necesitará vigilancia clínica y por estudios de laboratorio estrechos (CRP).

COMPLICACIONES

Las complicaciones incluyen dolor persistente, aumento constante de CRP y deficiencias neurológicas persistentes o de aparición reciente. En casos de dolor persistente con signos de inflamación o sin ella, hay que buscar abscesos paravertebrales, epidurales o del psoas (fig. 158-1). Los abscesos epidurales aparecen en 15 a 20% de los casos; dicha complicación es más frecuente en la porción cervical (30%) que en la lumbar (12%) de la columna. La persistencia del dolor a pesar de que se normalicen las cifras de CRP, denota complicaciones mecánicas como osteonecrosis grave o inestabilidad espinal. En los casos anteriores se necesita la consulta con un cirujano ortopedista experto.

OSTEOMIELITIS DE HUESOS LARGOS

PATOGENIA

La osteomielitis de huesos largos es consecuencia de siembra hematógena, contaminación exógena durante el traumatismo (fractura abierta), o contaminación perioperatoria durante reparaciones ortopédicas. Su cuadro inicial es agudo (días o pocas semanas) o crónico. La infección hematógena en huesos largos típicamente afecta a niños. La osteomielitis hematógena mal tratada durante la niñez puede llegar a ser una enfermedad crónica. En los adultos, el foco patógeno original y principal es la infección exóge-

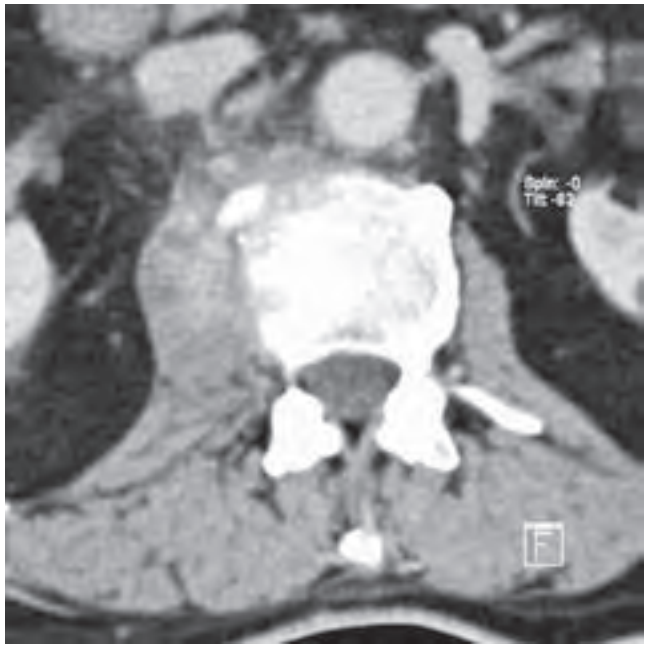


FIGURA 158-1. CT de un caso de osteomielitis vertebral aguda (L1/L2) causada por *Staphylococcus aureus* en un varón de 64 años. La febrícula persistió a pesar de la antibioticoterapia IV apropiada. En la tomografía se identificó un absceso del psoas del lado derecho.

FIGURA 158-2. Varón de 42 años que presentó una fractura maleolar seis semanas antes y que tenía dolor persistente e inflamación leve después de reparación ortopédica. La infección fue tratada con antibióticos ingeribles sin cirugía de desbridamiento. Dicho tratamiento insuficiente del implante, acompañado de infección por *Staphylococcus aureus,* se complicó con la aparición de un trayecto fistuloso.

na, vinculada con dispositivos de fijación interna. La osteomielitis crónica reaparece después de intervalos asintomáticos incluso >50 años y tales recidivas son muy frecuentes en ancianos que terminaron por mostrar osteomielitis antes de que se contara con antibióticos.

EPIDEMIOLOGÍA

En los adultos, casi todos los casos de osteomielitis de huesos largos son postraumáticos o posquirúrgicos; con menor frecuencia las recidivas tardías surgen de infecciones hematógenas durante la niñez. El riesgo de infección depende del tipo de fractura. Después de una fractura cerrada, la infección en el implante aparece en menos de 1% de los pacientes. A diferencia de ello, después de una fractura abierta, el riesgo de osteomielitis varía de 2 a 16% y la cifra exacta depende de la magnitud del daño hístico durante el traumatismo.

MICROBIOLOGÍA

El espectro de microorganismos que originan osteomielitis hematógena de huesos largos no difiere del observado en la osteomielitis vertebral. *S. aureus* es el microorganismo aislado más a menudo de pacientes adultos. En casos raros, se identifican en personas que vivieron o viajaron a regiones endémicas, micobacterias u hongos como especies de *Cryptococcus*, *Sporothrix schenckii, Blastomyces dermatitidis* o especies de *Coccidioides*. Los cuadros anteriores tienen como factor predisponente a la deficiencia inmunitaria de tipo celular (como en el caso de la infección por VIH o después de trasplante). En orden de frecuencia los estafilococos coagulasa-negativos ocupan el segundo lugar como agentes causativos (después de *S. aureus*) en la osteomielitis de implantes. Después de fracturas abiertas en forma típica, la osteomielitis por contigüidad en huesos largos es causada por bacilos gramnegativos o una mezcla polimicrobiana.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas principales en adultos con osteomielitis hematógena primaria o repetitiva de huesos largos son dolor y febrícula. La infección se manifiesta ocasionalmente en la forma de infección (septicemia) clínica y signos locales de inflamación (eritema e hinchazón). Después de fijación interna la osteomielitis se clasifica en aguda (≤3 semanas) o crónica. La variante aguda en huesos largos se manifiesta en la forma de signos de infección en el sitio operado, como eritema y retraso en la cicatrización de heridas. La infección aguda por el implante también puede aparecer después de siembra hematógena en cualquier momento después del implante de un dispositivo. Entre los síntomas típicos están el dolor de comienzo reciente y signos de infección (sepsis). Las infecciones crónicas por lo común son causadas por microorganismos de baja virulencia y aparecen después de tratamiento ineficaz de infecciones de comienzo temprano. El cuadro inicial puede incluir dolor persistente, signos locales sutiles de inflamación, expulsión intermitente de pus o eritema fluctuante sobre la cicatriz **(fig. 158-2)**.

DIAGNÓSTICO

Las investigaciones diagnósticas en la osteomielitis hematógena de huesos largos son semejantes a las que se realizan en la osteomielitis vertebral. Aumentan la remodelación ósea y la captación del marcador cuando menos 12 meses después de la cirugía. Por esa razón, el gammagrama óseo trifásico no es útil en ese intervalo. Sin embargo, en recidivas tardías permite el diagnóstico rápido y a bajo costo. Si los resultados son positivos se necesitará tomografía computarizada para estimar la magnitud del tejido inflamado y detectar necrosis ósea (secuestros). La infección por el implante se sospechará en caso de que las cifras de CRP no retornen a límites normales o aumenten después de un decremento inicial. Los datos clínicos y de laboratorio sospechosos obligarán a la exploración quirúrgica y a la obtención de muestras.

En la osteomielitis crónica que tiene >1 año de duración, una opción satisfactoria es CT de emisión monofotónica además de CT convencional (*single-photon emission CT*, SPECT/CT), sea con leucocitos marcados con difosfonato de metileno con ^{99m}Tc (^{99m}Tc *methylene diphosphonate,* ^{99m}Tc MDP) o con anticuerpos monoclonales antigranulocíticos marcados. Se necesita el desbridamiento quirúrgico por razones diagnósticas (cultivo de material de biopsia, histología) y terapéuticas.

TRATAMIENTO OSTEOMIELITIS EN HUESOS LARGOS

El tratamiento de la infección hematógena aguda en huesos largos es idéntico al que se hace en la osteomielitis vertebral aguda (cuadro 158-1). La duración sugerida de la antibioticoterapia es de cuatro a seis semanas. A diferencia de lo observado con la osteomielitis crónica o en el implante, la infección hematógena aguda no necesita de intervención quirúrgica. Después de la administración IV inicial de los antimicrobianos se emprende el tratamiento a largo plazo con fármacos ingeribles. No se ha definido la duración de la fase inicial del tratamiento IV. El ciclo por esa vía puede durar un par de días si se cuenta con un fármaco con biodisponibilidad excelente. En caso de recurrencia de osteomielitis crónica, así como en cada tipo de osteomielitis exógena (aguda, crónica, con implante o sin él), se necesita la combinación de desbridamiento quirúrgico, obliteración de espacio muerto y antibioticoterapia por largo tiempo.

Los objetivos terapéuticos en pacientes cuya infección provino de dispositivos de fijación interna son la consolidación de la fractura y medidas para evitar la osteomielitis crónica. Los implantes estables se conservan, salvo en individuos con septicemia incontrolable. En el cuadro 158-2 se incluyen los tratamientos antimicrobianos apropiados. El índice

de curación en infecciones estafilocócicas tempranas por implantes tratadas con una fluoroquinolona más rifampicina es >90%. La rifampicina es eficaz contra las biocapas de estafilococos ≤3 semanas de duración. En forma similar, las fluoroquinolonas son activas contra biocapas formadas por bacilos gramnegativos. En tales casos, se sugiere un ciclo inicial de dos semanas de tratamiento IV con un lactámico β para llevar al mínimo el riesgo de que surja resistencia a los medicamentos ingeribles. La duración total del tratamiento es de tres meses y es posible conservar el dispositivo incluso después de interrumpir el uso de los antibióticos. A diferencia de ello, en casos causados por estafilococos resistentes a rifampicina o bacilos gramnegativos resistentes a fluoroquinolonas, hay que extraer el dispositivo después de consolidación de la fractura o de interrumpir el uso de antibióticos. Los pacientes en estos casos son tratados con un antibiótico ingerible (tratamiento de supresión) en la medida en que se necesite conservar el dispositivo implantado.

COMPLICACIONES

La complicación principal de la osteomielitis de huesos largos es la persistencia de la infección y su evolución hasta la forma crónica de la enfermedad; dicho riesgo es especialmente grande después de la fijación interna de una fractura abierta y en pacientes con osteomielitis en el implante tratados sin desbridamiento quirúrgico. En la osteomielitis crónica, los trayectos fistulosos repetitivos causan daños graves a la piel y partes blandas (fig. 158-2). Los pacientes que tienen heridas abiertas de tipo crónico necesitarán una combinación de métodos terapéuticos que incluyan reparación ortopédica y cirugía reconstructiva plástica.

INFECCIÓN ARTICULAR PERIPROTÉSICA

PATOGENIA

El material extraño implantado es muy susceptible a infección local, por la inmunodeficiencia alrededor de la prótesis. La infección se produce por vía exógena o hematógena. En contadas ocasiones, la propagación vecina desde sitios adyacentes de osteomielitis o infección de partes blandas profundas puede causar infección periprotésica articular (PJI, *periprosthetic joint infection*). El hecho de que los dispositivos extraños estén cubiertos por proteínas del hospedador como la fibronectina, facilita la adherencia de estafilococos y la formación de una biocapa que resiste la fagocitosis.

EPIDEMIOLOGÍA

El riesgo de infección, que se manifiesta en los dos primeros años del posoperatorio, varía con la articulación. Es el más pequeño después de artroplastia de cadera y rodilla (0.3 a 1.5%) y máximo después de remplazo del tarso y codo (4 a 10%). El riesgo de PJI hematógena alcanza su máximo en el posoperatorio temprano. Sin embargo, durante toda la vida persiste la siembra hematógena y sobre tal base, casi todos los casos surgen >2 años después de la colocación del implante.

MICROBIOLOGÍA

En promedio, 70% de los casos de PJI son causados por estafilococos (*S. aureus* y estafilococos coagulasa-negativos); 10% por estreptococos, 10% por bacilos gramnegativos y el resto por otros microorganismos diversos. Todos estos gérmenes pueden ocasionar PJI, incluidos hongos y micobacterias. *P. acnes* causa incluso 33% de los episodios de infección periprotésica del hombro.

CLASIFICACIÓN Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Por costumbre se ha clasificado a la PJI como temprana (<3 meses después del implante), retardada (3 a 24 meses después de la operación), o tardía (>2 años después de colocación del implante). En el caso de la toma de decisiones terapéuticas (véase adelante), es más útil clasificar las PJI en: 1) hematógenas agudas con <3 semanas de duración de síntomas; 2) posintervencionistas tempranas que se manifiestan en término de 30 días de hecha la operación, y 3) PJI crónicas con síntomas que duran >3 semanas.

En forma típica, la PJI exógena aguda se manifiesta inicialmente por signos locales de infección (fig. 158-3). A diferencia de ello, las PJI hematógenas, causadas muy a menudo por *S. aureus*, se caracterizan por dolor de comienzo reciente que inicialmente no se acompañaron de signos de inflamación local notables. En casi todos los casos predomina en el cuadro clínico un síndrome de septicemia en evolución. Los signos básicos en PJI crónica son derrame articular, dolor local, aflojamiento del implante y en ocasiones un trayecto fistuloso. La PJI crónica es causada más a menudo por microorganismos de poca virulencia como estafilococos coagulasa-negativos o *P. acnes*. Las infecciones por ellos se caracterizan por manifestaciones inespecíficas como dolor crónico causado por inflamación de poca monta o aflojamiento temprano.

FIGURA 158-3. Infección incipiente periprotésica articular de la cadera izquierda causada por estreptococos del grupo B en una mujer de 68 años de edad.

DIAGNÓSTICO

Los estudios hematológicos como la medición de CRP (niveles altos, ≥10 mg/L) y la velocidad de eritrosedimentación (cifras altas, ≥30 mm/h) son sensibles (91 a 97%) pero inespecíficos (70 a 78%). El recuento de células en líquido sinovial tiene sensibilidad y especificidad cercanas a 90%, con cifras límites de 1 700 leucocitos/μL en infecciones periprotésicas de la rodilla, y 4 200 lecucocitos/μL en infecciones periprotésicas de la cadera. En la cirugía de desbridamiento, hay que obtener como mínimo tres muestras de tejido (óptimamente seis) para cultivo e histopatología. Si se extrae material de implante (partes modulares, tornillos o la prótesis) la aplicación de ultrasonido a este material seguido de cultivo, la práctica de métodos moleculares para examinar el líquido de ultrasonido o las dos técnicas en cuestión, permiten detectar los microorganismos en las biocapas.

El gammagrama trifásico de huesos es muy sensible para detectar PJI, pero es inespecífico. Como fue mencionado, dicha técnica no diferencia el remodelamiento de hueso respecto de la infección, por lo que no es útil durante al menos un año después del implante. Por medio de CT y MRI se detectan infecciones de partes blandas, aflojamiento de prótesis y erosión de huesos, pero los artefactos en el estudio de imagen causados por los implantes metálicos limitan su utilidad. Otro método con sensibilidad y especificidad medianas para detectar PJI es PET con ^{18}F-fluorodesoxiglucosa. Sin embargo, dicha técnica no ha sido aceptada ni establecida como útil para tal finalidad.

TRATAMIENTO INFECCIÓN PERIPROTÉSICA ARTICULAR

El tratamiento de PJI obliga a seguir una estrategia multidisciplinaria en que participen un cirujano ortopedista experto, un infectólogo, un cirujano reconstructivo plástico y un microbiólogo. Por tanto, casi todos los pacientes son referidos a un centro especializado. En términos generales, el objetivo del tratamiento es la curación, es decir, que la articulación sea funcional y sin dolor, con erradicación completa del patógeno o patógenos infectantes. Sin embargo, en el caso de pacientes con otros cuadros patológicos coexistentes quizá se prefiera la administración permanente de antimicrobianos con fin supresor. Por norma, no es curativa la administración de antimicrobianos sin intervención operatoria sino totalmente supresora. Se cuenta con cuatro opciones quirúrgicas curativas: desbridamiento y retención del implante; intercambio de implante en una etapa; intercambio del implante en dos etapas, y extracción del implante sin remplazo del mismo. La retención del implante permite contar con posibilidades satisfactorias de sobrevida sin infección (>80%) solamente si se cumplen las condiciones siguientes: 1) infección aguda; 2) implante estable; 3) patógeno susceptible a un antimicrobiano activo contra la biocapa (véase adelante), y 4) piel y partes blandas en buen estado.

En el cuadro 158-2 se resume el tratamiento antimicrobiano con especificidad de patógenos contra PJI. Después de la administración inicial IV se continúa el uso de antibióticos ingeribles por largo tiempo. El tratamiento eficaz se define mejor por las infecciones estafilocócicas

en el implante. La rifampicina muestra excelente actividad contra las biocapas compuestas de estafilococos susceptibles. Ante el riesgo de que surja rápidamente resistencia es necesario combinar siempre la rifampicina con otro antibiótico eficaz. Si se tratan las infecciones por gramnegativos con conservación del implante habrá que utilizar fluoroquinolonas, por su actividad contra bioplacas de gramnegativos.

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN HEMATÓGENA

Como ha sido mencionado en párrafos anteriores, la siembra hematógena puede tener lugar toda la vida; el riesgo alcanza su máximo durante la bacteriemia por *S. aureus* de un foco distante. En consecuencia, es necesario tratar a brevísimo plazo las infecciones bacterianas corroboradas, en individuos con prótesis articulares. A pesar de ello, según un estudio de casos y testigos, prospectivo y grande, el riesgo de infección en la prótesis de cadera o de rodilla no aumentó después de técnicas odontológicas. En consecuencia, no se necesita profilaxia con antibióticos durante trabajos dentales.

OSTEOMIELITIS DEL ESTERNÓN

PATOGENIA

La osteomielitis del esternón aparece más bien después de operaciones del esternón (con la penetración de microorganismos exógenos) y más rara vez por la siembra hematógena o la extensión contigua de sitios vecinos de artritis esternocostal. La osteomielitis del esternón exógena después de cirugía abierta en dicho hueso recibe el nombre de *infección de la incisión esternal profunda*. La infección exógena también puede aparecer después de traumatismos leves o fracturas en el esternón y artritis séptica manubrioesternal. La osteomielitis tuberculosa del esternón se manifiesta por lo regular durante la siembra hematógena en niños o en la forma de una infección reactivada en los adultos. Antes de la reactivación a menudo hay algún traumatismo no penetrante. En casos contados, la osteomielitis tuberculosa del esternón es causada por infección continua a partir de un ganglio linfático infectado de la cadena mamaria interna.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de infecciones después de esternotomía varía de 0.5 a 5%, pero las cifras son todavía mayores en personas con factores de riesgo como diabetes, obesidad, insuficiencia renal crónica, cirugía de urgencia, empleo de ambas arterias mamarias internas y reexploración en busca de hemorragia. El diagnóstico rápido y el tratamiento preciso de la infección de incisiones en el esternón superficiales impide su evolución hasta llegar a la osteomielitis de ese hueso. La osteomielitis hematógena primaria de dicho hueso explica solamente 0.3% de todos los casos de osteomielitis. Entre los factores de riesgo están el uso de drogas IV, infección por VIH, radioterapia, traumatismo no penetrante, reanimación cardiopulmonar (circulación extracorporal), abuso de alcohol, cirrosis hepática y hemoglobinopatía.

MICROBIOLOGÍA

La osteomielitis después de esternotomía suele ser causada por *S. aureus* (40 a 50% de los casos); estafilococos coagulasa-negativos (15 a 30%); enterococos (5 a 12%), o bacilos gramnegativos (15 a 25%). También intervienen en dicho cuadro las infecciones micóticas causadas por especies de *Candida*. El hecho de que 20% de los casos sean polimicrobianos denota una sobreinfección exógena durante el tratamiento. La osteomielitis del esternón hematógena es causada más a menudo por *S. aureus*. Otros microorganismos intervienen en poblaciones especiales (p. ej., *P. aeruginosa* en usuarios de drogas IV; especies de *Salmonella* en individuos con anemia drepanocítica, y *M. tuberculosis* en pacientes que provienen de áreas endémicas que tuvieron tuberculosis en etapas anteriores).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La osteomielitis esternal exógena se manifiesta por fiebre, dolor local más intenso, eritema, secreción de la herida o incisión e inestabilidad del esternón (fig. 158-4). La mediastinitis contigua es una complicación temible que afecta 10 a 30% de sujetos con osteomielitis del esternón. La osteomielitis del esternón hematógena se caracteriza por dolor, hinchazón y eritema del hueso. Además, muchos de los pacientes muestran signos y síntomas sistémicos de septicemia. Las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial de osteomielitis hematógena del esternón incluyen cuadros inmunológicos que en forma típica tienen como manifestación inicial inflamación sistémica o multifocal del esternón o de las articulaciones esternoclavicular o esternocostales (como sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis, el llamado conjunto SAPHO [*synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, osteitis*], vasculitis y osteomielitis recidivante multifocal y crónica).

FIGURA 158-4. Osteomielitis del esternón causada por *Staphylococcus epidermidis* cinco semanas después de esternotomía para realizar una derivación aortocoronaria en un varón de 72 años.

DIAGNÓSTICO

En la osteomielitis del esternón primaria las investigaciones diagnósticas no son muy diferentes de las que se practican en otros tipos del mismo cuadro de siembra hematógena (consúltense párrafos anteriores). Si la persona creció en regiones en que es endémica la tuberculosis, hay que realizar investigaciones específicas para identificar infecciones por micobacterias, en particular si la osteomielitis comenzó después de un traumatismo no penetrante del esternón. En el caso de osteomielitis esternal secundaria, el recuento de leucocitos puede ser normal, pero el nivel de CRP es >100 mg/L en casi todos los casos. Asume importancia fundamental la obtención de muestras de tejido para estudios microbiológicos. En la osteomielitis que acompaña a la presencia de alambres en el esternón, intervienen importantemente microorganismos de poca virulencia como estafilococos coagulasa-negativos. Para diferenciar entre colonización e infección, es importante realizar procedimientos microbiológicos de muestras de por lo menos tres biopsias profundas. Los cultivos de material superficial obtenido con aplicador no son diagnósticos y pueden ser desalentadores. No se han hecho investigaciones que comparen la utilidad de diversas modalidades de imagen ante la sospecha de osteomielitis del esternón primaria. Sin embargo, la resonancia magnética es el método normativo actual para detectar cada tipo de osteomielitis.

TRATAMIENTO OSTEOMIELITIS DEL ESTERNÓN

En casos de infección profunda de la esternotomía hay que comenzar inmediatamente la antibioticoterapia después de haber obtenido muestras para análisis microbiológico y así controlar la septicemia clínica. Para proteger una válvula recién colocada en el corazón, las medidas iniciales se orientarán contra los estafilococos y se prestará consideración al perfil de susceptibilidad local. En centros con una elevada prevalencia de *S. aureus* resistente a meticilina se agregarán la vancomicina o la daptomicina a un lactámico β de amplio espectro. Tan pronto los datos de cultivo de sangre, biopsia de planos profundos o de la herida, o ambas técnicas, han confirmado la identidad del patógeno y perfiles de susceptibilidad, se optimizará el tratamiento y se le volverá más selectivo. Los cuadros 158-1 y 158-2 presentan selecciones terapéuticas adecuadas contra los microorganismos identificados más a menudo que causan osteomielitis del esternón, en ausencia y presencia, respectivamente, de un dispositivo implantado. En un estudio reciente por observación de personas con infección esternal profunda por estafilococos, el uso de un régimen que contenía rifampicina permitió anticipar buenos resultados. No se definió la duración óptima de la antibioticoterapia. En la osteomielitis esternal aguda sin implantes sólidos, la norma es un ciclo de seis semanas. En personas que tienen todavía alambres en esternón, el tratamiento por lo común se prolonga hasta tres meses (cuadro 158-2). A semejanza de otros tipos de infección ósea tuberculosa, la osteomielitis esternal del mismo tipo se trata durante 6 a 12 meses.

La osteomielitis esternal primaria por lo común se trata sin operación. A diferencia de ello, en la forma esternal secundaria siempre se necesita desbridamiento, y esta técnica la realizará un grupo de cirujanos exper-

tos, porque a veces se necesita tratar durante la misma intervención mediastinitis, infección de huesos y daño de piel y partes blandas.

PRONÓSTICO

La osteomielitis del esternón primaria conlleva un riesgo mínimo de mortalidad. A diferencia de ello, en la forma secundaria de este trastorno las cifras de mortalidad intrahospitalaria son de 15 a 30% después de operaciones en el esternón.

OSTEOMIELITIS DEL PIE

PATOGENIA

La osteomielitis del pie suele afectar a personas con diabetes, insuficiencia arterial periférica o neuropatía periférica y después de operación en los pies. Las entidades mencionadas a menudo están vinculadas entre sí en particular en diabéticos, con complicaciones tardías. A pesar de ello, la osteomielitis del pie también se observa en individuos con neuropatía periférica aislada y se manifiesta por osteomielitis de implantes en personas sin otros cuadros patológicos, causada por infección profunda de incisiones después de operaciones del pie (operaciones de juanete, artrodesis, artroplastia total del tarso). La osteomielitis del pie se adquiere casi exclusivamente por la vía exógena. Es una complicación de úlceras profundas por presión y deficiente cicatrización de heridas después de cirugía.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de infección del pie en diabéticos es de 30 a 40 casos/1 000 personas con diabetes, por año. El problema suele comenzar con lesiones de la piel y partes blandas y evoluciona hasta llegar a la osteomielitis, particularmente en individuos con factores de riesgo. Se sabe que 60 a 80% de las personas con infección de pie diabético tiene osteomielitis confirmada; la osteomielitis dentro de este cuadro agrava el riesgo de amputación. Con el tratamiento adecuado de las infecciones diabéticas del pie en etapa incipiente disminuye la frecuencia de amputación.

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo de infección en el pie de un diabético son: 1) neuropatía motora, sensitiva y autónoma periférica; 2) deformidades neuroosteoartropáticas (pie de Charcot; **fig. 158-5**); 3) insuficiencia arterial; 4) hiperglucemia no controlada; 5) discapacidades como disminución de la visión, y 6) conducta de inadaptación.

MICROBIOLOGÍA

Es poca la correlación entre los cultivos de muestras y biopsia de hueso, y los practicados en material de la herida obtenida por aplicadores o incluso punciones en partes blandas profundas. Solamente en 13 a 43% de los casos en diversas investigaciones se han obtenido resultados congruentes. La correlación es mayor cuando se aísla *S. aureus* (40 a 50%) que cuando se identificaron anaerobios (20 a 35%), bacilos gramnegativos (20 a 30%) o estafilococos coagulasa-negativos (0 a 20%). Cuando se consideran únicamente las muestras de biopsia de huesos, los principales patógenos son *S. aureus* (30 a 40%), anaerobios (10 a 20%) y diversos bacilos gramnegativos (30 a 40%). La distribución precisa depende de que el paciente haya sido tratado con antibióticos. Los anaerobios prevalecen particularmente en heridas crónicas. El tratamiento previo impone selección evolutiva, y con ello surge resistencia típica por parte de *P. aeruginosa* o enterococos.

FIGURA 158-5. Artropatía neuropática (pie de Charcot) complicada por osteomielitis crónica del pie en un varón de 78 años con diabetes mellitus complicada por una neuropatía grave.

DIAGNÓSTICO

En muchos casos es posible diagnosticar sobre bases clínicas la osteomielitis del pie, sin necesidad de métodos de imagen. Muchos clínicos dependen del método de "sonda del pie" que tiene valor predictivo positivo cercano a 90% en poblaciones con una gran probabilidad previa a la prueba; sobre tal base, en un diabético hospitalizado por una úlcera crónica profunda del pie es muy probable el diagnóstico de osteomielitis de dicha zona si es posible tocar directamente el hueso con un instrumento metálico a través de la úlcera. Si la persona tiene poca probabilidad previa a la prueba, se realizará resonancia magnética, por su alto grado de sensibilidad (80 a 100%) y de especificidad (80 a 90%). Las radiografías simples poseen sensibilidad solamente de 30 a 90% y su especificidad está en límites de sólo 50 a 90%; su práctica se puede considerar para vigilancia de personas con osteomielitis confirmada del pie diabético.

TRATAMIENTO OSTEOMIELITIS DEL PIE

Como fue comentado, es poca la correlación entre los cultivos de hueso y los de material de la herida obtenido por aplicador o punciones. El tratamiento con antibióticos se basará en los datos de cultivos de hueso. Si no se practicó biopsia de hueso, habrá que emprender el tratamiento empírico seleccionado dentro del marco de los agentes infectantes más comunes y el tipo de síndrome clínico. Se ha demostrado que con el desbridamiento de la herida en combinación con un ciclo de cuatro a seis semanas de antibióticos, la amputación se torna innecesaria en 66% de los pacientes. Según las directrices de 2012 de la *Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Treatment of Diabetic Foot Infections*, hay que considerar las siguientes estrategias terapéuticas. Si la úlcera del pie muestra infección clínica, habrá que emprender la administración de antimicrobianos sobre bases empíricas para evitar que el cuadro evolucione y llegue a la osteomielitis. Si se considera que es grande el riesgo de que haya ataque de *S. aureus* resistente a meticilina, habrá que escoger un fármaco activo contra tales cepas (como la vancomicina). Si en fecha reciente el paciente no recibió antibióticos, el espectro de los antibióticos escogidos debe incluir la acción contra cocos grampositivos (como clindamicina, ampicilina-sulbactam). Si en los 30 días anteriores la persona recibió antibióticos, el espectro de antibióticos sobre bases empíricas incluirá bacilos gramnegativos (como clindamicina y además una fluoroquinolona). Si el paciente muestra factores de riesgo de infección por *Pseudomonas* (colonización previamente, vivir en un clima cálido, exposición frecuente de los pies al agua), está indicado el tratamiento empírico contra *Pseudomonas* (como piperacilina-tazobactam, cefepima). Si se sospecha osteomielitis sobre bases clínicas (sondar el hueso) o a partir de estudios de imagen (MRI), se emprenderá la biopsia. Si no todo el hueso infectado se extrajo quirúrgicamente, el paciente debe ser tratado durante 4 a 6 semanas en concordancia con el patógeno o patógenos identificados y su susceptibilidad. En el comienzo el tratamiento se emprenderá por la vía IV. El hecho de que el tratamiento más adelante se haga por la vía oral depende de la biodisponibilidad de fármacos ingeribles que protejan contra los microorganismos infectantes. Si es imposible extraer hueso desvitalizado, se pensará en el tratamiento por largo tiempo (como mínimo tres meses). En estos casos, la curación de la osteomielitis resulta ser la excepción y a veces se necesitan tratamientos supresores repetitivos.

159 Infecciones y abscesos intraabdominales

Miriam Baron Barshak, Dennis L. Kasper

Las infecciones intraperitoneales suelen deberse a la rotura de una barrera anatómica normal que puede producirse cuando el apéndice, un divertículo o una úlcera se perforan; al debilitarse la pared intestinal a causa de isquemia, tumor o inflamación (p. ej., la enfermedad inflamatoria intestinal); o en compañía de un proceso inflamatorio adyacente, como pancreatitis o enfermedad inflamatoria pélvica, cuando las enzimas (en el primer caso) o los microorganismos (en el segundo) escapan a la cavidad abdominal. Cualquiera que sea el incidente desencadenante, una vez desarrollada la inflamación, cuando los microorganismos que en condiciones normales se hallan dentro del intestino u otro órgano penetran en el espacio peritoneal normalmente estéril, se produce un conjunto de acontecimientos previsibles. Las infecciones intraabdominales pasan por dos etapas: la peritonitis y, si el paciente sobrevive a esta etapa sin tratamiento, la formación de abscesos. Los microorganismos que intervienen en cada una de estas etapas determinan la patogenia de la enfermedad.

PERITONITIS

La peritonitis es un trastorno que a menudo pone en riesgo la vida y suele acompañarse de bacteriemia y síndrome septicémico **(cap. 325)**. La cavidad peritoneal es amplia pero está dividida en compartimientos. Las mitades superior e inferior están separadas por el mesocolon transverso; el epiplón mayor se extiende desde el mesocolon transverso y el polo inferior del estómago para delimitar la cavidad peritoneal inferior. El páncreas, duodeno, colon ascendente y colon descendente están situados en el espacio retroperitoneal anterior; los riñones, uréteres y suprarrenales se encuentran en el espacio retroperitoneal posterior. Los órganos restantes, como hígado, estómago, vesícula biliar, bazo, yeyuno, íleon, colon transverso, sigma, ciego y apéndice, se hallan dentro de la cavidad peritoneal. Esta cavidad está revestida por una membrana serosa que puede ser atravesada por los líquidos, propiedad que se aprovecha en la diálisis peritoneal **(fig. 159-1)**. Normalmente se encuentra una pequeña cantidad de líquido seroso en el espacio peritoneal, con un contenido de proteínas (principalmente albúmina) <30 g/L y <300 leucocitos (por lo general células mononucleares)/μL. En las infecciones bacterianas, el reclutamiento de leucocitos hacia la cavidad peritoneal infectada consiste en una llegada precoz de leucocitos polimorfonucleares (PMN) y una fase subsecuente prolongada de migración de células mononucleares. El fenotipo de los leucocitos infiltrados durante la evolución del proceso inflamatorio se encuentra regulado primordialmente por la síntesis de quimiocinas por las células residentes.

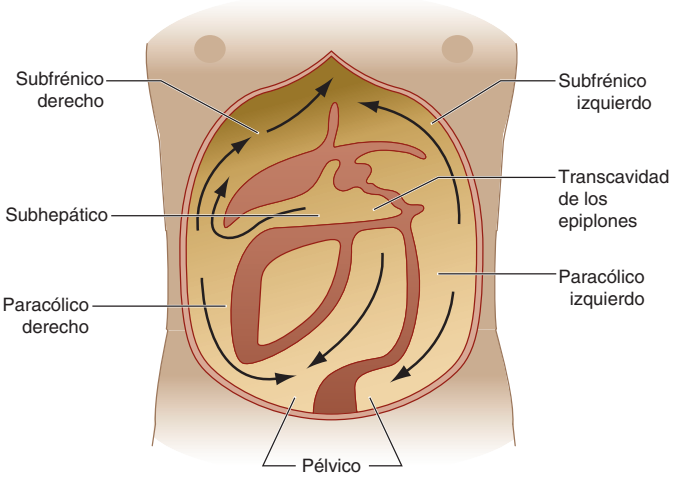


FIGURA 159-1. Esquema de los espacios intraperitoneales, que muestra la circulación de líquido y las posibles zonas de formación de abscesos. En algunos compartimientos se acumula líquido o pus con más frecuencia que en otros. Éstos incluyen la pelvis (la porción más baja), los espacios subfrénicos en el lado derecho e izquierdo y el saco de Morrison, que es una extensión posterosuperior de los espacios subfrénicos y es la parte más baja del surco paravertebral cuando un paciente está en decúbito. El ligamento falciforme que separa los espacios subfrénicos derecho e izquierdo parece actuar como una barrera a la diseminación de la infección; en consecuencia, es raro encontrar acumulaciones subfrénicas bilaterales. *(Reimpreso con autorización de B Lorber [ed]: Atlas of Infectious Diseases, vol VII: Intra-abdominal Infections, Hepatitis, and Gastroenteritis. Philadelphia, Current Medicine, 1996, p. 1.13.)*

PERITONITIS BACTERIANA PRIMARIA (ESPONTÁNEA)

La peritonitis puede ser primaria (sin un origen manifiesto de la contaminación) o secundaria. Son diferentes los microorganismos encontrados y las presentaciones clínicas de estos dos procesos. En el adulto, la peritonitis bacteriana primaria (PBP, *primary bacterial peritonitis*) se relaciona con mayor frecuencia con cirrosis hepática (frecuentemente resultado de alcoholismo). Sin embargo, se ha descrito en adultos con enfermedad maligna metastásica, cirrosis posnecrótica, hepatitis crónica activa, hepatitis viral aguda, insuficiencia cardiaca congestiva, lupus eritematoso diseminado y linfedema, así como en otros pacientes en los que no parece haber una enfermedad subyacente. Aunque la PBP siempre afecta a pacientes con ascitis, por lo general no es un acontecimiento frecuente y se observa en ≤10% de los pacientes cirróticos. No se ha establecido de modo concluyente la causa de la PBP, pero se supone que consiste en una diseminación hematógena de microorganismos que, junto con un hígado enfermo y una circulación portal alterada, provoca una alteración de la función de filtro normal de este órgano. Los microorganismos pueden multiplicarse en el líquido de ascitis, que es un buen medio de cultivo. En el líquido peritoneal se han encontrado las proteínas de la cascada del complemento, y sus valores son menores en cirróticos que en pacientes cuya ascitis se debe a otras causas. En individuos con hepatopatías avanzadas, las propiedades fagocitarias y de opsonización de los neutrófilos también están deterioradas. La cirrosis se asocia con alteraciones de la microbiota intestinal, lo que incluye incremento en la prevalencia de bacterias potencialmente patógenas como enterobacterias. A menudo hay proliferación excesiva de bacterias en el intestino delgado en etapas avanzadas de cirrosis hepática, lo que se ha relacionado con traslocación bacteriana patológica y PBP. Los factores que favorecen estos cambios en la cirrosis pueden incluir deficiencias en las defensinas de las células de Paneth, disminución de la motilidad intestinal, disminución de las secreciones pancreatobiliares y enteropatía por hipertensión portal.

La presentación de PBP difiere de la que se observa en la peritonitis secundaria. La manifestación más común es la fiebre, que se observa hasta en 80% de los pacientes. Hay ascitis, pero casi siempre es anterior a la infección. El dolor abdominal y los síntomas de inicio agudo, así como las manifestaciones de irritación peritoneal en la exploración física pueden ser de utilidad diagnóstica, pero la ausencia de estos datos no descarta el diagnóstico, a menudo sutil. Los síntomas generales (como malestar, fatiga o encefalopatía) sin otra causa clara deben hacer sospechar PBP en pacientes susceptibles. Es vital obtener muestras de líquido peritoneal de cualquier paciente con cirrosis, ascitis y fiebre. La presencia de >250 PMN/μL establece el diagnóstico de PBP, de acuerdo con lo publicado por Conn (http://jac.oxfordjournals.org/cgi/content/full/47/3/369). Este criterio no se aplica a la peritonitis secundaria (véase más adelante). La microbiología de la PBP también es diferente. Mientras que más a menudo se encuentran bacilos entéricos gramnegativos, como *Escherichia coli*, en ocasiones hay microorganismos grampositivos como estreptococos, enterococos o incluso neumococos. En un desarrollo importante, el uso amplio de quinolonas para la prevención de PBP en subgrupos de alto riesgo, las hospitalizaciones frecuentes y la exposición a antibióticos de amplio espectro ha llevado a un cambio en la flora de las infecciones en pacientes con cirrosis, con mayor frecuencia de bacterias grampositivas y enterobacterias productoras de lactamasas β de espectro amplio en años más recientes. Los factores de riesgo para infecciones multirresistentes incluyen infecciones de origen nosocomial, profilaxia de larga evolución con norfloxacina, infecciones recientes con bacterias multirresistentes y uso reciente de lactámicos β. En la PBP por lo general se aísla un solo microorganismo; menos a menudo se encuentran anaerobios en casos de PBP en comparación con la peritonitis secundaria, en la cual lo común son las infecciones por flora mixta, incluidos anaerobios. De hecho, si se sospecha PBP y se recuperan múltiples microorganismos, incluidos anaerobios de líquido peritoneal, el diagnóstico debe reconsiderarse y sospechar una peritonitis secundaria.

El diagnóstico de PBP es difícil. Depende de descartar fuentes primarias de infección intraabdominal. La CT con medio de contraste es útil para identificar una fuente intraabdominal de infección. Puede ser difícil recuperar microorganismos de los cultivos de líquido peritoneal, presumi-

FIGURA 159-2. Neumoperitoneo. El aire libre subdiafragmático en una radiografía torácica en bipedestación sugiere una perforación intestinal y peritonitis concomitante. *(Imagen cortesía del Dr. John Braver; reproducida con autorización.)*

blemente porque la carga de microorganismos es baja. Sin embargo, los resultados pueden mejorarse si se colocan 10 mL de líquido peritoneal directamente en la botella de hemocultivo. La bacteriemia suele acompañar a la PBP, razón por la cual deben realizarse hemocultivos simultáneos. Para mejorar los resultados, las muestras para cultivo deben obtenerse antes de la administración de antibióticos. Ningún estudio radiográfico específico es de utilidad para el diagnóstico de PBP. En las radiografías simples de abdomen es de esperarse encontrar ascitis. Deben realizarse radiografías de tórax y abdomen en pacientes con dolor abdominal para descartar la presencia de aire libre, lo que indica perforación **(fig. 159-2)**.

TRATAMIENTO PERITONITIS BACTERIANA PRIMARIA

El tratamiento para PBP se dirige a la bacteria aislada de la sangre o del líquido peritoneal. Las tinciones de Gram de líquido peritoneal a menudo dan resultados negativos en casos de PBP. Por tanto, hasta que se cuente con los resultados de los cultivos, el tratamiento debe tener actividad contra bacilos aerobios gramnegativos y cocos grampositivos. Las cefalosporinas de tercera generación, como la cefotaxima (2 g c/8 h IV) proporcionan una cobertura inicial razonable en pacientes moderadamente enfermos. También son opciones los antibióticos de amplio espectro, como las combinaciones de penicilina/inhibidores de la lactamasa β (p. ej., piperacilina/tazobactam, 3.375 g c/6 h IV para adultos con función renal normal) o ceftriaxona (2 g c/24 h IV). La administración empírica de antibióticos de amplio espectro dirigidos a bacterias gramnegativas resistentes, nosocomiales (p. ej., tratamiento con carbapenem) puede ser apropiado para PBP de origen nosocomial hasta que se disponga de los resultados del cultivo. La administración empírica con actividad contra anaerobios no suele ser necesaria. Se ha demostrado un beneficio en la mortalidad de individuos al considerar la albúmina (1.5 g/kg en las 6 h de detección y 1.0 g/kg en el día 3) para pacientes con concentraciones séricas de creatinina ≥1 mg/100 mL, concentraciones de nitrógeno ureico sanguíneo ≥30 mg/100 mL o concentraciones de bilirrubina total ≥4 mg/100 mL, pero no para pacientes que no satisfacen estos criterios. Una vez que se ha identificado el microorganismo, el tratamiento debe dirigirse al patógeno específico. Los pacientes con PBP por lo general responden en 72 h a la antibioticoterapia apropiada. El tratamiento con antibióticos puede administrarse por cinco días, si ocurre mejoría rápida y los hemocultivos son negativos, pero podría ser necesario un ciclo de hasta dos semanas para pacientes con bacteriemia y para aquellos con mejoría lenta. La persistencia de leucocitos en el líquido de ascitis después del tratamiento es indicación para la búsqueda de diagnósticos adicionales.

Prevención • ***PREVENCIÓN PRIMARIA*** Varios estudios observacionales y metaanálisis han hecho surgir la preocupación de que el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones pueda incrementar el riesgo de PBP. Ningún estudio prospectivo se ha dirigido a identificar si la interrupción de tales tratamientos puede evitar la PBP. Los bloqueadores β no selectivos pueden impedir la peritonitis bacteriana secundaria. Una guía de la *American Association for the Study of Liver Diseases* recomendó la profilaxia antibiótica crónica con el tratamiento descrito en la siguiente sección para pacientes con alto riesgo de PBP, es decir, aquellos con concentraciones de proteínas totales en el líquido de ascitis <1.5 g/100 mL junto con alteración de la función renal (creatinina ≥1.2 mg/100 mL; nitrógeno ureico sanguíneo ≥25 mg/100 mL o sodio sérico ≤130 mg/100 mL) o insuficiencia hepática (calificación de Child-Pugh ≥9 y concentraciones de bilirrubina ≥3 mg/100 mL). Se recomienda profilaxia antibiótica de siete días para pacientes con cirrosis y hemorragia gastrointestinal.

PREVENCIÓN SECUNDARIA La PBP tiene tasas muy elevadas de recurrencia. Hasta 70% de los pacientes experimentan recidiva en un año. Se recomienda profilaxia con antibióticos para pacientes con antecedente de PBP, con el fin de reducir la tasa <20% y mejorar la supervivencia a corto plazo. Los tratamientos profilácticos para adultos con funcionamiento renal normal incluyen fluoroquinolonas (ciprofloxacina a dosis de 750 mg cada semana; norfloxacina, 400 mg/día) o trimetoprim-sulfametoxazol (un comprimido de doble potencia al día). Sin embargo, se ha demostrado que la administración prolongada de antibióticos de amplio espectro en estas situaciones aumenta el riesgo de infecciones estafilocócicas graves.

PERITONITIS SECUNDARIA

La peritonitis secundaria se desarrolla cuando las bacterias contaminan el peritoneo a causa del escape desde una víscera abdominal. Los microorganismos aislados casi siempre forman una flora mixta en la que predominan los bacilos gramnegativos facultativos y los anaerobios, en particular cuando el origen está en el colon. Desde el comienzo de la infección, cuando la respuesta del hospedador se dirige a contener la infección, se encuentra un exudado rico en fibrina y PMN. La mortalidad precoz en este contexto se atribuye a la infección por bacilos gramnegativos y a las potentes endotoxinas que circulan en el torrente sanguíneo **(cap. 325)**. En la sangre a menudo se aíslan bacilos gramnegativos, en particular *E. coli*, pero también es frecuente la bacteriemia por *Bacteroides fragilis*. La gravedad del dolor abdominal y de la evolución clínica depende del proceso causal subyacente. Las especies de microorganismos aislados en el peritoneo varían también con la fuente del proceso inicial y con la flora normalmente existente. La peritonitis secundaria puede deberse en primer lugar a una irritación química o a una contaminación bacteriana. Por ejemplo, mientras no exista aclorhidria, una úlcera gástrica perforada verterá al peritoneo un contenido gástrico de pH bajo que producirá irritación química. La flora normal del estómago es igual a la encontrada en la bucofaringe, pero su número es muy inferior. Por tanto, el número de bacterias vertidas en una úlcera gástrica o incluso duodenal perforada es insignificante, en comparación con el de un apéndice perforado. La flora normal del colon por debajo del ligamento de Treitz contiene unos 10^{11} microorganismos anaerobios por gramo de heces, pero sólo unos 10^{8} aerobios/g; es decir, las especies anaerobias representan 99.9% de la bacteria. La extravasación del contenido del colon (pH de 7 a 8) no produce una peritonitis química relevante, pero sí una infección grave, debida a la importante carga bacteriana.

Según el acontecimiento desencadenante, en la peritonitis secundaria pueden encontrarse al principio síntomas locales, por ejemplo, dolor epigástrico en una úlcera gástrica perforada. En la apendicitis **(cap. 356)**, los síntomas iniciales suelen ser vagos y consisten en molestias periumbilicales y náusea, seguidas al cabo de unas horas de dolor más circunscrito a la fosa iliaca derecha. Las localizaciones anatómicas poco habituales del apéndice (incluida la retrocecal) pueden hacer más compleja esta presentación. Sin embargo, una vez que la infección se ha diseminado en la cavidad peritoneal, el dolor aumenta, en particular cuando la infección afecta al peritoneo parietal, que está ricamente inervado. Los pacientes permanecen por lo general inmóviles, a menudo con las rodillas flexionadas para impedir la distensión de las fibras que inervan la cavidad peritoneal. La tos y los estornudos, que aumentan la presión dentro de la cavidad peritoneal, van acompañados de un aumento brusco del dolor. Puede haber o no dolor circunscrito en el órgano enfermo o infectado donde se ha originado la peritonitis secundaria. En general, la exploración abdominal de los pacientes con peritonitis secundaria muestra anomalías, incluida una intensa defensa voluntaria e involuntaria de la musculatura abdominal anterior. Tardíamente se observa hipersensibilidad, especialmente de rebote. Ade-

más, pueden encontrarse signos circunscritos en la región de asiento del proceso desencadenante. No suele haber fiebre, pero sí una intensa leucocitosis con desviación izquierda de la fórmula leucocitaria hacia las formas inmaduras de los granulocitos.

Aunque es más fácil aislar los microorganismos del líquido peritoneal en la peritonitis secundaria que en la primaria, la punción abdominal rara vez es el procedimiento de elección en la peritonitis secundaria. Se exceptúan los casos originados por traumatismos, en los que puede requerirse descartar precozmente un hemoperitoneo. Se llevan a cabo estudios de urgencia (como CT abdominal) para encontrar el origen de la contaminación peritoneal cuando el paciente se encuentra hemodinámicamente estable; los enfermos inestables requieren intervención quirúrgica sin estudios de imágenes previos.

TRATAMIENTO PERITONITIS SECUNDARIA

El tratamiento de la peritonitis secundaria consiste en la administración inmediata de antibióticos contra bacilos aerobios gramnegativos y anaerobios (véase más adelante). La enfermedad leve a moderada puede tratarse con muchos fármacos que tienen actividad contra estos microorganismos, lo que incluye combinaciones de penicilina de amplio espectro con inhibidores de lactamasa β (p. ej., ticarcilina/ácido clavulánico, 3.1 g c/4 a 6 h IV), cefoxitina (2 g c/4 a 6 h IV) o combinaciones de fluoroquinolona (p. ej., levofloxacina, 750 mg c/24 h IV) o una cefalosporina de tercera generación (p. ej., ceftriaxona, 2 g c/24 h IV) más metronidazol (500 mg c/8 h IV). Los pacientes en unidades de cuidados intensivos deben recibir imipenem (500 mg c/6 h IV), meropenem (1 g c/8 h IV) o combinaciones de fármacos como ampicilina más metronidazol más ciprofloxacina. La participación de los enterococos y de especies de *Candida* en infecciones mixtas es motivo de controversia. La peritonitis secundaria por lo general requiere cirugía para corregir el proceso desencadenante de antibióticos para tratar la bacteriemia, con el fin de disminuir la incidencia de formación de abscesos y heridas y evitar la diseminación de la infección a sitios distantes. Aunque rara vez está indicada la cirugía en adultos con PBP, podría salvar la vida en casos de peritonitis secundaria. La proteína C activada (APC, *activated protein C*) humana recombinante se consideró en algún momento para el tratamiento de la septicemia grave por causas que incluían la peritonitis secundaria, pero se retiró del mercado en el año 2011 después de haberse determinado que el fármaco se asociaba con incremento en el riesgo de hemorragia y después de obtenerse evidencia de que sus efectos beneficiosos eran inadecuados. Así, la APC no debe utilizarse para septicemia por choque séptico fuera de estudios clínicos con asignación al azar.

La peritonitis puede ser una complicación de las cirugías abdominales. Estas infecciones se acompañan de dolor local o síntomas generales como fiebre, malestar, anorexia y toxicidad. Al igual que una infección hospitalaria, la peritonitis posoperatoria puede ser por microorganismos como estafilococos, componentes de la microflora gramnegativa existente en el hospital y los microorganismos que producen peritonitis bacteriana primaria y peritonitis secundaria, como se describió antes.

PERITONITIS DE LOS PACIENTES SOMETIDOS A DIÁLISIS PERITONEAL AMBULATORIA CONTINUA

Existe un tercer tipo de peritonitis que afecta a los pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD, *continuous ambulatory peritoneal dialysis*). A diferencia de las peritonitis primaria y secundaria, causadas por bacterias endógenas, en la peritonitis de los pacientes con CAPD suelen participar los microorganismos de la piel. La patogenia de la infección es similar a la de las infecciones vinculadas a dispositivos intravasculares, en las que los microorganismos cutáneos emigran a lo largo del catéter, que actúa al mismo tiempo como puerta de entrada y cuerpo extraño. En la peritonitis de la CAPD puede o no haber infección del lugar de salida o del túnel. Como sucede con la peritonitis primaria, la peritonitis de la CAPD suele deberse a un solo microorganismo. De hecho, la causa más frecuente de interrupción de una CAPD es la peritonitis. La mejoría en el diseño de los equipos, sobre todo en la conexión en Y, ha permitido reducir la incidencia de peritonitis desde un caso cada nueve meses hasta uno cada 24 meses.

La presentación clínica respecto a la frecuencia del dolor difuso y de los signos peritoneales de la peritonitis de la CAPD es similar a la de la peritonitis secundaria. El líquido dializado suele ser turbio y contiene más de 100 leucocitos/μL, de los cuales >50% son neutrófilos. Sin embargo, el número de células depende en parte del tiempo de permanencia. Con base en las guías de la *International Society for Peritoneal Dyalisis* (2010), para pacientes sometidos a diálisis peritoneal automatizada que se presentan durante los tratamientos nocturnos y para quienes el tiempo de permanencia es mucho más corto en comparación con la CAPD, los médicos deben utilizar el porcentaje de PMN más que el número absoluto de leucocitos para diagnosticar peritonitis. Como el peritoneo normal tiene muy pocos PMN, una proporción por arriba de 50% es evidencia fuerte de peritonitis incluso si el recuento de leucocitos absolutos no alcanza 100 leucocitos/μL. Mientras tanto, los pacientes sometidos a diálisis peritoneal automatizada sin intercambio de día y con dolor abdominal podrían no tener líquido para extraer, en cuyo caso debe administrarse 1 L de solución de diálisis y permitir un tiempo de permanencia mínimo de 1 a 2 h, después drenarlo y examinarlo en busca de turbidez, así como envío para recuento celular diferencial y cultivo. El recuento diferencial (en el caso de tiempo de permanencia corto) puede ser de mayor utilidad que el recuento absoluto de leucocitos. En casos dudosos o en pacientes con síntomas sistémicos o abdominales en quienes el líquido peritoneal tiene aspecto claro, se realiza un segundo intercambio con tiempo de permanencia de al menos 2 h. El inicio del tratamiento depende del juicio clínico.

Los microorganismos más comunes son especies del género *Staphylococcus*, que contribuyen en cerca de 45% de los casos de una serie. Históricamente, las especies de estafilococos negativos a coagulasa se identificaban con más frecuencia en estas infecciones, pero en tiempos más recientes estas cepas han tenido una frecuencia cada vez menor. *Staphylococcus aureus* es la causa más común en pacientes que son portadores nasales del microorganismo que en quienes no lo son, y este microorganismo es el patógeno más habitual en infecciones evidentes en sitios de salida. También se encuentran bacilos gramnegativos y hongos como especies de *Candida*. Se han encontrado además enterococos resistentes a la vancomicina y *S. aureus* con resistencia intermedia a la vancomicina. El dato de más de un microorganismo en el cultivo del líquido de diálisis debe llevar a buscar una causa de peritonitis secundaria. Como sucede con las PBP, el cultivo del líquido de diálisis en los frascos de hemocultivo mejora los resultados. Para facilitar el diagnóstico, deben concentrarse varios cientos de mililitros del líquido de diálisis recogido por medio de centrifugación antes del cultivo.

TRATAMIENTO PERITONITIS POR CAPD

El tratamiento empírico de la CAPD debe dirigirse contra *S. aureus*, *Staphylococcus* coagulasa negativo y bacilos gramnegativos hasta que se disponga de los resultados de los cultivos. En las guías se sugiere que deben seleccionarse fármacos con base en la experiencia local con microorganismos resistentes. En algunos centros, una cefalosporina de primera generación como la cefazolina (para bacterias grampositivas) y una fluoroquinolona o una cefalosporina de tercera generación como la ceftazidima (para bacterias gramnegativas) son razonables; en zonas con tasas elevadas de infección por *S. aureus* resistente a la meticilina se utilizará vancomicina en vez de cefazolina y puede requerirse ampliar la actividad contra gramnegativos (p. ej., con aminoglucósidos, ceftazidima, cefepima o carbapenem). La antibioticoterapia de amplio espectro que incluye vancomicina debe considerarse en particular para pacientes con mal estado general y para aquellos con infecciones en el sitio de salida del catéter. La vancomicina también puede utilizarse en tratamientos si el paciente tiene antecedente de colonización o infección con *S. aureus* resistente a meticilina o tiene antecedente de alergia grave a las penicilinas y cefalosporinas. Se administran dosis de carga por vía intraperitoneal; las dosis dependen del método de diálisis y de la función renal del paciente. Los antibióticos pueden administrarse de manera continua (con cada intercambio) o de manera intermitente (p. ej., una vez al día permitiendo que la dosis permanezca en la cavidad peritoneal por al menos 6 h). Si el paciente tiene enfermedad grave, deben añadirse antibióticos IV en dosis apropiadas para la insuficiencia renal del paciente. La respuesta clínica al tratamiento empírico debe ser rápida; si el paciente no responde después de 48 a 96 h, deben obtenerse nuevas muestras para recuento celular y cultivos y debe considerarse el retiro del catéter. Para pacientes que carecen de infecciones en el sitio de salida o en el túnel, la duración típica de la antibioticoterapia es de 14 días. Para pacientes con infecciones en el túnel o en el sitio de salida del catéter, debe considerarse el retiro del catéter y podría ser apropiada una duración más prolongada de la antibioticote-

rapia (hasta 21 días). En infecciones micóticas, el catéter debe retirarse de inmediato.

PERITONITIS TUBERCULOSA

Véase el capítulo 202.

ABSCESOS INTRAABDOMINALES

ABSCESOS INTRAPERITONEALES

Cuando una peritonitis no tratada no provoca una infección manifiesta por gramnegativos o cuando, ocurrida ésta, no sobreviene la muerte, es frecuente que se formen abscesos. En los modelos experimentales se han implantado por vía intraperitoneal mezclas de microorganismos aerobios y anaerobios para provocar la formación de abscesos. Sin un tratamiento dirigido contra los anaerobios, los animales estudiados presentaron abscesos intraabdominales. Al igual que con los pacientes, estos abscesos experimentales pueden diseminarse en la cavidad peritoneal, localizarse en el epiplón o el mesenterio, o formarse incluso en la superficie de una víscera, como el hígado.

Patogenia e inmunidad A menudo hay desacuerdo acerca de si un absceso representa un proceso patológico o una respuesta del hospedador. En cierto sentido, consiste en ambas cosas: aunque un absceso es una infección en la que los microorganismos viables y los PMN se encuentran contenidos en el interior de una cápsula fibrosa, también es un proceso en el que el hospedador encierra a los microbios en el interior de un espacio limitado, con lo que impide una diseminación mayor de la infección. En todo caso, los abscesos producen síntomas importantes y quienes los sufren suelen verse muy enfermos. Los estudios experimentales han ayudado a establecer las células del hospedador que intervienen en la formación del absceso y los factores de virulencia bacteriana causales, sobre todo los de *B. fragilis*. Este microorganismo, aunque sólo representa 0.5% de la flora normal del colon, es el anaerobio que se aísla con mayor frecuencia en las infecciones intraabdominales y en los hemocultivos. Por tanto, desde un punto de vista clínico, *B. fragilis* parece poseer una virulencia especial. Además, este microorganismo produce abscesos en modelos de infección intraabdominal en animales, en tanto que otras especies de *Bacteroides* deben actuar de manera sinérgica con otros microorganismos facultativos para provocar la formación de abscesos.

De los diversos factores de virulencia identificados en *B. fragilis*, uno es esencial: el complejo de polisacáridos capsulares (CPC, *capsular polysaccharide complex*) existente en la superficie de la bacteria. Este complejo consta de al menos ocho distintos polisacáridos de superficie. El análisis estructural de los polisacáridos del CPC ha demostrado una disposición poco habitual de azúcares de carga opuesta. Los polisacáridos con estas características *anfotéricas*, como el polisacárido A, despiertan una respuesta en la cavidad peritoneal del hospedador que localiza las bacterias en abscesos. Se ha comprobado que *B. fragilis* y el polisacárido A se adhieren a las células mesoteliales primarias *in vitro*; esta adherencia, a su vez, estimula la producción del factor de necrosis tumoral α (TNF-α, *tumor necrosis factor-alpha*) y de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule 1*) por los macrófagos peritoneales. Aunque es característico que los abscesos contengan PMN, el proceso de inducción del absceso depende de la estimulación de los linfocitos T por estos polisacáridos bipolares peculiares (anfotéricas). Los linfocitos CD4+ estimulados secretan citocinas y quimiocinas leucoatrayentes. Las vías alternativas del complemento y el fibrinógeno participan, del mismo modo, en la formación de abscesos.

Aunque los anticuerpos frente al CPC estimulan la eliminación de *B. fragilis* del torrente sanguíneo, los linfocitos CD4+ son cruciales para la inmunidad frente a los abscesos. Cuando se administra por vía subcutánea, el polisacárido A de *B. fragilis* actúa como inmunomodulador y estimula los linfocitos reguladores TCD4+ a través de un mecanismo dependiente de la interleucina 2 (IL-2) para producir IL-10. La IL-10 regula a la baja la reacción inflamatoria, de manera que evita la formación de abscesos.

Presentación clínica De todos los abscesos intraabdominales, cerca de 74% son intraperitoneales o retroperitoneales y no viscerales. La mayor parte de los abscesos intraperitoneales se debe al derrame del contenido fecal desde un sitio colónico, como un apéndice inflamado. También pueden originarse a consecuencia de otros diversos procesos. Suelen tardar semanas en formarse desde el momento en que se presenta la peritonitis y pueden hallarse en diversas localizaciones, desde el epiplón hasta el mesenterio, desde la pelvis al músculo psoas y desde el espacio subfrénico hasta una víscera como el hígado, en el que pueden desarrollarse sobre la superficie o en su interior. Tradicionalmente, los abscesos periapendiculares y diverticulares son frecuentes. Los abscesos diverticulares son los que tienen menor probabilidad de romperse. Las infecciones del aparato genital femenino y la pancreatitis son algunos procesos causales frecuentes. Cuando los abscesos se originan en el aparato genital femenino, ya sea por infección primaria (p. ej., absceso tuboovárico) o por una infección extensa de la cavidad pélvica o el peritoneo, *B. fragilis* es el microorganismo que predomina entre los microorganismos aislados, a pesar de que no abunda en la flora vaginal normal. Se encuentra con menos frecuencia, por ejemplo, en la enfermedad inflamatoria pélvica y en la endometritis sin abscesos. En la pancreatitis con escape de enzimas pancreáticas lesivas, la inflamación es intensa; por tanto, algunos síntomas como la fiebre, la leucocitosis e incluso el dolor abdominal, no permiten distinguir la pancreatitis de ciertas complicaciones como el pseudoquiste pancreático, el absceso pancreático (cap. 371) o las acumulaciones intraabdominales de pus. Especialmente en los casos de pancreatitis necrosante, en los que la incidencia de infección pancreática local puede alcanzar 30%, la aspiración con aguja bajo guía de CT se realiza para tomar una muestra del líquido para cultivo. Muchos centros prescriben antibióticos para evitar la infección de los pacientes con pancreatitis necrosante. El imipenem es el fármaco utilizado con mayor frecuencia con este fin, ya que alcanza concentraciones hísticas elevadas en el páncreas, aunque no es el único. Estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo realizados en fechas recientes, no han demostrado beneficios de esta práctica y algunas guías ya no recomiendan los antibióticos profilácticos para pacientes con pancreatitis aguda. Si la aspiración con aguja contiene líquido infectado en el caso de pancreatitis necrosante aguda, el tratamiento con antibióticos es apropiado en combinación con el drenaje quirúrgico o percutáneo del material infectado. Es poco probable que los pseudoquistes infectados que se desarrollan en un momento remoto a la pancreatitis aguda contengan cantidades considerables de tejido necrótico y podrían tratarse con drenaje quirúrgico o a través de un catéter percutáneo, junto con el tratamiento antibiótico apropiado.

Diagnóstico En la actualidad, el diagnóstico de los abscesos intraabdominales es más sencillo gracias al desarrollo de técnicas de exploración. De ellas, la más útil es tal vez la CT abdominal, aunque la ecografía resulte especialmente valiosa para explorar el hipocondrio derecho, los riñones y la pelvis. Los leucocitos marcados con indio y galio permiten localizar los abscesos y pueden resultar útiles para descubrir una acumulación. Como el galio es captado en el intestino, los leucocitos marcados con indio brindan un mejor rendimiento cuando se intenta descubrir abscesos próximos al intestino. Sin embargo, ni los leucocitos marcados con indio ni los estudios con galio sirven para establecer el diagnóstico definitivo; ambas técnicas deben ir seguidas de otras exploraciones más específicas, como la CT, cuando se descubre una zona posiblemente anormal. Los abscesos alojados en divertículos o en su contigüidad son especialmente difíciles de diagnosticar con técnicas de exploración. Aunque no debe inyectarse bario cuando se sospeche una perforación libre, en algunas ocasiones, un enema opaco permite detectar un absceso diverticular no diagnosticado con las otras técnicas. Después de una primera exploración negativa, algunas veces una segunda descubre el absceso. Aunque la laparotomía exploradora se ha empleado con menor frecuencia desde el advenimiento de la CT, puede efectuarse en ocasiones si se sospecha con firmeza la presencia de un absceso con bases clínicas.

TRATAMIENTO ABSCESO INTRAPERITONEAL

En la **figura 159-3** se expone un algoritmo por medio de drenaje percutáneo para el tratamiento de los pacientes con abscesos intraabdominales (incluidos los intraperitoneales). El tratamiento de las infecciones intraabdominales incluye tratar el foco de infección inicial, seguido de la administración de antibióticos de amplio espectro activos contra la infección asociada y en aplicar una técnica de drenaje si ya se han formado claramente uno o más abscesos. El tratamiento antibiótico de los abscesos intraabdominales es, en general, tan sólo una medida coadyuvante del drenaje o de la corrección quirúrgica de la lesión o el proceso subyacente. A diferencia de los abscesos intraabdominales desencadenados por la mayor parte de las infecciones, en los que suele ser inevitable algún tipo de drenaje, los abscesos vinculados a diverticulitis suelen quedar separados localmente después de la rotura del divertículo, por lo que no es necesario drenarlos de manera habitual.

Algunos antibióticos presentan una actividad excelente contra los bacilos aerobios gramnegativos. Como la mortalidad por septicemia intraabdominal tiene relación con la bacteriemia por gramnegativos, el

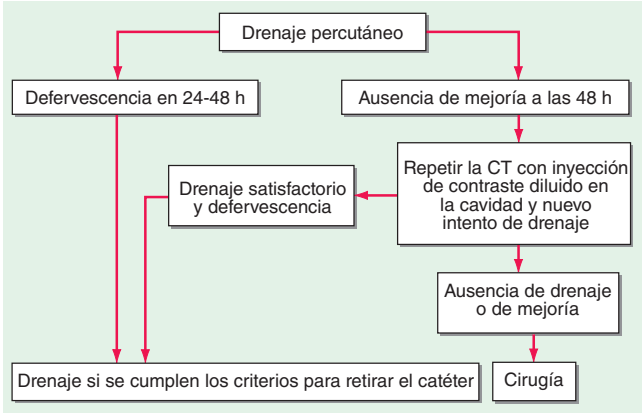


FIGURA 159-3. Algoritmo de tratamiento de los pacientes con abscesos intraabdominales por medio de drenaje percutáneo. Debe administrarse al mismo tiempo antibioticoterapia. *(Reimpreso con autorización de B Lorber [ed]: Atlas of Infectious Diseases, vol VII: Intra-abdominal Infections, Hepatitis, and Gastroenteritis. Philadelphia, Current Medicine, 1996, p. 1.30, adaptado de OD Rotstein, RL Simmons, en SL Gorbach et al.: Infectious Diseases, Philadelphia, Saunders, 1992, p. 668.)*

FIGURA 159-4. Absceso hepático multilocular en la CT. Los abscesos múltiples o multiloculares son más frecuentes que los solitarios. *(Reimpreso con autorización a partir de B. Lorber [ed]: Atlas of Infectious Diseases, Vol VII: Intra-abdominal Infections, Hepatitis, and Gastroenteritis. Philadelphia, Current Medicine, 1996, Fig. 1.22.)*

tratamiento empírico de la infección intraabdominal siempre debe abarcar de manera suficiente a los microorganismos gramnegativos aerobios, facultativos y anaerobios. Aun cuando estos últimos no se logren cultivar a partir de las muestras clínicas, debe seguirse con la antibioticoterapia. El tratamiento empírico con antibióticos debe ser el mismo que el que se ha descrito previamente para la peritonitis secundaria.

ABSCESOS VISCERALES

Abscesos hepáticos El hígado es el órgano que con mayor frecuencia desarrolla abscesos. En un estudio de 540 abscesos intraabdominales, 26% eran viscerales. Los abscesos del hígado constituyeron 13% del total, o 48% de todos los abscesos viscerales. Los abscesos hepáticos pueden ser únicos o múltiples; se deben a diseminación hematógena de las bacterias o se forman por extensión local a partir de una infección vecina situada en la cavidad peritoneal. Con anterioridad, la apendicitis acompañada de perforación con la diseminación consecutiva de la infección era la causa más frecuente de los abscesos hepáticos; hoy en día lo son los procesos asociados de las vías biliares. La pileflebitis (trombosis supurativa de la vena porta), procedente en general de una infección de la pelvis, aunque en ocasiones derivada de una infección de cualquier otra parte de la cavidad peritoneal, supone otra fuente habitual de la siembra bacteriana en el hígado.

La fiebre es el signo inicial más frecuente del absceso hepático. Algunos pacientes, sobre todo los que tienen una colecistopatía activa, muestran signos y síntomas circunscritos en el hipocondrio derecho, como dolor, defensa, hipersensibilidad en punta de alfiler e incluso hipersensibilidad de rebote. También pueden presentarse síntomas inespecíficos, como escalofríos, anorexia, pérdida de peso, náusea y vómito. Sin embargo, sólo 50% de los pacientes con abscesos hepáticos tienen hepatomegalia, hipersensibilidad en el hipocondrio derecho o ictericia; por tanto, 50% de los enfermos no tienen signos ni síntomas que dirijan la atención hacia el hígado. La fiebre de origen desconocido (FUO, *fever ofunknown origin*) puede ser la única manifestación inicial de un absceso hepático, especialmente entre los ancianos. Las técnicas de exploración diagnóstica del abdomen, en particular las que estudian el hipocondrio derecho, deben formar parte de cualquier estudio complementario de la FUO. El único dato complementario fidedigno es la elevación de la concentración sérica de la fosfatasa alcalina, que se observa en 70% de los pacientes con abscesos hepáticos. Las demás pruebas de función hepática pueden dar resultados normales, pero 50% de los pacientes tienen una bilirrubina sérica alta, mientras que 48% tienen concentraciones altas de aspartato aminotransferasa. Otros datos de laboratorio son leucocitosis en 77% de los pacientes, anemia (por lo común normocítica y normocrómica) en 50% e hipoalbuminemia en 33%. Se encuentra simultáneamente bacteriemia en la tercera parte de los pacientes. Algunas veces se sospecha un absceso hepático por la radiografía de tórax, en especial cuando se observa una elevación reciente del hemidiafragma derecho; otros datos sugestivos son el infiltrado basal derecho y el derrame pleural derecho.

Las técnicas de imagen constituyen los métodos más fidedignos para diagnosticar los abscesos hepáticos. Estas exploraciones son la ecografía, la CT **(fig. 159-4)**, las gammagrafías con leucocitos marcados con indio o con galio, e incluso la resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*). Suele ser necesario recurrir a más de uno de estos estudios.

Los microorganismos que se aíslan de los abscesos hepáticos varían con su origen. Si la infección hepática proviene de las vías biliares, suelen hallarse bacilos aerobios intestinales gramnegativos y enterococos. Está bien descrito el absceso hepático por *Klebsiella pneumoniae* en el sudeste asiático desde hace más de 20 años y se ha vuelto un síndrome emergente en Norteamérica y en otras partes del mundo. Esta infección extrahospitalaria se ha relacionado con un fenotipo de *K. pneumoniae* virulento, hipermucoviscoso y con un genotipo específico. El síndrome típico incluye absceso hepático, bacteriemia e infección metastásica. El tratamiento con ampicilina/amoxicilina iniciado en los 30 días previos se ha relacionado con incremento en el riesgo para este síndrome, tal vez por selección de la cepa causal. Salvo en el caso de que se haya practicado una cirugía previa, los abscesos procedentes de infecciones de las vías biliares no suelen deberse a anaerobios. En cambio, en los abscesos hepáticos que se originan en la pelvis o en otras partes de la cavidad peritoneal, es frecuente la flora mixta constituida por especies tanto aerobias como anaerobias; la que se aísla con mayor frecuencia es *B. fragilis*. Al producirse la diseminación hematógena de la infección, suele aislarse sólo un microorganismo; éste puede ser *S. aureus* o una especie de estreptococo como uno del grupo *Streptococcus milleri*. Los resultados de los cultivos obtenidos a partir de los sitios drenados no son dignos de confianza para definir la causa de las infecciones. Los abscesos hepáticos pueden originarse también por especies de *Candida*; estos abscesos suelen seguir a la fungemia en los pacientes que reciben antineoplásicos y a menudo se manifiestan cuando vuelven los neutrófilos después de un periodo de neutropenia. Los abscesos hepáticos amebianos no son raros **(cap. 247)**. Las pruebas serológicas amebianas dan resultados positivos >95% de los casos. Además, en años recientes se han utilizado las pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*). Resultados negativos de estos estudios ayudan a descartar el diagnóstico.

TRATAMIENTO ABSCESO HEPÁTICO

(Fig. 159-3) El drenaje es la base del tratamiento para los abscesos intraabdominales, incluidos los abscesos hepáticos; el tratamiento puede ser percutáneo (con catéter en "cola de cochino" colocado en el sitio del absceso o tal vez con un dispositivo que realice lavados intermitentes para fragmentar y evacuar los contenidos semisólidos de un absceso hepático) o por medios quirúrgicos. Sin embargo, hay un interés creciente en el tratamiento médico del absceso hepático piógeno aislado. Los fármacos utilizados para el tratamiento empírico incluyen los mismos utilizados para la infección intraabdominal y la peritonitis bacteriana secundaria. Por lo general, los hemocultivos y los aspirados diagnósticos del contenido del absceso deben obtenerse antes del inicio del tratamiento empírico, con ajustes en la selección de antibióticos cuando se cuente con resultados de la tinción de Gram y de los

cultivos. Los casos tratados sin drenaje definitivo por lo general requieren tratamientos prolongados de antibioticoterapia. Cuando se compara el drenaje percutáneo con el drenaje quirúrgico abierto, la estancia hospitalaria en promedio para el primer método requiere casi el doble en comparación con el último, aunque en ambos casos se requiere que se resuelva la fiebre y la tasa de mortalidad es similar para ambos procedimientos. La tasa de mortalidad fue significativa pese al tratamiento, con un promedio de 15%. Varios factores predicen la falla del drenaje percutáneo y por tanto puede favorecer la intervención quirúrgica primaria. Estos factores incluyen la presencia de múltiples abscesos mensurables; contenido viscoso del absceso que tiende a obstruir el catéter; enfermedades asociadas (p. ej., enfermedades de las vías biliares) que requieren cirugía; la presencia de levaduras; comunicación con una vía biliar obstruida sin tratamiento, o la falta de respuesta clínica al drenaje percutáneo en cuatro a siete días.

El tratamiento de los abscesos hepáticos candidósicos a menudo requiere la administración inicial de anfotericina B o anfotericina liposómica, con tratamiento subsiguiente a base de fluconazol (cap. 240). En algunos casos se puede utilizar el tratamiento con fluconazol solo (6 mg/kg por día), por ejemplo, en pacientes clínicamente estables cuya cepa infectante es susceptible a este fármaco.

Abscesos esplénicos Son mucho más raros que los hepáticos. Su incidencia varía entre 0.14 y 0.7% en varios estudios de necropsia. El cuadro clínico y los microorganismos aislados suelen ser distintos respecto a los de los abscesos hepáticos. El grado de sospecha clínica debe ser alto, ya que en ausencia de tratamiento suele ser mortal. Incluso en la serie publicada más recientemente, 37% de los casos fueron diagnosticados sólo en la necropsia. Aunque los abscesos esplénicos en ocasiones pueden formarse por extensión de una infección por contigüidad o por un traumatismo directo sobre el bazo, es más común que surjan por diseminación hematógena de la infección asociada. De éstas, la más frecuente es la endocarditis bacteriana (cap. 155). También se observan abscesos esplénicos en los pacientes sometidos a tratamiento inmunodepresor intenso (especialmente los que tienen una neoplasia que afecta al bazo) y en personas con hemoglobinopatías u otros procesos hematológicos (sobre todo anemia drepanocítica).

Aunque alrededor de 50% de los pacientes con abscesos esplénicos tienen dolor abdominal, éste se localiza en el hipocondrio izquierdo sólo en 50% de ellos. Aproximadamente 50% de los enfermos presentan esplenomegalia. En general, hay fiebre y leucocitosis asociadas; en una serie reciente, la fiebre duró un promedio de 20 días antes de que se llegara a establecer el diagnóstico. Los datos en el lado izquierdo del tórax pueden consistir en cambios auscultatorios; los radiográficos, en un infiltrado o un derrame pleural izquierdo. Cuando el absceso esplénico forma parte de un diagnóstico diferencial, la técnica diagnóstica más útil suele ser la CT abdominal. La ecografía puede proporcionar el diagnóstico, pero es menos sensible. También ayudan las gammagrafías hepatoesplénicas o con galio. Los microorganismos aislados con mayor frecuencia en los abscesos esplénicos son las especies de estreptococos, seguidos de *S. aureus*; posiblemente estas prevalencias reflejen la causa de la endocarditis bacteriana asociada. Se ha descrito una frecuencia creciente de aislamientos de microorganismos aerobios gramnegativos en los abscesos esplénicos; estos microorganismos a menudo proceden de focos infecciosos situados en las vías urinarias, vinculados a bacteriemia o de otro punto de la cavidad abdominal. Las especies de *Salmonella* son bastante frecuentes, especialmente en los pacientes con hemoglobinopatía drepanocítica. En las series más numerosas publicadas, las especies de anaerobios sólo son la causa de 5% de los casos, pero la descripción de varios "abscesos estériles" sugiere que tal vez no se emplearon las técnicas ideales para el aislamiento de anaerobios.

TRATAMIENTO ABSCESOS ESPLÉNICOS

Debido a las cifras de mortalidad elevadas de los abscesos esplénicos, la esplenectomía con antibióticos auxiliares tradicionalmente se ha considerado un tratamiento habitual y sigue siendo el mejor enfoque en caso de abscesos complejos multiloculares o abscesos múltiples. Sin embargo, el drenaje percutáneo ha funcionado bien en pequeños abscesos individuales (<3 cm) en algunos estudios y también es de utilidad en pacientes con riesgo quirúrgico elevado. A los sujetos que se someten a esplenectomía se les debe vacunar contra microorganismos encapsulados (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis*). El factor más importante en el tratamiento satisfactorio de los abscesos esplénicos es el diagnóstico oportuno.

Abscesos renales y perirrenales No son frecuentes. En la serie de Altemeier de 540 abscesos intraabdominales, los primeros sólo representaron cerca de 0.02% de las hospitalizaciones y los segundos, casi 0.2%. Antes de la introducción de los antibióticos, casi todos estos abscesos eran de origen hematógeno y *S. aureus* representaba el microorganismo aislado con mayor frecuencia. Por el contrario, ahora, más de 75% de los abscesos renales y perirrenales se forman a partir de una infección inicial de las vías urinarias. La infección asciende desde la vejiga hasta el riñón, lo que produce pielonefritis antes que un absceso. Las bacterias pueden invadir directamente el parénquima renal, desde la médula hasta la corteza. Los conductos vasculares intrarrenales también pueden favorecer el desplazamiento de los microorganismos. Las zonas con abscesos que se forman dentro del parénquima pueden romperse en el espacio perirrenal. Los riñones y las glándulas suprarrenales están rodeados por una capa de grasa perirrenal que, a su vez, está rodeada por la fascia de Gerota, la cual se extiende hacia arriba hasta el diafragma y hacia abajo hasta la grasa pélvica. Cuando los abscesos se propagan por el espacio perirrenal, pueden fistulizarse a través de la fascia de Gerota y penetrar en el psoas o en los músculos transversos, para alcanzar por delante la cavidad abdominal, por arriba el espacio subdiafragmático o por debajo la pelvis. De los diversos factores de riesgo que se han vinculado a la formación de los abscesos perirrenales, el más importante es la existencia de una nefrolitiasis simultánea con obstrucción del flujo urinario. Entre 20 y 60% de los pacientes con abscesos perirrenales tienen cálculos renales. Otros factores de riesgo conocido son las anomalías anatómicas de las vías urinarias, el antecedente de traumatismo o de intervención urológica y la diabetes mellitus.

Los microorganismos que se hallan con mayor frecuencia en los abscesos renales y perirrenales son *E. coli*, especies de *Proteus* y de *Klebsiella. E. coli*, la especie aerobia que más veces se aísla en la flora del colon, parece tener propiedades singularmente virulentas para las vías urinarias, entre ellas los factores que favorecen la adherencia a las células uroepiteliales. La ureasa de las especies de *Proteus* desdobla la urea y forma así un medio más alcalino y más favorable para la proliferación bacteriana. Es común hallar especies de *Proteus* vinculadas a los grandes cálculos de estruvita formados por la precipitación de sulfato de amonio y magnesio en un medio alcalino. Estos cálculos sirven de nido para la infección recidivante de las vías urinarias. Aunque en los abscesos renales y perirrenales suele aislarse una sola especie bacteriana, también pueden encontrarse muchas especies juntas. Si el urocultivo no está contaminado por la flora periuretral y se identifica más de un microorganismo, hay que incluir dentro del diagnóstico diferencial la posibilidad de un absceso renal o perirrenal. Los urocultivos también pueden detectar una flora polimicrobiana en casos de divertículos vesicales.

Las especies de *Candida* son también microorganismos que deben considerarse como la causa de los abscesos renales. Este hongo puede invadir el riñón por vía hematógena o ascendiendo desde la vejiga. La obstrucción ureteral por grandes bolas del hongo es característica de esta última vía de infección.

Las manifestaciones de los abscesos renales y perirrenales son muy inespecíficas. Suele haber dolor abdominal y en el flanco. Por lo menos 50% de los pacientes están afebriles. El dolor puede irradiarse a la ingle o a la pierna, especialmente cuando la infección se extiende. Es frecuente que el diagnóstico de absceso perirrenal, como sucede con el del absceso esplénico, se establezca con retraso y la mortalidad de algunas series es considerable, aunque menor que antes. Se debe sospechar seriamente la presencia de abscesos renales o perirrenales en quienes presentan signos y síntomas de pielonefritis y en los que la fiebre persiste al cabo de cuatro a cinco días de tratamiento. Por otra parte, cuando los urocultivos muestran una flora polimicrobiana, cuando se sabe que el paciente tiene litiasis renal y cuando la fiebre y la piuria coinciden con un urocultivo estéril, debe tenerse en cuenta el diagnóstico de absceso renal o perirrenal.

La ecografía del riñón y la CT abdominal son las técnicas diagnósticas más útiles. Si se diagnostica un absceso renal o perirrenal, deberá excluirse la nefrolitiasis, especialmente si un pH urinario alto sugiere la presencia de microorganismos que desdoblan la urea.

TRATAMIENTO ABSCESOS PERIRRENALES Y RENALES

Al igual que el de otros abscesos intraabdominales, el tratamiento consiste en drenar la pus y la antibioticoterapia dirigida contra los microorganismos aislados. En el absceso perirrenal, el drenaje percutáneo suele dar buenos resultados.

Abscesos del psoas El músculo psoas es otro sitio en el que se producen abscesos. Éstos pueden originarse de manera hematógena, por contigüi-

dad al extenderse un proceso infeccioso intraabdominal o pélvico o al hacerlo por este mismo mecanismo desde elementos óseos cercanos (p. ej., cuerpos vertebrales). Es frecuente en los abscesos del psoas la osteomielitis concurrente por extensión desde el hueso hacia el músculo o desde éste hacia el hueso. Cuando era frecuente la enfermedad de Pott, una causa frecuente de absceso del psoas era *Mycobacterium tuberculosis*. En la actualidad, en Estados Unidos suelen aislarse de los abscesos del psoas *S. aureus* o una mezcla de microorganismos intestinales, entre ellos bacilos aerobios y anaerobios gramnegativos. *S. aureus* es el microorganismo más probable de aislar cuando un absceso del psoas se origina por diseminación hematógena o en un foco de osteomielitis; la causa más probable es flora intestinal mixta cuando el absceso tiene un origen intraabdominal o pélvico. Quienes sufren abscesos del psoas manifiestan a menudo fiebre, dolor abdominal o dorsal bajo o irradiado hacia la cadera o la rodilla. La CT es la técnica diagnóstica de mayor utilidad.

TRATAMIENTO **ABSCESOS DEL PSOAS**

Consiste en drenaje quirúrgico y administración de antibióticos dirigidos contra el microorganismo o microorganismos causales.

Abscesos pancreáticos Véase el capítulo 371.

Agradecimiento

Se reconoce con gratitud las colaboraciones sustanciales de Dori F. Zaleznik, MD, en este capítulo, en ediciones previas.

160 Diarreas infecciosas agudas e intoxicación alimentaria por bacterias

Regina C. LaRocque, Edward T. Ryan, Stephen B. Calderwood

La enfermedad diarreica aguda es la principal causa de enfermedad en todo el mundo y se asocia con aproximadamente 1.4 millones de defunciones por año. En niños <5 años de edad, la enfermedad diarreica ocupa el segundo lugar sólo después de las infecciones de vías respiratorias bajas como la causa de muerte de origen infeccioso. La incidencia de enfermedad diarreica en niños de países con recursos bajos y medios se calcula en 2.9 episodios por año por niño para un total de 1 700 millones de episodios cada año. La morbilidad por diarrea también es significativa. Las infecciones intestinales recurrentes se asocian con retraso físico y mental, emaciación, deficiencias de micronutrientes y desnutrición. En resumen, la enfermedad diarreica es un factor importante para la morbilidad y mortalidad globales.

Un amplio rango de manifestaciones clínicas de los cuadros gastrointestinales agudos corre a la par de la variedad enorme de agentes infecciosos que intervienen, que incluyen virus, bacterias y parásitos patógenos (**cuadro 160-1**). Este capítulo se ocupa de factores que hacen que los patógenos del tubo digestivo causen enfermedades; revisa mecanismos de defensa del hospedador y define un sistema para la valoración inicial y el tratamiento de personas cuyo cuadro inicial es de diarrea aguda. En otros capítulos se exponen en detalle los datos de microorganismos individuales que causan las enfermedades agudas de ese tipo.

MECANISMOS PATÓGENOS

Los patógenos que actúan en los intestinos han desarrollado tácticas muy diversas para abatir las defensas del hospedador. En el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad clínica asumen gran importancia los conocimientos de los factores de virulencia que utilizan dichos microorganismos.

TAMAÑO DEL INÓCULO

El número de microorganismos que es necesario ingerir para causar enfermedad, varía enormemente con la especie. Por ejemplo, de *Shigella*, *Escherichia coli* enterohemorrágica, *Giardia lamblia* o *Entamoeba*, basta con 10 a 100 bacterias o quistes para causar infección, en tanto que hay que ingerir 10^5 a 10^8 *Vibrio cholerae* para causar enfermedad. La dosis infectante de *Salmonella* varía ampliamente con la especie, hospedador o alimento que sirve de vehículo. La capacidad de los microorganismos para doblegar las defensas del hospedador conlleva importantes consecuencias en la transmisión; se pueden diseminar por contacto de una persona a otra: *Shigella, E. coli* enterohemorrágica, *Entamoeba* y *Giardia*, en tanto que en algunas situaciones se necesita que *Salmonella* prolifere en los alimentos varias horas antes de alcanzar una dosis infectante eficaz.

ADHERENCIA

Muchos microorganismos deben adherirse a la mucosa del tubo digestivo como fase inicial en el proceso patógeno; de tal modo suelen competir con la flora normal de ese órgano, y la colonización de la mucosa constituye un factor de ventaja neta en la génesis de la enfermedad. Algunas proteínas específicas de la superficie celular que intervienen en la adherencia de las bacterias a los enterocitos, constituyen determinantes importantes de la virulencia. Por ejemplo, *V. cholerae* se adhiere al borde en cepillo de los enterocitos de intestino delgado por medio de adhesinas específicas de superficie, que incluyen el pelo corregulado por toxina y otros factores accesorios de colonización. *E. coli* enterotoxígena, causante de diarrea acuosa, genera una proteína de adherencia llamada *antígeno del factor de colonización* que es necesario para la colonización de la zona superior del intestino delgado por dicho microorganismo, antes de la producción de la enterotoxina. *E. coli* enteropatógena, agente de diarrea en niños de corta edad y *E. coli* enterohemorrágica causativa de colitis hemorrágica y el síndrome hemolítico-urémico, generan determinantes de virulencia que permiten a tales microorganismos adherirse y borrar el borde en cepillo del epitelio intestinal.

PRODUCCIÓN DE TOXINA

La producción de una o varias exotoxinas es una fase importante en la patogenia de numerosos microorganismos patógenos de tipo entérico. Tales toxinas comprenden las *enterotoxinas*, causales de diarrea acuosa al

CUADRO 160-1 Patógenos gastrointestinales que causan diarrea aguda

Mecanismo	Sitio	Enfermedad	Hallazgos en heces	Ejemplos de patógenos participantes
No inflamatorio (enterotoxina)	Zona proximal del intestino delgado	Diarrea acuosa	No hay leucocitos en heces; incremento leve o nulo en la lactoferrina	*Vibrio cholerae, Escherichia coli* enterotoxígena (LT, ST o ambas), *E. coli* enteroagregativa, *Clostridium perfringens, Bacillus cereus, Staphylococcus aureus, Aeromonas hydrophila, Plesiomonas shigelloides*, rotavirus, norovirus, adenovirus entéricos, *Giardia lamblia*, especies de *Cryptosporidium* y de *Cyclospora*, microsporidios
Inflamatorio (invasión o citotoxina)	Colon o porción distal del intestino delgado	Disentería o diarrea de origen inflamatorio	Polimorfonucleares en heces; incremento sustancial en la lactoferrina fecal	Especies de *Shigella* y *Salmonella, Campylobacter jejuni, E. coli* enterohemorrágica, *E. coli* enteroinvasora, *Yersinia enterocolitica, Listeria monocytogenes, Vibrio parahaemolyticus, Clostridium difficile, A. hydrophila, P. shigelloides, Entamoeba histolytica, Klebsiella oxytoca*
Penetrante	Zona distal de intestino delgado	Fiebre intestinal	Mononucleares en heces	*Salmonella typhi, Y. enterocolitica*

Abreviaturas: LT, enterotoxina termolábil; ST, enterotoxina termoestable.

actuar de manera directa en los mecanismos de secreción de la mucosa intestinal; *citotoxinas* que causan destrucción de las células de la mucosa y diarrea de origen inflamatorio, y las *neurotoxinas* que actúan de manera directa en el sistema nervioso central o el periférico.

La enterotoxina prototípica es la del cólera, que es una proteína heterodimérica compuesta de una subunidad A y cinco subunidades B. La primera subunidad contiene la actividad enzimática de la toxina, en tanto que el pentámero de las siguientes subunidades une la holotoxina al receptor de superficie del enterocito, que es el ganglióside G_{M1}. Una vez que se adhiere la holotoxina, es traslocado un fragmento de la subunidad A a través de la membrana de las células eucariotas y de ahí al citoplasma, en donde cataliza la ADP-ribosilación de una GTP unida a proteína y origina activación persistente de la adenilatociclasa. El resultado final es un incremento del AMP cíclico en la mucosa intestinal, lo cual intensifica la secreción de Cl^- y disminuye la absorción de Na^+, que a su vez origina pérdida de líquido y con ello producción de diarrea.

Las cepas enterotoxígenas de *E. coli* pueden producir una proteína llamada *enterotoxina termolábil* (LT, *heat-labile enterotoxin*), similar a la toxina del cólera, y ocasiona diarrea secretora por el mismo mecanismo. Como posibilidad alterna cepas enterotoxígenas de *E. coli* pueden producir *enterotoxina termoestable* (ST, *heat-stable enterotoxin*), y una de sus formas causa diarrea por activación de la guanilatociclasa e incremento del GMP cíclico intracelular. Algunas cepas enterotoxígenas de *E. coli* producen LT y ST por igual.

A diferencia de lo comentado, las citotoxinas bacterianas destruyen células de la mucosa intestinal y ocasionan el síndrome de disentería en que hay expulsión de heces sanguinolentas que contienen células de inflamación. Los patógenos intestinales que producen dichas citotoxinas comprenden *Shigella dysenteriae* tipo 1, *Vibrio parahaemoliticus* y *Clostridium difficile*. Las cepas de *S. dysenteriae* tipo 1 y la cepa productora de Shiga de *E. coli* producen citotoxinas potentes y se les ha vinculado con brotes de colitis hemorrágica y síndrome hemolítico-urémico.

Las neurotoxinas por lo común son producidas por bacterias fuera del hospedador y por ello causan síntomas poco después de ser ingeridas; entre ellas están las toxinas de estafilococos y de *Bacillus cereus* que actúan en el sistema nervioso central para producir vómito.

INVASIÓN

La disentería surge no sólo de la producción de citotoxinas, sino también de invasión bacteriana y destrucción de las células de la mucosa intestinal. Las infecciones por *Shigella* y *E. coli* enteroinvasora se caracterizan porque los microorganismos invaden las células del epitelio de la mucosa, se multiplican dentro de dicho epitelio y más tarde se propagan a células vecinas. *Salmonella* causa diarrea inflamatoria por invasión de la mucosa intestinal, aunque por lo común no se acompaña de destrucción de enterocitos ni del síndrome clínico florido de la disentería. *Salmonella typhi* y *Yersinia enterocolitica* penetran la mucosa intestinal intacta, se multiplican en el interior de células de las placas de Peyer y los ganglios linfáticos intestinales para diseminarse por la corriente sanguínea y ocasionar fiebre intestinal o entérica, síndrome caracterizado por fiebre, cefalea, bradicardia relativa, dolor abdominal, esplenomegalia y leucopenia.

DEFENSAS DEL HOSPEDADOR

Ante el número impresionante de microorganismos que ingiere con cada alimento, el hospedador normal debe combatir dicha penetración constante de patógenos posibles contra las células intestinales. Estudios de infecciones en individuos con alteraciones de los mecanismos de defensa han ampliado los conocimientos sobre la diversidad de formas en que el hospedador normal se protege de enfermedades.

MICROBIOTA INTESTINAL

El gran número de bacterias que en condiciones normales colonizan el intestino (*microbiota intestinal*) actúan como un importante mecanismo de defensa del hospedador contra la colonización por posibles patógenos entéricos. Los individuos con menos bacterias intestinales como los lactantes, que no han mostrado todavía la colonización normal del intestino, o los pacientes que reciben antibióticos, están expuestos a un riesgo significativamente mayor de infecciones por enteropatógenos. La composición de la flora intestinal tiene la misma importancia que el número de microorganismos presente. Más de 99% de la microbiota normal del colon la componen bacterias anaerobias, y el pH ácido y los ácidos grasos volátiles generados por dichos microorganismos al parecer constituyen factores de importancia decisiva en la resistencia a la colonización.

ÁCIDO GÁSTRICO

El pH ácido del estómago constituye una barrera importante contra patógenos entéricos; según informes en individuos a quienes se han practicado operaciones del estómago o muestran aclorhidria por otras razones, se ha observado una mayor frecuencia de infecciones por *Salmonella, G. lamblia* y diversos helmintos. En forma similar, la neutralización del ácido gástrico con antiácidos, inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de receptores H_2 (práctica frecuente en el tratamiento de sujetos hospitalizados) incrementa en forma similar el peligro de colonización de los intestinos. Además, algunos microorganismos viven después de exponerse a la acidez extrema del entorno gástrico; por ejemplo, los rotavirus son muy estables en el medio ácido.

MOTILIDAD INTESTINAL

El peristaltismo normal constituye el principal mecanismo de eliminación de bacterias, desde la zona proximal del intestino delgado. Si es deficiente (como sería por administración de opiáceos u otros fármacos que impiden la motilidad, anormalidades anatómicas o situaciones de hipomotilidad), aumenta la proliferación bacteriana y la infección del intestino delgado por enteropatógenos. Algunos individuos cuyo tratamiento de la infección por *Shigella* incluye el clorhidrato de difenoxilato junto con atropina muestran fiebre duradera y expulsión de microorganismos al exterior, en tanto que los pacientes que reciben opiáceos contra la gastroenteritis leve por *Salmonella* muestran una frecuencia mayor de bacteriemia que los que no los reciben.

INMUNIDAD

Las respuestas inmunitarias de tipo celular y la producción de anticuerpos intervienen de manera importante en la protección contra infecciones intestinales. La inmunidad de tipo humoral contra los enteropatógenos consiste en IgG e IgM sistémicos y también IgA secretoria. El sistema inmunitario de la mucosa puede ser la primera línea de defensa contra muchos patógenos gastrointestinales. La unión de antígenos bacterianos a las células M de la superficie luminal en la porción distal del intestino delgado y la presentación ulterior de dichos antígenos al tejido linfoide subepitelial permite la proliferación de linfocitos sensibilizados. Los linfocitos circulan y pueblan todos los tejidos mucosos del organismo en la forma de células plasmáticas secretoras de IgA.

DETERMINANTES GENÉTICOS

Las variaciones genéticas del hospedador influyen en su susceptibilidad a enfermedades diarreicas. Los individuos con el grupo sanguíneo O presentan mayor susceptibilidad a enfermarse por *V. cholerae, Shigella, E. coli* O157 y norovirus. Los polimorfismos en los genes que codifican los mediadores de inflamación han sido vinculados con los resultados de la infección por *E. coli* enteroagregativa, *E. coli* productora de enterotoxina, *Salmonella, C. difficile* y *V. cholerae*.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Diarrea infecciosa o intoxicación alimentaria por bacterias

El diagnóstico de la persona con posible diarrea de origen infeccioso o intoxicación alimentaria por bacterias se incluye en la **figura 160-1**.

ANAMNESIS

Las respuestas a preguntas con gran capacidad de discriminación permiten disminuir a muy breve plazo el número y las posibilidades de las causas de diarrea, y orientan sobre la necesidad de tratamiento. Elementos importantes de la anamnesis narrativa se incluyen en la figura 160-1.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración de los pacientes en busca de signos de deshidratación aporta información esencial en cuanto a la intensidad y gravedad del trastorno diarreico y la necesidad de tratamiento rápido. Los signos que denotan deshidratación leve son sed, xerostomía, disminución del sudor axilar y de la diuresis, y moderado adelgazamiento. Entre los signos de deshidratación moderada están la hipotensión ortostática, la gran laxitud de la piel y el hundimiento de los globos oculares (o en los lactantes, hundimiento de la fontanela). Entre los signos de deshidratación intensa están letargia, hiporreflexia, pulso débil, hipotensión y choque franco.

DIAGNÓSTICO

Una vez valorada la gravedad de la enfermedad, el clínico debe diferenciar entre las enfermedades *inflamatorias* y las *no inflamatorias*.

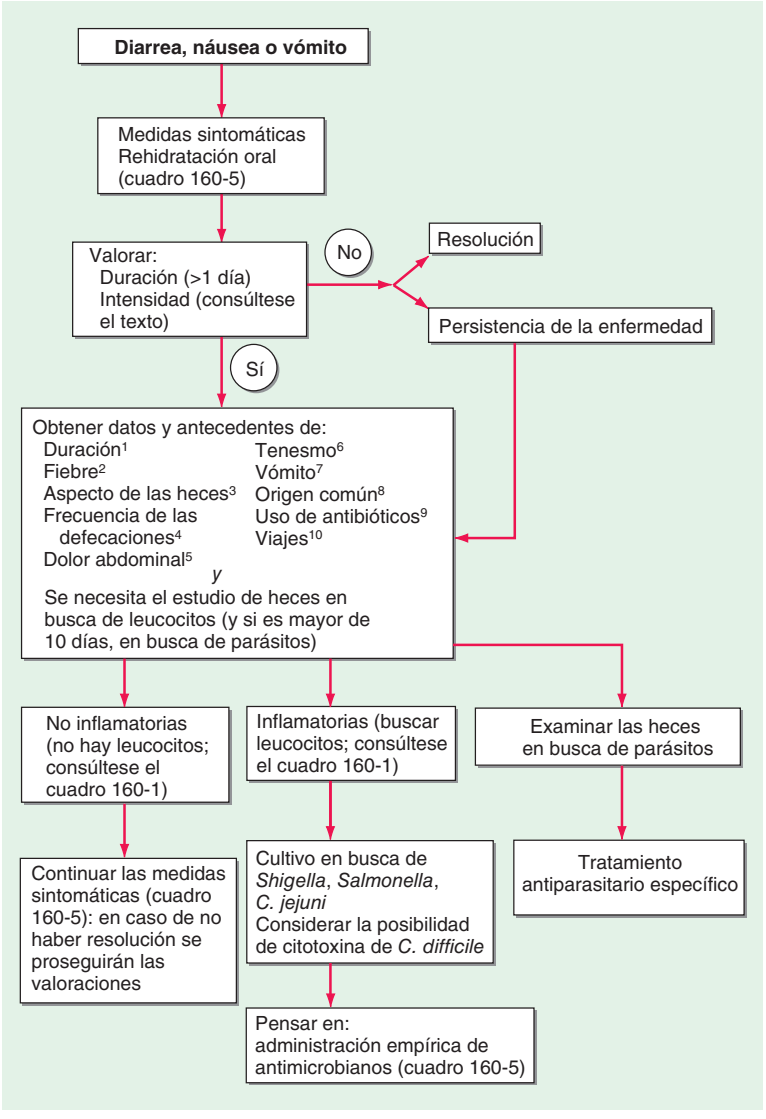


FIGURA 160-1. Algoritmo clínico para el diagnóstico de pacientes de diarrea infecciosa extrahospitalaria o intoxicación alimentaria bacteriana. Explicación de los superíndices: 1. La diarrea que dura más de dos semanas suele definirse como crónica, y en esos casos existe menor posibilidad de que intervengan muchas de las causas de la diarrea aguda y hay que pensar en una gama nueva de causas. 2. La fiebre suele denotar enfermedad invasora, aunque ella y la diarrea también pueden ser consecuencia de infección fuera del tubo digestivo, como en el paludismo. 3. Las heces que contienen sangre o moco denotan úlceras del colon. Las heces sanguinolentas sin leucocitos deben ser motivo de alerta para el personal de laboratorio sobre la posibilidad de infección por *Escherichia coli* enterohemorrágica productora de la toxina de Shiga. Las heces voluminosas y blanquecinas sugieren un cuadro de intestino delgado que origina malabsorción. Las heces profusas en "agua de arroz" sugieren cólera o un cuadro toxígeno similar. 4. Las deposiciones frecuentes en un periodo particular pudieran ser el primer signo de deshidratación inminente. 5. El dolor abdominal puede ser muy intenso en cuadros inflamatorios como los causados por *Shigella, Campylobacter* y toxinas necrosantes. En casos graves de cólera hay cólicos abdominales dolorosos causados por pérdida de electrolitos. En la giardiosis es frecuente el timpanismo. La aparición de un síndrome similar al de la apendicitis debe ser motivo para practicar inmediatamente un cultivo en busca de *Yersinia enterocolitica* con crioenriquecimiento. 6. El tenesmo (espasmos rectales dolorosos con la urgencia irresistible para defecar pero con poca expulsión de heces), puede ser una de las características de casos de proctitis, como ocurre en la shigelosis o la amebosis. 7. Los vómitos denotan que se trata de una infección aguda (p. ej., un cuadro mediado por toxinas o la intoxicación alimentaria), pero también son notables en diversas enfermedades de ataque general (como el paludismo) y en la obstrucción intestinal. 8. Una forma más eficaz de identificar una fuente común que elaborar una lista de alimentos recién consumidos es interrogar a los pacientes si algunos de sus parientes o conocidos está enfermo. Si al parecer es probable que exista un origen común, habrá que estudiar alimentos específicos. Consúltese el texto sobre un comentario de intoxicación alimentaria bacteriana. 9. La antibioticoterapia reciente o el antecedente reciente de tratamiento sugiere diarrea por *Clostridium difficile* **(cap. 161)**. Los antibióticos pueden incrementar el riesgo de estado de portador intestinal crónico después de salmonelosis. 10. Consúltese el texto (y el **cap. 149**) respecto a comentarios de la diarrea de los viajeros. *(Con autorización de TS Steiner, RL Guerrant: Principles and syndromes of enteric infection, in Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases, 7th ed GL Mandell et al. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2010, pp. 1335-1351; RL Guerrant, DA Bobak: N Engl J Med 325:327, 1991.)*

Con los datos de la anamnesis y las características epidemiológicas del caso, el clínico podrá valorar a muy breve plazo la necesidad de nuevos intentos para definir una causa específica y también para la intervención terapéutica. Los datos de la anamnesis pueden complementarse con el estudio de una muestra de heces. Los excrementos burdamente sanguinolentos o mucosos sugieren un proceso inflamatorio. El estudio de los leucocitos en las heces (en un preparado de extensión fina de heces en una laminilla a la que se agrega una gota de azul de metileno y la revisión en preparación húmeda) sugiere enfermedad inflamatoria en individuos con diarrea, aunque no hay consenso respecto al valor predictivo de tal estudio. La prueba en busca de lactoferrina fecal, marcadora de leucocitos en heces, es más sensible y se le practica en formatos de aglutinación de látex y la técnica de enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorben asay*). En el cuadro 160-1 se incluyen las causas de diarrea infecciosa aguda, divididas en inflamatorias y no inflamatorias.

COMPLICACIONES DESPUÉS DE LA DIARREA

Después que mostró resolución un episodio de diarrea aguda, pueden surgir complicaciones crónicas. El clínico debe indagar sobre enfermedades diarreicas pasadas si se observan las situaciones incluidas en el **cuadro 160-2**.

CUADRO 160-2 Complicaciones que surgen después de enfermedades diarreicas infecciosas agudas

Complicación	Comentarios
Diarrea crónica • Deficiencia de lactasa • Proliferación excesiva de bacterias en intestino delgado • Síndrome de malabsorción (esprue tropical y celiaco)	Afecta en promedio a 1% de viajeros que tienen diarrea aguda • Los protozoos causan en promedio 33% de los casos
Cuadro inicial o exacerbación de enfermedad inflamatoria intestinal	Puede ser desencadenado por la diarrea de los viajeros
Síndrome de colon irritable	Afecta en promedio a 10% de personas con diarrea de los viajeros
Artritis reactiva	Hay mayor posibilidad de que surja después de infección por microorganismos invasores (*Shigella, Salmonella, Campylobacter, Yersinia*)
Síndrome hemolítico y urémico (anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiencia renal)	Aparece después de infección por bacterias productoras de la toxina de Shiga (*Shigella dysenteriae* tipo 1 y *Escherichia coli* enterohemorrágica)
Síndrome de Guillain-Barré	Existe mayor posibilidad de que surja después de infección por *Campylobacter*

EPIDEMIOLOGÍA

ANTECEDENTES DE VIAJES

De los millones de personas que cada año viajan de países industrializados templados a regiones tropicales de Asia, África y América del Centro y del Sur, 20 a 50% muestran comienzo repentino de cólicos abdominales, anorexia y diarrea acuosa, la llamada *diarrea del viajero*, que constituye una de las infecciones más comunes causadas por los viajes (cap. 149). El cuadro suele comenzar unos tres días a dos semanas después que llegó el viajero al área con pocos recursos; muchos casos comienzan en los primeros tres a cinco días. El cuadro por lo común cede por sí solo, y dura uno a cinco días. La elevada frecuencia de diarrea entre los viajeros en zonas subdesarrolladas depende de la ingestión de alimento o agua contaminados.

Los microorganismos que causan la diarrea del viajero varían notablemente de un sitio a otro (cuadro 160-3), así como el perfil de resistencia antimicrobiana. En todas las áreas las cepas de *E. coli* enterotoxígenas y enteroagregativas son los microorganismos aislados con mayor frecuencia en personas con el clásico síndrome de diarrea secretora del viajero. La infección por *Campylobacter jejuni* es especialmente frecuente en zonas de Asia.

LOCALIZACIÓN

Las comunidades cerradas y semicerradas, en que se incluyen guarderías, escuelas, asilos y cruceros son entornos importantes para brotes epidémicos de infecciones entéricas. El norovirus, que es muy contagioso y resistente en superficies, es el agente causal más común relacionado con brotes epidémicos de gastroenteritis aguda. Otros microorganismos comunes que a menudo se diseminan por contacto fecal-oral en tales comunidades son *Shigella*, *C. jejuni* y *Cryptosporidium*. Los rotavirus rara vez causan brotes epidémicos de diarrea en población pediátrica en Estados Unidos, porque la vacunación contra rotavirus se ha recomendado ampliamente desde el año 2006. De la misma forma, los hospitales son sitios en los cuales se concentran las infecciones entéricas. La diarrea es una de las manifestaciones más comunes de infección nosocomial. *C. difficile* es la causa predominante de diarrea nosocomial en adultos en Estados Unidos y los brotes epidémicos de infección por norovirus son comunes en instalaciones de servicios de salud. La *Klebsiella oxytoca* se ha relacionado como causa de colitis hemorrágica relacionada con antibióticos.

E. coli enteropatógena se ha detectado en brotes de diarrea en salas de cuna de recién nacidos. Se sabe que 33% de los ancianos en instituciones de cuidado a largo plazo terminan por presentar cada año una enfermedad diarreica importante; más de 50% de tales casos son causados por *C. difficile* productora de citotoxina. La administración de antimicrobianos predispone a veces a la aparición de colitis pseudomembranosa al alterar la flora normal del colon y permitir la multiplicación de *C. difficile* (cap. 161).

CUADRO 160-3 Causas de la diarrea de los viajeros

Agente etiológico	Porcentaje aproximado de casos	Comentarios
Bacterias	**50-75**	
Escherichia coli enterotoxígena	10-45	El agente más importante
E. coli enteroagregativa	5-35	Enteropatógeno de aparición reciente con distribución mundial
Campylobacter jejuni	5-25	Más frecuente en Asia
Shigella	0-15	Causa principal de disentería
Salmonella	0-15	
Otros	0-5	Incluyen *Aeromonas, Plesiomonas* y *Vibrio cholerae*
Virus	**0-20**	
Norovirus	0-10	Aparece en epidemias de cruceros marítimos
Rotavirus	0-5	Particularmente frecuente en niños
Parásitos	**0-10**	
Giardia lamblia	0-5	Afecta a personas en caminatas y campamentos que beben de corrientes de agua dulce; ha contaminado los abastos de agua en Rusia
Cryptosporidium	0-5	Resistente al tratamiento con cloro
Entamoeba histolytica	<1	
Cyclospora	<1	
Otros factores	**0-10**	
Intoxicación aguda por alimentos[a]	0-5	
No se identificó patógeno alguno	10-50	

[a] Para conocer los agentes etiológicos consúltese el cuadro 160-4.

Fuente: Con autorización de Hill *et al.*: The practice of travel medicine: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 43:1499, 2006.

EDAD

En forma global, casi todos los casos de morbilidad y mortalidad causados por enteropatógenos se observan en niños <5 años de vida. Los lactantes alimentados al seno materno por su madre están protegidos del consumo de alimentos y agua contaminados y obtienen moderada protección de los anticuerpos que ella les transmite, pero cuando comienzan a consumir alimentos sólidos aumenta impresionantemente su riesgo de infección. La exposición al rotavirus es universal, y casi todos los niños han presentado ya su primera infección el primero o segundo años de vida si no han sido vacunados. Los niños de mayor edad y los adultos son infectados más a menudo por norovirus. Otros microorganismos con índices de ataque mucho más altos en niños, que en adultos, incluyen las cepas enterotoxígenas, enteropatógenas y enterohemorrágicas de *E. coli*; *Shigella*; *C. jejuni* y *G. lamblia*.

ESTADO INMUNITARIO DEL HOSPEDADOR

Los hospedadores inmunodeficientes muestran un mayor riesgo de diarrea infecciosa aguda o crónica. Las personas con defectos en la inmunidad de tipo celular (incluidos los que tienen sida) presentan un riesgo particularmente grande de enfermedades intestinales invasoras que incluyen salmonelosis, listeriosis y criptosporidiosis. Los individuos con hipogammaglobulinemia están expuestos al riesgo particular de colitis por *C. difficile* y giardiosis. Existe mayor posibilidad de que los pacientes con cáncer presenten infección por *C. difficile*, como consecuencia de la quimioterapia y las hospitalizaciones frecuentes. La diarrea infecciosa es un trastorno que puede ser mortal en hospedadores inmunodeficientes, y entre sus complicaciones están bacteriemia y siembra metastásica de la infección. Además, la deshidratación puede deteriorar la función renal y agravar los efectos tóxicos de los fármacos inmunodepresores.

INTOXICACIÓN ALIMENTARIA BACTERIANA

Si los datos de anamnesis y del estudio de heces señalan que la diarrea no tiene un origen inflamatorio y si hay pruebas de un brote común, las preguntas sobre la ingestión de alimentos específicos y el momento en que comenzó la diarrea después de consumirlos pueden orientar sobre la causa bacteriana del trastorno. En el cuadro 160-4 se incluyen las causas posibles de intoxicación alimentaria bacteriana.

CUADRO 160-4 Intoxicación alimentaria por bacterias

Periodo de incubación y microorganismo	Síntomas	Alimentos comunes que la ocasionan
1 a 6 h		
Staphylococcus aureus	Náusea, vómito y diarrea	Ensaladas de jamón, carne de aves, papa o huevos, mayonesa y pasteles con crema
Bacillus cereus	Náusea, vómito y diarrea	Arroz frito
8-16 h		
Clostridium perfringens	Cólicos abdominales, diarrea (pocas veces hay vómito)	Carne de res y aves de corral, leguminosas y salsas espesas
B. cereus	Cólicos abdominales, diarrea (pocas veces hay vómito)	Carnes, verduras, leguminosas secas, cereales
>16 h		
Vibrio cholerae	Diarrea acuosa	Mariscos, agua
Escherichia coli enterotoxígena	Diarrea acuosa	Ensaladas, quesos, carnes y agua
E. coli enterohemorrágica	Diarrea sanguinolenta	Carne molida de res, roast beef, salami, leche cruda, verduras crudas, jugo de manzana
Especies de *Salmonella*	Diarrea de origen inflamatorio	Carne de res y de aves de corral, huevos y productos lácteos
Campylobacter jejuni	Diarrea de origen inflamatorio	Carne de aves de corral, leche cruda
Especies de *Shigella*	Disentería	Ensalada de papas o huevos, lechugas, verduras crudas
Vibrio parahaemolyticus	Disentería	Moluscos, crustáceos

El cuadro bacteriano causado por una enterotoxina elaborada fuera del hospedador como la generada por *Staphylococcus aureus* o *B. cereus* tiene el periodo más breve de incubación (1 a 6 h) y por lo regular dura menos de 12 h. Casi todos los casos de intoxicación alimentaria por estafilococos provienen de la contaminación a partir de portadores humanos infectados. Los estafilococos se multiplican a temperaturas muy diversas; así, si se deja enfriar lentamente al alimento y sigue a la temperatura ambiental después de su cocción, los microorganismos tendrán la oportunidad de formar la enterotoxina. Los brotes después de excursiones campestres en que se sirvieron ensalada de papa, mayonesa y pasteles con crema, han constituido ejemplos clásicos de intoxicación alimentaria por estafilococos. En ellos aparecen a menudo diarrea, náusea, vómito y cólicos abdominales, aunque con menor frecuencia surge fiebre.

B. cereus causa un síndrome con un lapso breve de incubación que constituye la llamada forma *emética* mediada por una enterotoxina estafilocócica, u otro con un lapso más largo de incubación (8 a 16 h), que es la forma *diarreica*, por una enterotoxina que se asemeja a LT de *E. coli* en que son característicos la diarrea y los cólicos abdominales, pero falta generalmente el vómito. La forma emética de intoxicación alimentaria por *B. cereus*, proviene de la ingestión de arroz frito contaminado; el microorganismo frecuentemente se encuentra en el arroz crudo y sus esporas termorresistentes viven después de la cocción por ebullición. Si el arroz cocido no es refrigerado, germinarán las esporas y producirán toxina. Freír el alimento antes de servirlo posiblemente no destruya la toxina preformada termoestable.

La intoxicación alimentaria por *Clostridium perfringens* tiene un periodo de incubación un poco más largo (8 a 14 h) y es consecuencia de la supervivencia de esporas termorresistentes en carne de res, aves o leguminosas mal cocidas. Después de la ingestión se genera la toxina en el intestino, lo cual produce cólicos abdominales y diarrea moderadamente intensos; el vómito no es frecuente, al igual que la fiebre. El cuadro cede por sí solo y rara vez dura más de 24 h.

No todas las intoxicaciones alimentarias provienen de bacterias. Entre los agentes no bacterianos que originan la intoxicación con incubación breve están la capsaicina que aparece en pimientos picantes y toxinas detectadas en peces y mariscos (cap. 474).

VALORACIÓN POR ESTUDIOS DE LABORATORIO

Muchos casos de diarrea de origen no inflamatorio ceden por sí solos o pueden tratarse en forma empírica; en tales situaciones el clínico quizá no necesite identificar una causa específica. Por medio de cultivos corrientes es imposible diferenciar *E. coli* potencialmente patógena respecto de la flora fecal normal y en muchos laboratorios clínicos no se cuenta con métodos para detectar las enterotoxinas. En situaciones en que surge la preocupación y la duda por el cólera, habrá que hacer cultivos de las heces en medios selectivos como el de tiosulfato-citrato-sales biliares-sacarosa (TCBS, *thiosulfate-citrate-bile salts-sucrose*) o agar con telurita-taurocolato-gelatina (TTG, *tellurite-taurocholate-gelatin*). Un método de aglutinación por látex ha hecho que en muchos laboratorios sea práctica la detección rápida de rotavirus en las heces, en tanto que se han creado para la identificación de norovirus una PCR con transcriptasa inversa y enzimoinmunoensayos para antígenos específicos. Las muestras de heces deben ser estudiadas por métodos rápidos basados en inmunofluorescencia o (menos sensibles) estudios microscópicos corrientes en busca de quistes de *Giardia* o *Cryptosporidium* si el clínico tiene la fuerte sospecha de que los microorganismos mencionados participan en el cuadro.

En todo sujeto con fiebre y manifestaciones de enfermedad inflamatoria adquirida fuera de un hospital se harán cultivos de sus heces en busca de *Salmonella, Shigella* y *Campylobacter*. Es posible la detección selectiva de *Salmonella* y *Shigella* con agar de MacConkey, en la forma de colonias que no fermentan la lactosa (incoloras) o pueden ser cultivadas en agar para *Salmonella-Shigella* o en caldo enriquecido con selenita, pues ambos inhiben la proliferación de casi todos los microorganismos, salvo los dos patógenos mencionados. En la valoración de la diarrea de origen nosocomial, debe orientarse el estudio inicialmente a la identificación de *C. difficile*; el cultivo de heces en busca de otros patógenos en dicha situación genera un índice de confirmación muy pequeño y no es rentable. Las toxinas A y B producidas por las cepas patógenas de *C. difficile* se detectan por enzimoinmunoensayos rápidos y pruebas de aglutinación con látex o PCR (cap. 161). El aislamiento de *C. jejuni* obliga a inocular heces recién obtenidas en el medio selectivo de cultivo e incubación a 42°C en una atmósfera microaerófila. En muchos laboratorios de Estados Unidos, *E. coli* O157:H7 constituye uno de los patógenos que se aíslan más a menudo de heces francamente sanguinolentas. Las cepas de dicho serotipo enterohemorrágico se identifican en laboratorios especializados por técnicas de serotipificación, pero también pueden identificarse sobre bases presuncionales en laboratorios de hospital en la forma de colonias indolpositivas, fermentadoras de la lactosa, de gérmenes que no fermentan el sorbitol (colonias blancas) en placas de MacConkey con sorbitol. Si el cuadro inicial sugiere la posibilidad de amebosis intestinal habrá que analizar las heces por un método de detección rápida de antígeno o por un estudio microscópico (menos sensible menos específico).

TRATAMIENTO DIARREA INFECCIOSA O INTOXICACIÓN ALIMENTARIA BACTERIANA

En muchos casos no es necesario el diagnóstico específico o no está disponible para orientar en el tratamiento. El clínico puede utilizar la información obtenida de la anamnesis, el estudio de las heces y la valoración de la gravedad de la deshidratación. En el **cuadro 160-5** se incluyen los regímenes empíricos para tratar la diarrea de los viajeros.

El elemento básico del tratamiento es la rehidratación adecuada. El tratamiento del cólera y otros cuadros diarreicos deshidratantes fue revolucionado con la adopción de soluciones de rehidratación oral (ORS, *oral rehydration solution*), cuya eficacia depende del hecho de que la absorción de sodio y agua facilitada por glucosa en el intestino delgado no cambia en la presencia de la toxina del cólera. El uso de ORS ha disminuido las cifras de mortalidad por cólera, de >50% (en casos no tratados) a <1%. Se han utilizado diversas fórmulas de ORS. Inicialmente los preparados se basaban en el tratamiento de individuos con cólera e incluían una solución que contenía 3.5 g de cloruro de sodio; 2.5 g de bicarbonato de sodio (o 2.9 g de citrato de sodio); 1.5 g de cloruro de potasio y 20 g de glucosa (o 40 g de sacarosa) por litro de agua. La preparación anterior aún se utiliza para tratar el cólera grave. Sin embargo, muchas causas de diarrea secretora se acompañan de una pérdida menor de electrolitos que la que ocurre en el cólera; desde 2002 la Organización Mundial de la Salud recomendó una ORS que tuviera "menor osmolaridad y menos cloruro de sodio", que resultó ser mejor tolerada y más eficaz que la ORS clásica. La preparación comentada contiene 2.6 g de cloruro de sodio; 2.9 g de citrato trisódico; 1.5 g de cloruro de potasio y 13.5 g de glucosa (o 27 g de sacarosa) por litro de agua. Las presentaciones de ORS que contienen arroz o cereal como la fuente de carbohidratos pueden ser todavía más eficaces que las soluciones basadas en glucosa. Los individuos fuertemente deshidratados o en quienes el vómito impide utilizar la terapia oral, deben recibir por vía IV soluciones como la de Ringer con lactato.

CUADRO 160-5 Tratamiento de la diarrea del viajero con base en sus manifestaciones clínicas[a]

Síndrome clínico	Tratamiento sugerido
Diarrea acuosa (heces sin sangre, no hay fiebre) en una o dos deposiciones, sin síntomas entéricos molestos	Líquidos ingeribles (solución de rehidratación oral, Pedialyte, Lytren o agua mineral con sabores) y galletas saladas
Diarrea acuosa (heces sin sangre, no hay fiebre), una o dos deposiciones por día, con síntomas entéricos molestos	Subsalicilato de bismuto (para adultos): 30 mL o 2 comprimidos (tableta de 262 mg) cada 30 min en un total de 8 dosis o 4 mg de loperamida[b] en el comienzo, para seguir con 2 mg después de expulsión de deposiciones laxas, sin exceder de 8 comprimidos (16 mg) al día (dosis de prescripción) o 4 comprimidos oblongos (8 mg) al día (dosis que se adquieren sin receta) y los fármacos se pueden administrar durante dos días
Diarrea acuosa (heces sin sangre, no hay dolor abdominal molesto ni fiebre) más de dos deposiciones por día	Antibacteriano[c] y además (para adultos) loperamida[b] (consúltese en párrafo anterior la dosis)
Disentería (expulsión de excremento sanguinolento) o fiebre (>37.8°C)	Antibacteriano[c]
Vómito, diarrea mínima	Subsalicilato de bismuto (para adultos; consúltese la dosis en párrafos anteriores)
Diarrea en lactantes (<2 años de edad)	Soluciones y electrolitos (solución de rehidratación oral, Pedialyte, Lytren); continuar la alimentación en particular con leche materna; obtener atención médica contra la deshidratacion moderada, fiebre que dura más de 24 h, heces sanguinolentas o diarrea que dura varios días

[a] Todos los pacientes deben ingerir líquidos (Pedialyte, Lytren o agua mineral de sabores) y galletas saladas. Si la diarrea se torna moderada o intensa, persiste la fiebre o las heces son sanguinolentas o surge deshidratación, es importante obtener atención médica. [b] Es mejor no usar loperamida en individuos con fiebre o disentería, porque su uso puede prolongar la diarrea en quienes están infectados por *Shigella* u otros microorganismos invasores. [c] Los antibacterianos recomendados y sus dosis son:

Si el nivel de sospecha es bajo para *Campylobacter* resistente a fluoroquinolonas:

Adultos: 1) una fluoroquinolona como ciprofloxacina, 750 mg en dosis única o 500 mg cada 12 h por tres días; levofloxacina, 500 mg en dosis única o 500 mg una vez cada 24 h por tres días o bien, norfloxacina, 800 mg en dosis única o 400 mg cada 12 h por tres días. 2) Azitromicina, 1 000 mg en dosis única o 500 mg cada 24 h por tres días. 3) Rifaximina, 200 mg cada 8 h o 400 mg cada 12 h por tres días (no se recomienda su uso en casos de disentería).

Niños: azitromicina, 10 mg/kg en el día 1, 5 mg/kg en los días 2 y 3 si persiste la diarrea.

Si se sospecha *Campylobacter* resistente a fluoroquinolonas (p. ej., después de un viaje al sudeste asiático):

Adultos: azitromicina (en la dosis mencionada antes para adultos). *Niños*: igual que para los niños que viajaron a otras regiones (véase antes).

Fuente: Tomado de DR Hill *et al.*: The practice of travel medicine: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 43:1499, 2006.

Muchas de las formas de la diarrea secretora de viajeros (por lo común causadas por *E. coli* enterotoxígena o enteroagregativa o por *Campylobacter*) pueden ser tratadas eficazmente por medio de rehidratación, subsalicilato de bismuto o agentes antiperistálticos, pero con algunos antimicrobianos se acorta la duración de la enfermedad, de tres a cuatro días, a 24 a 36 h. No se ha demostrado que los cambios en la alimentación modifiquen la duración de la enfermedad, aunque sigue en debate la eficacia de los probióticos. Muchas personas con un cuadro inicial de disentería (diarrea sanguinolenta y fiebre) deben ser tratadas en forma empírica con un antimicrobiano (como una fluoroquinolona o un macrólido), en el lapso de espera de la llegada de los resultados del análisis microbiológico de las heces. Las personas con shigelosis deben ser tratadas por un lapso de tres a siete días. Los individuos con infección por *Campylobacter* suelen beneficiarse también del tratamiento con antimicrobianos. Ante la resistencia cada vez mayor de *Campylobacter* a las fluoroquinolonas, en particular en algunas zonas de Asia, puede optarse por un antibiótico macrólido como la eritromicina o la azitromicina para tratar la infección.

El tratamiento de la salmonelosis debe ajustarse al paciente individual. La administración de antimicrobianos suele prolongar la colonización intestinal con *Salmonella*, razón por la cual los fármacos comentados se reservan para individuos con gran peligro de mostrar complicaciones por la salmonelosis diseminada, como serían niños de corta edad, individuos con prótesis, ancianos y personas inmunodeficientes. Es mejor no administrar los antimicrobianos a personas (en particular niños) con sospecha de infección por *E. coli* enterohemorrágica. Los datos de estudios de laboratorio hechos en cepas de *E. coli* enterohemorrágicas han demostrado que diversos antibióticos inducen la réplica de bacteriófagos lambdoides productores de toxina de Shiga, lo cual incrementa en grado significativo la producción de dicha toxina por las cepas mencionadas. Datos de estudios en seres humanos han reforzado los resultados de estudios de laboratorio, y los antibióticos incrementan en 20 tantos el peligro de síndrome hemolítico-urémico e insuficiencia renal durante la infección por *E. coli* enterohemorrágica. Una pista clínica orientadora en el diagnóstico de esta última infección es la aparición de diarrea sanguinolenta, con febrícula o sin ella.

PROFILAXIA

Se necesitará que mejoren las prácticas de higiene para limitar la propagación fecal-oral de patógenos entéricos si se busca disminuir en grado importante la prevalencia de enfermedades diarreicas en países en desarrollo. Los viajeros pueden disminuir el peligro de sufrir diarrea si consumen sólo alimentos recién cocinados y aún calientes; si evitan el consumo de verduras crudas, ensaladas y frutas sin cáscara; si beben solamente agua hervida o tratada y no consumen hielo. Desde el punto de vista histórico, tales restricciones alimentarias son cumplidas por pocos viajeros a destinos turísticos. El subsalicilato de bismuto es un agente barato para evitar la diarrea de los viajeros y sus dosis son de dos comprimidos (525 mg) cuatro veces al día. El tratamiento al parecer es eficaz e inocuo incluso durante tres semanas, pero a veces surgen fenómenos adversos como el oscurecimiento temporal de la lengua y la aparición de zumbidos. Los datos de un metaanálisis sugieren que los probióticos pueden disminuir la posibilidad de que surja diarrea de los viajeros en aproximadamente 15%. Por lo común no se recomienda, para evitar la diarrea de los viajeros, el uso de antimicrobianos con fines profilácticos, aunque son eficaces, salvo si los viajeros muestran inmunodepresión o alguna otra enfermedad de fondo o primaria que los ubica en una categoría de riesgo alto de morbilidad por infección de tubo digestivo. El riesgo de efectos adversos y la posibilidad de contraer una infección por un microorganismo farmacorresistente o por bacterias más dañinas e invasoras hacen que se torne más razonable emprender un ciclo breve de tratamiento sobre bases empíricas en caso de que aparezcan síntomas. Si está indicada la profilaxia cabe considerar el uso de la rifaximina, antibiótico no absorbible.

La posibilidad de lograr un impacto importante en la morbilidad y la mortalidad mundiales que ocasionan las enfermedades diarreicas ha sido el punto de partida de intentos decididos para obtener vacunas eficaces contra enteropatógenos bacterianos o virales frecuentes. Se dispone de una vacuna eficaz contra rotavirus. También se cuenta con vacunas contra *S. typhi* y *V. cholerae*, aunque la protección que brindan es incompleta, breve o tiene ambas características. En la actualidad en el comercio no se dispone de una vacuna eficaz contra *Shigella*, *E. coli* enterotoxígena, *Campylobacter, Salmonella* no tifoídica, norovirus o parásitos intestinales.

161 Infección por *Clostridium difficile*, incluida colitis pseudomembranosa

Dale N. Gerding, Stuart Johnson

DEFINICIÓN

La infección por *Clostridium difficile* (CDI, *Clostridium difficile infection*) es una infección del colon que se adquiere muy a menudo con el uso de antimicrobianos y la consiguiente alteración de la microflora normal de ese órgano. La CDI es la enfermedad diarreica de origen hospitalario diagnosticada con mayor frecuencia, y es consecuencia del consumo de esporas de *C. difficile* que vegetan, se multiplican y secretan toxinas que causan diarrea y colitis pseudomembranosa (PMC, *pseudomembranous colitis*) en los casos más graves.

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

C. difficile es un bacilo anaerobio obligado, gramnegativo, cuyas esporas están dispersas ampliamente en la naturaleza, en particular en hospitales e

instituciones de salud de cuidados a largo plazo. Aparece con frecuencia en personas internadas en hospitales y asilos (o poco después de haber salido de estas instalaciones), donde el nivel de antimicrobianos es alto y cuyo entorno está contaminado por esporas del microorganismo.

La clindamicina, la ampicilina y las cefalosporinas fueron los primeros antibióticos relacionados con CDI. Las cefalosporinas de segunda y tercera generaciones, en particular cefotaxima, ceftriaxona, cefuroxima y ceftazidima, con frecuencia causan este trastorno; en tanto que las fluoroquinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina y moxifloxacina) son los fármacos implicados más recientemente en los brotes epidémicos intrahospitalarios. Las combinaciones de penicilinas/inhibidores de la lactamasa, como ticarcilina/clavulanato y piperacilina/tazobactam, conllevan un riesgo significativamente menor. Sin embargo, se ha descubierto que casi todos los antibióticos, incluidas vancomicina y metronidazol (los fármacos más administrados para el tratamiento de CDI), poseen riesgo de propiciar CDI subsiguiente. Se han notificado casos excepcionales en pacientes sin exposición previa a antibióticos.

C. difficile se adquiere en forma exógena, por lo general en un hospital o asilo, pero a veces también en un ambiente ambulatorio, y permanece en las heces fecales de pacientes tanto sintomáticos como asintomáticos. La tasa de colonización fecal es a menudo ≥20% entre adultos hospitalizados >1 semana. Por el contrario, esta tasa es de 1 a 3% en entornos extrahospitalarios. La CDI extrahospitalaria sin relación con una hospitalización reciente, permanencia en un asilo de ancianos ni contacto con médicos en forma ambulatoria compone ≤10% de los casos. El riesgo de adquirir *C. difficile* aumenta en forma proporcional con la estancia hospitalaria. Los recién nacidos sanos a menudo son portadores fecales asintomáticos de *C. difficile*, y los lactantes (<1 año de edad) se colonizan varias veces con diversas cepas, pero en ellos es muy raro que se manifieste la enfermedad. Las esporas del microorganismo se identifican en superficies ambientales (en las que puede persistir meses) y en las manos del personal del hospital que no realiza una higiene adecuada. Se han atribuido epidemias intrahospitalarias de CDI a una sola cepa de *C. difficile* y a múltiples cepas que coinciden en forma simultánea. Otros factores identificados de riesgo de contraer CDI son senectud, gravedad de la enfermedad, cirugías gastrointestinales, empleo de termómetros rectales electrónicos, alimentación con sonda enteral y administración de antiácidos. Es posible que el uso de inhibidores de la bomba de protones sea un factor de riesgo, pero es probable que el riesgo sea modesto y no hay datos sólidos que impliquen a estos fármacos en los pacientes que ya reciben antibióticos.

PATOLOGÍA Y PATOGENIA

Las esporas de *C. difficile* toxígeno son ingeridas, resisten la acción del ácido gástrico, germinan en el intestino delgado y colonizan la parte inferior del tubo digestivo, donde elaboran dos tipos de toxinas: toxina A (una enterotoxina) y toxina B (una citotoxina). Ambas inician fenómenos que culminan en la pérdida de la función de barrera que poseen las células epiteliales, la aparición de diarrea y la formación de pseudomembranas. La toxina A es un factor quimiotáctico potente de neutrófilos y las dos toxinas glucosilan las proteínas de unión de trifosfato de guanosina (GTP, *guanosine triphosphate*) de la subfamilia Rho que regulan el citoesqueleto de actina. Los datos de estudios que emplean la alteración molecular de los genes de la toxina en mutantes isogénicos sugieren que la toxina B es el factor de virulencia más importante. Si esta posibilidad se confirma, podría explicar la presencia de enfermedad clínica por cepas negativas para la toxina A. La rotura del citoesqueleto hace que la célula pierda su forma, su adherencia y uniones ocluyentes y, en consecuencia, se produzca fuga de líquido. Una tercera toxina, la toxina binaria CDT, se había encontrado en sólo ~6% de las cepas, pero se presenta en todos los aislados de cepas NAPI/BI/027 identificadas en epidemias (véase más adelante "Consideraciones globales"); esta toxina está relacionada con la toxina iota de *C. perfringens*. Todavía no se define su participación en la patogenia de la enfermedad por *Clostridium difficile*.

Las pseudomembranas de la PMC se confinan a la mucosa del colon y se manifiestan por placas amarillas blanquecinas, de 1 a 2 mm de diámetro. La mucosa que está entre una y otra placas no tiene signos característicos, pero a medida que la enfermedad progresa, las pseudomembranas se unen hasta formar una placa más grande y confluyen en toda la pared del colon (fig. 161-1). Por lo general se afecta todo el colon, aunque en 10% de los enfermos no hay afectación rectal. En el estudio microscópico, las pseudomembranas muestran un sitio de unión a la mucosa y contienen leucocitos necróticos, fibrina, moco y restos celulares. Se advierte erosión y necrosis del epitelio en zonas focales, con infiltración de la mucosa por neutrófilos.

Antes se pensaba que los pacientes colonizados con *C. difficile* tenían más riesgo de padecer CDI. Sin embargo, en cuatro estudios prospectivos

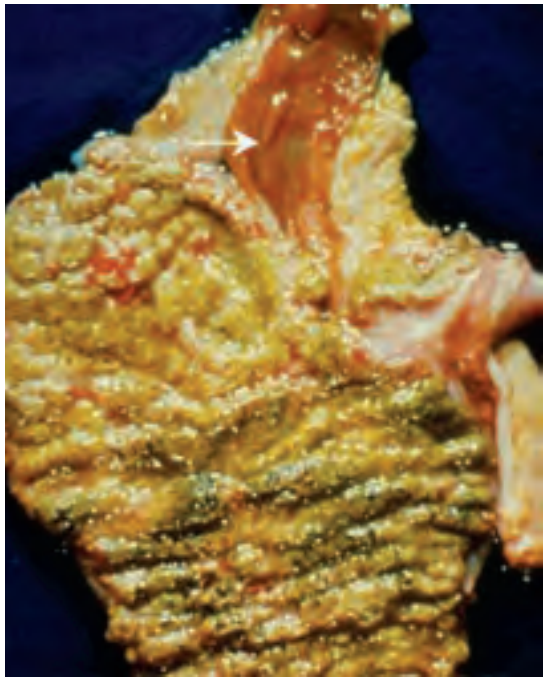


FIGURA 161-1. Pieza de necropsia en la que se observan pseudomembranas confluentes que cubren el ciego de un paciente con colitis pseudomembranosa. Obsérvese que el íleon terminal no está afectado (***flecha***).

se demostró que las personas colonizadas que no han padecido antes CDI, en realidad tienen menor riesgo de sufrirla. Se ha propuesto que cuando menos tres factores son fundamentales para la CDI (fig. 161-2). El primero es el contacto con antimicrobianos y establece la predisposición a padecer esta infección, muy probablemente por la alteración que sufre la microflora normal del aparato digestivo. El segundo factor es el contacto con *C. difficile* toxígeno. La mayoría de los pacientes no padece CDI después de los primeros dos eventos, por lo que claramente la infección necesita un tercer evento. Las posibilidades comprenden el contacto con una cepa de *C. difficile* especialmente virulenta, el contacto con antimicrobianos que muy probablemente ocasione CDI y una mala respuesta inmunitaria del hospedador. El tercer factor más probable que determina qué personas padecerán diarrea y quiénes permanecerán asintomáticas es la respuesta anamnésica

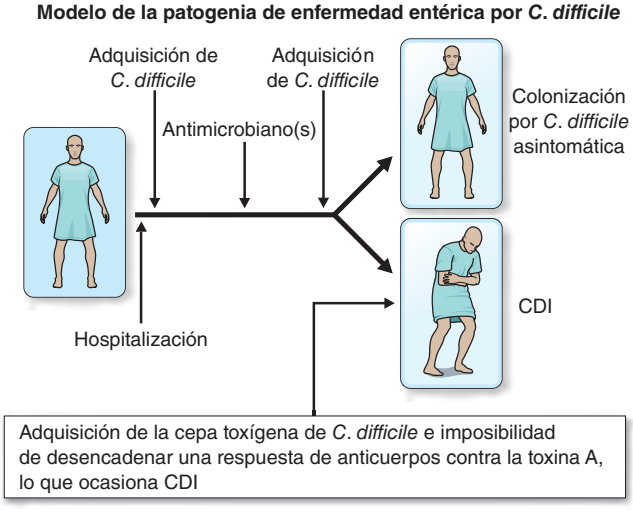


FIGURA 161-2. Modelo de la infección por *Clostridium difficile* (CDI) hospitalaria. Se necesitan por lo menos tres factores para que el microorganismo resulte patógeno:1) La exposición a antibióticos establece la susceptibilidad a la infección. 2) El paciente, ya vuelto susceptible, se puede contagiar con cepas no toxígenas (no patógenas) o con cepas toxígenas de *C. difficile*, como segundo factor patógeno. 3) Después del contagio de *C. difficile* toxígeno puede haber colonización asintomática o aparición de CDI, según uno o más factores adicionales, que incluyen una respuesta anamnésica deficiente de la IgG del hospedador a la toxina A de *C. difficile*.

de los anticuerpos IgG séricos a la toxina A de *C. difficile*. Es muy probable que la mayoría de las personas primero cree anticuerpos contra las toxinas de *C. difficile* durante la colonización asintomática en el primer año de vida o después de padecer una CDI en la infancia. Se cree que los lactantes no padecen CDI sintomática porque carecen de los receptores adecuados de la toxina en la mucosa, los cuales se forman después. En la edad adulta, la concentración sérica de anticuerpos IgG contra la toxina A aumenta más en respuesta a la infección en los individuos que se convierten en portadores asintomáticos que en los que padecen la CDI. Para las personas con CDI, el incremento en las concentraciones de antitoxina A durante el tratamiento guarda relación con un menor riesgo de recurrencia de la infección. En un estudio clínico con anticuerpos monoclonales contra la toxina A y toxina B, además del tratamiento habitual, se observaron muchas menos recurrencias que con placebo y tratamiento convencional.

CONSIDERACIONES GLOBALES

La frecuencia y gravedad de CDI en Estados Unidos, Canadá y Europa se ha incrementado en forma notable desde el año 2000. Las tasas en hospitales estadounidenses se duplicaron entre los años 2000 y 2005. En el año 2005, varios hospitales en Montreal, Quebéc, notificaron una frecuencia cuatro veces mayor que la de referencia de 1997, con una mortalidad atribuida directamente de 6.9% (un aumento respecto del 1.5%). Se cree que mucho del incremento de la incidencia se debe a una cepa epidémica, conocida como taxinotipo III, REA tipo BI, reacción de ribotipo 027 por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y NAP1 por campo pulsado y, por eso, en conjunto se denominan NAP1/BI/027, y se han encontrado en Norteamérica, Europa y Asia. En la actualidad se sabe que dos clones de NAP1/BI/027 se originaron en Estados Unidos y Canadá y se propagaron al Reino Unido, Europa y Asia. El microorganismo epidémico se caracteriza por 1) su potencial para producir entre 16 y 23 veces más toxina A y toxina B que las cepas testigo *in vitro*; 2) la presencia de una tercera toxina (toxina binaria CDT), y 3) su gran resistencia a las fluoroquinolonas. Se han observado cepas nuevas en diversos brotes y probablemente se seguirán encontrando, incluida una cepa (toxinotipo V, ribotipo 078), observada con frecuencia en animales comestibles que también posee una toxina binaria y ha sido vinculada con un riesgo alto de mortalidad en infecciones en el ser humano. En los últimos años, las tasas de CDI en el Reino Unido ha descendido mucho, y la frecuencia de la cepa NAP1/BI/027 en los países de la Unión Europea también ha descendido. Sin embargo, no se ha demostrado que la frecuencia de CDI o de NAP1/BI/027 haya disminuido en Norteamérica. Esta última cepa todavía causa entre 25 y 35% de las CDI en la mayor parte de las regiones de Estados Unidos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La diarrea es el signo más frecuente causado por *C. difficile*. Las heces casi nunca muestran sangre y su consistencia va de blanda e informe hasta acuosa o mucosa, con un olor característico. Las deposiciones diarias pueden llegar a 20. Los signos clínicos y de laboratorio son fiebre en 28% de los casos, dolor abdominal en 22% y leucocitosis en 50%. Cuando el íleo adinámico (identificado en las radiografías en ~20% de los enfermos) interrumpe la expulsión de heces, el diagnóstico de CDI suele pasarse por alto. Un dato que podría orientar hacia la presencia de la infección no sospechada en estos pacientes es la leucocitosis no explicada en que hay ≥15 000 leucocitos/μL. Los enfermos con esta característica están expuestos a un gran peligro de complicaciones de la infección por *C. difficile*, en particular megacolon tóxico y septicemia.

La diarrea por *C. difficile* reaparece después del tratamiento en ~15 a 30% de los casos y es posible que la cifra esté aumentando. Las recurrencias pueden ser por la misma cepa o reinfecciones por una cepa nueva. La susceptibilidad a la recurrencia de CDI clínica tal vez sea consecuencia de la alteración incesante de la microflora fecal normal por el antibiótico utilizado para combatir la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de CDI se basa en una combinación de criterios clínicos: 1) diarrea (≥3 evacuaciones no formadas, por 24 h, ≥2 días) sin otra causa identificable, y además 2) detección de la toxina A o B en heces, de *C. difficile* productor de toxina detectado por PCR o cultivo de heces o las pseudomembranas observadas en el colon. La PMC es una forma más avanzada de CDI y se identifica en la endoscopia sólo en ~50% de sujetos con diarrea que tienen resultados positivos en el cultivo de heces y la cuantificación de toxinas para *C. difficile*. La endoscopia es un método de diagnóstico rápido en pacientes muy graves en quienes se sospecha PMC y un abdomen agudo, pero los resultados negativos no descartan CDI.

Pese a la gran variedad de pruebas disponibles para detectar *C. difficile* y sus toxinas **(cuadro 161-1)**, ninguna de las pruebas tradicionales tiene gran sensibilidad, gran especificidad y un tiempo de entrega corto. La mayor parte de los análisis para toxinas, incluidos los inmunoanálisis enzimáticos, carecen de sensibilidad. Sin embargo, no se recomienda analizar varias muestras de heces fecales adicionales. En la actualidad ya se han aprobado los estudios de amplificación de ácidos nucleicos, incluida la PCR, para fines de diagnóstico y, al parecer, son rápidos y sensibles, además de específicos. No se recomienda someter a prueba a individuos asintomáticos, salvo con fines epidemiológicos. En particular, no se recomiendan las llamadas pruebas de curación después del tratamiento, porque >50% sigue teniendo el microorganismo y la toxina después que ha cesado la diarrea, y los resultados de la prueba no siempre predicen la reaparición de CDI. Por tanto, estos resultados no deben utilizarse para restringir el ingreso de los pacientes en asilos o centros de cuidados a largo plazo.

TRATAMIENTO INFECCIÓN POR *CLOSTRIDIUM DIFFICILE*

CDI PRIMARIA

Cuando sea posible se recomienda la interrupción de cualquier antimicrobiano como primer paso del tratamiento de CDI. Los estudios iniciales indicaron que 15 a 23% de los pacientes responde a esta medida simple. No obstante, con el advenimiento de las cepas epidémicas actuales y su asociación con un deterioro clínico rápido en algunos pa-

CUADRO 161-1 Sensibilidad y especificidad relativas de los métodos diagnósticos en la enfermedad por *Clostridium difficile* (CDI)

Tipo de prueba	Sensibilidad relativa[a]	Especificidad relativa[a]	Comentario
Cultivo de heces en busca de *C. difficile*	++++	+++	Constituye el método más sensible; su especificidad es de ++++ si se detecta la toxina en la cepa clínica de *C. difficile*; junto con los datos clínicos, permite el diagnóstico de CDI; el tiempo de obtención del resultado es muy largo para uso práctico
Identificación de citotoxinas en cultivo celular, en heces	+++	++++	Con los datos clínicos, permite el diagnóstico de CDI; muestra gran especificidad, pero no tiene la misma sensibilidad que el cultivo de heces; el tiempo de obtención del resultado es largo
Inmunoanálisis enzimático para detectar la toxina A o las toxinas A y B en heces	++ a +++	+++	Con los datos clínicos, permite el diagnóstico de CDI; es un método rápido, pero no es tan sensible como el cultivo de heces o la medición de citotoxinas en cultivo celular
Enzimoinmunoanálisis para detectar antígeno de *C. difficile* en heces	+++ a ++++	+++	Detecta la deshidrogenasa de glutamato en cepas toxígenas y no toxígenas de *C. difficile* y otros microorganismos en las heces; más sensible y menos específica que el inmunoanálisis enzimático para las toxinas; los resultados se obtienen rápidamente
Amplificación del ácido nucleico para la toxina *A* y *B* de *C. difficile* en heces	++++	++++	Detecta *C. difficile* toxígeno en heces; recién aprobada para pruebas clínicas, pero parece más sensible que el inmunoanálisis enzimático para toxina y al menos igual de específica
Colonoscopia o sigmoidoscopia	+	++++	Altamente específica si se identifican pseudomembranas; no tiene sensibilidad en comparación con otros métodos

[a] Según criterios clínicos y basados en pruebas. ++++, >90%; +++, 71-90%; ++, 51-70%; +, ~50%.

cientes, la norma es iniciar de inmediato el tratamiento específico. Ante una sospecha clínica sólida, se puede administrar tratamiento empírico para CDI. Las guías terapéuticas generales incluyen hidratación y evitar la administración de fármacos opioides e inhibidores del peristaltismo, los cuales ocultan los síntomas y tal vez empeoran la enfermedad. No obstante, se han utilizado fármacos inhibidores del peristaltismo con seguridad en asociación con vancomicina o metronidazol para la CDI leve a moderada.

El tratamiento recomendable para la CDI consta de vancomicina, fidaxomicina o metronidazol por vía oral. La vancomicina IV es ineficaz para la CDI y la fidaxomicina sólo se encuentra en presentación oral. Cuando se administra metronidazol por vía IV, alcanza una concentración bactericida fecal durante la diarrea aguda, pero en presencia de íleo adinámico este tratamiento ha fallado. Dos estudios clínicos grandes en los que se comparó vancomicina y fidaxomicina indicaron que la resolución de la diarrea es similar (casi 90% de los pacientes), pero las infecciones recurrentes disminuyen más con fidaxomicina que con vancomicina. En los estudios clínicos previos con asignación al azar, la respuesta de la diarrea al tratamiento oral con vancomicina o metronidazol fue ≥94%, pero en cuatro estudios de observación se encontró que la respuesta al metronidazol descendió a 62 a 78%. Aunque el tiempo promedio hasta la resolución de la diarrea es de dos a cuatro días, la respuesta al metronidazol puede ser mucho más lenta. El tratamiento no se debe considerar un fracaso hasta administrar el fármaco cuando menos durante seis días. Con base en información de regímenes más cortos de vancomicina y los resultados de dos estudios clínicos a gran escala, se recomienda que la vancomicina, la fidaxomicina y el metronidazol se administren cuando menos durante 10 días. La *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos no ha aprobado el metronidazol para la CDI, pero la mayoría de los pacientes con una infección leve o moderada responde a 500 mg por VO c/8 h durante 10 días; cuando la respuesta es lenta, el tratamiento se prolonga lo necesario. Además de los informes sobre aumentos en los fracasos del metronidazol, un estudio prospectivo, con asignación al azar, doble ciego y con grupo testigo, demostró la superioridad de vancomicina sobre metronidazol para el tratamiento de CDI grave. Para calificar la gravedad en ese estudio se incluyó la edad y parámetros de laboratorio (aumento de temperatura, cifras bajas de albúmina, leucocitosis), documentación de PMC por endoscopia y tratamiento de CDI en la unidad de cuidados intensivos. Aunque aún no se cuenta con una calificación de gravedad validada, es importante iniciar el tratamiento con vancomicina oral en pacientes con aspecto grave, sobre todo si tienen leucocitosis (>15 000/μL) o concentración de creatinina ≥1.5 veces más alta que el valor previo a la enfermedad **(cuadro 161-2)**. Además, un estudio ciego, con asignación al azar, comparó un polímero de unión a toxinas, tolevámero, con dos regímenes antibióticos para el tratamiento de CDI y demostró que la vancomicina era superior al metronidazol en todos los pacientes, independientemente de la gravedad. Se han realizado pequeños estudios con asignación al azar de nitazoxanida, bacitracina, rifaximina y ácido fusídico para el tratamiento de CDI. Aunque estos fármacos todavía no se someten a estudios extensos, no se ha demostrado que sean superiores ni están aprobados por la FDA para esta indicación, pero son alternativas potenciales a la vancomicina, la fidaxomicina y el metronidazol.

CDI RECURRENTE

En general, entre 15 y 30% de los pacientes con un tratamiento satisfactorio sufre alguna recurrencia de CDI, ya sea en forma de recaída causada por el microorganismo original o como reinfección después del tratamiento. Las tasas de recurrencia son mucho menores entre los pacientes que recibieron fidaxomicina que en los que recibieron vancomicina. Las tasas de recurrencias son similares con vancomicina y metronidazol. Y son más altas entre pacientes ≥65 años de edad, los que siguen recibiendo antibióticos durante el tratamiento de CDI y los que permanecen en el hospital después del episodio inicial de CDI. Las personas que padecen una primera recurrencia de CDI tienen una tasa alta de segunda recurrencia (33 a 65%). En la primera recurrencia, el resultado con la repetición del tratamiento con metronidazol es similar al tratamiento con vancomicina (cuadro 161-2) y la fidaxomicina es superior a la vancomicina para reducir el riesgo de recurrencias ulteriores en individuos que han tenido una recaída. Antes se pensaba que la CDI recurrente era leve, pero ahora se sabe que conlleva un riesgo considerable (11%) de complicaciones graves (choque, megacolon, perforación, colectomía o muerte en los primeros 30 días). No hay tratamiento convencional para las recurrencias múltiples, pero es necesario evitar los regímenes prolongados o repetitivos de metronidazol por la posibilidad de efectos neurotóxicos. Quizá la estrategia más práctica para el tratamiento de los pacientes con recurrencias múltiples es la administración de vancomicina en dosis gradualmente menores o con dosis pulsadas cada tercer día durante dos a ocho semanas. Otros mé-

CUADRO 161-2 Recomendaciones para el tratamiento de infección por *Clostridium difficile* (CDI)[a]

Situación clínica	Tratamiento(s)	Comentarios
Episodio inicial, leve a moderada	Metronidazol (500 mg c/8 h × 10-14 día)	Vancomicina (125 mg c/6 h por 10 a 14 días) es más efectiva que metronidazol. La fidaxomicina (200 mg c/12 h durante 10 días) es otra opción
Episodio inicial, grave	Vancomicina (125 mg c/6 h × 10-14 día)	Los indicadores de enfermedad grave pueden ser leucocitosis (≥15 000 leucocitos/μL) y concentración de creatinina ≥1.5 veces el valor previo a la enfermedad. La fidaxomicina es una alternativa
Episodio inicial, complicada grave o fulminante	Vancomicina (500 mg VO o por sonda nasogástrica) ***más*** metronidazol (500 mg IV c/8 h) ***más considerar*** Instilación rectal de vancomicina (500 mg en 100 mL de solución salina normal como enema de retención c/6-8 h)	La CDI grave complicada o fulminante se define como CDI con adición de hipotensión, choque, íleo o megacolon tóxico. La duración del tratamiento debe ser >2 semanas y depende de la respuesta. Considérese el uso de tigeciclina IV (50 mg c/12 h después de dosis de impregnación de 100 mg) en lugar de metronidazol
Primera recurrencia	Igual que para el episodio inicial	Ajustar el tratamiento cuando cambia la gravedad de la CDI en la recurrencia. Considerar fidaxomicina, que reduce mucho la probabilidad de más recurrencias
Segunda recurrencia	Vancomicina en régimen con reducción gradual/pulsos	Régimen típico con reducción gradual/pulsos: 125 mg c/6 h × 10-14 días, luego dos veces al día × 1 semana, luego c/2-3 días por 2-8 semanas
Múltiples recurrencias	Considere las opciones siguientes: • Repetir vancomicina con reducción gradual/pulsos • Vancomicina (500 mg c/6 h × 10 día) más *Saccharomyces boulardii* (500 mg c/12 h × 28 día) • Vancomicina (125 mg c/6 h al día × 10-14 día); luego interrumpir e iniciar rifaximina (400 mg c/12 h × 2 semanas) • Nitazoxanida (500 mg c/12 h × 10 día) • Trasplante de microflora fecal • Inmunoglobulina IV (400 mg/kg)	Los únicos estudios con grupo testigo que incluyeron a pacientes con una o más recurrencia de CDI fueron con vancomicina y *S. boulardii,* y se obtuvieron resultados en el límite de la significación estadística en comparación con vancomicina más placebo, y trasplante de microbiota fecal, con el que se obtuvo alta significación estadística en comparación con un régimen con dosis altas de vancomicina. (No se comparó el régimen de vancomicina con dosis gradualmente menores.)

[a] Todos los fármacos se administran por VO a menos que se especifique otra cosa.

todos son la administración de vancomicina seguida de la levadura *Saccharomyces boulardii*; vancomicina seguida de un trasplante de microbiota fecal por una sonda nasoduodenal, colonoscopio o enema; y la colonización intencional del paciente con alguna cepa no toxígena de *C. difficile*. Ninguna de estas estrategias bioterapéuticas ha sido aprobada por la FDA en Estados Unidos. Otras estrategias con antimicrobianos no aprobadas por la FDA son 1) el tratamiento secuencial con vancomicina (125 mg c/6 h durante 10 a 14 días) seguido de rifaximina (400 mg c/12 h durante 14 días) y 2) nitazoxanida (500 mg c/12 h durante siete días). La inmunoglobulina IV, que también se ha utilizado con éxito variable, supuestamente proporciona anticuerpos contra las toxinas de *C. difficile*.

CDI GRAVE COMPLICADA O FULMINANTE

La enfermedad fulminante (grave y que progresa con rapidez) constituye el reto terapéutico más difícil. Muchos pacientes con enfermedad fulminante no tienen diarrea y muestran manifestaciones de abdomen agudo. La CDI grave puede ser causa de septicemia (hipotensión, fiebre, taquicardia, leucocitosis). En el abdomen agudo (con megacolon tóxico o sin él) puede haber signos de obstrucción, íleo, engrosamiento de la pared intestinal y ascitis en la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) de abdomen, y a menudo con leucocitosis en sangre periférica (≥20 000 leucocitos/μL). Exista o no diarrea, es importante incluir la CDI en el diagnóstico diferencial de abdomen agudo, septicemia o megacolon tóxico, sobre todo si el paciente ha recibido antibióticos en los 60 días anteriores. Los mejores métodos diagnósticos en individuos sin diarrea son la sigmoidoscopia o la colonoscopia para observar la PMC y la CT de abdomen.

El tratamiento médico de la CDI fulminante es subóptimo por la dificultad, en caso de existir íleo, de que lleguen la fidaxomicina, el metronidazol o la vancomicina orales a los tejidos del colon (cuadro 161-2). En estudios sin grupo testigo se ha utilizado vancomicina (administrada por sonda nasogástrica o por enema de retención) en combinación con metronidazol IV con cierto éxito, pero la colectomía quirúrgica puede salvar la vida si no hay respuesta al tratamiento médico. Si es posible, debe realizarse colectomía antes que la concentración sérica de lactato llegue a 5 mmol/L. La incidencia de CDI fulminante que requiere colectomía al parecer se ha incrementado con la evolución de la epidemia. No obstante, es posible reducir la morbimortalidad de la colectomía si se lleva a cabo en su lugar una ileostomía laparoscópica seguida de un lavado de colon con polietilenglicol y solución de vancomicina por la ileostomía.

PRONÓSTICO

La mortalidad atribuida a CDI, que antes era de 0.6 a 3.5% ha alcanzado 6.9% en brotes epidémicos recientes y se incrementa en forma progresiva con la edad. La mayoría de los pacientes se recupera, pero son comunes las recurrencias.

PREVENCIÓN Y CONTROL

Las estrategias para la prevención de CDI son de dos tipos: las dirigidas a evitar la transmisión del microorganismo al paciente y las encaminadas a reducir el riesgo de CDI si se transmite el microorganismo. La transmisión de *C. difficile* en la práctica clínica se ha prevenido con el uso de guantes, la eliminación de los termómetros electrónicos contaminados y el empleo de solución de hipoclorito (blanqueador) para la descontaminación de la habitación de los pacientes. La higiene de manos es fundamental; se recomienda lavado de manos en brotes epidémicos de CDI, porque el alcohol en gel no es esporicida. Los brotes de la enfermedad se han controlado mejor con la restricción de antibióticos específicos, como clindamicina y las cefalosporinas de segunda y tercera generaciones. Los brotes de CDI por cepas resistentes a clindamicina han mostrado resolución rápida cuando se restringió el empleo de este antibiótico. Es probable que algunas estrategias en el futuro consistan en usar anticuerpos monoclonales, vacunas y bioterapias con microorganismos vivos que permitan restablecer la colonización al proteger la microflora.

162 Infecciones de vías urinarias, pielonefritis y prostatitis

Kalpana Gupta, Barbara W. Trautner

La infección de vías urinarias (UTI, *urinary tract infection*) es una entidad clínica común y dolorosa de seres humanos que por fortuna ha ido menguando rápidamente con el tratamiento antibiótico actual. Antes de contar con los antibióticos, las UTI ocasionaban notables complicaciones. Hipócrates, al tratar sobre una enfermedad que al parecer era una cistitis aguda, señaló que podía persistir durante un año antes de mostrar curación o empeorar y afectar los riñones. Cuando en los comienzos del siglo xx se empezaron a utilizar antibióticos para tratar las UTI, éstos fueron relativamente ineficaces y con frecuencia la infección persistía después de tres semanas de tratamiento. La nitrofurantoína, distribuida en el mercado en el decenio de 1950, fue el primer fármaco tolerable y eficaz para tratar las UTI.

La manifestación más habitual de dichas infecciones es la cistitis aguda y esta última es mucho más frecuente en mujeres que en varones; por esto último, gran parte de las investigaciones en seres humanos sobre la enfermedad se ha llevado a cabo en mujeres. Muchos estudios han incorporado a mujeres de campus universitarios o grandes organizaciones de conservación de la salud en Estados Unidos. Por esa razón, al revisar las publicaciones y las recomendaciones en cuanto a las UTI, es importante que los médicos consideren si los datos de tales estudios son válidos para sus poblaciones de pacientes.

DEFINICIONES

Las UTI pueden ser asintomáticas (infección subclínica) o sintomáticas (enfermedad). Por tal razón, el término *UTI* comprende diversas entidades clínicas que incluyen bacteriuria asintomática (ASB, *asymptomatic bacteriuria*), cistitis, prostatitis y pielonefritis. La diferenciación entre UTI sintomática y ASB conlleva consecuencias clínicas importantes. Las dos entidades patológicas denotan la presencia de bacterias en las vías urinarias, casi siempre acompañadas de leucocitos y citocinas inflamatorias en la orina. Sin embargo, la ASB se genera sin que surjan síntomas atribuibles a la presencia de bacterias en las vías urinarias y casi nunca necesita tratamiento, en tanto que, de manera más característica, la denominación UTI ha terminado por denotar la entidad sintomática que justifica el uso de antibióticos. Gran parte de las publicaciones sobre UTI, en particular las infecciones por la presencia de una sonda, no diferencian entre UTI y ASB. En este capítulo se usa el término *UTI* para designar a la enfermedad sintomática, *cistitis* para señalar la infección sintomática de la vejiga y *pielonefritis* para nombrar a la infección sintomática de los riñones. La expresión *UTI sin complicaciones* busca nombrar a la cistitis o la pielonefritis agudas en mujeres no embarazadas, que se encuentran fuera del hospital sin anomalías anatómicas ni introducción de instrumentos en las vías urinarias; *UTI complicadas* es una expresión que engloba todos los demás tipos de UTI. La expresión *UTI recurrente* no es obligadamente complicada; algunos episodios individuales no muestran complicaciones y se les trata como tales. La infección de vías urinarias por la presencia de una sonda (CAUTI, *catheter associated urinary tract infection*) puede ser sintomática o asintomática.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Las infecciones de vías urinarias, excepto en lactantes y ancianos, surgen con mayor frecuencia en mujeres que en varones. En el periodo neonatal, la incidencia de tales infecciones es un poco mayor en varones que en mujeres, porque los lactantes varones tienen más a menudo anomalías congénitas del aparato urinario. Después de los 50 años de vida, se tornan más comunes en varones los casos de obstrucción por hipertrofia prostática y la incidencia de UTI es casi igual en ambos géneros. Entre el año y los 50 años de vida, la UTI y su forma recurrente, de modo predominante afectan a las mujeres. La prevalencia de ASB es de aproximadamente 5% en mujeres de 20 a 40 años de edad y puede llegar a 40 a 50% en mujeres y varones de edad avanzada.

Se sabe que incluso 50 a 80% de las mujeres en la población general se contagia de una UTI como mínimo, durante su vida y, en muchos casos, se trata de una cistitis sin complicaciones. Entre los factores independientes del riesgo de que surja tal cuadro agudo están el uso reciente de un diafragma con espermicida, coitos frecuentes y antecedentes de UTI. La cistitis tiene relación temporal con costo reciente en una forma relacionada con la frecuencia, con incremento en el riesgo relativo de 1.4 con un episodio, hasta 4.8 con cinco episodios de coito en la semana previa. En pos-

menopáusicas sanas, entre los factores de riesgo de que se presente UTI están actividad sexual, diabetes mellitus e incontinencia.

Muchos factores que predisponen a las mujeres a padecer cistitis también aumentan el peligro de pielonefritis. Entre los factores vinculados de manera independiente con la pielonefritis en jóvenes sanas están coitos frecuentes, un nuevo compañero sexual, haber tenido una UTI en los 12 meses anteriores, antecedente materno de UTI, diabetes e incontinencia. Los factores de riesgo de cistitis y pielonefritis no originan sorpresa ante el hecho de que la pielonefritis de forma típica se origina por el ascenso de bacterias desde la vejiga a la zona superior de las vías urinarias. Sin embargo, la pielonefritis surge a veces sin el antecedente claro de cistitis.

En promedio, 20 a 30% de las mujeres que han tenido un episodio de UTI, lo repetirá, es decir, habrá crisis recurrentes. Suele considerarse como recurrencia la reaparición precoz (en un lapso de dos semanas) y no como reinfección, y denota la necesidad de valorar a la persona en busca de un foco secuestrado. En modelos animales de UTI, se ha demostrado la presencia intracelular de microorganismos infectantes en el epitelio vesical, pero no se ha dilucidado la importancia de dicho fenómeno en los seres humanos. El índice de recurrencia varía de 0.3 a 7.6 infecciones por paciente y por año, con un promedio de 2.6 infecciones por año. No es raro que después de una infección inicial, sigan múltiples recurrencias, lo cual ocasiona una acumulación de episodios. La agrupación de episodios puede guardar relación cronológica con la presencia de un nuevo factor de riesgo o el esfacelo de la capa epitelial externa de la vejiga que tiene función protectora, en reacción a la fijación bacteriana durante la cistitis aguda. La posibilidad de una recurrencia disminuye conforme transcurre mayor tiempo desde la última infección. En un estudio de casos y grupos testigo en que participaron de modo predominante premenopáusicas caucásicas con UTI recurrentes, se identificó el coito frecuente, el uso de espermicida, un nuevo compañero sexual, haber tenido la primera UTI antes de los 15 años de vida y el antecedente materno de UTI como factores de riesgo independientes de UTI recurrente. Los únicos factores de riesgo conductuales siempre corroborados para la repetición de las UTI incluyeron coitos y uso de espermicida frecuentes. En las posmenopáusicas, los factores vinculados de manera más habitual con UTI recurrentes fueron antecedentes premenopáusicos de UTI y factores anatómicos que afectaban el vaciamiento vesical, como cistoceles, incontinencia urinaria y orina residual.

En las embarazadas, la ASB tiene consecuencias clínicas y conviene usar en ellas métodos de detección sistemática y tratamiento de dicho padecimiento. De manera específica, la bacteriuria asintomática durante el embarazo se vincula con nacimiento prematuro y mortalidad perinatal del feto, así como pielonefritis de la madre. En un metaanálisis de Cochrane, se observó que el tratamiento de ASB en embarazadas disminuía 75% el riesgo de pielonefritis.

La mayoría de varones con UTI tiene alguna anomalía funcional o anatómica de las vías urinarias, más a menudo obstrucción de ellas como consecuencia de hipertrofia prostática. Ello equivaldría a decir que no todos los varones con UTI tienen alteraciones detectables de las vías urinarias; este punto es relevante en particular en varones ≤45 años de vida. El hecho de no haber sido circuncidado también conlleva mayor peligro de UTI porque hay mayor posibilidad de que *Escherichia coli* prolifere en el glande y el prepucio y más adelante emigre a las vías urinarias.

Las mujeres diabéticas tienen una tasa dos a tres veces mayor de ASB y de UTI que las mujeres sin diabetes; se cuenta con datos insuficientes para establecer una correspondencia respecto de los varones. La duración mayor de la diabetes y el uso de insulina en vez de fármacos orales también se acompaña de un riesgo más alto de UTI en la diabética. Otros factores que se presentan en diabéticas y que incrementan el riesgo de UTI son función vesical eficaz, obstrucción de la corriente de orina y micción incompleta. La deficiente secreción de citocinas también puede contribuir a ASB en diabéticas.

ETIOLOGÍA

Los microorganismos patógenos que causan UTI varían con cada síndrome clínico, pero por lo común son bacilos gramnegativos esféricos que migraron a las vías urinarias. Los perfiles de susceptibilidad de dichos microorganismos varían con cada síndrome clínico y zona geográfica. En la cistitis aguda sin complicaciones, en Estados Unidos, los agentes etiológicos son muy predecibles: *E. coli* comprende 75 a 90% de los gérmenes aislados; *Staphylococcus saprophyticus,* 5 a 15% de tales microorganismos (se les aísla con frecuencia particular en mujeres más jóvenes) y *Klebsiella, Proteus, Enterococcus* y *Citrobacter,* así como otros microorganismos que comprenden 5 a 10%. En Europa y Brasil, se identifican agentes etiológicos similares. La gama de microorganismos que originan pielonefritis no complicada es similar y en ella predomina *E. coli.* En el caso de UTI complicadas (p. ej., CAUTI), *E. coli* sigue siendo el microorganismo predominante, pero a menudo se aíslan otros bacilos grammnegativos aerobios, como *Pseudomonas aeruginosa* y *Klebsiella, Proteus, Citrobacter, Acinetobacter* y *Morganella.* Factores menos importantes en UTI complicadas también son las bacterias grampositivas (p. ej., enterococos y *Staphylococcus aureus*) y las levaduras. Los datos sobre el origen y la resistencia suelen obtenerse de encuestas de laboratorios y es necesario situarlos dentro del contexto de que la identificación del microorganismo causal se realiza sólo en casos en que se envía para cultivo la orina; es decir, de manera típica, cuando se sospecha UTI y pielonefritis complicada. Los datos publicados demuestran un incremento a escala mundial en la resistencia de *E. coli* a antibióticos que pueden utilizarse para combatir UTI. Las encuestas llevadas a cabo en Estados Unidos y en Europa de mujeres con cistitis aguda han corroborado límites de resistencia a trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) >20% y ciprofloxacina en algunas regiones. En infecciones extrahospitalarias, el incremento en la prevalencia de uropatógenos que desarrollan lactamasas beta de amplio espectro tiene pocas opciones terapéuticas orales. Las tasas de resistencia varían con cada región y localidad geográfica, con las características de cada enfermo y con el curso del tiempo, por lo que es importante utilizar datos actualizados y locales cuando se seleccione algún tratamiento terapéutico.

PATOGENIA

Se puede concebir a las vías urinarias como una unidad anatómica unida por una columna continua de orina que va desde la uretra hasta los riñones. En la mayor parte de las UTI, las bacterias confirman la infección al ascender de la uretra a la vejiga. Si el ascenso persiste de los uréteres a los riñones, se tiene la vía por la que se desarrollan muchas de las infecciones del parénquima renal. Sin embargo, la introducción de las bacterias en la vejiga ocasiona de modo inevitable infección sostenida y sintomática. De la interrelación de elementos, como el hospedador, el agente patógeno y los factores ambientales, depende de que se produzca la invasión hística y se presente la infección sintomática **(fig. 162-1)**. Por ejemplo, las bacterias suelen penetrar en la vejiga después del coito, pero los microorganismos se eliminan por la micción normal y los mecanismos de defensa innatos de la vejiga del hospedador. Cualquier cuerpo extraño en las vías urinarias, como una sonda vesical o un cálculo, aporta una superficie inerte para la colonización bacteriana. La micción anormal, cualquier volumen de orina residual importante o ambos factores inducen la infección verdadera. En palabras sencillas, todo elemento que incremente la posibilidad de que las bacterias penetren en la vejiga y la colonicen, incrementa el riesgo de UTI.

Las bacterias también pueden tener acceso a las vías urinarias, a través de la sangre. Sin embargo, la propagación hematógena origina <2% de las UTI corroboradas y esto suele ser consecuencia de la bacteriemia causada por microorganismos relativamente virulentos, como *Salmonella* y *S. aureus.* Por tal razón, aislar cualquiera de los microorganismos patógenos mencionados en una persona que no tiene colocada una sonda o que no se sometió a instrumentación, justifica la búsqueda de un agente patógeno que viajó por el torrente sanguíneo. Las infecciones hematógenas pueden ocasionar abscesos focales o áreas de pielonefritis dentro del riñón y hacen que los cultivos de orina se tornen positivos. La patogenia de la candiduria tiene como carac-

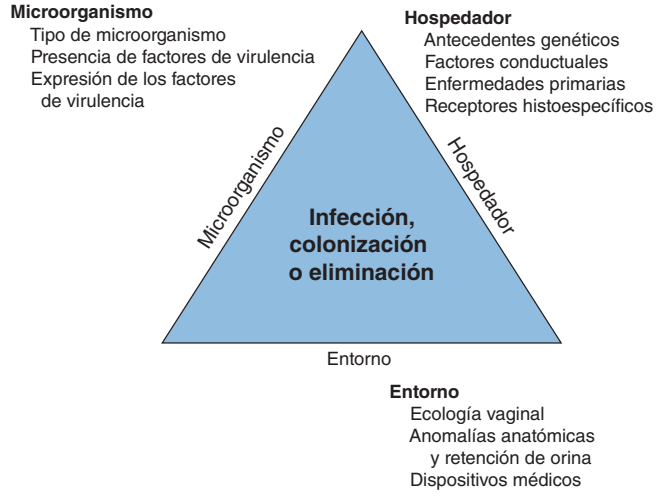


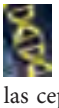
FIGURA 162-1. Patogenia de la infección de vías urinarias. La relación entre el hospedador específico, el microorganismo patógeno y los factores ambientales es la que rige los resultados clínicos.

terística propia que en ella es frecuente la propagación hematógena. La presencia de *Candida* en la orina de un sujeto con buena función inmunitaria al que no se le han practicado instrumentaciones en las vías urinarias denota contaminación de genitales o diseminación visceral muy extensa.

Factores ambientales • ***ECOLOGÍA VAGINAL*** En las mujeres, la ecología vaginal es un factor ambiental importante que modifica el riesgo de UTI. La colonización del orificio vaginal y la zona periuretral por microorganismos de la flora intestinal (casi siempre *E. coli*) es la fase inicial crítica en la patogenia de las UTI. El coito se acompaña de un mayor peligro de colonización de la vagina por *E. coli* y con ello se agrava el peligro de UTI. El nonoxinol-9 es un espermicida tóxico para la microflora vaginal normal y, por ello, su uso conlleva el riesgo mayor de colonización de la vagina y bacteriuria por *E. coli.* En posmenopáusicas, los lactobacilos vaginales que habían predominado se sustituyen por la colonización de bacterias gramnegativas sobre todo. No hay consenso en cuanto al uso de estrógenos tópicos para evitar UTI en posmenopáusicas. Ante los efectos secundarios de la sustitución hormonal sistémica, será mejor no utilizar estrógenos para evitar las UTI.

ANOMALÍAS ANATÓMICAS Y FUNCIONALES Toda situación o trastorno que permita la estasis o la obstrucción predispone a la persona a contraer UTI. Los cuerpos extraños, como los cálculos o las sondas vesicales, aportan una superficie inerte para la colonización bacteriana y la formación de una biocapa persistente. De este modo, factores como el reflujo vesicoureteral, la obstrucción ureteral que es consecuencia de hipertrofia prostática, la vejiga neurógena y la cirugía de desviación urinaria generan un entorno que es adecuado para que surja UTI. En individuos con tales factores, las cepas de *E. coli* sin factores de virulencia típicos urinarios, suelen ser la causa de la infección. La inhibición del peristaltismo ureteral y la hipotonía de uréteres que originan reflujo vesicoureteral son importantes en la patogenia de la pielonefritis en embarazadas. Se piensa que los factores anatómicos y en particular la distancia de la uretra al ano constituyen la razón primaria por la cual predominan las UTI en mujeres jóvenes más que en varones jóvenes.

Factores del hospedador Los antecedentes genéticos del hospedador influyen en la susceptibilidad de cada persona a mostrar UTI recurrentes, por lo menos en mujeres. Un hecho corroborado es la predisposición familiar a mostrar UTI y pielonefritis. Las mujeres con UTI recurrentes muestran mayor posibilidad de generar la primera UTI antes de los 15 años y tener el antecedente materno de dichas infecciones. Un componente de la patogenia subyacente de tal predisposición familiar a la recurrencia de UTI puede ser la colonización vaginal persistente con *E. coli,* incluso durante periodos asintomáticos. Las células de la mucosa vaginal y periuretral de mujeres con UTI recurrentes fijan bacterias uropatógenas con una frecuencia tres veces mayor que las células de la mucosa en las pacientes sin infección recurrente. Las células epiteliales de mujeres que no secretan antígenos de ciertos grupos sanguíneos pueden tener tipos específicos o un número mayor de receptores a los que se ligan *E. coli,* todo lo cual facilita la colonización en la invasión. Las mutaciones en los genes de respuesta del hospedador (p. ej., los que codifican los receptores tipo Toll y el receptor de interleucina 8), también han sido vinculadas con UTI y pielonefritis recurrente. Los polimorfismos en el gen *CXCR1* del receptor específico de interleucina 8, se relacionan con mayor susceptibilidad a la pielonefritis. La menor expresión de *CXCR1* en la superficie de los neutrófilos disminuye las defensas del hospedador que dependen de dichas células, contra la invasión bacteriana del parénquima renal.



Factores microbianos Las vías urinarias normales desde el punto de vista anatómico constituyen una barrera potente contra la infección en comparación con una situación de deterioro de las mismas. Así, las cepas de *E. coli* que ocasionan infecciones sintomáticas invasoras de tales vías en hospedadores por lo demás sanos, suelen tener y expresar factores de virulencia genéticos que incluyen adhesinas de superficie que median la unión con receptores específicos en la superficie de las células uroepiteliales. Las adhesinas mejor estudiadas son las fimbrias P, estructuras proteínicas capilariformes que interactúan con un receptor específico sobre las células epiteliales de riñones. (La letra P denota la capacidad de las fimbrias para unirse al antígeno P del grupo sanguíneo, que contiene un residuo D-galactosa-D-galactosa.) Las fimbrias P son importantes en la patogenia de la pielonefritis y la invasión ulterior de microorganismos por la sangre, que provienen de los riñones.

Otra adhesina es el pelo tipo 1 (fimbria), que poseen todas las cepas de *E. coli,* pero que no todas ellas lo expresan. Según expertos, los pelos tipo 1 intervienen de manera decisiva para iniciar la infección vesical por *E. coli;* median la unión a las uroplaquinas de la superficie luminar de las células uroepiteliales de la vejiga. La unión de las fimbrias tipo 1 de *E. coli* a los receptores en las células uroepiteliales desencadena una serie compleja de señales que culmina en la apoptosis y la exfoliación de las células mencionadas, que son arrastradas en la orina con *E. coli* unidas a tales células.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Síndromes clínicos

El aspecto más importante por dilucidar cuando se sospecha la presencia de una infección de vías urinarias es la definición del síndrome clínico en la forma de ASB, cistitis sin complicaciones, pielonefritis, prostatitis y UTI con complicaciones. La información obtenida será el elemento que defina la estrategia diagnóstica y terapéutica.

BACTERIURIA ASINTOMÁTICA

Cabe pensar en ASB como entidad patológica sólo si la persona no tiene manifestaciones locales o sistémicas atribuibles a las vías urinarias. El cuadro clínico inicial es el de un sujeto a quien se le practica un cultivo de orina como método de detección inicial por alguna causa no vinculada con el aparato genitourinario y accidentalmente se descubre bacteriuria. La presencia de signos y síntomas sistémicos, como fiebre, alteraciones del estado mental y leucocitosis dentro del concepto de la positividad de un cultivo de orina, no justifica el diagnóstico de UTI sintomática, salvo que también se consideren otras causas posibles.

CISTITIS

Las manifestaciones típicas de cistitis son disuria, polaquiuria y urgencia para la micción. También se observan a menudo nicturia, dificultad para la emisión del chorro, molestias suprapúbicas y hematuria macroscópica. En general, el dolor en el flanco o la dorsalgia unilateral suele constituir una indicación de que hay afectación de la zona superior de las vías urinarias. La fiebre también es un signo de infección invasora de los riñones por la próstata.

PIELONEFRITIS

El cuadro clínico inicial de la pielonefritis poco intensa incluye febrícula con lumbalgia o sin ella o dolor en el ángulo costovertebral, en tanto que el trastorno intenso se manifiesta por fiebre alta, escalofríos, náusea, vómito y dolor en el flanco, el dorso o en ambos sitios. Por lo general, el comienzo de los síntomas es agudo y quizá no se detecten manifestaciones de cistitis. La fiebre es el elemento principal que permite diferenciar entre la cistitis y la pielonefritis. La fiebre en esta última entidad patológica muestra de manera clásica unas características de "valla de picos", es decir, con picos altos que muestran curación en un lapso de 72 h de haber emprendido el tratamiento. En 20 a 30% de los casos de pielonefritis, aparece bacteriemia. Los diabéticos tal vez tengan un cuadro clínico inicial de uropatía obstructiva originada por necrosis papilar aguda, en la cual las papilas esfaceladas obstruyen el uréter. La necrosis papilar también se manifiesta en algunos casos de pielonefritis complicada por obstrucción, enfermedad drepanocítica, nefropatía por analgésicos o combinaciones de cualquiera de los padecimientos mencionados. En casos inusuales de necrosis papilar bilateral, el primer signo del trastorno puede ser un incremento rápido en la concentración de creatinina sérica. La pielonefritis *enfisematosa* es una modalidad particularmente intensa de la enfermedad que se acompaña de la producción de gases en tejidos renales y perirrenales y surge casi de manera exclusiva en diabéticos (fig. 162-2). La pielonefritis *xantogranulomatosa* se desarrolla cuando la obstrucción crónica de vías urinarias (a menudo por cálculos en asta de ciervo), junto con una infección crónica, culmina en la destrucción supurada de tejidos renales (fig. 162-3). En el estudio histopatológico, el tejido renal residual suele tener un color amarillento, con infiltración de macrófagos llenos de lípidos. La pielonefritis también se complica con la formación de abscesos dentro del parénquima; es importante sospechar tal trastorno si la persona muestra fiebre incesante, bacteriemia o ambos cuadros a pesar de recibir antibióticos.

PROSTATITIS

La prostatitis comprende las anomalías infecciosas y no infecciosas de la próstata. Las infecciones pueden ser agudas o crónicas, de naturaleza casi siempre bacteriana y son mucho menos comunes que la entidad no infecciosa en *síndromes de dolor pélvico crónico* (conocida en el pasado como prostatitis crónica). El cuadro inicial de la prostatitis bacteriana aguda comprende disuria, polaquiuria y dolor en la zona prostática, pélvica o perineal. Por lo regular se manifiestan fiebre y

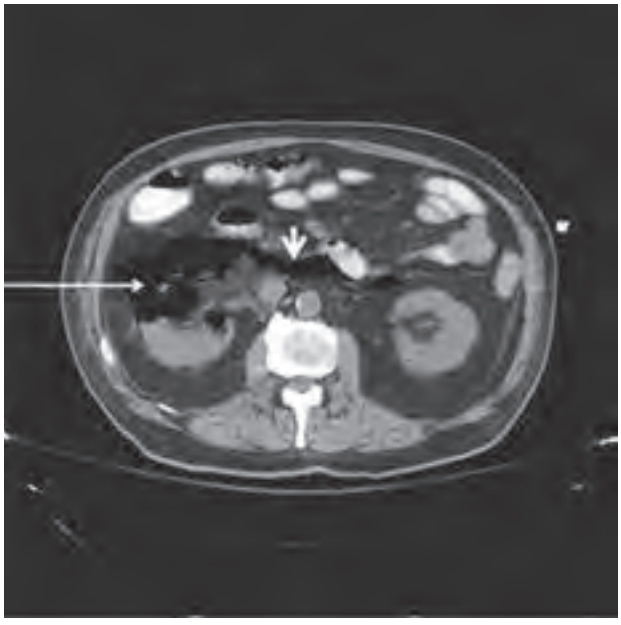


FIGURA 162-2. Pielonefritis enfisematosa. La infección del riñón derecho de un diabético por parte de *Escherichia coli*, un agente uropatógeno anaerobio facultativo y fermentador destruyó el parénquima renal (***flecha***) y el gas se propagó a través del espacio retroperitoneal (***punta de flecha***).

escalofríos y es frecuente que haya síntomas de obstrucción del cuello vesical. El cuadro clínico inicial de la prostatitis crónica bacteriana es más inconstante porque hay episodios recurrentes de cistitis que se acompaña en ocasiones de dolor pélvico y perineal. En el caso de un varón con un cuadro inicial de cistitis recurrente, habrá que buscar un foco prostático.

INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS CON COMPLICACIONES

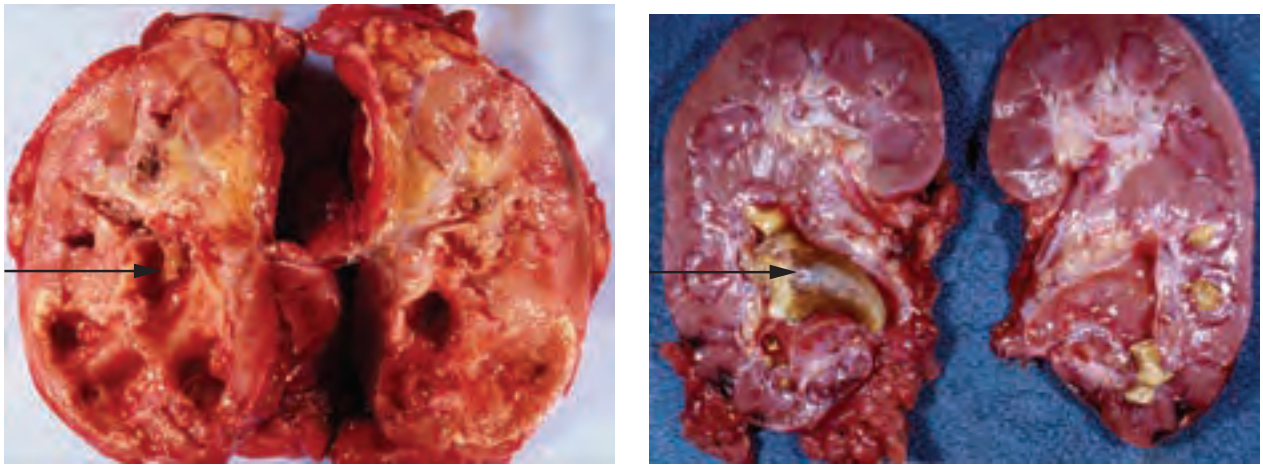
Este tipo de UTI asume la forma de un episodio sintomático de cistitis o pielonefritis en un varón o una mujer con predisposición anatómica a la infección, con un cuerpo extraño en las vías urinarias o con factores que predisponen a una respuesta tardía al tratamiento.

RECURSOS DIAGNÓSTICOS

Anamnesis El diagnóstico de cualquiera de los síndromes de UTI o ASB comienza con la anamnesis detallada (fig. 162-4). Los datos suministrados por el paciente a quien se interroga tienen gran valor predictivo en el caso de la cistitis sin complicaciones. Los resultados de un metaanálisis en que se valoró la probabilidad de UTI aguda con base en los datos de la anamnesis y la exploración física, permitieron concluir que en mujeres cuya manifestación inicial incluía como mínimo un síntoma de UTI (disuria, polaquiuria, hematuria o dorsalgia) y que no tenían factores de complicación, la probabilidad de que fuera cistitis o pielonefritis llegaba a 50%. Las tasas todavía mayores de exactitud en el autodiagnóstico en mujeres con UTI recurrente quizás expliquen los buenos resultados del tratamiento de la cistitis recurrente, iniciado por la propia paciente. Si no hay elementos, como secreción vaginal y factores de complicación y están presentes factores de riesgo de UTI, la posibilidad de que exista una infección de vías urinarias se acerca a 90% y no se necesitan pruebas de laboratorio. De forma similar, la combinación de disuria y polaquiuria sin secreción vaginal incrementa a 96% la probabilidad de UTI. No se necesitan más análisis de laboratorio con métodos de tira colorimétrica o cultivo de orina en tales pacientes, antes de emprender el tratamiento definitivo.

Cuando se inicia la anamnesis como instrumento diagnóstico, es importante no olvidar que los estudios incluidos en el metaanálisis mencionado no incluyeron niños, adolescentes, embarazadas, varones ni sujetos con UTI con complicaciones. Un aspecto de preocupación grave es que alguna enfermedad de transmisión sexual (p. ej., la causada por *Chlamydia trachomatis* en particular) haya sido tratada de modo inapropiado como UTI. Esta preocupación asume importancia especial en mujeres <25 años de edad. Las entidades patológicas por incluir en el diagnóstico diferencial cuando una paciente presenta como manifestación inicial disuria comprenden cervicitis (por *C. trachomatis, Neisseria gonorrhoeae*), vaginitis (*Candida albicans, Trichomonas vaginalis*), uretritis herpética, cistitis intersticial e irritación vaginal o vulvar no infecciosa. Las mujeres que tienen varios compañeros sexuales y no usan condones de manera sistemática están expuestas a gran riesgo de presentar UTI y enfermedades de transmisión sexual y por medio de los síntomas no siempre se puede diferenciar entre aquella y otros padecimientos.

Método de tira colorimétrica en orina, análisis y cultivo de orina Los instrumentos diagnósticos útiles comprenden la tira colorimétrica para orina y el análisis de dicho líquido y con ambos se puede obtener información directa; asimismo, el cultivo de orina puede confirmar de manera retrospectiva un diagnóstico previo. Es importante conocer los parámetros para revisar la prueba con tira colorimétrica, en la interpretación de sus resultados. Sólo los miembros de la familia de las enterobacterias convierten el nitrato en nitrito y es necesario que éste se acumule de manera suficiente en la orina para que se active el nivel de umbral de la infección. Si la mujer con cistitis aguda recibe líquidos de forma forzada y tiene micciones con frecuencia, habrá menor posibilidad de que las tiras colorimétricas para detectar nitritos generen resultados positivos incluso en caso de haber *E. coli*. El método de la esterasa leucocítica detecta dicha enzima en los leucocitos polimorfonucleares del hospedador en la orina, estén intactas las células mencionadas o con lisis. Muchas revisiones han intentado describir la precisión diagnóstica del método colorimétrico. El nivel inferior



A ***B***

FIGURA 162-3. Pielonefritis xantogranulomatosa. *A.* Fotografía en que se advierte la destrucción extensa del parénquima renal por inflamación supurada de vieja fecha. El factor desencadenante fue la obstrucción por parte de un cálculo en asta de ciervo que se extrajo y que dejó una depresión (***flecha***). El efecto de masa de la pielonefritis xantogranulomatosa puede remedar la imagen de un cáncer renal. ***B.*** Gran cálculo en asta de ciervo (***flecha***), que obstruye la pelvis renal y el sistema caliceal. El polo inferior del riñón tiene zonas de hemorragia y necrosis con colapso de áreas corticales. *(Con autorización de Dharam M. Ramnani, MD, Virginia Urology Pathology Laboratory, Richmond, VA.)*

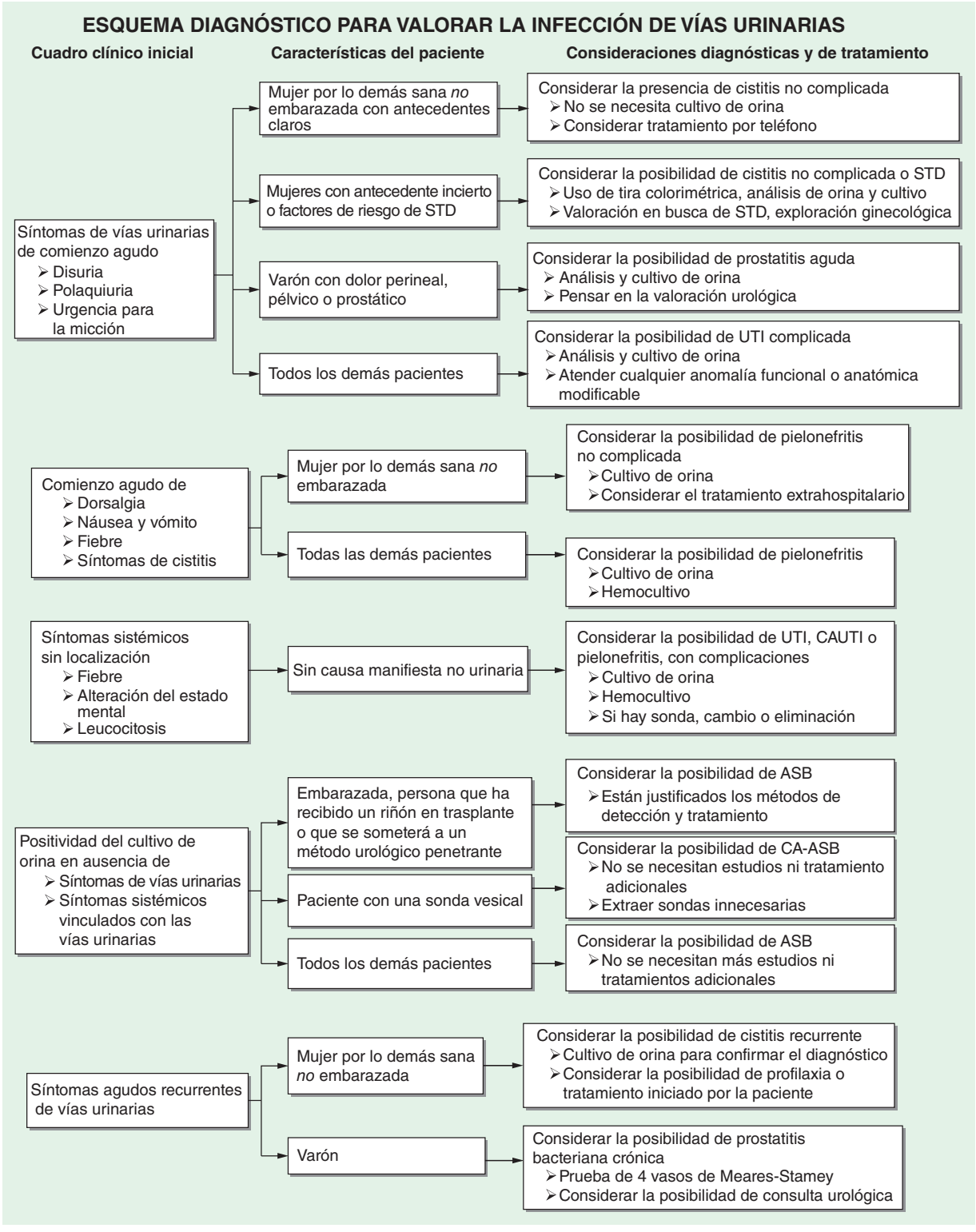


FIGURA 162-4. Estrategia diagnóstica de infecciones de vías urinarias (UTI). STD, enfermedad de transmisión sexual; CAUTI, infecciones de vías urinarias por presencia de una sonda; ASB, bacteriuria asintomática; CA-ASB, bacteriuria asintomática por presencia de sonda.

para el clínico es que por medio del método colorimétrico en orina se confirme el diagnóstico de cistitis sin complicaciones en un paciente que desde antes de la prueba tenía una probabilidad razonablemente alta de dicha enfermedad. La positividad respecto de los nitritos o la esterasa leucocítica se puede interpretar como un resultado positivo. La presencia de sangre en la orina también sugiere el diagnóstico de UTI. Si el método de tira colorimétrica muestra negatividad respecto del nitrito y la esterasa leucocítica, en caso del mismo tipo de paciente, el médico debe pensar en otras causas de los síntomas y reunir orina para cultivo. La negatividad de la tira colorimétrica no es lo suficientemente sensible para descartar bacteriuria en embarazadas en quienes es importante detectar todos los episodios de tal padecimiento. Las características de realización del método con tira colorimétrica difieren en varones (muy específica) y en personas que viven en asilos y que no han sido sondeadas (muy sensible).

Por medio del estudio microscópico de orina, se identifica piuria en casi todos los casos de cistitis y hematuria en cerca de 30% de los pacientes. En la práctica actual, casi todos los laboratorios de hospital utilizan un sistema automatizado y no el estudio manual microscópico de la orina. Un aparato aspira una fracción de la orina y clasifica las partículas de la misma con base en su tamaño, forma, contraste, dispersión luminosa, volumen y otras propiedades. Los sistemas automatizados en cuestión pueden ser abrumados por el número grande de eritrocitos dismórficos, leucocitos o cristales; en general, el recuento de bacterias es menos preciso que el número de eritrocitos y leucocitos. La recomendación clínica de los autores

es que los síntomas y el cuadro clínico inicial deben superar cualquier resultado incongruente que se obtenga del análisis automatizado de la orina.

La detección de bacterias en el cultivo de orina constituye la norma de referencia en el diagnóstico de UTI; por desgracia, no obstante, no se puede contar con los resultados del cultivo antes de 24 h de haber sido atendido el enfermo. La identificación del microorganismo específico (o de varios) obliga a que transcurran 24 h adicionales. Los estudios en mujeres con manifestaciones de cistitis han indicado que el nivel umbral en el número de colonias $>10^2$ bacterias/mL, es más sensible (95%) y específico (85%) que el nivel de umbral de 10^5/mL, para el diagnóstico de cistitis aguda en mujeres. En varones, el nivel mínimo que denota infección al parecer es de 10^3/mL. Las muestras de orina suelen estar contaminadas con la flora microbiana normal de la zona distal de la uretra, la vagina o la piel y tales microorganismos contaminantes proliferan en gran número si se permite que la orina reunida permanezca a temperatura ambiente. En muchas situaciones, el cultivo que incluye especies bacterianas combinadas, está contaminado, salvo en situaciones de sondeo a largo plazo, retención urinaria crónica o la presencia de una fístula entre las vías urinarias y el tubo digestivo o los genitales.

DIAGNÓSTICO

Las estrategias para el diagnóstico reciben la influencia de los síndromes clínicos de UTI sospechados (fig. 162-4).

Cistitis sin complicaciones en mujeres El tratamiento se basa sólo en la anamnesis. Sin embargo, si los síntomas son inespecíficos o es imposible obtener información fidedigna, habrá que realizar una prueba con tira colorimétrica de la orina. La positividad de nitritos o esterasas de leucocitos en una mujer con un síntoma de UTI incrementa la probabilidad de la infección mencionada, de 50% a cerca de 80% y cabrá pensar en la realización de un tratamiento empírico sin nuevos análisis. En tal contexto, la negatividad de la prueba con la tira mencionada no descarta UTI y se recomienda practicar los cultivos de orina, la vigilancia clínica muy minuciosa y posiblemente exploración pélvica. Las recomendaciones anteriores se hacen en el entendido de que no están presentes factores propios de UTI complicada, como el embarazo.

Cistitis en varones Los signos y los síntomas son similares a los observados en mujeres, pero la enfermedad difiere de varias formas importantes en la población masculina. Se recomienda de manera decidida reunir orina para cultivo si un varón tiene manifestaciones de UTI, porque corroborar la presencia de bacteriuria permite diferenciar los síndromes menos frecuentes de prostatitis bacteriana aguda y crónica, de la muy frecuente entidad del dolor pélvico crónico, que no se acompaña de bacteriuria y que, por consiguiente, no mejora con antibacterianos. Si hay duda en el diagnóstico, habrá que emprender cultivos de localización con la prueba de dos o cuatro vasos de Meares-Stamey (reunión de orina después de masaje de la próstata) para diferenciar entre síndromes prostáticos bacterianos y no bacterianos; será mejor referir al paciente a un urólogo. Los varones con UTI febril suelen mostrar mayor concentración sérica de antígeno prostático específico y también en la ecografía, agrandamiento de la próstata y de las vesículas seminales, signos que denotan afectación de la próstata. En 85 varones con UTI febril, manifestaciones como retención de orina, recurrencia precoz de UTI, hematuria en las visitas de vigilancia y problemas para la micción, permitieron anticipar la presencia de trastornos corregibles por cirugía. En las investigaciones urológicas, los varones con ninguno de los síntomas tuvieron normalidad de las zonas superior e inferior de las vías urinarias.

Bacteriuria asintomática El diagnóstico de ASB comprende criterios microbiológicos y clínicos. El primero de los criterios incluye casi siempre $\geq 10^5$ unidades formadoras de colonias por mililitro (CFU [*colony-forming units*]/mL) salvo en caso de un trastorno por la presencia de una sonda, situación en la cual el límite umbral es $\geq 10^2$ CFU/mL. El criterio clínico es que la persona no tenga signos ni síntomas atribuibles a UTI.

TRATAMIENTO INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS

El tratamiento con antibióticos está justificado contra cualquier UTI sintomática. La selección del fármaco, su dosis y duración de administración dependerá del sitio de la infección y de la presencia o ausencia de complicaciones. Cada categoría de UTI justifica una estrategia diferente con base en el síndrome clínico particular.

Entre los uropatógenos, la resistencia a los antibióticos varía de región a región e impacta en el tratamiento empírico de UTI. *E. coli* ST131 es la secuencia de multilocus de tipo predominante encontrado en todo el mundo como la causa de multirresistencia de UTI. Las recomendaciones para el tratamiento deben considerarse en el contexto de los patrones de resistencia locales y las diferencias nacionales respecto a la disponibilidad de algún fármaco. Por ejemplo, fosfomicina y pivmecilinam no están disponibles en todos los países, pero se consideran opciones de primera elección donde se encuentren disponibles, ya que conservan la actividad contra la mayoría de los uropatógenos que producen lactamasas beta de amplio espectro. Por tanto, las opciones terapéuticas dependen de la resistencia local, la disponibilidad de los fármacos y factores individuales del paciente, como viajes recientes y uso de antibióticos.

CISTITIS NO COMPLICADA EN MUJERES

Son totalmente previsibles los datos de la especie y la susceptibilidad a antibióticos, de las bacterias que causan cistitis aguda sin complicaciones, razón por la cual muchos episodios de este tipo de trastorno pueden tratarse incluso mediante consulta telefónica (fig. 162-4). Muchas pacientes con otros síndromes de UTI necesitan una valoración diagnóstica más detallada. Al parecer es poco el riesgo de que surjan complicaciones graves si la consulta y el tratamiento se hacen por teléfono, pero los estudios de algoritmos terapéuticos por vía telefónica casi siempre han incluido mujeres caucásicas por lo demás sanas, que muestran riesgo pequeño de presentar complicaciones de UTI.

En 1999, se recomendó el uso del trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) como fármaco de primera elección para tratar UTI sin complicaciones, en las guías publicadas de la *Infectious Diseases Society of America*. La resistencia a antibióticos entre los microorganismos uropatógenos que han causado la cistitis no complicada ha aumentado desde esa fecha, también es mayor la apreciación de la importancia del daño colateral (como se define más adelante) y se han estudiado fármacos nuevos. Por desgracia, no existe un solo fármaco con las mejores características que permita tratar la cistitis aguda sin complicaciones.

La expresión *daño colateral* denota los efectos ecológicos secundarios del tratamiento con antibióticos, que incluyen la eliminación de la flora normal y el desarrollo de microorganismos farmacorresistentes. Los brotes de infección por *Clostridium difficile* constituyen un ejemplo de daño colateral en el entorno nosocomial. La implicación del daño colateral en dicho contexto es que un fármaco que es muy eficaz para tratar UTI no necesariamente es el medicamento óptimo de primera elección, si sus efectos secundarios son muy intensos en la flora normal o es posible que cambien las características de resistencia. Entre los fármacos utilizados contra UTI que ejercen efecto mínimo en la flora fecal están pivmecilinam, fosfomicina y nitrofurantoína. A diferencia de ello, el TMP-SMX, las quinolonas y la ampicilina afectan en grado más significativo la flora intestinal; dichos fármacos son en particular aquellos en que se han corroborado niveles cada vez mayores de resistencia.

Se dispone de tratamientos terapéuticos eficaces en la cistitis aguda no complicada en mujeres **(cuadro 162-1)**. Entre los productos de primera elección mejor estudiados están TMP-SMX y nitrofurantoína. Fármacos de segunda elección comprenden las fluoroquinolonas y los compuestos lactámicos beta. Una sola dosis de fosfomicina contra la cistitis aguda se usa ampliamente en Europa, pero ha generado resultados desiguales en investigaciones con asignación al azar. Cada vez se adquiere más experiencia del uso de fosfomicina contra UTI (incluidas las infecciones complicadas) por *E. coli* resistente a múltiples fármacos. Hoy día, no se dispone de pivmecilinam en Estados Unidos ni en Canadá, pero es un producto con gran distribución en algunos países de Europa. En párrafos siguientes, se describen de forma somera las ventajas y las desventajas de otros tratamientos.

Por costumbre, se ha recomendado el uso de TMP-SMX como tratamiento de primera elección contra la cistitis aguda, pero sigue siendo adecuado analizar la administración de dicho fármaco en regiones en que las tasas de resistencia no rebasan 20%. La resistencia al TMP-SMX conlleva importancia clínica: en pacientes que lo reciben y que tienen microorganismos resistentes, el lapso que media hasta la desaparición de los síntomas es más largo y son mayores las tasas de ineficacia clínica y microbiológica. Los factores individuales del hospedador que son propios del mayor riesgo de UTI causado por una cepa de *E. coli* resistente a TMP-SMX incluyen el uso reciente de dicho fármaco u otro antibiótico y el viaje reciente a una zona en que las tasas de resistencia al TMP-SMX son grandes. El entorno óptimo para el uso de TMP-SMX con

CUADRO 162-1 Estrategias terapéuticas en la cistitis aguda no complicada

Fármaco y dosis	Eficacia clínica estimada (%)	Eficacia bacteriana estimada (%)[a]	Efectos secundarios frecuentes
Nitrofurantoína, 100 mg c/12 h × 5-7 día	84-95	86-92	Náusea y cefalea
TMP-SMX, un comprimido de doble potencia c/12 h × 3 días	90-100	91-100	Exantema, urticaria, náusea, vómito, anomalías hemáticas
Fosfomicina, saquito de 3 g de dosis única	70-91	78-83	Diarrea, náusea, cefalea
Pivmecilinam, 400 mg c/12 h × 3-7 día	55-82	74-84	Náusea, vómito, diarrea
Fluoroquinolonas, la dosis varía con cada fármaco; régimen de 3 días	85-95	81-98	Náusea, vómito, diarrea, cefalea, somnolencia, insomnio
Lactámicos beta, la dosis varía con cada fármaco; tratamiento de 5 a 7 días	79-98	74-98	Diarrea, náusea, vómito, exantema, urticaria

[a] Respuesta microbiana a las medidas de reducción del recuento bacteriano en orina.

Nota: Las tasas de eficacia son promedios o límites calculados a partir de datos y estudios incluidos en 2010 Infectious Diseases Society of America/European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Guideline for Treatment of Uncomplicated UTI. TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol; DS, doble potencia.

bases empíricas incluye UTI sin complicaciones en una mujer que tiene una relación establecida con el médico y que de este modo pueda solicitar una mayor atención en caso de que no mejoren a corto plazo los síntomas.

La resistencia a la nitrofurantoína sigue siendo pequeña a pesar de que se la ha usado por >60 años. El fármaco en cuestión modifica el metabolismo bacteriano por múltiples vías y por ello se necesitan varias fases mutacionales para que se desarrolle resistencia. La nitrofurantoína sigue siendo muy activa contra *E. coli* y otros muchos microorganismos que no pertenecen a ese grupo. Son intrínsecamente resistentes a ella bacterias, como *Proteus, Pseudomonas, Serratia, Enterobacter* y levaduras. Por costumbre, la nitrofurantoína se ha prescrito y administrado en un tratamiento de siete días, pero se han observado eficacias microbiológicas y clínicas similares en un ciclo de cinco días a base de nitrofurantoína u otro ciclo de tres días con TMP-SMX para tratar mujeres con cistitis aguda; contra tal padecimiento, no se recomiendan ciclos de tres días con nitrofurantoína. Este medicamento no alcanza concentraciones importantes en los tejidos y por ello no se puede usar en el tratamiento de la pielonefritis.

Muchas fluoroquinolonas son extraordinariamente eficaces en ciclos cortos contra la cistitis; la excepción es la moxifloxacina que no alcanza concentraciones adecuadas en la orina. Las fluoroquinolonas más usadas contra UTI incluyen ofloxacina, ciprofloxacina y levofloxacina. El aspecto de mayor preocupación que ha surgido con las fluoroquinolonas para el tratamiento de la cistitis aguda es la propagación de resistencia a todos estos fármacos dentro de tal categoría y no sólo entre uropatógenos, sino también entre otros microorganismos que causan infecciones más graves y difíciles de tratar, en otros sitios. El uso de fluoroquinolonas es un factor causal en el desarrollo de brotes por *C. difficile* en entornos nosocomiales. Muchos expertos recomiendan restringir el empleo de dichos fármacos y usarlos sólo en casos específicos de cistitis no complicada, en los que no son idóneos otros antibióticos. La administración de una quinolona en ciertos grupos poblacionales, incluidos pacientes >60 años, se ha vinculado con mayor peligro de rotura del tendón de Aquiles. Los productos lactámicos beta, salvo el pivmecilinam, casi nunca tienen las mismas ventajas y la utilidad que el TMP-SMX o las fluoroquinolonas contra la cistitis aguda. Las concentraciones de erradicación del agente patógeno son menores y, las de recurrencias, mayores con los lactámicos beta. La explicación más aceptada es que con ellos no se erradican los microorganismos uropatógenos del reservorio vaginal. Es desconcertante la posible participación de colonias en la biocapa intracelular. Muchas cepas de *E. coli* que son resistentes a TMP-SMX también lo son a amoxicilina y cefalexina; por esta razón, los fármacos mencionados se utilizan sólo en pacientes infectados por cepas susceptibles.

Los analgésicos urinarios son adecuados en algunas situaciones para acelerar la desaparición de la molestia vesical. La fenazopiridina, un analgésico de vías urinarias, se utiliza ampliamente pero a veces causa náusea muy intensa. Se cuenta también con combinaciones de analgésicos y antisépticos urinarios (metenamina, azul de metileno), un fármaco acidificante de la orina (fosfato de sodio) y un antiespasmódico (hiosciamina).

PIELONEFRITIS

Las personas con pielonefritis tienen una enfermedad con invasión hística, razón por la cual los regímenes terapéuticos elegidos deben conllevar una muy elevada posibilidad de erradicar el microorganismo causal y, a muy corto plazo, alcanzar concentraciones terapéuticas en la sangre. Las grandes cantidades de *E. coli* resistente a TMP-SMX en sujetos con pielonefritis han hecho que las fluoroquinolonas sean los fármacos de primera elección contra la pielonefritis aguda no complicada. El hecho de que se les administre por la boca o por vía parenteral depende de la tolerancia que muestre el sujeto a la administración de fármacos. En una investigación con asignación al azar, se demostró que un ciclo de siete días con ciprofloxacina oral (500 mg dos veces al día con una dosis inicial de 400 mg IV o sin ella) mostró gran eficacia como tratamiento inicial de la pielonefritis, en el entorno extrahospitalario. También es eficaz para tratar pielonefritis no complicada aguda la administración de un comprimido de TMP-SMX, de doble potencia, dos veces al día durante 14 días, si se sabe que el agente uropatógeno es susceptible. Cuando se desconoce la susceptibilidad del microorganismo y se utiliza TMP-SMX, se recomienda, como fármaco inicial, la administración IV de 1 g de ceftriaxona. Los lactámicos beta orales son menos eficaces que las fluoroquinolonas y deben utilizarse con cautela y vigilancia muy minuciosa. Entre las opciones para utilizar por vía parenteral en casos de pielonefritis no complicada están las fluoroquinolonas, una cefalosporina de amplio espectro con un aminoglucósido o sin él y un carbapenémico. En individuos con antecedentes más complejos, episodios previos de pielonefritis o manipulaciones recientes de vías urinarias, cabe utilizar combinaciones, como un lactámico beta y un inhibidor de la lactamasa beta (p. ej., ampicilina-sulbactam, ticarcilina-ácido clavulánico y piperacilina-tazobactam) o imipenem-cilastatina; en general, el tratamiento de los pacientes con tales características debe ser orientado por los resultados de los cultivos de orina. Una vez que el individuo ha reaccionado desde el punto de vista clínico y su estado ha mejorado, en vez del tratamiento parenteral se podrá cambiar a la presentación oral de los fármacos.

INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS EN EMBARAZADAS

Fármacos, como nitrofurantoína, ampicilina y cefalosporinas, se han considerado relativamente inocuos en el inicio del embarazo. No se han confirmado los datos de un estudio retrospectivo de casos y grupos testigo que sugerían un vínculo entre la nitrofurantoína y las malformaciones congénitas. De manera específica, será mejor no usar sulfonamidas en el primer trimestre (por los posibles efectos teratógenos) y cerca del término del embarazo (ante la posibilidad de que intervengan en la génesis del kernícterus [encefalopatía bilirrubínica]). También es mejor no utilizar fluoroquinolonas, ante sus posibles efectos en el desarrollo del cartílago fetal. La ampicilina y las cefalosporinas se han administrado de manera amplia en el embarazo y son los fármacos más indicados para tratar UTI asintomática o sintomática en ese grupo de pacientes. En el caso de embarazadas que tienen pielonefritis manifiesta, la norma asistencial es la administración de lactámicos beta parenterales, con aminoglucósidos o sin ellos.

INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS EN VARONES

La próstata está afectada en la mayor parte de los casos de UTI febriles en varones, razón por la cual el objetivo en dichos pacientes es erradicar la infección en dicha glándula y también en la de la vejiga urinaria. En varones que al parecer tienen UTI sin complicaciones, se recomienda un ciclo de siete a 14 días con una fluoroquinolona o TMP-SMX. Si se sospecha la presencia de prostatitis bacteriana aguda, habrá que emprender la administración de antibióticos después de obtener orina y sangre para cultivo. El tratamiento se adapta a los resultados del cultivo de orina y se continúa durante dos a cuatro semanas. En el caso de prostatitis crónica probada por bacterias, suele ser necesario un ciclo de cuatro a seis semanas a base de antibióticos. Las recurrencias, que son comunes en la prostatitis crónica, obligan a menudo a que el ciclo de tratamiento sea de 12 semanas.

INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS COMPLICADAS

Éstas (diferentes de las expuestas en párrafos anteriores) se observan en un grupo heterogéneo de personas con muy diversas anomalías estructurales y funcionales de vías urinarias y riñones. De manera similar, las

diferentes bacterias son heterogéneas, así como su susceptibilidad a los antibióticos. Como consecuencia, el tratamiento de esta categoría de UTI debe individualizarse y ser orientado por los resultados de los cultivos de orina. A menudo, el paciente con UTI complicada tendrá datos previos de cultivo de orina que se pueden utilizar para guiar las medidas empíricas, mientras se cuenta con los resultados del cultivo actual. La pielonefritis xantogranulomatosa se trata con nefrectomía. El drenaje percutáneo se utiliza como medida terapéutica inicial en la pielonefritis enfisematosa y después, según sea necesario, se puede llevar a cabo nefrectomía planeada. La necrosis papilar con obstrucción obliga a alguna intervención que corrija la obstrucción y conserve la función renal.

BACTERIURIA ASINTOMÁTICA

El tratamiento de ASB no disminuye la frecuencia de infecciones sintomáticas o complicaciones, excepto en embarazadas, en personas a quienes se practicará una cirugía urológica y tal vez en pacientes neutropénicos y en quienes reciben riñones en trasplante. El tratamiento de ASB en embarazadas y personas a quienes se practicarán métodos urológicos, debe ser orientado por los resultados de cultivos de orina. En las demás poblaciones es mejor no emprender técnicas de detección sistemática de ASB ni su tratamiento. La mayor parte de los casos de bacteriuria por presencia de una sonda es asintomática y no se justifica el uso de antibióticos.

INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS POR LA PRESENCIA DE UNA SONDA

Diversas instituciones han planteado guías para tratar CAUTI, que se define por bacteriuria y manifestaciones de vías urinarias en un sujeto con una sonda colocada. Los signos y los síntomas están localizados en las vías urinarias o incluyen manifestaciones de índole general por lo demás no explicadas, como fiebre. La cifra límite aceptada de la bacteriuria respecto a la definición de CAUTI es de $\geq 10^3$ CFU/mL, mientras que el límite para la bacteriuria para la ASB es $\geq 10^5$ CFU/mL.

La formación de una biocapa, es decir, una capa viva de microorganismos uropatógenos, en la sonda vesical es un elemento muy decisivo en la patogenia de las CAUTI y modifica las estrategias terapéuticas preventivas. Los microorganismos de la biocapa son relativamente resistentes a su destrucción por parte de antibióticos y es difícil erradicar la biocapa si no se extrae la propia sonda. Además, las sondas constituyen un conducto para que las bacterias entren en la vejiga, razón por la cual es inevitable la bacteriuria si se usan las sondas por tiempo prolongado.

Los signos y síntomas típicos de UTI, que incluyen dolor, urgencia para la micción, disuria, fiebre, leucocitosis periférica y piuria, tienen valor predictivo menor en el diagnóstico de la infección en sujetos con sondas colocadas. Además, la presencia de bacterias en la orina de una persona febril y con una sonda colocada, no anticipa obligadamente la presencia de CAUTI y habrá que pensar en otras explicaciones de la fiebre.

Las causas de CAUTI son diversas y los resultados de los cultivos de orina son esenciales para orientarse en cuanto a las medidas terapéuticas. Pruebas bastante satisfactorias refuerzan la noción de cambiar la sonda durante el tratamiento de CAUTI. Con ello se busca eliminar los microorganismos dentro de la biocapa que pudieran servir como nido para reinfección. Estudios histopatológicos indican que muchos sujetos que llevan colocadas sondas por tiempo prolongado tienen pielonefritis oculta. En una investigación con asignación al azar hecha en personas con lesión medular a quienes se practicaba sondeo intermitente, se observó que la recurrencia era más frecuente después de tres días de tratamiento que después de 14 días. En general, se recomienda un ciclo de siete a 14 días con antibióticos, pero se necesitan más estudios sobre la duración óptima de las medidas terapéuticas.

En el contexto del empleo de la sonda por tiempo prolongado, han sido ineficaces para evitar el comienzo de la bacteriuria y se han vinculado con el desarrollo de microorganismos resistentes factores como el uso de antibióticos sistémicos, sustancias acidificantes de la vejiga, soluciones de lavado vesical con antibióticos, desinfectantes tópicos y soluciones antibióticas para drenaje de la bolsa. La mejor estrategia para evitar CAUTI es no colocar sondas innecesarias y extraerlas de inmediato, cuando dejen de ser necesarias. No son suficientes los datos para recomendar las sondas por talla suprapúbica ni las sondas con forma de preservativo, como otras posibilidades en vez de las sondas vesicales permanentes como una forma de evitar CAUTI. Sin embargo, tal vez sea preferible el sondeo intermitente a la colocación permanente de una sonda en uretra, en algunas poblaciones (como la de personas con lesiones medulares), para evitar complicaciones infecciosas y anatómicas. Las sondas impregnadas de sales de plata o nitrofurazona no han generado beneficio clínico notable en cuanto a disminuir las tasas de UTI sintomática.

CANDIDURIA

El desarrollo de *Candida* en la orina es una complicación cada vez más habitual del sondeo a largo plazo, sobre todo en sujetos atendidos en la unidad de cuidados intensivos, en quienes reciben antibióticos de amplio espectro y en aquellos con diabetes mellitus como enfermedad subyacente.

En muchos estudios, se ha encontrado que >50% de las cepas urinarias de *Candida* son especies no *albicans*. El trastorno inicial varía de un dato de laboratorio, sin síntomas del enfermo, hasta pielonefritis e incluso septicemia. En personas asintomáticas, la candiduria desaparece en más de 66% de los casos cuando se retira la sonda vesical. El tratamiento de pacientes asintomáticos no parece disminuir la frecuencia de recurrencia de candiduria. Se recomienda el tratamiento para pacientes sintomáticos que tienen cistitis o pielonefritis y para aquellos que se encuentran en alto riesgo de enfermedad diseminada. Los enfermos de alto riesgo incluyen los que tienen neutropenia, aquellos en quienes se practicará manipulación de vías urinarias, quienes son clínicamente inestables y lactantes de bajo peso al nacer. Con 200 a 400 mg de fluconazol cada 24 h por 14 días, se alcanzan concentraciones altas en orina y constituye el tratamiento de primera elección contra infecciones de vías urinarias por *Candida*. Los nuevos fármacos azólicos y las equinocandinas se caracterizan por su escasa eliminación por orina, por lo cual no se recomienda su uso. Si hay alguna cepa de *Candida*, con altos niveles de resistencia al fluconazol, otras opciones serían flucitosina oral, anfotericina B parenteral o ambas. El lavado de la vejiga con anfotericina B casi nunca se recomienda.

PROFILAXIA DE LAS INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS RECURRENTES EN MUJERES

En mujeres en edad reproductiva, es frecuente la recurrencia de cistitis no complicada y convienen medidas preventivas si la situación de repetición de las UTI interfiere en el modo de vida de la persona. No es absoluta la cifra límite de dos o más episodios sintomáticos al año; las decisiones respecto de intervenciones deben tomar en consideración las preferencias de las pacientes.

Se dispone de tres estrategias profilácticas: tratamiento continuo, después del coito o iniciado por la paciente. La profilaxia continua y la que se lleva a cabo luego del coito suelen realizarse con dosis pequeñas de TMP-SMX, una fluoroquinolona o nitrofurantoína. Los tratamientos son muy ineficaces en el periodo de ingestión activa del antibiótico. De manera típica, se administra el tratamiento profiláctico durante seis meses y se interrumpe y, en este punto, la tasa de UTI recurrente suele volver a su nivel inicial. Si reaparecen las infecciones molestas, habrá que reemprender por un periodo más largo el programa profiláctico. La selección de cepas resistentes en la flora fecal se ha documentado en estudios de mujeres que toman antibióticos profilácticos durante 12 meses.

El tratamiento iniciado por la paciente incluye dotarla de materiales para el cultivo de orina y automedicación con un ciclo de antibióticos para usar ante los primeros síntomas de infección. El cultivo de orina se refrigera y se lleva al consultorio del médico para confirmación del diagnóstico. Cuando hay una relación establecida y fiable de la paciente y su médico, el cultivo de orina se puede omitir en la medida en que los episodios sintomáticos reaccionen totalmente a ciclos cortos de fármacos y no sean seguidos de recurrencia.

PRONÓSTICO

La cistitis es un factor de riesgo para que no surja de nuevo esta enfermedad y también la pielonefritis. La ASB es frecuente en ancianos y sujetos con una sonda colocada, pero por sí misma no agrava el riesgo de muerte. Se han estudiado ampliamente las relaciones entre UTI recurrentes, pielonefritis crónica e insuficiencia renal. En caso de no haber anomalías anatómicas, las infecciones recurrentes en niños y adultos no tienen por qué ocasionar pielonefritis crónica, ni insuficiencia renal. Aún más, la infección no interfiere de forma primaria en la génesis de la nefritis intersticial crónica; los factores causales primarios en tal situación son abuso de analgésicos, presencia de obstrucción y reflujo y exposición a toxinas. En presencia de anomalías renales primarias (en particular cálculos obstructivos), la infección como factor secundario puede acelerar el daño del parénquima renal. En sujetos con lesión medular (raquídea), el empleo de una sonda vesical permanente por tiempo prolongado constituye un factor frecuentemente probado de riesgo de cáncer de vejiga. La bacteriuria crónica que ocasiona inflamación persistente constituye una explicación posible de dicha observación.

163 Infecciones de transmisión sexual: resumen y estudio clínico

Jeanne M. Marrazzo, King K. Holmes

CLASIFICACIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de los adultos del mundo adquiere al menos una infección de transmisión sexual (STI, *sexually transmitted infection*) y en muchos persiste el riesgo de padecer complicaciones. Por ejemplo, se calcula que cada año 14 millones de personas en Estados Unidos adquieren una nueva infección genital por el virus del papiloma humano (HPV, *human papillomavirus*) y muchas de ellas tienen riesgo de padecer neoplasias genitales. Ciertas STI, como sífilis, gonorrea, infección por VIH, hepatitis B y chancroide, están muy concentradas en determinados grupos de personas que a menudo cambian de pareja, tienen varias parejas sexuales al mismo tiempo o forman parte de una red sexual "densa" y unida; por ejemplo, prostitutas y sus clientes, algunos varones que tienen relaciones sexuales con varones (MSM, *men who have sex with men*) y drogadictos que utilizan determinadas drogas ilícitas como cocaína (*crack*) y metanfetaminas. Otras infecciones de transmisión sexual tienen una distribución más uniforme en la sociedad. Por ejemplo, las infecciones por clamidia, las infecciones genitales por el virus de papiloma humano y el herpes genital se diseminan con facilidad en las poblaciones con un riesgo relativamente bajo.

En general, la tasa inicial de diseminación de cualquier infección de transmisión sexual dentro de una población es producto de tres factores: la tasa de contacto sexual de personas predispuestas con personas que la pueden infectar, la eficacia de la transmisión por exposición y la duración del periodo infeccioso en las personas infectadas. En consecuencia, los esfuerzos para prevenir y controlar las STI se deben encaminar a reducir la tasa de contacto sexual entre los individuos predispuestos y las personas infectadas (p. ej., mediante asesoramiento individual y esfuerzos por cambiar las normas de conducta sexual, así como por varias medidas de control de STI que ayudan a reducir la proporción de la población infectada) con el fin de disminuir la duración del periodo contagioso (mediante el diagnóstico oportuno y los tratamientos curativos o supresores) y reducir la eficacia de la transmisión (p. ej. con la promoción del uso del condón y de prácticas sexuales más seguras, el uso de vacunas efectivas y, en fecha más reciente, la circuncisión en el varón).

En todas las sociedades, las STI son una de las enfermedades infecciosas más comunes. En la actualidad, las infecciones que se consideran de transmisión predominantemente sexual o transmitidas con frecuencia por esta vía son >30 **(cuadro 163-1)**. En los países en vías de desarrollo, donde habita tres cuartas partes de la población mundial y ocurre 90% de las STI, ciertos factores como el crecimiento de la población (sobre todo adolescentes y adultos jóvenes), las migraciones de las zonas rurales a las urbanas, las guerras y la pobreza, aumentan sobremanera la predisposición a padecer las enfermedades resultantes de prácticas sexuales sin protección. En la década de 1990 en China, Rusia, los estados de la antigua Unión Soviética y Sudáfrica, las estructuras sociales internas experimentaron un cambio muy rápido cuando sus fronteras se abrieron al mundo occidental, lo que desató enormes epidemias nuevas de infección por el VIH y otras STI. A pesar de los adelantos en el suministro de tratamiento antirretroviral de alta eficacia en todo el mundo, el VIH es hoy la primera causa de muerte en algunos países pobres y el HPV y el virus de la hepatitis B (HBV, *hepatitis B virus*) siguen siendo causas importantes de cáncer cervicouterino y hepatocelular, respectivamente, dos de las neoplasias malignas más frecuentes de los países en desarrollo. Las infecciones por el virus del herpes simple (HSV, *herpes simplex virus*) transmitido por vía sexual son, en la actualidad, la causa de la mayor parte de las úlceras genitales en todo el mundo, así como de una proporción creciente de casos de herpes genital en los países en desarrollo con epidemia de VIH, en los que la retroalimentación positiva entre los contagios del HSV y el VIH constituye un problema creciente y complicado. A pesar de este vínculo congruente, hay varios estudios clínicos con asignación al azar en los que se analizó la eficacia del tratamiento para eliminar HSV tanto en pacientes infectados con VIH, como en los no infectados, que no han demostrado un efecto protector contra la adquisición o transmisión de VIH. La Organización Mundial de la Salud calcula que en 2005 hubo 448 millones de casos nuevos de cuatro infecciones de transmisión sexual curables: gonorrea, infección por clamidia, sífilis y tricomoniasis. En los países en desarrollo, hasta 50% de las mujeres en edad de procreación padece vaginosis bacteriana (de discutible transmisión sexual). Estas seis infecciones curables aumentan el riesgo de transmitir o adquirir el VIH.

CUADRO 163-1 Microorganismos transmisibles y transmitidos sexualmente

Bacterias	Virus	Otros[a]
Transmitidos entre adultos, principalmente a través del coito		
Neisseria gonorrhoeae	VIH (tipos 1 y 2)	*Trichomonas vaginalis*
Chlamydia trachomatis	Virus linfotrópico de linfocitos T humanos de tipo 1	*Pthirus pubis*
Treponema pallidum	Virus del herpes simple de tipo 2	
Haemophilus ducreyi	Virus del papiloma humano (genotipos múltiples)	
Klebsiella (Calymmatobacterium) granulomatis	Virus de la hepatitis B[b]	
Ureaplasma urealyticum	Virus del molusco contagioso	
Mycoplasma genitalium		
Transmisión sexual descrita en forma repetida pero no bien definida o que no es el modo predominante de transmisión		
Mycoplasma hominis	Citomegalovirus	Virus de Epstein-Barr (?)
Gardnerella vaginalis y otras bacterias vaginales	Virus linfotrópico de linfocitos T humanos de tipo 2	Virus del herpes humano tipo 8
Streptococcus del grupo B	Virus C de la hepatitis	*Candida albicans*
Especies de *Mobiluncus*	Virus D de la hepatitis (?)	*Sarcoptes scabiei*
Helicobacter cinaedi	Virus del herpes simple de tipo 1	
Helicobacter fennelliae		
Transmisión por contacto sexual oral-fecal; de importancia decreciente entre varones que tienen relaciones sexuales con varones		
Especies de *Shigella*	Virus de la hepatitis A	*Giardia lamblia*
Especies de *Campylobacter*		*Entamoeba histolytica*

[a] Incluidos protozoarios, ectoparásitos y hongos. [b] Entre pacientes estadounidenses con un factor de riesgo probado, gran parte de las hepatitis por el virus B se transmiten por vía sexual.

En Estados Unidos, la prevalencia de anticuerpos contra HSV-2 comenzó a disminuir en 1990, en especial entre adolescentes y adultos jóvenes; al parecer esta reducción se explica por un retraso en el inicio de la actividad sexual, el incremento en el uso del condón y la tasa más baja de parejas sexuales múltiples (cuatro o más), como lo confirma el *Youth Risk Behavior Surveillance System* (YRBSS) de Estados Unidos. Desde mediados de la década de 1980, la incidencia anual calculada de infección por el HBV también ha disminuido en forma drástica; es posible que esta reducción se deba a la adopción de prácticas sexuales más seguras y al uso cada vez menor de agujas compartidas entre los drogadictos, más que al empleo de la vacuna contra la hepatitis B, para la cual la cobertura entre adultos jóvenes (incluidos los que tenían un riesgo alto de padecer esta infección) al principio era muy limitada. El HPV genital sigue siendo el microorganismo patógeno de transmisión sexual más común en Estados Unidos e infectó a 60% de las mujeres universitarias del estado de Washington que mostraron un resultado negativo inicial para HPV, con vida sexual activa y que se sometieron a seguimiento durante cinco años en el periodo comprendido entre 1990 y el año 2000. La ampliación de la prevención con la vacuna contra HPV entre mujeres jóvenes promete reducir la frecuencia de la infección por las variedades del HPV incluidas en las vacunas y las condiciones vinculadas con estos virus.

En los países industrializados, el temor a la infección por el VIH desde mediados de la década de 1980, combinado con las amplias intervenciones sobre los comportamientos y la mejor organización de los sistemas asistenciales para las STI curables, ayudaron a detener la transmisión de estas enfermedades. Sin embargo, todavía persisten focos de transmisión hiperendémica en el sureste de Estados Unidos y la mayor parte de las ciudades importantes de tal país. Los índices de gonorrea y sífilis siguen siendo más altos en Estados Unidos que en cualquier otro país industrializado occidental.

En Estados Unidos, los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) recopilaron los informes de STI desde 1941. La frecuencia máxima notificada de gonorrea alcanzó 468 casos por 100 000 habitantes a mediados de la década de 1970 y disminuyó hasta 98 casos por 100 000 habitantes en 2012. Gracias a la realización de más pruebas y a que hay pruebas más sensibles, la incidencia de infección notificada por *Chlamydia trachomatis* ha ascendido de manera uniforme desde que se comenzó su notificación en 1984 y alcanzó un máximo de 457.6 casos/100 000 en el año 2011. La frecuencia máxima de sífilis primaria y secundaria por 100 000 habitantes fue de 71 casos en

1946, disminuyó con rapidez a 3.9 casos en 1956 y varió de ~10 a 15 casos a lo largo de 1987 (con un incremento notable de las tasas en MSM y estadounidenses de raza negra) y luego disminuyó hasta alcanzar un mínimo en 2.1 casos en los años 2000 a 2001 (con reducción más rápida en heterosexuales estadounidenses de raza negra), y posteriormente descendió hasta un nadir de 2.1 casos en los años 2000 a 2001. Por desgracia, desde 1996, con la introducción de los antirretrovirales altamente activos, el aumento de la "seroselección" (es decir, los varones homosexuales evitan el contacto sexual sin protección con otros que poseen discordancia serológica para VIH, pero no con individuos con la misma categoría de seroconversión, estrategia que protege sólo contra la infección por VIH, pero no contra otras STI), y el uso continuo e indiscriminado de metanfetaminas, la gonorrea, sífilis e infección por clamidia resurgieron en MSM en Estados Unidos y Europa, y se produjo un brote epidémico de infección por clamidia de un tipo poco común (linfogranuloma venéreo [LGV, *lymphogranuloma venereum*]), que prácticamente había desaparecido durante la era del sida. En el año 2012, ~75% de los casos de sífilis primaria y secundaria notificados a los CDC fueron en varones que tienen relaciones sexuales con varones (MSM). Estos incrementos han tenido como resultado un alto grado de coinfección por VIH y otros microorganismos patógenos de transmisión sexual (principalmente sífilis y LGV), sobre todo entre los MSM.

TRATAMIENTO DE LOS SÍNDROMES COMUNES DE LAS ENFERMEDADES DE TRANSMISIÓN SEXUAL (STD)

En otros capítulos se revisa el tratamiento de cada STI y se detallan las medidas que deben seguirse ante el diagnóstico de cada infección, pero la mayoría de los pacientes en realidad recibe tratamiento (cuando menos al principio) con base en los signos y síntomas y en los factores de riesgo asociados, incluso en los países industrializados. En el **cuadro 163-2** se enumeran algunos de los síndromes clínicos que más acompañan a las STD y su causa microbiana. En los párrafos siguientes se explican las estrategias terapéuticas. **En los capítulos 225e y 226 se describe el tratamiento de las infecciones por retrovirus humanos.**

El primer paso en la conducta diagnóstica y terapéutica de las STD consiste en evaluar el riesgo y luego hacer una valoración clínica, realizar estudios de diagnóstico o detección, administrar el tratamiento y prevenir. En la práctica, la atención habitual de cualquier paciente comienza con la evaluación del riesgo (p. ej., la posibilidad de que padezca una cardiopatía, cáncer). Es importante valorar el riesgo de STD/VIH en la atención primaria, la atención de urgencias leves y los entornos de atención de urgencias, así como en las clínicas de especialidades que atienden a adolescentes y ofrecen cuidados prenatales y planificación familiar. La evaluación global del riesgo de STD/VIH orienta la detección e interpretación de los síntomas que sugieran STD, las decisiones sobre estudios de detección selectiva o de tratamientos profilácticos/preventivos, el asesoramiento y las intervenciones destinadas a reducir el riesgo (p. ej., vacunación contra la hepatitis B) y notificación a las parejas de los pacientes con infecciones conocidas. Un primer paso sencillo en la valoración del riesgo de STD/VIH es tener en cuenta los datos demográficos básicos (es decir, género sexual, edad, estado civil, lugar de residencia). Por ejemplo, las normas nacionales de Estados Unidos recomiendan buscar de manera sistemática infecciones por *C. trachomatis* en todas las mujeres ≤25 años con vida sexual activa. El **cuadro 163-3** muestra 11 preguntas relacionadas con la valoración del riesgo de STD/VIH que los médicos pueden plantear verbalmente o los sistemas de salud pueden adaptar (con respuestas sí/no) a un cuestionario que el propio paciente llena en la consulta. La declaración inicial de intenciones autoriza a abordar temas que tanto médico como paciente pueden percibir como sensibles o socialmente inaceptables.

Después de evaluar el riesgo, se lleva a cabo una valoración clínica (obtención de información sobre los signos y síntomas específicos de STD). Los estudios complementarios para la confirmación (en personas con signos y síntomas) o las pruebas de detección sistemática (para personas sin signos ni síntomas) constan de un estudio microscópico, cultivo, detección de antígenos, sondas genéticas, pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAAT, *nucleic acid amplification tests*) o serología. El tratamiento inicial del síndrome debe abarcar las causas más probables. En determinados casos, los resultados de las pruebas rápidas reducen el espectro de este tratamiento inicial (p. ej., un frotis fresco del exudado vaginal de mujeres con secreción, una tinción de Gram del exudado uretral en varones con secreción, un análisis rápido de reagina plasmática en pacientes con úlceras genitales). Una vez iniciado, el tratamiento de las STD prosigue con las "4 C" de la prevención y el control: rastreo de los *contactos* (véase "Prevención y control de las STI", más adelante en este capítulo), garantía de *cumplimiento* terapéutico y *asesoría* para reducir los riesgos, como promoción y abastecimiento de *condones*.

CUADRO 163-2 Principales síndromes de las enfermedades de transmisión sexual y causas microbianas de transmisión sexual

Síndrome	Causas microbianas de transmisión sexual
Sida	VIH tipos 1 y 2
Uretritis: varones	*Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum* (subespecie *urealyticum*), *Trichomonas vaginalis*, HSV
Epididimitis	*C. trachomatis, N. gonorrhoeae*
Infecciones del aparato genital inferior: mujeres	
Cistitis/uretritis	*C. trachomatis, N. gonorrhoeae,* HSV
Cervicitis mucopurulenta	*C. trachomatis, N. gonorrhoeae, M. genitalium*
Vulvitis	*Candida albicans,* HSV
Vulvovaginitis	*C. albicans, T. vaginalis*
BV	Bacterias que causan BV (véase el texto)
Enfermedad inflamatoria pélvica aguda	*N. gonorrhoeae, C. trachomatis,* bacterias vinculadas a la BV, *M. genitalium,* estreptococos del grupo B
Infecundidad	*N. gonorrhoeae, C. trachomatis,* bacterias vinculadas a la BV
Lesiones ulcerosas de los genitales	HSV-1, HSV-2, *Treponema pallidum, Haemophilus ducreyi, C. trachomatis* (cepas del LGV), *Klebsiella* (*Calymmatobacterium*) *granulomatis*
Complicaciones del embarazo y puerperio	Varios microorganismos implicados
Infecciones intestinales	
Proctitis	*C. trachomatis, N. gonorrhoeae*, HSV, *T. pallidum*
Proctocolitis o enterocolitis	Especies de *Campylobacter,* especies de *Shigella, Entamoeba histolytica,* otros microorganismos patógenos intestinales
Enteritis	*Giardia lamblia*
Artritis aguda con infección urogenital o viremia	*N. gonorrhoeae* (p. ej., DGI), *C. trachomatis* (p. ej., síndrome de Reiter), HBV
Verrugas anales y genitales	HPV (30 tipos genitales)
Síndromes de mononucleosis	CMV, VIH, EBV
Hepatitis	Virus de la hepatitis, *T. pallidum,* CMV, EBV
Neoplasias	
Displasias del epitelio escamoso y neoplasias de cuello uterino, ano, vulva, vagina o pene	HPV (ante todo los tipos 16, 18, 31, 45)
Sarcoma de Kaposi, linfomas de cavidades orgánicas	HHV-8
Leucemia de linfocitos T	HTLV-1
Carcinoma hepatocelular	HBV
Paraparesia espástica tropical	HTLV-1
Sarna	*Sarcoptes scabiei*
Piojo púbico	*Pthirus pubis*

Abreviaturas: BV, vaginitis bacteriana; CMV, citomegalovirus; DGI, infección gonocócica diseminada (*disseminated gonococcal infection*); EBV, virus de Epstein-Barr (*Epstein-Barr virus*); HBV, virus de la hepatitis B; HHV-8, virus del herpes humano de tipo 8 (*human herpesvirus type 8*); HPV, virus del papiloma humano; HSV, virus de herpes simple; HTLV, virus linfotrópico de linfocitos T humanos (*human T-cell lymphotropic virus*); LGV, linfogranuloma venéreo.

De conformidad con las normas actuales, es necesario realizar la detección de infección por VIH-1 en todo adulto cuando menos en una ocasión y con mayor frecuencia cuando tienen riesgo de adquirir la infección.

URETRITIS EN EL VARÓN

La uretritis en el varón genera secreción uretral o disuria, por lo general sin polaquiuria. Algunas de las causas son *Neisseria gonorrhoeae, C. trachomatis, Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum, Trichomonas vaginalis*, HSV y adenovirus.

Hasta hace poco, *C. trachomatis* causaba entre 30 y 40% de los casos de uretritis no gonocócica (NGU, *nongonococcal urethritis*); sin embargo, la proporción de casos por este microorganismo se ha reducido en algunas poblaciones gracias a la eficacia de los programas de lucha contra la infec-

CUADRO 163-3 Valoración del riesgo de contraer STD y VIH con 11 preguntas

Declaración de intenciones:
Con el fin de proporcionarle la mejor atención actual y conocer su riesgo de contraer determinadas infecciones, es indispensable hablar sobre su comportamiento sexual
Preguntas iniciales:
1) ¿Tiene usted alguna razón para creer que padece una STI? Si es así, ¿qué razón?
2) Para todos los adolescentes <18 años: ¿Ha comenzado a tener ya algún tipo de relación sexual?
Antecedente de STD:
3) ¿Ha tenido usted alguna vez infecciones de transmisión sexual o infecciones genitales de algún tipo? Si es así, ¿cuáles?
Preferencias sexuales:
4) ¿Ha tenido relaciones sexuales con varones, mujeres o ambos?
Uso de drogas inyectadas:
5) ¿Se ha inyectado ("chutado") alguna vez drogas? (Si es así, ¿ha compartido alguna vez las agujas o el equipo de inyección?)
6) ¿Ha tenido relaciones sexuales con un varón homosexual o bisexual o con alguien que se haya inyectado drogas?
Características de la(s) pareja(s):
7) ¿Ha tenido su pareja sexual infecciones de transmisión sexual? Si es así, ¿cuáles?
8) ¿Su pareja sexual ha tenido otras parejas sexuales durante su relación?
Lista de síntomas de STD:
9) ¿Ha tenido en fecha reciente alguno de estos síntomas?
Varones / **Mujeres**
a) Secreción de pus (goteo) por el pene / a) Secreción vaginal anormal (aumento de la cantidad, olor anormal, color amarillo anormal)
b) Úlceras o erupciones genitales / b) Úlceras, erupciones o prurito genital
Actividad sexual en los dos meses anteriores (para pacientes que respondieron "sí" a cualquiera de las preguntas anteriores y con el fin de guiar la exploración y los estudios complementarios):
10) Ahora me gustaría saber qué parte de su cuerpo ha estado expuesta a una STD (p. ej., pene, boca, vagina, ano)
Pregunta sobre el interés en las pruebas de detección sistemática de las STD (para pacientes que respondieron "no" a todas las preguntas anteriores):
11) ¿Quiere usted someterse a pruebas para detectar VIH o cualquier otra STD el día de hoy? (si la respuesta es sí, el médico puede indagar qué tipo de STD y el porqué)

Fuente: Adaptado de JR Curtis, KK Holmes, en KK Holmes *et al.*: *Sexually Transmitted Diseases*, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2008.

ción por clamidia, además de que los ancianos con uretritis no suelen tener infección por clamidia. El HSV y *T. vaginalis* causan unos cuantos casos de NGU en Estados Unidos. En fecha reciente, varios estudios observaron que *M. genitalium* era una causa probable de numerosos casos con resultados negativos para *Chlamydia*. Menos estudios que en el pasado han atribuido esta enfermedad a *Ureaplasma*; estas bacterias se dividen en *U. urealyticum* y *U. parvum*, y unos cuantos estudios sugieren que la primera (pero no la segunda) provoca NGU. Las bacterias coliformes pueden causar uretritis en varones que practican el coito anal. Hoy en día hay pruebas específicas sólo para *Neisseria gonorrhoeae* y *C. trachomatis* en el diagnóstico inicial de uretritis en el varón; todavía no se incluyen pruebas para especies de micoplasma o especies de *Ureaplasma*. A continuación se resumen los pasos que deben seguirse ante el paciente con sospecha de uretritis:

1. *Establecer la presencia de uretritis.* En caso de que al exprimir la uretra de atrás hacia adelante no se obtenga una secreción purulenta o mucopurulenta, incluso cuando el paciente no ha orinado durante varias horas o, de preferencia, durante toda la noche, se toma una muestra del tercio anterior de la uretra o de la secreción introduciendo un hisopo pequeño unos 2 o 3 cm en la uretra, para frotis que se somete a tinción de Gram, que generalmente revela ≥5 neutrófilos/1 000 × campo en las zonas que contienen células; en caso de infección gonocócica, el frotis exhibe también diplococos intracelulares gramnegativos. Otro método es examinar el sedimento centrifugado de los primeros 20 o 30 mL de orina en busca de células inflamatorias ya sea con un microscopio, que revela ≥10 leucocitos por campo de alto poder, o por medio de la prueba de la esterasa leucocítica. Hay pacientes con síntomas, pero sin datos objetivos de uretritis, que padecen problemas funcionales más que orgánicos, por lo que no mejoran con los antibióticos.
2. *Buscar complicaciones u otros diagnósticos*. La anamnesis breve acompañada de una exploración física permiten excluir la posibilidad de epididimitis y varias complicaciones generalizadas como infección gonocócica diseminada (DGI, *disseminated gonococcal infection*) y artritis reactiva. En el joven con vida sexual activa que manifiesta uretritis el tacto rectal para explorar la próstata rara vez resulta útil, pero en pacientes con disuria sin signos de uretritis y en los varones sin actividad sexual pero con uretritis, se debe realizar un examen prostático, un examen general de orina y urocultivo para descartar la posibilidad de prostatitis o cistitis bacterianas.
3. *Buscar infecciones gonocócicas y por clamidias*. La ausencia de diplococos gramnegativos típicos en el frotis de exudado uretral teñido con Gram que exhibe células inflamatorias justifica un diagnóstico preliminar de NGU, ya que esta prueba tiene 98% de sensibilidad para diagnosticar infección uretral por gonococos. Sin embargo, cada vez más varones con signos o síntomas de uretritis se someten simultáneamente a la búsqueda de infección por *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* mediante pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT, *nucleic acid amplification tests*) múltiples en una muestra de la primera orina de la mañana. La muestra de orina que se somete al análisis comprende los primeros 10 a 15 mL del chorro, sin que la persona haya orinado en las 2 h anteriores, siempre que sea posible. Algunas veces el cultivo o las NAAT de *N. gonorrhoeae* son positivos aunque la tinción de Gram resulte negativa; se han descrito algunas cepas de *N. gonorrhoeae* que dan resultados negativos en las tinciones de Gram del exudado hasta en 30% de los casos de uretritis infecciosa. Los resultados de las pruebas de infección gonocócica o por clamidias establecen el pronóstico del paciente (el riesgo de recurrencia de la NGU es mayor cuando no se detectan ni gonococos ni clamidias) y pueden servir como base para las recomendaciones terapéuticas y el tratamiento de las parejas sexuales.
4. *Prescribir tratamiento de inmediato para la uretritis mientras se esperan los resultados de las pruebas.*

TRATAMIENTO URETRITIS EN VARONES

En el **cuadro 163-4** se resume el procedimiento en el varón sexualmente activo con secreción uretral o disuria.

En la práctica, si la tinción de Gram no revela gonococos, se administra tratamiento para uretritis no gonocócica con azitromicina o doxiciclina. Ambas son eficaces, si bien la azitromicina produce mejores resultados en la infección por *M. genitalium*. Si se demuestra la presencia de gonococos en la tinción de Gram o si no se realizaron pruebas diagnósticas para excluir gonorrea de manera definitiva, el tratamiento debe constar de una cefalosporina parenteral **(cap. 181)** más azitromicina por VO, principalmente por su actividad aditiva contra *N. gonorrhoeae*, en vista de la posibilidad de resistencia antimicrobiana. La azitromicina también sirve para el tratamiento de *C. trachomatis,* que a menudo genera infecciones concomitantes uretrales en varones con uretritis gonocócica. Lo ideal es buscar gonorrea o infección por clamidia en las parejas sexuales de los pacientes; sin embargo, independientemente de que se sometan a las pruebas de estas infecciones, deben recibir el mismo tratamiento que el caso índice masculino. Cuando la uretritis persiste o recurre después del tratamiento, se repite el régimen inicial en caso de incumplimiento terapéutico o si el paciente tuvo contacto de nuevo con una pareja que no recibió tratamiento. De lo contrario, se realizan pruebas en busca de *T. vaginalis* en una muestra obtenida con hisopo y en la primera orina del día (actualmente se obtienen mejores resultados con un cultivo, aunque la NAAT es más sensible está aprobada para el diagnóstico de tricomonosis en mujeres). Si se confirma que se siguió el tratamiento original adecuadamente y se excluye una nueva exposición, entonces se recomienda administrar metronidazol o tinidazol (2 g, VO en una sola dosis) más azitromicina (1 g, VO en una sola dosis); la azitromicina es especialmente importante si no se administró al principio.

EPIDIDIMITIS

La epididimitis aguda casi siempre es unilateral y se caracteriza por dolor espontáneo, tumefacción y dolor a la palpación del epidídimo, con o sin signos o síntomas de uretritis. Esta enfermedad se debe diferenciar de torsión, tumores y traumatismos testiculares. La torsión es una urgencia quirúrgica que es más frecuente durante el segundo o tercer decenio de la

CUADRO 163-4 Tratamiento de la secreción uretral en varones

Causas habituales	Valoración inicial habitual
Chlamydia trachomatis *Neisseria gonorrhoeae* *Mycoplasma genitalium* *Ureaplasma urealyticum* *Trichomonas vaginalis* Herpesvirus simple	Demostración de secreción uretral o piuria Exclusión de complicaciones locales o sistémicas Tinción de Gram de la secreción uretral para confirmar uretritis, detectar diplococos gramnegativos Prueba para *N. gonorrhoeae, C. trachomatis*
Tratamiento inicial para pacientes y sus parejas sexuales	
Tratamiento de la gonorrea (a menos que se excluya el diagnóstico):	
Ceftriaxona, 125 mg IM[a] más	Azitromicina, 1 g, VO
Tratamiento de la recurrencia	
Confirmación objetiva de uretritis. Si el paciente se expuso a una nueva pareja sexual no tratada, debe repetirse el tratamiento del paciente y de la pareja sexual.	
Si el paciente no se expuso, debe excluirse la posibilidad de *T. vaginalis*[b] o bien, *M. genitalium*[c] o *Ureaplasma* resistentes a doxiciclina y se considera el tratamiento con metronidazol, azitromicina o ambos.	

[a] En Estados Unidos no se recomiendan cefalosporinas ni fluoroquinolonas orales para el tratamiento de gonorrea por la resistencia cada vez más frecuente de *N. gonorrhoeae* a las fluoroquinolonas, especialmente (pero no exclusivamente) entre varones que tienen relaciones sexuales con otros varones y porque la sensibilidad de una proporción aún pequeña de gonococos es cada vez menor a la ceftriaxona (fig. 163-1). Para obtener actualizaciones sobre el surgimiento de resistencia antimicrobiana de *N. gonorrhoeae*, consultar la página de los *Centers for Disease and Control Prevention* (CDC) en http://www.cdc.gov/std. [b] En los varones, para el diagnóstico de infección por *T. vaginalis* es necesario realizar cultivos, prueba de DNA o amplificación de ácidos nucleicos en una muestra obtenida antes de la primera micción. [c] *M. genitalium* con frecuencia es resistente a doxiciclina y azitromicina, pero por lo general es sensible a la fluoroquinolona moxifloxacina. Hasta que existan en el comercio las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos para *M. genitalium*, se puede administrar moxifloxacina para el tratamiento de uretritis no gonocócica ni por clamidia que es resistente al tratamiento.

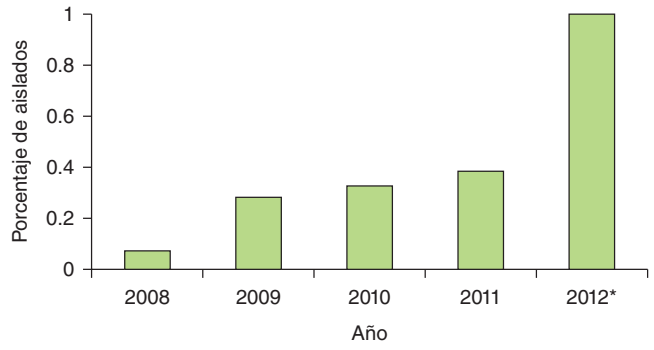


FIGURA 163-1. Proporción de cepas aisladas de *Neisseria gonorrhoeae* con una concentración inhibidora mínima (MIC) para ceftriaxona alta, Estados Unidos, 2008-2012. La resistencia alta se define por MIC de ceftriaxona ≥0.125 µg/mL. *Preliminar (enero a junio). *(Tomado de los Centers for Disease Control and Prevention: Gonococcal Isolate Surveillance Project [GISP], 2013.)*

vida; se acompaña de dolor agudo y ascenso del testículo en el saco escrotal, rotación del epidídimo de atrás hacia adelante y ausencia de flujo sanguíneo en el estudio Doppler o en la gammagrafía con tecnecio-99m (^{99m}Tc). La persistencia de los síntomas después de un ciclo de tratamiento para epididimitis sugiere la posibilidad de un tumor testicular o una enfermedad granulomatosa crónica, como tuberculosis. La epididimitis aguda en los varones <35 años de edad con vida sexual activa es causada, en la mayor parte de los casos, por *C. trachomatis* y, con menos frecuencia, por *N. gonorrhoeae*, y suele acompañarse de uretritis franca o subclínica. La epididimitis aguda de los ancianos o la que se genera tras una manipulación instrumental de las vías urinarias suele deberse a microorganismos patógenos urinarios. De igual forma, la causa de la epididimitis en los varones que practiquen coito anal suelen ser enterobacterias. Estos varones por lo regular no padecen uretritis, pero sí bacteriuria.

TRATAMIENTO **EPIDIDIMITIS**

La ceftriaxona (dosis única IM de 250 mg) seguida de doxiciclina (100 mg, VO c/12 h durante 10 días) es eficaz contra la epididimitis por *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis*. Ya no se recomienda ninguna de las cefalosporinas por VO ni las fluoroquinolonas para el tratamiento de la gonorrea en Estados Unidos por el surgimiento de cepas resistentes de *N. gonorrhoeae*, en especial (pero no en forma exclusiva) entre varones que tienen relaciones sexuales con varones **(fig. 163-1)**. La levofloxacina (500 mg, VO una vez al día por 10 días) también es eficaz para el tratamiento inicial de la epididimitis, si se sospecha infección por enterobacterias; sin embargo, es probable que este tratamiento deba combinarse con un régimen efectivo contra una posible infección por gonococos o clamidia, a menos que se confirme bacteriuria con enterobacterias.

URETRITIS Y SÍNDROME URETRAL EN LA MUJER

C. trachomatis, N. gonorrhoeae y, en ocasiones, el HSV originan una uretritis sintomática denominada *síndrome uretral* de la mujer, caracterizada por disuria "interna" (por lo general sin sensación de tenesmo ni polaquiuria) y piuria, sin que en la orina sea posible aislar ≥10^2/mL de *Escherichia coli* ni de otros microorganismos. Por lo contrario, la disuria del herpes vulvar o de la vulvovaginitis por *Candida* (y quizá por tricomonosis) suele describirse como "externa" y la causa es el contacto doloroso de la orina con los labios de la vulva o el introito inflamados o ulcerados. Cuando el cuadro comienza en forma repentina con tenesmo vesical, polaquiuria, hematuria o dolor vesical suprapúbico, se debe descartar cistitis bacteriana. En las mujeres con síntomas de cistitis bacteriana aguda, la presencia de dolor espontáneo, dolor a la palpación del ángulo costovertebral o fiebre sugiere una pielonefritis aguda. **El tratamiento de las infecciones de vías urinarias (UTI, *urinary tract infection*) se describe en el capítulo 162.**

Los signos de vulvovaginitis, acompañados de disuria externa, sugieren una infección vulvar (p. ej., por HSV o *Candida albicans*). Es importante distinguir entre UTI bacterianas en mujeres con disuria pero sin signos de vulvovaginitis y el síndrome uretral, y para ello hay que recurrir a la valoración del riesgo, la evaluación de los patrones de signos y síntomas y a pruebas microbiológicas específicas. En caso de una mujer joven, más de una pareja sexual actual, una nueva pareja en el último mes, una pareja con uretritis o la coexistencia de cervicitis mucopurulenta (véase más adelante), la causa del síndrome uretral es una STI. La presencia de ≥10^2/mL de un solo microorganismo patógeno, como *E. coli* o *Staphylococcus saprophyticus*, en una muestra de orina obtenida correctamente del chorro medio de la micción en una mujer con disuria y piuria, sugiere una probable UTI, en tanto que la piuria con <10^2 uropatógenos convencionales por mililitro de orina (piuria "estéril") indica un síndrome uretral agudo por *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae*. Es importante buscar gonorrea y clamidosis con pruebas específicas (p. ej., NAAT de secreciones vaginales obtenidas con hisopo). En las mujeres disúricas con piuria estéril por *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis*, el tratamiento acertado alivia la disuria. La importancia de *M. genitalium* en el síndrome uretral en las mujeres sigue sin definirse.

INFECCIONES VULVOVAGINALES

Secreción vaginal anormal Si se les pregunta directamente durante la consulta cotidiana, muchas mujeres reconocen arrojar secreción vaginal sin otros signos objetivos de inflamación ni de infección real. Sin embargo, la notificación espontánea de secreción vaginal anormal sugiere la posibilidad de vaginosis bacteriana o tricomonosis. Específicamente, uno o ambos cuadros clínicos se acompañan de secreción abundante u olor anormales. La infección cervicouterina por *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis* no aumenta la cantidad de la secreción ni cambia su coloración, pero la cervicitis, igual que la tricomonosis, incrementa el número de neutrófilos en el líquido vaginal y le confiere un tono amarillento. Los trastornos vulvares, como el herpes genital o la candidosis vulvovaginal, causan prurito, sensación urente, irritación, lesiones vulvares, disuria externa (cuando la orina pasa por la vulva inflamada) o dispareunia vulvar.

Algunas infecciones vulvovaginales tienen secuelas graves. La tricomonosis, la vaginosis bacteriana y la candidosis vulvovaginal aumentan el riesgo de adquirir el VIH. La vaginosis bacteriana facilita la transmisión de VIH de mujeres con sida a sus parejas sexuales de género masculino. La

tricomonosis vaginal y la vaginosis bacteriana al principio del embarazo pronostican de manera independiente el parto prematuro. Asimismo, la vaginosis bacteriana conduce a la infección del endometrio y las trompas por bacterias anaerobias. Algunas veces la vaginitis es una manifestación inicial e importante del síndrome de choque séptico, y la candidosis vulvovaginal crónica o recurrente es más frecuente en mujeres con enfermedades sistémicas, como diabetes mellitus o inmunodepresión por VIH (aunque en la actualidad, en los países desarrollados sólo una proporción pequeña de mujeres con candidosis vulvovaginal recurrente padece de una enfermedad grave predisponente).

Por tanto, los signos y síntomas vulvovaginales justifican un estudio cuidadoso con una exploración ginecológica, pruebas diagnósticas rápidas y sencillas, y tratamiento específico y congruente según la ubicación anatómica y el tipo de infección. Por desgracia, una encuesta reciente realizada en Estados Unidos indicó que los médicos rara vez solicitan los estudios apropiados para establecer la causa de estos síntomas. Asimismo, si se compara el tratamiento de las molestias vulvovaginales por vía telefónica y en el consultorio, se observa que el primer método es inexacto; además, si se comparan las valoraciones realizadas por enfermeras-parteras y por médicos, se observa que la valoración clínica realizada por médicos no coincide con la de las enfermeras ni con las pruebas diagnósticas. En el **cuadro 163-5** se resumen el diagnóstico y tratamiento de las tres infecciones vaginales más comunes.

La inspección de la vulva y el perineo revela en ocasiones úlceras genitales (su causa más frecuente es la infección por HSV, aunque a veces son chancros blandos) o fisuras (secundarias a candidosis vulvovaginal) sensibles al tacto o una secreción visible en el introito antes de introducir el espéculo (lo que indica vaginosis bacteriana o una tricomonosis). La exploración con espéculo permite discernir si la secreción tiene un aspecto realmente anormal y si emana del cuello uterino (mucoide y, si es anormal, amarilla) o procede de la propia vagina (no mucoide, ya que el epitelio vaginal no produce moco). La secreción vaginal anormal es indicación para medir el pH de la secreción, buscar olor a pescado al mezclarla con solución de hidróxido de potasio (KOH) al 10% y buscar determinadas características microscópicas al combinarla con solución salina (tricomonas móviles o "células clave") y solución de KOH al 10% (pseudohifas o hifas que indiquen candidosis vulvovaginal). Otras pruebas objetivas que permiten establecer la causa de la secreción vaginal anormal son los análisis de diagnóstico inmediato para detectar vaginosis bacteriana y *T. vaginalis*, como se describe más adelante; un estudio con sonda de DNA (prueba de

CUADRO 163-5 Características diagnósticas y tratamiento de la infección vaginal

Característica	Exploración vaginal normal	Candidosis vulvovaginal	Vaginitis por tricomonas	Vaginosis bacteriana
Etiología	Ausencia de infección: predominio de lactobacilos	*Candida albicans*	*Trichomonas vaginalis*	Vinculada a *Gardnerella vaginalis*, diversas bacterias anaerobias/no cultivadas y micoplasmas
Síntomas frecuentes	Ninguno	Prurito vulvar, irritación o ambos	Leucorrea abundante y purulenta; prurito vulvar	Leucorrea maloliente, un poco más abundante
Secreción				
Cantidad	Variable, por lo general escasa	Escasa	Abundante	Moderada
Color[a]	Transparente o blanca	Blanca	Blanca o amarilla	Blanca o gris
Consistencia	No homogénea, floculada	Grumosa; placas adherentes	Homogénea	Viscosidad reducida y homogénea; cubre de manera uniforme las paredes vaginales
Inflamación del epitelio vulvar o vaginal	Ninguna	Eritema del epitelio vaginal y el introito; frecuente dermatitis vulvar	Eritema del epitelio vaginal y vulvar; colpitis macular	Ninguna
pH del líquido vaginal[b]	Por lo general ≤4.5	Por lo general ≤4.5	Por lo general ≥5.0	Por lo general >4.5
Olor a aminas (pescado) con KOH a 10%	No	No	Puede existir	Sí
Estudio microscópico[c]	Células epiteliales normales; predominio de lactobacilos	Leucocitos, células epiteliales; micelios o pseudomicelios hasta en 80% de las personas con cultivos positivos para *C. albicans* y síntomas típicos	Leucocitos; tricomonas móviles en 80 a 90% de las pacientes sintomáticas, menos frecuentes si no hay síntomas	Célula clave; pocos leucocitos; ningún lactobacilo o sólo algunos superados en número por una profusa flora mixta, en la que casi siempre hay *G. vaginalis* más especies de anaerobios visibles en la tinción de Gram (puntuación de Nugent ≥7)
Otros datos de laboratorio		Cultivo de especies de *Candida*	Cultivo de *T. vaginalis* o NAAT positiva[d]	
Tratamiento habitual	Ninguno	Crema, comprimidos o supositorios de algún azol, por ejemplo, miconazol, 100 mg en óvulo vaginal, o clotrimazol, 100 mg en comprimidos vaginales, una vez al día durante 7 días Fluconazol, 150 mg, VO (una sola dosis)	Metronidazol o tinidazol, 2 g VO (dosis única) Metronidazol, 500 mg, VO, 2 veces al día durante 7 días	Metronidazol, 500 mg VO, 2 veces al día durante 7 días Gel de metronidazol al 0.75%, un aplicador (5 g) por vía intravaginal una vez al día durante 5 días Clindamicina, crema a 2%, un aplicador completo por vía vaginal durante 7 días
Tratamiento habitual de la pareja sexual	Ninguno	Ninguno; tratamiento tópico si se detecta dermatitis por *Candida* del pene	Exploración para STI; tratamiento con metronidazol, 2 g, VO (dosis única)	Ninguno

[a] La mejor forma de establecer el color de la secreción es examinándola contra el fondo blanco de la torunda. [b] La medición del pH no será válida si hay sangre o si la prueba se realiza en las secreciones endocervicales. [c] Para detectar hongos, la secreción vaginal se mezcla con KOH a 10% antes de estudiarla bajo el microscopio; para examinar las demás características, la secreción se mezcla con solución salina fisiológica (1:1). La tinción de Gram también es excelente para detectar levaduras (menor valor pronóstico para vulvovaginitis) y pseudomicelios o micelina (mayor valor pronóstico para vulvovaginitis) y para distinguir entre flora normal y flora mixta de la vaginosis bacteriana, pero es menos sensible que el preparado con solución salina para la detección de *T. vaginalis*. [d] NAAT, prueba de amplificación de ácido nucleico (si se dispone de ella).

Affirm) para detectar *T. vaginalis* y *C. albicans*, así como el aumento de las concentraciones de *Gardnerella vaginalis* asociados a la vaginosis bacteriana, y NAAT para *T. vaginalis*. La tinción de Gram del líquido vaginal sirve para calificar las alteraciones de la microflora vaginal, pero principalmente para fines de investigación y es necesario conocer los morfotipos y la escala utilizada.

TRATAMIENTO SECRECIÓN VAGINAL ANORMAL

Los patrones terapéuticos de la secreción vaginal varían mucho. En los países en desarrollo, donde las consultas o las farmacias suelen dispensar tratamientos guiados sólo por los síntomas, sin exploración ni pruebas complementarias, el tratamiento oral con metronidazol, en particular en un ciclo de siete días, ofrece una protección razonable contra tricomonosis y vaginosis bacteriana, causas frecuentes de secreción vaginal; la administración de metronidazol a las parejas sexuales evita la reinfección de la mujer con tricomonas, aunque no sucede lo mismo en el caso de la vaginosis bacteriana. Las guías para el manejo de los síntomas promulgadas por la Organización Mundial de la Salud recomiendan prescribir tratamiento para infección del cuello uterino y para tricomonosis, vaginosis bacteriana y candidosis vulvovaginal en mujeres con síntomas de secreción vaginal anormal. Sin embargo, es importante advertir que la mayor parte de las cervicitis por clamidia y gonococo son asintomáticas.

En los países industrializados, los médicos que prescriben tratamiento para la secreción vaginal anormal deben distinguir al menos entre vaginosis bacteriana y tricomonosis, ya que el tratamiento óptimo de las pacientes y de sus parejas sexuales difiere en ambos casos, tal como se describe brevemente a continuación.

Tricomonosis vaginal **(Véase también el cap. 254)** En forma característica, la tricomonosis sintomática genera secreción vaginal homogénea, purulenta, amarilla y abundante, acompañada de irritación vulvar, a menudo con inflamación visible del epitelio vaginal y vulvar y petequias en el cuello uterino (llamado cuello uterino en frambuesa, que generalmente sólo puede verse por colposcopia). El pH vaginal (normalmente <4.7) suele aumentar a ≥5.0. En mujeres con signos y síntomas típicos de tricomonosis, el estudio microscópico de la secreción vaginal mezclada con solución salina exhibe a las tricomonas móviles en gran parte de los casos en los que el cultivo es positivo. Sin embargo, es probable que esta técnica con solución salina detecte sólo la mitad de todos los casos y, especialmente en ausencia de signos y síntomas, suele ser necesario el cultivo o NAAT para identificar al microorganismo. La NAAT para *T. vaginalis* es tan sensible o más que el cultivo; la NAAT en orina ha revelado prevalencias sorprendentemente altas de este microorganismo en varones de varias clínicas dedicadas a las STD en Estados Unidos. El tratamiento de los enfermos tanto asintomáticos como sintomáticos reduce la tasa de transmisión y previene la aparición ulterior de síntomas.

TRATAMIENTO TRICOMONOSIS VAGINAL

Sólo los nitroimidazoles (p. ej., metronidazol y tinidazol) curan la tricomonosis en forma consistente. Una sola dosis de 2 g de metronidazol es eficaz y mucho menos costosa que las demás opciones terapéuticas. La semivida del tinidazol es más larga que la del metronidazol y puede ser útil para el tratamiento de la tricomonosis que no responde al metronidazol. El tratamiento de las parejas sexuales [que por lo general se proporciona a la paciente para que lo dé a su(s) pareja(s) sexual(es) con la advertencia de evitar el consumo de alcohol en forma simultánea] reduce de manera significativa el riesgo de reinfección, así como el reservorio de ésta, y constituye el tratamiento de referencia. La administración de un gel de metronidazol al 0.75% por vía vaginal no es confiable en la tricomonosis vaginal. El uso sistémico del metronidazol está recomendado durante todo el embarazo. En un estudio grande con asignación al azar, el tratamiento de tricomonosis con metronidazol durante el embarazo no redujo (y, de hecho, más bien aumentó) la frecuencia de morbilidad perinatal; por consiguiente, no se recomienda la detección sistemática de tricomonosis entre las embarazadas asintomáticas.

Vaginosis bacteriana Antes denominada *vaginitis inespecífica*, *vaginitis por Haemophilus*, *vaginitis anaerobia* o *secreción vaginal por Gardnerella*, se trata de un síndrome que se caracteriza por fetidez vaginal y leucorrea leve a moderada; la secreción tiene aspecto homogéneo con escasa viscosidad y cubre de manera uniforme toda la mucosa vaginal. La vaginosis bacteriana aumenta el riesgo de adquirir otras infecciones genitales, como VIH, *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*. Otros factores de riesgo son el coito vaginal reciente sin protección, parejas sexuales del género femenino y duchas vaginales. Si bien las bacterias que causan vaginosis bacteriana se han detectado bajo el prepucio de los varones no circuncidados, el tratamiento con metronidazol de las parejas de género masculino no ha reducido la tasa de recurrencias entre las mujeres enfermas.

En mujeres con vaginosis bacteriana, el cultivo de la secreción vaginal ha demostrado un incremento notable de la prevalencia y concentración de *G. vaginalis*, *Mycoplasma hominis* y varias bacterias anaerobias [p. ej., especies de *Mobiluncus, Prevotella* (antes conocida como *Bacteroides*) y algunas especies de *Peptostreptococcus*], así como la ausencia de especies de *Lactobacillus* productores de peróxido de hidrógeno, los cuales constituyen la mayor parte de la flora vaginal y quizá ayudan a proteger contra determinadas infecciones vaginales y cervicouterinas. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) de amplio espectro para la amplificación de rDNA 16S en el líquido vaginal, con la subsiguiente identificación de las bacterias específicas por diversos métodos, ha demostrado una mayor e inesperada diversidad bacteriana, que comprende varias especies singulares que no se habían cultivado antes [p. ej., tres especies de clostridios que al parecer son específicas de vaginosis bacteriana y se acompañan de fracaso del tratamiento con metronidazol **(fig. 163-2)**]. También se han identificado secuencias de DNA relacionadas con *Atopobium vaginae*, un microorganismo muy vinculado con la vaginosis bacteriana que es resistente al metronidazol y provoca una vaginosis recurrente después del tratamiento con metronidazol. Otros géneros que causan vaginosis bacteriana son *Megasphaera*, *Leptotrichia*, *Eggerthella* y *Dialister*.

Por lo general, el diagnóstico clínico de vaginosis bacteriana se establece con los criterios de Amsel, que comprenden tres de las siguientes anomalías clínicas: 1) signos objetivos de aumento de leucorrea homogénea, 2) secreción vaginal con pH >4.5, 3) un característico olor a pescado (atribuible a aminas volátiles como la trimetilamina) inmediatamente después de mezclar la secreción vaginal con una solución de KOH al 10% y 4) demostración microscópica de "células clave" (células del epitelio vaginal cubiertas con cocobacilos que les confieren un aspecto granuloso de límites indefinidos) **(fig. 163-3)** en una preparación en fresco de la mezcla de la secreción vaginal con solución salina normal en proporción ~1:1.

TRATAMIENTO VAGINOSIS BACTERIANA

La dosis habitual de metronidazol para el tratamiento de la vaginosis bacteriana es de 500 mg, VO c/12 h durante siete días. Una sola dosis de 2 g de metronidazol, como se recomienda en la tricomonosis, tiene

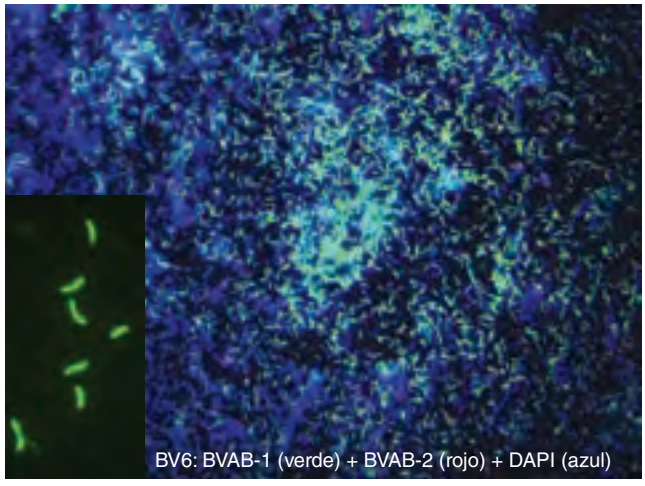


FIGURA 163-2. Amplificación de la reacción en cadena de la polimerasa de amplio espectro del rDNA 16S del líquido vaginal de una mujer con vaginosis bacteriana que muestra un campo de hibridación de bacterias con sondas para la bacteria 1 que causa vaginosis bacteriana ([BVAB-1, *bacterial vaginosis-associated bacterium 1*], visible como un bacilo verde, delgado y curvo) y la bacteria 2 (***en rojo***). El ***recuadro*** muestra que BVAB-1 tiene forma parecida a *Mobiluncus* (bacilo curvo). *(Reimpreso con autorización de DN Fredricks et al.: N Engl J Med 353:1899, 2005.)*

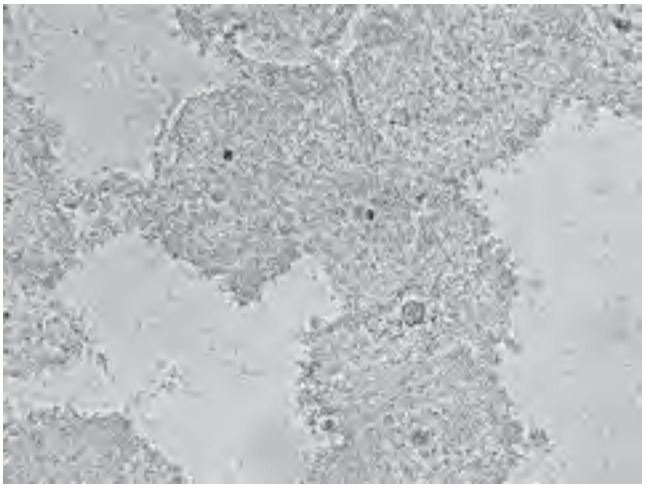


FIGURA 163-3. Preparación en fresco de líquido vaginal que muestra las células clave típicas de una mujer con vaginosis bacteriana. Nótense los bordes celulares epiteliales oscurecidos y el aspecto granular atribuible a las múltiples bacterias adherentes (×400). *[Fotografía proporcionada por Lorna K. Rabe, reimpresa con autorización de S Hillier et al., en KK Holmes et al. Sexually Transmitted Diseases, 4th ed. New York, McGraw-Hill, 2008.]*

tasas de curación mucho menores en el corto plazo y no debe utilizarse. En Estados Unidos también se ha aprobado el tratamiento intravaginal con crema de clindamicina a 2% [un aplicador completo (5 g contienen 100 mg de fosfato de clindamicina) diariamente durante siete noches] o con gel de metronidazol a 0.75% [un aplicador completo (5 g contienen 37.5 mg de metronidazol) c/12 h durante cinco días] y no origina reacciones adversas sistémicas. La respuesta a los dos tratamientos es similar a la respuesta al metronidazol oral. También están aprobados la clindamicina oral (300 mg c/12 h durante siete días) y los óvulos de clindamicina (100 g intravaginales al acostarse durante tres días). Por desgracia, las recurrencias a largo plazo (es decir, varios meses después) son muy frecuentes con el tratamiento tanto oral como intravaginal. Un estudio con asignación al azar que comparó el gel intravaginal que contiene 37.5 mg de metronidazol con un supositorio que contiene 500 mg de metronidazol más nistatina (este último no se comercializa en Estados Unidos), demostró tasas mucho más altas de recurrencia con el régimen de 37.5 mg; esto sugiere que en el tratamiento tópico intravaginal es importante administrar dosis más altas de metronidazol. Las recurrencias disminuyen mucho si se administra dos veces a la semana gel de metronidazol intravaginal supresor. Como se señaló antes, el tratamiento de la pareja sexual con metronidazol no previene las recurrencias de vaginosis bacteriana.

Los intentos por restituir el número de lactobacilos vaginales que producen peróxido de hidrógeno y quizá mantienen la salud vaginal, no han tenido éxito. Si bien en un estudio con asignación al azar sobre la ingestión de lactobacilos se observó una reducción de las tasas de vaginosis bacteriana recurrente, este resultado no se ha confirmado ni refutado. En un estudio multicéntrico con asignación al azar realizado en Estados Unidos no se observaron beneficios con la repetición de la inoculación intravaginal de *Lactobacillus* productores de peróxido después del tratamiento de la vaginosis bacteriana con metronidazol. Por otro lado, un metaanálisis de 18 estudios concluyó que la vaginosis bacteriana durante el embarazo aumenta de forma considerable el riesgo de parto prematuro y aborto espontáneo. No obstante, la mayor parte de los estudios sobre el tratamiento intravaginal tópico de la vaginosis bacteriana con clindamicina durante el embarazo no han reducido los desenlaces adversos del embarazo. Hay varios estudios clínicos sobre el tratamiento con metronidazol oral durante el embarazo que han ofrecido resultados no concluyentes y la revisión que realizó Cochrane en 2013 concluyó que el tratamiento prenatal de la mujer con vaginosis bacteriana (incluso en los casos con parto prematuro previo) no reducía el riesgo de parto prematuro. Por consiguiente, la *Preventive Services Task Force* de Estados Unidos no recomienda pruebas sistemáticas en busca de vaginosis bacteriana en embarazadas.

Prurito, ardor o irritación vulvovaginal La candidosis vulvovaginal produce prurito, sensación urente o irritación vulvar, generalmente sin leucorrea ni fetidez. El herpes genital origina síntomas similares y algunas veces sus lesiones son difíciles de diferenciar de las fisuras causadas por la candidosis. Los signos de candidosis vulvovaginal constan de eritema, edema, fisuras y sensibilidad vulvar. Algunas veces la secreción vaginal blanca y escasa adopta la forma de placas similares a las aftas o al queso fresco y se adhieren a la mucosa vaginal. *C. albicans* es el origen de casi todos los casos de candidosis vulvovaginal sintomática y probablemente proviene de cepas endógenas de *C. albicans* que han colonizado la vagina o el aparato digestivo. El término candidosis vulvovaginal complicada se refiere a los casos que recurren cuatro o más veces por año; son muy graves y la causa son especies de *Candida* no *albicans*; aparecen en mujeres con diabetes resistente, debilidad excesiva, inmunodepresión o embarazo.

Además de concordar con los síntomas clínicos, el diagnóstico de candidosis vulvovaginal se basa en la presencia de pseudohifas o hifas en el estudio microscópico del líquido vaginal mezclado con solución salina o KOH al 10%, o teñido con tinción de Gram. El estudio microscópico es menos sensible que el cultivo, pero guarda mejor relación con los síntomas. El cultivo se reserva para los casos que no responden a los antimicóticos de primera línea y se lleva a cabo para descartar la presencia de resistencia al imidazol o los azoles (a menudo vinculada con *Candida glabrata*) o antes de empezar el tratamiento antimicótico supresor para los casos recurrentes.

TRATAMIENTO PRURITO, ARDOR O IRRITACIÓN VULVOVAGINALES

Los síntomas y signos de la candidosis vulvovaginal justifican su tratamiento, que por lo general consiste en la administración intravaginal de cualquier imidazol (p. ej., miconazol o clotrimazol) durante tres a siete días o una sola dosis de fluconazol PO (cuadro 163-5). La venta sin receta de estos preparados ha reducido el costo de la atención y ha facilitado el tratamiento de muchas mujeres con vulvovaginitis recurrente por levaduras. Sin embargo, la mayoría de las mujeres que compra estos fármacos no tiene candidosis vulvovaginal, en tanto que otras padecen infecciones vaginales que necesitan un tratamiento distinto. Por tanto, sólo las mujeres con los síntomas clásicos de prurito vulvar y antecedente de vulvovaginitis por levaduras diagnosticada por un médico experto deben automedicarse. Los ciclos cortos de azoles intravaginales tópicos son eficaces para el tratamiento de candidosis vulvovaginal no complicada (p. ej., clotrimazol, dos tabletas vaginales de 100 mg al día por tres días o miconazol, un supositorio vaginal de 1 200 mg en una sola dosis). La administración de una sola dosis oral de fluconazol (150 mg) también resulta eficaz y muchas pacientes lo prefieren. El tratamiento de los casos complicados (véase antes en este capítulo) y de los que no responden al tratamiento intravaginal convencional o a una sola dosis de antimicrobiano oral casi siempre necesitan un tratamiento prolongado o periódico por vía oral; esta situación se describe de manera extensa en los principios terapéuticos de las infecciones de transmisión sexual de 2010 publicados por los CDC (http://www.cdc.gov/std/treatment). No es necesario administrar tratamiento a las parejas sexuales en todos los casos.

Otras causas de secreción vaginal o de vaginitis En la vaginitis ulcerosa vinculada al síndrome de choque tóxico estafilocócico es necesario identificar pronto a *Staphylococcus aureus* en el líquido vaginal con una tinción de Gram y un cultivo. En la vaginitis inflamatoria descamativa, el frotis del líquido vaginal exhibe neutrófilos, una descamación masiva del epitelio vaginal con mayor número de células parabasales y cocos grampositivos; este síndrome puede responder al tratamiento con crema de clindamicina al 2%, a menudo administrada en combinación con esteroides tópicos por varias semanas. Otras causas de vaginitis y de síntomas vulvovaginales son la retención de cuerpos extraños (p. ej., tampones), diafragmas, espermicidas vaginales, productos antisépticos o duchas vaginales, la atrofia del epitelio vaginal después de la menopausia o durante el puerperio con una lactancia prolongada, las reacciones alérgicas a los preservativos de látex, las úlceras vaginales vinculadas por la infección por VIH o el síndrome de Behçet y la vestibulitis (síndrome poco conocido).

CERVICITIS MUCOPURULENTA

El término cervicitis mucopurulenta (MPC, *mucopurulent cervicitis*) se refiere a la inflamación del epitelio cilíndrico, el subepitelio del endocérvix y del epitelio cilíndrico contiguo que yace descubierto en posición ectópica en el exocérvix. La cervicitis mucopurulenta en la mujer constituye la "pareja silenciosa" de la uretritis en el varón; su frecuencia es similar y suele ser causada por los mismos microorganismos (*N. gonorrhoeae, C. trachomatis* o, en un vínculo notable que se demostró en dos estudios clínicos recientes con grupo testigo, por *M. genitalium*). Sin embargo, la MPC es más difícil de diagnosticar que la uretritis. La MPC es la manifestación más frecuente de estas infecciones bacterianas graves en la mujer, por lo que en ocasiones constituye un signo de infección de la parte superior del aparato reproductor, llamada también *enfermedad inflamatoria pélvica* ([PID, *pelvic inflammatory disease*], véase después en este capítulo). En la embarazada, la MPC puede provocar complicaciones obstétricas. En un estudio prospectivo realizado en Seattle de 167 pacientes consecutivas con MPC [definida con base en la presencia de secreción mucopurulenta endocervical amarillenta o ≥30 leucocitos polimorfonucleares (PMN)/ 1 000 por campo microscópico] que fueron enviadas a clínicas especializadas en STD durante la década de 1980, un poco más de 33% de las muestras cervicovaginales analizadas en busca de *C. trachomatis, N. gonorrhoeae, M. genitalium*, HSV y *T. vaginalis* no reveló una causa identificable **(fig. 163-4)**. En fecha reciente, un estudio en Baltimore con NAAT para estos patógenos no logró identificar una causa microbiológica en casi 50% de las 133 mujeres con MPC.

El diagnóstico de MPC se basa en la presencia de secreción mucopurulenta amarilla proveniente del cuello uterino o hemorragias endocervicales cuando se frota suavemente, y ectopia cervical edematosa (véase después); estos últimos dos hallazgos son más frecuentes con MPC por clamidia, pero los signos aislados no permiten distinguir entre los microorganismos causales. A diferencia de las endocervicitis por infecciones gonocócicas o por clamidias, la causada por el HSV provoca lesiones ulcerosas en el epitelio escamoso estratificado del exocérvix y el epitelio cilíndrico. El moco del cuello uterino amarillo extraído con una torunda blanca del endocérvix indica la presencia de leucocitos PMN. La tinción de Gram algunas veces confirma su presencia, aunque agrega muy poco al valor diagnóstico de la valoración por medio de los signos cervicales. La presencia ≥20 PMN/ 1 000 × campo microscópico en las bandas de moco cervical no contaminadas por células epiteliales escamosas vaginales ni por bacterias vaginales indica endocervicitis. La presencia de diplococos gramnegativos intracelulares en un moco endocervical obtenido correctamente es muy específica de gonorrea, aunque su sensibilidad es ≤50%. Por tanto, para el estudio de la MPC también está indicado realizar pruebas específicas y sensibles para *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* (p. ej. NAAT).

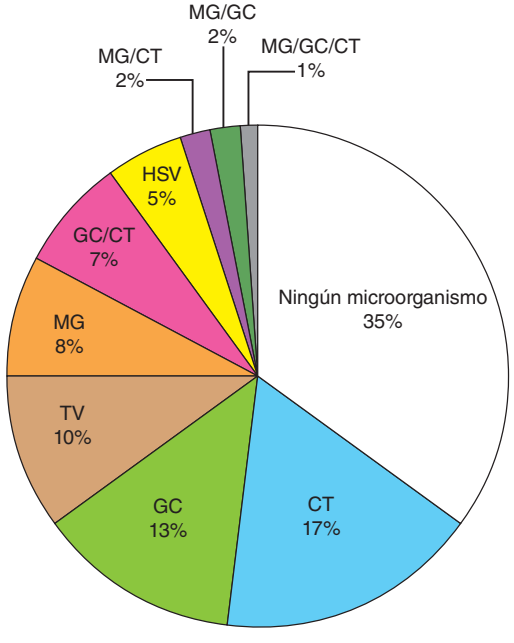


FIGURA 163-4. Microorganismos detectados en pacientes de clínicas dedicadas a las enfermedades de transmisión sexual en mujeres con cervicitis mucopurulenta (*n* = 167). CT, *Chlamydia trachomatis*; GC, gonococo; MG, *Mycoplasma genitalium*; TV, *Trichomonas vaginalis*; HSV, herpesvirus simple. *(Cortesía de la Dra. Lisa Manhart; con autorización.)*

TRATAMIENTO CERVICITIS MUCOPURULENTA

Entre los criterios anteriores para MPC, ninguno es específico ni pronóstico de infección gonocócica o por *Chlamydia* en algunas situaciones, por lo que las guías de 2010 de los CDC exigen el tratamiento empírico contra MPC en espera de los resultados de las pruebas, en la mayoría de las personas. Este tratamiento provisional con antibióticos activos contra *C. trachomatis* se administra a mujeres con riesgo alto de padecer esta enfermedad de transmisión sexual tan común (factores de riesgo: edad <25 años, múltiples parejas sexuales o parejas sexuales nuevas y relaciones sexuales sin protección), en especial si no es posible asegurar un seguimiento ulterior. Está indicado el tratamiento simultáneo contra gonorrea cuando la prevalencia de la infección es alta en la población respectiva de pacientes (p. ej., adultos jóvenes, clínica con prevalencia alta documentada). En esta situación, el tratamiento consta de una sola dosis eficaz contra gonorrea más el tratamiento contra la infección por *Chlamydia*, como se muestra en el cuadro 163-4 para el tratamiento de la uretritis. En los casos en que la gonorrea es mucho menos frecuente que la infección por clamidia, suele bastar el tratamiento inicial contra clamidia, mientras se reciben los resultados de las pruebas para gonorrea. Las causas y beneficios potenciales del tratamiento para la endocervicitis que no es causada por gonorrea o *Chlamydia* no se han establecido. Aun cuando no se ha definido bien la sensibilidad de *M. genitalium*, este microorganismo con frecuencia persiste después del tratamiento con doxiciclina; por tanto, en la actualidad parece razonable administrar azitromicina para el tratamiento de la posible infección por *M. genitalium* en tales casos. Ahora que se sabe que *M. genitalium* puede ser resistente a la azitromicina, la moxifloxacina representa una opción razonable. Las parejas sexuales de mujeres con MPC deben ser examinadas y recibir un régimen terapéutico similar al elegido para ellas, a menos que los resultados de las pruebas para gonorrea o clamidia sugieran un tratamiento diferente o incluso ningún tratamiento en absoluto.

ECTOPIA CERVICOUTERINA

La ectopia cervicouterina, a menudo llamada erróneamente "erosión cervical", se confunde fácilmente con endocervicitis infecciosa. La ectopia consiste en la presencia de epitelio cilíndrico monoestratificado que se extiende desde el endocérvix y se hace visible sobre el ectocérvix. En la ectopia, el cuello uterino contiene moco transparente o un poco turbio, pero no hay secreción mucopurulenta amarilla. La colposcopia revela un epitelio intacto. Esta peculiaridad es normal en la adolescencia y al principio de la madurez, y retrocede de manera gradual durante el segundo y tercer decenios de la vida, a medida que la metaplasia escamosa sustituye al epitelio cilíndrico ectópico. Los anticonceptivos orales favorecen la persistencia o reaparición de la ectopia en tanto que, al parecer, el tabaquismo acelera la metaplasia escamosa. La cauterización para eliminar la ectopia no está justificada puesto que predispone al cuello uterino a la infección por *N. gonorrhoeae, C. trachomatis* o VIH.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA PÉLVICA

El término *enfermedad inflamatoria pélvica* (PID, *pelvic inflammatory disease*) por lo general se refiere a la infección que asciende del cuello uterino o la vagina al endometrio o las trompas de Falopio. Esta infección en ocasiones se extiende fuera del aparato reproductor hasta originar una peritonitis pélvica, peritonitis generalizada, perihepatitis o un absceso pélvico. Rara vez, en mujeres jóvenes una infección independiente de las STI se extiende en forma secundaria hasta los órganos pélvicos 1) a partir de focos adyacentes de inflamación (p. ej., apendicitis, ileítis regional o diverticulitis), 2) como consecuencia de una diseminación hematógena (p. ej., tuberculosis) o 3) como complicación de ciertas enfermedades tropicales (p. ej., esquistosomosis). La infección intrauterina puede ser primaria (espontánea y casi siempre de transmisión sexual) o secundaria a una cirugía invasora intrauterina [p. ej., dilatación y legrado, interrupción del embarazo, inserción de un dispositivo intrauterino (IUD, *intrauterine device*) o histerosalpingografía] o a un parto.

Etiología Los microorganismos causales más comunes de la enfermedad inflamatoria pélvica son también la causa primaria de endocervicitis (*N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis*) y los que se consideran componentes anormales de la flora vaginal. En general, la PID suele ser causada por *N. gonorrhoeae*, donde la frecuencia de esta infección es alta, es decir, en las zonas superpobladas de las ciudades de Estados Unidos. En varios estudios comparativos recientes también se ha observado *M. genitalium* ligado al diagnóstico histopatológico de endometritis y salpingitis.

Por otro lado, en Estados Unidos también se han identificado otros microorganismos anaerobios y facultativos (en especial especies de *Prevotella*, peptoestreptococos, *E. coli, Haemophilus influenzae* y estreptococo del grupo B), así como micoplasma genital en diversas proporciones (casi siempre de 25 a 33%) en muestras de líquido peritoneal obtenidas durante una laparoscopia o de las trompas de Falopio de mujeres con PID. Los obstáculos para definir el microorganismo exacto en cada caso de enfermedad inflamatoria pélvica (sin usar métodos de penetración corporal para la obtención de muestras) repercuten en el tratamiento empírico con antimicrobianos de esta infección.

Epidemiología En Estados Unidos, el número anual estimado de consultas iniciales por PID en mujeres de 15 a 44 años de edad disminuyó de un promedio de 400 000 durante la década de 1980 a 250 000 en 1999 y luego a 90 000 en 2011. Las hospitalizaciones por PID aguda en Estados Unidos también disminuyeron de manera uniforme durante la década de 1980 y al principio de la de 1990, pero permanecieron constantes en casi 70 000 a 100 000 por año desde 1995. Algunos de los principales factores de riesgo para padecer enfermedad inflamatoria pélvica son la presencia de infección endocervical o vaginosis bacteriana, el antecedente de salpingitis o de duchas vaginales recientes y la inserción reciente de un dispositivo intrauterino. Hay otros factores yatrógenos que también aumentan el riesgo de enfermedad inflamatoria pélvica, como dilatación y legrado o cesárea, en especial en mujeres con infección endocervical por gonococo o clamidia o con vaginosis bacteriana. Por lo general, los síntomas de la PID causada por *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* comienzan durante el periodo menstrual o poco después; esto sugiere que la menstruación constituye un factor de riesgo en las mujeres con infección endocervical. La inoculación experimental en las trompas de Falopio de primates inferiores demuestra que la exposición repetida a *C. trachomatis* provoca un mayor grado de inflamación y daño hísticos; por tanto, quizá la inmunopatología contribuye a la fisiopatología de la salpingitis por *Chlamydia*. Las mujeres que utilizan anticonceptivos orales aparentemente tienen un riesgo menor de padecer PID sintomática, y la esterilización tubaria reduce el riesgo de salpingitis al prevenir la diseminación intraluminal de la infección en las trompas de Falopio.

Cuadro clínico • ***ENDOMETRITIS: SÍNDROME CLÍNICO PATOLÓGICO*** En un estudio sobre mujeres con sospecha clínica de PID que se sometieron tanto a biopsia endometrial como a laparoscopia, se observó que las pacientes con endometritis aislada diferían de las mujeres que también tenían salpingitis en que el dolor en los cuadrantes inferiores, los anexos, con la movilización del cuello uterino y el rebote abdominal era mucho menor, al igual que la fiebre y aumento de la proteína C reactiva. Además, en las mujeres con endometritis aislada se observó con mayor frecuencia gonorrea, infección por clamidia y otros factores de riesgo, como duchas vaginales o uso de IUD en las mujeres que no padecían endometritis ni salpingitis. Por tanto, los factores de riesgo, el cuadro clínico, la prevalencia de infecciones cervicouterinas y el aumento de la proteína C reactiva colocan a las mujeres con endometritis aislada en un lugar intermedio entre las pacientes sin endometritis ni salpingitis y las que padecen salpingitis. Las mujeres con endometritis aislada tienen un riesgo menor de padecer obstrucción tubaria subsiguiente con infecundidad que las que sólo tienen salpingitis.

SALPINGITIS Los síntomas de salpingitis no tuberculosa comienzan con una secreción vaginal amarillenta o fétida por la cervicitis mucopurulenta o la vaginosis bacteriana y evolucionan gradualmente hasta incluir dolor en la línea media del abdomen y hemorragia vaginal anormal por endometritis; después aparece dolor abdominal y pélvico bilateral a causa de la salpingitis, que se acompaña de náusea, vómito e hipersensibilidad abdominal si ocurre peritonitis.

El dolor abdominal de la salpingitis no tuberculosa suele describirse como dolor sordo. Algunas mujeres no manifiestan dolor o bien éste es atípico, pero durante la exploración física o algún otro tipo de estudio, como una laparoscopia por infecundidad, se observan cambios de inflamación aguda. Cerca de 40% de las mujeres con PID manifiesta una hemorragia uterina anormal antes del dolor o durante el mismo, en 20% hay síntomas de uretritis (disuria) y las mujeres con infección por gonococo o clamidia manifiestan síntomas de proctitis (dolor anorrectal, tenesmo y secreción o hemorragia rectal).

La exploración con espéculo vaginal revela datos de cervicitis mucopurulenta (secreción endocervical amarillenta, endocérvix que sangra con facilidad) en la mayoría de las mujeres con PID gonocócica o por clamidia. La hipersensibilidad al mover el cuello uterino es causada por la distensión de las estructuras que sostienen a los anexos en el lado hacia el que se empuja el cuello uterino. La exploración bimanual revela hipersensibilidad del fondo uterino por endometritis e hipersensibilidad anormal de los anexos por salpingitis, que suele ser bilateral. Cerca de 50% del grupo de mujeres con salpingitis aguda manifiesta edema de los anexos a la palpación, pero la exploración física de los anexos en una paciente con hipersensibilidad no es confiable. Alrededor de 33% de las pacientes con salpingitis aguda tiene una temperatura inicial >38°C. En 75% de las mujeres con salpingitis aguda, la velocidad de eritrosedimentación (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*) se acelera y en 60% se observa leucocitosis periférica.

A diferencia de la salpingitis no tuberculosa, la tuberculosis genital es más frecuente en mujeres mayores, muchas de las cuales son posmenopáusicas. Los síntomas principales son hemorragia vaginal anormal, dolor (incluso dismenorrea) e infecundidad. Cerca de 25% de estas mujeres tiene un tumor en los anexos. La biopsia endometrial revela granulomas tuberculosos y constituye una muestra ideal para el cultivo.

PERIHEPATITIS Y PERIAPENDICITIS Entre 3 y 10% de las mujeres con enfermedad inflamatoria pélvica aguda manifiestan dolor de tipo pleurítico e hipersensibilidad, casi siempre en el cuadrante superior derecho (RUQ, *right upper quadrant*). Los síntomas de perihepatitis aparecen al mismo tiempo o un poco después que los síntomas de PID, y a veces ocultan las molestias de los cuadrantes abdominales inferiores, lo que conduce a un diagnóstico erróneo de colecistitis. Quizá en 5% de los casos de salpingitis aguda, la laparoscopia revela inflamación perihepática que va de edema y eritema de la cápsula hepática a la presencia de un exudado con adherencias fibrinosas entre el peritoneo visceral y parietal. Cuando el tratamiento se retrasa y la laparoscopia se realiza en etapas más avanzadas, se observan adherencias densas similares a las cuerdas de un violín sobre el hígado; al aplicar tracción a las adherencias surge dolor por el esfuerzo o la posición en el cuadrante superior derecho. La perihepatitis, conocida también como *síndrome de Fitz-Hugh-Curtis*, se atribuyó durante muchos años a una salpingitis gonocócica, pero en la actualidad se sabe que muchos casos son causados por clamidia. En las pacientes con salpingitis por clamidia, la concentración sérica de anticuerpo microinmunofluorescente contra *C. trachomatis* es mucho más alta cuando existe perihepatitis.

Uno de los signos físicos es la hipersensibilidad en el RUQ, que casi siempre abarca los anexos y conlleva cervicitis, incluso en las pacientes sin síntomas que indiquen salpingitis. Los resultados de las pruebas de función hepática y la ecografía del RUQ son casi siempre normales. La presencia de MPC e hipersensibilidad pélvica en una mujer joven con dolor subagudo de tipo pleurítico en el RUQ del abdomen y una ecografía de vesícula biliar normal sugiere el diagnóstico de perihepatitis.

Se ha observado periapendicitis (serositis del apéndice sin daño de la mucosa intestinal) en ~5% de las pacientes sometidas a apendicectomía por sospecha de apendicitis, pero también puede ocurrir como complicación de una salpingitis gonocócica o por clamidia.

Entre las mujeres con salpingitis, la infección por VIH es cada vez más frecuente conforme aumenta la gravedad de la salpingitis y cuando se forma un absceso tuboovárico que exige hospitalización y drenaje quirúrgico. Sin embargo, entre las mujeres con infección por VIH y salpingitis, la respuesta clínica a los antimicrobianos convencionales (combinados con drenaje del absceso tuboovárico, cuando existe) ha sido satisfactoria.

Diagnóstico En las pacientes con un diagnóstico dudoso no se debe diferir el tratamiento apropiado de la PID; es mejor excederse con el diagnóstico y el tratamiento. Por otro lado, también es indispensable distinguir entre salpingitis y otros trastornos pélvicos, en especial alguna urgencia quirúrgica, como apendicitis o embarazo ectópico.

El único método para identificar de manera definitiva una salpingitis es la laparoscopia, pero no resulta práctico este estudio de rutina para confirmar el diagnóstico. La mayoría de las pacientes con PID aguda se queja de dolor en los cuadrantes inferiores del abdomen de <3 semanas de duración, hipersensibilidad pélvica durante la exploración pélvica bimanual y signos de infección del tercio inferior del aparato genital (es decir, cervicitis mucopurulenta). Cerca de 60% de estas pacientes revela salpingitis en la laparoscopia y quizá entre 10 y 20% padece sólo endometritis. Entre las

pacientes con estos datos, la temperatura rectal >38°C, la presencia de un tumor en los anexos y una ESR >15 mm/h también despiertan la posibilidad de salpingitis, que se ha observado en la laparoscopia de 68% de estas pacientes con uno de estos datos adicionales, 90% de las enfermas con dos y 96% de las pacientes con tres. No obstante, sólo 17% de las mujeres con salpingitis confirmada por medio de laparoscopia tiene los tres datos adicionales.

En una mujer con dolor e hipersensibilidad pélvica y exceso de PMN (30 por 1 000 × campo microscópico en filamentos de moco del cuello uterino) o con más leucocitos que células epiteliales en el líquido vaginal (en ausencia de vaginitis por tricomonas, que también genera PMN en la secreción vaginal), el valor pronóstico del diagnóstico clínico de PID aguda aumenta, al igual que el inicio simultáneo con la menstruación, el antecedente de hemorragia menstrual anormal reciente, la presencia de un IUD, el antecedente de salpingitis y el contacto sexual con un varón que padece de uretritis. El diagnóstico de apendicitis o de algún otro trastorno intestinal es más probable cuando desde el principio conlleva anorexia, náusea o vómito; el dolor comenzó después del día 14 del ciclo menstrual; o el dolor es unilateral y se circunscribe a los cuadrantes inferiores derecho o izquierdo. Ante la sospecha de PID, se debe realizar un análisis sérico en busca de la fracción β de la gonadotropina coriónica humana; esta prueba es casi siempre positiva cuando existe un embarazo ectópico. De igual forma, la ecografía y la resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) permiten identificar un absceso tuboovárico o pélvico. La MRI también puede mostrar un mayor diámetro tubario, líquido intratubario o engrosamiento de la pared tubaria en caso de salpingitis.

La aplicación principal e incuestionable de la laparoscopia en las mujeres con dolor en los cuadrantes inferiores del abdomen es la exclusión de otros problemas quirúrgicos. Algunos de los trastornos más frecuentes o graves que se pueden confundir con salpingitis (p. ej., apendicitis aguda, embarazo ectópico, hemorragia del cuerpo lúteo o tumor ovárico) son unilaterales. La presencia de dolor o de un tumor pélvico unilateral, aunque no es incompatible con PID, constituye una indicación poderosa para realizar una laparoscopia, a menos que el cuadro clínico exija una laparotomía. Otras indicaciones frecuentes para realizar una laparoscopia son los signos clínicos atípicos, como ausencia de infección en la parte inferior del aparato genital, la omisión de un periodo menstrual, una prueba de embarazo positiva o la falta de respuesta al tratamiento apropiado. La biopsia endometrial es relativamente sensible y específica para el diagnóstico de endometritis, que se relaciona bastante bien con la presencia de salpingitis.

Las muestras de moco vaginal o endocervical que se obtienen con un hisopo se someten a tinción de Gram para buscar polimorfonucleares y diplococos gramnegativos; además, se someten a NAAT en busca de *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis*. Cuando menos, en la secreción vaginal se deben buscar PMN y en las secreciones endocervicales se realiza una tinción de Gram en busca de PMN y diplococos gramnegativos, lo cual indica una infección gonocócica. El diagnóstico clínico de PID que establece un ginecólogo experimentado se confirma con laparoscopia o biopsia endometrial en cerca de 90% de las mujeres que además tienen un cultivo positivo para *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis*. Inclusive en mujeres sin síntomas que indicaran PID aguda y que acudieron a una clínica de STD o clínica ginecológica de Pittsburgh, se observó endometritis fuertemente vinculada a gonorrea endocervical, infección por clamidia o vaginosis bacteriana; se detectó en 26, 27 y 15% de las mujeres con estos trastornos, respectivamente.

TRATAMIENTO ENFERMEDAD INFLAMATORIA PÉLVICA

En el **cuadro 163-6** se muestran los regímenes combinados recomendados para el tratamiento ambulatorio o parenteral de PID. Las mujeres con tratamiento ambulatorio deben recibir una combinación de antibióticos de amplio espectro, como ceftriaxona, contra una posible infección gonocócica, seguida de doxiciclina contra la posible infección por *Chlamydia*. También se puede añadir metronidazol, si la paciente lo tolera, para favorecer la actividad contra anaerobios; se debe tener muy en cuenta este agregado cuando hay pruebas de vaginosis bacteriana. A pesar de que se han realizado muy pocos estudios clínicos con una metodología razonable (en particular con seguimiento prolongado), hay un metaanálisis que sugiere que es conveniente la protección suficiente contra anaerobios.

Las guías de tratamiento contra las STD de los CDC recomiendan la terapéutica empírica contra PID en mujeres jóvenes con vida sexual activa y en otras mujeres con riesgo de padecer esta enfermedad si

CUADRO 163-6 Pautas terapéuticas combinadas de los antimicrobianos recomendados para el tratamiento ambulatorio o parenteral de la enfermedad inflamatoria pélvica

Tratamiento ambulatorio[a]	Tratamiento parenteral
Ceftriaxona (250 mg IM en una sola dosis)	Comenzar el tratamiento parenteral con alguno de los esquemas siguientes; continuar el tratamiento parenteral hasta 48 h después de obtener mejoría clínica; después cambiar a tratamiento ambulatorio como se describe en el texto
más	**Pauta A**
Doxiciclina (100 mg, VO c/12 h durante 14 días)	Cefotetán (2 g IV c/12 h)
más[b]	*o* cefoxitina (2 g IV c/6 h)
Metronidazol 500 mg, VO c/12 h durante 14 días	***más***
	Doxiciclina (100 mg IV o VO c/12 h)
	Pauta B
	Clindamicina (900 mg IV c/8 h)
	más
	Gentamicina, dosis de carga de 2 mg/kg IV o IM, más tarde dosis de mantenimiento 1.5 mg/kg c/8 h

[a] Véase el texto para una descripción de las opciones en la paciente que no tolera las cefalosporinas. [b] Algunos expertos recomiendan añadir metronidazol, en particular si hay vaginosis bacteriana.

Fuente: Tomado de los Centers for Disease Control and Prevention: MMWR Recomm Rep 55(RR-12):1, 2010.

experimentan dolor pélvico o hipogástrico cuando no es posible identificar otra causa del dolor y si la exploración pélvica muestra uno o más de los siguientes criterios para PID: dolor a la movilización del cuello uterino, hipersensibilidad del útero o hipersensibilidad de los anexos. El tratamiento de la mujer con PID se lleva a cabo de manera ambulatoria o con la paciente hospitalizada. En el estudio multicéntrico *Pelvic Inflammatory Disease Evaluation and Clinical Health* (PEACH), 831 mujeres con signos y síntomas de leves a moderadamente graves de PID se dividieron al azar en dos grupos: uno fue hospitalizado y recibió cefoxitina y doxiciclina por vía IV y el otro grupo recibió tratamiento ambulatorio con una sola dosis intramuscular (IM) de cefoxitina combinada con doxiciclina por VO. Ambos grupos se sometieron a varios estudios clínicos y microbiológicos tanto de inmediato como a largo plazo. Sin embargo, se debe contemplar la posibilidad de hospitalizar a la paciente cuando 1) el diagnóstico es incierto y no es posible excluir una urgencia quirúrgica, como apendicitis o embarazo ectópico, 2) la paciente está embarazada, 3) existe sospecha de un absceso pélvico, 4) la gravedad de la paciente o la presencia de náusea y vómito impiden el tratamiento ambulatorio, 5) la paciente padece infección por VIH, 6) la enferma se considera incapaz de seguir o tolerar el tratamiento en forma ambulatoria o 7) la mujer no ha respondido al tratamiento ambulatorio. Varios expertos también prefieren hospitalizar a las adolescentes con PID al principio del tratamiento, aunque las mujeres más jóvenes responden al tratamiento ambulatorio tan bien como las mujeres de mayor edad.

En la actualidad, las cefalosporinas, doxiciclina y fluoroquinolonas por VO no ofrecen una protección confiable contra el gonococo. Por tanto, el tratamiento oral adecuado de mujeres con intolerancia pronunciada a las cefalosporinas es muy difícil. Cuando las penicilinas constituyen una opción, la combinación de amoxicilina/ácido clavulánico y doxiciclina demostró una respuesta clínica en el corto plazo en un estudio clínico. Cuando la única opción son las fluoroquinolonas y la prevalencia en la comunidad y el riesgo individual de gonorrea son bajos, se puede administrar levofloxacina oral (500 mg, c/24 h) u ofloxacina (400 mg c/12 h) durante 14 días, con o sin metronidazol; además, los estudios clínicos realizados fuera de Estados Unidos respaldan la eficacia de la moxifloxacina oral. En este caso, es fundamental llevar a cabo una prueba diagnóstica sensible de gonorrea (lo ideal es un cultivo para comprobar la sensibilidad al antimicrobiano) antes de empezar el tratamiento. En las mujeres cuya PID comprende *N. gonorrhoeae* resistente a quinolona, el tratamiento es incierto, pero quizá

valga la pena incluir gentamicina parenteral y azitromicina oral, si bien esta última no ha sido estudiada para este fin.

En pacientes hospitalizadas se han obtenido resultados similares con los dos tratamientos parenterales siguientes (cuadro 163-6) en un estudio multicéntrico con asignación al azar:

1. Doxiciclina más cefotetán o cefoxitina: la administración de estos fármacos es IV cuando menos por 48 h después de observar mejoría clínica y después se administra doxiciclina por VO (100 mg c/12 h) hasta completar 14 días de tratamiento.
2. Clindamicina más gentamicina en pacientes con función renal normal: la administración una vez al día de gentamicina (con combinación de la dosis diaria total en una sola dosis diaria) no ha sido evaluada en PID, pero es eficaz en otras infecciones graves y quizá puede sustituirse. El tratamiento se debe continuar por lo menos 48 h después de observar mejoría clínica y después de administrar doxiciclina por VO (100 mg c/12 h) o clindamicina (450 mg c/6 h) hasta completar 14 días de tratamiento. En los casos de abscesos tuboováricos, la clindamicina en lugar de la doxiciclina para continuar el tratamiento ofrece mejor protección contra infecciones anaerobias.

SEGUIMIENTO

Las pacientes hospitalizadas deben mostrar una mejoría clínica significativa en un plazo de tres a cinco días. Las que reciban tratamiento ambulatorio se someterán a una nueva valoración clínica en 72 h. En una encuesta telefónica de seguimiento de mujeres con PID que acudieron a un servicio de urgencias y a las que se prescribió un tratamiento de 10 días con doxiciclina oral, se observó que 28% no cumplió con el tratamiento prescrito y 41% lo interrumpió antes de lo previsto (tras una media de 4.1 días), a menudo por la persistencia de los síntomas, la ausencia de síntomas o los efectos secundarios. Las mujeres que no responden en forma favorable al tratamiento ambulatorio deben ser hospitalizadas para recibir tratamiento parenteral y someterse a más estudios, incluso valorar una posible laparoscopia. También se debe estudiar a la pareja sexual, quien recibirá tratamiento contra gonorrea e infección por *Chlamydia*. Una vez que concluye el tratamiento, si los síntomas reaparecen, la paciente no ha seguido el tratamiento o ha tenido de nuevo contacto con una pareja sexual no tratada, será necesario repetir las pruebas para descartar una infección persistente o recurrente por *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis*.

CIRUGÍA

La cirugía sólo forma parte necesaria del tratamiento de la salpingitis en caso de infección potencialmente letal (como rotura o amenaza de rotura de un absceso tuboovárico) o para drenar un absceso. Por lo general basta una cirugía conservadora. Suele ser posible drenar los abscesos pélvicos con una colpotomía posterior, y se puede recurrir al lavado peritoneal como tratamiento de una peritonitis generalizada.

Pronóstico Las secuelas tardías comprenden infecundidad por obstrucción tubaria bilateral, embarazo ectópico por cicatrización tubaria sin obstrucción, dolor pélvico crónico y salpingitis recurrente. El riesgo de infecundidad después de una salpingitis por obstrucción tubaria en un estudio grande en Suecia fue de 11% después de un episodio de salpingitis, 23% luego de dos episodios y 54% después de tres o más episodios. En un estudio realizado en la *University of Washington* se observó que después de PID, el riesgo de embarazo ectópico es siete veces mayor y el de histerectomía es ocho veces mayor.

Prevención En un estudio clínico con grupo testigo y asignación al azar, diseñado para definir si la detección selectiva de infección por clamidia reduce el riesgo de padecer PID ulterior, se observó que las mujeres seleccionadas para someterse a esta detección tuvieron una tasa 56% menor de PID en el siguiente año que las que recibieron la atención habitual sin detección. Esta publicación ayudó a establecer los principios nacionales estadounidenses para la detección de clamidia con base en el riesgo entre mujeres jóvenes, con el fin de reducir la incidencia de PID y la prevalencia de secuelas ulteriores, al tiempo que se reduce la transmisión sexual de *C. trachomatis*. Los CDC y la *Preventive Services Task Force* de Estados Unidos recomiendan que las mujeres con vida sexual activa ≤25 años de edad, se sometan a una detección sistemática de clamidia genital cada año. No obstante esta recomendación, en muchos centros de atención primaria todavía se realizan pocos estudios de detección.

LESIONES ULCEROSAS GENITALES O PERIANALES

Un grupo de STI importantes se caracteriza por la presencia de úlceras genitales y la mayor parte de estas enfermedades aumenta claramente el riesgo de transmisión sexual y propagación de VIH. En un estudio sobre úlceras genitales efectuado en 1996 en 10 de las ciudades de Estados Unidos con las tasas más altas de sífilis primaria, la prueba de PCR en las muestras de las úlceras reveló la presencia de HSV en 62% de los casos, *Treponema pallidum* en 13% y *Haemophilus ducreyi* en 12 a 20%. Hoy en día, es probable que el herpes genital ocasione una mayor proporción de úlceras genitales en Estados Unidos y en otros países industrializados.

En Asia y en África hubo un tiempo en que se consideró que el chancro blando **(fig. 163-5)** era el tipo de úlcera genital más frecuente, seguido de la sífilis y, en último término, del herpes genital **(fig. 163-6)**. La lucha por contener el chancro blando y la sífilis, aunada a la mayor frecuencia de recurrencias o la persistencia del herpes genital atribuible a infección por VIH, son la causa de que los estudios recientes con PCR de las úlceras genitales demuestren claramente que su causa más frecuente es, en algunos países en vías de desarrollo, el herpes genital, el LGV por *C. trachomatis* **(fig. 163-7)** y la donovanosis (granuloma inguinal causado por *Klebsiella granulomatis*; **fig. 198e-1**). El LGV prácticamente desapareció de los países industrializados durante los primeros 20 años de la pandemia del VIH, pero se han producido nuevos brotes epidémicos en Europa (incluido el Reino Unido), Estados Unidos y Australia. En estos brotes, el LGV por lo general se circunscribe a la región anal y rectal de varones que tienen relaciones sexuales con varones, a menudo acompañado de VIH o infección por el virus de hepatitis C; la última puede ser una infección aguda adquirida por la misma exposición. Otras causas de úlceras genitales son 1) candidosis y verrugas genitales traumatizadas, ambas de fácil diagnóstico, 2) las lesiones genitales de una dermatosis generalizada y 3) manifestaciones cutáneas de algunas enfermedades generalizadas, como las úlceras mucocutáneas del síndrome de Stevens-Johnson, o la enfermedad de Behçet; 4) superinfecciones de lesiones que originalmente se adquirieron por vía sexual, como *S. aureus* resistente a la meticilina como complicación de una úlcera genital por HSV-2, y 5) reacciones farmacológicas circunscritas, como las úlceras que se observan en ocasiones con la crema de paromomicina tópica o las preparaciones de ácido bórico.

Diagnóstico Aunque no es posible diagnosticar con certeza la mayor parte de las úlceras genitales sólo por su cuadro clínico, éste sirve, junto con las consideraciones epidemiológicas **(cuadro 163-7)**, como guía para el tratamiento inicial **(cuadro 163-8)**, en tanto se reciben los resultados de los demás estudios. Los médicos deben solicitar un análisis serológico rápido de sífilis en todos los casos de úlcera genital. Para valorar lesiones, excepto las altamente características de infección con HSV (p. ej., aquellas con vesículas herpéticas), pueden ser útiles, aunque no están disponibles hoy en casi ningún país, microscopia de campo oscuro, inmunofluores-

FIGURA 163-5. Chancroide: úlceras múltiples, dolorosas y en sacabocado con bordes socavados en los labios después de la autoinoculación.

FIGURA 163-6. Herpes genital. Úlcera superficial relativamente leve que se observa típicamente en brotes episódicos. *(Por cortesía de Michael Remington, University of Washington Virology Research Clinic.)*

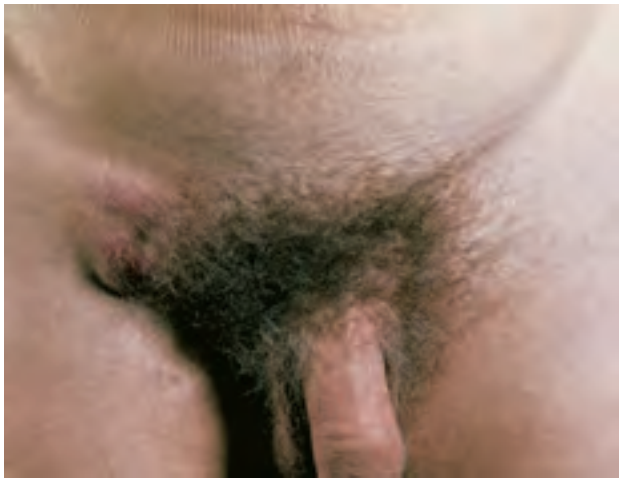


FIGURA 163-7. Linfogranuloma venéreo: linfadenopatía dolorosa muy grande en los ganglios linfáticos femorales e inguinales, separados por una hendidura originada por el ligamento de Poupart. El "signo del surco" no se considera específico de LGV; por ejemplo, algunos linfomas se acompañan de este signo.

CUADRO 163-8 Tratamiento inicial de úlceras genitales o perianales

Causas habituales
Virus del herpes simple (HSV)
Treponema pallidum (sífilis primaria)
Haemophilus ducreyi (chancro blando)
Análisis inicial habitual
Estudio en campo oscuro (si está disponible), FA directo o PCR para *T. pallidum*, prueba RPR, VDRL o EIA serológica para sífilis[a]
Cultivo, FA directo, ELISA o PCR para el HSV
Considerar serología específica para HSV-2
En regiones endémicas: PCR o cultivo de *H. ducreyi*
Tratamiento inicial
Sospecha o herpes confirmado (historia o presencia de vesículas)
Tratamiento del herpes genital con aciclovir, vanciclovir o famciclovir
Sífilis confirmada (campo oscuro, FA o PCR que muestre *T. pallidum*, o RPR reactiva):
Penicilina benzatínica 2.4 millones de U IM una vez al paciente, a parejas seronegativas recientes (es decir, 3 últimos meses) y a todas las parejas seropositivas[b]
Sospecha o chancro blando confirmado (prueba diagnóstica positiva o exclusión de HSV y sífilis con persistencia de la lesión):
Ciprofloxacina (500 mg, VO en una sola dosis) *o*
Ceftriaxona (250 mg, IM, en una sola dosis) *o*
Azitromicina (1 g, VO en una sola dosis)

[a] Cuando los resultados son negativos, pero se sospecha sífilis primaria, se administra tratamiento si está indicado por motivos epidemiológicos y por la evaluación del riesgo sexual; se repite una semana después. [b] El mismo tratamiento es efectivo en personas con sida y sífilis incipiente.

Abreviaturas: EIA, enzimoinmunoanálisis; ELISA, enzimoinmunoanálisis de adsorción; FA, anticuerpos fluorescentes; HSV, virus del herpes simple; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RPR, reagina plasmática rápida; VDRL, *Venereal Disease Research Laboratory.*

cencia directa y PCR para *T. pallidum.* Es importante advertir que 30% de los chancros sifilíticos (que constituyen la úlcera primaria de la sífilis) se acompañan de una serología sifilítica no reactiva. Toda paciente con úlceras genitales debe someterse a una prueba serológica en busca de infección por el VIH.

Las vesículas, pústulas típicas o grupos de úlceras dolorosas precedidos de lesiones vesiculopustulosas indican un herpes genital. Estos cuadros clínicos típicos hacen que la detección del virus sea opcional; sin embargo, muchos pacientes desean confirmar el diagnóstico y, además, la diferen-

CUADRO 163-7 Características clínicas de las úlceras genitales

Característica	Sífilis	Herpes	Chancro blando	Linfogranuloma venéreo	Donovanosis
Periodo de incubación	9-90 días	2-7 días	1-14 días	3 días a 6 semanas	1-4 semanas (hasta 6 meses)
Lesiones primarias iniciales	Pápula	Vesícula	Pústula	Pápula, pústula o vesícula	Pápula
Número de lesiones	Por lo general una	Múltiples	Por lo general múltiples, pueden reunirse	Por lo general una; a menudo no se detecta pese a la linfadenopatía	Variable
Diámetro	5-15 mm	1-2 mm	Variable	2-10 mm	Variable
Bordes	Bien delimitados, resaltados, redondeados u ovalados	Eritematosos	Indeterminados, anfractuosos, irregulares	Resaltados, redondeados u ovalados	Resaltados, irregulares
Profundidad	Superficiales o profundas	Superficiales	Excavadas	Superficiales o profundas	Alta
Base	Lisa, no purulenta, relativamente avascular	Serosa, eritematosa, avascular	Purulenta, sangra fácilmente	Variable, avascular	Roja y aterciopelada, sangra fácilmente
Induración	Dura	Ausente	Blanda	Ocasionalmente dura	Dura
Dolor	Poco frecuente	Frecuente sensibilidad	Por lo general muy sensible	Variable	Raro
Adenopatías	Duras, no dolorosas, bilaterales	Duras, dolorosas, a menudo bilaterales en el episodio inicial	Dolorosas, pueden supurar, loculadas, por lo general unilaterales	Dolorosas, pueden supurar, loculadas, por lo general unilaterales	Ninguna, pseudobubas

Fuente: Tomado de RM Ballard, en KK Holmes *et al.*: *Sexually Transmitted Diseases,* 4th ed New York, McGraw-Hill, 2008.

ciación entre HSV-1 y HSV-2 repercute en el pronóstico, porque las recurrencias son más frecuentes con este último.

Las úlceras duras e indoloras con adenopatía inguinal firme y no dolorosa sugieren sífilis primaria. Cuando el primer examen bajo campo oscuro y la prueba serológica rápida de sífilis son negativos al principio, se debe administrar tratamiento empírico con base en el riesgo individual. Por ejemplo, puesto que en Estados Unidos está aumentando la frecuencia de sífilis entre los MSM, la mayoría de los expertos prefiere no diferir el tratamiento contra esta infección mientras se espera a la seroconversión. De igual forma, si la prueba serológica para sífilis se repite una o dos semanas después del tratamiento de una sífilis primaria seronegativa, casi siempre es posible observar seroconversión.

Las úlceras "atípicas" o clínicamente triviales son en ocasiones una manifestación del herpes genital más frecuente que las clásicas lesiones vesiculopustulosas. Por tanto, en estas lesiones también están indicados los estudios específicos del HSV **(cap. 216)**. Los análisis serológicos de anticuerpos séricos específicos contra HSV-2 comercializados en la actualidad en algunos casos resultan negativos, sobre todo en pacientes que acuden al médico poco después del episodio inicial de contagio o cuando la causa de las lesiones es el HSV-1 (como ocurre a menudo hoy en día). Además, una prueba positiva para anticuerpos de HSV-2 no demuestra que las lesiones actuales sean herpéticas, porque cerca de 25% de la población estadounidense (y sin duda una mayor proporción de los individuos con mayor riesgo de padecer otras STI) se torna seropositiva para HSV-2 al comienzo de la edad adulta. Aunque hay en el comercio estadounidense varias pruebas específicas para HSV-2, su especificidad no es de 100% y, por tanto, un resultado positivo en la prueba serológica para HSV-2 sí permite al médico informar al paciente que es probable que haya tenido herpes genital, que debe aprender a identificar los síntomas y que debe evitar las relaciones sexuales durante los periodos de recurrencia. Además, es frecuente que los sujetos sigan propagando el virus por vía genital y transmitiendo por vía sexual el HSV-2 en ausencia de signos y síntomas de lesiones herpéticas recurrentes, por lo que aquellos con antecedente de herpes genital o con resultados seropositivos para HSV-2 deben contemplar la posibilidad de usar condón o tratamiento antiviral supresor, los que reducen el riesgo de transmitir HSV-2 a sus parejas sexuales.

La presencia de *H. ducreyi* en el cultivo (o por medio de PCR, si se cuenta con ella) es muy útil en las úlceras dolorosas y purulentas, principalmente en las que se acompañan de adenopatías inguinales fluctuantes o eritema en la piel que las cubre, cuando el chancro blando es frecuente en la comunidad o cuando el paciente refiere contacto sexual reciente en una zona endémica (p. ej., en países en desarrollo). Los ganglios linfáticos hipertróficos y fluctuantes se deben aspirar para obtener muestras de cultivo o PCR con el fin de detectar *H. ducreyi* y para someterlos a tinción de Gram y cultivo destinados a descartar otras bacterias patógenas.

Cuando las úlceras genitales persisten después de la evolución natural de un episodio inicial de herpes (dos o tres semanas), chancro blando o sífilis (hasta seis semanas) y no ceden con el tratamiento antimicrobiano, está indicada, además de las pruebas habituales para herpes, sífilis y chancro blando, la biopsia para descartar donovanosis, carcinoma y otras dermatosis no venéreas. Si no se llevó a cabo antes, también se debe hacer una serología del VIH, porque el herpes genital persistente y crónico es frecuente en el sida.

TRATAMIENTO LESIONES ULCEROSAS GENITALES O PERIANALES

Por lo general se recomienda tratar de inmediato las úlceras genitales agudas (luego de tomar las muestras necesarias para el diagnóstico) antes de obtener los resultados de los estudios, por varias razones: las pacientes con un episodio inicial o recurrente de herpes genital o anorrectal casi siempre mejoran con el tratamiento antiviral oral inmediato **(cap. 216)**, el tratamiento oportuno de las úlceras genitales de transmisión sexual reduce la transmisión ulterior y algunas pacientes no regresan para conocer los resultados de las pruebas y obtener otro tratamiento. Es muy importante valorar con detalle el perfil de riesgo sexual del paciente y sus antecedentes personales patológicos para establecer el régimen inicial. El enfermo con factores de riesgo que señalan contacto con sífilis (p. ej., un varón que tiene relaciones sexuales con otros varones o con alguien infectado con VIH) debe recibir tratamiento inicial contra sífilis. Debe pensarse en un tratamiento empírico contra el chancro blando si la exposición tuvo lugar en una zona donde esta enfermedad es frecuente o si existe supuración de las adenopatías regionales. En lugares donde los recursos son escasos y no se dispone de pruebas diagnósticas rápidas, el tratamiento empírico contra sífilis y chancro blando ayuda a controlar ambas enfermedades. Por último, el tratamiento antimicrobiano empírico está indicado cuando las úlceras persisten y el diagnóstico sigue siendo dudoso después de una semana de observación y pese a la lucha por identificar el herpes simple, la sífilis y el chancro blando.

PROCTITIS, PROCTOCOLITIS, ENTEROCOLITIS Y ENTERITIS

La *proctitis* de transmisión sexual se caracteriza por inflamación circunscrita a la mucosa rectal (los 10 o 12 cm más distales) y es resultado de la inoculación rectal directa de los microorganismos patógenos típicos de las STD. Por el contrario, la inflamación que se extiende del recto al colon (*proctocolitis*) y abarca tanto el intestino delgado como el grueso (*enterocolitis*) o sólo el intestino delgado (*enteritis*) puede ser consecuencia de la ingestión de los microorganismos patógenos intestinales típicos por el contacto sexual oral-anal. El dolor anorrectal y la secreción rectal sanguinolenta y mucopurulenta indican una proctitis o una proctocolitis. La primera suele producir tenesmo (con intentos frecuentes de defecación, pero sin diarrea verdadera) y estreñimiento, en tanto que la segunda y la enterocolitis a menudo se acompañan de diarrea verdadera. En las tres enfermedades, la anoscopia revela casi siempre la presencia de exudado mucoso y de una mucosa que tiende a sangrar con facilidad, es decir, una "prueba de limpieza" (*wipe test*) positiva, algunas veces con petequias o úlceras de la mucosa. Es necesario tomar una muestra del exudado para realizar una tinción de Gram y otros estudios microbiológicos. La sigmoidoscopia y la colonoscopia revelan inflamación circunscrita al recto en la proctitis o bien se extiende por lo menos hasta el recto sigmoides en la proctocolitis.

La era del sida trajo consigo un cambio extraordinario del espectro clínico y causal de las infecciones intestinales de los varones que tienen relaciones sexuales con varones (MSM). El número de casos de STI intestinales agudas descritas antes descendió a medida que las conductas sexuales de alto riesgo de este grupo disminuyeron. Al mismo tiempo, el número de infecciones intestinales oportunistas vinculadas al sida aumentó con rapidez y muchas de ellas se acompañan de síntomas crónicos o recurrentes. Desde entonces, la frecuencia de estas infecciones oportunistas ha descendido porque el tratamiento antirretroviral efectivo abarca cada vez a más personas infectadas por VIH. Dos especies que al principio se aislaron en relación con los síntomas intestinales de los MSM (ahora conocidas como *Helicobacter cinaedi* y *H. fennelliae*) han sido aisladas también en la sangre de varones con sida y otras personas con inmunodepresión, a menudo asociada a un síndrome de dermatitis multifocal y artritis.

La transmisión de HSV, *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis* (incluidas cepas LGV de *C. trachomatis*) durante el coito anal es la causa de la mayor parte de las proctitis infecciosas en mujeres y en varones que tienen relaciones sexuales con varones. Asimismo, la sífilis tanto primaria como secundaria puede originar lesiones anales o anorrectales, con o sin síntomas. La proctitis gonocócica o por clamidia se ubica tradicionalmente en la mucosa rectal más distal y las criptas anales; es bastante leve en términos clínicos y no se acompaña de manifestaciones generalizadas. Por el contrario, la proctitis primaria por el virus de herpes simple y la proctocolitis por cepas de *C. trachomatis* que originan LGV casi siempre causan dolor anorrectal intenso y a menudo fiebre. En el LGV o la sífilis puede haber úlceras perianales o linfadenopatía inguinal, que suelen ser causadas por HSV. La proctitis herpética primaria se complica en ocasiones con radiculopatías de las raíces sacras, que por lo general se manifiestan en forma de retención urinaria, esfínter anal flácido o estreñimiento. En el LGV, la biopsia rectal revela abscesos, granulomas y células gigantes en las criptas, características similares a las de la enfermedad de Crohn; cuando se observan estos datos, es necesario realizar un cultivo rectal y pruebas serológicas en busca de LGV, que es una infección curable. La sífilis también provoca la formación de granulomas rectales, casi siempre acompañados de infiltración de células plasmáticas y otros mononucleares. La sífilis, el LGV y la infección por HSV que abarcan el recto se acompañan de adenopatía perirrectal que en ocasiones se confunde con cáncer; la sífilis, el LGV, la infección por HSV y el chancroide anal se acompañan de adenopatía inguinal porque los ganglios linfáticos anales drenan en los ganglios linfáticos inguinales.

La inflamación del intestino delgado (enteritis) y la colitis proximal se manifiestan por diarrea y distensión abdominal o dolor tipo cólico sin síntomas anorrectales y con una anoscopia y sigmoidoscopia normales. La enteritis de los varones MSM no infectados por VIH suele ser causada por *Giardia lamblia*. Las causas más frecuentes de proctocolitis de transmisión sexual son *Campylobacter* o especies de *Shigella*.

TRATAMIENTO PROCTITIS, PROCTOCOLITIS, ENTEROCOLITIS Y ENTERITIS

La proctitis aguda en individuos que practican el coito anorrectal receptivo por lo general se transmite por vía sexual. Estos pacientes se deben someter a una anoscopia para identificar úlceras o vesículas rectales y petequias después de tomar una muestra de la mucosa rectal con un hisopo; para examinar los exudados rectales en busca de PMN y diplococos gramnegativos, y para obtener una muestra del recto con un hisopo para realizar estudios de gonorrea, infección por clamidia, herpes y sífilis. Mientras se obtienen los resultados, los pacientes con proctitis deben recibir tratamiento empírico según el síndrome que presentan, por ejemplo, ceftriaxona (una sola dosis intramuscular de 250 mg para gonorrea) combinada con doxiciclina (100 mg c/12 h PO durante siete días para la posible infección por clamidia) y, además, tratamiento contra herpes o sífilis cuando está indicado. Cuando se sospecha o comprueba proctitis por LGV, el tratamiento recomendable es doxiciclina (100 mg orales c/12 h por 21 días); otra opción es 1 g de azitromicina una vez a la semana durante tres semanas, pero este tratamiento no se ha estudiado lo suficiente.

PREVENCIÓN Y CONTROL DE LAS STI

Para prevenir y contener las infecciones de transmisión sexual es necesario lo siguiente:

1. Reducir la tasa promedio de exposición sexual a las STI con la modificación de las conductas sexuales de riesgo y las normas de conducta entre las personas predispuestas o infectadas en todos los grupos de la población. Uno de los cambios indispensables es reducir el número total de parejas sexuales y el número de parejas sexuales simultáneas.
2. Reducir el potencial de transmisión fomentando la actividad sexual segura, el uso de condón durante las relaciones sexuales casuales o comerciales, la vacunación contra HBV y HPV, la circuncisión masculina (que reduce el riesgo de infección por VIH) y muchos otros métodos (p. ej., la detección y el tratamiento oportunos de otras STI para reducir el potencial de transmisión sexual de VIH). Hay estudios longitudinales que demuestran que el uso perseverante de condón confiere protección significativa tanto a varones como a mujeres contra todas las STI descritas, incluso VIH, HPV y HSV, así como gonorrea e infección por clamidia. Tal vez la única excepción sean las infestaciones por *Pthirus pubis* y *Sarcoptes scabiei*.
3. Acortar el periodo de contagio de las STI mediante la detección oportuna y la administración de tratamiento curativo o supresor de los pacientes y de sus parejas sexuales.

La detección y la prevención a menudo se ven obstaculizadas por las restricciones de tiempo y dinero impuestas por los modelos de atención médica y la renuencia de algunos médicos a hacer preguntas respecto de conductas sexuales estigmatizadas. Como muestra la **figura 163-8**, los esfuerzos de los médicos para detectar y tratar las STI dependen en parte de los esfuerzos realizados por la sociedad para educar a los jóvenes sobre la forma de reconocer los síntomas de estas enfermedades, motivar a los que tienen síntomas para que busquen asistencia lo antes posible, informar a las personas en riesgo, pero que no tienen síntomas, sobre las pruebas a las que deben someterse de manera sistemática y poner al alcance una atención apropiada, de alta calidad, accesible y aceptable, sobre todo a los jóvenes indigentes con más probabilidades de adquirir una STI.

Puesto que muchas personas infectadas no manifiestan síntomas o no los reconocen ni notifican, los médicos deben valorar sistemáticamente el riesgo de STI en sus pacientes adolescentes y adultos jóvenes, lo que sirve de guía para la detección selectiva. Como se señaló antes, las *Preventive Services Task Force Guidelines* de Estados Unidos recomiendan llevar a cabo pruebas sistemáticas para detectar *C. trachomatis* en toda mujer ≤25 años de edad con vida sexual activa que acude a un centro de salud (al menos una vez al año); en las mujeres mayores el estudio se realiza si tienen más de un compañero sexual, han iniciado una nueva relación sexual desde la última vez que fueron estudiadas o tienen diagnóstico de otra STI. En las mujeres de 25 a 29 años de edad, la infección por clamidia es poco frecuente, pero alcanza una prevalencia de 3 a 5% en algunos contextos; la información que ofrecen las mujeres de este grupo de edad sobre sus parejas sexuales (si su pareja de sexo masculino ha tenido otra pareja sexual durante su relación) permite identificar a las mujeres con mayor riesgo. En algunas regiones de Estados Unidos, la detección selectiva generalizada de

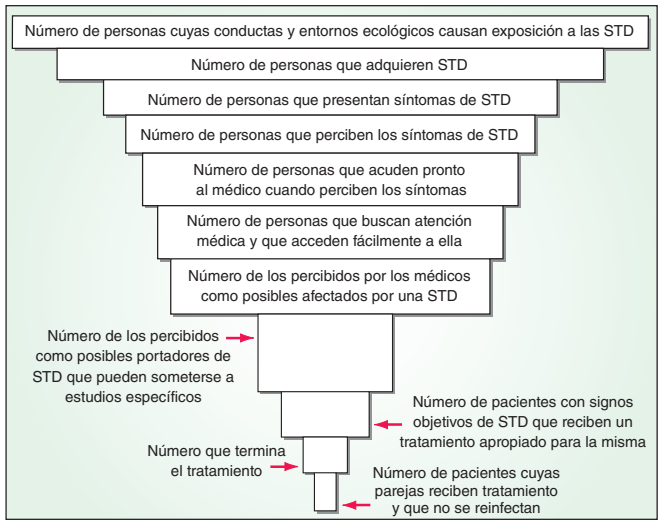


FIGURA 163-8. Puntos de control cruciales para las intervenciones preventivas y clínicas contra las enfermedades de transmisión sexual (STD). *[Adaptado de HT Waller y MA Piot: Bull World Health Organ 41:75, 1969 y 43:1, 1970; y de "Resource allocation model for public health planning—a case study of tuberculosis control", Bull World Health Organ 48(Suppl), 1973.]*

infección cervicouterina por *C. trachomatis* entre mujeres jóvenes redujo de 50 a 60% su prevalencia. Además, este tipo de estudio protege a las mujeres contra PID. Las pruebas sensibles de amplificación genética en orina permiten ampliar la detección a varones adultos y adolescentes, así como a niñas en quienes la exploración no está programada o es impráctica (p. ej., durante los exámenes que se realizan regularmente antes de participar en actividades deportivas o durante las valoraciones médicas iniciales de las adolescentes). Las muestras vaginales con hisopo, que obtiene el médico durante la exploración ginecológica o la mujer misma, son muy sensibles y específicas para el diagnóstico de infección por clamidia o gonococo; en la actualidad constituye el tipo predilecto de muestra para buscar y diagnosticar estas infecciones.

Si bien en los países industrializados la gonorrea es hoy mucho menos frecuente que la infección por clamidias, todavía está justificado realizar pruebas para diagnosticar *N. gonorrhoeae* en mujeres y adolescentes que acuden a las clínicas de STD y para las adolescentes y mujeres jóvenes sexualmente activas procedentes de regiones con alta prevalencia de la enfermedad. Los NAAT múltiples que combinan la detección de *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* (y, en fecha más reciente, *T. vaginalis*) en un solo análisis de bajo costo facilitan ahora la prevención y contención de estas infecciones en la población en alto riesgo.

Todo paciente con una STI nueva o con riesgo de padecer una infección transmitida por vía sexual según la evaluación sistemática del riesgo, así como toda embarazada, se debe someter a una prueba serológica en busca de sífilis e infección por VIH y recibir el asesoramiento correspondiente sobre VIH antes y después de la prueba. En varios estudios con asignación al azar se ha demostrado que este tipo de asesoramiento en las pacientes con STI reduce en forma considerable el riesgo de adquirir otra STI; en la actualidad, se debe considerar como parte esencial de la atención de las STI. También están indicadas pruebas serológicas en busca de anticuerpos contra el virus de hepatitis B antes de vacunar a las personas con riesgo, como los MSM activos y los drogadictos que se aplican drogas inyectadas. Sin embargo, en la mayoría de los jóvenes, es más práctico vacunar contra el HBV sin la detección serológica previa. Es importante reconocer que, si bien la vacuna contra el HBV ha contribuido a reducir en forma considerable la incidencia de esta infección, la mayor parte de los casos nuevos se adquieren por vía sexual. En el año 2006, el *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) de los CDC recomendó lo siguiente: 1) vacunación universal contra hepatitis B para todos los adultos no vacunados en entornos donde una alta proporción de adultos tiene riesgo de contraer HBV (p. ej., clínicas para el tratamiento de enfermedades de transmisión sexual, entornos en que se realizan pruebas y tratamientos para VIH, clínicas para la prevención y tratamiento de la farmacodependencia, servicios de salud dirigidos a varones usuarios de drogas inyectables que además tienen relaciones sexuales con otros varones y servicios penitenciarios). 2) En otras unidades de atención médica primaria y de especiali-

dad donde los adultos con riesgo de contraer HBV reciben atención, el personal de salud debe informar a todo paciente sobre los beneficios de la vacunación, los factores de riesgo para contraer HBV, y las personas en quienes se recomienda la vacunación; los individuos que deben ser vacunados son los adultos con factores de riesgo para contraer HBV y los adultos que solicitan la protección que confiere esta vacuna. Para fomentar la vacunación en todos los entornos, el personal de salud debe aplicar mecanismos estandarizados que identifiquen a los adultos en quienes se recomiende la vacuna contra hepatitis B, debe administrar la vacuna contra HBV como parte de la atención médica sistemática, no debe exigir que se sepa si hay factores de riesgo para HBV antes de vacunar a los adultos y debe aprovechar los mecanismos de rembolso disponibles para eliminar los obstáculos financieros a la vacunación contra hepatitis B.

En el año 2007, el ACIP recomendó la vacunación sistemática de mujeres de nueve a 26 años de edad con la vacuna tetravalente de HPV (contra HPV tipos 6, 11, 16 y 18), aprobada por la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos; la edad óptima para la vacunación es de los 11 a 12 años de edad porque hay un riesgo alto de infección por HPV después del inicio de la actividad sexual. En el año 2009, el ACIP agregó la vacuna bivalente contra HPV (tipos 6 y 12) como opción y expandió los grupos en quienes la vacuna (ya sea tetravalente o bivalente) es segura y efectiva, incluyendo a niños y varones de nueve a 26 años de edad. Las vacunas contra HPV ofrecen una protección más amplia contra otros tipos oncógenos de HPV. Desde el año 2011, el ACIP recomienda administrar de manera sistemática la vacuna cuadrivalente contra HPV en niños de 11 a 12 años de edad y varones de 13 a 21 años de edad que no han sido vacunados o que no han concluido su serie de tres vacunas; también se deben vacunar los varones de 22 a 26 años de edad.

La *notificación a la pareja* consiste en identificar e informar a las parejas sexuales de los pacientes infectados sobre su posible exposición a una STI, realizar la exploración y las pruebas y administrar tratamiento, cuando esté indicado. En un conjunto de 22 informes relativos a la notificación de la pareja durante la década de 1990, los pacientes índice con gonorrea o infección por clamidias mencionaron un promedio de 0.75 a 1.6 parejas, de las cuales entre 25 y 33% padecían una infección; los que tenían sífilis mencionaron de 1.8 a 6.3 parejas, de las cuales estaban infectadas entre 33 y 50%, y los que tenían infección por VIH mencionaron entre 0.76 y 5.31 parejas, de las cuales 25% estaban infectadas. Las personas que transmiten la infección o que la han contraído en fecha reciente y se encuentran aún en periodo de incubación no suelen tener síntomas o éstos son leves, de manera que sólo acuden al médico cuando se enteran de su exposición. Por tanto, el médico tiene que exhortar a los pacientes a que participen en la notificación a la pareja, tiene que comprobar que las personas expuestas reciben la notificación y tiene que garantizar la confidencialidad a todos los implicados. En Estados Unidos, los servicios de salud locales suelen ofrecer ayuda para la notificación, tratamiento y asesoramiento de la pareja. Al parecer es posible, y al mismo tiempo útil, notificar a los compañeros expuestos dentro del periodo de probable contagio, que es de un mes antes en el caso de gonorrea, uno o dos meses para la infección por clamidias y hasta tres meses para la sífilis precoz.

Los pacientes con una STI de nueva aparición siempre tienen un contacto *inicial* que les transmitió la infección; además, pueden tener un contacto *secundario* (*propagado* o *expuesto*) con el que practicaron el sexo después de haber contraído la infección. La identificación y el tratamiento de estos dos tipos de contactos persiguen objetivos distintos. El tratamiento del contacto inicial (a menudo un contacto casual) beneficia a toda la comunidad y evita una mayor transmisión de la enfermedad; el tratamiento de los contactos secundarios de exposición más reciente (los más frecuentes son los cónyuges u otras parejas sexuales estables) previene tanto las complicaciones graves (p. ej., PID) para la pareja, como la reinfección del paciente índice y una mayor propagación de la infección. En una encuesta realizada en una muestra aleatoria de médicos estadounidenses se observó que la mayoría de los pacientes instruidos evitan las relaciones sexuales durante el tratamiento, usan condones e informan a sus parejas sexuales después de haberse enterado del diagnóstico de gonorrea, infección por clamidia o sífilis; en algunos casos, los médicos les proporcionaron fármacos para sus parejas. Sin embargo, casi no hubo seguimiento en las parejas. En un estudio con asignación al azar se comparó el hecho de que el paciente proporcionara el tratamiento a sus parejas que habían sido expuestas a gonorrea o infección por clamidia con la notificación convencional y la recomendación a las parejas sexuales de que buscaran atención por una STD; el tratamiento suministrado por los mismos pacientes, también conocido como *tratamiento expedido a través de la pareja sexual* (EPT, *expedited partner therapy*) reduce en forma significativa las tasas combinadas de reinfección del paciente índice con *N. gonorrhoeae* o *C. trachomatis*. Las regulaciones que rigen esta estrategia varían de un estado a otro y no están bien definidas, pero el informe final de las guías terapéuticas para las STD de los CDC del año 2010 y el informe final del EPT de 2006 (http://www.cdc.gov/std/treatment/EPTFinalReport2006.pdf) describen su uso potencial. A la fecha, muchos médicos utilizan el EPT. No en todos los estados es legal, pero este tipo de tratamiento se permite en 38 estados y es potencialmente permisible en otros nueve. (La información actualizada sobre la situación legal del EPT se encuentra disponible en http://www.cdc.gov/std/ept.)

En resumen, los médicos y organismos de salud pública comparten la responsabilidad de la prevención y regulación de las STI. En el actual entorno de cuidados de la salud, la misión de los médicos de atención primaria ha adquirido una importancia creciente, tanto en su prevención como en su diagnóstico y tratamiento, y el resurgimiento de las STI bacterianas, como sífilis y LGV entre los varones que tienen relaciones sexuales con varones (principalmente los que tienen VIH), subraya la necesidad de valorar el riesgo y realizar detección sistemática.

164 Meningitis, encefalitis, absceso cerebral y empiema

Karen L. Roos, Kenneth L. Tyler

Las infecciones agudas del sistema nervioso constituyen algunos de los problemas más importantes en medicina porque el paciente puede sobrevivir si se realiza la identificación oportuna, se toman decisiones eficientes y el tratamiento se inicia pronto. Estos síndromes clínicos peculiares incluyen meningitis bacteriana aguda, meningitis viral, encefalitis, infecciones focales como los abscesos encefálicos y el empiema subdural, y tromboflebitis infecciosa. Cada uno puede presentarse con un pródromo inespecífico de fiebre y cefalea, el cual en un sujeto que había estado sano puede considerarse en un principio benigno hasta que (con excepción de lo que ocurre en la meningitis viral) aparecen alteraciones de la conciencia, signos neurológicos focales o convulsiones. Para el tratamiento oportuno es fundamental diferenciar de inmediato cada uno de los trastornos referidos, identificar el microorganismo patógeno y emprender la terapéutica con los antimicrobianos apropiados.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Meningitis, encefalitis, absceso cerebral y empiema

(Fig. 164-1) La medida inicial incluye dilucidar si la infección afecta predominantemente el espacio subaracnoideo (*meningitis*) o si hay signos de ataque generalizado o focal del tejido encefálico en los hemisferios cerebrales, el cerebelo o el tronco encefálico. Si una infección viral lesiona directamente el tejido encefálico, al cuadro se le denomina *encefalitis*, en tanto que las infecciones focales por bacterias, hongos o parásitos que afectan ese tejido se clasifican como *cerebritis* o *abscesos*, según la presencia o ausencia de una cápsula.

La rigidez de la nuca ("cuello rígido") es el signo patognomónico de la irritación meníngea y aparece cuando el cuello resiste la flexión pasiva. Los signos de Kernig y Brudzinski son manifestaciones clásicas de irritación meníngea. El *signo de Kernig* se busca con el individuo en decúbito dorsal. El operador flexiona el muslo sobre el abdomen con la rodilla en flexión; los intentos de extensión pasiva de la rodilla desencadenan dolor en caso de haber irritación meníngea. El *signo de Brudzinski* se identifica con el paciente en decúbito dorsal; es positivo cuando la flexión pasiva del cuello origina flexión espontánea de las caderas y la rodilla. La sensibilidad y la especificidad de ambos signos no son seguras, si bien se les busca frecuentemente en la exploración física. Los dos pueden estar ausentes o ser mínimos en sujetos de muy corta edad o muy ancianos, en individuos inmunodeficientes o con depresión mental profunda. La elevada prevalencia de espondilopatía

cervical en ancianos puede propiciar un resultado positivo falso en lo que toca a la rigidez de la nuca.

El tratamiento inicial se guía por algunas consideraciones: 1) es necesario emprender lo más pronto posible el tratamiento empírico siempre que el clínico piense que una de las entidades diagnósticas importantes es la meningitis bacteriana. 2) Todos los individuos que en fecha reciente sufrieron traumatismo craneoencefálico, que sean inmunodeficientes, tengan lesiones cancerosas o neoplasias del sistema nervioso central (SNC) diagnosticadas o signos neurológicos focales que incluyan papiledema o menor nivel de conciencia, deben ser sometidos a tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) del encéfalo antes de emprender la punción lumbar (LP, *lumbar puncture*). En estos casos es importante no esperar los resultados de estudios y emprender de inmediato la antibioticoterapia sobre bases empíricas, pero se practicará antes de realizar estudios imagenológicos y LP. 3) Sólo rara vez ocurren en la meningitis viral depresión profunda del estado psíquico (somnolencia, coma), convulsiones o déficits neurológicos focales; los individuos con tales síntomas deben ser hospitalizados para una evaluación más detallada y para que reciban tratamiento empírico contra la meningoencefalitis bacteriana o viral. 4) Los sujetos inmunocompetentes que tienen un nivel normal de conciencia, que no han recibido antimicrobianos y cuyo perfil de líquido cefalorraquídeo (LCR) es compatible con meningitis viral (pleocitosis linfocítica y concentración normal de glucosa) pueden ser tratados en consulta externa si hay seguridad de contacto y vigilancia apropiados. Si la persona en quien se sospecha meningitis viral no mejora en 48 h, habrá que revalorarla de inmediato con un estudio neurológico y médico general de vigilancia, y se repetirán las investigaciones imagenológicas y de laboratorio, que a menudo incluirán una segunda LP.

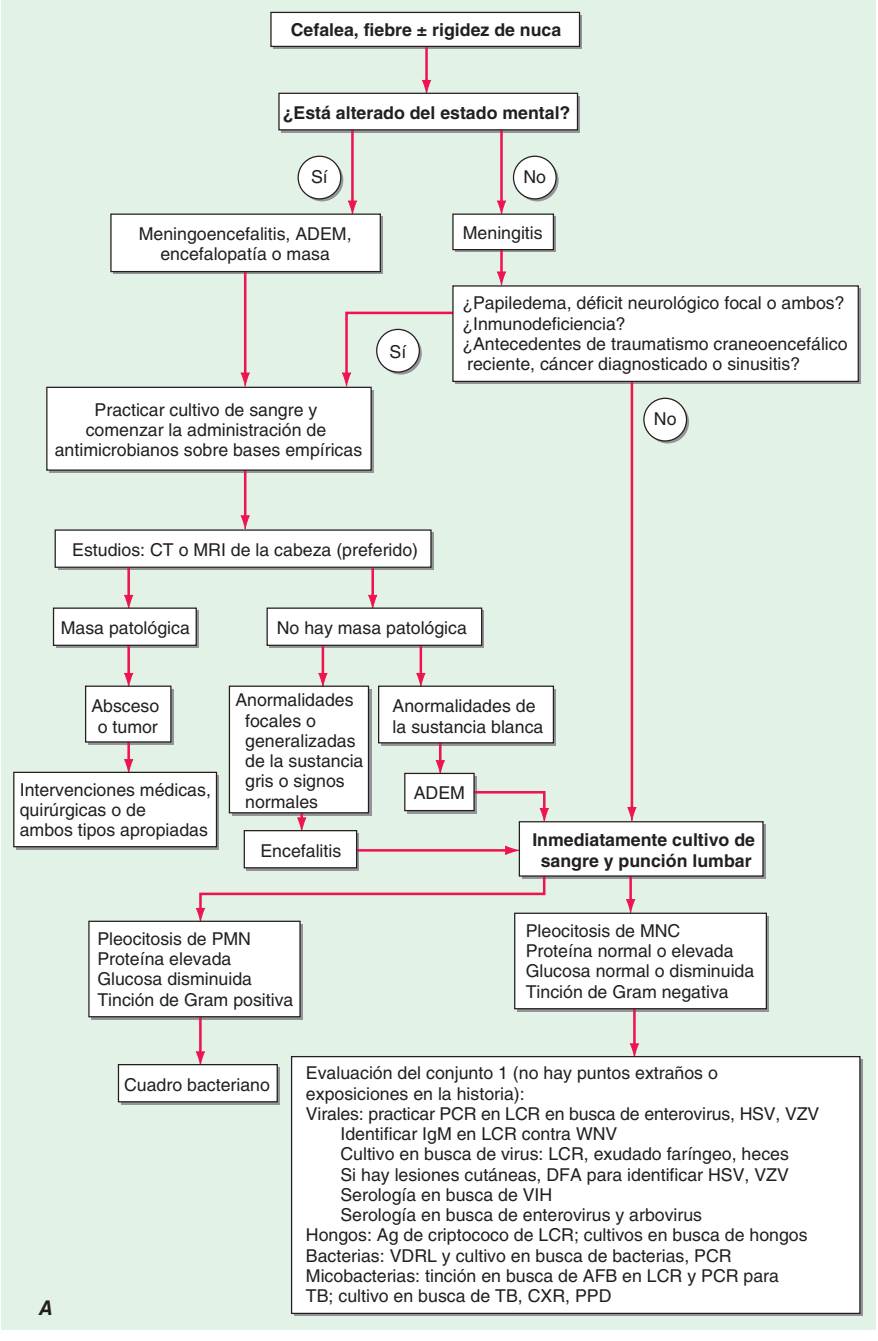


FIGURA 164-1. Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de sujetos en quienes se sospechan infecciones del sistema nervioso central (SNC). ADEM, encefalomielitis diseminada aguda; AFB, bacilo acidorresistente; Ag, antígeno; LCR, líquido cefalorraquídeo; CT, tomografía computarizada; CTFV, virus de la fiebre por garrapatas del Colorado; CXR, radiografía de tórax; DFA, anticuerpo fluorescente directo; EBV, virus de Epstein-Barr; HHV, virus herpético humano; HSV, virus de herpes simple; LCMV, virus de la coriomeningitis linfocítica; MNC, mononucleares; MRI, resonancia magnética; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PMN, polimorfonucleares; PPD, derivado proteínico purificado; TB, tuberculosis; VDRL, laboratorios de investigación de enfermedades venéreas; VZV, virus de la varicela-zóster; WNV, virus del Nilo occidental.

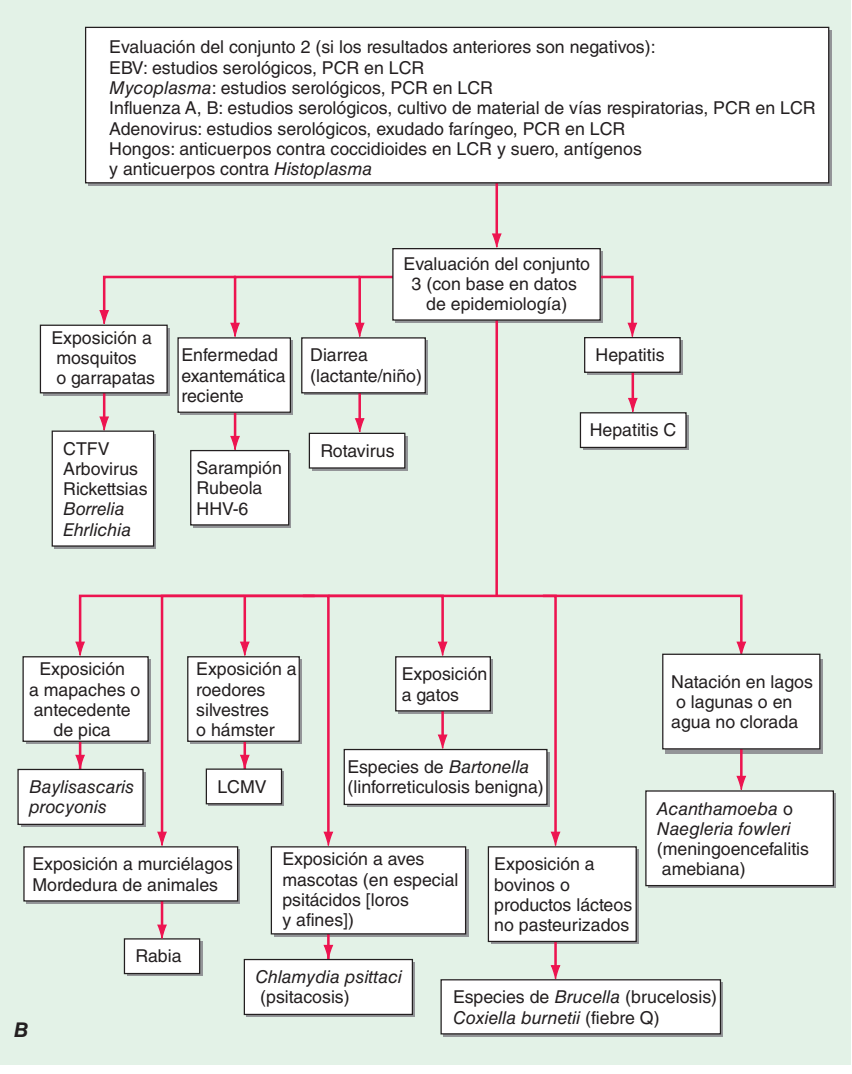


FIGURA 164-1. (*Continuación.*)

MENINGITIS BACTERIANAS AGUDAS

DEFINICIÓN

La *meningitis bacteriana* es una infección supurativa aguda localizada dentro del espacio subaracnoideo. Se acompaña de una reacción inflamatoria del sistema nervioso central (SNC) que puede producir disminución del nivel de conciencia, convulsiones, aumento de la presión intracraneal (ICP, *intracranial pressure*) y apoplejías. La reacción inflamatoria afecta meninges, espacio subaracnoideo y parénquima cerebral (*meningoencefalitis*).

EPIDEMIOLOGÍA

La meningitis bacteriana es la variante más frecuente de infección intracraneal purulenta, con incidencia anual en Estados Unidos de más de 2.5 casos por 100 000 habitantes. Los patógenos que más a menudo causan meningitis bacterianas de origen comunitario son *Streptococcus pneumoniae* (casi 50%); *N. meningitidis* (casi 25%), estreptococos del grupo B (casi 15%) y *Listeria monocytogenes* (casi 10%). *H. influenzae* provoca menos de 10% de los casos de meningitis bacteriana en casi todas las series. *N. meningitidis* es el microorganismo causal de la epidemia recurrente de meningitis c/8 a 12 años.

ETIOLOGÍA

S. pneumoniae (cap. 173) es el patógeno que más a menudo causa meningitis en adultos mayores de 20 años, y es el microorganismo identificado en casi la mitad de los casos notificados (1.1 por 100 000 personas al año). Existen varios trastornos predisponentes que agravan el peligro de meningitis neumocócica; el más importante es la neumonía por neumococos. Otros factores de riesgo incluyen la coexistencia de sinusitis u otitis media aguda o crónica por neumococos, alcoholismo, diabetes, esplenectomía, hipogammaglobulinemia, deficiencia de complemento y traumatismo craneoencefálico con fractura de base de cráneo y rinorrea de LCR. La mortalidad sigue siendo de alrededor de 20% a pesar del uso de antibióticos.

La incidencia de meningitis causada por *N. meningitidis* (cap. 180) ha disminuido mediante la inmunización sistemática de personas de 11 a 18 años con la vacuna tetravalente glucoconjugada de meningococos (serogrupos A, C, W-135 y Y). La vacuna no contiene el serogrupo B que causa 33% de los casos de enfermedad por meningococos. La aparición de petequias o zonas purpúricas en la piel puede ser un signo importante que orienta hacia el diagnóstico de infección por meningococos. En algunos pacientes la enfermedad es fulminante y causa la muerte en término de horas de haber comenzado los síntomas. La infección puede ser iniciada por la colonización nasofaríngea, que origina el estado de portador asintomático o la enfermedad meningocócica invasora. El riesgo de enfermedad invasora después de la colonización nasofaríngea depende tanto de los factores de virulencia bacteriana como de los mecanismos de defensa inmunitaria del hospedador, entre ellos la capacidad de éste de producir anticuerpos antimeningocócicos y de lisar los meningococos, tanto por la vía clásica del complemento como por la alternativa. Las personas que sufren algún déficit de cualesquiera de los componentes del complemento, incluida la properdina, tienen susceptibilidad muy alta a las infecciones meningocócicas.

Los bacilos gramnegativos constituyen una causa cada vez más frecuente de meningitis en individuos con enfermedades crónicas y debilitantes como diabetes, cirrosis o alcoholismo y en aquellos con infecciones crónicas de vías urinarias. La meningitis por gramnegativos también complica intervenciones neuroquirúrgicas, en particular craneotomía y traumatismo craneoencefálico que se acompaña de rinorrea u otorrea de LCR.

La otitis, la mastoiditis y la sinusitis son entidades predisponentes y acompañantes de la meningitis causada por especies de *Streptococci,* anaerobios grammnegativos, *Staphylococcus aureus, Haemophilus* y Enterobac-

teriaceae. La meningitis como complicación de la endocarditis puede ser causada por estreptococos viridans, *S. aureus, Streptococcus bovis,* el grupo HACEK (especies de *Haemophilus, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens, Kingella kingae*) o enterococos.

En épocas pasadas el estreptococo del grupo B o *Streptococcus agalactiae* era el que causaba la meningitis predominante en neonatos, pero se le ha notificado con frecuencia cada vez mayor en personas >50 años, en particular las que tienen algún trastorno primario oculto.

Listeria monocytogenes **(cap. 176)** ha sido una causa cada vez más importante de meningitis en neonatos (menos de un mes de vida), embarazadas, personas mayores de 60 años y sujetos inmunodeficientes de todas las edades. La infección se contagia al ingerir alimentos contaminados por *Listeria*. Se han informado casos de listeriosis humana de origen alimentario por la ingestión de ensalada de col, leche, quesos tiernos y algunos tipos de alimentos rápidos que comprenden carnes frías y salchichas crudas.

La frecuencia de meningitis por *H. influenzae* de tipo b (Hib) en niños ha disminuido de manera impresionante desde la aparición de la vacuna conjugada Hib, aunque se han comunicado casos raros de meningitis por Hib en niños vacunados. Más a menudo, *H. influenzae* causa meningitis en niños y ancianos no vacunados, y un patógeno cada vez más frecuente es *H. influenzae* no-b.

S. aureus y estafilococos coagulasa negativos **(cap. 172)** son los microorganismos que con mayor frecuencia producen meningitis tras intervenciones neuroquirúrgicas, sobre todo de derivación de una hidrocefalia, o como complicación del uso de reservorios subcutáneos de tipo de Ommaya para la administración de antibioticoterapia intratecal.

FISIOPATOLOGÍA

Las bacterias que con mayor frecuencia producen meningitis, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis*, colonizan inicialmente la nasofaringe uniéndose a las células del epitelio nasofaríngeo. A continuación, las bacterias son transportadas a través de las células epiteliales en vacuolas de pared membranosa hacia el espacio intravascular, o invaden este espacio creando separaciones entre las uniones intercelulares herméticas apicales de las células del epitelio cilíndrico. Una vez que las bacterias acceden al torrente sanguíneo son capaces, gracias a su cápsula de polisacáridos, de eludir la fagocitosis de los neutrófilos y la actividad bactericida de la vía clásica del complemento. Ya en el torrente sanguíneo, las bacterias pueden llegar a los plexos coroideos intraventriculares. La infección de las células epiteliales de los plexos coroideos permite a las bacterias el acceso directo al LCR. Algunas bacterias, como *S. pneumoniae*, pueden adherirse directamente a las células endoteliales de los capilares cerebrales y, después, migrar a través de estas células o entre ellas hasta alcanzar el LCR. Una vez aquí, las bacterias pueden multiplicarse rápidamente debido a la ausencia de defensas inmunitarias eficaces del hospedador. El LCR normal contiene pocos leucocitos y cantidades relativamente pequeñas de proteínas del complemento y de inmunoglobulinas. La escasez de estas dos últimas impide la opsonización eficaz de las bacterias, un prerrequisito imprescindible para que los neutrófilos las fagociten. La fagocitosis de las bacterias también se ve alterada por la naturaleza líquida del LCR, que es menos propicio para la fagocitosis que un sustrato hístico sólido.

Un paso fundamental en la patogenia de la meningitis bacteriana es la reacción inflamatoria que la invasión de las bacterias provoca. Muchas de las manifestaciones y complicaciones neurológicas de las meningitis bacterianas son consecuencia de la respuesta inmunitaria contra el patógeno invasor, más que de un daño hístico directo producido por las bacterias. En consecuencia, el daño neurológico puede avanzar incluso después de que el LCR haya sido esterilizado por el tratamiento antibiótico.

La lisis de las bacterias, con la consiguiente liberación en el espacio subaracnoideo de componentes de su pared celular, es el primer paso de la inducción de la respuesta inflamatoria y de la formación de un exudado purulento en el espacio subaracnoideo **(fig. 164-2)**. Los componentes de la pared celular, como las moléculas de lipopolisacáridos (LPS) de las bacterias gramnegativas y el ácido teicoico y los peptidoglucanos de *S. pneumoniae*, inducen la inflamación meníngea, lo cual estimula la producción de citocinas y de quimiocinas inflamatorias por la microglia, los astrocitos, los monocitos, las células endoteliales de los microvasos y los leucocitos del LCR. En los modelos experimentales de meningitis las citocinas, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α, *tumor necrosis factor*) y la interleucina 1β (IL-1β), aparecen en el LCR al cabo de 1 a 2 h tras la inoculación intracisternal de LPS. Esta respuesta de las citocinas va seguida rápidamente de aumento de la concentración de proteínas y de leucocitos en el LCR. Los leucocitos y las células hísticas que son estimuladas por el TNF-α y la IL-1β también producen y secretan quimiocinas (citocinas que inducen la migración quimiotáctica de los leucocitos) y otras citocinas proinflamatorias. Además, la bacteriemia y las citocinas inflamatorias inducen la producción de aminoácidos excitadores, de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (radicales de oxígeno libre, óxido nítrico y peroxinitritos), y de otros mediadores que pueden provocar la muerte de las células cerebrales, especialmente en la circunvolución dentada del hipocampo.

Gran parte de la fisiopatología de la meningitis bacteriana es consecuencia directa del aumento de los valores en el LCR de citocinas y quimiocinas. El TNF-α y la IL-1β actúan sinérgicamente aumentando la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, lo que induce la formación de edema vasogénico y la salida de proteínas del suero hacia el espacio subaracnoideo (fig. 164-2). El exudado subaracnoideo compuesto de material proteináceo y de leucocitos obstruye el flujo del LCR a través del sistema ventricular y disminuye la capacidad de resorción de las granulaciones aracnoideas en los senos durales, produciendo hidrocefalia tanto obstructiva como comunicante y edema intersticial concomitante.

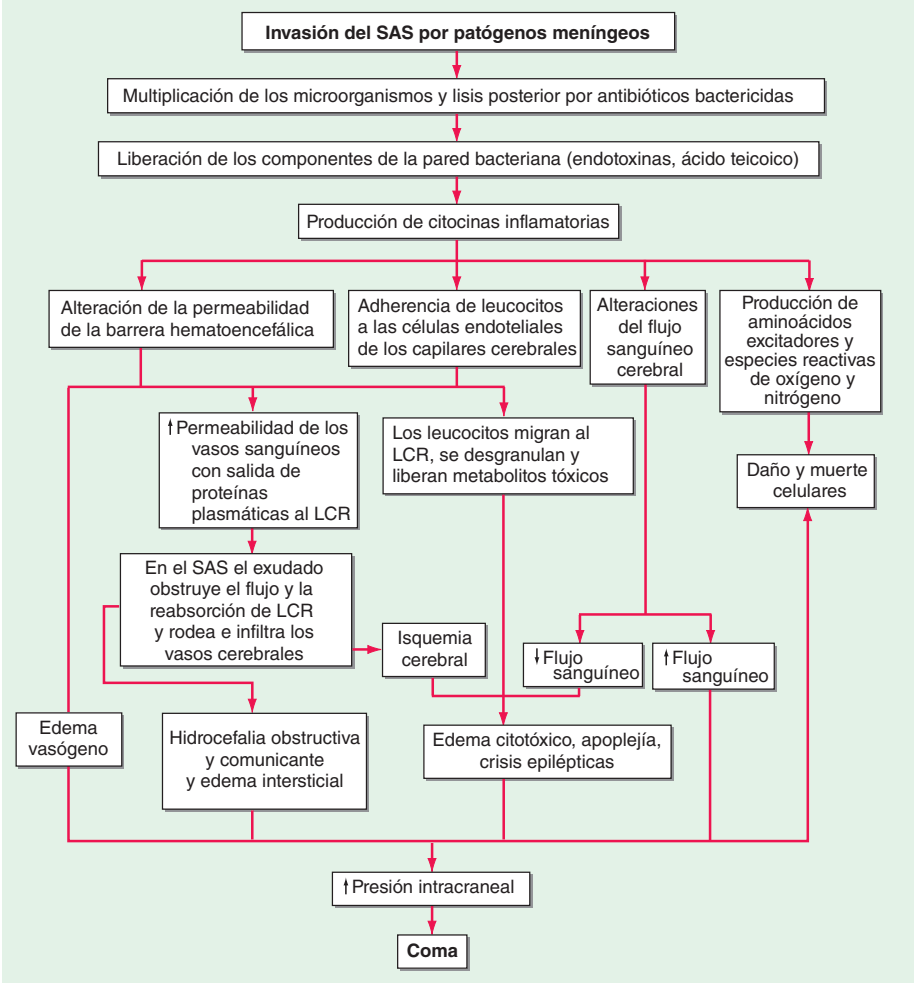


FIGURA 164-2. Fisiopatología de las complicaciones neurológicas de la meningitis bacteriana. LCR, líquido cefalorraquídeo; SAS, espacio subaracnoideo.

Las citocinas inflamatorias aumentan la expresión de las selectinas en las células endoteliales de los capilares cerebrales y en los leucocitos, lo que permite a estos últimos adherirse a las células endoteliales vasculares y, posteriormente, migrar hacia el LCR. La adherencia de los leucocitos a las células del endotelio capilar aumenta la permeabilidad de los vasos sanguíneos, permitiendo la salida de proteínas del plasma hacia el LCR, que se añaden al exudado inflamatorio. La desgranulación de los neutrófilos hace que se liberen metabolitos tóxicos que contribuyen al edema citotóxico y al daño y muerte celulares. Al contrario de lo que se pensaba en un principio, los leucocitos del LCR probablemente contribuyen poco a resolver la infección bacteriana del LCR.

En las primeras fases de la meningitis se produce un incremento del flujo sanguíneo cerebral, seguido de decremento de dicho flujo junto con la pérdida de la autorregulación cerebrovascular (cap. 330). También ocurre angostamiento de las grandes arterias de la base del encéfalo por la presión que ejerce el exudado purulento en el espacio subaracnoideo y la infiltración de células inflamatorias en la pared arterial con engrosamiento de la íntima (*vasculitis*), y puede ocasionar isquemia e infarto, obstrucción de ramas de la arteria cerebral media por trombosis, trombosis de los grandes senos venosos del cerebro y tromboflebitis de las venas de la corteza cerebral. La combinación de edemas intersticial, vasógeno y citotóxico hace que aumente la presión intracraneal y causa coma. La hernia encefálica por lo común es consecuencia de los efectos del edema cerebral, focal o generalizado; también intervienen la hidrocefalia y la trombosis de senos de la duramadre o de venas corticales.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La meningitis puede presentarse como una enfermedad aguda fulminante que avanza rápidamente en pocas horas, o como una infección subaguda que empeora progresivamente a lo largo de varios días. La tríada clásica de la meningitis incluye fiebre, cefalea y rigidez de la nuca, pero a veces no aparece dicha tríada. En >75% de los pacientes disminuye el nivel de conciencia y varía desde el letargo hasta el coma. En casi todos los sujetos con meningitis bacteriana aparecen fiebre y combinaciones de cefalea, rigidez de cuello o alteración del nivel de conciencia. Otras manifestaciones frecuentes son náusea, vómito y fotofobia.

Hasta en 20 a 40% de los pacientes las convulsiones forman parte del cuadro clínico inicial de una meningitis bacteriana. Las convulsiones focales suelen deberse a isquemia o infarto arterial focal, a trombosis hemorrágica de las venas corticales o a edema focal. La actividad convulsiva generalizada y el estado epiléptico pueden ser causados por hiponatremia, anoxia cerebral y, con menor frecuencia, los efectos tóxicos de antimicrobianos.

El aumento de la ICP es una complicación esperada de las meningitis bacterianas y es, en esta enfermedad, la causa principal de obnubilación y coma. En más de 90% de los pacientes la presión de abertura del LCR es >180 mmH_2O y en 20% es >400 mmH_2O. Los signos de aumento de la ICP son disminución o deterioro del nivel de conciencia, edema de papila, pupilas dilatadas que reaccionan poco a la luz, parálisis del VI par craneal, posturas de descerebración y reflejo de Cushing (bradicardia, hipertensión y respiraciones irregulares). La complicación más fatídica de la hipertensión intracraneal es la herniación cerebral. La incidencia de herniación en los pacientes con meningitis bacteriana se estima en 1 a 8% de los casos.

Algunos signos clínicos específicos pueden orientar el diagnóstico de microorganismos individuales y se exponen con mayor detalle en capítulos específicos dedicados a dichos agentes patógenos. El más importante de estos signos es la erupción de la meningococemia, que comienza en la forma de maculopápulas eritematosas difusas que se asemejan al exantema viral, pero las lesiones cutáneas de la meningococemia rápidamente se transforman en petequias. Estas últimas aparecen en tronco y extremidades pélvicas, en las membranas mucosas y las conjuntivas, y a veces en las palmas y las plantas.

DIAGNÓSTICO

Si se sospecha meningitis bacteriana se obtiene de inmediato sangre para cultivo y se inicia la antibioticoterapia empírica auxiliada con dexametasona (cuadro 164-1). El diagnóstico de meningitis bacteriana se hace por estudio del LCR (cuadro 164-2). La decisión de practicar estudios neuroimagenológicos (CT o MRI) antes de la LP exige buen juicio clínico. En la persona inmunocompetente sin antecedentes recientes de traumatismo craneoencefálico, que tiene un nivel de conciencia normal y ningún signo de papiledema o de déficits neurológicos focales, una maniobra segura es la LP sin practicar previamente procedimientos de neuroimagen. Si se retrasa la LP para la práctica de los estudios mencionados habrá que emprender antibioticoterapia sobre bases empíricas después de haber practicado los cultivos de sangre. La antibioticoterapia inicial pocas horas antes de la punción lumbar no altera de manera significativa el recuento de leucocitos en LCR o la concentración de glucosa en el mismo y es probable que no impida la visualización de microorganismos en la tinción de Gram o la detección de ácido nucleico bacteriano por medio de PCR. Las alteraciones típicas del LCR en la meningitis bacteriana (cuadro 164-2) son: 1) leucocitosis polimorfonuclear (PMN) (>100 células/μL en 90% de los casos); 2) decremento de la concentración de glucosa [<2.2 mmol/L (<40 mg/100 mL), una tasa de LCR/glucosa sérica <0.4, o ambas cosas, en casi 60% de los pacientes]; 3) aumento de la concentración de proteínas [>0.45 g/L (>45 mg/100 mL) en 90% de los casos], y 4) aumento de la presión de abertura (>180 mmH_2O en 90% de los casos). Los cultivos bacterianos del LCR son positivos en más de 80% de los pacientes, y la tinción de Gram del LCR demuestra la presencia de microorganismos en más de 60% de los casos.

Las concentraciones de glucosa en el LCR <2.2 mmol/L (<40 mg/100 mL) son anormales, y pueden llegar a verse valores de cero en la meningitis bacteriana. El empleo de la tasa de LCR/glucosa sérica corrige la hiperglucemia que puede imitar un decremento relativo de la concentración de glucosa en el LCR. La concentración de glucosa en el LCR está disminuida cuando la referida tasa es <0.6; cuando es menor de 0.4 es muy sugerente

CUADRO 164-1 Antibióticos utilizados en el tratamiento empírico de meningitis bacteriana e infecciones focales del SNC[a]

Indicación	Antibióticos
Recién nacidos pretérmino o <1 mes de vida	Ampicilina + cefotaxima
Lactantes de 1-3 meses	Ampicilina + cefotaxima o ceftriaxona
Niños inmunocompetentes >3 meses de vida y adultos <55 años	Cefotaxima o ceftriaxona + vancomicina
Adultos >55 años y adultos de cualquier edad con alcoholismo u otras enfermedades debilitantes	Ampicilina + cefotaxima o ceftriaxona + vancomicina
Meningitis de origen nosocomial, meningitis postraumática o después de cirugía neurológica, pacientes neutropénicos o sujetos con deterioro de la inmunidad de tipo celular	Ampicilina + ceftazidima + vancomicina

	Dosis diaria total e intervalo entre una y otra dosis	
Antimicrobiano	**Niños (>1 mes de vida)**	**Adultos**
Ampicilina	300 (mg/kg)/día, c/6 h	12 g/día, c/4 h
Cefepima	150 (mg/kg)/día, c/8 h	6 g/día, c/8 h
Cefotaxima	225-300 (mg/kg)/día, c/6 h	12 g/día, c/4 h
Ceftazidima	150 (mg/kg)/día, c/8 h	6 g/día, c/8 h
Ceftriaxona	100 (mg/kg)/día, c/12 h	4 g/día, c/12 h
Gentamicina	7.5 (mg/kg)/día, c/8 h[b]	7.5 (mg/kg)/día, c/8 h
Meropenem	120 (mg/kg)/día, c/8 h	6 g/día, c/8 h
Metronidazol	30 (mg/kg)/día, c/6 h	1 500-2 000 mg/día, c/6 h
Nafcilina	100-200 (mg/kg)/día, c/6 h	9-12 g/día, c/4 h
Penicilina G	400 000 (U/kg)/día, c/4 h	20-24 millones U/día, c/4 h
Vancomicina	45-60 (mg/kg)/día, c/6 h	45-60 (mg/kg)/día, c/6-12 h[b]

[a] Todos los antibióticos se administran por vía intravenosa; las dosis señaladas se usan en el supuesto de que la función de riñones e hígado es normal. [b] Es importante ajustar las dosis con base en las concentraciones máxima y mínima de los antibióticos en suero; la concentración terapéutica de la gentamicina es: máxima: 5-8 μg/mL; mínima <2 μg/mL; la concentración terapéutica de la vancomicina es: máxima 25-40 μg/mL; mínima 5-15 μg/mL.

CUADRO 164-2 Anomalías del líquido cefalorraquídeo en la meningitis bacteriana

Presión de abertura	>180 mmH_2O
Número de leucocitos	10-10 000/µl; predominio de neutrófilos
Número de eritrocitos	Ausente en punción no traumática
Concentración de glucosa	<2.2 mmol/L (<40 mg/100 mL)
LCR/glucosa sérica	<0.4
Concentración de proteína	>0.45 g/L (>45 mg/100 mL)
Tinción de Gram	Positiva en >60%
Cultivo	Positivo en >80%
Aglutinación de látex	El estudio puede ser positivo en individuos con meningitis por *Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis, H. influenzae* de tipo b, *Escherichia coli* y estreptococos del grupo B
Lisado de Limulus	Resultado positivo en caso de meningitis por gramnegativos
PCR	Detecta DNA bacteriano

Abreviatura: PCR, reaccion en cadena de la polimerasa.

de meningitis bacteriana, aunque puede verse también en otros procesos, como la meningitis micótica, tuberculosa y carcinomatosa. La concentración de glucosa en el LCR tarda de 30 min a varias horas en equilibrarse con el valor en sangre; por este motivo, la administración de 50 mL de glucosa a 50% (D50) antes de la LP, como es práctica habitual en los servicios de urgencia, probablemente no altera en grado significativo la concentración de glucosa en el LCR, a menos que hayan transcurrido varias horas entre la administración de glucosa y la LP.

Una secuencia constante de rRNA 16S en la PCR de espectro amplio puede detectar números pequeños de microorganismos viables y no viables en LCR y es de esperarse que se utilice para el diagnóstico de meningitis bacteriana en pacientes que han recibido tratamiento con antibióticos orales o parenterales o en quienes son negativos la tinción de Gram y el cultivo del LCR. Cuando una PCR de espectro amplio es positiva, puede obtenerse una PCR bacteriana específica para detectar ácido nucleico de *S. pneumoniae, N. meningitidis, Escherichia coli, L. monocytogenes, H. influenzae* y *S. agalactiae* con base en la sospecha clínica del patógeno meníngeo. La prueba de aglutinación con látex (LA, *latex agglutination*) para la detección de antígenos bacterianos de *S. pneumoniae, N. meningitidis, H. influenzae* tipo b, estreptococo del grupo B y cepas K1 de *E. coli* en LCR han sido de utilidad para establecer el diagnóstico de meningitis bacteriana, pero han sido sustituidas por los análisis para bacterias en LCR. La prueba de aglutinación de látex en LCR tiene *especificidad* de 95 a 100% para *S. pneumoniae* y *N. meningitidis,* por lo que una prueba positiva para estos microorganismos es prácticamente diagnóstica de meningitis bacteriana. Sin embargo, la *sensibilidad* de esta prueba en el LCR es sólo de 70 a 100% para la detección de antígenos de *S. pneumoniae*, y de 33 a 70% para la detección de antígenos de *N. meningitidis*, por lo que una prueba negativa no excluye una infección por estos agentes. La prueba del lisado de amebocitos de Limulus (cacerola de mar) es una prueba diagnóstica rápida para la detección de endotoxinas de gramnegativos en el LCR, y por ello es útil para establecer el diagnóstico de meningitis bacteriana por gramnegativos. Esta prueba tiene especificidad de 85 a 100% y sensibilidad cercana a 100%. Es decir, en prácticamente todos los pacientes con meningitis bacterianas por gramnegativos la prueba del lisado de amebocitos de Limulus es positiva, aunque pueden producirse falsos negativos.

En casi todos los sujetos con meningitis bacteriana es necesario practicar estudios de neuroimagen en el curso de su enfermedad. La MRI es preferible a la CT debido a su superioridad para demostrar la presencia de áreas de edema y de isquemia cerebrales. En los pacientes con meningitis bacteriana es frecuente que tras la administración de gadolinio se produzca un refuerzo meníngeo difuso, el cual sin embargo no es diagnóstico de meningitis, pues aparece en toda enfermedad del SNC asociada a un aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

Si existen lesiones cutáneas petequiales deben someterse a biopsia. El exantema de la meningococemia se origina por la siembra dérmica de microorganismos que lesionan el endotelio vascular y la biopsia de la piel puede revelar al microorganismo causante en la tinción de Gram.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La meningoencefalitis viral, y en particular la causada por virus del herpes simple (HSV, *herpes simplex virus*), puede remedar el cuadro inicial de la meningitis bacteriana (véase "Encefalitis viral" posteriormente en este capítulo). La encefalitis por HSV suele comenzar con cefalea, fiebre, alteración de la conciencia, déficits neurológicos focales (como disfasia, hemiparesia) y convulsiones focales o generalizadas. Los resultados de los estudios con LCR, estudios de neuroimagen y trazos electroencefalográficos (EEG) permiten diferenciar entre la encefalitis por HSV y la meningitis bacteriana. El perfil típico en LCR en caso de infecciones virales del SNC es el de pleocitosis linfocítica con concentración normal de glucosa, a diferencia de la pleocitosis a base de PMN y la hipoglucorraquia que es característica de la meningitis bacteriana. En la meningitis bacteriana no complicada no se identifican anormalidades en la MRI (salvo el mayor contraste meníngeo). Por el contrario, en la encefalitis por HSV las imágenes de MR ponderadas en T2, la recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR, *fluid-attenuated inversion recovery*) y las imágenes por MRI con difusión y reforzamiento, se observan lesiones de gran intensidad en las regiones parietofrontal, anterior y medial del lóbulo temporal en la mayoría de los pacientes en las primeras 48 h a partir del inicio de los síntomas. Algunos pacientes con encefalitis por HSV tienen un modelo periódico distintivo en el EEG (véase más adelante).

Las rickettsiosis pueden asemejarse a las meningitis bacterianas **(cap. 211)**. La fiebre moteada o exantemática de las Montañas Rocosas (RMSF, *Rocky Mountain spotted fever*) se transmite por la picadura de una garrapata y es producida por la bacteria *Rickettsia rickettsii*. Esta enfermedad con frecuencia se manifiesta por fiebre alta, postración, mialgias, cefalea, náusea y vómito. La mayoría de los pacientes presentan un exantema característico en las primeras 96 h desde el comienzo de los síntomas. Esta erupción es inicialmente un exantema maculopapular eritematoso, que puede ser difícil de distinguir del que produce la meningococemia. Esta erupción avanza a un exantema petequial, luego a un exantema purpúrico y, si no se trata, a necrosis de la piel o gangrena. El color de las lesiones cambia desde el rojo brillante al rojo muy oscuro y, a continuación, del verde amarillento al negro. La erupción comienza característicamente en las muñecas y los tobillos, para extenderse tanto distal como proximalmente en el transcurso de unas horas; llega a afectar las palmas y las plantas. El diagnóstico se confirma mediante la tinción con inmunofluorescencia de los especímenes de la biopsia cutánea. Las ehrliquiosis se transmiten por la picadura de la garrapata. Son cocobacilos pequeños, gramnegativos, de los cuales dos especies causan enfermedad en el ser humano. *Anaplasma phagocytophilum* causa ehrliquiosis granulocítica humana (anaplasmosis) y *Ehrlichia chaffeensis* causa ehrliquiosis monocítica humana. Las manifestaciones clínicas y por laboratorio de la infección son similares. Los pacientes presentan fiebre, cefalea, náusea y vómito. Casi 20% de los pacientes tienen lesiones cutáneas maculopapulares o petequiales. En los exámenes de laboratorio hay indicios de leucopenia, trombocitopenia y anemia con elevaciones moderadas en la aminotransferasa de alanina, fosfatasa alcalina y deshidrogenasa de lactato. Los pacientes con RMSF y aquellos con ehrliquiosis pueden tener alteración del nivel de conciencia que va desde el letargo leve hasta el coma, confusión, signos neurológicos focales, parálisis de los pares craneales, hiperreflexia y convulsiones.

También hay que pensar en la presencia de infecciones focales supuradas del SNC (véase más adelante), incluidos el empiema subdural y epidural y los abscesos encefálicos, en particular cuando se identifican signos neurológicos focales. Se realiza inmediatamente la resonancia magnética en todo individuo en quien se sospeche meningitis y que muestre signos focales, para detectar infección intracraneal y buscar áreas acompañantes de infección en los senos o las apófisis mastoides.

Diversos trastornos no infecciosos del SNC pueden parecerse a la meningitis bacteriana. La principal entidad en estos casos es la hemorragia subaracnoidea (SAH, *subarachnoid hemorrhage*) **(cap. 330)**. Otras posibilidades incluyen meningitis química al romperse el contenido de una neoplasia y pasar al LCR (p. ej., desde un glioma quístico, o un quiste epidermoide o dermoide o un craneofaringioma); meningitis por hipersensibilidad inducida por fármacos; meningitis carcinomatosa o linfomatosa; la que ocurre en trastornos inflamatorios como sarcoide, lupus eritematoso generalizado (SLE, *systemic lupus erythematosus*) y enfermedad de Behçet; apoplejía hipofisaria y síndromes uveomeningíticos (síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada).

En algunas ocasiones hay que incluir la meningitis de evolución subaguda **(cap. 165)** entre las entidades que integran el diagnóstico diferencial de la meningitis aguda. Sus causas principales incluyen *Mycobacterium tuberculosis* **(cap. 202)**, *Cryptococcus neoformans* **(cap. 239)**, *Histoplasma capsulatum* **(cap. 236)**, *Coccidioides immitis* **(cap. 237)** y *Treponema pallidum* **(cap. 206)**.

TRATAMIENTO MENINGITIS BACTERIANA AGUDA

ANTIBIOTICOTERAPIA EMPÍRICA

(Cuadro 164-1) La meningitis bacteriana es una urgencia médica. El objetivo es comenzar la antibioticoterapia en los primeros 60 min de la llegada del paciente al servicio de urgencias. En aquellos pacientes en quienes se sospeche una meningitis bacteriana debe comenzarse un tratamiento antimicrobiano empírico antes de conocer los resultados de la tinción de Gram y de los cultivos del LCR. *S. pneumoniae* **(cap. 171)** y *N. meningitidis* **(cap. 180)** son los microorganismos que con mayor frecuencia producen las meningitis extrahospitalarias. Por el surgimiento de *S. pneumoniae* resistente a penicilina y cefalosporinas, el tratamiento empírico de la meningitis bacteriana sospechosa de haber sido adquirida extrahospitalariamente en niños y adultos debe incluir una combinación de dexametasona, una cefalosporina de tercera o cuarta generaciones (p. ej., ceftriaxona, cefotaxima o cefepima) y vancomicina más aciclovir, porque la encefalitis por HSV es la principal enfermedad que debe incluirse en el diagnóstico diferencial, así como la administración de doxiciclina durante la temporada de garrapatas para tratar infecciones bacterianas transmitidas por dicho artrópodo. La ceftriaxona o cefotaxima proporciona buen espectro para *S. pneumoniae* susceptible, estreptococo del grupo B y *H. influenzae*, así como espectro adecuado para *N. meningitidis*. La cefepima es una cefalosporina de cuarta generación de amplio espectro con actividad *in vitro* similar a la de la cefotaxima o ceftriaxona contra *S. pneumoniae* y *N. meningitidis* y mayor actividad contra el género *Enterobacter* y *Pseudomonas aeruginosa*. En estudios clínicos se ha demostrado que la cefepima es equivalente a la cefotaxima en el tratamiento de la meningitis neumocócica sensible a penicilina y meningocócica y se ha utilizado con éxito en algunos pacientes con meningitis por *Enterobacter* y *P. aeruginosa*. Al tratamiento empírico debe añadirse ampicilina para cubrir *L. monocytogenes* en niños menores de tres meses de edad y en personas >55 años, o en aquellas en quienes se sospeche una alteración de la inmunidad celular como consecuencia de enfermedad crónica, trasplante de órgano, embarazo, enfermedad neoplásica o tratamiento inmunodepresor. El metronidazol se agrega al régimen empírico para combatir anaerobios gramnegativos en sujetos con otitis, sinusitis o mastoiditis. En las meningitis intrahospitalarias, sobre todo en las que se producen tras las intervenciones neuroquirúrgicas, estafilococos y bacterias gramnegativas son los agentes causativos más frecuentes, incluida *P. aeruginosa*. En estos pacientes, el tratamiento empírico debería incluir una combinación de vancomicina y ceftazidima, cefepima o meropenem. La ceftazidima, la cefepima o el meropenem deben remplazar a la ceftriaxona o cefotaxima en pacientes neuroquirúrgicos y neutropénicos, debido a que estos últimos no tienen actividad aceptable contra *P. aeruginosa* en el SNC. El meropenem es un carbapenémico muy activo *in vitro* contra *L. monocytogenes*, y también se ha demostrado su eficacia en casos de meningitis causada por *P. aeruginosa*; posee actividad satisfactoria contra neumococos resistentes a penicilina. En la meningitis experimental por neumococos, la actividad del meropenem fue similar a la propia de la ceftriaxona, aunque inferior a la de vancomicina, para esterilizar los cultivos de LCR. No ha sido suficiente el número de pacientes de meningitis bacteriana que se incluyeron en las investigaciones clínicas del meropenem para evaluar definitivamente su eficacia.

TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO ESPECÍFICO

Meningitis meningocócica **(cuadro 164-3)** Aunque ceftriaxona y cefotaxima proporcionan empíricamente cobertura adecuada contra *N. meningitidis*, la penicilina G continúa siendo el antibiótico más adecuado para la meningitis meningocócica producida por cepas sensibles a él. Se han identificado cepas de *N. meningitidis* con moderada resistencia a la penicilina y su frecuencia se ha incrementado a escala mundial. Es necesario probar la susceptibilidad a la penicilina y a la ampicilina de las cepas de *N. meningitidis* aisladas en el LCR, y si se encuentra resistencia, la penicilina debe sustituirse por cefotaxima o por ceftriaxona. Para la meningitis meningocócica no complicada basta con siete días de antibioticoterapia intravenosa. El caso inicial y todos los que han mantenido un contacto estrecho con él deberían recibir quimioprofilaxia, con un régimen de dos días de rifampicina (600 mg c/12 h durante dos días en adultos y 10 mg/kg c/12 h por dos días en niños mayores de un año). No se recomienda el uso de rifampicina en mujeres embarazadas. Como alternativa, los adultos pueden tratarse con una dosis de azitromicina (500 mg), o una dosis IM de ceftriaxona (250 mg). Se entiende por relación estrecha con el paciente haber tenido contacto con las secreciones bucofaríngeas, sea por besos o por compartir juguetes, bebidas o cigarrillos.

CUADRO 164-3 Antibióticos contra infecciones del SNC por bacterias, según cada patógeno[a]

Microorganismo	Antibióticos
Neisseria meningitidis	
Sensible a penicilina	Penicilina G o ampicilina
Resistente a penicilina	Ceftriaxona o cefotaxima
Streptococcus pneumoniae	
Sensible a penicilina	Penicilina G
Sensibilidad intermedia a penicilina	Ceftriaxona o cefotaxima o cefepima
Resistente a penicilina	Ceftriaxona (o cefotaxima o cefepima) + vancomicina
Bacilos gramnegativos (excepto especies de *Pseudomonas*)	Ceftriaxona o cefotaxima
Pseudomonas aeruginosa	Ceftazidima o cefepima o meropenem
Especies de *Staphylococcus*	
Sensibles a meticilina	Nafcilina
Resistentes a meticilina	Vancomicina
Listeria monocytogenes	Ampicilina + gentamicina
Haemophilus influenzae	Ceftriaxona o cefotaxima o cefepima
Streptococcus agalactiae	Penicilina G o ampicilina
Bacteroides fragilis	Metronidazol
Especies de *Fusobacterium*	Metronidazol

[a] Las dosis son las indicadas en el cuadro 164-1.

Meningitis neumocócica La terapia antimicrobiana de la meningitis por neumococos comienza con el uso de una cefalosporina (ceftriaxona, cefotaxima o cefepima) y vancomicina. En el caso de todas las cepas de *S. pneumoniae* aisladas en LCR se evaluará la sensibilidad a penicilina y cefalosporinas. Una vez que se conocen los resultados del antibiograma, el tratamiento puede modificarse conforme a esos resultados (cuadro 164-3). Para la meningitis por *S. pneumoniae*, se considera que un aislado de dicha bacteria es susceptible a la penicilina con concentraciones inhibidoras mínimas (MIC) <0.06 µg/mL y que resisten cuando la MIC es >0.12 µg/mL. Las cepas de *S. pneumoniae* que tienen MIC para las cefalosporinas ≤0.5 µg/mL se consideran sensibles a las cefalosporinas (cefotaxima, ceftriaxona, cefepima). Se considera que aquellas cepas con MIC de 1 µg/mL tienen resistencia intermedia, y las que tienen una MIC ≥2 µg/mL son consideradas resistentes. En las meningitis por neumococo con MIC para la cefotaxima o la ceftriaxona ≤0.5 µg/mL, el tratamiento con cefotaxima o con ceftriaxona suele ser adecuado. Para MIC >1 µg/mL, el antibiótico que debe emplearse es la vancomicina. La rifampicina puede asociarse a la vancomicina debido a su acción sinérgica, pero no se recomienda su uso en monoterapia porque aparecen rápidamente resistencias.

Para la meningitis neumocócica se aconseja un tratamiento de dos semanas con antibiótico intravenoso.

Para confirmar la esterilización del LCR, a los pacientes que sufren una meningitis por *S. pneumoniae* hay que repetirles la punción lumbar cuando hayan transcurrido 24 a 36 h desde el comienzo del tratamiento antibiótico. Si tras 24 a 36 h de tratamiento antibiótico el LCR no se ha esterilizado, debe interpretarse como un signo de resistencia al antibiótico. Los pacientes con cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina y a las cefalosporinas que no responden al tratamiento intravenoso con vancomicina sola pueden beneficiarse de añadir vancomicina por vía intraventricular. Es preferible la vía de administración intraventricular a la intratecal porque con esta última no siempre se consiguen unas concentraciones adecuadas de vancomicina en los ventrículos cerebrales.

Meningitis por *Listeria* La meningitis producida por este microorganismo se trata con ampicilina durante al menos tres semanas (cuadro 164-3). Suele añadirse gentamicina (2 mg/kg de dosis de carga seguidos de 7.5 mg/kg/día administrados c/8 h y ajustados según los valores séricos y la función renal). La combinación de trimetoprim (10 a 20 mg/

kg/día) y sulfametoxazol (50 a 100 mg/kg/día) administrados c/6 h constituye una alternativa en los pacientes alérgicos a la penicilina.

Meningitis estafilocócica La meningitis por cepas sensibles de *S. aureus* o estafilococos coagulasa negativos se trata con nafcilina (cuadro 164-3). La vancomicina es el fármaco que debe emplearse contra los estafilococos resistentes a la meticilina y para aquellos pacientes alérgicos a la penicilina. En estos pacientes deben hacerse controles del LCR durante el tratamiento. Si después de 48 h de tratamiento con vancomicina intravenosa el LCR no se ha esterilizado, puede añadirse vancomicina intratecal o intraventricular, en una dosis de 20 mg diarios.

Meningitis por bacilos gramnegativos En el tratamiento de éstas resultan igual de eficaces las cefalosporinas de tercera generación: cefotaxima, ceftriaxona y ceftazidima, con la excepción de la meningitis producida por *P. aeruginosa*, que debe tratarse con ceftazidima, cefepima o meropenem (cuadro 164-3). Para tratar las meningitis por bacilos gramnegativos se recomienda un régimen de tres semanas de antibióticos intravenosos.

TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO

La liberación de componentes de la pared celular bacteriana por los antibióticos bactericidas da lugar a la producción de las citocinas inflamatorias IL-1β y TNF-α en el espacio subaracnoideo. La dexametasona ejerce su efecto beneficioso inhibiendo la síntesis de IL-1β y de TNF-α a nivel del mRNA, disminuyendo la resistencia a la reabsorción del LCR, y estabilizando la barrera hematoencefálica. El fundamento para administrar dexametasona 20 min antes del tratamiento antibiótico se basa en que inhibe la producción del TNF-α por los macrófagos y la microglia, pero sólo si se administra antes de que estas células sean activadas por las endotoxinas. La dexametasona no altera la producción del TNF una vez que ésta ha sido ya inducida. Los resultados de estudios clínicos de tratamiento con dexametasona en meningitis por *H. influenzae*, *S. pneumoniae* y *N. meningitidis* han demostrado su eficacia para disminuir la inflamación meníngea y las secuelas neurológicas, como la incidencia de hipoacusia sensorineural.

En una investigación prospectiva hecha en Europa sobre el tratamiento complementario contra la meningitis bacteriana aguda en 301 adultos, se observó que la dexametasona disminuyó el número de resultados desfavorables (15 en comparación con 25%, $p = 0.03$) incluida la muerte (7 en comparación con 15%, $p = 0.04$). Los beneficios fueron más notables en sujetos con meningitis neumocócica. Se administraron 10 mg de dexametasona IV 15 a 20 min antes de la primera dosis de un antimicrobiano y se repitió la misma dosis c/6 h durante cuatro días. Los resultados fueron confirmados en una segunda investigación de dexametasona en adultos con meningitis neumocócica. En circunstancias óptimas la administración de dexametasona debe comenzarse 20 min antes de la primera dosis de antibióticos, o al menos no después de ésta. Es poco probable que se obtenga beneficio significativo si se emprende el uso del corticosteroide después de 6 h de haberse iniciado la administración del antimicrobiano. La dexametasona puede disminuir la penetración de vancomicina en el LCR y retrasa la esterilización de éste en modelos experimentales de meningitis por *S. pneumoniae*. Como consecuencia, para asegurar la penetración fiable de la vancomicina al líquido cefalorraquídeo, los niños y adultos se tratan con vancomicina en dosis de 45 a 60 mg/kg por día. Otra posibilidad es administrar vancomicina por vía intraventricular.

Uno de los problemas con el uso de dexametasona en adultos con meningitis bacteriana es que en modelos experimentales de la enfermedad la administración de dicho glucocorticoide incrementó el daño de neuronas del hipocampo y disminuyó la capacidad de aprendizaje, situación que no se ha repetido en series clínicas (de seres humanos). La eficacia de la dexametasona para evitar secuelas neurológicas difiere con el país en función del ingreso económico. Tres grandes estudios con asignación al azar hechos en países de bajos ingresos (subsaharianos, del sureste asiático) no mostraron beneficio en algunos subgrupos de pacientes. La ineficacia de la dexametasona en tales estudios se atribuyó a que el paciente acudió tardíamente al hospital con la forma más avanzada de la enfermedad, hubo un tratamiento previo con antibióticos, otros factores como desnutrición, infección por VIH y tratamiento de los pacientes con probable meningitis bacteriana pero no corroborada por métodos microbiológicos. Los resultados de tales estudios clínicos sugieren que los pacientes de la zona subsahariana y los que viven en países de bajos ingresos, que muestran negatividad en la tinción de Gram y el cultivo de LCR, no deben ser tratados con dexametasona.

HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL

El tratamiento urgente de la hipertensión intracraneal comprende elevación de la cabeza del paciente 33 a 45°, hiperventilación con intubación ($Paco_2$ 25 a 30 mmHg) y manitol. Los pacientes con hipertensión intracraneal deben tratarse en una unidad de cuidados intensivos: la medición exacta de la presión intracraneal se consigue mejor mediante un sistema intracraneal de control de la presión.

El tratamiento de la hipertensión intracraneal se expone detalladamente en el capítulo 330.

PRONÓSTICO

Las meningitis producidas por *H. influenzae, N. meningitidis* o estreptococos del grupo B tienen mortalidad de 3 a 7%; las producidas por *L. monocytogenes*, de 15%, y las debidas a *S. pneumoniae*, de 20%. En términos generales, el riesgo de muerte por una meningitis bacteriana aumenta con: 1) disminución del nivel de conciencia en el momento del ingreso hospitalario, 2) aparición de convulsiones en las primeras 24 h del ingreso, 3) signos de hipertensión intracraneal, 4) edad temprana (lactantes) o >50 años, 5) presencia de otros trastornos simultáneos como choque, necesidad de ventilación asistida, o ambos factores a la vez y 6) retraso en el comienzo del tratamiento. En algunas series se han considerado como factores predictivos de mayor mortalidad y de peor pronóstico el decremento de la concentración de glucosa en el LCR [<2.2 mmol/L (<40 mg/100 mL)] y un marcado incremento de la concentración de proteínas en el LCR [>3 g/L (>300 mg/100 mL)]. Casi 25% de los sobrevivientes de una meningitis bacteriana sufren secuelas de grado moderado a grave, aunque la incidencia exacta varía con el agente infeccioso causativo. Las secuelas más frecuentes consisten en disminución de la capacidad intelectual, alteración de la memoria, crisis epilépticas, hipoacusia y mareo, y trastornos de la marcha.

MENINGITIS VIRAL AGUDA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con meningitis viral por lo general presentan cefalea, fiebre y signos de irritación meníngea asociados con un perfil inflamatorio del LCR (véase más adelante). La cefalea de la meningitis viral suele ser frontal o retroorbitaria y se le asocia con fotofobia y dolor con el movimiento de los ojos. En la mayor parte de los casos se observa rigidez de nuca pero ésta puede ser leve y presentarse sólo cerca del límite de la anteflexión del cuello. Las manifestaciones generales incluyen malestar, mialgias, anorexia, náusea, vómito, dolor abdominal, diarrea o combinaciones de éstos. Los pacientes a menudo tienen letargo leve o somnolencia; sin embargo, en la meningitis viral es poco común la presencia de alteraciones profundas de la conciencia como estupor, coma o confusión notable y sugiere la presencia de encefalitis u otros diagnósticos alternativos. De la misma forma, las convulsiones o signos neurológicos focalizados o síntomas o anomalías de neuroimagen que indican la presencia de afección del parénquima no son típicos de la meningitis viral y sugieren la presencia de encefalitis u otras infecciones del SNC, o bien de procesos inflamatorios.

ETIOLOGÍA

Empleando diversas técnicas diagnósticas, en que se incluye PCR de LCR, cultivo y estudios serológicos, puede encontrarse una causa viral específica en 60 a 90% de los casos de meningitis viral. Los agentes más importantes son los enterovirus (incluidos los ecovirus y coxsackievirus, además de los enterovirus mencionados), virus de varicela-zóster (VZV), HSV (HSV-2 >HSV-1) y arbovirus **(cuadro 164-4)**. Los cultivos del LCR son positivos en 30 a 70% de los pacientes, dependiendo de la frecuencia del aislamiento de cada agente viral. Alrededor de dos terceras partes de los casos de meningitis aséptica con cultivo negativo tienen causa viral específica que puede identificarse mediante las pruebas de PCR en el LCR (véase más adelante).

EPIDEMIOLOGÍA

La meningitis viral no es una enfermedad de reporte obligado; sin embargo, se calcula que la incidencia es cercana a 60 000 a 75 000 casos por año. En climas templados hay un incremento sustancial de los casos durante los meses de verano y la primera parte del otoño, lo que refleja el predominio estacional de las infecciones por enterovirus y arbovirus, con incidencia mensual máxima aproximada de un caso declarado por cada 100 000 habitantes.

CUADRO 164-4 Virus que causan meningitis aguda y encefalitis en Estados Unidos

Meningitis aguda	
Común	**Menos común**
Enterovirus (virus coxsackie, virus ECHO, enterovirus humano 68-71)	Virus del herpes simple 1
Virus de la varicela zóster	Herpesvirus humano 6
Virus del herpes simple 2	Citomegalovirus
Virus de Epstein-Barr	Virus de la coriomeningitis linfocítica
Virus transmitidos por artrópodos	Parotiditis
VIH	
Encefalitis aguda	
Común	**Menos común**
Herpesvirus	Rabia
Citomegalovirus[a]	Virus de la encefalitis equina oriental
Virus del herpes simple 1[b]	
Virus del herpes simple 2	
Herpesvirus humano 6	
Virus de la varicela-zóster	Virus Powassan
Virus de Epstein-Barr	Citomegalovirus[a]
Virus transmitidos por artrópodos	Virus de la fiebre por garrapata del Colorado
Virus La Crosse	Parotiditis
Virus del Nilo occidental[c]	
Virus de la encefalitis de San Luis	
Enterovirus	

[a] Hospedador con inmunodepresión. [b] La causa más común de encefalitis esporádica. [c] La causa más común de encefalitis epidémica.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Estudio del LCR Ésta es la prueba de laboratorio más importante para el diagnóstico de la meningitis. El perfil típico de la meningitis viral consiste en pleocitosis linfocítica, proteínas ligeramente elevadas [0.2 a 0.8 g/L (20 a 80 mg/100 mL)], concentración normal de glucosa y presión de abertura normal o ligeramente elevada (100 a 350 mmH_2O). Los microorganismos *no pueden* verse en las muestras teñidas con técnica de Gram. El recuento total de células en LCR en casos de meningitis viral suele ser de 25 a 500/μL, aunque en ocasiones se observa recuento celular de varios miles/μL, en especial en infecciones ocasionadas por el virus de la coriomeningitis linfocítica (LCMV) y por el virus de la parotiditis. Por lo general los linfocitos son las células predominantes. Rara vez pueden predominar los polimorfonucleares en las primeras 48 h de la enfermedad, en especial en infecciones ocasionadas por virus ECHO 9, virus del Nilo occidental, encefalitis equina oriental (EEE) o parotiditis. La pleocitosis por polimorfonucleares ocurre en 45% de los pacientes con meningitis por virus del Nilo occidental (WNV) y puede persistir por semanas, antes de modificarse a pleocitosis linfocítica. La pleocitosis por polimorfonucleares sin disminución de las concentraciones de glucosa también puede ser una característica de las infecciones por citomegalovirus (CMV) en individuos con inmunodepresión. Pese a estas excepciones, la presencia de pleocitosis por polimorfonucleares en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con sospecha de meningitis viral en quien no se ha establecido un diagnóstico específico es indicación para considerar diagnósticos alternativos, lo que incluye meningitis bacteriana o infecciones parameníngeas. La concentración de glucosa en líquido cefalorraquídeo suele ser normal en las infecciones virales, aunque puede disminuir en 30% de los casos por virus de la parotiditis o LCMV. Ocurren casos poco comunes de disminución de las concentraciones de glucosa en líquido cefalorraquídeo en algunos casos de meningitis por virus ECHO, otros enterovirus, HSV-2 y VZV. Como regla, una pleocitosis con predominio de linfocitos y con bajas concentraciones de glucosa sugiere meningitis micótica o tuberculosa, meningoencefalitis por *Listeria* o trastornos no infecciosos (p. ej., sarcoidosis y meningitis neoplásica).

Se ha planteado, como estudios que permiten diferenciar entre meningitis viral y bacteriana o como marcadores de tipos específicos de infecciones virales (p. ej., infección por VIH), la realización de métodos que miden en LCR los valores de proteínas, enzimas y mediadores, como proteína C reactiva, ácido láctico, deshidrogenasa láctica, neopterina, quinolinato, IL-1β e IL-6, receptor soluble de IL-2, microglobulina β_2 y TNF, pero no hay certeza de su sensibilidad y especificidad y no se les utiliza ampliamente con fines diagnósticos.

Amplificación del ácido nucleico viral por la reacción en cadena de la polimerasa La amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de DNA o RNA específicos de virus obtenidos de LCR se ha vuelto el método más importante para el diagnóstico de infecciones virales en el SNC. En las infecciones de dicho sistema por enterovirus y HSV, la PCR se ha tornado el método diagnóstico más indicado y es sustancialmente más sensible que los cultivos en busca de virus. La PCR del HSV también es un método diagnóstico importante en personas con episodios recurrentes de meningitis "aséptica", muchos de los cuales tienen DNA de HSV amplificables en el LCR, a pesar de la negatividad de los cultivos virales. La PCR de LCR se ha empleado de manera sistemática para el diagnóstico de infecciones virales del SNC causadas por CMV, virus de Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*), VZV y virus de herpes humano 6 (HHV-6, *human herpesvirus 6*). Las pruebas de PCR en LCR se encuentran disponibles para el WNV, pero no son tan sensibles como la detección de WNV específica de la IgM en LCR. La PCR también es de utilidad en el diagnóstico de infecciones del SNC causadas por *Mycoplasma pneumoniae* que puede simular meningitis y encefalitis viral. La PCR de lavados faríngeos puede ayudar en el diagnóstico de infecciones del SNC por micoplasma y por enterovirus. La PCR de muestras de heces también puede ayudar en el diagnóstico de infecciones enterovirales (véase más adelante).

Cultivo viral La sensibilidad de los cultivos de LCR para el diagnóstico de meningitis y encefalitis virales, a diferencia de su utilidad en las infecciones bacterianas, por lo general es mala. Además del LCR pueden aislarse virus específicos de faringe, heces, sangre y orina. Los enterovirus y adenovirus pueden encontrarse en las heces; los arbovirus, algunos enterovirus y el LCMV, en la sangre; el virus de las paperas y los citomegalovirus (CMV), en la orina, y los enterovirus, el virus de las paperas y los adenovirus, en lavados faríngeos. Durante las infecciones enterovirales, la eliminación del virus en las heces persiste por varias semanas. La presencia de enterovirus en las heces no es diagnóstica y puede ser el resultado de siembra del virus a partir de una infección enteroviral previa, y también puede detectarse en algunos individuos asintomáticos durante epidemias por enterovirus.

Serología Para algunos virus, incluidos muchos arbovirus como WNV, los estudios serológicos aún son una herramienta diagnóstica fundamental. La medición de anticuerpos séricos es de menos utilidad para virus con altas tasas de seroprevalencia en la población general como los HSV, VZV, CMV y EBV. Para virus con bajas tasas de seroprevalencia, el diagnóstico de infección viral aguda puede establecerse al documentar la seroconversión entre las fases aguda y de convalecencia (por lo común obtenida después de dos a cuatro semanas) o al demostrar la presencia de anticuerpos IgM específicos contra el virus. Para virus con elevada seroprevalencia, como VZV o HSV, la demostración de la síntesis de anticuerpos específicos contra el virus en el LCR, como se muestra por un incremento en el índice de IgG o la presencia de anticuerpos IgM en el LCR, puede ser de utilidad y puede proporcionar indicios presuncionales de infección del SNC. Los anticuerpos de tipo IgM en suero y LCR por lo común persisten sólo unos meses después de la infección aguda, aunque hay excepciones a la regla. Por ejemplo, se ha demostrado la persistencia de IgM contra WNV en algunos individuos durante más de un año después de la infección aguda. Por desgracia, el lapso que media entre el comienzo de la infección y la generación de anticuerpos específicos de un virus en el hospedador suele denotar que los datos serológicos son útiles más bien para la corroboración retrospectiva de un diagnóstico específico, y no para el diagnóstico o tratamiento urgente. En el caso de EBV, la demostración de respuestas de anticuerpos compatible con infecciones recientes/agudas (p. ej., anticuerpos IgM contra la cápside viral, anticuerpos contra los antígenos tempranos, ausencia de anticuerpos contra antígeno nuclear relacionado con EBV) pueden ser de utilidad para el diagnóstico.

Las bandas de gammaglobulina oligoclonal en LCR aparecen en asociación con diversas infecciones virales. Los anticuerpos asociados a menudo se dirigen contra proteínas virales. Las bandas oligoclonales ocurren más a menudo en ciertas enfermedades neurológicas no infecciosas (p. ej., esclerosis múltiple) y pueden encontrarse en infecciones no virales (p. ej., neurosífilis, neuroborreliosis de Lyme).

Otros estudios de laboratorio A todos los pacientes con sospecha de meningitis viral se les realiza biometría hemática completa con recuento diferencial, pruebas de función hepática y renal, tasa de eritrosedimentación (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*), proteína C reactiva, y mediciones en suero de electrolitos, glucosa, creatincinasa, aldolasa, amilasa y lipasa. No son necesarios los estudios de neuroimagen (MRI de preferencia a CT) en pacientes con meningitis viral no complicada, pero deben realizarse en aquellos con alteración del estado de conciencia, convulsiones, signos o síntomas neurológicos focales o perfiles atípicos en el análisis del LCR, o tratamientos para inmunodepresiones de fondo u otros trastornos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El aspecto más importante es considerar las enfermedades que pueden confundirse con ella, lo que incluye: 1) meningitis bacteriana no tratada o con tratamiento parcial; 2) etapas tempranas de meningitis causadas por hongos, micobacterias o *Treponema pallidum* (neurosífilis) en las cuales es común la pleocitosis con predominio de linfocitos, los cultivos pueden crecer con lentitud o ser negativos y podría no haber disminución de las concentraciones de glucosa en LCR en etapas iniciales; 3) meningitis causada por agentes como especies de *Mycoplasma*, *Listeria*, especies de *Brucella*, especies de *Coxiella*, especies de *Leptospira* y especies de *Rickettsia*; 4) infecciones parameníngeas; 5) meningitis neoplásica, y 6) meningitis secundaria a enfermedades inflamatorias no infecciosas, lo que incluye meningitis por hipersensibilidad y autoinmunitaria, SLE y otras enfermedades reumáticas, sarcoidosis, síndrome de Behçet y síndromes con uveomeningitis. Los estudios en niños con >28 días de vida sugieren que la presencia de proteínas de LCR >0.5 g/L (sensibilidad de 89% y especificidad 78%) y concentraciones séricas de procalcitonina >0.5 ng/mL (sensibilidad y especificidad de 89%), constituyeron pistas que orientan hacia la presencia de meningitis bacteriana, a diferencia de la forma "aséptica". Se han elaborado algoritmos clínicos para diferenciar entre la meningitis bacteriana y la aséptica. La llamada *calificación de meningitis bacteriana*, un sistema validado en forma prospectiva, de ese tipo, sugiere que la probabilidad de que exista meningitis bacteriana es de 0.3% o menos (valor predictivo negativo, 99.7%, con intervalos de confianza de 95%, de 99.6 a 100%) en niños con pleocitosis de LCR que tienen: 1) negatividad de la tinción de Gram en LCR; 2) <1 000 neutrófilos/μL de LCR; 3) proteína <80 mg/100 mL de LCR; 4) número absoluto de neutrófilos en sangre periférica <10 000 células/μL y 5) antecedentes o presencia de convulsiones nulos.

CAUSAS VIRALES ESPECÍFICAS

Los enterovirus (EV) constituyen la causa más frecuente de meningitis viral **(cap. 228)** y comprende >85% de los casos en que es posible identificar una causa específica. Los casos pueden ser esporádicos o surgir en grupos. EV71 ha causado grandes epidemias de enfermedad neurológica fuera de Estados Unidos, particularmente en el sureste asiático, pero los casos publicados recientemente en pacientes estadounidenses han sido esporádicos. Los enterovirus son la causa más probable de meningitis viral en meses de verano y otoño, en especial en niños (<15 años), aunque ocurre en casos con baja frecuencia alrededor del año de edad. La incidencia de meningitis enteroviral disminuye con la edad, pero algunos brotes epidémicos afectan de manera preferente a niños mayores y adultos. La meningitis fuera del periodo neonatal suele ser benigna. Los pacientes presentan fiebre de inicio súbito, cefalea, rigidez de nuca y a menudo manifestaciones generales como vómito, anorexia, diarrea, tos, faringitis y mialgias. La exploración física debe incluir una búsqueda cuidadosa de estigmas de infección enteroviral, lo que incluye exantema, enfermedad de mano-pie-boca, herpangina, pleurodinia, miopericarditis y conjuntivitis hemorrágica. El perfil del LCR por lo común muestra pleocitosis con predominio de linfocitos (100 a 1 000 células/μL) con glucosa normal y concentración proteínica normal o ligeramente elevada. No obstante, de 15% de los pacientes, muy a menudo lactantes de corta edad más que niños de mayor edad o adultos, se ha detectado un número normal de leucocitos en LCR. En casos raros predominan los polimorfonucleares en las primeras 48 h de la enfermedad. El método diagnóstico más indicado es PCR con transcriptasa inversa en LCR (RT-PCR), y muestra sensibilidad (>95%) y especificidad (>100%). La PCR de LCR muestra la máxima sensibilidad si se practica en término de 48 h de haber comenzado los síntomas, con rápida declinación de la sensibilidad después del quinto día del cuadro sintomático. La PCR de lavados faríngeos o de muestras de heces puede ser positiva por varias semanas y un resultado positivo puede apoyar el diagnóstico de infección aguda por enterovirus. La sensibilidad de PCR para enterovirus con el fin de detectar EV71 es baja y podrían ser necesarias pruebas específicas. El tratamiento es de sostén y los pacientes por lo general se recuperan sin secuelas. Pueden ocurrir infecciones crónicas y graves en recién nacidos y en individuos con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia.

Las *infecciones por arbovirus* **(cap. 233)** ocurren de manera predominante en el verano y el principio del otoño. Las meningitis por arbovirus deben sospecharse cuando ocurren casos de meningitis y encefalitis en una región geográfica limitada durante el verano o el inicio del otoño. En Estados Unidos las causas más importantes de meningitis y encefalitis por arbovirus son el WNV, el de la encefalitis de San Luis y el grupo de virus de la encefalitis de California. En las epidemias por WNV, las muertes de aves son resultado de infecciones premonitorias de la enfermedad en seres humanos. El antecedente de exposición a la garrapata, o bien viajar o residir en áreas geográficas apropiadas sugiere la posibilidad de enfermedad viral por picadura de garrapata del Colorado o infección por el virus de Powassan, aunque las enfermedades no virales transmitidas por garrapata, incluida RMSF y neuroborreliosis de Lyme, pueden presentarse de la misma forma. La meningoencefalitis arboviral por lo común se asocia con pleocitosis del LCR en que hay predominio de linfocitos, concentraciones normales de glucosa y concentraciones normales o ligeramente elevadas de proteínas en LCR. Sin embargo, ~45% de los pacientes con meningoencefalitis por WNV tienen neutrófilos en el SNC, la cual puede persistir por una semana o más. La poca frecuencia de la hipoglucorraquia en la infección por WNV, la ausencia de tinciones de Gram positivas y los cultivos negativos ayudan a diferenciar a estos pacientes de los que sufren meningitis bacteriana. El diagnóstico definitivo de meningoencefalitis por arbovirus se basa en demostrar la seroconversión en LCR con IgM específica para el virus. La prevalencia de IgM en LCR se incrementa de manera progresiva durante la primera semana después de la infección, alcanzando su máximo en 80% de los pacientes con enfermedad neuroinvasora; como consecuencia, podría ser necesario repetir los estudios cuando existe una elevada sospecha de la enfermedad y los estudios iniciales fueron negativos. Las pruebas de PCR en LCR están disponibles para algunos virus en laboratorios selectos y en los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) pero en el caso del WNV, la sensibilidad de la PCR en LCR (~70%) es inferior a los métodos serológicos en el líquido referido. La PCR en LCR con WNV puede ser de utilidad en individuos con inmunodepresión que tienen ausencia o disminución de la respuesta de anticuerpos.

La *meningitis por HSV* **(cap. 216)** se ha identificado con frecuencia cada vez mayor como causa principal de meningitis viral en adultos; en general es la segunda causa más importante de meningitis viral después de los enterovirus; explica 5% de todos los casos y, sin duda, una frecuencia mayor de los observados en adultos fuera del periodo de verano y otoño o en ambas situaciones, en que son cada vez más frecuentes las infecciones por enterovirus. En adultos, la mayor parte de los casos de meningitis no complicada son causados por HSV-2, mientras que HSV-1 causa 90% de los casos de encefalitis por HSV. Las meningitis por HSV afecta 25 a 35% de mujeres y 10 a 15% de varones en la fecha de un episodio inicial o primario de herpes genital. En dichos pacientes, 20% siguen una evolución que culmina en ataques repetitivos de meningitis. El diagnóstico de meningitis por HSV suele establecerse con PCR para HSV en LCR porque los cultivos pueden ser negativos, en especial en pacientes con meningitis recurrente. La demostración de síntesis intratecal de anticuerpos específicos contra HSV también puede ser de utilidad en el diagnóstico, aunque las pruebas de anticuerpos son menos sensibles y menos específicas que la PCR y podrían no ser positivas hasta después de la primera semana de infección. El antecedente de lesiones genitales de HSV o su presencia es un indicio diagnóstico importante, pero muchos pacientes con meningitis por HSV no tienen antecedentes y no hay indicios de herpes genital activo al momento de la presentación. La mayor parte de los casos de meningitis recurrente, viral o "aséptica", incluidos los de diagnóstico previo de meningitis de Mollaret, tal vez sean causados por HSV.

La *meningitis por VZV* debe sospecharse en presencia de varicela o de herpes zóster concurrentes. Sin embargo, es importante reconocer que VZV se identifica cada vez más a menudo como causa importante de meningitis y encefalitis en pacientes con y sin exantema. La frecuencia del VZV como causa de meningitis es muy variable; oscila entre cifras de apenas 3% y de hasta 20% en diferentes series. El diagnóstico suele basarse en PCR en LCR, aunque la sensibilidad de esta prueba podría no ser tan alta como para otros herpesvirus. Los estudios serológicos con PCR para VZV y el diagnóstico de infección del SNC por VZV pueden establecerse con la demostración de anticuerpos intratecales específicos contra dicho virus, con la presencia de anticuerpos IgM contra VZV en LCR, por cultivos positivos de LCR o por diversas combinaciones de éstos.

Las *infecciones por EBV* también pueden producir meningitis aséptica con o sin mononucleosis infecciosa asociada. La presencia de linfocitos atípicos en LCR o en sangre periférica sugiere infección por EBV, pero en ocasiones se observan en otras infecciones virales. El EBV casi nunca se cultiva en LCR. Los procedimientos serológicos en LCR y suero pueden ayudar a establecer la presencia de infección aguda, la cual se caracteriza por anticuerpos IgM contra la cápside viral (VCA, *viral capsid antibodies*), anticuerpos contra antígenos tempranos (EA, *early antigens*) y la ausencia de anticuerpos contra antígenos nucleares relacionados con EBV (EBNA, *EBV-associated nuclear antigen*). La PCR en LCR es otra prueba diagnóstica importante, aunque resultados positivos falsos pueden reflejar reactivación viral relacionada con otras infecciones o procesos inflamatorios o la presencia de DNA viral latente en los linfocitos reunidos a causa de otras entidades patológicas inflamatorias.

La *meningitis por VIH* debe sospecharse en todo paciente que acude con meningitis viral sin factores de riesgo conocidos o sospechados para infección por VIH. La meningitis puede ocurrir después de la infección primaria con VIH en 5 a 10% de los casos y con menos frecuencia en etapas avanzadas de la enfermedad. En la meningitis por VIH son más comunes las parálisis craneales, sobre todo las que afectan al V, VII u VIII pares craneales en comparación con otras infecciones virales. El diagnóstico puede confirmarse con la detección de genoma del VIH en sangre o LCR. La seroconversión puede presentarse de manera tardía y los pacientes con estudio serológico negativo para VIH con sospecha de meningitis por dicho virus, deben ser vigilados en busca de seroconversión tardía. **Para una revisión más amplia de la infección por VIH, véase el capítulo 226.**

El *virus de las paperas* **(cap. 231e)** debe considerarse cuando la meningitis ocurre a finales de invierno o principios de la primavera, sobre todo en varones (proporción varón/mujer de 3:1). Con el empleo generalizado de la vacuna de parotiditis a base de virus vivos atenuados, desde 1967 en Estados Unidos, la incidencia de meningitis parotidítica disminuyó >95%; sin embargo, la parotiditis sigue siendo una fuente de posible infección en personas y poblaciones no vacunadas. Se han descrito casos aislados (10 a 100:100 000 sujetos vacunados) de meningitis parotidítica por la vacuna, cuyo comienzo típico fue dos a cuatro semanas después de aplicarla. Signos como parotiditis, orquitis, ovaritis, pancreatitis o aumento de la lipasa y amilasa séricas sugieren meningitis parotidítica; sin embargo, el hecho de que no aparezcan no descarta el diagnóstico. En épocas anteriores se calculaba que la meningitis clínica aparecía en 10 a 30% de sujetos con parotiditis; sin embargo, en un brote reciente en Estados Unidos de aproximadamente 2 600 casos de parotiditis, se identificaron sólo 11 casos de meningitis y ello sugiere que la incidencia de tal complicación pudiera ser menor de lo que se sospechaba. La infección por el virus de las paperas confiere inmunidad para toda la vida, de manera que el antecedente de una infección demostrada excluye el diagnóstico. Los pacientes con meningitis tienen pleocitosis en LCR que rebasa 1 000 células/μL en 25% de los casos. Hay predominio de linfocitos en 75%, aunque ocurre neutrofilia en 25% de los casos. Ocurre hipoglucorraquia en 10 a 30% de los pacientes y puede ser un indicio para el diagnóstico cuando está presente. El diagnóstico por lo común se establece por el cultivo de virus en LCR o al detectar anticuerpos IgM o con la seroconversión. En algunos laboratorios de diagnóstico e investigación se encuentra disponible la PCR en LCR.

Debe sospecharse *infección por LCMV* **(cap. 233)** cuando ocurre meningitis aséptica a finales del otoño o en invierno y en individuos con antecedente de exposición al ratón casero (*Mus musculus*), roedores de laboratorio o que se tienen como mascotas (p. ej., hámster, ratones, ratas) o a sus desechos. Algunos pacientes tienen manifestaciones asociadas como lesiones cutáneas, infiltrados pulmonares, alopecia, parotiditis, orquitis o miopericarditis. Los indicios de laboratorio para el diagnóstico de LCMV, además de las manifestaciones clínicas mencionadas antes, pueden incluir la presencia de leucopenia, trombocitopenia o pruebas de función hepática anormales. Algunos casos se manifiestan con pleocitosis notable en LCR (>1 000 células/μL) e hipoglucorraquia (<30%). El diagnóstico se basa en los estudios serológicos o en el cultivo del virus en LCR.

TRATAMIENTO MENINGITIS VIRAL AGUDA

El tratamiento de casi todos los casos de meningitis viral es sobre todo de tipo sintomático e incluye el uso de analgésicos, antipiréticos y antieméticos. Debe vigilarse el estado de líquidos y electrolitos. Los pacientes con sospecha de meningitis bacteriana deben recibir tratamiento empírico apropiado dependiendo de los resultados del cultivo (véase antes en este capítulo). Podría no ser necesaria la hospitalización en individuos con buena respuesta inmunitaria con supuesta meningitis viral y sin signos o síntomas focales, sin alteración significativa del nivel de conciencia y un perfil clásico en el LCR (pleocitosis con predominio de linfocitos, glucosa normal, tinción de Gram negativa) si puede asegurarse vigilancia médica y domiciliaria apropiada. Es necesario hospitalizar a los pacientes con inmunodepresión, aquellos con alteración significativa del estado de conciencia, con convulsiones o con la presencia de síntomas y signos focales que sugieran la posibilidad de encefalitis o de afección del parénquima cerebral y en aquellos pacientes que tienen perfil atípico del LCR. El aciclovir PO o IV puede ser beneficioso en pacientes con meningitis causada por HSV-1 o HSV-2 y en casos de infección grave por EBV o VZV. Los datos con respecto al tratamiento de meningitis por HSV, EBV y VZV son muy limitados. Los pacientes con enfermedad grave deben recibir aciclovir IV (15 a 30 mg/kg/día en tres dosis divididas), lo cual puede continuarse con el fármaco PO con aciclovir (800 mg cinco veces al día), famciclovir (500 mg c/8 h) o valaciclovir (1 000 mg c/8 h) para un tratamiento total de siete a 14 días. Los pacientes con enfermedad menos grave pueden recibir tratamiento con fármacos PO solos. Los pacientes con meningitis por VIH deben recibir tratamiento antirretroviral de gran actividad **(cap. 226)**. No existe tratamiento específico de beneficio demostrado para pacientes con encefalitis por arbovirus, lo que incluye aquellas causadas por WNV.

Los pacientes con meningitis viral y una deficiencia de inmunidad humoral conocida (p. ej., agammaglobulinemia ligada al cromosoma X) y que no estén recibiendo gammaglobulina por vía IM o inmunoglobulina intravenosa (IVIg, *intravenous immunoglobulin*) deben ser tratados con estos productos. En algunos pacientes con meningitis crónica enteroviral que no han respondido al tratamiento con inmunoglobulinas intramusculares o intravenosas se ha intentado la administración intraventricular de inmunoglobulinas mediante un reservorio de Ommaya.

La vacunación es un método eficaz para evitar el desarrollo posterior de meningitis y otras complicaciones neurológicas asociadas a la infección por los virus de polio, paperas y sarampión. Se ha aprobado en Estados Unidos el uso de una vacuna de VZV vivos atenuados. Los estudios clínicos indican un índice de eficacia de la vacuna de 70 a 90%, pero se necesita una dosis de refuerzo después de ~10 años para conservar la inmunidad. Se ha recomendado una vacuna relacionada para la prevención de herpes zóster en adultos de más de 60 años de edad. Se encuentra disponible la vacuna contra varicela con virus inactivos para individuos que han recibido trasplantes y para otros pacientes que tienen contraindicaciones para la administración de vacunas con virus vivos.

PRONÓSTICO

En adultos el pronóstico sobre una recuperación completa de la meningitis viral es excelente. Unos cuantos enfermos se quejan de cefalea persistente, leve trastorno mental, incoordinación o astenia generalizada durante semanas o meses. La evolución en lactantes y neonatos (menos de un año de edad) es más incierta; en algunos estudios se ha comunicado la presencia de deterioro intelectual, problemas de aprendizaje, hipoacusia y otras secuelas persistentes.

ENCEFALITIS VIRAL

DEFINICIÓN

A diferencia de la meningitis, en la cual la mayor parte del proceso infeccioso y de la respuesta inflamatoria asociada se limita a las meninges, en la encefalitis hay además afección del parénquima cerebral. Muchos pacientes con encefalitis también sufren una meningitis asociada (meningoencefalitis) y, en algunos casos, afección de la médula espinal o de las raíces nerviosas (encefalomielitis, encefalomielorradiculitis).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Además de la enfermedad febril aguda con signos de afección meníngea, característica de la meningitis, el paciente con encefalitis a menudo presenta confusión, trastornos conductuales o alteración del nivel de conciencia (confusión o alteraciones de la conducta) que va de letargo ligero a coma, e indicios de signos y síntomas neurológicos focales o difusos. Los sujetos con encefalitis pueden tener alucinaciones, agitación, cambios de personalidad, trastornos conductuales y a veces un estado psicótico franco. Las crisis epilépticas generalizadas o focales se dan en muchos pacientes con encefalitis grave. En la encefalitis viral se han descrito casi todos los tipos de alteraciones neurológicas focales, y los signos y síntomas reflejan las regiones afectadas por la infección y la inflamación. Los datos focales más frecuentes son afasia, ataxia, hemiparesia (con reflejos tendinosos hiperactivos y respuestas plantares extensoras), movimientos involuntarios (p. ej., mioclonías, temblores) y afección de pares craneales (p. ej., parálisis oculares, debilidad facial). La afección del eje hipotálamo-hipófisis puede producir trastornos en la regulación de la temperatura, diabetes insípida o síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH, *syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*). A pesar que de manera típica los virus neurotrópicos dañan diferentes regiones del SNC, las variaciones en el cuadro clínico inicial tornan imposible definir con certeza el origen de un caso específico de encefalitis basado en los solos datos clínicos (consultar "Diagnóstico diferencial" después en este capítulo).

ETIOLOGÍA

En Estados Unidos cada año se informan casi 20 000 casos de encefalitis, aunque es posible que el número real sea mucho mayor. A pesar de los intentos diagnósticos integrales no se ha podido identificar la causa en la

mayor parte de los casos de encefalitis aguda con sospecha de dependencia de virus. Cientos de virus son capaces de causar dicha enfermedad, si bien sólo de un subgrupo limitado dependen casi todos los casos en que se identifica una causa específica (cuadro 164-4). Los virus más comúnmente identificados causativos de casos esporádicos de encefalitis en adultos inmunocompetentes son herpesvirus (HSV, VZV, EBV). Las epidemias de encefalitis son causadas por arbovirus, que pertenecen a grupos taxonómicos diferentes que incluyen *Alphavirus* (como los virus de las encefalitis equinas oriental y occidental), los *Flavivirus* (como el WNV, el de la encefalitis de San Luis, el de la encefalitis japonesa y el Powassan) y los *Bunyavirus* (como el serogrupo del virus de la encefalitis de California y el virus LaCrosse). Desde la perspectiva histórica, el número mayor de casos de encefalitis por arbovirus en Estados Unidos fue causado por el virus de San Luis y el serogrupo del virus de la encefalitis de California. No obstante, desde el año 2002, el WNV ha causado la mayor parte de meningitis y encefalitis por arbovirus en dicho país. Se han confirmado 2 873 casos de enfermedad neuroinvasora por WNV (encefalitis, meningitis, mielitis) en el año 2012, con 286 defunciones. Los estados que reportaron más de 200 casos incluyeron Texas (1 868 casos), California (479), Luisiana (335), Illinois (290), Mississippi (249), Dakota del Sur (203) y Michigan (202). En el año 2013 se reportaron 1 140 casos de enfermedad neuroinvasora con 100 defunciones. Los estados que reportaron más de 100 casos incluyeron California (357 casos), Colorado (315), Nebraska (213), Texas (157), Dakota del Sur (148), Dakota del Norte (123) e Illinois (106). Es importante reconocer que las epidemias de WNV son impredecibles y que han ocurrido casos en toda la porción continental de Estados Unidos. Aparecen constantemente casos nuevos de infecciones de SNC por virus como lo demuestra el brote reciente de casos de encefalitis en el sureste asiático causados por virus Nipah, un miembro recién identificado de la familia de Paramyxoviridae; de meningitis en Europa causados por virus Toscana, arbovirus que pertenece a la familia Bunyavirus, y de trastornos neurológicos vinculados con epidemias mayores de virus Chikungunya, un togavirus, en África, India y el sureste asiático. Los parechovirus, que incluye el parechovirus 3 humano (HPeV3), pertenecen a la familia de los picornavirus y se han reportado en fechas recientes como causa de fiebre, septicemia y meningitis en lactantes (menores de tres meses de edad) en Estados Unidos y fuera de dicho país.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Estudio del LCR Éste debe realizarse en todos los pacientes con presunta encefalitis viral, a no ser que esté contraindicado por la presencia de ICP muy elevada. De manera ideal, deben obtenerse al menos 20 mL con 5 a 10 mL de muestra almacenada en congelación para estudios ulteriores, según sea necesario. El perfil característico del LCR es indistinguible del de la meningitis viral, y consiste en pleocitosis linfocítica, elevación ligera de la concentración de proteínas y cifra normal de glucosa. La pleocitosis del LCR (>5 células/μL) se produce en más de 95% de los pacientes con encefalitis viral probada. En casos raros la pleocitosis está ausente en la primera punción lumbar pero se presenta después. Los pacientes gravemente inmunodeprimidos por infección debida a VIH, empleo de glucocorticoides u otros inmunodepresores, antineoplásicos o por algunos tumores linforreticulares, a veces no muestran en el LCR una respuesta inflamatoria. Sólo en 10% de los pacientes con encefalitis el recuento celular supera las 500 células/μL. Las infecciones por ciertos arbovirus (la encefalitis equina oriental o la encefalitis de California), por el virus de las paperas y por el LCMV causa a veces recuentos >1 000 células/μL, aunque este grado de pleocitosis debe sugerir la posibilidad de infecciones no virales u otros procesos inflamatorios. En el LCR pueden verse linfocitos atípicos en la infección por el EBV y también, aunque con menor frecuencia, en infecciones por otros virus, como CMV, HSV y enterovirus. En la encefalitis por WNV se ha informado incremento del número de células plasmocitoides o de células mononucleares grandes similares a las de Mollaret. La pleocitosis a base de polimorfonucleares se observa en ~45% de sujetos con encefalitis por WNV y también es un signo común en la mielorradiculitis por CMV en enfermos inmunodeficientes. Pueden encontrarse cifras elevadas de polimorfonucleares en LCR en estos pacientes con encefalitis por virus EEE, ecovirus 9 y con menos frecuencia por otros enterovirus. No obstante, la neutrofilia persistente en el LCR debe ser sospecha de infección bacteriana, leptospirosis, amebosis y procesos no infecciosos como leucoencefalitis hemorrágica aguda. Casi 20% de los pacientes con encefalitis tendrán un número significativo de eritrocitos (>500/μL) en el LCR después de una punción no traumática. La correlación histopatológica de este dato puede incluir una encefalitis hemorrágica como la que se observa con el HSV; sin embargo, la presencia de eritrocitos en LCR ocurre con la misma frecuencia y en cifras similares en pacientes con variantes focales no herpéticas de la infección. Una concentración baja de glucosa en el LCR es muy rara en las encefalitis virales y debe sugerir la posibilidad de meningitis por hongos, tuberculosis, parásitos, leptospiras, sífilis, sarcoidosis o meningitis carcinomatosa. En raros casos de encefalitis por el virus de las paperas, el LCMV o el HSV se presentan concentraciones bajas de glucosa en el LCR.

REACCIÓN EN CADENA DE LA POLIMERASA EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

La PCR en LCR se ha tornado el método diagnóstico primario para identificar infecciones del LCR causadas por CMV, EBV, HHV-6 y enterovirus (consúltese "Meningitis por virus" en párrafos anteriores). En casos de infección del SNC por VZV, métodos como PCR en LCR y la detección de IgM específico de virus con la síntesis de anticuerpos intratecales puede aportar datos importantes para el diagnóstico. La sensibilidad (casi 96%) y la especificidad (casi 99%) de la PCR en LCR de HSV son iguales o mayores que las de la biopsia de encéfalo. Es importante reconocer que los resultados de la PCR en LCR para detectar HSV deben ser interpretados tomando en consideración la posibilidad de tal enfermedad en el paciente en estudio, el momento en que se practica la prueba en relación con el comienzo de los síntomas, y el empleo previo de antivirales. Los resultados negativos de la prueba en un sujeto con gran probabilidad de tener encefalitis por HSV con base en datos clínicos y de laboratorio disminuyen significativamente la posibilidad de que se trate en realidad de tal cuadro inflamatorio, pero no lo descartan del todo. Por ejemplo, en pacientes con una probabilidad de 35% antes de la prueba de tener encefalitis por HSV, una PCR para HSV en LCR negativa reduce la probabilidad después de la prueba a cerca de 2% y para un paciente con probabilidad antes de la prueba de 60%, un resultado negativo reduce la probabilidad después de la prueba a casi 6%. En ambas situaciones, una prueba positiva establece el diagnóstico casi con certeza (98 a 99%). Hay varios reportes recientes de resultados negativos iniciales en la PCR para HSV en LCR que se obtuvieron en etapas iniciales (≤72 h) después del inicio de los síntomas y que se tornaron positivos cuando se repitieron uno a tres días después. La frecuencia de resultados positivos en PCR para HSV en LCR en pacientes con encefalitis herpética también disminuye en función de la duración de la enfermedad, y sólo casi 20% de los casos permanecen positivos después de 14 días o más. Los resultados de la PCR por lo general no se ven afectados por el tratamiento antiviral de una semana o menos de duración. En un estudio, 98% de las muestras de LCR permanecieron positivas para PCR durante la primera semana de inicio del tratamiento antiviral, pero el número se redujo a casi 50% después de ocho a 14 días y a casi 21% luego de 15 días de haber iniciado el tratamiento antiviral.

No se han definido con exactitud la sensibilidad y la especificidad de las pruebas de PCR en LCR para la detección de virus diferentes del herpes simple. La PCR en busca de enterovirus en LCR al parecer tiene sensibilidad y especificidad >95%. La sensibilidad de PCR en EV para EV71 puede ser considerablemente más baja (cercana a 30% en algunos reportes). Tampoco se han detectado parechovirus con las técnicas estándar de RT-PCR para EV. No se ha definido la especificidad de la PCR en LCR para detectar EBV. Se ha reportado que la PCR para EBV en LCR se asocia con resultados positivos para otros patógenos y esto puede reflejar la reactivación de infección latente por EBV en los linfocitos que penetran al SNC como consecuencia de una infección no relacionada o de un proceso inflamatorio. En pacientes con infección del SNC por VZV, los estudios de anticuerpos y PCR en LCR deben considerarse complementarios porque los pacientes pueden tener indicios de síntesis intratecal de anticuerpos específicos contra VZV y un resultado negativo de la PCR en LCR. En el caso de infección por WNV, la PCR en LCR puede ser menos sensible (sensibilidad ~70%) que la detección de IgM específica contra WNV en LCR, aunque la PCR no suele ser de utilidad en pacientes con inmunodepresión que no desencadenan una respuesta eficaz de anticuerpos contra WNV.

Cultivo de LCR En términos generales, tiene escasa utilidad en el diagnóstico de la encefalitis viral aguda. Tal método puede ser insensible (p. ej., en >95% de sujetos con encefalitis por HSV los cultivos de LCR son negativos, situación que se observa casi en todos los individuos con enfermedad del SNC por EBV) y a menudo se necesita que transcurra mucho tiempo para que modifique en grado significativo el tratamiento inmediato.

Pruebas serológicas y detección de antígenos El método básico para el diagnóstico serológico de la encefalitis viral es idéntico al expuesto antes para la meningitis viral. La demostración de anticuerpos de tipo IgM contra WNV es un signo diagnóstico de encefalitis por dicho virus, porque esos anticuerpos no cruzan la barrera hematoencefálica y su presencia en LCR es señal de que hubo síntesis intrarraquídea. El tiempo de recolección de anti-

cuerpos puede ser importante porque la tasa de seropositividad de IgM contra WNV en LCR se incrementa en casi 10% por día durante la primera semana después del inicio de la enfermedad, que alcanza 80% o más a los siete días de iniciados los síntomas. En los pacientes con encefalitis por HSV, en el LCR se han detectado tanto anticuerpos contra las glucoproteínas del HSV-1 como glucoproteínas antigénicas. El mejor momento para la detección de aquellos anticuerpos y de los antígenos es después de la primera semana de enfermedad, lo cual limita la utilidad de estas pruebas para el diagnóstico de la fase aguda. Sin embargo, las pruebas de detección en el LCR de anticuerpos contra el HSV pueden ser útiles en determinados pacientes cuya enfermedad tiene más de una semana de evolución y en los que la PCR en LCR para el HSV ha sido negativa. En el caso de infección por el VZV, las pruebas de anticuerpos en LCR pueden ser positivas cuando por medio de PCR no se detectan DNA del virus, y hay que considerar a uno y otros estudios como complementarios y no como interexcluyentes.

MRI, CT, EEG Casi invariablemente se realizan estudios de neuroimagen y a menudo EEG en todo individuo con sospecha de encefalitis. Tales estudios permiten identificar o descartar otros diagnósticos, y diferenciar entre un cuadro encefalítico focal y otro difuso. Los signos focales en personas con encefalitis deben plantear siempre la posibilidad de ataque por HSV. Son ejemplos de ellos: 1) áreas de intensidad de señal aumentada con MRI ponderada en T2, FLAIR o ponderada por difusión en las regiones encefálicas frontotemporal, del cíngulo o insulares (fig. 164-3); 2) en la CT aparecen áreas focales de poca absorción, un efecto de masa y mayor contraste, o 3) en el EEG hay picos focales periódicos del lóbulo temporal contra un fondo de actividad lenta o de baja amplitud ("aplanada"). Casi 10% de los pacientes con encefalitis por HSV documentada con PCR tendrán MRI normal, aunque casi 80% tendrán anomalías en el lóbulo temporal y 10% adicional fuera del lóbulo temporal. Estas lesiones suelen ser hiperintensas en imágenes ponderadas en T2. La adición de imágenes FLAIR y ponderadas por difusión a las secuencias de MRI ordinarias mejora la sensibilidad. Los niños con encefalitis por HSV pueden tener perfiles atípicos en las lesiones identificadas en MRI y a menudo se observa afectación de regiones cerebrales fuera de las áreas frontotemporales. La CT es menos sensible que MRI y sus resultados son normales en 20 a 35% de los pacientes. En >75% de los casos de encefalitis por HSV corroborados por PCR surgen anormalidades en el EEG; típicamente abarcan los lóbulos temporales, pero a menudo son inespecíficas. Algunos pacientes de encefalitis por HSV tienen un perfil EEG característico que consiste en complejos de ondas agudas, lentas estereotípicas y periódicas que nacen en uno o ambos lóbulos temporales y que se repiten a intervalos regulares de 2 a 3 s. Los complejos periódicos suelen presentarse entre el segundo y el decimoquinto días de la enfermedad y se identifican en 66% de los casos de encefalitis por HSV corroborados en procedimientos histopatológicos.

En casi dos tercios de pacientes con encefalitis por WNV se encuentran anomalías significativas en la MRI, una frecuencia inferior a la de la encefalitis por HSV. Cuando están presentes, las anomalías a menudo incluyen estructuras cerebrales profundas, lo que incluye al tálamo, núcleos basales y tronco del encéfalo más que la corteza y puede ser aparente sólo en las imágenes FLAIR. Los EEG en pacientes con encefalitis WNV por lo común muestran reducción generalizada que puede ser más prominente en sentido anterior que en el modelo de las regiones temporales con predominio del tipo circular o con descargas periódicas más características de la encefalitis por HSV. Los pacientes con encefalitis por VZV pueden mostrar áreas multifocales de infarto hemorrágico e isquémico que refleja la tendencia del virus a producir vasculopatía en el SNC más que una verdadera encefalitis. Los adultos con inmunodepresión e infección por CMV a menudo tienen aumento de volumen de los ventrículos con áreas de incremento de la señal T2 en la MRI, delineando los ventrículos con reforzamiento subependimario en las imágenes ponderadas en T1 después de la administración de material de contraste. En el cuadro 164-5 se resaltan los resultados diagnósticos específicos en encefalitis que pueden ser de utilidad para la toma de decisiones.

Biopsia cerebral En la actualidad, suele reservarse para pacientes en quienes las pruebas de PCR en LCR no arrojan un diagnóstico específico, tienen anomalías focales en la MRI y continúan deteriorándose clínicamente a pesar del tratamiento con aciclovir y de las medidas de mantenimiento.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La infección por otros microorganismos puede simular encefalitis viral. En estudios de encefalitis por HSV demostrada por biopsia, infecciones comunes que simulan encefalitis viral incluyen micobacterias, hongos, rickettsias, *Listeria*, *Mycoplasma* y otras bacterias (incluida la especie de *Bar-*

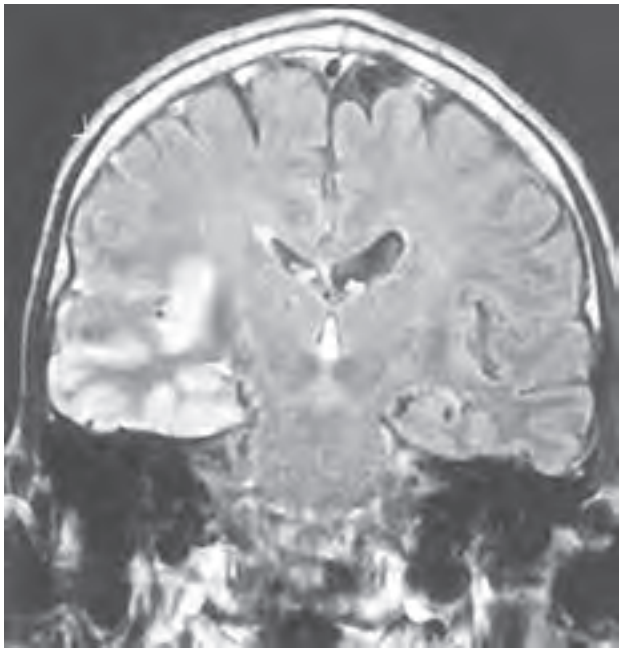


FIGURA 164-3. MRI con recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR) de un paciente con encefalitis por virus del herpes simple. Obsérvese el área de señal incrementada en el lóbulo temporal derecho (***a la izquierda***) que se circunscribe principalmente a la sustancia gris. Este paciente sufre una enfermedad de predominio unilateral; las lesiones bilaterales son mas frecuentes, pero pueden ser de intensidad muy asimétrica.

CUADRO 164-5 Uso de las pruebas diagnósticas en encefalitis

La mejor prueba para encefalitis por WNV es la prueba de *anticuerpos IgM en LCR*. La prevalencia de pruebas positivas de IgM en LCR se incrementa en casi 10% por día después del inicio de la enfermedad y alcanza 70 a 80% hacia el final de la primera semana. Las concentraciones séricas de IgM contra WNV pueden proporcionar indicios de infección reciente por WNV, pero en ausencia de otras manifestaciones no se establece el diagnóstico de enfermedad con neuroinvasión (meningitis, encefalitis, parálisis flácida aguda)
Casi 80% de los pacientes con encefalitis demostrada por HSV tienen anomalías en la MRI que afectan a los lóbulos temporales. Este porcentaje parece incrementarse a >90% cuando también se utilizan las secuencias FLAIR y MRI poderadas por difusión. La ausencia de lesiones en el lóbulo temporal en la MRI reduce la probabilidad de encefalitis por HSV y hace surgir la sospecha de otras posibilidades diagnósticas
La prueba de *PCR para HSV en LCR* puede ser negativa en las primeras 72 h a partir del inicio de los síntomas de encefalitis por HSV. Debe valorarse la repetición del estudio en pacientes con un resultado negativo de PCR en etapas iniciales cuando existe una alta sospecha de encefalitis por HSV y no se haya establecido un diagnóstico alternativo
La detección de *síntesis intratecal* (incremento de la razón de anticuerpos en LCR/suero contra HSV corregida para el desdoblamiento que ocurre en la barrera hematoencefálica) de *anticuerpos específicos contra HSV* puede ser de utilidad en el diagnóstico de encefalitis por HSV en pacientes en los cuales sólo se dispone de muestras tardías (más de una semana a partir del inicio) y los estudios de PCR son negativos. Los estudios serológicos en suero solos no son de utilidad para el diagnóstico de encefalitis por HSV por las altas tasas de seroprevalencia en la población general
Los *cultivos virales de LCR* negativos no son de utilidad para excluir el diagnóstico de encefalitis por HSV o EBV
Los *anticuerpos IgM contra VZV en LCR* pueden encontrarse en pacientes con PCR para VZV negativa en LCR. Ambas pruebas deben realizarse en pacientes con sospecha de enfermedad del SNC por VZV
Se desconoce la especificidad de la prueba *PCR para EBV en LCR* para el diagnóstico de infección del SNC. Puede encontrarse una prueba positiva en pacientes con pleocitosis del LCR por otras causas. La detección de IgM contra EBV en LCR o la síntesis intratecal de anticuerpos contra VCA apoyan el diagnóstico de encefalitis por EBV. Los estudios serológicos compatibles con infección aguda por EBV (p. ej., IgM de VCA, presencia de anticuerpos contra EA pero no contra EBNA) pueden ayudar en el diagnóstico

Abreviaturas: SNC, sistema nervioso central; LCR, líquido cefalorraquídeo; EA, antígenos tempranos; EBNA, antígeno nuclear asociado con virus de Epstein-Barr; EBV, virus de Epstein-Barr; FLAIR, recuperación de la inversión del líquido atenuado; HSV, virus del herpes simple; IgM, inmunoglobulina M; MRI, imagen por resonancia magnética; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; VCA, anticuerpos de la cápside viral; VZV, virus de la varicela-zóster y WNV, virus del Nilo occidental.

tonella). Las causas autoinmunitarias de encefalitis incluyen aquellas relacionadas con anticuerpos contra los receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA), contra los receptores de los conductos de potasio controlados por voltaje (VGKC), los receptores de ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) y de ácido aminobutírico gamma (GABA) así como GAD-65, los cuales se han reconocido cada vez más a menudo como causas de encefalitis que simulan infecciones virales. En la mayor parte de los casos, el diagnóstico se establece por la detección de autoanticuerpos específicos en suero, en líquido cefalorraquídeo o en ambos. Los anticuerpos contra receptores de NMDA se han reportado en fechas recientes en algunos pacientes con encefalitis HSE y su presencia no descarta la realización de pruebas apropiadas y un tratamiento adecuado para encefalitis por HSV. La encefalitis autoinmunitaria también puede relacionarse con cánceres específicos (paraneoplásica) y con anticuerpos onconeuronales (p. ej., anti-Hu, Yo, Ma2, anfifisina, CRMP5, CV2) **(cap. 122)**. Las formas subaguda o crónica de encefalitis pueden ocurrir en asociación con autoanticuerpos contra la tiroglobulina y la tioperoxidasa (encefalopatía de Hashimoto) y con enfermedades por priones.

La infección por *Naegleria fowleri* por lo común causa un síndrome agudo (meningoencefalitis amebiana primaria), en tanto que las causadas por *Acanthamoeba* y *Balamuthia* más a menudo causan meningoencefalitis amebiana granulomatosa subaguda o crónica. *Naegleria* prospera en acumulaciones de agua tibia en que abunda el hierro, como las que corren por drenes, canales y estanques naturales y artificiales al aire libre. De manera típica la infección ha ocurrido en niños inmunocompetentes que nadaron en agua sospechosa. El LCR, a diferencia del perfil típico que se observa en la encefalitis viral, a menudo tiene las características de meningitis bacteriana con pleocitosis a expensas de neutrófilos e hipoglucorraquia. En una preparación húmeda de LCR fresco y tibio se identifican trofozoítos móviles. Se ha identificado un número cada vez mayor de casos de encefalitis por la ameba *Balamuthia mandrillaris* que remeda la encefalitis viral aguda en niños y adultos con buena función inmunitaria. El microorganismo se ha vinculado con la aparición de encefalitis en personas que reciben órganos en trasplante por un donante con infección no diagnosticada. No se cuenta con un tratamiento eficaz, y el índice de mortalidad se acerca a 100 por ciento.

La encefalitis puede ser causada por el oxiuro del mapache *Baylisascaris procyonis*. Entre los datos que orientan hacia el diagnóstico está el antecedente de exposición a dicho animal y en especial de jugar con tierra (o ingerirla) que puede estar contaminada con sus excrementos. Muchos de los enfermos son niños y pueden tener también eosinofilia.

Una vez que se han excluido las causas no virales de encefalitis, el principal esfuerzo diagnóstico debe dirigirse a distinguir el HSV de otros virus que causan encefalitis. La distinción reviste especial importancia porque en casi todos los demás casos el tratamiento es sólo de sostén, mientras que para el HSV se dispone de un tratamiento antiviral específico y eficaz, y su eficacia se potencia cuando se inicia en las primeras fases de la infección. La encefalitis por HSV debe sospecharse en pacientes con signos y síntomas congruentes con encefalitis aguda con manifestaciones clínicas que sugieren afección de las regiones frontotemporales inferomediales del cerebro, incluidas intensas alucinaciones olfatorias y gustativas, anosmia, conductas extrañas o infrecuentes, alteraciones de la personalidad, o trastornos de la memoria. Debería sospecharse siempre una encefalitis por HSV en los pacientes con signos de focalidad en la exploración neurológica, en las pruebas de neuroimagen o en el EEG. En estos pacientes el procedimiento diagnóstico de elección es la PCR en LCR para el HSV. Una PCR positiva en el LCR confirma el diagnóstico, mientras que un resultado negativo reduce en grado significativo las probabilidades de una encefalitis por HSV (véase antes).

La distribución anatómica de las lesiones puede ser un elemento adicional que oriente en el diagnóstico. Las personas con encefalitis progresiva rápida y signos intensos del tronco encefálico, síntomas o anormalidades en las técnicas neuroimagenológicas pueden estar infectados por flavivirus (WNV, virus de las encefalitis de San Luis y japonesa), HSV, rabia o *L. monocytogenes*. El ataque intenso de órganos de sustancia gris en plano profundo, que incluyen ganglios basales y tálamo, sugiere la posible infección por flavivirus. El cuadro inicial en tales casos incluye trastornos cinéticos notables (temblor, mioclono) o un cuadro similar al de la enfermedad de Parkinson. Las personas con infección por WNV también pueden tener inicialmente una parálisis arrefléxica similar a la de la poliomielitis, al igual que los pacientes infectados por EV71, y con menor frecuencia por otros enterovirus. La parálisis clásica aguda se caracteriza por inicio súbito con debilidad similar a neurona motora inferior con flacidez, y por reflejos débiles o ausentes, así como conservación relativa de la sensibilidad. La erradicación completa del polio permanece como un reto continuo pese a las campañas continuas de eliminación de poliovirus coordinadas por la Organización Mundial de la Salud. En el año 2013 se reportaron 341 casos de polio (casi todos debidos al serotipo 1), que se originaron en ocho países (183 casos en Somalia, 63 en Pakistán, 51 en Nigeria, 14 en Kenia, 13 en Siria, nueve en Afganistán, seis en Etiopía y dos en Camerún). Ha habido brotes epidémicos recientes de poliomielitis asociados con cepas vacunales del virus que recuperaron su virulencia a través de mutación o recombinación con los enterovirus silvestres circulantes en la isla La Española, en China, Filipinas y Madagascar.

Los factores epidemiológicos pueden proporcionar indicios importantes para el diagnóstico de meningitis o encefalitis viral. Debe ponerse particular atención a la temporada del año, región geográfica, antecedentes de viajes y posible exposición a arañazos o mordeduras por animales, roedores y garrapatas. La transmisión a través de la mordedura de un perro infectado es una causa más común de rabia en todo el mundo y en Estados Unidos ocurren pocos casos de rabia canina; el factor de riesgo más común es la exposición a murciélagos, aunque a menudo se carece del antecedente claro de una mordedura o arañazo. La presentación clínica clásica de encefalitis rábica consiste en fiebre, variaciones del estado de conciencia e hiperactividad neurovegetativa. Los intentos de deglutir agua (*hidrofobia*) o la inspiración de aire (*aerofobia*) desencadenan espasmos fóbicos de laringe, faringe, músculos del cuello y diafragma. El cuadro inicial también puede incluir la rabia paralítica, que se caracteriza por parálisis ascendente aguda. La rabia por mordeduras de murciélago tiene una presentación clínica diferente a la de la rabia clásica de mordedura de perro o lobo. Los pacientes inician con déficit neurológico focal, mioclono, convulsiones y alucinaciones; los espasmos fóbicos no son la característica típica. El sujeto con rabia tiene pleocitosis del LCR por linfocitos y puede tener áreas con mayor intensidad de la señal T2 en tronco encefálico, hipocampo e hipotálamo. El diagnóstico por lo común se corrobora al detectar el antígeno del virus de la rabia en tejido encefálico o en las fibras nerviosas que llegan a los folículos pilosos en la nuca. El diagnóstico también se puede corroborar por la amplificación del ácido nucleico viral en LCR y saliva o lágrimas, con la técnica de PCR. Los estudios serológicos suelen ser negativos en suero y LCR la primera semana después de comenzar la infección, lo cual menoscaba su utilidad diagnóstica inmediata. No se cuenta con tratamiento específico y la enfermedad casi siempre es letal, pero quienes sobreviven a ella presentan secuelas neurológicas devastadoras.

Las autoridades sanitarias estatales constituyen una fuente valiosa con respecto al aislamiento de agentes particulares en regiones individuales. En la *US Geological Survey* (USGS) de los CDC pueden encontrarse actualizaciones regulares con respecto al número, tipo y distribución de casos de encefalitis por arbovirus (http://www.cdc.gov y http://diseasemaps.usgs.gov).

TRATAMIENTO ENCEFALITIS VIRAL

El tratamiento antiviral específico debe iniciarse cuando esté indicado. Las funciones vitales, incluidas la respiración y la presión arterial, deben vigilarse continuamente y apoyarse cuando sea necesario. En los estadios iniciales de la encefalitis, muchos pacientes precisarán asistencia en una unidad de cuidados intensivos. El tratamiento básico y de mantenimiento debe comprender una cuidadosa vigilancia de la presión intracraneal (ICP); la restricción de líquidos, evitando las soluciones hipotónicas intravenosas, y la reducción de la fiebre. Las crisis epilépticas deben atenderse con los tratamientos antiepilépticos habituales, y tal vez esté indicado el tratamiento preventivo debido a la gran frecuencia con que ocurren las crisis epilépticas en los casos graves de encefalitis. Como todos los pacientes graves e inmovilizados con alteración de la conciencia, los pacientes con encefalitis tienen riesgo de padecer neumonía por aspiración, úlceras por estasis y por decúbito, contracturas, trombosis venosa profunda y sus complicaciones, e infecciones de catéteres y vías intravenosas.

El aciclovir es un fármaco beneficioso contra HSV y habrá que comenzar su administración sobre bases empíricas en personas en quienes se sospecha el ataque de la encefalitis viral, mientras llegan los resultados de los estudios diagnósticos. El tratamiento debería suspenderse en aquellos pacientes en quienes se demuestre ausencia de encefalitis por el HSV, con la posible excepción de los que sufren de encefalitis grave por VZV o EBV. HSV, VZV y EBV codifican una enzima, la cinasa de desoxipirimidina (timidina), que fosforila el aciclovir para producir 5′-monofosfato de aciclovir. Entonces, las enzimas celulares del hospedador fosforilan este compuesto para formar un derivado trifosfato. Es el trifosfato el que actúa como antiviral al inhibir la polimerasa de DNA viral y provocar la terminación prematura de las cadenas de DNA virales que se están sintetizando. La especificidad de acción del aciclovir de-

pende del hecho de que las células no infectadas no fosforilan cantidades significativas de aciclovir a 5′-monofosfato de aciclovir. Un segundo nivel de especificidad es determinado por el hecho de que el trifosfato de aciclovir es un inhibidor más potente de la polimerasa de DNA viral que las enzimas análogas de la célula hospedadora.

Los adultos deben recibir una dosis de 10 mg de aciclovir intravenoso/kg de peso c/8 h (dosis diaria total de 30 mg/kg de peso) en un mínimo de 14 a 21 días. La PCR en LCR puede repetirse al completar este curso; en pacientes con PCR positiva que reciben tratamiento adicional, en seguida debe realizarse otra vez la prueba de PCR en LCR. La infección del SNC de neonatos por HSV no responde tan adecuadamente a la administración de aciclovir como la encefalitis por ese mismo virus en adultos; es recomendable que los neonatos con encefalitis por dicha partícula reciban 20 mg de aciclovir/kg de peso c/8 h (60 mg/kg de peso al día como dosis total) en un mínimo de 21 días.

Antes de su administración intravenosa el aciclovir debe diluirse, hasta una concentración ≤7 mg/mL. (Una persona de 70 kg debe recibir una dosis de 700 mg, que debe diluirse en un volumen de 100 mL.) Cada dosis debe administrarse lentamente durante unos 60 min, y no de forma rápida ni en bolos, para reducir al máximo el riesgo de disfunción renal. Hay que evitar la extravasación y la administración por vía intramuscular o subcutánea. El pH alcalino del aciclovir puede producir inflamación y flebitis local (9%). Es necesario el ajuste de la dosis en aquellos pacientes con trastorno de la filtración glomerular renal. La penetración en el LCR es excelente, con concentración media del fármaco de ~50% de la concentración sérica. Las complicaciones del tratamiento son elevaciones del nitrógeno de la urea sanguínea y de la creatinina (5%), trombocitopenia (6%), toxicosis digestiva (náusea, vómito, diarrea) (7%) y neurotoxicidad (letargo u obnubilación, desorientación, confusión, agitación, alucinaciones, temblor, crisis epilépticas) (1%). La resistencia al aciclovir puede estar mediada por cambios en la cinasa de desoxipirimidina o en la polimerasa del DNA viral. Hasta la fecha, la resistencia al aciclovir no ha supuesto un problema clínico importante en las personas inmunocompetentes; sin embargo, cada vez hay más informes de HSV clínicamente virulentos y resistentes al aciclovir en individuos inmunodeprimidos, incluidos los enfermos con sida.

Los antivirales orales eficaces contra HSV, VZV y EBV, como aciclovir, famciclovir y valaciclovir, no han sido evaluados en el tratamiento de la encefalitis, ni como tratamiento principal o complementario tras completar un ciclo con aciclovir por vía intravenosa. Está en curso un estudio clínico de fase III patrocinado por el *National Institute of Allergy and Infectious Disease* (NIAID)/*National Institute of Neurological Disorders and Stroke* con administración de valaciclovir oral complementario (2 g c/8 h por tres meses) después del tratamiento inicial por 14 a 21 días con aciclovir parenteral en pacientes con encefalitis por HSV (www.clinicaltrials.gov, identificador NCT00031486). Aunque los análisis se han visto comprometidos por las cifras bajas, no se observaron diferencias en los puntos de valoración a 12 meses, lo que incluyó la escala de calificación de demencia, examen mini-mental y calificación de la escala de coma de Glasgow en pacientes que recibieron valaciclovir en comparación con aquellos que recibieron placebo. Es poco clara la utilidad del tratamiento adyuvante con glucocorticoides en el tratamiento de infección por HSV y VZV; la mayor parte de las guías consideran que existen indicios débiles para emitir recomendaciones sobre el posible uso, lo que se basa sólo en la opinión de los expertos.

Ganciclovir y foscarnet, solos o combinados, a menudo se utilizan en el tratamiento de infecciones del SNC relacionadas con CMV, aunque aún no se ha demostrado su eficacia. El cidofovir (véase más adelante) podría ser un tratamiento alternativo en aquellos pacientes que no han respondido al ganciclovir y al foscarnet, aunque los datos sobre su empleo en las infecciones del SNC causadas por CMV son aún muy escasos.

El ganciclovir es un análogo nucleosídico sintético de la 2′-desoxiguanosina. El fármaco es fosforilado de forma preferente por las cinasas celulares inducidas por el virus. El trifosfato de ganciclovir actúa como un inhibidor competitivo de la polimerasa de DNA de CMV, y su incorporación al DNA viral naciente provoca la terminación prematura de su cadena. Tras su administración IV, las concentraciones del ganciclovir en el LCR suponen 25 a 70% de las concentraciones simultáneas en plasma. La dosis habitual para el tratamiento de las enfermedades neurológicas graves es de 5 mg/kg c/12 h IV a velocidad constante durante 1 h. El tratamiento de inducción debe ir seguido de un tratamiento de mantenimiento con 5 mg/kg/día durante un periodo indefinido. El tratamiento de inducción debe mantenerse hasta que en el LCR del paciente disminuyan la pleocitosis y el número de copias de DNA del CMV cuantificadas mediante PCR (donde esté disponible). Las dosis deben ajustarse en los pacientes con insuficiencia renal. Es común que la aparición de granulocitopenia y trombocitopenia (20 a 25% de los casos tratados) limite el tratamiento, lo que podría obligar a reducir o retirar la medicación. Los efectos digestivos adversos comprenden náusea, vómito, diarrea y dolor abdominal, y se producen en ~20% de los pacientes. Algunos pacientes tratados con ganciclovir a causa de retinitis por CMV han presentado desprendimiento de retina, aunque no queda claro qué participación tiene el fármaco. Valganciclovir es un profármaco con biodisponibilidad oral que puede lograr concentraciones séricas elevadas de ganciclovir, aunque los estudios de su eficacia en el tratamiento de infecciones del SNC por CMV es limitada.

El foscarnet es un análogo de pirofosfato que inhibe las polimerasas del DNA viral; se adhiere al sitio de unión del pirofosfato. Después de administrarlo por vía intravenosa, las concentraciones que alcanza en el LCR son de 15 a 100% de las que simultáneamente tiene en el plasma. La dosis habitual para las enfermedades neurológicas graves relacionadas con el CMV es de 60 mg/kg c/8 h, administrados mediante infusión continua durante 1 h. El tratamiento de inducción durante 14 a 21 días debe ir seguido de un tratamiento de mantenimiento (60 a 120 mg/kg/día). El tratamiento de inducción debe prolongarse si en el LCR del paciente no disminuyen la pleocitosis ni el número de copias de DNA del CMV cuantificadas mediante PCR (donde esté disponible). Alrededor de una tercera parte de los pacientes sufre durante el tratamiento una nefropatía, que en la mayor parte de los casos es reversible si se suspende el tratamiento. Esta nefropatía suele acompañarse de aumento de la creatinina sérica y de la proteinuria, y es menos frecuente en quienes conservan una hidratación adecuada. Muchos pacientes presentan fatiga y náusea. Alrededor de 15% de los pacientes presentan descenso de calcio, magnesio y potasio séricos, lo que puede asociarse a síntomas de tetania, trastornos del ritmo cardiaco o crisis epilépticas.

El cidofovir es un análogo de nucleótido eficaz en el tratamiento de la retinitis por CMV, y similar o mejor que el ganciclovir en algunos modelos experimentales de encefalitis murina por CMV, aunque los datos sobre su eficacia en las infecciones humanas del SNC por CMV son aún escasos. La dosis IV habitual es de 5 mg/kg una vez por semana durante dos semanas, luego, según la respuesta clínica, dos o más dosis con periodicidad bisemanal. Antes de cada dosis los pacientes deben ser hidratados con solución salina fisiológica (p. ej., 1 L en 1 a 2 h) y tratados con probenecid (p. ej., 1 g 3 h antes del cidofovir y 1 g 2 y 8 h después). Es frecuente la nefrotoxicosis, en cuyo caso es necesario reducir la dosis del cidofovir.

En algunos casos de encefalitis por virus de la encefalitis de California (LaCrosse) grave se ha comunicado que la ribavirina IV (15 a 25 mg/kg/día divididos en dosis c/8 h) puede resultar eficaz. La ribavirina también podría ser útil en los raros casos de encefalitis por LCMV o por otros arenavirus, que generalmente afectan a recién nacidos o a niños pequeños, aunque no hay ensayos clínicos que avalen esta indicación. El principal efecto secundario que limita este tratamiento es la hemólisis y la consiguiente anemia.

En la actualidad no se dispone de antivirales específicos de eficacia probada para combatir la encefalitis por WNV. Los pacientes han recibido tratamiento con interferón alfa, ribavirina y una preparación israelí de IVIg que contiene cuantificación elevada de anticuerpos contra WNV (Omr-IgG-am) (www.clinicaltrials.gov, identificador NCT00069316 y 0068055) y anticuerpos monoclonales humanizados dirigidos contra la glucoproteína de la envoltura viral (www.clinicaltrials.gov, identificador NCT00927953 y 00515385). Las vacunas quiméricas contra WNV, en que las proteínas de la envoltura y de la membrana de WNV se introducen en otro flavivirus, se encuentran en estudios clínicos en personas y se ha encontrado que son seguras e inmunógenas en adultos sanos, pero no se han valorado para la prevención de la enfermedad en seres humanos (www.clinicaltrials.gov, identificador NCT00746798, 00442169, 00094718 y 00537147). Tanto las vacunas quiméricas como de virus inactivados se han reportado como seguras y eficaces para prevenir la infección equina por WNV; ya se encuentran en uso en seres humanos varias vacunas eficaces contra flavivirus, lo que ha creado optimismo con respecto a la posibilidad de que puede desarrollarse una vacuna eficaz y segura contra virus del Nilo occidental.

SECUELAS

La incidencia y gravedad de las secuelas de los pacientes que sobreviven a una encefalitis viral son muy variables. En el caso de la infección por el virus

de la encefalitis equina oriental, casi 80% de los que sobreviven tiene secuelas neurológicas graves. En el otro extremo están las infecciones por EBV, virus de la encefalitis de California y virus de la encefalitis equina venezolana, en las cuales las secuelas son en extremo raras. Por ejemplo, 5 a 15% de los niños infectados por el virus de LaCrosse sufre un trastorno epiléptico residual y 1% hemiparesia residual. A partir de los ensayos del *NIAID-Collaborative Antiviral Study Group* (CASG) se dispone de información detallada sobre las secuelas de los pacientes que sufren encefalitis por HSV y son tratados con aciclovir. De los 32 pacientes tratados con aciclovir, 26 sobrevivieron (81%). De los 26 que sobrevivieron, 12 (46%) no tuvieron alguna secuela o sólo presentaron secuelas leves, tres (12%) mostraron un deterioro moderado (consiguieron trabajos remunerados pero no rendían como antes) y 11 (42%) experimentaron un deterioro grave (necesitaban tratamiento de apoyo continuo). La incidencia y la gravedad de las secuelas estaban directamente relacionadas con la edad del paciente y el nivel de conciencia en el momento de iniciar el tratamiento. Los pacientes con deterioro neurológico grave (puntuación de coma de Glasgow de 6) en el momento de iniciar el tratamiento murieron o sobrevivieron con secuelas graves. Los pacientes jóvenes (<30 años) con buena función neurológica en el momento de iniciar el tratamiento evolucionaron mucho mejor (100% de supervivencia, 62% sin secuelas o con secuelas leves) comparados con los de edad >30 años (64% de supervivencia, 57% sin secuelas o con secuelas leves). Estudios recientes en que se han empleado pruebas cuantitativas de PCR para el HSV en el LCR indican que el pronóstico clínico después del tratamiento también guarda relación con la cantidad de DNA del HSV que está presente en el LCR cuando es diagnosticada la enfermedad. Muchos enfermos de la infección por WNV tienen secuelas agudas que incluyen deficiencias de la esfera cognitiva; debilidad; trastornos hipercinéticos o hipocinéticos que comprenden temblor, mioclono y parkinsonismo. En un gran estudio longitudinal del pronóstico en 156 personas con infección por WNV, la media hasta alcanzar la recuperación (definida como la obtención de 95% de la calificación máxima anticipada, en métodos validados específicos) fue de 112 a 148 días en el caso de la fatiga, 121 a 175 en el caso de la función física, 131 a 139 días en lo relacionado al estado de ánimo y 302 a 455 días en el renglón de la función psíquica (el intervalo más largo en cada caso que representó pacientes de enfermedad neuroinvasora).

MENINGITIS SUBAGUDA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los individuos con meningitis subaguda suelen presentar un cuadro persistente que incluye cefalea, rigidez de cuello, febrícula y letargia días o semanas antes de acudir al médico para evaluación. Puede haber anormalidades de pares craneales y sudación nocturna. **Este síndrome se superpone al cuadro de meningitis crónica expuesto en detalle en el capítulo 165.**

ETIOLOGÍA

Entre los microorganismos causales frecuentes están *M. tuberculosis, C. neoformans, H. capsulatum, C. immitis* y *T. pallidum*. La infección inicial por *M. tuberculosis* se contagia por inhalación de gotitas en aerosol (secas). La meningitis tuberculosa en adultos no tiene un cuadro de evolución agudo por propagación hematógena de los bacilos hasta las meninges; más bien se forman tubérculos pequeños (como semillas de mijo o forma miliar) en el parénquima del encéfalo durante la diseminación hematógena de los bacilos en la infección primaria. Los tubérculos se agrandan y por lo común presentan caseificación. La tendencia de una lesión caseosa a producir meningitis depende de su cercanía al espacio subaracnoideo (SAS, *subarachnoid space*) y la rapidez con que se produce la encapsulación fibrosa. Los focos caseosos subependimarios causan meningitis al descargar bacilos y antígenos de tuberculosis en el SAS. Los antígenos micobacterianos originan una reacción inflamatoria intensa que culmina en la producción de exudado espeso que llena las cisternas de la base del cráneo y rodea los pares craneales y grandes vasos en la base del encéfalo.

De manera típica, las micosis se contagian por inhalación de esporas de hongos que viajan en el aire. La infección pulmonar inicial puede ser asintomática o incluir fiebre, tos, producción de esputo y dolor retroesternal. Dicha infección por lo común cede por sí sola. Después de esa fase la micosis pulmonar localizada puede permanecer inactiva en los pulmones hasta que surja una anormalidad en la inmunidad mediada por células que permita la reactivación del hongo y su diseminación al SNC. El patógeno que con mayor frecuencia causa meningitis micótica es *C. neoformans*; el hongo está distribuido a nivel mundial en suelo y excremento de aves. *H. capsulatum* está distribuido en forma endémica en los valles de Ohio y del río Mississippi en la zona central de Estados Unidos y en partes de América del Centro y del Sur. *C. immitis* tiene distribución endémica en las zonas desérticas del suroeste de Estados Unidos, norte de México y Argentina.

La sífilis es una enfermedad de transmisión sexual que tiene como manifestación inicial un chancro indoloro en el sitio de la inoculación. *T. pallidum* invade tempranamente el SNC en la evolución de la enfermedad. Suele haber ataque de los pares craneales VII y VIII.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Las clásicas anormalidades del LCR en la meningitis tuberculosa son: 1) mayor presión de abertura; 2) pleocitosis a base de linfocitos (10 a 500 células/μL); 3) mayor concentración de proteínas, en el intervalo de 1 a 5 g/L, y 4) menor concentración de glucosa, en el intervalo de 1.1 a 2.2 mmol/L (20 a 40 mg/100 mL). *La combinación de cefalea, rigidez de cuello, fatiga, sudación nocturna y fiebre, todos ellos incesantes, con una pleocitosis a base de linfocitos en LCR y disminución leve de la concentración de glucosa en dicho líquido, hace que sea considerable la posibilidad de que exista meningitis tuberculosa.* El último tubo de líquido obtenido en la punción lumbar es el mejor para realizar frotis en busca de bacilos acidorresistentes (AFB, *acid-fast bacilli*). Si se detecta una película en el LCR o un coágulo a manera de tela de araña en su superficie, se podrá demostrar mejor la presencia de AFB en el frotis del material tomado de una u otro. Los frotis son positivos sólo en 10 a 40% de los casos de meningitis tuberculosa en adultos. Se necesita el transcurso de cuatro a ocho semanas para identificar el microorganismo en los cultivos de LCR, y éstos son positivos en ~50% de los adultos. El cultivo sigue siendo el método normativo más útil para corroborar el diagnóstico de meningitis tuberculosa. Si se dispone de LCR, se hará PCR para detectar el DNA de *M. tuberculosis*, pero no se han definido su sensibilidad ni su especificidad con el LCR. Para diagnosticar tuberculosis pulmonar, los *Centers for Disease Control and Prevention* recomiendan usar los métodos por amplificación de ácido nucleico.

En el LCR las anormalidades características de la meningitis micótica son pleocitosis de mononucleares o linfocitos, mayor concentración de proteínas y menor concentración de glucosa. En el caso de meningitis por *C. immitis* puede haber eosinófilos en el LCR. A menudo se necesitan grandes volúmenes de dicho líquido para identificar el microorganismo en un frotis con tinta china o para que prolifere en cultivo. Si en el LCR estudiado en la punción lumbar en dos ocasiones separadas no se identifica algún microorganismo, habrá que obtener LCR en una punción cervical alta o cisternal.

La identificación del antígeno de polisacárido de criptococo es un método muy sensible y específico para detectar meningitis por dicho microorganismo. El diagnóstico se confirma por la reactividad del antígeno de criptococo en LCR. La detección del antígeno de polisacárido de *Histoplasma* en LCR corrobora el diagnóstico de meningitis micótica, pero no es específica de la inflamación causada por *H. capsulatum*. Puede mostrar positividad falsa en la meningitis por coccidioides. El método de anticuerpos que fijan complemento en LCR tiene especificidad de 100% y sensibilidad de 75% en el caso de meningitis por coccidioides.

El diagnóstico de meningitis sifilítica se confirma cuando algún método treponémico reactivo en suero [anticuerpo treponémico fluorescente de *T. pallidum* adsorbido (FTA-ABS, *fluorescent treponemal antibody, absorption test*) o prueba por microhemaglutinación (MHA-TP, *microhemagglutination-T. pallidum*)] se acompaña de pleocitosis por linfocitos o mononucleares en LCR y mayor concentración de proteína en ese líquido, o cuando la prueba de los laboratorios de investigación de enfermedades venéreas (VDRL, *Venereal Disease Research Laboratory*) en el líquido mencionado es positiva. El FTA-ABS en LCR reactivo no es prueba definitiva de neurosífilis. Esta última puede mostrar positividad falsa por contaminación con sangre. La negatividad de VDRL en LCR no descarta neurosífilis. La negatividad de FTA-ABS o MHA-TP en LCR descarta la posibilidad de neurosífilis.

TRATAMIENTO MENINGITIS SUBAGUDA

El tratamiento empírico de la meningitis tuberculosa se inicia por la fuerte sospecha del clínico incluso sin que haya apoyo adecuado de técnicas de laboratorio; incluye una combinación de isoniazida (300 mg/día); rifampicina (10 mg/kg/día); pirazinamida (30 mg/kg/día en fracciones), etambutol (15 a 25 mg/kg/día en fracciones) y piridoxina (50 mg/día). En el momento en que se conozca la sensibilidad de *M. tuberculosis* a antimicrobianos (antibiogramas) se puede interrumpir el uso del etambutol. Si la respuesta clínica es satisfactoria habrá que interrumpir el uso de pirazinamida después de ocho semanas y continuar con isoniazida y rifampicina solas en los seis a 12 meses siguientes. Es aceptable un ciclo de seis meses de tratamiento, pero éste debe prolongarse

nueve a 12 meses en individuos que tienen resolución inadecuada de los síntomas de meningitis o cuyos cultivos de LCR durante el tratamiento revelan la presencia de micobacterias. En pacientes VIH-negativos con meningitis tuberculosa se recomienda administrar dexametasona; su dosis es de 12 a 16 mg durante tres semanas y a partir de ese momento debe disminuirse poco a poco en un lapso de tres semanas.

La meningitis causada por *C. neoformans* en pacientes que no han recibido trasplantes y que no tienen infección por VIH es tratada con una fase de inducción a base de anfotericina B (AmB) (0.7 mg/kg/día IV), a la que se agrega flucitosina (100 mg/kg/día, en cuatro fracciones), durante cuatro semanas, como mínimo, y los resultados del cultivo de LCR son negativos después de dos semanas de tratamiento. El tratamiento debe ampliarse a un total de seis semanas en el sujeto con complicaciones neurológicas. Después de la fase de inducción sigue la de consolidación en que se administran 400 mg/día de fluconazol durante ocho semanas. Las personas que reciben órganos en trasplante son tratadas con AmB en liposomas (3 a 4 mg/kg/día) o un complejo lipídico de anfotericina B (ABLC, *AmB lipid complex*) a razón de 5 mg/kg/día, a los que se agrega flucitosina (100 mg/kg/día en cuatro fracciones) durante dos semanas como mínimo, o hasta que sea estéril el cultivo de LCR. Como método de vigilancia se practicarán cultivos de LCR en busca de levaduras para esterilización y no en busca de título de antígeno criptococócico. El tratamiento mencionado es seguido por un ciclo de ocho a 10 semanas a base de fluconazol [400 a 800 mg/día (6 a 12 mg/kg) PO]. Si el cultivo de LCR es estéril después de 10 semanas de tratamiento agudo, se disminuye la dosis de fluconazol a 200 mg/día durante seis a 12 meses. Los individuos con infección por VIH son tratados con AmB o una presentación de lípidos y además flucitosina durante dos semanas, como mínimo, seguido de fluconazol durante ocho semanas, como mínimo. Los enfermos infectados con VIH pueden necesitar una fase de mantenimiento indefinida a base de fluconazol en dosis de 200 mg/día. La meningitis por *H. capsulatum* se trata con anfotericina B (0.7 a 1.0 mg/kg/día) por cuatro a 12 semanas. Se recomienda una dosis total de 30 mg/kg. El tratamiento con anfotericina B no se interrumpe hasta que los cultivos de hongos sean estériles. Después de completar un ciclo de anfotericina B se inicia un tratamiento de mantenimiento con itraconazol, 200 mg c/12 h el cual se continúa por al menos nueve meses o un año. La meningitis por *C. immitis* se trata con dosis altas de fluconazol (1 000 mg/día) como monoterapia o con anfotericina B intravenosa (0.5 a 0.7 mg/kg/día) por más de cuatro semanas. Se necesita a veces anfotericina B intratecal (0.25 a 0.75 mg/día tres veces a la semana) para erradicar la infección. Se recomienda seguir de por vida la administración de fluconazol (200 a 400 mg/día), para evitar recidivas. En vez de la anfotericina B se puede utilizar anfotericina B liposómica (5 mg/kg/día) o anfotericina B en complejos lípidos (5 mg/kg/día) en personas que tienen o desarrollan disfunción renal significativa. La complicación más frecuente de la meningitis micótica es hidrocefalia, y en quienes la sufren se coloca un dispositivo de derivación de LCR. Cabe utilizar una ventriculostomía hasta que sean estériles los cultivos de LCR en busca de hongos; entonces se sustituye la ventriculostomía por una derivación ventriculoperitoneal.

La meningitis sifilítica se trata con penicilina G acuosa en dosis de 3 a 4 millones de U por vía intravenosa c/4 h durante 10 a 14 días. Otro régimen sería aplicar por vía intramuscular diariamente 2.4 millones de U de penicilina G procaínica con 500 mg de probenecid ingerido, cuatro veces al día durante 10 a 14 días. Después de uno u otro régimen se aplican 2.4 millones de U de penicilina G benzatínica por vía IM una vez por semana durante tres semanas. El criterio actual de buenos resultados del tratamiento es volver a estudiar el LCR. Es importante analizar dicho líquido a intervalos de seis meses durante dos años. Se espera que el número de células se normalice en término de 12 meses y la cuantificación de VDRL disminuya dos diluciones y se revierta a una fase sin reactividad en término de dos años de completar el tratamiento. En caso de que la pleocitosis del LCR no muestre resolución o incluso aumente la cuantificación de VDRL en dicho líquido en dos o más diluciones, se necesita repetir el tratamiento.

ENCEFALITIS CRÓNICA

LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA

Manifestaciones clínicas y anatomía patológica Como su nombre lo indica, la leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*) es una enfermedad progresiva caracterizada anatomopatológicamente por áreas multifocales de desmielinización de tamaño muy variable y dispersas en todo el encéfalo salvo la médula espinal y los nervios ópticos. Además de la desmielinización existen alteraciones citológicas características en los astrocitos y oligodendrocitos. Los astrocitos están tremendamente aumentados de tamaño y contienen un núcleo hipercromático, deformado y de aspecto extraño, y con frecuentes figuras de mitosis. Los oligodendrocitos están aumentados de tamaño, tienen un núcleo densamente teñido con inclusiones virales formadas por arreglos cristalinos de partículas del virus JC (JCV, *JC virus*). Los pacientes a menudo presentan déficits visuales (45%), por lo común hemianopsia homónima; trastornos mentales (38%) (demencia, confusión, cambios de la personalidad); debilidad, lo que incluye hemiparesia o monoparesia, así como ataxia. Ocurren convulsiones en ~20% de los pacientes, con predominio en aquellos con lesiones que afectan la corteza.

Casi todos los pacientes tienen inmunodepresión asociada. En series recientes, los trastornos asociados a menudo incluyeron sida (80%), cánceres hematológicos (13%), receptores de trasplante (5%) y enfermedades inflamatorias crónicas (2%). Se calcula que hasta 5% de los pacientes con sida desarrollarán PML. Se han encontrado más de 400 casos de PML en pacientes tratados por esclerosis múltiple y enteropatía inflamatoria con natalizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe el paso de linfocitos al SNC y a la mucosa intestinal al unirse a la integrina α_4. El riesgo general en estos pacientes se ha calculado en casi 3.4 casos de PML por 1 000 pacientes tratados, pero el riesgo depende de diversos factores, que incluyen el estado serológico de anticuerpos contra JCV, uso de tratamiento previo con inmunodepresores y duración del tratamiento con natalizumab. Los pacientes con anticuerpos detectables contra JCV tienen riesgo de desarrollar PML de <0.1 casos/1 000 pacientes, mientras que aquellos seropositivos para JCV y que han estado expuestos a tratamiento inmunodepresor previo y que han recibido natalizumab por más de 24 meses tienen el riesgo de >1 caso/100 pacientes tratados. Los casos de PML se han reportado en pacientes que reciben otros anticuerpos monoclonales humanizados con actividad inmunomoduladora, lo que incluye efalizumab y rituximab, aunque los riesgos relativos no se han establecido con claridad. Las características clínicas y diagnósticas básicas parecen ser similares a las de PML asociada con VIH y la asociada con fármacos inmunomoduladores, con excepción del incremento de la probabilidad de incremento periférico de las lesiones de PML en la MRI en los casos que reciben inmunomoduladores. En la PML relacionada con natalizumab, los pacientes casi de manera invariable desarrollarán empeoramiento clínico y radiográfico de las lesiones con la interrupción del tratamiento, lo que se atribuye al desarrollo de síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS).

Estudios diagnósticos El diagnóstico de PML con frecuencia se sospecha por MRI, la cual revela lesiones multifocales, asimétricas, coalescentes en la sustancia blanca ubicada cerca de las regiones de los ventrículos, en el centro semioval, en la región parietooccipital y el cerebelo. Estas lesiones tienen incremento en la señal en T2 y en las imágenes FLAIR y disminución de la señal en imágenes ponderadas en T1. Las lesiones de PML por VIH clásicamente no presentan reforzamiento (90%), pero los pacientes con PML relacionada con fármacos inmunomoduladores tienen reforzamiento periférico anular. Las lesiones de PML no suelen asociarse con edema o efecto de masa. La CT, que es menos sensible que la MRI para el diagnóstico de PML a menudo muestra ausencia de reforzamiento con hipodensidad en las lesiones de la sustancia blanca.

El LCR suele ser normal, aunque puede encontrarse elevación leve en las concentraciones de proteínas, de IgG o de ambas. Ocurre pleocitosis en <25% de los casos, con predominio de células mononucleares y rara vez exceden 25 células/μL. La amplificación por PCR del DNA del JCV en LCR se ha tornado una herramienta diagnóstica importante. Un resultado positivo en esta prueba se ha asociado con lesiones típicas en la MRI; en el contexto clínico apropiado es diagnóstica de PML, lo que refleja la especificidad relativamente alta del estudio (92 a 100%); sin embargo, su sensibilidad es variable. En pacientes negativos para VIH y en pacientes positivos para la infección que no reciben tratamiento antirretroviral de alta actividad (HAART, *highly active antiviral therapy*), la sensibilidad se encuentra entre 70 y 90%. En pacientes sometidos a HAART, la sensibilidad puede ser muy cercana a 60%, lo cual refleja la más baja carga viral de LCR en el JCV en este grupo relativamente más inmunocompetente. Los estudios con PCR en LCR de JCV indican que los pacientes con bajas cargas de JCV (<100 copias/μL) tienen un pronóstico por lo general mejor que aquellos con cargas virales más elevadas. Los pacientes con estudios negativos de PCR en LCR pueden necesitar biopsia encefálica para el diagnóstico definitivo. En las muestras de biopsia o de necropsia del encéfalo pueden detec-

tarse antígenos y ácido nucleico de JCV por análisis inmunocitoquímico, por medio de hibridación *in situ* o amplificación por PCR.

Los estudios serológicos no han sido de utilidad en el diagnóstico por el elevado nivel de seroprevalencia, pero pueden contribuir a la estratificación del riesgo en pacientes en quienes se contempla el tratamiento con fármacos inmunomoduladores como el natalizumab.

TRATAMIENTO LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA

No se cuenta con el tratamiento eficaz de PML. Hay señalamientos aislados de posibles beneficios con la mirtazapina, antagonista del receptor 5-HT_{2a}, que puede inhibir la unión de JCV a su receptor en los oligodendrocitos. Los datos de estudios retrospectivos no comparativos también han sugerido un efecto beneficioso de la administración de interferón α. No se ha sometido a los dos agentes a estudios clínicos con asignación al azar ni comparativos. Un estudio clínico multicéntrico prospectivo para valorar la eficacia de la mefloquina, un fármaco antipalúdico, no pudo demostrar beneficios. Se demostró que la citarabina, por vías intravenosa, intratecal o ambas no brindaba beneficio alguno en un estudio con asignación al azar y comparativo en PML por VIH, aunque algunos expertos sugieren que puediera tener eficacia terapéutica en situaciones en que la transgresión de la barrera hematoencefálica permite penetración eficiente del LCR. Un estudio comparativo con asignación al azar hecho con cidofovir en PML por VIH tampoco demostró beneficios significativos. Ante el hecho de que PML casi invariablemente aparece en personas inmunodeficientes, habrá que considerar las intervenciones terapéuticas orientadas a mejorar o restaurar la buena función inmunitaria. Es posible que la demostración más impresionante de lo antes mencionado sea la estabilización de la enfermedad y, en casos raros, la mejoría que surge cuando se fortalece el estado inmunitario de sujetos VIH-positivos con sida después de emprender HAART. En pacientes de PML VIH-positivos tratados con HAART, la sobrevida anual es de ~50%, aunque 80% de los que sobreviven pueden quedar con graves secuelas neurológicas. Los enfermos de PML VIH-positivos con números mayores de linfocitos CD4 (>300/μL) o un número pequeño o no detectable de VIH, tienen un pronóstico mejor que los que tienen menos linfocitos de ese tipo y una carga mayor de partículas virales. Emprender HAART mejora la supervivencia en pacientes de PML VIH-positivos, pero la reconstitución inmunitaria concomitante en sujetos con una infección primaria por oportunistas, como PML, también puede causar un síndrome inflamatorio grave de SNC [síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS, *immune reconstitution inflammatory síndrome*)] que se acompaña de empeoramiento del cuadro clínico, pleocitosis en LCR y la aparición de nuevas lesiones con mayor contraste en la MRI. Los pacientes que reciben natalizumab u otros anticuerpos inmunomoduladores en quienes se sospecha la presencia de PML, deberán interrumpir de inmediato el tratamiento y eliminar por plasmaféresis los anticuerpos circulantes. Los pacientes deben ser sometidos a vigilancia estrecha en busca de desarrollo de IRIS, que por lo general se trata con glucocorticoides intravenosos, aunque se carece de estudios clínicos con grupo testigo para valorar la eficacia.

PANENCEFALITIS ESCLEROSANTE SUBAGUDA (SSPE)

La panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE, *subacute sclerosing panencephalitis*) es una enfermedad crónica del SNC, poco común, con desmielinización progresiva asociada con infección crónica no permisiva del tejido cerebral con virus del sarampión. La frecuencia se calcula en 1 por 100 000 a 500 000 casos de sarampión. Se han reportado un promedio de cinco casos por año en Estados Unidos. La incidencia se redujo de manera espectacular por la introducción de la vacuna de sarampión. La mayoría de los pacientes tienen antecedente de infección primaria por sarampión en edades tempranas (dos años de edad), seguido de un intervalo latente de seis a ocho años con el desarrollo de trastorno neurológico progresivo. Casi 85% de los pacientes se encuentran entre los cinco y 15 años de edad al momento del diagnóstico. Las manifestaciones iniciales incluyen bajo desempeño escolar y cambios en la personalidad y en el estado de ánimo. No se observan los signos típicos de infección viral del SNC como fiebre y cefalea. Conforme progresa la enfermedad, los pacientes desarrollan deterioro intelectual progresivo, convulsiones focales o generalizadas, mioclono, ataxia y trastornos visuales. En etapas avanzadas de la enfermedad, los pacientes no responden, presentan cuadriparesia y espasticidad con hiperreflexia osteotendinosa y respuesta plantar extensora.

Estudios diagnósticos La MRI es normal en etapas iniciales, aunque se desarrollan áreas de incremento de la señal en T2 en la sustancia blanca del cerebro y en el tronco del encéfalo conforme progresa la enfermedad. El EEG puede mostrar al inicio sólo ondas lentas, inespecíficas, pero con la progresión de la enfermedad el paciente desarrolla un modelo periódico característico con irrupciones de alto voltaje, en espigas, ondas lentas de 3 a 8 s seguidas de periodos de actividad de fondo atenuada ("plana"). El LCR se encuentra acelular con concentraciones normales o ligeramente elevadas de proteínas e incremento notable de las concentraciones de gammaglobulina (>20% de las proteínas totales en el LCR). De forma invariable hay elevación de las concentraciones de anticuerpos contra sarampión en LCR, y a menudo se encuentran anticuerpos oligoclonales contra sarampión. El virus del sarampión puede cultivarse de tejido encefálico con el empleo de técnicas especiales de cocultivo. Puede identificarse el antígeno viral por estudios inmunocitoquímicos y puede detectarse en el genoma viral por hibridación *in situ* o amplificación con PCR.

TRATAMIENTO PANENCEFALITIS ESCLEROSANTE SUBAGUDA

No se dispone de tratamiento definitivo para SSPE. Se ha informado que la administración de isoprinosina (100 mg/kg de peso al día) sola o combinada con interferón alfa intratecal o intraventricular prolonga la sobrevida y logra la mejoría clínica en algunos enfermos, pero no se ha probado en estudios clínicos comparativos.

PANENCEFALITIS PROGRESIVA POR RUBEOLA

Se trata de un trastorno muy raro que afecta predominantemente a varones con síndrome de rubeola congénita, aunque se han notificado casos aislados después de rubeola de la niñez; después de un periodo de latencia de ocho a 19 años los pacientes terminan por mostrar deterioro neurológico progresivo. Las manifestaciones son similares a las observadas en la SSPE. En el LCR se observa pleocitosis leve por linfocitos, incremento pequeño del valor de proteínas, aumento extraordinario del de globulina gamma y bandas oligoclonales específicas del virus de rubeola. No se cuenta con tratamiento alguno. La prevención universal de la rubeola congénita e infantil por medio del uso de vacuna de virus de la rubeola vivo atenuado podría eliminar la enfermedad.

ABSCESO CEREBRAL

DEFINICIÓN

El absceso cerebral es una infección supurada y focal dentro del parénquima encefálico, rodeada típicamente de una cápsula vascularizada. A menudo se utiliza el término *cerebritis* para describir el absceso no encapsulado.

EPIDEMIOLOGÍA

El absceso cerebral bacteriano es una infección intracraneal relativamente rara, con incidencia de ~0.3 a 1.3 casos por 100 000 personas al año. Entre los trastornos o situaciones predisponentes están otitis media y mastoiditis, sinusitis paranasal, infecciones piógenas del tórax u otros sitios, traumatismo craneoencefálico penetrante, o procedimientos neuroquirúrgicos e infecciones dentales. En individuos con buena respuesta inmunitaria, los patógenos más importantes incluyen especies de *Streptococcus* [anaerobios, aerobios y viridans (40%)], enterobacterias [especies de *Proteus*, *E. coli*, especies de *Klebsiella* (25%)], anaerobios [p. ej., especies de *Bacteroides*, especies de *Fusobacterium* (30%)] y estafilococos (10%). En hospedadores con inmunodeficiencia e inmunodepresión subyacente por infección por VIH, trasplante de órganos, cáncer o tratamiento inmunodepresor, la mayor parte de los abscesos encefálicos son causados por especies de *Nocardia*, *Toxoplasma gondii*, especies de *Aspergillus*, especies de *Candida* y *C. neoformans*. En América Latina y en inmigrantes que llegan a Estados Unidos de esa región, la causa más frecuente de absceso cerebral es la neurocisticercosis por *Taenia solium*. En India y el Lejano Oriente, la infección por micobacterias (tuberculoma) sigue siendo una causa importante de masas patológicas focales en el SNC.

ETIOLOGÍA

Un absceso cerebral se forma por: 1) propagación directa desde un foco de infección craneal contiguo, como sinusitis paranasal, otitis media, mastoiditis o infección dental; 2) después de un traumatismo craneal o de una intervención neuroquirúrgica, o 3) como resultado de la diseminación hematógena desde un foco infeccioso distante. Hasta en 25% de los casos no se encuentra algún foco primario de infección (absceso cerebral criptógeno).

Alrededor de un tercio de los abscesos cerebrales tiene como punto de partida otitis media y mastoiditis, a menudo con un colesteatoma acompañante. Los abscesos otógenos predominan en el lóbulo temporal (55 a 75%) y en el cerebelo (20 a 30%). En algunas series, hasta 90% de los abscesos en cerebelo son otógenos. Los microorganismos involucrados con mayor frecuencia son estreptococos, especies de *Bacteroides, Pseudomonas*, *Haemophilus* y enterobacterias. Los abscesos que resultan de propagación directa de la infección desde los senos frontales, etmoidales o esfenoidales y los debidos a infecciones en piezas dentales por lo común se localizan en los lóbulos frontales. Alrededor de 10% de los abscesos cerebrales están vinculados con sinusitis paranasal, y tal relación es particularmente importante en varones jóvenes en su segundo y tercer decenios de vida. Los patógenos detectados con mayor frecuencia en abscesos cerebrales vinculados con sinusitis paranasal son estreptococos (en particular *Streptococcus milleri*), especies de *Haemophilus, Bacteroides, Pseudomonas* y *S. aureus.* Las infecciones de piezas dentales se vinculan con ~2% de abscesos encefálicos, aunque suele sugerirse que muchos abscesos criptógenos de hecho provienen de las infecciones mencionadas. Los patógenos más comunes en tales situaciones son estreptococos, estafilococos y especies de *Bacteroides* y *Fusobacterium*.

Los abscesos hematógenos explican ~25% de los abscesos cerebrales. Los abscesos hematógenos más a menudo son múltiples y los abscesos múltiples a menudo (50%) tienen un origen hematógeno. Muestran predilección por el territorio de la arteria cerebral media (en los lóbulos frontal o parietal en su zona posterior). Los abscesos suelen estar situados en la unión de las sustancias gris y blanca, y a menudo no tienen una cápsula bien definida. Los aspectos microbiológicos de los abscesos hematógenos dependen de la infección primaria y el sitio en que está. Por ejemplo, los abscesos encefálicos que ocurren como complicación de endocarditis infecciosa por lo común son causados por estreptococos viridans o *S. aureus*. Los abscesos asociados con infecciones pulmonares piógenos, como absceso pulmonar o bronquiectasias a menudo son causados por estreptococos, estafilococos, especies de *Bacteroides*, especies de *Fusobacterium* o enterobacterias. Los abscesos que aparecen después de traumatismo craneoencefálico penetrante o procedimientos neuroquirúrgicos, a menudo los causa *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA, *methicillin-resistant S. aureus*), *S. epidermidis*, enterobacterias, especies de *Pseudomonas* y especies de *Clostridium*. Las enterobacterias y *P. aeruginosa* son causas importantes de absceso asociado con infección urinaria. Las malformaciones congénitas del corazón que ocasionan cortocircuitos de derecha a izquierda como la tetralogía de Fallot, el conducto arterioso persistente y defectos de los tabiques interauricular e interventricular, permiten que las bacterias que viajan en la sangre esquiven el lecho capilar pulmonar y lleguen al encéfalo. Se observan fenómenos similares en el caso de malformaciones arteriovenosas pulmonares. La menor oxigenación arterial y la menor saturación causada por el cortocircuito de derecha a izquierda y la policitemia pueden causar áreas focales de isquemia cerebral y así generar un nido para microorganismos que esquiven la circulación pulmonar para multiplicarse y formar un absceso. En estas situaciones los estreptococos son los patógenos más comunes.

PATOGENIA E HISTOPATOLOGÍA

Los resultados de modelos experimentales de formación de abscesos cerebrales sugieren que es condición de la invasión bacteriana del parénquima encefálico la presencia de isquemia, necrosis o hipoxia en el tejido encefálico. El parénquima cerebral intacto es relativamente resistente a la infección. Una vez que las bacterias establecieron la infección, el absceso cerebral con frecuencia evoluciona a lo largo de diversas etapas, lo que se ve influido por la naturaleza del microorganismo infectante y por la respuesta inmunitaria del hospedador. La etapa de inflamación precoz (días uno a tres) se caracteriza por la presencia de un infiltrado perivascular de células inflamatorias que rodean un núcleo central de necrosis coagulante. En esta etapa la lesión está rodeada por edema intenso. En la etapa de inflamación tardía (días cuatro a nueve), la formación de pus origina el agrandamiento del centro necrótico, que aparece rodeado de un infiltrado inflamatorio de macrófagos y fibroblastos. Se forma progresivamente una delgada cápsula de fibroblastos y de fibras reticulares, y la zona circundante de edema cerebral se diferencia más que en la etapa anterior. La tercera etapa, o la de la formación de la cápsula (días 10 a 13), se caracteriza por la formación de una cápsula que se produce más en el lado cortical que en el ventricular de la lesión. Esta etapa se relaciona con la aparición de una cápsula que se refuerza en anillo en las pruebas de neuroimagen. La última etapa, o la de la formación tardía de la cápsula (día 14 y posteriores), se define por la presencia de un centro necrótico bien formado rodeado por una densa cápsula de colágena. La zona circundante de edema cerebral ha regresado, pero por fuera de la cápsula ocurre una intensa gliosis con abundantes astrocitos reactivos. Este proceso gliótico puede contribuir a la aparición de convulsiones como secuela del absceso cerebral.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

De manera típica el cuadro inicial en un absceso cerebral es el de una lesión patológica intracraneal en expansión, y no el de un trastorno infeccioso. La evolución de signos y síntomas es muy variable y va de horas a semanas o incluso meses, pero la mayoría de los enfermos acuden al hospital 11 a 12 días después de haber comenzado sus síntomas. En menos de la mitad de los casos se advierte la clásica tríada clínica de cefalea, fiebre y déficit neurológico focal. El síntoma más frecuente en individuos con un absceso cerebral es la cefalea, que afecta a más de 75% de ellos. Ésta a menudo se presenta como dolor sordo y constante de la mitad del cráneo o generalizado, y se torna progresivamente más intenso y rebelde al tratamiento. Sólo en la mitad de los pacientes hay fiebre en el momento del diagnóstico, pero su ausencia no lo invalida. Un signo inicial en 15 a 35% de los enfermos es la actividad convulsiva focal o generalizada, de comienzo reciente. Parte del cuadro inicial en >60% de los pacientes son los déficits neurológicos focales que incluyen hemiparesia, afasia o defectos campimétricos visuales.

El cuadro inicial de un absceso cerebral depende de su sitio, la naturaleza de la infección primaria (si existe) y el nivel de ICP. La hemiparesia es el signo de localización más frecuente de un absceso en el lóbulo frontal. El cuadro inicial de un absceso en el lóbulo temporal puede ser de perturbaciones del habla (disfasia) o cuadrantanopsia homónima superior. El nistagmo y la ataxia son signos de abscesos cerebelosos. Los trastornos dominantes iniciales en algunos abscesos y en particular los del cerebelo pueden ser algunas manifestaciones de hipertensión intracraneal como papiledema, náusea y vómito y somnolencia o confusión. No ocurre meningismo, salvo que se haya roto el absceso y su material pase al ventrículo o la infección haya abarcado el espacio subaracnoideo.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se hace con datos de estudios de neuroimagen. La MRI **(fig. 164-4)** es mejor que la CT para demostrar la presencia de abscesos en etapas incipientes (cerebritis) y detectar los que se sitúan en la fosa posterior. La cerebritis aparece en la MRI como un área de señal de baja intensidad en las imágenes ponderadas en T1, con reforzamiento irregular después de la administración de gadolinio y como un área de incremento de la intensidad de la señal en las imágenes ponderadas en T2. La cerebritis a menudo no se visualiza en la CT, pero cuando se observa aparece como un área de hipodensidad. En una CT con medio de contraste un absceso cerebral maduro aparece como un área focal de hipodensidad rodeada por un reforzamiento anular con edema circundante (hipodensidad). En MRI ponderada en T1 con reforzamiento los abscesos cerebrales maduros tienen una cápsula que está rodeada por un centro hipodenso y por un área de edema con hipodensidad. En la MRI ponderada T2 hay un área central de gran intensidad de pus rodeada por una cápsula de menor intensidad, bien definida, rodeada a su vez por un área de edema. Es importante identificar que el aspecto en la CT y la MRI, en particular de la cápsula, puede alterarse mediante tratamiento con glucocorticoides. La diferenciación entre un absceso cerebral y otras lesiones focales del SNC, como los tumores primarios o metastásicos, se puede facilitar mediante secuencias de imágenes ponderadas por difusión en que los abscesos encefálicos suelen mostrar una señal debido a la difusión restringida de la cavidad del absceso con la señal baja correspondiente en las imágenes de coeficiente de difusión aparente.

El diagnóstico del agente causativo por métodos microbiológicos se hace con mayor certeza por tinción de Gram y cultivo del material del absceso obtenido por aspiración con aguja estereotáctica guiada por CT. Deben solicitarse cultivos para bacterias aerobias y anaerobias y cultivos para micobacterias y hongos. Incluso 10% de los pacientes también tendrán positividad en cultivos de sangre. La punción lumbar no debe realizarse en aquellos en que se ha confirmado la sospecha de infecciones intracraneales focales como abscesos o empiema; el análisis del LCR no aporta dato útil alguno para el diagnóstico o el tratamiento, y la punción lumbar agrava el riesgo de hernia.

Estudios adicionales de laboratorio pueden generar información que oriente el diagnóstico de abscesos encefálicos en individuos con una masa patológica en el SNC. Alrededor de 50% de los pacientes tienen leucocitosis en sangre periférica; 60%, mayor velocidad de eritrosedimentación, y 80%, un nivel mayor de proteína C reactiva. Los hemocultivos son positivos en casi 10% de los casos pero pueden ser positivos en >85% de los pacientes con abscesos por *Listeria*.

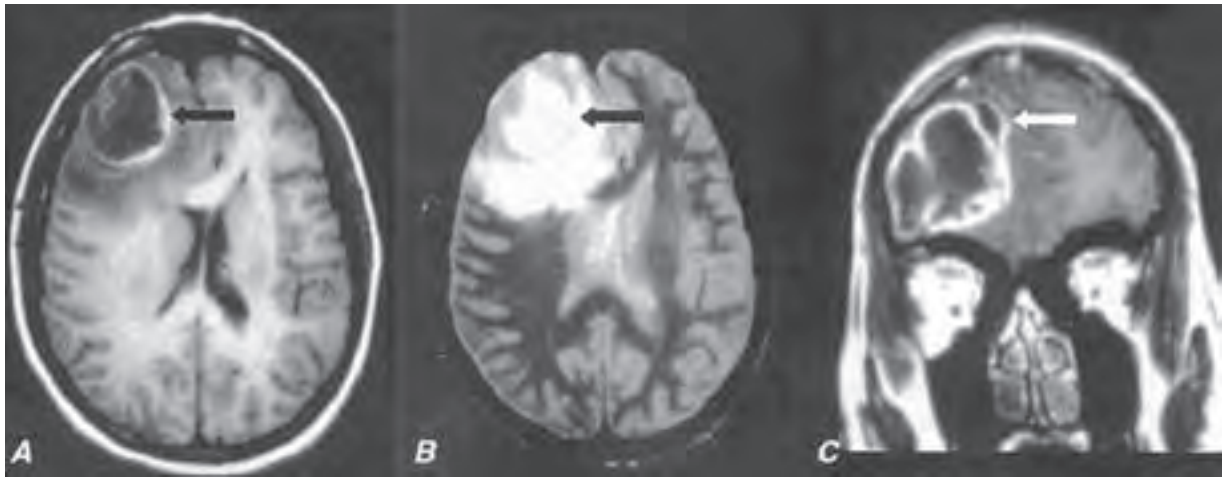


FIGURA 164-4. Absceso cerebral neumocócico. Obsérvese que la pared del absceso aparece hiperintensa en la sección axial en la MRI ponderada en T1 (***A, flecha negra***), hipointensa en las imágenes de densidad protónica axial (***B, flecha negra***), y se refuerza intensamente tras la administración de gadolinio en la imagen ponderada en T1 de la sección coronal (***C***). El absceso aparece rodeado por una gran cantidad de edema vasógeno y tiene un pequeño absceso "hijo" (***C, flecha blanca***). *(Cortesía de Joseph Lurito, MD; con autorización.)*

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Entre los cuadros anormales que a veces causan cefalea, fiebre, signos neurológicos focales y actividad convulsiva están absceso cerebral, empiema subdural, meningitis bacteriana y meningoencefalitis viral, trombosis del seno longitudinal superior y encefalomielitis diseminada aguda. De no haber fiebre, la entidad patológica con la cual hay que hacer el diagnóstico diferencial son tumores encefálicos primarios o metástasis al cerebro. Con menor frecuencia el infarto o el hematoma cerebral puede producir una MRI o CT que se asemeja a la del absceso cerebral.

TRATAMIENTO ABSCESO CEREBRAL

La terapéutica óptima comprende una combinación de antibióticos parenterales en dosis altas y drenaje neuroquirúrgico. Las medidas empíricas para tratar un absceso cerebral producido por microorganismos de la comunidad en una persona inmunocompetente comprenden de manera típica alguna cefalosporina de la tercera generación (como cefotaxima o ceftriaxona) y metronidazol (véanse en el cuadro 164-1 las dosis de antibióticos). En individuos con traumatismo craneoencefálico penetrante o en aquellos en quienes se han realizado en fecha reciente métodos neuroquirúrgicos, el tratamiento debe incluir la ceftazidima como cefalosporina de la tercera generación, para ampliar la protección contra especies de *Pseudomonas*, y vancomicina para proteger contra estafilococos. La combinación de meropenem y vancomicina también brinda protección satisfactoria en las situaciones mencionadas.

La aspiración y el drenaje del absceso bajo guía estereotáctica son útiles tanto con fines diagnósticos como terapéuticos. El tratamiento antibiótico empírico puede modificarse según los resultados de la tinción de Gram y del cultivo del contenido del absceso. La resección completa de un absceso bacteriano mediante craneotomía o craniectomía por lo general se reserva para los abscesos multiloculados o para aquellos donde fracasa la aspiración estereotáctica.

El tratamiento médico solo no se considera adecuado para el absceso cerebral, y debe reservarse para aquellos pacientes cuyos abscesos no puedan aspirarse ni drenarse quirúrgicamente, para pacientes seleccionados con abscesos pequeños (<2 a 3 cm) o no encapsulados (cerebritis), y para los enfermos cuyo estado general es tan delicado que no permite una intervención neuroquirúrgica. Todos los pacientes deben recibir un mínimo de seis a ocho semanas de tratamiento antibiótico parenteral. Nunca se ha estudiado adecuadamente la participación, si es que tiene alguna, del tratamiento complementario con antibióticos orales después de haber completado el curso habitual de tratamiento parenteral.

Además del drenaje quirúrgico y la antibioticoterapia, los pacientes deben recibir tratamiento anticonvulsivo profiláctico por el alto riesgo de convulsiones focales o generalizadas (~35%). El tratamiento antiepiléptico se mantiene durante al menos tres meses después de la resolución del absceso; puede tomarse la decisión de suspenderlo en función del resultado del EEG. Si éste es anormal hay que retirar lentamente el tratamiento anticonvulsivo, realizando un seguimiento estrecho del paciente y repitiendo el EEG una vez que la terapéutica se haya suspendido.

No deben administrarse glucocorticoides de manera sistemática a los pacientes con un absceso cerebral. El tratamiento con dexametasona intravenosa (10 mg c/6 h) suele reservarse para aquellos pacientes que tienen un considerable edema en torno al absceso, con efecto de masa y aumento de la presión intracraneal. Para evitar demora del proceso natural de encapsulamiento del absceso hay que comenzar en cuanto se pueda la retirada escalonada de la dexametasona.

Para documentar la resolución del absceso deben realizarse CT o MRI seriales, con frecuencia mensual o bimestral. En el grupo de pacientes que sólo reciben tratamiento antibiótico hay que realizar estas pruebas con mayor frecuencia (p. ej., semanalmente). Después de haber tratado con éxito un absceso cerebral puede persistir durante meses una imagen de ligero refuerzo.

PRONÓSTICO

La mortalidad por absceso cerebral ha disminuido en forma correspondiente a la creación de mejores técnicas de neuroimagen, la mejoría en los métodos neuroquirúrgicos para aspiración estereotáctica y el desarrollo de antibióticos más eficaces. En las series actuales la cifra típica de mortalidad es <15%. En ≥20% de quienes sobreviven quedan secuelas notables que incluyen convulsiones, debilidad, afasia o deficiencias mentales persistentes.

CAUSAS NO BACTERIANAS DE LESIONES FOCALES INFECCIOSAS DEL SNC

ETIOLOGÍA

La neurocisticercosis es la parasitosis más frecuente del SNC en todo el mundo. Se adquiere por la ingestión de alimentos contaminados con huevecillos del verme *T. solium*. La toxoplasmosis es una enfermedad parasitaria causada por *T. gondii* que se adquiere por la ingestión de carne mal cocida o por la manipulación de heces de gato.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

La manifestación más frecuente de la neurocisticercosis la constituyen las convulsiones parciales de comienzo reciente, con generalización secundaria o sin ella. Los cisticercos se pueden desarrollar en el parénquima encefálico y causar convulsiones o déficits neurológicos focales. Si están en los espacios subaracnoideo o ventricular pueden incrementar la presión intracraneal al interferir en el flujo de LCR. La presencia de los cisticercos en la columna y en la médula pueden simular el cuadro inicial de algunos tumores intrarraquídeos. Si los parásitos se alojan primeramente en el encéfalo, producirán pocos signos de respuesta inflamatoria. Al degenerarse el quiste del cisticerco desencadena una respuesta inflamatoria que al principio puede traducirse clínicamente en una convulsión. Al final el quiste muere, lo cual puede ocurrir en el curso de años, y el cuadro suele acompañarse de resolución de la respuesta inflamatoria y a menudo cesación de las convulsiones.

La *toxoplasmosis* primaria suele ser asintomática. Sin embargo, en esta fase los parásitos pueden propagarse al SNC, en el que quedan en estado de latencia. La reactivación de la infección en el SNC ocurre casi exclusivamente en hospedadores inmunodeficientes, en particular en aquellos con infección por VIH. En esta fase el cuadro inicial puede comprender cefaleas, fiebre, convulsiones y déficit neurológicos focales.

DIAGNÓSTICO

Las lesiones de la neurocisticercosis se identifican fácilmente por MRI o CT. Las lesiones que tienen parásitos viables adquieren el aspecto de lesiones quísticas. En la MRI a menudo se observa el escólex. Las lesiones pueden aparecer como áreas de reforzamiento de contraste rodeadas por edema. Un signo muy temprano de muerte del quiste es la presencia de hipointensidad de líquido vesicular en las imágenes ponderadas en T2 cuando se comparan con el LCR. Las calcificaciones del parénquima cerebral son el dato más común e indicio de que el parásito ya no es viable. Los datos en la MRI comprenden lesiones múltiples en los planos profundos de la sustancia blanca, el tálamo, los ganglios basales y la unión de las sustancias blanca y gris en los hemisferios cerebrales. Si se administra medio de contraste, la mayor parte de las lesiones se tornan más visibles y siguen un perfil anular, nodular u homogéneo y están rodeadas de edema. Al surgir las anormalidades neuroimagenológicas características de esta parasitosis, hay que identificar en el suero anticuerpos IgG contra *T. gondii*; en caso de existir, habrá que tratar al enfermo.

TRATAMIENTO LESIONES INFECCIOSAS FOCALES DEL SNC

Se inicia la administración de anticonvulsivos cuando el enfermo de neurocisticercosis tiene una convulsión. Hay controversia en torno a la administración o no de antihelmínticos a todos los pacientes; esas recomendaciones están basadas en la etapa de la lesión. Los cisticercos que generan una imagen de lesiones quísticas en el parénquima cerebral con edema periquístico o sin él o en el espacio subaracnoideo en la convexidad de los hemisferios cerebrales, deben ser tratados con fármacos contra los quistes. La medicación contra los cestodos acelera la destrucción de los parásitos, lo que produce una resolución más rápida de la infestación. En el tratamiento de la neurocisticercosis se utilizan albendazol y prazicuantel. Un solo ciclo de albendazol destruye casi 85% de los quistes en el parénquima, y un solo ciclo de prazicuantel destruye alrededor de 75% de ellos. La dosis del albendazol es de 15 mg/kg de peso al día en dos fracciones durante ocho días, en tanto que la de prazicuantel es de 50 mg/kg de peso al día durante 15 días, aunque a menudo se citan otros regímenes posológicos. La prednisona o la dexametasona se administran junto con los fármacos contra quistes para tratar la respuesta inflamatoria del hospedador a los parásitos en fase de degeneración. Muchos expertos (no todos) recomiendan el uso de fármacos contra quistes en el caso de lesiones rodeadas por una zona anular de mayor contraste. Hay aceptación unánime de que no es necesario el uso de antiquísticos en el caso de lesiones calcificadas. La administración de antiepilépticos se puede interrumpir una vez que las CT de vigilancia indican resolución de la lesión. Se recomienda administrar antiepilépticos por largo tiempo si persisten las convulsiones después de que cede el edema y se resorbe o calcifica el quiste en degeneración.

La toxoplasmosis del SNC se trata con una combinación de sulfadiazina a razón de 1.5 a 2.0 g por vía oral cuatro veces al día, y además 100 mg de pirimetamina ingeridos hasta una dosis de saturación, para seguir con 75 a 100 mg PO diariamente y agregar por la misma vía y en la misma forma 10 a 15 mg de ácido folínico. Este último se agrega al régimen para evitar la anemia megaloblástica. El tratamiento se continúa hasta que no hay signos de enfermedad activa en los estudios neuroimagenológicos, lo que suele corroborarse en una a seis semanas, y después de esa fecha se disminuye la dosis de sulfadiazina a 2 a 4 g/día y la de pirimetamina a 50 mg/día. Otro esquema terapéutico para pacientes que no toleran la sulfadiazina es la combinación de clindamicina y pirimetamina, pero la de pirimetamina y sulfadiazina es más eficaz.

EMPIEMA SUBDURAL

El SDE (*subdural empyema*) es un cúmulo de pus entre la duramadre y la aracnoides (fig. 164-5).

EPIDEMIOLOGÍA

El SDE es un trastorno raro que comprende 15 a 25% de las infecciones supuradas focales del SNC. La sinusitis es el cuadro predisponente más común; suele afectar los senos frontales, solos o combinados con los senos etmoidales y maxilares superiores. El empiema que acompaña a la sinusitis ataca predominantemente a varones jóvenes, lo cual se traduce en diferencias propias de cada sexo en la anatomía y el desarrollo de los senos paranasales. Se ha sugerido que el SDE puede complicar 1 a 2% de los casos de sinusitis frontal y tener suficiente gravedad para obligar a la hospitalización. Como consecuencia de este factor epidemiológico se observa que el SDE tiene predilección de alrededor de tres varones por una mujer, y 70% de los casos aparecen en el segundo y el tercer decenios de la vida. El SDE también puede surgir como complicación de traumatismo craneoencefálico o neurocirugía. La infección secundaria de un derrame subdural puede resultar en empiema, aunque la infección secundaria de los hematomas es rara si no se practicó algún método neuroquirúrgico.

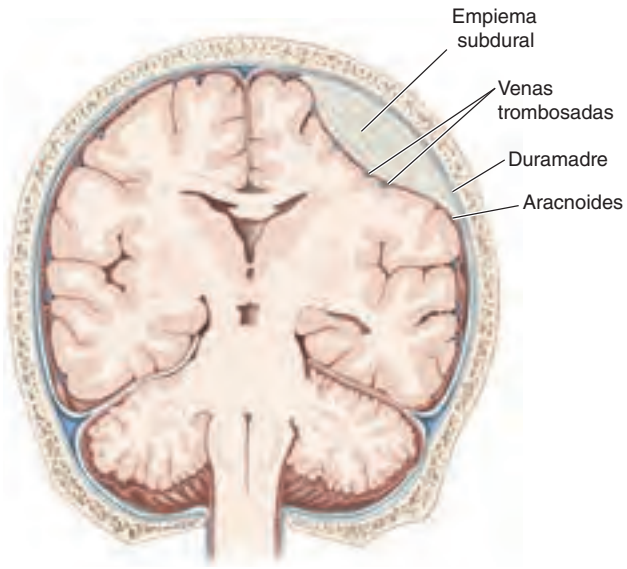


FIGURA 164-5. Empiema subdural.

ETIOLOGÍA

Los patógenos más frecuentes en el SDE vinculado con sinusitis son estreptococos aerobios y anaerobios, estafilococos, enterobacterias y bacterias anaerobias. Los microorganismos causales más frecuentes son estafilococos y bacilos gramnegativos cuando ocurre SDE después de procedimientos neuroquirúrgicos o de traumatismo craneoencefálico. Hasta 33% de los pacientes no tienen microorganismos detectables en el cultivo; ello quizá refleja la dificultad para lograr cultivos adecuados de anaerobios.

FISIOPATOLOGÍA

El empiema subdural que se asocia a la sinusitis se produce como consecuencia de la diseminación retrógrada de la infección de una tromboflebitis séptica de las venas mucosas que drenan los senos, o por la propagación al cerebro por contigüidad de la infección de una osteomielitis de la pared posterior del seno frontal o de otros senos. El SDE puede producirse también por la introducción directa de bacterias en el espacio subdural como complicación de una intervención neuroquirúrgica. La evolución del SDE puede llegar a ser muy rápida porque el espacio subdural es un amplio compartimiento que ofrece pocas barreras mecánicas a la propagación de la infección. En los pacientes con SDE asociado a sinusitis, la supuración comienza de forma característica en la parte superior y anterior de un hemisferio cerebral, para extenderse luego en sentido posterior. El SDE se asocia con frecuencia a otras infecciones intracraneales, como empiema epidural (40%), tromboflebitis cortical (35%) y cerebritis o absceso intracraneal (>25%). El infarto cortical venoso produce necrosis de la corteza cerebral y de la sustancia blanca subyacentes, originando déficits neurológicos focales y convulsiones (véase más adelante).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El cuadro inicial típico de SDE incluye fiebre y cefalea cada vez más intensa. La existencia de SDE se sospechará siempre en la persona con sinusitis diagnosticada que acude al médico con nuevos signos o síntomas del SNC. Las personas con sinusitis primaria a menudo tienen síntomas vinculados con tal infección. A medida que avanza la infección suelen producirse dé-

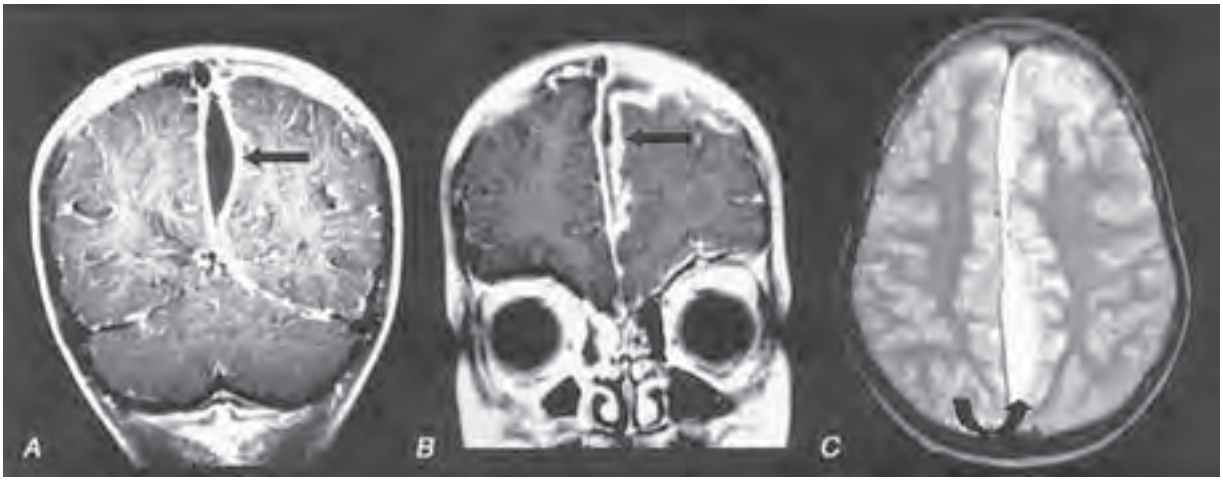


FIGURA 164-6. Empiema subdural. Existe un refuerzo intenso de la duramadre y las leptomeninges (***A*** y ***B, flechas rectas***) en toda la cara interna del hemisferio izquierdo. El pus es hipointenso en las imágenes ponderadas en T1 (***A, B***), pero muy hiperintenso en la imagen ponderada con densidad protónica (***C, flecha curva***). *(Cortesía de Joseph Lurito, MD; con autorización.)*

ficits neurológicos focales, convulsiones y signos de hipertensión intracraneal. La cefalea es el síntoma de presentación más frecuente; al principio se localiza en el lado donde se encuentra la infección subdural, pero luego se vuelve más intensa y generalizada. La hemiparesia o hemiplejía contralateral es el déficit neurológico focal más frecuente y puede producirse por la acción directa del SDE sobre la corteza cerebral, o como consecuencia de un infarto venoso. Las convulsiones comienzan siendo parciales motoras, pero posteriormente se generalizan. Las convulsiones se pueden deber al efecto irritativo directo del SDE sobre la corteza subyacente o a un infarto venoso (véase antes). Si el SDE no se trata, el efecto de masa cada vez mayor y el aumento de la presión intracraneal provocan pérdida progresiva del concimiento, que acaba conduciendo al coma.

DIAGNÓSTICO

La MRI (fig. 164-6) supera a la CT para identificar el SDE y cualquier otra infección intracraneal asociada. La administración de gadolinio facilita el diagnóstico al reforzar el anillo del empiema y diferenciar el empiema respecto del parénquima cerebral subyacente. La MRI craneal es también muy útil para identificar sinusitis, otras infecciones focales del SNC, infartos venosos corticales, edema cerebral y cerebritis. En la CT se puede observar una lesión hipodensa semilunar sobre uno o ambos hemisferios o en la cisura interhemisférica. A menudo la magnitud del efecto de masa en expansión, identificado por desplazamiento de estructuras desde la línea media, compresión ventricular y borramientos de surcos, no guarda proporción con el volumen de la masa del SDE.

Es mejor no estudiar el LCR en individuos en quienes se ha confirmado o se sospecha SDE, porque no aporta datos útiles y su extracción se acompaña del peligro de hernia encefálica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la combinación de cefalea, fiebre, signos neurológicos focales y actividad convulsiva que evoluciona rápidamente hasta alteración del nivel de conocimiento comprende algunas entidades como hematoma subdural, meningitis bacteriana, encefalitis viral, absceso cerebral, trombosis del seno longitudinal superior y encefalomielitis diseminada aguda. Pocas veces se detecta rigidez de la nuca en caso de absceso cerebral y empiema epidural, y si aparece, sugerirá la posibilidad de SDE cuando se acompaña de signos neurológicos focales y fiebre intensa. Las personas con meningitis bacteriana también tienen rigidez de la nuca, pero típicamente no muestran déficits focales de la intensidad observada en el SDE.

TRATAMIENTO EMPIEMA SUBDURAL

El SDE es una urgencia médica. La evacuación neuroquirúrgica del empiema, ya sea mediante drenaje a través de un trépano o por craneotomía, es la medida terapéutica definitiva de esta infección. El tratamiento antibiótico empírico debe incluir la combinación de una cefalosporina de tercera generación (p. ej., cefotaxima o ceftriaxona), vancomicina y metronidazol (véase la dosificación en el cuadro 164-1). Las personas con SDE adquirida en hospitales pueden mostrar infecciones por especies de *Pseudomonas* o MRSA y deben recibir como medio de protección un carbapenémico (como el meropenem) y vancomicina. Cuando se utiliza meropenem no es necesario el metronidazol para combatir los anaerobios. Habrá que continuar la terapéutica a base de un antibiótico parenteral durante tres a cuatro semanas, como mínimo, después de drenar el SDE. Los individuos que también tienen osteomielitis de huesos craneales necesitan un tratamiento más largo. El diagnóstico específico de los microorganismos etiológicos se lleva a cabo mediante tinción de Gram y cultivo del líquido, que se obtiene mediante trepanación o craneotomía; el tratamiento antibiótico empírico inicial se modifica según estos resultados.

PRONÓSTICO

Algunos factores que influyen en el pronóstico son nivel de conocimiento del paciente en el momento en que llega al hospital, tamaño del empiema y prontitud con que se instaure el tratamiento. Hasta 50% de los casos presentan secuelas neurológicas prolongadas, entre las que se encuentran crisis epilépticas y hemiparesia.

ABSCESO EPIDURAL CRANEAL

El absceso epidural craneal es una infección supurativa que se produce en el espacio virtual que separa la cara interna del cráneo y la duramadre (fig. 164-7).

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Los abscesos epidurales craneales son menos frecuentes que el absceso cerebral o el SDE y comprenden <2% de las infecciones focales supuradas del SNC. Un absceso epidural craneal ocurre como complicación de una craneotomía o de una fractura craneal compuesta, o como resultado de la pro-

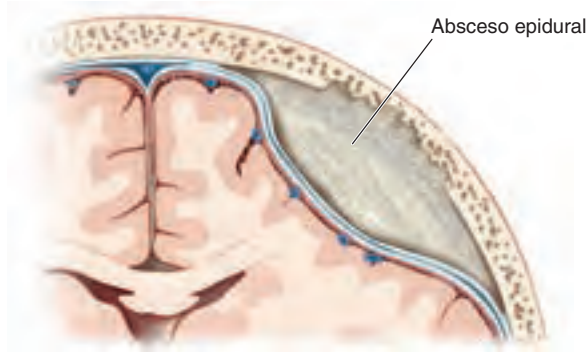


FIGURA 164-7. El absceso epidural craneal consiste en un cúmulo de pus entre la duramadre y la superficie interna del cráneo.

pagación de una infección procedente de los senos frontales, el oído medio, la mastoides o la órbita. Un absceso epidural puede formarse en contigüidad con una zona de osteomielitis, cuando en una craneotomía se infecta la herida o el colgajo óseo, o como consecuencia de la infección directa del espacio epidural. Una infección en el seno frontal, el oído medio, la mastoides o la órbita puede alcanzar el espacio epidural a través de la diseminación retrógrada de la infección desde la tromboflebitis séptica en las venas emisarias que drenan estas áreas o mediante la propagación directa de la infección a través de las áreas de osteomielitis. A diferencia del subdural, el epidural es más un espacio virtual que real. En condiciones normales, la duramadre se encuentra íntimamente adherida a la superficie interna del cráneo, y la infección debe disecar, a medida que avanza, la duramadre de la superficie del cráneo. En consecuencia, los abscesos epidurales suelen ser más pequeños que los SDE. Los abscesos epidurales craneales, a diferencia de los abscesos cerebrales, rara vez se producen como resultado de la diseminación hematógena de una infección procedente de un foco extracraneal. La microbiología de los abscesos epidurales craneales es similar a la de los SDE (véase antes). Los microorganismos causativos de un absceso epidural que proceden de una sinusitis frontal, una infección del oído medio o una mastoiditis, suelen ser estreptococos y anaerobios. Estafilococos o bacterias gramnegativas son frecuentemente los agentes infecciosos causativos de los abscesos epidurales que ocurren como complicación de una craneotomía o de una fractura craneal compuesta.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El cuadro inicial incluye fiebre (60%), cefalea (40%), rigidez de la nuca (35%), convulsiones (10%) y déficits focales (5%). La aparición de síntomas puede ser insidiosa porque el empiema por lo común aumenta lentamente de tamaño dentro del espacio anatómico perfectamente circunscrito entre la duramadre y la superficie interna del cráneo. En ~40% de los enfermos se identifica edema periorbitario y tumor de Potts, lo que refleja la osteomielitis subyacente asociada en el hueso frontal. En individuos en quienes se ha practicado una operación reciente en el sistema nervioso, invariablemente hay infección de la incisión, pero otros síntomas pueden ser sutiles e incluyen alteración del estado mental (45%), fiebre (35%) y cefalea (20%). También hay que pensar en dicha entidad diagnóstica cuando ha habido fiebre y cefalea después de traumatismo craneoencefálico reciente o dentro del marco de sinusitis frontal, mastoiditis u otitis media.

DIAGNÓSTICO

La MRI del cráneo es el método más indicado para visualizar un absceso epidural craneal. La sensibilidad de la CT disminuye con la presencia de artefactos de señales que surgen del hueso de la superficie interna del cráneo. La imagen de un empiema epidural en la CT es la de una lesión extraaxial hipodensa de forma semilunar o en lente. En la MRI la imagen del empiema epidural es de un cúmulo de líquido lentiforme o semilunar que es hiperintenso en comparación con el LCR en las imágenes ponderadas en T2. En las imágenes ponderadas en T1, el cúmulo de líquido puede ser isointenso o hipointenso en comparación con el parénquima cerebral. Después de administrar gadolinio se observa en las imágenes con reforzamiento ponderadas en T1 una intensificación de la duramadre. A diferencia de lo que ocurre en el empiema subdural, pocas veces se observan signos de masa expansiva u otras anormalidades en el parénquima.

TRATAMIENTO ABSCESO EPIDURAL

Está indicado el drenaje neuroquirúrgico inmediato. El tratamiento antimicrobiano empírico, a la espera de los resultados de la tinción de Gram y del cultivo del material purulento obtenido en la cirugía, debe incluir la combinación de una cefalosporina de tercera generación, vancomicina y metronidazol (cuadro 164-1). La ceftriaxona o la cefotaxima se debe sustituir por ceftazidima o meropenem en pacientes neuroquirúrgicos. El metronidazol no es necesario para protección contra anaerobios en pacientes que reciben meropenem. Si se ha identificado el microorganismo habrá que modificar, con base en los cultivos, la terapia antimicrobiana. Se continúa el uso de antibióticos durante tres semanas, como mínimo, después del drenaje operatorio. Los pacientes con osteomielitis asociada pueden requerir terapia adicional.

PRONÓSTICO

La mortalidad en las series modernas es menor de 5% y en la mayoría de quienes sobreviven la norma es la recuperación total.

TROMBOFLEBITIS SUPURADA

DEFINICIÓN

La tromboflebitis supurada intracraneal es la trombosis séptica de venas y senos de la corteza encefálica; puede aparecer como complicación de meningitis bacteriana; de SDE; de absceso epidural o de infección de piel de la cara, senos paranasales, oído medio o mastoides.

ANATOMÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Las venas cerebrales y los senos venosos no tienen válvulas; por tanto, la sangre que contienen puede circular en ambos sentidos. El seno longitudinal superior es el seno venoso más grande **(fig. 164-8)**. Recibe sangre de las venas cerebrales frontales, parietales y occipitales superiores, y de las venas diploicas, que se comunican con las venas meníngeas. La meningitis bacteriana es un factor predisponente común de la trombosis séptica del seno longitudinal superior. Las venas diploicas, que drenan en el seno longitudinal superior, proporcionan una vía de diseminación de la infección desde las meninges, sobre todo en los casos en que existe un exudado purulento cerca del seno longitudinal superior. También pueden propagarse las infecciones al seno longitudinal superior desde un empiema subdural o un absceso epidural próximo. Contribuyen asimismo a que se produzca una trombosis de un seno venoso cerebral, la deshidratación por vómito, los estados de hipercoagulabilidad y las alteraciones inmunitarias, como la presencia de anticuerpos antifosfolipídicos circulantes. La trombosis puede extenderse desde un seno a otro, y es frecuente que en las necropsias se encuentren trombos de diferentes edades histológicas en varios senos. La trombosis del seno longitudinal superior suele asociarse con trombosis de las venas corticales superiores y con pequeñas hemorragias parenquimatosas.

El seno longitudinal superior drena en los senos laterales (fig. 164-8). Los senos laterales también reciben drenaje venoso de las pequeñas venas procedentes del oído medio y de las celdas mastoideas. El seno lateral se convierte en el seno sigmoide antes de drenar en la vena yugular interna. La trombosis aséptica del seno lateral-sigmoide puede representar la complicación de una otitis o una mastoiditis aguda o crónica. La infección se propaga desde el aire de las celdas mastoideas hasta el seno lateral a través de las venas emisarias o mediante invasión directa. Los senos cavernosos se sitúan en la base del cráneo, muy por debajo del seno longitudinal superior. Los senos cavernosos reciben sangre de las venas faciales a través de las venas oftálmicas superior e inferior. Las bacterias que pudieran encontrarse en las venas faciales acceden al seno cavernoso a través de dichas venas. Las bacterias de los senos esfenoidales y etmoidales pueden propagarse al seno cavernoso a través de las pequeñas venas emisarias. Los senos esfenoidales y etmoidales son los focos primarios de infección que con mayor frecuencia provocan trombosis séptica del seno cavernoso.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La *trombosis séptica del seno longitudinal superior* se manifiesta por cefalea, náusea y vómito, confusión y convulsiones parciales o generalizadas. Puede avanzar rápidamente a estupor y coma. Suele ocurrir pérdida de

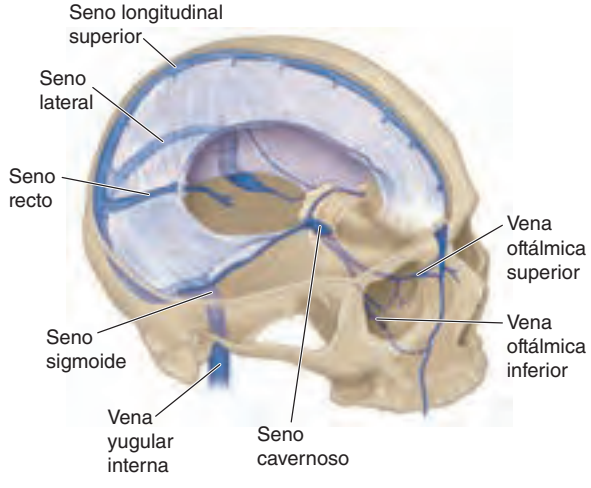


FIGURA 164-8. Anatomía de los senos venosos cerebrales.

fuerza en las extremidades inferiores con signo de Babinski bilateral o hemiparesia. Cuando la trombosis del seno longitudinal superior surge como complicación de una meningitis bacteriana puede haber rigidez de nuca y signos de Kernig y Brudzinski.

A través del seno cavernoso pasan el nervio motor ocular común, el nervio patético, el nervio motor ocular externo, las ramas oftálmica y maxilar del nervio trigémino y la arteria carótida interna (fig. 455-4). Los síntomas de *trombosis séptica del seno cavernoso* son fiebre, cefalea, dolor frontal y retroorbitario y diplopía. Los signos típicos son ptosis, proptosis, quemosis y alteraciones de los movimientos oculares secundarias a la afección de los pares craneales III, IV y VI. Puede detectarse la presencia de hiperestesia de las ramas oftálmica y maxilar del V par craneal, de venas retinianas dilatadas y tortuosas, y de edema de papila.

La cefalea y la otalgia son los síntomas más frecuentes de la *trombosis del seno transverso*. Ésta también puede ocurrir junto con otitis media, parálisis del VI par y dolor retroorbitario o facial (*síndrome de Gradenigo*). Las trombosis del seno sigmoide y de la vena yugular interna pueden aparecer inicialmente con dolor del cuello.

DIAGNÓSTICO

En las imágenes de MR, el diagnóstico de trombosis séptica de los senos venosos lo sugiere la ausencia de vacío de flujo dentro del seno venoso afectado, diagnóstico que se confirma mediante venografía por MRI, angiografía por CT o en la fase venosa de una angiografía cerebral. La presencia de una hemorragia intracerebral sugiere el diagnóstico de tromboflebitis de las venas intracerebrales y meníngeas, aunque el diagnóstico definitivo se realiza mediante angiografía cerebral.

TRATAMIENTO TROMBOFLEBITIS SUPURATIVA

La trombosis séptica del seno venoso se trata con antibióticos, hidratación y eliminación del tejido y trombos infectados en los casos de trombosis del seno lateral o cavernoso. La elección del tratamiento antibiótico depende de la bacteria causativa del proceso predisponente o asociado. Se desconoce la duración óptima del tratamiento, pero por lo común se continúa el uso de antibióticos durante seis semanas o hasta que surgen signos radiográficos de resolución de la trombosis. En el caso de la trombosis aséptica de un seno venoso y en el tratamiento de la trombosis séptica de las mismas estructuras como complicaciones de la meningitis bacteriana en personas que muestran deterioro neurológico progresivo a pesar del uso de antimicrobianos y de soluciones intravenosas, se recomienda usar anticoagulantes como la heparina intravenosa, con ajuste de dosis. La presencia de pequeñas hemorragias intracerebrales por tromboflebitis séptica no constituye una contraindicación absoluta para el tratamiento con heparina. Se han señalado buenos resultados en el tratamiento de la trombosis aséptica de senos venosos con trombectomía operatoria, administración de urocinasa por catéter dirigida y con una combinación del activador de plasminógeno hístico en el interior del trombo (rtPA, *recombinant tissue plasminogen activator*) y heparina intravenosa, pero no han surgido suficientes datos para recomendar las modalidades anteriores en caso de trombosis séptica de senos venosos.

165 Meningitis crónica y recurrente

Walter J. Koroshetz, Avindra Nath

La inflamación crónica de las meninges (piamadre, aracnoides y duramadre) genera una disfunción neurológica pronunciada que a veces es mortal si no se trata adecuadamente. La meningitis crónica se diagnostica cuando un síndrome neurológico característico se prolonga durante más de cuatro semanas y se acompaña de una reacción inflamatoria persistente del líquido cefalorraquídeo (LCR) (recuento de leucocitos >5/μL). Las causas son diversas y el tratamiento correcto depende de la misma. La mayor parte de los casos de meningitis crónica se origina por cinco grupos de enfermedades: 1) infecciones meníngeas, 2) cáncer, 3) trastornos inflamatorios no infecciosos, 4) meningitis químicas y 5) infecciones parameníngeas.

CUADRO 165-1 Síntomas y signos de meningitis crónica

Síntomas	Signos
Cefalea crónica	+/– Papiledema
Dolor de cuello o espalda/rigidez	Signos de irritación meníngea de Brudzinski o Kernig
Cambios de personalidad	Alteraciones del estado psíquico: somnolencia, falta de atención, desorientación, pérdida de la memoria, signos de liberación frontal (reflejos de prensión, de succión; hocicar), perseverancia
Debilidad facial	Parálisis periférica del VII par
Diplopía	Paresia de los pares III, IV y VI
Ceguera	Papiledema, atrofia óptica
Hipoacusia	Parálisis del VIII par
Debilidad de brazos y piernas	Mielopatía o radiculopatía
Adormecimiento de brazos y piernas	Mielopatía o radiculopatía
Incontinencia y retención urinarias	Mielopatía o radiculopatía Disfunción del lóbulo frontal (hidrocefalia)
Torpeza de movimientos	Ataxia

FISIOPATOLOGÍA CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de las meningitis crónicas (cuadro 165-1) dependen de la ubicación anatómica de la inflamación y sus consecuencias. Las manifestaciones principales son cefalea persistente, con o sin rigidez de nuca, hidrocefalia, neuropatías de los pares craneales, radiculopatías y alteraciones cognitivas o de la personalidad. Se desarrollan aisladas o combinadas. Cuando se combinan significa que el proceso inflamatorio se ha diseminado por las vías del LCR. En algunos casos, la presencia de una enfermedad generalizada subyacente sugiere una causa específica o un grupo de causas más probables. El diagnóstico de meningitis crónica se establece cuando el cuadro clínico sugiere al médico que debe examinar el LCR en busca de signos inflamatorios. El LCR se produce en los plexos coroideos de los ventrículos cerebrales, sale a través de estrechos agujeros hacia el espacio subaracnoideo que rodea al encéfalo y la médula espinal, circula alrededor de la base del encéfalo y sobre los hemisferios cerebrales y se resorbe por las vellosidades aracnoideas que se proyectan dentro del seno sagital superior. La circulación del LCR ofrece un camino para la difusión rápida de las infecciones y otros procesos infiltrativos en el encéfalo, la médula espinal y las raíces de los pares craneales y nervios raquídeos. La propagación desde el espacio subaracnoideo hasta el parénquima cerebral se realiza a través de las cubiertas aracnoideas que cubren a los vasos sanguíneos que penetran en el tejido cerebral (espacios de Virchow-Robin).

Meningitis intracraneal Los procesos inflamatorios estimulan las fibras nociceptivas de las meninges, provocando cefalea o dolor de cuello o espalda. La obstrucción de las vías del LCR a nivel de los agujeros de comunicación o de las vellosidades aracnoideas genera *hidrocefalia* y síntomas de hipertensión intracraneal (ICP, *intracranial pressure*), como cefalea, vómito, apatía o somnolencia, inestabilidad de la marcha, papiledema, pérdida de visión, alteración de la mirada vertical superior o parálisis del VI par craneal (CN, *cranial nerve*) (cap. 455). Durante una meningitis crónica, las alteraciones cognitivas y del comportamiento también son secundarias al daño vascular, que de igual forma origina crisis epilépticas, apoplejía o mielopatía. Los depósitos inflamatorios sembrados por la circulación del LCR son más pronunciados alrededor del tronco del encéfalo y de los pares craneales, principalmente sobre la superficie inferior de los lóbulos frontal y temporal. Estos casos, denominados *meningitis basales,* se manifiestan en forma de neuropatías craneales múltiples con pérdida de visión (CN II), debilidad facial (CN VII), hipoacusia (CN VIII), diplopía (CN III, IV y VI), anomalías sensitivas o motoras de la bucofaringe (CN IX, X y XII), anosmia (CN I) o pérdida de sensibilidad en la cara y debilidad de los maseteros (CN V).

Meningitis raquídea Las raíces sensitivas y motoras se pueden dañar cuando atraviesan el espacio subaracnoideo y penetran en las meninges. Estos casos se manifiestan en forma de radiculopatías múltiples con una combinación de dolor radicular, déficit sensitivo, debilidad motora y disfunción de esfínteres. La inflamación meníngea puede rodear como un anillo la médula espinal y provocar una mielopatía. Los pacientes con afectación progresiva y múltiple de los pares craneales, las raíces de los nervios raquídeos, o de ambas estructuras a la vez padecen una meningitis crónica. Las pruebas electrofisiológicas (electromiografía, estudio de las velocidades de conducción nerviosa y pruebas de respuestas provocadas) son útiles para establecer si existe lesión de los pares craneales y de los nervios raquídeos.

Manifestaciones generales En algunos pacientes, la confirmación de una enfermedad sistémica ofrece pistas para identificar la causa subyacente de una meningitis crónica. Se debe interrogar sobre los posibles viajes, la actividad sexual y el contacto con microorganismos infecciosos. Las causas infecciosas suelen acompañarse de fiebre, malestar general, anorexia y signos de infección diseminada o circunscrita fuera del sistema nervioso central (SNC). Las causas infecciosas son especialmente importantes en los pacientes inmunodeprimidos, principalmente en los enfermos de sida, en quienes una meningitis crónica puede cursar sin cefalea ni fiebre. Los trastornos inflamatorios no infecciosos por lo general producen manifestaciones generales, aunque la meningitis puede ser la primera manifestación. La meningitis carcinomatosa se acompaña o no de signos clínicos de la neoplasia primaria.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Meningitis crónica

La presencia de cefalea crónica, hidrocefalia, neuropatía de los pares craneales, radiculopatía o deterioro cognitivo obliga a considerar la necesidad de una punción lumbar inmediata en busca de signos de inflamación meníngea. Algunas veces, el diagnóstico se establece cuando en un estudio de imágenes (tomografía computarizada [CT, *computed tomography*] o resonancia magnética [MRI, *magnetic resonance imaging*]) se detecta un mayor contraste de las meninges, que siempre es anormal, con excepción de los casos en que corresponde a una imagen acentuada de la duramadre después de una punción lumbar, neurocirugía o fuga espontánea de LCR. Una vez que se confirma la meningitis crónica por medio del análisis del LCR, los esfuerzos se encaminan a identificar su causa **(cuadros 165-2 y 165-3)** por medio de: 1) más análisis del LCR, 2) el diagnóstico de una infección diseminada o de una enfermedad inflamatoria no infecciosa subyacente o 3) la valoración anatomopatológica de una biopsia meníngea.

Existen dos variedades clínicas de meningitis crónica. En la primera, los síntomas son crónicos y persistentes, mientras que la segunda se caracteriza por episodios leves pero recurrentes de la enfermedad. En este último grupo, los síntomas, signos y alteraciones inflamatorias del LCR desaparecen entre los episodios sin administrar tratamiento específico; las causas más probables son virus del herpes simple (HSV, *herpes simplex virus*) tipo 2; meningitis química por la salida hacia el LCR de los componentes de un tumor epidermoide, craneofaringioma o colesteatoma; procesos inflamatorios primarios como el síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, síndrome de Behçet y lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythematosus*), e hipersensibilidad farmacológica por la administración repetida de un producto determinado.

Los antecedentes epidemiológicos son de gran importancia puesto que ofrecen una guía para los análisis de laboratorio. Algunos datos importantes son el antecedente de tuberculosis o de contacto con un caso probable; viajes previos a zonas donde las infecciones por hongos son endémicas (el valle de San Joaquín en California y los estados sudoccidentales para coccidioidomicosis, los estados del medio oeste para histoplasmosis, y los estados sudorientales para blastomicosis); viajes a la región mediterránea o consumo de productos importados derivados de leche no pasteurizada (infección por *Brucella*); estancia en regiones endémicas para enfermedad de Lyme; exposición a enfermedades de transmisión sexual (sífilis); exposición de un hospedador inmunodeprimido a pichones y a sus deposiciones (*Cryptococcus*); jardinería (*Sporothrix schenkii*); consumo de carne cruda o contacto con gatos domésticos (*Toxoplasma gondii*); residencia en Tailandia o Japón (*Gnathostoma spinigerum*), América Latina (*Paracoccidioides brasiliensis*) o el sur del Pacífico (*Angiostrongylus cantonensis*); residencia rural y contacto con

CUADRO 165-2 Causas infecciosas de meningitis crónicas

Microorganismo causante	Análisis del LCR	Análisis complementarios para el diagnóstico	Factores de riesgo y manifestaciones generales
Bacterianas frecuentes			
Meningitis supurativa tratada parcialmente	Mononucleares o mixtas mononucleares-polimorfonucleares	Cultivo y tinción de Gram del LCR	Anamnesis compatible con meningitis bacteriana aguda parcialmente tratada
Infección parameníngea	Mononucleares o mixtas mononucleares-polimorfonucleares	MRI o CT con medio de contraste para detectar infección parenquimatosa, subdural, epidural o sinusal	Otitis media, infección pleuropulmonar, derivación cardiopulmonar de derecha a izquierda en el absceso cerebral; signos neurológicos focales; dolor a la palpación del cuello, espalda, oído o senos paranasales
Mycobacterium tuberculosis	Mononucleares, excepto polimorfonucleares al principio de la infección (por lo general leucocitos <500/μL); glucosa reducida, proteínas elevadas	La prueba cutánea de tuberculina puede ser negativa; cultivo del LCR para bacilos acidorresistentes (esputo, orina, contenido gástrico si es necesario); detección de ácido tuberculoesteárico en el LCR; identificar los bacilos tuberculosos en la tinción acidorresistente del LCR o la proteína de su cubierta; PCR	Antecedente de exposición; tuberculosis previa; inmunodepresión o sida; niños pequeños; fiebre, meningismo, diaforesis nocturna, TB miliar en rayos X o biopsia hepática; enfermedad vascular cerebral por arteritis
Enfermedad de Lyme (síndrome de Bannwarth); *Borrelia burgdorferi*	Mononucleares; proteínas elevadas	Cuantificación de anticuerpos séricos contra la enfermedad de Lyme; confirmación por inmunotransferencia (los pacientes con sífilis pueden dar resultados positivos falsos)	Antecedente de picadura o contacto con garrapatas; eritema crónico migratorio, erupción cutánea; artritis, radiculopatía, parálisis de Bell, meningoencefalitis; síndrome similar a la esclerosis múltiple
Sífilis (secundaria o terciaria) *Treponema pallidum*	Mononucleares; proteínas elevadas	VDRL en LCR; VDRL en suero (o RPR); prueba con fluorescencia de absorción de anticuerpos antitreponémicos (FTA) o MHA-TP; el VDRL sérico puede ser negativo en la sífilis terciaria	Antecedente de exposición; las personas VIH-positivas tienen mayor riesgo de padecer una infección agresiva; "demencia"; infarto cerebral por endarteritis
Bacterianas poco frecuentes			
Actinomyces	Células polimorfonucleares	Cultivo anaerobio	Absceso parameníngeo o fístula sinusal (foco bucal o dental); neumonitis
Nocardia	Polimorfonucleares; en ocasiones mononucleares; por lo general glucosa reducida	Su aislamiento tarda varias semanas; tinción acidorresistente semanal	En ocasiones se acompaña de un absceso cerebral
Brucella	Mononucleares (rara vez polimorfonucleares); proteínas elevadas; por lo general glucosa reducida	Detección de anticuerpos en LCR y suero	Consumo de productos lácteos no pasteurizados; contacto con cabras, ovejas, vacas; fiebre, artralgias, mialgias, osteomielitis vertebral
Enfermedad de Whipple: *Tropheryma whipplei*	Mononucleares	Biopsia de intestino delgado o ganglio linfático; PCR en LCR para *T. whipplei*; biopsia cerebral y meníngea (con tinción de PAS y análisis con EM)	Diarrea, pérdida de peso, artralgias, fiebre; demencia, ataxia, paresias, oftalmoplejía, mioclonías oculomasticatorias

(*Continúa*)

CUADRO 165-2 Causas infecciosas de meningitis crónicas (*Continuación*)

Microorganismo causante	Análisis del LCR	Análisis complementarios para el diagnóstico	Factores de riesgo y manifestaciones generales
Bacterianas raras			
Leptospirosis (si no se trata puede durar 3-4 semanas)			
Micosis			
Cryptococcus neoformans	Mononucleares; recuento celular no aumentado en algunos enfermos de sida	Tinta china o montaje en fresco para hongos del LCR (levaduras en fase de gemación); cultivos de sangre y orina; detección de antígenos en LCR	Sida e inmunodepresión; contacto con pichones; lesiones cutáneas y de otros órganos por infección diseminada
Coccidioides immitis	Mononucleares (algunas veces 10-20% de eosinófilos); con frecuencia glucosa reducida	Detección de antígenos en LCR y suero	Antecedente de exposición: sudeste de Estados Unidos, mayor virulencia en razas de piel oscura
Especies de *Candida*	Polimorfonucleares o mononucleares	Tinción y cultivo de hongos en LCR	Uso de drogas IV; después de una cirugía; tratamiento intravenoso prolongado; candidosis diseminada
Histoplasma capsulatum	Mononucleares; glucosa reducida	Tinción y cultivo de hongos en grandes volúmenes de LCR; detección de antígenos en LCR, suero y orina; detección de anticuerpos en suero y LCR	Antecedentes de exposición: Ohio y valle central del río Mississippi; sida, lesiones de las mucosas
Blastomyces dermatitidis	Mononucleares	Tinción y cultivo de hongos en LCR; biopsia y cultivo de la piel o lesiones pulmonares; detección de anticuerpos en suero	Región medioccidental y sudoriental de Estados Unidos; por lo general infección diseminada; abscesos, fístula activa, úlceras
Especies de *Aspergillus*	Mononucleares o polimorfonucleares	Cultivo de LCR	Sinusitis; granulocitopenia o inmunodepresión
Sporothrix schenckii	Mononucleares	Detección de anticuerpos en LCR y suero; cultivo de LCR	Inoculación traumática; uso de drogas IV; lesiones cutáneas ulceradas
Micosis raras			
Xylohypha (antes *Cladosporium) trichoides* y otros hongos de pared oscura (dematiáceos) como *Curvularia, Drechslera; Mucor,* y después de aspirar agua, *Pseudallescheria boydii,* infección yatrógena por *Exserohilum rostratum* luego de anestesia epidural			
Protozoarios			
Toxoplasma gondii	Mononucleares	Biopsia o respuesta a un tratamiento empírico en el contexto clínico apropiado (incluida la presencia de anticuerpos séricos)	Por lo general con abscesos cerebrales; frecuente en los pacientes seropositivos para el VIH
Tripanosomiosis *Trypanosoma gambiense, Trypanosoma rhodesiense*	Mononucleares, proteínas elevadas	IgM en LCR elevadas; identificación de tripanosomas en frotis de LCR y sangre	Endémica en África; chancro, adenopatías; trastornos del sueño predominantes
Protozoarios raros			
Especies de *Acanthamoeba,* produce encefalitis amebiana granulomatosa y meningoencefalitis en individuos inmunodeprimidos y debilitados. *Balamuthia mandrillaris* produce meningoencefalitis crónica en hospedadores inmunodeficientes			
Helmintos			
Cisticercosis (infecciones con quistes de *Taenia solium*)	Mononucleares; algunas veces eosinófilos; la glucosa puede estar reducida	Hemaglutinación indirecta en LCR; inmunoanálisis absorbente en suero	Por lo general con múltiples quistes en las meninges basales e hidrocefalia; quistes cerebrales, calcificaciones musculares
Gnathostoma spinigerum	Eosinófilos, mononucleares	Eosinofilia periférica	Antecedente de ingestión de pescado crudo; frecuente en Tailandia y Japón; hemorragia subaracnoidea; radiculopatía dolorosa
Angiostrongylus cantonensis	Eosinófilos, mononucleares	Helmintos (gusanos) en el LCR	Antecedente de ingestión de mariscos crudos; frecuente en los países del Pacífico; en general benigna
Baylisascaris procyonis (ascárido del mapache)	Eosinófilos, mononucleares		Después de la ingestión accidental de huevos de *B. procyonis* en heces de mapache; meningoencefalitis fatal
Helmínticas raras			
Trichinella spiralis (triquinosis); *Fasciola hepatica,* quistes de *Echinococcus;* especies de *Schistosoma.* El primero produce una pleocitosis linfocítica, mientras que los dos siguientes provocan una respuesta eosinófila en el LCR por la presencia de quistes cerebrales (*Echinococcus*) o lesiones granulomatosas cerebrales o medulares			
Virus			
Parotiditis	Mononucleares	Anticuerpos en suero	Sin antecedente de parotiditis ni de vacunación; puede producir meningoencefalitis; persiste hasta 3-4 semanas
Coriomeningitis linfocítica	Mononucleares	Anticuerpos en suero	Contacto con roedores o sus excrementos; persiste hasta 3-4 semanas
Virus ECHO	Mononucleares; algunas veces glucosa reducida	Aislamiento del virus en el LCR	Hipogammaglobulinemia congénita; antecedente de meningitis recurrente
VIH (síndrome retroviral agudo)	Mononucleares	Antígeno p24 en suero y LCR; viremia del VIH	Factores de riesgo para el VIH; erupción cutánea, fiebre, adenopatías; linfopenia en sangre periférica; el síndrome persistirá el tiempo suficiente como para ser considerado una meningitis; o bien se desarrolla en fases más avanzadas del sida una meningitis crónica por el VIH
Herpes simple (HSV)	Mononucleares	PCR para el DNA del HSV, CMV; anticuerpos en LCR contra HSV, EBV	Meningitis recurrente por HSV-2 (rara vez el HSV-1), con frecuencia acompañada de recurrencias genitales; EBV con mielorradiculopatía, CMV con polirradiculopatía

Abreviaturas: CMV, citomegalovirus; LCR, líquido cefalorraquídeo; CT, tomografía computarizada; EBV, (*Epstein-Barr virus*), virus de Epstein-Barr; ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*), enzimoinmunoanálisis de adsorción; EM (*electron microscopy*), microscopio electrónico; FTA (*fluorescent treponemal antibody-absorbed test*), prueba fluorescente de la absorción de anticuerpos antitreponémicos; HSV, virus del herpes simple; MHA-TP (*microhemagglutination assay-T. pallidum*), microhemaglutinación de *Treponema pallidum*; MRI, resonancia magnética; PAS (*periodic acid-Schiff*), ácido peryódico de Schiff; PCR (*polymerase chain reaction*), reacción en cadena de la polimerasa; RPR (*rapid plasma reagin test*), prueba rápida de reaginas plasmáticas; TB, tuberculosis; VDRL, laboratorios de investigación de enfermedades venéreas.

CUADRO 165-3 Causas no infecciosas de meningitis crónica

Causa	Análisis del LCR	Estudios útiles para el diagnóstico	Factores de riesgo y manifestaciones generales
Neoplasia maligna	Mononucleares, proteínas elevadas, glucosa reducida	Estudios citológicos seriados de grandes volúmenes de LCR; estudio del LCR con microscopio polarizante; marcadores de clones linfocíticos; presencia en la mielografía o MRI con medio de contraste de depósitos en las raíces nerviosas o las meninges; biopsia meníngea	Cáncer metastásico de mama, pulmón, estómago o páncreas; melanoma, linfoma, leucemia; gliomatosis meníngea; sarcoma meníngeo; disgerminoma cerebral; melanoma meníngeo o linfoma de células B
Compuestos químicos (en ocasiones causan meningitis recurrente)	Mononucleares o PMN, proteínas elevadas, glucosa reducida; xantocromía por hemorragia subaracnoidea durante la semana anterior a su manifestación en forma de "meningitis"	CT o MRI con medio de contraste, angiografía cerebral para detectar aneurismas	Antecedente reciente de inyección en espacio subaracnoideo; cefalalgia de comienzo brusco; resección reciente de un neurinoma acústico o de un craneofaringioma; tumor epidermoide cerebral o medular, a veces con fístula de un quiste dermoide, apoplejía hipofisaria
Inflamación primaria			
Sarcoidosis del SNC	Mononucleares, proteínas elevadas, a menudo glucosa reducida	Concentración sérica y del LCR de la enzima convertidora de angiotensina; biopsia de tejidos extraneurales afectados o de la lesión cerebral o biopsia meníngea	Parálisis de pares craneales, principalmente del VII; disfunción hipotalámica, principalmente diabetes insípida; radiografía de tórax anormal; neuropatía periférica o miopatía
Síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (meningitis recurrente)	Mononucleares		Meningoencefalitis recurrente con uveítis; desprendimiento de retina, alopecia, aclaramiento de las pestañas, cejas, disacusia, cataratas, glaucoma
Vasculitis granulomatosa aislada del sistema nervioso	Mononucleares, proteínas elevadas	Angiografía o biopsia meníngea	Demencia subaguda; infartos cerebrales múltiples; herpes oftálmico reciente
Lupus eritematoso sistémico	Mononucleares o PMN	Anticuerpos anti-DNA, anticuerpos antinucleares	Encefalopatía; crisis epilépticas; apoplejía; mielopatía transversa, erupción cutánea, artritis
Síndrome de Behçet (meningitis recurrente)	Mononucleares o PMN, proteínas elevadas		Aftas bucales y genitales; iridociclitis; hemorragias retinianas; lesiones patérgicas en el sitio de la punción
Meningitis crónica linfocítica benigna	Mononucleares		Recuperación en 2-6 meses, diagnóstico por exclusión
Meningitis de Mollaret (meningitis recurrente)	Grandes células endoteliales y PMN en las primeras horas, seguidas de mononucleares	PCR para herpes; MRI/CT para descartar tumor epidermoide o quiste dural	Meningitis recurrente; hay que descartar HSV-2; casos raros debidos al HSV-1; casos ocasionales vinculados a quistes durales
Hipersensibilidad a fármacos	PMN; algunas veces mononucleares o eosinófilos	Recuento hemático completo (eosinofilia)	Exposición a antiinflamatorios no esteroideos, sulfonamidas, isoniazida, tolmetina, ciprofloxacina, penicilina, carbamazepina, lamotrigina, inmunoglobulina IV, anticuerpos OKT3, fenazopiridina; mejoría después de suspender el fármaco; recurrencia al repetir la exposición
Granulomatosis con poliangitis (de Wegener)	Mononucleares	Radiografía de tórax y de senos; análisis de orina; ANCA en suero	Lesiones sinusales, pulmonares o renales concomitantes, parálisis de pares craneales; lesiones cutáneas, neuropatía periférica
Otras: esclerosis múltiple, síndrome de Sjögren, trastornos autoinflamatorios monogénicos y variedades raras de vasculitis (p. ej., síndrome de Cogan)			

Abreviaturas: ANCA (*anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*), anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos; LCR, líquido cefalorraquídeo; CT, tomografía computarizada; HSV, virus del herpes simple; MRI, resonancia magnética; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; PMN, polimorfonucleares.

mapaches (*Baylisascaris procyonis*), y residencia en Latinoamérica, Filipinas o el sudeste asiático (*Taenia solium/cysticercosis*).

La presencia de signos cerebrales focales en un paciente con meningitis crónica sugiere la posibilidad de un absceso cerebral o de otra infección parameníngea; la identificación de un foco posible de infección (otitis supurativa crónica, sinusitis, derivaciones cardiacas o pulmonares de derecha a izquierda, infección pleuropulmonar crónica) apoya este diagnóstico. En algunos casos, el diagnóstico se establece al identificar y someter a biopsia ciertas lesiones cutáneas raras (síndrome de Behçet, SLE, criptococosis, blastomicosis, enfermedad de Lyme, esporotricosis, tripanosomosis, drogadicción intravenosa) o adenopatías (linfoma, tuberculosis, sarcoidosis, infección por VIH, sífilis secundaria o enfermedad de Whipple). La exploración oftalmológica detallada revela la presencia de uveítis (síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, sarcoidosis o linfoma del SNC), queratoconjuntivitis seca (síndrome de Sjögren) o iridociclitis (síndrome de Behçet) y es fundamental valorar una posible pérdida de visión por edema papilar. La presencia de aftas bucales, úlceras genitales e hipopión sugiere síndrome de Behçet. La hepatoesplenomegalia indica linfoma, sarcoidosis, tuberculosis o brucelosis. El herpes genital o en los muslos sugiere HSV-2. Un nódulo en una mama, una lesión pigmentada de aspecto sospechoso o un tumor abdominal sugieren una posible meningitis carcinomatosa.

ESTUDIOS DE IMÁGENES

Una vez establecido el síndrome clínico como una manifestación de meningitis crónica, se debe realizar el análisis correspondiente del LCR. Sin embargo, cuando existe sospecha de aumento de la ICP, se deben realizar estudios de imágenes del encéfalo antes de recurrir a la punción lumbar. Si la ICP se ha elevado por una lesión ocupante de espacio, edema cerebral o bloqueo de la salida del LCR de los ventrículos (hidrocefalia obstructiva), la punción lumbar puede provocar una hernia encefálica. En la hidrocefalia obstructiva por lo general es necesario drenar directamente el LCR de los ventrículos. En los pacientes sin obstrucción de las vías de circulación del LCR, la ICP se eleva cuando disminuye la resorción del líquido en las vellosidades aracnoideas. En estos pacientes, la punción lumbar suele ser inocua; algunas veces es necesario repetirla o drenar el líquido de manera continua para evitar un rápido deterioro y la muerte por hipertensión intracraneal. En ciertos casos, sobre todo en presencia de meningitis criptocócica, puede producirse una hipertensión intracraneal mortal sin que haya aumento del tamaño ventricular.

La CT y la MRI de cerebro y médula con y sin contraste permiten identificar reforzamiento de la imagen de las meninges, infecciones parameníngeas (incluido el absceso cerebral), refuerzo de la médula espinal (cáncer, inflamación o infección) o depósitos nodulares en las meninges o las raíces nerviosas (neoplasias malignas o sarcoidosis) (fig. 165-1). Los estudios de imágenes también son útiles para ubicar zonas de meningitis antes de practicar una biopsia meníngea.

Los estudios de angiografía pueden identificar signos de arteritis cerebral en pacientes con meningitis crónica y apoplejía.

ANÁLISIS DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Se mide la presión del LCR y se envían muestras para cultivo de bacterias, hongos y micobacterias; *Venereal Disease Research Laboratory*

FIGURA 165-1. Linfoma primario del sistema nervioso. Varón de 24 años, con inmunodepresión por linfangiectasia intestinal, que presentó neuropatía de múltiples pares craneales. El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) reveló 100 linfocitos/μL y proteínas de 2.5 g/L (250 mg/100 mL); los estudios citológicos y cultivos resultaron negativos. En la MRI con ponderación en T1 mejorada con gadolinio como medio de contraste se advirtió reforzamiento de la imagen meníngea multifocal y difuso alrededor del tronco del encéfalo (***A***), la médula espinal y la cola de caballo (***B***).

(VDRL), biometría hemática con diferencial; tinción de Gram, glucosa y proteínas. Además se realizan preparaciones en fresco en busca de hongos y parásitos, preparación en tinta china y cultivos, cultivos para bacterias y hongos de crecimiento difícil, análisis de antígeno criptocócico, búsqueda de bandas oligoclonales de inmunoglobulinas y citología. Asimismo se solicitan otras pruebas específicas del LCR (cuadros 165-2 y 165-3) o análisis y hemocultivos si están indicados según la anamnesis, la exploración física o los resultados preliminares del LCR (p. ej., meningitis eosinófila, mononuclear o polimorfonuclear).

El diagnóstico se agiliza mediante análisis serológicos y pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) para identificar secuencias de DNA en el LCR que sean específicas de los microorganismos patógenos sospechosos. En pacientes con sospecha de infecciones micóticas, cuando otras pruebas son negativas, puede ayudar al diagnóstico el análisis de beta glucanos.

En la mayor parte de las meningitis crónicas (no recurrentes) en el LCR predominan las células mononucleares. Cuando después de tres semanas de enfermedad predominan los neutrófilos, los principales microorganismos patógenos causantes son *Nocardia asteroides, Actinomyces israelii, Brucella, Mycobacterium tuberculosis* (sólo 5 a 10% de los casos precoces), diversos hongos (*Blastomyces dermatitidis, Candida albicans, Histoplasma capsulatum,* especies de *Aspergillus, Pseudallescheria boydii, Cladophialophora bantiana*) y causas no infecciosas (SLE, meningitis química exógena). Cuando en el LCR predominan los eosinófilos o su número es limitado en una respuesta celular principalmente mononuclear, el diagnóstico diferencial comprende a las parasitosis (*A. cantonensis, G. spinigerum, B. procyonis,* o *Toxocara canis,* cisticercosis, esquistosomosis, equinococosis, infección por *T. gondii*), micosis (6 a 20% de eosinófilos con pleocitosis con predominio linfocítico, principalmente en la meningitis por coccidioides), el cáncer (linfoma, leucemia, carcinoma metastásico) u otros procesos inflamatorios (sarcoidosis, síndrome hipereosinófilo).

Si en los estudios preliminares no es posible identificar la causa, es necesario ampliar el número de pruebas diagnósticas. Además, en ciertos casos es necesario obtener grandes volúmenes de LCR para diagnosticar algunas causas infecciosas o neoplásicas de meningitis crónica. La citometría de flujo para células malignas puede ser de utilidad en pacientes con sospecha de meningitis carcinomatosa. Las meningitis linfomatosas o carcinomatosas pueden diagnosticarse por análisis de cortes de bloques de células formados por la centrifugación del sedimento a partir de un gran volumen de LCR. El diagnóstico de meningitis micótica requiere de grandes volúmenes de LCR para cultivar el sedimento. Si no es posible realizar una punción lumbar convencional, se puede obtener LCR cerca de las meninges basales por medio de una punción cervical de la cisterna.

ANÁLISIS DE LABORATORIO

Además de analizar el LCR, se debe hacer lo posible por descubrir la enfermedad subyacente. A menudo conviene realizar una prueba cutánea de tuberculina, radiografías de tórax, examen general de orina y urocultivo, biometría hemática con un diferencial, estudios de las funciones renal y hepática y concentración sérica de fosfatasa alcalina, velocidad de sedimentación globular, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti-Ro y anti-La y enzima convertidora de angiotensina. En algunos casos, está indicada la búsqueda meticulosa del foco de infección sistémica. Pueden existir focos de infecciones pulmonares, en particular con enfermedad micótica o tuberculosis. Por tanto, puede ser de utilidad una CT o MRI de tórax y el análisis del esputo. Pueden buscarse anomalías por broncoscopia o por biopsia transtorácica con aguja. La prueba cutánea de tuberculina se realiza a menudo, aunque tiene una especificidad y sensibilidad limitadas para el diagnóstico de enfermedad activa. La biopsia de hígado o médula ósea puede ser útil en el diagnóstico de algunos casos de tuberculosis miliar, infección micótica diseminada, sarcoidosis o cáncer metastásico. La tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa puede ser útil para identificar el punto de biopsia en pacientes con sospecha de meningitis carcinomatosa o sarcoidosis, cuando las otras pruebas no dan información. Las pruebas genéticas pueden identificar mutaciones que causan trastornos antiinflamatorios monógenos poco comunes.

BIOPSIA MENÍNGEA

Si el LCR no es diagnóstico, se debe contemplar la posibilidad de tomar una biopsia meníngea en los pacientes graves que necesitan una descompresión ventricular continua, o cuya enfermedad avanza rápidamente. Es preciso coordinar las actuaciones del cirujano, el anatomopatólogo, el microbiólogo y el citólogo, de tal forma que se obtenga una muestra suficientemente grande y se lleven a cabo los cultivos y estudios histológicos y moleculares correspondientes, incluidos el estudio bajo microscopio electrónico y la prueba de PCR. La rentabilidad diagnóstica de la biopsia meníngea aumenta si se realiza en las zonas donde se aplicó medio de contraste en la MRI o la CT. Con las técnicas actuales de microcirugía es posible tener acceso a la mayor parte de las meninges basales para obtener una biopsia a través de una pequeña craneotomía. En una serie de la Clínica Mayo publicada por Cheng *et al.* (*Neurosurgery* 34:590, 1994), la MRI demostró reforzamiento de la imagen meníngea en 47% de los pacientes que se sometieron a una biopsia meníngea. La biopsia de una región con reforzamiento fue diagnóstica en 80% de los casos; la biopsia de las regiones sin reforzamiento sólo fue diagnóstica en 9%; las causas identificadas con mayor frecuencia fueron sarcoidosis (31%) y adenocarcinoma metastásico (25%). La tuberculosis es la enfermedad que se diagnostica con más frecuencia fuera de Estados Unidos.

PROCEDIMIENTO EN UN CASO ENIGMÁTICO

En aproximadamente 33% de los casos no es posible identificar la causa pese al análisis exhaustivo del LCR y de otras causas posibles fuera del SNC. Algunos microorganismos que causan meningitis crónica tardan varias semanas en crecer bajo cultivo. En estos casos enigmáticos existen varias opciones, que dependen del grado de deterioro clínico y de la rapidez con que avanza. Si el paciente se encuentra asintomático o si los síntomas son leves y no avanzan, conviene esperar hasta que los cultivos hayan finalizado. Por desgracia, en muchos casos el deterioro neurológico es progresivo, lo que exige la instauración rápida de tratamiento. Una opción es la derivación ventriculoperitoneal para aliviar la hidrocefalia, pero se debe tener en cuenta el riesgo que existe de diseminar el proceso inflamatorio desconocido al abdomen.

Tratamiento empírico Es fundamental diagnosticar el origen específico puesto que existen tratamientos eficaces para muchas de las causas de la meningitis crónica; sin tratamiento, lo más probable es que se dañen gradualmente el SNC, los pares craneales y las raíces nerviosas. Si los intentos diagnósticos fracasan, es necesario empezar con un tratamiento empírico. En general, el tratamiento empírico en Estados Unidos consiste en la administración de antimicobacterianos, anfotericina para las micosis o glucocorticoides para las causas inflamatorias no infecciosas. Es importante dirigir el tratamiento empírico de la meningitis linfocítica a la tuberculosis, en particular si la enfermedad se acompaña de concentraciones bajas de glucosa en LCR y hay parálisis del sexto par craneal o de otros pares craneales, porque la enfermedad no tratada puede ser devastadora en pocas semanas. Los

pacientes con tratamiento prolongado contra el factor de necrosis tumoral que desarrollan meningitis crónica también deben recibir tratamiento empírico antituberculoso si se desconoce la causa. En las series de la Clínica Mayo, el tratamiento empírico más útil fue la administración de glucocorticoides más que los antituberculosos. La meningitis carcinomatosa o linfomatosa es difícil de diagnosticar al principio, pero con el tiempo el diagnóstico se confirma.

EL PACIENTE INMUNODEPRIMIDO

Durante la infección por el VIH no es raro presentar meningitis crónica. Al principio de la infección por VIH se desarrollan pleocitosis y algunos signos meníngeos leves y en ocasiones persiste una meningitis de bajo grado. La toxoplasmosis se manifiesta por lo general en forma de abscesos intracraneales y también puede acompañarse de meningitis. Otras causas importantes de meningitis crónica en el sida son las infecciones por *Cryptococcus, Nocardia, Candida* y otros hongos; sífilis y linfoma (fig. 165-1). La toxoplasmosis, criptococosis, nocardiosis y otras micosis constituyen posibilidades importantes en los pacientes inmunodeprimidos sin sida, como sucede en la inmunodepresión farmacológica. Estos pacientes tienen mayor riesgo de padecer meningitis crónica y los signos meníngeos en ellos son atenuados, de manera que ante cualquier cefalalgia persistente o cambio inexplicable del estado psíquico se debe analizar el LCR.

Agradecimiento

El Dr. Morton N. Swartz contribuyó a las ediciones anteriores de este capítulo.

166e Complicaciones infecciosas de las quemaduras

Lawrence C. Madoff, Florencia Pereyra

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

La piel es un componente esencial de inmunidad y protege al hospedador de los posibles patógenos provenientes del entorno. La transgresión de dicha barrera protectora representa una forma de inmunodeficiencia que predispone a la persona a las infecciones. Las quemaduras por calor pueden originar destrucción masiva del integumento y también perturbaciones de la inmunidad de tipos humoral y celular, y con ello permitir el desarrollo de una infección causada por oportunistas del entorno y componentes de la flora cutánea del paciente.

167e Complicaciones infecciosas de las mordeduras

Lawrence C. Madoff, Florencia Pereyra

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

La piel es un componente esencial de la inmunidad inespecífica que protege al hospedador de los patógenos del entorno. Por tanto, la transgresión de dicha barrera protectora representa una forma de inmunodepresión que predispone al paciente a las infecciones. Las mordeduras y los rasguños de animales y seres humanos inoculan microorganismos que superan la protección que proporciona la piel y penetran en tejidos más profundos y susceptibles del hospedador.

En Estados Unidos se registran cada año millones de mordeduras y heridas por animales. La mayor parte proviene de mascotas, como perros y gatos, grupo del cual se producen >100 millones; se ha notificado que la incidencia anual de las mordeduras de ambos animales es de 300 por 100 000 personas. Otras heridas por mordeduras son consecuencia de encuentros con animales en áreas silvestres o en medios ocupacionales. Muchas de las heridas necesitan un tratamiento mínimo, si acaso, pero en un número considerable se desarrolla una infección que algunas veces es letal. En términos generales, los aspectos microbiológicos de las infecciones de las mordeduras reflejan la flora bucofaríngea del animal agresor, aunque también se introducen microorganismos de la tierra, la piel del animal y la propia víctima, además de las heces de los animales.

SECCIÓN 3 SÍNDROMES CLÍNICOS: INFECCIONES RELACIONADAS CON LA ATENCIÓN A LA SALUD

168 Infecciones adquiridas en instituciones de salud

Robert A. Weinstein

Los costos de las infecciones adquiridas en el hospital (intrahospitalaria) o relacionadas con otras formas de atención a la salud son grandes. Cada año, estas infecciones afectan a 1.7 millones de pacientes a un costo ~28 000 a 33 000 millones de dólares y 99 000 vidas en hospitales estadounidenses. Aunque los esfuerzos para reducir los riesgos de infección se dificultan por la cantidad de pacientes inmunodeprimidos; bacterias resistentes a antibióticos; infecciones micóticas y virales agregadas, y dispositivos y procedimientos invasivos, un punto de vista frecuente (a menudo llamado "tolerancia cero") es que se deberían evitar casi todas las infecciones relacionadas con la atención de la salud con la aplicación estricta de guías preventivas basadas en evidencia **(cuadro 168-1)**. En realidad, las tasas de infecciones relacionadas con dispositivos, desde siempre los principales factores de riesgo, han caído de manera constante en los últimos años. Por desgracia, ha aumentado al mismo tiempo el número de patógenos resistentes a antibióticos y se calcula que contribuyen a ~23 000 muertes dentro y fuera de los hospitales cada año. Este capítulo revisa las infecciones relacionadas con la atención a la salud y con dispositivos médicos, además de las actividades básicas de vigilancia, prevención, control y tratamiento.

ORGANIZACIÓN, RESPONSABILIDADES Y ESCRUTINIO CRECIENTE DE LOS PROGRAMAS PARA INFECCIÓN RELACIONADA CON ATENCIÓN A LA SALUD

Los estándares de la *Joint Commission* requieren que todos los hospitales acreditados tengan programas activos para la vigilancia, prevención y control de infecciones intrahospitalarias. La capacitación de los médicos acerca del control de infecciones y la epidemiología de la atención a la salud es necesaria para los programas de formación en enfermedades infecciosas y está disponible en cursos en línea. Las preocupaciones por la "seguridad del paciente" dieron origen a la legislación federal que impide que los hospitales de Estados Unidos destinen fondos de Medicare para pagar costos hospitalarios derivados de al menos 14 fenómenos intrahospitalarios es-

CUADRO 168-1 Fuentes de lineamientos para control de infecciones y supervisión

Organización	Función	Constituyentes principales	Sitio Web
Joint Commission	Regulatoria	Hospitales, instituciones de cuidados prolongados, laboratorios	www.jointcommission.org
CAP	Regulatoria	Laboratorios	www.cap.org
OSHA	Regulatoria	Trabajadores	www.osha.gov
CMS	Regulatoria	Proveedores de Medicare/Medicaid	www.cms.hhs.gov
PQRI	Regulatoria y asesoría	Profesionales elegibles	www.cms.hhs.gov/pqri/
HHS Action Plan	Regulatoria y asesoría	Personal de salud y prevención de infecciones	www.hhs.gov/ash/initiatives/hai/actionplan/
CDC			
DHQP	Asesoría	Instituciones y personal de salud	www.cdc.gov/ncezid/dhqp/
HICPAC	Asesoría	Instituciones y personal de salud	www.cdc.gov/hicpac/
NIOSH	Asesoría	Trabajadores	www.cdc.gov/niosh/
AHRQ	Asesoría	Amplio (p. ej., personal de salud)	www.ahrq.gov
NQF	Asesoría	Amplio (p. ej., personal de salud)	www.qualityforum.org
IOM	Asesoría	Amplio (p. ej., personal de salud)	www.iom.edu
Federal Influenza Planning	Asesoría	Personal de salud y de salud pública	www.flu.gov/planning-preparedness/hospital#
Trust for America's Health	Asesoría	Amplio (p. ej., el público)	healthyamericans.org
CSTE	Asesoría y sociedad profesional	Personal de salud pública	www.cste.org
IDSA	Sociedad profesional	Médicos/investigadores de enfermedades infecciosas	www.idsociety.org
SHEA	Sociedad profesional	Epidemiólogos de atención a la salud	www.shea-online.org
HIS	Sociedad profesional	Epidemiólogos de atención a la salud	www.his.org.uk
APIC	Sociedad profesional	Especialistas en prevención de infecciones	www.apic.org
MedQIC	Mejora de calidad	Amplio (p. ej., personal de salud)	www.qualitynet.org
IHI	Mejora de calidad	Amplio (p. ej., personal de salud)	www.ihi.org
Leapfrog Group	Mejora de calidad	Amplio (pagadores, consumidores, empleadores y personal de salud)	www.leapfroggroup.org
NSQIP	Mejora de calidad	Servicios de cirugía	www.acsnsqip.org

Abreviaturas: AHRQ, Agency for Healthcare Research and Quality; APIC, Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology; CAP, College of American Pathologists; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; CMS, Centers for Medicare & Medicaid Services; CSTE, Council of State and Territorial Epidemiologists; DHQP, Division of Healthcare Quality Promotion; HHS, Health and Human Services; HICPAC, Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee; HIS, Hospital Infection Society; IDSA, Infectious Diseases Society of America; IHI, Institute for Healthcare Improvement; IOM, Institute of Medicine; MedQIC, Medicare Quality Improvement Community; NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health; NQF, National Quality Forum; NSQIP, National Surgical Quality Improvement Program; OSHA, Occupational Safety & Health Administration; PQRI, Physician Quality Reporting Initiative; SHEA, Society for Healthcare Epidemiology of America.

pecíficos (cuadro 168-2) y dieron lugar a esfuerzos nacionales para publicar los procesos de atención al paciente (p. ej., la administración oportuna y adecuada de la profilaxia antibiótica perioperatoria) y los resultados (p. ej., tasas de infección de heridas quirúrgicas). Ni el reforzamiento positivo (pago por desempeño) ni el castigo (falta de pago por infecciones prevenibles) parecen influir en las tasas de infección. Es probable que el efecto de la atención pública sea más positivo; en 2009, el *U.S. Department of Health and Human Services* emitió un Plan de acción para prevenir las infecciones relacionadas con la atención a la salud, que incluye una lista de cinco objetivos nacionales de prevención que están en proceso (cuadro 168-3).

CUADRO 168-2 Trastornos adquiridos durante la atención a la salud no elegibles para pago federal adicional[a]

- Cuerpos extraños retenidos después de cirugía
- Embolia gaseosa
- Incompatibilidades sanguíneas
- Úlceras por decúbito (etapas III y IV)
- Fracturas/otras lesiones por caídas o traumatismos
- Infecciones urinaras relacionadas con sondas
- Infecciones relacionadas con catéteres vasculares
- Manifestaciones de control glucémico deficiente
- Infección en sitio quirúrgico o mediastinitis después de injerto para revascularización arterial coronaria
- Infección en sitio quirúrgico después de ciertos procedimientos ortopédicos
- Infección en sitio quirúrgico después de cirugía bariátrica para obesidad
- Infección de sitio quirúrgico después de implante de dispositivo electrónico cardiaco
- Tromboembolia venosa (después de remplazo de cadera o rodilla)
- Neumotórax yatrógeno durante cateterización venosa

[a] Con base en la *U.S. Federal Deficit Reduction Act of 2005*. Hasta octubre de 2012, Medicare suspendió el pago adicional a los hospitales por estos 14 trastornos adquiridos durante la atención a la salud. Véase www.cms.gov/HospitalAcqCond/ (último acceso el 13 de noviembre de 2014).

VIGILANCIA

Por lo regular, los especialistas en prevención de infecciones recopilan datos de los pacientes hospitalizados para detectar infecciones adquiridas en hospitales (definidas como las que no estaban presentes ni en incubación al momento del ingreso). Por lo general, la vigilancia requiere la revisión de los resultados del laboratorio microbiológico, epidemiología básica en las salas de hospitalización y la aplicación de definiciones estandarizadas de la infección. Cada vez más programas para controlar infecciones utilizan bases de datos computarizadas de los hospitales para realizar la vigilancia electrónica mediante algoritmos (p. ej., infecciones de catéteres vasculares y heridas quirúrgicas) que elimina sesgos del observador y de esta manera proporciona datos más confiables para hacer comparaciones entre instituciones. Aunque la vigilancia de infección en asilos y algunos hospitales de cuidados agudos prolongados (LTACH, *long-term acute-care hospitals*) todavía está en etapa de formación, la participación de estas instituciones en la transmisión de patógenos resistentes a antibióticos necesitará mayor atención en la vigilancia y control de infecciones.

La mayoría de los hospitales enfoca la vigilancia en las infecciones relacionadas con altas tasas de morbilidad o gastos. Las actividades para mejora de calidad en el control de infecciones dieron lugar a una mayor vigilancia del cumplimiento del personal de las políticas para control de infecciones [p. ej., observancia de las recomendaciones para vacunación contra gripe (influenza)]. Con la noción de que "lo que se mide mejora", ahora la mayoría de estados obliga al reporte público de los procesos preventivos de infecciones relacionadas con la atención a la salud y resultados de los pacientes. Como resultado, en algunos sitios el péndulo de la vigilancia ha regresado al uso de vigilancia "en toda la casa" y muchos estados ahora obligan a los hospitales a usar el sistema de reporte de la *National*

CUADRO 168-3 **Resumen del progreso a los nueve objetivos nacionales para la eliminación de infecciones relacionadas con la atención a la salud, *U.S. Department of Health and Human Services*: evaluación intermedia**

Medición	Fuente	Objetivo de prevención nacional a 5 años	¿En proceso de cumplir los objetivos de 2013?
Infecciones sanguíneas	NHSN	Reducción de 50%	Sí[a]
Observancia de prácticas de inserción de catéter central	NHSN	Observancia a 100%	Retirado
Diagnóstico de *Clostridium difficile* en hospital	HCUP	Reducción de 30%	No
Infecciones por *C. difficile*	NHSN	Reducción de 30%	No[a]
Infecciones de vías urinarias	NHSN	Reducción de 25%	Sí[a]
Infecciones invasivas por MRSA (población)	EIP	Reducción de 50%	Sí[a]
Bacteriemia por MRSA (hospital)	NHSN	Reducción de 25%	Sí
Infecciones en sitio quirúrgico	NHSN	Reducción del 25%	Sí
Medidas del Proyecto de mejora en la atención quirúrgica	SCIP	Observancia de 95%	Sí

[a] Ejemplos de los cambios: las infecciones sanguíneas relacionadas con catéteres disminuyeron ~1.7/1000 días-catéter; las infecciones por *C. difficile* aumentaron a ~11.2 casos/10 000 egresos; las infecciones de vías urinarias relacionadas con catéter disminuyeron a ~3.1/1000 días-catéter; y las infecciones invasivas por MRSA iniciadas en el hospital disminuyeron a ~4.5/100 000 personas.

Abreviaturas: EIP, CDC's Emerging Infections Program; HCUP, Agency for Healthcare Research and Quality's Healthcare Cost and Utilization Project; MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; NHSN, CDC's National Healthcare Safety Network; SCIP, Surgical Care Improvement Project.

Fuente: Adaptado a partir de www.nhs.gov/ash/initiatives/hai/nationaltargets/ (último acceso el 13 de noviembre de 2014).

Healthcare Safety Network (NHSN) de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) para proporcionar definiciones uniformes y facilitar la transmisión de datos. La aplicación creciente del NHSN en los estados para facilitar el reporte público llevó a la participación de más de 12 000 instituciones (~4 700 de los ~5 700 hospitales de atención aguda de Estados Unidos, ~540 LTACH, ~270 instituciones de rehabilitación con internamiento, ~6 000 instituciones de diálisis ambulatoria, ~300 centros de cirugía ambulatoria, ~150 instituciones de cuidados prolongados). Este nivel de participación proporciona una visión nacional de las infecciones relacionadas con instituciones de salud y representa un hito en el acceso potencial a las tasas nacionales de uso y resistencia de antibióticos.

Los resultados de la vigilancia se expresan como tasas. En general, 5 a 10% de los pacientes desarrolla infecciones intrahospitalarias. Sin embargo, esta estadística tan amplia tiene poco valor, a menos que se califique por duración del riesgo, por sitio de infección, población de pacientes y por exposición a factores de riesgo. Para explicar algunas de estas variables, los CDC ahora usan un Cociente de infección estandarizado (SIR, *Standarized Infection Ratio*, www.cdc.gov/hai/national-annual-sir/) como parte del reporte de tasas en la NHSN. Los denominadores relevantes para las tasas de infección incluyen el número de pacientes expuestos a un riesgo específico (p. ej., los que usan respiradores mecánicos) o el número de días de la intervención (p. ej., 1 000 días-paciente con respirador). Conforme el uso de dispositivos con penetración corporal, como los catéteres vesicales permanentes, disminuye intencionalmente, los denominadores se han vuelto más pequeños, pero el hecho de que los pacientes que aún necesitan estos dispositivos son los que tienen un riesgo intrínseco más alto (numeradores potenciales) puede producir un aumento paradójico en las tasas cuando los días con el dispositivo consideran el denominador. Es preciso revisar las tendencias temporales en las tasas, y las tasas deben compararse con las referencias regionales y nacionales que incorporan el SIR. Las comparaciones entre hospitales aún pueden ser engañosas por la amplia variación en los factores de riesgo y la gravedad de las enfermedades subyacentes. Por lo general, las medidas de procesos (p. ej., observancia de la higiene manual) no requieren ajuste en el riesgo y las mediciones de los resultados (p. ej., tasas de infección en la herida de cirugía cardiaca) permite identificar a los hospitales con tasas de infección fuera de intervalo (p. ej., en los deciles superiores) para realizar una evaluación más detallada. Además, el análisis temporal de las tasas de infección en un hospital ayuda a establecer si las medidas de control son exitosas y si deben hacerse mayores esfuerzos enfocados.

BASES EPIDEMIOLÓGICAS Y MEDIDAS GENERALES PARA LA PREVENCIÓN Y CONTROL

Las infecciones hospitalarias siguen patrones epidemiológicos básicos que ayudan a dirigir las estrategias de prevención y control. Los patógenos hospitalarios tienen reservorios, se transmiten por vías predecibles y requieren hospedadores susceptibles. Existen reservorios y fuentes inanimados (p. ej., esporas residuales de *Clostridium difficile* en las superficies que se tocan con frecuencia en las habitaciones de los pacientes) y animados (p. ej., trabajadores de la salud, pacientes y visitantes al hospital infectados o colonizados). Por lo general, el modo de transmisión es por infección cruzada (p. ej. diseminación indirecta de patógenos de un paciente a otro mediante las manos mal lavadas del personal del hospital) o por autoinoculación (p. ej., aspiración pulmonar de la flora bucofaríngea a través de una cánula endotraqueal). En ocasiones, los patógenos (p. ej., estreptococos del grupo A y muchos virus respiratorios) se diseminan de una persona a otra mediante grandes gotitas infecciosas liberadas durante la tos o estornudos. Mucho menos frecuente, pero a menudo devastadora en términos de riesgo epidémico, es la diseminación aérea verdadera de núcleos de gotitas (como en la varicela intrahospitalaria) o la diseminación mediante una fuente común (p. ej., líquidos IV contaminados). Los factores que aumentan la susceptibilidad del hospedador incluyen trastornos subyacentes, alteraciones en la defensa innata (p. ej., por polimorfismos genéticos, **véase cap. 82**) e intervenciones medicoquirúrgicas y procedimientos que comprometen las defensas del hospedador.

Los programas de control de infecciones en los hospitales deben establecer medidas de control generales y específicas. Dada la prominencia de la infección cruzada, la higiene manual suele citarse como la medida preventiva más importante. Las tasas de observancia de las recomendaciones de higiene manual entre los trabajadores de la salud son muy bajas (a menudo <50%). Las razones citadas incluyen inconveniencia, tiempo limitado y daño cutáneo por el lavado frecuente. Los geles de alcohol sin agua son una medida rápida y eficaz, y en realidad mejoran las condiciones de las manos porque contienen emolientes y permiten la conservación de los aceites naturales protectores que se eliminarían con el enjuague frecuente. Se recomienda el uso de geles de alcohol para las manos entre el contacto con pacientes para todos los trabajadores de la salud, salvo cuando existe suciedad evidente en las manos o después de atender a un paciente que forma parte de un brote infeccioso en la institución por *C. difficile*, cuyas esporas resisten al alcohol y requieren remoción mecánica. En estos casos se recomienda el lavado con jabón y agua corriente. Se han desarrollado varios sistemas innovadores para vigilar la observancia de la higiene manual en tiempo real y obtener retroalimentación; aunque dicha estrategia es interesante, aún debe comprobarse si hay mejoras sostenidas en las tasas.

INFECCIONES HOSPITALARIAS Y RELACIONADAS CON DISPOSITIVOS

El hecho de que >25 a 50% de las infecciones hospitalarias se deban al efecto combinado de la flora propia del paciente y los dispositivos con penetración corporal resalta la importancia de las mejoras en el uso y diseño de tales instrumentos. La educación intensiva, la "aglomeración" de intervenciones basadas en evidencia (**cuadro 168-4**) y el uso de listas de verificación para facilitar la observancia han reducido las tasas de infección (cuadro 168-3) con la mejoría en la asepsia durante el manejo y el retiro más temprano de dispositivos invasivos. Es muy notable que el cambio o la escasez de personal capacitado pone en peligro la atención segura y eficaz del paciente, y se relacionan con una tasa más alta de infecciones.

INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS

Las infecciones de las vías urinarias (UTI, *urinary tract infections*) representan ~30 a 40% de las infecciones hospitalarias; hasta 3% de los pacientes con bacteriuria desarrolla bacteriemia. Aunque las UTI contribuyen cuando mucho a 15% de la prolongación en la hospitalización y tiene un costo atribuible cercano a 1 300 dólares, estas infecciones son reservorios y fuentes para la diseminación de bacterias resistentes a antibióticos. La mayoría de las UTI hospitalarias se relacionan con la instrumentación previa o catéteres vesicales permanentes, lo que genera un riesgo de 3 a 7% de infección cada día. Por lo general, las UTI son causadas por patógenos que se diseminan al espacio periuretral a partir del perineo o el tubo digestivo del paciente, la patogenia más frecuente en las mujeres, o por la contaminación intraluminal de catéteres urinarios, casi siempre por la infección cruzada a través de los cuidadores que irrigan los catéteres o vacían las bolsas de drenaje. En ocasiones, los patógenos provienen de equipo urológico mal desinfectado y rara vez de suministros contaminados.

CUADRO 168-4 Ejemplos de "intervenciones agrupadas" basadas en evidencia para prevenir las infecciones frecuentes relacionadas con la atención a la salud y otros eventos adversos

Prevención de infecciones de catéter venoso central
Conjunto para inserción de catéter:
Educar al personal sobre la inserción y cuidados del catéter
Usar clorhexidina para preparar el sitio de inserción
Usar precauciones de barrera máximas y asepsia durante la inserción del catéter
Consolidar los suministros para la inserción (p. ej., un carrito o bandeja de inserción)
Usar una lista de verificación para mejorar la observancia del "conjunto de inserción"
Dar el poder al personal de enfermería para detener la inserción si se falta a la asepsia
Conjunto para mantenimiento del catéter:
Limpiar a los pacientes todos los días con clorhexidina
Mantener los vendajes limpios y secos
Reforzar el lavado de manos entre los trabajadores de salud
Preguntarse diario: ¿es necesario el catéter? Retirar el catéter cuando no se necesite o use
Prevención de eventos relacionados con el respirador
Elevar la cabecera de la cama 30-45 grados
Descontaminar la bucofaringe con regularidad con clorhexidina (controversial)
Permitir "vacaciones de la sedación" y valorar a diario la disposición para la extubación
Usar profilaxia contra enfermedad ulcerosa péptica
Usar profilaxia contra trombosis venosa profunda (a menos que esté contraindicada)
Prevención de infecciones en sitios quirúrgicos
Elegir con conocimiento al cirujano
Administrar antibióticos profilácticos en la hora previa a la operación; suspender antes de 24 h
Limitar la eliminación del pelo al momento de la operación; usar tijeras o no eliminar el pelo
Preparar el sitio quirúrgico con clorhexidina-alcohol
Mantener la normoglucemia en el periodo perioperatorio (pacientes de cirugía cardiaca)[a]
Mantener la normotermia perioperatoria (pacientes de cirugía colorrectal)[a]
Prevención de infecciones de vías urinarias
Colocar sondas vesicales sólo cuando haya una necesidad absoluta (p. ej., para aliviar una obstrucción), no sólo por conveniencia del profesional
Usar técnica aséptica para colocar la sonda y para la instrumentación de las vías urinarias
Minimizar la manipulación o abertura de sistemas de drenaje
Preguntarse a diario: ¿es necesaria la sonda vesical? Retirarla si no lo es
Prevención de transmisión cruzada de patógenos
Limpiarse las manos con gel de alcohol para manos antes y después de cualquier contacto con pacientes o su ambiente

[a] Estos componentes de la atención tienen el respaldo de estudios clínicos y evidencia experimental en las poblaciones especificadas; pueden ser valiosos también para otros pacientes quirúrgicos.

Fuente: Adaptado a partir de la información presentada en los siguientes sitios de Internet: www.cdc.gov/hicpac/pubs.html; www.cdc.gov/HAI/prevent/prevention.html; www.ihi.org.

Se deben vigilar las medidas esenciales de desempeño para evitar las UTI intrahospitalarias (cuadro 168-4). Los médicos deben valorar la necesidad del uso continuado de un catéter vesical permanente para mejorar las tasas de retiro y reducir el riesgo de UTI. Las guías para tratar la retención urinaria posoperatoria (p. ej., con escáneres vesicales) también limita el uso o duración de la cateterización. Otras estrategias para evitar las UTI incluyen el uso de antibióticos meatales tópicos, desinfectantes en las bolsas de drenaje y catéteres antiinfecciosos. Ninguna de estas tres medidas se considera rutinaria.

La administración de antibióticos sistémicos para otros fines reduce el riesgo de UTI durante los primeros cuatro días de la cateterización, después de lo cual surgen bacterias resistentes o levaduras como patógenos. Hay informes de que la administración profiláctica de antibióticos al momento de retirar el catéter reduce el riesgo de UTI. La descontaminación intestinal selectiva también se relaciona con un menor riesgo. Sin embargo, ninguna de estas estrategias es habitual.

La irrigación de los catéteres, con o sin antibióticos, en realidad eleva el riesgo de infección. Un catéter condón para los varones sin obstrucción vesical puede ser más aceptable que un catéter permanente y reduce el riesgo de UTI si se mantiene con cuidado. La función de los catéteres suprapúbicos para evitar la infección no está bien definida.

El tratamiento de las UTI se basa en los resultados de los urocultivos cuantitativos (cap. 162). Los patógenos más frecuentes son *Escherichia coli*, bacilos gramnegativos hospitalarios, enterococos y *Candida*. El tratamiento de la infección adquirida en una institución amerita varias advertencias. Primera, en pacientes con catéteres vesicales permanentes crónicos, sobre todo los que se encuentran en instituciones de cuidados prolongados, la "flora del catéter" (microorganismos que viven en incrustaciones en la luz del catéter) pueden diferir de los patógenos reales de las vías urinarias. Por tanto, ante la sospecha de UTI en presencia de cateterización crónica (sobre todo en mujeres), es útil remplazar el catéter vesical y obtener una muestra de orina recién emitida. Segunda, como en todas las infecciones hospitalarias, al momento de iniciar el tratamiento con base en un cultivo positivo, es conveniente repetir el cultivo para verificar la persistencia de la infección. Tercera, la frecuencia con la que ocurren las UTI puede conducir a la suposición errónea de que las vías urinarias son la única fuente de infección en un paciente febril hospitalizado. Cuarta, la recuperación de *Staphylococcus aureus* en los urocultivos puede deberse a la siembra hematógena e indicar una infección sistémica oculta. Por último, aunque ahora *Candida* es el patógeno más frecuente en las UTI hospitalarias en pacientes de las unidades de cuidados intensivos (ICU, *intensive care unit*), el tratamiento de la candiduria a menudo es infructuoso y sólo se recomienda cuando hay invasión del polo superior o la pared de la vejiga, obstrucción, neutropenia o inmunodepresión.

NEUMONÍA

Desde siempre, la neumonía ha representado ~10 a 15% de las infecciones hospitalarias; la neumonía por uso de respirador mecánico (VAP, *ventilator-associated pneumonia*) ocurrió en 1 a >4 pacientes por 1 000 días de respirador y estas infecciones se consideraron la causa de una media de 10 días de hospitalización adicional y 23 000 dólares de costos adicionales por episodio. La mayoría de los casos de neumonía hospitalaria bacteriana se debe a la aspiración de flora bucofaríngea (y a veces gástrica) endógena o adquirida en el hospital. Las neumonías hospitalarias se relacionan con más muertes que las infecciones en cualquier otra parte del cuerpo. Sin embargo, las tasas de mortalidad atribuible sugieren que el riesgo de morir por neumonía hospitalaria depende mucho de otros factores, como morbilidad concomitante, tratamiento antibiótico inadecuado y la implicación de patógenos específicos (sobre todo *Pseudomonas aeruginosa* o *Acinetobacter*). La vigilancia y el diagnóstico exacto de la neumonía han sido problemáticos en hospitales porque muchos pacientes, sobre todo los de la ICU, tienen alteraciones en las radiografías torácicas, fiebre y leucocitosis que pueden atribuirse a múltiples causas. Esta incertidumbre diagnóstica dio lugar a un cambio en el enfoque de VAP a "eventos relacionados con el respirador" (VAE, *ventilator-associated events*), trastornos y complicaciones en los que la agravación de parámetros fisiológicos como la oxigenación son mediciones clave. Los datos iniciales sugieren que ~5 a 10% de los pacientes con respirador mecánico desarrolla VAE. Las neumonías virales, que tienen importancia particular en pacientes pediátricos e inmunodeprimidos, se describen en la sección de virología y en el capítulo 153.

Los factores de riesgo para la neumonía hospitalaria incluyen los eventos que aumentan la colonización con patógenos potenciales (p. ej., tratamiento antibiótico previo, circuitos o equipo del respirador contaminados, o disminución de la acidez gástrica); los que facilitan la aspiración del contenido bucofaríngeo a las vías respiratorias bajas (p. ej., intubación, nivel de conciencia disminuido o presencia de sonda nasogástrica), y los que reducen los mecanismos de defensa del hospedador en los pulmones y permiten el crecimiento excesivo de los patógenos aspirados (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica, extremos de edad o cirugía de la parte superior del abdomen).

Las medidas de control para la neumonía (cuadro 168-4) se centran en pruebas frecuentes de la disposición para la extubación, corrección de los factores de riesgo en la atención del paciente (p. ej., minimización de la posición de decúbito dorsal que favorece la aspiración) y cuidados asépticos del equipo del respirador (p. ej., desinfección o esterilización de todos los componentes en línea reutilizables, como nebulizadores, remplazo de tubos y circuitos respiratorios sólo cuando es necesario por mal funcionamiento o suciedad visible, en lugar de hacerlo sólo por el tiempo de uso, a fin de reducir el número de interrupciones en el sistema, y enseñanza de la

técnica aséptica para la succión). Aunque hay controversia sobre los beneficios de la descontaminación selectiva de la bucofaringe y el intestino con antibióticos no absorbibles, o pautas cortas de antibióticos sistémicos posteriores a la intubación, o ambos, un estudio multicéntrico con distribución al azar demostró menores tasas de mortalidad en la ICU entre pacientes con ventilación mecánica en los que se aplicó la descontaminación bucofaríngea.

Entre las medidas preventivas lógicas que requieren más investigación están la colocación de cánulas endotraqueales que tengan conductos para el drenaje subglótico de secreciones, lo que se relaciona con menores riesgos de infección durante el uso posoperatorio de corto plazo, y la ventilación mecánica sin penetración corporal siempre que sea posible. El uso de cánulas endotraqueales recubiertas con plata reduce el riesgo de VAP, pero no se considera habitual. Resulta notable que el descenso en la tasa de VAP a menudo no disminuye la mortalidad general en la ICU; este hecho sugiere que esta infección es un marcador para los pacientes con un riesgo elevado de morir.

Los patógenos que con mayor frecuencia causan neumonía hospitalaria y las opciones terapéuticas se describen en el **capítulo 153**. Se deben resaltar varias consideraciones sobre el diagnóstico y el tratamiento. Primero, los criterios clínicos para el diagnóstico (p. ej., fiebre, leucocitosis, desarrollo de secreciones purulentas, infiltrados radiográficos nuevos o cambiantes, cambios en las necesidades de oxígeno o en los ajustes del respirador) son muy sensibles, pero relativamente inespecíficos. Tales criterios son más útiles para seleccionar a los pacientes para procedimientos broncoscópicos o no broncoscópicos que permiten obtener muestras de las vías respiratorias bajas protegidas de la contaminación de las vías altas; los cultivos cuantitativos de estas muestras tienen sensibilidad diagnóstica cercana a 80%. Segundo, la neumonía hospitalaria temprana, que se manifiesta en los primeros cuatro días de hospitalización, casi siempre se debe a patógenos adquiridos fuera del hospital, como *Streptococcus pneumoniae* y especies de *Haemophilus*, aunque algunos estudios ponen en duda este hecho. Las neumonías de inicio tardío por lo común son causadas por *S. aureus, P. aeruginosa,* especies de *Enterobacter*, *Klebsiella pneumoniae* o *Acinetobacter*. Cuando se usan técnicas con penetración corporal para diagnosticar la VAP, la proporción de aislados de bacilos gramnegativos disminuye de 50-70% a 35-45%. La infección es polimicrobiana hasta en 20 a 40% de los casos. La participación de las bacterias anaeróbicas en la VAP no está bien definida. Tercero, un estudio multicéntrico sugirió que ocho días es una duración apropiada del tratamiento para la neumonía hospitalaria, con mayor duración (15 días en ese estudio) cuando el patógeno es *Acinetobacter* o *P. aeruginosa*. Por último, en pacientes febriles (sobre todo los que tienen cánulas endotraqueal o gástrica introducidas por las narinas), deben considerarse las infecciones respiratorias ocultas, sobre todo la sinusitis bacteriana y la otitis media.

INFECCIONES DE HERIDA QUIRÚRGICA

Las infecciones de la herida ocurren en ~500 000 pacientes cada año, representan ~15 a 20% de las infecciones hospitalarias, contribuyen con hasta siete a 10 días de hospitalización posoperatoria adicional y generan costos adicionales de 3 000 a 29 000 dólares, según el procedimiento quirúrgico y los patógenos. La típica infección de la herida tiene un periodo de incubación de cinco a siete días, mayor que muchas estancias posoperatorias. Por tal razón y porque ahora muchos procedimientos se realizan de manera ambulatoria, la incidencia de infecciones de la herida es más difícil de valorar. Por lo general, estas infecciones se producen por flora cutánea o mucosa endógena del paciente o adquirida en el hospital, y a veces se deben a la diseminación aérea de escamas cutáneas del personal del quirófano que se desprenden a la herida. La diseminación aérea verdadera de la infección mediante núcleos de gotitas es rara en los quirófanos, a menos que haya un "diseminador" (p. ej., de estreptococos del grupo A o estafilococos) entre el personal. En general, los riesgos frecuentes para la infección de la herida posoperatoria se relacionan con la habilidad técnica del cirujano, los trastornos subyacentes (p. ej., diabetes mellitus, obesidad) o la edad avanzada del paciente, y con la programación inapropiada de la profilaxia antibiótica. Los riesgos adicionales incluyen la presencia de drenajes, estancia preoperatoria prolongada en el hospital, rasurado de los sitios quirúrgicos con navaja el día previo al procedimiento, cirugía prolongada e infección en sitios remotos (p. ej., UTI no tratada).

La información bibliográfica relacionada con los factores de riesgo para las infecciones en el sitio quirúrgico, así como la morbilidad identificada y el costo de estas infecciones dieron lugar a esfuerzos preventivos nacionales y a recomendaciones para "agrupar" medidas preventivas (cuadro 168-4). Las medidas adicionales incluyen atención a los aspectos técnicos quirúrgicos (p. ej., evitar drenajes abiertos o profilácticos), asepsia en el quirófano y tratamiento preoperatorio de infecciones activas. El reporte de los resultados de la vigilancia a los cirujanos se vincula con un descenso en las tasas de infección. La administración preoperatoria de mupirocina intranasal a pacientes colonizados con *S. aureus*, el baño antiséptico preoperatorio y el uso transoperatorio y posoperatorio de oxígeno complementario han sido medidas controversiales por los resultados contradictorios en estudios, pero la evidencia parece favorecer estas intervenciones.

El proceso de diagnóstico y tratamiento de las infecciones de heridas se inicia con una valoración cuidadosa del sitio quirúrgico en el paciente posoperatorio febril. El diagnóstico de infecciones en órganos profundos o de abscesos subfrénicos requiere un alto índice de sospecha y el uso de CT o MRI. El diagnóstico de infecciones de dispositivos protésicos, como los implantes ortopédicos, puede ser muy difícil y a menudo requiere técnicas radiográficas con penetración corporal para obtener muestras periprotésicas para su cultivo. Los cultivos del tejido articular periprotésico obtenido en la cirugía pueden no detectar patógenos aglomerados en biopelículas adheridas a la prótesis; los cultivos de muestras obtenidas por sonicación de las prótesis articulares explantadas son más sensibles, sobre todo en pacientes que recibieron antibióticos en las dos semanas previas a la cirugía.

Los patógenos más frecuentes en las infecciones de heridas posoperatorias son *S. aureus*, estafilococos coagulasa-negativos y bacterias entéricas y anaerobias. En las infecciones posoperatorias de progresión rápida que se manifiestan 24 a 48 h después del procedimiento quirúrgico, el nivel de sospecha para infección por estreptococo del grupo A o clostridios **(caps. 173 y 179)** debe ser alto. El tratamiento de las infecciones de heridas quirúrgicas requiere drenaje o escisión quirúrgica del material infectado o necrótico y tratamiento antibiótico dirigido contra los patógenos más probables o confirmados por el laboratorio.

INFECCIONES RELACIONADAS CON EL ACCESO VASCULAR Y LA VIGILANCIA

La bacteriemia relacionada con un dispositivo intravascular causa ~10 a 15% de las infecciones hospitalarias; los catéteres vasculares centrales (CVC) causan la mayoría de estas infecciones sanguíneas. Las estimaciones nacionales pasadas indicaban que ocurrían hasta 200 000 infecciones sanguíneas relacionadas con CVC cada año en Estados Unidos, con tasas de mortalidad de 12 a 25%, un exceso medio de estancia hospitalaria de 12 días y un costo calculado de 3 700 a 29 000 dólares por episodio; de un tercio a la mitad de estos episodios ocurrieron en las ICU. Sin embargo, las tasas de infección han caído de manera constante (cuadro 168-3) desde la publicación de las guías del *Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee* (HICPAC) en 2002. Con la atención creciente de pacientes graves en la comunidad, son cada vez más frecuentes las infecciones sanguíneas relacionadas con catéteres vasculares contraídas en instituciones ambulatorias. Es necesaria una vigilancia más amplia para detectar infecciones, fuera de las ICU e incluso fuera de los hospitales.

Las infecciones sanguíneas relacionadas con catéter provienen sobre todo de la microflora cutánea del sitio de inserción, con patógenos que migran fuera de la luz a la punta del catéter, casi siempre durante la semana siguiente a la inserción. Además, la contaminación de los cubos de los CVC o de los puertos de sistemas "sin aguja" puede causar infección intraluminal por periodos más prolongados, sobre todo con catéteres con manguito o implantados por medios quirúrgicos. Aunque es poco común, la contaminación intrínseca (durante el proceso de manufactura) o extrínseca (en la institución de salud) del líquido de infusión es la causa más frecuente de infección sanguínea epidémica relacionada con un dispositivo; la contaminación extrínseca puede causar hasta la mitad de las bacteriemias endémicas relacionadas con infusiones arteriales usadas para la vigilancia hemodinámica. Los patógenos aislados con mayor frecuencia en las bacteriemias relacionadas con dispositivos vasculares incluyen estafilococos coagulasa positivos, *S. aureus* (con ≥50% de los aislados en Estados Unidos resistentes a la meticilina), enterococos, bacilos gramnegativos hospitalarios y *Candida*. Muchos patógenos, en particular los estafilococos, producen biopelículas de polisacáridos extracelulares que facilitan la adhesión a catéteres y constituyen un santuario contra los antibióticos. Las proteínas "sensibles al quórum", un blanco para intervenciones futuras, ayudan a las células bacterianas a comunicarse durante el desarrollo de la biopelícula.

Los conjuntos de medidas de control basadas en evidencia (cuadro 168-4) han sido muy eficaces; eliminaron casi todas las infecciones relacionadas con CVC en un estudio en la ICU. Las medidas de control adicionales para las infecciones relacionadas con el acceso vascular incluyen el uso de un parche impregnado en clorhexidina en la unión de la piel y el catéter; baño diario de los pacientes de la ICU con clorhexidina; aplicación de ven-

dajes semitransparentes en el sitio de acceso (para facilitar el baño y la inspección del sitio, así como la protección del sitio contra las secreciones); evitar el sitio femoral para la cateterización por el mayor riesgo infeccioso (lo más probable es que se relacione con la densidad de flora cutánea); rotación de catéteres periféricos a un nuevo sitio a intervalos especificados (p. ej., cada 72 a 96 h), lo que se facilita con el uso de un equipo de terapia IV, y aplicación de técnica aséptica cuando se coloquen transductores de presión u otros puertos vasculares.

Los problemas no resueltos incluyen la participación de la traslocación intestinal, en lugar de los sitios de acceso vascular, como causa de bacteriemia primaria en pacientes inmunocomprometidos y las implicaciones de las definiciones de vigilancia; la mejor frecuencia para la rotación de los sitios de CVC (dado que los cambios de catéter asistidos por un alambre guía en el mismo sitio no reducen, incluso pueden elevar el riesgo de infección); la función adecuada del ungüento de mupirocina, un antibiótico tópico con excelente actividad antiestafilocócica, para el cuidado del sitio; los grados relativos de riesgo que implican los catéteres centrales insertados por vía periférica (líneas PICC, *peripherally inserted central catheters*); y el riesgo-beneficio del uso profiláctico de heparina (para evitar los trombos en el catéter que se relacionan con mayor riesgo de infección), o de vancomicina o alcohol (como irrigaciones del catéter o "cierres"; es decir, soluciones antiinfecciosas concentradas instiladas en la luz del catéter) para los pacientes de alto riesgo.

Se sospecha una infección relacionada con un dispositivo vascular con base en la apariencia del sitio de acceso del catéter, o la presencia de fiebre o bacteriemia sin otra fuente en pacientes con catéteres vasculares. El diagnóstico se confirma por la recuperación de la misma especie de microorganismo de los cultivos de sangre periférica (de preferencia dos muestras obtenidas de venas periféricas en punciones separadas) y de los cultivos semicuantitativos o cuantitativos de la punta del catéter. Las medidas diagnósticas menos frecuentes incluyen 1) tiempo diferencial (más rápido) hasta un resultado positivo (>2 h) para la sangre extraída por el dispositivo de acceso vascular con respecto a una muestra de una vena periférica, y 2) diferencias en los cultivos cuantitativos (un aumento al triple o más) para las muestras de sangre obtenidas al mismo tiempo de una vena periférica y de un CVC, que debe mostrar un incremento, si está infectado. Cuando se considera una infección relacionada con la infusión (por inicio súbito de fiebre o choque con relación temporal con la infusión), debe conservarse una muestra del líquido de infusión o hemoderivado para su cultivo.

El tratamiento de la infección relacionada con el acceso vascular se enfoca en el patógeno recuperado de la sangre o el sitio infectado. Las consideraciones importantes en el tratamiento son la necesidad de un ecocardiograma (para buscar endocarditis), la duración del tratamiento y la necesidad de retirar los catéteres que pudieran estar infectados. En un reporte, casi un cuarto de los pacientes con bacteriemia por *S. aureus* relacionada con catéter intravascular que se estudiaron mediante ecocardiografía transesofágica tenían evidencia de endocarditis; esta forma de valoración puede ser útil para establecer la duración adecuada del tratamiento.

Se publicaron guías de consenso detalladas para el tratamiento de infecciones relacionadas con un catéter intravascular y recomiendan el retiro del catéter en la mayoría de los casos de bacteriemia o fungemia por CVC no instalados a través de un túnel. Cuando se intenta salvar un catéter que pudiera estar infectado, algunos médicos usan la técnica del "cierre antibiótico", que puede facilitar la penetración de las biopelículas infectadas, además del tratamiento antimicrobiano sistémico (véase www.idsociety.org/Other_Guidelines/).

Los autores de las guías terapéuticas de consenso recomiendan que la decisión de retirar un catéter tunelizado o un dispositivo implantado sospechoso de ser la fuente de la bacteriemia o fungemia debe basarse en la gravedad de la enfermedad, la fortaleza de la evidencia de que el dispositivo está infectado, la presencia de complicaciones locales o sistémicas, una valoración de los patógenos específicos y la respuesta del paciente a la antibioticoterapia, si el catéter o el dispositivo se mantienen en un principio. Para enfermos con una infección en el sitio del trayecto del dispositivo, es inusual que el tratamiento tenga éxito sin retirar el catéter. En pacientes con tromboflebitis venosa supurativa, casi siempre es necesaria la escisión de las venas afectadas.

TÉCNICAS DE AISLAMIENTO

Las políticas escritas para el aislamiento de pacientes infecciosos son un elemento estándar de los programas para control de infecciones. Para reponer sus guías para patógenos específicos, los CDC publicaron recomendaciones en 2006 para controlar los organismos resistentes a múltiples fármacos en instituciones de salud; en 2007, los CDC publicaron una edición revisada de sus guías de aislamiento básico a fin de proporcionar recomendaciones actualizadas para todos los componentes de la atención a la salud, incluidos hospitales de atención aguda e instituciones ambulatorias o de atención domiciliaria (véase www.cdc.gov/hicpac/pdf/isolation/Isolation2007.pdf).

Las *precauciones estándar* se destinan a la atención de todos los pacientes en hospitales y su objetivo es reducir el riesgo de transmisión de microorganismos de fuentes identificadas y no identificadas. Estas precauciones incluyen el uso de guantes y el lavado de manos para el contacto potencial con 1) sangre; 2) todos los demás líquidos, secreciones y excreciones corporales, contengan o no sangre visible; 3) piel no intacta, y 4) membranas mucosas. Según los riesgos de exposición, las precauciones estándar también incluyen uso de mascarillas, protección ocular y batas.

Las precauciones para la atención de pacientes con síndromes clínicos potencialmente contagiosos (p. ej., diarrea aguda) o con sospecha o diagnóstico de colonización o infección con patógenos transmisibles se basan en las vías de transmisión probables: *aérea, por gotitas* o *por contacto*, para las cuales el personal usa como mínimo, respiradores N95, mascarilla quirúrgica o guantes y bata, respectivamente. Los conjuntos de precauciones pueden combinarse para enfermedades que tienen más de una vía de transmisión (p. ej., aislamiento de contacto y aéreo para la varicela).

Algunos patógenos frecuentes resistentes a antibióticos, en particular los que colonizan el tubo digestivo (p. ej., enterococos resistentes a vancomicina [VRE, *vancomycin-resistant enterococci*] e incluso bacilos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos como las cepas de *Klebsiella pneumoniae* productoras de carbapenemasa [KPC]), pueden encontrarse en la piel *intacta* de los pacientes hospitalizados (la "pátina fecal"). Este problema llevó a algunos expertos a recomendar el uso de guantes para todo contacto con pacientes con enfermedades agudas o en unidades de alto riesgo, como las ICU y las LTACH. El uso de guantes no elimina la necesidad del lavado de manos que, a veces (hasta en 20% de las interacciones), se contaminan al poner o quitar los guantes.

EPIDEMIAS Y PROBLEMAS EMERGENTES

Las epidemias siempre son noticia importante, pero quizá representan <5% de las infecciones hospitalarias. La investigación y el control de las epidemias hospitalarias requieren que el personal que controla la infección: 1) desarrollen una definición de caso; 2) confirmen que en realidad existe una epidemia (porque las epidemias aparentes pueden no serlo en realidad debido a artefactos de vigilancia o laboratorio); 3) revisen las prácticas asépticas y el uso de desinfectante; 4) determinen la extensión de la epidemia; 5) realicen una investigación epidemiológica para determinar los modos de transmisión; 6) trabajen en conjunto con el personal de microbiología para cultivar las fuentes frecuentes o al personal portador según sea adecuado, y para que tipifiquen los aislados de importancia epidemiológica, y 7) intensifiquen la vigilancia para juzgar el efecto de las medidas de control. Por lo general, estas últimas incluyen reforzamiento de las prácticas asépticas habituales y el lavado de manos, lo que asegura el aislamiento apropiado de los casos (e instituye el aislamiento y el cuidado de la cohorte, en caso necesario), e implementa controles adicionales con base en los hallazgos de la investigación. A continuación se presentan ejemplos de algunos problemas emergentes y epidémicos potenciales.

INFECCIONES RESPIRATORIAS VIRALES: GRIPE PANDÉMICA

Las infecciones causadas por el síndrome respiratorio agudo grave (SARS, *severe acute respiratory syndrome*) causado por coronavirus puso a prueba los sistemas de salud mundiales en 2003 **(cap. 223)** y en 2012, el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV, *Middle East respiratory syndrome coronavirus*) surgió como un problema con extensión geográfica más localizada **(cap. 223)**. Respecto al SARS, las medidas básicas para control de infecciones ayudaron a mantener las cifras de casos y muertes mundiales en ~8 000 y ~800, respectivamente, aunque el virus fue implacable ante las fallas en la observancia del protocolo o de la seguridad biológica de laboratorio. La epidemiología del SARS, diseminado sobre todo en las viviendas una vez que los sujetos estaban enfermos o en los hospitales, contrasta mucho con la de la gripe (influenza) **(cap. 224)**, que a menudo es contagiosa un día antes que aparezcan los síntomas; puede diseminarse con rapidez en la comunidad entre personas no inmunes; e incluso en su variedad estacional, mata hasta 35 000 personas cada año en Estados Unidos.

El control de la gripe estacional ha dependido de 1) el uso de vacunas efectivas, con recomendaciones basadas en evidencia cada vez mayor para vacunación de niños, público general y trabajadores de la salud; 2) uso de fármacos antivirales para el tratamiento temprano y profilaxia como parte

del control del brote, sobre todo en pacientes de alto riesgo y en instituciones de alto riesgo, como asilos u hospitales, y 3) control de la infección (vigilancia y precauciones contra gotitas respiratorias) en los pacientes sintomáticos. Los aspectos controversiales para el control de la infección han sido la participación cuestionable de la diseminación aérea de la gripe y la necesidad de obligar a la vacunación contra la gripe a los trabajadores de la salud por las tasas vergonzosamente bajas de vacunación en este grupo de alto riesgo.

Con la aparición de brotes localizados de gripe aviar (H5N1) en Asia en los últimos años, las preocupaciones sobre la posibilidad de la gripe pandémica condujo a 1) recomendaciones para "higiene respiratoria universal y etiqueta de la tos" (en pocas palabras, "cubra su tos"), como se describe y promueve en el *Guideline for Isolation Precautions* de 2007 de los CDC, y para la "contención de la fuente" (p. ej., uso de mascarillas y separación espacial) para los pacientes ambulatorios con enfermedades potencialmente infecciosas; 2) nuevos exámenes del valor de las intervenciones no farmacológicas en la pandemia de gripe de 1918-1919, como el "distanciamiento social" (p. ej., cierre de escuelas y locales comunitarios), y 3) debate sobre el nivel de protección respiratoria necesario para los trabajadores de la salud (es decir, si se recomienda el uso de respiradores N95 de alta eficiencia para el aislamiento aéreo, en lugar de las mascarillas quirúrgicas usadas como precaución contra gotitas respiratorias).

En la primavera de 2009, una nueva cepas del virus de gripe, H1N1 o virus de "gripe porcina", causó la primera pandemia de gripe en cuatro décadas. Los eventos recombinantes que crean nuevas cepas (p. ej., H7N9) continúan poniendo a prueba los esfuerzos mundiales para el control de infecciones y desarrollo de vacunas **(cap. 224)**.

DIARREA HOSPITALARIA

Una nueva cepa más virulenta de *C. difficile* (NAP1/BI/027) surgió en Norteamérica y las tasas generales de diarrea relacionada con *C. difficile* **(cap. 161)** han aumentado en los últimos años. Las medidas para control de esta bacteria incluyen uso prudente de antibióticos, sobre todo de las fluoroquinolonas que se consideran implicadas en el fomento de estos cambios; intensificar la sospecha en los cuadros clínicos "atípicos" (p. ej., megacolon tóxico o reacción leucemoide sin diarrea), y diagnóstico, tratamiento e institución de precauciones de contacto tempranos. Para mejorar el diagnóstico, ahora se recomienda el uso de la reacción en cadena de la polimerasa, más sensible, en lugar del enzimoinmunoanálisis, con lo que se duplicó de manera artificial las tasas de infección en algunos hospitales. Los datos preliminares sugieren la participación de los probióticos en la prevención de la diarrea por *C. difficile* en pacientes en los que se inicia tratamiento antibiótico. El trasplante fecal ha tenido resultados drásticos en el tratamiento de los casos recurrentes de diarrea por *C. difficile* **(cap. 161)**. Los éxitos con el trasplante fecal y los probióticos llamaron la atención sobre la participación potencial de la manipulación del microbioma intestinal como estrategia más amplia para controlar infecciones.

La frecuencia de los brotes de infección por norovirus **(cap. 227)** en instituciones de salud en Estados Unidos y Europa parece continuar en aumento, o al menos en reportes; el virus a menudo se introduce mediante visitantes o miembros del personal enfermos. Este patógeno debe sospecharse cuando la náusea y el vómito son rasgos sobresalientes de un síndrome diarreico con cultivos bacterianos negativos. Es probable que las precauciones de contacto deban aumentarse mediante la limpieza agresiva del ambiente (por la persistencia del norovirus en objetos inanimados), prevención de casos secundarios en el personal de limpieza mediante el énfasis en el uso de equipo de protección personal y el lavado de manos, así como exclusión activa de personal y visitantes enfermos.

VARICELA

Los profesionales para control de infecciones instituyen un plan de investigación y control de varicela siempre que los trabajadores de la salud se exponen a ella **(cap. 217)** o trabajaron cuando ya tenían varicela o durante las 24 h previas. Se obtienen los nombres de los trabajadores y pacientes expuestos; se revisan los historiales médicos y (si es necesario) se realizan pruebas serológicas de inmunidad; se notifica a los médicos sobre los pacientes susceptibles expuestos; se considera la profilaxia posterior a la exposición con una preparación de inmunoglobulina para varicela zóster (VZIG) para los contactos inmunodeprimidos o embarazadas, con administración lo más pronto posible (pero hasta 10 días después de la exposición) **(cuadro 217-1)**; se recomienda la vacuna para varicela o se considera el uso preventivo de aciclovir como estrategia alternativa en otras personas susceptibles; y se otorga licencia a los empleados expuestos susceptibles durante el periodo de riesgo de la enfermedad (ocho a 21 días o si se aplicó VZIG, 28 días). La vacunación habitual contra varicela de niños y empleados susceptibles ha hecho menos frecuente y problemática la diseminación hospitalaria.

TUBERCULOSIS

Las medidas importantes para controlar la tuberculosis **(cap. 202)** incluyen identificación, aislamiento y tratamiento tempranos de los casos; identificación de los cuadros clínicos atípicos (p. ej., infiltrados en el lóbulo inferior sin cavitación); uso de habitaciones con presión negativa, escape de 100%, y aislamiento privado, con puertas cerradas y al menos seis a 12 cambios de aire por hora; uso de respiradores N95 por parte de los cuidadores que entren a las habitaciones aisladas; posible uso de filtros aéreos de alta eficiencia para partículas, o luces ultravioleta para desinfectar el aire o ambos métodos, cuando otros controles de ingeniería son imposibles o poco confiables, y pruebas de seguimiento en el personal susceptible expuesto a pacientes infecciosos antes del aislamiento. Se ha vuelto frecuente el uso de pruebas serológicas, en lugar de pruebas cutáneas, para diagnosticar la tuberculosis latente con la intención de controlar la infección, sobre todo por razones logísticas. Como la tuberculosis de nuevo va en descenso en Estados Unidos, es necesario recordar que el precio de la libertad, en este caso de enfermedades transmisibles, es la vigilancia eterna.

INFECCIONES POR ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO A

La posibilidad de un brote de infección por estreptococo del grupo A **(cap. 173)** debe considerarse cuando existen incluso uno o dos casos hospitalarios. La mayoría de los brotes afecta heridas quirúrgicas y se debe a la presencia de un portador asintomático en el quirófano. La investigación puede verse dificultada por la portación en sitios distintos a la faringe, como el recto o la vagina. Los trabajadores de la salud en los que la portación se vincula con la transmisión hospitalaria de estreptococos del grupo A se retiran de la institución para atención de pacientes y no se permite su regreso hasta que el estado de portador se haya eliminado con antibioticoterapia.

INFECCIONES MICÓTICAS

Las esporas micóticas son frecuentes en el ambiente, sobre todo en superficies polvorientas. Cuando las áreas polvorientas se alteran durante reparaciones o renovaciones en el hospital, las esporas se desplazan en el aire. La inhalación de esporas por parte de pacientes inmunodeprimidos (en particular con neutropenia) genera el riesgo de infección pulmonar y sinusal, así como aspergilosis diseminada **(cap. 241)**. La vigilancia habitual entre los pacientes neutropénicos para detectar infecciones con hongos filamentosos, como *Aspergillus* y *Fusarium*, ayuda a los hospitales a determinar si enfrentan riesgos ambientales. De manera rutinaria, los hospitales deben inspeccionar y limpiar el equipo regulador de aire, revisar todas las renovaciones planificadas con el personal de control infeccioso y luego construir barreras apropiadas, retirar a los pacientes inmunodeprimidos de las zonas de renovación y considerar el uso de filtros de entrada de aire de alta eficiencia para partículas en habitaciones que alojan pacientes con compromiso inmunitario.

En 2012 se reconoció en varios estados un extenso brote yatrógeno de meningitis, infección espinal o paraespinal localizada y artritis causado por *Exserohilum rostratum*; la contaminación se rastreó hasta un producto esteroideo inyectable sin conservadores preparado por una sola farmacia **(cap. 241)**.

LEGIONELOSIS

La neumonía hospitalaria por *Legionella* **(cap. 184)** por lo general se debe a la contaminación de agua potable y afecta sobre todo a pacientes inmunodeprimidos, en particular a los tratados con glucocorticoides. El riesgo varía mucho dentro y entre distintas regiones geográficas, según la magnitud de la contaminación del agua del hospital y las prácticas específicas de la institución (p. ej., uso inadecuado de agua no estéril en el equipo de terapia respiratoria). Debe mantenerse la vigilancia de laboratorio para detección de *Legionella* hospitalaria, y es probable que se deba sospechar el diagnóstico de legionelosis con mayor frecuencia de lo que se hace. Si se detectan casos hospitalarios, deben cultivarse muestras ambientales (p. ej., agua de los grifos). Si se recupera *Legionella* en los cultivos y la tipificación

de los aislados clínicos y ambientales revela alguna relación, deben instituirse medidas para su erradicación. Una estrategia alternativa es cultivar de manera periódica el agua corriente de los pabellones donde se localizan los pacientes de alto riesgo. Si se identifica esta bacteria, es preciso realizar un esfuerzo concertado para cultivar muestras de todos los pacientes con neumonía intrahospitalaria en busca de *Legionella*.

BACTERIAS RESISTENTES A ANTIBIÓTICOS

Las bacterias emergentes resistentes a múltiples fármacos, como KPC, son heraldos de una posible era "posantibiótica". El control de la resistencia a los antibióticos depende de la vigilancia de laboratorio estrecha con detección temprana de problemas; del reforzamiento intensivo de la asepsia habitual; de la implementación de precauciones de barrera para todos los pacientes colonizados o infectados; del uso de cultivos para vigilancia de pacientes a fin de valorar mejor la extensión de la colonización del paciente; de la gestión de los antibióticos para reducir las presiones ecológicas, y del inicio oportuno de una investigación epidemiológica cuando las tasas se elevan. La tipificación molecular (p. ej., electroforesis en gel con campos de pulsos y, en fecha más reciente, la secuenciación del genoma entero) pueden ayudar a diferenciar un brote causado por una sola cepa (que requiere énfasis en el lavado de manos y una evaluación de las posibles exposiciones a fuentes comunes) de un brote policlonal (que amerita énfasis en la prudencia con los antibióticos y los conjuntos de dispositivos; cuadro 168-4). El surgimiento continuo de microorganismos resistentes a múltiples fármacos sugiere que los esfuerzos de control han sido insuficientes y que se necesitan con urgencia estrategias e intervenciones regionales o más amplias (nacionales o mundiales) (véase www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/ y www.gov.uk/government/publications/uk-5-year-antimicrobial-resistance-strategy.2013-to-2018/).

En la actualidad hay varios problemas de resistencia antibiótica muy preocupantes. Primero, en los últimos 10 años, el surgimiento en la comunidad de *S. aureus* resistente a la meticilina (CA-MRSA, *community-associated methicillin-resistant* S. aureus) ha sido drástico en muchos países, hasta 50% de las infecciones estafilocócicas adquiridas en la comunidad de algunas ciudades de Estados Unidos se debe a cepas resistentes a antibióticos lactámicos β **(cap. 172)**. La incursión de CA-MRSA en hospitales está bien documentada y ha influido en la vigilancia y control de las infecciones hospitalarias por MRSA.

Segundo, en el resurgimiento global vigente de bacilos gramnegativos hospitalarios resistentes a múltiples fármacos, los problemas nuevos incluyen la resistencia a las fluoroquinolonas mediada por plásmidos, resistencia a los carbapenémicos mediada por metalo-lactamasa β, KPC y cepas panresistentes de *Acinetobacter*. La problemática metalo-lactamasa β de Nueva Delhi (NDM) está mediada por plásmidos, ha tenido mucho éxito en la transmisión entre géneros y se ha convertido con rapidez en una amenaza mundial (véase wwwnc.cdc.gov/eid/article/17/10/11-0655_article.htm). Durante varios años, la KPC fue un problema muy focalizado en Estados Unidos (sobre todo en Brooklyn, NY), pero en fecha más reciente, estas cepas se han convertido en una amenaza nacional. Muchos bacilos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos sólo son susceptibles a la colistina, un fármaco que por consiguiente está en una fase de "redescubrimiento", o a fármacos no disponibles.

Tercero, hay un reconocimiento renovado de la función de los asilos y ahora, los LTACH, en la diseminación de bacilos gramnegativos resistentes, como KPC. En algunos LTACH, hasta 30 a 50% de los pacientes está colonizado con KPC.

Cuarto, ha aumentado la diseminación comunitaria de cepas de *E. coli* productoras de una enzima, CTX-M, que las vuelve resistentes a los antibióticos lactámicos β. Dado su carácter comunitario de diseminación, estas cepas pueden considerarse la versión gramnegativa del CA-MRSA.

Por último, en algunos pacientes se han informado infecciones clínicas con cepas de MRSA que tienen marcada resistencia a la vancomicina por plásmidos derivados de VRE, casi todos en Estados Unidos y la mayoría en Michigan, en presencia de tratamiento prolongado o repetido con vancomicina y colonización por VRE. Mucho más frecuente es el "ascenso de la MIC (concentración mínima inhibidora)": una prevalencia creciente de cepas de MRSA con susceptibilidad a vancomicina en los límites altos.

El personal colonizado implicado en la transmisión hospitalaria de patógenos resistentes a múltiples fármacos y los pacientes que implican una amenaza pueden descontaminarse, según el patógeno. En unas cuantas ICU se han usado con éxito antibióticos no absorbibles para la descontaminación digestiva de pacientes como una medida temporal para controlar el surgimiento de brotes infecciosos por bacilos gramnegativos. Es posible que la manipulación del microbioma intestinal de los pacientes sea una estrategia más duradera para controlar los brotes de patógenos resistentes a múltiples fármacos que tienen reservorio gastrointestinal.

En varios estudios de los últimos 10 años, el control de la fuente (es decir, la eliminación de la pátina fecal de los pacientes) mediante el baño diario con clorhexidina ha reducido el riesgo de bacteriemia en pacientes de la ICU. Los métodos de "búsqueda y destrucción", o sea, los cultivos para vigilancia activa a fin de detectar y aislar el "iceberg de resistencia" de pacientes colonizados con MRSA, en ausencia de brotes, permitieron eliminar el MRSA hospitalario en los Países Bajos y Dinamarca. En un estudio multicéntrico reciente en Estados Unidos, el control universal de la fuente con clorhexidina y mupirocina nasal fue significativamente más efectivo para controlar el MRSA que la estrategia de búsqueda y destrucción, y permitió el control de otros patógenos también, lo que representó una intervención amplia ("horizontal"), en lugar de estrecha ("vertical") (véase www.ahrq.gov/professionals/systems/hospital/universal_ icu_decolonization/). Para algunos patógenos como VRE, el reforzamiento de la limpieza ambiental también reduce el riesgo de transmisión cruzada.

Como el uso excesivo de antibióticos de amplio espectro es la causa subyacente de muchos problemas de resistencia, se ha difundido de manera activa la "gestión de antibióticos". Los principios básicos son restringir el uso de fármacos particulares a indicaciones bien definidas para limitar la presión selectiva en la flora hospitalaria y cuando se inicia un tratamiento de amplio espectro de manera empírica en pacientes graves, "disminuir" el tratamiento lo antes posible con base en los resultados de cultivos y pruebas de susceptibilidad.

BIOTERRORISMO Y OTRAS PREPARACIONES PARA "EVENTOS REPENTINOS"

El horrendo ataque al *World Trade Center* en la ciudad de Nueva York el 11 de septiembre de 2001; los envíos postales subsiguientes de esporas de carbunco en Estados Unidos; la explosión de una bomba en el Maratón de Boston en 2013, y las revelaciones constantes de planes y actividades terroristas en muchos países además de Estados Unidos han hecho que el bioterrorismo sea una causa sobresaliente de preocupación para los programas de control infeccioso en los hospitales. Las bases para la preparación hospitalaria incluyen educación, comunicación interna y externa, y valoración de riesgo. Existe información actualizada en los CDC (véase www.bt.cdc.gov).

ASPECTOS DEL SERVICIO DE SALUD AL EMPLEADO

El servicio de salud al empleado de una institución es un elemento crítico de sus esfuerzos para controlar infecciones. Los empleados nuevos deben entrevistarse en el servicio médico, donde puede captarse un antecedente de alguna enfermedad contagiosa; obtenerse evidencia de inmunidad contra diversas enfermedades como hepatitis B, varicela, sarampión, parotiditis y rubeola; aplicar inmunizaciones contra hepatitis B, sarampión, parotiditis, rubeola, varicela y tos ferina (la única enfermedad infantil prevenible por vacunación que va en aumento de nuevo en Estados Unidos) en caso necesario; hacer pruebas basales para tuberculosis; e iniciar la educación sobre la responsabilidad personal para el control de infecciones. Las evaluaciones de los empleados deben codificarse para cumplir los requerimientos de las agencias de acreditación y regulación.

El servicio de salud de empleados debe contar con protocolos para tratar con empleados expuestos a enfermedades contagiosas (p. ej., gripe) y los que tuvieron una exposición percutánea o mucosa a la sangre de pacientes infectados con VIH, o virus de hepatitis B o C. Por ejemplo, se recomienda la profilaxia posterior a la exposición a VIH (PEP, *postexposure prophylaxis*) con una combinación de antirretrovirales, según esté indicada. También se necesitan protocolos para tratar a los cuidadores que tienen enfermedades contagiosas comunes (como varicela, infección por estreptococo del grupo A, gripe u otra infección respiratoria, o diarrea infecciosa) y los que tienen problemas de salud pública menos frecuentes, pero muy visibles (como hepatitis B o C crónica, o infección con VIH) para los que hay guías de control de exposición publicadas por los CDC y la *Society for Healthcare Epidemiology of America*.

169 Infecciones en receptores de trasplante

Robert W. Finberg, Joyce Fingeroth

En este capítulo se analizan los aspectos de la infección únicos de pacientes que reciben órganos mediante trasplante. Para valorar las infecciones en receptores de trasplante se debe tener en cuenta tanto al donante como al receptor. Hay dos aspectos de importancia central: 1) es posible que se introduzcan en el receptor microorganismos infectantes (en particular virus, pero también bacterias, hongos y parásitos) del donante; 2) el tratamiento del receptor con fármacos para prevenir el rechazo puede suprimir las respuestas inmunitarias normales, lo que incrementa en gran medida su susceptibilidad a la infección. De esta manera, lo que podría haber sido una infección latente o asintomática en un donante inmunocompetente o en el receptor antes del tratamiento, podría convertirse en un problema que pone en riesgo la vida una vez que este último se somete a inmunodepresión. La valoración previa al trasplante en cada paciente debe orientarse con base en un análisis tanto de 1) las infecciones que el receptor ya alberga, puesto que los microorganismos que se encuentran en estado de latencia o silenciosos antes del procedimiento pueden producir alguna enfermedad letal una vez que el paciente recibe tratamiento inmunosupresor, y 2) qué microorganismos tienen probabilidad de transferirse a través del donante, en especial aquellos con los que el receptor podría no haber tenido contacto previo.

VALORACIÓN PREVIA AL TRASPLANTE

Donantes Varios microorganismos se han transmitido con el trasplante de órganos. La transmisión de infecciones que se encontraban latentes u ocultas en términos clínicos en el donante ha dado lugar a la creación de protocolos específicos de detección en el donante. Se obtienen algunas de las pruebas habituales para el banco de sangre como anticuerpos anti-*Treponema pallidum* (sífilis), *Trypanosoma cruzi*, virus de hepatitis B y C, VIH-1 y 2, virus linfotrófico de linfocitos T humanos tipos 1 y 2 (HTLV 1 y 2) y virus del Nilo occidental (WNV). También se solicitan estudios serológicos para identificar una infección latente con virus de herpes simple tipos 1 y 2 (HSV-1, HSV-2), virus de varicela zóster (VZV), citomegalovirus (CMV), virus de Epstein-Barr (EBV), virus de herpes asociado al sarcoma de Kaposi (KSHV); hepatitis A aguda; e infección por el parásito común *Toxoplasma gondii*. Cuando corresponde, en los donantes se deben buscar otros virus, como virus de la rabia y virus de coriomeningitis linfocítica, así como ciertos parásitos como *Strongyloides stercoralis* y especies de *Schistosoma*. Los médicos que atienden a los posibles donantes de órganos deben examinar sus radiografías de tórax en busca de alguna enfermedad granulomatosa (p. ej., por micobacterias u hongos) y realizar pruebas cutáneas u obtener sangre para llevar a cabo análisis basados en células inmunitarias que detectan infección activa o latente por *Mycobacterium tuberculosis*. También está indicado investigar los hábitos alimenticios del donante (p. ej., consumo de carne o pescado crudos o de productos lácteos sin pasteurizar), sus ocupaciones o pasatiempos (p. ej., jardinería o espeleología) y sus viajes (p. ej., viajes a regiones con hongos endémicos) que algunas veces obligan a realizar otras pruebas. Se ha transmitido la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob en trasplantes de córnea. No se sabe si también se puede transmitir en la sangre que se transfunde. Es posible transmitir una variante de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob por medio de sangre transfundida sin eliminación de leucocitos, lo que constituye un riesgo teórico para los receptores de trasplantes.

El receptor Se espera que el receptor se valore incluso de manera más exhaustiva que el donante. Otros estudios que se recomiendan para el receptor son la identificación de infecciones virales respiratorias agudas y de patógenos gastrointestinales en el periodo inmediato anterior al trasplante. Una problemática importante es que debido a la disfunción inmunitaria que deriva de la quimioterapia o de alguna enfermedad crónica subyacente, las pruebas serológicas en el receptor podrían generar resultados menos confiables que en condiciones ordinarias.

Células u órganos del donante La atención cuidadosa a la esterilidad del medio que se utiliza para procesar el órgano del donante, combinada con una valoración microbiológica meticulosa, reduce las tasas de transmisión de bacterias (o, en raras ocasiones, levaduras) que pudieran encontrarse o proliferar en el medio de cultivo del órgano. Se calcula que entre 2 y >20% de los riñones donados se encuentran contaminados con bacterias (en la mayor parte de los casos, por microorganismos que colonizan la piel o crecen en el medio de cultivo de tejido utilizado para bañar el órgano del donante mientras se espera el trasplante). La tasa de contaminación bacteriana informada en las células madre trasplantadas (médula ósea, sangre periférica o sangre del cordón umbilical) aumenta hasta 17%, pero las más de las veces es de ~1%. El uso de columnas de enriquecimiento y procedimientos para el agotamiento de anticuerpos monoclonales genera una incidencia más alta de contaminación. En una serie de pacientes que recibieron células madre contaminadas, 14% presentó fiebre o bacteriemia, pero ninguno murió. Los resultados de los cultivos realizados en el momento de la crioconservación y en el del descongelamiento ayudaron a orientar el tratamiento del receptor.

INFECCIONES EN RECEPTORES DE TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

El trasplante de células madre hematopoyéticas (HSC, *hematopoietic stem cells*) obtenidas de la médula ósea, o de la sangre periférica o del cordón, para el tratamiento del cáncer, la inmunodeficiencia o la enfermedad autoinmunitaria, genera muy a menudo un estado transitorio de incompetencia inmunitaria completa. De inmediato, tras la quimioterapia para mieloablación y el trasplante, el hospedador no tiene ni células inmunitarias innatas (fagocitos, células dendríticas, linfocitos citolíticos naturales) ni células inmunitarias de adaptación (linfocitos T y B), y es en extremo susceptible a infecciones. La reconstitución que sigue al trasplante se ha comparado con la maduración del sistema inmunitario en el recién nacido. No obstante, la analogía no predice del todo las infecciones que se observan en los receptores de trasplante de HSC porque las células madre maduran en un hospedador viejo que ya cuenta con varias infecciones latentes. Cuando se elige entre los diversos métodos actuales para obtener células madre, se debe tener en cuenta su disponibilidad y la necesidad de optimizar las posibilidades de curación de cada uno de los receptores. Una estrategia consiste en el autotrasplante de HSC, en el cual el donante y el receptor son la misma persona. Después de la quimioterapia, se obtienen células madre y se purgan (*ex vivo*) las poblaciones neoplásicas residuales. El alotrasplante de HSC cuenta con la ventaja de tener un efecto de injerto contra tumor. En este caso, el receptor se ajusta en distintos grados en relación con el antígeno leucocítico humano (HLA, *human leucocyte antigens*) con un donante que pudiera tener o no vínculo familiar con él. En algunos individuos se utiliza el tratamiento en que se evita la mieloablación (mini alotrasplante), que permite que las células del receptor sobrevivan algún tiempo después del trasplante al tiempo que se conserva el efecto de injerto contra tumor y se evita someter al receptor a tratamiento de mieloablación. El trasplante de la sangre del cordón umbilical se utiliza cada vez más en adultos; en general, se necesitan 2 U independientes de sangre del cordón para lograr que los neutrófilos injerten de manera adecuada después del trasplante, aun cuando sólo una de las unidades tenga probabilidades de permitir un injerto a largo plazo. En cada caso, existe un equilibrio distinto entre la toxicidad del tratamiento para acondicionamiento, la necesidad de un efecto máximo de injerto contra tumor, las complicaciones infecciosas a corto y largo plazos y el riesgo de enfermedad de injerto contra hospedador (GVHD, *graft-versus-host disease*) aguda o crónica. Las distintas estrategias difieren en función de la velocidad de reconstitución, la línea celular introducida y el riesgo de GVHD (todos los factores que pueden producir distintos efectos sobre el riesgo de infección después del trasplante) **(cuadro 169-1)**. A pesar de estas salvedades, la mayor parte de las infecciones se presenta en un plazo predecible después del procedimiento **(cuadro 169-2)**.

INFECCIONES BACTERIANAS

Durante el primer mes después del trasplante de HSC, las complicaciones infecciosas son similares a las que ocurren en pacientes granulocitopénicos que reciben quimioterapia por leucemia aguda **(cap. 104)**. Debido a la duración prevista de la neutropenia, de una a cuatro semanas, y a la tasa alta de infección bacteriana en esta población, muchos centros administran antibióticos profilácticos a los pacientes desde el momento en que inicia el tratamiento para mieloablación. Las quinolonas reducen la incidencia de bacteriemia por gramnegativos en esta población. Las infecciones bacterianas son frecuentes durante los primeros días después del trasplante de HSC. Los microorganismos involucrados son en especial los que se ubican en la piel, las mucosas y los catéteres intravenosos (*Staphylococcus aureus*, estafilococos coagulasa negativos, estreptococos) o bacterias aerobias que colonizan el intestino (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*). *Bacillus cereus*, si bien infrecuente, se ha ubicado como un patógeno que aparece poco después del trasplante y puede inducir meningitis, que es inusual en estos pacientes. La quimioterapia, los antibióticos de amplio espectro y el

CUADRO 169-1 Riesgo de infección según el tipo de trasplante de células madre hematopoyéticas

Tipo de trasplante de células madre hematopoyéticas	Origen de las células madre	Riesgo de infección temprana: agotamiento de neutrófilos	Riesgo de infección tardía: alteración de la función de linfocitos T y B	Riesgo de infección persistente: GVHD e inmunodepresión yatrógena	Efecto de injerto contra tumor
Autólogas	Receptor	Riesgo alto; recuperación de neutrófilos en ocasiones prolongada	~1 año	Riesgo mínimo o nulo de GVHD e infección grave de inicio tardío	Nulo (–)
Singénicas (gemelo idéntico)	Gemelo idéntico	Riesgo bajo; 1-2 semanas para la recuperación	~1 año	Riesgo mínimo de GVHD e infección grave de inicio tardío	+/–
Alogénicas de donante relacionado	Hermano	Riesgo bajo; 1-2 semanas para la recuperación	~1 año	Riesgo mínimo o moderado de GVHD e infección grave de inicio tardío	++
Alogénicas de donante relacionado	Hijo/padre (haploidénticas)	Riesgo intermedio; 2-3 semanas para la recuperación de neutrófilos	1-2 años	Riesgo moderado de GVHD e infección grave de inicio tardío	++++
Alogénicas de adulto no relacionado	Donante no relacionado	Riesgo intermedio; 2-3 semanas para la recuperación de neutrófilos	1-2 años	Riesgo alto de GVHD e infección grave de inicio tardío	++++
Alogénicas no relacionadas de sangre de cordón	Unidades de sangre de cordón de donante no relacionado (×2)	Riesgo intermedio a alto; recuperación de neutrófilos en ocasiones prolongada	Prolongada	Riesgo mínimo o moderado de GVHD e infección grave de inicio tardío	++++
Minialoinjerto (sin mieloablación)	Donante (coexistencia transitoria con las células del receptor)	Riesgo bajo; recuento de neutrófilos cercano al normal	1-2 años o más	Riesgo variable de GVHD e infección grave de inicio tardío[a]	++++ (pero se desarrolla con lentitud)

[a] De acuerdo con el grado de correspondencia (antígenos de histocompatibilidad principal y secundario), la GVHD puede ser grave o leve, la necesidad de inmunodepresión intensa o mínima, y el riesgo de infecciones tardías graves coincidir con el grado de inmunodepresión.

Abreviatura: GVHD, enfermedad de injerto contra hospedador.

retraso de la reconstitución de la inmunidad humoral colocan a los individuos con trasplante de HSC en riesgo de padecer diarrea y colitis por proliferación y producción de toxinas de *Clostridium difficile*.

Transcurridos los primeros días con neutropenia, las infecciones por patógenos intrahospitalarios (p. ej., enterococos resistentes a vancomicina, *Stenotrophomonas maltophilia*, especies de *Acinetobacter* y bacterias gramnegativas productoras de lactamasa β de amplio espectro) y por bacterias filamentosas (p. ej., especies de *Nocardia*), se hacen más comunes. Está indicada la vigilancia, en particular en pacientes con antecedente de tuberculosis activa o latente, incluso si ya recibieron tratamiento adecuado. Entre 90 y 300 días después del trasplante se ha observado una forma de colitis bacteriana entre los receptores de sangre del cordón que responde a determinados antimicrobianos, como metronidazol y, según se ha establecido con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) de muestras de biopsia, es posible atribuirla a la bacteria *Bradyrhizobium enterica* (análoga a *B. japonicum*). Los episodios de bacteriemia por microorganismos encapsulados marcan el periodo tardío postrasplante (>6 meses tras la reconstitución de HSC); los pacientes que se someten a esplenectomía y los que tienen hipogammaglobulinemia persistente, se encuentran en riesgo singular.

INFECCIONES MICÓTICAS

Después de la primera semana postrasplante, las infecciones micóticas se hacen cada vez más frecuentes, en especial entre los pacientes que recibieron antibióticos de amplio espectro. Al igual que en la mayoría de los individuos granulocitopénicos, las infecciones por *Candida* son las más comunes. Sin embargo, ante el incremento del uso de fluconazol con fines profilácticos, se han vuelto más comunes las infecciones por hongos resistentes: en particular, *Aspergillus* y otros mohos (*Rhizopus, Fusarium*, *Scedosporium*, *Penicillium*), lo que condujo a algunos centros a sustituir ese fármaco por medicamentos como la micafungina, el voriconazol e incluso el posaconazol. La importancia de la profilaxia antimicótica con estos distintos fármacos, a diferencia del tratamiento empírico en caso de sospecha por un resultado positivo del análisis de β-D-glucano o la prueba del antígeno galactomanano, sigue siendo controvertida (cap. 104). La infección confirmada se debe tratar en forma radical, de preferencia con fármacos que tengan actividad comprobada. En pacientes con GVHD que necesitan ciclos prolongados o indefinidos con glucocorticoides u otros inmunodepresores [p. ej., ciclosporina, tacrolimús (FK 506), mofetilo micofenolato, rapamicina (sirolimús), globulina antitimocítica o anticuerpo contra CD52 (alemtuzumab, un anticuerpo monoclonal contra linfocitos y monocitos)] hay un riesgo alto de micosis (por lo general, por *Candida* o *Aspergillus*), incluso después de que el trasplante se injerta y se resuelve la neutropenia. Estos pacientes también se encuentran en riesgo alto de reactivación de alguna micosis latente (histoplasmosis, coccidioidomicosis o blastomicosis) en regiones en las que residen estos hongos endémicos y tras la participación en actividades como la jardinería o espeleología. El uso prolongado de catéteres venosos centrales para nutrición parenteral (lípidos)

CUADRO 169-2 Fuentes comunes de infección postrasplante de células madre hematopoyéticas

	Periodo postrasplante		
Sitio de la infección	**Temprano (<1 mes)**	**Intermedio (1-4 meses)**	**Tardío (>6 meses)**
Diseminada	Bacterias aerobias (gramnegativas, grampositivas)	*Candida, Aspergillus*, EBV	Bacterias encapsuladas (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis*)
Piel y mucosas	HSV	HHV-6	VZV, HPV (verrugas)
Pulmones	Bacterias aerobias (gramnegativas, grampositivas), *Candida, Aspergillus*, otros mohos, HSV	CMV, virus respiratorios estacionales, *Pneumocystis, Toxoplasma*	*Pneumocystis, Nocardia, S. pneumoniae*
Tubo digestivo	*Clostridium difficile*	CMV, adenovirus, *Bradyrhizobium enterica*, (células sanguíneas de cordón umbilical)	EBV, CMV, *B. enterica* (células sanguíneas de cordón umbilical)
Riñón		Virus BK, adenovirus	
Encéfalo		HHV-6, *Toxoplasma*	*Toxoplasma*, virus JC (raro)
Médula ósea		CMV, HHV-6	CMV, HHV-6

Abreviaturas: CMV, citomegalovirus; EBV, virus Epstein-Barr; HHV-6, virus del herpes humano tipo 6; HPV, virus del papiloma humano; HSV, virus del herpes simple; VZV, virus varicela-zóster.

aumenta el riesgo de fungemia por *Malassezia*. Algunos centros administran antimicóticos profilácticos a estos individuos. Debido al riesgo alto y prolongado de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (en especial en personas que reciben tratamiento por neoplasias hematológicas), la mayor parte de los pacientes recibe profilaxia para mantenimiento con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) un mes después del injerto y durante por lo menos un año.

INFECCIONES PARASITARIAS

El régimen que acaba de describirse para el hongo patógeno *Pneumocystis* también puede proteger a los pacientes seropositivos del parásito *T. gondii*, que llega a provocar neumonía, enfermedad visceral (en ocasiones) y lesiones en el sistema nervioso central (SNC) (más frecuentes). Las ventajas de mantener a los receptores de trasplantes de HSC con profilaxia diaria con TMP-SMX durante un año después del procedimiento son que se les aporta cierta protección contra *Listeria monocytogenes* y la enfermedad por *Nocardia*, así como contra infecciones tardías por *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae*, derivadas de la imposibilidad del sistema inmunitario inmaduro de responder a los antígenos polisacáridos.

Con el aumento de los viajes internacionales, las enfermedades parasitarias que de ordinario se restringían a nichos ambientales específicos podrían implicar un riesgo de reactivación en ciertos pacientes tras el trasplante de HSC. Por eso, en receptores con los antecedentes indicados y que no se habían sometido a detección o tratamiento antes del trasplante, o aquellos con exposición reciente, puede justificarse el estudio para descartar infecciones por *Strongyloides*, *Leishmania*, esquistosomas, tripanosomas, o distintos parásitos que causan enfermedad diarreica (*Giardia*, *Entamoeba*, *Cryptosporidium*, *Microsporidium*).

INFECCIONES VIRALES

Los receptores de trasplante de HSC son susceptibles a infecciones por distintos virus, entre los que se encuentran los síndromes de infección primaria y reactivación producidos por casi todos los virus del herpes humano **(cuadro 169-3)** y las infecciones agudas causadas por virus que circulan en la comunidad.

CUADRO 169-3 Síndromes que producen los herpesvirus en los receptores de trasplante

Virus	Enfermedad por reactivación
Virus del herpes simple tipo 1	Lesiones orales
	Lesiones esofágicas
	Neumonía (sólo en receptores de trasplante de HSC)
	Hepatitis (rara)
Virus del herpes simple tipo 2	Lesiones anogenitales
	Hepatitis (rara)
Virus de varicela-zóster	Herpes zóster (puede diseminarse)
Citomegalovirus	Relacionada con el rechazo del injerto
	Fiebre y malestar general
	Insuficiencia de médula ósea
	Neumonitis
	Enfermedad gastrointestinal
Virus Epstein-Barr	Enfermedad linfoproliferativa de linfocitos B/linfoma
	Leucoplaquia vellosa oral (rara)
Herpesvirus humano tipo 6	Fiebre
	Injerto tardío de monocitos/plaquetas
	Encefalitis (rara)
Herpesvirus humano tipo 7	Indefinida
Virus relacionado con el sarcoma de Kaposi	Sarcoma de Kaposi
	Linfoma primario por efusión (raro)
	Enfermedad de Castleman multicéntrica (rara)
	Aplasia de médula ósea (rara)

Abreviatura: HSC, células madre hematopoyéticas.

Virus del herpes simple Las primeras dos semanas tras el trasplante, gran parte de los pacientes seropositivos a HSV-1 excreta el virus de la orofaringe. La posibilidad de aislar el HSV declina con el tiempo. Se demostró que la administración de aciclovir (o valaciclovir) en forma profiláctica a receptores de trasplante de HSC seropositivos reduce la mucositis y previene la neumonía por HSV (una afectación infrecuente que se refiere casi de manera exclusiva en los receptores de alotrasplante de HSC). Tanto la esofagitis (por lo general por HSV-1) como la enfermedad anogenital (que se debe con frecuencia a HSV-2), pueden prevenirse con la profilaxia con aciclovir. **Para un análisis más detallado, véase el capítulo 216.**

Virus de varicela-zóster La reactivación del VZV se manifiesta como herpes zóster y puede presentarse en el transcurso del primer mes, no obstante es más frecuente varios meses después del trasplante. Las tasas de reactivación son ~40% en el caso de los receptores de alotrasplante de HSC y de 25% en los receptores de autotrasplante. El zóster localizado puede diseminarse con rapidez en el paciente con inmunodepresión. Por fortuna, la enfermedad diseminada suele controlarse con dosis altas de aciclovir. Debido a la diseminación frecuente en individuos con lesiones cutáneas, el aciclovir se administra en forma profiláctica en algunos centros para prevenir cuadros graves. Las dosis bajas parecen ser efectivas para prevenir la reactivación de VZV. Sin embargo, el aciclovir también puede suprimir el desarrollo de inmunidad específica contra VZV. De esta manera, su uso durante sólo seis meses tras el trasplante no impide que el herpes zóster se desarrolle una vez que el tratamiento se suspende. La administración de dosis bajas de aciclovir durante todo un año tras el trasplante resulta efectiva y puede eliminar la mayor parte de los casos de zóster postrasplante. **Para consultar un análisis más detallado, véase el capítulo 217.**

Citomegalovirus El inicio de la enfermedad por CMV (neumonía intersticial, supresión de la médula ósea, insuficiencia del trasplante, hepatitis/colitis) suele tener lugar entre 30 y 90 días después del trasplante de HSC, una vez que el recuento de granulocitos es adecuado, pero la reconstitución inmunitaria no ha tenido lugar. La enfermedad por CMV rara vez aparece antes de los 14 días tras el trasplante y podría manifestarse incluso hasta cuatro meses después del procedimiento. Es de máxima preocupación durante el segundo mes posterior al trasplante, en particular en receptores de alotrasplante de HSC. En los casos en que se agotan los linfocitos T en el donante de médula ósea (para prevenir la GVHD o eliminar un tumor de linfocitos T) y en quienes reciben sangre de cordón umbilical, la enfermedad puede manifestarse en forma más temprana. El uso de alemtuzumab para prevenir la GVHD en el trasplante sin mieloablación se relaciona con aumento de la enfermedad por CMV. Los individuos que reciben ganciclovir para profilaxia, tratamiento presintomático o como tratamiento (véase más adelante) pueden padecer infección recurrente por CMV incluso después de cuatro meses del trasplante, porque el tratamiento parece retrasar la respuesta inmunitaria normal contra la infección por ese virus. Si bien la enfermedad por CMV puede manifestarse como fiebre aislada, granulocitopenia, trombocitopenia o afectación gastrointestinal, la causa principal de muerte por infección con CMV en el contexto del trasplante de HSC es la neumonía.

Debido al uso estandarizado de productos negativos a CMV o hemoderivados filtrados, la infección primaria por este virus debe constituir un riesgo importante en el alotrasplante sólo cuando el receptor es seropositivo a CMV y el donante es seronegativo. Esta situación es la inversa a la que se observa en los receptores de trasplantes de órganos sólidos. CMV se reactiva de reservorios latentes presentes en el receptor al momento en el que los linfocitos T del donante (en especial linfocitos T de la sangre del cordón) están muy inmaduros para contener la multiplicación del CMV. Si los linfocitos T del donante no se han encontrado nunca con CMV y el receptor es portador del virus, el paciente tiene el riesgo máximo de padecer una enfermedad grave. En los receptores con CMV, también puede reactivarse la enfermedad o surgir sobreinfección por otra cepa del donante, pero las manifestaciones clínicas son menos graves, al parecer por la memoria específica de los linfocitos T del donante para el CMV. La mayoría de los pacientes infectados con CMV que se someten a un trasplante de HSC excretan virus, con o sin datos clínicos. La enfermedad grave por CMV es mucho más frecuente en receptores de alotrasplantes que de autotrasplantes, y en muchas ocasiones se relaciona con GVHD. Además de la neumonía y la supresión de la médula ósea (y, en menos casos, la falla del trasplante), las manifestaciones de la enfermedad por CMV en los receptores de trasplante de HSC son fiebre con o sin artralgias, mialgias, hepatitis y esofagitis. Se desarrollan úlceras por CMV tanto en el tubo digestivo alto como en el bajo, y a veces es difícil distinguir entre la diarrea por GVHD y la que se debe a infección por CMV. El hallazgo de CMV en

el hígado de un paciente con GVHD no significa necesariamente que el virus propicie las anomalías de las enzimas hepáticas. Resulta interesante que las manifestaciones oculares y neurológicas de las infecciones por CMV, que son comunes en pacientes con sida, sean infrecuentes en individuos que padecen la enfermedad tras el trasplante.

El manejo de la enfermedad por CMV en los receptores de trasplante de HSC consiste en estrategias que se dirigen hacia la profilaxia, el tratamiento presintomático (supresión de la replicación silenciosa) y el de la enfermedad. La profilaxia permite una incidencia menor de enfermedad a expensas de dar tratamiento a muchos pacientes que de otra manera no lo necesitarían. Debido a la tasa alta de mortalidad por la neumonía por CMV en estos pacientes y la dificultad para diagnosticar en forma temprana la infección por el virus, en algunos centros se ha utilizado de manera profiláctica el ganciclovir IV (o el valganciclovir oral), y se ha demostrado que interrumpe la enfermedad por CMV durante el periodo de vulnerabilidad máxima (desde el momento del injerto hasta el día 120 tras el trasplante). El ganciclovir también previene la reactivación del HSV y reduce el riesgo de aquella del VZV; de esta manera, la profilaxia con aciclovir debe interrumpirse una vez que se administra ganciclovir. El problema primordial de la administración de ganciclovir tiene que ver con sus efectos adversos, entre otros, la supresión de la médula ósea relacionada con la dosis (trombocitopenia, leucopenia, anemia y pancitopenia). Debido a que la frecuencia de neumonía por CMV es más baja en los receptores de autotrasplante de HSC (2 a 7%) que entre receptores de alotrasplante (10 a 40%), la profilaxia en el primer grupo no se convertirá en la regla en tanto no se cuente con un antiviral oral menos tóxico. Hay varios en investigación.

En la mayor parte de las instituciones se administra tratamiento presintomático del CMV, es decir, se empieza el tratamiento farmacológico sólo después de detectar CMV en sangre con una prueba de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT). Para reducir la variabilidad entre las pruebas, la Organización Mundial de la Salud (OMS) diseñó un patrón de referencia internacional para medir la carga de CMV con exámenes basados en NAAT. La estrategia presintomática sustituyó al tratamiento profiláctico por los efectos tóxicos de los fármacos (p. ej., neutropenia y supresión medular) y también sustituyó al tratamiento en todos los trasplantes HSC seropositivos (receptor o donante) con antirretrovirales (típicamente ganciclovir). Cuando el resultado es positivo (o aumenta la carga viral), se instituye de inmediato el tratamiento presintomático con ganciclovir. La estrategia presintomática dirigida a pacientes con datos cuantitativos por NAAT de infección por CMV todavía puede conducir al tratamiento innecesario de muchos individuos con fármacos que tienen efectos adversos, por pruebas de laboratorio que no son altamente predictivas de la enfermedad; sin embargo, la enfermedad invasora, en especial la pulmonar, es difícil de tratar y se acompaña de una mortalidad alta. Una vez que se interrumpe la profilaxia o el tratamiento presintomático, se observan en ocasiones las manifestaciones tardías de la replicación del CMV, pero para entonces el paciente con un trasplante HSC ya posee una mejor función del injerto y puede combatir mejor la enfermedad. Los receptores de trasplantes de sangre del cordón son muy propensos a padecer la enfermedad causada por integrantes de la familia del virus del herpes humano, incluido el CMV. Con la aplicación del patrón de la OMS para medir la carga de CMV se facilitará la realización de estudios con grupo testigo a gran escala y, así, el establecimiento de las normas óptimas para los distintos subgrupos de pacientes.

La neumonía por CMV en los receptores de trasplante de HSC (a diferencia de lo que ocurre en otras situaciones clínicas) suele tratarse tanto con inmunoglobulina IV (IVIg, *intravenous immunoglobulin*) como con ganciclovir. En los pacientes que no toleran el ganciclovir, el foscarnet constituye una alternativa útil, aunque podría producir nefrotoxicidad y desequilibrio electrolítico. En quienes no hay tolerancia clínica al ganciclovir ni al foscarnet, puede usarse cidofovir; sin embargo, su eficacia está menos bien definida, y sus efectos secundarios incluyen la nefrotoxicidad. En la actualidad se están llevando a cabo estudios clínicos con un conjugado de lípido de cidofovir y un antiviral oral, maribavir. Los casos publicados sugieren que el inmunodepresor leflunomida es activo en estas circunstancias, pero no hay estudios clínicos con grupo testigo. En una serie pequeña de pacientes, la transfusión de linfocitos T específicos para CMV del donante redujo la carga viral; este resultado sugiere que quizá la inmunoterapia (p. ej., linfocitos T de banco) tenga aplicación en el tratamiento de esta enfermedad en el futuro. **Véase una descripción más detallada en el capítulo 219**.

Virus del herpes humano tipos 6 y 7 El herpesvirus humano tipo 6 (HHV-6), la causa de la roséola en los niños, es un virus del herpes de distribución generalizada que se reactiva (según se determina con PCR cuantitativa en plasma) en ~50% de los receptores de trasplante de HSC entre dos y cuatro semanas después del procedimiento. La reactivación es más común en individuos que necesitan glucocorticoides para el manejo de la GVHD y entre quienes reciben un segundo trasplante. La reactivación del HHV-6, en especial del tipo B, podría asociarse a injerto tardío de monocitos y plaquetas. La encefalitis límbica que aparece después del trasplante se ha relacionado con la detección de HHV-6 en líquido cefalorraquídeo (LCR). La relación causal de esta asociación no se encuentra bien definida: en varios casos, la viremia se detectó en el plasma mucho tiempo antes del inicio de la encefalitis. De manera independiente a esto, la mayoría de los pacientes con encefalitis presentaba cargas virales muy altas en el plasma en el momento de la enfermedad neurológica central, y ha sido posible detectar el antígeno viral en los astrocitos del hipocampo. El DNA del HHV-6 en ocasiones se detecta en muestras pulmonares tras el trasplante. Sin embargo, su participación en la neumonitis no queda clara y es frecuente que coexistan otros patógenos. Si bien el HHV-6 es susceptible al foscarnet y al cidofovir (y quizá al ganciclovir) *in vitro*, la eficacia del tratamiento antiviral no se encuentra bien estudiada. Se sabe poco sobre el virus del herpes relacionado HHV-7 o su importancia en la infección posterior al trasplante. **Véase un análisis más detallado en el capítulo 219**.

Virus de Epstein-Barr La infección primaria por EBV puede resultar letal en los pacientes con trasplante de HSC; la reactivación del virus puede generar la enfermedad linfoproliferativa de linfocitos B relacionada con EBV (EBV-LPD), (*EBV-LPD, EBV-B cell lymphoproliferative disease*), que también puede causar la muerte en quienes reciben fármacos inmunodepresores. La infección latente de los linfocitos B por el EBV desencadena varios fenómenos interesantes en los receptores de trasplantes de HSC. La ablación de la médula ósea que se realiza como parte del procedimiento para trasplante de HSC en ocasiones puede eliminar al EBV latente del hospedador. La infección puede entonces readquirirse de inmediato tras el trasplante mediante transferencia de linfocitos B infectados del donante. En casos aislados, el trasplante derivado de un donante seronegativo puede inducir la curación. El receptor se encuentra, entonces, en riesgo de una segunda infección primaria.

La EBV-LPD puede desarrollarse en los linfocitos B del receptor (si alguno sobrevive a la ablación de la médula ósea), pero es más probable que sea una consecuencia del crecimiento incontrolado de los linfocitos del donante infectados. Hay más probabilidad de que se presenten tanto replicación lítica como latente del EBV durante la inmunodepresión (p. ej., se relacionan con GVHD y el uso de anticuerpos contra linfocitos T). Si bien es menos probable en el autotrasplante, la reactivación puede observarse en receptores de autotrasplantes con pérdida de linfocitos T (es decir, pacientes a los que se están administrando anticuerpos contra los linfocitos T para el tratamiento de algún linfoma de ese tipo celular con depresión de la médula ósea). La EBV-LPD, que puede manifestarse incluso entre uno y tres meses tras el injerto, puede provocar fiebre alta y adenopatía cervical que simulan los síntomas de la mononucleosis infecciosa, aunque se manifiesta con más frecuencia como una tumoración extraganglionar. La incidencia de EBV-LPD entre los receptores de alotrasplante de HSC es de 0.6 a 1%, lo que contrasta con ~5% en los receptores de trasplante renal, y hasta de 20% en aquellos con trasplante cardiaco. En todos los casos, hay una probabilidad mayor de que la EBV-LPD se presente con una inmunodepresión prolongada intensa, en especial la que deriva del uso de anticuerpos contra linfocitos T, glucocorticoides e inhibidores de la calcineurina (p. ej., ciclosporina, tacrolimús). Otro grupo de alto riesgo son los receptores de sangre del cordón umbilical por la función tardía de los linfocitos T. Cuando se administra ganciclovir como tratamiento presintomático de la enfermedad por CMV, puede reducir la replicación lítica del EBV y, por ende, disminuir la reserva de linfocitos B que tienen potencial de infectarse y generar LPD. Hay cada vez más datos que indican que la sustitución de los inhibidores de la calcineurina por inhibidores m-Tor (p. ej., rapamicina) ejerce un efecto bloqueador de la proliferación sobre los linfocitos B infectados por EBV, que reduce la posibilidad de que se desarrollen LPD o trastornos proliferativos no relacionados con ésta y asociados a la inmunodepresión vinculada con el trasplante.

La prueba de PCR sirve para vigilar la síntesis de EBV después del trasplante de HSC. Las cargas virales altas o crecientes predicen una probabilidad mayor de desarrollar EBV-LPD y deben inducir a una reducción rápida de la inmunodepresión, así como a la búsqueda de enfermedad ganglionar o extraganglionar. Cuando la reducción del tratamiento inmunodepresor no trae consigo el efecto deseado, la administración de anticuerpos monoclonales contra CD20 (p. ej., rituximab) para el tratamiento de los linfomas de linfocitos B que expresan esta proteína de superficie genera respuestas impresionantes, y en la actualidad constituye el tratamiento de primera línea para EBV-LPD positiva a CD20. Sin embargo, un

resultado del tratamiento es la supresión a largo plazo de las respuestas de anticuerpos nuevas, y no son raras las recurrencias. Otros anticuerpos dirigidos contra los linfocitos B, que incluyen a aquellos contra CD22, se encuentran en estudio. La función de los antivirales no se encuentra bien definida porque no se ha confirmado que alguno cuente con actividad contra las distintas variantes de la infección latente por EBV. La disminución de la replicación lítica y la producción de viriones en estos pacientes podrían, en teoría, generar una reducción estadística de la frecuencia de la enfermedad latente al disminuir el número de viriones disponibles para causar más infecciones. En informes de caso y estudios pequeños en animales, se utilizó el ganciclovir con o sin zidovudina en dosis alta, junto con otros fármacos, con el objetivo de erradicar EBV-LPD y linfomas del SNC, otra complicación del trasplante relacionada con el EBV. Tanto el interferón como el ácido retinoico se usaron en el tratamiento de la EBV-LPD, al igual que la IVIg, pero ningún estudio clínico prospectivo grande ha estudiado la eficacia de alguno de estos fármacos. Hay otros fármacos que se encuentran en evaluación preclínica. Los regímenes antineoplásicos estándares se utilizan en caso de que la enfermedad persista tras la reducción de la dosis de inmunodepresores y la administración de anticuerpos. Los linfocitos T específicos contra EBV que genera el donante se han utilizado con fines experimentales para prevenir y tratar la EBV-LPD en receptores de alotrasplantes, y se están realizando esfuerzos para incrementar la actividad y la especificidad de linfocitos T generados *ex vivo*. **Véase un análisis más detallado en el capítulo 218**.

Virus del herpes humano tipo 8 (KSHV) El KSHV tipo gamma relacionado con el EBV, que guarda relación causal con el sarcoma de Kaposi (KSHV, *Kaposi's sarcoma–associated herpesvirus*), el linfoma primario de cavidades y la enfermedad de Castleman multicéntrica, rara vez producen enfermedad en receptores de trasplante de HSC, si bien se informaron algunos casos de aplasia de médula ósea asociada al virus en el periodo en torno al trasplante. La prevalencia relativamente baja del KSHV en la población y la duración limitada de la supresión profunda de linfocitos T después de un trasplante de HSC, constituyen una explicación plausible de la incidencia baja actual de la enfermedad por KSHV, a diferencia de la observada en receptores de trasplantes de órganos sólidos y en pacientes con infección por VIH. **Véase un análisis más detallado en el capítulo 219**.

Otros virus (distintos a los virus del herpes) El diagnóstico de neumonía en los receptores de trasplante de HSC plantea problemas especiales. Debido a que los pacientes se someten a un tratamiento con múltiples antineoplásicos y en ocasiones a la radiación, su diagnóstico diferencial debe incluir (además de la neumonía bacteriana y micótica) la neumonitis por CMV, la neumonía viral, la neumonía parasitaria, la hemorragia alveolar difusa y la neumonitis química o asociada a la radiación. Puesto que los hongos y los virus (p. ej., virus de la gripe [influenza] tipos A y B, virus sincitial respiratorio [RSV, *respiratory syncytial virus*], virus de parainfluenza [tipos 1 a 4], adenovirus, enterovirus, bocavirus, metaneumovirus humano, coronavirus y rinovirus [que se detectan cada vez con más frecuencia mediante PCR múltiple]) también pueden inducir neumonía en estas circunstancias, es importante obtener un diagnóstico específico. Los métodos para el diagnóstico comprenden tinción de Gram, cultivo microbiológico, pruebas de antígenos y, cada vez más, PCR de microorganismos patógenos múltiples y espectrometría de masa. *M. tuberculosis* ha sido una causa poco frecuente de neumonía en los receptores de trasplante de HSC en los países occidentales (produce <0.1 a 0.2% de los casos), pero es común en Hong Kong (5.5%) y en otros países donde la prevalencia de tuberculosis es alta. El antecedente de exposición en el receptor es un elemento sin duda determinante para la valoración de infecciones postrasplante.

Tanto el RSV como el virus de parainfluenza, en particular el tipo 3, pueden ocasionar neumonía grave o incluso letal en receptores de trasplante de HSC. Las infecciones por estos microorganismos en ocasiones se presentan como epidemias intrahospitalarias desastrosas. El tratamiento con palivizumab o ribavirina en caso de infección por RSV sigue siendo controvertido. También se presenta gripe en receptores de trasplante de HSC, y por lo general refleja la presencia de la infección en la comunidad. La evolución a neumonía es más frecuente cuando la infección ocurre poco después del trasplante y cuando el receptor padece linfopenia. Los inhibidores de la neuraminidasa oseltamivir (oral) y zanamivir (en aerosol) actúan contra los virus de gripe tipo A y B, y constituyen una opción terapéutica razonable. Las formulaciones parenterales de los inhibidores de la neuraminidasa, como el peramivir (IV), y algunos fármacos orales nuevos siguen en estudio clínico. Una medida preventiva importante es la inmunización de las personas que habitan en la misma casa, los miembros del personal hospitalario y otros contactos frecuentes. Es posible aislar adenovirus en los receptores de trasplante de HSC en tasas que van de 5 a ≥18%. Al igual que la infección por CMV, la infección por adenovirus es más frecuente durante los primeros tres meses después del trasplante y, a menudo, es asintomática, aunque se han publicado casos de neumonía, cistitis/nefritis hemorrágica, gastroenteritis grave con hemorragia e infección diseminada letal; quizá sean específicas para cada cepa. Se ha sugerido que el cidofovir es útil, pero su eficacia en infecciones por adenovirus aún se debe comprobar. El tratamiento con linfocitos T de banco específicos contra el virus en infecciones por adenovirus se está estudiando (al igual que en las infecciones por CMV y EBV).

Si bien en ocasiones distintos virus respiratorios pueden causar neumonía e insuficiencia respiratoria en los receptores de trasplante de HSC, la infección leve o incluso asintomática podría ser más común. Por ejemplo, los rinovirus y los coronavirus son copatógenos frecuentes en los receptores de trasplante de HSC; sin embargo, se desconoce si contribuyen de manera independiente a alguna infección pulmonar relevante. En la actualidad, es indispensable estudiar más la contribución general de estos virus patógenos de las vías respiratorias, a la carga de enfermedad de las vías respiratorias bajas en los receptores de trasplante de HSC. Puede haber infecciones por parvovirus B19 (que se manifiestan como anemia o, en ocasiones, pancitopenia) y las diseminadas por enterovirus (en ocasiones letales). La infección por parvovirus B19 puede tratarse con IVIg **(cap. 221)**.

Los rotavirus constituyen una causa de gastroenteritis en los receptores de trasplante de HSC, principalmente en niños. El norovirus es una causa frecuente de vómito y diarrea, y los síntomas se pueden prolongar en los receptores de HSC. La concentración urinaria de poliomavirus BK es alta en individuos con inmunodepresión profunda. En ellos, la viruria de BK se puede asociar a cistitis hemorrágica. Al contrario de su frecuencia entre pacientes con una función deficiente de los linfocitos T por sida (4 a 5%), la leucoencefalopatía multifocal progresiva por el virus análogo JC es relativamente infrecuente entre los receptores de trasplante de HSC **(cap. 164)**. Cuando es transmitido por mosquitos o transfusión sanguínea, el WNV puede causar encefalitis y la muerte después de un trasplante de HSC.

INFECCIONES EN LOS RECEPTORES DE TRASPLANTE DE ÓRGANOS SÓLIDOS

Las tasas de morbilidad y mortalidad entre los receptores de trasplante de órganos sólidos (SOT, *solid organ transplants*) se reducen con el uso de antibióticos efectivos. Los microorganismos que producen infecciones agudas en los receptores de SOT son distintos de los que infectan a los receptores de trasplante de HSC, porque quienes se someten a la primera intervención no pasan por un periodo de neutropenia. A pesar de esto, puesto que el procedimiento para trasplante implica una cirugía mayor, los receptores de SOT presentan susceptibilidad a infecciones en los sitios de las anastomosis y de las heridas. En comparación con los receptores de trasplantes de HSC, quienes reciben SOT se mantienen en inmunodepresión durante periodos más largos (muchas veces, de manera permanente). Por eso, son susceptibles a muchos de los mismos microorganismos que los pacientes con alteración crónica de la inmunidad mediada por linfocitos T **(cap. 104, en especial el cuadro 104-1)**. Por otra parte, la incompatibilidad persistente del HLA entre las células inmunitarias del receptor (es decir, linfocitos T efectores) y el órgano del donante (aloinjerto) coloca al órgano en un riesgo alto y permanente de infección.

Durante la fase temprana (<1 mes tras el trasplante; **cuadro 169-4**), las infecciones se deben las más de las veces a bacterias extracelulares (estafilococo, estreptococo, enterococo, *E. coli*, otros microorganismos gramnegativos, incluidos microorganismos intrahospitalarios con amplia resistencia a antibióticos), que muchas veces se originan en la herida quirúrgica o los sitios de la anastomosis. El tipo de trasplante en gran medida determina el espectro de la infección. En las semanas subsecuentes, los efectos secundarios de la administración de fármacos que suprimen la inmunidad mediada por células se hacen evidentes, y pueden adquirirse (o, con más frecuencia, reactivarse) virus, micobacterias, hongos endémicos y parásitos (ya sea que deriven del receptor o del órgano trasplantado). Es frecuente que la infección por CMV represente un problema, en particular durante los primeros seis meses tras el trasplante, y puede manifestarse como enfermedad sistémica grave o como una infección en el órgano trasplantado. La reactivación del HHV-6 (determinada con PCR en plasma) se desarrolla en el transcurso de las primeras dos a cuatro semanas tras el trasplante y puede relacionarse con fiebre, leucopenia y, en casos muy raros, encefalitis. Los datos sugieren que la replicación del HHV-6 y el HHV-7 podría exacerbar la enfermedad inducida por CMV. El CMV se asocia no sólo a inmunodepresión generalizada, sino también a los síndromes de rechazo relacionados específicos del órgano: glomerulopatía en receptores de trasplante renal, bronquiolitis obli-

CUADRO 169-4 Infecciones frecuentes postrasplante de órgano sólido, según el sitio en que ocurren

	Periodo posterior al trasplante		
Sitio de la infección	**Temprano (<1 mes)**	**Intermedio (1-4 meses)**	**Tardío (>6 meses)**
Órgano del donante	Infecciones bacterianas y micóticas del injerto, el sitio de la anastomosis y la herida quirúrgica	Infección por CMV	Infección por EBV (puede afectar al aloinjerto)
Sistémica	Bacteriemia y candidemia (que con frecuencia se deben a la colonización del catéter venoso central)	Infección por CMV (fiebre, supresión de la médula ósea)	Infección por CMV, en especial en pacientes que reciben profilaxia temprana tras el trasplante; síndromes de proliferación de EBV (pueden afectar los órganos del donante)
Pulmón	Neumonía bacteriana por aspiración con microorganismos intrahospitalarios predominantes en relación con la intubación y la sedación (riesgo máximo en el trasplante pulmonar)	Infección por *Pneumocystis*; neumonía por CMV (riesgo máximo en el trasplante pulmonar); infección por *Aspergillus* (riesgo máximo en el trasplante pulmonar)	Infección por *Pneumocystis*; neumopatías granulomatosas (nocardias, reactivación de enfermedades por hongos y micobacterias)
Riñón	Infecciones bacterianas y micóticas (*Candida*) (cistitis, pielonefritis) relacionadas con introducción de sondas por vías urinarias (riesgo máximo en el trasplante renal)	Trasplante renal: infección por virus BK (relacionado con nefropatía); infección por virus JC	Trasplante renal: bacterias (infecciones tardías de vías urinarias, por lo general sin relación con bacteriemia); virus BK (nefropatía, insuficiencia del injerto, vasculopatía generalizada)
Hígado y vías biliares	Colangitis	Hepatitis por CMV	Hepatitis por CMV
Corazón		Infección por *Toxoplasma gondii* (riesgo máximo en el trasplante cardiaco); endocarditis (*Aspergillus* y gramnegativos más comunes que en la población general)	Infección por *T. gondii* (riesgo máximo en el trasplante cardiaco)
Aparato digestivo	Peritonitis, en especial tras el trasplante hepático	Colitis secundaria a infección por *Clostridium difficile* (el riesgo puede persistir)	Colitis secundaria a infección por C. *difficile* (el riesgo puede persistir)
Sistema nervioso central		*Listeria* (meningitis); infección por *T. gondii;* infección por CMV	Meningitis por *Listeria*; meningitis por *Cryptococcus*; absceso por *Nocardia*; PML relacionada con virus JC

Abreviaturas: CMV, citomegalovirus; EBV, virus Epstein-Barr; PML, leucoencefalopatía multifocal progresiva.

terante en receptores de trasplante pulmonar, vasculopatía en receptores de trasplante cardiaco y síndrome de desaparición de los conductos biliares en receptores de trasplante hepático. Se encuentra bien definida una relación compleja que se desarrolla entre el incremento de la replicación del CMV y la intensificación del rechazo del injerto: la inmunodepresión intensa permite el aumento de la replicación del CMV, que se vincula con rechazo del injerto. Por eso, se ha centrado mucho la atención en el diagnóstico, la profilaxia y el tratamiento de la infección por CMV en los receptores de SOT. Se refiere la transmisión temprana de WNV en receptores de trasplante de un órgano donado o transfusión sanguínea; sin embargo, el riesgo de adquirir este virus logró reducirse con los procedimientos de detección. En casos aislados, los virus de la rabia y de la coriomeningitis linfocítica también se han transmitido en estas circunstancias graves; aunque se acompañan de síndromes clínicos particulares, las dos infecciones virales generan encefalitis letal. Puesto que no se llevan a cabo de manera sistemática pruebas para detección de virus inusuales, sólo una valoración atenta del donante potencial puede prevenir el uso de un órgano infectado.

Después de los primeros seis meses del trasplante, pueden convertirse en un problema las infecciones que son características en los pacientes con deficiencias de la inmunidad mediada por células (es decir, infecciones por *Listeria*, *Nocardia*, *Rhodococcus*, micobacterias, distintos hongos y otros patógenos intracelulares). Los pacientes extranjeros y quienes realizan viajes internacionales podrían experimentar la reactivación de infecciones silenciosas por tripanosoma, *Leishmania*, *Plasmodium*, *Strongyloides* y otros parásitos. La reactivación de la infección latente por *M. tuberculosis*, si bien es rara en los países occidentales, es mucho más frecuente en las personas de los países en desarrollo. Casi siempre, la fuente es el receptor, no obstante es posible que la reactivación y la diseminación se originen en el órgano del donante. Si bien la enfermedad pulmonar sigue siendo la más frecuente, se pueden afectar sitios atípicos y las tasas de mortalidad pueden ser altas (hasta 30%). La vigilancia, la profilaxia o el tratamiento presintomático (si está indicado), así como el diagnóstico y tratamiento rápidos de las infecciones permiten salvar la vida de los receptores de SOT que, a diferencia de la mayor parte de quienes se someten a trasplante de HSC, permanecen inmunodeprimidos.

Los receptores de SOT son susceptibles a EBV-LPD incluso desde dos meses después del trasplante y durante muchos años. La prevalencia de esta complicación se incrementa con el uso prolongado de medicamentos potentes para la supresión de linfocitos T. En algunos casos, la disminución del grado de inmunodepresión podría revertir la condición. Entre los pacientes con SOT, aquellos con trasplante de corazón y pulmón (quienes reciben los regímenes inmunodepresores más intensivos) tienen el riesgo más alto de desarrollar EBV-LPD, en particular en los pulmones. Si bien la enfermedad suele originarse por efecto de los linfocitos B del receptor, se han observado varios casos en que las células del donante le dan origen, en particular en el órgano trasplantado. La concentración intensa de los tejidos linfoides que contienen linfocitos B en determinados órganos (p. ej., el tejido linfoide de los bronquios en el pulmón), los factores anatómicos (p. ej., la imposibilidad de que los linfocitos T del hospedador tengan acceso al órgano trasplantado por la alteración de los linfáticos), así como las diferencias en los *loci* principales de histocompatibilidad entre los linfocitos T del hospedador y el órgano (es decir, la falta de migración celular o la carencia de cooperación efectiva entre los linfocitos T y los macrófagos y células dendríticas) pueden generar una eliminación deficiente de los linfocitos B infectados por el EBV. Algunos receptores de SOT también muestran gran susceptibilidad al sarcoma de Kaposi y, con menos frecuencia, a los trastornos por proliferación de los linfocitos B asociados al KSHV, como el linfoma primario de las cavidades y la enfermedad de Castleman multicéntrica. El sarcoma de Kaposi es entre 550 y 1 000 veces más frecuente en receptores de SOT que en la población general, puede desarrollarse con gran rapidez después del trasplante y también puede surgir en el aloinjerto. Sin embargo, debido a que la seroprevalencia del KSHV es muy baja en los países occidentales, no es frecuente observar sarcoma de Kaposi. Los receptores (o donante) de Islandia, Medio Oriente, países del Mediterráneo y África son los que tienen más riesgo de padecer la enfermedad. Los datos sugieren que un cambio del régimen inmunodepresor: del uso de inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimús) a fármacos con actividad sobre la vía mTor (sirolimús, everolimús) después de la cicatrización adecuada de la herida, podría reducir mucho la probabilidad de padecer sarcoma de Kaposi, y quizá EBV-LPD y algunas otras neoplasias malignas que siguen al trasplante.

TRASPLANTE RENAL

Véase el cuadro 169-4.

Infecciones tempranas Las bacterias producen con frecuencia infecciones que aparecen en el periodo inmediato posterior al trasplante renal. Es importante la profilaxia antibiótica perioperatoria, y muchos centros administran cefalosporinas para reducir el riesgo de complicaciones posquirúrgicas. Las infecciones de vías urinarias que surgen poco después del trasplante suelen relacionarse con las alteraciones anatómicas debidas a la cirugía. Algunas de estas infecciones tempranas necesitan tratamiento prolongado (p. ej., seis semanas de antibióticos en pielonefritis). Las infec-

CUADRO 169-5 Regímenes profilácticos de uso frecuente para reducir el riesgo de infección en los receptores de trasplante[a]

Factor de riesgo	Microorganismo	Fármaco profiláctico	Estudios[b]
Viaje o residencia en un área con riesgo reconocido de infección por un hongo endémico	*Histoplasma, Blastomyces, Coccidioides*	Valorar el uso de triazoles con base en los resultados clínicos y de laboratorio	Radiografía de tórax, pruebas de antígenos, serología
Virus del herpes latentes	HSV, VZV, CMV, EBV	Aciclovir tras trasplante de HSC para prevenir infección o reactivación por HSV y VZV; ganciclovir para prevenir infección por CMV con posible efecto en infecciones de EBV/KSHV/HHV-6 en algunos entornos	Pruebas serológicas para HSV, VZV, CMV, HHV-6, EBV, KSHV; PCR
Hongos y parásitos latentes	*Pneumocystis jirovecii, Toxoplasma gondii*	Trimetoprim-sulfametoxazol (o alternativas)	Pruebas serológicas para *Toxoplasma*
Antecedente de exposición a tuberculosis activa o latente	*Mycobacterium tuberculosis*	Isoniazida si se presentó conversión en fecha reciente, existe imagen positiva en radiografía de tórax, sin tratamiento previo o todas ellas	Imágenes del tórax; TST, ensayo con base en células o ambos

[a] Para obtener información sobre la infección latente por virus de la hepatitis B o C, véase **capítulo 362**. [b] El estudio serológico, la prueba cutánea de tuberculina (TST, *tuberculin skin test*) y los ensayos para interferón pueden dar resultados menos confiables tras el trasplante.

Abreviaturas: CMV, citomegalovirus; EBV, virus Epstein-Barr; HHV-6, virus del herpes humano tipo 6; HSC, células madre hematopoyéticas; HSV, virus del herpes simple; KSHV, virus del herpes relacionado con el sarcoma de Kaposi; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; TST, prueba cutánea de tuberculina; VZV, virus de varicela-zóster.

ciones de vías urinarias que se presentan >6 meses después del trasplante pueden exigir tratamiento durante periodos más cortos porque al parecer no se relacionan con la tasa alta de pielonefritis o recaída que se observa en las infecciones que aparecen durante los primeros tres meses.

La profilaxia con TMP-SMX durante los primeros cuatro a seis meses después del trasplante reduce la frecuencia de infecciones en los periodos inicial e intermedio (véase más adelante, cuadros 169-4 y 169-5).

Infecciones en el periodo intermedio Debido a la inmunodepresión persistente, los receptores de trasplante renal presentan predisposición a las infecciones pulmonares que caracterizan a los individuos con deficiencia de linfocitos T (es decir, infecciones por bacterias intracelulares, micobacterias, nocardias, hongos, virus y parásitos). La alta tasa de mortalidad de la infección por *Legionella pneumophila* **(cap. 184)** condujo al cierre de unidades de trasplante renal en hospitales con legionelosis endémica.

Alrededor de 50% de todos los receptores de trasplante renal que se presentan con fiebre entre uno y cuatro meses después del trasplante tiene evidencia de enfermedad por CMV; el CMV mismo genera la fiebre en más de dos terceras partes de los casos y es así el patógeno predominante durante este periodo. La infección por CMV **(cap. 219)** también puede manifestarse con artralgias, mialgias o síntomas orgánicos específicos. Durante este periodo, esta infección puede corresponder a un cuadro primario (en el caso de un receptor seronegativo de un riñón obtenido de un donante seropositivo), o corresponder a una reactivación o sobreinfección. Algunos pacientes muestran linfocitosis atípica. Sin embargo, a diferencia de los individuos inmunocompetentes, rara vez presentan linfadenopatía o esplenomegalia. Por tanto, la sospecha clínica y la confirmación con pruebas de laboratorio son indispensables para el diagnóstico. El síndrome clínico puede acompañarse de supresión de la médula ósea (en especial, leucopenia). El CMV también produce glomerulopatía y se asocia a mayor incidencia de otras infecciones oportunistas. Debido a la frecuencia y la gravedad de la enfermedad, se ha hecho un esfuerzo importante para prevenir y tratar la infección por CMV en los receptores de trasplante renal. Muchos centros utilizaban una preparación de inmunoglobulina enriquecida con anticuerpos contra el CMV, para proteger al grupo de pacientes en riesgo más alto de sufrir infección grave (receptores seronegativos de riñones seropositivos). No obstante, con el desarrollo de antivirales orales efectivos, la inmunoglobulina contra CMV ya no se utiliza. El ganciclovir (o valganciclovir) resulta beneficioso cuando la profilaxis está indicada y para el tratamiento de la enfermedad grave por CMV. La disponibilidad de valganciclovir ha permitido que muchos centros recurran a la profilaxia oral para los receptores de trasplantes. La infección por otros herpesvirus puede hacerse evidente en el transcurso de seis meses tras el trasplante o en fecha posterior. Poco después del trasplante, el HSV puede producir lesiones orales o anogenitales que por lo general responden al aciclovir. Las lesiones ulcerosas grandes en el área anogenital pueden desencadenar disfunción vesical y rectal, así como predisponer a la infección bacteriana. El VZV puede producir una infección diseminada letal en receptores de trasplante renal sin inmunidad, pero en los pacientes con inmunidad, la reactivación del zóster no suele diseminarse fuera del dermatoma; de esta manera, la infección diseminada por VZV es una complicación menos temida en el trasplante renal que en el trasplante de HSC. La reactivación del HHV-6 es posible y (si bien suele ser asintomática) puede ocasionar fiebre, exantema, supresión de la médula ósea o, rara vez, afectación renal, hepatitis, colitis o encefalitis.

La enfermedad por EBV es más grave; podría presentarse como una proliferación extraganglionar de linfocitos B, que invaden SNC, nasofaringe, hígado, intestino delgado, corazón y otros órganos, inclusive el riñón trasplantado. La enfermedad se diagnostica por el hallazgo de una tumoración de linfocitos B en proliferación, positivos a EBV. La incidencia de EBV-LPD es más alta en pacientes que adquieren la infección por EBV a partir del donante y entre personas que reciben dosis altas de ciclosporina, tacrolimús, glucocorticoides y anticuerpos contra linfocitos T. La enfermedad puede presentar regresión una vez que se recupera la inmunocompetencia. La infección por KSHV puede transmitirse en el riñón del donante y propiciar el desarrollo de sarcoma de Kaposi, no obstante es más frecuente que represente una reactivación de una infección latente en el receptor. Muchas veces el sarcoma de Kaposi se desarrolla en el transcurso de un año tras el trasplante, si bien el intervalo en que puede aparecer es amplio (de un mes a casi 20 años). Cuando se evitan los inmunodepresores que inhiben la calcineurina hay una incidencia más baja de sarcoma de Kaposi y enfermedad por EBV, e incluso una tasa más baja de replicación del CMV. El uso de rapamicina (sirolimús) conduce de manera independiente a la regresión del sarcoma de Kaposi.

Los papovavirus BK y JC (poliomavirus humanos tipos 1 y 2) han sido cultivados en la orina de receptores de trasplante renal (al igual que en receptores de trasplante de HSC) cuando hay inmunodepresión profunda. La replicación intensa del virus BK que se determina con PCR en la orina y la sangre pronostican el desarrollo de un cuadro patológico, en especial en el paciente con trasplante renal. En raras ocasiones, el virus JC produce una enfermedad similar en el trasplante renal. La excreción urinaria del virus BK y su viremia se relacionan con desarrollo de estenosis ureterales, nefropatía asociada a poliomavirus (1 a 10% de los receptores de trasplante renal) y (con menos frecuencia) vasculopatía generalizada. La detección oportuna y la reducción temprana de la inmunodepresión son determinantes y pueden disminuir la tasa de pérdida del injerto que se relaciona con la nefropatía asociada al poliomavirus, desde 90% hasta 10 a 30%. Se refieren respuestas terapéuticas con IVIg, quinolonas, leflunomida y cidofovir, pero la eficacia de estos fármacos no se ha verificado en estudios clínicos adecuados. La mayor parte de los centros abordan el problema mediante la reducción de la inmunodepresión, con el objetivo de favorecer la inmunidad del hospedador y disminuir las concentraciones virales. El virus JC se relaciona con casos raros de leucoencefalopatía multifocal progresiva. Los adenovirus pueden persistir y generar nefritis o cistitis hemorrágicas si se mantiene la inmunodepresión en estos pacientes, pero la enfermedad diseminada que se observa en los receptores de trasplante de HSC es mucho menos común.

Los receptores de trasplante renal también se encuentran sujetos a infecciones por otros microorganismos intracelulares. Estos individuos pueden padecer infecciones pulmonares por *Mycobacterium*, *Aspergillus* y especies de *Mucor*, así como por otros patógenos contra los cuales el eje linfocitos T/macrófagos desempeña una función importante. *L. monocytogenes* es una etiología frecuente de bacteriemia ≥1 mes después del trasplante renal, y debe tenerse muy en cuenta en los receptores de este tipo de trasplante que presentan fiebre y cefalea. Los receptores de trasplante renal pueden padecer bacteriemia por *Salmonella*, que puede inducir infecciones endovasculares y necesitar tratamiento prolongado. Las infecciones pulmonares por *Pneumocystis* son frecuentes, a menos que el paciente reciba profilaxia con TMP-SMX. La nefritis intersticial aguda por TMP-SMX es rara. Sin embar-

go, algunos grupos recomiendan interrumpir prematuramente la profilaxia, en especial después de un trasplante renal, porque es posible un aumento transitorio de la creatinina (artificial) e hiperpotasemia (manejable). Aunque se necesita una vigilancia más rigurosa, los beneficios de TMP-SMX en los receptores de trasplante renal pueden superar a los riesgos; de lo contrario se utiliza algún fármaco profiláctico de segunda línea. La infección por *Nocardia* (cap. 199) puede afectar la piel, los huesos y los pulmones o el SNC, donde suele manifestarse a manera de uno o más abscesos cerebrales. Por lo general, la nocardiosis se presenta ≥1 mes después del trasplante y puede seguir a algún tratamiento inmunodepresor administrado por un episodio de rechazo. Las manifestaciones pulmonares consisten casi siempre en enfermedad localizada con o sin formación de cavidades, pero la infección puede diseminarse. El diagnóstico se establece mediante cultivo del microorganismo en el esputo o de algún nódulo. Al igual que con la infección por *P. jirovecii*, la profilaxia con TMP-SMX suele ser eficaz para la prevención de nocardiosis.

La toxoplasmosis puede ocurrir en pacientes seropositivos, pero es menos frecuente que en trasplantes de otros tipos, y casi siempre surge durante los primeros meses tras el trasplante renal. De nuevo, el TMP-SMX ayuda a prevenirla. En áreas endémicas, histoplasmosis, coccidioidomicosis y blastomicosis pueden producir infiltrados pulmonares o enfermedad diseminada.

Infecciones tardías Las infecciones tardías (>6 meses después del trasplante renal) pueden afectar al SNC, e incluyen retinitis por CMV y otras manifestaciones de la enfermedad por este virus en el SNC. Los pacientes (en particular aquellos en quienes la inmunodepresión se intensifica) se encuentran en riesgo de padecer meningitis subaguda secundaria a *Cryptococcus neoformans*. La enfermedad criptocócica puede manifestarse de manera insidiosa (en ocasiones como infección cutánea antes de que aparezcan datos evidentes en el SNC). La meningitis por *Listeria* puede tener una presentación aguda y exige tratamiento inmediato para evitar su evolución letal. La profilaxia con TMP-SMX puede reducir la frecuencia de infecciones por *Listeria*.

Los pacientes que continúan recibiendo glucocorticoides se encuentran predispuestos a la infección persistente. El "codo del trasplantado" es una infección bacteriana recurrente dentro y en torno de la articulación del codo, que se piensa es debida a una combinación de una fuerza tensil deficiente en la piel de los pacientes que reciben esteroides y una miopatía proximal inducida por los mismos fármacos, requiere que el individuo se impulse con los codos para ponerse de pie cuando está sentado en una silla. Los cuadros de celulitis (por lo general secundaria a *S. aureus*) dejan de recurrir hasta que se protegen los codos.

Los receptores de trasplante renal son susceptibles a micosis invasivas, como aquellas por *Aspergillus* y *Rhizopus*, que puede generar lesiones superficiales antes de diseminarse. La infección micobacteriana (en especial la que produce *Mycobacterium marinum*) puede diagnosticarse mediante la exploración de la piel. La infección por *Prototheca wickerhamii* (un alga sin clorofila) se ha diagnosticado mediante biopsia cutánea. Las verrugas que producen los virus del papiloma humano (HPV) son una complicación tardía de la inmunodepresión persistente; suelen dar resultados satisfactorios el imiquimod y otras opciones de tratamiento local. El carcinoma de células de Merkel, un tumor cutáneo neuroendocrino raro y de alta malignidad, cuya frecuencia se incrementa cinco veces en ancianos con SOT (sobre todo de riñón), se vincula a un poliomavirus nuevo (poliomavirus de células de Merkel).

Puede resaltarse que si bien la replicación del virus BK y la enfermedad asociada al virus pueden detectarse mucho antes, la mediana para el diagnóstico clínico de la nefropatía asociada al poliomavirus es de casi 300 días, lo que permite que califique como una enfermedad de inicio tardío. Gracias al perfeccionamiento de los métodos de detección (p. ej., citología urinaria, carga de ácidos nucleicos en orina, PCR plasmática) ya se detecta antes la enfermedad (véase antes, "Infecciones del periodo intermedio") y se están instituyendo con mayor rapidez las estrategias presintomáticas (reducción o modificación de la inmunodepresión), porque la eficacia del tratamiento antiviral no se ha establecido.

TRASPLANTE CARDIACO

Infecciones tempranas La infección de la herida esternal y la mediastinitis son complicaciones tempranas del trasplante cardiaco. Es frecuente una evolución indolora, con fiebre o aumento leve del recuento leucocítico, que precede al desarrollo de dolor a la palpación o secreción en el sitio quirúrgico. La sospecha clínica por los datos de inestabilidad del esternón y retraso de la cicatrización permite establecer el diagnóstico. Los microbios ordinarios que residen en la piel (p. ej., *S. aureus*, que incluye cepas resistentes a meticilina, y *Staphylococcus epidermidis*), a la vez que microorganismos gramnegativos (p. ej., *Pseudomonas aeruginosa*) y hongos (p. ej., *Candida*) suelen estar involucrados. En casos infrecuentes, la mediastinitis en los receptores de trasplante cardiaco puede deberse a *Mycoplasma hominis* (cap. 212). Puesto que este microorganismo necesita un ambiente anaerobio para proliferar y puede ser difícil de detectar si se utiliza un medio convencional, el laboratorio debe ser notificado de que se sospecha infección por *M. hominis*. La mediastinitis por *M. hominis* puede curarse con una combinación de desbridamiento quirúrgico (tras la cual en ocasiones se necesita colocación de colgajo muscular), y la administración de clindamicina y tetraciclina. Los microorganismos relacionados con la mediastinitis en ocasiones pueden cultivarse en el líquido pericárdico.

Infecciones del periodo intermedio El *T. gondii* (cap. 253) que reside en el corazón de un donante seropositivo puede transmitirse a un receptor seronegativo. Por eso, es importante llevar a cabo una detección serológica de la infección por *T. gondii* antes y en los meses posteriores al trasplante cardiaco. En ocasiones excepcionales, la enfermedad activa se transmite en el momento del trasplante. La incidencia general de toxoplasmosis es tan alta en el trasplante cardiaco que siempre se justifica cierta profilaxia. Aunque existen alternativas, la combinación que se utiliza con más frecuencia es la de TMP-SMX, que previene la infección por *Pneumocystis*, *Nocardia* y varios patógenos bacterianos más. El CMV también se transmite mediante trasplante cardiaco. *Toxoplasma*, *Nocardia* y *Aspergillus* pueden producir infecciones en el SNC. La meningitis por *L. monocytogenes* debe descartarse en receptores de trasplante cardiaco con fiebre y cefalea.

La infección por CMV se relaciona con un desenlace sombrío tras el trasplante cardiaco. El virus suele detectarse entre uno y dos meses después del trasplante, causa signos tempranos y anomalías de laboratorio (por lo general, fiebre, linfocitosis atípica o leucopenia, y trombocitopenia) entre los dos y tres meses, y puede producir enfermedad grave (p. ej., neumonía) entre los tres y los cuatro meses. Una observación interesante es que los receptores seropositivos suelen padecer viremia con más rapidez que los individuos en quienes la infección primaria por CMV es consecuencia del trasplante. Entre 40 y 70% de las personas sufre enfermedad sintomática por CMV, en la forma de 1) neumonía por CMV, la afectación que tiene más probabilidades de ser letal, 2) esofagitis y gastritis por CMV, que en ocasiones se acompañan de dolor abdominal con o sin ulceración y hemorragia, y 3) el síndrome por CMV, que consiste en la presencia del virus en la sangre acompañada de fiebre, leucopenia, trombocitopenia y anomalías de las enzimas hepáticas. El ganciclovir es eficaz para el tratamiento de la infección por CMV; la profilaxia con ganciclovir o quizá algunos otros fármacos antivirales, como se describe en relación con el trasplante renal, puede reducir la incidencia general de la enfermedad relacionada con CMV.

Infecciones tardías La infección por EBV suele presentarse como una proliferación de linfocitos B que simula un linfoma en una fase tardía tras el trasplante cardiaco, en particular en personas que se mantienen con tratamiento inmunodepresor potente. Es posible que un subgrupo de receptores de trasplante de corazón y corazón-pulmón padezca EBV-LPD temprana fulminante (en el transcurso de dos meses). Su tratamiento consiste en reducir la inmunodepresión (de ser posible), administrar glucocorticoides y regímenes que permiten reducir la dosis de los inhibidores de la calcineurina, así como en considerar el tratamiento con anticuerpos contra linfocitos B (rituximab y quizá otros). Los inmunomoduladores y antivirales siguen en estudio. La profilaxia con ganciclovir contra la enfermedad por CMV puede reducir de manera indirecta el riesgo de EBV-LPD, al limitar la diseminación del EBV en replicación hacia los linfocitos B que no han tenido contacto previo con el virus. La quimioterapia enérgica es el último recurso, como se analiza en el caso de los receptores de trasplante de HSC. Se ha notificado enfermedad asociada a KSHV, lo que incluye al sarcoma de Kaposi y al linfoma primario de cavidades, en pacientes con trasplante cardiaco. La profilaxia de GVHD con sirolimús puede reducir el riesgo tanto de rechazo como de proliferación de las células infectadas por KSHV. El tratamiento antitumoral se analiza en el capítulo 103e. La profilaxia de la infección por *Pneumocystis* es indispensable en estos pacientes (véase más adelante la sección "Infecciones tardías" del trasplante pulmonar).

TRASPLANTE PULMONAR

Infecciones tempranas No resulta sorprendente que los receptores de trasplante pulmonar estén predispuestos a padecer neumonía. La combinación de isquemia y daño secundario de la mucosa, junto con la desnervación concomitante y la carencia de drenaje linfático, podrían contribuir a la tasa alta de neumonía (66% en una serie). El uso profiláctico de anti-

bióticos de amplio espectro en dosis altas durante los primeros tres o cuatro días tras la cirugía puede reducir la incidencia de neumonía. Los patógenos gramnegativos (Enterobacteriaceae y especies de *Pseudomonas*) son problemáticos durante las primeras dos semanas tras la cirugía (periodo de vulnerabilidad máxima). La neumonía también puede deberse a *Candida* (quizá como resultado de la colonización del pulmón del donante), *Aspergillus* y *Cryptococcus*. En muchas instituciones se administra profilaxia antimicótica (típicamente fluconazol o anfotericina B liposomal) durante las primeras dos semanas.

La mediastinitis puede ser incluso más frecuente entre los receptores de trasplante pulmonar que entre quienes reciben trasplante cardiaco, y suele aparecer en el transcurso de dos semanas de realizado el procedimiento. En ausencia de profilaxia, la neumonitis por CMV (que puede transmitirse como consecuencia del trasplante) suele aparecer entre dos semanas y tres meses tras la cirugía, y la enfermedad primaria es tardía en comparación con la enfermedad por reactivación.

Infecciones del periodo intermedio La incidencia de infección por CMV, ya sea por reactivación o primaria, es de 75 a 100% si el donante o el receptor son seropositivos para CMV. La enfermedad inducida por este virus tras el trasplante de órganos sólidos parece ser más grave en receptores de trasplantes de pulmón y corazón-pulmón. No está definido si esta gravedad guarda relación con la falta de correspondencia entre los antígenos pulmonares que se presentan y las células inmunitarias del hospedador, o si puede atribuirse a factores distintos de los inmunitarios. Más de la mitad de los receptores de trasplante pulmonar con enfermedad sintomática por CMV presentan neumonía. El tratamiento se complica ante la dificultad para distinguir la imagen radiológica que genera la infección por CMV de la de otras infecciones o la propia del rechazo del órgano. El CMV también puede producir bronquiolitis obliterante en los pulmones trasplantados. La aparición de neumonitis por HSV condujo al uso profiláctico de aciclovir. Esta profilaxia también puede reducir la incidencia de enfermedad por CMV, pero el ganciclovir es más activo contra este virus y también tiene actividad contra HSV. La profilaxia de la infección por CMV con el ganciclovir IV (o, cada vez más, con valganciclovir, la alternativa oral) se recomienda para los receptores de trasplante pulmonar. En la sección relacionada con el trasplante de HSC se abordan los tratamientos antivirales alternativos. Si bien la incidencia general de enfermedad grave se reduce con la profilaxia, puede presentarse enfermedad tardía cuando se interrumpe el fármaco (patrón que se observó cada vez con más frecuencia en los años recientes). Con la recuperación de las complicaciones peritrasplante y, en muchos casos, la disminución de la inmunodepresión, el receptor muchas veces se encuentra en mejores condiciones de combatir la infección tardía.

Infecciones tardías La incidencia de infección por *Pneumocystis* (que puede presentarse con pocos hallazgos clínicos) es alta entre los receptores de trasplante pulmonar y de corazón-pulmón. Hay indicación para administrar alguna forma de profilaxia contra la neumonía por *Pneumocystis* en todos los casos de trasplante de órganos (cuadro 169-5). La profilaxia con TMP-SMX durante 12 meses tras el trasplante puede resultar suficiente para prevenir la enfermedad por *Pneumocystis* en pacientes en quienes la inmunodepresión no se incrementa.

Al igual que en otros receptores de trasplante, la infección por EBV puede producir ya sea un síndrome similar a la mononucleosis o EBV-LPD. La tendencia de las células madre de linfocitos B de presentarse en el pulmón parece ser mayor tras el trasplante pulmonar que después del trasplante de otros órganos, quizá debido a la riqueza de linfocito B que existe en el tejido linfoide de los bronquios. Con la reducción de la inmunodepresión y el cambio de régimen, como ya se describió en secciones previas, se logra la remisión en algunos casos, pero los inhibidores de mTor, como rapamicina, contribuyen a los efectos tóxicos pulmonares. La compresión de las vías respiratorias puede ser letal y exige la intervención inmediata. La estrategia para controlar EBV-LPD es similar a la que se describe en otras secciones.

TRASPLANTE HEPÁTICO

Infecciones tempranas Al igual que en otros tipos de trasplante, las infecciones bacterianas tempranas son un problema importante tras el trasplante hepático. En muchos centros se administran antibióticos de amplio espectro por vía sistémica durante las primeras 24 h o incluso durante más tiempo después del procedimiento, aun en ausencia de infección documentada. Sin embargo, no obstante la profilaxia, las complicaciones infecciosas son comunes y guardan relación con la duración del procedimiento quirúrgico y el tipo de drenaje biliar. Una cirugía >12 h se relaciona con aumento de la probabilidad de infección. Los pacientes en quienes se realiza una coledocoyeyunostomía con drenaje del conducto biliar a un asa de yeyuno en Y de Roux padecen más micosis que aquellos en quienes la bilis se drena por una anastomosis del conducto colédoco del donante con el del receptor. En general, los pacientes que reciben un trasplante hepático tienen una incidencia alta de micosis y estas infecciones (a menudo por *Candida*) en el caso de una coledocoyeyunostomía, se relacionan con un nuevo trasplante, aumento de creatinina, procedimientos prolongados, transfusión de >40 unidades de sangre, repetición de la cirugía, uso preoperatorio de glucocorticoides, antibioticoterapia prolongada y colonización micótica dos días antes y tres días después de la cirugía. En varias instituciones se administran antimicóticos profilácticos en este contexto.

La peritonitis y los abscesos intraabdominales son complicaciones frecuentes del trasplante hepático. La peritonitis bacteriana o los abscesos localizados pueden ser producto de fugas biliares. Las fugas tempranas son incluso más frecuentes en los trasplantes con donante vivo. La peritonitis en los receptores de trasplante hepático suele ser polimicrobiana, y muchas veces incluye enterococos, bacterias aerobias gramnegativas, estafilococos, anaerobios, *Candida* y, en ocasiones, otros hongos invasivos. Sólo una tercera parte de los pacientes con abscesos intraabdominales padece bacteriemia. Los abscesos que se forman en el transcurso del primer mes de la cirugía pueden ubicarse no sólo dentro y en torno al hígado, sino también en el bazo, el área periférica al colon y la pelvis. El tratamiento incluye la administración de antibiótico y el drenaje, según se necesite.

Infecciones del periodo intermedio El desarrollo de estenosis biliar posquirúrgica predispone a los pacientes a colangitis. La incidencia de estenosis se incrementa en el trasplante hepático con donante vivo. Los receptores de trasplante que desarrollan colangitis pueden presentar picos febriles y escalofríos intensos, pero con frecuencia carecen de los signos y los síntomas que caracterizan a la colangitis clásica, como dolor abdominal e ictericia. Si bien estos hallazgos pueden sugerir un rechazo de injerto, éste de manera característica se acompaña de aumento importante de las enzimas en las pruebas de función hepática. Por el contrario, en la colangitis del receptor de trasplante, los valores en las pruebas de función hepática (con la posible excepción de aquellos de la fosfatasa alcalina) suelen encontrarse dentro del intervalo normal. El diagnóstico definitivo de la colangitis en los receptores de trasplante hepático exige la demostración de la agregación de neutrófilos dentro del conducto biliar en los especímenes de biopsia. Por desgracia, los estudios del árbol biliar con penetración corporal (ya sea la colangiografía mediante sonda en T o la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica) pueden en sí mismas inducir colangitis. Por eso, muchos médicos recomiendan una antibioticoterapia empírica que proteja contra microorganismos gramnegativos y anaerobios antes de realizar esos procedimientos, así como la protección antibiótica si después se llevan a cabo.

La reactivación de la hepatitis viral es una complicación frecuente del trasplante hepático (cap. 360). Las infecciones recurrentes por virus de hepatitis B y C, que pudieran ser la indicación para el trasplante, constituyen un problema. Para prevenir la reinfección por el virus de hepatitis B, se recomienda en la actualidad la profilaxia con un antiviral óptimo o la combinación de varios fármacos (lamivudina, adefovir, entecavir) junto con inmunoglobulina específica contra el virus, no obstante la dosis, la vía de administración y la duración del tratamiento óptimas son motivo de controversia. En años recientes se ha logrado más a menudo prevenir la reinfección por el virus de la hepatitis B. La causa más frecuente de trasplante hepático en Estados Unidos son las complicaciones de la hepatitis C. Todos los pacientes sufren reinfección del injerto con hepatitis C, aunque los lapsos son variables. Se está estudiando el tratamiento enérgico antes del trasplante de algunos receptores seleccionados, con antivirales y diversos regímenes profilácticos/presintomáticos. Sin embargo, la institución temprana de tratamiento postrasplante cuando se demuestra la enfermedad en términos histológicos, con la combinación clásica de ribavirina e interferón pegilado, ha producido respuestas sostenidas en tasas de 25 a 40%. También se están llevando a cabo estudios clínicos y preclínicos de diversos inhibidores de la proteasa y polimerasa que bloquean la producción de virus de hepatitis C, así como regímenes que excluyen interferón, y un anticuerpo monoclonal contra el virus para la prevención o contención de la infección postrasplante (cap. 360).

Al igual que en otros tipos de trasplante, la reactivación de la enfermedad por virus del herpes es común (cuadro 169-3). Los virus del herpes pueden transmitirse por medio de los órganos del donante. Aunque la hepatitis por CMV afecta a ~4% de los receptores de trasplante hepático, no suele ser tan grave como para que se necesite repetir el procedimiento. Sin la profilaxia, la enfermedad por CMV aparece en la mayor parte de los receptores seronegativos que reciben órganos de donantes positivos a CMV, pero las tasas de mortalidad son más bajas entre los receptores de trasplan-

te hepático que en quienes se someten a trasplante de pulmón o corazón-pulmón. La enfermedad por CMV también puede relacionarse con el síndrome de desaparición de conductos biliares tras el trasplante hepático. Los pacientes responden al tratamiento con ganciclovir; la profilaxia con formulaciones orales de ganciclovir o aciclovir en dosis alta puede reducir la frecuencia de la enfermedad. Se propone que la reactivación del HHV-6 tiene algo que ver con la fiebre y la leucopenia que se presentan en forma temprana tras el trasplante, no obstante las complicaciones más graves que se describen para el trasplante de HSC son inusuales. El HHV-6 y el HHV-7 parecen exacerbar la enfermedad por CMV en esta situación. La EBV-LPD tras el trasplante hepático tiende a afectar al hígado, y esa enfermedad puede tener origen en el donante. Consúltese en las secciones previas el análisis sobre las infecciones por EBV en el trasplante de órganos sólidos.

TRASPLANTE DE PÁNCREAS

El trasplante de páncreas se realiza las más de las veces al mismo tiempo o a continuación del trasplante renal, no obstante puede ser el único que se lleve a cabo. Puede complicarse por infecciones tempranas por bacterias o por levaduras. La mayor parte de los trasplantes pancreáticos se drenan en el intestino, y el resto hacia la vejiga. Se utiliza un manguito de duodeno para la anastomosis que se forma entre el injerto pancreático y el intestino o la vejiga. El drenaje intestinal implica un riesgo de infecciones tempranas intraabdominales y del aloinjerto, por bacterias y levaduras entéricas. Estas infecciones pueden inducir la pérdida del injerto. El drenaje vesical genera una tasa más alta de infecciones de vías urinarias y cistitis estéril; sin embargo, la infección suele resolverse con los antimicrobianos apropiados. En ambos procedimientos es común que se utilicen antimicrobianos profilácticos en el momento de la cirugía. La inmunodepresión enérgica, en especial cuando el paciente recibe un riñón y un páncreas de diferentes donantes, se relaciona con infecciones sistémicas de inicio tardío, tanto virales como micóticas; por eso, muchos centros administran un antimicótico y un antiviral (ganciclovir o algún congénere) para ampliar la profilaxia.

Los problemas relacionados con la aparición de infección por CMV, EBV-LPD y las infecciones por patógenos oportunistas en individuos que reciben trasplante pancreático son similares a los de receptores de otros tipos de SOT.

TRASPLANTE COMPUESTO DE TEJIDOS

El alotrasplante compuesto de tejidos (CTA, *composite tissue allotransplantation*) es un campo nuevo en el que, más que un solo órgano, se trasplantan varios tipos de tejidos que componen una parte corporal importante, como una extremidad superior, la cara, la tráquea, la rodilla y la pared abdominal. El número de receptores ha sido limitado. Las distintas técnicas y complicaciones infecciosas varían. Sin embargo, ya se han detectado algunas de las primeras tendencias de las complicaciones infecciosas, porque se necesita una inmunodepresión enérgica y prolongada para evitar el rechazo. Por ejemplo, durante el periodo posoperatorio inmediato, las infecciones bacterianas son especialmente frecuentes en los receptores de trasplante de cara. La proflaxia perioperatoria está concebida para combatir los microorganismos que con mayor probabilidad complican cada procedimiento. Al igual que en los receptores de SOT, se han observado infecciones por CMV en diversos CTA, en particular cuando el receptor es seronegativo y el donante es seropositivo. En algunos casos fue necesario administrar inmunoglobulina anti-CMV, además de ganciclovir (como se utiliza en los receptores de trasplante de HSC con neumonía por CMV), para contener la enfermedad, y en varios sujetos apareció resistencia al ganciclovir que obligó a cambiar el tratamiento. Las complicaciones infecciosas por la reactivación de otros miembros de la familia de virus del herpes humano y otros virus latentes también ha generado una morbilidad importante, como se describió para los receptores de SOT. Según resultados de los pocos estudios existentes, se administra profilaxia contra CMV, *P. jirovecii,* toxoplasmosis y micosis durante varios meses.

INFECCIONES DIVERSAS EN EL TRASPLANTE DE ÓRGANOS SÓLIDOS

Infecciones del catéter intravenoso a permanencia El uso prolongado de catéteres IV para la administración de fármacos, hemoderivados y productos nutricionales es frecuente en distintos tipos de trasplante y conlleva el riesgo de infecciones locales y del torrente sanguíneo. La infección en el sitio de salida suele ser producida por especies de estafilococos. La infección hematológica se manifiesta casi siempre una semana después de colocar el catéter o en los pacientes que padecen neutropenia. La cepa que se aísla con mayor frecuencia en la sangre es el estafilococo coagulasa negativo. Si bien la endocarditis infecciosa es rara en los receptores de trasplante de HSC, su frecuencia en los receptores de SOT es hasta de 1%, y esta infección produce una mortalidad alta en esta población. Aunque predominan los estafilococos, los hongos y microorganismos gramnegativos son más comunes que en la población general.

Para una revisión más detallada del diagnóstico diferencial y las alternativas terapéuticas,véase el capítulo 104.

Tuberculosis La incidencia de tuberculosis en el transcurso de 12 meses tras un SOT es mayor que la que se observa después de un trasplante de HSC (0.23 a 0.79%) y varía mucho en todo el mundo (1.2 a 15%), lo cual se explica por la prevalencia de la tuberculosis en distintas poblaciones. Las lesiones que sugieren la existencia previa de tuberculosis en la radiografía de tórax, la edad mayor, la diabetes, la hepatopatía crónica, la GVHD y la inmunodepresión intensa, son factores que pronostican la reactivación de la tuberculosis y el desarrollo de enfermedad diseminada en un hospedador con enfermedad latente. La tuberculosis rara vez se transmite por medio del órgano del donante. A diferencia de la tasa baja de mortalidad en los receptores de trasplante de HSC, entre los pacientes con SOT se notifican tasas de mortalidad hasta de 30%. Está indicada la vigilancia, puesto que la presentación de la enfermedad suele ser extrapulmonar (gastrointestinal, genitourinaria, del sistema nervioso central, endocrina, musculoesquelética, laríngea) y atípica; en ocasiones se manifiesta como fiebre de origen desconocido. Es fundamental la anamnesis detallada y la valoración directa tanto del receptor como del donante antes del trasplante. Las pruebas cutáneas en el receptor con derivado proteínico purificado no siempre son confiables por la presencia de alguna enfermedad crónica o inmunodepresión. Quizá en el futuro sean más sensibles los análisis celulares que miden el interferón γ o la producción de citocinas. Los efectos tóxicos de la isoniazida no han constituido un problema importante, excepto en los casos de trasplante hepático. Por tanto, se debe utilizar una profilaxia adecuada (véanse las recomendaciones de los CDC en www.cdc.gov/tb/topic/treatment/ltbi.htm). Para determinar la necesidad de administrar tratamiento para la enfermedad latente, es necesario tener en cuenta la posibilidad de un resultado falso negativo en las pruebas. En tanto se espera la confirmación definitiva en caso de sospecha de tuberculosis, está indicado administrar un tratamiento intensivo con múltiples fármacos de acuerdo con las guías de los CDC, la *Infectious Diseases Society of America* y la *American Thoracic Society*, debido a la mortalidad alta que aqueja a estos pacientes. Las alteraciones del metabolismo farmacológico (p. ej., con la coadministración de rifampicina y algunos inmunodepresores) pueden controlarse con la vigilancia cuidadosa de las concentraciones de los fármacos y un ajuste apropiado de su dosis. Se justifica un seguimiento riguroso de las enzimas hepáticas. La tuberculosis resistente a fármacos es en especial problemática en estos individuos **(cap. 202)**.

Neoplasias relacionadas con virus Además de las neoplasias que se vinculan con la infección por virus del herpes gamma (EBV, KSHV) y las verrugas vulgares (HPV), es más posible que se desarrollen otros tumores relacionados con virus o que se sospecha tienen relación con éstos en los receptores de trasplante, en particular en quienes necesitan inmunodepresión más prolongada, que en la población general. El intervalo que transcurre para el desarrollo del tumor suele ser >1 año. Los receptores de trasplante padecen neoplasias malignas distintas del melanoma en la piel o los labios que, a diferencia de los cánceres de la piel de formación reciente, se caracterizan por una proporción alta de células escamosas respecto de las basales; el HPV puede tener una participación principal en esas lesiones. En las mujeres que reciben un trasplante son más frecuentes los carcinomas del cuello uterino y la vulva, claramente vinculados con HPV. Asimismo, la frecuencia de carcinoma de células de Merkel asociado a poliomavirus de células de Merkel también es mayor en los receptores de trasplantes, pero no se sabe si los receptores con HTLV-1 también tienen mayor riesgo de padecer leucemia. Entre los receptores de trasplante renal, las tasas de melanoma se incrementan un poco, y las de cáncer renal y vesical aumentan.

VACUNACIÓN DE RECEPTORES DE TRASPLANTE

(Véase también el cap. 148) Además de la administración de profilaxia antibiótica, los receptores de trasplante deben ser vacunados contra los patógenos a los que son susceptibles **(cuadro 169-6)**. En el caso de los receptores de trasplante de HSC, es posible lograr respuestas óptimas sólo cuando se alcanza la reconstitución inmunitaria, sin importar la inmunización previa, tanto del donante, como del receptor. Los receptores de un alotrasplante de HSC deben revacunarse si se desea protegerlos contra los patógenos. La situación es menos clara en el caso de autotrasplante. Los linfocitos T y B en la sangre periférica podrían reconstituir la respuesta inmunitaria si la cantidad que se transfiere es suficiente. A pesar de esto, los pacientes con cáncer (en particular los que padecen enfermedad de Hodgkin, en quienes la vacuna-

CUADRO 169-6 Vacunación de los receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) o de trasplante de órgano sólido (SOT)

	Tipo de trasplante	
Vacuna	**HSCT**	**SOT[a]**
Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis	Vacunar tras el trasplante. Véanse las recomendaciones de CDC-ACIP (para *S. pneumoniae*, podría existir indicación de una nueva serie primaria)	Vacunar antes del trasplante. Véanse las recomendaciones de CDC-ACIP (para *S. pneumoniae*, podría recomendarse una dosis de refuerzo con vacuna polisacárida cada cinco años)
Gripe (influenza)	Vacunar durante el otoño. Vacunar a los contactos cercanos	Vacunar durante el otoño. Vacunar a los contactos cercanos
Poliomielitis	Administrar vacuna inactivada	Administrar vacuna inactivada
Sarampión/parotiditis/rubeola	Inmunizar 24 meses después del trasplante si no existe GVHD	Inmunizar antes del trasplante
Difteria, tos ferina, tétanos	Revacunar tras el trasplante con serie primaria, DTaP. Véanse las recomendaciones de 2013 de IDSA (www.idsociety.org/Other_Guidelines/#immunizationFortheCompromisedHost)	Vacunar o aplicar refuerzo antes del trasplante con Tdap; administrar refuerzos cada 10 años o según se necesite
Hepatitis B y A	Revacunar después del trasplante. Véanse recomendaciones.	Vacunar antes del trasplante
Virus del papiloma humano	Recomendaciones pendientes (www.cdc.gov/std/hpv/stdfact-hpv-vaccine-hcp.htm)	Recomendaciones pendientes

[a] Las vacunaciones deben administrarse siempre que sea posible antes de realizar el trasplante del órgano sólido.

Abreviaturas: CDC, Centers for Disease Control and Prevention; ACIP, Advisory Committee on Immunization Practices; DTaP, toxoides de difteria y tétanos y vacuna acelular contra tos ferina; GVHD, enfermedad injerto contra hospedador; Tdap, toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y vacuna acelular contra tos ferina; IDSA, Infectious Diseases Society of America.

Nota: Deben revisarse de manera regular las recomendaciones de los CDC, porque se modifican con frecuencia una vez que se recibe información clínica nueva y se producen formulaciones nuevas de vacunas específicas.

ción se ha estudiado en forma detallada) que se están sometiendo a quimioterapia no responden con normalidad a la vacunación, y sus concentraciones de anticuerpos contra los microorganismos infecciosos descienden con más rapidez que en los individuos sanos. Por ende, incluso algunos pacientes inmunodeprimidos que no han recibido trasplante de HSC, necesitan refuerzos de vacunas. Si las células de memoria se eliminan de manera específica como parte de un procedimiento de "limpieza" de células madre, es necesario revacunar al paciente con una nueva serie primaria. Están en evaluación los tiempos óptimos para la aplicación de vacunas en distintas poblaciones de trasplante. La inmunización anual de los contactos en el hogar y de otros tipos (que incluyen al personal de atención de la salud) contra la influenza beneficia al paciente porque se previene la diseminación local.

En ausencia de datos convincentes sobre el momento óptimo para la vacunación, resulta razonable administrar las vacunas contra neumococo y conjugada contra *H. influenzae* tipo b, tanto a los receptores de autotrasplante de HSC, como de alotrasplante, a partir de los 12 meses tras el procedimiento. Se recomienda en la actualidad (con base en las guías de los CDC) una serie que incluye tanto la vacuna conjugada contra neumococo con 13 valencias, como la vacuna polisacárida contra neumococos que cuenta con 23 valencias. Las vacunas contra neumococo y contra *H. influenzae* tipo b son en especial importantes para los pacientes que se sometieron a esplenectomía. La vacuna conjugada polisacárida de *Neisseria meningitidis* también se recomienda. Además, pueden administrarse con estos mismos intervalos (12 meses y, de ser necesario, 24 meses tras el trasplante) las vacunas contra difteria, tétanos, tos ferina acelular y poliomielitis inactivada. Algunas autoridades recomiendan una nueva serie primaria contra tétanos, difteria y tos ferina, y la administración de vacuna inactivada contra poliomielitis a partir de 12 meses tras el procedimiento. La vacunación para prevenir hepatitis B y hepatitis A (ambas con microorganismos muertos) también parece ser recomendable. No se ha publicado una recomendación formal en cuanto a la vacuna tetravalente con partículas similares a virus HPV (Gardasil) después del trasplante de HSC. Sin embargo, la vacuna anti-HPV, que previene las verrugas genitales y algunas neoplasias malignas, se recomienda hasta los 26 años de edad en adultos jóvenes sanos que no han recibido antes la vacuna o la serie completa. Los receptores de autotrasplante de HSC pueden recibir vacuna de virus vivos de sarampión-parotiditis-rubeola (MMR) 24 meses después del trasplante, al igual que la mayoría de los receptores de alotrasplante de HSC, siempre y cuando no estén recibiendo tratamiento de mantenimiento con inmunodepresores ni padezcan GVHD. Para la vacuna MMR, el riesgo de transmisión de un contacto doméstico es reducido. En las regiones del mundo donde se aplica la vacuna contra el virus de la polio, sólo se debe utilizar la vacuna con virus muertos. En los casos raros donde tanto el donante como el receptor no han tenido contacto con VZV, y el receptor ya no recibe profilaxia con aciclovir ni ganciclovir, el paciente debe recibir inmunoglobulina contra varicela-zóster (VariZIG) hasta 10 días después de haber tenido contacto con una persona con varicela o herpes zóster en alguna zona descubierta del cuerpo; estos pacientes deben evitar el contacto cercano con personas que han sido vacunadas en fecha reciente con Varivax. En la actualidad no hay una recomendación formal en cuanto a la vacuna Varivax en estos pacientes. Ni los enfermos ni sus contactos domésticos deben recibir la variolovacuna, a menos que hayan tenido contacto con el virus del sarampión. Entre los pacientes con GVHD activa o que reciben dosis altas de mantenimiento de glucocorticoides, es recomendable evitar todas las vacunas de virus vivos.

En el caso de receptores de SOT, la administración de todas las vacunas habituales y las dosis de refuerzo indicadas debe concluirse antes de la inmunodepresión, de ser posible, para incrementar al máximo las respuestas. Para los pacientes que reciben inmunodepresores, la administración de la vacuna neumocócica debe repetirse cada cinco años. No se dispone de información sobre la vacuna contra meningococo, pero quizá resulte razonable administrarla junto con la antineumocócica. La conjugada contra *H. influenzae* es segura y debe ser eficaz en esta población; por esta razón, se recomienda su administración antes del trasplante. Las dosis de refuerzo de esta vacuna no se recomiendan en los adultos. Los receptores de SOT que siguen recibiendo inmunodepresores no deben recibir vacunas con virus vivos. Una persona de este grupo que se expone al sarampión debe recibir inmunoglobulina específica. De manera similar, un paciente con inmunodepresión y seronegativo a varicela que entra en contacto con un individuo que la padece debe recibir inmunoglobulina contra varicela-zóster lo antes posible (de forma óptima, en las primeras 96 h; hasta 10 días después del contacto); cuando esto no es posible, se instituye de inmediato un régimen de 10 a 14 días con aciclovir. En un número reducido de pacientes, la enfermedad clínica puede aparecer una vez que se interrumpe el tratamiento; por eso está indicada la vigilancia. El reinicio rápido del aciclovir debe limitar los síntomas. Los contactos caseros de los receptores de trasplante pueden recibir la vacuna atenuada contra VZV, pero los individuos vacunados deben evitar el contacto directo con el paciente si aparece algún exantema. En Estados Unidos se autorizó el uso de vacunas con partículas similares a los virus (VLP, *virus-like particles*) para la prevención de la infección por varios de los serotipos de HPV que se encuentran implicados las más de las veces en los carcinomas del cuello uterino y el ano, así como en la formación de verrugas anogenitales y laríngeas. Las vacunas VLP no contienen microorganismos vivos; sin embargo, aún no se dispone de información respecto de su inmunogenicidad o eficacia en los receptores de trasplante.

Los pacientes con inmunodepresión que viajan pueden beneficiarse con la aplicación de algunas vacunas, mas no todas (caps. 148 y 149). En general, estos pacientes deben recibir cualquier preparación vacunal con microorganismos muertos o inactivados que resulte apropiada de acuerdo con la región que van a visitar; esta recomendación incluye las vacunas contra la encefalitis japonesa, la hepatitis A y B, la poliomielitis, la infección meningocócica y la tifoidea. Las vacunas antitifoideas con microbios vivos no se recomiendan en la mayor parte de los pacientes con inmunodepresión, pero puede utilizarse la vacuna inactivada o con polisacárido tifoideo purificado. La vacuna de la fiebre amarilla con virus vivos no debe administrarse. Por otra parte, la inmunización primaria o de refuerzo con la vacuna que contiene proteína purificada de hepatitis B está indicada. La vacuna inactivada contra la hepatitis A también debe administrarse en los casos apropiados (cap. 148). En la actualidad se dispone de una vacuna que provee protección dual contra hepatitis A y hepatitis B. Si no se administra la vacuna contra hepatitis A, los viajeros deben valorar la recepción de protección pasiva con inmunoglobulina (la dosis depende de la duración del viaje en la región con riesgo alto).

170 Tratamiento y profilaxia de infecciones bacterianas

David C. Hooper, Erica S. Shenoy, Christy A. Varughese

Los antimicrobianos han repercutido de un modo muy importante en la salud de los seres humanos. Junto con las vacunas han contribuido a disminuir la mortalidad, prolongar la vida y mejorar la calidad de ésta. No obstante, de entre los fármacos utilizados en la medicina de seres humanos, se distinguen porque su uso induce la aparición de resistencia de los patógenos que deben combatir, así como la de otros microorganismos "espectadores". De hecho, la historia de los antimicrobianos tiene como motor, en gran medida, la necesidad médica que surge con la aparición de resistencia a cada generación de fármacos. Por todo lo expuesto, asume importancia particular el uso cuidadoso y adecuado de estos fármacos, no sólo para optimizar su eficacia y llevar al mínimo sus efectos adversos, sino también para aminorar lo más posible el riesgo de resistencia y conservar la utilidad de los fármacos existentes. Si bien este capítulo se centra en los antibióticos, para usar de manera óptima todos los antimicrobianos es indispensable conocer los mecanismos de acción y de resistencia, espectro de actividad, propiedades farmacológicas y perfil de reacciones adversas de cada fármaco. Luego esta información se aplica en el contexto del cuadro inicial, trastornos primarios y aspectos epidemiológicos, para definir el sitio y probable naturaleza de la infección u otras enfermedades, y así elegir el mejor tratamiento. Es importante reunir la información microbiológica para definir con mayor precisión las selecciones terapéuticas con base en el patógeno corroborado, y datos de susceptibilidad siempre que sea posible, y con dicha información también se facilita la selección de tratamiento más particularizado y con ello aminora el riesgo de que surjan bacterias resistentes por selección evolutiva. La duración del tratamiento se determina en función de la naturaleza de la infección y la respuesta del paciente al tratamiento, y en este sentido los estudios clínicos ofrecen información valiosa, cuando se dispone de ellos, a sabiendas de que es menos probable que los ciclos más breves, induzcan resistencia que los más prolongados. Este capítulo aporta datos específicos, indispensables para elegir los antibióticos de una manera informada.

MECANISMOS DE ACCIÓN Y RESISTENCIA

Éstos se exponen en detalle en este texto, y en el **cuadro 170-1** se resumen los grupos de fármacos más usados. En la **figura 170-1** se presenta un esquema de los sitios antibióticos de acción.

MECANISMOS DE ACCIÓN

Los sitios en que actúan los antibióticos utilizados en medicina clínica incluyen múltiples componentes esenciales de las estructuras y el metabolismo de las bacterias, y la interacción del fármaco con el sitio "destinatario" de acción origina la inhibición de la proliferación y la réplica bacteriana (*efecto bacteriostático*) o la destrucción de la bacteria (*efecto bactericida*). En términos generales, se han escogido los sitios de acción porque no existen en células de los mamíferos o en su funcionamiento, o no son tan diferentes de sus equivalentes bacterianos que permitan la "destinación" bacteriana selectiva, es decir, que la bacteria constituye en forma selectiva el "blanco" de acción. El tratamiento con bacteriostáticos es eficaz si las defensas del hospedador bastan para contribuir a erradicar el patógeno infectante. En personas con deficiencia de las defensas (p. ej., por neutropenia), o infecciones en sitios en que disminuyen o son escasas las defensas del hospedador (p. ej., meningitis y endocarditis) por lo común se prefieren los bactericidas.

Inhibición de la síntesis de la pared bacteriana La pared bacteriana, que queda por fuera de la membrana citoplásmica y no tiene equivalente en las células de mamíferos, protege a las bacterias de lisis en un entorno hipoosmótico. La pared es un peptidoglucano con enlaces cruzados, compuesto de un polímero con unidades alternantes de *N*-acetilglucosamina (NAG; *N-acetylglucosamine*) y el ácido *N*-acetilmurámico (NAM; *N-acetylmuramic acid*), péptidos precursores con cuatro aminoácidos ligados a cada NAM y un puente cruzado de péptidos que une péptidos precursores vecinos, para formar una estructura reticular. Algunas fases de la síntesis de peptidoglucanos sirven de sitio de acción de los antibióticos. La inhibición de la síntesis de la pared por lo común origina un efecto bactericida vinculado con la lisis del microorganismo; dicho efecto es consecuencia del bloqueo de la formación de nueva pared, pero también de la acción irrestricta de las enzimas remodeladoras en la pared, llamadas *autolisinas*, que separan al peptidoglucano como parte de la proliferación normal de la pared.

En bacterias grampositivas el peptidoglucano constituye la estructura más externa del microorganismo, pero en bacterias gramnegativas, una membrana externa lípida y asimétrica queda por fuera del peptidoglucano y contiene los conductos de difusión llamados *porinas*. Se conoce como el *espacio periplásmico* al que está entre el peptidoglucano de la membrana citoplásmica y la membrana más externa. Casi todos los antibióticos penetran en la bacteria gramnegativa a través de los conductos de porina, dado que la membrana externa es una barrera importante a la difusión. La capa de peptidoglucano es más gruesa en las bacterias grampositivas (20-80 nm) que en las gramnegativas (1 nm), pero el propio peptidoglucano constituye tan sólo una barrera limitada de difusión para los antibióticos.

LACTÁMICOS β Los lactámicos β, que incluyen penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos, actúan en enzimas transpeptidasas (llamadas también *proteínas de fijación a penicilina* [PBP, *penicillin-binding proteins*]) que intervienen en la etapa de enlaces cruzados de los péptidos precursores.

GLUCOPÉPTIDOS Los glucopéptidos, como vancomicina, teicoplanina, telavancina, dalbavancina y oritavancina, se unen a los dos residuos D-alaníncos terminales del péptido precursor, y se oponen a la acción de la glucosiltransferasa que interviene en la polimerización de las unidades NAG-NAM. La telavancina también se une al lípido II intermedio que aporta las subunidades precursoras parietales. En forma similar, la dalbavancina y la oritavancina interactúan con la membrana del microorganismo, y la segunda inhibe también las transpeptidasas. Los lactámicos β y los glucopéptidos interactúan con su sitio de acción en sentido externo a la membrana citoplásmica.

BACITRACINA (TÓPICA) Y FOSFOMICINA Estos fármacos interrumpen las fases enzimáticas en la generación de precursores peptidoglucanos en el citoplasma.

Inhibición de la síntesis proteínica Casi todos los inhibidores de la síntesis de proteínas en la bacteria actúan en los ribosomas de ella, cuya diferencia de los ribosomas eucarióticos permite la acción antibacteriana selectiva. Algunos de los inhibidores se ligan a la subunidad ribosómica 30S y otros a la subunidad 50S. Casi todos los fármacos que inhiben la síntesis proteínica son bacteriostáticos y los aminoglucósidos constituyen la excepción porque son bactericidas.

AMINOGLUCÓSIDOS Los aminoglucósidos (amikacina, gentamicina, kanamicina, netilmicina, estreptomicina, tobramicina) se unen irreversiblemente al RNA ribosómico 16S (rRNA) de la subunidad ribosómica 30S, y bloquean la traslocación del RNA de transferencia peptidílico (tRNA) del sitio A (aminoacilo) al sitio P (peptidilo) en concentraciones bajas, y ello origina la lectura errónea de los codones del RNA mensajero (mRNA), y por ello permiten la introducción de aminoácidos incorrectos en la cadena peptídica; en concentraciones mayores se bloquea la traslocación de la cadena. La captación de aminoglucósidos por el microorganismo depende del gradiente electroquímico a uno y otro lados de la membrana bacteriana. En un medio anaerobio dicho gradiente es pequeño y, en consecuencia, disminuye la captación y la actividad de los aminoglucósidos. La espectinomicina es un antibiótico vinculado al aminociclitol, que también se une a rRNA 16S de la subunidad ribosómica 30S, pero en un sitio diferente. Este fármaco inhibe la traslocación de la cadena peptídica en crecimiento, pero no desencadena la lectura errónea del codón, y genera sólo un efecto bacteriostático.

TETRACICLINAS Y GLICILCICLINAS Las tetraciclinas (doxiciclina, minociclina y tetraciclina) se unen de manera reversible al rRNA 16S de la subunidad ribosómica 30S y bloquean la unión del tRNA aminoacilo al sitio ribosómico A y con ello inhiben la elongación del péptido. El transporte activo de las tetraciclinas al interior de la bacteria, pero no a las de células de mamíferos, contribuye a la selectividad de estos fármacos. La tigeciclina, derivado de la minociclina y la única glicilciclina con que se cuenta, actúa en forma similar a la de las tetraciclinas, pero se distingue por su capaci-

CUADRO 170-1 Mecanismos de acción y de resistencia a antibióticos

Antibacterianos	Sitio principal de acción	Mecanismos de acción	Mecanismos de resistencia
Lactámicos β (penicilinas, cefalosporinas, monobactámicos y carbapenémicos)	Síntesis de la pared bacteriana	Unión con enzimas de la pared por enlaces cruzados (PBP, transpeptidasa)	1. Inactivación del fármaco por acción de lactamasas β 2. Alteración de los sitios de acción de PBP 3. Menor difusión por los conductos de porina
Glucopéptidos (vancomicina, teicoplanina, telavancina, dalbavancina u oritavancina)	Síntesis de la pared	Bloquean las glucosiltransferasas parietales al unirse a la terminación peptídica precursora D-Ala-D-Ala Telavancina, Dalbavancina y oritavancina afectan la función de la membrana Oritavancina inhibe las transpeptidasas	1. Alteración del sitio efector en D-Ala-D-Ala (D-Ala-D-Lac) 2. Incremento de la unión con el sitio de acción D-Ala-D-Ala en sitios distantes de las enzimas de la síntesis parietal
Bacitracina	Síntesis parietal	Bloquea el portador de lípidos de los precursores de la pared	Expulsión activa del fármaco
Fosfomicina	Síntesis de la pared bacteriana	Bloquea los enlaces del péptido precursor a NAG, por acción de la enoiltransferasa	1. Sobreexpresión de la enzima blanco 2. Enzimas farmacomodificadoras
Aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina, amikacina)	Síntesis de proteínas	Se une a la subunidad ribosómica 30S Bloquea la traslocación de la cadena peptídica Ocasiona lectura errónea de mRNA	1. Enzimas farmacomodificadoras 2. Metilación en el sitio de unión del ribosoma 3. Disminución de la permeabilidad al sitio blanco por expulsión activa
Tetraciclinas (tetraciclina, doxiciclina, minociclina)	Síntesis de proteínas	Se une a la subunidad ribosómica 30S Inhibe la elongación del péptido	1. Expulsión activa del fármaco 2. Proteína de protección ribosómica
Tigeciclina	Síntesis de proteína	Igual mecanismo que las tetraciclinas	Expulsión activa del fármaco (las bombas son diferentes de las que intervienen en las tetraciclinas)
Macrólidos (eritromicina, claritromicina, azitromicina) y cetólidos (telitromicina)	Síntesis de proteínas	Se une a la subunidad ribosómica 50S Bloquea la salida de la cadena peptídica	1. Metilación en el sitio de unión con el ribosoma 2. Expulsión activa del fármaco
Lincosamidas (clindamicina)	Síntesis proteínica	Se une a la subunidad ribosómica 50S Bloquea la formación de los enlaces peptídicos	Metilación en el sitio de unión del ribosoma
Estreptograminas (quinupristina, dalfopristina)	Síntesis de proteínas	Igual que los macrólidos	1. Igual que los macrólidos 2. Enzimas farmacomodificadoras
Cloranfenicol	Síntesis de proteínas	Se une a la subunidad ribosómica 50S Bloquea el posicionamiento de tRNA aminoacilo	Enzimas farmacomodificadoras
Oxazolidinonas (linezolida, tedizolida)	Síntesis de proteínas	Se une a la subunidad ribosómica 50S Inhibe el comienzo de la síntesis de péptidos	1. Altera el sitio de unión rRNA 2. Metilación del sitio de unión del ribosoma
Mupirocina	Síntesis de proteínas	Bloquea la isoleucina tRNA sintetasa	1. Sintetasa de tRNA con resistencia adquirida (esquivamiento del fármaco) 2. Alteración del sitio de acción nativo de la tRNA sintetasa
Sulfonamidas (sulfadiazina, sulfisoxazol y sulfametoxazol)	Síntesis de folato	Inhibe a la dihidropteroato sintetasa	Resistencia adquirida de la dihidropteroato sintetasa (esquivamiento del fármaco)
Trimetoprim	Síntesis de folato	Inhibe la dihidrofolato reductasa	Resistencia adquirida de la dihidrofolato reductasa (esquivamiento del fármaco)
Quinolonas (norfloxacina, ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, gemifloxacina)	Síntesis de DNA	Inhibe la DNA topoisomerasa IV El complejo de enzima de DNA/fármaco bloquea el aparato de replicación de DNA	1. Altera los sitios de acción de fármacos 2. Expulsión activa 3. Protección de los sitios de actividad del fármaco 4. Enzimas farmacomodificadoras (ciprofloxacina)
Rifamicinas (rifampicina, rifabutina, rifapentina)	Síntesis de RNA	Inhibe la RNA polimerasa	Altera el sitio de acción
Nitrofurantoína	Síntesis de ácido nucleico	Disminuye los derivados farmacológicos que dañan DNA	Alteración de las enzimas farmacoactivadoras
Metronidazol	Síntesis de ácido nucleico	Aminora los derivados farmacológicos reactivos que dañan DNA	1. Alteración de la enzima farmacoactivadora 2. Adquisición de enzimas destoxicantes 3. Expulsión activa
Polimixinas (polimixina B y polimixina E [colistina])	Membrana del microorganismo	Se liga a LPS y rompe las membranas externa y citoplásmica	Alteración de la carga de la membrana con disminución de la unión de fármacos
Daptomicina	Membrana del microorganismo	Produce fuga por los conductos de la membrana y en ella	Alteración de la membrana del microorganismo con disminución de la unión a fármacos

Abreviaturas: LPS, lipopolisacárido; NAG, *N*-acetilglucosamina; PBP, proteína que se une a penicilina.

dad de evitar los mecanismos de resistencia más comunes que se oponen a las tetraciclinas.

MACRÓLIDOS Y CETÓLIDOS A diferencia de los aminoglucósidos y las tetraciclinas, los macrólidos (azitromicina, claritromicina, eritromicina) y los cetólidos (telitromicina) se unen a rRNA 23S de la subunidad ribosómica 50S. Estos fármacos bloquean la traslocación de la cadena peptídica en crecimiento, al unirse al túnel del cual la cadena sale del ribosoma.

LINCOSAMIDAS La clindamicina es el único lincosamídico de uso clínico. Se liga a rRNA 23S de la subunidad ribosómica 50S e interactúa con los sitios A y P del ribosoma y con ello bloquea la formación de enlaces peptídicos.

ESTREPTOGRAMINAS La única estreptogramina de uso clínico es una combinación de la quinupristina, una estreptogramina del grupo B, y la dalfopristina, una estreptogramina del grupo A. Los dos componentes se unen a rRNA 23S del ribosoma 50S: la dalfopristina se une a los sitios A y

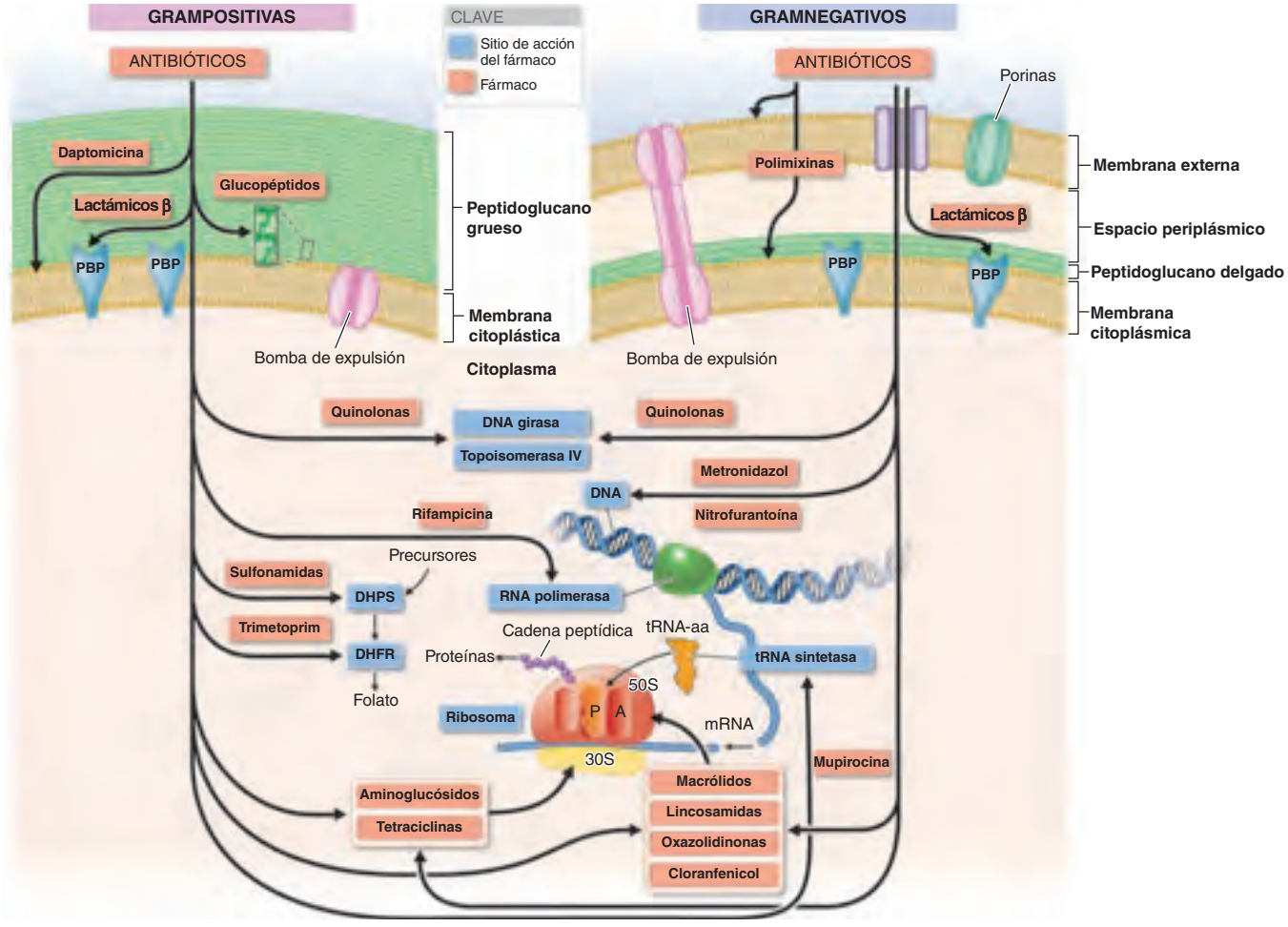


FIGURA 170-1 . Sitios de acción de los antibióticos. A, Sitio aminoacilo; DHFR, dihidrofolato reductasa; DHPS, dihidropteroato sintetasa; P, sitio peptidílico; PBP, proteína fijadora de penicilina; tRNA-aa, aminoacil tRNA.

P del centro de transferasa peptidílica, y la quinupristina se liga a un sitio que traslapa el sitio de unión del macrólido, con lo cual bloquea la salida del péptido recién formado del ribosoma. La combinación es bactericida, pero las bacterias resistentes a macrólidos presentan resistencia cruzada a la quinupristina y la actividad restante de la dalfopristina sola es bacteriostática.

CLORANFENICOL El cloranfenicol se liga de manera reversible al rRNA 23S de la subunidad 50S en una forma que interfiere con el posicionamiento apropiado del componente aminoacilo de tRNA en el sitio A; este sitio de unión está cerca del que ocupan los macrólidos y las lincosamidas.

OXAZOLIDINONAS La linezolida y la tedizolida son las únicas oxazolidinonas de uso clínico. Se unen directamente al sitio A en el rRNA 23S de la subunidad ribosómica 50S y bloquean la unión de tRNA aminoacílico, con lo que inhiben el comienzo de la síntesis proteínica.

MUPIROCINA La mupirocina (ácido pseudomónico) tiene uso tópico. Compite con la isoleucina para unirse a la isoleucil tRNA sintetasa, agota las reservas de tRNA isoleucilo y con ello inhibe la síntesis de proteínas.

Inhibición del metabolismo bacteriano Los inhibidores disponibles (antimetabolitos) actúan en la vía de la síntesis del ácido fólico que constituye un cofactor en varias de las reacciones de transferencia monocarbónica que interviene en la síntesis de algunos ácidos nucleicos, como pirimidina, timidina y todas la purinas (adenina y guanina), y también algunos aminoácidos (metionina y serina) y la acetilcoenzima A (CoA). Hay dos pasos secuenciales de la síntesis de folato que son sitios de acción. El efecto antibacteriano selectivo proviene de la incapacidad de las células de mamíferos para sintetizar el folato; dependen de fuentes exógenas para obtenerlo. Sin embargo, la actividad antibacteriana puede disminuir en presencia de concentraciones exógenas altas de los productos terminales de la vía del folato (como timidina y purina), que se observan en algunas infecciones y son consecuencia de la destrucción local de leucocitos y tejidos del hospedador.

SULFONAMIDAS Las sulfonamidas, como sulfadiazina, sulfisoxazol y sulfametoxazol, inhiben la dihidropteroato sintetasa, que agrega ácido *p*-aminobenzoico (PABA, *p-aminobenzoico acid*) a la pteridina y producen dihidropteroato. Las sulfonamidas son análogos estructurales de PABA y actúan en forma competitiva como sustratos enzimáticos.

TRIMETOPRIM Las etapas subsiguientes de la síntesis de folato son catalizadas por la dihidrofolato sintasa, que agrega glutamato al dihidropteroato, y la dihidrofolato reductasa, que genera el producto final, tetrahidrofolato. El trimetoprim es un análogo estructural de la pteridina e inhibe la dihidrofolato reductasa. Se le distribuye como fármaco solo, pero muy a menudo se usa en productos combinados que también contienen sulfametoxazol, y por eso bloquea dos pasos secuenciales de la síntesis de folato.

Inhibición de la síntesis o la actividad de DNA y RNA Diversos antibióticos actúan en estos procesos.

QUINOLONAS Las quinolonas comprenden el ácido nalidíxico, que fue el primer fármaco de esta clase, y derivados fluorados más recientes de uso más generalizado (fluoroquinolonas), como norfloxacina, ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina y gemifloxacina. Las quinolonas con compuestos sintéticos que inhiben la síntesis del DNA bacteriano porque interactúan con los complejos de DNA de dos enzimas esenciales, DNA girasa y DNA topoisomerasa IV, que alteran la topología de DNA. Las quinolonas atrapan complejos de enzima/DNA en forma tal que bloquean el desplazamiento del aparato de replicación de DNA y generan roturas letales de doble cadena en el DNA, con lo cual surge actividad bactericida. A pesar de que las células de mamífero poseen también DNA topoisomerasas tipo II, como la girasa y la topoisomerasa IV, las estructuras de las enzimas de mamíferos son tan distintas de las de las enzimas bacterianas, que las quinolonas tienen una actividad antibacteriana sustancialmente selectiva.

RIFAMICINAS La rifampicina, la rifabutina y la rifapentina son derivados semisintéticos de la rifamicina B y se unen a la subunidad β de la RNA polimerasa de la bacteria, con lo cual bloquean la elongación de mRNA.

Su acción es altamente selectiva en lo que se refiere a las enzimas bacterianas, en comparación con las RNA polimerasas de mamíferos.

NITROFURANTOÍNA La reducción de la nitrofurantoína, que es un compuesto de nitrofurano, por acción de las enzimas bacterianas, origina derivados muy reactivos que, según se piensa, rompen la cadena de DNA. La nitrofurantoína se utiliza sólo para tratar infecciones de vías urinarias bajas.

METRONIDAZOL El metronidazol es un nitroimidazol sintético cuya actividad se circunscribe a bacterias anaerobias y algunos protozoos anaerobios. La reducción de subgrupo nitro por el sistema de transporte electrónico en bacterias anaerobias origina intermediarios reactivos que dañan el DNA y ocasionan su actividad bactericida. La nitrofurantoína y el metronidazol poseen actividad antibacteriana selectiva, porque la actividad reductora necesaria para generar derivados activos es producida sólo por enzimas bacterianas y no por otras de mamíferos.

Rotura de la integridad de la membrana La interidad de la membrana citoplásmica de la bacteria (y en el caso de las bacterias gramnegativas, la membrana externa) es importante para la viabilidad del microorganismo. Dos fármacos bactericidas tienen sitios de acción en la membrana.

POLIMIXINAS Las polimixinas, incluidas la polimixina B y la E (colistina), son péptidos cíclicos catiónicos que rompen la membrana citoplásmica y la membrana externa (esta última al unirse a lipopolisacáridos).

DAPTOMICINA La daptomicina es un lipopéptido que se une a la membrana citoplásmica de las bacterias grampositivas en presencia de calcio, y se genera un conducto por el cual salen los iones de potasio citoplásmico y se despolariza la membrana.

MECANISMOS DE RESISTENCIA

Las bacterias utilizan una gran variedad de mecanismos para bloquear o esquivar la actividad de productos antibióticos. Los mecanismos, a pesar de ser muchos, por lo regular se agrupan en tres categorías: 1) sitios de acción alterados o esquivados que presentan menor unión con el fármaco; 2) acceso alterado del fármaco a su sitio de acción porque disminuye la captación o aumenta la salida (expulsión) activa, y 3) modificación del fármaco que reduce su actividad. Estos mecanismos son consecuencia de las mutaciones en los genes de los cromosomas bacterianos, de aparición espontánea durante la replicación de DNA bacteriano o adquisición de nuevos genes por transferencia del DNA de otras bacterias o captación de DNA exógeno. Los nuevos genes muy a menudo se adquieren en los plásmidos de autorreplicación u otros elementos de DNA transferidos de otras bacterias. Sin embargo, algunas bacterias como *Streptococcus pneumoniae* y *Neisseria gonorrhoeae* también captan fragmentos de DNA ambiental de especies afines y recombinan el DNA dirigido a sus propios cromosomas, proceso denominado *transformación*. No es raro que las bacterias resistentes tengan combinaciones de mecanismos de resistencia dentro de una categoría o entre varias, y muchos plásmidos contienen más de un gen de resistencia. Por eso, la propia adquisición de plásmidos en muchos casos confiere resistencia a múltiples fármacos antibióticos.

Muchos antibióticos se obtienen de productos naturales de especies microbianas. Es posible que algunos genes que codifican la resistencia a estos fármacos hayan evolucionado y fueran movilizados a plásmidos, gracias a un mecanismo de protección del microorganismo productor o de otras bacterias que sobrevivieron en el entorno expuesto. El contacto con un antibacteriano en la naturaleza o de uso humano o animal origina la selección evolutiva de cepas resistentes dentro de la población bacteriana, que de otro modo serían susceptibles. Los patrones y la magnitud de la resistencia pueden diferir de una situación a otra, pero la selección inicial de los antibióticos debe basarse, en la medida de lo posible, en datos de susceptibilidad local, y modificarse según se necesite en cuanto se conozcan otros datos específicos de susceptibilidad microbiológica.

Lactámicos β El mecanismo más común de resistencia a los lactámicos β es su degradación por acción de lactamasas β, enzimas que degradan el anillo central lactámico β y destruyen la actividad del fármaco. Diferentes lactamasas β degradan lactamas β distintas; algunas lactamasas β están codificadas en el cromosoma bacteriano, y su actividad contribuye al perfil de susceptibilidad de una especie particular. Otras lactamasas β están codificadas por plásmidos adquiridos y, por eso, sus perfiles de resistencia pueden ser parte de algunas cepas de una especie, pero no de otras. En las bacterias grampositivas las lactamasas β son secretadas al entorno extracelular, en tanto que en las gramnegativas estas enzimas son secretadas al interior del espacio periplásmico entre las membranas citoplásmica y externa. Por eso, en las bacterias gramnegativas el acceso de lactámicos β a los PBP en que actuarán y a las lactamasas β exige contar con difusión a través de la membrana externa, en general por los conductos de porina.

Casi todas las cepas de *Staphylococcus aureus* producen una lactamasa codificada por plásmido que degrada la penicilina, pero no las penicilinas semisintéticas como la oxacilina y la nafcilina. Las lactamasas β más comunes codificadas por plásmidos de las bacterias gramnegativas pueden inactivar todas las penicilinas y muchas de las cefalosporinas de generaciones anteriores. Han surgido variantes de lactamasa β de amplio espectro (ESBL, *extended-spectrum β-lactamase*) de estas enzimas originales que degradan cefalosporinas de las últimas generaciones (ceftriaxona, cefotaxima, ceftazidima) y también aztreonam, un monobactámico, y en la actualidad están muy diseminadas. Algunos ESBL también degradan la cefepima, cefalosporina de la cuarta generación. Los carbapenémicos (imipenem, meropenem, ertapenem y doripenem) no son degradados por ESBL, pero han comenzado a surgir otras lactamasas β denominadas *carbapenemasas*, que degradan los carbapenémicos y muchos otros lactámicos β, si no es que todos. La lactamasa β cromosómica de *Klebsiella pneumoniae* degrada preferentemente las penicilinas, pero no las cefalosporinas. Por lo contrario, la lactamasa β cromosómica de *Enterobacter* y géneros afines [AmpC] degrada casi todas las cefalosporinas, pero es expresada normalmente en pequeñas cantidades. Las mutaciones que hacen que aumenten las cantidades producidas de AmpC confieren resistencia plena a las penicilinas y cefalosporinas; las excepciones son cefoxitina y cefepima, que son relativamente estables a AmpC. Sin embargo, puede surgir resistencia a la cefepima, por los efectos combinados, y un incremento de la producción de AmpC y disminución de los conductos de difusión de porinas. También se han observado genes que codifican AmpC en los plásmidos, pero son menos frecuentes que ESBL codificados por estos últimos.

Se han obtenido inhibidores de lactamasas β, como clavulanato, sulbactam y tasobactam, y se han combinado con amoxicilina y ticarcilina, ampicilina y piperacilina, respectivamente. Estos inhibidores poseen escasa o nula actividad antibacteriana por sí mismos, pero inhiben las lactamasas β mediadas por plásmido, incluidas las ESBL, pero no las enzimas AmpC.

La resistencia a los lactámicos β también surge por alteraciones de sus PBP en que actuarán los fármacos. En el caso de *S. pneumoniae, N. gonorrhoeae* y *Neisseria meningitidis*, se produce la resistencia a la penicilina por recombinación de DNA transformado proveniente de especies afines. En el caso de los estafilococos, la resistencia a la meticilina y otros lactámicos β surge por adquisición del gen *mec*, que codifica PBP2a con menor afinidad por fármacos. La ceftarolina es el único lactámico β que muestra afinidad por PBP2a, y por eso es activo contra cepas de estafilococos resistentes a meticilina.

Glucopéptidos La resistencia de los enterococos a la vancomicina proviene de la adquisición de un conjunto de genes *van* que causan: 1) la producción de D-alanina-D-lactato en vez de generar D-alanina-D-alanina normal, al final del péptido precursor peptidoglucano, y 2) la reducción de los péptidos terminados existentes D-alanina-D-alanina. La vancomicina se une a D-alanina-D-lactato con una actividad miles de veces menor que la que posee D-alanina-D-alanina. En un reducido número de casos, los casetes del gen *van* han sido transferidos de los enterococos a *S. aureus*, con la generación de resistencia plena a la vancomicina. Particularmente en sujetos que reciben vancomicina por ciclos prolongados, ha surgido resistencia intermedia de *S. aureus* a dicho fármaco, por un mecanismo diferente: resistencia de múltiples cromosomas que han originado engrosamiento de la pared del microorganismo y muy pocos enlaces cruzados, en los que existen múltiples terminaciones de péptidos precursores distantes D-alanina-D-alanina y se ligan a la vancomicina, de modo que impiden su acceso a los sitios de unión en sentido proximal a la membrana del microorganismo en que surge la síntesis de pared nueva y en donde la unión bloquearía la acción de las enzimas transpeptidasa y transglucosilasa. La susceptibilidad a la telavancina, la dalbavancina y la oritavancina también disminuye en cepas que tienen resistencia o susceptibilidad intermedia a la vancomicina, aunque en algunos casos las cepas pueden clasificarse aún como susceptibles, con base en los criterios de interpretación clínica.

Aminoglucósido El mecanismo más frecuente de resistencia proviene de la adquisición de genes de plásmido que codifican enzimas transferasas que modifican aminoglucósidos por la adición de grupos acetilo, adenilo o fosfato; dichos grupos adicionales disminuyen la afinidad fijadora de los fármacos por sus sitios de acción ribosómicos. Las transferasas difieren en cuanto a los aminoglucósidos que modifican, y es menos frecuente la

resistencia a la amikacina que a que la gentamicina o la tobramicina. En fecha reciente se han identificado en bacterias gramnegativas intestinales plásmidos que codifican metiltransferasas que modifican el sitio ribosómico de unión de aminoglucósidos y confieren resistencia a todo este grupo de sustancias. En el caso de la estreptomicina, la mutación de una proteína ribosómica puede originar resistencia. En *Pseudomonas aeruginosa*, también puede aparecer resistencia gracias a mutaciones que incrementan la expresión de una bomba de expulsión codificada por cromosomas, MexXY.

Tetraciclinas y glucilciclinas En el caso de las tetraciclinas, muy a menudo la resistencia es mediada por plásmidos y atribuible a las bombas de expulsión activa que por lo común son específicas de las tetraciclinas, o a proteínas que protegen el ribosoma de la acción de las tetraciclinas. La resistencia a la tigeciclina, una glucilciclina, que no es alterada por los mecanismos habituales de resistencia a tetraciclinas, se produce por medio de mutaciones que originan sobreexpresión de algunas bombas de expulsión de amplio espectro en especies de *Proteus*.

Macrólidos, cetólidos, lincosamidas y estreptograminas La resistencia a macrólidos, clindamicina y quinupristina muy a menudo proviene de metilasas adquiridas en plásmidos que modifican el sitio de unión de fármacos, en el ribosoma. La resistencia a la quinupristina por este mecanismo torna a la combinación de quinupristina-alfopristina bacteriostática y no bactericida. La telitromicina, un cetólido, tiene otros sitios de unión en el ribosoma y conserva su actividad en presencia de tales metilasas. Los genes adquiridos que codifican las bombas de expulsión activa también contribuyen a la resistencia a los macrólidos en los estreptococos, y la resistencia a macrólidos, clindamicina y dalfopristina en los estafilococos. Las enzimas farmacomodificadoras adquiridas de plásmidos en los estafilococos también causan resistencia a quinupristina y dalfopristina. Es poco frecuente en el caso de los estafilococos y los estreptococos, la resistencia a macrólidos, a causa de mutaciones de rRNA 23S, por las múltiples copias de los genes de rRNA en los cromosomas de tales especies; no obstante, esta resistencia puede aparecer con más frecuencia en las micobacterias y en *Helicobacter pylori*, que tienen una sola copia cromosómica de estos genes de rRNA.

Cloranfenicol La resistencia a dicho antibiótico muy a menudo depende de la acetiltransferasa farmacomodificadora codificada por plásmido.

Oxazolidinonas La resistencia a linezolida se ha observado en los enterococos con mayor frecuencia que en los estafilococos, y en los dos microorganismos proviene de mutaciones en múltiples copias de los genes de rRNA 23S que aminoran la unión del fármaco al ribosoma. Un gen de metilasa ribosómica adquirida por plásmido que confiere resistencia a cloranfenicol y linezolida también se ha identificado en algunas cepas de estafilococos, pero no está muy difundido. La tedizolida aún puede ser activa contra algunas de las cepas resistentes a linezolida, aunque no a todas.

Mupirocina La resistencia a mupirocina aparece por mutación en la leucil-tRNA sintetasa blanco (resistencia de bajo nivel) o la adquisición de tRNA sintetasa resistente, codificada en plásmidos (resistencia de nivel alto).

Sulfonamidas y trimetoprim La resistencia a ambos antimetabolitos proviene de genes adquiridos de plásmido que codifican enzimas resistentes que esquivan la inhibición de las enzimas sensibles nativas (una dihidropteroato sintetasa resistente en el caso de las sulfonamidas y una dihidrofolato reductasa también resistente en el caso de trimetoprim).

Quinolonas La resistencia a las quinolonas muy a menudo proviene de mutaciones cromosómicas que alteran la DNA girasa y la DNA topoisomerasa IV, enzimas en las cuales actuarán fármacos, con disminución subsiguiente de la unión con fármacos, o que provienen de mutaciones que incrementan la expresión de las bombas de expulsión de amplio espectro nativas, de las cuales las quinolonas son sustratos (entre otros compuestos). Además, tres tipos de genes confieren menor susceptibilidad o resistencia de nivel bajo al proteger las enzimas blanco, modificar algunas quinolonas o expulsar estas últimas de las células (expulsión) mediante bombeo. Estos genes están situados en plásmidos de resistencia a múltiples fármacos diseminados en todo el mundo. Su presencia favorece la selección evolutiva de niveles más altos de resistencia a quinolonas, vinculada con resistencia a otros antibióticos, codificadas por el mismo plásmido.

Rifampicina y rifabutina Mutaciones únicas en las subunidad β de RNA polimerasa originan resistencia de alto nivel a la rifampicina; por eso, el antibiótico y otras rifamicinas se utilizan para tratar infecciones sólo en combinación con otros antibióticos, para así prevenir la aparición de resistencia.

Metronidazol Es rara la resistencia adquirida al metronidazol en especies de *Bacteroides*; hay informes de esta resistencia en cepas que no tienen actividad de nitrorreductasa endógena, o que han adquirido genes *nim* encargados de una disminución todavía mayor de los intermediarios nitrosos que dañan DNA, hasta llegar a un derivado inactivo. La expulsión activa y los mecanismos más intensos de reparación de DNA también se han vinculado con la resistencia.

Nitrofurantoína La resistencia a la nitrofurantoína en *Escherichia coli* puede aparecer después de una serie de mutaciones que aminoran progresivamente la actividad de nitrorreductasa necesaria para generar metabolitos de nitrofurano activos.

Polimixinas Ante la resistencia reciente cada vez más frecuente de bacterias gramnegativas a múltiples fármacos, se han utilizado cada vez más la colistina y la polimixina B contra infecciones causadas por enterobacterias, *P. aeruginosa* y especie de *Acinetobacter,* todas resistentes. Las tasas de resistencia son variables; puede aparecer durante el tratamiento por mutaciones que ocasionan disminuciones de la carga negativa de la superficie de bacterias gramnegativas, con lo que disminuye la unión de la colistina con carga positiva.

Daptomicina Los mecanismos de resistencia a la daptomicina son complejos e intervienen mutaciones en varios genes que alteran la carga de la membrana del microorganismo y aminoran la unión con daptomicina. La resistencia a dicho antibiótico es relativamente poco frecuente, pero se ha observado en fecha reciente en algunas cepas de *S. aureus* con una susceptibilidad intermedia a la vancomicina, provenientes de pacientes tratados con vancomicina, pero no con daptomicina. En algunas cepas de *S. aureus* resistentes a meticilina (MRSA, *methicillin-resistant S aureus*) la resistencia a dicho antibiótico se vinculó con una susceptibilidad adquirida a los lactámicos β; se han obtenido buenos resultados con combinaciones de daptomicina y nafcilina en el tratamiento de personas infectadas con cepas resistentes, después de que fueron ineficaces la daptomicina sola o en combinación con otros fármacos. No hay certeza del mecanismo de tal efecto.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINÁMICA

El término *farmacocinética* describe la biotransformación de un fármaco en el organismo, en tanto que el término *farmacodinámica* describe los factores que determinan la acción del fármaco en el patógeno, en relación con factores farmacocinéticos. Es necesario conocer los principios que rigen estas dos funciones para la selección eficaz de medicamentos, su dosificación y la prevención de efectos tóxicos.

FARMACOCINÉTICA

El proceso de biotransformación de fármacos consiste en cuatro fases principales: absorción, distribución, metabolismo y excreción, componentes que rigen el curso cronológico de las concentraciones séricas del medicamento, y después, las concentraciones en otros tejidos y líquidos corporales.

Absorción Cuando se administra un fármaco por una vía particular, se define la *absorción* como el porcentaje de la dosis que llega a la circulación general. Por ejemplo, la administración intravenosa permite el acceso directo a la circulación sistémica y por lo regular se absorbe 100% del fármaco administrado por dicha vía. El nivel de absorción se torna más importante cuando se utilizan vías que no son las intravenosas, es decir, la oral, intramuscular, subcutánea y tópica. Se denomina *biodisponibilidad* al porcentaje del fármaco que se absorbe; entre los ejemplos de antibióticos con una gran biodisponibilidad oral están metronidazol, levofloxacina y linezolida. La administración IV y oral en el caso de fármacos con una gran biodisponibilidad por lo regular logran resultados semejantes. Muchos factores modifican la biodisponibilidad oral del medicamento, incluido el momento del consumo de alimentos en relación con la administración del fármaco, enzimas que metabolizan el medicamento, transportadores de expulsión, solubilidad que depende de la concentración y degradación por ácido. Cuadros primarios como la diarrea o el íleo también afectan el sitio de absorción del fármaco y, en consecuencia, modifican su biodisponibilidad. Algunos medicamentos orales tienen menor biodisponibilidad por el llamado *efecto de primer paso*, proceso por el cual los fármacos son absorbidos en el intestino delgado a través de la circulación porta, para ser transportados en forma directa al hígado para su metabolismo.

Distribución El término *distribución* describe el fenómeno por el cual un fármaco es transferido de manera reversible entre la circulación general y los tejidos. Después de ser absorbido en la circulación sistémica y el compartimiento central (órganos con perfusión abundante), el fármaco también se distribuye en el compartimiento periférico (tejidos con menor riego). El volumen de distribución (Vd) es un parámetro farmacocinético que describe la cantidad de medicamento en el organismo en un momento particular, en relación con la concentración sérica cuantificada. Propiedades como la lipofilia de los fármacos, coeficiente de partición dentro de los diferentes tejidos corporales y unión con proteínas, flujo sanguíneo y pH, también modifican el volumen de distribución. Los fármacos con un volumen pequeño de distribución se circunscriben a algunas áreas dentro del cuerpo (típicamente líquido extracelular), en tanto que los que tienen un volumen mayor de distribución penetran extensamente en tejidos de todo el organismo. Los antibióticos se unen a proteínas séricas, y se describe a un fármaco particular como muy unido a proteínas, o poco unido. Sólo el fármaco libre sin unir es activo y está disponible para ejercer sus efectos antibióticos. Por ejemplo, la tigeciclina está muy unida a proteínas y tiene también un gran volumen de distribución, por lo que las concentraciones séricas de dicho fármaco libre son bajas.

Metabolismo El *metabolismo* es la transformación química que hace el organismo de un medicamento, y tiene lugar en varias áreas: el hígado es el órgano que participa con mayor frecuencia. Los fármacos son metabolizados por enzimas, pero los sistemas enzimáticos tienen una capacidad finita de metabolizar un fármaco que sirva de sustrato. Si el medicamento se administra en una dosis en la cual la concentración no excede la rapidez de metabolismo, entonces el proceso metabólico por lo regular es lineal. Si la dosis rebasa la cantidad que puede metabolizarse, puede acumularse el medicamento y surgir posibles efectos tóxicos. Los fármacos son metabolizados por medio de reacciones de fases I o II. En las reacciones de fase I, el medicamento se torna más polar por medio de desalquilación, hidroxilación, oxidación y desaminación. La polaridad facilita la eliminación del fármaco del cuerpo. Las reacciones de fase II, que incluyen glucuronidación, sulfación y acetilación, originan compuestos más grandes y más polares que los originales. Las dos fases por lo común inactivan el fármaco original, pero algunos se tornan más activos. El sistema de enzimas citocromo P450 (CYP) es el encargado de las reacciones de fase I y por lo común se le localiza en el hígado. CYP3A4 es una subfamilia común dentro de dicho sistema, que se encarga de la mayor parte del metabolismo del fármaco. Los antibióticos pueden ser sustratos, inhibidores o inductores de la enzima CYP particular. Los inductores, como la rifampicina, aumentan la producción de enzimas CYP y, en consecuencia, incrementan el metabolismo de otros fármacos. Los inhibidores, como quinupristina-dalfopristina, disminuyen la actividad enzimática (o entran en competencia por el sustrato de CYP) y, en consecuencia, aumentan la concentración del medicamento interactuante.

Excreción El término *excreción* describe los mecanismos por los cuales el organismo elimina los fármacos. En este fenómeno pueden intervenir uno o varios mecanismos. La depuración renal es el mecanismo más común y consiste en la eliminación por medio de filtración glomerular, secreción tubular o difusión pasiva. Algunos productos son eliminados en forma extrarrenal y en este fenómeno interviene el árbol biliar o el intestino para su excreción. La excreción también modifica la semivida de un fármaco, es decir, el tiempo necesario para que la concentración sanguínea de un medicamento disminuya a la mitad. Esta cifra varía de minutos a días. Se necesitan entre cinco y siete semividas para que el medicamento llegue a un estado de equilibrio dinámico cuando se administran dosis múltiples en un lapso menor que la propia semivida. La semivida y la depuración global de un fármaco se pueden prolongar si hay deterioro del órgano encargado de la depuración. Las personas con deficiencia renal o hepática necesitan ajuste de dosis que tenga en cuenta el retraso de la eliminación y evite efectos tóxicos por acumulación del fármaco. Por ejemplo, el imipenem se depura predominantemente por medio de filtración glomerular, y en casos de disfunción renal suele aumentarse el intervalo entre una y otra dosis para compensar el incremento de la semivida.

FARMACODINÁMICA

Este término describe la relación entre las concentraciones séricas que determinan la eficacia del fármaco y las que producen sus efectos tóxicos. En cuanto a los antibióticos, la farmacodinámica se centra en el tipo de exposición al medicamento que se necesita para lograr el efecto antibacteriano óptimo en relación con la concentración inhibidora mínima (MIC, *minimal inhibition concentration*), que es la concentración más baja que inhibe la proliferación visible de un microorganismo en una situación estandarizada de laboratorio. El efecto antibacteriano por lo común guarda relación

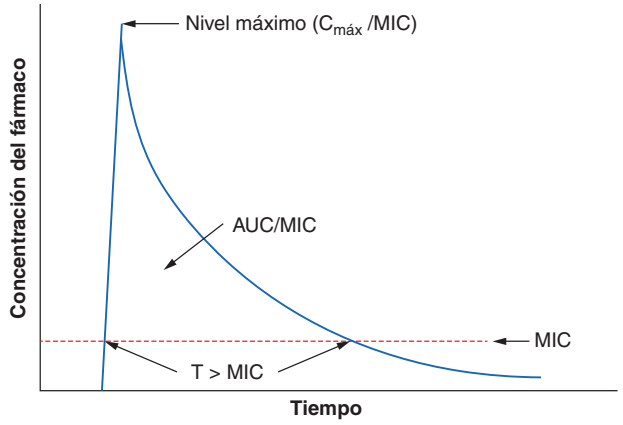


FIGURA 170-2. Modelo farmacocinético y farmacodinámico que predice la eficacia de los antibióticos. Abreviaturas: AUC, área debajo de la curva de tiempo/concentración, $C_{máx}$, concentración sérica máxima del fármaco; MIC, concentración sérica mínima del fármaco; T > MIC, duración de la concentración del fármaco, por arriba de MIC.

con uno de los parámetros siguientes: 1) proporción de la concentración sérica máxima con MIC ($C_{máx}$/MIC); 2) proporción del área debajo de la curva de concentración/tiempo, con MIC (AUC/MIC), o 3) duración de las concentraciones por arriba de MIC (T >MIC) **(fig. 170-2)**.

En el caso de fármacos cuya acción destructora *depende de la concentración*, como lo denota tal calificativo, cuanto mayor sea la concentración del medicamento, mayor será la extensión y la rapidez de destrucción bacteriana. Los aminoglucósidos concuerdan con el modelo $C_{máx}$/MIC de actividad farmacodinámica, y una concentración sérica máxima particular suele ser la meta para lograr la destrucción óptima. Las fluoroquinolonas son ejemplos de antibióticos en los cuales AUC/MIC es el elemento que permite anticipar su eficacia. Por ejemplo, en investigaciones se ha observado que una proporción AUC/MIC >30 llevará al máximo la destrucción de *S. pneumoniae* por parte de las fluoroquinolonas. Por el contrario, los fármacos que *dependen del tiempo* para su acción destructiva alcanzan un tope en el cual las concentraciones mayores no hacen que se intensifique el efecto. En vez de ello, estos fármacos son activos contra bacterias sólo cuando la concentración del medicamento rebasa MIC. T >MIC permite anticipar la eficacia clínica de todos los lactámicos β. Cuanto mayor sea el tiempo en que la concentración del lactámico β exceda la MIC de un patógeno infectante durante el intervalo entre una y otra dosis, mayor será el efecto destructor en los microorganismos. En lo que se refiere a algunas clases de medicamentos, como los aminoglucósidos, el llamado *efecto posantibiótico* (la nueva proliferación tardía de bacterias supervivientes después de exposición a un antibiótico) es un elemento que respalda la menor frecuencia de las dosis.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

La estrategia de la antibioticoterapia depende de factores del hospedador, sitio de infección y perfiles de resistencia local de patógenos sospechados o identificados. Aún más, los tratamientos disponibles pueden alterarse por escasez nacional y local de fármacos, así como por restricciones en el vademecum de especialidades. La vigilancia regular del paciente y la obtención de datos de laboratorio se emprenderán para simplificar la administración de antibióticos de un modo apropiado e investigar la posibilidad de ineficacia terapéutica en caso de que el enfermo no reaccione apropiadamente.

TRATAMIENTO EMPÍRICO Y DIRIGIDO

Se considera que el tratamiento es *empírico* cuando no se ha identificado el microorganismo causal y las decisiones terapéuticas se basan en la gravedad de la enfermedad y la valoración que hace el médico de los posibles patógenos, dentro del marco del síndrome clínico, trastornos médicos del paciente y tratamiento previo, así como factores epidemiológicos importantes. En el caso de personas con enfermedades graves, el tratamiento empírico suele asumir la forma de una combinación de antibióticos que brinde protección amplia con diversos fármacos, y con ello se asegura el combate adecuado de posibles patógenos, en tanto se reúnen más datos. El tratamiento *dirigido* se recomienda una vez que se identifica el patógeno, se conoce su perfil de susceptibilidad y se establece la magnitud de la infección. El tratamiento dirigido por lo común permite el uso de antibióticos más particularizados y de espectro más angosto, en comparación con el tratamiento empírico.

Los datos sobre aspectos epidemiológicos, exposiciones y patrones de susceptibilidad a antibióticos locales permiten orientar el tratamiento empírico. Si este último es clínicamente conveniente, se tendrá cuidado de obtener muestras clínicas para análisis microbiológico antes de comenzar la administración de fármacos, y se disminuirán las dosis conforme se obtengan nuevos datos respecto del cuadro clínico del enfermo y los patógenos causales. Disminuir las dosis en tanto se llega al momento del tratamiento dirigido reduce riesgos innecesarios para el paciente y también el peligro de que aparezca resistencia a antibióticos.

SITIO DE INFECCIÓN

El sitio de la infección es un factor importante en la administración de antibióticos, en gran medida por las diferentes capacidades de los medicamentos de penetrar y lograr concentraciones adecuadas en sitios particulares del cuerpo. Por ejemplo, para que un fármaco sea eficaz en el tratamiento de la meningitis debe: 1) tener la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica y alcanzar concentraciones adecuadas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y 2) mostrar actividad contra el patógeno o patógenos pertinentes. La dexametasona, administrada junto con la primera dosis de un antibacteriano o 15 a 20 min antes de ella, mejora los resultados en pacientes de meningitis bacteriana aguda, pero su uso puede aminorar la penetración de algunos antibióticos, como la vancomicina, en el LCR. En este caso, se agrega rifampicina porque la dexametasona no disminuye su penetración. Las infecciones en otros sitios donde los patógenos están protegidos de las defensas normales del hospedador o la penetración del antibacteriano no es óptima, son: osteomielitis, prostatitis, infecciones intraoculares y abscesos. En estos casos, hay que tener en cuenta las formas de administración del fármaco (p. ej., inyecciones intravítreas), así como la utilidad de intervenciones para drenar, desbridar o, en todo caso, disminuir las barreras que impiden que el tratamiento antibacteriano sea eficaz.

FACTORES DEL HOSPEDADOR

Deben tenerse en cuenta factores del hospedador, como su función inmunitaria [si es mujer, el embarazo], alergias, edad, funciones renal y hepática, interacciones farmacológicas, cuadros coexistentes y exposición laboral o social.

Disfunción inmunitaria Las personas con déficit de la función inmunitaria que aminora su respuesta a la infección bacteriana, por signos como neutropenia, deficiente inmunidad de tipo humoral y ausencia de bazo (quirúrgica o funcional) están expuestas a un mayor riesgo de infección bacteriana grave. El tratamiento de estos pacientes debe ser enérgico y a menudo amplio en las fases tempranas de la infección sospechada, mientras se obtienen los resultados de los estudios microbiológicos. En el caso de pacientes asplénicos, el tratamiento consiste en protección contra microorganismos encapsulados, y en particular *S. pneumoniae* que puede ocasionar infección letal a muy corto plazo.

Embarazo Éste influye en las decisiones del tratamiento antibiótico en dos aspectos. En primer lugar, dicho estado se acompaña de un mayor riesgo de infecciones particulares (p. ej., las causadas por *Listeria*). En segundo lugar, hay que tener en cuenta los posibles riesgos que imponen fármacos específicos al feto. Al igual que con otros medicamentos, no se ha definido la seguridad de la mayor parte de los antibióticos en el embarazo, pero se agrupan en categorías B y C, según las disposiciones de la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos. Los fármacos dentro de las categorías D y X están contraindicados en el embarazo o la lactancia por riesgos comprobados. En el **cuadro 170-2** se resumen los riesgos que conlleva el uso de antibióticos en el embarazo y durante la lactancia.

Alergias Las alergias a antibióticos están dentro de las alergias más frecuentes notificadas, y hay que obtener antecedentes de la forma en que ocurrieron, siempre que sea posible, antes de emprender algún tratamiento. La anamnesis detallada en cuanto a alergias puede esclarecer el tipo de reacción que experimentó alguna vez el enfermo y saber si el nuevo contacto con el mismo fármaco u otro similar es recomendable (y en caso de serlo, bajo qué circunstancias). Las más comunes son las alergias a las penicilinas. A pesar de que hasta 10% de los pacientes señala alergia a dicho antibiótico, los estudios sugieren que hasta 90% de tales enfermos puede tolerar una penicilina o una cefalosporina. Es importante diferenciar las reacciones adversas **(cuadro 170-3)** de las alergias verdaderas, para hacer una selección apropiada de los antibióticos.

Interacciones farmacológicas Es frecuente que los pacientes reciban otros medicamentos que interactúan a veces con los antibióticos. En el **cuadro 170-4** se hace un resumen de las interacciones más comunes, según la clase de antibióticos.

Exposiciones Las exposiciones de tipo laboral y social pueden aportar pistas hacia la identidad de los patógenos posibles. Cuando sea pertinente, hay que incluir en la anamnesis preguntas respecto de la exposición a contactos con enfermos, animales, insectos y agua, junto con los sitios de residencia y viajes.

Otros factores del hospedador En la elección y programación del tratamiento, algunas de las consideraciones importantes son la edad, la función renal y hepática, así como enfermedades concomitantes. Es importante ajustar la dosis de acuerdo con los factores antes señalados. En personas con disminución de la absorción por vía oral, o que no son confiables, se puede preferir la administración IV para asegurar que se alcanzan las concentraciones sanguíneas adecuadas del fármaco y que el producto antibacteriano llegue al sitio de infección.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO

En casi todas las situaciones clínicas es importante programar la duración del tratamiento, sea empírico o dirigido. Las guías que sintetizan las publicaciones disponibles y la opinión de expertos aportan recomendaciones sobre la duración del tratamiento, y se basan en el microorganismo infectante, órgano o sistema y factores del paciente. Por ejemplo, en Estados Unidos, la *American Heart Association* publicó guías avaladas por la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA) respecto del diagnóstico, administración de antibióticos y tratamiento de complicaciones de la endocarditis infecciosa. Hay guías semejantes elaboradas por IDSA respecto de la meningitis bacteriana, infecciones de vías urinarias por la presencia de una sonda, infecciones intraabdominales, neumonía y otras infecciones de origen intrahospitalario y extrahospitalario.

INEFICACIA DEL TRATAMIENTO

Si el paciente no reacciona al tratamiento, las investigaciones a menudo deben incluir la obtención de más muestras para estudios microbiológicos y de imagen, según convengan. El hecho de que la persona no responda pudiera ser consecuencia de que el régimen antibacteriano no actuó en el microorganismo causal primario, de que apareció resistencia durante el tratamiento o de que hay un foco de infección en un sitio en el cual el fármaco sistémico prácticamente no penetró. Algunas infecciones también exigen intervenciones quirúrgicas para ser curadas (como el caso de grandes abscesos o mionecrosis). La fiebre por reacciones alérgicas a fármacos en ocasiones complica la valoración de la respuesta del enfermo al tratamiento antibacteriano.

ORIENTACIÓN DE EXPERTOS

Entre los sitios de Internet escogidos con la información y la orientación más actualizadas para el médico están los siguientes:

- Johns Hopkins ABX Guide (www.hopkins-abxguide.org)
- IDSA Practice Guidelines (www.idsociety.org/IDSA_Practice_Guidelines/)
- Center for Disease Dynamics, Economics and Policy Resistance Map (www.cddep.org/map)
- CDC Antibiotic/antimicrobial Resistance (www.cdc.gov/drugresistance)

USO CLÍNICO DE LOS ANTIBIÓTICOS

La aplicación clínica de antibióticos es orientada por el espectro del fármaco y la identidad del patógeno sospechado o identificado. En el **cuadro 170-5** se enumeran las infecciones contra las cuales antibióticos específicos se encuentran entre los medicamentos de elección, junto con los patógenos correspondientes y datos de susceptibilidad. Las tasas de resistencia de microorganismos específicos son dinámicas, y deben tenerse en cuenta cuando se eligen los antibióticos. Las tasas de resistencia a nivel nacional sirven como referencia, pero el dato de consulta más útil para el médico es el antibioticograma más reciente del laboratorio local que aporta detalles sobre los patrones de resistencia en la localidad, a menudo cada año o cada semestre.

LACTÁMICOS β

La clase de antibióticos lactámicos β consiste en penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos y monobactámicos. El término *lactámico β* refleja el anillo lactámico tetrámero de los fármacos que constituye su estructura central. Las diferentes cadenas laterales que tienen los fármacos de esta familia son las que rigen su espectro de actividad. Todos los lactámicos β ejercen efecto bactericida porque inhiben la síntesis de la pared bacteriana. Estos fármacos se clasifican en microbicidas dependientes del tiempo, y en consecuencia, su eficacia clínica se relaciona mejor con la magnitud del intervalo

CUADRO 170-2 Riesgos del uso de antibióticos en el embarazo y la lactancia

Categoría en el embarazo[a]	Antibacteriano	Recomendación en relación con riesgo fetal[b]	Recomendación en relación con riesgo en la lactancia
B	Azitromicina	Escasos datos en seres humanos. Los datos de animales sugieren riesgo bajo	Escasos datos en seres humanos; tal vez, compatible
	Cefalosporinas (incluida cefalexina, cefuroxima, cefixima, cefpodoxima, cefotaxima, ceftriaxona)	Compatibles	Compatible
	Clindamicina	Compatible	Compatible
	Ertapenem	No hay datos en seres humanos; tal vez, compatible	Escasos datos en seres humanos; tal vez, compatible
	Eritromicina	Compatible (se excluye sal de estolato)	Compatible
	Meropenem	No hay datos en seres humanos. Los datos de animales sugieren riesgo bajo	No hay datos en seres humanos; tal vez, compatible
	Metronidazol	Los datos en seres humanos sugieren riesgo bajo	Interrumpir la lactancia durante 12-24 h después de una sola dosis de 2 g. Escasos datos en seres humanos; posible toxicidad en caso de dosis divididas.
	Nitrofurantoína	Los datos en seres humanos sugieren riesgo en el tercer trimestre	Escasos datos en seres humanos; tal vez, compatible. Riesgo más alto en lactantes de menor edad y en quienes tienen deficiencia de G6PD
	Penicilinas (incluidas amoxicilina, ampicilina, cloxaciclina)	Compatibles	Compatibles
	Quinupristina-dalfopristina	Compatibles. El beneficio para la embarazada supera con mucho el riesgo al embrión/feto	No hay datos en seres humanos; posible toxicidad.
	Vancomicina	Compatible	Escasos datos en seres humanos; tal vez, compatible
C	Cloranfenicol	Compatible	Escasos datos en seres humanos; posible toxicidad
	Fluoroquinolonas	Los datos en seres humanos sugieren riesgo bajo	Escasos datos en seres humanos; tal vez, compatible
	Claritromicina	Escasos datos en seres humanos. Los datos de animales sugieren riesgo alto	No hay datos en seres humanos; tal vez, compatible
	Imipenem/cilastatina	Escasos datos en seres humanos. Los datos de animales sugieren riesgo alto	No hay datos en seres humanos; tal vez, compatible
	Linezolida	Compatible. El beneficio para la embarazada debe superar el riesgo para embrión/feto	No hay datos en seres humanos; posible toxicidad
	Telavancina	No hay datos en seres humanos. Los estudios en animales han indicado datos de teratogenicidad[c]	No hay datos en seres humanos. Los estudios en animales han señalado datos de teratogenicidad
	Tedizolida	Escasos datos. Los estudios en embriones y fetos de ratones, ratas y conejos han demostrado efectos tóxicos en el desarrollo fetal. Usar sólo si los beneficios superan los riesgos	Se excreta en la leche de ratas; se desconoce su efecto en seres humanos; usar con precaución
	Dalbavancina	Escasos datos en seres humanos. En dosis altas, en estudios en animales, se retrasa la maduración fetal y se incrementa la cifra de muerte del embrión y las crías. Utilizar sólo si el beneficio supera los riesgos	Se excreta en la leche de animales; se desconoce en seres humanos; usar con precaución
	Oritavancina	Escasos datos en seres humanos. Los estudios en ratas y conejas no demostraron daño con 25% de la dosis recomendada para seres humanos. Usar sólo si el beneficio supera los riesgos	Se excreta en la leche de ratas; se desconoce su efecto en seres humanos; usar con precaución
C/D	Amikacina	Los datos en seres humanos sugieren riesgo bajo	Compatible
	Gentamicina	Los datos en seres humanos sugieren riesgo bajo	Compatible
D	Kanamicina	Los datos en seres humanos sugieren riesgo	Escasos datos en seres humanos; tal vez, compatible
	Estreptomicina	Los datos en seres humanos sugieren riesgo	Compatible
	Sulfonamidas	Los datos en seres humanos sugieren riesgo en el tercer trimestre	Escasos datos en seres humanos; posible toxicidad. No usarla en lactantes prematuros enfermos y con deficiencias ni en pequeños con hiperbilirrubinemia o deficiencia de G6PD
	Tetraciclinas	Contraindicadas en el segundo y tercer trimestres	Compatible
	Tigeciclina	Los datos en seres humanos sugieren riesgos en el segundo y el tercer trimestres	No hay datos en seres humanos; posible toxicidad

[a] ***Categoría B:*** Ninguno de los estudios durante la reproducción en animales ha logrado demostrar un riesgo para el feto; y no se cuenta con suficientes investigaciones satisfactorias con grupo testigo en embarazadas; o los estudios en animales han señalado un efecto adverso, pero los estudios adecuados y con grupo testigo en embarazadas no han demostrado riesgo para el feto en ninguno de los trimestres. ***Categoría C:*** Los estudios durante la reproducción en animales han demostrado un efecto adverso en el feto y no se cuenta con suficientes estudios satisfactorios con grupo testigo en seres humanos, pero los posibles beneficios pueden justificar el uso del fármaco en embarazadas a pesar de los riesgos posibles. ***Categoría D:*** Se cuenta con datos positivos de riesgo para el feto humano de acuerdo con datos de reacciones adversas procedentes de investigaciones o del uso en el mercado, o de estudios en seres humanos, pero los posibles beneficios pueden justificar el uso del fármaco en embarazadas a pesar de los posibles riesgos. [b] Recomendaciones en cuanto al riesgo fetal y la lactancia adaptadas con autorización de GG Briggs *et al.* eds: *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 9th ed Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2011; and the US. Food and Drug Administration (Drugs@FDA). [c] Se ha establecido un registro para vigilar el desenlace del embarazo en mujeres expuestas a la telavancina. Se insta a los médicos a registrar a sus pacientes embarazadas, o las embarazadas pueden registrarse por su propia cuenta en el número telefónico 1-855-633-8479.

Abreviaturas: G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

entre una y otra dosis durante el cual los niveles del fármaco permanecen por arriba del MIC correspondiente al microorganismo patógeno.

Penicilinas e inhibidores de lactamasa β La penicilina, el primer lactámico β, fue descubierta en 1928 por Alexander Fleming. Las penicilinas naturales, como la G, muestran actividad contra bacterias grampositivas y gramnegativas que no producen lactamasa β, anaerobios y algunos cocos gramnegativos. La penicilina G se utiliza contra infecciones por estreptococos susceptibles a ella y la meningitis por neumococos y meningococos, la endocarditis por enterococos y la sífilis. Las penicilinas antiestafilocócicas que poseen potente actividad contra *S. aureus* susceptible a meticilina (MSSA; *methicillin-susceptible S. aureus*) incluyen nafcilina, oxacilina, dicloxacilina y flucloxacilina. Con las aminopenicilinas, como la ampicilina y la amoxicilina, se obtiene protección adicional, además de la que genera la penicilina contra cocos gramnegativos, como *Haemophilus influenzae,* y algunas enterobacterias, como *E. coli, Proteus mirabilis, Sal-*

CUADRO 170-3 Efectos secundarios frecuentes a los antibióticos

Antibióticos	Posibles efectos secundarios	Comentarios
Lactámicos β	Reacciones de hipersensibilidad	Van de erupciones a anafilaxia. La reactividad cruzada entre lactámicos β depende de la estructura química y de la semejanza de cadenas laterales.
	Nefrotoxicidad	Se describe más a menudo con cefepima e imipenem, pero tal vez sea un efecto propio de la clase. El riesgo aumenta en personas con antecedentes de convulsiones, deficiencia renal y ancianos
	Reacciones neutropénicas/ hematológicas	Puede relacionarse con dosis altas y duración prolongada
Vancomicina	Nefrotoxicidad	El riesgo aumenta con concentraciones mínimas de vancomicina >20 µg/mL o la administración concomitante de otros fármacos potencialmente nefrotóxicos. El efecto por lo común es reversible.
	"Síndrome del hombre rojo"	Se puede tratar con venoclisis más lenta de vancomicina o administración previa de un antihistamínico
Telavancina	Prolongación del intervalo QT	
	Interferencia con las pruebas de coagulación	Puede alterar falsamente INR, PT, aPTT. Se realizan estas pruebas antes de administrar la dosis siguiente de telavancina (cuando los niveles séricos del fármaco están en su punto más bajo)
	Perturbaciones del gusto	
	Nefrotoxicidad	
Oritavancina	Interferencia con las pruebas de coagulación	Pueden alterar falsamente INR, PT, aPTT. Se realizan estas pruebas cuando menos 24 h después de administrar la dosis.
Dalbavancina, Oritavancina	Semejantes a los de vancomicina sin el "síndrome del hombre rojo"	
Daptomicina	Miopatía	Medir en forma seriada las concentraciones de CPK durante el tratamiento. Se ha señalado rabdomiólisis, pero al parecer es excepcional.
	Neumonía eosinófila	
Aminoglucósidos	Nefrotoxicidad	Surge con el uso prolongado y por lo común es reversible
	Ototoxicidad	Origina toxicidad vestibular y coclear. La ototoxicidad puede ser irreversible
Fluoroquinolonas	Prolongación de QTc	Al parecer hay mayor probabilidad de que la moxifloxacina (en comparación con otras quinolonas) manifieste dicho efecto. El riesgo de arritmias se agrava cuando los fármacos se administran de manera concomitante con otros medicamentos que prolongan QTc
	Tendinitis	El riesgo es mayor en ancianos y personas que reciben esteroides
	Disglucemia	
	Exacerbación de la miastenia grave	
Rifampicina	Hepatotoxicidad	El riesgo es mayor cuando se administra el fármaco con otros antituberculosos. Cuando se administra sola la rifampicina, las cifras de LFT pueden aumentar transitoriamente sin causar síntomas
	Color naranja de líquidos corporales	
Tetracicilinas y glulcilciclinas	Fotosensibilidad	
	Molestias del tubo digestivo	Incidencia alta de diarrea, náusea o vómito
Macrólidos	Molestias del tubo digestivo	La eritromicina se usa ocasionalmente contra algunos trastornos de la motilidad estomacal
	Prolongación de QTc	El uso de azitromicina se acompaña de un riesgo mayor de muerte por causas cardiovasculares en personas con un riesgo basal alto
Metronidazol	Neuropatía periférica	Por uso prolongado
Clindamicina	Diarrea y colitis pseudomembranosa	
Linezolida, tedizolida	Mielosupresión	Por uso prolongado
	Neuropatía óptica y periférica	Por uso prolongado
TMP-SMX	Reacciones de hipersensibilidad	La alergia por lo común proviene de la fracción sulfonamídica
	Nefrotoxicidad	Surge con dosis altas
	Efectos hematológicos	Surge con uso prolongado
Nitrofurantoína	Neumonitis y otras reacciones pulmonares	Surge con uso prolongado
	Neuropatía periférica	Aparece por acumulación de la nitrofurantoína en caso de insuficiencia renal. Es importante no usarla si hay disfunción renal
Fosfomicina	Efectos en tubo digestivo	
Polimixina	Nefrotoxicidad	Por dosis altas
	Neurotoxicidad	Se han descrito en detalle bloqueo muscular y debilidad muscular y por lo común son reversibles
Quinupristina-dalfopristina	Artralgias y mialgias	
Cloranfenicol	Supresión de médula ósea	Anemia aplásica o toxicidad hematopoyética

Nota: Todos los antibióticos sistémicos tienen la posibilidad de alterar la flora intestinal e inducir una infección por *Clostridium difficile*.

Abreviaturas: aPTT, tiempo de tromboplastina parcial activada; CPK, creatina fosfocinasa; INR, razón internacional normalizada; LFT, pruebas de función hepática; PT, tiempo de protrombina; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

monella y *Shigella*. Las aminopenicilinas son hidrolizadas por muchas lactamasas β comunes y se utilizan más a menudo contra otitis media, infecciones del aparato respiratorio y del interior del abdomen, endocarditis, meningitis e infecciones de vías urinarias. Las penicilinas contra pseudomonas incluyen la ticarcilina y la piperacilina. Dichos grupos de penicilinas por lo común brindan protección adecuada contra anaerobios; las excepciones son especies de *Bacteroides* (como *Bacteroides fragilis*) que producen lactamasas β y por lo común son resistentes. La prevalencia cada vez mayor de bacterias productoras de lactamasa β ha obligado al uso cada vez más generalizado de combinaciones de lactámicos β/inhibidores de lactamasa β, como ampicilina-sulbactam, amoxicilina-clavulanato, ticarcilina-clavulanato y piperacilina-tazobactam. Los propios inhibidores de lactamasa β no poseen actividad antibacteriana (con la excepción de sulbactam, que tiene actividad contra *Acinetobacter baumannii*), pero inhiben típicamente la lactamasa β de *S. aureus* clase A, las lactamasas β de especies de *H. influenzae* y *Bacteroides* y diversas lactamasas β codificadas

CUADRO 170-4 Interacciones farmacológicas importantes de antibióticos

Antibiótico	Fármacos interactuantes	Posible efecto y tratamiento
Nafcilina	Warfarina, ciclosporinas, tacrolimús	Disminuye los niveles de warfarina, y ciclosporina por inducción de la fracción CYP3A4. Vigilar concentraciones del fármaco afectado si se administran los dos productos juntos
Ceftriaxona	Soluciones IV que contengan calcio	Está contraindicado su uso concomitante en recién nacidos (<28 días); la combinación puede precipitar en partículas la ceftriaxona-calcio
		La ceftriaxona y soluciones que contienen calcio se pueden administrar a pequeños >28 días de edad, a condición de que se administren en forma seriada y que se purguen perfectamente los catéteres entre una y otra venoclisis
Carbapenémicos	Ácido valproico	Disminución de las concentraciones de ácido valproico. Hay que vigilar las concentraciones de ácido valproico si los fármacos se administran concomitantemente
Linezolida, tedizolida	Serotonérgicos y adrenérgicos (como SSRI, vasopresores)	Incremento de los niveles de fármacos serotonérgicos y adrenérgicos. Vigilar en busca de síndrome serotonínico. Es menos probable que la tedizolida ocasione dicha interacción farmacológica que la linezolida
Quinupristina-dalfopristina	Sustrato del citocromo CYP3A4 (como warfarina, ritonavir, ciclosporina, diazepam, verapamilo)	Pueden aumentar las concentraciones del fármaco interactuante. La eritromicina y la claritromicina son inhibidores más potentes de CYP3A4, que la azitromicina. Será mejor no administrar en forma concomitante, en la medida de lo posible
Fluoroquinolonas	Teofilina[a]	Origina efectos tóxicos de la teofilina
	Sucralfato; antiácidos que contengan aluminio, calcio o magnesio; sulfato ferroso y multivitaminas que contengan cinc	Origina niveles subterapéuticos de la fluoroquinolona. Se administrará esta última, 2 h antes o 6 h después del fármaco interactuante
	Tizanidina[a]	Puede hacer que aumenten las concentraciones de tizanidina y surjan efectos hipotensivos sedantes. Vigilar la aparición de efectos secundarios si se administran juntos los fármacos
Rifampicina	Sustratos del citocromo CYP3A4 (como warfarina, ritonavir, ciclosporina, diazepam, verapamilo, inhibidores de proteasa, voriconazol)	Puede disminuir las concentraciones del fármaco interactuante. Evitar el uso concomitante, en la medida de lo posible. Si se administran en forma simultánea los medicamentos, medir sus niveles en suero, en la medida de lo posible
	Sustratos del citocromo CYP2C19 (como el omeprazol y el lansoprazol)	
	Sustratos del citocromo CYP2C9 (como warfarina, tolbutamida)	
	Sustrato del citocromo CYP2C8 (como repaglinida, rosiglitazona)	
	Sustrato del citocromo CYP2B6 (como efavirenz)	
	Tratamiento hormonal (como noretindrona)	Puede ocasionar disminución de los niveles de la hormona. Si se administran en forma concomitante anticonceptivos orales y rifampicina, utilizar otra forma de anticoncepción
Tetraciclinas	Antiácidos o fármacos que contengan calcio, magnesio, hierro o aluminio	Puede disminuir la absorción de tetraciclinas. Administrar estas últimas 2 h antes o 6 h después del fármaco interactuante
Macrólidos[b]	Sustrato del citocromo CYP3A4 (como warfarina, ritonavir, ciclosporina, diazepam, verapamilo)	No administrar concomitantemente en la medida de lo posible
	Fármacos que prolongan el intervalo QTc (como fluoroquinolonas, sotalol)	Mayor riesgo de cardiotoxicidad y de arritmias. Medir en forma seriada QTc
	Inhibidores de proteasa (como el ritonavir)	Pueden aumentar las concentraciones de los macrólidos y de los inhibidores de proteasa. No usar concomitantemente, en la medida de lo posible
	Cimetidina	La cimetidina incrementa las concentraciones de macrólidos
Metronidazol	Etanol	Origina una reacción similar a la del disulfiram. Algunas presentaciones de suspensiones orales (como el ritonavir) pueden incluir etanol
	Warfarina	Incrementa las concentraciones de warfarina. Vigilar INR si los fármacos se administran en forma concomitante
TMP-SMX	Warfarina	Incrementa el efecto de la warfarina. Vigilar las concentraciones si se administran juntos los fármacos
	Difenilhidantoinato	Mayores niveles de difenilhidantoinato. Vigilar las concentraciones si se administran los fármacos de modo concomitante
	Metotrexato	Mayores niveles de metotrexato. Vigilar las concentraciones si los fármacos se administran en forma concomitante
Oritavancina	Sustrato de citocromo CYP3A4 (como ciclosporina, warfarina) y CYP2D6 (como aripiprazol)	Pueden disminuir los niveles del fármaco interactuante. No usar en forma concomitante, en la medida de lo posible. Si los fármacos se administran juntos, vigilar las concentraciones séricas, en la medida de lo posible
	Sustrato del citocromo CYP2C19 (como el omeprazol) y CYP2C9 (como warfarina)	Pueden aumentar los niveles del fármaco interactuante. No usar concomitantemente en la medida de lo posible. Si los dos fármacos se administran juntos, vigilar las concentraciones, en la medida de lo posible

[a] La reacción farmacológica descrita surge sólo con la ciprofloxacina. [b] La claritromicina y la eritromicina son inhibidores potentes de CYP3A4; es poca la posibilidad de interacción farmacológica con la azitromicina.

Abreviaturas: INR, razón internacional normalizada; SSRI, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

por plásmidos. Dichos fármacos combinados por lo común se utilizan cuando se necesita protección con un espectro más amplio, como en neumonía e infecciones intraabdominales. La piperacilina-tazobactam es un fármaco útil para la protección amplia en sujetos neutropénicos con fiebre. Sin embargo, los medicamentos combinados no son eficaces contra microorganismos que generan lactamasas β AmpC o carbapenemasas.

Cefalosporinas Comprenden cinco generaciones cuyas características dependen del espectro de su actividad antibacteriana. La primera generación (cefazolina, cefadroxilo, cefalexina) en gran medida posee actividad contra bacterias grampositivas y alguna actividad adicional contra *E. coli, P. mirabilis* y *K. pneumoniae*. Las cefalosporinas de la primera generación por lo común se utilizan contra infecciones causadas por MSSA y estrep-

CUADRO 170-5 Indicaciones farmacológicas para infecciones específicas, patógenos causales y tasas de susceptibilidad de muestras

Antimicrobianos	Infecciones	Patógenos comunes (% susceptibles); resistencia según se observa[a]
Penicilina G	Sífilis, pian; leptospirosis, infecciones por estreptococos o por neumococos; actinomicosis; infecciones bucales y periodontales; meningitis por meningococos y meningococemia; endocarditis por estreptococos viridans; mionecrosis por clostridios; tétanos, sudoku (fiebre por mordedura de ratas); infecciones por *Pasteurella multocida*; erisipeloide (*Erysipelothrix rhusiopathiae*)	*Neisseria meningitidis*; estreptococos viridans (73%); *Streptococcus pneumoniae* (92% no meningítica; 65%, meningítica)
Ampicilina, amoxicilina	Salmonelosis; otitis media aguda; meningitis y epiglotitis por *Haemophilus influenzae;* meningitis por *Listeria monocytogenes;* UTI por *Enterococcus faecalis*	*Escherichia coli* (52%); *H. influenzae* (70%); especies de *Salmonella* (91%)
Nafcilina, oxacilina	Bacteriemia y endocarditis por MSSA	*Staphylococcus aureus* (68%); estafilococos coagulasa-negativos (47%)
Piperacilina-tazobactam	Infecciones intraabdominales (por bacilos gramnegativos entéricos facultativos o anaerobios obligados); infecciones causadas por flora mixta (neumonitis por broncoaspiración, úlcera en el pie del diabético), infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa*	*P. aeruginosa* (88%)[b]
Cefazolina	UTI por *E. coli;* profilaxia quirúrgica; bacteriemia y endocarditis por MSSA	*E. coli* (85%)
Cefoxitina, cefotetan	Infecciones intraabdominales y enfermedad inflamatoria pélvica	*Bacteroides fragilis* (60%)[c]
Ceftriaxona	Infecciones gonocócicas; meningitis neumocócica; endocarditis por estreptococos viridans; salmonelosis y fiebre tifoidea; infecciones intrahospitalarias causadas por bacilos entéricos gramnegataivos facultativos diferentes de pseudomonas	*S. pneumoniae* (93%),[d] *E. coli* (93%), *Klebsiella pneumoniae* (89%)
Ceftazidima, cefepima	Infecciones intrahospitalarias causadas por bacilos gramnegativos facultativos y especies de *Pseudomonas*	*P. aeruginosa* (89%)
Ceftarolina	CAP causada por *S. pneumoniae,* MSSA, *H. influenzae, K. pneumoniae, Klebsiella oxytoca* y *E. coli;* infecciones bacterianas de piel y estructuras cutáneas causadas por MSSA; MRSA, *Streptococcus pyogenes, Staphylococcus agalactiae, E. coli, K. pneumoniae* y *K. oxytoca*	Casi todos los microorganismos son susceptibles; se han señalado cepas de MRSA con MIC de ceftarolina >4 µg/mL en microorganismos aislados de un solo hospital en Grecia[e]
Imipenem, meropenem	Infecciones intraabdominales, infecciones causadas por especies de *Enterobacter* y ESBL que generaron bacilos gramnegativos	*P. aeruginosa* (76 y 83%); complejo de *Acinetobacter calcoaceticus-baumanii* (81 y 82%)
Ertapenem	CAP, UTI complicadas, como pielonefritis, infecciones pélvicas agudas; infecciones intraabdominales complicadas; infecciones de estructuras cutáneas y de piel complicadas, que excluyen infecciones del pie diabético acompañado de osteomielitis o causado por *P. aeruginosa*	*Enterobacter cloacae* (87%); *K. pneumoniae* (97%)
Aztreonama	HAI causados por bacilos gramnegativos facultativos y *Pseudomonas* en sujetos alérgicos a la penicilina	*P. aeruginosa* (76%)
Vancomicina	Bacteriemia, endocarditis y otros cuadros invasores causados por MRSA; meningitis neumocócica; presentaciones orales contra CDAD	*S. aureus* (100%); *E. faecalis* (89%); *E. faecium* (24%)
Telavancina	Neumonía intrahospitalaria y por el uso del respirador o infecciones de piel y tejidos blandos causadas por MRSA	*S. aureus* (100%)
Dalbavancina, oritavancina	Infecciones de piel y tejidos blandos complicadas	*S. aureus* (100%)
Daptomicina	Infecciones por VRE; bacteriemia de MRSA	*E. faecalis* (99.9%);[f] *E. faecium* (99.79%);[f] *S. aureus* (99.9%)[f]
Gentamicina, tobramicina, amikacina	Combinada con penicilina contra endocarditis por estafilococos, enterococos y estreptococos; combinada con un lactámico β contra bacteriemia por gramnegativos; pielonefritis	*E. coli* (gentamicina, 91%); *P. aeruginosa* (amikacina, 87%; gentamicina, 81%); complejo de *A. calcoaceticus-baumannii* (amikacina, 68%, gentamicina, 83%)
Azitromicina, claritromicina, eritromicina	Infecciones por *Legionella, Campylobacter* y *Mycoplasma*; faringitis por CAP; GAS en sujetos alérgicos a la penicilina; angiomatosis bacilar, infecciones del tubo digestivo por *Helicobacter pylori*; infecciones por MAI	*S. pneumoniae* (59%); estreptococos del grupo A (78%); *H. pylori* (75%)[g]
Clindamicina	Infecciones graves invasoras por GAS (con un lactámico β); infecciones causadas por anaerobios obligados; infecciones originadas por estafilococos susceptibles	*S. aureus* (67%)
Doxiciclina, minociclina	Exacerbaciones bacterianas agudas de bronquitis crónica; granuloma inguinal; brucelosis (con estreptomicina); tularemia; muermo; melioidosis, espiroquetosis causadas por *Borrelia* (enfermedad de Lyme y fiebre recurrente; doxiciclina); infecciones causadas por *Vibrio vulnificus*, algunas infecciones por *Aeromonas;* infecciones por *Stenotrophomonas* (minociclina); peste, ehrlichiosis, clamidosis (doxiciclina), infecciones granulomatosas por *Mycobacterium marinum* (minociclina); rickettsiosis; CAP leve; infecciones de piel y tejidos blandos causadas por cocos grampositivos (como infecciones por CA-MRSA), leptospirosis, sífilis y actinomicosis en el paciente alérgico a penicilina	*S. pneumoniae* (75%); *S. aureus* (94%)
Tigeciclina	CAP causada por *S. pneumoniae, H. influenzae* o *Legionella pneumophila*; infecciones cutáneas complicadas causadas por *E. coli*; MRSA, MSSA, *S. pyogenes, Streptococcus anginosus, S. agalactiae, B. fragis*; infecciones intraabdominales complicadas causadas por *E. coli, E. faecalis* susceptible a vancomicina, *Citrobacter freundii, Enterobacter cloacae, K. pneumoniae, K. oxytoca,* especies de *Bacteroides, Clostridium perfringens* y especies de *Peptostreptococcus*	Casi todos son susceptibles; informes de resistencia en casos por *A. baumannii* y *K. pneumoniae* por concentraciones mínimas

(*Continúa*)

CUADRO 170-5 Indicaciones farmacológicas para infecciones específicas, patógenos causales y tasas de susceptibilidad de muestras (*Continuación*)

Antimicrobianos	Infecciones	Patógenos comunes (% susceptibles); resistencia según se observa[a]
TMP-SMX	UTI extrahospitalaria; infecciones de piel y tejidos blandos por CA-MRSA	*E. coli* (73%); *S. aureus* (96%)
Sulfonamidas	Nocardiosis; lepra (dapsona); toxoplasmosis (sulfadiazinas)	Se desconoce
Ciprofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina	CAP (levofloxacina y moxifloxacina); UTI; gastroenteritis bacteriana; infecciones intestinales extrahospitalarias por gramnegativos. Infecciones por *Pseudomonas* (ciprofloxacina y levofloxacina)	*S. pneumoniae* (99%); *E. coli* (80%); *P. aeruginosa* (ciprofloxacina, 72%); levofloxacina (69%); especies de *Salmonella* (ciprofloxacina, 98%), levofloxacina, 100%)
Rifampicina	Infecciones estafilocócicas por cuerpo extraño en combinación con otros antiestafilocócicos; neumonía por *Legionella*; *Mycobacterium tuberculosis*; infecciones por micobacterias atípicas no tuberculosas; meningitis neumocócica cuando los microorganismos son susceptibles o se retrasa la respuesta	*S. aureus* (99%); aunque con un solo fármaco rápidamente surge resistencia en los estafilococos
Metronidazol	Bacterias gramnegativas anaerobias obligadas (como especies de *Bacteroides)*; abscesos en pulmones, encéfalo o abdomen; vaginosis bacteriana; CDAD	En su mayoría, susceptibles; muy rara la resistencia
Linezolida, tedizolida	VRE; infecciones cutáneas y de tejidos blandos complicadas o no complicadas causadas por MSSA y MRSA; CAP con bacteriemia coexistente; neumonía intrahospitalaria	En su mayoría, susceptibles; a veces se observa resistencia en VRE
Cloranfenicol	HAI por microorganismos grampositivos y gramnegativos resistentes a alternativas estándar (como *Burkholderia*)	Se desconoce
Colistina	HAI por bacilos gramnegativos resistentes a todos los demás fármacos (como *P. aeruginosa,* especies de *Acinetobacter* y *Stenotrophomonas maltophilia*)	*P. aeruginosa* (informes de casos, brotes)
Quinupristina-dalfopristina	VRE; infecciones complicadas de piel y sus estructuras por MSSA y *S. pyogenes*	*E. faecalis* (<20%);[h] *E. faecium* (>90%)[h]
Mupirocina	Aplicación tópica en fosas nasales para descolonización de *S. aureus*	*S. aureus* (74-100%)[i]
Nitrofurantoína	UTI causadas por casi todos los bacilos gramnegativos y algunos microorganismos grampositivos; profilaxia en cistitis recurrente	*E. coli* (92%); *E. faecalis* (99%)
Fosfomicina	UTI causadas por casi todos los bacilos gramnegativos y algunos microorganismos grampositivos; profilaxia en cistitis recurrente	Se desconoce

[a] Salvo que se señale lo contrario, las tasas de susceptibilidad se basan en microorganismos aislados en el *Massachusetts General Hospital Clinical Microbiology Laboratory* reunidos entre enero y diciembre de 2012. Las tasas de la localidad variarán. [b] *The Center for Disease Dyamic Economics and Policy Resistance Map*. Washington DC. S Sepehd *et al.:* Prevalence of antimicrobial resistance among clinical islates of *Bacteroides fragilis* group in Canada in 2010-2011. CANWARD Surveillance Study Abstract C2-1814 presentado en 51st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2011. Available at www.con-/com/posters/CAAC1011/Sepehri%20Bfragisti%20lCAAC2011.pdf [d] GV Doern *et al.:* Clin Infect Dis 41:139,2005. [e] RE Mendes *et al.:* J Antimicrob Chemother 67:1321, 2012. [f] HS Sader *et al.:* J Chemother 23:200, 2011. [g] I Torres *et al.:* J Clin Microbiol 39:2677; 2001. [g] WS Oh *et al.:* Antimicrob Agents Chemother 49:5176, 2005.[i] AE Simor *et al.:* Antimicrob Agents Chemother 41:3880, 2007.

Abreviaturas: CA-MRSA, MRSA de origen extrahospitalario; CAP, neumonía de origen extrahospitalario; CA-UTI, infecciones de las vías urinarias de origen extrahospitalario; CDAD, diarrea por *Clostridium difficile*; ESBL, lactamasa β de amplio espectro; GAS, estreptococo del grupo A; HAI, infección de origen intrahospitalario; MAI, *Mycobacterium avium-intracellulare;* MIC, concentración inhibidora mínima; MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; MSSA, *S. aureus* susceptible a meticilina; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol; UTI, infección de vías urinarias; VRE, *Enterococcus* resistente a vancomicina.

tococos (como infecciones de la piel y tejidos blandos). La cefalosporina es un producto de gran aceptación para la profilaxia quirúrgica contra microorganismos de la piel. La segunda generación (cefamandol, cefuroxima, cefaclor, cefprozilo, cefuroxima acetilo, cefoxitina y cefotetan) posee actividad adicional contra *H. influenzae* y *Moraxella catarrhalis*. La cefoxitina y el cefotetan también tienen actividad potente contra anaerobios. La segunda generación de cefalosporinas se utiliza para tratar neumonía extrahospitalaria, por su actividad contra *S. pneumoniae, H. influenzae* y *M. catarrhalis*. También se les utiliza contra otras infecciones leves o moderadas, como otitis media aguda y sinusitis. La tercera generación de cefalosporinas se caracteriza por una potencia todavía mayor contra bacilos gramnegativos, y una disminución de la potencia contra cocos grampositivos. Estas cefalosporinas, que incluyen cefoperazona, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cefdinir, cefixima y cefpodoxima, se utilizan contra infecciones causadas por enterobacterias, aunque un problema cada vez más grave es la resistencia de los microorganismos. Es importante destacar que la ceftazidima es la única cefalosporina de la tercera generación que muestra actividad contra *P. aeruginosa,* pero no la tiene contra bacterias grampositivas. Dicho fármaco se utiliza a menudo contra infecciones pulmonares en casos de fibrosis quística y neutropenia febriles. La ceftriaxona penetra en el líquido cefalorraquídeo y se le utiliza para tratar la meningitis causada por *H. influenzae, N. meningitidis* y cepas susceptibles de *S. pneumoniae*. Se administra también para tratar la enfermedad de Lyme en etapa tardía. La cuarta generación comprende cefepima y cefpiroma, fármacos de protección amplia que despliegan actividad potente contra bacilos gramnegativos, incluida *P. aeruginosa* y cocos grampositivos. La cuarta generación tiene aplicaciones clínicas similares a las de la tercera generación y se le utiliza en bacteriemias, neumonías, infecciones de piel y tejidos blandos e infecciones de vías urinarias causadas por bacterias susceptibles. La cefepima también suele utilizarse en la neutropenia febril. La ceftarolina, una cefalosporina de la quinta generación, difiere de sus otras congéneres porque tiene actividad adicional contra MRSA que es resistente a todos los demás lactámicos β. La actividad contra gramnegativos de la ceftarolina es similar a la de las cefalosporinas de la tercera generación, pero no incluye a *P. aeruginosa*. La ceftarolina es eficaz en casos de neumonía extrahospitalaria e infecciones cutáneas, pero se cuenta con datos escasos sobre su empleo en infecciones más graves, como la bacteriemia.

Carbapenémicos Con unas cuantas excepciones correspondientes a la cefepima, todas las penicilinas y las cefalosporinas son ineficaces en caso de existir ESBL. Los carbapenémicos, que incluyen doripenem, imipenem, meropenem y ertapenem, generan la protección más viable contra cepas que contienen ESBL. Todos los carbapenémicos muestran actividad amplia contra cocos grampositivos, bacilos gramnegativos y anaerobios, y ningún fármaco de este grupo es activo contra MRSA, pero todos muestran actividad contra MSSA, especies de *Streptococcus* y enterobacterias. El ertapenem es el único carbapenémico que tiene escasa actividad contra *P. aeruginosa* y *Acinetobacter*. El imipenem es activo contra *Enterococcus faecalis* susceptible a penicilina, pero no contra *Enterococcus faecium*. Los carbapenémicos no son activos contra enterobacterias, que contienen carbapenemasas. *Stenotrophomonas maltophilia* y algunas especies de *Bacillus* son intrínsecamente resistentes a los carbapenémicos, a causa de una carbapenemasa que depende de cinc.

Monobactámicos El único monobactámico es el aztreonam. Su actividad se circunscribe a bacterias gramnegativas e incluye *P. aeruginosa* y muchas otras enterobacterias. Dicho fármaco es inactivado por ESBL y carbapenemasas. El uso principal del aztreonam es servir como fármaco alternativo en vez de penicilinas, cefalosporinas o carbapenémicos, en personas con alergias graves a lactámicos β. El aztreonam muestra similitud estructural con la ceftazidima y debe utilizarse con cautela en personas con alergia grave a esta última. Suele utilizarse en neutropenia febril e infecciones intraabdominales. El fármaco no penetra en el líquido cefalorraquídeo y no debe utilizarse para tratar la meningitis.

Reacciones adversas a lactámicos β Se sabe que los fármacos dentro de la clase de lactámicos β tienen algunos efectos adversos. Son comunes los que se observan en el tubo digestivo y en particular la diarrea, pero las reacciones de hipersensibilidad constituyen el efecto adverso más frecuente de esta clase de fármacos. La gravedad de las reacciones va desde erupciones hasta anafilaxia, pero la frecuencia de reacciones anafilácticas verdaderas es sólo de 0.05%. La persona con una reacción acelerada mediada por IgE a un lactámico β aún puede recibir otro fármaco de la misma categoría, pero hay que tener cuidado de elegir uno con una cadena lateral diferente y un mínimo grado de reactividad cruzada. Por ejemplo, las cefalosporinas de la segunda, tercera y cuarta generaciones y los carbapenémicos presentan muy poca actividad cruzada en sujetos con alergia a la penicilina. El aztreonam es el único lactámico β que no produce reactividad cruzada con el grupo de penicilinas. En casos de alergias graves, la desensibilización al lactámico β indicado (reestimulación graduada) y la vigilancia estricta pueden estar justificadas si las otras opciones con antibióticos no son idóneas.

En ocasiones excepcionales, los lactámicos β producen enfermedad del suero, síndrome de Stevens-Johnson, nefropatías, reacciones hematológicas y neurotoxicidad. Al parecer, la neutropenia está vinculada con dosis altas o con el uso prolongado; dicha complicación y la nefritis intersticial causada por este tipo de fármacos por lo común muestran resolución una vez que se interrumpe su empleo. El imipenem y la cefepima conllevan un mayor riesgo de convulsiones, pero es probable que se trate de un efecto de la clase y guarde relación con dosis altas o dosis que no se ajustan en casos de deficiencia renal.

GLUCOPÉPTIDOS

Estos antibióticos comprenden la vancomicina y la telavancina. La primera es activa contra estafilococos (incluidos los MRSA y los coagulasa-negativos), estreptococos (incluido *S. pneumoniae*) y los enterococos. No presenta actividad contra microorganismos gramnegativos. La vancomicina también es activa contra especies de *Bacillus*, *Corynebacterium jeikeium, Listeria monocytogenes* y anaerobios grampositivos, como *Peptostreptococcus, Actinomyces, Clostridium* y especies de *Propionibacterium*. Este antibiótico tiene importantes usos clínicos. Se le utiliza contra infecciones graves causadas por MRSA, como la neumonía asociada a los centros de atención de la salud, bacteriemia, osteomielitis y endocarditis. Suele utilizarse contra infecciones de piel y tejidos blandos. La vancomicina oral no se absorbe a nivel sistémico y se le reserva para tratar la infección por *Clostridium difficile*. También constituye una alternativa en el tratamiento de infecciones causadas por MSSA en personas que no toleran los lactámicos β. Un aspecto que genera cada vez más preocupación es la resistencia a la vancomicina. No es difícil identificar cepas de *S. aureus* con sensibilidad intermedia (VISA, *vancomycin-intermediate S. aureus*) y enterococos resistentes a vancomicina (VRE, *vancomycin-resistant enterococci*). La vancomicina al parecer es un microbicida que depende de la concentración, y la proporción AUC/MIC constituye el elemento que permite anticipar mejor su eficacia (fig. 170-2). Las guías recomiendan alcanzar un nivel mínimo de vancomicina de 15 a 20 μg-mL en infecciones por MRSA, para conservar la proporción AUC/MIC >400. Cuando los médicos utilizan vancomicina, deben vigilar la aparición de nefrotoxicidad. El riesgo aumenta cuando los niveles mínimos son >20 μg/mL. El riesgo de nefrotoxicidad se agrava con la administración simultánea de otros productos nefrotóxicos, como los aminoglucósidos. Con las presentaciones iniciales de vancomicina se señalaron casos de ototoxicidad, pero en la actualidad es poco frecuente porque se cuenta con presentaciones más puras. Estos efectos adversos son reversibles cuando se interrumpe el antibiótico. Los médicos deben saber de la posibilidad del "síndrome del hombre rojo", reacción frecuente que se manifiesta con erupción eritematosa o prurito de comienzo rápido, en la cabeza, la cara, el cuello y la mitad superior del tronco. Dicha reacción es causada por la liberación de histamina de basófilos y mastocitos y se le trata con difenhidramina y la infusión más lenta de la vancomicina.

La telavancina, la dalbavancina y la oritavancina muestran estructuras similares a las de vancomicina y se les conoce como *lipoglucopéptidos*. Poseen actividad antibacteriana contra *S. aureus* (incluidos MRSA y algunas cepas de VISA y *S. aureus* resistente a vancomicina [VRSA]), estreptococos y enterococos. Estos fármacos también tienen actividad satisfactoria contra grampositivos anaerobios, salvo *Lactobacillus* y algunas especies de *Clostridium*. Se ha demostrado la eficacia clínica de la telavancina en infecciones de la piel y tejidos blandos y en la neumonía intrahospitalaria, y se ha corroborado la eficacia de la dalbavancina y la oritivancina en infecciones de la piel y tejidos blandos. El fenotipo de resistencia a la vancomicina puede disminuir la potencia de los lipoglucopéptidos, pero la tasa de resistencia a tales fármacos entre *S. aureus* y enterococos ha sido baja. Entre las reacciones adversas de la telavancina están el insomnio, un regusto metálico, nefrotoxicidad y efectos secundarios en tubo digestivo. Los médicos deben saber de antemano la posibilidad de que se produzca prolongación de QTc en el electrocardiograma, que puede agravar el riesgo de arritmias cuando se administra telavancina junto con otros fármacos que prolongan QTc. La telavancina puede interferir en algunas pruebas de coagulación (origina prolongaciones falsas en el tiempo de protrombina). La dalbavancina y la oritavancina tienen perfiles de seguridad similares a los de la vancomicina.

LIPOPÉPTIDOS

La daptomicina es un antibiótico lipopéptido activo contra una gran diversidad de microorganismos grampositivos. Muestra actividad contra estafilococos (incluidos MRSA y estafilococos coagulasa-negativos), estreptococos y enterococos. La daptomicina conserva su actividad contra enterococos que se han tornado resistentes a la vancomicina. Además, es activa contra *Bacillus, Corynebacterium, Peptostreptococcus* y especies de *Clostridium*. El parámetro farmacodinámico de la daptomicina en cuanto a eficacia es su acción microbicida que depende de la concentración. Rara vez surge resistencia a la vancomicina, pero sus MIC pueden ser más altas que las de cepas de VISA. La daptomicina es eficaz contra infecciones de piel y tejidos blandos, bacteriemia, endocarditis y osteomielitis. Constituye una alternativa importante contra infecciones por MRSA y otros gérmenes grampositivos cuando se necesita tratamiento bactericida y es imposible utilizar la vancomicina. En términos generales, la daptomicina es bien tolerada y su principal efecto tóxico consiste en el incremento de los niveles de creatina fosfocinasa (CPK) y miopatía. Es importante vigilar la CPK durante el tratamiento con daptomicina e interrumpirlo si surgen efectos tóxicos en músculos. Se sabe también de algunos informes de casos de neumonía eosinófila reversible con el uso de daptomicina.

AMINOGLUCÓSIDOS

Son una clase de antibióticos con actividad que depende de su concentración contra casi todos los microorganismos gramnegativos. Los más utilizados son gentamicina, tobramicina y amikacina, aunque en algunas circunstancias especiales se administran otros, como estreptomicina, kanamicina, neomicina y paromomicina. Los aminoglucósidos generan un efecto posantibiótico notable que depende de la dosis y consiste en un efecto antibacteriano, incluso cuando dejan de detectarse las concentraciones séricas del fármaco. El efecto posantibiótico y la acción microbicida que depende de la concentración constituyen el fundamento para ampliar el intervalo entre las dosis de aminoglucósidos: se administra una sola dosis más alta una vez al día, en vez de varias dosis más bajas al día. Los aminoglucósidos muestran actividad contra bacilos gramnegativos, como enterobacterias, *P. aeruginosa* y *Acinetobacter*. También intensifican la actividad de fármacos activos contra la pared de los microorganismos, como los lactámicos β o la vancomicina, en algunas bacterias grampositivas que incluyen estafilococos y enterococos. Este tratamiento combinado recibe el nombre de *sinérgico*, porque el efecto de los dos fármacos genera un efecto microbicida mayor del que se esperaría con cada uno de los fármacos solos. La amikacina y la estreptomicina son activas contra *Mycobacterium tuberculosis*, y la primera también lo es contra *Mycobacterium avium-intracellulare*. Los aminoglucósidos no son activos contra anaerobios, *S. maltophilia* o *Burkholderia cepacia*. Los fármacos de esta clase se utilizan en la práctica clínica contra diversas infecciones causadas por microorganismos gramnegativos, como bacteriemia e infecciones de vías urinarias. A menudo se administran solos o en combinación para tratar la infección por *P. aeruginosa*. Cuando se utilizan combinados con otro fármaco que muestre actividad contra la pared del microorganismo, también son importantes la gentamicina y la estreptomicina para erradicar la endocarditis por bacterias grampositivas. Todos los aminoglucósidos originan nefrotoxicidad y ototoxicidad; el riesgo de la primera depende de la dosis y la duración de la administración y también del empleo concomitante de otros fármacos nefrotóxicos. La nefrotoxicidad por lo común es reversible, pero no lo es la ototoxicidad.

MACRÓLIDOS Y CETÓLIDOS

Los macrólidos (azitromicina, claritromicina, eritromicina) y los cetólidos (telitromicina) son clases de antibióticos que inhiben la síntesis de proteína. En comparación con la eritromicina (el antibiótico más antiguo), la azitromicina y la claritromicina tienen una mejor absorción oral y mayor tolerabilidad. Azitromicina, claritromicina y telitromicina poseen un es-

pectro más amplio de actividad que la eritromicina, que se utiliza con menor frecuencia. Estos fármacos suelen utilizarse en el tratamiento de infecciones de las vías respiratorias altas y bajas, causadas por *S. pneumoniae, H. influenzae, M. catarrhalis* y microorganismos atípicos (como *Chlamydia pneumoniae, Legionella pneumophila* y *Mycoplasma pneumoniae*); también se usan en la faringitis por estreptococos del grupo A en personas alérgicas a la penicilina e infecciones por micobacterias no tuberculosas (p. ej., las causadas por *M. marinum* y *M. chelonae*), y también en la profilaxia y el tratamiento de infección por *M. avium-intracelullare* en personas infectadas por VIH/sida y en combinación contra la infección por *H. pylori* y bartonelosis. Las enterobacterias, especies de *Pseudomonas* y de *Acinetobacter*, son intrínsecamente resistentes a los macrólidos como consecuencia de la disminución de la permeabilidad de la membrana, aunque la azitromicina es activa contra patógenos gramnegativos que causan diarrea. Los principales efectos adversos de dicha clase de fármacos incluyen náusea, vómito, diarrea y dolor abdominal, prolongación del intervalo QT_c, exacerbación de la miastenia grave y acúfenos. La azitromicina se ha vinculado de manera específica con un mayor riesgo de muerte, en particular en personas con cardiopatías subyacentes, ante el riesgo de prolongación del intervalo QT_c y la taquicardia ventricular polimorfa en entorchado (*torsades de pointes*). La eritromicina, la claritromicina y la telitromicina inhiben las enzimas CYP3A4 hepáticas farmacometabolizadoras y pueden hacer que aumenten las concentraciones de los medicamentos administrados en forma simultánea, que incluyen benzodiazepinas, estatinas, warfarina, ciclosporina y tacrolimús. La azitromicina no inhibe la fracción CYP3A4 y no genera dichas interacciones farmacológicas.

CLINDAMICINA

La clindamicina es un antibiótico lincosamídico con acción bacteriostática contra algunos microorganismos, y bactericida contra otros. Se la utiliza más a menudo para combatir infecciones bacterianas causadas por anaerobios (como *B. fragilis, Clostridium perfringens,* especies de *Fusobacterium, Prevotella melaninogenicus* y especies de *Peptostreptococcus*), así como estafilococos y estreptococos susceptibles. La clindamicina se utiliza para tratar infecciones odontológicas, abscesos pulmonares por anaerobios e infecciones de piel y tejidos blandos. Se le combina con bactericidas (penicilinas o vancomicina) para inhibir la síntesis de nuevas toxinas en el tratamiento del síndrome de choque tóxico por estreptococos o estafilococos. Otros usos comprenden erradicar infecciones causadas por *Capnocytophaga canimorsu*, componente del tratamiento combinado contra el paludismo y la babesiosis, y como tratamiento de la toxoplasmosis. La biodisponibilidad oral es excelente. Entre las reacciones adversas están náusea, vómito, diarrea, diarrea vinculada con *C. difficile* y colitis pseudomembranosa, erupciones maculopapulosas y, en contadas ocasiones, el síndrome de Stevens-Johnson.

TETRACICLINAS Y GLUCILCICLINAS

Las tetraciclinas (doxiciclina, minociclina y tetraciclina) y las glucilciclinas (tigeciclina) inhiben la síntesis de proteínas y son bacteriostáticas. Tienen amplios usos en clínica. Se les emplea para tratar infecciones de piel y tejidos blandos causadas por cocos grampositivos (incluidos MRSA), infecciones por espiroquetas (como la enfermedad de Lyme, sífilis, leptospirosis y fiebre recurrente), rickettsiosis (como la fiebre maculada de las Montañas Rocosas), neumonía atípica, infecciones de transmisión sexual (como la infección por *Chlamydia trachomatis*, linfogranuloma venéreo y granuloma inguinal), infecciones por *Nocardia* y *Actinomyces*, brucelosis, tularemia, enfermedad de Whipple y paludismo. La tigeciclina, el único fármaco aprobado dentro de la clase de glucilciclinas, es un derivado de la minociclina y su uso está indicado para tratar infecciones por MRSA, enterococos sensibles a vancomicina, muchas enterobacterias y especies de *Bacteroides*. La tigeciclina no es activa contra *P. aeruginosa*. Se le ha administrado en combinación con la colistina para tratar infecciones graves por microorganismos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos. El análisis conjunto de 13 investigaciones clínicas identificó un mayor riesgo de muerte e ineficacia terapéutica en pacientes tratados con la sola tigeciclina. Las tetraciclinas también muestran menor absorción si se administran junto con compuestos de calcio y de hierro, incluida la leche, y es importante espaciar las dosis con diferencias mínimas de 2 h. Las principales reacciones adversas de las dos clases de fármacos son náusea, vómito, diarrea y fotosensibilidad. Las tetraciclinas se han vinculado con anomalías del crecimiento óseo del feto, y es mejor no administrarlas durante el embarazo ni en el tratamiento de niños <8 años.

TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL

El trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX, *trimethoprim-sulfamethoxazole*) es un antibiótico cuyos componentes inhiben la síntesis de folato y generan actividad antibacteriana. Este fármaco es activo contra bacterias grampositivas, como los estafilococos y los estreptococos. Sin embargo, su uso contra MRSA por lo común se limita a infecciones extrahospitalarias y es posible que no sea confiable su actividad contra *Streptococcus pyogenes*. TMP-SMX también es activo contra muchas bacterias gramnegativas, que incluyen *H. influenzae, E. coli, P. mirabilis, N. gonorrhoeae* y *S. maltophilia*. TMP-SMX no es activo contra anaerobios ni contra *P. aeruginosa*. Tiene muchos usos por su amplio espectro de actividad y su gran biodisponibilidad oral. Entre los usos más frecuentes están las infecciones de vías urinarias, de piel y tejidos blandos y de vías respiratorias. Otra indicación importante es la profilaxia y el tratamiento de infecciones por *Pneumocystis jirovecii* en personas con inmunodepresión. La resistencia a TMP-SMX ha limitado su uso contra muchas enterobacterias. Las tasas de resistencia entre las cepas de *E. coli* aisladas en orina se acerca a 25% en Estados Unidos. Las reacciones adversas más comunes de TMP-SMX son los efectos en el tubo digestivo, como náusea, vómito y diarrea. Además, la erupción es una reacción alérgica frecuente e impide a veces el uso ulterior de otras sulfonamidas. Con el empleo prolongado puede surgir leucopenia, trombocitopenia y granulocitopenia. TMP-SMX también origina nefrotoxicidad, hiperpotasemia e hiponatremia, que son más frecuentes con dosis altas. TMP-SMX muestra algunas interacciones importantes con otros fármacos (cuadro 170-4), como warfarina, difenilhidantoinato y metotrexato.

FLUOROQUINOLONAS

Incluyen fármacos como norfloxacina, ciprofloxacina, ofloxacina, levofloxacina, moxifloxacina y gemifloxacina. La ciprofloxacina y la levofloxacina son las que muestran el espectro más amplio de actividad contra bacterias gramnegativas, incluida *P. aeruginosa* (similar a las que muestran las cefalosporinas de la tercera generación). Ante el riesgo de que surja resistencia como un mecanismo de selección evolutiva durante el tratamiento con fluoroquinolonas de infecciones graves por pseudomonas, estos fármacos por lo común se utilizan en combinación con algún lactámico β. La levofloxacina, la moxifloxacina y la gemifloxacina tienen actividad adicional contra grampositivos, que incluyen *S. pneumoniae* y algunas cepas de MSSA, y se utilizan para tratar la neumonía de origen extrahospitalario. Las cepas de MRSA por lo común son resistentes a todas las fluoroquinolonas. La moxifloxacina se usa como un componente de regímenes de segunda línea contra la tuberculosis resistente a múltiples fármacos. Las fluoroquinolonas presentan acción microbicida que depende de su concentración, tienen muy buena absorción oral y su semivida de eliminación por lo común permite la administración una o dos veces al día. La administración oral conjunta con compuestos que contienen concentraciones altas de aluminio, magnesio o calcio disminuirá la absorción de las fluoroquinolonas. Su penetración en tejido prostático respalda su uso contra la prostatitis bacteriana. Estos fármacos por lo general son bien tolerados, pero pueden ocasionar efectos estimulantes en el SNC, que comprenden convulsiones, disregulación de la glucosa y tendinopatía, que se acompaña de rotura del tendón de Aquiles, particularmente en ancianos, personas que han recibido órganos en trasplante y en pacientes que reciben glucocorticoides. Con el uso de quinolonas se ha observado empeoramiento de la miastenia grave. La moxifloxacina origina una prolongación moderada del intervalo QT_c y debe usarse con cautela en sujetos que reciben otros medicamentos que prolongan dicho intervalo.

RIFAMICINAS

Comprenden rifampicina, rifabutina y rifapentina. De este grupo, el producto más usado es la rifampicina. En lo que se refiere a casi todas las demás indicaciones terapéuticas, se emplea en combinación con otros fármacos para disminuir la posibilidad de que surja resistencia de alto nivel contra la rifampicina. Se emplea más bien en el tratamiento de infecciones por micobacterias y específicamente como elemento básico de la combinación contra la infección por *M. tuberculosis*, o como medicamento único para tratar infección latente por dicho microorganismo. Además, a menudo se emplea para tratar infecciones por micobacterias no tuberculosas. La rifampicina se utiliza en regímenes por combinación para tratar infecciones estafilocócicas, en particular endocarditis en prótesis valvulares, e infecciones óseas por dispositivos retenidos. Es un componente de las combinaciones contra la brucelosis (con la doxiciclina) y la lepra (con

la dapsona contra la lepra tuberculoide y con la dapsona y la clofazimina contra la enfermedad lepromatosa). La rifampicina se puede utilizar sola para profilaxia en individuos en contacto muy cercano con pacientes infectados por *H. influenzae* o con meningitis por *N. meningitidis*. El fármaco tiene una excelente biodisponibilidad oral, que aumenta cuando se ingiere con el estómago vacío. La rifampicina genera varios efectos adversos, que incluyen incremento de los niveles de aminotransferasas (14%); erupciones (1 a 5%), y trastornos de vías digestivas, como náusea, vómito y diarrea (1 a 2%). Sus muchas interacciones de importancia clínica con otros medicamentos obligan a que el médico emprenda una revisión minuciosa de los fármacos que ha recibido el paciente, antes de comenzar el uso de rifampicina, y así valorar la seguridad y la necesidad de vigilancia adicional.

METRONIDAZOL

El metronidazol se utiliza para tratar infecciones bacterianas por anaerobios y también las causadas por protozoos (como amebosis, giardiosis, tricomonosis). Es el fármaco de elección como componente de esquemas combinados contra abscesos polimicrobianos en los pulmones, el encéfalo o el abdomen, cuyo origen incluye bacterias anaerobias o contra vaginosis bacteriana, enfermedad inflamatoria pélvica, diarrea leve o moderada por *C. difficile* e infecciones por anaerobios, como las causadas por *Bacteroides, Fusobacaterium* y especies de *Prevotella.* Este fármaco es bactericida contra bacterias anaerobias y muestra capacidad microbicida que depende de su concentración. Tiene excelente biodisponibilidad oral y también buena penetración histica, que incluye la de la barrera hematoencefálica. La mayor parte de las especies de *Actinomyces, Propionibacterium* y *Lactobacillus* son intrínsecamente resistentes al metronidazol. Entre los efectos adversos importantes están náusea, diarrea y un regusto metálico. La ingestión simultánea de bebidas alcohólicas puede ocasionar una reacción similar a la del disulfiram y, por lo común, se pide a los pacientes que no las consuman durante el tratamiento. El tratamiento prolongado conlleva el riesgo de leucopenia, neutropenia, neuropatía periférica y efectos tóxicos del SNC, que se manifiestan en la forma de confusión, disartria, ataxia, nistagmo y oftalmoparesias. Por medio del efecto del metronidazol en la enzima farmacometabolizante CYP2C9, su administración simultánea con warfarina puede hacer que disminuya el metabolismo y se intensifiquen los efectos anticoagulantes, lo cual obliga a vigilancia estricta. La administración simultánea de metronidazol y litio puede hacer que aumenten los niveles séricos de litio y surjan toxicidades; la administración simultánea con difenilhidantoinato puede ocasionar toxicidad por este compuesto y probablemente menores niveles de metronidazol.

OXAZOLIDINONAS

La linezolida es un bacteriostático cuyo uso está indicado contra infecciones graves causadas por bacterias grampositivas resistentes, como MRSA y VRE. La resistencia intrínseca de bacterias gramnegativas es mediada fundamentalmente por bombas de expulsión endógenas. La linezolida tiene excelente biodisponibilidad oral. Entre sus reacciones adversas están mielosupresión y neuropatía ocular y periférica, con su administración por largo tiempo. La neuropatía periférica puede ser irreversible. La linezolida es un inhibidor débil y reversible de la monoaminooxidasa y es importante no administrarlo junto con simpaticomiméticos ni con alimentos ricos en tiramina. La linezolida se ha vinculado con el síndrome serotonínico si se administra simultáneamente con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. La tedizolida posee propiedades similares a las de la linezolida, pero al ser menores sus dosis quizá surja una menor posibilidad de ocasionar efectos hematológicos y neuropáticos adversos.

NITROFURANTOÍNA

La actividad antibacteriana de la nitrofurantoína es consecuencia de la conversión del fármaco en intermediarios muy reactivos que dañan DNA y las macromoléculas. La nitrofurantoína es bactericida y su acción depende de su concentración. Es activa contra las bacterias grampositivas de diverso tipo, incluidas *S. aureus, Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus saprophyticus, E. faecalis, Streptococcus agalactiae,* estreptococos del grupo D, estreptococos viridans y corinebacterias y también contra microorganismos gramnegativos, incluidos *E. coli* y especies de *Enterobacter, Neisseria, Salmonella* y *Shigella*. La nitrofurantoína se utiliza predominantemente en el tratamiento de infecciones de vías urinarias, y se le prefiere para combatir las mismas infecciones en el embarazo. Puede utilizarse para evitar cistitis recurrente. En fecha reciente ha surgido interés por usar la nitrofurantoína para tratar las infecciones de vías urinarias causadas por enterobacterias productoras de ESBL, como *E. coli,* aunque se advierte que la frecuencia de resistencia va en aumento en países de América Latina y de Europa. Es importante no administrar el fármaco junto con magnesio, porque disminuye su absorción, y se recomendará a los pacientes que ingieran el medicamento con alimentos para mejorar su biodisponibilidad y aminorar el riesgo de efectos adversos, que incluyen náusea, vómito y diarrea. La nitrofurantoína también puede ocasionar fibrosis pulmonar y hepatitis farmacoinducida. El riesgo de reacciones adversas aumenta con la edad, por lo que no se recomienda en ancianos. Las personas con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD; *glucose-6-phosphate dehydrogenase*) muestran un riesgo grande de anemia hemolítica por nitrofurantoína.

POLIMIXINAS

La colistina y la polimixina B actúan al desintegrar la membrana de los microorganismos y muestran actividad contra patógenos no entéricos, como *P. aeruginosa* y *A. baumannii*, pero no contra *Burkholderia*. Estos fármacos también son activos contra muchas de las enterobacterias, con excepciones como *Proteus, Providencia* y especies de *Serratia*. No son activos contra bacterias grampositivas. Las polimixinas son bactericidas y se les distribuye en presentaciones IV. El colistimetato es transformado en su forma activa (colistina) en el plasma. Las polimixinas muy a menudo se utilizan contra infecciones por patógenos resistentes a otros antibióticos múltiples, como las de vías urinarias, la neumonía intrahospitalaria y las infecciones hematógenas. Se han utilizado presentaciones nebulizadas para el tratamiento coadyuvante de neumonía resistente, asociada al uso del respirador. El efecto adverso más importante es la nefrotoxicidad reversible que depende de la dosis. La neurotoxicidad, que incluye parestesias, debilidad muscular y confusión, es reversible y menos frecuente que la nefrotoxicidad.

QUINUPRISTINA-DALFOPRISTINA

Es miembro de la clase de las estreptograminas y destruye bacterias al inhibir la síntesis proteínica. El espectro antibacteriano de la quinupristina-dalfopristina incluye estafilococos (que comprenden MRSA), estreptococos y *E. faecium* (pero no *E. faecalis*). Este fármaco muestra actividad contra especies de *Corynebacterium* y *L. monocytogenes*. La quinupristina-dalfopristina no muestra actividad fidedigna contra microorganismos gramnegativos. Presenta capacidad microbicida que depende de su concentración, y su proporción AUC/MIC permite anticipar su eficacia. El uso clínico de la quinupristina-dalfopristina es predominantemente contra infecciones por *E. faecium* resistente a vancomicina y otras infecciones bacterianas grampositivas. El fármaco muestra eficacia probada en diversas infecciones, como las de vías urinarias, de huesos y articulaciones, y bacteriemia. Los efectos adversos que surgen con la administración de quinupristina-dalfopristina comprenden reacciones vinculadas con la venoclisis, artralgias y mialgias. Estas dos últimas pueden ser tan graves que obliguen a interrumpir el medicamento. La quinupristina-dalfopristina inhibe la enzima farmacometabolizante CYP3A4 y como consecuencia surgen interacciones farmacológicas (cuadro 170-4).

FOSFOMICINA

La fosfomicina es un ácido fosfónico con propiedades antibióticas, que muestra mayor actividad en entornos ácidos y es excretado en su forma activa en la orina. Por eso, se le utiliza predominantemente para profilaxia y tratamiento de la cistitis no complicada. El producto se administra en una sola dosis de 3 g que origina concentraciones altas en la orina incluso durante 48 h. La fosfomicina es activa contra *S. aureus*, enterococos susceptibles o resistentes a la vancomicina y una gran diversidad de microorganismos gramnegativos, que incluyen *E. coli,* especies de *Enterobacter, S. marcescens, P. aeruginosa* y *K. pneumoniae*. Es notable que la mayor parte de las enterobacterias productoras de ESBL sean susceptibles a la fosfomicina. *A. baumannii* y especies de *Burkholderia* son resistentes. No se ha observado resistencia a fosfomicina durante el tratamiento de la cistitis, pero se ha confirmado durante el tratamiento de infecciones del aparato respiratorio y osteomielitis. Entre los escasos efectos adversos que se han notificado están náusea y diarrea.

CLORANFENICOL

El empleo del cloranfenicol es frenado por efectos tóxicos potencialmente graves. Si otros fármacos están contraindicados o son ineficaces, dicho antibiótico constituye una alternativa contra infecciones como la neumonitis causada por bacterias susceptibles, como *N. meningitidis*, *H. influenzae* y

S. pneumoniae. Se le ha utilizado también para tratar el carbunco, la brucelosis, las infecciones por *Burkholderia*, clamidosis, infecciones por clostridios, erlichiosis, rickettsiosis y fiebre tifoidea. Entre las reacciones adversas están anemia aplásica, mielosupresión y el síndrome del "recién nacido gris". El cloranfenicol inhibe las enzimas farmacometabolizantes CYP2C19 y CYP3A4 y en consecuencia aumenta los niveles de muchas clases de fármacos.

ESTRATEGIAS PARA PROFILAXIA DE INFECCIONES

Están indicadas sólo en circunstancias escogidas (cuadro 170-6) y es importante respaldarla con datos de estudios bien diseñados o recomendaciones de grupos de expertos. En todos los casos, el riesgo o la gravedad de la infección que se va a evitar deben ser mayores que las consecuencias adversas de los antibióticos, que incluyen la posibilidad de que surja resistencia por un mecanismo de selección evolutiva. Además, el momento y la duración del tratamiento antibacteriano deben escogerse para obtener efecto máximo y contacto mínimo necesario. La profilaxia de infecciones en sitios quirúrgicos se orienta contra bacterias que pueden contaminar la incisión durante la cirugía, que incluyen la flora cutánea del paciente o del personal quirúrgico y el aire del quirófano. La administración del antibacteriano 1 h antes de la incisión quirúrgica es muy eficaz. En caso de intervenciones prolongadas, a veces se necesita repetir la dosis para conservar niveles eficaces en sangre y tejidos hasta que se cierre la incisión. En individuos que son portadores de *S. aureus* en las vías nasales, la descolonización preoperatoria con mupirocina nasal aminora la frecuencia de infecciones por *S. aureus* en el sitio operado, y por lo regular se recomienda en caso de técnicas de alto riesgo, como la cirugía del corazón y el implante ortopédico de dispositivos protésicos. En el caso de técnicas odontológicas, antes de cualquier método se administran antibióticos para evitar la bacteriemia transitoria y la siembra de microorganismos, y de algunas lesiones cardiacas de alto riesgo. La profilaxia también se utiliza en entornos no quirúrgicos en algunos pacientes que tienen infecciones recurrentes o que están en peligro de infecciones graves o de una exposición específica (como el contacto cercano con una persona con meningitis meningocócica). La extensión de la profilaxia después del periodo de riesgo de infección (24 h en caso de cirugía) no aumenta los beneficios y puede incrementar el riesgo de resistencia por selección evolutiva o enfermedad por *C. difficile*.

ADMINISTRACIÓN DE ANTIMICROBIANOS

Nunca ha sido mayor la necesidad de administrar los antimicrobianos de un modo racional que en esta época en que se observa una prevalencia cada vez mayor de bacterias resistentes a múltiples fármacos y un uso tan desacertado de los antimicrobianos. El término de *fiscalización antimicrobiana* describe la práctica de fomentar la selección del fármaco apropiado, su dosis, vía y duración del tratamiento. Los programas de fiscalización de

CUADRO 170-6 Profilaxia de infecciones bacterianas en adultos

Condiciones	Antibióticos[a]	Momento o duración de la profilaxia
Quirúrgicas		
Limpias (cardiacas, torácicas, neurológicas, ortopédicas, vasculares o plásticas)	Cefazolina (vancomicina,[b] clindamicina)	1 h antes de la incisión; repetir la dosis en intervenciones prolongadas
Limpias (oftálmicas)	Neomicina-polimixina B-gramicidina tópicas; moxifloxacina tópica	Cada 5-15 min en un total de cinco dosis inmediatamente antes de la cirugía
Limpia-contaminada (cabeza y cuello)	Cefazolina + metronidazol, ampicilina-sulbactama[c] (clindamicina)	1 h antes de la incisión; repetir la dosis en intervenciones prolongadas
Limpia-contaminada (histerectomía, intervenciones gastroduodenales, biliares, intestino delgado sin obstrucción, urológicas)	Cefazolina, ampicilina-sulbactam[c] (clindamicina + aminoglucósido; aztreonam o fluoroquinolonas)	1 h antes de la incisión; repetir la dosis en intervenciones prolongadas
Limpias-contaminadas (colorrectal, apendicectomía)	Cefazolina + metronidazol, ampicilina-sulbactam,[c] ertapenem (clindamicina + aminoglucósido, aztreonam o una fluoroquinolona)	1 h antes de la incisión y repetir la dosis en intervenciones prolongadas
Contaminadas (víscera hueca rota)	Régimen terapéutico dirigido contra anaerobios y bacterias gramnegativas (como ceftriaxona + metronidazol)	1 h antes de la incisión; repetir la dosis en intervenciones prolongadas; continuar 3 a 5 días después del método
Contaminadas (heridas traumáticas)	Régimen terapéutico: cefazolina (clindamicina ± aminoglucósido, aztreonam o fluoroquinolona)	1 h antes de la incisión; repetir la dosis en intervenciones prolongadas; continuar 3-5 días después del método
No quirúrgica		
Dentales, bucales o métodos en vías respiratorias altas en pacientes con lesiones cardiacas de alto riesgo (prótesis valvulares, defectos congénitos de corazón, endocarditis previa)	Amoxicilina VO, ampicilina IM (clindamicina VO, IV)	Fármacos orales, 1 h antes del método; la inyección se aplica 30 min antes del método
Infecciones cutáneas recurrentes por *S. aureus*[d]	Mupirocina[e]	Aplicación intranasal cinco días
Celulitis recurrente por rotura linfática[d]	Penicilina benzatínica IM cada mes; penicilina o eritromicina oral dos veces al día	No definida
Cistitis recurrente en mujeres[d]	Nitrofurantoína, TMP-SMX, fluoroquinolonas	Después del coito o tres veces a la semana durante un año
Mordeduras	Amoxicilina-clavulanato (doxiciclina, moxifloxacina)	3-5 días
Peritonitis bacteriana espontánea recurrente de cirróticos[d]	Fluoroquinolonas[f]	No definida
Meningitis recurrente por neumococos en individuos con fugas de LCR o un defecto inmunitario humoral[d]	Penicilina	No definida
Exposición a un paciente con meningitis meningocócica	Rifampicina, ciprofloxacina	Dos días (rifampicina); una sola dosis (ciprofloxacina)
Neutropenia de riesgo alto (ANC ≤100/μL durante >7 días)[d]	Levofloxacina o ciprofloxacina[f]	Hasta resolución de la neutropenia o que la fiebre obligue a administrar otros antibióticos

[a] Los regímenes entre paréntesis constituyen alternativas en sujetos alérgicos a los lactámicos β. [b] Puede administrarse vancomicina junto con una cefazolina en personas que se sabe que han sido colonizadas con *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina. [c] También se puede considerar el uso de cefoxitima o cefotetán. [d] No se considera en forma sistemática para todos los pacientes, pero es una alternativa aceptable entre otras estrategias. [e] Por lo común, junto con baños con un antiséptico cutáneo que contenga clorhexidina. [f] La selección de la profilaxia con fluoroquinolonas debe compararse con el riesgo de aparición de resistencia.

Abreviaturas: ANC, recuento absoluto de neutrófilos; LCR, líquido cefalorraquídeo; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

antimicrobianos llevan a la práctica diversas estrategias para: 1) mejorar la atención del paciente por medio del uso de antimicrobianos adecuados; 2) disminuir la aparición de resistencia en el paciente y en las poblaciones; 3) aminorar la incidencia de efectos adversos, y 4) reducir los costos.

Las infecciones causadas por patógenos resistentes ocasionan morbilidad y mortalidad importantes y también mayores costos de atención. Los programas de fiscalización de antimicrobianos típicamente son multidisciplinarios y suelen incluir a infectólogos, farmacéuticos clínicos (a menudo con preparación especial en infectología), microbiólogos clínicos, expertos en sistemas de información, especialistas en prevención y erradicación de infecciones y epidemiólogos. Estos equipos aplican diversas técnicas para alcanzar los objetivos del programa.

Las estrategias establecidas de los programas de fiscalización de antimicrobianos incluyen: 1) auditoría prospectiva del uso de antimicrobianos, con intervención y retroalimentación; 2) restricción de recetarios, y 3) preautorización. *La auditoría y la retroalimentación prospectiva* por lo común son tarea del infectólogo o de un farmacólogo. En este proceso, se revisa en forma periódica que las recetas de antimicrobianos de amplio espectro (como carbapenémicos) o productos de gran impacto (como la linezolida y la daptomicina) sean apropiadas. En casos en que se usan los antimicrobianos, pero no existe una indicación apropiada, el personal del programa de fiscalización interviene y recomienda otra opción al grupo primario que atiende al paciente; dicho proceso ha logrado buenos resultados en varios estudios casi experimentales y con ello disminuido el uso de antibióticos de amplio espectro y también el de reacciones adversas, como el caso de infección por *C. difficile*. La *restricción de recetarios* consiste en incluir un grupo reducido de antimicrobianos en los recetarios del hospital para restringir el uso indiscriminado de antimicrobianos en caso de no haber un beneficio demostrable. Dicha restricción sirve al mismo tiempo para disminuir costos. La *preautorización* es la práctica de exigir a los médicos que obtengan una autorización antes de utilizar antimicrobianos particulares. La autorización se puede obtener por vía electrónica con el moderno programa *Computerized Provider Order Entry* (CPOE) en Estados Unidos, después de cumplir con criterios específicos de empleo o después de comunicarse con un infectólogo designado por el programa de fiscalización. Estas estrategias han permitido que disminuya el número de casos de infección por *C. difficile* y también que mejoren los perfiles de susceptibilidad a fármacos.

Otras estrategias utilizadas en entornos específicos de atención de la salud son directrices y guías, optimización de dosis, conversión parenteral/oral y fase de disminución del tratamiento. La fiscalización de antimicrobianos es un terreno en evolución y un área cada vez más activa de investigación orientada a identificar las mejores prácticas. IDSA, en colaboración con otras organizaciones profesionales, ha publicado guías para la elaboración de programas institucionales de fiscalización de antimicrobianos (www.idsociety.org/Antimicrobial_Agents/).

SECCIÓN 5 ENFERMEDADES CAUSADAS POR BACTERIAS GRAMPOSITIVAS

171 Infecciones neumocócicas

David Goldblatt, Katherine L. O'Brien

A finales del siglo XIX, tanto Louis Pasteur, en Francia, como George Sternberg, médico del ejército estadounidense, observaron por primera vez pares de micrococos en la sangre de conejos a los que se había inyectado saliva humana. En esa época se desconocía la importancia de estos micrococos en las enfermedades del ser humano. Para 1886, cuando el microorganismo se denominó "neumococo" y *Diplococcus pneumoniae*, numerosos investigadores independientes ya habían aislado el neumococo y se conocía muy bien su contribución como causa de neumonía. En la década de 1930, la neumonía ocupaba la tercera causa de muerte en Estados Unidos (después de las cardiopatías y el cáncer) y causaba cerca de 7% de las muertes tanto en Estados Unidos como en Europa. Si bien la neumonía era causada por diversos microorganismos, la neumonía lobar (un patrón por lo general producido por el neumococo) componía alrededor de 50% de las muertes por neumonía en 1929 en Estados Unidos. En 1974, este microorganismo se clasificó de nuevo con el nombre de *Streptococcus pneumoniae.*

MICROBIOLOGÍA

Microorganismo causal El neumococo es una bacteria esférica, grampositiva, del género *Streptococcus*. Dentro de este género, la división celular se lleva a cabo en un solo eje y las bacterias crecen y forman cadenas de pares (de ahí el nombre *Streptococcus,* del griego *streptos,* que significa "torcido" y *coccus*, que significa "mora"). Se conocen cuando menos 22 especies de estreptococo que se subdividen en grupos según sus propiedades hemolíticas. *S. pneumoniae* pertenece al grupo hemolítico α, que produce de manera característica una coloración verdosa en el agar sangre al reducir el hierro de la hemoglobina **(fig. 171-1)**. Estas bacterias son difíciles de cultivar y crecen mejor en CO_2 al 5%, pero necesitan una fuente de catalasa (p. ej., sangre) para crecer en las placas de Agar, donde forman colonias mucoides (uniformes/brillantes). Los neumococos capsulados generan colonias con una superficie áspera. A diferencia de otros estreptococos hemolíticos α, su crecimiento se inhibe en presencia de optoquina (clorhidrato de etilhidrocupreina) y son solubles en bilis.

Al igual que otras bacterias grampositivas, los neumococos poseen una membrana celular bajo la pared celular, que a su vez está cubierta por una cápsula de polisacárido. Los neumococos se dividen en serogrupos o serotipos con base en la estructura del polisacárido capsular, que se distingue con antisueros policlonales de conejo; las cápsulas se hinchan en presencia de un antisuero específico (reacción de Quellung). Los serotipos descubiertos en fechas más recientes, 6C, 6D y 11E, se han identificado con anticuerpos monoclonales y por métodos serológicos, genéticos y bioquímicos, respectivamente. Los 93 serotipos reconocidos en la actualidad se clasifican en 21 serogrupos y cada serogrupo contiene dos a cinco serotipos con cápsulas muy relacionadas. La cápsula protege a la bacteria de la fagocitosis en ausencia de anticuerpos específicos contra cada tipo y al parecer constituye el factor principal que determina la virulencia neumo-

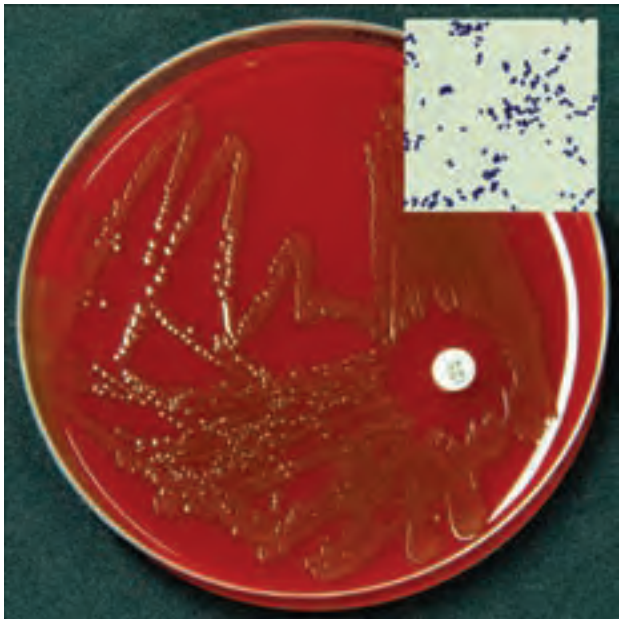


FIGURA 171-1. Neumococos creciendo en agar sangre que exhiben hemólisis α y sensibilidad a la optoquina (zona alrededor del disco de optoquina). ***Recuadro:*** tinción de Gram que muestra los diplococos grampositivos. *(Fotografías por cortesía de Paul Turner, Shokio Malaria Research Unit, Tailandia.)*

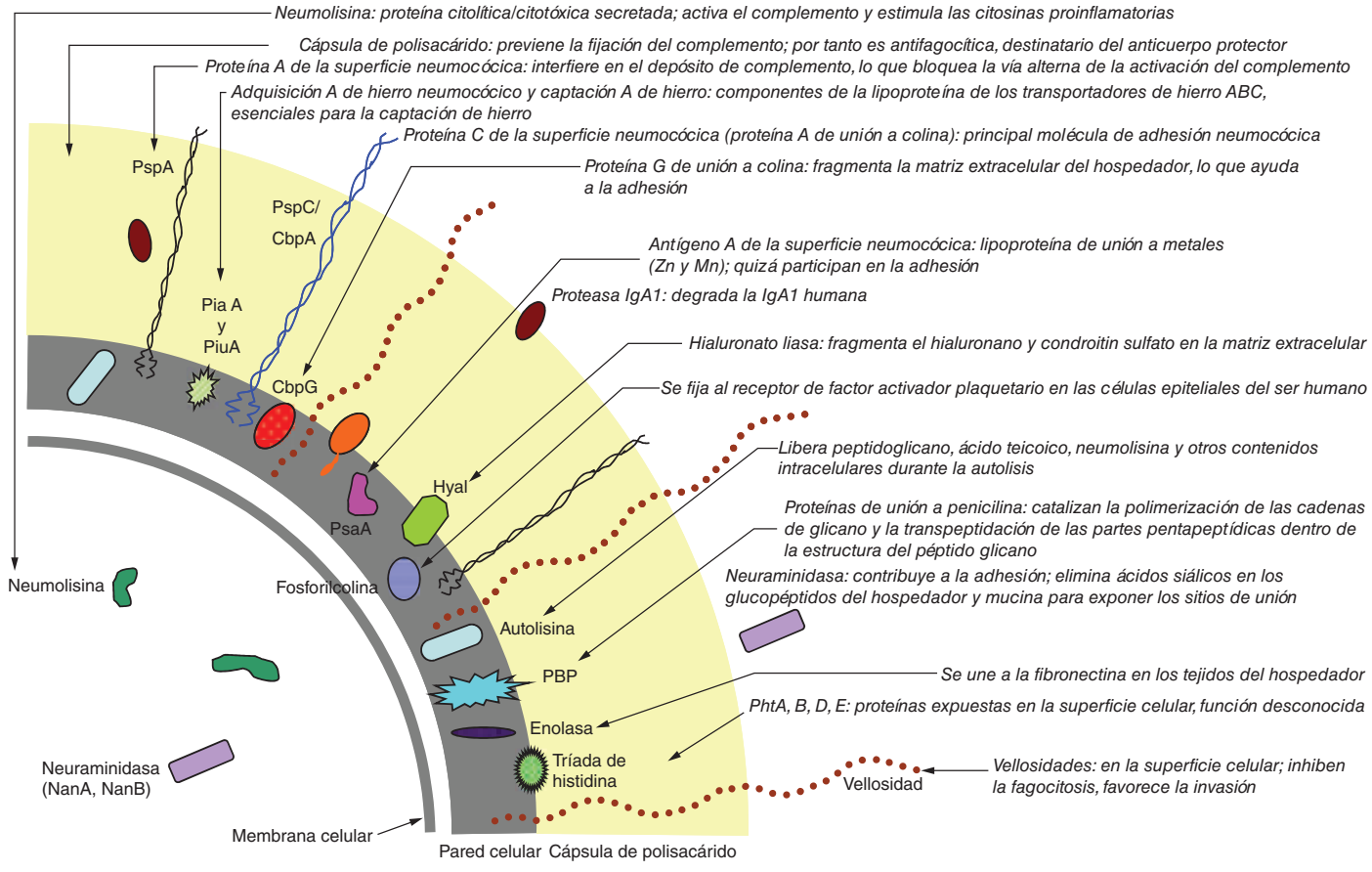


FIGURA 171-2. Esquema de la superficie celular del neumococo en el que se resaltan sus antígenos clave y funciones.

cócica. Las variantes no encapsuladas no suelen generar una infección invasora.

Factores de virulencia Dentro del citoplasma, la membrana celular y la pared celular se han identificado moléculas numerosas que contribuyen a la patogenia y virulencia del neumococo (fig. 171-2). Estas proteínas a menudo participan en interacciones directas con los tejidos del hospedador o bien ocultando la superficie bacteriana de los mecanismos de defensa del hospedador. La neumolisina es una citosina secretada que al parecer tiene como resultado la citólisis de las células y tejidos, y LytA fomenta la patogenia. Muchas proteínas de la pared celular interfieren en la vía del complemento, con lo que inhiben su depósito e impiden la lisis u opsonofagocitosis. El inhibidor H neumocócico (Hic) impide la formación de convertasa C3, en tanto que la proteína C de la superficie neumocócica (PspC), también conocida como proteína A de unión a colina (CbpA), fija factor H y al parecer acelera la degradación de C3. PspA y CbpA inhiben el depósito de C3b o lo degradan. Las numerosas proteínas neumocócicas que se cree que participan en la adhesión son: la ubicua sialidasa (neuraminidasa) fija a la superficie, NanA, que fragmenta ácido siálico en las células y proteínas del hospedador, y la adhesina A de la superficie neumocócica (PsaA). Es probable que las vellosidades identificadas en fecha reciente con el microscopio electrónico también participen en la unión a las células. Algunos de los antígenos mencionados constituyen candidatos potenciales para elaborar vacunas (véase "Prevención", más adelante).

Si bien la cápsula que rodea a la pared celular de *S. pneumoniae* constituye la base para clasificar a esta bacteria en serotipos, quizá el comportamiento y potencial patógeno de cada serotipo también guarde relación con el origen genético de la cepa. Por tanto, es muy importante la tipificación molecular. Al principio se utilizaban técnicas como la electroforesis en gel de campo pulsado para establecer la afinidad genética, pero estas técnicas han sido sustituidas por la secuencia de genes de mantenimiento para definir un clon (tipificación de secuencias multilocus), (MLST, *multilocus sequence typing*). Para *S. pneumoniae* se obtienen las secuencias en cada uno de los *locus aroE, gdh, gki, recP, spi, xpt* y *ddl* y se comparan con los alelos conocidos en ese *locus*. Las secuencias que son idénticas a las de un alelo conocido reciben el mismo número de alelo, mientras que las que difieren de cualquier otro alelo conocido (incluso en un solo sitio de nucleótidos) reciben un número nuevo. Hay programas informáticos para asignar alelos en cada *locus* en la página de Internet de MLST neumocócicas (spneumoniae.mlst.net/) que generan el perfil alélico de cada cepa aislada y su secuencia ulterior. Gracias al advenimiento de las técnicas de secuenciación de alto rendimiento y bajo costo, pronto la secuencia del genoma completo remplazará a la MLST.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones neumocócicas siguen siendo una causa global importante de morbilidad y mortalidad, sobre todo entre niños y ancianos. Los cambios rápidos y drásticos en la epidemiología de esta enfermedad durante la última década en diversos países desarrollados animaron la aprobación y aplicación sistemática de la vacuna conjugada de polisacárido-proteína contra el neumococo (PCV, *polysaccharide-protein conjugate vaccine*) durante la infancia. Gracias a la introducción de la PCV en los países en desarrollo y de ingresos medios, es probable que ocurran más cambios profundos en la ecología del neumococo y la epidemiología de las enfermedades que causan. Quizá la carga de la enfermedad y la distribución de los serotipos en la era de la PCV difiera de lo esperado por la tendencia a largo plazo de las neumococcias, las consecuencias que tiene la administración de antibióticos en la ecología de las cepas del neumococo y las cualidades del sistema de vigilancia que por sí mismos modifican el análisis de las características epidemiológicas.

Distribución del serotipo No todos los serotipos de neumococo tienen la misma probabilidad de generar una enfermedad; la distribución de los serotipos varía con la edad, el síndrome patológico y la geografía. Algunas diferencias geográficas son consecuencia de las variaciones en la carga de la enfermedad y no de las diferencias reales en la distribución del serotipo. La mayor parte de la información sobre la distribución de los serotipos corresponde a la enfermedad neumocócica invasora pediátrica ([IPD, *invasive pneumococcal disease*], definida como la infección en una zona que normalmente es estéril); hay mucho menos información sobre la distribución global de la enfermedad en los adultos. Entre los niños <5 años de edad, >60% de los casos de IPD en la mayor parte del mundo son pro-

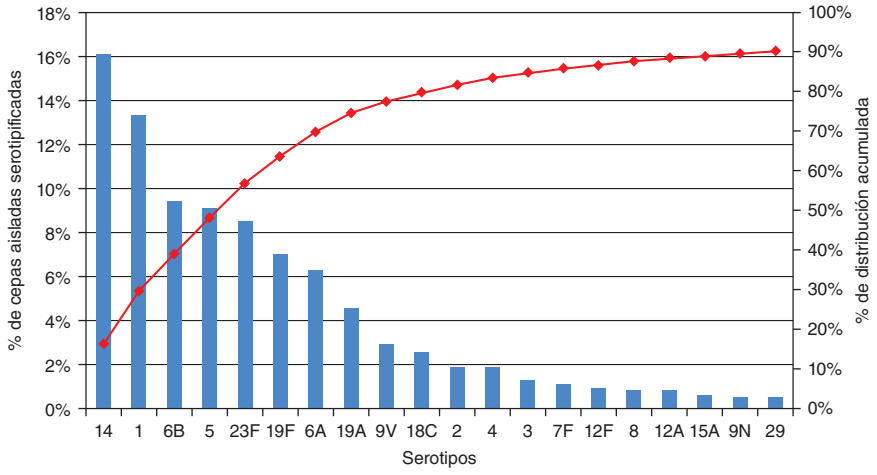


FIGURA 171-3. Metaanálisis de la información existente sobre los serotipos, ajustada según la incidencia de la enfermedad en cada región. La línea roja muestra la incidencia acumulada, que se indica en el eje Y del lado derecho. *(Fuente: Global Serotype Project Report for the Pneumococcal Advance Market Commitment Target ProductProfile; disponible en http://www.gavi.org/library/gavi-documents/amc/tpp-codebook/.)*

ducidos por cinco a siete serotipos; siete serotipos (1, 5, 6A, 6B, 14, 19F y 23F) causan cerca de 60% de los casos en todo el mundo, pero es posible que no en todas las regiones estos siete serotipos constituyan las cepas causales más frecuentes (fig. 171-3). Ciertos serotipos (p. ej., los tipos 1 y 5) no sólo tienden a generar infección en las regiones con una mayor carga de la enfermedad, sino que también originan ondas de infección en las zonas con menor carga (p. ej., Europa) o brotes (p. ej., en cuarteles; meningitis en el África subsahariana). La variedad más amplia de serotipos patógenos en los adultos que en los niños se vuelve evidente cuando se compara la protección de las vacunas existentes contra serotipos múltiples en diversos grupos de edad. Por ejemplo, la información de Estados Unidos para los años 2006 a 2007 sobre los serotipos que causan IPD indica que la vacuna de polisacárido que contiene 23 serotipos (PPSV23) abarcaría 84% de los casos en niños <5 años de edad y 76% en las personas de 18 a 64 años de edad, pero sólo 65% de los ≥65 años de edad.

Portadores nasofaríngeos El neumococo se aloja de manera intermitente en la nasofaringe del ser humano sano y se transmite a través de gotitas respiratorias. En los niños, la ecología nasofaríngea neumocócica varía según la región geográfica, nivel socioeconómico, clima, grado de hacinamiento y sobre todo la intensidad del contacto con otros niños; los niños que asisten a guarderías tienen mayores tasas de colonización. En los países desarrollados, los niños constituyen los principales vectores para la transmisión del neumococo. Durante el primer año de edad, cerca de 50% de los niños ha tenido cuando menos un episodio de colonización neumocócica. La información sobre la prevalencia transversal demuestra que entre 20 y 50% de los niños <5 años de edad y entre 5 y 15% de los adultos jóvenes y maduros son portadores de neumococo; la figura 171-4 muestra la información principal del Reino Unido. La información sobre la colonización entre los ancianos sanos es escasa. En los países en desarrollo, el neumococo se adquiere mucho antes, algunas veces en los primeros días después del nacimiento y casi todos los lactantes han tenido cuando menos un episodio de colonización a los dos meses de edad. Los estudios transversales demuestran que hasta los cinco años de edad, entre 70 y 90% de los niños es portador de *S. pneumoniae* en la nasofaringe y una proporción considerable de adultos (algunas veces >40%) también se encuentra colonizado. Esta mayor colonización de los adultos constituye una fuente importante de transmisión y es probable que repercuta en la dinámica de la transmisión en la comunidad.

Enfermedad invasora y neumonía La IPD empieza cuando *S. pneumoniae* invade la circulación y se disemina hacia otros órganos o alcanza en forma directa el líquido cefalorraquídeo (LCR) por extensión local. La neumonía es secundaria a la aspiración del neumococo, pero sólo entre 10 y 30% de estos casos se acompaña de hemocultivo positivo (y, por tanto, contribuye a la carga ponderada de IPD). Las grandes variaciones en las tasas de IPD con la edad quedan de manifiesto en los datos de Estados Unidos de 1998-1999, periodo previo a la introducción de la PCV. Las tasas de IPD eran más altas entre los niños <2 años de edad y los adultos ≥65 años (188 y 60 casos por 100 000 habitantes, respectivamente; fig. 171-5). A partir de la introducción de la PCV, las tasas de IPD entre lactantes y niños en Estados Unidos han descendido >75% gracias a la eliminación casi completa de la IPD causada por el serotipo de la vacuna. Se ha observado una repercusión similar de la PCV sobre las tasas de IPD causada por serotipo de la vacuna en los países donde la PCV se ha introducido como parte del esquema pediátrico de vacunación. Sin embargo, los cambios en la tasa de IPD por un serotipo distinto al de la vacuna en los diversos países han sido heterogéneos; la interpretación de esta heterogeneidad es un tema complejo. En Estados Unidos, Canadá y Australia, las tasas de IPD por un serotipo distinto al de la vacuna han aumentado, pero este incremento en general es minúsculo frente a la reducción considerable de la IPD causada por el serotipo de la vacuna. Por el contrario, en otros ambientes (p. ej., entre las comunidades indígenas de Alaska y en el Reino Unido), la reducción de IPD causada por el serotipo de la vacuna ha sido contrarrestada por el incremento notable en las tasas de neumococcia por serotipos distintos a los de la vacuna. La heterogeneidad de los hallazgos se explica por la presencia de una enfermedad sustituta como resultado de la influencia de la vacuna, el cambio en la investigación de los casos clínicos, las tendencias de largo plazo independientes de la aplicación de PCV, la influencia de los antibióticos que seleccionan microorganismos resistentes, los cambios en los sistemas para vigilar o informar, la rapidez de introducción y la inclusión de una campaña para ponerse al corriente. Una revisión sistemática reciente concluyó que el remplazo del serotipo en IPD ocurre después del uso de PCV7, pero que la magnitud de este fenómeno es pequeña en relación con la reducción de la enfermedad por los serotipos de la vacuna. El efecto neto de PCV es reducir la tasa de enfermedad neumocócica tanto en los grupos de edad a los que se dirige la vacunación como en los grupos de edad no vacunados.

El síndrome neumocócico grave más frecuente es la neumonía, que plantea una serie de dificultades especiales en términos clínicos y de salud pública. La mayor parte de los casos de neumonía neumocócica no se acompaña de bacteriemia y en ellos es difícil obtener un diagnóstico causal definitivo. Como resultado, los cálculos de la carga de la enfermedad se centran sobre todo en las tasas de IPD y no incluyen la parte principal de la carga de una enfermedad neumocócica grave. Entre los niños, los estudios clínicos de la PCV elaborados para recopilar información sobre la eficacia en los resultados basados en el síndrome (p. ej., neumonía confirmada por medio de radiografías, neumonía clínica) han revelado la carga de la neumonía neumocócica con cultivo negativo.

La mortalidad de la neumonía neumocócica y la IPD varía con la edad, la enfermedad de fondo y la facilidad con que se obtiene atención médica. Además, la tasa de mortalidad de la neumonía neumocócica varía según la magnitud de la enfermedad cuando se manifiesta (y no según la presencia

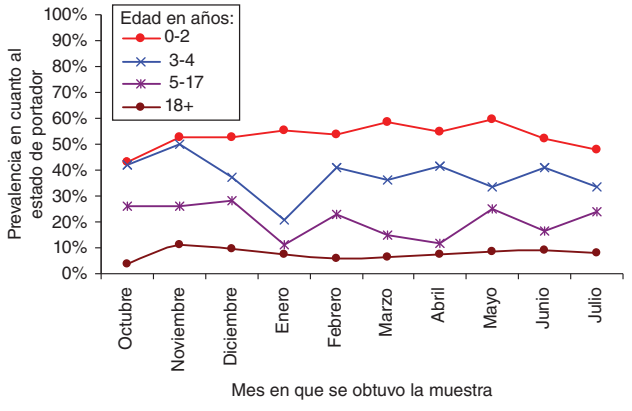


FIGURA 171-4. Prevalencia de los portadores neumocócicos en adultos y niños que habitan en el Reino Unido sometidos a frotis nasofaríngeo mensuales durante 10 meses (sin tendencia estacional; *t*, tendencia de la prueba >.05). *(Información adaptada de D Goldblatt et al.: J Infect Dis 192-387, 2005.)*

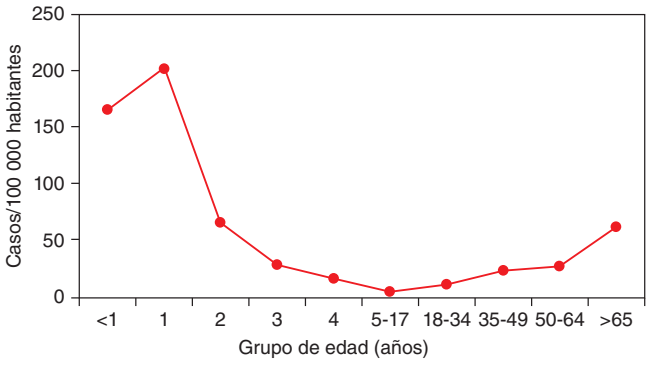


FIGURA 171-5. Tasas de la enfermedad neumocócica invasora antes de la introducción de la vacuna conjugada neumocócica, según grupos de edad: Estados Unidos, 1998. *(Fuente: CDC, Active Bacterial Core Surveillance/ Emerging Infectious Program Network, 2000. Información adaptada de MMWR 49[RR-9],2000.)*

de bacteriemia durante el episodio de neumonía) y con la edad del paciente (<5% entre pacientes hospitalizados de 18 a 44 años de edad y >12% entre los ≥65 años de edad, incluso en presencia de un tratamiento adecuado y oportuno). Es importante señalar que la probabilidad de morir durante las primeras 24 h de hospitalización no cambió de manera considerable con la introducción de antibióticos; esta observación sorprendente subraya el hecho de que la fisiopatología de la neumonía neumocócica grave entre los adultos refleja una secuencia de acontecimientos que avanza con rapidez y que a menudo se despliega no obstante la administración de antibióticos. El tratamiento en una unidad de cuidados intensivos ofrece apoyo decisivo al paciente durante el periodo agudo, con una mortalidad menor.

La frecuencia de la enfermedad neumocócica varía con la época del año, y es mayor durante los meses fríos que en los climas templados; con el género, y es más frecuente en varones que en mujeres; y con el grupo de riesgo, donde los factores de riesgo comprenden otras enfermedades de fondo, tipos de conducta y grupo étnico. En algunas poblaciones de indígenas estadounidenses (incluidos los de Alaska) y estadounidenses de raza negra la frecuencia de esta enfermedad es mayor que en la población general; es posible que contribuyan el nivel socioeconómico y la prevalencia de otros factores de riesgo de enfermedad neumocócica. En el **cuadro 171-1** se enumeran las enfermedades que aumentan el riesgo de padecer una infección neumocócica. Se sabe que afloran brotes de esta enfermedad en situaciones de hacinamiento con personas propensas, como las guarderías infantiles, cuarteles militares y asilos de ancianos. Además, hay una relación clara entre una infección viral del aparato respiratorio (sobre todo gripe, pero no exclusivamente) y el riesgo de una infección neumocócica secundaria. Cada vez se conoce mejor la contribución de la neumonía neumocócica a la morbilidad y mortalidad de la gripe tanto estacional como pandémica.

Resistencia a antibióticos La poca sensibilidad del neumococo a la penicilina se descubrió en 1967, pero no fue sino hasta la década de 1990 que esta sensibilidad reducida se consideró un problema importante tanto clínico como de salud pública, con una mayor prevalencia de cepas neumocócicas resistentes a una sola o varias clases de antibióticos y una magnitud absoluta en aumento de concentración inhibidora mínima (MIC, *minimal inhibitory concentrations*). En la actualidad se observan cepas con sensibilidad reducida a la penicilina G, cefotaxima, ceftriaxona, macrólidos y otros antibióticos en todo el mundo, y componen una proporción considerable de las cepas patógenas en muchas regiones, sobre todo en niños. Todavía no se observa resistencia a la vancomicina entre las cepas clínicas de neumococo. Es evidente que la resistencia a los antimicrobianos se relaciona con un subgrupo de serotipos, muchos de los cuales originan un número desproporcionado de enfermedades entre los niños. El círculo vicioso formado por el contacto con antibióticos, selección de microorganismos resistentes en la nasofaringe y transmisión de estos microorganismos hacia la comunidad con la generación de infecciones difíciles de tratar y mayor contacto con antibióticos se ha logrado interrumpir gracias a la introducción y aplicación sistemática de PCV. Más adelante, en la sección sobre tratamiento, se describen las consecuencias clínicas de la farmacorresistencia neumocócica.

CUADRO 171-1 Grupos de enfermedades que aumentan el riesgo de padecer infección neumocócica

Grupo de riesgo	Ejemplos
Asplenia o disfunción esplénica	Drepanocitosis, celiaquía
Neumopatía crónica	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bronquiectasias, fibrosis quística, fibrosis pulmonar intersticial, neumoconiosis, displasia broncopulmonar, riesgo de aspiración, enfermedad neuromuscular (p. ej., parálisis cerebral), asma pronunciada
Cardiopatía crónica	Cardiopatía isquémica, cardiopatías congénitas, hipertensión con complicaciones cardiacas, insuficiencia cardiaca congestiva crónica
Nefropatía crónica	Síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica, trasplante renal
Hepatopatía crónica	Cirrosis, atresia biliar, hepatitis crónica
Diabetes mellitus	Diabetes mellitus que requiere de insulina o hipoglucemiantes orales
Inmunodeficiencia/ inmunodepresión	VIH, inmunodeficiencia variable común, leucemia, linfoma, enfermedad de Hodgkin, mieloma múltiple, cáncer generalizado, quimioterapia, trasplante de médula ósea u órganos, tratamiento con glucocorticoides sistémicos >1 mes en dosis ≥20 mg/día (niños ≥1 mg/kg/día)
Implantes cocleares	…
Fugas de líquido cefalorraquídeo	…
Varias	Lactantes y ancianos; hospitalizaciones previas; alcoholismo; desnutrición; tabaquismo; asistencia a guarderías diurnas; habitan en cuarteles, cárceles, albergues para indigentes

Nota: Los grupos para los que el *Advisory Committee on Inmunization Practices* recomienda vacunar contra el neumococo aparecen en www.cdc.gov/vaccines/schedules/.

PATOGENIA

El neumococo coloniza la nasofaringe del ser humano desde una edad temprana; la colonización por lo general es asintomática, pero hay datos que relacionan la adquisición del microorganismo con algunos síntomas respiratorios leves, sobre todo en los muy jóvenes. Desde la nasofaringe, las bacterias se extienden por la circulación hasta sitios lejanos (p. ej., encéfalo, articulaciones, huesos, cavidad peritoneal) o de manera local hacia las mucosas, donde originan otitis media o neumonía. En algunos casos raros de fractura de base de cráneo, el microorganismo se disemina en forma directa de la nasofaringe al sistema nervioso central (SNC), si bien la mayor parte de los casos de meningitis neumocócica es secundaria a diseminación hematógena. El neumococo es patógeno en casi cualquier órgano o parte del cuerpo, pero las enfermedades más frecuentes son otitis media, neumonía, bacteriemia y meningitis. Si bien la colonización es frecuente, la enfermedad es más rara. El neumococo sobrevive en la nasofaringe dentro del moco secretado por las células epiteliales, donde evade los factores inmunitarios locales como leucocitos y complemento. El moco mismo forma parte de los mecanismos locales de defensa y la circulación del moco (impulsada en parte por los cilios en lo que se conoce como *escalador mucociliar*) elimina en forma mecánica al neumococo. Muchos episodios de colonización son de corta duración, pero los estudios longitudinales en adultos y niños revelan una colonización persistente con determinado serotipo durante varios meses. Esta colonización al final provoca la formación de IgG sérica específica contra la cápsula y al parecer contribuye mediando la eliminación de bacterias desde la nasofaringe. Los anticuerpos IgG contra la pared celular expuesta o las proteínas secretadas también aparece en la circulación con la edad o después de la colonización; la función biológica de estos anticuerpos se conoce poco. El contagio reciente con un serotipo nuevo es más probable que se acompañe de invasión ulterior, al parecer por la ausencia de inmunidad específica. Las infecciones virales intercurrentes aumentan la predisposición del hospedador a sufrir colonización neumocócica y, cuando esta infección daña la mucosa nasofaríngea, el individuo colonizado a menudo sufre una enfermedad neumocócica. Se cree que la producción circunscrita de citocinas después

de una infección viral aumenta los factores de adhesión en el epitelio respiratorio, lo que permite que el neumococo se adhiera a través de diversas moléculas de adhesina, incluidas PSsaA, PspA, CbpA, PspC, Hyl, neumolisina y neuraminidasas (fig. 171-2). La adhesión combinada con la inflamación inducida por ciertos factores neumocócicos, como peptidoglicanos y ácidos teicoicos, permiten la invasión. La patología que acompaña a la infección neumocócica es secundaria a la inflamación inducida por diversos factores derivados de la bacteria. Los ácidos teicoicos y peptidoglicanos que se derivan de la pared celular inducen diversas citocinas como las citocinas proinflamatorias interleucina (IL-)1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) y activan el complemento por medio de la vía alterna. De esta manera, se atraen polimorfonucleares y se inicia una respuesta inflamatoria intensa. La neumolisina también es importante en la patología local porque induce la producción de citocinas proinflamatorias en los monocitos de la zona.

La cápsula neumocócica, que consta de polisacáridos con propiedades antifagocíticas porque son resistentes al depósito de complemento, desempeña una función importante en la patogenia. Si bien muchas variedades capsulares son patógenas para el ser humano, determinados tipos se aíslan con más frecuencia en las zonas infectadas. No se conoce la razón por la que ciertos serotipos dominan sobre otros en la IPD, como se muestra en la figura 171-3.

MECANISMOS DE DEFENSA DEL HOSPEDADOR

Inmunidad innata Como ya se describió, el epitelio respiratorio íntegro y una serie de factores inmunitarios inespecíficos o innatos del hospedador (p. ej., moco, función esplénica, complemento, neutrófilos y macrófagos) constituyen la primera línea de la defensa contra el neumococo. Hay factores físicos, como el reflejo de la tos y el escalador mucociliar, que son importantes para eliminar bacterias de los pulmones. También, los factores inmunitarios son fundamentales: la proteína C reactiva se une a la fosforilcolina en la pared celular del neumococo e induce la activación del complemento y la eliminación de la bacteria; el receptor 2 tipo Toll (TLR2, *toll-like receptor 2*) reconoce tanto al ácido lipoteicoico neumocócico como al péptido glicano de la pared celular; y en los modelos animales, la ausencia de TLR2 en el hospedador tiene como resultado una infección más grave y una eliminación deficiente de la colonización nasofaríngea. Al parecer, TLR4 es necesario para el efecto proinflamatorio de la neumolisina en los macrófagos. La importancia de identificar el TLR resalta en las descripciones de una deficiencia hereditaria de cinasa 4 humana asociada al receptor de IL-1 (IRAK-4) que se manifiesta por una predisposición exagerada a padecer infecciones bacterianas, incluida *S. pneumoniae*. IRAK-4 es indispensable para el funcionamiento normal de diversos TLR. Otros factores que interfieren en estos mecanismos inespecíficos (p. ej., virosis, fibrosis quística, bronquiectasias, deficiencia de complemento y enfermedad pulmonar obstructiva crónica) predisponen a padecer neumonía neumocócica. Los pacientes sin bazo o con una función esplénica anormal (p. ej., con drepanocitosis) tienen mayor riesgo de padecer una enfermedad neumocócica muy grave.

Inmunidad adquirida La inmunidad adquirida inducida por el contacto después de la colonización o a través de antígenos de reacciones cruzadas depende en gran parte de la formación de anticuerpos IgG séricos específicos contra el polisacárido capsular del neumococo. Casi todos los polisacáridos son antígenos independientes de los linfocitos T; los linfocitos B pueden elaborar anticuerpos contra dichos antígenos sin la ayuda de los linfocitos T. Sin embargo, en los niños <1 a 2 años de edad estas respuestas de los linfocitos B son aún inmaduras. Este retraso de la ontogenie de la IgG anticapsular específica en los niños pequeños aumenta su predisposición a sufrir infecciones neumocócicas (fig. 171-5). El riesgo excesivo de padecer infecciones neumocócicas en ausencia de inmunoglobulina sérica (p. ej., en el caso de agammaglobulinemia) subraya la importancia del anticuerpo anticapsular en la protección contra esta enfermedad. La cápsula de cada serotipo difiere en términos químicos; por tanto, la inmunidad tiende a ser específica para cada serotipo, aunque hay cierta inmunidad cruzada. Por ejemplo, los anticuerpos inducidos por la vacuna conjugada contra el serotipo 6B previenen la infección por el serotipo 6A. Sin embargo, la protección cruzada contra los diversos serotipos de cada serogrupo no es universal; por ejemplo, los anticuerpos contra el serotipo 19F no confieren protección contra la infección causada por el serotipo 19A. Los anticuerpos contra las proteínas neumocócicas de la superficie o secretadas (como neumolisina PsaA y PspA) también aparecen en la circulación a medida que aumenta la edad del hospedador, pero se desconoce su importancia funcional. La información obtenida en modelos de murino sugiere que los linfocitos T CD4+ previenen la colonización y la enfermedad neumocócica, y datos experimentales recientes obtenidos de seres humanos sugieren que los linfocitos T CD4+ que segregan IL-17 quizá sean relevantes.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Infecciones neumocócicas

La enfermedad neumocócica carece de un cuadro patognomónico; la mayoría de los pacientes manifiesta una variedad de síndromes (p. ej., neumonía y meningitis). *S. pneumoniae* infecta cualquier tejido del organismo y la gravedad con que se manifiesta va de leve y remisión espontánea a muy grave. El diagnóstico diferencial de los síndromes clínicos más frecuentes como neumonía, otitis media, fiebre de origen desconocido y meningitis debe incluir la infección neumocócica. En muy pocos casos de infección neumocócica se establece un diagnóstico microbiológico y por lo general (sobre todo en caso de neumonía y otitis media) es imposible obtener líquido del sitio de la infección para establecer el diagnóstico causal. A menudo está indicado un tratamiento empírico que comprende la farmacoterapia específica contra *S. pneumoniae*.

Se han utilizado diversos algoritmos para valorar y tratar a los niños enfermos tanto en los países subdesarrollados como en otras circunstancias donde no siempre es posible que un médico valore al paciente. Los niños que manifiestan algún signo grave, como incapacidad para ingerir bebidas, convulsiones, letargo y desnutrición pronunciada, se clasifican dentro del grupo grave y, sin necesidad de una valoración ulterior, reciben antibióticos y se envían de inmediato a un hospital para su diagnóstico y tratamiento. Los niños que manifiestan tos y taquipnea (esta última se define según las características específicas para la edad) se clasifican dentro de la categoría correspondiente según la presencia o ausencia de retracción de la pared torácica inferior y se tratan en la forma apropiada sólo con antibióticos o con antibióticos y hospitalización. Los niños con tos sin taquipnea se clasifican dentro del grupo con enfermedad respiratoria sin neumonía.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad neumocócica dependen del sitio donde se ubica la infección y la duración de la misma. Los síndromes clínicos se clasifican en no invasores (p. ej., otitis media y neumonía no bacteriémica) e invasores (p. ej., neumonía bacteriémica). Dentro de la patogenia de la enfermedad no invasora participa la diseminación contigua procedente a la nasofaringe o piel; en la enfermedad invasora, un líquido corporal que normalmente es estéril se infecta o bien existe bacteriemia.

Neumonía Es el síndrome neumocócico grave más frecuente y se considera invasora cuando se acompaña de un hemocultivo positivo. La neumonía neumocócica se manifiesta en ocasiones como una infección extrahospitalaria leve y en otras como una enfermedad peligrosa que exige intubación y cuidados intensivos.

CUADRO INICIAL El cuadro clínico de la neumonía neumocócica no permite distinguirla de la neumonía por otra causa. En unos cuantos casos, la neumonía se diagnostica con una infección de vías respiratorias altas y se caracteriza por el inicio repentino de tos y disnea acompañadas de fiebre, escalofríos y mialgias. La tos inicial no es purulenta, pero después se torna productiva, purulenta y algunas veces teñida de sangre. Algunos pacientes describen dolor pleurítico, punzante y disnea considerable, lo que indica extensión hasta la pleura parietal. Entre los ancianos, el cuadro clínico es menos específico y se acompaña de confusión o malestar general, pero sin fiebre ni tos. En estos casos es importante tener un alto índice de sospecha porque si no se trata de inmediato, la infección se agrava, avanza con rapidez y el anciano puede morir.

EXPLORACIÓN FÍSICA Los signos de la neumonía neumocócica en los adultos comprenden taquipnea (>30 respiraciones/min), taquicardia, hipotensión en los pacientes más graves y fiebre en casi todos los casos (con excepción de los ancianos). Los signos respiratorios son variados y comprenden ma-

tidez a la percusión en las áreas del tórax con consolidación, estertores en la auscultación, expansión reducida antiálgica del tórax en algunos casos, respiración bronquial en otros, frote pleural en algunos pacientes y cianosis cuando se acompaña de hipoxemia pronunciada. En los lactantes con neumonía grave a menudo se observa retracción de la pared torácica y aleteo nasal. Algunos signos no respiratorios son dolor en la parte superior del abdomen cuando se extiende hasta la pleura diafragmática y alteraciones mentales, sobre todo confusión en los ancianos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Éste comprende diversas cardiopatías, como infarto del miocardio e insuficiencia cardiaca con edema pulmonar atípico, enfermedades pulmonares, como atelectasias y neumonía por virus patógenos, micoplasmas, *Haemophilus influenzae, Klebsiella pneumoniae, Staphylococcus aureus, Legionella* o, en pacientes con sida u otros tipos de inmunodepresión, *Pneumocystis.* Cuando se acompaña de síntomas abdominales, el diagnóstico diferencial comprende colecistitis, apendicitis, úlcera péptica perforada y absceso subfrénico. Es fundamental en estos casos no olvidar la neumonía neumocócica (enfermedad fuera del abdomen) dentro del diagnóstico diferencial.

DIAGNÓSTICO Algunos expertos recomiendan prescribir tratamiento a los casos de neumonía extrahospitalaria leve y sin complicaciones, sin necesidad de establecer la causa microbiológica, porque esta información no suele modificar el tratamiento médico. Sin embargo, es importante hacer lo posible por identificar la causa de la neumonía cuando es más grave o no se ha establecido el diagnóstico con claridad. El mejor estudio para establecer el diagnóstico causal de la neumonía neumocócica es el estudio histopatológico del tejido pulmonar. En su lugar, la presencia de infiltrado en la radiografía de tórax confirma el diagnóstico de neumonía. Sin embargo, también hay casos de neumonía sin evidencia radiográfica. Algunas veces el infiltrado no se observa al principio de la neumonía o cuando existe deshidratación; una vez que el paciente se rehidrata el infiltrado aparece. El aspecto radiográfico de la neumonía neumocócica es variado; por lo general se caracteriza por consolidación lobar o segmentaria (**fig. 171-6**), pero algunas veces es en forma de placas. En cerca de 30% de los casos abarca varios lóbulos. Algunas veces la consolidación se acompaña de un pequeño derrame pleural o empiema en los casos complicados. En los niños se observa una "neumonía redonda", que es una consolidación esférica y su causa es neumocócica. La neumonía redonda es rara en los adultos. *S. pneumoniae* no es la única causa de estas lesiones; es importante descartar otras causas como cáncer.

FIGURA 171-6. Radiografía de tórax que muestra neumonía lobar clásica en el lóbulo inferior derecho del pulmón de un anciano.

La sangre que se extrae de los pacientes con sospecha de neumonía neumocócica también sirve para realizar pruebas complementarias o definitivas. El hemocultivo es positivo para neumococo en una minoría de los casos (<30%) de neumonía neumocócica. Algunos hallazgos inespecíficos son leucocitosis polimorfonuclear (>15 000/μL en la mayor parte de los casos y hasta 40 000/μL en algunos); leucopenia en <10% de los casos (signo de pronóstico sombrío vinculado con un desenlace letal) y pruebas de función hepática elevadas (p. ej., hiperbilirrubinemia tanto conjugada como no conjugada). En cerca de 20 a 30% de los pacientes se acompaña de anemia, hipoalbuminemia, hiponatremia y creatinina sérica alta.

Los análisis de antígeno neumocócico en orina han facilitado el diagnóstico causal. En los adultos, en quienes la prevalencia de colonización nasofaríngea neumocócica es relativamente reducida, un resultado positivo en la prueba del antígeno urinario neumocócico tiene un valor pronóstico alto. En los niños sucede lo contrario, porque el antígeno urinario positivo a menudo refleja la sola presencia de *S. pneumoniae* en la nasofaringe.

La mayor parte de los casos de neumonía neumocócica se diagnóstica con tinción de Gram y cultivo de esputo. La utilidad de la muestra del esputo guarda una relación directa con su calidad y los antibióticos que haya recibido el paciente.

COMPLICACIONES La complicación circunscrita más frecuente de la neumonía neumocócica es el empiema, que se observa en <5% de los casos. Esta posibilidad se sospecha cuando el líquido acumulado en el espacio pleural se acompaña de fiebre y leucocitosis (incluso febrícula) después de cuatro a cinco días de haber administrado la antibioticoterapia correcta para la neumonía neumocócica. Los derrames paraneumónicos son más frecuentes que el empiema y constituyen una respuesta inflamatoria a la neumonía que se resuelve en forma espontánea. El líquido pleural con pus franca, bacterias (que se detectan por medio de un examen microscópico) o un pH ≤7.1 indican empiema y exige drenaje intensivo y completo, casi siempre por medio de una cánula.

Meningitis En términos clínicos, la meningitis neumocócica se manifiesta como una infección piógena idéntica a la meningitis por otras causas bacterianas. Algunas veces la meningitis constituye el síndrome neumocócico primario y otras es una complicación de otras enfermedades, como fractura de cráneo, otitis media, bacteriemia o mastoiditis. Ahora que se aplica con frecuencia la vacuna contra *H. influenzae* tipo B, las causas bacterianas más frecuentes de meningitis en niños y adultos son *S. pneumoniae* y *Neisseria meningitidis.* Las meningitis piógenas, incluidas las causadas por *S. pneumoniae*, se acompañan de una serie de signos clínicos como cefalea intensa, generalizada y gradual, fiebre y náusea, además de manifestaciones inespecíficas del SNC, como rigidez cervical, fotofobia, convulsiones y confusión. Los signos comprenden aspecto séptico, estado de vigilia anormal, bradicardia e hipertensión, que indican hipertensión intracraneal. Una pequeña proporción de adultos exhibe el signo de Kernig o Brudzinski o bien parálisis de algún par craneal (principalmente III y VI).

Para establecer el diagnóstico definitivo de meningitis neumocócica se examina el LCR en busca de: 1) evidencia de turbidez (inspección visual); 2) proteínas altas, leucocitosis y glucosa reducida (cuantitativa), y 3) identificación específica del microorganismo causal (cultivo con tinción de Gram, antígeno o PCR). El hemocultivo positivo para *S. pneumoniae* combinado con el cuadro clínico de meningitis también se considera concluyente. Entre los adultos, la detección de antígeno neumocócico en orina se considera altamente específico por la baja prevalencia de colonización nasofaríngea en este grupo de edad.

La mortalidad por meningitis neumocócica se acerca a 20%. Hasta 50% de los pacientes que sobrevive manifiesta complicaciones agudas o crónicas, como hipoacusia, hidrocefalia y retraso mental en los niños, y edema cerebral difuso, hemorragia subaracnoidea, hidrocefalia, complicaciones vasculares cerebrales e hipoacusia en los adultos.

Otros síndromes invasores *S. pneumoniae* origina otros síndromes invasores casi en cualquier región del cuerpo. Estos síndromes comprenden bacteriemia primaria sin otros sitios de infección (bacteriemia sin punto de origen; bacteriemia oculta), osteomielitis, artritis séptica, endocarditis, pericarditis y peritonitis. La estrategia diagnóstica básica es obtener líquido del sitio de la infección con técnica estéril y examinarlo con tinción de Gram, cultivo y, en caso necesario, análisis de antígeno capsular o PCR. La

enfermedad neumocócica invasora en ocasiones se complica con síndrome hemolítico urémico.

Síndromes no invasores Los dos principales síndromes no invasores producidos por *S. pneumoniae* son sinusitis y otitis media. Esta última es el síndrome neumocócico más frecuente y los niños pequeños a menudo la contraen. Las manifestaciones de la otitis media comprenden dolor intenso repentino, fiebre, hipoacusia y acúfenos, casi siempre junto con una infección reciente de vías respiratorias altas. Los signos comprenden membrana timpánica enrojecida, edematosa y a menudo abultada con movimiento reducido en la insuflación o timpanografía. La hiperemia de la membrana timpánica no basta para establecer el diagnóstico de otitis media.

La sinusitis neumocócica es otra complicación de las infecciones de vías respiratorias altas y se acompaña de dolor facial, congestión, fiebre y, con frecuencia, tos nocturna persistente. Para establecer el diagnóstico definitivo se aspira y cultiva el material que se extrae de los senos paranasales; sin embargo, casi siempre se instituye un tratamiento empírico después de aplicar una serie de criterios diagnósticos estrictos.

TRATAMIENTO INFECCIONES NEUMOCÓCICAS

Desde siempre, la actividad de la penicilina contra el neumococo convirtió a la penicilina G en el fármaco de elección para la enfermedad causada por microorganismos sensibles, incluida la neumonía extrahospitalaria. Para las cepas sensibles, la penicilina G sigue siendo el fármaco más utilizado, en dosis diarias que van de 50 000 U/kg para infecciones menores a 300 000 U/kg para meningitis. También se utilizan otros lactámicos β parenterales, como ampicilina, cefotaxima, ceftriaxona y cefuroxima, contra las cepas sensibles a la penicilina, pero no ofrecen mayores ventajas que la penicilina. En los pacientes con alergia a la penicilina se utilizan macrólidos y cefalosporinas. Los antibióticos del tipo de la clindamicina, tetraciclina y trimetoprim-sulfametoxazol exhiben cierta actividad contra el neumococo, pero con frecuencia se observa farmacorresistencia a estos fármacos en distintas partes del mundo.

Los neumococos resistentes a la penicilina se describieron por primera vez a mediados de la década de 1960, y para entonces ya se habían informado algunos casos resistentes a la tetraciclina y macrólidos. Las cepas resistentes a múltiples fármacos se describieron por primera vez en la década de 1970, pero no fue sino hasta la de 1990 que la farmacorresistencia neumocócica alcanzó proporciones pandémicas. La aplicación de antibióticos selecciona neumococos resistentes y en la actualidad se observan cepas resistentes a los lactámicos β y a fármacos múltiples en todo el mundo. También se han descrito cepas resistentes a macrólidos y fluoroquinolonas.

La base molecular de la resistencia a la penicilina en *S. pneumoniae* es una modificación de los genes de la proteína de unión a la penicilina (PBP, *penicillin-binding protein*) o bien la transformación y transferencia horizontal de DNA procedente de cepas estreptocócicas análogas. Dicha alteración de la PBP da por resultado una menor afinidad por las penicilinas. En función de las PBP específicas y del número de PBP alteradas, la magnitud de la resistencia varía de intermedia a pronunciada. Durante muchos años, las MIC han definido la magnitud de la sensibilidad: sensible, ≤0.06 μg/mL; intermedia, 0.12-1.0 μg/mL, y resistente ≥2.0 μg/mL. Sin embargo, los resultados *in vitro* casi nunca pronosticaban la respuesta de un paciente al tratamiento de otras neumococcias a excepción de la meningitis. En la actualidad, las recomendaciones se basan en los valores críticos establecidos en 2008 por el *Clinical and Laboratory Standards Institute*. Para el tratamiento intravenoso de las meningitis cuando menos con 24 millones de unidades diarias divididas en ocho dosis, el valor crítico sigue siendo ≤0.06 μg/mL y una MIC ≥0.12 μg/mL indica resistencia. Para el tratamiento IV de las infecciones no meníngeas con 12 millones de unidades diarias divididas en seis dosis, estos valores son ≤2 μg/mL para microorganismos sensibles, 4 μg/mL para microorganismos intermedios y ≥8 μg/mL para microorganismos resistentes; se recomienda administrar entre 18 y 24 millones de unidades por día para las cepas con MIC intermedias. Los valores críticos originales siguen siendo los mismos para el tratamiento oral de las infecciones no meníngeas con penicilina V.

Las guías para la antibioticoterapia se deben basar en parte en los patrones locales de resistencia, pero las guías de diversas organizaciones nacionales en numerosos países (p. ej., la *Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society*, la *British Thoracic Society* y la *European Respiratory Society*) establecieron sus posturas con base en la evidencia. Las siguientes guías para el tratamiento de cada síndrome séptico se basan en los que recomienda la *American Academy of Pediatrics* y que fueron publicadas en el *Red Book* de 2012.

MENINGITIS POR *S. PNEUMONIAE* PRESUNTO O COMPROBADO

Como resultado de la prevalencia cada vez mayor del neumococo resistente, el tratamiento de primera línea para los individuos ≥1 mes de edad es una combinación de vancomicina (adultos, 30 a 60 mg/kg/día; lactantes y niños, 60 mg/kg/día) con cefotaxima (adultos, 8 a 12 g/día divididos en cuatro a seis dosis; niños, 225 a 300 mg/kg/día en una o dos dosis) o bien ceftriaxona (adultos, 4 g/día en una o dos dosis; niños, 100 mg/kg/día en una o dos dosis). En caso de hipersensibilidad a los lactámicos β (penicilinas y cefalosporinas), la cefotaxima o ceftriaxona se sustituyen por rifampicina (adultos, 600 mg/día; niños, 20 mg/día en una o dos dosis). Cuando el microorganismo no es sensible a la penicilina y aún no se dispone de información sobre la sensibilidad a las cefalosporinas, se obtiene una punción lumbar después de 48 h si el paciente no mejora, empeora o cuando se ha administrado dexametasona y está dificultando la valoración clínica. Una vez que se obtiene información sobre la sensibilidad a los antibióticos, se hace la modificación correspondiente en el tratamiento. Cuando la cepa aislada es sensible a la penicilina, se interrumpe la vancomicina y se sustituye por penicilina o bien se continúa con el tratamiento a base de cefotaxima o ceftriaxona. Cuando la cepa aislada exhibe resistencia a la penicilina pero es sensible a las cefalosporinas, se interrumpe la vancomicina y se continúa con cefotaxima o ceftrixona. Cuando la cepa aislada exhibe resistencia a la penicilina y no es sensible a la cefotaxima y ceftriaxona, se administran vancomicina y dosis altas de cefotaxima o ceftriaxona; puede agregarse rifampicina también cuando la cepa aislada es sensible y el paciente empeora, cuando el LCR permanece positivo para bacterias o cuando la MIC de la cefalosporina en cuestión contra la cepa es muy alta. Algunos médicos recomiendan administrar glucocorticoides en los niños >6 meses de edad, pero esta recomendación sigue siendo motivo de controversia y no constituye el tratamiento tradicional. Los glucocorticoides reducen en forma considerable la mortalidad, la hipoacusia acentuada y las secuelas neurológicas en los adultos, por lo que se administran en los pacientes con meningitis bacteriana extrahospitalaria. Cuando se administra dexametasona en adultos o niños, se combina con la primera dosis del antibiótico.

INFECCIONES INVASORAS (EXCEPTO MENINGITIS)

En el niño antes sano con una infección que no es grave, se administra uno de los antibióticos recomendados en las dosis siguientes: penicilina G, 250 000 a 400 000 U/kg/día (en dosis divididas con 4 a 6 h de diferencia), cefotaxima, 75 a 100 mg/día (en dosis con 8 h de diferencia), o ceftriaxona, 50 a 75 mg/día (en dosis con 12 a 24 h de diferencia). En los niños graves, como aquellos con miocarditis o neumonía multilobular con hipoxia o hipotensión, se agrega vancomicina cuando es probable que la cepa sea resistente a los lactámicos β, y se confirma su actividad cuando se obtiene la información sobre sensibilidad. Si el microorganismo es resistente a los lactámicos β, el tratamiento se modifica según la respuesta clínica y la sensibilidad a otros antibióticos. En los niños con hipersensibilidad pronunciada a los lactámicos β, se administra clindamicina o vancomicina como fármaco de primera línea, pero la vancomicina se debe suspender cuando se demuestra que el microorganismo es sensible a otros antibióticos que no sean lactámicos β.

La amoxicilina (1 g c/8 h) es eficaz como tratamiento ambulatorio en casi todos los casos de neumonía neumocócica. Ni las cefalosporinas ni las quinolonas, que son mucho más caras, ofrecen más ventajas que la amoxicilina. En Estados Unidos, la levofloxacina (500 a 750 mg/día en una sola dosis) y moxifloxacina (400 mg/día en una sola dosis) también son eficaces, con excepción de los pacientes que provienen de poblaciones cerradas donde estos fármacos se utilizan de manera generalizada o que han recibido un tratamiento reciente con una quinolona. La clindamicina (600 a 1 200 mg/día c/6 h) es eficaz en 90% de los casos y la azitromicina (500 mg el primer día, seguido de 250 a 500 mg/día) o la claritromicina (500 a 750 mg/día en una sola dosis) en 80% de los casos.

Se han demostrado fracasos terapéuticos que tienen como resultado bacteriemia a causa de cepas resistentes a los macrólidos en los enfermos que reciben azitromicina en forma empírica. Como ya se mencionó, las tasas de resistencia a estos antibióticos es relativamente baja en algunos países y mucho mayor en otros; la mejor opción en todo el mundo sigue siendo una dosis alta de amoxicilina.

Se desconoce la duración ideal del tratamiento de la neumonía neumocócica, pero se prolonga cuando menos durante cinco días una vez que el paciente permanece afebril. Cuando hay un segundo foco de infección (p. ej., empiema o artritis séptica) el tratamiento se prolonga aún más.

OTITIS MEDIA AGUDA

Se recomienda administrar amoxicilina (80 a 90 mg/kg/día) a los niños con otitis media aguda, con excepción de los casos en los que se recomienda la observación y el tratamiento sintomático sin antibióticos. Estas situaciones comprenden los casos menos graves, los diagnósticos inciertos en los niños de seis meses a dos años de edad y los casos menos graves (aunque el diagnóstico parezca certero) en los niños >2 años de edad. No se ha establecido en forma concluyente la duración ideal del tratamiento, pero se recomienda un régimen de 10 días en niños pequeños y niños graves de cualquier edad. Para los niños >6 años de edad con una infección leve o moderada, basta un régimen de cinco a siete días. Ante la ausencia de respuesta, se revalora entre 48 y 72 h después. Si se confirma una otitis aguda y no se ha instituido el tratamiento con antibióticos, se administra de inmediato amoxicilina. Cuando la antibioticoterapia fracasa, está indicado un cambio. En el paciente que no responde a los antibióticos de segunda línea, se lleva a cabo una miringotomía o timpanocentesis para obtener muestras para cultivo.

Estas recomendaciones también se aplican para el tratamiento de la sinusitis. La *American Academy of Pediatrics* y la *American Academy of Familia Phycisians* han publicado información detallada sobre el tratamiento ulterior de estas enfermedades en los niños.

PREVENCIÓN

Las medidas para prevenir las enfermedades neumocócicas comprenden la vacuna contra *S. penumoniae* y virus de la gripe, control de las enfermedades concomitantes que aumentan el riesgo de padecer neumococcias y prevención del uso excesivo de antibióticos, que aumenta la resistencia neumocócica.

Vacunas con polisacárido capsular La vacuna 23 valente de polisacárido neumocócico (PPSV23) contiene 25 µg de cada polisacárido capsular y se utiliza desde 1983. Las recomendaciones para su aplicación varían según el país. El *Advisory Committee on Inmunization Practices* de Estados Unidos recomienda aplicar PPSV23 a todas las personas ≥65 años de edad y de dos a 64 años con alguna otra enfermedad que aumente el riesgo de padecer o agravar una enfermedad neumocócica (cuadro 171-1; véase también www.cdc.gov/vaccines/schedules/). El comité actualizó en fechas recientes recomendaciones para incluir el uso combinado de PPSV23 y una vacuna del conjugado en individuos con riesgo (véase la sección "Vacunas conjugadas de polisacáridos-proteínas", más adelante). Asimismo, se recomienda revacunar cinco años después de la primera dosis a las personas >2 años de edad con alguna otra enfermedad, pero no en forma sistemática a aquellos cuya única indicación es que tienen ≥65 años. La PPSV23 no induce una respuesta anamnésica y la concentración de anticuerpos disminuye con el tiempo, por lo que es en especial importante revacunar a los individuos con enfermedades que provocan inmunodepresión. La inquietud en relación con la revacunación gira en torno a la inocuidad (es decir, reacciones locales) y la inducción de una respuesta inmunitaria reducida. Se desconocen tanto la importancia clínica como la base biológica de la respuesta atenuada pero, dado que existe la posibilidad de que ocurra, no se recomienda aplicar más de una revacunación.

La eficacia de la PPSV23 contra la enfermedad neumocócica invasora, neumonía neumocócica, neumonía por cualquier otra causa y muerte es motivo de controversia y las observaciones son variables. Los metaanálisis múltiples publicados sobre la eficacia de la PPSV a menudo llegan a conclusiones opuestas respecto de cada enfermedad. En general, los estudios de observación citan una mayor eficacia que los estudios clínicos comparativos. El consenso es que la PPSV es eficaz contra la enfermedad neumocócica invasora, pero menos eficaz o ineficaz contra la neumonía neumocócica no bacteriémica. Sin embargo, los estudios clínicos publicados, estudios de observación y metaanálisis contradicen este punto de vista. Por lo general, es menos eficaz en los ancianos e inmunodeprimidos cuya enfermedad se acompaña de una respuesta atenuada de los anticuerpos contra las vacunas que en las poblaciones más jóvenes y sanas. Cuando la PPSV es eficaz, se calcula que la protección después de una sola dosis de vacuna dura alrededor de cinco años.

Es indiscutible que se necesitan vacunas neumocócicas perfeccionadas en los adultos. Incluso en el contexto de los programas de vacunación de lactantes (que indirectamente protege a los adultos contra las cepas del serotipo contenido en la vacuna), la enfermedad producida por los serotipos que no contiene la vacuna sigue constituyendo una carga considerable entre los adultos.

Vacunas conjugadas de polisacárido-proteína La respuesta de los lactantes y niños pequeños a la PPSV, que contiene antígenos independientes de los linfocitos T, es reducida. Por tanto, se diseñó otra clase de vacunas antineumocócicas, las PCV, para esta población. El primer producto fue una PCV-7 valente que fue aprobada en el año 2000 en Estados Unidos. Para el año 2010 ya había en el comercio tres productos de PCV, con los serotipos 7, 10 y 13, respectivamente. Estos serotipos son causas importantes de enfermedad neumocócica invasora y farmacorresistencia entre los niños pequeños. Los estudios clínicos comparativos con asignación al azar demuestran que las PCV son eficaces contra la enfermedad neumocócica invasora causada por el serotipo que contiene la vacuna y además contra la neumonía, otitis media, colonización nasofaríngea y mortalidad por todas las causas. La Organización Mundial de la Salud recomienda las PCV como parte de la vacunación sistemática infantil en todo el mundo, sobre todo en los países con una mortalidad infantil alta.

Estados Unidos fue el primer país en introducir la PCV y, por tanto, tiene una experiencia más prolongada sobre sus efectos en la comunidad. La introducción de la PCV en Estados Unidos redujo >90% la enfermedad neumocócica invasora por el serotipo contenido en la vacuna en la población total **(fig. 171-7)**. Este descenso se ha observado no sólo en los grupos de edad que han sido vacunados, sino también en los adultos y se atribuye a la eliminación nasofaríngea casi completa del serotipo de la vacuna en los lactantes vacunados, lo que reduce su diseminación hacia los adultos. Esta protección de los miembros de la comunidad que no han sido vacunados a través de la vacunación de un subgrupo de la comunidad se denomina *efecto indirecto*. Se ha observado cierto incremento en la colonización y, por tanto, de la enfermedad por cepas de serotipos distintos a los contenidos en la vacuna (es decir, colonización y enfermedad sustitutas) pero por lo general la colonización es mínima, sobre todo en relación con el descenso de la enfermedad neumocócica invasora por el serotipo de la vacuna (véase "Epidemiología", arriba). Las cepas del serotipo de la vacuna son más farmacorresistentes que los serotipos no contenidos en la vacuna, por lo que la PCV también ha reducido en forma sorprendente la proporción y el número absoluto de enfermedades neumocócicas farmacorresistentes. Las recomendaciones del *Advisory Committee on Inmunization Practices* para la aplicación de las vacunas conjugadas aparece en www.cdc.gov/MMWR/pdf/wk/mm5909.pdf. En fecha reciente se demostró que la PCV previene la infección neumocócica en los adultos con sida. En Estados Unidos, hoy en día se recomienda la administración de PCV13 seguida de una dosis de PPSV23 para todos los niños y adultos con inmunodepresión.

Otras estrategias de prevención También es posible prevenir la enfermedad neumocócica si se evitan las enfermedades predisponentes. Algunas de las medidas más importantes son la vacuna contra gripe, el tratamiento y regulación óptimas de la diabetes, el sida, las cardiopatías y las neuropatías. Por último, otra estrategia para prevenir la enfermedad neumocócica es reducir el mal empleo de los antibióticos porque la resistencia a los antimicrobianos perpetúa en forma directa e indirecta la transmisión del microorganismo y la enfermedad extrahospitalaria.

SITIOS EN INTERNET

American Academy of Pediatrics RED BOOK. Informe del Comité de enfermedades infecciosas: aapredbook.aappublications.org; distribución regional de serotipos de neumococo para la Pneumococcal AMC TPP: www.gavialliance.org/library/documents/amc/tpp-codebook/

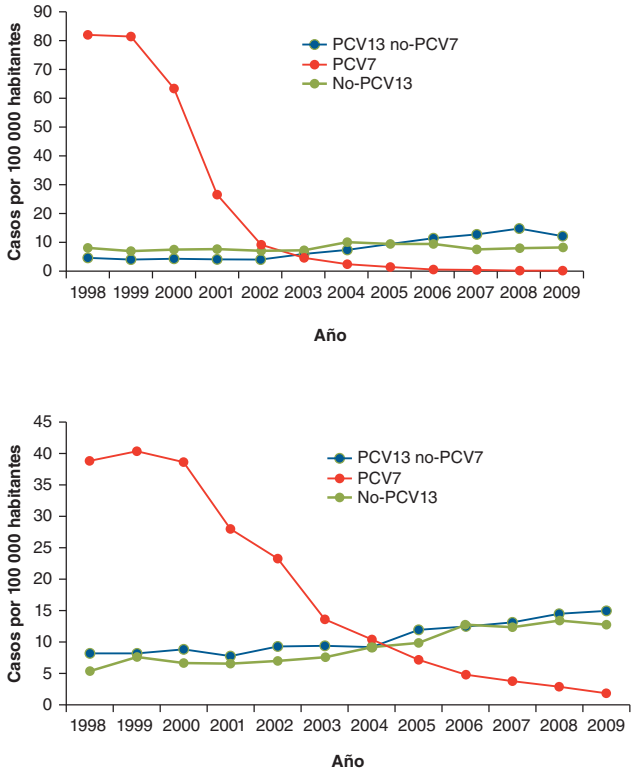


FIGURA 171-7. Cambios en la incidencia de la enfermedad neumocócica invasora, según el grupo de serotipo, entre niños <5 años de edad (*arriba*) y adultos >65 años (*abajo*), 1998 a 2009. Vacuna de conjugado neumocócico heptavalente (PCV7) que se introdujo en Estados Unidos para la administración sistemática a lactantes y niños pequeños durante la segunda mitad de la década de 2000, mientras que en el año 2010 se introdujo la vacuna PCV13, el año siguiente a este periodo de vigilancia. Los serotipos de PCV7 incluyen 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F, así como los serotipos de reacción cruzada 6A. Los serotipos de PCV13 incluyen los de la vacuna PCV7, 1, 3, 5, 6A, 7F y 19A *(Reimpreso con autorización del Dr. M. Moore, Centersfor Disease Control and Prevention.)*

172 Infecciones estafilocócicas

Franklin D. Lowy

Staphylococcus aureus, la más virulenta de las muy diversas especies de estafilococos, ha demostrado su versatilidad al seguir siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad a pesar de los innumerables antibióticos antiestafilocócicos eficaces para combatirlo. Es un patógeno pluripotente que causa enfermedad por mecanismos tanto mediados como no mediados por toxinas; a él se deben infecciones hospitalarias y extrahospitalarias que van de procesos relativamente menores de la piel y tejidos blandos, a trastornos generalizados que pueden ser letales.

Los "otros" estafilococos, llamados en conjunto *coagulasa negativos* (CoNS, *coagulase-negative staphylococci*), son mucho menos virulentos que *S. aureus*, aunque siguen siendo patógenos importantes en infecciones vinculadas a dispositivos protésicos.

MICROBIOLOGÍA Y TAXONOMÍA

Los estafilococos, los cocos grampositivos de la familia *Micrococcaceae*, forman racimos semejantes a uvas en la tinción de Gram (fig. 172-1). Estos microorganismos (de alrededor de 1 µm de diámetro) son positivos para catalasa (a diferencia de las especies de estreptococos), no móviles, aerobios y anaerobios facultativos. Tienen la capacidad de prolongar la supervivencia en superficies del entorno y en condiciones diversas. Algunas especies tienen una variedad de hospedadores relativamente amplia, incluidos mamíferos y aves, en tanto que en otras la variedad es bastante reducida, se limita a uno o dos animales muy relacionados.

Hay >30 especies estafilocócicas patógenas. En general, para identificar las especies con mayor importancia clínica se utiliza una serie de pruebas bioquímicas. Se dispone de sistemas diagnósticos automatizados, estuches para caracterización bioquímica y análisis de DNA que permiten distinguir las especies. Con pocas excepciones, *S. aureus* se distingue de otras especies de estafilococos porque produce coagulasa, una enzima de superficie que convierte fibrinógeno en fibrina. Estuches de látex elaborados para detectar proteína A y factor aglutinante también distinguen *S. aureus* de otras especies de estafilococos. *S. aureus* fermenta manitol, posee proteína A y produce DNAsa. En las placas de agar-sangre, *S. aureus* tiende a formar colonias hemolíticas β doradas; por lo contrario, los CoNS producen colonias pequeñas no hemolíticas de color blanco. Cada vez se usan más los métodos de secuenciación (p. ej., 16S rRNA) para identificar las distintas especies de estafilococos.

Establecer si las diversas cepas provenientes de distintos enfermos son iguales o diferentes es importante para averiguar si un determinado brote nosocomial tuvo un mismo lugar de origen (p. ej., un instrumento médico contaminado). Cada vez se utilizan más para este fin los métodos de tipificación molecular, como la electroforesis en gel de campo pulsado y las técnicas basadas en secuencias (p. ej., tipificación de la proteína A estafilocócica [Spa]). En fecha más reciente, la secuenciación del genoma completo ha mejorado las posibilidades de discriminar entre los aislados clínicos.

INFECCIONES POR *S. AUREUS*

EPIDEMIOLOGÍA

S. aureus es un microorganismo comensal y un patógeno oportunista. Cerca de 30% de las personas sanas está colonizado con esta bacteria y en un porcentaje más pequeño (alrededor de 10%) la colonización es persistente. La tasa de colonización aumenta entre los diabéticos dependientes de insulina, las personas infectadas con VIH, las que se someten a hemodiálisis, los consumidores de drogas inyectadas y las personas con daño cutáneo. La región anterior de las narinas y la bucofaringe son sitios frecuentes de colonización en el ser humano, aunque la piel (sobre todo si está dañada), vagina, axilas y perineo también pueden estar colonizados. Estos sitios sirven como reservorios para futuras infecciones.

La transmisión de *S. aureus* por lo general ocurre por contacto personal directo. La colonización de distintos sitios del cuerpo permite la transferencia de una persona a otra durante el contacto. También hay informes de diseminación de estafilococos en aerosoles de las secreciones respiratoria o nasal de personas con colonización abundante. La mayoría de los individuos que padece infecciones por *S. aureus* se infecta con una cepa que ya forma parte de su flora comensal. Las lesiones de piel o mucosas permiten que la bacteria inicie la infección.

Algunas enfermedades aumentan el riesgo de adquirir infecciones por *S. aureus*; por ejemplo, en la diabetes se combina el incremento de la tasa de colonización por *S. aureus* y el uso de insulina inyectable con la posibi-

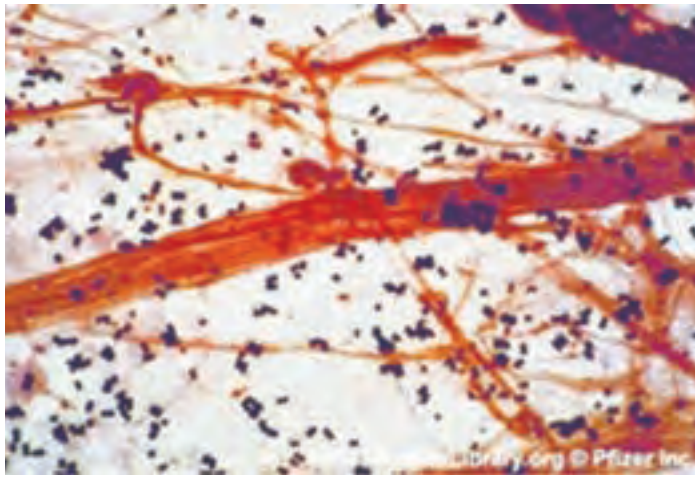


FIGURA 172-1. Tinción de Gram de *S. aureus* en una muestra de esputo. *(Tomado de ASM MicrobeLibrary.org. © Pfizer, Inc.)*

lidad de una función deficiente de los leucocitos. Los individuos con defectos cualitativos o cuantitativos ya sea congénitos o adquiridos de los polimorfonucleares (PMN) tienen mayor riesgo de padecer infecciones por *S. aureus*; este grupo comprende a los pacientes neutropénicos (p. ej., los que reciben quimioterapia), con enfermedades granulomatosas crónicas y con síndromes de Job o Chédiak-Higashi. Otros grupos con riesgo son los que padecen anomalías cutáneas y los que tienen prótesis.

S. aureus es una causa principal de infecciones adquiridas en hospitales **(cap. 168)**. Es la causa más frecuente de infecciones en heridas quirúrgicas y la segunda causa de bacteriemia, sólo después de CoNS. Estos aislados casi siempre son resistentes a múltiples antibióticos, por lo que las opciones terapéuticas son limitadas. A nivel extrahospitalario, *S. aureus* sigue siendo una causa importante de infecciones cutáneas y de tejidos blandos, de infecciones respiratorias y (en las personas que consumen drogas inyectables) de endocarditis infecciosa. El uso cada vez mayor de tratamientos administrados por infusión intravenosa en el hogar es otra causa de infecciones estafilocócicas extrahospitalarias.

En los últimos 20 años ha habido un cambio drástico en la epidemiología de las infecciones por *S. aureus* resistente a meticilina (MRSA, *methicillin-resistant* S. aureus). Además de su importancia como patógeno intrahospitalario, el MRSA se ha convertido en un patógeno extrahospitalario. Se han informado muchos brotes de infecciones por MRSA extrahospitalario (CA-MRSA) tanto en instituciones rurales como urbanas en regiones muy separadas entre sí en todo el mundo. Los brotes epidémicos han ocurrido en grupos tan diversos como prisioneros, deportistas, indios estadounidenses y usuarios de drogas. Los factores de riesgo comunes a estos brotes epidémicos son las malas condiciones de higiene, contacto cercano con personas infectadas, materiales contaminados y lesiones cutáneas. Son pocas las cepas de MRSA que han ocasionado estas infecciones. En Estados Unidos, la clona predominante es la cepa USA300 (definida por electroforesis en gel con campos pulsátiles). En otras regiones del mundo, distintas cepas de CA-MRSA han sido las causantes de estos brotes comunitarios. Si bien la mayor parte de las infecciones causadas por estas cepas afectaron la piel y el tejido blando, en 5 a 10% de los casos la infección fue invasiva y se puso en peligro la vida. Las cepas de CA-MRSA también producen cada vez más infecciones hospitalarias. Un hecho preocupante es la aparente capacidad de CA-MRSA para enfermar a personas con buena respuesta inmunitaria.

PATOGENIA

Conceptos generales *S. aureus* es un patógeno piógeno conocido por su capacidad de formar abscesos en los focos de infección tanto locales como metastásicos. Dicha respuesta patológica clásica a *S. aureus* define el contexto dentro del que evolucionará la infección. Las bacterias de este tipo desencadenan una reacción inflamatoria que se caracteriza al principio por una respuesta intensa de leucocitos polimorfonucleares (PMN) y una infiltración ulterior de macrófagos y fibroblastos. Si la respuesta celular del hospedador (incluido el depósito de fibrina y colágena) no frena la infección, ésta se propaga a los tejidos vecinos o al torrente sanguíneo.

En la enfermedad por estafilococos mediada por toxinas no siempre surge una infección clínica. Por ejemplo, si después de secretada, la toxina pasa a formar parte de algún alimento, puede surgir una intoxicación alimentaria por estafilococos en ausencia de bacterias viables. En el síndrome de choque tóxico (TSS, *toxic shock syndrome*) por estafilococos bastan condiciones que permitan la síntesis de la toxina en los sitios de colonización (p. ej., la presencia de un tampón superabsorbente) para que surja la enfermedad clínica.

Genoma de *S. aureus* Hoy se conoce la secuencia de todo el genoma de varias cepas de *S. aureus*. Entre los datos más interesantes están los siguientes: 1) se advierte un alto grado de semejanza en cuanto a secuencias de nucleótidos entre las distintas cepas; 2) se obtiene mucha información genética gracias a la transferencia horizontal de otras especies bacterianas, y 3) *S. aureus* contiene diversos islotes de "patogenicidad" o "genómicos" característicos; se trata de elementos genéticos móviles que contienen cúmulos de genes de enterotoxinas y exotoxinas o determinantes de resistencia antimicrobiana. Entre los genes de estos islotes figuran los que portan *mecA*, el gen encargado de la resistencia a la meticilina; los islotes que contienen esta resistencia reciben el nombre de *cromosomas en casete estafilocócicos* (SCC*mec*, *staphylococcal cassette chromosomes*) y su tamaño varía de entre 20 a 60 kb. Hasta la fecha se han identificado ocho casetes de este tipo. Los tipos 1-3 corresponden por lo general a las cepas hospitalarias de MRSA, en tanto que los tipos 4-6 corresponden a las cepas epidémicas MRSA extrahospitalario (CA-MRSA, *community acquired MRSA*).

Unas pocas clonas de MRSA han sido la causa de la mayor parte de las infecciones extrahospitalarias y hospitalarias en todo el mundo. La comparación de estas cepas con las observadas en brotes epidémicos previos (p. ej., las cepas de fago 80/81 de la década de 1950) ha revelado que se ha preservado la secuencia de nucleótidos en el transcurso del tiempo. Tal observación sugiere que estas cepas poseen determinantes que facilitan su supervivencia y propagación.

Regulación de la expresión génica de la virulencia En las enfermedades mediadas y no mediadas por toxinas de *S. aureus*, la expresión de los determinantes de virulencia propios de la infección depende de un conjunto de genes reguladores (como el regulador génico accesorio [*agr*, *accessory gene regulator*] y el regulador estafilocócico [*sar*, *staphylococcal accessory regulator*]) que controlan de manera coordinada la expresión de los genes de virulencia. El gen regulador *agr* forma parte de una vía de transducción de señales por detección de quórum que capta y reacciona al número de bacterias. Las proteínas de superficie del estafilococo se sintetizan durante la fase de crecimiento exponencial de la bacteria *in vitro*. En cambio, durante la fase de proliferación posexponencial se liberan muchas proteínas secretadas, como la toxina α, las enterotoxinas y diferentes enzimas, en respuesta a la transcripción de la molécula efectora de *agr*, RNAIII.

Se ha planteado la hipótesis de que dichos genes reguladores tendrían una función similar *in vivo*. Para lograr la invasión se necesita la expresión secuencial de los elementos bacterianos mencionados. Se necesita la presencia de adhesinas bacterianas para iniciar la colonización de las superficies hísticas del hospedador. La liberación posterior de varias enzimas le permite a la colonia obtener elementos nutricionales y a las bacterias propagarse a los tejidos vecinos. En estudios con cepas mutantes que tenían inactivados estos genes reguladores se advirtió una menor virulencia en algunos modelos animales de infección por *S. aureus*.

Patogenia de la infección invasora por *S. aureus* Los estafilococos son microorganismos oportunistas; para que invadan al hospedador y causen infección se necesitan algunos de los factores siguientes o todos ellos: inoculación y colonización local de las superficies hísticas, alteración de las barreras mucosa o cutánea, establecimiento de la infección localizada, invasión, evasión de la respuesta del hospedador y propagación metastásica. Las cepas colonizantes o transferidas de una persona a otra se inoculan en la piel lesionada, las heridas o la corriente sanguínea. Son frecuentes las recurrencias de infecciones por *S. aureus*, al parecer por la capacidad que tienen estos patógenos de sobrevivir, de persistir en estado inactivo en diversos tejidos y luego de causar infecciones por recrudescencia, cuando surgen situaciones idóneas para tal fin.

***COLONIZACIÓN DE SUPERFICIES CORPORALES POR* S. AUREUS** La parte anterior de las fosas nasales es el principal sitio de colonización estafilocócica en el ser humano. La colonización al parecer implica la adhesión de *S. aureus* a las células epiteliales queratinizadas de la parte anterior de las fosas nasales. Otros factores que contribuyen a la colonización son la influencia de otra microflora nasal residente y su densidad bacteriana, factores que tienen que ver con el hospedador y lesión de la mucosa nasal (p. ej., la que resulta del uso de drogas por inhalación). Hay otros sitios colonizados del cuerpo, como la piel dañada, la región inguinal y la orofaringe, que pueden ser reservorios muy importantes para las cepas CA-MRSA.

INOCULACIÓN Y COLONIZACIÓN DE LOS TEJIDOS Los estafilococos pueden penetrar en los tejidos a raíz de excoriaciones leves, de la administración de fármacos como la insulina o de la colocación de una vía intravenosa (IV). Una vez dentro del sitio hístico, las bacterias se replican y colonizan las superficies de los tejidos del hospedador. Intervienen de manera importante como mediadores de la adhesión a dichos focos los miembros de una familia de proteínas de superficie de *S. aureus* con semejanza estructural, denominados componentes microbianos superficiales reconocedores de moléculas de adhesión de la matriz (MSCRAMM, *microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules*). Los MSCRAMM, como la proteína de unión de la fibronectina, el factor aglutinante y la proteína de unión de la colágena, permiten a las bacterias colonizar diferentes superficies hísticas; estas proteínas contribuyen a la patogenia de infecciones invasoras como endocarditis y artritis septicémica, al facilitar la adhesión de *S. aureus* a las superficies en que están al descubierto la fibronectina, el fibrinógeno o la colágena.

Aunque se conoce a los CoNS por su capacidad de elaborar biocapas y colonizar prótesis, *S. aureus* también posee los genes encargados de la formación de biocapas, el *locus* de adhesión intercelular (*ica*). La unión a tales dispositivos tiene lugar de un modo gradual y comprende la adhesión de

los estafilococos a los constituyentes del suero que recubren la superficie de la prótesis y la elaboración posterior de la biocapa. Por eso, *S. aureus es* una causa frecuente de infecciones de las prótesis biomédicas.

INVASIÓN Después de la colonización, los estafilococos se replican en el foco inicial de la infección y elaboran enzimas, proteasas, hialuronidasas, termonucleasas y lipasas, que facilitan la supervivencia bacteriana y se propagan en forma local por las superficies hísticas, aunque no se ha establecido con exactitud su participación precisa en las infecciones. Las lipasas también pueden facilitar la supervivencia en las zonas con abundantes lípidos, como los folículos pilosos, donde suelen comenzar las infecciones por *S. aureus*. La leucocidina Panton-Valentine, una toxina de *S. aureus*, tiene acción citolítica sobre los PMN, los macrófagos y los monocitos. Las cepas que elaboran esta toxina se han vinculado epidemiológicamente con infecciones cutáneas e infecciones más graves causadas por CA-MRSA. También parece que los MSCRAMM tienen una función importante en la capacidad de *S. aureus* de provocar enfermedad en otros tejidos.

Los cuadros generalizados pueden ser consecuencia de infecciones circunscritas o sistémicas. La pared celular estafilocócica, que consta de unidades alternas de ácido *N* acetilmurámico y *N*-acetilglucosamina en combinación con un componente adicional de la pared, que es el ácido lipoteicoico, puede desencadenar una reacción inflamatoria, incluido el síndrome séptico. La reacción inflamatoria con signos indicativos de septicemia también puede ser desencadenada por la toxina estafilocócica α, que forma poros en diversas células eucariotas.

EVASIÓN DE LOS MECANISMOS DE DEFENSA DEL HOSPEDADOR Los estafilococos tienen múltiples estrategias de evasión inmunitaria que son determinantes para su éxito como patógenos invasores. Tienen una microcápsula polisacárida antifagocítica. La mayor parte de las infecciones humanas se deben a los tipos capsulares 5 y 8. La cápsula iónica bipolar (con carga positiva y negativa) tiene una función determinante para inducir el desarrollo de un absceso. La proteína A, un MSCRAMM característico de *S. aureus*, actúa como receptor de Fc. Se unen a la porción Fc de las IgG subclases 1, 2 y 4, lo que impide la opsonofagocitosis por los PMN. Tanto la proteína inhibidora de la quimiotaxis de los estafilocócicos ([CHIPS, *chemotaxis inhibitory protein of staphylococci*], una proteína secretada) como la proteína de adhesión extracelular ([EAP, *extracelular adherence protein*], una proteína de superficie) interfieren en la migración de los PMN a los sitios de infección.

Otro mecanismo por el que *S. aureus* evade la respuesta del hospedador es su capacidad de supervivencia intracelular. Los fagocitos profesionales como no profesionales son capaces de internalizar los estafilococos (ingerirlos y que queden en su interior). La internalización de estafilococos por las células endoteliales crea un santuario que protege a las bacterias contra las defensas del hospedador. El entorno intracelular facilita la expresión fenotípica de variantes de *S. aureus* formadoras de colonias pequeñas. Las variantes de colonias pequeñas se encuentran en pacientes que reciben tratamiento antimicrobiano (p. ej., con aminoglucósidos) y en los que tienen fibrosis quística u osteomielitis. Estas variantes constituyen otro mecanismo de supervivencia estafilocócica a largo plazo capaz de aumentar la posibilidad de recurrencia. Por último, *S. aureus* sobrevive dentro de los PMN y puede aprovecharlos para propagarse y sembrar otros tejidos.

PATOGENIA DE LAS INFECCIONES POR MRSA EXTRAHOSPITALARIO Se han identificado determinados factores de virulencia que contribuyen a la patogenia de las infecciones por CA-MRSA. Hay una relación epidemiológica cercana entre la presencia del gen para leucocidina de Panton-Valentine y las infecciones de la piel y tejidos blandos, así como con infecciones invasoras, como neumonía necrosante. Otros factores determinantes que intervienen en la patogenia de estas infecciones son el elemento móvil catabólico de arginina (ACME), un grupo de genes singulares que facilitan la evasión de los mecanismos de la defensa del hospedador; las modulinas solubles en fenol, una familia de péptidos citolíticos, y la toxina α.

Respuesta del hospedador a la infección por *S. aureus* Dicha respuesta es el alistamiento de PMN. Estas células son atraídas a sitios de infección por componentes bacterianos, como los péptidos formilados o el peptidoglucano, así como por el factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) de las citocinas y las interleucinas (IL) 1 y 6, las cuales son liberadas por macrófagos activados y células endoteliales.

Si bien la mayoría de las personas tiene anticuerpos antiestafilocócicos, se desconoce si sus niveles son cualitativa o cuantitativamente suficientes para proteger de la infección. Los anticuerpos anticapsulares y anti-MSCRAMM facilitan la opsonización *in vitro* y se han mostrado capaces de proteger contra la infección en varios modelos animales. No han logrado prevenir las infecciones estafilocócicas en estudios clínicos.

Patogenia de la enfermedad mediada por toxinas *S. aureus* produce tres tipos de toxinas: citotoxinas (que fueron descritas en párrafos anteriores); superantígenos, que son toxinas pirógenas, y toxinas exfoliativas. Tanto los datos epidemiológicos como los obtenidos de animales sugieren que la presencia de anticuerpos antitoxinas protege de la enfermedad en el TSS, la intoxicación alimentaria por estafilococos y el síndrome estafilocócico de dermatitis exfoliativa (SSSS, *staphylococcal scalded skin syndrome*). El cuadro patológico surge después de la síntesis y la absorción de la toxina, y de que ésta inicie la respuesta del hospedador.

ENTEROTOXINA Y TOXINA 1 DEL SÍNDROME DE CHOQUE TÓXICO Los superantígenos toxínicos de acción pirógena son una familia de proteínas de tamaño molecular pequeño, con estructuras semejantes, que originan dos enfermedades: el síndrome de choque tóxico (TSS) y la intoxicación alimentaria. El primero es consecuencia de la facultad que tienen las enterotoxinas y la toxina 1 del síndrome de choque tóxico (TSST-1, *toxic shock syndrome toxin 1*) de actuar como mitógenos en los linfocitos T. En el proceso de presentación de antígenos normal, éstos se procesan al principio en el interior de la célula y, después, los péptidos son presentados en el surco del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*) de clase II, lo que desencadena una respuesta medida en los linfocitos T. Por el contrario, las enterotoxinas se unen de manera directa a la región invariable del MHC (por fuera del surco mencionado). Después, las enterotoxinas se unen a los receptores del linfocito T a través de la cadena vβ, lo que da lugar a una drástica sobreexpansión de los clones de linfocitos T (hasta 20% de la población total de linfocitos T). La consecuencia de dicha expansión celular es una "tormenta de citocinas", en la que se liberan mediadores de la inflamación como el interferón (IFN) γ, las interleucinas 1 y 6 y los factores de necrosis tumoral α y β (TNF α y TNF β). El resultado es un cuadro multisistémico en el que aparece una constelación de signos y síntomas, como mialgias, fiebre, erupciones e hipotensión. Estos datos son similares a los que aparecen en el choque endotoxínico; sin embargo, los mecanismos patógenos son diferentes. La liberación de endotoxina procedente del aparato digestivo podría intensificar por sinergismo los efectos de la toxina.

Otra región de la molécula de enterotoxina es la que ocasiona los síntomas de intoxicación alimentaria. Las enterotoxinas son termoestables y sobreviven en entornos que destruirían a las bacterias. El cuadro patológico aparece por la ingestión de la toxina preformada y, en consecuencia, el periodo de incubación es breve (1 a 6 h). La toxina estimula el nervio neumogástrico y el centro del vómito en el encéfalo. También parece estimular la actividad peristáltica del intestino.

TOXINAS EXFOLIATIVAS Y SSSS Tales toxinas son las que causan el síndrome exfoliativo estafilocócico. Las toxinas que ocasionan enfermedad en los seres humanos se han dividido en dos serotipos: ETA y ETB. Estas toxinas son serina proteasas, que dividen las cadherinas en la capa superficial de la piel, lo que desencadena la exfoliación. El resultado es la dehiscencia de la epidermis a nivel de la granulosa, fenómeno que desencadena la descamación superficial de la piel que es típica de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Las infecciones por *S. aureus* pueden diagnosticarse con facilidad por medio de la tinción de Gram (fig. 172-1) y por el examen microscópico del contenido del absceso o del tejido infectado. El cultivo sistemático del material infectado suele generar resultados positivos, y los cultivos de sangre son a veces positivos incluso cuando la infección se localiza en zonas extravasculares. Para el diagnóstico rápido de la infección se han aplicado métodos basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*), que se utilizan cada vez más en los laboratorios de microbiología clínica. Ahora se cuenta con varias pruebas que se aplican en el sitio de atención a fin de detectar a los pacientes colonizados con MRSA. Sigue siendo un gran problema diagnóstico dilucidar si las personas con bacteriemia corroborada por *S. aureus* también tienen endocarditis infecciosa o algún foco metastásico infeccioso. De manera invariable, los hemocultivos positivos sugieren una infección endovascular del tipo de la endocarditis (véase "Bacteriemia, septicemia y endocarditis infecciosa", más adelante).

SÍNDROMES CLÍNICOS
(Cuadro 172-1)

Infecciones de piel y tejidos blandos *S. aureus* origina infecciones cutáneas de diversa índole, muchas de las cuales son causadas por estreptococo del grupo A o (con menos frecuencia) por otras especies de estreptococo.

CUADRO 172-1 Enfermedades causadas con frecuencia por *Staphylococcus aureus*

Infecciones de piel y tejidos blandos
Foliculitis
Furúnculo, ántrax
Celulitis
Impétigo
Mastitis
Infecciones de incisiones quirúrgicas
Infecciones musculoesqueléticas
Artritis séptica
Osteomielitis (hematógena o a causa de propagación por contigüidad)
Piomiositis
Abscesos del psoas
Infecciones de vías respiratorias
Neumonía por respiradores u hospitalaria
Émbolos pulmonares sépticos
Neumonía posviral (como gripe)
Endocarditis infecciosa
Bacteriemia y sus complicaciones
Septicemia, choque séptico
Focos metastásicos de infección (en riñones, articulaciones, huesos, pulmones)
Endocarditis infecciosa
Endocarditis infecciosa
Por drogas inyectables
En válvulas originales
En prótesis valvulares
Hospitalaria
Infecciones en dispositivos (como catéteres intravasculares o prótesis articulares)
Enfermedades mediadas por toxinas
Síndrome de choque tóxico
Intoxicación alimentaria
Síndrome exfoliativo estafilocócico
Infecciones invasoras extrahospitalarias por *S. aureus* resistente a meticilina
Fascitis necrosante
Síndrome de Waterhouse-Friderichsen
Neumonía necrosante
Púrpura fulminante

Entre los factores predisponentes más frecuentes están las dermatosis, los daños de la piel (como el causado por picaduras de insectos o traumatismos menores), las inyecciones (como en el caso de la diabetes o el consumo de drogas inyectables) y la falta de aseo personal. Estas infecciones se caracterizan por la formación de vesículas pustulosas que suelen comenzar en los folículos pilosos y se propagan a los tejidos vecinos. La *foliculitis* es una infección superficial que afecta el folículo piloso en la que hay una zona central de purulencia (pus) rodeada de induración y eritema. Los *furúnculos* son lesiones más extensas y dolorosas que suelen aparecer en las regiones pilosas y húmedas del cuerpo, y que se extienden desde el folículo piloso hasta transformarse en un absceso verdadero con una zona de purulencia central. El *ántrax* se sitúa con mayor frecuencia en la parte inferior del cuello y es todavía más doloroso y grave porque surge de la coalescencia de otras lesiones que abarcan la capa más profunda del tejido subcutáneo. En términos generales, los furúnculos y el ántrax se identifican con facilidad porque de ellos mana pus al comprimirlos o en forma espontánea. Otras infecciones cutáneas por *S. aureus* son el impétigo y la celulitis. *S. aureus* es una de las causas más frecuentes de infección de heridas quirúrgicas.

En 1 a 3% de las madres lactantes surge *mastitis*. El cuadro infeccioso, que suele aparecer a las dos a tres semanas después del parto, se caracteriza por manifestaciones que van desde celulitis, hasta formación de abscesos. En los casos más graves suelen surgir signos de tipo general, como fiebre y escalofríos.

Infecciones de tejidos musculoesqueléticos *S. aureus* es uno de los microorganismos que con mayor frecuencia origina infecciones óseas (por diseminación hematógena y también por propagación de un tejido blando vecino). En los niños, la *osteomielitis hematógena* afecta muy a menudo los huesos largos. El cuadro inicial consiste en fiebre y dolor óseo o rechazo a soportar pesos. Suele aumentar el número de leucocitos y la velocidad de eritrosedimentación. Los cultivos de sangre son positivos en cerca de 50% de los casos. De ser necesario, casi siempre resultan diagnósticos los cultivos y el estudio histopatológico de muestras óseas. Las radiografías habituales pueden resultar normales incluso 14 días después de comenzar los síntomas. La gammagrafía con fosfonato de ^{99m}Tc suele identificar los primeros signos de la infección. Las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) son más sensibles que las otras técnicas para confirmar el diagnóstico radiológico.

En los adultos, la osteomielitis hematógena que afecta los huesos largos es menos frecuente. Sin embargo, uno de los cuadros clínicos iniciales más comunes es la *osteomielitis vertebral*. Este trastorno suele observarse en personas con endocarditis, en las sometidas a hemodiálisis, en los diabéticos y en los adictos a drogas inyectables. Las infecciones de las vértebras pueden aparecer con dorsalgia intensa y fiebre, pero su presentación también suele ser menos grave, con dorsalgia crónica y febrícula. *S. aureus* es el patógeno que con mayor frecuencia causa abscesos epidurales, complicación que puede originar una afectación neurológica. La persona se queja de dificultad para orinar o caminar, y de dolor radicular, además de los síntomas propios de la osteomielitis. La intervención quirúrgica en estos casos suele constituir una urgencia médica. Por medio de la MRI se confirma con bastante certeza el diagnóstico **(fig. 172-2)**.

Las infecciones óseas originadas por la propagación desde tejidos vecinos tienden a surgir de infecciones de tejidos blandos, como en el caso de las úlceras diabéticas o vasculares, las operaciones y los traumatismos. El hecho de que el hueso quede al descubierto, de que haya una fístula húmeda, de que no cicatrice la lesión o que de ella mane en forma ininterrumpida algún tipo de secreción, sugiere afectación del hueso subyacente. La afectación ósea se diagnostica mediante el cultivo óseo y el examen histopatológico (que revela, p. ej., datos de infiltración de PMN). La contaminación del material de cultivo por microorganismos de los tejidos vecinos dificulta el diagnóstico de osteomielitis cuando no se ha logrado la confirmación con métodos histopatológicos. Además, a veces es difícil distinguir con las radiografías entre osteomielitis e infección de tejidos blandos suprayacentes con osteítis subyacente.

Tanto en niños como en adultos, *S. aureus* es la causa más frecuente de *artritis séptica* en articulaciones nativas. La infección evoluciona con rapidez y puede acompañarse de destrucción articular extensa si no se trata. El cuadro se presenta con fiebre, hinchazón articular y dolor intenso al mover la articulación afectada. El líquido aspirado de la articulación es turbio, tiene >50 000 PMN/µL y presenta cocos grampositivos en cúmulos en el estudio con tinción de Gram (fig. 172-1). En los adultos, la artritis puede deberse a traumatismos, operaciones o diseminación hematógena. Las ar-

FIGURA 172-2. Osteomielitis vertebral por *S. aureus* que afecta el disco torácico situado entre T9 y T10. La resonancia magnética sagital después de administrar medio de contraste en la columna vertebral demuestra destrucción del espacio intervertebral T9-T10 con refuerzo (***flecha***). Se observa roce en la médula dorsal y una acumulación epidural que se extiende desde T9 hasta T11 (***flechas cortas***).

ticulaciones afectadas con mayor frecuencia son las rodillas, los hombros, las caderas y las interfalángicas. El cuadro suele comenzar en articulaciones que ya estaban dañadas por una artrosis o una artritis reumatoide. También se observan infecciones yatrógenas secundarias a aspiraciones o a la inyección de fármacos en la articulación. En dichas situaciones la persona siente mayor dolor e hinchazón en la articulación afectada, junto con fiebre.

La *piomiositis* es una infección rara del músculo estriado que se presenta sobre todo en climas tropicales, pero que también ocurre en pacientes inmunodeprimidos o infectados con VIH. Es de suponer la aparición de una bacteriemia oculta. La piomiositis se manifiesta con fiebre, edema y dolor superpuesto al músculo afectado. La aspiración de líquido del tejido afectado revela pus. Si bien un antecedente de traumatismo guarda relación con la infección, no se ha esclarecido bien su patogenia.

Infecciones de vías respiratorias Dichas infecciones causadas por *S. aureus* se observan en algunas situaciones clínicas precisas. *S. aureus* es la causa de infecciones graves en recién nacidos y lactantes; dichas infecciones se manifiestan al principio por disnea, fiebre e insuficiencia respiratoria. En las radiografías de tórax se advierten neumatoceles (cavidades de pared delgada y contornos filamentosos). El neumotórax y el empiema son complicaciones conocidas.

En los adultos, las infecciones pulmonares hospitalarias por *S. aureus* suelen surgir en las personas intubadas que se atienden en unidades de cuidados intensivos. Los individuos con colonización nasal tienen más riesgo de sufrir estas infecciones. El cuadro inicial es similar al que se observa en las infecciones pulmonares por bacterias de otro tipo. Los pacientes generan volúmenes crecientes de esputo purulento y terminan por mostrar un cuadro disneico con fiebre y nuevos infiltrados pulmonares. Distinguir la neumonía bacteriana de las otras causas de insuficiencia respiratoria o nuevos infiltrados pulmonares en los enfermos en estado crítico suele ser difícil y depende de una serie de datos clínicos, radiológicos y de laboratorio.

Las infecciones extrahospitalarias de vías respiratorias por *S. aureus* suelen surgir después de cuadros virales (muy a menudo gripe [influenza]). Las manifestaciones iniciales son la fiebre, la generación de esputo sanguinolento y la presencia de neumatoceles en 50% de los campos pulmonares o de múltiples infiltrados pulmonares irregulares. El diagnóstico se establece con tinción de Gram y cultivo del esputo. Los cultivos de sangre, a pesar de ser útiles, por lo regular no arrojan resultados positivos.

Bacteriemia, septicemia y endocarditis infecciosa La bacteriemia por *S. aureus* puede complicarse con cuadros como septicemia, endocarditis, vasculitis o siembra metastásica (aparición de acumulaciones de pus o supuración en tejidos de otras localizaciones). Se ha calculado que la frecuencia de siembras metastásicas durante la bacteriemia llega incluso a 31%. Entre los tejidos afectados con mayor frecuencia están los huesos, las articulaciones, los riñones y los pulmones.

A menudo es difícil identificar estas complicaciones sólo con métodos de diagnóstico clínico y pruebas de laboratorio. Entre los trastornos coexistentes que suelen aparecer junto con la bacteriemia por *S. aureus* y que agravan el riesgo de complicaciones están la diabetes, la infección por VIH y la insuficiencia renal. Otros factores del hospedador que implican un mayor riesgo de complicaciones son el cuadro inicial con bacteriemia por *S. aureus* de origen extrahospitalario (excepto en los consumidores de drogas inyectables), la ausencia de algún foco primario identificable y la presencia de dispositivos protésicos u otro material.

En términos clínicos, la septicemia por *S. aureus* se manifiesta de un modo semejante al de las septicemias por otras bacterias. Por lo regular se observa la secuencia de cambios hemodinámicos ya descrita (que comienza con alcalosis respiratoria y manifestaciones clínicas como hipotensión y fiebre). El diagnóstico microbiológico se corrobora con los resultados positivos de los cultivos de sangre.

La incidencia global de endocarditis por *S. aureus* ha aumentado en los últimos 20 años. Tal microorganismo en la actualidad es la principal causa de endocarditis en todo el mundo y compone 25 a 35% de los casos. El incremento se debe, por lo menos en parte, al mayor uso de dispositivos intravasculares; los estudios de ecocardiografía transesofágica (TEE, *transesophageal echocardiography*) han demostrado una incidencia de endocarditis infecciosa cercana a 25%. Otros factores que conllevan más riesgo de endocarditis son el uso de drogas inyectables, la hemodiálisis, la portación de dispositivos protésicos intravasculares y la inmunodepresión. Los pacientes con dispositivos cardiacos implantables (p. ej., marcapasos permanentes) tienen mayor riesgo de endocarditis o infecciones relacionadas con tales dispositivos. Pese a la disponibilidad de antibióticos eficaces, las tasas de mortalidad por estas infecciones siguen fluctuando entre 20 y 40%, lo cual depende tanto del hospedador como de las características de la infección. Las complicaciones de la endocarditis por *S. aureus* son insuficiencia vascular cardiaca, émbolos periféricos, siembras metastásicas y afectación del sistema nervioso central (SNC) (p. ej., aneurismas micóticos, apoplejías embólicas).

La endocarditis por *S. aureus* se observa en cuatro situaciones clínicas: 1) endocarditis de las cavidades derechas del corazón, vinculada con el consumo de drogas inyectables; 2) endocarditis de las válvulas originales de las cavidades izquierdas; 3) endocarditis de las prótesis valvulares, y 4) endocarditis hospitalaria. En cada una de estas situaciones, el diagnóstico se confirma cuando se identifican los estigmas clínicos que sugieren endocarditis. Estos signos son manifestaciones cardiacas, como soplos nuevos o cambiantes en las válvulas del corazón; manifestaciones cutáneas de la endocarditis, como lesiones vasculíticas, nódulos de Osler o lesiones de Janeway; manifestaciones de la enfermedad embólica, y antecedentes que sugieran riesgo de bacteriemia por *S. aureus*. En caso de que no se identifique la antibioticoterapia previa, casi siempre son positivos los cultivos de sangre. La ecocardiografía transtorácica, si bien es menos sensible que la transesofágica, necesita menos penetración corporal y suele señalar la presencia de vegetaciones valvulares. En la actualidad se utilizan los criterios de Duke **(cuadro 155-3)** para ayudar a establecer la probabilidad de este diagnóstico.

La endocarditis aguda derecha de la válvula tricúspide por *S. aureus* suele observarse en los adictos a drogas inyectables. El cuadro clásico inicial consiste en fiebre alta, aspecto clínico de intoxicación, dolor pleurítico y generación de esputo purulento (a veces sanguinolento). Las radiografías de tórax muestran datos indicativos de embolias pulmonares sépticas (lesiones circulares pequeñas y periféricas que con el tiempo pueden mostrar cavidades) **(fig. 172-3)**. Un alto porcentaje de personas afectadas carece de antecedentes de valvulopatías. En el comienzo de la enfermedad, el individuo puede mostrar sólo fiebre, sin signos cardiovasculares o de cualquier otra localización. Como consecuencia, resulta esencial para el diagnóstico un índice alto de sospecha clínica.

Las personas con antecedentes de daño de válvulas cardiacas suelen mostrar al principio una endocarditis que afecta la válvula natural izquierda y que comprende la válvula afectada con anterioridad. Estos enfermos tienden a ser de mayor edad que quienes presentan endocarditis del lado derecho, su pronóstico es peor y la incidencia de complicaciones es mayor (émbolos periféricos, descompensación cardiaca y siembra metastásica).

S. aureus es uno de los patógenos que con mayor frecuencia origina endocarditis en las prótesis valvulares. La infección causada por este microorganismo es en especial fulminante en el posoperatorio temprano y conlleva una tasa alta de mortalidad. En casi todos los casos, las medidas médicas no son suficientes por sí solas y es necesario sustituir la válvula de manera urgente. Los enfermos tienden a presentar insuficiencia valvular o abscesos de miocardio que nacen de la región del implante valvular.

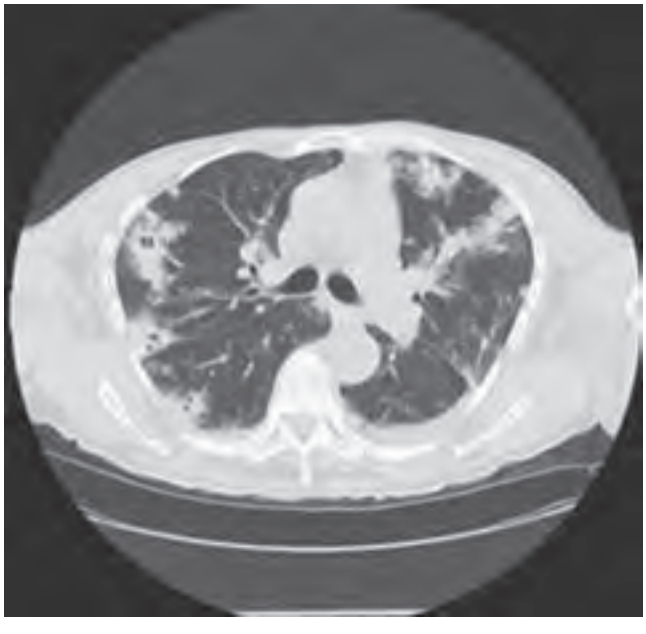


FIGURA 172-3. CT que ilustra embolia pulmonar séptica en un paciente con bacteriemia por *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

La mayor frecuencia de endocarditis hospitalaria (15 a 30% de los casos, según el estudio) refleja en parte el uso cada vez más frecuente de dispositivos intravasculares. La endocarditis causada por ellos suele deberse a *S. aureus*; los pacientes están en estado crítico, reciben antibióticos por otras indicaciones y tienen otros cuadros coexistentes, por lo que muy a menudo se pasa por alto el diagnóstico.

Infecciones de vías urinarias Las infecciones de vías urinarias (UTI, *urinary tract infections*) pocas veces son causadas por *S. aureus*. La presencia de *S. aureus* en la orina sugiere diseminación hematógena. Las infecciones ascendentes por ese microorganismo suelen ser consecuencia de la manipulación instrumental del aparato genitourinario.

Infecciones relacionadas con dispositivos protésicos *S. aureus* contribuye con una gran proporción de las infecciones relacionadas con dispositivos protésicos. Estas infecciones a menudo afectan catéteres intravasculares, válvulas protésicas, dispositivos ortopédicos, catéteres peritoneales o intraventriculares, dispositivos de asistencia ventricular izquierda e injertos vasculares. A diferencia de la presentación menos activa de las infecciones por estafilococos coagulasa negativos, las infecciones por *S. aureus* relacionadas con el dispositivo a menudo se presentan de manera más aguda, y hay manifestaciones locales y generales. Estas últimas también tienden a evolucionar con más rapidez. Es relativamente frecuente encontrar un absceso en el sitio del dispositivo. La activación de estos abscesos y la obtención de hemocultivos son componentes importantes para establecer el diagnóstico. Las infecciones por *S. aureus* tienden a presentarse con más frecuencia poco después de la implantación, a menos que el dispositivo se utilice para acceso (p. ej., catéter intravascular o de hemodiálisis). En el último caso, pueden aparecer infecciones en cualquier momento. Al igual que en la mayor parte de las infecciones por dispositivos protésicos, el tratamiento satisfactorio por lo general consiste en retirar el dispositivo. Si se deja colocado será un nido potencial para infecciones persistentes o recurrentes.

Infecciones relacionadas con MRSA extrahospitalario Si bien la piel y los tejidos blandos constituyen las ubicaciones más frecuentes de la infección por CA-MRSA, entre 5 y 10% de estas infecciones es invasiva e incluso llega a ser letal. Algunos ejemplos son: fascitis necrosante, neumonía necrosante y septicemia con síndrome de Waterhouse-Friderichsen o púrpura fulminante, que casi nunca se relacionan con *S. aureus* antes de la aparición de CA-MRSA. Estas infecciones potencialmente letales reflejan la mayor virulencia de las cepas de CA-MRSA.

Enfermedades mediadas por toxinas • ***INTOXICACIÓN ALIMENTARIA*** *S. aureus* constituye una de las principales causas de brotes de infección de origen alimentario en Estados Unidos; en estos casos, si el microorganismo patógeno es *S. aureus*, proviene de la inoculación de una cepa toxígena en los alimentos por manipuladores colonizados. La toxina queda después incluida en productos que favorecen su proliferación, como natillas, ensaladas de patata (papa) o carnes preparadas. Aunque se destruya la bacteria por calentamiento, la toxina termoestable se conserva. La enfermedad comienza en forma rápida y sus manifestaciones surgen en el plazo de 1 a 6 h después de la ingestión del alimento contaminado. El cuadro se caracteriza por náusea y vómito, aunque también pueden surgir diarrea, hipotensión y deshidratación. Entre las entidades que se incluyen en el diagnóstico diferencial está la diarrea por otras causas, en particular la causada por toxinas similares (como las elaboradas por *Bacillus cereus*). La rapidez del comienzo, la ausencia de fiebre y la naturaleza epidémica del cuadro inicial deben considerarse sospecha de esta entidad. Los síntomas por lo común se resuelven en un plazo de 8 a 10 h. Para confirmar el diagnóstico se demuestra la presencia de bacterias o de la enterotoxina en el alimento al que se atribuye el brote. El tratamiento incluye sólo medidas de sostén.

SÍNDROME DE CHOQUE TÓXICO El TSS (*toxic shock síndrome*) despertó la atención a principios de la década de 1980 en todo Estados Unidos, donde se detectó un gran brote en mujeres jóvenes, por lo demás sanas, que tenían la menstruación. Las investigaciones epidemiológicas señalaron que tales casos guardaban una relación importante con la menstruación y con el uso de un tampón muy absorbente que se había comercializado en fecha reciente. Estudios ulteriores demostraron la participación de la TSST-1 en la enfermedad. Al retirarse el tampón absorbente del comercio disminuyó con rapidez la incidencia de la enfermedad. Sin embargo, siguen notificándose casos menstruales y no menstruales. Los casos no menstruales se observan con frecuencia en pacientes con infecciones quirúrgicas o heridas posparto.

El cuadro clínico inicial es semejante en las formas menstrual y no menstrual del TSS. No es necesaria la presencia previa de una infección clínica por *S. aureus*. El TSS es consecuencia de la elaboración de una enterotoxina o de TSST-1, una toxina parecida a la enterotoxina y con estructura similar. Más de 90% de los casos menstruales son causados por la TSST-1, en tanto que un alto porcentaje de los no menstruales son causados por las enterotoxinas. El TSS comienza con síntomas bastante inespecíficos, similares a los del resfriado. En la variedad menstrual, el cuadro comienza dos a tres días después del inicio de la menstruación con fiebre, hipotensión y eritrodermia de intensidad variable. Es frecuente la afectación de las mucosas (p. ej., hiperemia conjuntival). La enfermedad puede evolucionar con rapidez hacia síntomas como vómito, diarrea, confusión, mialgias y dolor abdominal, que reflejan la naturaleza multisistémica del problema y la afectación del hígado, los riñones, el aparato digestivo, el SNC o varios de estos órganos. En la convalecencia, que tiene lugar una o dos semanas después de comenzar la enfermedad, se descama la piel. Las pruebas de laboratorio muestran hiperazoemia, leucocitosis, hipoalbuminemia, trombocitopenia y anomalías de la función hepática.

CUADRO 172-2 Definición del síndrome de choque tóxico por *S. aureus*

1. Fiebre: temperatura ≥38.9°C
2. Hipotensión: presión sistólica de ≤90 mmHg, o hipotensión ortostática (descenso ortostático de ≥15 mmHg en la presión diastólica, síncope o mareo ortostático)
3. Exantema macular difusa con descamación una a dos semanas después del comienzo (incluidas palmas y plantas)
4. Afectación de diversos órganos y sistemas
   a. Hígado: niveles de bilirrubina o aminotransferasas del doble de lo normal o mayores
   b. Sangre: recuento plaquetario; ≤100 000/μL
   c. Riñones: nitrógeno ureico sanguíneo o nivel sérico de creatinina del doble que el límite superior de lo normal o mayor
   d. Mucosas: hiperemia en vagina, bucofaringe o conjuntivas
   e. Aparato digestivo: vómito o diarrea desde el comienzo de la enfermedad
   f. Aparato muscular: mialgias intensas o nivel sérico de creatina fosfocinasa del doble del límite superior de lo normal o mayores
   g. Sistema nervioso central: desorientación o alteración de la conciencia sin signos neurológicos focales y sin fiebre ni hipotensión
5. Resultados negativos de pruebas serológicas o de otro tipo, como las del sarampión, leptospirosis o fiebre exantemática, y también de los cultivos de sangre o líquido cefalorraquídeo en cuanto a microorganismos distintos de *S. aureus*

Fuente: Con autorización de M Wharton *et al.*: Case definitions for public health surveillance. MMWR 39:1, 1990.

El diagnóstico del TSS depende aún de la identificación de un conjunto de signos y manifestaciones, más que de un dato específico, y de que no se cuente con pruebas que denoten la presencia de otras enfermedades normalmente incluidas en el diagnóstico diferencial **(cuadro 172-2)**. Otras entidades que deben considerarse son los efectos tóxicos de las drogas, los exantemas virales, la fiebre exantemática, la septicemia y la enfermedad de Kawasaki. El trastorno afecta sólo a las personas que no generan anticuerpos contra la TSST-1. Es posible que el cuadro reaparezca si no hay síntesis de anticuerpos después de la enfermedad.

SÍNDROME ESTAFILOCÓCICO DE DERMATITIS EXFOLIATIVA El SSSS (*staphylococcal scalded-skin syndrome*) suele afectar a recién nacidos y niños. El trastorno varía desde la formación de ampollas circunscritas, hasta la exfoliación de gran parte de la superficie cutánea. La piel suele ser frágil, duele a la palpación y presenta ampollas de paredes finas llenas de líquido. Se rompen con una presión suave, quedando al descubierto las capas subyacentes (*signo de Nikolsky*; **fig. 172-4**). En general, el trastorno no afecta las mucosas. En la infección más generalizada hay síntomas de carácter general, como fiebre, letargo e irritabilidad con inapetencia. En los casos más extensos se pierden cantidades importantes de líquido. La enfermedad suele surgir después de una infección localizada en alguno de los diversos sitios posibles. La SSSS es menos frecuente en adultos, pero puede aparecer después de infecciones causadas por cepas toxígenas exfoliativas.

PREVENCIÓN

Para prevenir infecciones por *S. aureus* en el entorno hospitalario hay que lavarse las manos y prestar atención a los métodos más apropiados de aislamiento. Algunos países escandinavos, por medio de estudios cuidadosos

FIGURA 172-4. Signos del síndrome estafilocócico de dermatitis exfoliativa en un niño de seis años. Se advierte el signo de Nikolsky, que es la separación de la capa superficial de la porción más externa de la epidermis. *(Con autorización de LA Schenfeld et al.: Images in clinical medicine. Staphylococcal scalded skin syndrome. N Engl J Med 342:1178, 2000. © 2000 Massachusetts Medical Society. Reservados todos los derechos.)*

de detección de portadores de MRSA y prácticas de aislamiento estrictas, han logrado resultados extraordinariamente satisfactorios a la hora de evitar la introducción y diseminación del MRSA en los hospitales.

Las estrategias para eliminar la colonización, en las que se utilizan técnicas universales y enfocadas con fármacos tópicos (p. ej., mupirocina) para eliminar la colonización nasal y clorhexidina para eliminar la colonización cutánea con *S. aureus,* han tenido éxito en algunas instalaciones (p. ej., unidades de cuidados intensivos) en las que el riesgo de infección es alto. Un análisis de estudios clínicos sugiere que también puede reducirse la incidencia de infecciones posoperatorias entre personas con colonización nasal de *S. aureus*.

El "envoltorio" (que consiste en una serie de intervenciones médicas en una secuencia de varios pasos prescritos) ha reducido el número de infecciones hospitalarias por diversos procedimientos, como la introducción de catéteres IV, donde el estafilococo es uno de los principales microorganismos patógenos **(cuadro 168-4)**. Se han investigado diversas estrategias de vacunación para prevenir las infecciones por *S. aureus*, tanto activas (p. ej., vacuna a base de un conjugado de polisacárido de proteínas capsulares) como pasivas (p. ej., anticuerpo contra el factor de aglomeración). Sin embargo, ninguna ha tenido éxito para fines profilácticos ni terapéuticos en los estudios clínicos.

INFECCIONES POR ESTAFILOCOCOS COAGULASA NEGATIVOS

Los CoNS, a pesar de ser mucho menos virulentos que *S. aureus*, constituyen algunos de los microorganismos que con mayor frecuencia originan infecciones en las prótesis. Alrededor de 50% de las especies identificadas de CoNS se han vinculado con infecciones en seres humanos. De estas especies, *S. epidermidis* ha sido el patógeno por lo general más común en el ser humano; este integrante de la flora humana aparece en la piel (en la que representa la especie bacteriana más abundante) y también en la bucofaringe y la vagina. *Staphylococcus saprophyticus*, que es una especie resistente a novobiocina, es un patógeno presente en infecciones de vías urinarias.

PATOGENIA

S. epidermidis, entre los CoNS, es la especie que más a menudo se asocia a infecciones de los dispositivos protésicos. La infección es un fenómeno bifásico en el que primero se produce la adhesión al dispositivo y después su colonización. *S. epidermidis* está en especial adaptado para colonizar dichos dispositivos gracias a su capacidad de elaborar el polisacárido extracelular (sedimento) que facilita la formación de una biocapa protectora en la superficie del dispositivo.

El material protésico implantado suele estar recubierto de constituyentes hísticos o del suero del hospedador, como fibrinógeno o fibronectina. Estas moléculas actúan como ligandos capaces de tender puentes de unión y de facilitar la adhesión de la bacteria a la superficie del dispositivo. Una serie de proteínas de superficie, como autolisina (AtlE), proteína de unión a fibrinógeno y proteína relacionada con la acumulación (AAP, *accumulation-associated protein*), son importantes en la adhesión a las superficies modificadas o no modificadas de prótesis. El polisacárido adhesina intercelular facilita la colonización estafilocócica subsiguiente y la acumulación en la superficie del dispositivo. En *S. epidermidis*, los genes *ica* se encuentran en cepas relacionadas con infecciones por dispositivos con más frecuencia que en las cepas relacionadas con la colonización de superficies de mucosas. La biopelícula al parecer hace las veces de una barrera que protege a las bacterias de los mecanismos de defensa del hospedador y también de los antibióticos, y a la vez proporciona un medio adecuado para la supervivencia de la bacteria. El ácido poli-γ-DL-glutámico es secretado por *S. epidermidis* y favorece la protección contra la fagocitosis por neutrófilos.

Otras dos especies más de estafilococos, *Staphylococcus lugdunensis* y *Staphylococcus schleiferi*, originan infecciones más graves (endocarditis en válvulas originales y osteomielitis) que otros estafilococos coagulasa negativos. No se tiene explicación de esta virulencia mayor, aunque las dos especies parecen compartir con *S. aureus* más determinantes de virulencia (p. ej., el factor de agrupación y la lipasa) que otros CoNS.

La capacidad de *S. saprophyticus* de causar UTI en mujeres jóvenes parece vinculada con una mayor capacidad de adherirse a las células uroepiteliales. Pudiera contribuir a esta afinidad la hemaglutinina-adhesina de 160 kDa.

DIAGNÓSTICO

No es difícil detectar estafilococos coagulasa negativos en los focos de infección o en la corriente sanguínea con los métodos de cultivo microbiológicos comunes, pero la interpretación de los resultados suele ser problemática. Estos microorganismos aparecen en gran cantidad en la piel, por lo que a menudo contaminan los cultivos. Se ha calculado que sólo 10 a 25% de los cultivos de sangre en que se identifican CoNS reflejan una bacteriemia verdadera. Surgen problemas similares con los cultivos de material procedente de otros sitios. Entre los datos clínicos que sugieren una bacteriemia verdadera están la fiebre, los signos de infección local (p. ej., eritema o drenaje purulento en el sitio del catéter IV), la leucocitosis y los signos sistémicos de septicemia. Entre los resultados de laboratorio que sugieren una bacteriemia verdadera están los múltiples cultivos aislados positivos para la misma cepa (es decir, la misma especie con el mismo antibioticograma o con una huella de DNA muy similar), la proliferación de la cepa en el plazo de 48 h y la proliferación de las bacterias en recipientes para aerobios y anaerobios.

SÍNDROMES CLÍNICOS

Los CoNS pueden originar infecciones de diversa índole en las prótesis de válvulas cardiacas y articulares, los injertos vasculares, los dispositivos intravasculares y las derivaciones en el SNC. En todas las situaciones anteriores, el cuadro clínico inicial es semejante. Los signos de la infección circunscrita suelen ser sutiles, la evolución de la enfermedad es lenta y los signos sistémicos suelen ser escasos. A veces se advierten signos manifiestos de infección, como drenaje purulento, dolor en el sitio afectado o aflojamiento de la prótesis implantada. Es frecuente la fiebre, aunque no siempre aparece, y a veces hay leucocitosis leve. En ocasiones se incrementan los reactivos de la fase aguda, la velocidad de eritrosedimentación y la concentración de proteína C reactiva.

Son poco frecuentes las infecciones no vinculadas con dispositivos protésicos, aunque los estafilococos coagulasa negativos serían la causa de cerca de 5% de las endocarditis de válvulas originales en algunas revisiones. *S. lugdunensis* parece un patógeno más peligroso en tales circunstancias; causa una mayor mortalidad y una destrucción más rápida de la válvula, con formación de abscesos.

TRATAMIENTO INFECCIONES ESTAFILOCÓCICAS

PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO

La incisión quirúrgica y el drenaje de todos los abscesos purulentos constituyen la intervención terapéutica más importante en las infecciones estafilocócicas. El surgimiento de MRSA extrahospitalario ha aumentado la importancia de obtener cultivo de todos los abscesos a fin de identificar microorganismos patógenos y determinar la susceptibilidad antimicrobiana. Para obtener resultados positivos con el tratamiento de infecciones en dispositivos prostéticos casi siempre es indispensable retirar el dispositivo. En situaciones en las que esto es imposible o cuando la infección se debe a CoNS, quizá esté justificado ensayar un tratamiento médico sin extraer el dispositivo. Como el riesgo de complicaciones de la bacteriemia de *S. aureus* es bien conocido, el tratamiento casi siempre es prolongado (cuatro a ocho semanas), salvo si se detecta que el paciente pertenece al pequeño porcentaje de individuos que tienen un riesgo bajo de complicaciones.

DURACIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIMICROBIANO

Subsisten los debates respecto de la duración del tratamiento contra las infecciones bacteriemias por *S. aureus*. Los pacientes con bacteriemia "complicada" tienen más riesgo de padecer endocarditis e infecciones metastásicas. Entre las manifestaciones que se vinculan con mayor riesgo de bacteriemia complicada están la persistencia de cultivos sanguíneos positivos a las 96 h de emprender el tratamiento, el contagio extrahospitalario de la infección, la imposibilidad de retirar los focos eliminables de infección (p. ej., catéteres intravasculares) y las manifestaciones cutáneas y embólicas de la infección. En los individuos con buena respuesta inmunitaria en que se tenga considerado un tratamiento de corta duración estaría justificada la práctica de una ecocardiografía transesofágica para descartar una endocarditis, ya que ni los datos clínicos ni los de laboratorio bastan para corroborar la afectación del corazón. Además, también conviene realizar un estudio radiológico exhaustivo para identificar posibles acumulaciones metastásicas. Se necesita una valoración cuidadosa de todos los sitios sintomáticos.

SELECCIÓN DE LOS ANTIMICROBIANOS

Cada vez ha resultado más difícil escoger los antimicrobianos para combatir las infecciones por estafilococos coagulasapositivos y CoNS, ante la prevalencia de las cepas resistentes a múltiples fármacos. Se ha incrementado la resistencia estafilocócica a la mayor parte de las familias de antibióticos, como los lactámicos β, aminoglucósidos, fluoroquinolonas y (en menor medida) glucopéptidos. Esta tendencia fue mucho más manifiesta en el caso de los CoNS: >80% de las cepas aisladas en hospitales son resistentes a la meticilina, y estas cepas de MRSA también son, en su mayor parte, normalmente resistentes al resto de los antibióticos. En vista de que la selección de los antimicrobianos para tratar la infección por *S. aureus* es semejante a la que se hace en las infecciones por CoNS, se exponen juntas las opciones terapéuticas contra dichos patógenos y se resumen en el **cuadro 172-3**.

Como los plásmidos que contienen la enzima penicilinasa están muy diseminados, son pocas las cepas de estafilococos (≤5%) que siguen siendo sensibles a la penicilina. Sin embargo, contra estas cepas sensibles, la penicilina sigue siendo el fármaco preferente si el laboratorio puede efectuar las pruebas de susceptibilidad a la penicilina. Las cepas resistentes a penicilina se tratan con penicilinas semisintéticas resistentes a la penicilinasa (SPRP, *semisynthetic penicillinase-resistant penicillins*), como la oxacilina o la nafcilina. En la actualidad se usa poco la meticilina, que fue la primera de las SPRP. Otros fármacos que pueden administrarse en estas infecciones son las cefalosporinas; las de segunda y tercera generación no brindan ninguna ventaja terapéutica en comparación con las de primera generación en el tratamiento de las infecciones por estafilococos. Los fármacos carbapenémicos poseen una actividad excelente contra *S. aureus* sensible a meticilina (MSSA, *methicillin-sensitive* S. aureus), pero no contra MRSA.

Un año después de introducirse la meticilina ya se había comunicado el aislamiento de un MRSA. Desde esa fecha, la prevalencia del microorganismo se ha incrementado de manera constante. En muchos hospitales, 40 a 50% de las cepas de *S. aureus* ahora son resistentes a meticilina, y este fenómeno denota resistencia a todas las SPRP y también a todas las cefalosporinas (excepto ceftarolina). La resistencia a la meticilina se explica por la aparición de una nueva proteína de unión a la penicilina (PBP2a, *penicillin-binding protein 2a*); esta proteína es sintetizada por el gen *mecA*, que forma parte (según ya fue comentado) de un gran elemento genético móvil (una isla de patogenicidad o genómica), el llamado cromosoma en casete estafilocócico (SCCmec). Se ha planteado la hipótesis de que la adquisición de dicho material genético sea consecuencia de la transferencia horizontal desde una especie afín de estafilococos, como *S. sciuri*. La expresión fenotípica de la resistencia a la meticilina puede ser constitutiva (expresada en todos los microorganismos de una población) o heterogénea (expresada por una parte del total de la población de microorganismos). Es difícil detectar la resistencia a dicho antibiótico en un laboratorio de microbiología clínica cuando la cepa expresa una resistencia heterogénea. Por tanto, en estas situaciones se efectúan de manera habitual pruebas de sensibilidad a temperaturas reducidas (≤35°C durante 24 h) y con mayores concentraciones de sal en el medio de cultivo, para intensificar la expresión de la resistencia. Además de las técnicas de PCR, se crearon métodos rápidos para detectar la resistencia a la meticilina.

En vista de la susceptibilidad descendente de los aislados de MRSA a la vancomicina, ahora se recomiendan vancomicina y daptomicina como los fármacos de elección para el tratamiento de las infecciones por MRSA. La vancomicina es menos efectiva que las SPRP para el tratamiento de infecciones por cepas susceptibles a la meticilina. Las alternativas a las SPRP sólo deben usarse después de un análisis cuidadoso en pacientes con antecedente de alergias graves a lactámicos β.

Han surgido tres tipos de resistencia estafilocócica a la vancomicina. 1) El "arrastre" de la concentración inhibidora mínima (MIC, *minimum inhibitory concentration*) se refiere al aumento progresivo de la MIC de la vancomicina que se ha detectado en diversas áreas geográficas. Los estudios indican que infecciones por cepas de *S. aureus* con MIC de vancomicina >1 μg/mL no responden tan bien al tratamiento con este fármaco como las cepas con una MIC <1 μg/mL. Algunos expertos (p. ej., *The Medical Letter*) recomiendan elegir otro fármaco en estos casos. 2) En 1997 se señaló la aparición en Japón de una cepa de *S. aureus* con menor sensibilidad a la vancomicina (VISA, *vancomycin intermediate S. aureus*). Después se notificó la aparición de otras cepas de VISA. Todas las cepas eran resistentes a meticilina y otros antimicrobianos. Al parecer, las cepas VISA evolucionaron (bajo la presión selectiva de la exposición a la vancomicina) a partir de cepas sensibles a vancomicina pero heterogéneas, y una proporción pequeña de la población bacteriana expresó el fenotipo de la resistencia. No se ha identificado el mecanismo de resistencia propio de los VISA, pero parece consistir en una anomalía de la pared celular. La vancomicina queda atrapada en los enlaces cruzados anormales entre peptidoglucanos y no puede llegar al sitio donde actúa normalmente. 3) En el año 2002 se publicó la identificación de la primera cepa clínica de *S. aureus* resistente por completo a la vancomicina. La resistencia de esta cepa clínica y de otras notificadas después se debía a la presencia de *vanA*, el gen encargado de la expresión de la resistencia a vancomicina en los enterococos. Dicha observación sugirió que la resistencia se adquiría por transferencia conyugal horizontal a partir de una cepa de *Enterococcus faecalis* resistente a vancomicina. Varios enfermos presentaban MRSA y también enterococos resistentes a vancomicina en los cultivos de material obtenido de los focos de infección. Del gen *vanA* depende la síntesis del dipéptido D-Ala-D-Lac en vez de D-Ala-D-Ala. La vancomicina no es capaz de unirse al péptido alterado.

La daptomicina, un nuevo bactericida parenteral con actividad antiestafilocócica, está autorizada para el tratamiento de las bacteriemias (lo que incluye endocarditis de las cavidades derechas del corazón) e infecciones cutáneas complicadas. No es eficaz en las infecciones respiratorias. Este fármaco tiene un mecanismo de acción novedoso: destruye la membrana citoplásmica. Se ha notificado la resistencia estafilocócica a la daptomicina, la cual a veces surge durante el tratamiento.

El linezolid (la primera oxazolidinona) es bacteriostático frente a los estafilococos, se tolera bien y tiene la ventaja de que su biodisponibilidad es similar después de su administración oral o parenteral. No se han comunicado resistencias cruzadas con otros inhibidores de la síntesis de proteínas. Los casos de resistencia a dicho fármaco han sido escasos, aunque se ha notificado, como mínimo, una cepa clínica resistente. Sin embargo, se ha notificado resistencia a la linezolida. Los efectos secundarios más graves de la linezolida son trombocitopenia y casos excepcionales de neutropenia y de neuropatía periférica.

La tedizolida, una segunda oxazolidinona autorizada en 2014, está disponible en preparaciones oral y parenteral. Tiene mejor actividad *in vitro* contra bacterias grampositivas resistentes a antibióticos, incluidos los estafilococos. Se administra una vez al día.

La ceftarolina es una cefalosporina de quinta generación con actividad bactericida contra MRSA (incluidas cepas con baja susceptibilidad a vancomicina y daptomicina). Está aprobada para neumonías hospitalarias e infecciones de la piel y tejidos blandos.

La estreptogramina parenteral quinupristina-dalfopristina presenta actividad bactericida frente a todos los estafilococos, incluidas las cepas VISA. Dicho fármaco se ha utilizado con buenos resultados para combatir infecciones graves por MRSA. En los casos de resistencia a la eritromicina o la clindamicina, tiene efecto bacteriostático contra los estafilococos. No hay datos suficientes sobre la eficacia de la quinupristina-dalfopristina y la linezolida en el tratamiento de la endocarditis infecciosa.

La telavancina es un lipoglucopéptido parenteral derivado de la vancomicina, aprobada para el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y el tejido blando, así como para neumonía hospitalaria. Este fármaco tiene dos objetivos: la pared celular y la membrana celular. Conserva la actividad contra cepas VISA. Debido a su nefrotoxicidad, debe evitarse en pacientes con nefropatía.

La dalbavancina es un lipoglucopéptido parenteral de acción prolongada que se ha usado en el tratamiento de infecciones de la piel y tejidos blandos. Debido a su semivida prolongada, puede administrarse cada semana. Hay pocos datos sobre su empleo en infecciones estafilocócicas invasoras.

CUADRO 172-3 Antibioticoterapia para infecciones estafilocócicas[a]

Sensibilidad/resistencia de la cepa	Fármaco de elección	Alternativa(s)	Comentarios
Tratamiento parenteral para infecciones graves			
Sensible a penicilina	Penicilina G (14 mL/4 h)	Nafcilina u oxacilina (2 g c/4 h), cefazolina (2 g c/8 h), vancomicina (1 g c/12 h)[b]	Menos de 5% de las cepas son sensibles a la penicilina El laboratorio de microbiología clínica debe verificar que las cepas no produzcan lactamasa β
Sensible a meticilina	Nafcilina u oxacilina (2 g cada 4 h)	Cefazolina (2 g c/8 h),[b] vancomicina (15-20 mg/kg c/8-12 h)[b]	Los pacientes con alergia a la penicilina pueden tratarse con una cefalosporina si la alergia no implica una reacción anafiláctica o acelerada. La desensibilización a lactámicos β está indicada en algunos casos de infección grave en la que se necesita actividad bactericida máxima (p. ej., endocarditis de válvula protésica[c]) La lactamasa β tipo A hidroliza en forma rápida la cefazolina y reduce su eficacia en la endocarditis. Vancomicina es la opción menos eficaz
Resistente a meticilina	Vancomicina (15-20 mg/kg c/8-12 h),[b,d] daptomicina (6 mg/kg IV c/24 h)[b,d] para bacteriemia, endocarditis e infecciones de la piel no complicadas	Linezolida (600 mg c/12 h, VO o IV) o caftarolina (600 mg IV c/12 h)	Se necesitan pruebas de sensibilidad antes de elegir un fármaco alternativo. Para algunas infecciones graves, pueden usarse dosis altas de daptomicina. Quinupristina/dalfopristina es un bactericida contra cepas resistentes a la meticilina, a menos que la cepa sea resistente a eritromicina o a clindamicina. La eficacia del tratamiento complementario no está bien documentada en muchas circunstancias. Tanto linezolida como quinupristina y dalfopristina han mostrado actividad *in vitro* contra la mayor parte de las cepas VISA y VRSA. Véase en la nota del pie del cuadro el tratamiento de la endocarditis de prótesis valvular[c]
Resistente a meticilina con resistencia intermedia o completa a vancomicina[e]	Daptomicina (6 mg/kg c/24 h)[b,d] para bacteriemia, endocarditis e infecciones cutáneas complicadas	Igual que para cepas resistentes a la meticilina; verificar susceptibilidades a antibiótico o Ceftarolina (600 mg IV c/12 h) Los fármacos nuevos incluyen tedizolida (200 mg una vez al día, IV o VO) o dalbavancina (2 dosis IV de 1000 mg seguidos 1 semana después de 500 mg). Ambos fármacos están aprobados sólo para tratamiento de infecciones de piel y tejido subcutáneo	Igual que para las cepas resistentes a la meticilina; verificar susceptibilidades a antibióticos. Ceftarolina se usa tanto sola como en combinación con daptomicina
Todavía se desconoce (es decir, tratamiento empírico)	Vancomicina (15-20 mg/kg c/8-12 h),[b] daptomicina (6 mg/kg c/24 h)[b,d] para bacteriemia, endocarditis e infecciones cutáneas complicadas	—	El tratamiento empírico se administra cuando se desconoce la susceptibilidad de la cepa. Se recomienda la vancomicina con o sin un aminoglucósido en infecciones extrahospitalarias u hospitalarias sospechadas por *Staphylococcus aureus* debido a la mayor frecuencia de cepas resistentes a la meticilina en la comunidad
Tratamiento oral de las infecciones de piel y tejidos blandos			
Sensible a la meticilina	Dicloxacilina (500 mg/6 h), cefalexina (500 mg/6 h)	Minociclina o doxiciclina (100 mg/12 h),[b] TMP-SMX (1 o 2 tabletas/12 h), clindamicina (300-450 mg/kg c/8 h), linezolida (600 mg VO c/12 h), tedizolida (200 mg VO, c/24 h)	Es importante conocer la sensibilidad antimicrobiana de las cepas aisladas en cada región geográfica. Todas las secreciones se deben cultivar
Resistente a la meticilina	Clindamicina (300 a 450 mg/kg c/8 h), TMP-SMX (1-2 tabletas/12 h), minociclina o doxiciclina (100 mg, c/12 h),[b] linezolida (600 mg, c/12 h) o tedizolida (200 mg una vez al dia)	Mismas alternativas como en "Fármacos de elección"	Es importante conocer la sensibilidad antimicrobiana de las cepas aisladas en cada región geográfica. Todas las secreciones se deben cultivar

[a] Las dosificaciones recomendadas son para adultos con funcionamiento renal y hepático normal. [b] La dosificación debe ajustarse en pacientes con reducción de la depuración de creatinina. [c] Para el tratamiento de la endocarditis de válvula protésica, se recomienda añadir gentamicina (1 mg/kg, c/8 h) y rifampicina (300 mg orales, c/8 h), y ajustar la dosificación de la gentamicina si está reducida la tasa de depuración de creatinina. [d] No se utilice daptomicina en el tratamiento de neumonía. [e] Se han comunicado infecciones clínicas por cepas de *S. aureus* resistentes a la vancomicina.

Abreviaturas: ds, doble potencia; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxasol; VISA, *S. aureus* con resistencia intermedia a vancomicina; VRSA, *S. aureus* resistente a vancomicina (*vancomycin-resistant S. aureus*).

Fuente: Modificado con autorización de FD Lowy: N Engl J Med 339:520, 1998. (© 1998 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.); C. Liu *et al.:* Clin Infect Dis 52;285, 2011; DL Stevens *et al.:* Clin Infect Dis 59;148, 2014; y Med Lett Drugs Ther 56:39, 2014.

Las quinolonas muestran una actividad *in vitro* razonable contra dichos microorganismos, pero ha aumentado poco a poco la frecuencia con que surge la resistencia a las fluoroquinolonas, en particular entre los microorganismos resistentes a la meticilina. De interés particular entre las MRSA es la posible aparición de resistencia a las quinolonas durante el tratamiento. Por tanto, las quinolonas no se recomiendan para el tratamiento de infecciones por MRSA. La resistencia a estos fármacos es más bien un fenómeno cromosómico y se debe a mutaciones en los genes de la topoisomerasa IV o la girasa del DNA, aunque podrían contribuir también las bombas de eflujo plurifarmacológicas. Las nuevas quinolonas tienen una mayor actividad *in vitro* contra los estafilococos, pero no se sabe si ello se podría traducir en una intensificación de la actividad *in vivo*.

La tigeciclina, un análogo de minociclina de amplio espectro, tiene actividad bacteriostática contra MRSA y su empleo está aprobado en infecciones de la piel y tejidos blandos, lo mismo que en las infecciones intraabdominales causadas por *S. aureus*. Otros antibióticos, como minociclina y trimetoprim-sulfametoxasol, se han usado con buenos resultados para el tratamiento de infecciones por MRSA en casos de efectos tóxicos o secundarios de la vancomicina.

A veces se utilizan combinaciones de antiestafilocócicos para intensificar la actividad bactericida en el tratamiento de infecciones como la endocarditis o la osteomielitis. En algunos casos (como la endocarditis de las cavidades derechas del corazón) se utilizan combinaciones de fármacos para acortar la duración del tratamiento. Una de ellas es la de ri-

fampicina, aminoglucósidos (como gentamicina) y ácido fusídico (que no se encuentra con facilidad en Estados Unidos). Hasta ahora, los estudios clínicos no han documentado un beneficio terapéutico; informes recientes generaron preocupación sobre la nefrotoxicidad de la gentamicina y las reacciones farmacológicas adversas por la adición de rifampicina. Como resultado, ya no se recomienda de manera habitual el uso de gentamicina combinada con lactámicos β u otros antimicrobianos para el tratamiento de endocarditis. La rifampicina todavía se usa en infecciones relacionadas con dispositivos prostéticos y en osteomielitis.

La combinación de daptomicina con un antibiótico lactámico β se ha usado con éxito para tratar pacientes con bacteriemia persistente por MRSA, incluso en los infectados con aislados poco susceptibles a daptomicina. Parece que la combinación intensifica la actividad bactericida de la daptomicina, quizá porque reduce la carga de la superficie celular bacteriana y, por tanto, permite una mayor unión de la daptomicina.

ANTIBIÓTICOS EN SITUACIONES ESPECIALES

En las infecciones cutáneas y de tejidos blandos no complicadas, se obtienen buenos resultados con los fármacos antiestafilocócicos orales. En otras infecciones conviene el tratamiento parenteral.

La endocarditis por *S. aureus* suele ser una infección aguda que puede ser letal. Por tal razón, es necesario realizar hemocultivos lo antes posible y emprender de inmediato la antibioticoterapia empírica. En el caso de la endocarditis valvular por *S. aureus*, se recomienda iniciar el tratamiento con un lactámico β. Si se aísla una cepa de MRSA, se recomienda vancomicina (15 a 20 mg/kg c/8 a 12 h en dosis iguales hasta un total de 2 g) o daptomicina (6 mg/kg c/24 h). La dosis de vancomicina debe ajustarse con base en las concentraciones mínimas del fármaco. Por lo general, el tratamiento se mantiene por cuatro a seis semanas, la duración depende de la aparición de complicaciones. Para la endocarditis de válvula prostética, a menudo es necesaria la cirugía además del tratamiento antibiótico. Se recomienda la combinación de un lactámico β, o si el aislado es resistente a estos fármacos, vancomicina (30 mg/kg c/24 h en dosis hasta un total de 2 g) o daptomicina (6 mg/kg c/24 h) con un aminoglucósido (gentamicina 1 mg/kg c/8 h) y rifampicina (300 mg VO o IV c/8 h) durante seis semanas o más.

En caso de osteomielitis hematógena o artritis séptica en los niños, por lo común se obtienen resultados satisfactorios con un ciclo de cuatro semanas de tratamiento. En los adultos, este ciclo suele ser más largo. En las formas crónicas de osteomielitis se necesita un desbridamiento quirúrgico en combinación con los antimicrobianos. En las infecciones articulares, un componente muy importante del tratamiento es la aspiración repetida o la artroscopia de la articulación afectada, para evitar el daño causado por los leucocitos. Se ha utilizado con buenos resultados la combinación de rifampicina y ciprofloxacina, en particular para tratar las infecciones de las prótesis articulares y cuando resulta imposible extraer el dispositivo. La eficacia de esta combinación podría reflejar una mayor actividad contra los estafilococos de las biopelículas, así como la obtención de concentraciones intracelulares eficaces.

La selección del tratamiento empírico contra las infecciones por estafilococos depende en parte de los datos de sensibilidad de cada región geográfica. Cada vez más, la vancomicina y la daptomicina son los fármacos de preferencia para las infecciones de origen tanto extrahospitalario como hospitalario. El incremento de las infecciones extrahospitalarias de la piel y los tejidos blandos por MRSA ha dirigido la atención a la necesidad de iniciar tratamiento empírico apropiado. Los fármacos orales que han sido eficaces contra estas cepas son clindamicina, trimetoprim-sulfametoxazol, doxiciclina, linezolida y tedizolida.

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE CHOQUE TÓXICO

El elemento básico del tratamiento del TSS lo constituyen las medidas de sostén, para revertir la hipotensión. Se necesitan líquidos y vasopresores. Los tampones y demás materiales de taponamiento deben extraerse de inmediato. La utilidad de los antibióticos es menos clara. Algunos investigadores recomiendan combinar la clindamicina con una penicilina semisintética o vancomicina (si la cepa es resistente a la meticilina). La primera se recomienda porque, al ser inhibidora de la síntesis de proteínas, aminora la síntesis de toxinas *in vitro*. Al parecer la linezolida también es eficaz. Se sugiere el uso de una penicilina semisintética o glucopéptido para eliminar cualquier foco posible de infección y erradicar el estado de portador, que podría aumentar la probabilidad de una recidiva. Informes aislados corroboran la eficacia del empleo de la inmunoglobulina intravenosa para combatir el TSS. Hoy en día la utilidad de los glucocorticoides en el tratamiento de esta enfermedad no está clara.

TRATAMIENTO DE OTRAS ENFERMEDADES MEDIADAS POR TOXINAS

El tratamiento de la intoxicación alimentaria por estafilococos es totalmente de apoyo. En el SSSS, el tratamiento antiestafilocócico se orienta hacia el foco primario de infección.

173 Infecciones estreptocócicas

Michael R. Wessels

La microflora humana normal que coloniza las vías respiratorias, digestivas y genitourinarias se compone de muchas variedades de estreptococos. Algunas de estas especies suponen causas importantes de enfermedad para el ser humano. El estreptococo del grupo A ([GAS, *group A Streptococcus*], *Streptococcus pyogenes*) es el microorganismo causal de la faringitis estreptocócica, una de las infecciones bacterianas más frecuentes de los niños en edad escolar, y de dos síndromes posinfecciosos: la fiebre reumática aguda (ARF, *acute rheumatic fever*) y la glomerulonefritis posestreptocócica (PSGN, *poststreptococcal glomerulonephritis*). El estreptococo del grupo B ([GBS, *group B Streptococcus*] o *S. agalactiae*), es la principal causa de septicemia y meningitis bacterianas de los recién nacidos y una de las más importantes de endometritis y fiebre de las parturientas. Los estreptococos *viridans* son los causantes más comunes de endocarditis bacteriana. Los enterococos, que tienen una morfología similar a la de los estreptococos, se consideran en la actualidad un género independiente con base en los estudios de homología del DNA. Por tanto, las especies que antes se denominaban *S. faecalis* y *S. faecium* ahora se llaman *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium*, respectivamente. Los enterococos se describen en el **capítulo 174**.

Los estreptococos son bacterias grampositivas esféricas u ovoideas que, de modo característico, forman cadenas cuando crecen en medios líquidos. La mayor parte de los estreptococos que causa infecciones humanas son anaerobios facultativos, aunque se conocen algunos anaerobios estrictos. Los estreptococos son patógenos de cultivo muy exigente, que precisan medios enriquecidos para crecer en el laboratorio. Los médicos y microbiólogos clínicos suelen identificarlos según cualquiera de los diversos sistemas de clasificación, como el perfil de hemólisis, el grupo de Lancefield, el nombre de la especie o un nombre común o trivial. Muchos de los estreptococos asociados a infecciones del ser humano producen una zona de hemólisis completa (β) alrededor de la colonia bacteriana cuando se cultiva en agar con sangre. Los estreptococos hemolíticos β se clasifican según el sistema de Lancefield, una ordenación serológica basada en la reacción de antisueros específicos con antígenos hidrocarbonados de la pared celular bacteriana. Salvo raras excepciones, todos los microorganismos encuadrados en los grupos A, B, C y G de Lancefield son hemolíticos β y cada uno de ellos se vincula con patrones característicos de infección humana. Otros estreptococos originan una zona de hemólisis parcial (α) que a menudo confiere una tonalidad verdosa al agar. La identificación posterior de estos estreptococos hemolíticos α se basa en las pruebas bioquímicas; se conocen, entre otros, *S. pneumoniae* **(cap. 171)**, causa importante de neumonía, meningitis y otras infecciones, y diversas especies de estreptococos denominadas en conjunto *estreptococos viridans*, que forman parte de la microflora bucal normal y constituyen importantes microorganismos causales de la endocarditis bacteriana subaguda. Por último, hay algunos estreptococos que no producen hemólisis; este modelo se denomina a veces *hemólisis gamma*. Entre los estreptococos clasificados serológicamente dentro del grupo D, los enterococos se consideran en la actualidad un género independiente **(cap. 174)**. La clasificación de los principales grupos de estreptococos que causan infecciones en el ser humano se resume en el **cuadro 173-1**.

ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO A

El grupo A de Lancefield consta de una sola especie de *S. pyogenes*. Como indica su nombre, este microorganismo se vincula con diversas infecciones supurativas. Además, los GAS pueden desencadenar los síndromes posinfecciosos de la ARF (asociada en forma exclusiva a la infección por *S. pyogenes*; **cap. 381**) y la PSGN **(cap. 338)**.

CUADRO 173-1 Clasificación de los estreptococos

Grupo de Lancefield	Especies representativas	Modelo hemolítico	Infecciones típicas
A	*S. pyogenes*	β	Faringitis, impétigo, celulitis, fiebre escarlatina
B	*S. agalactiae*	β	Septicemia neonatal y meningitis, infección puerperal, infecciones de vías urinarias, infección de úlcera diabética, endocarditis
C, G	*S. dysgalactiae* subespecie *equisimilis*	β	Celulitis, bacteriemia, endocarditis
D	Enterococos:[a] *E. faecalis; E. faecium*	Por lo general no hemolítico	Infección de vías urinarias, bacteriemia intrahospitalaria, endocarditis
	No enterococos: *S. gallalyticus* (antes *S. bovis*)	Por lo general, no hemolítico	Bacteriemia, endocarditis
Variable o no agrupable	Estreptococos *viridans: S. sanguis, S. mitis*	α	Endocarditis, absceso dental, absceso cerebral
	Grupo *intermedius* o *milleri: S. intermedius, S. anginosus, S. constellatus*	Variable	Absceso cerebral, absceso visceral
	Estreptococos anaerobios: [b] *Peptostreptococcus magnus*	Por lo general no hemolítico	Sinusitis, neumonía, empiema, absceso cerebral, absceso hepático

[a] **Véase el capítulo 174.** [b] **Véase el capítulo 201.**

En todo el mundo, las infecciones por estreptococos del grupo A y sus secuelas posinfecciosas (en especial fiebre reumática aguda y cardiopatía reumática) contribuyen a unos 500 000 decesos por año. Si bien los datos son incompletos, se considera que todas las frecuencias de todas las formas de infección por estreptococos del grupo A y de cardiopatía reumática son 10 veces más altas en países de escasos recursos que en los países desarrollados **(fig. 173-1)**.

PATOGENIA

Los GAS elaboran distintos componentes de la superficie celular y productos extracelulares importantes tanto para la patogenia de la infección como para la respuesta inmunitaria del ser humano. La pared celular contiene un antígeno polisacarídico que se libera si se trata el microorganismo con ácido. La reacción de estos extractos ácidos con el antisuero específico del grupo A constituye la base para la clasificación definitiva de una cepa estreptocócica como *S. pyogenes*. La principal proteína de superficie de los GAS es la proteína M, de la que se conocen más de 100 tipos antigénicamente diferenciados y en la que se basa la serotipificación de las cepas con antisueros específicos. Las moléculas de la proteína M son estructuras fibrilares ancladas en la pared celular del microorganismo que se proyectan en forma de pelo hacia el exterior de la superficie celular. La secuencia aminoácida del extremo distal o aminoterminal de la molécula de la proteína M es bastante cambiante y explica la variación antigénica de los distintos tipos de proteína M, en tanto las regiones más proximales están relativamente conservadas. Se ha creado una nueva técnica para asignar el tipo M a las cepas estreptocócicas del grupo A que se basa en el empleo de la reacción en cadena de la polimerasa para amplificar la región variable del gen de la proteína M. El análisis secuencial del DNA del segmento génico amplificado se puede comparar con una base amplia de datos (creada en los *Centers for Disease Control and Prevention* [CDC]) para la asignación del tipo M. Con este método se evita la necesidad de tipificar los sueros, técnica disponible sólo en algunos laboratorios de referencia. La presencia de proteína M en una cepa estreptocócica del grupo A guarda relación con su capacidad para resistir la destrucción fagocítica en la sangre humana fresca; parece que este fenómeno obedece, por lo menos en parte, a la unión del fibrinógeno plasmático a las moléculas de proteína M sobre la superficie estreptocócica, que dificulta la activación y el depósito de fragmentos opsónicos del complemento en la célula bacteriana. Esta resistencia a la fagocitosis se supera con anticuerpos específicos de la proteína M, por lo que las personas que portan anticuerpos contra un tipo determinado de proteína M debido a una infección previa quedan protegidos frente a las infecciones posteriores por microorganismos del mismo tipo M, pero no así de otros tipos.

Los GAS también elaboran, en diversos grados, una cápsula de polisacárido compuesta de ácido hialurónico. La síntesis de grandes cantidades de cápsulas de ácido hialurónico por la acción de determinadas cepas confiere un aspecto mucoide característico a las colonias bacterianas. El polisacárido capsular también interviene en la protección de los microorganismos y evita su ingestión y destrucción fagocíticas. A diferencia de lo que sucede con la proteína M, la cápsula del ácido hialurónico es un inmunógeno débil, y los anticuerpos antihialuronato no son importantes para la inmunidad protectora; es probable que este hecho obedezca a la estructura en apariencia idéntica del ácido hialurónico de los estreptococos y del de

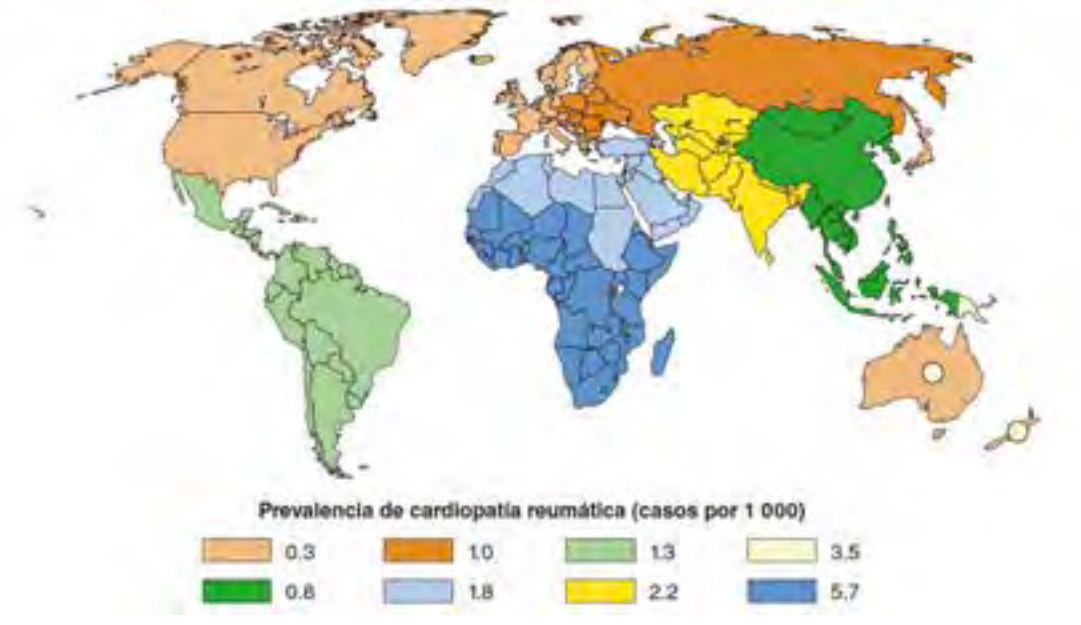


FIGURA 173-1. Prevalencia de la cardiopatía reumática en niños de cinco a 14 años de edad. Los ***círculos*** en Australia y en Nueva Zelanda representan poblaciones indígenas (y también habitantes de las Islas del Pacífico en Nueva Zelanda). *(Reproducido de Carapetis et al.: Lancet Infect Dis 5:685, 2005, con autorización.)*

los tejidos conjuntivos de los mamíferos. El polisacárido capsular también toma parte en la colonización de la faringe por los GAS al unirse a CD44, una proteína de unión al ácido hialurónico que se expresa en las células epiteliales de la faringe del ser humano.

Los GAS sintetizan un amplio número de productos extracelulares esenciales para la toxicidad local y general y para la propagación de la infección en los tejidos. Estos productos comprenden las estreptolisinas S y O, toxinas que lesionan las membranas celulares y explican la hemólisis producida por los microorganismos; la estreptocinasa; las desoxirribonucleasas; la proteasa, y las exotoxinas pirógenas A, B y C. Estas últimas, denominadas antes toxinas eritrógenas, ocasionan el exantema de la escarlatina. Desde mediados de 1980, las cepas pirógenas y productoras de exotoxina de los GAS se han relacionado con infecciones invasoras de una gravedad inusitada, como fascitis necrosante y un síndrome general denominado síndrome del choque tóxico estreptocócico (TSS, *toxic shock syndrome*). Hay diversos productos extracelulares que estimulan respuestas específicas de los anticuerpos de gran utilidad para el serodiagnóstico de las infecciones estreptocócicas recientes. Este tipo de pruebas se emplean ante todo para detectar una infección estreptocócica previa cuando se sospecha la presencia de ARF o glomerulonefritis posestreptocócica (PSGN, *poststreptococcal glomerulonephritis*).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Faringitis Aunque afecta a pacientes de todas las edades, la faringitis por GAS es una de las infecciones bacterianas infantiles más comunes y compone 20 a 40% de los casos de faringitis exudativa en los niños, aunque es rara antes de los tres años. Entre los niños más pequeños la infección estreptocócica se manifiesta por un síndrome de fiebre, malestar general y linfadenopatía sin faringitis exudativa. La infección se contrae por el contacto con una persona que porte el microorganismo. Las gotitas respiratorias constituyen el mecanismo habitual de diseminación, aunque también se han descrito otras vías, como los brotes propagados en los alimentos. El periodo de incubación dura uno a cuatro días. Los síntomas comprenden dolor de faringe, fiebre y escalofríos, malestar general y, en ocasiones, molestias abdominales y vómito, ante todo en los niños. Tanto los síntomas como los signos son bastante variables y oscilan entre una molestia leve de la faringe acompañada de signos físicos mínimos, hasta la presencia de fiebre alta y dolor intenso de faringe asociados a eritema y tumefacción de la mucosa faríngea y la presencia de exudado purulento en la pared posterior de la faringe y los pilares amigdalinos. Cuando la faringitis es exudativa a menudo se detectan también adenopatías cervicales, dolorosas con la palpación.

El diagnóstico diferencial de la faringitis estreptocócica comprende otras muchas causas bacterianas y virales de faringitis (cuadro 173-2). No parece probable que obedezca a una infección estreptocócica cuando hay síntomas y signos que indiquen una infección viral (conjuntivitis, rinitis alérgica, tos, ronquera o lesiones ulcerosas leves de la mucosa bucal o faríngea). Debido a la variedad de presentaciones clínicas de la faringitis estreptocócica y al amplio número de microorganismos que pueden producir un cuadro clínico idéntico, el diagnóstico basado tan sólo en pruebas clínicas no resulta fiable. El cultivo faríngeo aún constituye el método de diagnóstico fundamental. El cultivo de una muestra faríngea extraída de manera correcta (frotando en forma enérgica ambos pilares amigdalinos con una torunda estéril) y procesada en forma adecuada es el método más sensible y específico disponible para establecer un diagnóstico definitivo. Los equipos de diagnóstico rápido que emplean la aglutinación con látex o el enzimoinmunoanálisis de las muestras del exudado complementan el cultivo. Si bien las cifras precisas relativas a la sensibilidad y la especificidad varían en los distintos estudios, los equipos de diagnóstico rápido suelen tener una especificidad >95%. Por eso, un resultado positivo permite establecer de manera fiable el diagnóstico definitivo y no resulta necesario efectuar un cultivo faríngeo. No obstante, en vista de que las pruebas de diagnóstico rápido son menos sensibles que el cultivo faríngeo (sensibilidad relativa entre 55 y 90% según los estudios comparativos), los resultados negativos deben confirmarse con un cultivo faríngeo.

CUADRO 173-2 Causas infecciosas de la faringitis aguda

Microorganismo	Síndrome clínico relacionado
Virus	
Rinovirus	Resfriado común
Coronavirus	Resfriado común
Adenovirus	Fiebre faringoconjuntival
Virus de gripe (influenza)	Gripe
Virus de parainfluenza	Resfriado, laringitis
Virus coxsackie	Herpangina, enfermedad de mano-pie-boca
Virus del herpes simple	Gingivoestomatitis (infección primaria)
Virus de Epstein-Barr	Mononucleosis infecciosa
Citomegalovirus	Síndrome similar a la mononucleosis
VIH	Síndrome de infección aguda (primaria)
Bacterias	
Estreptococo del grupo A	Faringitis, fiebre escarlatina
Estreptococo del grupo C o G	Faringitis
Anaerobios mixtos	Angina de Vincent
Arcanobacterium haemolyticum	Faringitis, eritema escarlatiniforme
Neisseria gonorrhoeae	Faringitis
Treponema pallidum	Sífilis secundaria
Francisella tularensis	Tularemia faríngea
Corynebacterium diphtheriae	Difteria
Yersinia enterocolitica	Faringitis, enterocolitis
Yersinia pestis	Peste
Clamidia	
Chlamydia pneumoniae	Bronquitis, neumonía
Chlamydia psittaci	Psitacosis
Micoplasmas	
Mycoplasma pneumoniae	Bronquitis, neumonía

TRATAMIENTO FARINGITIS POR ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO A (GAS)

Si la faringitis estreptocócica no complicada sigue su curso, los síntomas remiten en tres a cinco días. El tratamiento apenas acorta la evolución y se administra ante todo para evitar las complicaciones supurativas y la ARF. Para prevenir ARF, hay que erradicar el microorganismo de la faringe y no sólo resolver los síntomas, y se necesita farmacoterapia con penicilina durante 10 días (cuadro 173-3). En caso de alergia a la penicilina, siempre y cuando la naturaleza de la alergia no sea una reacción de hipersensibilidad inmediata (anafilaxia o urticaria) o alguna otra manifestación con potencial letal (p. ej., eritema grave y fiebre), se utiliza una cefalosporina de primera generación como cefalexina o cefadroxilo.

CUADRO 173-3 Tratamiento de las infecciones por estreptococo del grupo A

Infección	Tratamiento[a]
Faringitis	Penicilina G benzatínica, 1.2 mU IM; *o* penicilina V, 250 mg orales cada 8 h *o* 500 mg orales c/12 h × 10 días (niños <27 kg; penicilina G benzatínica, 600 000 U IM *o* penicilina V, 250 mg orales c/8-12 h × 10 días)
Impétigo	Igual que la faringitis
Erisipela y celulitis	Grave: penicilina G, 1-2 mU IV c/4 h Leve a moderada: penicilina procaínica, 1.2 mU IM c/12 h
Fascitis y miositis necrosante	Desbridamiento quirúrgico; *más* penicilina G, 2-4 mU IV c/4 h; *más* clindamicina[b] 600-900 mg c/8 h
Neumonía y empiema	Penicilina G, 2-4 mU IV c/4 h; *más* drenaje del empiema
Síndrome de choque séptico estreptocócico	Penicilina G, 2-4 mU IV c/4 h; *más* clindamicina,[b] 600-900 mg cada 8 h; *más* inmunoglobulina intravenosa,[b] 2 g/kg en dosis única

[a] Alergia a la penicilina: en caso de alergia a la penicilina, siempre y cuando la alergia no sea una reacción de hipersensibilidad inmediata (anafilaxia o urticaria) o alguna otra manifestación que ponga en peligro la vida (p. ej., eritema grave y fiebre), la penicilina se sustituye por una cefalosporina de primera generación, como cefalexina o cefadroxilo. Otras opciones para el tratamiento oral son eritromicina (10 mg/kg orales c/6 h hasta un máximo de 250 mg por dosis) y azitromicina (régimen de cinco días en dosis de 12 mg/kg una vez al día hasta un máximo de 500 mg por día). La vancomicina constituye otra opción para el tratamiento parenteral. [b] Eficacia no comprobada, pero recomendada por varios expertos. Véase el texto para su descripción.

Otras posibilidades son eritromicina y azitromicina. La azitromicina es más costosa, pero su tolerabilidad gastrointestinal es mejor, se administra una sola vez al día y basta con un régimen terapéutico de cinco días. En las cepas clínicas de varios países, como España, Italia, Finlandia, Japón y Corea, se observa con frecuencia resistencia a la eritromicina y otros macrólidos. Quizá este fenómeno es resultado del uso indiscriminado de tal clase de antimicrobianos. En las regiones donde la tasa de resistencia es >5 a 10% se deben evitar los macrólidos, a menos que se conozcan los resultados de la prueba de sensibilidad.

Ya no se recomienda de manera sistemática practicar un cultivo de seguimiento después del tratamiento, aunque está justificado en algunos casos, como en los pacientes o familias con infecciones estreptocócicas frecuentes o en las situaciones con riesgo alto de ARF (p. ej., cuando se han descrito casos extrahospitalarios recientes de ARF).

COMPLICACIONES Las complicaciones supurativas de la faringitis estreptocócica son muy poco frecuentes desde que se extendió el uso de los antibióticos para tratar la mayor parte de los casos sintomáticos. Las complicaciones obedecen a la diseminación de la infección de la mucosa faríngea a los tejidos más profundos por la extensión directa o por vía hematógena o linfática; comprenden linfadenitis cervical, absceso periamigdalino o retrofaríngeo, sinusitis, otitis media, meningitis, bacteriemia, endocarditis y neumonía. Se deben descartar complicaciones locales, como formación de abscesos en el espacio periamigdalino o parafaríngeo, en pacientes con síntomas excepcionalmente graves o prolongados o con dolor local aunado a fiebre alta y postración. Dos complicaciones no supurativas son ARF **(cap. 381)** y PSGN **(cap. 338)**, que se consideran resultado de las respuestas inmunitarias a la infección estreptocócica. Se ha demostrado que el tratamiento de la faringitis estreptocócica con penicilina reduce la probabilidad de ARF, pero no de PSGN.

FRACASO DE LA ANTIBIOTICOTERAPIA Y ESTADO DE PORTADOR ASINTOMÁTICO En los cultivos de seguimiento se ha comprobado que hasta 20% de los habitantes de determinadas poblaciones presenta colonización faríngea asintomática por GAS. No se ha publicado ninguna guía definitiva sobre el tratamiento de estos portadores asintomáticos o de las personas asintomáticas que vuelven a obtener un cultivo faríngeo positivo tras recibir un ciclo completo de tratamiento de la faringitis sintomática. Una estrategia razonable consiste en administrar un solo ciclo de 10 días de penicilina para tratar la faringitis sintomática y, si persisten los cultivos positivos, no aplicar ningún otro tratamiento salvo que reaparezcan los síntomas. Según los estudios sobre la evolución natural de la condición de portador y de la infección estreptocócica, el riesgo de llegar a sufrir ARF y de transmitir la infección a otras personas es mucho menor entre los portadores asintomáticos que entre los pacientes con faringitis sintomática. Por consiguiente, casi nunca está justificado recurrir a medidas demasiado enérgicas para erradicar el estado de portador, salvo si el portador asintomático supone una fuente de infección para los demás. Los brotes de infección transmitida por los alimentos y de infección puerperal hospitalaria se han atribuido a portadores asintomáticos que quizá alberguen los microorganismos en faringe, vagina, ano o piel.

TRATAMIENTO

COLONIZACIÓN FARÍNGEA ASINTOMÁTICA CON GAS

Cuando un portador está transmitiendo la infección a otros, es conveniente tratar de erradicar el estado de portador. Son pocos los datos sobre cuál es el mejor esquema para eliminar GAS después que el tratamiento con penicilina sola no ha resultado eficaz. Se ha informado de regímenes con eficacia superior a la penicilina sola para la erradicación del estado de portador, entre los que se incluye 1) clindamicina oral (7 mg/kg; 300 mg como dosis máxima) c/8 h por 10 días o 2) penicilina (como se recomienda para el tratamiento de la faringitis en el cuadro 173-3) más rifampicina oral (10 mg/kg; 300 mg como dosis máxima) c/12 h los primeros cuatro días de tratamiento. Un ciclo de 10 días con vancomicina oral (250 mg c/6 h) y rifampicina (600 mg c/12 h) ha erradicado la colonización rectal. Un ciclo de 10 días de vancomicina oral (250 mg cuatro veces al día) y rifampicina (600 mg dos veces al día) erradica la colonización rectal.

Escarlatina La escarlatina es una infección estreptocócica, a menudo una faringitis, acompañada de un exantema característico **(fig. 173-2)**. El exantema aparece por los efectos de una de las diversas toxinas denominadas en la actualidad *exotoxinas pirógenas estreptocócicas*, que antes recibían el nombre de *toxinas eritrógenas o de la escarlatina*. Antes se creía que la escarlatina reflejaba la infección de una persona que carecía de inmunidad específica por una cepa de GAS productora de toxinas. La sensibilidad a la escarlatina guardaba relación con los resultados de la prueba de Dick. Una pequeña cantidad de toxina eritrógena inyectada por vía intradérmica producía eritema local en las personas sensibles y no provocaba ninguna reacción en las que tenían inmunidad específica. Sin embargo, según los estudios posteriores, la aparición de escarlatina refleja una reacción de hipersensibilidad tras una exposición previa a la toxina. Por razones que aún se desconocen, la frecuencia de la escarlatina ha disminuido en los últimos años, aunque todavía prevalecen en la población algunas cepas de los GAS que secretan exotoxinas pirógenas. Los síntomas de la escarlatina son los mismos que los de la faringitis sola. El exantema casi siempre aparece el primer o segundo día de la enfermedad en la parte superior del tronco y se extiende hasta las extremidades, aunque respeta las palmas de las manos y las plantas de los pies. El exantema está formado por pápulas minúsculas que confieren a la piel un tacto característico de "papel de lija". Los signos asociados consisten en palidez peribucal, "lengua en frambuesa" (aumento de tamaño de las papilas en una lengua cubierta que más tarde se descarna) y acentuación del exantema en los pliegues cutáneos (*líneas de Pastia*). El exantema remite en seis a nueve días, y poco después las palmas de las manos y las plantas de los pies se descaman. El diagnóstico diferencial de la escarlatina comprende otras causas de fiebre y exantema generalizado, como sarampión y otros exantemas virales, enfermedad de Kawasaki, TSS y reacciones alérgicas generales (p. ej., erupciones por fármacos).

FIGURA 173-2. Exantema de la escarlatina. El eritema finamente punteado ha confluido (escarlatiniforme); en ocasiones aparecen petequias con configuración lineal en el exantema de los pliegues corporales (líneas de Pastia). *(De Fitzpatrick, Johnson, Wolff: Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 4th ed, New York, McGraw-Hill, 2001, con autorización.)*

Infecciones de la piel y tejidos blandos Los GAS (y en ocasiones otras especies estreptocócicas) provocan distintas infecciones que afectan la piel, tejidos blandos, los músculos y las fascias. Diversos síndromes clínicos que se reconocen por los tejidos afectados ofrecen una clasificación útil de las infecciones cutáneas y de los tejidos blandos, pero no todos los casos caben con exactitud en una sola categoría. Se recomienda utilizar los síndromes clásicos como guías generales a la hora de pronosticar el grado de afectación hística de un paciente concreto, la posible evolución clínica y las probabilidades de tener que practicar una intervención quirúrgica o de aplicar medidas intensivas.

IMPÉTIGO (PIODERMIA) El impétigo es una infección superficial de la piel causada principalmente por GAS y, en ocasiones, por otros estreptococos o por *Staphylococcus aureus*. El impétigo afecta ante todo a los niños pequeños, suele producirse durante los meses cálidos y es más común en los países semitropicales o tropicales que en las regiones más frías. La infec-

FIGURA 173-3. El impétigo contagioso es una infección superficial causada por estreptococo o *Staphylococcus aureus* que consiste en costras color miel y erosiones eritematosas serosas. Algunas veces conlleva lesiones ampollosas. *(Cortesía de Mary Spraker, MD, con autorización.)*

ción es más frecuente en los niños que viven en ambientes insalubres. En los estudios prospectivos se ha comprobado que la colonización de la piel intacta por los GAS precede a la infección clínica. Un traumatismo leve, como un arañazo o la picadura de un insecto, basta para inocular los microorganismos en la piel. Por consiguiente, la mejor forma de evitar el impétigo consiste en mantener una higiene adecuada. Las zonas que suelen resultar afectadas son la cara (en particular alrededor de la nariz y de la boca) y las extremidades inferiores, aunque también se detectan lesiones en otras partes del cuerpo. Cada lesión comienza como un grupo de pápulas rojas que pronto se convierten en vesículas y pústulas que se rompen y se funden formando las características costras con forma de panal **(fig. 173-3)**. En general, las lesiones son indoloras y los pacientes no parecen enfermos. La fiebre no es una de las características del impétigo y, si aparece, indica que la infección se ha extendido a los tejidos profundos o que hay otro diagnóstico. La presentación clásica del impétigo plantea pocas dificultades diagnósticas. En los cultivos de las lesiones impetiginosas se obtienen a menudo *S. aureus* y GAS. En casi todos los casos, al principio se aíslan estreptococos y después aparecen estafilococos, al parecer como microflora colonizadora secundaria. Antes, la penicilina casi siempre resultaba eficaz contra estas infecciones. Sin embargo, la frecuencia cada vez mayor de fracasos del tratamiento con este fármaco indica que las cepas de *S. aureus* se han convertido en una causa más destacada de impétigo. El *impétigo ampolloso* provocado por *S. aureus* se distingue de las infecciones estreptocócicas típicas por la presencia de lesiones ampollosas más extensas que se rompen y originan costras similares al papel en vez de las gruesas costras de color ámbar características del impétigo estreptocócico. Otras lesiones cutáneas que pueden confundirse con el impétigo comprenden las de tipo herpético, tanto el herpes simple bucolabial, como la varicela o el herpes zóster. En general, las lesiones herpéticas se distinguen por la presencia de vesículas agrupadas más diferenciadas y por los resultados positivos de la prueba de Tzanck. En los casos más difíciles se detectan GAS en los cultivos del líquido vesicular, cuando se trata de impétigo, y *virus del herpes* si la infección es herpética.

TRATAMIENTO IMPÉTIGO ESTREPTOCÓCICO

El tratamiento del impétigo estreptocócico es el mismo que el de la faringitis estreptocócica. Si se tiene en cuenta que *S. aureus* se ha convertido en una causa relativamente frecuente de impétigo, los regímenes empíricos deben cubrir la acción de los estreptococos y de *S. aureus*. Por ejemplo, se puede administrar dicloxacilina o cefalexina en dosis de 250 mg cuatro veces al día durante 10 días. También resulta eficaz la pomada de mupirocina por vía tópica. El cultivo está indicado para descartar la posibilidad de *S. aureus* resistente a la meticilina, sobre todo cuando la respuesta al tratamiento empírico es insatisfactoria. La ARF no constituye una secuela de las infecciones cutáneas estreptocócicas, aunque en ocasiones aparece PSGN tras una infección cutánea o faríngea. Se desconoce la razón de esta diferencia, aunque una hipótesis propone que la respuesta inmunitaria necesaria para la aparición de ARF tiene lugar sólo tras la infección de la mucosa faríngea. Asimismo, los tipos de proteína M vinculados con las cepas de los GAS que provocan faringitis difieren por lo general de los que se asocian a las lesiones cutáneas; así pues, las cepas que ocasionan faringitis pueden resultar reumatógenas, pero no así las cepas relacionadas con las infecciones cutáneas.

CELULITIS La inoculación de microorganismos en la piel ocasiona una infección de la piel y los tejidos subcutáneos, llamada también *celulitis*. La vía de acceso puede ser una herida traumática o quirúrgica, la picadura de un insecto o cualquier otra herida cutánea. Muy a menudo la vía de acceso no resulta evidente. Una de las formas de la celulitis estreptocócica, la *erisipela*, se caracteriza por la tonalidad roja oscura de la piel afectada, que forma una meseta muy bien delimitada por la piel normal circundante **(fig. 173-4)**. La lesión es cálida al tacto, a veces resulta dolorosa con la palpación y presenta un aspecto brillante y tumefacto. La piel tiene a menudo una textura de *piel de naranja* que se atribuye a la afectación de los vasos linfáticos superficiales; a veces se forman vesículas o ampollas superficiales, en general dos o tres días después. Lo habitual es que la lesión aparezca en algunas horas y se vincula con fiebre y escalofríos. La erisipela suele afectar a determinadas regiones: la zona malar del rostro (que a menudo se extiende sobre el puente de la nariz o a la región malar contralateral) y las extremidades inferiores. Después del primer episodio, no son infrecuentes las recidivas en el mismo sitio, a veces varios años después. Los casos clásicos de erisipela, caracterizados por los rasgos anteriores, obedecen casi siempre a los estreptococos hemolíticos β, a menudo del grupo A y, en ocasiones, de los grupos C o G. Sin embargo, el aspecto de la celulitis estreptocócica no suele ser lo bastante distintivo para permitir un diagnóstico específico basado en las pruebas clínicas. A veces, la zona afectada no es uno de los lugares típicos de la erisipela, la lesión tiene un color menos intenso de lo habitual y se funde con la piel circundante y el paciente no parece muy enfermo. En estos casos, es prudente ampliar el espectro de los antimicrobianos empíricos e incluir algunos que actúen sobre patógenos, en especial *S. aureus*, que puedan provocar celulitis. Se debe sospechar una infección estafilocócica si la celulitis rodea una herida o una úlcera.

La celulitis estreptocócica suele aparecer en las regiones que han sufrido una alteración del drenaje linfático normal: lugares afectados por un episodio previo de celulitis, el brazo homolateral a una mastectomía y a la disección del ganglio linfático axilar, una extremidad inferior que haya sufrido trombosis venosa profunda o linfedema crónico o después de la extracción de la vena safena para una derivación aortocoronaria. El microorganismo puede penetrar por una rotura de la barrera dérmica situada a cierta distancia del sitio en el que aparecerá la celulitis clínica. Por ejemplo, algunos pacientes con episodios recidivantes de celulitis de las piernas secundaria a la extracción de la vena safena sólo dejarán de sufrir recidivas si se trata la tiña del pie homolateral a la extremidad afectada, es

FIGURA 173-4. La erisipela es una infección estreptocócica de la capa superficial de la dermis y se compone de placas calientes bien circunscritas, eritematosas y edematosas.

decir, las fisuras cutáneas por las que hayan accedido los estreptococos que, con posterioridad, produjeron la infección en una localización más proximal a la lesión previa. La celulitis estreptocócica puede afectar también heridas quirúrgicas recientes. Los GAS figuran entre los pocos patógenos bacterianos que pueden producir signos de infección y celulitis circundante de una herida en las 24 h posteriores a la intervención. Estas infecciones de heridas suelen incluir un exudado leve y se propagan con rapidez, en forma de celulitis de la piel y los tejidos subcutáneos o como una infección de los tejidos más profundos (véase más adelante). La infección de una herida o la celulitis circunscrita provocada por estreptococos también puede asociarse a *linfangitis*, que se manifiesta por la presencia de estrías rojas que se extienden en sentido proximal por los vasos linfáticos superficiales desde el foco infeccioso.

TRATAMIENTO CELULITIS ESTREPTOCÓCICA

Véanse el cuadro 173-3 y el **capítulo 156**.

INFECCIONES PROFUNDAS DE TEJIDOS BLANDOS La *fascitis necrosante*, denominada también *gangrena por estreptococos hemolíticos*, se define como una infección de las fascias superficiales o profundas que recubren los músculos de una extremidad o del tronco. La fuente de la infección puede ser la piel (los microorganismos se introducen en el tejido debido a un traumatismo, en ocasiones trivial) o la microflora intestinal; en este caso, los patógenos se liberan durante una intervención quirúrgica abdominal o de una fuente intestinal oculta, como un absceso diverticular o del apéndice. El lugar de la inoculación puede no ser evidente y, a menudo, se encuentra a cierta distancia del sitio de afectación clínica; por ejemplo, la introducción de microbios por un traumatismo leve de la mano puede asociarse a la infección clínica de los tejidos que recubren el hombro o el tórax. En los casos relacionados con la microflora intestinal, la infección suele ser polimicrobiana y estar provocada por una mezcla de bacterias anaerobias (como *Bacteroides fragilis* o estreptococos anaerobios) y por microorganismos facultativos (en general, bacilos gramnegativos). Los casos que no guardan relación con la contaminación por microorganismos intestinales son causados a menudo por GAS, solos o combinados con otros patógenos (casi siempre, *S. aureus*). En general, los GAS participan en alrededor de 60% de los casos de fascitis necrosante. El inicio de los síntomas suele ser bastante agudo y está caracterizado por dolor intenso en el lugar afectado, malestar general, fiebre, escalofríos y postración general. En la exploración física, en especial al principio del proceso, no se observa ningún dato sorprendente, sólo eritema mínimo de la piel. El dolor y la sensibilidad con la palpación suelen ser intensos. En cambio, cuando la celulitis es más superficial, el aspecto de la piel parece más anómalo, en tanto que el dolor espontáneo y con la palpación tiene carácter leve o moderado. A medida que avanza la infección (a menudo en cuestión de horas), la intensidad y la magnitud de los síntomas se agravan, las lesiones cutáneas se tornan más evidentes y aparecen un eritema oscuro o moteado y edema. El dolor importante con la palpación de la zona afectada evoluciona hasta la anestesia, y la propagación del proceso inflamatorio produce el infarto de los nervios cutáneos.

Aunque la miositis está causada casi siempre por una infección por *S. aureus*, los GAS ocasionan a veces abscesos de los músculos estriados (*miositis estreptocócica*) sin apenas afectar las fascias circundantes ni la piel de la superficie. La presentación suele ser subaguda, aunque también se ha descrito una forma fulminante asociada a intoxicación general, bacteriemia y una tasa de mortalidad alta. La forma fulminante refleja la misma enfermedad subyacente observada en la fascitis necrosante, aunque en este caso el proceso inflamatorio necrosante se extiende hasta los propios músculos y no se circunscribe a las capas fasciales.

TRATAMIENTO INFECCIONES PROFUNDAS DE TEJIDOS BLANDOS

Si se sospecha la presencia de fascitis necrosante, está indicada una exploración quirúrgica precoz con fines diagnósticos y terapéuticos. La cirugía revela necrosis y la presencia de líquido inflamatorio en las fascias (por encima y entre los músculos), aunque no se detecta afectación de los propios músculos. El proceso se extiende a menudo fuera de la zona afectada y se precisa desbridamiento. El drenaje y el desbridamiento son básicos para tratar la fascitis necrosante; la antibioticoterapia constituye un medio coadyuvante de utilidad (cuadro 173-3), pero la cirugía puede salvar la vida del paciente. El tratamiento de la miositis estreptocócica consiste en el drenaje quirúrgico (casi siempre mediante procedimiento abierto que permita valorar la magnitud de la infección y garantice un desbridamiento apropiado de los tejidos afectados) y la administración de dosis altas de penicilina (cuadro 173-3).

Neumonía y empiema Los GAS en ocasiones provocan neumonía, por lo general, en personas que antes eran sanas. Los síntomas aparecen de forma súbita o gradual y suelen consistir en dolor torácico pleurítico, fiebre, escalofríos y disnea. Casi siempre se observa tos, aunque no suele ser un rasgo destacado. Alrededor de 50% de los pacientes con neumonía por GAS sufre un derrame pleural asociado. A diferencia de lo que sucede con los derrames paraneumónicos estériles característicos de la neumonía neumocócica, los que complican la neumonía estreptocócica casi siempre se infectan. Al principio de la enfermedad se detecta en la radiografía de tórax la presencia del líquido del empiema, cuyo tamaño aumenta con rapidez. Estas acumulaciones pleurales deben drenarse, ya que tienden a enclaustrarse pronto, lo que se traduce en una reacción fibrótica crónica que debe eliminarse mediante toracotomía.

Bacteriemia, septicemia puerperal y síndrome del choque tóxico estreptocócico La bacteriemia por GAS se vincula a menudo con una infección local identificable. Aparece de forma excepcional con faringitis no complicada; en ocasiones, con celulitis o neumonía y, con relativa frecuencia, con fascitis necrosante. La bacteriemia sin una fuente identificada plantea la posibilidad de endocarditis, un absceso oculto u osteomielitis. Hay varias infecciones focales que pueden aparecer secundarias a la bacteriemia estreptocócica, como endocarditis, meningitis, artritis séptica, osteomielitis, peritonitis y abscesos viscerales. Los GAS provocan en ocasiones complicaciones infecciosas del parto, a menudo endometritis y bacteriemia asociada. Antes del descubrimiento de los antibióticos, la septicemia puerperal solía obedecer a los GAS, pero en la actualidad está causada con mayor frecuencia por los GBS. Distintos brotes hospitalarios de infección puerperal provocada por GAS se han atribuido a un portador asintomático, a menudo una persona presente en el parto. El microorganismo puede alojarse en la piel, la faringe, el ano o la vagina.

Al final de la década de 1980 comenzaron a describirse casos de infección por GAS vinculados a choque y a falla de múltiples órganos. Este síndrome se denominaba síndrome de choque tóxico (TSS, *toxic shock syndrome*) *estreptocócico* porque comparte algunas características con el TSS estafilocócico. En 1993 se definió el caso de TSS estreptocócico **(cuadro 173-4)**. Las características generales de la enfermedad comprenden fiebre, hipotensión, deterioro renal y síndrome disneico. Se han comunicado distintos tipos de exantema, aunque sólo aparecen en raras ocasiones. Las anomalías de laboratorio consisten en una desviación notable a la izquierda del recuento leucocítico, en el que se detectan muchos granulocitos inmaduros; hipocalcemia, hipoalbuminemia y trombocitopenia, que a menudo se agrava al segundo o tercer día de enfermedad. A diferencia de lo que sucede con los enfermos con TSS estafilocócico, la mayoría de los pacientes con síndrome estreptocócico sufre bacteriemia. La infección asociada con más frecuencia es la de los tejidos blandos (fascitis necrosante, miositis o celulitis), aunque se han descrito otras muchas de tipo local,

CUADRO 173-4 Definición de caso propuesta para el síndrome de choque tóxico estreptocócico[a]

I. Aislamiento de estreptococos del grupo A (*Streptococcus pyogenes*)
   A. De un sitio normalmente estéril
   B. De un sitio no estéril
II. Signos clínicos de gravedad
   A. Hipotensión *y*
   B. ≥2 de los siguientes signos
      1. Disfunción renal
      2. Coagulopatía
      3. Disfunción hepática
      4. Síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto
      5. Un exantema macular eritematoso generalizado que puede descamarse
      6. Necrosis de tejidos blandos, que incluye fascitis necrosante o miositis; *o* gangrena

[a] Una enfermedad que cumple con los criterios IA, IIA y IIIB se define como un *caso definitivo*. Una enfermedad que cumple con los criterios IB, IIA y IIB se define como un *caso probable* si no se identifica alguna otra causa de la enfermedad.

Fuente: Con modificaciones, de *Working Group on Severe Streptococcal infections*: JAMA 269:390, 1993.

como neumonía, peritonitis, osteomielitis y miometritis. El TSS estreptocócico se vincula con una tasa de mortalidad ≥30% y la mayor parte de los fallecimientos son secundarios a choque e insuficiencia respiratoria. Debido a esta evolución, de avance rápido y letal, es esencial reconocer este síndrome cuanto antes. Se aplicarán medidas enérgicas de sostén, consistentes en sustitución de líquidos, administración de vasotensores y ventilación mecánica, además de antimicrobianos; en los casos asociados a fascitis necrosante se efectuará un desbridamiento quirúrgico. Se ignora la razón exacta por la que determinados pacientes sufren este síndrome fulminante, aunque en los primeros estudios de las cepas estreptocócicas aisladas de estos enfermos se demostró un vínculo muy cercano con la síntesis de exotoxina pirógena A. Esta relación ha sido fluctuante en las series sucesivas de casos. La exotoxina pirógena A y otras exotoxinas estreptocócicas actúan como superantígenos para desencadenar la liberación de citocinas inflamatorias procedentes de los linfocitos T. La fiebre, el choque y la disfunción orgánica en el TSS estreptocócico quizá reflejen, por lo menos en parte, los efectos sistémicos de la liberación de citocinas mediadas por superantígenos.

TRATAMIENTO SÍNDROME DE CHOQUE TÓXICO ESTREPTOCÓCICO

En vista de la posible función de las exotoxinas o de otras toxinas estreptocócicas en el TSS estreptocócico, algunas autoridades recomiendan tratar a los pacientes afectados con clindamicina (cuadro 173-3), ya que gracias a su acción directa sobre la síntesis proteínica interrumpe pronto la producción de toxinas con mayor eficacia que la penicilina, fármaco que actúa en la pared celular. Esta recomendación está respaldada por estudios de un modelo experimental de miositis estreptocócica, en el que los ratones tratados con clindamicina presentaron una tasa de supervivencia más alta que los que recibieron penicilina. No se cuenta con datos semejantes sobre el tratamiento de las infecciones humanas, aunque los análisis retrospectivos sugieren que el resultado mejora cuando los pacientes con una infección invasora de los tejidos blandos reciben clindamicina en lugar de algún antibiótico que actúa en la pared celular. Aunque la resistencia a la clindamicina es infrecuente entre los GAS (<2% en las cepas aisladas en Estados Unidos) se han documentado algunos casos. Así pues, si se administra clindamicina como tratamiento inicial de un paciente en estado crítico, debe aplicarse también penicilina hasta que se conozca la sensibilidad antibiótica de la cepa estreptocócica. Se ha propuesto la administración de inmunoglobulina IV como tratamiento coadyuvante del choque tóxico estreptocócico (cuadro 173-3); es probable que los preparados a base de mezclas de inmunoglobulina contengan anticuerpos capaces de neutralizar los efectos de las toxinas estreptocócicas. En algunos informes aislados se han comunicado respuestas clínicas favorables a la inmunoglobulina IV, pero aún no se han practicado ensayos controlados con esta modalidad terapéutica.

PREVENCIÓN

No se dispone en el comercio de alguna vacuna contra estreptococos del grupo A. Una formulación que consta de péptidos recombinantes que contienen epítopos de tipos de proteína 26 M se está analizando en ensayos en fases I y II en voluntarios. Los primeros resultados indican que la vacuna es bien tolerada y desencadena respuestas de anticuerpo de tipo específico. Las vacunas con una región conservada de proteína M o una mezcla de otros antígenos de proteínas GAS conservadas se encuentran en las primeras fases de producción.

Los contactos domésticos de individuos con infección por GAS invasores (p. ej., bacteriemia, fascitis necrosante o TSS estreptocócico) corren más riesgo de infección invasora que la población general. Se ha detectado la colonización faríngea asintomática con GAS hasta en 25% de las personas con >4 h/día de contacto en la misma habitación con un caso índice. Sin embargo, no se recomienda la profilaxia sistemática con antibiótico en los contactos de pacientes con enfermedad invasora, ya que, si es eficaz, sería necesario tratar a centenares de contactos para prevenir un solo caso.

ESTREPTOCOCOS DE LOS GRUPOS C Y G

Los estreptococos de los grupos C y G son bacterias hemolíticas β que en ocasiones producen infecciones humanas similares a las ocasionadas por los GAS. Las cepas que forman colonias pequeñas en agar con sangre (<0.5 mm) en general pertenecen al grupo de *Streptococcus milleri* (*S. intermedius*, *S. anginosus*) (véase más adelante en este capítulo "Estreptococos *viridans*"). En la actualidad los estreptococos del grupo C y G de colonias grandes de origen humano se consideran una sola especie, *S. dysgalactiae,* subespecie *equisimilis*. Se han relacionado con faringitis, celulitis e infecciones de los tejidos blandos, neumonía, bacteriemia, endocarditis y artritis séptica. Asimismo, se ha comunicado septicemia puerperal, meningitis, absceso epidural, absceso intraabdominal, infección de vías urinarias y septicemia neonatal. La bacteriemia estreptocócica por estreptococos del grupo C o del G muy a menudo afecta a pacientes con enfermedades crónicas y, cuando no hay una infección local evidente, es probable que reflejen endocarditis. La artritis séptica, que a veces afecta a múltiples articulaciones, complica la endocarditis o se desarrolla sin ella. Especies estreptocócicas distintivas del grupo C de Lancefield producen infecciones en animales domesticados, sobre todo caballos y ganado vacuno; algunas infecciones humanas se adquieren por el contacto con animales o el consumo de leche no pasteurizada. Estos microorganismos zoonóticos incluyen *S. equi* subespecie *zooepidemicus* y *S. equi* subespecie *equi*.

TRATAMIENTO INFECCIÓN POR ESTREPTOCOCOS DE LOS GRUPOS C Y G

La penicilina es el fármaco preferente para el tratamiento de las infecciones por estreptococos de los grupos C y G. La antibioticoterapia es la misma que para aquellos pacientes con síndromes similares provocados por GAS (cuadro 173-3). Se debe administrar penicilina IV (2 a 4 mU c/4 h) a los individuos con bacteriemia o artritis séptica. Todos los estreptococos de los grupos C y G son sensibles a este fármaco y casi todos se inhiben *in vitro* con concentraciones ≤0.03 μg/mL. Algunas cepas muestran tolerancia: aunque son inhibidas con concentraciones reducidas de penicilina, sólo se destruyen con cifras mucho más altas. Se ignora la importancia clínica de la tolerancia. Dada la escasa respuesta clínica de algunos pacientes a la penicilina sola, algunos autores recomiendan añadir gentamicina (1 mg/kg c/8 h para los pacientes con una función renal normal) para el tratamiento de la endocarditis o de la artritis séptica causada por estreptococos de los grupos C o G; no obstante, no se ha demostrado que el tratamiento combinado resulte superior a la penicilina sola. Los enfermos con infecciones articulares precisan a menudo aspiraciones repetidas o drenaje abierto y desbridamiento; la respuesta al tratamiento es lenta, en especial la de los individuos debilitados y la de los que presentan afectación de más de una articulación. La infección de las prótesis articulares casi siempre exige la extracción de la prótesis además de la administración de antibióticos.

ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO B

En un primer momento, los estreptococos del grupo B de Lancefield se identificaron como una causa de mastitis vacuna, pero desde entonces se han reconocido como una de las principales causas de septicemia y meningitis de los niños recién nacidos. Los GBS son también causa frecuente de fiebre durante el parto y, en ocasiones, provocan infecciones graves que no guardan relación con el embarazo en personas adultas. Desde la instauración generalizada de la detección prenatal sistemática de GBS en la década de 1990, la frecuencia de infecciones neonatales por 1 000 nacidos vivos ha descendido de dos a tres casos hasta alrededor de 0.6 casos. Durante el mismo periodo se ha vuelto más común la infección por GBS en adultos con enfermedades crónicas subyacentes; en la actualidad los adultos constituyen una porción más importante de las infecciones por GBS invasoras que los recién nacidos. El grupo B de Lancefield consta de una sola especie, *S. agalactiae*, identificada de manera definitiva con antisuero específico contra el antígeno del carbohidrato del grupo B relacionado con la pared celular. Una cepa estreptocócica se puede clasificar de modo provisional dentro del grupo B por las pruebas bioquímicas, como hidrólisis del hipurato sódico (resultados positivos en 99% de las cepas), hidrólisis de agar con esculina y bilis (99 a 100% negativos), la sensibilidad a la bacitracina (resistencia en 92% de las cepas) y la producción de factor CAMP (resultados positivos en 98 a 100%). El factor CAMP es una fosfolipasa sintetizada por los GBS que se traduce en hemólisis sinérgica con la lisina β producida por determinadas cepas de *S. aureus*. Su presencia se demuestra por la extensión cruzada de la cepa analizada y de otra cepa estafilocócica adecuada en una placa de agar con sangre. Los GBS que causan infecciones humanas están encapsulados por uno de nueve polisacáridos antigénicamente distintos. El polisacárido capsular es un factor de virulencia importante. Los anticuerpos contra el polisacárido capsular confieren protección contra los GBS del mismo tipo subcapsular (pero no de diferente).

INFECCIÓN DE LOS RECIÉN NACIDOS

Hay dos tipos generales de infección por GBS que afectan a los lactantes y se definen por la edad del paciente en el momento de su aparición. Las *infecciones de inicio temprano* tienen lugar en la primera semana de vida y comienzan a una mediana de edad de 20 h. Alrededor de 50% de estos lactantes presentan signos de enfermedad por GBS cuando nacen. La infección se contrae durante el parto, o momentos antes, de los microorganismos que colonizan el aparato genital materno. Según los estudios de seguimiento, 5 a 40% de las mujeres porta GBS en la vagina o el recto. Cerca de 50% de los niños nacidos por vía vaginal de madres portadoras resultan colonizados, aunque sólo 1 a 2% de ellos llega a sufrir una infección con manifestaciones clínicas. El parto prematuro y los factores de riesgo materno (parto prolongado, complicaciones obstétricas y fiebre materna) constituyen otros factores. La presentación de la infección de inicio temprano coincide con la de otras formas de septicemia neonatal. Los datos típicos comprenden apnea, letargo e hipotensión. Casi todos los lactantes con enfermedad de inicio temprano sufren además bacteriemia, entre la tercera parte y la mitad presentan neumonía o síndrome apneico y otra tercera parte tiene meningitis.

Las *infecciones de inicio tardío* afectan a los lactantes de entre una semana y tres meses de edad, y aparecen a una edad promedio de tres o cuatro semanas. El microorganismo infeccioso se adquiere durante el parto (como sucede en las infecciones de inicio temprano) o después, por el contacto con la madre o con el personal de la sala de recién nacidos que estén colonizados o por otra fuente. La meningitis es la manifestación más frecuente y en casi todos los casos se vincula con una cepa de tipo III capsular. Los lactantes presentan fiebre, letargo o irritabilidad, comen mal y sufren crisis convulsivas. Los otros tipos de infección de inicio tardío comprenden bacteriemia sin una causa identificada, osteomielitis, artritis séptica y celulitis facial vinculada a adenitis submandibular o preauricular.

TRATAMIENTO

INFECCIÓN POR ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO B EN RECIÉN NACIDOS

La penicilina constituye el tratamiento preferente de todas las infecciones por GBS. En general, se administra un tratamiento empírico de amplio espectro para tratar la posible septicemia bacteriana, formado por ampicilina y gentamicina, hasta disponer de los resultados del cultivo. Cuando se detectan GBS, muchos pediatras siguen administrando gentamicina junto con ampicilina o penicilina durante algunos días hasta observar una mejoría clínica. Los lactantes con bacteriemia o con infección de tejidos blandos deben recibir penicilina, 200 000 U/kg por día en dosis divididas. Para la meningitis, los lactantes ≤7 días de edad deben recibir 250 000 a 450 000 U/kg/día divididas en tres dosis; los lactantes de >7 días de edad deben recibir entre 450 000 a 500 000 U/kg/día divididas en cuatro dosis. La meningitis se trata durante, al menos, 14 días por el riesgo de recidiva si se administran ciclos más breves.

PREVENCIÓN

La incidencia de infecciones por estreptococos del grupo B es excepcionalmente alta en los lactantes nacidos de mujeres con factores de riesgo: parto prematuro, rotura prematura de membranas (>24 h antes del parto), parto prolongado, fiebre o corioamnionitis. La fuente habitual de los microorganismos que infectan a los recién nacidos es la vía del parto, por lo que se ha intentado prevenir las infecciones por estreptococos del grupo B con la identificación de las madres portadoras de alto riesgo y la administración de distintas formas de antibiótico o inmunoprofilaxia. La administración profiláctica de ampicilina o penicilina a estas pacientes durante el parto ha reducido el riesgo de infección en los recién nacidos. Este método se ha visto entorpecido por las dificultades logísticas que plantea la identificación de las mujeres colonizadas antes del parto, dado que los resultados de los cultivos vaginales efectuados al comienzo del embarazo no sirven para predecir la condición de portadora en el parto. Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de Estados Unidos recomiendan realizar detecciones sistemáticas de colonización anogenital en las mujeres en las semanas 35 a 37 de embarazo, y obtener una muestra con hisopo del tercio inferior de la vagina y la región anorrectal para someterla a cultivo. En las mujeres con un cultivo positivo y en las que han dado a luz antes a un lactante con una infección por estreptococo del grupo B o con antecedente de bacteriuria por GBS durante el embarazo, se recomienda quimioprofilaxia durante el parto. Las mujeres cuyo resultado del cultivo se desconoce y que comienzan con trabajo de parto prematuro (<37 semanas), rompimiento prolongado de membranas (>18 h) o fiebre durante el parto, o que tienen una prueba de amplificación de ácidos nucleicos para GBS positiva durante el parto, también deben recibir quimioprofilaxia durante el parto. El esquema recomendado para esta quimioprofilaxia consta de 5 millones de U de penicilina G seguidos de 2.5 millones de U c/4 h hasta el parto. Otra opción en las mujeres con antecedente de alergia a la penicilina que no tienen riesgo de padecer anafilaxis es la cefazolina. En las mujeres con antecedente de hipersensibilidad inmediata se puede administrar clindamicina o eritromicina, pero sólo si se ha demostrado que las cepas clínicas son sensibles. Cuando no hay pruebas de sensibilidad o bien éstas indican resistencia, se administra vancomicina.

El tratamiento de todas las gestantes colonizadas o con factores de riesgo de infección neonatal se traducirá en una exposición de >30% de las embarazadas y los recién nacidos a los antibióticos, lo que implica un riesgo de reacciones alérgicas y de desarrollo de microorganismos resistentes. Aunque todavía se encuentra en fase de desarrollo, la vacuna contra los GBS ofrecerá una mejor solución en el futuro. La transmisión de anticuerpos maternos a través de la placenta induce títulos protectores en el recién nacido, por lo que se está intentado crear una vacuna contra los GBS que pueda administrarse a las mujeres en edad de procreación antes o durante el embarazo. Los resultados obtenidos en los ensayos clínicos en fase 1 con vacunas conjugadas con proteínas del polisacárido capsular de los GBS indican que una vacuna conjugada y polivalente resultaría inocua y muy inmunógena.

INFECCIÓN DE LOS ADULTOS

La mayor parte de las infecciones por GBS de los adultos guarda relación con el embarazo y el parto. La fiebre durante el parto (la manifestación más común) se acompaña a veces de síntomas y signos de endometritis o corioamnionitis (distensión abdominal y dolor del útero o los anexos con la palpación). Tanto los hemocultivos como los exudados vaginales suelen ser positivos. La bacteriemia a menudo es transitoria, pero a veces ocasiona meningitis o endocarditis. Las infecciones de los adultos que no guardan relación con el periodo puerperal afectan casi siempre a personas ancianas o con alguna enfermedad crónica de base, como diabetes mellitus o neoplasia maligna. Entre las infecciones descritas con cierta frecuencia en los adultos están la celulitis y la infección de tejidos blandos (incluidas las úlceras cutáneas diabéticas infectadas), la infección urinaria, la neumonía, la endocarditis y la artritis séptica. Se han descrito también meningitis, osteomielitis y abscesos intraabdominales o pélvicos. Las recaídas o las recurrencias de infección invasora semanas a meses después de un primer episodio infeccioso se han documentado en cerca de 4% de los casos.

TRATAMIENTO

INFECCIÓN POR ESTREPTOCOCO DEL GRUPO B EN ADULTOS

Los GBS son menos sensibles a la penicilina que los GAS y exigen dosis un poco más altas. Los adultos con infecciones circunscritas graves (neumonía, pielonefritis, absceso) deben recibir dosis de alrededor de 12 millones de U de penicilina G al día, en tanto que aquellos con endocarditis o meningitis deben tratarse con 18 a 24 millones de U al día en dosis divididas. La vancomicina constituye una alternativa aceptable para las personas alérgicas a la penicilina.

ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO D NO ENTEROCÓCICOS

Los principales estreptococos no entéricos del grupo D que causan infecciones en el ser humano antes se consideraban una sola especie, *Streptococcus bovis*. Los microorganismos incluidos en *S. bovis* se han reclasificado en dos especies, cada una de las cuales tiene dos subespecies: *Streptococcus gallolyticus* subespecie *gallolyticus, S. gallolyticus* subespecie *pasteurianus, Streptococcus infantarius* subespecie *infantarius* y *S. infantarius* subespecie *coli*. La endocarditis causada por estos microorganismos a menudo se asocia a neoplasias del tubo digestivo (más a menudo carcinoma o pólipos del colon), pero también se informa en asociación a otras lesiones intestinales. Cuando se buscan lesiones gastrointestinales ocultas de manera cuidadosa, se observan anomalías en >60% de los pacientes con endocarditis por *S. gallolyticus* o *S. infantarius*. A diferencia de los enterococos, los *Streptococcus* no enterococos del grupo D, como estos microorganismos, se destruyen con seguridad con penicilina como único fármaco, y la penicilina es el fármaco preferido para las infecciones que causan.

VIRIDANS Y OTROS ESTREPTOCOCOS

ESTREPTOCOCOS *VIRIDANS*

Éstos comprenden muy diversas especies de estreptococos hemolíticos α y constituyen un grupo heterogéneo de microorganismos que son causales importantes de la endocarditis bacteriana (cap. 155). Se conocen diversas especies de estreptococos *viridans*, como *S. salivarius, S. mitis, S. sanguis* y *S. mutans*, que forman parte de la microflora normal de la boca, donde viven muy cerca de los dientes y las encías. Algunas especies contribuyen a la aparición de las caries dentales.

Gemella morbillorum, antes conocida como *Streptococcus morbillorum*, se ha ubicado en un género aparte, junto con *Gemella haemolysans*, con base en los estudios de relatividad genética. Estas especies son similares a los estreptococos *viridans* en lo referente al hábitat en el hospedador humano y las infecciones que producen.

La bacteriemia transitoria por estreptococos *viridans* producida por masticación, cepillado dental, uso de seda dental y otras fuentes de traumatismo leve, además de la adhesión a las superficies biológicas, explican por qué estos microorganismos causan endocarditis (fig. 155-1). También se aíslan estreptococos *viridans*, que a menudo forman parte de una microflora mixta, de regiones de sinusitis, absceso cerebral y absceso hepático.

La bacteriemia por estreptococos *viridans* afecta con relativa frecuencia a los pacientes neutropénicos, en especial después de un trasplante de médula ósea o después de recibir dosis altas de quimioterapia antineoplásica. Algunos de estos individuos sufren un síndrome septicémico con fiebre alta y choque. Los factores de riesgo para la bacteriemia por estreptococos *viridans* comprenden la quimioterapia con dosis altas de citarabina, el tratamiento previo con trimetoprim-sulfametoxazol o con una fluoroquinolona, la administración de antiácidos o antagonistas de la histamina y la presencia de mucositis y neutropenia profunda.

El grupo de *S. milleri* (denominado también grupo de *S. intermedius* o *S. anginosus*) consta de tres especies que provocan enfermedades en el ser humano: *S. intermedius*, *S. anginosus* y *Streptococcus constellatus*. Estos microorganismos se clasifican a menudo como estreptococos *viridans*, aunque difieren de las demás clases en su perfil hemolítico (pueden ser hemolíticos α o β, o bien no hemolíticos) y por las enfermedades que provocan. Este grupo causa a menudo infecciones supurativas, en especial abscesos del cerebro y de las vísceras abdominales, e infecciones relacionadas con la cavidad bucal o el aparato respiratorio, como absceso periamigdalino, absceso pulmonar y empiema.

TRATAMIENTO **INFECCIÓN POR ESTREPTOCOCOS *VIRIDANS***

Las colonias de microorganismos aisladas de los pacientes neutropénicos con bacteriemia suelen ser resistentes a la penicilina, por lo que, en principio, deben recibir tratamiento con vancomicina hasta disponer de los resultados de las pruebas de sensibilidad. Los estreptococos *viridans* aislados en otras situaciones clínicas a menudo son sensibles a la penicilina.

ABIOTROPHIA SP Y *GRANULICATELLA* SP (VARIANTES NUTRICIONALES DE LOS ESTREPTOCOCOS)

Algunas cepas aisladas y cultivadas de la sangre de pacientes con endocarditis no crecen cuando se subcultivan en medios sólidos. Estas *variantes nutricionales de los estreptococos* necesitan complementos de tiol o formas activas de vitamina B_6 (piridoxal o piridoxamina) para crecer en el laboratorio; se agrupan, en general, con los estreptococos *viridans* porque causan tipos similares de infecciones. No obstante, según las comparaciones de la secuencia de RNA 16S ribosómico se han clasificado de nuevo dos géneros independientes: *Abiotrophia*, con una sola especie (*Abiotrophia defectivus*), y *Granulicatella*, con tres especies que causan infección en el ser humano (*G. adiacens, G. para-adiacens* y *G. elegans*).

TRATAMIENTO **INFECCIÓN POR VARIANTES NUTRICIONALES DE ESTREPTOCOCOS**

Los fracasos terapéuticos y las recurrencias parecen más frecuentes en los casos de endocarditis provocada por las variantes nutricionales de los estreptococos que por los estreptococos *viridans* habituales. Por eso se recomienda añadir gentamicina (1 mg/kg c/8 h para los pacientes con función renal normal) al régimen de penicilina administrado para tratar la endocarditis debida a estos patógenos.

OTROS ESTREPTOCOCOS

Streptococcus suis es un patógeno importante del cerdo, y se ha notificado que causa meningitis en el ser humano, a menudo en personas que trabajan con estos animales. Las cepas de *S. suis* relacionadas con las infecciones humanas han reaccionado en general con el suero R de tipificación de Lancefield y a veces también con el de tipo D. Las cepas pueden ser hemolíticos α o β y son sensibles a la penicilina. *Streptococcus iniae*, un patógeno de los peces, se ha vinculado con infecciones de personas que han manipulado peces vivos o muertos en fecha reciente. La celulitis de la mano supone la forma más común de infección humana, aunque también se han descrito bacteriemia y endocarditis. Los *estreptococos anaerobios*, o *peptoestreptococos*, forman parte de la microflora normal de la boca, el intestino y la vagina. **Las infecciones provocadas por los estreptococos anaerobios se estudian en el capítulo 201.**

174 Infecciones enterocócicas

Cesar A. Arias, Barbara E. Murray

Desde hace más de 100 años los enterococos fueron identificados como posibles patógenos de seres humanos, pero sólo en años recientes adquirieron importancia como causa de infecciones hospitalarias. La capacidad de tales microorganismos de sobrevivir y diseminarse en el entorno hospitalario y adquirir los factores determinantes de resistencia a antibióticos complican mucho el tratamiento de algunas de las infecciones que causan en sujetos en estado crítico. En 1899 se mencionó por primera vez en las publicaciones francesas a los enterococos y se observó que aparecían en el tubo digestivo de los seres humanos y que tenían la capacidad de generar enfermedad grave. De hecho, en ese mismo año se hizo la primera descripción histopatológica de una infección enterocócica. La cepa clínica recuperada de un sujeto que murió a consecuencia de endocarditis se denominó en un principio *Micrococcus zymogenes,* para ser nombrada después *Streptococcus faecalis* subespecie *zymogenes,* conocida en la actualidad como *Enterococcus faecalis.* La capacidad de esta cepa de causar enfermedad grave en conejos y ratones mostró su potencial letal en los entornos apropiados.

ETIOLOGÍA

Los enterococos son microorganismos grampositivos. En las muestras clínicas tienen el aspecto de células solas, diplocócicas, de cadena corta (fig. 174-1), aunque en otras cepas se han observado cadenas largas. En un principio se les clasificó como estreptococos porque los microorganismos de los dos géneros comparten muchas características morfológicas y fenotípicas, entre ellas la reacción negativa frecuente a la catalasa. Sólo por medio de estudios de hibridación de DNA y después la secuenciación del rRNA 16S se demostró con claridad que había que agrupar a los enterococos como un género distinto del de los estreptococos. Sin embargo, a diferencia de la mayor parte de los estreptococos, los enterococos hidrolizan la esculina en presencia de sales biliares a 40% y proliferan en un medio con concentraciones altas de cloruro de sodio (p. ej., 6.5%) y a temperaturas altas (46°C). En general, los laboratorios clínicos informan que los enterococos son microorganismos no hemolíticos por su incapacidad para causar la lisis de eritrocitos ovinos y bovinos que a menudo se utilizan en las placas de agar; sin embargo, algunas cepas de *E. faecalis* causan la lisis de eritrocitos de seres humanos, caballos y conejos. La mayor parte de las especies de enterococos de importancia clínica hidrolizan la pirrolidonil-β-naftilamida (PYR; *pyrrolidonyl-β-naphthylamide*), característica que permite distinguir los enterococos de microorganismos del grupo de *Streptococcus gallolyticus* (conocido antes como *S. bovis*) que incluye *Streptococcus pasteurianus* y *Streptococcus infantarius* y de especies de *Leuconostoc.* En infecciones de seres humanos se han aislado cuando menos 18

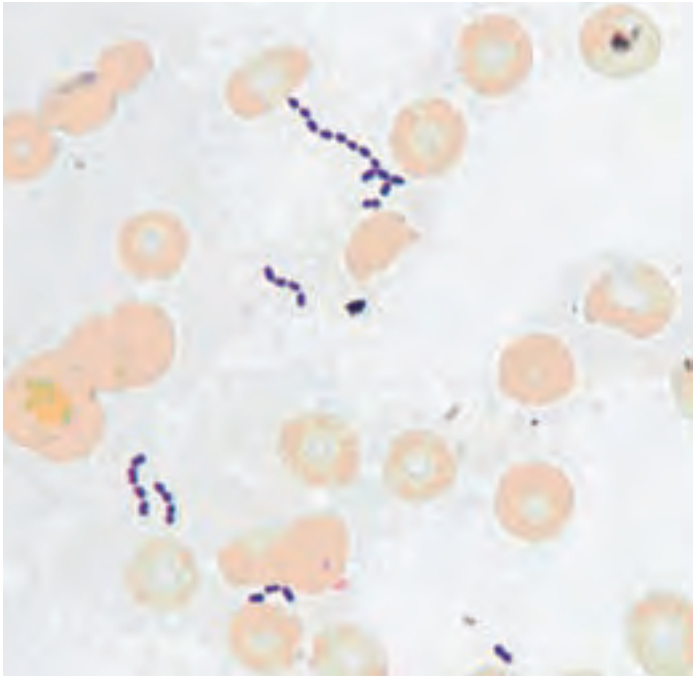


FIGURA 174-1. Tinción de Gram del cultivo de sangre de un paciente con bacteriemia por enterococos. Las células bacterianas ovales grampositivas están dispuestas a semejanza de diplococos y cadenas cortas. *(Con autorización de Autrey Wanger, PhD.)*

especies de entorecocos, pero una mayoría abrumadora de casos es causada por dos especies: *E. faecalis* y *Enterococcus faecium.* Especies aisladas con menor frecuencia son *Enterococcus gallinarum, Enterococcus durans, Enterococcus hirae* y *Enterococcus avium*.

PATOGENIA

Los enterococos viven normalmente en el colon de adultos humanos, aunque en general comprenden <1% de la microflora intestinal cultivable. En el tubo digestivo de una persona sana, los enterococos casi siempre son simbiontes que coexisten con otras bacterias; de hecho, la utilidad de algunas cepas de enterococos como probióticos en el tratamiento de la diarrea indica su posible importancia para conservar el equilibrio homeostático del intestino del ser humano. Los enterococos son intrínsecamente resistentes a diversos antibióticos de uso clínico; por eso, uno de los factores más importantes que perturba dicho equilibrio e induce la mayor colonización gastrointestinal por parte de enterococos es la administración de antimicrobianos. En particular, los antibióticos que se excretan en la bilis y son de amplio espectro (p. ej., algunas cefalosporinas que actúan en anaerobios y bacterias gramnegativas), se asocian a la recuperación de gran número de enterococos de las heces; este incremento en la colonización parece deberse no sólo a la mera sustitución por enterococos en un "nicho" biológico dado después de la erradicación de componentes competitivos de la flora, sino también (cuando menos en ratones) de la supresión (después de la disminución de la microflora gramnegativa con los antibióticos) de importantes señales inmunitarias (p. ej., la lectina RegIIIγ) que ayudan a que el número de enterococos permanezca en niveles bajos en el intestino normal de los seres humanos. Algunos estudios han señalado que los niveles más altos de colonización del tubo digestivo constituyen un factor de extraordinaria importancia en la patogenia de infecciones enterocócicas. Sin embargo, no se conocen en detalle los mecanismos por los cuales los enterococos logran colonizar el intestino y llegan a los linfáticos y a la corriente sanguínea.

Se han creado algunos modelos de vertebrados, gusanos e insectos para estudiar la importancia de posibles determinantes patógenos de *E. faecalis* y *E. faecium.* Tres grupos principales de factores pueden incrementar la capacidad de los enterococos para colonizar el tubo digestivo y causar enfermedad. El primer grupo, los llamados *factores secretados por enterococos*, son moléculas liberadas al exterior de la bacteria que contribuyen al proceso de la infección. De ellas, las mejor estudiadas son la hemolisina/citolisina enterocócica y dos proteasas de enterococos (gelatinasa y serina proteasa). Esta citolisina es una toxina heterodimérica producida por algunas cepas de *E. faecalis* capaz de causar lisis de los eritrocitos humanos y también de poliformonucleares y macrófagos. Las proteasas serina proteasa y la gelatinasa de *E. faecalis* median la virulencia por varios mecanismos, entre ellos, la degradación de los tejidos del hospedador y la modificación de componentes esenciales del sistema inmunitario. Los mutantes que carecen de los genes que corresponden a tales proteínas, están muy atenuados en peritonitis, endocarditis y endoftalmitis experimentales.

Se cree que el segundo grupo de factores de virulencia, los *componentes superficiales de enterococos*, contribuyen a la unión bacteriana con moléculas de matriz extracelulares en el hospedador humano. Se han definido algunas moléculas de la superficie de los enterococos y al parecer intervienen en la patogenia de las infecciones que ellos causan. Entre las adhesinas identificadas está la sustancia de agregación de *E. faecalis* que media la unión de células bacterianas entre sí y con ello facilita el intercambio conjugativo de plásmidos. Algunos datos indican que la sustancia de agregación y la citolisina enterocócica actúan en forma sinérgica para incrementar el potencial de virulencia de cepas de *E. faecalis* en la endocarditis experimental. La proteína de superficie adhesina del colágeno de *E. faecalis* (Ace) y su homólogo *E. faecium* (Acm) son reconocedores de moléculas de adhesión de la matriz (MSCRAMM, *microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules*) que intervienen en la unión bacteriana a proteínas del hospedador, como colágeno, fibronectina y fibrinógeno; Ace y Acm son importantes en la patogenia de la endocarditis experimental. Se ha demostrado que los pelos de bacterias grampositivas constituyen mediadores importantes de la unión a los tejidos del hospedador y su invasión, y se le consideran posibles sitios en que podrían actuar productos inmunoterápicos. *E. faecalis* y *E. faecium* tienen pelos superficiales. Los mutantes de *E. faecalis* sin pelos muestran atenuación en la endocarditis e infecciones de vías urinarias (UTI, *urinary tract infections*), de tipo experimental. Otras proteínas de superficie que comparten homología estructural con MSCRAMM, que al parecer intervienen en la unión de enterococos al hospedador y también en la virulencia, son las proteínas de superficie enterocócica de *E. faecalis* Esp y su homólogo *E. faecium* (Esp_{fm}), la segunda adhesina de colágeno de *E. faecium* (Scm), las proteínas de superficie de *E. faecium* (Fms), SgrA (que se une a los componentes de la lámina basal) y EcbA (que se une al colágeno de tipo V). Otros componentes de superficie al parecer vinculados con la patogenicidad son la proteína Elr (una proteína de la familia WxL) y los polisacáridos que, según expertos, interfieren en la fagocitosis del microorganismo por células inmunitarias del hospedador. Algunas cepas *E. faecalis* parecen tener al menos tres clases diferentes de polisacáridos capsulares; algunos de estos últimos intervienen en la virulencia y podrían ser moléculas en que puedan actuar productos inmunoterápicos.

El tercer grupo de factores de virulencia no se ha definido en detalle: son la proteína de estrés Gls24 de *E. faecalis* que se ha vinculado con la resistencia de los enterococos a las sales biliares y al parecer es importante en la patogenia de la endocarditis, y los plásmidos que contienen hyl_{Efm} de *E. faecium,* transferibles de una cepa a otra y que incrementan la colonización por dichos microorganismos. En el modelo murino de peritonitis, la adquisición de los plásmidos aumentó la mortalidad de una cepa comensal de *E. faecium*. En fechas recientes se identificó un gen que codifica un regulador de la atención oxidativa (AsrR) como un factor importante de virulencia de *E. faecium*.

La posibilidad de obtener secuencias de genomas bacterianos ha permitido conocer mejor la diversidad bacteriana, la evolución, la patogenia y los mecanismos de resistencia a los antibióticos. A la fecha se encuentran disponibles las secuencias genómicas de más de 560 cepas de enterococos y algunas han sido registradas por completo. El análisis de secuencia ha demostrado que la diversidad genética de los enterococos tiene relación en gran parte con la adquisición de DNA exógeno y la movilización de grandes regiones cromosómicas, lo que ocasiona la recombinación de genomas "nucleares". Además, los análisis indican que *E. faecium* posee un *genoma accesorio* maleable que incorpora un contenido sustancial de elementos exógenos, lo que incluye DNA de fagos. De hecho, los clados de *E. faecium* relacionados con flora hospitalaria que contienen muchas cepas asociadas a brotes epidémicos corresponden a la línea celular genética predominante que circula en los hospitales de todo el mundo. Este clado parece evolucionar con rapidez; una comparación genómica sugiere que esta línea surgió hace 75 años (momento que coincide con la introducción de antimicrobianos) y que evolucionó de las cepas animales y no de aislados de comensales de seres humanos. Una separación genó-

mica inicial en el interior de *E. faecium* parece haber ocurrido hace casi 3 000 años, en forma simultánea con la urbanización y domesticación de animales. Esta información genómica ofrece nuevos indicios sobre la evolución de los enterococos de microorganismos comensales a patógenos hospitalarios de importancia.

EPIDEMIOLOGÍA

Según *The National Healthcare Safety Network* de los *Centers for Disease Control and Prevention*, los enterococos constituyen los microorganismos que ocupan el segundo lugar en frecuencia (después de los estafilococos), de los que son aislados de infecciones de origen hospitalario en Estados Unidos. *E. faecalis* sigue siendo la especie predominante recuperada de las infecciones mencionadas, pero el aislamiento de *E. faecium* ha aumentado en forma sustancial en los últimos 20 años. De hecho, en la actualidad *E. faecium* muestra casi la misma frecuencia de *E. faecalis* como microorganismo causal de infecciones hospitalarias. Este dato es importante porque *E. faecium* es, con mucho, el enterococo más resistente y de difícil tratamiento; de hecho, >80% de las cepas *E. faecium* recuperadas en hospitales estadounidenses son resistentes a la vancomicina y >90% lo son a la ampicilina (históricamente el lactámico β más eficaz contra enterocos). Es mucho menos frecuente la resistencia a vancomicina y ampicilina que muestran cepas de *E. faecalis* (cerca de 7 y ~ 4%, respectivamente).

Se ha estudiado en forma exhaustiva la dinámica de la transmisión y la diseminación de enterococos en el ambiente hospitalario, con interés particular en los enterococos resistentes a vancomicina (VRE, *vancomycin-resistant enterococci*). Los datos de los estudios han indicado que la colonización del tubo digestivo por VRE es una etapa de gran trascendencia en la evolución natural de la enfermedad por dichos microorganismos y que una proporción importante de pacientes colonizados por VRE lo siguen estando por lapsos prolongados (a veces >1 año) y muestran mayor propensión a presentar enfermedad por *Enterococcus* (como bacteriemia). Los factores más importantes vinculados con la colonización y persistencia de VRE en los intestinos son hospitalización duradera; ciclos largos de antibioticoterapia; hospitalización en instalaciones de asistencia a largo plazo; unidades quirúrgicas o unidades de cuidados intensivos; trasplante de órganos; insuficiencia renal (sobre todo en personas sometidas a hemodiálisis) o diabetes; fluctuaciones altas en la escala *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) y proximidad física a individuos infectados o colonizados con VRE o sus habitaciones. Una vez que el paciente queda colonizado por VRE, intervienen varios factores fundamentales en la diseminación de los microorganismos en el entorno hospitalario. VRE sobrevive a la exposición al calor y a algunos desinfectantes y se le identifica en innumerables fómites en el hospital, como barandales de camas, equipo médico, perillas de puerta, guantes, teléfonos y tableros de computadoras. Por eso, el personal dedicado a la atención de la salud desempeña una función decisiva en la transmisión de enterococos de un paciente a otro, y las medidas para controlar y desterrar infecciones son de máxima trascendencia para romper el círculo vicioso de transmisión. Aún más, en dos metaanálisis se observó que la infección por VRE agrava el peligro de muerte, sin importar el estado clínico del sujeto, en comparación con los individuos infectados por una cepa de enterococos susceptible a glucopéptidos.

La epidemiología de la enfermedad por enterococos y la aparición de VRE han seguido tendencias un poco distintas en otras partes del mundo a las observadas en Estados Unidos. En Europa, la aparición de VRE a mediados de la década de 1980 se identificó más bien en cepas aisladas de animales y de personas sanas y no de sujetos hospitalizados. La aparición de VRE se atribuyó al uso de la avoparcina, glucopéptido usado como estimulante del crecimiento en alimentos para animales; tal vínculo hizo que la Unión Europea prohibiera en 1996 el uso de dicho compuesto en la industria de la ganadería. Sin embargo, después de una disminución inicial del aislamiento de VRE de animales y seres humanos, ha aumentado poco a poco en algunos países europeos la prevalencia de infecciones por VRE hospitalarios, con importantes diferencias regionales. Por ejemplo, las tasas de resistencia a vancomicina en cepas clínicas de *E. faecium* en Europa alcanza su máximo en Grecia, el Reino Unido y Portugal (10 a 30%), en tanto que las cifras en países de la Península Escandinava y los Países Bajos es <1%. Estas diferencias se han atribuido en parte a la aplicación de normas estrictas de "busca y destruye" de control de infecciones en lugares como los Países Bajos; las normas han hecho que disminuyan mucho la frecuencia de cepas de MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina) y de VRE. A pesar de las diferencias regionales, las cifras de VRE siguen siendo mucho menores en gran parte de Europa que en Estados Unidos. No se conocen en detalle las razones de esa diferencia, aunque se ha planteado que podría deberse al mayor consumo humano de antibióticos en Estados Unidos. Las tasas de resistencia de los enterococos a la vancomicina en algunos países de América Latina también son más bajas (cerca de 4%) que las de Estados Unidos. Por lo contrario, en Asia, las tasas de resistencia de los enterococos a la vancomicina al parecer son similares a las observadas en hospitales estadounidenses.

Como se mencionó antes, los análisis genómicos de *E. faecium* resistente a vancomicina en diferentes partes del mundo sugieren que el surgimiento y diseminación de estos microorganismos en el entorno hospitalario de todo el mundo se debe al éxito de los clados genéticos relacionados con el hospital, los cuales adquirieron los genes que causan la resistencia a vancomicina, así como determinantes de resistencia a otros antibióticos.

SÍNDROMES CLÍNICOS

INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS Y PROSTATITIS

Los enterococos son microorganismos causales muy conocidos de infecciones de vías urinarias de origen hospitalario, que constituyen las infecciones más frecuentes causadas por ellos (cap. 162). Las UTI enterocócicas suelen deberse a sondas permanentes, instrumentación y anomalías anatómicas del aparato genitourinario, y a menudo es muy difícil diferenciar entre la infección verdadera y la colonización (sobre todo en personas que durante largo tiempo tienen colocadas sondas permanentes). La presencia de leucocitos en la orina, junto con manifestaciones generales (como fiebre), o signos y síntomas locales de infección no explicable y la posibilidad de cultivos en orina ($\geq 10^5$ unidades formadoras de colonias [CFU]/mL) sugieren el diagnóstico. Además, las UTI enterocócicas suelen aparecer en individuos en estado crítico cuyas otras enfermedades coexistentes pueden dificultar el diagnóstico. En muchos casos basta la extracción de la sonda permanente, sin necesidad de administrar antimicrobianos específicos. En ocasiones excepcionales las infecciones de vías urinarias causadas por enterococos pueden seguir una evolución compleja, con la aparición de pielonefritis y absceso perirrenal, que pueden ser la puerta para que penetren los microorganismos a la corriente sanguínea (véase adelante). Los enterococos también originan prostatitis crónica, sobre todo en personas en quienes se han manipulado por métodos quirúrgicos o endoscópicos las vías urinarias. Estas infecciones son difíciles de combatir porque los fármacos más potentes contra los enterococos (como aminopenicilinas y glucopéptidos) casi no penetran en el tejido prostático. La infección prostática crónica puede provocar bacteriemia repetitiva por enterococos.

BACTERIEMIA Y ENDOCARDITIS

La bacteriemia sin endocarditis es una de las manifestaciones más frecuentes de la enfermedad por enterococos. Los catéteres intravasculares y otros dispositivos son los que a menudo ocasionan estos episodios bacteriémicos (cap. 168). Otras fuentes conocidas de bacteriemia por enterococos son las vías hepatobiliares y las gastrointestinales, focos pélvicos e intraabdominales y, con menor frecuencia, infecciones de heridas e incisiones, UTI e infecciones óseas. En Estados Unidos, los enterococos ocupan el segundo lugar de frecuencia (después de los estafilococos coagulasa-negativos) como microorganismos causales de bacteriemia vinculada con catéteres en vasos centrales. En general, los pacientes con bacteriemia por enterococo tienen enfermedades asociadas y han permanecido en el hospital por periodos prolongados; a menudo han recibido varios ciclos de antibióticos. Varios estudios indican que cuando se aísla *E. faecium* en la sangre, los desenlaces pueden ser peores y las tasas de mortalidad más altas que cuando se aíslan otras especies de enterococos; es posible que este hallazgo guarde relación con la prevalencia más alta de resistencia a vancomicina y ampicilina en *E. faecium* que en otras especies de enterococos, con la consecuente reducción de las opciones terapéuticas. En muchos casos (por lo común cuando el tubo digestivo es el lugar de origen), la bacteriemia por enterococos puede ser polimicrobiana y, al mismo tiempo, se aíslan microorganismos gramnegativos. Además, se han corroborado algunos casos en los que la bacteriemia por enterococos apareció dentro del marco del síndrome de hiperinfección por *Strongyloides stercoralis* en individuos inmunodeprimidos.

Los enterococos son causa importante de endocarditis extrahospitalaria y la vinculada con la atención de la salud, y ocupa el segundo lugar después de los estafilococos como causa de las infecciones de este último origen. La supuesta fuente inicial de bacteriemia que conduce a endocar-

ditis son el aparato digestivo o el genitourinario, por ejemplo, individuos que tienen neoplasias malignas y padecimientos inflamatorios del intestino o que fueron sometidos a procedimientos en los que se manipularon estas vías. Los sujetos afectados tienden a ser varones y ancianos que tienen otras enfermedades debilitantes y cardiopatías. Los trastornos pueden afectar prótesis valvulares y válvulas originales; muy a menudo las estructuras afectadas son las válvulas mitral y aórtica. La endocarditis extrahospitalaria (causada a menudo por *E. faecalis*) también se observa en personas sin factores manifiestos de riesgo ni anomalías cardiacas. También se ha descrito en detalle la endocarditis en mujeres en edad de procreación. El cuadro crítico inicial de la endocarditis por enterococos sigue una evolución subaguda, con fiebre, pérdida de peso, malestar generalizado y un soplo cardiaco; en un reducido número de enfermos aparecen los estigmas típicos de la endocarditis (como petequias, nódulos de Osler y manchas de Roth). Dentro de las manifestaciones atípicas están artralgias y signos y síntomas de metástasis (abscesos en bazo, hipo, dolor en el flanco izquierdo, derrame pleural y espondilodiscitis). Las complicaciones embólicas son variables y afectan el encéfalo. La insuficiencia cardiaca constituye una complicación común de la endocarditis enterocócica y la sustitución valvular puede ser de suma importancia para curar la infección, en particular si proviene de microorganismos resistentes a múltiples fármacos o cuando hay complicaciones graves. El tratamiento suele durar cuatro a seis semanas y se pueden administrar ciclos más prolongados si se trata de cepas resistentes a múltiples fármacos, en caso de que no se practique la sustitución valvular.

MENINGITIS

La meningitis por enterococos es una enfermedad poco común (compone sólo cerca de 4% de los casos de meningitis), que se vincula a menudo con intervenciones neuroquirúrgicas y cuadros como derivaciones, traumatismos del sistema nervioso central (SNC) y fuga de líquido cefalorraquídeo (LCR). En algunas situaciones, por lo común en sujetos con un cuadro debilitante como enfermedad cardiovascular o cardiopatía congénita, insuficiencia renal crónica, neoplasias malignas, o que recibieron tratamiento inmunodepresor o tienen VIH/sida, se observa supuesta siembra hematógena de las meninges en infecciones como endocarditis o bacteriemia. Son frecuentes la fiebre y los cambios en el estado psíquico, mientras que no lo son tanto los signos meníngeos manifiestos. Los signos en LCR son compatibles con infección bacteriana, es decir, pleocitosis con predominio de polimorfonucleares (cerca de 500 células/μL), mayor nivel de proteínas (por lo común >100/100 mL) y disminución de la concentración de glucosa (alrededor de 28 mg/100 mL). En cerca de la mitad de los casos la tinción de Gram genera un resultado positivo, con una tasa alta de identificación de microorganismos en cultivos de LCR; las especies aisladas con mayor frecuencia son *E. faecalis* y *E. faecium*. Entre las complicaciones están la hidrocefalia, los abscesos cerebrales y la apoplejía. Como se mencionó antes para la bacteriemia, también se ha documentado el vínculo con hiperinfección por *Strongyloides*.

INFECCIONES INTRAABDOMINALES, PÉLVICAS Y DE TEJIDOS BLANDOS

Como se mencionó, los enterococos son parte de la flora comensal del aparato digestivo y producen peritonitis espontánea en cirróticos y en sujetos a quienes se practica diálisis peritoneal ambulatoria por largo tiempo **(cap. 159)**. Estos microorganismos suelen detectarse (casi siempre junto con otras bacterias que incluyen especies gramnegativas intestinales y anaerobios) en muestras clínicas de material obtenido del interior del abdomen y del aparato genital femenino. Se considera que la presencia de enterococos en infecciones intraabdominales tiene poca importancia clínica. Algunos estudios han indicado que la participación de dichos microorganismo en las infecciones intraabdominales, de origen extrahospitalario y que afectan a personas que habían estado sanas, es de poca magnitud, porque la cirugía y los antimicrobianos de amplio espectro que no actúan contra los enterococos suelen bastar para tratar dichas infecciones en forma satisfactoria. Sin embargo, en décadas recientes, los enterococos han ocupado un lugar prominente como causa de infecciones intraabdominales en sujetos hospitalizados, por la aparición y la propagación de la resistencia a vancomicina entre enterococos y por el aumento de las tasas de infecciones hospitalarias causadas por cepas de *E. faecium* resistentes a múltiples fármacos. De hecho, en la actualidad varios estudios han confirmado la ineficacia terapéutica ocasionada por los enterococos, con cifras mayores de complicaciones posoperatorias y muerte entre pacientes con infecciones intraabdominales. Por eso, se recomienda la administración de fármacos contra enterococos en la peritonitis hospitalaria en sujetos inmunodeprimidos o en estado muy grave, que han permanecido largo tiempo en el hospital, que han sido sometidos a múltiples procedimientos, tienen septicemia y cúmulos anormales persistentes en el abdomen, o poseen factores de riesgo de endocarditis (como prótesis valvulares y del corazón o daño de ese órgano). Por lo contrario, el tratamiento de enterococos en el primer episodio de infecciones intraabdominales de origen extrahospitalario y que afectan a sujetos que habían estado sanos y no tenían factores importantes de riesgo de endocarditis, al parecer no es beneficioso.

Los enterococos suelen ser aislados en infecciones de tejidos blandos **(cap. 156)**, en particular las que comprenden heridas quirúrgicas **(cap. 168)**. De hecho, ocupan el tercer lugar en frecuencia como microorganismos causantes de infecciones hospitalarias en sitios operados, y la especie aislada más a menudo es *E. faecalis*. Es motivo de debate la importancia clínica de los enterococos en algunas de estas infecciones (como el caso de las infecciones intraabdominales); es muy difícil distinguir entre colonización e infección verdadera, aunque en algunos casos se han identificado y recuperado enterococos de abscesos de pulmones, hígado y piel. El pie de diabético y las úlceras por decúbito suelen estar colonizados por enterococos y pueden servir de puerta de entrada de infecciones óseas.

OTRAS INFECCIONES

Los enterococos son causas muy bien identificadas de infecciones en recién nacidos, que incluyen septicemia (más bien de comienzo tardío), bacteriemia, meningitis, neumonía e infecciones de vías urinarias. Se han confirmado brotes de septicemia por enterococos en unidades de recién nacidos. Entre los factores de riesgo de que surja enfermedad por enterococos en los recién nacidos están premadurez, bajo peso al nacer, dispositivos permanentes y cirugía abdominal. También se ha descrito a los enterococos como microorganismos causales de infecciones de huesos y articulaciones, como osteomielitis vertebral, casi siempre en personas que tienen enfermedades primarias como diabetes o endocarditis. En forma similar, se han aislado los enterococos en infecciones óseas en sujetos sometidos a artroplastia o reconstrucción de fracturas, con colocación de elementos protésicos. Estos microorganismos producen una biocapa que tal vez altere la eficacia de los fármacos antienterocócicos que, de otro modo, serían activos contra ellos; por esa razón es muy difícil tratar las infecciones en que interviene material extraño y, a veces, es necesario extraer los elementos protésicos para erradicarlas. Se han descrito algunos casos aislados de neumonía, abscesos pulmonares y empiema espontáneo por enterococos.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR ENTEROCOCOS

PRINCIPIOS GENERALES

Los enterococos son intrínsecamente resistentes o tolerantes a algunos antimicrobianos (se define la *tolerancia* como el hecho de que concentraciones del fármaco 32 veces mayores que la concentración inhibidora mínima [MIC, *minimal inhibitory concentration*] no destruyen los microorganismos). El uso de un solo antibiótico lactámico β contra endocarditis (al cual muchos enterococos son tolerantes) ha generado resultados desalentadores y al final del tratamiento las tasas de curación son bajas. Sin embargo, la adición de un aminoglucósido a un fármaco con actividad en la pared del microorganismo (un lactámico β o un glucopéptido) incrementa las tasas de curación y erradica al elemento patógeno; aún más, dicha combinación es sinérgica y bactericida *in vitro*. Por tanto, durante muchas décadas, la norma para tratar las infecciones endovasculares por enterococos ha sido administrar combinaciones de un fármaco con actividad en la pared y un aminoglucósido; dicho efecto sinérgico se explica, cuando menos en parte, por la mayor penetración del aminoglucósido en la bacteria, tal vez porque el lactámico β o el glucopéptido alteran sus paredes. A pesar de ello, se ha tornado cada vez más difícil lograr la actividad bactericida sinérgica en el tratamiento de algunas infecciones enterocócicas graves por la aparición de resistencia a casi todos los antibióticos disponibles para tal objetivo.

El tratamiento de la infección por *E. faecalis* difiere en forma sustancial del que se administra en la causada por *E. faecium* **(cuadros 174-1 y 174-2)**, sobre todo por diferencias en los perfiles de resistencia (véase adelante); por ejemplo, es infrecuente en *E. faecalis* la resistencia a la

CUADRO 174-1 Regímenes sugeridos para el tratamiento de las infecciones causadas por *Enterococcus faecalis*

Síndrome clínico	Opciones terapéuticas sugeridas[a]
Infecciones endovasculares (incluida la endocarditis)	• Ampicilina[b] (12 g por día en dosis divididas c/4 h o en goteo continuo) o penicilina (18 a 30 millones de unidades por día IV, en dosis divididas c/4 h o en goteo continuo) *más* un aminoglucósido[c] • Ampicilina[b] (12 g/día IV en dosis divididas c/4 h) *más* ceftriaxona (2 g IV c/12 h) • Vancomicina[d] (15 mg/kg IV por dosis) *más* un aminoglucósido[c] *o* ceftriaxona • Daptomicina[e] en dosis altas ± otro fármaco activo[f] • Ampicilina[b] *más* imipenem
Bacteriemia no endovascular[g]	• Ampicilina (12 g/día IV en dosis divididas c/4 h) o penicilina (18 millones de unidades/día IV en dosis divididas c/4 h) ± un aminoglucósido[c] o ceftriaxona • Vancomicina[d] (15 mg/kg IV por dosis) • Daptomicina[e] en dosis altas ± otro fármaco activo[f] • Linezolida (600 mg IV o VO c/12 h)
Meningitis	• Ampicilina (20 a 24 g/día IV en dosis divididas c/4 h) o penicilina (24 millones de unidades/día IV en dosis divididas c/4 h *más* un aminoglucósido[c, h] o ceftriaxona • Vancomicina (500 a 750 mg IV c/6 h)[d] *más* un aminoglucósido[c] *o* rifampicina • Linezolida • Daptomicina[e] en dosis altas (*más* daptomicina intratecal) ± otro fármaco activo[f]
Infecciones de vías urinarias (no complicadas)	• Fosfomicina (3 g VO, una dosis)[i] • Ampicilina (500 mg IV *o* VO c/6 h) • Nitrofurantoína (100 mg VO c/6 h)

[a] Se subrayan las preferencias de los autores por cada categoría; muchos de estos regímenes no han sido autorizados por la FDA. [b] En casos poco frecuentes, pueden observarse aislados que producen lactamasa β. Como estos aislados no se detectan con la determinación convencional de concentración inhibidora mínima, se recomienda realizar otras pruebas para endocarditis (p. ej., disco nitrocefín). El uso de ampicilina/sulbactam (12 a 24 g/día) se sugiere para estos casos. [c] Sólo si el microorganismo no muestra resistencia de alto nivel (HLR) a los aminoglucósidos. La HLR se valora por el laboratorio de microbiología clínica sólo para la gentamicina o estreptomicina, porque la gentamicina (1 a 1.5 mg/kg IV c/8 horas) y estreptomicina (15 mg/kg por día, IV/IM en dos dosis divididas) son los dos únicos aminoglucósidos recomendados. La prueba que se utiliza para detectar HLR es el crecimiento de enterococos en agar que contiene gentamicina (500 μg/mL) por estreptomicina (2000 μg /mL). Si se documenta HLR, el aminoglucósido no actuará de manera sinérgica con otro fármaco en combinación. La HLR a la gentamicina implica la falta de sinergismo con tobramicina y con amikacina. [d] Se recomienda la vancomicina sólo como alternativa a los fármacos lactámicos β en casos de alergia, toxicidad o incapacidad para desensibilizar al paciente. Debe cuantificarse la concentración en líquido cefalorraquídeo (LCR) en casos de meningitis. Se han notificado cepas de *E. faecalis* resistente a vancomicina. [e] Considérense dosis de 8 a 10 mg/kg por día si se usa en combinación y 10 a 12 mg/kg por día si se administra como único fármaco. Se recomienda la vigilancia estricta de las concentraciones de creatina fosfocinasa durante el tratamiento, por posible rabdomiólisis. [f] Los fármacos potencialmente activos incluyen un aminoglucósido (si no se detecta HLR), ampicilina, ceftarolina, tigeciclina o una fluoroquinolona (la cual, si el aislado es susceptible, puede ser favorable en casos de meningitis). [g] En casos selectos de bacteriemia relacionada con catéter, la eliminación del catéter y un ciclo corto de tratamiento (cinco a siete días) podría ser suficiente. Un solo hemocultivo positivo que puede asociarse a un catéter en un paciente que por lo demás ha evolucionado bien, no exige tratamiento adicional después del retiro del catéter. Los pacientes con alto riesgo de infecciones endovasculares o con enfermedades graves pueden beneficiarse del tratamiento sinergista combinado. [h] Algunos autores han recomendado la adición de tratamiento intratecal o intraventricular con gentamicina (2 a 100 mg/día si el microorganismo no muestra HLR) o vancomicina (10 a 20 mg/día cuando el aislado es susceptible). Puede considerarse la adición de rifampicina sistémica (un fármaco con buena penetración en el LCR). La combinación de ampicilina y ceftriaxona puede tener beneficios clínicos (en analogía con la endocarditis), pero no se han notificado casos tratados con esta combinación. [i] Aprobado por la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos sólo para infecciones de vías urinarias no complicadas causadas por *E. faecalis* susceptible a la vancomicina.

CUADRO 174-2 Regímenes sugeridos para el tratamiento de las infecciones causadas por *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina y ampicilina

Síndrome clínico	Opciones terapéuticas sugeridas[a]
Infecciones endovasculares (incluida la endocarditis)	• Dosis altas de daptomicina[b] más otro fármaco[c] ± un aminoglucósido[d] • Q/D[e] (22.5 mg/kg en dosis divididas c/8 h) ± otro fármaco activo[f] • Linezolida[e] (600 mg IV cada 12 h) • Ampicilina en dosis altas (si MIC es ≤64 μg/mL) ± un aminoglucósido[d]
Bacteriemia no endovascular[g]	• Daptomicina en dosis altas[b] ± otro fármaco[c] ± un aminoglucósido[d] • Q/D (22.5 mg/kg por día en dosis divididas c/8 h) ± otro fármaco activo[f] • Linezolida (600 mg IV c/12 h)
Meningitis	• Linezolida (600 mg IV c/12 h) ± otro fármaco activo que penetre el LCR[h] • Q/D (22.5 mg/kg por día en dosis divididas c/8 h *más* Q/D intraventricular)[i] ± otro fármaco activo[h] • Daptomicina[b] en dosis altas (más daptomicina intraventricular) ± otro fármaco activo que penetre el LCR[h, J]
Infecciones de vías urinarias (no complicadas)	• Fosfomicina (3 g VO en una sola dosis)[k] • Nitrofurantoína (100 mg VO oral c/6 h) • Ampicilina/amoxicilina (2 g, IV/VO c/4 a 6 h)[l]

[a] Las preferencias de los autores se subrayan por cada categoría; muchos de los regímenes no están autorizados por la FDA. [b] Considérense dosis de 8 a 10 mg/kg por día si se utiliza en combinación y de 10 a 12 mg/kg por día si se utiliza sola (no autorizada por la FDA). Se recomienda la vigilancia estricta de las concentraciones de creatina fosfocinasa durante el tratamiento por posible rabdomiólisis. [c] Los fármacos potencialmente activos pueden incluir ampicilina o ceftarolina (incluso si la cepa infectante es resistente *in vitro*) o tigeciclina. Se ha observado sinergismo *in vitro* de la daptomicina con algunos lactámicos β contra algunos aislados que más tarde se tornan no susceptibles a la daptomicina durante el tratamiento. Considérese la combinación de tratamiento si la concentración inhibidora mínima (MIC) de daptomicina es ≥3 μg /mL. [d] Sólo si el microorganismo no muestra resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos (véase cuadro 174-1, pie de nota *c*). [e] La quinupristina-dalfopristina (Q/D) y la linezolida se enumeran en las recomendaciones de la *American Heart Association* para el tratamiento de endocarditis causada por el *E. faecium* resistente a vancomicina y ampicilina. [f] Los fármacos que pueden ser de utilidad en combinación con Q/D (si el aislado es susceptible a cada uno de estos fármacos) incluyen doxiciclina con rifampicina (un caso notificado) y fluoroquinolonas (un caso notificado). [g] En casos selectos de bacteriemia relacionada con catéter, la eliminación del catéter y ciclos cortos de tratamiento (cinco a siete días) puede ser suficiente. Un hemocultivo positivo que probablemente se ha relacionado con catéter en un paciente que por lo demás ha evolucionado bien, no exige tratamiento adicional después del retiro del catéter. [h] Las fluoroquinolonas (p. ej., moxifloxacina) y rifampicina (el aislado susceptible a cada uno de estos fármacos) alcanzan concentraciones terapéuticas en el líquido cefalorraquídeo (LCR). [i] Se ha utilizado la administración intratecal de Q/D (1 a 5 mg/día) en combinación con tratamiento sistémico con Q/D para meningitis. Si se elige Q/D, se sugiere el uso simultáneo del tratamiento sistémico e intratecal. [j] Se ha utilizado la gentamicina intratecal (2 a 10 mg/día) si no se detecta resistencia de alto nivel. Se ha utilizado daptomicina intraventricular en dos casos de meningitis. [k] Aprobado por la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos sólo para infecciones de vías urinarias no complicadas, causadas por *E. faecium* susceptible a vancomicina. [l] Las concentraciones urinarias de amoxicilina y ampicilina exceden a las séricas y pueden ser eficaces contra aislados con MIC elevada. Se han sugerido dosis de hasta 12 g/día para aislados con MIC de ≥64 μg /mL.

ampicilina y la vancomicina, en tanto que los dos antibióticos sólo en contadas ocasiones son útiles contra las cepas comunes de *E. faecium*. Además, como consecuencia de las dificultades y las limitaciones terapéuticas que impone la aparición de resistencia a fármacos, a veces hay que pensar en la sustitución valvular en el tratamiento de la endocarditis causada por enterococos resistentes a múltiples fármacos. Las infecciones menos graves suelen guardar relación con la presencia de catéteres intravasculares permanentes, y la extracción de los mismos aumenta la posibilidad de erradicar los enterococos con un subsiguiente ciclo breve de antimicrobianos apropiados.

SELECCIÓN DE ANTIMICROBIANOS

Entre los lactámicos β, los más activos son las aminopenicilinas (ampicilina, amoxicilina) y las ureidopenicilinas (como las piperacilinas); le siguen en grado de actividad la penicilina G y el imipenem. Contra *E. faecium* se ha sugerido una combinación de ampicilina en dosis altas (hasta 30 g/día) y un aminoglucósido, incluso contra cepas resistentes a ampicilina, si MIC es ≤64 μg/mL, porque con dosis altas se alcanza la concentración plasmática de ampicilina >100 μg/mL. Los dos aminoglucósidos recomendados para el tratamiento sinérgico en infecciones enterocócicas graves son sólo gentamicina y estreptomicina. Se recomienda no utilizar amikacina, nunca se administrará tobramicina contra *E. faecium* y la administración de un solo aminoglucósido no es eficaz. En vez de los lactámicos β para tratar infecciones por *E. faecalis* puede administrarse vancomicina, aunque es menos útil contra *E. faecium* porque es frecuente la resistencia.

Como se mencionó antes, el uso de combinaciones de aminoglucósido-ampicilina para infecciones por *E. faecium* plantea cada vez más problemas por la toxicidad en pacientes con enfermedades graves y por el incremento de las tasas de resistencia a los aminoglucósidos. Un estudio observacional reciente, sin asignación al azar, con grupo testigo, que comprendía varios centros hospitalarios, se realizó en 17 hospitales españoles y en un hospital italiano. En este estudio se observó que la combinación de ampicilina y ceftriaxona es tan eficaz como la administración de ampicilina más gentamicina para el tratamiento de endocarditis por *E. faecalis*, con menos riesgo de toxicidad. Por tanto, debe considerarse este régimen en pacientes con riesgo de toxicidad por aminoglucósidos y debe valorarse en todos los pacientes.

En Estados Unidos, la *Food and Drug Administration* (FDA) ha aprobado el uso de linezolida y de quinopristina/dalfopristina (Q/D) para tratar algunas infecciones VRE (cuadro 174-2). La linezolida no es bactericida y su empleo en infecciones endovasculares graves ha generado resultados ambiguos; por eso, se les recomienda solo en vez de otros fármacos. Además, dicho antibiótico puede ocasionar efectos tóxicos graves (trombocitopenia, neuropatía periférica y neuritis óptica), si se utiliza en regímenes que duran más de dos semanas. Sin embargo, la linezolida puede ser útil en el tratamiento de la meningitis enterocócica y otras infecciones del SNC, aunque son escasos los datos clínicos. La combinación de Q/D no es activa contra muchas de las cepas de *E. faecalis* y su eficacia *in vivo* contra *E. faecium* suele disminuir por la resistencia (véase adelante). Son frecuentes las reacciones adversas a dicha combinación (entre otras, dolor e inflamación en el sitio de venoclisis y artralgias y mialgias intensas que obligan a interrumpir el tratamiento). Por eso, habrá que usarla con cautela y quizá en combinación con otros fármacos (cuadro 174-2).

La daptomicina, un lipopéptido, es un antibiótico bactericida con potente actividad *in vitro* contra todos los enterococos. En Estados Unidos, la FDA no ha aprobado su uso para el tratamiento de infecciones por VRE o *E. faecium,* pero se ha usado sola (en dosis altas), o en combinación con otros fármacos (ampicilina, ceftarolina y tigeciclina), al parecer con buenos resultados contra infecciones enterocócicas resistentes a múltiples fármacos (cuadros 174-1 y 174-2). Las principales reacciones adversas a la daptomicina son incremento de las concentraciones de creatina fosfocinasa y neumonitis eosinófila (infrecuente). La daptomicina no es útil contra infecciones de pulmones, porque el factor tensioactivo de esos órganos inhibe su actividad antibacteriana. La tigeciclina, una glucilciclina, es activa *in vitro* contra todos los enterococos (sea cual sea la susceptibilidad de las cepas a la vancomicina), pero no se recomienda usarla sola contra infecciones enterocócicas endovasculares o graves porque alcanza concentraciones bajas en la sangre. La telavancina es un lipoglucopéptido aprobado por la FDA para el tratamiento de infecciones de piel y tejidos blandos, así como para la neumonía hospitalaria, el cual tiene actividad contra enterococos susceptibles a la vancomicina, pero no para VRE. La oritavancina es un compuesto de la misma clase que tiene actividad contra VRE, el cual se aprobó en fechas recientes para el tratamiento de las infecciones bacterianas de piel y tejidos blandos que puede ser promisorio para el tratamiento del enterococo resistente a la vancomicina en el futuro.

RESISTENCIA A ANTIMICROBIANOS

Como se mencionó, todavía se observa resistencia a lactámicos β sólo muy pocas veces en el caso de *E. faecalis,* aunque ha habido algunos brotes en Estados Unidos y en Argentina causados por cepas productoras de lactamasa β. Sin embargo, la resistencia a la ampicilina es frecuente en el caso de *E. faecium*. El mecanismo de esta resistencia guarda relación con una proteína de unión a penicilina (PBP, *penicillin-binding protein*) clasificada como PBP5, que es la molécula en que actúan los antibióticos lactámicos β. PBP5 muestra menor afinidad por la ampicilina que otras PBP y sintetiza la pared del microorganismo en presencia de dicho antibiótico, incluso después de que quedan inhibidos otras PBP. Dos mecanismos frecuentes de resistencia a la ampicilina en concentraciones altas (MIC, >64 μg/mL) en las cepas que afectan a los seres humanos son: 1) mutaciones en el gen que codifica PBP5, que disminuye todavía más la afinidad de PBP5 por ampicilina, y 2) hiperproducción de PBP5. Los dos factores impiden utilizar los lactámicos β en el tratamiento de infecciones por *E. faecium*.

La vancomicina es el antibiótico glucopéptido que inhibe la síntesis de peptidoglucanos de la pared en enterococos susceptibles y se ha usado de manera generalizada contra infecciones por enterococos en la práctica clínica cuando los lactámicos β no pueden utilizarse por factores como resistencia, alergia o reacciones adversas; dicho efecto es mediado por la unión del antibiótico a precursores de peptidoglucano (UDP-MurNAc-pentapéptidos) al salir del citoplasma bacteriano. La interacción de la vancomicina con el peptidoglucano es específica y comprende los dos últimos residuos de D-alanina del precursor. Los dos primeros VRE aislados fueron identificados en 1986 y desde esa fecha la resistencia a la vancomicina (en particular de *E. faecium*) ha aumentado en forma considerable en todo el mundo. El mecanismo comprende la sustitución del último residuo D-alanínico de los precursores de peptidoglucano por D-lactato o D-serina, con la aparición de resistencia de alto nivel y bajo nivel, respectivamente. Se advierte notable heterogeneidad de una cepa a otra, pero la sustitución de una u otra disminuyen de manera sustancial la afinidad de la vancomicina por el peptidoglucano; con la sustitución de D-lactato la MIC aumenta incluso en 1 000 veces. Los microorganismos resistentes a la vancomicina también generan enzimas que destruyen los precursores con terminaciones de D-alanina-D-alanina y ello anula la posibilidad de contar con más sitios de unión para la vancomicina.

La resistencia de alto nivel a los aminoglucósidos (de los cuales la gentamicina y la estreptomicina han sido los dos únicos estudiados en laboratorios clínicos) anula la sinergia observada entre los fármacos con actividad en la pared celular y el aminoglucósido; dicho fenotipo importante se busca de manera sistemática en cepas aisladas de infecciones graves (cuadros 174-1 y 174-2). Los laboratorios notifican la resistencia de alto nivel como MIC de la gentamicina y la estreptomicina >500 μg/mL y >2 000 μg/mL, respectivamente (método de dilución de agar), o como "SYN-R" (resistencia a la sinergia). En general, los genes que codifican las enzimas modificadoras de aminoglucósido son la causa de la resistencia de alto nivel a tales compuestos, y está muy diseminada entre los enterococos, lo cual disminuye las opciones de tratamiento de infecciones enterocócicas graves. La resistencia de estos enterococos a los nuevos antibióticos, como linezolida (por lo general por mutaciones en los genes 23S rRNA y por la presencia de una rRNA metilasa), Q/D, daptomicina (que conlleva cambios importantes en la homeostasis de la membrana celular) y tigeciclina reducen aún más las alternativas terapéuticas.

175 Difteria y otras infecciones causadas por corinebacterias

William R. Bishai, John R. Murphy

DIFTERIA

Es una infección nasofaríngea y cutánea causada por *Corynebacterium diphtheriae*. Las cepas toxígenas de *C. diphtheriae* producen una toxina proteínica que ocasiona toxicidad generalizada, miocarditis y polineuropatía. La toxina se asocia a la formación de pseudomembranas en la faringe durante la difteria respiratoria. Las cepas toxígenas causan con mayor frecuencia difteria faríngea, pero por lo general las cepas no toxígenas ocasionan enfermedad cutánea.

ETIOLOGÍA

C. diphtheriae es un bacilo grampositivo sin cápsula, no móvil que no forma esporas. Klebs lo identificó por primera vez al microscopio en 1883 y un año más tarde Löffler lo aisló en cultivo puro en el laboratorio de Robert Koch. La bacteria tiene una apariencia bacilar característica con forma de mazo y por lo general forma cúmulos de líneas paralelas, o *empalizadas*, conocidas como "caracteres chinos". Los medios de laboratorio específicos recomendados para cultivar *C. diphtheriae* se basan en telurita, colistina o ácido nalidíxico para el aislamiento selectivo de otros microbios faríngeos autóctonos. La *C. diphtheriae* puede ser de fenotipo no toxígeno (*tox*$^-$) y toxígeno (*tox*$^+$). Uchida y Pappenheimer demostraron que el corinebacterófago β tiene un gen estructural *tox* que codifica la toxina diftérica, y que una familia de corinebacteriófagos muy cercana es la causante de la conversión toxígena del fenotipo *tox*$^-$ al *tox*$^+$ de *C. diphtheriae*. Además, ya se demostró que ocurre una conversión lisogénica del fenotipo no toxígeno al toxígeno *in situ*. El crecimiento de las cepas toxígenas de *C. diphtheriae* en condiciones con limitación de hierro permite la expresión óptima de la toxina diftérica y se cree que es un mecanismo patógeno durante la infección humana.

EPIDEMIOLOGÍA

Mientras en muchas regiones se ha controlado la difteria en años recientes mediante la vacunación efectiva, ha habido brotes esporádicos en Estados unidos y Europa. La difteria todavía es frecuente en el Caribe, Latinoamérica e India, donde no se refuerzan los programas de inmunización masiva. Han ocurrido grandes epidemias en los países independientes que formaban parte del bloque soviético. También se ha informado de brotes en Argelia, China y Ecuador.

C. diphtheriae se transmite a través de aerosoles, sobre todo durante el contacto cercano con una persona infectada. No hay reservorios importantes además del ser humano. El periodo de incubación para la difteria respiratoria es de dos a cinco días; sin embargo, la enfermedad puede iniciarse hasta 10 días después de la exposición. Antes de que se iniciara la época de la vacunación, la mayoría de los individuos >10 años de edad tenían inmunidad contra *C. diphtheriae*; los lactantes estaban protegidos por los anticuerpos IgG maternos, pero se tornaban susceptibles después de casi seis meses de edad. Por eso, la enfermedad afecta sobre todo a niños y adultos jóvenes no inmunizados. En regiones templadas hay difteria respiratoria durante todo el año, pero con mayor frecuencia durante los meses de invierno.

El desarrollo de la antitoxina diftérica en 1898 por Von Behring, y de la vacuna con toxoide diftérico por Ramon en 1924 permitió la eliminación casi total de la difteria en los países occidentales. La tasa máxima de incidencia fue de 191 casos por 100 000 habitantes en Estados Unidos en 1921. Por el contrario, desde 1980 las cifras anuales en todo Estados Unidos han sido de menos de cinco casos por 100 000. No obstante, han persistido casos de colonización en la parte norte de Estados Unidos, en particular en Dakota del Sur, Ontario y en el estado de Washington. La inmunidad inducida por la vacunación durante la infancia disminuye de forma gradual en la edad adulta. Se calcula que 30% de los varones de 60 a 69 años de edad tienen concentraciones de antitoxina por debajo del nivel protector. Además de la edad avanzada y la falta de vacunación, los factores de riesgo para el surgimiento de brotes epidémicos de difteria son alcoholismo, nivel socioeconómico bajo, condiciones de hacinamiento y origen étnico nativo americano. En Seattle, Washington, hubo un brote epidémico entre 1972 y 1982 de 1 100 casos, los cuales se manifestaron sobre todo en forma de enfermedad cutánea. Durante el decenio de 1990 en los estados de la antigua Unión Soviética un brote epidémico mucho más grande de difteria causó más de 150 000 casos y >5 000 muertes. En este brote epidémico se observó relación clonal de *C. diphtheriae* toxígena con cepas del complejo ET8. Dado que dicho complejo expresa una toxina contra la cual la vacuna de toxoide diftérico prevalente surtió efecto, la epidemia se atribuyó a la falta de una infraestructura de salud pública eficaz para vacunar a la población. Al inicio del año 1998, la epidemia se controló gracias a programas de vacunación masiva. Durante la epidemia, la tasa fue más alta en los individuos de 16 a 50 años. La inestabilidad socioeconómica, la migración, el deterioro de los programas de salud pública, la frecuente escasez de vacunas, los retrasos en la administración de las vacunas y del tratamiento en respuesta a los casos, así como la falta de educación pública y de conocimiento de la enfermedad, fueron factores que contribuyeron a este brote epidémico.

Todavía se informan brotes epidémicos importantes de difteria y mortalidad relacionada con esta enfermedad en muchos países en vías de desarrollo, sobre todo en África y Asia. Las estadísticas recopiladas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) indican que se informaron alrededor de 7 000 casos de difteria en 2008 y cerca de 5 000 muertes por difteria en 2004. Si bien aproximadamente 82% de la población mundial está bien vacunada, sólo en 26% de los países se ha logrado vacunar a >80% de los habitantes de todos los distritos.

La difteria cutánea casi siempre es una infección secundaria que sigue a una lesión cutánea primaria causada por traumatismo, alergia o autoinmunidad. Muy a menudo las cepas aisladas de pacientes con enfermedad cutánea carecen del gen *tox*, por lo que no expresan la toxina diftérica. En las regiones tropicales, la difteria cutánea es más frecuente que la respiratoria. A diferencia de la enfermedad respiratoria, la difteria cutánea no es un trastorno que deba informarse de manera obligatoria en Estados Unidos. Las cepas no toxígenas de *C. diphtheriae* también se han vinculado con faringitis en Europa, lo cual ha causado brotes entre varones homosexuales y consumidores de drogas IV.

PATOGENIA Y RESPUESTA INMUNITARIA

La toxina de la difteria, producida por cepas toxígenas de *C. diphtheriae*, es el factor de virulencia primario en la enfermedad clínica. La toxina se sintetiza en forma de precursor; se libera como una proteína de una sola cadena formada por 535 aminoácidos; y en especies sensibles (p. ej., cobayos y seres humanos, pero no ratones o ratas), tiene una LD_{50} cercana a 100 ng/kg. La toxina se produce en la lesión pseudomembranosa y alcanza el torrente sanguíneo, a través del cual se distribuye a todos los aparatos y sistemas. Una vez unida a su receptor en la superficie celular (un precursor similar al factor de crecimiento epidérmico que se une a la heparina), la toxina se interioriza por un proceso de endocitosis mediada por receptores y penetra al citosol proveniente de un compartimiento endosómico precoz acidificado. *In vitro*, la toxina puede separarse en dos cadenas después de la digestión con proteasas de serina: un fragmento A de la terminal N y un fragmento B de la terminal C. La entrada del fragmento A en el citosol de las células eucariotas ocasiona la inhibición irreversible de la síntesis de proteínas por ribosilación del ADP dependiente del NAD^+ del factor 2 de elongación. El resultado final es la muerte celular.

En 1926, Ramon, en el Instituto Pasteur, observó que si se agregaba formol a la toxina diftérica se producía toxoide diftérico, que no era tóxico pero propiciaba una respuesta inmunitaria mayor. Estudios posteriores demostraron que la vacunación con toxoide diftérico desencadenaba la producción de anticuerpos que neutralizaban la toxina y evitaban la mayor parte de las manifestaciones clínicas de la difteria. En el decenio de 1930 se inició la vacunación colectiva de niños y adultos susceptibles en Estados Unidos y Europa.

Los individuos con concentraciones de antitoxina >0.01 U/mL tienen menor riesgo de contraer difteria. En las poblaciones donde la mayoría de ellos tienen concentraciones protectoras de antitoxina, disminuye la tasa de transportación de cepas toxígenas de *C. diphtheriae* y se reduce el riesgo general de difteria en las personas susceptibles. Sin embargo, aquellos con concentraciones no protectoras pueden contraer difteria durante un viaje o con la exposición a individuos que en fechas recientes regresaron de regiones donde la enfermedad es endémica.

Las manifestaciones histopatológicas características de la difteria son úlceras mucosas con pseudomembranas que están constituidas por una banda interna de fibrina y una banda luminal de neutrófilos. Al inicio es blanquecina y presenta adhesión firme, mientras que en la difteria avanzada, las pseudomembranas adquieren color grisáceo e incluso verdoso o negruzco a medida que progresa la necrosis. Las úlceras de la mucosa son consecuencia de la necrosis del epitelio inducida por toxinas, acompañada de edema, hiperemia y congestión vascular de la base submucosa. Se desarrolla un exudado fibrinopurulento que se transforma en pseudomembrana. Las úlceras y pseudomembranas en la difteria respiratoria grave pueden extenderse de la faringe a las vías respiratorias de mediano calibre. La expansión y el desprendimiento de las membranas pueden ocasionar la obstrucción letal de las vías respiratorias.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Difteria

Si bien la difteria es poco común en Estados Unidos y en otros países desarrollados, debe sospecharse el diagnóstico en pacientes con faringitis grave, en particular cuando se acompaña de disfagia, afectación respiratoria o signos de enfermedad sistémica (como miocarditis o debilidad generalizada). Las causas principales de faringitis suelen ser virus respiratorios [rinovirus, virus de la gripe (influenza), parainfluenza, coronavirus y adenovirus en cerca de 25% de los casos], estreptococos del grupo A (15 a 30%), estreptococos del grupo C (alrededor de 5%), bacterias atípicas como *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* (15 a 20% en algunas series) y otros virus como virus del herpes simple (aproximadamente 4%) y virus de Epstein-Barr (<1% en mononucleosis infecciosa). Causas menos frecuentes son la infección aguda por VIH, gonorrea, fusobacterias (p. ej., síndrome de Lemierre) y la candidosis bucal causada por *Candida albicans* o por otros hongos del género *Candida*. La presencia de pseudomembranas faríngeas o de un exudado extenso permite suponer un diagnóstico de difteria (fig. 175-1).

FIGURA 175-1. Difteria respiratoria por *C. diphtheriae* toxígena que produce faringitis exudativa en una mujer de 47 años de edad con edema de cuello y pseudomembranas que se extienden desde la úvula hasta la pared de la faringe. La pseudomembrana blanquecina característica se presenta por la necrosis del epitelio respiratorio mediada por la toxina diftérica, lo que produce un exudado fibrinoso. El edema submucoso reduce todavía más el diámetro de la vía respiratoria. La faringitis es de inicio agudo y puede ocurrir obstrucción por las seudomembranas en casos graves. El cultivo de fragmentos de pseudomembrana o el cultivo del exudado de las pseudomembranas en medios selectivos de Löffler o con telurita revela la presencia de *C. diphtheriae*. *(Fotografía de P. Strebel, MD, con autorización. De Kadirova et al.: J InfectDis 181:S110, 2000. Con autorización de Oxford University Press.)*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Difteria respiratoria El diagnóstico clínico se basa en un grupo de manifestaciones que incluyen faringitis, lesiones pseudomembranosas adherentes en amígdalas, faringe o cavidad nasal y febrícula. Para establecer el diagnóstico es necesario el aislamiento de *C. diphtheriae* o el aislamiento de un microorganismo grampositivo compatible en el estudio histopatológico. Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) reconocen la difteria respiratoria confirmada (demostrada con exámenes de laboratorio o contactos relacionados con un caso confirmado por cultivo) y la difteria respiratoria probable (con manifestaciones clínicas compatibles pero sin pruebas de laboratorio ni asociación epidemiológica). Los portadores se definen como individuos con cultivos positivos para *C. diphtheriae*, con síntomas o sin ellos, pero que carecen de pseudomembranas. La mayoría de los pacientes busca atención médica por las manifestaciones iniciales de faringitis y fiebre. En ocasiones, las manifestaciones iniciales incluyen debilidad, disfagia, cefalea y cambios en el tono de la voz. El edema de cuello y la disnea se observan en casos más avanzados y se acompañan de un mal pronóstico.

Las manifestaciones sistémicas de difteria se originan de los efectos de la toxina diftérica e incluyen debilidad como consecuencia de la neurotoxicidad y arritmias cardiacas o insuficiencia cardiaca congestiva por miocarditis. Las lesiones pseudomembranosas se localizan más a menudo en la región faringoamigdalina. Con menos frecuencia, las lesiones se detectan en la laringe, narinas, tráquea o bronquios. Las pseudomembranas extensas se asocian a enfermedad grave y mal pronóstico. En unos cuantos pacientes surge edema masivo de las amígdalas y difteria "con cuello de toro" como consecuencia del edema masivo de las regiones submandibular y paratraqueal, y que además se caracteriza por mal aliento, disfonía y respiración ruidosa. La pseudomembrana diftérica es grisácea o blanquecina y está muy bien circunscrita. A diferencia de las lesiones exudativas relacionadas con la faringitis estreptocócica, las pseudomembranas en la difteria se encuentran adheridas con firmeza a los tejidos subyacentes. Los intentos de desplazar la membrana pueden causar hemorragia. La disfonía hace pensar en difteria laríngea, en cuyo caso la laringoscopia puede ser de utilidad diagnóstica.

Difteria cutánea Es una dermatosis variable que muy a menudo se caracteriza por lesiones ulcerosas en sacabocados con desprendimiento necrótico o formación de pseudomembranas (fig. 175-2). Para el diagnóstico es necesario cultivar *C. diphtheriae* de las lesiones, que se presentan más a menudo en las extremidades, cabeza y tórax.

Infecciones causadas por especies no diftéricas de *Corynebacterium* y por *C. diphtheriae* no toxígena Las especies no *diftéricas* de *Corynebacterium* y los géneros relacionados (descritos más adelante), así como las cepas no toxígenas de *C. diphtheriae* se han identificado en el torrente sanguíneo y en infecciones respiratorias, a menudo en personas inmunodeprimidas o con enfermedad respiratoria crónica. Estos organismos pueden producir manifestaciones de enfermedad y no deben considerarse sólo como colonizadores.

FIGURA 175-2. Difteria cutánea por *C. diphtheriae* no toxígena en las extremidades inferiores. *(Tomado de los Centers for Disease Control and Prevention.)*

Otras manifestaciones clínicas En muy pocas ocasiones, *C. diphtheriae* provoca endocarditis y artritis séptica, más a menudo en individuos con factores de riesgo preexistentes como valvulopatía cardiaca, consumo de drogas intravenosas o cirrosis.

COMPLICACIONES

La obstrucción de las vías respiratorias constituye un primer riesgo significativo en los pacientes con difteria avanzada. Las pseudomembranas pueden desprenderse y obstruir la vía respiratoria, o bien avanzar hacia la laringe o al árbol traqueobronquial. Los niños son en particular propensos a la obstrucción por el pequeño calibre de sus vías respiratorias.

La polineuropatía y la miocarditis son manifestaciones tóxicas tardías de la difteria. Durante el brote epidémico en la República de Kirguiz en 1999, se observó miocarditis en 22% y neuropatía en 5% de 656 de los pacientes hospitalizados. La tasa de mortalidad fue de 7% en los enfermos con miocarditis a diferencia de 2% en aquellos sin manifestaciones miocárdicas. La mediana de tiempo hasta la muerte en pacientes hospitalizados fue de 4.5 días. La miocarditis casi siempre se vincula con arritmias de las vías de conducción y con miocardiopatía dilatada.

La polineuropatía se desarrolla tres a cinco semanas después del inicio de la difteria y tiene una evolución lenta indolente. Sin embargo, es posible que los pacientes desarrollen alteraciones neurológicas graves y prolongadas. Por lo general, los trastornos ocurren en la boca y el cuello, con entumecimiento lingual o facial, además de disfonía, disfagia y parestesias de nervios craneales. Los signos más ominosos incluyen debilidad de los músculos respiratorios y abdominales, y paresia de las extremidades. También hay manifestaciones sensitivas y la ataxia sensitiva. La disfunción de nervios craneales casi siempre precede a las alteraciones del tronco y las extremidades por la proximidad al sitio de infección. La disfunción autonómica también se acompaña de polineuropatía y puede causar hipotensión. Por lo común, la polineuropatía es reversible en personas que sobreviven a la fase aguda.

Otras complicaciones de la difteria incluyen neumonía, insuficiencia renal, encefalitis, infarto cerebral, embolia pulmonar y enfermedad del suero por el tratamiento con antitoxina.

DIAGNÓSTICO

El diagnostico de difteria se basa en los signos y síntomas clínicos más la confirmación del laboratorio. La difteria respiratoria debe sospecharse en individuos con faringitis, exudado faríngeo y fiebre. Otros síntomas son disfonía, estridor o parálisis del paladar. La presencia de pseudomembranas obliga a pensar en la posibilidad diagnostica de difteria. Una vez que se establece el diagnostico de difteria, debe administrarse la antitoxina diftérica lo antes posible.

El diagnóstico de laboratorio se basa en el cultivo de *C. diphtheriae* o *C. ulcerans* toxígena del sitio de la infección o en lesiones locales con datos histopatológicos característicos. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* es un microorganismo no toxígeno que es componente habitual de la flora faríngea normal y no conlleva ningún riesgo significativo. Deben enviarse muestras faríngeas al laboratorio para cultivo con la anotación de que se sospecha una posible difteria. Esta información será indicación para el cultivo en medios selectivos especiales con la realización subsiguiente de pruebas bioquímicas para diferenciar *C. diphtheriae* de otras corinebacterias comensales nasofaríngeas. Todas las colonias aisladas en el laboratorio de *C. diphtheriae*, incluidas las cepas no toxígenas, deben enviarse a los CDC, de Estados Unidos.

Para el diagnostico de difteria cutánea es necesaria la confirmación del laboratorio porque las lesiones no son características y son indistinguibles en términos clínicos de otras dermatosis. En ocasiones las úlceras diftéricas tienen aspecto de sacabocados (fig. 175-2). Los enfermos en los cuales se identifica difteria cutánea deben someterse a cultivo nasofaríngeo en busca de *C. diphtheriae*. Los medios de cultivo para difteria cutánea son los mismos que se utilizan para la enfermedad respiratoria: medios selectivos de Löffler o Tinsdale, además de medios no selectivos como agar con sangre. Como se mencionó antes, la difteria respiratoria es una enfermedad de notificación obligatoria en Estados Unidos, pero no la difteria cutánea.

TRATAMIENTO DIFTERIA

ANTITOXINA DIFTÉRICA

La administración rápida de antitoxina diftérica es fundamental en el tratamiento de la difteria respiratoria. La antitoxina diftérica (antisuero equino) es eficaz para reducir la extensión de la enfermedad local, así como para disminuir el riesgo de complicaciones como miocarditis y neuropatía. El inicio rápido del tratamiento con antitoxina se ha asociado también a la reducción significativa del riesgo de mortalidad. La antitoxina diftérica no puede neutralizar la toxina unida a las células, por lo que es fundamental el inicio rápido. Este producto, que ya no se comercializa en Estados Unidos, se puede conseguir en los CDC llamando al *Bacterial Vaccine Preventable Disease Branch of the National Immunization Program* al 404-639-8257 (de 8:00 a.m. a 4:30 p.m., horario del este de Estados Unidos o a otras horas al *Emergency Operations Center* al 770-488-7100; el sitio de Internet es www.cdc.gov/diphtheria/dat/html. El protocolo actual para el uso de antitoxina incluye una dosis de prueba para descartar hipersensibilidad de tipo inmediato. Los pacientes que muestran hipersensibilidad deben ser desensibilizados antes de administrar la dosis terapéutica completa de antitoxina.

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

Se administran antibióticos en el tratamiento de la difteria sobre todo para evitar la transmisión a otros contactos susceptibles. Los antibióticos también impiden la producción adicional de la toxina y reducen la gravedad de la infección local. Las opciones recomendadas para el tratamiento de individuos con difteria respiratoria son las siguientes:

- Penicilina G procaínica en dosis de 600 000 U (para niños, 12 500 a 25 000 U/kg) IM c/12 h hasta que el paciente pueda deglutir con comodidad, después de lo cual se administra penicilina V en dosis de 125 a 250 mg c/ 6 h hasta completar un ciclo de 14 días.
- Eritromicina en dosis de 500 mg IV c/ 6 h (en niños se administran 40 a 50 mg/kg/día IV en dos a cuatro dosis divididas) hasta que el paciente pueda deglutir con comodidad, después de lo cual se administran 500 mg VO c/6 h hasta completar un ciclo de 14 días.

En un estudio clínico realizado en Vietnam se observó que la penicilina se asociaba a una resolución mucho más rápida de la fiebre y menores tasas de resistencia bacteriana que la eritromicina; no obstante, las recidivas fueron más frecuentes con la penicilina. El tratamiento con eritromicina se dirige a la síntesis de proteínas y, por tanto, ofrece los supuestos beneficios de interrumpir la síntesis de toxinas con mayor rapidez que los lactámicos beta que actúan sobre la pared celular. Otros fármacos para los individuos alérgicos a la penicilina o que no pueden tomar eritromicina son la rifampicina y la clindamicina. Debe documentarse la erradicación de *C. diphtheriae* al menos un día después de que se haya concluido el tratamiento antibiótico. Se recomienda repetir el cultivo dos semanas después. En los casos en los cuales no se erradica el microorganismo después de un ciclo de 14 días de eritromicina o penicilina, se recomienda un ciclo adicional de 10 días seguido de un nuevo cultivo. Existen cepas de *C. diphtheriae* resistentes a los fármacos, y varios informes describen cepas resistentes a múltiples medicamentos, sobre todo en el sureste de Asia. Debe considerarse la resistencia farmacológica cuando fallan los esfuerzos por erradicar al patógeno.

La difteria cutánea debe tratarse como se describió antes para la enfermedad respiratoria. Los individuos infectados con cepas toxígenas deben recibir antitoxina. Es importante tratar la causa subyacente de las dermatosis además de la sobreinfección con *C. diphtheriae*.

A los enfermos que se recuperan de difteria respiratoria o cutánea se les miden las concentraciones de antitoxina. Si se administró antitoxina diftérica, esta prueba debe realizarse seis meses después. Los individuos que se recuperan de difteria respiratoria o cutánea deben recibir la vacuna apropiada para asegurar el desarrollo de anticuerpos protectores.

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

Los pacientes en los cuales se sospeche difteria deben hospitalizarse en cuartos aislados con vigilancia rigurosa de la función cardiaca y respiratoria. Se recomienda la realización de estudios diagnósticos de la función cardiaca para valorar la posibilidad de miocarditis. En los sujetos con pseudomembranas extensas se recomienda la valoración por parte de un anestesiólogo o un otorrinolaringólogo debido a la posibilidad de que se necesite intubación o traqueostomía. En algunas situaciones, las pseudomembranas pueden extirparse por medios quirúrgicos. No se ha demostrado que el tratamiento con glucocorticoides reduzca el riesgo de miocarditis o polineuropatía.

PRONÓSTICO

Las pseudomembranas diftéricas letales por lo general se observan en pacientes con concentraciones no protectoras de anticuerpos y en individuos no vacunados. Las pseudomembranas pueden aumentar de tamaño después de que se detectaron por primera vez. Los factores de riesgo de muerte incluyen difteria con cuello de toro, miocarditis con taquicardia ventricular, fibrilación auricular, bloqueo cardiaco completo, edad >60 años o <6 meses, alcoholismo, pseudomembranas extensas y afectación laríngea, traqueal o bronquial. Otro factor pronóstico importante de resultados adversos es el intervalo entre el desarrollo de la enfermedad local y la administración de la antitoxina. La difteria cutánea tiene una tasa baja de mortalidad y rara vez se asocia a miocarditis o neuropatía periférica.

PREVENCIÓN

Vacunación Las campañas permanentes de vacunación de niños con la administración de los refuerzos apropiados en los adultos han dado lugar a una incidencia bastante baja de difteria en la mayor parte de los países desarrollados. A la fecha, debe administrarse de forma simultánea la vacuna de toxoide diftérico en combinación con toxoide tetánico (con o sin la vacuna acelular contra la tos ferina). DTaP (toxoides de difteria y tétanos con vacuna acelular contra tos ferina [*diphtheria, tetanus, acellular pertussis*]) es la vacuna recomendada a la fecha para niños de hasta siete años de edad; DTaP sustituyó a DTP (toxoides diftérico y tetánico y vacuna de células completas contra la tos ferina [*diphtheria, tetanus and pertussis*]) a partir de 1997. Tdap es un toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y vacuna acelular contra la tos ferina formulada para adolescentes y adultos. El uso de Tdap está autorizado en Estados Unidos desde 2005; es la vacuna de refuerzo recomendada para niños de 11 a 12 años de edad y la vacuna de recuperación para niños de siete a 10 años y de 13 a 18 años de edad. Se recomienda que todos los adultos (personas >19 años) reciban una dosis única de Tdap si no la habían recibido antes, sin importar el intervalo desde la última dosis de Td (toxoides tetánico y diftérico en dosis reducida, adsorbidos). La vacunación con Tdap es prioritaria para los trabajadores de salud, embarazadas, adultos que anticipan contacto con lactantes y adultos no vacunados antes contra la tos ferina. Los adultos que recibieron la vacuna acelular contra tos ferina deben continuar los refuerzos con Td cada 10 años. **El esquema de vacunación se detalla en el capítulo 148.**

Profilaxia de los contactos Los contactos cercanos de pacientes con difteria deben realizarse un cultivo faríngeo para establecer si son portadores. Después de la obtención de una muestra para cultivo faríngeo se valora el inicio de profilaxia antibiótica para todos los contactos cercanos, aun para aquellos con cultivos negativos. Las opciones son ciclos de tratamiento por siete a 10 días con eritromicina oral o una dosis intramuscular de penicilina G benzatínica (1.2 millones de U para personas ≥6 años de edad o 600 000 U para niños <6 años de edad).

Los contactos de enfermos con difteria en los que se desconoce el estado de vacunación deben recibir una vacuna apropiada que contenga toxoide diftérico. Tdap (más que Td) se recomienda hoy en día como vacuna de refuerzo para adultos que no han recibido una vacuna que contenga tos ferina acelular. Los portadores de *C. diphtheriae* extrahospitalaria deben tratarse y vacunarse una vez que han sido identificados.

OTRAS INFECCIONES POR CORINEBACTERIAS Y *RHODOCOCCUS*

Las corinebacterias no diftéricas, denominadas *difteroides* o *corineformes*, a menudo se consideran colonizadores o contaminantes; sin embargo, se han vinculado con enfermedad invasora, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos. Estos organismos se han aislado del torrente sanguíneo, sobre todo en presencia de infección de un catéter, endocarditis, infección de válvula prostética, meningitis, infección de derivación neuroquirúrgica, absceso cerebral y peritonitis, y a menudo en casos de diálisis peritoneal ambulatoria crónica, osteomielitis, artritis séptica, infección urinaria, empiema y neumonía, entre otras infecciones. Los pacientes infectados con estas bacterias casi siempre tienen enfermedades concomitantes significativas o están inmunodeprimidos. Los corineformes no diftéricos son un conjunto diverso de bacterias en un grupo taxonómico junto con el género *Corynebacterium* con base en los nucleótidos 16S rDNA de su marca. A pesar de las marcas compartidas de rDNA, estos aislados son muy diversos. Por ejemplo, su contenido de guanina-citosina varía desde 45 hasta 70%. Varias corinebacterias no diftéricas, incluidas *Corynebacterium jeikeium* y *Corynebacterium urealyticum*, son resistentes a múltiples antibióticos. *Rhodococcus equi* se relaciona con neumonía necrosante e infección granulomatosa, sobre todo en personas inmunodeprimidas.

MICROBIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Estos microorganismos son bacilos no acidorresistentes, positivos para catalasa, aerobios o anaerobios facultativos. La morfología de sus colonias varía mucho; algunas especies son pequeñas y hemolíticas α (similar a lactobacilos), en tanto que otras forman colonias grandes blanquecinas (similares a las levaduras). Muchas corinebacterias no diftéricas necesitan medios de cultivo especiales (p. ej., Löffler, Tinsdale o con telurita). Estas idiosincrasias para el cultivo dieron lugar a una clasificación taxonómica compleja de los organismos.

EPIDEMIOLOGÍA

Los seres humanos son los reservorios naturales para varias corinebacterias no diftéricas, como *C. xerosis, C. pseudodiphtheriticum, C. striatum, C. minutissimum, C. jeikeium, C. urealyticum* y *Arcanobacterium haemolyticum*. Los reservorios animales transportan *Arcanobacterium pyogenes, C. ulcerans* y *C. pseudotuberculosis*. La tierra es el reservorio natural para *R. equi*.

C. pseudodiphtheriticum es parte de la flora normal de la faringe y piel del ser humano. *C. xerosis* se encuentra en la piel, nasofaringe y conjuntiva; *C. auris* en el conducto auditivo externo, y *C. striatum* en las narinas y en la piel. *C. jeikeium* y *C. urealyticum* se encuentran en axila, ingle y perineo, en particular en pacientes hospitalizados. *C. ulcerans* y *C. pseudotuberculosis* se han asociado al consumo de leche cruda obtenida de ganado infectado.

C. ulcerans Estos microorganismos causan enfermedad similar a la difteria y producen toxina diftérica y toxina dermonecrótica. *C. ulcerans* es comensal en caballos y ganado y se le ha aislado de la leche de vaca. El microorganismo causa faringitis exudativa, sobre todo en los meses de verano, en áreas rurales y en individuos expuestos al ganado. A diferencia de la difteria, esta infección se considera una zoonosis y no se ha documentado que exista transmisión de persona a persona. No obstante, el tratamiento con antitoxina y antibióticos debe iniciarse cuando se identifique *C. ulcerans*, y es indispensable iniciar la investigación de contactos (con cultivos faríngeos para establecer necesidad de profilaxia antibiótica y vacunación con el toxoide diftérico apropiado para los contactos no inmunizados). Los microorganismos crecen en medios de cultivo de Löffler, Tinsdale o con telurita, así como en medio de agar con sangre. Además de la faringitis exudativa, se ha notificado enfermedad cutánea por *C. ulcerans*. Dicha bacteria es susceptible a varios antibióticos. La eritromicina y los macrólidos parecen ser los fármacos de primera línea.

C. pseudotuberculosis (ovis) Las infecciones causadas por *C. pseudotuberculosis* son poco frecuentes y se notifican casi de manera exclusiva en Australia. Dicha bacteria causa linfadenitis granulomatosa supurativa y síndrome de neumonía eosinofílica en individuos que manipulan caballos, ganado, cabras y venados o que beben leche no pasteurizada. El microorganismo es un patógeno de importancia en la medicina veterinaria y causa linfadenitis supurativa, abscesos y neumonía, pero rara vez es un patógeno para el ser humano. Se ha comunicado éxito terapéutico con el uso de eritromicina o tetraciclinas, con intervención quirúrgica cuando está indicada.

***C. jeikeium* (Grupo JK)** Descrita en un principio en hospitales norteamericanos, *C. jeikeium* se informó después en Europa. Después de un estudio de 1976 sobre enfermedades causadas por corinebacterias no diftéricas, el grupo JK de los CDC surgió como patógeno oportunista importante entre pacientes neutropénicos e infectados con VIH. Ahora este organismo ya se designa como una especie separada. *C. jeikeium* forma pequeñas colonias grises a blancas, brillantes, no hemolíticas en el agar con sangre. Carece de ureasa y nitrato reductasa, y no fermenta la mayoría de los carbohidratos. El síndrome predominante relacionado con *C. jeikeium* es la septicemia, que ocurre en combinación con neumonía, endocarditis, meningitis, osteomielitis o absceso epidural. Los factores de riesgo para infección por *C. jeikeium* incluyen cánceres hematológicos, neutropenia por enfermedades concomitantes, hospitalización prolongada, exposición a múltiples antibióticos y maceración cutánea. Hay pruebas de que *C. jei-*

keium es parte de la flora normal de las regiones inguinal, axilar, genital y perirrectal de pacientes hospitalizados.

El tratamiento antibiótico de amplio espectro parece favorecer la colonización selectiva. La tinción de Gram muestra cocobacilos grampositivos, algo parecidos a los estreptococos. Además, *C. jeikeium* es resistente a casi todos los antibióticos excepto a la vancomicina. El tratamiento eficaz incluye la eliminación de la fuente de infección, ya sea un catéter o una prótesis articular o valvular. Se han realizado esfuerzos para evitar la infección por *C. jeikeium* con el uso de jabón antibacteriano en individuos de alto riesgo en unidades de cuidados intensivos.

***Corynebacterium urealyticum* (Grupo D2)** En 1972, *C. urealyticum* fue identificado como una corinebacteria no diftérica, positiva para ureasa y que causa infecciones oportunistas como septicemia e infección de vías urinarias. Dicho microorganismo parece ser la causa de varios síndromes urinarios graves conocidos como *cistitis alcalina con depósito*: una infección vesical inflamatoria crónica asociada al depósito de fosfato de amonio magnésico en la superficie y paredes de las lesiones ulcerosas en la vejiga. Además, *C. urealyticum* se ha vinculado con neumonía, peritonitis, endocarditis, osteomielitis e infección de heridas. Es similar a *C. jeikeium* por su resistencia a la mayor parte de los antibióticos, excepto la vancomicina, que se ha utilizado con éxito en el tratamiento de infecciones graves.

***C. minutissimum* (eritrasma)** El *eritrasma* es una infección cutánea que produce placas intertriginosas rojizas-parduscas, maculares, con descamación y prurito. Las manifestaciones dermatológicas bajo la lámpara de Wood son de aspecto coraliforme rojizo fluorescente. *C. minutissimum* parece ser una causa frecuente de eritrasma, aunque hay evidencia de causas polimicrobianas en ciertas circunstancias. Además, este microbio fluorescente se ha asociado a bacteriemia en enfermos con cánceres hematológicos. El eritrasma responde a la eritromicina, claritromicina, clindamicina o ácido fusídico tópicos, aunque las infecciones más graves llegan a necesitar tratamiento oral con macrólidos.

Otras infecciones por corinebacterias no diftéricas *C. xerosis* es un comensal de los seres humanos que se encuentra en la conjuntiva, nasofaringe y piel. Este microorganismo no toxígeno en ocasiones se ha identificado como origen de infección invasora en individuos recién operados o con inmunodepresión y en aquellos que reciben prótesis articulares. *C. striatum* se encuentra en las narinas y en la piel, la cara y la porción superior del torso de individuos sanos. Este microorganismo no toxígeno se ha vinculado con infecciones oportunistas invasoras en individuos con enfermedades graves o inmunodepresión. *C. amycolatum* es una nueva especie aislada de la piel humana y se identifica con base en la secuencia característica del RNA ribosómico 16S, en asociación con infecciones oportunistas. *C. glucuronolyticum* es una nueva especie no lipófila que causa infecciones de vías urinarias en varones, como prostatitis y uretritis. Estas infecciones pueden tratarse con éxito con diversos antibióticos entre los que se encuentran los lactámicos beta, la rifampicina, los aminoglucósidos o la vancomicina; sin embargo, el microorganismo parece ser resistente a las fluoroquinolonas, los macrólidos y las tetraciclinas. *C. imitans* se ha identificado en la región oriental de Europa como una causa no toxígena de faringitis. *C. auris* se ha aislado de niños con otitis media y es susceptible a las fluoroquinolonas, la rifampicina, la tetraciclina y la vancomicina, pero es resistente a la penicilina G y tiene susceptibilidad variable a los macrólidos. *C. pseudodiphtheriticum* (*C. hofmannii*) es un componente no toxígeno de la flora humana normal. Con muy poca frecuencia se han identificado infecciones en seres humanos (en particular endocarditis en válvulas originales o protésicas y neumonía invasora). Aunque *C. pseudodiphtheriticum* puede aislarse de la nasofaringe de individuos con posible difteria, es parte de la flora normal y no produce toxina diftérica. *C. propinquum* tiene relación cercana con *C. pseudodiphtheriticum* y es parte del grupo ANF-3 de los CDC y se ha aislado en muestras obtenidas del aparato respiratorio y de la sangre. La subespecie *lipophilum* de *C. afermentans* pertenece al grupo ANF-1 de los CDC y se ha aislado de la sangre y abscesos en seres humanos. *C. accolens* ha sido aislada del drenaje de las heridas, los cultivos faríngeos y el esputo, y por lo general se identifica como un microorganismo estafilococo satélite; se le ha vinculado con endocarditis. *C. bovis* es un comensal en animales que no se ha identificado con claridad como causa de enfermedad en el ser humano. *C. aquaticum* es un microorganismo relacionado con el agua que en ocasiones se le ha aislado de individuos que utilizan dispositivos médicos (p. ej., diálisis peritoneal ambulatoria crónica o accesos venosos).

Rhodococcus El género *Rhodococcus* tiene relación filogenética con las corinebacterias. Estos cocobacilos grampositivos se han asociado a infecciones similares a la tuberculosis en seres humanos con enfermedades granulomatosas. El mejor conocido es *R. equi*, pero se han identificado otras especies, como *R.* (*Gordonia*) *bronchialis, R.* (*Tsukamurella*) *aurantiacus, R. luteus, R. erythropolis, R. rhodochrous* y *R. rubropertinctus.*

R. equi se ha identificado como causa de neumonía en caballos desde el decenio de 1920; causa infecciones relacionadas en ganado, ovejas y cerdos. *R. equi* se encuentra en la tierra como microbio ambiental. El microorganismo varía en longitud; tiene aspecto esférico, largo, curvado, en forma de bastón y produce colonias mucoides grandes e irregulares. *R. equi* no fermenta carbohidratos ni produce licuefacción de la gelatina y a menudo es acidorresistente. Como patógeno intracelular de los macrófagos, *R. equi* causa necrosis granulomatosa y caseificación. Se ha identificado el microorganismo más a menudo en infecciones pulmonares, pero también se han notificado infecciones del encéfalo, los huesos y la piel. Con mayor frecuencia la enfermedad por *R. equi* se manifiesta como neumonía nodular cavitaria del lóbulo superior, una manifestación similar a la observada en la tuberculosis o la nocardiosis. La mayoría de los pacientes sufre inmunodepresión, a menudo por VIH. Se han identificado lesiones nodulares subcutáneas. Debe sospecharse afectación por *R. equi* en todo paciente que manifiesta un síndrome similar a tuberculosis.

La infección por *R. equi* se trata de forma satisfactoria con antibióticos que penetran al interior de la célula, como los macrólidos, la clindamicina, la rifampicina y trimetoprim-sulfametoxazol. No son de utilidad los antibióticos lactámicos beta. El microorganismo siempre es susceptible a la vancomicina, que se considera el fármaco de elección.

Otros géneros relacionados • ***ACTINOMYCES PYOGENES*** Se conoce bien a este microorganismo patógeno del ganado, ovejas y cerdos, que produce úlceras estacionales en las piernas en seres humanos de las regiones rurales de Tailandia. Se han notificado unos cuantos casos de septicemia, endocarditis, artritis séptica, neumonía, meningitis y empiema en seres humanos. El microorganismo es susceptible a los lactámicos beta, las tetraciclinas, los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas.

ARCANOBACTERIUM HAEMOLYTICUM Este microorganismo se identificó como causa de infecciones de heridas en soldados estadounidenses en el Pacífico Sur durante la Segunda Guerra Mundial. El microorganismo parece ser un comensal de la nasofaringe y la piel humanas, pero se ha implicado como causa de faringitis y de úlceras cutáneas crónicas. A diferencia de la faringitis mucho más frecuente causada por *Streptococcus pyogenes*, la faringitis por *A. haemolyticum* se vincula con exantema escarlatiniforme en el tronco y la porción proximal de las extremidades en casi 50% de los casos; esta enfermedad en ocasiones se confunde con el síndrome de choque tóxico. Debido a que la faringitis por *A. haemolyticum* afecta sobre todo a adolescentes, se ha propuesto que el síndrome de exantema-faringitis puede constituir una enfermedad simultánea o una sinergia con EBV o con infecciones secundarias oportunistas que complica la infección con el virus de Epstein-Barr. Se ha informado que *A. haemolyticum* causa bacteriemias, infección de tejidos blandos, osteomielitis y neumonía cavitaria, sobre todo con el antecedente de diabetes mellitus. El microorganismo es susceptible a los lactámicos beta, los macrólidos, las fluoroquinolonas, la clindamicina, la vancomicina y la doxiciclina. Se ha notificado resistencia a la penicilina.

176 Infecciones causadas por *Listeria monocytogenes*

Elizabeth L. Hohmann, Daniel A. Portnoy

Listeria monocytogenes es un microorganismo de origen alimentario que puede causar infecciones graves, sobre todo en embarazadas y en individuos inmunodeprimidos. *L. monocytogenes* es una bacteria ambiental saprofita y ubicua, que también es patógena para una amplia variedad de hospedadores. Es probable que el ser humano sea un hospedador accidental de este microorganismo. *L. monocytogenes* es de interés no sólo para el médico, sino también para los investigadores en ciencias básicas como un modelo de microorganismo patógeno intracelular que se utiliza para el estudio de los mecanismos básicos de la patogenia microbiana y la inmunidad del hospedador.

MICROBIOLOGÍA

L. monocytogenes es un bacilo grampositivo facultativamente anaerobio, no formador de esporas, que se desarrolla a muy diversas temperaturas, incluidas las de refrigeración; es móvil durante el crecimiento a temperaturas bajas pero lo es mucho menos a 37°C. La gran mayoría de los casos de listeriosis en seres humanos tienen su origen en los serotipos 1/2a, 1/2b y 4. *L. monocytogenes* es débilmente hemolítico β en agar con sangre y (según se describe más adelante) su hemolisina β es un factor esencial que determina su patogenicidad.

PATOGENIA

Las infecciones con *L. monocytogenes* se presentan tras el consumo de alimentos contaminados con la bacteria en altas concentraciones. La conversión del saprofito ambiental a un microorganismo patógeno entraña una regulación coordinada de los factores bacterianos que determinan la patogenia y que median el acceso al interior de las células, el crecimiento intracelular y la diseminación intercelular. Muchos de los mecanismos patógenos del microorganismo pueden analizarse de forma experimental en modelos de infección en cultivo de tejido (**fig. 176-1**). Al igual que otros microorganismos patógenos entéricos, *L. monocytogenes* induce su propia interiorización por las células que normalmente no son fagocíticas. Su entrada en las células es mediada por las proteínas de superficie del hospedador clasificadas como internalinas. La entrada mediada por la internalina es importante para cruzar la barrera intestinal, hematoencefálica y fetoplacentaria, aunque apenas se comienza a investigar de qué manera *L. monocytogenes* transita desde el intestino hasta el encéfalo o el feto. En un cobayo embarazado se demostró que *L. monocytogenes* se trasladaba desde los órganos maternos hasta la placenta; sin embargo, resultó sorprendente que también se trasladara de nuevo de la placenta a los órganos maternos. Estos datos coinciden con un modelo en el que el aborto puede considerarse como una estrategia de defensa del hospedador para eliminar un nido infeccioso.

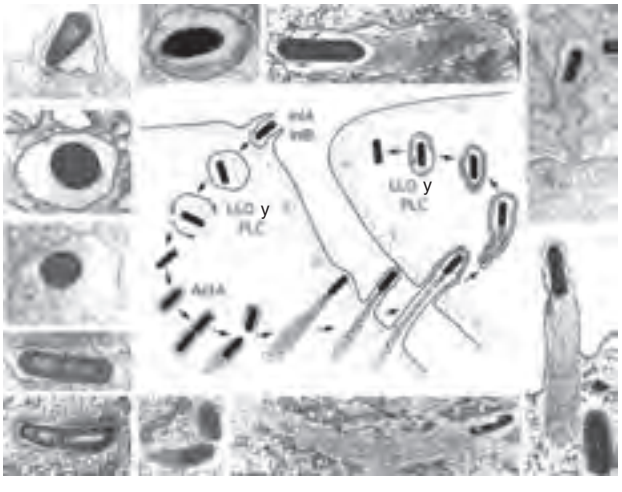


FIGURA 176-1. Etapas del ciclo de vida intracelular de *Listeria monocytogenes*. El esquema central ilustra la entrada a la célula, el escape de una vacuola, la nucleación de actina, la motilidad a expensas de la actina y la propagación intercelular. Alrededor del esquema se encuentran microfotografías electrónicas representativas de las cuales se derivó. ActA, proteína de superficie que media la nucleación de los filamentos de actina del hospedador para impulsar las bacterias hacia el interior de las células y entre las mismas; LLO, listeriolisina O; PLC, fosfolipasas C (*phospholipases C*); Inl, internalina. Véase el texto para más detalles. *(Adaptado con autorización de LG Tilney y DA Portnoy. J Cell Biol 109:1597, 1989. © Rockefeller University Press.)*

Un factor esencial que determina la patogenia de *L. monocytogenes* es su hemolisina β, la listeriolisina O (LLO, *listeriolisin O*). La LLO es una citolisina formadora de poros y dependiente del colesterol. (Las citolisinas relacionadas son estreptolisina O, neumolisina y perfringolisina O, todas producidas por patógenos extracelulares.) La LLO es el principal mediador de la rotura de la membrana fagosómica que se forma después de la fagocitosis de *L. monocytogenes*. Es probable que la LLO actúe al insertarse en un fagosoma acidificante, lo que impide la maduración de la vesícula. Además, la LLO actúa como poro de traslocación para una o las dos fosfolipasas de *L. monocytogenes*, que también contribuyen a la lisis de las vacuolas. La síntesis y actividad de LLO están controladas en múltiples niveles para asegurar que su actividad lítica se limite a las vacuolas ácidas y no afecte el citosol. Las mutaciones en LLO que influyen en su síntesis, semivida citosólica o pH óptimo producen toxicidad prematura en las células infectadas. Existe una relación inversa entre la toxicidad y la virulencia; es decir, mientras más citotóxica sea la cepa, es menos virulenta en los animales. Esta relación podría parecer paradójica, pero como es un patógeno intracelular, *L. monocytogenes* se beneficia si deja intacta a la célula hospedadora.

Poco después de la exposición al citosol de la célula de mamífero, *L. monocytogenes* produce otra proteína de superficie, ActA, que media la nucleación de los filamentos de actina del hospedador para impulsar las bacterias hacia el interior de las células y entre las mismas. ActA semeja a las proteínas del hospedador de la familia de las proteínas del síndrome de Wiskott-Aldrich (WASP, *Wiskott-Aldrich syndrome protein*) al favorecer las propiedades de nucleación de la actina del complejo Arp2/3. Por consiguiente, *L. monocytogenes* entra en el citosol de casi cualquier célula eucariótica o extracto celular y puede aprovechar un sistema de motilidad conservado y esencial a base de actina. Otros microorganismos patógenos tan diversos como determinadas especies de los géneros *Shigella, Mycobacterium, Rickettsia* y especies de *Burkholderia*, utilizan un mecanismo patógeno relacionado que permite la diseminación intercelular sin la exposición al medio extracelular.

RESPUESTA INMUNITARIA

Se han estudiado de forma exhaustiva en ratones las respuestas inmunitarias innatas y adquiridas a *L. monocytogenes*. Poco después de la inyección IV, la mayor parte de las bacterias se encuentra en las células de Kupffer en el hígado, y algunos microorganismos en las células dendríticas y los macrófagos esplénicos. Las listerias que sobreviven a la actividad bactericida de los macrófagos infectados en un inicio proliferan en el citosol y se diseminan de una célula a otra. *L. monocytogenes* desencadena una respuesta inmunitaria innata de tres vías: una vía dependiente de MyD88 que ocasiona a citocinas inflamatorias, una vía STING/IRF3 que ocasiona una respuesta de interferón tipo I y una activación del inflamasoma de baja intensidad. Los neutrófilos son decisivos para las defensas del hospedador durante las primeras 24 h de la infección, en tanto que después es vital la afluencia de macrófagos activados procedentes de la médula ósea. Los ratones que sobreviven a la infección subletal depuran los microorganismos al cabo de una semana, con la inmunidad estéril consecutiva. Los estudios en ratones con bloqueo génico han contribuido de manera decisiva a separar las funciones que tienen las quimiocinas y las citocinas durante la infección. Por ejemplo, el interferón γ, el factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) y CCR2 son esenciales para controlar la infección. Aunque la inmunidad innata es suficiente para controlar la infección, la respuesta inmunitaria adquirida es indispensable para lograr la inmunidad estéril. La respuesta inmunitaria está mediada por células; los anticuerpos no tienen una función mensurable. Las células efectoras clave son linfocitos T citotóxicos (CD8+) que reconocen y destruyen a las células infectadas; los fagocitos activados circulantes destruyen las bacterias extracelulares resultantes de este proceso.

Una marca distintiva del modelo de *L. monocytogenes* es que las vacunas con bacterias muertas no producen inmunidad protectora. La explicación de esta observación tan importante es multifactorial y comprende la generación de citocinas apropiadas y la distribución en compartimientos de las proteínas bacterianas para el procesamiento y la presentación de antígenos. Como el organismo tiene la capacidad para inducir una respuesta inmunitaria sólida mediada por células, se diseñaron cepas atenuadas que expresen antígenos ajenos; están en estudios clínicos como vacunas terapéuticas para cáncer.

EPIDEMIOLOGÍA

Por lo general, *L. monocytogenes* entra al cuerpo por el tubo digestivo en los alimentos. La listeriosis casi siempre es esporádica, aunque existen epi-

demias. No hay evidencia epidemiológica ni clínica que respalde la transmisión entre personas (aparte de la transmisión vertical de madre a feto) o la infección transmitida por el agua. Acorde con su supervivencia y replicación a temperaturas de refrigeración, *L. monocytogenes* a menudo se encuentra en alimentos procesados y no procesados de origen animal y vegetal, sobre todo quesos suaves, embutidos, salchichas, leche y ensaladas frías; las frutas y los vegetales frescos también pueden transmitir el microorganismo. Como los suministros de alimentos están cada vez más centralizados y los hospedadores sanos toleran bien al microorganismo, es probable que los brotes no sean evidentes de inmediato. La *Food and Drug Administration* de Estados Unidos tiene una política de tolerancia cero para *L. monocytogenes* en alimentos que se venden listos para consumir.

DIAGNÓSTICO

Los síntomas de listeriosis se superponen en grado considerable a los de otras enfermedades infecciosas. Para el diagnóstico oportuno es necesario considerar la enfermedad en grupos con riesgo: embarazadas, ancianos, recién nacidos, individuos inmunodeprimidos por trasplante de órgano, neoplasia maligna o tratamiento con antagonistas del TNF o glucocorticoides, y pacientes con diversos trastornos médicos crónicos, entre los que se incluyen alcoholismo, diabetes, nefropatías, enfermedades reumatológicas y hepáticas. La meningitis en los ancianos (sobre todo con afectación del parénquima cerebral o absceso cerebral subcortical) obligará a considerar la infección y el tratamiento por *L. monocytogenes*. La listeriosis en ocasiones afecta a individuos sanos, jóvenes, y a mujeres no embarazadas. Los pacientes infectados con VIH corren riesgo de contraer la infección; sin embargo, la listeriosis al parecer se evita mediante la profilaxia con trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) dirigida a otras infecciones relacionadas con el sida. El diagnóstico se establece, de manera habitual, mediante hemocultivo, líquido cefalorraquídeo (LCR) o líquido amniótico. *L. monocytogenes* puede confundirse con "difteroides" o neumococos en LCR sometido a tinción de Gram o su reacción a esta tinción puede ser variable y confundirse con especies del género *Haemophilus*. Se han descrito diagnósticos con reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*), pero no se encuentran ampliamente disponibles, y los estudios serológicos no son de utilidad clínica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones por *Listeria* producen diversos síndromes clínicos, de los cuales los más frecuentes son meningitis y septicemia. Se observa monocitosis en conejos infectados, pero no es un dato distintivo de la infección humana.

Gastroenteritis Identificada apenas desde los brotes de finales de la década de 1980, la gastroenteritis por *Listeria* típicamente sobreviene al cabo de 48 h de la ingestión de un inóculo grande de bacterias en alimentos contaminados. Las tasas de ataque son altas (50 a 100%). *L. monocytogenes* no se investiga ni se detecta en coprocultivos sistemáticos, pero su participación habrá de considerarse en brotes epidémicos cuando los cultivos de otros microorganismos patógenos probables resulten negativos. La enfermedad intestinal esporádica parece infrecuente. Las manifestaciones clínicas consisten en fiebre, diarrea, cefalea y síntomas generales. El brote epidémico más importante que se ha notificado tuvo lugar en un sistema escolar italiano y afectó a 1 566 individuos; cerca de 20% de los pacientes fueron hospitalizados, pero sólo una persona tuvo un hemocultivo positivo. Para la enfermedad gastrointestinal aislada no es necesaria la antibioticoterapia. Los estudios de vigilancia demuestran que 0.1 a 5% de los adultos asintomáticos sanos tendrá coprocultivos positivos para el microorganismo.

Bacteriemia La septicemia por *L. monocytogenes* se manifiesta por fiebre, escalofríos y mialgias y artralgias, y no se puede distinguir de la septicemia por otros microorganismos. Los síntomas meníngeos, los datos neurológicos focales o los cambios en el estado mental sugieren el diagnóstico. La bacteriemia se documenta en 70 a 90% de cancerosos con listeriosis. Una enfermedad pseudogripal no específica que se acompaña de fiebre es un cuadro clínico común en las embarazadas. La endocarditis de válvulas protésicas y naturales es una complicación rara, y se han documentado tasas de mortalidad de 35 a 50% en series de casos. Una punción lumbar suele ser prudente, aunque no necesaria, en embarazadas con síntomas del sistema nervioso central (SNC).

Meningitis *L. monocytogenes* produce alrededor de 5 a 10% de los casos de meningitis bacteriana extrahospitalaria en adultos estadounidenses. Se han notificado tasas de mortalidad de 15 a 26% y al parecer no se han modificado con el tiempo. Este diagnóstico se considerará en todos los ancianos o adultos con enfermedad crónica que tienen meningitis "aséptica". La presentación es subaguda (la enfermedad se desarrolla en el transcurso de varios días) con más frecuencia que en la meningitis por otras causas bacterianas, y son menos comunes la rigidez de nuca y los signos meníngeos. La fotofobia es poco frecuente. En algunas, pero no en todas las series, son comunes los datos focales y las convulsiones. Las características de LCR en la meningitis listeriógena muy a menudo muestran recuentos leucocíticos de 100 a 5 000/μL (raras veces más altos); 75% de los pacientes tiene recuentos leucocíticos por debajo de 1 000/μL, por lo general con un predominio de neutrófilos más moderado que en otras meningitis bacterianas. Las concentraciones bajas de glucosa y los resultados positivos en la tinción de Gram se encuentran en alrededor de 30 a 40% de los casos. A veces hay hidrocefalia.

Meningoencefalitis e infección focal del SNC *L. monocytogenes* puede invadir de forma directa el parénquima cerebral y producir cerebritis o absceso focal. Cerca de 10% de los casos de infección del SNC son abscesos macroscópicos debidos a la siembra bacteriémica; los pacientes afectados a menudo tienen hemocultivos positivos. Puede haber una meningitis concomitante, pero el LCR tendrá un aspecto normal. Los abscesos en ocasiones se diagnostican de forma errónea como tumores metastásicos o primarios y, muy pocas veces, se desarrollan en el cerebelo y en la médula espinal. La invasión del tronco del encéfalo origina una romboencefalitis grave característica, por lo general en ancianos por lo demás sanos (aunque existen muchas otras causas infecciosas y no infecciosas de este síndrome). La presentación puede ser bifásica, con un pródromo de fiebre y cefalea seguidas de déficit asimétrico de pares craneales, signos cerebelosos y déficit hemiparésico y hemisensorial. Puede presentarse insuficiencia respiratoria. La evolución subaguda y las anomalías mínimas en los datos del LCR pueden retrasar el diagnóstico, el cual se sugiere con las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) que muestran lesiones con anillo intensificado después de la administración de gadolinio como medio de contraste y lesiones hiperintensas en las imágenes ponderadas en difusión. Las MRI son superiores a la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) para el diagnóstico de estas infecciones.

Infección durante el embarazo e infección neonatal La listeriosis en el embarazo es una infección grave importante. El cuadro clínico habitual es una enfermedad febril aguda o subaguda no específica con mialgias, artralgias, dorsalgia y cefalea. Las embarazadas con listeriosis suelen sufrir bacteriemia. Este síndrome será motivo para obtener hemocultivos, sobre todo cuando no hay otra explicación razonable. La afectación del SNC es rara ante la falta de otros factores de riesgo. El parto prematuro es una complicación frecuente, y el diagnóstico se establece sólo en el periodo posparto. Hasta 70 a 90% de los fetos de mujeres infectadas puede infectarse. El tratamiento preparto de las mujeres bacteriémicas aumenta las posibilidades de que nazca un lactante sano. Las mujeres por lo general tienen una buena evolución después del parto: son muy raras los fallecimientos maternos, aun cuando el diagnóstico se establezca en una etapa tardía del embarazo o en el puerperio. Las tasas de mortalidad global para los fetos infectados en útero se aproximan a 50% en algunas series; entre los recién nacidos vivos tratados con antibióticos, las tasas de mortalidad son mucho más bajas (aproximadamente 20%). La *granulomatosis infantiséptica* es una infección fetal fulminante por listeria que se acompaña de microabscesos miliares y granulomas, muy a menudo en piel, hígado y bazo. La infección neonatal menos grave adquirida *in utero* se presenta durante el parto. Es típico que la enfermedad neonatal de "instauración tardía" sobrevenga en promedio 10 a 30 días después del parto. Las madres de lactantes con enfermedad de aparición tardía no se enferman.

TRATAMIENTO INFECCIONES CAUSADAS POR *LISTERIA MONOCYTOGENES*

ANTIBIÓTICOS

No hay estudios clínicos que comparen antibióticos para el tratamiento de infecciones por *L. monocytogenes*. Los datos obtenidos de estudios realizados *in vitro* y en animales, así como los datos de observaciones clínicas indican que la ampicilina es el fármaco de elección, aunque la penicilina también tiene actividad intensa. Los adultos deben recibir ampicilina IV en dosis altas (2 g c/6 h) y muchos expertos recomiendan la adición de gentamicina para obtener un efecto sinérgico (1.0 a 1.7 mg/kg c/8 h). Los estudios retrospectivos sin grupos testigo no son concluyentes, pero un estudio sugiere que la gentamicina podría ser inútil. El TMP-SMX IV es la mejor alternativa para personas alérgicas a la penicilina (15 a 20 mg de TMP/kg al día en dosis divididas c/6 a 8 h). Las

dosis recomendadas combaten la infección del SNC y la bacteriemia (véase la duración más adelante); las dosis deben reducirse en personas con insuficiencia renal. Un estudio pequeño sin asignación al azar respalda una combinación de ampicilina y TMP-SMX. Los informes de casos confirman los buenos resultados de la vancomicina, imipenem, meropenem, linezolida, tetraciclina y macrólidos, aunque también hay informes de fracaso clínico o desarrollo de enfermedad con algunos de estos fármacos. Se ha buscado resistencia adquirida a los antibióticos, pero no se ha encontrado en grandes muestras de cepas. Las cefalosporinas *no* son eficaces y no deben usarse. Los recién nacidos deben recibir ampicilina y gentamicina en dosis basadas en su peso.

DURACIÓN

La duración del tratamiento depende del síndrome: dos semanas para bacteriemia, tres para meningitis, seis a ocho para absceso cerebral o encefalitis, y cuatro a seis para endocarditis, tanto en recién nacidos como en adultos. La enfermedad neonatal de inicio inmediato puede ser más grave y debe tratarse durante más de dos semanas.

COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

Muchas personas que se diagnostican y tratan pronto se recuperan por completo, pero las secuelas neurológicas permanentes son frecuentes en pacientes con absceso cerebral o rombencefalitis. Hay informes de infecciones focales viscerales; oculares; en espacios pleural, peritoneal y pericárdico; en huesos y articulaciones tanto protésicas como nativas. De 100 recién nacidos vivos tratados en una serie, 60% se recuperó, 24% murió y 13% presentó complicaciones de largo plazo, neurológicas o de otro tipo.

PREVENCIÓN

Las personas sanas deben seguir las precauciones estándar para evitar la infección derivada de los alimentos: cocción completa de las carnes, lavado de legumbres frescas, limpieza cuidadosa de utensilios y evitar productos lácteos no pasteurizados. Además, los individuos con riesgo de listeriosis, incluidas las embarazadas, evitarán los quesos blandos (los quesos duros y el yogurt no son un problema) y deben evitarse o recalentarse de forma meticulosa los alimentos listos para su consumo y precocinados.

177 Tétanos

C. Louise Thwaites, Lam Minh Yen

Es una enfermedad aguda manifestada por espasmo del músculo estriado y disfunción del sistema nervioso autónomo. Lo ocasiona una potente neurotoxina generada por la bacteria *Clostridium tetani* y puede prevenirse por completo con la vacunación. *C. tetani* se encuentra en todo el mundo y en general el tétanos se presenta en zonas donde la tasa de vacunación es baja. En los países desarrollados, la enfermedad se observa de modo ocasional en personas con vacunación incompleta. En cualquier situación, el tétanos establecido es una enfermedad grave con tasa de mortalidad elevada.

DEFINICIÓN

Se diagnostica con base en el cuadro clínico (algunas veces el diagnóstico se sustenta con los datos de laboratorio que confirman la presencia de *C. tetani*; véase "Diagnóstico", más adelante) y a menudo las definiciones del caso facilitan las valoraciones clínica y epidemiológica. Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) definen el tétanos como "el inicio agudo de hipertonía o ... contracciones musculares dolorosas (casi siempre de los músculos de la mandíbula y el cuello) y espasmos musculares generalizados sin otra causa médica evidente". La Organización Mundial de la Salud (OMS) define el tétanos *neonatal* como "una enfermedad que ocurre en un lactante que tiene capacidad normal para succionar y llorar en los primeros dos días de edad, pero que pierde esta capacidad entre los días tres y 28 de edad, y se vuelve rígido al tiempo que experimenta espasmos". Debido a la presentación peculiar del tétanos neonatal, los antecedentes casi siempre permiten la clasificación exacta de la enfermedad con un alto grado de probabilidad. La OMS define el tétanos *materno* como el que surge durante el embarazo o en las seis semanas siguientes a su término (ya sea por parto o aborto espontáneo o inducido).

ETIOLOGÍA

C. tetani es un bacilo anaerobio grampositivo y formador de esporas, las cuales son muy resistentes y pueden sobrevivir en el ambiente de todo el mundo. Las esporas resisten la ebullición y muchos desinfectantes. Además, las esporas y los bacilos de *C. tetani* sobreviven en los sistemas digestivos de muchos animales y es frecuente el estado de portador fecal. Las esporas o las bacterias entran al organismo a través de abrasiones, heridas o (en el caso de los recién nacidos) por el muñón umbilical. Una vez que se encuentran en un ambiente anaerobio adecuado, las bacterias crecen, se multiplican y liberan la toxina tetánica, una exotoxina que entra al sistema nervioso y produce la enfermedad. Se necesitan concentraciones muy bajas de esta muy potente toxina para causar la enfermedad (dosis humana letal mínima, 2.5 ng/kg).

En 20 a 30% de los casos de tétanos no se identifica una herida de entrada. Las abrasiones superficiales en las extremidades son los sitios de infección más frecuentes en los adultos. Las infecciones más profundas (p. ej., atribuidas a fractura abierta, aborto inducido o inyección de drogas) inducen un cuadro más grave con peor pronóstico. En los recién nacidos, la infección del muñón umbilical puede ser consecuencia de la atención inadecuada del cordón umbilical; por ejemplo, en algunas culturas el cordón se corta con pasto o se aplica estiércol animal al muñón. La circuncisión o la perforación de las orejas también pueden ocasionar tétanos neonatal.

EPIDEMIOLOGÍA

El tétanos es una enfermedad infrecuente en los países desarrollados. En Estados Unidos se han registrado dos casos desde 1989. Entre los años 2001 y 2008 se informó al sistema nacional de vigilancia de ese país un total de 231 casos de tétanos. La mayor parte de ellos se debió a vacunación incompleta o nula. En Estados Unidos, en 50% de las veces se conocía el estado vacunal en los individuos notificados entre los años 1972 y 2009; de éstos, sólo 16% de los pacientes tuvo tres o más dosis de toxoide tetánico.

Las personas >60 años de edad se encuentran en mayor riesgo del trastorno porque las concentraciones de anticuerpos disminuyen con el paso del tiempo. Casi una tercera parte de los casos recientes en Estados Unidos ocurrió en sujetos >65 años. Los consumidores de drogas inyectadas (en particular aquellos que se inyectan heroína por vía subcutánea) se consideran ahora un grupo de alto riesgo (15% de los casos en el periodo de 2001 a 2008). En el año 2004 se verificó un brote epidémico de tétanos en el Reino Unido, donde se habían informado con anterioridad tasas bajas entre consumidores de drogas. Las razones de este brote epidémico no son claras aún, pero parecen incluir una combinación de contaminación de la heroína, inyección subcutánea de ésta y vacunación incompleta. Desde entonces, en esa nación sólo se han notificado siete casos esporádicos.

PATOGENIA

La secuencia genómica de *C. tetani* ha posibilitado la identificación de varias exotoxinas y factores de virulencia. Sólo las bacterias que producen toxinas tetánicas (*tetanoespasmina*) pueden causar tétanos. Aunque en estrecha relación con la toxina botulínica, en cuanto a su estructura y mecanismo de acción, la toxina tetánica sufre transporte retrógrado hacia el sistema nervioso central y por tanto produce efectos químicos diferentes de los infligidos por la toxina botulínica, que permanece en la unión neuromuscular.

La toxina llega por transporte axónico hasta los núcleos motores de los pares craneales o las astas anteriores de la médula espinal. La toxina se produce como una sola proteína de 150 kDa que se divide para dar origen a las cadenas pesada (100 kDa) y ligera (50 kDa), unidas por un enlace disulfuro y fuerzas no covalentes. El extremo carboxilo de la cadena pesada se une a componentes específicos de la membrana en las terminaciones nerviosas presinápticas motoras α; la evidencia sugiere que se une con los polisialogangliósidos y las proteínas de la membrana. Esta unión hace posible la interiorización y captación de la toxina en los nervios. Una vez dentro de la neurona, la toxina entra a una vía de transporte retrógrado, por la que se desplaza en sentido proximal hacia el cuerpo neuronal en lo que parece ser un proceso muy específico. A diferencia de otros componentes del contenido endosómico que se acidifican después de la interiorización, la toxina tetánica se transporta en un ambiente con pH neutro regulado en forma cuidadosa que impide el cambio de conformación inducido por la acidificación y que derivaría en la expulsión de la cadena ligera hacia el citosol circundante.

La siguiente etapa del tránsito de la toxina no se conoce tan bien, pero en ella la toxina tetánica escapa de los procesos de degradación lisosómica normales y se traslada a través de la sinapsis hasta las terminaciones de las interneuronas inhibidoras presinápticas GABA-érgicas. Ahí, la cadena ligera, que es una endopeptidasa dependiente de cinc, se desdobla a la proteína 2 relacionada con la vesícula (VAMP2, *vesicle-associated membrane protein 2*) (también conocida como *sinaptobrevina*). Esta molécula es necesaria para la unión presináptica y liberación del neurotransmisor; en consecuencia, la toxina tetánica impide la liberación de neurotransmisor y bloquea la descarga de la interneurona inhibidora. El resultado es la actividad descontrolada del sistema nervioso motor. Una actividad similar en el sistema autónomo explica las manifestaciones características de espasmo del músculo estriado y el trastorno del sistema autónomo. El aumento de la concentración de catecolaminas circulantes en el tétanos grave guarda relación con las complicaciones cardiovasculares.

Se sabe relativamente poco acerca de los procesos de recuperación del tétanos. La recuperación puede tomar varias semanas. La germinación de nervios periféricos forma parte de la recuperación del botulismo y es probable que haya brotes similares en el sistema nervioso central (SNC) en el tétanos. Otros datos sugieren que el mecanismo de la recuperación consiste en la degradación de la toxina.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Tétanos

Las manifestaciones clínicas del tétanos sólo aparecen después que la toxina llega a los nervios inhibidores presinápticos. Una vez que estos efectos son evidentes, es muy poco lo que puede hacerse para modificar la evolución de la enfermedad. No debe retrasarse el tratamiento en espera de los resultados de las pruebas de laboratorio. Las medidas terapéuticas se centran en neutralizar el resto de las toxinas liberadas y mantener las funciones vitales hasta que se desvanezcan los efectos de la toxina. El interés reciente se ha centrado en la administración intratecal de antitoxina para neutralizar la toxina dentro del SNC y limitar la progresión de la enfermedad (véase "Tratamiento", más adelante).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El tétanos produce un amplio espectro de manifestaciones clínicas que se dividen en generalizadas (incluida la enfermedad neonatal) y locales. En la forma casi siempre leve del tétanos local, sólo se afectan áreas aisladas del cuerpo y se observan pequeñas regiones de espasmo muscular local. Si los pares craneales están afectados en el tétanos cefálico localizado, es posible que haya espasmo de los músculos faríngeos o laríngeos, lo que produce aspiración u obstrucción de la vía respiratoria y el pronóstico puede ser sombrío. En la evolución típica del tétanos generalizado **(fig. 177-1)**, los músculos de la cara y la mandíbula a menudo se afectan primero, tal vez por las distancias más cortas que debe recorrer la toxina por los nervios motores para llegar a las terminaciones presinápticas. De manera característica, los recién nacidos muestran incapacidad para la succión.

La rapidez con la que se desarrolla el tétanos es un factor importante para valorar el pronóstico. El periodo de incubación (tiempo transcurrido entre la herida y el primer síntoma) y el periodo de inicio (tiempo entre el primer síntoma y el primer espasmo generalizado) tienen una trascendencia particular; los periodos más cortos se relacionan con peores pronósticos. En el tétanos neonatal, mientras menor edad tenga el lactante cuando aparecen los síntomas más sombrío es el pronóstico.

Los síntomas iniciales más comunes son trismo (mandíbula trabada), dolor y rigidez musculares, lumbalgia y disfagia. En los recién nacidos, la dificultad para alimentarse es la forma habitual de presentación. A medida que avanza la enfermedad, aparece el espasmo muscular. El espasmo muscular generalizado puede ser muy doloroso. Muchas veces se afectan los músculos laríngeos en etapas tempranas, incluso en forma aislada. Éste es un fenómeno que pone en peligro la vida, ya que puede ocasionar obstrucción completa de la vía respiratoria. El espasmo de los músculos respiratorios provoca insuficiencia respiratoria. Sin apoyo ventilatorio, la insuficiencia respiratoria es la causa más frecuente de muerte en el tétanos. Hay informes de espasmos lo bastante intensos para producir arrancamientos tendinosos y fracturas por aplastamiento, pero esto es raro.

El trastorno del sistema nervioso autónomo alcanza su punto máximo durante la segunda semana del tétanos grave, y la muerte por episodios cardiovasculares se convierte en el riesgo principal. La presión arterial casi siempre es inestable, con rápidas fluctuaciones de alta a baja acompañadas de taquicardia. También son posibles episodios de bradicardia y bloqueo cardiaco. El daño del sistema nervioso autónomo se demuestra por estasis gastrointestinal, sudación, aumento de secreciones traqueales e insuficiencia renal aguda (a menudo de gasto alto).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del tétanos se basa en las manifestaciones clínicas. Como se indicó ya, el tratamiento no debe retrasarse mientras se realizan los estudios de laboratorio. El cultivo de *C. tetani* de una herida proporciona evidencia para el diagnóstico. También se miden las concentraciones de inmunoglobulina G antitetánica en suero antes de la administración de la antitoxina o la inmunoglobulina. Las concentraciones séricas >0.1 UI/mL parecen ser protectoras y no apoyan el diagnóstico de tétanos. Si las concentraciones se encuentran por debajo de esta cifra, puede ser de utilidad un bioanálisis para toxina tetánica en suero, si bien un resultado negativo no descarta el

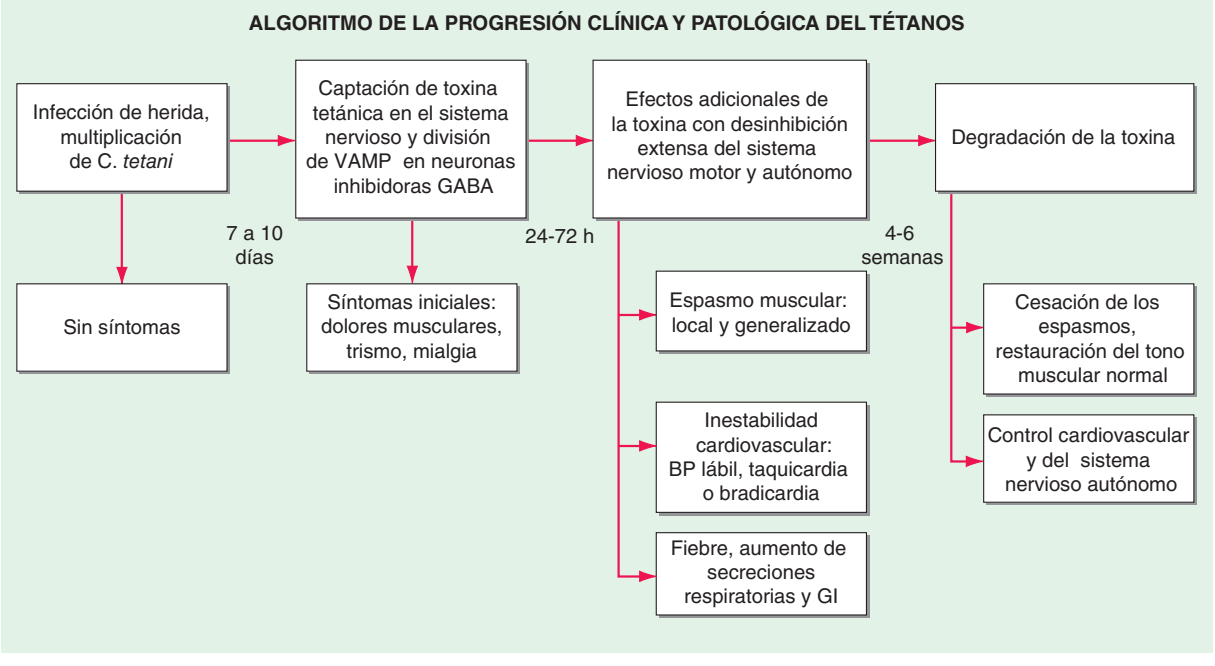


FIGURA 177-1. Progresión clínica y patológica del tétanos. BP, presión arterial; GABA, ácido aminobutírico γ; GI, gastrointestinal; VAMP, proteína de membrana relacionada con vesícula (sinaptobrevina).

diagnóstico. También se han utilizado la reacción en cadena de la polimerasa para la detección de toxina tetánica, pero se desconoce su sensibilidad.

Los escasos trastornos que simulan el tétanos generalizado son intoxicación por estricnina y reacciones distónicas a los fármacos antidopaminérgicos. Por lo general, la rigidez muscular abdominal es continua en el tétanos, pero episódica en los dos últimos trastornos. El tétanos cefálico puede confundirse con otras causas de trismo, como la infección bucofaríngea. La hipocalcemia y meningoencefalitis se incluyen en el diagnóstico diferencial del tétanos neonatal.

TRATAMIENTO TÉTANOS

Si es posible, debe identificarse la herida de entrada, se limpia y se desbrida el material necrótico para retirar los focos anaerobios de infección, lo que impide una mayor producción de toxina. El metronidazol (400 mg por vía rectal o 500 mg IV c/6 h por siete días) es el antibiótico preferible. Una alternativa es penicilina (100 000 a 200 000 UI/kg al día), aunque en teoría este fármaco puede exacerbar los espasmos. La imposibilidad de eliminar los reservorios con infección activa puede derivar en tétanos recurrente o prolongado.

Debe administrarse antitoxina en forma temprana para intentar desactivar cualquier toxina tetánica circulante e impedir su captación en el sistema nervioso. Existen dos preparaciones: inmunoglobulina tetánica humana (TIG) y antitoxina equina. La TIG es la preparación de elección, ya que es menos probable que induzca reacciones anafilácticas. El tratamiento recomendado consiste en 3 000 a 5 000 UI de TIG en dosis única por vía intramuscular, una porción de la cual debe inyectarse alrededor de la herida. La antitoxina de origen equino se encuentra disponible de forma amplia y se utilizan en países con bajos recursos en dosis de 10 000 a 20 000 U administradas por vía intramuscular, en dosis única o en dosis divididas después de realizar pruebas para hipersensibilidad. Algunas pruebas indican que la administración intratecal de TIG suprime la progresión de la enfermedad y produce mejores resultados. Los informes de un estudio importante se han apoyado en un metaanálisis de protocolos que incluyeron a adultos y recién nacidos; se utilizó TIG en dosis de 50 a 1 500 UI por vía intratecal.

Los espasmos se controlan con sedación profunda mediante benzodiazepinas. Con frecuencia se emplean clorpromazina y fenobarbital en todo el mundo y se ha usado sulfato de magnesio IV como relajante muscular. Un problema importante con todas estas medidas es que las dosis necesarias para controlar los espasmos también provocan depresión respiratoria; por tanto, en instituciones con pocos recursos y que no cuentan con respiradores mecánicos es difícil controlar los espasmos al mismo tiempo que se mantiene la ventilación adecuada, y la insuficiencia respiratoria es causa frecuente de muerte. En sitios con equipo para ventilación, los espasmos graves se controlan mejor con una combinación de sedantes o magnesio y bloqueadores neuromusculares no despolarizantes de acción relativamente corta y sin efecto cardiovascular, cuya dosis pueda ajustarse según sea la intensidad del espasmo. También se han empleado con buenos resultados infusiones de propofol para controlar los espasmos y producir sedación.

Es importante establecer una vía respiratoria segura desde el inicio en el tétanos grave. Lo ideal es que los pacientes se atiendan en ambientes tranquilos y silenciosos porque la luz y el ruido pueden desencadenar espasmos. Las secreciones traqueales aumentan y la disfagia por la afectación faríngea combinada con hiperactividad de los músculos laríngeos dificulta la intubación endotraqueal. Los enfermos quizá necesiten apoyo ventilatorio por algunas semanas. Por consiguiente, la traqueostomía es el método habitual para asegurar la vía respiratoria en el tétanos grave.

La inestabilidad cardiovascular en el tétanos grave es muy difícil de controlar. Puede haber fluctuaciones rápidas de la presión arterial y la frecuencia cardiaca. La estabilidad cardiovascular mejora si se intensifica la sedación con sulfato de magnesio IV (concentración plasmática de 2 a 4 mmol/L o al modificar la dosis contra la desaparición del reflejo rotuliano), morfina u otros sedantes. Además, es posible que se necesiten fármacos con efecto específico en el sistema cardiovascular (p. ej., esmolol, antagonistas de los conductos del calcio e inotrópicos). Son preferibles los fármacos de acción corta que permiten el ajuste rápido de la dosis; debe tenerse cuidado especial con los antagonistas β de acción prolongada, ya que su empleo se acompaña de paro cardiaco relacionado con hipotensión.

Las complicaciones del tratamiento son frecuentes; incluyen tromboflebitis vinculada con la inyección de diazepam, neumonía relacionada con el respirador, infecciones de catéter central y septicemia. En algunos centros es habitual la profilaxia contra trombosis venosa profunda y tromboembolia.

La recuperación del tétanos puede tardar cuatro a seis semanas. Los pacientes deben recibir un curso primario de inmunización, dado que la toxina tetánica tiene poco efecto inmunógeno y la reacción inmunitaria después de la infección natural es insuficiente.

PRONÓSTICO

El desarrollo rápido del tétanos se relaciona con enfermedad más grave y peor pronóstico; es importante observar el momento de inicio y la duración del periodo de incubación. Los modelos más complejos basados en datos de adultos revelaron otros factores pronósticos importantes **(cuadro 177-1)**. Pocos estudios han evaluado de manera formal los resultados de largo plazo del tétanos. Sin embargo, en general se acepta que la recuperación casi siempre es completa, a menos que los periodos de hipoventilación hayan sido prolongados o que hayan surgido otras complicaciones. Los estudios de niños y recién nacidos sugieren una elevada frecuencia de secuelas neurológicas. Los neonatos tienen mayor riesgo de padecer trastornos del aprendizaje, problemas de conducta, parálisis cerebral e hipoacusia.

PREVENCIÓN

El tétanos se previene con la atención adecuada de las heridas y la inmunización **(cap. 148)**. En los recién nacidos, es esencial seguir prácticas seguras y que el parto tenga lugar en condiciones higiénicas, con atención adecuada del cordón, además de la vacunación materna. Los lineamientos de la OMS para la vacunación contra el tétanos incluyen un curso primario de tres dosis en la lactancia; refuerzos a los cuatro a siete y 12 a 15 años de edad, y un refuerzo en la edad adulta. En Estados Unidos, los CDC sugieren una dosis más a los 14 a 16 meses y refuerzos cada 10 años. Los esquemas de vacunación recomiendan un curso primario de tres dosis para adolescentes no vacunados, seguido de dos dosis más. Para personas que recibieron un curso primario completo en la infancia, pero ningún refuerzo adicional, se recomiendan dos dosis con al menos cuatro semanas de diferencia.

Las recomendaciones regulares de la OMS para la prevención del tétanos materno y neonatal indican la aplicación de dos dosis de toxoide tetánico, con un intervalo mínimo de cuatro semanas entre ambas, a las embarazadas no inmunizadas. Sin embargo, en áreas de alto riesgo se ha tenido éxito con una medida más intensiva, que consiste en que todas las mujeres en edad reproductiva reciban un curso primario, junto con educación acerca de la forma de tener un parto sin riesgo y las prácticas posnatales.

Las personas que sufren heridas proclives al tétanos deben inmunizarse si su estado de vacunación es incompleto o no se conoce, o si recibieron el último refuerzo >10 años antes. Los pacientes con heridas no clasificadas como limpias o menores también deben recibir la inmunización pasiva con TIG. Se recomienda que el toxoide tetánico se administre en combinación con toxoide diftérico en una preparación, con o sin vacuna acelular para tos ferina: DTaP para niños <7 años de edad, Td para niños de siete a nueve años y Tdap para niños >9 años y en adultos.

Al inicio del decenio de 1980 el tétanos causó más de un millón de defunciones por año, lo que representó casi 5% de las muertes maternas y 14% de todas las muertes neonatales. En el año 1989, la asamblea de la Organización Mundial de la Salud adoptó una resolución para eliminar el tétanos neonatal para el año 2000; se definió la eliminación

CUADRO 177-1 Factores relacionados con un mal pronóstico en el tétanos

Tétanos en adulto	Tétanos neonatal
Edad >70 años	Edad menor, parto prematuro
Periodo de incubación <7 días	Periodo de incubación <6 días
Periodo corto entre el primer síntoma y la hospitalización	Retraso de la hospitalización
Sitio de entrada puerperal, IV, quirúrgico, quemadura	Uso de pasto para cortar el cordón
Periodo de inicio[a] <48 h	Peso bajo al nacer
Frecuencia cardiaca >140 latidos/min[b]	Fiebre al hospitalizarse
Presión arterial sistólica >140 mmHg[b]	
Enfermedad o espasmos graves[b]	
Temperatura >38.5 °C[b]	

[a] Tiempo transcurrido entre el primer síntoma y el primer espasmo generalizado. [b] Al momento del ingreso al hospital.

como <1 caso/1 000 nacidos vivos en cada distrito en cada país. Para el año 1999 la eliminación ya se había logrado en 57 países y la fecha límite se amplió hasta el año 2005 con el objetivo adicional de eliminar el tétanos materno (tétanos desarrollado durante el embarazo o en las seis semanas siguientes al parto). La ratificación de los objetivos de desarrollo para el milenio, en particular el objetivo 4 (lograr una reducción de dos terceras partes en la tasa de mortalidad en niños menores de cinco años de edad para el año 2015) ha centrado la atención en reducir las muertes por enfermedades prevenibles por vacunación, en particular en las primeras cuatro semanas de vida.

Como la vacunación reduce la incidencia de tétanos neonatal en casi 94%, la vacunación de mujeres embarazadas con dos dosis de toxoide tetánico con un intervalo de al menos cuatro semanas ha sido el método principal para la eliminación del tétanos materno y neonatal. En algunas regiones se vacuna a todas las mujeres en edad fecunda como un mecanismo para incrementar la cobertura de vacunación. Además, se han dirigido programas educativos para mejorar la higiene durante el parto, una intervención que reduce por sí misma las muertes por tétanos neonatal hasta en 40 por ciento.

Los últimos datos disponibles muestran que 34 países han eliminado el tétanos materno y neonatal, ya que la incidencia ha decrecido de manera significativa. En todo el mundo, las muertes por tétanos neonatal disminuyeron 92% entre los años 1990 y 2008; en este último año, 84% de los recién nacidos se protegió de la enfermedad por vacunación materna aunque se considera que ocurrieron 59 000 muertes por tétanos neonatal. Pese a este éxito relativo, debe continuarse con los programas de vacunación, ya que no se obtendrá efecto sobre la inmunidad en la población general contra el tétanos y *C. tetani* mientras exista contaminación de la tierra y heces con *C. tetani*.

178 Botulismo

Susan Maslanka, Agam K. Rao

Es un trastorno reconocido al menos desde el siglo XVIII, es una enfermedad neuroparalítica causada por la toxina botulínica, una de las sustancias más tóxicas conocidas. Mientras que al principio se creía que se producía sólo por el consumo de toxina botulínica en alimentos contaminados (botulismo alimentario), en la actualidad en todo el mundo se reconocen tres formas adicionales causadas por la producción *in situ* de toxinas después de la germinación de esporas, ya sea en una herida o en el intestino: botulismo de las heridas, botulismo del lactante y botulismo por colonización intestinal en el adulto. Además de ocurrir en estas formas naturales reconocidas de la enfermedad, se han notificado síntomas de botulismo en pacientes que recibieron inyecciones de toxina botulínica con fines estéticos o terapéuticos (botulismo yatrógeno). Además, se observó botulismo después de la inhalación de toxina botulínica en laboratorios. Todas las formas de botulismo se manifiestan como síndromes clínicos relativamente distintos, con parálisis simétrica de los pares craneales seguida de parálisis flácida bilateral descendente de los músculos estriados, que puede progresar a insuficiencia respiratoria y muerte. La base del tratamiento es la atención intensiva meticulosa y el tratamiento con antitoxina tan pronto como se sospeche botulismo y antes de descartar otras enfermedades.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Se ha confirmado la existencia de siete serotipos serológicos diferentes de toxina botulínica (de la A a la G). La toxina botulínica se produce por cuatro especies reconocidas de clostridios: *Clostridium botulinum*, *Clostridium argentinense*, *Clostridium baratii* y *Clostridium butyricum*. Ciertas cepas pueden producir más de un fenotipo. Todos son microorganismos grampositivos anaerobios que forman esporas subterminales; se han recuperado esporas de *C. botulinum* y *C. argentinense* del medio ambiente. Las esporas sobreviven a condiciones ambientales y procedimientos habituales de cocción. Sin embargo, la producción de toxinas requiere una rara combinación de condiciones de almacenamiento del producto: entorno anaerobio, pH >4.6, bajas concentraciones de sal y azúcar, y temperaturas >4°C. Aunque se consumen a menudo, las esporas por lo general no germinan ni producen toxinas en el intestino de los seres humanos adultos.

El *botulismo transmitido por alimentos* se presenta por el consumo de alimentos contaminados con toxina botulínica; en la enfermedad no se han identificado factores específicos del hospedador. El *botulismo de las heridas* se produce por la contaminación de las heridas con esporas de *C. botulinum*, con la subsiguiente germinación de esporas y producción de toxinas en un entorno anaerobio de un absceso o una herida. El *botulismo del lactante* es consecuencia de la absorción de toxinas producidas *in situ* por clostridios productores de toxinas que colonizan el intestino de niños menores de un año de edad. La colonización parece ocurrir porque la microbiota intestinal normal no se ha establecido por completo; esta teoría se sustenta por estudios en animales. El *botulismo por colonización intestinal del adulto* es una forma muy poco común que se comprende mal, con similitudes patológicas al botulismo del lactante, pero que ocurre en los adultos; los pacientes por lo general tienen anomalías anatómicas o funcionales del intestino o han recibido en fecha reciente antibióticos que podrían favorecer que los clostridios productores de toxinas compitan con mayor éxito contra la microbiota intestinal normal. Pese al tratamiento con antitoxina, las recidivas por producción intraluminal intermitente de la toxina pueden observarse en pacientes con botulismo por colonización intestinal en el adulto.

Sin importar la forma en que ocurra la exposición, la neurotoxina botulínica penetra el sistema vascular y se transporta a través de los nervios colinérgicos periféricos, lo que incluye las uniones neuromusculares, terminales nerviosas parasimpáticas posganglionares y ganglios periféricos. La toxina botulínica es una proteína endopeptidasa de cinc con peso de aproximadamente 150 kDa, que consiste de una cadena pesada de 100 kDa y una cadena ligera de 50 kDa. Los pasos en la actividad de la neurotoxina incluyen: 1) la unión de la cadena pesada a las terminales nerviosas, 2) internalización en vesículas endocíticas, 3) traslocación de la cadena ligera al citosol y 4) desdoblamiento específico para serotipos de cadena ligera de una de varias proteínas involucradas en la liberación del neurotransmisor acetilcolina. La inhibición de la liberación de acetilcolina por cualquiera de los siete serotipos de toxina ocasiona parálisis flácida característica. La recuperación ocurre después del surgimiento de nuevas terminales nerviosas.

Se ha demostrado que todos los serotipos de toxina botulínica causan botulismo en primates no humanos. Cada año se informan casos en seres humanos relacionados con los serotipos A, B, E y F. El serotipo A produce el síndrome más grave, con la mayor proporción de pacientes que requieren respirador mecánico. El serotipo B parece causar una enfermedad más leve que la de tipo A en el botulismo transmitido por alimentos y del lactante. El serotipo E, más a menudo relacionado con alimentos de origen acuático, produce un síndrome de gravedad variable. Los casos raros de enfermedad causados por el serotipo F de la toxina, ya sea en lactantes o en adultos, se caracterizan por la rápida progresión a cuadriplejía e insuficiencia respiratoria, pero también por una recuperación relativamente rápida. Estudios recientes han demostrado que al menos algunos serotipos pueden diferenciarse en subtipos a través de secuencias genéticas de endotoxinas; sin embargo, se desconoce el impacto de estas diferencias en los subtipos en la enfermedad clínica.

EPIDEMIOLOGÍA

El botulismo ocurre en todo el mundo, pero el número de casos observados varía entre los países y las regiones. La variación puede deberse no sólo a diferencias reales en la incidencia, sino también a: 1) disponibilidad de recursos para identificar el botulismo, una enfermedad poco común; 2) diferencias en los requerimientos para informes, y 3) acceso externo limitado a datos. No existe un sistema universal de vigilancia para capturar la incidencia de botulismo en todo el mundo. Sin embargo, 30 países a la fecha participan en el informe voluntario de casos de botulismo en la Unión Europea a través de un sistema de vigilancia establecido que incluye definiciones de caso estandarizadas similares a las utilizadas en Estados Unidos y Canadá. Otros países (p. ej., Argentina, China, Tailandia, Japón) mantienen una vigilancia independiente del botulismo.

Botulismo transmitido por alimentos De 1899 al año 2011, en Estados Unidos se notificaron 1 225 casos de botulismo transmitido por alimentos (casos aislados o brotes epidémicos); de 1990 a 2000, se informó una mediana de 23 casos por año. La mayor parte de los eventos (cerca de 80%) involucró hortalizas o animales acuáticos/pescados, por lo general de alimentos conservados en el hogar (enlatados, envasados en frascos). Las comunidades nativas de Estados Unidos (Alaska) y Canadá tienen una elevada incidencia de botulismo transmitido por alimentos por las prácticas tradicionales de preparación de alimentos; 85% de todos los casos en Canadá ocurre en comunidades nativas. Los brotes epidémicos por lo general involucran dos o tres casos; sin embargo, un brote epidémico relacionado con un restaurante en 1977 afectó a 59 personas. En todo el mundo, la incidencia más elevada se observó en Georgia y Armenia en el sur del Cáucaso, donde la enfermedad también se asocia con prácticas de enlatado en el hogar. Los brotes epidémicos en Asia se atribuyen al consumo de pescado conservado en el hogar o productos vegetales como tofu y brotes de bambú. En regiones de Europa, lo que incluye Polonia, Francia y Alemania, la enfermedad a menudo se relaciona con carnes conservadas en el hogar, como jamón o salchichas. Desde 1950, los productos comerciales

rara vez se han visto implicados en casos de botulismo en Estados Unidos y el botulismo en productos comerciales más a menudo se atribuye a errores del consumidor en el almacenamiento o cocción. Sin embargo, ocurren deficiencias del fabricante. En el año 2007 se produjo botulismo en ocho personas en Estados Unidos que consumieron salchichas en salsa de chile enlatadas para su venta comercial. Las autoridades reguladoras descubrieron deficiencias significativas que abarcaron 91 productos diferentes y que ocasionaron el retiro de 111 millones de latas de alimento de los anaqueles.

Botulismo de las heridas Esta forma de la enfermedad se reconoció por primera vez en 1951 como resultado de una revisión de expedientes clínicos de lesiones accidentales en 1943. Entre el año 1943 y 2011 se reportaron 491 casos de botulismo de las heridas en Estados Unidos; 97% de los casos que se informaron después de 1990 se relacionaron con el uso de drogas intravenosas. El paciente típico era un residente estadounidense de 30 a 50 años de edad, con antecedentes de larga evolución de inyección de heroína de alquitrán negro. A principios del decenio del año 2000, el botulismo de las heridas se relacionó con el uso de drogas en Europa y se reportaron al menos dos brotes epidémicos.

Botulismo del lactante En todo el mundo se han informado más de 3 900 casos de botulismo del lactante (84% sólo en Estados Unidos) porque esta forma de enfermedad se reconoció por primera vez en 1976; cada año se informan en Estados Unidos casi 80 a 100 casos (por lo común causados por los serotipos A y B).

Botulismo por colonización intestinal del adulto Esta forma de botulismo es difícil de confirmar, porque se comprende mal y no existen guías claras disponibles para ayudar a diferenciar de otros casos de botulismo en el adulto. A menudo estos casos se originan por *C. baratii* de tipo F, pero también se han observado casos por *C. botulinum* de tipo A y *C. butyricum* de tipo E.

Botulismo yatrógeno La parálisis de gravedad variable se origina después de la inyección de productos de toxina botulínica con licencia, para el tratamiento de enfermedades relacionadas con hipertonicidad de grupos musculares grandes. La *Food and Drug Administration* recibió 658 informes de efectos secundarios relacionados con el uso de toxina botulínica (algunos muy graves) entre 1997 y 2006. Aunque algunos pacientes tuvieron síntomas compatibles con botulismo, no hubo casos confirmados por el laboratorio. La inyección de dosis aprobadas de productos autorizados con fines estéticos no se ha relacionado con botulismo. Sin embargo, se detectaron cuatro casos de botulismo confirmado por laboratorio por la inyección ilegal de toxina autorizada para investigación y utilizada con fines estéticos en instituciones médicas estadounidenses en el año 2004.

Botulismo por inhalación El botulismo por inhalación ocurre de manera natural. En Alemania se informó un caso de botulismo por la exposición a través de inhalación de toxina botulínica en un incidente de laboratorio.

Botulismo intencional Organizaciones gubernamentales y terroristas han utilizado la toxina botulínica como "arma". Un ataque podría utilizar la distribución de aerosoles de la toxina o la contaminación de alimentos o bebidas que van desde la manipulación en pequeña escala a la manipulación de alimentos de distribución amplia. Un evento artificial podría sugerirse por la relación inusual entre los pacientes (p. ej., una visita al mismo edificio), vehículos de exposición atípica o serotipos atípicos de la toxina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome clínico característico del botulismo consiste de parálisis simétrica de los pares craneales seguido de parálisis flácida descendente bilateral que progresa a la insuficiencia respiratoria y muerte. El periodo de incubación por el consumo de alimentos contaminados hasta el inicio de los síntomas en el botulismo transmitido por alimentos suele ser de 8 a 36 h, pero puede ser de hasta 10 días y depende de la dosis. El periodo de incubación de cuatro a 17 días se ha documentado en el caso del botulismo de las heridas relacionado con lesiones accidentales. Sin embargo, es difícil el cálculo en casos que involucran la inyección de drogas porque la mayor parte de esos pacientes se inyectan varias veces al día. De la misma forma, no se ha establecido el periodo de incubación para el botulismo del lactante, pero el hecho de que la enfermedad afecte a recién nacidos de menos de tres días de edad sugiere que el intervalo es muy corto.

Las deficiencias de los pares craneales incluyen algunos de los siguientes datos: diplopía, disartria, disfonía, ptosis, oftalmoplejía, parálisis facial y alteración del reflejo nauseoso. Puede haber depresión de los reflejos pupilares y en ocasiones se observan pupilas fijas o dilatadas. Son comunes los síntomas del sistema nervioso autónomo, mareo, resequedad de boca y en ocasiones faringodinia. El estreñimiento por íleo paralítico es casi universal y también es común la retención urinaria. Los pacientes se encuentran afebriles y permanecen alertas y orientados. Puede ocurrir insuficiencia respiratoria por parálisis del diafragma y de los músculos accesorios de la respiración o bien, por colapso faríngeo secundario a parálisis de los pares craneales. La debilidad es descendente, a menudo con rapidez, desde la cabeza con afectación del cuello, brazos, tórax y extremidades inferiores; en ocasiones la debilidad es asimétrica. Los reflejos osteotendinosos profundos pueden ser normales o pueden desaparecer de manera progresiva. Las parestesias, aunque poco comunes, se han informado y pueden representar una compresión nerviosa secundaria por inmovilidad por la parálisis. La ausencia de parálisis de pares craneales al inicio después del desarrollo de otros síntomas neurológicos hace que el botulismo sea muy poco probable. La náusea, vómito y dolor abdominal pueden preceder o seguir al inicio de la parálisis en el botulismo transmitido por alimentos. Los lactantes con botulismo por lo general se presentan con disminución de la capacidad para succionar y deglutir, estreñimiento, debilidad de la voz, ptosis, pupilas con lenta respuesta, hipotonía y disminución del tono del cuello; como los adultos, la enfermedad puede progresar a la flacidez generalizada y compromiso respiratorio.

Incluso cuando están intubados, los pacientes pueden responder a preguntas al mover sus dedos de manos o pies, a menos que éstos estén afectados por la parálisis. En algunos casos, la ptosis grave, la falta de expresión facial y la debilidad de la fonación de pacientes con botulismo se ha interpretado como signos de cambio del estado mental por intoxicación alcohólica, sobredosis de drogas, encefalitis o meningitis, una conclusión que retrasa el diagnóstico preciso. Por la parálisis de los músculos estudiados, los pacientes que experimentan dificultad respiratoria pueden encontrarse aparentemente tranquilos aunque estén muy cerca del paro respiratorio. La muerte en el botulismo no tratado por lo general se debe a obstrucción de las vías respiratorias por parálisis de los músculos faríngeos y por volumen circulante inadecuado por parálisis de los músculos accesorios de la articulación y del diafragma. La muerte también puede ser consecuencia de infecciones nosocomiales y de otras secuelas de la parálisis a largo plazo, hospitalización prolongada y uso de respiradores mecánicos.

El antecedente de preparar alimentos enlatados en el hogar puede facilitar el diagnóstico. Los pacientes con botulismo por heridas pueden tener o no un absceso o una herida identificables. El antecedente de uso de drogas intravenosas con la presencia de marcas de punción puede hacer surgir la sospecha del diagnóstico. La mejoría clínica ocurre después de la aparición de nuevas terminales nerviosas, puede tardar semanas a meses. Los pacientes a menudo requieren rehabilitación ambulatoria y pueden experimentar deficiencias residuales.

DIAGNÓSTICO

El botulismo se diagnostica principalmente con bases clínicas, a través de confirmación por laboratorio y pruebas específicas que identifican la toxina botulínica en muestras clínicas y de alimentos. En el caso de un brote epidémico con varios pacientes que acuden a una institución para el mismo tratamiento, el diagnóstico podría ser aparente en tanto el médico reconozca que los casos tienen relación y que pueden tener signos y síntomas variados. El desarrollo temporal de dos o más casos con síntomas compatibles de botulismo es esencialmente patognomónico, porque otras enfermedades que se encuentran en el diagnóstico diferencial con botulismo no suelen ocurrir en brotes epidémicos. En los casos esporádicos, el diagnóstico a menudo se pasa por alto. La baja frecuencia de la enfermedad evita que muchos médicos obtengan experiencia en su diagnóstico clínico y algunos pacientes acuden con signos y síntomas que no corresponden con el patrón clásico. La valoración de las características clínicas de otras enfermedades paralíticas en un solo caso por lo general es crítica para descartar o confirmar el diagnóstico de botulismo.

En adultos, el antecedente de consumo de alimentos y los nombres de los contactos con quien compartió los alimentos deben obtenerse antes de que progrese la enfermedad a insuficiencia respiratoria; deben hacerse preguntas que incluyan información sobre el consumo de alimentos conservados en el hogar o alimentos exóticos y productos que requieran refrigeración y que pudieron haber permanecido a temperatura ambiental en bolsas o contenedores de plástico sellados. El antecedente de consumo reciente de alimentos enlatados en el hogar puede incrementar de manera sustancial la probabilidad de botulismo transmitido por alimentos.

La comprobación de los antecedentes conductuales del paciente relacionados con el uso de drogas intravenosas es fundamental para el diagnóstico de botulismo de heridas, a menos que exista una lesión accidental evidente. La información obtenida de los cuidadores, que incluye el inicio de los síntomas, es fundamental para el diagnóstico del botulismo del lactante. Un antecedente reciente de cirugía abdominal o de uso de antibióti-

cos puede ser importante para el diagnóstico de botulismo por colonización intestinal del adulto.

Diagnóstico diferencial Las enfermedades que más a menudo se consideran en el diagnóstico diferencial del botulismo del adulto incluyen el síndrome de Guillain-Barré (GBS), miastenia grave, síndromes de apoplejía, síndrome de Eaton-Lambert y la parálisis por garrapata. Posibilidades más remotas incluyen el envenenamiento con tetrodotoxina, mariscos o agentes causales poco comunes y parálisis relacionada con antibióticos. La anamnesis y exploración física meticulosa pueden eliminar de manera eficaz diagnósticos alternativos, pero el estudio diagnóstico no debe retrasar el tratamiento con antitoxina botulínica.

El GBS es una polineuropatía desmielinizante autoinmunitaria poco común que a menudo se desarrolla después de infecciones agudas, se presenta más a menudo como parálisis ascendente. Los brotes epidémicos son poco comunes. En ocasiones, los casos de GBS se manifiestan con la variante de Miller Fisher, cuya tríada característica consiste en oftalmoplejía, ataxia y arreflexia y que se confunde con facilidad con la parálisis descendente inicial del botulismo. Las concentraciones de proteínas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) se elevan en casos de GBS; como este incremento puede retrasarse varios días después del inicio de los síntomas, una punción lumbar inmediata con un resultado negativo debe repetirse. Por el contrario, los resultados en el análisis del LCR suelen ser normales en el caso del botulismo, aunque se han reportado elevaciones marginales en las concentraciones de proteínas en LCR. En manos expertas, la electromiografía puede diferenciar el GBS del botulismo.

En ocasiones es de utilidad el edrofonio para diferenciar el botulismo (por lo general con un resultado negativo) de la miastenia grave (por lo general un resultado positivo).

En la mayor parte de las apoplejías, la exploración física revela asimetría de la parálisis y signos de neurona motora superior. Los estudios de imagen cerebral pueden revelar apoplejías basilares poco comunes que produce parálisis bulbar simétrica. El síndrome de Eaton-Lambert por lo general se manifiesta como debilidad en la porción proximal de las extremidades de pacientes debilitados por cáncer. La parálisis por garrapata es una enfermedad flácida poco común, que simula el botulismo y se origina por neurotoxinas de ciertas garrapatas.

Pruebas de laboratorio específicas para botulismo El botulismo se confirma en el laboratorio por la demostración de toxinas en muestras clínicas (p. ej., suero, heces, aspirado gástrico, muestras de agua de enema estéril) o en muestras de alimentos consumidos. El aislamiento de clostridios productores de toxinas de heces también proporciona evidencia de botulismo. Los cultivos de heridas con crecimiento de los microorganismos sugieren el diagnóstico en casos sintomáticos. El método universalmente aceptado para la confirmación del botulismo son los bioanálisis en ratón, que suelen estar disponibles sólo en laboratorios especializados. Se debe pedir orientación específica a los laboratorios respecto a la obtención de las muestras porque los requerimientos varían con la forma de botulismo que se sospeche. Las muestras clínicas obtenidas en etapas iniciales de la hospitalización deben enviarse para pruebas; los resultados de toxinas pueden ser negativos si las muestras se obtuvieron más de siete días después del inicio de los síntomas. Por la elevada potencia de la toxina botulínica, una prueba puede dar un resultado negativo incluso si el paciente tiene botulismo; así, un resultado negativo no descarta el diagnóstico. En el caso de sospecha de botulismo por heridas, el material del absceso debe transportarse en tubos de cultivo anaerobio. Las nuevas pruebas de laboratorio para botulismo que se están desarrollando permanecen en etapa experimental. Los estudios de conducción nerviosa muestran disminución de la amplitud de los potenciales motores (con o sin potenciación de simulación repetitiva rápida en los músculos débiles) y la electromiografía que muestra potenciales de acción de una unidad motora pequeña son compatibles con botulismo; estos resultados y aquellos para diagnósticos alternativos incrementa la probabilidad de que sea de utilidad. El análisis de sangre habitual y los estudios radiológicos no son de utilidad para el diagnóstico de botulismo.

TRATAMIENTO BOTULISMO

La base del tratamiento para el botulismo es el cuidado intensivo meticuloso y la administración inmediata de antitoxina botulínica. Como la antitoxina es más beneficiosa en etapas iniciales de la evolución clínica de la enfermedad, debe administrarse tan pronto como se sospeche botulismo y antes de que concluya el estudio diagnóstico para otras enfermedades. Las personas de todas las edades (incluidos los lactantes) y en quienes se sospeche botulismo deben hospitalizarse de inmediato, de forma que pueda detectarse la insuficiencia respiratoria (la causa habitual de muerte) y ofrecerse tratamiento oportuno. La capacidad vital debe vigilarse con frecuencia y debe administrarse respiración mecánica en cuanto sea necesario. La antitoxina botulínica puede limitar la progresión de la enfermedad porque neutraliza las moléculas de toxinas en la circulación que no se han unido a las terminales nerviosas. Sin embargo, la antitoxina no corrige la parálisis existente, la cual puede tardar semanas para mejorar. En Estados Unidos, hay dos antitoxinas autorizadas, la antitoxina heptavalente para el botulismo (BAT) y un producto heptavalente de origen equino (de la A a la G) de tipo enzimático para el tratamiento de todas las formas de botulismo del adulto y casos en lactantes que no involucran los serotipos A y B y la inmunoglobulina intravenosa para el botulismo, un producto derivado del suelo de seres humanos para el tratamiento del botulismo del lactante causado sólo por los serotipos A y B. La antitoxina también se encuentra disponible en algunos países. Debe evitarse la administración de aminoglucósidos y de otros fármacos que bloquean la unión neuromuscular, porque pueden empeorar el botulismo.

En el botulismo de las heridas, éstas y los abscesos sospechosos deben limpiarse, desbridarse y drenarse con rapidez. Es poco clara la utilidad de la penicilina y metronidazol en el tratamiento de descolonización. Se ha propuesto la hipótesis de que los antibióticos pueden incrementar la toxina botulínica circulante por destrucción de las bacterias.

No hay transmisión del botulismo de persona a persona. Las precauciones universales son la única medida de control de la infección necesaria durante la hospitalización.

NOTIFICACIÓN, CONSULTA CON LOS EXPERTOS Y SUMINISTRO DE ANTITOXINA

Cada caso de botulismo es una urgencia de salud pública. La antitoxina no se encuentra universalmente disponible. Algunos países mantienen reservas de antitoxina para respuesta inmediata, mientras que otros deben obtenerla de otros países cuando ocurren brotes epidémicos.

En Estados Unidos, los médicos deben informar cada caso sospechoso, sin importar la variante, de forma emergente al departamento de salud estatal. Los departamentos de salud estatal pueden poner en contacto al médico con el servicio de consulta para botulismo que funciona 24 h al día, siete días a la semana a través de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) a través del *Emergency Operations Centers* de los CDC (en Estados Unidos, en el número telefónico 770-488-7100) o en los servicios locales disponibles. Existen revisiones constantes del botulismo y debe determinarse si es probable que el caso corresponda a botulismo. Si está indicado, el médico consultante coordinará la confirmación por laboratorio en instalaciones apropiadas para realización de la prueba y facilitar el suministro de antitoxina para todos los casos de adultos y para lactantes que no involucran los serotipos A y B. En Estados Unidos, la antitoxina botulínica para casos en adultos se encuentra disponible de manera exclusiva a través de los CDC. En ese mismo país, los médicos que sospechen casos de botulismo del lactante deben establecer contacto con el *California Department of Public Health Infant Botulism Treatment and Prevention Program* (510-231-7600), el cual proporciona asesoría las 24 h del día y distribuye antitoxina para el tratamiento del botulismo del lactante en todo Estados Unidos. Con excepción de los casos que afectan lactantes que residen en California, las pruebas de laboratorio deben autorizarse por el departamento de salud estatal donde esté ubicado el niño o bien, por los CDC.

PREVENCIÓN

No existe profilaxia autorizada para el botulismo. En los últimos años han cambiado las instrucciones del equipo necesario para el enlatado en el hogar. Deben seguirse las instrucciones actualizadas para el enlatado a partir de fuentes fiables (p. ej., en Estados Unidos, el *Department of Agriculture* o la *Food and Drug Administration*) para asegurar que los alimentos sean inocuos. Los alimentos procesados deben almacenarse de manera apropiada y calentarse de forma correcta antes de su consumo. Como es posible la presencia de esporas, no debe darse miel a lactantes (≤12 meses de edad). Debe evitarse la inyección de drogas ilegales. Todas las heridas deben limpiarse de manera meticulosa para eliminar posible contaminación con esporas bacterianas. Los médicos deben educar a los individuos o los miembros de la familia de los riesgos individuales, incluidos los lactantes, usuarios de drogas ilegales y el uso de alimentos preservados en el hogar.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. Jeremy Sobel por sus valiosas contribuciones a la versión previa de este capítulo.

179 Gangrena gaseosa y otras infecciones por clostridios

Amy E. Bryant, Dennis L. Stevens

El género *Clostridium* comprende más de 60 especies que pueden ser comensales de la microflora intestinal o causar infecciones diversas en seres humanos y animales por la producción de innumerables exotoxinas proteináceas. Por ejemplo, *C. tetani* y *C. botulinum* ocasionan enfermedades clínicas específicas porque elaboran toxinas aisladas, pero muy potentes. Por el contrario, *C. perfringens* y *C. septicum* originan infecciones necrosantes devastadoras atribuibles a múltiples toxinas, que incluyen proteasas, fosfolipasas y citotoxinas bacterianas.

ETIOLOGÍA

Las formas vegetativas de las especies de *Clostridium* son pleomorfas, baciliformes y dispuestas solas o en cadenas cortas **(fig. 179-1)**; los extremos de dichas formas son redondeados o a veces en punta. Los clostridios captan la tinción para grampositivos en las etapas iniciales de su crecimiento, pero al parecer más adelante en el ciclo o en muestras de tejido infectado, son gramnegativos o son variables en ese sentido. Casi todas las cepas son móviles, y para ello se valen de flagelos peritricosos; *C. septicum* prolifera en medios sólidos. Entre las especies inmóviles están *C. perfringens, C. ramosum* y *C. innocuum*. Casi todas las especies son anaerobios obligados, aunque varía mucho la tolerancia de los clostridios al oxígeno; algunas especies como *C. septicum* y *C. tertium* proliferarán, pero no generarán esporas en un medio aéreo.

Los clostridios producen más toxinas proteínicas que cualquier otro género bacteriano y se han identificado más de 25 toxinas de este género que son letales para los ratones; entre ellas están neurotoxinas, enterotoxinas, citotoxinas, colagenasas, permeasas, toxinas necrosantes, lipasas, lecitinasas, hemolisinas, proteinasas, hialuronidasas, DNasas, ADP-ribosiltransferasas y neuraminidasas. Algunas de las toxinas más potentes conocidas son la neurotoxina botulínica y la tetánica; las dosis letales son de 0.2 a 10 ng/kg para los seres humanos. La toxina epsilon, que es una proteína de 33-kDa producida por *C. perfringens* de tipos B y D, origina edema y hemorragia en el encéfalo, el corazón, la médula espinal y los riñones de animales. Se le considera la más letal de las toxinas de clostridios, con posibilidades de usarse en ataques de bioterrorismo **(cap. 261e)**. Se conocen las secuencias genómicas de algunos clostridios patógenos y es posible que faciliten una visión integral que permita entender los factores de virulencia que participan en la patogenia de este género de microorganismos.

EPIDEMIOLOGÍA Y TRANSMISIÓN

La distribución de las especies de *Clostridium* es amplia en la naturaleza; forman endosporas que se encuentran a menudo en la tierra, las heces, las aguas negras y sedimentos marinos. Los aspectos ecológicos de *C. perfringens* en la tierra están determinados en gran medida por el grado y la duración de la crianza de animales en un sitio particular y repercuten de manera importante en la incidencia de gangrena gaseosa causada por contaminación de las heridas de guerra con tierra. Por ejemplo, la incidencia de gangrena gaseosa por clostridios es mayor en las zonas agrícolas de Europa que en el desierto del Sahara en África. De forma similar, la incidencia del tétanos y del botulismo de origen alimentario guarda una relación cercana con la presencia de esporas de clostridios en la tierra, el agua y muchos alimentos. Los clostridios están presentes en gran número en la microbiota endógena de las vías intestinales de seres humanos y animales, en el aparato genital femenino y en la mucosa de la boca. Hay que destacar que no todos los clostridios comensales son toxígenos.

Las infecciones por clostridios siguen siendo un muy grave problema de salud pública en todo el mundo. En países en desarrollo, es frecuente detectar intoxicación por alimentos, enterocolitis necrosante y gangrena gaseosa, porque segmentos grandes de la población son pobres y su acceso a los servicios de salud pública es escaso o nulo. Dichas infecciones siguen siendo prevalentes en países desarrollados. La gangrena gaseosa suele presentarse después de infligidas las heridas por arma blanca o proyectil o accidentes vehiculares, o como complicación de cirugías o carcinoma gastrointestinal. Algunas infecciones por clostridios han surgido como una verdadera amenaza sanitaria entre usuarios de drogas intravenosas y mujeres en trabajo de parto o aborto. Desde el punto de vista histórico, la gangrena gaseosa por clostridios ha sido una de las plagas más devastadoras. La situación política global genera otro escenario posible en el que se encuentran las víctimas de guerra o terrorismo, con lesiones extensas que podrían originar gangrena gaseosa. Por tanto, existe una necesidad imperiosa de crear estrategias nuevas para evitar o aplacar la evolución de infecciones por estos microorganismos en civiles y personal militar. La vacunación contra exotoxinas importantes en la patogenia brindaría enorme beneficio a las naciones en desarrollo y podría utilizarse de manera inocua en poblaciones en peligro como los ancianos, los diabéticos que necesitan cirugía de extremidades inferiores por traumatismo o deficiencia circulatoria, o personas que se someten a cirugía intestinal. Además, una globulina hiperinmunitaria sería un elemento muy útil para la profilaxia en víctimas de lesiones traumáticas agudas o para frenar la propagación de la infección en individuos con gangrena gaseosa confirmada.

SÍNDROMES CLÍNICOS

Las infecciones letales por clostridios varían desde intoxicaciones (como la de tipo alimentario o el tétanos) hasta enterocolitis necrosante/colitis, bacteriemia, mionecrosis y síndrome de choque tóxico (TSS, *toxic schock syndrome)*. **El tétanos y el botulismo se abordan en los capítulos 177 y 178, respectivamente. La colitis por *C. difficile* se expone en el capítulo 161.**

CONTAMINACIÓN DE HERIDAS POR CLOSTRIDIOS

De las heridas traumáticas abiertas, según informes, 30 a 80% está contaminada por especies de clostridios. Si no hay tejido desvitalizado, la presencia de tales microorganismos no siempre termina en infección. En lesiones por traumatismo, con igual frecuencia se aíslan clostridios de heridas supuradas o de las que cicatrizan de forma satisfactoria. Por tal razón, el diagnóstico del tratamiento de la infección por clostridios debe basarse en signos y síntomas clínicos y no sólo en datos bacteriológicos.

INFECCIONES POLIMICROBIANAS QUE INCLUYEN CLOSTRIDIOS

Algunas especies de clostridios pueden participar en infecciones polimicrobianas que incluyen también microorganismos que son parte de la flora endógena. De estas infecciones, los clostridios coexisten con anaerobios no esporógenos y microorganismos facultativos o aerobios. Intervienen los clostridios a veces en trastornos como infecciones de cabeza y cuello, conjuntivitis, abscesos cerebrales, sinusitis, otitis, neumonía por broncoaspiración, abscesos pulmonares, empiema pleural, colecistitis, artritis séptica e infecciones de huesos; tales trastornos suelen acompañarse de inflamación local intensa, pero no muestran los signos generales característicos, como son toxicidad y evolución rápida que se identifican en otras infecciones por clostridios. Además, se aíslan clostridios en cerca de 66% de infecciones intraabdominales en las cuales existe trasgresión de la integridad de la mucosa del tubo digestivo o del aparato respiratorio. En el contexto anterior, las especies más aisladas son *C. ramosum, C. perfringens* y *C. bifermentans*. La presencia de ellas no siempre conduce a un resultado adverso. Se han aislado clostridios de infecciones supuradas del aparato genital femenino (como abscesos ováricos o pélvicos) y de la vesícula biliar enferma. La especie aislada con mayor frecuencia es *C. perfringens,* pero no siempre se observa gangrena; sin embargo, la formación de gases en las vías biliares puede ocasionar colecistitis enfisematosa, en particular

FIGURA 179-1. Micrografía electrónica de rastreo de *C. perfringens*.

en diabéticos. *C. perfringens,* en compañía de microbios aerobios y anaerobios pueden ocasionar fascitis necrosante tipo I o gangrena de Fournier, ambas con potencial letal.

El tratamiento de las infecciones por la combinación de anaerobios y aerobios en el abdomen, el perineo o el aparato genital femenino debe basarse en los resultados de la tinción de Gramm, cultivo y antibioticogramas. El tratamiento empírico razonable comprende ampicilina sola o en combinación con sulbactam, combinados con clindamicina o metronidazol **(cuadro 179-1)**. Se necesita una protección más amplia contra gramnegativos si en fecha reciente el paciente estuvo hospitalizado o recibió antibióticos. Tal protección se puede obtener al sustituir la ampicilina por ticarcilina/ácido clavulánico, piperacilina/sulbactam o un antibiótico penémico o si se agrega una fluoroquinolona o un aminoglucósido al tratamiento. Debe administrarse tratamiento empírico por 10 a 14 días o hasta que mejore el estado clínico del paciente.

INFECCIONES INTESTINALES POR CLOSTRIDIOS

C. perfringens de tipo A es una de las bacterias que con mayor frecuencia ocasiona trastornos de origen alimentario en Estados Unidos y Canadá. En general, los alimentos nocivos comprenden carnes y sus derivados, ambos mal cocidos (como salsas de carne) en que germinen esporas residuales y proliferen durante el enfriamiento lento o el recalentamiento insuficiente. La enfermedad surge por el consumo de alimentos que contengan como mínimo alrededor de 10^8 formas vegetativas viables, que generarán esporas en el entorno alcalino del intestino delgado y producirán la enterotoxina de *C. perfringens* en el proceso. La diarrea que se presenta en término de 7 a 30 h de consumido el alimento contaminado por lo regular es poco intensa y cede por sí sola; sin embargo, en personas de muy corta edad o muy ancianos y en individuos inmunodeprimidos, los síntomas son más graves y a veces letales. Se ha dicho que el *C. perfringens* productor de enterotoxina es el microorganismo causal de la diarrea persistente en ancianos que viven en asilos e instituciones de nivel terciario, y se considera también que causa la diarrea asociada al uso de antibióticos (sin colitis pseudomembranosa).

Las cepas de *C. perfringens* que ocasionan la intoxicación alimentaria poseen el gen (*cpe)* que codifica la enterotoxina y que actúa al formar poros en las membranas de las células del hospedador. Las cepas de *C. perfringens* aisladas en enfermedades distintas de las alimentarias, como serían las que ocasionan diarrea por antibióticos o la de tipo esporádico, portan *cpe* en un plásmido que puede transmitirse a otras cepas. Se han descrito algunos métodos para detectar la enterotoxina de *C. perfringens* en las heces, como los cultivos celulares cuantitativos (células Vero), el enzimoinmunoanálisis de adsorción, la aglutinación con látex de fase inversa y la amplificación de *cpe* en la reacción de cadena de polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*). Cada uno de los métodos comentados tiene sus ventajas y sus limitaciones.

La *enteritis necrosante* (gangrena gaseosa de los intestinos) es una enfermedad fulminante que se caracteriza por necrosis intensa de la mucosa y la pared intestinales. Se observa de manera esporádica en adultos o en la forma de epidemias que incluyen personas de todas las edades. Este trastorno se origina por una cepa de *C. perfringens* de tipo C, que produce toxinas α y β; la toxina β está en un plásmido y es la que muestra actividad patógena. Dicha infección letal origina necrosis isquémica del yeyuno. En el decenio de 1960 en Papúa Nueva Guinea, se observó que la enteritis necrosante (llamada en el argot local *pigbel*) constituyó la causa más frecuente de fallecimiento en niños; se vinculó con fiestas en que se servía carne de cerdo y afectó de manera esporádica y en brotes. La vacunación intramuscular contra la toxina β hizo que disminuyera la incidencia de la enfermedad en dicho país, aunque el trastorno continúa siendo común. También se ha identificado la enteritis necrosante en Estados Unidos, Inglaterra, Alemania (donde se le conoce como *darmbrand*) y otras naciones desarrolladas; ataca de manera específica a adultos mal nutridos o con diabetes, hepatopatía alcohólica o neutropenia.

La *enterocolitis necrosante*, que se asemeja a la enteritis necrosante pero que depende del ataque de *C. perfringens* de tipo A, se ha detectado en Estados Unidos en adultos previamente sanos. También es una enfermedad gastrointestinal grave de los lactantes de bajo peso al nacer (prematuros), hospitalizados en unidades de cuidados intensivos para neonatos. Las causas y la patogenia de dicha enfermedad siguen siendo un enigma desde hace más de 40 años. Entre los aspectos patológicos semejantes de la enterocolitis y la enteritis necrosante están las características de la necrosis de intestino delgado, es decir, el ataque que abarca la submucosa, la mucosa y la muscularis; la presencia de gas que diseca los planos hísticos y la magnitud de la inflamación. Por el contrario, la enteritis necrosante más a menudo afecta al yeyuno, en tanto que la enterocolitis homónima afecta el íleon y a menudo la válvula ileocecal. Las dos enfermedades pueden presentar en un principio quistes de gas intestinales, si bien tal signo es más frecuente en la enterocolitis necrosante. Es probable que el gas que contiene hidrógeno, metano y bióxido de carbono provenga de las actividades fermentadoras de bacterias intestinales, como los clostridios. Los datos epidemiológicos corroboran la participación importante de *C. perfringens* u otros microorganismos generadores de gas (como *C. neonatale,* otros clostridios o especies de *Klebsiella*), en la patogenia de la enterocolitis necrosante.

A todo sujeto en quien se sospecha una infección intestinal por clostridios se practicará aspiración nasogástrica y recibirá soluciones intravenosas (IV). Se administra pirantel por VO, pero se procura que los intestinos estén inactivos, por lo que se recomienda el ayuno. Se administra benzilpenicilina (un millón de unidades) IV cada 4 h y se buscarán complicaciones que obliguen a una intervención quirúrgica. Los individuos con ataque poco intenso se recuperarán sin intervención quirúrgica. Sin embargo, cuando se presentan indicaciones para hacerlo (gas en la cavidad abdominal, ausencia de ruidos intestinales, dolor a la palpación por rebote y rigidez de la pared abdominal), la cifra de mortalidad varía de 35 a 100%. Los resultados insatisfactorios dependen en parte de la perforación de los intestinos.

La enteritis necrosante sigue siendo un trastorno frecuente en Papúa Nueva Guinea, por lo que hay que prestar atención al empleo de la vacuna con toxoide β de *C. perfringens* de tipo C en áreas locales. El trastorno se

CUADRO 179-1 Tratamiento de las infecciones por clostridios

Trastorno	Tratamiento con antibióticos	Alergia a la penicilina	Tratamiento complementario/notas
Contaminación de heridas	Ninguna	—	El tratamiento debe basarse en los signos y síntomas clínicos, como se menciona más adelante y no sólo en los datos bacteriológicos
Infecciones polimicrobianas por anaerobios en que participan clostridios (como las situadas en pared abdominal o aparato genital femenino)	Ampicilina (2 g IV c/4 h) *y además* Clindamicina (600-900 mg IV c/6-8 h) *y además* Ciprofloxacino (400 mg IV c/6-8 h)	Vancomicina (1 g IV c/12 h) *y además* Metronidazol (500 mg IV c/6 h) *y además* Ciprofloxacino (400 mg IV c/6-8 h)	Habrá que emprender medidas terapéuticas empíricas. El tratamiento se basará en los resultados de la tinción de Gram y cultivos y de antibioticogramas, en caso de practicarse. Si es conveniente, se ampliará la protección contra gramnegativos (consúltese el texto)
Septicemia por clostridios	Penicilina, 3-4 mU IV c/4-6 h *y además* Clindamicina (600-900 mg IV c/6-8 h)	Clindamicina sola *o* Metronidazol (véase antes) *o* Vancomicina (véase antes)	La bacteriemia transitoria sin signos de toxicidad sistémica puede tener escasa importancia clínica
Gangrena gaseosa	Penicilina G (4 mU IV c/4-6 h) *y además* Clindamicina (600-900 mg IV c/6-8 h)	Cefoxitina (2 g IV c/6 h) *y además* Clindamicina (600-900 mg IV c/6-8 h)	Asume importancia extrema la exploración quirúrgica como técnica de urgencia y el desbridamiento integral Cabe pensar en el uso del oxígeno hiperbárico después de emprender la cirugía y la antibioticoterapia

puede evitar con dos dosis de la vacuna aplicada con una diferencia de tres a cuatro meses.

BACTERIEMIA POR CLOSTRIDIOS

Algunas especies de clostridios son causa importante de infecciones en el torrente sanguíneo. Los estudios epidemiológicos moleculares de la bacteriemia por anaerobios han identificado a *C. perfringens* y *C. tertium* como las dos especies aisladas con mayor frecuencia y tales microorganismos originan hasta 79 y 5%, respectivamente, de las bacteriemias por clostridios. En ocasiones, surge la bacteriemia por *C. perfringens* en ausencia de infección identificable en otro sitio. Si se acompaña de mionecrosis, la bacteriemia conlleva un pronóstico grave.

C. septicum también ocasiona con frecuencia bacteriemia; sólo en raras ocasiones se detecta tal especie en las heces de sujetos sanos, pero puede identificarse en el apéndice normal. Más de la mitad de individuos en quienes se identifica dicho microorganismo en los hemocultivos tiene alguna anomalía del aparato digestivo (como diverticulitis) o alguna neoplasia maligna oculta subyacente (como el carcinoma del colon). Además se ha observado un vínculo de importancia clínica entre la bacteriemia por *C. septicum* y la neutropenia de cualquier origen (y de manera más específica con la enterocolitis neutropénica que afecta el íleon terminal o el ciego). En personas con diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular aterosclerótica grave o mionecrosis por anaerobios (gangrena gaseosa) se puede identificar bacteriemia por *C. septicum.* El mismo microorganismo se ha aislado en el torrente sanguíneo de cirróticos, y también *C. perfringens* y *C. bifermentans* y otros clostridios. Las infecciones del torrente sanguíneo por *C. sordellii* y *C. perfringens* se han vinculado con TSS.

La infección del torrente sanguíneo por *C. tertium*, sola o con la participación de *C. septicum* o *C. perfringens,* se detecta a veces en individuos con alguna enfermedad primaria grave, una neoplasia maligna o pancreatitis aguda, con enterocolitis neutropénica o sin ella; no se ha estudiado de manera sistemática la frecuencia de ataque. Puede resultar difícil la identificación y el tratamiento de *C. tertium*; puede captar colorantes para grammnegativos; es aerotolerante y resistente al metronidazol, la clindamicina y las cefalosporinas.

También causan bacteriemia otros clostridios del grupo *C. clostridioforme* (incluidos *C. clostridioforme, C. hathewayi* y *C. bolteae*).

Nunca se insistirá demasiado en la importancia clínica de identificar la bacteriemia por clostridios, en particular la causada por *C. septicum*, y emprender el tratamiento apropiado de inmediato (cuadro 179-1). En general, las personas con el trastorno están muy graves y la infección puede enviar metástasis a sitios anatómicos distantes con lo cual surge mionecrosis espontánea (consúltese la sección siguiente). No se dispone de otros métodos para identificar las cepas en cuestión, como PCR u otras técnicas diagnósticas rápidas. Hasta el momento el mejor estudio siguen siendo los hemocultivos en busca de anaerobios y la interpretación de la tinción de Gram.

INFECCIONES CUTÁNEAS Y DE TEJIDOS BLANDOS POR CLOSTRIDIOS

Las especies histotóxicas de clostridios como *C. perfringens, C. histolyticum, C. septicum, C. novyi* y *C. sordellii* originan infecciones necrosantes devastadoras de la piel y tejidos blandos. Estas infecciones se atribuyen en parte a la elaboración de proteasas, fosfolipasas y citotoxinas por las bacterias. Las infecciones necrosantes de tejidos blandos por clostridios evolucionan de forma rápida y se caracterizan por destrucción hística importante, presencia de gas en los tejidos y choque; a menudo culminan en la muerte. Entre las características que se presentan en la mayor parte de los enfermos están dolor intenso, crepitación, induración intensa que evoluciona con rapidez hasta el esfacelo de la piel, ampollas violáceas y taquicardia considerable.

Mionecrosis por clostridios (gangrena gaseosa) • ***GANGRENA GASEOSA POSTRAUMÁTICA*** La mionecrosis por *C. perfringens* (gangrena gaseosa) es una de las infecciones por grampositivos más fulminantes en los seres humanos. Incluso con la antibioticoterapia y el tratamiento oportunos en la unidad de cuidados intensivos, la destrucción de los tejidos evoluciona en muy corto plazo. La gangrena gaseosa se acompaña de bacteriemia, hipotensión e insuficiencia de múltiples órganos; sin tratamiento siempre es letal. La gangrena gaseosa constituye una urgencia verdadera y obliga a practicar desbridamiento quirúrgico de inmediato.

Para que surja la gangrena gaseosa se necesita un entorno anaerobio y contaminación de la herida con esporas o microorganismos vegetativos. Los tejidos desvitalizados, los cuerpos extraños y la isquemia disminuyen los niveles de oxígeno local e inducen la proliferación excesiva de formas vegetativas y esporas. De ese modo, las situaciones que predisponen a la gangrena gaseosa postraumática incluyen daños por aplastamiento, desgarro de arterias de grueso o mediano calibre y fracturas abiertas de huesos largos, contaminadas con tierra o fragmentos de ropas que contengan las esporas bacterianas. La gangrena gaseosa de la pared abdominal y en los flancos se desarrolla después de lesiones penetrantes como las causadas por arma blanca o proyectiles, que bastan para transgredir la integridad intestinal y con ello permitir la fuga del contenido de los intestinos a los tejidos blandos. La proximidad con las fuentes fecales de las bacterias constituye un factor de peligro después de cirugía de la articulación coxofemoral, inyecciones de adrenalina en los glúteos o amputación de la extremidad pélvica por alguna vasculopatía isquémica. En el decenio pasado en Estados Unidos y en el norte de Europa se describió gangrena gaseosa de la piel causada por *C. perfringens, C. novyi* y *C. sordellii* en personas que se inyectaban alquitrán negro (heroína) de forma subcutánea.

El periodo de incubación de la gangrena gaseosa postraumática puede ser incluso de 6 h, aunque por lo regular es menor de cuatro días. La infección se caracteriza por dolor muy intenso de comienzo repentino en la zona afectada, y el desarrollo rápido de una herida fétida de la cual mana una secreción serosanguinolenta fluida y que emite burbujas de gas. Después del edema intenso y la induración surgen ampollas cutáneas que contienen un líquido azuloso o de color castaño. Más adelante dicho tejido se licua y esfacela. El borde entre los tejidos sanos y los necróticos avanza varias pulgadas por hora a pesar de la antibioticoterapia apropiada, y la única intervención que puede salvar la vida es la amputación radical. El choque y la insuficiencia de órganos suele acompañar a la gangrena gaseosa, y cuando los individuos muestran bacteriemia la tasa de mortalidad es mayor de 50 por ciento.

No es difícil diagnosticar gangrena gaseosa postraumática porque la infección suele comenzar en el sitio de un traumatismo grave, se acompaña de la presencia de gas en los tejidos y su evolución es rápida. Por lo regular, aporta datos definitivos la tinción de Gram de líquido de drenaje o de fragmentos de tejido para biopsia, y ahí se advierten grandes bacilos grampositivos o gramvariables, ausencia de células propias de la inflamación y necrosis muy amplia de tejidos blandos.

GANGRENA GASEOSA ESPONTÁNEA (NO TRAUMÁTICA) La gangrena gaseosa espontánea por lo común se presenta después de la siembra hematógena de clostridios histotóxicos en los músculos sanos (sobre todo *C. perfringens, C. septicum* y *C. novyi*, y a veces *C. tertium*), provenientes de un sitio de entrada en el aparato digestivo (como en el cáncer del colon, enfermedad intestinal inflamatoria, diverticulitis, enterocolitis necrosante, tiflitis o ileítis distal o el estado ulterior a una cirugía de vías gastrointestinales). Estos cuadros patológicos del tubo digestivo permiten la penetración de bacterias en el torrente sanguíneo, y en consecuencia, *C. septicum* aerotolerantes pueden proliferar en tejidos sanos. Los individuos que logran vivir después de la bacteriemia o de la gangrena espontánea por *C. septicum* deben someterse a estudios diagnósticos intensivos para descartar alguna alteración del aparato digestivo.

Otros factores más del hospedador que predisponen a la gangrena son leucemia, trastornos linfoproliferativos, tratamiento antineoplásico, radioterapia y sida. La neutropenia cíclica congénita o adquirida también guarda un vínculo cercano con una mayor incidencia de gangrena gaseosa espontánea por *C. septicum;* en estos casos, a menudo surge enterocolitis necrosante y tiflitis o ileítis distal, en particular en niños.

La primera manifestación de la gangrena gaseosa espontánea puede ser la confusión, seguida de dolor muy intenso de comienzo repentino, sin traumatismo. Estos signos, junto con la fiebre, obligan a sospechar la posibilidad de gangrena gaseosa espontánea. Sin embargo, debido a que no se detecta un sitio evidente de penetración, a menudo se retrasa el diagnóstico preciso o se pasa por alto. La infección se caracteriza por destrucción hística de evolución rápida, con gas demostrable en los tejidos **(fig. 179-2)**. Se intensifica la hinchazón y aparecen ampollas llenas de un líquido claro, turbio, hemorrágico o purpúreo. La piel vecina tiene color violáceo, lo cual puede reflejar deterioro de los vasos como consecuencia de la difusión de las toxinas bacterianas en tejidos vecinos. De manera rápida hay ataque de tejido sano y evolución rápida hasta el choque y la falla de múltiples órganos. Las cifras de mortalidad en esta situación varían de 67 a 100% en adultos; en niños, 59%, y la mayor parte de los fallecimientos ocurre en término de 24 h de haber comenzado el trastorno.

HISTOPATOGENIA DE LA GANGRENA GASEOSA En la gangrena gaseosa postraumática, los microorganismos se introducen al interior de tejido desvitalizado. Es importante saber que en el caso de *C. perfringens* y *C. novyi*, el traumatismo debe bastar para interrumpir el suministro de sangre y así

FIGURA 179-2. Radiografía de un paciente con gangrena gaseosa espontánea por *C. septicum* en que se identifica gas en el brazo y el hombro afectados.

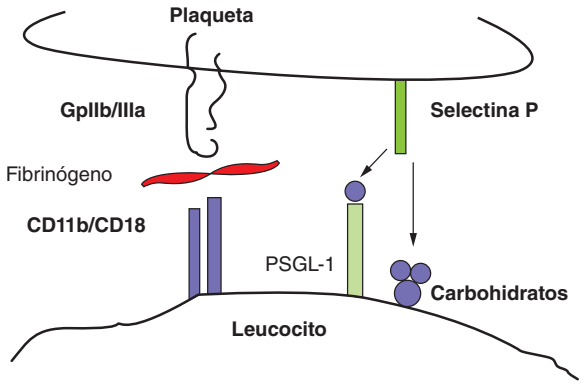


FIGURA 179-3. Esquema de los mecanismos moleculares de los agregados de plaquetas/neutrófilos inducidos por la toxina α de *C. perfringens*. Los agregados homotípicos de plaquetas (no se incluyen en el esquema) y los heterotípicos de plaquetas y leucocitos provienen de la activación del receptor gpIIb/IIIa de fibrinógeno plaquetario inducida por toxina α y el incremento en el número de moléculas de CD11b/CD18 leucocíticas. La unión del fibrinógeno (***rojo***) establece la conexión entre las moléculas de adhesión, en células vecinas. Se ha demostrado la participación auxiliar del incremento de moléculas de selectina P plaquetaria inducido por toxina α y su unión al ligando 1 de glucoproteína de selectina P leucocítica (PSGL-1), u otros carbohidratos de superficie de leucocitos.

generar un entorno anaerobio óptimo para la proliferación de las dos especies. Tales situaciones no son estrictamente necesarias para que proliferen especies más aerotolerantes como *C. septicum* y *C. tertium,* que pueden penetrar en tejidos sanos, provenientes de lesiones del aparato digestivo. Una vez dentro del nicho apropiado, los microorganismos proliferan en ese sitio y elaboran exotoxinas.

Las principales toxinas extracelulares de *C. perfringens* que intervienen en la génesis de la gangrena gaseosa, son las toxinas α y θ. También se ha dicho que la toxina α interviene como mayor factor de virulencia de *C. perfringens,* y es una hemolisina letal que posee actividad de fosfolipasa C y esfingomielinasa: la inmunización de ratones con el dominio de la terminación del carbono y la toxina α protege contra la inoculación letal con *C. perfringens,* y las cepas mutantes isogénicas con deficiencia de dicha toxina *C. perfringens* no son letales en el modelo murino de gangrena gaseosa. En modelos experimentales se ha demostrado que el dolor intenso, la evolución rápida, la destrucción hística extensa y la ausencia de neutrófilos en la gangrena gaseosa por *C. perfringens* se atribuyen en gran medida a la oclusión de vasos sanguíneos por agregados heterotípicos de plaquetas y neutrófilos, inducida por la toxina α. La formación de dichos agregados, que tiene lugar en minutos, es mediada en gran medida por la capacidad de la toxina α para activar la molécula gpIIb/IIIa de adhesión plaquetaria **(fig. 179-3)**. La deducción es que los inhibidores de glucoproteína plaquetaria como eptifibatida o abciximab, podrían ayudar a conservar el flujo sanguíneo a tejidos.

La toxina θ de *C. perfringens* (*perfringolisina*) es miembro de la familia de citolisinas activadas por tiol conocidas como citolisinas que dependen de colesterol, que incluye la estreptolisina O del *Streptococcus* del grupo A, la neumolisina de *Streptococcus pneumoniae* y otras toxinas más. Las citolisinas que dependen del colesterol se unen en la forma de oligómeros a dicho alcohol en las membranas celulares del hospedador. Estas toxinas, en concentraciones grandes, forman poros anulares que culminan en la lisis de las células. La toxina θ en concentraciones sublíticas hiperactiva los fagocitos y las células del endotelio vascular.

El colapso cardiovascular y la falla de órganos terminales se desarrollan de forma tardía en la evolución de la gangrena gaseosa por *C. perfringens* y se atribuyen en gran medida a los efectos directos e indirectos de las toxinas α y θ. En modelos experimentales, la toxina θ disminuye mucho la resistencia vascular sistémica, pero incrementa el gasto cardiaco (el llamado "choque caliente"), y ello sucede tal vez por medio de la inducción de mediadores endógenos (como prostaciclina, o el factor activador plaquetario), que ocasionan vasodilatación. Este efecto es semejante al observado en la septicemia por gramnegativos. Por el contrario, la toxina α suprime de manera directa la contractilidad del miocardio; como consecuencia, se desarrolla hipotensión profunda por disminución repentina del gasto cardiaco. No se conocen en detalle las participaciones de otros mediadores endógenos como las citocinas (p. ej., el factor de necrosis tumoral o las interleucinas 1 y 6) y los vasodilatadores (p. ej., la bradicinina).

C. septicum genera cuatro toxinas principales: la toxina α (con actividad letal, hemolítica y necrosante); la toxina β (DNasa); la toxina γ (hialuronidasa), y la toxina δ (septicolisina, una hemolisina lábil al oxígeno), así como una proteasa y una neuraminidasa. A diferencia de la toxina α de *C. perfringens,* la toxina de *C. septicum* no posee actividad de fosfolipasa. No se han esclarecido del todo los mecanismos por los cuales se produce tal situación, pero es posible que cada una de las toxinas mencionadas contribuya de forma poco común e individual a la gangrena gaseosa por *C. septicum.*

TRATAMIENTO GANGRENA GASEOSA

Ante la sospecha de que el paciente tenga gangrena gaseosa (postraumática o espontánea), deberá realizarse de inmediato la revisión quirúrgica del sitio infectado. Asume gran importancia el estudio directo de frotis de los tejidos afectados, con tinción de Gram. Los signos histológicos característicos de la gangrena gaseosa por clostridios comprenden destrucción extensa de tejidos, pocos leucocitos en los tejidos infectados, junto con una acumulación de ellos en vasos vecinos **(fig. 179-4)**, y la presencia de microorganismos baciliformes grampositivos con esporas o sin ellas. Son de gran utilidad la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) y las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) para identificar si la infección está localizada o se ha propagado por planos aponeuróticos, y el estudio del material para biopsia obtenido por aspiración con aguja o sacabocado permite establecer el diagnóstico etiológico cuando menos en 20% de los casos. Sin embargo, dichas técnicas no sustituyen la exploración quirúrgica, la tinción de Gram o el estudio histopatológico. Si se sospecha gangrena gaseosa espontánea, se harán hemocultivos, porque horas antes de las manifestaciones cutáneas se produce la bacteriemia.

En personas con manifestaciones de gangrena gaseosa por clostridios, es de importancia principal el desbridamiento quirúrgico como técnica de urgencia. Es importante extirpar de forma extensa todo el tejido desvitalizado hasta llegar a los músculos y la piel viables y sanos, para así eliminar medios y entornos que permitan la proliferación ininterrumpida de los microorganismos anaerobios. Es importante retrasar cinco a seis días el cierre de heridas traumáticas o de fracturas compuestas, hasta tener la certeza de que en esos sitios no hay infección.

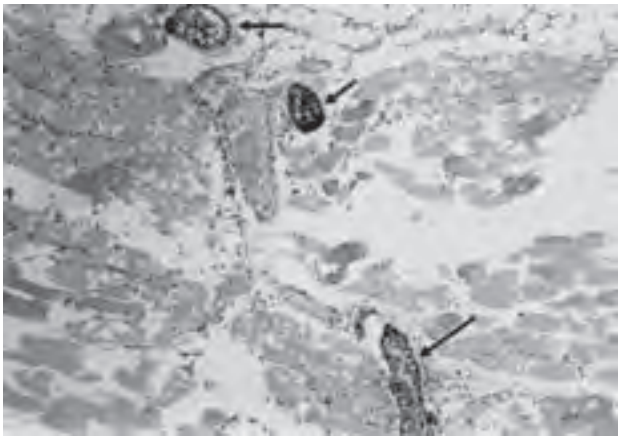


FIGURA 179-4. Imagen histopatológica de la gangrena gaseosa experimental por *C. perfringens* en que se advierte extensa necrosis muscular, escasos leucocitos en tejidos infectados y acumulación de ellos en vasos vecinos (***flechas***). La imagen en cuestión depende de los efectos de las toxinas α y θ en miocitos, plaquetas y células endoteliales.

El tratamiento de la gangrena gaseosa postraumática o espontánea por medio de antibióticos (cuadro 179-1) consiste en la administración de penicilina y clindamicina durante 10 a 14 días. El primero de estos antibióticos se recomienda con base en los datos de sensibilidad *in vitro*; el segundo se utiliza por su mayor eficacia en comparación con la penicilina en modelos animales de gangrena gaseosa por *C. perfringens,* y según los datos de algunos informes clínicos. No se han realizado estudios clínicos comparativos de la eficacia de los dos fármacos mencionados, en los seres humanos. En el sujeto alérgico a la penicilina puede administrarse clindamicina sola. Es probable que la eficacia probada de esta última provenga de su capacidad de inhibir la producción de toxinas proteínicas de las bacterias, el hecho de no ser sensible a la magnitud de la carga de bacterias o la etapa de proliferación bacteriana y su capacidad de modular la respuesta inmunitaria del hospedador.

C. tertium es resistente a penicilina, cefalosporinas y clindamicina. La antibioticoterapia contra la infección por *C. tertium* consiste en 1 g de vancomicina cada 12 h IV, o 500 mg de metronidazol cada 8 h IV.

No hay consenso sobre la utilidad del tratamiento complementario con oxígeno hiperbárico (HBO, *hyperbaric oxygen*) contra la gangrena gaseosa. Estudios científicos básicos sugieren que el HBO inhibe la proliferación de *C. perfringens,* pero no la de *C. septicum* más aerotolerante. El músculo lacerado y la sangre inhiben la capacidad bactericida de HBO *in vitro*. Innumerables estudios en animales han demostrado escasa eficacia del HBO solo, en tanto que se obtienen beneficios notables con los antibióticos solos, en particular los que inhiben la síntesis de proteínas bacterianas. Agregar HBO al tratamiento terapéutico ofrece un beneficio adicional moderado, pero sólo si antes de administrar el HBO se realiza la cirugía y la antibioticoterapia.

En conclusión, la gangrena gaseosa es una infección de evolución rápida cuyo desenlace depende de su identificación inmediata, la intervención quirúrgica como técnica de urgencia y la administración oportuna de antibióticos que inhiben la producción de toxinas. Es probable que la gangrena gaseosa acompañada de bacteriemia constituya una etapa ulterior de la enfermedad y conlleve el peor de los pronósticos. El desbridamiento quirúrgico como técnica de urgencia es decisivo para asegurar la supervivencia y es importante no retrasarla por la práctica de métodos auxiliares como CT o MRI o el transporte a unidades de HBO. Algunos centros traumatológicos que poseen unidades de HBO cuentan con experiencia particular en el tratamiento de estas infecciones devastadoras, pero es importante comparar con enorme cuidado la proximidad y la rapidez de traslado del paciente, con la necesidad de hacer todo de forma apresurada.

PRONÓSTICO DE LA GANGRENA GASEOSA El pronóstico es más favorable cuando la infección afecta una extremidad y no el tronco o vísceras, porque en estas últimas es más difícil el desbridamiento quirúrgico. Hay más posibilidades de que la gangrena gaseosa evolucione y llegue al choque y la muerte en individuos que también tienen bacteriemia y hemólisis intravascular. Las cifras de mortalidad alcanzan su máximo en pacientes en estado de choque para la fecha del diagnóstico; dichas cifras son relativamente altas en personas con gangrena espontánea, en particular la causada por *C. septicum.* Los individuos que sobreviven a la gangrena gaseosa necesitan múltiples desbridamientos y afrontan largos periodos de hospitalización y rehabilitación.

PREVENCIÓN DE LA GANGRENA GASEOSA El desbridamiento inicial intensivo de tejido desvitalizado aminora el riesgo de gangrena gaseosa en heridas profundas contaminadas. Las intervenciones que se deben evitar incluyen la aplicación prolongada de torniquetes y el cierre quirúrgico de heridas traumáticas; los individuos con fracturas compuestas están expuestos a un notable riesgo de presentar gangrena gaseosa si se cierra su lesión por medios quirúrgicos. La vacunación contra la toxina α protege de la gangrena gaseosa por *C. perfringens* en animales de experimentación, pero no se ha investigado en seres humanos. Además, como se mencionó, una globulina hiperinmunitaria constituiría un adelanto notable en la profilaxia en víctimas de lesión traumática aguda, o para disminuir la propagación de la infección en individuos con gangrena gaseosa confirmada.

Síndrome de choque tóxico Después de cirugías en el aparato genital femenino, parto o aborto espontáneo o provocado, quirúrgico o médico, surge a veces infección del endometrio por clostridios, en particular *C. sordellii* que, una vez confirmada, evoluciona con rapidez y llega a TSS y la muerte. Entre las manifestaciones generales están edema, derrames, leucocitosis profunda y hemoconcentración, para dar paso con rapidez a la hipotensión y la falla de múltiples órganos. Entre las características de la infección por *C. sordellii* están el incremento del valor hematocrito a 75 a 80%, leucocitosis de 50 000 a 200 000 leucocitos/μL, con un desplazamiento de la imagen leucocítica a la izquierda. Es posible que el dolor no constituya un signo notable y casi nunca hay fiebre. En una serie, 18% de 45 casos de infección por *C. sordellii* se produjo con el parto normal; en 11% hubo un aborto médico inducido y en 0.4%, aborto espontáneo; la tasa de morbilidad fue de 100% en los grupos en cuestión. De las infecciones en esta serie que no dependieron de métodos ginecológicos ni del parto, 22% se produjo en usuarios de drogas intravenosas y 50% de estos pacientes falleció. Otras infecciones se desarrollaron después de traumatismos o cirugías (42%), la mayor parte en personas sanas, y 53% de tales pacientes falleció. De manera global, la tasa de mortalidad fue de 69% (31 de 45 pacientes). De los individuos que murieron, 85% falleció en término de dos a seis días de la infección inicial o después de los procedimientos.

El diagnóstico oportuno de infecciones por *C. sordellii* es difícil por varias causas. En primer lugar, es pequeña la prevalencia de las infecciones de este tipo. En segundo lugar, los síntomas iniciales son inespecíficos y muy desorientadores. En los comienzos de la evolución, la enfermedad se asemeja a muy diversas enfermedades infecciosas, incluidos síndromes virales. Ante estos síntomas indefinidos y por no haber fiebre, el médico casi nunca emprende de manera decidida otros estudios diagnósticos complementarios. Debido a que no hay signos locales de infección ni fiebre, el diagnóstico oportuno de la infección de *C. sordellii* constituye un grave problema en pacientes que terminan por mostrar infección profunda después del parto, aborto terapéutico, cirugías en zonas del tubo digestivo o traumatismos. En estos sujetos a menudo se emprenden estudios en busca de embolización pulmonar, hemorragia de tubo digestivo, pielonefritis o colecistitis. Por desgracia, el retraso en el diagnóstico en tales situaciones agrava el peligro de muerte, y como ocurre en muchas de las infecciones necrosantes de tejidos blandos, los individuos muestran hipotensión con manifestaciones de disfunción de órganos para la fecha en que comienzan a manifestarse signos y síntomas locales. Por el contrario, es más fácil sospechar la presencia de la infección en usuarios de drogas intravenosas que acuden por primera vez al médico con hinchazón local, dolor y rubor en los sitios de la inyección, y es posible que la identificación oportuna del problema contribuya a una menor mortalidad en dicho grupo.

Los médicos deben sospechar la presencia de una infección por *C. sordellii* en individuos y mujeres que acuden a consulta dos a siete días después de lesionarse, someterse a cirugía, inyectarse drogas, o tras parto o aborto, con manifestación de dolor, náusea, vómito y diarrea, pero sin fiebre. Son escasos los datos en cuanto al tratamiento apropiado de las infecciones por *C. sordellii.* De hecho, el intervalo que media entre el comienzo de los síntomas y la muerte suele ser tan corto que es muy poco el tiempo para emprender el tratamiento antibiótico sobre bases empíricas. De hecho, los hemocultivos y material aspirado de la herida en busca de anaerobios son lentos y laboriosos, y muchos laboratorios de hospital no practican de manera sistemática los antibioticogramas propios de los anaerobios. Los datos de antibioticogramas realizados en estudios anteriores sugirieron que *C. sordellii,* a semejanza de muchos clostridios, es susceptible a la acción de

antibióticos lactámicos β, clindamicina, tetraciclina y cloranfenicol, pero resistentes a aminoglucósidos y sulfonamidas. Es posible que los antibióticos que suprimen la síntesis de toxinas (como la clindamicina) sirvan como complementos terapéuticos, porque son eficaces en infecciones necrosantes causadas por otros microorganismos grampositivos toxígenos.

Infecciones cutáneas y de tejidos blandos por otros clostridios La *celulitis crepitante* (denominada también celulitis por anaerobios) afecta sobre todo a diabéticos y abarca de manera característica tejidos subcutáneos o retroperitoneales, en tanto que deja indemnes los músculos y las aponeurosis. Esta infección evoluciona a veces hasta llegar a una enfermedad sistémica fulminante.

Entre usuarios de drogas intravenosas se han corroborado casos de infección por *C. histolyticum,* con celulitis, formación de abscesos o endocarditis. Se ha descrito endoftalmitis por *C. sordellii* y *C. perfringens.* También se ha aislado a menudo *C. ramosum* de muestras clínicas que incluyen sangre y tejidos intraabdominales y tejidos blandos. Las especies anteriores pueden ser resistentes a la clindamicina y a múltiples cefalosporinas.

SECCIÓN 6 ENFERMEDADES CAUSADAS POR BACTERIAS GRAMNEGATIVAS

180 Infecciones por meningococos

Andrew J. Pollard

DEFINICIÓN

La infección por *Neisseria meningitidis* se manifiesta muy a menudo por la colonización asintomática de la nasofaringe en adolescentes y adultos sanos. En contadas ocasiones se desarrolla la enfermedad invasora, cuyo cuadro inicial es la meningitis bacteriana o la septicemia meningocócica. Dicho cuadro clínico también puede ser por bacteriemia oculta, neumonía, artritis séptica, conjuntivitis y meningococemia crónica.

ETIOLOGÍA Y MICROBIOLOGÍA

Neisseria meningitidis es un diplococo aerobio gramnegativo que coloniza únicamente a los seres humanos y que causa enfermedad después de que es transmitido a una persona susceptible. Se han identificado algunos microorganismos similares que incluyen *N. gonorrhoeae* patógena y los comensales *N. lactamica, N. flavescens, N. mucosa, N. sicca* y *N. subflava*. El agente patógeno *N. meningitidis* es un microorganismo catalasa y oxidasa positivo, que utiliza la glucosa y la maltosa para producir ácido.

Los meningococos que suelen causar enfermedad invasora casi siempre tienen una cápsula compuesta de polisacáridos y precisamente la naturaleza antigénica de ella es el elemento que rige el serogrupo del meningococo (cuadro 180-1). En total, se han identificado 13 serogrupos (A-D, X-Z, 29E, W, H-J y L), pero la mayor parte de los casos del trastorno invasor la causan cinco serogrupos que son A, B, C, X, Y y W (antes W135). En estudios en busca de portadores, se han aislado meningococos acapsulares de la nasofaringe y la ausencia de cápsula suele ser producto de una variación fásica de expresión de la cápsula, pero incluso 16% de las cepas aisladas no tiene los genes de síntesis y ensamblado de la cápsula. Dichos meningococos "acapsulares" y los que expresan cápsulas, distintos de A, B, C, X, Y y W rara vez ocasionan enfermedad invasora y se les identifica muy a menudo en la nasofaringe de portadores asintomáticos.

Por debajo de la cápsula, el meningococo está rodeado de una membrana de fosfolípido externa que contiene lipopolisacárido (LPS, *lipopolysacharide;* endotoxina) y múltiples proteínas de la membrana externa (figs. 180-1 y 180-2). El serotipo (PorB) y el serosubtipo (PorA) del microorganismo se definen por la variabilidad antigénica de las porinas expresadas en la membrana externa; las diferencias estructurales en los lipopolisacáridos son las que rigen el inmunotipo. Los métodos serológicos para tipificar los meningococos están restringidos por la limitada disponibilidad de reactivos serológicos que pueden diferenciar entre las proteínas superficiales extraordinariamente variables de cada microorganismo. Cuando está disponible, la definición de las secuencias del gen del antígeno, con una técnica selectiva ultrarrápida, sustituye los métodos serológicos para la tipificación de los meningococos. En Internet (www.neisseria.org) existe una gran base de datos de las secuencias del gen de antígenos relacionados con las proteínas de membrana externa PorA, PorB, FetA, Opa y proteína que se une al factor H. El número de proteínas especializadas reguladas por hierro que están en la membrana externa del meningococo (p. ej., proteínas FetA y de unión a transferrina) resalta la importancia que tiene el hierro proveniente del ser humano para los microorganismos. Una fina pared de peptidoglucano separa la membrana externa de la membrana citoplásmica.

La estructura de las poblaciones de meningococos que participan en la propagación local y global se ha estudiado por medio de electroforesis enzimática de múltiples *loci* (MLEE, *multilocus enzyme electrophoresis*), que identifica las cepas con base en las diferencias en la movilidad electroforética de las enzimas citoplásmicas. Sin embargo, dicha técnica se ha sustituido en gran parte con la llamada tipificación de secuencias de múltiples *loci* (MLST, *multilocus sequence typing*) en la que los meningococos se definen con base en los tipos de secuencias asignados con base en la secuencia o sucesiones de fragmentos internos de siete ge-

CUADRO 180-1 Estructura de la cápsula de polisacárido de los meningococos patógenos más frecuentes

Serogrupo del meningococo	Estructura química de oligosacáridos	Epidemiología de la enfermedad actual
A	Fosfato de 2-acetamido-2-desoxi-D-manopiranosilo	Enfermedad epidémica sobre todo en países subsaharianos de África; casos esporádicos a escala mundial
B	Ácido α-2,8-*N*-acetilneuramínico	Casos esporádicos a escala mundial; propensión a causar enfermedad hiperendémica
C	Ácido α-2,9-*O*-acetilneuramínico	Brotes pequeños y enfermedad esporádica
Y	Ácido 4-*O*-α-D-glucopiranosilo-*N*-acetilneuramínico	Enfermedad esporádica y brotes pequeños ocasionales en sitios de confinamiento
W	Ácido 4-*O*-α-D-galactopiranosilo-*N*-acetilneuramínico	Enfermedad esporádica; brotes de enfermedad que dependen de reuniones masivas; epidemias en países subsaharianos de África
X	(α1→4) *N*-acetil-D-glucosamina-1-fosfato	Casos esporádicos y granes brotes en el cinturón de meningitis de África

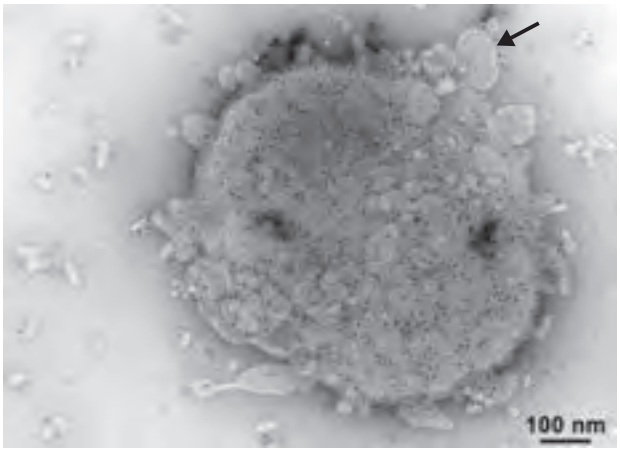


FIGURA 180-1. Micrografía electrónica de *Neisseria meningitidis*. Los puntos negros corresponden a anticuerpos policlonales marcados con oro que se unen a proteínas de opacidad superficial. Se identifican vesículas de la membrana externa, en fase de liberación desde la superficie de la bacteria (***flecha***). *(Por cortesía de D. Ferguson, Oxford University.)*

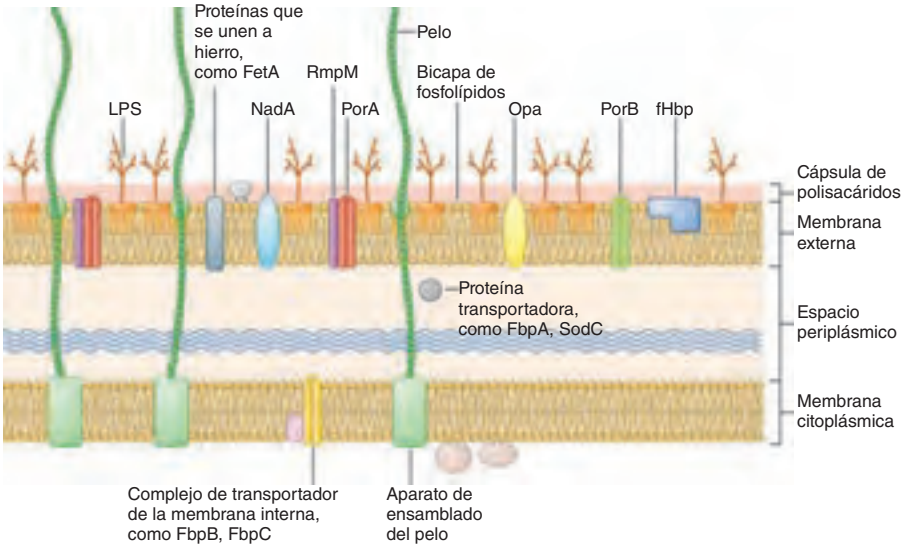


FIGURA 180-2. Corte a través de estructuras superficiales de *Neisseria meningitidis*. LPS, lipopolisacárido. *(Con autorización de Sadarangani M, Pollard AJ: Lancet Infect Dis 10:112, 2010.)*

nes de acción interna. La base de datos de la MLST de acceso directo incluye más de 27 000 cepas de meningococos (aislados) y 10 500 tipos de secuencias propias (únicas) (http://pubmlst.org/neisseria/). Se ha reconocido un número limitado de "linajes" hiperinvasores de *N. meningitidis* y son los que causan la mayor parte de los casos de enfermedad invasora por dicho microorganismo en el ámbito mundial. La estabilidad genética que muestran estos clones de meningococos durante decenios y en el curso de la propagación geográfica amplia denota que están perfectamente adaptados al entorno nasofaríngeo del hospedador y a la transmisión eficaz. En el último decenio, varios laboratorios han instituido a la MLST como el método principal para la genotipificación del meningococo, pero seguramente la definición de las secuencias del genoma completo sustituirá a este método; en la biblioteca nacional del Reino Unido ya existen casi 1 000 genomas (www.meningitis.org/genome-library).

El genoma de meningococos del grupo B tiene más de dos megabases de longitud e incluye 2 158 regiones codificadoras. Muchos genes muestran variación de fase que permite controlar su expresión; es posible que tal capacidad sea importante en la adaptación del meningococo al entorno del hospedador y la capacidad que tienen de evadir la respuesta inmunitaria. Los meningococos obtienen DNA de su entorno y también adquieren nuevos genes (incluido el operón capsular), de manera que se observa el cambio de un serogrupo a otro.

EPIDEMIOLOGÍA

Características de la enfermedad Según cálculos, se piensa que cada año a escala mundial ocurren incluso medio millón de casos de enfermedad meningocócica y fallecen alrededor de 10% de las personas afectadas. La enfermedad presenta algunas características particulares: epidémica, brotes (grupos pequeños de casos), hiperendémica y esporádica o endémica.

Las epidemias han continuado desde las descripciones originales de enfermedad meningocócica, que afectan en particular el llamado cinturón meningítico de países subsaharianos en África y pueden notificarse, en una estación, decenas a centenas de millares de casos (causados sobre todo por el serogrupo A, pero también por los serogrupos W y X) y las tasas pueden llegar a 1 000 casos por 100 000 personas. Las epidemias por el serogrupo A acaecieron en Europa y Estados Unidos después de la Primera y la Segunda Guerras Mundiales y en los últimos 30 años se han corroborado brotes por el serogrupo mencionado en Nueva Zelanda, China, Nepal, Mongolia, India, Pakistán, Polonia y Rusia.

Cuando surge la oportunidad de que sea mayor la transmisión, por ejemplo, en comunidades semicerradas como escuelas, instituciones de enseñanza superior, universidades, centros de entrenamiento militar y campamentos de refugiados, aparecen grupos de casos. En fecha reciente, los grupos en cuestión guardaron un vínculo neto con un clon particular (secuencia de tipo 11) que está relacionado de manera predominante con la cápsula del serogrupo C o W pero se describió primero en relación con el serogrupo B. Se sabe que ≥10 casos por 100 000 personas se presentan en brotes extrahospitalarios más amplios y prolongados (enfermedad hiperendémica) por clones solos de meningococos del serogrupo B. Las regiones afectadas en los últimos 10 años comprenden la zona noroeste de la Costa del Pacífico en Estados Unidos, Nueva Zelanda (las dos islas) y la provincia de Normandía en Francia.

Hoy en día, un número importante de países muestra sobre todo casos esporádicos (0.3 a cinco casos por 100 000 personas), en que participan muy diversos clones patógenos y casi nunca se define un vínculo epidemiológico entre un caso y otro. El índice de enfermedad y la distribución de las cepas de meningococos varían en regiones diferentes del mundo y también en un sitio, con el paso del tiempo. Por ejemplo, en Estados Unidos, dicho índice por meningococos disminuyó de 1.2 casos por 100 000 personas en 1997 a <0.15 casos por 100 000 personas en 2012 **(fig. 180-3)**. En tal país, la enfermedad meningocócica se originaba de modo predominante por los serogrupos B y C; sin embargo, en el decenio de 1990 surgió el serogrupo Y, el cual, en 2007, rebasó en frecuencia al serogrupo C. En contraste, los índices de enfermedad en Inglaterra y Gales aumentaron a más de cinco casos por 100 000 sujetos en el decenio de 1990, porque se incrementaron los casos originados por el clon ST11 del serogrupo C. Como consecuencia de un programa de vacunación masiva contra el serogrupo C en 1999, casi todos los casos del Reino Unido se han atribuido al serogrupo B **(fig. 180-4)**. En el último decenio, la mayor parte de los países industrializados ha sido testigo de un descenso general de las infecciones por meningococo; este descenso es secundario a la vacunación contra meningococo del serogrupo C en Europa, Canadá y Australia y a los programas de vacunación en adolescentes contra los serogrupos A, C, Y y W en Estados Unidos. Sin embargo, existen otros factores como cambios en la inmunidad de las poblaciones (quizá la explicación de la naturaleza cíclica del índice de infecciones por meningococo) así como la reducción del tabaquismo y el contacto pasivo con el humo del tabaco (al prohibir fumar en edificios y espacios públicos) en los países ricos probablemente también ha contribuido a la disminución de casos.

Factores relacionados con el riesgo y la susceptibilidad a la enfermedad El principal factor determinante de la susceptibilidad a padecer la enfermedad es la edad; la incidencia máxima se sitúa en el primer año de vida **(fig. 180-5)**. La susceptibilidad de los sujetos de muy corta edad posiblemente es consecuencia de falta de inmunidad adaptativa específica, a lo cual se suma el contacto muy cercano con individuos colonizados, que incluyen los progenitores. Los lactantes, en comparación con otros grupos de edad, al parecer son particularmente susceptibles a la infección por el serogrupo B: se sabe que >30% de los casos por dicho serogrupo en Estados Unidos, ocurre durante el primer año de vida. En los comienzos del decenio de

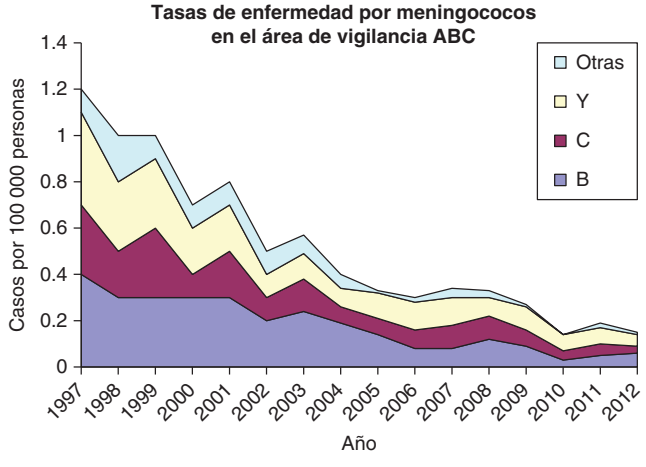


FIGURA 180-3. Enfermedad por meningococos en Estados Unidos en años sucesivos. ABC, núcleos de bacterias activadas. *(Con autorización de ABC Surveillance data, Centers for Disease Control and Prevention, www.cdc.gov.)*

FIGURA 180-4. Distribución global de los serogrupos de meningococos, 1999-2009.

1990, en dicho país las medianas de edad de personas con enfermedad causada por los serogrupos B, C, Y y W fueron 6, 17, 24 y 33 años, respectivamente.

Después de los primeros años de la infancia, ocurre un segundo punto máximo de la enfermedad en adolescentes y adultos jóvenes (15 a 25 años de vida) en Europa y Estados Unidos; se piensa que dicho punto máximo depende de comportamientos sociales y exposiciones ambientales en tal grupo de edad, como se expone más adelante. En el presente, casi todos los casos de infección por *N. meningitidis* en países desarrollados son esporádicos y la rareza del padecimiento sugiere que puede ser importante la susceptibilidad de cada persona. Es probable que diversos factores contribuyan a la susceptibilidad individual, los cuales incluyen la constitución genética del hospedador, el entorno y el contacto con un portador o un enfermo.

El vínculo genético mejor documentado con la enfermedad por meningococos es la deficiencia de complemento, sobre todo de sus componentes terminales (C5-9), properdina o factor D; la deficiencia en cuestión agrava el riesgo de enfermedad incluso 600 veces y puede culminar en episodios repetitivos. Se piensa que los componentes del complemento son importantes para la actividad bactericida del suero, considerada como el principal mecanismo de inmunidad contra la enfermedad meningocócica invasora. Sin embargo, en investigaciones se observó que la deficiencia del complemento se desarrolla sólo en una proporción muy pequeña de personas con entidad patológica por meningococos (0.3%). Por el contrario, tiene deficiencia de complemento siete a 20% de personas cuya enfermedad es causada por serogrupos menos frecuentes, como W, X, Y, Z y 29E. Sólo en raras ocasiones al parecer existe un vínculo entre la deficiencia de complemento y el desarrollo de la enfermedad por serogrupo B. Es importante buscar la deficiencia mencionada en personas que muestran repetición del padecimiento por meningococos, en particular el que no se origina por serogrupos B, lo cual se hace al medir la actividad total del complemento hemolítico. Hay escasas pruebas de que el hipoesplenismo (por medio de la disminución de la capacidad fagocítica) y la hipogammaglobulinemia (por la ausencia de anticuerpos específicos) agraven el riesgo de enfermedad por meningococos. Estudios genéticos han revelado vínculos diversos con la susceptibilidad a mostrar la enfermedad, como la deficiencia de complemento y de lectina que se une a manosa; polimorfismos de un solo nucleótido en el receptor tipo Toll 4 (TLR, *Toll-like receptor*) y el factor H de complemento, así como variantes de los receptores γ de Fc.

Los factores que incrementan la posibilidad de que las personas susceptibles se contagien de *N. meningitidis* por las vías respiratorias también agravan el riesgo de que se desarrolle enfermedad por meningococos. El contagio se realiza por medio del contacto muy cercano con portadores como resultado de hacinamiento (p. ej., en medios socioeconómicos muy pobres, en campamentos de refugiados y en las peregrinaciones en la festividad Hajj a la Mecca y durante la residencia en un dormitorio universitario por alumnos de primer año) y algunos comportamientos sociales (p. ej., frecuentar cantinas y clubes nocturnos, besos). Los casos secundarios ocurren a veces en personas en contacto muy cercano con el caso inicial (p. ej., miembros del círculo familiar y personas que besan al sujeto infectado); el riesgo que tienen tales contactos puede llegar a 1 000 veces el índice general o de fondo en la población. Los factores que dañan el epitelio nasofaríngeo también agravan el peligro de colonización por *N. meningitidis* y enfermedad invasora. Entre los factores en cuestión, los más importantes son el tabaquismo (cigarrillos) (razón de probabilidades, 4.1) y el tabaquismo pasivo por inhalación del humo de cigarrillos. Además, con la enfermedad meningocócica también se han vinculado infecciones recientes de vías respiratorias por virus; infección por *Mycoplasma* y el invierno o estaciones secas; todos los factores comentados probablemente incrementan la expresión de las moléculas de adherencia en la nasofaringe y con ello intensifican la adhesión del meningococoo facilitan la invasión del torrente sanguíneo por dicho microorganismo.

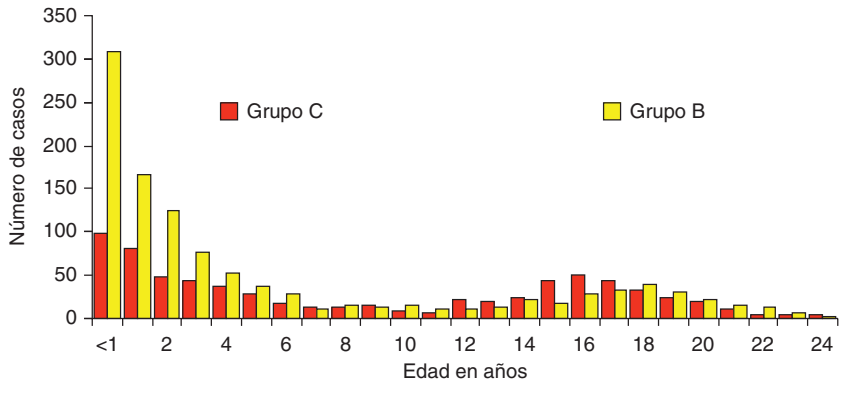


FIGURA 180-5. Distribución por edades de la enfermedad meningocócica por serogrupos B y C en Inglaterra y Gales, 1998/1999. *(Con autorización de Health Protection Agency, UK; www.hpa.org.uk.)*

PATOGENIA

N. meningitidis ha evolucionado como colonizador eficaz de la nasofaringe del ser humano y se han descrito tasas de infección asintomática >25% en algunas series de adolescentes y adultos jóvenes, así como residentes de comunidades muy pobladas. Los estudios de prevalencia puntual indican tasas muy diferentes de estado de portador en lo que se refiere a tipos distintos de meningococos; dicha variación sugiere que algunos tipos pueden adaptarse a un lapso corto de "portador" con transmisión frecuente, para conservar la población de microorganismos, en tanto que otros pueden transmitirse con menor eficiencia, pero pueden superar tal ventaja al colonizar por tiempo prolongado. A pesar de las grandes tasas de portadores entre adolescentes y adultos jóvenes, sólo cerca de 10% de los adultos es portador de meningococos; es muy inusual la colonización en los niños de poca edad. Muchos de los mismos factores que agravan el riesgo de presentar enfermedad por meningococos también incrementan el peligro de que se desarrolle el estado de portador; éstos incluyen tabaquismo, hacinamiento e infección viral de vías respiratorias. La colonización de la nasofaringe comprende una serie de interacciones de adhesinas meningocócicas (p. ej., las proteínas Opa y los pelos), con sus ligandos en la mucosa epitelial. *N. meningitidis* produce una proteasa de IgA1 que posiblemente aminore la interrupción de la colonización por parte de la inmunoglobulina A de la mucosa.

Hay que pensar que la colonización es el estado normal de la infección meningocócica y el mayor peligro de invasión constituye la consecuencia desafortunada (para el hospedador y el microorganismo) de adaptaciones de linajes de meningococos hiperinvasores. La cápsula del microorganismo es un factor importante de virulencia y, cuando falta, el meningococo rara vez ocasiona enfermedad invasora. La cápsula opone resistencia a la fagocitosis y quizá sea importante para impedir la desecación durante la transmisión entre hospedadores. Es probable que la diversidad antigénica de las estructuras superficiales y la habilidad para variar los niveles de expresión hayan evolucionado como factores importantes para la conservación de poblaciones de meningococos en el interior de hospedadores individuales y entre unos y otros.

Sólo en infrecuentes ocasiones el microorganismo invade la sangre a través de la mucosa, casi siempre en días luego del contagio con una cepa invasora, por parte de una persona susceptible. Sólo se han corroborado casos ocasionales de colonización prolongada antes de la invasión. Una vez que el meningococo está en el torrente sanguíneo, su proliferación puede frenarse si la persona posee inmunidad parcial, aunque la bacteriemia puede sembrar el microorganismo en otro sitio, como las meninges o las articulaciones. Otra posibilidad corresponde a la persistencia ocasional de la colonización irrestricta, con lo cual se desarrollan números grandes de bacterias en la circulación. En la fase de proliferación, los meningococos liberan vesículas de la membrana externa (fig. 180-1), que contienen proteínas de dicha membrana y endotoxina (LPS); esta última se fija a CD14 unido a células, en colaboración con TLR4 para desencadenar una cascada inflamatoria, con la liberación de grandes cantidades de diversos mediadores que incluyen el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α, *tumor necrosis factor-alpha*), el receptor soluble de TNF, las interleucinas (IL) 1, IL-1β, IL-6, IL-8 e IL-10, el antagonista del receptor de IL-1, el inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1, *plasminogen-activator inhibitor*) y el factor inhibidor de la leucemia. La endotoxina soluble ligada a CD14 funciona como mediadora de la activación endotelial. La gravedad de la enfermedad por meningococos depende de las concentraciones que muestre la endotoxina en la sangre y de la magnitud de la respuesta inflamatoria. Esta última obedece en cierta medida a los polimorfismos de los genes de la respuesta inflamatoria (y sus inhibidores); la liberación de la cascada inflamatoria anticipa el desarrollo de la septicemia por meningococos (meningococemia). La lesión del endotelio es un elemento fundamental para la presentación de muchos signos clínicos de la meningococemia, incluidos mayor permeabilidad vascular, cambios patológicos en el tono vascular, pérdida de la tromborresistencia, coagulación intravascular y disfunción del miocardio. La lesión del endotelio hace que se intensifique la permeabilidad vascular (atribuida a la pérdida de los glucosaminoglucanos y las proteínas de dicha capa) y, en consecuencia, surja proteinuria manifiesta. La fuga de líquidos y electrolitos a los tejidos desde los capilares ("síndrome de fuga capilar") origina hipovolemia, así como edema hístico y pulmonar. La compensación inicial genera vasoconstricción y taquicardia, aunque al final disminuye el gasto cardiaco. Con soluciones se puede restaurar el volumen circulante, pero no desaparece el edema hístico y, en los pulmones, el punto final puede ser la insuficiencia respiratoria.

En algunos pacientes con enfermedad meningocócica, se desarrolla trombosis intravascular (causada por activación de las vías procoagulantes, acompañada de un incremento en la concentración del factor hístico en el endotelio) y, como resultado, se presenta púrpura fulminante e infarto de zonas de la piel o incluso de la de todas las extremidades. Al mismo tiempo, disminuyen las vías anticoagulantes múltiples, por la pérdida de los receptores de trombomodulina y proteína C endoteliales y menores concentraciones de antitrombina III, proteínas C y S e inhibidor de la vía del factor hístico. También hay deficiencia profunda de la trombólisis en la septicemia por meningococos por la liberación de grandes cantidades de PAI-I.

Al parecer, el estado de choque en la septicemia por meningococos se atribuye a una combinación de factores que incluyen hipovolemia, la cual es consecuencia del síndrome de fuga capilar, a su vez consecutivo al daño endotelial, así como depresión del miocardio, desencadenada por factores como hipovolemia, hipoxia, trastornos metabólicos (p. ej., hipocalcemia) y citocinas (p. ej., IL-6). La disminución de la perfusión a los tejidos como resultado de trombosis intravascular, vasoconstricción, edema hístico y disminución del gasto cardiaco en la septicemia meningocócica causan muy amplia disfunción de órganos, incluido daño renal y, en etapas ulteriores, reducción del nivel del estado de conciencia por afectación del sistema nervioso central (SNC).

Las bacterias que llegan a las meninges generan una respuesta inflamatoria local, con liberación de muy diversas citocinas semejantes a las que se identifican en la septicemia que, desde el punto de vista clínico, asume la forma inicial de meningitis y, según se piensa, es el factor que rige la gravedad del daño neuronal. La lesión local del endotelio puede originar edema cerebral y, en algunos casos, hipertensión intracraneal de comienzo rápido.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En comentarios anteriores, se señaló que la modalidad más común de infección por *N. meningitidis* es el transporte asintomático del microorganismo en la nasofaringe. A pesar de que la infección se localiza en la zona alta de las vías respiratorias, rara vez se señala el desarrollo de faringitis por meningococos; sin embargo, es frecuente que antes de que surja la enfermedad invasora se presenten síntomas de las vías respiratorias altas. No se sabe si tales manifestaciones provienen de la infección viral anterior (que tal vez induzca el contagio con el meningococo) o del propio contagio del microorganismo. Una vez adquirido este último, las personas susceptibles terminan por presentar manifestaciones de la enfermedad en uno a 10 días (casi siempre menos de cuatro días, aunque se ha corroborado colonización en 11 semanas).

Junto con la diversidad de manifestaciones iniciales de la enfermedad por meningococos, los síndromes clínicos más frecuentes son meningitis y septicemia generados por dichos microorganismos. En casos fulminantes, el sujeto puede fallecer luego de horas de haber surgido los primeros síntomas. También se detecta bacteriemia oculta, la cual, sin tratamiento, en 66% de los casos evoluciona hasta la infección focal, la cual incluye meningitis o septicemia. El cuadro clínico inicial de la enfermedad por meningococos puede ser neumonía, artritis u osteomielitis piógena, pericarditis purulenta, endoftalmitis, conjuntivitis, peritonitis primaria o, en contadas ocasiones, uretritis. Tal vez porque es difícil diagnosticar la neumonía por neumococos, casi nunca se notifica, pero se vincula con los serogrupos Y, W y Z y al parecer afecta con mayor frecuencia a personas >10 años.

Exantemas En >80% de los sujetos con enfermedad por meningococos, se presenta un exantema que no palidece al tacto (petequial o purpúrico); sin embargo, dicho exantema no se detecta en los comienzos de la enfermedad. El exantema de la infección por meningococos casi siempre palidece inicialmente (máculas, maculopápulas o urticaria) y es idéntico a muchos de los exantemas virales comunes, pero se torna petequial o evidentemente purpúrico unas horas después el comienzo. En los casos más graves, surgen grandes lesiones purpúricas (púrpura fulminante). Algunos pacientes (incluidos los que tienen septicemia contundente) tal vez no muestren exantema. El exantema petequial y la fiebre son signos importantes de la enfermedad por meningococos, pero <10% de los niños (en algunas situaciones clínicas, <1% de los pacientes) con este cuadro clínico inicial, tienen enfermedad por meningococos. Muchos de los individuos cuyas primeras manifestaciones corresponden a un exantema petequial o purpúrico tienen una infección viral **(cuadro 180-2)**. Las lesiones de la piel muestran necrosis endotelial muy amplia y oclusión de vasos finos de la dermis y los tejidos subcutáneos y un infiltrado de neutrófilos.

Meningitis El inicio de la meningitis meningocócica incluye manifestaciones inespecíficas, como fiebre, vómito, y (en particular, en lactantes y niños de poca edad), irritabilidad y es prácticamente idéntica a otras modalidades de meningitis bacteriana, salvo que se acompañe de exantemas petequiales o purpúricos, como se observa en 66% de los pacientes. En raras ocasiones, algunos niños de poca edad señalan la presencia de cefalea, pero es más frecuente en etapas ulteriores de la infancia y en la vida adulta. Al presentarse la cefalea, las manifestaciones siguientes, con

CUADRO 180-2 Causas frecuentes de petequias o púrpura

Enterovirus
Virus de gripe y de otros virus respiratorios
Virus de sarampión
Virus de Epstein-Barr
Citomegalovirus
Parvovirus
Deficiencia de proteínas C o S (incluida la deficiencia de proteína S después de varicela)
Trastornos plaquetarios (p. ej., púrpura trombocitopénica idiopática; efectos de fármacos; infiltración de médula ósea)
Púrpura de Henoch-Schönlein; enfermedades del tejido conjuntivo; traumatismos (incluidas lesiones no accidentales en niños)
Septicemia por neumococos, estreptococos, estafilococos o bacterias gramnegativas

fiebre o el antecedente de la misma, sugieren meningitis bacteriana: rigidez del cuello, fotofobia, disminución del estado de conciencia, convulsiones o estado epiléptico y signos neurológicos focales. Los signos clásicos de meningitis, como rigidez de cuello y fotofobia no se desarrollan en lactantes y niños de poca edad con meningitis bacteriana, quienes manifiestan por lo general fiebre e irritabilidad y exhiben una fontanela abombada.

A pesar de que 30 a 50% de los pacientes presentan sólo el síndrome de meningitis, incluso 40% de enfermos de meningitis también tienen como manifestaciones iniciales algunos signos de septicemia. Muchos de los fallecimientos por meningitis meningocócica sola (la cual no incluye septicemia), se acompañan de hipertensión intracraneal cuya manifestación inicial es disminución del estado de conciencia, bradicardia e hipertensión relativas, signos neurológicos focales, posturas anormales y signos de afectación del tronco del encéfalo, es decir, pupilas desiguales, midriáticas o con poca reactividad; movimiento anormal de los ojos y disminución de las respuestas corneales (cap. 328).

Septicemia La septicemia meningocócica sola comprende incluso 20% de los casos de enfermedad por meningococos. El trastorno puede evolucionar desde síntomas iniciales inespecíficos hasta el fallecimiento en cuestión de horas. Las tasas de mortalidad infantil por dicho síndrome han sido elevadas (25 a 40%), pero el tratamiento intensivo (que se expone más adelante) pueden disminuir dicha cifra a <10%). Los primeros síntomas son inespecíficos y sugieren el desarrollo de un cuadro clínico similar al de la gripe (influenza), con fiebre, cefalea y mialgias acompañadas de vómito y dolor abdominal. Como se describió, si se presenta exantema, éste quizá tenga el aspecto de un cuadro viral en los inicios de la evolución, hasta que surgen petequias o lesiones purpúricas. En casos graves, se manifiesta púrpura fulminante en que hay múltiples lesiones purpúricas de gran tamaño y signos de isquemia periférica. Las encuestas de enfermos han indicado que pueden sobresalir algunos signos, como dolor de extremidades, palidez (que incluye zonas con máculas y cianosis) y frialdad de manos y pies. El estado de choque se manifiesta por taquicardia, perfusión periférica deficiente, taquipnea y oliguria. La disminución del riego cerebral origina confusión, agitación y un decremento en el estado de conciencia. Con el estado de choque progresivo hay insuficiencia de múltiples órganos; la hipotensión es un signo tardío en niños, quienes con mayor frecuencia presentan el estado de choque compensado (taquicardia, perfusión periférica deficiente y presión arterial normal). La culminación letal incluye ausencia de meningismo, hipotensión, poca edad, coma, temperatura relativamente baja (<38°C), leucopenia y trombocitopenia. Las hemorragias espontáneas (pulmonares, del tubo digestivo o cerebrales) pueden ser consecuencia del agotamiento de los factores de coagulación y de trombocitopenia.

Meningococemia crónica Esta entidad patológica, que muy pocas veces se identifica, tiene como manifestaciones iniciales episodios repetidos de petequias, acompañados de fiebre, artralgias, signos de artritis y esplenomegalia; si este trastorno no se trata, a veces evoluciona a septicemia meningocócica aguda. En la modalidad recurrente, la bacteriemia desaparece de manera característica sin tratamiento, pero luego reaparece. Entre las entidades patológicas por considerar en el diagnóstico diferencial están la endocarditis bacteriana, la fiebre reumática aguda, la púrpura de Henoch-Schönlein, la mononucleosis infecciosa, la infección gonocócica diseminada y la vasculitis por complejos inmunitarios. El trastorno se ha atribuido a deficiencias del complemento en algunos casos y, en otros, al tratamiento inadecuado con sulfonamidas.

En un estudio de los Países Bajos, se observó que 50% de las cepas aisladas a partir de pacientes con meningococemia crónica mostraba lípido A subacetilado (parte de la superficie de la molécula de superficie LPS) por una mutación en el gen lpxL1, lo que reducía de forma considerable la respuesta inflamatoria a la endotoxina.

Enfermedad posmeningocócica reactiva En una fracción pequeña de enfermos, cuatro a 10 días después de comenzar la enfermedad meningocócica surge una enfermedad por complejos inmunitarios cuyas manifestaciones incluyen maculopápulas o exantema vasculítico (2% de los casos), artritis (incluso 8% de los casos), iritis (1%), pericarditis y poliserositis acompañada de fiebre o ambas. Los complejos inmunitarios están formados por un antígeno polisacárido de meningococos y originan el depósito de inmunoglobulinas y complemento, con un infiltrado inflamatorio. Los signos anteriores muestran curación espontánea sin dejar secuelas. Es importante identificar el trastorno, porque la fiebre y el exantema de comienzo reciente pueden despertar preocupación de que haya recurrencia de la enfermedad meningocócica y, con ello, prolongar de manera innecesaria el tratamiento antibiótico.

DIAGNÓSTICO

A semejanza de otras infecciones bacterianas invasoras, en la enfermedad meningocócica se puede observar elevación del recuento de leucocitos (WBC, *white blood cell*) y de las cifras de los marcadores de inflamación (p. ej., las concentraciones de proteína C reactiva y de procalcitonina o de la velocidad de eritrosedimentación). Los valores pueden ser normales o estar en límites bajos si la enfermedad evoluciona rápidamente, pero el hecho de que tales incrementos no se detecten no descarta el diagnóstico. Sin embargo, en presencia de fiebre y petequias, los aumentos sugieren enfermedad meningocócica. En individuos con septicemia meningocócica grave, entre los datos habituales de las pruebas de laboratorio están hipoglucemia, acidosis, hipopotasemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia, anemia y coagulopatía.

La enfermedad meningocócica suele diagnosticarse de acuerdo con sus manifestaciones clínicas, pero si se sospecha meningitis meningocócica o meningococemia, hay que enviar sangre de manera sistemática para llevar a cabo cultivo y con ello confirmar el diagnóstico y facilitar los estudios de salud pública; los hemocultivos son positivos incluso en 75% de los casos. Es importante no usar medios para cultivo que contengan sulfonato de polianetol sódico, dado que pueden inhibir la proliferación de los meningococos. La viabilidad de los microorganismos disminuye si hay retrasos en el transporte de la muestra hasta el laboratorio de microbiología para cultivo o para inoculación de las muestras en líquido cefalorraquídeo (LCR). En países en que se recomienda el tratamiento antibiótico contra la enfermedad meningocócica antes de la hospitalización, la mayor parte de los casos sospechosos desde el punto de vista clínico muestra resultados negativos en los cultivos. La tasa de confirmación diagnóstica aumenta >40% en el análisis de muestras de sangre completa por medio de la reacción en cadena de polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) de tiempo real y los resultados obtenidos con dicho método pueden conservar su positividad varios días después de administrar antibióticos. Por tal razón, en el Reino Unido, hoy en día se identifica por PCR más de 50% de los casos sospechosos desde el punto de vista clínico.

Salvo que existan contraindicaciones (hipertensión intracraneal, estado de choque no corregido, trastornos de la coagulación, trombocitopenia, insuficiencia respiratoria, infección local, convulsiones persistentes), habrá que practicar la punción lumbar para identificar y confirmar el origen de la meningitis meningocócica sospechada, cuyo cuadro inicial puede ser idéntico al de la meningitis por otras bacterias. Algunos expertos en la materia han recomendado practicar tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) del cerebro antes de la punción lumbar, porque existe el peligro de hernia cerebral en sujetos con hipertensión intracraneal. Sin embargo, no es inusual que la CT sea normal en presencia de hipertensión intracraneal en la meningitis meningocócica y la decisión de practicar la punción debe sustentarse en datos clínicos. Los datos de meningitis meningocócica en LCR (aumento de la concentración de proteínas y del recuento de leucocitos, así como disminución de la concentración de glucosa) son idénticos a los observados en otros tipos de meningitis bacteriana, salvo que se identifique un diplococo gramnegativo (la tinción de Gram tiene una susceptibilidad incluso de 80% para identificar meningitis por meningococos). Es necesario enviar el LCR para efectuar cultivo (sensibilidad, 90%) y, si está disponible, análisis de PCR. La aglutinación de látex es ineficaz para la detección del antígeno de LCR y, en la medida de lo posible, es mejor sustituirla por un diagnóstico molecular.

En general, es preferible no llevar a cabo punción lumbar en la septicemia meningocócica, porque la adopción de la posición adecuada para la realización de aquélla puede hacer que disminuya a niveles críticos la circulación del enfermo en el contexto del estado de choque hipovolémico. La punción diferida quizá sea útil todavía si el diagnóstico no es esclarecedor, en particular si se cuenta con tecnología molecular.

En otros tipos de infección focal, el diagnóstico se puede facilitar con la práctica de cultivo y el análisis de líquidos corporales normalmente estériles, como el sinovial, por la PCR. Algunos expertos han recomendado cultivar el material de raspado o aspiración de lesiones cutáneas, pero dichos métodos no mejoran la tasa de confirmación diagnóstica en comparación con la combinación del hemocultivo y el análisis por medio de PCR. El estudio del antígeno en orina tampoco es sensible y no se han investigado con detenimiento las pruebas serológicas en caso de infección por meningococos. *N. meningitidis* es componente de la flora normal de la nasofaringe en seres humanos, razón por la cual la identificación de dicho microorganismo en el material de faringe obtenido por aplicador carece de utilidad diagnóstica.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR MENINGOCOCOS

La muerte por enfermedad meningocócica suele relacionarse con trastornos, como choque hipovolémico (meningococemia) y a veces hipertensión intracraneal (meningitis meningocócica). Así, el tratamiento debe orientarse a la corrección de los problemas clínicos urgentes además de la antibioticoterapia específica. El retraso en la identificación de la enfermedad meningocócica o las alteraciones funcionales que la acompañan, junto con medidas inadecuadas del tratamiento de urgencia, culminan en pronósticos letales. La enfermedad es infrecuente, razón por la cual se han elaborado protocolos para el tratamiento de urgencia (consultar www.meningitis.org).

La permeabilidad de las vías respiratorias (libre tránsito de aire) puede deteriorarse si disminuye el nivel del estado de conciencia como consecuencia del estado de choque (perfusión cerebral deficiente) o si aumenta la presión intracraneal; esta situación obliga a efectuar intervenciones. En la meningococemia, se necesita oxigenoterapia o intubación endotraqueal programada en caso de edema u oligemia pulmonares (que se manifiestan inicialmente por hipoxia). En pacientes en estado de choque, para conservar el gasto cardiaco, a veces se necesita la reanimación crítica con líquidos (con sustitución del volumen circulante varias veces, en casos graves) y el uso de inotrópicos como medida de apoyo. Si a pesar de la administración de soluciones a razón de 40 mL/kg persiste el choque, es grande el riesgo de edema pulmonar y se recomienda la intubación programada para mejorar la oxigenación y aminorar el trabajo respiratorio. Es indispensable prever o corregir el desarrollo de trastornos metabólicos, como hipoglucemia, acidosis, hipopotasemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipofosfatemia, anemia y coagulopatía. Al surgir la hipertensión intracraneal, las medidas terapéuticas incluyen supresión del estado de choque coexistente y medidas neurológicas críticas para conservar la perfusión cerebral.

El tratamiento antibiótico empírico, ante un caso sospechado de enfermedad por meningococos, incluye una cefalosporina de tercera generación, como la ceftriaxona (75 a 100 mg/kg/día [máximo, 4 g/día] en una o dos fracciones IV) o cefotaxima (200 mg/kg/día [máximo, 8 g/día] en cuatro fracciones IV) para proteger de otras bacterias que pueden ser resistentes a penicilina y que ocasionen un síndrome clínico idéntico. Una menor susceptibilidad de los meningococos a la penicilina (concentración inhibidora mínima de 0.12 a 1.0 µg/mL) se ha registrado en todas partes, aunque es inusual en la mayor parte de los aislados.

Por consenso, se acepta que el tratamiento de la meningitis y la septicemia por meningococos debe durar siete días, aunque quizá tenga igual eficacia el que dura tres a cinco días. Aún más, se han obtenido resultados en situaciones de escasos recursos, con una sola dosis de ceftriaxona o una suspensión oleosa de cloranfenicol. No se disponen de datos que orienten en la duración del tratamiento de la infección meningocócica en otros focos (p. ej., neumonía, artritis); se continúa el tratamiento antibiótico hasta que desaparecen los signos de infección, clínicos y de los análisis de laboratorio. Los cultivos casi siempre son estériles en las primeras 24 h después de instituido el tratamiento con el antibiótico adecuado.

Subsiste la controversia respecto del uso de glucocorticoides como complemento contra la meningitis meningocócica, porque no se han publicado estudios importantes que posean la suficiente fuerza para corroborar su eficacia real. En un gran estudio llevado a cabo en adultos, se destacó una tendencia benéfica, pero en la práctica clínica la decisión de utilizar dichos compuestos suele anteceder al diagnóstico definitivo. En la septicemia meningocócica, no se recomienda la utilización de dosis terapéuticas de los glucocorticoides, pero muchos especialistas en medicina intensiva recomiendan dosis de sustitución de ellos en pacientes en estado de choque resistente, que depende de una menor reactividad de las glándulas suprarrenales.

Se han analizado otras medidas terapéuticas complementarias contra la enfermedad por meningococos, pero pocas han sido objeto de estudios en seres humanos y hoy en día no se puede recomendar alguna de ellas. Un anticuerpo contra lipopolisacárido (HA1A) no logró generar un beneficio demostrable. En una investigación que no tuvo la suficiente fuerza para demostrar un efecto en las tasas de mortalidad, se probó una proteína con mayor permeabilidad-acción bactericida (no disponible en la actualidad) obtenida por bioingeniería; sin embargo, se observaron tendencias a la disminución de las tasas de mortalidad en individuos que recibieron la infusión completa y dicho grupo mostró un número menor de amputaciones, así como de transfusiones de hemoderivados y una mejoría notable en los resultados funcionales. Las concentraciones de la proteína C disminuyen en la enfermedad por meningococos, razón por la cual se ha pensado en usar la proteína C activada, desde que se demostró un beneficio en la supervivencia en investigaciones sobre septicemia en adultos; sin embargo, no se obtuvo beneficio en los estudios de septicemia en niños (de importancia particular en la enfermedad por meningococos) y señaló un riesgo posible de complicaciones hemorrágicas con el uso de proteína C activada.

El síndrome inflamatorio por complejos inmunitarios después de infección por meningococos ha sido tratado con antiinflamatorios no esteroideos, hasta que se logra la curación espontánea.

COMPLICACIONES

En promedio, 10% de los pacientes con enfermedad meningocócica fallece a pesar de contar con antibióticos y otras intervenciones intensivas de tipo médico. La complicación más frecuente de dicha enfermedad (10% de los casos) es la cicatriz después de necrosis de las lesiones purpúricas de la piel, en las cuales se necesita a veces colocar injertos cutáneos. Las extremidades inferiores son las afectadas con mayor frecuencia y le siguen en ese orden las superiores, el tronco y la cara. En promedio, hay afectación de 13% en la superficie cutánea. Se necesitan las amputaciones en cerca de 2% de quienes sobreviven después de enfermedad meningocócica por la pérdida de viabilidad hística luego de isquemia periférica o síndromes compartimentales. Salvo que exista infección local, habrá que diferir la amputación para permitir que surja un límite entre el tejido viable y el no viable. En promedio, 5% de los individuos con enfermedad meningocócica presenta hipoacusia y 7% tiene complicaciones neurológicas. En una investigación, 21% de los sobrevivientes señalaron dolor, y en un análisis reciente de infecciones por meningococo del serogrupo B (estudio MOSAIC) se observaron alteraciones psicológicas hasta en 25% de sobrevivientes. En algunos estudios, la tasa de complicaciones fue mayor en la enfermedad por serogrupo C (casi siempre vinculada con el clon ST11) en comparación con la enfermedad por serogrupo B. En personas con choque hipovolémico grave, tal vez disminuya la perfusión renal y es frecuente la insuficiencia prerrenal, pero rara vez se necesitan métodos de depuración extrarrenales de forma permanente.

Algunos estudios han generado datos que sugieren resultados psicosociales secundarios después de enfermedad por meningococos por deterioro de la calidad de vida, disminución de la autoestima y desarrollo neurológico más deficiente, incluidas mayores tasas del trastorno de déficit de atención e hiperactividad y necesidades educativas especiales. En otros estudios, no se han obtenido datos de tales resultados.

PRONÓSTICO

Se han elaborado algunos sistemas de cuantificación pronóstica para identificar a los pacientes con enfermedad meningocócica que tienen menos posibilidades de sobrevivir. Entre los factores que conllevan un diagnóstico más insatisfactorio están estado de choque; los extremos del espectro de edad, así como la adolescencia; coma; púrpura fulminante; coagulación intravascular diseminada; trombocitopenia; leucopenia; ausencia de meningitis; acidosis metabólica; concentraciones plasmáticas menores de antitrombina y proteínas S y C; mayores niveles sanguíneos de PAI-1 y decremento de la velocidad de eritrosedimentación o de la concentración de proteína C reactiva. Es probable que el mejor sistema funcional de cuantificación estudiado hasta la fecha sea el *Glasgow Meningococcal Septicaemia Prognostic Score* (GMSPS) y puede ser útil en clínica para valorar la gravedad de la enfermedad por dichos microorganismos. Sin embargo, los sistemas cuantitativos no orientan al clínico hacia intervenciones específicas y el aspecto prioritario en el tratamiento debe ser la identificación del deterioro de la ventilación, la respiración o la circulación y emprender intervenciones directas y urgentes. Muchos enfermos mejoran a corto plazo con antibióticos apropiados y medidas de apoyo. Hay mayor posibilidad de que la meningococemia fulminante culmine en muerte o isquemia con pérdida de la piel en comparación con la meningitis; el tratamiento óptimo de urgencia puede disminuir las tasas de mortalidad entre los enfermos afectados con mayor gravedad.

PROFILAXIA

Las tasas de mortalidad en sujetos con enfermedad por meningococos siguen siendo elevadas a pesar de que han mejorado los métodos de cuidados intensivos y, por ello, la vacunación es la única estrategia racional de prevención a nivel de población. Los casos secundarios son frecuentes entre contactos del círculo familiar y por "besarse" y, en estas situaciones, se recomienda ampliamente la profilaxia secundaria con tratamiento antibiótico (véase más adelante).

Vacunas de polisacáridos Desde el decenio de 1960, se ha utilizado el polisacárido capsular purificado para elaborar vacunas. Se dispone de vacunas con dicha sustancia en la modalidad bivalente (serogrupos A y C) o tetravalente (serogrupos A, C, Y y W), las cuales tienen 50 µg de cada polisacárido por dosis. Incluso en 40% de los vacunados, pueden surgir reacciones locales (eritema, induración y dolor al tacto), pero sólo en contadas ocasiones se notifican efectos secundarios graves (que incluyen convulsiones de origen febril en niños de poca edad). En adultos, las vacunas son inmunógenas, pero la inmunidad al parecer es relativamente corta (con concentraciones de anticuerpos por arriba de la línea basal sólo dos a 10 años) y dosis de refuerzo no inducen un nuevo incremento en la concentración de ellos. Por tal razón, se ha señalado de manera amplia un estado de hiporreactividad inmunitaria después de dosis de refuerzo con vacunas de polisacárido simple. Las unidades repetitivas de dichas vacunas establecen enlaces cruzados con los receptores de linfocitos B para inducir a los linfocitos B de memoria a transformarse en plasmacitos y producir anticuerpos. Los polisacáridos son antígenos que no dependen de linfocitos T, razón por la cual no se producen linfocitos B de memoria después de la vacunación y el conjunto de dichos linfocitos se agota al grado de que son pocas las células con especificidad de polisacáridos con que se cuenta para reaccionar a alguna nueva dosis de vacuna (fig. 180-6). Se desconoce la importancia clínica de la hiporreactividad. En general, las vacunas de polisacárido simples no son inmunógenas en la primera infancia, quizá porque participan linfocitos B de zonas marginales en las respuestas de polisacáridos y la maduración de la zona marginal del bazo se completa después de los 18 meses hasta los dos años de vida. La eficacia del componente del serogrupo C meningocócico es >90% en adultos jóvenes; no se cuenta con datos de eficacia del serogrupo Y y de los polisacáridos W correspondientes a dicho grupo de edad.

Los polisacáridos de meningococos del grupo A tienen como carácter excepcional su eficacia para evitar la enfermedad en todas las edades. Se ha logrado una tasa de eficacia protectora >95% con dos dosis, con una diferencia de dos a tres meses en niños de tres a 18 meses de edad o una sola dosis administrada a niños de mayor edad o adultos. La vacuna se ha utilizado ampliamente para erradicar la enfermedad meningocócica en el llamado cinturón de meningitis en África. La duración de la protección al parecer es sólo de tres a cinco años.

No se cuenta con una vacuna de polisacáridos simples del serogrupo B meningocócico porque el ácido α-2,8-*N*-acetilneuramínico se expresa en la superficie de las células nerviosas del feto, al grado que el polisacárido B es percibido como "autóctono" y, en consecuencia, no es inmunógeno en los seres humanos.

Vacunas de conjugados La escasa inmunogenicidad de las vacunas de polisacáridos simples en los lactantes se ha podido superar por medio de la conjugación química de los polisacáridos con una proteína portadora (CRM_{197} o toxoides tetánico o diftérico). Se han elaborado conjugados que contienen el polisacárido del serogrupo C monovalente y vacunas tetravalentes con polisacáridos A, C, Y y W, y también vacunas que incluyen los antígenos en diversas combinaciones (p. ej., conjugados tetánicos con polisacáridos de los serogrupos C o Y con polisácarido del tipo b de *Hae-*

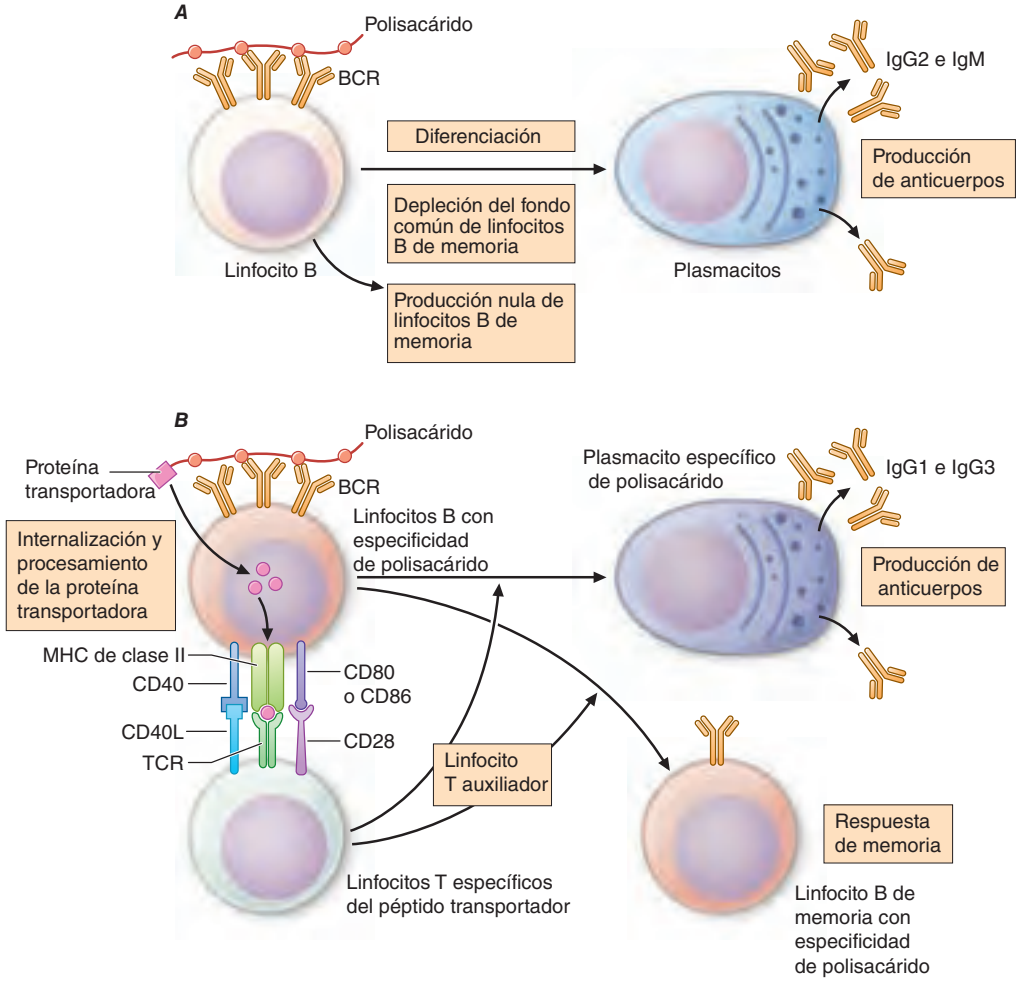


FIGURA 180-6. ***A.*** Los polisacáridos de bacterias encapsuladas que ocasionan enfermedad en niños de poca edad estimulan a los linfocitos B por enlaces cruzados con BCR al inducir la producción de inmunoglobulina. No se generan linfocitos B de memoria y puede agotarse el conjunto de tales células por el proceso presente, al grado de que disminuyen respuestas inmunitarias ulteriores. ***B.*** La proteína transportadora obtenida de vacunas de conjugados de proteína y polisacárido se procesa por el linfocitos B con especificidad de polisacárido y los péptidos se presentan a los linfocitos T específicos del péptido transportador con la generación ulterior de plasmacitos y linfocitos B de memoria BCR, receptor del linfocito B; MHC, complejo principal de histocompatibilidad; TCR, receptor de linfocitos T. *(Con autorización de AJ Pollard et al.: Nat Rev Immunol 9:213, 2009.)*

mophilus influenzae). Después de la vacunación, se piensa de manera habitual que los péptidos provenientes de la proteína transportadora se presentan a linfocitos T específicos para péptido, en relación con moléculas del complejo principal de histocompatibilidad de clase II (MHC, *major histocompatibility complex*) (algunos datos recientes sugieren que el péptido de la proteína transportadora en realidad puede ser presentado junto con un oligosacárido y con MHCII) por los linfocitos B específicos de polisacárido; el resultado es una respuesta inmunitaria que depende del linfocito T, la cual permite la generación de anticuerpos y de un conjunto más amplio de linfocitos B de memoria. A diferencia de las respuestas a las dos dosis de refuerzo de vacunas con polisacáridos simples, las respuestas a las dosis de refuerzo de vacunas de conjugados poseen las características de las respuestas de memoria. Por tal razón, las vacunas de conjugados han superado la hiporreactividad inducida por polisacáridos simples al reponer el fondo común de linfocitos de memoria. La capacidad de generar reacciones, propias de las vacunas de conjugados, es similar a la que poseen las vacunas de polisacáridos simples.

En el Reino Unido, en 1999 por primera vez se utilizó ampliamente la vacuna elaborada con conjugado del serogrupo C de meningococos (MenC, *serogroup C meningococcal comjugate vaccine*) después de un incremento en la tasa de enfermedad por el serogrupo C. Se emprendió una campaña de vacunación masiva que abarcó a todas las personas >19 años de edad y el número de casos del serogrupo C confirmados por laboratorio fluctuó entre 955 en 1998 y 1999 a sólo 29 en 2011 y 2012. La eficacia del programa de vacunación se atribuyó a la protección directa de las personas vacunadas (inmunizadas) y a la disminución en la transmisión del microorganismo en la población, como consecuencia de la reducción en las tasas de colonización entre los inmunizados (inmunidad gregaria). Los datos sobre inmunogenicidad y eficacia han indicado que la protección es corta cuando la vacuna se aplica en la primera infancia; por tal razón, se necesitan dosis de refuerzo para conservar la inmunidad poblacional. A diferencia de ello, al parecer es duradera la inmunidad después de aplicar una dosis de vacuna en la adolescencia.

En el comienzo, se recomendó usar la primera vacuna tetravalente de conjugado meningocócico que contenía polisacáridos A, C, Y y W conjugados con toxoide diftérico, para todos los niños >11 años en Estados Unidos en 2005. En 2007, la licencia y la aprobación se amplió para niños de alto riesgo de dos a 10 años. En ese mismo año, se aprobó la vacuna en Canadá para usar en personas de dos a 55 años de edad. La captación fue lenta, pero datos actuales sugieren que la tasa de eficacia fue 82% en el primer año de vacunación y descendió a 59% tres a seis años después. Los pocos datos obtenidos del *Vaccine Adverse Events Reporting System* de Estados Unidos señalaron que podría haber un incremento a corto plazo en el riesgo de que se desarrolle síndrome de Guillain-Barré después de la vacunación con la vacuna a base del conjugado diftérico; sin embargo, nuevas investigaciones no han confirmado tal dato. Actualmente en varios países existen vacunas conjugadas cuadrivalentes con tétanos o CRM_{197} como proteína transportadora.

En el año 2010, se aprobó una vacuna monovalente contra el serogrupo A elaborada en India y se aplicó en diversos países dentro del cinturón de meningitis del África subsahariana. Existe evidencia que demuestra la efectividad de esta vacuna para contener la epidemia de meningococo en la región, además existe cierta evidencia de que la enfermedad ha disminuido >90% en las poblaciones vacunadas. Sin embargo, aún persiste la enfermedad causada por los serogrupos X y W.

Vacunas elaboradas con antígenos subcapsulares La ausencia de inmunogenicidad de la cápsula del serogrupo B ha hecho que se elaboren vacunas con una base de antígenos subcapsulares. Se estudiaron diversos componentes superficiales en estudios de fase inicial en seres humanos. Las vesículas de la membrana externa (OMV, *outer-membrane vesicles*) contienen proteínas de esa membrana, así como fosfolípidos y lipopolisacáridos, los cuales pueden extraerse de cultivos de *N. meningitidis* al tratarlos con un detergente (fig. 180-7). Las OMV preparadas con esa técnica se utilizaron en estudios de eficacia con una cepa de un brote en Noruega y disminuyeron 53% la incidencia de enfermedad por grupo B en escolares de 14 a 16 años de edad. De forma similar, las vacunas de tipo OMV elaboradas a base de cepas de brotes locales en Cuba y Nueva Zelanda han generado, según informes, tasas de eficacia >70%. Dichas vacunas al parecer generan respuestas inmunitarias específicas de las cepas y sólo hay una protección cruzada escasa; por tal razón, aquellas son más idóneas para usar en brotes clonales (como los ocurridos en Cuba y Nueva Zelanda, así como en otros brotes en Noruega y la provincia de Normandía en Francia).

Se han valorado algunas proteínas purificadas de superficie en estudios clínicos de fase I, pero su obtención cesó por su variabilidad o escasa inmunogenicidad (p. ej., proteínas que se unen a transferrina, proteína A de superficie de *Neisseria*). Otras vacunas posibles de elegir se han identificado desde que se estableció la secuencia del genoma de meningococos. La vacuna por combinación que incluye OMV de Nueva Zelanda y tres proteínas por bioingeniería (adhesina A de *Neisseria*, proteína que se une al factor H y antígeno que se une a la heparina de *Neisseria*) es inmunógena en lactantes y ha recibido licencia en Europa y Australia. Aún no se dispone de sus recomendaciones de uso. Por último, está en fase de valoración en seres humanos una vacuna altamente inmunógena que se basa en dos variantes de la proteína que se liga al factor H.

FIGURA 180-7. Ilustración de la vesícula de la membrana externa del meningococo que tiene las estructuras de dicha membrana.

TRATAMIENTO DE CONTACTOS

Los contactos cercanos (del círculo familiar y quienes se besan) de personas con enfermedad por meningococos están expuestos a un mayor peligro (1 000 veces mayor que la tasa correspondiente a la población general) de presentar enfermedad secundaria; el caso secundario se desarrolla después, incluso en 3% de los casos esporádicos. En promedio, 20% de los casos secundarios en realidad son coprimarios, es decir, casos que surgen poco después del caso primario en los que se supone que la transmisión o contagio se originó de la misma tercera persona. La tasa de casos secundarios alcanza su máximo durante la semana que sigue al cuadro inicial del primer caso. El riesgo disminuye rápidamente, pero persiste por arriba de la cifra basal incluso hasta un año después del caso inicial; 30% de los casos secundarios se desarrollan en la primera semana; 20%, en la segunda y el resto, en su mayor parte, en las seis semanas subsiguientes. En brotes de enfermedad por meningococos, se ha recurrido a la profilaxia masiva; sin embargo, son escasos los datos que refuerzan la intervención a nivel poblacional y han surgido dudas graves en relación con efectos secundarios y el desarrollo de resistencia. Por estas razones, la profilaxia suele circunscribirse a: 1) personas en riesgo máximo que tengan relación íntima, contactos del círculo familiar del caso original o sujetos que poseen ambas características; y 2) personal de atención a la salud que ha estado expuesto de manera directa a secreciones de vías respiratorias. En casi todos los casos, no se ofrece profilaxia a miembros de comunidades más amplias (p. ej., escuelas o instituciones de educación superior).

El objetivo de la profilaxia es erradicar la colonización de contactos muy cercanos que tienen la cepa que causó la enfermedad invasora en el caso inicial. Habrá que emprender la profilaxia en todos los contactos de forma simultánea para evitar la nueva colonización por parte de meningococos transmitidos de contactos no tratados y también debe utilizarse tan pronto sea posible para combatir la enfermedad incipiente en casos secundarios. Si el paciente inicial recibe antibióticos que no eliminan con certeza la colonización (p. ej., penicilina), debe recibir un fármaco profiláctico al final del tratamiento para evitar la recurrencia o la transmisión repetida. La rifampicina se ha utilizado de modo muy

amplio y estudiado, pero no es el medicamento óptimo porque no erradica el estado de portador en 15 a 20% de los casos, pero las cifras de efectos secundarios con ella ha sido grande, no hay cumplimiento de órdenes médicas porque se necesitan cuatro dosis y se han señalado casos de resistencia nueva. La ceftriaxona en una sola inyección IM o IV es muy eficaz (97%) para la erradicación del estado de portador y se puede utilizar en personas de cualquier edad y en embarazadas. En ocasiones, se ha señalado menor susceptibilidad de las cepas a dicho antibiótico. En algunos países, se prefiere la ciprofloxacina o la ofloxacina; dichos fármacos son muy eficaces y pueden administrarse VO pero no se recomienda su utilización en embarazadas. En Estados Unidos, Europa y Asia, se ha notificado resistencia de algunos meningococos a las fluoroquinolonas.

En enfermedad corroborada por serogrupos A, C, Y y W, se planeará la vacunación a los contactos (de preferencia con una vacuna a base de conjugados) además de la profilaxia farmacológica para lograr protección más allá de la duración del tratamiento antibiótico. La vacunación masiva se ha utilizado con buenos resultados para erradicar enfermedad durante brotes en comunidades cerradas (establecimientos educativos y militares) y también durante epidemias en comunidades abiertas.

181 Infecciones gonocócicas

Sanjay Ram, Peter A. Rice

DEFINICIÓN

La gonorrea es una infección de transmisión sexual (STI, *sexually transmitted infection*) del epitelio que suele manifestarse como cervicitis, uretritis, proctitis y conjuntivitis. Si no se tratan, las infecciones de estas zonas pueden ocasionar complicaciones locales, como endometritis, salpingitis, absceso tuboovárico, bartolinitis, peritonitis y perihepatitis en la mujer; periuretritis y epididimitis en el varón y conjuntivitis gonocócica en el recién nacido. La gonococemia diseminada es un fenómeno infrecuente, cuyas manifestaciones comprenden lesiones cutáneas, tenosinovitis, artritis y, en casos raros, endocarditis o meningitis.

MICROBIOLOGÍA

Neisseria gonorrhoeae es un microorganismo gramnegativo, no móvil, que no forma esporas y crece aislado o en pares (es decir, en forma de monococo y diplococo, de manera respectiva). Es un agente patógeno exclusivo de seres humanos y posee en promedio tres copias de genoma por unidad cócica; esta poliploidía permite un alto nivel de variaciones antigénicas y de supervivencia del microorganismo en un hospedador. Los gonococos, como todas las restantes especies de *Neisseria*, son oxidasa positivos. Se diferencian de otras neisserias por su capacidad de crecer en medios selectivos y de utilizar glucosa, pero no maltosa, sacarosa o lactosa.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la gonorrea ha disminuido de manera significativa en Estados Unidos, pero en 2012 todavía había 311 000 nuevos casos confirmados. La gonorrea continúa siendo un problema importante de salud pública mundial, es una causa importante de morbilidad en los países en desarrollo y puede desempeñar una función facilitadora de la transmisión del virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

La gonorrea afecta de manera predominante a los miembros jóvenes de las poblaciones urbanas, no caucásicos, solteros y con menor nivel educativo. Probablemente el número de casos informados constituye 50% de la cifra real; la discrepancia es consecuencia de muchos casos no informados, de la automedicación por parte del paciente y de los tratamientos inespecíficos sin confirmar el diagnóstico por cultivo. El número de casos informados de gonorrea en Estados Unidos aumentó de aproximadamente 250 000 a principios del decenio de 1960 a 1.01 millones en 1978. El máximo de incidencia de gonorrea registrado en los tiempos modernos se observó en 1975, con 468 casos por 100 000 habitantes en Estados Unidos. Este máximo se atribuyó a la interacción de unas cuantas variables, como la mejoría en la precisión diagnóstica y los cambios de hábitos en el empleo de anticonceptivos y la conducta sexual. La incidencia de la enfermedad ha disminuido de modo gradual y en la actualidad se calcula que es de unos 120 casos por 100 000, cifra que sigue siendo la más alta en los países industrializados. La continuación del declive de la incidencia global de la gonorrea en Estados Unidos puede ser reflejo de una mayor utilización del preservativo a causa del esfuerzo de salud pública realizado para disminuir la transmisión del VIH en los últimos 20 años. A la fecha, la tasa de infección en Estados Unidos es más alta en mujeres de 15 a 19 años de edad y en varones de 20 a 24 años; 60% de los casos notificados ocurre en los dos grupos antes mencionados. La distribución étnica muestra máximas tasas en estadounidenses de raza negra y mínimas en personas de ascendencia asiática o de las islas del Pacífico.

La incidencia de gonorrea es mayor en países en desarrollo que en naciones industrializadas. Es difícil establecer en los países pobres la incidencia exacta de cualquier STI por la limitada vigilancia y por criterios diagnósticos variables. Estudios en África han demostrado con claridad que las enfermedades de transmisión sexual no ulcerosas, como gonorrea (además de las STI que producen úlceras) son un factor de riesgo independiente para la transmisión de VIH **(cap. 226)**.

La gonorrea se transmite con más eficacia de los varones a las mujeres que a la inversa. La tasa de transmisión a la mujer tras un único contacto sexual sin protección con un varón infectado es del orden cerca de 50 a 70%. La gonorrea bucofaríngea se da en alrededor de 20% de las mujeres que ejercen la felación con parejas infectadas. La transmisión en cualquiera de las dos direcciones con la estimulación vulvobucal es inusual.

En cualquier población, hay una minoría de individuos que tienen una alta tasa de nuevas parejas. Estos "miembros de grupo nuclear" o "transmisores de alta frecuencia" son vitales para mantener la transmisión de las STI en la población. Otro instrumento de conservación de la gonorrea en la población es el gran número de individuos infectados asintomáticos o con síntomas leves a los que no se concede importancia. Estas personas, a diferencia de las sintomáticas, no interrumpen la actividad sexual, por lo cual continúan la transmisión. Esta situación subraya la importancia de rastrear los contactos y del tratamiento empírico de las parejas sexuales de los casos iniciales.

PATOGENIA, INMUNOLOGÍA Y RESISTENCIA ANTIBIÓTICA

Proteínas de la membrana externa • ***FIMBRIAS (PILI)*** Los aislamientos clínicos recientes de *N. gonorrhoeae* forman al principio colonias con fimbrias distinguibles en el agar translúcido. La expresión de las fimbrias se desactiva pronto en el subcultivo no seleccionado a causa de reordenamientos de los genes de las fimbrias. Esta variación es el sustrato de la modificación de fase de los gonococos. Las cepas con fimbrias se adhieren mejor a las células derivadas de las superficies mucosas humanas y son más virulentas en modelos de cultivo de órganos y en experimentos de inoculación en seres humanos en comparación con las variantes que carecen de ellas. En un modelo de explante de trompa de Falopio, las fimbrias median el anclaje de los gonococos a las células no ciliadas del epitelio cilíndrico. Este suceso inicia la fagocitosis de los gonococos y el transporte a través de estas células a los espacios intercelulares próximos a la membrana basal o directamente a los tejidos subepiteliales. Las fimbrias son también fundamentales para la competencia genética y la transformación de *N. gonorrhoeae*, que permite la transferencia horizontal *in vivo* de material genético entre diferentes estirpes de gonococos.

PROTEÍNA RELACIONADA CON OPACIDAD Otra proteína importante de la superficie gonocócica en la adherencia a las células epiteliales es la proteína relacionada con opacidad (Opa, denominada anteriormente proteína II). La Opa contribuye a la adherencia intergonocócica, determinante del carácter opaco de las colonias de gonococos en el agar translúcido y de la adherencia del microorganismo a diversas células eucariotas, entre ellas, los leucocitos polimorfonucleares [PMN, *polymorphonuclear neutrophils (leukocytes)*]. Ciertas variantes de Opa promueven la invasión de células epiteliales y este efecto se ha relacionado con la capacidad de Opa de unirse a vitronectina, glucosaminoglucanos y a varios miembros de la familia de receptores de la molécula de adhesión celular relacionada con antígeno carcinoembrionario (CEACAM, *carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule*). Las proteínas Opa de *N. gonorrhoeae* que enlazan CEACAM1, la cual se expresa en los linfocitos T primarios CD4+, suprimen la activación y la proliferación de estos linfocitos. Dicho fenómeno explica la reducción transitoria del linfocito T CD4+ con las infecciones gonocócicas. Ciertas proteínas Opa pueden acoplar a CEACAM3, que se expresa en los neutrófilos, con fagocitosis no opsónica consecuente, es decir, fagocitosis independiente de anticuerpos y complemento y aniquilación de bacterias.

PORINA Denominada en el pasado proteína I, es la proteína más abundante de la superficie gonocócica y supone >50% del total de proteína de la membrana externa del agente patógeno. Las moléculas de porina existen en forma de trímeros que proporcionan conductos acuosos aniónicos a través de la membrana externa, por lo demás hidrófoba. La porina muestra una variación antigénica estable entre cepas y forma la base de la serotipificación gonocócica. Se han identificado dos serotipos principales: las cepas PorB.1A se vinculan con frecuencia con infección gonocócica diseminada (DGI, *disseminated gonococcal infection*), mientras que las cepas PorB.1B suelen provocar sólo infecciones genitales circunscritas. Las cepas de la DGI son, en general, resistentes a la acción bactericida del suero humano normal, no desencadenan una reacción inflamatoria local importante y, por tanto, tal vez no originen síntomas genitales. Estas características quizá se encuentren relacionadas con la habilidad de las cepas PorB.1A de unirse a moléculas reguladoras del complemento en el sentido de la regulación a la baja cuya consecuencia es mitigar la reacción inflamatoria. La porina puede trasladarse a la membrana citoplásmica de las células del hospedador, un proceso que podría iniciar la endocitosis y la invasión gonocócica.

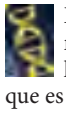
OTRAS PROTEÍNAS DE LA MEMBRANA EXTERNA Otra proteína importante de la membrana externa es la H.8, una lipoproteína que abunda en la superficie de todas las cepas de gonococo y que constituye un objetivo excelente para las pruebas de diagnóstico basadas en anticuerpos. Las proteínas de unión de transferrina (Tbp1 y Tbp2) y la proteína de unión de lactoferrina son necesarias para obtener el hierro de la transferrina y la lactoferrina *in vivo*. Se ha demostrado que la transferrina y el hierro aumentan la adherencia de *N. gonorrhoeae* privado de hierro a las células endometriales del ser humano. *N. gonorrhoeae* produce la proteasa IgA1 y quizá lo protege de la acción de la IgA mucosa.

Lipooligosacárido El LOS (*lipooligosaccharide*) gonocócico consta de lípido A y de un núcleo de oligosacárido que carece de la cadena lateral antigénica de repeticiones de O-carbohidrato que se ve en otras bacterias gramnegativas **(cap. 145e)**. El LOS gonocócico posee una actividad notable de endotoxina y contribuye a los efectos citotóxicos locales del modelo de trompa de Falopio. Los carbohidratos del núcleo del LOS experimentan una gran variación antigénica en diferentes condiciones de crecimiento; esta variación es un reflejo de la regulación genética y de la expresión de genes de glucotransferasa que dirigen la estructura hidrocarbonada del LOS. Estas variantes fenotípicas pueden afectar las interacciones de *N. gonorrhoeae* con elementos del sistema inmunitario humoral (anticuerpos y complemento) y también pueden influir en la unión directa de los microorganismos a fagocitos facultativos y no facultativos (células epiteliales). Por ejemplo, los gonococos sializados en sus lugares LOS se unen al factor H del complemento y modulan a la baja la vía alternativa del complemento. La sialización del LOS puede encubrir también los epitopos de unión de anticuerpos de la superficie del LOS y porina, así como disminuir la opsonofagocitosis e inhibir la explosión oxidativa en los PNM. El residuo terminal de lactosamina del LOS carente de ácido siálico se une a un receptor de asialoglucoproteína de las células epiteliales que de otro modo facilitaría la unión y la posterior invasión gonocócica de estas células. Además, las estructuras con oligosacáridos LOS modulan las respuestas inmunitarias del hospedador. Por ejemplo, el monosacárido terminal expresado por LOS dispone cuál de los receptores de lectina tipo C en las células dendríticas es el destinatario de las bacterias. A su vez, cada receptor de lectina tipo C contribuye al tipo de respuesta que produce, ya sea T_H1 o T_H2; esta última respuesta es menos favorable para eliminar la infección gonocócica.

Factores del hospedador Además de las estructuras gonocócicas que interactúan con las células epiteliales, los factores del hospedador parecen ser importantes en la mediación de la entrada de los gonococos en las células no fagocíticas. La activación de la fosfolipasa C específica de fosfatidilcolina y de una esfingomielinasa ácida por *N. gonorrhoeae*, cuyo resultado es la liberación de diacilglicerol y ceramida, es un requisito esencial para la entrada de *N. gonorrhoeae* en las células epiteliales. La acumulación de ceramida en el interior de las células origina la apoptosis, que puede quebrar la integridad epitelial y facilitar la entrada de gonococos en el tejido subepitelial. La liberación de factores quimiotácticos por efecto de la activación del complemento contribuye a la inflamación, al igual que el efecto tóxico del LOS, que provoca la liberación de citocinas inflamatorias.

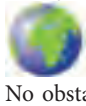
La mejor forma de ilustrar la importancia de la inmunidad humoral en la defensa del hospedador contra las infecciones por *Neisseria* es la predisposición de las personas con déficit de componentes terminales del complemento (C5 a C9) a sufrir infecciones gonocócicas bacteriémicas recurrentes y meningitis y meningococemia recidivante. La porina gonocócica induce respuestas proliferativas de linfocitos T en personas con afectación gonocócica genitourinaria. En sujetos con enfermedad gonocócica de las mucosas, se observa un aumento importante de los linfocitos T CD4+ productores de interleucina (IL) 4 y de linfocitos T CD8+. Una parte de estos linfocitos que muestran una respuesta T_H2 específica de porina podría dirigirse a las superficies mucosas y participar en la protección inmunitaria contra la enfermedad. Se cuenta con pocos datos que indiquen de manera clara que una infección gonocócica previa genere inmunidad protectora, aunque los anticuerpos bactericidas y opsonofagocíticos contra porina y LOS podrían brindar una protección parcial. Por otra parte, las mujeres infectadas con altas concentraciones de anticuerpos contra otra proteína de la membrana externa, Rmp (proteína modificable por reducción [*reduction modifiable protein*], denominada en el pasado como proteína III), son especialmente propensas a la reinfección gonocócica, porque los anticuerpos Rmp bloquean el efecto de los anticuerpos bactericidas contra porina y LOS. La Rmp muestra, si acaso, poca variación antigénica entre una y otra cepas; por tanto, los anticuerpos contra Rmp pueden ser antagonistas potenciales de la destrucción de todos los gonococos mediada por anticuerpos. El mecanismo antagónico no ha sido caracterizado del todo, pero los anticuerpos contra Rmp no competitivos inhiben la unión de anticuerpos contra porina y LOS debido a la proximidad de tales estructuras en la membrana externa gonocócica. En varones voluntarios sin antecedentes de gonorrea, el efecto neto de estos sucesos puede influir en la evolución de la infección experimental por *N. gonorrhoeae*. Como la Rmp posee una estrecha homología con la OmpA de las enterobacterias y las proteínas de clase 4 meningocócicas, es posible que estos anticuerpos antagónicos sean una consecuencia de la exposición previa a proteínas de estas especies con reactividad cruzada y también pueden desempeñar una función en la primera infección por *N. gonorrhoeae*.

Resistencia del gonococo a los antibióticos No es de extrañar que *N. gonorrhoeae*, con su notable capacidad de alterar su estructura antigénica y adaptarse a los cambios en el microambiente, haya adquirido resistencia a varios antibióticos. Los primeros fármacos eficaces contra la gonorrea fueron las sulfonamidas, las cuales se introdujeron en el decenio de 1930 y que se tornaron ineficaces en el mismo lapso. Más tarde, se utilizó penicilina como fármaco preferente en el tratamiento de la gonorrea. Hacia 1965, 42% de las cepas clínicas de gonococo ya había generado cierta resistencia a la penicilina G. Más tarde, surgió resistencia a causa de la producción de penicilinasa.



El gonococo adquirió resistencia contra los antibióticos, ya sea por mutaciones cromosómicas o al adquirir factores R (plásmidos). Se han descrito dos tipos de mutaciones cromosómicas. En el primero, que es específico de cada fármaco, hay una mutación de un solo paso que origina una gran resistencia. La segunda variedad comprende mutaciones en varios *loci* cromosómicos que se combinan para definir tanto el grado como el modelo de resistencia. La primera vez que se observaron cepas con mutaciones en genes cromosómicos fue a fines del decenio de 1950. En el año 2007, se encontraron mutaciones cromosómicas para resistencia a penicilinas, tetraciclina o ambas en cerca de 16% de las cepas analizadas en Estados Unidos.

Las cepas de *N. gonorrhoeae* productoras de penicilinasas (PPNG, *Penicillinase-producing N. gonorrhoeae*) que portan plásmidos con el determinante Pc^r tuvieron rápida diseminación mundial al inicio del decenio de 1980. Las cepas de *N. gonorrhoeae* con resistencia a las tetraciclinas (TRNG, *tetracycline resistance N. gonorrhoeae*) pueden movilizar algunos plásmidos de lactamasas beta y presentarse en conjunto PPNG y TRNG, en ocasiones con algunas cepas que muestran resistencia mediada por cromosomas (CMRNG, *chromosomally mediated resistance N. gonorrhoeae*). Penicilina, ampicilina y tetraciclina ya no son confiables como tratamiento de la gonorrea y no deben utilizarse.



También se recomienda utilizar tratamientos con quinolonas en la gonorrea; las fluoroquinolonas tienen la ventaja de su actividad contra clamidia cuando se administran durante siete días. No obstante, *N. gonorrhoeae* resistente a quinolonas (QRNG, *quinolone resistant N. gonorrhoeae*) apareció poco después de que estos fármacos se utilizaron por primera vez para el tratamiento de la gonorrea; QRNG es en particular común en islas del Pacífico (incluida Hawái) y Asia, donde en ciertas áreas todas las cepas de gonococo son resistentes a las quinolonas. A la fecha, QRNG es también común en zonas de Europa y del Medio Oriente. En Estados Unidos, este microorganismo se ha identificado en

regiones del Medio Oeste y del este, así como en estados de la costa del Pacífico, donde se observaron por primera vez las cepas resistentes. Como mecanismo de la resistencia a las fluoroquinolonas se han implicado alteraciones en la DNA girasa y en la topoisomerasa IV.

Se ha notificado resistencia a la espectinomicina, la cual con anterioridad se utilizaba como medicamento alternativo. Este fármaco ya no suele vincularse con resistencia a otros antibióticos y, por tanto, se puede utilizar para cepas de *N. gonorrhoeae* resistentes a múltiples antibióticos. No obstante, los brotes epidémicos por cepas resistentes a la espectinomicina se han documentado en Corea e Inglaterra, donde el fármaco se utilizó como tratamiento de primera elección para la gonorrea.

Las cefalosporinas de tercera generación siguen siendo eficaces como tratamiento en una sola dosis de la gonorrea, pero es preocupante el hecho de haber aislado recientemente cepas altamente resistentes a la ceftriaxona (concentraciones inhibidoras mínimas [MIC] de 2 μg/mL) en Japón y otros países de Europa. Si bien las MIC de la ceftriaxona contra ciertas cepas son hasta de 0.015 a 0.125 μg/mL (mayores que las MIC de 0.0001 a 0.008 μg/mL para las cepas susceptibles), esta concentración se encuentra en exceso en la sangre, la uretra y el cuello uterino cuando se administra la dosis parenteral recomendada de ceftriaxona. Las MIC ascendentes de la cefixima oral (que era la cefalosporina de tercera generación más recomendada como alternativa) contra *N. gonorrhoeae*, aunadas a su potencial reducido para alcanzar una concentración más elevada que las MIC en sangre, uretra, cuello uterino y especialmente faringe, han provocado la eliminación de la cefixima de la lista de fármacos de primera línea para el tratamiento de la gonorrea no complicada. Las cepas de *N. gonorrhoeae* con susceptibilidad reducida a la ceftriaxona y la cefixima (llamadas *cepas con resistencia intermedia a la cefalosporina*) contienen: 1) un alelo *penA* mosaico, principal determinante de la resistencia y codifica una proteína 2 de unión de penicilina (PBP 2, *penicillin-binding protein* 2), cuya secuencia difiere casi en 60 aminoácidos de la PBP 2 tipo silvestre, y 2) otros factores que determinan la resistencia genética y que también son necesarios para una resistencia pronunciada a la penicilina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infección gonocócica en varones La uretritis aguda es la manifestación clínica más frecuente de la gonorrea en los varones. El periodo de incubación habitual después de la exposición es de dos a siete días, aunque el intervalo puede ser mayor y algunos varones permanecen asintomáticos. Las cepas de serotipo PorB.1A tienden a causar mayor proporción de casos de uretritis leve y asintomática que las cepas PorB.1B. La secreción uretral y la disuria, por lo general sin polaquiuria o urgencia urinaria, son los principales síntomas. La secreción al inicio es escasa y mucoide y más tarde se torna profusa y purulenta en uno o dos días. La tinción de Gram de la secreción uretral puede revelar polimorfonucleares, así como monococos y diplococos intracelulares gramnegativos **(fig. 181-1)**. Las manifestaciones clínicas de la uretritis gonocócica suelen ser más intensas y evidentes que las de la uretritis no gonocócica, que comprende la debida a *Chlamydia trachomatis* **(cap. 213)**; sin embargo, son frecuentes las excepciones y a menudo resulta imposible distinguirlas sólo con base en el cuadro clínico. Hoy en día, la mayor parte de los casos de uretritis que ocurren en Estados Unidos no se originan por *N. gonorrhoeae* ni por *C. trachomatis*. Aunque la causa puede corresponder a muchos otros microorganismos, por lo general es imposible identificar ninguno específico.

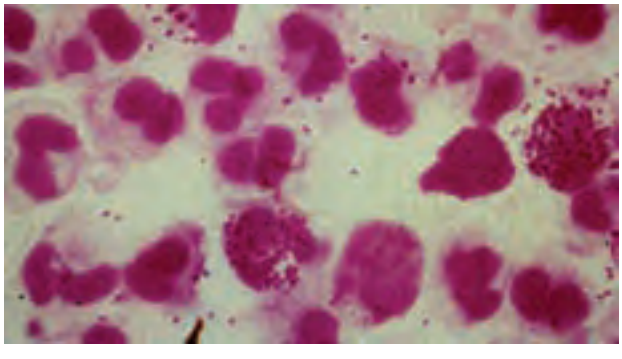


FIGURA 181-1. Tinción de Gram de secreción uretral de un varón con gonorrea, en el cual se observan gonococos y diplococos intracelulares gramnegativos. *(Tomado de la Public Health Agency of Canada.)*

La mayoría de los varones sintomáticos solicita tratamiento y deja de ser infeccioso. El resto de los varones, quienes en gran medida se encuentran asintomáticos, aumentan en número a lo largo del tiempo y en cualquier momento constituyen cerca de 66% de los varones infectados. Este grupo, junto con los varones que están incubando el agente patógeno (que liberan el microorganismo, pero están asintomáticos) sirven como fuente de propagación de la infección. Antes de la era antibiótica, los síntomas de la uretritis persistían durante unas ocho semanas. En el presente, la epididimitis es una complicación infrecuente y la prostatitis gonocócica es rara, si es que ocurre alguna vez. Otras complicaciones locales de la uretritis gonocócica fuera de lo común son el edema del pene por linfangitis o tromboflebitis dorsal, la infiltración submucosa inflamatoria "blanda" de la pared uretral, el absceso o las fístulas periuretrales, la inflamación o el absceso de la glándula de Cowper y la vesiculitis seminal. En varones no circuncidados, quizá surja una balanitis.

Infecciones gonocócicas en mujeres · ***CERVICITIS GONOCÓCICA*** La cervicitis mucopurulenta es el diagnóstico de STI más frecuente en las mujeres estadounidenses y puede deberse a *N. gonorrhoeae, C. trachomatis* y otros microorganismos, entre ellos *Mycoplasma genitalium* **(cap. 212)**. La cervicitis puede coexistir con vaginitis por *Candida* o tricomonas. *N. gonorrhoeae* infecta sobre todo el epitelio cilíndrico del orificio del cuello uterino. En ocasiones, se infectan las glándulas de Bartholin.

Las mujeres infectadas por *N. gonorrhoeae* suelen presentar síntomas. No obstante, aquellas que permanecen asintomáticas o que sólo tienen síntomas leves pueden tardar en pedir atención médica. Estos síntomas menores comprenden secreción escasa de la vagina que proviene del cuello uterino inflamado (no por vaginitis o vaginosis) y disuria (a menudo sin urgencia ni frecuencia) acompañadas de uretritis gonocócica. Aunque el periodo de incubación de la gonorrea sigue siendo menos definido en las mujeres que en los varones, suelen desarrollarse síntomas en el transcurso de los 10 días siguientes a la infección y son más agudos e intensos que en el caso de la cervicitis por clamidia.

La exploración física puede revelar una secreción mucopurulenta (mucopus) que sale del orificio del cuello uterino. Como la tinción de Gram carece de susceptibilidad para el diagnóstico de gonorrea en las mujeres, las muestras deben enviarse para cultivo o un análisis sin cultivo (véase más adelante). La ectopia del cuello uterino edematosa y friable, así como la hemorragia endocervical inducida al pasar suavemente el hisopo, son más frecuentes en la infección por clamidia. La infección gonocócica puede extenderse a los tejidos profundos para producir dispareunia, dolor hipogástrico o dolor lumbar. En tales casos, es imperativo considerar el diagnóstico de enfermedad inflamatoria pélvica (PID, *pelvic inflammatory disease*) e iniciar tratamiento para el padecimiento **(caps. 163 y 213)**.

Se puede recuperar *N. gonorrhoeae* de la uretra o del recto de las mujeres con cervicitis, pero rara vez son los únicos lugares infectados. En la paciente, la uretritis puede producir síntomas de disuria interna, que a menudo se atribuyen a "cistitis". La presencia de piuria en ausencia de bacteriuria en una tinción de Gram de orina no centrifugada, acompañada de urocultivos en los cuales no se produce crecimiento $>10^2$ colonias de bacterias, como suele suceder en las infecciones urinarias, indica la posibilidad de uretritis por *C. trachomatis*. En este contexto, también puede haber infección uretral por *N. gonorrhoeae*, pero en este caso los cultivos uretrales suelen ser positivos.

VAGINITIS GONOCÓCICA La mucosa vaginal de las mujeres sanas está revestida de un epitelio escamoso estratificado que no suele infectarse por *N. gonorrhoeae*. Sin embargo, puede darse una vaginitis gonocócica en anestrogénicas (p. ej., prepubescentes y posmenopáusicas), en quienes las capas de epitelio escamoso estratificado vaginal se adelgazan hasta el nivel basal, vulnerable a la infección por *N. gonorrhoeae*. Esta intensa inflamación de la vagina determina que la exploración física (con espéculo y tacto bimanual) resulte dolorosa en sumo grado. La mucosa vaginal está roja y edematosa y existe una profusa secreción purulenta. La vaginitis gonocócica se acompaña muchas veces de infección de la uretra y de las glándulas de Skene y de Bartholin. También puede haber erosión inflamatoria del cuello uterino o absceso de los quistes de Naboth. La cervicitis coexistente puede producir pus en el orificio endocervical.

Gonorrea anorrectal Como la anatomía femenina permite la propagación del exudado del cuello uterino al recto, a veces se recupera *N. gonorrhoeae* del recto de mujeres con cervicitis gonocócica sin complicaciones. Sólo 5% de las mujeres con gonorrea presenta infección circunscrita exclusivamente al recto. Estas pacientes suelen estar asintomáticas, pero en ocasio-

nes presentan proctitis aguda que se manifiesta por dolor o prurito anorrectal, tenesmo, secreción rectal purulenta y hemorragia rectal. La frecuencia de infección gonocócica, incluida la afectación del recto, descendió ≥90% en los varones que tienen relaciones sexuales con varones (MSM, *men who have sex with men*) en la totalidad de Estados Unidos a principios del decenio de 1980, pero a lo largo de la década de 1990 se observó un resurgimiento de gonorrea en los varones homosexuales en varias ciudades. Los aislados de gonococo del recto en MSM tienden a ser más resistentes a los antibióticos que los gonococos aislados de otros sitios. Los gonococos aislados con una mutación en *mtrR* (represor transferible múltiple de resistencia [*multiple transferable resistance repressor*]) o en la región promotora del gen que codifica este represor de transcripción, generan mayor resistencia a los antibióticos hidrófobos, como ácidos biliares y ácidos grasos en las heces fecales, por lo cual son más frecuentes en los MSM. Esta situación ha podido ser causa de la mayor frecuencia de fracasos terapéuticos de la gonorrea rectal con los tratamientos anteriores con penicilina o tetraciclinas.

Gonorrea faríngea La gonorrea faríngea suele ser leve o asintomática, aunque en ocasiones se produce faringitis sintomática con linfadenitis del cuello uterino. La forma de contagio es la exposición sexual bucogenital y la felación es más eficaz en la propagación que la estimulación vulvobucal. En ciertas poblaciones de adolescentes de sexo femenino en Estados Unidos, la gonorrea faríngea es tan frecuente como la gonorrea genital. La mayor parte de los casos se cura de manera espontánea y es rara la transmisión desde la faringe a los contactos sexuales. La infección faríngea casi siempre coexiste con infección genital. El exudado faríngeo debe sembrarse de manera directa sobre medios selectivos para gonococos. La colonización faríngea con *Neisseria meningitidis* debe diferenciarse de otros tipos de *Neisseria*.

Gonorrea ocular en adultos Esta entidad patológica en un adulto suele ser resultado de la autoinoculación de *N. gonorrhoeae* a partir de una zona genital infectada. Como sucede en la infección genital, aquella puede manifestarse como un cuadro clínico grave o, en ocasiones, leve o asintomático. La variabilidad de las manifestaciones tal vez obedezca a diferencias en la capacidad de la cepa infecciosa de desencadenar una reacción inflamatoria. La infección llega a provocar un llamativo edema palpebral, intensa hiperemia y quemosis, así como una profusa secreción purulenta. La conjuntiva inflamada de forma masiva puede cubrir la córnea y el limbo. En ocasiones, las enzimas líticas de los PMN que infiltran pueden provocar úlceras corneales y, rara vez, perforación.

La detección y el tratamiento inmediatos de este trastorno tienen una importancia capital. La tinción de Gram y el cultivo de la secreción purulenta establecen el diagnóstico. También se deben realizar cultivos genitales.

Gonorrea en embarazadas, recién nacidos y niños En el embarazo, la gonorrea puede tener graves consecuencias para la madre y el lactante. La identificación de una gonorrea en las fases iniciales de la gestación señala además una población de riesgo de otras STI, en especial de infección por *Chlamydia*, sífilis y tricomonosis. El riesgo de salpingitis y PID (trastornos relacionados con altas tasas de muerte fetal) es más elevado durante el primer trimestre. La infección faríngea, que más a menudo es asintomática, puede ser más común durante el embarazo por la modificación de las prácticas sexuales. Complicaciones frecuentes de la infección gonocócica materna al término del embarazo incluyen rotura prolongada de membranas, parto prematuro, corioamnionitis, funiculitis (infección del muñón del cordón umbilical) y septicemia en el lactante (con detección de *N. gonorrhoeae* en el aspirado gástrico del recién nacido durante el parto). Otros microorganismos y situaciones, como *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *C. trachomatis* y vaginosis bacteriana, se han relacionado con complicaciones similares.

La modalidad más habitual de gonorrea en los lactantes es la oftalmía neonatal, consecuencia de la exposición a las secreciones infectadas del cuello uterino durante el parto. La instilación en los ojos del recién nacido de un fármaco profiláctico (p. ej., gotas de nitrato de plata al 1% o colirios con eritromicina o tetraciclina) evita la oftalmía neonatal, pero no resulta eficaz para tratarla, para lo cual son necesarios antibióticos por vía sistémica. Las manifestaciones clínicas son agudas y comienzan a los dos a cinco días del nacimiento. Una conjuntivitis inespecífica inicial con una secreción serosanguinolenta va seguida de un edema tenso de los dos párpados, quemosis y secreción purulenta, espesa y profusa. Las úlceras corneales pueden provocar nébulas o, en caso de perforación, sinequias anteriores, estafiloma anterior, panoftalmitis y ceguera. Las infecciones descritas en otros sitios de las mucosas en lactantes, como la vaginitis, la rinitis y la infección anorrectal, pueden evolucionar sin síntomas. Se ha demostrado colonización faríngea en 35% de los lactantes con conjuntivitis gonocócica y, en esos casos, la tos es la manifestación más destacada. La artritis séptica (véase más adelante) es la manifestación más frecuente de la infección gonocócica general (infección gonocócica diseminada [DGI, *disseminated gonococcal infection*]) en el recién nacido. El inicio suele ser a los tres a 21 días de vida y es frecuente la afectación poliarticular. En casos infrecuentes, se producen septicemia, meningitis y neumonía.

Cualquier STI en niños, una vez superado el periodo neonatal, suscita la posibilidad de abuso sexual. La manifestación más frecuente de infección gonocócica en pediatría, pasada la lactancia, es la vulvovaginitis gonocócica. Las infecciones anorrectales y faríngeas son habituales y a menudo asintomáticas en estos niños. En ciertos casos están afectados la uretra, las glándulas de Bartholin o de Skene y el aparato genital superior. En todos los niños con infección gonocócica, se debe valorar la posibilidad de infección por clamidias, sífilis y posiblemente VIH.

Artritis gonocócica La artritis gonocócica es consecuencia de la bacteriemia por gonococo. En el decenio de 1970, este tipo de artritis ocurría en casi 0.5 a 3% de las personas con una infección gonocócica de las mucosas sin tratamiento. La frecuencia reducida actual puede atribuirse probablemente al descenso en la prevalencia de ciertas cepas que suelen diseminarse. Las cepas de la artritis gonocócica son resistentes a la acción bactericida del suero humano y no suelen suscitar inflamación en la región genital, quizá por la producción limitada de factores quimiotácticos. Las cepas recuperadas de casos de DGI en el decenio de 1970 a menudo provenían del serotipo PorB.1A, eran muy susceptibles a la penicilina y tenían requerimientos especiales de crecimiento (entre otros, arginina, hipoxantina y uracilo) que hacían que el microorganismo tuviera crecimiento lento y fuera más difícil de aislar.

La menstruación es un factor de riesgo de diseminación y cerca de 66% de los casos de DGI se da en mujeres. En casi 50% de los casos femeninos de DGI, los síntomas empiezan en el transcurso de los siete días siguientes al inicio de la menstruación. La falta de complemento, en especial de los componentes que participan en el ensamblaje del complejo de ataque a la membrana (C5 a C9), predisponen a la bacteriemia por neisserias y, en las personas con más de un episodio de DGI, se debe realizar una prueba de detección de la actividad de complemento hemolítico total.

Las manifestaciones clínicas de la artritis gonocócica se han clasificado en dos fases: una fase bacteriémica, menos frecuente hoy en día, y otra circunscrita a las articulaciones, con artritis supurativa. El avance no suele ser manifiesto. Los pacientes en fase bacteriémica tienen una temperatura más alta y la fiebre suele acompañarse de escalofríos. También es frecuente el dolor articular que a menudo conlleva tenosinovitis y lesiones cutáneas. La poliartralgia afecta casi siempre las rodillas, los codos y las articulaciones más distales; por lo general, elude los huesos de la cabeza y el tronco. Las lesiones cutáneas se presentan en cerca de 75% de los pacientes y se caracterizan por pápulas y pústulas, a menudo con un componente hemorrágico **(figs. 181-2 y 25e-44)**. Se han descrito otras manifestaciones de dermatitis no infecciosa, como lesiones nodulares, urticaria y eritema multiforme. Por lo general, estas lesiones se observan en las extremidades; su número varía entre cinco y 40. El diagnóstico diferencial de la etapa de bacteriemia de DGI incluye artritis reactiva, artritis reumatoide aguda, sarcoidosis, eritema nudoso, artritis farmacoinducida e infecciones virales (p. ej., hepatitis B e infección aguda por VIH). La distribución de los síntomas articulares en la artritis reactiva difiere de la que se observa en la DGI **(fig. 181-3)**, al igual que las manifestaciones cutáneas y genitales **(cap. 384)**.

La artritis supurativa afecta una o dos articulaciones, más a menudo (en frecuencia decreciente) rodillas, muñecas, tobillos y codos; en ocasiones, se afectan otras articulaciones. En la mayoría de los pacientes con artritis séptica gonocócica, no hay antecedente de poliartralgias o lesiones cutáneas previas; en ausencia de infección genital sintomática, esta enfermedad es indistinguible de la artritis séptica causada por otros microorganismos patógenos. El diagnóstico diferencial de la artritis aguda en adultos jóvenes se describe en el **capítulo 157**. A veces, la artritis séptica se complica con osteomielitis de las articulaciones pequeñas de las manos.

La endocarditis gonocócica, aunque inusual en el presente, era relativamente frecuente en la época preantibiótica y fue la causa de 25% de los casos publicados de endocarditis. Otra complicación fuera de lo común de la DGI es la meningitis.

Infección gonocócica en personas infectadas por VIH La relación entre la gonorrea y la adquisición del VIH se ha demostrado en varios estudios

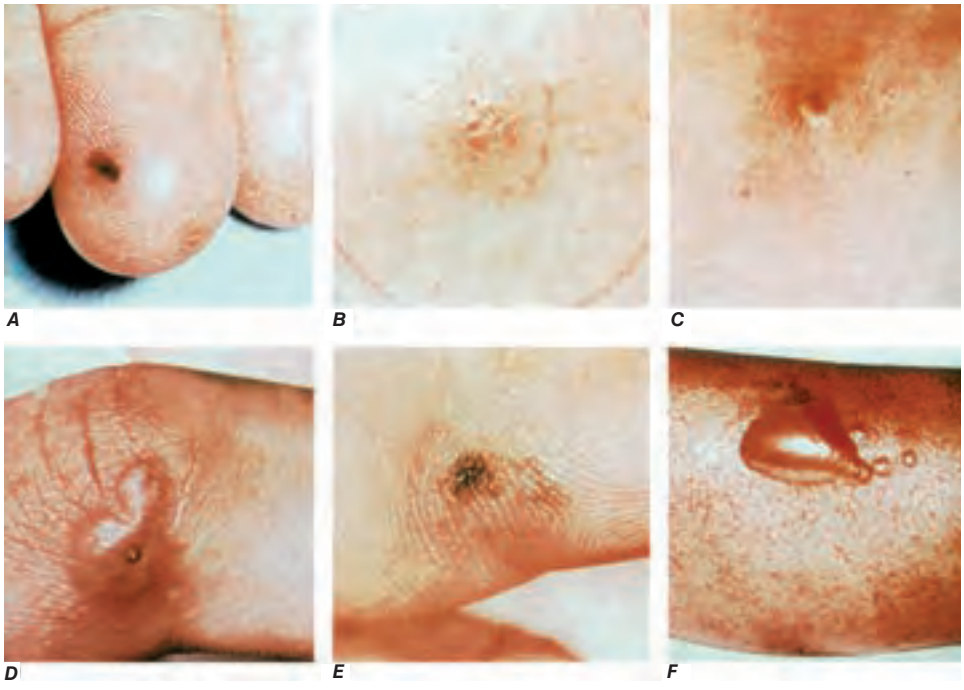


FIGURA 181-2. Lesiones cutáneas características en pacientes con bacteriemia gonocócica demostrada. Se observan lesiones en varias etapas de evolución. ***A.*** Petequia precoz en el dedo. ***B.*** Lesión papulosa inicial de 7 mm de diámetro en la extremidad inferior. ***C.*** Pústula con costra central a consecuencia de una lesión petequial incipiente. ***D.*** Lesión pustulosa en el dedo. ***E.*** Lesión madura con necrosis central (zona negruzca) con base hemorrágica. ***F.*** Ampolla en la superficie tibial anterior. *(Con autorización de KK Holmes et al.: Disseminated gonococcal infection. Ann Intern Med 74:979, 1971.)*

bien controlados, sobre todo en Kenia y Zaire. Las STI no ulcerativas facilitan tres a cinco veces la transmisión del VIH; la transmisión de células inmunitarias infectadas con este virus y el aumento de la eliminación de virus en personas con uretritis o cervicitis pueden contribuir (cap. 226). Se ha detectado VIH mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) con mayor frecuencia en el eyaculado de varones VIH positivos con uretritis gonocócica que en los varones VIH positivos con uretritis no gonocócica. Los resultados positivos de la PCR disminuyen a la mitad después de un tratamiento apropiado de la uretritis. La gonorrea no sólo facilita la transmisión del VIH, también puede aumentar el riesgo del sujeto de contraer la infección. Se ha propuesto que el mecanismo de este último hecho es un aumento relevante de linfocitos T CD4+ y de células dendríticas que se pueden infectar por VIH en las secreciones endocervicales de las mujeres con STI no ulcerativas, comparadas con las que sufren STI ulcerativas.

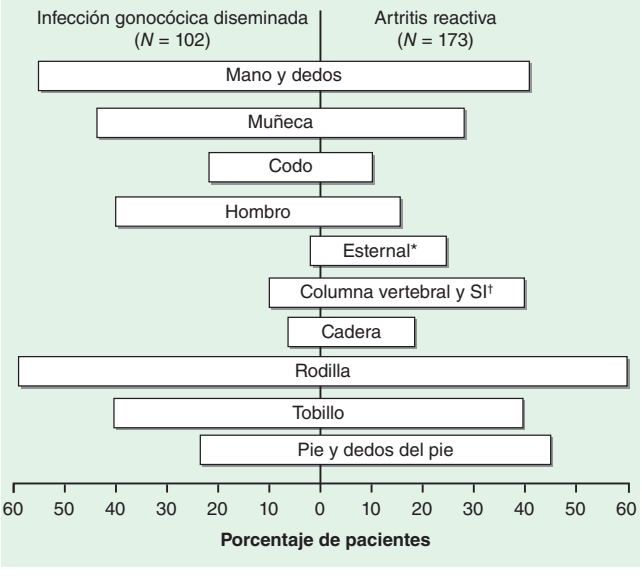


FIGURA 181-3. Distribución de las articulaciones con artritis en 102 pacientes con infección gonocócica diseminada y 173 enfermos con artritis reactiva. * Incluye las articulaciones esternoclaviculares. † SI, articulación sacroiliaca.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Se puede obtener un diagnóstico rápido de infección gonocócica en los varones mediante la tinción de Gram del exudado uretral (fig. 181-1). La detección de diplococos gramnegativos intracelulares suele ser muy específica y susceptible en el diagnóstico de la uretritis gonocócica en varones sintomáticos, pero su susceptibilidad para el diagnóstico de la cervicitis gonocócica sólo es alrededor de 50%. Las muestras se deben obtener con torundas de dacrón o de rayón. Parte de la muestra se inocula en una placa de medio de Thayer-Martin modificado u otro medio selectivo de cultivo. Es importante procesar de inmediato todas las muestras, porque los gonococos no soportan la desecación. Si las placas no se pueden incubar de inmediato, se pueden mantener de manera segura durante varias horas a temperatura ambiental en recipientes de extinción de bujía antes de la incubación. Si la muestra se ha de procesar en 6 h o menos, su transporte se facilita con el empleo de sistemas de transporte de torundas no nutritivos, como el medio de Stuart o de Amies. Para periodos más prolongados (p. ej., cuando se deben remitir por correo las muestras para cultivo) se pueden emplear medios de cultivo con producción autónoma de CO_2, disponibles de manera comercial. También se deben obtener muestras para el diagnóstico de infección por clamidias (cap. 213).

En la tinción de Gram del área endocervical, con frecuencia se observan PMN y su número excesivo (≥30 PMN por campo en cinco campos microscópicos de inmersión en aceite a 1 000×) confirma la presencia de un exudado inflamatorio. Por desgracia, la presencia o la ausencia de diplococos gramnegativos intracelulares en los frotis del cuello uterino no establece con precisión qué pacientes padecen gonorrea y el diagnóstico en estas circunstancias se debe hacer por medio de un cultivo o algún otro método apropiado de diagnóstico. La susceptibilidad de un único cultivo del área endocervical es cerca de 80 a 90%. Si hay antecedentes de sexo anal, se debe cultivar una extensión de la pared rectal (no contaminada con heces). Es imposible establecer un diagnóstico de presunción de gonorrea basado en la presencia de diplococos gramnegativos en el exudado faríngeo, porque otras especies de *Neisseria* forman parte de la microbiota normal.

Cada vez es más frecuente que las sondas de ácidos nucleicos sustituyan al cultivo para la detección directa de *N. gonorrhoeae* en muestras genitourinarias. Un análisis común emplea una sonda de DNA quimioluminis-

cente no isotópica que produce hibridación específica con el RNA ribosómico 16S gonocócico; este análisis es tan sensible como las técnicas convencionales de cultivo. Una desventaja de los análisis no basados en cultivo es que no puede recuperarse *N. gonorrhoeae* para cultivo a partir de los sistemas de transporte. Así, si se necesita una prueba de confirmación con cultivo y realización de pruebas formales de susceptibilidad a antibióticos, éstas no podrán llevarse a cabo. Las pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT, *nucleic acid amplification tests*) también detectan *C. trachomatis* y son más sensibles que el cultivo tanto para *N. gonorrhoeae* como para *C. trachomatis*. Las pruebas de Gen-Probe y BD ofrecen la ventaja de analizar las muestras de orina con una sensibilidad similar o mayor a la que se obtiene cuando se estudian muestras uretrales o de cuello uterino por medio de otros análisis, excepto NAAT o cultivo, respectivamente. En la actualidad existen diversas pruebas de amplificación en plataformas semiautomáticas o completamente automatizadas.

En vista de los problemas legales, el método que se prefiere utilizar para el diagnóstico de infección gonocócica en niños es el cultivo habitual. La presencia de dos NAAT positivas, cada una con una secuencia distinta de ácidos nucleicos como objetivo, pueden sustituirse con un cultivo del cuello uterino o la uretra como prueba legal de infección en niños.

Si bien la *U.S. Food and Drug Administration* ha aprobado algunas pruebas sin cultivo para demostrar infección por gonococo en muestras obtenidas de faringe y recto de niños infectados, se prefiere utilizar las NAAT de estos sitios para fines de diagnóstico en los adultos que sufrieron abuso sexual, especialmente si las NAAT se han valorado en el laboratorio local y resultaron superiores. Los cultivos se deben tomar de la faringe y el ano de niñas y niños, la uretra de niños y la vagina de niñas; los especímenes del cuello uterino no se recomiendan para niñas prepúberes. Para los niños con secreción uretral, basta con una muestra de la secreción del meato urinario para el cultivo. Las supuestas colonias de *N. gonorrhoeae* deben identificarse de manera definitiva por lo menos a través de dos procedimientos independientes.

En los casos en los que se sospecha DGI, es indispensable obtener hemocultivos. El empleo de tubos de hemocultivo Isolator puede aumentar el rendimiento. La probabilidad de positividad del hemocultivo disminuye pasadas las primeras 48 h de enfermedad. El líquido sinovial se debe inocular en caldo de hemocultivo y sembrar en agar achocolatado, en lugar de hacerlo en medio selectivo, porque es improbable que este líquido esté contaminado con bacterias comensales. Es infrecuente recuperar gonococos de derrames articulares iniciales que contienen <20 000 leucocitos/μL, pero se pueden recuperar de derrames que contengan >80 000 leucocitos/μL. Es raro hallar el agente patógeno en la sangre y el líquido sinovial del mismo paciente.

TRATAMIENTO INFECCIONES GONOCÓCICAS

El fracaso terapéutico puede conducir a la transmisión continua y al surgimiento de resistencia a los antibióticos. La importancia de un tratamiento adecuado con un régimen que el paciente pueda cumplir no ha de pasarse por alto. Así, se han creado tratamientos terapéuticos de dosis única con alta eficacia para infecciones gonocócicas no complicadas. Las guías terapéuticas actualizadas a 2010 para las infecciones gonocócicas publicadas por los *Centers for Disease Control and Prevention* se resumen en el **cuadro 181-1**.

Las MIC ascendentes de cefixima en el mundo han provocado que los CDC las suspendan como fármaco de primera línea para el tratamiento de la gonorrea no complicada. Las recomendaciones para esta última incluyen también a los pacientes con VIH y sin él.

En la actualidad, el tratamiento principal de la infección por gonococos en uretra, cuello uterino, recto o faringe es una sola dosis intramuscular de la cefalosporina de tercera generación ceftriaxona y casi siempre tiene como resultado la curación efectiva. En Estados Unidos ya no se recomiendan los regímenes con quinolonas como tratamiento de primera línea por la resistencia tan extendida. En un estudio clínico multicéntrico reciente sobre tratamiento de la gonorrea no complicada en Estados Unidos, se observó una eficacia ≥99.5% con dos tratamientos combinados: 1) gemifloxacina (320 mg, en una sola dosis VO) con azitromicina (2 g en una sola dosis VO); o 2) azitromicina (2 g en una sola dosis VO) con gentamicina (una sola dosis IM de 240 mg o, en personas que pesan ≤45 kg, 5 mg/kg).

Es frecuente la infección simultánea por *C. trachomatis*, por lo cual el tratamiento inicial incorpora también algún fármaco (p. ej., azitromicina o doxiciclina) eficaz contra clamidia. Las embarazadas con gonorrea no deben recibir doxiciclina, por lo que las medidas terapéuticas constan de un macrólido contra la clamidia. El tratamiento con una sola dosis de 1 g de azitromicina, que es eficaz en las infecciones no complicadas por clamidia, logra una inaceptable tasa de curación muy reducida (93%) de las infecciones gonocócicas, por lo cual no se utiliza sola. Una dosis única de azitromicina de 2 g, principalmente la presentación de microesferas de liberación prolongada, aporta azitromicina a la parte baja del aparato digestivo, lo cual mejora su tolerancia. La azitromicina es útil contra las cepas susceptibles, pero este medicamento es costoso, causa molestias digestivas y no se recomienda como tratamiento sistemático ni de primera elección de la gonorrea. También se ha utilizado espectinomicina en las infecciones gonocócicas no complicadas en personas alérgicas a la penicilina fuera de Estados Unidos, pero hoy en día no se utiliza en ese país. Es importante señalar que la eficacia limitada de la espectinomicina en el tratamiento de las infecciones faríngeas reduce su utilidad en las poblaciones con una frecuencia elevada de esta infección, como sucede entre los MSM.

Los pacientes con infecciones no complicadas que reciben ceftriaxona no necesitan volver a hacerse pruebas para confirmar la curación; sin embargo, se deben realizar cultivos para *N. gonorrhoeae* si persisten los síntomas después del tratamiento con las guías indicadas y, en cualquier gonococo que se aísla, se ha de estudiar la susceptibilidad a los antibióticos. Las personas que reciben otro tratamiento, deben volver para realizar una prueba de curación en el sitio anatómico infectado. La mejor prueba es un cultivo. Sin embargo, cuando no es posible realizar el cultivo y la NAAT es positiva, se debe hacer lo posible por realizar otro cultivo para confirmar. Los cultivos positivos para comprobar la curación se someten a pruebas de sensibilidad antibiótica. El índice de reinfección por *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* es elevado en los siguientes seis meses, por lo que se recomienda repetir la prueba tres meses después del tratamiento.

La faringitis gonocócica sintomática es más difícil de erradicar que la infección genital. Las personas que no toleran ceftriaxona o en quienes están contraindicadas las quinolonas se pueden tratar con espectinomicina, si está disponible, pero este fármaco obtiene una tasa de curación ≤52%. En quienes se administra espectinomicina, se obtiene una muestra faríngea para cultivo tres a cinco días después del tratamiento, como prueba de curación. Puede utilizarse una dosis única de 2 g de azitromicina en regiones donde hay baja tasa de resistencia a la azitromicina.

Los tratamientos de la epididimitis y de las PID gonocócicas se analizan en el **capítulo 163**. Las infecciones gonocócicas oculares de niños y adultos se deben tratar con una dosis única de ceftriaxona combinada con la irrigación de las conjuntivas con solución salina (ambas realizadas pronto) y se debe llevar a cabo una valoración oftalmológica cuidadosa en los pacientes, que incluya una exploración con lámpara de hendidura.

La DGI tal vez necesite dosis mayores y durante más tiempo (cuadro 181-1). Está indicada la hospitalización si el diagnóstico plantea dudas, si el paciente tiene enfermedad articular circunscrita que requiere aspiración o si no es fiable respecto del cumplimiento terapéutico. Sólo de forma ocasional es necesario el drenaje abierto (p. ej., en infecciones de la cadera que pueden resultar difíciles de drenar por vía percutánea). Para aliviar el dolor y apremiar la mejoría de las articulaciones afectadas, cabe emplear antiinflamatorios no esteroideos.

La meningitis y la endocarditis gonocócicas se deben tratar en el hospital con ceftriaxona IV en dosis altas (1 o 2 g c/12 h); el tratamiento debe prolongarse durante 10 a 14 días en el caso de la meningitis y por lo menos cuatro semanas en la endocarditis. En todas las personas que sufren más de un episodio de DGI, se debe estudiar la posible existencia de una falta de complemento.

PROFILAXIA Y CONTROL

Los preservativos, si se emplean de manera adecuada, confieren una protección eficaz contra la transmisión y la adquisición de gonorrea, así como de otras infecciones transmitidas desde las superficies mucosas genitales o hacia ellas. Los espermicidas que se emplean con el diafragma o las esponjas del cuello uterino que contienen nonoxinol 9 ofrecen cierta protección contra la gonorrea y las infecciones por clamidias. Sin embargo, la utilización frecuente de preparados que contienen nonoxinol 9 conlleva trastornos de la mucosa que, de manera paradójica, pueden facilitar el riesgo de infección por VIH en caso de exposición. Se debe aleccionar a todos los pacientes a que envíen a sus parejas sexuales para valoración y tratamiento.

CUADRO 181-1 Tratamiento recomendado para infecciones gonocócicas: adaptado de las guías de 2010 de los *Centers for Disease Control and Prevention*

Diagnóstico	Tratamiento de elección[a]
Infección gonocócica no complicada de cuello uterino, uretra, faringe[b] o recto	
Tratamiento de primera elección	Ceftriaxona (250 mg IM, dosis única) *más* Tratamiento para *Chlamydia* si la infección clamidial no se descarta: Azitromicina (1 g VO, dosis única) *o* Doxiciclina (100 mg VO, 2 veces al día por 7 días)
Tratamientos alternativos[c]	Cefixima (400 mg VO, dosis única) *o* Ceftizoxima (500 mg IM, dosis única) *o* Cefotaxima (500 mg IM, dosis única) *o* Espectinomicina (2 g IM, dosis única)[d, e] *o* Cefotetán (1 g IM, dosis única) *más* probenecid (1 g VO, dosis única)[d] *o* Cefoxitina (2 g IM, dosis única) *más* probenecid (1 g VO dosis única)[d]
Epididimitis	**capítulo 163**
Enfermedad inflamatoria pélvica	**capítulo 163**
Conjuntivitis gonocócica en adultos	Ceftriaxona (1 g IM, dosis única)[f]
Oftalmía neonatal[g]	Ceftriaxona (25-50 mg/kg IV, dosis única, no exceder 125 mg)
Infección gonocócica diseminada[h]	
Tratamiento inicial[i]	
Paciente que tolera los fármacos lactámicos beta	Ceftriaxona (1 g IM a IV c/24 h; tratamiento recomendado) *o* Cefotaxima (1 g IV c/8 h) *o* Ceftizoxima (1 g IV c/8 h)
Paciente alérgico a los fármacos lactámicos beta	Espectinomicina (2 g IM c/12 h)[d]
Continuación del tratamiento	Cefixima (400 mg VO c/12 h)
Meningitis o endocarditis	Véase texto[j]

[a] Es raro observar un fracaso terapéutico verdadero pero cuando existe se debe llevar a cabo una valoración de reinfección, infección por una cepa farmacorresistente u otro diagnóstico.
[b] La ceftriaxona es el único fármaco recomendado para el tratamiento de la infección faríngea.
[c] Véase el texto para el seguimiento de las personas infectadas que reciben otros tratamientos.
[d] La espectinomicina, cefotetán y cefoxitina, que son fármacos alternativos, en la actualidad no se consiguen en Estados Unidos o son difíciles de conseguir.
[e] La espectinomicina no siempre es efectiva para el tratamiento de la gonorrea faríngea.
[f] Más lavado del ojo infectado con solución fisiológica (una sola vez).
[g] Los tratamientos profilácticos se describen en el texto.
[h] Está indicado hospitalizar al paciente cuando el diagnóstico es incierto, cuando padece artritis franca con un derrame o cuando se duda sobre el cumplimiento terapéutico.
[i] Los tratamientos iniciales se prolongan durante 24 a 48 h después de la mejoría clínica y posteriormente se puede cambiar por un fármaco de administración VO (p. ej., cefixima o una quinolona) cuando es posible demostrar la sensibilidad antibiótica por medio del cultivo del microorganismo causal. Si no es posible aislar un microorganismo y el diagnóstico es certero, el tratamiento con ceftriaxona se prolonga cuando menos durante una semana. Si no se ha descartado infección por clamidia, se administra el tratamiento correspondiente (como ya se describió).
[j] Está indicado hospitalizar al paciente para descartar meningitis o endocarditis que se sospechan.

En todos los contactos sexuales de las personas con gonorrea, es indispensable estudiar y tratar las infecciones por *N. gonorrhoeae* y *C. trachomatis* si el contacto con el paciente se produjo <60 días antes del inicio de los síntomas o del diagnóstico de la infección en el enfermo. Si el último contacto sexual del paciente tuvo lugar >60 días antes del inicio de los síntomas o del diagnóstico, es necesario tratar al contacto sexual más reciente. Los fármacos suministrados por la pareja sexual o la emisión de prescripciones para obtener medicamentos para tratar la gonorrea y la clamidiosis, disminuyen la probabilidad de reinfección (o recurrencia) en sujetos infectados. En estados donde lo permite la ley, este método es una opción para el tratamiento de las parejas sexuales. Se debe inducir a los afectados a la abstinencia sexual hasta terminar las medidas terapéuticas y que desaparezcan los síntomas tanto en ellos como en los contactos. Es necesario hacer hincapié en la prevención mediante educación para la salud, la asesoría individual y la modificación de conductas. Es importante ofrecer a las personas con vida sexual activa, en especial a los adolescentes, una prueba para detectar STI. En varones, la presencia de NAAT en orina o una muestra uretral sirve para la detección. Prevenir la propagación de la gonorrea puede ayudar a reducir la transmisión del VIH. Todavía no se cuenta con una vacuna eficaz contra la gonorrea, pero se están probando inmunizaciones experimentales.

Agradecimientos

Los autores reconocen las contribuciones de los doctores King K. Holmes y Stephen A. Morse al capítulo dedicado a esta materia en las ediciones precedentes.

182 Infecciones por *Haemophilus* y *Moraxella*

Timothy F. Murphy

HAEMOPHILUS INFLUENZAE

MICROBIOLOGÍA

Haemophilus influenzae se identificó por vez primera en 1892 por Pfeiffer, quien llegó a la conclusión errónea que esta bacteria era la causa de la gripe (influenza). Este microorganismo es pequeño (1 × 0.3 µm), gramnegativo, de forma variable; por ello, se describe con frecuencia como cocobacilo pleomorfo. En las muestras clínicas, como la del líquido cefalorraquídeo (LCR) y la de esputo, a menudo captan muy poco la safranina como colorante y por ello con facilidad no se identifica.

Haemophilus influenzae crece en medios aerobios y anaerobios. Su crecimiento aerobio requiere dos factores: hemina (factor X) y dinucleótido de nicotinamida y adenina (factor V). Estos requisitos se utilizan en el laboratorio clínico para identificar la bacteria. Debe tenerse cuidado al distinguir *H. influenzae* de *H. haemolyticus*, un comensal del aparato respiratorio cuyas necesidades de crecimiento son idénticas. De manera clásica, se ha distinguido *H. haemolyticus* de *H. influenzae* por la hemólisis de las principales especies en agar de sangre de caballo. Sin embargo, una proporción importante de las cepas de *H. haemolyticus* recientemente se ha reconocido como no hemolíticas. Un análisis de varios marcadores genotípicos y fenotípicos, incluidos las secuencias ribosómicas 16S, dismutasa de superóxido, proteína P6 de membrana exterior, proteína D y fuculosa cinasa, es un método fiable para distinguir estas dos especies.

Se han descrito seis serotipos principales de *H. influenzae*, designados por las letras *a* hasta *f*, con base en las cápsulas de polisacárido diferentes desde el punto de vista antigénico. Además, algunas cepas carecen de cápsula de polisacárido y se denominan cepas *no tipificables*. Las cepas tipo b y las no tipificables son las que presentan mayor relevancia clínica (cuadro 182-1), aunque también pueden causar enfermedad otras cepas encapsuladas diferentes de las del tipo b. *H. influenzae* fue el primer microorganismo de vida independiente cuyo genoma se secuenció en su totalidad.

La cápsula de tipo b característica desde el punto de vista antigénico es un polímero lineal constituido por fosfato de ribosilribitol. Las cepas de *H. influenzae* tipo b (Hib) afectan principalmente a lactantes y niños menores de seis años de edad. Las cepas no tipificables son de modo fundamental patógenas de las mucosas, aunque en ocasiones causan enfermedad invasora.

EPIDEMIOLOGÍA Y TRANSMISIÓN

Haemopilus influenzae es un agente patógeno exclusivamente humano; se transmite por pequeñas gotas de saliva a través del aire o por contacto directo con secreciones o fómites. La colonización por *H. influenzae* no tipificable es un proceso dinámico; se adquieren nuevas cepas y otras se sustituyen de manera periódica.

El uso tan extendido de vacunas a base de conjugado de Hib en países desarrollados ha generado una reducción notable en la frecuencia de colonización nasofaríngea con Hib y de infección por este microorganismo (fig. 182-1). Sin embargo, la mayoría de los niños de todo el mundo sigue sin inmunizarse. La infección invasora por Hib ocurre a escala mundial de manera predominante en niños no inmunizados y en aquellos que no han completado la serie primaria de inmunización. Algunos grupos tienen mayor incidencia de enfermedad invasora por Hib, en comparación con la población general, e incluyen niños estadounidenses de raza negra y estadounidenses nativos. Hasta la fecha no se ha explicado dicho incremento en la incidencia, pero algunos factores que pueden ser importantes incluyen la edad en la fecha de exposición a la bacteria, la situación socioeconómica y las diferencias genéticas.

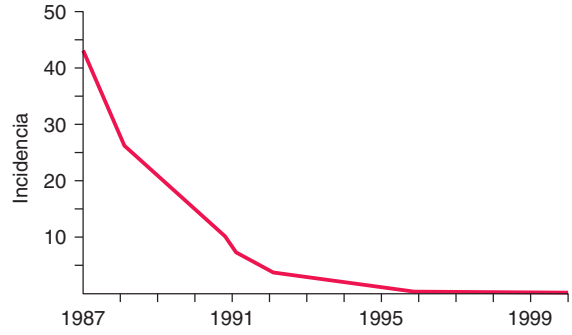


FIGURA 182-1. Incidencia estimada (por 100 000) de enfermedad invasora por *Haemophilus influenzae* tipo b, en niños <5 años de edad: 1987-2000. Desde el año 2000, se han notificado menos de 40 casos. *(Datos tomados de los Centers for Disease Control and Prevention.)*

PATOGENIA

Las cepas de Hib causan enfermedad de orden general por invasión y propagación hematógena a partir de las vías respiratorias hasta sitios distantes, como las meninges, los huesos y las articulaciones. El polisacárido tipo b capsular es un factor importante en la virulencia que influye en la capacidad de la bacteria para no opsonizarse y ocasionar enfermedad de tipo general.

Las cepas no tipificables originan enfermedad por invasión local de superficies mucosas. Se desarrolla otitis media cuando la bacteria llega al oído medio a través de la trompa de Eustaquio. Los adultos con bronquitis crónica muestran recurrencias de infección en vías respiratorias bajas por cepas no tipificables. Además, la colonización persistente por *H. influenzae* no tipificable de las vías respiratorias bajas de adultos con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), contribuye a la inflamación de dichas vías, signo característico de la enfermedad. Las cepas no tipificables que causan infección en adultos con EPOC difieren en su potencial patógeno y el contenido del genoma de otras que originan otitis media. En el oído medio, las cepas no tipificables forman biopelículas. Éstas son más resistentes a más mecanismos de eliminación del hospedador y a los antibióticos, a diferencia de las bacterias planctónicas; además provocan otitis media crónica y recidivante. Es poca la incidencia de enfermedad invasora causada por las cepas no tipificables. Las cepas que generan enfermedad invasora muestran diversidad genética y fenotípica.

RESPUESTA INMUNITARIA

Los anticuerpos frente a la cápsula son importantes como mecanismo de protección ante la infección por cepas de Hib. La concentración de anticuerpos séricos (adquiridos de la madre) frente al polisacárido capsular, que es un polímero de fosfato de ribosa de polirribitol (PRP, *polyribitol ribose phosphate*), disminuye desde el nacimiento hasta los seis meses de edad; en ausencia de vacunación, esta concentración sigue siendo baja hasta aproximadamente los dos o tres años de vida. La edad a la que se observa el nivel más bajo de anticuerpos coincide con la de máxima incidencia de la enfermedad tipo b. Los anticuerpos frente al PRP aparecen más tarde debido en parte a la exposición a Hib, o debido a antígenos de reacción cruzada. La enfermedad sistémica por Hib es infrecuente después de los seis años de edad a causa de la presencia de anticuerpos protectores. Se han elaborado vacunas en las que el PRP está conjugado con moléculas proteínicas transportadoras; hoy en día, estas vacunas se utilizan con mucha frecuencia. Ellas generan una respuesta de anticuerpos frente al PRP en los lactantes y son eficaces para evitar las infecciones invasoras en lactantes y niños.

Debido a que las cepas no tipificables carecen de cápsula, la respuesta inmunitaria frente a la infección está dirigida contra antígenos no capsulares. Éstos han generado un interés considerable como objetivos de la respuesta inmunitaria humana y como posibles componentes de vacunas.

CUADRO 182-1 Características de las cepas no tipificables y de tipo b de *Haemophilus influenzae*

Característica	Cepas tipo b	Cepas no tipificables
Cápsula	Fosfato de ribosilo-ribitol	No encapsuladas
Patogenia	Infección invasora por diseminación hematógena	Infecciones de las mucosas por diseminación contigua
Manifestaciones clínicas	Meningitis e infección invasora en lactantes y niños con vacunación incompleta	Otitis media en lactantes y niños; infección de las vías respiratorias bajas en adultos con bronquitis crónica
Evolución	Básicamente clonal	Diversas desde el punto de vista genético
Vacuna	Vacunas conjugadas altamente eficaces	No disponible; en investigación

La respuesta inmunitaria del ser humano a las cepas no tipificables parece ser específica de cada cepa, lo cual explica en parte la tendencia que muestran éstas a producir otitis media recidivante y exacerbaciones periódicas de bronquitis crónica en hospedadores con inmunodepresión.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hib La manifestación más grave de la infección por Hib es la *meningitis* (cap. 164), la cual afecta de modo predominante a niños menores de dos años de vida. Las manifestaciones clínicas de la meningitis producida por Hib son similares a las de la meningitis por cualquier otra bacteria patógena. Las características de inicio más frecuentes son la fiebre y las alteraciones funcionales del sistema nervioso central. La rigidez de nuca puede ser evidente o estar ausente. La complicación más habitual es el derrame subdural que se debe sospechar cuando, a pesar de dos o tres días de tratamiento antibiótico apropiado, el lactante presenta convulsiones, hemiparesia o embotamiento sostenido. La mortalidad global por meningitis causada por Hib es casi 5% y la tasa de morbilidad es elevada. Hasta 6% de los pacientes que sobreviven presenta sordera sensorial permanente y aproximadamente 25% queda con alguna discapacidad relevante. Cuando se incluyen las discapacidades más leves, hasta 50% de los pacientes que sobreviven presenta algún tipo de secuela neurológica, como hipoacusia parcial y retraso en el desarrollo del lenguaje.

La *epiglotitis* (cap. 44) es una infección potencialmente fatal que conlleva celulitis de la epiglotis y los tejidos supraglóticos y que puede causar obstrucción de las vías respiratorias altas. Sus características epidemiológicas típicas son el desarrollo en un grupo de mayor edad (dos a siete años) en comparación con otras infecciones por Hib y su inexistencia en los indios navajos y esquimales de Alaska. El cuadro clínico de laringitis y fiebre evoluciona pronto hacia disfagia, babeo y obstrucción de las vías respiratorias. También ocurre epiglotitis en adultos.

La *celulitis* (cap. 156) por Hib afecta a niños pequeños. La localización más frecuente es la cabeza o el cuello y las zonas afectadas adquieren en ocasiones una coloración azul rojiza característica. La mayoría de los pacientes presenta bacteriemia y 10% muestra un foco adicional de infección.

La Hib causa *neumonía* en los lactantes. La infección es clínicamente indistinguible de otros tipos de neumonía bacteriana (p. ej., neumonía neumocócica) excepto por el hecho de que tiene mayor tendencia a afectar la pleura. Algunos otros procesos invasores menos frecuentes pueden generar manifestaciones clínicas importantes de la infección por Hib en niños. Entre aquellos se encuentran osteomielitis, artritis séptica, pericarditis, celulitis orbitaria, endoftalmitis, infección del aparato urinario, abscesos y bacteriemia sin foco identificable.

Las cepas encapsuladas no tipo B de *H. influenzae* (tipos a, c, d, e y f) son causa rara de infección invasora manifestada principalmente por bacteremia y neumonía. La mayor parte de estas infecciones se desarrolla con otras enfermedades subyacentes.

***Haemophilus influenzae* no tipificable** La bacteria que con mayor frecuencia origina las exacerbaciones de EPOC es *H. influenzae* no tipificable; tales exacerbaciones se caracterizan por incremento de la tos, producción de esputo y disnea. Surge febrícula y, en las radiografías de tórax, no se identifican infiltrados. Las cepas no tipificables también causan neumonía bacteriana de origen extrahospitalario en los adultos, en particular en pacientes de EPOC o sida. El cuadro clínico de la neumonía por *H. influenzae* es similar al que generan otros tipos de neumonía bacteriana, incluida la causada por neumococos.

Haemophilus influenzae no tipificable es una de las tres causas más frecuentes de otitis media en niños (las otras dos son *Streptococcus pneumoniae* y *Moraxella catarrhalis*) (cap. 44). Los lactantes tienen fiebre y están irritables, en tanto que los niños de mayor edad señalan dolor en el oído. Antes de la otitis media, surgen síntomas de infección de las vías respiratorias altas por virus. El diagnóstico se hace por otoscopia neumática. En lo que toca al diagnóstico etiológico, a pesar de no buscarlo de modo sistemático, se puede corroborar por timpanocentesis y cultivo del líquido del oído medio. Los signos clínicos que surgen en la otitis media por *H. influenzae* comprenden el antecedente de episodios repetitivos, ineficacia del tratamiento, conjuntivitis concomitante, otitis media bilateral y, en fecha reciente, tratamiento con antibióticos. El empleo cada vez mayor de vacunas hechas con conjugado del polisacárido de neumococos en lactantes ha generado un aumento relativo de la proporción de casos de otitis media causados por *H. influenzae*.

Haemophilus influenzae no tipificable también ocasiona infección puerperal y es causa importante de bacteriemia neonatal. Estas cepas no tipificables, con semejanza esencial a *H. haemolyticus*, tienden a ser del biotipo IV y originan enfermedad invasora después de colonizar el aparato genital de la mujer.

Haemophilus influenzae no tipificable causa sinusitis (cap. 44) en adultos y niños. Además, la bacteria es una fuente menos frecuente de algunas infecciones invasoras; éstas comprenden empiema, epiglotitis del adulto, pericarditis, celulitis, artritis séptica, osteomielitis, endocarditis, colecistitis, infecciones intraabdominales, infecciones del aparato urinario, mastoiditis, infección de un injerto de aorta y bacteriemia sin un foco detectable. Muchas de las infecciones invasoras por *H. influenzae* en países donde se usan ampliamente vacunas contra VIH se generan sobre todo por cepas no tipificables; no existe evidencia convincente que demuestre mayor frecuencia de infección por *H. influenzae* no tipificable como resultado de las vacunas contra Hib. Es importante la vigilancia constante. Muchos pacientes con bacteriemia por *H. influenzae* tienen un trastorno subyacente, como infección por VIH, enfermedad cardiopulmonar, alcoholismo o cáncer.

DIAGNÓSTICO

El método más fiable para establecer el diagnóstico de infección por Hib es la recuperación del microorganismo en cultivo. La presencia de cocobacilos gramnegativos en muestras de LCR teñidas con Gram es un indicio fuerte de meningitis por Hib. La obtención del microorganismo en el LCR confirma el diagnóstico. Los cultivos de otros líquidos corporales normalmente estériles, como la sangre, el líquido articular, el líquido pleural, el líquido pericárdico y el derrame subdural, confirman otras infecciones.

La detección de PRP constituye un método auxiliar del cultivo para el diagnóstico rápido de meningitis por Hib. Las pruebas de inmunoelectroforesis, aglutinación del látex, coaglutinación y enzimoinmunoanálisis de adsorción son eficaces para detectar PRP. Estos análisis son de particular utilidad cuando los pacientes han recibido previamente tratamiento antibiótico y, por tanto, es probable que presenten cultivos negativos.

H. influenzae no tipificable es básicamente un agente patógeno de mucosas, razón por la cual forma parte de la flora mixta; así, es muy difícil el diagnóstico etiológico. Un fuerte argumento a favor de la infección por *H. influenzae* no tipificable es el predominio de cocobacilos gramnegativos entre abundantes leucocitos polimorfonucleares en una muestra de esputo teñida con Gram procedente de un paciente con sospecha de neumonía. Aunque en una pequeña proporción de enfermos con neumonía por *H. influenzae* no tipificable se puede detectar bacteriemia, la mayoría de estos individuos presenta hemocultivos negativos.

El diagnóstico de otitis media se realiza por la detección de líquido en el oído medio mediante otoscopia neumática. El diagnóstico etiológico requiere la timpanocentesis, pero no se realiza de manera sistemática. También es necesario un procedimiento con penetración corporal para identificar la causa de la sinusitis; por tanto, el tratamiento suele ser empírico una vez que se sospecha el diagnóstico por los síntomas clínicos y los datos en las radiografías sinusales.

TRATAMIENTO *HAEMOPHILUS INFLUENZAE*

El tratamiento inicial en la meningitis por Hib debe consistir en una cefalosporina, como ceftriaxona o cefotaxima. En los niños, la dosis de ceftriaxona es de 75 a 100 mg/kg diarios administrados en dos dosis con un intervalo de 12 h. La dosis pediátrica de cefotaxima es de 200 mg/kg/día repartidos en cuatro dosis con intervalos de 6 h. La dosis para el adulto son 2 g c/12 h en el caso de la ceftriaxona y 2 g cada 4 a 6 h con la cefotaxima. Otra opción terapéutica para el tratamiento inicial es la ampicilina (200 a 300 mg/kg/día repartidos en cuatro dosis) más cloranfenicol (75 a 100 mg/kg/día repartidos en cuatro dosis). El tratamiento se debe continuar durante un total de una a dos semanas.

La administración de glucocorticoides a los pacientes con meningitis por Hib reduce la incidencia de secuelas neurológicas. El mecanismo más probable es la reducción de la inflamación inducida por mediadores de la inflamación de la pared bacteriana cuando los microorganismos se destruyen por acción de los antibióticos. La dexametasona (0.6 mg/kg/día IV, en cuatro dosis divididas, durante dos días) se recomienda para el tratamiento de la meningitis por Hib en niños >2 meses de edad.

Las infecciones invasoras distintas de la meningitis se deben tratar con los mismos antibióticos. En la epiglotitis, la dosis de ceftriaxona es de 50 mg/kg/día y la de cefotaxima de 150 mg/kg/día, fraccionada cada 8 h. La epiglotitis constituye una urgencia médica en la que es absolutamente imprescindible mantener la permeabilidad de la vía

respiratoria. La duración del tratamiento está determinada por la respuesta clínica. Suele ser apropiado un ciclo de una a dos semanas.

Muchas infecciones producidas por cepas no tipificables de *H. influenzae*, como la otitis media, la sinusitis y las exacerbaciones de EPOC, pueden tratarse con antibióticos por vía oral. Aproximadamente 20 a 35% de las cepas no tipificables produce lactamasa beta (la proporción exacta depende de la ubicación geográfica) y éstas son resistentes a la ampicilina. Algunos fármacos poseen excelente actividad contra *H. influenzae* no tipificable e incluyen amoxicilina-ácido clavulánico, algunas cefalosporinas de espectro extendido y los macrólidos azitromicina y claritromicina. Las fluoroquinolonas tienen gran actividad contra *H. influenzae* y son útiles en adultos con exacerbaciones de EPOC. Sin embargo, en el presente no se recomiendan dichos antibióticos para tratar a los niños o a las embarazadas debido a sus posibles efectos sobre el cartílago articular.

Además de la producción de lactamasas beta, se ha detectado la alteración de proteínas fijadoras de penicilina (un segundo mecanismo de resistencia a la ampicilina) en cepas de *H. influenzae*. Aunque son inusuales en Estados Unidos, estas cepas resistentes a la ampicilina negativas para lactamasa beta están aumentando su prevalencia en Japón y su prevalencia ha aumentado en Europa. Será importante la vigilancia constante de los modelos de susceptibilidad antibiótica evolutivos de *H. influenzae*.

PROFILAXIA

Vacunación **(Véase también el cap. 148)** En Estados Unidos, se ha aprobado el uso de dos vacunas a base de conjugados que impiden las infecciones invasoras por Hib en lactantes y niños. Además de inducir la producción de anticuerpos protectores, las vacunas en cuestión impiden la enfermedad al disminuir las tasas de colonización faríngea por Hib. El empleo generalizado de vacunas conjugadas ha reducido de modo considerable la frecuencia de infección por Hib en países desarrollados. Aun cuando la producción de las vacunas de Hib sea costosa, la vacunación es rentable. La *Global Alliance for Vaccines and Immunizations* ha reconocido el uso insuficiente de vacunas conjugadas de Hib.

Se ha reducido la prevalencia de la enfermedad en los países en desarrollo que han implementado la vacunación sistemática (p. ej., en Gambia y Chile). Un obstáculo importante para la vacunación más generalizada es la falta de datos sobre las características epidemiológicas y la prevalencia de la infección por Hib en muchos países en desarrollo.

Todos los niños deben inmunizarse con una vacuna conjugada contra Hib; la primera dosis de ésta ha de administrarse hacia los dos meses de edad, el resto de la primera serie entre los dos y seis meses y una dosis de refuerzo a los 12 a 15 meses de edad. Las recomendaciones específicas presentan variaciones según las diferentes vacunas conjugadas. El lector debe remitirse a las recomendaciones de la *American Academy of Pediatrics* (**cap. 148** y www.cispimmunize.org).

Hoy en día, no se dispone de vacunas para la profilaxia de la enfermedad causada por *H. influenzae* no tipificable. Sin embargo, una vacuna que contiene proteína D, una proteína superficial de *H. influenzae* conjugada con polisacáridos de neumococo está aprobada en otros países y se utilizan ampliamente en Europa. La vacuna ha demostrado eficacia parcial para evitar la otitis media por *H. influenzae* en varios estudios clínicos. Se prevé que se conseguirán mayores adelantos en la obtención de vacunas contra *H. influenzae* no tipificable.

Quimioprofilaxia El riesgo de enfermedad secundaria es mayor del habitual en los contactos en el hogar de pacientes con infección por Hib. Por tanto, todos los miembros de la familia (niños y adultos con excepción de las embarazadas) que sean contactos con un caso inicial y al menos un contacto inmunizado de forma incompleta <4 años de edad, deben recibir profilaxia con rifampicina oral. Cuando se han producido dos casos o más de enfermedad invasora por Hib, en un lapso de 60 días, en una guardería a la que acuden niños con vacunación incompleta, está indicado administrar rifampicina a todos los niños y al personal, como se ha descrito para los contactos domésticos. La quimioprofilaxia no está indicada en las guarderías ni en las personas que tienen contacto con un caso inicial aislado. Se remite al lector a las recomendaciones de la *American Academy of Pediatrics*.

HAEMOPHILUS DUCREYI

Este microorganismo es el agente causal del chancroide **(cap. 163)**, una enfermedad de transmisión sexual caracterizada por úlceras genitales y linfadenitis inguinal. Además de ser una causa de morbilidad en sí mismo, el chancroide se vincula con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) debido a su participación en la ulceración genital y la transmisión de VIH. El chancroide intensifica la eficacia, la transmisión y el grado de susceptibilidad a la infección por VIH.

MICROBIOLOGÍA

Haemophilus ducreyi es una bacteria gramnegativa de tipo cocobacilo altamente trofoespecífica, cuyo crecimiento y proliferación necesita del factor X (hemina). A la luz de tal exigencia, dicha bacteria se ha clasificado dentro del género *Haemophilus*, pero la homología con el DNA y los estudios quimiotaxonómicos han identificado de manera probada diferencias sustanciales entre *H. ducreyi* y otras especies de *Haemophilus*. Es posible que en el futuro se haga una reclasificación taxonómica del microorganismo, pero se necesitan más estudios al respecto. Las úlceras contienen de forma predominante linfocitos T. El que los pacientes que hayan tenido un chancroide puedan mostrar infecciones repetitivas, denota que la infección no confirió protección.

EPIDEMIOLOGÍA Y PREVALENCIA

En Estados Unidos y el resto del mundo, la prevalencia de chancroide ha disminuido. Sin embargo, los datos de prevalencia se deben interpretar con cautela por la dificultad para establecer el diagnóstico. Al parecer esta infección es más frecuente en los países subdesarrollados. La transmisión es básicamente heterosexual y los casos en hombres superan a los de mujeres en proporción de 3:1 a 25:1 durante los brotes. El contacto con trabajadores sexuales y drogadictos está muy vinculado a esta enfermedad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La infección se adquiere debido a la rotura del epitelio durante el contacto sexual con una persona infectada. Tras un periodo de incubación de cuatro a siete días, se presenta la lesión inicial, que consiste en una pápula rodeada por eritema. A los dos a tres días, la pápula se convierte en una pústula que se rompe de manera espontánea y da lugar a una úlcera bien circunscrita que casi nunca presenta induración **(fig. 182-2)**. Las úlceras son dolorosas y sangran fácilmente; la piel adyacente muestra inflamación escasa o nula. Alrededor de 50% de los pacientes presenta linfadenopatía inguinal hipersensible que con frecuencia genera fluctuación y se rompe de forma espontánea. Por lo general, los pacientes buscan atención médica después de una a tres semanas de síntomas dolorosos.

La presentación del chancroide casi nunca incluye todas las características clínicas clásicas y, en ocasiones, éstas son atípicas. Las úlceras múltiples pueden confluir y formar úlceras gigantes. Las úlceras suelen aparecer y después desaparecer, con linfadenitis inguinal (fig. 182-2) y supuración

FIGURA 182-2. Chancroide, con las úlceras penianas características y adenitis (buba) inguinal izquierda relacionada.

al cabo de una a tres semanas; el cuadro clínico se puede confundir con el propio del linfogranuloma venéreo (cap. 213). Las úlceras múltiples de menor tamaño pueden imitar una foliculitis. Otras consideraciones en el diagnóstico diferencial son las infecciones que conllevan ulceración genital, como la sífilis primaria, el condiloma plano de la sífilis secundaria, el herpes genital y la donovanosis. En casos infrecuentes, las lesiones del chancroide se infectan de modo secundario por bacterias y el resultado es una inflamación muy extendida.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de chancroide suele ser impreciso y siempre se debe intentar la confirmación analítica en los casos de sospecha. El diagnóstico preciso del chancroide se realiza mediante el cultivo de *H. ducreyi* a partir de la lesión, o de una muestra que se aspira de un ganglio linfático supurante. El microorganismo es difícil de cultivar, por lo que es necesario utilizar medios selectivos y complementarios. No existe de manera comercial un análisis de reacción en cadena de la polimerasa para *H. ducreyi*; estas pruebas se llevan a cabo en laboratorios clínicos certificados por la *Clinical Laboratory Improvement Amendment* (CLIA) que han diseñado sus propios análisis.

El diagnóstico probable de chancroide se establece cuando se satisfacen los criterios siguientes: 1) una o más úlceras genitales; 2) no hay evidencia de infección por *Treponema pallidum* en el análisis de campo oscuro del exudado de una úlcera o por pruebas serológicas negativas para sífilis que se realizan cuando menos siete días después de que aparece la úlcera; 3) el cuadro clínico típico de chancroide, y 4) una prueba negativa para virus de herpes simple en el exudado de la úlcera.

TRATAMIENTO *HAEMOPHILUS DUCREYI*

Los tratamientos terapéuticos recomendados por los *Centers for Disease Control and Prevention* en Estados Unidos comprenden: 1) azitromicina en una sola dosis VO de 1 g; 2) ceftriaxona (250 mg IM en una sola dosis); 3) ciprofloxacina (500 mg oral dos veces al día durante tres días), y 4) eritromicina base (500 mg VO tres veces al día durante siete días). Las cepas de los pacientes que no responden de inmediato al tratamiento deben ser objeto de estudios de susceptibilidad. En los sujetos con infección por VIH, la cicatrización es lenta y a veces se requiere un esquema más prolongado. El fracaso terapéutico en los individuos seropositivos para VIH refleja con frecuencia una infección concomitante, en particular por virus del herpes simple. Los contactos de los pacientes con chancroide se deben identificar y administrarles tratamiento a pesar de no manifestar síntomas, siempre y cuando hayan tenido relaciones sexuales con el paciente durante los 10 días previos al inicio de los síntomas.

MORAXELLA CATARRHALIS

MICROBIOLOGÍA

M. catarrhalis es un diplococo gramnegativo no encapsulado, cuyo nicho ecológico son las vías respiratorias de seres humanos. Al principio, se le dio el nombre de *Micrococcus catarrhalis*, pero en 1970 se cambió a *Neisseria catarrhalis* por semejanzas fenotípicas con especies comensales de *Neisseria*. Con base en análisis más rigurosos de las afinidades genéticas, el nombre aceptado para estas especies es *Moraxella catarrhalis*.

EPIDEMIOLOGÍA

La colonización nasofaríngea por *M. catarrhalis* es común en la lactancia, con tasas de colonización que varían entre 33 y 100% y dependiendo de la ubicación geográfica. Varios factores probablemente expliquen esta variación geográfica, lo que incluye condiciones de vida, asistencia a guarderías, higiene, tabaquismo en el hogar y genética de la población. La prevalencia de colonización disminuye de manera estable con la edad.

En algunos países, el empleo generalizado de vacunas elaboradas de conjugados neumocócicos ha alterado las características de la colonización nasofaríngea en poblaciones originales residentes. Se ha observado un incremento relativo de la colonización por serotipos del neumococo que no están en la vacuna, *H. influenzae* no tipificable y *M. catarrhalis*. Los cambios anteriores en los perfiles de colonización posiblemente alteren la distribución de agentes patógenos en la otitis media y la sinusitis en niños.

PATOGENIA

M. catarrhalis causa infecciones respiratorias por diseminación contigua desde el sitio que coloniza en las vías respiratorias altas. A menudo una infección viral de las vías respiratorias altas induce la otitis media. En las exacerbaciones de la EPOC, la adquisición de cepas nuevas es fundamental para la patogenia. Las cepas exhiben una diversidad genética considerable y diferencias en cuanto a sus propiedades de virulencia.

La expresión de algunas moléculas de adhesina con especificidades diversas, por algunos receptores de las células del hospedador, traduce la importancia de la adherencia a la superficie del epitelio de vías respiratorias en la patogenia de la infección. *M. catarrhalis* invade múltiples tipos celulares. Al estar dentro de las células de tejidos linfoides, se convierte en un reservorio potencial, para su persistencia en las vías respiratorias del ser humano. Al igual que muchas bacterias gramnegativas, *M.catarrhalis* desprende vesículas hacia el ambiente circundante. Éstas se fagocitan por las células hospedadoras y controlan diversos mecanismos de virulencia, incluidas la inducción de la inflamación y el suministro de lactamasa beta, que promueve la supervivencia de los microorganismos patógenos concomitantes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En niños, *M. catarrhalis* causa de manera predominante infecciones de mucosas cuando la bacteria emigra de la nasofaringe al oído medio o los senos paranasales (cap. 44). El fenómeno inductor de la otitis media y la sinusitis suele ser una infección viral previa. De forma global, los cultivos del líquido de oído medio obtenido por timpanocentesis señalan que *M. catarrhalis* causa 15 a 20% de los casos de otitis media aguda; esta modalidad de la enfermedad causada por dicho microorganismo o por *H. influenzae* no tipificable, es menos grave desde el punto de vista clínico que la otitis media originada por *S. pneumoniae*, pues presenta una fiebre menos intensa y menor prevalencia de abombamiento y rubor de la membrana del tímpano. Sin embargo, muchos puntos comunes hacen imposible anticipar el origen del problema en un niño individual, con base sólo en el cuadro clínico.

Una proporción pequeña de infecciones de las vías respiratorias altas por virus se complica por sinusitis bacteriana. Los cultivos del material sinusal aspirado por punción indican que *M. catarrhalis* es la fuente de cerca de 20% de los casos de sinusitis bacteriana aguda en niños y de una proporción menor en adultos.

M. catarrhalis es una causa frecuente de exacerbaciones en adultos con EPOC. No se le ha concedido importancia a esta bacteria en el entorno clínico porque desde hace mucho se le consideró una comensal y porque con facilidad se le confunde con especies comensales de *Neisseria* en cultivos de secreciones de vías respiratorias (véase más adelante el apartado de "Diagnóstico"). Algunas pautas independientes de pruebas han definido que *M. catarrhalis* es un agente patógeno en caso de EPOC; aquéllas incluyen: 1) demostración de la presencia de *M. catarrhalis* en vías respiratorias bajas durante las exacerbaciones; 2) vínculo de la exacerbación con la colonización por nuevas cepas; 3) incremento del número de marcadores inflamatorios vinculados con *M. catarrhalis*, y 4) desarrollo de respuestas inmunitarias específicas después de la infección. *M. catarrhalis* ocupa el segundo lugar en frecuencia como bacteria que causa exacerbaciones de EPOC (después de *H. influenzae*), como lo demuestran los datos de un estudio decenal prospectivo. En la figura 182-3 se señala la distribución de colonizaciones por nuevas cepas. No se incluyen los casos en que no se presentan tales microorganismos en cultivo (negativos) y otros en los que con anterioridad se aisló dicho agente patógeno. Con la aplicación de criterios clínicos rigurosos para definir el origen de las exacerbaciones (cultivos positivos y cultivos negativos), se supo que cerca de 10% de todas las exacerbaciones en el mismo estudio se produjeron por *M. catarrhalis*. El cuadro clínico de una exacerbación por dicho microorganismo es semejante al observado en las exacerbaciones por otras bacterias patógenas que incluyen *H. influenzae* y *S. pneumoniae*. Los síntomas más notables son tos con mayor producción de esputo, esputo purulento y disnea, en comparación con los síntomas iniciales.

La neumonía por *M. catarrhalis* afecta a personas de edad avanzada, en particular dentro del marco de enfermedad cardiopulmonar subyacente, pero es poco frecuente. Son raras las infecciones invasoras, como bacteriemia, endocarditis, meningitis neonatal y artritis séptica.

DIAGNÓSTICO

La timpanocentesis se necesita para el diagnóstico etiológico de la otitis media, pero dicha técnica no se realiza de modo habitual. Por esta razón, el tratamiento de dicha infección suele ser empírico. De forma similar,

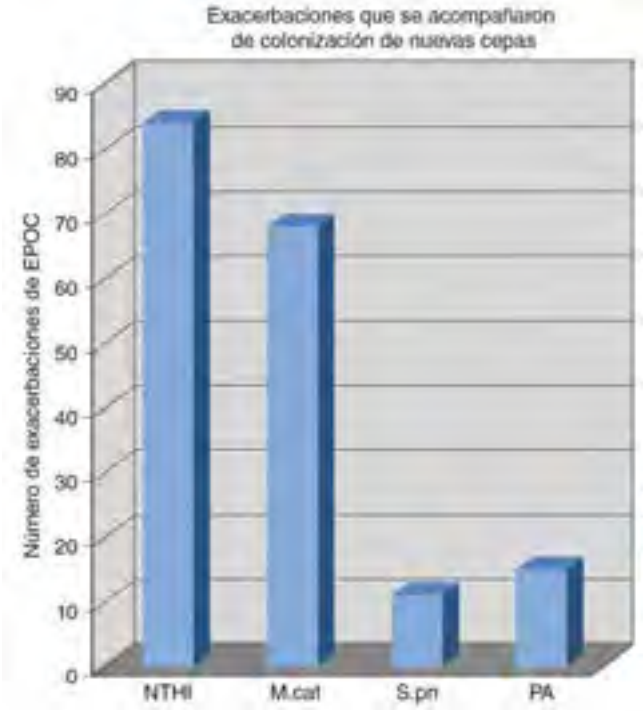


FIGURA 182-3. Resultados acumulativos de un estudio prospectivo (1994-2004) de infección bacteriana en sujetos con EPOC, en el cual se conoce el origen de las exacerbaciones. La tasa de exacerbaciones en el esquema señala la colonización de una nueva cepa de forma simultánea con los síntomas clínicos de la exacerbación. NTHI, *H. influenzae*; M. cat, *M. catarrhalis*; S. pn, *Streptococcus pneumoniae;* PA, *Pseudomonas aeruginosa. (Con autorización de TF Murphy, GI Parameswaran: Clin Infect Dis 49:124, 2009. © 2009 Infectious Diseases Society of America.)*

para el diagnóstico causal de la sinusitis se necesita una técnica con penetración corporal que no suele practicar el clínico. El aislamiento de *M. catarrhalis* de una muestra de esputo expectorado de un adulto que presenta los síntomas clínicos de una exacerbación, sugiere que *M. catarrhalis* es la causa, pero no confirma el diagnóstico.

En los cultivos, las colonias de *M. catarrhalis* tienen semejanza a las neisserias comensales que son parte de la microbiota de las vías respiratorias altas. Como se mencionó, la dificultad para diferenciar entre las colonias de *M. catarrhalis* y las colonias de *Neisseria* en cultivos de secreciones de vías respiratorias, explica en parte el hecho de que no se identifique a este último microorganismo como un agente patógeno. A diferencia de estas especies de *Neisseria*, las colonias de *M. catarrhalis* se deslizan con la superficie de agar sin perder su forma (el "signo de disco de goma en el hockey sobre hielo"). Además, después de 48 h de proliferación, las colonias de *M. catarrhalis* adquieren un color rosa y tienden a ser de mayor tamaño que las de *Neisseria*. Por medio de diversos métodos bioquímicos, se puede diferenciar entre *M. catarrhalis* y *Neisseria*. De manera comercial, se obtienen los estuches con los cuales se realizan dichas reacciones bioquímicas.

TRATAMIENTO *MORAXELLA CATARRHALIS*

Entre los decenios de 1970 y 1980, *M. catarrhalis* adquirió rápidamente lactamasas beta; desde entonces, los perfiles de susceptibilidad a antibióticos han permanecido relativamente estables y >90% de las cepas produce ahora dicha enzima y éstas son resistentes a la amoxicilina. La otitis media en niños y las exacerbaciones de EPOC en adultos casi siempre se tratan con bases empíricas mediante antibióticos que son activos contra *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *M. catarrhalis*. Muchas cepas de este último microorganismo son susceptibles a amoxicilina-ácido clavulánico, cefalosporinas de espectro extendido, macrólidos nuevos (azitromicina, claritromicina), trimetoprim-sulfametoxazol y fluoroquinolonas.

183e Infecciones causadas por el grupo HACEK y diversas bacterias gramnegativas

Tamar F. Barlam, Dennis L. Kasper

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

EL GRUPO HACEK

Los organismos HACEK son un grupo de bacterias gramnegativas de cultivo difícil y crecimiento lento que requiere una atmósfera de dióxido de carbono. Las especies que pertenecen a este grupo incluyen varias del género *Haemophilus, Aggregatibacter* sp. (antes *Actinobacillus*), *Cardiobacterium hominis* sp., *Eikenella corrodens* sp. y *Kingella kingae* sp. En condiciones normales, las bacterias HACEK residen en la cavidad bucal y se les relaciona con infecciones locales de la boca. También se sabe que causan infecciones sistémicas graves, por lo general endocarditis bacteriana, que puede desarrollarse en válvulas protéticas o naturales (cap. 155).

184 Infección por *Legionella*

Victor L. Yu, M. Luisa Pedro-Botet, Yusen E. Lin

El término *legionelosis* se refiere a los dos síndromes clínicos causados por las bacterias del género *Legionella*. La *fiebre de Pontiac* es un proceso agudo, febril y de evolución limitada que se ha relacionado, desde el punto de vista serológico, con especies de *Legionella*, mientras que la *enfermedad de los legionarios* es el término que designa la neumonía producida por estas especies. La *legionelosis* se identificó inicialmente en 1976, cuando se produjo un brote de neumonía en un hotel de Filadelfia en el que se celebraba una reunión de la *American Legion*.

MICROBIOLOGÍA

La familia *Legionellaceae* comprende más de 50 especies con más de 70 serogrupos. *Legionella pneumophila* causa 80 a 90% de las infecciones en el ser humano e incluye por lo menos 16 serogrupos; los serogrupos 1, 4 y 6 son los implicados con mayor frecuencia en las infecciones del ser humano. Hasta el momento, aparte de *L. pneumophila,* otras 18 especies se han vinculado con infecciones en el ser humano, entre las cuales las más frecuentes son *L. micdadei* (agente de la neumonía de Pittsburgh), *L. bozemanii, L. dumoffii* y *L. longbeachae*. Los miembros de la familia *Legionellaceae* son bacilos aerobios, finos y gramnegativos que no crecen en los medios microbiológicos habituales. El medio que se utiliza para el crecimiento de *Legionella* es agar taponado con carbón y extracto de levadura (BCYE, *buffered charcoal yeast extract*).

ECOLOGÍA Y TRANSMISIÓN

Los hábitat naturales de *L. pneumophila* son las grandes masas de agua que incluyen lagos y corrientes. *L. longbeachae* se ha aislado de la tierra natural. Se ha sugerido que la tierra para maceta es el resorvorio de infecciones por *L. longbeachae* en Australia y Nueva Zelanda. Las legionelas sobreviven en muy diversos medios externos; por ejemplo, viven años en muestras de agua refrigerada. Los cúmulos naturales de agua contienen sólo un escaso número de legionelas. Sin embargo, una vez que ellas penetran en reservorios acuáticos construidos por seres humanos (p. ej., los sistemas de agua potable), se multiplican y proliferan. Factores que inducen la colonización y la amplificación de legionelas incluyen temperaturas tibias (25 a 42°C), y la presencia de escamas y sedimentos. *L. pneumophila* puede formar microcolonias dentro de las biocapas; su erradicación de los sistemas de agua potable obliga a usar desinfectantes que

penetren la biocapa. La presencia de microorganismos simbióticos como algas, amebas, protozoos ciliados y otras bacterias acuículas inducen la proliferación de legionelas. Los microorganismos en cuestión invaden y se multiplican dentro de protozoos de vida libre.

La lluvia abundante y las inundaciones provocan la entrada de gran número de *Legionella* en los sistemas de distribución del agua, provocando un aumento de los casos. Los edificios grandes de más de tres pisos muchas veces están colonizados por *Legionella.* Algunos casos esporádicos de legionelosis extrahospitalaria se han vinculado con la colonización de hoteles e industrias, e incluso casas privadas. Los sistemas de agua potable en hospitales e instituciones de atención extendida se han relacionado también con legionelosis vinculada con los servicios de atención a la salud.

En cambio, se han sobreestimado las torres de enfriamiento y los condensadores por evaporación como fuentes de *Legionella* causantes de enfermedad humana. Las investigaciones iniciales que achacaron el problema a dichas torres se hicieron antes de que se supiera que el microorganismo también podía existir en agua potable. En muchos brotes atribuidos a las torres de enfriamiento, siguieron apareciendo casos de legionelosis a pesar de haber desinfectado las torres; el origen real fue el agua potable. Nunca se cumplieron los postulados de Koch en el caso de brotes vinculados con las torres de enfriamiento tal como se corroboró en el caso de la enfermedad mencionada adquirida en hospitales. Sin embargo, en ocasiones se ha identificado dichas torres en brotes de origen extrahospitalario, incluido el que ocurrió en Murcia, España. Como se mencionó, las infecciones por *L. longbeachae* se han vinculado con la tierra para maceta, pero no se ha dilucidado el mecanismo de transmisión.

Hay múltiples mecanismos de transmisión de *Legionella* al ser humano, entre los cuales están la dispersión de aerosoles, la aspiración y la instilación directa hacia los pulmones durante las manipulaciones del aparato respiratorio. Hoy en día, se sabe que la aspiración es un mecanismo de transmisión predominante, pero no se ha esclarecido si *Legionella* ingresa a los pulmones mediante la colonización bucofaríngea o directamente por beber agua contaminada. Se ha demostrado la colonización bucofaríngea en pacientes sometidos a trasplante. Se ha relacionado a las sondas nasogástricas y la legionelosis hospitalaria; la microaspiración de agua contaminada se consideró como una posible forma de transmisión. La intervención quirúrgica con anestesia general es un factor de riesgo conocido, compatible con aspiración. Un dato apremiante es la incidencia notificada de 30% de legionelosis en el posoperatorio de individuos en quienes se practicó cirugía de cabeza y cuello en un hospital con abasto de agua contaminada; en tales casos, una de las secuelas identificadas fue la broncoaspiración. Un estudio observacional mostró que los pacientes con legionelosis hospitalaria fueron objeto de intubación endotraqueal con una frecuencia bastante mayor y una duración también muy alta en comparación con lo que corresponde a aquellos con neumonía hospitalaria de otras causas.

La aerosolización de *Legionella* por aparatos o máquinas que utilizan agua corriente, como remolinos, nebulizadores y humidificadores, ha originado casos en pacientes. Un nebulizador ultrasónico de agua, en la sección de producción de un almacén de comestibles, se consideró como origen de un brote extrahospitalario. La fiebre de Pontiac se ha relacionado con aerosoles de maquinaria que contiene agua, torres de refrigeración, sistemas de aire acondicionado y piscinas de hidromasaje que contienen *Legionella*.

EPIDEMIOLOGÍA

Neumonía extrahospitalaria La incidencia de legionelosis depende del grado de contaminación del depósito de agua, la predisposición y las características inmunitarias de las personas expuestas al mismo, la intensidad de exposición y la disponibilidad de pruebas de laboratorio especializadas para realizar el diagnóstico. En múltiples estudios prospectivos, se ha observado que *Legionella* figura entre las cuatro causas más frecuentes de neumonía microbiana adquirida en el medio extrahospitalario, que causa 2 a 13% de los casos. (*Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* y *Chlamydophila pneumoniae* se ubican en primer, segundo y tercer lugares de manera respectiva.) Con base en un estudio multicéntrico de neumonía extrahospitalaria en Ohio, el *Center for Disease Control and Prevention* (CDC) estimó que 3% de estos casos se diagnostica de manera correcta. En varios estudios de observación sobre neumonía extrahospitalaria se advirtió que la legionelosis pasa desapercibida a menos que se realicen pruebas para el diagnóstico de *Legionella* en todos los pacientes con neumonía; en España y Alemania, estos estudios tuvieron como resultado un mayor número de casos en Europa. Probablemente estos estudios de observación en Taiwán y Australia tendrán un resultado similar, identificando más casos en Asia conforme aumenta el índice de sospecha.

Neumonía hospitalaria *Legionella* causa entre 10 y 50% de los casos de neumonía hospitalaria cuando el sistema de agua del hospital se encuentra colonizado por este microorganismo. La frecuencia de legionelosis hospitalaria depende del grado de contaminación del agua potable, que se define por el índice de resultados positivos en los puntos distales donde se obtiene agua; por el contrario, el uso de criterios cuantitativos sobre el número de unidades formadoras de colonias por mililitro carece de utilidad.

El cultivo proactivo del sistema de distribución de agua de los hospitales ha mejorado la detección de la legionelosis, lo que permite al mismo tiempo el diagnóstico precoz y administración oportuna de antibióticos. Durante los primeros años después de ser reconocida, la legionelosis se diagnosticó principalmente en Estados Unidos. Conforme se utilizaron más ampliamente los métodos para el diagnóstico (especialmente la prueba del antígeno urinario) se diagnosticaron casos en hospitales europeos. Asimismo, después de promulgar las normas de salud pública en Taiwán, se diagnosticaron varios casos atribuibles al agua potable de varios hospitales. Algunos factores de riesgo vinculados a la legionelosis son tabaquismo, neumopatía crónica, edad avanzada, hospitalización previa con baja 10 días antes de iniciarse los síntomas de neumonía e inmunodepresión. Las circunstancias inmunodepresoras que predisponen a presentar legionelosis son trasplantes, infección por VIH y tratamiento con glucocorticoides o antagonistas del factor α de necrosis tumoral. Sin embargo, en un gran estudio prospectivo de neumonía extrahospitalaria, 28% de los pacientes con legionelosis no poseía ninguno de estos factores de riesgo clásicos. Actualmente se están diagnosticando casos hospitalarios en neonatos y niños inmunodeprimidos.

Neumonía en receptores de trasplantes Al parecer, los receptores de trasplantes tienen un riesgo excesivamente elevado de padecer neumonía por *Legionella.* Este riesgo elevado quizá sea secundario a un sesgo diagnóstico, dado el gran número de estudios que se realizan en busca de microorganismos patógenos oportunistas y que generan síntomas de neumonía además de la inmunosupresión tan prolongada a que se someten estos sujetos. La legionelosis casi siempre se desarrolla tres meses después del trasplante. En esta población se observa con más frecuencia una cavitación en la radiografía de tórax y su mortalidad es mayor.

Fiebre de Pontiac La fiebre de Pontiac ocurre en epidemias. Su gran índice de ataque (>90 %) refleja transmisión por vía aérea.

PATOGENIA E INMUNIDAD

Legionella penetra a los pulmones por aspiración o inhalación directa. La adherencia a las células del hospedador es mediada por las fimbrias de tipo IV de las bacterias; por proteínas propias del estado de choque térmico, una importante proteína del exterior de la membrana, así como el complemento. Debido a que los microorganismos poseen fimbrias que median la adherencia a células del epitelio de las vías respiratorias, situaciones que dificultan la purificación mucociliar, las cuales incluyen fumar cigarrillos, neumopatía o alcoholismo, predisponen a la legionelosis.

Las respuestas inmunitarias innatas y adaptativas intervienen netamente en las defensas del hospedador. Los receptores tipo Toll median el reconocimiento de *L. pneumophila* por parte de los macrófagos alveolares e inducen el reclutamiento inmediato de neutrófilos en el sitio de la infección. Tales macrófagos fagocitan a las legionelas por un mecanismo corriente o de espiral. Después de la fagocitosis, *L. pneumophila* escapa de la destrucción intracelular al inhibir la fusión del fagosoma y el lisosoma. Aunque muchas legionelas se destruyen, algunas proliferan en el medio intracelular hasta que se rompen las células; las bacterias luego se fagocitan de nuevo por fagocitos recién alistados y comienza de nuevo el ciclo. La contribución de los neutrófilos a la inmunidad parece ser mínima: los pacientes con neutropenia no muestran predisposición a la legionelosis. Aunque *L. pneumophila* es sensible *in vitro* a los sistemas microbiológicos dependientes del oxígeno, resiste la destrucción por parte de los neutrófilos. El sistema inmunitario humoral es activo frente a *Legionella*. Los anticuerpos IgM e IgG con especificidad de tipo se detectan a las pocas semanas de la infección. *In vitro*, los anticuerpos facilitan la destrucción de los microorganismos por parte de los fagocitos (neutrófilos, monocitos y macrófagos alveolares). Los animales inmunizados generan una respuesta específica de anticuerpos con resistencia luego de la inoculación de *Legionella*. Sin embargo, los anticuerpos no incrementan la lisis inducida por el complemento ni tampoco inhiben la multiplicación intracelular en los fagocitos.

Se ha determinado la secuencia del genoma de *L. pneumophila*. Se considera que una amplia gama de transportadores de membrana dentro del genoma optimiza la utilización de nutrientes en el agua y la tierra.

Algunas cepas de *L. pneumophila* son claramente más virulentas que otras, aunque todavía no se conocen con precisión los factores que median la virulencia. Por ejemplo, aunque muchas cepas pueden colonizar los sistemas de distribución de agua, sólo unas pocas causan enfermedad en los pacientes expuestos a agua contaminada. Por lo menos un epitopo de superficie de *L. pneumophila* serogrupo 1 se vincula con la virulencia. Asimismo, tal vinculación se ha atribuido al anticuerpo monoclonal subtipo mAb2. *L. pneumophila* serogrupo 6 está implicada con mayor frecuencia en la legionelosis hospitalaria y se relaciona con una evolución desfavorable.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO

Fiebre de Pontiac La fiebre de Pontiac es un padecimiento agudo, de evolución limitada y de tipo gripal que tiene un periodo de incubación de 24 a 48 h. En la fiebre de Pontiac, no se produce neumonía. Los síntomas más frecuentes son malestar, fatiga y mialgias, que se observan en 97% de los casos. La fiebre (por lo regular, con escalofríos) se presenta en 80 a 90% de los pacientes, mientras que en 80% se produce cefalea. Otros síntomas (observados en <50% de los casos) son artralgias, náusea, tos, dolor abdominal y diarrea. En ocasiones, se detecta una ligera leucocitosis con predominio de neutrófilos. Después de unos días, el paciente se recupera del todo y no se necesita el tratamiento farmacológico. Unos cuantos pacientes experimentan lasitud durante semanas después de recuperarse. El diagnóstico se confirma mediante seroconversión de anticuerpos. Se han publicado casos de fiebre de Pontiac por *L. longbeachae* en individuos que tienen contacto con tierra para maceta.

Legionelosis (neumonía) Esta entidad patológica suele incluirse en el diagnóstico diferencial de la "neumonía atípica", junto con las infecciones por *C. pneumoniae, Chlamydophila psittaci, Mycoplasma pneumoniae, Coxiella burnetii* y algunos virus. Las similitudes clínicas entre estos tipos de neumonía incluyen tos relativamente no productiva e incidencia baja de eliminación de esputo purulento desde el punto de vista macroscópico. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de los legionarios suelen ser más graves que las de la mayor parte de las neumonías "atípicas" y su evolución y pronóstico son más parecidos a los de la neumonía neumocócica bacteriémica que a los de la neumonía por otros agentes patógenos "atípicos". Los pacientes con legionelosis extrahospitalaria tienen una probabilidad bastante mayor, comparados con aquellos con neumonía de otras causas, de ser internados en una unidad de cuidados intensivos (ICU, *intensive care unit*) tras el inicio del cuadro.

El periodo de incubación de la legionelosis suele ser de dos a 10 días, si bien se han documentado periodos de incubación más prolongados. La fiebre es casi siempre universal. En un estudio de observación, 20% de los pacientes mostró temperatura mayor de 40°C. Los signos y síntomas incluyen desde tos leve con febrícula hasta estupor con infiltrados pulmonares diseminados y falla múltiple de órganos. La tos leve de la legionelosis es ligeramente productiva. A veces el esputo se tiñe de sangre. Otras veces el dolor torácico, ya sea pleurítico o no pleurítico, es intenso y, combinado con hemoptisis, muchas veces provoca el diagnóstico erróneo de embolia pulmonar. Entre 33 y 50% de los pacientes manifiesta disnea. Las dificultades digestivas son notables; entre 10 y 20% de los pacientes se queja de dolor abdominal, náusea y vómito. Entre 25 y 50% de los casos manifiesta diarrea (líquida más que sanguinolenta). Las anomalías neurológicas más frecuentes son confusión o cambios mentales; sin embargo, los numerosos síntomas neurológicos van desde cefalea hasta letargia y encefalopatía. Al principio de la enfermedad, los síntomas son inespecíficos (malestar general, fatiga, anorexia y cefalea). Las mialgias y artralgias son poco frecuentes pero pronunciadas en unos cuantos pacientes. Es raro observar síntomas de las vías respiratorias altas, incluida coriza.

La bradicardia relativa se ha exagerado como signo diagnóstico útil; se observa principalmente en ancianos con neumonía grave. Al principio se detectan estertores en la exploración de tórax y conforme la enfermedad avanza se advierten datos de consolidación. La exploración abdominal revela hipersensibilidad generalizada o circunscrita.

El cuadro clínico que se considera clásico de legionelosis **(cuadro 184-1)** sugiere el diagnóstico, pero se ha demostrado en estudios prospectivos y comparativos que estos datos suelen ser inespecíficos y que la legionelosis en realidad es idéntica a la neumonía por otras causas. En una revisión de 13 estudios de neumonía extrahospitalaria, los datos clínicos que fueron más frecuentes en la legionelosis fueron diarrea, signos neurológicos (incluso confusión) y temperatura >39°C. Asimismo, se observó hiponatremia, valores elevados en las pruebas de función hepática y hematuria, con mayor frecuencia en la legionelosis. Otras anomalías de laboratorio son incremento de la creatina fosfocinasa, hipofosfatemia, elevación de la creatinina sérica y proteinuria.

CUADRO 184-1 Datos clínicos que sugieren legionelosis

Diarrea
Fiebre alta (>40°C)
Abundantes neutrófilos con ausencia de microorganismos en la tinción de Gram de las secreciones respiratorias
Hiponatremia (concentración sérica de sodio <131 mg/100 mL)
Ausencia de respuesta frente a lactámicos beta (penicilinas o cefalosporinas) y antibióticos aminoglucósidos
Desarrollo de la enfermedad en un contexto en el que se sabe que el sistema de aporte de agua está contaminado por *Legionella*
Inicio de los síntomas durante los 10 primeros días tras el alta hospitalaria (la legionelosis hospitalaria se manifiesta después del egreso o la transferencia)

Los casos esporádicos de legionelosis al parecer son más graves que los que surgen en brotes o los adquiridos en nosocomios, quizá porque el diagnóstico no es inmediato y se torna tardío. Los resultados del estudio alemán CAPNETZ indicaron que entre los casos de neumonía por *Legionella* de origen extrahospitalario, hubo igual frecuencia de enfermos ambulatorios en comparación con los que necesitaron hospitalización.

Legionelosis extrapulmonar Debido a que la puerta de entrada para *Legionella* es el pulmón en casi todos los casos, las manifestaciones extrapulmonares se deben casi siempre a la diseminación sanguínea del microorganismo desde el pulmón. *Legionella* se ha identificado en el bazo, hígado y riñones en casos de legionelosis estudiados mediante necropsia. Se ha observado sinusitis, peritonitis, pielonefritis, infecciones cutáneas y de los tejidos blandos, artritis séptica y pancreatitis principalmente en pacientes con inmunodepresión. La secuela más grave, que es la disfunción neurológica, es rara pero debilitante. Las deficiencias neurológicas más frecuentes a largo plazo (ataxia y dificultades para el lenguaje) son resultado de la disfunción cerebelosa.

Los autores especulan que las anormalidades cardiacas en los pacientes sin neumonía son secundarias a la penetración de agua contaminada con *Legionella* a través del sitio de punción intravenosa, la sonda pleural o herida quirúrgica y de ahí los microorganismos se propagan hacia una prótesis valvular, el miocardio o pericardio. Este escenario es avalado por una serie de casos que ocurrieron en el hospital de la Universidad de Stanford donde se observaron infecciones de la herida esternal y endocarditis de las prótesis valvulares por *L. pneumophila*. El origen fue un lavabo en la sala de recuperación del quirófano.

Radiografía torácica Casi todos los sujetos con legionelosis presentan alteraciones en la radiografía del tórax, en la cual se pueden observar infiltrados pulmonares en el momento de la presentación clínica. En algunos casos de enfermedad nosocomial, la fiebre y los síntomas del aparato respiratorio preceden al desarrollo de los infiltrados en la radiografía torácica. Los signos radiográficos son inespecíficos. Es evidente el derrame pleural en 28 a 63% de los enfermos al ingreso. En los pacientes inmunodeprimidos, en particular en quienes reciben tratamiento con glucocorticoides, se visualizan imágenes nodulares opacas redondeadas muy características; estas lesiones quizá se extiendan y se caviten **(fig. 184-1)**. Asimismo, pueden presentarse abscesos pulmonares en personas con inmunodepresión. Es frecuente el avance de los infiltrados en la radiografía torácica, a pesar del tratamiento antibiótico y la mejoría clínica precede a la mejoría radiográfica en varios días. La completa purificación de los infiltrados radiográficos requiere uno a cuatro meses. La CT es más sensible que la radiografía de tórax, muchas veces exhibe una enfermedad más extensa y se debe realizar cuando la fiebre persiste durante el tratamiento con antibióticos supuestamente efectivos **(fig. 184-2)**.

DIAGNÓSTICO

Ante las manifestaciones clínicas inespecíficas de la legionelosis y las altas tasas de mortalidad cuando no se trata, se recomienda practicar pruebas para identificar *Legionella*, en particular la búsqueda del antígeno del microorganismo en orina, en todo paciente con neumonía extrahospitalaria, incluidos aquellos con neumonía de tipo ambulatorio y niños hospitalizados. Es importante realizar cultivos en busca de *Legionella* de la forma más amplia porque con la prueba de antígeno en orina se diagnostica sólo el

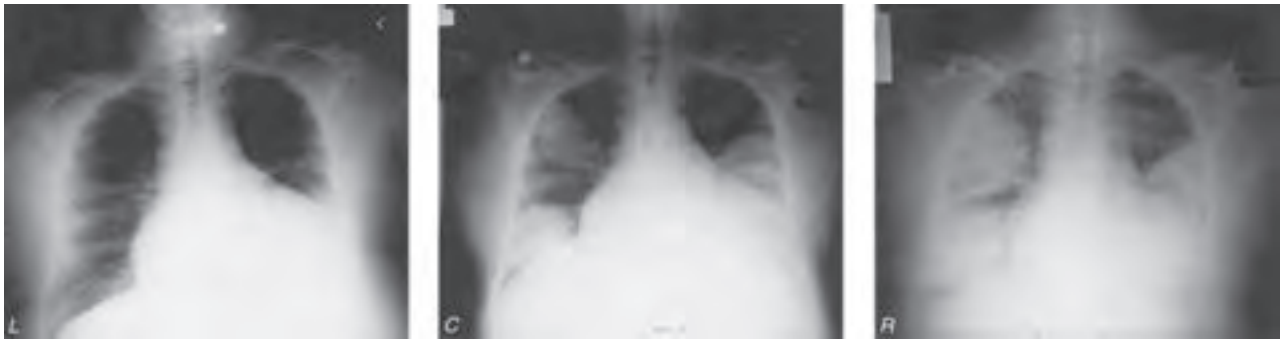


FIGURA 184-1. Datos de la radiografía de tórax en un varón de 52 años que presentó neumonía y que más tarde recibió el diagnóstico de enfermedad por legionelosis. El paciente era un fumador con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y miocardiopatía alcohólica; había sido tratado con glucocorticoides. La tinción con anticuerpo fluorescente directo (DFA) y el cultivo de esputo permitieron identificar *L. pneumophila*. ***Izquierda:*** radiografía previa al padecimiento actual en la que se observa cardiomegalia de larga evolución. ***Centro:*** radiografía al momento del ingreso, en la cual se observan zonas nuevas de opacificación redondeadas. ***Derecha:*** radiografía tomada tres días después del ingreso, durante el tratamiento con eritromicina.

serotipo 1 de *L. pneumophila*. En los hospitales donde se haya corroborado la colonización del agua potable por *Legionella*, deben practicarse cultivos de manera sistemática en busca de dicho microorganismo.

Para el diagnóstico de la legionelosis, se necesitan pruebas microbiológicas especiales (cuadro 184-2). La sensibilidad de las muestras obtenidas por broncoscopio es semejante a la de las muestras de esputo en lo que toca al cultivo en medios selectivos; si no se dispone de esputo, en las muestras obtenidas por broncoscopia, se puede identificar el microorganismo. El líquido de lavado broncoalveolar genera tasas mayores de identificación del microorganismo que las muestras del lavado bronquial. Si se detecta derrame pleural, habrá que efectuar toracocentesis y valorar dicho líquido por medio de la tinción con anticuerpos fluorescentes directos (DFA, *direct fluorescent antibody*), cultivos y el método en busca de antígenos diseñado para utilizar en la orina.

Tinción En ocasiones, la tinción de Gram del material procedente de sitios normalmente estériles, como el líquido pleural o el tejido pulmonar, sugiere el diagnóstico. La tinción de Gram del esputo para detectar *Legionella* revela de modo normal gran cantidad de leucocitos, pero no de microorganismos. Cuando se pueden observar, los agentes patógenos aparecen como bacilos pequeños, pleomorfos, gramnegativos y tenues. Los microorganismos de *L. micdadei* se pueden hallar como bacilos acidorresistentes débiles o parciales en las muestras clínicas.

La prueba con DFA es rápida y específica, pero tiene una sensibilidad menor que el cultivo debido a que es necesaria una gran concentración de microorganismos para su observación microscópica. Esta prueba resulta positiva con mayor frecuencia en las fases avanzadas de la enfermedad que en los estadios iniciales.

Cultivo La técnica definitiva para diagnosticar infección por *Legionella* es aislar el microorganismo de las secreciones de vías respiratorias, aunque se necesita el cultivo que dura tres a cinco días. Los antibióticos agregados al medio de cultivo suprimen la proliferación de la microbiota competitiva de sitios no estériles y, por medio de colorantes, se advierte el color de las colonias, el cual es un dato útil para la identificación. Para obtener susceptibilidad máxima, se necesita usar múltiples medios selectivos de BCYE. Cuando las placas de cultivo presentan un crecimiento excesivo de otra microbiota, el tratamiento previo de la muestra con ácido o calor puede incrementar en sumo grado la posibilidad de alcanzar el diagnóstico. *L. pneumophila* se aísla a menudo a partir de esputo que no es purulento ni desde el punto de vista macroscópico ni microscópico; el esputo que contiene más de 25 células epiteliales por campo de gran aumento (un dato que de manera característica sugiere contaminación) todavía puede resultar útil para la demostración de *L. pneumophila*.

Detección de anticuerpos Es necesario realizar pruebas de anticuerpos en suero de la fase aguda y de convalecencia. Si la concentración se cuadruplica, el resultado es positivo; para encontrar una respuesta de anticuerpos, deben transcurrir unas 12 semanas. Una sola concentración de 1:128 en un paciente con neumonía constituye un dato de sospecha (no de carácter definitivo) de legionelosis. Los CDC utilizan una concentración de 1:256 como evidencia probable para legionelosis. La serología tiene aplicación principalmente en estudios epidemiológicos. La especificidad de la serología para las especies distintas de *L. pneumophila* no se ha esclarecido; hay reactividad cruzada con *L. pneumophila* y algunos bacilos gramnegativos. La serología sirve como criterio para el diagnóstico de fiebre de Pontiac.

Antígeno urinario La concentración del antígeno soluble de *Legionella* en la orina queda por detrás de la del cultivo en términos de sensibilidad y especificidad. Existe un análisis inmunocromatográfico rápido, disponible de manera comercial. Este análisis es relativamente económico y fácil de llevar a cabo. Su inconveniente es que la prueba del antígeno urinario es confiable únicamente para *L. pneumophila* subgrupo 1, que genera cerca de 80% de las legionelosis. Incluso en 22% de las muestras de orina obtenidas de individuos cuya enfermedad se corroboró por medio de datos de cultivo, se ha detectado reactividad cruzada con otros serogrupos de *L. pneumophila* y otras especies de *Legionella*. El antígeno en orina se detecta tres días después del comienzo de la enfermedad clínica y desaparece en el curso de dos meses; la positividad puede durar más si el enfermo recibió glucocorticoides. El método no se altera por la administración de antibióticos.

Métodos moleculares Por medio de la tinción para DFA, se identifican diversas especies de *Legionella*. En el comercio es posible conseguir tinciones para anticuerpos policlonales y monoclonales. La reacción en cadena de polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) con sondas de DNA se ha aplicado en hospitales seleccionados pero no está disponible aún en el mercado. La PCR ha sido bastante útil para identificar a *Legionella* en las muestras de agua del ambiente. No es posible establecer vínculos epidemiológicos con la PCR puesto que el microorganismo patógeno no se encuentra disponible para una subtipificación molecular.

La procalcitonina se puede utilizar como indicador de la gravedad de la enfermedad en los pacientes hospitalizados en la ICU. La respuesta clínica a los antibióticos también se puede vigilar por medio de la concentración de procalcitonina.

TRATAMIENTO INFECCIÓN POR *LEGIONELLA*

Legionella es un microorganismo patógeno intracelular, razón por la cual hay mayor probabilidad de que sean eficaces los antibióticos que alcanzan grandes concentraciones dentro de las células. En el **cuadro 184-3** se enumeran las dosificaciones de diversos fármacos que se utilizan en el tratamiento de la infección por *Legionella*.

Hoy en día, los macrólidos más modernos (en especial, azitromicina) y las quinolonas para vías respiratorias, son los antibióticos preferentes y resultan eficaces como tratamiento monofármaco. Si se comparan con la eritromicina, los macrólidos tienen mejor actividad *in vitro*, mayor actividad intracelular y alcanzan una concentración más grande en las secreciones respiratorias y el tejido pulmonar y tienen menos efectos secundarios. La farmacocinética de los macrólidos nuevos y las quinolonas hace posible, además, administrarlos una o dos veces al día. Las quinolonas son los antibióticos que se prefieren para los receptores de trasplantes, ya que tanto los macrólidos como la rifampicina tienen interacciones farmacológicas con la ciclosporina y el tacrolimús. Los estudios retrospectivos sin grupos testigo han demostrado que las complicaciones de la neumonía son menos frecuentes y la respuesta clínica es más rápida en pacientes que reciben quinolonas en comparación con aquellos que reciben macrólidos. El tratamiento inicial se administra por vía intravenosa. La respuesta clínica casi siempre se ob-

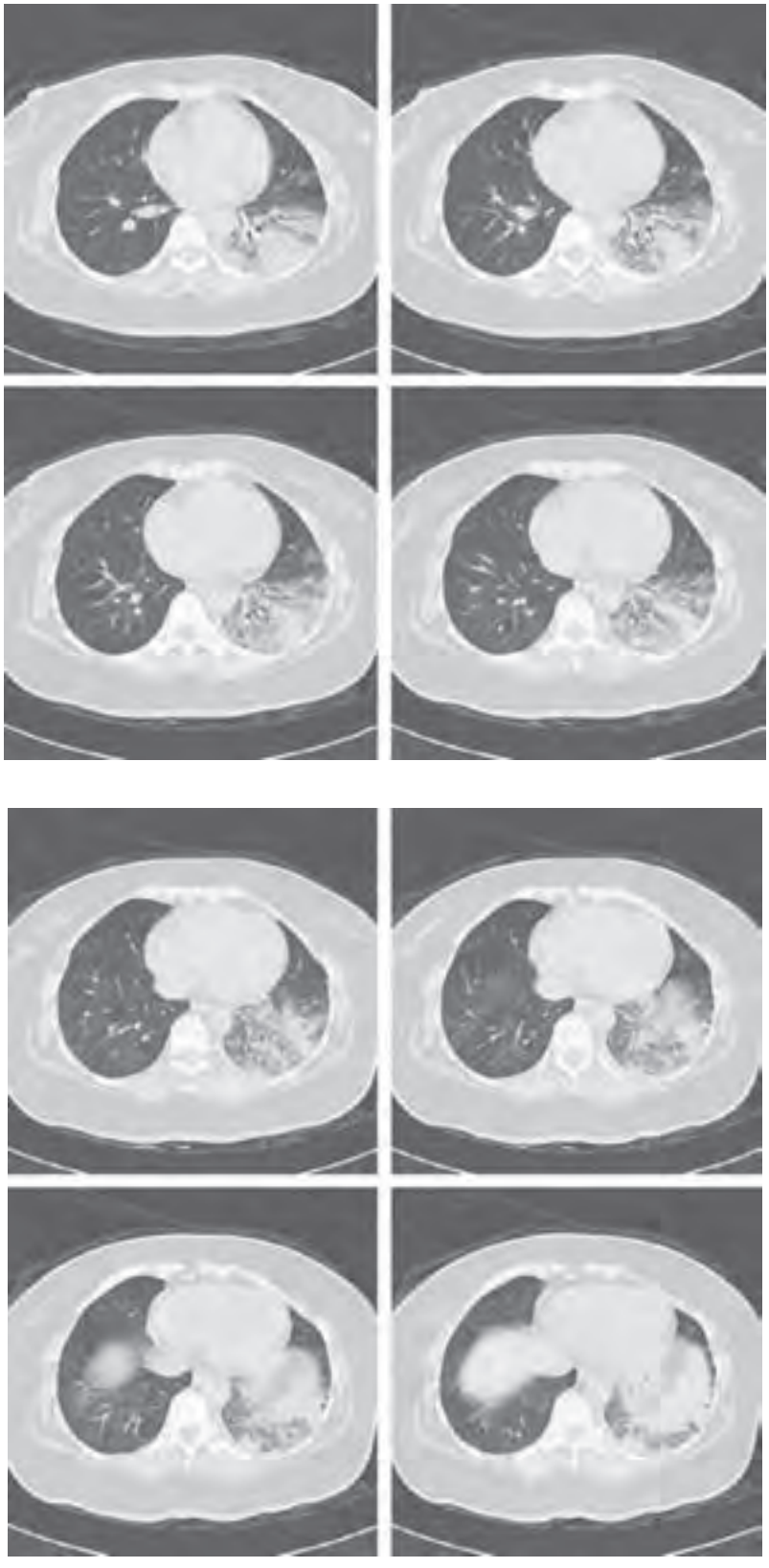


FIGURA 184-2. CT de una mujer de 49 años de edad sin ninguna enfermedad subyacente que manifestó neumonía extrahospitalaria. La CT reveló infiltrados multilobulares, y algunos no eran tan prominentes en la radiografía de tórax. El cultivo del esputo del paciente y el agua de su hogar demostró *Legionella pneumophila* del serogrupo 1. *(Imágenes por cortesía del Dr. Wen-Chien Ko, National Cheng Kung University Hospital, Tainan, Taiwan.)*

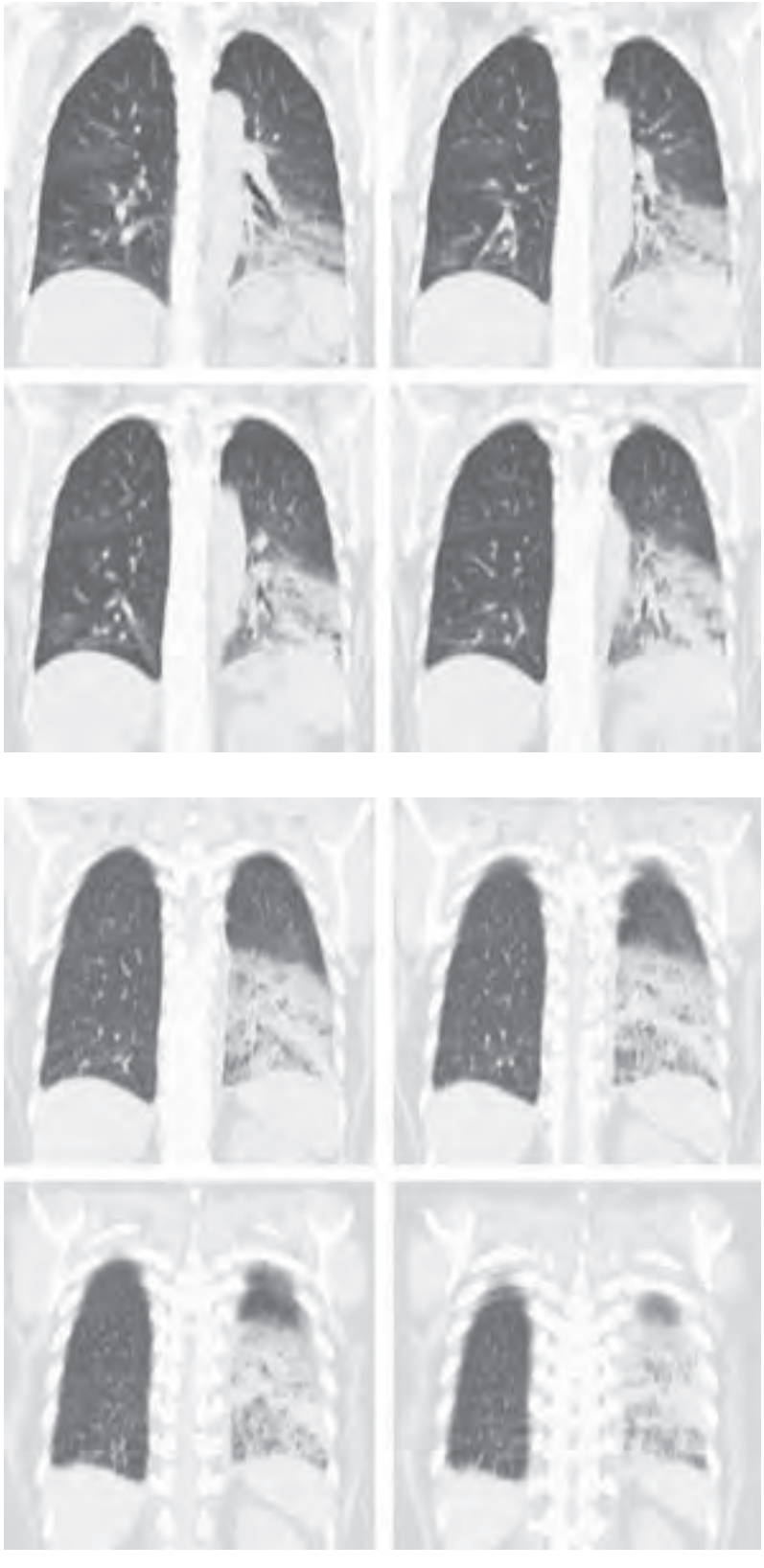


FIGURA 184-2. (*Continuación*)

CUADRO 184-2 Utilidad de las pruebas de laboratorio especiales para el diagnóstico de legionelosis

Prueba	Susceptibilidad (%)	Especificidad (%)
Cultivo		
Esputo[a]	80	100
Aspirado transtraqueal	90	100
Tinción con DFA del esputo	50-70	96-99
Prueba de antígeno en orina[b]	70	100
Serología de anticuerpos[c]	40-60	96-99

[a] Varios medios selectivos con colorantes. [b] Confiable únicamente para *L. pneumophila* serogrupo 1. [c] Análisis de IgG e IgM en suero de fase tanto aguda como convaleciente. Una sola concentración ≥1:256 se considera probable, mientras que una elevación cuatro veces mayor entre las fases aguda y convaleciente se considera definitiva. La concentración alcanza su punto máximo a los tres meses.

serva en los primeros tres a cinco días, después de lo cual se puede cambiar a la vía oral. La duración total del tratamiento en el hospedador inmunocompetente es de 10 a 14 días.

Fármacos que constituye otra opción comprenden la tetraciclina y sus análogos, doxiciclina y minociclina. La tigeciclina es activa *in vitro,* pero es muy poca la experiencia acumulada en seres humanos. Informes aislados han descrito buenos resultados y fracasos con trimetoprim-sulfametoxazol, imipenem y clindamicina.

Para los pacientes graves, los autores usan tratamientos combinados de azitromicina, una quinolona y rifampicina, o ambos fármacos. Esta costumbre es empírica y no recibe el apoyo de ningún estudio comparativo. La rifampicina es altamente activa *in vitro* y en modelos celulares. Su interacción con otros fármacos y su efecto secundario de hiperbilirrubinemia reversible se reducen al limitar la duración del tratamiento a tres a cinco días. En los pacientes con inmunodepresión y aquellos con una enfermedad avanzada, se utiliza un tratamiento más prolongado (tres semanas). En cuanto a la azitromicina, cuya vida media es prolongada, basta un tratamiento de cinco a 10 días.

En la fiebre de Pontiac, únicamente se administra tratamiento paliativo, no antibióticos.

PRONÓSTICO

Las tasas de mortalidad de la legionelosis varían con el padecimiento subyacente del enfermo y su gravedad, su situación inmunitaria, la gravedad de la neumonía y el momento de administración de los antibióticos apropiados. Las tasas de mortalidad son máximas (80%) en inmunodeprimidos que no reciben tratamiento antibiótico apropiado al principio de la enfermedad. Con un tratamiento antibiótico apropiado y las pautas recomendadas, la mortalidad en los sujetos sin trastornos inmunitarios con legionelosis extrahospitalaria varía entre 0 y 11%; sin tratamiento, puede elevarse a 31%. En un estudio en el cual se mantuvo bajo observación a los sobrevivientes de un brote extrahospitalario de legionelosis, se advirtió fatiga, síntomas neurológicos y debilidad en 63 a 75% de los pacientes, 17 meses después de recibir el tratamiento.

CUADRO 184-3 Tratamiento farmacológico para la infección por *Legionella*

Antibiótico	Dosificación[a]
Macrólidos	
Azitromicina	500 mg[b] VO o IV[c] c/24 h
Claritromicina	500 mg VO o IV[c] c/12 h
Quinolonas	
Levofloxacin	750 mg IV c/24h
	500 mg[b] VO c/24h
Ciprofloxacin	400 mg IV c/8h
	750 mg VO c/12h
Moxifloxacin	400 mg[b] VO c/24h
Cetólido	
Telitromicina	800 mg VO c/24 h
Tetraciclinas	
Doxiciclina	100 mg[b] VO o IV c/12 h
Minociclina	100 mg[b] VO o IV c/12 h
Tetraciclina	500 mg VO o IV c/6 h
Tigeciclina	100 mg IV en carga, luego 50 mg IV c/12 h
Otras	
Trimetoprim-sulfametoxazol	160/800 mg IV c/8 h
	160/800 mg VO c/12 h
Rifampicina[d]	300-600 mg VO o IV c/12 h

[a] Las dosificaciones se derivan de la experiencia clínica. [b] Los autores recomiendan duplicar la primera dosis. [c] La formulación intravenosa (IV) no está disponible en algunos países. [d] La rifampicina se utiliza únicamente en combinación con un macrólido o una quinolona.

PROFILAXIA

Como medida profiláctica de la legionelosis hospitalaria, se recomienda realizar cultivos sistemáticos ambientales del suministro de agua del hospital. En toda Europa y en algunos estados de Estados Unidos, se han adoptado guías que obligan a esta estrategia proactiva. Los cultivos positivos del suministro de agua obligan a la utilización de pruebas de laboratorio especializadas (sobre todo cultivo en medios selectivos y la prueba de antígeno urinario) en pacientes con neumonía hospitalaria. El índice de sospecha es mayor cuando la presencia de *Legionella* en agua en diversos sitios del hospital rebasa 30%. Cuando excede este punto, se realizan pruebas diagnósticas en busca de *Legionella* en los casos de neumonía hospitalaria y se contempla la posibilidad de llevar a cabo las medidas necesarias para eliminar al microorganismo del sistema de distribución de agua. Los criterios cuantitativos en determinado sitio de este sistema de distribución (unidades formadoras de colonias [CFU, *colony-forming units*]/mL) son poco confiables y poco constantes como para poder pronosticar la enfermedad.

Los estudios han demostrado que ni el alto grado de limpieza en la salida del sistema de distribución de agua ni la aplicación sistemática de medidas de mantenimiento reducen la frecuencia o intensidad de la contaminación por *Legionella.* Por tanto, las normas de ingeniería y construcción, aunque se mencionan casi siempre como medidas preventivas, repercuten muy poco en la presencia de este microorganismo.

Los cultivos ambientales para *Legionella* de agua corriente fría, agua corriente caliente, agua caliente recirculante y tanques donde se almacena agua revelan el origen de la infección hospitalaria. Una medida preventiva para los casos hospitalarios de legionelosis es desinfectar el sistema de agua potable, puesto que es el reservorio de *Legionella*. En las regiones geográficas donde el clima es semitropical, muchas veces los circuitos de agua fría se encuentran colonizados por *Legionella.*

Un método confiable para erradicar a *Legionella* es la ionización con cobre-plata. A diferencia de lo que sucede con la eficacia de la descontaminación con dióxido de cloro y cloración, la ionización no se modifica por la temperatura elevada del agua. Los sistemas de ionización son fáciles de instalar y los iones son inodoros y con efectos secundarios mínimos. Ya se ha demostrado la eficacia de la ionización con cobre-plata en diversos hospitales de todo el mundo. En una revisión completa de 10 estudios publicados, se concluyó que la ionización con cobre-plata es efectiva para contener a *Legionella* siempre y cuando se vigile la concentración de iones. Si el origen de un brote es la colonización del agua fría por *Legionella*, el dióxido de cloro y la monocloramina ofrecen varias ventajas. El dióxido de cloro, a menudo la opción más económica, penetra mejor en las biopelículas y es menos corrosivo que el cloro. Su desventaja principal es la necesidad de mantener un residuo efectivo en todo el sistema de agua potable, especialmente en el de agua caliente. La erradicación de *Legionella* por medio de dióxido de cloro tarda varios meses, un inconveniente en caso de un brote. La monocloramina es una estrategia prometedora para la desinfección. Ya no se recomienda la hipercloración por ser costosa, con efectos carcinógenos, consecuencias corrosivas en las tuberías y eficacia poco confiable.

Una opción económica y efectiva en las regiones de alto riesgo son los filtros desechables (0.2 µm) colocados en ciertos puntos (p. ej., en la UCI y las unidades de trasplantes). Estos filtros se utilizan en situaciones de brotes y durante un periodo limitado.

Otros métodos que son ineficaces y costosos pero mencionados con frecuencia son la eliminación del estancamiento ("piernas muertas") en el sistema de distribución de agua y la sustitución o desinfección/limpieza de las salidas distales. Es importante que alguna persona especializada en contención de infecciones supervise la selección de la técnica utilizada para desinfectar y aplique criterios basados en evidencia cuando hacen su elección. La responsabilidad principal para seleccionar y vigilar las medidas utilizadas para eliminar y contener a *Legionella* no debe recaer en los administradores de los hospitales.

185 Tos ferina y otras infecciones por *Bordetella*

Karina A. Top, Scott A. Halperin

La tos ferina es una infección aguda de las vías respiratorias causada por *Bordetella pertussis*. La denominación *tos ferina*, que significa "tos violenta", denota de manera adecuada el signo más constante y destacado de la enfermedad. El sonido inspiratorio emitido al final de un paroxismo de tos se denomina "gallo (canto de gallo)"; sin embargo, esta característica es variable, infrecuente en lactantes de seis meses de edad o menos y a menudo falta en niños mayores y adultos. El nombre chino de la tos ferina es "la tos de los 100 días", que indica con precisión la evolución clínica de la enfermedad. Después de que Bordet y Gengou identificaron a *B. pertussis*, en 1906, se produjeron vacunas durante las dos décadas siguientes.

MICROBIOLOGÍA

De las 10 especies identificadas del género *Bordetella*, sólo cuatro tienen importancia médica. *B. pertussis* infecta sólo al ser humano y es la *Bordetella* más importante que ocasiona enfermedad en las personas. *B. parapertussis* genera una entidad patológica del ser humano que es similar a la tos ferina, pero que suele ser más leve; se han documentado infecciones concomitantes con *B. parapertussis* y *B. pertussis*.

Gracias al perfeccionamiento de la tecnología diagnóstica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) se ha observado que hasta 20% de los pacientes con un síndrome similar a tos ferina padece infección por *B. holmesii,* que antes se consideraba una causa rara de bacteriemia.

Bordetella bronchiseptica es un microorganismo patógeno importante de animales domésticos que origina tos en los perros, rinitis atrófica y neumonía en los cerdos, así como neumonía en los gatos. De forma ocasional se han notificado infecciones respiratorias y oportunistas por *B. bronchiseptica* en seres humanos. *B. petrii, B. hinzii* y *B. ansorpii* se han aislado de pacientes con inmunodepresión.

Las especies de *Bordetella* son bacilos aerobios gramnegativos pleomórficos que comparten características genotípicas. *B. pertussis* y *B. parapertussis* son las especies más similares, pero difieren en que la segunda no expresa el gen que codifica la toxina de la tos ferina; *B. pertussis* es un microorganismo de crecimiento lento y exigente para el cultivo, que requiere un medio selectivo y que forma pequeñas colonias brillantes bifurcadas. Las colonias sospechosas se identifican de manera provisional como *B. pertussis* con la prueba de anticuerpo fluorescente directo o mediante la aglutinación con antisuero específico de especie. *B. pertussis* se diferencia de las demás especies de *Bordetella* por sus características bioquímicas y de motilidad.

Bordetella pertussis produce una variedad amplia de toxinas y productos biológicamente activos de importancia en su patogenia y en la inmunidad. La mayor parte de estos factores de virulencia se encuentra bajo el control de un único *locus* genético que regula su producción, lo cual va seguido de modulación antigénica y variación de fase. Aunque estos procesos ocurren tanto *in vitro* como *in vivo*, se ignora su importancia en la biopatología del microorganismo; tales procesos quizá desempeñen una función en la persistencia intracelular y en la propagación de una persona a otra. El factor de virulencia más importante del microorganismo es la toxina de la tos ferina, compuesta de una subunidad fijadora, el oligómero B, así como un protómero A activo en términos enzimáticos que genera una ADP-ribosilación de una proteína reguladora de unión a nucleótidos de guanina (proteína G) en las células objetivo, cuya consecuencia son diversos efectos biológicos. La toxina de la tos ferina posee una importante actividad mitógena, afecta la circulación de los linfocitos y actúa como adhesina para la fijación bacteriana a las células ciliadas del epitelio respiratorio. Otros factores de virulencia y adhesinas de importancia son la *hemaglutinina filamentosa*, un componente de la pared celular, así como la *pertactina*, una proteína de la membrana externa. Las *fimbrias* son apéndices bacterianos que también participan en la fijación bacteriana y constituyen los principales antígenos contra los que se dirigen los anticuerpos aglutinantes. Estos últimos han sido, históricamente, el método fundamental de serotipificación de las cepas de *B. pertussis*. Otros factores de virulencia son la citotoxina traqueal, que daña el epitelio respiratorio; la toxina de la ciclasa de adenilato, que altera la función de las células inmunitarias del hospedador; la toxina dermonecrótica, que puede contribuir al daño de la mucosa respiratoria, así como el lipooligosacárido, de propiedades análogas a las de otras bacterias gramnegativas.

EPIDEMIOLOGÍA

La tos ferina es una infección muy contagiosa, con tasas de afectación de 80 a 100% en contactos domésticos no vacunados y de 20% en los hogares de poblaciones bien inmunizadas. La infección se distribuye por todo el mundo y se producen brotes cíclicos cada tres a cinco años (un patrón que ha persistido a pesar de la vacunación generalizada). La tos ferina se presenta mensualmente, aunque en Norteamérica la actividad alcanza su máximo en verano y otoño.

En los países en vías de desarrollo, la tos ferina sigue siendo una causa importante de morbilidad y defunciones en lactantes. La frecuencia comunicada de esta enfermedad en todo el mundo ha disminuido gracias a una mejor protección con vacunas. Sin embargo, las tasas de protección todavía son <50% en muchas naciones en desarrollo (fig. 185-1); la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que 90% de la prevalencia de la tos ferina ocurre en los países en vías de desarrollo. Además, como se informa más sobre las inmunizaciones que sobre la aparición de la enfermedad, hay una subestimación sustancial de la prevalencia global de la tos ferina. La OMS calcula que hubo 195 000 muertes de niños por esta enfermedad en 2008.

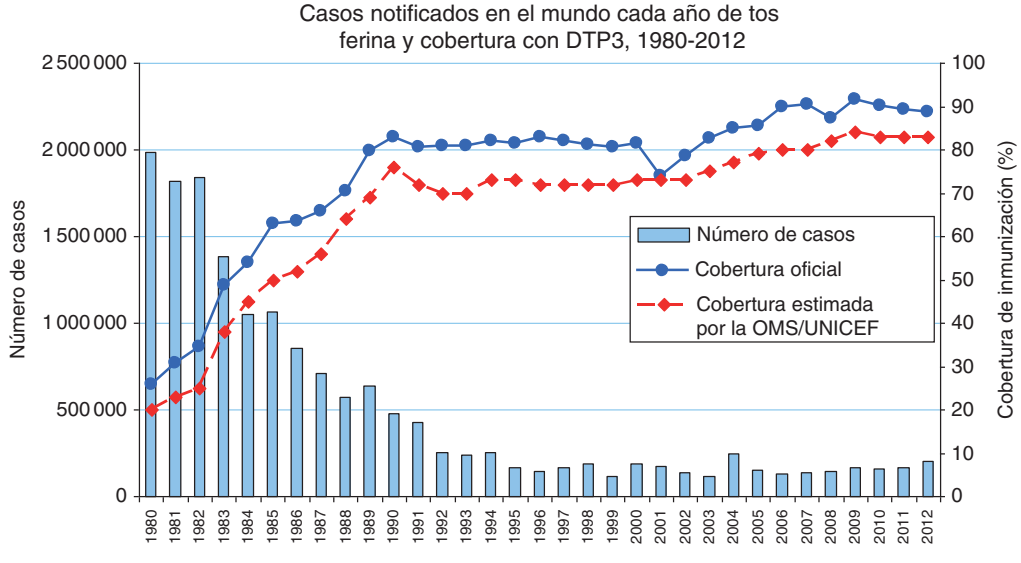


FIGURA 185-1. Incidencia mundial anual publicada de tos ferina y tasa de cobertura con DTP3 (vacuna con toxoide diftérico, toxoide tetánico y tos ferina; 3 dosis), 1980-2012. *(© World Health Organization, 2013.* Todos los derechos reservados. De www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/passive/Pertussis_coverage.JPG. *Source: WHO/IVB database, 2013.)*

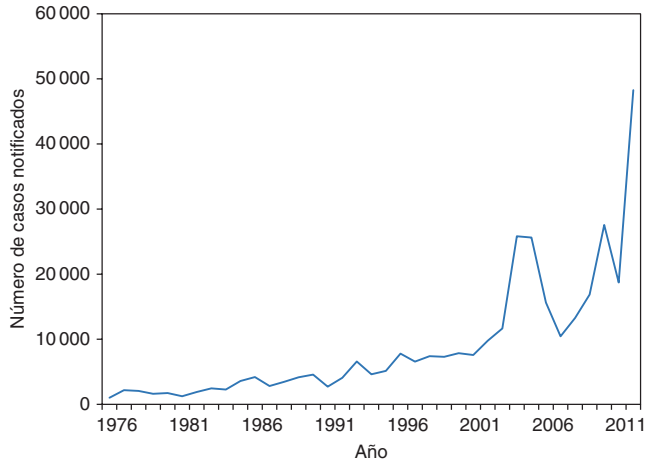


FIGURA 185-2. Casos notificados de tos ferina por año en Estados Unidos, 1976-2012. *(Tomado de Centers for Disease Control and Prevention, www.cdc.gov/pertussis/surv-reporting/cases-by-year.html. Accessed December 17, 2013.)*

Antes de la puesta en marcha de programas amplios de inmunización en países desarrollados, la tos ferina era una de las causas infecciosas más frecuentes de morbilidad y muerte. En Estados Unidos, antes de la década de 1940 se informaban entre 115 000 y 270 000 casos de esta enfermedad cada año, con un promedio anual de 150 casos por 100 000 habitantes. Con la inmunización infantil universal, el número de casos notificados se redujo un promedio >95% y las tasas de mortalidad disminuyeron aún más. Sólo se comunicaron 1 010 casos de tos ferina en 1976 **(fig. 185-2)**. Después de ese decremento histórico, las tasas de la infección aumentaron en forma lenta. En los últimos años se han notificado epidemias de tos ferina cada vez con más frecuencia en todo el mundo. En Estados Unidos se observaron brotes extendidos de tos ferina en los años 2005, 2010 y 2012, con una magnitud que no se veía desde hace 40 o 50 años (>40 000 casos notificados en 2012).

Aunque se considera una enfermedad de la infancia, la tos ferina puede afectar a personas de todas las edades y se identifica cada vez más a menudo como causa de tos prolongada en adolescentes y adultos. En poblaciones no inmunizadas, la incidencia llega a su nivel máximo durante la edad preescolar y más de la mitad de los niños presenta la enfermedad antes de llegar a la etapa adulta. En poblaciones con inmunización intensa, como las de Norteamérica, la incidencia máxima se observa entre los lactantes <1 año de edad que no han concluido la serie de inmunización primaria de tres dosis. A finales de la década de 1990 aumentó la frecuencia de tos ferina entre adolescentes y adultos, lo que provocó la aplicación de refuerzos en adolescentes en Norteamérica en el año 2006. La carga de la enfermedad entre adolescentes ha empezado a disminuir, pero en fecha reciente los niños de siete a 10 años de edad se han convertido en un grupo de alto riesgo. En los grandes brotes de 2010 y 2012 la frecuencia de tos ferina en niños de 10 años de edad, la mayoría de los cuales está vacunado, fue tan alta como la de los lactantes <6 meses de edad. Los adultos componen una menor proporción de los casos notificados de tos ferina que los niños y adolescentes, pero esta diferencia quizá se debe a que no se diagnostica ni notifica lo suficiente. Algunos estudios sobre cuadros clínicos de tos prolongada sugieren que la tos ferina puede ser la causa de 12 a 30% de los casos de tos en adultos que no mejoran en el transcurso de dos semanas. En un estudio sobre la eficacia de la vacuna acelular contra tos ferina en adolescentes y adultos, la frecuencia de ésta en el grupo que recibió placebo fue de 3.7 a 4.5 casos por 1 000 personas por año. Si bien en este estudio prospectivo de cohortes se obtuvo un cálculo inferior al de los estudios sobre enfermedades acompañadas de tos, sus resultados de todas formas corresponden a 600 000 a 800 000 casos de tos ferina en adultos por año en Estados Unidos.

Sin embargo, la morbilidad y la mortalidad graves se limitan prácticamente a los lactantes. En Canadá, se produjeron 16 fallecimientos por tos ferina entre 1991 y 2001; todos los que murieron eran lactantes de seis meses de edad o menos. De igual forma, en Estados Unidos entre 1993 y 2004, todas las muertes por tos ferina y 86% de las hospitalizaciones por esta causa fueron en lactantes ≤3 meses de edad. Aunque los niños en edad escolar son la fuente de infección en la mayor parte de los hogares, los adultos constituyen la fuente probable en lactantes de alto riesgo y pueden actuar como reservorio de la infección entre los años de epidemia.

PATOGENIA

La infección por *B. pertussis* se inicia por la unión del microorganismo a las células epiteliales ciliadas de la nasofaringe. La fijación está mediada por las adhesinas superficiales (p. ej., pertactina y hemaglutinina filamentosa), que se unen a proteínas de la superficie celular de la familia de la integrina, probablemente en conjunción con la toxina de la tos ferina. No se ha esclarecido por completo la contribución de las fimbrias en la adhesión o el mantenimiento de la infección. En el lugar de fijación, el microorganismo se multiplica, con generación de otras toxinas diversas que dañan localmente la mucosa (citotoxina traqueal, toxina dermonecrótica). *B. pertussis* altera las defensas del hospedador mediante la toxina de la tos ferina y la toxina de la adenilato-ciclasa. Se presenta invasión celular local, con persistencia intracelular de la bacteria; sin embargo, no se produce la diseminación generalizada. Las manifestaciones sistémicas (linfocitosis) son el resultado de los efectos de las toxinas.

Se conoce mal la patogenia de las manifestaciones clínicas de la tos ferina. Se desconoce qué produce la tos paroxística que constituye la característica fundamental de esta enfermedad. Se ha propuesto que la toxina de la tos ferina tiene una participación esencial. Quienes defienden este punto de vista señalan la eficacia de la prevención de los síntomas clínicos con una vacuna que contenga sólo toxoide de tos ferina. Los detractores argumentan que la toxina de la tos ferina no es el factor clave, porque también se produce tos paroxística en pacientes infectados por *B. parapertussis*, que no genera esta toxina. Se piensa que los procesos neurológicos observados en la tos ferina, como las convulsiones y la encefalopatía, son consecuencia de la hipoxia por los paroxismos de tos o la apnea, más que el efecto de productos bacterianos específicos. La neumonía por *B. pertussis*, la cual se da hasta en 10% de los lactantes con tos ferina, suele ser una infección primaria bilateral difusa. En niños mayores y en adultos con tos ferina, la neumonía se debe con frecuencia a infección bacteriana secundaria por estreptococos o estafilococos. Las muertes por tos ferina en lactantes pequeños a menudo se acompañan de gran leucocitosis e hipertensión pulmonar.

INMUNIDAD

En la tos ferina, se piensa que son importantes tanto la inmunidad humoral como la celular. Los anticuerpos contra la toxina de dicha enfermedad, contra la hemaglutinina filamentosa, la pertactina y las fimbrias son protectores en modelos animales. En los estudios iniciales con vacunas antitosferínicas de células enteras, se observó relación de las aglutininas antitosferínicas con la protección. No se han identificado los correlativos serológicos de la protección que confieren las vacunas de la tos ferina acelulares, aunque en los estudios de eficacia de dos vacunas acelulares, la mejor correlación con la protección la mostraban los anticuerpos contra la pertactina y las fimbrias y, en menor medida, contra la toxina de la tos ferina. La duración de la inmunidad después de la vacunación contra la tos ferina con células enteras es breve y es poca la inmunidad que queda al cabo de 10 o 12 años. Los estudios recientes demuestran que la inmunidad disminuye pronto, es decir, en los primeros dos a cuatro años después de aplicar la quinta dosis de la vacuna acelular antipertussis, en niños que recibieron la vacuna para su esquema primario durante la infancia. Esta información sugiere que quizá es necesario aplicar refuerzos antes de cada 10 años, como se pensaba antes. Aunque se pensaba que la inmunidad después de la infección natural podía durar toda la vida, la evidencia serológica y epidemiológica demuestra que no es así y que los episodios subsiguientes de tos ferina clínica se previenen con la infección subclínica intermitente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La tos ferina es una enfermedad tusígena prolongada con manifestaciones clínicas que varían con la edad **(cuadro 185-1)**. Aunque no es rara en adolescentes y adultos, la tos ferina clásica muy a menudo se presenta en niños preescolares y en edad escolar. Transcurrido un periodo de incubación que dura entre siete y 10 días, surge un cuadro clínico que no se diferencia del resfriado común y que se caracteriza por coriza, lagrimeo, tos leve, febrícula y malestar. Al cabo de una o dos semanas, esta *fase catarral* evoluciona a la *fase paroxística*: la tos se hace más frecuente y espasmódica con accesos repetidos de cinco a 10 golpes de tos, a veces en el transcurso de una única espiración. Es frecuente el vómito después de la tos y, en ocasiones, se expele un tapón de moco al final de un episodio. Los accesos pueden terminar con un "gallo" audible, que se produce en la inspiración rápida, con la glotis cerrada, al final del paroxismo. En el transcurso del espasmo, puede producirse una impresionante distensión de las venas del cuello, ojos saltones, protusión lingual y cianosis. Los paroxismos se pueden desenca-

CUADRO 185-1 Características clínicas de la tos ferina, por grupo de edad y situación diagnóstica

	Porcentaje de pacientes		
	Adolescentes y adultos		
Característica	Con confirmación de laboratorio	Sin confirmación de laboratorio	Niños
Tos	95-100	95-100	95-100
Prolongada	60-80	60-80	60-95
Paroxística	60-90	50-90	80-95
Que trastorna el sueño	50-80	50-80	90-100
"Gallo"	10-40	5-30	40-80
Vómito tras la tos	20-50	5-30	80-90

denar por el ruido, al comer o por el contacto físico. Entre los episodios el aspecto del paciente es normal, pero se hace evidente una fatiga creciente. La frecuencia de los paroxismos es muy variable, desde varios por hora hasta cinco a 10 en todo el día. Los episodios empeoran a menudo por la noche y pueden trastornar el sueño. No es inusual la pérdida de peso, por la interferencia con la ingestión de alimentos. La mayor parte de las complicaciones se produce durante la fase paroxística. La fiebre es infrecuente y sugiere la existencia de sobreinfección bacteriana.

Transcurridas dos a cuatro semanas, los episodios de tos se tornan menos frecuentes e intensos y esta variación anuncia el comienzo de la *fase de convalecencia*. Esta fase puede durar de uno a tres meses y se caracteriza por la desaparición gradual de los episodios de tos. Durante seis meses a un año, las infecciones virales intercurrentes se pueden vincular con el recrudecimiento de la tos paroxística.

No todos los niños que presentan tos ferina tienen la enfermedad clásica. Las manifestaciones clínicas en los adolescentes y los adultos son con mayor frecuencia atípicas. En un estudio alemán de tos ferina en adultos, más de dos tercios tenía tos paroxística y más de un tercio emitía el gallo. La enfermedad del adulto en Norteamérica difiere de esta experiencia: la tos puede ser intensa y prolongada, pero con menor frecuencia es paroxística y el gallo es infrecuente. El vómito con la tos es el mejor parámetro de predicción de tos ferina en la tos prolongada del adulto. Otras características que predicen la enfermedad son la tos por la noche, episodios de sudación entre paroxismos y la exposición a otros sujetos con un trastorno tusígeno prolongado.

COMPLICACIONES

La tos ferina conlleva a menudo complicaciones, más frecuentes en lactantes que en niños mayores y adultos. A causa del aumento de la presión intratorácica que ocasionan los accesos de tos intensa, pueden producirse hemorragias subconjuntivales, hernias abdominales e inguinales, neumotórax y petequias en la cara y el tronco. Es posible la pérdida de peso por la disminución del aporte calórico. En una serie de más de 1 100 niños <2 años de edad hospitalizados por tos ferina, 27.1% tuvo apnea, 9.4% neumonía, 2.6% convulsiones y 0.4% encefalopatía; 10 niños (0.9%) fallecieron. La neumonía tiene una frecuencia <5% entre adolescentes y adultos y aumenta después de los 50 años de edad. A diferencia de la neumonía primaria por *B. pertussis* en lactantes, la neumonía de adolescentes y adultos suele deberse a una infección secundaria por microorganismos encapsulados, como *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*. También se han publicado casos de neumotórax, reducción importante de peso, hernia inguinal, fractura costal, aneurisma carotídeo y síncope por tos en adolescentes y adultos con tos ferina.

DIAGNÓSTICO

Si se observan los síntomas clásicos de tos ferina, el diagnóstico no resulta difícil. Sin embargo, sobre todo en niños mayores y adultos, no es fácil diferenciar las infecciones por *B. pertussis* y *B. parapertussis* de otras infecciones respiratorias mediante el cuadro clínico. Por tanto, habría que procurar obtener la confirmación del laboratorio en todos los casos. La linfocitosis (recuento absoluto de linfocitos $>10^8$ a 10^9/L) es frecuente en niños pequeños (en los cuales aquélla es inusual en otras infecciones), pero no en adolescentes o adultos. El cultivo de las secreciones nasofaríngeas sigue siendo la norma estándar para el diagnóstico, si bien la detección de DNA mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) está sustituyendo al cultivo en muchos laboratorios debido a su mayor sensibilidad y en virtud de que los resultados se obtienen con más rapidez. La técnica correcta de la PCR debe incluir cebadores para distinguir entre *B. pertussis, B. parapertussis* y *B. holmesii*. La mejor muestra se obtiene mediante aspiración nasofaríngea, en la cual un catéter de plástico flexible fino adaptado a una jeringa de 10 mL se introduce en la nasofaringe y se retira mientras se aplica succión con suavidad. Puesto que *B. pertussis* es muy sensible a la sequedad, las secreciones para cultivo habrán de inocularse sin demora en el medio apropiado (de Bordet-Gengou o de Regan-Lowe) y se irrigará el catéter con una solución salina amortiguada con fosfato para cultivo o para PCR. Una alternativa al aspirado es un frotis nasofaríngeo con dacrón o rayón; de nuevo, la inoculación de las placas de cultivo debe ser inmediata o se utilizará un medio de transporte apropiado (p. ej., medio de carbón activado de Regan-Lowe). Los resultados de la PCR pueden obtenerse al cabo de algunas horas; los cultivos se vuelven positivos hacia el día cinco de la incubación. Es posible diferenciar *B. pertussis* y *B. parapertussis* mediante la aglutinación con antisueros específicos o con inmunofluorescencia directa.

Los cultivos nasofaríngeos en pacientes con tos ferina no tratada permanecen positivos durante una media de tres semanas después que comienza la enfermedad; estos cultivos se tornan negativos a los cinco días de instaurar tratamiento antimicrobiano apropiado. Se desconoce la duración de una PCR positiva en la tos ferina no tratada o después del tratamiento, pero sobrepasa a la de los cultivos positivos. Puesto que gran parte del periodo durante el cual el microorganismo puede obtenerse de la nasofaringe se encuentra en la fase catarral, cuando no se sospecha la causa de la infección, sólo hay una pequeña ventana de oportunidad para el diagnóstico demostrado mediante cultivo. Los cultivos de lactantes y niños pequeños son positivos con más frecuencia que los de niños de mayor edad y adultos; esta diferencia refleja la presentación más rápida del primer grupo de edad para recibir atención médica. Aunque en algunos laboratorios quizá se cuente todavía con las pruebas de anticuerpo fluorescente directo para el análisis directo de las secreciones nasofaríngeas, no se deben emplear por su baja sensibilidad y especificidad. Se conocen informes de pseudoepidemias de tos ferina debido a resultados positivos en la PCR. La mejor estandarización de la metodología para PCR tal vez resuelva este problema. Ante las dificultades para el diagnóstico de laboratorio de la tos ferina en adolescentes y adultos, así como en cualquier paciente que haya tenido síntomas más de cuatro semanas, hoy se presta cada vez más atención al diagnóstico serológico. Se han perfeccionado enzimoinmunoanálisis que detectan anticuerpos IgA e IgG contra la toxina de la tos ferina, la hemaglutinina filamentosa, la pertactina y las fimbrias, y se está valorando su reproducibilidad. Los aumentos de dos a cuatro veces en el anticuerpo sugieren tos ferina, aunque por la existencia de cierto grado de reactividad cruzada entre algunos antígenos (como la hemaglutinina filamentosa y la pertactina) en las diferentes especies de *Bordetella* se hace difícil depender para el diagnóstico de la seroconversión de un solo tipo de anticuerpo. La presentación tardía en busca de atención médica y la inmunización previa complican también el diagnóstico serológico, porque la primera muestra obtenida puede ser de hecho una muestra de la convalecencia. Los criterios para el diagnóstico serológico basado en la comparación de resultados de una sola muestra de suero con los valores establecidos de la población tienen cada vez más aceptación y es probable que la medición serológica de anticuerpos contra la toxina tosferínica se convierta en un recurso estandarizado difundido y accesible para fines diagnósticos, sobre todo en brotes y vigilancia.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Un niño que se presenta con tos paroxística, vómito posterior a la tos y el "gallo" típico es probable que tenga una infección por *B. pertussis* o *B. parapertussis*; la linfocitosis aumenta la probabilidad de que la causa sea *B. pertussis*. Se han aislado virus, como el sincicial respiratorio y adenovirus en pacientes con tos ferina clínica, pero es probable que correspondan a una infección concomitante.

En adolescentes y adultos que a menudo no tienen tos paroxística o el "gallo" característico, el diagnóstico diferencial de la enfermedad prolongada con tos es más amplio. Debe sospecharse tos ferina cuando cualquier paciente con tos no mejora en 14 días, en presencia de tos paroxística de cualquier duración, tos seguida de vómito (en adolescentes y adultos) o cualquier síntoma respiratorio después del contacto con un caso de tos ferina confirmado por laboratorio. Otras causas que deben considerarse son infecciones por *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae*, adenovirus, virus de la influenza y otros virus respiratorios. El uso de inhibidores del enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), la presencia de enfermedad reactiva de las vías respiratorias

CUADRO 185-2 Antibioticoterapia para la tos ferina

Fármaco	Dosis diaria en adultos	Frecuencia	Duración (días)	Comentarios
Estolato de eritromicina	1-2 g	Cada 8 h	7-14	Efectos secundarios digestivos frecuentes
Claritromicina	500 mg	Cada 12 h	7	—
Azitromicina	500 mg el primer día, 250 mg después	Una vez al día	5	—
Trimetoprim-sulfametoxazol	160 mg de trimetoprim, 800 mg de sulfametoxazol	Cada 12 h	14	Para pacientes alérgicos a los macrólidos; la información sobre su eficacia es limitada

y enfermedad por reflujo gastroesofágico son causas no infecciosas bien descritas de tos prolongada en adultos.

TRATAMIENTO TOS FERINA

ANTIBIÓTICOS

La finalidad de la antibioticoterapia es erradicar la bacteria infectante de la nasofaringe; el tratamiento no modifica mayormente la evolución clínica, a menos que se administre al principio de la fase catarral. Los macrólidos son el fármaco de elección contra la tos ferina **(cuadro 185-2)**; se ha informado sobre cepas de *B. pertussis* resistentes a los macrólidos, pero son infrecuentes. En las personas alérgicas a los macrólidos, la combinación de trimetoprim y sulfametoxazol constituye una buena opción.

TRATAMIENTO DE SOSTÉN

Los lactantes pequeños sufren las mayores tasas de complicaciones y de mortalidad por tos ferina; por ello, se debe ingresar en el hospital a la mayoría de los lactantes y niños mayores con enfermedad grave. Un ambiente tranquilo puede disminuir la estimulación capaz de desencadenar los paroxismos. Algunos han propugnado el empleo de agonistas β-adrenérgicos o glucocorticoides, pero su eficacia no está demostrada. Los antitusígenos no resultan eficaces y no tienen cabida en el tratamiento de la tos ferina.

MEDIDAS DE CONTROL DE LA INFECCIÓN

Los pacientes ingresados en el hospital deben mantenerse en aislamiento respiratorio y deben seguirse las precauciones apropiadas contra la propagación de microorganismos patógenos por grandes gotitas respiratorias. Se debe mantener el aislamiento durante cinco días después del inicio del tratamiento con macrólidos o durante tres semanas (es decir, hasta que los cultivos nasofaríngeos sean sistemáticamente negativos) en aquellos individuos que no toleran el tratamiento antimicrobiano.

PROFILAXIA

Quimioprofilaxia Como el riesgo de transmisión de *B. pertussis* en los hogares es alto, se recomienda en general quimioprofilaxia para los contactos domésticos de los casos de tos ferina. Aunque no está demostrada su eficacia, varios estudios epidemiológicos de brotes de tos ferina en centros y en la comunidad apoyan el empleo de la quimioprofilaxia. En el único estudio con asignación al azar controlado con placebo, el estolato de eritromicina (en dosis de 50 mg/kg/día repartidos en tres dosis; dosis máxima, 1 g/día) resultó eficaz para disminuir la tos ferina confirmada desde el punto de vista bacteriológico en 67%; sin embargo, no hubo disminución de los casos clínicos de enfermedad. A pesar de estos resultados decepcionantes, muchas autoridades todavía recomiendan la quimioprofilaxia, sobre todo en viviendas en las que habitan personas con alto riesgo de enfermedad grave (niños <1 año de edad, embarazadas). No se dispone de datos sobre la utilización de los macrólidos más recientes en la quimioprofilaxia, pero estos fármacos suelen administrarse debido a su mayor tolerancia y eficacia.

Inmunización **(Cap. 148)** La clave de la prevención de la tos ferina es la inmunización activa. Después de 1940, la vacuna contra la tos ferina se utilizó de manera generalizada en Norteamérica; después, el número de casos notificados de tos ferina descendió >90%. La vacuna antitos ferina de células enteras se prepara por medio del calentamiento, desactivación química y purificación de *B. pertussis* completos. No obstante su eficacia (promedio 85%; intervalo para los distintos promedios de 5 a 100%), las vacunas contra la tos ferina de células enteras tienen efectos adversos, tanto frecuentes (fiebre; dolor en el sitio de la inyección, eritema y edema; irritabilidad), como raros (convulsiones febriles, episodios hipotónicos e hiporreatividad). Las supuestas relaciones entre la vacuna contra la tos ferina de células enteras y la encefalopatía, el síndrome de muerte súbita del lactante y el autismo, aunque no se han demostrado, han generado un activo grupo de presión contra la inmunización. La creación de las vacunas acelulares contra la tos ferina, que son eficaces pero que generan menos reacciones, ha aliviado de modo notable las preocupaciones respecto de la inclusión de la vacuna contra la tos ferina en el calendario de vacunación infantil.

Aunque en el mundo todavía se utilizan vacunas de células enteras de manera generalizada, para la vacunación infantil se administran sólo vacunas antitosferínicas acelulares en gran parte de los países desarrollados. En Norteamérica, estas vacunas se administran en una serie primaria de tres dosis a los dos, cuatro y seis meses de edad, con una más de refuerzo entre las edades de 15 y 18 meses y una complementaria entre los cuatro y seis años de edad.

Si bien se ha creado una amplia variedad de vacunas acelulares de la tos ferina, sólo algunas todavía se comercializan de manera general; todas contienen toxoide de *B. pertussis* y hemaglutinina filamentosa. Una vacuna de *B. pertussis* acelular también contiene pertactina, en tanto que otra porta pertactina y dos tipos de fimbrias. En vista de los análisis de los estudios de eficacia de fase 3, la mayoría de los expertos ha concluido que las vacunas de *B. pertussis* acelulares de dos componentes son más eficaces que las vacunas de monocomponente y que la adición de pertactina incrementa todavía más la eficacia. La ulterior adición de fimbrias parece proporcionar algo de protección contra la enfermedad más leve. En dos estudios, la protección contra la tos ferina por las vacunas guardaba una relación máxima con la producción de anticuerpo contra pertactina, fimbrias y toxina de tos ferina.

Está demostrado que las formulaciones de vacunas acelulares de tos ferina para adultos son seguras, inmunógenas y eficaces en estudios clínicos con adolescentes y adultos; ya se recomiendan para la inmunización habitual en estos grupos en varios países, incluido Estados Unidos. En ese país, los adolescentes deben recibir una dosis de la formulación para adultos de la vacuna para difteria-tétanos-tos ferina acelular en la consulta médica previa a la adolescencia, y todos los adultos no vacunados deben recibir una sola dosis de esta vacuna combinada. Además, se recomienda que todos los trabajadores de la salud de ese país se vacunen contra tos ferina, así como las mujeres durante cada embarazo para incrementar la transferencia pasiva de anticuerpos maternos al feto. La vacunación contra la tos ferina entre adolescentes estadounidenses fue de 78.2% en el año 2011, pero entre los adultos es baja (2.1% en el año 2007). Probablemente, si mejora la cobertura de vacunación entre adultos sea posible regular mejor la tos ferina en el espectro de edades, con protección colateral de los lactantes que son demasiado pequeños como para ser vacunados. Sin embargo, a la larga será necesario crear vacunas más efectivas con protección más prolongada para contener esta enfermedad.

186 Enfermedades causadas por bacilos entéricos gramnegativos

Thomas A. Russo, James R. Johnson

CARACTERÍSTICAS Y PRINCIPIOS GENERALES

Escherichia coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Serratia, Citrobacter, Morganella, Providencia, Cronobacter y *Edwardsiella* son bacilos entéricos gramnegativos que forman parte de la familia enterobacterias. *Salmonella, Shigella* y *Yersinia* también forman parte de esta familia y se revisan en los **capítulos 190, 191 y 196**, respectivamente. Estos patógenos producen una amplia variedad de infecciones en diversos sitios anatómicos, tanto en sujetos sanos como inmunocomprometidos. La resistencia antibiótica creciente de este grupo lo ha situado al frente de una crisis de salud pública en evolución. Además han surgido nuevos síndromes infecciosos. Por tanto, es necesario tener un conocimiento minucioso de los cuadros clínicos y las opciones terapéuticas apropiadas para obtener los resultados óptimos.

EPIDEMIOLOGÍA

E. coli, Klebsiella, Proteus, Enterobacter, Serratia, Citrobacter, Morganella, Providencia, Cronobacter y *Edwardsiella* son componentes de la microflora colónica normal de animales y seres humanos, y de la flora de diversos hábitats ambientales, como las instituciones de cuidados a largo plazo (LTCF, *long-term care facilities*) y hospitales. Como resultado, salvo por ciertos tipos patógenos de *E. coli* enteropatógena, estos géneros son patógenos globales. La incidencia de infección por estas bacterias va en aumento por la combinación de una población que envejece y el incremento en la resistencia antibiótica. En los humanos sanos, *E. coli* es la especie predominante de bacilo gramnegativo (GNB, *gram-negative bacilli*) en la flora colónica; *Klebsiella* y *Proteus* son menos prevalentes. Los GNB (en particular *E. coli*, *Klebsiella* y *Proteus*) sólo colonizan de manera transitoria la bucofaringe y la piel de sujetos sanos. En cambio, en las LTCF y los hospitales diversos GNB emergen como los microbios predominantes en las superficies mucosas y cutáneas, sobre todo en relación con el uso de antibióticos, enfermedad grave y estancia prolongada. Las LTCF se están convirtiendo en un importante reservorio de GNB resistentes. Esta colonización puede derivar en infecciones subsiguientes; por ejemplo, la colonización bucofaríngea puede causar neumonía. Como dato interesante, el uso de ampicilina o amoxicilina se relacionó con un mayor riesgo de infección subsiguiente por la variante hipervirulenta de *Klebsiella pneumoniae* en Taiwán; esta relación sugiere que pueden ser relevantes los cambios en la cantidad o prevalencia de las bacterias colonizadoras. La infección por *Serratia* y *Enterobacter* puede adquirirse por diversas infusiones (p. ej., fármacos, hemoderivados). Las infecciones por *Edwardsiella* se contraen por exposición a ambientes de agua dulce o marinos y son más frecuentes en el sureste de Asia.

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN

Los GNB entéricos tienen una membrana externa extracitoplásmica consistente en una bicapa lipídica con proteínas, lipoproteínas y polisacáridos relacionados (cápsula, lipopolisacárido). La membrana externa está en contacto con el ambiente externo, incluido el hospedador humano. Diversos componentes de la membrana externa son determinantes para la patogenia (p. ej., la cápsula) y la resistencia antibiótica (p. ej., permeabilidad de la barrera, bombas de salida).

PATOGENIA

Se requieren múltiples factores de virulencia bacteriana para la patogenia de los GNB causantes de enfermedad. La presencia de genes de virulencia especializados define a los patógenos y les permite infectar al hospedador de manera eficiente. Los hospedadores y sus patógenos conocidos se han adaptado durante su historia evolutiva. Con el tiempo, durante el "juego de estrategia" entre el hospedador y el patógeno, han surgido estrategias diversas y redundantes en ambas partes **(cuadro 186-1)**.

A continuación se explican los mecanismos patógenos intestinales. La mayoría de los miembros de la familia enterobacterias que causan infecciones extraintestinales son patógenos extracelulares, por lo que comparten ciertos rasgos patogénicos. La inmunidad innata (incluidas las actividades del complemento, péptidos antimicrobianos y fagocitos especializados) y la inmunidad humoral son los principales elementos de la defensa del hospedador. Tanto la susceptibilidad como la gravedad de la infección aumentan en caso de disfunción o deficiencia de estos componentes. En cambio, los rasgos de virulencia de *E. coli* enteropatógena, como las cepas distintivas que pueden causar diarrea, son distintos a los de *E. coli* patógena extraintestinal (ExPEC) y otros GNB que causan infecciones fuera del intestino. Esta distinción refleja las diferencias por sitio específico en los ambientes del hospedador y los mecanismos de defensa.

Una cepa determinada casi siempre tiene múltiples adhesinas para unirse con diversas células del hospedador (p. ej., en *E. coli*, fimbrias tipo 1, S y F1C; pelos P). La adquisición de nutrientes (p. ej., de hierro a través de los sideróforos) requiere muchos genes que son necesarios, pero no suficientes, para la patogenia. La capacidad para resistir la actividad bactericida del complemento y los fagocitos en ausencia de anticuerpos (p. ej., la conferida por la cápsula o el antígeno O de lipopolisacárido) es uno de los rasgos que definen a un patógeno extracelular. El daño hístico (p. ej., mediado por hemolisina en el caso de *E. coli*) facilita la diseminación en el hospedador. No hay duda que aún hay muchos genes de virulencia importantes por identificar **(cap. 145e)**.

La capacidad para producir choque séptico es otra característica de estos géneros. Los GNB son los causantes más frecuentes de este síndrome que puede ser letal. Los modelos moleculares asociados a microorganismos patógenos (PAMP, *pathogen-associated molecular pattern molecules*; p. ej., la fracción lipídica A del lipopolisacárido) estimulan una respuesta proinflamatoria en el hospedador mediante receptores de reconocimiento de patrón (p. ej., receptores tipo *toll* o para lectina tipo C) que activan las vías de señalización de defensa del hospedador; si esta respuesta es excesiva, produce estado de choque **(cap. 325)**. El daño bacteriano directo al tejido del hospedador (p. ej., por toxinas) o el daño colateral por la respuesta del hospedador puede inducir la liberación de modelos moleculares asociados a la lesión (DAMP, *damage-associated molecular pattern molecules*; p. ej., HMGB1) que propagan la respuesta proinflamatoria nociva del hospedador.

Existen muchas variantes antigénicas (serotipos) en la mayoría de los géneros de GNB. Por ejemplo, *E. coli* tiene más de 150 antígenos específicos O y más de 80 antígenos capsulares. Esta variabilidad antigénica que permite evadir al sistema inmunitario y permite la infección recurrente

CUADRO 186-1 Interacciones de *Escherichia coli* patogénica extraintestinal con el hospedador humano: un paradigma para patógenos bacterianos gramnegativos extracelulares extraintestinales

Objetivo bacteriano	Obstáculo del hospedador	Solución bacteriana
Adhesión extraintestinal	Flujo de orina, cubierta mucociliar	Múltiples adhesinas (p. ej., fimbrias tipo 1, S y F1C, pelos P)
Obtención de nutrientes para el crecimiento	Secuestro de nutrientes (p. ej., por almacenamiento intracelular de hierro y eliminación extracelular mediante lactoferrina y transferrina)	Lisis celular (p. ej., hemolisina), múltiples mecanismos para competir por hierro (p. ej., sideróforos) y otros nutrientes
Evitación inicial de la actividad bactericida del hospedador	Complemento, células fagocíticas, péptidos antibióticos	Polisacárido capsular, lipopolisacárido
Diseminación (en el hospedador y entre hospedadores)	?	Daño hístico irritante que aumenta la excreción (p. ej., toxinas como hemolisina)
Evitación tardía de la actividad bactericida del hospedador	Inmunidad adquirida (p. ej., anticuerpos específicos), tratamiento con antibióticos	¿Entrada celular?, adquisición de resistencia antibiótica

por distintas cepas de la misma especie, ha impedido el desarrollo de una vacuna (cap. 148).

SÍNDROMES INFECCIOSOS

E. coli puede causar infección intestinal o extraintestinal, según el tipo patológico particular, y *Edwardsiella tarda* puede producir infección intestinal y extraintestinal. *Klebsiella* ocasiona sobre todo infecciones extraintestinales, aunque una variante de *Klebsiella oxytoca* productora de toxina se relaciona con colitis hemorrágica. Según el hospedador y el patógeno, casi cualquier órgano o cavidad corporal puede infestarse con GNB. *E. coli* y en menor medida *Klebsiella* causan la mayoría de las infecciones intestinales por GNB y son los patógenos más virulentos en este grupo; dicha virulencia se demuestra por la capacidad de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* (sobre todo la variante virulenta) para causar infecciones graves en personas sanas y ambulatorias que viven en su comunidad. Sin embargo, los otros géneros también son importantes, sobre todo entre los residentes de LTCF y pacientes hospitalizados, en gran medida por la resistencia antimicrobiana intrínseca o adquirida de estos organismos, y el número creciente de personas con defensas disminuidas. La tasa de mortalidad es sustancial con muchas infecciones por GNB y se relaciona con la gravedad de la enfermedad. La neumonía y la bacteriemia (de cualquier origen) representan problemas especiales, sobre todo cuando se complican con falla orgánica (septicemia grave) o estado de choque, en cuyo caso la mortalidad es de 20 a 50 por ciento.

DIAGNÓSTICO

El aislamiento de GNB de sitios estériles casi siempre indica infección, mientras que su aislamiento de sitios no estériles, sobre todo de heridas abiertas en tejido blando y las vías respiratorias, requiere un cuadro clínico compatible para distinguir entre la colonización y la infección. La identificación tentativa por medio del laboratorio con base en la fermentación de la lactosa y la producción de indol (descrita para cada género a continuación), que casi siempre es posible antes de la identificación final del organismo y la determinación de su susceptibilidad antibiótica, ayuda a guiar la antibioticoterapia empírica.

TRATAMIENTO INFECCIONES CAUSADAS POR BACILOS ENTÉRICOS GRAMNEGATIVOS

(Cap. 170) La evidencia indica que el inicio de la antibioticoterapia empírica apropiada en una etapa temprana de las infecciones por GNB (sobre todo infecciones graves) mejora los resultados. La prevalencia siempre creciente de GNB resistentes a múltiples fármacos (MDR, *multidrug-resistant*) y muy resistentes a fármacos (XDR, *extensively drug-resistant*); la discrepancia entre las tasas de resistencia publicadas (históricas) y actuales, y las variaciones por especies, localización geográfica, uso regional de antibióticos y sitio del hospital (p. ej., unidad de cuidados intensivos [ICU, *intensive care unit*] o pabellones) obliga a conocer los patrones emergentes de resistencia antimicrobiana para elegir el tratamiento empírico apropiado. Los factores que predicen la resistencia del aislado incluyen el uso reciente de antibióticos, una relación con la atención médica (p. ej., hospitalización reciente o en curso, diálisis, residencia en una LTCF) o viajes internacionales (p. ej., a Asia, Latinoamérica, África, el sur de Europa). Para los pacientes bien seleccionados, mientras se esperan los resultados de susceptibilidad quizá sea prudente usar dos fármacos con actividad potencial, con la justificación de que al menos uno tendrá actividad. Si se inició un régimen de amplio espectro, es indispensable cambiar al fármaco más adecuado de espectro más estrecho cuando se tenga la información sobre la susceptibilidad antibiótica. Esta gestión responsable de los antibióticos enlentece el ciclo de selección siempre ascendente de bacterias cada vez más resistentes; disminuye la probabilidad de infección por *Clostridium difficile*; reduce los costos, y maximiza la longevidad útil de los antibióticos disponibles. De igual manera, es importante evitar el tratamiento de pacientes colonizados, pero no infectados (p. ej., que tienen un cultivo de esputo positivo sin evidencia de neumonía). En la actualidad, los fármacos con actividad más confiable contra los GNB entéricos son los carbapenémicos (p. ej., imipenem), el aminoglucósido amikacina, la cefalosporina de cuarta generación cefepima, la combinación de lactámico β-inhibidor de la lactamasa β piperacilina-tazobactam y las polimixinas (p. ej., colistina o polimixina B). El número de antibióticos eficaces contra ciertas enterobacterias va en descenso. Existen GNB en verdad resistentes a todo, y es improbable que lleguen nuevos fármacos al mercado en el corto plazo. Por tanto, deben usarse de manera prudente los antibióticos disponibles.

Las lactamasas β, que desactivan los lactámicos β, son los mediadores más importantes de la resistencia de los GNB a estos fármacos. Aunque la disminución de la permeabilidad o la expulsión activa de los lactámicos β es menos frecuente, pueden ocurrir solas o combinadas con la resistencia mediada por lactamasa β.

Los GNB entéricos a menudo expresan *lactamasas β de amplio espectro* (p. ej., TEM, SHV), que median la resistencia a muchas penicilinas y cefalosporinas de primera generación. La acción de estas enzimas se impide con los inhibidores de lactamasa β (p. ej., clavulanato, sulbactam, tazobactam). Por lo general no hidrolizan las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, ni las cefamicinas (p. ej., cefoxitina).

Las *lactamasas β de amplio espectro* (ESBL, *extended-spectrum β-lactamases*; p. ej., CTX-M, SHV, TEM) son enzimas modificadas que confieren resistencia a los mismos fármacos, además de las cefalosporinas de tercera generación, aztreonam y en algunos casos, a cefalosporinas de cuarta generación. Los GNB que expresan ESBL también pueden tener mutaciones en la porina que reducen la captación de cefalosporinas y las combinaciones de lactámico β con inhibidor de lactamasa β. La prevalencia de producción de ESBL adquirida, en particular de las enzimas tipo CTX-M, va en aumento entre los GNB de todo el mundo, en gran medida por la presencia de los genes correspondientes en grandes plásmidos transferibles, con resistencia relacionada a las fluoroquinolonas, trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), aminoglucósidos y tetraciclinas. Hasta ahora, las ESBL son más prevalentes en *K. pneumoniae, K. oxytoca* y *E. coli*, pero también se encuentran (y es probable que pasen inadvertidas) en *Enterobacter, Citrobacter, Proteus, Serratia* y otros GNB entéricos. En la actualidad, la prevalencia regional general de GNB productores de ESBL es India >China >resto de Asia, Latinoamérica, África, sur de Europa >norte de Europa >Estados Unidos, Canadá y Australia. Los viajes internacionales a regiones con alta prevalencia aumenta la probabilidad de colonización con estas cepas. Al principio, los GNB productores de ESBL se describieron en hospitales (ICU >pabellones) y en LTCF, donde había brotes relacionados con el uso difundido de cefalosporinas de tercera generación. Sin embargo, en los últimos 10 años la incidencia de cistitis no complicada por *E. coli* con ESBL CTX-M aumentó en todo el mundo (incluido Estados Unidos) entre las mujeres sanas ambulatorias sin exposición a atención médica o a antibióticos. El uso de antibióticos en los animales de consumo humano también está implicado en el aumento de las ESBL.

Los carbapenémicos son los lactámicos β con actividad más confiable contra las cepas que expresan ESBL. La experiencia clínica con las alternativas es más limitada, pero para los organismos susceptibles a piperacilina-tazobactam (concentración mínima inhibitoria [MIC, *minimal inhibitory concentration*] ≤4 μg/mL), esta combinación en dosis de 4.5 g c/6 h puede ofrecer una alternativa para ahorrar un carbapenémico, al menos para *E. coli*. La función de la tigeciclina no está clara, a pesar de su excelente actividad *in vitro*; *Proteus, Morganella* y *Providencia* tienen resistencia inherente, y las concentraciones alcanzables en suero y orina son bajas. Por tanto, se debe tener cuidado, sobre todo en infecciones graves, hasta que se tengan más datos clínicos. Las alternativas orales para el tratamiento de cepas que expresan ESBL CTX-M son limitadas, la fosfomicina es el fármaco activo más confiable (véase más adelante la sección sobre el tratamiento de las infecciones extraintestinales por *E. coli*).

Cuando se inducen o se elimina la represión de las *lactamasas β AmpC* hasta niveles altos de expresión, confieren resistencia a los mismos sustratos que las ESBL más las cefamicinas (p. ej., cefoxitina y cefotetán). Los genes que codifican estas enzimas se localizan en los cromosomas, por lo que no tienen la resistencia vinculada con las fluoroquinolonas, TMP-SMX, aminoglucósidos y tetraciclinas que es común con las ESBL. Tales enzimas representan un problema para el médico: es posible que se desarrolle resistencia durante el tratamiento con cefalosporinas de tercera generación, lo que conduce al fracaso clínico, sobre todo en el caso de bacteriemia. Aunque las lactamasas β AmpC cromosómicas se encuentran en casi todos los miembros de la familia enterobacterias, el riesgo de inducción clínicamente relevante de niveles altos de expresión o selección de los mutantes no reprimidos durante el tratamiento con cefalos-

porinas es mayor con *Enterobacter cloacae* y *Enterobacter aerogenes*, menor con *Serratia marcescens* y *Citrobacter freundii*, y más bajo con *Providencia* y *Morganella morganii*. Además, algunas cepas raras de *E. coli*, *K. pneumoniae* y otras enterobacterias han adquirido plásmidos que contienen genes inducibles de lactamasa β AmpC. Los carbapenémicos son una alternativa terapéutica viable. La cefalosporina de cuarta generación cefepima puede ser una opción adecuada si puede descartarse la presencia concomitante de una ESBL y se logra el control de la fuente. Otras alternativas para ahorrar carbapenémicos, si los aislados son susceptibles *in vitro* son las fluoroquinolonas, piperacilina-tazobactam, TMP-SMX, tigeciclina y aminoglucósidos, aunque hay pocos datos clínicos.

Las *carbapenemasas* (p. ej., KPC [clase A], NDM-1, VIM e IMP [clase B] y OXA-48 [clase C]) confieren resistencia a los mismos fármacos que las ESBL, también a las cefamicinas y carbapenémicos. Como sucede con las ESBL, las carbapenemasas casi siempre están codificadas en grandes plásmidos transferibles, que a menudo producen resistencia vinculada a las fluoroquinolonas, TMP-SMX, tetraciclinas y aminoglucósidos. Por desgracia, las enterobacterias productoras de carbapenemasa son cada vez más frecuentes, sobre todo en Asia, y la infección con estas cepas conlleva tasas de mortalidad elevadas. Esta realidad obligó a los CDC a clasificar a las enterobacterias resistentes a carbapenémicos como una "amenaza urgente" a la salud. La producción de carbapenemasa en esa familia de bacterias es más frecuente en *K. pneumoniae* y *E. coli*, pero se ha descrito casi en todos los miembros de la familia. Es probable que los sistemas de susceptibilidad automáticos sean poco confiables para la detección de carbapenemasas. Una MIC alta o un diámetro pequeño en la zona de meropenem o imipenem obligan a la confirmación genotípica, si puede hacerse. Una alternativa es confirmar el fenotipo con una prueba de Hodge modificada (que detecta las clases A, B y D, aunque los resultados pueden ser falsos positivos) o pruebas de inhibición con ácido borónico (clase A), EDTA (clase B) o ácido dipicolínico (clase B). La resistencia a carbapenémicos también puede ocurrir en ausencia de producción de carbapenemasa, en cuyo caso está mediada por lactamasa β AmpC y producción de ESBL, junto con modificaciones en la permeabilidad y salida.

Para el tratamiento de infecciones por enterobacterias resistentes a carbapenémicos, la tigeciclina y colistina son los fármacos parenterales con actividad *in vitro* más confiable. Sin embargo, como la tigeciclina sólo alcanza concentraciones séricas y urinarias bajas, es preciso tener precaución al usarla para tratar la bacteriemia y quizá la infección de vías urinarias (UTI, *urinary tract infection*), aunque unos cuantos reportes de casos describen cierto éxito con la tigeciclina para la UTI. La colistina tiene potencial nefrotóxico y neurotóxico. Además, se ha descrito resistencia creciente contra estos dos fármacos. Por tanto, el médico tiene pocas o ninguna alternativa terapéutica. Los aminoglucósidos pueden tener cierta utilidad si son activos. A menudo la fosfomicina tiene actividad *in vitro*, pero los datos clínicos son limitados, existen preocupaciones sobre el desarrollo de resistencia con la monoterapia y no hay una formulación parenteral en Estados Unidos. Aunque no existen datos de control, en estas situaciones se usa un régimen combinado con la finalidad de aumentar la eficacia y reducir el surgimiento de resistencia.

La resistencia a las fluoroquinolonas casi siempre se debe a alteraciones del sitio de acción (DNA girasa y topoisomerasa IV), con o sin disminución de la permeabilidad, expulsión activa o protección del sitio de acción. La resistencia a esta clase farmacológica es cada vez más prevalente entre los GNB y se relaciona con resistencia a otras clases de fármacos; por ejemplo, 20 a 80% de los GNB entéricos productores de ESBL también es resistente a las fluoroquinolonas. En la actualidad, las quinolonas deben considerarse poco confiables como tratamiento empírico para las infecciones por GNB en pacientes graves.

En esta era de resistencia antibiótica creciente, es crucial el cultivo local del sitio de infección antes de iniciar el antibiótico y en pacientes con enfermedad sistémica grave, deben obtenerse muestras para hemocultivo. La resistencia antibiótica no siempre se identifica con las pruebas *in vitro*; por tanto, es importante valorar la respuesta clínica al tratamiento. Además, como se explicó antes, la resistencia puede surgir durante el tratamiento por la inducción o la eliminación estable de la represión de las lactamasas β AmpC. Asimismo, a menudo son necesarios el drenaje de abscesos, la resección de tejido necrótico y la eliminación de cuerpos extraños infectados para lograr la curación. Los GNB con frecuencia están implicados en las infecciones polimicrobianas, en las que se desconoce la participación de cada patógeno individual (**cap. 201**). Aunque algunos GNB son más patógenos que otros, casi siempre es prudente, de ser posible, diseñar un tratamiento con actividad contra todos los GNB identificados, ya que cada uno tiene potencial patógeno por sí mismo. Por último, para pacientes tratados al principio con un régimen empírico de amplio espectro, el esquema debe reducirse lo más pronto posible, una vez que se tengan los resultados de susceptibilidad y el individuo haya respondido al tratamiento.

PREVENCIÓN

(**Cap. 168**) Evitar el uso inadecuado de antibióticos es una medida clave para prevenir infecciones por cepas resistentes a antibióticos y el desarrollo de resistencia adicional. Deben adoptarse programas de regulación de antibióticos para facilitar el logro de este objetivo. Se implementa el cumplimiento diligente de los protocolos de higiene de manos por parte del personal de salud; la limpieza/desinfección de objetos que entran en contacto con los pacientes (p. ej., estetoscopios y manguitos para medir la presión sanguínea), y las precauciones de contacto para pacientes colonizados o infectados con GNB resistentes a carbapenémicos (y quizá otra XDR). Se omite el uso de dispositivos permanentes (p. ej., catéteres urinarios e intravasculares, cánulas endotraqueales) y cuando son necesarios, su colocación se realiza acorde con un protocolo apropiado para disminuir el riesgo de infección. De igual manera, deben implementarse protocolos para valorar diario el uso y el retiro lo más pronto posible. La posición del paciente (p. ej., cabecera de la cama a ≥30°) y la higiene bucal apropiada reducen la incidencia de neumonía entre los pacientes con ventilador. Los datos emergentes apoyan la implementación de la descolonización universal para evitar la infección en pacientes de la ICU.

INFECCIONES POR *ESCHERICHIA COLI*

Las cepas de *E. coli* comparten un genoma central de casi 2 000 genes. La capacidad de una cepa para causar infecciones y la naturaleza de tales infecciones se definen por los genes auxiliares que codifican diversos factores de virulencia. Este experimento de la naturaleza es fluido y está en proceso, como demostró la reciente evolución de la *E. coli* enteroagregante productora de toxina Shiga.

CEPAS COMENSALES

Por lo general, las variantes comensales de *E. coli* que constituyen la mayor parte de la flora intestinal facultativa normal en la mayoría de los humanos, confieren beneficios al hospedador (p. ej., resistencia a la colonización con organismos patógenos). Estas cepas casi siempre carecen de los rasgos de virulencia especializados que permiten a las cepas de *E. coli* patógenas extraintestinales e intestinales generar enfermedad fuera y dentro del intestino, respectivamente. Sin embargo, incluso las cepas comensales de *E. coli* pueden participar en infecciones extraintestinales en presencia de algún factor agravante, como un cuerpo extraño (p. ej., un catéter urinario), compromiso del hospedador (p. ej., anomalías anatómicas locales o funcionales, como la obstrucción urinaria o biliar, o el compromiso inmunitario sistémico) o cuando el inóculo es grande o contiene una mezcla de especies bacterianas (p. ej., contaminación fecal de la cavidad peritoneal).

CEPAS PATÓGENAS EXTRAINTESTINALES

Las cepas ExPEC son los GNB entéricos que con mayor frecuencia causan infecciones bacterianas adquiridas en la comunidad y relacionadas con la atención médica. La propensión emergente de estas cepas para adquirir nuevos mecanismos de resistencia antibiótica (p. ej., ESBL y producción de carbapenemasa) ha dificultado el tratamiento de la infección por ExPEC. Ya hay un grupo clonal que se diseminó por el mundo: ST131, cuyos miembros casi siempre son resistentes a las fluoroquinolonas y expresan ESBL (CTX-M) cada vez más.

Como la *E. coli* comensal (pero a diferencia de *E. coli* enteropatógena), las cepas ExPEC a menudo se encuentran en la flora intestinal de personas sanas y no causan gastroenteritis en humanos. La entrada desde su sitio de colonización (p. ej., el colon, vagina o bucofaringe) hacia un sitio extraintestinal estéril en condiciones normales (p. ej., la vía urinaria, cavidad peritoneal o pulmones) es el paso que limita la rapidez de la infección. Las cepas ExPEC adquirieron genes que codifican diversos factores de virulencia extraintestinal y permiten a las bacterias producir infecciones fuera del tubo digestivo en hospedadores normales y comprometidos (cuadro 186-1). Estos genes de virulencia definen a ExPEC y en su mayoría son

distintos de los que permiten a las cepas enteropatógenas causar enfermedad diarreica (cuadro 186-2). Todos los grupos de edad, todos los tipos de hospedadores y casi todos los órganos y sitios anatómicos pueden enfermar de gravedad o morir cuando se infectan con ExPEC. Sin embargo, los resultados adversos son más frecuentes entre los hospedadores con enfermedades concomitantes y defensas anormales. La diversidad y el impacto médico y económico de las infecciones por ExPEC son evidentes si se consideran los siguientes síndromes específicos.

Síndromes infecciosos extraintestinales • ***INFECCIÓN URINARIA*** Las vías urinarias son el sitio que ExPEC infecta con mayor frecuencia. Es una infección en extremo frecuente entre pacientes ambulatorios, la UTI causa 1% de las consultas ambulatorias en Estados Unidos y ocupa el segundo sitio después de la infección de vías respiratorias bajas entre las infecciones que obligan a la hospitalización. Es mejor considerar las UTI por síndrome clínico (p. ej., cistitis no complicada, pielonefritis y UTI relacionadas con catéter) y en el contexto de los hospedadores específicos (p. ej., mujeres premenopáusicas, hospedadores comprometidos, cap. 162). *E. coli* es el patógeno individual más frecuente en todas las combinaciones de síndromes de UTI/grupo de hospedadores. Cada año, en Estados Unidos esta bacteria causa 80 a 90% de un estimado de 6 a 8 millones de episodios de cistitis no complicada en mujeres premenopáusicas. Además, 20% de las mujeres con un episodio inicial de cistitis experimentan recurrencias frecuentes.

La cistitis no complicada, el síndrome más frecuente de UTI aguda, se caracteriza por disuria, polaquiuria y dolor suprapúbico. La fiebre y el dolor en la espalda sugieren progresión a pielonefritis. Incluso con el tratamiento adecuado de la pielonefritis, la fiebre puede tardar cinco a siete días en resolverse del todo. La fiebre persistente o ascendente y las tasas altas de neutrófilos obligan a valorar en busca de un absceso intrarrenal o perinéfrico, u obstrucción. El daño al parénquima renal y la pérdida de la función renal durante la pielonefritis ocurren sobre todo en la obstrucción urinaria, que puede ser preexistente, o raras veces ocurre como fenómeno nuevo en pacientes diabéticos que desarrollan necrosis papilar renal como resultado de la infección renal. Las mujeres embarazadas tienen un riesgo alto inusual de desarrollar pielonefritis, que puede afectar el resultado del embarazo. Por tanto, la norma indica la detección prenatal y el tratamiento de la bacteriuria asintomática. La infección prostática es una posible complicación de la UTI en varones. El diagnóstico y tratamiento de la UTI, como se revisa en el capítulo 162, debe ajustarse al individuo; la naturaleza y sitio de la infección, y los patrones locales de susceptibilidad antibacteriana.

INFECCIÓN ABDOMINAL Y PÉLVICA El abdomen/pelvis es el segundo sitio más frecuente de infección extraintestinal por *E. coli*. En esta región se desarrolla una amplia variedad de síndromes clínicos que incluyen peritonitis aguda secundaria a contaminación fecal, peritonitis bacteriana espontánea, peritonitis relacionada con diálisis, diverticulitis, apendicitis, abscesos intraperitoneales o viscerales (hepático, pancreático, esplénico), pseudoquistes pancreáticos infectados y colangitis o colecistitis séptica. En las infecciones intraabdominales, *E. coli* puede aislarse sola o, como sucede a menudo, en combinación con otros miembros facultativos o anaerobios de la flora intestinal o ambos (cap. 159).

NEUMONÍA Por lo general, *E. coli* no se considera causa de neumonía (cap. 153). En realidad, los GNB entéricos sólo producen 1 a 3% de los casos de neumonía adquirida en la comunidad, en parte porque estos organismos sólo colonizan de manera transitoria la bucofaringe en una minoría de las personas sanas. Sin embargo, las tasas de colonización oral con *E. coli* y otros GNB aumenta con la gravedad de la enfermedad y el uso de antibióticos. Por consiguiente, los GNB son la causa más frecuente de neumonía entre los residentes de LTCF y de la neumonía intrahospitalaria (60 a 70%) (cap. 168), sobre todo entre pacientes sometidos a cirugía y los internados en la ICU (p. ej., neumonía relacionada con ventilador). La infección pulmonar casi siempre se adquiere por una aspiración de pequeño volumen, aunque en ocasiones ocurre por diseminación hematógena, en cuyo caso puede haber infiltrados nodulares multifocales. Es frecuente la necrosis hística, quizá por citotoxinas bacterianas. A pesar de la variación institucional significativa, *E. coli* casi siempre es el tercero o cuarto GNB aislado más frecuente en la neumonía intrahospitalaria, produce 5 a 8% de los episodios en los estudios estadounidenses y europeos. Sin importar el hospedador, la neumonía por ExPEC es una enfermedad grave, con tasas de mortalidad neta y atribuible de 20 a 60% y 10 a 20%, respectivamente.

MENINGITIS (Cap. 164) *E. coli* es una de las dos principales causas de meningitis neonatal, la otra es el estreptococo del grupo B. la mayoría de las cepas de *E. coli* que causan meningitis neonatal tiene el antígeno capsular K1 y proviene de un número limitado de grupos clonales relacionados con meningitis. Con frecuencia hay ventriculomegalia. Después del primer mes de edad, la meningitis por *E. coli* es poco común, ocurre sobre todo en caso de interrupción quirúrgica o traumática de las meninges o en presencia de cirrosis. En pacientes con cirrosis que desarrollan meningitis, es probable que las meninges estén contaminadas como resultado de la eliminación hepática deficiente de la bacteriemia en la vena porta.

CELULITIS/INFECCIÓN MUSCULOESQUELÉTICA *E. coli* contribuye a menudo a infecciones de úlceras por decúbito y a veces a infecciones de úlceras y heridas de la extremidad inferior en pacientes diabéticos y otros con compromiso neurovascular. También produce celulitis o infecciones en sitios de quemaduras y heridas quirúrgicas (representa casi 10% de las in-

CUADRO 186-2 ***E. coli* patógena intestinal**

Tipo patológico	Epidemiología	Síndrome clínico[a]	Rasgo molecular definitorio	Elemento genético causante[b]
STEC/EHEC/ STEAEC	Alimento, agua, persona-persona; todas las edades, países industrializados	Colitis hemorrágica, síndrome hemolítico-urémico	Toxina Shiga	Bacteriófago codificante de Stx1 semejante a λ o Stx2
ETEC	Alimento, agua; niños pequeños y viajeros a países en desarrollo	Diarrea del viajero	Enterotoxinas termoestable y termolábil, factores de colonización	Plásmidos de virulencia
EPEC	Persona-persona; niños pequeños y recién nacidos en países en desarrollo	Diarrea acuosa, diarrea persistente	Adherencia localizada, lesión por adhesión y borramiento en el epitelio intestinal	Isla de patogenicidad por plásmido de factor de adherencia EPEC (*locus* para borramiento de enterocito [LEE])
EIEC	Alimentos, agua; niños de países en desarrollo y los viajeros en ellos	Disentería	Invasión de células epiteliales colónicas, multiplicación intracelular, diseminación de una célula a otra	Múltiples genes contenidos sobre todo en un plásmido grande de virulencia
EAEC	¿Alimentos, agua? Niños de países en desarrollo y los viajeros en ellos; todas las edades, países industrializados	Diarrea del viajero, diarrea aguda, diarrea persistente	Adherencia agregante/difusa, factores de virulencia regulados por AggR	Genes de adherencia y toxina cromosómicos o de plásmidos

Abreviaturas: EAEC, *E. coli* enteroagregante; EHEC, *E. coli* enterohemorrágica; EIEC, *E. coli* enteroinvasora; EPEC, *E. coli* enteropatógena; ETEC, *E. coli* enterotoxigénica; STEAEC, *E. coli* enteroagregante productora de toxina Shiga; STEC, *E. coli* productora de toxina Shiga. [a] Síndromes típicos; véase el texto respecto a los detalles sobre el espectro de enfermedad. [b] La patogenia implica múltiples genes, incluidos otros aparte de los listados.

fecciones en sitios quirúrgicos), sobre todo cuando la infección se origina cerca del perineo. La osteomielitis de origen hematógeno, sobre todo en los cuerpos vertebrales, se debe a *E. coli* con mayor frecuencia de lo que antes se pensaba; esta bacteria genera hasta 10% de los casos en algunas series **(cap. 158)**. En ocasiones, produce infección relacionada con dispositivos ortopédicos o artritis séptica, y rara vez causa miositis hematógena. La miositis o fascitis en el muslo por *E. coli* obliga a valoración en busca de una fuente abdominal con diseminación contigua.

INFECCIÓN ENDOVASCULAR A pesar de ser una de las causas más frecuentes de bacteriemia, *E. coli* rara vez se instala en las válvulas cardiacas naturales. Cuando esto ocurre, casi siempre es en presencia de valvulopatía previa. Las infecciones por *E. coli* de los aneurismas, la vena porta (*pileflebitis*) y los injertos vasculares son muy infrecuentes.

INFECCIONES DIVERSAS *E. coli* puede infectar casi cualquier órgano y sitio anatómico. A veces ocasiona mediastinitis posoperatoria o sinusitis complicada, y pocas veces genera endoftalmitis, ectima gangrenoso o absceso cerebral.

BACTERIEMIA La bacteriemia por *E. coli* pude derivar de una infección primaria en cualquier sitio extraintestinal. Además, la bacteriemia primaria por *E. coli* puede ser resultado de dispositivos intravasculares percutáneos o biopsia prostática transrectal, así como del aumento en la permeabilidad de la mucosa intestinal presente en los recién nacidos y en casos de neutropenia, mucositis por quimioterapia, traumatismo y quemaduras. Una cantidad semejante de casos de bacteriemia por *E. coli* se origina en la comunidad y en instituciones de salud. En la mayoría de los estudios, *E. coli* y *Staphylococcus aureus* son los dos aislados sanguíneos con relevancia clínica más frecuentes. El aislamiento de *E. coli* en sangre casi siempre tiene relevancia clínica y por lo general se acompaña de síndrome séptico, septicemia grave (disfunción de al menos un órgano o sistema causada por la septicemia) o choque séptico **(cap. 325)**.

La vía urinaria es la fuente más frecuente de la bacteriemia por *E. coli*, representa casi la mitad a dos tercios de los episodios. La bacteriemia originada en las vías urinarias es muy frecuente en pacientes con pielonefritis, obstrucción de vías urinarias o instrumentación urinaria en presencia de orina infectada. El abdomen es el segundo origen más frecuente, causa 25% de los episodios. Aunque la obstrucción biliar (cálculos, tumor) y la interrupción intestinal franca, que casi siempre son evidentes, son la causa de muchos de estos casos, algunas fuentes abdominales (p. ej., abscesos) son asintomáticos y es necesario identificarlos en estudios de imágenes (p. ej., CT). Por tanto, el médico debe ser cauteloso para señalar a las vías urinarias como el origen de la bacteriemia por *E. coli* en ausencia de signos y síntomas característicos de UTI. Las infecciones de tejido blando, hueso, pulmones y catéteres intravasculares son otras fuentes de la bacteriemia por *E. coli*.

Diagnóstico Las cepas de *E. coli* que causan infecciones extraintestinales casi siempre crecen en medios aeróbicos y anaeróbicos antes de 24 h en medios diagnósticos estándar y son fáciles de identificar en el laboratorio de microbiología clínica con base en los criterios bioquímicos habituales. Más de 90% de las cepas ExPEC son fermentadores rápidos de la lactosa y son positivos al indol.

TRATAMIENTO INFECCIONES EXTRAINTESTINALES POR *E. COLI*

Antes, la mayoría de los aislados de *E. coli* era muy susceptible a una amplia variedad de antibióticos. Por desgracia, ya no es así. En general, la elevada prevalencia de resistencia impide el uso empírico de ampicilina y amoxicilina-clavulanato, incluso en infecciones adquiridas en la comunidad. La prevalencia de la resistencia a las cefalosporinas de primera generación y TMP-SMX va en aumento entre las cepas adquiridas en la comunidad en Estados Unidos (las tasas actuales son de 10 a 40%) y es aún mayor fuera de Norteamérica. Hasta hace poco, TMP-SMX era el fármaco de elección para el tratamiento de cistitis no complicada en muchos sitios. Aunque es predecible que el uso empírico continuado de TMP-SMX derive en tasas de curación cada vez menores, un cambio absoluto a fármacos alternativos (p. ej., fluoroquinolonas) acelerará igual el surgimiento diseminado de resistencia a estas clases antibióticas, como ya ha sucedido en algunas regiones. Más de 90% de los aislados que causan cistitis no complicada conserva la susceptibilidad a nitrofurantoína y fosfomicina.

La prevalencia de resistencia de los aislados de *E. coli* a las fluoroquinolonas entre los pacientes ambulatorios estadounidenses ha aumentado de manera estable en la última década (de 3% en 2000 a 17.1% en 2010, según una encuesta). Por lo general, las tasas de resistencia son más altas en pacientes ambulatorios fuera de Estados Unidos, y son incluso más elevadas en poblaciones en las que se usa mucho la profilaxia con fluoroquinolonas (p. ej., pacientes con leucemia, receptores de trasplante y sujetos con cirrosis) y entre los aislados de LTCF y hospitales. Por ejemplo, la *National Healthcare Safety Network* (NHSN) informó resistencia a fluoroquinolona en 41.8% de los aislados de *E. coli* de infección sanguínea relacionada con un catéter central (CLABSI, *central line-associated bloodstream infection*) en 2009-2010, y la *International Nosocomial Infection Control Consortium* (INICC) informó que 53.4% de los aislados de *E. coli* de la ICU era resistente a las quinolonas en 2004-2009. Además, la NHSN informó una resistencia de 19% a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación en aislados de *E. coli* en CLABSI, y el INICC encontró que 66.6% de los aislados de *E. coli* en la ICU era resistente a cefalosporinas de tercera generación.

Las cepas productoras de ESBL son cada vez más prevalentes entre los aislados relacionados con la atención médica (5 a 10%) y los ambulatorios (las cifras dependen de la región). Una cantidad creciente de informes describe UTI adquiridas en la comunidad causadas por cepas de *E. coli* productoras de ESBL CTX-M. Los datos sugieren que la adquisición de cepas productoras de CTX-M y resistentes a fluoroquinolona podrían ser consecuencia del consumo de productos de carne roja de animales tratados con cefalosporinas de tercera y cuarta generación, y con fluoroquinolonas. Las opciones terapéuticas orales para estas cepas son limitadas; sin embargo, los datos clínicos e *in vitro* limitados indican que para la cistitis, la fosfomicina y la nitrofurantoína parecen ser opciones útiles. Los carbapenémicos y la amikacina son los fármacos con los que se espera mayor actividad, pero las cepas productoras de carbapenemasa van en aumento (1 a 5% entre los aislados relacionados con atención médica en Estados Unidos y tasas más altas en muchos otros países). La tigeciclina y las polimixinas, con o sin un segundo fármaco, son la opción más frecuente contra estos aislados tan resistentes.

Dicha resistencia antimicrobiana en evolución, motivo de preocupación seria, no sólo necesita el uso de fármacos de amplio espectro, sino también del fármaco de espectro estrecho más apropiado siempre que sea posible y la omisión del tratamiento en los pacientes colonizados, pero no infectados.

CEPAS ENTEROPATÓGENAS

Tipos patológicos Ciertas cepas de *E. coli* son capaces de causar diarrea. Otros patógenos intestinales relevantes se describen en los **capítulos 160, 161 y 190-193**. Al menos en países industrializados, las cepas enteropatógenas de *E. coli* rara vez se encuentran en la flora fecal de personas sanas; aparecen como patógenos obligados. Estas cepas desarrollan una capacidad especial para causar enteritis, enterocolitis y colitis cuando un hospedador no expuesto antes las ingiere en cantidades suficientes. Existen al menos cinco tipos patógenos distintos de *E. coli* enteropatógena: 1) *E. coli* productora de toxina Shiga (STEC), que incluye los subgrupos de *E. coli* enterohemorrágica (EHEC) y la recién evolucionada *E. coli* enteroagregante productora de toxina Shiga (STEAEC); 2) *E. coli* enterotoxigénica (ETEC); 3) *E. coli* enteropatógena (EPEC); 4) *E. coli* enteroinvasiva (EIEC), y 5) *E. coli* enteroagregante (EAEC). La *E. coli* con adherencia difusa (DAEC) y *E. coli* separadora celular son otros tipos patógenos putativos. Por último, una variante llamada *E. coli* invasiva adherente (AIEC) se ha vinculado con la enfermedad de Crohn (aunque aún no se demuestra una relación causal), pero no produce enfermedad diarreica. La transmisión ocurre sobre todo por alimento y agua contaminados por ETEC, STEC/EHEC/STEAEC, EIEC y EAEC, así como por diseminación de una persona a otra de EPEC (y a veces de STEC/EHEC/STEAEC). La acidez gástrica confiere cierta protección contra la infección; por tanto, las personas con disminución del ácido gástrico son muy susceptibles. Los humanos son el principal reservorio (salvo por STEC/EHEC, en cuyo caso la preocupación principal se refiere a los bovinos); la variedad de hospedadores parece depender de los factores de adhesión específicos de la especie. Aunque existe cierta superposición, cada patógeno tiene una combinación casi única de rasgos de virulencia que da lugar a un mecanismo patogénico intestinal distintivo (cuadro 186-2). En

su mayoría, estas cepas son incapaces de causar enfermedad fuera del intestino. Excepto por los casos de STEC/EHEC/STEAEC y EAEC, la enfermedad provocada por este grupo de patógenos ocurre sobre todo en países en vías de desarrollo.

E. COLI ENTEROHEMORRÁGICA/E. COLI ENTEROAGREGANTE PRODUCTORA DE TOXINA SHIGA Las cepas STEC/EHEC/STEAEC constituyen un grupo emergente de patógenos que causan colitis hemorrágica y el síndrome hemolítico urémico (HUS, *hemolytic-uremic syndrome*). Varios brotes grandes producidos por consumo de vegetales crudos (p. ej., lechuga, espinaca, germinados) y de carne de res poco cocida recibieron mucha atención en los medios de comunicación. Un brote en Europa central en 2011 causado por STEAEC (O104:H4) al parecer transmitido por germinados, con cierta transmisión subsiguiente entre humanos, generó más de 800 casos de HUS y 54 muertes. En este grupo de organismos, O157:H7 es el serotipo más prominente, aunque muchos otros serotipos también se han relacionado con estos síndromes, incluidos O6, O26, O45, O55, O91, O103, O111, O113, O121, O145 y OX3.

La capacidad de STEC/EHEC/STEAEC para producir toxina Shiga (Stx2, Stx1, o ambos) o toxinas relacionadas es un factor crítico en la generación de la enfermedad clínica. Las cepas de *Shigella dysenteriae* que producen la toxina Shiga relacionada Stx pueden causar el mismo síndrome. Stx2 y su variante Stx2C (que puede estar o no combinada con Stx2 y/o Stx1) parece más importante que Stx1 para el desarrollo de HUS. Todas las toxinas Shiga estudiadas hasta ahora son multímeros que incluyen una subunidad A con actividad enzimática y cinco subunidades B idénticas que median la unión con las globosil ceramidas, que son glucolípidos relacionados con la membrana expresados en ciertas células del hospedador. Como en el ricino, la subunidad A divide una adenina del 28S rRNA de las células hospedadoras, lo que inhibe de manera irreversible la función ribosómica y puede conducir a la apoptosis. Es posible que la activación del complemento mediada por Stx2 también participe en el desarrollo del HUS.

Se requieren propiedades adicionales, como la tolerancia al ácido y la adherencia a la célula epitelial, para alcanzar la capacidad patogénica total de las cepas STEC. La mayoría de los aislados causantes de enfermedad tienen un *locus* cromosómico para el borramiento del enterocito (LEE, *locus for enterocyte effacement*). Esta isla de patogenicidad se describió por primera vez en las cepas EPEC y contiene genes que median la adherencia a las células epiteliales intestinales y un sistema que trastoca las células hospedadoras mediante la traslocación de proteínas bacterianas (sistema de secreción tipo III). Las cepas EHEC conforman un subgrupo de STEC que tienen stx_1 y/o stx_2, además de LEE. Las cepas STEAEC (LEE-negativas) evolucionaron a partir de EAEC mediante la adquisición de varios genes, incluidos los que codifican Stx2, la adhesina Iha, la resistencia a la telurita, un sistema de secreción tipo VI y la ESBL CTX-M-15.

Los rumiantes domesticados, en particular el ganado y los terneros, son el principal reservorio para STEC/EHEC. La carne molida, la fuente alimentaria más frecuente de cepas STEC/EHEC, a menudo se contamina durante su procesamiento. Además, el estiércol del ganado o de otros animales (incluido el que se usa como fertilizante) puede contaminar los vegetales (papas, lechuga, espinaca, germinados, frutas caídas, nueces, fresas) y el deslave fecal de esta fuente puede contaminar los sistemas de agua. En cambio, parece que los humanos son el reservorio de STEAEC. Se calcula que $<10^2$ unidades formadoras de colonias (CFU, *colony-forming units*) de STEC/EHEC/STEAEC pueden causar enfermedad. Por tanto, no sólo las pequeñas cantidades en alimentos o la contaminación ambiental (p. ej., en agua deglutida al nadar) generan enfermedad, también la transmisión entre personas (p. ej., en guarderías infantiles e instituciones) es una vía importante para la diseminación secundaria. Asimismo, pueden ocurrir infecciones en el laboratorio. Las enfermedades por este grupo de patógenos se presentan como brote y como casos esporádicos, con una incidencia máxima durante el verano.

A diferencia de otros tipos patológicos intestinales, STEC/EHEC/STEAEC causa infecciones con mayor frecuencia en países industrializados que en las regiones en desarrollo. Las cepas de O157:H7 son la cuarta causa más frecuente informada de diarrea bacteriana en Estados Unidos (después de *Campylobacter, Salmonella* y *Shigella*). La colonización del colon y quizá del íleon produce síntomas después de un periodo de incubación de tres a cuatro días. El edema colónico y una diarrea secretoria no sanguinolenta inicial puede convertirse en el síndrome distintivo de STEC/EHEC/STEAEC de diarrea sanguinolenta (identificada en la anamnesis o la exploración) en >90% de los casos. Son frecuentes el dolor abdominal considerable y la presencia de leucocitos en las heces (70% de los casos), pero no la fiebre. La ausencia de fiebre puede llevar a considerar de manera errónea que se trata de un trastorno no infeccioso (p. ej., intususcepción y enfermedad intestinal inflamatoria o isquémica). En ocasiones, las infecciones por *C. difficile, K. oxytoca* (véase "Infecciones por *Klebsiella*" más adelante), *Campylobacter* y *Salmonella* se manifiestan de manera similar. La enfermedad por STEC/EHEC casi siempre se autolimita, dura cinco a 10 días. Una complicación infrecuente, pero temida, es el HUS, que ocurre dos a 14 días después de la diarrea en 2 a 8% de los casos, por lo general en pacientes muy jóvenes o ancianos. Las características distintivas de la infección por STEAEC, a diferencia de la enfermedad típica por STEC/EHEC incluyen una mayor incidencia entre los adultos, sobre todo en mujeres jóvenes, y una tasa más elevada de HUS (casi 20%). Se calcula que >50% de todos los casos de HUS en Estados Unidos y 90% de los casos pediátricos se deben a STEC/EHEC. Esta complicación está mediada por la traslocación sistémica de las toxinas Shiga. Los eritrocitos pueden servir como portadores de Stx hacia las células endoteliales situadas en los vasos pequeños de los riñones y el cerebro. El desarrollo subsiguiente de microangiopatía trombótica (quizá con efectos directos de la toxina en diversas células no endoteliales) a menudo genera cierta combinación de fiebre, trombocitopenia, insuficiencia renal y encefalopatía. Aunque la tasa de mortalidad con el apoyo de diálisis es <10%, es probable que persista la disfunción renal y neurológica residual.

E. COLI ENTEROTOXIGÉNICA En países tropicales o en desarrollo, ETEC es una causa principal de diarrea endémica. Después del destete, los niños de estas regiones a menudo experimentan episodios de infección por ETEC durante los primeros tres años de edad. La incidencia de la infección disminuye con la edad, un patrón que se relaciona con el desarrollo de inmunidad mucosa a los factores de colonización (o sea, adhesinas). En países industrializados, la infección casi siempre es posterior a un viaje a zonas endémicas, aunque ocurren brotes ocasionales transmitidos por alimentos. ETEC es el causante más frecuente de la diarrea del viajero, 25 a 75% de los casos. La incidencia de la infección puede reducirse con la evitación prudente de los líquidos y alimentos potencialmente contaminados, en particular alimentos poco cocidos, con cáscara o no refrigerados **(cap. 149)**. La infección por ETEC es infrecuente en Estados Unidos, pero han existido brotes secundarios al consumo de alimentos importados de zonas endémicas. Se necesita un inóculo grande (10^6-10^{10} CFU) para producir enfermedad, que casi siempre se manifiesta después de un periodo de incubación de 12 a 72 h.

Después de la adhesión de ETEC mediante los factores de colonización (p. ej., CFA/I, CS1-6), la enfermedad está mediada sobre todo por una toxina termolábil (LT-1), una toxina termoestable (STa), o ambas que causa secreción neta de líquido por activación de la adenilato ciclasa (LT-1) y la guanilato ciclasa (STa) en el yeyuno y el íleon. El resultado es diarrea acuosa acompañada de cólicos. LT-1 consiste en una subunidad A y una B, con estructura y función similares a la toxina del cólera. La unión sólida de la subunidad B con el gangliósido GM_1 en las células del epitelio intestinal induce la traslocación intracelular de la subunidad A, que funciona como ADP-ribosiltransferasa. La STa madura es un péptido de 18 o 19 aminoácidos secretados cuya actividad biológica está mediada por la unión con la guanilato ciclasa C que se encuentra en la membrana del borde en cepillo de los enterocitos y produce un aumento en la concentración intracelular de GMP cíclico. Se producen cambios histopatológicos en el intestino delgado que siempre están ausentes en la infección por ETEC; hay moco, sangre y células inflamatorias en las heces, y fiebre. El espectro de la enfermedad varía desde un trastorno leve hasta un síndrome semejante al cólera que pone en peligro la vida. Aunque los síntomas casi siempre se autolimitan (por lo general duran tres días), la infección puede causar morbilidad significativa y la muerte (sobre todo por hipovolemia grave) cuando el acceso a la atención médica o los líquidos adecuados para rehidratación son limitados, y cuando afecta a niños pequeños o desnutridos.

E. COLI ENTEROPATÓGENA La EPEC genera enfermedad sobre todo en niños pequeños, incluso en recién nacidos. EPEC fue el primer tipo patológico de *E. coli* reconocido como agente de enfermedad diarreica, y fue la causa de brotes de diarrea infantil (incluidos algunos en cuneros de hospitales) en países industrializados entre las décadas de 1940 y 1950. En la actualidad, la infección por EPEC es causa infrecuente de diarrea en los países desarrollados, pero es una causa relevante de diarrea (esporádica y epidémica) en los lactantes de países en desarrollo. La lactancia disminuye la incidencia de esta infección. Es posible la diseminación rápida entre personas. Con la colonización del intestino delgado, los síntomas se desarrollan después de un breve periodo de incubación (uno o dos días). La adherencia localizada inicial mediante

pelos dispuestos en grupos conduce al borramiento característico de las microvellosidades con formación de pedestales parecidos a copas, ricos en actina, mediada por factores del LEE. La patogenia de la diarrea es un proceso complejo y regulado en el que la modulación celular del hospedador tiene una función importante mediante un sistema de secreción tipo III. Las cepas que carecen de pelos formadores de grupos se clasifican como EPEC atípicas (aEPEC); cada vez hay más datos que apoyan la participación de estas cepas como patógenos intestinales. Las heces diarreicas a menudo contienen moco, pero no sangre. Aunque la diarrea por EPEC casi siempre se limita por sí sola (dura cinco a 15 días), puede persistir por semanas.

E. COLI ENTEROINVASIVA (EIEC), una causa relativamente frecuente de diarrea, se identifica raras veces en Estados Unidos, aunque están algunos brotes relacionados con alimentos. En países en vías de desarrollo, la enfermedad esporádica se ve pocas veces en niños y viajeros. La cepa EIEC comparte muchas características genéticas y clínicas con *Shigella*, ambas evolucionaron de un ancestro común. Sin embargo, a diferencia de *Shigella*, EIEC sólo produce enfermedad con un inóculo grande (10^8 a 10^{10} CFU), y comienza después de un periodo de incubación de uno a tres días. Se cree que al principio las toxinas generan diarrea secretoria por efecto en el intestino delgado. Más tarde, la colonización e invasión de la mucosa colónica, seguida por replicación en ella y por diseminación entre las células, conduce al desarrollo de colitis inflamatoria caracterizada por fiebre, dolor abdominal, tenesmo y heces escasas que contienen moco, sangre y células inflamatorias. Por lo general, los síntomas se limitan por sí solos (siete a 10 días).

E. COLI ENTEROAGREGANTE Y CON ADHERENCIA DIFUSA La cepa EAEC se ha descrito sobre todo en países en desarrollo y en niños pequeños. Sin embargo, estudios recientes indican que puede ser una causa relativamente frecuente de diarrea en todos los grupos de edad en países industrializados. EAEC también se identifica cada vez más como causa relevante de diarrea del viajero. Está muy adaptada a los humanos, el reservorio probable. Se requiere un inóculo grande para la infección, que casi siempre se manifiesta por diarrea acuosa, a veces persistente, en personas sanas, desnutridas o infectadas con VIH. *In vitro*, las bacterias muestran un patrón de adherencia difuso o en "ladrillos apilados" a las células epiteliales del intestino delgado. Los factores de virulencia que parecen necesarios para producir enfermedad están regulados en parte por el activador de la transcripción AggR, e incluyen fimbrias de adherencia agregante (AAF/I-III); la adhesina Hda; la mucinasa Pic; las enterotoxinas Pet, EAST-1, ShET1 y HlyE, y dispersina, una proteína antiagregante que favorece la diseminación mucosa. Algunas cepas de DAEC son capaces de causar diarrea, sobre todo en niños de dos a seis años de edad en algunos países en desarrollo, y es posible que cause diarrea del viajero. Es factible que las adhesinas Afa/Dr contribuyan a la patogenia de tales infecciones.

Diagnóstico En la valoración de la diarrea se deben distinguir los casos no inflamatorios de los inflamatorios; los primeros se sugieren por la presencia de sangre o moco en las heces, o por una prueba positiva para leucocitos fecales **(cap. 160)**. ETEC, EPEC y DAEC producen diarrea no inflamatoria y son infrecuentes en Estados Unidos; es probable que en este país, la incidencia de infección por EAEC, que también causa diarrea no inflamatoria, sea menor a los casos reales. El diagnóstico de estas infecciones requiere pruebas especializadas (p. ej., reacción en cadena de la polimerasa para genes específicos del tipo patógeno) que no siempre están disponibles y rara vez se necesitan porque las enfermedades se autolimitan. ETEC causa la mayoría, y EAEC una minoría, de los casos de diarrea del viajero no inflamatoria. Casi nunca es necesario un diagnóstico definitivo. La antibioticoterapia empírica (o sintomática), junto con la rehidratación, es una conducta razonable. Si la diarrea persiste >10 días a pesar del tratamiento, deben buscarse *Giardia* y *Cryptosporidium* (o en pacientes inmunodeprimidos, otros patógenos). La infección por EIEC, causa rara de diarrea inflamatoria en Estados Unidos, también requiere pruebas especializadas. Los CDC ahora recomiendan que en todos los pacientes con diarrea adquirida en la comunidad, inflamatoria o no, se busque infección por STEC/EHEC/ STEAEC mediante cultivo simultáneo (importante para la detección y control de un brote) y prueba para detección de toxina Shiga o sus genes relacionados. Las razones para esta recomendación es que no siempre hay diarrea sanguinolenta y la detección de leucocitos fecales no tiene una sensibilidad óptima para el diagnóstico de la infección por STEC/EHEC/STEAEC. El uso de ambas pruebas aumenta la tasa de identificación de la infección sobre las tasas obtenidas con cualquiera de esas pruebas sola. STEC/EHEC O157 puede identificarse mediante cultivo, al seleccionar las cepas de *E. coli* que no fermentan el sorbitol, con serotipificación subsiguiente y prueba para toxina Shiga. No existen medios selectivos o de detección para el cultivo de cepas distintas a O157. La detección de toxinas Shiga o genes de la toxina mediante pruebas de enzimoinmunoabsorción del DNA y de citotoxicidad ofrece las ventajas de la rapidez más la detección de cepas de STEC/EHEC/STEAEC distintas a O157.

TRATAMIENTO **INFECCIONES INTESTINALES POR *E. COLI***

(Cap. 128) La base del tratamiento para todos los síndromes diarreicos es la hidratación y los electrolitos, lo cual es muy importante para la infección por STEC/EHEC/STEAEC porque la reposición apropiada del volumen reduce el daño renal y mejora el resultado. En general, se desalienta el uso de antibióticos para evitar la diarrea del viajero, sobre todo en vista de las tasas altas de resistencia antibiótica. Sin embargo, en algunos pacientes (p. ej., los que no pueden sufragar una enfermedad breve o están predispuestos a la infección) es razonable el uso de rifaximina, que no se absorbe y es bien tolerada. Cuando no hay moco ni sangre en las heces, el tratamiento temprano de la diarrea del viajero iniciado por el paciente con una fluoroquinolona o azitromicina acorta la duración de la enfermedad, y el uso de loperamida detiene los síntomas en unas cuantas horas. Aunque la disentería por EIEC se limita por sí sola, el tratamiento acelera la resolución de los síntomas, sobre todo en los casos graves. En cambio, debe evitarse la antibioticoterapia en la infección por STEC/EHEC/STEAEC (cuya presencia se sospecha por la diarrea sanguinolenta sin fiebre) porque los antibióticos aumentan la incidencia de HUS (quizá porque incrementan la síntesis y liberación de Stx). Aún no se aclara la participación de la plasmaféresis y la inhibición de C5 (eculizumab) en el tratamiento del HUS.

INFECCIONES POR *KLEBSIELLA*

Desde el punto de vista médico, *K. pneumoniae* es la principal especie de *Klebsiella*, causa infecciones adquiridas en la comunidad, en la LTCF y en hospitales. *Klebsiella* sp. son muy abundantes en el ambiente y colonizan las superficies mucosas de los mamíferos. En los humanos sanos, la prevalencia de colonización con *K. pneumoniae* es de 5 a 35% en el colon y de 1 a 5% en la bucofaringe; por lo general, la piel se coloniza sólo de manera transitoria. La principal forma de adquisición es por diseminación entre personas. La mayoría de las infecciones por *Klebsiella* en países occidentales se debe a la "típica" *K. pneumoniae* (cKP), y ocurre en hospitales y LTCF. Los síndromes clínicos comunes de cKP son neumonía, UTI, infección abdominal, infección de dispositivo intravascular, infección de sitio quirúrgico, infección de tejido blando y bacteriemia subsiguiente. Las cepas de cKP han ganado notoriedad porque su propensión a adquirir determinantes de resistencia antibiótica la vuelve difícil de tratar. El grupo clonal ST258, muchos miembros del cual producen carbapenemasa KPC, está en proceso de diseminarse por el mundo. La diseminación de cepas productoras de carbapenemasa NMD-1 a partir de India a causa del turismo médico ha captado la atención de médicos y de la prensa lega.

Las cepas de cKP parecen tener diferencias fenotípicas y clínicas de la *K. pneumoniae* hipervirulenta (hvKP), una variante emergente que se identificó por primera vez en Taiwán en 1986. Aunque ha habido infecciones por hvKP en todo el mundo y en todos los grupos étnicos, la mayoría se informa en la zona Asia Pacífico. Esta concentración de casos genera la pregunta sobre si existe una distribución geográfica específica de la bacteria o si la causa es una mayor susceptibilidad de los hospedadores asiáticos. A diferencia de la situación usual del vínculo con la atención médica para las infecciones por cKP en Occidente, hvKP provoca infecciones graves que ponen en peligro un órgano o la vida en personas jóvenes sanas de la comunidad, y puede diseminarse como metástasis de los sitios de infección primaria. Al principio, la infección por hvKP se caracterizaba y distinguía de las infecciones habituales por cKP por 1) manifestación como absceso hepático piógeno adquirido en la comunidad **(fig. 186-1, *arriba*)**; 2) presencia en pacientes sin antecedente de enfermedad hepatobiliar, y 3) propensión a la diseminación metastásica a sitios distantes (p. ej., ojos, sistema nervioso central, pulmones), que ocurre en 11 a 80% de los casos. En fecha más reciente, esta variante se reconoció como la causa de diversos

abscesos/infecciones extrahepáticos graves adquiridos en la comunidad en ausencia de compromiso hepático, como neumonía, meningitis, endoftalmitis (fig. 186-1, *intermedia*), absceso esplénico y fascitis necrosante. Las personas afectadas a menudo tienen diabetes mellitus y son de origen asiático. Sin embargo, puede afectar a personas sin diabetes y de todos los grupos étnicos. Los sobrevivientes a menudo sufren morbilidad catastrófica, como la pérdida de la visión o secuelas neurológicas.

K. pneumoniae subespecie *rhinoscleromatis* es el agente causal del rinoescleroma, una infección granulomatosa de la vía mucosa respiratoria superior que evoluciona despacio (durante meses o años), y causa necrosis y obstrucción ocasional de las cavidad nasal. *K. pneumoniae* subespecie *ozaenae* se ha implicado como causa de rinitis atrófica crónica y rara vez de enfermedad invasora en hospedadores comprometidos. Estas dos subespecies de *K. pneumoniae* casi siempre se aíslan de pacientes en climas tropicales y tienen un genoma distinto de cKP y hvKP.

SÍNDROMES INFECCIOSOS

Neumonía Aunque cKP sólo produce un pequeño porcentaje de casos de neumonía adquirida en la comunidad en países occidentales (cap. 153), cKP y *K. oxytoca* son causas frecuentes de neumonía entre los residentes de LTCF y pacientes hospitalizados por el aumento en las tasas de colonización bucofaríngea. La ventilación mecánica es un factor de riesgo importante. En Asia y Sudáfrica, la neumonía por hvKP adquirida en la comunidad es cada vez más frecuente y a menudo ocurre en pacientes jóvenes sin enfermedades subyacentes. *Klebsiella* también es causa frecuente de neumonía en niños con desnutrición grave en países en desarrollo.

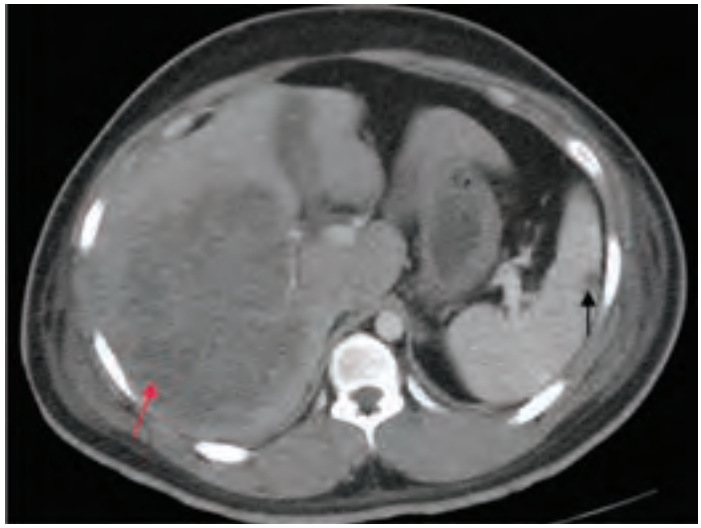
Como en todas las neumonías causadas por GNB entéricos, son típicas la producción de esputo purulento y la evidencia de enfermedad respiratoria. Ahora, la forma con infección más temprana y menos extensa es más frecuente que la descrita como típica con infiltrados lobulares y fisuras abultadas. La infección pulmonar por hvKP que se diseminó de otros sitios (p. ej., de un absceso hepático) casi siempre incluye densidades nodulares bilaterales, más a menudo en los lóbulos inferiores. La progresión de la enfermedad puede incluir necrosis pulmonar, derrame pleural y empiema.

UTI cKP causa sólo 1 a 2% de los episodios de infección urinaria entre adultos por lo demás sanos, pero 5 a 17% de los episodios de UTI complicada, incluidas las infecciones relacionadas con catéteres urinarios permanentes. La UTI por hvKP se manifiesta más a menudo como absceso renal o prostático por diseminación bacteriémica que como infección ascendente.

Infección abdominal cKP causa un espectro de infecciones abdominales similares a las producidas por *E. coli*, pero es menos frecuente que aislarla en estos casos. hvKP es causa frecuente de absceso hepático piógeno monobacteriano adquirido en la comunidad y en el área Asia Pacífico se ha recuperado con frecuencia cada vez mayor durante los últimos 20 años en sustitución de *E. coli* como el patógeno más frecuente en este síndrome. hvKP se describe cada vez más a menudo como causa de peritonitis bacteriana espontánea y absceso esplénico.

Otras infecciones La celulitis e infección del tejido blando mediada por cKP y *K. oxytoca* por lo general afecta tejido desvitalizado (p. ej., úlceras por decúbito y diabéticas, sitios de quemaduras) y a pacientes inmunodeprimidos. cKP y *K. oxytoca* son los causantes de casos ocasionales de osteomielitis contigua a una infección de tejidos blandos, miositis no tropical y meningitis (tanto en el periodo neonatal como después de neurocirugía). En cambio, hvKP se ha convertido en una causa frecuente de fascitis necrosante monobacteriana adquirida en la comunidad; meningitis; abscesos cerebral, subdural y epidural, y endoftalmitis (fig. 186-1, *intermedia*), en todo el mundo, pero sobre todo en la Cuenca Pacífico Asia. Las cepas de *K. oxytoca* productoras de citotoxina se han implicado como causa de colitis hemorrágica relacionada con antibióticos no provocada por *C. difficile*.

Bacteriemia La infección por *Klebsiella* en cualquier sitio produce bacteriemia; las infecciones de las vías urinarias, respiratorias y abdominales



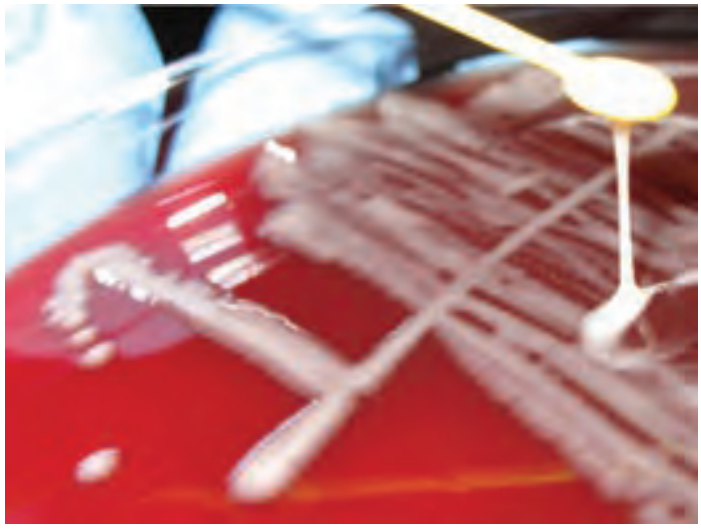


FIGURA 186-1. Nueva variante hipervirulenta de *K. pneumoniae* (hvKP). ***Superior:*** CT abdominal de un varón vietnamita de 24 años de edad previamente sano que muestra un absceso hepático primario (***flecha roja***) con diseminación metastásica al bazo (***flecha negra***). *(Por cortesía de los doctores Chiu-Bin Hsiao y Diana Pomakova.)* ***Intermedio:*** un varón chino de 33 años de edad previamente sano que desarrolló endoftalmitis. *(Tomado de Virulence 4:2, 1-12 Feb. 15, 2013.)* ***Inferior:*** las cepas hvKP tienen un fenotipo hipermucoviscoso (que no siempre equivale a un fenotipo mucoide). Este fenotipo se define de manera semicuantitativa por una "prueba de hilo" positiva (formación de una hebra viscosa >5 mm de largo cuando se estiran las colonias bacterianas de una placa de agar con un asa de inoculación). *(Por cortesía del Dr. Russo.)*

(en particular el absceso hepático) representan 15 a 30% cada uno de los episodios de bacteriemia. Las infecciones relacionadas con dispositivos intravasculares ocasionan otro 5 a 15%, y las infecciones en sitios quirúrgicos y diversas representan el resto. *Klebsiella* produce septicemia en recién nacidos y bacteriemia en pacientes neutropénicos. Como los GNB entéricos en general, *Klebsiella* rara vez causa endocarditis o infección endovascular.

DIAGNÓSTICO

Klebsiella es fácil de aislar e identificar en el laboratorio; casi siempre fermenta la lactosa, aunque las subespecies *rhinoscleromatis* y *ozaenae* no son fermentadoras y son negativas para el indol. Por lo general, hvKP tiene un fenotipo hipermucoviscoso **(fig. 186-1, *inferior*)**, aunque la sensibilidad y especificidad de esta prueba no están definidas y es probable que no sean óptimas. Es conveniente una mejor prueba diagnóstica para hvKP.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR *KLEBSIELLA*

cKP y *K. oxytoca* tienen perfiles semejantes de resistencia antibiótica. Estas especies tienen resistencia intrínseca a la ampicilina y la ticarcilina, y la nitrofurantoína tiene actividad consistente contra ellas. Los datos de la NHSN sobre la resistencia documentada en 2009-2010 a cefalosporinas de tercera y cuarta generaciones en 28.9% de los aislados CLABSI de cKP y *K. oxytoca*, y los datos del INICC para 2004-2009 identificaron resistencia a las cefalosporinas de tercera generación en 76.3% de los aislados de *K. pneumoniae* de la ICU. Tal resistencia creciente está mediada sobre todo por ESBL codificadas en plásmidos. Estos plásmidos casi siempre codifican la resistencia a los aminoglucósidos, tetraciclinas y TMP-SMX. Asimismo, se han obtenido aislados de cKP que producen ESBL CTX-M de pacientes ambulatorios sin contacto reciente en instituciones de salud (véase la sección sobre el tratamiento de las infecciones extraintestinales por *E. coli* para conocer las consideraciones terapéuticas). También se describe cada vez con más frecuencia la resistencia a combinaciones de lactámico β/inhibidor de lactamasa β y a cefamicinas independiente de los plásmidos codificantes de ESBL, sobre todo en Latinoamérica. La prevalencia de la resistencia a fluoroquinolonas es de 15 a 20% en general, y de 50% entre las cepas con ESBL. Dado que es indeseable tratar estas últimas cepas con penicilinas o cefalosporinas y que la resistencia a fluoroquinolona a menudo se relaciona con ESBL, es prudente un régimen empírico de amikacina o carbapenémicos para las infecciones por cKP y *K. oxytoca* graves o relacionadas con atención médica. Sin embargo, es predecible que el uso de carbapenémicos impulsado por las ESBL haya seleccionado cepas de cKP y *K. oxytoca* que expresan carbapenemasas. Los datos de la NHSN documentaron resistencia en 2009-2010 a carbapenémicos en 12.8% de los aislados CLABSI de cKP y *K. oxytoca*. El tratamiento de las infecciones por cepas productoras de carbapenemasas es muy difícil; cada vez más, estas cepas son resistentes a casi todo. No hay una elección terapéutica óptima. La tigeciclina y las polimixinas (p. ej., colistina) son los fármacos con mayor actividad *in vitro* y se usan con mayor frecuencia. Sin embargo, ya existe resistencia a estos medicamentos y se han descrito cepas de cKP resistentes a todos los antibióticos conocidos en Estados Unidos y en el mundo. En estas circunstancias a menudo se recurre al tratamiento combinado.

INFECCIONES POR *PROTEUS*

P. mirabilis causa 90% de las infecciones por *Proteus* ocurridas en la comunidad, LTCF y hospitales. *P. vulgaris* y *P. penneri* se relacionan sobre todo con infecciones adquiridas en LTCF u hospitales. Las especies de *Proteus* son parte de la flora colónica de una amplia variedad de mamíferos, aves, peces y reptiles. La capacidad de estos GNB para generar histamina a partir del pescado contaminado los implica en la patogenia de la intoxicación escombroidea (por pescado) **(cap. 474)**. *P. mirabilis* coloniza a los humanos sanos (prevalencia, 50%) mientras que *P. vulgaris* y *P. penneri* se aíslan sobre todo de personas con enfermedades subyacentes. Las vías urinarias son por mucho el sitio más frecuente de infección por *Proteus*; las adhesinas, flagelos, proteasa IgA-IgG, sistemas de adquisición de hierro y ureasa son los principales factores conocidos de virulencia urinaria. Es menos frecuente que *Proteus* infecte otros sitios extraintestinales.

SÍNDROMES INFECCIOSOS

UTI La mayoría de las infecciones por *Proteus* se originan en las vías urinarias. *P. mirabilis* produce sólo 1 a 2% de las UTI en mujeres sanas, y las especies de *Proteus* en conjunto causan sólo 5% de las UTI hospitalarias. Sin embargo, este género bacteriano es la causa de 10 a 15% de los casos de UTI complicada, sobre todo las relacionadas con cateterización; en realidad, entre los aislados de UTI de pacientes con catéteres crónicos, la prevalencia de *Proteus* es de 20 a 45%. Esta elevada prevalencia se debe en parte a la síntesis bacteriana de ureasa, que hidroliza la urea hasta amoniaco y alcaliniza la orina. A su vez, la alcalinización de la orina induce la precipitación de compuestos orgánicos e inorgánicos, que contribuyen a la formación de cristales de estruvita y carbonato-apatita; desarrollo de biopelículas en los catéteres, y desarrollo de cálculos. Con el tiempo, es posible que se formen cálculos en astas de ciervo dentro de la pelvis renal, con obstrucción e insuficiencia renal. Por tanto, las muestras urinarias con alcalinidad inexplicable deben cultivarse en busca de *Proteus*, y la identificación de estas bacterias en la orina obliga a considerar la búsqueda de litiasis.

Otras infecciones En ocasiones, *Proteus* causa neumonía (sobre todo en residentes de LTCF o pacientes hospitalizados), sinusitis hospitalaria, abscesos intraabdominales, infección de vías biliares, infección de sitio quirúrgico, infección de tejido blando (en particular úlceras por decúbito y diabética) y osteomielitis (casi siempre contigua); en casos raros produce miositis no tropical. Además, en ocasiones *Proteus* produce meningitis neonatal, a menudo complicada por un absceso cerebral. También es causa de absceso cerebral originado en el oído.

Bacteriemia La mayoría de los episodios de bacteriemia por *Proteus* se origina en las vías urinarias; sin embargo, cualquiera de los sitios menos frecuentes de infección, así como los dispositivos intravasculares son fuentes potenciales. La infección endovascular es rara. Las especies de *Proteus* son los causantes ocasionales de septicemia en recién nacidos y de bacteriemia en pacientes neutropénicos.

DIAGNÓSTICO

Estos patógenos son fáciles de aislar e identificar en el laboratorio. La mayoría de las cepas son negativas a lactosa, producen H_2S y tienen motilidad pululante característica en las placas de agar. *P. mirabilis* y *P. penneri* son negativos al indol, mientras que *P. vulgaris* es positivo. La incapacidad para producir ornitina descarboxilasa distingue a *P. penneri* de *P. mirabilis*.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR *PROTEUS*

Por lo general, *P. mirabilis* es susceptible a la mayoría de los antibióticos, excepto tetraciclina, nitrofurantoína, polimixinas y tigeciclina. Entre 10 y 50% de las cepas ya adquirió resistencia a la ampicilina y cefalosporinas de primera generación. En general, 10 a 15% de los aislados de *P. mirabilis* es resistente a fluoroquinolonas; en Estados Unidos, 5% de los aislados ya producen ESBL. Además, se han recuperado aislados de *P. mirabilis* que sintetizan ESBL CTX-M de pacientes ambulatorios sin contacto reciente con instituciones de salud (véase la sección sobre el tratamiento de las infecciones extraintestinales por *E. coli* para conocer el tratamiento). *P. vulgaris* y *P. penneri* tienen un perfil de resistencia más amplio que *P. mirabilis*. Lo usual es la resistencia a la ampicilina y cefalosporinas de primera generación, y 30 a 40% de los aislados es resistente a fluoroquinolonas. La inducción o selección de variantes con pérdida estable de la represión de la lactamasa β AmpC cromosómica puede ocurrir con los aislados de *P. vulgaris*. Los carbapenémicos, las cefalosporinas de cuarta generación (p. ej., cefepima), amikacina, TMP-SMX y fosfomicina tienen excelente actividad contra *Proteus* sp. (90 a 100% de los aislados es susceptible).

INFECCIONES POR *ENTEROBACTER* Y *CRONOBACTER*

E. cloacae y *E. aerogenes* son causa de la mayoría de las infecciones por *Enterobacter* (65 a 75% y 15 a 25%, respectivamente); *Cronobacter sakazakii* (antes *Enterobacter sakazakii*) y *E. gergoviae* se aíslan con menor frecuencia (1% cada uno). *Enterobacter* sp. producen sobre todo infecciones

relacionadas con la atención médica. Estas bacterias tienen alta prevalencia en alimentos, fuentes ambientales (incluido el equipo de las instituciones de salud) y diversos animales. Pocos humanos sanos están colonizados, pero el porcentaje aumenta de manera significativa con la residencia en LTCF y la hospitalización. Aunque la colonización es un preámbulo importante para la infección, también existe la introducción directa a través de catéteres IV (p. ej., líquidos IV o monitores de presión contaminados). Las especies de *Enterobacter* han desarrollado extensa resistencia a antibióticos y es probable que esto haya contribuido al surgimiento de estos organismos como patógenos intrahospitalarios relevantes. Las personas que recibieron tratamiento antibiótico antes, con alguna enfermedad concomitante y que están internados en la ICU tienen el riesgo más alto de infección. *Enterobacter* genera un espectro de infecciones extraintestinales similar al descrito para otros GNB.

SÍNDROMES INFECCIOSOS

Los síndromes más frecuentes son neumonía, UTI (sobre todo relacionada con catéter), infecciones relacionadas con dispositivos intravasculares, sitio quirúrgico y abdominal (en particular posoperatoria o relacionada con dispositivos como endoprótesis biliares). Son menos frecuentes la sinusitis hospitalaria, meningitis relacionada con procedimientos quirúrgicos (incluido el uso de monitores de presión intracraneal), osteomielitis y endoftalmitis posterior a cirugía ocular. *C. sakazakii* causa bacteriemia neonatal, enterocolitis necrosante y meningitis (que a menudo se complica por absceso cerebral o ventriculitis); se ha implicado la fórmula infantil contaminada como fuente de tales infecciones. La bacteriemia por *Enterobacter* puede ser resultado de la infección en cualquier sitio anatómico. En la bacteriemia de origen desconocido deben considerarse la contaminación de líquidos o fármacos IV, componentes sanguíneos o derivados de plasma, líquidos para irrigación de catéteres, monitores de presión y equipo para diálisis, sobre todo en caso de un brote. *Enterobacter* también causa bacteriemia en pacientes neutropénicos. La endocarditis por *Enterobacter* es rara, ocurre sobre todo con el consumo de drogas ilegales IV o en presencia de válvulas protésicas.

DIAGNÓSTICO

Enterobacter se aísla e identifica con facilidad en el laboratorio. La mayoría de las cepas es positiva para lactosa y negativa para indol.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR *ENTEROBACTER*

Existe resistencia antibiótica significativa entre las cepas de *Enterobacter*. La ampicilina y las cefalosporinas de primera y segunda generaciones tienen poca o nula actividad. El uso difundido de cefalosporinas de tercera generación puede inducir o seleccionar variantes con pérdida estable de la represión de la lactamasa β AmpC, lo que confiere resistencia a estos fármacos y a los monobactámicos (p. ej., aztreonam), y en muchos casos, a las combinaciones de lactámico β/inhibidor de lactamasa β. Es posible que la resistencia surja durante el tratamiento; en un estudio, este fenómeno se documentó en 20% de los aislados clínicos. La resistencia nueva debe considerarse cuando hay deterioro clínico después de la mejoría inicial, y las cefalosporinas de tercera generación deben evitarse en el tratamiento de infecciones graves por *Enterobacter*. La cefepima es estable en presencia de lactamasas β AmpC, por lo que es una opción adecuada para las infecciones por *Enterobacter*, siempre que no haya también ESBL. La detección de ESBL en *Enterobacter* es difícil por la presencia de la lactamasa β AmpC; no obstante, se sabe que su prevalencia (sobre todo en *E. cloacae*) es variable en todo el mundo, aunque va en ascenso y ahora es de 5 a 50% en general. Este incremento se demuestra en los datos de la NHSN, que documentó resistencia a cefalosporinas de tercera y cuarta generaciones en 37.4% de los aislados de *Enterobacter* CLABSI en Estados Unidos; por fortuna, los carbapenémicos, la amikacina y tigeciclina conservan una actividad excelente (susceptibilidad de 90 a 99%) y las fluoroquinolonas tienen actividad adecuada (susceptibilidad de 85 a 95%). Una vez que se tengan los datos de susceptibilidad, es crucial reducir el régimen antibiótico siempre que sea posible.

INFECCIONES POR *SERRATIA*

S. marcescens produce la mayoría (>90%) de las infecciones por *Serratia*; *S. liquefaciens, S. rubidaea, S. fonticola, S. grimesii, S. plymutjica* y *S. odorifera* se aíslan sólo en ocasiones. Este género de bacterias se encuentra sobre todo en el ambiente (incluidas las instituciones de salud), en particular en los sitios húmedos; se ha aislado de diversos animales, insectos y plantas, pero los humanos sanos rara vez están colonizados. En las LTCF y hospitales, los reservorios de las bacterias incluyen las manos y uñas de las manos del personal de salud, alimentos, leche (en las unidades neonatales), vertederos, equipo respiratorio y equipo o dispositivos médicos de otro tipo, monitores de presión, soluciones IV o fármacos parenterales (en particular los provenientes de farmacias que los preparan), jeringas precargadas y los viales de medicamentos con accesos múltiples (p. ej., heparina, solución salina), hemoderivados (p. ej., plaquetas), jabones y lociones para manos, soluciones para irrigación e incluso desinfectantes. La infección se produce por inoculación directa (p. ej., por un líquido IV) o por colonización (sobre todo de la vía respiratoria). Es más frecuente la infección esporádica, pero también existen epidemias (a menudo por cepas MDR en ICU de adultos y neonatales) y brotes por una fuente común. El espectro de infecciones extraintestinales causadas por *Serratia* es similar al de otros GNB. Las especies de este género casi siempre se consideran agentes causales de infección relacionada con atención médica y representan 1 a 3% de todas las infecciones hospitalarias. Sin embargo, los estudios de vigilancia de laboratorio poblacionales en Canadá y Australia demostraron que las infecciones adquiridas en la comunidad son más frecuentes de lo que se pensaba.

SÍNDROMES INFECCIOSOS

Las vías respiratorias, las vías urinarias, los dispositivos intravasculares, el ojo (queratitis por lente de contacto y otras infecciones oculares), heridas quirúrgicas y el torrente sanguíneo (por infusiones contaminadas) son los sitios más frecuentes de infección por *Serratia*; los primeros cinco sitios son las fuentes más frecuentes de bacteriemia por estas bacterias. Las infecciones de tejido blando (incluidas miositis, fascitis, mastitis), osteomielitis, infección abdominal y de vías biliares (posterior a procedimientos) y la artritis séptica (sobre todo por inyecciones intraarticulares) son menos frecuentes. *Serratia* sp. son causa frecuente de meningitis neonatal o posoperatoria y de bacteriemia en pacientes neutropénicos. La endocarditis es rara.

DIAGNÓSTICO

Las bacterias del género *Serratia* se cultivan e identifican con facilidad en el laboratorio, por lo general son negativas para lactosa e indol. Algunas cepas de *S. marcescens* y *S. rubidaea* tienen pigmento rojo.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR *SERRATIA*

La mayoría de las cepas de *Serratia* (>80%) es resistente a ampicilina, amoxicilina-clavulanato, ampicilina-sulbactam, cefalosporinas de primera generación, cefamicinas, nitrofurantoína y colistina. En general, >90% de los aislados de *Serratia* es susceptible a otros antibióticos adecuados contra GNB. La inducción o selección de variantes con pérdida estable de la represión de las lactamasas β AmpC cromosómicas pueden ocurrir durante el tratamiento. En Estados Unidos y el resto del mundo, en general la prevalencia de aislados productores de ESBL es baja (<5%), pero se han informado tasas de 20 a 30% en Asia y Latinoamérica. La adquisición de genes codificantes de carbapenemasa es poco común, pero va en aumento.

INFECCIONES POR *CITROBACTER*

Citrobacter freundii y *Citrobacter koseri* producen la mayoría de las infecciones humanas por este género bacteriano, que tiene similitudes epidemiológicas y clínicas con *Enterobacter*. A menudo existen especies de *Citrobacter* en el agua, alimentos, suelo y ciertos animales. *Citrobacter* es parte de la flora fecal normal en una minoría de humanos sanos, pero las tasas de colonización son más altas en las LTCF y hospitales, instituciones en las que ocurren casi todas las infecciones por *Citrobacter*. Las especies de este género causan 1 a 2% de las infecciones intrahospitalarias. Por lo general, los hospedadores afectados están inmunodeprimidos o tienen en-

fermedades concomitantes. *Citrobacter* causa infecciones extraintestinales similares a las descritas para otros GNB.

SÍNDROMES INFECCIOSOS

Entre 40 y 50% de las infecciones por *Citrobacter* ocurre en las vías urinarias. Los sitios afectados con menor frecuencia incluyen las vías biliares (sobre todo en presencia de cálculos u obstrucción), peritoneo y dispositivos intravasculares. La osteomielitis (casi siempre de un foco contiguo), infección del sistema nervioso central del adulto (por neurocirugía u otra causa de disrupción meníngea) y miositis son raras. *Citrobacter* (en particular *C. koseri*) también causa 1 a 2% de las meningitis neonatales, 50 a 80% de los cuales se complica por un absceso cerebral. Además, los reportes de casos en adultos sugieren que la infección por *C. koseri* tiende a formar abscesos. Por lo general, la bacteriemia se debe a UTI, infección biliar o abdominal, o infección de un dispositivo intravascular. En ocasiones, *Citrobacter* produce bacteriemia en pacientes neutropénicos. La endocarditis y las infecciones endovasculares son raras.

DIAGNÓSTICO

Las especies de *Citrobacter* son fáciles de aislar e identificar; 35 a 50% de los aislados es positivo para lactosa, y 100% es negativo para oxidasa. *C. freundii* es indol-negativo, pero *C. koseri* es positivo.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR *CITROBACTER*

C. freundii es más resistente a antibióticos que *C. koseri*. Más de 90% de los aislados es resistente a ampicilina y cefalosporinas de primera y segunda generaciones. Las especies de *Citrobacter* (salvo por *C. koseri*) tienen lactamasas β AmpC; durante el tratamiento pueden ocurrir inducción o selección de variantes con pérdida estable de la represión. La resistencia a las penicilinas contra pseudomonas, aztreonam, fluoroquinolonas, gentamicina y cefalosporinas de tercera generación es variable, pero va en aumento. La prevalencia de aislados productores de ESBL es <5%. Los carbapenémicos, amikacina, cefepima, tigeciclina (con la cual hay poca experiencia clínica), fosfomicina (disponible en Estados Unidos sólo en formulación oral) y colistina (fármaco de último recurso por su toxicidad potencial) tienen mayor actividad, es susceptible >90% de las cepas.

INFECCIONES POR *MORGANELLA* Y *PROVIDENCIA*

M. morganii, P. stuartii y con menor frecuencia *P. rettgeri* son miembros de sus géneros respectivos que causan infecciones en el humano. Las relaciones epidemiológicas, propiedades patogénicas y manifestaciones clínicas de estas bacterias se parecen a las de *Proteus* sp. Sin embargo, *Morganella* y *Providencia* son más frecuentes entre los residentes de LTCF; en menor medida afectan a pacientes hospitalizados. En instituciones donde se usan mucho polimixinas y tigeciclina, estos organismos pueden volverse cada vez más frecuentes por su resistencia intrínseca a estos fármacos.

SÍNDROMES INFECCIOSOS

Estas especies son patógenos urinarios, sobre todo, causan UTI por lo general vinculadas con la cateterización prolongada (>30 días). Tales infecciones a menudo generan una biopelícula e incrustaciones en el catéter (a veces lo obstruyen), o inducen el desarrollo de cálculos de estruvita en la vejiga o riñones (a veces con obstrucción renal, y sirven como focos para recidivas). *Morganella* también se aísla a menudo en infecciones por mordedura de serpiente. Otros síndromes infecciosos menos frecuentes incluyen infecciones del sitio quirúrgico, de tejidos blandos (sobre todo de úlceras por decúbito o diabética), de sitios con quemaduras, neumonía (en particular vinculada con ventilador), de dispositivo intravascular e intraabdominal. Raras veces ocurren también infecciones extraintestinales descritas para los GNB. La bacteriemia es infrecuente; cualquier sitio infectado puede servir como fuente, pero las vías urinarias representan la mayoría de los casos, las siguientes fuentes en frecuencia son los sitios quirúrgicos, tejidos blandos, hígado y vías biliares.

DIAGNÓSTICO

M. morganii y *Providencia* son fáciles de aislar e identificar. Casi todos los aislados son negativos para lactosa y positivos para indol.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR *MORGANELLA* Y *PROVIDENCIA*

Morganella y *Providencia* pueden ser muy resistentes a los antibióticos. La mayoría de los aislados es resistente a ampicilina, cefalosporinas de primera generación, nitrofurantoína, fosfomicina, tigeciclina y polimixinas; 40% es resistente a fluoroquinolonas. Estos dos géneros bacterianos tienen lactamasas β AmpC inducibles; es posible que durante el tratamiento haya inducción o selección de mutantes con pérdida estable de la represión. La resistencia a las penicilinas contra pseudomonas, aztreonam, gentamicina, TMP-SMX y cefalosporinas de segunda y tercera generaciones ya existe, pero su prevalencia es variable. El inhibidor de lactamasa β tazobactam aumenta la susceptibilidad a los lactámicos β, pero el sulbactam y el ácido clavulánico no. Los carbapenémicos, amikacina y cefepima son los fármacos con mayor actividad (>90% de los aislados es susceptible). Sin embargo, cuando existe resistencia a los carbapenémicos es preocupante por la resistencia inherente de *Morganella* y *Providencia* a las polimixinas y tigeciclina. La eliminación de un catéter colonizado o un cálculo es crucial para erradicar la UTI.

INFECCIONES POR *EDWARDSIELLA*

E. tarda es el único miembro del género *Edwardsiella* que se vincula con enfermedad humana. Esta bacteria se encuentra sobre todo en ambientes de agua dulce y marinos, y en las especies animales acuáticas relacionadas. El contagio humano ocurre durante la interacción con estos reservorios y la ingestión de animales acuáticos poco cocidos. La infección por *E. tarda* es rara en Estados Unidos; los casos publicados recientes provienen sobre todo del sureste de Asia. Este patógeno produce manifestaciones clínicas similares a las de *Salmonella* (como patógeno intestinal, cap. 190), *Vibrio vulnificus* (como patógeno extraintestinal, cap. 193) y *Aeromonas hydrophila* (como patógeno intestinal y extraintestinal, cap. 183e).

SÍNDROMES INFECCIOSOS

La gastroenteritis es el principal síndrome infeccioso (50 a 80% de las infecciones). La manifestación más frecuente es la diarrea acuosa autolimitada, pero también produce colitis grave. La infección extraintestinal más frecuente es la de heridas por inoculación directa, a menudo relacionada con lesiones en agua dulce, marina o causadas por serpientes. Otros síndromes infecciosos se deben a la invasión del tubo digestivo y la bacteriemia subsiguiente. La mayoría de los hospedadores afectados tiene enfermedades concomitantes (p. ej., trastorno hepatobiliar, sobrecarga de hierro, cáncer o diabetes mellitus). Un síndrome con bacteriemia primaria, a veces complicado con meningitis, conlleva una mortalidad por casos del 40%. También causa abscesos viscerales (sobre todo hepático) e intraperitoneales. Se han descrito casos de endocarditis y empiema.

DIAGNÓSTICO

Aunque *E. tarda* puede aislarse e identificarse con facilidad, la mayoría de los laboratorios no busca esta bacteria de manera habitual en muestras fecales. Un rasgo bioquímico característico es la producción de sulfuro de hidrógeno.

TRATAMIENTO IINFECCIONES POR *EDWARDSIELLA*

E. tarda es susceptible a la mayoría de los antibióticos adecuados contra GNB. Por lo general, la gastroenteritis se autolimita, pero el tratamiento con fluoroquinolonas acelera la resolución. En presencia de infección grave, las elecciones más seguras mientras se esperan los

datos de susceptibilidad son las fluoroquinolonas, cefalosporinas de tercera y cuarta generaciones, carbapenémicos y amikacina, solos o combinados.

INFECCIONES CAUSADAS POR GÉNEROS DIVERSOS

En ocasiones se aíslan especies de *Hafnia, Kluyvera, Cedecea, Pantoea, Ewingella, Leclercia* y *Photorhabdus* en diversas muestras clínicas, como sangre, esputo, orina, líquido cefalorraquídeo, líquido articular, bilis y muestras de heridas. Estas bacterias son raras y casi siempre producen infección en hospedadores comprometidos, en caso de un procedimiento invasivo o en presencia de un cuerpo extraño. Las cefalosporinasas de *Kluyvera* se han considerado como antecesoras de las ESBL CTX-M.

187 Infecciones por *Acinetobacter*

David L. Paterson, Anton Y. Peleg

Las infecciones por bacterias del género *Acinetobacter* se han convertido en un grave problema a nivel mundial. En este sentido, *Acinetobacter baumannii* es excepcional en particular por su propensión a adquirir determinantes de resistencia a antibióticos. Las infecciones endémicas causadas por cepas de *A. baumannii* resistente a múltiples clases de antibióticos, incluidos los carbapenémicos, plantean graves problemas en muchas unidades nosocomiales especializadas, en especial las unidades de cuidados intensivos (ICU, *intensive care unit*). Las consecuencias más importantes de la infección por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos es la necesidad de utilizar antibióticos de "última elección", como colistina, polimixina B o tigeciclina, lo cual conlleva la posibilidad de tornar a las bacterias de este género resistentes a todos los antibióticos disponibles.

DEFINICIÓN

Las especies de *Acinetobacter* son bacilos oxidasa negativos, no fermentadores, cortos y gramnegativos. Se les consideraba inmóviles, característica de la que se deriva el nombre del género (del griego *akineto*, que significa "inmóvil"). Sin embargo, en una investigación reciente se demostró que los bacilos *Acinetobacter* se mueven bajo ciertas condiciones de cultivo. Estas bacterias crecen a 37°C en un ambiente aerobio y en diversos medios de laboratorio (p. ej., agar-sangre). Ciertas especies no crecen en agar de MacConkey. Es difícil distinguir a las especies de *Acinetobacter* con los medios con que cuenta la mayor parte de los laboratorios microbiológicos, incluidos los sistemas semiautomatizados comerciales para identificación. En la actualidad se está evaluando la espectrometría de masas con tiempo de volatilidad de iones por absorción de láser asistida con una matriz (MALDI-TOF MS) para identificar las especies de *Acinetobacter.* Un método que se utiliza en los laboratorios de referencia es la hibridación del DNA. En varias especies de *Acinetobacter* se han identificado genes naturales de oxacilinasa (bla_{OXA}) y su detección por medio de reacción en cadena de la polimerasa ayuda a identificar la especie.

ETIOLOGÍA

Acinetobacter está ampliamente distribuido en la naturaleza y se detecta en el agua, la tierra y las verduras. *Acinetobacter* es un componente de la flora de la piel del ser humano y, a veces, se identifica como contaminante de muestras de sangre obtenidas para cultivo. El estado de portador fecal se detecta en sujetos sanos y también en los hospitalizados. Sin embargo, a pesar de la enorme distribución de algunas especies de *Acinetobacter,* no se ha definido con certeza el hábitat natural de *A. baumannii*.

EPIDEMIOLOGÍA

Se han diagnosticado infecciones por *A. baumannii* en personas de todos los continentes habitados. La mayor parte de tales infecciones se produjo en sujetos hospitalizados y en otros pacientes en contacto cercano con personal de salud. Los brotes causados por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos plantean problemas graves en particular, de los cuales uno notable es la introducción de este microorganismo en los hospitales como consecuencia de transferencia del personal de salud, en especial procedentes de hospitales en lugares donde es altamente endémico.

América En 1991 y 1992, en un hospital de la ciudad de Nueva York, se generaron brotes de infección por *A. baumannii* resistente a carbapenémicos. Después, surgieron otros brotes por el mismo microorganismo en diversos hospitales de Estados Unidos y Sudamérica. Desde el año 2002 se han identificado infecciones por *A. baumannii* entre los soldados de Estados Unidos y Canadá heridos en Irak o Afganistán. *Acinetobacter* resultó ser una de las causas más frecuentes de infecciones hematológicas e infecciones de hueso y tejidos blandos después de una herida de guerra. Una investigación epidemiológica reveló que es posible cultivar *A. baumannii* en algunos sitios del ambiente en hospitales de campo y que las cepas ambientales tenían un genotipo muy similar al de las cepas aisladas en la clínica.

Europa Las infecciones por *A. baumannii* han planteado graves problemas clínicos en muchas zonas de Europa desde el comienzo de la década de 1980. Las causas predominantes de la infección por dicho microorganismo en hospitales europeos fueron tres clonas (clonas europeas I, II y III). Un grave problema en muchos países de Europa, en particular el Reino Unido, Grecia, Italia, España y Turquía, ha sido la aparición de *A. baumannii* resistente a carbapenémicos.

Asia, Australia, el Medio Oriente y África Si bien los datos de vigilancia son escasos en muchas de las naciones de estas regiones, abundan los problemas con *A. baumannii* resistente a carbapenémicos. En el norte de Australia y algunas zonas de Asia se han descrito en detalle infecciones de origen extrahospitalario. Se ha observado que estas infecciones tienen mayor probabilidad de aparecer en varones >45 años de edad con antecedentes de tabaquismo (cigarrillos), alcoholismo, diabetes mellitus o enfermedad obstructiva crónica de vías respiratorias. Las cepas de origen extrahospitalario son más susceptibles a la acción de antimicrobianos que las de origen hospitalario, pero el cuadro clínico de la enfermedad extrahospitalaria es muy distinto y se caracteriza por una infección grave que consta de neumonía, choque séptico y falla de órganos múltiples.

PATOGENIA

A. baumannii prolifera en personas expuestas a entornos hospitalarios muy contaminados o en las manos del personal de salud que trabaja en tales sitios. Los datos preliminares indican que el microorganismo se encuentra presente en el aire de las habitaciones de los pacientes infectados por *Acinetobacter.* La colonización de las vías respiratorias altas en individuos con respirador mecánico puede ocasionar neumonía de origen hospitalario. La colonización en la piel puede ocasionar septicemia vinculada con la presencia de un catéter en vía central, así como infección de vías urinarias (UTI, *urinary tract infection*) asociada a la sonda, infección de heridas o meningitis posterior a procedimientos neuroquirúrgicos. El estado de portador faríngeo y la microaspiración pueden participar en la patogenia de la neumonía extrahospitalaria y causada por *A. baumannii*.

Poco se conoce acerca de los mecanismos de virulencia y las respuestas del hospedador a *A. baumannii*, en comparación con lo que se sabe al respecto en relación a otras bacterias patógenas gramnegativas. Debido a la aparición de cepas resistentes a múltiples fármacos, incluidas las resistentes a todos los antibióticos de que se dispone, ha aumentado el interés por estudiar la patogenia de este microorganismo. Es apremiante encontrar nuevos objetivos para la creación de antibacterianos, y los fármacos que tienen mecanismos contra la virulencia pueden constituir nuevas opciones terapéuticas. Entre los mecanismos de virulencia específicos de *A. baumannii* están la captación de hierro y los sistemas de transporte; la proteína A de la membrana externa (OmpA, *outer-membrane protein A*), que en los mamíferos media la adhesión celular, la invasión y la citotoxicidad a través del daño de mitocondrias, y también el inicio de la apoptosis que depende de caspasa; lipopolisacárido (LPS, *lipopolysaccharide*), así como proteínas importantes en la formación de una biocapa en superficies abióticas y bióticas. La formación de la biocapa en superficies abióticas depende del sistema de ensamblado de pilosidades, a su vez controlado por un sistema regulador tradicional de dos componentes, mediado por *bfmR*. También son importantes para la formación de la biopelícula un gen que codifica una proteína asociada a la biopelícula (Bap); OmpA; el gen que percibe el quórum abaL, que regula la secreción de 3-hidroxi-C_{12}-homoserina lactona y el *locus pga*, que es fundamental para la producción del polisacárido poli-β-1,6-*N*-ace-

tilglucosamina. En fecha reciente se describió un regulador global de la virulencia conocido como GacSA como un factor importante para regular las biopelículas de *A. baumannii*, su motilidad, su crecimiento en el suero humano y su virulencia en un modelo de infección de mamífero.

Se han descrito nuevos modelos para el estudio de la infección por *A. baumannii* que incluyen tanto los que no utilizan mamíferos (invertebrados) como los que sí lo hacen. Más aún, el empleo de bibliotecas de mutantes generados por transposones de *A. baumannii* en busca de mutantes del crecimiento atenuado en líquidos biológicos humanos (suero y líquido de ascitis) ha permitido la identificación de nuevos mecanismos de virulencia. Éstos incluyen fosfolipasa D; producción de cápsula mediada por *ptk* y *epsA*; proteína 7/8 que se une a penicilina codificada por el gen *pbpG*, y una glucosiltransferasa importante para la biosíntesis de LPS codificada por el gen *lpsB*.

El LPS de *A. baumannii* al parecer interviene de modo importante en la inducción de las respuestas del hospedador. En estudios en ratones con genes inactivados, se demostró que el receptor 4 tipo-Toll y CD14 eran importantes para que el hospedador reconociera las señales y produjera citocinas en respuesta a *A. baumannii*. También se han descrito respuestas de tipo humoral orientadas a las proteínas de la membrana exterior, reguladas por hierro y el componente de O-polisacárido de LPS.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Infección por *Acinetobacter*

Acinetobacter debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de neumonía de origen hospitalario, septicemia vinculada con el uso de un catéter en vía central, infección de heridas postraumáticas en personal militar y la meningitis ulterior a intervenciones neuroquirúrgicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Neumonía A veces es difícil distinguir entre la colonización de las vías respiratorias altas por *A. baumannii* y la neumonía de origen hospitalario. Se ha calculado que 5 a 10% de los casos de neumonía por uso del respirador mecánico es causado por dicho microorganismo, aunque se advierte notable variación regional. En general, los individuos con neumonía por *A. baumannii* asociada al respirador tienen una estancia duradera en las unidades de cuidados intensivos; sin embargo, en caso de brotes, la persona puede contagiarse del microorganismo en un lapso de días tras su ingreso en la UCI.

En regiones tropicales de Australia y de Asia, se ha descrito la neumonía de origen extrahospitalario causada por *A. baumannii*. De manera característica, la enfermedad aparece durante la estación lluviosa en personas con el antecedente de alcoholismo. La infección a veces origina neumonía fulminante que obliga al traslado a una UCI, con una tasa de mortalidad de ~50 por ciento.

Septicemia *A. baumannii* causa sólo 1 a 2% de las septicemias hospitalarias, pero las tasas brutas de mortalidad por tales infecciones pueden llegar al 40%. En general, la infección de la corriente sanguínea proviene de un catéter en vena central, de neumonía primaria subyacente, UTI o infección de una herida.

Traumatismos de tipo bélico y otras heridas *A. baumannii* es un agente patógeno perfectamente identificado en unidades de atención a quemados. Casi siempre se le aísla de heridas de personal herido en combate; aquél constituyó el microorganismo aislado con mayor frecuencia en una valoración de las víctimas de guerra con fracturas tibiales abiertas, pero al parecer no contribuyó de forma directa a la falta de consolidación o a la necesidad de amputación.

Meningitis *A. baumannii* puede causar meningitis después de procedimientos neuroquirúrgicos. De manera típica, el paciente tiene un drenaje ventricular externo *in situ*.

Infección de vías urinarias En ocasiones, *A. baumannii* causa UTI asociada a sondas. Es muy poco frecuente que el microorganismo origine UTI no complicadas en mujeres sanas.

Otras manifestaciones clínicas En un pequeño número de pacientes, se han señalado casos de endocarditis de prótesis valvulares y endoftalmitis/queratitis por *Acinetobacter*. Esta última a veces guarda relación con el uso de lentes de contacto o de intervención quirúrgica ocular.

DIAGNÓSTICO

El médico debe sospechar infección por *Acinetobacter* cuando en la tinción de Gram se observen cocobacilos gruesos en muestras de secreciones de vías respiratorias, hemocultivos, o líquido cefalorraquídeo. A veces resulta difícil teñir dichos microorganismos. Dado su tamaño pequeño, se pueden identificar de modo erróneo como cocos gramnegativos o grampositivos.

TRATAMIENTO INFECCIÓN POR *ACINETOBACTER* (CUADRO 187-1)

El tratamiento tropieza con el obstáculo de la extraordinaria habilidad de *A. baumannii* de promover o adquirir determinantes de resistencia a los antibióticos. El ejemplo más notable es el de las lactamasas β que incluyen aquéllas capaces de inactivar carbapenémicos, cefalosporinas y penicilinas. En general, estas enzimas, que incluyen las lactamasas β de tipo OXA (p. ej., OXA-23) y las metalo-lactamasas β (p. ej., NDM), y rara vez carbapenemasas tipo KPC, son resistentes a los inhibidores de dichas enzimas, como el ácido clavulánico o el tazobactam. Los plásmidos que poseen genes que codifican dichas lactamasas β quizá posean otros que codifiquen la resistencia a los aminoglucósidos y los antibióticos sulfurados. El resultado final es que *A. baumannii* resistente a carbapenémicos puede ser realmente resistente a múltiples fármacos.

Es difícil seleccionar la antibioticoterapia empírica que se debería administrar ante la sospecha de la presencia de *A. baumannii* y, en esta situación, habrá que recurrir a los datos epidemiológicos locales. Ante la diversidad de mecanismos de resistencia de *A. baumannii,* el tratamiento definitivo ha de apoyarse en los resultados de los antibiogramas para diversos antimicrobianos. Desde hace mucho, se ha considerado que los carbapenémicos (imipenem, meropenem y doripenem, pero no ertapenem) son los fármacos más indicados contra infecciones graves por *A. baumannii*. Sin embargo, la producción de carbapenemasas ha menoscabado mucho la utilidad clínica de dichos fármacos, como se señaló en párrafos anteriores. El sulbactam es una alternativa de los carbapenémicos. Este fármaco, a diferencia de otros inhibidores de lactamasa β (p. ej., ácido clavulánico y tazobactam), posee actividad intrínseca contra *Acinetobacter*, la cual está mediada por la unión del fármaco a la proteína 2 que se fija a penicilina y no por su capacidad de inhibir a las lactamasas β. El sulbactam está disponible en el mercado en formulaciones combinadas con ampicilina o cefoperazona, y también se vende como fármaco único en algunos países. A pesar de que no se han publicado estudios clínicos con asignación al azar, el sulbactam podría equivaler a los carbapenémicos en lo que respecta a su eficacia clínica contra cepas sensibles.

El tratamiento contra *A. baumannii* resistente a carbapenémicos es particularmente problemático. Los otros fármacos que pueden utilizarse son las polimixinas (colistina o polimixina B) o la tigeciclina, pero ninguna opción es perfecta. Polimixina B puede ser nefrotóxica y neurotóxica. Se desconoce la dosis óptima y el plan posológico de las polimixinas en enfermos de grupos vulnerables (como quienes necesitan métodos de depuración extrarrenal), y sigue siendo motivo de preocupación el surgimiento de resistencia con la monoterapia. Las dosis convencionales de tigeciclina quizá no generen concentraciones séricas adecuadas para tratar la septicemia. La resistencia a *A. baumannii* a la tigeciclina puede surgir durante el tratamiento con este fármaco.

Como consecuencia de estos problemas con las polimixinas y tigeciclina, en la actualidad se prefiere un tratamiento combinado para el *Acinetobacter* resistente al carbapenem. Sin embargo, en un estudio con grupo testigo y asignación al azar, no se redujo la mortalidad a 30 días cuando se agregó rifampicina a colistina. No obstante, se observó una mayor erradicación microbiológica con colistina y rifampicina que

CUADRO 187-1 Opciones terapéuticas contra infecciones por *Acinetobacter*

Antibiótico	Comentarios
Sulbactam	Actividad intrínseca contra *Acinetobacter*, no vinculada con la inhibición de lactamasa β
Trimetoprim-sulfametoxazol	Podría ser una opción en caso de infección de vías urinarias o heridas
Meropenem	Resistencia a carbapenémicos, ahora generalizada
Amikacina	Sería una opción contra cepas resistentes a carbapenem
Tigeciclina	Podría emplearse si las cepas son resistentes a carbapenémicos, pero no es adecuada en infecciones de vías urinarias, septicemia o meningitis
Colistina o polimixina B	Podrían administrarse en cepas resistentes a carbapenémicos, pero se desconoce aún su farmacocinética

en el grupo que sólo recibió colistina. Las combinaciones de polimixinas con un carbapenem son más prometedoras y están siendo evaluadas en estudios clínicos prospectivos. La actividad de la fosfomicina contra *Acinetobacter* es reducida, por lo que no se debe usar en el tratamiento. Es evidente que se necesitan más opciones terapéuticas para las infecciones graves por *Acinetobacter*.

COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

Dada la tendencia de *A. baumannii* a causar infecciones en individuos muy graves, atendidos en las UCI, no sorprende que dicho tipo de infecciones conlleve tasas altas de mortalidad. Por esa razón, una pregunta pertinente es saber si se pueden atribuir a las infecciones por *A. baumannii* tasas altas de mortalidad después de controlar la gravedad de la afección. Algunos estudios se han ocupado de este problema, pero sus resultados han sido desiguales. No se sabe si las diferencias metodológicas podrían ser la única explicación de los resultados discrepantes.

PROFILAXIA

A. baumannii multirresistente provoca brotes de infección y luego establece endemia. En situaciones endémicas, predomina un pequeño número de tipos de cepas. Por ejemplo, en los brotes de Nueva York de 1991-1992, dos tipos de cepas provocaron más de 80% de las cepas aisladas resistentes a carbapenem. Esta "oligoclonalidad" demuestra la importancia potencial de las acciones destinadas a contener la infección en respuesta a los brotes de *A. baumannii* multirresistente.

El entorno hospitalario es un reservorio importante de microorganismos capaces de proliferar en enfermos y ocasionar infección. La fuente medioambiental de *A. baumannii* abarca teclados de ordenadores, glucómetros, frascos con múltiples dosis de fármacos, equipos de nutrición intravenosa, transductores de presión arterial no desechables y mal esterilizados, tubos de respirador, catéteres o sondas de aspiración, humidificadores, recipientes de agua destilada, orinales y artículos de cama húmedos. Un brote de infección por *A. baumannii* también se ha vinculado con el tratamiento de heridas por lavados pulsátiles (sistema de irrigación a gran presión, para desbridar heridas).

Es importante alejar del ambiente de la atención de la salud los objetos inanimados contaminados, o someterlos a una limpieza exhaustiva. A pesar de que son de importancia capital los métodos de aislamiento de contactos (uso de guantes y batas al atender a enfermos infectados o trabajar en su entorno), el alojamiento de los pacientes en habitaciones individuales y el mejoramiento de la higiene de manos, quizá sea la atención al entorno en el que se atiende al paciente la única medida que permita desterrar los brotes de infección por *A. baumannii*. En un estudio se observó que *Acinetobacter* se puede cultivar en el aire de las habitaciones de los pacientes con infección por *A. baumannii*; aún no se conocen las repercusiones de contener la infección.

188 Infecciones por *Helicobacter pylori*

John C. Atherton, Martin J. Blaser

DEFINICIÓN

Helicobacter pylori coloniza el estómago en cerca de 50% de la población humana del planeta, esencialmente durante toda la vida, a menos que se erradique con antibioticoterapia. Esta colonización constituye el principal factor de riesgo de que surjan úlceras pépticas (cap. 348) y también adenocarcinoma gástrico y tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*) gástrica (cap. 109). El tratamiento contra *H. pylori* ha revolucionado la erradicación de la enfermedad ulcerosa péptica y, en muchos casos, ha permitido la curación permanente. Este tratamiento también constituye una estrategia de primera elección en sujetos con linfoma MALT gástrico de baja malignidad. El tratamiento de *H. pylori* no brinda beneficio en la erradicación del adenocarcinoma gástrico, pero en alguna medida ayuda a evitar la colonización por dicho microorganismo y, con ello, evitar neoplasias gástricas y úlceras pépticas. A diferencia de lo señalado, un número cada vez mayor de datos indican que la colonización permanente por *H. pylori* puede brindar alguna protección contra complicaciones de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD, *gastroesophageal reflux disease*), incluido el adenocarcinoma gastroesofágico. Investigaciones recientes han intentado dilucidar si la colonización por *H. pylori* constituye un factor de riesgo de que surjan algunas enfermedades extragástricas y si brinda protección contra algunos trastornos médicos de aparición reciente, como asma y obesidad.

ETIOLOGÍA

H. pylori Es un bacilo gramnegativo que de forma natural ha colonizado a los seres humanos durante al menos 50 000 años y probablemente durante toda su evolución. Vive en el moco gástrico, con una proporción pequeña de las bacterias adheridas a la mucosa y tal vez un número todavía menor de ellas que penetran en las células o en la mucosa; su distribución nunca es sistémica. Su forma espiral y sus flagelos hacen que *H. pylori* sea móvil en el entorno mucoso. El microorganismo posee algunos mecanismos de resistencia al ácido, en particular una ureasa altamente expresada que cataliza la hidrólisis de la urea para generar amoniaco amortiguador. *H. pylori* es microaerófilo (es decir, necesita concentraciones bajas de oxígeno), su proliferación es lenta y necesita medios complejos para proliferar *in vitro*.

Otras especies de *Helicobacter* Una fracción muy pequeña de infecciones gástricas por *Helicobacter* es causada por *H. pylori* tal vez adquirida como zoonosis. No se sabe si dichas helicobacterias gástricas diferentes de *pylori* se relacionan con inflamación de grado bajo y en ocasiones con enfermedad. En hospedadores inmunodeprimidos, algunas especies de *Helicobacter* extragástricas (intestinales) originan enfermedad con manifestaciones clínicas similares a las de las infecciones por *Campylobacter*; la información sobre dichas especies se incluye en el capítulo 192.

EPIDEMIOLOGÍA

Prevalencia y factores de riesgo La prevalencia de *H. pylori* en adultos es de casi 30% en la mayor parte de Estados Unidos y otros países desarrollados, en comparación con >80% en muchas naciones en desarrollo. En dicho país, la prevalencia varía con la edad: cerca de 50% en personas de 60 años, alrededor de 20% en personas de 30 años y <10% en niños muestran colonización. *H. pylori* suele contagiarse en la infancia. La asociación a la edad se debe, sobre todo, a un efecto de cohortes natales por el cual los individuos que en la actualidad tienen 60 años de edad se colonizaban con mayor frecuencia cuando eran niños que los niños de hoy. Muy pocas veces la adquisición o la pérdida espontánea de *H. pylori* sucede en la vida adulta. El contagio durante la infancia explica por qué los principales factores de riesgo de adquirir la infección son marcadores de hacinamiento y privación social durante la niñez.

Transmisión Los seres humanos constituyen el único reservorio importante de *H. pylori*. Los niños pueden contagiarse con esta bacteria de los progenitores (muy a menudo de la madre) o de otros niños. El primero es más frecuente en los países desarrollados y el segundo en los países subdesarrollados. No se sabe si la transmisión se genera por las vías fecal-bucal o bucal-bucal, pero es fácil identificar *H. pylori* del cultivo del material vomitado y del que es expulsado por reflujo gastroesofágico; la identificación es menos fácil si se cultivan las heces.

ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO Y PATOGENIA

La colonización por *H. pylori* induce *gastritis superficial crónica*, una respuesta hística en el estómago que consiste en infiltración de la mucosa por mononucleares y polimorfonucleares (el término *gastritis* debe usarse de manera específica para describir características histológicas; se ha utilizado también para describir imágenes endoscópicas e incluso síntomas que no guardan relación con los signos microscópicos o ni siquiera con la presencia de *H. pylori*). Este microorganismo puede mostrar adaptaciones numerosas que impiden la estimulación excesiva del sistema inmunitario, pero la colonización se acompaña de una respuesta inmunitaria local y sistémica persistente e importante, que incluye la producción de anticuerpos locales y sistémicos, así como respuestas mediadas por células. Sin embargo, estas respuestas no bastan para eliminar la bacteria. Este mecanismo ineficaz al parecer proviene en parte de que *H. pylori* menoscaba los elementos del sistema inmunitario, situación que permite su persistencia.

Muchas de las personas colonizadas por *H. pylori* no padecen secuelas clínicas; el hecho de que algunas presenten enfermedad evidente en tanto que otras no lo hacen depende de una combinación de factores: diferencias de las cepas bacterianas, susceptibilidad del hospedador a la enfermedad y factores del entorno.

Factores de virulencia bacteriana Algunos factores de virulencia de *H. pylori* son más comunes entre cepas que generan enfermedad que en aquellas que no la producen. La isla *cag* es un grupo de genes

que codifican un sistema de secreción bacteriana tipo IV. A través de este sistema, la proteína efectora CagA es traslocada hacia las células epiteliales, donde se transforma por fosforilación e induce transducción de señales en las células del hospedador; el resultado son cambios proliferativos, citoesqueléticos e inflamatorios en la célula. La proteína en la punta del aparato secretor, CagL, se adhiere a las integrinas en la superficie celular, con la transducción ulterior de señales. Por último, los componentes solubles del peptidoglucano de la pared celular penetran en la célula, gobernados por el mismo sistema secretor. Estos componentes son reconocidos por el receptor bacteriano intracelular Nod1, que estimula una respuesta proinflamatoria de citocinas que tiene como resultado mayor inflamación gástrica. La presencia de cepas con *cag* aumenta el riesgo de padecer úlcera péptica o adenocarcinoma gástrico. Otro factor importante de virulencia es la citotoxina vacuolizante VacA, que forma poros en las membranas celulares. VacA es polimórfica y la presencia de formas más activas también incrementa el riesgo de padecer la enfermedad. Otros factores bacterianos que aumentan el riesgo son las adhesinas, como BabA (que se adhiere a los antígenos del grupo sanguíneo en las células epiteliales) y factores de caracterización incompleta, como otro sistema de secreción bacteriana tipo 4 descrito en fecha reciente.

Factores del hospedador genético y ambientales Los determinantes mejor definidos de enfermedad en el hospedador son los polimorfismos genéticos que conducen en una mayor activación de la respuesta inmunitaria innata, como los polimorfismos en los genes de citocina o los que codifican las proteínas de reconocimiento bacteriano, como los receptores tipo Toll. Por ejemplo, las personas colonizadas con polimorfismos en el gen de interleucina 1 (IL) que origina la producción de grandes cantidades de dicha citocina en reacción a la infección por *H. pylori,* están expuestas a mayor peligro de presentar adenocarcinoma gástrico. Además, los cofactores ambientales son importantes en la patogenia. El tabaquismo agrava los peligros de úlceras duodenales y de neoplasias malignas en personas que tienen *H. pylori.* Los alimentos en conserva y los que tienen mucha sal incrementan el riesgo de cáncer, en tanto que las dietas con abundantes antioxidantes y vitamina C son protectoras.

Distribución de la gastritis y riesgo de enfermedad diferencial El patrón de la inflamación gástrica guarda relación con el riesgo de enfermedad: la gastritis que se presenta de manera predominante en el antro guarda una relación muy cercana con úlceras duodenales, en tanto que la pangastritis quizá sea el antecedente de úlceras y adenocarcinoma gástricos. Es probable que dicha diferencia explique el hecho de que los pacientes con úlceras duodenales no tengan gran riesgo de padecer adenocarcinoma gástrico en etapas ulteriores de la vida, a pesar de estar colonizados por *H. pylori.*

PATOGENIA DE LA ULCERACIÓN DUODENAL Ahora se conoce mejor la forma en que la colonización del estómago origina úlceras duodenales. La inflamación del antro gástrico inducida por *H. pylori* disminuye el número de linfocitos T que producen somatostatina. Esta última sustancia inhibe la liberación de gastrina y, por tal razón, las concentraciones de gastrina son mayores que en las personas sin *H. pylori*, y estas concentraciones más altas hacen que se incremente la secreción de ácido estimulada por alimentos, en el cuerpo gástrico. No hay certeza de la forma en que el cuadro anterior agrava el riesgo de úlcera duodenal, pero la mayor secreción de ácido puede contribuir a la formación de metaplasia gástrica, que puede ser protectora y que se observa en el duodeno de individuos con úlcera duodenal. La metaplasia gástrica en el duodeno puede ser colonizada por *H. pylori* y luego inflamarse y ulcerarse.

PATOGENIA DE LA ULCERACIÓN GÁSTRICA Y ADENOCARCINOMA GÁSTRICO No se conocen en detalle las patogenias de las úlceras gástricas ni del adenocarcinoma gástrico, a pesar de que ambos trastornos tienen como antecedente concomitante la gastritis que predomina en el cuerpo o en todo el estómago. Aún suceden los cambios hormonales descritos, pero la inflamación del cuerpo gástrico denota que produce menos ácido (hipoclorhidria), a pesar de la hipergastrinemia. Por lo regular, las úlceras gástricas aparecen en la unión de la mucosa antral y la del cuerpo del estómago y dicha región muestra inflamación parcial. El cáncer gástrico quizá surge por daño progresivo del DNA y la supervivencia de clones de células epiteliales anómalas. Según expertos, el daño del DNA proviene principalmente de especies de oxígeno reactivas y de nitrógeno que son producidas por células de inflamación, y tal vez en relación con las demás bacterias que sobreviven en el estómago hipoclorhídrico. Análisis longitudinales de muestras de biopsia gástrica, obtenidas con diferencias de años del mismo paciente, indican que el tipo *intestinal* común del adenocarcinoma gástrico presenta cambios graduales que van desde la gastritis sencilla hasta la atrofia gástrica, la metaplasia de tipo entérico y la displasia. Un segundo tipo *difuso* de adenocarcinoma gástrico observado más a menudo en pacientes jóvenes puede surgir de manera directa de la sola gastritis crónica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En esencia, todas las personas colonizadas por *H. pylori* tienen gastritis histológica, pero sólo entre 10 a 15% termina por mostrar enfermedades asociadas, como úlcera péptica, adenocarcinoma o linfoma gástricos (fig. 188-1). La frecuencia entre mujeres es <50% de la de los varones para ambas enfermedades.

Enfermedad ulcerosa péptica En todo el mundo, >80% de las úlceras duodenales y >60% de las úlceras gástricas tienen que ver con la colonización por *H. pylori* (cap. 348). Sin embargo, en particular, va en aumento la proporción de úlceras causadas por ácido acetilsalicílico y por antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), y en muchos países desarrollados estos fármacos han sobrepasado a *H. pylori* como causa de úlcera gástrica. Las principales evidencias que respaldan la participación de *H. pylori* en la formación de úlceras son: 1) la presencia del microorganismo constituye un factor de riesgo para que aparezcan las úlceras; 2) las úlceras no inducidas por NSAID rara vez aparecen en caso de no haber *H. pylori;* 3) la erradicación de *H. pylori* anula virtualmente la recurrencia de úlceras en el largo plazo, y 4) la infección experimental por *H. pylori* de los jerbos origina úlceras gástricas.

Adenocarcinoma y linfoma gástricos Estudios prospectivos anidados de casos con grupo testigo indicaron que la colonización por *H. pylori* constituye un factor de riesgo para que surjan adenocarcinomas de la zona distal gástrica (fuera del cardias) (cap. 109). La infección experimental de largo plazo de los jerbos también puede ocasionar adenocarcinoma gástrico. Aún más, *H. pylori* puede inducir linfoma gástrico primario, si bien tal trastorno es mucho menos frecuente. Muchos linfomas de linfocitos B gástricos de baja malignidad dependen de *H. pylori* para su crecimiento y proliferación, y estos tumores sufren regresión ya sea completa o parcial

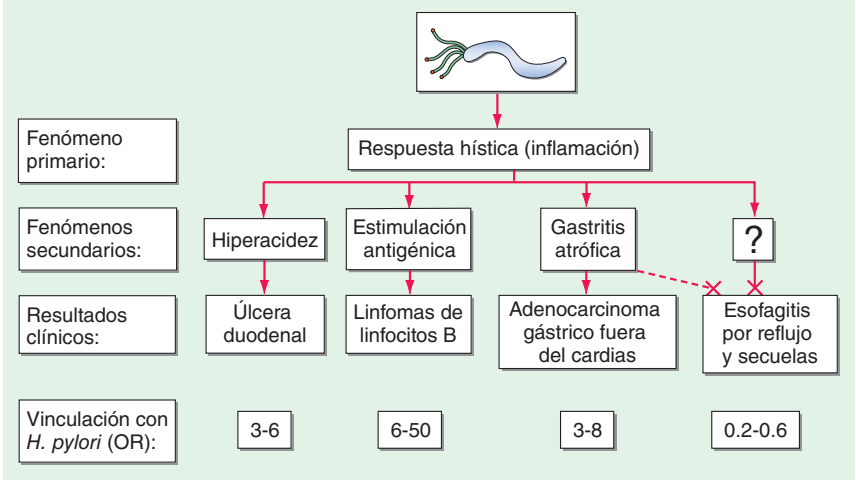


FIGURA 188-1. Esquema de las relaciones entre la colonización por *Helicobacter pylori* y enfermedades del tubo digestivo alto. Casi todas las personas colonizadas por *H. pylori* terminan por mostrar una respuesta de hospedador, que en general ha sido calificada como gastritis crónica. La naturaleza de la interacción del hospedador con la población bacteriana particular es el elemento que rige los resultados clínicos finales. La colonización por *H. pylori* incrementa el riesgo permanente de enfermedad ulcerosa péptica, cáncer fuera del cardias gástrico y linfoma gástrico no Hodgkin de linfocitos B (razón de oportunidad relativa [OR] para todos >3). A diferencia de ello, un cúmulo cada vez mayor de pruebas indica que la colonización por *H. pylori* (en particular con las cepas que tienen *cagA*$^+$) protege de adenocarcinoma esofágico (y, en ocasiones, del cardias gástrico, zona afín) y de lesiones premalignas, como el esófago de Barrett (OR, <1). En países en desarrollo, están en fase de disminución la incidencia de enfermedad ulcerosa péptica (casos que no provienen del uso de antiinflamatorios no esteroideos) y del cáncer fuera del cardias gástrico, pero está en fase de aumento rápido la incidencia de adenocarcinoma esofágico. *(Con autorización de MJ Blazer: Hyphothesis: The changing relationships of Helicobacter pylori and humans: Implications for health and disease, J. Infect Dis 179;1523,1999.)*

después de erradicar *H. pylori.* Sin embargo, se deben vigilar tanto a corto como a largo plazo, y en algunos casos se necesita tratamiento complementario con quimioterapia.

Dispepsia funcional Muchos sujetos tienen manifestaciones del tubo digestivo alto, pero en la endoscopia los resultados son normales (la llamada dispepsia funcional o no ulcerosa; cap. 348). La presencia de *H. pylori* es frecuente, por lo cual estos pacientes serán colonizados por el microorganismo. La erradicación de *H. pylori* permite la curación sintomática con un poco más frecuencia (de 0 a 7% en diferentes estudios) que el placebo. No se sabe si estos enfermos tendrán úlceras pépticas en fase de remisión al momento de la endoscopia o si un subgrupo pequeño de individuos con dispepsia funcional "verdadera" reaccionará al tratamiento de *H. pylori.*

Protección contra enfermedad péptica esofágica, incluido el adenocarcinoma esofágico Se ha prestado mucho interés en la posible participación protectora de *H. pylori* contra la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD, *gastroesophageal reflux disease*) (cap. 347), el esófago de Barrett (cap. 347) y el adenocarcinoma esofágico y el cardias gástrico (cap. 109). Las principales pruebas en este sentido son: 1) que se advierte una relación cronológica entre el descenso de la prevalencia de colonización gástrica por *H. pylori* y el aumento de la incidencia de estos padecimientos; 2) que en muchos estudios, la prevalencia de colonización por *H. pylori* (en particular cepas proinflamatorias *cagA*$^+$) es mucho menor en personas con dichas enfermedades esofágicas que en sujetos testigo, y 3) que en los estudios prospectivos anidados (véase arriba), la presencia de *H. pylori* es inversamente proporcional a estas neoplasias malignas. El mecanismo que explica dicho efecto protector al parecer consiste en la hipoclorhidria inducida por *H. pylori.* En vista de que cada uno de los síntomas de GERD puede disminuir, empeorar o no cambiar después del tratamiento contra *H. pylori,* la preocupación respecto de GERD no debe modificar las decisiones de tratamiento de *H. pylori,* cuando existe tal indicación.

Otros trastornos Se ha identificado con frecuencia cada vez mayor la participación de *H. pylori* en otros cuadros patológicos gástricos. Tal vez este microorganismo sea el factor desencadenante inicial de la gastritis autoinmunitaria y de la anemia perniciosa, y quizá también predisponga a algunos enfermos a la ferropenia por la pérdida oculta de sangre o la hipoclorhidria y la menor absorción de hierro. Además, algunas anomalías fuera del tubo digestivo han sido vinculadas con la colonización por *H. pylori*, aunque la evidencia es menos contundente. Algunos estudios pequeños del tratamiento de *H. pylori* en la púrpura trombocitopénica idiopática han descrito siempre mejoría en el recuento plaquetario e incluso su normalización. Entre los vínculos que pueden ser importantes, aunque más controvertidos, están los que guarda con la cardiopatía isquémica y la apoplejía. Sin embargo, el peso y la potencia de estas últimas relaciones disminuye si se tienen en cuenta los factores de confusión, y muchas autoridades consideran que tales vínculos no son causales. Estudios recientes han señalado una relación inversa de *H. pylori que posee cagA*$^+$ con asma infantil, rinitis alérgica primaveral y trastornos atípicos. No se ha dilucidado si la presencia y la actividad de *H. pylori* es simplemente un marcador de enfermedad o guarda un vínculo causal con la protección contra estos padecimientos. Se ha demostrado que estas relaciones son causales en los modelos animales, pero en el ser humano no se ha estudiado ni la relación causal ni la magnitud de cualquier efecto.

DIAGNÓSTICO

Los métodos para identificar *H. pylori* se dividen en dos grupos: los que necesitan de la endoscopia del tubo digestivo alto y los métodos que pueden realizarse en la clínica (cuadro 188-1).

Pruebas con endoscopia Los estudios endoscópicos casi nunca se practican en la fase inicial del tratamiento de jóvenes dispépticos sin síntomas "alarmantes", pero suelen realizarse para descartar neoplasias malignas en pacientes de mayor edad y ancianos. En caso de realizar la endoscopia, el método más cómodo es la prueba de ureasa en la muestra, que consiste en colocar una pieza de tejido antral grande o dos pequeñas en un gel que contiene urea y un indicador. La presencia de ureasa proveniente de *H. pylori* altera el pH y con ello se produce un cambio colorimétrico, por lo regular en minutos, aunque quizá se necesite que transcurran 24 h. El análisis histológico de las muestras de biopsia en busca de *H. pylori* también es exacto, a condición de que se use un colorante especial (p. ej., Giemsa modificado o argéntico), que permita la visualización óptima del microorganismo. Si se obtienen muestras tanto del antro como del cuerpo gástricos para análisis histopatológico, entonces se obtiene información adicional, como el grado y las características de la inflamación, la atrofia, la metaplasia y la displasia. El cultivo microbiológico es muy específico, pero a veces es insensible, dada la dificultad de aislar a *H. pylori.* Una vez identificado el microorganismo en el cultivo, se puede confirmar su identidad por su aspecto típico con la tinción de Gram y las reacciones positivas de oxidasa, catalasa y ureasa. Aún más, es posible determinar la susceptibilidad del microorganismo a los antibióticos, información que tal vez tenga utilidad clínica en casos difíciles. Las muestras de biopsia ocasionales que contienen *Helicobacter* gástrico que no es *pylori* y que son menos frecuentes, arrojan sólo resultados débilmente positivos en la prueba de ureasa en material de biopsia. La identificación positiva de las bacterias en cuestión exige la visualización de las formas espirales apretadas y largas en los cortes histológicos; no pueden cultivarse con facilidad.

CUADRO 188-1 Métodos más usados para detectar *Helicobacter pylori*

Método	Ventajas	Desventajas
Pruebas con base en la obtención de material de biopsia por endoscopia		
Método de ureasa en material de biopsia	Rápido y sencillo	Algunos métodos comerciales no son totalmente sensibles antes de 24 h
Análisis histopatológico	Puede aportar información histopatológica adicional	Su susceptibilidad depende de la experiencia del operador y del uso de tinciones especiales
Cultivo	Permite identificar la susceptibilidad a antibióticos	La sensibilidad depende de la experiencia del operador
Sin penetración corporal		
Pruebas serológicas	Métodos baratos y cómodos; no sufren modificaciones con el uso reciente de antibióticos o de inhibidores de bomba de protones, en el mismo grado que las mostradas por los análisis de aliento y heces	No se pueden usar para la vigilancia temprana después del tratamiento; los resultados con algunos equipos comerciales no son exactos y todos son menos exactos que los obtenidos con la prueba del aliento
Prueba de urea marcada con ^{13}C en el aliento	Método más barato y sencillo que la endoscopia; es útil para vigilancia después del tratamiento	Obliga a ayuno por parte del paciente; no es tan cómodo como los métodos que utilizan sangre o heces
Prueba de antígeno en heces	Barato y cómodo; útil para vigilancia después del tratamiento; puede ser eficaz en niños	Las pruebas de antígeno en heces son desagradables para personas de algunas culturas

Pruebas sin penetración corporal El método sin penetración corporal para identificar *H. pylori* es la norma, cuando no es necesario descartar cáncer gástrico con endoscopia. La prueba mejor establecida (y muy exacta) es la de *urea en el aliento*. En este estudio sencillo, la persona bebe una solución de urea marcada con un isótopo no radiactivo (^{13}C) y después sopla en el interior de un tubo. De existir ureasa de *H. pylori,* la urea es hidrolizada y se detecta en las muestras de aliento del dióxido de carbono marcado. Es más cómoda la búsqueda de *antígenos en heces*, la cual constituye otra técnica sencilla y que puede ser menos costosa que la de urea en el aliento, pero a algunos pacientes les disgusta obtener la muestra fecal. Los métodos más sencillos para conocer el estado de *H. pylori* son las *técnicas serológicas* que miden concentraciones específicas de IgG en el suero por medio de una técnica de enzimoinmunoanálisis de adsorción o inmunotransferencia. La mejor de dichas pruebas tiene la misma exactitud que otros métodos diagnósticos, pero muchos análisis comerciales (en particular los de realización rápida en el consultorio) no tienen tanta precisión.

Pruebas para valorar los resultados del tratamiento Los métodos de identificación de urea en el aliento, del antígeno en heces y las biopsias pueden utilizarse en conjunto para valorar los buenos resultados del tratamiento (fig. 188-2). Sin embargo, dado que dichos estudios dependen de la carga de *H. pylori,* su empleo <4 semanas después del tratamiento puede generar resultados negativos falsos. Además, estas pruebas no producen resultados fiables si se realizan luego de cuatro semanas de tratamiento intercurrente con antibióticos o compuestos de bismuto o después de dos semanas de haber interrumpido la administración de un inhibidor de bomba de protones (PPI, *proton pump inhibitor*). En la valoración de los resultados del tratamiento casi siempre se prefieren métodos sin penetración corporal; sin embargo, después de úlceras gástricas habrá que repetir la endoscopia

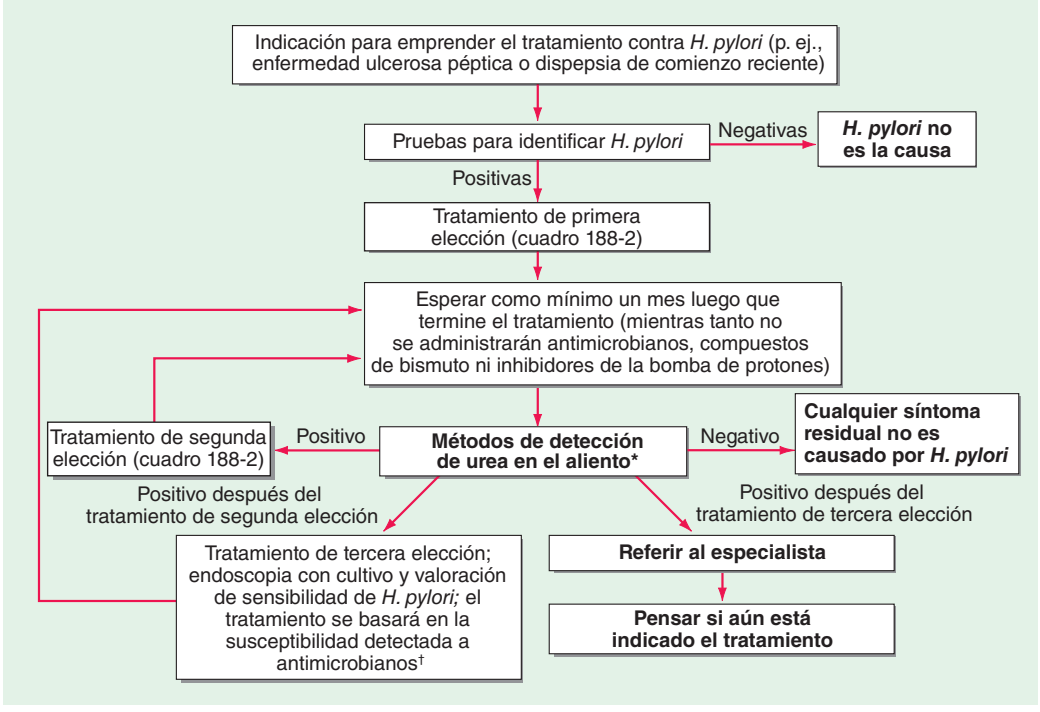


FIGURA 188-2. Algoritmo para el tratamiento de la infección por *E. Pylori*. * Obsérvese que la prueba de urea en aliento o la prueba de antígeno en heces pueden utilizarse en este algoritmo. En ocasiones se utilizan pruebas con endoscopia y biopsia en lugar de las pruebas antes mencionadas en el periodo de vigilancia después del tratamiento. La principal indicación para estas pruebas con penetración corporal es la ulceración gástrica; en este trastorno, a diferencia de la ulceración duodenal, es importante verificar la cicatrización y descartar un adenocarcinoma gástrico subyacente. Sin embargo, aun en esta situación, los pacientes sometidos a endoscopia deben recibir tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, lo que impide la realización de pruebas para *H. Pylori*. Así, aún es necesaria la prueba de urea en aliento o la prueba de antígeno en heces en un intervalo apropiado después de concluir el tratamiento para determinar si el tratamiento tuvo éxito (véase el texto). † Algunos autores utilizan en forma empírica regímenes de tercera línea, de los cuales se han descrito varios.

para asegurar la curación y descartar carcinoma gástrico, con la obtención de nuevas muestras para análisis histopatológico. Las pruebas serológicas no se utilizan para vigilar los buenos resultados del tratamiento, dado que la disminución gradual del título de anticuerpos específicos de *H. pylori* es muy lenta como para tener utilidad práctica.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR *HELICOBACTER PYLORI*

INDICACIONES

Las indicaciones más irrefutables para iniciar el tratamiento son la presencia de úlceras duodenales o gástricas por *H. pylori* o un linfoma gástrico de linfocitos B de baja malignidad. Tanto si la úlcera es activa como si no, es necesario erradicar *H. pylori* en personas con enfermedad ulcerosa corroborada, para disminuir la posibilidad de recurrencia (fig. 188-2). En la dispepsia simple no investigada también se ha propuesto realizar pruebas de *H. pylori* y administrar tratamiento cuando el resultado es positivo, pero estas medidas son más redituables que el tratamiento aislado de la dispepsia con PPI únicamente cuando la prevalencia de *H. pylori* en la comunidad es >20%. Las guías recomiendan administrar tratamiento contra *H. pylori* en la dispepsia funcional cuando el paciente pertenece al 0 a 7% de los que se benefician con este tipo de farmacoterapia (sin importar los efectos de placebo). Otras guías también recomiendan tratar las enfermedades que no se sabe en forma definitiva si responden a la erradicación de *H. pylori,* incluida la púrpura trombocitopénica idiopática, deficiencia de vitamina B_{12} y anemia ferropénica (en este último caso sólo cuando se han excluido las demás causas). En los últimos años, las pruebas y tratamiento han surgido como práctica clínica frecuente no obstante la falta de evidencia directa que demuestre sus ventajas; no se sabe si esta práctica sobrevivirá el escrutinio del tiempo y de los estudios ulteriores. Para las personas con antecedentes familiares importantes de cáncer gástrico es razonable administrar tratamiento para erradicar a *H. pylori* con la esperanza de reducir el riesgo de cáncer, pero su utilidad no se ha comprobado. En la actualidad no se recomienda la detección comunitaria generalizada de *H. pylori* ni el tratamiento extendido como profilaxia primaria contra cáncer gástrico y úlceras pépticas, principalmente porque se desconoce la magnitud con que disminuye el riesgo de padecer cáncer. En varios estudios se ha observado una reducción moderada del riesgo de padecer cáncer después del tratamiento, pero el periodo de seguimiento aún es corto y la magnitud del efecto en las distintas poblaciones se desconoce. Otras razones para no tratar *H. pylori* en poblaciones asintomáticas son: 1) los efectos secundarios adversos de los regímenes con múltiples antibióticos (que son frecuentes y pueden ser muy graves en algunos casos); 2) resistencia a antibióticos que puede surgir en *H. pylori* u otras bacterias transportadas de manera accidental; 3) la ansiedad que surge en personas por lo demás sanas, en particular si no se tienen buenos resultados con el tratamiento, y 4) la existencia de un subgrupo de sujetos que terminarán por mostrar síntomas de GERD después del tratamiento, aunque en promedio las medidas terapéuticas contra *H. pylori* no modifican los síntomas ni la gravedad de la GERD. Pese a que no existen estrategias para la detección, muchos médicos prescriben tratamiento contra *H. pylori* cuando conocen su existencia (especialmente en niños y adultos jóvenes), no obstante la ausencia de síntomas. La explicación es que reduce la preocupación del paciente y quizá el riesgo futuro de padecer cáncer gástrico, y que cualquier reducción del riesgo probablemente es mayor en los pacientes jóvenes. Sin embargo, esta práctica no ofrece ningún beneficio potencial ante la colonización por *H. pylori.* Por tanto, pese a la actividad clínica tan extendida en esta área, la mayor parte de los tratamientos en los portadores asintomáticos de *H. pylori* se administra sin una base firme de evidencia.

ESQUEMAS

Aunque *H. pylori* es susceptible a antibióticos de muy diverso tipo *in vitro*, con la monoterapia no se obtienen buenos resultados, tal vez porque no hay un aporte adecuado del antibiótico hasta el nicho de colonización. La ineficacia de la monoterapia ha originado que se elaboren regímenes con múltiples fármacos y, de ellos, los más apropiados son las combinaciones triples y cuádruples. Los regímenes actuales consisten en un inhibidor de la bomba de protones (PPI) o dos o tres antimicrobianos administrados durante siete a 14 días **(cuadro 188-2)**. Continúan las investigaciones para optimizar las combinaciones farmacológicas e incrementar la eficacia, y es posible que cambien los lineamientos a medida que se amplíe el campo y que cada uno de los países adapte el tratamiento cada vez más a los perfiles de resistencia local a antibióticos y necesidades económicas.

CUADRO 188-2 Regímenes terapéuticos recomendados contra *Helicobacter pylori*

Régimen[a] (duración)	Fármaco 1	Fármaco 2	Fármaco 3	Fármaco 4
Régimen 1: OCM (7-14 días)[b]	Omeprazol (20 mg c/12 h)[c]	Claritromicina (500 mg c/12 h)	Metronidazol (500 mg c/12 h)	—
Régimen 2: OCA (7-14 días)[b]	Omeprazol (20 mg c/12 h)[c]	Claritromicina (500 mg c/12 h)	Amoxicilina (1 g c/12 h)	—
Régimen 3: OBTM (14 días)[d]	Omeprazol (20 mg c/12 h)[c]	Subsalicilato de bismuto (2 comp. c/6 h)	Clorhidrato de tetraciclina (500 mg c/6 h)	Metronidazol (500 mg c/8 h)
Régimen 4:[e] seriado (5 días + 5 días)	Omeprazol (20 mg c/12 h)[c]	Amoxicilina 1 g c/12 h	—	—
	Omeprazol (20 mg c/12 h)[c]	Claritromicina (500 mg c/12 h)	Tinidazol (500 mg c/12 h)[g]	—
Régimen 5:[f] concomitante (14 días)	Omeprazol (20 mg c/12 h)[c]	Amoxicilina (1 g c/12 h)	Claritromicina (500 mg c/6 h)	Tinidazol (500 mg c/12 h)[g]
Régimen 6:[h] OAL (10 días)	Omeprazol (20 mg c/12 h)[c]	Amoxicilina (1 g c/12 h)	Levofloxacina (500 mg c/12 h)	—

[a] Los regímenes recomendados de primera línea en la mayor parte del mundo se encuentran en **negritas**. [b] Estos regímenes se utilizan sólo para poblaciones donde la prevalencia de cepas resistentes a claritromicina es <20%. En la práctica, esta restricción limita el intervalo apropiado del régimen básicamente al norte de Europa. Los metaanálisis demuestran que el régimen de 14 días es un poco mejor que el de siete días. [c] Muchos expertos y algunas guías recomiendan duplicar la dosis de omeprazol, porque en los estudios clínicos se demostró que es mayor la eficacia con algunas combinaciones de antibióticos. El omeprazol se puede sustituir con cualquier inhibidor de bomba de protones en una dosis equivalente. [d] La información que apoya este régimen proviene principalmente de Europa y se basa en el uso de subcitrato de bismuto (1 tableta diariamente) y metronidazol (400 mg c/8 h). Éste es el régimen de primera línea recomendado en la mayor parte de los países y es el régimen de segunda línea más recomendado en el norte de Europa. [e] La información que apoya a este régimen proviene principalmente de Europa. Este régimen se puede utilizar como alternativa del régimen 3. [f] Este régimen se puede utilizar como alternativa de los regímenes 3 o 4. [g] Se puede utilizar metronidazol (500 mg c/12 h) como alternativa. [h] La información que respalda este régimen proviene principalmente de Europa. En muchos países se utiliza como tratamiento de segunda línea (en especial donde se administra tratamiento cuádruple como tratamiento de primera línea) y es la tercera línea en otros. Este régimen es menos efectivo donde se utiliza la quinolona de manera generalizada.

Los dos factores más importantes para que se obtengan buenos resultados con el tratamiento de *H. pylori* son el cumplimiento riguroso del régimen terapéutico por parte del paciente y la administración de fármacos a los cuales la cepa de *H. pylori* del paciente no haya adquirido resistencia. La ineficacia terapéutica después de lapsos pequeños de incumplimiento es frecuente y suele culminar en resistencia adquirida al metronidazol o la claritromicina. Para destacar la importancia de que el paciente cumpla con el tratamiento, se le entregarán instrucciones por escrito y también explicaciones de los efectos secundarios menores del régimen. La resistencia gradual de *H. pylori* a la claritromicina, quinolonas y, en menor grado, al metronidazol es inquietante y se cree que es la causa de la menor eficacia en todo el mundo de los regímenes triples a base de claritromicina, que antes eran tan populares. En la actualidad, el tratamiento con estos regímenes se encuentra confinado a ciertos países del norte de Europa donde la claritromicina o azitromicina no se utilizan en forma tan extendida para las infecciones respiratorias y la resistencia de *H. pylori* aún es baja. Las cepas de *H. pylori* con algún grado de resistencia *in vitro* al metronidazol son frecuentes, pero todavía se pueden erradicar con algún régimen que contenga metronidazol, cuya eficacia *in vivo* es reducida. La valoración de la susceptibilidad a antibióticos antes de emprender el tratamiento sería una medida óptima, pero casi nunca se inicia porque se necesita endoscopia y biopsia de la mucosa para obtener *H. pylori* para cultivo y porque muchos laboratorios de microbiología no tienen experiencia en el cultivo de dicho microorganismo. En caso de no contar con datos sobre la susceptibilidad, habrá que obtener los antecedentes del uso de antibióticos por parte del enfermo (incluso en fechas muy anteriores) para otras enfermedades; entonces, debe evitarse el uso del fármaco administrado antes, en la medida de lo posible, en particular en el caso de la claritromicina (p. ej., su uso previo en infecciones de vías respiratorias altas) y quinolonas. Cuando el tratamiento inicial contra *H. pylori* es ineficaz, es común el retratamiento empírico con otro esquema farmacológico (cuadro 188-2). La tercera estrategia abarca endoscopia, obtención de material de biopsia y cultivo, además del tratamiento basado en la sensibilidad corroborada a antibióticos. Sin embargo, a menudo se utilizan como tratamiento empírico de tercera línea.

Los helicobacter gástricos que no son *pylori* se tratan de la misma manera que el *H. pylori*. No obstante, en ausencia de estudios clínicos no se sabe si el desenlace positivo siempre representa un tratamiento satisfactorio o si a veces es secundario a la eliminación natural de la bacteria.

PROFILAXIA

El estado de portador de *H. pylori* tiene extraordinaria importancia en la salud pública de países desarrollados, en los cuales se le vincula con enfermedad ulcerosa péptica y adenocarcinoma gástrico, y en los países en desarrollo, en que el adenocarcinoma gástrico quizá sea una causa todavía más frecuente de muerte por cáncer en etapa ulterior de la vida.

Si se planea la profilaxia masiva, el método más obvio sería la vacunación, y la vacunación experimental en animales ha generado resultados promisorios. Sin embargo, ante el hecho de que *H. pylori* ha mostrado una evolución paralela con su hospedador humano en el curso de milenios, pueden tener costos clínicos y biológicos. Por ejemplo, la ausencia permanente de *H. pylori* es un factor de peligro de que surjan complicaciones de GERD, las cuales incluyen el adenocarcinoma esofágico. Los autores han planteado de manera teórica que la desaparición de *H. pylori* podría acompañarse de mayor riesgo de aparición de enfermedades de otro tipo que reflejen aspectos del modo de vida actual de países occidentales, como asma de inicio en la niñez y alergia.

189 Infecciones por *Pseudomonas* y microorganismos relacionados

Reuben Ramphal

Las bacterias del género *Pseudomonas* son un grupo heterogéneo de bacterias gramnegativas que tienen en común la incapacidad para fermentar lactosa. En el pasado, clasificados dentro del género *Pseudomonas*, los miembros de este grupo se han asignado ahora a tres géneros importantes desde el punto de vista médico (*Pseudomonas*, *Burkholderia* y *Stenotrophomonas*), cuyos comportamientos biológicos comprenden similitudes y diferencias notorias, con repertorios genéticos que difieren en muchos aspectos. La patogenicidad de la mayor parte de las *Pseudomonas* depende del oportunismo; las excepciones son los microorganismos que causan melioidosis (*Burkholderia pseudomallei*) y muermo (*Burkholderia mallei*), los cuales se consideran agentes patógenos primarios.

Pseudomonas aeruginosa, el microorganismo patógeno principal de este grupo, es causa de numerosas infecciones en los pacientes hospitalizados y personas con fibrosis quística (CF, *cystic fibrosis*; **cap. 313**). Es probable que la quimioterapia con citotóxicos, el respirador artificial y los antibióticos de amplio espectro favorezcan la colonización e infección de números incrementados de pacientes hospitalizados e infectados por este microorganismo. En consecuencia, casi todas las situaciones que predisponen a padecer una infección por *P. aeruginosa* ponen en peligro al hospedador o comprenden el uso de antibióticos de amplio espectro. Otros miembros del género *Pseudomonas* (*Pseudomonas putida, Pseudomonas fluorescens* y *Pseudomonas stutzeri*) infectan a seres humanos con poca frecuencia.

El género *Burkholderia* abarca más de 40 especies, de las cuales *Burkholderia cepacia* se encuentra con mayor frecuencia en los países occidentales. Al igual que *P. aeruginosa, B. cepacia* es un agente patógeno nosocomial y produce infección en individuos con CF. Los otros miembros de importancia médica de este género incluyen *B. pseudomallei* y *B. mallei*, los cuales provocan melioidosis y muermo, respectivamente.

El género *Stenotrophomonas* contiene una especie de importancia médica, *Stenotrophomonas maltophilia* (antes clasificada en el género *Pseudomonas* y *Xanthomonas*). Este microorganismo es un oportunista estricto que prolifera en situaciones en las que se emplean antibióticos de amplio espectro.

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

EPIDEMIOLOGÍA

P. aeruginosa se encuentra sobre todo en ambientes húmedos. La tierra, plantas, vegetales, agua corriente y agua superficial pueden actuar como reservorio para este microorganismo, el cual tiene necesidades nutricionales simples. Dada la ubicuidad de *P. aeruginosa*, es obvio que el simple contacto con el patógeno no es suficiente para la colonización o la infección. Las observaciones clínicas o experimentales sugieren que la infección por *P. aeruginosa* ocurre a menudo de forma simultánea con disminución de las defensas del hospedador, traumatismos de la mucosa, alteraciones fisiológicas y supresión de la flora normal por el uso de antibióticos. Por tanto, no es de sorprender que la mayor parte de las infecciones por *P. aeruginosa* aparezca en unidades de cuidados intensivos (ICU, *intensive care units*), donde convergen con frecuencia estos factores. De forma inicial, el microorganismo se adquiere del ambiente, pero también es posible la diseminación de paciente a paciente en el entorno hospitalario y el ámbito familiar.

Con anterioridad se creyó que los pacientes quemados eran en particular susceptibles a *P. aeruginosa*. Por ejemplo, entre 1959 y 1963, la causa principal de muerte en 60% de los individuos quemados en el *Army Institute of Surgical Research* de Estados Unidos era la infección de las quemaduras por *Pseudomonas.* Por razones que se desconocen, la infección por *P. aeruginosa* en las quemaduras ya no constituye un problema tan importante como lo fue durante los decenios de 1950 y 1960. Asimismo, en la década de 1960, *P. aeruginosa* era un microorganismo patógeno frecuente en los pacientes que recibían quimioterapia con citotóxicos en numerosas instituciones de Estados Unidos, pero luego su importancia se redujo. Pese a este decremento, *P. aeruginosa* es todavía uno de los patógenos más temidos en esta población por la mortalidad tan elevada que se le atribuye.

En algunas regiones de Asia y Latinoamérica, *P. aeruginosa* es aún la causa más frecuente de bacteriemia por gramnegativos en los sujetos con neutropenia.

A diferencia de la tendencia para pacientes quemados e individuos neutropénicos en Estados Unidos, la incidencia de esta infección en personas con CF no ha cambiado. *P. aeruginosa* es el factor que contribuye con mayor frecuencia a la insuficiencia respiratoria en casos de CF y produce la mayor parte de las muertes en este grupo de enfermos.

PRUEBAS DE LABORATORIO

P. aeruginosa es un bacilo gramnegativo móvil que se cultiva con facilidad y crece en la mayor parte de los medios de cultivo comunes, los cuales incluyen agar-sangre y agar de MacConkey. La identificación de este microorganismo es fácil en el laboratorio en el cultivo primario por la producción de un pigmento que le confiere un color amarillento verdoso o incluso azulado. Las colonias tienen un aspecto metálico brillante y un olor a frutas típico. Las dos características bioquímicas que permiten su identificación son la incapacidad para fermentar lactosa en el agar de MacConkey y la reacción positiva en la prueba de oxidasa. Casi todas las cepas se identifican con base en estas características de laboratorio, de sencilla detección, incluso antes de realizar pruebas bioquímicas amplias. Algunas cepas aisladas de los pacientes con CF se identifican sin problema por su aspecto mucoide, originado por la producción de grandes cantidades de exopolisacárido mucoide o alginato.

PATOGENIA

Descubrir los mecanismos subyacentes a la producción de la enfermedad por *P. aeruginosa* ha demostrado su dificultad. De las bacterias gramnegativas comunes, ninguna otra especie genera un número tan grande de posibles factores de virulencia **(cuadro 189-1)**. Este microorganismo rara vez inicia un proceso infeccioso en ausencia de lesión o trastorno del hospedador. Se ha observado que unos cuantos de estos posibles factores de virulencia participan en la enfermedad en seres humanos. Pese a su variación metabólica y posesión de múltiples factores de colonización, *P. aeruginosa* tiene una ventaja no competitiva sobre otras bacterias entéricas en el tubo digestivo; no es habitante normal del tubo digestivo humano pese a la exposición ambiental continua del hospedador al microorganismo.

Propiedades de virulencia que contribuyen a las infecciones agudas por *P. aeruginosa* • ***MOTILIDAD Y COLONIZACIÓN*** Una creencia general de la patogenia bacteriana es que la mayor parte de las bacterias se adhiere a las superficies o coloniza un nicho del hospedador para inducir la enfermedad. Casi todos los microorganismos patógenos examinados hasta ahora poseen factores de adherencia llamados *adhesinas*. *P. aeruginosa* no es la excepción. Entre sus numerosas adhesinas se encuentran sus vellosidades, que muestran propiedades adherentes para una gran variedad de células y se fijan mejor a las superficies celulares dañadas. En el flagelo del microorganismo, la molécula de flagelina se adhiere a las células y la capucha flagelar lo hace al moco una vez que reconoce las cadenas de glucano. Otras adhesinas de *P. aeruginosa* incluyen la capa externa de lipopolisacáridos (LPS), la cual se une al regulador de conductancia transmembra de la fibrosis quística (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) y ayuda a la internalización del microorganismo y la cubierta de alginato de las cepas mucoides, lo cual favorece la adhesión a las células y las mucinas. Además, las proteínas y las lectinas de la membrana tal vez actúan como factores de colonización. La deleción de ciertas adhesinas no es suficiente para eliminar la capacidad de *P. aeruginosa* de colonizar superficies. En algunos modelos animales, la motilidad es importante para invadir al hospedador a través de las mucosas, pero las cepas inmóviles no siempre son avirulentas.

CUADRO 189-1 Posibles factores de virulencia para *Pseudomonas aeruginosa*

Sustancia/organelo	Función	Virulencia de la enfermedad en animales
Vellosidades	Adhesión a las células	?
Flagelos	Adhesión, motilidad, inflamación	Sí
Lipopolisacáridos	Actividad antifagocítica, inflamación	Sí
Sistema de secreción tipo III	Actividad tóxica (ExoU, ExoS)	Sí
Sistema de secreción tipo II	Actividad tóxica	Sí
Proteasas	Actividad proteolítica	?
Fosfolipasas	Citotoxicidad	?
Exotoxina A	Citotoxicidad	?

EVASIÓN DE LAS DEFENSAS DEL HOSPEDADOR La transición de la colonización bacteriana a la enfermedad exige que un número sustancial de bacterias evada las defensas del hospedador. *P. aeruginosa* parece estar bien preparada para la evasión. Las bacterias adheridas inyectan cuatro toxinas conocidas (ExoS, ExoU, ExoT y ExoY) a través de un sistema de secreción tipo III que hace posible que las bacterias eludan a las células fagocíticas, ya sea por citotoxicidad o inhibición de la fagocitosis. Los mutantes con defectos en este sistema no se diseminan en algunos modelos de infección en animales. El sistema de secreción tipo II en conjunto secreta toxinas que matan a animales y algunas, como la exotoxina A, tienen la capacidad de destruir células fagocíticas. Muchas de las proteasas secretadas por este sistema degradan moléculas efectoras del hospedador, como citocinas y quimiocinas, que se liberan como respuesta a la infección. Por tanto, este sistema también contribuye a la evasión del hospedador.

LESIÓN HÍSTICA Entre las bacterias gramnegativas, *P. aeruginosa* es la que produce quizá el mayor número de sustancias que son nocivas para las células y que por tanto lesionan los tejidos. Las toxinas secretadas por su sistema tipo III dañan los tejidos. No obstante, para su distribución es necesario que el microorganismo se fije a las células. Por consiguiente, los efectos de estas toxinas probablemente son locales o bien dependen de la presencia de gran cantidad de bacterias. Por otro lado, una serie de toxinas que pueden difundirse, generadas por el sistema de secreción tipo II del patógeno, actúa con libertad donde tienen contacto con las células. Algunos de los posibles efectores son exotoxina A, cuatro proteasas distintas y cuando menos dos fosfolipasas; además de estas toxinas, *P. aeruginosa* produce ramnolípidos, piocianina y ácido hidrociánico, que también tienen la capacidad de afectar al hospedador.

COMPONENTES INFLAMATORIOS Los componentes inflamatorios de *P. aeruginosa*, es decir, las respuestas inflamatorias contra el lípido A de los LPS y la flagelina, reguladas por el sistema de receptores tipo peaje (TLR, *Toll-like receptor*), sobre todo TLR4 y TLR5, constituyen quizá el factor principal que produce la enfermedad. Si bien estas reacciones inflamatorias son necesarias para una defensa eficaz contra dicho microorganismo (esto es, en su ausencia los animales se encuentran sin defensa contra la infección), las respuestas excesivas originan tal vez la enfermedad. Cuando una infección por *P. aeruginosa* se acompaña de síndrome y choque sépticos, quizá éstos son resultado de la respuesta del hospedador a una o ambas sustancias, pero el daño pulmonar que infligen las toxinas de *Pseudomonas* también originan síndromes sépticos, tal vez al provocar muerte celular y liberación de componentes celulares (p. ej., proteínas del choque térmico) que activan a los TLR o algún otro sistema proinflamatorio.

Infecciones crónicas por *P. aeruginosa* La infección crónica por este microorganismo ocurre sobre todo en pulmones en casos de enfermedad pulmonar estructural. El ejemplo común es la fibrosis quística, pero otros casos incluyen bronquiectasias y panbronquiolitis crónica recurrente, una enfermedad que se observa en Japón y en algunas islas del Pacífico. La característica distintiva de la enfermedad es la alteración de la eliminación mucociliar que produce acumulación de moco en los pulmones. Existe un probable factor común que favorece la colonización por *P. aeruginosa* en estas enfermedades pulmonares: quizá la adherencia de *P. aeruginosa* al moco, un fenómeno que no se observa en la mayor parte de las restantes bacterias gramnegativas, la capacidad de *P. aeruginosa* para evadir las defensas del hospedador en el moco, o ambas. Además, esta bacteria parece cambiar en formas que le permiten prolongar su supervivencia en los pulmones sin un resultado letal temprano para el hospedador. Las cepas que se encuentran en pacientes con fibrosis quística muestran producción mínima de factores de virulencia. Algunas cepas pierden incluso su capacidad para producir vellosidades y flagelos y la mayor parte se torna sensible al complemento por la pérdida de la cadena lateral O de las moléculas de LPS. Un ejemplo del efecto de estos cambios se encuentra cuando el microorganismo interrumpe la producción de flagelina (tal vez la molécula proinflamatoria más potente) cuando se encuentra con moco purulento. Esto puede afectar la respuesta del hospedador y ello posibilita que el microorganismo sobreviva en el moco. También se cree que *P. aeruginosa* pierde su capacidad para secretar toxinas inyectables durante su proliferación en el moco. Aunque se presupone que esta capa de alginato contribuye a la supervivencia del patógeno, no es indispensable puesto que las cepas sin mucoide también predominan durante periodos prolongados. En resumen, quizá la virulencia en las infecciones crónicas está regulada sobre todo por la respuesta inflamatoria atenuada del hospedador, que daña los pulmones a lo largo de varios decenios.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

P. aeruginosa causa infecciones prácticamente en cualquier parte del organismo, pero tiene proclividad marcada por los pulmones. Las infecciones más frecuentes en los pacientes hospitalizados se describen a continuación.

Bacteriemia Se han notificado tasas de mortalidad general que exceden 50% en pacientes con bacteriemia por *P. aeruginosa*. Como consecuencia, ésta es una enfermedad muy temida, contra la cual se ha intentado el uso de múltiples antibióticos en el tratamiento. Publicaciones recientes informan tasas de mortalidad de 28 a 44% y la cifra precisa depende de cuán adecuadas sean las medidas terapéuticas y la gravedad de la enfermedad subyacente. Con anterioridad, el paciente con bacteriemia por *P. aeruginosa* casi siempre tenía neutropenia o una quemadura. Sin embargo, hoy en día una pequeña proporción de sujetos en estas categorías tiene infecciones con bacteriemia por *P. aeruginosa*; más a menudo, ésta se observa en personas internadas en la unidad de cuidados intensivos.

Las manifestaciones clínicas de bacteriemia por *P. aeruginosa* rara vez difieren de las que se observan en la septicemia en general **(cap. 324)**. Por lo regular, los individuos tienen fiebre, pero aquéllos con enfermedad grave pueden encontrarse en estado de choque o incluso con hipotermia. El único punto de diferenciación entre esta entidad patológica y la septicemia por bacterias gramnegativas de otras causas corresponda quizá a las lesiones cutáneas distintivas (ectima gangrenoso) de la infección por *Pseudomonas*, la que ocurre casi de forma exclusiva en personas con neutropenia marcada y sujetos con sida. Estas lesiones pequeñas o grandes, dolorosas, eritematosas y maculopapulares tienen bordes irregulares; al inicio son rosadas y más tarde se oscurecen hasta adquirir un color purpúrico y, por último, se tornan negruzcas y necróticas **(fig. 189-1)**. Los estudios histopatológicos indican que las lesiones son efecto de invasión vascular, a menudo con abundantes bacterias. Aunque lesiones similares pueden aparecer en la aspergilosis y la mucormicosis, su aparición sugiere bacteriemia por *P. aeruginosa* como el diagnóstico más probable.

FIGURA 189-1. Ectima gangrenoso en un paciente neutropénico tres días después del inicio del padecimiento.

TRATAMIENTO BACTERIEMIA POR *P. AERUGINOSA*

(Cuadro 189-2) El tratamiento antimicrobiano de la bacteriemia por *P. aeruginosa* ha sido tema de controversia. Antes de 1971, el pronóstico de la bacteriemia por *Pseudomonas* en pacientes con neutropenia febril tratados con los fármacos disponibles (gentamicina y polimixinas) era malo. Sin embargo, el tratamiento con carbenicilina, con o sin un aminoglucósido, mejoró en grado considerable los resultados. De modo concurrente, varios estudios retrospectivos sugirieron que el uso de dos fármacos que tenían propiedades sinérgicas contra agentes patógenos gramnegativos *in vitro* producía mejores resultados en pacientes con neutropenia. Por consiguiente, el tratamiento combinado se volvió la norma de atención, primero para la bacteriemia por *P. aeruginosa* en personas con neutropenia febril y más tarde para todas las infecciones por esta bacteria, ya sea que tuvieran o no neutropenia.

Con la introducción de nuevos fármacos con actividad contra *Pseudomonas*, varios de los estudios valoraron el tratamiento combinado y la monoterapia para bacteriemia por *Pseudomonas*. La mayoría de los expertos favorece el tratamiento combinado, pero los estudios observacionales indican que un lactámico β moderno con actividad contra *Pseudomonas*, del cual se identifica susceptibilidad a través de cultivos, es tan eficaz como el tratamiento combinado. En individuos con riesgo más elevado de muerte temprana por bacteriemia por *P. aeruginosa* (p. ej., enfermos con fiebre y neutropenia), la monoterapia empírica contra *Pseudomonas* parece ser tan eficaz como el tratamiento empírico combinado con base en los lineamientos prácticos de la *Infectious Diseases Society of America*. Una conclusión firme es que la monoterapia con un aminoglucósido no es óptima.

Hay centros hospitalarios y países donde las tasas de susceptibilidad de *P. aeruginosa* a los antibióticos de primera elección es <80%. Cuando un paciente séptico con alta probabilidad de infección por *P. aeruginosa* se encuentra en esta situación, debe iniciarse el tratamiento empírico combinado hasta que se identifique el agente patógeno y se obtengan datos de susceptibilidad. Por tanto, el uso de uno o dos fármacos es materia de preferencias individuales. Los estudios más recientes indican que la administración prolongada de β-lactámicos en solución como cefepima o piperacilina-tazobactam tiene mejores resultados en la bacteriemia por *Pseudomonas* y quizá también en la neumonía por *Pseudomonas*.

Neumonía aguda Las respiratorias son las más comunes de todas las infecciones causadas por *P. aeruginosa*. El microorganismo aparece en primero o segundo lugar en la mayor parte de las listas de causas de neumonía por uso del respirador mecánico (VAP, *ventilator-associated pneumonia*). Sin embargo, gran parte del debate se centra en la participación actual de *P. aeruginosa* en el VAP. Muchos de los datos relevantes se basan en cultivos de esputo o aspirados a través de la sonda endotraqueal y pueden expresar colonización no patógena del árbol bronquial, formación de biocapa sobre el tubo endotraqueal o una simple traqueobronquitis.

Los informes previos de neumonía por *P. aeruginosa* describían los casos de personas con un síndrome clínico agudo con fiebre, escalofrío, tos y neumonía necrosante que no se diferenciaba de otras neumonías por bacterias gramnegativas. Las descripciones anteriores refieren infecciones fulminantes. Las radiografías torácicas mostraban neumonía bilateral, a menudo con densidades nodulares, con o sin formación de cavidades. Estas manifestaciones clínicas son muy raras hoy en día. Lo habitual es que el paciente utilice un respirador, tenga un infiltrado de progresión lenta y esté colonizado quizá por *P. aeruginosa* por varios días. Algunos casos progresan con rapidez en 48 a 72 h, pero hay excepciones. Casi nunca se observan densidades nodulares. Sin embargo, los infiltrados pueden evolucionar a la necrosis. Se ha hallado neumonía necrosante en población extrahospitalaria (p. ej., después de la inhalación de agua de bañera contaminada con *P. aeruginosa*). El paciente típico tiene fiebre, leucocitosis y esputo purulento y la radiografía torácica muestra infiltrado nuevo o expansión del infiltrado preexistente. Por lo general, la exploración del tórax detecta estertores o matidez a la percusión. Estas manifestaciones son bastante comunes en quienes utilizan respirador en la ICU. La tinción de Gram del esputo muestra predominio de leucocitos polimorfonucleares (PMN) en combinación con cultivos positivos para *P. aeruginosa* en situaciones clínicas que sugieren el diagnóstico de neumonía por *P. aeruginosa*. No se sabe si un procedimiento con penetración (p. ej., lavado broncoalveolar u obtención de una muestra con cepillo de las vías respiratorias distales) es mejor que la aspiración traqueal para obtener muestras para cultivo pulmonar con el objetivo de demostrar la presencia de neumonía por *P. aeruginosa* y evitar de esta manera el uso excesivo de antibióticos.

CUADRO 189-2 Antibioticoterapia de la infección por *Pseudomonas aeruginosa* y especies relacionadas

Infección	Antibióticos y dosificación	Otras consideraciones
Bacteriemia		
Hospedador sin neutropenia	Monoterapia: Ceftazidima (2 g c/8 h IV) *o* cefepima (2 g c/12 h IV) Tratamiento combinado: Piperacilina/tazobactam (3.375 g c/4 h IV) *o* imipenem (500 mg c/6 h IV) *o* meropenem (1 g c/8 h IV) *o* doripenem (500 mg c/8 h IV) ***más*** Amikacina (7.5 mg/kg c/12 h o 15 mg/kg c/24 h IV)	Añadir un aminoglucósido para pacientes en estado de choque y en regiones u hospitales donde las tasas de resistencia a los lactámicos β primarios sean elevadas. La tobramicina puede utilizarse en lugar de la amikacina (con base en la susceptibilidad). La duración del tratamiento en los pacientes neutropénicos es de siete días. Estos pacientes deben recibir tratamiento hasta que desaparece la neutropenia
Hospedador con neutropenia	Cefepima (2 g c/8 h IV) *o* todos los demás (con excepción de doripenem) a las dosis señaladas	
Endocarditis	Regímenes antibióticos similares a los de la bacteriemia por seis a ocho semanas	Es habitual la resistencia durante el tratamiento. Es necesaria la intervención quirúrgica en casos de recurrencia
Neumonía	Fármacos y dosificación similares a los de la bacteriemia, excepto porque los carbapenémicos disponibles no deben ser los fármacos primarios por las altas tasas de resistencia durante el tratamiento	Las guías terapéuticas de la IDSA recomiendan la adición de un aminoglucósido o ciprofloxacina. La duración del tratamiento es de 10 a 14 días
Infección ósea, otitis externa maligna	Cefepima o ceftazidima en las mismas dosis usadas para bacteriemia; los aminoglucósidos no son un componente necesario del tratamiento; puede emplearse ciprofloxacina (500 a 750 mg c/12 h por vía oral)	La duración del tratamiento varía con el fármaco utilizado (p. ej., seis semanas para lactámicos β; al menos tres meses para tratamiento oral excepto para osteomielitis por heridas por punción, en las cuales la duración del tratamiento debe ser de dos a cuatro semanas)
Infección del sistema nervioso central	Ceftazidima o cefepima (2 g c/8 h IV) o meropenem (1 g c/8 h IV)	Los abscesos o infecciones en otros espacios cerrados pueden necesitar drenaje. La duración del tratamiento es ≥2 semanas
Infección ocular		
Queratitis/úlcera	Tratamiento tópico con colirios de tobramicina/ciprofloxacina/levofloxacina	Se utilizan preparaciones en la mayor concentración disponible o preparaciones elaboradas por la farmacia El tratamiento se prolonga durante dos semanas o hasta que se resuelven las lesiones oculares, lo que dure menos
Endoftalmitis	Ceftazidima o cefepima en las mismas dosis usadas para la infección del sistema nervioso central ***más*** Tratamiento tópico	
Infección de vías urinarias	Ciprofloxacina (500 mg c/12 h por vía oral) *o* levofloxacina (750 mg c/24 h) *o* cualquier aminoglucósido (dosis total diaria una vez al día)	Pueden ocurrir recurrencias si hay obstrucción o cuerpo extraño. La duración del tratamiento de la UTI complicada es de siete a 10 días (hasta dos meses para pielonefritis).
Infección por *P. aeruginosa* resistente a múltiples fármacos	Colistina (100 mg c/12 h IV) por el periodo *más* breve posible para obtener respuesta clínica	Las dosis utilizadas han variado. Es necesario el ajuste de la dosis en casos de insuficiencia renal. La colistina inhalada puede añadirse en casos de neumonía (100 mg c/12 h)
Infección por *Stenotrophomonas maltophilia*	TMP-SMX (1 600/320 mg c/12 h IV) *más* ticarcilina/clavulanato (3.1 g c/4 h IV) por 14 días	Se ha incrementado la resistencia a todos los fármacos. La levofloxacina o tigeciclina quizá sean una alternativa, pero hay poca experiencia clínica publicada con estos fármacos
Infección por *Burkholderia cepacia*	Meropenem (1 g c/8 h IV) *o* TMP-SMX (1 600/320 mg c/12 h IV) por 14 días	Se ha incrementado la resistencia a ambos fármacos. No deben usarse en combinación por posible antagonismo
Melioidosis, muermo	Ceftazidima (2 g c/6 h) *o* meropenem (1 g c/8 h) *o* imipenem (500 mg c/6 h) por dos semanas ***seguido de*** TMP-SMX (1 600/320 mg c/12 h por vía oral) por tres meses	

Abreviaturas: IDSA, *Infectious Diseases Society of America*; TMP-SMX, trimetoprim con sulfametoxazol.

TRATAMIENTO NEUMONÍA AGUDA

(Cuadro 189-2) Los resultados del tratamiento de la neumonía por *P. aeruginosa* han sido insatisfactorios. Las publicaciones sugieren una tasa de mortalidad de 40 a 80%, pero no se sabe cuántas de estas muertes pueden atribuirse a la enfermedad de fondo. Los fármacos de elección contra la neumonía por *P. aeruginosa* son similares a los que se administran en caso de bacteriemia. El principal es algún lactámico β potente contra *Pseudomonas*. Cuando se han utilizado aminoglucósidos de forma aislada, la tasa de malos resultados ha sido elevada, quizá por su penetración reducida en las vías respiratorias y su fijación a las secreciones de éstas. En consecuencia, es imposible recomendar la adición de un aminoglucósido en el régimen utilizado contra los microorganismos susceptibles, sobre todo porque estos fármacos no son muy activos en el ámbito pulmonar a la concentración que alcanzan normalmente después de su administración intravenosa. No obstante, en clínica éstos se emplean con frecuencia. Algunos especialistas recomiendan una combinación de un lactámico β y una fluoroquinolona contra *Pseudomonas* cuando se desea un tratamiento combinado.

Infecciones crónicas del aparato respiratorio *P. aeruginosa* causa infecciones crónicas de las vías respiratorias en presencia de diversas enfermedades o situaciones predisponentes, en particular CF en la población caucásica (cap. 313). En algunas poblaciones asiáticas con bronquiolitis crónica o difusa, enfermedad de causa desconocida, se observa una colonización crónica desde la infancia. *P. aeruginosa* es uno de los microorganismos que coloniza los bronquios dañados en la bronquiectasia, enfermedad secundaria a causas múltiples en las que las anomalías estructurales profundas de las vías respiratorias tienen como resultado estasis del moco.

TRATAMIENTO INFECCIONES CRÓNICAS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

Aún se desconoce el mejor tratamiento de la infección crónica pulmonar por *P. aeruginosa*. En términos clínicos, los pacientes responden al tratamiento contra *Pseudomonas*, pero rara vez se erradica el patógeno. Es poco probable la eliminación y por tanto el objetivo del trata-

miento para la infección crónica es controlar la inflamación aguda. Los regímenes utilizados son similares a los de la neumonía, pero casi siempre se añade un aminoglucósido porque es común la resistencia en la enfermedad crónica. Quizá sea más apropiado recurrir a una preparación de aminoglucósidos inhalados con el fin de maximizar las concentraciones farmacológicas en las vías respiratorias.

Infecciones endovasculares Se observa endocarditis infecciosa por *P. aeruginosa* en consumidores de fármacos intravenosos con valvulopatía concomitante. También se han notificado casos de endocarditis de válvulas protésicas. Los sitios de lesión valvular previa por inyección de materiales extraños, como talco o fibras, probablemente actúen como nido para la fijación de bacterias a las válvulas cardiacas. Las manifestaciones de endocarditis por *P. aeruginosa* simulan otras modalidades de endocarditis aguda en quienes consumen fármacos intravenosos, con la excepción de que la enfermedad tiene evolución más lenta que la endocarditis por *Staphylococcus aureus*. En la mayor parte de los casos, el padecimiento afecta las cavidades derechas del corazón, pero no es rara la afectación de las cavidades izquierdas y la enfermedad de múltiples válvulas. La fiebre es una manifestación común, al igual que el compromiso pulmonar (por la producción de émbolos sépticos a los pulmones). Por consiguiente, los pacientes también pueden experimentar dolor torácico y hemoptisis. La afectación de las cavidades izquierdas del corazón puede conducir a signos clínicos de insuficiencia cardiaca, embolia generalizada y cardiopatía local con abscesos en el seno de Valsalva y trastornos de la conducción. Las manifestaciones cutáneas son poco habituales en esta enfermedad y no se observa ectima gangrenoso. El diagnóstico se basa en hemocultivos positivos aunados a signos clínicos de endocarditis.

TRATAMIENTO INFECCIONES ENDOVASCULARES

(Cuadro 189-2) Se acostumbra utilizar una combinación sinergista de antibióticos para el tratamiento de la endocarditis por *P. aeruginosa*, en virtud de la aparición de resistencia durante el tratamiento con un fármaco lactámico β con actividad contra *Pseudomonas*. No se ha dilucidado cuál es la combinación terapéutica preferible, dado que se han informado malos resultados terapéuticos con todas las combinaciones. Los casos de endocarditis por *P. aeruginosa* que presentan recurrencia o fracaso terapéutico a menudo son efecto de microorganismos resistentes y pueden necesitar tratamiento quirúrgico. Otras consideraciones para la sustitución valvular son similares a las observadas en otras modalidades de endocarditis **(cap. 155)**.

Infección ósea y articular *P. aeruginosa* es una causa infrecuente de infecciones óseas y articulares. Sin embargo, se ha documentado que la bacteriemia o la endocarditis por *Pseudomonas* originada por la inyección de fármacos ilegales contaminada pueden ocasionar osteomielitis vertebral y artritis esternoclavicular. La presentación clínica de osteomielitis vertebral por *P. aeruginosa* es de evolución más lenta que la osteomielitis estafilocócica. La duración de los síntomas en consumidores de fármacos intravenosos con osteomielitis vertebral por *P. aeruginosa* varía de semanas a meses. No siempre hay fiebre, pero cuando se presenta suele ser febrícula. Tal vez haya dolor leve a la palpación en el sitio afectado. Los hemocultivos suelen ser negativos a menos que haya endocarditis simultánea. La velocidad de eritrosedimentación (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*) se encuentra por lo regular elevada. También se ha notificado osteomielitis vertebral por *P. aeruginosa* en personas de edad avanzada a partir de una infección de vías urinarias (UTI, *urinary tract infections*). Las más de las veces, la infección afecta el área lumbosacra porque comparten el drenaje venoso (plexo de Batson), la columna lumbosacra y la pelvis. La artritis séptica esternoclavicular por *P. aeruginosa* se observa casi de manera exclusiva en consumidores de fármacos intravenosos. La enfermedad puede ocurrir con o sin endocarditis y casi nunca se encuentra el sitio de infección primaria. Las radiografías simples muestran afectación ósea o articular. Por lo regular, el tratamiento para estas modalidades de la enfermedad tiene buenos resultados.

La osteomielitis del pie por *Pseudomonas* aparece más a menudo después de heridas por punción a través de las sandalias y afecta con mayor frecuencia a niños. La manifestación principal es el dolor en el pie, en ocasiones con celulitis superficial alrededor del sitio de punción y dolor con la palpación profunda de la herida. Puede haber afección de múltiples huesos o articulaciones. Casi nunca hay manifestaciones generalizadas y los hemocultivos suelen ser negativos. Las radiografías pueden ser anormales, pero la gammagrafía ósea es positiva con frecuencia, al igual que la imagen por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*). La aspiración con aguja confirma el diagnóstico. Se recomienda la intervención quirúrgica temprana con exploración del trayecto de punción y desbridamiento del hueso y el cartílago afectados, además del tratamiento antimicrobiano.

Infecciones del sistema nervioso central (SNC) Son raras las infecciones del SNC por *P. aeruginosa*. La afectación del SNC casi siempre es consecuencia de procedimientos quirúrgicos o traumatismo cefálico. El trastorno observado más a menudo es la meningitis posoperatoria o postraumática. Algunas veces, la infección subdural o epidural es consecuencia de la contaminación de estas áreas. También se ha descrito enfermedad embólica secundaria a endocarditis en consumidores de fármacos intravenosos y produce abscesos cerebrales. El líquido cefalorraquídeo (LCR) en la meningitis por *P. aeruginosa* no difiere del que se encuentra en otras meningitis piógenas de cualquier causa.

TRATAMIENTO INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

(Cuadro 189-2) Es difícil el tratamiento de la meningitis por *Pseudomonas*; se ha publicado poca información y no se han llevado a cabo estudios con grupo testigo en seres humanos. Sin embargo, se aplican los principios generales para el tratamiento de la meningitis, lo cual incluye la necesidad de dosis altas de antimicrobianos bactericidas para lograr concentraciones farmacológicas elevadas en el LCR. El fármaco con el que más experiencia se tiene en la mayor parte de las publicaciones para la meningitis por *P. aeruginosa* es la ceftazidima, pero otros fármacos lactámicos β con actividad contra *Pseudomonas* alcanzan altas concentraciones en LCR, como cefepima y meropenem, los cuales también se han utilizado con buenos resultados. Otras modalidades de infección del SNC por *P. aeruginosa*, como absceso encefálico y empiema epidural y subdural, por lo general son indicación para drenaje quirúrgico además del tratamiento antimicrobiano.

Infecciones oculares Las infecciones oculares por *P. aeruginosa* ocurren sobre todo como consecuencia de la inoculación directa a los tejidos durante traumatismos o por lesiones superficiales por lentes de contacto. La queratitis y las úlceras corneales son los tipos más comunes de enfermedad ocular y muchas veces se vinculan con la utilización de lentes de contacto (en especial con los de uso prolongado). La queratitis puede evolucionar con lentitud o rapidez, pero la descripción habitual es la de una enfermedad que progresa durante 48 h para afectar la totalidad de la córnea, con opacificación y, en ocasiones, perforación. La queratitis por *P. aeruginosa* debe considerarse como una urgencia porque evoluciona con rapidez hasta la ceguera. La endoftalmitis por *P. aeruginosa* consecutiva a bacteriemia es la infección ocular más devastadora por esta bacteria. La enfermedad es fulminante con dolor intenso, quemosis, disminución de la agudeza visual, uveítis anterior, afectación del vítreo y panoftalmitis.

TRATAMIENTO INFECCIONES OCULARES

(Cuadro 189-2) El tratamiento regular para la queratitis consiste en la administración de antibióticos tópicos. El tratamiento de la endoftalmitis incluye el uso de antibióticos locales y sistémicos en dosis altas (para lograr concentraciones elevadas del fármaco en el ojo) y la vitrectomía.

Infecciones óticas Las infecciones óticas por *P. aeruginosa* varían desde las modalidades leves, como el oído de nadador, hasta infecciones graves que ponen en riesgo la vida con secuelas neurológicas. El oído de nadador es habitual en niños y consiste en la infección de la piel macerada del conducto auditivo externo. La mayor parte de los casos desaparece con el tratamiento, pero algunos pacientes desarrollan secreción crónica. El oído de nadador se trata con antibióticos tópicos (soluciones óticas). La forma más grave de infección por *Pseudomonas* que afecta el oído ha recibido varios nombres: dos de estas denominaciones, *otitis externa maligna* y *otitis externa necrosante*, se utilizan hoy en día para la misma entidad patológica. El padecimiento se describió de manera original en pacientes diabéticos de edad avanzada, en quienes aún ocurre la mayor parte de los casos. Sin embargo, se ha descrito en individuos con sida y personas de edad avanzada sin diabetes o inmunodepresión subyacentes. Los síntomas habituales de presentación son disminución de la agudeza auditiva y otalgia, la cual puede ser intensa e incapacitante. Por lo general hay dolor en el pabellón auricular y en

el conducto auditivo externo. Éste casi siempre muestra signos de inflamación, con tejido de granulación y exudado. El dolor a la palpación por delante del trago del pabellón auricular puede extenderse hasta la articulación temporomandibular y la apófisis mastoides. Una pequeña proporción de pacientes tiene síntomas generalizados. En quienes se establece el diagnóstico en etapas avanzadas se puede manifestar parálisis de los pares craneales o incluso trombosis del seno cavernoso venoso. Hay elevación de la ESR (≤100 mm/h). El diagnóstico se establece con bases clínicas en casos graves; no obstante, el método ideal para el diagnóstico de otitis externa por *P. aeruginosa* es una gammagrafía ósea con tecnecio 99. En pacientes diabéticos, una gammagrafía positiva es evidencia para el diagnóstico preliminar y esto constituye indicación para biopsia o tratamiento empírico inmediato.

TRATAMIENTO INFECCIONES ÓTICAS

(Cuadro 189-2) La infección del cartílago auricular se complica algunas veces con afección de la porción petrosa del hueso temporal y por tanto los individuos con otitis externa maligna (necrosante) se tratan como si padecieran osteomielitis.

Infecciones de vías urinarias Las infecciones de vías urinarias por *P. aeruginosa* casi siempre ocurren como complicación de un cuerpo extraño en dichas vías, obstrucción del aparato genitourinario, o bien instrumentación o intervención quirúrgica de las vías urinarias. Pese a ello, tal infección secundaria a *P. aeruginosa* se ha descrito en pacientes pediátricos ambulatorios sin cálculos u obstrucción evidente.

TRATAMIENTO INFECCIONES DE VÍAS URINARIAS

(Cuadro 189-2) La mayor parte de las infecciones de vías urinarias por *P. aeruginosa* se considera complicada y debe tratarse por periodos más prolongados que la cistitis no complicada. En general, es suficiente un ciclo terapéutico de siete a 10 días, el cual se prolonga hasta dos semanas en casos de pielonefritis. Se retiran los catéteres urinarios, las endoprótesis o los cálculos para evitar recurrencias, las cuales son comunes y pueden deberse a resistencia, aunque también a otros factores, como cuerpos extraños u obstrucción continua.

Infecciones de piel y tejidos blandos Además de la pioderma gangrenosa en los pacientes neutropénicos, se han descrito foliculitis y otras lesiones papulares o vesiculares por *P. aeruginosa* que se denominan en conjunto *dermatitis.* Múltiples brotes epidémicos se han vinculado con el uso de piscinas, baños públicos y tinas de hidromasaje. Para evitar los brotes epidémicos, debe controlarse la proliferación de *P. aeruginosa* en el hogar y en sitios de recreo con la cloración apropiada del agua. La mayor parte de los casos de foliculitis por uso de bañeras calientes se resuelve de forma espontánea y sólo es necesario evitar la exposición al agua contaminada.

Las infecciones del espacio interdigital entre el primero y el segundo dedos del pie ocurren más a menudo en regiones tropicales y se conocen como "síndrome de uña verde"; este trastorno es resultado de una paroniquia por *P. aeruginosa* que aparece como consecuencia de la inmersión frecuente de las manos en el agua. En este último trastorno, la coloración verdosa se produce por la difusión de piocianina en el lecho ungueal. *P. aeruginosa* es una causa notable de infecciones en quemaduras en ciertas partes del mundo. El tratamiento es mejor si la atención de las quemaduras queda a cargo de especialistas.

Infecciones en pacientes con neutropenia febril En la neutropenia febril, *P. aeruginosa* ha sido de manera histórica el microorganismo sobre el cual se enfoca en esencia el tratamiento. En países occidentales, estas infecciones son menos habituales hoy en día, pero su importancia no ha disminuido por las tasas de mortalidad persistentemente elevadas. En otras partes del mundo, *P. aeruginosa* es todavía un problema importante en casos de neutropenia febril y origina una gran proporción de infecciones en personas con neutropenia febril en comparación con cualquier otro microorganismo. Por ejemplo, *P. aeruginosa* causó casi 28% de las infecciones documentadas en 499 pacientes neutropénicos en un estudio del subcontinente de la India y 31% de estas infecciones en otro estudio. En un estudio grande de infecciones en enfermos con leucemia realizado en Japón, *P. aeruginosa* fue la causa documentada con mayor frecuencia de infección bacteriana. En un estudio efectuado en Norteamérica, el norte de Europa y Australia, la incidencia de bacteriemia por *P. aeruginosa* en personas con neutropenia febril fue muy variable. En una revisión de 97 informes publicados entre 1987 y 1994, la incidencia notificada fue de 1 a 2.5% en sujetos con neutropenia febril que recibieron tratamiento empírico y de 5 a 12% entre individuos con infección documentada con estudios microbiológicos. Los síndromes clínicos encontrados con mayor frecuencia incluyeron bacteriemia, neumonía e infecciones de tejidos blandos que se manifestaron sobre todo en forma de ectima gangrenoso.

TRATAMIENTO INFECCIONES EN PACIENTES CON NEUTROPENIA FEBRIL

(Cuadro 189-2) En comparación con las tasas observadas hace tres decenios, en muchos estudios se han informado mejores tasas de respuesta al tratamiento antimicrobiano. Un estudio de 127 pacientes demostró una reducción de las tasas de mortalidad de 71 a 25% con la introducción de la ceftazidima y el imipenem. Los neutrófilos constituyen el mecanismo de defensa normal del hospedador en contra de los microorganismos y se encuentran ausentes en pacientes con neutropenia febril; por tanto, deben utilizarse dosis máximas de antibióticos lactámicos β con actividad contra *Pseudomonas* para el tratamiento de la bacteriemia por *P. aeruginosa* en estas situaciones.

Infecciones en pacientes con sida Las infecciones hospitalarias y extrahospitalarias por *P. aeruginosa* se documentaron en individuos con sida antes del advenimiento del tratamiento antirretroviral. Desde la introducción de los inhibidores de la proteasa, las infecciones por *P. aeruginosa* en pacientes con sida han sido menos frecuentes, pero aún ocurren, sobre todo en forma de sinusitis. Las manifestaciones clínicas de infección por *Pseudomonas* (en especial, neumonía y bacteriemia) en pacientes con sida se caracterizan porque, si bien la enfermedad no parece tan grave, la infección puede ser letal. Los individuos con bacteriemia pueden tener febrícula y ectima gangrenoso. La neumonía con o sin bacteriemia es quizás el tipo más común de infección por *P. aeruginosa* en enfermos con sida. Las personas con sida y neumonía por *P. aeruginosa* muestran signos y síntomas clínicos típicos de neumonía como fiebre, tos productiva y dolor torácico. La infección puede ser lobular o multilobular y no muestra predisposición por una ubicación en particular. La característica más notable es la elevada frecuencia de enfermedad cavitaria.

TRATAMIENTO INFECCIONES EN PACIENTES CON SIDA

El tratamiento para estas enfermedades en pacientes con sida no difiere del instituido en otros individuos. No obstante, la recurrencia es la regla, a menos que el recuento de células T CD4+ se incremente hasta >50/μL o se administre tratamiento antimicrobiano supresor. En un intento por lograr la curación y evitar las recurrencias, las medidas terapéuticas tienden a ser más prolongadas que en un paciente con buena respuesta inmunitaria.

Infecciones resistentes a múltiples fármacos (Cuadro 189-2) *P. aeruginosa* se caracteriza por su resistencia a los antibióticos. Durante tres decenios se redujo al mínimo la importancia de la resistencia por la rápida depuración de fármacos potentes con actividad contra *Pseudomonas*. Sin embargo, la situación ha cambiado en fechas recientes con la selección de cepas a escala mundial que portan determinantes que median la resistencia a lactámicos β, fluoroquinolonas y aminoglucósidos. La situación se ha visto afectada por la carencia de nuevos fármacos con actividad contra *Pseudomonas* durante los últimos dos decenios. Los médicos utilizan fármacos, como colistina y polimixina, los cuales se desecharon hace algunos decenios. Estas alternativas para el tratamiento de *P. aeruginosa* resistente a múltiples fármacos se utilizaron hace tiempo en pacientes con fibrosis quística, quienes recibían colistina (polimixina E) IV y en aerosol pese a su toxicidad renal. La colistina se ha convertido en el fármaco de último recurso, incluso en individuos sin fibrosis quística infectados por *P. aeruginosa* resistente a múltiples fármacos.

Los resultados clínicos de las infecciones por *P. aeruginosa* resistente a múltiples fármacos y que han recibido tratamiento con colistina son difíciles de valorar con base en informes de casos, en especial porque se han empleado múltiples compuestos para el tratamiento de estos pacientes. Los informes iniciales describieron eficacia marginal, así como nefrotoxicidad y neurotoxicidad graves, pero notificaciones recientes han sido más alentadoras. La colistina muestra sinergia con otros antimicrobianos *in vitro* y es posible que se reduzca la dosificación (y por tanto la toxicidad)

de este fármaco cuando se combine con antibióticos, como rifampicina y lactámicos β; no obstante, no se cuenta con estudios en seres humanos o animales que apoyen estos tratamientos hoy en día.

OTRAS PSEUDOMONAS

STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA

Este microorganismo es el único agente patógeno potencial para seres humanos entre el género de los microorganismos ubicuos que se encuentran en la rizosfera (la tierra que rodea a las raíces de las plantas). El microorganismo es un agente oportunista que se adquiere del entorno, pero tiene más limitaciones que *P. aeruginosa* en su capacidad para colonizar a pacientes o provocar infecciones. La inmunodepresión no es suficiente para permitir estos episodios; se necesitan trastornos mayores de la flora humana para el establecimiento de *S. maltophilia*. Como consecuencia, la mayor parte de los casos de infecciones en seres humanos aparece después del tratamiento antimicrobiano de muy amplio espectro con cefalosporinas avanzadas y carbapenem, los cuales erradican la flora normal y otros microorganismos patógenos. La notable capacidad de *S. maltophilia* para resistir prácticamente todas las clases de antibióticos se atribuye a la posesión de bombas para favorecer la eliminación de antibióticos y de dos lactamasas β (L1 y L2) que median la resistencia a los lactámicos β, lo cual incluye a los carbapenem. Por fortuna, la virulencia de *S. maltophilia* parece ser limitada. Algunas cepas presentan proteasa de serina, pero tal vez la virulencia sea consecuencia de la reacción inflamatoria del hospedador a los componentes del microorganismo, como LPS y flagelina. *S. maltophilia* se encuentra con mayor frecuencia en las vías respiratorias de pacientes con respirador mecánico, en el cual es difícil a menudo establecer la diferencia entre microorganismo colonizador y agente patógeno. No obstante, *S. maltophilia* causa neumonía y bacteriemia en tales pacientes y estas infecciones conducen a estado de choque séptico. También es habitual la infección relacionada con catéteres venosos centrales (con o sin bacteriemia), la cual se ha notificado más a menudo en personas con cáncer. *S. maltophilia* es una fuente infrecuente de ectima gangrenoso en sujetos neutropénicos. Se lo ha aislado en ~5% de pacientes con fibrosis quística, pero no es al parecer un agente patógeno notable en estas situaciones.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR *S. MALTOPHILIA*

La resistencia intrínseca del microorganismo a la mayor parte de los antibióticos hace difícil el tratamiento de esta infección. Los antibióticos a los cuales es susceptible más a menudo (aunque no de manera uniforme) son trimetoprim con sulfametoxazol (TMP-SMX), ticarcilina con clavulanato y levofloxacina y tigeciclina (cuadro 189-2). Como consecuencia, se recomienda la combinación de TMP-SMX con ticarcilina y clavulanato para el tratamiento inicial. Deben retirarse los catéteres para el tratamiento de la bacteriemia con el fin de acelerar la curación y evitar las recurrencias. El tratamiento de VAP por *S. maltophilia* es mucho más difícil que la bacteriemia y con frecuencia se generan resistencias durante las medidas terapéuticas.

BURKHOLDERIA CEPACIA

Esta bacteria ha ganado notoriedad porque produce un síndrome rápidamente letal de insuficiencia respiratoria y septicemia (síndrome cepácico) en pacientes con fibrosis quística. Con anterioridad se lo había reconocido como un agente patógeno nosocomial resistente a antibióticos (antes designado como *P. cepacia*) en pacientes internados en la UCI. Los sujetos con enfermedades granulomatosas crónicas también tiene predisposición a la neumopatía por *B. cepacia*. El microorganismo ha sido reclasificado en nueve subgrupos y sólo algunos de éstos son comunes en la fibrosis quística. *B. cepacia* es un microorganismo ambiental que habita en entornos húmedos y se encuentra en la rizosfera. Este microorganismo posee factores de virulencia numerosos, los cuales intervienen en las enfermedades, así como factores de colonización que le permiten fijarse al moco pulmonar (capacidad que explica la predilección de *B. cepacia* por los pulmones en la fibrosis quística). *B. cepacia* secreta elastasa y posee componentes de un sistema de secreción de toxinas inyectables como el de *P. aeruginosa*; sus LPS son de los más potentes para precipitar la reacción inflamatoria en los pulmones. Quizá la inflamación constituye la causa principal de la enfermedad pulmonar que se observa en el síndrome cepácico. Este patógeno penetra en la superficie epitelial a través de motilidad e inhibición de las defensas inmunitarias innatas del hospedador. Además de infectar los pulmones en la CF, *B. cepacia* coloniza las vías respiratorias durante el tratamiento con antibióticos de amplio espectro y constituye una causa de VAP, infecciones por catéteres e infecciones de heridas.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR *B. CEPACIA*

Ésta es una bacteria con resistencia intrínseca a muchos antimicrobianos. En consecuencia, el tratamiento debe ajustarse con base en la susceptibilidad a dichos fármacos. El TMP-SMX, el meropenem y la doxiciclina son los fármacos más eficaces *in vitro* y pueden iniciarse como compuestos de primera elección (cuadro 189-2). Algunas cepas son susceptibles a las cefalosporinas de tercera generación y fluoroquinolonas; estos fármacos pueden utilizarse contra microorganismos susceptibles. El tratamiento combinado para infección pulmonar grave (p. ej., en casos de fibrosis quística) sugiere la aparición de cepas resistentes a múltiples fármacos; no obstante, la combinación de meropenem y TMP-SMX quizá tenga efectos antagónicos. Durante el tratamiento se ha comunicado resistencia a todos los fármacos empleados.

BURKHOLDERIA PSEUDOMALLEI

Es el microorganismo causal de la melioidosis, una enfermedad de seres humanos y animales que aparece de forma casi exclusiva en el sureste asiático y el norte de Australia, con casos ocasionales en países como India y China. El microorganismo puede aislarse de individuos que regresan de estas regiones endémicas y de personal militar que ha estado asignado a regiones endémicas y que volvieron a su hogar después de detenerse en Europa. Los síntomas de la enfermedad pueden aparecer en etapas tardías por la capacidad del microorganismo para precipitar infecciones latentes. *B. pseudomallei* se encuentra en tierra y agua. Los seres humanos y los animales se infectan por inoculación, inhalación o ingestión; sólo en raras ocasiones el microorganismo se transmite de persona a persona. Los seres humanos no sufren colonización sin infección. Entre las bacterias del grupo de *Pseudomonas*, *B. pseudomallei* es tal vez la más virulenta. La afectación del hospedador no es un requisito esencial para la enfermedad, aunque muchos pacientes tienen trastornos subyacentes comunes (p. ej., diabetes o insuficiencia renal). *B. pseudomallei* es un microorganismo intracelular facultativo cuya replicación en PMN y macrófagos puede facilitarse por la posesión de una cápsula de polisacáridos. El microorganismo también tiene elementos del sistema de secreción tipo III que participan en la supervivencia intracelular. Durante la infección hay una respuesta inflamatoria abundante cuya participación en la enfermedad es poco clara.

B. pseudomallei produce una amplia gama de enfermedades, desde infección asintomática hasta abscesos, neumonía y enfermedad diseminada. Es una causa importante de neumonía extrahospitalaria letal y septicemia en áreas endémicas, con notificaciones de tasas de mortalidad en Tailandia hasta de 44%. Las infecciones pulmonares agudas son la modalidad más frecuente de melioidosis. La neumonía puede ser asintomática (con radiografías torácicas que muestran infiltrados sobre todo en los lóbulos superiores) o tal vez se manifieste en la forma de enfermedad necrosante grave. Asimismo, *B. pseudomallei* origina infecciones pulmonares crónicas con manifestaciones generalizadas que simulan tuberculosis, como tos crónica, fiebre, hemoptisis, diaforesis nocturna y enfermedad pulmonar cavitaria. Además de la neumonía, la otra forma principal de enfermedad por este microorganismo es ulceración cutánea con linfangitis concomitante y linfadenopatía regional. La diseminación a partir de pulmones o piel, que se documenta más a menudo en individuos debilitados, puede dar origen a modalidades septicémicas de melioidosis que se acompañan de altas tasas de mortalidad.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR *B. PSEUDOMALLEI*

Este agente patógeno es susceptible a penicilinas y cefalosporinas avanzadas, así como a carbapenem (cuadro 189-2). El tratamiento se divide en dos etapas: una fase intensiva terapéutica de dos semanas con ceftazidima o un carbapenem, seguida por al menos 12 semanas de TMP-SMX oral para erradicar el microorganismo y evitar las recurrencias. La identificación de esta bacteria como posible microorganismo causal de una guerra biológica ha estimulado el interés en la creación de una vacuna.

BURKHOLDERIA MALLEI

Este patógeno provoca la enfermedad equina del muermo en África, Asia y Sudamérica. El microorganismo se erradicó de Europa y Norteamérica hace varios decenios. El último caso detectado en Estados Unidos se registró en el año 2001 en un trabajador de un laboratorio; el caso previo de infección por *B. mallei* en ese país se identificó en 1949. A diferencia de los otros microorganismos revisados en este capítulo, *B. mallei* no es un agente patógeno que se encuentre en el entorno y no persiste fuera de sus hospedadores equinos. Como consecuencia, la infección por esta bacteria es un riesgo ocupacional para criadores de caballos, carniceros de caballos y veterinarios de las áreas del mundo donde aún existe la infección. La cápsula de polisacáridos es un determinante crítico de la virulencia; se cree que los diabéticos son en particular susceptibles a la infección por este microorganismo. El microorganismo se transmite de los animales a los seres humanos por inoculación a través de la piel, donde genera infección local con nódulos y linfadenitis. Es habitual la linfadenopatía regional. Las secreciones respiratorias de caballos infectados son sumamente contagiosas y la inhalación produce signos clínicos típicos de neumonía, pero también puede causar enfermedad febril aguda con ulceración de la tráquea. El microorganismo puede diseminarse a partir de la piel o pulmones para originar septicemia. Las modalidades septicémicas con frecuencia se vinculan con estado de choque y tasas elevadas de mortalidad. Asimismo, la infección quizás entre en una fase crónica y se manifiesta en la forma de abscesos diseminados. La infección por *B. mallei* puede aparecer uno o dos días después de la inhalación o tal vez no sea evidente por meses (en la enfermedad cutánea).

TRATAMIENTO **INFECCIONES POR *B. MALLEI***

El patrón de susceptibilidad a los antibióticos de esta bacteria es similar al de *B. pseudomallei*; además, el microorganismo es susceptible a los nuevos macrólidos, como azitromicina y claritromicina. Esta infección debe tratarse con los mismos fármacos y el mismo tiempo que la melioidosis.

190 Salmonelosis

David A. Pegues, Samuel I. Miller

Las bacterias del género *Salmonella* están muy adaptadas para proliferar tanto en seres humanos como en animales y causan una amplia variedad de enfermedades. Los tipos serológicos *S. typhi* y *S. paratyphi* proliferan de manera exclusiva en hospedadores humanos, en quienes causan fiebre entérica (tifoidea). El resto de los serotipos, denominados *Salmonella* no tifoídica o NTS (*nontyphoidal Salmonella*), colonizan el tubo digestivo de un gran número de mamíferos, reptiles, aves e insectos. Más de 200 de estos serotipos son patógenos para el ser humano, causan gastroenteritis y, en ocasiones, infecciones circunscritas, bacteriemia o ambas.

ETIOLOGÍA

El género *Salmonella*, que incluye innumerables bacilos gramnegativos dentro de la familia de enterobacterias, está compuesto de dos especies: *S. bongori* y *S. enterica*, con seis subespecies. La subespecie I de *S. enterica* comprende casi todos los serotipos que son patógenos para el ser humano. Los miembros de las siete subespecies *Salmonella* se clasifican en >2 500 serotipos (serovariedades). Con fines de simplicidad, los serotipos de *Salmonella* (la mayor parte de los cuales recibe el nombre de la ciudad donde se identificó) se utilizan a menudo como la denominación de la especie. Por ejemplo, el nombre taxonómico completo *S. enterica*, subespecie *enterica*, serotipo *Typhimurium* se abrevia en *Salmonella* serotipo *Typhimurium* o sencillamente *S. tiphimurium*. La serotipificación se basa en el antígeno O somático (componentes lipopolisacáridos de la pared celular), el antígeno de superficie Vi (limitado a *S. typhi* y *S. paratyphi* C) y al antígeno flagelar H.

Las salmonelas son bacilos anaerobios facultativos gramnegativos no formadores de esporas que miden 2 a 3 por 0.4 a 0.6 µm. La identificación inicial en el laboratorio clínico se basa en las características de crecimiento. Al igual que otras enterobacterias, las salmonelas producen ácido con la fermentación de la glucosa, reducen los nitratos y no generan citocromo oxidasa. Además, todas las bacterias del género *Salmonella*, con excepción de *S. gallinarum-pullorum,* son móviles gracias a flagelos peritricosos y todas, excepto *S. typhi,* producen gas (H_2S) con la fermentación de azúcares. Es notorio que sólo 1% de las colonias aisladas fermente lactosa; debe tenerse en mente estas formas poco comunes que fermentan lactosa para detectarlas en clínica.

La serotipificación de todos los antígenos de superficie puede servir para la identificación formal, pero la mayor parte de los laboratorios realiza unas cuantas reacciones de aglutinación simple que definen los serogrupos específicos del antígeno O, designados A, B, C_1, C_2, D y E. Las cepas de estos seis serogrupos causan casi 99% de las infecciones por *Salmonella* en seres humanos y en animales de sangre caliente. En las investigaciones epidemiológicas, se usan métodos de tipificación molecular que incluyen electroforesis en gel de campos pulsados, reacción de cadena de polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) de huella genética, y análisis con micromatrices de DNA genómico para diferenciar las cepas de *Salmonella*, de un serotipo común.

PATOGENIA

Todas las infecciones por *Salmonela* comienzan con la ingestión de los microorganismos, muy a menudo en alimentos o agua contaminados. La dosis contagiosa varía de 200 unidades formadoras de colonias (CFU) hasta 10^6 CFU y la dosis que se ingiere constituye un factor importante para el periodo de incubación y la magnitud de la enfermedad. La dosis infectante es de 10^1 a 10^6 unidades formadoras de colonias. Factores como los que disminuyen la acidez estomacal (tener <12 meses de vida, ingestión de antiácidos o enfermedad aclorhídrica) o la integridad intestinal (enfermedad intestinal inflamatoria, intervención quirúrgica previa de tubo digestivo o alteración de la flora intestinal por administración de antibióticos) incrementan la susceptibilidad a la infección por dichos microorganismos.

Una vez que *S. typhi* y *S. paratyphi* llegan al intestino delgado, penetran en la capa mucosa y atraviesan la capa intestinal, a través de las células fagocíticas de los micropliegues (M) que están dentro de las placas de Peyer. Las salmonelas estimulan la formación de "festones" en la membrana de células epiteliales normalmente no fagocíticas. Dichos festones alcanzan y engloban bacterias adherentes dentro de grandes vesículas, en un fenómeno denominado *endocitosis mediada por bacterias*, que depende de la llegada directa de proteínas de *Salmonella* al citoplasma de células epiteliales gracias a un sistema especializado de secreción bacteriana (secreción de tipo III). Esas proteínas bacterianas son las que median las alteraciones en el citoesqueleto de actina y son indispensables para la captación de *Salmonella*.

Después de cruzar la capa epitelial del intestino delgado, los macrófagos fagocitan *S. typhi* y *S. paratyphi*, que causan la fiebre tifoidea. Estas salmonelas sobreviven al entorno antimicrobiano de los macrófagos porque perciben las señales ambientales que desencadenan las alteraciones en los sistemas de regulación de las bacterias fagocitadas. Por ejemplo, PhoP/PhoQ (el sistema de regulación mejor identificado) desencadena la expresión de proteínas de membrana externa y actúa como mediador de la modificación de los LPS, de forma que la superficie bacteriana alterada resista las actividades microbicidas y pueda alterar la señalización de las células del hospedador. Además, las salmonelas codifican un segundo sistema de secreción tipo III que de forma directa suministra proteínas bacterianas a través de la membrana de los fagosomas hacia el citoplasma de los macrófagos. Este sistema de secreción sirve para remodelar las vacuolas que contienen a *Salmonella*, lo cual favorece la supervivencia y la replicación bacterianas.

Una vez fagocitadas, las salmonelas se diseminan por todo el organismo dentro de los macrófagos a través del sistema linfático y colonizan los tejidos reticuloendoteliales (hígado, bazo, ganglios linfáticos y médula ósea). En esta fase inicial de incubación, los enfermos tienen escasos síntomas o están asintomáticos. Los signos y los síntomas incluyen fiebre y dolor abdominal, tal vez como consecuencia de la secreción de citocinas por parte de los macrófagos y de las células epiteliales en respuesta a los productos bacterianos, que son reconocidos por los receptores del sistema inmunitario innato cuando se ha replicado un número importante de microorganismos. Con el paso del tiempo es probable que la hepatoesplenomegalia se relacione con el reclutamiento de células mononucleares y con la respuesta inmunitaria adquirida de tipo celular, específica para la colonización por *S. typhi*. El reclutamiento de más células mononucleares y linfocitos en las placas de Peyer durante varias semanas después de la co-

lonización-infección iniciales, puede aumentar de manera notable el tamaño de las placas de Peyer y la necrosis de la misma, lo cual quizás esté mediado por productos bacterianos que favorecen la muerte celular y la respuesta inflamatoria.

A diferencia de la fiebre entérica, que se caracteriza por infiltración de mononucleares en la mucosa del intestino delgado, la gastroenteritis por *Salmonella* no tifoídica se caracteriza por la infiltración masiva de polimorfonucleares (PMN) en la mucosa del colon y del intestino delgado. Esta respuesta parece depender de la inducción de la interleucina (IL) 8, un factor quimiotáctico potente para neutrófilos, que se secreta en las células intestinales como consecuencia de la colonización por *Salmonella* y de la traslocación de proteínas bacterianas en el citoplasma del hospedador. La desgranulación y la producción de sustancias tóxicas por los neutrófilos puede lesionar la mucosa del intestino y causar diarrea de origen inflamatorio, que se observa en la gastroenteritis no tifoídica. Otro factor importante para la persistencia de *Salmonella* no-tifoídica en el intestino y la capacidad del microorganismo para competir con la flora endógena es su potencial para utilizar al compuesto que contiene azufre tetrationato para el metabolismo en un ambiente microaerófilo. En presencia de inflamación intestinal, se genera tetrationato a partir del tiosulfato producido por las células epiteliales gracias a la producción de especies reactivas de oxígeno por las células inflamatorias.

FIEBRE ENTÉRICA (TIFOIDEA)

Es una enfermedad general caracterizada por fiebre y dolor abdominal y producida por la diseminación de *S. typhi* o *S. paratyphi*. Al principio se denominó *fiebre tifoidea* por su similitud clínica con el tifus. Sin embargo, a principios del siglo XIX, la fiebre tifoidea se definió como una enfermedad singular desde el punto de vista anatomopatológico y que se distingue por la hipertrofia de las placas de Peyer y de los ganglios linfáticos mesentéricos. Dada la localización anatómica de la infección, en 1869 se propuso el término *fiebre entérica* para distinguir la fiebre tifoidea del tifus. Sin embargo, hoy en día se utilizan ambos términos de manera indistinta.

EPIDEMIOLOGÍA

A diferencia de otros serotipos de *Salmonella*, los microorganismos causales de la fiebre entérica (*S. typhi* y *S. paratyphi*, serotipos A, B y C) no tienen otros hospedadores conocidos aparte del ser humano. Con mayor frecuencia, la transmisión a través del agua o los alimentos es consecuencia de la contaminación fecal por individuos enfermos o portadores asintomáticos crónicos. Se ha descrito la transmisión sexual entre varones. El personal de salud en ocasiones adquiere fiebre entérica después de estar en contacto con pacientes infectados o durante el procesamiento de muestras clínicas y cultivos.

Con el perfeccionamiento de las técnicas de manejo de los alimentos y del tratamiento del agua y el drenaje, la fiebre tifoidea se ha vuelto poco frecuente en las naciones desarrolladas. Sin embargo, se calcula que a escala mundial cada año surgen 22 millones de casos de fiebre entérica y que causan 200 000 muertes. La incidencia es más alta (>100 casos por 100 000 habitantes por año) en la región sur central y sureste de Asia y moderada (10 a 100 casos por 100 000 habitantes) en el resto del continente asiático, África, Latinoamérica y Oceanía (con excepción de Australia y Nueva Zelanda); es más baja en otras partes del mundo (fig. 190-1). La alta incidencia de fiebre entérica se correlaciona con malos sistemas de salud y la falta de acceso a agua potable. En las regiones endémicas, esta entidad patológica es más común en las zonas urbanas que en las rurales y en niños y adolescentes. Los factores de riesgo incluyen agua o alimentos contaminados, inundaciones, bebidas y alimentos adquiridos en la vía pública, frutas y verduras crudas cultivadas en campos fertilizados con aguas negras, contactos caseros enfermos, manos sucias y falta de acceso a retretes, así como datos de infección previa por *Helicobacter pylori* (una concomitancia que tal vez se relacione con la reducción crónica de la acidez gástrica). Se calcula que surge un caso de fiebre paratifoidea por cada cuatro casos de fiebre entérica, pero al parecer va en aumento la incidencia de infección por *S. paratyphi* A, sobre todo en India; tal incremento quizá es consecuencia de la vacunación contra *S. typhi*.

En 1989, en China y en el sureste asiático, aparecieron cepas de *S. typhi* resistentes a múltiples fármacos (MDR, *multidrug-resistant*) y se han diseminado de manera amplia; éstas contienen plásmidos que codifican la resistencia al cloranfenicol, la ampicilina y el trimetoprim, antibióticos usados desde hace mucho para el tratamiento de la fiebre intestinal o entérica. Con el empleo cada vez mayor de las fluoroquinolonas para combatir la fiebre entérica por MDR, en el decenio de 1990 surgieron cepas de *S. typhi* y *S. paratyphi* con menor susceptibilidad a la ciprofloxacina (concentración inhibidora mínima [MIC, *minimal inhibitory concentration*] de 0.125 a 1 μg/mL) o resistencia a ella (MIC, ≥1 μg/mL) en el subcontinente indio, el sur de Asia y, recientemente, en países del África subsahariana y el resultado ha sido ineficacia del tratamiento. Por medio del estudio de cepas en busca de resistencia a quinolonas de primera generación, como el ácido nalidíxico, se detectan muchas de las cepas (no todas) con menor susceptibilidad a ciprofloxacina y ya no se recomienda. Recientemente surgieron cepas de *S. typhi* y *S. paratyphi* que producen lactamasas β de espectro extendido, principalmente en la India y Nepal.

En Estados Unidos se notifican cerca de 300 casos anuales de tifoidea y 150 casos de fiebre paratifoidea.

De los 1 902 casos de fiebre entérica por *S. typhi* notificados a los CDC, entre 1999 y 2006, 79% se vinculó con viajes recientes a otros países, muy a menudo a India (47%), Pakistán (10%), Bangladesh (10%), México (7%) y Filipinas (4%). Sólo 5% de los viajeros a quienes se diagnosticó fiebre entérica había recibido vacuna contra *S. typhi*. De forma global, 13% de las cepas de *S. typhi* en Estados Unidos era resistente a ampicilina, cloranfenicol y trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) y la proporción de cepas DCS aumentó de 19%, en 1999, a 58% en 2006. La infección por *S. typhi* DCS se relacionó con viajes al subcontinente indio. De los 25 a 30% de casos notificados de fiebre entérica en Estados Unidos, que surgieron por mecanismos del propio país, la mayor parte fue esporádica, pero no han cesado los brotes que han dependido del consumo de productos alimenticios contaminados y de portadores crónicos que no habían sido identificados.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

El término *fiebre entérica o intestinal* es equívoco porque son variables los signos característicos de la enfermedad (fiebre y dolor abdominal). La fiebre se ha corroborado como signo inicial en >75% de los casos, pero el dolor abdominal es señalado sólo en 30 a 40% de ellos. Por tal razón, se necesita que el médico tenga alto grado de sospecha de que existe esta enfermedad sistémica letal cuando el cuadro clínico inicial de una persona es fiebre y hay antecedente de viaje reciente a un país en desarrollo.

El periodo de incubación de *S. typhi* es de 10 a 12 días, pero varía de tres a 21 días, según el tamaño del inóculo y el estado general e inmunitario del hospedador. El síntoma más prominente es la fiebre prolongada (38.8 a 40.5°C), que puede continuar hasta por cuatro semanas si no se administra tratamiento. Se cree que *S. paratyphi* A causa una enfermedad más leve

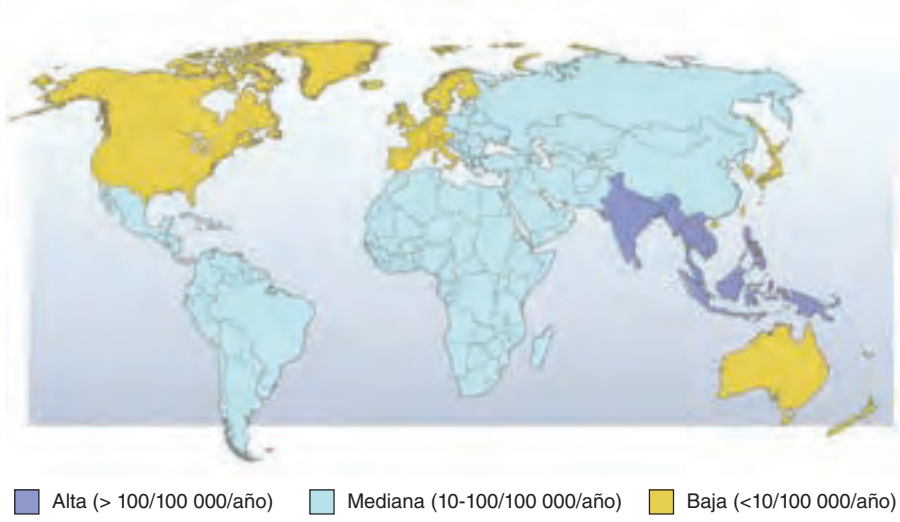


FIGURA 190-1. Incidencia anual de fiebre entérica (tifoidea) por 100 000 personas. *(Con autorización de Crump JA et al. The global burden of typhoid fever. Bull World Health Organ 82:346,2004.)*

FIGURA 190-2. "Roséola tifoídica", que constituyen el exantema de la fiebre entérica por *S. typhi* o *S. paratyphi*.

FIGURA 190-3. Perforación ileal típica de la infección por *Salmonella typhi*. *(Tomado de JM Saxe, R Cropsey: Is operative management effective in treatment of perforated typhoid? Am J Surg 189:342, 2005.)*

que *S. typhi*, con predominio de los síntomas del tubo digestivo. No obstante, en un estudio prospectivo de 669 casos consecutivos de fiebre entérica en Katmandú, Nepal, se observó que las infecciones no se diferenciaban con bases clínicas. En esta serie, los síntomas notificados en la valoración inicial fueron cefalea (80%), escalofrío (35 a 45%), tos (30%), diaforesis (20 a 25%), mialgias (20%), malestar (10%) y artralgias (2 a 4%). Los síntomas del tubo digestivo incluyeron anorexia (55%), dolor abdominal (30 a 40%), náusea (18 a 24%), vómito (18%) y diarrea (22 a 28%) con mayor frecuencia que el estreñimiento (13 a 16%). Los datos en la exploración física incluyeron lengua saburral (51 a 56%), esplenomegalia (5 a 6%) y dolor abdominal a la palpación (4 a 5%).

Alguno de los primeros signos físicos de la fiebre entérica son exantemas ("roséola tifoídica", 30%); hepatoesplenomegalia (3 a 6%), epistaxis y bradicardia relativa en el punto más alto de la fiebre (<50%). La roséola tifoídica **(fig. 190-2; fig. 25e-9)** consiste en lesiones cutáneas maculopapulares, leves, de color salmón y que desaparecen con la presión, ubicadas sobre todo en el tronco y el tórax. La lesión cutánea es evidente en casi 30% de los pacientes al final de la primera semana y se resuelve sin dejar huellas después de dos a cinco días. Los enfermos pueden tener dos o tres grupos de lesiones y es posible cultivar *Salmonella* de las biopsias por sacabocados de dichas lesiones. La lesión cutánea suele ser leve, lo cual dificulta su detección en individuos de piel oscura.

La aparición de enfermedad grave (que ocurre en casi 10 a 15% de los pacientes) depende de factores del hospedador (inmunodepresión, tratamiento antiácido, exposición anterior y vacunación), virulencia de las cepas y tamaño del inóculo, así como de la elección del tratamiento antibiótico. La hemorragia de tubo digestivo (10 a 20%) y la perforación intestinal (1 a 3%) con mayor frecuencia ocurren en la tercera y cuarta semanas de la enfermedad y son consecuencia de hiperplasia, ulceración y necrosis de las placas de Peyer ileocecales en el sitio inicial de infiltración por *Salmonella* **(fig. 190-3)**. Ambas complicaciones ponen en riesgo la vida y necesitan la administración inmediata de líquidos parenterales y la intervención quirúrgica, con la administración de antibióticos de amplio espectro para peritonitis polimicrobiana **(cap. 159)** y tratamiento de la hemorragia del tubo digestivo, lo cual incluye la resección intestinal. Puede haber manifestaciones neurológicas en 2 a 40% de los pacientes, como meningitis, síndrome de Guillain-Barré, neuritis y síntomas neuropsiquiátricos (conocidos como coma con vigilia), que corresponden a tirar de las ropas de cama o de objetos imaginarios.

Complicaciones poco frecuentes cuya incidencia se reduce con la antibioticoterapia oportuna incluyen coagulación intravascular diseminada, síndrome hematofagocítico, pancreatitis, absceso y granulomas hepáticos y esplénicos, endocarditis, pericarditis, miocarditis, orquitis, hepatitis, glomerulonefritis, pielonefritis y síndrome hemolítico-urémico, neumonía grave, artritis, osteomielitis y parotiditis. Hasta 10% de los pacientes sufre recurrencias leves, por lo general dos a tres semanas después de la desaparición de la fiebre y en relación con el mismo tipo de cepa y perfil de susceptibilidad.

Hasta 10% de los individuos con fiebre entérica que no recibieron tratamiento, elimina *S. typhi* en heces hasta por tres meses y de 1 a 4% desarrolla estado de portador crónico asintomático, con diseminación de *S. typhi* en heces u orina por >1 año. El estado de portador crónico es más frecuente en mujeres, lactantes y personas con enfermedades de los conductos biliares o infección vesical concomitante con *Schistosoma haematobium*. Es probable que las anomalías anatómicas vinculadas con este último trastorno permitan la colonización prolongada.

DIAGNÓSTICO

El cuadro inicial de la fiebre entérica suele aportar pocos datos, lo que obliga al clínico a tenerla en cuenta cuando atiende a cualquier viajero febril que regrese de un país en desarrollo, en particular el subcontinente indio, las Filipinas o países de Latinoamérica. Otras entidades patológicas que deben considerarse en el diagnóstico de dicha población de pacientes son paludismo, hepatitis, enteritis bacteriana, dengue, rickettsiosis, leptospirosis, absceso hepático amebiano e infección aguda por VIH **(cap. 149)**. Además del cultivo positivo, no existe una prueba de laboratorio específica para el diagnóstico de la fiebre entérica. Entre 15 y 25% de los casos muestra leucopenia y neutropenia. La leucocitosis es más frecuente en los niños en los primeros 10 días de la enfermedad y en casos complicados con perforación intestinal o infección secundaria. Otros datos inespecíficos de laboratorio incluyen alteración moderada de las pruebas de función hepática y de las concentraciones de enzimas musculares.

El diagnóstico definitivo de fiebre tifoidea requiere el aislamiento de *S. typhi* o de *S. paratyphi* en sangre, médula ósea u otros sitios estériles, "roséola tifoídica", heces o secreciones del tubo digestivo. La susceptibilidad del cultivo de sangre es sólo de 40 a 80%, tal vez por la gran frecuencia del uso de antibióticos en áreas endémicas y la reducida concentración de *S. typhi* (p. ej., <15 microorganismos/mL) que aparece de manera típica en sangre. Casi la totalidad de *S. typhi* en sangre está presente en la fracción de mononucleares/plaquetas, razón por la cual la centrifugación de sangre y el cultivo de la capa leucocítica acortan de modo sustancial el lapso que media hasta el aislamiento del microorganismo, pero no mejoran la susceptibilidad.

La susceptibilidad del cultivo de médula ósea es de 55 a 90% y, a diferencia de lo observado con el hemocultivo, su tasa de confirmación diagnóstica no disminuye más de cinco días a partir de la antibioticoterapia previa. El cultivo de secreciones del tubo digestivo (que se obtienen mejor con la prueba de la cuerda duodenal, sin penetración corporal) puede generar resultados positivos pese a que el cultivo de médula ósea muestre resultados negativos. En el caso de cultivar sangre, médula ósea y secreciones intestinales, la tasa de confirmación diagnóstica es de 90%. En la tercera semana de la infección en sujetos no tratados, quizá se tornen positivos los cultivos de heces, en tanto en la primera semana son negativos en 60 a 70% de los pacientes.

Se cuenta con algunos métodos serológicos, como la clásica prueba de Widal para detectar "aglutininas febriles", y pruebas rápidas para detectar anticuerpos contra las proteínas de la membrana exterior o antígeno O:9 para detectar *S. typhi* en los países desarrollados, pero su valor predictivo positivo es menor que el del hemocultivo. Ya existen pruebas más sensibles de amplificación de antígenos y ácidos nucleicos para detectar *S. typhi* y *S. paratyphi* en sangre, pero no existen en el comercio y siguen siendo imprácticas en muchas regiones donde la fiebre entérica es endémica.

TRATAMIENTO FIEBRE ENTÉRICA (TIFOIDEA)

La antibioticoterapia adecuada oportuna evita las complicaciones graves de la fiebre tifoidea y redunda en tasas de mortalidad <1%. La elección inicial de antibióticos depende de la susceptibilidad de las cepas de *S. typhi* y *S. paratyphi* en el área de residencia o del viaje **(cuadro 190-1)**. Para el tratamiento de fiebre entérica susceptible a fármacos, las fluoroquinolonas son los fármacos más eficaces, con tasas de curación cercanas a 98% y de recurrencias y estados de portador crónico <2%. La experiencia es más amplia con ciprofloxacina. El tratamiento con ofloxacina por ciclos cortos tiene éxito similar contra las infecciones causadas por cepas susceptibles a quionolonas. Sin embargo, el incremento de la incidencia de cepas DCS en Asia (lo cual tal vez se relacione con la venta generalizada de fluoroquinolonas sin prescripción médica) limita el uso de estos fármacos para el tratamiento empírico. Los pacientes infectados con cepas de *S. typhi* DCS deben recibir tratamiento con ceftriaxona, azitromicina o ciprofloxacina a dosis altas. En algunas situaciones, la administración de una fluoroquinolona a dosis grandes por siete días contra la fiebre entérica DCS ha logrado la desaparición tardía de la fiebre y tasas altas del estado de portador fecal durante la convalecencia. En el caso de cepas DCS, se prefiere usar dosis altas de ciprofloxacina por 10 a 14 días.

La ceftriaxona, la cefotaxima y la cefixima VO son eficaces para tratar la fiebre entérica MDR, incluida la causada por cepas DCS y resistentes a fluoroquinolonas. Con tales fármacos, la fiebre desaparece en casi una semana y los índices de ineficacia son de 5 a 10%, los de estado de portador fecal <3% y de recurrencias, de 3 a 6%. La azitromicina VO logra que la fiebre entre en fase de defervescencia en cuatro a seis días y las tasas de recurrencia y estado de portador en heces en la convalecencia sean <3%. Contra las cepas DCS, la azitromicina logra cifras menores de ineficacia terapéutica y lapsos más breves de hospitalización en comparación con las fluoroquinolonas. Pese a que las cefalosporinas de primera y segunda generaciones y también los aminoglucósidos son eficaces en la destrucción de *Salmonella in vitro*, no son eficaces en el tratamiento de infecciones clínicas.

Muchos enfermos de fiebre entérica sin complicaciones pueden ser tratados en el hogar con antibióticos y antipiréticos orales. Los individuos en quienes persisten el vómito, diarrea, distensión abdominal o todos estos signos juntos, deben hospitalizarse y recibir tratamiento de sostén y también alguna cefalosporina de tercera generación o una fluoroquinolona parenterales, según el perfil de susceptibilidad. Las medidas terapéuticas deben continuarse por al menos 10 días o cinco días después de que la fiebre desaparece.

En un estudio doble ciego, prospectivo, con asignación al azar, en sujetos en estado muy grave con fiebre entérica (p. ej., los que estaban en estado de choque y con hiporreflexia) en Indonesia, al inicio del decenio de 1980, la administración de dexametasona (dosis inicial de 3 mg/kg de peso seguida de ocho dosis de 1 mg/kg c/6 h), junto con cloranfenicol, causó una tasa de mortalidad mucho menor en comparación con el uso del cloranfenicol solo (10% frente a 55%). Este estudio no se repitió en la "era posterior al cloranfenicol", pero la fiebre entérica sigue siendo una de las pocas indicaciones para el tratamiento con glucocorticoides en caso de infección bacteriana aguda.

Los individuos que desarrollan estado de portador crónico (1 a 5%) pueden tratarse por cuatro a seis semanas con un antibiótico oral apropiado. El tratamiento oral con amoxicilina, TMP-SMX, ciprofloxacina o norfloxacina tiene una eficacia cercana a 80% para erradicar el estado de portador crónico en microorganismos susceptibles. Sin embargo, en casos de anomalía anatómica (p. ej., cálculos renales o biliares), la erradicación a menudo precisa de tratamiento antibiótico y de corrección quirúrgica.

CUADRO 190-1 Antibioticoterapia de la fiebre entérica en adultos

Indicación	Fármaco	Dosis (vía de administración)	Duración, días
Tratamiento empírico			
	Ceftriaxona[a]	2 g/d (IV)	10-14
	Azitromicina[b]	1 g/d (VO)	5
Sensible			
Tratamiento óptimo	Ciprofloxacina[c]	500 mg c/12 h (VO) o 400 mg c/12 h (IV)	5-7
	Azitromicina	1 g/d (VO)	5
Tratamiento alternativo	Amoxicilina	1 g c/8 h (VO) o 2 g c/6 h (IV)	14
	Cloranfenicol	25 mg/kg c/8 h (VO o IV)	14-21
	Trimetoprim-sulfametoxazol	160/800 mg c/12 h (VO)	7-14
Multirresistente			
Tratamiento óptimo	Ceftriaxona[a]	2 g/d (IV)	10-14
	Azitromicina	1g/d (VO)	5
Tratamiento alternativo	Ciprofloxacina	500 mg c/12 h (VO) o 400 mg c/12 h (IV)	5-14
Resistente a quinolonas			
Tratamiento óptimo	Ceftriaxona	2 g/d (IV)	10-14
	Azitromicina	1 g/d (VO)	5
Tratamiento alternativo	Dosis elevadas de ciprofloxacina	750 mg c/12 h (VO) o 400 mg c/8 h (IV)	10-14

[a] U otra cefalosporina de tercera generación (p. ej., cefotaxima, 2 g c/8 h IV; o cefixima, 400 mg c/12 h VO). [b] O 1 g en el día 1 seguido de 500 mg/d VO por seis días. [c] U ofloxacina, 400 mg c/12 h VO por dos a cinco días.

PREVENCIÓN Y CONTROL

En teoría, es posible eliminar las salmonelas que causan la fiebre entérica porque las bacterias sólo sobreviven en los hospedadores humanos y se propagan con los alimentos y el agua contaminados. Sin embargo, dada la gran frecuencia de la enfermedad en los países en desarrollo que carecen de buenas instalaciones para la eliminación de las aguas residuales y para el tratamiento del agua, este objetivo no es realista hoy en día. Se debe aconsejar a las personas que viajan a países en desarrollo tener cuidado de los alimentos y el agua que ingieren y que consideren la vacunación contra *S. typhi*.

Se dispone de dos vacunas comerciales para tifoidea: 1) Ty21a, una vacuna oral de *S. typhi* atenuado (que se administra en los días uno, tres, cinco y siete, con refuerzos cada cinco años) y 2) Vi CPS, una vacuna parenteral constituida por polisacárido Vi purificado de la cápsula bacteriana (que se administra en una dosis con un refuerzo cada dos años). La vacuna antigua, parenteral, elaborada con bacterias enteras de tifoidea-paratifoidea A y B ya no está autorizada, sobre todo por sus notables efectos secundarios, en especial fiebre. Una vacuna de células enteras destruidas con acetona se encuentra disponible sólo para uso del ejército estadounidense. La edad mínima para la vacunación es de seis años para Ty21a y dos años para Vi CPS. En un metaanálisis reciente de vacunas para prevenir la fiebre tifoidea en las poblaciones de ciertas regiones endémicas, la eficacia acumulada fue de 48% para Ty21a a 2.5 a 3.5 años y de 55% para Vi CPS a tres años. La información sobre las vacunas contra tifoidea en los turistas es limitada, pero la evidencia sugiere que su eficacia es mucho menor que en la población local de las regiones endémicas. A la fecha, no se ha autorizado una vacuna contra la fiebre paratifoidea.

La vacuna Vi CPS causa mala respuesta inmunitaria en niños <5 años de edad porque depende de la actividad de los linfocitos T. Con una vacuna creada en fechas recientes, Vi-rEPA, Vi se une a una proteína recombinante no tóxica que es idéntica a la exotoxina de *Pseudomonas aeruginosa* A. En niños de dos a cuatro años de edad, dos inyecciones de Vi-rEPA inducen respuestas más notables de linfocitos T y mayores concentraciones de anticuerpos IgG séricos contra Vi en comparación con Vi CPS en niños de cinco a 14 años. En un estudio con dos dosis, realizado en niños de dos a cinco años de edad en Vietnam, Vi-rEPA tuvo una eficacia de 91% a 27 meses y de 89% a 46 meses, además de ser bien tolerada. Esta vacuna no se encuentra a la venta en Estados Unidos. Se está trabajando para mejorar la inmunogenicidad y reducir el número de dosis de vacunas orales de virus vivos atenuados.

No es obligatoria la aplicación de la vacuna contra tifoidea en viajes internacionales, pero es recomendable para personas que viajan a áreas en que existe un riesgo moderado o grande de exposición a *S. typhi*, en particular en aquellas cuyo destino es el sureste asiático y otras regiones en

desarrollo de Asia, África, el Caribe, Centroamérica y Sudamérica y que se expondrán al consumo de alimentos y bebidas que pueden estar contaminados. Es indispensable pensar en la aplicación de la vacuna contra la tifoidea incluso en personas cuyo plan de viaje es <2 semanas a áreas de alto riesgo. Además, debe vacunarse el personal que se desempeña en laboratorios y que manipula *S. typhi,* así como los contactos en el hogar de portadores identificados de *S. typhi*. La eficacia protectora de la vacuna puede ser rebasada por un inóculo de grandes proporciones, como suele ocurrir en las exposiciones a alimentos contaminados; por tal razón, la vacunación es un complemento, pero no sustituye la conducta de no consumir alimentos y bebidas de alto riesgo. No se recomienda la vacunación para adultos que residen en áreas endémicas de fiebre entérica o para tratar personas que pueden estar expuestas en un brote de origen comunitario.

La fiebre entérica es una enfermedad de notificación obligatoria en Estados Unidos. Cada departamento de salud posee sus propios lineamientos para permitir volver a sus labores a las personas enfermas o que manipulan alimentos colonizados o el personal de atención a la salud. El sistema de notificación permite a los departamentos de atención a la salud identificar a los posibles pacientes infectantes y tratar a los portadores crónicos para evitar brotes más amplios y frecuentes. Además, dado que 1 a 4% de individuos con infección por *S. typhi* se vuelve portador crónico, es importante vigilar a los pacientes, en especial a los que atienden niños y los manejadores de alimentos, en busca del estado de portador crónico y así combatir tal problema cuando así convenga.

SALMONELOSIS NO TIFOÍDICA

EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos este trastorno causa casi 12 millones de casos anuales y su incidencia ha permanecido relativamente estable en los últimos dos decenios; en el año 2011, fue de 16.5 por 100 000 habitantes (que es la mayor frecuencia entre los 10 patógenos intestinales transmitidos por alimentos que se vigilan en forma activa). Cinco serotipos causaron más de 50% de las infecciones estadounidenses en el periodo de 1996 a 2006: *typhimurium* (23%), *enteritidis* (16%), *newport* (10%), *heidelberg* (6%) y *javiana* (5%).

La incidencia de salmonelosis no tifoídica es más alta durante la temporada de lluvias en climas tropicales y en los meses fríos en climas templados, lo cual coincide con la aparición de brotes epidémicos transmitidos a través de los alimentos. Las tasas de morbilidad y mortalidad relacionadas con salmonelosis no tifoídica es mayor en personas de edad avanzada, lactantes o individuos con inmunodepresión, como los individuos con hemoglobinopatías, infección por VIH o infecciones que bloquean el sistema reticuloendotelial (p. ej., bartonelosis, paludismo, esquistosomosis e histoplasmosis).

A diferencia de *S. typhi* y *S. paratyphi*, cuyo único reservorio son los seres humanos, la salmonelosis no tifoídica puede adquirirse de múltiples reservorios animales. La transmisión se relaciona más a menudo con productos animales, en especial huevos, pollo, carne mal cocida y alimentos lácteos, así como desechos animales contaminados, y contacto con animales o sus ambientes.

Las infecciones por *S. enteritidis* relacionadas con huevo de pollo surgieron como la principal causa de transmisión de la enfermedad durante los decenios de 1980 y 1990. La infección por *S. enteritidis* de los ovarios y tejido de la porción superior del oviducto de gallinas causa contaminación del contenido del huevo antes de la formación del cascarón. La infección se disemina a los huevos de las gallinas que se alimentan de forma grupal y a través del contacto con roedores y ganado. En Estados Unidos, el porcentaje de brotes de salmonela que se atribuyen al huevo ha disminuido de forma considerable, de 33% entre 1998 a 1999 a 15% entre 2006 y 2008. Este descenso probablemente refleja la repercusión de la respuesta coordinada de salud pública contra la infección por *S. enteritidis* atribuida a los huevos, que comprende mejoras en las medidas de control en las granjas, la refrigeración y la educación de los consumidores y trabajadores en los servicios de alimentos. La transmisión a través de huevos contaminados se evita cocinando el huevo hasta que la yema se solidifica y pasteurizando los productos del huevo. Pese a estas medidas, se siguen observando brotes de *S. enteritidis* vinculados con la cáscara del huevo. En el año 2010 hubo un brote nacional de *S. enteritidis* que tuvo como resultado más de 1 900 casos notificados y la retirada de más de 500 millones de huevos.

La centralización del procesamiento de alimentos y la distribución generalizada de los mismos ha contribuido al incremento de la incidencia de salmonelosis no tifoídica en los países en desarrollo. Alimentos elaborados a los que se ha podido atribuir recientes brotes de *Salmonella* incluyen los preparados con crema de maní (cacahuete); productos lácteos, que comprenden fórmulas para lactantes y algunos alimentos preparados, como cereal empacado para desayuno (rápido), salsas, comidas preparadas y congeladas y botanas. Se han vinculado grandes brotes epidémicos con productos frescos, como brotes de alfalfa, melón, mango, papaya y tomates; estos artículos pueden contaminarse con el estiércol o el agua en un solo sitio y luego ser distribuidos de forma amplia.

Se calcula que 6% de las infecciones esporádicas por *Salmonella* en Estados Unidos puede atribuirse al contacto con reptiles y anfibios, en especial iguanas, serpientes, tortugas y lagartos. La infección por *Salmonella* relacionada con reptiles muy a menudo ocasiona hospitalización y afecta con más frecuencia a lactantes en comparación con otras infecciones por *Salmonella*. Otras mascotas, como erizos africanos, serpientes, aves, roedores, polluelos, patos, perros y gatos también son fuentes potenciales de salmonelosis no tifoídica.

El incremento de la resistencia a los antibióticos en el caso de la NTS es un problema global que se ha vinculado con el uso generalizado de antibióticos en animales para alimentación y en especial en alimento para animales. Al inicio del decenio de 1990, surgió en todo el mundo una cepa de *S. typhimurium*, un fago de tipo 104 (DT104), que se caracteriza por resistencia a cinco o más antibióticos (ampicilina, cloranfenicol, estreptomicina, sulfonamidas y tetraciclinas; ACSSuT tipo R). En el 2010 se notificó resistencia cuando menos a ACSSuT en 4.3% de las cepas aisladas de salmonela no tifoídica, incluido 18.6% de cepas aisladas de *S. typhimurium.* El contagio se relacionó con la exposición a animales enfermos de granja y a diversos productos de carne como carne de res molida, cruda o mal cocida. Las cepas DT104, a pesar de que quizá no fueron más virulentas que las cepas de *S. typhimurim* susceptibles, conllevan un mayor riesgo de infección del torrente sanguíneo (septicemia) y de hospitalización. Están surgiendo, sobre todo en Inglaterra, cepas DT104 resistentes a NAR y a trimetoprim.

Ante el problema de una mayor resistencia a los antibióticos habituales, como la ampicilina y el TMP-SMX, han surgido las cefalosporinas y las fluoroquinolonas de espectro extendido como los fármacos más indicados para tratar las infecciones por NTS MDR. En 2010, fueron resistentes a la ceftriaxona 2.8% de todas las cepas NTS. Se detectaron muchas de las cepas resistentes a ceftriaxona en niños <18 años de vida y en quienes la ceftriaxona es el antibiótico más indicado para tratar la infección por NTS invasora. Estas cepas contienen plásmidos que codifican lactamasas β AmpC que quizá se adquirieron por transferencia genética horizontal de cepas de *Escherichia coli* en alimentos elaborados con productos animales, un suceso vinculado con el uso generalizado de ceftiofur, una cefalosporina de uso veterinario.

En el último decenio surgieron cepas de DCS NTS (MIC, 0.125-1 μg/mL) y se han vinculado con una respuesta tardía y fracaso terapéutico. En el año 2009, 2.4% de las cepas de salmonela no tifoídica en Estados Unidos eran DCS o resistentes a la ciprofloxacina. Estas cepas poseen diversos mecanismos de resistencia, incluidas mutaciones aisladas y múltiples en los genes de DNA girasa, *gyr*A y *gyr*B y factores que determinan la resistencia a la quinolona codificados por el plásmido que no siempre son detectados por la prueba de sensibilidad al ácido nalidíxico. En 2012, el *U.S. Clinical Laboratory Standards Institute* propuso utilizar un valor umbral menor para la sensibilidad a la ciprofloxacina (≥0.06 μg/mL) en las especies de *Salmonella*, a fin de resolver este problema. Actualmente, puesto que las pruebas comerciales no contienen concentraciones de ciprofloxacina lo suficientemente reducidas como para permitir utilizar estos valores umbrales, los laboratorios deben establecer la MIC de ciprofloxacina por medio de la prueba Etest u otra.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Gastroenteritis La infección con NTS a menudo ocasiona gastroenteritis que es indistinguible de la causada por otros microorganismos entéricos. Aparecen náusea, vómito y diarrea 6 a 48 h después del consumo de alimentos o agua contaminados. Los pacientes a menudo experimentan dolor abdominal tipo cólico y fiebre (38 a 39°C). Las heces suelen ser diarreicas, no sanguinolentas y con un volumen moderado. Sin embargo, puede haber evacuaciones acuosas voluminosas, hemorrágicas o con síntomas de disentería. Rara vez la NTS causa trastornos que simulan apendicitis o enfermedad intestinal inflamatoria.

La gastroenteritis causada por NTS suele curar de forma espontánea. La diarrea desaparece en tres a siete días y la fiebre en 72 h. Los cultivos de heces son positivos por cuatro a cinco semanas después de la infección y, en casos poco comunes, de estado de portador crónico (<1%) por más de un año. Casi nunca se recomienda la antibioticoterapia ya que puede prolongar el estado de portador fecal. Los recién nacidos, los enfermos de edad avanzada y las personas con inmunodepresión (p. ej., receptores de trasplante, personas infectadas con VIH) son en especial susceptibles a la deshidratación y la diseminación; en ocasiones, es indispensable la hospitalización y la adminis-

tración de antibióticos. En un estudio reciente publicado en España, la gastroenteritis aguda por NTS se relacionó con el incremento de tres veces del riesgo de dispepsia y síndrome de colon irritable al año.

Bacteriemia e infecciones endovasculares Hasta en 8% de los individuos con gastroenteritis por NTS ocurre bacteriemia; de éstos, 5 a 10% padece infecciones localizadas. La bacteriemia y las infecciones metastásicas son más frecuentes con *S. choleraesuis* y *S. dublin* y en lactantes, ancianos e individuos con inmunodepresión, en particular aquellos con infección por VIH. Debe pensarse en infecciones endovasculares por NTS en caso de bacteriemia grave, en especial con valvulopatía cardiaca preexistente, vasculopatía aterosclerótica, injertos vasculares protésicos o aneurisma aórtico. Se sospecha arteritis en ancianos con antecedentes de fiebre prolongada que presentan dolor de espalda, torácico o abdominal precedido de una gastroenteritis. La endocarditis y la arteritis son poco frecuentes (<1% de los casos), pero en ocasiones causan complicaciones que pueden llegar a ser graves. Las posibles complicaciones de la endocarditis comprenden perforación valvular o abscesos en el anillo o el tabique, mientras que la arteritis puede favorecer la aparición de aneurismas micóticos, aneurismas rotos u osteomielitis vertebral.

En países subsaharianos de África, algunas de las causas más frecuentes pueden ser NTS (o incluso la causa más habitual) de bacteriemia en niños. La bacteriemia por dichos microorganismos en los menores no se acompaña de diarrea y se ha vinculado con el estado nutricional y la infección por VIH.

Infecciones circunscritas • ***INFECCIONES INTRAABDOMINALES*** Las infecciones intraabdominales por salmonelosis no tifoídica son poco frecuentes y por lo general se manifiestan como absceso hepático o esplénico o como colecistitis. Los factores de riesgo incluyen anomalías de la anatomía hepatobiliar (p. ej., cálculos biliares), cáncer abdominal y enfermedad de células falciformes (en especial con absceso esplénico). La erradicación de la infección a menudo requiere corrección quirúrgica de las anomalías y drenaje percutáneo de los abscesos.

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC) La meningitis NTS surge más a menudo en lactantes de uno a cuatro meses de vida. A menudo produce secuelas graves (convulsiones, hidrocefalia, infarto cerebral y retraso mental) con fallecimiento hasta en 60% de los casos. Otras infecciones poco frecuentes del SNC incluyen ventriculitis, empiema subdural y absceso cerebral.

INFECCIONES PULMONARES Las infecciones pulmonares por salmonelosis no tifoídica por lo general se manifiestan como neumonía lobular y las complicaciones incluyen absceso pulmonar, empiema y formación de fístula broncopleural. La mayor parte de los casos sucede en pacientes con cáncer pulmonar, enfermedad pulmonar estructural, enfermedad de células falciformes o uso de glucocorticoides.

INFECCIONES DEL APARATO GENITOURINARIO Las infecciones urinarias causadas por salmonelosis no tifoídica se manifiestan como cistitis o pielonefritis. Los factores de riesgo incluyen cáncer, cálculos urinarios, anomalías estructurales, infección por VIH y trasplante renal. Las infecciones genitales por NTS son poco frecuentes e incluyen abscesos ováricos y testiculares, prostatitis y epididimitis; al igual que otras infecciones focales, también pueden complicarse con la formación de abscesos.

INFECCIONES ÓSEAS, ARTICULARES Y DE TEJIDOS BLANDOS La osteomielitis por *Salmonella* afecta ante todo el fémur, la tibia, el húmero o las vértebras lumbares y suele aparecer vinculada con la enfermedad de células falciformes, las hemoglobinopatías o los trastornos óseos previos (p. ej., fracturas). Se recomienda la antibioticoterapia prolongada para disminuir la incidencia de recurrencias y de osteomielitis crónica. La artritis séptica surge en la misma población de pacientes que la osteomielitis y suele afectar las articulaciones de la rodilla, la cadera o el hombro. La gastroenteritis por NTS puede desencadenar una artritis reactiva que se observa ante todo en las personas con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27. En muy pocas ocasiones, NTS provoca infecciones de los tejidos blandos, por lo general en zonas que han sufrido un traumatismo local en pacientes inmunodeprimidos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección por NTS se basa en el aislamiento de microorganismos de heces frescas o de sangre o de otro tejido corporal que casi siempre es estéril. Todas las salmonelas aisladas en los laboratorios clínicos deben enviarse a los departamentos de salud pública local para que se realicen las pruebas de serotipificación. Se realizan hemocultivos en todos los enfermos con fiebre prolongada o recurrente. Se sospecha infección endovascular si existe bacteriemia grave (>50% en tres o más cultivos positivos). La ecocardiografía, la CT y la gammagrafía con leucocitos marcados con indio permiten identificar la infección circunscrita. Cuando se sospecha otra infección circunscrita, es conveniente realizar cultivos de líquido articular, líquido cefalorraquídeo o del drenaje de abscesos, según lo indiquen los datos clínicos.

TRATAMIENTO SALMONELOSIS NO TIFOÍDICA

Los antibióticos no deben administrarse de forma habitual para el tratamiento de gastroenteritis no complicada por NTS. Los síntomas casi siempre desaparecen de manera espontánea y la duración de la fiebre y la diarrea no disminuye de modo notable con la antibioticoterapia. Además, esta última ha generado tasas mayores de recurrencia, un estado de portador del tubo digestivo duradero y efectos farmacológicos adversos. La deshidratación consecutiva a la diarrea se debe tratar con reposición de líquidos y electrolitos.

Es necesario pensar en la administración profiláctica de antibióticos **(cuadro 190-2)** en el caso de pacientes con alto riesgo de sufrir NTS invasora, como los recién nacidos (tal vez hasta de tres meses de edad); las personas >50 años de edad con sospecha de aterosclerosis y los pacientes con inmunodepresión, anomalías endovasculares o de las válvulas cardiacas o con enfermedad articular notable. El tratamiento consiste en un antibiótico VO o IV administrado por 48 a 72 h o hasta que el paciente permanezca afebril. Algunos individuos con inmunodepresión necesitan tratamiento hasta por siete a 14 días. Menos de 1% de las personas que presenta estado de portador crónico de NTS debe recibir tratamiento antibiótico por periodos prolongados, como se describió antes para el estado de portador crónico por *S. typhi*.

Debido a que ha aumentado la prevalencia de resistencia a los antibióticos, el tratamiento empírico para la NTS que pone en riesgo la vida o para la infección focal o la bacteriemia por NTS debe incluir cefalosporinas de tercera generación o una fluoroquinolona (cuadro 190-2). Si la bacteriemia es leve (<50% de hemocultivos positivos), el paciente debe recibir tratamiento por siete a 14 días. Las personas con infección por VIH/

CUADRO 190-2 Antibioticoterapia para infecciones por *Salmonella* no tifoídica en adultos

Indicación	Fármaco	Dosificación (vía de administración)	Duración, días
Tratamiento preventivo[a]			
	Ciprofloxacina[b]	500 mg c/12 h (VO)	2-3
Gastroenteritis grave[c]			
	Ciprofloxacina	500 mg c/12 h (VO) o 400 mg c/12 h (IV)	3-7
	Trimetoprim-sulfametoxazol	160/800 mg c/12 h (vía oral)	
	Amoxicilina	1 g c/8 h (vía oral)	
	Ceftriaxona	1-2 g/día (IV)	
Bacteriemia			
	Ceftriaxona[d]	2 g/día (IV)	7-14
	Ciprofloxacina	400 mg c/12 h (IV) y luego 500 mg VO c/12 h	
Endocarditis o arteritis			
	Ceftriaxona	2 g/día (IV)	42
	Ciprofloxacina	400 mg c/8 h (IV), luego 750 mg c/12 h (vía oral)	
	Ampicilina	2 g c/4 h (IV)	
Meningitis			
	Ceftriaxona	2 g c/12 h (IV)	14-21
	Ampicilina	2 g c/4 h (IV)	
Otras infecciones localizadas			
	Ceftriaxona	2 g/día (IV)	14-28
	Ciprofloxacina	500 mg c/12 h (vía oral) o 400 mg c/12 h (IV)	
	Ampicilina	2 g c/6 h (IV)	

[a] Considérese su uso en recién nacidos, personas >50 años de edad con posible vasculopatía aterosclerótica y en pacientes con inmunodepresión, injertos endovasculares o prótesis articulares. [b] U ofloxacina, 400 mg c/12 h (VO). [c] Considérese de forma individual para pacientes con diarrea grave y fiebre alta que requieren hospitalización. [d] O cefotaxima, 2 g c/8 h (IV).

sida y bacteriemia por NTS deben recibir antibióticos por vía IV por una a dos semanas, para seguir con una fluoroquinolona VO, por cuatro semanas. Los pacientes que sufran recurrencias de infecciones después de este régimen deben recibir tratamiento supresor a largo plazo con una fluoroquinolona o TMP-SMX, según lo indique la susceptibilidad bacteriana.

Si el enfermo tiene endocarditis o arteritis, está indicado el tratamiento por seis semanas con un lactámico β IV (como ceftriaxona o ampicilina). La administración de ciprofloxacina intravenosa seguida de un tratamiento prolongado oral es una opción, pero la experiencia publicada es escasa. Se recomienda la resección quirúrgica oportuna de aneurismas infectados u otros sitios endovasculares infectados. Los pacientes con injertos vasculares protésicos infectados que no pueden ser sometidos a resección, pueden mantenerse con buenos resultados mediante tratamiento de supresión oral crónico. En el caso de infecciones extraintestinales no vasculares, un ciclo de antibióticos por dos a cuatro semanas (lo que depende del sitio de la infección) suele ser la medida terapéutica recomendada. En la osteomielitis crónica, los abscesos o las infecciones urinarias o hepatobiliares vinculados con anomalías anatómicas, quizá sea necesaria la resección quirúrgica o el drenaje, además del tratamiento antibiótico prolongado para la erradicación de la infección.

PROFILAXIA Y CONTROL

Pese a los amplios esfuerzos para evitar o reducir la contaminación bacteriana de los productos alimenticios derivados de animales y para ofrecer mejor información sobre la seguridad de los alimentos y capacitación en el manejo de los mismos, la disminución reciente de la incidencia de NTS en Estados Unidos ha sido poca en comparación con otros patógenos transmitidos por alimentos. Es probable que esta observación refleje la compleja epidemiología de NTS. Para elaborar las estrategias eficaces que permitan reducir el riesgo, es indispensable vigilar cada paso en la producción de alimentos, desde el manejo de los productos animales crudos hasta la preparación de los alimentos terminados. Los alimentos contaminados pueden volverse seguros mediante la pasteurización, la radiación o el cocimiento apropiado. Todos los casos de infección por NTS deben notificarse a los departamentos de salud pública local, porque el rastreo y la vigilancia de estos casos permitirá identificar la fuente de infección y ayudar a las autoridades de salud a evitar brotes epidémicos grandes. Por último, el uso prudente de antibióticos tanto en seres humanos como en animales es necesario para limitar el surgimiento de *Salmonella* resistente a múltiples fármacos.

191 Shigelosis

Philippe J. Sansonetti, Jean Bergounioux

El descubrimiento de *Shigella* como microorganismo causal de la disentería, un síndrome clínico caracterizado por fiebre, cólicos y defecaciones frecuentes de poco volumen, sanguinolentas y mucopurulentas, se atribuye al microbiólogo japonés Kiyoshi Shiga, quien en el año 1897 aisló el bacilo de Shiga (conocido hoy en día como *Shigella dysenteriae* tipo 1) de las defecaciones de pacientes durante una epidemia prolongada y devastadora de disentería. *Shigella* no puede diferenciarse de *Escherichia coli* con la hibridación de DNA y constituye una especie distinta sólo en términos históricos y clínicos.

DEFINICIÓN

Shigella es una bacteria gramnegativa que no forma esporas y que, a diferencia de *E. coli*, no es móvil y tampoco produce gases de azúcares, no genera descarboxilato de lisina ni hidroliza la arginina. Algunos serotipos producen indol y cepas ocasionales utilizan acetato de sodio. *Shigella dysenteriae, S. flexneri, S. boydii* y *S. sonnei* (serogrupos A, B, C y D, respectivamente) pueden diferenciarse por sus características bioquímicas y serológicas. La secuencia del genoma de *E. coli* K12, *S. flexneri* 2a, *S. sonnei*, *S. dysenteriae* tipo 1 y *S. boydii* han revelado que estas especies tienen cerca de 93% de los mismos genes. Las tres "firmas" genómicas principales que distinguen a *Shigella* son: 1) un plásmido de virulencia de 215 kb que porta la mayor parte de los genes necesarios para la patogenicidad (en particular su capacidad invasora); 2) falta o alteración de las secuencias genómicas que codifican productos (p. ej., lisina descarboxilasa) que, si se expresan, reducirían la patogenicidad, y 3) en *S. dysenteriae* tipo 1, la presencia de genes que codifican la toxina Shiga, la cual es una citotoxina potente.

EPIDEMIOLOGÍA

El tubo digestivo del ser humano constituye el mayor reservorio de *Shigella*, que también se encuentra, aunque con poca frecuencia, en los primates superiores. La excreción de shigelas alcanza su máximo en la fase aguda de la enfermedad, por lo que las bacterias son transmitidas con mayor eficacia por la vía fecal-oral a través del estado de portador manual; sin embargo, algunos brotes epidémicos provienen de la transmisión alimentaria o hídrica. En zonas pobres, las moscas transmiten *Shigella*. El gran potencial infeccioso de *Shigella* se refleja en el inóculo tan pequeño que se necesita para provocar una infección experimental en voluntarios (100 unidades formadoras de colonias [CFU, *colony-forming units*]), en las tasas de afectación tan altas en los brotes en guarderías (33 a 73%) y en la tasas tan altas de casos secundarios entre familiares de los niños enfermos (26 a 33%). La shigelosis también se transmite por vía sexual.

A lo largo de la historia, ha habido epidemias de shigelosis en situaciones de hacinamiento e insalubridad, por ejemplo entre soldados en campañas, habitantes de ciudades sitiadas, grupos en peregrinación y refugiados en campos. La epidemia sigue un patrón cíclico en regiones como el subcontinente indio y el África subsahariana. Estas epidemias devastadoras, que son causadas en su mayor parte por *S. dysenteriae* tipo 1, se caracterizan por tasas altas de afectación y de mortalidad. Por ejemplo, en Bangladesh una epidemia originada por *S. dysenteriae* tipo 1 se vinculó con un incremento de 42% en la mortalidad de niños entre uno y cuatro años de edad. Aparte de estas epidemias, la shigelosis es más bien una enfermedad endémica: 99% de los casos aparece en países en desarrollo y las prevalencias máximas se observan en muchas zonas muy pobres, con poca higiene personal y general. Las cepas de *S. flexneri* predominan en regiones menos desarrolladas, en tanto *S. sonei* prevalece más en los países con economías emergentes y en naciones industrializadas.

Prevalencia en países en desarrollo En una revisión publicada bajo los auspicios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se calculó que el número anual total de casos en 1966-1997 fue de 165 millones y, de ese total, 69% ocurrió en niños <5 años de edad. En esta revisión, se calculó que el número total de fallecimientos fue de entre 500 000 y 1.1 millones. Datos más recientes (2000 a 2004) de seis países asiáticos señalan que, no obstante que la incidencia de shigelosis ha permanecido estable, han disminuido mucho las tasas de mortalidad de la enfermedad, tal vez por el mejoramiento del estado nutricional. Sin embargo, el uso generalizado y esencialmente no controlado de antibióticos, que probablemente también ha contribuido a la disminución de las tasas de mortalidad, ha aumentado la aparición de cepas de *Shigella* resistentes a múltiples fármacos. Un estudio prospectivo de casos y testigos compatibles realizado en 2013 con niños <5 años de edad destacó la importancia de *Shigella* como causa de enfermedades diarreicas en países en vías de desarrollo. La *Shigella* está entre los cuatro patógenos principales relacionados con enfermedad diarreica moderada a grave y actualmente es el primero entre niños de 12 a 59 meses de edad. Estos casos graves a moderados representan un incremento de 8.5 veces en la incidencia de mortalidad respecto de la mortalidad promedio de las enfermedades diarreicas. Los autores del estudio concluyen que la *Shigella* sigue siendo un patógeno principal al que deben dirigirse los programas de salud.

Una complicación de la shigelosis que suele pasarse por alto es el deterioro nutricional a corto y largo plazos de los niños infectados en áreas endémicas. En combinación con la anorexia, la enteropatía exudativa ocasionada por abrasiones en la mucosa, contribuye al deterioro rápido del estado nutricional del paciente. Por eso, la shigelosis es un factor que contribuye de manera importante al retraso del crecimiento en niños de países en desarrollo.

La shigelosis endémica alcanza su máxima incidencia en la población infantil; es muy poco frecuente en adultos jóvenes y de mediana edad, tal vez por la inmunidad adquirida de modo natural. La incidencia aumenta de nuevo en los ancianos.

Prevalencia en países industrializados En poblaciones de niños, surgen brotes locales cuando no se cumplen las normas de higiene adecuadas y adaptadas en instituciones grupales, como guarderías, y en instituciones para personas con retraso mental. Tanto en adultos como en niños se observan casos esporádicos en viajeros que regresan de áreas endémicas, y a veces surgen brotes inusuales de magnitud variable por agua o alimentos infectados.

PATOGENIA Y PATOLOGÍA

La infección por *Shigella* se presenta de manera esencial por contaminación oral, mediante la transmisión directa fecal-oral, pues el microorganismo casi no está adaptado para vivir en el entorno. La resistencia a condiciones de pH bajo permite que la bacteria sobreviva al paso de la barrera gástrica, una capacidad que puede explicar que sea suficiente un inóculo tan pequeño (de apenas 100 CFU) para causar la infección.

La diarrea acuosa que suele preceder al síndrome disentérico se atribuye a la secreción activa y a una resorción anormal de agua, un efecto secretor al nivel del yeyuno que se describió en monos Rhesus infectados de forma experimental. Esto tal vez es consecuencia de la acción combinada de una enterotoxina (ShET-1) y la inflamación de la mucosa. El síndrome disentérico, que se manifiesta con defecaciones sanguinolentas y mucopurulentas, refleja la invasión de la mucosa.

La patogenia de *Shigella* está determinada de modo esencial por la gran virulencia de un plásmido de 214 kb que incluye cerca de 100 genes, de los cuales 25 codifican un sistema de secreción tipo III que se inserta en la membrana de la célula del hospedador y permite que los efectores transiten del citoplasma bacteriano al citoplasma celular **(fig. 191-1)**. Por tanto, las bacterias pueden invadir las células del epitelio intestinal porque inducen su propia captación después de cruzar por primera vez la barrera epitelial a través de las células M (traslocación de células epiteliales especializadas en el folículo, relacionadas con los ganglios linfáticos del epitelio que recubre la mucosa). El microorganismo induce la apoptosis de los macrófagos subepiteliales residentes. Una vez en el interior del citoplasma de las células del epitelio intestinal, los efectores de *Shigella* desencadenan las modificaciones citoesqueléticas necesarias para dirigir la captación del microorganismo en el interior de las células epiteliales. Luego, las vacuolas que contienen *Shigella* se destruyen con rapidez y liberan la bacteria al interior del citosol.

Después, la *Shigella* intracelular aprovecha los componentes del citoesqueleto para desplazarse al interior de la célula infectada; cuando el microorganismo en movimiento y la membrana de la célula hospedadora entran en contacto, se forman protrusiones celulares que son incluidas en las células vecinas. Esta serie de fenómenos permite la propagación de una bacteria a otra.

Las citocinas liberadas por el número creciente de células epiteliales intestinales infectadas atraen un mayor número de células inmunitarias (en particular leucocitos polimorfonucleares [PMN]) al sitio de la infección, con lo cual se desestabiliza la barrera epitelial, se incrementa la inflamación y se produce la colitis aguda que caracteriza a la shigelosis. Estudios recientes indican que algunos de los efectores inyectados del sistema de secreción tipo III pueden controlar la extensión de la inflamación; esto facilita la supervivencia de la bacteria.

La toxina de Shiga generada por *S. dysenteriae* tipo 1 agrava la enfermedad; dicha toxina pertenece a un grupo de toxinas proteínicas A1-B5, cuya subunidad B se une al receptor globotriaosilceramida en la superficie de la célula efectora y cuya subunidad catalítica A es internalizada por endocitosis mediada por el receptor, la cual interactúa con la maquinaria subcelular para inhibir la síntesis proteínica al expresar actividad de N-glucosidasa de RNA en el RNA 28S ribosómico. Tal proceso culmina en la inhibición de la unión de amino-acilo-tRNA a la subunidad ribosómica 60S y, de este modo, una anulación general de la biosíntesis de proteína de la célula. Las toxinas de Shiga son traslocadas del intestino a la circulación. Después de la unión entre las toxinas y las células efectoras en el riñón, las alteraciones fisiopatológicas pueden ocasionar el síndrome hemolítico-urémico (HUS, *hemolytic–uremic syndrome*; véase adelante).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico inicial y la gravedad de la shigelosis dependen en cierta medida del serotipo infectante, pero todavía en mayor grado, de la edad y el estado inmunitario y nutricional del hospedador. La pobreza y la falta de higiene guardan una relación esencial con el número y la gravedad de episodios diarreicos, en especial en niños <5 años que ya no lactan.

En general, la shigelosis evoluciona en cuatro fases: incubación, diarrea acuosa, disentería y fase posinfecciosa. El periodo de incubación suele durar uno a cuatro días, pero puede prolongarse a ocho días. Entre sus manifestaciones características iniciales están fiebre transitoria, diarrea acuosa que desaparece por sí sola, malestar general y anorexia. Los signos y los síntomas pueden ir de molestias abdominales leves a cólicos intensos, diarrea, fiebre, vómito y tenesmo. Las manifestaciones casi siempre son más graves en los niños, en quienes se alcanzan temperaturas de 40 a 41°C y anorexia más profunda, así como diarrea acuosa. Esta fase inicial puede constituir la única manifestación clínica de la shigelosis, en particular en países desarrollados. Por lo demás, en cuestión de horas o días surge la disentería, la cual se caracteriza por excreción ininterrumpida de cantidades pequeñas de heces mucopurulentas y sanguinolentas, con mayor tenesmo y cólicos abdominales. En esta fase, *Shigella* produce colitis aguda que afecta sobre todo la zona distal del colon y el recto. A diferencia de muchos síndromes diarreicos, los disentéricos rara vez se manifiestan con deshidratación como signo predominante. En la endoscopia, se advierte que la mucosa está edematosa y hemorrágica, con úlceras y posiblemente exudados suprayacentes que parecen pseudomembranas. La magnitud de las lesiones guarda relación con el número y la frecuencia de defecaciones y con el grado de pérdida proteínica por mecanismos exudativos. Casi todos los episodios desaparecen por sí solos y se resuelven sin tratamiento en una semana. Con las medidas terapéuticas apropiadas, el sujeto se recupera en un plazo de días o una semana, sin secuelas.

Las complicaciones agudas y letales se identifican sobre todo en niños <5 años de edad (en particular en los desnutridos) y en ancianos. Los factores de riesgo de muerte en un paciente clínicamente grave son diarrea no sanguinolenta, deshidratación moderada a grave, bacteriemia, ausencia de fiebre, dolor abdominal a la palpación y prolapso rectal. Las complicaciones principales son intestinales de manera predominante (p. ej., megacolon tóxico, perforaciones intestinales, prolapso rectal) o metabólicas (p. ej., hipoglucemia, hiponatremia, deshidratación). La bacteriemia es poco común y se le ha señalado más a menudo en personas con desnutrición muy grave o infección por VIH. Pueden surgir alteraciones del estado de conciencia, que incluyen convulsiones, delirio y coma, sobre todo en niños <5 años de edad y conllevan mal pronóstico; la fiebre y las anomalías metabólicas graves son más a menudo las causas principales de alteración de la conciencia, que la meningitis o el síndrome de Ekiri (encefalopatía tóxica que se acompaña de posturas anómalas, edema cerebral y degeneración grasa de vísceras), notificado en particular en niños japoneses. Rara vez se informan neumonía, vaginitis o queratoconjuntivitis por *Shigella*. En ausencia de desnutrición importante, las manifestaciones clínicas graves y muy poco habituales, como meningitis, quizá se deban a defectos genéticos en las funciones inmunitarias innatas (p. ej., deficiencia de la cinasa 4 vinculada con el receptor de interleucina 1 [IRAK-4]) y a veces obligan a la investigación genética.

Dos complicaciones de particular importancia son el megacolon tóxico y el HUS. El primero es consecuencia de inflamación grave que se extiende a la capa de músculo de fibra lisa del colon y que origina parálisis y dilatación. El cuadro clínico inicial es de distensión y dolor a la palpación en el abdomen,

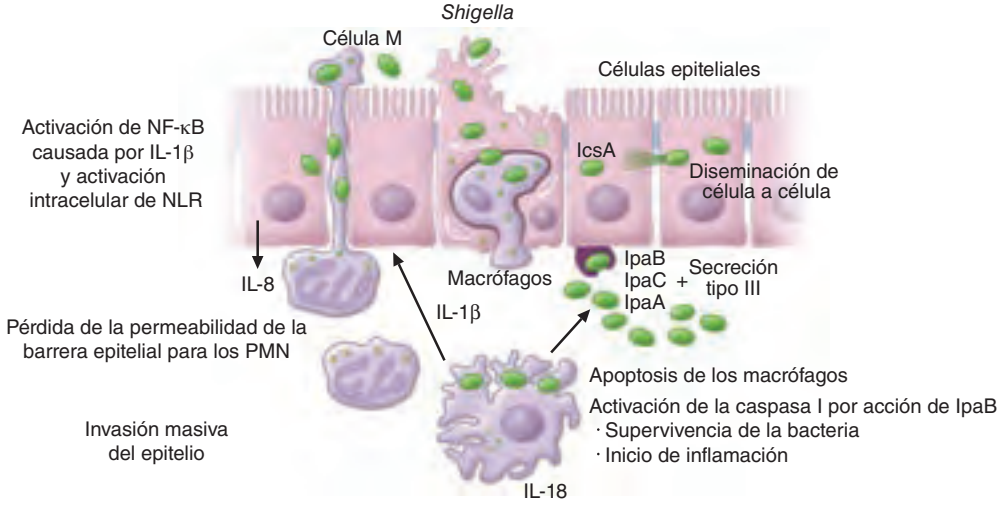


FIGURA 191-1. Estrategia de invasión de *Shigella flexneri*. IL, interleucina; NF-κB, factor nuclear κB; NLR, receptor similar a NOD; PMN, leucocitos polimorfonucleares.

con signos de peritonitis circunscrita o generalizada o sin ellos. En la radiografía de abdomen, lo habitual es observar dilatación intensa del colon transverso (las zonas máximas de distensión se encuentran en los segmentos ascendente y descendente); el signo de la huella digital (fóvea) es causado por edema inflamatorio de la mucosa y pérdida del perfil normal de haustras, acompañado de pseudopólipos que a menudo llegan al interior del intestino. Otro dato ocasional es la neumatosis coli. En caso de perforación, se advertirán signos radiográficos de neumoperitoneo. Se deben investigar los factores predisponentes (p. ej., hipopotasemia y uso de opioides, anticolinérgicos, loperamida, semillas de *Psyllium* y antidepresivos).

La toxina de Shiga producida por *S. dysenteriae* tipo 1 se ha vinculado con HUS en países en desarrollo, pero rara vez en naciones industrializadas, donde predomina *E. coli* enterohemorrágica (EHEC, *enterohemorrhagic E. coli*) como microorganismo causal del síndrome. El HUS es una complicación temprana que a menudo surge después de varios días de diarrea. En la exploración física se encuentra palidez, astenia, irritabilidad y, en algunos casos, hemorragia nasal, gingivorragia, oliguria y edema progresivo. El HUS es una anemia hemolítica no inmunitaria (negativa en la prueba de Coombs) definida por una tríada diagnóstica: anemia hemolítica microangiopática (concentraciones de hemoglobina por lo general <80 g/L [<8 g/100 mL]), trombocitopenia (moderada a grave; por lo general, recuento plaquetario <60 000/μL) e insuficiencia renal aguda por trombosis de los capilares glomerulares (con aumento importante de la creatinina). La anemia es grave, con eritrocitos fragmentados (esquistocitos) en sangre periférica, concentraciones altas de lactato deshidrogenasa y hemoglobina circulante libre e incremento del recuento de reticulocitos. Ocurre insuficiencia renal aguda en 55 a 70% de los casos; sin embargo, la función renal se recupera en la mayor parte de los casos (hasta 70% en varias series). De manera concomitante con el síndrome hemolítico-urémico, en ocasiones se observa reacción leucemoide con recuentos de leucocitos de 50 000/μL.

La complicación inmunitaria posinfecciosa conocida como *artritis reactiva* puede aparecer semanas o meses después de la shigelosis, en especial en pacientes con expresión de antígeno de histocompatibilidad HLA-B27. Cerca de 3% de personas infectadas por *S. flexneri* más tarde presenta el síndrome, que incluye artritis, inflamación de ojos y uretritis, cuadro que a veces dura meses o años y que evoluciona hasta artritis crónica difícil de tratar. Surge artropatía posinfecciosa sólo después de infección por *S. flexneri* y no después de infección por otros serotipos de *Shigella*.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico diferencial en pacientes con síndrome disentérico depende de los contextos clínico y ambiental. En áreas en desarrollo, deben tenerse en mente las diarreas infecciosas causadas por otras bacterias patógenas invasoras (*Salmonella*, *Campylobacter jejuni*, *Clostridium difficile*, *Yersinia enterocolitica*) o parásitos (*Entamoeba histolytica*). Sólo el análisis bacteriológico y parasitológico de las heces permite verdaderamente distinguir entre esos microorganismos patógenos. Debe pensarse en enfermedad intestinal inflamatoria, como enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa **(cap. 351)** en personas de países industrializados. A pesar de la similitud de los síntomas, la anamnesis permite distinguir entre shigelosis, que suele acompañarse de un viaje reciente a un área donde es endémica esta infección, y estos otros trastornos

En la parasitosis por *E. histolytica*, el análisis microscópico de heces muestra la presencia de trofozoítos que fagocitan eritrocitos con muy pocos PMN, en tanto que las infecciones bacterianas enteroinvasoras (en particular shigelosis) se caracterizan por recuentos altos de PMN en cada campo microscópico. Como la shigelosis a menudo se manifiesta sólo con diarrea acuosa, es indispensable tratar siempre de aislar *Shigella*.

El método ideal para el diagnóstico de infección por *Shigella* es el aislamiento y la identificación del microorganismo patógeno en las heces. Una de las principales dificultades, en particular en áreas endémicas donde es fácil contar con estudios de laboratorio, es la fragilidad de *Shigella*, y es común su desaparición durante el transporte, en especial con los cambios rápidos de temperatura y pH. En ausencia de un medio enriquecido fiable, puede utilizarse un medio de Cary-Blair o uno salino amortiguado con glicerol, pero es esencial la inoculación rápida a un medio de aislamiento. La probabilidad de aislamiento es mayor si la muestra se obtiene de heces que contienen una proporción más alta de material sanguinolento o mucopurulento. Pueden utilizarse muestras en fresco con hisopo porque ofrecen la tasa de éxito más alta para el aislamiento durante la fase aguda de la enfermedad. Los cultivos son positivos en <5% de los casos y deben realizarse sólo cuando un paciente presenta manifestaciones clínicas de septicemia grave.

Además del procesamiento rápido, el uso de varios medios de cultivo aumenta la probabilidad de lograr el aislamiento: un medio no selectivo, como agar de lactosa con púrpura de bromocresol; un medio de baja selectividad, como el agar de MacConkey o con eosina-azul de metileno, así como un medio de alta selectividad, como el agar de Hektoen, *Salmonella-Shigella* o agar de xilosalisina-desoxicolato. Después de la incubación en estos medios de cultivo por 12 a 18 h a 37°C, aparece el crecimiento de *Shigella* en forma de colonias que no fermentan lactosa, que miden 0.5 a 1 mm de diámetro y que tienen superficie convexa, translúcida y lisa. Las colonias sospechosas obtenidas en medios no selectivos o de baja selectividad pueden cultivarse una vez más en medios de alta selectividad antes de realizar la identificación específica, o puede llevarse a cabo la identificación directa por medio de sistemas comerciales estándar con base en cuatro características principales: positividad para glucosa (por lo general, sin producción de gas), negatividad para lactosa, negatividad para H_2S y falta de motilidad. Después, los cuatro grupos de *Shigella* (A-D) pueden diferenciarse por otras características. Este método añade tiempo y dificultades al proceso de identificación; sin embargo, después del diagnóstico provisional, deben considerarse los métodos serológicos (p. ej., aglutinación en portaobjetos con antisueros específicos para el grupo y después para el tipo). Es posible obtener con facilidad antisueros con especificidad de grupo; por lo contrario, ante el gran número de serotipos y subserotipos, pocas veces se cuenta con antisueros con especificidad de tipo y son más costosos; por ello, éstos son del dominio de los laboratorios especializados.

TRATAMIENTO SHIGELOSIS

SUSCEPTIBILIDAD DE *SHIGELLA* A ANTIBIÓTICOS

La shigelosis, por ser una enfermedad enteroinvasora, obliga a usar antibióticos. Sin embargo, desde mediados de la década de 1960, un factor predominante en las decisiones terapéuticas ha sido la resistencia cada vez mayor a múltiples fármacos. Las tasas de resistencia dependen mucho de las áreas geográficas. A la resistencia a múltiples fármacos, contribuyen la propagación clonal de cepas particulares y la transferencia horizontal de determinantes de resistencia, en particular a través de plásmidos y transposones. El estado global actual, es decir, tasas altas de resistencia a los clásicos antibióticos de primera elección, como amoxicilina, ha hecho que se cambie rápidamente al uso de quinolonas, como ácido nalidíxico. Sin embargo, también surgió resistencia a la primera generación de quinolonas y se propagó rápidamente como consecuencia de mutaciones cromosómicas que afectan la DNA girasa y la topoisomerasa IV; dicha resistencia obligó a utilizar quinolonas de últimas generaciones como antibióticos de primera elección en muchas áreas. Por ejemplo, en una revisión de la historia de la resistencia a antibióticos de *Shigella* en India, se observó que después de haber introducido a finales de la década de 1980, la segunda generación de quinolonas, como norfloxacina, ciprofloxacina y ofloxacina, mostró gran eficacia en el tratamiento de shigelosis, incluidos casos por cepas de *S. dysenteriae* tipo 1 resistentes a múltiples fármacos. Sin embargo, investigaciones de brotes posteriores en India y Bangladesh detectaron resistencia a las tres quinolonas en 5% de las cepas. La incidencia de resistencia a múltiples fármacos recuerda el uso generalizado y sin control de los antibióticos y obliga a utilizar de manera racional fármacos eficaces.

TRATAMIENTO CON ANTIBIÓTICOS DE LA SHIGELOSIS (CUADRO 191-1)

Es fácil la transmisión de *Shigella,* por lo que las recomendaciones actuales en salud pública en Estados Unidos indican que todos los pacientes han de tratarse con antibióticos. Se recomienda la ciprofloxacina como antibiótico de primera elección. Se han probado otros fármacos y han sido eficaces, como ceftriaxona, azitromicina, pivmecilinam y algunas quinolonas de quinta generación. Las infecciones causadas por microorganismos diferentes de *Shigella dysenteriae* en personas con buena respuesta inmunitaria, son tratadas de manera sistemática con un ciclo de antibióticos durante tres días, pero se recomienda que las infecciones por *S. dysenteriae* tipo 1 sean tratadas durante cinco días y que las infecciones por *Shigella* en pacientes inmunodeprimidos reciban tratamiento durante siete a 10 días.

Las medidas terapéuticas para la shigelosis deben adaptarse al contexto clínico, en el entendido de que los pacientes más frágiles son los niños <5 años de vida, que constituyen 66% de todos los casos en el mundo. Hay pocos datos sobre el uso de quinolonas en pacientes pediátricos, pero una indicación perfectamente iden-

CUADRO 191-1 Antibióticos recomendados para el tratamiento de la shigelosis

Antimicrobiano	Esquema de tratamiento: En niños	En adultos	Limitaciones
Primera elección			
Ciprofloxacina	15 mg/kg c/12 h por 3 días, VO	500 mg	
Segunda elección			
Pivmecilinam	20 mg/kg c/6 h por 5 días, VO	100 mg	Costo No hay preparación pediátrica Administración frecuente Surge resistencia
Ceftriaxona	50-100 mg/kg Una vez al día por vía intramuscular por 2-5 días	–	Eficacia no validada Se administra por inyección
Azitromicina	6-20 mg/kg Una vez al día por 1-5 días, VO	1-1.5 g	Costo Eficacia no validada Concentración inhibidora mínima cercana a la concentración sérica Surge resistencia con rapidez y diseminación a otras bacterias

Fuente: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data: Guidelines for the control of shigellosis, including epidermics due to *Shigella dysenteriae* type 1 (www.who.int/cholera/publications/shigellosis/en/).

tificada para usarlas es la disentería inducida por *Shigella*. La semivida de la ciprofloxacina es mayor en lactantes que en personas de más edad; en general, la dosis recomendada para niños es de 30 mg/kg de peso al día en dos fracciones. Los adultos que viven en áreas con normas estrictas de higiene, es muy probable que tengan una enfermedad más breve y leve, en tanto que los lactantes en áreas endémicas presentarán disentería grave y, a veces, letal. En el primer entorno, el tratamiento será mínimo y a menudo se obtienen las pruebas bacteriológicas de la infección después de la desaparición de los síntomas; en el segundo entorno, casi siempre se necesita tratamiento con antimicrobianos y medidas más radicales, que tal vez incluyan reanimación.

REHIDRATACIÓN Y NUTRICIÓN

La infección por *Shigella* rara vez causa deshidratación importante. Son pocos los casos que exigen rehidratación intensiva (en particular, en países industrializados). En naciones en desarrollo, la desnutrición es el principal indicador de muerte por diarrea, lo cual resalta la importancia de la nutrición al comienzo del tratamiento. La rehidratación debe llevarse a cabo por vía oral a menos que el paciente se encuentre en coma o en estado de choque. La mejoría en la eficacia de la solución de rehidratación oral de baja osmolaridad (en especial para niños con diarrea aguda no relacionada con cólera) ha hecho que la OMS y la UNICEF recomienden solución estándar con 245 mOsm/L (sodio, 75 mmol/L; cloruro, 65 mmol/L; glucosa [anhidra] 75 mmol/L; potasio, 20 mmol/L; citrato, 10 mmol/L). En la shigelosis, puede afectarse de modo variable el transporte acoplado de sodio con glucosa, pero la forma más fácil y eficaz de rehidratación, en particular en casos graves, lo constituye la rehidratación oral.

Es importante iniciar la nutrición lo antes posible, una vez que se completa el ciclo de rehidratación inicial. La reanudación temprana del consumo de alimentos es inocua y bien tolerada y brinda beneficios clínicos. El consumo de leche materna disminuye las pérdidas por diarrea y la necesidad de rehidratación oral en lactantes, por lo que habrá que continuarla de no haber contraindicaciones (p. ej., infección por VIH en la madre).

TRATAMIENTO INESPECÍFICO SINTOMÁTICO

Se ha dicho que los fármacos antimotilidad intervienen en la prolongación de la fiebre en voluntarios con shigelosis. Se sospecha que tales fármacos agravan el riesgo de megacolon tóxico y, según expertos, han sido el origen de HUS en niños infectados por cepas de EHEC. Por razones de seguridad, las personas con diarrea sanguinolenta no deben consumir estos medicamentos.

TRATAMIENTO DE COMPLICACIONES

No hay consenso con respecto al mejor tratamiento del megacolon tóxico. El paciente debe ser valorado con frecuencia tanto por el médico como por el cirujano. La anemia, la deshidratación y el déficit de electrolitos (en particular, la hipopotasemia) pueden agravar la atonía colónica y han de tratarse de forma activa. La aspiración nasogástrica ayuda a descomprimir el colon. No se ha demostrado que la nutrición parenteral sea beneficiosa. La fiebre que persiste >48 a 72 h hace surgir la posibilidad de perforación o absceso localizado. Muchos estudios recomiendan la colectomía si persiste la distensión colónica >48 a 72 h. Sin embargo, algunos médicos recomiendan continuar con el tratamiento médico hasta por siete días si parece haber mejoría clínica pese a la persistencia del megacolon sin manifestaciones de perforación. La perforación intestinal, ya sea aislada o como complicación del megacolon tóxico, es indicación de tratamiento quirúrgico y medidas médicas intensivas.

Es necesario tratar lo antes posible el prolapso rectal. Con guantes quirúrgicos o compresas de agua tibia, y el paciente en posición genupectoral, el médico reduce el recto prolapsado con suavidad a su sitio. Si es evidente el edema de la mucosa rectal (lo que hace difícil la reducción), puede iniciarse tratamiento osmótico con una compresa impregnada con solución tibia saturada de sulfato de magnesio. A menudo hay recurrencias del prolapso rectal, pero por lo general se cura cuando se resuelva la disentería.

El síndrome hemolítico-urémico debe tratarse con restricción de agua, lo cual incluye la interrupción de la solución de rehidratación oral y de alimentos ricos en potasio. Suele ser necesaria la hemofiltración.

PROFILAXIA

Se recomienda lavarse las manos después de la defecación o de manejar heces de niños y antes de preparar los alimentos. Medidas que limitan la propagación de la infección durante brotes epidémicos de *Shigella* son la descontaminación de heces (p. ej., con hipoclorito de sodio), junto con un protocolo de limpieza por parte del personal médico y de los pacientes. Lo ideal es que los enfermos tengan cultivos negativos de heces antes de considerar curada la infección. Las recurrencias son poco comunes si se aplican correctamente las medidas terapéuticas y preventivas.

Si bien se han producido varias vacunas atenuadas orales y parenterales y se encuentran en estudios clínicos, a la fecha no hay una vacuna contra la shigelosis. Dado el rápido progreso de la resistencia a los antibióticos, se necesita con urgencia una vacuna contra *Shigella*.

192 Infecciones por *Campylobacter* y microorganismos relacionados

Martin J. Blaser

DEFINICIÓN

Las bacterias del género *Campylobacter* y de los géneros relacionados *Arcobacter* y *Helicobacter* (cap. 188) son la causa de diversos trastornos inflamatorios. Aunque en general se trata de enfermedades diarreicas agudas, estos microorganismos pueden causar infección en casi cualquier parte del cuerpo, en particular en los hospedadores inmunodeprimidos, y pueden tener secuelas no supurativas tardías. La denominación *Campylobacter* proviene de la palabra griega "bacilo curvo" y se refiere a la forma del microorganismo, parecida a la de un vibrión.

ETIOLOGÍA

Campylobacter es un bacilo gramnegativo curvo, móvil, no esporulador. Originalmente denominado *Vibrio fetus*, estos bacilos se volvieron a clasificar en un género nuevo en 1973, al comprobarse sus diferencias con

otros vibriones. Desde entonces, se han identificado más de 15 especies. Estas especies se dividen hoy en día en tres géneros: *Campylobacter*, *Arcobacter* y *Helicobacter*. No todas las especies son patógenas para el ser humano. Los microorganismos patógenos humanos se dividen en dos grandes grupos: los que producen de manera fundamental diarrea y los que generan infección extraintestinal. El principal microorganismo patógeno diarreico es *Campylobacter jejuni*, que origina 80 a 90% de todos los casos de enfermedad identificada originados por *Campylobacter* y géneros afines. Otros microorganismos que causan enfermedad diarreica son *C. coli, C. upsaliensis, C. lari, C. hyointestinalis, C. fetus, A. butzleri, A. cryaerophilus, H. cinaedi* y *H. fennelliae*. Las dos especies de *Helicobacter* que causan enfermedad diarreica, *H. cinaedi* y *H. fennelliae,* son microorganismos intestinales, más que gástricos; en cuanto a las manifestaciones clínicas de la enfermedad que generan, estas bacterias son más parecidas a *Campylobacter* que a *H. pylori* **(cap. 188)** y, por tanto, se consideran en este capítulo. Se desconoce la importancia patógena de *C. concisus*, *C. ureolyticus*, *C. troglodytis* y *C. pyloridis*. Se ha descrito una nueva subespecie, *C. fetus*, subespecie *testudinium*, principalmente en pacientes asiáticos; su gran similitud con cepas aisladas de reptiles sugiere un origen alimentario.

La especie principal que ocasiona enfermedad extraintestinal es *C. fetus*. Sin embargo, también cualquiera de los microorganismos que originan diarrea y que se han señalado, puede causar infección sistémica o circunscrita, en particular en sujetos con inmunodepresión. Estos microorganismos microaerófilos, que no son aerobios ni anaerobios estrictos, están adaptados para sobrevivir en la capa del moco gastrointestinal. Este capítulo se centra en *C. jejuni* y *C. fetus*, que son los principales microorganismos patógenos y prototipos de sus respectivos grupos; las características esenciales de la infección se muestran por especie (excepto *C. jejuni*, descrito en detalle más adelante en este capítulo) en el **cuadro 192-1**.

EPIDEMIOLOGÍA

Campylobacter se detecta en el aparato digestivo de muchos animales utilizados en la producción de alimentos (pollos, ganado bovino, ovino y porcino) y animales domésticos (aves, perros y gatos). En general, estos microorganismos no producen enfermedad en los hospedadores animales. En la mayor parte de los casos, *Campylobacter* se transmite al ser humano a través de alimentos crudos o mal cocidos o por el contacto directo con animales infectados. En Estados Unidos y otros países desarrollados, la ingestión de aves de corral contaminadas mal cocidas es el medio más frecuente de transmisión de la infección (30 a 70% de los casos). Otros mecanismos incluyen la ingestión de leche cruda (no pasteurizada) o agua no potable; contacto con mascotas domésticas infectadas; viaje a países en desarrollo (*Campylobacter* constituye una de las causas principales de diarrea de los viajeros; **caps. 149 y 160**), contacto sexual bucal-anal y, a veces, con un caso índice que tenga incontinencia de heces (p. ej., un lactante).

Las infecciones por *Campylobacter* son frecuentes. Según diversos estudios, la enfermedad diarreica por *Campylobacter* en Estados Unidos es más frecuente que la producida por *Salmonella* y *Shigella* juntas. Las infecciones ocurren durante todo el año, pero en particular en el verano y al principio del otoño. Se afectan personas de todas las edades; sin embargo, la tasa de morbilidad de *C. jejuni* es mayor entre los niños pequeños y los adultos jóvenes, en tanto que la de *C. fetus* es más alta en los extremos de edad. Las infecciones sistémicas por *C. fetus* (y otras especies de *Campylobacter*) son más comunes en los hospedadores inmunodeprimidos. Entre las personas con mayor riesgo se encuentran los enfermos de sida, hipogammaglobulinemia, neoplasia, hepatopatía, diabetes mellitus o aterosclerosis generalizada, así como las embarazadas. Sin embargo, algunas personas no embarazadas aparentemente sanas padecen en ocasiones una bacteriemia transitoria por *Campylobacter* como parte del padecimiento digestivo.

Por lo contrario, en muchos países en desarrollo, las infecciones por *C. jejuni* son de carácter hiperendémico, con una incidencia máxima entre los niños <2 años de edad. Las tasas de infección disminuyen con la edad, al igual que el cociente enfermedad:infección; estas observaciones indican que la exposición frecuente a *C. jejuni* origina la adquisición de inmunidad.

ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO Y PATOGENIA

Muchas infecciones por *C. jejuni* son subclínicas, sobre todo en hospedadores que residen en países en desarrollo, que han tenido ya múltiples infecciones, por lo cual son parcialmente inmunes. La mayor parte de las infecciones sintomáticas aparecen en dos a cuatro días (límites, uno a siete días) de exposición al microorganismo en alimentos o agua. La lesión hística se localiza en yeyuno, íleon y colon. La biopsia muestra una reacción inflamatoria aguda inespecífica con neutrófilos, monocitos y eosinófilos en la lámina propia, así como lesión del epitelio, que comprende pérdida de la capa de moco, degeneración glandular y abscesos en las criptas. Los datos de la biopsia pueden ser compatibles con enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, pero nunca deben diagnosti-

CUADRO 192-1 Manifestaciones clínicas de la infección por *Campylobacter* "atípico" y especies relacionadas causantes de enfermedad en el ser humano

Especies	Manifestaciones clínicas frecuentes	Manifestaciones clínicas menos frecuentes	Información adicional
Campylobacter coli	Fiebre, diarrea, dolor abdominal	Bacteriemia[a]	Indistinguible de *C. jejuni* en términos clínicos
Campylobacter fetus	Bacteriemia,[a] septicemia, meningitis, infecciones vasculares	Diarrea, fiebre recurrente	No suele aislarse de medios con cefalotina ni incubarse a 42°C
Campylobacter upsaliensis	Diarrea acuosa, febrícula, dolor abdominal	Bacteriemia, abscesos	Difícil de aislar debido a la susceptibilidad a cefalotina
Campylobacter lari	Dolor abdominal, diarrea	Colitis, apendicitis	Las gaviotas están contaminadas con frecuencia; se transmite al ser humano en el agua contaminada
Campylobacter hyointestinalis	Diarrea acuosa o sanguinolenta, vómito, dolor abdominal	Bacteriemia	Causa enteritis proliferativa en los cerdos
Helicobacter fennelliae	Diarrea crónica leve, cólicos, proctitis	Bacteriemia[a]	El mejor tratamiento son las fluoroquinolonas
Helicobacter cinaedi	Diarrea crónica leve, calambres abdominales, proctitis	Bacteriemia[a]	El mejor tratamiento son las fluoroquinolonas; identificado en hámsters sanos
Campylobacter jejuni subespecie *doylei*	Diarrea	Gastritis crónica, bacteriemia[b]	Función incierta como microorganismo patógeno humano
Arcobacter cryaerophilus	Diarrea	Bacteriemia	Se cultiva en condiciones aerobias
Arcobacter butzleri	Fiebre, diarrea, dolor abdominal, náusea	Bacteriemia, apendicitis	Se cultiva en condiciones aerobias; enzoótico en primates no humanos
Campylobacter sputorum	Abscesos pulmonares, perianales, inguinales y axilares; diarrea	Bacteriemia	Tres biovariedades importantes en clínica: *sputorum, fecalis* y *paraureolyticus*

[a] En personas inmunodeprimidas, en especial con infección por VIH. [b] En niños.

Fuente: Adaptado de BM Allos, MJ Blaser: Clin Infec Dis 20:1092, 1995.

carse estas enfermedades inflamatorias crónicas "idiopáticas", a menos que se haya descartado una colitis infecciosa y, *de manera específica*, la originada por infección con *Campylobacter*.

La gran frecuencia de infección por *C. jejuni*, su gravedad y las recurrencias en los enfermos con hipogammaglobulinemia indican que los anticuerpos son importantes, porque confieren inmunidad protectora. La patogenia de la infección se desconoce. Al parecer, la movilidad y la adherencia de la bacteria a los tejidos del hospedador favorecen la enfermedad, pero las enterotoxinas y las citotoxinas clásicas (aunque se han descrito, incluida la toxina distensora citoletal [CDT, *cytolethal distending toxin*]) no parecen ser importantes en la lesión hística ni en la producción de la enfermedad. Se han observado estos microorganismos en el interior del epitelio, si bien en concentraciones bajas. La documentación de respuesta hística significativa y, en ocasiones, bacteriemia por *C. jejuni*, sugiere que la invasión hística es de importancia clínica y los estudios *in vitro* son compatibles con esta característica patogenética.

La patogenia de las infecciones por *C. fetus* se conoce con más exactitud. Casi todas las poblaciones aisladas clínicas de *C. fetus* poseen una estructura de tipo capsular proteinácea (capa S) que otorga al microorganismo resistencia a la destrucción mediada por el complemento y a la opsonización. Como consecuencia, *C. fetus* puede producir bacteriemia y colonizar focos anatómicos distintos del tubo intestinal. La capacidad de este microorganismo para cambiar las proteínas de la capa S expresadas, fenómeno que origina la variabilidad antigénica, puede contribuir a la cronicidad y a la alta tasa de recurrencias de estas infecciones en los hospedadores inmunodeprimidos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los cuadros clínicos de infecciones por *Campylobacter* y las especies afines *Arcobacter* y *Helicobacter* intestinal tienen aspectos muy semejantes. Es posible considerar a *C. jejuni* como el prototipo y ello se debe en parte a que es, con mucho, el microorganismo patógeno intestinal más frecuente dentro del grupo. Entre 12 y 48 h antes del inicio de los síntomas diarreicos, aparece un síndrome prodrómico con fiebre, cefalea, mialgias y malestar general. Los síntomas más comunes de la fase intestinal comprenden diarrea, dolor abdominal y fiebre. La intensidad de la diarrea va de varias deposiciones blandas a deposiciones con sangre macroscópica; la mayoría de los pacientes que acuden al médico refiere ≥10 evacuaciones durante el peor día de la enfermedad. El dolor abdominal suele ser espasmódico y a veces constituye el síntoma cardinal. El dolor suele ser generalizado, pero también puede circunscribirse; la infección por *C. jejuni* produce a veces una pseudoapendicitis. La fiebre constituye en ocasiones la única manifestación inicial de la infección por *C. jejuni*, con lo que puede simular las primeras etapas de la fiebre tifoidea. Algunos niños pequeños con fiebre sufren crisis convulsivas. La enteritis por *Campylobacter* suele ser un proceso que desaparece de forma espontánea, pero los síntomas persisten durante >1 semana en 10 a 20% de los enfermos que solicitan atención médica, y surgen recurrencias en 5 a 10% de los enfermos no tratados. Los estudios de epidemias con una fuente común señalan que muy a menudo aparecen enfermedades de poca gravedad o incluso infecciones asintomáticas.

C. fetus causa enfermedad diarreica similar a la de *C. jejuni*, en especial en hospedadores normales. Este microorganismo también genera diarrea intermitente o dolor abdominal inespecífico sin signos circunscritos. Las secuelas son inusuales y el pronóstico, favorable. *C. fetus* también origina una enfermedad general recurrente y prolongada (con fiebre, escalofríos y mialgias) sin un foco primario evidente. Este tipo de manifestaciones es en especial frecuente en hospedadores inmunodeprimidos. La colonización secundaria de un órgano (meninges, encéfalo, huesos, aparato urinario o tejidos blandos) complica el cuadro clínico, el cual a veces es fulminante. Las infecciones por *C. fetus* muestran tropismo vascular; se han descrito endocarditis, aneurismas micóticos y tromboflebitis séptica. La infección durante el embarazo conduce a menudo a la muerte fetal. Una variedad de *Campylobacter* y *Helicobacter cinaedi* pueden causar celulitis recurrente con fiebre y bacteriemia en los hospedadores inmunodeprimidos.

COMPLICACIONES

Excepto en infecciones por *C. fetus*, la bacteriemia es inusual, y aparece sobre todo en los hospedadores inmunodeprimidos y en los dos extremos de edad. Se han descrito tres patrones de infección extraintestinal: 1) bacteriemia transitoria en un hospedador normal con enteritis (el pronóstico es favorable y no se necesita tratamiento específico); 2) bacteriemia sostenida o infección circunscrita en un hospedador normal (la bacteriemia se origina en la enteritis y el paciente responde de manera adecuada al tratamiento antimicrobiano), y 3), bacteriemia sostenida o infección focal en un hospedador inmunodeprimido. La enteritis no siempre es evidente clínicamente. Es necesario un tratamiento antimicrobiano, probablemente prolongado, para suprimir o curar la infección.

Las infecciones por *Campylobacter, Arcobacter* y *Helicobacter* intestinal en pacientes con sida o hipogammaglobulinemia pueden ser graves, persistentes y extraintestinales; la recurrencia después de la interrupción del tratamiento es común. Los enfermos con hipogammaglobulinemia pueden generar osteomielitis y lesión cutánea similar a erisipela o celulitis.

Las complicaciones supurativas locales de la infección incluyen colecistitis, pancreatitis y cistitis; complicaciones distantes comprenden meningitis, endocarditis, artritis, peritonitis, celulitis y aborto séptico. Todas estas complicaciones son poco habituales, excepto en individuos con inmunodepresión. En ocasiones, la hepatitis, la nefritis intersticial y el síndrome hemolítico-urémico complican la infección aguda. Tal vez surjan artritis reactiva y otras molestias reumáticas varias semanas después de la infección, en especial en personas con fenotipo HLA-B27. El síndrome de Guillain-Barré o su variante de Miller Fisher (polineuropatía craneal) con poca frecuencia aparece después de infecciones por *Campylobacter* (en uno de cada 1 000 a 2 000 casos) o de ciertos serotipos de *C. jejuni* (como O19) en uno de cada 100 a 200 casos. Pese a la baja frecuencia de esta complicación, se calcula que las infecciones por *Campylobacter*, por su alta incidencia, pueden desencadenar 20 a 40% de todos los casos de síndrome de Guillain-Barré. La presencia de lipopolisacáridos sialilados en cepas de *C. yeyuni* es una forma de simulación molecular que favorece el reconocimiento autoinmunitario de las moléculas sialiladas en la superficie celular de los axones. El síndrome de Guillain-Barré puede ser desencadenado por la infección asintomática con *Campylobacter*. La enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado (*enfermedad de cadena α*), una modalidad de linfoma que se origina en el tejido linfoide de la mucosa del intestino delgado, se ha vinculado con *C. jejuni*; el tratamiento antimicrobiano produce mejoría clínica notable.

DIAGNÓSTICO

El recuento de leucocitos periféricos refleja la gravedad del proceso inflamatorio en la enteritis por *Campylobacter*. Sin embargo, las heces contienen leucocitos o eritrocitos en casi todos los pacientes infectados que solicitan atención médica en Estados Unidos. Los frotis fecales se deben analizar con tinción de Gram o de Wright en todos los casos sospechosos. Cuando se sospeche un diagnóstico de enteritis por *Campylobacter* por los datos de diarrea inflamatoria (fiebre, leucocitos fecales), el médico puede solicitar al laboratorio que intente la observación directa de los microorganismos con su característica forma vibrioide mediante análisis microscópico directo de las heces con tinción de Gram o que utilice microscopio de contraste de fases o de campo oscuro para observar la característica movilidad en "saeta" de este microorganismo. La confirmación del diagnóstico de la infección por *Campylobacter* se basa en el aislamiento de la bacteria en los cultivos de heces, sangre u otra ubicación. Deben utilizarse medios específicos para *Campylobacter* cuando se cultiven heces de todos los pacientes que presenten diarrea inflamatoria o sanguinolenta. Como todas las especies de *Campylobacter* son difíciles de cultivar, no pueden aislarse si no se utilizan medios de cultivo selectivos u otro tipo de técnicas selectivas. No todos los medios permiten aislar toda la variedad de *Campylobacter*; por eso, no aislar *Campylobacter* de las heces no descarta por completo su presencia. Se han creado técnicas específicas de reacción en cadena de polimerasa que facilitan el diagnóstico exacto. La detección del microorganismo en las heces casi siempre implica una infección; hay un breve periodo de estado de portador en las heces después de la convalecencia, sin relación de comensal. En cambio, *Campylobacter sputorum* y otros microorganismos relacionados que se encuentran en la cavidad bucal son comensales que muy pocas veces tienen importancia patógena. Dado los niveles bajos de actividad metabólica del *Campylobacter* en los medios habituales de cultivo de sangre, es difícil detectar bacteriemia por dicho microorganismo, salvo que los expertos de laboratorio revisen los resultados positivos bajos en las pruebas cuantitativas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Los síntomas de la enteritis por *Campylobacter* no son lo bastante específicos como para diferenciar esta enfermedad de la producida por *Salmonella, Shigella* o *Yersinia*, entre otros microorganismos patógenos. La combinación de fiebre y leucocitos o eritrocitos en las heces indica diarrea inflamatoria y el diagnóstico definitivo depende del cultivo o de la demostración de los microorganismos característicos en los frotis fecales teñi-

dos. De modo similar, la enfermedad extraintestinal por *Campylobacter* se diagnostica también por el cultivo. La infección por dicho microorganismo debe sospecharse en todos los casos de aborto séptico y en la infección por *C. fetus* en pacientes con tromboflebitis séptica. Conviene insistir en que: 1) la enteritis por *Campylobacter* puede imitar una colitis ulcerosa o una enfermedad de Crohn; 2) la enteritis por *Campylobacter* es mucho más frecuente que cualquiera de estos dos últimos trastornos (sobre todo en los adultos jóvenes) y 3) la biopsia a veces no permite distinguir estas entidades patológicas. Por eso, el diagnóstico de enfermedad intestinal inflamatoria no debe establecerse hasta descartar una infección por *Campylobacter*, sobre todo en personas con antecedentes de viajes al extranjero, mucho contacto con animales, inmunodeficiencia o prácticas que supongan un gran riesgo de contagio.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR *CAMPYLOBACTER*

La administración de líquidos y electrolitos es una parte central del tratamiento de las enfermedades diarreicas **(cap. 160)**. Inclusive entre los pacientes que acuden al médico con enteritis por *Campylobacter*, no todos obtienen un beneficio evidente con el tratamiento antimicrobiano específico. Las indicaciones de tratamiento comprenden fiebre alta, diarrea sanguinolenta, diarrea intensa, persistencia de ésta durante >1 semana y empeoramiento de los síntomas. El tratamiento recomendado consiste en un ciclo de cinco a siete días de eritromicina (250 mg por VO, cuatro veces al día; en niños, 30 a 50 mg/kg/día repartidos en varias dosis). Los estudios clínicos y las técnicas para medir susceptibilidad *in vitro* señalan que también son útiles otros macrólidos, como la azitromicina (un régimen de uno o tres días). Otro régimen para adultos es la ciprofloxacina (500 mg c/12 h, VO) u otra fluoroquinolona cinco a siete días, pero la resistencia a esta clase de fármacos, así como a las tetraciclinas, es muy importante; cerca de 22% de las cepas en Estados Unidos en el año 2010 fueron resistentes a la ciprofloxacina. Como la resistencia a los macrólidos suele ser mucho menos común (<10%), estos fármacos son los preferidos para el tratamiento empírico. Los pacientes infectados con cepas resistentes a antibióticos se encuentran en riesgo alto de desenlaces adversos. No se recomienda la administración de antiperistálticos, ya que pueden prolongar la duración de los síntomas y se han vinculado con megacolon tóxico y casos de muerte.

En las infecciones sistémicas, se debe iniciar tratamiento empírico con gentamicina (1.7 mg/kg IV, c/8 h después de una dosis de choque de 2 mg/kg), imipenem (500 mg IV, c/6 h) o cloranfenicol (50 mg/kg/día IV fraccionados en tres o cuatro dosis), pero siempre debe realizarse el antibiograma. En las cepas sensibles, se puede usar como alternativa la ciprofloxacina y la amoxicilina-ácido clavulánico. En ausencia de inmunodepresión o infecciones endovasculares, el tratamiento se debe administrar durante 14 días. En los hospedadores inmunodeprimidos con infección sistémica por *C. fetus* y en los pacientes con infecciones endovasculares, suele ser necesario un tratamiento prolongado (de hasta cuatro semanas). Para infecciones recurrentes en hospedadores con inmunodepresión, en ocasiones es necesario el tratamiento-profilaxia de por vida.

PRONÓSTICO

Casi todos los enfermos se recuperan por completo de la enteritis por *Campylobacter*, ya sea de manera espontánea o con el tratamiento antimicrobiano. Las pocas defunciones que se han notificado tal vez se deban a hipovolemia. Como se indicó antes, algunos pacientes padecen artritis reactiva o síndrome de Guillain-Barré o sus variantes. La infección sistémica por *C. fetus* es letal con mucho mayor frecuencia que la debida a especies relacionadas; esta mortalidad más alta refleja en parte las características de la población afectada. El pronóstico depende de la rapidez con la que se inicie el tratamiento. Los hospedadores por lo demás sanos suelen sobrevivir sin ninguna secuela a las infecciones por *C. fetus*. Los hospedadores con inmunodepresión a menudo tienen infecciones recurrentes o que ponen en riesgo la vida por diversas bacterias del género *Campylobacter*.

193 Cólera y otras vibriosis

Matthew K. Waldor, Edward T. Ryan

Los miembros del género *Vibrio* producen diversos síndromes infecciosos de importancia. Clásico entre ellos es el cólera, enfermedad diarreica devastadora causada por *V. cholerae*, microorganismo causal de siete pandemias mundiales y con una repercusión relevante en los últimos dos siglos. El cólera epidémico aún constituye un problema grave de salud pública en países en desarrollo. Otras vibriosis causadas por especies alternativas del género *Vibrio* incluyen síndromes de diarrea, infección de tejidos blandos o septicemia primaria. Todas las *Vibrio* sp. son bacilos gramnegativos curvos con uno o más flagelos, muy móviles, anaerobios facultativos. En la naturaleza, suelen residir en las desembocaduras de los ríos y en las bahías con salinidad moderada de sus aguas. Estos microorganismos proliferan durante los meses de verano, cuando la temperatura del agua es >20°C. Como es de esperar, la frecuencia de las enfermedades que producen también aumenta en los meses cálidos.

CÓLERA

DEFINICIÓN

Es una enfermedad diarreica aguda que, en cuestión de horas, puede producir una deshidratación profunda y rápida, potencialmente letal. Además, el cólera grave (la variedad de cólera más intensa) es una enfermedad temible, ante todo cuando se manifiesta de manera epidémica. Por fortuna, la sustitución inmediata y radical de líquidos y las medidas de apoyo reducen la alta mortalidad que se ha descrito de manera tradicional en esta enfermedad. En ocasiones, el término *cólera* se ha aplicado a cualquier cuadro diarreico secretor, con deshidratación grave, de origen infeccioso o no, pero hoy en día se refiere precisamente a la enfermedad causada por *V. cholerae* serogrupo O1 o O139, es decir, serogrupos que pueden causar epidemias.

MICROBIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La especie *V. cholerae* se subdivide en más de 200 serogrupos con base en los determinantes de carbohidratos, que poseen sus antígenos O lipopolisacáridos (LPS, *lipopolysaccharide*). Aunque algunas cepas de *V. cholerae* no O1 causan brotes esporádicos de diarrea, el serogrupo O1 fue, hasta la aparición del serogrupo O139, la causa exclusiva del cólera epidémico. Se han definido dos biotipos de *V. cholerae* O1, el clásico y el El Tor, cada uno de los cuales se subdivide en dos tipos serológicos (serotipos), llamados *Inaba* y *Ogawa*.

El hábitat natural de *V. cholerae* es el agua salada de la costa y los estuarios salobres, donde el microorganismo vive en estrecha vinculación con el plancton. *V. cholerae* también habita en el agua dulce en presencia de nutrientes suficientes y calor. Los seres humanos se infectan de forma accidental, pero una vez infectados, pueden actuar como vehículos de diseminación de la enfermedad. La ingestión de agua contaminada por las heces humanas infectadas constituye la vía más común de adquisición de *V. cholerae*. El consumo de alimentos contaminados en el hogar, los restaurantes o en los puestos ambulantes también contribuye a su propagación. No se conoce ningún reservorio animal. La dosis infecciosa es relativamente alta, pero disminuye mucho en sujetos con hipoclorhidria y en los que utilizan antiácidos o cuando el pH gástrico es neutralizado por alimentos. En regiones endémicas, el cólera es por lo regular una enfermedad pediátrica, pero cuando ha invadido recientemente a un grupo de población, afecta a niños y adultos por igual. En zonas endémicas, el número de casos de la enfermedad suele llegar a su máximo en las "estaciones de cólera", los cuales surgen al haber temperaturas altas, precipitación pluvial abundante e inundaciones, pero el cólera aparece durante todo el año. Por razones no explicadas, el pertenecer al grupo sanguíneo ABO influye de modo notable en la susceptibilidad a padecer cólera; las personas con el tipo O están expuestas al máximo riesgo de enfermedad grave, si se infectan, en tanto que el riesgo de menor grado lo muestran quienes tienen el tipo AB.

El cólera es una enfermedad nativa del delta del río Ganges en el subcontinente Indio. Desde 1817, se han identificado siete pandemias y la última (la primera fue causada por el biotipo El Tor) comenzó en 1961 en Indonesia y se propagó por toda Asia conforme *V. cholerae* El Tor desplazó al biotipo clásico epidémico que se consideraba la causa de las seis pandemias previas. En los comienzos del decenio de 1970, el cólera por el biotipo El Tor irrumpió en África y ocasionó graves epide-

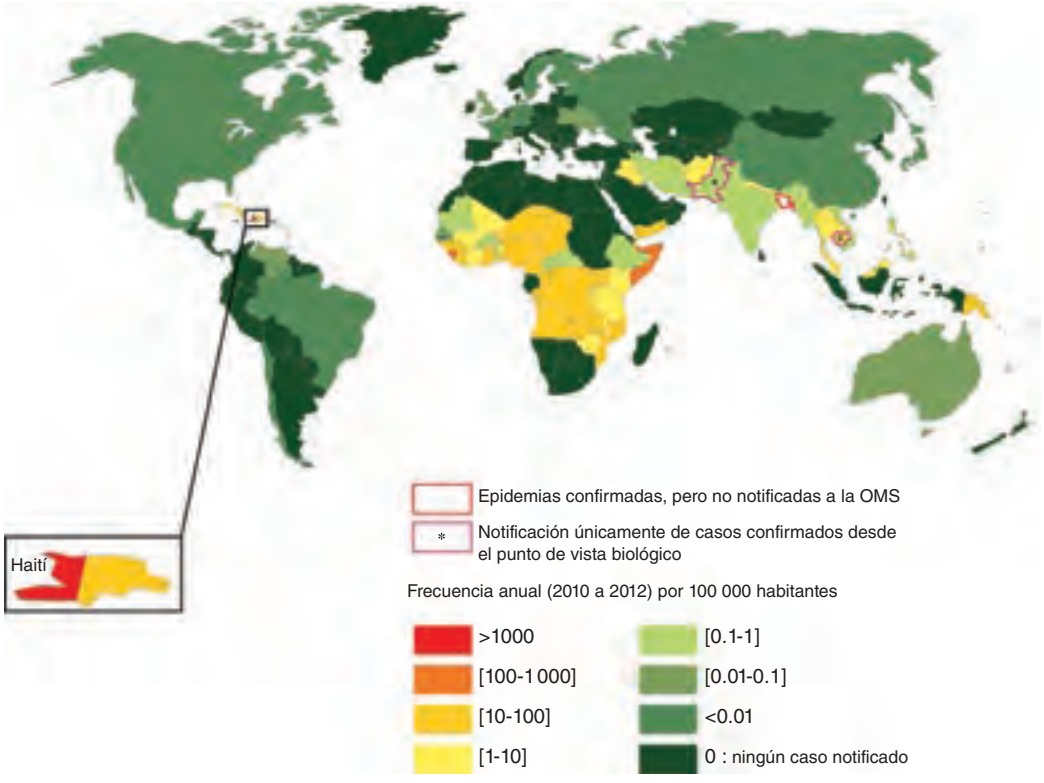


FIGURA 193-1. Distribución mundial del cólera en 2010-2012. OMS, Organización Mundial de la Salud. *(Por cortesía de los Dres. M y R. Piarroux, Université de la Méditerranée, Francia; con autorización.)*

mias antes de transformarse en un problema endémico persistente. Hoy en día, >90% de los casos de cólera notificados cada año a la Organización Mundial de la Salud (OMS) provienen de África (fig. 193-1), pero se desconoce el número real de casos endémicos en África y en Asia, porque el diagnóstico suele ser sindromático y muchos países con la modalidad endémica de la enfermedad no la notifican a la OMS. Es posible que cada año se produzcan >3 millones de casos de cólera (de los cuales, 200 000 son informados a la OMS) que culminan en más de 100 000 fallecimientos al año (de los cuales, <5 000 son notificados a dicha organización).

Después de que por más de un siglo no se identificaron casos de cólera en Latinoamérica, en 1991 surgió la pandemia que abarcó Centroamérica y Sudamérica, al inicio atacó de modo rápido y abrumador a millones de personas, pero luego disminuyó de modo notable en dichas regiones. En el 2010 hubo un brote serio de cólera en Haití, país sin antecedentes de esta enfermedad. Varias líneas de evidencia indican que el cólera probablemente fue introducido a Haití por las fuerzas de seguridad de las Naciones Unidas provenientes de Asia, lo que sugiere que quizá los portadores asintomáticos de *V. cholerae* son importantes para la transmisión a una gran distancia. Hasta la fecha, este brote ha enfermado a más de 700 000 personas, teniendo como resultado miles de muertes. La historia reciente del cólera se caracteriza por este tipo de brotes graves, principalmente entre los pobres o poblaciones desplazadas. A menudo son precipitadas por la guerra u otras circunstancias que provocan la disminución de las medidas de salud pública. Este fue el caso de los campos para refugiados de Rwanda que se establecieron en 1994 alrededor de Goma, Zaire y en 2008 a 2009 en Zimbabwe.

A lo largo de la costa del golfo estadounidenses de Lousiana y Texas se han observado algunas infecciones endémicas esporádicas por cepas O1 *V. cholerae* ligadas a las cepas de la séptima pandemia. Estas infecciones se relacionan con el consumo de mariscos locales contaminados. Ocasionalmente se han observado algunos casos en regiones lejanas de Estados Unidos de la costa del golfo vinculadas con mariscos transportados en barco.

En octubre de 1992, en la región sureste de la India, un nuevo serogrupo O139 causó un brote a gran escala. Dicho microorganismo, al parecer, deriva de El Tor O1, pero posee LPS diferente y una cápsula de polisacárido con antígeno O, relacionado desde el punto de vista inmunitario (los microorganismos O1 no están encapsulados). Después de propagarse al principio en 11 países de Asia, de nuevo *V. cholerae* O139 ha sido sustituido en gran medida por el O1. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad generadas por *V. cholerae* O139 son idénticas a las del cólera por O1. Sin embargo, la inmunidad contra una variedad no protege contra los efectos de la otra.

PATOGENIA

En el análisis final, el cólera es una enfermedad mediada por toxinas. La diarrea acuosa característica, es producida por la toxina del cólera, potente enterotoxina proteínica elaborada por el vibrión homónimo en el intestino delgado. La fimbria corregulada por toxina (TCP, *toxin-coregulated pilus*) tiene tal denominación porque su síntesis es modulada en paralelo a la de la toxina del cólera y es esencial para que el vibrión mencionado sobreviva y se multiplique (colonice) en el intestino delgado. La toxina del cólera, la TCP y otros factores de virulencia son regulados de manera coordinada por ToxR, proteína que modula la expresión de los genes que codifican los factores de virulencia en respuesta a señales del entorno, por medio de una cascada de proteínas reguladoras. Otros procesos moduladores más, que incluyen respuestas bacterianas al número de bacterias (población) (fenómeno conocido como *percepción del quórum*) controlan la virulencia de *V. cholerae*.

Una vez establecido en el intestino delgado del ser humano, el vibrión genera la toxina del cólera, la cual consiste en la fracción monomérica enzimática (subunidad A) y la fracción de unión pentamérica (subunidad B). El pentámero B se une al ganglióside GM_1, un receptor glucolipídico de la superficie de las células epiteliales para la toxina y esta unión hace posible la liberación de la subunidad A al citosol. La subunidad A activada (A_1) transfiere de una manera irreversible la ADP-ribosa desde el dinucleótido de nicotinamida y adenina a la proteína específica de esta subunidad, que es el componente regulador de la adenilato ciclasa que se une al trifosfato de guanosina (GTP, *guanosine triphosphate*). La proteína G ribosilada por difosfato de adenosina (ADP, *adenosine diphosphate*) regula al alza la actividad de la ciclasa de adenilato; el resultado es la acumulación intracelular de concentraciones elevadas de monofosfato de adenosina (AMP, *adenosine monophosphate*) cíclico. Por su parte, el cAMP inhibe el sistema de entrada de sodio de las células de las vellosidades y activa el sistema de salida de cloruro en las células de las criptas, lo cual determina la acumulación de cloruro sódico dentro de la luz intestinal. Como el agua se mueve pasivamente para mantener la osmolalidad, se acumula un líquido isotónico en la luz del intestino. Cuando el volumen de dicho líquido supera la capacidad de resorción del resto del intestino, se produce una diarrea acuosa. Si no se sustituyen de manera suficiente los líquidos y los electrolitos perdidos, se instaura el estado de choque (a causa de la deshidratación tan profunda) y la

acidosis (por la pérdida de bicarbonato). Aunque la alteración de la vía de la adenilato ciclasa es el principal mecanismo por el cual la toxina de cólera causa un exceso de secreción de líquidos, no es el único mecanismo que interviene. Cada vez es mayor el número de pruebas que indica que la toxina de cólera también potencia la secreción intestinal a través de las prostaglandinas y los receptores de histamina nerviosos.

El genoma de *V. cholerae* comprende dos cromosomas circulares. La transferencia génica lateral ha intervenido de manera decisiva en la evolución de *V. cholerae* epidémico. Los genes que codifican la toxina de cólera (*ctxAB*) forman parte del genoma de un bacteriófago denominado CTXΦ. El receptor de este fago sobre la superficie de *V. cholerae* es el TCP, factor esencial para la colonización entérica. Como *ctxAB* forma parte de un elemento genético móvil (CTXΦ), la transferencia horizontal del fago puede ser la causa de la aparición de nuevos serogrupos toxígenos de *V. cholerae*. Hay otra serie de genes importantes para la patogenicidad de *V. cholerae*, como los genes que codifican la biosíntesis de TCP, los cuales codifican los factores complementarios de colonización y los que regulan la expresión de los factores de virulencia, que están agrupados en uno o dos cromosomas de *V. cholerae*. Estos grupos de genes de virulencia se denominan islas de patogenicidad de *V. cholerae*. En otras bacterias patógenas, también se observan agrupamientos similares de genes de la virulencia. Parece que estas islas de patogenicidad se adquieren a través de una transferencia génica horizontal. *V. cholerae* O139 probablemente proviene de la cepa El Tor O1 que adquirió los genes para la síntesis del antígeno O139 por transferencia génica horizontal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las personas infectadas por *V. cholerae* O1 u O139 muestran manifestaciones clínicas muy diversas. Algunas no tienen síntomas o presentan sólo diarrea leve; otras tienen como cuadro clínico inicial diarrea explosiva y letal, que comienza de forma repentina (*cholera gravis*). No se conoce en detalle la explicación de los signos y los síntomas tan diversos, pero incluyen el nivel de inmunidad preexistente, el tipo de sangre y el estado nutricional. En la persona no inmune, después de un periodo de incubación de 24 a 48 h, la enfermedad comienza de modo característico con diarrea acuosa e indolora de inicio repentino, que puede tornarse abundante en muy breve plazo. Los sujetos suelen vomitar. En los casos más graves, el volumen fecal supera 250 mL/kg en las primeras 24 h. Si no se sustituyen los líquidos y los electrolitos, el enfermo sufre un choque hipovolémico y fallece. En general, no ocurre fiebre. Los calambres originados por los trastornos electrolíticos son frecuentes. Las heces tienen un aspecto característico: líquido no bilioso, gris, ligeramente opaco, con restos de moco, sin sangre y con un olor ligeramente dulce, no molesto. Se ha aplicado el apodo de heces en "agua de arroz" por su semejanza con el agua en la que se ha lavado el arroz **(fig. 193-2)**. Los síntomas clínicos son paralelos a la reducción de volumen: cuando la pérdida alcanza 5% del peso corporal normal, aparece sed; si la pérdida es de 5 a 10%, se observa hipotensión postural, debilidad, taquicardia y disminución de la turgencia cutánea; >10%, se observa oliguria, pulsos débiles o ausentes, hundimiento de los globos oculares (y en los lactantes de las fontanelas), francimiento de la piel ("piel de lavanderas"), somnolencia y coma. Las complicaciones derivan de manera exclusiva de los efectos de la pérdida de volumen y electrolitos y comprenden, entre otros, insuficiencia renal consecutiva a necrosis tubular aguda. Por tanto, las complicaciones se evitan con la administración de líquidos y electrolitos, con lo cual se limita el proceso, que desaparece en unos pocos días.

FIGURA 193-2. Heces en "agua de arroz" en el cólera. Se identifica el moco flotante y el aspecto grisáceo acuoso. *(Con autorización y por cortesía del Dr. ASG Faruque, Internacional Centre for Diarrhoeal Disease Research, Dhaka.)*

Los datos de laboratorio suelen revelar una elevación del hematocrito (por hemoconcentración) en enfermos sin anemia, leucocitosis neutrofílica leve, incrementos del nitrógeno ureico sanguíneo y de la creatinina compatibles con hiperazoemia prerrenal; concentraciones de sodio, potasio y cloruro normales; bicarbonato reducido de modo considerable (<15 mmol/L) y una elevación del desequilibrio aniónico (por aumento simultáneo de lactato, proteínas y fosfatos del suero). El pH en sangre arterial suele ser bajo (alrededor de 7.2).

DIAGNÓSTICO

Se sospecha cólera cuando un paciente ≥2 años de edad presenta diarrea líquida aguda en una región donde prevalece esta enfermedad o cuando un paciente ≥5 años de edad tiene deshidratación pronunciada o muere por una diarrea líquida aguda, incluso en una región donde no existe cólera. La sospecha clínica de cólera se confirma al identificar *V. cholerae* en las heces; no obstante, se solicita de forma específica la búsqueda de este microorganismo. En manos expertas, aquél puede detectarse de modo directo con el microscopio de campo oscuro en las preparaciones en fresco de heces recientes y es posible precisar el serotipo por inmovilización con antisueros específicos. El aislamiento del microorganismo en el laboratorio necesita la utilización de un medio selectivo como el de agar taurocolato-telurita-gelatina (TTG, *taurocholate-tellurite-gelatin*) o agar con tiosulfato-citrato-sales biliares-sacarosa (TCBS, *thiosulfate-citrate-bile salts-sucrose*). Si se prevé que las maniobras de preparación serán muy lentas y tardías, cabe utilizar el medio de transporte Carey-Blair, el medio enriquecido con agua peptonada-alcalinos o ambos tipos de medios. En áreas endémicas, a menudo no es necesaria la confirmación ni la caracterización bioquímica, si bien esto es útil en sitios en que *V. cholerae* es un microorganismo poco común. Los métodos bioquímicos y microbiológicos corrientes para estudio de enterobacterias bastan para identificar *V. cholerare*. Todos los vibriones son oxidasa positivos. Hoy día, se dispone en el comercio de tiras para detección de antígeno del cólera, para utilizar en el campo o en sitios que no cuentan con instalaciones de laboratorio.

TRATAMIENTO CÓLERA

La persona muere de cólera por choque hipovolémico, por tanto es indispensable proporcionar tratamiento con líquidos y otras medidas de apoyo. Con base en el nivel de deshidratación **(cuadro 193-1)** y en la edad y el peso del enfermo; tiene prioridad recuperar con rapidez la euvolemia y, a partir de ese momento, conservar la hidratación adecuada para sustituir las pérdidas de líquidos constantes **(cuadro 193-2)**. La administración de soluciones de rehidratación oral (ORS, *oral rehydration solution*) aprovecha los mecanismos del transporte conjunto de hexosa-Na^+ para desplazar el sodio ionizado a través de la mucosa intestinal junto con una molécula de transporte activo, como la de glucosa (o galactosa). Al Na^+ le siguen el C^- y el agua. Dicho mecanismo de transporte permanece intacto incluso en la fase en que es activa la toxina del cólera. Es posible elaborar ORS al agregar agua segura a bolsitas preempacadas que contengan sales y azúcar o al agregar media cucharadita cafetera de sal de mesa y seis cucharadas soperas de azúcar de caña a 1 L de agua segura. Se fomenta el consumo de potasio en plátanos o agua de coco verde. Se cuenta con diversas presentaciones de ORS y, hoy en día, la OMS recomienda ORS de "baja osmolaridad" para tratar a personas con diarrea deshidratante de cualquier causa **(cuadro 193-3)**. Si es posible contar con ORS a base de arroz, se considera que es mejor que la ORS corriente en el tratamiento del cólera. En personas que no pueden ingerir líquidos, es posible administrar ORS a través de una sonda nasogástrica; sin embargo, el tratamiento óptimo de sujetos con deshidratación profunda incluye proporcionar soluciones y electrolitos por vía intravenosa (IV). En el grupo mencionado es frecuente que haya acidosis profunda (pH <7.2), y la solución de Ringer con lactato es la más indicada entre los productos comerciales

CUADRO 193-1 Valoración del grado de deshidratación en enfermos de cólera

Grado de deshidratación	Manifestaciones clínicas
Ninguno o leve, pero presencia de diarrea	Sed en algunos casos; <5% de pérdida del peso corporal total
Moderado	Sed, hipotensión postural, debilidad, taquicardia, disminución de la turgencia cutánea, sequedad de boca y lengua, no hay lágrimas: 5 a 10% de pérdida del peso corporal total
Profundo	Sujeto inconsciente, con letargia o "laxitud"; pulso débil o ausencia de pulso; imposibilidad de beber; ojos hundidos en las órbitas (y en los lactantes, fontanelas hundidas); >10% de pérdida del peso corporal total

CUADRO 193-2 Tratamiento del cólera, con base en el grado de deshidratación[a]

Grado de deshidratación y edad del paciente (peso)	Tratamiento[b]
Ninguno o leve, pero hay diarrea[c]	
<2 años	Un cuarto a media taza (50 a 100 mL) de ORS hasta un máximo de 0.5 L/día
2-9 años	Media a 1 taza (100 a 200 mL) de ORS, hasta un máximo de 1 L/día
≥10 años	Todo el volumen de ORS que se desee hasta un máximo de 2 L/día
Moderado[c, d]	
<4 meses (<5 kg)	200-400 mL de ORS
4-11 meses (5-<8 kg)	400-600 mL de ORS
12-23 meses (8-<11 kg)	600-800 mL de ORS
2-4 años (11-<16 kg)	800-1 200 mL de ORS
5-14 años (16-<30 kg)	1 200-2 200 mL de ORS
≥15 años (≥30 kg)	2 200-4 000 mL de ORS
Grave[c]	
Todas las edades y todos los pesos	Sustitución de líquidos IV con solución de Ringer con lactato (o con solución fisiológica). Administrar 100 mL/kg durante las primeras 3 h (o las primeras 6 h en niños <12 meses de edad). Iniciar con rapidez y luego reducir la velocidad. Administrar un total de 200 mL/kg en las primeras 24 h. Continuar hasta que el paciente despierte, pueda ingerir soluciones por vía oral y el pulso ya no se encuentre débil

[a] Adaptado de la OMS: primeros pasos para manejar un brote de diarrea aguda. Global Task Force on Cholera Control, 2009 (www.who.int/topics/cholera). [b] Continuar la alimentación normal durante el tratamiento. [c] Revalorar con regularidad; vigilar el volumen de las evacuaciones y el vómito. [d] Los volúmenes de ORS mencionados se deben administrar en las primeras 4 h.

Abreviatura: ORS, solución para rehidratación oral.

CUADRO 193-3 Composición de la solución de la hidratación oral (ORS) con menor osmolaridad de la OMS[a, b]

Constitutivo	Concentración, mmol/L
Na^+	75
K^+	20
Cl^-	65
Citrato[c]	10
Glucosa	75
Osmolaridad total	245

[a] Contiene (por sobre para agregar a 1 L de agua potable): NaCl, 2.6 g; $Na_3C_6H_5O_7 \cdot 2H_2O$, 2.9 g; KCl, 1.5 g y glucosa (anhidra), 13.5 g.

[b] Si no se cuenta con ORS preempacado, se puede recurrir a otro preparado casero sencillo al combinar 3.5 g (media cucharadita cafetera) de cloruro de sodio con 50 g de cereal precocido de arroz o 50 g (seis cucharadas soperas de azúcar corriente (sacarosa) en 1 L de agua potable. En ese caso, habrá que aportar por separado el potasio (es decir, el que se encuentra en el jugo de naranja o el agua de coco verde).

[c] Citrato, 10 mmol/L, que proporciona 30 mmol/L de HCO_3^-.

CUADRO 193-4 Composición electrolítica de las heces del cólera y la solución de rehidratación intravenosa

	Concentración, mmol/L			
Sustancia	Na^+	K^+	Cl^-	Base
Heces				
Adulto	135	15	100	45
Niño	100	25	90	30
Ringer con lactato	130	4[a]	109	28

[a] Se requieren complementos de potasio, de preferencia ingeridos, para compensar las pérdidas habituales de potasio en las heces.

(cuadro 193-4). Es importante utilizar dicha solución y agregar complementos de potasio, de preferencia por vía oral. El déficit total de líquidos en personas con deshidratación profunda (>10% del peso corporal) puede ser sustituido de forma segura en las primeras 3 a 4 h de tratamiento y, de esa cantidad, la mitad se sustituye en la primera hora. Con frecuencia ocurren calambres musculares y tetania transitorios. Luego, en general se prosigue con el tratamiento oral, en el cual se intenta aportar igual cantidad de líquidos que los excretados. Sin embargo, los enfermos con diarrea abundante continua, quizá requieran tratamiento intravenoso prolongado para compensar las pérdidas de líquido por el tubo digestivo. Puede ocurrir hipopotasemia grave, pero ésta responde a los complementos de potasio intravenosos o ingeridos. Cuando no existe un equipo apropiado para vigilar la evolución del enfermo, la rehidratación oral y la administración de complementos de potasio orales resultan más seguros que el tratamiento intravenoso.

Aunque no es necesario para la curación, el uso de antibióticos a los que el microorganismo sea sensible reduce la duración y el volumen de las pérdidas hídricas y apresura la eliminación de patógenos por las heces. Por tanto, se administran antibióticos complementarios a los pacientes con deshidratación moderada o pronunciada por cólera. En muchas regiones los fármacos de elección son los macrólidos como eritromicina (adultos, 250 mg VO c/6 h por tres días; niños, 12.5 mg/kg/dosis c/6 h por tres días) o azitromicina (adultos, 1 g VO en dosis única; niños, 20 mg/kg VO una sola dosis). La resistencia gradual a las tetraciclinas es mundial; sin embargo, en las regiones donde se confirma la sensibilidad, se pueden utilizar tetraciclinas (adultos sin embarazo, 500 mg VO c/6 h durante tres días; niños >8 años de edad, 12.5/kg/dosis c/6 h durante tres días) o doxiciclina (adultos sin embarazo 300 mg VO dosis única; niños >8 años dosis única de 4 a 6 mg/kg de peso). También se ha notificado de una resistencia mayor a las fluoroquinolonas, pero en las áreas donde se confirma que el microorganismo es sensible se puede utilizar alguna fluoroquinolona como ciprofloxacina (adultos, 500 mg c/12 h por tres días; niños, 15 mg/kg c/12 h por tres días).

PROFILAXIA

El abastecimiento de agua limpia, las instalaciones sanitarias higiénicas para la eliminación de las heces, la mejoría del estado de nutrición y las normas de higiene en la preparación y conservación de alimentos en el hogar podrían reducir sobremanera la incidencia del cólera. Además se deben tomar las precauciones necesarias para evitar la diseminación del cólera desde personas infectadas y potencialmente asintomáticas de regiones endémicas a regiones no endémicas del mundo (como probablemente fue el caso del brote en Haití; véase antes Microbiología y epidemiología).

En los últimos decenios, gran parte de los esfuerzos se ha destinado a crear una vacuna eficaz contra el cólera, prestando especial atención a las cepas para la vacuna oral. En un esfuerzo para mejorar al máximo la respuesta de la mucosa, se crearon dos tipos de vacunas orales: unas con virus muertos y otras con virus vivos atenuados. Actualmente la OMS preaprobó dos vacunas orales contra el cólera a base de virus muertos y se encuentran disponibles en todo el mundo. WC-rBS (Estocolmo, Suecia) contiene varios biotipos y serotipos de *V. cholerae* O1 y se complementa con 1 mg de subunidad B de toxina del cólera recombinante por dosis. BivWC (Mumbai, India) contiene varios biotipos y serotipos de *V. cholerae* O1 y *V. cholerae* O139 sin complementarla con subunidad B de la toxina del cólera. Estas vacunas se administran en dos o tres dosis a intervalos de 14 días. Confieren una protección aproximada de 60 a 85% los primeros meses. Se

recomienda administrar refuerzos de WC-rBS dos años después en las personas >6 años de edad y seis meses después en los niños de dos a cinco años de edad. Para la BivWC, que se creó más recientemente, no existen recomendaciones en cuanto a los refuerzos. Sin embargo, la BivWC confirió casi 60% de protección a cinco años entre los receptores de todas las edades en un estudio llevado a cabo en Kolkata, India; en los niños ≤5 años de edad, la protección fue de 40%. Los modelos pronostican inmunidad en masa considerable cuando la cobertura de la vacunación es >50%. Se han administrado vacunas con microorganismos muertos sin peligro en poblaciones con un índice elevado de VIH.

También se están creando vacunas orales con virus vivos atenuados de *V. cholerae*. Estas cepas tienen en común la ausencia de genes que codifican la toxina del cólera. Una de estas vacunas, CVD 103-HgR, resultó ser inocua e inmunógena en estudios de fases I y II pero confirió una protección mínima en un gran estudio clínico de campo en Indonesia. En otra vacuna con microorganismos vivos atenuados se prepararon cepas con *V. cholerae* El Tor y O139 y se probaron en estudios con voluntarios. Una ventaja posible de la vacuna contra el cólera con microorganismos vivos atenuados es que inducen protección incluso después de una sola dosis oral. Asimismo se están elaborando vacunas conjugadas y de subunidades contra el cólera. Al reconocer que quizá transcurran décadas antes de que las poblaciones con mayor riesgo de padecer cólera gocen de una higiene adecuada y un sistema seguro de distribución de agua, la OMS recomienda incorporar vacuna anti-cólera a las demás estrategias y ha establecido un centro de acopio internacional de vacuna contra el cólera a base de microorganismos muertos, para ayudar durante los brotes. En Estados Unidos no existe una vacuna comercial contra el cólera.

OTRAS ESPECIES DE VIBRIONES

El género *Vibrio* incluye algunos patógenos para el ser humano que no causan cólera clínico. Los vibriones no coléricos, que abundan en aguas costeras de todo el mundo, pueden alcanzar un número importante en los tejidos de moluscos que se alimentan por medio de filtros. Como consecuencia, los seres humanos se infectan a menudo después de ingerir agua de mar o crustáceos crudos o mal cocidos **(cuadro 193-5)**. En cultivos en agar de sangre o medio de MacConkey, es posible identificar a muchos de los vibriones no coléricos, ya que ambos contienen suficiente cloruro de sodio como para favorecer la proliferación de estas especies halófilas. En el laboratorio de microbiología, es posible diferenciar especies de los vibriones mencionados por medio de métodos bioquímicos corrientes. De tales microorganismos, los más importantes son *V. parahaemolyticus* y *V. vulnificus*.

Los dos grandes tipos de síndromes que ocasionan las especies de vibriones que se examinaron antes son las enfermedades del tubo digestivo (causadas por *V. parahaemolyticus, V. cholerae* no O1/O139, *V. mimicus*, *V. fluvialis*, *V. hollisae* y *V. furnissii*) e infecciones de partes blandas (originadas por *V. vulnificus*, *V. alginolyticus* y *V. damselae*). *Vibrio vulnificus* también causa septicemia primaria en algunos individuos inmunodeprimidos.

ESPECIES RELACIONADAS PREDOMINANTEMENTE CON TRASTORNOS DEL TUBO DIGESTIVO

Vibrio parahaemolyticus Halófilo, de distribución muy amplia en entornos marinos, causa enteritis de origen alimentario a escala mundial. Se pensó originalmente que dicha especie intervino en la enteritis en Japón en 1953 y, según un estudio, originó 24% de los casos notificados, tasa que tal vez provino de la ingestión de mariscos crudos en tal país. En Estados Unidos, los brotes de un origen común de diarrea causados por tal microorganismo fueron atribuidos al consumo de mariscos mal cocidos o con manipulación inadecuada o de otros alimentos contaminados con agua de mar. Desde mediados del decenio de 1990, ha aumentado en varios países la incidencia de infecciones por *V. parahaemolyticus*, incluido Estados Unidos. Dicho incremento se puede explicar por la afección con serotipos O3:K6, O4:K68 y O1:K no tipificable, que están vinculados genéticamente entre sí. Al principio los serotipos O4:K12 y O4:KUT eran exclusivos del noroeste del Pacífico pero hace poco causaron un brote en la región este de Estados Unidos y España. La enteropatogenicidad de *V. parahaemolyticus* depende de su capacidad de causar hemólisis en agar Wagatsuma (es decir, el *fenómeno Kanagawa*). El mecanismo por el cual dicho microorganismo causa diarrea no se ha dilucidado, pero la secuencia genómica de *V. parahaemolyticus* contiene dos sistemas de secreción de tipo III, que inyectan de manera directa proteínas bacterianas tóxicas en las células del hospedador. Es necesaria la actividad de uno de estos sistemas de secreción para la colonización intestinal y la virulencia en modelos animales. Se considera *V. parahaemolyticus* como una posible causa en todos los casos de diarrea que se pueden relacionar, desde el punto de vista epidemiológico, con el consumo de mariscos o con el mar en sí.

Las infecciones por *V. parahaemolyticus* causan dos trastornos entéricos diferentes en su presentación inicial. El más común de éstos (que comprende casi todos los casos en Estados Unidos) se caracteriza por diarrea acuosa, cólicos abdominales, náusea y vómito y en casi 25% de los pacientes se acompaña también de fiebre y escalofríos. Después de un periodo de incubación de 4 h a cuatro días, aparecen los síntomas, los cuales persisten tres días en promedio. La disentería, que es el cuadro inicial menos frecuente, se caracteriza por cólicos abdominales intensos, náusea, vómito y expulsión de heces con sangre o moco. *V. parahaemolyticus* también ocasiona casos raros de infección de heridas y otitis, así como de otros casos de septicemia todavía más inusuales.

Muchos de los cuadros clínicos de los trastornos del tubo digestivo vinculados con *V. parahaemolyticus*, sea cual sea su manifestación inicial, desaparecen por sí solos. Es importante recalcar la restitución de líquidos. La función de los antibióticos es incierta, pero quizá son benéficos en los casos moderados o graves. Casi siempre se utiliza doxiciclina, fluoroquinolonas o macrólidos. Son muy infrecuentes las muertes de personas inmunocompetentes. Las infecciones graves surgen cuando hay enfermedades de "fondo" o primarias, como diabetes, hepatopatía preexistente, estados de sobrecarga de hierro e inmunodepresión. Los casos graves ocasionales se tratan con sustitución de líquidos y antibióticos, como se describió en los casos de cólera.

***Vibrio cholerae* no O1/O139 (no colérico)** Los microorganismos de *V. cholerae* que no son O1/O139, heterogéneos, no se distinguen de *V. cholerae* O1 o O139 por análisis bioquímicos sistemáticos, pero no muestran aglutinación con el antisuero O1 o O139. Las cepas que no son O1/O139 han ocasionado varios brotes de gastroenteritis de origen alimentario que han sido estudiados en detalle y han originado casos esporádicos de otitis media, infección de heridas y bacteriemia. Se sabe que surgen brotes de gastroenteritis, pero las cepas de *V. cholerae* que no son del subtipo O1/O139, no causan epidemias de cólera. A semejanza de otros vibriones, *V. cholerae* no O1 está distribuido ampliamente en los ambientes marinos. En muchas de estas situaciones, los casos identificados en Estados Unidos se han vinculado con el consumo de ostras (ostiones) crudas o con un viaje reciente. El amplio espectro clínico de la enfermedad diarreica causada por tales

CUADRO 193-5 Características de algunos vibrios que no producen cólera

Microorganismo	Vehículo o actividad	Persona en riesgo	Síndrome
V. parahaemolyticus	Marisco, agua de mar	Normal	Gastroenteritis
	Agua de mar	Normal	Infección de las heridas
V. cholerae no O1/O139	Marisco, viajes	Normal	Gastroenteritis
	Agua de mar	Normal	Infección de las heridas, otitis media
V. vulnificus	Marisco	Inmunodeprimida[a]	Septicemia, celulitis secundaria
	Agua de mar	Normal, inmunodeprimida[a]	Infección de las heridas, celulitis
V. alginolyticus	Agua de mar	Normal	Infección de las heridas, celulitis, otitis
	Agua de mar	Quemaduras, hospedadores inmunodeprimidos	Septicemia

[a] En particular, hepatopatía o hemocromatosis.

Fuente: Cuadro 161-3 en *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 14a. edición.

microorganismos quizá proviene de sus atributos de virulencia heterogénea propia del grupo.

En Estados Unidos, casi 50% de todos los microorganismos *V. cholerae* no O1/O139 aislados proviene de muestras de heces. El periodo habitual de incubación en caso de gastroenteritis por tales microorganismos es <2 días y el cuadro clínico dura dos a siete días. El individuo puede tener abundantes defecaciones acuosas o quizá las heces se encuentren parcialmente formadas, tal vez sean menos voluminosas y muestren sangre o moco. La diarrea causa deshidratación grave. Muchos sujetos presentan cólicos abdominales, náusea, vómito y fiebre. A semejanza de los enfermos de cólera, los individuos gravemente deshidratados deben recibir soluciones orales o intravenosas; no se ha definido la utilidad de los antimicrobianos.

Las infecciones extraintestinales por *V. cholerae* no O1/O139 casi siempre aparecen después de la exposición a agua de mar, sea por motivos ocupacionales o recreativos. Cerca de 10% de *V. cholerae* no O1/O139 aislados proviene de personas con infección de heridas o incisiones; 10% de casos de otitis media y 20% de quienes padecen bacteriemia (la cual tiene particular tendencia a aparecer en individuos con hepatopatías). Las infecciones extraintestinales deben tratarse con antimicrobianos. Son escasos los datos para orientar la antibioticoterapia y sus dosis, pero muchas de las cepas son sensibles *in vitro* a tetraciclinas, ciprofloxacina y cefalosporinas de tercera generación.

ESPECIES QUE CAUSAN PREDOMINANTEMENTE INFECCIÓN DE TEJIDOS BLANDOS O BACTERIEMIA

(cap. 156)

V. vulnificus La infección por este microorganismo es inusual, pero es la causa más común de infecciones graves por *Vibrio* en Estados Unidos. A semejanza de muchos vibriones, este agente patógeno prolifera en los meses cálidos del verano y para multiplicarse necesita un entorno salino. En ese país, las infecciones en seres humanos suelen aparecer en los estados costeros entre mayo y octubre y afectan con mayor frecuencia a varones >40 años de edad. Se ha vinculado de manera inequívoca a *V. vulnificus* con dos síndromes diferentes: septicemia primaria, que suele afectar a individuos con alguna hepatopatía primaria, así como infección primaria de heridas e incisiones que por lo común ataca individuos sin alguna enfermedad primaria (*vulnificus* significa en latín que "causa heridas"). Algunos autores han sugerido que *V. vulnificus* también causa gastroenteritis, independiente de otras manifestaciones clínicas. Este microorganismo posee diversos atributos de virulencia que incluyen una cápsula que le confiere resistencia a la fagocitosis y a la actividad bactericida del suero humano, así como una citolisina. La virulencia del microorganismo, que se mide como 50% de la dosis letal en ratones, aumenta en grado considerable en casos de sobrecarga de hierro; la observación anterior es compatible con la propensión que tiene *V. vulnificus* de infectar a las personas con hemocromatosis.

La septicemia primaria suele aparecer en individuos cirróticos o con hemocromatosis. Sin embargo, la bacteriemia por *V. vulnificus* también puede afectar a personas con trastornos hematopoyéticos o insuficiencia renal crónica; a aquellas que utilizan fármacos inmunodepresores o consumen bebidas alcohólicas o (en casos raros) a individuos sin alguna enfermedad primaria identificada. Después de un periodo medio de incubación de 16 h, aparecen malestar generalizado, escalofríos, fiebre y postración. Se ha observado que 33% de los pacientes termina por mostrar hipotensión, que se manifiesta desde la hospitalización. En casi todos los sujetos, aparecen manifestaciones cutáneas (por lo común en 36 h a partir del comienzo) y abarcan, de manera característica, las extremidades (las inferiores con mayor frecuencia que las superiores). En una sucesión habitual, después de las zonas eritematosas, aparecen equimosis, vesículas y ampollas. De hecho, la presencia de septicemia y lesiones ampollares hemorrágicas en la piel sugiere la identidad de la enfermedad en situaciones apropiadas. A veces se identifican necrosis y esfacelo. En las pruebas de laboratorio, se identifica leucopenia con mayor frecuencia que leucocitosis, trombocitopenia y mayores concentraciones de productos de degradación de fibrina. Ha sido posible cultivar *V. vulnificus* de la sangre o de lesiones cutáneas. La tasa de mortalidad se acerca a 50% y muchos de los individuos que fallecen lo hacen por la septicemia no controlada (cap. 325). Por tal razón, es de máxima importancia el tratamiento inmediato, que debe incluir antibioticoterapia empírica, desbridamiento intensivo y medidas de apoyo general. *V. vulnificus* es sensible *in vitro* a diversos antibióticos, incluidas tetraciclinas, fluoroquinolonas y cefalosporinas de tercera generación. Los datos obtenidos de modelos animales sugieren que para combatir la septicemia por *V. vulnificus* se utiliza una fluoroquinolona o la combinación de tetraciclina y una cefalosporina de tercera generación.

V. vulnificus relacionado con infección de tejidos blandos puede infectar heridas o incisiones recientes o antiguas que se pongan en contacto con agua marina; es posible que el individuo haya tenido (o no) alguna enfermedad primaria. Después de un lapso de incubación breve (4 h a cuatro días; en promedio, 12 h) inicia la enfermedad, con signos como hinchazón, eritema y, en muchos pacientes, dolor intenso alrededor de la herida. Después de esos signos y síntomas aparece celulitis, que se propaga pronto y a veces se acompaña de lesiones vesiculosas, ampollares o necróticas. Pocas veces hay siembra metastásica de la infección. Muchos de los enfermos tienen fiebre y leucocitosis. Se puede cultivar *V. vulnificus* de las lesiones de piel y en ocasiones de la sangre. Ocurre curación con la antibioticoterapia y desbridamiento inmediatos.

V. alginolyticus Se identificó por primera vez como agente patógeno humano en 1973 y, en el presente, se sabe que provoca infecciones ocasionales en heridas, oídos y ojos. Es el vibrión con mayor tolerancia a la sal, ya que puede crecer en concentraciones salinas >10%. Casi todas las cepas clínicas proceden de heridas sobreinfectadas, posiblemente por contaminación en la playa. La gravedad de la infección es variable, pero el proceso no suele ser grave y responde de manera adecuada a los antimicrobianos y el drenado. Se han descrito algunos casos de otitis externa, otitis media o conjuntivitis. El tratamiento con tetraciclina suele ser eficaz. *V. alginolyticus* constituye una causa inusual de bacteriemia en el hospedador inmunodeprimido.

Agradecimiento

Los autores agradecen cumplidamente las contribuciones valiosas de los doctores Robert Deresiewicz y Gerald T. Keusch, coautores de este capítulo en las ediciones previas de esta obra.

194e Brucelosis

Nicholas J. Beeching, Michael J. Corbel

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

DEFINICIÓN

La brucelosis es una zoonosis bacteriana transmitida en forma directa o indirecta a los humanos, desde animales infectados, de preferencia, rumiantes y porcinos domesticados. El término coloquial para la enfermedad es *fiebre ondulante* por su carácter remitente. Por lo común, el cuadro inicial de la enfermedad es de fiebre aguda, pero sus manifestaciones clínicas varían grandemente y a veces no se observan los signos definitivos que orientan en el diagnóstico; por tal razón, este último se apoya por los resultados de estudios bacteriológicos, serológicos o ambos.

195 Tularemia

Richard F. Jacobs, Gordon E. Schutze

La tularemia es una zoonosis causada por *Francisella tularensis*. Los seres humanos de cualquier edad, género y raza están universalmente predispuestos a contraer esta infección general. La tularemia casi siempre es una enfermedad de los animales silvestres y persiste en los entornos contaminados, los ectoparásitos y los portadores animales. La infección humana es incidental y por lo general se debe a la interacción con insectos que pican o que succionan sangre, el contacto con animales silvestres o domésticos, el consumo de agua o alimentos contaminados, o la inhalación de aerosoles infecciosos. La entidad patológica se caracteriza por varios síndromes clínicos y, de ellos, el más común consiste en una lesión ulcerada en el sitio de inoculación, con linfoadenopatía y linfadenitis regionales. Las manifestaciones de índole general que incluyen neumonía,

tularemia tifoidea, meningitis y fiebre sin signos de localización, constituyen un problema diagnóstico más grande.

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

F. tularensis es un agente de bioterrorismo de clase A **(cap. 261e)**. Con pocas excepciones, la tularemia es la única enfermedad producida por *F. tularensis*, un bacilo gramnegativo pequeño (0.2 µm por 0.2 a 0.7 µm), pleomorfo, no móvil y no formador de esporas. La tinción bipolar ocasiona un aspecto cocoideo. El microorganismo es un aerobio estricto con una cápsula delgada sin pilosidades que invade las células del hospedador. *F. tularensis* es un microorganismo resistente que persiste por semanas o meses en la tierra, agua y en animales en descomposición. Docenas de insectos hematófagos y causantes de picaduras participan como vectores, en especial las garrapatas y los tábanos. Las garrapatas y los conejos silvestres son la fuente de la mayoría de los casos en seres humanos en regiones endémicas del sudeste de Estados Unidos. En los estados de Utah, Nevada y California, los tábanos son los vectores más comunes. Los reservorios animales incluyen conejos silvestres, ardillas, aves, borregos, castores, ratón almizclero y gatos y perros domésticos. Es poco común o inexistente la transmisión de persona a persona.

Las cuatro subespecies de *F. tularensis* incluyen *tularensis, holarctica, novicida* y *mediasiatica*. La primera de las tres subespecies se detecta en Estados Unidos y de hecho solamente en esta zona se ha aislado la subespecie *tularensis*, la cual genera >70% de casos de tularemia y en seres humanos ocasiona un cuadro más grave que las demás subespecies (aunque, con tratamiento, la tasa de morbilidad que ocasiona es <2%). La evolución de la enfermedad depende de la virulencia de la cepa infectante, la magnitud del inóculo, la vía de entrada y el estado inmunitario del hospedador.

Las garrapatas transmiten a su descendencia *F. tularensis* por vía transovárica. El microorganismo se detecta en las heces de la garrapata, pero no en cantidades grandes en las glándulas salivales del artrópodo. En Estados Unidos, los bacilos patógenos se transportan por *Dermacentor andersoni* (garrapata de la madera de las Montañas Rocosas); *D. variabilis* (garrapata norteamericana del perro); *D. occidentalis* (garrapata canina de la costa del Pacífico) y *Amblyomma americanum* (garrapata americana). La transmisión del microorganismo causal suele ocurrir durante la succión de sangre de las garrapatas adosadas a la piel, después de horas en tal posición. En una zona contaminada por heces del artrópodo, la ingestión de sangre transmite el microorganismo. Sobre todo en la primavera y el verano del hemisferio septentrional se produce la transmisión a partir de garrapatas y tábanos. Sin embargo, se ha corroborado la transmisión continua en el invierno por medio de animales atrapados o cazados.

La tularemia es más común en el sudeste de Estados Unidos; Arkansas, Missouri y Oklahoma representan más de la mitad de los casos informados en ese país. Se han notificado pequeños brotes epidémicos en poblaciones de alto riesgo (p. ej., jardineros profesionales que cortan arbustos, y utilizan segadoras o barredoras de hojas). Aunque la distribución irregular de los casos de tularemia hace difícil estimar su frecuencia a nivel mundial, se ha observado un incremento en el número de casos entre las latitudes 30° y 71°N (región holártica) en el hemisferio norte. Se han informado casos de tularemia en Europa, Turquía, Canadá, México y Asia. Si la enfermedad se origina por la subespecie *tularensis*, las manifestaciones clínicas son similares a las observadas en Estados Unidos. Sin embargo, en regiones donde la tularemia se debe en gran medida a la especie *holarctica*, es común la enfermedad faríngea. La enfermedad se transmite como consecuencia del consumo de agua contaminada por el microorganismo vivo desprendido de los animales (p. ej., ratón almizclero, castores). La subespecie *holarctica* es una causa conocida de enfermedad leve más que cualquier otra subespecie y responde bien al tratamiento con fluoroquinolonas, en especial con ciprofloxacina.

PATOGENIA E HISTOPATOLOGÍA

La piel o las mucosas constituye la vía de entrada más común de la infección en seres humanos, de manera directa (por la mordedura de garrapatas, picaduras de otros artrópodos o mordeduras de otros animales) o por abrasiones poco manifiestas. La inhalación o la ingestión del *F. tularensis* también culmina en infección. El microorganismo es notoriamente infectante: a pesar de que se necesitan $>10^8$ de microorganismos para generar infección a través de la vía oral (tularemia bucofaríngea o del tubo digestivo), la presencia de 10 microorganismos, incluso, puede ocasionar infección si se inyectan en la piel (tularemia ulceroganglionar-ganglionar) o se inhalan (tularemia pulmonar). Después de inocularse en la piel, el cocobacilo se multiplica de forma local; en un lapso de dos a cinco días (límites, uno a 10 días), ocasiona una pápula eritematosa, dolorosa al tacto o pruriginosa. Ésta se agranda con rapidez y forma una úlcera con una base oscura (lesión chancriforme). La cocobacteria se propaga a los ganglios linfáticos regionales y en ellos ocasiona linfoadenopatía (bubas). Todas las modalidades pueden originar bacteriemia con diseminación a órganos distantes que incluye el sistema nervioso central.

La tularemia se caracteriza por infiltración por células mononucleares con anatomía patológica piogranulomatosa. Los datos histopatológicos pueden ser bastante similares a los de la tuberculosis, aunque la tularemia se desarrolla con mayor rapidez. *F. tularensis* es una bacteria intracelular facultativa y puede parasitar células del hospedador tanto fagocíticas como no fagocíticas y sobrevivir en su interior durante periodos prolongados. En la fase aguda de la infección, los órganos afectados principalmente (piel, ganglios linfáticos, hígado y bazo) presentan zonas de necrosis focal, rodeadas al principio de leucocitos polimorfonucleares (PMN). A continuación se forman granulomas, con células epitelioides, linfocitos y células gigantes multinucleadas, rodeados de zonas de necrosis. Estas zonas pueden imitar una necrosis caseificante, pero más adelante aquéllas coalescen para formar abscesos.

La inoculación conjuntival puede provocar una infección ocular, con tumefacción de los ganglios linfáticos regionales (linfoadenopatía preauricular, complejo de Parinaud). La pulverización y la inhalación o la diseminación hematógena de microorganismos pueden provocar neumonía. En el pulmón, surge una reacción inflamatoria con focos de necrosis alveolar e infiltración celular (al principio polimorfonuclear y más tarde mononuclear) con granulomas. Las radiografías de tórax suelen revelar infiltrados desiguales bilaterales más que grandes zonas de consolidación. Los derrames pleurales son frecuentes y pueden contener sangre. Se producen linfoadenopatías en las regiones que drenan órganos infectados. Por tanto, en la infección pulmonar, quizá sean evidentes las adenopatías mediastínicas, mientras que en pacientes con tularemia bucofaríngea se presentan linfoadenopatías cervicales. En la tularemia del tubo digestivo o tifoídica, pueden aparecer linfoadenopatías mesentéricas tras la ingestión de grandes cantidades de microorganismos (el término *tularemia tifoidea* puede utilizarse para describir la enfermedad bacteriémica grave, con independencia del modo de transmisión o de la vía de entrada). Se ha descrito la meningitis como manifestación primaria y secundaria de la bacteriemia. Al principio los pacientes también pueden presentar fiebre sin signos de localización.

INMUNOLOGÍA

No hay conocimientos completos y aceptados de manera unánime sobre la respuesta inmunitaria protectora a *F. tularensis,* pero en años recientes se han logrado progresos notables en el estudio de la inmunidad natural y protectora, y es posible que en un futuro no lejano se logre elaborar una vacuna. La secuencia genómica completa y contar con cepas de *F. tularensis* atenuadas, obtenidas por manipulación genética, ha facilitado la investigación que ampliará los conocimientos en este terreno.

Algunos investigadores han estudiado modelos y planteado hipótesis en cuanto a la inducción de inmunidad protectora contra *F. tularensis*. Se necesitan más investigaciones y al parecer un elemento indispensable para inducir la protección inmunitaria eficaz es la sinergia entre los mecanismos humorales inmunitarios y los de la inmunidad celular (CMI, *cell-mediated immune*). Los intentos de dilucidar los mecanismos moleculares por los cuales el cocobacilo de la tularemia evade la respuesta del hospedador, los perfiles moleculares propios del microorganismo patógeno y la protección eficaz de tipo inmunitario del hospedador han permitido elaborar nuevas estrategias de vacunación que se estudian en modelos animales. Se ha demostrado que los anticuerpos contra los receptores Fc en las células presentadoras de antígeno, generan protección en los modelos animales de tularemia pulmonar y ocasionan respuestas de mucosas y de la CMI. Los conocimientos más amplios sobre los anticuerpos de mucosa y séricos en combinación con una respuesta de CMI específica constituyen elementos muy promisorios para la obtención futura de una vacuna.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La tularemia a menudo se inicia con fiebre, escalofríos, cefalalgias, mialgias y artralgias generalizadas de comienzo súbito **(cuadro 195-1)**. Este inicio de la enfermedad tiene lugar cuando el microorganismo penetra en la piel, se consume o se inhala. Un periodo de incubación de dos a 10 días sigue a la formación de una úlcera en el punto de penetración, con inflamación local. La úlcera puede persistir durante varios meses mientras los microorganismos se transportan por los vasos linfáticos hasta los ganglios linfáticos regionales. Estos ganglios se agrandan y pueden necrosarse y supurar. Si el microorganismo penetra en el torrente sanguíneo, se diseminará ampliamente.

CUADRO 195-1 Cuadro clínico inicial de la tularemia

	Tasa de incidencia (%)	
Signos o síntomas	**Niños**	**Adultos**
Lifadenopatía	96	65
Fiebre (≥38.3°C)	87	21
Úlcera, escara y pápula	45	51
Mialgias y artralgias	39	2
Cefaleas	9	5
Tos	9	5
Faringitis	43	—
Diarrea	43	—

Fuente: Adaptado con autorización de RF Jacobs, JP Narain: *Pediatrics* 76:818, 1985.

En Estados Unidos, la mayoría de los pacientes con tularemia (75 a 85%) adquiere la infección por inoculación cutánea. En los adultos, la modalidad circunscrita más frecuente es la linfoadenopatía inguinal o femoral; en los niños es la linfoadenopatía cervical. Alrededor de 20% de los pacientes manifiesta un exantema maculopapuloso que en ocasiones se vuelve pustuloso. De manera infrecuente se produce eritema nudoso. Las manifestaciones clínicas de la tularemia se han dividido en varios síndromes, que se mencionan en el **cuadro 195-2**.

Tularemia ulceroglandular o glandular Estas dos formas son causa de cerca de 75 a 85% de los casos. La más predominante en los niños consiste en linfoadenopatías cervicales o auriculares posteriores y suele estar relacionada con mordeduras de garrapata en la cabeza y el cuello. En los adultos, la modalidad más común es la linfoadenopatía inguinal o femoral debida a la exposición de las extremidades inferiores a la picadura de insectos y mordeduras de garrapatas. En los casos relacionados con caza silvestre, la vía de entrada habitual de *F. tularensis* es a través de una herida sufrida durante el despellejamiento o la limpieza del animal o por una mordedura (casi siempre en la mano). La linfadenitis/linfoadenopatía epitroclear es habitual en los pacientes con lesiones relacionadas con mordeduras.

En la tularemia ulceroglandular, la úlcera es eritematosa, está indurada, no cicatriza y tiene un aspecto en sacabocados que dura entre una y tres semanas. La pápula puede comenzar como una lesión eritematosa que es hipersensible con la palpación o pruriginosa; evoluciona durante varios días hasta transformarse en una úlcera de bordes muy definidos que presenta un exudado amarillo. La úlcera genera de modo gradual una base negra al tiempo que los ganglios linfáticos aumentan de tamaño de manera notable y se tornan hipersensibles con la palpación **(fig. 195-1)**. Los ganglios linfáticos afectados pueden hacerse fluctuantes y drenar de forma espontánea, pero en general el trastorno involuciona con un tratamiento eficaz. Se ha descrito una supuración tardía de los ganglios linfáticos hasta en 25% de los pacientes con tularemia ulceroglandular o glandular. El análisis del material obtenido de estos ganglios fluctuantes tardíos tras la antibioticoterapia correcta ha revelado la presencia de tejido necrótico estéril. En 5 a 10% de los sujetos, la lesión cutánea quizá no sea evidente, de modo que la linfoadenopatía y los signos y síntomas generales constituyen los únicos datos físicos (*tularemia glandular*). Por el contrario, la mordedura de una garrapata o la picadura de una mosca del venado puede dar lugar a una úlcera en ausencia de una linfoadenopatía evidente.

Tularemia oculoglandular En cerca de 1% de los pacientes, la vía de entrada de *F. tularensis* es la conjuntiva, en la cual este agente patógeno llega por el contacto con los dedos contaminados de la mano. La conjuntiva inflamada es dolorosa y presenta múltiples nódulos amarillentos y úlceras puntiformes. Resulta evidente la presencia de una conjuntivitis purulenta con linfoadenopatía regional (preauricular, submandibular o cervical). El paciente puede solicitar atención médica debido a dolor debilitante antes de llegar a la linfoadenopatía regional. Ésta es exclusiva de la tularemia y se distingue de la tuberculosis, la esporotricosis y la sífilis. Puede producirse perforación de la córnea.

CUADRO 195-2 Síndromes clínicos de la tularemia

	Tasa de incidencia (%)	
Síndrome	**Niños**	**Adultos**
Ulceroglandular	45	51
Glandular	25	12
Pulmonar (neumonía)	14	18
Bucofaríngeo	4	—
Oculoglandular	2	—
Tifoídico	2	12
Sin clasificar	6	11

Fuente: Adaptado con autorización de RF Jacobs, JP Narain: *Pediatrics* 76:818, 1985.

FIGURA 195-1. Niño de ocho años de edad con linfadenitis inguinal y sitio de mordedura de garrapata cercano característico de la tularemia ulceroglandular.

Tularemias bucofaríngea y del tubo digestivo En raras ocasiones, la tularemia se presenta como consecuencia del consumo de carne contaminada poco cocida, la inoculación bucal de *F. tularensis* a partir de las manos en relación con el despellejamiento y la limpieza del cadáver de un animal o por consumo de alimentos o agua contaminados. La inoculación por vía oral puede provocar faringitis aguda, exudativa o membranosa, aunada a adenopatía cervical o, en las lesiones ulcerativas entéricas, a adenopatía mesentérica, diarrea, dolor abdominal, náusea, vómito y hemorragia del tubo digestivo. Las amígdalas infectadas se hinchan y aparece una pseudomembrana de color blanco amarillento, que puede confundirse con la de la difteria. La gravedad clínica de la tularemia entérica varía desde la diarrea leve inexplicada y persistente en ausencia de síntomas adicionales, hasta una enfermedad fulminante y pronto letal. En los casos de fallecimiento, la extensa ulceración intestinal observada en la necropsia indica la existencia de un inóculo de grandes proporciones.

Tularemia pulmonar La neumonía por *F. tularensis* inicia con infiltrados variables en el parénquima pulmonar que no mejoran con la administración de antibióticos lactámicos β. Es importante incluir la tularemia en las enfermedades por considerar en el diagnóstico diferencial de la neumonía atípica en un individuo con el antecedente de haber viajado a un área endémica. La enfermedad puede presentarse después de inhalar un aerosol infectante o propagarse a los pulmones y la pleura por medio de bacteriemia. Se ha descrito la neumonía vinculada con inhalación en personal de laboratorio después de que estuvieron expuestos a material contaminado y, en caso de no recibir tratamiento, la situación puede culminar en una tasa de mortalidad relativamente alta. Se ha descrito la exposición a *F. tularensis* en aerosoles de animales domésticos vivos o silvestres muertos (incluidos los pájaros) como causa de neumonía. La diseminación hematógena a los pulmones ocurre en 10 a 15% de los casos de tularemia ulceroglandular y en alrededor de 50% de los casos de tularemia tifoidea. En el pasado, se pensaba que la neumonía por tularemia era una enfermedad de pacientes mayores, pero hasta 10 a 15% de los niños con manifestaciones clínicas de tularemia presenta infiltrados parenquimatosos en las radiografías de tórax. Los sujetos con neumonía suelen tener tos no productiva y tal vez manifiesten disnea o dolor precordial de tipo pleurítico. Las radiografías de tórax suelen revelar la presencia de infiltrados bilaterales irregulares (descritos como derivados lobulares u ovoides), infiltrados parenquimatosos lobulares y lesiones cavitadas. Los derrames pleurales quizá contengan un predominio de leucocitos mononucleares o de PMN y, en ocasiones, de eritrocitos. Llega a presentarse empiema. Los individuos con neumonía por tularemia tal vez tengan hemocultivos positivos para *F. tularensis*.

Tularemia tifoidea En Estados Unidos, se considera que rara vez el padecimiento inicial es tifoídico. La infección en el caso de la tularemia tifoidea depende a menudo de la inoculación faríngea, del tubo digestivo o de ambos sitios o de la enfermedad bacteriémica. Casi siempre se presenta fiebre sin lesiones cutáneas ni linfoadenopatía manifiesta. Algunos pacientes tienen linfoadenopatía cervical y mesentérica. En ausencia de antecedentes de un posible contacto con un vector, el diagnóstico puede resultar en extremo difícil. Los hemocultivos suelen ser positivos y los pacientes quizá presenten al principio septicemia o estado de choque séptico clásico en esta forma generalizada aguda de la infección. La tularemia tifoidea suele vincularse con un inóculo de enormes proporciones o con una situación previa de riesgo para la salud. Es frecuente observar fiebre alta continua, signos de infección (septicemia) y cefalea intensa. El paciente puede delirar y presentar postración y estado de choque. Si el tratamiento antibiótico con bases provisionales en casos de negatividad de cultivos, no incluye un aminoglucósido, la tasa de mortalidad calculada es relativamente elevada.

Otras manifestaciones La infección por *F. tularensis* ha ocasionado trastornos, como meningitis, pericarditis, hepatitis, peritonitis, endocarditis, osteomielitis y septicemia, así como choque séptico con rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda. En casos de meningitis por tularemia, se identifica de forma típica en el estudio del líquido cefalorraquídeo, un recuento medio de leucocitos de 1 788/μL, una respuesta predominantemente a base de mononucleares (70 a 100%), una concentración menor de glucosa, mayor concentración de proteínas y resultados negativos de la tinción de Gram.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Si el padecimiento inicial de una persona de un área endémica incluye fiebre, lesiones ulcerosas crónicas de la piel y ganglios linfáticos agrandados y dolorosos (fig. 195-1), se puede plantear de manera provisional el diagnóstico de tularemia y emprender métodos confirmatorios y el tratamiento apropiado. Si se considera la posibilidad de que exista tularemia en un área no endémica, se intenta identificar el contacto con un posible animal vector. El médico debe sospechar de manera decidida tal posibilidad en el caso de cazadores, tramperos, cuidadores de animales salvajes, jardineros ornamentales profesionales, veterinarios, personal de laboratorio y personas expuestas a insectos u otros animales vectores. Sin embargo, incluso en 40% de los sujetos con tularemia no existe el antecedente corroborado de contacto epidemiológico con un animal vector.

El cuadro característico inicial de la tularemia ulceroglandular no constituye un problema clínico, pero es importante diferenciar de otras enfermedades la evolución menos clásica de la linfoadenopatía regional o de la tularemia glandular (cuadro 195-3). La lesión cutánea de la tularemia puede semejarse a la que surge en otras enfermedades, pero por lo común conlleva linfoadenopatía regional más intensa. En los niños, resulta difícil diferenciar entre tularemia y linforreticulosis benigna, por la lesión papulovesiculosa crónica que se presenta en la infección por *Bartonella henselae* (cap. 197). La tularemia bucofaríngea se asemeja a la faringitis por otras bacterias o virus y debe diferenciarse de ésta. La neumonía tularémica puede simular cualquier neumonía atípica. La tularemia tifoidea y la meningitis tularémica pueden semejarse a diversas infecciones de otro tipo.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico se confirma muy a menudo mediante las pruebas de aglutinación. La microaglutinación y la aglutinación en tubos de ensayo son las técnicas que más comúnmente se utilizan para detectar anticuerpo contra *F. tularensis*. En la prueba normalizada de aglutinación en tubo, una única concentración ≥1:160 se interpreta como un resultado positivo de presunción. Se considera diagnóstico un aumento de cuatro veces en las concentraciones determinadas en dos muestras de suero obtenidas con un intervalo de dos a tres semanas. En las primeras fases de la infección, se obtienen respuestas serológicas negativas falsas; hasta 30% de los pacientes que llevan tres semanas infectados, tiene sueros cuyas pruebas resultan negativas. En fases más avanzadas de la infección es frecuente encontrar concentraciones que alcanzan los millares y durante años pueden persistir concentraciones de 1:20 a 1:80. El enzimoinmunoanálisis de adsorción ha demostrado ser útil en la detección tanto de antígenos como de anticuerpos.

El cultivo y aislamiento de *F. tularensis* son difíciles. En un estudio, se aisló este microorganismo en tan sólo 10% de más de 1 000 casos humanos, 84% de los cuales se confirmó mediante serología. El medio preferente es el agar con cisteína-glucosa-sangre. *F. tularensis* puede aislarse directamente de raspados de úlcera infectada, muestras de biopsia de ganglios linfáticos, lavados gástricos, esputo y hemocultivos. Las colonias son de color azul-gris, redondas, lisas y ligeramente mucoides. En medios que contienen sangre, la colonia suele estar rodeada de una pequeña zona de hemólisis α. Las pruebas de aglutinación en portaobjetos o las pruebas directas con anticuerpos fluorescentes con antisuero disponible en el mercado pueden aplicarse directamente a suspensiones de cultivo para la identificación. La mayor parte de los laboratorios clínicos no intenta el cultivo de *F. tularensis* por la infectividad del microorganismo en los medios de cultivo y el peligro que entraña de infección al personal del laboratorio. La tularemia no se propaga de una persona a otra, pero es posible inhalar el cocobacilo de las placas de cultivo e infectar de modo inadvertido al personal del laboratorio. En casi todos los laboratorios clínicos, se recomiendan prácticas de bioseguridad de nivel 2 para manipular pruebas clínicas en las que se sospeche la presencia de *F. tularensis*; sin embargo, se necesitan prácticas de bioseguridad de nivel 3 en el caso de procedimientos que generan aerosoles o gotitas durante la manipulación de cultivos que contienen el microorganismo o que quizá lo posean.

Se han utilizado diversas técnicas de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) para detectar el DNA de *F. tularensis* en muchas muestras clínicas, pero de manera predominante en la enfermedad ulceroganglionar. La mayor parte de estos métodos se centra en los genes que codifican las proteínas de la membrana externa (p. ej., *fopA* o *tul4*). Si la información clínica no permite que el médico sospeche la posibilidad de tularemia, quizá sea útil la PCR con identificación de la secuencia 16S del rDNA.

TRATAMIENTO TULAREMIA

En la actualidad, la *FDA* de Estados Unidos ha aprobado sólo los aminoglucósidos, las tetraciclinas, el cloranfenicol y la rifampicina como fármacos idóneos para tratar la tularemia. Se considera que el medicamento más indicado para adultos y niños es la gentamicina. La dosis de esta última es de 5 mg/kg al día en dos fracciones. La administración de la gen-

CUADRO 195-3 Tularemia: diagnóstico diferencial de acuerdo con la categoría de enfermedad clínica

Modalidad glandular	Tipo bucofaríngeo	Modalidad tifoídica	Modalidad pulmonar
Infección bacteriana piógena[a]	Faringitis por estreptococo del grupo A	Fiebre tifoidea	Neumonía por *Mycoplasma pneumoniae*
Infección por micobacterias no tuberculosas	Faringitis *por Arcanobacterium haemolyticum*	Bacteriemias por otras salmonelas	Neumonía por *Chlamydia pneumoniae*
Esporotricosis	Difteria	Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas	Psitacosis
Tuberculosis	Mononucleosis infecciosa	Ehrlichiosis monocitotrópica del ser humano	Neumonía por *Legionella pneumophila*
Sífilis	Infecciones virales diversas[b]	Ehrlichiosis granulocitotrópica en el ser humano	Fiebre Q
Carbunco		Mononucleosis infecciosa	Histoplasmosis
Sodoku (fiebre por mordida de rata)		Brucelosis	Blastomicosis
Fiebre fluvial japonesa		Toxoplasmosis	Coccidioidomicosis
Peste		Tuberculosis	Virus diversos[d]
Linfogranuloma venéreo		Sarcoidosis	
Linforreticulosis benigna		Cánceres[c]	

[a] *Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes.*
[b] Adenovirus, enterovirus, virus de parainfluenza, virus de gripe A y B, virus sincitial respiratorio.
[c] Cánceres de la sangre y el sistema reticuloendotelial.
[d] Virus de gripe A y B, virus de parainfluenza, virus sincitial respiratorio, adenovirus, enterovirus, hantavirus.

tamicina de forma típica se continúa durante siete a 10 días; sin embargo, en casos leves o moderados de tularemia en que la fiebre desaparece en las primeras 48 a 72 h luego del consumo de gentamicina, se han obtenido buenos resultados con un ciclo de cinco a siete días del antibiótico.

Si está disponible, la estreptomicina por vía intramuscular también es eficaz. La dosis de adultos es de 2 g/día en dos fracciones. En niños, la dosis es de 30 mg/kg al día en dos fracciones (dosis diaria máxima, 2 g). Si en un lapso de tres a cinco días se demuestra mejoría clínica, es posible disminuir la dosis infantil a 10 a 15 mg/kg al día en dos fracciones. La duración total del tratamiento con estreptomicina en adultos y niños suele ser de 10 días. A diferencia de la estreptomicina y la gentamicina, la tobramicina es inútil en el tratamiento de la tularemia y es mejor no usarla.

La doxiciclina es un fármaco bacteriostático contra *F. tularensis*, razón por la cual existe el riesgo de recurrencia si el tratamiento no dura el tiempo suficiente. Por tal razón, en caso de utilizar dicho antibiótico, éste se administra durante 14 días como mínimo. El hecho de no disponer de cloranfenicol limita la utilidad del mismo como una opción terapéutica viable. Se han utilizado las fluoroquinolonas y, en particular, la ciprofloxacina y la levofloxacina con buenos resultados para combatir las infecciones causadas por la subespecie *holarctica* que muy a menudo se identifica en Europa. El hecho de no contar con datos de la eficacia de los fármacos mencionados contra la subespecie *tularensis* frena su utilización en Estados Unidos por el momento.

F. tularensis no puede ser objeto de pruebas de susceptibilidad antimicrobiana estandarizada en virtud de que el microorganismo no proliferará en los medios utilizados. Una amplia gama de antibióticos, incluidos todos los lactámicos β y las cefalosporinas más recientes, es ineficaz para tratar la tularemia. Algunos estudios sugirieron que las cefalosporinas de tercera generación eran eficaces *in vitro* frente a *F. tularensis*, pero los informes de casos clínicos indicaron que existía una tasa de malos resultados casi universal de la ceftriaxona en los pacientes pediátricos con tularemia. Aunque los datos *in vitro* indican que el imipenem puede ser activo, el tratamiento con éste, las sulfanilamidas y los macrólidos no se recomienda hoy en día, debido a la falta de información clínica.

Prácticamente todas las cepas de *F. tularensis* son sensibles a la estreptomicina y la gentamicina. Debe considerarse la valoración de la agudeza auditiva antes del inicio del tratamiento con estreptomicina o gentamicina. En los pacientes tratados con éxito, la defervescencia suele ocurrir a los dos días, pero las lesiones cutáneas y los ganglios linfáticos quizá tarden entre una y dos semanas en curar. Cuando no se inicia el tratamiento en los primeros días de la enfermedad, la defervescencia puede retrasarse. Las recurrencias son infrecuentes con estreptomicina y gentamicina. Sin embargo, en alrededor de 40% de los niños, se produce una supuración tardía del ganglio linfático, con independencia del tratamiento recibido. Se ha comprobado que estos ganglios contienen de manera característica tejido necrótico estéril en ausencia de indicios de la existencia de infección activa. Los pacientes con ganglios fluctuantes deben recibir tratamiento antibiótico durante varios días antes de realizar el drenaje, con el propósito de llevar al mínimo el riesgo para el personal hospitalario.

PRONÓSTICO

Sin tratamiento, los síntomas de la tularemia suelen durar entre una y cuatro semanas, pero pueden persistir durante meses. La tasa de mortalidad como consecuencia de la infección grave no tratada (incluidos los casos de neumonía por tularemia y de tularemia tifoidea) puede llegar a ser hasta de 30%. No obstante, la tasa de mortalidad global de la tularemia no tratada es <8%. Con tratamiento apropiado, la tasa de mortalidad es <1%. Los resultados inadecuados suelen depender del retraso prolongado para confirmar el diagnóstico y emprender el tratamiento. Después de padecer tularemia, la persona queda con inmunidad permanente.

PROFILAXIA

La prevención de la tularemia se basa en evitar la exposición a insectos hematófagos causantes de picaduras, en particular garrapatas y moscas de venado. Están en fase de valoración diversas estrategias para la obtención de la vacuna, pero todavía no se cuenta con ella ni ha sido aprobada contra la tularemia. La profilaxia de la tularemia no ha demostrado ser eficaz en pacientes con garrapatas incrustadas o picaduras de insectos. Sin embargo, en los individuos con una exposición conocida a grandes cantidades de microorganismos (p. ej., en el laboratorio) y que han estado incubando una infección por *F. tularensis*, el tratamiento oportuno puede evitar el desarrollo de una enfermedad clínica importante.

196 Peste y otras yersiniosis

Michael B. Prentice

PESTE

Es una zoonosis sistémica causada por *Yersinia pestis*; afecta de manera predominante a roedores pequeños en áreas rurales de África, Asia y América y suele transmitirse a los seres humanos por un artrópodo vector (pulga). Con menor frecuencia, la infección es consecuencia del contacto con tejidos animales o gotitas de vías respiratorias. La peste es una enfermedad febril aguda que puede tratarse con antibióticos, pero las tasas de mortalidad son elevadas en individuos no tratados. Estudios de DNA antiguo confirman que la "muerte negra" del siglo XIV en Europa se debió a la infección por *Y. pestis*. El cuadro clínico inicial puede asumir las modalidades bubónica, septicémica o neumónica de la enfermedad. En el público en general hay preocupación por la propagación epidémica de la peste por la vía respiratoria, pero ésta no es la más usual en la transmisión del padecimiento y se cuenta con medidas de erradicación de la infección, establecidas contra la peste de tipo respiratorio. Sin embargo, el número de fallecimientos que surgen con la peste y la capacidad de infección a través del aparato respiratorio indican que *Y. pestis* posee las características adecuadas para usarse en ataques bioterroristas. Como consecuencia, se han emprendido medidas para restringir el acceso al microorganismo, que incluyen leyes que rigen los métodos diagnósticos y de investigación en algunos países (p. ej., Estados Unidos).

ETIOLOGÍA

El género *Yersinia* comprende bacterias gramnegativas de la familia *Enterobacteriaceae* (proteobacterias γ). Las evidencias taxonómicas abrumadoras indican que las cepas de *Y. pestis* constituyen un grupo clonal dentro de *Y. pseudotuberculosis* y sugieren una evolución reciente de este último microorganismo (patógeno entérico de mamíferos, el cual se propaga por la vía fecal-oral y que, como consecuencia, tiene un fenotipo totalmente diferente al de *Y. pestis*). Al intentar su proliferación *in vivo* o a 37°C, *Y. pestis* forma una cápsula amorfa, compuesta de una proteína específica de plásmido, de las fimbrias, Caf (o franjas) o el antígeno de fracción 1 (F1), que constituye un marcador inmunodiagnóstico de la infección.

EPIDEMIOLOGÍA

Por lo regular, la peste entre los seres humanos es consecuencia de un brote en alguna población de roedores hospedadores (epizootia). La muerte masiva entre los roedores que son hospedadores primarios obliga a las pulgas a buscar nuevos hospedadores y, como consecuencia, surge la infección imprevista de otros mamíferos. La causa desencadenante de una epizootia quizá provenga en definitiva de factores climáticos o ambientales de otro tipo. El reservorio de *Y. pestis* que ocasiona la peste enzoótica, en focos endémicos naturales entre una y otra epizootia (es decir, en un sitio y un momento en que el microorganismo puede ser difícil de detectar en roedores o pulgas), es tema de investigación incesante y posiblemente no sea el mismo en todas las regiones. El cuadro enzoótico-epizoótico tal vez sea consecuencia de las interacciones dinámicas complejas de los hospedadores roedores que muestran diferentes susceptibilidades a la peste, así como de pulgas vectoras diferentes; como otra posibilidad, quizá sea importante el reservorio ambiental.

En general, las áreas enzoóticas de la peste son regiones poco pobladas de Asia, África y América **(figura 196-1)**. Entre 2004 y 2009, la OMS notificó 12 503 casos de peste con una mortalidad global de 6.7%; esta cifra se obtuvo al combinar los casos que se notificaron bajo las normas sanitarias internacionales y la información obtenida de encuestas y publicaciones nacionales. Más de 97% de estos casos se observaron en África; la mayoría se notificó en la República Democrática del Congo y la isla de Madagascar. Este periodo abarcó la época en que cambiaron las normas sanitarias internacionales, lo que obligó a que todas las naciones informaran a la OMS sobre los casos de peste neumónica o cualquier caso sospechoso de peste en un área no endémica. En el último decenio se han identificado casos de peste neumónica en la República Democrática del Congo, Uganda, Algeria, Madagascar, China y Perú.

La peste se introdujo en Estados Unidos a través del puerto de San Francisco en 1900 como parte de la Tercera Pandemia, que se propagó a

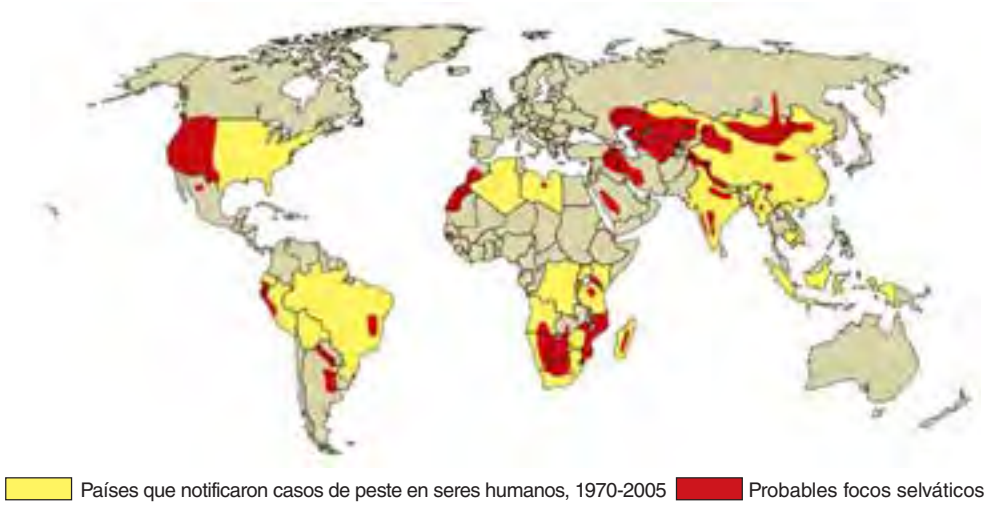


FIGURA 196-1. Distribución global aproximada de *Yersinia pestis*. *(Datos reunidos por OMS, CDC y países afiliados. Con autorización de DT Dennis, GL Campbell: Plague and other Yersinia infections, en Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed. AS Fauci et al. (eds): New York, McGraw-Hill, Chap. 152, 2008.)*

todo el mundo desde Hong Kong. Hoy en día, el trastorno es enzoótico en la zona occidental del continente desde la porción suroeste de Canadá hasta México. Casi todos los casos de seres humanos en Estados Unidos se registran en dos regiones: "Cuatro Rincones" (el ángulo de unión de Nuevo México, Arizona, Colorado y Utah), en particular la zona septentrional de Nuevo México y de Arizona y la zona meridional de Colorado, así como el lejano oeste en California, la región meridional de Oregon y occidental de Nevada (http://www.cdc.gov/plague/maps/index.html). De 1990 a 2011 en Estados Unidos, se detectaron 151 casos de peste con una mediana de siete casos al año. Casi todos los casos se produjeron entre mayo y octubre, es decir, el lapso del año en que las personas están al aire libre y abundan los roedores y sus pulgas. Muy a menudo la infección se propaga por medio de la picadura de pulgas en entornos peridomésticos; también puede ocurrir por la manipulación de pequeños mamíferos vivos o muertos (p. ej., conejos, liebres y perrillos de pradera) o carnívoros salvajes (p. ej., gatos salvajes, coyotes y pumas). Los perros y los gatos pueden llevar pulgas infectadas al hogar y los gatos infectados pueden transmitir de manera directa la peste a los seres humanos por la vía respiratoria. El último caso registrado de transmisión de una persona a otra en Estados Unidos se produjo en 1925.

La peste puede surgir en áreas con higiene deficiente e infestaciones por ratas, en particular aquéllas donde se distribuyen ampliamente *Rattus rattus* y la rata parda *R. norvegicus* (que sirve como modelo de peste en el laboratorio). La erradicación de ratas en almacenes e instalaciones de embarque se ha identificado como un factor importante para evitar la propagación de la enfermedad, desde los comienzos del siglo xx, y se ha incorporado a las *International Health Regulations* de la OMS vigentes. Los roedores en zonas urbanas se contagian de los animales silvestres y la proximidad de los primeros con los seres humanos incrementa el peligro de transmisión. La pulga oriental *Xenopsylla cheopis* constituye el vector más eficaz para transmitir la enfermedad entre las ratas y, como etapa siguiente, a las personas, en Asia, África y Sudamérica.

La peste bubónica a escala mundial constituye la modalidad predominante notificada (80 a 95% de los casos sospechados), con tasas de mortalidad de 10 a 20%. Esta tasa es mayor (22%) en una fracción pequeña de pacientes (10 a 20%), que presentan peste septicémica primaria (es decir, septicemia sistémica por *Y. pestis* sin bubones; véase más adelante "Manifestaciones clínicas") y la tasa es todavía más elevada en el caso de la peste pulmonar primaria; en esta última, que constituye uno de los cuadros clínicos iniciales menos frecuentes de la peste clásica, la tasa de mortalidad se acerca a 100% sin tratamiento con antibióticos y es >50% incluso con dicho tratamiento. Se han indicado brotes aislados de peste faríngea después de consumir carne cruda o mal cocida de camello o cabra.

En Estados Unidos, de 1990 a 2005, un total de 81 (76%) de los 107 casos de peste notificados fueron de enfermedad bubónica primaria; 19 (18%), de enfermedad septicémica primaria y cinco (5%), de enfermedad neumónica primaria; dos casos (2%) escaparon a la clasificación. Se supo que 11 casos (10%) fueron letales.

PATOGENIA

Como se describió, los datos de orden genético sugieren que *Y. pestis* es un clon proveniente de *Y. pseudotuberculosis,* agente patógeno entérico, en los últimos 9 000 a 40 000 años de evolución. El cambio de infección de la vía fecal-oral a un ciclo de vida bifásico, en que alternan el parasitismo de artrópodos y hospedadores mamíferos, fue seguido por la adquisición de dos plásmidos (pFra y pPst) y la desactivación de muy pocos genes de *Y. pseudotuberculosis* combinada con las propiedades preexistentes del ancestro de *Y. pseudotuberculosis* (p. ej., la presencia de un tercer plásmido, pYV y la capacidad para causar septicemia). En la parte de su ciclo vital en la que parasita al artrópodo, *Y. pestis* se multiplica y forma agregados incrustados en la biopelícula del intestino medio de la pulga cuando se alimenta de sangre que contiene bacterias. En algunas pulgas, las bacterias incrustadas en la biopelícula finalmente llenan el proventrículo (válvula que conecta al esófago con el intestino medio) y bloquea la alimentación normal a base de sangre. Las pulgas tanto "bloqueadas" como las que contienen masas de *Y. pestis* incrustadas en la biopelícula sin generar un bloqueo completo, inoculan a *Y. pestis* en el sitio de la mordedura. Para que *Y. pestis* pueda colonizar y multiplicarse en la pulga, necesita fosfolipasa D codificada por el gen *ymt* en el plásmido pFra y para la síntesis de la biopelícula se necesita el *locus* cromosómico *hms* que comparte con *Y. pseudotuberculosis*. Sin embargo, en *Y. pestis* se desactivan tres genes de *Y. pseudotuberculosis* que inhiben la formación de la biopelícula o fomentan su degradación, además de la ureasa, que tiene efectos nocivos agudos sobre el aparato digestivo de la pulga. El bloqueo transcurre a lo largo de varios días o semanas después de la infección inicial de la pulga, seguido de la muerte del insecto. Además, muchas pulgas vectores (incluida *X. cheopis*) pueden transmitir la peste durante la fase incipiente en la que no existe bloqueo hasta una semana después de la alimentación, pero se necesitan 10 pulgas en este estado para infectar a un hospedador mamífero (transmisión en masa).

Y. pestis se disemina del sitio de inoculación en el mamífero hospedador en un proceso que depende inicialmente de Pla, activador de plasminógeno, codificado por el plásmido pPst pequeño; dicha proteasa de superficie activa el plasminógeno de mamíferos, degrada el complemento y se adhiere a la laminina, componente de matriz extracelular. Pla es esencial para la virulencia de nivel alto de *Y. pestis* en los ratones que reciben en inyección subcutánea o intradérmica un inóculo (sucedáneos de las picaduras de pulga, en el laboratorio) y para que surja y se desarrolle la peste neumónica primaria. Cuando en modelos murinos se utiliza la inoculación real con picaduras de pulga, la proteína formadora de cápsula de franjas (fimbrias) (Ca1 o fracción 1; antígeno F1) codificada en pFra incrementa la eficacia de la transmisión y se necesita el activador de plasminógeno para que se formen los bubones. Los sistemas antifagocíticos de *Y. pestis* no funcionan totalmente en el momento de la inoculación en el mamífero hospedador, razón por la cual el microorganismo es captado por los macrófagos en el sitio de inoculación y se transporta a ganglios linfáticos regionales. Después de la replicación intracelular, *Y. pestis* cambia a una fase de réplica extracelular con expresión

plena de sus sistemas antifagocíticos: el aparato de secreción de tipo III y sus efectores codificados por pYV y también por la cápsula F1. La producción excesiva del sustrato de secreción de tipo III y la proteína de traslocación LcrV ejercen un efecto antiinflamatorio, con aplacamiento de las repuestas inmunitarias del hospedador. De modo similar, el polisacárido de *Y. pestis* se modifica para llevar al mínimo la estimulación del receptor tipo Toll 4 del hospedador y, con ello, disminuyen las respuestas inflamatorias protectoras del hospedador durante la infección periférica y prolonga la supervivencia del hospedador con bacteriemia de grado alto (efecto que probablemente intensifica la transmisión ulterior del agente patógeno por medio de la picadura de pulga).

La réplica de *Y. pestis* en un ganglio linfático regional hace que éste aumente de volumen, lo cual abarcará la región periganglionar, situación conocida como *bubón*. En el análisis histológico, se advierte que el ganglio está hemorrágico o necrótico, con trombosis de vasos sanguíneos y que las células linfoides y la estructura normal han sido sustituidas por gran número de bacterias y fibrina. Los tejidos periganglionares están inflamados y también contienen gran número de bacterias en un exudado gelatinoso serosanguinolento.

La propagación ininterrumpida por medio de los vasos linfáticos a ganglios vecinos genera bubones primarios de segundo orden. La infección inicialmente queda confinada a los ganglios regionales infectados, aunque se detecta a veces bacteriemia transitoria. Al evolucionar el padecimiento, la propagación a través de los linfáticos eferentes hasta el conducto torácico genera bacteriemia de grado alto. La diseminación hematógena a bazo, hígado y bubones secundarios constituye la siguiente fase y, más adelante, ahí surge septicemia no controlada, choque endotóxico y coagulación intravascular diseminada que culmina en la muerte. En algunos enfermos, la fase septicémica mencionada se produce sin que se desarrollen previamente bubones netos ni enfermedad pulmonar (*peste septicémica*). La diseminación hematógena a los pulmones ocasiona *neumonía secundaria por peste* y, en el comienzo, hay un mayor número de bacterias en el plano intersticial que en los espacios aéreos (el cuadro contrario se observa en la *neumonía primaria por peste*). A veces se observa propagación hematógena a otros órganos, incluidas las meninges.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Peste bubónica Después de un periodo de incubación de dos a seis días, la peste bubónica comienza de manera repentina y tal situación se caracteriza por fiebre (>38°C), malestar general, mialgias, mareos y dolor cada vez más intenso por la linfadenitis progresiva en ganglios regionales cerca de la picadura de la pulga o de otro sitio de inoculación. La linfadenitis se manifiesta por ganglios hinchados, tensos y dolorosos al tacto (bubones) que cuando se palpan presentan una consistencia coriácea con un centro duro. En términos generales, se detecta un bubón doloroso y eritematoso y, a su alrededor, edema periganglionar. El bubón más a menudo se sitúa en la ingle aunque puede también ser también crural, axilar **(fig. 196-2)**, cervical o submaxilar, según el sitio de la picadura. Tal vez surja dolor abdominal por ataque a ganglios del interior del vientre, sin otros signos visibles. Hay mayor posibilidad de que el cuadro clínico inicial en niños sea bubones cervicales o axilares.

Las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial comprenden linfadenopatía focal aguda de otras causas, como la que depende de infección estreptocócica o estafilocócica, tularemia, linforreticulosis benigna, tifus por garrapatas, mononucleosis infecciosa o filariosis linfática. Las infecciones mencionadas no evolucionan con la misma rapidez que la peste ni son tan dolorosas y se acompañan de celulitis visible o linfangitis ascendente (estos dos últimos signos no se observan en la peste).

Sin tratamiento, se produce la diseminación de *Y. pestis* y causa un cuadro clínico grave que incluye neumonía (*peste secundaria neumónica*) y meningitis. La peste recién mencionada puede ser fuente de transmisión de infecciones respiratorias de una persona a otra por la tos productiva (infección por gotitas infectantes), con el desarrollo y evolución ulteriores de neumonía primaria por peste. El tratamiento apropiado de la peste bubónica permite la desaparición de la fiebre en un lapso de dos a cinco días, aunque no disminuyen de volumen los bubones durante más de una semana de tratamiento inicial y pueden mostrar fluctuación.

Peste septicémica primaria El cuadro inicial de un reducido número de infecciones por *Y. pestis* (10 a 25%) es el de septicemia por gramnegativos (hipotensión, estado de choque) sin linfadenopatía previa. La peste septicémica afecta a todos los grupos de edad, pero están expuestos a un mayor riesgo de tenerla personas mayores de 40 años de edad. Algunas enfermedades crónicas predisponen a la peste septicémica: en el año 2009 en Estados Unidos, se presentó un caso de infección letal adquirida en el laboratorio por una cepa de *Y. pestis* que se manifestó como peste septicémica en un investigador de 60 años de edad con diabetes y hemocromatosis no diagnosticada. Estas enfermedades también aumentan el riesgo de septicemia por otras especies patógenas de *Yersinia*. El término *peste septicémica* puede ser desorientador porque muchos enfermos con bubones tienen, en alguna fase de la enfermedad, bacteriemia detectable con signos sistémicos de septicemia o sin ellos. Sin embargo, en experimentos de laboratorio, la enfermedad septicémica sin cambios histológicos en los ganglios linfáticos se detecta en un pequeño número de ratones infectados por medio de picaduras de pulgas.

FIGURA 196-2. Persona enferma de peste en la región sudoccidental de Estados Unidos con un bubón en la axila izquierda y una úlcera y una escara poco comunes por peste en el sitio de la picadura infectante de pulga. *(Con autorización de DT Dennis, GL Campbell: Plague and other Yersinia infections, en Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed. AS Fauci et al. (eds). New York, McGraw-Hill, Chap. 152, 2008.)*

Peste neumónica La peste neumónica primaria es consecuencia de la inhalación de bacterias infectantes en gotitas expulsadas por otra persona o por un animal con la neumonía primaria o secundaria por peste. El síndrome muestra un lapso de incubación corto que va de unas horas a dos a tres días (límites de uno a siete días) y se caracteriza por un cuadro clínico de comienzo repentino que incluye fiebre, cefalea, mialgias, debilidad, náusea, vómito y mareos. De forma típica, después de 24 h se presentan signos de vías respiratorias, como tos, disnea, dolor de tórax y producción de esputo con hemoptisis. En ocasiones, se observa la evolución de la neumonitis segmentaria inicial a la forma de neumonía lobular y después a la afectación de ambos pulmones **(fig. 196-3)**. Un aspecto que ha despertado gran interés en salud pública ha sido la posible liberación de *Y. pestis* en aerosol en un ataque bioterrorista que se manifieste por un brote de peste neumónica primaria en zonas no endémicas o en el entorno urbano en que pocas veces surge la peste. La peste neumónica secundaria es consecuencia de la bacteriemia presente en 10 a 15% de individuos con peste bubónica. En las radiografías de tórax, se identifican infiltrados alveolares bilaterales y es típica la neumonitis intersticial difusa con producción escasa de esputo.

Meningitis La *peste meníngea* es poco común y se observa en ≤6% de los casos de peste notificados en Estados Unidos. De manera típica, el cuadro clínico que incluye cefalea y fiebre, se desarrolla más de una semana después de comenzar la peste bubónica o septicémica y quizá se deba al tratamiento subóptimo con antibióticos (retraso en las medidas terapéuticas, administración de penicilina o tetraciclina en dosis baja) y bubones cervicales o axilares.

Faringitis La *faringitis* sintomática *por peste* puede presentarse después de consumir carne contaminada de un animal que murió por peste o que tuvo contacto con personas o animales con peste neumónica. El trastorno se asemeja a la amigdalitis, a un absceso periamigdalino y a la linfadenopatía cervical. En personas que han estado en contacto cercano con enfermos de peste neumónica, tal vez surja también el estado de portador asintomático de *Y. pestis* en faringe.

FIGURA 196-3. Serie de radiografías de tórax de un paciente con neumonía letal primaria por peste. *Izquierda*: radiografía posteroanterior con sujeto erecto, obtenida al ingresar en el servicio de urgencias de un hospital, en el tercer día de la enfermedad. Se observa consolidación segmentaria del lóbulo superior derecho. ***Centro:*** radiografía anteroposterior obtenida con equipo portátil 8 h después del internamiento. Se identifica extensión de la neumonía a los lóbulos medio e inferior derecho. ***Derecha:*** radiografía anteroposterior obtenida con equipo portátil 13 h después de la hospitalización (el enfermo tenía manifestaciones clínicas del síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto). Se identifica la infiltración difusa en todo el pulmón derecho e infiltración irregular en la mitad inferior del pulmón izquierdo. Más adelante surgió una cavidad en el sitio de consolidación inicial del lóbulo superior derecho. *(Con autorización de DT Dennis, GL Campbell: Plague and other Yersinia infections, en Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed. AS Fauci et al. (eds). New York, McGraw-Hill, Chap. 152, 2008.)*

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Ante el problema de la escasez de laboratorios clínicos en regiones en que surge con mayor frecuencia la infección por *Y. pestis* en seres humanos y ante la posible importancia de aislar el microorganismo en áreas no endémicas en una zona en que durante muchos años no se detectó caso alguno de peste en seres humanos, la OMS recomienda un diagnóstico provisional inicial, seguido de confirmación con datos por un laboratorio especializado **(cuadro 196-1)**. Estados Unidos, cuenta con instalaciones integrales diagnósticas a escala nacional de la peste desde que se estableció en 1999 la llamada *Laboratory Response Network* (LRN; www.bt.cdc.gov/lrn/) federal para detectar el uso posible de agentes patógenos de bioterrorismo, incluida *Y. pestis*. Los laboratorios habituales de microbiología clínica para el diagnóstico que se incluyen en dicha red y que actúan como vigilantes, usan protocolos mixtos de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) y de la *American Society for Microbiology* para identificar cepas sospechosas de *Y. pestis* y enviar las muestras a laboratorios de la LRN especializados para la práctica de estudios confirmatorios (http://www.asm.org/index.php/issues/sentinel-laboratory-guidelines). Se ha designado a *Y. pestis* como un "agente selecto Tier 1", cubierto por la llamada *Public Health Security and Bioterrorism Preparedness and Response Act* de 2002 y órdenes ejecutivas subsecuentes. Las condiciones de dicha acta, la *Patriotic Act* de 2001, y las órdenes ejecutivas relacionadas son válidas para todos los laboratorios estadounidenses y personas que trabajan con *Y. pestis*. Los CDC aportan información sobre los detalles de las normas aplicables.

Las especies de *Yersinia* son cocobacilos gramnegativos (bacilos cortos con extremos redondeados) de 1 a 3 µm de longitud y de 0.5 a 0.8 µm de diámetro. El aspecto de *Y. pestis* en particular es bipolar (una imagen similar a la de un "alfiler de seguridad cerrado") y es pleomorfo cuando se le tiñe con un colorante policromático (Wayson o Wright-Giemsa; **fig. 196-4**). La inmovilidad de *Y. pestis* la distingue de otras especies de *Yersinia* que son móviles a 25°C y no móviles a 37°C. El medio de transporte (p. ej., el de Cary-Blair) conserva la viabilidad del microorganismo en caso de que se retrase el traslado.

Las muestras adecuadas para el diagnóstico de peste bubónica, neumónica o septicémica son el material de aspiración de un bubón, el líquido de lavado broncoalveolar o el esputo, y la sangre, respectivamente. Asimismo, es posible confirmar el diagnóstico con los datos de cultivo de muestras *post mortem* de órganos, estudiadas por medio de biopsia. Para aspirar el bubón,

CUADRO 196-1 Definiciones de casos de peste por parte de la Organización Mundial de la Salud

Caso sospechoso	Cuadro clínico inicial compatible ***y*** Signos epidemiológicos congruentes como la exposición a animales o seres humanos infectados, signos de picaduras de pulga o ambos factores, vivir o viajar a un foco endémico reconocido en los últimos 10 días
Caso presunto	Cumplir con la definición del caso sospechoso ***además*** **Un supuesto foco nuevo o que vuelve a surgir:** ≥2 de los siguientes estudios, positivos • Microscopia: cocobacilos gramnegativos en material del bubón, la sangre o el esputo; imagen bipolar con tinción de Wayson o Wright-Giemsa • Detección del antígeno F1 en material aspirado del bubón, en sangre o esputo • Un solo estudio serológico en que se detecta anti-F1 sin manifestaciones de infección o inmunización previas contra *Y. pestis* • Detección de *Y. pestis* en material de aspiración del bubón, en sangre o esputo, por empleo de PCR **Foco endémico identificado:** ≥1 de las siguientes pruebas, positivas • Signos microscópicos de cocobacilos gramnegativos o bipolares (tinción de Wayson o Wright-Giemsa) de material obtenido del bubón, la sangre o la muestra de esputo • Una sola serología con identificación de anti-F1 sin pruebas de infección o inmunización previas contra la peste • Antígeno F1 detectado en material de aspiración del bubón, la sangre o el esputo
Caso confirmado	Cumplir con las condiciones que definen un caso sospechoso ***además*** • Identificación de una cepa de una muestra clínica, como *Y. pestis* (morfología de las colonias y positividad de dos de los cuatro estudios siguientes: lisis de fagos de cultivos entre 20-25°C y 37°C; detección del antígeno F1; PCR; perfil bioquímico de *Y. pestis*) ***o*** • Incremento al cuádruple en la concentración de anticuerpos anti-F1 en pares de muestras de suero ***o*** • En áreas endémicas en que no se practican otros estudios confirmatorios, una prueba diagnóstica rápida positiva con inmunocromatografía para detectar el antígeno F1

Fuente: *Interregional Meeting on Prevention and Control of Plague*, Antananarivo, Madagascar, 7-11 Abril 2006 (www.who.int/entity/csr/resources/publications/WHO_HSE_EPR_2008_3w.pdf).

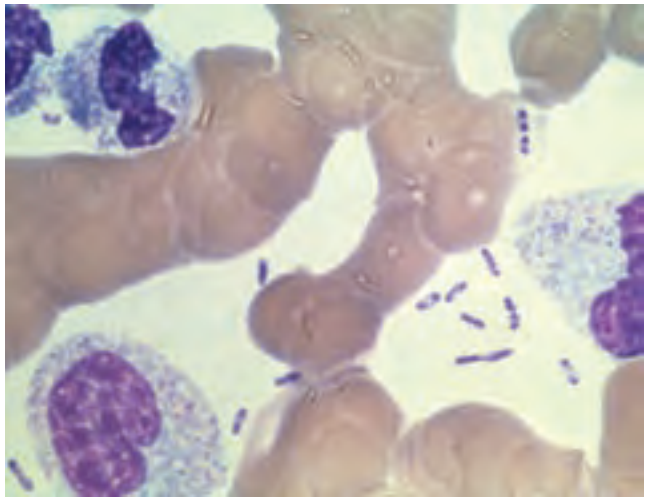


FIGURA 196-4. Frotis de sangre periférica en una persona con septicemia letal por peste y estado de choque. Se observan las imágenes características de *Yersinia pestis* con captación bipolar de la tinción (tinción de Wright e inmersión en aceite). *(Con autorización de DT Dennis, GL Campbell: Plague and other Yersinia infections, en Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed. AS Fauci et al. (eds). New York, McGraw-Hill, Chap. 152, 2008.)*

se inyecta en el ganglio hinchado 1 mL de solución salina normal estéril bajo anestesia local y se aspira una cantidad pequeña de líquido (por lo común, sanguinolento). La tinción de Gram de dichas muestras puede detectar la presencia de bacilos gramnegativos, los cuales son bipolares después de efectuar la tinción con colorantes de Wayson o Wright-Giemsa. Las bacterias en cuestión se pueden identificar en frotis directos de sangre en casos de peste septicémica (fig. 196-4); el dato anterior denota que circulan cantidades notablemente grandes de bacterias, lo cual conlleva un mal pronóstico.

Y. pestis prolifera en agar nutritivo y otros medios habituales de laboratorio, pero forma colonias de menor tamaño que las de otras enterobacterias. Las muestras deben inocularse en medios con abundantes nutrientes, como el agar con sangre de carnero (SBA, *sheep blood agar*), en caldos con muchos nutrientes, como el de infusión de cerebro-corazón y en medios de agar selectivos, como el de MacConkey o de azul de metileno-eosina (EMB, *eosin methylene blue*). El agar CIN (cefsulodina, triclosán y novobiocina) específico de *Yersinia* quizá sea útil para el cultivo de muestras contaminadas, como las de esputo. La sangre debe cultivarse en un sistema estándar de cultivo. La temperatura óptima para proliferación es <37°C (25 a 29°C), que permite detectar las colonias solamente en SBA a las 24 h. La proliferación más lenta se produce a 37°C. *Y. pestis* es un microorganismo oxidasa negativo, catalasa positivo, urea negativo, indol negativo y lactosa negativo. Con los sistemas automatizados de identificación bioquímica es fácil confundir a *Y. pestis*, con *Y. pseudotuberculosis* u otros géneros bacterianos.

Los métodos en laboratorios especializados para la identificación definitiva de cepas incluyen inmunofluorescencia directa para detectar antígeno F1; reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) específica, en la cual se pretende encontrar de manera particular elementos, como el antígeno F1, el gen de pesticina y el gen del activador de plasminógeno, así como la lisis de bacteriófago específico. La PCR se aplica a muestras para diagnóstico y también la inmunofluorescencia directa al antígeno F1 (sintetizada en grandes cantidades por *Y. pestis*), por microscopia de laminilla. En Madagascar, se ha creado una tira inmunocromatográfica para detección del antígeno F1 por medio de anticuerpos monoclonales y muestras clínicas. Este método es efectivo tanto en el laboratorio como en la cabecera del paciente y en la actualidad se utiliza ampliamente en los países endémicos. Existe también una prueba similar con una tira reactiva para antígeno Pla que quizá se pueda utilizar para detectar cepas virulentas silvestres o manipuladas sin F1. Recientemente se han descrito muchos otros equipos para establecer un diagnóstico rápido de posibles microorganismos utilizados en bioterrorismo, incluida *Y. pestis*, pero ninguno se utiliza ampliamente para la identificación en laboratorios primarios o de referencia y la FDA ha aprobado sólo uno (PCR en tiempo real de campo para diversos microorganismos que se pueden utilizar en un ataque bioterrorista). Se ha acumulado información detallada filogeográfica de la secuencia del DNA basada en la obtención de cultivos para rastrear la evolución de la peste, y este sistema quizá se pueda adaptar en el futuro para establecer la epidemiología clínica de la peste en tiempo real.

Al no contar con otros métodos positivos de diagnóstico en el laboratorio, se puede elaborar un diagnóstico serológico retrospectivo con base en las concentraciones crecientes de anticuerpos hemaglutinantes de antígeno F1. También se cuenta con enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) para detectar anticuerpos de tipo IgG e IgM contra el antígeno F1.

En general, hay incremento del recuento leucocítico (WBC, *white blood cell*) que a veces llega a ser de 10 000 a 20 000/μL en la peste, con abundancia de neutrófilos y un desplazamiento de la imagen a la izquierda (innumerables neutrófilos inmaduros); sin embargo, en algunos casos, el WBC es normal o surge leucopenia. Los WBC a veces son muy grandes, en particular en niños (>100 000/μL). Las concentraciones de productos de degradación de fibrinógeno aumentan en la mayoría de los pacientes, pero el recuento plaquetario suele ser normal o subnormal. Sin embargo, en una minoría importante de pacientes se observa coagulación intravascular diseminada, con plaquetopenia, prolongación de los tiempos de protrombina, disminución de la concentración de fibrinógeno y mayor cantidad de los productos de degradación de este último elemento.

TRATAMIENTO PESTE

Las guías para el tratamiento de la peste se incluyen en el **cuadro 196-2**. Se recomienda administrar antibióticos durante 10 días. Desde el punto de vista histórico, la estreptomicina ha sido el tratamiento parenteral más indicado contra la peste y en Estados Unidos ha recibido aprobación para tal indicación por parte de la FDA. La gentamicina, a pesar de que la FDA no la ha aprobado para uso en la peste, ha sido inocua y eficaz en estudios clínicos en Tanzania y en Madagascar, así como en algunos casos retrospectivos de revisión en Estados Unidos. Ante el perfil de

CUADRO 196-2 Guías para el tratamiento de la peste

Fármaco	Dosis diaria	Intervalo en horas	Vía
Gentamicina			
Adulto	5 mg/kg[a]	24	IM/IV
	3-5 mg/kg	8 (2 mg/kg de peso como dosis inicial seguida de 1.7 mg/kg c/8 h y para seguir con 1 mg/kg c/8 h tan pronto sea posible, según convenga clínicamente)	IM/IV
Niños	5 mg/kg[a]	24	IM/IV
	7.5 mg/kg	8 (2.5 mg/kg c/8 h)	IM/IV
Estreptomicina			
Adultos	2 g	12	IM
Niños	30 mg/kg	12	IM
Levofloxacina			
Adulto y niños >50 kg	500 mg	24	VO/IV
Niños <50 kg y ≥6 meses	8 mg/kg (sin exceder 250 mg/dosis)	12	VO/IV
Doxiciclina			
Adulto	200 mg	12 o 24	VO/IV
Niños >8 años	4.4. mg/kg	12 o 24	VO/IV
Tetraciclina			
Adulto	2 g	6	VO/IV
Niños >8 años	25-50 mg/kg	6	VO/IV
Cloranfenicol			
Adulto	50 mg/kg	6	VO/IV
Niños >1 año	50 mg/kg	6	VO/IV

[a] Es necesario hacer ajustes en las dosis en enfermos con disminución de la función renal. No existen datos publicados de estudios de la administración de gentamicina una vez al día como tratamiento de la peste en adultos o niños, pero el tratamiento mencionado es eficaz en casos de septicemia por otros gramnegativos y ha producido buenos resultados en un brote creciente de peste neumónica en la República Democrática del Congo. Los neonatos incluso de una semana de vida y los prematuros deben recibir 2.5 mg/kg de peso por vía IV dos veces al día.

Fuente: Dennis DT, Campbell GL: Plague and other *Yersinia* infections, in AS Fauci *et al.* (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine,* 17th ed. 2008, p. 980; Inglesby TV *et al.*: Plague as a biological weapon: medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense. JAMA 283:2281, 2000; and FDA Product Label Reference ID 3123374 (www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020634s061,020635s067,021721s028lbl.pdf).

efectos secundarios y la disponibilidad limitada de la estreptomicina, en vez de ella algunos expertos recomiendan ahora la gentamicina. En el año 2012, la FDA aprobó la levofloxacina para la profilaxia y tratamiento de la peste (incluidas las variedades septicémica y neumónica), con lo que se convirtió en el primer antibiótico aprobado para una nueva indicación bajo una estrategia normativa basada únicamente en estudios animales, conocida como la *Animal Rule*. Queda pendiente la decisión de la FDA en cuanto a la ciprofloxacina. La levofloxacina es más eficaz que la ciprofloxacina en la profilaxia del carbunco inhalado en modelos de animales y además ha sido aprobada por la FDA para esta indicación **(cap. 261e)**; por tanto, ha sido aprobada para la profilaxia con fármacos múltiples en el posible contacto con un ataque bioterrorista.

En los países de escasos recursos con peste se utiliza el cloranfenicol por vía general, pero esta medida es menos frecuente en países desarrollados por sus efectos secundarios. Las tetraciclinas también son efectivas y se administran por vía oral pero no se recomiendan en niños menores de siete años de edad por la coloración dental. La doxiciclina es la tetraciclina de elección; con una dosis de 100 mg cada 12 h fue tan efectiva como la gentamicina IM (2.5 mg/kg c/12 h) es un estudio clínico de Tanzania.

Y. pestis es sensible a los fármacos lactámicos β *in vitro* y esta categoría de fármacos ha sido eficaz contra la peste en algunos modelos animales, pero la respuesta a las penicilinas ha sido inadecuada en algunos casos clínicos; por todo lo expuesto, en general no se recomienda el uso de los lactámicos β y los macrólidos como fármacos de primera elección. El cloranfenicol, solo o en combinaciones, se recomienda contra algunas complicaciones focales de la peste (p. ej., meningitis, endoftalmitis o miocarditis), porque penetra de modo adecuado a los tejidos. Las fluoroquinolonas que han sido eficaces *in vitro* y en modelos animales, se recomiendan en las guías contra la peste neumónica causada por posibles actos de bioterrorismo y se le utiliza cada vez más en el tratamiento, aunque los únicos datos de eficacia en seres humanos se han obtenido de una notificación de caso. Los datos de estudios en animales e *in vitro* sugieren que las fluoroquinolonas distintas de la levofloxacina en dosis utilizadas contra la septicemia sistémica por gramnegativos deben tener eficacia como tratamiento de la peste: por ejemplo, ciprofloxacina (400 mg c/12 h IV; 500 mg c/12 h VO); ofloxacina (400 mg c/12 h IV o VO), o moxifloxacina (400 mg/día IV o VO).

PROFILAXIA

En zonas endémicas, la erradicación de la peste en seres humanos se basa en la disminución de la posibilidad de ser picado por pulgas infectadas o quedar expuesto a gotitas infectadas provenientes de personas o animales con peste neumónica. En Estados Unidos, algunos de los principales factores de riesgo de la infección son vivir en áreas rurales y tener actividad al aire libre en estados de la zona occidental en que surgen epizootias. Para valorar los posibles riesgos a los seres humanos en áreas específicas, de forma regular se realizan revisiones de vigilancias en busca de infección por *Y. pestis* en animales hospedadores y vectores, y también en respuesta a muertes de animales observadas. Las medidas de protección personal incluyen evitar áreas donde se han identificado y difundido zonas de epizootia de la peste (p. ej., por medio de signos precautorios o el cierre de campamentos). Es importante que el público en general no manipule animales enfermos o muertos. Los cazadores y los zoólogos deben usar guantes cuando manipulen cadáveres de animales salvajes en áreas endémicas. Son apropiadas medidas generales para evitar la picadura de pulgas de roedores durante actividades al aire libre y éstas incluyen el empleo de repelentes de insectos, insecticidas y uso de ropas protectoras. Son recomendables las medidas generales para disminuir el contacto peridoméstico y laboral de personas con roedores e incluyen edificios a prueba de ellos y depósitos para desperdicios de alimentos, así como eliminación de los posibles hábitats de los roedores (p. ej., pilas de madera y de basura). Una forma eficaz de llevar al mínimo el contacto de seres humanos con la peste si se identifica alguna epizootia en unas zonas vecinas a las de habitación de personas, es el control de las pulgas de roedores salvajes con tratamiento a base de insecticidas. Cualquier intento de disminuir el número de roedores debe ser antecedido por supresión de las pulgas para aminorar la migración de estos insectos a las personas hospedadoras. Existe una vacuna oral con subunidad F1-V que utiliza al poxvirus de mapache (RCN) como vector que protege a los perros de las praderas contra las infecciones de *Y. pestis* y su eficacia se está investigando en la prevención de esta enfermedad en animales silvestres, lo que quizá reduciría la exposición de los seres humanos.

Es importante observar en aislamiento a los enfermos sospechosos de tener peste neumónica, así como aplicar precauciones contra gotitas de vías respiratorias hasta después de descartar la neumonía o administrar antibióticos eficaces durante 48 h. La revisión de las publicaciones antes de contar con antibióticos sugiere que el principal riesgo infectante lo tenían los enfermos en las fases finales de la enfermedad, dado que expulsaban a través de la tos abundante esputo con sangre visible o pus, o ambos. En tales circunstancias, las mascarillas de algodón y gasa brindaban protección. Las mascarillas quirúrgicas son capaces de brindar protección de barrera contra gotitas, incluidas grandes partículas de vías respiratorias; no se necesita un respirador que elimine partículas (p. ej., N95 o de mayor tamaño).

Profilaxia antibiótica La profilaxia antibiótica por unos siete días después de exposición es recomendable luego de contactos muy cercanos en el círculo familiar, hospitales u otros muy íntimos con personas con peste neumónica no tratada. (Se define al *contacto cercano* como aquel que se tiene con un paciente a una distancia <2 m). En los estudios de la infección trasmitida por aerosol en animales, la levofloxacina y ciprofloxacina están relacionadas con una mayor supervivencia que la doxiciclina **(cuadro 196-3)**.

Vacunación Los estudios con vacunas contra la peste en modelos animales, indican que con los anticuerpos neutralizantes se obtiene protección contra la exposición, pero es de importancia decisiva la inmunidad mediada por células para la protección del hospedador y la eliminación de *Y. pestis*. Fue necesario usar múltiples dosis de una vacuna elaborada con microorganismos completos muertos, la cual originó reacciones locales sistémicas notables, pero no la protección contra la peste neumónica; en la actualidad, no está diponible en Estados Unidos. En algunos países de la antigua Unión Soviética, se tiene todavía una vacuna elaborada con microorganismos vivos atenuados de la cepa EV76, pero sus efectos secundarios son considerables. Las vacunas más próximas a la acreditación son de subunidades que comprenden F1 recombinante (rF1) y diversas proteínas V recombinantes (rV) producidas en *Escherichia coli*, que se combinan como proteína de fusión o mezcla, se purifican y adsorben con hidróxido de aluminio para su inyección. Esta combinación ha protegido a los ratones y diversos primates no humanos en modelos de laboratorio de peste bubónica y ha sido valorada en dos estudios clínicos de fase 2. Es muy poco probable que se realicen estudios de campo sobre la eficacia antes de la acreditación por las consideraciones éticas especiales de los estudios clínicos comparativos de peste en seres humanos. En Estados Unidos, la FDA está preparada para valorar las vacunas contra la peste que se utilizarán en seres humanos bajo la *Animal Rule*, aplicando datos de eficacia y otros resultados de estudios en animales, análisis de anticuerpos y otros análisis de inmunidad en receptores de la vacuna destinada para los seres humanos (www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/ScienceResearch/

CUADRO 196-3 Guías para la profilaxia de la peste

Fármaco	Dosis diaria	Intervalo en horas	Vía
Doxiciclina			
Adulto	200 mg	12 o 24	VO
Niños ≥8 años	Si pesa ≥45 kg, administrar la dosis de adulto; si pesa <45 kg, administrar 2.2 mg/kg VO c/12 h (máximo, 200 mg/día)	12	VO
Tetraciclina			
Adulto	1-2 g	6 o 12	VO
Niños ≥8 años	25-50 mg/kg	6 o 12	VO
Levofloxacino			
Adulto y niño >50 kg	500 mg	24	VO
Niños <50 kg y ≥6 meses	8 mg/kg (sin exceder 250 mg/dosis)	12	VO
Ciprofloxacina			
Adulto	1 g	12	VO
Niños	40 mg/kg	12	VO
Trimetoprim-sulfametoxazol			
Adulto	320 mg	12	VO
Niños	40 mg/kg	12	VO

Fuente: Dennis DT, Campbell GL: Plague and other *Yersinia* infections, in AS Fauci *et al.* (eds): *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 2008, p. 980; Inglesby TV *et al.*: Plague as a biological weapon: medical and public health management. Working Group on Civilian Biodefense. JAMA 283:2281, 2000; and FDA Drug Product Label Reference ID 3123374 (www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020634s061,020635s067,021721s028lbl.pdf).

BiologicsResearchAreas/ucm127288.htm). Se ha demostrado que las cepas vivas y atenuadas de *Y. pseudotuberculosis* y *Salmonella* que expresan antígenos específicos de *Y. pestis* protegen a los modelos de animales de laboratorio de la peste bubónica y neumónica, y quizá se pueden administrar por vía oral. Se encuentran en investigación muchos otros mecanismos para suministrar antígenos de *Y. pestis.* Asimismo se estudian otros antígenos distintos de F1 y V que se puedan agregar a las vacunas de subunidades. El interés por la exploración de los antígenos anteriores se ha renovado por: 1) la recuperación de cepas de *Y. pestis* F1 negativas de fuentes naturales y 2) la observación de que no se necesite el antígeno F1 para la virulencia en modelos de peste neumónica en primates.

YERSINIOSIS

La *yersiniosis* es una infección zoonótica con una especie de *Yersinia* enteropatógena, casi siempre *Y. enterocolitica* o *Y. pseudotuberculosis*. Los hospedadores usuales de los microorganismos son los cerdos y otros animales domésticos y salvajes; por lo regular, los seres humanos se infectan por la vía oral y se producen brotes a partir de alimentos contaminados. La yersiniosis es más frecuente en niños y en climas más templados. El cuadro clínico inicial incluye dolor abdominal y a veces diarrea (la cual quizá no se desarrolle en 50% de los casos). Por lo general, la afectación por *Y. enterocolitica* ocasiona sobre todo ileítis terminal y el trastorno por *Y. pseudotuberculosis* origina adenitis mesentérica, pero los dos microorganismos pueden ocasionar adenitis mesentérica y síntomas de dolor espontáneo a la palpación abdominal, los cuales pueden culminar en un cuadro clínico de pseudoapendicitis con extirpación quirúrgica del apéndice sano. El diagnóstico se basa en el cultivo del microorganismo o el estudio del suero del convaleciente. Hay una predisposición especial por parte de *Y. pseudotuberculosis* y otras cepas poco comunes de *Y. enterocolitica* a ocasionar infección sistémica, la cual también se desarrolla con mayor frecuencia en diabéticos o personas con sobrecarga de hierro. La septicemia sistémica se trata con antibióticos, pero la artropatía posinfecciosa casi no mejora con ellos. En la actualidad, se conocen otras 14 especies de *Yersinia* pero todas ellas carecen del plásmido de virulencia pYV común a *Y. pestis, Y. pseudotuberculosis* y *Y. enterocolitica* y por lo general se consideran microorganismos oportunistas en el ser humano (*Y. aldovae, Y. aleksiciae, Y. bercovieri, Y. entomophaga, Y. frederiksenii, Y. intermedia, Y. kristensenii, Y. massiliensis, Y. mollaretii, Y. nurmii, Y. pekkanenii, Y. rohdei, Y. similis* y *Y. ruckeri*). La filogenia molecular demuestra que *Y. enterocolitica* se relaciona menos con *Y. pseudotuberculosis* que las demás especies de *Yersinia* y el plásmido de virulencia similar que comparten probablemente se adquirió de manera independiente por una de las dos antes de que las especies se bifurcaran.

EPIDEMIOLOGÍA

Y. enterocolitica Este microorganismo se distribuye a nivel mundial y se ha aislado en muy diversos animales salvajes y domésticos, así como en muestras del entorno, incluidas las de alimentos y agua. *In vitro, Y. enterocolitica* es resistente a la depredación por el protozoario *Acanthamoeba castellanii* y puede sobrevivir dentro de éste, lo que sugiere un método posible de persistencia ambiental. Las cepas se diferencian por combinaciones de reacciones químicas (biovariedad) y por serogrupos. Muchas de las infecciones en seres humanos se originan por los serogrupos O:3, O:9 y O:5,27 y hay un número cada vez menor de infecciones por O:8 en Estados Unidos. En los últimos años se han notificado en Europa y Japón algunas infecciones por O:8, antes confinadas a Norteamérica; actualmente el serogrupo O:8 provoca gran porcentaje de los casos de yersiniosis en Polonia. La yersiniosis, causada de preferencia por *Y. enterocolitica* ocupa el tercer lugar en frecuencia entre las zoonosis informadas en Europa; muchos de los señalamientos provienen del norte de ese continente, en particular, Alemania y países escandinavos. La incidencia alcanza su máximo en niños y existe mayor posibilidad de que el cuadro clínico inicial en menores de cuatro años de edad sea diarrea, en comparación con los niños de mayor edad. El dolor abdominal con adenitis mesentérica e ileítis terminal son más notables en niños de mayor edad y en adultos. Hay mayor posibilidad de que surja septicemia en sujetos con padecimientos preexistentes, como diabetes mellitus, hepatopatías, cualquier trastorno en que intervenga la sobrecarga de hierro (incluidas talasemia y hemocromatosis), edad avanzada, cánceres e infección por VIH/sida. Como ocurre en la enteritis causada por otras bacterias, las complicaciones ulteriores a la infección, como la artritis reactiva, surgen sobre todo en personas con HLA-B27 positivo. El eritema nudoso **(fig. 25e-40)** después de la infección por *Yersinia* no se vincula con HLA-B27 y es más frecuente entre mujeres que entre varones.

El consumo o la preparación de productos crudos de cerdo (como las vísceras o las tripas) u otros productos preparados del mismo animal guarda una relación bastante sólida con la infección, ante el elevado porcentaje de cerdos que porta las cepas de *Y. enterocolitica* patógena. Algunos brotes de infección por dicho microorganismo se han vinculado con el consumo de leche (pasteurizada, no pasteurizada o con sabor de chocolate) y algunos alimentos contaminados con agua de manantial. En unos cuantos casos, se sospecha transmisión de una persona a otra (p. ej., los brotes nosocomiales y los de tipo familiar), pero hay menor posibilidad de que intervenga *Y. enterocolitica* en comparación con otras causas de infección del tubo digestivo, como *Salmonella.* Los datos de un estudio multivariado señalan que el contacto con animales de compañía constituye un factor de riesgo de infección por *Y. enterocolitica* en niños suecos y se ha señalado una colonización de grado pequeño de perros y gatos por *Y. enterocolitica.* Ha sido difícil erradicar la septicemia por transfusiones, causada por *Y. enterocolitica,* aunque desde hace cerca de 30 años se le ha identificado como un problema raro aunque a menudo letal.

Y. pseudotuberculosis Las notificaciones de *Y. pseudotuberculosis* como causa de enfermedad en seres humanos son mucho menos frecuentes que en el caso de *Y. enterocolitica*; asimismo, hay mayor posibilidad de que la infección por dicho microorganismo se manifieste inicialmente por fiebre y dolor abdominal, causados por linfadenitis mesentérica. *Y. pseudotuberculosis* está presente en mamíferos salvajes (roedores, conejos y venados), aves y cerdos domésticos. Las cepas se diferencian por medio de reacciones bioquímicas combinadas (biovariedades) y serogrupos. Por lo general los brotes son raros, pero en fechas recientes algunos surgieron en Finlandia y se les vinculó con el uso de lechuga y zanahorias crudas.

PATOGENIA

La vía usual de infección es la oral. Los estudios con *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* en modelos animales sugieren que después de la réplica inicial en el intestino delgado, los microorganismos invaden las placas de Peyer en la zona distal del íleon y para ello se valen de las células M, con una propagación anterógrada hasta llegar a los ganglios linfáticos mesentéricos. Después de la infección por vía oral, tal vez haya afectaciones hepática y esplénica. La imagen histológica característica de la invasión de *Yersinia* enteropatógena en los tejidos del hospedador es de microabscesos extracelulares rodeados por una lesión granulomatosa epitelioide.

Los experimentos llevados a cabo por medio de la infección bucal de ratones con *Y. enterocolitica* marcada indicaron que sólo una fracción muy pequeña de las bacterias en el intestino invaden los tejidos. Las bacterias individuales forman clonas de un conjunto inoculado por la boca para originar los microabscesos en la placa de Peyer y el hospedador confina la invasión de las placas de Peyer ya infectadas. Al parecer no es adecuado un modelo antiguo que planteaba la propagación bacteriana progresiva desde las placas de Peyer y los ganglios mesentéricos, hasta el hígado y el bazo: la propagación de clones "marcados" de modo individual de *Y. pseudotuberculosis* al hígado y al bazo de ratones, se produce de manera independiente de la colonización de ganglios regionales e incluso en ratones que no poseen las placas mencionadas.

Para que ocurra la invasión, se necesita la expresión de algunas adhesinas que no provienen de las franjas, como la invasina (Inv) y, en el caso de *Y. pseudotuberculosis,* la adhesina A (YadA) de la *Yersinia*. Inv interactúa de forma directa con las integrinas β_1, que se expresan en las superficies apicales de las células M, pero no en los enterocitos. YadA de *Y. pseudotuberculosis* interactúa con proteínas de la matriz extracelular como la colágena y la fibronectina para facilitar la vinculación con la integrina de células del hospedador y la invasión. YadA de *Y. enterocolitica* no posee la región N-terminal crucial y se une a la colágena y la laminina, pero no a la fibronectina y no permite la invasión. Inv se codifica de manera cromosómica, en tanto que YadA se codifica en el plásmido de virulencia pYV. YadA participa en la obtención de resistencia sérica al unirse a reguladores de complemento del hospedador, como el factor H y la proteína de unión C4. Otro gen cromosómico, *ail* (unión y *locus* de invasión), codifica la proteína extracelular Ail, que también confiere resistencia sérica al unirse a tales reguladores del complemento.

YadA, al unirse a las superficies de las células del hospedador, permite que actúe en las células efectoras inmunitarias del sistema de secreción de tipo III codificado por el plásmido pYV (*inyectisoma*). Como consecuencia, se altera la respuesta inmunitaria innata del hospedador; en macrófagos, neutrófilos y células dendríticas del hospedador, se inyectan las toxinas (proteínas externas de *Yersinia* o Yops), lo cual afecta las vías de transducción de señales y origina que disminuya la fagocitosis y quede inhibida la producción de las apoptosis de los macrófagos. Otros factores que intervienen en la enfermedad invasora incluyen la yersiniabactina (Ybt), un sideróforo sintetizado por

algunas cepas de *Y. pseudotuberculosis* y *Y. enterocolitica,* al igual que otras enterobacterias. La yersiniabactina permite que las bacterias obtengan hierro de la lactoferrina saturada durante la infección y disminuye la producción de las especies del oxígeno reactivo por células efectoras de la inmunidad innata, con lo cual aminora la destrucción de bacterias. *Y. pseudotuberculosis* y *Y. pestis* elaboran otros sideróforos además de yersiniabactina.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La manifestación inicial señalada con mayor frecuencia en caso de infección por *Y. enterocolitica* patógena es la diarrea que desaparece por sí sola, en especial en niños de cuatro años de edad, que integran el grupo de mayor magnitud en casi todas las series de casos. En las heces diarreicas, se puede detectar sangre. Hay mayor posibilidad de que los niños de mayor edad, en comparación con los de menor edad, así como los adultos tengan como manifestación inicial dolor abdominal ubicado en la fosa iliaca derecha, situación que a veces termina en laparotomía por una supuesta apendicitis (pseudoapendicitis). La apendicectomía no está indicada en caso de infección por *Yersinia* que origina pseudoapendicitis. Por medio de endoscopia y ecografía, se observa engrosamiento de la zona terminal del íleon y el ciego, con lesiones elevadas redondas u ovales que pueden quedar sobre las placas de Peyer. Hay agrandamiento de los ganglios linfáticos mesentéricos. En la endoscopia, se advierten úlceras de la mucosa. Entre las complicaciones del tubo digestivo están apendicitis granulomatosa, un cuadro inflamatorio crónico que ataca el apéndice y que causa ≤2% de los casos de apendicitis; en la minoría de los casos, participa *Yersinia.* La infección por *Y. enterocolitica* puede asumir inicialmente la forma de faringitis aguda, con otros síntomas del tubo digestivo o sin ellos. Se ha señalado faringitis letal por *Y. enterocolitica.* Después de la bacteriemia por *Y. enterocolitica,* puede surgir un aneurisma micótico y también una infección focal (absceso) en otros sitios y compartimientos corporales (hígado, bazo, riñones, huesos, meninges y endocardio).

En todos los grupos de edad, hay mayor posibilidad de que la afectación por *Y. pseudotuberculosis* asuma la modalidad inicial de dolor abdominal y fiebre, mas no diarrea. Cepas que se detectan en el este de Rusia, vinculadas con la fiebre escarlatiniforme del Lejano Oriente, producen una toxina superantigénica (mitógeno de *Y. pseudotuberculosis* [YPM, *Y. pseudotuberculosis mitogen*]), una enfermedad de niños que incluye exantema con descamación, artralgias y estado de choque tóxico. Se ha identificado una enfermedad similar en Japón (fiebre Izumi) y en Corea. Se han detectado semejanzas con la enfermedad de Kawasaki que es la vasculitis sistémica aguda de tipo idiopático en niños. Se observa un vínculo epidemiológico entre la exposición de las poblaciones a *Y. pseudotuberculosis* superantígeno positiva y una mayor incidencia de la enfermedad de Kawasaki.

La septicemia por *Y. enterocolitica* o *Y. pseudotuberculosis* es una enfermedad grave que incluye fiebre y leucocitosis, a menudo sin signos circunscritos, que se acompaña en grado notable de padecimientos predisponentes, como diabetes mellitus, hepatotopatías y sobrecarga de hierro. La hemocromatosis combina algunos de los factores de riesgo mencionados. La administración de quelantes de hierro, como la desferrioxamina que aporta hierro que puede obtener *Yersinia* (lo cual ejerce el efecto inhibidor de la función de neutrófilos), puede ocasionar septicemia por *Yersinia* en pacientes con sobrecarga de hierro, que tal vez por lo demás tengan una infección leve del tubo digestivo. La infección por VIH/sida se ha vinculado con septicemia por *Y. pseudotuberculosis.* El fenómeno poco común de septicemia postransfusional depende de la capacidad de *Y. enterocolitica* para multiplicarse a temperatura de refrigeración (psicotrofia). De forma típica, la unidad para transfusión fue almacenada por más de 20 días y se piensa que una escasa concentración de yersinias de un donante aparentemente sano con bacteriemia subclínica, mostró amplificación hasta alcanzar cifras muy grandes por proliferación dentro del recipiente a ≤4°C y, como consecuencia, el desarrollo de estado de choque séptico después de la transfusión. No se ha creado un método para evitar este hecho muy raro (con límites de un caso en 500 000, a un caso en varios millones de unidades de sangre o hemoderivados transfundidos, en países como Estados Unidos y Francia), sin restricción inaceptable en el aporte y el abasto de sangre.

FENÓMENOS POSINFECCIOSOS

Al igual que ocurre con otras infecciones entéricas invasoras (salmonelosis, shigelosis), surge artritis reactiva (artritis de múltiples articulaciones que se desarrolla y evoluciona en dos a cuatro semanas luego de la infección precedente), como consecuencia de la actividad autoinmunitaria desencadenada por el depósito de componentes bacterianos (no bacterias viables) en las articulaciones, en combinación con la respuesta inmunitaria a las bacterias invasoras. La mayor parte de sujetos afectados por artritis reactiva causada por *Yersinia* son HLA-B27 positivos. En el caso de la artritis reactiva vinculada con *Yersinia,* puede surgir miocarditis y anomalías en el segmento ST electrocardiográfico. Muchos de los casos por *Yersinia* se desarrollan después de la infección por *Y. enterocolitica* (quizá porque es más habitual que la infección por otras especies), pero en Finlandia se ha corroborado con certeza el desarrollo de artritis reactiva, vinculada con *Y. pseudotuberculosis,* país donde las infecciones esporádicas y de brotes por *Y. pseudotuberculosis* han sido más frecuentes que en otras naciones. De las personas infectadas e identificadas en un brote por *Y. pseudotuberculosis* serotipo O:3 en el país mencionado, 12% terminó por mostrar artritis reactiva de articulaciones pequeñas de manos y pies y otras, como rodillas, tobillos y hombros, que duraron más de seis meses en muchos casos. Surge eritema nudoso después de la infección por *Yersinia* (con mayor frecuencia en mujeres) sin signo alguno de unión con HLA-B27 **(fig. 25e-40)**.

Se ha identificado un vínculo de muchos años entre los anticuerpos antitiroideos y los que surgen contra *Yersinia.* En el decenio de 1970, se identificaron por primera vez anticuerpos provenientes de una infección previa por *Y. enterocolitica* en la enfermedad de Graves y mayores concentraciones del anticuerpo antitiroideo en individuos con anticuerpos contra *Y. enterocolitica.* Esta última tiene un sitio de unión con la hormona estimulante de la tiroides (TSH, *thyroid stimulating hormone*), reconocido por los anticuerpos anti-TSH provenientes de individuos con la enfermedad de Graves. En algunas series de dichos enfermos, pero no en otros, se han detectado mayores concentraciones de anticuerpos contra *Y. enterocolitica* completa y también contra Yops. En un estudio danés de gemelos, no se identificaron pruebas de un vínculo entre la infección asintomática por *Yersinia* (que se manifestara por concentraciones de anticuerpos contra Yop) y anticuerpos antitiroideos en sujetos eutiroideos, en tanto que en otro estudio del mismo origen efectuado en gemelos con enfermedad de Graves o sin ella, se advirtió que con dicha enfermedad se vinculaban concentraciones de anticuerpos contra Yop. No hay certeza de que la reactividad cruzada mencionada sea un factor importante entre las causas de la enfermedad de Graves.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Se pueden utilizar los métodos habituales de cultivo en el laboratorio para aislar *Yersinia* enteropatógena de muestras estériles, incluidos sangre y líquido cefalorraquídeo. La base de muchos esquemas para aislar *Yersinia* de heces u otras muestras no estériles corresponde al cultivo en medios selectivos específicos (agar CIN), con enriquecimiento previo en caldo o solución salina amortiguada con fosfato (o sin enriquecimiento) a 4 o 16°C. En algunos laboratorios, por medio de alguna solicitud, se practican cultivos específicos, fuera de áreas de alta incidencia identificadas. Es factible aislar de cultivos de heces de sujetos asintomáticos, en particular después de crioenriquecimiento, cepas de *Y. enterocolitica* sin plásmidos de virulencia. Las cepas casi siempre muestran diferencias en su biotipo (de manera característica, la biovariedad 1a) de otras que poseen plásmidos de virulencia; a pesar de que algunas al parecer poseen patogenicidad en modelos murinos, las cepas sin plásmidos de virulencia no se aceptan comúnmente como agentes patógenos de seres humanos. Ante la frecuencia con la cual se pierde el plásmido de virulencia en subcultivos de laboratorio, por lo regular se necesita la identificación bioquímica combinada (con biotipificación según un esquema habitual) y la identificación serológica, para interpretar la importancia de una cepa de *Y. enterocolitica* obtenida de un sitio no estéril. Casi todas las cepas de *Y. enterocolitica* patógena aisladas hoy día de los seres humanos pertenecen al serogrupo O:3/biovariedad 4 o al serogrupo O:9/biovariedad 2; el perfil anterior vale en Estados Unidos, donde predominaban las cepas biovariedad 1b/serogrupo O:8. Se han descrito muchas pruebas de PCR múltiples autovalidadas que permiten detectar *Y. enterocolitica* en muestras clínicas (y algo más para su detección en alimentos), pero ninguna de las técnicas se utiliza ampliamente fuera del laboratorio de origen. En Europa existen equipos de PCR de tiempo real marcada con CE para el diagnóstico de yersiniosis en animales; conforme el diagnóstico molecular de infección intestinal sea más común en el ser humano, probablemente *Y. enterocolitica* será incluida en las PCR de detección múltiple que se realizan en heces fecales. Por la presencia de Ail en las cepas biovariedad 1a, este antígeno no se puede utilizar de forma aislada en los análisis diagnósticos. La *International Organization for Standardization* está en fase de preparar una norma para la detección por medio de PCR en muestras de alimentos.

En el diagnóstico retrospectivo de infecciones por *Y. enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis,* se utilizan las concentraciones de anticuerpos aglutinantes o por ELISA contra tipos de antígeno específicos. Los anticuerpos de tipo IgA e IgG persisten en sujetos con artritis reactiva. Las reacciones serológicas cruzadas entre el serogrupo O:9 de *Y. enterocolitica* y *Brucella* dependen de la semejanza de sus estructuras de tipo lipopolisacárido. Se

necesitan múltiples biocuantificaciones para abarcar incluso los serogrupos predominantes (*Y. enterocolitica* O:3, O:5,27 y O:9; *Y. pseudotuberculosis* O:1a, O:1b y O:3), aunque las técnicas anteriores casi siempre se practican sólo en laboratorios especializados. En algunos laboratorios, también se utilizan los métodos ELISA y Western para anticuerpos contra Yops, que se expresan por cepas patógenas de *Y. enterocolitica* y *Yersinia pseudotuberculosis*; gran parte de la positividad de tales técnicas posiblemente depende de la infección previa con *Y. enterocolitica.*

TRATAMIENTO YERSINIOSIS

Muchos de los casos de diarrea causados por *Yersinia* enteropatógena se curan por sí solos. Datos de estudios en seres humanos no confirman la utilidad de los antibióticos para tratar a adultos o niños con diarrea por *Y. enterocolitica*. En general, se necesitan dichos antibióticos en el caso de infecciones de orden general con bacteriemia o infecciones focales fuera del tubo digestivo. Los lactantes menores de tres meses de vida con infección corroborada por *Y. enterocolitica* pueden necesitar antibióticos, ante la posibilidad mayor de que en dicho grupo de edad surja bacteriemia. Las cepas de *Y. enterocolitica* casi siempre expresan lactamasas β. Ante la rareza relativa de la infección sistémica por *Y. enterocolitica,* no se cuenta con datos de estudios en personas para orientar en la selección de antibióticos o que surgieran las dosis y la duración óptimas del tratamiento. Con base en una serie retrospectiva y de datos de antibiogramas (sensibilidad *in vitro*), la administración de una fluoroquinolona es eficaz contra la bacteriemia en adultos; por ejemplo, se proporciona ciprofloxacina en una dosis típica de 500 mg c/12 h, VO o 400 mg c/12 h IV durante dos semanas, como mínimo (por más tiempo si los hemocultivos persisten positivos). Otra posibilidad es recurrir a una cefalosporina de la tercera generación, por ejemplo, cefotaxima (dosis clásica, 6 a 8 g/día en tres o cuatro fracciones). En niños, son eficaces las cefalosporinas de la tercera generación; por ejemplo, la cefotaxima se administra en niños de un mes de vida o mayores con una dosis típica de 75 a 100 mg/kg/día en tres o cuatro fracciones, con incrementos hasta llegar a 150 a 200 mg/kg/día en casos graves (dosis máxima 8 a 10 g). En algunas series de casos, han sido poco eficaces la amoxicilina y la combinación de amoxicilina con clavulanato. *In vitro* son activos trimetoprim-sulfametoxazol, gentamicina e imipenem. Las cepas de *Y. pseudotuberculosis* no expresan lactamasa β, pero son intrínsecamente resistentes a la polimixina. La infección de seres humanos por *Y. pseudotuberculosis* es menos frecuente que la originada por *Y. enterocolitica*; por esa razón, se dispone de menores datos al respecto; sin embargo, los estudios en ratones sugieren que la ampicilina es ineficaz. Es necesario utilizar fármacos semejantes a los usados contra *Y. enterocolitica* y los mejores resultados se han obtenido con una quinolona.

En algunos estudios de tratamiento de prueba contra artritis reactiva (con una gran fracción de casos por *Yersinia*), se observó que la administración de ciprofloxacina oral administrada durante 90 días no modificaba los resultados. En una investigación, se administró el mismo tratamiento específicamente contra la artritis reactiva causada por *Y. enterocolitica* y se advirtió que si bien no se modificaban los resultados finales, surgía una tendencia a una remisión más rápida de los síntomas en el grupo tratado. Los estudios de vigilancia llevados a cabo cuatro a siete años después del tratamiento antibiótico inicial contra la artritis reactiva (sobre todo después de infecciones por *Salmonella* y *Yersinia*) mostraron eficacia en la prevención de artritis crónica en sujetos HLA-B27 positivos. Un estudio demostró que la administración de azitromicina no modificaba los resultados en la artritis reactiva; este estudio incluyó casos que, en opinión de los autores, surgieron después de la yersiniosis, aunque no se señaló estratificación de los mismos. Está en marcha la revisión de Cochrane que valora el uso de antibióticos contra la artritis reactiva.

PROFILAXIA Y CONTROL

Las medidas actuales de control son similares a las utilizadas contra otros microorganismos patógenos entéricos, como *Salmonella* y *Campylobacter*, que colonizan el intestino de animales comestibles. El objetivo es hacer que la manipulación y la preparación de alimentos sean inocuas. Ninguna vacuna es eficaz para evitar la colonización entérica de animales que sirven de alimento, por parte de *Yersinia* enteropatógena. Es importante no consumir alimentos elaborados con carne cruda de cerdo (costumbre muy difundida de Alemania y Bélgica), porque es imposible eliminar la contaminación por cepas de *Yersinia* enteropatógena que se presenta prácticamente en todos los cerdos. No es recomendable exponer a los lactantes a intestinos crudos de cerdo durante la preparación doméstica de tripas fritas o preparadas. La modificación de las técnicas de rastros en países de la península escandinava, a partir del decenio de 1990, incluyó la extracción de los intestinos de cerdo en bolsas de plástico cerradas; con ello, disminuyeron los niveles de contaminación de la carne de los cadáveres por *Y. enterocolitica*, pero no se eliminó del todo. En Noruega, se han establecido piaras experimentales de cerdo sin *Y. enterocolitica* O:3 patógena (también libres de *Salmonella*, *Toxoplasma* y *Trichinella*) y pueden ser comercializadas en el futuro gracias a que son más inocuas. En la industria alimentaria, se necesita vigilancia ante la posibilidad de que surjan grandes brotes incluso si unas pocas yersinias enteropatógenas contaminan alimentos listos para consumo, cuya conservación inocua se basa en su refrigeración antes del consumo.

Ha sido imposible erradicar el fenómeno inusual de contaminación de sangre para transfusión. Sin embargo, en la actualidad, en muchos centros de transfusión, se practica la leucodepleción de la sangre sobre todo para evitar reacciones no hemolíticas febriles postransfusionales y la aloinmunización contra antígenos HLA. Tal medida disminuirá pero no eliminará el peligro de contaminación de la sangre por *Yersinia*.

En algunos países, es obligatoria la notificación de la yersiniosis.

197 Bartonelosis, incluida la linforreticulosis benigna

Michael Giladi, Moshe Ephros

Bartonella es una bacteria grammnegativa de proliferación lenta, intracelular facultativa y trofoespecífica que causa diversas enfermedades en los seres humanos; este género incluye más de 30 especies propias o subespecies y, de ellas, como mínimo, 16 constituyen agentes patógenos confirmados o posibles de seres humanos; las identificadas más a menudo son *B. bacilliformis, B. quintana* y *B. henselae* **(cuadro 197-1)**. Casi todas las especies de este género se han adaptado plenamente a la supervivencia en mamíferos específicos de tipo doméstico o salvaje. La infección prolongada en el interior de los eritrocitos de estos animales crea un nicho donde las bacterias se encuentran protegidas de los mecanismos inmunitarios innatos y adaptativos que sirven como reservorio para las infecciones en seres humanos. De manera característica, la *Bartonella* evade el sistema inmunitario del hospedador por modificación de sus factores de virulencia (p. ej., lipopolisacáridos o flagelos) y por atenuación de la respuesta inmunitaria. Las excepciones a la regla son *B. bacilliformis* y *B. quintana,* que no son zoonóticas. Suelen participar artrópodos vectores. El aislamiento y la identificación de *Bartonella* es una tarea difícil y para ambos se necesitan técnicas especiales. El cuadro clínico inicial suele depender de la especie infectante y del estado inmunitario de la persona infectada. Las especies de este género son susceptibles a la acción de innumerables antibióticos *in vitro*; sin embargo, las respuestas de seres humanos al tratamiento y los estudios en modelos animales sugieren que las concentraciones inhibidoras mínimas de muchos antibióticos casi no guardan relación con la eficacia *in vivo* de los fármacos, en sujetos con bartonelosis.

LINFORRETICULOSIS BENIGNA

DEFINICIÓN Y CAUSAS

También conocida como enfermedad del arañazo de gato (CSD, *cat-scratch disease*) es un padecimiento que suele desaparecer por sí solo y tiene dos cuadros clínicos iniciales de tipo general. La más común es la modalidad *típica,* que se caracteriza por linfadenopatía regional subaguda; la otra variedad es la *atípica*, correspondiente al rubro global de innumerables manifestaciones extraganglionares en que participan varios órganos. El principal agente etiológico de la CSD es *B. henselae*. Casos ocasionales se han vinculado con el ataque de *Afipia felis* y especies de *Bartonella*.

EPIDEMIOLOGÍA

La CSD se manifiesta a escala mundial y lo hace de preferencia en climas cálidos y húmedos. En climas templados, la incidencia alcanza el máximo durante el otoño y el invierno; en los trópicos se presenta durante todo el año. La frecuencia de afectación en adultos es casi igual a la de niños. Rara vez hay agrupamiento intrafamiliar y no se ha observado transmisión de una persona a otra. Al parecer, los gatos sanos son el

CUADRO 197-1 Especies de *Bartonella* patógenas para el ser humano o con sospecha de serlo

Especies de *Bartonella*[a]	Enfermedad[b]	Reservorio-hospedador[c]	Artrópodo vector
B. henselae	Enfermedad del arañazo de gato, angiomatosis y peliosis bacilar, bacteriemia, endocarditis	Gatos y otros felinos	Pulgas de gato (*Ctenocephalides felis*): vinculado con transmisión de un gato a otro, pero no de un gato a un ser humano
B. quintana	Fiebre quintana, bacteriemia crónica, angiomatosis bacilar, endocarditis	Seres humanos	Piojos del cuerpo del ser humano (*Pediculus humanus corporis*)
B. bacilliformis	Enfermedad de Carrión	Seres humanos	Moscas de arena (*Lutzomyia verrucarum*)
B. elizabethae	Endocarditis	Ratas y perros	Se desconoce
B. grahamil[d]	Linfadenopatía	Ratones y ratas de campo	Pulgas
B. vinsonii, subespecie *arupensis*	Endocarditis, afección febril	Ratones, perros	Garrapatas
B. vinsonii, subespecie *berkhoffii*	Endocarditis	Perros domésticos, coyotes y zorros grises	Garrapatas
B. washoensis	Miocarditis, meningitis	Ardillas y posiblemente otros roedores	Pulgas
B. alsatica	Endocarditis	Conejos	Se desconoce
B. koehlerae	Endocarditis	Gatos	Se desconoce
B. clarridgeiae	Posiblemente enfermedad del arañazo de gato	Gatos	Se desconoce
B. rochalimae	Bacteriemia, fiebre, esplenomegalia	Se desconoce	Posiblemente pulgas
B. tamiae	Bacteriemia, fiebre, mialgias, exantemas	Se desconoce	Se desconoce
Candidatus B. melophagi[e]	Diversas manifestaciones clínicas	Se desconoce	Se desconoce
Candidatus B. mayotimonensis[e]	Endocarditis	Se desconoce	Se desconoce
Candidatus B. ancashi[e]	Enfermedad similar a la verruga peruana	Se desconoce	Se desconoce

[a] Existen muchas otras especies de *Bartonella* pero no se reconocen como patógenas para el ser humano. [b] *B. henselae, B. vinsonii* subespecie *berkhoffii, B. koehlerae, Candidatus B. melophagi*, con más de una bacteria del género *Bartonella* (coinfección) se detectaron en muestras de sangre de pacientes con exposición intensa a artrópodos u otros animales, que presentaban varios síndromes neurológicos o neurocognitivos. La participación de estos patógenos en estos pacientes necesita estudiarse. [c] Los animales se encuentran implicados cuando existe evidencia que sustenta su infección con bacterias del género *Bartonella*. Se carecen de datos que sustenten la transmisión de animales o seres humanos. [d] Puede asociarse con retinitis por *B. grahamii*. [e] Posiblemente es un estado taxonómico para bacterias que no pueden describirse con suficiente detalle para indicar el establecimiento de una nueva categoría taxonómica, que no pueden cultivarse o bien, que no pueden propagarse a través de medios de cultivo. La relación filogenética de estas bacterias se ha determinado por medio de amplificación génica y análisis de secuencias.

principal reservorio de *B. henselae*; las pulgas del gato (*Ctenocephalides felis*) quizá sean las que transmiten el microorganismo de un gato a otro. Por lo regular, después de contacto con gatos (en particular los de corta edad) suele presentarse la CSD, pero se ha dicho que otros animales, como los perros, pueden ser reservorios, en casos aislados. En Estados Unidos, la incidencia calculada de la enfermedad es de unos 10 casos por 100 000 personas. Aproximadamente 10% de los pacientes termina por ser hospitalizado.

PATOGENIA

Como consecuencia del rasguño o la mordedura de un gato, por lo regular hay inoculación de *B. henselae,* tal vez por medio de las heces de pulgas contaminadas. Posiblemente participan también la infección de membranas mucosas o conjuntivas por gotitas o saliva de lameduras. En el caso de hospedadores con buena función inmunitaria, el drenaje linfático se hace a uno o más ganglios regionales y por ello una respuesta T_H1 puede ocasionar linfadenitis granulomatosa necrosante. Las células dendríticas y las quimiocinas que generan, intervienen en la respuesta inflamatoria del hospedador y en la formación de granuloma.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y PRONÓSTICO

De las personas con CSD, 85 a 90% tiene la enfermedad típica. En el sitio de inoculación (por lo común, la zona del arañazo o la mordedura) surge la lesión primaria que es una pápula o una pústula eritematosa indolora y pequeña (0.3 a 1.0 cm) en un lapso de días a dos semanas, en cerca de 33 a 66% de los enfermos **(fig. 197-1*A*, *B*)**. Después del contacto con el gato, se presenta la linfadenopatía en cuestión de una a tres semanas o más. Los ganglios afectados aumentan de tamaño y suelen ser dolorosos y, en ocasiones, tienen eritema en el plano superior y en 10 a 15% de los casos, supuración **(fig. 197-1*C*, *D* y *E*)**. Muy a menudo se observa afectación de los ganglios axilares y epitrocleares y le siguen en frecuencia los de la cabeza y el cuello y, por último, los ganglios inguinales y femorales. En promedio, 50% de los enfermos tiene fiebre, malestar general y anorexia. Una proporción menor presenta pérdida de peso y sudores nocturnos que remedan las manifestaciones iniciales de un linfoma. Por lo regular, surge febrícula pero en raras ocasiones la fiebre llega a ser ≥39°C. Su curación es lenta y para ello se necesita el transcurso de semanas (en lo que se refiere a la fiebre, el dolor y los signos y síntomas acompañantes) o meses (para que los ganglios recuperen su volumen original).

En 10 a 15% de los pacientes, la forma atípica de CSD se manifiesta por un cuadro clínico extraganglionar o complicado, con la presencia de linfadenopatía o sin esta última. La enfermedad atípica comprende el síndrome oculoglandular de Parinaud (conjuntivitis granulomatosa con linfadenitis preauricular ipsolateral; fig. 197-1*E*); hepatitis/esplenitis granulomatosa, neurorretinitis (con un cuadro inicial frecuente de deterioro unilateral de la visión; **fig. 197-1*F***) y otras manifestaciones oftalmológicas. Además, se advierten signos de afectación del sistema nervioso (encefalopatía, convulsiones, mielitis, radiculitis, cerebelitis, parálisis de nervio facial o de otros pares craneales o nervios periféricos), fiebre de origen desconocido (FUO, *fever of unknown origin*), mialgias debilitantes, artritis o artralgias (que afectan más bien a mujeres >20 años de edad); osteomielitis (que incluye enfermedad multifocal), tendinitis, neuralgia y manifestaciones dermatológicas (incluido eritema nudoso **[fig. 25e-40]**, a veces con una artropatía acompañante). Otras manifestaciones y síndromes que se han vinculado con la CSD incluyen neumonitis, derrame pleural, púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura de Henoch-Schönlein, eritema multiforme **(fig. 25e-25)**, hipercalcemia, glomerulonefritis y miocarditis. En personas >60 años de edad, casi nunca surge linfadenopatía pero en ellas son más comunes la encefalitis y la FUO, comparados con sujetos de menor edad. En personas con buena función inmunitaria, la CSD (típica o atípica) suele mostrar involución sin tratamiento y no deja secuelas. La norma es la inmunidad permanente.

DIAGNÓSTICO

Los resultados de los análisis corrientes de laboratorio casi siempre son normales o inespecíficos. El cuadro histopatológico en el comienzo incluye hiperplasia linfoide y más adelante granulomas estrellados, con necrosis, microabscesos que coalescen y, a veces, células gigantes multinucleadas, manifestaciones que a pesar de ser inespecíficas, acortan el número de entidades patológicas que pueden incluirse en el diagnóstico diferencial. Los métodos de laboratorio más usados para el diagnóstico son los serológicos (inmunofluorescencia o enzimoinmunoanálisis), cuya sensibilidad y especificidad son variables. Para que ocurra seroconversión, se necesita que transcurran algunas semanas. Otros métodos tienen poca sensibilidad (cultivo, tinción argéntica de Warthin-Starry), poca especificidad (citología, histopatología) o se practica escasamente en los laboratorios diagnósticos habituales (reacción en cadena de polimerasa [PCR, *polymerase chain reaction*], inmunohistoquímica). La PCR de tejido de ganglios linfáticos, pus o la lesión primaria por inoculación, es una técnica muy sensible y específica; es especialmente útil para el diagnóstico definitivo y rápido de sujetos seronegativos.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Linforreticulosis benigna

Elementos que sugieren fuertemente la posibilidad de CSD son el antecedente de contacto con un gato, una lesión primaria por inoculación y la linfadenopatía regional. El diagnóstico adquiere mayor verosimilitud por la evolución clínica característica y los resultados confirmatorios de las pruebas de laboratorio. Por el contrario, si los sueros de fase aguda y de

convalecencia son negativos (como ocurre en 10 a 20% de sujetos con linforreticulosis), cuando no se produce la regresión espontánea en el tamaño del ganglio linfático y en particular si persisten síntomas de orden general, habrá que descartar la presencia de un cáncer. También hay que pensar en entidades patológicas, como linfadenitis piógena, infección por micobacterias, brucelosis, sífilis, tularemia, peste, toxoplasmosis, esporotricosis e histoplasmosis. Si se sospecha con bases clínicas la presencia de linforreticulosis en un sujeto seronegativo, quizá sea adecuada la aspiración con aguja fina y la PCR puede confirmar el diagnóstico. Si los datos no corroboran plenamente la presencia de la linforreticulosis, se prefiere la obtención de un fragmento de ganglio linfático para biopsia. La biopsia inmediata es importante para corroborar un diagnóstico específico en sujetos seronegativos con linforreticulosis, linfadenopatía y complicaciones graves (p. ej., encefalitis o neurorretinitis).

TRATAMIENTO LINFORRETICULOSIS BENIGNA

(Cuadro 197-2) El tratamiento se basa sólo en datos mínimos. Habrá que drenar ganglios supurados por aspiración con una aguja gruesa y no por incisión y drenaje, para evitar que se formen fístulas crónicas. Es indispensable tratar siempre a los sujetos inmunodeprimidos con antibióticos de acción sistémica.

PROFILAXIA

Las opciones en el caso de sujetos con funciones inmunitarias deficientes y para los que tienen alguna valvulopatía cardiaca, incluyen evitar el contacto con los gatos (en particular los de corta edad) y emprender la erradicación de las pulgas.

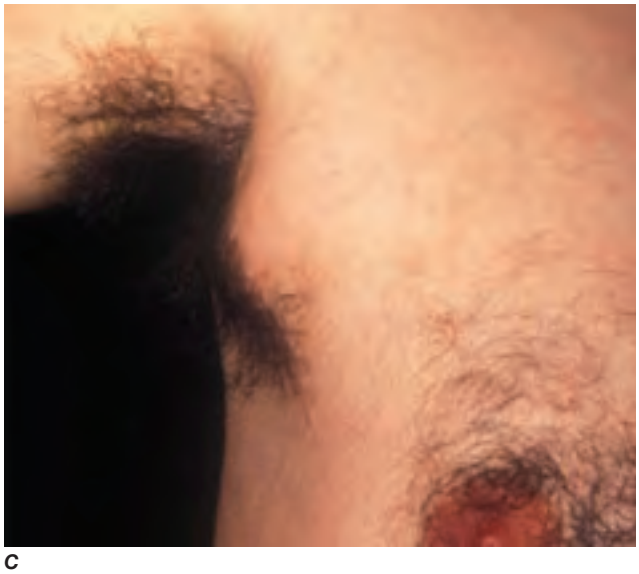
FIEBRE QUINTANA Y BACTERIEMIA CRÓNICA

DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

La fiebre quintana, llamada también *de cinco días* o *de las trincheras,* es un cuadro febril causado por *B. quintana.* Se describió originalmente como forma de epidemia en las trincheras de la Primera Guerra Mundial y reapareció en fecha reciente en la modalidad de bacteriemia crónica en sujetos sin hogar (conocida también como *fiebre de trinchera urbana* o *contemporánea).*

A

B

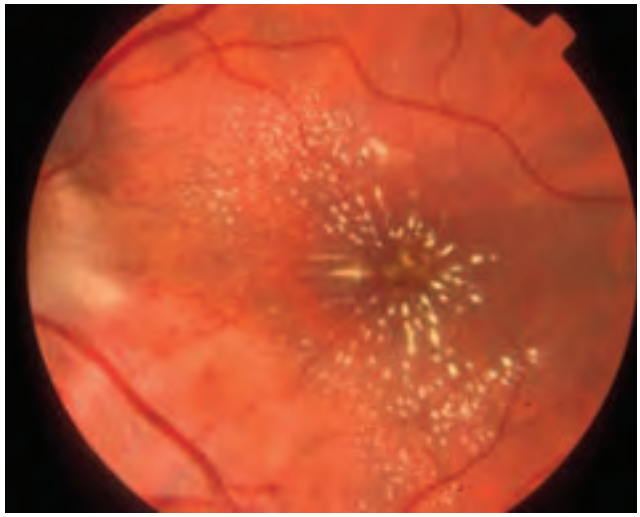


C

D

FIGURA 197-1. Manifestaciones de linforreticulosis benigna. *A.* Lesión por inoculación primaria. Dos semanas después, surgió linfadenitis axilar y epitroclear. ***B.*** Lesión por inoculación primaria. La linfadenitis submentoniana surgió 10 días después. ***C.*** Linfadenopatía axilar de dos semanas de duración. La piel suprayacente tiene aspecto normal. ***D.*** Linfadenopatía cervical, de seis semanas de duración. La piel que cubre los ganglios está enrojecida. Se aspiró pus espeso inodoro (12 mL). ***E.*** Linfadenopatía preauricular. ***F.*** Neurorretinitis del ojo izquierdo. Se destacan el papiledema y los exudados maculares en estrella ("estrella macular").

E



F

FIGURA 197-1. (*Continuación*)

EPIDEMIOLOGÍA

Además de las epidemias ocurridas durante la Primera y la Segunda Guerras Mundiales, en diversas regiones del mundo se han notificado brotes esporádicos de la fiebre quintana. Se ha reconocido al piojo corporal de seres humanos como el vector; en consecuencia, los individuos son el único reservorio identificado. Después de un lapso de varios decenios en que casi desapareció la fiebre quintana, se notificaron de forma esporádica, en particular en Estados Unidos y Francia, en sujetos sin hogar y no infectados por VIH, grupos pequeños de casos de bacteriemia crónica por *B. quintana.* Se hallaron como factores de riesgo el alcoholismo y la infestación por piojos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El clásico periodo de incubación es de 15 a 25 días (límites, tres a 38 días). La fiebre "clásica" como fue descrita en 1919, varía desde un cuadro febril de poca intensidad, hasta una enfermedad repetitiva, duradera y debilitante. El cuadro clínico puede comenzar de manera repentina o ser antecedido por un pródromo de días. La fiebre suele ser periódica y dura cuatro a cinco días, con intervalos de cinco días entre un episodio y otro (límites, tres a ocho días). Otras manifestaciones comprenden cefalea, dorsalgia y dolor de extremidades, hiperhidrosis, escalofríos, mialgias, artralgias, esplenomegalia o maculopápulas en casos ocasionales y, en otros más, rigidez de nuca. Sin tratamiento, la enfermedad suele durar cuatro a seis

CUADRO 197-2 Antibioticoterapia contra enfermedades causadas por *Bartonella* en adultos

Enfermedad	Tratamiento antibiótico
Linforreticulosis benigna típica	No hay un tratamiento sistemático; en personas con linfadenopatía extensa, pensar en el uso de azitromicina (500 mg VO en el primer día para seguir con 250 mg VO c/24 h durante 4 días)
Retinitis de la enfermedad del arañazo de gato	Doxiciclina (100 mg VO, c/12 h) *y además* rifampicina (300 mg VO c/12 h), durante 4 a 6 semanas
Otras manifestaciones atípicas de la reticulocitosis benigna[a]	Igual que el caso de la retinitis; la duración del tratamiento debe individualizarse para cada enfermo
Fiebre quintana o bacteriemia crónica por *B. quintana*	Gentamicina (3 mg/kg IV c/24 h durante 14 días) *y además* doxiciclina (200 mg VO c/24 h *o* 100 mg VO c/12 h durante 6 semanas)
Sospecha de endocarditis por *Bartonella*	Gentamicina[b] (1 mg/kg IV c/8 h durante ≥14 días) *y además* doxiciclina (100 mg VO/IV c/12 h durante 6 semanas)[c] *y además* ceftriaxona (2 g IV c/24 h durante 6 semanas)
Endocarditis por *Bartonella* confirmada	Igual que en el caso de sospecha de endocarditis por *Bartonella*, pero sin ceftriaxona
Angiomatosis bacilar	Eritromicina[d] (500 mg VO c/6 h durante 3 meses) *o* Doxiciclina (100 mg VO c/12 h durante 3 meses)
Peliosis bacilar	Eritromicina[d] (500 mg VO c/6 h durante 4 meses) *o* Doxiciclina (100 mg VO c/12 h durante 4 meses)
Enfermedad de Carrión	
Fiebre de Oroya	Cloranfenicol (500 mg VO/IV c/6 h durante 14 días) *y además* otro antibiótico (es preferible un lactámico β) *o* Ciprofloxacina (500 mg VO c/12 h durante 10 días)
Verruga peruana	Rifampicina (10 mg/kg VO c/24 h, hasta un máximo de 600 mg, durante 14 días) *o* Estreptomicina (15 a 20 mg/kg IM c/24 h durante 10 días)

[a] No se cuenta con datos sobre la eficacia del tratamiento contra la encefalitis y la CSD hepatoesplénica. Es razonable emprender un tratamiento semejante al que se realiza contra la retinitis.

[b] Algunos expertos recomiendan gentamicina a dosis de 3 mg/kg IV c/24 h. Si dicho antibiótico está contraindicado, cabe agregar rifampicina (300 mg VO c/12 h) a la doxiciclina en el caso de endocarditis corroborada por *Bartonella*.

[c] Algunos expertos recomiendan prolongar el tratamiento con doxiciclina oral durante tres a seis meses.

[d] Otros macrólidos probablemente sean eficaces y pueden utilizarse en lugar de la eritromicina o la doxiciclina.

Fuente: Se incluyen las recomendaciones modificadas de JM Rolain *et al.*: Antimicrob Agents Chemother 48:1921, 2004.

semanas. Pocos pacientes mueren. El espectro clínico de la bacteriemia por *B. quintana* en personas sin hogar varía desde una infección asintomática hasta un cuadro febril que incluye cefalea, dolor intenso de extremidades inferiores y trombocitopenia. A veces se desarrolla endocarditis.

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico definitivo se necesita aislar *B. quintana* en hemocultivos. En algunos pacientes, estos últimos son positivos varias semanas. En individuos con la típica fiebre quintana, surgen concentraciones importantes de anticuerpos contra *Bartonella,* en tanto que pueden ser seronegativos los sujetos con bacteriemia crónica por ese mismo microorganismo. Es importante buscar la presencia de endocarditis en pacientes con concentraciones altas de anticuerpos de tipo IgG. En epidemias, habrá que diferenciar la fiebre quintana del tifus epidémico por piojos y la fiebre recurrente, que surgen en situaciones similares y que comparten innumerables características.

TRATAMIENTO BACTERIEMIA POR *B. QUINTANA*

(Cuadro 197-2) En un pequeño estudio con asignación al azar, en que los grupos testigo recibieron placebo, con participación de personas sin hogar que tenían bacteriemia por *B. quintana,* el tratamiento basado en gentamicina y doxiciclina fue mejor que la administración de placebo para erradicar la bacteriemia. El tratamiento de dicha manifestación es importante incluso en casos de poca intensidad, para evitar la endocarditis. No hay certeza de cuál es el tratamiento óptimo para la fiebre quintana sin bacteriemia corroborada.

ENDOCARDITIS POR *BARTONELLA*

DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

Los agentes patógenos más frecuentes en la endocarditis con negatividad **(cap. 155)** de cultivos son *Coxiella burnetii* **(cap. 211)** y *Bartonella.* Por ejemplo, en Francia se identificó *Bartonella* como agente causal en 28% de 348 enfermos cuya endocarditis mostraba negatividad de los cultivos. Sin embargo, la prevalencia del trastorno varía con el sitio geográfico y el entorno epidemiológico. Además de las especies *B. quintana* y *B. henselae* (las dos especies de *Bartonella* más comunes que intervienen en la endocarditis, en que la frecuencia de la primera es mayor que la segunda), según informes, otras especies de *Bartonella* han causado casos esporádicos (cuadro 197-1).

EPIDEMIOLOGÍA

La endocarditis por *Bartonella* se ha registrado a escala mundial. La mayor parte de los pacientes es adulta y hay una frecuencia de afectación del género masculino mayor que la del género femenino. Entre los factores de riesgo que acompañan a la endocarditis por *B. quintana* están el no tener hogar, alcoholismo e infestación de piojos corporales; sin embargo, las personas sin factores de riesgo también han mostrado endocarditis por *Bartonella*; la endocarditis por *B. henselae* se asocia con la exposición a gatos. Muchos de los casos comprenden alteración de las válvulas naturales y no de prótesis; la válvula aórtica explica alrededor de 60% de los casos. Los individuos con endocarditis por *B. henselae* casi siempre tienen la valvulopatía preexistente, en tanto que *B. quintana* suele infectar válvulas sanas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Éstas suelen ser características de la endocarditis subaguda de cualquier origen. Sin embargo, un número importante de enfermos muestra un cuadro clínico prolongado, inconstante, con fiebre mínima o incluso sin ella y también con síntomas poco intensos e inespecíficos que duran semanas o meses, antes de confirmar el diagnóstico. En la ecocardiografía inicial, quizá no se identifiquen vegetaciones. La enfermedad intensa y aguda es inusual.

DIAGNÓSTICO

Los microorganismos se pueden identificar en los hemocultivos, incluso con técnicas especiales, sólo en aproximadamente 25% de los casos (centrifugación con lisis o tubos que contienen ácido etilendiaminotetraacético [EDTA]), sobre todo los causados por *B. quintana* y, sólo en contadas ocasiones, en los originados por *B. henselae.* Se necesita incubación prolongada de los cultivos (incluso seis semanas). Los estudios serológicos, como inmunofluorescencia o enzimoinmunoanálisis, suelen mostrar concentraciones altas de anticuerpos de tipo IgG contra *Bartonella.* Por la antigenicidad cruzada, los estudios serológicos no hacen una diferenciación entre *B. quintana* y *B. henselae*; también pueden haber concentraciones bajas, por reactividad cruzada con otros agentes patógenos, como *C. burnetii* y *Chlamydia.* La identificación de *Bartonella* en cuanto a las especies se logra por medio de métodos basados en la PCR en el tejido valvular.

TRATAMIENTO ENDOCARDITIS POR *BARTONELLA*

(Cuadro 197-2) En el caso de individuos que presenten endocarditis con negatividad en cultivos, en quienes se sospeche que la causa sea *Bartonella,* el tratamiento comprende gentamicina, doxiciclina y ceftriaxona; la participación principal de esta última es tratar de modo adecuado otras causas posibles de endocarditis con negatividad de cultivos, que incluyan miembros del grupo HACEK (*Haemophilus, Aggregatibacter actinomycetecomitans, Cardiobacterium hominis, Eikenella corrodens* y *Kingella kingae*) **(cap. 183e)**. Una vez confirmado el diagnóstico de endocarditis por *Bartonella,* se interrumpe el uso de la ceftriaxona. En el tratamiento, se incluirán durante dos semanas o más los aminogluclósidos, los únicos antibióticos con acción bactericida contra *Bartonella.* Las indicaciones para realizar cirugía valvular son iguales a las que se siguen en la endocarditis subaguda por otros microorganismos patógenos; sin embargo, es grande la proporción de sujetos a quienes debe realizarse intervención quirúrgica (cerca de 60%), tal vez como consecuencia del diagnóstico tardío.

ANGIOMATOSIS BACILAR Y PELIOSIS

DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

La angiomatosis bacilar (llamada a veces *angiomatosis epitelioide bacilar* o *epitelioide*) es una enfermedad de personas con grave deterioro del sistema inmunitario causada por *B. henselae* o *B. quintana*; se caracteriza por lesiones proliferativas neovasculares de la piel y de otros órganos. Las dos especies originan lesiones cutáneas; únicamente *B. henselae* causa lesiones hepatoesplénicas, en tanto que *B. quintana* muy a menudo produce anomalías subcutáneas y líticas óseas. La peliosis bacilar es un trastorno angioproliferativo muy similar, causado por *B. henselae* y que afecta de modo predominante el hígado (*peliosis hepatis*) y también el bazo y los ganglios linfáticos. La peliosis mencionada se caracteriza por estructuras quísticas llenas de sangre, que van desde microscópicas hasta algunas con un diámetro de varios milímetros.

EPIDEMIOLOGÍA

La angiomatosis y la peliosis bacilares se presentan de manera predominante en personas infectadas por VIH **(cap. 226)** cuyo recuento de linfocitos T CD4+ es <100 células/μL, pero también afecta a otros pacientes con inmunodeficiencia y, en casos raros, incluso a individuos con buena función inmunitaria. Ha disminuido la incidencia publicada de un caso, en promedio, por cada 1 000 personas con VIH y la disminución reciente se puede atribuir más bien al tratamiento antirretroviral eficaz y al empleo sistemático de rifabutina y macrólidos para evitar la infección por el complejo de *Mycobacterium avium* en personas con sida. El contacto con gatos o pulgas incrementa el riesgo de infección por *B. henselae.* Entre los factores de riesgo para que surja la infección por *B. quintana* están la pobreza, la falta de un hogar e infestación por piojos corporales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico inicial de la angiomatosis bacilar incluye más a menudo una o más lesiones cutáneas indoloras, de color bronceado, rojo o violeta. También se observan masas o nódulos subcutáneos, placas superficiales ulceradas **(fig. 197-2)** y neoformaciones verrugosas. Las formas nodulares se asemejan a las observadas en micosis o infecciones por micobacterias. Los nódulos subcutáneos a menudo son dolorosos al tacto. Las lesiones óseas dolorosas, que suelen abarcar huesos largos, pueden hallarse debajo de las anomalías cutáneas y a veces surgen en su ausencia. En casos infrecuentes, la angiomatosis bacilar afecta otros órganos. Por lo regular, los enfermos muestran síntomas generales que incluyen fiebre, escalofríos, malestar general, cefalea, anorexia, pérdida de peso y sudoración nocturna. En la afectación ósea, casi siempre se identifican lesiones líticas en los estudios radiográficos y el gammagrama con tecnecio indica captación focal del radionúclido. Entre las entidades patológicas por incluir en el diagnóstico diferencial de la angiomatosis bacilar cutánea están el sarcoma de Kaposi, el granuloma piógeno, los tumores subcutáneos y la verruga peruana. En la peliosis bacilar, por lo general se detectan áreas hipodensas hepáticas en los estudios de imagen. En sujetos con inmunodeficiencia avanzada, *B. henselae* y *B. quintana* son causas importantes de fiebre de origen desconocido. A veces se observan bacteriemia intermitente con positividad de hemocultivos, con endocarditis o sin ella.

FIGURA 197-2. Lesión nodular de la angiomatosis bacilar con úlcera superficial en una persona con sida e inmunodeficiencia avanzada. *(Con autorización de DH Spach and E Darby; Bartonella Infections, Including Cat-Scratch Disease, en Harrison´s Principles of Internal Medicine, 17th ed, AF Fauci et al. (eds). New York, McGraw-Hill, 2008, p 989.)*

HISTOPATOLOGÍA

La angiomatosis bacilar consiste en proliferaciones lobulillares de vasos finos, por acción del agrandamiento de células endoteliales intercaladas con infiltrados mixtos de neutrófilos y linfocitos, con predominio de los primeros. En el estudio histológico de los órganos afectados de peliosis bacilar, se identifican lesiones quísticas pequeñas llenas de sangre, revestidas parcialmente de células endoteliales de varios milímetros de diámetro. Las lesiones pelióticas están rodeadas de estroma fibromixoide que contiene células de inflamación, capilares dilatados y cúmulos de material granuloso. Con la tinción argéntica de Warthin-Starry, en la angiomatosis y la peliosis bacilares se identifican cúmulos de bacilos. Los cultivos casi siempre son negativos.

DIAGNÓSTICO

Las dos entidades patológicas mencionadas se diagnostican gracias a estudios histológicos. Los hemocultivos pueden ser positivos.

TRATAMIENTO ANGIOMATOSIS BACILAR Y PELIOSIS

(Cuadro 197-2) Se recomienda, para los dos padecimientos, la administración prolongada de un macrólido o de doxiciclina.

PROFILAXIA

Entre las estrategias razonables en el caso de personas infectadas por VIH están la erradicación de la infestación por pulgas de gato y evitar sus arañazos (para impedir *B. henselae*) y eludir la infestación de pulgas corporales y también combatir el trastorno (para evitar el ataque de *B. quintana*). No se recomienda la profilaxia primaria, pero en sujetos infectados por VIH que tienen angiomatosis o peliosis bacilares está indicado el tratamiento supresor con un macrólido o la doxiciclina hasta que el recuento de linfocitos T CD4+ sea >200 células/μL. A veces, la recurrencia obliga a la administración de medidas terapéuticas supresoras permanentes en casos individuales.

ENFERMEDAD DE CARRIÓN (FIEBRE DE OROYA Y VERRUGA PERUANA)

DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

Ésta es una enfermedad bifásica causada por *B. bacilliformis.* La modalidad sistémica, bacteriémica inicial es la llamada *fiebre de Oroya* y la manifestación tardía por exantema es la *verruga peruana.*

EPIDEMIOLOGÍA Y PROFILAXIA

La infección es endémica en los valles andinos geográficamente aislados de Perú con Ecuador y Colombia (de 500 a 3 200 m sobre el nivel del mar). Se observan epidemias esporádicas. El trastorno es transmitido por la mosca flebótoma *Lutzomyia verrucarum.* Los seres humanos constituyen el único reservorio identificado de *B. bacilliformis.* Las medidas para erradicar la mosca vectora (insecticidas) y también las de protección personal (repelentes, marcos con malla de alambre, mosquiteros) pueden disminuir el riesgo de infección.

PATOGENIA

Después de la inoculación por la mosca, las bacterias penetran en el endotelio de vasos sanguíneos y proliferan y pueden llegar al sistema retículoendotelial de algunos órganos. Al entrar de nuevo *B. bacilliformis* en los vasos sanguíneos, invade los eritrocitos, se duplica en su interior y termina por destruirlos; como consecuencia, hay hemólisis masiva y anemia grave repentina. La trombosis microvascular culmina en isquemia de órgano terminal. Los pacientes que sobreviven a veces muestran lesiones hemangiomatosas cutáneas que se caracterizan por la presencia de diversas células de inflamación y proliferación endotelial, así como por la presencia de *B. bacilliformis.*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El periodo de incubación es de tres semanas (límites de dos a 14 semanas). Al principio, la fiebre de Oroya corresponde a un trastorno febril, bacteriémico e inespecífico sin anemia, o el de anemia hemolítica grave y aguda con hepatomegalia e ictericia de comienzo rápido que culminan en colapso vascular y obnubilación. También pueden observarse mialgias, artralgias, linfadenopatía y dolor abdominal. La temperatura aumenta, pero no demasiado y la fiebre alta sugiere a veces un infección intercurrente. También se sabe de infecciones asintomáticas subclínicas. En el caso de la verruga peruana, semanas o meses después del cuadro general o incluso sin antecedentes sugerentes, pueden presentarse lesiones vasculares cutáneas similares a hemangiomas, rojas, de diversos tamaños. Ellas persisten durante meses hasta un año. También pueden desarrollarse lesiones de la mucosa e internas.

DIAGNÓSTICO Y ESTUDIO DEL PACIENTE

El trastorno sistémico (con anemia o sin ella) o el desarrollo de lesiones cutáneas en una persona que retornó de un área endémica, plantea la posibilidad de infección por *B. bacilliformis*. También se advierten anemia profunda con reticulocitosis exuberante y, a veces, trombocitopenia. En la enfermedad general, los frotis de sangre con tinción de Giemsa muestran los típicos bacilos dentro de eritrocitos, y los cultivos de sangre y médula ósea son positivos. Las biocuantificaciones serológicas pueden ser útiles. En ocasiones se necesita la biopsia para confirmar el diagnóstico de verruga peruana. Las entidades patológicas por incluir en el diagnóstico diferencial incluyen toda la variedad de enfermedades febriles de índole general, coendémicas (p. ej., fiebre tifoidea, paludismo o brucelosis), así como otras que generan lesiones de vasos cutáneos (p. ej., hemangiomas, angiomatosis bacilar y sarcoma de Kaposi).

TRATAMIENTO ENFERMEDAD DE CARRIÓN

(Cuadro 197-2) Por lo regular, la antibioticoterapia contra la infección sistémica por *B. bacilliformis* logra la defervescencia rápida. A menudo se necesitan otros antibióticos adicionales contra la infección intercurrente (en particular salmonelosis). Asimismo, a veces se requiere transfusión de sangre. Casi nunca se necesita tratamiento de la verruga peruana, aunque tal vez sea necesario extirpar grandes lesiones o aquellas que interfieran con algunas funciones. Los individuos con numerosas lesiones, en particular las que han persistido sólo lapsos breves pueden responder bien a la antibioticoterapia.

COMPLICACIONES Y PRONÓSTICO

Se ha informado que las tasas de mortalidad por la fiebre de Oroya, sin tratamiento, pueden llegar a ser de 40%, pero con medidas terapéuticas quizá sean mucho menores (cerca de 10%). A menudo se observan complicaciones, como infección bacteriana sobreañadida y manifestaciones neurológicas y cardiacas. El edema masivo generalizado (anasarca) y las petequias tienen mal pronóstico. Por lo regular, la inmunidad residual es permanente.

198e Donovanosis

Nigel O´Farrell

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Es una infección bacteriana progresiva, crónica que habitualmente involucra a la región genital. Por lo general, el trastorno se considera como una infección de trasmisión sexual de baja infecciosidad. Esta infección se ha conocido con muchos otros nombres, el más común *granuloma inguinale.*

199 Nocardiosis

Gregory A. Filice

Las nocardias, un género de actinomicetos aerobios saprófitos comunes en todo el mundo, residen en el suelo, donde contribuyen a la degradación de la materia orgánica. Están identificadas más de 100 especies, en especial con base en las secuencias genéticas para el rRNA de la subunidad 16S. Las nocardias muestran inactividad relativa en las pruebas bioquímicas ordinarias y la identificación de su especie es difícil o imposible si no se cuenta con técnicas moleculares de tipo filogenético. Desde el punto de vista histórico, la mayor parte de los aislados asociados con neumonía y enfermedad sistémica se han identificado como *Nocardia asteroides*, pero el linaje de estas cepas es confuso; hoy en día es claro que las enfermedades en seres humanos se asocian con diferentes especies de esta bacteria. La mayoría de los laboratorios clínicos carece de capacidad para identificar a las especies aisladas de manera precisa y podría tan sólo notificarlas como *N. asteroides* o *Nocardia*.

Se conocen nueve especies o complejos de especies que se relacionan con más frecuencia con la enfermedad en el ser humano **(cuadro 199-1)**.

CUADRO 199-1 ***Nocardia* sp. que se relacionan con mayor frecuencia con enfermedad en el ser humano y sus patrones de sensibilidad *in vitro***

Especies	Sensibilidad a	Resistencia a
N. abscessus	Amicacina, amoxicilina/ácido clavulánico, ampicilina, ceftriaxona, gentamicina, linezolid, minociclina, TMP-SMX	Ciprofloxacina, claritromicina, eritromicina, imipenem (v)[a]
Complejo *N. brevicatena/paucivorans* (*N. brevicatena, N. paucivorans, N. carnea,* otros)	Amicacina, amoxicilina/ácido clavulánico, ampicilina, ceftriaxona, ciprofloxacina, linezolid, minociclina (v), moxifloxacina, tobramicina, TMP-SMX	Ciprofloxacina, claritromicina, eritromicina, gentamicina, imipenem (v)
Complejo *N. nova* (*N. nova, N. veterana, N. africana, N. kruczakiae, N. elegans,* otros)	Amicacina, ampicilina, ceftriaxona, claritromicina, eritromicina, imipenem, linezolid, minociclina, TMP-SMX	Amoxicilina/ácido clavulánico, ciprofloxacina, gentamicina, trobamicina
Complejo *N. transvalensis* (*N. blacklockiae, N. wallacei,* otros)	Amoxicilina/ácido clavulánico (v), ceftriaxona (v), ciprofloxacina, linezolid, minociclina (v), TMP-SMX	Amicacina, ampicilina, claritromicina, eritromicina, gentamicina, imipenem (v)
N. farcinica	Amicacina, amoxicilina/ácido clavulánico, imipenem (v), linezolid, minociclina (v), TMP-SMX	Ampicilina, cefotaxima, ceftriaxona, claritromicina, eritromicina, gentamicina, tobramicina
N. cyriacigeorgica	Amicacina, ceftriaxona (v), imipenem, linezolid, minociclina (v), TMP-SMX	Amoxicilina/ácido clavulánico, ampicilina (v), ciprofloxacina, eritromicina, gentamicina
N. brasiliensis	Amicacina, amoxicilina/ácido clavulánico, minociclina, moxifloxacina, TMP-SMX	Ampicilina, ceftriaxona, ciprofloxacina, claritromicina, imipenem
N. pseudobrasiliensis	Amicacina, ceftriaxona (v), ciprofloxacina, claritromicina, TMP-SMX	Amoxicilina/ácido clavulánico, ampicilina, imipenem, minociclina
Complejo *N. otitidiscaviarum*	Amicacina, ciprofloxacina, gentamicina, TMP-SMX	Amoxicilina/ácido clavulánico, ampicilina, ceftriaxona, imipenem

[a] (v), variable.

Abreviatura: TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

Fuente: Adaptado de diversas fuentes.

La mayor parte de las modalidades de la enfermedad sistémica se debe a *N. cyriacigeorgica*, *N. farcinica*, *N. pseudobrasiliensis* y a especies de los complejos *N. transvalensis* y *N. nova*. *Nocardia brasiliensis* suele vincularse con la enfermedad que se limita a la piel. El actinomicetoma (una enfermedad indolente de progresión lenta en la piel y los tejidos subcutáneos caracterizada por abultamientos nodulares y zonas de drenaje) suele relacionarse con *N. brasiliensis*, *N. otitidiscaviarum*, cepas del complejo *N. transvalensis* u otros actinomicetos.

EPIDEMIOLOGÍA

La nocardiosis tiene presencia mundial. La incidencia anual se encuentra calculada para tres regiones (Norteamérica, Europa y Australia) y corresponde a ~0.375 casos por 100 000 personas y puede estar en aumento. La enfermedad es más frecuente en adultos que en niños y se presenta más en varones que en mujeres. Casi todos los casos son esporádicos, pero algunos brotes se han relacionado con contaminación del entorno hospitalario, procedimientos cosméticos y consumo de drogas ilícitas parenterales. No se ha corroborado la propagación de una persona a otra y tampoco se ha dilucidado si el ataque sigue un patrón estacional.

La mayor parte de los casos de enfermedad pulmonar o diseminada afectan a personas con alteraciones del sistema inmunitario. Casi todos tienen deficiencia de la inmunidad mediada por células, en especial del tipo relacionado con el linfoma, el trasplante, el tratamiento con glucocorticoides o sida. La frecuencia es de ~140 tantos más alta en pacientes con sida y ~340 tantos mayor en receptores de trasplante de médula ósea en comparación con la población general. En el sida, la nocardiosis suele afectar a personas con un recuento de linfocitos T CD4+ <250/μL. La nocardiosis también se ha relacionado con proteinosis alveolar pulmonar, tuberculosis y otros trastornos micobacterianos, enfermedad granulomatosa crónica, deficiencia de interleucina 12 y tratamiento con anticuerpos monoclonales para el factor de necrosis tumoral. En todo niño con nocardiosis y sin alguna causa conocida de inmunosupresión, habrá que efectuar pruebas para determinar si es adecuado el estallido fagocítico respiratorio.

Los casos de actinomicetoma se detectan sobre todo en regiones tropicales y subtropicales, en especial en México, Centroamérica, Sudamérica, África e India. El factor de riesgo más importante es el contacto frecuente con la tierra o la materia vegetal, en particular en los trabajadores agrícolas.

HISTOPATOLOGÍA Y PATOGENIA

Se piensa que la neumonía y la enfermedad diseminada siguen a la inhalación de micelios bacterianos fragmentados. La característica histológica típica de la nocardiosis es un absceso intensamente infiltrado con neutrófilos y necrosis notoria. Suele haber un tejido de granulación que rodea la lesión y es inusual encontrar fibrosis o encapsulación importante.

El actinomicetoma se caracteriza por una inflamación supurativa con formación de trayectos fistulosos. En ocasiones, en las preparaciones histológicas se observan gránulos (microcolonias compuestas de densas masas de filamentos bacterianos que se extienden radialmente desde un núcleo central). A menudo, éstos se encuentran en las secreciones liberadas de las lesiones de actinomicetoma, pero prácticamente nunca en las de las lesiones de otras formas de nocardiosis.

Las nocardias han desarrollado diversas propiedades que les permiten sobrevivir en el interior de los fagocitos, que incluyen neutralización de los oxidantes, impedimento de la fusión de lisosomas y fagosomas, así como de la acidificación de estos últimos. Los neutrófilos fagocitan a los microorganismos y limitan su crecimiento, pero no pueden eliminarlos de modo eficaz. La inmunidad celular es muy importante para el control definitivo y la erradicación de estos microorganismos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Enfermedades de las vías respiratorias La neumonía, la modalidad más frecuente de nocardiosis en el sistema respiratorio, de manera típica es subaguda; por lo general, los síntomas han estado presentes durante días o semanas al momento de la presentación. En los pacientes inmunodeprimidos, el comienzo puede ser más agudo. La tos es importante y produce pequeñas cantidades de esputo denso y purulento, pero no maloliente. Son frecuentes la fiebre, la anorexia, la pérdida de peso y el malestar general, en tanto que la disnea, el dolor pleural y la hemoptisis son más inusuales.

FIGURA 199-1. Neumonía por *Nocardia*. Se observa un infiltrado denso con posible cavitación y varios nódulos en el pulmón derecho.

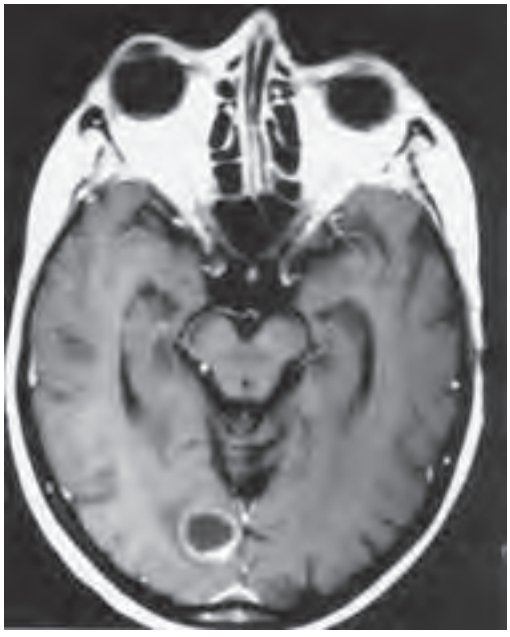


FIGURA 199-3. Abscesos originados por *Nocardia* en la porción derecha del cerebelo.

Suelen generarse remisiones y exacerbaciones a lo largo de varias semanas. Los patrones radiográficos son variables, pero ciertos datos son muy característicos de la neumonía por nocardia. Los infiltrados muestran tamaños distintos y son de manera característica densos. Son frecuentes los nódulos solitarios o múltiples (figs. 199-1 y 199-2), que en ocasiones sugieren la existencia de tumores metastásicos. Los infiltrados y los nódulos tienden a cavitarse (fig. 199-2). El empiema se detecta en 25% de los casos. Se ha informado sobre la infección conjunta de *Nocardia* y *Mycobacterium tuberculosis* en regiones donde la tuberculosis es común.

La nocardiosis puede propagarse directamente desde los pulmones hasta los tejidos adyacentes. Se han descrito casos de pericarditis, mediastinitis y síndrome de la vena cava superior. La laringitis, la traqueítis y la bronquitis por *Nocardia* son mucho menos frecuentes que la neumonía por *Nocardia*. En las vías respiratorias principales, la enfermedad a menudo se presenta como una tumoración nodular o granulomatosa. En ocasiones, las nocardias se aíslan a partir de las secreciones respiratorias de personas que no presentan enfermedad aparente por el microorganismo, por lo general individuos que presentan anomalías subyacentes en pulmones y vías respiratorias.

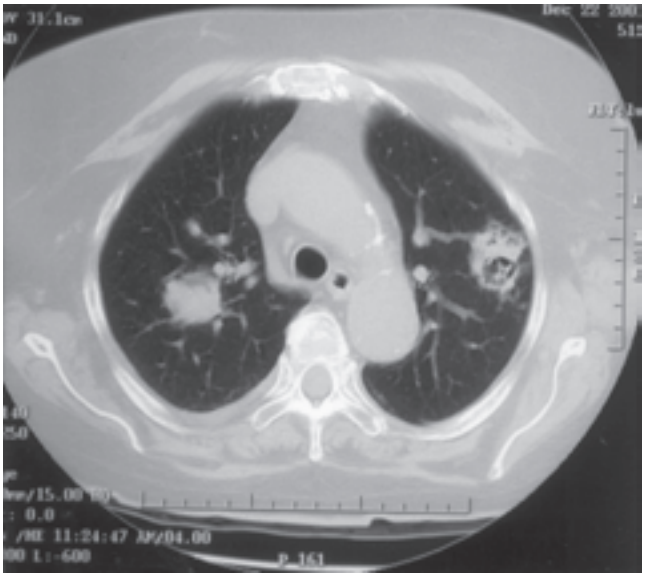


FIGURA 199-2. Neumonía por *Nocardia*. Un estudio de tomografía computarizada muestra nódulos bilaterales, con formación de una cavidad en el nódulo del pulmón izquierdo.

Enfermedad extrapulmonar En casi 50% de los casos de nocardiosis pulmonar, la enfermedad se encuentra también fuera de los pulmones. El lugar de diseminación más habitual es el encéfalo. Otras ubicaciones comunes son piel y estructuras de sostén, riñones, huesos y músculos, aunque prácticamente cualquier órgano puede verse afectado. Se informa de peritonitis en pacientes que son objeto de diálisis peritoneal. Se han aislado nocardias de la sangre en algunos casos de neumonía, enfermedad diseminada o infección de catéter venoso central. La endocarditis por *Nocardia* casi nunca se presenta y puede afectar las válvulas naturales o las protésicas.

La manifestación típica de la diseminación extrapulmonar es un absceso subagudo. Una proporción pequeña de los abscesos no situados en los pulmones ni en el sistema nervioso central (SNC) forman fístulas, por las cuales se excretan cantidades escasas de pus. En las infecciones del SNC, los abscesos cerebrales suelen ser supratentoriales, así como multiloculados y quizá sean únicos o múltiples (fig. 199-3). Los abscesos cerebrales tienden a avanzar hacia los ventrículos o hacia el espacio subaracnoideo. Los síntomas y los signos son algo menos intensos en comparación con los de los abscesos cerebrales originados por otras bacterias. Es raro encontrar meningitis y este proceso suele deberse a la diseminación a partir de un foco encefálico cercano. No es fácil aislar al microorganismo en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

Enfermedad consecutiva a la inoculación transcutánea Como se mencionó antes, la infección que sigue a la inoculación transcutánea suele adoptar una de las tres modalidades siguientes: celulitis, síndrome linfocutáneo o actinomicetoma.

La *celulitis* suele comenzar de una a tres semanas después de que aparezca una lesión cutánea reconocida, con frecuencia una herida contaminada con tierra. En un plazo de días o semanas, se produce una celulitis subaguda con dolor, tumefacción, eritema y calor. Las lesiones suelen ser firmes y no fluctuantes. El proceso puede progresar y afectar músculos, tendones, huesos y articulaciones subyacentes. La diseminación es inusual. *N. brasiliensis* y el complejo *N. otitidiscaviarum* son los más habituales en los casos de celulitis.

En la *enfermedad linfocutánea,* se observa una lesión clásica de tipo piodermia en el lugar de la inoculación, con ulceración central y una secreción purulenta o de color miel. A lo largo de los vasos linfáticos que drenan la lesión primaria, a menudo se desarrollan nódulos subcutáneos. La mayor parte de los casos de síndrome linfocutáneo se debe a *N. brasiliensis.* Otros agentes patógenos generan una enfermedad similar, de manera relevante *Sporothrix schenckii* (esporotricosis, cap. 243) y *Mycobacterium marinum* (cap. 204).

El *actinomicetoma* suele comenzar con una tumefacción nodular, a veces en el lugar de un traumatismo local. Es frecuente que las lesiones (fig. 199-4*A*) se presenten en los pies o en las manos, pero pueden presentarse en la parte posterior del cuello, la región superior de la espalda, la cabeza

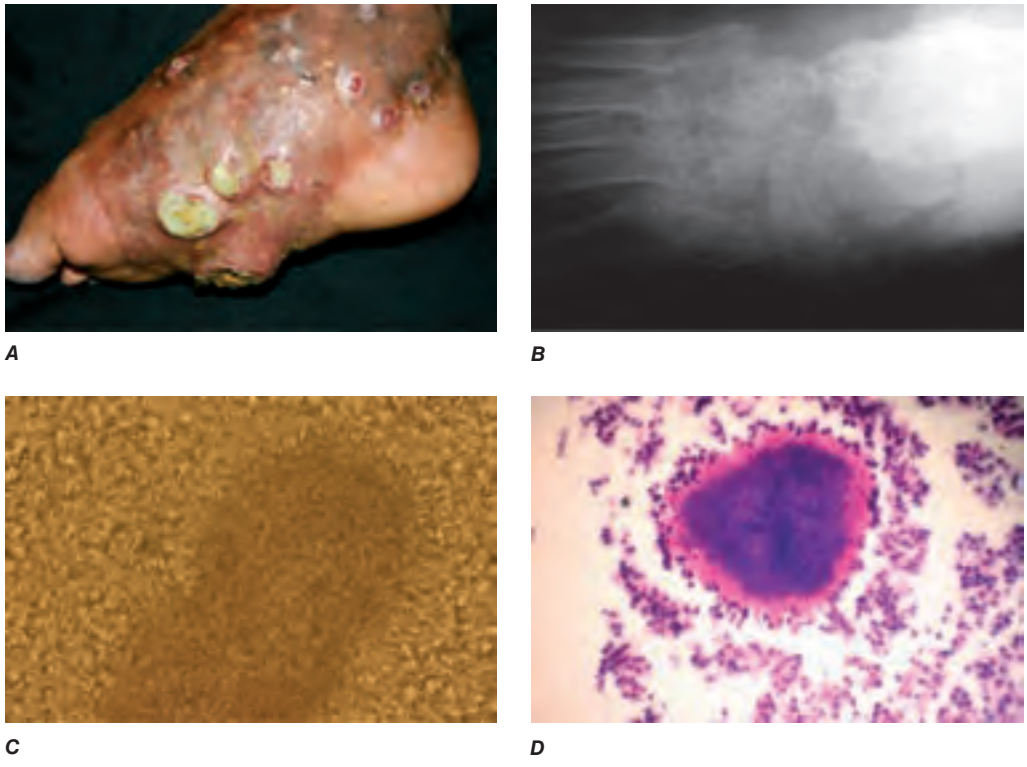


FIGURA 199-4. Micetoma por *Nocardia brasiliensis*. *A.* Senos secretantes y lesiones blanquecinas gigantes con secreción seropurulenta. ***B.*** Radiografía del pie que muestra aumento notable del tamaño de tejidos blandos y lesiones osteolíticas. ***C.*** Microscopia directa de lesiones teñidas con solución de lugol (x 40). ***D.*** Tinción con ácido periódico de Schiff de una biopsia de piel (x 40). *(Imagen proporcionada por Roberto Arenas y Mahreen Ameen, St. John's Institute of Dermatology, Guy's & St Thomas' NHS Trust, London, UK. Reimpreso con autorización de R Arenas, M Ameen: Lancet Infect Dis 10:66, 2010.)*

u otros lugares. Los nódulos terminan por romperse, dando lugar a una fístula a la que de manera típica pronto siguen otras. Las fístulas tienden a abrirse y cerrarse, con formación de nuevas a medida que curan las anteriores. La secreción es serosa o purulenta, puede ser sanguinolenta y suele contener gránulos blancos de 0.1 a 2 mm, formados por masas de micelios (figs. 199-4*C* y 199-4*D*). Las lesiones se propagan con lentitud a lo largo de los planos aponeuróticos y alteran zonas adyacentes de la piel, el tejido subcutáneo y el hueso. Con el paso de meses o años, quizá se generen extensas deformaciones del área dañada. Las lesiones observadas en los tejidos blandos son sólo ligeramente dolorosas, en tanto que las de los huesos o las articulaciones lo son más (fig. 199-4*B*). Los síntomas generales son mínimos o faltan por completo. Es inusual que la infección se disemine a partir de un actinomicetoma y las lesiones de las manos y los pies sólo suelen originar una discapacidad local. Las lesiones de la cabeza, el cuello y el tronco pueden progresar de manera circunscrita, con alteración de los órganos profundos e incapacidades graves o incluso la muerte.

Infecciones oculares *Nocardia* sp. son causas infrecuentes de queratitis subaguda, por lo general consecutiva a traumatismo ocular. La endoftalmitis por *Nocardia* puede presentarse después de intervenciones quirúrgicas oculares. En una serie, las nocardias contribuyeron a más de 50% de los casos de endoftalmitis confirmados mediante cultivo después de cirugías por catarata. La endoftalmitis también surge durante la enfermedad diseminada. Se ha informado infección por *Nocardia* de las glándulas lagrimales.

DIAGNÓSTICO

El primer paso para el diagnóstico de la nocardiosis es el estudio del esputo o del pus, con búsqueda de filamentos grampositivos con forma de rosario, ramificados y curvos de 1 µm de diámetro y hasta 50 µm de longitud (fig. 199-5). Si se utiliza un ácido débil para la coloración en las extensiones directas (p. ej., los métodos de Kinyoun modificado, Ziehl-Neelsen o Fite-Faraco), la mayor parte de las nocardias es acidorresistente. El microorganismo suele teñirse con las técnicas de plata. La recuperación del microorganismo a partir de muestras que contienen flora mixta puede ser más propicia si se utilizan medios selectivos (agar colistina-ácido nalidíxico, agar modificado de Thayer-Martin o agar amortiguado carbón-extracto de levadura). Las nocardias crecen bien en la mayor parte de los medios para hongos y micobacterias, pero los procedimientos que se utilizan para descontaminar las muestras para el cultivo de micobacterias pueden matar a las nocardias, de manera que no deben utilizarse cuando se sospecha la existencia de estos microorganismos. Las nocardias crecen con lentitud relativa; tal vez las colonias requieran hasta dos semanas para aparecer y no desarrollen su aspecto característico (blancas, amarillas o naranjas, con micelios aéreos y micelios de sustrato con ramificaciones dicotómicas delicadas) hasta por cuatro semanas. Varios sistemas para hemocultivo permiten el crecimiento de las nocardias; no obstante, éstas quizá no se detecten por dos semanas. El crecimiento de las nocardias es tan diferente del que muestran otros agentes patógenos frecuentes que debe alertarse al laboratorio acerca de la sospecha de nocardiosis con el objetivo de incrementar al máximo la probabilidad de aislamiento.

En la neumonía por *Nocardia,* las extensiones suelen ser negativas. A menos que sea posible establecer el diagnóstico en estos casos al obtener muestras de lesiones de otras zonas más accesibles, suele ser necesario el

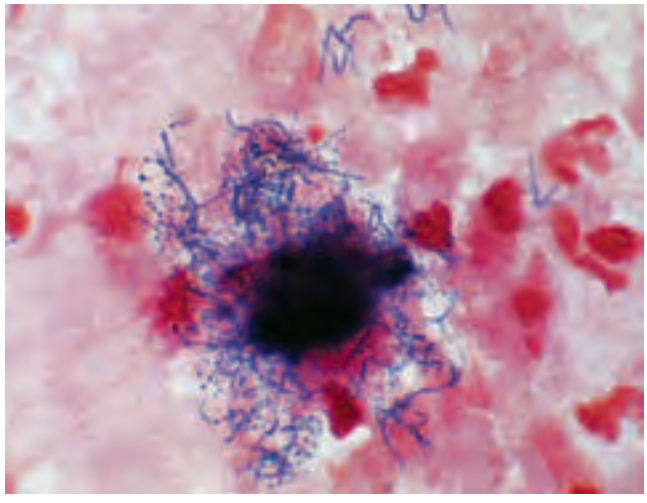


FIGURA 199-5. Esputo con tinción de Gram obtenido de un paciente con neumonía por *Nocardia. (Imagen proporcionada por Charles Cartwright y Susan Nelson, Hennepin County Medical Center, Minneapolis, MN.)*

uso de broncoscopia o de aspiración pulmonar. Para valorar la posibilidad de diseminación en los pacientes con neumonía por *Nocardia*, se efectúa una anamnesis cuidadosa y se lleva a cabo una exploración física meticulosa. Los síntomas o los signos sospechosos deben investigarse con pruebas diagnósticas. Si hay signos que apunten hacia una afección cerebral, ha de obtenerse una tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) craneal, con o sin contraste. Muchos expertos recomiendan realizar un estudio mediante técnicas de imagen en todos los casos de enfermedad pulmonar o diseminada. Cuando esté clínicamente indicado, se deben concentrar y cultivar el LCR o la orina. El actinomicetoma, el eumicetoma (casos en que están implicados hongos; **cap. 243**) y la botriomicosis (casos en que participan cocos o bacilos, muchas veces *Staphylococcus aureus*) son difíciles de distinguir desde la perspectiva clínica, pero pueden diferenciarse con facilidad mediante pruebas microbiológicas o biopsia. Deben buscarse gránulos en cualquier secreción. Las partículas sospechosas se lavan con solución salina, se analizan con microscopio y se cultivan. En el caso del actinomicetoma, los gránulos suelen ser blancos, amarillo pálido, rosas o rojos. Si se les observa en el microscopio, están conformados por masas apretadas de filamentos finos (0.5 a 1 µm de diámetro transversal) que irradian hacia el exterior a partir de un núcleo central (fig. 199-5). Los gránulos del eumicetoma son blancos, amarillos, pardos, negros o verdes. Mediante microscopia, se observan como masas de filamentos más anchos (2 a 5 µm de diámetro transversal), contenidos en una matriz. Los gránulos de la botriomicosis se observan como cúmulos poco condensados de cocos o bacilos. Los microorganismos también pueden observarse en la secreción de la herida o en muestras histológicas. La opción más confiable para diferenciar los distintos microorganismos relacionados con el micetoma es el cultivo.

En ocasiones, el crecimiento de *Nocardia* en el esputo indica proliferación, infección transitoria o contaminación. Las muestras con tinción de Gram son negativas y los cultivos sólo son positivos de modo intermitente. Un cultivo positivo del esputo en un paciente inmunodeprimido suele reflejar enfermedad. Cuando se aíslan nocardias de un paciente sin anomalías inmunitarias sin enfermedad evidente por nocardias, el enfermo debe ser objeto de observación cuidadosa sin tratamiento. En general, debe administrarse antibioticoterapia a quienes presenten un defecto de inmunidad que aumente el riesgo de presentar nocardiosis.

TRATAMIENTO NOCARDIOSIS

Para casos moderados o leves, suele ser adecuado el tratamiento con fármacos con actividad contra la mayor parte de los aislados. Para casos graves o los que no responden con rapidez al tratamiento antibiótico, los aislados deben enviarse a laboratorios con experiencia en la identificación de *Nocardia* para realización de pruebas de susceptibilidad. La identificación de un aislado hasta el nivel de especie se acompaña de pruebas moleculares y se valora la susceptibilidad con análisis de dilución de cultivo aprobadas por el *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI). El crecimiento de *Nocardia* es más lento que el crecimiento de la mayor parte de las bacterias de importancia clínica y la *Nocardia* tiende a agruparse en suspensión, de forma que son poco habituales las pruebas con resultados definitivos; por tanto, la experiencia es necesaria para obtener resultados fiables. Como la nocardiosis es poco común, son escasos los datos relacionados con las pruebas de susceptibilidad para fármacos específicos y los resultados clínicos en pacientes tratados con estos fármacos. Es esencial la vigilancia cuidadosa y a menudo es necesaria la valoración por médicos que tengan experiencia con nocardiosis.

Las sulfonamidas son los fármacos de elección en la nocardiosis **(cuadros 199-1 y 199-2)**. La combinación de sulfametoxazol (SMX) y trimetoprim (TMP) es al menos equivalente a las sulfonamidas y puede ser ligeramente más efectiva, si bien la combinación también posee un riesgo algo mayor de toxicidad hematológica. Al principio, se administra TMP a razón de 10 a 20 mg/kg y SMX a dosis de 50 a 100 mg/kg/día fraccionados en dos dosis. Más tarde, las dosis diarias se disminuyen a un mínimo de 5 mg/kg y 25 mg/kg, respectivamente. En personas con alergias a las sulfonamidas, la desensibilización por lo general permite continuar el tratamiento con estos fármacos eficaces y poco costosos.

Son difíciles las pruebas de susceptibilidad a sulfonamidas. La metodología habitual del CLSI incluye la técnica para TMP-SMX, pero no para una sulfonamida sola. Las tasas informadas de susceptibilidad a las sulfonamidas varían de manera amplia y han surgido controversias sobre la fiabilidad de las sulfonamidas para el tratamiento. Sin embargo, las respuestas clínicas al tratamiento apropiado con sulfonamidas casi siempre son satisfactorias. Las sulfonamidas siguen siendo el fármaco de elección en casi todos los casos.

CUADRO 199-2 Duración del tratamiento de la nocardiosis

Enfermedad	Duración
Pulmonar o general	
Defensas del huésped intactas	6-12 meses
Defensas del huésped deficientes	12 meses[a]
Afectación del SNC	12 meses[b]
Celulitis, síndrome linfocutáneo	2 meses
Osteomielitis, artritis, laringitis, sinusitis	4 meses
Actinomicetoma	6-12 meses después de la curación clínica
Queratitis	Tópico: hasta que la curación sea evidente
	General: hasta 2-4 meses después de la curación manifiesta

[a] En algunos pacientes con sida y recuento de linfocitos T CD4+ <200 células/µL o con enfermedad granulomatosa crónica, el tratamiento de la enfermedad pulmonar o sistémica debe continuarse de manera indefinida.

[b] Si se ha resecado toda la afección evidente del sistema nervioso central (SNC), la duración del tratamiento puede reducirse a seis meses.

La experiencia clínica con otros fármacos orales es limitada. La minociclina (100 a 200 mg c/12 h) es eficaz con frecuencia; por lo general, otras tetraciclinas son menos útiles. El linezolid tiene actividad *in vitro* e *in vivo* contra todas las especies pero los efectos secundarios de este fármaco son comunes cuando se utiliza por tiempo prolongado. La tigeciclina parece ser activa *in vitro* contra algunas especies, pero no se refiere experiencia clínica relevante. La amoxicilina (875 mg) combinada con ácido clavulánico (125 mg) administrada dos veces al día, es eficaz en algunos casos pero debe evitarse en personas que padecen enfermedad por cepas del complejo *N. nova*, en las cuales el clavulanato induce la producción de lactamasas β. Entre las quinolonas, la moxifloxacina y la gemifloxacina parecen ser más activas.

La amicacina, el fármaco parenteral de actividad mejor establecida excepto en los casos que incluyen al complejo *N. transvalensis*, se administra en dosis de 5 a 7.5 mg/kg c/12 h, 15 mg/kg c/24 h. Deben vigilarse las concentraciones séricas del medicamento durante el tratamiento prolongado en los pacientes con disminución de la función renal y en las personas de edad avanzada. Ceftriaxona e imipenem suelen ser eficaces, excepto en los casos que se señalan en el cuadro 199-1.

Los pacientes con enfermedad grave se tratan al inicio con una combinación que incluya TMP-SMX, amicacina y ceftriaxona o imipenem. Suele observarse mejoría clínica después de una o dos semanas de tratamiento, pero quizá se requiera más tiempo, en especial cuando el SNC está afectado por la enfermedad. Una vez que se obtiene mejoría clínica definitiva, las medidas terapéuticas pueden continuarse con un solo fármaco, por lo general, TMP-SMX. Algunos expertos utilizan dos o más fármacos durante todo el ciclo terapéutico en ciertos individuos, pero se desconoce si el uso de varios medicamentos es mejor que el de uno solo; la administración de fármacos adicionales aumenta el riesgo de toxicidad. En pacientes con nocardiosis que requieren tratamiento inmunodepresor por alguna anomalía subyacente o la prevención de un rechazo de trasplante, debe continuarse dicho tratamiento.

El uso de TMP-SMX en poblaciones de riesgo alto para evitar la enfermedad por *Pneumocystis* o las infecciones de vías urinarias parece reducir, mas no eliminar, el riesgo de nocardiosis. La incidencia de nocardiosis es tan baja que no se recomienda la profilaxia si el único objetivo es impedir la enfermedad.

El tratamiento quirúrgico del padecimiento por *Nocardia* es similar al de otras entidades patológicas bacterianas. Los abscesos cerebrales habrán de aspirarse, drenarse o extirparse si el diagnóstico no es definitivo, si el absceso es grande y accesible o si no responde a la antibioticoterapia. Los abscesos pequeños y los inaccesibles o situados en regiones vitales se tratan de manera farmacológica. En estos casos, la mejoría clínica debe ser evidente en un plazo de una a dos semanas. Deben repetirse los estudios de diagnóstico por imagen para comprobar la involución de las lesiones, aunque la curación anatómica suele ser más tardía que la clínica.

El tratamiento antibiótico suele bastar para los actinomicetomas por *Nocardia*. En caso de enfermedad profunda o extensa, el drenaje o la extirpación de los tejidos muy afectados facilitarán su cicatrización, pero es necesario conservar la estructura y la función siempre que ello sea posible. La queratitis se trata mediante la aplicación tópica de una sulfonamida o gotas de amikacina más una sulfonamida, o algún fármaco alternativo que se proporcione por VO.

Dado que las infecciones por *Nocardia* tienden a recurrir (sobre todo en el paciente con enfermedad granulomatosa), es necesario proporcionar ciclos prolongados de antibióticos (cuadro 199-2). Cuando la enfermedad es especialmente extensa, el enfermo está inmunodeprimido o la respuesta al tratamiento es lenta, deben superarse las recomendaciones mostradas en el cuadro 199-2.

Con el tratamiento apropiado, la tasa de mortalidad por nocardiosis pulmonar o diseminada fuera del SNC debe ser <5%. La enfermedad en el SNC conlleva la tasa de mortalidad más alta. Debe realizarse una meticulosa vigilancia de los pacientes durante por lo menos seis meses tras la finalización del tratamiento.

200 Actinomicosis y enfermedad de Whipple

Thomas A. Russo

Estos trastornos comparten características que confunden incluso al médico más experimentado. Ambas enfermedades son raras, por lo que la experiencia personal que adquieren los médicos respecto a sus cuadros clínicos es bastante limitada. No es frecuente identificar a los microorganismos del orden Actinomycetales en el laboratorio. Por tanto, siguen siendo un reto diagnóstico. Sin embargo, ambas infecciones crónicas son curables, casi siempre con farmacoterapia. Así, el hecho de conocer el espectro completo de estas enfermedades y lo que causa la sospecha clínica, acelera el diagnóstico y tratamiento, y reduce al mínimo las cirugías innecesarias (especialmente con la actinomicosis) y la morbimortalidad.

ACTINOMICOSIS

La actinomicosis es una infección insidiosa y lentamente progresiva causada por bacterianas anaerobias o microaerófilas, especialmente del género *Actinomyces*, que colonizan la boca, colon y vagina. La desintegración de las mucosas genera infección casi en cualquier sitio del cuerpo. El crecimiento *in vivo* de los actinomicetos provoca la formación de grumos característicos conocidos como *gránulos de azufre*. Los cuadros clínicos de actinomicosis son numerosos. La actinomicosis era frecuente en la era preantibiótica, pero ha disminuido mucho, lo mismo que su diagnóstico oportuno. Se dice que la actinomicosis es la enfermedad que se diagnostica de manera incorrecta con más frecuencia y la que más pasan por alto los médicos experimentados.

Los tres cuadros clínicos "clásicos" que obligan a descartar de inmediato esta infección incluyen 1) la combinación de cronicidad, progresión a través de las fronteras hísticas y rasgos tumorales (que simulan cáncer, con el que se confunde a menudo); 2) formación de fístulas, que muchas veces desaparecen espontáneamente pero recurren; y 3) infección resistente o recurrente después de un tratamiento terapéutico corto, puesto que para curar una actinomicosis establecida el tratamiento debe ser prolongado.

ETIOLOGÍA

La actinomicosis suele originarse por *A. israelii.* Causas definidas, pero menos frecuentes, son *A. naeslundii, A. odontolyticus, A. viscosus, A. meyeri* y *A. gerencseriae*. Es probable que casi todas las infecciones actinomicóticas (y tal vez todas) sean polimicrobianas. A menudo se identifican junto con los actinomicetos en diversas combinaciones, *Aggregatibacter* (*Actinobacillus*) *actinomycetemcomitans*, *Eikenella corrodens*, enterobacterias y especies de *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Capnocytophaga*, *Staphylococcus* y *Streptococcus,* según el sitio de la infección. No hay certeza del grado en que contribuyen las demás especies mencionadas en la patogenia de la actinomicosis.

La definición de las secuencias del gen de rRNA 16S comparativas ha permitido identificar la lista cada vez más grande de especies de *Actinomyces* y reclasificar algunos actinomicetos en otros géneros. Hasta el momento se han reconocido 46 especies y dos subespecies (www.bacterio.cict.fr./a/actinomyces.html). *A. europaeus*, *A. neuii*, *A. radingae*, *A. graevenitzii*, *A. turicensis*, *A. cardiffensis*, *A. houstonensis*, *A. hongkongensis*, *A. lingnae*, *A. massiliensis*, *A. timonensis* y *A. funkei*, así como dos especies antiguas de *Actinomyces* clasificadas hoy como *Arcanobacterium* (*A. pyogenes* y *A. bernardiae*) son causas adicionales de actinomicosis humana, aunque no siempre tienen la presentación "clásica".

EPIDEMIOLOGÍA

La actinomicosis no está circunscrita geográficamente y ataca a personas de cualquier edad, aunque muestra una incidencia máxima en los decenios intermedios de la vida. Los varones tienen una incidencia de presentación tres veces mayor que las mujeres, tal vez por la deficiente higiene dental, los traumatismos más frecuentes o ambos factores. La mayor higiene dental y la institución del tratamiento antibiótico antes de la manifestación franca de la actinomicosis probablemente han contribuido a su menor frecuencia desde el advenimiento de los antibióticos. Las personas que no solicitan o no tienen acceso a los servicios asistenciales, las mujeres que tienen colocado un dispositivo anticonceptivo intrauterino (IUCD, *intrauterine contraceptive device*) por tiempo prolongado (consúltese "Enfermedad pélvica" más adelante) y las que reciben bisfosfonatos con propósitos terapéuticos (consúltese más adelante "Enfermedad bucocervicofacial") probablemente son quienes están expuestas a mayor riesgo de padecer la actinomicosis.

HISTOPATOLOGÍA Y PATOGENIA

Los agentes etiológicos de la actinomicosis son miembros de la flora normal de la boca y a menudo se les cultiva también de los bronquios, el tubo digestivo y el aparato genital femenino. La fase crítica en la génesis y la evolución de la enfermedad es la transgresión de la barrera mucosa. Después de ella puede haber infección local. Una vez establecida, la actinomicosis se propaga de zonas contiguas de manera lenta y transgrede planos hísticos. Al inicio, surge inflamación aguda en el sitio de la infección, pero el signo definitorio de la enfermedad es la característica fase no perceptible crónica que se manifiesta por lesiones que suelen tener el aspecto de induraciones únicas o múltiples. Aparece una zona de necrosis central que contiene neutrófilos y gránulos de azufre y es un signo prácticamente diagnóstico. De forma típica, se han descrito las paredes fibróticas de la masa como "leñosas". Los factores causales bacterianos, del hospedador o de ambos, no se han identificado. Con el transcurso del tiempo, pueden formarse trayectos fistulosos a la piel, órganos vecinos o huesos. En casos raros, se produce la "siembra" hematógena a distancia. Como se mencionó, estas características peculiares de la actinomicosis son semejantes a las del cáncer, con el que se le confunde con frecuencia.

Los cuerpos extraños al parecer facilitan la infección y tal vínculo suele comprender a menudo los IUCD. En algunos informes, se ha descrito una relación de la actinomicosis con la infección por VIH; los trasplantes; inmunodeficiencia variable común; enfermedades granulomatosas crónicas; el tratamiento a base de infliximab, glucocorticoides o bisfosfonatos o la radioterapia y la quimioterapia. Las infecciones ulceradas de la mucosa (p. ej., las causadas por virus de herpes simple o el citomegalovirus) pueden facilitar el desarrollo y la evolución de la actinomicosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Actinomicosis bucocervicofacial La actinomicosis se presenta con mayor frecuencia en la boca, el cuello o la cara, a menudo en la forma de hinchazón de tejidos blandos, abscesos o una masa anormal que de modo habitual se diagnostica incorrectamente como una neoplasia. Por lo regular, afecta el ángulo del maxilar inferior, pero hay que pensar en la posibilidad de actinomicosis ante cualquier masa patológica o infección recurrente de la cabeza o el cuello (cap. 44). Los factores contribuyentes reconocidos comprenden la mayor incidencia de infección actinomicótica de los maxilares inferior y superior (fig. 200-1), la radioterapia, y en particular la administración de bisfosfonatos. Asimismo, quizá surgen otitis, sinusitis y canaliculitis (más a menudo causadas por *Propionibacterium propionicum*). Es variable el dolor, fiebre y leucocitosis. Entre las secuelas posibles están la extensión a las zonas contiguas en el cráneo, la columna cervical o el tórax.

Actinomicosis del tórax Ésta puede propiciar material extraño, suele seguir una evolución progresiva e inconstante y afecta el parénquima pulmonar, el espacio pleural o ambos sitios. A menudo surgen dolor torácico, fiebre y pérdida de peso. Si aparece tos, ésta muestra grados variables de productividad. El signo radiográfico común es el de una tumoración patológica o de neumonías. En CT, se identifican áreas centrales de baja atenuación e intensificación con un borde anular. Pueden presentarse enfermedad cavitada, mediastínica o adenopatía hiliar. Más de 50% de los casos comprende engrosamiento pleural, derrame o empiema (fig. 200-2). En pocas ocasiones se desarrollan nódulos pulmonares o lesiones endobronquiales. Algunas de las lesiones sugestivas de actinomicosis son las que cruzan las fisuras

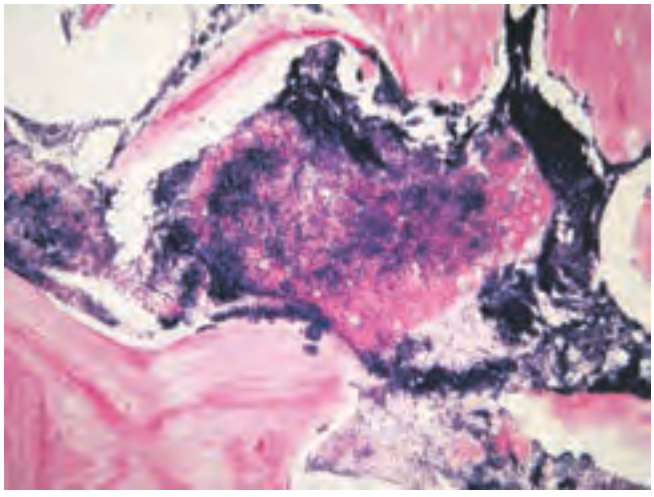


FIGURA 200-1. Osteomielitis maxilar superior con el uso de bisfosfonatos, causada por *A. viscosus*. Dentro del hueso se identifican gránulos de azufre. *(Con autorización de NH Naik and TA Russo: Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: The role of Actinomyces. Clin Infect Dis 49:1729, 2009. © 2009 University of Chicago Press.)*

o la pleura; se extienden hasta el mediastino, el hueso contiguo o la pared torácica; o bien se acompañan de una fístula. En caso de no surgir tales signos, la actinomicosis torácica suele interpretarse de manera errónea como una neoplasia o como neumonía de causas más comunes.

La infección mediastínica es poco habitual y suele surgir de la extensión torácica, pero rara vez se produce por perforación del esófago, traumatismo o extensión a cabeza, cuello o abdomen. Las estructuras intramediastínicas y el corazón pueden resultar afectadas en combinaciones diversas y, como consecuencia, los cuadros iniciales posibles también son heterogéneos. Se han descrito endocarditis primaria (en la cual *A. neuii* se ha notificado cada vez más) y enfermedad aislada de la mama.

Actinomicosis abdominal Conlleva grandes dificultades para el diagnóstico. Pueden transcurrir meses o años desde el hecho desencadenante (p. ej., apendicitis, diverticulitis, úlcera péptica, derrame de bilis o cálculos vesiculares durante la colecistectomía por laparoscopia, perforación por cuerpo extraño, cirugía intestinal o ascenso en caso de enfermedad pélvica, por la presencia de IUCD) hasta la identificación clínica. Dado el flujo del líquido peritoneal, la extensión directa de la enfermedad primaria o ambos factores, puede haber afectación de cualquier órgano, región o espacio del abdomen. El cuadro clínico inicial suele ser de un absceso, una masa o una lesión mixta que suele quedar fijada al tejido subyacente y que se le considera de manera errónea como un tumor. En la CT, el contraste muy a menudo es heterogéneo y hay engrosamiento de algún asa intestinal vecina. Pueden aparecer trayectos fistulosos a la pared abdominal, región perianal o entre el intestino y otros órganos y remedar enfermedad intestinal inflamatoria (cap. 351). La enfermedad recurrente o la presencia de una herida o una fístula que no curan sugieren la presencia de actinomicosis.

La infección hepática suele manifestarse en el comienzo por uno o más abscesos o tumores (fig. 200-3). La enfermedad aislada probablemente surge por siembra hematógena de focos crípticos. Los estudios de imagen y percutáneos han mejorado el diagnóstico y el tratamiento.

La actinomicosis puede afectar cualquier nivel del aparato genitourinario. La nefropatía suele asumir la forma inicialmente de pielonefritis o abscesos renales y perirrenales o las tres entidades patológicas. La alteración de la vejiga, causada por la extensión de la enfermedad pélvica, suele obstruir los uréteres o crear fístulas en intestinos, piel o útero. Se puede detectar *Actinomyces* en orina por medio de tinciones y cultivos apropiados.

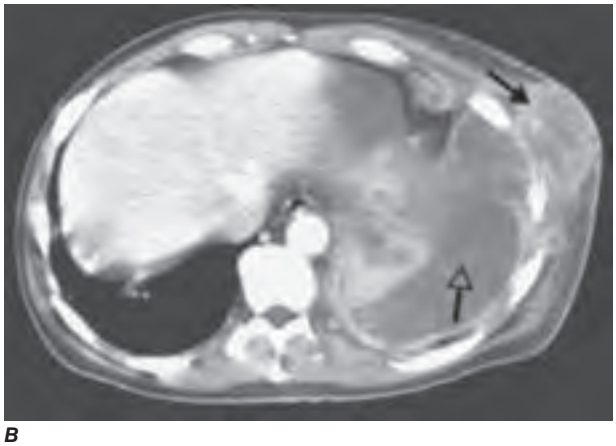
Actinomicosis pélvica Surge más a menudo por la presencia de un IUCD. Cuando el dispositivo está colocado o en fecha reciente se extrajo, los síntomas pélvicos deben hacer que el médico piense en actinomicosis. El riesgo, a pesar de no haber sido cuantificado, al parecer es pequeño. La enfermedad rara vez se presenta cuando el dispositivo ha estado colocado menos de un año, pero aumenta con el paso del tiempo. La actinomicosis también puede surgir meses después de que se extrajo el IUCD. Los síntomas de modo típico son inconstantes y los más frecuentes son fiebre, pérdida de peso, dolor abdominal y hemorragia o secreción anormales por la vagina. La etapa incipiente de la enfermedad (con frecuencia endometritis) suele evolucionar y llegar a la forma de masas pélvicas o un absceso tuboovárico (fig. 200-4). Por desgracia, dado que el diagnóstico se hace de forma tardía, para la fecha en que se identifica el trastorno surgió ya la "pelvis congelada" que se parece a un cáncer o la endometriosis. A veces se eleva también la concentración de Ca125, lo que contribuye al diagnóstico erróneo.

La identificación de microorganismos de tipo *Actinomyces* (ALO, *Actinomyces-like organisms*) en muestras teñidas con colorante de Papanicolaou, observado, en promedio, en 7% de las mujeres que utilizan IUCD tienen escaso valor predictivo positivo. El riesgo al parecer es pequeño, pero son grandes las consecuencias de la infección. Por esa razón, mientras no se cuente con más datos cuantitativos, es prudente extraer el IUCD en caso de surgir síntomas que no puedan explicarse por él, independientemente de que se hayan detectado ALO; si se descarta enfermedad avanzada, se inicia un ciclo de tratamiento empírico durante 14 días contra la posible actinomicosis pélvica incipiente. La detección de ALO, en caso de no haber síntomas, justifica orientar a la mujer y hacer una vigilancia muy detallada pero sin extraer el dispositivo, salvo que ella acepte otra técnica anticonceptiva idónea.

Actinomicosis del sistema nervioso central Ésta es inusual. Los abscesos cerebrales únicos o múltiples son más frecuentes. El absceso casi siempre se manifiesta en la CT en la forma de una lesión anular de mayor contraste, con una pared gruesa que puede ser irregular o nodular. Se han descrito también signos en la perfusión con orientación mediante resonancia magnética y espectroscopia, así como meningitis, infecciones epidural o del espacio subdural y el síndrome del seno cavernoso.

Actinomicosis musculoesquelética y de tejidos blandos Por lo común, la infección actinomicótica de huesos proviene de una infección de tejidos blandos vecinos, pero puede depender de traumatismo (p. ej., fractura del

A



B

FIGURA 200-2. Actinomicosis torácica. *A.* Masa en la pared de tórax por extensión de la infección pulmonar. ***B.*** La infección pulmonar se complica con la presencia de empiema (***flecha abierta***) y la extensión a la pared del tórax (***flecha cerrada***). *(Por cortesía de Dr. C. B. Hsiao, Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, State University of New York at Buffalo.)*

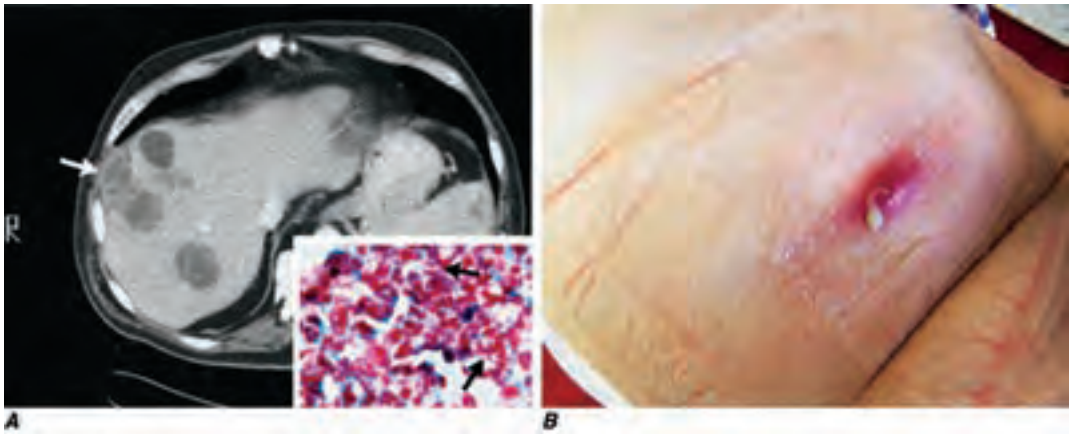


FIGURA 200-3. Actinomicosis de hígado y bazo. *A.* Tomograma computarizado en que se identifican múltiples abscesos hepáticos y una pequeña lesión en el bazo, por *A. israelii*. La flecha señala la extensión por fuera del hígado. ***Cuadrito inserto:*** tinción de Gram del líquido del absceso, en que se identifican microorganismos baciliformes grampositivos filamentosos con cuentas. ***B.*** Formación ulterior de un trayecto fistuloso. *(Con autorización de Saad M: Actinomyces hepatic abscess with cutaneous fistula. N Engl J Med 353:e16, 2005. © 2005 Massachusetts Medical Society.)*

maxilar inferior), inyecciones, cirugía, osteorradionecrosis por bisfosfonatos (circunscrita a los maxilares inferior y superior) o propagación hematógena. Dada la evolución lenta de la enfermedad, se observan de manera concomitante la formación de hueso nuevo y la destrucción de hueso. La infección de alguna extremidad es poco frecuente y suele ser consecuencia de un traumatismo. La enfermedad ataca piel, tejido subcutáneo, músculos y hueso (con periostitis u osteomielitis aguda o crónica), solos o en combinaciones. A menudo aparecen trayectos fistulosos en la piel.

Actinomicosis diseminada La diseminación hematógena desde cualquier sitio casi siempre origina afectación de múltiples órganos. *A. meyeri* es el más común. Los órganos atacados con mayor frecuencia son los pulmones y el hígado y el desarrollo inicial de nódulos múltiples semeja un cáncer diseminado. El cuadro clínico de inicio puede ser sorprendentemente leve, ante la extensión de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Rara vez se considera el diagnóstico de actinomicosis. Con gran frecuencia, el patólogo, después de la cirugía extensa, es quien menciona por primera vez su existencia. El tratamiento médico solo suele bastar para obtener curación; por ello, el gran problema del clínico es pensar en la posibilidad de actinomicosis, diagnosticarla con la menor penetración corporal posible y evitar la intervención quirúrgica innecesaria. En párrafos anteriores, se señalaron los cuadros clínicos y radiográficos iniciales que sugieren actinomicosis. Como aspecto importante, se ha demostrado hipermetabolismo por medio de tomografía por emisión de positrones con [18]F-fluorodesoxiglucosa (FDG-PET) en la enfermedad actinomicosa. La aspiración y la obtención de tejido para biopsia (con guía mediante CT o ecografía, o sin ellas) se ha utilizado con buenos resultados para obtener material clínico para el diagnóstico, aunque a veces se necesita intervención quirúrgica. Por lo general, el diagnóstico se confirma mediante la identificación microscópica de los gránulos de azufre (en la forma de una matriz *in vivo* de bacterias, fosfato de calcio y material del hospedador) en medio de pus o de tejido. A veces, los gránulos se detectan a simple vista al salir de las fístulas húmedas o del pus. Los gránulos en cuestión constituyen una característica definitoria de la actinomicosis, pero también se desarrollan en el micetoma (caps. 199 y 243) y la botriomicosis (infección bacteriana supurada crónica de tejidos blandos o, en casos raros, tejido visceral que incluye cúmulos de bacterias que recuerdan gránulos). Las entidades patológicas mencionadas se pueden diferenciar con facilidad de la actinomicosis por medio de estudios histopatológicos y microbiológicos apropiados. La identificación microbiológica de los actinomicetos suele impedirse debido a la administración previa de antibióticos o al hecho de no haber realizado cultivos microbiológicos apropiados. Para la máxima confirmación diagnóstica, es indispensable evitar el uso de antibióticos, incluso una sola dosis de ellos. El aislamiento primario suele tardar cinco a siete días, pero quizá necesite incluso dos a cuatro semanas. No se utilizan de manera sistemática métodos, como la amplificación y la secuenciación del gen de rRNA 16S, pero se han aplicado con buenos resultados para mejorar la sensibilidad y especificidad diagnóstica. Los actinomicetos son componentes de la flora normal de la boca y de las vías genitales, por lo que su identificación en caso de no haber gránulos de azufre en el esputo, material de lavado bronquial y secreciones cervicovaginales, asume mínima importancia.

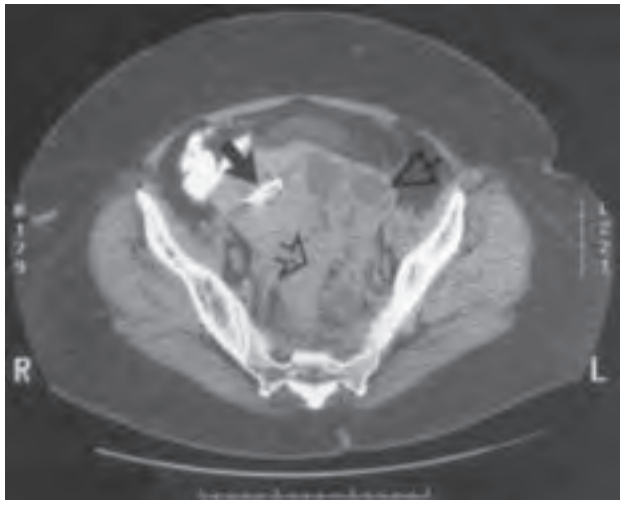


FIGURA 200-4. Tomograma computarizado en que se observa actinomicosis pélvica que surgió por la presencia de un dispositivo intrauterino anticonceptivo. El dispositivo está rodeado por fibrosis endometrial (***fecha negra***); también se identifica la fibrosis paraendometrial (***punta de flecha triangular abierta***) y una zona de supuración (***flecha abierta***).

TRATAMIENTO ACTINOMICOSIS

Las decisiones respecto del tratamiento se basan en la experiencia colectiva de los últimos 65 años. La enfermedad necesita tratamiento prolongado con dosis grandes de antibióticos; en el **cuadro 200-1** se enumeran los antibióticos idóneos y los que se consideran poco confiables. Es posible que la necesidad de tratamiento intensivo dependa de la escasa penetración de las masas de pared gruesa por parte de fármacos, cuya presencia es frecuente en dicha infección, los gránulos de azufre mismo o ambos factores, que pudieran representar una biocapa. El tratamiento debe individualizarse, pero una guía razonable en caso de infecciones graves y enfermedad voluminosa es la administración IV de 18 a 24 millones de unidades de penicilina todos los días durante dos a seis semanas, a la que seguirá el suministro oral de penicilina o amoxicilina (duración total, seis a 12 meses). La enfermedad menos extensa y en particular la que afecta la región bucocervicofacial puede curarse con un ciclo más corto. Si el tratamiento se prolonga más allá de la desaparición de la enfermedad mensurable, se llevará al mínimo el peligro de recurrencia, que constituye un signo característico de la infección; en general, la CT y la MRI son las técnicas más sensibles y objetivas para alcanzar dicho objetivo. Otra estrategia similar es razonable en el caso

CUADRO 200-1 Antibióticos apropiados e inapropiados contra la actinomicosis[a]

Categoría	Fármaco
Experiencia clínica con buenos resultados y extensa[b]	Penicilina: 3-4 millones de unidades IV c/4 h
	Amoxicilina: 500 mg VO c/6 h
	Eritromicina: 500-1 000 mg IV c/6 h o 500 mg VO c/6 h
	Tetraciclina: 500 mg VO c/6 h
	Doxiciclina: 100 mg IV o VO c/12 h
	Minociclina: 100 mg IV o VO c/12 h
	Clindamicina: 900 mg IV c/8 h o 300-450 mg VO c/6 h
Experiencia clínica con buenos resultados ocasionales	Ceftriaxona[c]
	Ceftizoxima
	Imipenem-cilastatina
	Piperacilina-tazobactam
Fármacos que es mejor no utilizar	Metronidazol
	Aminoglucósidos
	Oxacilina
	Dicloxacilina
	Cefalexina
Fármacos supuestamente eficaces con base en su actividad *in vitro*	Moxifloxacina
	Vancomicina
	Linezolida
	Quinupristina-dalfopristina
	Ertapenem[c]
	Azitromicina[c]

[a] A veces se necesita protección adicional contra bacterias "compañeras" concomitantes.

[b] No se han realizado valoraciones comparativas. La dosis y la duración obligan a individualización de acuerdo con el hospedador, el sitio y la extensión de la infección. Por regla general, en caso de infecciones graves o enfermedad voluminosa se necesita una dosis máxima del antibiótico por vía parenteral durante dos a seis semanas, seguida del tratamiento oral con una duración total de seis a 12 meses, en tanto que a veces basta un ciclo más corto en el caso de enfermedad menos extensa, en particular en la región bucocervicofacial. Si así conviene, se recomienda la vigilancia seriada con CT o MRI para conocer los resultados del tratamiento.

[c] Cabe considerar el uso de dicho fármaco en el tratamiento parenteral en el hogar; la penicilina requiere bomba de infusión continua.

de sujetos con deficiencias del sistema inmunitario, aunque se han descrito casos de enfermedad resistente en individuos infectados por VIH. A pesar de que no se ha dilucidado la función que desempeñan los microorganismos "compañeros" en la actinomicosis, muchos de ellos son patógenos por derecho propio y es razonable emprender un régimen que los combata, durante el tratamiento inicial.

En algunos informes, aún se recomienda la combinación de tratamientos médico y quirúrgico. Sin embargo, un conjunto cada vez mayor de publicaciones se inclina por un intento inicial de curación con el solo tratamiento médico, incluso en casos de enfermedad extensa. Para vigilar la respuesta a dicha medida terapéutica, habrá que utilizar CT y MRI. En casi todos los casos es posible no efectuar cirugía o utilizar un método menos extenso; tal criterio es útil en particular para conservar órganos de suma importancia, como la vejiga o el aparato reproductor femenino en edad de procreación. En el caso de un absceso definido, una técnica razonable sería el drenaje percutáneo en combinación con medidas médicas. Si está afectado un sitio de gran importancia (p. ej., el espacio epidural o el SNC), si hay hemoptisis abundante o si fracasa el tratamiento médico, la siguiente opción es la cirugía. En ausencia de información suficiente, una estrategia razonable es combinar una antibioticoterapia prolongada y resección, cuando menos del hueso necrótico para valorar osteonecrosis mandibular por bifosfonatos (BRONJ, *bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw*).

ENFERMEDAD DE WHIPPLE

La enfermedad de Whipple es una infección crónica de múltiples órganos cuya causa es *Tropheryma whipplei*; se describió por primera vez en 1907. Se consideró infección desde hace muchos años por su respuesta al tratamiento antibiótico en el decenio de 1950 y la identificación de bacilos en biopsias de intestino delgado por medio de microscopio electrónico en el decenio de 1960. Esta hipótesis finalmente se confirmó por medio de la amplificación y estudio de las secuencias de un amplicón parcial del gen 16S rRNA obtenido por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) de tejido duodenal en 1991. El cultivo ulterior de *T. whipplei* permitió establecer la secuencia del genoma completo y diseñar otras pruebas diagnósticas. La creación de pruebas basadas en PCR ha ampliado los conocimientos sobre la epidemiología y síndromes clínicos que se atribuyen a *T. whipplei*. El contacto con *T. whipplei*, que al parecer es mucho más frecuente de lo que se creía, origina un estado de portador asintomático, una enfermedad aguda o una infección crónica. La infección crónica (enfermedad de Whipple) es rara después del contacto. La enfermedad "clásica" de Whipple se manifiesta de manera variable por una combinación de artralgias/artritis, pérdida de peso, diarrea crónica, dolor abdominal y fiebre; con menos frecuencia se extiende hacia otras regiones fuera del aparato digestivo. Cada vez se menciona con más frecuencia una infección aguda y una enfermedad crónica de varios órganos en ausencia de molestias intestinales (véase "Infección aislada", más adelante). La enfermedad de Whipple sin tratamiento a menudo es mortal y el diagnóstico tardío provoca daño irreparable de diversos órganos (p. ej., SNC), por lo que es necesario reconocer los contextos clínicos en los que se debe contemplar la posibilidad de esta enfermedad y la estrategia correcta para llegar al diagnóstico.

MICROORGANISMO CAUSAL

T. whipplei es un bacilo débilmente grampositivo. Las secuencias de su genoma revelan que el microorganismo tiene un cromosoma pequeño (<1 megabase) con ausencia total o parcial de varias vías biosintéticas. Este dato concuerda con un microorganismo patógeno intracelular dependiente del hospedador o un microorganismo patógeno que requiere de un ambiente extracelular rico desde el punto de vista nutritivo. El esquema de genotipificación basado en una región variable ha demostrado más de 70 genotipos (GT) hasta la fecha. Los más frecuentes son GT 1 y 3, pero al parecer todos los GT provocan síndromes clínicos similares.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad de Whipple es rara, pero desde el advenimiento de las pruebas diagnósticas basadas en PCR se ha diagnosticado cada vez con más frecuencia. Se observa en cualquier región del mundo y se calcula que su frecuencia aproximada es de un caso por cada millón de habitantes/año. Los estudios de seroprevalencia indican que cerca de 50% de los europeos occidentales y aproximadamente 75 de los africanos de la zona rural de Senegal han tenido contacto con *T. whipplei*. Se ha observado que los varones caucásicos de edad madura tienen cierta inclinación por la enfermedad crónica. Los varones padecen la infección con una frecuencia entre cinco y ocho veces mayor que las mujeres. Hasta la fecha no se ha demostrado un reservorio animal ni ambiental definido. Sin embargo, este microorganismo se ha identificado por medio de PCR en el agua del drenaje y las heces fecales humanas. Los individuos que trabajan en contacto directo con el drenaje tienen más probabilidades de sufrir una colonización asintomática que los grupos testigo, patrón que sugiere diseminación fecal-oral. La información más reciente avala la diseminación oral-oral o fecal-oral entre los miembros de ciertas familias. Además, la neumonía aguda por *T. whipplei* en los niños despierta la posibilidad de que se transmita por aerosoles o por vía aérea.

HISTOPATOLOGÍA Y PATOGENIA

La tasa de exposición a *T. whipplei* es mucho mayor (p. ej., cerca de 50% en Europa Occidental, como ya se mencionó) que la tasa de enfermedad crónica (0.00001%), por lo que se supone que las personas con infección crónica padecen una anormalidad sutil de las defensas del hospedador que no los predisponen a padecer una infección por microorganismos que no son *T. whipplei*. Probablemente los alelos HLA DRB1*13 y DQB1*06 se vinculan con mayor riesgo de padecer la infección. La infección crónica tiene como resultado un estado general de inmunodepresión caracterizado por una cuenta reducida de linfocitos T CD4+, concentración elevada de interleucina 10, mayor actividad de linfocitos T reguladores, activación alternativa de macrófagos con menor actividad antimicrobiana (polarización M2) con apoptosis resultante y producción atenuada de linfocitos T específicos contra *T. whipplei*. El tratamiento inmunosupresor con glucocorticoides o el tratamiento con factor de necrosis tumoral alfa al parecer aceleran el avance de la enfermedad. Recientemente se observaron indivi-

duos con infección por VIH y una concentración de secuencias de *T. whipplei* en el líquido de lavado bronquioalveolar (BALF, *bronchoalveolar lavage fluid*) mucho mayor que las personas sin esta infección, y esta concentración disminuyó con el tratamiento antirretroviral. Al parecer existe una respuesta humoral débil, quizá secundaria a la glucosilación bacteriana en los pacientes con la variedad crónica, que distingue a las personas que eliminan al bacilo de los portadores asintomáticos. Se desconoce la importancia relativa que tiene el antecedente genético del hospedador frente a la modulación de la respuesta del hospedador por *T. whipplei* para el comienzo de la infección.

T. whipplei tiene un tropismo por las células mieloides, a las que invade y donde evita su aniquilación. Un dato característico es la infiltración de gran número de macrófagos espumosos en el tejido infectado. En el intestino, las vellosidades son planas y anchas con conductos lácteos dilatados. Cuando se extiende hasta el tejido linfático o hepático se forman granulomas no caseificados que simulan sarcoidosis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Colonización/portador asintomático Los estudios que utilizan principalmente PCR han detectado secuencia de *T. whipplei* en heces fecales, saliva, tejido duodenal y (rara vez) sangre en ausencia de síntomas. Todavía no se definen los índices de prevalencia, pero en los países de Europa Occidental es más frecuente detectarla en saliva (0.2%) que en heces fecales (1 a 11%) y al parecer ocurre exclusivamente en las personas que son portadores fecales al mismo tiempo. La prevalencia del portador fecal es mayor entre los individuos que tienen contacto con aguas residuales o drenaje (12 a 26%). Sin embargo, en la parte rural de Senegal, 44% de los niños de dos a 10 años mostraron *T. whipplei* en las muestras fecales. El intervalo del estado de portador en estos sitios todavía se está estudiando, pero cuando menos dura un año. No se conoce la frecuencia con la que el estado de portador se acompaña de infección aguda, pero es raro que degenere en infección crónica. Las cargas bacterianas son menores en el portador asintomático que en los pacientes con la enfermedad activa.

Infección aguda *T. whipplei* se ha considerado causa de gastroenteritis aguda en niños. También se detectó por medio de PCR en la sangre de 6.4% de los pacientes febriles (principalmente niños) de dos aldeas en Senegal, a menudo con tos y rinorrea concomitantes. Además, *T. whipplei* ha sido implicada como causa de neumonía aguda en Estados Unidos y Francia. Estos datos sugieren que la adquisición primaria tiene como resultado una infección pulmonar o intestinal sintomáticas, que quizá es mucho más frecuente de lo que se pensaba y rara vez degenera en enfermedad crónica.

Infección crónica • ***ENFERMEDAD "CLÁSICA" DE WHIPPLE*** La llamada enfermedad clásica de Whipple fue el primer síndrome clínico que se reconoció; posteriormente se identificó a *T. whipplei.* Esta infección crónica se caracteriza por lesiones duodenales y yeyunales o ambas, que se forman a lo largo de varios años. En la mayoría de los casos, la fase inicial se manifiesta por artritis intermitente y ocasionalmente crónica y destructiva, migratoria, con oligo o poliartralgias y seronegativa. También se han descrito espondilitis, sacroileítis e infección de prótesis de cadera. Esta fase inicial a menudo se confunde con alguna enfermedad reumatológica y, en promedio, persiste durante seis a ocho años antes de que se manifiesten los síntomas digestivos. El tratamiento de la supuesta artritis inflamatoria con inmunosupresores (p. ej., glucocorticoides, antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa) acelera el avance de la enfermedad. Por otro lado, la administración de antibióticos para otra indicación reduce los síntomas. De hecho, cuando los síntomas se atenúan en estas circunstancias se debe descartar la posibilidad de enfermedad de Whipple. Los síntomas intestinales en la mayoría de los casos se caracterizan por diarrea con pérdida de peso y a veces fiebre y dolor abdominal. La infección simultánea por *Giardia lamblia,* que se identifica ocasionalmente, genera confusión en el diagnóstico. Con menos frecuencia se acompaña de hemorragia oculta del aparato digestivo, hepatoesplenomegalia y ascitis. También es posible detectar anemia e hipereosinofilia. El factor reumatoide y los anticuerpos antinucleares casi siempre son negativos. El dato más frecuente en la CT de abdomen es la presencia de linfadenopatía mesentérica y retroperitoneal o ambos. Si se observa en la endoscopia o video una mucosa pálida, amarillenta, melenuda, con eritema o úlceras después de la primera porción del duodeno se debe sospechar de enfermedad de Whipple (fig. 200-5). Además de las lesiones reumatológicas y de la porción proximal del intestino observadas en la enfermedad clásica de Whipple, se detectan manifestaciones neurológicas (6 a 63%), cardiacas (17 a 55%), pulmonares (10 a 40%), linfáticas (10%), oculares (5 a 10%), dermatológicas (1 a 5%) y (en casos raros) en otros sitios de forma variable.

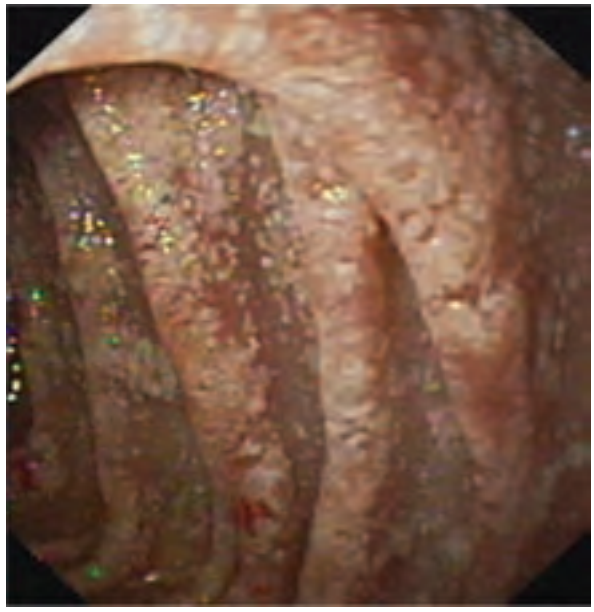


FIGURA 200-5. Vista endoscópica de la mucosa yeyunal que muestra mucosa engrosada granular y puntos blancos por los conductos lácteos. *(Con autorización de J Bures et al.: Whipple's disease: Our own experience and review of the literature. Gastroenterol R. es Pract, 2013. http://dx.doi.org/10.1155/2013/478349.)*

Enfermedad neurológica Por medio de la detección con PCR en el líquido cefalorraquídeo (LCR) se ha demostrado que la enfermedad de Whipple se acompaña de una lesión neurológica asintomática. Las manifestaciones neurológicas son variadas, pero las más frecuentes son cambios cognitivos que degeneran en demencia; alteraciones de la personalidad, cambios del estado de ánimo y trastornos del ciclo del sueño; manifestaciones hipotalámicas, y oftalmoplejía supranuclear. Además de esta última, las manifestaciones neuroftalmológicas de la enfermedad de Whipple comprenden parálisis supranuclear de la mirada, miorritmia oculomasticadora y oculofacial (muy sugestiva de enfermedad de Whipple), nistagmo y neuritis retrobulbar. También se han descrito cuadros neurológicos focales (que dependen de la ubicación de la lesión), convulsiones, ataxia, meningitis, encefalitis, hidrocefalia, mielopatía y polineuropatía distal. Cuando esta enfermedad abarca el SNC se presentan secuelas neurológicas y la mortalidad es considerable.

La MRI a veces es normal. Las lesiones que se identifican (solitarias o múltiples) son casi siempre hiperintensas en T2 y en recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR, *fluid-attenuated inversion recovery*) y resaltan con gadolinio. Los datos son variados y no diagnósticos, pero casi siempre abarcan el sistema límbico. La FDG-PET revela una mayor captación. El análisis del LCR a veces es anormal; a menudo se observa leucocitosis (por lo general con predominio de linfocitos) y proteínas elevadas. También se han publicado casos de glucosa reducida en el LCR.

Enfermedad cardiaca La endocarditis, que se diagnostica cada vez con más frecuencia en la enfermedad de Whipple, se manifiesta en forma de infección con cultivo negativo e insuficiencia cardiaca congestiva o ambos trastornos; rara vez se acompaña de hipotensión. Otras veces se observan episodios embólicos o diversas arritmias. No suele haber fiebre y rara vez se satisfacen los criterios clínicos de Duke. La ecocardiografía revela vegetaciones sólo en 50 a 75% de los casos. Daña a cualquier válvula, sola o combinada; las más frecuentes son la aórtica y mitral. En una minoría de los casos existe una valvulopatía previa, aunque se ha descrito la infección de algunas bioprótesis. Se acompaña o no de lesión mural, miocárdica o pericárdica sola o combinada con daño valvular. La pericarditis constrictiva es rara.

Enfermedad pulmonar Se observa una combinación de daño intersticial, nódulos, infiltrados parenquimatosos y derrame pleural. La importancia de la secuencia dominante de *T. whipplei* en el BALF de las personas con infección clínica por VIH se desconoce.

Enfermedad linfática La infección intestinal se acompaña con frecuencia de linfadenopatía mesentérica y retroperitoneal, y algunas veces la infección pulmonar se acompaña de adenopatía mediastinal. La adenopatía periférica es menos frecuente.

Enfermedad ocular (no neuroftálmica) La lesión ocular más frecuente es la uveítis y casi siempre se manifiesta por cambios en la vista o presencia de "motas". La uveítis puede ser anterior (cámara anterior), intermedia (humor vítreo) o posterior (retina/coroides) o bien combinada. Se han descrito casos de enfermedad de Whipple ocular aguda o crónica posoperatoria vinculada a la aplicación de glucocorticoides locales o por vía general; su detección en estas circunstancias despierta la posibilidad de haber desenmascarado la enfermedad subclínica o asintomática. También se han publicado casos de queratitis y queratopatía cristalina. En muchos de estos pacientes se establece el diagnóstico erróneo de sarcoidosis o enfermedad de Behçet antes de identificar la enfermedad de Whipple.

Enfermedad dermatológica La presencia de hiperpigmentación cutánea, especialmente en las áreas expuestas a la luz en ausencia de disfunción suprarrenal, sugiere la posibilidad de enfermedad de Whipple. Se han descrito muchas otras manifestaciones cutáneas, incluidas lesiones maculares eritematosas, púrpura no trombocitopénica, nódulos subcutáneos e hiperqueratosis.

Otras regiones Se han descrito lesiones en tiroides, riñones, testículos, epidídimo, vesícula biliar, musculo esquelético y médula ósea. De hecho, casi cualquier órgano se puede dañar en la enfermedad clásica de Whipple y la frecuencia, las combinaciones y los signos y síntomas son variables. Por tanto, ante cualquier enfermedad multisistémica crónica se debe descartar la posibilidad de dicha enfermedad. A pesar de ser tan rara, la combinación de un trastorno reumatológico y uno intestinal con pérdida de peso, con y sin manifestaciones neurológicas y cardiacas, aumenta el grado de sospecha.

INFECCIÓN AISLADA Esta enfermedad se ha definido como infección en ausencia de síntomas intestinales, aunque algunas biopsias de intestino delgado exhiben un resultado positivo con PCR en esta circunstancia. El término "infección aislada" es incorrecto, puesto que con frecuencia se observan varias zonas fuera del intestino infectadas por *T. whipplei.* La infección en las mismas zonas extraintestinales (una o varias) que acompaña de manera variable a la enfermedad clásica de Whipple también se manifiesta como "infección aislada". Las más frecuentes son endocarditis, daño neurológico, uveítis, manifestaciones reumatológicas y lesión pulmonar. Los signos y síntomas son similares a los que se describen para la infección de estas regiones por *T. whipplei* en la enfermedad clásica de Whipple. Gracias a las técnicas más avanzadas con PCR probablemente será posible diagnosticar cada vez con más frecuencia la infección por *T. whipplei* sin una lesión intestinal concomitante (de la cual el mejor ejemplo es la endocarditis).

REINFECCIÓN/ENFERMEDAD RECURRENTE/SÍNDROME INFLAMATORIO DE RECONSTITUCIÓN INMUNITARIA (IRIS) Se dice que si un defecto inmunitario subyacente predispone a una persona a padecer una infección crónica, también le induce a sufrir una reinfección por contacto laboral o con algún miembro de la familia que padece colonización asintomática. Esta suposición se sustenta por un caso de recidiva aparentemente secundaria a un genotipo distinto.

Todavía se están definiendo los mejores tratamientos e intervalos terapéuticos. Sin embargo se sabe que puede haber recaídas cuando el tratamiento es únicamente a base de tetraciclina o trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) por vía oral, en especial ante una lesión oculta o manifiesta del SNC.

Al igual que en los pacientes tratados por VIH o una infección micobacteriana, se ha descrito IRIS en los pacientes tratados por infección por *T. whipplei.* El tratamiento inmunosupresor previo aumenta la probabilidad de IRIS, donde la inflamación recurre después de una respuesta clínica inicial al tratamiento y de la desaparición de la PCR para *T. whipplei.* Las manifestaciones comprenden fiebre, artritis, lesiones cutáneas, pleuritis, uveítis e inflamación orbitaria y periorbitaria.

DIAGNÓSTICO

La sospecha de infección por *T. whipplei* y la práctica de las pruebas adecuadas son esenciales para establecer el diagnóstico que podría pasarse por alto. El cuadro clínico dictará, en parte, cuáles son las muestras que con mayor probabilidad facilitarán el diagnóstico. En presencia (y quizá ausencia) de síntomas digestivos, se debe obtener una biopsia duodenal posbulbar. Como regla general, el rendimiento diagnóstico es mayor para muestras de tejido que para líquidos corporales. En caso de enfermedad clásica de Whipple, la biopsia de piel de aspecto normal permite detectar *T. whipplei* y sirve como método de penetración mínima para establecer el diagnóstico. No se sabe si se debe obtener LCR en ausencia de síntomas del SNC, pero se debe contemplar la posibilidad de hacerlo puesto que el SNC es el punto más frecuente para las recidivas y por tanto la información que se obtiene al examinar el LCR permite diseñar el tratamiento terapéutico.

La creación e implementación de pruebas basadas en PCR ha incrementado considerablemente la sensibilidad y especificidad de la identificación de *T. whipplei.* La PCR se aplica en tejidos enfermos (tanto fijos como no fijos) y diversos líquidos corporales (p. ej., LCR, humor acuoso o vítreo; líquido articular, pericárdico o pleural; BALF; sangre; heces fecales). En ciertos contextos clínicos se ha utilizado un análisis genérico de rRNA 16S bacteriano combinado con secuencias de amplicon para detectar e identificar la secuencia de *T. whipplei.* La descripción de la secuencia genómica de *T. whipplei* ha permitido diseñar y contar con análisis más sensibles y específicos basados en PCR. Para interpretar un estudio basado en PCR, es necesario tomar en consideración ciertas limitaciones como los resultados positivos falsos por la contaminación de la muestra o los resultados negativos falsos por la carga de microorganismos, la calidad de la muestra y la extracción inadecuada de DNA.

Originalmente, el diagnóstico de enfermedad clásica de Whipple se basaba en los signos histológicos de la biopsia intestinal y este procedimiento sigue siendo importante. Se observa infiltración de la lámina propia con macrófagos que contienen inclusiones (que representan las bacterias fagocitadas) que son positivas con la tinción de ácido peryódico y colorante de Schiff (PAS, *periodic acid-Schiff*) y resistentes a la diastasa. Sin embargo, la PAS es inespecífica y también tiene resultados positivos con micobacterias (que se pueden distinguir con la tinción de Ziehl-Neelsen), como *Rhodococcus equi, Bacillus cereus,* especies de *Corynebacterium* y especies de *Histoplasma.* También es posible detectar a *T. whipplei* por medio de tinción de plata, tinción de Brown-Brenn (débilmente positiva) o naranja acridina y no se tiñe con calcoflúor. Para confirmar el diagnóstico se tiñen otros tejidos o líquidos (p. ej., el líquido ocular aspirado) en busca de inclusiones positivas con PAS dentro de los macrófagos. También se puede utilizar el microscopio electrónico para identificar la pared trilaminar de *T. whipplei*.

Siempre que esté disponible, la inmunohistoquímica tiene mayor sensibilidad y especificidad que la tinción de PAS y se puede llevar a cabo en tejido fijado. También se ha cultivado *T. whipplei* en sangre, LCR, líquido sinovial, BALF, tejido valvular, tejido duodenal, musculoesquelético y ganglios linfáticos, pero no resulta práctico puesto que el resultado positivo tarda varios meses. Asimismo, la serología tiene utilidad limitada para el diagnóstico de enfermedad de Whipple puesto que la prevalencia de la exposición es mucho mayor que la de la enfermedad crónica y al parecer la respuesta de anticuerpos contra *T. whipplei* se amortigua en los enfermos.

La detección histológica o citológica de *T. whipplei* es menos sensible y específica que la PCR, pero el resultado positivo refuerza el diagnóstico en el contexto clínico correspondiente y es definitiva cuando se combina con otras pruebas más específicas (p. ej., PCR, inmunohistoquímica).

TRATAMIENTO ENFERMEDAD DE WHIPPLE

La información sobre el tratamiento es nueva y aún persisten interrogantes sobre el mejor régimen y la duración óptima, lo que depende del sitio de la infección (p. ej., SNC y válvulas cardiacas). El tratamiento correcto casi siempre tiene como resultado una respuesta clínica rápida y en ocasiones sorprendente (p. ej., en el caso de las manifestaciones del SNC). La capacidad para mantener una respuesta duradera ha sido más desafiante.

Las tasas de recidiva, especialmente del daño del SNC, eran inaceptables con la monoterapia a base de tetraciclina o TMP-SMX por vía oral. Los datos de las secuencias indican ahora que el TMP es inactivo contra *T. whipplei* por la ausencia de dihidrofolato reductasa, pero este fármaco se utilizó de manera extensa antes de conocer este hecho. Esta información obligó a realizar un estudio clínico con asignación al azar y grupo testigo de 40 pacientes, quienes recibieron ceftriaxona (2 g IV c/24 h) o meropenem (1 g IV c/8 h) durante dos semanas, seguido de TMP-SMX VO (160/800 mg) c/12 h durante un año. La eficacia de estos tratamientos fue espectacular. El único caso en el que el tratamiento falló (un paciente con una infección asintomática del SNC que no se erradicó con ninguno de estos tratamientos) finalmente se curó con minociclina y cloroquina VO (250 mg diarios después de una dosis inicial). En otro estudio clínico de seguimiento, la eficacia resultó ser similar con un tratamiento a base de ceftriaxona (2 g IV c/24 h) durante dos semanas seguidos de TMP-SMX durante tres meses. Un problema de

estos estudios clínicos fue que las dosis del SNC, y quizá también la duración del tratamiento con ceftriaxona y meropenem, fueron subóptimas. Además, los investigadores han especulado que quizá otros tratamientos orales con mayor penetración en el SNC como sulfadiacina (2 a 4 g/día dividido en tres o cuatro dosis) y doxiciclina o minociclina (200 mg/día dividido en dos dosis) combinado con hidroxicloroquina (200 mg c/8 h para elevar el pH del fagosoma y aumentar la actividad del fármaco *in vitro*) eliminarían la necesidad de la fase parenteral puesto que el único fracaso terapéutico en cuanto a infección del SNC se curó con un tratamiento semejante. Otro problema es la inquietud en torno a la posible resistencia a las sulfas. Por último, no se sabe si los tratamientos a base de sulfas o tetraciclinas por vía oral son suficientes para la endocarditis. Hasta no obtener más información, es conveniente, cuando menos en las infecciones asintomáticas/sintomáticas del SNC o las infecciones cardiacas, administrar la mejor dosis para el SNC de ceftriaxona IV (2 g c/12 h) o meropenem (2 g c/8 h) cuando menos durante dos semanas seguidos de doxiciclina o minociclina por vía oral con hidroxicloroquina o cloroquina cuando menos durante un año, siempre y cuando el paciente lo tolere. A pesar de que no existe información sobre la aplicación de la PCR para guiar el tratamiento, parece razonable continuar la detección de *T. whipplei* por medio de PCR, especialmente en el LCR, como guía para prolongar el tratamiento y quizá para considerar otro tratamiento.

Se ha descrito el desarrollo de reacción de Jarisch-Herxheimer en las primeras 24 h después de instituido el tratamiento pero su resolución ha sido rápida. Cuando se demuestra la presencia de IRIS es útil agregar glucocorticoides.

La información sobre los problemas del tratamiento específico en ciertos sitios es aún más limitada. Existen publicaciones anecdóticas que describen el tratamiento satisfactorio de la uveítis con TMP-SMX oral con o sin rifampicina, pero el tratamiento con tetraciclina aislada ha tenido como resultado recidivas. También se ha publicado que es útil el tratamiento intraocular complementario, pero la información no es muy clara. En el caso de endocarditis con disfunción valvular notable a veces es necesaria la cirugía, pero si se diagnostica de manera oportuna es posible curarla únicamente con farmacoterapia. Prácticamente no existe información sobre el tratamiento de la infección en un cuerpo extraño y al parecer el tratamiento médico de una prótesis de cadera fue satisfactorio pero el seguimiento fue limitado.

Sin importar el tratamiento terapéutico seleccionado, es importante hacer lo posible por garantizar el cumplimiento y llevar a cabo un seguimiento estrecho para detectar cualquier recidiva (o quizá reinfección), que pueda ocurrir varios años después de la curación aparente para optimizar las posibilidades de un buen resultado.

201 Infecciones por microorganismos anaerobios mixtos

Ronit Cohen-Poradosu, Dennis L. Kasper

Los anaerobios comprenden la clase principal de bacterias de la microbiota humana normal (anteriormente llamada "flora humana normal") que habita en las mucosas y predomina en muchas infecciones, especialmente las que se originan en las mucosas. Estos microorganismos por lo general causan enfermedades como resultado de la desintegración de las barreras mucosas y la fuga de microbiota hacia zonas que normalmente son estériles. Las infecciones que resultan de dicha contaminación son casi siempre polimicrobianas y comprenden bacterias tanto aerobias como anaerobias. Sin embargo, en muchos casos las dificultades para manipular muestras donde quizá son importantes los anaerobios y los retos técnicos para cultivar e identificar a estos microorganismos en los laboratorios de microbiología clínica muchas veces impiden comprobar la causa anaerobia de una infección. Por tanto, para seleccionar las herramientas microbiológicas adecuadas para identificar a los microorganismos en las muestras clínicas y elegir el tratamiento correcto, incluidos antibióticos y drenaje quirúrgico o desbridación del sitio infectado, es fundamental conocer los tipos de infecciones donde los anaerobios participan.

En este capítulo se describen las infecciones por bacterias anaerobias no esporuladas. No abarca las infecciones y síndromes por *Clostridium*, que se describen en otro sitio **(caps. 161 y 179)**.

DEFINICIONES

Las *bacterias anaerobias* son microorganismos cuya proliferación requiere una presión de oxígeno reducida, por lo que dejan de crecer en la superficie de los medios sólidos de cultivo expuestos al aire con 10% de CO_2. (En cambio, las *bacterias microaerófilas* pueden crecer en atmósferas con CO_2 al 10% o en condiciones aerobias o anaerobias, aunque crecen mejor en presencia de sólo una pequeña cantidad de oxígeno atmosférico, mientras que las *bacterias facultativas* pueden crecer en presencia de aire o sin él.) La mayor parte de los anaerobios de importancia, como *Bacteroides fragilis*, *Prevotella melaninogenica* y *Fusobacterium nucleatum*, tienen tolerancia relativa al ambiente aerobio. Si bien pueden sobrevivir durante periodos prolongados en presencia de una concentración de 2 a 8% de oxígeno, por lo general no se multiplican en este ambiente. Un número mucho menor de bacterias anaerobias patógenas (también forman parte de la microbiota), muere tras un breve contacto con el oxígeno, incluso en concentraciones bajas.

ANAEROBIOS DE LA MICROBIOTA HUMANA

La mayor parte de las superficies mucocutáneas en el ser humano alberga una flora abundante compuesta de bacterias aerobias y anaerobias. Estas superficies se encuentran dominadas por bacterias anaerobias, que con frecuencia constituyen entre 99 y 99.9% de la flora cultivable y varían en concentración desde 10^9/mL en la saliva hasta 10^{12}/mL en los raspados gingivales y del colon. Es interesante observar que los anaerobios viven en muchas áreas del cuerpo que se encuentran expuestas al aire: piel, nariz, boca y faringe. Se cree que los anaerobios viven en las porciones de estos sitios que se encuentran relativamente protegidas del oxígeno, como las fisuras gingivales. Las técnicas modernas basadas en el análisis del DNA microbiano han aumentado el conocimiento sobre estas poblaciones bacterianas. Por ejemplo, en un análisis de 13 555 secuencias génicas de RNA ribosomal procariótico de colon, la mayor parte de las bacterias identificada se consideraron microorganismos nuevos y no cultivados. Existen dos proyectos extraordinarios basados en estas tecnologías nuevas, el *Human Microbiome Project* fundado por los *U.S. National Institutes of Health* y el *MetaHIT* patrocinado por la Comisión Europea, cuya finalidad es clasificar la microbiota normal de las personas sanas.

Los reservorios principales de las bacterias anaerobias son boca, porción inferior del tubo digestivo, piel y aparato genital femenino **(cuadro 201-1)**. En la cavidad bucal, la proporción entre bacterias anaerobias y aerobias varía de 1:1 en la superficie de un diente a 1 000:1 en las fisuras gingivales. Gran parte de la microbiota anaerobia bucal natural corresponde a especies de *Prevotella* y *Porphyromonas*. Les siguen en cantidad *Fusobacterium* y *Bacteroides* (grupo no-*B. fragilis*). En el estómago y la parte superior del intestino delgado sanos no existe una cantidad considerable de bacterias anaerobias. En la porción distal del íleon, la microbiota empieza a asemejarse a la del colon. En el colon la proporción entre especies anaerobias y facultativas es elevada; por ejemplo, existen 10^{11} a 10^{12} microorganismos/g de heces fecales y más de 99% de estos microorganismos son anaerobios, con una proporción entre anaerobios y aerobios de aproximadamente 1 000:1. Los anaerobios principales en el intestino humano pertenecen a los fila Bacteroidetes y Firmicutes e incluyen varias especies de *Bacteroides* (p. ej., miembros del grupo *B. fragilis* como *B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. ovatus*, *B. vulgatus, B. uniformis* y *Parabacteroides distasonis*) así como diversas especies de *Clostridium*, peptoestreptococos y fusobacterias. En el aparato genital femenino, existen cerca de 10^9 microorganismos por mL de secreciones, con una proporción de anaerobios a aerobios de 1:1 a 10:1. Los principales anaerobios en el aparato genital femenino son especies de *Prevotella*, *Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Clostridium* y especies anaerobias de *Lactobacillus*. La microbiota de la piel contiene también anaerobios, principalmente *Propionibacterium acnes* y, en menor número, otras especies de propionibacterias y peptoestreptococos.

CUADRO 201-1 Microbiota humana anaerobia: generalidades

Sitio anatómico	Número total de bacterias[a]	Razón de bacterias aerobias/anaerobias	Patógenos potenciales
Cavidad bucal			
Saliva	10^8-10^9	1:1	*Fusobacterium nucleatum, Prevotella melaninogenica,* grupo de *Prevotella oralis,* grupo de *Bacteroides ureolyticus,* especies de *Peptostreptococcus*
Superficie de los dientes	10^{10}-10^{11}	1:1	
Hendiduras gingivales	10^{11}-10^{12}	10^3:1	
Tubo digestivo			
Estómago	0-10^5	1:1	Especies de *Bacteroides* (principalmente miembros del grupo de *B. fragilis*), especies de *Prevotella, Clostridium* y de *Peptostreptococcus*
Yeyuno/íleon	10^4-10^7	1:1	
Íleon terminal y colon	10^{11}-10^{12}	10^3:1	
Aparato reproductor femenino	10^7-10^9	10:1	Especies de *Peptostreptococcus* y de *Bacteroides*, *Prevotella bivia*

[a] Por gramo o mililitro.

Diversas bacterias comensales en general y comensales anaerobios en particular se mencionan como mediadores cruciales de las funciones fisiológicas, metabólicas e inmunológicas del hospedador mamífero. Una de las funciones más importantes de los anaerobios como componentes de la microbiota normal del colon es fomentar la resistencia a la colonización; la presencia de bacterias anaerobias interfiere de forma efectiva con la colonización por especies bacterianas potencialmente patógenas por medio de la reducción de oxígeno y nutrientes, la producción de enzimas y productos terminales tóxicos, y la modulación de la respuesta inmunitaria innata intestinal del hospedador. Por ejemplo, *B. thetaiotaomicron* estimula a las células de Paneth para que produzcan RegIIIγ, lectina bactericida que aniquila bacterias grampositivas. La microbiota normal del colon desempeña una función importante en la protección contra la diarrea o colitis por *Clostridium difficile*, que es una enfermedad causada por una toxina potencialmente mortal, secundaria a la transformación de las esporas de *C. difficile* en el colon en formas vegetativas que producen toxina cuando los antibióticos han eliminado ciertos componentes críticos de la microbiota del colon que compite con ellos.

Bacteroides y otras bacterias intestinales fermentan carbohidratos y producen ácidos grasos volátiles que el hospedador reabsorbe y utiliza como fuente de energía. Asimismo, la microbiota intestinal anaerobia elabora productos secretados que fomentan la salud del ser humano (p. ej., vitamina K y ácidos biliares útiles en la absorción de grasas y la regulación del colesterol).

Además, la microbiota intestinal anaerobia repercute en el desarrollo de la mucosa íntegra y en el tejido linfoide asociado a la mucosa. La colonización de ratones que carecen de gérmenes con una sola especie, *B. thetaiotaomicron*, modifica la expresión de diversos genes del hospedador y corrige deficiencias en la absorción de nutrientes, metabolismo, angiogénesis, función de la barrera mucosa y desarrollo del sistema nervioso intestinal. El factor de simbiosis por disacárido A (PSA) de *B. fragilis* influye en el desarrollo y función del sistema inmunológico de los mamíferos y protege a los ratones contra la colitis en un modelo de enfermedad inflamatoria intestinal. También se ha demostrado que el PSA confiere protección tanto profiláctica como terapéutica, al frenar los procesos inflamatorios en una zona extraintestinal (sistema nervioso central [SNC]) y amortiguan la enfermedad en un modelo de ratón de esclerosis múltiple. Los anaerobios estimulan a ciertas poblaciones de linfocitos de los intestinos delgado y grueso, y repercuten en el equilibrio inmunológico (incluido el equilibrio entre T_H1/T_H2) así como en el número de células T_H17 reguladoras en el tejido intestinal.

Sin duda, la microbiota intestinal confiere numerosos beneficios y su disrregulación participa en la patogenia de diversas enfermedades que se caracterizan por inflamación y respuestas inmunitarias aberrantes, como enfermedad inflamatoria intestinal, artritis reumatoide, esclerosis múltiple, asma y diabetes tipo 1. Además, la microbiota intestinal se ha vinculado con la obesidad y el síndrome metabólico. También se dice que existe una relación interesante entre ciertos microorganismos encontrados en la microbiota y la producción de testosterona.

ETIOLOGÍA

Se han identificado miles de especies de bacterias anaerobias como componente de la microbiota humana completa y cada persona está colonizada por cientos de estas especies. A pesar de la disposición compleja de las bacterias en la microbiota normal, relativamente pocas especies se aíslan por lo general en las infecciones del ser humano. Las infecciones por anaerobios se producen cuando se altera la relación armoniosa entre el hospedador y su microbiota. Cualquier sitio del organismo es susceptible a las infecciones con estos microorganismos naturales cuando se altera una barrera mucosa o la piel por medio de una cirugía, traumatismo, tumor, isquemia o necrosis, los que reducen el potencial de oxidación-reducción local de los tejidos. Los puntos colonizados por anaerobios contienen especies numerosas de bacterias, por lo que la desorganización de las barreras anatómicas permite la contaminación por muchos microorganismos de sitios que normalmente son estériles, lo que tiene como resultado infecciones mixtas que comprenden especies múltiples de anaerobios combinados con microorganismos facultativos o microaerófilos que actúan de forma sinérgica.

Muchas infecciones de cabeza y cuello surgen a partir de un absceso dental que se infecta con la microbiota comensal de la boca. Algunos ejemplos de infecciones que se originan a partir de una fuente bucal son la sinusitis crónica, otitis media crónica, angina de Ludwig y abscesos periodontales. La microbiota bucal también causa muchos abscesos cerebrales y empiema subdural. Asimismo, los anaerobios bucales a menudo son la causa de ciertas enfermedades pleuropulmonares como neumonía por aspiración, neumonía necrosante, absceso pulmonar y empiema.

Los anaerobios intestinales tienen una participación importante en diversas infecciones intraabdominales, como peritonitis y abscesos intraabdominales (cap. 159). En estas infecciones el origen de los microorganismos es el contenido del colon después de una solución de continuidad del intestino y contaminación de la cavidad peritoneal. En las infecciones del aparato genital femenino, como salpingitis, peritonitis pélvica, absceso tuboovárico, absceso vulvovaginal, aborto séptico y endometritis, a menudo se aíslan bacterias anaerobias (cap. 163). Además, estas bacterias se observan frecuentemente en la bacteriemia y en las infecciones de la piel, tejidos blandos y huesos.

Los principales cocos anaerobios grampositivos patógenos son las especies de *Peptostreptococcus*. Las especies más notables de este género que originan infecciones son *Peptostreptococcus micros*, *P. magnus*, *P. asaccharolyticus*, *P. anaerobius* y *P. prevotii*. Los clostridios (cap. 179) son bacilos grampositivos que se aíslan de heridas, abscesos, sitios de infección abdominal y sangre. Pocas veces los bacilos no esporógenos anaerobios grampositivos producen infección en el ser humano. *P. acnes* es un componente de la flora cutánea y es una causa infrecuente de infecciones por cuerpos extraños, es uno de los pocos bacilos grampositivos no clostridios que originan infecciones. Los principales bacilos anaerobios gramnegativos que se identifican en infecciones en seres humanos pertenecen al grupo de *B. fragilis* y son también especies de *Fusobacterium, Prevotella* y *Porphyromonas*.

Los anaerobios más importantes con potencial patógeno que se ubican en las vías respiratorias altas y se aíslan a partir de muestras clínicas en

caso de infecciones bucales y pleuropulmonares son las especies de *Fusobacterium*, *F. necrophorum*, *F. nucleatum* y *F. varium*; *P. melaninogenica*, el grupo de *Prevotella oralis*, *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas asaccharolytica*, especies de *Peptostreptococcus* y el grupo de *Bacteroides urealyticus*.

El grupo *B. fragilis* contiene patógenos anaerobios que con mayor frecuencia se aíslan en las infecciones clínicas. Los miembros de este grupo son parte de la microbiota intestinal normal; incluyen diversas especies, como *B. fragilis*, *B. thetaiotaomicron*, *B. vulgatus*, *B. uniformis*, *B. ovatus* y *P. distasonis*. El más importante en clínica es *B. fragilis*, que se aísla en cultivo; sin embargo, se aísla en menor número de la flora fecal normal que otras especies de *Bacteroides*.

En el aparato genital femenino, las cepas más frecuentes corresponden a los microorganismos que colonizan normalmente la vagina (como *Prevotella bivia* y *Prevotella disiens*). Sin embargo, *B. fragilis* es también habitual.

PATOGENIA

Las infecciones por bacterias anaerobias suelen producirse cuando las barreras anatómicas se interrumpen y la microbiota local penetra hasta zonas previamente estériles. Debido a las exigencias específicas de crecimiento de los anaerobios y a su presencia como comensales en la superficie de las mucosas, deben cumplirse ciertas condiciones para que puedan atravesar las barreras mucosas y penetrar en tejidos con una capacidad de oxidorreducción disminuida. Por tanto, la isquemia hística, los traumatismos, las cirugías, la perforación de las vísceras, el choque o la aspiración proporcionan un ambiente propicio para la proliferación de estos microorganismos. La introducción de muchas especies bacterianas en sitios estériles en otros sentidos conduce a una infección polimicrobiana en la cual predominan ciertos microorganismos. En la patogenia de las infecciones anaerobias se encuentran involucrados tres factores principales: sinergia bacteriana, factores de virulencia bacterianos y mecanismos para formación de abscesos. La capacidad que tienen distintas bacterias anaerobias para actuar de manera sinérgica durante una infección polimicrobiana contribuye a la patogenia de las infecciones por anaerobios. Se ha propuesto que los microorganismos facultativos tienen como función reducir el potencial de oxidorreducción en el microambiente, con lo que permiten la propagación de los anaerobios obligados. Los anaerobios pueden producir compuestos como el ácido succínico y los ácidos grasos de cadena corta, que inhiben la capacidad de los fagocitos para eliminar a los microorganismos facultativos. En modelos experimentales, los anaerobios facultativos y obligados potencian de forma sinérgica la formación del absceso.

Los factores de virulencia relacionados con los anaerobios de manera característica confieren la capacidad de evadir las defensas del hospedador, de adherirse a las superficies celulares, de producir toxinas, enzimas o ambas, o de expresar estructuras de superficie como los polisacáridos capsulares y lipopolisacáridos (LPS, *lipopolysaccharide*) que contribuyen al potencial patógeno. Para que se establezca la infección es importante la capacidad de adherencia de los microorganismos a los tejidos del hospedador. Algunas especies bucales se adhieren al epitelio de la cavidad bucal. En realidad, *P. melaninogenica* se une a otros microorganismos. *P. gingivalis* es una cepa que a menudo se identifica en la enfermedad periodontal y posee fimbrias que facilitan su fijación. Al parecer, algunas cepas de *Bacteroides* no encapsulados poseen prolongaciones que explican su capacidad de adherencia.

El factor de virulencia estudiado de manera más amplia de los anaerobios que no forman esporas es el complejo capsular de polisacáridos de *B. fragilis*. Este microorganismo es singular entre los anaerobios por su potencial para virulencia durante la proliferación en sitios que suelen ser estériles. Aunque constituye sólo 0.5 a 1% de la microbiota colónica normal, *B. fragilis* es el anaerobio aislado con mayor frecuencia en las infecciones intraabdominales y bacteriemia. En un modelo animal de septicemia intraabdominal, se identificó al polisacárido capsular como el principal factor de virulencia de *B. fragilis*; este polímero tiene una función importante y específica en la inducción de abscesos. En una serie de estudios biológicos y moleculares detallados sobre este factor de virulencia, se observó que *B. fragilis* produce cuando menos ocho polisacáridos capsulares, número mucho mayor que el publicado para cualquier otra bacteria encapsulada. *B. fragilis* exhibe polisacáridos de superficie definidos ya sea solos o combinados regulando la expresión de estas cápsulas a manera de encendido y apagado por medio de la inversión reversible de segmentos del DNA dentro de los promotores de los operones que contienen los genes necesarios para la síntesis de polisacáridos. El análisis estructural de dos de estos polisacáridos, PSA y PSB, reveló que cada polímero consta de unidades repetitivas con grupos de aminoácidos libres con carga positiva y negativa. Esta característica estructural es rara entre los polisacáridos bacterianos y el potencial de PSA, y en menor grado de PSB, para inducir abscesos en animales depende de esta forma de carga zwiteriónica. La inducción de abscesos intraabdominales guarda relación con la capacidad del polisacárido de estimular la liberación de citocinas, en especial de interleucina (IL) 8, IL-17 y del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α, *tumor necrosis factor-alpha*) por las células peritoneales residentes a través de mecanismos dependientes del receptor tipo Toll 2. La liberación de citocinas y quimiocinas da lugar a quimiotaxis de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) al peritoneo, donde se adhieren a las células mesoteliales inducidas por el TNF-α para estimular su expresión de la molécula de adherencia intercelular 1 (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule 1*). Los PMN adheridos a las células que expresan ICAM-1 probablemente representen el nido en el que se origina el absceso. El PSA también activa los linfocitos T para que produzcan ciertas citocinas, que incluyen a la IL-17 y al interferón γ, necesarios para la formación de abscesos.

B. fragilis produce otros factores de virulencia que le permiten predominar en la enfermedad. Este microorganismo sintetiza vellosidades, fimbrias y hemaglutininas que le ayudan a adherirse a las superficies de las células hospedadoras. Además, las especies de *Bacteroides* producen numerosas enzimas y toxinas que contribuyen a su patogenicidad. *B. fragilis* produce enzimas como neuraminidasa, proteasa, glucosidasa y superóxido-dismutasa. Las bacterias anaerobias producen varias exoproteínas que aumentan la virulencia del microorganismo. La colagenasa causada por *P. gingivalis* acentúa la destrucción de los tejidos. Se ha observado cierta relación entre las cepas de *B. fragilis* positivas para enterotoxina BFT con episodios clínicos de diarrea en niños y adultos. La BFT es una metaloproteasa con efectos citopáticos para las células epiteliales intestinales e induce la secreción de líquido y lesión de los tejidos en las asas intestinales ligadas de los animales experimentales. La evidencia más reciente en modelos de ratón indica que quizá las cepas productoras de enterotoxina de *B. fragilis* participan en el carcinoma de colon.

Las exotoxinas producidas por las especies de *Clostridium,* incluidas la toxina botulínica, toxina tetánica, toxinas A y B de *C. difficile* y cinco toxinas producidas por *Clostridium perfringens* forman parte de las toxinas bacterianas más virulentas en los estudios sobre de mortalidad en ratones. Las bacterias anaerobias grampositivas como *B. fragilis* poseen LPS (endotoxinas) que son entre 100 y 1 000 veces menos potentes desde el punto de vista biológico que las endotoxinas de las bacterias aerobias gramnegativas. Esta inactividad biológica relativa explica la menor frecuencia de coagulación intravascular diseminada y púrpura en la bacteriemia por *Bacteroides* que en la bacteriemia por bacilos facultativos y aerobios gramnegativos. Una excepción es la LPS de *Fusobacterium*, que constituye la causa de la gravedad del síndrome de Lemierre (véase "Complicaciones de las infecciones de cabeza y cuello por anaerobios", más adelante).

ESTUDIO DEL PACIENTE
Infecciones por microorganismos anaerobios mixtos

En la valoración de pacientes con posibles infecciones por bacterias anaerobias se deben considerar varios puntos.

1. Casi todos los microorganismos colonizan sitios en mucosas y son comensales; muy pocos causan enfermedad. Cuando estos microorganismos causan una enfermedad, a menudo ocurre en proximidad con la mucosa que colonizan.
2. Para que los anaerobios produzcan una infección deben extenderse más allá de las barreras normales de las mucosas.
3. Es necesario que se den las condiciones que favorecen la propagación de estas bacterias, en particular un descenso importante de la capacidad de oxidorreducción. Entre esas condiciones se presentan las regiones traumatizadas, las zonas de destrucción hística o con deterioro del riego sanguíneo y las complicaciones de una infección previa que produzca necrosis.
4. Con frecuencia, existe una abundante y compleja microflora infecciosa. Por ejemplo, en el mismo foco de supuración se pueden aislar hasta 12 tipos diferentes de microorganismos.
5. Los anaerobios se encuentran sobre todo en las cavidades con abscesos o en los tejidos con necrosis. El dato de un absceso en un

enfermo en el que los cultivos habituales no logran aislar microorganismos es un dato esencial para sospechar que ese absceso contiene bacterias anaerobias. Es frecuente que los frotis de este "pus estéril" muestren gran abundancia de bacterias en la tinción de Gram. Aunque algunos microorganismos facultativos, como *Staphylococcus aureus*, son asimismo capaces de producir abscesos, los abscesos viscerales o de los tejidos profundos deben hacer pensar en la posibilidad de una infección por anaerobios.

6. En las infecciones de tejidos profundos por anaerobios en muchos casos se encuentra gas, pero su presencia no es diagnóstica porque también puede producirse por bacterias aerobias.
7. Si bien una infección o la secreción de olor pútrido se considera diagnóstico de infección por anaerobios, esta manifestación suele presentarse en etapas avanzadas de la evolución y se presenta en sólo 30 a 50% de los casos.
8. Algunas especies (el mejor ejemplo es el grupo de *B. fragilis*) requieren un tratamiento específico. No obstante, muchas de estas infecciones sinérgicas pueden curar con antibióticos que actúan contra algunos, aunque no todos, microorganismos causales. El tratamiento antibiótico, combinado con desbridamiento y drenaje, interrumpe las relaciones de interdependencia que mantienen las bacterias, y algunas de las especies que son resistentes al antibiótico no sobreviven sin los demás microorganismos infecciosos.
9. En los enfermos con infecciones por anaerobios puras son raras las manifestaciones de coagulación intravascular diseminada.

EPIDEMIOLOGÍA

Las dificultades para obtener cultivos apropiados, la contaminación de estos cultivos por la microbiota normal o por bacterias aerobias y la falta de técnicas de cultivo fidedignas y de fácil ejecución han hecho que no se dispongan de datos exactos sobre la incidencia o la prevalencia de las infecciones por anaerobios. Sin embargo, estas infecciones son comunes en los hospitales con servicios de cirugía, traumatología, obstetricia y ginecología. Dependiendo de la institución, las bacterias anaerobias constituyen casi 0.5 a 12% de todos los casos de bacteriemia.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infecciones por anaerobios en boca, cabeza y cuello Las bacterias anaerobias con frecuencia participan en infecciones de boca, cabeza y cuello (cap. 44). Los aislados predominantes son componentes de la microbiota normal de las vías respiratorias altas, sobre todo del grupo de *Bacteroides oralis*, especie de *Prevotella* pigmentada, *P. asaccharolytica*, especie de *Fusobacterium*, peptoestreptococos y estreptococos microaerófilos.

Las infecciones de tejidos blandos de la región bucofacial pueden o no tener origen dental. Las infecciones dentales (sobre todo caries dental y enfermedad periodontal [gingivitis y periodontitis]) son comunes y suelen tener consecuencias locales (en especial la pérdida de los dientes) y la posible diseminación a los tejidos aponeuróticos profundos de cabeza y cuello, una complicación potencialmente letal. Las infecciones de la boca pueden originarse en la placa dental subgingival o supragingival compuesta por bacterias que colonizan la superficie de los dientes. La formación de la placa supragingival inicia con la adherencia de bacterias grampositivas a la superficie del diente. Esta formación de placa se ve influida por los componentes de la saliva y de la alimentación, la higiene bucal y factores locales del hospedador. La placa supragingival puede producir caries dental e invasión adicional, pulpitis (infección endodóntica) que puede perforar aún más el hueso alveolar y producir absceso periapical. La placa subgingival se asocia con infecciones periodontales (p. ej., gingivitis, periodontitis y absceso periodontal) que se diseminan a estructuras adyacentes como la mandíbula, lo que produce osteomielitis de los senos maxilares. La periodontitis también puede producir infección diseminada que afecta el hueso o tejidos blandos adyacentes. En el tejido periodontal sano, la microbiota escasa consiste sobre todo en microorganismos grampositivos como *Streptococcus sanguinis* y especies de *Actinomyces*. En presencia de gingivitis, existe una desviación de la proporción de bacilos gramnegativos anaerobios de la flora gingival, en que predomina *Prevotella intermedia*. En la periodontitis franca, la complejidad de la mirobiota se incrementa aún más. Las cepas aisladas que predominan son *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Treponema denticola* y *Tannerella forsythensis*.

Gingivitis ulcerosa necrosante La gingivitis puede convertirse en una infección necrosante (*boca de trinchera, estomatitis de Vincent*) (cap. 44). El comienzo de la enfermedad suele ser repentino y se vincula con encías sensibles y sangrantes, halitosis y mal sabor de boca. La mucosa gingival, sobre todo las papilas interdentarias, se ulceran y pueden estar cubiertas de exudado grisáceo fácil de desprender con una presión ligera. Puede haber manifestaciones generales, como fiebre, linfadenopatías cervicales y leucocitosis.

El noma (*cancrum oris*) es una infección necrosante de la mucosa bucal. Se caracteriza por la destrucción del tejido blando y de hueso, y avanza rápidamente de inflamación gingival a gangrena bucofacial. Es más frecuente en niños pequeños (uno a cuatro años de edad) con desnutrición o una enfermedad generalizada. Esta infección es mundial pero es más frecuente en el África subsahariana.

Infecciones necrosantes agudas de la faringe Suelen acompañar a la gingivitis ulcerosa. Se produce una faringitis intensa, halitosis y mal sabor de boca, junto con sensación de ahogo y fiebre. La exploración de la faringe revela inflamación edematosa de los pilares faríngeos, que se presentan rojos, ulcerados y cubiertos por una membrana grisácea que se desprende fácilmente. Son frecuentes la linfadenopatía y la leucocitosis. La enfermedad puede durar unos días o, si no recibe tratamiento, persiste durante semanas. Las lesiones comienzan siendo unilaterales, pero pueden propagarse al otro lado de la faringe o a la laringe. Si el paciente aspira material infectado se producirán abscesos pulmonares.

Infecciones del espacio perifaríngeo Estas infecciones se originan por la diseminación de microorganismos de las vías respiratorias altas a espacios potenciales formados por planos aponeuróticos de la cabeza y cuello. La causa suele ser polimicrobiana y está constituida por microbiota normal de la mucosa del sitio en que se originó la infección.

El absceso periamigdalino es una complicación de la amigdalitis aguda causada sobre todo por flora mixta que contiene anaerobios (p. ej., *F. necrophorum* y especies de *Peptostreptococcus*) y anaerobios facultativos *Streptococcus* del grupo A (cap. 44). En la infección del espacio submandibular (*angina de Ludwig*), 80% de los casos se origina por la infección de tejidos blandos que rodean el segundo y tercer molares. Esta infección produce inflamación local notable de los tejidos con dolor, trismo y desplazamiento de la lengua en dirección superior y posterior. El edema submandibular del cuello puede alterar la deglución y causar obstrucción respiratoria. En algunos casos, la traqueostomía puede salvar la vida. La actinomicosis cervicofacial (cap. 200) se produce por un anaerobio estricto/facultativo, ramificado, grampositivo, que no forma esporas, y que es parte de la microbiota bucal normal. Es una enfermedad crónica que se caracteriza por formación de abscesos, trayectos fistulosos con secreción a través de los mismos, destrucción ósea y fibrosis. Puede confundirse con facilidad con cáncer o enfermedad granulomatosa. La actinomicosis afecta con menos frecuencia al tórax, abdomen, pelvis y SNC.

Sinusitis y otitis Se ha implicado a las bacterias anaerobias en la sinusitis crónica, pero tienen una escasa participación en la sinusitis aguda. En varios estudios sobre sinusitis crónica se encontraron bacterias anaerobias en 0 a 52% de los casos, lo que dependió del método utilizado para la obtención de las muestras. Es común la infección polimicrobiana y los microorganismos predominantes son *Prevotella* pigmentada, *Fusobacterium* y especies de *Peptostreptococcus* y *P. acnes*. Los bacilos gramnegativos aerobios y *S. aureus* también se encuentran implicados en la sinusitis crónica. En gran porcentaje de los casos de otitis media supurada crónica en niños se aísla una bacteria anaerobia. Sin embargo, se desconoce la repercusión de los anaerobios en la otitis media aguda.

Complicaciones de las infecciones por anaerobios de cabeza y cuello La diseminación por contigüidad en sentido craneal de estas infecciones puede originar una osteomielitis del cráneo o de la mandíbula o infecciones intracraneales, como abscesos cerebrales o empiema subdural. La propagación en sentido caudal puede ocasionar mediastinitis o infecciones pleuropulmonares. También pueden producirse complicaciones hematógenas a partir de infecciones de cabeza y cuello por anaerobios. La bacteriemia, que a veces es polimicrobiana, puede ocasionar una endocarditis u otras infecciones a distancia. El síndrome de Lemierre (cap. 44) se ha convertido en un trastorno poco común en la era de los antibióticos, y consiste en la infección bucofaríngea aguda con tromboflebitis séptica secundaria de la vena yugular interna y con metástasis frecuentes, más a menudo al pulmón. *F. necrophorum* es la causa habitual. Esta infección por lo común inicia con una faringitis, seguida de invasión local en el espacio faríngeo lateral con la tromboflebitis resultante de la vena yugular interna. Una tríada clínica típica informada en series recientes consiste en faringitis, hin-

chazón hipersensible del cuello e infiltrados pulmonares sin formación de cavidades.

Infecciones del SNC Las infecciones de este sistema asociadas con bacterias anaerobias son absceso cerebral, absceso epidural y empiema subdural. La meningitis por anaerobios es poco frecuente y sólo está relacionada con acumulaciones parameníngeas o infección de vías de derivación. Si se emplean técnicas bacteriológicas óptimas, hasta en 85% de los abscesos cerebrales se cultivan bacterias anaerobias. La mayor parte de los abscesos cerebrales por anaerobios se origina por extensión directa desde una infección otorrinolaringológica como otitis, sinusitis e infección dental. Otras veces se disemina por vía hematógena desde un punto distante, casi siempre intraabdominal o pélvico. Bacterias aisladas con frecuencia incluyen especies de *Peptostreptococus*, *Fusobacterium*, *Bacteroides*, *Prevotella*, *Propionebacterium*, *Eubacterium*, *Veillonella* y de *Actinomyces*. Los estreptococos facultativos o microaerófilos y las bacterias coliformes a menudo forman parte de la flora mixta en los abscesos cerebrales.

Infecciones pleuropulmonares Las infecciones pulmonares por anaerobios son resultado de la aspiración del contenido bucofaríngeo en pacientes con un trastorno predisponente como disfagia por daño neurológico o esofágico, pérdida transitoria del conocimiento por intoxicación alcohólica o por droga, convulsiones, traumatismo craneoencefálico y apoplejía. Uno de los síndromes clínicos ligado a la infección pleuropulmonar por anaerobios secundaria a aspiración es la neumonitis por aspiración, que se complica con neumonía necrosante, absceso pulmonar y empiema. Muchas de estas infecciones tienen una evolución indolente que podría utilizarse como indicio clínico para diferenciarlas, como por ejemplo, de la neumonía neumocócica, que muchas veces se presenta con inicio agudo, escalofríos intensos y evolución rápida.

Los anaerobios más frecuentes en las infecciones pleuropulmonares forman parte de la microbiota bucal, especialmente de las fisuras gingivales y comprenden a *Prevotella* pigmentada y no pigmentada, *Peptostreptococcus,* especies de *Bacteroides* y *F. nucleatum*. Muchas de estas infecciones son mixtas por aerobios y anaerobios y los principales aerobios que se aíslan en la neumonía por aspiración extrahospitalaria son estreptococos microaerófilos como *Streptococcus milleri*. Los estudios que utilizan técnicas detalladas de cultivo en pacientes con absceso pulmonar de origen extrahospitalario demuestran que los microorganismos patógenos más frecuentes son estreptococos tanto aerobios como microaerófilos (60% de los casos) y los segundos más frecuentes son anaerobios (26%). En un estudio sobre neumonía por aspiración llevado a cabo en una institución de estancia prolongada, las cepas que con mayor frecuencia se aislaron fueron bacilos gramnegativos (49%), anaerobios (16%) y *S. aureus* (12%). La neumonía por aspiración de origen nosocomial casi siempre comprende una mezcla de anaerobios y bacilos gramnegativos o *S. aureus*.

NEUMONITIS POR ASPIRACIÓN La neumonitis por aspiración bacteriana debe distinguirse de otros síndromes clínicos vinculados a aspiración que no son de origen bacteriano. Hay un síndrome debido a la aspiración de un cuerpo sólido, por lo general alimentos. Es frecuente la obstrucción de los bronquios principales con la consiguiente atelectasia e inflamación inespecífica moderada. El tratamiento consiste en la extracción del cuerpo extraño. El segundo síndrome de aspiración se confunde más fácilmente con la aspiración bacteriana. El llamado *síndrome de Mendelson*, una neumonitis química, se presenta por regurgitación del contenido gástrico y aspiración de sustancias químicas, por lo común jugo gástrico. Con gran rapidez se produce inflamación pulmonar, con destrucción del revestimiento alveolar y trasudación de líquido hacia el espacio alveolar. Es característico el desarrollo de este síndrome horas después de la anestesia, cuando el reflejo nauseoso está deprimido. El enfermo presenta taquipnea, hipoxia y fiebre. Puede haber leucocitosis y la radiografía de tórax suele pasar pronto de la normalidad a la opacidad bilateral completa en un plazo de 8 a 24 h. La expectoración es mínima. Los signos y los síntomas pulmonares pueden resolverse pronto con el tratamiento sintomático o producir una insuficiencia respiratoria en cuestión de días por el ulterior desarrollo de una sobreinfección bacteriana. No está indicado el tratamiento con antibióticos, excepto si sobreviene una infección bacteriana.

A diferencia de estos síndromes, la neumonía bacteriana por broncoaspiración se desarrolla a lo largo de varios días o semanas, y no en unas cuantas horas. Es frecuente que aquellos con este síndrome que ingresan en el hospital lleven varios días enfermos, por lo general con febrícula, malestar y expectoración. En algunos pacientes, la pérdida de peso y anemia reflejan un proceso más crónico. Por lo general, los antecedentes del paciente revelan factores predisponentes para la broncoaspiración, como consumo excesivo de alcohol o residir en asilos. En la exploración a menudo se encuentra evidencia de enfermedad periodontal. El esputo de forma característica no es fétido, a menos que el proceso haya durado al menos una semana. En la tinción de Gram del esputo se hace evidente la presencia de flora bacteriana mixta con abundantes PMN. El esputo expectorado es poco fiable para los cultivos por anaerobios por la inevitable contaminación con microbiota bucal normal. Pueden obtenerse muestras fiables para cultivo a través de broncoaspiración transtraqueal o transtorácica, técnicas que rara vez se utilizan en la actualidad. El cultivo de muestras obtenidas con cepillo protegido o con líquido de lavado broncoalveolar obtenido por broncoscopia es tema de controversia.

La radiografía torácica muestra consolidación en segmentos pulmonares declives: los segmentos basales de los lóbulos inferiores si el paciente sufrió la broncoaspiración en posición erecta y en los segmentos posteriores del lóbulo superior (por lo general en el lado derecho) o en el segmento superior del lóbulo inferior si el paciente sufre broncoaspiración en decúbito dorsal.

NEUMONITIS NECROSANTE Esta forma de neumonitis por anaerobios se caracteriza por múltiples abscesos pequeños que se extienden y afectan a varios segmentos pulmonares. El proceso puede ser insidioso o fulminante, y es un síndrome menos frecuente que la neumonía por aspiración o que el absceso pulmonar, e incluye manifestaciones de ambos tipos de infección.

ABSCESOS PULMONARES POR ANAEROBIOS **(cap. 154)**. Se producen a causa de una infección pulmonar subaguda por anaerobios. En general, el síndrome clínico consiste en el antecedente de síntomas generales, como malestar, pérdida de peso, fiebre, escalofríos y esputo fétido, que pueden durar semanas **(cap. 153)**. Es característico que los individuos que presentan abscesos pulmonares tengan infecciones dentales y periodontales, pero se han señalado abscesos de pulmón en enfermos desdentados. Las cavidades con abscesos pueden ser únicas o múltiples y suelen localizarse en segmentos pulmonares declives **(fig. 201-1)**. Los abscesos por anaerobios deben distinguirse de los vinculados a la tuberculosis, a las neoplasias y a otros procesos.

La embolia pulmonar séptica puede originarse de la cavidad abdominal o de infecciones en el aparato reproductor femenino y además causar neumonía por anaerobios y abscesos.

EMPIEMA El empiema es manifestación de una infección pulmonar por anaerobios de larga evolución complicada por fístula broncopleural. Las manifestaciones clínicas son similares a las de otras infecciones pulmonares por anaerobios, entre ellas el esputo fétido. Los enfermos pueden quejarse de dolor precordial pleurítico y de intensa hipersensibilidad de la pared torácica.

FIGURA 201-1. Radiografía de tórax de un absceso en el lóbulo inferior del pulmón derecho de un alcohólico de 60 años. *(De: GL Mandell [ed]: Atlas of Infectious Diseases, Vol VI. Philadelphia Current Medicine Inc, Churchill Livingstone, 1996; con autorización.)*

El empiema puede quedar encubierto por una neumonitis subyacente, y deberá sospecharse especialmente cuando la fiebre persista a pesar de la administración de antibióticos. Una exploración clínica diligente y una ecografía para localizar un empiema loculado son los métodos de diagnóstico más importantes. Es frecuente la obtención de un exudado fétido mediante toracocentesis. Los cultivos del líquido pleural infectado dan una media de 3.5 especies de anaerobios y 0.6 especies de bacterias facultativas o aerobias. Es necesario el drenaje. Pueden transcurrir varios meses para que desaparezca la fiebre, se recupere la sensación de bienestar y se resuelva del proceso.

La extensión a partir de una infección subdiafragmática también puede ocasionar un empiema por anaerobios.

Infecciones intraabdominales Éstas suelen ser polimicrobianas (sobre todo peritonitis y abscesos) y representan la microbiota intestinal normal (en especial del colon). Tales infecciones suelen seguir roturas en la mucosa que ocurren como consecuencia de apendicitis, diverticulitis, cánceres, enfermedad intestinal inflamatoria, cirugías o traumatismos. En promedio, se aíslan cuatro a seis especies por muestra enviada a laboratorio de microbiología, con predominio de bacilos gramnegativos aerobios/facultativos entéricos, anaerobios y estreptococos/enterococos. Los aislados más comunes son *Escherichia coli* (se halla en ≥50% de los pacientes) y *B. fragilis* (30 a 50%). Otros anaerobios que se aíslan con frecuencia en este tipo de infección son *Peptostreptococcus*, *Prevotella* y especies de *Fusobacterium*. *Clostridium* genera infecciones graves. El predominio de cuatro a seis especies de bacterias de las más de 500 especies que habitan en la mucosa del colon se debe a factores de virulencia de estas especies y a la imposibilidad de que los laboratorios clínicos cultiven muchas otras especies que viven en esta mucosa.

La enfermedad que se origina de perforaciones proximales refleja la microbiota de este sitio, con predominio de bacterias grampositivas aerobias y anaerobias y *Candida*.

La enterocolitis neutropénica (tiflitis) se ha relacionado con infección por anaerobios en el ciego, pero (en el contexto de la neutropenia [cap. 104]) puede afectar a la totalidad del intestino. Los pacientes suelen presentar fiebre, dolor, hipersensibilidad, distensión abdominal y diarrea acuosa. La pared intestinal está edematosa, con hemorragias y necrosis. Algunos expertos consideran que el patógeno primario es *Clostridium septicum*, pero también se ha implicado a otros clostridios y a infecciones mixtas por anaerobios. Más de 50% de los pacientes con signos clínicos iniciales puede beneficiarse del tratamiento antibiótico y del reposo intestinal. En ocasiones resulta necesaria la cirugía para retirar intestino gangrenoso. **El capítulo 159 presenta una revisión completa de las infecciones intraabdominales.**

En un número reducido de niños pequeños y adultos, se ha relacionado *B. fragilis* enterotoxígeno con diarrea acuosa. En estudios de casos y grupo testigo de niños con diarrea no diagnosticada se aisló este microorganismo en un número bastante mayor de niños con diarrea que en el grupo testigo.

Infecciones pélvicas La vagina de la mujer sana es uno de los principales reservorios de bacterias aerobias y anaerobias. En la microbiota normal del aparato genital femenino, los anaerobios superan a los aerobios en una proporción aproximada de 10:1, e incluyen cocos grampositivos y especies de *Bacteroides* (cuadro 201-1). Los anaerobios se aíslan en la mayoría de los pacientes con infecciones genitales no originadas por un microorganismo patógeno de transmisión sexual. Los principales agentes patógenos anaerobios son *B. fragilis*, *P. bivia*, *P. disiens*, *P. melaninogenica*, cocos anaerobios y especies de clostridios. Los anaerobios se identifican con frecuencia en la enfermedad pélvica inflamatoria, absceso pélvico, endometritis, abscesos tuboováricos, aborto séptico e infecciones de heridas quirúrgicas o posparto. Aunque con frecuencia estas infecciones son mixtas, con participación de anaerobios y coliformes, las infecciones por anaerobios puras, sin coliformes ni otras especies de bacterias facultativas, son más frecuentes en las infecciones pélvicas que en las intraabdominales. Estas infecciones pueden complicarse con tromboflebitis supurativa de las venas pélvicas y desencadenar episodios repetidos de embolias pulmonares sépticas. **En el capítulo 163 se presenta una revisón completa sobre la enfermedad inflamatoria pélvica.**

Las bacterias anaerobias se consideran factores que contribuyen a la causa de la vaginosis bacteriana. Este síndrome de origen desconocido se caracteriza por descargas fétidas profusas y un cambio en la ecología bacteriana que resulta de la sustitución de la microbiota normal dominada por *Lactobacillus* por un sobrecrecimiento de especies bacterianas que incluyen *Gardnerella vaginalis*, especies de *Prevotella*, especies de *Mobiluncus*, peptoestreptococos y micoplasmas genitales. Un estudio basado en la identificación de la fracción 16S de rRNA encontró que predominaban otros anaerobios en los casos pero no en los grupos testigo: *Atopobium*, *Leptotrichia*, *Megasphaera* y *Eggerthella*. Las infecciones pélvicas por especies de *Actinomyces* se han asociado con el uso de dispositivos intrauterinos (cap. 200).

Infecciones de la piel y de los tejidos blandos Las lesiones cutáneas, óseas o de los tejidos blandos por traumatismos, isquemia o cirugías crean un medio apropiado para las infecciones por anaerobios. Dichas infecciones se producen con mayor frecuencia en regiones predispuestas a la contaminación con heces o con secreciones de las vías respiratorias altas, como las infecciones que acompañan a la cirugía intestinal, las úlceras por decúbito o las mordeduras infligidas por seres humanos. Estos microorganismos se han aislado también en abscesos cutáneos, abscesos rectales o infecciones de las glándulas sudoríparas axilares (*hidradenitis supurativa*). A menudo se cultivan anaerobios en las úlceras de los pies de pacientes diabéticos. Las infecciones de tejidos blandos profundos asociadas con bacterias anaerobias presentan celulitis con crepitación, celulitis sinérgica, gangrena y fascitis necrosante (caps. 156 y 179).

Estas infecciones cutáneas o de tejidos blandos suelen ser polimicrobianas. Se puede aislar un promedio de 4.8 especies bacterianas, con una proporción aproximada de 3:2 entre anaerobios y aerobios. Los microorganismos que se encuentran más a menudo son especies de *Bacteroides*, especies de peptoestreptococos, enterococos, especies de clostridios y especies de *Proteus*. La presencia de anaerobios en este tipo de infecciones se vincula con una mayor frecuencia de fiebre, lesiones fétidas, presencia de gas en los tejidos o una úlcera visible en el pie.

La gangrena sinérgica de bacterias anaerobias (*gangrena de Meleney*) es una infección poco común de las aponeurosis superficiales y se caracteriza por dolor bien localizado, eritema e hinchazón seguida de induración. Se observa un eritema que rodea una zona central de necrosis. A medida que la necrosis y el eritema se extienden hacia la periferia, en el centro se forma una úlcera con tejido de granulación. El único síntoma es el dolor; la fiebre no es frecuente. En la mayor parte de estas infecciones suelen intervenir combinaciones de especies de *Peptostreptococcus* y *S. aureus*; la localización habitual de la infección es una herida quirúrgica abdominal o la zona que rodea la úlcera de una extremidad. El tratamiento consiste en extirpación quirúrgica del tejido necrótico y administración de antibióticos.

La *fascitis necrosante* es una enfermedad destructiva de rápida diseminación que afecta las aponeurosis, y que por lo general se atribuye al estreptococo del grupo A (cap. 173), pero que también puede ser una infección mixta con anaerobios y aerobios, que ocurre por lo general después de cirugías y en pacientes con diabetes o vasculopatía periférica. Los anaerobios aislados con mayor frecuencia en tales infecciones son especies de *Peptostreptococcus* y de *Bacteroides*. Es posible encontrar gas en los tejidos. De la misma forma, la mionecrosis puede ir acompañada de infección mixta por anaerobios. La *gangrena de Fournier* consiste en una celulitis que afecta al escroto, el perineo y la pared abdominal anterior, donde los microorganismos anaerobios mixtos se propagan a lo largo de los planos aponeuróticos externos profundos y ocasiona una extensa pérdida cutánea.

Infecciones óseas y articulares Aunque la actinomicosis (cap. 200) es, en todo el mundo, la causa más común de infecciones del hueso por anaerobios, otros microorganismos, como especies de *Peptostreptococcus* o cocos microaerófilos, especies de *Bacteroides*, de *Fusobacterium* y de *Clostridium* también pueden aislarse en la osteomielitis (cap. 158). Estas infecciones a menudo causan infecciones de los tejidos blandos adyacentes. Muchos pacientes con osteomielitis por bacterias anaerobias exhiben signos de infección por anaerobios en otro sitio del organismo; por lo general el origen de estos microorganismos son los tejidos blandos adyacentes infectados. Algunos ejemplos son las úlceras del pie diabético y las úlceras de decúbito que se complican con osteomielitis mixta por aerobios y anaerobios. La diseminación hematógena del hueso es poco frecuente. En las infecciones del maxilar superior y la mandíbula se encuentran especies de *Prevotella* y *Porphyromonas*, mientras que en las osteomielitis de los huesos largos que siguen a fracturas o traumatismos se han descrito como microorganismos anaerobios especies de *Clostridium*. También se han aislado fusobacterias en cultivos puros de osteomielitis adyacentes a los senos paranasales. En las infecciones que afectan al cráneo, la mastoides y los implantes protésicos en el hueso se han descrito especies de *Peptostreptococcus* y cocos como microorganismos patógenos importantes. En los pacientes con osteomielitis, la muestra para cultivo más fiable es la biopsia ósea sin tejido cutáneo o subcutáneo normal no infectado.

A diferencia de lo que sucede en la osteomielitis por anaerobios, la mayor parte de la artritis por anaerobios (cap. 157) comprende una sola cepa aislada y es secundaria a diseminación hematógena. En la artritis séptica por anaerobios se aíslan principalmente especies de *Fusobacterium*. Casi todos estos individuos presentan infecciones periamigdalinas no controladas que evolucionan hacia la tromboflebitis séptica de las venas del cuello (síndrome de Lemierre) y acaban en una diseminación hematógena que muestra predilección por las articulaciones. A diferencia de la osteomielitis por anaerobios, la mayor parte de las pioartritis por anaerobios no son polimicrobianas y pueden adquirirse por vía hematógena. Los anaerobios son patógenos importantes en las infecciones de las prótesis articulares; los agentes causales de estas infecciones (como especies de *Peptostreptococcus* y *P. acnes*) forman parte de la microbiota normal de la piel.

Bacteriemia La bacteriemia transitoria es un acontecimiento bien conocido que se observa en personas sanas cuando se lesiona la barrera anatómica de las mucosas (p. ej., extracciones dentales o raspado dental). Estos episodios bacteriémicos, que a menudo se deben a anaerobios, no suelen tener consecuencias patológicas. No obstante, las bacterias anaerobias se encuentran en hemocultivos de pacientes con enfermedad grave cuando se utilizan las técnicas de cultivo apropiadas. Los anaerobios representan 5% (rango en diversos hospitales, 0.5 a 12%) de casos de bacteriemia importante desde el punto de vista clínico. La frecuencia de bacteriemia anaerobia descendió del decenio de 1970 a principios del decenio de 1990. Este cambio probablemente es secundario a la administración de antibióticos profilácticos antes de una cirugía intestinal, al diagnóstico oportuno de las infecciones circunscritas y a la aplicación empírica de antibióticos de amplio espectro ante una supuesta infección. Las publicaciones más recientes presentan datos contradictorios en cuanto a las tasas de bacteriemia anaerobia. En un estudio de la Clínica Mayo se compararon tres periodos (1993-1996, 1997-2000 y 2001-2004) y se encontró un incremento de 74% en la frecuencia promedio de bacteriemia por anaerobios; este dato contrasta con el descenso de 45% en la frecuencia de 1977 a 1988 en dicha institución. Por el contrario, en una publicación de Suiza se compararon dos periodos (1997-2001 y 2002-2006) y se observó descenso en el número de hemocultivos con anaerobios positivos y la proporción de cepas aisladas de anaerobios en los hemocultivos.

La mayor parte de las bacteriemias por anaerobios se origina por bacilos gramnegativos, principalmente del grupo *B. fragilis,* siendo *B. fragilis* la cepa aislada con más frecuencia (60 a 80% de los casos). Otros microorganismos que generan bacteriemia son especies de *Clostridium* (10%), especies de *Peptostreptococcus* (10%) y especies de *Fusobacterium* (5%).

Una vez identificado el microorganismo, por lo general es posible deducir la puerta de entrada al torrente sanguíneo y el problema subyacente que condujo a la invasión de la sangre, al conocer su lugar de residencia habitual. Por ejemplo, la bacteriemia mixta por anaerobios, incluido *B. fragilis*, indica una afección del colon con interrupción de la mucosa por neoplasias, diverticulitis u otras lesiones inflamatorias. Algunos factores que predisponen a la bacteriemia por anaerobios son las enfermedades debilitantes como cáncer, diabetes, trasplante de órganos y cirugía abdominal y pélvica. En un estudio de casos y grupos testigo, anidado y retrospectivo, se identificó a la diabetes como factor de riesgo de bacteriemia por anaerobios cuando se desconoce el origen de la infección. Las manifestaciones iniciales están condicionadas por la puerta de entrada y reflejan la localización del proceso. Cuando se produce una invasión del torrente sanguíneo, los pacientes pueden presentar muy mal estado general, con escalofríos y fiebre héctica. El cuadro clínico se parece al de la septicemia por bacilos aerobios gramnegativos. Aunque en la bacteriemia por anaerobios se han señalado otras complicaciones, como tromboflebitis séptica y choque séptico, su incidencia vinculada a la bacteriemia por anaerobios es escasa. La bacteriemia por anaerobios es un proceso potencialmente letal que exige un diagnóstico rápido y un tratamiento apropiado. El índice de mortalidad publicado es elevado y varía de 25 a 44%, y aparentemente se incrementa con la edad del paciente (con tasas informadas superiores a 66% en los pacientes mayores de 60 años), con los aislamientos polimicrobianos en el torrente sanguíneo y con la imposibilidad de extirpar el foco de infección por vía quirúrgica. La tasa de mortalidad atribuible a la bacteriemia que se relaciona con el grupo de *B. fragilis* se examinó en un estudio de casos y grupos testigo comparable. Los pacientes con bacteriemia por el grupo *B. fragilis* presentó una tasa de mortalidad significativamente más alta (28 frente a 8%), con una tasa de mortalidad atribuible de 19.3% y un índice de riesgo de mortalidad de 3.2.

Endocarditis y pericarditis (Cap. 155) La endocarditis por anaerobios es poco frecuente. Sin embargo, los estreptococos anaerobios, que con frecuencia se clasifican incorrectamente, son responsables de esta enfermedad con mayor frecuencia de lo que suele creerse. Los anaerobios gramnegativos sólo en raras ocasiones producen endocarditis. Los signos y síntomas de endocarditis por anaerobios son semejantes a los de la endocarditis por microorganismos facultativos. La mortalidad relacionada con la endocarditis por anaerobios se ha situado entre 21 y 43 por ciento.

Los anaerobios, en particular *B. fragilis* y las especies de *Peptostreptococcus*, sólo excepcionalmente se encuentran en el líquido pleural infectado. La pericarditis por anaerobios se vincula con una tasa de mortalidad superior a 50%. Los anaerobios pueden llegar al espacio pericárdico mediante diseminación hematógena, por extensión a partir de un órgano en contigüidad (p. ej., corazón o esófago) o por inoculación directa a causa de un traumatismo o una cirugía.

DIAGNÓSTICO

Hay tres pasos decisivos en el diagnóstico de la infección por anaerobios: 1) obtención correcta de las muestras; 2) traslado rápido de las mismas al laboratorio de microbiología, preferentemente en medios para anaerobios, y 3) manipulación adecuada de las muestras en el laboratorio. La toma de muestras debe realizarse meticulosamente en los focos infectados, y así evitar la contaminación con microbiota normal. Si esta contaminación es probable, la muestra no deberá aceptarse para estudio en el laboratorio. Son ejemplos de muestras inaceptables para cultivo de anaerobios el esputo obtenido de la expectoración o por aspiración nasotraqueal, las muestras tomadas con broncoscopio, las tomas directas a través de la cúpula vaginal, las muestras de orina recogidas por micción y las heces. Las muestras apropiadas para cultivo por anaerobios incluyen líquidos corporales estériles como sangre, líquido pleural, líquido peritoneal, líquido cefalorraquídeo (LCR) y aspirados o biopsias de sitios que son estériles en condiciones normales. Como regla general, se prefieren muestras de líquidos o tejidos; deben evitarse las muestras obtenidas con hisopo.

Incluso una exposición breve al oxígeno puede destruir algunos microorganismos anaerobios, lo que produce fracaso de los aislados de laboratorio; por tanto, antes de aspirar la cavidad del absceso, se expulsa el aire de la jeringa y la aguja se cubre con un tapón de goma estéril. También es importante recordar que el tratamiento previo con antibióticos reduce el cultivo de estas bacterias. Las muestras pueden inyectarse en frascos de transporte que contengan un medio reducido o llevarse inmediatamente, dentro de la propia jeringa, al laboratorio. Un retraso en el traslado puede motivar un fracaso en el aislamiento de los anaerobios, debido al contacto con el oxígeno o a la proliferación de microorganismos facultativos que eliminan o encubren a los anaerobios existentes. Todas las muestras procedentes de presuntas infecciones por anaerobios deben ser teñidas con Gram y examinadas en busca de microorganismos con una morfología característica. No es raro que los microorganismos se desarrollen en la tinción de Gram pero que no se aíslen en los cultivos.

La dificultad y el tiempo que se tarda en aislar las bacterias anaerobias con frecuencia obligan a basar el diagnóstico de estas infecciones en los signos de sospecha. Existen pocos indicios clínicos en cuanto a la presencia potencial de bacterias anaerobias en los sitios infectados. La afectación de ciertos puntos en los que existe potencial bajo de oxidorreducción (p. ej., tejidos necróticos avasculares) y la presencia de un absceso sugieren el diagnóstico de infección por anaerobios. Si las infecciones se presentan en la vecindad de superficies mucosas, normalmente colonizadas por microbiota anaerobia, como el tubo digestivo, el aparato genital femenino o la bucofaringe, deberá pensarse en los anaerobios como posibles agentes causales. Es frecuente un olor pútrido, ya que los anaerobios producen ciertos ácidos orgánicos cuando proliferan en el tejido necrótico; su presencia es casi patognomónica de infección por anaerobios, pero su ausencia no excluye a estos microorganismos como posibles agentes causales. La presencia de gas en los tejidos es muy sugerente de infección anaerobia, aunque no es un factor diagnóstico. Como los anaerobios a menudo coexisten con otras bacterias para producir infecciones sinérgicas o mixtas, los exudados teñidos con Gram con frecuencia revelan abundantes bacilos y cocos polimorfos, compatibles con microorganismos anaerobios. Algunas veces, estos microorganismos ofrecerán las características morfológicas propias de especies bien definidas.

Si los cultivos de zonas claramente infectadas resultan negativos, o crecen nada más estreptococos o una sola especie aerobia (como *E. coli*), y la tinción de Gram sólo muestra una microbiota mixta, debe suponerse que los anaerobios no crecieron por algún error del transporte o de las técnicas de cultivo. El hecho de que un individuo no mejore con antibióticos que no son activos contra los anaerobios, como los aminoglucósidos y, en al-

gunas circunstancias, la penicilina, las cefalosporinas y las tetraciclinas, indica la posibilidad de una infección por anaerobios.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR ANAEROBIOS

El tratamiento exitoso de las infecciones por anaerobios requiere la administración de la combinación apropiada de antibióticos, resección quirúrgica, desbridamiento de los tejidos desvitalizados y drenaje, ya sea por medios quirúrgicos o por vía percutánea (guiado por técnicas de imagen como CT, MRI o ecografía). Se deben cerrar inmediatamente las perforaciones, drenar los espacios cerrados, descomprimir los compartimientos hísticos y asegurar un riego sanguíneo suficiente. El drenaje de los abscesos cavitados debe efectuarse tan pronto como se localicen o se desarrolle fluctuación.

ANTIBIOTICOTERAPIA Y RESISTENCIA

Los antibióticos utilizados para el tratamiento de las infecciones por anaerobios deben poseer actividad contra microorganismos tanto aerobios como anaerobios puesto que muchas de estas infecciones son mixtas. Casi siempre es posible seleccionar el tratamiento empírico con base en el tipo de infección, la especie de microorganismo que suele existir en estos casos, los resultados de la tinción de Gram y el conocimiento de los patrones de resistencia antibiótica **(cap. 170 y cuadro 201-2)**. Otros factores que influyen en la secreción de los antibióticos son la necesidad de actividad bactericida y penetración en ciertos órganos (como el cerebro), efectos secundarios y repercusión en la microbiota normal. Los antibióticos activos contra los principales anaerobios desde el punto de vista clínico se dividen en cuatro categorías con base en su actividad pronosticada (cuadro 201-2). Casi todos los fármacos enumerados tienen efectos colaterales, que se describen con detalle en el **capítulo 170**.

La obtención de antibioticogramas de bacterias anaerobias ha sido una labor difícil y ha dado resultados controvertidos. La lentitud con que proliferan muchos anaerobios, la falta de métodos estandarizados y de normas de interés clínico en cuanto a resistencia, así como los resultados generalmente satisfactorios obtenidos con el tratamiento empírico, han mermado el interés por estudiar la sensibilidad de dichos microorganismos a los antibióticos. No obstante, un estudio reciente de pacientes tratados con antibióticos, en los cuales se aisló *Bacteroides* en sangre, encontró tasas de mortalidad de 45% entre aquellos aislados que parecían resistentes a los fármacos utilizados y de 16% entre los individuos que mostraron sensibilidad. Se sabe que es importante realizar pruebas en los pacientes con infecciones graves o prolongadas y en quienes han fallado los antibióticos. También son importantes las pruebas para vigilar la actividad de los fármacos nuevos y registrar los patrones actuales de resistencia entre los anaerobios patógenos. Entre los antibióticos con mayor actividad contra casi todas las bacterias anaerobias se encuentran carbapenémicos, combinaciones de lactámicos beta/inhibidor de lactamasa beta, metronidazol y cloramfenicol.

Un problema creciente es el surgimiento de cepas de bacterias anaerobias resistentes a los antibióticos. Las tasas de resistencia varían según la institución y la región geográfica. En años recientes, se redujo la actividad de clindamicina, cefoxitina, cefotetán y moxifloxacina contra *B. fragilis* y las cepas relacionadas (*B. distasonis*, *B. ovatus*, *B. thetaiotaomicron*, *B. uniformis*, *B. vulgatus*). Se ha informado en fecha reciente resistencia de *B. fragilis* a múltiples fármacos. Casi todos los microorganismos en el grupo de *B. fragilis* (>97%) son resistentes a la penicilina G. Las cefamicinas cefoxitina y cefotetan exhiben mayor actividad contra este grupo, pero las tasas de resistencia se han elevado y la cifra actual alcanza alrededor de 10% en Estados Unidos y es mayor en Argentina (28%) y Europa (17%). Las tasas de resistencia a los lactámicos beta entre los anaerobios, excepto *Bacteroides,* son menores pero muy variables. Las combinaciones de un lactámico beta/inhibidor de la lactamasa beta como ampicilina/sulbactam, ticarcilina/ácido clavulánico y piperacilina/tazobactam constituyen casi siempre buenas opciones terapéuticas contra los anaerobios productores de lactamasa beta como el grupo *B. fragilis*. Las tasas de resistencia observadas en la mayor parte de los países son aún reducidas, pero en varios estudios se ha demostrado resistencia a la ampicilina/sulbactam en 0.5 a 3% de las cepas aisladas en Estados Unidos, 3 a 10% en Europa y 1 a 8% en Argentina. Recientemente, se observó que hasta 48% de las cepas aisladas de *B. fragilis* en Taiwán eran resistentes a la ampicilina/sulbactam y además se observó un incremento considerable de la resistencia a esta combinación entre otras especies de *Bacteroides, Prevotella* y *Fusobacterium*.

Los carbapenémicos (ertapenem, doripenem, meropenem e imipenem) son igual de efectivos contra los anaerobios y menos de 1% de las cepas de *B. fragilis* exhibe resistencia en Estados Unidos y Europa. En otros países se han observado mayores índices de resistencia al carbapenem (5% en Alemania, 8% [al doripenem] en Canadá y 7 a 12% en Taiwán).

El metronidazol es activo contra anaerobios grampositivos, incluido el grupo de *B. fragilis*; se han publicado casos de resistencia, si bien es rara (<1%) tanto en Europa como en Estados Unidos. La resistencia al metronidazol es más frecuente entre los anaerobios grampositivos, incluido *P. acnes,* especies de *Actinomyces*, lactobacilos y estreptococos anaerobios. La clindamicina es activa contra muchos anaerobios. Sin embargo, en Estados Unidos ha aumentado la resistencia a la clindamicina entre el grupo de *B. fragilis,* de 3% en 1982 a 16% en 1996 y 26% en el año 2000, con tasas de hasta 40 a 50% en algunas series. La resistencia a la clindamicina entre los anaerobios que no son *Bacteroides* es mucho menos frecuente (<10%).

La tigeciclina es activa contra algunas bacterias anaerobias, incluidas *Peptostreptococcus, Propionibacterium, Prevotella, Fusobacterium* y la mayor parte de las especies de *Bacteroides*. Su eficacia para el tratamiento de las infecciones intraabdominales resultó ser similar a la de imipenem en dos estudios clínicos doble ciego de fase 3. Por tanto, este fármaco se recomienda como tratamiento aislado en las infecciones aisladas intraabdominales complicadas, pero se han publicado casos de resistencia (cerca de 6%) entre las especies de *Bacteroides* y especies que no son *Bacteroides*.

Las fluoroquinolonas como la moxifloxacina, han demostrado potencial en el tratamiento de las infecciones mixtas por aerobios y anaerobios. En Estados Unidos, en una encuesta se encontró una tasa de 38% de resistencia a la moxifloxacina entre el grupo de *B. fragilis*; en Europa, entre 14 y 30% de las cepas aisladas fueron resistentes a este fármaco, al igual que de 7 a 25% de los anaerobios aislados en hemocultivos en Taiwán. No obstante su actividad *in vitro* excelente contra los anaerobios más importantes en la clínica, el cloramfenicol es menos atractivo que otros fármacos activos para el tratamiento de las infecciones por anaerobios por sus fracasos clínicos demostrados.

CUADRO 201-2 Antibioticoterapia para infecciones por bacilos gramnegativos encontrados con frecuencia

Categoría 1 (casi siempre activo)	Categoría 2 (por lo general activo)	Categoría 3 (resistencia variable)	Categoría 4 (resistencia)
Carbapenémicos (imipenem, meropenem, doripenem)	Tigeciclina	Cefamicinas (cefoxitina, cefotetan)	Aminoglucósidos
Metronidazol[a]	Penicilinas con actividad contra *Pseudomonas* en dosis altas	Clindamicina	Monobactámicos
Combinación de lactámico beta/inhibidor de la lactamasa beta (ampicilina/sulbactam, ticarcilina/ácido clavulánico, piperacilina/tazobactam)		Penicilinas	Trimetoprim/sulfametoxazol
Cloranfenicol[b]		Cefalosporinas	
		Tetraciclina	
		Vancomicina	
		Eritromicina	
		Moxifloxacina	

[a] Por lo general es necesario que se administre en combinación con antibióticos con espectro para bacterias aerobias. Para infecciones que se originan por debajo del diafragma es esencial la administración de antibióticos con actividad contra gramnegativos aerobios. Para infecciones de origen bucal se añaden fármacos con espectro contra bacterias aerobias grampositivas. El metronidazol no tiene actividad contra *Actinomyces, Propionibacterium* u otros bacilos grampositivos no formadores de esporas (p. ej., *Eubacterium, Bifidobacterium*) y es poco fiable contra peptoestreptococos. [b] No obstante su actividad *in vitro* excelente contra los anaerobios más importantes desde el punto de vista clínico, este fármaco es menos atractivo que los demás por sus fracasos clínicos demostrados.

Si un paciente no responde a un fármaco de la categoría 1 o de 2 (cuadro 201-2), debe valorarse la administración del tratamiento alternativo y de establecer los patrones de resistencia entre los aislados de *Bacteroides*.

TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES DE LUGARES ESPECÍFICOS

En el contexto clínico, es preciso ajustar los tratamientos específicos al foco de infección inicial. La duración del tratamiento también depende del foco de infección; el lector deberá consultar las recomendaciones en los capítulos específicos relativos a cada foco de infección determinado.

Las infecciones que ocurren por arriba del nivel del diafragma suelen corresponder a microbiota bucodental, lo que no incluye al grupo de *B. fragilis*. Se refiere la producción de lactamasas beta en cepas anaerobias que suelen aislarse a partir de infecciones que se originan por arriba del diafragma. Hasta 60% de las cepas clínicas clasificadas, como *Prevotella*, las especies de *Porphyromonas*, las especies de *Bacteroides* distintas a *B. fragilis* y las especies de *Fusobacterium* producen lactamasa beta; de esta manera, todos los fármacos betalactámicos (penicilinas y cefalosporinas) constituyen una mala opción. Debido a que la mayor parte de estas infecciones cuenta con etiología mixta que incluye a estreptococos microaerófilos y aerobios, se recomiendan los antibióticos que cubran tanto bacterias aerobias como anaerobias. Los tratamientos que se prefieren incluyen clindamicina, una combinación de lactámico beta con un inhibidor de la lactamasa beta, o metronidazol con un fármaco activo contra estreptococos microaerófilos y aerobios.

La broncoscopia en el absceso pulmonar está indicada sólo para descartar obstrucción de las vías respiratorias y no mejora el drenaje. En cualquier caso, se debe retrasar hasta instituir el tratamiento antibiótico para modificar el proceso y evitar que el procedimiento extienda la infección. La cirugía casi nunca está indicada por el peligro de derramar el contenido del absceso en los pulmones.

El cloranfenicol se ha utilizado con éxito frente a las infecciones por anaerobios del SNC en dosis de 30 a 60 mg/kg al día; la dosis exacta depende de la gravedad de la enfermedad. No obstante, la bencilpenicilina y el metronidazol también pueden cruzar la barrera hematoencefálica y son bactericidas para muchos microorganismos anaerobios.

Las infecciones por anaerobios que se originan por debajo del diafragma (p. ej., infecciones colónicas e intraabdominales) deben tratarse específicamente con fármacos activos frente a las especies de *Bacteroides* (cuadro 201-2). En la septicemia intraabdominal **(cap. 159)**, el uso de antibióticos eficaces contra los anaerobios resistentes a la penicilina ha reducido mucho la incidencia de infecciones posoperatorias y de complicaciones infecciosas graves. Específicamente, para una cobertura de amplio espectro debe incluirse un fármaco de la categoría 1 (cuadro 201-2). Los fármacos más adecuados para este fin son los carbapenémicos, cefoxitina y combinaciones de lactámicos beta/inhibidor de lactamasa beta. Otra opción es el tratamiento con dos fármacos, uno activo contra coliformes y el otro contra anaerobios (p. ej., una cefalosporina de tercera generación o una quinolona con metronidazol). Además, si el médico sospecha microorganismos facultativos grampositivos como enterococos, el tratamiento terapéutico debe incluir ampicilina o vancomicina. En el pasado, se consideraba que la clindamicina y el cefotetan eran opciones aceptables para las infecciones intraabdominales por anaerobios, pero ya no se utilizan por la frecuencia cada vez mayor de resistencia en el grupo de *B. fragilis*. La ampicilina/sulbactam tampoco se recomienda por el gran índice de resistencia entre las cepas extrahospitalarias de *E. coli*, más que por la resistencia de las bacterias anaerobias.

En un metaanálisis de 40 estudios clínicos con grupos testigo y asignación al azar o sin ella, de 16 tratamientos antibióticos para peritonitis secundaria se observaron éxitos clínicos similares para todos los regímenes.

Los casos de osteomielitis por anaerobios en los que se aísla una microbiota mixta de una muestra de biopsia ósea deben tratarse con un régimen activo contra todas las cepas. Cuando se identifica un microorganismo anaerobio como el principal o el único agente infeccioso en una articulación, la duración del tratamiento debe ser similar a la utilizada para la artritis causada por bacterias aerobias **(cap. 157)**. El método debe consistir en el tratamiento de cualquier enfermedad subyacente, la administración de antibióticos apropiados, la inmovilización articular temporal, el drenaje percutáneo de los derrames y, por lo común, el retiro de las prótesis o los dispositivos de fijación interna infectados. Para la eliminación del tejido necrótico que puede albergar y mantener las infecciones por anaerobios son esenciales los procedimientos de drenaje quirúrgico y desbridamiento como la secuestrectomía.

Se ha demostrado que el pronóstico de la bacteriemia por anaerobios es mucho mejor en los pacientes que reciben al principio el tratamiento apropiado o que cambian al tratamiento adecuado en función de los resultados de la sensibilidad a los antibióticos.

FRACASO DEL TRATAMIENTO

Las infecciones por anaerobios que dejan de responder al tratamiento o que reaparecen deben volver a valorarse. Hay que replantear el drenaje o el desbridamiento quirúrgico y descartar la sobreinfección por bacterias gramnegativas aerobias o facultativas resistentes. También hay que descartar resistencia a los fármacos; si esto sucede, al repetir los cultivos es posible que se siga aislando el microorganismo inicial.

MEDIDAS DE SOSTÉN

Otras medidas de sostén para tratar las infecciones por anaerobios son atender el equilibrio hidroelectrolítico (ya que la formación de extensos edemas locales puede provocar hipoalbuminemia); apoyo hemodinámico en caso de choque séptico; inmovilización de la extremidad infectada; nutrición adecuada durante las infecciones crónicas mediante alimentación parenteral; alivio del dolor y anticoagulación con heparina para evitar la tromboflebitis. Algunos autores recomiendan el tratamiento con oxígeno hiperbárico para los pacientes con infecciones graves de los tejidos blandos por anaerobios, aunque no se ha demostrado su utilidad en estudios con grupos testigo.

SECCIÓN 8 ENFERMEDADES POR MICOBACTERIAS

202 Tuberculosis

Mario C. Raviglione

La tuberculosis (TB) se origina por bacterias del complejo *Mycobacterium tuberculosis*; es una de las enfermedades conocidas más antiguas de los seres humanos y una causa principal de muerte en todo el mundo. Los estudios genómicos poblacionales recientes sugieren que *M. tuberculosis* pudo haber aparecido hace aproximadamente 70 000 años en África, para diseminarse luego junto con los seres humanos modernos, con expansión mundial durante el Neolítico conforme la densidad poblacional aumentaba. Es probable que los progenitores de *M. tuberculosis* afectaran a los prehomínidos. Por lo general, la enfermedad afecta los pulmones, aunque hasta en un tercio de los casos hay compromiso de otros órganos. La TB por cepas susceptibles a fármacos es curable en casi todos los casos. Sin tratamiento, la enfermedad puede ser letal en cinco años en 50 a 65% de los casos. Por lo general, la transmisión ocurre mediante la diseminación aérea de núcleos de gotitas producidas por los pacientes con TB pulmonar infecciosa.

ETIOLOGÍA

Las micobacterias pertenecen a la familia Mycobacteriaceae y al orden Actinomycetales. De las especies patógenas que forman parte del complejo de *M. tuberculosis*, que comprenden ocho distintos grupos, el agente más importante y frecuente de enfermedad en seres humanos es *M. tuberculosis*.

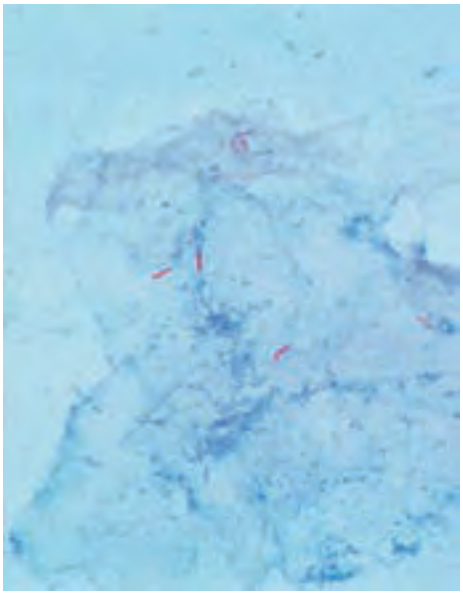


FIGURA 202-1. Frotis para la detección de bacilos acidorresistentes en que se identifican bacilos de *M. tuberculosis. (Por cortesía de CDC, Atlanta.)*

El complejo incluye *M. bovis* (bacilo tuberculoso bovino que de forma característica es resistente a pirazinamida, en alguna ocasión una causa importante de tuberculosis transmitida por leche no pasteurizada, y a la fecha origen de un pequeño porcentaje de casos en todo el mundo), *M. caprae* (relacionado con *M. bovis*), *M. africanum* (aislado en casos en África oriental, central y occidental), *M. microti* (el bacilo del "campañol", un microorganismo poco virulento y rara vez encontrado), *M. pinnipedii* (un bacilo que afecta focas y leones marinos en el hemisferio sur y que en fecha reciente se ha aislado en seres humanos), *M. mungi* (aislada de mangostas en el sur de África), *M. orygis* (descrita recientemente en órixes y otros bóvidos en África y Asia, y una causa potencial de infección en humanos) y *M. canetti* (rara vez aislado en el este africano, productor de colonias lisas en medios sólidos; tiene una relación estrecha con su supuesto progenitor).

M. tuberculosis es una bacteria aerobia fina, no esporógena, bacilar, que mide 0.5 por 3 µm. Las micobacterias, incluida la cepa mencionada, suelen no captar la tinción de Gram (son neutras). Sin embargo, una vez teñidos, los bacilos no pueden cambiar de color con el alcohol ácido; esta propiedad los clasifica como bacilos acidorresistentes (AFB [*acid-fast bacilli*]; **fig. 202-1**). Esa resistencia a la coloración se debe principalmente a que estos microorganismos tienen en la pared celular gran cantidad de ácidos micólicos, ácidos grasos de cadena larga y enlaces cruzados, y otros lípidos. Hay otros microorganismos distintos de las micobacterias que son también acidorresistentes, como las especies de *Nocardia* y *Rhodococcus*, *Legionella micdadei*, y los protozoarios *Isospora* y *Cryptosporidium*. En la pared celular de las micobacterias, los lípidos (p. ej., los ácidos micólicos) están unidos a los arabinogalactanos y a los peptidoglucanos subyacentes. Esta estructura es causa de la escasa permeabilidad de la pared celular y, por tanto, de la ineficacia que muestra la mayor parte de los antibióticos contra este microorganismo. Otra molécula que forma parte de la pared de las micobacterias, el lipoarabinomanano, interviene en la patogenia de la interacción agente patógeno-hospedador y favorece la supervivencia de *M. tuberculosis* al interior de los macrófagos. La secuencia genómica completa de *M. tuberculosis* comprende 4 043 genes que codifican 3 993 proteínas y 50 genes que codifican RNA; tiene un alto contenido en guanina más citosina (65.6%) que indica un comportamiento aerobio. Una gran proporción de los genes se dedican a producir enzimas que intervienen en el metabolismo de la pared celular.

EPIDEMIOLOGÍA

En el año 2013 se informaron a la OMS más de 5.7 millones de nuevos casos de TB (todas las formas, pulmonar y extrapulmonar); 95% de los casos se registraron en los países en vías de desarrollo. Sin embargo, por la insuficiente detección de casos y la notificación incompleta, los casos informados constituyen sólo dos tercios. La OMS calcula que en 2013 ocurrieron alrededor de 9 millones (intervalo, 8.6 a 9.4 millones) de nuevos casos de TB en todo el mundo, 95% de los cuales ocurrió en países en vías de desarrollo en el continente asiático (5 millones), África (2.6 millones), el Medio Oriente (0.7 millones) y Latinoamérica (0.3 millones). Se estima, que en 2013 ocurrieron 1.49 millones de fallecimientos por TB (intervalo, 1.32 a 1.67 millones), incluidos 0.36 millones en personas que también tenían infección por VIH, y 96% de ellas pertenecía a países en desarrollo. Las estimaciones de las tasas de incidencia de TB (por 100 000 habitantes) y la cifra de muertes relacionadas con la enfermedad en el año 2013 se presentan en las **figuras 202-2 y 202-3**, de manera respectiva. Durante los últimos años del decenio de 1980 y a inicios del decenio de 1990, las cifras de casos informados de TB se incrementaron en los países industrializados. Estos incrementos estuvieron relacionados en gran medida con la inmigración desde países con alta prevalencia de TB; infección con VIH; problemas sociales como incremento de la pobreza urbana, número de indigentes y consumidores de drogas, así como la desaparición de los servicios para atención de la TB. Durante los últimos años se han reducido las cifras de casos informados, y se ha iniciado su reducción o estabilización en naciones industrializadas. En Estados Unidos, con la implantación de programas más estrictos para el control de la TB, disminuyeron las cifras observadas en 1993 y se han mantenido. En el año 2013 se informaron a los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) 9 582 casos de TB (3.0 por 100 000 habitantes).

En Estados Unidos, la TB es poco frecuente entre los adultos jóvenes de origen europeo, que sólo rara vez han estado expuestos durante los últimos decenios a la infección por *M. tuberculosis*. A diferencia de ello, dado que en el pasado existía un gran peligro de transmisión, la infección latente por *M. tuberculosis* (LTBI, *latent tuberculosis infection*) es relativamente alta en sujetos caucásicos ancianos. En general, los adultos ≥65 años tienen la mayor incidencia (4.9 casos/100 000 individuos en 2013) y los niños <14 años la más baja (0.8 casos/100 000 sujetos). Las personas de raza negra representan la mayor proporción de casos (37%; 1 257 casos en 2013) entre las personas nacidas en Estados Unidos. En ese país, la TB también es una enfermedad de los adultos infectados por VIH, de la población nacida en el extranjero (64.4% de todos los casos en 2013) y de las poblaciones en desventaja o marginadas. En 2013, de los 6 193 casos informados entre personas nacidas en el extranjero, 37% ocurrió en individuos procedentes de América y 32% en aquellos nacidos en la región del Pacífico occidental. En general, las tasas más altas por persona se alcanzaron entre los estadounidenses de origen asiático (18.7 casos/100 000 habitantes). En total, 536 muertes se debieron a TB en Estados Unidos en 2011. En 2013, en Canadá se informaron 1 638 casos de TB (4.7 casos/100 000 habitantes); 70% (1 145) de ellos en personas nacidas en el extranjero y 19% (309 casos) en miembros de pueblos aborígenes canadienses, cuya tasa por persona es desproporcionadamente alta (23.4 casos/100 000 habitantes), con un pico máximo en el territorio Nuvanut de 143 casos/100 000 habitantes, una tasa similar a la de muchos países muy endémicos. De igual manera, en Europa la TB ha surgido como un problema importante de salud pública, sobre todo como resultado de casos entre inmigrantes de países con alta incidencia y entre las poblaciones marginadas, a menudo en grandes centros urbanos, como Londres; en 2013, 41% de todos los casos informados del Reino Unido ocurrió en Londres, y la tasa por persona (36 casos/100 000 habitantes) fue similar a la de algunos países de ingresos intermedios. En la mayoría de los países de Europa Occidental hay más casos anuales entre las personas nacidas en el extranjero que en las nativas.

Datos recientes sobre tendencias globales señalan que para 2013 la incidencia de la enfermedad era estable o disminuía en muchas regiones; tal tendencia comenzó en 2000 y al parecer persiste, con una disminución promedio anual <2% en todo el mundo; dicha disminución mundial proviene más bien de disminución en países subsaharianos de África, en los cuales la incidencia aumentó progresivamente desde el decenio de 1980 como consecuencia de la epidemia de VIH y la precariedad de sistemas y servicios sanitarios. En el este de Europa, la incidencia aumentó durante el decenio de 1990, por el deterioro de la situación socioeconómica y de la infraestructura sanitaria; sin embargo, después de alcanzar un punto máximo en 2001, la cifra ha disminuido poco a poco.

De los 9 millones de casos nuevos estimados en 2013, 13% (1.1 millones) coexistieron con VIH y 78% de estos últimos se presentaron en África. Se calcula que 0.36 millones de fallecimientos por TB que surgieron junto con VIH, se produjeron en 2013. Aún más, en 2008 aparecieron 480 000 (intervalo, 350 000 a 610 000) casos calculados de TB resistente a múltiples fármacos (MDR-TB, *multidrug-resistant TB*), una forma de la enfermedad causada por bacilos resistentes por lo menos a isoniazida y rifampicina. Sólo 28% de dichos casos se diagnosticó porque no existe la capacidad de muchas instituciones de diversas zonas del mundo para practicar cultivos

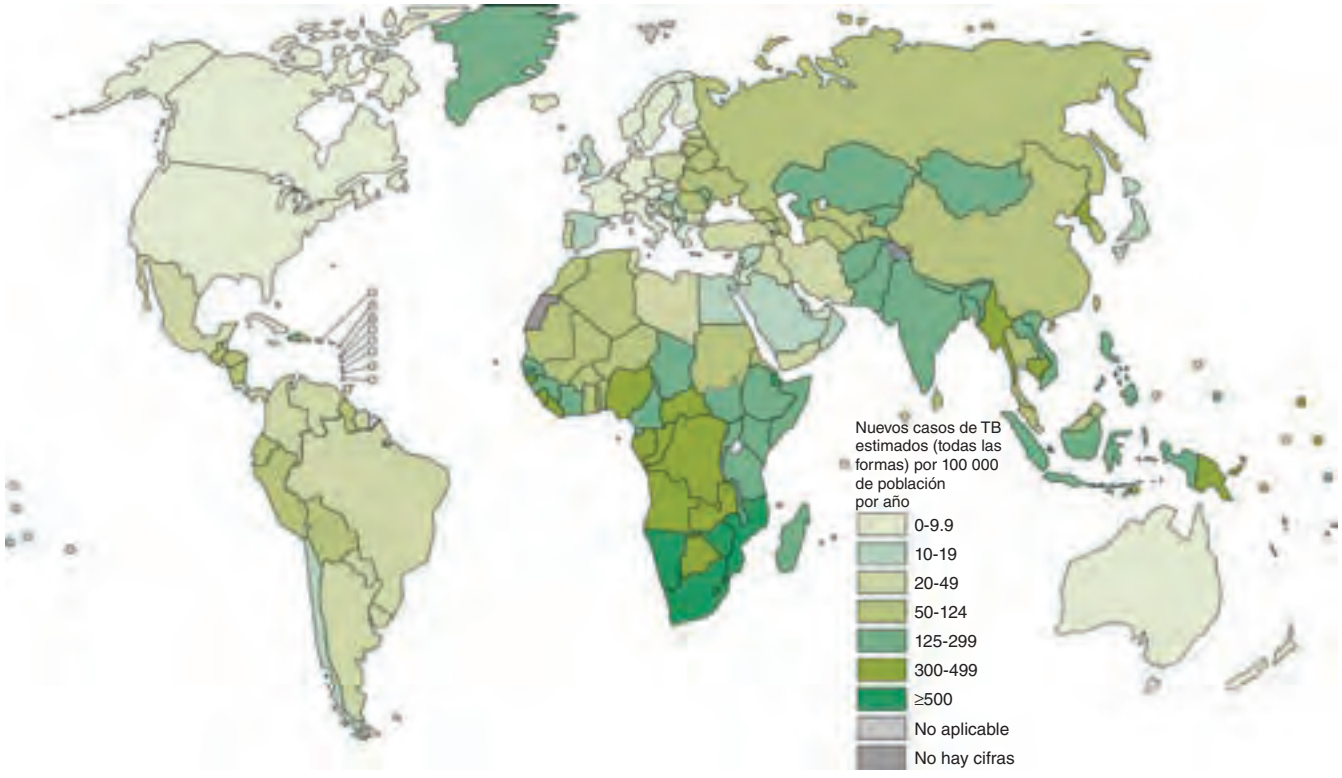


FIGURA 202-2. Tasas estimadas de incidencia de tuberculosis (por 100 000 personas) en 2013. Las designaciones utilizadas y la presentación del material del mapa no denotan opinión alguna de parte de la OMS en lo que se refiere al estado legal de ningún país, territorio, ciudad o sector, ni sobre sus autoridades ni en cuanto a la delimitación por fronteras o límites. Las ***líneas punteadas y blancas*** en los mapas representan la posición aproximada de las fronteras, si bien no hay aceptación unánime al respecto. *(Por cortesía de Global TB Programme, OMS; con autorización.)*

en el laboratorio y métodos de valoración de la susceptibilidad a fármacos. Los estados independientes de la antigua Unión Soviética han señalado los índices más altos de MDR-TB en casos nuevos (hasta 35 a 40% en algunas zonas de Rusia y Bielorrusia). En general, 60% de todos los casos MDR-TB se localiza en China, India, la Federación Rusa, Pakistán y Ucrania. Desde 2006, 100 países, incluido Estados Unidos, notificaron casos de TB ampliamente resistente a fármacos (XDR-TB), situación en que además de MDR-TB surge resistencia adicional a muchos de los antituberculosos potentes de segunda línea (fluoroquinolonas y, como mínimo, uno de los fármacos inyectables como amikacina, kanamicina y capreomicina). Hasta 10% de los casos de MDR-TB en todo el mundo en realidad pueden ser XDR-TB, pero casi todos los casos de XDR-TB permanecen sin diagnóstico porque no hay métodos confiables para probar la susceptibilidad farmacológica y la capacidad del laboratorio es limitada. Por último, hay informes de casos considerados resistentes a todos los compuestos antituberculosos en países como India, Italia e Irán; sin embargo, esta información debe interpretarse

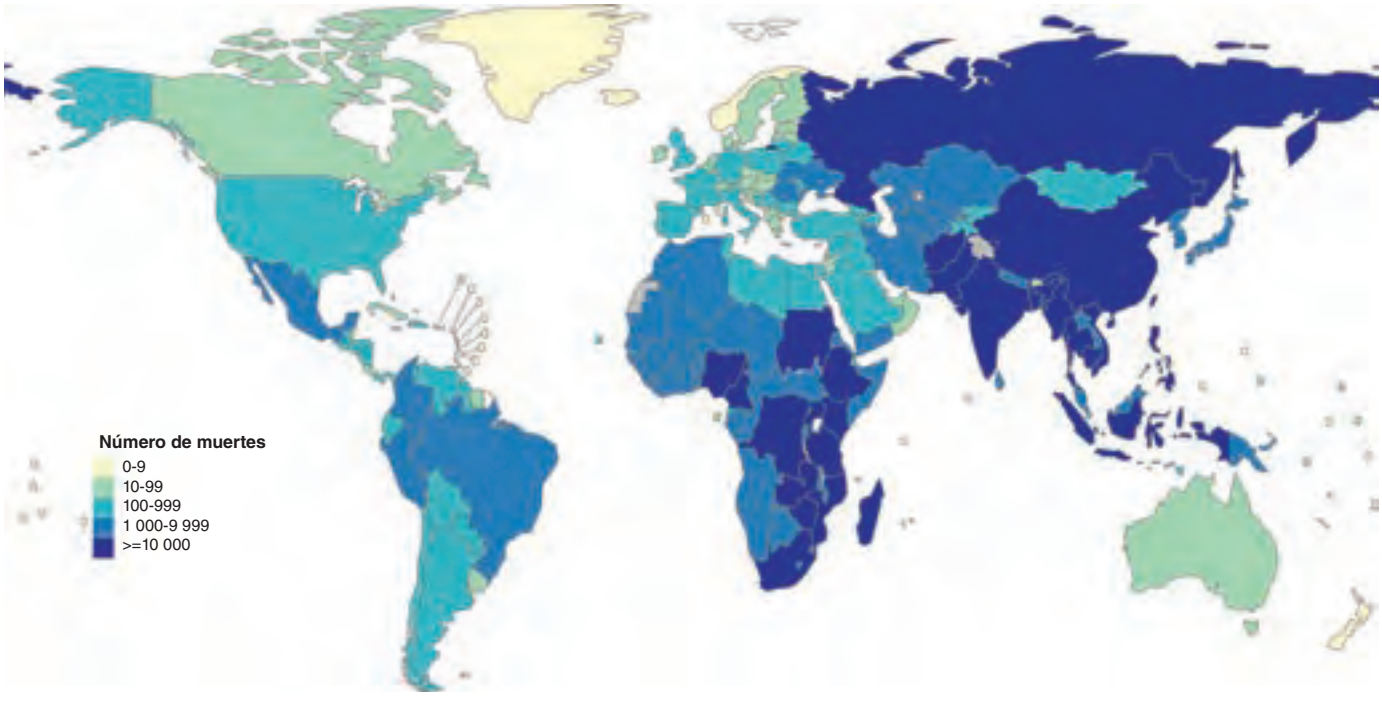


FIGURA 202-3. Número estimado de fallecimientos por tuberculosis en 2013. *(Véase también el pie de la figura 202-2. Por cortesía de Global TB Programme, OMS; con autorización.)*

con cautela porque la prueba de susceptibilidad para varios fármacos de segunda línea no es exacta ni reproducible.

DE LA EXPOSICIÓN A LA INFECCIÓN

M. tuberculosis se transmite casi siempre desde un paciente con TB pulmonar contagiosa a otras personas por medio de las gotitas respiratorias que la tos, el estornudo o la fonación convierten en un aerosol. Estas gotas diminutas se secan pronto; las menores (<5 a 10 µm de diámetro) pueden permanecer suspendidas en el aire durante horas y alcanzar las vías respiratorias terminales al ser inhaladas. Con cada golpe de tos se pueden expulsar nada menos que 3 000 gotitas contagiosas. Las demás vías de contagio del bacilo tuberculoso, como la piel o la placenta, son raras y no tienen significación epidemiológica. Las probabilidades de entrar en contacto con un caso de TB, la duración e intimidad de ese contacto, el grado de contagiosidad y el ambiente que se comparte con la persona enferma son, todos ellos, factores importantes para la probabilidad de transmisión. En varios estudios sobre la intimidad de los contactos se ha demostrado claramente que los pacientes tuberculosos cuyos esputos contienen AFB visibles con el microscopio (casos positivos a la muestra de esputo) son los que más influyen en la propagación de la infección. Estos pacientes suelen padecer una TB pulmonar cavitaria, o una TB laríngea (con menor frecuencia) y eliminan esputos que contienen 10^5 a 10^7 AFB/mL. Los individuos con resultado negativo del frotis de esputo y resultado positivo del cultivo son menos infectantes, aunque de ellos haya provenido incluso 20% del contagio, según algunos estudios de Estados Unidos, y son esencialmente no infectantes los que muestran TB pulmonar y TB extrapulmonar con cultivos negativos. Las personas con infección por VIH y TB tienen menos probabilidad de tener cavitaciones, y por tanto pueden ser menos infectantes que las personas sin infección simultánea por VIH. Uno de los factores más importantes para la transmisión de los bacilos tuberculosos es el hacinamiento en espacios mal ventilados, porque se intensifica el contacto con el enfermo.

En resumen, el riesgo de adquirir la infección tuberculosa depende principalmente de factores exógenos. Debido al retraso en acudir al médico y en el establecimiento del diagnóstico, se calcula que en lugares con alta prevalencia, cada caso AFB-positivo habrá contagiado a 20 personas antes de que se haya diagnosticado TB en el caso inicial.

DE LA INFECCIÓN A LA ENFERMEDAD

A diferencia de lo que ocurre con el riesgo de adquirir la infección por *M. tuberculosis*, el riesgo de enfermar después de infectarse depende sobre todo de factores endógenos, como las defensas innatas inmunológicas y no inmunológicas y la eficacia funcional de la inmunidad celular (CMI, *cell-mediated immunity*). La enfermedad clínica que se desarrolla poco después de la infección se clasifica como *tuberculosis primaria* y es común en niños en los primeros años de vida y en individuos inmunodeprimidos. La tuberculosis primaria puede ser grave y diseminada, pero en términos generales no se asocia con alta contagiosidad. Cuando la infección se adquiere en etapas avanzadas de la vida, es mayor la probabilidad de que el sistema inmunitario maduro contenga la infección, al menos de forma temporal. Sin embargo, el bacilo inactivo puede persistir por años antes de reactivarse y producir *tuberculosis secundaria* (o *posprimaria*) que, a causa de la formación frecuente de cavitación, es más infecciosa que la enfermedad primaria. En general, se calcula que incluso 10% de las personas infectadas terminará por mostrar TB activa en algún momento de su vida, y la mitad de ese grupo lo hará en los primeros 18 meses después de la infección. El riesgo es mucho más elevado en personas infectadas con VIH. La reinfección de un individuo previamente infectado, que es común en áreas con altas tasas de TB, también puede favorecer el desarrollo de la enfermedad. En el punto más álgido del resurgimiento de la TB en Estados Unidos a principios del decenio de 1990, la tipificación y comparación moleculares de las cepas de *M. tuberculosis* sugirieron que casi 33% de los casos de TB activa en algunas comunidades suburbanas era consecuencia de transmisión reciente, más que de reactivación de infecciones latentes. Otro factor importante que influye en el riesgo de enfermar después de la infección es la edad. Entre las personas infectadas, la incidencia de la TB es máxima al final de la adolescencia y comienzos de la edad adulta; las razones de esto no se conocen bien. En las mujeres se observa una incidencia máxima entre los 25 y 34 años de edad. En este grupo de edad, la incidencia es mayor en las mujeres que en los varones, pero a edades más avanzadas, ocurre lo contrario. El riesgo de enfermar puede ser mayor en los ancianos debido posiblemente al deterioro de la inmunidad y a la coexistencia de otras enfermedades.

Hay varias enfermedades y procesos que favorecen el desarrollo de una TB activa **(cuadro 202-1)**. En términos absolutos, el factor de riesgo más importante es sin duda la infección simultánea por VIH, que suprime la CMI. El riesgo de que una infección latente por *M. tuberculosis* se convierta en un proceso activo depende directamente del grado de inmunodepresión del paciente. En un estudio de individuos infectados por VIH con positividad a la prueba cutánea de tuberculina (TST, *tuberculin skin test*) ese riesgo osciló entre 2.6 y 13.3 casos por 100 personas-año, y aumentó al disminuir el número de linfocitos T CD4+.

CUADRO 202-1 Factores de riesgo de tuberculosis activa en personas infectadas por bacilos de la tuberculosis

Factor	Riesgos relativos y posibilidades[a]
Infección reciente (<1 año)	12.9
Lesiones fibróticas (que curaron espontáneamente)	2-20
Otros trastornos coexistentes y causas yatrógenas	
Infección por VIH	21->30
Silicosis	30
Insuficiencia renal crónica o hemodiálisis	10-25
Diabetes	2-4
Consumo de drogas intravenosas	10-30
Tratamiento inmunodepresor	10
Inhibidores del factor de necrosis tumoral α	4-5
Gastrectomía	2-5
Derivación yeyunoileal	30-60
Periodo ulterior al trasplante (renal o cardiaco)	20-70
Tabaquismo	2-3
Desnutrición y gran pérdida de peso	2

[a] Infección antigua = 1.

EVOLUCIÓN NATURAL DE LA ENFERMEDAD

Los estudios que se realizaron en varios países antes de la introducción de la quimioterapia demostraron claramente que la TB no tratada suele ser letal. Alrededor de 33% de los pacientes fallecía en el primer año tras el diagnóstico, y la mitad en los cinco años posteriores al mismo. Los pacientes con frotis del esputo positivo tuvieron una mortalidad a cinco años de 65%. Cerca de 60% de quienes sobrevivían a los cinco años consiguió una remisión espontánea, pero los demás seguían expulsando bacilos tuberculosos. Si los pacientes se someten a quimioterapia eficaz, oportuna y adecuada, tienen gran posibilidad de curar. Sin embargo, a pesar de que disminuye la cifra de mortalidad, el uso inapropiado de antituberculosos también origina un gran número de casos infecciosos crónicos, a menudo con bacilos farmacorresistentes.

PATOGENIA E INMUNIDAD

INFECCIÓN E INVASIÓN DE MACRÓFAGOS

La interacción de *M. tuberculosis* con el hospedador humano comienza cuando las gotitas infecciosas de los pacientes contagiosos son inhaladas por alguna persona. La mayor parte de los bacilos queda atrapada en las vías respiratorias altas y se expulsan por el barrido ciliar de las células de la mucosa, pero una parte de ellos (por lo general <10%), llega hasta los alvéolos, un ambiente inmunorregulador singular. Ahí, los macrófagos alveolares que no han sido activados (macrófagos prototípicos activado de forma alternativa) fagocitan a los bacilos. La unión de las micobacterias con los macrófagos es consecuencia en gran medida de la fijación de la pared celular bacteriana con diversas moléculas de superficie de los macrófagos, lo que incluye receptores de complemento, receptores de manosa, receptores de inmunoglobulina GFcγ y receptores depuradores tipo A. La fagocitosis se favorece por la activación del complemento, lo que ocasiona opsonización de los bacilos con productos de la activación de C3 como C3b y C3bi. (Los bacilos son resistentes a la lisis mediada por el complemento.) La unión de ciertos receptores, como el de manosa, regula los fenómenos posteriores a la fagocitosis, como la fusión del fagosoma con el lisosoma, y la producción de citocina inflamatoria. Después de la formación de un fagosoma, la supervivencia de *M. tuberculosis* en su interior parece depender de la reducción de la acidificación por la falta de acumulación de protones vesiculares de trifosfatasa de adenosina. Probablemente se genere una serie de eventos complejos por acción de la pared celular bacteriana con glucolípidos de lipoarabinomanano (ManLAM). ManLAM

inhibe el aumento intracelular de Ca^{2+}; de este modo, se altera la vía de Ca^{2+}/calmodulina (que culmina en la fusión fagosoma-lisosoma) y los bacilos pueden sobrevivir dentro de los fagosomas. Se ha observado que el fagosoma de *M. tuberculosis* inhibe la producción de fosfatidilinositol 3-fosfato (PI3P). En circunstancias normales, PI3P asigna los fagosomas para selección de membrana y maduración incluida la formación del fagolisosoma, que destruye la bacteria. Los factores bacterianos también bloquean la defensa del hospedador mediante la autofagia, y en la cual la célula secuestra al fagosoma dentro de una vesícula de doble membrana (*autofagosoma*), destinada a fusionarse con los lisosomas. Si los bacilos logran detener la maduración del fagosoma, se comenzará la réplica y al final el macrófago se romperá y liberará los bacilos de su interior. Como paso siguiente se agregan otros fagocitos no infectados para perpetuar el ciclo de infección, al ingerir macrófagos en fase terminal y su contenido bacilar, y así terminar por ser infectados con lo que se expandirá la infección.

VIRULENCIA DE LOS BACILOS TUBERCULOSOS

M. tuberculosis debe considerarse un complejo formado por una multitud de cepas que difieren en virulencia y son capaces de producir diversas manifestaciones de enfermedad. Desde que en 1998 se conoció el genoma de *M. tuberculosis*, se han generado grandes cúmulos de mutantes y se han identificado muchos genes bacterianos que contribuyen a la virulencia de la micobacteria en cuestión. Se han definido perfiles diferentes de defectos de virulencia en algunos modelos animales, predominantemente ratones, pero también cobayos, conejos y primates no humanos. El gen *katG* codifica la enzima catalasa/peroxidasa que protege de la agresión oxidativa necesaria para la activación de la isoniazida y la consecuente actividad bactericida. La región de la diferencia 1 (RD1, *region of difference 1*), es un *locus* de 9.5 kb que codifica dos antígenos proteínicos pequeños fundamentales, antígeno secretor precoz 6 (ESAT-6, *early secretory antigen-6*), y proteína de filtrado en cultivo 10 (CFP-10, *culture filtrate protein 10*), y también el supuesto aparato de secreción que puede facilitar su expulsión. Se ha demostrado que la ausencia de dicho *locus* en la cepa *E. bovis* de la vacuna del bacilo Calmette-Guérin (BCG) constituye un elemento fundamental para la atenuación de la mutación. Una observación reciente hecha en *M. marinum*, cuya validez debe confirmarse en *M. tuberculosis*, señaló que la mutación en el *locus* de virulencia RD1 que codifica el sistema de secreción ESX1, altera la capacidad de macrófagos apoptósicos de incorporar células no infectadas para limitar más la infección. Los resultados incluyen menor réplica y la formación de menos granulomas nuevos. Los mutantes que no tienen las enzimas fundamentales para la biosíntesis bacteriana se tornan auxotróficos para el sustrato faltante y por lo regular son totalmente incapaces de proliferar en animales; esto comprende los mutantes *leuCD* y *panCD*, que necesitan leucina y ácido pantoténico, de manera respectiva. El gen *icl1* de la isocitrato liasa codifica una fase decisiva en la vía colateral de glioxilato que facilita la proliferación bacteriana en sustratos de ácidos grasos; el gen mencionado es necesario para la persistencia duradera de la infección por *M. tuberculosis* en ratones con TB crónica. Los mutantes de *M. tuberculosis* en los genes reguladores, como el factor C sigma y el factor H sigma (*sigC* y *sigH*), se vinculan con la proliferación bacteriana normal en ratones pero no desencadenan alteraciones histológicas plenas. Por último, tal parece que la proteína CarD de la micobacteria (expresada por el gen *carD*), es esencial para el control de la transcripción de rRNA necesaria para la réplica y persistencia en las células del hospedador. Al desaparecer, la micobacteria queda expuesta a la agresión oxidativa, inanición, daño de DNA y al final es sensible a destruirse por diversos mutágenos y mecanismos de defensa del hospedador.

RESISTENCIA INNATA A LA INFECCIÓN

Varias observaciones sugieren que los factores genéticos participan en la resistencia no inmunitaria innata a la infección por *M. tuberculosis* y al desarrollo de la enfermedad. La existencia de esta resistencia, que es de naturaleza poligénica, se sugiere por los diferentes grados de susceptibilidad a la TB en distintas poblaciones. En ratones, un gen denominado *Nramp1* (proteína 1 de macrófagos asociada a la resistencia natural [*natural resistance-associated macrophage protein 1*]) desempeñó la función reguladora en la resistencia/susceptibilidad a las micobacterias. El homólogo humano NRAMP1, ubicado en el cromosoma 2q, puede participar en el establecimiento de la susceptibilidad a la TB, como lo sugiere un estudio realizado en individuos originarios de África Occidental. Estudios recientes de genética murina identificaron un nuevo gen de resistencia del hospedador, *ipr1*, codificado dentro del *locus sst1*; el gen mencionado codifica una proteína nuclear inducible por interferón (IFN) que interactúa con otras proteínas nucleares en los macrófagos preparados con interferones o infectados por *M. tuberculosis*. Además, el polimorfismo en múltiples genes, como aquellos que codifican alelos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex antigen*), interferón gamma (IFN-γ), factor de crecimiento de linfocitos T beta (TGF-β, *T cell growth factor-beta*), interleucina (IL) 10, proteína fijadora de manosa, receptor de IFN-γ, receptor tipo Toll (TLR, *Toll-like receptor*) 2, receptor de vitamina D e IL-1 se han asociado con susceptibilidad a la tuberculosis.

RESPUESTA DEL HOSPEDADOR, FORMACIÓN DE GRANULOMAS Y "LATENCIA"

En la etapa inicial de la interacción hospedador-bacteria, antes del inicio de una respuesta CMI adquirida, *M. tuberculosis* se disemina por los vasos linfáticos, se dispersa a otras zonas de los pulmones y otros órganos, e inicia un periodo de proliferación intensivo dentro de los macrófagos no estimulados ni expuestos; se atraen más macrófagos no expuestos al granuloma inicial. Los estudios sugieren que *M. tuberculosis* utiliza un mecanismo de virulencia específico para trastocar las señales celulares del hospedador e inducir una respuesta proinflamatoria inicial que estimule la expansión del granuloma y la proliferación bacteriana durante esta fase incipiente decisiva. Los datos de un estudio reciente hecho en peces cebra infectados por *M. marinum* han definido el mecanismo molecular posible por el cual las micobacterias inducen la formación de granuloma. La proteína micobacteriana ESAT-6 induce la secreción de la metaloproteinasa de matriz 9 (MMP9, *matrix metalloproteinase 9*) por parte de las células epiteliales cercanas que están en contacto con los macrófagos infectados. A su vez, dicha enzima estimula la incorporación de macrófagos indiferenciados, con lo que se induce la maduración del granuloma y la proliferación bacteriana. La perturbación de la función de MMP9 hace que disminuya la proliferación bacteriana. Los datos de otro estudio han indicado que el fagosoma dentro de los macrófagos del hospedador secreta AMP cíclico derivado de *M. tuberculosis*, y con ello trastoca las vías de transducción de señales de las células, y estimula un incremento en la secreción del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), más la incorporación de células proinflamatorias. Al final, las quimiotaxinas y los productos bacterianos liberados durante los ciclos repetidos de lisis celular e infección de macrófagos nuevos permiten a las células dendríticas tener acceso a los bacilos. Dichas células migran a los ganglios linfáticos regionales y presentan los antígenos micobacterianos a los linfocitos T. En ese momento inicia el desarrollo de la CMI y de la inmunidad humoral. Estas etapas iniciales de la infección suelen ser asintomáticas.

Después de dos a cuatro semanas de infección, se desarrollan dos respuestas del hospedador a *M. tuberculosis*: respuesta inmunitaria celular con activación de macrófagos y una respuesta que produce lesión a los tejidos. La *respuesta de activación de los macrófagos* es un fenómeno mediado por los linfocitos T que produce la activación de macrófagos capaces de destruir y digerir a los bacilos tuberculosos. La *respuesta de lesión a los tejidos* es consecuencia de la hipersensibilidad tardía (DTH, *delayed-type hypersensitivity*) a varios antígenos bacilares; destruye macrófagos inactivados que contienen múltiples bacilos pero que también causa necrosis caseosa de los tejidos afectados (véase más adelante). Ambas respuestas pueden inhibir el crecimiento de las micobacterias, pero su equilibrio determina la forma en que se desarrollará más tarde la TB. Con el desarrollo de la inmunidad específica y la acumulación de grandes cantidades de macrófagos activados en el sitio de la lesión primaria, se forman lesiones granulomatosas (tubérculos). Estas lesiones son acumulaciones de linfocitos y macrófagos activados que evolucionan a células epitelioides y células gigantes. Al inicio, esta respuesta de daño a los tejidos puede limitar el crecimiento de las micobacterias en el interior de los macrófagos. Como se comentó antes, esta respuesta, mediada por diversos productos bacterianos, no sólo destruye los macrófagos sino que también produce necrosis sólida en el centro del tubérculo. Aunque *M. tuberculosis* puede sobrevivir, su crecimiento se inhibe en el interior del entorno necrótico por la baja presión de oxígeno y el pH ácido. En este punto, algunas lesiones pueden cicatrizar por fibrosis, con la calcificación subsiguiente, en tanto que ocurren inflamación y necrosis en otras lesiones. Algunas observaciones han rebatido el criterio tradicional de que cualquier encuentro entre las micobacterias y los macrófagos culmina en infección crónica. Es posible que a veces surja como consecuencia una respuesta inmunitaria capaz de erradicar la infección incipiente, por ejemplo, de mutaciones discapacitantes en los genomas micobacterianos que tornan ineficaz su réplica. Los granulomas individuales que se forman durante esta fase de la infección varían en tamaño y composición celular; algunos contienen la diseminación de las micobacterias, pero otros no. La LTBI sobreviene como resultado de este balance dinámico entre los microorganismos y el hospedador. Según los

avances recientes, es posible que *latencia* no sea un término adecuado porque los bacilos permanecen activos durante esta etapa "latente", y forman biopelículas en áreas necróticas dentro de las cuales se ocultan por un tiempo. Por tanto, es probable que el término *persistente* sea más exacto para indicar el comportamiento de los bacilos durante esta fase. Es importante reconocer que la infección latente y la enfermedad no representan un estado binario, sino un continuo en el que al final la infección se desplaza en sentido de la contención total o la enfermedad. La capacidad para predecir, mediante biomarcadores sistémicos, cuáles personas infectadas evolucionarán a la enfermedad tendría un valor inmenso para diseñar las intervenciones profilácticas.

RESPUESTA DE ACTIVACIÓN DE LOS MACRÓFAGOS

La CMI en esta primera fase es esencial. En la mayoría de las personas infectadas, los macrófagos locales se activan cuando los antígenos bacilares procesados por los macrófagos estimulan a los linfocitos T para que liberen diversas linfocinas. Los macrófagos activados se acumulan al rodear el centro de la lesión y neutralizan eficazmente los bacilos tuberculosos sin provocar más destrucción hística. En el centro de la lesión, el material necrótico se asemeja al queso blando (*necrosis caseosa*), fenómeno también observado en otras enfermedades, como las neoplasias. Aunque haya curación, hay bacilos viables que permanecen en estado latente dentro de los macrófagos o del material necrótico durante muchos años. Estas lesiones "curadas" del parénquima pulmonar y de los ganglios linfáticos hiliares pueden calcificarse más adelante.

HIPERSENSIBILIDAD TARDÍA

En una menor parte de casos, la respuesta de activación de macrófagos es débil y la proliferación micobacteriana sólo puede inhibirse si se intensifica la reacción de DTH, que provoca destrucción hística pulmonar. En ese caso, la lesión tiende a aumentar de tamaño y a extenderse cada vez más al tejido circundante. En el centro de la lesión, el material caseoso se licua. Se produce entonces la invasión y destrucción de las paredes bronquiales y de los vasos sanguíneos, seguido de la formación de cavitación. El material caseoso licuado, abundante en bacilos, se expulsa a través de los bronquios. En la cavidad, el bacilo tuberculoso se multiplica, se derrama hacia las vías respiratorias y se elimina hacia el medio a través de maniobras espiratorias como la tos y al hablar. En las fases tempranas de la infección, por lo general los macrófagos transportan a los bacilos a los ganglios linfáticos regionales, y a partir de ellos pueden penetrar en el retorno venoso central; de las venas regresan de nuevo a los pulmones y también se pueden diseminar más allá de los vasos pulmonares a todo el organismo por medio de la circulación general. Las lesiones resultantes pueden evolucionar de la misma forma que las pulmonares, aunque gran parte tiene tendencia a curar. En los niños pequeños, con escasa inmunidad natural, la diseminación hematógena puede acabar en una TB miliar letal o en una meningitis tuberculosa.

PARTICIPACIÓN DE LOS MACRÓFAGOS Y MONOCITOS

Mientras que la CMI confiere protección parcial contra *M. tuberculosis*, la inmunidad humoral desempeña una función menos definida en la protección (aunque hay pruebas de la existencia de anticuerpos para lipoarabinomanano, los cuales pueden evitar la diseminación de la infección en niños). En el caso de la CMI, son esenciales dos tipos de células: macrófagos, que realizan la fagocitosis directa de los bacilos tuberculosos, y los linfocitos T (sobre todo los linfocitos T CD4+), los cuales inducen protección a través de la producción de citocinas, en especial IFN-γ. Después de la infección con *M. tuberculosis*, los macrófagos alveolares secretan varias citocinas causantes de numerosos hechos (p. ej., la formación de granulomas) así como efectos sistémicos (p. ej., fiebre y pérdida de peso). Sin embargo, los macrófagos alveolares activados pueden ser muy susceptibles al crecimiento de *M. tuberculosis* en la etapa inicial debido a su actividad proinflamatoria y bactericida más limitada, lo que se debe en parte a que están bañados con factor tensioactivo. Los monocitos y macrófagos nuevos atraídos al sitio son componentes clave de la respuesta inmunitaria. Su mecanismo primario probablemente está relacionado con la producción de óxido nítrico, el cual posee actividad antimicobacteriana e incrementa la síntesis de citocinas como TNF-α e IL-1, que a su vez regulan la liberación de intermediarios reactivos de nitrógeno. Además, los macrófagos pueden sufrir apoptosis, un mecanismo de defensa que evita la liberación de citocinas y de bacilos a través de su secuestro en las células que sufren apoptosis. Investigaciones recientes también describen la participación de neutrófilos en la respuesta del hospedador, aunque todavía se desconocen el momento de su aparición y su eficacia.

PARTICIPACIÓN DE LOS LINFOCITOS T

Los macrófagos alveolares, monocitos y células dendríticas también son decisivas en el procesamiento y presentación de antígenos a los linfocitos T, sobre todo linfocitos T CD4+ y CD8+; el resultado es activación y proliferación de linfocitos T CD4+, los cuales son de gran importancia para la defensa del hospedador contra *M. tuberculosis*. Los defectos cuantitativos y cualitativos en los linfocitos T CD4+ explican la incapacidad de los individuos infectados con VIH para contener la proliferación micobacteriana. Los linfocitos T CD4+ activados pueden diferenciarse en células T_H1 y T_H2 productoras de citocinas. Las células T_H1 producen IFN-γ, un activador de los macrófagos y monocitos, e IL-2. Las células T_H2 producen IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 y también pueden favorecer la inmunidad humoral. La interrelación de diversas citocinas y su regulación cruzada determina la respuesta del hospedador. La participación de las citocinas en la promoción de la destrucción intracelular de micobacterias no se ha dilucidado por completo. El IFN-γ puede inducir la generación de intermediarios reactivos de nitrógeno y regula los genes que participan en los efectos bactericidas. El TNF-α también parece ser importante. Observaciones realizadas originalmente en ratones transgénicos con bloqueo génico, y en fechas más recientes en humanos, sugieren que otros subgrupos de linfocitos T, en especial los linfocitos T CD8+, pueden tener una función importante. Los linfocitos T CD8+ se han asociado con actividades protectoras por medio de respuestas citotóxicas y destrucción de las células infectadas, así como por la producción de IFN-γ y TNF-α. Por último, los linfocitos citolíticos naturales actúan como correguladores de las actividades líticas de los linfocitos T CD8+, lo que hace pensar que los linfocitos T γδ participan cada vez más en respuestas protectoras en seres humanos.

LÍPIDOS Y PROTEÍNAS MICOBACTERIANOS

Los lípidos se han involucrado en la identificación micobacteriana por el sistema inmunitario innato, y se ha demostrado que las lipoproteínas (como la lipoproteína 19 kDa) desencadenan señales potentes a través de receptores tipo Toll (TLR) presentes en las células dendríticas sanguíneas. *M. tuberculosis* posee varias proteínas antigénicas. Algunos se encuentran presentes en el citoplasma y en la pared celular; otras se secretan. Esta última es la más importante en desencadenar la respuesta de linfocitos T, lo que se ha sugerido por experimentos que documentan la aparición de inmunidad protectora en animales después de la vacunación con micobacterias vivas secretoras de proteínas. Entre los antígenos que pueden participar en la función protectora se encuentran un antígeno de 30 kDa (u 85B) y ESAT-6. La inmunidad protectora probablemente es el resultado de la reactividad a muchos antígenos micobacterianos distintos. Estos antígenos se incorporan en vacunas de nuevo diseño en varias plataformas.

PRUEBA DE REACTIVIDAD CUTÁNEA

Coincidente con la aparición de inmunidad, se desarrolla DTH a *M. tuberculosis*. Esta reactividad es la base para las TST, que se utilizan para detectar la infección por *M. tuberculosis* en individuos asintomáticos. Los mecanismos celulares que participan en esta reactividad para TST tienen relación sobre todo con linfocitos T CD4+ previamente sensibilizados, los cuales son atraídos al sitio de la piel donde se realiza la prueba. Allí proliferan y producen citocinas. Mientras la DTH se asocia con inmunidad protectora (las personas con resultados positivos en la TST son menos susceptibles a nuevas infecciones por *M. tuberculosis* que las personas con respuesta negativa), esto no significa protección contra reactivación. De hecho, los casos de TB activa a menudo se acompañan de reacciones cutáneas fuertemente positivas. También hay evidencia de reinfección con nuevas cepas de *M. tuberculosis* en pacientes tratados con anterioridad por enfermedad activa. Esta evidencia resalta el hecho de que la TB previa, latente o activa, quizá no confiera una completa inmunidad protectora.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La tuberculosis suele dividirse en pulmonar, extrapulmonar o ambas. Según varios factores vinculados con distintas poblaciones y cepas bacterianas, la TB extrapulmonar puede ocurrir en 10 a 40% de los pacientes. Más aún, hasta dos tercios de los pacientes infectados por el VIH y que enferman de TB pueden padecer una enfermedad pulmonar y extrapulmonar, o sólo extrapulmonar.

TUBERCULOSIS PULMONAR

Por costumbre, se ha clasificado a la TB pulmonar en primaria o posprimaria (del adulto o secundaria); la diferenciación anterior ha sido rebatida por conocimientos moleculares obtenidos de áreas en que la TB es endémica y que denotan que un gran porcentaje de casos de la forma pulmonar

del adulto es consecuencia de infección reciente (primaria o una forma de reinfección), y no es producto de reactivación.

Enfermedad primaria La tuberculosis pulmonar primaria se presenta poco después de la infección inicial por bacilos de TB. Puede ser asintomática o tener en sus inicios fiebre y a veces dolor pleurítico. En áreas con altas tasas de transmisión de TB, esta forma de enfermedad a menudo se observa en niños. Como la mayor parte del aire inspirado se distribuye en las zonas media e inferior de los pulmones, estas áreas pulmonares a menudo se afectan con TB primaria. Después de la infección inicial (*foco de Ghon*) suele presentarse una lesión periférica que conlleva adenopatías hiliares o paratraqueales transitorias que pueden pasar inadvertidas en la radiografía de tórax **(fig. 202-4)**. Algunos pacientes muestran eritema nudoso en las piernas **(fig. 25e-40)** o conjuntivitis flictenular. En la mayor parte de los casos, la lesión cura de manera espontánea y se manifiesta sólo en la forma de un pequeño nódulo calcificado. También es frecuente la reacción de la pleura que cubre a un foco subpleural. El foco de Gohn, con reacción pleural suprayacente o sin ella, engrosamiento y linfadenopatía regional, es conocido como *complejo de Ghon*.

En niños de corta edad con inmadurez de la respuesta inmunitaria celular y en personas con deterioro de la inmunidad (como las desnutridas o infectadas por VIH), la TB pulmonar primaria puede evolucionar a muy corto plazo y transformarse en enfermedad clínica. La lesión inicial se agranda y puede evolucionar de distintas maneras. En 66% de los casos, se presenta derrame pleural por la penetración en el espacio pleural de los bacilos procedentes de un foco subpleural adyacente. En los casos graves, la lesión primaria aumenta pronto de tamaño, presenta necrosis en su parte central y forma cavitación (*tuberculosis primaria progresiva*). En los niños pequeños, la TB casi siempre conlleva adenopatías hiliares o paratraqueales que se presentan tras la propagación de los bacilos desde el parénquima pulmonar a los vasos linfáticos. Las adenomegalias pueden comprimir bronquios, y causar su obstrucción total con colapso distal, o su obstrucción parcial, con el desarrollo de sibilancias de vías respiratorias de grueso calibre, o un efecto de válvula esférica con hiperinflación segmentaria/lobular. Los ganglios linfáticos también pueden romperse y vaciar su contenido en la vía respiratoria, y surgir así neumonía, que suele incluir áreas de necrosis y cavitación en sentido distal a la obstrucción. En cualquier segmento/lóbulo dañado por neumonía caseosa progresiva puede surgir bronquiectasia **(cap. 312)**. La diseminación hematógena oculta suele desarrollarse después de la infección primaria. Sin embargo, en caso de que no se produzca una respuesta inmunitaria adquirida suficiente que contenga la infección, puede haber enfermedad diseminada o miliar **(fig. 202-5)**. En múltiples órganos se producen pequeñas lesiones granulomatosas que puedan ocasionar enfermedad localmente progresiva o culminar en meningitis tuberculosa; éste es un problema de gran trascendencia en niños de muy corta edad y en sujetos con deficiencia inmunitaria (como los que tienen infección por VIH).

FIGURA 202-4. Radiografía torácica que muestra crecimiento ganglionar hiliar derecho con infiltración del tejido pulmonar circundante en un niño con tuberculosis primaria. *(Por cortesía del Prof. Robert Gie, Department of Paediatrics and Child Health, Stellenbosch University, South Africa; con autorización.)*

FIGURA 202-5. Radiografía de tórax en que se observan infiltrados miliares bilaterales (del tamaño de una semilla de mijo) en un niño. *(Por cortesía del Prof. Robert Gie, Department of Paediatrics and Child Health, Stellenbosch University, South Africa; con autorización.)*

Enfermedad posprimaria o del adulto También conocida como *tuberculosis secundaria* o *por reactivación* y probablemente el término más preciso sea *tuberculosis del adulto* porque puede ser consecuencia de la reactivación endógena de una infección latente distal o de otra reciente (infección primaria, o reinfección). Por lo común está localizada en los segmentos apical y posterior de los lóbulos superiores, en donde la presión media de oxígeno que es sustancialmente mayor (en comparación con la de zonas más bajas) facilita la proliferación de micobacterias. Muy a menudo hay afectación de los segmentos superiores de los lóbulos inferiores. El grado de afectación parenquimatosa varía mucho, desde pequeños infiltrados hasta un proceso cavitario extenso. Al formarse las cavitaciones, su contenido necrótico y licuado acaba pasando a las vías respiratorias, y se disemina por vía broncógena dando lugar a lesiones parenquimatosas satélite que también pueden acabar cavitándose **(figs. 202-6 y 202-7)**. Cuando, debido a la confluencia de varias lesiones, se afecta masivamente un segmento o lóbulo pulmonar, el resultado es una neumonía caseosa. Si bien se señala que hasta 33% de los pacientes con TB pulmonar grave fallece pocos meses después del comienzo (lo que se conocía en el pasado como "consunción galopante"), otros experimentan un proceso de remisión espontánea o siguen una evolución crónica cada vez más debilitante ("consunción" o *tisis*). En esas circunstancias, algunas lesiones pulmonares se vuelven fibrosas y más tarde pueden calcificarse, pero las cavitaciones persisten en otras zonas de los pulmones. Los individuos que padecen estas formas crónicas siguen expulsando bacilos tuberculosos al exterior. La mayoría de los pacientes responde al tratamiento con desaparición de la fiebre, disminución de la tos, aumento de peso y mejoría y bienestar general en varias semanas.

En las primeras fases evolutivas de la enfermedad, las manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas e insidiosas; consisten sobre todo en fiebre y sudores nocturnos por la desaparición de la misma, pérdida de peso, anorexia, malestar general y debilidad. Sin embargo, incluso en 90% de los casos, al final surge tos, que en el comienzo no es productiva y se circunscribe a la mañana, y más tarde se acompaña de la expulsión de esputo purulento a veces con estrías sanguinolentas. En 20 a 30% de los enfermos se presenta hemoptisis y si es masiva, puede ser consecuencia de la erosión de un vaso sanguíneo en la pared de una cavitación. En ocasiones, se desarrolla hemoptisis por la rotura de un vaso dilatado en una cavitación (*aneurisma de Rasmussen*) o por la formación de un aspergiloma en una cavitación antigua. En los pacientes con lesiones parenquimatosas subpleurales o enfermedad pleural a veces existe dolor torácico pleurítico. Las formas extensas de la enfermedad pueden producir disnea y, en ocasiones,

FIGURA 202-6. Radiografía de tórax que muestra infiltrado en el lóbulo superior derecho y cavidades con niveles hidroaéreos en un paciente con tuberculosis activa. *(Por cortesía del Dr. Andrea Gori, Departament of Infectious Diseases, S. Paolo University Hospital Milan, Italia; con autorización.)*

síndrome de insuficiencia respiratoria aguda del adulto (ARDS, *adult respiratory distress syndrome*). Los signos físicos son poco útiles en la TB pulmonar. Muchos pacientes no tienen cambios detectables en la exploración del tórax; en otros se oyen estertores inspiratorios en las zonas afectadas, especialmente después de toser. En ocasiones pueden oírse roncus originados por la obstrucción parcial de los bronquios, y el clásico soplo anfórico en las zonas con cavidades grandes. Entre los síntomas generales están la fiebre en 80% de los casos, a menudo ligera e intermitente, y la consunción. Sin embargo, la ausencia de fiebre no excluye TB. En algunos casos se desarrollan palidez e hipocratismo digital. Las manifestaciones hematológicas más comunes son anemia poco intensa, leucocitosis y trombocitosis, con mínimo incremento de la velocidad de eritrosedimentación, del valor de proteína C reactiva o de ambos elementos. Ninguna de las manifestaciones anteriores es compatible ni suficientemente precisa para fines diagnósticos. También se ha descrito hiponatremia debida al síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética.

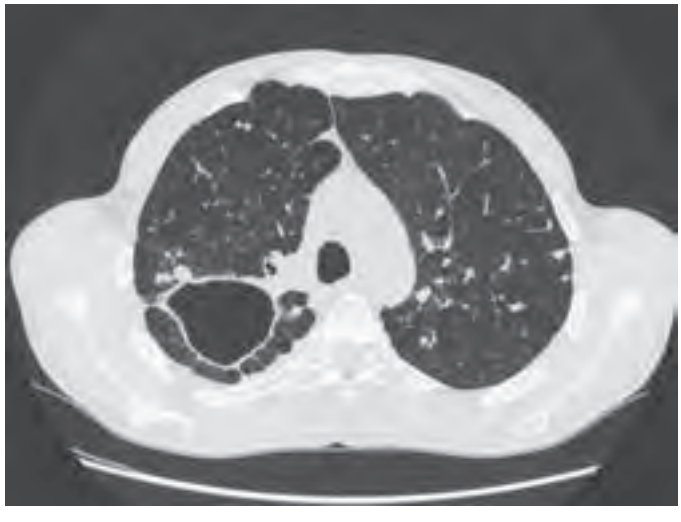


FIGURA 202-7. CT que muestra una gran cavidad en el pulmón derecho de un paciente con tuberculosis activa. *(Cortesía de la Dra. Elisa Busi Rizzi, National Institute for Infectious Diseases, Spallanzani Hospital, Roma, Italia; con autorización.)*

TUBERCULOSIS EXTRAPULMONAR

Fuera del pulmón, los sitios donde con mayor frecuencia se localiza la TB, por orden de frecuencia incluyen ganglios linfáticos, pleura, aparato genitourinario, huesos y articulaciones, meninges, peritoneo y pericardio. No obstante, prácticamente todos los órganos y aparatos pueden resultar afectados. Dada la diseminación hematógena en los individuos infectados por el VIH, la TB extrapulmonar es más frecuente hoy en día que tiempo atrás en casos de alta prevalencia de VIH.

Tuberculosis de ganglios linfáticos (linfadenitis tuberculosa) La afectación de ganglios linfáticos es en particular frecuente en sujetos infectados por VIH y en niños, y constituye el cuadro inicial más frecuente de TB extrapulmonar en sujetos VIH-seronegativos y en los infectados por VIH (35% en términos generales y >40% de los casos en Estados Unidos, según datos de una serie reciente) **(fig. 202-8)**. En Estados Unidos, los niños y las mujeres (sobre todo si no son de origen caucásico) parecen particularmente vulnerables. La linfadenitis tuberculosa, que en la actualidad se produce con mayor frecuencia por *M. tuberculosis*, alguna vez se originó esencialmente por *M. bovis*. El ataque ganglionar tuberculoso tiene como manifestación inicial la adenomegalia indolora, con gran frecuencia los ganglios cervicales y supraclaviculares (trastorno conocido en la historia con el nombre de *escrófula*). En los comienzos de la enfermedad, los ganglios linfáticos por lo común están perfectamente definidos, pero terminan por formar una masa confluyente no dolorosa al tacto con el paso del tiempo y pueden originar un trayecto fistuloso, del que mana material caseoso. En <50% de los pacientes hay también neumopatía y son poco comunes los síntomas de orden general, salvo en sujetos infectados por VIH. El diagnóstico se confirma por una biopsia de aspiración con aguja fina (que permite la confirmación diagnóstica incluso en 80% de los casos), o de la biopsia por escisión quirúrgica. La confirmación bacteriológica se logra en la mayor parte de los casos, y se identifican de manera típica lesiones granulomatosas con bacilos acidorresistentes visibles o sin ellos y los cultivos muestran positividad en 70 a 80% de los casos. En sujetos infectados por VIH los granulomas no están satisfactoriamente organizados y a menudo faltan del todo, pero el número de bacterias es mucho mayor que en sujetos VIH-seronegativos, en que hay índices de confirmación diagnóstica mayores, gracias a la microscopia y al cultivo. El diagnóstico diferencial incluye diversos trastornos infecciosos, enfermedades neoplásicas como linfomas o carcinomas metastásicos y trastornos poco comunes como las enfermedades de Kikuchi (linfadenitis histiocítica necrosante), de Kimura y de Castleman.

Tuberculosis pleural La afectación de la pleura se observa en casi 20% de casos extrapulmonares en Estados Unidos y otros países. El derrame pleural aislado suele reflejar infección primaria reciente y la acumulación de líquido en el espacio pleural constituye una respuesta de hipersensibilidad a antígenos micobacterianos. La enfermedad pleural también puede ser consecuencia de propagación en el parénquima contiguo, como ocurre en

FIGURA 202-8. Linfadenitis tuberculosa que afecta los ganglios linfáticos cervicales de un niño de dos años de edad de Malawi. *(Por cortesía del Prof. S. Graham, Centre for International Child Health, University of Melbourne, Australia; con autorización.)*

muchos casos de pleuritis que acompaña a la enfermedad posprimaria. Dependiendo de la extensión de la reactividad, el derrame puede ser pequeño, permanecer inadvertido y resolverse de forma espontánea o puede tener un tamaño suficiente para causar síntomas como fiebre, dolor pleurítico y disnea. Los datos de la exploración física son los propios de derrame pleural: matidez a la percusión y ausencia de ruidos respiratorios.

La radiografía torácica revela derrame y hasta en 33% de los casos, también muestra lesión parenquimatosa. Es necesaria la toracocentesis para establecer la naturaleza del derrame y para diferenciarlo de las manifestaciones de otros trastornos. El líquido es de color pajizo y en ocasiones hemorrágico; es un exudado con concentraciones de proteínas >50% en comparación con el suero (por lo común alrededor de 4 a 6 g/100 mL), concentración de glucosa normal o baja, pH de casi 7.3 (en ocasiones <7.2) y leucocitos detectables (por lo general 500 a 6 000/μL). Los neutrófilos pueden predominar en las etapas iniciales, en tanto que las células mononucleares aparecen en etapas tardías. Las células mesoteliales suelen estar ausentes o se encuentran en cifras bajas. Se observan AFB en el frotis directo en casos raros, pero los cultivos pueden ser negativos falsos para *M. tuberculosis*; los cultivos positivos son más comunes en casos de enfermedad posprimaria. La determinación de las concentraciones pleurales de adenosina desaminasa (ADA, *adenosine deaminase*) es una prueba de detección útil; se excluye prácticamente el diagnóstico de TB si las concentraciones son bajas. La lisozima también se presenta en el derrame pleural. Puede ser útil medir el IFN-γ de manera directa o por medio de la estimulación de linfocitos T sensibilizados con antígenos micobacterianos. La biopsia con aguja de la pleura a menudo es necesaria para el diagnóstico y revela granulomas o cultivos positivos hasta en 80% de los casos. La biopsia pleural puede tener resultado positivo en cerca de 75% de los casos cuando se usa la amplificación de ácido nucleico automática en tiempo real (la prueba MTB/RIF; véase "Tecnología para amplificación de ácido nucleico", más adelante), aunque no se recomienda el uso de líquido pleural en esta prueba porque su sensibilidad es baja. Esta forma de TB pleural responde bien a la quimioterapia y puede resolverse de forma espontánea. La administración simultánea de glucocorticoides puede acortar la duración de la fiebre, del dolor torácico o tener ambos efectos, pero no tiene beneficio corroborado.

El empiema tuberculoso es una complicación menos común de la TB pulmonar. Suele ser consecuencia de la rotura de una cavitación, con derrame de grandes cantidades de microorganismos hacia la cavidad pleural. Este proceso puede crear una fístula broncopleural, con aire evidente en la cavidad pleural. Una radiografía torácica muestra hidroneumotórax con un nivel hidroaéreo. El líquido pleural es purulento y viscoso, y contiene grandes cantidades de linfocitos. La tinción para bacilos acidorresistentes y los cultivos para micobacterias a menudo son positivos. Suele ser necesario el drenaje quirúrgico además de la quimioterapia antibiótica. El empiema tuberculoso puede producir fibrosis pleural grave y neumopatía restrictiva. En ocasiones es necesaria la eliminación de la pleura visceral engrosada (*descorticación*) para mejorar la función pulmonar.

Tuberculosis de las vías respiratorias altas Estas formas de TB casi siempre son una complicación de la TB pulmonar cavitada avanzada y pueden afectar a la laringe, la faringe y la epiglotis. Los síntomas consisten en ronquera, disfonía y disfagia, además de tos y expectoración crónicas. Los signos dependen de la localización, es posible observar úlceras en la laringoscopia. El esputo suele contener AFB, pero a veces se necesita biopsia para confirmar el diagnóstico. El carcinoma laríngeo puede causar manifestaciones parecidas, pero no suele producir dolores.

Tuberculosis genitourinaria Constituye 10 a 15% de todos los casos de TB extrapulmonar en Estados Unidos y en cualquier lado, y puede afectar cualquier parte del aparato genitourinario. Predominan los síntomas locales e incluso en 75% de los pacientes se detectan anormalidades en las radiografías de tórax que sugieren alguna neumopatía previa o concomitante. Las manifestaciones urinarias más comunes incluyen polaquiuria, disuria, nicturia, hematuria y dolor abdominal o del flanco. Sin embargo, los pacientes pueden cursar asintomáticos y la enfermedad se descubre sólo después de que se han desarrollado lesiones destructoras de los riñones. El análisis de orina indica resultados anormales en 90% de los casos, con piuria y hematuria. La documentación de piuria con cultivos negativos en una orina ácida hace surgir la sospecha de TB. La pielografía IV, la CT o la MRI del abdomen **(fig. 202-9)** pueden mostrar deformidades y obstrucciones; las calcificaciones y estenosis ureterales son datos sugestivos de la enfermedad. Se obtiene un diagnóstico seguro en cerca de 90% de los casos al cultivar tres muestras de la primera orina de la mañana. Las estenosis ureterales intensas pueden producir hidronefrosis y lesiones

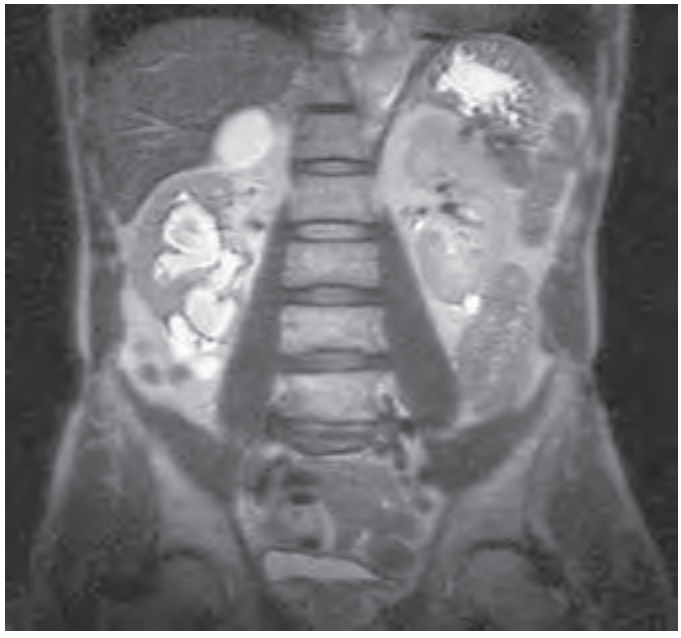


FIGURA 202-9. MRI de tuberculosis renal confirmada por cultivo. MRI coronal en T2: los ***cortes coronales*** muestran varias lesiones renales en la corteza y en la médula del riñón derecho. *(Por cortesía del Dr. Alberto Matteelli, Department of Infectious Diseases, University of Brescia, Italia; con autorización.)*

renales. La tuberculosis genital se diagnostica con mayor frecuencia en las mujeres que en los varones. En ellas afecta trompas de Falopio y endometrio, lo que puede causar esterilidad, dolores pélvicos y trastornos menstruales. Para establecer el diagnóstico se necesitan biopsias o el cultivo de muestras obtenidas por dilatación y legrado. En varones, la TB afecta preferentemente al epidídimo, donde induce la formación de una tumoración ligeramente dolorosa que puede abrirse y drenar a través de una fístula; también suele haber orquitis y prostatitis. En casi 50% de los casos de TB genitourinaria hay también lesiones de las vías urinarias. La TB genitourinaria responde bien a la quimioterapia antibiótica.

Tuberculosis osteoarticular En Estados Unidos, la TB de huesos y articulaciones es causa de aproximadamente 10% de los casos de enfermedad extrapulmonar. La patogenia de la TB osteoarticular guarda relación con la reactivación de focos hematógenos o con una diseminación procedente de los ganglios linfáticos paravertebrales próximos. Las articulaciones que soportan peso son las afectadas con mayor frecuencia (columna vertebral en 40% de los casos, cadera en 13% y rodillas en 10%). La TB vertebral (enfermedad de Pott o espondilitis tuberculosa; **fig. 202-10**) a menudo afecta dos o más cuerpos vertebrales adyacentes. La porción superior de la columna vertebral torácica es el sitio afectado más a menudo con TB vertebral en niños, mientras que en adultos suele afectarse la porción inferior de la columna torácica y la porción superior de la lumbar. Desde la porción anterosuperior o ángulo inferior del cuerpo vertebral, la lesión alcanza con lentitud los cuerpos adyacentes, y más tarde afecta los discos intervertebrales. Con la enfermedad avanzada, el colapso de los cuerpos vertebrales produce cifosis (*giba*). También puede formarse un absceso paravertebral "frío". En la porción superior de la columna vertebral, este absceso puede penetrar hacia la pared torácica, y se manifiesta en forma de una tumoración de tejidos blandos; en la porción inferior de la columna vertebral puede alcanzar el ligamento inguinal o manifestarse como absceso del psoas. La CT o la MRI revelan las lesiones características y sugieren su causa. El diagnóstico diferencial incluye tumores y otras infecciones. La osteomielitis piógena, en particular, afecta a los discos en etapa muy precoz y produce esclerosis rápida. La aspiración del absceso o la biopsia ósea confirma el origen tuberculoso, porque los cultivos suelen ser positivos y los resultados histológicos son muy típicos. Una complicación catastrófica de la enfermedad de Pott es la paraplejía, que suele ser consecuencia de un absceso o lesión que comprime la médula espinal. La paraparesia por un gran absceso es una urgencia médica y requiere drenaje inmediato. La TB de cadera suele afectar la cabeza del fémur y produce dolor; la TB de la rodilla produce dolor e hinchazón. Si la enfermedad no se reconoce puede haber destrucción articular. Para el diagnóstico es necesario el análisis de líquido sinovial, el cual adquiere un aspecto viscoso con altas concentraciones de proteínas y recuentos variables de células. El cultivo de líquido

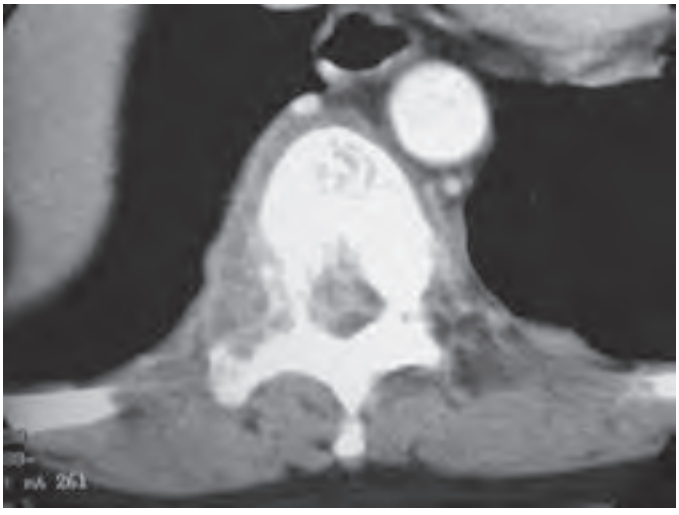


FIGURA 202-10. CT que muestra destrucción del pedículo derecho de la décima vertebra torácica, por enfermedad de Pott. La paciente, de 70 años y de origen asiático, tuvo como cuadro inicial de dorsalgia y pérdida de peso, y en la biopsia se corroboró la presencia de tuberculosis. *(Por cortesía de Charles L. Daley, M.D., University of California, San Francisco; con autorización.)*

sinovial es positivo en un alto porcentaje de los casos, pero puede ser necesaria la biopsia sinovial y el cultivo de tejidos para establecer el diagnóstico. La TB ósea responde a la quimioterapia antibiótica, pero en los casos graves podría ser necesaria la cirugía.

Meningitis tuberculosa y tuberculoma La tuberculosis del sistema nervioso central (SNC) representa cerca de 5% de los casos de TB extrapulmonar en Estados Unidos. Es más frecuente en los niños pequeños, pero también afecta a los adultos, en particular a los infectados por el VIH. La meningitis tuberculosa se debe a una diseminación hematógena de la TB pulmonar primaria o posprimaria, o a la rotura de un tubérculo subependimario hacia el espacio subaracnoideo. En más de 50% de los casos en la radiografía de tórax se observan signos de una antigua lesión tuberculosa pulmonar o un patrón miliar. La enfermedad a menudo se manifiesta como cefalea leve y cambios ligeros en el estado mental después de un periodo prodrómico de semanas con febrícula, malestar general, anorexia e irritabilidad. Si no se reconoce, la TB meníngea puede evolucionar a un cuadro agudo con cefalea intensa, confusión, letargo, alteración del sensorio y rigidez de cuello. Por lo común, la enfermedad evoluciona a lo largo de una o dos semanas, una evolución más prolongada que en la meningitis bacteriana. La afectación meníngea es intensa en la base del cerebro, y por ello signos frecuentes son las paresias de pares craneales (los nervios ópticos en particular), y la afectación de arteriales cerebrales puede ocasionar isquemia focal. La evolución final es hacia el coma, con hidrocefalia e hipertensión intracraneal.

La punción lumbar es la base para el diagnóstico. En general, el examen de líquido cefalorraquídeo (LCR) revela cifras elevadas de leucocitos (hasta 1 000/μL), por lo general con predominio de linfocitos, pero en ocasiones con predominio de neutrófilos en etapas iniciales; contenido de proteínas de 1 a 8 g/L (100 a 800 mg/100 mL), y concentraciones bajas de glucosa. Sin embargo, cualquiera de estos tres parámetros puede encontrarse en cifras normales. Pocas veces se observan AFB en el frotis directo del sedimento del LCR, pero las punciones lumbares repetidas incrementan los resultados. El cultivo de LCR es diagnóstico hasta en 80% de los casos y es aún el método ideal para el diagnóstico. La amplificación de ácido nucleico automática en tiempo real (la prueba MTB/RIF; véase "Tecnología para amplificación de ácido nucleico", más adelante) tiene una sensibilidad de hasta 80% y es la opción diagnóstica inicial de elección. El tratamiento debe iniciarse de inmediato al recibir el resultado de MTB/RIF. Un resultado negativo no descarta el diagnóstico de TB y requiere mayor estudio diagnóstico. Los estudios de imagen (CT y MRI) pueden mostrar hidrocefalia con reforzamiento anormal de las cisternas basales o del epéndimo. Si no se establece el diagnóstico, la meningitis tuberculosa es letal. Responde a la quimioterapia antibiótica; sin embargo, se documentan secuelas neurológicas hasta en 25% de los casos tratados, en la mayor parte de los cuales hubo retraso en el diagnóstico. Los estudios clínicos han demostrado que los pacientes que reciben glucocorticoides de forma simultánea con los antituberculosos pueden experimentar una resolución más rápida de las anomalías del LCR y de la hipertensión intracraneal. En un estudio, la administración de dexametasona mejoró de manera significativa la posibilidad de supervivencia en personas >14 años de edad, pero no redujo la frecuencia de secuelas neurológicas. El esquema de dexametasona era 1) 0.4 mg/kg IV al día con reducción de 0.1 mg/kg a la semana hasta la cuarta semana, en la que se administraba 0.1 mg/kg al día; seguido de 2) 4 mg/día VO con reducción en 1 mg por semana hasta la cuarta semana, en la que se administraba 1 mg al día.

El tuberculoma es una forma poco frecuente de la TB del SNC, que consiste en la formación de una o más lesiones ocupantes de espacio, las cuales suelen manifestarse por convulsiones y signos neurológicos focales. La CT o la MRI muestran lesiones anulares con refuerzo del contraste, pero para confirmar el diagnóstico es necesaria la biopsia.

Tuberculosis gastrointestinal Es poco común y constituye 3.5% de los casos extrapulmonares de TB en Estados Unidos. Participan varios mecanismos fisiopatológicos: deglución del esputo con diseminación directa, diseminación hematógena (sobre todo en regiones subdesarrolladas) por consumo de leche de vacas enfermas de TB bovina. Puede afectarse cualquier porción del tubo digestivo, pero el íleon terminal y el ciego son los sitios afectados con mayor frecuencia. Manifestaciones comunes al momento de presentación incluyen dolor abdominal (en ocasiones similar al de apendicitis aguda) y distensión, obstrucción intestinal, hematoquecia y tumoración abdominal palpable. También son comunes fiebre, pérdida de peso, anorexia y diaforesis nocturna. Con la afectación de la pared intestinal, las ulceraciones y fístulas pueden simular enfermedad de Crohn; el diagnóstico diferencial suele ser difícil. La presencia de fístulas anales obliga a descartar inmediatamente una TB rectal. Como la mayor parte de las veces es necesaria la cirugía, el diagnóstico se puede confirmar al realizar un estudio histológico y cultivar las muestras obtenidas en la cirugía.

La peritonitis tuberculosa se presenta después de una siembra directa de bacilos tuberculosos procedentes de ganglios linfáticos rotos y de los órganos intraabdominales (p. ej., TB genital en mujeres) o bien a causa de una diseminación hematógena. La peritonitis tuberculosa debe sospecharse en presencia de dolores abdominales inespecíficos, fiebre y ascitis. El diagnóstico se complica si coexiste cirrosis (cap. 363). En la peritonitis tuberculosa, la paracentesis da salida a un líquido exudativo, rico en proteínas y con leucocitosis, donde abundan los linfocitos, aunque en ocasiones predominan los neutrófilos. Pocas veces se descubren AFB en los frotis y los cultivos; el cultivo de un gran volumen de líquido ascítico puede aumentar el número de casos positivos, pero muchas veces se necesita una biopsia peritoneal (la mejor manera de obtener la muestra es por laparoscopia) para confirmar el diagnóstico.

Tuberculosis pericárdica (pericarditis tuberculosa) Es causada por extensión directa desde ganglios linfáticos mediastínicos o hiliares o por propagación hematógena, es una enfermedad de ancianos en países con una prevalencia baja de TB. Sin embargo, se presenta a menudo en sujetos infectados por VIH. En algunas series, las tasas de mortalidad llegan hasta 40%. El comienzo puede ser subagudo, pero también suele manifestarse de forma aguda con fiebre, dolor sordo retroesternal y frote pericárdico. En muchos casos acaba apareciendo un derrame que, en último término, puede causar los síntomas y signos cardiovasculares de un taponamiento cardiaco (cap. 288). En presencia de derrame, cabe sospechar TB si el paciente pertenece a poblaciones de alto riesgo (individuos infectados con VIH, personas originarias de países con alta prevalencia); si hay evidencia de TB previa en otros órganos o si la ecocardiografía, CT o MRI muestran derrame y engrosamiento del espacio pericárdico. Puede obtenerse el diagnóstico definitivo mediante pericardiocentesis bajo guía ecocardiográfica. El líquido pericárdico se envía para estudio bioquímico, citológico y microbiológico. El derrame es de naturaleza exudativa, con cifras elevadas de linfocitos y monocitos. Es frecuente el derrame hemorrágico. Rara vez es positivo el examen directo del frotis del líquido. El cultivo de líquido pericárdico revela *M. tuberculosis* hasta en 66% de los casos, en tanto que la biopsia pericárdica tiene resultados más elevados. Concentraciones elevadas de ADA, lisozima e IFN-γ también sugieren causa tuberculosa.

Sin tratamiento, la TB pericárdica suele ser letal. Incluso con tratamiento pueden desarrollarse complicaciones, como pericarditis constrictiva crónica con engrosamiento del pericardio, fibrosis y en ocasiones calcificación pericárdica, que a veces se detecta en una radiografía de tórax. Los datos de revisiones sistemáticas y de metaanálisis indican que la corticoterapia complementaria sigue siendo un tema controvertido sin pruebas concluyentes de beneficios en todos los resultados finales de la pericarditis, es decir, no ha tenido utilidad notable en la resolución del derrame; no ha generado alguna diferencia significativa en el estado funcional después

del tratamiento y tampoco ha disminuido en grado real la frecuencia con que surge la constricción o la muerte. Sin embargo, en sujetos infectados por VIH los medicamentos en cuestión mejoran el estado funcional después del tratamiento.

La miocarditis tuberculosa es un trastorno extraordinariamente raro, causado por extensión directa desde el pericardio o por diseminación linfática retrógrada desde ganglios linfáticos mediastínicos. Por lo común es mortal y se le diagnostica en la necropsia.

Tuberculosis miliar o diseminada La tuberculosis miliar consiste en una diseminación hematógena de bacilos tuberculosos. En los niños suele deberse a una infección primaria reciente, pero en los adultos puede ser secundaria tanto a una infección reciente como a la reactivación de focos diseminados antiguos. Las lesiones suelen consistir en granulomas amarillentos de 1 o 2 mm de diámetro que son similares a las semillas de mijo (de ahí el término *miliar*, acuñado por los anatomopatólogos del siglo XIX). Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y variadas, dependiendo de la localización predominante. En la mayor parte de los casos los primeros síntomas son fiebre, sudores nocturnos, anorexia, debilidad y pérdida de peso. A veces hay tos y otros síntomas respiratorios originados por la participación pulmonar, y también puede haber molestias abdominales. En la exploración física se encuentran hepatomegalia, esplenomegalia y linfadenopatías. En 30% de los casos el examen ocular puede descubrir tubérculos en las coroides que son patognomónicos de la TB miliar. Hay meningismo en menos de 10% de los casos.

Es necesario sospechar siempre este proceso para diagnosticar la tuberculosis miliar. A menudo, en la radiografía de tórax (fig. 202-5) se observa un dibujo reticulonodular miliar (más fácilmente visible en las radiografías poco penetradas), pero en las primeras fases del proceso y en los pacientes infectados por el VIH quizá no se encuentre ninguna alteración radiográfica inicial. Otros signos radiológicos consisten en infiltrados extensos; infiltración intersticial (sobre todo en los pacientes infectados por VIH), y derrames pleurales. El frotis del esputo es negativo en la mayor parte de los casos. Puede haber varias alteraciones hemáticas, como anemia con leucopenia, linfopenia, leucocitosis por neutrófilos y reacciones leucemoides, así como policitemia. Se han descrito casos de coagulación intravascular diseminada. En los pacientes con afectación hepática intensa hay concentraciones altas de fosfatasa alcalina y de otras pruebas funcionales hepáticas. La TST puede ser negativa hasta en cerca de 50% de los casos, pero durante la quimioterapia antituberculosa puede recuperarse la reactividad. Lo más probable es que el lavado broncoalveolar y la biopsia transbronquial confirman bacteriológicamente el diagnóstico; además, en muchos pacientes se encuentran granulomas en las muestras de biopsia del hígado o de la médula ósea. Si no se diagnostica, la TB miliar es fatal; pero si el tratamiento es correcto se consigue la curación. No se ha demostrado que el tratamiento con glucocorticoides sea eficaz.

Una forma poco frecuente de presentarse la enfermedad en los ancianos es la *tuberculosis miliar críptica*, que tiene una evolución crónica caracterizada por febrícula intermitente, anemia y, en último término, afectación meníngea que precede a la muerte. Muy rara vez se observa también una forma septicémica aguda, la *tuberculosis miliar no reactiva*, que se debe a diseminación hematógena masiva de bacilos tuberculosos. En esta forma, que lleva pronto a la muerte, es frecuente la pancitopenia. En la necropsia se descubren múltiples lesiones necróticas pero sin la formación de granulomas ("no reactiva").

Formas extrapulmonares menos frecuentes La tuberculosis puede producir coriorretinitis, uveítis, panoftalmitis y conjuntivitis flictenular dolorosa por reacción de hipersensibilidad. La otitis tuberculosa es rara y produce hipoacusia, otorrea y perforación del tímpano. La TB nasofaríngea puede confundirse con granulomatosis con poliangeítis. Las manifestaciones cutáneas de la TB comprenden la infección primaria debida a inoculación directa, abscesos, úlceras crónicas, escrofulodermia, lupus vulgar (una enfermedad quemante con nódulos, placas y fisuras), lesiones miliares y eritema nudoso. La mastitis tuberculosa es consecuencia de la propagación retrógrada por linfáticos, a menudo desde los ganglios axilares. La TB suprarrenal es un signo de enfermedad avanzada que provoca síntomas de insuficiencia suprarrenal. Por último, la TB congénita consiste en la infección del feto por el paso de los bacilos tuberculosos a través de la placenta o por la deglución de líquido amniótico contaminado. Es una enfermedad rara que afecta al hígado, el bazo, los ganglios linfáticos y otros órganos.

Complicaciones postuberculosas La TB puede causar daño pulmonar persistente en pacientes cuya infección se consideraba curada, según el cuadro clínico. La disfunción pulmonar crónica, las telangiectasias, los aspergilomas y la aspergilosis pulmonar crónica (CPA, *chronic pulmonary aspergillosis*) se relacionan con la TB. La CPA se manifiesta como un aspergiloma simple (bola micótica) o como aspergilosis cavitaria crónica. Los estudios iniciales revelaron que, sobre todo en presencia de grandes cavidades residuales, *Aspergillus fumigatus* puede colonizar la lesión y producir síntomas como daño respiratorio, hemoptisis, fatiga persistente y pérdida de peso, lo que a menudo conduce al diagnóstico erróneo de recurrencia tuberculosa. La detección de precipitinas de *Aspergillus* (IgG) en la sangre sugiere CPA, al igual que las alteraciones radiográficas, como engrosamiento de las paredes de las cavidades o la presencia de una bola micótica dentro de la cavidad. El tratamiento es difícil. Los estudios preliminares recientes sobre el uso de itraconazol durante seis meses sugieren que el tratamiento con este fármaco es superior al tratamiento conservador para mejorar las manifestaciones clínicas y radiográficas de la CPA. La extirpación quirúrgica de las lesiones es riesgosa.

TB relacionada con VIH (Cap. 226) La TB es una de las enfermedades más frecuentes entre las personas infectadas con VIH en todo el mundo y una de las causas principales de muerte en esa población; en particular, se calcula que produce 24% de todas las muertes relacionadas con VIH. En ciertas zonas urbanas de algunos países africanos, la tasa de infección por VIH entre los pacientes con TB llega a 70 u 80%. Una persona con TST positiva que contrae la infección por VIH tiene un riesgo anual de 3 a 13% de desarrollar TB activa. La infección tuberculosa nueva adquirida por una persona con VIH puede evolucionar a enfermedad activa en cuestión de semanas, en lugar de meses o años. La TB puede presentarse en cualquier etapa de la infección por VIH y su forma de presentación varía según la etapa. Cuando sólo hay compromiso parcial de la CMI, la TB pulmonar se manifiesta de manera típica (figs. 202-6 y 202-7), con infiltrados lobulares superiores y cavitación, sin linfadenopatía significativa ni derrame pleural. En las etapas avanzadas de la infección por VIH, cuando la cifra de linfocitos T CD4+ es <200/μL, es más frecuente un patrón semejante a TB primaria con infiltrados intersticiales difusos y sutiles, poca o ninguna cavitación, derrame pleural y linfadenopatía intratorácica. Sin embargo, estas formas son cada vez menos frecuentes por el uso difundido del tratamiento antirretroviral (ART, *antiretroviral treatment*). En general, es menos frecuente que los frotis de esputo sean positivos entre los pacientes con TB e infección por VIH que entre los no infectados por el virus; por tanto, el diagnóstico de TB puede ser difícil, sobre todo en vista de los diversos trastornos pulmonares relacionados con VIH que simulan TB. La TB extrapulmonar es frecuente entre las personas infectadas con VIH. En varias series, la TB extrapulmonar, sola o relacionada con la enfermedad pulmonar, se documentó en 40 a 60% de todas las personas infectadas también con VIH. Las formas más frecuentes son linfática, diseminada, pleural y pericárdica. También son frecuentes la micobacteriemia y la meningitis, sobre todo en la enfermedad avanzada por VIH. El diagnóstico de TB en pacientes infectados con VIH puede ser complicado, no sólo por la mayor frecuencia de resultados negativos en el frotis de esputo (hasta 40% en los casos pulmonares demostrados por cultivo), sino también por los signos radiográficos atípicos, la falta de formación de un granuloma típico en las etapas avanzadas y por la TST negativa. La prueba MTB/RIF (véase "Tecnología para amplificación de ácido nucleico", más adelante) es la herramienta diagnóstica inicial de elección y el tratamiento debe iniciarse con base en un resultado positivo porque el retraso terapéutico puede ser letal. Un resultado negativo en MTB/RIF no descarta el diagnóstico de TB y el cultivo se mantiene como la prueba de referencia.

La administración de ART se relaciona con exacerbaciones de síntomas y signos sistémicos (linfadenopatía) o respiratorios, y de las manifestaciones de laboratorio o radiográficas de TB (llamado *síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria* [IRIS, *immune reconstitution inflammatory syndrome*]) o *enfermedad por reconstitución inmunitaria TB* (TB-IRD) en cerca de 10% de los pacientes con TB y VIH. Por lo general, el IRIS se desarrolla uno a tres meses después de iniciar el ART, es más frecuente entre pacientes con inmunosupresión avanzada y TB extrapulmonar. El "IRIS revelador" también puede desarrollarse al iniciar el ART en pacientes con TB subclínica no diagnosticada. Mientras más pronto se inicie el ART y más baja sea la cifra de linfocitos T CD4+, mayor será el riesgo de IRIS. La muerte por IRIS es infrecuente, ocurre sobre todo en pacientes con un riesgo elevado de mortalidad preexistente. La patogenia supuesta del IRIS consiste en una respuesta inmunitaria inducida por antígenos liberados cuando los bacilos mueren durante el tratamiento efectivo acompañado de una mejoría temporal en la función inmunitaria. No hay una prueba diagnóstica para el IRIS, su confirmación depende mucho de las definiciones

de casos que incorporan datos clínicos y de laboratorio; se han sugerido diversas definiciones de caso. La mayor prioridad es el tratamiento de un posible caso de IRIS para asegurar que el síndrome clínico no representa una falla del tratamiento antituberculoso o el desarrollo de otra infección. Las reacciones paradójicas leves pueden tratarse con medidas sintomáticas. Los glucocorticoides se han usado para las reacciones más graves y un curso de cuatro semanas de prednisolona en dosis baja (1.5 mg/kg al día por dos semanas y la mitad de esa dosis durante las dos semanas restantes) reduce la necesidad de hospitalización y procedimientos terapéuticos, además de acelerar la resolución de los síntomas. Esto se refleja en las calificaciones de desempeño de Karnofsky, valoraciones de calidad de vida, respuesta radiográfica y concentraciones de proteína C reactiva. Es probable que la efectividad de los glucocorticoides para aliviar los síntomas de IRIS se deba a la reducción de las concentraciones de citocinas proinflamatorias, ya que estos fármacos disminuyen las cifras de IL-6, IL-10, IL-12p40, TNF-α, IFN-γ y proteína 10 inducible por IFN-γ (IP-10). Las recomendaciones para profilaxia y tratamiento de TB en personas infectadas por VIH se describen más adelante.

DIAGNÓSTICO

Lo esencial para diagnosticar la tuberculosis es mantener siempre un alto índice de sospecha sobre esta enfermedad. El diagnóstico no es difícil en los pacientes de alto riesgo, que presentan síntomas típicos y una radiografía torácica típica que muestra infiltrados en un lóbulo superior con cavidades (fig. 202-6). En cambio, el proceso puede pasar inadvertido en un anciano que habita en un asilo, o en un adolescente que presenta un infiltrado focal. Muchas veces el diagnóstico se sospecha cuando se encuentra una radiografía de tórax anormal en un paciente que se está valorando a causa de síntomas respiratorios. Si no hay algún otro proceso o complicación que favorezca la inmunodepresión, en la radiografía de tórax pueden encontrarse los signos característicos: infiltrados y cavitación de los lóbulos superiores (fig. 202-6). Cuanto más tiempo transcurre entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico, más probable es el signo de enfermedad cavitaria. En cambio, los pacientes inmunodeprimidos, como los infectados por el VIH, pueden tener signos "atípicos" en la radiografía de tórax, por ejemplo, infiltrados en los campos inferiores sin formación de cavidades.

Las diversas opciones para el diagnóstico de TB requieren sobre todo una red de laboratorios bien organizada con una distribución apropiada de tareas en distintos niveles del sistema de salud. En los sitios periféricos y en comunidades, las tareas principales son la detección y referencia, aparte de la valoración clínica y radiográfica, que pueden realizarse mediante microscopia de AFB y tecnología de amplificación automática de ácido nucleico (prueba MTB/RIF, véase más adelante) o ambos. En un nivel secundario (p. ej., un hospital de distrito en una localización de alta incidencia), puede adoptarse tecnología adicional, incluido el cultivo rápido y las pruebas de susceptibilidad farmacológica.

EXAMEN MICROSCÓPICO DE LOS AFB

Muchas veces el diagnóstico se plantea por vez primera ante el dato de AFB en un frotis realizado con una muestra de esputo o de tejido (p. ej., la biopsia de un ganglio linfático) obtenido con fines diagnósticos. Aunque es rápida y poco costosa, la microscopia en busca de AFB tiene baja sensibilidad (40 a 60%) en casos de TB pulmonar confirmados por cultivo. A pesar de todo, el método tradicional (estudio microscópico de muestras teñidas con los colorantes de Ziehl-Neelsen de fucsina básica) sigue siendo satisfactorio, aunque es lento. Los laboratorios más modernos procesan grandes cantidades de muestras diagnósticas, utilizan tinción con auramina-rodamina y microscopia de fluorescencia; esta técnica es más sensible que el método de Ziehl-Neelsen. Sin embargo, es costosa porque requiere fuentes lumínicas de vapor de mercurio de costo elevado y un cuarto oscuro. Ahora existen microscopios de fluorescencia menos costosos con diodos emisores de luz (LED). Son tanto o más sensibles que los microscopios de fluorescencia habituales. Como resultado, los microscopios ópticos convencionales y de fluorescencia se han sustituido con esta tecnología más reciente, sobre todo en los países en vías de desarrollo. Para pacientes con sospecha de TB pulmonar, se recomienda enviar al laboratorio dos o tres muestras de esputo, de preferencia recolectadas temprano en la mañana, para frotis de AFB y cultivo de micobacterias. Dos muestras obtenidas en la misma visita pueden ser tan efectivas como tres. Si se obtiene tejido, es crucial que la parte destinada al cultivo no se coloque en formaldehído. El uso de microscopia AFB para examinar orina o líquido de lavado gástrico se limita por la presencia de micobacterias comensales que pueden generar resultados positivos falsos.

TECNOLOGÍA PARA AMPLIFICACIÓN DE ÁCIDO NUCLEICO

Desde hace pocos años se cuenta con varios sistemas de prueba basados en la amplificación de ácido nucleico. Estas pruebas son más útiles para la confirmación rápida de TB en personas con muestras positivas para AFB, pero algunas tienen utilidad para el diagnóstico de TB pulmonar AFB-negativa y extrapulmonar. Un sistema que permite el diagnóstico rápido de TB con especificidad y sensibilidad altas (cercanas a las del cultivo) es la tecnología automática de amplificación de ácido nucleico en tiempo real conocida como prueba MTB/RIF. Esta técnica permite detectar al mismo tiempo TB y resistencia a la rifampicina en <2 h; sus requerimientos de seguridad biológica y entrenamiento son mínimos. Por tanto, puede situarse en instalaciones de laboratorio convencionales. La OMS recomienda su uso en todo el mundo como prueba diagnóstica inicial en adultos y niños con sospecha de MDR-TB o TB relacionada con VIH. Si se considera la disponibilidad de los recursos, la prueba también pude usarse en cualquier adulto o niño con sospecha de TB o como prueba de seguimiento después de la microscopia en adultos con supuesta TB, pero sin riesgo de MDR-TB o TB relacionada con VIH. MTB/RIF debe ser la prueba inicial aplicada al LCR de pacientes con sospecha de meningitis por TB, así como prueba de sustitución (en lugar de la microscopia convencional, cultivo y examen histopatológico) para algunas muestras no respiratorias (obtenidas por lavado gástrico, aspiración con aguja fina, biopsia pleural o de otro tipo) de pacientes con sospecha de TB. La sensibilidad de esta prueba es de 98% entre casos positivos para AFB y alrededor de 70% entre las muestras AFB-negativas. Otras pruebas, como las basadas en las plataformas de amplificación manual, no se consideran satisfactorias para su introducción en la práctica clínica como remplazo de las pruebas existentes.

CULTIVO MICOBACTERIANO

El diagnóstico definitivo depende del aislamiento e identificación de *M. tuberculosis* en una muestra clínica o la identificación de secuencias específicas del DNA en una prueba con amplificación de ácido nucleico. Las muestras pueden inocularse en huevo o medio de agar (p. ej., Löwenstein-Jensen o Middlebrook 7H10) e incubado a 37°C (bajo CO_2 al 5% para el medio de Middlebrook). Como la mayoría de las especies de micobacterias, incluida *M. tuberculosis*, crecen despacio, se requieren cuatro a ocho semanas para detectar crecimiento. Aunque *M. tuberculosis* puede identificarse con base en el tiempo de crecimiento y pigmentación y morfología de las colonias, se han usado diversas pruebas bioquímicas para determinar la especie de los aislados micobacterianos. En los laboratorios modernos bien equipados, el cultivo en líquido para aislamiento e identificación de especies mediante métodos moleculares o cromatografía en líquidos de alta presión de ácidos micólicos sustituyeron al aislamiento en medio sólido e identificación por pruebas bioquímicas. Una tecnología usada a menudo es el tubo indicador de crecimiento micobacteriano que emplea un compuesto fluorescente sensible a la presencia de oxígeno disuelto en el medio líquido. La aparición de fluorescencia detectada por tecnología fluorométrica indica crecimiento activo de micobacterias. La prueba de flujo lateral inmunocromatográfico rápido basada en la detección del antígeno MTP64 tiene un costo bajo y también puede usarse para identificación de especies del complejo *M. tuberculosis* en aislados de cultivo. Estos nuevos métodos, que también se introducen en países con bajos ingresos, reducen el tiempo necesario para la confirmación bacteriológica de TB a dos o tres semanas.

PRUEBA DE SUSCEPTIBILIDAD FARMACOLÓGICA

Cualquier aislado inicial de *M. tuberculosis* debe someterse a pruebas de susceptibilidad a isoniazida y rifampicina para detectar resistencia farmacológica y MDR-TB o ambos factores, sobre todo si se identifican una o más causas de riesgo para resistencia farmacológica, si el paciente no responde al tratamiento inicial o si recae después de completar el tratamiento (véase "Falla terapéutica y recidiva", más adelante). Además, la prueba de susceptibilidad ampliada para los fármacos antituberculosos de segunda línea (en particular las fluoroquinolonas y los fármacos inyectables) es obligatoria cuando se encuentra MDR-TB. La prueba de susceptibilidad puede realizarse de manera directa (con la muestra clínica) o indirecta (con cultivos micobacterianos) en medio sólido o líquido. Los resultados

se obtienen en poco tiempo por prueba de susceptibilidad directa en medio líquido, con un tiempo promedio de reporte de tres semanas. Con la prueba indirecta en medio sólido, es posible que no se tengan resultados por ≥8 semanas. Ya se desarrollaron métodos genotípicos muy confiables para la identificación rápida de mutaciones genéticas en regiones génicas relacionadas con la resistencia a rifampicina (como las de *rpo*B) e isoniazida (como las de *kat*G e *inh*A) y se implementan para la detección de pacientes con riesgo alt de TB resistente a fármacos. Aparte de la prueba MTB/RIF, que como se mencionó antes, detecta la resistencia a rifampicina, las más usuales son las pruebas con sondas de línea molecular. Después de la extracción de DNA de los aislados de *M. tuberculosis* o de muestras clínicas, las regiones de los genes de resistencia se amplifican mediante PCR, se etiquetan y los híbridos de los productos de PCR con la sonda se detectan mediante colorimetría. Esta prueba revela la presencia de *M. tuberculosis* y de mutaciones en las regiones génicas de resistencia. Se desarrolló una estrategia similar para los fármacos antituberculosos de segunda línea, como las fluoroquinolonas, los aminoglucósidos canamicina y amicacina, y la capreomicina, pero la exactitud diagnóstica de la tecnología actual no es suficiente para recomendar su uso en la práctica clínica. Por último, unos cuantos métodos no comerciales de bajo costo para cultivo y pruebas de susceptibilidad farmacológica (p. ej., susceptibilidad farmacológica observada al microscopio o MODS [*microscopically observed drug susceptibility*] pruebas de nitrato reductasa y pruebas con indicador colorimétrico por redox) pueden ser útiles en instituciones con recursos limitados. Su empleo se limita a los laboratorios nacionales de referencia, con efectividad comprobada y control de calidad externo adecuado, como una solución provisional mientras se introduce la tecnología genotípica o de cultivo en líquido.

TÉCNICAS RADIOGRÁFICAS

Como se señaló anteriormente, la TB pulmonar se sospecha al principio por los signos anormales visibles en la radiografía de tórax de un paciente que presenta síntomas respiratorios. El cuadro "clásico" es el de enfermedad de lóbulo superior con infiltrados y cavidades (fig. 202-6), pero puede detectarse prácticamente cualquier imagen radiográfica que va desde la de una radiografía normal, la de un nódulo pulmonar solitario, hasta infiltrados alveolares difusos en un sujeto con síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto. En la época actual en que abundan los casos de sida, ninguna imagen radiográfica se puede considerar como patognomónica. La CT (fig. 202-7) puede ser útil en la interpretación de datos dudosos en la radiografía torácica simple y puede ser de utilidad en el diagnóstico de algunas formas de TB extrapulmonar (por ejemplo, enfermedad de Pott [fig. 202-10]). La MRI es útil en el diagnóstico de TB intracraneal.

OTRAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS

Cuando se sospecha una TB pulmonar se pueden emplear otras técnicas diagnósticas. La nebulización ultrasónica de una solución salina hipertónica que es inhalada por el paciente favorece la expectoración de los pacientes que no expectoran espontáneamente. A menudo, los pacientes con signos radiográficos anormales compatibles con otras enfermedades (p. ej., carcinoma broncógeno) deben someterse a una broncoscopia de fibra óptica (fibrobroncoscopia) acompañada de cepillado bronquial y endobronquial o de una biopsia transbronquial de la lesión sospechosa. También puede efectuarse el lavado broncoalveolar del segmento pulmonar donde se encuentra la lesión. En todos los casos resulta esencial enviar las muestras para buscar los AFB en los frotis, cultivar las micobacterias y realizar pruebas moleculares con el estudio MTB/RIF. Para diagnosticar la TB pulmonar en los niños, que a menudo no expectoran, muchas veces se recurre a obtener muestras del lavado gástrico extraído por la mañana, de donde pueden obtenerse cultivos positivos y resultados del estudio MTB/RIF.

Las técnicas diagnósticas que implican penetración corporal están indicadas en los pacientes con presunta TB extrapulmonar. Además de tomar muestras de los sitios afectados (p. ej., LCR en la meningitis tuberculosa, líquido pleural y biopsia pleural en las formas de TB pleural), muchos casos de TB diseminada (miliar) se diagnostican mediante biopsia y cultivo hístico del hígado y de la médula ósea, en particular en los pacientes infectados por el VIH, en quienes también se observa un gran número de hemocultivos positivos. En algunos casos, los cultivos o resultados del estudio MTB/RIF serán negativos, y el diagnóstico de TB deberá apoyarse en pruebas epidemiológicas firmes (p. ej., el antecedente de un contacto cercano con un paciente contagioso) y una respuesta al tratamiento clínica y radiográfica consistente. En Estados Unidos y otros países industrializados, donde la incidencia de TB es baja, algunos pacientes con pocos signos radiográficos y un esputo AFB-positivo están infectados por micobacterias no tuberculosas, en especial por el complejo de *M. avium* (MAC, M. avium *complex*) o por *M. kansasii* (cap. 204). Los factores que apoyan el diagnóstico de un proceso debido a micobacterias no tuberculosas son la ausencia de factores de riesgo para la TB y una enfermedad pulmonar obstructiva crónica subyacente.

Los pacientes con TB vinculada al VIH plantean varios problemas diagnósticos (véase adelante "Tuberculosis asociada a VIH"). Es más, los pacientes infectados por el VIH con AFB y cultivo del esputo positivos pueden tener una radiografía de tórax normal. La prueba MTB/RIF es la herramienta diagnóstica preferida en esta población de pacientes por su sencillez de uso y su sensibilidad en casi 60% entre casos negativos en AFB, pero con cultivos positivos, y de 97% entre los casos positivos para AFB. Con el advenimiento de ART, ha disminuido mucho la frecuencia de enfermedad por complejo de *M. avium* diseminada, que pueda confundirse con TB.

PRUEBAS SEROLÓGICAS Y OTRAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA TUBERCULOSIS ACTIVA

Varias pruebas serológicas que se basan en la detección de anticuerpos contra diversos antígenos micobacterianos se comercializan en los países en vías de desarrollo, pero no en Estados Unidos. La valoración independiente cuidadosa de estas pruebas sugiere que no son de utilidad para el diagnóstico, en especial en personas con baja probabilidad de TB, por su baja sensibilidad y especificidad, además que son poco reproducibles. Después de una valoración rigurosa de las pruebas, la OMS emitió una recomendación "negativa" en 2011 para evitar el abuso de ellas en el sector privado de muchos países con recursos limitados. Se encuentran en investigación varios métodos dirigidos a la detección de antígenos micobacterianos en muestras diagnósticas, pero a la fecha se ven limitados por su baja sensibilidad. La medición de las concentraciones de ADA e IFN-γ en líquido pleural pueden ser útiles como pruebas complementarias en el diagnóstico de TB pleural; la utilidad de esta prueba para el diagnóstico de otras formas de TB extrapulmonar es poco clara (p. ej., pericárdica, peritoneal, meníngea).

DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN LATENTE POR *M. TUBERCULOSIS*

Prueba cutánea de tuberculina En 1891, Robert Koch descubrió que los componentes de *M. tuberculosis* en un medio de cultivo concentrado (que más tarde se denominó "tuberculina antigua") eran capaces de desencadenar una reacción cutánea cuando se inyectaban por vía subcutánea a pacientes con TB. En 1932, Seibert y Munday purificaron este producto por precipitación con sulfato de amonio para producir una fracción de proteínas activas conocida como *derivado proteínico purificado de tuberculina* (PPD, *purified protein derivative*). En 1941, Seibert y Glenn desarrollaron el PPD-S, que se eligió como estándar internacional. Más tarde, la OMS y la UNICEF patrocinaron la producción a gran escala de un lote maestro de PPD (RT23) y estuvo disponible para uso general. La mayor limitación del PPD es su falta de especificidad para las especies micobacterianas, que se debe a la gran cantidad de proteínas en este producto que se conservan en gran medida en las varias especies incluidas. Además, la utilidad del PPD se ve limitada por la subjetividad de la interpretación de la reacción cutánea, por el deterioro del producto y por variaciones entre uno y otro lote.

La prueba cutánea con tuberculina PPD (TST, *test with tuberculin*) es la más usual para la detección de LTBI. Es probable que mida la respuesta a una estimulación antigénica de los linfocitos T residentes en la piel, más que una respuesta de los linfocitos T de memoria recirculantes. La prueba tiene valor limitado para el diagnóstico de TB activa por su sensibilidad y especificidad relativamente bajas, así como su incapacidad para discriminar entre LTBI y la enfermedad activa. Las reacciones negativas falsas son frecuentes en pacientes inmunodeprimidos y en los que tienen TB abrumadora. Las reacciones positivas falsas pueden ser resultado de infecciones con micobacterias no tuberculosas (cap. 204) y de la vacunación con BCG. La TST repetida puede producir reacciones grandes por refuerzo o conversión verdadera. El "fenómeno de refuerzo" es una conversión falsa de la TST causada por el refuerzo de la reactividad de la TST subsiguiente una a cinco semanas después de la prueba inicial. Es difícil distinguir entre el refuerzo y la conversión verdadera, pero es importante hacerlo, con base en consideraciones clínicas y epidemiológicas. Por ejemplo, es probable la conversión verdadera después de la vacunación con BCG en una persona con TST negativa previa o en un contacto cercano de un paciente infeccioso.

Análisis de liberación de IFN-γ Se encuentran disponibles de manera comercial dos análisis *in vitro* que miden la liberación de IFN-γ por los linfocitos T en respuesta a la estimulación con antígenos específicos para TB, ESAT-6 y CFP-10. T-SPOT.TB® (Oxford Immunotec, Oxford, Reino Unido) es un análisis de inmunotransferencia enzimática (ELISpot) y QuantiFERON-TB Gold® (Qiagen, GMBH, Hilden, Alemania) es un enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) que se realiza en sangre entera para la medición de IFN-γ. El método llamado QuantiFERON-TB Gold In Tube, que facilita la obtención de sangre y la incubación inicial, también contiene otro antígeno específico, TB7.7. Es probable que estas pruebas midan la respuesta de los linfocitos T de memoria circulantes, parte normal de un reservorio en el bazo, médula ósea y ganglios linfáticos, ante los bacilos persistentes que producen señales antigénicas.

En instituciones o poblaciones con baja incidencia de TB y VIH, ya se informó que las pruebas de liberación de IFN-γ (IGRA) son más específicas que la TST como resultado de la reactividad cruzada por la vacunación con BCG y la sensibilización por micobacterias no tuberculosas. Sin embargo, estudios recientes sugieren que las IGRA quizá no funcionen bien en pruebas en serie (p. ej., entre los trabajadores de la salud) y que la interpretación de los resultados de la prueba dependen de los valores límite usados para definir la positividad. Las ventajas potenciales de las IGRA incluyen conveniencia logística, la necesidad de menos visitas del paciente para completar la prueba y la ausencia de mediciones subjetivas, como la induración cutánea. Sin embargo, estas pruebas requieren la extracción de sangre y su envío inmediato posterior al laboratorio. Las IGRA también requieren que la prueba se realice en un laboratorio. Estos requerimientos imponen dificultades similares a las que se enfrentan con la TST, incluidas la necesidad de una cadena fría y variaciones de un lote a otro. Debido a la mayor especificidad y otras ventajas potenciales, en general las IGRA ya sustituyeron a la TST para el diagnóstico de LTBI en instituciones de baja incidencia e ingresos elevados. Sin embargo, en sitios y grupos poblacionales con alta incidencia de TB y VIH, la evidencia del desempeño y utilidad de las IGRA es limitada y no concluyente. En vista de los mayores costos y requerimientos técnicos, la OMS no recomienda sustituir la TST con las IGRA en países con ingresos bajos e intermedios.

Se han publicado guías estadounidenses para utilizar IGRA para pruebas de LTBI. En Estados Unidos se prefiere realizar IGRA en lugar de TST en la mayoría de los sujetos mayores de cinco años que se someten a detección de LTBI. Sin embargo, en sujetos con gran riesgo de evolucionar a TB activa (como las personas infectadas por VIH), se pueden usar una u otra (o ambas) pruebas, para llevar la sensibilidad a nivel óptimo. Ante la escasez de datos sobre el método IGRA en niños, en Estados Unidos se prefiere TST, y no LTBI para niños menores de cinco años. En Canadá y algunos países europeos se recomienda seguir una estrategia bifásica para personas con positividad en TST, es decir, después de TST inicial, se practica IGRA. Sin embargo, una TST puede reforzar una respuesta de IGRA si el intervalo entre una y otra es mayor de tres días. Como sucede con la TST, las IGRA actuales sólo tienen un valor predictivo modesto para la TB activa, no son útiles para identificar a los pacientes con el riesgo más alto de progresión a la enfermedad y no pueden usarse para el diagnóstico de TB activa.

TRATAMIENTO TUBERCULOSIS

Los dos objetivos del tratamiento de la tuberculosis son: 1) evitar la morbilidad y la muerte al curar a los enfermos de TB y al mismo tiempo evitar que surja resistencia a fármacos y 2)interrumpir la transmisión al lograr que los pacientes no sean infectantes. El tratamiento farmacológico de la TB pudo iniciarse cuando se descubrió la estreptomicina, en 1943. Los ensayos clínicos con asignación al azar indicaron claramente que la administración de estreptomicina a los pacientes con TB crónica disminuía la mortalidad y en la mayor parte de los casos lograba la curación. Sin embargo, esta monoterapia iba seguida muchas veces de la aparición de resistencia a la estreptomicina y del consiguiente fracaso terapéutico. Con la introducción del ácido paraaminosalicílico (PAS, *para-aminosalicylic acid*) y la isoniazida en la práctica clínica en los comienzos del decenio de 1950, se tornó un axioma que para curar la TB se necesitaba la administración concomitante de por lo menos dos fármacos, a los cuales el microorganismo fuese susceptible. Más tarde, los primeros ensayos clínicos demostraron que era preciso un tratamiento de larga duración (es decir, de 12 a 24 meses) para evitar las recidivas. Con la introducción de la rifampicina a comienzos de 1970 se inició la época de una quimioterapia eficaz de corta duración (<12 meses). El descubrimiento de que la pirazinamida, utilizada por primera vez en 1950, aumentaba la potencia de las pautas de isoniazida-rifampicina dio paso al ciclo terapéutico habitual de seis meses con estos tres fármacos.

FÁRMACOS

Cuatro fármacos importantes se consideran de primera línea para tratar la TB: isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol **(cuadro 202-2)**. Todos ellos se absorben satisfactoriamente por la vía oral, y entre 2 y 4 h después de su administración alcanzan niveles séricos máximos, para eliminarse casi por completo en un plazo de 24 h. Estos fármacos se han recomendado por su actividad bactericida (capacidad de disminuir rápidamente el número de microorganismos viables y tornar al paciente no infeccioso); su actividad esterilizante (capacidad de destruir todos los bacilos y con ello esterilizar los tejidos afectados, lo cual se mide por su capacidad de evitar recidivas), y la cifra baja de inducción de resistencia a fármacos por selección de bacilos mutantes. En Estados Unidos existen también la rifapentina y la rifabutina, dos fármacos afines a la rifampicina que son útiles en determinados pacientes. **En el capítulo 205e se encuentra un análisis detallado de los fármacos utilizados para tratar la tuberculosis.**

Suelen utilizarse seis fármacos de segunda línea, dado que cuentan con menor eficacia y un mayor grado de intolerabilidad y efectos tóxicos, solamente para tratar a personas con TB resistente a los fármacos de primera línea: 1) los antibióticos fluoroquinolonas; 2) los aminoglucósidos inyectables kanamicina, amikacina y estreptomicina; 3) el polipéptido inyectable capreomicina; 4) los fármacos orales etionamida y protionamida; 5) cicloserina y terizidona, y 6) PAS. La estreptomicina, antes un fármaco de primera línea, ahora se usa rara vez para la TB resistente a fármacos porque los niveles de resistencia en todo el mundo son muy altos y es más tóxica que otros compuestos de la misma clase; sin embargo, el nivel de resistencia cruzada con los otros fármacos inyectables es bajo. De las quinolonas, se prefieren las de última generación, como levofloxacina y moxifloxacina. En fecha reciente, la gatifloxacina (ya no se comercializa en varios países, incluido Estados Unidos, por la alteración de la glucemia observada antes) se probó en un tratamiento de cuatro meses que no tuvo efectos colaterales mayores detectables; por tanto, este fármaco puede reconsiderarse como una buena alternativa. Otros fármacos (llamados por la OMS como "grupo 5") cuya eficacia no está bien definida, se usan en el tratamiento de pacientes con TB resistente a la mayoría de los fármacos de primera y segunda línea; estos fármacos incluyen clofazimina, linezolida, amoxicilina/ácido clavulánico, claritromicina y carbapenémicos como imipenem/cilastatina y meropenem. Hoy en día, la amitiozona (tiacetazona) se usa muy rara vez porque se relaciona con reacciones cutáneas graves, a veces letales, en pacientes con VIH. En fecha reciente se aprobaron dos nuevos fármacos pertenecientes a dos nuevas clases de antibióticos, la diarilquinolina bedaquilina y el nitroimidazol delamanida; se aprobaron para casos graves de MDR-TB por autoridades sanitarias estrictas (la *U.S. Food and Drug Administration* [FDA] y la *European Medicine Agency* [EMA] en el caso de la bedaquilina; la EMA y *Phar-*

CUADRO 202-2 Dosis recomendada[a] para el tratamiento inicial de la tuberculosis en adultos[b]

	Dosis	
Fármaco	Dosis diaria	Dosis tres veces por semana-una vez por semana
Isoniazida	5 mg/kg, máx. 300 mg	10 mg/kg, máx. 900 mg
Rifampicina	10 mg/kg, máx. 600 mg	10 mg/kg, máx. 600 mg
Pirazinamida	25 mg/kg, máx. 2 g	35 mg/kg, máx. 3 g
Etambutol[c]	15 mg/kg	30 mg/kg

[a] La duración del tratamiento con fármacos individuales varía según el esquema, como se detalla en el cuadro 202-3. [b] La Organización Mundial de la Salud recomienda las siguientes dosis para niños: isoniazida, 10-15 mg/kg al día, máximo 300 mg/día; rifampicina, 15 (intervalo 10-20) mg/kg al día, máximo 600 mg/día; pirazinamida, 35 (intervalo 30-40) mg/kg al día; etambutol, 20 (intervalo 15-25) mg/kg al día. [c] En ciertas instituciones, la estreptomicina (15 mg/kg al día, con dosis máxima de 1 g, o 25-30 mg/kg tres veces a la semana con dosis máxima de 1.5 g) puede sustituir al etambutol en la fase inicial del tratamiento. Sin embargo, la estreptomicina casi nunca se considera ya un fármaco de primera línea.

Fuente: Con base en las recomendaciones de la *American Thoracic Society*, la *Infectious Diseases Society of America*, y los *Centers for Disease Control and Prevention* y de la Organización Mundial de la Salud.

maceuticals and Medical Devices Agency de Japón en el caso de la delamanida).

TRATAMIENTOS

Los regímenes cortos estándar se dividen en los que tienen una fase inicial o bactericida, y otra fase de continuación o fase esterilizante. En la fase inicial se destruye la mayor parte de los bacilos tuberculosos, hay resolución de los síntomas y el paciente se torna no infeccioso. La fase de continuación es necesaria para eliminar las micobacterias persistentes y evitar recidivas. El tratamiento terapéutico más indicado contra casi todas las formas de TB en adultos y niños consiste en una fase inicial (o intensiva) con duración de dos meses en la que se administran isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, seguida de una fase de continuación (cuatro meses) con el uso de isoniazida y rifampicina **(cuadro 202-3)**. Este tratamiento puede curar la TB en más de 90% de los pacientes. En los niños, es posible tratar casi todas las formas sin etambutol, en la fase intensiva, en ausencia de infección por VIH o sospecha de resistencia a la isoniazida. El tratamiento debe administrarse todos los días durante todo el curso. Sin embargo, el tratamiento diario durante la fase intensiva e intermitente (tres veces a la semana) durante la fase de continuación es una alternativa para pacientes que pueden mantenerse bajo supervisión directa y con el apoyo apropiado. También puede ofrecerse un tratamiento bajo supervisión total con administración tres veces a la semana durante todo el curso en ausencia de infección por VIH, aunque el riesgo de resistencia farmacológica adquirida es mayor que entre pacientes tratados todos los días durante todo el curso. Además, si la cepa infectante es resistente a isoniazida, los riesgos de resistencia adquirida y falla terapéutica son más altos con el tratamiento intensivo tres veces a la semana que con el tratamiento diario en la fase intensiva. Los pacientes infectados con VIH siempre deben recibir el régimen diario en la fase inicial (véase más adelante). Una fase de continuación con rifapentina e isoniazida una vez a la semana tiene la misma efectividad comprobada para los pacientes seronegativos para VIH con TB pulmonar no cavitaria y cultivos de esputo negativos a los dos meses. En los enfermos con TB pulmonar cavitaria y conversión tardía del cultivo de esputo (o sea, los que tienen cultivo positivo todavía a los dos meses) debe realizarse de inmediato una prueba para TB resistente a fármacos y hay que considerar un cambio de tratamiento. Para evitar la neuropatía por isoniazida, debe agregarse piridoxina (10 a 25 mg/día) al tratamiento que se administra a personas con riesgo alto de hipovitaminosis B_6 (p. ej., alcohólicos; sujetos desnutridos; embarazadas o mujeres en periodo de lactancia, y pacientes con trastornos como insuficiencia renal crónica, diabetes e infección por VIH, que también se relaciona con neuropatía). Un curso terapéutico completo (culminación del tratamiento) se define con más exactitud por el número total de dosis tomadas que por la duración del tratamiento, aunque el curso no debe incluir interrupciones mayores de cuatro semanas. La *American Thoracic Society*, la *Infectious Diseases Society of America* y los CDC publicaron en conjunto recomendaciones específicas sobre el número de dosis para cada uno de los distintos tratamientos terapéuticos. En algunos países en desarrollo con capacidad limitada para asegurar la observancia terapéutica, antes se usaba un tratamiento de isoniazida y etambutol diarios durante seis meses para la fase de continuación. Sin embargo, este régimen conlleva una tasa más alta de recidiva, falla y muerte, sobre todo entre los pacientes infectados con VIH, y la OMS ya no lo recomienda.

El incumplimiento de los tratamientos terapéuticos, observado en todo el mundo, constituye el impedimento más importante para la curación. Además, los bacilos tuberculosos tienden más a la farmacorresistencia en las personas que no cumplen el tratamiento. El cumplimiento de éste puede verse perturbado por factores tanto del paciente como del personal de salud. Entre los primeros están la incredulidad de que la enfermedad sea grave o la de que el tratamiento será beneficioso; la coexistencia de otros trastornos médicos (en particular el consumo de estupefacientes); la falta de una red de apoyo social y la pobreza, miedo al estigma y discriminación relacionadas con la TB, ligada al desempleo y la indigencia. Entre los factores propios de los prestadores de servicios que mejoran el cumplimiento terapéutico están el apoyo, la enseñanza y el aliento brindado a los pacientes y el ofrecimiento de horarios cómodos para la atención clínica. Además de las medidas específicas que favorecen la observancia, se emplean dos herramientas estratégicas: supervisión directa del tratamiento con apoyo al paciente, consistente en incentivos y facilitadores como comidas, bonos para viaje, transferencias en efectivo y subvenciones para reponer los ingresos perdidos; y provisión de productos combinados en dosis fijas que reducen el número de comprimidos que el paciente debe deglutir. Como es difícil predecir cuáles pacientes cumplirán el

CUADRO 202-3 Esquemas terapéuticos antituberculosos recomendados

	Fase inicial		Fase de continuación	
Indicación	**Duración, meses**	**Fármacos**	**Duración, meses**	**Fármacos**
Casos nuevos con frotis o cultivo positivos	2	HRZE[a,b]	4	HR[a,c,d]
Casos nuevos con cultivo negativo	2	HRZE[a]	4	HR[a]
Embarazo	2	HRE[e]	7	HR
Recidivas y tratamiento por omisión (en espera de pruebas de susceptibilidad)	3	HRZES[f]	5	HRE
Fallas[g]	← Ajustado según la prueba de susceptibilidad farmacológica →			
Resistencia (o intolerancia) a H	Total (6-9)	RZE[h]		
Resistencia (o intolerancia) a R	← Igual que para MDR-TB, véase abajo[i] →			
MDR-TB (resistencia al menos a H + R)	Total (20 meses en la mayoría de los casos)	Q, iny[j], Eto/Pto, Z, Cs/PAS		
XDR-TB	← Véase cuadro 202-4 →			
Intolerancia a Z	2	HRE	7	HR

[a] Todos los fármacos pueden administrarse a diario o de manera intermitente (tres veces a la semana todo el curso). A veces se usa un tratamiento con dos tomas a la semana después de dos a ocho semanas de tratamiento diario durante la fase inicial, aunque la OMS no lo recomienda. [b] Puede usarse estreptomicina en lugar de etambutol, pero ya no se considera un fármaco de primera línea. [c] Algunos expertos sugieren la extensión de la fase de continuación a siete meses para pacientes con tuberculosis pulmonar cavitaria que mantienen cultivos de esputo positivos después de la fase terapéutica inicial. Sin embargo, el tratamiento en tales pacientes debe guiarse con la prueba de susceptibilidad farmacológica para descartar la TB resistente a fármacos. [d] Un estudio clínico mostró que los pacientes sin VIH con TB pulmonar no cavitaria que tienen frotis AFB de esputo negativos después de la fase inicial del tratamiento pueden recibir rifapentina/isoniazida una vez a la semana en la fase de continuación. [e] Es probable que el tratamiento de seis meses con pirazinamida pueda usarse de manera segura durante el embarazo y se recomienda por la OMS y la *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*. Si no se incluye pirazinamida en el esquema terapéutico inicial, la duración mínima del tratamiento es de nueve meses. [f] La estreptomicina debe suspenderse después de dos meses. Los resultados de susceptibilidad farmacológica determinarán cuál es el mejor tratamiento. [g] La disponibilidad de métodos moleculares rápidos para identificar la resistencia farmacológica permite iniciar un esquema apropiado al principio del tratamiento. [h] Aunque en condiciones normales no se recomienda, una fluoroquinolona puede fortalecer el tratamiento para pacientes con enfermedad extensa. Se prefiere un fármaco de última generación (como levofloxacina, moxifloxacina o quizá gatifloxacina, véase el texto). [i] Se agrega isoniazida si se confirma o se presume la susceptibilidad a este fármaco. [j] Amicacina y canamicina (aminoglucósidos) o capreomicina (polipéptido). Cualquiera de estos fármacos inyectables se recomienda para los primeros ocho meses en la mayoría de los pacientes, pero la duración puede modificarse según la respuesta clínica al tratamiento. Se recomienda continuar el tratamiento con el fármaco inyectable durante al menos cuatro meses después de la conversión del cultivo.

Abreviaturas: Cs/PAS, cicloserina o ácido paraaminosalicílico; E, etambutol; Eto/Pto, etionamida o protionamida; H, isoniazida; Iny, un fármaco inyectable (los aminoglucósidos amicacina y canamicina o el polipéptido capreomicina); MDR-TB, tuberculosis resistente a múltiples fármacos; Q, un antibiótico quinolona; R, rifampicina; S. estreptomicina; OMS, Organización Mundial de la Salud; XDR-TB, tuberculosis con resistencia farmacológica extensa; Z, pirazinamida.

tratamiento recomendado para una enfermedad que tiene implicaciones importantes para la salud pública e individual, todos los pacientes deben recibir supervisión directa del tratamiento, sobre todo en la fase inicial, con apoyo social apropiado que incluya educación, terapia psicosocial y soporte material. Cada vez en más países existe personal para supervisar el tratamiento mediante programas de control de TB de los departamentos de salud pública locales y de integrantes de la comunidad que el paciente acepta para realizar la función y que recibieron la educación apropiada de profesionales médicos. La supervisión directa con apoyo al paciente casi siempre aumenta el porcentaje de pacientes que completan el tratamiento en todas las instituciones y reduce mucho la probabilidad de falla, recidiva o resistencia farmacológica adquirida. Existen productos combinados con dosis fijas (p. ej., isoniazida/rifampicina, isoniazida/rifampicina/pirazinamida e isoniazida/rifampicina/pirazinamida/etambutol) y son muy recomendables para minimizar la probabilidad de errores en la prescripción y de desarrollo de resistencia farmacológica como resultado de la monoterapia. En algunas formulaciones de estos productos combinados, la biodisponibilidad de la rifampicina es inferior a la estándar. Las autoridades regulatorias estrictas aseguran que los productos combinados son de buena calidad. Sin embargo, este tipo de aseguramiento de calidad no siempre opera en los países con ingresos bajos. Los tratamientos alternativos para pacientes con intolerancia farmacológica o reacciones secundarias se listan en el cuadro 202-3. Sin embargo, son infrecuentes los efectos colaterales graves que obliguen a la suspensión de cualquiera de los fármacos de primera línea y el uso de estos tratamientos alternativos. Las fluoroquinolonas moxifloxacina y gatifloxacina se probaron en regímenes de acortamiento de tratamiento de cuatro meses para TB susceptible a fármacos. Los resultados recién publicados de estos estudios clínicos no mostraron que un tratamiento de cuatro meses con sustitución de gatifloxacina por etambutol o de moxifloxacina por etambutol o isoniacida sea menos eficaz al tratamiento estándar de seis meses. De esta manera, por ahora no se dispone de un régimen de cuatro meses para el tratamiento de la TB.

VIGILANCIA DE LA RESPUESTA TERAPÉUTICA Y DE TOXICIDAD FARMACOLÓGICA

La valoración bacteriológica mediante cultivo y microscopia del frotis es esencial para vigilar la respuesta al tratamiento de la TB. Además, debe pesarse al paciente con regularidad y ajustar la dosis farmacológica ante cualquier cambio ponderal significativo. En los pacientes con enfermedad pulmonar debe hacerse una valoración mensual del esputo hasta que los cultivos sean negativos para permitir la detección oportuna de la falla terapéutica. Con el tratamiento recomendado, más de 80% de los pacientes tiene cultivos de esputo negativo al final del segundo mes de tratamiento. Para el final del tercer mes, el esputo de todos los pacientes debe ser negativo. En algunos casos, sobre todo aquellos con enfermedad cavitaria extensa y grandes cantidades de microorganismos, la conversión del frotis AFB puede retrasarse respecto a la conversión del cultivo. Se supone que este fenómeno se debe a la expectoración y visualización microscópica de bacilos muertos. Como se indicó antes, los pacientes con enfermedad cavitaria en los que la conversión del cultivo de esputo no se logra en dos meses, requieren pruebas inmediatas para resistencia farmacológica. Cuando los cultivos de esputo de un paciente se mantienen positivos luego de tres meses o más, es probable que haya la falla terapéutica y resistencia farmacológica o inobservancia del tratamiento, y las pruebas de resistencia farmacológica deben guiar la elección de la mejor alternativa terapéutica (véase más adelante). Hay que obtener una muestra de esputo al final del tratamiento para documentar la curación. Si los cultivos micobacterianos no son prácticos, debe realizarse la vigilancia mediante frotis de AFB a los dos, cinco y seis meses. Los frotis positivos después de tres meses de tratamiento cuando se sabe que el paciente cumple con el tratamiento indican falla terapéutica y posible resistencia farmacológica. Por tanto, si no se hace al principio del tratamiento, la prueba de susceptibilidad farmacológica es obligatoria en esta etapa. La vigilancia bacteriológica de los pacientes con TB extrapulmonar es más difícil y a menudo, imposible. En estos casos, la respuesta terapéutica debe valorarse con los datos clínicos y radiográficos.

No se ha demostrado que la vigilancia de la respuesta durante la quimioterapia mediante tecnología de amplificación de ácido nucleico sea adecuada. Por tanto, no debe usarse la prueba MTB/RIF para vigilar el tratamiento. Tampoco se recomiendan las radiografías en serie porque los cambios radiográficos pueden retrasarse con respecto a la respuesta bacteriológica y no son muy sensibles. Después de completar el tratamiento, no se recomienda el examen de esputo ni la radiografía torácica para el seguimiento sistemático. Sin embargo, una radiografía torácica obtenida al final del tratamiento puede tener utilidad comparativa, en caso que el paciente desarrolle síntomas de TB recidivante meses o años después. Es preciso instruir a los pacientes para que acudan pronto a una valoración médica en caso que se presenten tales síntomas. Además, una radiografía del tórax al final del tratamiento puede revelar pronto las complicaciones postuberculosas descritas antes.

Durante el tratamiento, hay que vigilar el posible desarrollo de efectos secundarios originados por los fármacos. La reacción secundaria más importante es la hepatitis. Los pacientes deben conocer en detalle los síntomas de la hepatitis inducida por los fármacos (p. ej., orina oscura, pérdida de apetito), y siempre que se presenten esos síntomas hay que aconsejarles interrumpir el tratamiento de inmediato y acudir a su médico. Aunque no se aconseja sistemáticamente la vigilancia bioquímica, todos los pacientes adultos deben tener unos valores basales de las pruebas funcionales hepáticas (p. ej., análisis de las aminotransferasas hepáticas y de la bilirrubina sérica). Los pacientes mayores, los que tienen antecedente de hepatopatía (especialmente hepatitis C) y los que consumen alcohol a diario deben estar vigilados de modo estricto (es decir, cada mes), con determinaciones repetidas de las aminotransferasas durante la primera fase del tratamiento. Hasta 20% de los pacientes experimenta ligeras elevaciones de la aspartato aminotransferasa (hasta el triple del límite superior normal) pero sin síntomas asociados ni consecuencia alguna. El tratamiento debe interrumpirse en los pacientes con síntomas de hepatitis y en los que tienen elevaciones intensas (cinco o seis veces lo normal) de la aspartato aminotransferasa, para volver a administrar los fármacos, uno a uno, después de que la función hepática se haya normalizado. Las reacciones de hipersensibilidad suelen obligar a suspender todos los fármacos y a probar nuevamente su tolerancia para descubrir al medicamento causante. Puesto que hay muchos esquemas terapéuticos, no suele ser necesario desensibilizar al paciente (aunque se puede hacer). La hiperuricemia y las artralgias causadas por la pirazinamida en general se pueden tratar con ácido acetilsalicílico; sin embargo, la pirazinamida debe suspenderse si se desarrolla artritis gotosa. Los pacientes que presentan trombocitopenia autoinmunitaria secundaria al tratamiento con rifampicina no deben tomar ese fármaco en lo sucesivo. Igualmente, la presencia de neuritis óptica debida al etambutol y de lesión del VIII par craneal a causa de la estreptomicina son signos que obligan a interrumpir definitivamente los fármacos correspondientes. Otras manifestaciones frecuentes de intolerancia a los fármacos, como el prurito y las molestias digestivas, se pueden tratar como de costumbre sin necesidad de interrumpir el tratamiento.

FRACASOS TERAPÉUTICOS Y RECIDIVAS

Como ya se ha señalado, se debe sospechar fracaso terapéutico cuando el frotis, los cultivos del esputo, o ambos sigan siendo positivos al cabo de tres meses de tratamiento. Para poder tratar a estos pacientes es indispensable probar la sensibilidad de la cepa aislada en ese momento frente a los fármacos de primera y segunda líneas. Si se cuenta con tecnología habrá que realizar un método molecular inicial para valorar la resistencia a la rifampicina. Si se supone que los resultados de esas pruebas de sensibilidad se basan en métodos moleculares y se conocerán en algunos días, se puede posponer el nuevo esquema terapéutico hasta ese momento. Pero si la situación clínica del paciente se deteriora, quizá convenga realizar un primer cambio de tratamiento. En este último caso se añade siempre, por norma, más de un fármaco al esquema que ha fracasado; se deben añadir dos o, mejor aún, tres fármacos nuevos no utilizados anteriormente a los cuales el bacilo pueda ser susceptible. El paciente puede seguir tomando isoniazida y rifampicina junto con los nuevos fármacos hasta que se obtengan los resultados de las pruebas de sensibilidad.

En las personas que muestran recidiva después de que, al parecer, se obtuvieron buenos resultados con el tratamiento (recidivas), son menores las posibilidades de que tengan cepas farmacorresistentes (véase adelante), que los pacientes en que ha sido ineficaz el tratamiento. La resistencia adquirida es rara en los pacientes que recaen tras finalizar un ciclo terapéutico corto. Sin embargo, es prudente empezar a tratar todas las recidivas con los cuatro fármacos de primera línea más estreptomicina, mientras se esperan los resultados de las pruebas de sensibilidad. En países con menores recursos y en otras situaciones en

que no se dispone sistemáticamente de medios e instituciones que se encarguen del cultivo y métodos de susceptibilidad a fármacos, y donde la prevalencia de MDR-TB es baja, la OMS recomienda utilizar en todos los casos de recidiva e ineficacia terapéutica un tratamiento estándar con los cuatro fármacos de primera línea al que se agregará estreptomicina. Los individuos en quienes el tratamiento fue ineficaz o con recurrencia con una alta probabilidad de MDR-TB, deben recibir un esquema terapéutico que incluya fármacos de segunda línea con base en sus antecedentes de tratamiento antituberculoso y los perfiles de resistencia a medicamentos en esa población (cuadro 202-3). Una vez que se cuente con los resultados de los estudios de susceptibilidad a fármacos habrá que hacer ajustes en el esquema medicamentoso con base en tales datos.

TB RESISTENTE A FÁRMACOS

Las cepas de *M. tuberculosis* resistentes a fármacos individuales surgen por mutaciones puntuales espontáneas en el genoma micobacteriano que ocurren con tasas bajas, pero predecibles (10^{-7} a 10^{-10} para los fármacos clave). La resistencia a rifampicina se relaciona con mutaciones en el gen *rpo*B en 95% de los casos, a isoniazida con mutaciones sobre todo en los genes *kat*G (50 a 95% de los casos) y en *inh*A (hasta en 45%), a pirazinamida con mutaciones en el gen *pnc*A (hasta en 98%), a etambutol en el gen *emb*B (75 a 95%) y a aminoglucósidos sobre todo en el gen *rrs* (hasta en 80%). Como no existe resistencia entre los fármacos de uso frecuente, la probabilidad de que una cepa sea resistente a dos fármacos es producto de las probabilidades de resistencia a cada uno y por tanto, es baja. El desarrollo de TB resistente a fármacos casi siempre es resultado de la monoterapia; o sea, el que el médico no prescriba al menos dos fármacos a los que el bacilo tuberculoso sea susceptible o que el paciente no tome de manera adecuada el tratamiento prescrito. Además, el uso de fármacos de calidad inferior a la estándar puede conducir al surgimiento de resistencia farmacológica. La TB resistente a fármacos puede ser primaria o adquirida. La resistencia farmacológica primaria es la que se desarrolla en un paciente infectado desde el principio con una cepa resistente. La resistencia adquirida es la que se desarrolla durante el tratamiento con un régimen inadecuado. En Norteamérica, Europa Occidental, la mayor parte de Latinoamérica y los estados del Golfo Pérsico, en general las tasas de resistencia primaria son bajas y la resistencia a la isoniazida es la más frecuente. Aunque en Estados Unidos las tasas de resistencia primaria a isoniazida se han mantenido estables en cerca de 7 a 8%, la tasa de MDR-TB primaria ha disminuido de 2.5% en 1993 a 1% desde 2000. Como se describió antes, la MDR-TB es un problema cada vez más grave en algunas regiones, sobre todo en los estados de la antigua Unión Soviética y algunos países de Asia **(fig. 202-11)**. Más grave aún es la recién descrita presencia de XDR-TB causada por cepas MDR que también son resistentes a cualquier fluoroquinolona y a cualquiera de los tres fármacos inyectables de segunda línea (amikacina, kanamicina y capreomicina). El surgimiento de TB resistente a fármacos puede evitarse con la observancia a los principios terapéuticos sólidos: inclusión de al menos dos bactericidas de calidad asegurada a los que el bacilo sea susceptible; uso de formulaciones combinadas en dosis fijas; supervisión del tratamiento con apoyo al paciente, y verificación de que los pacientes completen el curso prescrito. La transmisión de cepas resistentes a fármacos puede impedirse con la implementación de medidas para controlar la infección respiratoria (véase más adelante).

Aunque en general el tratamiento de seis meses descrito en el cuadro 202-3 es efectivo para los pacientes con enfermedad inicial resistente a isoniazida, es prudente incluir al menos etambutol y quizá pirazinamida durante los seis meses, además de considerar la prolongación del tratamiento a nueve meses. En tales casos, es probable que la isoniazida no contribuya al resultado exitoso y puede omitirse. En caso de resistencia documentada a isoniazida y etambutol, puede usarse un tratamiento de nueve a 12 meses con rifampicina, pirazinamida y una fluoroquinolona. Cualquier paciente con aislados resistentes a rifampicina debe tratarse como si tuviera MDR-TB (véase más adelante), con la adición de isoniazida si se confirma la susceptibilidad a este fármaco mediante pruebas rápidas o si así se sospecha. La MDR-TB en la que los bacilos son resistentes a (al menos) isoniazida y rifampicina, son más difíciles de tratar que la enfermedad causada por microorganismos susceptibles porque estos dos bactericidas son los fármacos más potentes disponibles y porque no es infrecuente la resistencia relacionada a otros fármacos de primera línea (p. ej., etambutol). Para el tratamiento de MDR-TB, la OMS recomienda usar cinco fármacos para la mayoría de los pacientes en una fase inicial de al menos ocho meses: una fluoroquinolona de última generación, un fármaco inyectable (los aminoglucósidos amikacina o kanamicina, o el polipéptido capreomicina), etionamida (o protionamida), cicloserina o PAS y pirazinamida. Puede agregarse etambutol (cuadro 202-3). Aunque se desconoce la duración óptima del tratamiento, se recomienda un curso de al menos 20 meses para los pacientes sin tratamiento previo, incluida una fase inicial con un fármaco inyectable, que por lo general se suspende a los cuatro meses, después de la conversión del cultivo.

A finales de 2012, la FDA otorgó su aprobación acelerada a la bedaquilina, una diarilquinolina antibiótica. Cuando este nuevo fármaco se administró durante las primeras 24 semanas (400 mg al día por dos semanas, seguido de 200 mg tres veces por semana durante 22 semanas), aumentó la eficacia del tratamiento estándar de la OMS para MDR-TB con conversión más rápida del esputo. La bedaquilina debe usarse con cautela en personas >65 años de edad y en las infectadas

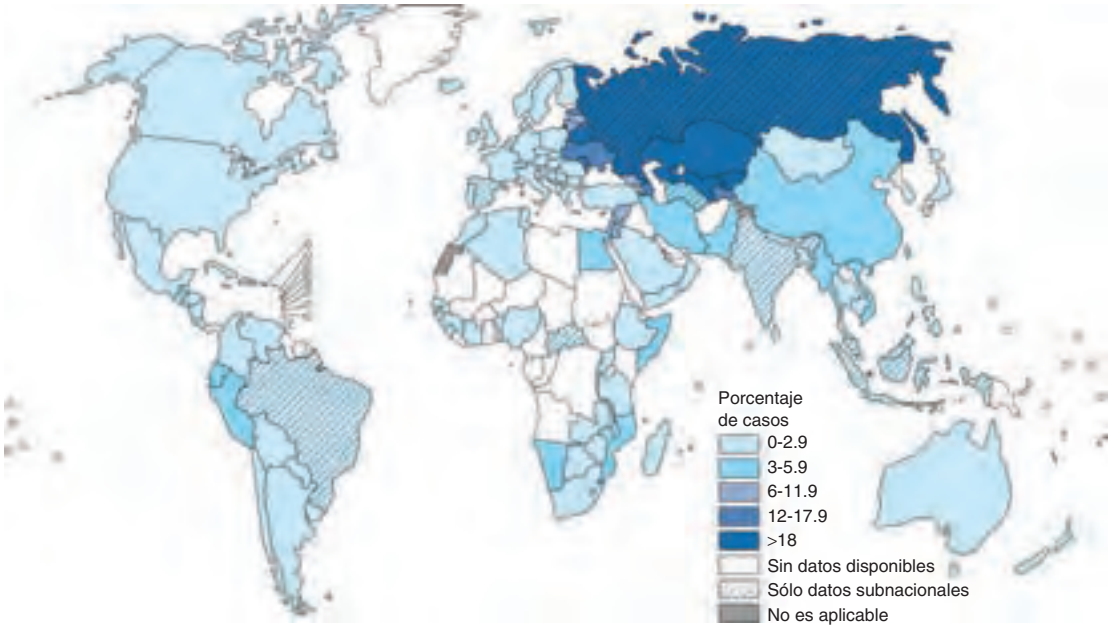


FIGURA 202-11. Porcentaje de nuevos casos de tuberculosis que mostraron resistencia a múltiples fármacos en todos los países encuestados por la OMS/*Global Drug Resistance Surveillance Project* durante el periodo 1994 a 2013. *(Véase también el pie de la figura 202-2. Por cortesía del Global TB Programme, OMS; con autorización.)*

con VIH; no se recomienda su uso en niños ni embarazadas. A principios de 2014, la *European Medical Agency* otorgó su aprobación acelerada a otro nuevo fármaco, el compuesto nitroimidazol dalamanida. Los datos de un estudio clínico fase 2B en el que se agregó delamanida al tratamiento estándar recomendado por la OMS para MDR-TB mostraron un aumento en la conversión del cultivo a los dos meses. En espera de los resultados del estudio fase 3 y en vista de los efectos potenciales de los dos nuevos fármacos (que incluyen prolongación del intervalo QT con ambos y hepatotoxicidad con bedaquilina), la OMS recomienda limitar el uso de bedaquilina y delamanida a casos de MDR-TB cuando no puede diseñarse un tratamiento estándar efectivo recomendado por la OMS debido a resistencia conocida, intolerancia o falta de disponibilidad de cualquier fármaco de segunda línea del esquema. Los pacientes tratados con bedaquilina o delamanida deben asesorarse, es preciso que otorguen su consentimiento informado y se les mantiene bajo vigilancia estrecha durante el tratamiento. En particular, no deben administrarse a pacientes con alteraciones cardiacas, como prolongación del intervalo QT o antecedente de arritmias ventriculares. Por ahora no hay información sobre el uso simultáneo de estos dos compuestos, por lo que no se recomienda combinarlos.

Por último, en ciertas situaciones se informa que en la MDR-TB es efectivo un tratamiento más corto (nueve meses) consistente en gatifloxacina o moxifloxacina, clofazimina, etambutol y pirazinamida administrados durante todo el periodo terapéutico y complementados con protionamida, kanamicina y dosis altas de isoniazida, durante una fase intensiva de al menos cuatro meses. Se requieren más investigaciones para aclarar la función de este tratamiento más corto en el tratamiento de la MDR-TB.

Los pacientes con XDR-TB tienen menos alternativas terapéuticas y un pronóstico mucho peor. Sin embargo, estudios de observación muestran que el tratamiento intensivo de casos con pruebas iniciales de susceptibilidad farmacológica, combinación racional de al menos cinco fármacos, reajuste del régimen, tratamiento estricto bajo observación directa, vigilancia bacteriológica mensual y apoyo intensivo del paciente pueden lograr la curación y evitar la muerte. El **cuadro 202-4** resume el tratamiento de los pacientes con XDR-TB. Algunos estudios publicados en fecha reciente sobre el uso de linezolida en pacientes con XDR-TB sugieren que aunque este fármaco es muy tóxico, aumenta la conversión del cultivo.

En pacientes con enfermedad localizada y reserva pulmonar suficiente, pueden considerarse la lobectomía o neumonectomía. Como el tratamiento de pacientes con MDR-TB y XDR-TB se complica por factores sociales y médicos, lo ideal es atender a estos pacientes en centros especializados o en su defecto, en el contexto de programas con recursos y capacidad adecuados, que incluyan apoyo comunitario.

CUADRO 202-4 Guías terapéuticas para pacientes que tienen XDR-TB confirmada o sospecha de la misma

1. Utilizar pirazinamida o cualquiera de los fármacos orales de primera línea que puedan ser eficaces.
2. Utilizar un fármaco inyectable al cual sea susceptible la cepa y pensar en la duración amplia de su uso (12 meses o tal vez todo el periodo de tratamiento). Si la cepa es resistente a todos los fármacos inyectables, se recomienda utilizar un fármaco que no haya recibido el enfermo.[a]
3. Utilizar una fluoroquinolona de la última generación como moxifloxacina, dosis alta de levofloxacina o tal vez gatifloxacina.[b]
4. Utilizar bacteriostáticos orales de segunda línea (ácido paraaminosalicílico, cicloserina, etionamida o protionamida), que no hayan sido utilizados ampliamente en un tratamiento previo, o si existe la posibilidad de que sean eficaces.
5. Agregar bedaquilina o delamanid y uno o más de los siguientes:[c] clofazimina, lenozolida, amoxicilina/ácido clavulánico, claritromicina y carbapenémicos como imipenem/cilastatina y meropenem.
6. No se recomienda por el momento el uso simultáneo de bedaquelina y delamanid dada la falta actual de información de las potenciales reacciones secundarias cuando se administran estos fármacos juntos.
7. Pensar en el tratamiento con dosis altas de isoniazida si se corrobora un bajo nivel de resistencia a ella.
8. Pensar en la cirugía complementaria en caso de enfermedad localizada.
9. Imponer medidas enérgicas de control de la infección.
10. Emprender el tratamiento directamente observado estricto y el cumplimiento absoluto y también vigilancia integral de tipo bacteriológico y clínico.

[a] Esta recomendación se hace porque aunque la reproducibilidad y confiabilidad de la prueba de susceptibilidad con los fármacos inyectables es adecuada, hay pocos datos sobre la correlación de la eficacia clínica y los resultados de la prueba. Las opciones en XDR-TB son muy limitadas y un fármaco inyectable puede tener efecto *in vivo* en algunas cepas, aunque *in vitro* son resistentes. [b] La gatifloxacina (no comercializada en varios países, incluido Estados Unidos, por observación previa de alteración de la glucemia) se probó en fecha reciente en un tratamiento de cuatro meses que no tuvo efectos colaterales mayores detectables; por tanto, este fármaco debe considerarse una buena alternativa. [c] El número de fármacos agregados se basa en cuántos fármacos bacteriostáticos orales (véase el punto 4 antes) se consideran efectivos: la recomendación es agregar un fármaco si hay confianza en los tres fármacos bacteriostáticos; dos si hay confianza sólo en dos bacteriostáticos, y tres o más si se confía sólo en un bacteriostático o en ninguno.

TB RELACIONADA CON VIH

Varios estudios de observación y estudios con grupos testigo y asignación al azar mostraron que el tratamiento de la TB relacionada con VIH con antituberculosos y ART simultáneo se relaciona con un descenso significativo en el riesgo de muerte y fenómenos relacionados con el sida. La evidencia de estudios con grupos testigo y asignación al azar muestra que el inicio oportuno del ART durante el tratamiento antituberculoso se relaciona con una reducción de 34 a 68% en las tasas de mortalidad, con resultados buenos sobre todo en pacientes con cifras de linfocitos T CD4+ <50/µL. Por tanto, el objetivo principal en el tratamiento de la TB asociada con VIH es iniciar el tratamiento antituberculoso y de inmediato considerar el inicio o continuación del ART. Todos los pacientes con TB y VIH, cualquiera que sea su conteo de linfocitos T CD4+, son candidatos para ART y lo ideal es iniciarlo en cuanto sea posible después del diagnóstico de TB y en las primeras ocho semanas del tratamiento antituberculoso. Sin embargo, el ART debe iniciarse en las primeras dos semanas del tratamiento para TB en cuanto la cifra de linfocitos T CD4+ sea <50/µL. En general, el tratamiento diario estándar de seis meses tiene la misma efectividad en pacientes con o sin VIH en la TB susceptible a fármacos. En cuanto a cualquier otro adulto con VIH **(cap. 226)**, el ART de primera línea para pacientes con TB debe consistir en dos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa (NRTI, *nucleoside reverse transcriptase inhibitors*) más un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa (NNRTI, *nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor*). Aunque las modalidades terapéuticas para TB son similares a las de pacientes sin VIH, los efectos farmacológicos secundarios pueden ser más intensos en pacientes con VIH. Al respecto, deben hacerse tres consideraciones importantes: una mayor frecuencia de reacciones paradójicas; interacciones entre los componentes del ART y las rifamicinas, y desarrollo de resistencia a rifampicina con el tratamiento intermitente. El IRIS (exacerbación de síntomas y signos de la TB) ya se describió antes. La rifampicina, un potente inductor de enzimas del sistema citocromo P450, reduce la concentración sérica de muchos inhibidores de la proteasa de VIH y algunos NNRTI, fármacos esenciales en el ART. En tales casos, la rifabutina, que tiene mucho menor actividad enzimática, se ha usado en lugar de la rifampicina. Sin embargo, todavía se valoran los ajustes en las dosis de rifabutina y los inhibidores de la proteasa. Varios estudios clínicos encontraron que los pacientes con TB relacionada con VIH con inmunosupresión avanzada (p. ej., cifra de linfocitos T CD4+ <100/µL) tienden a la falla terapéutica y la recidiva con microorganismos resistentes a la rifampicina cuando se tratan con tratamientos "muy intermitentes" (o sea, una o dos veces a la semana) que incluyen rifampicina. Por consiguiente, se recomienda que todos los pacientes con TB infectados con VIH reciban sólo un esquema terapéutico con rifampicina si se administra a diario. Como las recomendaciones se actualizan con frecuencia, y se aconseja consultar los siguientes sitios: www.who.int/hiv, www.who.int/tb, www.cdc.gov/hiv y www.cdc.gov/tb.

SITUACIONES CLÍNICAS ESPECIALES

Aunque los estudios clínicos comparativos de tratamiento para TB extrapulmonar son limitados, la evidencia disponible indica que la mayoría de las formas de enfermedad puede usarse con el tratamiento de seis meses recomendado para pacientes con enfermedad pulmonar. La OMS y la *American Academy of Pediatrics* recomiendan que los niños con TB ósea y articular, meningitis tuberculosa o TB miliar reciban hasta 12 meses de tratamiento. La terapéutica antituberculosa puede complicarse por trastornos médicos subyacentes que ameriten consideración especial. Por lo regular, los pacientes con insuficiencia renal crónica deben recibir aminoglucósidos, y sólo deben tratarse con etambutol si puede vigilarse la concentración sérica del fármaco. La isoniazida, rifam-

picina y pirazinamida pueden administrarse en las dosis usuales en la insuficiencia renal leve a moderada, pero las dosis de isoniazida y pirazinamida deben reducirse en todos los pacientes con insuficiencia renal grave, salvo los que se mantienen con hemodiálisis. Los sujetos con enfermedad hepática representan un problema especial por la hepatotoxicidad de isoniazida, rifampicina y pirazinamida. Aquellos con insuficiencia hepática grave pueden tratarse con etambutol, estreptomicina y quizá otro fármaco (p. ej., una fluoroquinolona); si es necesario, la isoniazida y rifampicina pueden administrarse bajo supervisión estrecha. No debe usarse pirazinamida en pacientes con insuficiencia hepática. La silicotuberculosis amerita extensión de al menos dos meses en el tratamiento.

El tratamiento de elección para embarazadas (cuadro 202-3) es de nueve meses con isoniazida y rifampicina complementadas con etambutol durante los primeros dos meses. Aunque la OMS recomienda el uso habitual de pirazinamida para embarazadas, este fármaco no se recomienda en Estados Unidos porque no hay datos suficientes que documenten su inocuidad en el embarazo. La estreptomicina está contraindicada porque causa daño del VIII par craneal en el feto. El tratamiento para TB no es contraindicación para amamantar; la mayoría de los fármacos administrados se encuentran en pequeñas cantidades en la leche materna, aunque en concentraciones demasiado bajas para tener cualquier beneficio terapéutico o profiláctico para el lactante.

Los *U.S. CDC Regional Training and Medical Consultation Centers* (www.cdc.gov/tb/education/rtmc/) reciben consultas sobre casos de difícil tratamiento.

PREVENCIÓN

La mejor forma de evitar la TB es diagnosticar y aislar rápidamente los casos infecciosos y emprender el tratamiento apropiado hasta que los pacientes sean calificados como no infectantes (por lo común dos a cuatro semanas después de comenzar el tratamiento apropiado) y se considere que la enfermedad ya curó. Otras estrategias consisten en la vacunación con BCG y el tratamiento de la infección tuberculosa latente en los individuos muy proclives a avanzar hasta la enfermedad activa.

VACUNACIÓN CON BCG

La BCG se obtuvo de una cepa atenuada de *M. bovis* y se administró por primera vez al ser humano en 1921. En todo el mundo se dispone de diversas vacunas BCG; todas se derivan de la cepa original, pero las vacunas varían en eficacia, que va desde 80% hasta prácticamente cero en estudios clínicos con asignación al azar y comparados con placebo. En los recientes estudios de observación (estudios de casos y grupos testigo, de cohortes históricas y transversales) se ha encontrado una gama igualmente amplia de eficacia en las regiones donde los lactantes se vacunan al nacer. Estos estudios y un metaanálisis también han demostrado que, con la vacunación, los lactantes y los niños pequeños quedan muy protegidos frente a las formas relativamente graves de la TB, como la meningitis tuberculosa y la TB miliar. La vacuna BCG es inocua y rara vez causa complicaciones graves. La respuesta hística local comienza dos o tres semanas después de la vacunación, con formación de cicatrices y curación en un plazo de tres meses. En 1 a 10% de las personas vacunadas se presentan efectos secundarios; el más frecuente una úlcera en el sitio de la vacunación y una linfadenitis regional. Las cepas de la vacuna han producido osteomielitis casi una vez por cada millón de dosis, aproximadamente. La infección diseminada ("BCGitis") y la muerte debida a la BCG han ocurrido en uno a 10 casos por cada 10 millones de dosis administradas, aunque estos problemas han afectado casi exclusivamente a las personas con deficiencia inmunitaria, como los niños con el síndrome de inmunodeficiencia combinada grave o los adultos infectados por el VIH. Tras la vacunación con BCG se produce positividad a la prueba de TST, que tiende a desvanecerse con el tiempo. La positividad o el tamaño de las reacciones cutáneas a la TST que se observan después de la vacunación no permiten prever el grado de protección conseguida.

En los países con gran prevalencia de TB se aconseja la vacunación sistemática con BCG al nacer. Sin embargo, en Estados Unidos y otros países de altos ingresos, dado el escaso riesgo de transmisión de la TB y el carácter inseguro de la protección conferida por la BCG, nunca se ha recomendado su empleo generalizado. Los adultos y niños infectados con VIH no deben recibir la vacuna BCG. Tampoco deben recibirla los lactantes de quienes se desconoce su estado en relación con VIH, pero que tienen signos y síntomas compatibles con la infección por dicho virus o que nacieron de madres infectadas.

En el último decenio, se renovaron los esfuerzos de investigación y desarrollo para una nueva vacuna de TB. A mediados de 2014 había 16 prospectos en estudios clínicos y 12 en pruebas de campo. La primera vacuna nueva, cuyos resultados de un estudio clínico se publicaron en 2013, es MVA85A/AERAS-485; por desgracia, la vacuna con vector viral no produce un beneficio clínico como refuerzo de la BCG.

TRATAMIENTO INFECCIÓN TUBERCULOSA LATENTE

Se calcula que cerca de 2 000 millones de personas, o casi un tercio de la población humana, han sido infectadas con *M. tuberculosis*. Aunque sólo una pequeña fracción de estas infecciones evoluciona a la enfermedad activa, continuará el surgimiento de casos activos nuevos de esta reserva de personas con infección "latente". Desafortunadamente, aún no hay una prueba diagnóstica que permita predecir cuáles individuos con LTBI desarrollarán TB activa. El tratamiento de algunas personas con LTBI busca impedir la enfermedad activa. Esta intervención (también llamada *quimioterapia preventiva* o *quimioprofilaxia*) se basa en los resultados de una gran cantidad de estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo con placebo que demostraron que un curso de seis a nueve meses de isoniazida reduce hasta en 90% el riesgo de TB activa en personas infectadas. El análisis de los datos disponibles indica que la duración óptima del tratamiento es de casi nueve meses. Se cree que en ausencia de reinfección, el efecto protector dura toda la vida. Los estudios clínicos muestran que isoniazida reduce las tasas de TB entre las personas con TST positiva infectadas con VIH. Los estudios de pacientes infectados con VIH también demuestran la efectividad de cursos más cortos del tratamiento con rifampicina.

Los prospectos para el tratamiento de LTBI se muestran en el **cuadro 202-5**. Pueden identificarse por TST o IGRA en las personas de los grupos de alto riesgo. Para la prueba cutánea se inyectan 5 unidades de tuberculina de PPD estabilizado con polisorbato por vía intradérmica en la superficie anterior del antebrazo (método de Mantoux). No se recomiendan las pruebas con punciones múltiples. Las reacciones se leen

CUADRO 202-5 Tamaño de la reacción a la tuberculina y tratamiento de la infección latente por *Mycobacterium tuberculosis*

Grupo de riesgo	Tamaño de la reacción a tuberculina, mm
Personas infectadas con VIH	≥5
Contactos recientes de un paciente con TB	≥5[a]
Receptores de trasplante	≥5
Personas con lesiones fibróticas consistentes con TB antigua o radiografía torácica	≥5
Personas inmunodeprimidas; por ejemplo, por uso de glucocorticoides o inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa	≥5
Personas con trastornos médicos de alto riesgo[b]	≥5
Inmigrantes recientes (≤5 años) de países con alta prevalencia	≥10
Consumidores de drogas intravenosas	≥10
Personal de laboratorio micobacteriológico; residentes y empleados de instituciones congregadas de alto riesgo[c]	≥10
Niños <5 años de edad, niños y adolescentes expuestos a adultos de las categorías de alto riesgo	≥10
Personas con bajo riesgo[d]	≥15

[a] Los contactos negativos a tuberculina, en particular los niños, deben recibir profilaxia durante dos a tres meses después del final del contacto y deben someterse a TST repetidas. Los que tienen resultados negativos persistentes deben suspender la profilaxia. Los contactos infectados con VIH deben recibir un curso terapéutico completo, cualquiera que sea el resultado de la TST. [b] Estos trastornos incluyen silicosis y nefropatía en etapa terminal tratada con hemodiálisis. [c] Estas instituciones incluyen correccionales, asilos, refugios para indigentes y hospitales, así como otras instituciones de salud. [d] Excepto para fines de contratación, en los que se anticipa la detección longitudinal con TST, ésta no se indica para personas de bajo riesgo. La decisión de omitir el tratamiento debe basarse en el riesgo y beneficio individuales.

Fuente: Adaptado de *Centers for Disease Control and Prevention*: TB elimination – treatment options for latent tuberculosis infection (2011). Disponible en http://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/skintestresults.pdf.

48 a 72 h después como el diámetro (en milímetros) de induración, no se considera el diámetro del eritema. En algunas personas, la reactividad de la TST se desvanece con el tiempo, pero puede retirarse con una segunda prueba aplicada una semana o más después de la primera (o sea, prueba en dos pasos). Para personas que se someten de manera periódica a la prueba, como los trabajadores de salud e individuos que ingresan a instituciones de cuidados prolongados, la prueba inicial de dos pasos puede impedir la clasificación errónea subsiguiente de los que tienen reacciones reforzadas como si hubieran experimentado una conversión. El límite para una TST positiva (y, por tanto, para tratamiento) se relaciona con la probabilidad de que la reacción representa una infección verdadera y con la probabilidad de que si el sujeto en verdad está infectado, desarrolle TB. El cuadro 202-5 sugiere un posible límite para el grupo con riesgo. Por tanto, las reacciones positivas en personas con VIH, con contactos cercanos recientes y casos infecciosos, receptores de trasplantes, personas sin tratamiento previo cuya radiografía muestre lesiones fibróticas consistentes con TB antigua e individuos que reciben fármacos inmunosupresores se definen como un área de induración ≥5 mm de diámetro. Se usa un límite de 10 mm para definir las reacciones positivas en la mayoría de las demás personas con riesgo. Para sujetos con riesgo muy bajo de desarrollar TB en caso de estar infectados se usa un límite de 15 mm. (Salvo con fines de contratación, cuando se anticipa una detección longitudinal, la TST no está indicada en estas personas de bajo riesgo.) Una IGRA positiva se basa en las recomendaciones del fabricante. Sin embargo, la buena práctica clínica requiere la inclusión de los factores epidemiológicos y clínicos como guía para decidir si se implementa tratamiento para LTBI y para descartar de manera definitiva la TB activa antes de iniciar la quimioprofilaxia.

Algunas personas con TST e IGRA negativas también son candidatas al tratamiento. Una vez que la valoración clínica apropiada descarta la TB activa, los lactantes y niños que entran en contacto con casos infecciosos deben tratarse para supuesta LTBI. Los sujetos infectados con VIH que se expusieron a un paciente con TB infecciosa deben recibir tratamiento, sin importar el resultado de la TST. Cualquier persona con VIH que sea prospecto para tratamiento de LTBI debe valorarse con cuidado para descartar la TB activa, en cuyo caso necesitaría tratamiento completo. El uso de un algoritmo clínico basado en cuatro síntomas (tos activa, fiebre, pérdida de peso y transpiración nocturna) ayuda a definir cuál paciente con VIH amerita tratamiento para LTBI. La ausencia de los cuatro síntomas tiende a descartar la TB activa. La presencia de alguno de esos síntomas amerita una búsqueda adicional de TB activa antes de iniciar el tratamiento para LTBI. Aunque la realización de la TST es prudente, no es indispensable debido a las dificultades logísticas en las personas con VIH en localizaciones con alta incidencia de TB y bajos recursos.

Antes de iniciar el tratamiento para LTBI es obligatorio descartar la TB activa. Pueden usarse varios tratamientos para tratar la LTBI. El más usual se basa en isoniazida sola en dosis diaria de 5 mg/kg (hasta 300 mg/día) durante nueve meses. Con base en los análisis de costo-beneficio y las preocupaciones sobre la factibilidad, hoy en día la OMS recomienda un periodo terapéutico de seis meses, sobre todo en países con altas tasas endémicas de TB. La isoniazida puede administrarse de manera intermitente (dos veces a la semana) en dosis de 15 mg/kg (hasta 900 mg), pero sólo como tratamiento observado de manera directa. Un tratamiento alternativo para adultos es rifampicina diaria durante cuatro meses. En algunos países (p. ej., Reino Unido) se usa un tratamiento de tres meses de isoniazida y rifampicina diarias, tanto en niños como en adultos sin infección por VIH. Un esquema recomendado antes de dos meses con rifampicina y pirazinamida se relaciona con hepatotoxicidad grave, incluso letal, y ahora no suele recomendarse. Los tratamientos con rifampicina deben considerarse para personas con probabilidad de estar infectados con una cepa resistente a isoniazida. Un estudio clínico reciente mostró que un tratamiento de isoniazida (900 mg) y rifapentina (900 mg) administradas una vez a la semana por 12 semanas es tan efectivo como el tratamiento estándar de isoniazida por nueve meses. Este esquema se relacionó con un porcentaje más alto de culminación (82 frente a 69%) y menor hepatotoxicidad (0.4% frente a 2.7%) que la isoniazida sola, aunque la tasa de suspensión permanente por algún evento secundario fue más alta (4.9 frente a 3.7%).

En la actualidad, el tratamiento con isoniazida y rifapentina no se recomienda para niños <2 años de edad, personas infectadas con VIH que reciben ART y embarazadas. La rifampicina y la rifapentina están contraindicadas en sujetos infectados con VIH que reciben inhibidores de la proteasa y la mayoría de los NNRTI. (El efavirenz es el fármaco más inocuo de esta clase de antirretrovirales para administración simultánea con una rifamicina.) Los estudios clínicos para valorar la eficacia de la administración prolongada de isoniazida (o sea, durante al menos tres años) a personas con VIH en situaciones con alta transmisión de TB mostraron que este esquema terapéutico es más efectivo que uno de isoniazida por nueve meses, por lo que se recomienda en tales circunstancias. No debe administrarse isoniazida a personas con enfermedad hepática activa. A todos los individuos con riesgo alto de hepatotoxicidad (p. ej., los que abusan del alcohol a diario o tienen antecedente de enfermedad hepática) se les debe realizar una valoración inicial y luego mensual de la función hepática. Todos los pacientes deben informarse con cuidado acerca de la hepatitis y se les instruye para suspender de inmediato el uso del fármaco en caso de presentar algún síntoma. Además, durante todo el tratamiento debe verse y cuestionarse a los pacientes cada mes acerca de reacciones secundarias; no se debe entregar un suministro para más de un mes en cada visita. El tratamiento de LTBI en las personas con probabilidad de estar infectadas con una cepa resistente a múltiples fármacos es difícil porque ningún tratamiento se ha valorado en estudios clínicos. Una alternativa es la observación estrecha para detectar signos iniciales de enfermedad; se recomienda la consulta con un experto en TB.

A veces es más difícil asegurar el cumplimiento cuando se tratan pacientes con LTBI que con TB activa. Si los familiares de los casos activos están en tratamiento, la observancia y la vigilancia pueden ser más sencillas. Cuando es posible, el tratamiento supervisado aumenta la probabilidad de que se complete. Como en los casos activos, también puede ser útil la entrega de incentivos.

PRINCIPIOS PARA EL CONTROL DE LA TB

La mayor prioridad en cualquier programa de control de TB es la detección oportuna de casos y el suministro de un curso corto de tratamiento farmacológico a todos los pacientes con TB en las condiciones apropiadas para cada caso, incluido el tratamiento bajo observación directa. Además, se recomienda la detección de grupos de alto riesgo, incluidos inmigrantes de países con alta prevalencia, trabajadores migratorios, prisioneros, indigentes, drogadictos y personas seropositivas para VIH. Las personas con alto riesgo y TST positiva deben tratarse para LTBI como se indicó antes. La investigación de contactos es un componente importante del control eficiente de la TB. En Estados Unidos y otros países se ha dado mucha atención a la transmisión de la TB (sobre todo en presencia de infección por VIH) en instituciones como hospitales, refugios para indigentes y prisiones. Las medidas para limitar esta transmisión incluyen aislamiento respiratorio de personas con sospecha de TB hasta que se compruebe que no son infecciosas (al menos por frotis AFB de esputo negativo), ventilación apropiada en habitaciones de pacientes con TB infecciosa, uso de radiación ultravioleta en áreas con mayor riesgo de transmisión de TB y detección periódica del personal que puede entrar en contacto con casos confirmados o sospechosos de TB. Antes, para identificar casos, se recomendaban las pruebas radiográficas, en particular las realizadas con equipo portátil e imágenes en miniatura. Sin embargo, ahora la prevalencia de TB en países industrializados es lo bastante baja para que la "radiografía miniatura en masa" no sea rentable.

En países con prevalencia alta, la mayoría de los programas para control de TB han hecho un progreso notable para reducir la morbilidad y mortalidad desde mediados del decenio de 1990 mediante la adopción e implementación de la estrategia promovida por la OMS. Entre 2000 y 2013 se salvaron 37 millones de vidas, y desde 1995 se han tratado con éxito 61 millones de casos de TB. Los elementos esenciales de la atención y control adecuados de la TB (la estrategia DOTS) son 1) compromiso político con financiamiento mayor y sostenido; 2) detección de casos mediante pruebas bacteriológicas de calidad asegurada (comenzando con el examen del esputo de pacientes con tos >2 a 3 semanas de duración); 3) administración de tratamiento farmacológico estandarizado con curso corto, supervisión directa y apoyo al paciente; 4) un suministro y sistema efectivos de gestión de fármacos, y 5) un sistema de vigilancia y valoración, con medición de impacto (incluida la valoración de resultados terapéuticos; p. ej., curación, culminación del tratamiento sin prueba bacteriológica de curación, muerte, falla terapéutica y ausencia en todos los casos notificados y

registrados). En 2006, la OMS indicó que aunque estos elementos esenciales se mantienen como los componentes fundamentales de cualquier estrategia de control, deben tomarse medidas adicionales para llegar a los objetivos de control de TB internacional de 2015 establecidos en los *United Nations Millennium Development Goals.* Por tanto, desde 2006 se promueve una nueva "Estrategia para detener la TB" con seis componentes: 1) búsqueda de la expansión e intensificación de DOTS de alta calidad; 2) tratar la TB relacionada con VIH, MDR-TB y las necesidades de las poblaciones pobres y vulnerables; 3) contribuir al fortalecimiento del sistema de salud; 4) incluir a todos los profesionales de la salud; 5) empoderar a las personas con TB y sus comunidades; 6) permitir y fomentar la investigación. Como parte del cuarto componente, se introdujeron los *International Standards for Tuberculosis Care* basados en evidencia, enfocados en el diagnóstico, tratamiento y responsabilidades de salud pública, para su adopción difundida entre las sociedades médicas y profesionales, instituciones académicas y todos los médicos del mundo (http://www.who.int/tb/publications/ISTC_3rdEd.pdf?ua=1).

La atención y control de la TB relacionada con VIH son muy difíciles en los países en desarrollo porque las intervenciones existentes requieren la colaboración entre los programas de VIH/sida y de TB, además de los servicios estándar. Aunque los programas de TB deben realizar pruebas para VIH a todos los pacientes para proporcionar acceso a la profilaxia con trimetoprim-sulfametoxazol contra las infecciones comunes y ART, los programas de VIH/sida deben realizar detecciones periódicas a las personas infectadas con este virus para identificar la TB activa, proporcionar tratamiento para LTBI y asegurar el control de la infección en situaciones en las que las personas viven con VIH.

La detección oportuna y activa de casos se considera una intervención importante, no sólo entre personas con VIH/sida, sino también en otras poblaciones vulnerables, ya que reduce la transmisión en una comunidad y proporciona una atención efectiva temprana. Para que los esfuerzos de control de la TB tengan éxito y para que la eliminación se vuelva un objetivo realista, los programas deben optimizar su desempeño e incluir las intervenciones adicionales descritas. Además, la estrategia para atención y control de la TB necesita ser holística y abarcar más allá de programas enfocados. Por tanto, se diseñó la estrategia "Terminar la TB" de la OMS, que se basa en tres pilares para la era posterior a 2015 de esfuerzos intensos por parte de gobiernos y programas nacionales en todo el mundo: 1) atención y prevención integral y centrada en el paciente; 2) políticas y sistemas de apoyo audaces, y 3) investigación intensificada e innovación. El primer pilar incorpora todas las innovaciones tecnológicas, como las técnicas para diagnóstico temprano (incluida la prueba universal de susceptibilidad farmacológica y la detección sistemática en los grupos de alto riesgo identificados, específicos por localización); esquemas terapéuticos bien diseñados para todas las formas de TB; tratamiento apropiado de la TB relacionada con VIH y otras enfermedades concomitantes, y tratamiento profiláctico de las personas con alto riesgo. El segundo pilar es fundamental y por lo general está más allá de los programas enfocados, depende de las políticas establecidas por las autoridades de salud y gubernamentales de más alto nivel: disponibilidad de recursos humanos y financieros adecuados y bien identificados; participación de organizaciones de la sociedad civil y todos los proveedores públicos y privados relevantes para facilitar la atención y prevención de todos los pacientes; una política de cobertura universal de salud (que implica el evitar gastos catastróficos generados por la TB entre los pobres); marcos regulatorios para la notificación de casos, registro vital, calidad y uso racional de medicamentos y control de infección; mecanismos de protección social; estrategias para alivio de pobreza, e intervenciones en los determinantes mayores de la TB. Por último, el tercer pilar de la nueva estrategia subraya la intensificación de la participación en la investigación y desarrollo de nuevas herramientas e intervenciones, así como la optimización de la implementación y adopción rápida de nuevas herramientas en países endémicos. Al final, aparte de las intervenciones específicas de atención clínica específica y de control descritas en este capítulo, la eliminación de la TB necesitará el control y atenuación de la multitud de factores de riesgo (p. ej., VIH, tabaquismo y diabetes) y determinantes socioeconómicos (p. ej., pobreza extrema, condiciones de vida inadecuadas y vivienda deficiente, alcoholismo, desnutrición y contaminación del aire en interiores) con políticas bien implementadas en el sector salud y otros sectores vinculados con el desarrollo y bienestar humano.

Agradecimientos

Se reconocen y agradecen las contribuciones de Richard J. O'Brien a este capítulo en las ediciones previas.

203 Lepra

Robert H. Gelber

La lepra, descrita por vez primera en los antiguos textos indios del siglo VI a.C., es una enfermedad infecciosa crónica no fatal debida a *Mycobacterium leprae*, cuyas manifestaciones clínicas se localizan principalmente en la piel, el sistema nervioso periférico, las vías respiratorias altas, los ojos y los testículos. El peculiar tropismo de *M. leprae* por los nervios periféricos (desde los grandes troncos nerviosos hasta las fibras cutáneas microscópicas) y ciertos estados de reacción inmunitaria, son los principales factores causales de la morbilidad de la lepra. La tendencia de la enfermedad no tratada a producir deformidades características y la idea común de casi todas las culturas de que la enfermedad se contagia de persona a persona han marcado históricamente a la lepra con un fuerte estigma social. Hoy en día, con el diagnóstico precoz y la antibioticoterapia adecuada y eficaz, los pacientes pueden disfrutar de una vida productiva en la sociedad, y se puede evitar gran parte de las deformidades y demás manifestaciones visibles.

ETIOLOGÍA

M. leprae es un bacilo intracelular estricto (de 0.3 a 1 µm de amplitud y 1 a 8 µm de longitud) que está confinado a seres humanos, armadillos y determinados lugares, así como musgo esfagnáceo. El microorganismo es acidorresistente, indistinguible de otras micobacterias en el análisis microscópico, y en condiciones ideales se detecta en cortes de tejido mediante una tinción de Fite modificada. En fecha reciente se identificó variabilidad entre cepas de este microorganismo. *M. leprae* no produce toxinas identificadas y se ha adaptado de manera adecuada para penetrar y residir dentro de los macrófagos, si bien puede vivir meses fuera del cuerpo. Los pacientes no tratados sólo albergan cerca de 1% de los organismos viables de *M. leprae*. El índice morfológico (MI, *morfologic index*), una medida del número de bacilos acidorresistentes (AFB, *acid-fast bacilli*) que se tiñen intensamente en las muestras de raspado de la piel, guarda relación con esa viabilidad. El índice bacteriológico (BI, *bacteriologic index*), una medida logarítmica de la densidad de *M. leprae* en la dermis, puede ser de 4+ a 6+ en los pacientes no tratados, y desciende una unidad por año de tratamiento eficaz; la velocidad de ese descenso no depende de la potencia relativa del tratamiento antibiótico. Una elevación del BI o del MI debe propiciar la sospecha de una recidiva y si el paciente está en tratamiento, quizá sea un dato de resistencia farmacológica. La resistencia a fármacos se puede confirmar o descartar en el modelo murino de lepra, y se corrobora la resistencia a la dapsona y la rifampicina por la identificación de genes mutantes. Sin embargo, está muy limitada la disponibilidad de tales métodos.

Como resultado de la evolución reductiva, casi la mitad del genoma de *M. leprae* contiene genes no funcionales; sólo 1 605 genes codifican proteínas, y 1 439 genes se comparten con *Mycobacterium tuberculosis.* En cambio, *M. tuberculosis* utiliza 91% de su genoma para codificar 4 000 proteínas. Entre los genes perdidos de *M. leprae* están los que intervienen en las vías catabólica y respiratoria; en sistemas de transporte, y en la síntesis de purina, metionina y glutamina; y regulación de nitrógeno. El genoma de *M. leprae* aporta una base teórica metabólica de su existencia intracelular estricta y la dependencia que tiene de apoyos bioquímicos del hospedador, lo cual podría servir de modelo para objetivos para el desarrollo de fármacos y, al final, una vía para cultivos. El observar la variabilidad entre las cepas de *M. leprae* aisladas ha representado una herramienta poderosa con la cual abordar de nuevo la epidemiología y patobiología del microorganismo y determinar si la recaída representa reactivación o recidiva de la infección. La pared celular del complejo de la bacteria contiene gran cantidad de glucolípidos fenólicos (PGL-1, *phenolic glycolipid*) específicos de *M. leprae*, los cuales se detectan en estudios serológicos. El trisacárido singular de *M. leprae* se une a la lámina basal de las células de Schwann; esta interacción probablemente es relevante respecto al hecho de que *M. leprae* es la única bacteria que invade nervios periféricos.

M. leprae fue la primera bacteria que se asoció etiológicamente a una enfermedad humana, pero sigue siendo una de las pocas especies bacterianas que aún no han podido cultivarse en medios artificiales ni en cultivos de tejidos. Gracias a la multiplicación de *M. leprae* en la almohadilla plantar del ratón (aunque con dificultades y con un tiempo de duplicación de unas dos semanas) se dispone de una herramienta para valorar a los antibióticos, supervisar los estudios clínicos y seleccionar las vacunas. *M. leprae* crece mejor en los tejidos corporales más fríos (piel, nervios periféricos, cámara anterior del ojo, vías respiratorias altas y testículos) y respeta las

zonas más calientes de la piel (axilas, ingle, piel cabelluda y línea media de la espalda).

EPIDEMIOLOGÍA

Demografía La lepra es una enfermedad casi exclusiva de los países en vías de desarrollo que afecta a zonas de Asia, África, Latinoamérica y el Pacífico. África tiene la mayor prevalencia, pero la mayor parte de los casos se produce en Asia. Más de 80% de los casos de todo el mundo se presentan en unos pocos países: India, China, Myanmar, Indonesia, Brasil, Nigeria, Madagascar y Nepal. Dentro de las zonas endémicas, la lepra se distribuye de modo muy irregular: hay regiones de gran prevalencia que limitan con otras donde hay pocos o ningún caso. En Brasil, la mayor parte de los casos se da en la cuenca del Amazonas y dos estados occidentales, mientras que la lepra en México está confinada sobre todo a la costa del Pacífico. A excepción de los casos importados, en Estados Unidos, Canadá y el noroeste de Europa prácticamente no hay lepra. En Estados Unidos hay unos 4 000 leprosos y cada año se declaran 100 a 200 casos nuevos, la mayor parte de ellos en California, Texas, Nueva York y Hawái, que afectan a los inmigrantes de México, el sudeste asiático, las Filipinas y el Caribe.

La genómica comparativa de los polimorfismos de un solo nucleótido apoya la posibilidad de que existen cuatro cepas distintas, las cuales se originaron en África Oriental o Asia Central. Una mutación se difundió a Europa y ulteriormente experimentó dos mutaciones diferentes que luego se propagaron a África Occidental y América.

Es difícil determinar la prevalencia mundial de la lepra, ya que muchos lugares con una alta prevalencia carecen de infraestructuras médicas o sanitarias suficientes. Se calculan cifras que varían entre 0.6 a 8 millones de individuos afectados. La cifra menor abarca únicamente a las personas que no han terminado de cumplir el tratamiento antineoplásico, excluidos aquellos que pueden estar lesionados física o psicológicamente por la lepra y que aún pueden recaer o presentar ciertas reacciones inmunitarias; la cifra mayor incluye a los pacientes que probablemente ya están curados y a muchos que no tienen deformidades ni incapacidades derivadas de la lepra. Si bien son debatibles las cifras sobre la prevalencia mundial de la lepra, la frecuencia de la enfermedad no está descendiendo; se estiman unos 500 000 casos nuevos cada año.

La lepra se vincula con la pobreza y la vida rural. No parece asociarse al sida, quizá por el periodo prolongado de incubación de esta enfermedad. La mayoría de las personas parece gozar de inmunidad natural frente a la lepra y no presentan manifestaciones de la misma después de exponerse al contagio. La incidencia es máxima durante el segundo y tercer decenios de la vida.

La forma más grave, la lepra lepromatosa, es dos veces más frecuente en los varones que en las mujeres, y es raro observarla en los niños. La frecuencia de las formas polares de la lepra en diferentes países ha variado ampliamente, lo cual quizá se deba en parte a mecanismos genéticos; algunas relaciones y vínculos con el antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) se han detectado en ambas formas polares de la lepra (véase más adelante). Aún más, las variaciones en los genes inmunorreguladores se acompañan de mayor susceptibilidad a la lepra, en particular la forma multibacilar. En India y África, 90% de los casos es tuberculoide; en el sureste asiático, 50% es tuberculoide y 50% lepromatoso; y en México, 90% es lepromatoso. Las definiciones de los tipos de la enfermedad pueden verse en el **cuadro 203-1** y en "Espectro clínico, histológico e inmunitario", más adelante).

Transmisión La vía de transmisión de la lepra sigue siendo dudosa y puede ser variada. Se ha pensado que la infección por gotitas nasales, el contacto con el suelo infectado, e incluso los insectos vectores son los principales candidatos. Los aerosoles que contienen *M. leprae* pueden provocar la infección en los ratones inmunodeprimidos, y el estornudo de un paciente lepromatoso no tratado puede contener $>10^{10}$ AFB. Además, se han encontrado anticuerpos IgA anti-*M. leprae*, así como los genes de este microorganismo (demostrables por la reacción en cadena de polimerasa [PCR, *polymerase chain reaction*]) en las fosas nasales de los individuos que residen en las zonas endémicas y en 19% de las personas contagiadas en el medio laboral por los pacientes lepromatosos. Hay varias pruebas que apoyan el contagio de la lepra a través del suelo: 1) en las zonas endémicas, como India, la lepra es una enfermedad rural, no de las zonas urbanas. 2) En las zonas endémicas se han detectado productos de *M. leprae* en el suelo. 3) La lepra se puede transmitir por inoculación cutánea directa (p. ej., por un tatuaje), y las localizaciones habituales de la lepra en los niños son las nalgas y los muslos, lo que sugiere que la enfermedad se puede transmitir por microinoculación desde el suelo infectado. Los indicios sobre el contagio de la lepra por insectos vectores comprenden la demostración de que las chinches y los mosquitos próximos a una leprosería por lo general albergan *M. leprae* y que los mosquitos infectados experimentalmente pueden transmitir la infección a los ratones. Se considera que los contactos piel-piel no suelen ser una vía importante de transmisión.

En los países endémicos, aproximadamente 50% de los pacientes leprosos tiene una historia de contacto íntimo con una persona infectada (con frecuencia un familiar o una persona que convive en la misma casa) pero, por razones desconocidas, ese tipo de contagio sólo se produce en 10% de los leprosos en los lugares no endémicos. Es más, el contacto doméstico con un caso de lepra lepromatosa lleva consigo un riesgo aproximado de adquirir la enfermedad de casi 10% en las zonas endémicas y de sólo 1% en los lugares no endémicos. El contacto con un caso de lepra tuberculoide implica un riesgo muy bajo. Los médicos y las enfermeras que tratan a los leprosos y los que asisten a estos pacientes no están expuestos a contraer la lepra.

En términos generales, los estudios como la repetición en tándem de nucleótidos cortos de número variable en múltiples *locus* (VNTR, *multilocus variable-number short-nucleotide tandem-repeat*) han de-

CUADRO 203-1 Espectro clínico, bacteriológico, patológico e inmunológico de la lepra

Manifestaciones	Lepra tuberculoide (TT, BT)	Lepra limítrofe (BB-BL)	Lepra lepromatosa (LL)
Lesiones cutáneas	Sólo algunas máculas o pápulas asimétricas anulares bien definidas o placas con una tendencia a bordes elevados y limpios	Intermedia entre las lesiones tipo BT y LL; placas mal definidas con un borde definido ocasional; escasas o múltiples	Nódulos y placas simétricas, con bordes mal definidos, múltiples e infiltrados o infiltración difusa; xantomatoides o dermatofibroma; facies leonina y alopecia de cejas
Lesiones neurológicas	Lesiones cutáneas con anestesia en la etapa inicial; lesiones de nervios contiguos a veces aumentados de tamaño, los abscesos neurales son más comunes en la BT	Lesiones cutáneas hipoestésicas o anestésicas; parálisis de focos nerviosos, en ocasiones simétricas	La hipoestesia es un signo tardío; las parálisis de nervio son variables; es común la anestesia de extremidades, distal y simétrica
Bacilos acidorresistentes (BI)[a]	0-1+	3-5+	4-6+
Linfocitos	2+	1+	0-1+
Diferenciación de macrófagos	Epitelioide	Epitelioide en BB; por lo general indiferenciada, pero puede tener cambios espumosos en BL	El cambio espumoso es la regla; puede ser indiferenciada en las lesiones incipientes
Células gigantes de Langerhans	1-3+	—	—
Prueba cutánea de lepromina	+++	—	—
Prueba de transformación de linfocito	Por lo general positiva	1-10%	1-2%
Cociente de linfocitos T CD4+/CD8+ en lesiones	1.2	BB: NT; BL: 0.48	0.50
Anticuerpos PGL-1 contra *M. leprae*	60%	85%	95%

[a] Véase texto.

Abreviaturas: BB, limítrofe-leve; BL, lepromatosa limítrofe; BT, tuberculoide limítrofe; TT, tuberculoide polar; LL, lepromatosa polar; BI, índice bacteriológico; NT, no probado (*not tested*); PGL-1, glucolípido fenólico 1.

mostrado enorme variabilidad entre una cepa y otra, y se han obtenido resultados muy semejantes e incluso idénticos a los de VNTR, con cepas de un número escaso de familias con múltiples casos. Aún más, los resultados de VNTR han sido semejantes en el caso de cepas dentro de algunas zonas geográficas, y diferentes en cepas de otras zonas. Los datos anteriores sugieren que los análisis genómicos pueden ser útiles en el futuro para definir los perfiles de transmisión de *M. leprae*.

M. leprae causa enfermedad preferentemente en seres humanos. Sin embargo, en Texas y Lousiana, 15% de los armadillos de nueve bandas están infectados, y el contacto con ellos ha ocasionado enfermedad en algunas personas; después de la inoculación intravenosa de *M. leprae* vivos, los armadillos mostraron infección diseminada.

ESPECTRO CLÍNICO, HISTOLÓGICO E INMUNITARIO

El periodo de incubación que precede a las manifestaciones clínicas de la enfermedad varía desde dos hasta 40 años, aunque por lo común dura de cinco a siete años. Es probable que dicho periodo de incubación prolongado sea consecuencia, cuando menos en parte, del lapso de duplicación extraordinariamente largo de *M. leprae* (14 días en los ratones en comparación con tiempos de duplicación *in vitro* de un día y 20 min en el caso de *M. tuberculosis* y *Escherichia coli*, respectivamente). La lepra abarca un conjunto de manifestaciones clínicas que ofrecen una equivalencia bacteriológica, anatomopatológica e inmunitaria. Sus variedades, que son la forma tuberculoide polar (TT), la tuberculoide limítrofe (BT, *borderline tuberculoid*), la forma semilimítrofe (BB, *mid-borderline*) que se encuentra muy pocas veces, la forma lepromatosa limítrofe (BL, *borderline lepromatous*) y la lepra lepromatosa polar (LL), se vinculan con una evolución que va de máculas y placas asimétricas localizadas hasta manifestaciones cutáneas simétricas generalizadas nodulares e induradas, un volumen creciente de bacterias y pérdida de la inmunidad celular frente a *M. leprae* (cuadro 203-1). La diferenciación de las características dermopatológicas incluye el número de linfocitos, células gigantes y AFB, y también la naturaleza de la diferenciación de células epitelioides. El lugar que ocupa la persona dentro del espectro clínico es el elemento que rige en gran medida el pronóstico, las complicaciones, los estados reactivos y la intensidad del tratamiento antibiótico necesario.

Lepra tuberculoide En el extremo menos grave del espectro patológico está la lepra tuberculoide, que incluye la enfermedad TT y BT. En términos generales, dichas formas de lepra originan síntomas limitados a la piel y nervios periféricos. La lepra TT es la forma más común de enfermedad encontrada en India y África, pero se encuentra prácticamente ausente en el sudeste asiático, donde es frecuente la lepra BT.

Las lesiones cutáneas en la lepra tuberculoide consisten en una o pocas máculas o placas hipopigmentadas **(fig. 203-1)** perfectamente demarcadas e hipoestésicas; con bordes eritematosos o elevados y que no tienen los elementos normales de la piel (glándulas sudoríparas y folículos pilosos), razón por la cual la zona está seca, escamosa y anhidrótica. En términos generales, no se detectan AFB o su número es pequeño. Los individuos con lepra tuberculoide pueden tener engrosamiento asimétrico de uno o más nervios periféricos. Por tal razón, las únicas enfermedades de seres humanos que conllevan hipertrofia de nervios periféricos son la lepra y algunas neuropatías hereditarias raras. Cualquier nervio periférico puede mostrar engrosamiento (incluidos los nervios interdigitales y supraclaviculares), pero los más afectados son el cubital, el retroauricular, el nervio safeno interno y el tibial posterior, y su ataque conlleva hipoestesia y miopatías. La lepra TT es la forma más común que se observa en India y África, pero prácticamente no se detecta en el sudeste asiático, región en donde es frecuente la lepra tuberculoide limítrofe.

En la lepra tuberculoide, los linfocitos T desgarran el perineuro y puede haber signos de destrucción de las células de Schwann y de los axones, lo cual resulta en fibrosis del epineuro, con sustitución del endoneuro por granulomas epiteliales y, en ocasiones, en necrosis caseosa. Esta invasión y destrucción de los nervios de la dermis por los linfocitos T es patognomónica de la lepra.

Los linfocitos circulantes de pacientes con lepra tuberculoide reconocen con facilidad *M. leprae* y sus proteínas constitutivas, los pacientes tienen pruebas cutáneas para la lepromina que son positivas (véase más adelante "Diagnóstico") y, en virtud de una distribución de citocina tipo 1 en los tejidos tuberculoides, la activación potente de los linfocitos T y de los macrófagos produce una infección circunscrita. En los tejidos de la lepra tuberculoide predominan en una proporción 2:1 los linfocitos T CD4+ colaboradores sobre los CD8+. En los tejidos con lesiones tuberculoides abunda el mRNA de la familia T_H1 de las citocinas proinflamatorias: interleucina (IL) 2, interferón gamma (IFN-γ) e IL-12; en cambio, escasea el mRNA de las IL-4, IL-5 e IL-10.

Lepra lepromatosa El cuadro inicial de esta forma de lepra incluye la distribución simétrica de nódulos cutáneos **(fig. 203-2)**, placas elevadas o infiltración dérmica difusa, que si ocurre en el rostro origina la *facies leonina*. Entre las manifestaciones tardías están la pérdida de las cejas (al principio solamente los bordes externos) y las pestañas, lóbulos de los péndulos de la oreja, y piel seca y escamosa, particularmente en los pies. En la lepra LL abundan los bacilos en la piel (llegan a ser hasta 10^9/g), donde a menudo están en grandes cúmulos (*globos*) y en los nervios periféricos, en los que al principio invaden las células de Schwann, de lo cual surge una mielinización degenerativa espumosa y degeneración axónica, y más tarde de tipo walleriano. Además, abundan los bacilos en la sangre circulante y en todos los órganos y sistemas, excepto en los pulmones y el sistema nervioso central. No obstante, los individuos no tienen fiebre ni manifestaciones de disfunciones graves de órganos y sistemas.

Hay una forma de lepra lepromatosa, denominada *lepromatosis difusa*, que se observa casi exclusivamente en el oeste de México y el Caribe, y que cursa sin lesiones visibles en la piel, pero con una evidente infiltración y engrosamiento difuso de la dermis.

En la lepra lepromatosa, la lesión que produce engrosamiento de los nervios tiende a la simetría a causa de una verdadera invasión por los bacilos; son lesiones más graduales pero acaban siendo más extensas que las de la lepra tuberculoide. En los pacientes con lepra LL, la neuropatía periférica que afecta a las extremidades es distal y simétrica, y tiende a producir un engrosamiento simétrico de los troncos nerviosos. También puede haber síntomas y signos secundarios a la afectación de las vías respiratorias altas, de la cámara anterior del ojo y de los testículos.

En los pacientes con LL sin tratar, los linfocitos por lo común no reconocen a *M. leprae* ni a sus proteínas constitutivas, y las pruebas cutáneas de la lepromina son negativas (véase "Diagnóstico", más adelante). Esta pérdida de la inmunidad celular, con su función protectora, parece ser específica de los antígenos de *M. leprae*, ya que los pacientes no suelen ser vulnerables a las infecciones oportunistas, al cáncer, ni al sida, y conservan la hipersen-

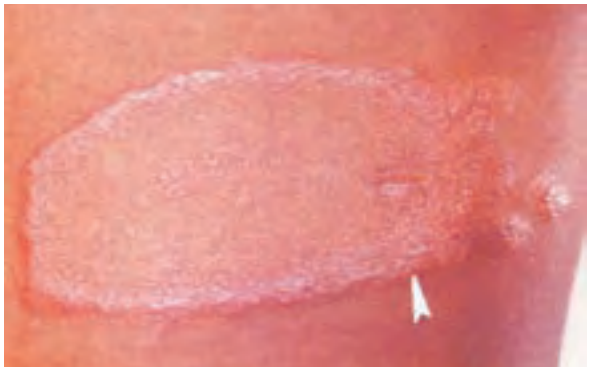


FIGURA 203-1. Lepra tuberculoide (TT): una mácula anestésica bien definida, hipopigmentada con anhidrosis y un margen granuloso elevado (***cabeza de flecha***).

FIGURA 203-2. Lepra lepromatosa (LL): lesiones nodulares avanzadas.

sibilidad tardía frente a *Candida*, *Trichophyton*, parotiditis, toxoide tetánico, e incluso frente al derivado proteínico purificado de la tuberculina. A veces, la anergia específica para *M. leprae* es reversible cuando se administra una quimioterapia eficaz. En los tejidos con LL, los linfocitos T CD8+ y CD4+ se encuentran en una proporción 2:1. En los pacientes con lepra LL se detecta un predominio de respuesta T_H2 e hiperglobulinemia, y los tejidos con LL muestran un perfil de citocinas T_H2, que es rico en el mRNA de las IL-4, IL-5 e IL-10, y escaso en el de IL-2, IFN-γ e IL-12. Al parecer, las citocinas actúan en la lepra mediando una respuesta hística protectora, ya que al inyectar IFN-γ o IL-2 en las lesiones lepromatosas desaparecen los AFB y se observa una transformación histológica de las lesiones hacia la forma tuberculoide. Los macrófagos de los pacientes con lepra lepromatosa parecen estar funcionalmente íntegros; los monocitos circulantes conservan su función microbicida y su reactividad normal al IFN-γ.

Estados reactivos Las reacciones leprosas abarcan varios cuadros inflamatorios, por lo común mediados por mecanismos inmunitarios y que originan una considerable morbilidad. Algunas de estas reacciones anteceden al diagnóstico y la instauración del tratamiento antibiótico eficaz; de hecho, a estas reacciones se debe que el paciente busque atención médica y se establezca el diagnóstico. Se presentan otras reacciones después del inicio del tratamiento antibiótico apropiado; estas reacciones pueden ocasionar que los pacientes perciban el empeoramiento del trastorno y pierdan confianza en el tratamiento convencional. Sólo si el médico advierte a los pacientes leprosos sobre la posibilidad de estas reacciones y describe sus manifestaciones podrá tratarles sin perder credibilidad.

REACCIONES LEPROSAS TIPO 1 (REACCIONES DE REDUCCIÓN Y DE REVERSIÓN) Ocurren en casi la mitad de los pacientes con formas limítrofes de lepra pero no en aquellos con enfermedad lepromatosa pura. Las reacciones se caracterizan porque en el seno de las máculas, las pápulas y las placas preexistentes se presentan los signos clásicos de la inflamación, y se acompañan en ocasiones por nuevas lesiones cutáneas, neuritis y, con menos frecuencia, fiebrícula. El tronco nervioso que más veces se afecta en estos casos es el nervio cubital a nivel del codo, que puede ser doloroso y muy sensible al contacto o la presión. Si un paciente con los nervios afectados no se trata de inmediato con glucocorticoides (véase más adelante), puede resultar una lesión nerviosa irreversible en 24 h. La manifestación más considerable es el pie caído que se produce por la lesión del nervio safeno interno.

Cuando las reacciones leprosas tipo 1 se presentan antes de emprender el tratamiento se denominan *reacciones de degradación*, y el proceso desde el punto de vista histológico se aproxima más a la forma lepromatosa; en cambio, cuando esas reacciones se producen después de emprender el tratamiento antibiótico apropiado se denominan *reacciones de inversión*, y el proceso se acerca más a la forma tuberculoide. Es frecuente que las reacciones de inversión se desarrollen en los primeros meses o años tras el comienzo del tratamiento, pero también pueden hacerlo varios años después.

El cambio microscópico más característico de las lesiones leprosas tipo 1 es el edema, que se diagnostica principalmente por el cuadro clínico. Las reacciones de inversión se identifican por un perfil de citocinas tipo T_H1, junto con la afluencia de linfocitos CD4+ colaboradores y de concentraciones altas de IFN-γ y de IL-2. Además, las reacciones tipo 1 contienen gran número de linfocitos T portadores de receptores γ/δ, una característica exclusiva de la lepra.

REACCIONES LEPROSAS TIPO 2: ERITEMA NODULAR LEPROSO El eritema nodular leproso (ENL, *erythema nodosum leprosum*) **(fig. 203-3)** ocurre exclusivamente en pacientes cercanos al extremo lepromatoso de la gama de trastornos que constituyen la lepra (BL-LL), y afecta a casi 50% de este grupo. El ENL puede manifestarse antes del diagnóstico y de emprender el tratamiento de la lepra (a veces es lo que permite sospechar el diagnóstico de la enfermedad), pero en 90% de los casos se produce al iniciar la quimioterapia antibiótica específica, por lo general en los dos primeros años. Los signos más frecuentes del ENL son brotes de pápulas eritematosas y dolorosas que desaparecen espontáneamente en pocos días o semanas pero que pueden recidivar; malestar general y fiebre, que puede ser intensa. Sin embargo, también suelen desarrollarse otros síntomas, como neuritis, linfadenitis, uveítis, orquitis y glomerulonefritis, y a veces hay anemia, leucocitosis y alteraciones de las pruebas de la función hepática, con elevación especial de las concentraciones de las aminotransferasas. Cada paciente puede tener un solo brote de ENL, o bien manifestaciones recidivantes crónicas de éste. Los brotes pueden ser leves, o graves y generalizados; en raras ocasiones el ENL provoca la muerte. En la biopsia cutánea de las pápulas del ENL se encuentran signos de vasculitis o de paniculitis, a veces con abundantes linfocitos, pero también es característica la presencia de leucocitos polimorfonucleares.

FIGURA 203-3. Lesiones cutáneas moderadamente graves de eritema nodular leproso (ENL), algunas con formación de pústulas y ulceración.

Se ha comprobado que en el ENL existen concentraciones elevadas del factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) circulante, el cual, puede desempeñar una función esencial en la biopatología de este síndrome. Se supone que el ENL se produce por el depósito de complejos inmunitarios, dado su perfil de citocinas T_H2 y las grandes concentraciones de IL-6 e IL-8. Sin embargo, se sospecha que pueden existir otros mecanismos, porque el tejido del ENL contiene antígeno del grupo HLA-DR de las células epidérmicas (que está considerado como un marcador de las reacciones de hipersensibilidad tardía) y unos niveles altos de IL-2 y de IFN-γ, como suelen observarse en la forma lepromatosa polar.

FENÓMENO DE LUCIO Esta rara reacción se observa exclusivamente en los pacientes del Caribe y México que padecen la forma lepromatosa denominada lepromatosis difusa, en particular si no están tratados. Los pacientes afectados por esta reacción presentan brotes repetidos de grandes lesiones ulcerosas de bordes muy bien delimitados, situados particularmente en los miembros inferiores, pero que pueden generalizarse, en cuyo caso es frecuente que causen la muerte debido a las infecciones secundarias y de la bacteriemia séptica subsiguiente. Histológicamente, las lesiones se caracterizan por necrosis isquémica de la epidermis y la dermis superficial, con intensa parasitación por AFB de las células endoteliales, y por una proliferación endotelial con formación de trombos en los vasos más gruesos de la capa más profunda de la dermis. Quizá la reacción de Lucio, lo mismo que el ENL, depende de la formación de complejos inmunitarios.

Complicaciones • ***EXTREMIDADES*** Las complicaciones que se presentan en las extremidades de los pacientes leprosos son secundarias principalmente a la neuropatía que provoca insensibilidad y miopatía. La hipoestesia/anestesia afecta al tacto discriminatorio, al dolor y a los receptores del calor, pero en general respeta la sensibilidad vibratoria y postural. El nervio más afectado es el cubital a nivel del codo, cuya lesión produce retracción (en garra) de los dedos cuarto y quinto con atrofia de los músculos interóseos dorsales de la mano afectada y pérdida de la sensibilidad en esos territorios. En la lepra, la lesión del nervio mediano dificulta el movimiento de oposición del pulgar y el agarre, mientras que la afectación del nervio radial, aunque es rara en la lepra, produce caída de la muñeca. Un intercambio de tendones a veces permite recuperar la función de la mano, pero esta cirugía no debe realizarse hasta seis meses después de comenzar el tratamiento antibiótico y que hayan finalizado los episodios de neuritis aguda.

Las úlceras plantares, en particular a nivel de las cabezas de los metatarsianos, son quizá la complicación más frecuente de la neuropatía leprosa. El tratamiento obliga a desbridamiento cuidadoso; administración de antibióticos apropiados; evitar el apoyo del peso corporal hasta que curen las úlceras, y después emprender progresivamente la ambulación, así como el uso de calzado especial para evitar las recidivas.

El pie caído que resulta de la parálisis del nervio safeno interno debe tratarse con una ortesis no metálica simple dentro del zapato, o corrección quirúrgica por transferencia de tendones. A pesar de ser una entidad poco común, la articulación de Charcot y en particular la de pies y tobillos, puede ser consecuencia de la lepra.

La pérdida de la punta de los dedos en la lepra es consecuencia de la insensibilidad, los traumatismos, las infecciones secundarias y, en los pacientes lepromatosos, de un proceso osteolítico que todavía no se conoce por completo y que a veces es intenso. En los últimos tiempos ha disminuido bastante la frecuencia y gravedad de las amputaciones de los dedos gra-

cias a una protección eficaz de las extremidades al cocinar y trabajar, y a la instauración inmediata del tratamiento de la lepra.

NARIZ En la lepra lepromatosa, la invasión de la mucosa nasal por los bacilos puede producir congestión nasal crónica y epistaxis. Las gotas nasales de solución salina pueden aliviar estos síntomas. Además, la lepra LL no tratada durante mucho tiempo es capaz de destruir el cartílago nasal con la consiguiente deformidad de la nariz (en silla de montar) o con anosmia (más frecuente en la época preantibiótica que ahora). Las cirugías de reconstrucción de la nariz pueden aliviar estos importantes defectos estéticos.

OJO Debido a la parálisis de los pares craneales, la lepra puede producir lagoftalmía e insensibilidad corneal que pueden complicarse con infecciones y traumatismos secundarios, y (si no se tratan) con el desarrollo de úlceras y opacidades corneales. Los pacientes pueden protegerse de estas consecuencias con colirios durante el día y con pomadas por la noche. Además, en la lepra LL, la cámara anterior del ojo está invadida de bacilos, y el ENL puede causar una uveítis con las consiguientes cataratas y glaucoma. De ahí que la lepra sea una causa importante de ceguera en los países en vías de desarrollo. La exploración con la lámpara de hendidura suele descubrir una imagen de "córnea en rosario", que está integrada por globos de *M. leprae*.

TESTÍCULOS *M. leprae* invade los testículos, mientras que el ENL puede producir orquitis. Por eso, los varones con lepra lepromatosa suelen tener trastornos importantes de la función testicular, acompañados de elevación de las hormonas luteinizante y foliculoestimulante, disminución de la testosterona, y aspermia o hipospermia en 85% de los pacientes con LL, pero sólo en 25% de los casos de BL. Los pacientes con LL pueden acabar padeciendo impotencia y esterilidad. La impotencia a veces responde al tratamiento complementario con testosterona.

AMILOIDOSIS La amiloidosis secundaria es una complicación de la lepra LL y del ENL que en la época de los antibióticos se observa con escasa frecuencia. Esta complicación puede causar alteraciones de la función hepática y, en particular, de la función renal.

ABSCESOS DE LOS NERVIOS Los pacientes con distintas formas de la lepra, pero sobre todo los que padecen la forma BT, pueden presentar abscesos de los nervios (en particular del cubital) junto con un aspecto celulítico de la piel adyacente. En esos casos, el nervio afectado está hinchado y es sumamente doloroso. Los glucocorticoides pueden reducir los signos inflamatorios, pero se necesita una descompresión quirúrgica rápida para evitar las secuelas irreversibles.

DIAGNÓSTICO

La lepra se manifiesta principalmente por lesiones cutáneas y por una histopatología característica de la piel. Por tanto, la enfermedad debe sospecharse cuando un paciente que habita en una zona endémica presenta lesiones cutáneas sugestivas o una neuropatía periférica; el diagnóstico se debe confirmar histológicamente. En la lepra tuberculoide hay que someter a biopsia las zonas lesionadas (de preferencia su borde de avance) porque en la piel de aspecto normal no se encuentran datos histológicos anormales. En la lepra lepromatosa, los mejores sitios para hacer biopsia son los nódulos, las placas y las zonas induradas, pero el análisis histológico de la piel macroscópicamente normal también suele tener valor diagnóstico. La lepra lepromatosa se acompaña de hiperglobulinemia difusa, de lo cual pueden resultar estudios serológicos positivos falsos (p. ej., *Venereal Disease Research Laboratory* [VDRL], artritis reumatoide y anticuerpos antinucleares) y en consecuencia ocasionar confusión diagnóstica. En ocasiones, las lesiones tuberculoides pueden 1) no parecer atípicas, 2) no ser hipoestésicas y 3) no contener granulomas sino sólo unos infiltrados linfocíticos inespecíficos. En esos casos, se considera que dos de las tres características citadas son suficientes para establecer el diagnóstico. Es preferible diagnosticar de lepra a un paciente sin esta enfermedad, que dejar sin tratar a un paciente leproso.

En 95% de los pacientes con lepra lepromatosa no tratada se encuentran anticuerpos IgM contra el PGL-1; los niveles disminuyen cuando se aplica un tratamiento eficaz. Ahora bien, en la lepra tuberculoide (la forma que más dudas diagnósticas plantea dada la ausencia de AFB), sólo 60% de los pacientes tiene una concentración importante de anticuerpos anti-PGL-1; es más, en las zonas de lepra endémica, los individuos expuestos a ese riesgo pero sin lepra clínica pueden tener anticuerpos contra el PGL-1. Por eso, la serología del PGL-1 tiene poco valor diagnóstico en la lepra tuberculoide. Para obtener una prueba cutánea se han utilizado como antígeno *M. leprae* muertos por calor (lepromina). En general, los pacientes con lepra tuberculoide reaccionan a la lepromina pero también se obtiene una reacción positiva en las personas sin lepra, y es negativa en los pacientes con lepra lepromatosa; por consiguiente, no tiene mucho valor diagnóstico. Por desgracia, aunque la PCR de la piel para detectar a *M. leprae* es positiva en las formas LL y BL de la lepra, resulta negativa en 50% de los casos de lepra tuberculoide, y tampoco es de mucha ayuda diagnóstica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de lesiones que semejan a la lepra incluye sarcoidosis, leishmaniosis, lupus vulgar, dermatofibroma, histiocitoma, linfoma, sífilis, frambesia, granuloma anular y otros trastornos diversos que producen hipopigmentación (principalmente pitiriosis alba, tiña y vitíligo). La sarcoidosis puede producir inflamación perineural, pero la formación de verdaderos granulomas en los nervios de la dermis es patognomónica de la lepra. En la lepra lepromatosa, las muestras del esputo pueden estar repletas de AFB, un dato que podría atribuirse de forma errónea a una tuberculosis pulmonar.

TRATAMIENTO LEPRA

ANTIBIOTICOTERAPIA

Fármacos activos Los fármacos de uso establecido en el tratamiento de la lepra son la dapsona (50 a 100 mg/día), la clofazimina (50 a 100 mg/día, 100 mg tres veces por semana o 300 mg al mes) y la rifampicina (600 mg/día o al mes; véase "Tratamientos de elección" más adelante). Sólo la rifampicina es bactericida. Las sulfonas (antagonistas de los folatos), la más antigua de las cuales es la dapsona, fueron los primeros antibióticos que mostraron eficacia frente a la lepra y siguen siendo el pilar del tratamiento. Cuando se administran sulfonas, las lesiones cutáneas desaparecen y disminuye el número de bacilos viables de la piel. Aunque su acción es principalmente bacteriostática, la monoterapia con dapsona sólo produce 2.5% de recidivas originadas por resistencia; después de >18 de tratamiento e interrupción subsiguiente, únicamente se observan recidivas en otro 10% de pacientes, en los que se desarrollan nuevos nódulos "histioides", brillantes y por lo común asintomáticos. La dapsona es en general inocua y económica. Las personas con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa que se tratan con dapsona pueden sufrir un cuadro de hemólisis grave, y quienes no tienen ese déficit también muestran una supervivencia abreviada de los eritrocitos y un descenso de la hemoglobina de 1 g/100 mL en promedio. En ocasiones, el empleo de la dapsona está limitado por el desarrollo de dermatitis alérgica y, con menor frecuencia, por el síndrome de las sulfonas (que consiste en fiebre alta, anemia, dermatitis exfoliativa y un cuadro hemático del tipo de la mononucleosis). Conviene recordar que la rifampicina induce a las enzimas microsómicas, lo cual obliga a aumentar la dosis de ciertos fármacos, como los glucocorticoides y los anticonceptivos orales. A menudo, la clofazimina produce una coloración roja oscura de la piel que resulta estéticamente inaceptable para los pacientes leprosos de piel clara, porque al colorearse en particular las zonas cutáneas que tienen lesiones, el proceso se manifiesta claramente a los ojos de los demás miembros de la comunidad.

Otros antibióticos activos contra *M. leprae* en los animales y en las dosis que por lo común se utilizan en los estudios clínicos, son la etionamida/protionamida; los aminoglucósidos estreptomicina, canamicina y amicacina (pero no la gentamicina ni la tobramicina); la minociclina; la claritromicina, y algunas fluoroquinolonas, en particular la ofloxacina. Después de la rifampicina, los fármacos más bactericidas contra *M. leprae* parecen ser la minociclina, la claritromicina y la ofloxacina, pero estos fármacos no se han usado ampliamente en las campañas contra la lepra. En fecha más reciente se ha advertido que la rifapentina y la moxifloxacina han sido especialmente potentes contra *M. leprae* en ratones. En un estudio de lepra lepromatosa en seres humanos se obtuvieron resultados profundamente bactericidas con el moxifloxacino, cuya potencia fue igual a la de la rifampicina.

Tratamientos de elección Es necesario individualizar el tratamiento antibiótico de la lepra con base en la forma anatomoclínica de la enfermedad. La lepra tuberculoide, que origina un escaso número de bacterias y con una respuesta defensiva de la inmunidad celular, es la forma más fácil de tratar y puede curarse con seguridad con un ciclo de quimioterapia de duración limitada. En cambio, la lepra lepromatosa, que puede tener un volumen de bacilos mucho mayor que cualquier otra enfermedad bacteriana humana y en la que no existe un repertorio de linfocitos T defensivos, exige un tratamiento antibiótico prolongado o incluso de por vida. Por eso es importante identificar con todo cuidado las distintas formas de la lepra antes de emprender tratamiento alguno.

En los países desarrollados hay poca experiencia sobre la clasificación clínica de la lepra, pero por fortuna se cuenta con los recursos

necesarios para la biopsia cutánea, el análisis microscópico y la interpretación anatomopatológica. Los países en vías de desarrollo tienen más experiencia clínica, aunque ahora puede estar disminuyendo desde que la asistencia a los leprosos se ha incorporado a los servicios generales de salud. Además, suele haber restricciones para acceder a los servicios de histopatología dermatológica. En esos casos, los frotis cutáneos pueden resultar útiles, aunque en muchos sitios no hay facilidades para su preparación e interpretación. La Organización Mundial de la Salud (OMS) no recomienda ya el análisis de frotis de material cutáneo, que en muchos casos se ha sustituido por el simple recuento de las lesiones; esto, junto con la ausencia de anormalidades histológicas, pudiera afectar de manera negativa las decisiones en cuanto a la quimioterapia antibiótica, incrementar la posibilidad de algunas reacciones y empeorar el pronóstico definitivo. Aunque el tratamiento terapéutico contra la lepra esté bien meditado puede causar desconcierto debido a varias razones:

1. Aun sin tratamiento, la lepra TT puede curarse espontáneamente, y la monoterapia prolongada con dapsona (incluso en la lepra LL) por lo general consigue la curación en 80% de los casos.
2. En la forma tuberculoide no suelen encontrarse bacilos en la piel antes del tratamiento, por lo cual no existe un parámetro objetivo del éxito terapéutico. Además, aunque el tratamiento sea suficiente, las lesiones de la lepra TT y, en particular de la lepra BT, no se resuelven o lo hacen de manera incompleta, en tanto que las recidivas pueden ser difíciles de distinguir de las reacciones leprosas tardías tipo 1.
3. En los pacientes con LL suelen persistir *M. leprae* viables después de un tratamiento intensivo y prolongado; se ignora la razón de la tendencia de estos microorganismos a provocar recidivas clínicas. Como la recidiva de los pacientes de LL después de interrumpir los tratamientos basados en la rifampicina suelen tardar en aparecer siete a 10 años, se necesita un seguimiento muy prolongado para valorar el resultado clínico obtenido a la larga.
4. La resistencia primaria a la dapsona es sumamente rara y por lo general se aconseja un tratamiento con varios fármacos (al menos en la lepra lepromatosa), pero hay pocos datos apoyados en los animales de experimentación y en los estudios clínicos que ayuden a elegir la combinación más idónea de fármacos para tratar la lepra, la mejor dosificación, y la duración óptima del tratamiento.

En 1982, la OMS hizo observaciones sobre la quimioterapia para las campañas de lucha contra la lepra. Estas recomendaciones se hicieron después de demostrarse el éxito relativo de la monoterapia prolongada con dapsona y en un ambiente de inquietud por la posible resistencia al medicamento. Otros aspectos que complicaron el problema fueron la escasez de recursos para curar la lepra en las mismas zonas donde la enfermedad es más prevalente, así como la insatisfacción y el desaliento que sentían los pacientes y los gestores de las campañas cuando anteriormente se les había exigido un tratamiento que para muchos leprosos debía durar toda la vida. Por vez primera, la OMS trazó las líneas de un tratamiento de duración restringida para todas las formas de lepra, y dado el costo prohibitivo de la administración diaria de rifampicina en los países en vías de desarrollo, se aconsejó una dosis mensual dentro de una pauta terapéutica de varios medicamentos combinados. En los años posteriores se han aplicado ampliamente estas recomendaciones de la OMS, al tiempo que se ha abreviado progresivamente la duración necesaria del tratamiento, sobre todo el de la lepra lepromatosa. La OMS distingue con fines terapéuticos a los pacientes *paucibacilares* o *multibacilares*. Al principio, los pacientes sin AFB demostrable en la dermis se asignaron al grupo paucibacilar, y los que tenían AFB se consideraron multibacilares. En la actualidad, ante la poca certeza percibida de frotis provenientes de material cutáneo en trabajos de campo, se clasifica a los pacientes como poseedores de la forma multibacilar si tienen seis o más lesiones cutáneas y de la forma paucibacilar si tienen un número menor de ellas (por desgracia, el método de clasificación mencionado es deficiente, porque algunos enfermos cercanos al polo lepromatoso tienen sólo una o pocas lesiones en la piel). La OMS aconseja que los adultos paucibacilares se traten con 100 mg/día de dapsona y con 600 mg de rifampicina mensuales (bajo supervisión) durante seis meses **(cuadro 203-2)**. En individuos con la lepra paucibacilar y lesión única, otra opción que recomienda la OMS consiste en administrar una sola dosis de rifampicina (600 mg), ofloxacina (400 mg) y minociclina (100 mg). Los adultos multibacilares deben tratarse con 100 mg de dapsona más 50 mg de clofazimina diarios (sin supervisión), y con 600 mg de rifampicina más 300 mg de clofazimina mensuales (con supervisión). Al principio, la OMS recomendaba que los pacientes lepromatosos se trataran durante dos años o hasta que los frotis fueran negativos (por lo general unos cinco años); pero después, y dado el curso favorable de la campaña, la duración del tratamiento se redujo a un año, cambio que sigue siendo motivo de polémica dada la ausencia de estudios clínicos.

CUADRO 203-2 Antibióticos recomendados para el tratamiento de la lepra de los adultos

Forma de lepra	Tratamiento más intensivo	Tratamiento aconsejado por la OMS (1982)
Tuberculoide (paucibacilar)	Dapsona (100 mg/día) durante cinco años	Dapsona (100 mg/día, sin supervisión) *más* rifampicina (600 mg/mes, con supervisión), durante seis meses
Lepromatosa (multibacilar)	Rifampicina (600 mg/día) durante tres años *más* dapsona (100 mg/día) por tiempo indefinido	Dapsona (100 mg/día) *más* clofazimina (50 mg/día), sin supervisión; y rifampicina (600 mg) *más* clofazimina (300 mg) mensuales (con supervisión) durante uno a dos años

Nota: Véanse en el texto los comentarios y la comparación entre las recomendaciones de la OMS y el tratamiento más intensivo, así como un régimen alternativo de la OMS para lepra paucibacilar con una sola lesión.

Algunos factores han llevado a varias autoridades a cuestionar las recomendaciones de la OMS y a inclinarse por una estrategia más intensiva. Entre esos factores destacan (en el caso de enfermos multibacilares) un alto índice de recidivas en tres sitios (que alcanzan 20 a 40% en un sitio, una cifra directamente relacionada con la cantidad inicial de bacterias) y, en el caso de sujetos con la forma paucibacilar, actividad lesional demostrable durante años en la mitad completa de los enfermos, una vez terminado el tratamiento. La estrategia más intensiva (cuadro 203-2) señala que debe tratarse la lepra tuberculoide con dapsona (100 mg/día) durante cinco años, y la lepromatosa, con rifampicina (600 mg/día) durante tres años y con dapsona (100 mg/día) durante toda la vida.

Cuando el tratamiento antibiótico resulta eficaz, dejan de producirse lesiones cutáneas nuevas y lo mismo sucede con los signos y síntomas de la neuropatía periférica. Los nódulos y las placas de la lepra lepromatosa se aplanan visiblemente en uno o dos meses y desaparecen en uno o unos pocos años, mientras que las lesiones cutáneas tuberculoides pueden desaparecer, mejorar, o persistir con cambios apenas perceptibles. La neuropatía periférica de la lepra puede mejorar algo en los primeros meses del tratamiento, pero pocas veces lo hace de manera relevante.

Pese a los inconvenientes de las recomendaciones de la OMS para el tratamiento con múltiples fármacos, éste se ha utilizado de manera exclusiva en todo el mundo. Aunque dos de los tres fármacos recomendados (dapsona y clofazimina) son sólo bacteriostáticos contra *M. leprae* y otros fármacos bactericidas se han identificado desde que la OMS publicó sus recomendaciones, no se han iniciado estudios significativos que utilicen los nuevos fármacos alternativos disponibles en tratamientos de nuevo diseño. Ante los datos recientes de que la moxifloxacina, a semejanza de la rifampicina, es profundamente bactericida en leprosos y que es posible la farmacoterapia corta contra tuberculosis sólo cuando se utilizan dos o más fármacos bactericidas, al parecer es promisorio el tratamiento de moxifloxacina/rifampicina incluidas minociclina o claritromicina; habría que probar una capacidad curativa más fiable con dicho régimen en comparación con el tratamiento con múltiples fármacos recomendado por la OMS contra la lepra lepromatosa, y así acortar notablemente la duración del tratamiento.

TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES

Tipo 1 Éstas se tratan mejor con glucocorticoides como prednisona, en dosis iniciales de 40 a 60 mg/día. Al ceder la inflamación es posible disminuir poco a poco la dosis de dicho fármaco, pero la corticoterapia debe continuarse durante un mínimo de tres a seis meses, porque de otra manera surgen recidivas. Ante los muchos efectos tóxicos de la corticoterapia prolongada, las indicaciones para emprenderla se limitan estrictamente a las lesiones cuya inflamación intensa conlleva el peligro de úlceras; lesiones en sitios estéticamente importantes, como la cara, y casos en que existe neuritis. Es necesario tolerar las reacciones leves o moderadas de la lepra que no satisfacen tales criterios, y no emprender la glucocorticoterapia. La talidomida es ineficaz contra las reacciones

tipo 1; la clofazimina (200 a 300 mg/día) genera beneficios cuestionables pero, como sea, no tiene la misma eficacia que los glucocorticoides.

Tipo 2 El tratamiento de ENL debe individualizarse. Si el trastorno es leve (sin fiebre ni ataque de otros órganos, y en que ocasionalmente surgen brotes de sólo unas cuantas pápulas en la piel), puede tratarse con antipiréticos solos. Sin embargo, en caso de que surjan muchas lesiones de la piel, fiebre, malestar general y ataque de otros tejidos, suelen ser eficaces los ciclos cortos (una a dos semanas) a base de glucocorticoides (al principio 40 a 60 mg/día). Con tratamiento o sin él, las pápulas inflamadas individuales persisten por más de una semana. Los buenos resultados del tratamiento se definen por la interrupción en la formación y evolución de las lesiones de la piel y la desaparición de otros signos y síntomas de índole general. Si a pesar de dos ciclos de corticoterapia el ENL da indicios de reaparecer y persistir, habrá que emprender el uso de talidomida (100 a 300 mg por las noches) en una dosis que dependerá de la intensidad inicial de la reacción. Incluso una sola dosis de talidomida administrada al principio del embarazo puede ocasionar graves defectos congénitos, incluida la focomelia, razón por la cual el empleo de dicho fármaco en Estados Unidos para tratar a mujeres en edad reproductiva está estrictamente regulado y obliga a contar con un consentimiento informado, pruebas previas para detectar embarazo y el mantenimiento de medidas estrictas de control natal. No se conocen en detalle los mecanismos del impresionante efecto que ejerce la talidomida contra el ENL, pero la eficacia de este medicamento quizá pueda atribuirse a que disminuye los niveles de TNF y la síntesis de IgM y retarda la migración de leucocitos polimorfonucleares. Una vez controlada la reacción, son eficaces dosis menores de talidomida (50 a 200 mg por la noche) para evitar recidivas de ENL. La clofazimina en dosis altas (300 mg por la noche) ha tenido alguna eficacia contra ENL, pero su empleo permite sólo una disminución pequeña en la dosis de glucocorticoides necesaria para controlar el ENL.

Fenómeno de Lucio Los glucocorticoides y la talidomida no son eficaces contra dicho síndrome. Conviene el cuidado óptimo de las heridas y el tratamiento contra la bacteriemia. Las úlceras tienden a volverse crónicas y cicatrizan con enorme lentitud. En casos graves ha sido útil la exanguineotransfusión.

PROFILAXIA Y CONTROL

Se ha comprobado que la vacunación al nacer con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) confiere una protección inconstante frente a la lepra, que varía entre 80% de eficacia y una ineficacia total. Si se añaden *M. leprae* muertos por el calor a la BCG no aumenta la eficacia de esta vacuna. Como las micobacterias completas contienen gran cantidad de lípidos y carbohidratos que, según se ha comprobado *in vitro*, deprimen la función inmunitaria de los linfocitos y los macrófagos, es posible que las proteínas de *M. leprae* sean mejores que las vacunas. Los datos que se han obtenido en un modelo de ratones apoyan esta posibilidad.

La quimioprofilaxia con dapsona puede disminuir el número de casos de lepra tuberculoide, pero no de lepra lepromatosa, por lo cual tampoco se recomienda su uso ni siquiera para los contagios domésticos. Además, la dosis única de rifampicina es de eficacia dudosa. Al parecer, el contagio de la lepra exige un contacto doméstico íntimo y prolongado, razón por la cual no es necesario aislar a los pacientes hospitalizados.

En 1992, la OMS, con base en sus propias recomendaciones terapéuticas, emprendió una campaña decisiva para eliminar la lepra como problema de salud pública para el año 2000 y, como objetivo, se planteó la existencia de menos de un caso por 10 000 personas. Esa campaña movilizó e impulsó a organizaciones no gubernamentales y servicios sanitarios nacionales, para combatir la lepra con múltiples fármacos y desechar registros obsoletos; en este sentido se obtuvieron resultados extraordinarios, ya que más de seis millones de pacientes completaron el tratamiento. Sin embargo, no se alcanzó el objetivo de eliminar del todo la enfermedad. De hecho, el éxito de la campaña de la OMS para disminuir el número de casos en el mundo se ha atribuido en gran medida a la redefinición de lo que constituye un caso de lepra. En el pasado, el cálculo se basaba en la prevalencia de la enfermedad, mientras que ahora el recuento de casos se circunscribe a los pacientes que no han sido tratados con fármacos múltiples. En el plano mundial, la incidencia anual de lepra no ha descendido. Además, una vez terminado el tratamiento, cuando se considera que el paciente ya no representa un "caso", 50% de ellos sigue teniendo actividad de la enfermedad durante años; las tasas de recidiva (por lo menos en lo que toca a pacientes multibacilares) son inaceptablemente altas; siguen surgiendo de forma irrestricta discapacidades y deformidades y subsiste el estigma social que impone la enfermedad.

En gran parte del siglo XX, algunas organizaciones no gubernamentales, en particular misioneros cristianos, proporcionaron infraestructura médica para atender y tratar a los leprosos (la envidia de aquellos que tienen otras prioridades médicas en los países en desarrollo). Una vez que el público percibió que era factible la erradicación casi total de la lepra, los recursos para la atención de los enfermos se redirigieron con gran rapidez, y la responsabilidad del cuidado del paciente se delegó a servicios de salud nacionales inexistentes o sobrecargados, y a profesionales asistenciales sin los medios ni las capacidades necesarias para diagnosticar y clasificar la enfermedad y emprender medidas especializadas (en particular en casos de neuritis reactiva). Por tales motivos, no se han cumplido los prerrequisitos para lograr resultados positivos, situación que quizá persistirá por más tiempo.

204 Infecciones por micobacterias no tuberculosas

Steven M. Holland

Los términos micobacterias no tuberculosas (NTM, *nontuberculous mycobacteria*), micobacterias atípicas, micobacterias distintas de las tuberculosas y micobacterias ambientales denotan los microorganismos diferentes de *Mycobacterium tuberculosis*, sus parientes cercanos (*M. bovis, M. caprae, M. africanum, M. pinnipedii, M. canetti*) y *M. leprae*. El número de especies de NTM identificadas va en aumento y así seguirá, gracias al empleo de la tipificación de secuencias de DNA para definir la especie. El número de especies identificadas rebasa las 150. NTM son muy adaptables y habitan en entornos hostiles, que incluyen solventes industriales.

EPIDEMIOLOGÍA

Las micobacterias no tuberculosas abundan en la tierra y el agua. Algunos microorganismos específicos tienen nichos "recurrentes", como sería el caso de *M. simiae* en algunos acuíferos; *M. fortuitum* en aguas de pedicure y *M. immunogenum* en líquidos para trabajar metales. Muchas micobacterias de esta índole causan enfermedad en seres humanos sólo en raras ocasiones, salvo que se deteriore o disminuya algún elemento de las defensas del hospedador, como en la bronquiectasia, o que haya transgresión, como por inoculación (como en liposucción o traumatismo). Hay pocos casos de transmisión de NTM de una persona a otra, lo cual ocurre casi de modo exclusivo en la fibrosis quística. Las infecciones por NTM son notificadas muy pocas veces a las instituciones de salud y a veces es difícil identificarlas, por lo que no se cuenta con datos fiables sobre su incidencia y prevalencia. La enfermedad diseminada denota disfunción inmunitaria importante (como en la infección por VIH avanzada), en tanto que la neumopatía, que es mucho más frecuente, guarda una relación cercana con defectos del epitelio pulmonar, pero no con inmunodeficiencia general.

En Estados Unidos, durante muchos años la incidencia y la prevalencia de infección pulmonar por NTM, casi siempre vinculada con bronquiectasia (cap. 312), se han incrementado varias veces, en comparación con las cifras correspondientes a la tuberculosis, y las tasas de la primera van en aumento en ancianos. En personas con fibrosis quística que a menudo tienen bronquiectasia, las tasas de infección clínica por NTM van de 3 a 15%, con cifras todavía mayores en ancianos. Es posible identificar NTM en el esputo de muchas personas, pero es de suma importancia diferenciar entre la enfermedad activa y el comensalismo de algunos microorganismos. En Estados Unidos, la *American Thoracic Society* ha elaborado un esquema que puede ayudar a establecer el diagnóstico apropiado de infección pulmonar causada por NTM y se usa de manera generalizada. La mayor parte de los casos de enfermedad por micobacterias no tuberculosas en Estados Unidos es causada por *M. kansasii*, componentes del complejo de *M. avium* (MAC; *M. avium complex*) y por *M. abscessus*.

En Europa, Asia y Australia, la distribución de NTM en piezas clínicas es muy similar a la que se encuentra en Estados Unidos, las que se encuentran con más frecuencia son especies de MAC y microorganismos de proliferación rápida como *M. abscessus*. En el norte de Europa destacan en particular *M. xenopi* y *M. malmoense*. *M. ulcerans* ocasiona la peculiar entidad clínica denominada úlcera de Buruli, que se observa en todas las zonas tropicales, en particular en el oeste de África. *M. marinum* es causa frecuente de infecciones de piel y tendones en regiones costeras y en personas en contacto con tanques de peces o albercas.

Es difícil determinar la verdadera epidemiología internacional de infecciones causadas por NTM, porque el aislamiento de estos microorganismos no suele notificarse y muy a menudo no se definen las especies de *M. tuberculosis* y NTM. La posibilidad de identificar y asignar cada vez con más facilidad la especie de dichos microorganismos seguramente trascenderá de manera importante en la descripción de su epidemiología internacional en los próximos años.

PATOBIOLOGÍA

La exposición a NTM en esencia es universal, pero la enfermedad es rara; ante tal situación cabe suponer que deben ser potentes las defensas normales del hospedador contra dichos gérmenes y que personas por lo demás sanas en las que aparece enfermedad grave muy probablemente tienen factores de susceptibilidad específicos que permiten que NTM se establezca, se multiplique y cause enfermedad. Con el advenimiento de la infección por VIH, se reconoció que los linfocitos T CD4+ constituían células efectoras decisivas contra NTM; la aparición y propagación de enfermedad por MAC diseminada guardó una relación cercana con la disminución del número de los linfocitos T CD4+. También se ha dicho que esta disminución interviene en la infección por MAC diseminada en sujetos con linfocitopenia T CD4+ idiopática. Los inhibidores potentes del factor de necrosis tumoral α (TNF-α, *tumor necrosis factor* α), como infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab y etanercept, neutralizan dicha citocina que es muy importante. El resultado ocasional es la infección micobacteriana o micótica muy grave; tales vínculos señalan que TNF-α es un elemento crucial en el control micobacteriano. Sin embargo, en casos en que no se encuentran estos factores de riesgo, gran parte de las bases genéticas de la susceptibilidad a la infección diseminada por NTM lo explican las mutaciones específicas en la síntesis de interferón-γ (IFN-γ)/interleucina 12 (IL-12), y en las vías de respuesta.

Lo característico es que las micobacterias sean fagocitadas por macrófagos que reaccionen con la producción de IL-12, heterodímero compuesto de las fracciones IL-12p35 e IL-12p40 que en conjunto integran IL-12p70. IL-12 activa a los linfocitos T y linfocitos citolíticos naturales, por medio de la unión con su receptor (compuesto de IL-12Rβ1 e IL-12Rβ2/IL-23R) con fosforilación resultante de STAT4. La estimulación de STAT4 por parte de IL-12 hace que se secrete IFN-γ, lo cual activa a neutrófilos y macrófagos para producir oxidantes reactivos, intensificar la expresión del complejo de histocompatibilidad mayor y los receptores Fc y concentrar en el interior de la célula a algunos antibióticos. El envío de señales de IFN-γ por medio de su receptor (compuesto de IFN-γR1 y de IFN-γR2) origina fosforilación de STAT1 que a su vez regula los genes que reaccionan a IFN-γ, como los que codifican IL-12 y TNF-α. Este último envía señales por su propio receptor mediante un complejo anterógrado que contiene al modulador esencial del factor nuclear κB (NFκB) (NEMO). En consecuencia, el asa de retroalimentación positiva entre IFN-γ e IL-12/IL-23 activa la respuesta inmunitaria ante las micobacterias y otros cuadros de infección intracelular. Estos genes son de importancia decisiva en la vía del control de micobacterias: se han identificado mutaciones mendelianas específicas en *IFN-γR1*, *IFN-γR2*, *STAT1*, *GATA2*, *ISG15*, *IRF8*, *IL-12A*, *IL-12Rβ1*, *IL-12Rβ2*, *CYBB* y en *NEMO* (fig. 204-1). A pesar de la identificación de genes vinculados con la enfermedad diseminada sólo ~70% de los casos de infecciones diseminadas de tipo micobacteriano no tuberculoso que no están relacionadas con la infección por VIH tiene un origen genético; la deducción es que quedan por identificar más genes de susceptibilidad a micobacterias y vías correspondientes.

A diferencia de los genes y mecanismos identificados, que intervienen en la infección por micobacterias no tuberculosas diseminadas, el cuadro primario mejor identificado de infección pulmonar por NTM es la bronquiectasia (cap. 312). Muchas de las formas perfectamente definidas de la bronquiectasia, como fibrosis quística, discinesia ciliar primaria, síndrome de hiper-IgE con deficiencia de STAT3 y bronquiectasia idiopática, tienen vínculos importantes con la infección por micobacterias no tuberculosas. No se conoce el mecanismo exacto por el cual la bronquiectasia predispone a afectación local y destructiva, pero no a la de tipo general o sistémico.

A diferencia de la infección diseminada o pulmonar, el llamado "pulmón por bañeras calientes" representa hipersensibilidad de dichos órganos a NTM, muy a menudo microorganismos MAC que proliferan en bañeras calientes poco cloradas, a menudo en espacios cerrados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Enfermedad diseminada Las infecciones por MAC o *M. kansasii* diseminadas, en sujetos con infección por VIH avanzada son poco frecuentes en

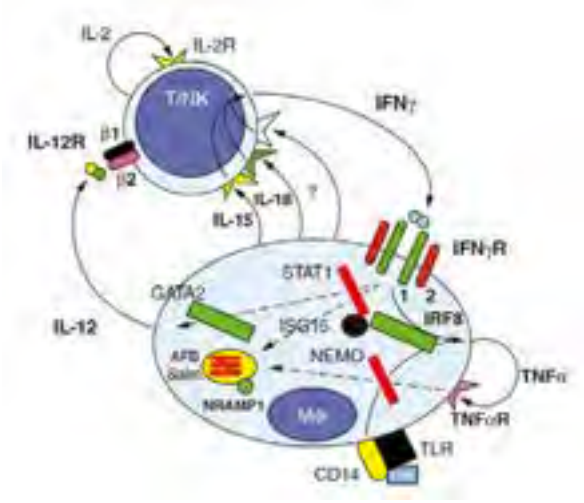


FIGURA 204-1. Interacciones de citocinas de macrófagos infectados (MΦ) con linfocitos T y citolíticos naturales (NK). La infección de los macrófagos con micobacterias (AFB) induce la liberación de interleucina 12 heterodimérica (IL-12), misma que actúa en su complejo de receptor y surge como consecuencia, activación de STAT4 y producción del interferón-γ homodimérico (IFN-γ). El IFN-γ actúa por medio de su receptor para activar STAT1, estimular la producción del factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y destruir microorganismos intracelulares, como micobacterias, salmonelas y algunos hongos. TNFα homotrimérico actúa por medio de su receptor y necesita el modulador esencial del factor nuclear κB (NEMO) para activar al factor nuclear κB, que también contribuye a la destrucción de bacterias intracelulares. La participación de IFNγ y TNFα hace que aumente el número de moléculas de IL-12. Los anticuerpos que bloquean TNF-α actúan al bloquear al ligando (infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab) o al aportar un receptor soluble (etanercept). Las mutaciones en *IFNγR1, IFNγR2, IL-12p40, IL-12Rβ1, IL-12Rβ2, STAT1, GATA2, ISG15, IRF8, CYBB* y *NEMO*, se han vinculado con una predisposición a padecer infecciones por micobacterias. Otras citocinas como IL-15 e IL-18 contribuyen también a la producción de IFNγ. El envío de señales a través del complejo formado por el receptor similar a Toll (TLR) y por CD14 también incrementa la producción de TNFα. LPS, lipopolisacárido; NRAMP1, proteína natural del macrófago vinculada con resistencia 1.

Estados Unidos, gracias a la profilaxia antimicobacteriana eficaz y al mejoramiento del tratamiento de la infección por VIH. En la época en que era común dicha enfermedad por micobacterias, el sitio de penetración era el intestino, y de ahí se propagaba a la médula ósea y al torrente sanguíneo. Como dato sorprendente, son muy raras en pacientes infectados por VIH las infecciones diseminadas causadas por NTM de proliferación rápida (como *M. abscessus*, *M. fortuitum*), incluso en los que están en etapa muy avanzada de la infección por dicho virus. Estos microorganismos tienen baja virulencia intrínseca y se diseminan sólo cuando hay deficiencia inmunitaria; por eso, la enfermedad diseminada suele ser indolente y progresiva en el curso de semanas o meses. Las manifestaciones típicas de malestar general, fiebre y pérdida de peso suelen acompañarse de organomegalia, linfadenopatía y anemia. Se necesitan cultivos o tinciones especiales para identificar los microorganismos, por lo que el elemento determinante en el diagnóstico es la sospecha de infección por NTM. Los cultivos de sangre pueden ser negativos, pero en forma característica, los órganos afectados pueden tener un número importante de los microorganismos, a veces con una respuesta granulomatosa muy deteriorada. En el niño, la afectación diseminada (la afectación de dos o más órganos), sin una causa yatrógena de fondo debe obligar al médico a investigar la vía de IFN-γ/IL-12. De manera típica, las mutaciones recesivas en *IFN-γR1* e *IFN-γR2* ocasionan infección grave por NTM. Por lo contrario, las mutaciones negativas dominantes de *IFN-γR1* que originan acumulación excesiva de un receptor mutante defectuoso y que interfieren en la superficie celular, inhiben el envío normal de señales de IFN-γ, todo lo cual culmina en osteomielitis por micobacterias no tuberculosas. Las mutaciones negativas dominantes en *STAT1* y las mutaciones recesivas en *IL-12Rβ1* tienen fenotipos variables congruentes con sus capacidades residuales de síntesis y respuesta de IFN-γ. Es importante buscar en los varones que tienen infecciones diseminadas por micobacterias no tuberculosas junto con dientes cónicos, en clavija o anodoncia y un perfil anormal del cabello, defectos en la vía que activa NF-κB por medio de NEMO. Estos pacientes tienen también defectos en las inmunoglobulinas. Los pacientes con mielodisplasia y enfermedad micobacteriana deben someterse a estudios en busca de deficiencia de GATA2. Un grupo de pacientes identificado en fecha reciente a menudo presentó infecciones diseminadas causadas por

NTM de proliferación rápida (predominantemente por *M. abscessus*), y también otras infecciones por oportunistas, que muestran títulos altos de autoanticuerpos neutralizantes contra IFN-γ. Hasta el momento, este síndrome ha sido notificado más a menudo en mujeres del Este Asiático.

Los catéteres IV pueden infectarse con NTM, lo que suele suceder por contacto con agua contaminada. En ocasiones *M. abscessus* y *M. fortuitum* infectan catéteres profundos permanentes y también las soluciones utilizadas en cirugía oftalmológica, inyecciones subcutáneas y anestésicos locales. Es importante retirar los catéteres infectados.

Neumopatía Es, con mucho, la forma más frecuente de infección por micobacterias no tuberculosas en Estados Unidos y en el resto del mundo industrializado. El cuadro inicial habitual consiste en la necesidad de "aclarar" la garganta, tos molesta, y fatiga progresiva, todo ello durante meses o años. Los pacientes a menudo han acudido múltiples veces a médicos y han recibido tratamiento sintomático o transitorio antes de que se entrevea el diagnóstico y se envíen muestras para practicar tinciones y cultivos en busca de micobacterias. No todos los pacientes generan esputo y por esa razón se necesita a veces broncoscopia para el diagnóstico. El típico retraso entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico es de unos cinco años en ancianas. Entre los factores predisponentes están neumopatías de fondo, como bronquiectasia **(cap. 312)**, neumoconiosis **(cap. 311)**, enfermedad pulmonar obstructiva crónica **(cap. 314)**, discinesia ciliar primaria **(cap. 312)**, deficiencia de antitripsina α_1 **(cap. 367e)** y fibrosis quística **(cap. 313)**. A menudo coexisten la bronquiectasia y la infección por micobacterias no tuberculosas y evolucionan en forma sucesiva. Esta situación complica la identificación de la causa en un caso índice particular, pero sin duda la bronquiectasia constituye uno de los factores predisponentes de mayor importancia, que es exacerbada por la infección.

Los componentes de MAC son las causas más frecuentes de infección micobacteriana pulmonar no tuberculosa en Estados Unidos, pero las tasas de frecuencia varían un poco en cada región. La infección por estos gérmenes muy a menudo aparece en el sexto o séptimo decenios de la vida en mujeres que durante meses o años han tenido tos y fatiga intermitentes y persistentes, con generación de esputo (o sin ella) o dolor torácico. El conjunto de manifestaciones de la enfermedad pulmonar causada por NTM en una mujer alta y delgada que pudiera tener algunas anomalías de la pared torácica suele denominarse síndrome de Lady Windermere, en recuerdo del personaje del mismo nombre, de la obra de Oscar Wilde. De hecho, la infección pulmonar por MAC afecta más a mujeres blancas ancianas que no fuman que a los varones, y comienza cerca de los 60 años de edad. Las pacientes tienden a ser más altas y delgadas que las personas de la población general y en ellas se advierte con gran frecuencia escoliosis, prolapso de la válvula mitral y anomalías torácicas. Si bien los fumadores varones con enfermedad cavitada del lóbulo superior tienden a mostrar la misma cepa única de MAC por tiempo indefinido, las mujeres no fumadoras con bronquiectasia nodular tienden a mostrar algunas cepas de MAC, simultáneamente, que cambian durante la evolución de su enfermedad.

M. kansasii origina un síndrome clínico que se asemeja decididamente a la tuberculosis y que consiste en hemoptisis, dolor torácico y neumopatía cavitada. Las NTM de proliferación rápida, como *M. abscessus*, se han relacionado con problemas de la motilidad esofágica como acalasia. Los individuos con proteinosis alveolar pulmonar presentan con facilidad infecciones pulmonares por micobacterias no tuberculosas y al mismo tiempo *Nocardia*; el mecanismo básico puede ser la inhibición de la función de macrófagos alveolares causada por los autoanticuerpos contra el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos que aparecen en dichos enfermos.

Ganglios linfáticos cervicales La forma más frecuente de infección por micobacterias no tuberculosas en niños pequeños en Estados Unidos es la linfadenopatía cervical aislada, causada muy a menudo por microorganismos MAC, pero también por otros NTM. El abultamiento cervical se muestra firme y con poco dolor, y son escasos los signos de índole general. Entre las entidades patológicas por incluir en el diagnóstico diferencial de la adenopatía indolora están neoplasias malignas, por lo que se establece el diagnóstico inadvertidamente de muchos niños con infección por NTM en el estudio histopatológico (biopsia); es posible que no se hayan solicitado cultivos y tinciones especiales porque entre las entidades que se consideran en el diagnóstico diferencial no ocupan los primeros lugares las enfermedades por micobacterias. Las fístulas locales por lo regular muestran resolución completa con la extirpación, la antibioticoterapia o ambos métodos. De igual manera, por lo regular se plantea equivocadamente que la entidad de infección micobacteriana no tuberculosa intratorácica aislada en niños que tal vez se relacione con infección de ganglios cervicales, es cáncer. En las infecciones cervicales aisladas o en las intratorácicas aisladas causadas por NTM, no se han identificado niños con defectos inmunitarios subyacentes, ni los niños afectados padecen después infecciones por otros microorganismos oportunistas.

Enfermedad de piel y tejidos blandos La afectación cutánea por NTM obliga a que haya una solución de continuidad en la piel para que por ella se introduzcan las bacterias. Hay mayor posibilidad de que surja infección por *M. fortuitum* en el agua que se usa en los baños de pedicuros si antes de que se realice tal maniobra se produjo alguna abrasión cutánea (p. ej., durante el rasurado de la pierna). Los brotes de infección de la piel suelen ser causados por NTM de proliferación rápida (en particular *M. abscessus*, *M. fortuitum* y *M. chelonae*), que penetran por la contaminación de la piel con instrumentos quirúrgicos (en particular, en la cirugía estética), inyecciones u otras técnicas. En general, estas infecciones se acompañan de nódulos subcutáneos eritematosos y dolorosos que drenan, sin que exista fiebre o síntomas generales concomitantes.

M. marinum vive en muchas fuentes de agua y puede llegar a los seres humanos en tanques de cría de peces, albercas, percebes o escamas de peces; de manera característica dicho microorganismo causa pápulas o úlceras ("granuloma del tanque de peces"), pero la infección evoluciona hasta llegar a tendinitis con disminución importante de la destreza manual. Las lesiones aparecen días o semanas después de la inoculación de los microorganismos patógenos por un pequeño traumatismo (como durante la limpieza de botes o la manipulación de peces). Los nódulos dolorosos al tacto causados por *M. marinum* tienden a avanzar en sentido ascendente en el brazo siguiendo un patrón que también se observa en *Sporothrix schenckii* (*propagación esporotricoide*). La típica afectación del tendón del carpo puede ser la primera manifestación detectable y a veces es el motivo por el cual se hace exploración quirúrgica o inyección de esteroides. El médico debe sospechar fuertemente la posibilidad de infecciones por *M. marinum* y asegurar que las muestras adecuadas obtenidas durante los procedimientos se enviaron para cultivo.

M. ulcerans, patógeno de la piel que se detecta en el agua, aparece más bien en zonas tropicales, en particular las de África. La infección aparece después de traumatismos de la piel o picaduras de insectos por las cuales penetra agua contaminada. Las lesiones cutáneas típicamente son indoloras, son úlceras limpias que se esfacelan y que también pueden acompañarse de osteomielitis. La toxina micolactona es la que ocasiona la moderada respuesta inflamatoria del hospedador y las úlceras indoloras.

DIAGNÓSTICO

Es posible detectar NTM en frotis de esputo u otros líquidos corporales en busca de bacilos acidorresistentes o frotis con fluorocromo. Si el número de microorganismos es grande, el aspecto es de collares de bacilos grampositivos, pero tal signo no es fiable. (Por el contrario, las nocardias pueden tener el aspecto de bacterias grampositivas y con cuentas, pero filamentosas.) Una vez más, el requisito y el elemento más sensible del diagnóstico de cualquier enfermedad por micobacterias es pensar en incluirlas en el diagnóstico diferencial. En casi todos los laboratorios se realizan por separado, y no como parte de los estudios bacteriológicos sistemáticos, la preparación de la muestra, la tinción y el cultivo en busca de micobacterias; por eso, muchas infecciones no son diagnosticadas porque el médico no solicitó que se practicara la prueba apropiada. Además, las micobacterias necesitan medios de cultivo en sangre independientes. Las NTM se pueden diferenciar, de manera general, en las formas de proliferación rápida (<7 días) y proliferación lenta (≥7 días). En forma típica, *M. tuberculosis* necesita dos semanas o más para proliferar, por lo que muchos laboratorios sólo transmiten los resultados del cultivo hasta que han transcurrido seis semanas. Las nuevas técnicas con medios líquidos de cultivo permiten el aislamiento más rápido de micobacterias de las muestras que con los medios tradicionales. Entre las especies que se detectan con mayor facilidad en incubación a 30°C están *M. marinum, M. haemophilum* y *M. ulcerans*. Para *M. haemophilum* es preferible agregar al medio de cultivo hierro o sangre, en tanto que *M. genavense* necesita un complemento de micobactina J, que se agrega al medio. Para ayudar a clasificar a las NTM se utiliza la formación bacteriana del pigmento en un medio luminoso (*fotocromogenicidad*) o en la oscuridad (*escotocromogenicidad*) o el hecho de que no se forme el pigmento por la bacteria (*no cromogenicidad*). A diferencia de NTM, el aspecto de las colonias de *M. tuberculosis* tiene color beige, son ásperas, secas y planas. Los esquemas de identificación actuales utilizan con bastante certeza elementos como composición bioquímica, ácidos nucleicos o integración de la pared de la micobacteria, y para ello se valen de la cromatografía en líquido de alto rendimiento o la espectrometría de masas, para definir la especie. Con la disminución extraordinaria del número de casos de tuberculosis en Estados Unidos en las últimas décadas, NTM

se ha tornado la micobacteria aislada más a menudo en seres humanos de dicho país. Sin embargo, no todas las cepas de NTM aisladas y en particular en el pulmón, son patógenas ni necesitan tratamiento. La identificación de un microorganismo en la sangre o en una muestra de un órgano para biopsia, en una situación clínica compatible, confirma el diagnóstico, pero la *American Thoracic Society* recomienda establecer el diagnóstico de infección pulmonar por NTM sólo cuando se demuestra claramente la enfermedad, es decir, en una situación clínica y radiográfica apropiada (nódulos, bronquiectasia, cavidades) y que repetidas veces se aísle NTM del esputo expectorado o se le identifique en muestras obtenidas por broncoscopia o biopsia. Ante el gran número de especies de NTM y la importancia del diagnóstico exacto para emprender el tratamiento apropiado, lo ideal es identificar la especie de dichos microorganismos.

El derivado proteínico purificado (PPD, *purified protein derivative*) de la tuberculina se aplica por vía intradérmica para desencadenar la respuesta de los linfocitos T de memoria a los antígenos de las micobacterias. Otros nombres de la prueba son: prueba cutánea de tuberculina, y prueba de Mantoux. Por desgracia, la respuesta inmunitaria cutánea a dichas proteínas filtradas y obtenidas de bacilos tuberculosos no permite distinguir con exactitud entre la infección por NTM y la causada por *M. tuberculosis*. Puede haber traslape e innumerables coincidencias entre las reacciones intermedias (en promedio, 10 mm) al PPD en la tuberculosis latente y en las infecciones por micobacterias no tuberculosas, por lo que la disminución progresiva de los casos de tuberculosis activa en Estados Unidos significa que probablemente NTM constituye la causa de una cifra cada vez mayor de casos de reactividad a PPD. Además, el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) puede originar algún grado de reactividad cruzada y ello impone problemas de interpretación en el caso de pacientes a los que se ha aplicado la vacuna BCG. La base de las pruebas de liberación de interferón-γ (IGRA; *IFN-γ-release assays*) son las cuantificaciones de la elaboración de IFN-γ en respuestas a las proteínas ESAT6 y CFP10 que son relativamente específicas de tuberculosis. Las mediciones mencionadas se realizan en sangre entera o en membranas. Es importante destacar que *M. marinum*, *M. kansasii* y *M. szulgai* también tienen ESAT6 y CFP10 y pueden ocasionar reacciones positivas falsas en IGRA. A pesar de la reactividad cruzada con NTM, las reacciones grandes a la PPD (>15 mm) muy a menudo denotan la presencia de tuberculosis.

Identificar NTM en muestras de sangre es una prueba clara de enfermedad. Las micobacterias de proliferación rápida pueden multiplicarse en los medios habituales de cultivo con sangre, pero las de proliferación lenta no lo hacen; de este modo, es indispensable sospechar el diagnóstico y utilizar los recipientes correctos para los cultivos. Aislar NTM de una muestra de biopsia constituye una prueba de peso de que existe infección, pero se conocen casos de contaminación en el laboratorio. Identificar los microorganismos en los cortes teñidos de material de biopsia confirma la autenticidad del cultivo. Algunas NTM necesitan temperaturas menores de incubación (*M. genavense*) o aditivos especiales (*M. haemophilum*) para proliferar. Algunas NTM (como *M. tilburgii*) no pueden ser cultivadas pero es posible identificarlas con técnicas moleculares en las muestras clínicas.

La imagen radiográfica de la enfermedad por micobacterias no tuberculosas en los pulmones depende del trastorno primario o de fondo, de la gravedad de la infección y del estudio de imagen que se utilice. El hecho de contar con CT y su empleo cada vez más frecuente han permitido identificar los cambios característicos que casi siempre se observan en las infecciones por micobacterias no tuberculosas, como el perfil de "árbol floreciendo" de la inflamación bronquiolar **(fig. 204-2)**. En la tomografía computarizada de tórax suele identificarse afectación de los lóbulos superior y medio derecho, pero es difícil detectar tal situación en la radiografía simple. En la enfermedad avanzada a menudo se advierte bronquiectasia grave con formación de cavitación. Genera confusión el aislamiento de NTM de las muestras de vías respiratorias. *M. gordonae* suele recuperarse de dichas muestras, pero por lo regular no se le identifica en los frotis, y casi nunca constituye un microorganismo patógeno. Los individuos con bronquiectasia a veces tienen NTM, obtenidas en el cultivo del esputo, pero no detectadas en el frotis. En Estados Unidos la *American Thoracic Society* ha elaborado lineamientos para el diagnóstico de infección por MAC, *M. abscessus* y *M. kansasii*. Para considerar como positivo el diagnóstico se necesita que prolifere NTM en dos de tres muestras de esputo, sin importar los hallazgos del frotis; positividad de una muestra alveolar obtenida por broncoscopio, sin importar los hallazgos del frotis; o un resultado histopatológico de la biopsia del parénquima pulmonar con inflamación granulomatosa o micobacterias en el corte, y NTM en el cultivo. Los lineamientos anteriores posiblemente sean válidos también en el caso de otras NTM.

Muchos laboratorios utilizan sondas de DNA para identificar *M. tuberculosis*, MAC, *M. gordonae* y *M. kansasii*, pero la definición de la especie de

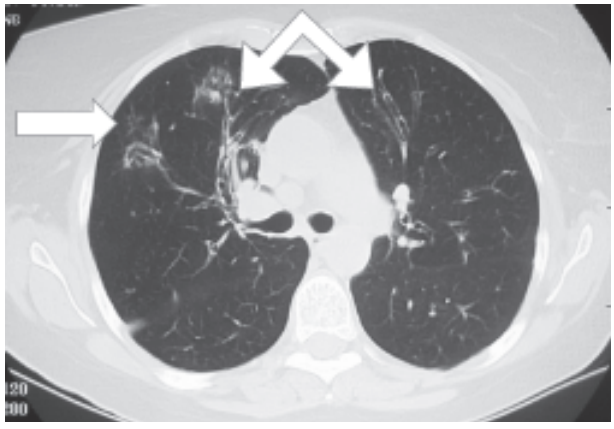


FIGURA 204-2. CT de tórax en una persona con infección pulmonar por MAC. Las ***flechas*** señalan el perfil en "árbol floreciendo" de la inflamación bronquiolar (zona periférica del pulmón derecho) y bronquiectasia (centro de los pulmones derecho e izquierdo).

NTM permite seleccionar los antimicobacterianos que se usarán en el tratamiento. Es conveniente practicar sólo pruebas en busca de la susceptibilidad de MAC a la claritromicina y de *M. kansasii*, a la rifampicina; son pocos los datos que respaldan otros métodos *in vitro* para valorar la susceptibilidad, por más atractivos que parezcan. Las MAC aisladas que no han sido expuestas a macrólidos casi siempre son susceptibles a ellos. En el caso de NTM que ha persistido después de un ciclo de antimicrobianos, suele valorarse su susceptibilidad a antibióticos, pero no se ha sabido de la utilidad y el significado de tales pruebas.

PROFILAXIA

La profilaxia de la enfermedad por MAC en sujetos infectados por VIH comienza cuando el número de linfocitos T CD4+ disminuye a <50 células/μL. Son eficaces fármacos como azitromicina (1 200 mg a la semana); claritromicina (1 000 mg al día), o rifabutina (300 mg al día). No se ha validado en estudios prospectivos la profilaxia con macrólidos en individuos con inmunodeficiencia que son susceptibles a las NTM (los que tienen defectos en el eje IFN-γ/IL-12) pero sería prudente hacerlo.

TRATAMIENTO MICOBACTERIAS NO TUBERCULOSAS

Las micobacterias de esta categoría causan infecciones crónicas que evolucionan relativamente lento, en un lapso de semanas o años. Por eso, rara vez se necesita tratamiento de urgencia, antes de que el diagnóstico sea irrefutable y se identifique la especie infectante. El tratamiento de cuadros por NTM es complejo, a menudo se tolera poco y puede ser tóxico. Al igual que se observa en la tuberculosis, la monoterapia inadecuada casi siempre se acompaña de la aparición de resistencia a antimicrobianos y recurrencia de la infección.

La infección por MAC obliga a menudo a usar múltiples fármacos, y el esquema básico incluye un macrólido (claritromicina o azitromicina); etambutol y una rifamicina (rifampicina o rifabutina). En el caso de enfermedad diseminada causada por micobacterias no tuberculosas en enfermos infectados de VIH, el empleo de las rifamicinas impone problemas especiales que son las interacciones de dicho fármaco con los inhibidores de proteasa. En el caso de la enfermedad pulmonar por MAC, se han obtenido buenos resultados con la administración de un macrólido, una rifamicina y etambutol, tres veces por semana. El tratamiento se continúa por lo regular durante 12 meses después de conversión de los cultivos; lo habitual es que un ciclo dure al menos 18 meses. Otros fármacos que son activos contra microorganismos MAC incluyen aminoglucósidos, fluoroquinolonas y clofazimina por vía IV y por aerosol. En los ancianos, la rifabutina ocasiona toxicidad importante. Sin embargo, sólo con pocos esfuerzos, muchos de los pacientes toleran sin problemas casi todos los regímenes con antimicobacterianos. Algunos se inclinan por la extirpación de las lesiones cavitadas o de los segmentos con bronquiectasia grave, en particular los que tienen infecciones resistentes a macrólidos. Los buenos resultados del tratamiento para las infecciones pulmonares por MAC dependen de que sean nodulares o cavitadas y de que estén en etapa temprana o avanzada, y varían de 20 a 80 por ciento.

La enfermedad pulmonar por *M. kansasii* es semejante a la tuberculosis en muchos aspectos y se le trata eficazmente con isoniazida (300

mg/día), rifampicina (600 mg/día) y etambutol (15 mg/kg al día). Otros fármacos con un nivel de actividad muy grande contra *M. kansasii* son claritromicina, fluoroquinolonas y aminoglucósidos. El tratamiento debe continuar hasta que los cultivos son negativos durante por lo menos un año. En casi todos los casos se cura con facilidad la infección por dicha micobacteria.

Las micobacterias de proliferación rápida plantean problemas terapéuticos especiales. La enfermedad extrapulmonar en un hospedador con buena función inmunitaria suele provenir de inoculación (p. ej., por operaciones, inyecciones o traumatismos), o de infección de catéteres y se le trata satisfactoriamente con un macrólido u otro fármaco (la selección del mismo se basa en la susceptibilidad *in vitro*) junto con la eliminación del foco patógeno. A diferencia de ello, la neumopatía, en particular la causada por *M. abscessus,* es muy difícil de curar. Los ciclos repetidos de tratamiento suelen ser eficaces para disminuir el número de microorganismos infectantes y los síntomas. En el tratamiento por lo regular se incluye a un macrólido junto con un agente de administración IV como amikacina, un carbapenémico, cefoxitina o tigeciclina. Otros fármacos orales (que se utilizan según las pruebas de susceptibilidad *in vitro* y la tolerancia) comprenden fluoroquinolonas, doxiciclina y linezolida. Las infecciones por micobacterias no tuberculosas son crónicas, por lo que se tendrá gran cuidado en el empleo a largo plazo de medicamentos neurotóxicos, como linezolida y etambutol. En dichos casos se ha sugerido usar la piridoxina con fin profiláctico. Es difícil anticipar la duración del tratamiento contra la neumopatía por *M. abscessus*, dado que en muchos casos son trastornos crónicos y necesitan régimen terapéutico intermitente. Se recomienda decididamente consultar con un experto y que él se encargue del tratamiento.

Una vez identificada, la infección por *M. marinum* reacciona de manera excelente a los antimicrobianos y cura con relativa facilidad con cualquier combinación de un macrólido, etambutol y rifamicina. El tratamiento debe continuarse durante uno a dos meses después de que mostró resolución clínica el trastorno aislado de tejidos blandos; la afectación de tendones y huesos obliga a usar ciclos más largos, a la luz de la evolución clínica. Otros fármacos activos contra *M. marinum*, comprenden sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol, doxiciclina y minociclina.

El tratamiento de las otras NTM no se ha definido con tanta certeza, pero suelen ser eficaces los macrólidos y los aminoglucósidos, con la adición de otros fármacos, según estén indicados. Sería muy conveniente consultar con un experto en infecciones difíciles o poco comunes causadas por NTM.

PRONÓSTICO

El pronóstico de las infecciones por micobacterias no tuberculosas depende en gran medida del cuadro subyacente (p. ej., un defecto en la vía de IFN-γ/IL-12; fibrosis quística) y varía desde la recuperación hasta la muerte. Si no se da tratamiento o es inadecuado, los síntomas y los signos pueden ser debilitantes e incluyen tos persistente, fiebre, anorexia y destrucción intensa de tejido pulmonar. Por lo general, con el tratamiento los pacientes recuperan su potencia y su energía. Se desconoce la duración óptima del tratamiento cuando persisten NTM en el esputo, pero en tal situación, el manejo puede ser prolongado.

CONSIDERACIONES GLOBALES

En muchos países la tuberculosis pulmonar se diagnostica sólo con el frotis, que también es el método utilizado para la vigilancia de la respuesta al tratamiento y recaídas. Sin embargo, el examen de micobacterias del paciente afectado muestra una proporción significativa de cepas que en realidad corresponden a NTM. En términos generales, a medida que disminuye la tasa de tuberculosis, la proporción de frotis positivos ocasionados por NTM se incrementa. Los adelantos en la especiación permitirá diferenciar la tuberculosis de las infecciones micobacterianas no tuberculosas y, por tanto, se modificarán las tasas de supuesta recaída y resistencia, lo que permitirá administrar un tratamiento más dirigido y más apropiado.

205e Fármacos antimicobacterianos

Max R. O'Donnell, Divya Reddy, Jussi J. Saukkonen

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Los fármacos usados para el tratamiento de las infecciones micobacterianas, incluidas la tuberculosis (TB), lepra e infecciones por micobacterias no tuberculosas (NTM, *nontuberculous mycobacteria*), se administran en regímenes múltiples por periodos prolongados. Hasta ahora se han identificado más de 160 especies de micobacterias, la mayoría de las cuales no causa enfermedad en los humanos. Aunque la incidencia de enfermedad causada por *Mycobacterium tuberculosis* ha disminuido en Estados Unidos, la tuberculosis (TB) se mantiene como una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en países en desarrollo, sobre todo en África subsahariana, donde prevalece la epidemia por VIH. La farmacoterapia eficaz no es lo único necesario; sin una infraestructura bien organizada para el diagnóstico y tratamiento de la TB, se obstaculizan los esfuerzos terapéuticos y de control **(caps. 2 y 13e)**. Las infecciones con NTM han ganado relevancia clínica en Estados Unidos y otros países desarrollados. Estos organismos más bien ambientales a menudo infectan a pacientes inmunodeprimidos o personas con enfermedad pulmonar estructural.

SECCIÓN 9 ENFERMEDADES CAUSADAS POR ESPIROQUETAS

206 Sífilis

Sheila A. Lukehart

DEFINICIÓN

La sífilis es una infección crónica generalizada causada por *Treponema pallidum*, subespecie *pallidum*, la cual suele transmitirse por vía sexual y se caracteriza por episodios de actividad separadas por periodos de latencia. Después de un periodo de incubación de dos a seis semanas aparece una lesión primaria, a menudo acompañada de linfadenopatía regional, que desaparece sin tratamiento. La fase de bacteriemia secundaria, que por lo general se vincula con lesiones mucocutáneas diseminadas y linfadenopatías generalizadas, va seguida de una fase latente de infección subclínica que dura años o décadas. Es posible que se presente afectación del sistema nervioso central (SNC) en una fase temprana de la infección, que puede ser sintomática o asintomática. En la era previa a los antibióticos, cerca de 33% de los pacientes sin tratamiento avanzaba a la fase terciaria, caracterizada por lesiones mucocutáneas, musculoesqueléticas o parenquimatosas destructivas y progresivas, aortitis o manifestaciones tardías del SNC.

ETIOLOGÍA

La familia Spirochaetales comprende cuatro géneros que son patógenos para el ser humano y para algunos animales: *Leptospira*, que induce leptospirosis **(cap. 208)**; *Borrelia*, que causa la fiebre recurrente y la enfermedad de Lyme **(caps. 209 y 210)**; *Brachyspira*, que origina infecciones intestinales, y *Treponema*, que ocasiona las enfermedades llamadas treponematosis **(cap. 207e)**. Entre las especies de *Treponema* se encuentran *T. pallidum* subespecie *pallidum*, causante de la sífilis venérea; *T. pallidum* subespecie *pertenue*, que produce el pian o frambesia; *T. pallidum* subespecie *endemicum*, que ocasiona el bejel o la sífilis endémica, y *T. carateum*, que es el microorganismo causal de la pinta. Hasta fecha reciente, las subespecies se diferenciaban de manera predominante por los síndromes clínicos que ge-

neraban. Ahora los investigadores identificaron firmas moleculares que permiten distinguir las tres subespecies de *T. pallidum* con métodos sin cultivo, basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*), pero en algunas cepas otras firmas de secuencias cruzan los límites de las subespecies. Otras especies de *Treponema* observadas en la boca, la mucosa de genitales y el tubo digestivo de seres humanos se han vinculado con enfermedades (p. ej., periodontitis), pero no hay certeza de que sean microorganismos etiológicos primarios.

Treponema pallidum subespecie *pallidum* (en todo el texto que sigue se menciona sólo como *T. pallidum*), el cual es una espiroqueta fina cuyo cuerpo celular está circundado por una membrana citoplásmica trilaminar, una capa delicada de peptidoglucanos que le confiere rigidez estructural, así como una membrana exterior con abundantes lípidos que contiene una cantidad relativamente pequeña de proteínas integrales de membrana. El microorganismo se desplaza gracias a endoflagelos que lo rodean en forma espiral en el espacio periplásmico.

Treponema pallidum no puede cultivarse *in vitro* y se sabía poco de su metabolismo hasta que en 1998 se definió la secuencia de su genoma. Este microorganismo posee muy pocas capacidades metabólicas porque no tiene los genes necesarios para la síntesis *de novo* de muchos aminoácidos, nucleótidos o lípidos. Además, tampoco posee los genes que codifican las enzimas del ciclo de Krebs y la fosforilización oxidativa. El microorganismo contiene numerosos genes compensadores que se prevé que codifiquen transportadores de aminoácidos, hidratos de carbono y lípidos. Asimismo, gracias al análisis del genoma y a otros estudios, se descubrió que hay una familia de genes (*tpr*), formada por 12 integrantes, que tiene semejanzas con los antígenos variables de la membrana externa de otras espiroquetas. Un miembro, TprK, tiene regiones variables (V) circunscritas que genera modificaciones antigénicas en el curso de la infección, quizá como un mecanismo de evasión inmunitaria.

El único hospedador natural de *T. pallidum* es el ser humano. *T. pallidum* puede infectar a innumerables animales, pero sólo los seres humanos, los simios superiores y unas cuantas especies de laboratorio presentan de manera regular lesiones sifilíticas. Se utilizan conejos para propagar cepas virulentas de *T. pallidum* y sirven como el modelo animal que mejor refleja la enfermedad y la inmunopatología de los seres humanos.

TRANSMISIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

Casi todos los casos de sífilis se adquieren por contacto sexual con personas portadoras de lesiones contagiosas (es decir, chancro, placas mucosas, exantemas cutáneos o condilomas planos [fig. 25e-20]). Es menos frecuente el contagio por contactos no venéreos o transfusión de sangre contaminada, así como infección intrauterina o trasplante de órgano.

SÍFILIS EN ESTADOS UNIDOS

Con el advenimiento de la penicilina, el número total de casos de sífilis notificados al año en Estados Unidos descendió hasta apenas 31 575 casos en el año 2000, reducción de 95% desde 1943, con <6 000 casos de sífilis contagiosa primaria y secundaria (esta última es mejor indicador de la actividad de la enfermedad que los casos totales de sífilis). Desde el año 2000, el número de casos de sífilis infecciosa primaria y secundaria (un indicador más preciso de la actividad de la enfermedad) aumentó hasta más del doble y, en 2008 se notificaron 14 000 casos (fig. 206-1). Cerca de 70% de estos casos fueron en varones que tienen relaciones sexuales con varones (MSM, *men who have sex with men*), 20 a 70% de los cuales padecía infección concomitante con VIH (dependiendo de la ubicación geográfica). El número de casos primarios y secundarios entre mujeres en Estados Unidos aumentó entre el año 2004 y 2008, pero desde entonces ha descendido al mismo tiempo que la sífilis congénita. La vigilancia del número de casos nuevos de sífilis primaria y secundaria reveló ciclos múltiples de siete a 10 años, que se atribuyen a una inmunidad gregaria en poblaciones en riesgo, así como a cambios de los comportamientos sexuales y de los esfuerzos realizados para controlar el proceso.

Con el tiempo, las poblaciones con mayor riesgo de adquirir sífilis han cambiado y hubo brotes entre MSM antes del VIH a fines de la década de 1970 y principios de 1980, y los hay también en la actualidad. Se ha especulado que el aumento reciente de sífilis y otras enfermedades de transmisión sexual en MSM se debe al sexo sin protección entre personas con VIH y a que se abandonaron las restricciones por la alta eficacia del tratamiento antirretroviral. La epidemia que alcanzó su punto máximo en 1990 afectó de modo predominante a varones y mujeres heterosexuales estadounidenses de raza negra y se produjo más bien en áreas urbanas, en las cuales la sífilis infecciosa guardó relación importante con el intercambio de favores sexuales por crack (cocaína). La frecuencia de sífilis primaria y secundaria entre estadounidenses de raza negra casi se duplicó entre los años 2003 y 2009, pero sigue siendo mayor que la observada en otros grupos raciales/étnicos, aunque ha descendido un poco desde entonces (fig. 206-1).

La frecuencia de sífilis congénita es muy similar a la de la sífilis contagiosa en la mujer. En el año 2011 se notificaron 360 casos de lactantes <1 año de edad, lo que demuestra un descenso de 20% respecto de 2008. La definición de casos de sífilis congénita se amplió en 1989 y ahora incluye a todos los productos vivos o mortinatos nacidos de mujeres con sífilis no tratada o tratada de forma inadecuada.

Se sabe que de 33 a 50% de las personas señaladas como contactos sexuales de individuos con sífilis infecciosa terminaron por infectarse. Muchos contactos de ese tipo ya habrán manifestado signos de sífilis cuando sean atendidos por primera vez y cerca de 30% de los contactos asintomáticos revisados en el transcurso de 30 días de la exposición en realidad se encuentra en un lapso de incubación de la enfermedad y luego presentará sífilis infecciosa si no reciben tratamiento. Así, la identificación y el tratamiento de todas las parejas sexuales con exposición reciente siguen siendo aspectos importantes para el control de la sífilis.

SÍFILIS EN TODO EL MUNDO

La sífilis sigue siendo un grave problema de salud en todo el mundo y el número de casos de infección nueva se calcula cada año en 11 millones. Las regiones más afectadas son los países subsaharianos de África, Sudamérica, China y el sudeste de Asia. En la última década, la frecuencia de distribución en China se ha incrementado casi ocho veces y en muchos países de Europa se habla de una mayor frecuencia de sífilis contagiosa entre los MSM. En el mundo, se calcula que hay 1.4 millones de casos de sífilis entre embarazadas, con 500 000 desenlaces adversos del embarazo cada año (p. ej., óbito, muerte fetal neonatal y precoz, prematurez/bajo peso al nacer e infección en el recién nacido). En China, las tasas de sífilis congénita es de cerca de 150 casos por 100 000 nacidos vivos.

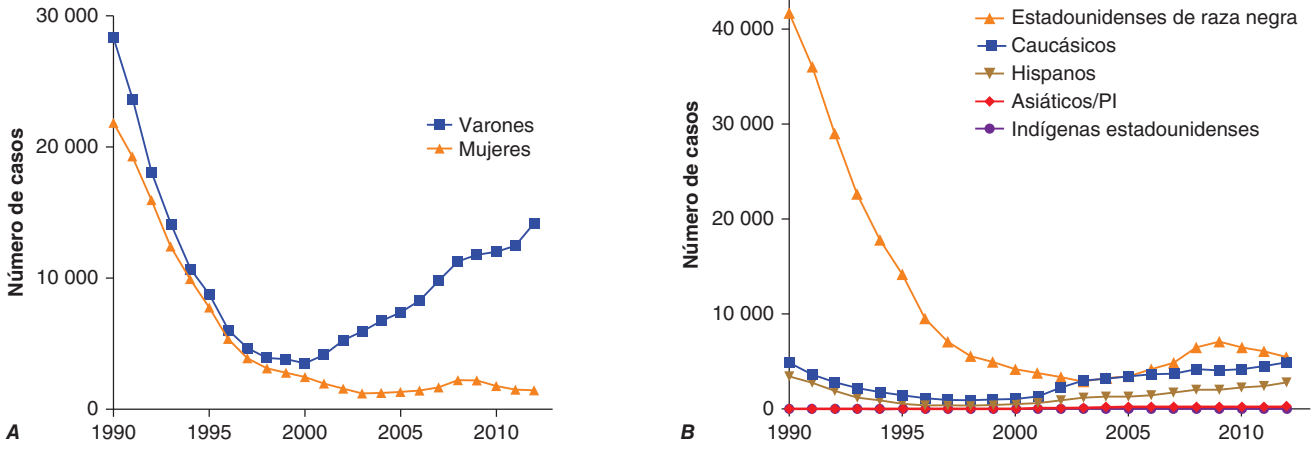


FIGURA 206-1. Sífilis primaria y secundaria en Estados Unidos, 1990-2012, por género (***A***), y raza o grupo étnico (***B***). *(Datos de los Centers for Disease Control and Prevention [CDC].)*

EVOLUCIÓN NATURAL Y PATOGENIA DE LA SÍFILIS NO TRATADA

Treponema pallidum penetra rápidamente en las mucosas íntegras o las erosiones microscópicas de la piel y, en pocas horas, entra en los vasos linfáticos y en la sangre y produce una infección generalizada con focos metastásicos alejados antes de que aparezca la lesión primaria. La sangre de un paciente con sífilis temprana o en fase de incubación es contagiosa. Se calcula que el tiempo de reproducción *in vivo* de *T. pallidum* durante la fase activa de la sífilis temprana es de casi 30 h y el periodo de incubación de la sífilis es inversamente proporcional al número de microorganismos inoculados. Se ha calculado que la dosis infectante (50%) para inoculación intradérmica en seres humanos es de 57 microorganismos y la concentración de treponemas por lo común llega a 10^7/g de tejido antes de que surja la lesión clínica. La mediana de incubación en los seres humanos (cerca de 21 días) sugiere que para que aparezca una enfermedad adquirida por mecanismos naturales se necesita que el inóculo tenga entre 500 y 1 000 microorganismos infecciosos; el periodo de incubación rara vez excede de seis semanas.

La lesión primaria aparece en el sitio de inoculación, persiste cuatro a seis semanas y después cura de manera espontánea. En el análisis histopatológico, se observa infiltración perivascular, en particular con linfocitos T CD4+ y CD8+, plasmacitos y macrófagos, con proliferación del endotelio capilar y obliteración de vasos finos. La infiltración por células muestra un perfil de citocinas de tipo linfocitos T colaboradores (T_H1, *helper T*), el cual es compatible con la activación de macrófagos. La fagocitosis de microorganismos opsonizados por macrófagos activados al final los destruye, con lo cual el chancro muestra involución espontánea.

Las manifestaciones parenquimatosas, generales y mucocutáneas generalizadas de sífilis secundaria aparecen entre seis y ocho semanas después de que cicatriza el chancro, pero en ocasiones, las manifestaciones primarias y secundarias se superponen. Por el contrario, algunos pacientes entran en la fase de latencia sin siquiera advertir sus lesiones secundarias. Los signos histopatológicos de las lesiones cutáneas maculopapulosas del periodo secundario incluyen hiperqueratosis de la epidermis, proliferación capilar con tumefacción endotelial en la dermis superficial y afluencia de leucocitos polimorfonucleares en las papilas dérmicas, en tanto que en la dermis profunda hay infiltración perivascular por linfocitos T CD8+ y CD4+, macrófagos y células plasmáticas. Los microorganismos se encuentran en muchos tejidos, incluidos el humor acuoso y el líquido cefalorraquídeo (LCR). La invasión del SNC por *T. pallidum* se produce en las primeras semanas o meses de la infección y hasta 40% de los pacientes muestra alteraciones de la composición del LCR durante el periodo secundario. Las manifestaciones clínicas de hepatitis y de glomerulonefritis inducida por inmunocomplejos son raras, pero bien conocidas durante la sífilis secundaria; las pruebas de función hepática pueden ser anormales hasta en 25% de los pacientes con sífilis temprana. Se observan linfadenopatías generalizadas no dolorosas en 85% de los pacientes con sífilis secundaria. Algunas veces el aspecto paradójico de las manifestaciones secundarias no obstante la gran concentración de anticuerpos (incluidos anticuerpos inmovilizantes) contra *T. pallidum* es resultado de la evasión inmunitaria por variaciones antigénicas o cambios en la expresión de los antígenos de superficie. Las lesiones secundarias remiten en dos a seis semanas y después la infección pasa por una fase latente que sólo se detecta con las pruebas serológicas. Antes de que existieran los antibióticos, 25% de los pacientes no tratados experimentaba por lo menos una recurrencia de las lesiones mucocutáneas generalizadas o circunscritas, casi siempre durante el primer año. Por eso era de máxima importancia identificar y explorar a las parejas sexuales de los pacientes que padecían sífilis de <1 año de duración.

Como ya se mencionó, cerca de 33% de los pacientes con sífilis latente sin tratamiento progresaba a sífilis terciaria en la época anterior a los antibióticos, cuando los tipos más frecuentes de sífilis terciaria eran gomas (lesión granulomatosa casi siempre benigna); sífilis cardiovascular (por lo general del vasa vasorum de la aorta ascendente, con la formación resultante de un aneurisma), y neurosífilis sintomática tardía (tabes dorsal y paresias). En la actualidad, en los países occidentales el tratamiento específico de la sífilis temprana y latente y el tratamiento casual (es decir, el tratamiento con antibióticos por otra enfermedad, pero que también son activos contra *Treponema*) prácticamente han eliminado la sífilis terciaria. Sin embargo, todavía es posible demostrar lesiones asintomáticas del SNC hasta en 40% de las personas con sífilis temprana y 25% de los pacientes con sífilis latente; además, en China se han notificado casos de paresias generales y tabes dorsal. Se desconocen los factores que favorecen la aparición y el empeoramiento progresivo de la sífilis terciaria.

La evolución de la sífilis no tratada se estudió de manera retrospectiva en un grupo de casi 2 000 pacientes con sífilis primaria o secundaria que se había diagnosticado clínicamente (el *Oslo Study*, 1891-1951) y de manera prospectiva en 431 varones estadounidenses de raza negra con sífilis latente seropositiva de ≥3 años de duración (el famoso *Tuskegee Study*, 1932-1972). En el *Oslo Study*, 24% de los pacientes sufrió lesiones secundarias recurrentes en los cuatro años siguientes y 28% padeció al final una o varias manifestaciones de sífilis terciaria. Se detectó sífilis cardiovascular, incluida la aortitis, en 10% de los casos; 7% de los enfermos manifestó neurosífilis sintomática y 16% presentó sífilis terciaria benigna con gomas. La sífilis fue la principal causa de muerte en 15% de los varones y 8% de las mujeres. La sífilis cardiovascular se comprobó en la necropsia de 35% de los varones y en 22% de las mujeres. En general, las complicaciones tardías graves fueron casi dos veces más frecuentes en los varones que en las mujeres.

En el *Tuskegee Study* se demostró que la tasa de mortalidad de los varones estadounidenses de raza negra (de 25 a 50 años de edad) enfermos de sífilis no tratados era 17% mayor que la de sujetos sin infección y que 30% de todas las muertes podía atribuirse a sífilis cardiovascular o, en menor grado, del SNC. Se observaron lesiones anatómicas de aortitis en 40 a 60% de las necropsias de los sujetos sifilíticos (en comparación con 15% en el grupo de referencia), pero sólo se detectó 4% de casos con sífilis del SNC. Las tasas de hipertensión arterial fueron más altas en los sujetos infectados. Por último, los problemas éticos que planteó este estudio, iniciado en la época preantibiótica pero que continuó hasta comienzos de 1970, influyeron de forma importante en la elaboración de las guías actuales para la experimentación médica con seres humanos. La historia del estudio tal vez siga contribuyendo a que algunos estadounidenses de raza negra se nieguen a participar en investigaciones clínicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Sífilis primaria El chancro primario típico suele comenzar con una sola pápula indolora que pronto se erosiona y endurece, cuyo borde así como la base de la úlcera luego adquieren una consistencia cartilaginosa, muy característica a la palpación. Se observan lesiones primarias múltiples en una minoría de pacientes. En varones heterosexuales, el chancro suele ubicarse en el pene **(fig. 206-2; véase también la fig. 25e-17)**, en tanto en los varones homosexuales podría encontrarse en el conducto anal, el recto, la boca o los genitales externos. En algunos MSM se ha identificado el sexo oral como fuente de la infección. En las mujeres, las localizaciones más frecuentes son el cuello uterino y los labios vulvares. Por consiguiente, la sífilis primaria pasa inadvertida con mayor frecuencia en las mujeres y los varones homosexuales que en los varones heterosexuales.

FIGURA 206-2. Sífilis primaria con un chancro firme no doloroso al tacto.

A menudo, las lesiones primarias son atípicas. Su aspecto depende del número de treponemas inoculados y del estado inmunitario del paciente. En voluntarios no inmunes, un inóculo grande produce una lesión ulcerosa cuyo análisis en campo oscuro resulta positivo, pero en los individuos con antecedentes de sífilis ese mismo inóculo puede generar una pequeña pápula que resulta negativa en el estudio sobre campo oscuro, una infección latente asintomática pero seropositiva o una ausencia completa de respuesta. Los inóculos pequeños pueden originar sólo una lesión papulosa, incluso en las personas no inmunes. Por tanto, la sífilis debe sospecharse siempre que se valora una lesión genital atípica, aunque sea negativa en el análisis en campo oscuro y por banal que sea. Entre las lesiones de los genitales que deben distinguirse con mayor frecuencia de las de la sífilis primaria, están las causadas por el virus del herpes simple **(cap. 216)**, chancroide **(cap. 182)**, traumatismos y donovanosis **(cap. 198e)**. La lesión sifilítica primaria por lo general se acompaña de linfadenopatías regionales (casi siempre inguinales) que aparecen en la primera semana tras el comienzo de la infección. Los ganglios son indoloros, de consistencia firme y no supuran. Estas linfadenopatías inguinales son bilaterales y pueden aparecer tanto en el chancro anal como en el chancro de los genitales externos. El chancro se cura casi siempre en cuatro a seis semanas (límites de dos a 12 semanas), pero las linfadenopatías pueden persistir meses.

Sífilis secundaria Entre las manifestaciones múltiples de la sífilis secundaria suelen contarse lesiones mucocutáneas y linfadenopatía generalizada no dolorosa. El chancro primario en fase de cicatrización puede persistir incluso en 15% de los enfermos y a menudo las fases se traslapan en individuos que también tienen infección por VIH, en comparación con quienes no la tienen. El exantema cutáneo consiste en lesiones maculosas, papulosas, papuloescamosas y, a veces, pustulosas llamadas sífílides; con frecuencia coexisten varias lesiones de distinta morfología. El exantema puede ser muy leve y alrededor de 25% de los pacientes con un exantema visible de sífilis secundaria puede ignorar la existencia de estas lesiones cutáneas. Las lesiones iniciales incluyen máculas de color rojo pálido o rosa, circunscritas y no pruriginosas repartidas en el tronco y la zona proximal de las extremidades, que evolucionan a lesiones papulosas distribuidas de manera extensa, las cuales a menudo afectan palmas de las manos y plantas de los pies **(fig. 206-3; véanse también las figs. 25e-18 y 25e-19)**. En ocasiones excepcionales surgen lesiones necróticas graves (*lues maligna*); se detectan con más frecuencia en individuos con infección por VIH. La alteración de los folículos pilosos puede originar alopecia irregular en la piel cabelluda, los párpados o la barba incluso en 5% de los casos.

En áreas intertriginosas calientes y húmedas (por lo común en la zona perianal, la vulva y el escroto) las pápulas se pueden agrandar hasta originar lesiones amplias, húmedas, de color rosa o gris blanquecinas muy infectantes (*condilomas planos* **[fig. 25e-20]**) en 10% de las personas con sífilis secundaria. Las erosiones de la mucosa superficial (*placas mucosas*) aparecen en 10 a 15% de los enfermos y casi siempre lo hacen en la mucosa de la boca o los genitales **(fig. 25e-21)**. La típica placa mucosa es una erosión indolora de color gris plateado, con la periferia roja.

Los síntomas generales que pueden preceder o acompañar a la sífilis secundaria son: dolor faríngeo (15 a 30%), fiebre (5 a 8%), pérdida de peso (2 a 20%), malestar general (25%), anorexia (2 a 10%), cefalea (10%) y meningismo (5%). Sólo en 1 a 2% de los casos se observa *meningitis aguda*, pero hasta en 40% de los pacientes se detecta aumento del recuento celular, así como de la concentración de proteínas en el LCR y, en 30% de los casos de sífilis primaria y secundaria, se aísla *T. pallidum* en dicho líquido; este último dato muchas veces, aunque no siempre, se vincula con otras alteraciones del LCR.

Las complicaciones menos frecuentes de la sífilis secundaria comprenden hepatitis, nefropatía, lesiones gastrointestinales (gastritis hipertrófica, placas de proctitis o una tumoración rectosigmoidea), artritis y periostitis. Los signos oculares que sugieren sífilis secundaria son alteraciones pupilares y neuritis óptica, así como las clásicas iritis o uveítis. El diagnóstico de sífilis secundaria suele plantearse sólo cuando se advierte que el paciente no responde al tratamiento con esteroides. Se han publicado casos de uveítis anterior en 5 a 10% de los pacientes con sífilis secundaria y se ha aislado *T. pallidum* en el humor acuoso de estos enfermos. La afectación del hígado es más frecuente en la sífilis; si bien por lo general se mantienen asintomáticos, hasta 25% de los enfermos puede tener anomalías en las pruebas de función hepática. Quizá se observe *hepatitis sifilítica* evidente. La *afectación renal* suele deberse al depósito de complejos inmunitarios y desencadena proteinuria vinculada con un síndrome nefrótico agudo. A semejanza de lo que ocurre con la sífilis primaria, las manifestaciones de la sífilis secundaria muestran involución espontánea en uno a seis meses.

Sífilis latente El diagnóstico de sífilis latente se establece en una persona sin tratamiento cuando las pruebas serológicas son positivas, con resultados normales en el análisis del líquido cefalorraquídeo y ninguna manifestación clínica de esta enfermedad. El proceso suele sospecharse por los antecedentes de lesiones de la sífilis primaria o secundaria, por el antecedente de una exposición a la sífilis o por el nacimiento de un neonato afectado de sífilis congénita. La duración de la infección latente, que determina la selección del tratamiento apropiado, se puede averiguar cuando existe una prueba serológica anterior que dio un resultado negativo o si se conocen las fechas de aparición de las lesiones o del contacto sospechoso. La sífilis *latente temprana* se limita al primer año después de la infección, en tanto que la modalidad *tardía*, persiste ≥1 año (o un lapso desconocido). *Treponema pallidum* puede aparecer de forma intermitente en la sangre durante la fase de latencia y, en la embarazada, la enfermedad puede infectar al feto. Además, se ha transmitido la espiroqueta y contagiado la enfermedad por transfusiones de sangre u órganos donados de individuos con sífilis latente. Se pensaba que la forma latente tardía sin tratamiento tendría tres desenlaces posibles: 1) infección permanente y persistente; 2) aparición de sífilis tardía, o 3) curación espontánea con reversión de los resultados de las pruebas serológicas a negativos. Sin embargo, se sabe ahora que rara vez, si acaso, las pruebas basadas en anticuerpos contra treponema más sensibles se tornan negativas, sin tratamiento. Hoy en día, es muy inusual la evolución hasta la forma clínica tardía, pero hay duda en cuanto a la curación espontánea de la enfermedad.

Afectación del SNC De modo tradicional, se ha considerado que la neurosífilis es una manifestación tardía de la sífilis, lo cual constituye un concepto inexacto. La sífilis del SNC sigue un proceso que abarca desde la invasión temprana (por lo común las primeras semanas o meses de la infección), hasta una afectación asintomática que dura meses o años y, en algunos casos, hasta el surgimiento de manifestaciones neurológicas tempranas o tardías.

NEUROSÍFILIS ASINTOMÁTICA El diagnóstico de ésta se establece en personas sin síntomas ni signos del sistema nervioso, pero que muestran anomalías del LCR, como pleocitosis por mononucleares, aumento de las concentraciones de proteínas o reactividad del LCR en la prueba *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL). Pueden demostrarse anomalías en el LCR hasta en 40% de los casos de sífilis primaria o secundaria y en 25% de los pacientes con sífilis latente. Se ha aislado *T. pallidum* con la inoculación de LCR en conejos hasta de 30% de pacientes con sífilis primaria o secundaria, pero con menos frecuencia mediante la inoculación de LCR de pacientes con sífilis latente. La presencia de *T. pallidum* en el LCR suele relacionarse con otras anomalías del mismo; no obstante, es posible obtener microorganismos de LCR por lo demás normal. Si bien las implicaciones en cuanto al pronóstico de estos datos en la sífilis temprana son inciertas, tal vez sea apropiado concluir que incluso los pacientes con sífilis temprana que presentan este tipo de datos cursan de hecho con neurosífilis asintomática y deben ser tratados en consecuencia; este tratamiento es en particular importante en individuos con coinfección por VIH. Antes del advenimiento de la penicilina, el riesgo de padecer neurosífilis clíni-

FIGURA 206-3. Sífilis secundaria. ***Izquierda:*** exantema maculopapular en el tórax. ***Centro:*** pápulas en la palma de la mano. ***Derecha:*** pápulas en la planta del pie. *(Cortesía de Jill McKenzie y Christina Marra.)*

ca entre las personas asintomáticas que no recibían tratamiento era más o menos proporcional a la intensidad de los cambios del LCR, con una probabilidad acumulada de evolución a neurosífilis clínica cercana a 20% durante los primeros 10 años, pero que se incrementaba con el transcurso del tiempo. La mayoría de los expertos coincide en que la neurosífilis es más frecuente en personas con infección por VIH, en tanto es probable que los individuos sin trastornos inmunitarios, con sífilis latente, que no reciben tratamiento y con un análisis normal del LCR corran un riesgo muy bajo de padecer neurosífilis de forma subsiguiente. En varios estudios recientes, la neurosífilis se relacionó con un título de reagina plasmática rápida de ≥1:32, de manera independiente al estadio clínico o a la coexistencia de infección por VIH.

NEUROSÍFILIS SINTOMÁTICA Las principales categorías clínicas de la neurosífilis sintomática son la sífilis meníngea, la meningovascular y la parenquimatosa. Esta última comprende parálisis general y tabes dorsal. El inicio de los síntomas suele tener lugar <1 año después de la infección en el caso de la sífilis meníngea, hasta 10 años después de adquirida la infección en la sífilis meningovascular, cerca de 20 años en el caso de la parálisis general y entre 25 y 30 años en la tabes dorsal. La neurosífilis es sintomática con mayor frecuencia en los pacientes con infección simultánea por VIH, principalmente cuando el recuento de linfocitos T CD4+ es bajo. Además, la evidencia más reciente sugiere que la sífilis agrava el deterioro cognitivo que se observa en personas con VIH y que este efecto persiste incluso después del tratamiento de la sífilis.

La *sífilis meníngea* puede manifestarse por cefalea, náusea, vómito, rigidez de nuca, afectación de pares craneales, convulsiones y cambios en el estado psíquico. El cuadro clínico anterior coincide cronológicamente con la etapa secundaria o aparece después de ella. Las personas que se presentan por uveítis, iritis o hipoacusia con frecuencia padecen sífilis meníngea, pero estos datos clínicos también pueden observarse en individuos con LCR normal.

La *sífilis meningovascular* corresponde a un cuadro clínico de meningitis aunada a vasculitis que afecta vasos de pequeño, mediano o grueso calibre. La manifestación más frecuente es un estado de choque por afectación de la arteria cerebral media en un adulto relativamente joven; sin embargo, a diferencia de los estados de choque habituales de origen trombótico o embólico que son de comienzo súbito, es frecuente que la sífilis meningovascular se manifieste después de unos pródromos de encefalitis subaguda (con cefalea, vértigo, insomnio y trastornos psicológicos) que van seguidos gradualmente de un síndrome vascular progresivo.

Las manifestaciones de la *parálisis general* indican la existencia de una lesión parenquimatosa extensa y corresponden mnemotécnicamente a la palabra inglesa *paresis*: *p*ersonalidad, *a*fectos, *r*eflejos (exaltados), *e*ye (ojo en español; p. ej., pupilas de Argyll-Robertson), *s*ensorio (ilusiones, ideas delirantes, alucinaciones), *i*ntelecto (disminución de la memoria reciente y de la capacidad de orientación, cálculo, juicio y razonamiento) y s*peech* (el habla, en español). La *tabes dorsal* produce los signos y los síntomas correspondientes a la desmielinización de los cordones posteriores, las raíces y los ganglios dorsales. Los síntomas consisten en ataxia de la marcha con ampliación de la base de sustentación y caída del pie, parestesias, trastornos vesicales, impotencia, arreflexia y pérdida de sensibilidad a la posición, el dolor profundo y la temperatura. La reducción de sensibilidad al dolor puede ir seguida de una degeneración trófica articular (articulaciones de Charcot) y de úlceras perforantes de los pies. Las pupilas de Argyll-Robertson, pequeñas e irregulares, que es un signo propio de tabes y la parálisis general, conservan la reacción a la acomodación, pero no al estímulo de la luz. En la tabes también es frecuente la *atrofia óptica*.

Otras manifestaciones de la sífilis tardía La enfermedad inflamatoria de evolución lenta que culmina con signos de sífilis terciaria comienza al inicio de la infección, aunque quizá no se manifieste clínicamente durante años o décadas. La aortitis sifilítica temprana se hace evidente poco después de que desaparecen las lesiones secundarias y es probable que años antes los tejidos hayan quedado infectados con treponemas que desencadenaron la aparición de gomas.

SÍFILIS CARDIOVASCULAR Las manifestaciones cardiovasculares que suelen aparecer 10 a 40 años después de la infección, son atribuibles a la endarteritis obliterante de los *vasa vasorum* que se encargan de llevar sangre a los grandes vasos. Ha sido posible detectar el DNA de *T. pallidum* mediante PCR en el tejido aórtico. La afectación cardiovascular da origen a aortitis no complicada, insuficiencia aórtica, aneurisma sacular (casi siempre en la aorta ascendente) o estenosis en los orificios coronarios. Antes de existir los antibióticos, las complicaciones cardiovasculares aparecían en cerca de 10% de los individuos con sífilis tardía no tratada. Hoy en día, en países desarrollados rara vez se identifica esta forma de sífilis tardía. La calcificación lineal de la aorta ascendente en las radiografías de tórax sugiere aortitis sifilítica asintomática, dado que la sola aterosclerosis rara vez ocasiona tal signo. Sólo en uno de 10 casos de aneurismas aórticos de origen sifilítico está afectada la aorta abdominal.

SÍFILIS BENIGNA TARDÍA (GOMAS) Las gomas suelen ser lesiones solitarias muy pequeñas o de varios centímetros de diámetro. En el estudio histopatológico, se observa inflamación granulomatosa con una zona necrótica central por endarteritis obliterante. Si bien es inusual detectar *T. pallidum* mediante microscopia, ha sido posible identificarlo por medio de PCR o aislarlo en estas lesiones, al tiempo que el tratamiento con penicilina permite su eliminación rápida, lo cual confirma que el treponema estimuló la inflamación. Entre los sitios más habituales están la piel y el esqueleto; sin embargo, puede afectar cualquier órgano (incluso el encéfalo). Las gomas cutáneas originan lesiones nodulares o ulcerosas indoloras, inconstantes e induradas que se asemejan a otros cuadros granulomatosos crónicos, como los de tuberculosis, sarcoidosis, lepra y micosis profundas. Las gomas en esqueleto a menudo afectan huesos largos, aunque pueden hacerlo en cualquier hueso. Las gomas en las vías respiratorias altas pueden perforar el tabique nasal o el paladar.

Sífilis congénita La transmisión de *T. pallidum* de una mujer sifilítica al feto a través de la placenta puede producirse en cualquier momento del embarazo, pero las lesiones de la sífilis congénita aparecen por lo general pasado el cuarto mes de la gestación, cuando el feto comienza a generar inmunidad. Esta cronología sugiere que la patogenia de la sífilis congénita, al igual que la del adulto, depende más de la respuesta inmunitaria del hospedador que del efecto tóxico directo de *T. pallidum*. Se calcula que el riesgo de infección del feto de una madre con sífilis temprana no tratada se acerca a 75 a 95% y que desciende alrededor de 35% en las madres con sífilis de >2 años de duración. El tratamiento adecuado de la mujer antes de la decimosexta semana de embarazo debe prevenir el daño fetal y el tratamiento de la madre antes del tercer trimestre debe ser suficiente para el producto infectado. Las infecciones maternas no tratadas tal vez causen la pérdida fetal hasta en 40% de los casos (con mayor frecuencia de mortinatos, que de abortos, porque las lesiones fetales son tardías), prematurez, muerte neonatal o sífilis congénita si el lactante sobrevive. La sífilis congénita fulminante es la única que se manifiesta clínicamente en el momento del parto, cuando el lactante nace vivo y su pronóstico es muy desfavorable. El problema clínico más frecuente es el del lactante con aspecto sano que nace de una madre con pruebas serológicas positivas.

Se considera que las pruebas serológicas sistemáticas realizadas al comienzo del embarazo son útiles y rentables en casi todas las poblaciones, incluso en zonas con escasa prevalencia de sífilis prenatal. Se han creado pruebas de cabecera con tecnología sencilla que se están aplicando de manera generalizada para facilitar las pruebas prenatales en lugares de bajos recursos. En un estudio reciente se demostró la rentabilidad de estas pruebas para detectar (y luego tratar) esta enfermedad en el África subsahariana. Los resultados adversos fueron menores, con una reducción de 64 000 muertes fetales, 25 000 muertes neonatales y hasta 25 000 nacidos vivos con sífilis. La intervención seguiría siendo rentable aun cuando la seroprevalencia actual de sífilis en las embarazadas descendiera de 3.1% actual a 0.4%. Si la prevalencia de sífilis es alta o si la paciente tiene riesgo alto de reinfección, las pruebas serológicas de la sífilis deben repetirse en el tercer trimestre y en el momento del parto. Es indispensable distinguir entre sífilis congénita neonatal y otras infecciones congénitas generalizadas, como rubeola, infección por citomegalovirus o herpes simple y toxoplasmosis, así como eritroblastosis fetal.

Las manifestaciones de la sífilis congénita son: 1) manifestaciones tempranas, que aparecen en los dos primeros años de la vida (a menudo entre las dos y las 10 semanas de vida), son contagiosas y similares a las manifestaciones de la sífilis secundaria del adulto; 2) manifestaciones tardías, que aparecen después de dos años y no son contagiosas, y 3) los estigmas residuales. Las primeras manifestaciones de la sífilis congénita son rinitis o "coriza" (23%), lesiones mucocutáneas (35 a 41%), cambios óseos (61%) que incluyen osteocondritis, osteítis y periostitis detectable con estudios radiográficos de huesos largos, hepatoesplenomegalia (50%), linfadenopatía (32%), anemia (34%), ictericia (30%), trombocitopenia y leucocitosis. En 22% de los recién nacidos infectados, se puede detectar invasión del SNC por *T. pallidum*. La muerte neonatal es causada por hemorragia pulmonar, infección bacteriana secundaria o hepatitis grave.

La sífilis congénita tardía (no tratada después de los dos años de edad) es subclínica en 60% de los casos; el espectro clínico en el resto de los pacientes puede incluir queratitis intersticial (que aparece entre los cinco y los 25 años de edad), hipoacusia del par VIII y artropatía recurrente. Los derrames bilaterales de la rodilla se denominan *articulaciones de Clutton*. En la época preantimicrobiana se observaba neurosífilis en 25% de los pacientes con sífilis congénita tardía sin tratamiento. La periostitis gomosa aparece entre los cinco y los 20 años de edad e igual que en la sífilis endémica no venérea, tiende a originar lesiones destructivas del paladar y del tabique nasal.

Los estigmas clásicos comprenden *dientes de Hutchinson* (incisivos superiores centrales muy espaciados con una muesca en el centro y en forma de clavija); los molares en "mora" (molares del sexto año con múltiples cúspides mal desarrolladas); el puente nasal en "silla de montar" y las tibias en sable.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Demostración del microorganismo No se puede detectar *T. pallidum* con cultivos. Antes se utilizaba la microscopia de campo oscuro y la tinción con anticuerpos inmunofluorescentes para identificar esta espiroqueta en muestras de lesiones húmedas, como chancros o condilomas planos. Hoy en día, casi no se practican estas pruebas fuera de los laboratorios de investigación. Se han creado estudios más sensibles de PCR, pero no se encuentran en el comercio, no obstante algunos laboratorios llevan a cabo pruebas internas de PCR.

Treponema pallidum puede identificarse en los tejidos con las tinciones argénticas apropiadas, pero hay que interpretar con cautela los resultados porque suelen surgir artefactos similares a *T. pallidum*. Los treponemas en los tejidos se pueden demostrar con mayor certeza en los laboratorios de investigación por medio de PCR o métodos de inmunofluorescencia o inmunohistoquímica en los que se utilizan anticuerpos monoclonales o policlonales específicos contra *T. pallidum*.

Pruebas serológicas de la sífilis Hay dos clases de pruebas serológicas para investigar la sífilis: treponémicas y no treponémicas. Ambas son positivas en las personas que presentan cualquier infección causada por treponemas, como pian, pinta y sífilis endémica.

Las pruebas más usadas para identificar sífilis por medio de anticuerpos no treponémicos son la reagina plasmática rápida (RPR, *rapid plasma reagin*) y el VDRL, que cuantifican la concentración de IgG e IgM contra un complejo antigénico de cardiolipina-lecitina y colesterol. La prueba RPR es más fácil de usar y se realiza con suero o plasma no calentado; es el método de elección para el diagnóstico serológico rápido en el entorno clínico. La prueba VDRL sigue siendo la norma para el estudio del LCR y es mejor que RPR para este propósito. Las pruebas RPR y VDRL se recomiendan para la detección inicial o para la cuantificación de los anticuerpos séricos. El título obtenido manifiesta la actividad de la enfermedad, aumenta durante la evolución de la sífilis temprana y a menudo rebasa la concentración de 1:32 en la sífilis secundaria, y desciende después sin tratamiento. Después del tratamiento de la sífilis temprana, una reducción persistente de cuatro diluciones o más (p. ej., una disminución de 1:32 a 1:8) se considera una respuesta adecuada. Los títulos de VDRL no tienen correspondencia directa con los de RPR y es necesario emplear como prueba única la cuantificación seriada (como para la respuesta al tratamiento). Como se analiza más adelante (en la sección "Valoración de la neurosífilis"), el título de RPR puede ayudar a determinar qué pacientes pueden beneficiarse del análisis del LCR.

Las pruebas treponémicas cuantifican los anticuerpos con antígenos nativos o recombinantes de *T. pallidum* y entre ellas se encuentran la prueba fluorescente de absorción de anticuerpos antitreponémicos (FTA-ABS, *fluorescent treponemal antibody-absorbed*) y la aglutinación de partículas de *T. pallidum* (TPPA, *T. pallidum particle agglutination*), ambas más sensibles para la sífilis primaria que las pruebas de hemaglutinación que se utilizaban antes. La prueba de hemaglutinación de *T. pallidum* (TPHA, *T. pallidum hemagglutination*) se usa de forma generalizada en Europa, pero no se encuentra disponible en Estados Unidos. Cuando se utiliza para confirmar resultados positivos con estudios no treponémicos, los métodos treponémicos tienen un valor predictivo positivo muy alto para el diagnóstico de la enfermedad. También se crearon inmunoanálisis enzimáticos o de quimioluminiscencia (EIA/CIA) para *Treponema* basados en gran medida en la reactividad a antígenos recombinantes y ahora se usan de manera generalizada en laboratorios grandes como estudios de detección. Sin embargo, en el entorno de la detección primaria, estos métodos originan resultados positivos falsos incluso en 1 a 2% de los sujetos estudiados, y la tasa es mayor con las pruebas EIA/CIA. Es probable que las pruebas

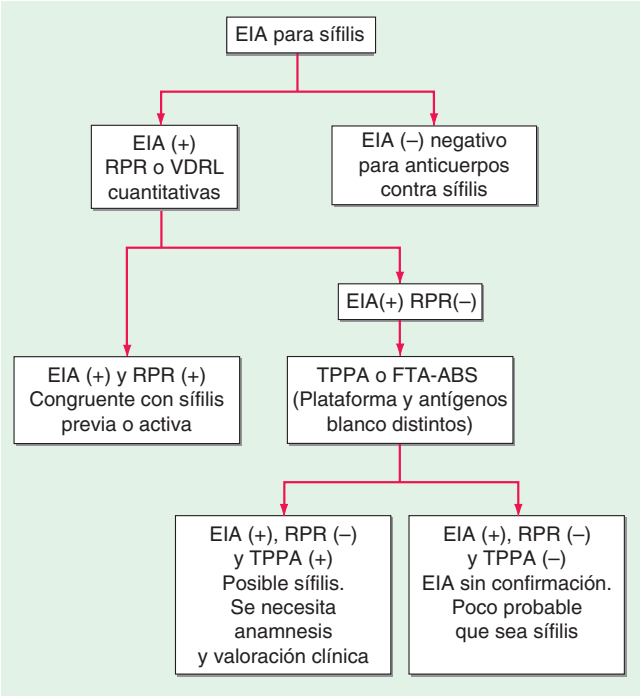


FIGURA 206-4. Algoritmo para la interpretación de los resultados de los enzimoinmunoanálisis (EIA) que se utilizan para la detección de sífilis. RPR, reagina plasmática rápida; VDRL, *Venereal Disease Research Laboratory*; TPPA, aglutinación de partículas de *T. pallidum*; FTA-ABS, prueba fluorescente de absorción de anticuerpos antitreponémicos. *(Con base en las guías de 2010 para el tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual de los Centers for Disease Control and Prevention.)*

treponémicas sigan presentando reactividad inclusive después del tratamiento adecuado y no permiten distinguir entre una infección previa por *T. pallidum* y una activa. La figura 206-4 muestra un algoritmo sugerido para el tratamiento de dichos casos.

Tanto las pruebas no treponémicas como las treponémicas pueden generar resultados negativos en la sífilis primaria temprana, si bien las segundas son un tanto más sensibles (85 a 90%) durante esta fase que las primeras (cerca de 80%). Todas las pruebas son reactivas en la sífilis secundaria (<1% de los pacientes con títulos altos tiene alguna prueba no treponémica sin reactividad o con reactividad débil con el suero sin dilución, aunque muestra reactividad con el suero diluido: el *fenómeno de prozona*). La sensibilidad y los títulos del VDRL y la RPR podrían declinar en personas con sífilis latente o tardía, pero las pruebas treponémicas retienen su sensibilidad en estas fases. Ya sea que los títulos de la prueba no treponémica disminuyan o la prueba pierda su reactividad tras el tratamiento de la sífilis temprana, las pruebas treponémicas muchas veces conservan su reactividad luego del tratamiento y no permiten determinar el estado de infección en sujetos con sífilis previa.

Para fines prácticos, la mayoría de los médicos deben conocer tres usos de los estudios serológicos de sífilis recomendados por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC): 1) detección inicial o diagnóstico (RPR o VDRL); 2) medición cuantitativa de anticuerpos para evaluar la actividad de la sífilis clínica o vigilar la respuesta al tratamiento (RPR o VDRL), y 3) confirmación del diagnóstico de sífilis en individuos con reactividad a las pruebas RPR o VDRL (FTA-ABS, TPPA, EIA/CIA). Los estudios no demostraron la utilidad de las pruebas de IgM en adultos con sífilis. En tanto los títulos de IgM parecen declinar tras el tratamiento, la presencia o la ausencia de IgM específica no guarda relación cercana con la infección por *T. pallidum*. Además, no se recomienda ninguna de las pruebas de IgM disponibles en el comercio para la valoración de recién nacidos con sospecha de sífilis congénita.

Métodos serológicos con resultados positivos falsos para sífilis Los antígenos lípidos de los métodos no treponémicos son similares a los observados en los tejidos humanos y estas pruebas pueden ser reactivas, es decir, generar resultados positivos (por lo común, con títulos ≤1:8) en personas sin infección treponémica. Entre los individuos en quienes se lleva a cabo la detección de la sífilis debido a la existencia de factores de riesgo, sospecha clínica o antecedente de exposición, cerca de 1% de los estudios reactivos correspondió a pruebas positivas falsas. Las pruebas VDRL y RPR moder-

nas son muy específicas y las reacciones positivas falsas se limitan en gran medida a sujetos con cuadros autoinmunitarios o consumo de fármacos inyectables. La prevalencia de resultados positivos falsos aumenta con la edad y se acerca a 10% en individuos >70 años de edad. En un sujeto en que la prueba no treponémica fue positiva falsa, se descarta la sífilis mediante un método treponémico no reactivo.

Con las pruebas treponémicas puede haber reacciones positivas falsas, en especial con las nuevas EIA/CIA, que son muy sensibles. Cuando se realiza la detección en una población donde la prevalencia de sífilis es baja, muchas veces el número de reacciones positivas falsas supera a las positivas verdaderas, lo que conduce a tratamientos innecesarios. Aunque no se conoce la razón precisa, se ha demostrado que el suero de los pacientes con enfermedad periodontal reacciona con los antígenos utilizados en las pruebas EIA/CIA, al parecer como resultado de epítopos con reacciones cruzadas en los muchos treponemas que infectan las grietas gingivales durante la enfermedad periodontal.

Valoración de la neurosífilis La afectación del SNC se detecta con el examen de pleocitosis del LCR (>5 leucocitos/μL), el aumento en la concentración de proteínas (>45 mg/100 mL) o la reactividad en la prueba VDRL. El incremento del recuento celular y la concentración de proteínas en el LCR no son específicos de la neurosífilis y pueden generar confusión con la coinfección por VIH. Debido a que la pleocitosis en el LCR también puede deberse a VIH, algunos estudios sugieren un valor de corte de leucocitos en el LCR de 20 células/μL para el diagnóstico de neurosífilis en pacientes con coinfección por VIH y sífilis. La prueba de VDRL en el LCR es muy específica y, si muestra reactividad, se considera diagnóstica de neurosífilis; a pesar de esto, la prueba es insensible y puede carecer de reactividad incluso en personas con neurosífilis sintomática. La prueba de FTA-ABS en el LCR es reactiva con mucho más frecuencia que el VDRL en todas las fases de la sífilis, pero su reactividad tal vez corresponda a la transferencia pasiva del anticuerpo sérico al LCR. A pesar de esto, una prueba de FTA-ABS sin reactividad en el LCR puede servir para descartar neurosífilis asintomática. Se ha demostrado la conveniencia de medir CXCL13 en el LCR para distinguir entre neurosífilis y anomalías del LCR relacionadas con VIH.

Es evidente que todos los pacientes con infección por *T. pallidum* que muestran signos o síntomas que indican afectación neurológica (p. ej., meningitis, hipoacusia) u oftálmica (p. ej., uveítis, iritis) deben someterse a análisis del LCR, sin importar la fase de la enfermedad. La atención apropiada de los individuos asintomáticos no está tan bien definida. La punción lumbar en todos los pacientes asintomáticos que no han recibido tratamiento por sífilis resulta impráctica e innecesaria. Debido a que el tratamiento estándar con penicilina G benzatínica no permite la obtención de concentraciones treponemicidas del fármaco en el LCR, es importante identificar a las personas con más riesgo de padecer o generar neurosífilis para que se les administre el tratamiento apropiado. Se ha obtenido *T. pallidum* viable del LCR de varios pacientes (con y sin VIH simultáneo) después de administrar penicilina G benzatínica para sífilis temprana. Gracias a estudios prospectivos a gran escala, se cuenta ahora con guías basadas en la evidencia para determinar cuáles pacientes con sífilis podrían beneficiarse más del análisis del LCR en búsqueda de datos de neurosífilis. De manera específica, los sujetos con títulos de RPR ≥1:32 se encuentran en riesgo más alto de padecer neurosífilis (11 veces más en personas con infección por VIH y seis veces más en individuos sin tal infección), al igual que los pacientes con infección por VIH y recuento de linfocitos T CD4+ ≤350 células/μL. Las guías para el análisis del LCR se muestran en el **cuadro 206-1**.

CUADRO 206-1 Indicaciones para el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) en adultos con sífilis en cualquier fase

Todos los pacientes
Signos o síntomas de afectación del sistema nervioso central [p. ej., meningitis, hipoacusia, disfunción de pares craneales, alteración del estado mental, afectación oftálmica (p. ej., uveítis, iritis, anomalías pupilares), ataxia, pérdida de la sensibilidad a la vibración] *o*
Título de RPR o VDRL ≥1:32 *o*
Sífilis terciaria activa *o*
Sospecha de fracaso terapéutico
Indicaciones adicionales en personas con infección por VIH
Recuento de linfocitos T CD4 + ≤350 células/μL *o*
Algunos expertos recomiendan el análisis del LCR en todas las personas con infección por VIH

Fuente: Adaptado de las guías de 2010 para el tratamiento de las enfermedades de transmisión sexual de los Centers for Disease Control and Prevention.

Valoración de la sífilis en pacientes infectados por el VIH Como las personas más expuestas a contraer la sífilis son también las más expuestas a adquirir la infección por VIH, es frecuente que estas dos infecciones coexistan en el mismo paciente. Hay pruebas de que la sífilis y otras enfermedades causantes de úlceras genitales pueden ser factores de riesgo importantes para adquirir y transmitir la infección por VIH. Algunas manifestaciones de la sífilis pueden alterarse en los pacientes con una infección simultánea por VIH y muchas de las recurrencias neurológicas después del tratamiento habitual se han informado en estos pacientes.

Es importante efectuar estudios para la detección de sífilis en toda persona con infección por VIH recién diagnosticada y, a la inversa, investigar infección por este virus en todo sujeto con sífilis recién diagnosticada. Algunos autores, convencidos por los informes que indican la persistencia de *T. pallidum* en el LCR de los sujetos infectados por VIH después del tratamiento habitual de la sífilis temprana, recomiendan analizar el LCR en busca de indicios de neurosífilis en todos los pacientes con ambas infecciones, sea cual fuere el periodo clínico de la sífilis, y administrar tratamiento de la neurosífilis si el LCR presenta anomalías. Otros, con base en su propia experiencia clínica, consideran que las medidas terapéuticas estándar (sin análisis del LCR) son suficientes en todos los casos de sífilis temprana en los pacientes con infección por VIH y sin manifestaciones neurológicas. Como ya se describió, la concentración de RPR y el recuento de linfocitos T CD4+ permiten identificar a los pacientes con mayor riesgo de padecer neurosífilis para realizar una punción lumbar, aunque incluso con estos criterios algunos casos de neurosífilis se pasarán por alto. En el cuadro 206-1, se resumen las guías que sugieren los estudios publicados. Es importante llevar a cabo pruebas serológicas tras el tratamiento en todos los pacientes con sífilis, en particular los afectados también por VIH.

TRATAMIENTO SÍFILIS

TRATAMIENTO DE LA SÍFILIS ADQUIRIDA

Las guías de los CDC para 2010 en cuanto al tratamiento de la sífilis se resumen en el **cuadro 206-2** y se exponen en los párrafos siguientes. El mejor fármaco para todos los periodos de la sífilis es la penicilina G que, en concentraciones bajas, destruye a *T. pallidum*, aunque se necesita un lapso prolongado de contacto con el antibiótico debido a la lentitud con que se multiplica este microorganismo. La eficacia de la penicilina contra la sífilis permanece intacta después de 60 años, y no hay datos de resistencia de *T. pallidum* a la penicilina. Otros antibióticos eficaces en la sífilis son las tetraciclinas y las cefalosporinas. Los aminoglucósidos y la espectinomicina inhiben *T. pallidum* sólo en dosis muy altas, y ni las sulfonamidas ni las quinolonas son eficaces. La azitromicina ha sido muy promisoria como fármaco oral contra *T. pallidum*; sin embargo, las cepas que alojan mutaciones del rRNA 23S que confieren resistencia a macrólidos están muy extendidas; estas cepas constituyen >80% de los aislamientos recientes en Seattle y San Francisco y se han identificado en distintas regiones de Norteamérica y Europa. Las mutaciones de resistencia a macrólidos se identifican en casi todas las muestras obtenidas en algunas regiones de China. Por el contrario, en un estudio realizado en Madagascar se demostró la equivalencia de la penicilina benzatínica y la azitromicina para el tratamiento de la sífilis temprana, aunque una muestra de un fracaso clínico con azitromicina en este estudio mostró la presencia de una mutación de resistencia del 23S rRNA. En otro estudio más reciente realizado en Sudáfrica se observó una frecuencia muy baja (1%) de mutaciones de resistencia en el gen 23S rRNA. En resumen, la prevalencia de cepas resistentes varía mucho con la región geográfica y no se recomienda el tratamiento sistemático de la sífilis con azitromicina. Siempre que se administra azitromicina como tratamiento de la sífilis es necesario vigilar al paciente de manera rigurosa.

Pacientes con sífilis temprana y sus contactos La penicilina G benzatínica es el fármaco más utilizado para esta modalidad de sífilis; se recomienda una sola dosis de 2.4 millones de unidades. También son recomendables medidas preventivas en sujetos que han estado expuestos en los 90 días anteriores a sífilis infectante. *Los regímenes recomendados para profilaxia son iguales a los que se indican para la sífilis temprana.* La penicilina G benzatínica cura >95% de los casos de sífilis temprana; no obstante, puede haber recurrencia clínica después del tratamiento, en particular en individuos con infección concomitante por VIH. Debido a que el riesgo de recurrencia neurológica quizá sea mayor en pacientes

CUADRO 206-2 Recomendaciones para el tratamiento de la sífilis[a]

Etapa de la sífilis	Pacientes sin alergia a la penicilina	Pacientes con alergia confirmada a la penicilina[b]
Primaria, secundaria o temprana latente	*LCR normal o no analizado:* penicilina G benzatínica (dosis única de 2.4 mU IM) *LCR anormal:* tratar como neurosífilis	*LCR normal o no analizado:* clorhidrato de tetraciclina (500 mg VO cuatro veces al día) o doxiciclina (100 mg VO dos veces al día) por dos semanas *LCR anormal:* tratar como neurosífilis
Tardía latente (o latente de duración no conocida), cardiovascular o terciaria benigna	*LCR normal o no analizado:* penicilina G benzatínica (2.4 mU IM, cada semana durante tres semanas) *LCR anormal:* tratar como neurosífilis	*LCR normal y paciente sin infección por VIH:* clorhidrato de tetraciclina (500 mg VO cuatro veces al día) o doxiciclina (100 mg VO dos veces al día) durante cuatro semanas *LCR normal y paciente con infección por VIH:* desensibilización y tratamiento con penicilina si no es posible asegurar el cumplimiento terapéutico *LCR anormal:* tratar como neurosífilis
Neurosífilis (asintomática o sintomática)	Penicilina G cristalina acuosa (18-24 mU/día IV, con la administración de 3-4 mU c/4 h o infusión continua IV) durante 10-14 días *o* Penicilina G procaínica acuosa (2.4 mU/día IM) y, además, probenecid oral (500 mg cuatro veces al día), ambos durante 10-14 días	Desensibilización y tratamiento con penicilina[c]
Sífilis en el embarazo	Según la etapa clínica	Desensibilización y tratamiento con penicilina

[a] Véanse las indicaciones para el análisis del LCR en el cuadro 206-1 y el texto. [b] Debido a la presencia comprobada de resistencia a macrólidos en muchas cepas de *T. pallidum* en Norteamérica, Europa y China, debe usarse la azitromicina con cautela y sólo cuando el tratamiento con penicilina o doxiciclina no sea factible. La azitromicina no debe administrarse en varones que tienen relaciones sexuales con varones ni en embarazadas. [c] Datos limitados sugieren que puede usarse ceftriaxona (2 g/día, ya sea IM o IV durante 10 a 14 días); sin embargo, es posible que se presente reactividad cruzada entre la penicilina y la ceftriaxona.

Abreviaturas: LCR, líquido cefalorraquídeo; mU, millón de unidades.

Fuente: Adaptado de las guías para el tratamiento de enfermedades de transmisión sexual de los *Centers for Disease Control and Prevention*.

con infección por VIH, se recomienda el análisis del LCR en los sujetos seropositivos al virus y con sífilis en cualquier fase, sobre todo aquéllos con un título de RPR en suero ≥1:32 o un recuento de linfocitos T CD4+ ≤350 células/μL. Debe administrarse un tratamiento apropiado contra la neurosífilis si hay alguna evidencia de infección del SNC.

Sífilis latente tardía o de duración indeterminada Cuando el LCR es normal o no se analizó, el tratamiento recomendado consiste en penicilina G benzatínica (7.2 millones de unidades en total; cuadro 206-2). Si se identifican anomalías en el LCR, habrá que instituir medidas terapéuticas contra neurosífilis.

Sífilis terciaria Se debe examinar el LCR. Si el LCR es normal, el tratamiento recomendado es penicilina G benzatínica (7.2 mU en total; cuadro 206-2). En caso de observar anomalías en el LCR, se administrará tratamiento para la neurosífilis. La respuesta clínica al tratamiento de la sífilis terciaria benigna suele ser impresionante. Sin embargo, los resultados de las medidas terapéuticas contra sífilis cardiovascular no son notables porque los antibióticos no revierten la aparición del aneurisma ni de la insuficiencia aórticos.

Sífilis en pacientes alérgicos a la penicilina En caso que el sifilítico sea alérgico a la penicilina, se recomienda un ciclo de dos semanas (sífilis temprana) o cuatro semanas (sífilis tardía o latente tardía) con doxiciclina o tetraciclina (cuadro 206-2). Estos regímenes al parecer son eficaces en la sífilis temprana, pero no se han probado en sífilis tardía ni latente tardía, además de que puede haber problemas con el cumplimiento del tratamiento. Unos cuantos estudios sugieren que la administración intramuscular (IM) o intravenosa (IV) de 1 g/día de ceftriaxona durante ocho o 10 días es eficaz contra la sífilis temprana. Estos regímenes que no incluyen penicilina no se han evaluado con detenimiento en sujetos infectados por VIH y hay que utilizarlos con cautela. Si no hay seguridad de que se cumplirá el tratamiento y la consulta de vigilancia, habrá que desensibilizar a todo individuo infectado por VIH y alérgico a penicilina y que tiene las formas latente tardía o tardía de la sífilis y después administrarle penicilina.

Neurosífilis La penicilina G benzatínica en dosis totales de hasta 7.2 mU no produce concentraciones detectables del fármaco en LCR y será mejor no utilizarlas para tratar la neurosífilis. El episodio neurológico asintomático puede reaparecer después de usar penicilina benzatínica y el riesgo de recurrencia quizá sea mayor en individuos infectados con VIH. Tanto los pacientes con neurosífilis sintomática como asintomática deben recibir tratamiento con penicilina acuosa (cuadro 206-2). Al parecer, con la administración por vía IV de las dosis recomendadas de penicilina cristalina G acuosa o penicilina G procaínica acuosa más probenecid oral, se puede asegurar la aparición de concentraciones treponemicidas del fármaco en el LCR. La respuesta clínica a la penicilina en la sífilis meníngea es impresionante, pero el tratamiento de la neurosífilis en que existe daño del parénquima, quizá sólo detenga la evolución de la enfermedad. No hay datos que sugieran que el tratamiento adicional (p. ej., penicilina G benzatínica durante tres semanas) sea benéfico tras el tratamiento de la neurosífilis.

El uso de antibióticos distintos a la penicilina G para el tratamiento de neurosífilis no se ha estudiado, no obstante que datos muy limitados sugieren que la ceftriaxona quizá sea una opción. En individuos con alergia a la penicilina demostrada con pruebas cutáneas, se recomiendan la desensibilización y el uso de penicilina.

Tratamiento de la sífilis en el embarazo En la primera visita prenatal, toda embarazada deberá someterse a una prueba no treponémica, misma que habrá de repetirse en el tercer trimestre y en el parto en toda paciente con riesgo alto de exposición. En la embarazada no tratada en quien se sospeche sífilis, resulta esencial la valoración expedita y el comienzo de un tratamiento acorde a la fase de la enfermedad. Habrá que indicar por anticipado a la mujer el riesgo de una reacción de Jarisch-Herxheimer, que puede traer consigo contracciones uterinas prematuras leves que en ocasiones excepcionales culminan en parto prematuro.

La penicilina es el único fármaco recomendado contra la sífilis en el embarazo. Si la mujer tiene alergia corroborada a dicho antibiótico, habrá que efectuar desensibilización y administrar penicilina según las guías terapéuticas de los CDC de 2010. Después del tratamiento, hay que repetir cada mes una prueba no treponémica cuantitativa durante todo el embarazo para valorar la eficacia terapéutica. Las mujeres tratadas cuyos títulos se incrementan cuatro veces o no se reducen a la cuarta parte durante un periodo de tres meses, deben recibir un nuevo tratamiento.

VALORACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA SÍFILIS CONGÉNITA

Los recién nacidos (infectados o no) nacidos de una madre con pruebas serológicas reactivas, por sí solos pueden mostrar reactividad a ellas, debido a la transferencia transplacentaria del anticuerpo IgG de la madre. En el lactante asintomático nacido de una mujer que fue tratada de modo adecuado con penicilina durante el primero o segundo trimestre del embarazo, se pueden practicar cada mes estudios cuantitativos no treponémicos para evaluar la disminución apropiada de los títulos de anticuerpos. Los títulos crecientes o persistentes denotan infección y el lactante debe recibir tratamiento. La detección de anticuerpo IgM en fase neonatal puede ser útil, pero hoy en día no se recomienda ningún método comercial.

El lactante debe ser tratado desde su nacimiento en las situaciones siguientes: si se desconoce la situación terapéutica de la mujer seropositiva; si ella recibió tratamiento insuficiente o fármacos no penicilínicos;

si se le aplicó tratamiento con penicilina en el tercer trimestre o si es difícil vigilar de modo seriado al niño. El LCR debe estudiarse para obtener valores de referencia antes del tratamiento. La penicilina es el único fármaco recomendado para tratar la sífilis en lactantes. En las guías de 2010 de los CDC se incluyen recomendaciones específicas para tratar a lactantes y niños de mayor edad.

REACCIÓN DE JARISCH-HERXHEIMER

Al comenzar el tratamiento contra la sífilis puede surgir una reacción impresionante, aunque por lo regular benigna, que comprende fiebre, escalofríos, mialgias, cefaleas, taquicardia, taquipnea, aumento del recuento de neutrófilos circulantes y vasodilatación con hipotensión leve. Se cree que esta reacción es una respuesta a las lipoproteínas liberadas por *T. pallidum* en fase de muerte. La reacción de Jarisch-Herxheimer aparece en cerca de 50% de los pacientes con sífilis primaria, en 90% de los que tienen la enfermedad secundaria y en una proporción menor de aquéllos con enfermedad en etapa ulterior. El cuadro clínico se reduce en un lapso de 12 a 24 h. El eritema y el edema de las lesiones mucocutáneas se acentúan en los sujetos con sífilis secundaria. Es necesario advertir a los pacientes sobre la posible aparición de estas molestias y que pueden tratarse de manera sintomática. Para atender esta respuesta, que es leve y transitoria, no se necesitan esteroides ni otros antiinflamatorios.

VIGILANCIA DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO

La eficacia de las medidas terapéuticas debe valorarse por medios clínicos, al tiempo que se vigila que el título determinado mediante VDRL o RPR disminuya a la cuarta parte (p. ej., de 1:32 a 1:8). Los individuos con sífilis primaria o secundaria deben valorarse seis y 12 meses después de recibir tratamiento, y las personas con sífilis latente a los seis, 12 y 24 meses. Se recomienda una revisión clínica y serológica más frecuente (tres, seis, nueve, 12 y 24 meses) en aquéllos con infección concomitante por VIH, sin importar la fase en que se encuentre la sífilis.

Después del tratamiento correcto de la sífilis primaria o secundaria seropositiva, en su primer episodio, disminuyen poco a poco los títulos de VDRL o RPR y se vuelven negativos a los 12 meses en 40 a 75% de los casos primarios seropositivos y en 20 a 40% de los casos secundarios. Los individuos con infección por VIH o antecedente de algún cuadro previo de sífilis tienen menos probabilidad de perder la reactividad en las pruebas de VDRL o RPR. La velocidad de decremento de los títulos serológicos parece ser menor y los fracasos terapéuticos definidos con la serología son más frecuentes en pacientes con infección por VIH que entre quienes no la presentan. Sin embargo, es posible que el tratamiento antirretroviral eficaz reduzca estas diferencias. Hay que pensar en repetir el tratamiento si las respuestas serológicas no son adecuadas o si persisten o reaparecen los signos clínicos. Es difícil diferenciar el fracaso terapéutico de una reinfección, por lo que es indispensable estudiar el LCR y administrar tratamiento de la neurosífilis si hay anomalías; pero si éste es normal, se administran medidas contra la sífilis latente tardía. Una minoría de pacientes que recibe tratamiento por sífilis temprana experimenta un aumento de la concentración de una dilución en los primeros 14 días después del tratamiento; sin embargo, este aumento no repercute en el resultado serológico a los seis meses del tratamiento. A menudo los individuos con sífilis latente tardía al inicio tienen títulos bajos de VDRL o RPR y algunos no tienen la disminución cuádruple después de recibir penicilina. En estos pacientes no está justificado repetir el tratamiento, salvo que aumente el título o aparezcan signos y síntomas de sífilis. Las pruebas treponémicas pueden seguir siendo positivas a pesar de tratar la sífilis seropositiva, por lo que estos estudios no sirven para vigilar la respuesta al tratamiento.

La actividad de la neurosífilis (sintomática o asintomática) guarda una mejor relación con la pleocitosis en el LCR y tal variable constituye el índice más sensible de respuesta al tratamiento. El análisis del LCR debe repetirse cada seis meses hasta que el recuento celular sea normal. La pleocitosis en el LCR disminuye a valores normales después de tres a 12 meses en personas tratadas de manera adecuada que no tengan infección por VIH. La persistencia de pleocitosis leve en personas infectadas por VIH quizá se deba a la presencia de éste en el LCR; a veces es difícil distinguir entre esta situación y la ineficacia terapéutica. Los niveles altos de proteínas en el LCR disminuyen con más lentitud y el título de VDRL en dicho líquido disminuye poco a poco en el transcurso de varios años. En personas tratadas por neurosífilis, una reducción a la cuarta parte del título de RPR en suero guarda una relación positiva con la desaparición de las anomalías del LCR; esta relación es más fuerte en personas sin infección por VIH y en quienes sí la presentan, pero reciben tratamiento antirretroviral eficaz.

INMUNIDAD A LA SÍFILIS

La rapidez de la aparición y la evolución de la resistencia adquirida a *T. pallidum* después de infección natural o experimental depende de la magnitud del estímulo antigénico, el cual a su vez obedece al tamaño del inóculo infectante (cantidad de microorganismos) y la duración de la infección antes del tratamiento. Se considera que tanto la reacción humoral como la celular tienen importancia central para la aparición de inmunidad y para la cicatrización de las lesiones tempranas. La infiltración celular, sobre todo por linfocitos T y macrófagos, genera un entorno de citocinas T_H1 compatible con la eliminación de microorganismos por parte de los macrófagos activados. Los anticuerpos específicos intensifican la fagocitosis, que es indispensable para la destrucción de *T. pallidum* mediada por macrófagos. Algunos datos recientes revelan variación antigénica de la proteína TprK, que quizá permita la persistencia de la infección y determine cierta susceptibilidad a la reinfección por otra cepa. Estudios comparativos del genoma detectaron algunas variaciones de secuencia entre las cepas de *T. pallidum*. Las cepas pueden diferenciarse por medio de métodos de tipificación molecular y se está estudiando una correlación potencial entre el tipo molecular y las manifestaciones clínicas.

207e Treponematosis endémicas

Sheila A. Lukehart

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Las treponematosis endémicas son enfermedades crónicas que se transmiten por contacto directo, casi siempre durante la infancia, y como la sífilis, pueden causar manifestaciones tardías graves años después de la infección inicial. Estas enfermedades se producen por organismos muy relacionados con *Treponema pallidum* subespecie *pallidum*, el agente etiológico de la sífilis venérea (cap. 206). La frambesia, la pinta y la sífilis endémica se distinguen de la sífilis venérea por su modo de transmisión, edad de contagio, distribución geográfica y manifestaciones clínicas. Sin embargo, existe cierta superposición de los factores de cada una. Por lo general, la frambesia prolifera en las zonas tropicales húmedas de varias regiones, la sífilis endémica se encuentra sobre todo en climas áridos y la pinta se localiza en focos templados en América. Por lo general, estas infecciones se limitan a áreas rurales de países en desarrollo y se observan en los países desarrollados sólo entre los inmigrantes recientes de regiones endémicas.

208 Leptospirosis

Rudy A. Hartskeerl, Jiři F. P. Wagenaar

La leptospirosis es una enfermedad zoonótica de importancia mundial cuyo evidente resurgimiento se ilustra en los brotes recientes en todos los continentes. La enfermedad se debe a especies patógenas de *Leptospira* y se caracteriza por una amplia variedad de manifestaciones clínicas, que van desde la infección asintomática hasta la fulminante y letal. En su forma leve, la leptospirosis puede manifestarse con síntomas inespecíficos, como fiebre, cefalea y mialgia. La leptospirosis grave, caracterizada por ictericia, disfunción renal y diátesis hemorrágica, a menudo se denomina *síndrome de Weil*. Con o sin ictericia, la hemorragia pulmonar grave se reconoce cada vez más como una forma de presentación de la enfermedad grave.

ETIOLOGÍA

Las especies *Leptospira* son espiroquetas de la orden Spirochaetales y la familia Leptospiraceae. Antes, el género *Leptospira* incluía dos especies: la *L. interrogans* patógena y la *L. biflexa*, de vida libre, ahora llamadas *L. interrogans* sensu lato y *L. biflexa* sensu lato, respectivamente. En la actualidad se han descrito 22 especies de *Leptospira* de estado patógeno (10 especies),

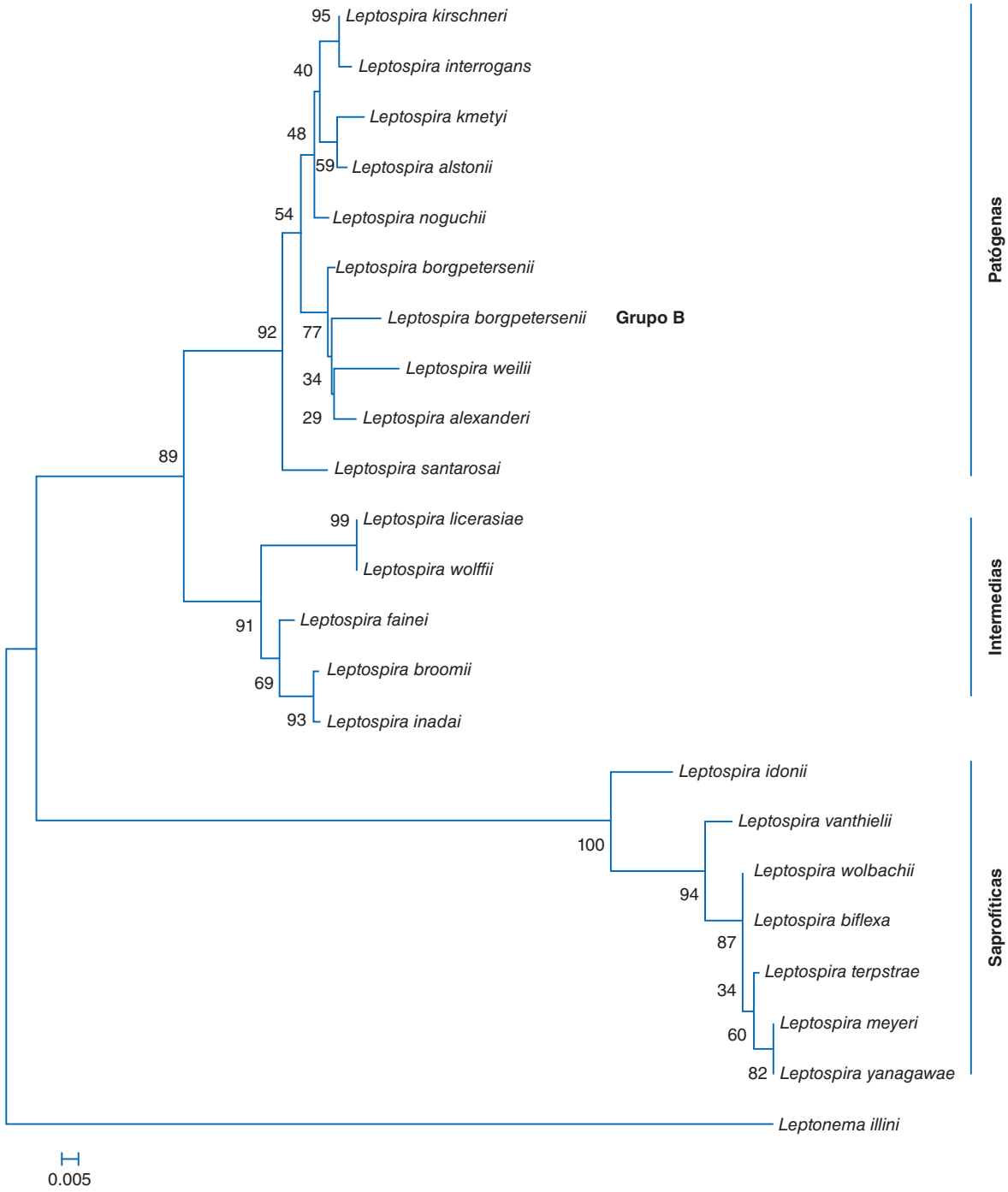


FIGURA 208-1. Diferenciación de especies de *Leptospira* patógenas, intermedias y no patógenas (saprofíticas) por análisis filogenético molecular con base en el gen *rrs*, e incluye la especie potencialmente nueva *Leptospira borgpetersenii* grupo B y la especie saprofítica *Leptospira idonii*. La barra de escala indica la tasa de sustituciones por par de bases. *(Figura preparada y proporcionada por el Dr. A. Ahmed, KIT Biomedical Research, Amsterdam, The Netherlands.)*

intermedio (cinco especies) y no patógenas (siete especies) con base en el análisis filogenético y de virulencia (fig. 208-1).

Ya se publicaron las secuencias genómicas de cinco especies *Leptospira* (*L. biflexa*, *L. interrogans*, *L. santarosai*, *L. borgpetersenii* y *L. licerasiae*) y no hay duda que la disponibilidad de las secuencias genómicas de una amplia variedad de cepas *Leptospira* permitirán comprender mejor la patogenia de la leptospirosis. Sin embargo, la clasificación por diferencias serológicas es la más útil para fines clínicos, diagnósticos y epidemiológicos. Las especies patógenas de *Leptospira* se dividen en serotipos según su composición antigénica. Más de 250 serotipos conforman los 26 serogrupos.

Las leptospiras son microorganismos helicoidales, delgados, muy móviles con extremos en gancho y dos flagelos periplásmicos, con extrusiones polares de la membrana citoplásmica que permiten la movilidad (fig. 208-2). Estos microorganismos miden 6-20 µm de largo y cerca de 0.1 µm de ancho; captan poco la tinción, pero pueden verse al microscopio en campo oscuro y después de la tinción de tejidos por impregnación con plata. Las leptospiras necesitan medios y condiciones especiales para proliferar; pueden pasar semanas o meses para que los cultivos se vuelvan positivos.

EPIDEMIOLOGÍA

La leptospirosis tiene distribución mundial, pero es más frecuente en las zonas tropicales y subtropicales porque el clima y las malas condiciones de higiene favorecen la supervivencia y distribución del patógeno. En muchos países, la leptospirosis es un problema subestimado. La mayoría de los casos ocurre en varones, con una incidencia máxima en el verano y otoño en ambos hemisferios, norte y sur, y durante la estación lluviosa en los trópicos.

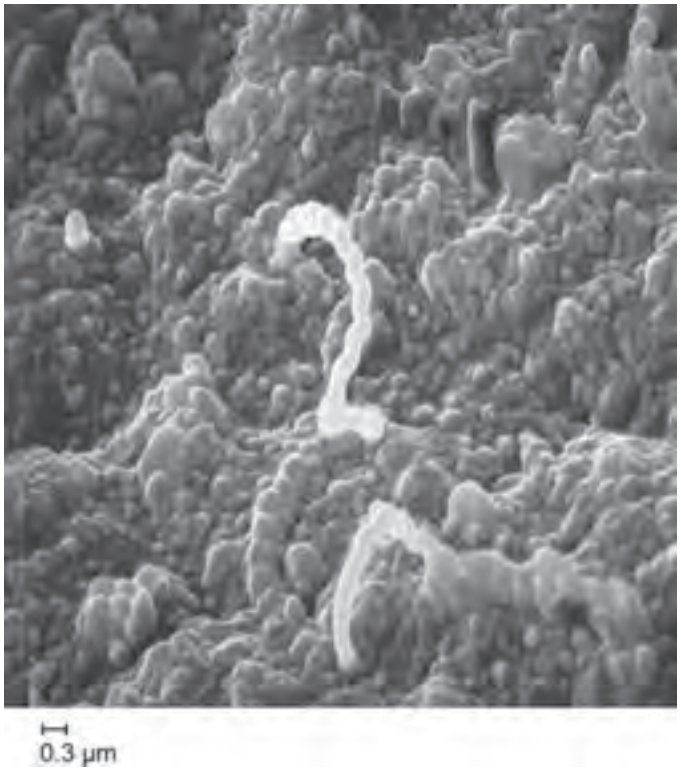


FIGURA 208-2. Imagen al microscopio electrónico de transmisión de *Leptospira interrogans* que invade tejido conjuntival equino. *(Imagen por cortesía de Dr. JE Nally, National Animal Disease Center, U.S. Department of Agriculture, Ames, IA. Esta imagen aparece en el inicio de la página de Internet de la European Leptospirosis Society [http://eurolepto.ucd.ie/].)*

Poco a poco han empezado a surgir datos confiables sobre la mortalidad y morbilidad por leptospirosis. La información actual sobre la leptospirosis humana mundial varía, pero indica que cada año ocurren cerca de un millón de casos graves, con una tasa media de mortalidad por casos cercana a 10 por ciento.

Como zoonosis, la leptospirosis afecta casi a todas las especies de mamíferos y genera una carga veterinaria significativa. Los roedores, en particular las ratas, son el reservorio más importante, aunque este microorganismo también puede alojarse en otros mamíferos, así como en animales domésticos y de granja. Las leptospiras establecen una relación simbiótica con su hospedador y pueden persistir en el aparato urogenital por años. Algunos serotipos tienen una relación general con animales particulares; por ejemplo, Icterohaemorrhagiae y Copenhageni con las ratas, Grippotyphosa con ratones de campo, Hardjo con el ganado, Canicola con perros y Pomona con cerdos, aunque pueden encontrarse también en otros animales.

La leptospirosis se manifiesta como enfermedad endémica y también como epidémica. La transmisión de las leptospiras puede producirse por contacto directo con orina, sangre o tejido de un animal infectado o, más a menudo, por exposición a la contaminación ambiental. La afirmación de que la transmisión entre seres humanos es muy rara se pone en duda por los hallazgos recientes sobre hacinamientos en viviendas, colonización renal asintomática y excreción prolongada de leptospiras. (Estos dos últimos mecanismos implican fuentes de infección humana no reconocidas.) Como estos microorganismos pueden sobrevivir muchos meses en un ambiente húmedo, el agua es un vehículo importante en su transmisión. Las epidemias de leptospiras no se comprenden bien. Los brotes pueden producirse por exposición al agua anegada contaminada con orina de animales infectados, como se ha informado en varios países. Sin embargo, también es cierto que los brotes pueden ocurrir sin inundaciones y a menudo existen inundaciones sin brotes.

La gran mayoría de las infecciones con *Leptospira* no enferma a los seres humanos o sólo les produce una enfermedad leve. Un pequeño porcentaje de infecciones (cerca de 1%) tiene complicaciones graves que pueden ser letales. Se desconoce la proporción de casos de leptospirosis que son leves porque los pacientes no buscan atención médica, no tienen acceso a la misma o porque los síntomas inespecíficos se interpretan como una enfermedad semejante a influenza. Es seguro que los casos informados representan una subestimación del total. Ciertos grupos laborales tienen un riesgo alto particular, como los veterinarios, trabajadores agrícolas, trabajadores del drenaje, empleados de mataderos y los que trabajan la industria pesquera. Algunos factores de riesgo son el contacto directo o indirecto con animales, incluida la exposición al agua y tierra contaminadas con orina animal. También se ha identificado la leptospirosis en las zonas urbanas y suburbanas deterioradas en las que crecen las poblaciones de ratas.

La exposición recreativa y el contacto con animales domésticos son fuentes importantes de leptospirosis. Las actividades recreativas en agua dulce, como el canotaje, *windsurf*, natación y esquí acuático, ponen a las personas en riesgo de infección. Varios brotes han aparecido después de eventos deportivos. Por ejemplo, hubo un brote en 1998 entre los deportistas después de un triatlón en Springfield, Illinois. La ingestión de uno o más tragos de agua lacustre durante el segmento de natación del triatlón fue un factor de riesgo prominente para la enfermedad. Es probable que las lluvias intensas que precedieron al evento, con el deslave agrícola consecuente, hayan aumentado la magnitud de la contaminación por leptospira en el agua del lago. En otro brote, 42% de los participantes contrajo leptospirosis durante la carrera de resistencia multideportiva Eco-Challenge-Sabah de 2000 en la región malasia de Borneo. Se demostró que la natación en el río Segama era un factor de riesgo independiente.

Además, la leptospirosis es una enfermedad de viajeros. Un alto porcentaje de los pacientes adquiere la infección durante un viaje a países tropicales, casi siempre durante actividades de aventura como canotaje en rápidos, caminatas por la selva y recorridos en cavernas. Hay informes de transmisión por accidentes de laboratorio, pero son raros. Los nuevos datos indican que la leptospirosis puede desarrollarse después de la inmersión imprevista en agua contaminada (p. ej., en accidente automovilístico) con mayor frecuencia de lo que se pensaba, también puede ser resultado de una mordedura animal.

PATOGENIA

La transmisión ocurre a través de cortaduras, abrasiones cutáneas o por las mucosas, en particular la conjuntival y bucal. Después de su ingreso, los microorganismos proliferan, cruzan barreras hísticas y se diseminan por vía hematógena a todos los órganos (*fase leptospirémica*). Durante este periodo inicial de incubación, las leptospiras pueden aislarse de la sangre **(fig. 208-3)**. Las bacterias son capaces de sobrevivir en el hospedador no inmune: evaden la destrucción mediada por el complemento mediante la unión del factor H en su superficie, un potente inhibidor del sistema del complemento. Además, las leptospiras patógenas resisten la ingestión y destrucción por neutrófilos, monocitos y macrófagos. Durante la fase inmunitaria, la aparición de anticuerpos coincide con la desaparición de las leptospiras de la sangre. Sin embargo, las bacterias persisten en varios órganos, como hígado, pulmones, riñones, corazón y cerebro. Los hallazgos de la necropsia ilustran la afectación de múltiples sistemas orgánicos en la enfermedad grave. El examen patológico renal muestra daño tubular y nefritis intersticial. Las lesiones tubulares agudas evolucionan hasta el edema intersticial y necrosis tubular aguda. Hay nefritis grave en los pacientes que sobreviven lo suficiente para padecerla, y parece ser una respuesta secundaria al daño epitelial agudo. La pérdida de la regulación de la expresión de varios transportadores de la nefrona, incluidos el intercambiador proximal 3 de sodio-hidrógeno (NHE3), acuaporinas 1 y 2 (AQP1 y AQP2), Na^+-K^+ ATP-asa y el cotransportador Na-K-2Cl (NKCC2), contribuye a la pérdida tubular de potasio, hipopotasemia y poliuria. El examen histopatológico del hígado muestra necrosis focal, focos de inflamación y oclusión de los canalículos biliares. No hay necrosis hepatocelular diseminada. Se observan petequias y hemorragias en corazón, pulmones **(fig. 208-4)**, riñones (y suprarrenales), páncreas, hígado, tubo digestivo (incluso en la grasa retroperitoneal, mesenterio y epiplón), músculos, próstata, testículos y encéfalo (hemorragia subaracnoidea). Varios estudios muestran una relación entre la hemorragia y trombocitopenia. Aunque no se han aclarado los mecanismos subyacentes de la trombocitopenia, es probable que el consumo de plaquetas tenga una participación importante. Puede haber coagulopatía de consumo, con aumento de los marcadores de la activación de la coagulación (complejos trombina-antitrombina, fragmentos 1 y 2 de protrombina, dímero D), descenso de los marcadores anticoagulantes (antitrombina, proteína C) y actividad fibrinolítica alterada. Se ha documentado coagulopatía intravascular diseminada (DIC, *disseminated intravascular coagulation*) en pacientes de Tailandia e Indonesia. La concentración plasmática alta de selectina E soluble y factor de Von Willebrand en individuos con leptospirosis refleja la activación de las células endoteliales. Los modelos experimentales muestran que las leptospiras patógenas o sus proteínas son capaces de activar las células endoteliales *in vitro* y de alterar la función de barrera de estas células, lo que favorece la

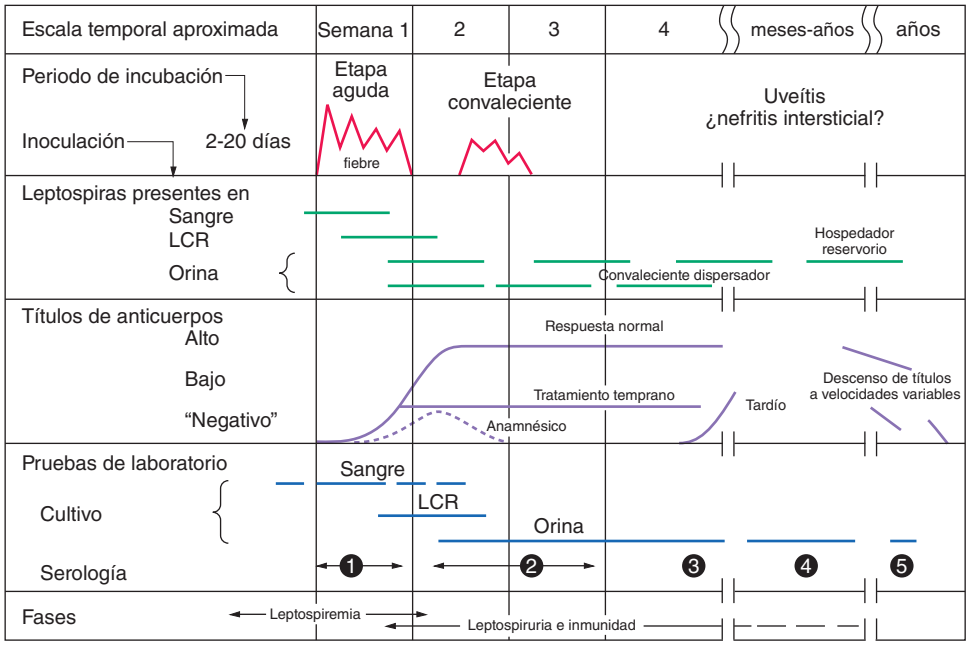


FIGURA 208-3. Naturaleza bifásica de la leptospirosis e investigaciones relevantes en distintas etapas de la enfermedad. *Nótese que ya se documentó un periodo de incubación de hasta un mes.* Los especímenes 1 y 2 para serología son muestras de suero en la fase aguda; la muestra 3 es una muestra sérica de la fase convaleciente que podría facilitar la detección de una respuesta inmunitaria tardía; los especímenes 4 y 5 son muestras séricas de seguimiento que proporcionan información epidemiológica, como el presunto serogrupo infectante. LCR, líquido cefalorraquídeo. *(Reimpreso según la adaptación de PN Levett: Clin Microbiol Rev 14:296, 2001 [de LH Turner: Leptospirosis, BMJ 1:231, 1969] con autorización de la American Society for Microbiology y el BMJ Publishing Group.)*

diseminación. Las plaquetas se agregan en el endotelio activado en los pulmones humanos, en tanto que el examen histológico revela edema de las células endoteliales activadas, pero sin evidencia de vasculitis o necrosis. Se ha demostrado el depósito de inmunoglobulina y complemento en el tejido pulmonar afectado por hemorragia pulmonar.

Las especies de *Leptospira* tienen una estructura típica con pared celular y doble membrana que alojan diversas proteínas relacionadas con la membrana, incluido un número alto inusual de lipoproteínas. La capa de peptidoglucano se localiza cerca de la membrana citoplásmica. El lipopolisacárido (LPS) de la membrana externa tiene una estructura inusual con una potencia endotóxica relativamente baja. Las leptospiras patógenas contienen diversos genes que codifican proteínas participantes en la motilidad, en la adhesión celular hística y en la invasión que representan factores de virulencia potenciales. Muchas de éstas son proteínas de la membrana externa (OMP, *outer-membrane proteins*) expuestas en la superficie. Hasta ahora, el único factor de virulencia de las leptospiras que satisface los postulados moleculares de Koch es *loa22*, que codifica una proteína expuesta en la superficie con función desconocida. Sin embargo, el gen no se limita a las especies patógenas de *Leptospira*.

La inmunidad contra *Leptospira* depende de la producción de anticuerpos circulantes contra LPS específicos de un serotipo. No se sabe si otros antígenos tienen una función importante en la inmunidad humoral protectora. Además, es posible que la inmunidad no esté limitada a las respuestas de anticuerpos; ya se demostró la participación del receptor 2 semejante a *toll* (TLR2, *toll-like receptor 2*) de la inmunidad innata y las vías de activación de TLR4 para controlar la infección, mientras que en el ganado vacunado una respuesta inmunitaria mediada por células se relaciona con la protección.

Es probable que varias proteínas expuestas en la superficie medien las interacciones entre leptospira y la célula hospedadora, y estas proteínas son posibles componentes de vacunas. Aunque los estudios de modelos animales muestran que varias OMP relacionadas con virulencia putativa tienen distintos grados de eficacia de vacuna, no está claro si tales proteínas inducen grados aceptables de inmunidad esterilizadora.

FIGURA 208-4. Hemorragia pulmonar grave en la leptospirosis. *Ilustración izquierda:* radiografía torácica. ***Ilustración derecha:*** aspecto macroscópico del lóbulo pulmonar inferior derecho en una necropsia. Este paciente, un niño de 15 años de edad de la ciudad de Iquitos, en la amazonia peruana, murió varios días después de la aparición de una enfermedad aguda, ictericia y hemoptisis. El hemocultivo produjo *Leptospira interrogans* serotipo Copenhageni/Icterohaemorrhagiae. *(Adaptado con autorización de E Segura et al.: Clin Infect Dis 40:343, 2005. © 2005 por Infectious Diseases Society of America.)*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Aunque la leptospirosis es una enfermedad que puede ser letal, con hemorragia y falla de múltiples órganos como manifestaciones clínicas distintivas, se cree que la mayoría de los casos es relativamente leve y se manifiestan por inicio súbito de una enfermedad febril. El periodo de incubación habitual es de una a dos semanas, pero varía entre uno y 30 días. (La figura 208-3 indica un intervalo un poco distinto, pero ya se documentó un periodo de incubación de hasta un mes.) La leptospirosis por lo general se describe como bifásica. La *fase leptospirémica* aguda se caracteriza por fiebre tres a 10 días, durante los cuales el microorganismo puede cultivarse de la sangre. Durante la *fase inmunitaria*, la resolución de los síntomas puede coincidir con la aparición de anticuerpos y es posible cultivar las leptospiras de la orina. La diferencia entre la primera y la segunda fases no siempre es clara; los casos más leves no siempre incluyen la segunda fase, y la enfermedad grave puede ser monofásica y fulminante. Ya se refutó la idea de que los síndromes clínicos distintivos se relacionan con serogrupos específicos, aunque algunos serotipos tienden a causar una enfermedad más grave que otros.

Leptospirosis leve La mayoría de los pacientes es asintomática o sólo padece una enfermedad leve y no busca atención médica. Con frecuencia se encuentra evidencia serológica de una infección pasada no evidente en personas expuestas, pero que no se enfermaron. Por lo general, la leptospirosis sintomática leve se manifiesta como una enfermedad semejante a la gripe de inicio súbito con fiebre, escalofrío, cefalea, náusea, vómito, dolor abdominal, sufusión conjuntival (enrojecimiento sin exudado) y mialgia. El dolor muscular es intenso y afecta en particular las pantorrillas, espalda y abdomen. La cefalea es intensa, localizada en la región frontal o retroorbitaria (semejante a la del dengue), a veces acompañada de fotofobia. Es posible que haya meningitis aséptica, más frecuente en niños que en adultos. Aunque la *Leptospira* puede cultivarse del líquido cefalorraquídeo (LCR) en la fase temprana, la mayoría de los casos tiene una evolución benigna con respecto al sistema nervioso central; los síntomas desaparecen en unos cuantos días, aunque pueden persistir por semanas.

La exploración física puede incluir cualquiera de los hallazgos siguientes, ninguno de los cuales es patognomónico de leptospirosis: fiebre, sufusión conjuntival, inyección faríngea, sensibilidad muscular, linfadenopatía, exantema, meningismo, hepatomegalia y esplenomegalia. Si existe, el exantema a menudo es transitorio; puede ser macular, maculopapular, eritematoso o hemorrágico (petequial o equimótico), y puede diagnosticarse de manera errónea como tifo de los arbustos o una infección viral. La auscultación pulmonar puede revelar estertores y puede haber ictericia leve.

La evolución natural de la leptospirosis leve casi siempre conduce a la resolución espontánea en siete a 10 días, aunque se han documentado síntomas persistentes. En ausencia de un diagnóstico clínico y tratamiento antimicrobiano, la tasa de mortalidad de la leptospirosis leve es baja.

Leptospirosis grave Aunque es probable que el inicio de la leptospirosis grave sea semejante al de la forma leve, la enfermedad grave a menudo evoluciona con rapidez y se acompaña de una mortalidad que varía de 1 a 50%. Las tasas de mortalidad más altas se relacionan con edad >40 años, alteración del estado mental, insuficiencia renal aguda, insuficiencia respiratoria, hipotensión y arritmias. El cuadro clínico típico, a menudo llamado *síndrome de Weil*, consiste en la tríada de hemorragia, ictericia y nefropatía aguda.

Los pacientes mueren por choque séptico con falla de múltiples órganos y complicaciones hemorrágicas graves, que por lo general afectan los pulmones (hemorragia pulmonar), tubo digestivo (melena, hemoptisis), aparato urogenital (hematuria) y piel (petequias, equimosis y hemorragia en los sitios de punción venosa). La hemorragia pulmonar (con o sin ictericia) ahora se reconoce como un problema de salud pública extendido, se manifiesta con tos, dolor torácico, dificultad respiratoria y hemoptisis que puede no ser evidente hasta que el paciente está intubado.

La ictericia se observa en 5 a 10% de todos los pacientes con leptospirosis; puede ser intensa y dar un tono anaranjado a la piel, pero casi nunca se relaciona con necrosis hepática fulminante. La exploración física puede revelar crecimiento y sensibilidad hepáticos.

La nefropatía aguda es frecuente en la enfermedad grave, se presenta después de varios días de enfermedad y puede ser oligúrica o no oligúrica. Las alteraciones electrolíticas típicas incluyen hipopotasemia e hiponatremia. La pérdida de magnesio en la orina es un fenómeno único de la nefropatía por leptospiras. La hipotensión se relaciona con necrosis tubular aguda, oliguria o anuria; exige reanimación con líquidos y a veces tratamiento vasopresor. La hemodiálisis puede salvar la vida; por lo general la función renal se normaliza en los sobrevivientes.

Otros síndromes consisten en pancreatitis (necrosante), colecistitis, afectación del músculo esquelético, rabdomiólisis (con aumento moderado de la creatina cinasa sérica) y manifestaciones neurológicas que incluyen meningitis aséptica. La afectación cardiaca a menudo se refleja en el electrocardiograma como cambios inespecíficos en ST y la onda T. Las alteraciones de la repolarización y las arritmias se consideran factores de pronóstico adverso. Hay descripciones de miocarditis. Las complicaciones hematológicas raras incluyen hemólisis, púrpura trombocitopénica trombótica y síndrome hemolítico urémico.

Los síntomas de largo plazo después de la leptospirosis grave son fatiga, mialgia, malestar y cefalea, y pueden persistir por años. Una secuela *reconocida* de la leptospirosis es la uveítis autoinmunitaria, la cual puede volverse crónica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de la leptospirosis debe basarse en un antecedente de exposición pertinente combinado con cualquiera de las manifestaciones diversas de la enfermedad. Los viajeros que regresan de zonas endémicas casi siempre tienen antecedente de actividades recreativas en agua dulce u otro contacto mucoso o percutáneo con aguas superficiales o suelo contaminados. Entre los sujetos que no hicieron un viaje, debe explorarse algún antecedente de contacto recreativo con agua y riesgos laborales, que incluyen el contacto directo o indirecto con animales (véase "Epidemiología", antes).

Si bien los hallazgos bioquímicos, hematológicos y urinarios en la leptospirosis aguda son inespecíficos, ciertos patrones pueden sugerir el diagnóstico. Los resultados de laboratorio casi siempre muestran signos de una infección bacteriana, incluida leucocitosis con desviación a la izquierda y aumento de los marcadores de inflamación (proteína C reactiva y velocidad de eritrosedimentación). La trombocitopenia (recuento plaquetario $\leq 100 \times 10^9$/L) es frecuente y se relaciona con hemorragia e insuficiencia renal. En la enfermedad grave puede haber signos de activación de la coagulación, que van desde anomalías limítrofes hasta trastornos graves compatibles con DIC, definida por los criterios internacionales. La leptospirosis siempre afecta los riñones. Los hallazgos relacionados van de cambios en el sedimento urinario (leucocitos, eritrocitos y cilindros hialinos o granulares) y proteinuria ligera en la enfermedad leve, a insuficiencia renal e hiperazoemia en la forma grave. La insuficiencia renal hipopotasémica no oligúrica (véase "Manifestaciones clínicas", antes) es característica de la leptospirosis temprana. La concentración de bilirrubina sérica puede ser alta, pero el incremento de aminotransferasa y fosfatasa alcalina casi siempre es moderado. Aunque no son frecuentes los síntomas clínicos de pancreatitis, la concentración de amilasa a menudo es alta. Cuando aparecen síntomas de meningitis aséptica, el examen del LCR muestra pleocitosis, que va de unas cuantas células a >1 000 células/μL, con predominio de polimorfonucleares. La concentración de proteína en el LCR puede ser alta; la de glucosa es normal.

En la leptospirosis grave, las anomalías pulmonares radiográficas son más frecuentes de lo que podría esperarse con base en la exploración física (fig. 208-4). El hallazgo radiográfico más frecuente es un patrón alveolar bilateral en parches que corresponde a hemorragia alveolar dispersa. Estas alteraciones afectan sobre todo los lóbulos inferiores. Otros hallazgos incluyen densidades pleurales (representan zonas hemorrágicas) y atenuación difusa en vidrio despulido, típica del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*).

El diagnóstico definitivo de la leptospirosis se basa en el aislamiento de la bacteria, en un resultado positivo en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) o en la seroconversión o aumento del título de anticuerpo. En casos con evidencia clínica sólida de infección, se necesita un solo título de 1:200 a 1:800 (depende de que el caso ocurra en una zona poco endémica o muy endémica) en la prueba de aglutinación microscópica (MAT, *microscopic agglutination test*). Lo preferible es detectar un aumento de cuatro veces o más en el título entre las muestras séricas de la fase aguda y la convaleciente. Por lo general, los anticuerpos no alcanzan cifras detectables hasta la segunda semana de la enfermedad. La respuesta de anticuerpos puede alterarse con el tratamiento antibiótico temprano.

Los procedimientos serológicos estándar son la MAT, que emplea una batería de cepas vivas de leptospira, y el enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzime-linked immunosorbent assay*), que emplea un antígeno muy reactivo. Por lo general, la MAT está disponible sólo en laboratorios especializados; se usa para determinar el título de anticuerpos y para la identificación tentativa del serogrupo de leptospira implicado, y cuando se cuenta con información epidemiológica de fondo, el seroti-

po putativo. Este punto subraya la importancia de las pruebas para los antígenos representativos de los serotipos prevalentes en el área geográfica particular. Sin embargo, las reacciones cruzadas son frecuentes, por lo que la identificación definitiva del serotipo o serogrupo infectante no es posible sin aislar el microorganismo causal. Como las pruebas serológicas carecen de sensibilidad en la fase aguda temprana de la enfermedad (hasta el día cinco), no sirve de base para decidir de manera oportuna el inicio del tratamiento.

Además de MAT y ELISA, ya se crearon varias pruebas rápidas con valor diagnóstico y algunas están disponibles en el comercio. Estas pruebas rápidas aplican sobre todo metodología de flujo lateral, aglutinación (de látex) o ELISA, y son bastante sensibles y específicas, aunque los resultados publicados en la bibliografía varían, quizá como consecuencia de las diferencias en la interpretación de la prueba, riesgos de (re)exposición, distribución de serotipos y el uso de paneles séricos con sesgos. Estos métodos no necesitan cultivo ni instalaciones para MAT y son útiles en instituciones que carecen de infraestructura médica sólida. Las metodologías de PCR, en particular la PCR en tiempo real, se ponen en marcha cada vez más. En comparación con la serología, la PCR ofrece una gran ventaja: la capacidad para confirmar el diagnóstico de leptospirosis con un alto grado de exactitud durante los primeros cinco días de la enfermedad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la leptospirosis es amplio, reflejo de las manifestaciones clínicas diversas de la enfermedad. Aunque la transmisión de la leptospirosis es más frecuente en regiones tropicales y subtropicales, la ausencia del antecedente de un viaje no descarta el diagnóstico. Cuando predominan la fiebre, cefalea y mialgia, deben considerarse la influenza y otras infecciones virales menos frecuentes (p. ej., dengue y chikungunya). El paludismo, fiebre tifoidea, ehrlichiosis, hepatitis viral e infección aguda por VIH pueden simular las etapas iniciales de la leptospirosis y es importante identificarlas. Las enfermedades por rickettsias, infecciones hantavirales (fiebre hemorrágica con síndrome renal o síndrome cardiopulmonar por hantavirus) y el dengue comparten características epidemiológicas y clínicas de la leptospirosis. Hay informes de infecciones dobles. En vista de esto, es recomendable realizar pruebas serológicas para hantavirus, rickettsias y virus del dengue cuando se sospecha leptospirosis. En caso de hemorragia, deben considerarse la fiebre hemorrágica del dengue y otras fiebres hemorrágicas virales, como la infección por hantavirus, fiebre amarilla, fiebre del Valle del Rift, infecciones por filovirus y fiebre de Lassa.

TRATAMIENTO LEPTOSPIROSIS

La leptospirosis grave debe tratarse con penicilina IV **(cuadro 208-1)** en cuanto se considere el diagnóstico. Las leptospiras son muy susceptibles a una amplia variedad de antibióticos, y la intervención temprana permite prevenir o reducir la gravedad de la falla orgánica mayor. Aunque los estudios que apoyan el tratamiento antibiótico han tenido resultados contradictorios, los estudios clínicos son difíciles de realizar en instituciones en las que a menudo los pacientes solicitan atención en las etapas avanzadas de la enfermedad. Es menos probable que los antibióticos beneficien a los individuos que ya tienen daño orgánico. Dos estudios abiertos con asignación al azar que compararon la penicilina con cefotaxima parenteral, ceftriaxona parenteral y doxiciclina no mostraron diferencias significativas entre los antibióticos en cuanto a complicaciones y riesgo de muerte. Por tanto, la ceftriaxona, cefotaxima o doxiciclina son una alternativa satisfactoria a la penicilina para el tratamiento de la leptospirosis grave.

En los casos leves se recomienda el tratamiento oral con doxiciclina, azitromicina, ampicilina o amoxicilina. En regiones que también son endémicas para las enfermedades por rickettsias, los fármacos de elección son doxiciclina y azitromicina. Raras veces se desarrolla una reacción de Jarisch-Herxheimer horas después de iniciar el tratamiento antimicrobiano.

La atención intensiva de apoyo para la leptospirosis es esencial y puede salvar la vida. Los pacientes con disfunción renal no oligúrica necesitan reanimación intensiva con líquidos y electrolitos para prevenir la deshidratación y la insuficiencia renal oligúrica. Debe iniciarse la diálisis peritoneal o hemodiálisis en pacientes con insuficiencia renal oligúrica. Está demostrado que el inicio rápido de la hemodiálisis reduce el riesgo de muerte y casi siempre se necesita sólo por periodos cortos.

CUADRO 208-1 Tratamiento y quimioprofilaxia de leptospirosis en adultos[a]

Indicación	Régimen
Tratamiento	
Leptospirosis leve	Doxiciclina[b] (100 mg VO c/12 h) *o* Amoxicilina (500 mg VO c/8 h) *o* Ampicilina (500 mg VO c/8 h)
Leptospirosis moderada/grave	Penicilina (1.5 millones de unidades IV o IM c/6 h) *o* Ceftriaxona (2 g/día IV) *o* Cefotaxima (1 g IV c/6 h) *o* Doxiciclina (dosis de impregnación 200 mg IV, luego 100 mg IV c/12 h)
Quimioprofilaxia[c]	
	Doxiciclina[b] (200 mg VO una c/semana) *o* Azitromicina (250 mg VO 1 o 2 veces a la semana)

[a] Todos los regímenes se administran siete días. [b] La doxiciclina no debe administrarse a pacientes embarazadas o niños. [c] La eficacia de la profilaxia con doxiciclina en situaciones endémicas o epidémicas aún no está clara. Los experimentos en modelos animales y un modelo de rentabilidad indican que la azitromicina tiene varias características que podrían hacerla eficaz como tratamiento y profilaxia.

Es probable que los pacientes con hemorragia pulmonar tengan reducción de la distensibilidad pulmonar (como en el ARDS) y se beneficien con la ventilación mecánica con volúmenes de ventilación pulmonar bajos para evitar las presiones ventilatorias altas. La evidencia sobre el uso de glucocorticoides y desmopresina como tratamiento adjunto para la afectación pulmonar en la leptospirosis grave es contradictoria.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes con leptospirosis se recupera. Sin embargo, puede haber síntomas posteriores a la enfermedad, en particular los semejantes a la depresión, que persisten años después de la enfermedad aguda. Las tasas de mortalidad son más altas entre pacientes ancianos y los que tienen la forma grave de la enfermedad (hemorragia pulmonar, síndrome de Weil). La leptospirosis durante el embarazo conlleva tasas altas de mortalidad fetal. El seguimiento de largo plazo de los pacientes con insuficiencia renal y disfunción hepática documenta una recuperación adecuada de las funciones renal y hepática.

PREVENCIÓN

Las personas que pueden exponerse a *Leptospira* por su ocupación o su participación en actividades recreativas en agua dulce deben estar informadas de los riesgos. Las medidas para controlar la leptospirosis consisten en evitar la exposición a orina y tejidos de animales infectados con el uso de gafas, calzado y equipo protectores. Deben considerarse estrategias dirigidas al control de roedores.

En general, se dispone de vacunas para ganado y animales de compañía y debe fomentarse su empleo. La vacuna veterinaria usada en una zona determinada debe contener los serotipos conocidos en esa área. Por desgracia, algunos animales vacunados excretan leptospiras en la orina. En algunos países europeos y asiáticos se ha vacunado a seres humanos contra el serotipo específico prevalente en una región, y esta medida ha sido efectiva. Aunque se publicó un estudio a gran escala de vacunación humana en Cuba, no pueden inferirse conclusiones sobre la eficacia y reacciones adversas debido a los detalles insuficientes sobre el diseño del estudio. La eficacia de la quimioprofilaxia con doxiciclina (200 mg una vez a la semana) o azitromicina (en embarazadas y niños) está en discusión, pero la administración enfocada antes y después de la exposición está indicada en casos de exposición corta bien definida (cuadro 208-1).

209 Borreliosis

Alan G. Barbour

La borreliosis o fiebre recurrente es la infección por cualquiera de las espiroquetas de la especie *Borrelia*. Desde la antigua Grecia los médicos distinguían entre la fiebre recurrente y otros cuadros febriles por sus signos iniciales característicos: dos episodios de fiebre o más separados por periodos variables de bienestar. En el siglo XIX la fiebre recurrente constituyó una de las primeras enfermedades en ser vinculada con un microbio específico, gracias a un hallazgo característico de laboratorio: la presencia de gran número de espiroquetas del género *Borrelia* en la sangre.

El hospedador reacciona con una inflamación sistémica que origina cuadros que van de un síndrome similar a gripe, a septicemia. Otras manifestaciones son las consecuencias de la afectación del sistema nervioso central (SNC) y coagulopatías. La variación antigénica de las proteínas de superficie de las espiroquetas explica la infección con su evolución recurrente. La inmunidad adquirida surge después de la aparición seriada de anticuerpos contra cada una de las variantes que surgen durante la infección. El tratamiento con antibióticos permite la cura rápida, aunque con el peligro de que aparezca una reacción de Jarisch-Herxheimer moderada o grave.

La fiebre recurrente transmitida por piojos causó grandes epidemias ya entrado el siglo XX y aparece en la actualidad en la zona noreste de África. Sin embargo, hoy día muchos de los casos de dicha fiebre son transmitidos por garrapatas. Los casos esporádicos y los brotes pequeños se distribuyen en forma focal en casi todos los continentes y el más afectado es África. En América del Norte la mayor parte de los señalamientos de fiebre recurrente ha provenido de la zona occidental de Estados Unidos y de Canadá. A pesar de ello, el descubrimiento reciente de que otra especie en el grupo de fiebre recurrente origina enfermedad en seres humanos con la misma distribución geográfica que la enfermedad de Lyme (cap. 210) ha confundido las diferenciaciones epidemiológicas entre los dos tipos principales de borreliosis.

ETIOLOGÍA

Se observaron originalmente en la sangre de personas con fiebre recurrente en la década de 1880 (www.youtube.com/watch?v=VxDPV2lBd9U) finos filamentos microscópicos ondulados que se desplazaban en una dirección para después asumir la forma espiral y desplazarse en sentido contrario. Tales microorganismos fueron clasificados como espiroquetas y agrupados en varias especies del género *Borrelia*. Fue apenas en la década de 1960 en que se aislaron los microorganismos en cultivo puro. El medio novedoso de cultivo y sus derivados poseía abundantes ingredientes que iban de sencillos (como aminoácidos y *N*-acetilglucosamina), a más complejos (como hidrolizados de suero y proteínas). La escasa capacidad de biosíntesis de las borrelias se explica porque su genoma tiene un contenido que equivale a 25% del de *Escherichia coli*.

A semejanza de otras espiroquetas, las borrelias en forma ondulada tienen dos membranas: la anterior que está adosada con mayor laxitud que en otras bacterias de doble membrana como *E. coli*. En consecuencia, los microorganismos fijos con membranas dañadas pueden asumir formas muy diversas en las extensiones y las preparaciones histológicas. Los flagelos de las espiroquetas se disponen entre las dos membranas y no en la superficie del microorganismo. A pesar de que en lo que se refiere a sus propiedades de tinción son técnicamente gramnegativas, las borrelias de 10 a 20 µm de longitud con diámetro de 0.1 a 0.2 µm son demasiado finas como para ser detectadas por el microscopio de campo brillante, en muestras teñidas con tinción de Gram.

EPIDEMIOLOGÍA

Borrelia sp. que ocasionan borreliosis (fiebre recurrente) muestran distribuciones geográficas circunscritas y precisas **(cuadro 209-1)**. La excepción es *Borrelia recurrentis*, que constituye también la única especie transmitida por piojos. La borreliosis transmitida por piojos (LBRF; *louse-borne relapsing fever*) suele ser transmitida por el piojo corporal (*Pediculus humanus corporis*), del que los seres humanos constituyen el reservorio. El contagio no se produce con la propia picadura, sino cuando el portador frota las heces del insecto en el sitio de la picadura con sus dedos en respuesta a la irritación, o por la inoculación de heces en las conjuntivas o en una herida abierta. La transmisión de LBRF se limita a Etiopía y países vecinos, pero antes la enfermedad tenía una distribución global y subsiste esa posibilidad. En casos de hambruna, desastres naturales, migración de refugiados y guerras, surgen las circunstancias idóneas para que se produzcan epidemias con miles de casos de LBRF.

Todas las demás especies identificadas de microorganismos de borreliosis son transportadas por garrapatas y en la mayor parte de los casos por las garrapatas blandas del género *Ornithodoros* **(fig. 209-1)**. En muchos de los continentes aparece la borreliosis por picadura de garrapata (TBRF, *tick-borne relapsing fever*), pero no se le identifica en entornos tropicales, de desierto bajo, ártico o alpinos, o en ellos es rara. En casi todas las especies, el reservorio de la infección son los mamíferos de tamaño pequeño o mediano, por lo común roedores, pero a veces cerdos y otros animales domésticos que viven en hábitat de seres humanos o en sus alrededores. Sin embargo, una especie, *Borrelia duttonii*, en países subsaharianos de África se conserva en gran medida por transmisión de garrapatas entre hospedadores humanos. En América del Norte, TBRF se observa en la forma de casos aislados o pequeños grupos a través de la exposición transitoria de personas a edificios o cavernas infestadas en zonas menos pobladas en que los roedores reservorios tienen sus nidos. Las dos especies de *Borrelia* principales que están distribuidas en América del Norte son *Borrelia hermsii* (en la zona occidental montañosa) y *Borrelia turicatae* (en la región suboccidental y sur/central). Las garrapatas suaves vectoras se alimentan típicamente durante 30 minutos pero no más, por lo común sin que la víctima se percate mientras está dormida. La transmisión transovárica de una generación de garrapatas a la siguiente denota que el riesgo de infección puede persistir en zonas mucho después de que se han erradicado los mamíferos reservorios a los que se achaca el trastorno.

Borrelia miyamotoi, un patógeno recién identificado, pertenece a la clase de especies de fiebre recurrente, pero es transmitida a los seres humanos desde otros mamíferos por garrapatas duras (como *Ixodes scapularis* en la zona oriental de Estados Unidos), que también transmite la enfermedad de Lyme, babesiosis, anaplasmosis, ehrlichiosis y la encefalitis por arbovirus. *B. miyamotoi* se adquiere en actividades al aire libre y por contacto con garrapatas en zonas boscosas y con matorrales durante lapsos de recreo, trabajo o actividades alrededor del hogar. En personas que residen en zonas en que coexisten *B. miyamotoi* y *Borrelia burgdorferi*, la prevalencia de anticuerpos contra la primera es cercana a un tercio de la de la segunda.

PATOGENIA E INMUNIDAD

A diferencia de las espiroquetas de LBRF, las transmitidas por TBRF penetran en el cuerpo en la saliva de la garrapata desde que comienza a succionar. A partir del inóculo de unas cuantas espiroquetas, éstas proliferan en la sangre y su número se duplica cada 6 h hasta llegar a 10^6-10^7/mL o más.

CUADRO 209-1 Especies de *Borrelia* de fiebre recurrente, por región geográfica, vectores y reservorio primario

Especie	Regiones	Artrópodos vectores	Reservorio primario
B. crocidurae	África	*Ornithodoros erraticus, O. sonrai* (garrapatas blandas)	Mamíferos
B. duttonii	África	*O. moubata*	Seres humanos
B hermsii	Norteamérica	*O. hermsii*	Mamíferos
B. hispanica	Europa, Norteamérica	*O. erraticus* complejo	Mamíferos
B. miyamotoi	Eurasia, Norteamérica	Especies de *Ixodes* (garrapatas duras)	Mamíferos
B. persica	Eurasia	*O. tholozani*	Mamíferos
B. recurrentis	África, global[a]	*Pediculus humanus corporis* (piojo del cuerpo)	Seres humanos
B. turicatae	Norteamérica	*O. turicata*	Mamíferos
B. venezuelensis	América Central y del Sur	*O. rudis*	Mamíferos

[a] La transmisión se limita actualmente a Etiopía y países vecinos, pero la infección por *B. recurrentis* tuvo antes una distribución global y subsiste dicha posibilidad.

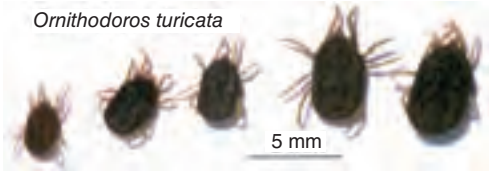


FIGURA 209-1. Garrapatas blandas *Ornithodoros turicata* en diferentes edades.

Las especies de *Borrelia* son patógenos extracelulares; su presencia en el interior de las células posiblemente representa el final y muerte de la bacteria después de la fagocitosis. La unión de las espiroquetas con los eritrocitos culmina en la agregación de estos últimos, su secuestro en el bazo y el hígado, y la aparición de hepatoesplenomegalia y anemia. Es probable que alguna hemopatía sea la consecuencia de la trombocitopenia, menor producción hepática de factores de coagulación o bloqueo de vasos finos por cúmulos de espiroquetas, eritrocitos y plaquetas. Algunas especies son neurotrópicas y a menudo penetran en el encéfalo, donde están amparadas relativamente de los mecanismos inmunitarios del hospedador. Las espiroquetas de la borreliosis cruzan la barrera maternofetal y dañan e inflaman la placenta, lo cual origina retraso del crecimiento intrauterino e infección congénita.

Las especies de *Borrelia* no tienen exotoxinas potentes ni una endotoxina de lipopolisacárido, pero poseen abundantes lipoproteínas en la membrana, cuyo reconocimiento y unión por parte de los receptores tipo Toll en las células del hospedador puede ocasionar cuadros proinflamatorios similares a las de una endotoxemia, con mayores concentraciones del factor α de la necrosis tumoral, e interleucinas 6 y 8.

Los anticuerpos IgM que son específicos de la lipoproteína de superficie que define el serotipo aparecen después de unos cuantos días de la infección y pronto alcanzan una concentración que origina lisis de las bacterias en la sangre, por su acción bactericida directa o por opsonización. La liberación de grandes cantidades de lipoproteínas y otros productos bacterianos en las bacterias en fase de muerte provoca una "crisis", durante la cual aumenta la temperatura, hay hipotensión y surgen otros signos de choque. Aparece un fenómeno similar en algunos pacientes poco después de comenzar la antibioticoterapia, y se caracteriza por el empeoramiento repentino del trastorno, situación llamada reacción de Jarisch-Herxheimer (JHR; *Jarisch-Herxheimer reaction*).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La borreliosis se manifiesta en un principio por fiebre de inicio repentino. Los periodos febriles se caracterizan por alternar con lapsos afebriles intermedios de unos cuantos días; esta distribución se produce cuando menos dos veces. La temperatura del paciente es ≥39°C y puede llegar a 43°C. El primer episodio febril suele terminar en una crisis que dura de 15 a 30 min y comprende escalofríos, nuevo aumento de la temperatura, aceleración del pulso y aumento de presión arterial. Después de la fase de crisis surge diaforesis profusa, disminución de la temperatura e hipotensión, que por lo regular persiste varias horas. En LBRF el primer episodio de fiebre no es remitente durante tres a seis días, y poco después aparece un solo episodio de menor intensidad. En TBRF, surgen múltiples periodos febriles que duran uno a tres días cada uno. En ambas formas, el intervalo entre las crisis febriles va de cuatro a 14 días, a veces con síntomas de malestar general y fatiga.

Los síntomas que acompañan a las fiebres suelen ser inespecíficos. El primer episodio febril y los siguientes pueden acompañarse de cefalea, rigidez del cuello, artralgia, mialgia y náusea. La esplenomegalia y la hepatomegalia causan dolor abdominal. Durante LBRF es frecuente que surja tos no productiva, y en combinación con la fiebre y las mialgias, dicha situación puede sugerir la presencia de influenza. Durante TBRF a veces surge el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

En la exploración física la persona puede mostrar delirio o apatía. Puede haber piojos corporales en las ropas del paciente o signos de picaduras de insectos en el cuerpo. En regiones en que priva la infección por *B. miyamotoi*, en la piel se detecta incrustada una garrapata dura. Son frecuentes durante LBRF epistaxis, petequias y equimosis, pero no en TBRF. La esplenomegalia o el dolor del bazo a la palpación son frecuentes en ambas formas de borreliosis. La mayoría de los pacientes de LBRF y cerca de 10% de enfermos con TBRF muestran hepatomegalia discernible.

Los signos neurológicos de localización son más frecuentes en TBRF que en LBRF. En América del Norte, la infección por *B. turicatae* genera manifestaciones neurológicas con más frecuencia que la infección por *B. hermsii*. La meningoencefalitis origina a veces hemiplejia o afasia residuales. Surgen en ocasiones mielitis y radiculopatía. Las formas más frecuentes de neuritis craneal son parálisis de Bell unilateral o bilateral e hipoacusia por afectación de los pares craneales VII u VIII, y aparecen típicamente en el segundo o tercer episodio febril, pero no en el primero. Las deficiencias visuales por iridociclitis o panoftalmitis en uno o ambos lados pueden ser permanentes. En LBRF, se piensa que las manifestaciones neurológicas, como alteraciones del estado psíquico o cuello rígido, son consecuencias de la espiroquetemia y de la inflamación sistémica, y no de la invasión directa del sistema nervioso.

La miocarditis al parecer es frecuente con las dos formas de borreliosis y causa algunas muertes. Muy a menudo, dicho signo se manifiesta por ritmos de galope en la auscultación del corazón, prolongación del intervalo QT_c y cardiomegalia y edema pulmonar en la radiografía de tórax.

Los estudios de laboratorio general generan resultados inespecíficos. Es frecuente que haya anemia normocítica leve o moderada, pero no surgen hemólisis franca ni hemoglobinuria. El número de leucocitos suele estar en límites normales o hay moderada leucocitosis y la leucopenia aparece durante la crisis. El número de plaquetas disminuye a <50 000 células/μL. Aparecen a veces signos de hepatitis en los estudios de laboratorio y hay mayores concentraciones séricas de bilirrubina no conjugada y aminotransferasas; a veces hay prolongación moderada de los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial.

El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) está indicado en casos en que se sospeche borreliosis con signos de meningitis o meningoencefalitis. La presencia de pleocitosis a base de mononucleares e incremento moderado o leve de proteína justifica la antibioticoterapia intravenosa en casos de TBRF.

Las manifestaciones y la evolución de la infección por *B. miyamotoi* no se han definido por completo, pero las notificaciones hasta la fecha indican que el signo señalado con más frecuencia por los pacientes al acudir por primera vez al médico, es la fiebre sin síntomas respiratorios, que comenzó una o dos semanas después de la picadura de una garrapata o que reapareció una o dos veces en algunos casos. En el adulto con inmunodepresión se han corroborado meningoencefalitis con espiroquetas en LCR.

DIAGNÓSTICO

El personal de salud debe pensar en la posibilidad de borreliosis cuando un paciente tiene el patrón característico de fiebre y el antecedente de exposición reciente (en término de una o dos semanas anteriores al comienzo de la fiebre) a piojos corporales o garrapatas blandas en áreas geográficas en que hay transmisión pasada o actual corroborada. Ante la longevidad de las garrapatas y la transmisión transovárica del patógeno en ellas, es posible que se diagnostique algún caso de borreliosis años después del último caso notificado en la localidad.

El elemento básico para el diagnóstico por medio de estudios de laboratorio sigue siendo el mismo de hace 100 años: detección directa de las espiroquetas con el estudio microscópico de la sangre. El recuento diferencial manual de leucocitos por tinción de Wright o Giemsa suele revelar la presencia de espiroquetas en frotis finos si su concentración es $\geq 10^5$/mL y se exploran algunos de los campos con inmersión en aceite **(fig. 209-2)**. El momento preferido para obtener una muestra de sangre se sitúa entre el comienzo de la fiebre y su punto máximo. Pueden revelarse menores concentraciones de espiroquetas en un frotis de gota gruesa de sangre teñida directamente con naranja de acridina y después explorada con microscopio por fluorescencia, tratada con ácido acético al 0.5% antes de utilizar la tinción de Giemsa o Wright. Un método que puede usarse en vez del frotis fijo de sangre es el frotis húmedo de sangre con anticoagulante mezclado con solución salina y examinado por medio del microscopio con contraste de fase o campo oscuro en busca de espiroquetas móviles.

Se utilizan con frecuencia cada vez mayor para revisar un extracto de sangre, la reacción en cadena de polimerasa (PCR, *polimerase chain reaction*) y técnicas similares con amplificación de DNA. El uso de PCR puede indicar la presencia de espiroquetas entre uno y otro episodios febriles porque ya hay variantes de escape en la población cuando se neutraliza la primera oleada de bacterias.

El cultivo de sangre o de LCR en el caldo de Barbour-Stoenner-Kelly es una opción para aislar especies de *Borrelia*, excepto *B. miyamotoi*, que no es cultivable o apenas lo es. Sin embargo, son pocos los laboratorios que realizan tal técnica. Otro método en el caso de especies de *Borrelia* transmitida por garrapatas incluido *B. miyamotoi* es la inoculación de sangre o LCR en ratones inmunodeprimidos y estudiar la sangre del animal después de unos días.

Son pocas las opciones para la confirmación serológica de la infección. Casi todas las pruebas que se consiguen en el comercio o de laboratorios

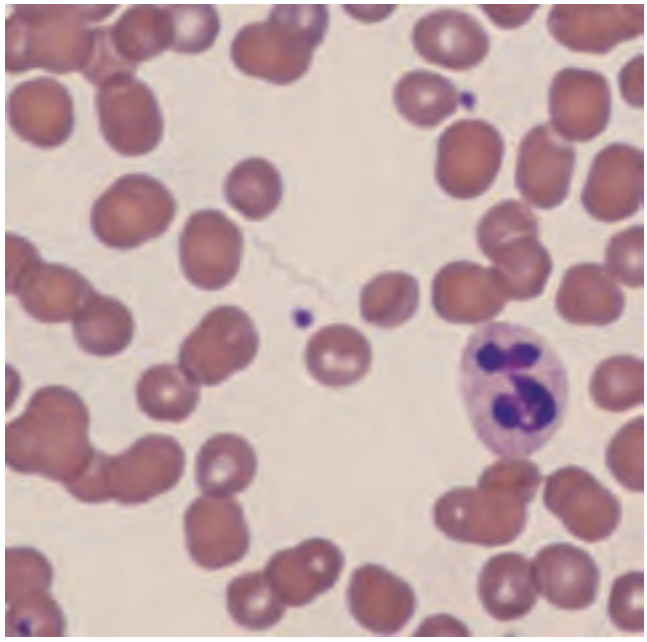


FIGURA 209-2. Microfotografía de espiroquetas de borreliosis por picadura de garrapatas (*Borrelia turicatae*), en un frotis fino de sangre con tinción de Wright-Giemsa. Se incluyen en la figura polimorfonucleares y dos plaquetas.

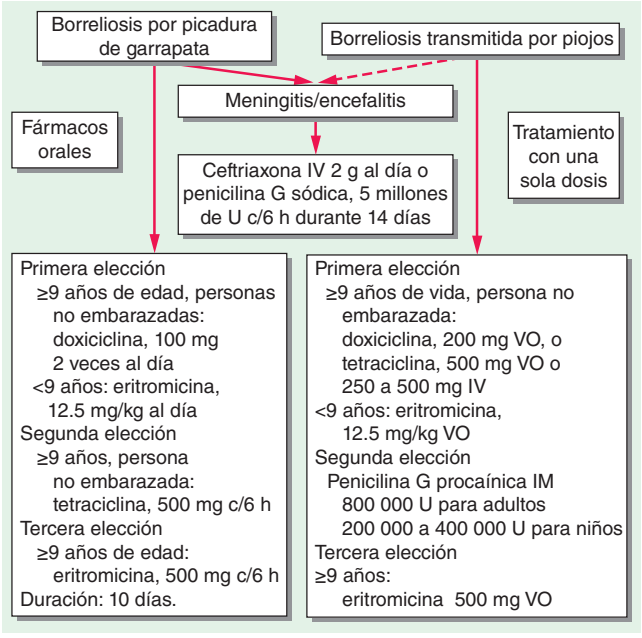


FIGURA 209-3. Algoritmo para tratar la borreliosis. Si no se sabe si la persona tiene borreliosis por picadura de garrapata o por piojos, habrá que tratarla como si fuera de garrapata. La ***línea punteada*** indica que es poco común la invasión del sistema nervioso central en la borreliosis transmitida por piojos.

especializados se basan en microorganismos completos de una sola especie de *Borrelia*. Dichos procedimientos posiblemente no detecten las principales variantes antigénicas a las cuales el paciente reacciona principalmente o pueden generar resultados positivos falsos a causa de anticuerpos contra antígenos en reacciones cruzadas, provenientes de bacterias similares, incluida *B. burgdorferi*. Las técnicas más promisorias nuevas en fases de perfeccionamiento se basan en antígenos obtenidos por bioingeniería como GlpQ, un antígeno proteínico de todas las especies de *Borrelia* de fiebre recurrente (incluidas *B. miyamotoi*), pero no de especie alguna de enfermedad de Lyme.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

De acuerdo con los datos de exposición residencial, laboral, de viajes y recreo del paciente, el diagnóstico diferencial de borreliosis comprende una o más de las infecciones siguientes que poseen características de periodicidad de la fiebre o un solo periodo febril extenso sin síntomas de orden general, inespecíficos: fiebre de garrapatas de Colorado (las que, junto con el dengue, tienen un ciclo febril en "silla de montar"); la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas y otras rickettsiosis, ehrlichiosis, anaplasmosis, infecciones por arbovirus transmitidas por garrapatas y babesiosis en Norteamérica, Europa, Rusia y el Noreste Asiático. En diversas zonas del continente americano, de Asia y en gran parte de África, hay que considerar la posibilidad de que intervengan paludismo, fiebre tifoidea, tifus y otras rickettsiosis, dengue, brucelosis y leptospirosis. Con base en el área geográfica y tipos de exposición, la borreliosis puede complicarse por paludismo, tifus transmitido por piojos, fiebre tifoidea o enfermedad de Lyme.

TRATAMIENTO BORRELIOSIS

Las penicilinas y las tetraciclinas han sido los antibióticos más indicados contra la borreliosis desde hace varias décadas. En segundo lugar está la eritromicina, desde hace mucho tiempo. No hay datos de que haya surgido resistencia adquirida contra tales antibióticos. Las especies de *Borrelia* también son susceptibles a muchas de las cefalosporinas y al cloranfenicol, pero se ha acumulado menor experiencia clínica con tales fármacos. Las borrelias son relativamente resistentes a la rifampicina, las sulfonamidas, las fluoroquinolonas y los aminoglucósidos. En término de horas de haber aplicado la primera dosis de un antibiótico eficaz no se detectan ya en la sangre las espiroquetas.

Basta una sola dosis de antibiótico para tratar LBRF **(fig. 209-3)**. La tasa de recurrencia después de tratamiento con antibiótico es ≤5%. En el caso de adultos es eficaz una sola dosis de tetraciclina oral (500 mg), doxiciclina oral (200 mg) o penicilina G procaínica intramuscular (400 000 a 800 000 unidades). Las dosis correspondientes para niños son tetraciclina oral, 12.5 mg/kg de peso, doxiciclina, 5 mg/kg de peso e IV, y penicilina G procaínica, 200 000 a 400 000 unidades. Si un paciente adulto muestra estupor o náusea, la dosis IV es de 250 a 500 mg. La tetraciclina está contraindicada en embarazadas y mujeres en lactación y en niños <9 años de edad; para personas en estos grupos que son alérgicas a la penicilina, una alternativa es la eritromicina oral (500 mg en el caso de adultos y 12.5 mg/kg en los niños). Las tetraciclinas apenas si son mejores que la penicilina G en cuanto al lapso que media entre la desaparición de la fiebre y la tasa de recurrencia.

Los señalamientos aislados acumulados del tratamiento de TBRF indican una tasa de recurrencia ≥20% después de una sola dosis de fármacos; esta tasa alta de recurrencia posiblemente se debe a la mayor propensión de las especies transmitidas por garrapatas y no de *B. recurrentis* para invadir el SNC, a partir del cual invaden de nuevo la corriente sanguínea después que disminuyen los niveles del antibiótico. Por eso, se recomiendan múltiples dosis de ese fármaco. El tratamiento preferido en adultos es un ciclo de 10 días de tetraciclina (500 mg o 12.5 mg/kg, VO c/6 h), o doxiciclina (100 mg dos veces al día). Si están contraindicadas las tetraciclinas, la alternativa sería eritromicina (500 mg o 12.5 mg/kg, VO c/6 h) durante 10 días. Si se administra un antibiótico lactámico β, se le aplicará por vía IV y no por VO, en particular si se confirma o sospecha la afectación del SNC. En el caso de adultos el régimen incluye la penicilina G (5 millones de unidades IV c/6 h) o la ceftriaxona (2 g IV diariamente) por 10 a 14 días.

Es escasa la experiencia con el tratamiento de infecciones por *B. miyamotoi*, porque quizá dicho microorganismo posee las mismas susceptibilidades a antibióticos que otras especies de *Borrelia*. Mientras se conoce mejor la eficacia del tratamiento, para determinar las medidas contra la infección por *B. miyamotoi* se pueden seguir las guías para la enfermedad de Lyme (incluida la administración parenteral contra la afectación del SNC) porque puede ser difícil descartar una infección intercurrente.

JHR durante el tratamiento de la fiebre recurrente puede ser grave e incluso culminar en la muerte, si no se siguen precauciones para la vigilancia minuciosa ni se ofrece apoyo cardiovascular y volumétrico según se necesite. La sensación de frío, la fiebre y la hipotensión aparecen 2 a 3 h después de haber comenzado el tratamiento con antibióticos. La incidencia de JHR se acerca a 80% en LBRF y 50% en el TBRF. La penicilina y la tetraciclina desencadenan JHR.

PRONÓSTICO

Las tasas de mortalidad en LBRF y TBRF sin tratamiento están entre 10 a 70% y 4 a 10%, respectivamente, y dependen en gran medida de cuadros

intercurrentes como desnutrición y deshidratación. Es más frecuente que la persona fallezca de borreliosis no tratada durante el primer episodio de fiebre. Con la antibioticoterapia expedita, la tasa de mortalidad es de 2 a 5% en el caso de LBRF y <2% en el de TBRF. Los signos que denotan un mal pronóstico incluyen coexistencia de paludismo, tifus o tifoidea; embarazo; estupor o coma en la hospitalización; hemorragia difusa, función hepática deficiente, miocarditis y bronconeumonía. La tasa de mortalidad por JHR en casos de LBRF, si no realiza vigilancia adecuada ni medidas de reanimación, es cercana a 5%. Algunos pacientes han sobrevivido la crisis o JHR sólo para fallecer en forma repentina después ese mismo día o el día siguiente. La borreliosis durante el embarazo a menudo culmina en aborto o muerte fetal, pero no se han señalado malformaciones congénitas. Es posible que persistan las espiroquetas en SNC u otros sitios secuestrados después que mostró resolución la bacteriemia, pero la enfermedad crónica o la discapacidad por una infección persistente no han sido atribuidas a la borreliosis. Al parecer, en personas que residen en áreas endémicas surge inmunidad parcial contra la reinfección.

PREVENCIÓN

No se cuenta con ninguna vacuna contra LBRF ni TBRF. La estrategia fundamental para la prevención es disminuir la exposición a piojos y garrapatas. LBRF puede ser evitada si se mejora la higiene personal, se disminuye el hacinamiento, si hay un mayor acceso a instalaciones de lavado y baños y se usan determinados plaguicidas. Las ropas infestadas constituyen un factor importante para perpetuar a los piojos del cuerpo. El riesgo de TBRF disminuye con la construcción de casas con suelos de concreto o planchas selladas y sin techos de palma o paredes de barro. Las cabañas de troncos conllevan un riesgo particular en América del Norte cuando los roedores fabrican su nido en el techo o debajo de la casa o el porche. El interior de edificios infestados por garrapatas *Ornithodoros* se trata con plaguicidas. Las personas que residen en un entorno de alto riesgo no deben dormir en el suelo, y hay que alejar los lechos de la pared. Con una exposición a TBRF, el tratamiento después de ella con doxiciclina (200 mg en el día uno, seguido de 100 mg/día durante cuatro días) fue eficaz para evitar la infección, en un estudio con grupo testigo.

210 Borreliosis de Lyme

Allen C. Steere

DEFINICIÓN

La borreliosis de Lyme es causada por una espiroqueta, *Borrelia burgdorferi sensu lato*, transmitida por las garrapatas del complejo *Ixodes ricinus*. La infección suele comenzar con alguna lesión cutánea en expansión característica, el eritema migratorio (EM, *erythema migrans*; etapa 1, infección circunscrita). Tras varios días o semanas, la espiroqueta puede diseminarse por vía hematógena a muchos lugares (estadio 2, infección diseminada). Las posibles manifestaciones de la infección diseminada comprenden lesiones cutáneas anulares, meningitis, neuritis craneal o periférica, carditis, bloqueo del nódulo auriculoventricular o dolor musculoesquelético migratorio. Meses o años después, casi siempre después de periodos de infección latente, puede aparecer una artritis intermitente o crónica, encefalopatía o polineuropatía crónicas o acrodermatitis (estadio 3, infección persistente). La mayoría de los enfermos presenta los síntomas iniciales de la enfermedad durante el verano, pero la infección no produce síntomas hasta que alcanza el estadio 2 o 3.

La enfermedad de Lyme se reconoció como una entidad patológica independiente en 1976, después de observar a un grupo de niños de la población de Lyme, Connecticut, que en ese momento se creía tenían artritis reumatoide juvenil. Pronto se observó que era una enfermedad generalizada que afectaba sobre todo la piel, el sistema nervioso, el corazón y las articulaciones. Estudios epidemiológicos en sujetos con EM han atribuido a algunas garrapatas del género *Ixodes* la función de vectores de la enfermedad. En los comienzos del siglo xx se describió el EM en Europa, que se atribuyó a las mordeduras de las garrapatas *I. ricinus*. En 1982, una espiroqueta desconocida, la ahora llamada *Borrelia burgdorferi*, se aisló de garrapatas *Ixodes scapularis* y después en seres humanos con enfermedad de Lyme. El padecimiento se denomina ahora enfermedad o borreliosis de Lyme.

ETIOLOGÍA

Borrelia burgdorferi, el microorganismo causal de la enfermedad de Lyme, es una bacteria microaerófila trofoespecífica. Su genoma es muy pequeño (alrededor de 1.5 Mb) y está conformado por un cromosoma lineal muy peculiar de 950 kb, a la vez que por 17 a 21 plásmidos lineales y circulares. El aspecto más notable del genoma de *B. burgdorferi* es que incluye secuencias que tienen más de 100 lipoproteínas identificadas o previstas, que constituye un número mayor que en cualquier otro microorganismo. La espiroqueta tiene pocas proteínas con actividad biosintética y depende de su hospedador para satisfacer gran parte de sus necesidades nutricionales. No posee secuencias de toxinas reconocibles.

Hoy en día, se conoce en conjunto como *Borrelia burgdorferi sensu lato* (*B. Burgdorferi* en sentido general) a unas 13 especies de *Borrelia* muy relacionadas entre sí. La borreliosis de Lyme, infección de seres humanos, es originada de manera predominante por tres genoespecies patógenas: *B. burgdorferi sensu stricto* (*B. burgdorferi* en sentido estricto, que se le llamará a partir de este momento, *B. burgdorferi*), *Borrelia garinii* y *Borrelia afzelii*. *B. burgdorferi* es la única causa de la infección en Estados Unidos; las tres genoespecies se identifican en Europa y las últimas dos en Asia.

Las cepas de *B. burgdorferi* se subdividen según diversos esquemas de tipificación: uno basado en las variaciones de secuencia de la proteína de la superficie externa C (OspC), otro en las diferencias en la región espaciadora intergénica entre el 16S-23S rRNA (RST o IGS) y una tercera llamada *tipificación de secuencias multilocus*. Con estos sistemas de tipificación, resulta evidente que las cepas de *B. burgdorferi* difieren en cuanto a patogenicidad. Las cepas con OspC tipo A (RST1) parecen ser en particular virulentas y podrían guardar relación con el surgimiento de la variante epidémica de la enfermedad de Lyme al final del siglo xx.

EPIDEMIOLOGÍA

Las 13 genoespecies conocidas de *B. burgdorferi sensu lato* viven en la naturaleza en ciclos enzoóticos, observados en 14 especies de garrapatas que son parte del complejo *I. ricinus*. *Ixodes scapularis* **(fig. 475-1)** es el principal vector en la región nororiental de Estados Unidos, de Maine a Georgia, y en los estados del Medio Oeste, como Wisconsin, Minnesota y Michigan. *I. pacificus* es el vector en los estados occidentales, como California y Oregon. La enfermedad se transmite en toda Europa (desde Gran Bretaña hasta la península escandinava y los países de la porción europea de Rusia) donde *I. ricinus* es el vector, y en la región asiática de Rusia, China y Japón, donde el vector es *I. persulcatus*. Estas garrapatas también transmiten otros microorganismos. En Estados Unidos, *I. scapularis* también transmite *Babesia microti*; *Anaplasma phagocytophilum*; especies Wisconsin de *Ehrlichia*; *Borrelia miyamotoi* y, en raras ocasiones, el virus de la encefalitis de Powassan (virus de la garrapata de venado) (véase "Diagnóstico diferencial", más adelante). En Europa y Asia, *I. ricinus* e *I. persulcatus* transmiten la encefalitis por garrapatas.

Las garrapatas del complejo *I. ricinus* pasan por las fases de larva, ninfa y adulta; en cada una de ellas necesitan sangre para alimentarse. El riesgo de infección en una zona particular depende en gran medida del número de garrapatas en el entorno, así como de sus hábitos de alimentación y de los animales que las hospedan, que evolucionaron de manera diferente en cada región. El ratón de patas blancas y algunos otros roedores es el hospedador preferido de las larvas inmaduras y las ninfas de las garrapatas *I. scapularis* en el noreste. Es fundamental que la garrapata se alimente del mismo hospedador en estos dos estadios inmaduros, porque el ciclo vital de la espiroqueta depende de la transmisión horizontal: al comienzo del verano pasa de las ninfas infectadas a los ratones y al final del mismo de los ratones infectados a las larvas, que luego mudan y se transforman en ninfas infectadas que reinician el ciclo al año siguiente. Es la diminuta ninfa de la garrapata la principal fuente de transmisión de la enfermedad en el ser humano durante los primeros meses del verano. El venado cola blanca, que no participa en el ciclo de vida de la espiroqueta, es el hospedador favorito de la fase adulta de *I. scapularis* y al parecer resulta determinante para la supervivencia de la garrapata.

En la actualidad, la enfermedad de Lyme constituye la infección más frecuente en Estados Unidos y Europa propagada por un vector. Desde que los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) comenzaron la vigilancia en 1982, el número de casos en Estados Unidos se incrementó de manera notable. En la actualidad, se notifican >30 000 casos nuevos cada verano, pero es probable que el número real de casos se acerque más a 300 000 anuales. En Europa, las frecuencias notificadas de la enfermedad son más altas en la zona central del continente y en la península escandinava.

PATOGENIA E INMUNIDAD

Borrelia burgdorferi, para conservar su ciclo enzoótico complejo, debe adaptarse a dos entornos muy diferentes: la garrapata y el mamífero hospedador. La espiroqueta expresa la proteína A de superficie externa (OspA, *outer-surface protein A*) en el intestino medio de la garrapata, en tanto que la OspC presenta regulación positiva al tiempo que el microorganismo se desplaza hacia la glándula salival del artrópodo. En ese sitio, la OspC se une a una proteína de la glándula salival del insecto (Salp15), indispensable para infectar al mamífero hospedador. La garrapata suele permanecer adherida durante 24 h, como mínimo, para que sea posible la transmisión de *B. burgdorferi*. Después de ser inyectada en la piel del ser humano, la espiroqueta modera la OspC y aumenta la lipoproteína V1sE. Esta proteína experimenta variaciones antigénicas extensas, que son necesarias para que la espiroqueta sobreviva. Después de varios días o semanas, *B. burgdorferi* emigra hacia la parte externa de la piel y produce EM y, a veces, se disemina por vía hematógena o en los ganglios linfáticos hacia otros órganos. Los únicos factores conocidos de virulencia de este microorganismo son las proteínas de superficie, que permiten a la espiroqueta unirse a proteínas, integrinas, glucosaminoglucanos o glucoproteínas del mamífero. Por ejemplo, la propagación por la piel y otras matrices hísticas se facilita por la unión de plasminógeno humano y sus activadores a la superficie de la espiroqueta. Algunas especies de *Borrelia* se ligan a proteínas de superficie que adquieren regulador de complemento (FHL-1/reconectina o factor H), que ayudan a proteger a la espiroqueta de la lisis mediada por el complemento. La diseminación del microorganismo por la sangre se facilita al unirse al receptor de fibrinógeno sobre plaquetas activadas ($\alpha_{IIb}\beta_3$) y al receptor de la vitronectina ($\alpha_v\beta_3$) en las células del endotelio. Como su nombre lo indica, las proteínas A y B de unión a la decorina de la espiroqueta se unen a esa sustancia, un glucosaminoglucano que se ubica en las fibrillas de colágena; esta unión quizás explique por qué el microorganismo suele estar alineado con estas fibrillas en la matriz extracelular en el corazón, el sistema nervioso o las articulaciones.

Para controlar y erradicar a *B. burgdorferi*, el hospedador activa sus respuestas inmunitarias innata y adaptativa, con lo cual la espiroqueta es destruida por macrófagos y por mediación de anticuerpos. Como parte de la respuesta inmunitaria innata, el complemento puede causar lisis de la espiroqueta en la piel. Las células en los sitios lesionados liberan citocinas proinflamatorias potentes, como interleucina 6, factor α de necrosis tumoral, interleucina 1β e interferón γ. Los pacientes que son homocigotos para un polimorfismo de receptor 1 tipo Toll (1805GG), principalmente cuando la infección es causada por cepas RST1 altamente inflamatorias de *B. burgdorferi*, tienen una concentración excesiva de citocinas proinflamatorias. La finalidad de esta respuesta inmunitaria adaptativa al parecer es la producción de anticuerpos específicos que opsonizan a la espiroqueta (un paso necesario para su destrucción óptima). Los estudios realizados con matrices proteínicas que expresaban cerca de 1 200 proteínas de *B. burgdorferi*, detectaron respuestas mediadas por anticuerpos contra un total de 120 proteínas de la espiroqueta (en particular, las lipoproteínas de la parte externa de la superficie) en una población de pacientes con artritis de Lyme. La exploración histológica de todos los tejidos afectados revela infiltración por linfocitos, macrófagos y células plasmáticas, con algún grado de daño vascular (que incluye vasculitis leve u oclusión con hipervascularidad). Los datos anteriores sugieren que la espiroqueta quizás estuvo presente en el interior de los vasos sanguíneos o en torno a ellos.

En la infección endozoótica, las espiroquetas *B. burgdorferi* deben sobrevivir este asalto inmunitario sólo durante los meses del verano y antes de regresar a las larvas de garrapata para reiniciar el ciclo al año siguiente. Por el contrario, la infección del ser humano constituye un evento terminal para la espiroqueta. En el transcurso de meses o años, los mecanismos inmunitarios innatos y adaptativos (incluso sin tratamiento antibiótico) controlan en gran medida la infección diseminada y los síntomas sistémicos desaparecen. A pesar de esto, si no se administra un tratamiento antibiótico, las espiroquetas podrían sobrevivir en nichos circunscritos durante varios años más. Por ejemplo, en Estados Unidos la infección por *B. burgdorferi* puede provocar artritis persistente o, en casos aislados, encefalopatía leve o polineuropatía. Por eso, al parecer los mecanismos inmunitarios a la larga logran erradicar casi por completo *B. burgdorferi* de ciertos nichos, como articulaciones o sistema nervioso, y los síntomas desaparecen en la mayoría de los casos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infección temprana: Fase 1 (infección localizada) Ante la pequeñez de las ninfas de las garrapatas ixódidas, muchos enfermos no recuerdan las mordeduras previas. Después de un periodo de incubación de tres a 32 días, suele observarse el eritema migratorio en el sitio de mordedura de la garrapata, que suele aparecer como una mácula o pápula roja que se extiende poco a poco hasta formar una lesión anular grande **(fig. 210-1)**. Al tiempo que el diámetro de la lesión aumenta, suele generar un borde externo rojo vivo con palidez central parcial. A veces, el centro de las lesiones se vuelve intensamente eritematoso e indurado, vesiculoso o necrótico. Otras veces, la lesión expansiva conserva un color rojo intenso uniforme, se observan varios anillos rojos por dentro del más externo o la zona central se vuelve azulada antes de que desaparezca la lesión. Aunque el EM puede aparecer en cualquier lugar, se ubica con más frecuencia en muslos, ingles y axilas. La lesión se palpa caliente, pero suele ser indolora. Hasta 20% de los pacientes carece de esta manifestación cutánea característica.

FIGURA 210-1. Lesión clásica del eritema migratorio (9 cm de diámetro) cerca de la axila derecha. En el centro, la lesión tiene aclaramiento parcial, un borde externo rojo vivo y centro en diana. *(Con autorización y por cortesía de Vijay K. Sikand, MD.)*

Infección temprana: Fase 2 (infección diseminada) En pacientes de Estados Unidos, *B. burgdorferi* suele propagarse por vía hematógena a diversos sitios, en el transcurso de días o semanas de haber comenzado el EM. En estos casos, los individuos presentan con frecuencia lesiones cutáneas anulares secundarias que tienen un aspecto similar al de la lesión inicial. La afectación cutánea a menudo se acompaña de cefalalgia intensa, rigidez leve del cuello, fiebre, escalofríos, dolor musculoesquelético migratorio, artralgias, profundo malestar general y fatiga. Manifestaciones menos frecuentes son linfadenopatía generalizada, esplenomegalia, hepatitis, dolor faríngeo, tos seca, conjuntivitis, iritis o edema testicular. Excepto la fatiga y el letargo, que suelen ser constantes, los signos y los síntomas tempranos de la enfermedad de Lyme son intermitentes y cambiantes. Estos síntomas suelen mejorar o desaparecer en varias semanas, incluso en pacientes no tratados. En cerca de 15% de los casos, la infección se manifiesta por estos síntomas sistémicos inespecíficos.

En la enfermedad de Lyme, los síntomas que sugieren irritación meníngea pueden aparecer en una fase incipiente cuando hay EM, pero no suelen acompañarse de pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) ni de déficit neurológico objetivo. Varias semanas o meses después, en cerca de 15% de los enfermos aparecen alteraciones neurológicas importantes, como meningitis, signos leves de encefalitis, neuritis de los pares craneales (como parálisis facial bilateral), radiculoneuropatía sensitiva o motora, neuropatía periférica, mononeuritis múltiple, ataxia cerebelosa o mielitis, de manera aislada o en diversas combinaciones. En los niños quizá se observe afectación del nervio óptico por la inflamación o la hipertensión intracraneal, lo cual culmina a veces en ceguera. El cuadro clínico habitual en Estados Unidos consiste en síntomas fluctuantes de meningitis acompañados de parálisis facial y radiculoneuropatía periférica. En el LCR, suele haber pleocitosis linfocitaria cerca de 100 células/μL), que con frecuencia coincide con aumento de proteínas y glucosa normal o con reducción leve. En Europa y Asia, el primer signo neurológico es de forma característica el dolor radicular, al que sigue la aparición de pleocitosis en el LCR (lo cual se denomina meningopolineuritis o *síndrome de Bannwarth*), aunque no suele haber signos meníngeos o encefalíticos. Esas anomalías neurológicas tempranas suelen desaparecer por completo en meses, pero en casos raros se presenta después alguna neuropatía crónica.

Unas semanas después del comienzo de la enfermedad, cerca de 8% de los enfermos genera un trastorno cardiaco. La alteración más frecuente consiste en distintos grados de bloqueo auriculoventricular (de primer grado, de Wenckebach, o bloqueo cardiaco completo). Algunos enfermos

tienen una afectación cardiaca más difusa, con cambios electrocardiográficos de miopericarditis aguda, trastornos de la función del ventrículo izquierdo en la gammagrafía isotópica o, rara vez, cardiomegalia o pancarditis letal. El deterioro cardiaco persiste por unas cuantas semanas en la mayoría de los casos, pero en los pacientes que no reciben tratamiento muchas veces recurre. En Europa, se han observado casos de miocardiopatía crónica causada por *B. burgdorferi*.

En esta fase es frecuente el dolor musculoesquelético. Lo típico es el carácter migratorio del dolor en articulaciones, tendones, bolsas serosas, músculos o huesos, por lo general sin edema articular, que dura horas o días en una o dos ubicaciones al mismo tiempo.

Infección tardía: Fase 3 (infección persistente) Meses después del comienzo de la infección, cerca de 60% de los pacientes en Estados Unidos que no han recibido tratamiento antibiótico presenta una artritis notable. La sintomatología típica la constituyen los episodios intermitentes de artritis oligoarticular de grandes articulaciones, en particular las rodillas, que duran semanas o meses en una misma articulación. También pueden afectarse unas pocas articulaciones pequeñas o sitios periarticulares, en especial durante los primeros episodios. El número de enfermos que siguen teniendo crisis recurrentes disminuye cada año. Sin embargo, en un pequeño porcentaje de personas, la afectación de las grandes articulaciones, casi siempre una o ambas rodillas, se torna crónica y puede producir erosiones del cartílago y del hueso.

El recuento de leucocitos en el líquido articular varía entre 500 y 110 000/μL (en promedio, 25 000/μL); la mayor parte son leucocitos polimorfonucleares. Las pruebas del factor reumatoide o los anticuerpos antinucleares suelen ser negativas. La biopsia sinovial muestra depósitos de fibrina, hipertrofia de vellosidades, proliferación vascular, lesiones microangiopáticas y una densa infiltración por linfocitos y células plasmáticas.

Si bien la mayoría de los pacientes con artritis de Lyme responde bastante bien a los antibióticos, un porcentaje pequeño en el noreste de Estados Unidos padece artritis persistente (resistente a antibióticos) durante varios meses o incluso años después de haber recibido antibióticos por VO e IV durante dos o tres meses. Casi todas estas personas al principio fueron infectadas por cepas RST1 de *B. burgdorferi*, pero no se cree que esta complicación sea resultado de una infección persistente. Los resultados de los cultivos y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para *B. burgdorferi* en tejido sinovial obtenido después de administrar antibióticos han sido negativos. Lo más probable es que la autoinmunidad inducida por la infección o los antígenos retenidos de la espiroqueta repercutan en este resultado. La artritis resistente a antibióticos se acompaña de una frecuencia más alta de ciertas moléculas de la clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (principalmente HLA-DRBI*0401 o -*0101); el polimorfismo 1805GG del receptor 1 tipo Toll, que provoca una concentración excesiva de citocinas y quimiocinas en las articulaciones dañadas; y menor frecuencia de linfocitos reguladores T FoxP3+ en el líquido sinovial, que guarda relación con una artritis posterapéutica más prolongada. La identificación reciente de un autoantígeno humano nuevo, factor de crecimiento de células endoteliales, como destinatario de las respuestas de los linfocitos T y B en los pacientes con enfermedad de Lyme, proporcionó la primera evidencia directa de las respuestas autoinmunitarias de los linfocitos T y B en esta enfermedad. Sin embargo, es posible que múltiples autoantígenos de la espiroqueta u otros que todavía se desconocen repercutan en la artritis resistente a los antibióticos.

La afectación neurológica crónica, aunque menos frecuente, también puede manifestarse meses o años después de que comenzó la infección, a veces después de largos periodos de infección latente. La forma más habitual de alteración crónica del SNC es la encefalopatía leve que afecta la memoria, el estado de ánimo o el sueño, en tanto la variante más común de neuropatía periférica es la polineuropatía axónica que se manifiesta por parestesias distales o dolor radicular. Los pacientes con encefalopatía tienen con frecuencia datos de disfunción de la memoria en las pruebas neuropsicológicas y resultados anormales en los análisis del LCR. El estudio electromiográfico por lo general muestra alteraciones extensas de los segmentos nerviosos proximales y distales en los casos de polineuropatía. La encefalomielitis o leucoencefalitis, una rara manifestación de la borreliosis de Lyme que se vincula en especial con la infección por *B. garinii* en Europa, es un trastorno neurológico grave que puede ocasionar paraparesia espástica, disfunción vesical por lesión de la motoneurona superior y, raras veces, lesiones en la sustancia blanca periventricular.

La *acrodermatitis crónica atrófica*, que es la manifestación cutánea tardía de la enfermedad, se relaciona sobre todo con la infección por *B. afzelii* en Europa y Asia. Se observa con frecuencia especial en mujeres ancianas. Las lesiones cutáneas, que suelen localizarse en la superficie acral de la extremidad superior o la inferior, comienzan de manera inconstante con un cambio de coloración (rojizo-violáceo) y se tornan escleróticas o atróficas con el paso de los años.

Las características básicas de la borreliosis de Lyme son semejantes en todo el mundo, pero se han detectado variaciones regionales, que predominan entre la enfermedad que aparece en Norteamérica, causada de manera exclusiva por *B. burgdorferi* y, la variante de Europa, que se debe en especial a *B. afzelii* y *B. garinii*. Con cada una de las especies de *Borrelia*, la infección suele comenzar con el EM. Sin embargo, las cepas de *B. burgdorferi* suelen diseminarse con amplitud en el este de Estados Unidos; son una especie con potencial singular para la inducción de artritis y puede inducir enfermedad resistente a antibióticos. De modo típico, *B. garinii* muestra una diseminación menos amplia, pero manifiesta gran neurotropismo y puede originar encefalomielitis por *Borrelia*. Muchas veces, *B. Afzelii* sólo infecta la piel, pero puede persistir en la misma y provocar diferentes dermatoborreliosis, entre las cuales se encuentra la acrodermatitis crónica atrófica.

Síndrome posterior a la enfermedad de Lyme (enfermedad de Lyme crónica) A pesar de la resolución de las manifestaciones objetivas de la infección con la antibioticoterapia, cerca de 10% de los pacientes (aunque los porcentajes publicados varían mucho) se quejan de dolor subjetivo, manifestaciones neurocognitivas o fatiga. Estos síntomas suelen mejorar y desaparecer en el transcurso de varios meses, pero en ocasiones duran años. En el extremo del espectro, los síntomas se asemejan o son idénticos al síndrome de fatiga crónica **(cap. 464e)** y la fibromialgia **(cap. 396)**. En comparación con los síntomas de la enfermedad de Lyme activa, los que se presentan después tienden a ser más generalizados o discapacitantes. Éstos incluyen fatiga intensa, cefalea grave, dolor musculoesquelético difuso, dolor a la palpación de puntos simétricos múltiples con ubicación característica, dolor y rigidez de muchas articulaciones, parestesias difusas, dificultad para la concentración y trastornos del sueño. Los pacientes con este trastorno carecen de inflamación articular, cuentan con resultados normales en las pruebas neurológicas y quizá padezcan ansiedad y depresión. En cambio, las manifestaciones tardías de la enfermedad de Lyme, entre las que se encuentran artritis, encefalopatía y neuropatía, suelen vincularse con síntomas sistémicos mínimos. Hoy en día, no se cuenta con evidencia que indique que los síntomas subjetivos persistentes tras los ciclos terapéuticos antibióticos recomendados se deban a una infección activa.

DIAGNÓSTICO

La identificación de *B. burgdorferi* en el cultivo con medio de Barbour-Stoenner-Kelly (BSK) permite el diagnóstico definitivo, pero este método se ha utilizado sólo en estudios de investigación. Además, con escasas excepciones, los cultivos han sido positivos sólo en una fase temprana de la enfermedad (en particular en muestras de biopsia de lesiones cutáneas del EM, con menos frecuencia en muestras de plasma y, en ocasiones, en las de LCR). En etapa ulterior de la infección, la prueba de PCR es mucho mejor que el cultivo, para detectar el DNA de *B. burgdorferi* en el líquido sinovial (en la enfermedad de Lyme, la PCR tiene su principal aplicación). El DNA de *B. burgdorferi* muchas veces persiste varias semanas después de aniquilar a las espiroquetas con antibióticos, por lo que la detección de DNA de la espiroqueta en el líquido articular no constituye un hallazgo riguroso de infección articular activa en la enfermedad de Lyme y no se puede utilizar en forma confiable para establecer el éxito del tratamiento con antibióticos. La sensibilidad de la PCR en el LCR de los pacientes con neuroborreliosis es mucho menor que en el líquido articular. La PCR parece tener escasa o nula utilidad en la detección del DNA de *B. burgdorferi* en muestras de sangre o de orina. Además, el procedimiento debe controlarse de forma cuidadosa para evitar la contaminación.

Debido a los problemas que plantea la detección directa de *B. burgdorferi*, la enfermedad de Lyme suele diagnosticarse por medio de la identificación de un cuadro clínico característico, con confirmación serológica. En los métodos serológicos, los resultados pueden ser negativos en las primeras semanas de la infección, pero en muchos enfermos hay una respuesta de anticuerpos positiva a *B. burgdorferi* después de esa fecha. La limitación que tienen los métodos serológicos es que no permiten distinguir con claridad entre la infección activa y la inactiva. En pacientes con antecedente de enfermedad de Lyme, en particular los que evolucionaron hasta las etapas tardías, con frecuencia la seropositividad persiste varios años, incluso después de administrar una antibioticoterapia adecuada. Además, cerca de 10% de individuos es seropositivo a causa de una infección asintomática. Si después aparece otra enfermedad, la prueba positiva para la enfermedad de Lyme puede originar confusión diagnóstica. De acuerdo con un algoritmo publicado por el *American College of Physicians* **(cuadro 210-1)**, se recomienda usar los métodos serológicos para detec-

CUADRO 210-1 Algoritmo para la elección de pruebas y el tratamiento de la enfermedad de Lyme

Probabilidad previa a la prueba	Ejemplo	Recomendación
Alta	Personas con eritema migratorio	Tratamiento empírico con antibióticos sin pruebas serológicas
Intermedia	Pacientes con artritis oligoarticular	Pruebas serológicas y tratamiento con antibióticos si los resultados son positivos
Baja	Personas con síntomas inespecíficos (mialgias, artralgias, fatiga)	No se necesitan análisis serológicos ni tratamiento con antibióticos

Fuente: Adaptado de las recomendaciones del *American College of Physicians. (Con autorización de G Nichol et al.: Ann Intern Med 128:37, 1998.)*

ción de la enfermedad de Lyme sólo en pacientes que tienen por lo menos una probabilidad intermedia de padecerla antes de la prueba, como quienes además padecen artritis oligoarticular. El método no debe utilizarse como técnica de detección en personas con síndromes de dolor o fatiga. En ellas, la probabilidad de que un resultado serológico sea positivo falso es mayor que la posibilidad de obtener un resultado positivo verdadero.

En lo que se refiere al análisis serológico de la enfermedad de Lyme en Estados Unidos, los CDC recomiendan seguir una estrategia bifásica, en la cual en primer lugar las muestras se someten a un enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) para después aplicar la técnica de inmunotransferencia (*Western blot*) en caso de que los resultados sean dudosos o positivos. Durante el primer mes de la infección, se deben valorar las respuestas de anticuerpos IgM e IgG contra la espiroqueta, de preferencia en muestras de suero de fases aguda y de convalecencia. Se ha observado que cerca de 20 a 30% de los pacientes tiene una respuesta positiva detectable en muestras de suero de fase aguda, en tanto que alrededor de 70 a 80% presenta esta respuesta durante la convalecencia (dos a cuatro semanas después). Luego de cuatro a ocho semanas de la infección, periodo tras el cual casi todos los individuos con enfermedad activa de Lyme tienen infección diseminada, son muy altas la sensibilidad y la especificidad de la respuesta de IgG contra las espiroquetas (99%), según se ha establecido mediante la estrategia dual con ELISA y técnica de *inmunotransferencia*. En ese momento y más adelante, suele bastar una sola prueba (casi siempre para detectar IgG). En personas que han estado enfermas >2 meses, un resultado positivo de la sola prueba de IgM posiblemente constituya un resultado positivo falso, por lo cual no debe utilizarse para respaldar el diagnóstico.

Según los criterios actuales adoptados por los CDC, se considera que el método de *inmunotransferencia* de IgM es positivo si aparecen dos de las tres bandas siguientes: 23, 39 y 41 kDa. Sin embargo, incluso la combinación de las bandas de 23 y 41 kDa podría representar un resultado positivo falso. El uso o la interpretación inadecuados de la inmunotransferencia para IgM han influido para el diagnóstico incorrecto de la enfermedad de Lyme en pacientes con otras anomalías. Se considera positiva una prueba de inmunotransferencia de IgG si aparecen cinco de las 10 bandas siguientes: 18, 23, 28, 30, 39, 41, 45, 58, 66 y 93 kDa. En los casos de Europa, no hay un solo conjunto de criterios para interpretar los datos de inmunotransferencia que genere niveles altos de sensibilidad y especificidad en todos los países.

La prueba serológica de segunda generación más promisoria es el ELISA para IgG contra el péptido C6, que utiliza un 26-mero de la sexta región constante de la lipoproteína VlsE de *B. burgdorferi*. Los resultados que se obtienen con esta prueba son similares a los que derivan de la estrategia estándar con dos pruebas (IgM insonada y ELISA para IgG con *inmunotransferencia*). La ventaja principal del ELISA para péptido C6 es la detección temprana de una respuesta mediada por IgG, que hace innecesaria la prueba de IgM. Sin embargo, no todos los pacientes con enfermedad de Lyme en fase avanzada tienen una respuesta contra el péptido C6 y esta prueba no es tan específica como la técnica de *inmunotransferencia* insonada. Por eso, hoy en día sigue recomendándose una estrategia dual que incluya dicha técnica. La inmunotransferencia también ayuda a valorar la duración de la infección actual o antigua.

Después del tratamiento satisfactorio con antibióticos, la concentración de anticuerpos disminuye en forma lenta, pero las respuestas (incluida la del péptido V1sE C6) persisten durante varios años. Asimismo, la respuesta de la IgG e IgM también perdura varios años después del tratamiento. Por tanto, incluso una respuesta positiva de IgM no se puede interpretar como confirmación de una infección reciente o reinfección, a menos que el cuadro clínico corresponda.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El EM clásico es un exantema de expansión lenta, muchas veces con lesiones que presentan aclaramiento central. Cuando la lesión se extiende poco, puede ser una pápula roja generada por una mordedura no infectada de la garrapata. Si la lesión se extiende con rapidez, quizá sea la manifestación de una celulitis (p. ej., celulitis estreptocócica) o una reacción alérgica, tal vez por la saliva de la garrapata. En los pacientes con lesiones anulares secundarias, se puede considerar la posibilidad de un eritema multiforme, pero la infección por *B. burgdorferi* no suele acompañarse de lesiones mucosas ampollosas ni de afectación de palmas de las manos o plantas de los pies. En el este de Estados Unidos, puede aparecer una lesión cutánea similar al EM, que en ocasiones conlleva síntomas generalizados leves, en casos de mordedura por la garrapata *Amblyomma americanum*. Sin embargo, no se ha identificado la causa de esta enfermedad exantematosa vinculada con garrapatas del sur (STARI, *Southern tick-associated rash illness*). Esta garrapata también transmite *Ehrlichia chaffeensis*, una riquetsia **(cap. 211)**.

Como ya se mencionó, las garrapatas *I. scapularis* en Estados Unidos transmiten no sólo *B. burgdorferi*, sino también *B. microti*, parásito de los eritrocitos **(cap. 249)**; *A. phagocytophilum*, microorganismo causal de la anaplasmosis granulocitotrópica del ser humano **(cap. 211)**; la especie Winsconsin de *Ehrlichia*; *B. miyamotoi*, espiroqueta de la borreliosis **(cap. 209)** o (en raras ocasiones) el virus de la encefalitis de Powassan (virus de la garrapata de venado, similar al virus de la encefalitis europea por garrapatas **(cap. 233)**. Si bien la babesiosis y la anaplasmosis suelen ser asintomáticas, la infección por cualquiera de estos microorganismos puede ocasionar síntomas generalizados inespecíficos, sobre todo en jóvenes o ancianos; en caso de coexistencia de las infecciones, puede haber síntomas más graves o persistentes que en el individuo con un solo microorganismo infectante. Las biometrías hemáticas habituales pueden aportar datos en cuanto a la presencia de infección concomitante con *Anaplasma* o *Babesia*. La anaplasmosis puede ocasionar leucopenia o trombocitopenia y la babesiosis quizás origine trombocitopenia o, en casos graves, anemia hemolítica. La respuesta serológica de tipo IgM puede confundir el diagnóstico. Por ejemplo, *A. phagocytophilum* tal vez desencadene una respuesta de IgM positiva contra *B. burgdorferi*. La frecuencia de infecciones coexistentes en estudios diferentes ha sido variable. En una investigación prospectiva, 4% de los sujetos con EM mostró signos de una infección concomitante.

La parálisis facial causada por *B. burgdorferi* que aparece al principio de la fase diseminada de la infección (con frecuencia en julio, agosto o septiembre), por lo general se identifica por acompañarse de EM. Sin embargo, en casos aislados, la parálisis sin el eritema quizá sea la manifestación inicial de la enfermedad de Lyme. En esos casos, las respuestas de IgM e IgG a la espiroqueta suelen ser positivas. Los microorganismos infecciosos que con más frecuencia originan la parálisis facial son el virus del herpes tipo 1 (parálisis de Bell; **cap. 216**) y el virus de varicela-zóster (síndrome de Ramsay Hunt; **cap. 217**).

En una fase posterior de la infección, la artritis monoarticular de Lyme muy a menudo se asemeja a la artritis reactiva en un adulto o a la forma oligoarticular de la artritis juvenil idiopática en un niño. Por lo regular, las personas con artritis de Lyme muestran las respuestas máximas de anticuerpos IgG que se observan en esta borreliosis y son reactivas a muchas proteínas de la espiroqueta.

El problema diagnóstico más frecuente es confundir la enfermedad tardía de Lyme con el síndrome de fatiga crónica **(cap. 464e)** o la fibromialgia **(cap. 396)**. Este problema se complica porque un pequeño porcentaje de enfermos experimenta estos síndromes de dolor o fatiga crónicos a la par de la enfermedad de Lyme o poco tiempo después. Por otra parte, surgió una tendencia contraria que adscribe los síndromes de dolor y fatiga a la enfermedad de Lyme crónica cuando existe poca o nula evidencia de infección por *B. burgdorferi*. En estos casos, el término *enfermedad de Lyme crónica*, que se equipara a la infección crónica por *B. burgdorferi*, es erróneo y no se justifica el uso de antibioticoterapia prolongada, que conlleva riesgos y es costosa.

TRATAMIENTO BORRELIOSIS DE LYME

ANTIBIOTICOTERAPIA

Como lo ilustra el algoritmo de la **figura 210-2**, las diferentes manifestaciones de la enfermedad de Lyme suelen responder a antibióticos orales, excepto las alteraciones neurológicas y el bloqueo auriculoven-

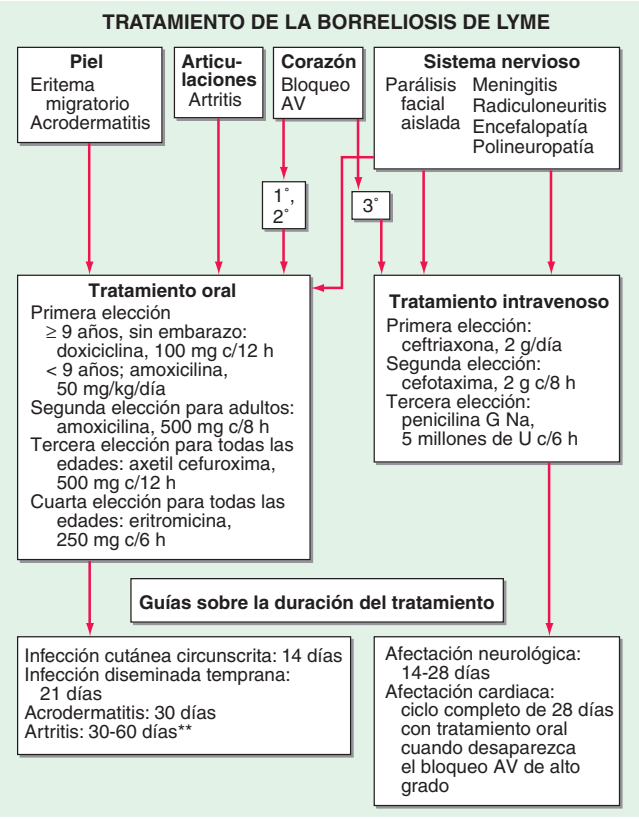


FIGURA 210-2. Algoritmo para tratar las diversas manifestaciones tempranas o tardías de la borreliosis de Lyme. AV, auriculoventricular. *En la artritis, se debe intentar primero el tratamiento oral; cuando no hay respuesta, se administra tratamiento por vía IV. ** En el caso de la artritis de Lyme, también es eficaz la ceftriaxona IV, en dosis de 2 g una vez al día durante 14 a 28 días, y es necesario usarla en una pequeña proporción de pacientes; sin embargo, en comparación con el tratamiento oral, el régimen es menos cómodo, tiene más efectos secundarios y es más costoso.

tricular de tercer grado que, por lo general, se tratan con antibióticos IV, y la artritis resistente al tratamiento. Para la fase inicial de la enfermedad de Lyme, la doxiciclina resulta eficaz en varones y en mujeres no embarazadas. Una de las ventajas de este régimen radica en su eficacia adicional frente al microorganismo *A. phagocytophilum*, transmitido por la misma garrapata que inocula el microorganismo de la enfermedad de Lyme. La amoxicilina, la axetil cefuroxima y la eritromicina o sus congéneres constituyen alternativas de segunda, tercera o cuarta elección, respectivamente. En los niños, la amoxicilina resulta eficaz (no más de 2 g/día); en casos de alergia a la penicilina, puede darse axetil cefuroxima o eritromicina. A diferencia de las cefalosporinas de segunda y tercera generaciones, las de la primera, como la cefalexina, son ineficaces. En el caso de personas con infección limitada a la piel, casi siempre basta un ciclo de 14 días de tratamiento; en cambio, en individuos con infección diseminada se recomienda que el ciclo sea de 21 días. Cerca de 15% de los pacientes presenta una reacción similar a la de Jarisch-Herxheimer en las primeras 24 h del tratamiento. En estudios multicéntricos, >90% de individuos cuya enfermedad de Lyme en fase temprana fue tratada con estos regímenes, tuvo resultados satisfactorios. Algunos individuos indicaron haber tenido síntomas después del tratamiento, pero rara vez hubo pruebas objetivas de persistencia o recurrencia de la infección y casi nunca fue necesario emprender de nuevo el tratamiento.

Como tratamiento inicial de la artritis de Lyme en individuos que no tienen simultáneamente afectación neurológica, se recomienda doxiciclina o amoxicilina durante 30 días. En sujetos con artritis que no mejora con los antibióticos orales, conviene administrar un tratamiento con ceftriaxona IV durante 28 días. En los pacientes con artritis cuya inflamación articular persiste durante varios meses o incluso años después de recibir antibióticos orales e IV quizá tenga resultado el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos, antirreumáticos modificadores de la enfermedad o sinovectomía.

En el caso de las anomalías neurológicas objetivas (con la posible excepción de la parálisis facial aislada), en Estados Unidos suele utilizarse la administración parenteral de antibióticos. La ceftriaxona intravenosa, administrada por 14 a 28 días, se utiliza con mayor frecuencia con este propósito, aunque la cefotaxima IV o la penicilina G IV administradas durante ese mismo lapso también pueden ser eficaces. En Europa, se obtienen resultados similares con la doxiciclina oral y los antibióticos IV en el tratamiento de la neuroborreliosis aguda. En los pacientes con bloqueo auriculoventricular de alto grado o un intervalo PR >0.3 s, se recomienda el tratamiento IV por lo menos en parte de la evolución, y vigilancia cardiaca, pero no es necesario colocar un marcapasos a permanencia.

No hay certeza sobre la conveniencia de tratar la infección asintomática ni sobre la forma de hacerlo, pero los individuos con este tipo de infección con frecuencia reciben un ciclo de antibioticoterapia por VO. Al parecer, pocas veces o nunca ocurre transmisión maternofetal de *B. burgdorferi*, por lo que se recomienda aplicar en la embarazada el tratamiento estándar contra las manifestaciones de la enfermedad. Después del tratamiento con los regímenes recomendados, en ninguna serie grande de enfermos se ha corroborado persistencia prolongada de *B. burgdorferi*. Por eso, no existe indicación para utilizar ciclos repetitivos múltiples de antibioticoterapia para tratar la enfermedad de Lyme, no obstante en alguna ocasión un paciente tal vez requiera un segundo ciclo antibiótico.

ENFERMEDAD DE LYME CRÓNICA

Después de administrar el tratamiento apropiado, un porcentaje pequeño de enfermos sigue teniendo síntomas subjetivos, en particular dolor musculoesquelético, dificultades neurocognitivas o fatiga. Esta entidad patológica se ha denominado *enfermedad de Lyme crónica* o *síndrome posenfermedad de Lyme* y es un padecimiento discapacitante semejante al síndrome de fatiga crónica o la fibromialgia. En un gran estudio, un grupo de personas con el síndrome posenfermedad de Lyme recibieron ceftriaxona IV durante 30 días, seguida de doxiciclina por VO durante 60 días; asimismo, otro grupo recibió preparados IV y placebo oral por el mismo lapso. No se identificaron diferencias relevantes entre los grupos en cuanto al número de pacientes que señalaron reducción, empeoramiento o ningún cambio en los síntomas. El mejor tratamiento para estos individuos consiste en alivio de síntomas en vez de ciclos largos de antibióticos.

PROFILAXIA TRAS UNA MORDEDURA DE GARRAPATA

El riesgo de infección por *B. burgdorferi* después de una mordedura corroborada de garrapata es tan bajo, que no está indicada de forma sistemática la profilaxia con antibióticos. Sin embargo, si se detecta una ninfa de *I. scapularis* ingurgitada y adherida o si se prevé que será difícil la vigilancia, se puede administrar una sola dosis de 200 mg de doxiciclina, con la cual se evita de manera eficaz la enfermedad de Lyme si se administra en las siguientes 72 h de ocurrida la mordedura.

PRONÓSTICO

La respuesta a las medidas terapéuticas es mejor al inicio de la enfermedad. El tratamiento de la borreliosis de Lyme en una fase tardía del trastorno también es útil, pero la convalecencia en este caso quizá sea más prolongada. Por último, la mayoría de los pacientes alcanza la recuperación completa sin secuelas.

INFECCIÓN RECURRENTE

Puede surgir tras un episodio de EM cuando los pacientes recibieron tratamiento con antimicrobianos. En estos casos, la respuesta inmunitaria no es suficiente para proteger contra una nueva infección. Sin embargo, los pacientes que presentan una respuesta inmunitaria suficiente frente a la espiroqueta durante un periodo de varios meses (como los que padecen artritis de Lyme) mantienen una inmunidad con carácter protector durante varios años y no vuelven a adquirir la infección.

PREVENCIÓN

Algunas medidas protectoras para prevenir la enfermedad de Lyme son evitar las zonas infestadas por garrapatas, usar repelentes y acaricidas, hacer revisiones en busca de los artrópodos y modificar los entornos que rodean las zonas residenciales o que están en su interior. Se contaba con una vacuna contra la enfermedad, pero el fabricante dejó de producirla. Por tanto, no existe en el mercado ninguna vacuna para prevenir esta infección.

SECCIÓN 10 ENFERMEDADES CAUSADAS POR RICKETTSIAS, MICOPLASMAS Y CLAMIDIAS

211 Rickettsiosis

David H. Walker, J. Stephen Dumler, Thomas Marrie

Las rickettsias constituyen un grupo heterogéneo de cocobacilos y bacilos gramnegativos cortos pequeños, intracelulares obligados, y de ellos muchos son transmitidos por vectores como garrapatas, ácaros, pulgas o piojos. Salvo el tifus transmitido por piojos, los seres humanos son hospedadores accidentales. Las rickettsias, *Coxiella burnetii*, *Rickettsia prowazekii* y *R. typhi* tienen la capacidad perfectamente corroborada de vivir largo tiempo fuera del reservorio o del vector y ser en extremo infectantes: basta inhalar una sola *Coxiella* para originar neumonía. Entre las amenazas del bioterrorismo están la posibilidad de ocasionar enfermedades graves y muy infecciosas después de inhalar microorganismos como *R. prowazekii*, *R. rickettsii*, *R. typhi*, *R. conorii* y *C. burnetii.*

Las infecciones clínicas se clasifican por: 1) la taxonomía y las características microbianas diversas de los microorganismos, que pertenecen a seis géneros (*Rickettsia*, *Orientia*, *Ehrlichia*, *Anaplasma*, *Neorickettsia* y *Coxiella*); 2) aspectos epidemiológicos, o 3) manifestaciones clínicas. Estas últimas son similares en todas las enfermedades en su etapa inicial aguda en los primeros cinco días: fiebre, cefalea y mialgias con náusea o sin ella, vómito y tos. Al evolucionar el trastorno, las manifestaciones varían de una enfermedad a otra e incluyen la aparición de máculas, maculopápulas o vesículas, escaras, neumonitis y meningoencefalitis. Dado que son 15 microorganismos causales con distintos mecanismos de transmisión, distribución geográfica y manifestaciones patológicas, es muy difícil considerar las rickettsiosis como una sola entidad **(cuadro 211-1)**.

Confirmar el diagnóstico etiológico de la rickettsiosis es tarea muy difícil en la etapa aguda y para establecer el diagnóstico definitivo es indispensable el estudio de muestras pareadas durante la convalecencia. La sospecha clínica seria se basa en datos epidemiológicos, antecedentes de exposición a vectores o animales reservorios, viaje a sitios endémicos, manifestaciones clínicas (que a veces consisten en erupción o escara) y datos característicos de laboratorio (como trombocitopenia, recuentos normales o bajos de leucocitos, mayor concentración de enzimas hepáticas e hiponatremia). La sospecha anterior debe obligar a iniciar de inmediato el tratamiento empírico. La doxiciclina es el fármaco de elección para casi todas estas infecciones. Sólo *C. burnetii* origina enfermedad crónica como hecho corroborado. Otro microorganismo, *R. prowazekii*, origina la enfermedad de Brill-Zinsser por recrudecimiento, cuando la infección latente se reactiva años después de que mostró resolución el episodio agudo.

Las rickettsiosis en que predomina la fiebre pueden mostrar resolución sin seguir adelante en su evolución. Sin embargo, después de manifestaciones iniciales inespecíficas, los trastornos pueden seguir una o varias de las siguientes evoluciones clínicas: 1) aparición de máculas o maculopápulas; 2) aparición de una escara en el sitio en que la garrapata o ácaro extrajo sangre; 3) aparición de exantema vesiculoso (a menudo en la rickettsiosis pustulosa y la fiebre por garrapatas africanas); 4) aparición de neumonitis con opacidades en la radiografía de tórax, estertores o ambos signos [fiebre Q y casos graves de la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas (RMSF, *Rocky Mountain spotted fever*), fiebre exantemática del Mediterráneo (MSF, *Mediterranean spotted fever*), tifus por piojos, ehrlichiosis monocitotrópica humana (HME, *human monocytotropic ehrlichiosis*), anaplasmosis granulocitotrópica humana (HGA, *human granulocytotropic anaplasmosis*), tsutsugamushi (fiebre fluvial japonesa) y tifus murino]; 5) aparición de meningoencefalitis [fiebre por piojos y casos graves de RMSF, fiebre fluvial japonesa, HME, tifus murino, MSF y en raras ocasiones fiebre Q], y 6) hipotensión progresiva y falla de múltiples órganos como se observa en la septicemia o síndrome de choque tóxico (RMSF, MSF, tifus por garrapatas, tifus murino, fiebre fluvial japonesa, HME y HGA, y la neoehrlichiosis).

Los datos epidemiológicos que hacen sospechar la transmisión de un patógeno particular son: 1) exposición ambiental a garrapatas, pulgas o ácaros durante la estación de actividad de la especie vectora de la enfermedad en la región geográfica apropiada (fiebre exantemática y rickettsiosis tipo tifus, fiebre fluvial japonesa, erhlichiosis y anaplasmosis); 2) viajar a una región geográfica endémica o vivir en ella, durante el periodo de incubación (cuadro 211-1); 3) haber estado en contacto con rumiantes, gatas y perras durante el parto (fiebre Q); 4) exposición a ardillas voladoras (infección por *R. prowazekii*), y 5) antecedente de tifus por piojos (tifus recrudescente).

Algunos datos de laboratorio como trombocitopenia (particularmente en fiebre exantemática, rickettsiosis tipo tifus, ehrlichiosis, anaplasmosis y fiebre fluvial japonesa), recuentos normales o bajos de leucocitos, incrementos leves o moderados de aminotransferasas hepáticas séricas e hiponatremia, sugieren algunos mecanismos fisiopatológicos comunes.

Para la aplicación de estos principios clínicos, epidemiológicos y de laboratorio habrá que considerar la posibilidad del diagnóstico de rickettsiosis y conocer las enfermedades específicas.

RICKETTSIOSIS TRANSMITIDAS POR GARRAPATAS, ÁCAROS, PIOJOS Y PULGAS

Estas enfermedades, causadas por microorganismos de los géneros *Rickettsia* y *Orientia* de la familia Rickettsiaceae, son consecuencia de la infección endotelial y una mayor permeabilidad vascular. Las especies patógenas de rickettsias tienen relación muy cercana, genomas pequeños (como resultado de la evolución reductiva que eliminó genes para la biosíntesis de moléculas disponibles dentro de la célula) y por costumbre se les separa en grupos causantes del tifus y de la fiebre exantemática, con base en sus antígenos lipopolisacáridos. Algunas enfermedades y los microorganismos que las causan (como *R. africae, R. parkeri* y *R. sibirica*), son muy semejantes al grado que no necesitan descripciones separadas. De hecho, las similitudes entre la MSF (todas las cepas de *R. conorii*) y *R. massiliae*, el tifus por garrapata del norte de Asia (*R. sibirica*), la fiebre exantemática japonesa (*R. japonica*) y la fiebre exantemática de la Isla Flinders (*R. honei*) superan por mucho sus diferencias menores. Las Rickettsiaceae que originan infecciones letales, en orden descendente de mortalidad, son: *R. rickettsii* (RMSF), *R. prowazekii* (tifus transmitido por piojos), *Orientia tsutsugamushi* (fiebre tsutsugamushi), *R.conorii* (MSF), *R. typhi* (tifus murino) y, en raras ocasiones, otros microorganismos que originan fiebres exantemáticas. Nunca se ha corroborado que causen enfermedad letal algunos microorganismos (como *R. parkeri*, *R. africae*, *R. akari*, *R. slovaca*, *R. honei*, *R. felis*, *R. massiliae*, *R. helvetica*, *R. heilongjiangensis*, *R. aeschlimannii* y *R. monacensis*).

FIEBRE EXANTEMÁTICA DE LAS MONTAÑAS ROCOSAS (RMSF)

Epidemiología Esta enfermedad se identifica en 47 estados (prevalencia máxima en los estados de la zona sur central y sur oriental de Estados Unidos) y también en Canadá, México, América Central y del Sur. La infección es transmitida por *Dermacentor variabilis*, la garrapata norteamericana del perro, en las dos terceras partes orientales de Estados Unidos y en California; por *D. Andersoni*, la garrapata de la madera de las Montañas Rocosas, en la zona occidental de Estados Unidos; por *Rhipicephalus sanguineus* en México, Arizona y quizá en Brasil, y por *Amblyomma cajennense* en América Central y del Sur. *Rickettsia rickettsii*, que permanece viva principalmente por transmisión transovárica de una generación de garrapatas a la siguiente, puede afectar garrapatas sanas por la ingestión de sangre de pequeños mamíferos rickettsiémicos.

Las personas adultas se infectan durante la estación en que proliferan las garrapatas (en el hemisferio norte, de mayo a septiembre), aunque algunos casos aparecen en invierno. La mortalidad era de 20 a 25% antes de contar con antibióticos; en la actualidad es de casi 3 a 5% y se debe más bien al retraso en el diagnóstico y el tratamiento. La mortalidad aumenta con cada decenio de vida por arriba de los 20 años.

Patogenia *Rickettsia rickettsii* es inoculada en la dermis junto con las secreciones de las glándulas salivales de la garrapata, después de ≥6 h de succionar sangre. Las rickettsias se diseminan por vía linfohematógena a todo el cuerpo e infectan innumerables focos de células endoteliales contiguas. El periodo de incubación, que depende del inóculo, es de cerca de una semana (límites, dos a 14 días). Las lesiones fundamentales de tejidos y órganos no son la trombosis oclusiva ni la necrosis isquémica. Más bien se incrementa la permeabilidad vascular y, como consecuencia, ocurren

CUADRO 211-1 Características de algunas rickettsiosis

Enfermedad	Microorganismo	Transmisión	Localización geográfica	Periodo de incubación (días)	Duración (días)	Erupción (%)	Escara (%)	Linfadenopatía[a]
Fiebre exantemática de las Montañas Rocosas	*Rickettsia rickettsii*	Picadura de garrapata: *Dermacentor andersoni, D. variabilis Amblyomma cajennense, A. aureolatum Rhipicephalus sanguineus*	Estados Unidos América Central/ del Sur México, Brasil, Estados Unidos	2-14	10-20	90	<1	+
Fiebre exantemática del Mediterráneo	*R. conorii*	Picadura de garrapata: *R. sanguineus, R. pumilio*	Sur de Europa; África, Medio Oriente, Asia central	5-7	7-14	97	50	+
Fiebre por picadura de garrapata africana	*R. africae*	Picadura de garrapata: *A. hebraeum, A. variegatum*	Países subsaharianos, Antillas	4-10	4-19	50	90	++++
Rickettsiosis macular	*R. parkeri*	Mordedura de garrapata: *A. maculatum*	Estados Unidos, América del Sur	2-10	6-16	88	94	++
Rickettsiosis pustulosa	*R. akari*	Picadura de ácaro: *Liponyssoides sanguineus*	Estados Unidos, Ucrania, Turquía, México, Croacia	10-17	3-11	100	90	+++
Linfadenopatía inducida por garrapatas	*R. slovaca*	Mordedura de garrapata: *D. marginatus, D. reticularis*	Europa	7-9	17-180	5	100	++++
Fiebre exantemática transmitida por pulgas	*R. felis*	Pulgas (no se ha determinado el mecanismo): *Ctenocephalides felis*	Mundial	8-16	8-16	80	15	—
Tifus epidémico	*R. prowazekii*	Heces de piojos: *Pediculus humanus corporis,* pulgas y piojos de ardillas voladoras o recrudescencia	Mundial	7-14	10-18	80	Ninguna	—
Tifus murino	*R. typhi*	Heces de pulga: *Xenopsylla cheopis, C. felis*, otras	Mundial	8-16	9-18	80	Ninguna	—
Ehrlichiosis monocitotrópica humana	*Ehrlichia chaffeensis*	Mordedura de garrapata: *A. americanum, D. variabilis*	Estados Unidos	1-21	3-21	26	Ninguna	++
Ehrlichiosis tipo ewingii	*E. ewingii*	Mordedura de garrapata: *A. americanum*	Estados Unidos	1-21	4-21	0	Ninguna	
Ehrlichiosis sin nombre	Similar a *E. muri*	Mordedura de garrapata: *Ixodes scapularis*	Estados Unidos	Desconocido	3-14	Ninguno	Ninguno	
Anaplasmosis-granulocitotrópica humana	*Anaplasma phagocytophilum*	Mordedura de garrapata: *I. scapularis, I. ricinos, I. pacificus, I. persulcatus*	Estados Unidos, Europa, Asia	4-8	3-14	Rara	Ninguna	—
Enfermedad sin nombre	*Candidatus* Neoehrlichia mikurensis	Mordedura de garrapata: *I. ricinus, I. persulcatus, Haemaphysalis concinna*	Europa, China	≥8	11-75	10	Ninguno	
Fiebre de tsutsugamushi (fiebre fluvial japonesa)	*Orientia tsutsugamushi*	Mordedura de ácaros: *Leptotrombidium deliense* y otros	Asia, Australia, Nueva Guinea, Islas del Pacífico y del Océano Índico	9-18	6-21	50	35	+++
Fiebre Q	*Coxiella burnetii*	Inhalación de aerosoles de material infectado del parto (ovejas, perras y otros animales); ingestión de leche o productos lácteos infectados	Mundial, excepto Nueva Zelanda, la Antártida	3-30	5-57	<1	Ninguna	—

[a] ++++, Grave; +++, intenso; ++, moderado; +, presente en una pequeña fracción de pacientes; —, no constituye un signo sobresaliente.

edema, hipovolemia e isquemia. El consumo de plaquetas origina trombocitopenia en 32 a 52% de los pacientes, pero rara vez aparece coagulación intravascular diseminada con hipofibrinogenemia. La activación de plaquetas, la generación de trombina y la activación del sistema fibrinolítico al parecer son respuestas homeostáticas ante la lesión del endotelio.

Manifestaciones clínicas Al inicio de la enfermedad, cuando la persona acude por primera vez al médico, es difícil diferenciar RMSF de muchas enfermedades virales que se resuelven en forma espontánea. Los síntomas más comunes en los primeros tres días son fiebre, cefalea, malestar general, mialgias, náusea, vómito y anorexia. El estado del individuo se agrava cada vez más a medida que avanza la infección y el daño vascular. En una serie grande, sólo se estableció un diagnóstico de presunción de RMSF en una fase temprana de la evolución clínica en una tercera parte de los pacientes, que recibieron tratamiento ambulatorio apropiado. En el tercer nivel de atención muy a menudo se identifica la RMSF sólo cuando han aparecido manifestaciones tardías graves, al final de la primera semana o en la segunda semana en individuos que no recibieron tratamiento apropiado, no retornaron de inmediato al médico o al hospital o no ingresaron a una unidad de cuidados intensivos.

La naturaleza progresiva de la infección se manifiesta claramente en la piel. Las erupciones se identifican sólo en 14% de los pacientes en el primer día de la enfermedad y sólo en 49% en las primeras 72 h. Las máculas (1 a 5 mm) aparecen primero en las muñecas y los tobillos, y luego abarcan al resto de las extremidades y el tronco. Más adelante, el daño más grave en los vasos origina hemorragia franca en el centro de la maculopápula y así surge una petequia que no desaparece al ser comprimida (fig. 211-1). A veces esta secuencia de fenómenos se retrasa o se interrumpe con el tratamiento eficaz. Sin embargo, la erupción es una manifestación variable y surge en el sexto día o después en 20% de los casos, o no aparece en lo absoluto en 9 a

FIGURA 211-1. ***Arriba:*** Lesiones petequiales de la fiebre exantemática de las Montañas Rocosas en piernas y plantas de los pies de un paciente joven y antes sano. ***Abajo:*** Acercamiento de lesiones del mismo paciente. *(Por cortesía del Dr. Lindsey Baden.)*

16% de los enfermos. Las petequias se identifican en 41 a 59% de los pacientes y aparecen en el sexto día o después de él en 74% de los casos que incluyen erupción. La afectación de las palmas de las manos y las plantas de los pies, a menudo considerada como signo de importancia diagnóstica, por lo general surge en una fecha relativamente ulterior (después del quinto día en 43% de los casos) o no surge en 18 a 64% de los pacientes.

La hipovolemia origina hiperazoemia prerrenal y, en 17% de los casos, hipotensión. La infección de la microcirculación pulmonar ocasiona edema pulmonar no cardiógeno; 12% de los enfermos tiene afectación grave de vías respiratorias, y 8% necesita respiración mecánica. La afectación del corazón que se manifiesta en la forma de disritmias se observa en 7 a 16% de los casos.

Además de la insuficiencia respiratoria, el ataque del sistema nervioso central (SNC) es el otro factor determinante del desenlace de la RMSF. La encefalitis, cuyas manifestaciones iniciales son confusión o letargo, se observa en 26 a 28% de los enfermos. La encefalitis progresivamente grave, que se manifiesta por estupor o delirio, se identifica en 21 a 26% de los casos, en la forma de ataxia en 18%, coma en 10% y convulsiones en 8% de los enfermos. Se han señalado innumerables deficiencias neurológicas focales. La meningoencefalitis origina pleocitosis del líquido cefalorraquídeo (LCR) en 34 a 38% de los individuos; por lo general se observan entre 10 y 100 células/μL con predominio de mononucleares, aunque en algunas ocasiones hay >100 células/μL con predominio de polimorfonucleares. La concentración de proteínas en el LCR aumenta en 30 a 35% de los casos, pero la concentración de glucosa suele ser normal.

La insuficiencia renal, que suele ser reversible con la rehidratación, es causada por necrosis tubular aguda en casos graves con choque. El daño hepático en que hay incremento de las concentraciones séricas de aminotransferasa (38% de los casos) se debe a la necrosis focal de hepatocitos individuales, sin insuficiencia hepática. La ictericia se reconoce en 9% de los casos y la mayor concentración de bilirrubina sérica en 18 a 30% de los pacientes.

La hemorragia letal es rara. Aparece anemia en 30% de los pacientes y es grave en 11% de ellos, como para realizar transfusiones. La sangre se detecta en las heces o el vómito de 10% de los pacientes y algunas personas mueren después de una hemorragia masiva de tubo digestivo alto.

Otros datos característicos en estudios de laboratorio clínico son concentraciones plasmáticas más altas de proteínas de la respuesta de fase aguda (proteína C reactiva, fibrinógeno, ferritina y otras), hipoalbuminemia e hiponatremia (en 56% de los casos), por la secreción apropiada de hormona antidiurética en reacción al estado hipovolémico. La miositis se observa sólo ocasionalmente, acompañada de aumentos pronunciados de las concentraciones de creatina cinasa sérica, con rabdomionecrosis multifocal. La afectación de los ojos consiste en conjuntivitis en 30% de los casos e ingurgitación de vena retiniana, hemorragias en llama, oclusión arterial y papiledema con presión normal de LCR en otros más.

Los enfermos no tratados suelen fallecer ocho a 15 días después del inicio de su enfermedad. Una variante infrecuente, la RMSF fulminante, induce la muerte en el transcurso de cinco días de su inicio. Este cuadro fulminante se observa con más frecuencia en varones de raza negra con deficiencia de deshidrogenasa de la glucosa-6-fosfato (G6PD, *glucose-6-phosphate dehydrogenase*) y se puede vincular con un efecto indefinido de la hemólisis sobre la infección causada por la rickettsia. Si bien las personas que sobreviven a la RMSF por lo general recuperan el estado de salud previo, después de un cuadro grave pueden quedar secuelas permanentes, como deficiencias neurológicas y gangrena que obliga a amputar alguna extremidad.

Diagnóstico El diagnóstico de RMSF en su fase aguda es más difícil de lo que se piensa. El factor epidemiológico más importante es el antecedente de exposición a un entorno que puede estar infestado de garrapatas, en un término de 14 días antes de que comenzara la enfermedad y en una estación en que haya posible actividad de los artrópodos. Sin embargo, sólo 60% de los enfermos recuerda haber sido mordido por una garrapata en el periodo de incubación.

El diagnóstico diferencial en las primeras manifestaciones clínicas de RMSF (fiebre, cefalea y mialgia sin erupción), incluye gripe, infección por enterovirus, mononucleosis infecciosa, hepatitis viral, leptospirosis, fiebre tifoidea, septicemia bacteriana por gramnegativos o grampositivos, HME, HGA, tifus murino, tifus selvático causado por ardillas voladoras y rickettsiosis exantémica. La náusea, el vómito y el dolor abdominal pueden sugerir enterocolitis; la hipersensibilidad abdominal como signo sobresaliente, a veces ha hecho que se practique laparotomía exploradora. La afectación del SNC puede confundirse con meningoencefalitis bacteriana o viral. La tos, los signos pulmonares y las opacidades en las radiografías de tórax pueden hacer que el médico piense en bronquitis o neumonía como entidades diagnósticas.

Durante los primeros tres días de la enfermedad, sólo 3% de los enfermos presenta la tríada clásica de fiebre, erupción y el antecedente de exposición a garrapatas. Cuando aparece la erupción hay que pensar en la posibilidad de RMSF como diagnóstico. Sin embargo, muchas enfermedades consideradas en el diagnóstico diferencial también se manifiestan al principio con exantema, como rubeola, sarampión, meningococemia, infección gonocócica diseminada, sífilis secundaria, síndrome de choque tóxico, hipersensibilidad a fármacos, las púrpuras trombocitopénicas idiopática o trombótica, el síndrome de Kawasaki y la vasculitis por complejos inmunitarios. Por lo contrario, cualquier persona en un área endémica con diagnóstico provisional de alguna de estas enfermedades puede tener en realidad RMSF. Por eso, si se sospecha una infección viral durante la estación en que prevalece RMSF en un área endémica, no se olvidará jamás que la RMSF puede simular esa enfermedad al inicio de su evolución; si la enfermedad empeora en las siguientes 48 h del inicio, es necesario que el médico valore de nuevo al paciente.

El procedimiento serológico más común para confirmar el diagnóstico en la clínica es la inmunofluorescencia indirecta. Sólo después de siete a 10 días desde el comienzo, se detecta la cuantificación diagnóstica de ≥64. La sensibilidad y la especificidad de la inmunofluorescencia indirecta para IgG son de 89 a 100% y 99 a 100%, respectivamente. Es importante saber que los estudios serológicos para identificar RMSF suelen ser negativos cuando la persona acude por primera vez al médico y que el tratamiento no debe diferirse mientras se aguardan los resultados serológicos positivos.

El único estudio diagnóstico que es útil en la fase aguda es el estudio inmunohistológico de una muestra de piel obtenida de una lesión eruptiva por *R. rickettsii*. El estudio de un fragmento de 3 mm de piel obtenida por técnica de sacabocado, de la lesión, muestra sensibilidad de 70% y especificidad de 100%. La sensibilidad de la amplificación mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) y la detección del DNA de *R. rickettsii* en sangre periférica está mejorando. Sin embargo, si bien las rickettsias están en grandes cantidades en los focos muy infectados de células endoteliales, hay relativamente pocas en la circulación. El cultivo de las rickettsias por técnicas celulares es factible pero rara vez se realiza por problemas de bioseguridad. El incremento drástico reciente de la incidencia notificada de RMSF guarda relación con el uso de

serología de cuantificación única mediante el enzimoinmunoanálisis con reacción cruzada para el grupo de la fiebre exantemática. Sólo en pocos casos es posible identificar la relación causal específica de *R. rickettsii*. En la actualidad, muchas personas con fiebre pero sin RMSF tienen anticuerpos con reacciones cruzadas, quizá por el contacto previo con *R. amblyommii*, rickettsia del grupo que causa fiebre exantemática y que es muy dominante.

TRATAMIENTO FIEBRE EXANTEMÁTICA DE LAS MONTAÑAS ROCOSAS

El fármaco de elección para tratar a niños y adultos con RMSF es doxiciclina, excepto cuando la persona está embarazada o cuando es alérgica al antibiótico (véase más adelante en este capítulo). Ante la gravedad de la enfermedad, hay que pensar seriamente en la administración inmediata de este antibiótico sobre bases empíricas en toda persona con un cuadro clínico congruente con el entorno epidemiológico apropiado. La doxiciclina se administra por VO (o en presencia de coma o vómito, IV), en dosis de 200 mg/día en dos fracciones. Si se sospecha RMSF en niños, se pueden administrar incluso cinco ciclos de doxiciclina con riesgo mínimo de dejar manchas en los dientes. Otros regímenes incluyen tetraciclina oral (25 a 50 mg/kg/día) en cuatro fracciones. El empleo de cloranfenicol, un fármaco menos efectivo, sólo se recomienda en embarazadas o en individuos alérgicos a la doxiciclina. El fármaco antirrickettsiósico se administrará hasta que haya cedido la fiebre y haya mejoría clínica durante dos a tres días. Los antibióticos lactámicos β, eritromicina y aminoglucósidos carecen de actividad en el tratamiento de RMSF y los fármacos que contienen sulfas se asocian a más desenlaces adversos que la ausencia absoluta de tratamiento. Es escasa la experiencia clínica con fluoroquinolonas, claritromicina y azitromicina y por ello no son recomendables. Las personas con la forma muy grave de la enfermedad deben ser tratadas en unidades de cuidados intensivos y se administrarán con cuidado los líquidos para lograr perfusión hística óptima sin desencadenar edema pulmonar no cardiógeno. En algunos individuos muy graves, la hipoxemia obliga a la intubación y la respiración mecánica; la insuficiencia renal aguda oligúrica o anúrica exige el uso de hemodiálisis; en las convulsiones son necesarios los anticonvulsivos; la anemia o la hemorragia grave se tratan de inmediato con transfusiones de concentrado de eritrocitos o en el caso de la hemorragia con trombocitopenia profunda, habrá que transfundir plaquetas. La heparina no es un componente útil del tratamiento y no hay datos de que con los glucocorticoides se modifiquen los resultados.

Prevención Evitar la mordedura de garrapatas constituye la única estrategia preventiva. El riesgo de infección disminuye con el uso de ropas protectoras y con repelentes de garrapatas, con la revisión del cuerpo una o dos veces al día y con el retiro de los artrópodos antes de que inoculen rickettsias. La doxiciclina profiláctica para la mordedura de garrapata no ayuda a evitar RMSF.

FIEBRE EXANTEMÁTICA DEL MEDITERRÁNEO, FIEBRE POR PICADURAS DE GARRAPATAS AFRICANAS Y OTRAS FIEBRES EXANTEMÁTICAS TRANSMITIDAS POR GARRAPATAS

Epidemiología *Rickettsia conorii* prevalece en el sur de Europa, en África y la zona sur occidental y sur central de Rusia. Algunos nombres regionales del trastorno originado por este microorganismo son fiebre exantemática mediterránea, tifus por garrapatas de Kenia o de India y fiebre exantemática israelí y de Astrakán. El trastorno se caracteriza por fiebre alta, erupción y, en muchos sitios geográficos, por una escara en el sitio de inoculación (*tâche noire*) en que la garrapata succionó sangre. Se observa una variante grave de la enfermedad (con mortalidad de 50%) en diabéticos, alcohólicos o personas con insuficiencia cardiaca.

La fiebre por picadura de garrapata africana causada por *R. africae* se observa en zonas rurales de países subsaharianos y en islas del Caribe y es transmitida por las garrapatas *Amblyomma hebraeum* y *A. variegatum*. El periodo promedio de incubación es de cuatro a 10 días. La enfermedad leve consiste en cefalea, fiebre, una escara y linfadenopatía regional. Las garrapatas del género *Amblyomma* suelen alimentarse en grupos y como consecuencia surgen múltiples escaras. La erupción puede ser vesiculosa, escasa o definitivamente no aparecer. Durante los viajes turísticos a países subsaharianos de África, la fiebre por garrapata africana es la rickettsiosis importada más a menudo a Europa y América del Norte. Una enfermedad semejante causada por *R. parkeri*, microorganismo muy similar, es transmitida por *A. maculatum* en Estados Unidos y *A. triste* en América del Sur.

R. japonica origina la fiebre exantemática japonesa que también aparece en Corea. Los microorganismos *R. sibirica* y *R. heilongjiangensis* producen enfermedades similares en el norte de Asia. El tifus por garrapata de Queensland, causado por *R. australis*, es transmitido por *Ixodes holocyclus*. La fiebre exantemática de la Isla Flinders, que toma su nombre de este sitio geográfico, aparece también en otras partes de Tasmania, en Australia continental y en el sureste asiático; es causada por *R. honei*. En Europa, los enfermos infectados por *R. slovaca* después de la picadura invernal de *Dermacentor* muestran una enfermedad afebril con una escara (por lo general en la piel cabelluda) y linfadenopatía regional dolorosa.

Diagnóstico El diagnóstico de las fiebres exantemáticas transmitidas por garrapatas se basa en signos clínicos y epidemiológicos, y se confirma con los datos serológicos y de inmunohistoquímica de la presencia de rickettsias en muestras de piel (para biopsia), aislamiento de los microorganismos en cultivo celular, o PCR del fragmento de piel para biopsia o de muestra de sangre. El diagnóstico serológico detecta anticuerpos contra antígenos que comparten la mayor parte de las ricketsias del grupo de la fiebre exantemática, lo que retrasa la identificación de la especie causal. En un área endémica, se pensará en un posible diagnóstico de fiebres exantemáticas por rickettsias en pacientes con fiebre, erupción o alguna lesión cutánea que consista en un área necrótica oscura o una costra rodeada de eritema.

TRATAMIENTO FIEBRES EXANTEMÁTICAS TRANSMITIDAS POR GARRAPATAS

Los fármacos efectivos son doxiciclina (100 mg dos veces al día por VO durante uno a cinco días); ciprofloxacina (750 mg dos veces al día por VO durante cinco días) y cloranfenicol (500 mg cuatro veces al día por VO durante siete a 10 días). Las embarazadas pueden recibir josamicina (3 g/día por VO durante cinco días). Es importante no extrapolar los datos de la eficacia del tratamiento con claritromicina o azitromicina de niños con enfermedad leve a adultos o a pacientes con la forma moderada o grave de la enfermedad.

RICKETTSIOSIS EXANTEMÁTICA

R. akari infecta a ratones y sus ácaros (*Liponyssoides sanguineus*), lo que perpetúa los microorganismos por transmisión transovárica.

Epidemiología La rickettsiosis exantemática se identifica sobre todo en la ciudad de Nueva York, pero se han localizado casos en otras urbes y zonas rurales de Estados Unidos y Ucrania, Croacia, México y Turquía. La investigación de escaras en las que se sospecha la presencia de carbunco cutáneo producido por actos de bioterrorismo reveló que la rickettsiosis exantemática aparece con mayor frecuencia de la que se pensaba.

Manifestaciones clínicas Se forma una pápula en el sitio de la picadura y succión del ácaro, surge una vesícula central y después se transforma en una escara de una costra negra e indolora de 1 a 2.5 cm de diámetro, rodeada de un eritema (fig. 211-2). El crecimiento de los ganglios regionales en los que

FIGURA 211-2. Escara en el sitio de mordedura del ácaro en una persona con rickettsiosis exantemática. *(Con autorización de A Krusell et al.: Emerg Infect Dis 8:727,2002. Fotografía utilizada con permiso del Dr. Kenneth Kaye.)*

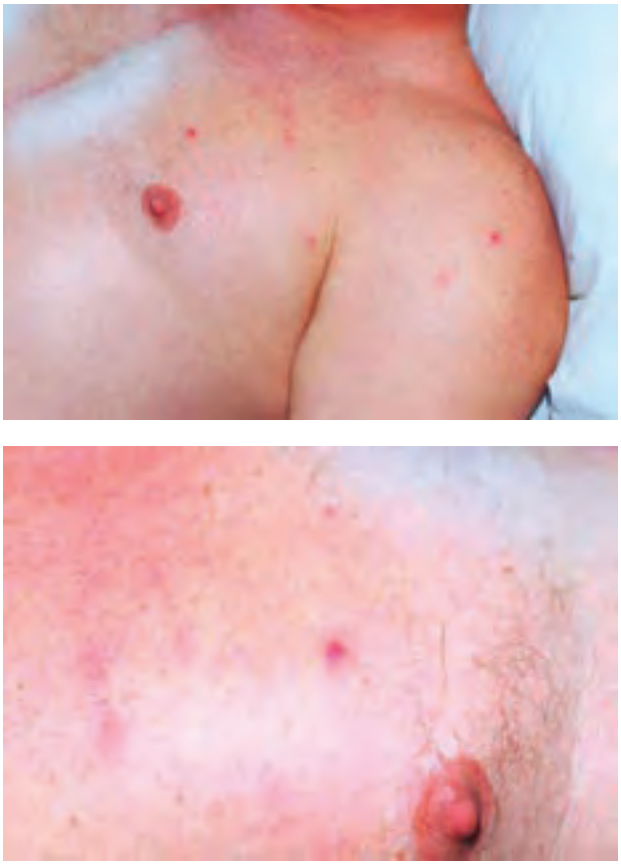


FIGURA 211-3. ***Arriba:*** Lesiones papulovesiculosas en el tronco del paciente de rickettsiosis exantemática de la fig. 211-2. ***Abajo:*** Acercamiento de lesiones del mismo paciente. *(Con autorización de A Krusell et al.: Emerg Infect Dis 8:727, 2002. Fotografías utilizadas con autorización del Dr. Kenneth Kaye.)*

drena la escara sugiere propagación linfógena inicial. Después de un periodo de incubación de 10 a 17 días en el cual no se percibe la escara ni la linfadenopatía regional, el inicio se caracteriza por malestar general, escalofrío, fiebre, cefalea y mialgia. Entre dos y seis días después del comienzo, surgen máculas que evolucionan en forma seriada y se transforman en pápulas, vesículas y costras que curan sin dejar cicatriz **(fig. 211-3)**. En algunos casos, el exantema sigue siendo maculoso o maculopapuloso. Algunos enfermos presentan náusea, vómito, dolor abdominal, tos, conjuntivitis o fotofobia. Sin tratamiento, la fiebre dura entre seis y 10 días.

Diagnóstico y tratamiento Los datos clínicos, epidemiológicos y los obtenidos del suero de convalecientes corroboran el diagnóstico de alguna rickettsiosis del grupo de las fiebres exantemáticas, que mostró remisión en un momento particular. La doxiciclina es el fármaco de elección.

FIEBRE EXANTEMÁTICA TRANSMITIDA POR PULGAS

Hay una rickettsiosis de aparición reciente en todo el mundo que es causada por *R. felis*. Es perpetuada por mecanismos transováricos dentro del territorio geográfico de la pulga felina *Ctenocephalides felis* y se ha dicho que la infección muestra gravedad moderada, con fiebre, exantema, cefalea y síntomas del SNC, gastrointestinales y pulmonares.

TIFUS EPIDÉMICO (TRANSMITIDO POR PIOJOS)

Epidemiología El piojo del cuerpo humano (*Pediculus humanus corporis*) reside en ropas de personas desaseadas y por lo general en zonas frías pobres. Los piojos se contagian de *R. prowazekii* cuando ingieren sangre de un individuo rickettsiémico. Las rickettsias se multiplican en las células epiteliales del intestino medio del piojo y son expulsadas con las heces del vector. El piojo infectado deja a la persona febril y deposita sus heces infectadas en el siguiente hospedador, en el momento en que succiona sangre, el individuo se autoinocula los microorganismos por rascado. El artrópodo termina por morir a causa de las rickettsias y por ello no transmite *R. prowazekii* a sus descendientes.

El tifus endémico asola regiones azotadas por guerras y desastres. En 1997 en Burundi un brote afectó a 100 000 personas en campamentos de refugiados. En 1998 se produjo un pequeño foco en Rusia; se han señalado casos esporádicos en Argelia y han surgido brotes frecuentes en Perú. Las ardillas voladoras de la zona oriental (*Glaucomys volans*) y sus piojos y pulgas perpetúan *R. prowazekii* en un ciclo zoonótico.

La *enfermedad de Brill-Zinsser* es un padecimiento recrudescente que surge años después del tifus epidémico agudo, quizá como consecuencia de deterioro de la inmunidad. *R. prowazekii* permanece latente durante años; su reactivación origina casos esporádicos de la enfermedad en poblaciones sin piojos o epidemias en poblaciones infestadas por estos parásitos.

Las rickettsias podrían ser microorganismos que se usen en ataques de bioterrorismo **(cap. 261e)**. La infección por las especies *R. prowazekii* y *R. rickettsii* origina índices altos de morbilidad. Los dos microorganismos ocasionan enfermedades difíciles de diagnosticar y son altamente infectantes cuando se inhalan en aerosoles. En el laboratorio se han creado microorganismos resistentes a tetraciclinas o cloranfenicol.

Manifestaciones clínicas Después de un periodo de incubación de una o dos semanas, la enfermedad comienza en forma repentina, con signos como postración, cefalea intensa y fiebre que rápidamente llega a 38.8 o 40.0°C. La tos es notable y afecta a 70% de los pacientes. Las mialgias suelen ser intensas. La erupción comienza en la mitad superior del tronco, por lo general al quinto día para después generalizarse y abarcar todo el cuerpo, excepto la cara, las palmas de las manos y las plantas de los pies. Al inicio, el exantema es maculoso; sin tratamiento se torna maculopapuloso, petequial y confluyente. La erupción a menudo no se identifica en la piel de personas de raza negra; 60% de sujetos africanos tienen tifus epidémicos sin exantema. Es frecuente que haya fotofobia con hiperemia conjuntival y dolor ocular importantes. La lengua puede estar seca, parda y saburral. A menudo hay confusión y coma. En casos graves a veces aparecen necrosis cutánea y gangrena de los dedos de la mano, así como neumonía intersticial. Sin tratamiento, la enfermedad culmina en la muerte entre 7 y 40% de los casos y el desenlace depende en forma predominante del estado del hospedador. Los individuos con infecciones no tratadas presentan insuficiencia renal y afectación de múltiples órganos, en que suelen destacar las manifestaciones neurológicas. En general, 12% de los individuos con tifus epidémico tiene afectación neurológica. La infección que se vincula con las ardillas voladoras de Estados Unidos es más leve; no se sabe si esta enfermedad menos grave se explica por factores del hospedador (mejor salud) o virulencia atenuada.

Diagnóstico y tratamiento El tifus epidémico a veces es diagnosticado en forma errónea y se le designa como fiebre tifoidea en países tropicales **(cap. 190)**. En los sitios donde prevalece el tifus transmitido por piojos casi nunca se cuenta con los medios ni siquiera para practicar estudios serológicos. Las epidemias se identifican por diagnóstico serológico o inmunohistoquímico de un solo caso o por detección de *R. prowazekii* en un piojo de algún paciente. La doxiciclina (200 mg/día en dos fracciones) se administra por VO o, si la persona está en coma o vomita, por vía IV. En epidemias se ha corroborado la eficacia de una sola dosis de 200 mg, pero el tratamiento por lo general se continúa incluso dos a tres días después de la defervescencia. Es necesario valorar de manera individual a todas las embarazadas y tratarlas con cloranfenicol al inicio de la gestación, o si es necesario, con doxiciclina en fase tardía del embarazo.

Prevención La prevención del tifus epidémico consiste en erradicar los piojos del cuerpo. Es necesario cambiar en forma periódica la ropa y aplicar insecticidas cada seis semanas para erradicar la población de piojos.

TIFUS MURINO ENDÉMICO

Epidemiología *R. typhi* es perpetuada en ciclos de mamíferos hospedadores/pulgas y el nicho zoonótico clásico son las ratas (*Rattus rattus* y *R. norvegicus*) y la pulga de la rata oriental (*Xenopsylla cheopis*). Las pulgas se contagian con *R. typhi* de ratas rickettsémicas y transportan el microorganismo durante toda su vida. Las ratas y los seres humanos no inmunes se infectan cuando las heces de ratas con abundantes rickettsias contaminan las lesiones pruriginosas de las picaduras; con menor frecuencia, la picadura de pulga transmite los microorganismos. La transmisión también puede ocurrir por la inhalación de rickettsias en aerosol, provenientes de heces de pulgas. Las ratas infectadas parecen sanas, aunque muestran rickettsemia durante cerca de dos semanas.

El tifus murino aparece sobre todo en Texas y el sur de California, donde no se observa el ciclo clásico de rata/pulga y es notable el ciclo de pulgas de zarigüeyas/gatos (*C. felis*). En forma

global, el tifus endémico aparece todo el año y lo hace principalmente en zonas cálidas (a menudo costas) en los trópicos y los subtrópicos, en los que tiene una prevalencia alta aunque con frecuencia no se le identifica. La incidencia es máxima de abril a junio en el sur de Texas y durante los meses cálidos del verano y comienzos del otoño en otros sitios geográficos. Las personas rara vez recuerdan haber estado expuestas a las pulgas, aunque se ha notificado en cerca de 40% de los casos la exposición a animales como gatos, zarigüeyas y ratas.

Manifestaciones clínicas El periodo de incubación del tifus murino experimental es de 11 días, en promedio (límites, ocho a 16 días). Entre uno y tres días antes de que comiencen el escalofrío y la fiebre, se manifiestan cefalea, mialgias, artralgias, náusea y malestar general. Casi todos los enfermos tienen náusea y vómito al inicio de la enfermedad.

Sin tratamiento, la enfermedad dura aproximadamente 12 días (límites, nueve a 18 días). El exantema aparece sólo en 13% de los individuos que acude por primera vez al médico (por lo general unos cuatro días después de comenzar la fiebre), aparece unos dos días después en la mitad de los enfermos restantes y nunca se manifiesta en los demás. Para detectar las primeras máculas se revisan con cuidado las axilas o la cara interna del brazo. Después, el exantema se torna maculopapuloso y abarca el tronco con más frecuencia que las extremidades, rara vez es petequial y sólo en contadas ocasiones afecta cara, palmas de las manos o plantas de los pies. Se identifica una erupción sólo en 20% de individuos con piel muy pigmentada.

La afectación pulmonar suele ser un signo sobresaliente; 35% de los enfermos tiene tusiculación no productiva y 23% de los sujetos a quienes se practica radiografía de tórax tiene densidades pulmonares por neumonía intersticial, edema pulmonar y derrames pleurales. El signo pulmonar más frecuente es el de estertores en ambas bases. Algunas manifestaciones menos comunes son dolor abdominal, confusión, estupor, convulsiones, ataxia, coma e ictericia. En los estudios de laboratorio clínico a menudo se identifica anemia y leucopenia al inicio de la enfermedad, leucocitosis en etapas posteriores, trombocitopenia, hiponatremia, hipoalbuminemia, incremento mínimo de las aminotransferasas hepáticas en suero e hiperazoemia prerrenal. Las complicaciones pueden abarcar insuficiencia respiratoria, hematemesis, hemorragia cerebral y hemólisis. La enfermedad grave obliga a internar en la unidad de cuidados intensivos a 10% de enfermos hospitalizados. El agravamiento del trastorno suele vincularse con factores como vejez, un episodio primario y administración de alguna sulfonamida; la tasa de mortalidad es de 1%. En un estudio de niños con tifus murino, la mitad sufrió sólo fiebres nocturnas y se sentían tan bien que realizaban juegos activos durante el día.

Diagnóstico y tratamiento Los estudios serológicos de suero de las fases aguda y convaleciente proporcionan el diagnóstico y se ha elaborado un método inmunohistoquímico que identifica antígenos específicos para el grupo del tifus en muestras de biopsias. El cultivo y la PCR se utilizan muy poco y no se consiguen con facilidad. No obstante, muchos de los enfermos son tratados en forma empírica con doxiciclina (100 mg dos veces al día por VO durante siete a 15 días), medida fundada sólo en la sospecha clínica. La ciprofloxacina constituye una alternativa si la doxiciclina está contraindicada.

FIEBRE DE TSUTSUGAMUSHI

Epidemiología *O. tsutsugamushi* difiere de manera sustancial de las especies de *Rickettsia* en su constitución genética y su composición de la pared celular (p. ej., no posee lipopolisacáridos ni peptidoglucanos). Este microorganismo es perpetuado por transmisión transovárica de insectos trombicúlidos. Después de poner sus huevecillos, las larvas infectadas (las larvas rojas de los ácaros trombicúlidos son las únicas que se alimentan del hospedador) inoculan microorganismos en la piel. Las larvas rojas infectadas se encuentran particularmente en zonas donde hay vegetación espesa de matorrales, durante la temporada de lluvias en que los ácaros ponen sus huevecillos.

La fiebre de tsutsugamushi (fiebre fluvial japonesa) es endémica en las zonas oriental y meridional de Asia, norte de Australia e islas de los océanos Pacífico, en su región occidental, e Índico. Las infecciones son prevalentes en estas regiones; en algunas zonas, >3% de la población tiene la infección o se reinfecta cada mes. La inmunidad desaparece después de uno a tres años y el microorganismo muestra una notable diversidad antigénica.

Manifestaciones clínicas La enfermedad va de leve y de resolución espontánea hasta la forma letal. Después de un periodo de incubación de seis a 21 días, el comienzo se caracteriza por fiebre, cefalea, mialgias, tos y síntomas gastrointestinales. Algunos individuos se recuperan de manera espontánea después de unos días. La descripción de un caso clásico incluye una escara en el sitio donde se alimentó el trombicúlido, linfadenopatía regional y maculopápulas, signos que rara vez aparecen en pacientes nativos. Menos de 50% de personas del hemisferio occidental muestran una escara y <40% presenta una erupción (entre el cuarto y el sexto días de la enfermedad). En general, los casos graves incluyen encefalitis y neumonía intersticial por daño vascular. La tasa de mortalidad en casos clásicos no tratados es de 7%, pero quizá sea menor si se diagnostican todos los casos leves o benignos.

Diagnóstico y tratamiento Los elementos esenciales del diagnóstico de laboratorio son los métodos serológicos (anticuerpo fluorescente indirecto, inmunoperoxidasa indirecta y enzimoinmunoanálisis). La amplificación de los genes de *Orientia* de las escaras y la sangre con PCR también es una estrategia efectiva. Los pacientes son tratados con doxiciclina (100 mg dos veces al día por VO durante siete a 15 días) o cloranfenicol (500 mg cuatro veces al día por VO durante siete a 15 días). Algunos casos de tifus de los matorrales en Tailandia son producidos por cepas con concentraciones inhibidoras mínimas (MIC) muy altas a la doxiciclina o cloranfenicol, pero sensibles a azitromicina y rifampicina.

EHRLICHIOSIS Y ANAPLASMOSIS

Las ehrlichiosis son infecciones febriles agudas causadas por miembros de la familia Anaplasmataceae, compuestas de microorganismos intracelulares obligados de cinco géneros: *Ehrlichia*, *Anaplasma*, *Wolbachia*, *Candidatus* Neoehrlichia y *Neorickettsia*. Las bacterias residen en reservorios vertebrados y tienen como destino las vacuolas de células hematopoyéticas **(fig. 211-4)**. Tres especies de *Ehrlichia* y otra de *Anaplasma* son transmitidas al ser humano por las garrapatas e inducen una infección que puede ser grave y tener prevalencia alta. *E. chaffeensis*, causa de HME, y un microorganismo similar a *E. muris* (EMLA) infecta principalmente a los fagocitos mononucleares; *E. ewingii* y *A. phagocytophilum* infectan los neutrófilos. La infección con *Candidatus* Neoerlichia mikurensis se conoce menos, pero este microorganismo ha sido identificado en los neutrófilos de la sangre humana.

Ehrlichia, *Candidatus* Neoehrlichia y *Anaplasma*s e perpetúan por la transmisión horizontal de garrapata-mamífero-garrapata y sólo en forma accidental e inadvertida son infectados los seres humanos. Wolbachiae origina enfermedades humanas causadas por filariosis, porque son importantes para la viabilidad y patogenia de estas últimas; una estrategia para controlar la filariosis es que los antibióticos actúen predominantemente contra wolbachiae. Las neorrickettsias parasitan duelas que a su vez parasitan caracoles acuáticos, peces e insectos. Se ha descrito sólo una forma humana de neorrickettsiosis: la fiebre sennetsu, una infección similar a la mononucleosis, identificada por primera vez en 1953, y que quizá se deba a la ingestión de carne cruda de peces que portan duelas infectadas por *N. sennetsu*.

EHRLICHIOSIS MONOCITOTRÓPICA HUMANA

Epidemiología Hasta abril de 2013, se habían notificado >8 404 casos de infección por *E. chaffeensis* a los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC). Sin embargo, la vigilancia prospectiva activa ha demostrado una incidencia incluso de 414 casos por 100 000 personas en algunas regiones de ese país. Muchas de las infecciones por *E. chaffeensis* son identificadas en estados de las zonas surcentral, suroriental y de la mitad de la costa atlántica, pero también se ha sabido de casos en California y Nueva York. La garrapata texana (*A. americanum*) es el vector que durante todas las

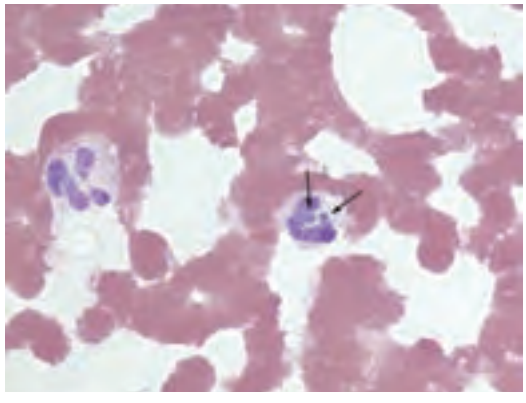


FIGURA 211-4. Frotis de sangre periférica de una persona con anaplasmosis granulocitotrópica humana. Un neutrófilo contiene dos mórulas (vacuolas llenas de *A. phagocytophilum*). *(Por cortesía del Dr. J. Stephen Dumler.)*

fases de su vida se alimenta del venado cola blanca, que es el principal reservorio. Los perros y los coyotes también fungen como reservorios y suelen carecer de manifestaciones clínicas. Los pacientes señalan picaduras y exposición a garrapatas, a menudo en áreas rurales y particularmente de mayo a julio. La mediana de edad de personas con HME es de 52 años; sin embargo, se sabe también de algunas infecciones graves y letales en niños. De los sujetos con HME, 60% son del género masculino.

E. chaffeensis se ha identificado en Sudamérica, África y Asia.

Manifestaciones clínicas *E. chaffeensis* se disemina por vía hematógena desde el depósito de sangre de la piel, creado por la garrapata al alimentarse. Después de un periodo de incubación con una mediana de ocho días aparece la enfermedad. Las manifestaciones clínicas son indiferenciadas y comprenden fiebre (96% de los casos), cefalea (72%), mialgias (68%) y malestar general (77%). Algunos signos observados con menor frecuencia son náusea, vómito y diarrea (25 a 57%); tos (28%); eritemas (26% en forma global y 6% como sintomatología inicial), y confusión (20%). La HME puede ser grave: 49% de individuos con la enfermedad corroborada necesitan hospitalización y cerca de 2% fallece. Las complicaciones graves incluyen síndromes similares a choque, de tipo tóxico o séptico, síndrome de disnea del adulto, insuficiencia cardiaca, hepatitis, meningoencefalitis, hemorragia y en personas inmunodeprimidas, infección sobreaguda. Los datos de estudios de laboratorio son útiles para el diagnóstico diferencial de HME; 61% de los enfermos tiene leucopenia (en un inicio linfopenia y luego neutropenia); 73% tiene trombocitopenia, y 84%, valores séricos altos de aminotransferasas hepáticas. A pesar de los recuentos bajos en las biometrías hemáticas, la médula ósea es hipercelular y puede haber granulomas no caseosos. La vasculitis no es componente de ehrlichiosis monocitotrópica humana.

Diagnóstico La HME puede ser letal. El tratamiento empírico temprano con antibióticos basado en el diagnóstico clínico disminuye los desenlaces adversos. Los elementos que sugieren el diagnóstico son fiebre con la exposición sabida a garrapatas en las tres semanas anteriores, trombocitopenia, leucopenia y mayor actividad de aminotransferasas séricas. En <10% de los frotis de sangre periférica se identifican mórulas. La HME se confirma durante la infección activa por medio de amplificación con PCR de ácidos nucleicos de *E. chaffeensis* en sangre obtenida antes de iniciar el tratamiento con doxiciclina. El serodiagnóstico en retrospectiva necesita que el cuadro clínico sea congruente y constante y que haya un incremento de las concentraciones de anticuerpos de *E. chaffeensis* de cuatro tantos, hasta ≥64 en pares de sueros obtenidos con una diferencia de casi tres semanas. Se necesitan para identificar HME y HGA métodos diagnósticos específicos independientes.

EHRLICHIOSIS EWINGII E INFECCIÓN POR *ERLICHIA MURIS*

Ehrlichia ewingii, originalmente un patógeno de neutrófilos que originaba cojera febril en perros, se asemeja a *E. chaffeensis* en su garrapata vectora (*A. americanum*) y en lo referente a vertebrados que actúan como reservorios (venado cola blanca y perros). Se descubrió un microorganismo similar a *E. muris* (EMLA) que fue identificado como la causa de infecciones en seres humanos en Wisconsin y Minnesota. Las infecciones por *E. ewingii* y EMLA se asemejan, pero son menos graves que la HME. Muchos casos se observan en personas inmunodeprimidas. No hay pruebas diagnósticas serológicas específicas para ehrlichiosis por *E. ewingii* o por EMLA.

INFECCIÓN POR *CANDIDATUS* NEOEHRLICHIA MIKURENSIS

Candidatus Neoehrlichia mikurensis, bacteria con clado filogenético entre *Ehrlichia* y *Anaplasma*, se identificó por primera vez en la garrapata *Ixodes ricinus* en los Países Bajos y en ratones y garrapatas *Ixodes ovatus* en Japón. Por medio de la amplificación génica de 16S rRNA y análisis de secuencias, se identificó que este microorganismo era la causa de una enfermedad febril grave y en ocasiones prolongada en individuos inmunodeprimidos europeos que habían sufrido la mordedura de garrapatas o en pacientes chinos con una enfermedad febril leve después de haber sido mordidos por garrapatas *Ixodes persulcatus* y *Haemaphysalis concinna*. El cuadro clínico es similar al de HME y HGA. Se han elaborado algunos métodos diagnósticos específicos, pero no se consiguen con facilidad.

TRATAMIENTO EHRLICHIOSIS

La doxiciclina es efectiva para HME, así como para ehrlichiosis ewingii y por EMLA; este fármaco también induce la resolución de la infección por *Candidatus* N. mikurensis. La administración de este antibiótico (100 mg por VO o IV dos veces al día) o tetraciclina (250 a 500 mg por VO cada 6 h) disminuye las tasas de hospitalización y acorta la duración de la fiebre. *E. chaffeensis* no es susceptible al cloranfenicol *in vitro* y el empleo de este antibiótico ha generado controversias. Si bien algunos informes confirman la persistencia de *E. chaffeensis* en seres humanos, este dato es raro; muchas infecciones se curan con ciclos breves de doxiciclina (continuar su administración tres a cinco días después de la defervescencia). La rifampicina, a pesar de no haber sido estudiada lo suficiente, puede ser un fármaco útil en casos en que esté contraindicada la doxiciclina.

PREVENCIÓN

Para prevenir HME, ehrlichiosis ewingii, infección por EMLA e infección por *Candidatus* N. mikurensis, hay que evitar las garrapatas en las regiones endémicas. El empleo de ropas protectoras y repelentes contra los ácaros, la búsqueda cuidadosa de su presencia en el cuerpo después de exposiciones y la eliminación inmediata de las garrapatas adheridas pueden disminuir el riesgo de infección.

ANAPLASMOSIS GRANULOCITOTRÓPICA DE SERES HUMANOS

Epidemiología En Estados Unidos, hasta el mes de abril de 2013 se habían notificado 10 181 casos de HGA a los CDC, muchos de ellos provenientes de estados del medio oeste y el noreste; la distribución geográfica es similar a la de la enfermedad de Lyme, porque comparten la misma garrapata vectora *I. scapularis*. En Estados Unidos, los ratones de patas blancas, las ardillas y el venado cola blanca, y en Europa, el venado rojo, son reservorios naturales de *A. phagocytophilum*. La incidencia de HGA alcanza su máximo de mayo a julio, pero la enfermedad puede surgir en cualquier mes del año, después de exposición a las garrapatas *Ixodes*. La HGA suele afectar a varones (59%) y adultos mayores (mediana de edad, 51 años).

Manifestaciones clínicas La frecuencia serológica es importante en regiones endémicas y por ello es posible que muchos sujetos presenten infecciones subclínicas. El periodo de incubación de la HGA es de cuatro a ocho días y después la enfermedad se manifiesta en forma de fiebre (75 a 100% de los casos), mialgias (77%), cefalea (82%) y malestar general (97%). Pocos pacientes presentan náusea, vómito o diarrea (22 a 39%); tos (27%), o confusión (17%). Casi invariablemente el exantema (6%) es eritema migratorio confluente atribuible a enfermedad de Lyme. Muchas personas presentan trombocitopenia (75%) o leucopenia (55%), con aumento de la actividad de aminotransferasa hepática en suero (83%).

Las complicaciones graves aparecen más a menudo en los ancianos e incluyen síndrome de disnea del adulto, un síndrome similar al choque tóxico e infecciones por oportunistas, que pueden ser letales. Rara vez se observa meningoencefalitis en la HGA, pero se han publicado casos de plexopatía braquial, lesión de nervios craneales y polineuropatía desmielinizante. En lo referente a la HGA, 7% de los pacientes necesita cuidados intensivos y la tasa de mortalidad es de 0.6%. La vasculitis y los granulomas no son componentes de HGA. Se sabe de infecciones coexistentes por *Borrelia burgdorferi* y *Babesia microti* (transmitidas por las mismas garrapatas), pero son pocas las pruebas de que realmente las entidades coexistan o persistan. La HGA rara vez se adquiere por una transfusión.

Diagnóstico Es importante incluir en el diagnóstico diferencial padecimientos similares a gripe , durante estaciones en que está activa la garrapata *Ixodes* (mayo a diciembre) y HGA, en especial después de picadura o exposición a garrapatas. La trombocitopenia, la leucopenia o el incremento de los valores séricos de aminotransferasa de alanina o aspartato, todas ellas coincidentes, incrementan la posibilidad de HGA. Muchos individuos con HGA generan anticuerpos contra el microorganismo de la enfermedad de Lyme, sin que presenten signos clínicos compatibles con esta entidad. Por eso, se debe incluir HGA en el diagnóstico diferencial de alguna sintomatología atípica de enfermedad grave de Lyme. En 20 a 75% de las infecciones el diagnóstico se puede confirmar con los datos del estudio de un frotis de sangre periférica en busca de mórulas y neutrófilos. La práctica de PCR en sangre de individuos con enfermedad activa antes de recibir doxiciclina es una técnica sensible y específica. El diagnóstico serológico tiene carácter retrospectivo y necesita que se demuestre un incremento cuádruple en la cuantificación de anticuerpos contra *A. phagocytophilum* (hasta ≥160) en pares de muestras de suero obtenidas con una diferencia de un mes. Puesto que la seroprevalencia es alta en ciertas regiones, no debe utilizarse una sola cuantificación durante la fase aguda para establecer el diagnóstico.

TRATAMIENTO ANAPLASMOSIS GRANULOCITOTRÓPICA HUMANA

No se han realizado estudios prospectivos de tratamiento de la HGA. Sin embargo, es eficaz la doxiciclina (100 mg, dos veces al día). El uso de la rifampicina se acompaña de mejoría de la HGA en embarazadas y niños. La defervescencia se observa en término de 24 a 48 h en muchos pacientes tratados.

Prevención La prevención de HGA exige evitar el contacto con garrapatas. La transmisión puede confirmarse incluso apenas 4 h después de la picadura del insecto.

FIEBRE Q

La causa de la fiebre Q es *Coxiella burnetii*, pequeño procariote intracelular que apenas en fecha reciente se cultivó en un medio sin células. *C. burnetti*, un cocobacilo pleomórfico con una pared celular gramnegativa, sobrevive en ambientes adversos; escapa de la eliminación intracelular en los macrófagos al inhibir el paso final de la maduración del fagosoma (fusión de la catepsina) y se adapta al medio ácido interno de ese organelo mediante la producción de dismutasa de superóxido. La infección por *C. burnetti* induce distintas respuestas de inmunomodulación, que van de la inmunodepresión en la fiebre Q crónica hasta la producción de anticuerpos, en particular contra el músculo liso y el cardiaco.

La fiebre Q comprende dos síndromes clínicos amplios: infección aguda y crónica. La respuesta inmunitaria del hospedador (más que la cepa infectante) es el elemento que muy probablemente rija la aparición de la fiebre Q crónica. *C. burnetii* sobrevive en monocitos de individuos con fiebre Q crónica, pero no en las mismas células de personas con fiebre Q aguda o de individuos no infectados. La anulación de la actividad bactericida del monocito infectado por *C. burnetii* al parecer se asocia a producción excesiva de interleucina 10. La relación CD4+/CD8+ disminuye en la endocarditis por fiebre Q. En personas con la fiebre aguda se identifican muy pocos microorganismos y una intensa reacción celular, en tanto que en la forma crónica se identifican muchos microorganismos y una respuesta celular moderada. El control inmunitario de *C. burnetii* depende de los linfocitos T, pero entre 80 y 90% del material de aspiración de la médula ósea obtenido después que el paciente se restableció de la fiebre Q, contiene DNA del microorganismo. La multiplicación de *C. burnetii* en los trofoblastos explica la gran concentración que alcanza en la placenta.

Epidemiología La fiebre Q es una zoonosis. Las principales fuentes de infección en los seres humanos son el ganado vacuno, ovino y caprino infectado. Sin embargo, se sabe también que gatos, conejos, palomas y perros transmiten el microorganismo a los seres humanos. El reservorio silvestre lo constituyen muchas especies, como garrapatas, coyotes, zorros grises, zorrillos, mapaches, conejos, venados, ratones, osos, aves y zarigüeyas. En las hembras, *C. burnetii* se localiza en el útero y las glándulas mamarias. La infección se reactiva durante el embarazo y después de la aplicación de radioterapia en modelos animales. En la placenta se identifica un número importante de *C. burnetii* y en el momento del parto, estos microorganismos son liberados al aire y la infección aparece después que el hospedador susceptible inhala las partículas en aerosol. Las tormentas de viento pueden generar aerosoles de *C. burnetti* meses después de que el suelo fuera contaminado durante el parto. Se ha sabido de casos de infección de personas a 18 km de la fuente de contaminación. Puesto que se dispersa con facilidad como aerosol, *C. burnetii* tiene el potencial de usarse en ataques bioterroristas, con una tasa de infectividad alta y neumonía como manifestación principal (cap. 261e).

A veces es muy difícil identificar la fuente de un brote de fiebre Q. En 2005, un brote de fiebre Q en un rancho para adiestramiento de caballos en Colorado se debió a la diseminación de la infección proveniente de dos rebaños de cabras que habían sido compradas por los dueños del lugar. Las pruebas de PCR confirmaron la presencia de *C. burnetti* en la tierra y entre las cabras. De 138 personas que habitaban en un área de 1.6 km en torno al rancho y que también se sometieron a análisis, 11 (8%) mostraron pruebas de infección por *C. burnetti*, y ocho de estos individuos no habían tenido contacto directo con el rancho.

Los individuos en riesgo de contagiarse de fiebre Q son los que trabajan en rastros, veterinarios, ganaderos y otras personas en contacto con animales infectados (particularmente los neonatos) o con productos de la concepción. La hembra expulsa el microorganismo por la leche, semanas a meses después del parto. La ingestión de leche contaminada en algunas regiones geográficas probablemente constituye la vía principal de transmisión en seres humanos. Un brote reciente de fiebre Q por el consumo de leche sin pasteurizar confirma su transmisión por vía oral. En casos raros, se da la transmisión entre seres humanos luego que la mujer infectada da a luz a su hijo, después de la autopsia de un sujeto infectado o por transfusión de sangre. Algunos datos sugieren que *C. burnetii* también puede transmitirse por contacto sexual. Sin embargo, la mayor parte de los casos de la enfermedad son consecuencia de inhalación de aerosoles contaminados. Aplastar una garrapata infectada con los dedos ocasiona la transmisión de la fiebre Q; la conclusión es que puede presentarse inoculación por vía percutánea.

Las infecciones por *C. burnetii* aparecen en casi todos los sitios geográficos, excepto en Nueva Zelanda y la Antártida. Por eso, la fiebre Q puede relacionarse con los viajes. El número de casos informados de fiebre Q en Estados Unidos varía entre 28 y 54 por año. Más de 70% de los mismos afecta a varones, y los meses de abril a junio constituyen el periodo más común para el contagio. La fiebre Q sigue siendo frecuente en Australia, donde ocurren 30 casos por millón de habitantes cada año. Los casos entre trabajadores de rastros en Australia descendieron en forma drástica gracias a un programa de vacunación. En Nueva Zelanda tuvo inicio un brote de fiebre Q en 2007, y para agosto de 2010 se habían comunicado más de 4 000 casos. La neumonía constituyó una manifestación común en este brote. El brote se debió a una combinación de cría de una gran cantidad de cabras en regiones cercanas a grandes poblaciones urbanas y factores ambientales. Las granjas donde no se propagó tenían una densidad de vegetación muy alta y una menor concentración de aguas freáticas.

Las manifestaciones principales de la fiebre Q aguda varían con la región geográfica (p. ej., neumonía en Nueva Escocia y hepatitis granulomatosa en Marsella). Estas diferencias reflejan la vía por la que se transmite la infección (p. ej., consumo de leche contaminada para hepatitis e inhalación de aerosoles contaminados para neumonía) o diferencias en la cepa. En el brote de los Países Bajos rara vez se observaron secuelas de la infección en embarazadas; éste no fue el caso en las embarazadas de otros países.

La corta edad parece proteger contra la infección por *C. burnetii*. En un gran brote en Suiza, la frecuencia de infección sintomática fue cinco veces mayor en sujetos que tenían >15 años de edad, que entre quienes tenían menos de esa edad. En muchos brotes, hay un mayor ataque de varones que de mujeres; para explicar este fenómeno se propone que las hormonas femeninas tienen un efecto protector parcial.

Manifestaciones clínicas • ***FIEBRE Q AGUDA*** Los síntomas de la fiebre Q aguda son inespecíficos y los más frecuentes son fiebre, fatiga extrema, fotofobia y cefalea muy intensa, con frecuencia retroorbitaria. Otros más incluyen escalofrío, sudor, náusea, vómito y diarrea, que aparecen en 5 a 20% de los casos. La tos afecta a cerca de 50% de los individuos, con neumonía por fiebre Q. Pocas veces se observan manifestaciones neurológicas de la fiebre Q aguda; sin embargo, en un brote en el Reino Unido, 23% de 102 individuos tuvo signos y síntomas neurológicos como manifestaciones principales. En 4 a 18% de los enfermos puede surgir una erupción inespecífica. El recuento de la biometría hemática y de los leucocitos es normal. La trombocitopenia aparece en cerca de 25% de los pacientes, y a menudo durante la etapa de recuperación hay trombocitosis reactiva (el número de plaquetas a veces rebasa los $10^6/\mu L$). En la radiografía de tórax se advierten a veces opacidades similares a las que se identifican en la neumonía por otras causas, pero la presencia de opacidades esféricas múltiples en individuos que se encuentran en áreas endémicas sugiere el diagnóstico de neumonía por fiebre Q.

En ocasiones la fiebre Q aguda complica el embarazo. En una serie originó parto prematuro en 35% de las mujeres, y aborto o muerte neonatal en 43%. La muerte neonatal (previa o reciente) y el peso bajo al nacer son tres veces más frecuentes en mujeres con seropositividad para *C. burnetii*.

Después de un periodo de incubación de tres a 30 días, 1 070 enfermos con fiebre Q aguda en el sur de Francia presentaron hepatitis (40%), neumonía y hepatitis (20%), neumonía (17%), fiebre aislada (14%), afectación del SNC (2%), y pericarditis o miocarditis (1%). Otras manifestaciones menos comunes son colecistitis alitiásica, pancreatitis, linfadenopatía, rotura esplénica espontánea, anemia hipoplásica transitoria, necrosis de la médula ósea, anemia hemolítica, hemofagocitosis histiocítica, neuritis óptica y eritema nodoso.

SÍNDROME DE FATIGA POSTERIOR A FIEBRE Q Es posible que se presente fatiga durante un periodo largo tras la fiebre Q, y puede acompañarse de una constelación sintomática que incluye cefalea, sudoración, artralgia, mialgia, visión borrosa, fasciculaciones y linfadenopatía dolorosa. En las personas afectadas se detectó la persistencia crónica de un complejo de componentes celulares de *Coxiella* sin capacidad infectante pero que no sufre biodegradación, a la vez que sus antígenos y lipopolisacáridos específicos. Los pacientes que padecen este síndrome son portadores con más frecuencia de HLA-DRB1*11 y del genotipo 2/2 del microsatélite del intrón 1 del interferón γ.

FIEBRE Q CRÓNICA La variante crónica de la fiebre Q, que denota casi siempre la presencia de endocarditis, se observa a menudo en personas que tenían ya una valvulopatía cardiaca, inmunodepresión o insuficiencia renal crónica. Por lo general no hay fiebre o surge febrícula. Las vegetaciones valvulares se detectan sólo en 12% de sujetos con ecocardiografía transtorácica, pero la tasa de detección es mayor (21 a 50%) con la ecocardiografía transesofágica. Las vegetaciones observadas en la endocarditis por fiebre Q crónica son diferentes de las que aparecen en la endocarditis bacteriana y se manifiestan en las valvas en la forma de nódulos cubiertos por endotelio. Se necesita un alto índice de sospecha para establecer un diagnóstico oportuno. Los pacientes con fiebre Q crónica muchas veces padecen la infección durante >1 año antes de que se establezca el diagnóstico. Es importante suponer que existe la enfermedad en toda persona con endocarditis y negatividad de cultivos. Además, todos los pacientes con valvulopatía cardiaca y una erupción purpúrica inexplicable, insuficiencia renal, apoplejía, insuficiencia cardiaca congestiva o con varias de las manifestaciones, deben ser sometidos a pruebas para detectar infección por *C. burnetii*. Las personas con fiebre Q crónica tienen hepatomegalia o esplenomegalia, que en combinación con la presencia de factor reumatoide, aceleración de la velocidad de eritrosedimentación, una concentración alta de proteína C reactiva y mayores concentraciones de globulina gamma (incluso 60 a 70 g/L) sugieren el diagnóstico. Otras manifestaciones de fiebre Q crónica son la infección de prótesis vasculares, aneurismas y huesos, así como infección crónica de incisiones en esternón. Las manifestaciones poco comunes comprenden trombocitopenia crónica, crioglobulinemia mixta y livedo reticularis.

Diagnóstico El aislamiento de *C. burnetii* a partir de la capa de leucocitos de muestras de sangre o de muestras hísticas mediante la técnica de centrifugación y cultivo es sencillo, pero se necesita un laboratorio con nivel 3 de bioseguridad. La PCR permite la detección de DNA de *C. burnetii* en muestras hísticas, incluidas las muestras incorporadas en parafina. Los estudios serológicos son el recurso diagnóstico más utilizado. La inmunofluorescencia indirecta es una técnica sensible y específica y constituye la más indicada. El factor reumatoide debe ser adsorbido de la muestra antes de realizar la prueba. En la infección crónica, la concentración de antígeno de la fase I por lo general es mucho mayor que la de antígeno de la fase II (p. ej., *C. burnetii* con lipopolisacáridos truncados por deleciones génicas durante los pasajes de laboratorio) y el diagnóstico no se debe basar sólo en la serología. Por el contrario, se debe contemplar todo el contexto clínico. Una concentración de IgG en la fase I ≥6 400 se considera un criterio importante para el diagnóstico de fiebre Q crónica, en tanto que la concentración ≥800 pero ≤6 400 constituye un criterio menor. En la fiebre Q aguda, es posible demostrar un aumento del cuádruple de la concentración en las muestras de suero de las fases aguda y convaleciente.

La tomografía con emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa combinada con CT (FDG-PET/CT) es útil puesto que permite detectar no sólo infección valvular, sino también infección intravascular en otros sitios, además de osteomielitis.

TRATAMIENTO FIEBRE Q

ANTIBIÓTICOS

Por lo general se obtienen buenos resultados con la administración de 100 mg de doxiciclina dos veces al día durante 14 días, en la fiebre Q aguda. Las quinolonas también son eficaces. Cuando se diagnostica fiebre Q en una embarazada, se recomienda trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) durante toda la gestación. Un estudio mostró que no hubo muertes fetales, pero sí reducción sustancial de las complicaciones obstétricas en un grupo de pacientes con fiebre Q tratadas con TMP-SMX.

El tratamiento de la fiebre Q crónica es difícil y obliga a la vigilancia cuidadosa. La adición de hidroxicloroquina (para alcalinizar el fagolisosoma) hace que la doxiciclina adquiera capacidad bactericida contra *C. burnetii* y en la actualidad esta combinación es el régimen preferido. La combinación de doxiciclina (100 mg dos veces al día) e hidroxicloroquina (200 mg tres veces al día; la concentración plasmática se conserva en valores de 0.8 a 1.2 µg/mL) durante 18 meses, es mejor que la combinación de doxiciclina y ofloxacina. Entre 21 pacientes que recibieron doxiciclina e hidroxicloroquina, uno murió a consecuencia de una complicación quirúrgica, dos aún se encontraban en tratamiento al concluir el estudio, uno todavía se estaba valorando y en 17 se había logrado la curación. La duración promedio del tratamiento fue de 31 meses. En el grupo con ofloxacina y doxiciclina, en que se incluyeron 14 pacientes, uno murió, uno aún se encontraba en tratamiento, siete habían presentado recaída y cinco se encontraban curados al concluir el estudio. El tratamiento óptimo de la endocarditis por fiebre Q obliga a cuantificar la concentración inhibidora mínima (MIC, *minimal inhibitory concentration*) de doxiciclina, propia del microorganismo que afecta al paciente y a medir los valores del antibiótico en suero. La relación entre concentración sérica/MIC de doxiciclina ≥1 se acompaña de disminución rápida de la concentración de anticuerpos de fase I con el régimen de doxiciclina-hidroxicloroquina. Es importante advertir a toda persona que recibirá el régimen anterior, la posibilidad de fotosensibilidad y efectos tóxicos en retina. La combinación de doxiciclina-hidroxicloroquina obtuvo buenos resultados en una persona con infección por VIH y endocarditis por fiebre Q. El tratamiento de la fiebre Q crónica a veces se complica por la reacción de Jarisch Herxheimer. El tratamiento de los aneurismas aórticos infectados por *C. burnetii* es el mismo que el de la endocarditis por fiebre Q. A menudo se necesita una intervención quirúrgica.

Si es imposible utilizar la combinación de doxiciclina e hidroxicloroquina, el régimen debe incluir como mínimo dos antibióticos activos contra *C. burnetii*. Se ha utilizado con buenos resultados rifampicina (300 mg una vez al día) en combinación con doxiciclina (100 mg dos veces al día) o ciprofloxacina (750 mg dos veces al día). El tratamiento de los pacientes con endocarditis por fiebre Q es complejo y de preferencia lo debe llevar a cabo una persona con experiencia en el manejo de esta enfermedad. Una parte fundamental del tratamiento de estos pacientes es vigilar la concentración de anticuerpos cada tres meses. Por eso, es necesario comunicarse con el laboratorio para pedirles que guarden las muestras de suero de estos pacientes con la finalidad de realizar pruebas en la muestra actual y una de las anteriores. Aún no existe consenso en cuanto a la concentración de anticuerpos que debe alcanzarse para interrumpir el tratamiento. Sin embargo, es razonable interrumpirlo cuando la concentración de IgG ha descendido en 25% al año, si los anticuerpos IgM de la fase II han desaparecido y si el paciente ha alcanzado estabilidad clínica.

Los pacientes con fiebre Q aguda y lesiones en válvulas cardiacas nativas (p. ej., válvula aórtica bivalva), válvulas protésicas o material protésico intravascular, deben someterse a vigilancia serológica cada cuatro meses durante dos años. Si la cuantificación de IgG contra antígenos de fase I es >800, se justifica la realización de otras pruebas. Algunos expertos recomiendan que los pacientes con valvulopatía y fiebre Q aguda reciban doxiciclina e hidroxicloroquina para prevenir la evolución a fiebre Q crónica. En las mujeres en que se detecta un perfil serológico compatible con fiebre Q crónica tras el parto, deben administrarse hidroxicloroquina y doxiciclina durante un año.

TRATAMIENTO CON FÁRMACOS BIOLÓGICOS MODIFICADORES

El interferón γ produjo buenos resultados en el tratamiento de un niño de tres años con fiebre, dolor abdominal y trombocitopenia por *C. burnetii*, que no había sido erradicada con los antibióticos habituales. Muchas personas con hepatitis granulomatosa por fiebre Q presentan fiebre persistente que no mejora con los antibióticos. En estos casos, la administración de 0.5 mg de prednisona/kg de peso ha logrado defervescencia en dos a 15 días y se disminuye en los siguientes 30 días paulatinamente la dosis del glucocorticoide.

Profilaxia La vacuna con microorganismos completos (Q-Vax) autorizada y distribuida en Australia previene en forma eficaz la fiebre Q en trabajadores de rastros. Antes de aplicarla, se practica una prueba cutánea intradérmica con vacuna diluida de *C. burnetii*, se hacen estudios serológicos y se busca el antecedente de posible fiebre Q. La vacuna se usa sólo en individuos sin el antecedente de la fiebre y con resultados negativos en los estudios serológicos y las pruebas cutáneas.

Las prácticas adecuadas en la cría de animales son importantes para prevenir la contaminación generalizada del entorno con *C. burnetii*. Entre ellas están aislar a las hembras que abortan, hasta 14 días; elevar la altura de los comederos para que las excretas no contaminen el alimento; destruir materiales abortados (p. ej., quemar y enterrar membranas fetales y animales mortinatos) y utilizar mascarillas y guantes al manipular los materiales de un aborto. En el brote de los Países Bajos, fue eficaz la vacuna de ovejas y cabras y un programa para sacrificar a los animales. En el entorno de investigación se utilizarán sólo hembras preñadas seronegativas y sólo se permitirá el uso de animales seronegativos en unidades de convivencia con mascotas.

Durante un brote de fiebre Q y hasta cuatro semanas después de controlarlo, no deben aceptarse donaciones de sangre de las personas que habitan en el área afectada.

Agradecimiento

Los autores agradecen cumplidamente las contribuciones del Dr. Didier Raoult en las ediciones anteriores de este capítulo.

212 Infecciones por micoplasmas

R. Doug Hardy

Los micoplasmas son procariotas de la clase Mollicutes. Su tamaño (150 a 350 nm) se acerca más al de los virus que al de las bacterias. Sin embargo, a diferencia de los primeros, los micoplasmas crecen en un medio de cultivo sin células; de hecho, son los microorganismos más pequeños capaces de tener multiplicación independiente.

Se establecieron las secuenciaciones de los genomas completos de muchas especies de *Mycoplasma*, y se observó que son de los genomas procariotas más pequeños. La información obtenida de la secuenciación de estos genomas ayudó a determinar el conjunto mínimo de genes que se necesita para la vida celular. La ausencia de genes relacionados con la síntesis de aminoácidos, el metabolismo de los ácidos grasos y el colesterol determinan la dependencia parasitaria o saprofítica de los micoplasmas de un hospedador para la obtención de nutrimentos exógenos, y es indispensable el uso de medios de cultivo complejos para estos microorganismos. Los micoplasmas carecen de pared celular y se encuentran sólo rodeados de una membrana celular. La ausencia de la pared celular explica la inactividad de los antibióticos lactámicos β (penicilinas y cefalosporinas) contra las infecciones producidas por estos microorganismos.

En el ser humano se han aislado por lo menos 13 especies de *Mycoplasma*, dos especies *Acholeplasma* y dos más de *Ureaplasma*. Se piensa que casi todas estas especies forman parte de las floras normales de las membranas mucosas oral y urogenital. Sólo se ha demostrado de manera definitiva que cuatro especies (*M. pneumoniae*, *M. hominis*, *U. urealyticum* y *U. parvum*) son patógenas en personas con buena respuesta inmunitaria. *Mycoplasma pneumoniae* afecta sobre todo las vías respiratorias, en tanto *M. hominis*, *U. urealyticum* y *U. parvum* se relacionan con distintos trastornos genitourinarios e infecciones neonatales. Algunos datos indican que *M. genitalium* puede desencadenar enfermedad en el ser humano. Otros micoplasmas pueden producir enfermedad en personas inmunodeprimidas.

MYCOPLASMA PNEUMONIAE

PATOGENIA

Suele considerarse que *M. pneumoniae* actúa como un patógeno extracelular. Si bien se ha demostrado que el microorganismo se ubica y multiplica en el interior de las células humanas, no se sabe si estos sucesos intracelulares contribuyen a la patogenia de la enfermedad. *M. pneumoniae* se adhiere a las células ciliadas del epitelio respiratorio por medio de un organelo terminal complejo que se encuentra en uno de sus polos. La citoadherencia se produce por mediación de adhesinas de interacción y proteínas accesorias acumuladas en este organelo. Después de la unión extracelular, *M. pneumoniae* causa lesión al tejido respiratorio del hospedador. Se piensa que el mecanismo de lesión ocurre por medio de la producción de peróxido de hidrógeno, así como de una citotoxina de ribosilación del ADP que genera vacuolización identificada en fecha reciente, que guarda mucha similitud con la toxina pertussis. Debido a que los micoplasmas carecen de pared celular, tampoco cuentan con los estimuladores del sistema inmunitario innato derivados de la pared celular, como el lipopolisacárido, el ácido lipoteicoico y los fragmentos de mureína (peptidoglucano). A pesar de esto, las lipoproteínas de la membrana celular del micoplasma parecen tener propiedades inflamatorias, quizá al actuar a través de los receptores tipo Toll (TLR, *toll-like receptors*; en especial, TLR2) sobre los macrófagos y otras células. Los especímenes de biopsia pulmonar obtenidos de pacientes con infección respiratoria por *M. pneumoniae* revelan un proceso inflamatorio que afecta a la tráquea, los bronquiolos y el tejido peribronquial, con un infiltrado monocítico que coincide con un exudado luminal de leucocitos polimorfonucleares.

La evidencia experimental indica que la mayor parte de las defensas del hospedador contra la infección por micoplasma en los pulmones deriva de la inmunidad innata, en tanto la inmunidad celular podría de hecho desempeñar una función inmunopatogénica, al exacerbar la neumopatía generada por el micoplasma. La inmunidad humoral parece proveer protección contra la diseminación de la infección por *M. pneumoniae*; los pacientes con inmunodepresión de tipo humoral no padecen neumopatía más grave que aquellos con buena respuesta inmunitaria durante las fases agudas de la infección, pero padecen con más frecuencia infecciones diseminadas que tienen como consecuencia varios síndromes, como artritis, meningitis y osteomielitis. La inmunidad que se genera después de las infecciones graves por *M. pneumoniae* confiere una protección mayor y es más duradera que la que se adquiere tras las infecciones leves. Se refieren segundos cuadros reales de neumonía por *M. pneumoniae* con poca frecuencia.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por *M. pneumoniae* se detecta en todo el mundo. Es probable que la incidencia de la enfermedad en vías respiratorias altas por *M. pneumoniae* sea hasta 20 veces la correspondiente a la neumonía que genera este microorganismo. La infección se disemina de una persona a otra mediante gotas finas de secreciones respiratorias, que se expulsan al toser, y se calcula que induce enfermedad clínica en 80% de los casos. El periodo de incubación de *M. pneumoniae* es de dos a cuatro semanas; por ende, la evolución temporal de la infección en una población específica puede ser de varias semanas. Las tasas de enfermedad intrafamiliar alcanzan hasta 84% entre los niños y 41% en los adultos. Es frecuente que se presenten brotes de enfermedad por *M. pneumoniae* en instituciones, como bases militares, escuelas con internado y campamentos de verano. Las infecciones tienden a ser endémicas, con epidemias esporádicas cada cuatro a siete años. No hay una pauta estacional.

Es muy importante señalar que *M. pneumoniae* es una causa principal de enfermedad respiratoria extrahospitalaria, tanto en niños como en adultos, y con frecuencia se le agrupa con *Chlamydia pneumoniae* y especies de *Legionella* como las causas bacterianas más importantes de neumonía "atípica" extrahospitalaria. En el caso de la neumonía extrahospitalaria en el adulto, *M. pneumoniae* es el microorganismo "atípico" que se detecta con más frecuencia. Un análisis de 13 estudios de neumonía extrahospitalaria que se publicaron desde 1995 (e incluyeron a 6 207 adultos ambulatorios y hospitalizados), mostró que la prevalencia general de *M. pneumoniae* era de 22.7%; en comparación, la prevalencia de *C. pneumoniae* fue de 11.7% y la de especies de *Legionella* de 4.6%. La neumonía por *M. pneumoniae* también se conoce como neumonía por agente de Eaton (puesto que el microorganismo fue aislado por vez primera por Monroe Eaton a principios de la década de 1940), neumonía atípica primaria y neumonía "ambulatoria".

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infecciones de vías respiratorias altas y neumonía Las infecciones agudas por *M. pneumoniae* suelen manifestarse como faringitis, traqueobronquitis, cuadros con hiperreactividad de las vías respiratorias o sibilancias, o síndrome respiratorio inespecífico de vías respiratorias altas. Hay pocos datos que respalden la opinión generalizada de que este microorganismo es una causa importante de otitis media, con o sin miringitis ampollosa. La neumonía aparece en 3 a 13% de los individuos infectados; su instauración suele ser gradual, en el transcurso de varios días, pero puede ser más abrupta. Si bien la neumonía por *Mycoplasma* puede iniciar con irritación faríngea, el síntoma de presentación más frecuente es la tos. De forma característica, la tos no es productiva, pero algunos pacientes presentan expectoración. Cefalea, malestar general, escalofríos y fiebre se observan en casi todos los casos.

En la exploración física se detectan sibilancias o estertores en cerca de 80% de los pacientes con neumonía por *M. pneumoniae*. Sin embargo, en muchas personas sólo es posible diagnosticar la neumonía con la radiografía de tórax. El patrón radiográfico más frecuente es el de una neumonía peribronquial con engrosamiento de la pared bronquial, líneas de infiltración intersticial y áreas de atelectasia subsegmentaria. La consolidación segmentaria o lobar no es rara. Si bien los derrames pleurales con manifestaciones clínicas son infrecuentes, las proyecciones en decúbito lateral revelan que hasta 20% de los pacientes los presentan.

En general, el cuadro clínico de la neumonía en un solo paciente no permite distinguir entre la producida por *M. pneumoniae* y otros tipos de neumonía extrahospitalaria. La posibilidad de que exista una infección por *M. pneumoniae* merece consideración particular cuando una neumonía extrahospitalaria no responde al tratamiento con una penicilina o cefalosporina (antibióticos que no son efectivos contra los micoplasmas). Los síntomas suelen resolverse en el transcurso de dos o tres semanas tras el inicio del cuadro. Si bien la neumonía por *M. pneumoniae* suele resolverse en forma espontánea, el tratamiento antimicrobiano apropiado acorta en forma importante la duración del cuadro clínico. Es raro que la infección desencadene enfermedad crítica, y sólo rara vez causa la muerte. En algunos pacientes puede observarse recurrencia de sibilancias a largo plazo después de la resolución de la neumonía. La importancia de la infección crónica, en especial su relación con el asma, es un área de investigación activa.

Manifestaciones extrapulmonares Es posible que surjan distintas manifestaciones extrapulmonares durante una infección por *M. pneumoniae*. Las

más importantes son las neurológicas, las dermatológicas, las cardiacas, las reumatológicas y las hematológicas. Las manifestaciones extrapulmonares son resultado de la infección diseminada, sobre todo en pacientes con inmunodeficiencia humoral (p. ej., artritis séptica); fenómenos autoinmunitarios posinfecciosos (p. ej., síndrome de Guillain-Barré), o quizá toxina ADP-ribosilada. En general, estos cuadros son raros, dada la frecuencia de la infección por *M. pneumoniae*. Resalta que muchos pacientes con enfermedad extrapulmonar por *M. pneumoniae* no tienen enfermedad respiratoria.

Entre las erupciones cutáneas que se describen con la infección por *M. pneumoniae* se encuentran los exantemas eritematosos (maculares o maculopapulares), vesiculares, ampollosos, petequiales y urticarianos. En algunos informes, 17% de los pacientes con neumonía por *M. pneumoniae* habían padecido exantema. El eritema multiforme mayor (síndrome de Stevens-Johnson) es la erupción cutánea más importante que se vincula con la infección por *M. pneumoniae*; al parecer, ocurre con más frecuencia con este microorganismo que con otros.

Se señalan diversas manifestaciones neurológicas con la infección por *M. pneumoniae*. Las más frecuentes son meningoencefalitis, encefalitis, síndrome de Guillain-Barré y meningitis aséptica. *M. pneumoniae* se encuentra implicado como posible microorganismo causal en 5 a 7% de los casos de encefalitis. Otras manifestaciones neurológicas podrían ser neuropatía de pares craneales, psicosis aguda, ataxia cerebelosa, encefalomielitis desmielinizante aguda, accidentes tromboembólicos cerebrovasculares y mielitis transversa.

Entre las manifestaciones hematológicas de la infección por *M. pneumoniae* se encuentran anemia hemolítica, anemia aplásica, cuadros por aglutininas frías, coagulación intravascular diseminada e hipercoagulabilidad. Cuando ocurre anemia, suele aparecer durante la segunda o la tercera semana de la enfermedad.

Además, se han adjudicado de manera convincente cuadros de hepatitis, glomerulonefritis, pancreatitis, miocarditis, pericarditis, rabdomiólisis y artritis (séptica y reactiva) a la infección por *M. pneumoniae*. La artritis séptica se describe con más frecuencia en pacientes con hipogammaglobulinemia.

DIAGNÓSTICO

Los hallazgos clínicos, las pruebas de laboratorio distintas a las microbiológicas y los estudios radiográficos no permiten distinguir entre la neumonía por *M. pneumoniae* y otros tipos de enfermedad extrahospitalaria. Además, puesto que *M. pneumoniae* carece de pared celular, no se visualiza con la tinción de Gram. Si bien resulta de interés histórico, la cuantificación de aglutininas frías ya no se recomienda para el diagnóstico de la infección por *M. pneumoniae* debido a que sus hallazgos son inespecíficos, y en la actualidad se dispone de ensayos específicos para *M. pneumoniae*.

La infección aguda por *M. pneumoniae* puede diagnosticarse mediante la detección del microorganismo con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) en secreciones de las vías respiratorias, o mediante aislamiento del microorganismo en cultivo **(cuadro 212-1)**. Los especímenes orofaríngeos, nasofaríngeos y pulmonares son aceptables para el diagnóstico de la neumonía por *M. pneumoniae*. Otros líquidos corporales, como el líquido cefalorraquídeo, resultan aceptables en caso de infección extrapulmonar. El cultivo de *M. pneumoniae* (para el cual se necesita un medio especial) no se recomienda para el diagnóstico de rutina debido a que es posible que se necesiten varias semanas para que el microorganismo prolifere, y suele ser difícil de aislar de los especímenes obtenidos por medios clínicos. Por el contrario, la PCR permite un diagnóstico específico rápido y más temprano en la evolución de la enfermedad.

El diagnóstico también se puede establecer con pruebas serológicas de detección de anticuerpos IgM e IgG contra *M. pneumoniae* en muestras pareadas de suero (de fase aguda y de convalecencia); se recomienda como método serológico el enzimoinmunoanálisis. Una sola muestra de fase aguda no es suficiente para el diagnóstico, puesto que los anticuerpos contra *M. pneumoniae* pudieran no desarrollarse sino hasta dos semanas después del inicio de la enfermedad; por ende, es importante analizar pruebas pareadas. Además, los anticuerpos tipo IgM contra *M. pneumoniae* pueden persistir hasta durante un año tras la infección aguda. Así, su presencia puede corresponder a una infección reciente y no al cuadro agudo.

La combinación de PCR en secreciones de vías respiratorias y pruebas serológicas constituye la estrategia más sensible y rápida para la confirmación de la infección por *M. pneumoniae*.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR *MYCOPLASMA PNEUMONIAE*

Si bien en la mayor parte de los casos sin tratamiento los síntomas se resuelven en el transcurso de dos o tres semanas sin morbilidad asociada importante, la neumonía por *M. pneumoniae* puede representar una enfermedad grave que responda a un tratamiento antimicrobiano apropiado **(cuadro 212-2)**. Los estudios con asignación al azar, doble ciegos y con grupo testigo demuestran que el tratamiento antimicrobiano reduce en forma significativa la duración de fiebre, tos, malestar general, hospitalización y anomalías radiológicas en la neumonía por *M. pneumoniae*. Las opciones terapéuticas en caso de infección aguda por *M. pneumoniae* son macrólidos (p. ej., azitromicina oral, 500 mg el día uno, y luego 250 mg/día los días dos a cinco), tetraciclinas (p. ej., doxiciclina oral, 100 mg dos veces por día por 10 a 14 días) y fluoroquinolonas con actividad en vías respiratorias. Sin embargo, la ciprofloxacina y la ofloxacina no se recomiendan porque se necesitan concentraciones inhibidoras mínimas altas para que tengan efecto contra cepas aisladas de *M. pneumoniae* y por su desempeño deficiente en estudios experimentales. Al parecer resulta apropiado un ciclo terapéutico de 10 a 14 días.

En Japón y China, se refieren niveles altos (hasta ≥90%) de resistencia a macrólidos en *M. pneumoniae*. En Europa y en grado menor en Estados Unidos, están surgiendo las cepas de *M. pneumoniae* con resistencia a macrólidos. En los brotes investigados de infecciones respiratorias por *M. pneumoniae* en Estados Unidos, se ha observado resistencia a macrólidos en 8 a 27% de las cepas aisladas. Los estudios clínicos demuestran que, cuando reciben tratamiento con macrólidos, los pacientes con neumonía extrahospitalaria por *M. pneumoniae* resistente a macrólidos, padecen síntomas durante más tiempo que las personas infectadas por microorganismos sensibles a los macrólidos; por tanto, la resistencia de *M. pneumoniae* a los macrólidos parece tener importancia clínica. Si se sospecha o es prominente la resistencia a macrólidos en una región geográfica, debe considerarse el uso de un antibiótico de otra clase para el tratamiento; además, el cultivo de *M. pneumoniae* puede ser útil en estos casos porque permite la obtención de una cepa aislada en la que es posible analizar la sensibilidad.

Las observaciones clínicas y los datos experimentales sugieren que la adición de glucocorticoides al régimen antibiótico puede ser útil en el tratamiento de la neumonía por *M. pneumoniae* grave o resistente. Sin embargo, hay poca experiencia clínica al respecto. A pesar de que la antibioticoterapia apropiada reduce en forma significativa la duración del cuadro respiratorio, no parece acortar el periodo durante el cual es posible detectar *M. pneumoniae* mediante cultivo o PCR; por eso, no se sugiere solicitar alguna prueba para confirmar la curación o la erradicación.

Todavía no se conoce la función de los antimicrobianos, glucocorticoides e inmunoglobulina IV en el tratamiento de la infección neurológica por *M. pneumoniae*.

CUADRO 212-1 Pruebas diagnósticas para la infección respiratoria por *Mycoplasma pneumoniae*[a]

Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Cultivo de especímenes respiratorios	≤60	100
PCR en especímenes respiratorios	65-90	90-100
Estudios serológicos[b]	55-100	55-100

[a] Se sugiere combinar la PCR y la prueba serológica para el diagnóstico de rutina. En caso de que se sospeche resistencia a macrólidos es conveniente el cultivo de *M. pneumoniae* para obtener un aislamiento que permita llevar a cabo pruebas de sensibilidad. [b] Se recomiendan muestras de suero de las fases aguda y convaleciente.

Abreviaturas: PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

CUADRO 212-2 Antimicrobianos de elección para las infecciones por *Mycoplasma*[a]

Microorganismo	Fármacos
M. pneumoniae	Azitromicina, claritromicina, eritromicina, doxiciclina, levofloxacina, moxifloxacina, gemifloxacina (*no* ciprofloxacina ni ofloxacina)
U. urealyticum, U. parvum	Azitromicina, claritromicina, eritromicina, doxiciclina
M. hominis	Doxiciclina, clindamicina
M. genitalium	Azitromicina

[a] Se señala resistencia a antimicrobianos en los micoplasmas, según se describe en el texto.

MICOPLASMAS UROGENITALES (VÉASE TAMBIÉN EL CAP. 163)

EPIDEMIOLOGÍA

M. hominis, *M. genitalium*, *U. urealyticum* y *U. parvum* pueden causar enfermedad en el aparato urogenital. La importancia del aislamiento de estos microorganismos en varios síndromes más se desconoce, y en algunos casos se está investigando. No se ha demostrado en forma convincente que *M. fermentans* desencadene enfermedad en el ser humano.

En tanto que los micoplasmas urogenitales pueden transmitirse al feto durante su paso por el canal del parto colonizado, el contacto sexual constituye la modalidad principal de transmisión, y el riesgo de colonización se incrementa de manera impresionante con el número de parejas sexuales. En las mujeres asintomáticas estos micoplasmas pueden observarse en todo el aparato urogenital bajo. La vagina aloja el número más alto de microorganismos; las siguientes estructuras con más densidad de colonización son el área periureteral y el cuello uterino. Los ureaplasmas se aíslan con menos frecuencia de la orina que en el cuello uterino, pero *M. hominis* se detecta con casi la misma frecuencia en los dos sitios. Los ureaplasmas se aíslan de la vagina de 40 a 80% de las mujeres asintomáticas con actividad sexual, y *M. hominis* en 21 a 70%. Los dos microorganismos coexisten en 31 a 60% de las mujeres. En el varón, la colonización por estos microorganismos tiene una prevalencia más baja. Se han aislado micoplasmas de la orina, el semen y la uretra distal de varones asintomáticos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Uretritis, pielonefritis y cálculos urinarios En muchos cuadros de uretritis no gonocócica negativa a *Chlamydophila*, los ureaplasmas podrían ser el factor causal. Estos microorganismos también provocan síntomas miccionales crónicos en las mujeres. La presencia frecuente de ureaplasmas en la uretra de varones asintomáticos sugiere ya sea que sólo ciertos serotipos son patogénicos o que debe haber factores predisponentes, como falta de inmunidad, en las personas que padecen infección sintomática. También es posible que sólo se desarrolle enfermedad ante la primera exposición a los ureaplasmas. Se ha implicado a los ureaplasmas en la epididimitis. Al parecer, *M. genitalium* también induce uretritis. Ni *M. genitalium* ni los ureaplasmas tienen que ver en la prostatitis. *M. hominis* no parece tener una función causal importante en la uretritis, la epididimitis o la prostatitis.

La evidencia sugiere que *M. hominis* produce hasta 5% de los casos de pielonefritis aguda. Los ureaplasmas no se encuentran relacionados con esta enfermedad.

Los ureaplasmas tienen poco que ver en la formación de cálculos urinarios. La frecuencia con la cual los ureaplasmas alcanzan el riñón, los factores predisponentes que les permiten hacerlo y la frecuencia relativa con que este microorganismo induce la formación de cálculos en las vías urinarias (en comparación con otros microorganismos) se desconocen.

Enfermedad pélvica inflamatoria *M. hominis* puede producir dicho trastorno. En la mayor parte de los casos, *M. hominis* se detecta como parte de una infección polimicrobiana, pero el microorganismo puede tener una participación independiente en un número limitado de personas. Algunos datos también respaldan una relación entre *M. genitalium* y la enfermedad pélvica inflamatoria. Se piensa que los ureaplasmas no la causan.

Infección puerperal y posaborto Algunos estudios implican a *M. hominis* como el patógeno principal en 5 a 10% de las mujeres que presentan fiebre tras el parto o el aborto; los ureaplasmas se encuentran implicados en menor medida. Estas infecciones suelen resolverse en forma espontánea; sin embargo, si los síntomas persisten, debe administrarse tratamiento antimicrobiano específico. Los ureaplasmas también parecen tener alguna participación en las infecciones de la herida tras la cesárea.

Infección no urogenital *M. hominis* rara vez produce infecciones distintas a las urogenitales, como absceso cerebral, infección de heridas, mediastinitis posesternotomía, endocarditis y meningitis neonatal. Estas infecciones son más frecuentes en pacientes con inmunodepresión e hipogammaglobulinemia. Los ureaplasmas y *M. hominis* pueden provocar artritis séptica en pacientes inmunodeprimidos. Es probable que los ureaplasmas produzcan neumonitis neonatal; en numerosos estudios se ha documentado su función relevante en el desarrollo de la displasia broncopulmonar, la neumopatía crónica de los recién nacidos prematuros. No queda claro si los ureaplasmas y *M. hominis* inducen infertilidad, aborto espontáneo, trabajo de parto prematuro, peso bajo al nacer o corioamnionitis.

DIAGNÓSTICO

El cultivo y la PCR son los métodos más apropiados para el aislamiento de los micoplasmas urogenitales. A pesar de ello, el cultivo de estos microorganismos exige técnicas y medios especiales, que por lo general sólo se encuentran disponibles en centros médicos grandes y laboratorios de referencia. Las pruebas serológicas no se recomiendan para el diagnóstico clínico de las infecciones urogenitales por *Mycoplasma*.

TRATAMIENTO INFECCIONES UROGENITALES POR *MYCOPLASMA*

Puesto que la colonización por micoplasmas urogenitales es frecuente, parece que en la actualidad su aislamiento de las vías urogenitales en ausencia de enfermedad no justifica el tratamiento. Los macrólidos y la doxiciclina se consideran los fármacos antimicrobianos de elección en las infecciones por *Ureaplasma* (cuadro 212-2). Se refiere resistencia de *Ureaplasma* a macrólidos, doxiciclina, quinolonas y cloranfenicol. *M. hominis* es resistente a los macrólidos. La doxiciclina suele ser el fármaco de elección para infecciones por *M. hominis*, no obstante se informan casos de resistencia. La clindamicina también suele ser activa contra *M. hominis*. Las quinolonas tienen actividad *in vitro* contra *M. hominis*. En el caso de *M. genitalium*, el fármaco de elección parece ser la azitromicina; se sabe de fracasos terapéuticos con otros macrólidos y también con quinolonas.

213 Infecciones por clamidias

Charlotte A. Gaydos, Thomas C. Quinn

Las clamidias son bacterias intracelulares estrictas que producen una gran cantidad de enfermedades en seres humanos y animales.

ETIOLOGÍA

Las clamidias se clasificaron en un inicio en cuatro especies que pertenecían al género *Chlamydia*: *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci* y *Chlamydia pecorum* (la última especie se identificó en rumiantes). El grupo de *C. psittaci* se separó en tres especies: *C. psittaci*, *C. felis* y *C. abortus*. La cepa de la neumonitis del ratón (MoPn) se clasifica ahora como *C. muridarum* y la cepa que causa la conjuntivitis de inclusión en el cobayo (GPIC, *Guinea pig*) se designa ahora *C. caviae*.

C. trachomatis se divide en dos biovariedades: tracoma y linfogranuloma venéreo (LGV, *lymphogranuloma venereum*). La biovariedad tracoma produce los dos principales tipos de enfermedad en el ser humano: tracoma ocular, que es la causa infecciosa principal de ceguera prevenible en los países en desarrollo, e infecciones urogenitales, que son de transmisión sexual y neonatal. Las 18 serovariedades de *C. trachomatis* se clasifican en tres grupos: los serotipos A, B, Ba y C de tracoma, los serotipos oculogenitales D a K, y los serotipos L_1 a L_3 de LGV. Los serotipos se pueden distinguir mediante tipificación serológica con anticuerpos monoclonales o por genética molecular. Sin embargo, la identificación de una serovariedad no tiene relevancia clínica, porque el patrón de sensibilidad a antibióticos es el mismo para los tres grupos. La única excepción es cuando se sospecha de LGV por el cuadro clínico; en este caso, es importante determinar la serovariedad porque se necesita un tratamiento más prolongado para las cepas del LGV.

BIOLOGÍA, CICLO DE CRECIMIENTO Y PATOGENIA

BIOLOGÍA

Durante su proceso de crecimiento intracelular, las clamidias forman inclusiones intracitoplásmicas características que pueden observarse mediante anticuerpo fluorescente directo (DFA, *direct fluorescent antibody*) o tinción de Giemsa de material clínico infectado, como los raspados de la conjuntiva o las células del epitelio cervicouterino o uretral. Las clamidias

son bacterias gramnegativas intracelulares obligadas que carecen de movilidad y se multiplican en el citoplasma de las células del hospedador, para formar las inclusiones características rodeadas de una membrana, que aportan la base para ciertas pruebas diagnósticas. En su origen consideradas como virus grandes, las clamidias difieren de éstos en que tienen RNA y DNA, así como una pared celular bastante similar en estructura a la de las bacterias gramnegativas típicas. Sin embargo, las clamidias carecen de peptidoglucano; su integridad estructural depende así de los enlaces disulfuro de las proteínas de la membrana externa.

CICLO DE CRECIMIENTO

Entre las características que definen a las clamidias se encuentra un ciclo de crecimiento particular que implica su paso por dos variantes morfológicas muy especializadas **(figs. 213-1 y 213-2)**: el cuerpo elemental (EB, *elementary body*), que constituye la forma infectante y tiene adaptación específica para la sobrevivencia extracelular, y el cuerpo reticulado (RB, *reticulate body*), con metabolismo activo y capacidad de multiplicación, que no es infectante, se encuentra adaptado para el ambiente intracelular y no sobrevive en forma adecuada fuera de la célula hospedadora. El ciclo de crecimiento bifásico comienza con la adhesión del EB (diámetro, 0.25 a 0.35 µm) a sitios específicos en la superficie de la célula hospedadora. El EB entra en la célula mediante un proceso similar a la endocitosis mediada por receptores y reside dentro de una inclusión, donde completa todo su ciclo de crecimiento. Las clamidias impiden la fusión de los fagosomas y los lisosomas. La membrana de la inclusión se modifica con la inserción de antígenos de la clamidia. Una vez que el EB ingresa en la célula, se reorganiza y transforma en RB, que es más grande (0.5 a 1 µm) y contiene más RNA. Después de casi 8 h, el RB comienza a dividirse mediante fusión binaria. El tamaño del cuerpo de inclusión intracitoplásmico rodeado de membrana que contiene los RB aumenta al tiempo que estos últimos se multiplican. Entre 18 y 24 h después de la infección de la célula, estos RB comienzan a convertirse en EB mediante un proceso de reorganización o condensación que se conoce poco. Después de la rotura del cuerpo de inclusión, los EB se liberan e inician otro ciclo de infección.

Las clamidias son sensibles a muchos antibióticos de amplio espectro y poseen distintas enzimas, pero tienen una capacidad metabólica muy limitada. Ninguna de sus reacciones metabólicas genera energía. Así, las clamidias se consideran parásitos energéticos que aprovechan el ATP que produce la célula del hospedador para cumplir sus propias funciones metabólicas. Muchos aspectos de la biología molecular de la clamidia no se conocen bien, pero la secuenciación de varios de sus genomas y la investigación reciente sobre proteómica aportaron a los investigadores muchos instrumentos importantes para dilucidar la biología del ciclo de vida.

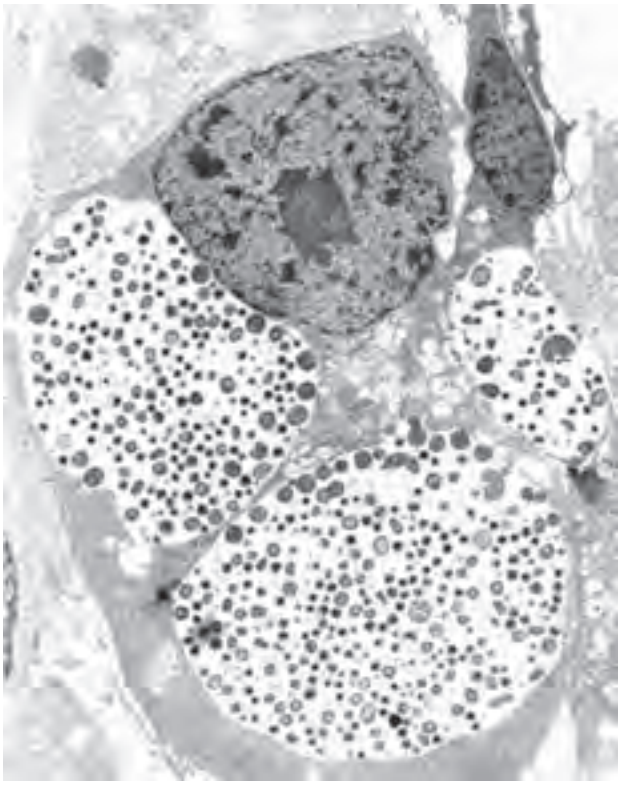


FIGURA 213-1. Inclusiones intracelulares de *Chlamydia*, llenas de pequeños corpúsculos elementales densos y cuerpos reticulados de mayor tamaño. *[Reimpreso con autorización de WE Stamm: Chlamydial Infections, en Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed, AS Fauci et al. (eds). New York, McGraw-Hill, 2008, p. 1070.]*

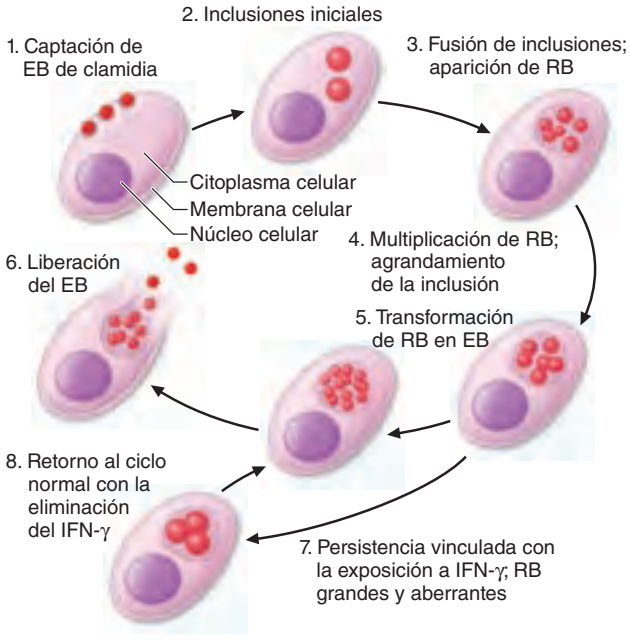


FIGURA 213-2. Ciclo vital de las clamidias. EB, cuerpos elementales; RB, cuerpos reticulados; IFN-γ, interferón gamma. *[Reimpresa con autorización de WE Stamm: Chlamydial Infections, en Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th ed, AS Fauci et al. (eds). New York, McGraw-Hill, 2008, p. 1071.]*

PATOGENIA

Las infecciones genitales se deben en su mayoría a las serovariedades D a K de *C. trachomatis*, y los que se encuentran implicados con más frecuencia son los D, E y F. La tipificación molecular del gen principal de la proteína de la membrana externa (*omp1, outer-membrane protein gene*) a partir del cual derivan las diferencias que definen las serovariedades, se utilizó para demostrar que puede haber polimorfismos en cepas aisladas de pacientes que se expusieron con frecuencia a infecciones distintas, y que se observa menos variación en las cepas aisladas de poblaciones con menos actividad sexual. Los polimorfismos de la proteína principal de la membrana externa pueden definir variación antigénica, y las variantes que surgen hacen factible su persistencia en la comunidad debido a que la inmunidad contra una de ellas no protege contra las otras.

La biovariedad tracoma es en esencia un parásito de las células del epitelio escamoso; la biovariedad del LGV es más invasiva y afecta a las células linfoides. Como resulta característico en las clamidias, las cepas de *C. trachomatis* pueden inducir infecciones crónicas subclínicas y asintomáticas. Puesto que la duración del ciclo de crecimiento de la clamidia es de entre 48 y 72 h, el periodo de incubación de las infecciones de transmisión sexual por clamidias es relativamente largo, por lo general, de una a tres semanas. *C. trachomatis* produce la muerte celular como consecuencia de su ciclo de replicación y puede causar daño a la célula en tanto persiste. Sin embargo, se han demostrado pocos efectos tóxicos, y la muerte de la célula por efecto de la multiplicación de la clamidia no resulta suficiente para explicar las manifestaciones de la enfermedad, la mayor parte de las cuales se debe a mecanismos inmunopatogénicos o respuestas inespecíficas del hospedador contra el microorganismo o sus productos metabólicos.

En los años recientes se estableció la secuenciación de los genomas completos de distintas especies de clamidias, se desarrolló el campo de la proteómica, se definió de manera más precisa la inmunidad innata en el hospedador y se condujeron estudios innovadores de interacción célula del hospedador-clamidia. El resultado es que se conoce mucho más la forma en que las clamidias se adaptan y multiplican en su ambiente intracelular, y cómo generan enfermedad. Estos conocimientos sobre la patogenia incluyen información sobre la regulación de la expresión de genes, la localización de las proteínas, el sistema de secreción tipo III, la im-

portancia de los linfocitos T CD4+ y CD8+ en la respuesta del hospedador, y el tráfico de los linfocitos T.

La proteína del choque de calor de la clamidia, que comparte epítopes antigénicos con proteínas similares de otras bacterias y con la proteína de choque térmico del ser humano, puede sensibilizar al hospedador y las infecciones repetidas pueden producir daño celular en el mismo. Las infecciones persistentes o recurrentes por clamidia se relacionan con fibrosis, cicatrización y complicaciones tras infecciones epiteliales simples. Una evolución común de estos efectos tardíos es la cicatrización de las membranas mucosas. Las complicaciones genitales pueden inducir enfermedad pélvica inflamatoria (PID, *pelvic inflammatory disease*) y sus complicaciones tardías de infecundidad, embarazo ectópico y dolor pélvico crónico, al tiempo que las infecciones oculares pueden desencadenar ceguera por tracoma. Las concentraciones altas de anticuerpos contra la proteína del choque de calor del ser humano se relacionan con infecundidad por factor tubario y embarazo ectópico. Sin el tratamiento correcto, las infecciones por clamidia pueden persistir varios años, no obstante por lo general los síntomas, si los hay, disminuyen.

Los mecanismos patogénicos de *C. pneumoniae* aún deben definirse con detalle. Lo mismo es válido para *C. psittaci*, excepto porque este microorganismo infecta de manera muy eficaz a las células y produce una enfermedad que refleja los efectos citopáticos directos.

INFECCIONES POR *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

INFECCIONES GENITALES

Espectro Si bien las clamidias causan distintas enfermedades en el ser humano, las infecciones localizadas en la parte inferior del aparato reproductor que se deben a *C. trachomatis*, así como las secuelas que generan, son las más importantes en términos médicos y económicos. Las infecciones oculogenitales producidas por los serotipos D a K de *C. trachomatis* se transmiten por medio de contacto sexual o de la madre al recién nacido durante el parto, y ocasionan muchos síndromes, como cervicitis, salpingitis, síndrome uretral agudo, endometritis, embarazo ectópico, infecundidad y PID en mujeres; en el varón se presentan uretritis, proctitis y epididimitis; en recién nacidos y lactantes aparece conjuntivitis y neumonía. La mayor carga de morbilidad recae en las mujeres, por las secuelas graves de estas infecciones. Las infecciones que no reciben tratamiento inducen PID, y los episodios múltiples de esta enfermedad pueden desencadenar infecundidad por factor tubario y dolor pélvico crónico. Los estudios calculan que hasta 80 a 90% de las mujeres y >50% de los varones con infecciones genitales por *C. trachomatis* carecen de síntomas; otros pacientes presentan sintomatología muy leve. Por eso, un reservorio grande de personas infectadas sigue transmitiendo la infección a sus compañeros sexuales.

Como lo indica su denominación, las serovariedades de LGV (L_1, L_2 y L_3) ocasionan linfogranuloma venéreo, una enfermedad de transmisión sexual (STD, *sexually transmitted disease*) invasiva que se caracteriza por linfadenopatía aguda con formación de bubones o proctitis hemorrágica aguda (véase la sección "Linfogranuloma venéreo", más adelante).

Epidemiología Las infecciones genitales por *C. trachomatis* tienen distribución mundial. La OMS calcula que cada año se presentan >106.4 millones de casos en todo el mundo. Esta cifra convierte la infección por clamidia en la enfermedad bacteriana de transmisión sexual de mayor prevalencia en el mundo. Su mortalidad es considerable y sus costos económicos son altos.

En Estados Unidos, las infecciones por clamidia son las que se informan con más frecuencia entre las enfermedades de tipo infeccioso. En 2012, se informaron 1.3 millones de casos a los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) en Estados Unidos; sin embargo, los CDC calculan que se presentan entre 2 y 3 millones de casos nuevos cada año y muchos no se notifican porque no se hacen estudios de detección en algunas poblaciones. Las tasas de infección aumentan cada año; las tasas más altas entre mujeres que entre varones reflejan el interés en la ampliación de los programas de detección en las mujeres durante los últimos 20 años, el uso de pruebas diagnósticas cada vez más sensibles, el aumento del énfasis en la notificación de casos y el mejoramiento de los sistemas de información que se utilizan para este fin. Los CDC y otras organizaciones profesionales recomiendan estudios anuales de detección en todas las mujeres con actividad sexual, de ≤25 años de edad o menos, así como la repetición de la prueba a los tres meses en individuos con infección previa. Las mujeres jóvenes tienen las tasas de infección más altas; en 2012, las cifras fueron de 3 416.5 y 3 722.5 casos por 100 000 habitantes en los grupos de 15 a 19 años y 20 a 24 años de edad, respectivamente. Las tasas por grupo de edad entre varones, si bien mucho más bajas que las identificadas en mujeres, alcanzaron su máximo en el grupo de edad de 20 a 24 años, con 1 343.3 casos por 100 000 habitantes. En 2012 aumentaron las tasas para todos los grupos raciales y étnicos, con las tasas más altas entre los estadounidenses de raza negra. Por ejemplo, la tasa de infección por clamidias entre las jóvenes estadounidenses de raza negra de 15 a 19 años de edad fue de 7 507.1 casos por cada 100 000, casi seis veces más que en niñas caucásicas del mismo grupo de edad (1 301.5 por 100 000). La tasa entre mujeres estadounidenses de raza negra de 20 a 24 años de edad fue 4.8 veces mayor que la de mujeres caucásicas en el mismo grupo de edad. Las tasas de infección por clamidia en varones muestran disparidades raciales similares. Para varones de 15 a 19 años de edad, la tasa entre estadounidenses de raza negra fue 11.1 veces mayor que la de los caucásicos; entre los indios estadounidenses/indios de Alaska fue cuatro veces mayor que entre caucásicos (648.3) y entre los latinos (383.6) fue dos veces mayor que entre los caucásicos. Estas diferencias son un reflejo importante de las desigualdades de salud en Estados Unidos.

Las estadísticas previas se basan en el informe de casos. Los estudios que se basan en censos para detección calculan que la prevalencia de la infección cervicouterina por *C. trachomatis* en Estados Unidos es de 5% entre estudiantes universitarias asintomáticas y pacientes que acuden para control prenatal, >10% en mujeres que se atienden en clínicas de planeación familiar y >20% en mujeres que reciben atención en clínicas de STD. La prevalencia de las infecciones genitales por *C. trachomatis* varía mucho con la ubicación geográfica, y las tasas más altas se registran en el sureste de Estados Unidos. Sin embargo, se han detectado infecciones asintomáticas en >8 a 10% de las reclutas militares jóvenes que provienen de todo el país. La prevalencia de *C. trachomatis* en el cuello uterino de la mujer embarazada es entre cinco y 10 veces mayor que la de *Neisseria gonorrhoeae*. La prevalencia de infección genital por cualquiera de estos dos microorganismos es más alta en las mujeres de entre 18 y 24 años, solteras y que no son de raza caucásica (p. ej., estadounidenses de raza negra, latinas, asiáticas y de las Islas del Pacífico). Las infecciones recurrentes afectan con frecuencia a estos mismos grupos de riesgo y en muchas ocasiones se adquieren de parejas sexuales que no han recibido tratamiento. El uso de anticonceptivos orales y la presencia de ectopia cervicouterina también confieren aumento del riesgo. La proporción de infecciones asintomáticas parece ser mayor para *C. trachomatis* que para *N. gonorrhoeae*, en tanto las infecciones sintomáticas por *C. trachomatis* son menos graves. Las infecciones tubarias leves o asintomáticas por *C. trachomatis* producen, sin embargo, daño tubario persistente e infecundidad. En fecha reciente se calculó que los costos de las infecciones por *C. trachomatis* y sus complicaciones para el sistema de salud estadounidense excede los $516.7 millones de dólares anuales.

Manifestaciones clínicas • ***URETRITIS NO GONOCÓCICA Y POSGONOCÓCICA*** *C. trachomatis* es el microorganismo causal más frecuente de la uretritis no gonocócica (NGU, *nongonococcal urethritis*) y uretritis posgonocócica (PGU, *postgonococcal urethritis*). El término PGU hace referencia a una NGU que surge en varones dos o tres semanas después del tratamiento de la uretritis gonocócica con la administración de dosis únicas de fármacos como penicilina o cefalosporinas, que carecen de actividad antimicrobiana contra las clamidias. Puesto que los regímenes terapéuticos de la gonorrea se modificaron y en la actualidad consisten en una combinación de tetraciclina, doxiciclina o azitromicina, todas las cuales son efectivas contra la infección concomitante por clamidia, tanto la incidencia de PGU, como la participación causal de *C. trachomatis* en el síndrome, disminuyeron.

En Estados Unidos, la mayor parte de los 2 millones de casos calculados de uretritis aguda corresponden a NGU, y *C. trachomatis* se encuentra implicada en 30 a 50% de ellos. La etiología de la mayor parte de los casos remanentes de NGU es incierta, pero hay datos recientes que sugieren que *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* y el virus del herpes simple (HSV, *herpes simplex virus*) inducen algunos casos. La tasa de participación de *C. trachomatis* en la infección uretral varía entre 3 y 7% en varones asintomáticos y 15 a 20% en varones sintomáticos que acuden a clínicas para atención de STD. Un estudio multicéntrico reciente realizado en varones de Baltimore, Seattle, Denver y San Francisco informó una prevalencia general de infección por clamidia de 7% en muestras de orina analizadas mediante pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT, *nucleic acid amplification test*). Al igual que en la mujer, la infección en el varón guarda relación con la edad, y el factor de riesgo más importante para padecer uretritis por clamidia es ser joven. La prevalencia en varones alcanza su máximo entre los 20 y los 24 años de edad. En las clínicas para STD, la uretritis suele tener prevalencia menor en varones que tienen relaciones sexuales con varones (MSM, *men who*

have sex with men) que entre varones heterosexuales, y casi siempre es mucho más común entre varones de raza negra que en los caucásicos. Un estudio informó prevalencias de 19 y 9% entre varones heterosexuales de raza distinta de la caucásica y caucásica, respectivamente.

Para diagnosticar NGU, se identifica un exudado uretral leucocítico, y se excluye gonorrea con tinción de Gram o cultivo. La uretritis por *C. trachomatis* suele ser menos grave que la gonocócica, pero no es posible diferenciar estas dos variantes de uretritis de manera confiable en un individuo sólo por las manifestaciones clínicas. Sus síntomas incluyen secreción uretral (muchas veces blanquecina y mucoide más que purulenta), disuria y prurito uretral. La exploración física puede revelar eritema y dolor a la palpación en el meato urinario, así como exudado uretral que muchas veces sólo puede identificarse al exprimir la uretra.

Por lo menos una tercera parte de los pacientes varones con infección uretral por *C. trachomatis* carece de signos o síntomas claros de uretritis. La disponibilidad de NAAT para estudiar muestras del chorro inicial de orina facilitó la realización más generalizada de estudios de detección de la infección asintomática en pacientes varones. El resultado es que ha sido posible demostrar uretritis asintomática por clamidia en 5 a 10% de los adolescentes varones con actividad sexual que se someten a detección en clínicas escolares o en centros comunitarios. Estos pacientes suelen presentar piuria (≥15 leucocitos por campo con resolución de 400× en el sedimento del chorro inicial de la orina), una prueba positiva de esterasa leucocítica o un incremento del recuento de leucocitos en un frotis con tinción de Gram que se prepara de un exudado urogenital, que se obtiene mediante la inserción de un hisopo entre 1 y 2 cm en la uretra anterior. Para diferenciar la uretritis real de los síntomas funcionales en pacientes sintomáticos, o para establecer un diagnóstico de presunción de infección por *C. trachomatis* en varones de alto riesgo pero sin sintomatología (p. ej., pacientes varones que acuden a clínicas para STD, parejas sexuales de mujeres con salpingitis gonocócica o cervicitis mucopurulenta, padres de hijos con conjuntivitis de inclusión), resulta útil el análisis de una muestra endouretral para identificar el incremento de los leucocitos, en caso de que no se disponga de pruebas diagnósticas específicas para clamidias. También, la uretritis puede valorarse por medios no invasivos con la identificación de piuria en una muestra del chorro inicial de la orina, ya sea mediante microscopia o pruebas para esterasa leucocítica. La orina (o un exudado uretral) también puede estudiarse en forma directa con métodos de amplificación del DNA para la detección de clamidias, que se describen más adelante (véase "Métodos para detección").

EPIDIDIMITIS La uretritis por clamidia puede ir seguida de epididimitis, pero esta condición es rara y suele ocurrir en pacientes con vida sexual activa <35 años de edad; en los varones mayores, la epididimitis casi siempre se vincula con una infección bacteriana por gramnegativos o procedimientos de instrumentación. Se calcula que entre 50 y 70% de los casos de epididimitis aguda se debe a *C. trachomatis*. Este padecimiento suele manifestarse por dolor escrotal unilateral con hipersensibilidad a la palpación, edema y fiebre en un varón joven, y es frecuente que ocurra en asociación con uretritis por clamidia. La enfermedad puede ser tan leve que sea suficiente tratarla con antibióticos orales fuera del hospital, o tan grave que se necesite hospitalización y tratamiento parenteral. Debe excluirse una torsión testicular con rapidez mediante un estudio con radionúclidos, ecografía Doppler de flujo, o exploración quirúrgica en pacientes adolescentes o adultos jóvenes que se presentan con dolor testicular unilateral agudo y sin uretritis. La posibilidad de un tumor testicular o una infección crónica (p. ej., tuberculosis) debe excluirse en los individuos con dolor intraescrotal unilateral y edema que no responde a los antimicrobianos apropiados.

ARTRITIS REACTIVA Se caracteriza por conjuntivitis, uretritis (o, en mujeres, cervicitis), artritis y lesiones mucocutáneas características. Puede aparecer en 1 a 2% de los casos de NGU, y se piensa que es el tipo más frecuente de artritis inflamatoria periférica en varones jóvenes. Se ha aislado a *C. trachomatis* de la uretra en 16 a 44% de los individuos con artritis reactiva, y en 69% de los varones con signos de inflamación urogenital en el momento de la exploración. También se han detectado anticuerpos contra *C. trachomatis* en 46 a 67% de los pacientes con artritis reactiva, y se documentó inmunidad celular específica contra clamidia en 72%. Además, se aisló *C. trachomatis* de muestras de biopsia sinovial en 15 de 29 pacientes incluidos en varias series pequeñas, y en una proporción menor de muestras de líquido sinovial. Se han identificado ácidos nucleicos de clamidia en las membranas sinoviales y EB en el líquido articular. La patogenia de la artritis reactiva no está bien definida, pero es posible que el trastorno represente una respuesta anómala del hospedador ante distintos microorganismos infectantes, como los relacionados con la gastroenteritis bacteriana (p. ej., *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia* o *Campylobacter*), o ante la infección por *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae*. Puesto que >80% de los pacientes afectados cuenta con el fenotipo HLA-B27 y debido a que otras infecciones mucosas desencadenan un síndrome idéntico, se piensa que la infección por clamidia da inicio a una respuesta inmunitaria hiperactiva aberrante que genera inflamación en los órganos efectores afectados en estos individuos con predisposición genética. Los datos de respuestas inmunitarias celulares y humorales exageradas a los antígenos de la clamidia en la artritis reactiva respalda esta hipótesis. El hallazgo de EB y DNA de clamidia en el líquido articular y el tejido sinovial de pacientes con artritis reactiva sugiere que este microorganismo de hecho podría diseminarse de los tejidos genitales a las articulaciones, quizá dentro de los macrófagos.

La NGU es la manifestación inicial de la artritis reactiva en 80% de las personas, y suele aparecer en el transcurso de 14 días de la exposición sexual. La uretritis puede ser leve e incluso pasar desapercibida por el individuo. De manera similar, la uretritis gonocócica puede preceder a la artritis reactiva, pero la coinfección con un microorganismo causal de NGU es difícil de descartar. La secreción uretral puede ser purulenta o mucopurulenta, y los pacientes no siempre refieren disuria. Se describe prostatitis concomitante, por lo general asintomática. La artritis suele comenzar cerca de cuatro semanas después del inicio de la uretritis, pero puede aparecer más rápido o, en un porcentaje bajo de casos, preceder a la uretritis. Las rodillas se afectan con más frecuencia; sigue en frecuencia la afectación de los tobillos y las articulaciones pequeñas de los pies. En dos terceras partes de los pacientes se documenta sacroilitis, ya sea simétrica o asimétrica. En ocasiones se observa conjuntivitis bilateral leve, iritis, queratitis o uveítis, pero sólo persisten algunos días. Por último, hay manifestaciones dermatológicas hasta en 50% de los pacientes. Las lesiones iniciales, por lo general pápulas con una mácula amarilla central, se observan con más frecuencia en las plantas de los pies y las palmas de las manos, y en casi 25% de los pacientes se epitelializan y engrosan después hasta producir queratoderma blenorrágico. La balanitis circinada suele ser indolora, y afecta a menos de la mitad de los pacientes. El cuadro inicial de artritis reactiva persiste las más de las veces entre dos y seis meses.

PROCTITIS La infección anal o rectal primaria por *C. trachomatis* se describe en mujeres y en MSM que practican el coito anal. En estas infecciones la afectación rectal se caracteriza al inicio por dolor anorrectal intenso, secreción sanguinolenta mucopurulenta y tenesmo. Se descubrió que los serotipos urogenitales D a K, y los serotipos L_1, L_2 y L_3 de LGV causan proctitis. Las serovariedades del LGV son mucho más invasivas y producen una enfermedad con sintomatología mucho más intensa, como proctocolitis ulcerosa grave, cuyas manifestaciones clínicas pueden confundirse con las de proctitis por HSV. En términos histológicos, la proctitis por LGV puede parecerse a la enfermedad de Crohn en que se detectan células gigantes y granulomas. En Estados Unidos y Europa, los casos de proctitis por LGV se presentan casi de manera exclusiva en MSM, muchos de los cuales padecen infección por VIH.

Las serovariedades de *C. trachomatis* menos invasivas distintas de los LGV inducen proctitis leve. Muchos de los individuos infectados se mantienen asintomáticos, y en estos casos la infección se diagnostica con un cultivo de rutina o una NAAT en exudado rectal. El número de leucocitos en heces suele ser anormal tanto en los casos asintomáticos como en los sintomáticos. La sigmoidoscopia puede tener hallazgos normales o revelar cambios inflamatorios leves o erosiones pequeñas, o bien folículos en los 10 cm distales del recto. El estudio histológico de las biopsias rectales suele revelar criptas anales y folículos prominentes, así como infiltración por neutrófilos en la lámina propia. La proctitis por clamidia se diagnostica mejor con el aislamiento de *C. trachomatis* en el recto, y la confirmación de una respuesta al tratamiento correcto. Se refiere que NAAT es más sensible que el cultivo para el diagnóstico, y también es específica.

CERVICITIS MUCOPURULENTA Si bien muchas mujeres con infecciones por clamidia en el cuello uterino carecen de síntomas, casi la mitad presenta signos locales de infección en el momento de la exploración. La cervicitis suele caracterizarse por la presencia de secreción mucopurulenta con >20 neutrófilos por campo, que se visualizan contenidas en hebras de moco del cuello uterino en el frotis fino de secreción endocervical con tinción de Gram. También puede observarse ectopia hipertrófica del cuello uterino, a manera de una zona edematosa cerca del orificio exterior del cuello uterino, que se encuentra congestionada y sangra con facilidad con los traumatismos leves (p. ej., cuando se obtiene una muestra con un hisopo). Un frotis de Papanicolaou revela aumento del número de neutrófilos, así como un patrón característico de células inflamatorias mononucleares entre las que se en-

cuentran células plasmáticas, linfocitos transformados e histiocitos. La biopsia del cuello uterino revela un infiltrado con predominio mononuclear en el estroma subepitelial. La experiencia clínica y los estudios de colaboración indican que un límite >30 leucocitos polimorfonucleares (PMN)/campo con resolución de 1 000× del moco del cuello uterino con tinción de Gram guarda mejor relación con la cervicitis por clamidia o gonococo.

El reconocimiento clínico de la cervicitis por clamidia depende de un alto índice de sospecha y una exploración física cuidadosa del cuello uterino. No hay síntomas genitales que guarden relación específica con la infección cervicouterina por clamidia. El diagnóstico diferencial en caso de secreción mucopurulenta en el conducto endocervical en mujeres jóvenes con vida sexual activa incluye endocervicitis gonocócica, salpingitis, endometritis e inflamación inducida por dispositivo intrauterino. El diagnóstico de cervicitis se basa en la presencia de PMN en un frotis cervicouterino, como se menciona antes; la presencia de clamidia se confirma ya sea mediante cultivo o NAAT.

ENFERMEDAD PÉLVICA INFLAMATORIA La inflamación de distintas porciones de la trompa de Falopio suele denominarse salpingitis o PID. La proporción de casos de salpingitis aguda producidos por *C. trachomatis* varía con la región geográfica y la población estudiada. Se calcula que *C. trachomatis* genera hasta 50% de los casos de PID en Estados Unidos. La PID se desarrolla por la diseminación ascendente intraluminal de *C. trachomatis* o *N. gonorrhoeae*, procedente de las estructuras genitales inferiores. A la cervicitis mucopurulenta siguen con frecuencia la endometritis, la endosalpingitis y, por último, la peritonitis pélvica. Es frecuente observar datos de cervicitis mucopurulenta en las mujeres con salpingitis confirmada por medios laparoscópicos. De manera similar, en la mayor parte de las mujeres con salpingitis por clamidia (o gonococo) identificada por laparoscopia, se documenta endometritis, que se confirma mediante una biopsia endometrial que revela infiltración de células plasmáticas en el epitelio del endometrio. La endometritis por clamidia también puede presentarse sin evidencia clínica de salpingitis. La evidencia histológica de endometritis se relaciona con un síndrome que consiste en hemorragia transvaginal, dolor en la parte baja del abdomen e hipersensibilidad uterina a la palpación en ausencia de sintomatología en anexos. La salpingitis por clamidia desencadena síntomas más leves que la producida por gonococo, y puede relacionarse con hipersensibilidad a la palpación menos intensa en los anexos. De esta manera, la hipersensibilidad leve a la palpación de los anexos o el útero en una mujer con actividad sexual que padece cervicitis sugiere PID por clamidia.

La inflamación endometrial y tubaria crónica que no recibe tratamiento puede desencadenar cicatrización en las trompas, alterar su función e inducir oclusión en ellas e infecundidad, incluso en personas que no refieren algún tratamiento previo por PID. *C. trachomatis* se encuentra en particular implicada en la PID "subclínica", con base en 1) ausencia de antecedente de PID en mujeres seropositivas a clamidia con daño tubario o 2) detección de DNA o antígenos de ese microorganismo en mujeres asintomáticas con infecundidad tubaria. Estos datos sugieren que la estrategia más apropiada para prevenir PID y sus secuelas consiste en vigilar y controlar las infecciones del aparato genital bajo, a la par del diagnóstico y el tratamiento en las parejas sexuales y la prevención de infecciones. Es necesario identificar los primeros síntomas y acudir a consulta clínica para reducir la frecuencia y la gravedad de las secuelas de PID.

PERIHEPATITIS El síndrome de Fitz-Hugh-Curtis se describió en su origen como complicación de una PID por gonococo. Sin embargo, los estudios realizados en las últimas décadas sugieren que la infección por clamidia se relaciona con más frecuencia con perihepatitis que aquella por *N. gonorrhoeae*. La perihepatitis debe sospecharse en mujeres jóvenes con vida sexual activa que tienen dolor en el cuadrante superior derecho, fiebre o náusea. No siempre hay datos de salpingitis en la exploración física. Es frecuente que la perihepatitis guarde relación cercana con cicatrización extensa de las trompas, adherencias e inflamación, que se observan con laparoscopia, así como cuantificaciones altas de anticuerpos contra la proteína de choque térmico de 57-k Da de la clamidia. En tres cuartas partes de las mujeres con este síndrome se identifican datos de infección por *C. trachomatis* mediante cultivo o serología.

SÍNDROME URETRAL EN LA MUJER En ausencia de infección por patógenos urinarios como los coliformes o *Staphylococcus saprophyticus*, *C. trachomatis* es el patógeno que se aísla con más frecuencia en mujeres universitarias con disuria, poliaquiuria y piuria. Con los estudios de detección se aísla *C. trachomatis* tanto del cuello uterino como de la uretra; hasta en 25% de las mujeres infectadas el microorganismo sólo se aísla de la uretra. El síndrome uretral en las mujeres consiste en disuria y poliaquiuria, junto con uretritis por clamidia, piuria y ausencia de bacteriuria o patógenos en la orina. Si bien los síntomas del síndrome uretral pueden aparecer en algunas mujeres con infección por clamidia, la mayor parte de las pacientes que acude a clínicas de STD por una infección uretral debida a clamidia no presenta disuria o poliaquiuria. Incluso en mujeres con uretritis por clamidia que desencadena síndrome uretral agudo, los signos de uretritis como secreción uretral, eritema del meato y edema son infrecuentes. Sin embargo, la cervicitis mucopurulenta en una mujer que refiere disuria y poliaquiuria sugiere con intensidad una uretritis por *C. trachomatis*. Otros datos que se relacionan con síndrome uretral por clamidia son disuria de >7 a 10 días de evolución, y ausencia de hematuria o hipersensibilidad a la palpación suprapúbica. Una tinción de Gram del exudado uretral que revela >10 PMN/campo con resolución de 1 000× en mujeres con disuria pero sin identificación de coliformes en la orina, respalda el diagnóstico de uretritis por clamidia. Otros diagnósticos potenciales son infección uretral por gonococos o tricomonas.

INFECCIÓN DURANTE EL EMBARAZO Y EL PERIODO NEONATAL La primera puede transmitirse a los recién nacidos en el momento del parto. Cerca de 20 a 30% de los lactantes expuestos a *C. trachomatis* en la vía del parto padece conjuntivitis, y entre 10 y 15% sufre neumonía de manera subsecuente. En consecuencia, todos los recién nacidos reciben profilaxia ocular en el momento del nacimiento para prevenir la oftalmía neonatal. Sin tratamiento, es frecuente que surja conjuntivitis entre cinco y 19 días después del parto, y en muchas ocasiones produce secreción mucopurulenta profusa. Casi la mitad de los lactantes infectados tiene datos clínicos de conjuntivitis de inclusión. Sin embargo, es imposible diferenciar la conjuntivitis por clamidia de otras variantes de conjuntivitis neonatal (p. ej., las debidas a *N. gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* o HSV) por el cuadro clínico; por eso, son indispensables los estudios de laboratorio. En los frotis de secreción conjuntival con tinción de Giemsa es frecuente encontrar inclusiones en las células epiteliales, pero estas pruebas son mucho menos sensibles que los cultivos o la NAAT para clamidia. Los frotis con tinción de Gram pueden revelar gonococos o, en ocasiones, cocobacilos gramnegativos pequeños en caso de conjuntivitis por *Haemophilus*, pero estos estudios deben ir acompañados de cultivo o NAAT para estos microorganismos.

También se ha aislado *C. trachomatis* con frecuencia y de manera persistente de la faringe, el recto y la vagina de lactantes infectados, en ocasiones durante >1 año si no se administra tratamiento. En algunos casos se presenta otitis media derivada de una infección por clamidia adquirida en el periodo perinatal. La neumonía puede aparecer en lactantes de dos semanas a cuatro meses de edad. Se calcula que *C. trachomatis* causa entre 20 y 30% de los casos de neumonía en lactantes <6 meses de edad. Los estudios epidemiológicos relacionan la infección pulmonar por clamidia en lactantes con aumento de la incidencia de neumopatía subaguda (bronquitis, asma, sibilancias) en una etapa posterior de la niñez.

LINFOGRANULOMA VENÉREO Los serotipos L_1, L_2 y L_3 de *C. trachomatis* inducen LGV, una STD sistémica invasiva. La incidencia máxima del LGV corresponde a la edad de más actividad sexual: el segundo y el tercer decenios de la vida. Hay datos mundiales de que la incidencia de LGV va en disminución, pero la enfermedad aún es endémica y constituye una causa importante de morbilidad en ciertas regiones de Asia, África, Sudamérica y el Caribe. El LGV es raro en países industrializados; durante más de una década, la incidencia informada en Estados Unidos ha sido de sólo 0.1 caso por 100 000 habitantes. En las Bahamas se describió un brote aparente de LGV relacionado con un aumento concomitante de infección heterosexual por VIH. Los informes sobre brotes debidos a la variante recién identificada L_{2b} en Europa, Australia y Estados Unidos indican que el LGV está adquiriendo una prevalencia más alta en MSM. Estos casos suelen manifestarse como proctocolitis hemorrágica en varones positivos a VIH. El uso más generalizado de NAAT para la identificación de infecciones en el recto pudo haber facilitado el reconocimiento de estos cuadros.

El LGV comienza como una pápula indolora pequeña que tiende a ulcerarse en el sitio de la inoculación, y que muchas veces escapa a la atención. Esta lesión primaria sana tras algunos días sin dejar cicatriz e incluso, cuando se identifica, suele reconocerse como LGV sólo en retrospectiva. Algunas veces se han aislado cepas de LGV de *C. trachomatis* de úlceras genitales y de la uretra en varones y el endocérvix en mujeres que presentan adenopatía inguinal; en algunos casos estas áreas pueden corresponder a los sitios de infección primaria. La proctitis es más frecuente en personas que practican el coito anal receptivo, y el recuento leucocítico alto en exudados anorrectales puede predecir el desarrollo de LGV en estos pacientes. La formación de una úlcera puede facilitar la transmisión de la infección por VIH y otras afecciones de transmisión sexual o hemática.

Puesto que las NAAT para *C. trachomatis* se utilizan con más frecuencia, se reconoce un número cada vez más alto de casos de proctitis por LGV en MSM. Estos pacientes se presentan con dolor anorrectal y secreción rectal sanguinolenta y mucopurulenta. La sigmoidoscopia revela proctitis o proctocolitis ulcerosa, con exudado purulento y hemorragia de la mucosa. Los hallazgos histopatológicos en la mucosa del recto incluyen granulomas con células gigantes, abscesos en las criptas e inflamación extensa. Estos datos clínicos, sigmoidoscópicos e histopatológicos pueden guardar mucha similitud con la enfermedad de Crohn en el recto.

El cuadro de presentación más frecuente en varones heterosexuales y mujeres es el *síndrome inguinal*, que se caracteriza por linfadenopatía inguinal dolorosa que inicia entre dos y seis semanas después de la exposición sospechosa; en casos infrecuentes, el cuadro se desencadena después de algunos meses. La adenopatía inguinal es unilateral en dos terceras partes de los casos, y con frecuencia puede palparse adenopatía iliaca y femoral ipsilateral. En un inicio, los ganglios son discretos, pero la periadenitis progresiva desencadena la formación de una masa confluente de ganglios que fluctúan y supuran. La piel suprayacente queda fija, se inflama y adelgaza, y por último aparecen fístulas múltiples que supuran. El crecimiento extenso de estas cadenas de ganglios inguinales por arriba y por abajo del ligamento inguinal ("el signo del surco") es inespecífico y, si bien no es raro, sólo se documenta en una minoría de casos. Suele haber resolución espontánea después de varios meses; las cicatrices o las masas granulomatosas inguinales de distintos tamaños persisten durante toda la vida. La linfadenopatía pélvica masiva puede llevar a una laparotomía exploradora.

Los síntomas generales son frecuentes durante la fase de linfadenopatía regional y, en caso de proctitis, pueden incluir fiebre, escalofríos, cefalea, meningismo, anorexia, mialgias y artralgias. Hay otras complicaciones sistémicas que son infrecuentes, pero incluyen artritis con derrame estéril, meningitis aséptica, meningoencefalitis, conjuntivitis, hepatitis y eritema nodoso **(fig. 25e-40)**. Entre las complicaciones de la infección anorrectal no tratada se encuentran el absceso perirrectal y las fístulas anales, rectovaginales, rectovesicales e isquiorrectales. La infección bacteriana secundaria quizá contribuya a estas complicaciones. La estenosis del recto es una complicación tardía de la infección anorrectal y suele ocurrir a una distancia de entre 2 y 6 cm del orificio anal, es decir, en un sitio que se ubica al alcance durante el tacto rectal. Un porcentaje bajo de casos de LGV en varones se presenta como lesiones infiltrativas, ulcerativas o fistulosas crónicas progresivas en el pene, la uretra o el escroto. La obstrucción linfática que genera puede dar lugar a elefantiasis. Cuando surge una estenosis uretral, suele afectar la uretra posterior y genera incontinencia o dificultad para la micción.

Diagnóstico • ***MÉTODOS DE DETECCIÓN*** Las clamidias siempre se cultivaban en el saco vitelino de huevos embrionados. Estos microorganismos pueden crecer con más facilidad en un cultivo de tejidos, pero el cultivo celular, alguna vez considerado el método diagnóstico de referencia, se sustituyó por pruebas que no exigen cultivo **(cuadro 213-1)**. En general, el cultivo de las clamidias en muestras clínicas se lleva a cabo ahora tan sólo en laboratorios especializados. Las primeras pruebas que no recurrían al cultivo, como la tinción DFA de muestras clínicas y el enzimoinmunoanálisis (EIA, *enzyme immunoassay*) fueron sustituidos por pruebas moleculares que amplifican los ácidos nucleicos que contienen las muestras clínicas. En la actualidad, los CDC recomiendan NAAT como el estudio diagnóstico

CUADRO 213-1 Pruebas diagnósticas para la infección por *Chlamydia trachomatis* de transmisión sexual y perinatal

Infección	Signos y síntomas sugerentes	Diagnóstico provisional[a]	Método de confirmación de elección
Varones			
NGU, PGU	Secreción, disuria	Tinción de Gram con >4 neutrófilos por campo de inmersión; sin gonococos	NAAT en orina o secreción uretral en busca de *C. trachomatis*
Epididimitis	Edema unilateral intraescrotal, dolor espontáneo y a la palpación; fiebre, NGU	Tinción de Gram con >4 neutrófilos por campo de inmersión; sin gonococos; piuria en examen general de orina	NAAT en orina o secreción uretral en busca de *C. trachomatis*
Mujeres			
Cervicitis	Secreción mucopurulenta del cuello uterino, hemorragia y edema de la zona de ectopia del cuello uterino	Tinción de Gram con ≥20 neutrófilos por campo de inmersión, del moco del cuello uterino	NAAT en orina, material del cuello uterino o vaginal en busca de *C. trachomatis*
Salpingitis	Dolor en parte baja del abdomen; dolor a la movilización del cuello uterino, tumoraciones o abscesos en anexos	Hay un potencial permanente de que *C. trachomatis* se detecte en la salpingitis	NAAT en orina, material del cuello uterino o vaginal en busca de *C. trachomatis*
Uretritis	Disuria y poliaquiuria sin hematuria	MPC; piuria estéril; urocultivos de rutina negativos	NAAT en orina o secreción uretral en busca de *C. trachomatis*
Adultos de ambos sexos			
Proctitis	Dolor, secreción, tenesmo y hemorragia rectales; antecedente de coito anorrectal receptivo	Cultivo y tinción de gramnegativos a gonococos; por lo menos un neutrófilo por campo de inmersión, en la tinción de Gram del material rectal	NAAT en material rectal o cultivo en busca de *C. trachomatis*
Artritis reactiva	NGU, artritis, conjuntivitis y lesiones cutáneas típicas	Tinción de Gram con >4 neutrófilos por campo de inmersión; la ausencia de gonococos sugiere NGU	NAAT en orina o material uretral en busca de *C. trachomatis*
LGV	Adenopatía regional, lesiones primarias, proctitis, síntomas sistémicos	Ninguno	Cultivo de la cepa de LGV, obtenida de ganglios o recto, y a veces de la uretra o el cuello uterino; se practica NAAT en estos sitios en busca de *C. trachomatis;* título de LGV en CF ≥1:64; título de micro-IF ≥1:512
Recién nacidos			
Conjuntivitis	Secreción purulenta en conjuntiva entre 6 y 18 días después del nacimiento	Cultivo y tinción de Gram sin gonococo, especies de *Haemophilus*, neumococos o estafilococos	NAAT en material conjuntival en busca de *C. trachomatis;* tinción con FA en material de raspado conjuntival
Neumonía neonatal	Paciente afebril, tos quintosa, estertores generalizados, hiperinsuflación bilateral, infiltrados intersticiales	Ninguno	Cultivo para *Chlamydia* o NAAT en esputo, material de faringe, ojos o recto; anticuerpos por micro-IF contra *C. trachomatis;* incremento de cuatro veces del título de anticuerpos IgG o IgM

[a] Suele establecerse un diagnóstico provisional de clamidiosis en los síndromes mencionados cuando no se identifican gonococos. La presencia (positividad) de *Neisseria gonorrhoeae* no descarta la participación de *C. trachomatis*, que suele detectarse en sujetos con gonorrea.

Abreviaturas: CF, fijación de complemento (*complement-fixing*); FA, anticuerpos fluorescentes (*fluorescent antibody*); LGV, linfogranuloma venéreo; micro-IF, microinmunofluorescencia; MPC, cervicitis mucopurulenta (*mucopurulent cervicitis*); NAAT, prueba de amplificación de ácido nucleico (*nucleic acid amplification test)*; NGU, uretritis no gonocócica (*nongonococcal urethritis*); PGU, uretritis posgonocócica (*postgonococcal urethritis*).

Fuente: Reimpreso con autorización de WE Stamm. Chlamydial infections, in *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed, AS Fauci *et al.* (eds). New York, McGraw-Hill, 2008, p. 1075.

de elección; hay en el comercio cuatro o cinco análisis NAAT aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos, algunos de ellos en plataformas robóticas de alto rendimiento. También existen estudios de cabecera (incluido NAAT) que permiten tratar al paciente antes de abandonar la clínica y cada vez despiertan más interés y son más accesibles.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA Los exudados cervicouterino y uretral se han utilizado de manera tradicional para el diagnóstico de las ETS en mujeres y en varones, respectivamente. Sin embargo, dado el incremento notorio de la sensibilidad y la especificidad de las NAAT, pueden utilizarse muestras que se obtienen por métodos con menos penetración corporal (p. ej., orina en ambos sexos y exudado vaginal en mujeres). Para llevar a cabo la detección en mujeres asintomáticas, los CDC recomiendan ahora el uso de exudados vaginales obtenidos por la paciente, en los que la sensibilidad es mayor. No obstante, las pruebas de detección en orina se aplican con frecuencia en programas de detección amplios. En las mujeres asintomáticas que se someten a una exploración ginecológica, es deseable la obtención de muestras del exudado cervicouterino debido a que presentan un recuento un poco más alto de clamidia. En los varones, la muestra de elección es una muestra de orina, pero también se han explorado las que el propio paciente obtiene con hisopo del meato urinario.

OTROS TIPOS DE MUESTRAS Las muestras oculares obtenidas en bebés y adultos podrán valorarse con NAAT. Sin embargo, puesto que los equipos comerciales para NAAT que tienen ese propósito aún no se encuentran autorizados por la *Food and Drug Administration* (FDA), los laboratorios deben llevar a cabo sus propios estudios de verificación. Se han utilizado con éxito muestras obtenidas de recto y faringe para la detección de clamidias, pero de nuevo, los laboratorios deben verificar el desempeño de las pruebas.

OTRAS CUESTIONES DIAGNÓSTICAS Debido a que las NAAT cuantifican los ácidos nucleicos y no los microorganismos vivos, deben utilizarse con cautela como análisis para confirmar la curación. El ácido nucleico residual de las células que dejan de ser infectantes por la acción de los antibióticos pueden dar resultados positivos de NAAT hasta por tres semanas después del tratamiento, periodo en que los microorganismos vivos ya se erradicaron. Por tanto, los médicos no deben utilizar las NAAT para confirmar la curación, sino hasta después de tres semanas. En la actualidad los CDC no recomiendan llevar a cabo un estudio para confirmar la curación después del tratamiento de la infección por *C. trachomatis*. Sin embargo, debido a que los estudios sobre incidencia demostraron que la infección previa por clamidia aumenta la probabilidad de una reinfección, los CDC recomiendan que los individuos con infección previa vuelvan a someterse a detección tres meses después del tratamiento.

SEROLOGÍA Las pruebas serológicas pueden ayudar al diagnóstico del LGV y la neumonía neonatal inducida por *C. trachomatis*. La prueba serológica de elección es la microinmunofluorescencia (MIF), en la cual un título alto de EB purificados mezclados con material del saco vitelino embrionado de pollo se fijan a un portaobjetos, sobre el cual se aplica suero con distintas diluciones. Después de su incubación y lavado, se aplica anticuerpo IgG o IgM conjugado a fluoresceína. La prueba se interpreta utilizando un microscopio para epifluorescencia, y la cuantificación se determina a partir de la dilución más alta del suero con la que se genera una fluorescencia visible. La prueba de MIF no está disponible en cualquier sitio, y es muy laboriosa. Si bien también puede utilizarse la prueba de fijación del complemento (CF, *complement fixation*), sólo utiliza lipopolisacárido (LPS) como antígeno, y por ende identifica al patógeno por su género. Los títulos >1:64 respaldan el diagnóstico de LGV, en el cual es difícil demostrar títulos de anticuerpos en aumento, es decir, es difícil obtener muestras pareadas del suero, puesto que por su propia naturaleza la enfermedad hace que el médico atienda al paciente una vez concluida la fase aguda. Cualquier cuantificación de anticuerpo >1:16 se considera evidencia importante de exposición a clamidia. Sin embargo, no se recomiendan las pruebas serológicas para el diagnóstico de las infecciones genitales no complicadas que afectan al cuello uterino, la uretra y el aparato genital bajo, ni para la detección de *C. trachomatis* en individuos asintomáticos.

TRATAMIENTO INFECCIONES GENITALES POR *C. TRACHOMATIS*

Es posible utilizar un ciclo de siete días con tetraciclina (500 mg cuatro veces por día), doxiciclina (100 mg dos veces por día), eritromicina (500 mg cuatro veces por día) o una fluoroquinolona (ofloxacina, 300 mg dos veces por día, o levofloxacina, 500 mg/día) en caso de infecciones por clamidia no complicadas. Una sola dosis oral de 1 g de azitromicina tiene la misma efectividad que un ciclo de siete días con doxiciclina para el tratamiento de las infecciones genitales no complicadas por *C. trachomatis* en adultos. La azitromicina produce menos reacciones adversas gastrointestinales que otros macrólidos más antiguos, como la eritromicina. El régimen con una sola dosis de azitromicina es muy atractivo para los pacientes con una infección simple por clamidia (en especial aquellos sin síntomas o en quienes probablemente no cumplan con el tratamiento), así como para los compañeros sexuales de los individuos infectados. Estas ventajas deben ponderarse con el costo mucho más alto de la azitromicina. Siempre que sea posible, debe administrarse la dosis única de 1 g de ésta bajo observación directa. Si bien no se encuentra autorizado por la FDA durante el embarazo, dicho régimen parece ser seguro y efectivo para ese propósito. Sin embargo, también puede administrarse amoxicilina (500 mg tres veces por día durante siete días) a embarazadas. Las fluoroquinolonas se encuentran contraindicadas durante el embarazo. Se recomienda un ciclo terapéutico de dos semanas en las infecciones por clamidia que presentan complicaciones (p. ej., PID, epididimitis) y por lo menos un ciclo de tres semanas con doxiciclina (100 mg vía oral dos veces por día) o eritromicina base (500 mg vía oral cuatro veces por día) en caso de LGV. El fracaso del tratamiento con tetraciclina en las infecciones genitales suele revelar un apego terapéutico deficiente o la reinfección, más que una cepa resistente a fármacos. Hasta la fecha, no se ha observado resistencia farmacológica con relevancia clínica en *C. trachomatis*.

El tratamiento o la realización de pruebas para detección de clamidia deben considerarse en individuos infectados por *N. gonorrhoeae*, por la frecuencia de coinfección. Se recomienda el tratamiento sistémico con eritromicina en caso de oftalmía del recién nacido, y también para la neumonía por *C. trachomatis* en lactantes. Una sola dosis de 1 g de azitromicina tuvo la misma efectividad que un tratamiento estandarizado de 10 días con doxiciclina para el tratamiento de la conjuntivitis de inclusión en adultos. Los regímenes terapéuticos que se recomiendan tanto para el LGV bubónico como el anogenital, son tetraciclina, doxiciclina o eritromicina durante 21 días.

PAREJAS SEXUALES

La continua prevalencia alta de las infecciones por clamidias en la mayor parte de Estados Unidos se debe sobre todo a la incapacidad para diagnosticar (y, por tanto, administrar tratamiento) a los pacientes con infección sintomática o asintomática y sus parejas sexuales. La infección uretral o cervicouterina por *C. trachomatis* se registra a menudo en un porcentaje alto de compañeros sexuales de enfermos con NGU, epididimitis, artritis reactiva, salpingitis o endocervicitis. Si es posible, deben realizarse pruebas de laboratorio para confirmar la presencia de *Chlamydia* en estos pacientes, aunque debe ofrecerse tratamiento incluso a quienes, sin tener manifestaciones clínicas de la enfermedad, se expusieron en fecha reciente a un individuo con sospecha o diagnóstico de infección por clamidia (p. ej., NGU). Una estrategia nueva es el tratamiento administrado por la pareja sexual, que consiste en que los individuos infectados reciben el tratamiento y también se les entrega una dosis única de azitromicina para que la administren a sus compañeros sexuales.

RECIÉN NACIDOS Y LACTANTES

En los recién nacidos con conjuntivitis o los lactantes con neumonía se administra etilsuccinato o estolato de eritromicina por vía oral en dosis de 50 mg/kg/día, de preferencia en cuatro fracciones diarias durante dos semanas. Debe prestarse atención especial al apego terapéutico (un problema común). Las recurrencias de la infección ocular son frecuentes tras el tratamiento tópico con ungüentos oftálmicos de eritromicina o tetraciclina, y lo mismo puede ocurrir después del tratamiento con eritromicina oral. Por eso, deben hacerse cultivos de seguimiento después. Hay que estudiar a los progenitores en busca de infección por *C. trachomatis,* y si las pruebas diagnósticas no pueden realizarse, se les debe administrar doxiciclina o azitromicina.

Prevención Puesto que las infecciones por clamidia son asintomáticas, el control y la prevención efectiva debe consistir en la realización periódica de estudios de detección en individuos en riesgo. Se establecieron criterios de detección selectivos y rentables. Entre las mujeres, ser joven (por lo general, <25 años de edad) es un factor de riesgo crítico para las infecciones por clamidia en casi todos los estudios. Otros factores de riesgo son cervicitis mucopurulenta, compañeros sexuales varones múltiples, nuevos

o sintomáticos, y no utilizar un método anticonceptivo de barrera. En algunas situaciones, la detección que se lleva a cabo en personas jóvenes puede ser tan sensible como los criterios que incorporan medidas conductuales y clínicas. Otra estrategia consiste en realizar estudios a todos los pacientes de poblaciones clínicas con prevalencia alta (p. ej., clínicas para STD, instituciones de reclusión juvenil y clínicas de planificación familiar).

La capacidad de la detección selectiva de disminuir la prevalencia de la infección por clamidia en mujeres se demostró en varios estudios. En la región noroeste del Pacífico, donde se inició la detección generalizada en las clínicas de planificación familiar en 1998 y en las clínicas de STD en 1993, la prevalencia declinó de 10% durante la década de 1980 hasta <5% en el año 2000. En otro sitio se observaron tendencias similares vinculadas con los programas de detección. Además, la detección puede reducir el número de casos de enfermedad en la parte alta del aparato genital. En Seattle, las mujeres que pertenecían a una organización grande de conservación de la salud y se sometieron a detección de la infección por clamidia en forma periódica presentaron una incidencia más baja de PID sintomática que las mujeres que recibieron la atención habitual y se sometieron a detección más selectiva.

En ámbitos con prevalencia moderada, debe determinarse la tasa de prevalencia con la que la detección selectiva es más rentable que la detección general. La mayor parte de los estudios concluye que la detección general es preferible en los ámbitos en los que la prevalencia de clamidia es >3 y 7%. De acuerdo con los criterios aplicados, la detección selectiva es más rentable cuando la prevalencia es <3%. En la actualidad, casi todas las regiones de Estados Unidos llevan a cabo programas de detección, en particular en clínicas de planificación familiar y de STD. Junto con el tratamiento de una sola dosis, la disponibilidad de NAAT con sensibilidad y especificidad diagnósticas altas en muestras de orina y frotis vaginales obtenidos por la paciente con hisopo permite integrar un programa de control efectivo contra *Chlamydia* a nivel nacional, en que la detección se lleva a cabo en individuos con riesgo alto en instituciones tradicionales de atención de la salud, así como en servicios para extensión de cobertura y ubicados en las comunidades. La *Preventive Services Task Force* de Estados Unidos otorgó a los estudios de detección de *C. trachomatis* una recomendación grado A, lo que significa que los seguros privados y Medicare cubrirán su costo conforme a la ley *Affordable Care Act*.

TRACOMA

Epidemiología El tracoma, una secuela de la enfermedad oftálmica en los países en desarrollo, sigue siendo la causa principal de ceguera prevenible de tipo infeccioso en todo el mundo. La OMS calcula que cerca de 6 millones de personas han padecido ceguera por efecto del tracoma y que alrededor de 1.3 millones de individuos en los países en desarrollo aún la padecen, no obstante es una enfermedad prevenible; es un hecho que cientos de millones de personas viven en áreas en que el tracoma es endémico. En Australia, el sur del Pacífico y Latinoamérica persisten focos de tracoma. Los serotipos A, B, Ba y C se aíslan de pacientes con tracoma clínico en regiones endémicas en los países en desarrollo de África, Medio Oriente, Asia y Sudamérica.

Las regiones en que el tracoma es hiperendémico son África del Norte y subsahariana, Medio Oriente, regiones secas del subcontinente indio y el sureste de Asia. En las regiones hiperendémicas la prevalencia del tracoma es en esencia de 100% para el segundo o el tercer años de vida. La enfermedad activa es más frecuente en niños pequeños, que constituyen el reservorio para el tracoma. Para la edad adulta, la infección activa es infrecuente, pero sus secuelas inducen ceguera. En estas regiones el tracoma constituye una etiología importante de ceguera.

El tracoma se transmite por contacto con secreciones de los ojos de individuos infectados. La transmisión es más frecuente cuando hay falta de higiene y en la mayor parte de los casos ocurre entre miembros de la familia o entre familias que viven en una misma casa. Las moscas también pueden transferir las secreciones oculares mucopurulentas, portan los microorganismos en sus patas y los transmiten de una persona a otra. La *International Trachoma Initiative*, fundada por la OMS en 1998, pretende eliminar el tracoma que causa ceguera en todo el mundo para el año 2020.

Manifestaciones clínicas Tanto el tracoma endémico como la conjuntivitis de inclusión del adulto se manifiestan al inicio como una conjuntivitis que se caracteriza por folículos linfoides pequeños en la conjuntiva. En las regiones con tracoma hiperendémico clásico causante de ceguera, la enfermedad comienza de manera gradual antes de los dos años de edad. La reinfección es frecuente y es probable que contribuya a la patogenia del tracoma. Los estudios que utilizan la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) u otras NAAT indican que el DNA de las clamidias se detecta a menudo en las secreciones de los pacientes con tracoma, incluso en ausencia de cultivos positivos. Por eso, la infección persistente podría ser más frecuente de lo que se pensaba.

La córnea se afecta, con infiltrados leucocitarios inflamatorios y vascularización superficial (*formación del paño corneal*). Al persistir la inflamación, aparecen cicatrices conjuntivales que por último deforman los párpados, retrayéndolos hacia adentro, de modo que las pestañas erosionan en forma constante el globo ocular (*triquiasis* y *entropión*); con el tiempo, el epitelio corneal se erosiona y puede ulcerarse, tras lo cual ocurren cicatrización corneal y ceguera. La destrucción de las células caliciformes de la conjuntiva, los conductos lagrimales y la glándula lagrimal puede producir síndrome de "ojo seco", que genera opacidad corneal por la sequedad (*xerosis*) o úlceras corneales bacterianas secundarias.

Las comunidades con tracoma productor de ceguera sufren a menudo de epidemias estacionales de conjuntivitis bacteriana por *H. influenzae*, que contribuyen a intensificar el proceso inflamatorio. En esas regiones, el proceso infeccioso activo suele resolverse en forma espontánea a los 10 a 15 años de edad, pero las cicatrices conjuntivales siguen retrayéndose, lo que genera triquiasis y entropión con cicatrización corneal ulterior en la edad adulta. En las regiones donde la enfermedad es más leve y menos frecuente, el proceso puede ser mucho más lento y se mantiene activo hasta la edad adulta; en estos casos la ceguera es rara.

La infección ocular por cepas oculogenitales de *C. trachomatis* en adultos jóvenes con vida sexual activa se manifiesta como conjuntivitis folicular unilateral de inicio agudo y linfadenopatía preauricular, similar a la que se observa en la conjuntivitis aguda por adenovirus o HSV. Si no recibe tratamiento, la enfermedad puede persistir durante seis semanas y hasta dos años. A menudo se relaciona con queratitis, que se manifiesta por opacidades discretas ("infiltrados"), erosiones epiteliales puntiformes y grados menores de vascularización superficial de la córnea. En casos excepcionales aparece cicatrización conjuntival y deformidad palpebral, en especial en las personas tratadas durante muchos meses con glucocorticoides tópicos. Las infecciones oculares recurrentes se observan casi siempre en enfermos cuyas parejas sexuales no reciben tratamiento antimicrobiano.

DIAGNÓSTICO

Es posible establecer el diagnóstico clínico del tracoma clásico si hay dos de los signos siguientes: 1) folículos linfoides en la conjuntiva del tarso palpebral superior; 2) cicatrices conjuntivales típicas; 3) paño corneal vascular, o 4) folículos en el limbo esclerocorneal o sus secuelas, llamadas depresiones de Herbert. El diagnóstico clínico del tracoma endémico se debe confirmar con pruebas de laboratorio en los niños que presentan grados de inflamación más bien notorios. En 10 a 60% de los frotis conjuntivales teñidos con Giemsa en esos grupos de enfermos se detectan inclusiones intracitoplásmicas de clamidias, pero son más sensibles las NAAT para clamidias y suelen ser positivas cuando los frotis o los cultivos resultan negativos. La conjuntivitis folicular de los pacientes europeos o americanos adultos que viven en regiones tracomatosas rara vez se debe a tracoma.

TRATAMIENTO TRACOMA

La conjuntivitis de inclusión en el adulto muestra una respuesta favorable a los mismos regímenes que se usan para combatir las infecciones de genitales no complicadas, de manera específica, azitromicina (una sola dosis oral de 1 g) o doxiciclina (100 mg dos veces al día durante siete días). También se necesita el tratamiento simultáneo de los contactos sexuales de la persona, para evitar la reinfección ocular y la enfermedad genital por clamidia. No se necesitan antibióticos tópicos en pacientes que reciben antibióticos sistémicos.

PSITACOSIS

Las aves psitácidas y muchas otras especies actúan como reservorios naturales de los microorganismos del tipo de *C. psittaci*, patógenos comunes en mamíferos y aves domésticos. La especie *C. psittaci*, que incluye en la actualidad tan sólo cepas aviares únicamente afectan a los seres humanos como una zoonosis (las otras cepas que se consideraban antes parte de esta especie se distribuyeron en otras distintas, en correspondencia a los animales que infectan: *C. abortus*, *C. muridarum*, *C. suis*, *C. felis* y *C. caviae*). No obstante, todas las aves son susceptibles, las que se tienen por mascotas (pericos, periquitos australianos, guacamayas, cacatúas) y de corral (pavos

y patos) participan con más frecuencia en la transmisión de *C. psittaci* al ser humano. La exposición alcanza su máximo en quienes trabajan en el procesamiento de aves de corral, así como en los dueños de aves de compañía. Las formas infectantes de los microorganismos se eliminan tanto de aves sintomáticas como de otras en apariencia saludables, y pueden continuar siendo viables durante varios meses. *Chlamydia psittaci* puede transmitirse al ser humano mediante contacto directo con aves infectadas o por la inhalación de aerosoles provenientes de la secreción nasal de aquéllas, así como de polvos fecales o de plumas con capacidad infectante. La transmisión de persona a persona nunca se ha demostrado.

El diagnóstico suele establecerse por medios serológicos. La psitacosis en el ser humano puede presentarse como una neumonía atípica primaria aguda (que puede causar la muerte hasta en 10% de los casos que no reciben tratamiento), como una neumonía crónica grave, o como una enfermedad leve o infección asintomática en individuos expuestos a las aves infectadas.

EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos, cada año se informan <50 casos confirmados de psitacosis, no obstante es probable que ocurran muchos más. El control de la psitacosis depende del control de las fuentes de infección aviares. En una ocasión, se abatió una pandemia de psitacosis mediante la prohibición del embarque o importación de aves psitácidas. Las aves pueden recibir profilaxia por medio de alimentos que contienen tetraciclina. Las aves importadas se mantienen en la actualidad en cuarentena, para recibir un tratamiento de 30 días.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas característicos son fiebre, escalofríos, dolorimiento y mialgias, cefalea intensa, hepatomegalia, esplenomegalia, hepatoesplenomegalia y síntomas gastrointestinales. Las complicaciones cardiacas pueden incluir endocarditis y miocarditis. Antes de que existieran los antibióticos, los casos letales eran frecuentes. Como resultado de la cuarentena de las aves importadas y el mejoramiento de las medidas de higiene veterinaria, ahora son raros los brotes y los casos esporádicos de psitacosis. Puede surgir una neumonía grave, que exija manejo en la unidad de cuidados intensivos. Pueden ocurrir endocarditis, hepatitis y complicaciones neurológicas, y se refieren casos letales. El periodo de incubación varía por lo general entre cinco y 19 días, pero puede prolongarse hasta 28 días.

DIAGNÓSTICO

Antes, la prueba serológica de uso más amplio para el diagnóstico de las infecciones por clamidia era la CF específica para el género, en la cual el estudio de especímenes de suero pareados revelaba con frecuencia incrementos de los títulos de anticuerpos de cuatro o más veces. La prueba de CF sigue siendo útil, pero el método de referencia entre las pruebas serológicas corresponde ahora a la MIF (microinmunoflurescencia), que tiene ahora gran disponibilidad (véase la sección previa sobre diagnóstico de la infección genital por *C. trachomatis*). Cualquier título de anticuerpos >1:16 se considera evidencia significativa de exposición a clamidia, y puede utilizarse un incremento de cuatro veces el título en sueros pareados combinado con un síndrome clínico compatible para establecer el diagnóstico de psitacosis. Algunas pruebas serológicas que se encuentran disponibles en el mercado y se basan en la cuantificación de anticuerpos contra LPS pueden ser útiles cuando el diagnóstico clínico coincide con exposición a aves; sin embargo, puesto que estas pruebas son reactivas a todas las clamidias (es decir, todas las clamidias contienen LPS) debe tenerse cautela al interpretarlas.

TRATAMIENTO PSITTACOSIS

El antibiótico de elección es la tetraciclina; la dosis para adultos es de 250 mg cuatro veces por día, que se continúa durante por lo menos tres semanas para evitar la recaída. Algunos pacientes muy enfermos necesitan apoyo cardiovascular y respiratorio. La eritromicina (500 mg cuatro veces al día, por VO) constituye una alternativa.

INFECCIONES POR *CHLAMYDIA PNEUMONIAE*

C. pneumoniae es una causa frecuente de enfermedades respiratorias en el ser humano, como neumonía y bronquitis. Se refiere que este microorganismo induce hasta 10% de los casos de neumonía extrahospitalaria, la mayor parte de los cuales se diagnostica mediante serología. Los estudios serológicos vincularon *C. pneumoniae* con aterosclerosis; también se refiere su aislamiento y detección mediante PCR en tejidos cardiovasculares. Estos hallazgos sugieren que *C. pneumoniae* genera un mayor número de enfermedades y síndromes. La importancia de *C. pneumoniae* en la etiología de la aterosclerosis se discute desde 1988, año en que investigadores finlandeses presentaron evidencia serológica de una asociación de este microorganismo con la cardiopatía coronaria y el infarto agudo del miocardio. En forma subsecuente, el microorganismo se identificó en lesiones ateroscleróticas mediante cultivo, PCR, inmunohistoquímica y microscopia electrónica; sin embargo, los resultados de los estudios discrepan (entre los que se encuentran los realizados en animales) y el fracaso de estudios terapéuticos a gran escala generaron dudas en torno a la importancia etiológica de *C. pneumoniae* en la aterosclerosis. En fecha reciente, los estudios de cohortes de casos a gran escala demostraron cierta relación entre *C. pneumoniae* y el cáncer pulmonar, con base en pruebas serológicas.

EPIDEMIOLOGÍA

La infección primaria ocurre sobre todo en niños en edad escolar, en tanto la reinfección se presenta en adultos. Las tasas de prevalencia serológica de entre 40 y 70% muestran que *C. pneumoniae* tiene distribución amplia tanto en los países industrializados como en aquéllos en desarrollo. La seropositividad suele detectarse primero a edad escolar, y las tasas suelen incrementarse casi 10% por decenio. Alrededor de 50% de los individuos presenta anticuerpos detectables a los 30 años de edad y casi toda la población tiene anticuerpos al alcanzar el octavo decenio de la vida. Si bien la evidencia serológica sugiere que *C. pneumoniae* puede relacionarse hasta con 10% de los casos de neumonía extrahospitalaria, la mayor parte de ella no tiene como base, en las muestras pareadas de suero, sino la identificación de un solo título alto de IgG. Existe cierta duda en torno a la prevalencia real y la importancia etiológica de *C. pneumoniae* en la neumonía atípica, en especial puesto que los informes de reactividad cruzada generan interrogantes en cuanto a la especificidad de la serología cuando sólo se recurre a una muestra de suero para establecer el diagnóstico.

PATOGENIA

Se sabe poco acerca de la patogenia de la infección por *C. pneumoniae*. Comienza en las vías respiratorias altas, y en muchas personas persiste como una afectación asintomática crónica en las superficies mucosas de las vías respiratorias. Sin embargo, la evidencia en cuanto a su replicación dentro del endotelio vascular y las membranas sinoviales muestra que, por lo menos en algunas personas, el microorganismo se transporta hacia sitios distantes, quizá dentro de los macrófagos. Una proteína de la membrana externa de *C. pneumoniae* podría inducir respuestas inmunitarias en el hospedador, cuya reactividad cruzada con proteínas humanas tiene como consecuencia una reacción autoinmunitaria.

Como se mencionó, los estudios epidemiológicos demostraron un vínculo entre la evidencia serológica de infección por *C. pneumoniae* y la enfermedad aterosclerótica coronaria y en otras arterias. Además, se identificó a *C. pneumoniae* en las placas ateroscleróticas mediante microscopia electrónica, hibridización de DNA e inmunohistoquímica. El microorganismo se ha aislado mediante cultivo de placas ateromatosas, resultado que revela la presencia de bacterias viables capaces de multiplicarse dentro de los vasos sanguíneos. La evidencia que deriva de modelos animales respalda la hipótesis de que a la infección por *C. pneumoniae* en las vías respiratorias altas sigue el aislamiento del microorganismo de lesiones ateromatosas de la aorta, y que la infección acelera el proceso de aterosclerosis, en especial en animales con hipercolesterolemia. El tratamiento antimicrobiano en los animales infectados revierte el aumento del riesgo de aterosclerosis. En el ser humano, dos estudios clínicos pequeños realizados en personas con angina inestable o infarto del miocardio reciente sugirieron que los antibióticos reducen el riesgo de eventos cardiacos indeseables subsecuentes. A pesar de esto, los estudios clínicos a mayor escala no registraron que los regímenes usados contra la *Chlamydia* tuvieran algún efecto sobre el riesgo de presentar estos eventos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En un inicio, a *C. pneumoniae* se le refirió como el microorganismo etiológico de la neumonía atípica leve en reclutas militares y estudiantes universitarios. El espectro clínico de la infección por *C. pneumoniae* incluye la faringitis aguda, la sinusitis, la bronquitis y la neumonitis, en especial en adultos jóvenes. Las manifestaciones clínicas de la infección primaria pa-

recen ser más graves y prolongadas que las correspondientes a la reinfección. La neumonitis de la neumonía por *C. pneumoniae* se asemeja a la de la neumonía por *Mycoplasma* en que es frecuente que no haya leucocitosis y que los pacientes muchas veces refieren un antecedente prominente de síntomas en vías respiratorias altas, fiebre, tos seca, enfermedad de intensidad leve o moderada, hallazgos mínimos en la auscultación del tórax e infiltrados segmentarios pequeños en la radiografía simple. En pacientes ancianos la neumonía por *C. pneumoniae* puede ser en especial grave, y a veces se necesita hospitalización y apoyo respiratorio.

La infección crónica por *C. pneumoniae* se informa en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica y también ser importante en la evolución natural del asma, incluidas sus exacerbaciones. Los síntomas clínicos de las infecciones respiratorias que produce *C. pneumoniae* son inespecíficos y no difieren de los causados por otros microorganismos causales de neumonía atípica, como *Mycoplasma pneumoniae*.

DIAGNÓSTICO

Es posible utilizar serología, amplificación con PCR y cultivo para diagnosticar la infección por *C. pneumoniae*. La serología ha constituido el método tradicional para el diagnóstico de la infección por *C. pneumoniae*. El método de referencia entre las pruebas serológicas es la MIF (véase la sección previa sobre el diagnóstico de la infección genital por *C. trachomatis*). Cualquier título de anticuerpos >1:16 se considera evidencia significativa de exposición a clamidias. De acuerdo con un grupo de trabajo de expertos patrocinados por los CDC, para el diagnóstico de la infección aguda por *C. pneumoniae* se necesita demostrar un aumento de cuatro veces del título en muestras pareadas de suero. No se cuenta con recomendaciones oficiales para el diagnóstico de las infecciones crónicas, no obstante muchos estudios de investigación utilizan los títulos altos de IgA como indicador. Las pruebas más antiguas, como la CF y la EIA para la detección de LPS, no se recomiendan porque no son específicas para *C. pneumoniae* y sólo identifican a las clamidias hasta el nivel del género. El microorganismo es muy difícil de cultivar en tejido, pero su crecimiento ha sido posible en células HeLa, HEp-2 y HL. Si bien se dispone de NAAT para la identificación de *C. trachomatis* en el mercado, sólo existen análisis de PCR para la detección de *C. pneumoniae* en el ámbito experimental.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR *C. PNEUMONIAE*

Si bien hay pocos estudios clínicos con grupo testigo sobre el tratamiento, *C. pneumoniae* se inhibe *in vitro* con eritromicina, tetraciclina, azitromicina, claritromicina, gatifloxacina y gemifloxacina. El tratamiento que se recomienda consiste en la administración de 2 g/día, ya sea de tetraciclina o eritromicina, durante 10 a 14 días. Al parecer, otros macrólidos (p. ej., azitromicina) y algunas fluoroquinolonas (p. ej., levofloxacina y gatifloxacina) también son efectivas.

Agradecimiento

Los autores expresan su reconocimiento al finado Walter E. Stamm, MD, por sus aportaciones importantes en el campo de la investigación de la Chlamydia. El Dr. Stamm escribió los capítulos sobre clamidias para las ediciones anteriores de este libro, y agradecemos a los editores la autorización para reproducir las figuras 213-1 y 213-2, así como el cuadro 213-1 de su capítulo en la decimoséptima edición en inglés. El Dr. Stamm falleció el 14 de diciembre de 2009, y le dedicamos este capítulo.

SECCIÓN 11 ENFERMEDADES VIRALES: GENERALIDADES

214e Virología médica

Fred Wang, Elliott Kieff

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

DEFINIENDO UN VIRUS

Los virus son parásitos intracelulares obligados. Consisten de un genoma de DNA o RNA rodeado por proteínas. También pueden tener una envoltura de lipoproteínas de membrana externa. Los virus pueden replicarse sólo en las células porque sus ácidos nucleicos no codifican muchas enzimas necesarias para el metabolismo de proteínas, carbohidratos, lípidos o para la producción de fosfatos de alta energía. Típicamente, los ácidos nucleicos virales codifican RNA mensajeros (mRNA) y las proteínas necesarias para la replicación, empacado (empaquetado) y liberación de la progenie de virus a partir de las células infectadas.

Los virus difieren de los virusoides, viroides y priones. Los *virusoides* son ácidos nucleicos que dependen de las células y de virus auxiliadores para empacar sus ácidos nucleicos en partículas similares a virus. Los viroides son RNA pequeños bicatenarios, desnudos y cíclicos que parecen restringirse a las plantas, que se diseminan de célula a célula y se replican por la polimerasa II de RNA celular. Los priones (cap. 453e) son proteínas anormales que se propagan y causan enfermedades al alterar la estructura de proteínas celulares normales. Los priones causan enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, enfermedad de Gerstmann-Straüssler, kuru y encefalopatía espongiforme humana o bovina ("enfermedad de las vacas locas").

215e Quimioterapia antiviral, excepto fármacos antirretrovirales

Lindsey R. Baden, Raphael Dolin

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

El campo del tratamiento antiviral, tanto en número de fármacos antivirales como en el conocimiento sobre su uso óptimo, siempre se ha retrasado con respecto al tratamiento antibacteriano, pero en años recientes se ha hecho un progreso significativo en nuevos fármacos para varias infecciones virales. El desarrollo de fármacos antivirales conlleva varias dificultades. Los virus se replican dentro de las células y a menudo usan las enzimas, macromoléculas y organelos de la célula hospedadora para sintetizar las partículas virales. Por tanto, los compuestos antivirales útiles deben discriminar entre las funciones del hospedador y del virus con cierto grado de especificidad; es probable que los fármacos sin tal selectividad sean demasiado tóxicos para uso clínico.

216 Infecciones por virus del herpes simple

Lawrence Corey

DEFINICIÓN

Los virus del herpes simple (*herpes simplex virus* [HSV-1, HSV-2]; *Herpesvirus hominis*) producen diversas infecciones que afectan a las superficies mucocutáneas, al sistema nervioso central (SNC) y, en ocasiones, a determinadas vísceras. La identificación y el tratamiento inmediatos disminuyen la morbilidad y la mortalidad por infecciones por virus del herpes simple.

ETIOLOGÍA

El genoma del HSV es una molécula de DNA de doble hebra, lineal (peso molecular aproximado de casi 100×10^6), que codifica más de 90 unidades de transcripción, con 84 proteínas identificadas. Las estructuras genómicas de los dos subtipos de HSV son similares y la homología global de secuencia entre el HSV-1 y el HSV-2 es de alrededor de 50%, mientras que la homología proteómica es >80%. Las secuencias homólogas están repartidas por todo el mapa genómico y la mayor parte de los polipéptidos especificados por un tipo viral tienen relación antigénica con los polipéptidos del otro tipo. Sin embargo, existen muchas regiones específicas de tipo que son exclusivas de proteínas del HSV-1 y del HSV-2, y muchas de ellas parecen ser importantes en la inmunidad del hospedador. Estas regiones específicas de tipo se han utilizado para desarrollar análisis serológicos que permiten diferenciar los dos subtipos virales. Se puede utilizar el análisis por endonucleasa de restricción o por secuenciación del DNA viral para distinguir entre los dos subtipos y entre cepas de cada subtipo. Puede emplearse análisis de endonucleasas de restricción del DNA viral o dilucidación de la secuencia del DNA para distinguir los dos subtipos y las cepas de cada subtipo. La variabilidad en las secuencias de nucleótidos que presentan las cepas de HSV-1 y HSV-2 aisladas en muestras clínicas es tal que las cepas de HSV de dos individuos pueden diferenciarse por sus tipos de enzimas de restricción o sus secuencias genómicas. Aún más, con base en tales pautas se pueden identificar fuentes epidemiológicas como compañeros sexuales, binomios madre/lactante o personas que participan en un brote común.

El genoma viral está envuelto en una cápsula proteínica de forma icosaédrica regular (cápside) formada por 162 capsómeras **(fig. 214e-1)**. La cubierta externa del virus es una membrana con lípidos (envoltura) que se adquiere a medida que la cápside, que contiene DNA, surge a través de la membrana nuclear interna de la célula hospedadora. Entre la cápside y la bicapa lipídica de la envoltura se halla el tegumento. La replicación viral consta de una fase nuclear y una fase citoplásmica. La adhesión inicial a la membrana celular involucra interacciones de las glucoproteínas virales C y B con varios receptores de superficie de tipo sulfato de heparán. En forma subsecuente, la glucoproteína viral D se une a correceptores celulares que pertenecen a la familia de proteínas del receptor del factor de necrosis tumoral, a la superfamilia de inmunoglobulinas (familia nectina), o a ambas. La ubicuidad de estos receptores contribuye a la amplia gama de hospedadores del virus del herpes. La replicación está muy regulada. Tras la fusión e ingreso, la nucleocápside entra al citoplasma y varias proteínas virales son liberadas desde el virión. Algunas interrumpen la síntesis de proteínas del hospedador (aumentando la degradación del RNA celular), mientras que otras "activan" la transcripción de genes incipientes de la replicación del HSV. Estos productos génicos incipientes, denominados *genes alfa*, son necesarios para la síntesis del subsiguiente grupo polipeptídico, los polipéptidos beta, muchos de los cuales son proteínas y enzimas reguladoras necesarias para la replicación del DNA. La mayor parte de los fármacos antivirales interfieren en las proteínas beta, como la enzima DNA polimerasa viral. La tercera clase (gamma) de genes del HSV necesita que se produzca la replicación del DNA viral para su expresión y constituye la mayor parte de las proteínas estructurales especificadas por el virus.

Después de la replicación del genoma viral y la síntesis de proteínas estructurales, se arman las nucleocápsides en el núcleo de la célula. La envoltura se forma conforme las nucleocápsides brotan a través de la membrana nuclear interna hacia el espacio perinuclear. En algunas células, la replicación viral en el núcleo forma dos tipos de cuerpos de inclusión: cuerpos basófilos feulgenpositivos tipo A que contienen DNA viral, y cuerpos de inclusión eosinófilos que carecen de ácido nucleico viral o proteínas y representan una "cicatriz" de la infección viral. Los viriones envueltos son transportados a través del retículo endoplásmico y el aparato de Golgi hacia la superficie celular.

Algunas neuronas mantienen a los genomas virales en un estado reprimido llamado *latencia*. La latencia, que está asociada con la transcripción de un número limitado de RNA virales, explica la presencia de DNA o RNA viral en tejido neural en ocasiones en las que el virus infeccioso no puede ser aislado. El mantenimiento y crecimiento en cultivo celular de células neurales provenientes de ganglios con infección en estado latente da como resultado la producción de viriones infecciosos (*explantación*) y la subsecuente infección permisiva de células susceptibles (*cocultivo*). Entonces puede ocurrir la activación del genoma viral, produciendo una *reactivación*, la pauta normal de expresión, replicación y liberación de HSV, regulado por genes virales. La liberación de viriones por las neuronas sigue un proceso complejo de transporte anterógrado a lo largo de los axones neuronales. En animales de experimentación, la luz ultravioleta, la inmunodepresión sistémica y local y el traumatismo en la piel o ganglios están asociados con reactivación.

En los núcleos de neuronas con infección latente se encuentran tres copias asociadas a RNA no codificante de latencia (LAT). Los mutantes de supresión de la región LAT exhiben menor eficacia en su reactivación ulterior. La sustitución de LAT de HSV-1 por LAT de HSV-2 induce un tipo de reactivación de HSV-1.

Estos datos sugieren que al parecer los LAT mantienen, más que establecen, latencia. Los LAT de HSV-1 promueven la sobrevida de neuronas con infección aguda, quizá inhibiendo vías apoptósicas. La abundancia de copias LAT y la escasez de copias del genoma se correlacionan con la posición subnuclear de los genomas de HSV alrededor del centrómero. De hecho, al parecer la cromatización del DNA de HSV es fundamental para silenciar la expresión de los genes líticos de multiplicación. El micro-RNA derivado de LAT, muy expresado durante la etapa de latencia, parece silenciar la expresión de un factor clave de neurovirulencia, la proteína 34.5 de célula infectada (*ICP34.5, infected cell protein 34.5*), y unirse en una configuración antisentido al RNA mensajero de ICP0 para impedir la expresión de esta proteína temprana inmediata, que es vital para reactivar al HSV. Se sabe que ciertas copias virales son necesarias para la reactivación desde la latencia, pero todavía no se reconocen bien los mecanismos moleculares de la latencia del HSV y se están diseñando estrategias para interrumpir o mantener la latencia en las neuronas.

La latencia es el estado principal del virus si se considera cada neurona en forma independiente y la gran frecuencia de reactivación del HSV-1 y HSV-2 en la cavidad bucal y el aparato genital sugiere que los virus rara vez se encuentran latentes dentro de la biomasa completa de tejido ganglionar. La información más reciente indica que a menudo se elimina antígeno de HSV-2: la mayoría de las personas con infección por el HSV-2 exhibe brotes subclínicos frecuentes de reactivación con duración de 2 a 4 h y el sistema inmunológico de las mucosas del hospedador contienen reactivación viral antes de que aparezcan los signos clínicos de reactivación. Una investigación que habla a favor de esta observación clínica es la que utiliza microdisección y PCR de tiempo real de neuronas individuales de explantes de ganglio trigémino de cadáver revelando que muchas más neuronas (2 a 10%) albergan HSV de lo que se esperaría por los estudios de hibridación *in situ* para LAT. El número de copias virales varía con las neuronas, alcanzando concentraciones excesivas en algunas y los números de copias de DNA del HSV son similares en neuronas con LAT y sin LAT; estos hallazgos añaden aún más incertidumbre al desempeño de las LAT para prevenir las reactivaciones.

PATOGENIA

La exposición al HSV en superficies mucosas o sitios de abrasión cutánea permite la entrada del virus hacia las células de la epidermis y la dermis y el comienzo de la replicación viral allí. Por lo común, las infecciones por dicho virus se contagian a nivel subclínico. Ya sea clínico o subclínico, el contagio por HSV se acompaña de una réplica suficiente de virus para infectar las terminaciones de nervios sensitivos o autónomos. Al penetrar en la neurona, el virus (o lo que es más probable, la nucleocápside) es transportado intraaxonalmente hasta los cuerpos de las neuronas ganglionares. En el ser humano, se desconoce el tiempo que transcurre entre la inocula-

ción del virus en los tejidos periféricos y su propagación hacia los ganglios. Durante la primera fase de la infección, la replicación viral se produce en los ganglios y el tejido nervioso vecino. Luego, los virus se diseminan por otras superficies mucocutáneas gracias a la emigración centrífuga de viriones infecciosos a lo largo de los nervios sensoriales periféricos. Esta forma de diseminación del virus contribuye a explicar la extensa superficie afectada, la gran frecuencia de nuevas lesiones alejadas del brote inicial de vesículas tan características de los enfermos con herpes genital o bucolabial primario y el aislamiento del virus en el tejido nervioso alejado de las neuronas que inervan el lugar de inoculación. También puede haber diseminación por contigüidad de los virus inoculados localmente, lo que permite la extensión posterior de la enfermedad en las mucosas. Estudios recientes han demostrado la viremia por HSV, otro mecanismo para la propagación de la infección en todo el cuerpo, en cerca de 30 a 40% de individuos con infección primaria por HSV-2. También se ha señalado la infección latente en ganglios sensitivos y autónomos causada por ambos subtipos virales. En la infección por HSV-1, los ganglios trigeminales son los más comúnmente infectados, aunque también ocurre extensión a los ganglios del cuello uterino inferior y superior. En la infección genital, los ganglios de la raíz de los nervios sacros (S2-S5) son los más comúnmente afectados.

Después de la resolución de la enfermedad primaria, ya no se puede cultivar HSV infeccioso de los ganglios; sin embargo, la infección latente, definida por la presencia de DNA viral, persiste en 2 a 11% de las células ganglionares en la región anatómica de la infección inicial. Se desconoce el mecanismo de reactivación a partir del estado de latencia. Cada vez más, los estudios indican que la respuesta de los linfocitos T del hospedador en el ganglio y la mucosa periférica influencian la frecuencia y gravedad de la reactivación del HSV. Se han recuperado linfocitos T específicos de HSV a partir de ganglios de las raíces de nervios periféricos. Muchos de estos linfocitos T CD8+ residentes se yuxtaponen con neuronas con infección latente de HSV-1 en ganglios trigeminales y pueden bloquear la reactivación tanto mediante la liberación de IFN gamma, como con la degradación de la proteína temprana inmediata ICP4 por granzima B. Además, parece haber una carga viral latente en los ganglios, que correlaciona positivamente con el número de neuronas infectadas y la tasa de reactivación pero inversamente con el número de linfocitos CD8+ presentes. No se sabe si los estímulos de reactivación suprimen transitoriamente estas células inmunitarias, elevan de manera independiente la transcripción de genes líticos, o ambas cosas a la vez. Además, se ha demostrado que el hospedador la reprime en la mucosa. Una vez que el virus alcanza la unión dermoepidérmica existen tres caminos posibles: el hospedador contiene rápidamente la infección cerca del sitio de la reactivación; el virus se extiende hacia la epidermis, formando microúlceras a partir de las cuales se desprende una baja concentración de virus, y la contención rápida (en un lapso de horas) ulterior del virus con multiplicación diseminada y necrosis de las células epiteliales y recurrencia clínica ulterior (esta última se caracteriza en la clínica por la formación de ampollas y úlceras cutáneas).

Histológicamente, las lesiones herpéticas involucran una vesícula de pared delgada o ulceración en la región basal, células multinucleadas que pueden comprender inclusiones intranucleares, necrosis e infección inflamatoria aguda. La reepitelización ocurre casi siempre sin cicatriz una vez que se limita la replicación viral.

El análisis de DNA de cepas de HSV aisladas de manera secuencial o provenientes de ganglios con infecciones múltiples en un solo individuo ha revelado tipos de secuencia similares o idénticas con endonucleasa de restricción o DNA en la mayoría de las personas. Conforme se han diseñado técnicas genómicas más sensibles se han demostrado cada vez con más frecuencia cepas múltiples del mismo subtipo. Por ejemplo, la infección de neuronas individuales infectadas con múltiples cepas de virus farmacosensibles y farmacorresistentes en pacientes gravemente inmunodeprimidos indica que los ganglios pueden ser resembrados durante la infección crónica. Como la exposición por liberación a partir de la mucosa es relativamente común durante la vida de una persona, datos actuales sugieren que la infección exógena con diferentes cepas del mismo subtipo, aunque posible, es poco común.

INMUNIDAD

Las respuestas del hospedador ante la infección influyen en la adquisición de la enfermedad, su gravedad, la resistencia a la aparición de la latencia, la conservación de ésta y la frecuencia de las recidivas. Tanto la inmunidad por anticuerpos como la mediada por células son importantes desde el punto de vista clínico. Los enfermos inmunodeprimidos con defectos en la inmunidad celular sufren infecciones por el HSV más graves y extensas que quienes padecen un déficit de la inmunidad humoral, como la agammaglobulinemia. La ablación experimental de los linfocitos indica que los linfocitos T participan de manera importante en la prevención del desarrollo de una enfermedad diseminada letal, aunque los anticuerpos contribuyen a reducir los títulos de virus en el tejido nervioso. Algunas manifestaciones clínicas de la infección por el HSV parecen relacionadas con la respuesta inmunitaria del hospedador (p. ej., las opacidades del estroma que suelen acompañar a la queratitis herpética recidivante). Se ha comprobado que las glucoproteínas de la superficie viral actúan como antígenos y son reconocidas por los anticuerpos mediadores de la neutralización y de la citólisis mediada por mecanismos inmunitarios (citotoxicosis celular dependiente de anticuerpos). En infecciones experimentales, los anticuerpos monoclonales específicos para cada una de las glucoproteínas virales conocidas confirieron protección frente al desarrollo ulterior de una enfermedad neurológica o la latencia ganglionar. Sin embargo, las vacunas de la subunidad glucoproteínica han producido sólo resultados parciales en seres humanos para disminuir el contagio de la infección. Múltiples poblaciones celulares, incluidos los linfocitos citolíticos naturales, los macrófagos y diversos linfocitos T, intervienen en las defensas del hospedador contra infecciones por HSV, al igual que las linfocinas generadas por tales linfocitos. En los animales, la transferencia pasiva de linfocitos sensibilizados confiere protección frente a contactos subsiguientes de HSV. Para que la protección sea máxima suele ser necesaria la activación de múltiples subpoblaciones de linfocitos T, como los linfocitos T citotóxicos y los linfocitos T causativos de la hipersensibilidad tardía. Estas últimas pueden conferir protección mediante la liberación, estimulada por antígenos, de linfocinas (p. ej., interferones) que pueden tener un efecto antiviral directo o pueden activar y potenciar a otras células efectoras específicas e inespecíficas. El virión del HSV contiene genes dirigidos a inhibir las respuestas del hospedador; incluyen el gen número 12 (*US-12*), que se puede fijar a la proteína activadora-transportadora celular ([TAP, *transporter-activating protein*]-1) y disminuir su capacidad de ligarse a péptidos de HSV, al antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) de clase I y con ello disminuir la identificación de las proteínas virales por parte de los linfocitos T citotóxicos del hospedador. Este efecto puede superarse añadiendo interferón gamma, pero requiere de 24 a 48 h; por consiguiente, el virus tiene tiempo de replicarse e invadir otras células hospedadoras. La penetración de HSV-1 y HSV-2 inhibe algunas vías de señales de los linfocitos T CD4+ y CD8+, lo cual ocasiona deficiencia funcional en su capacidad lítica e influye en su secreción de citocinas, en todos los aspectos.

Cada vez existen más indicios de que son necesarias las respuestas de los linfocitos T CD8+ específicos contra el HSV para eliminar el virus de las lesiones. Los pacientes inmunodeprimidos con lesiones frecuentes y prolongadas por el HSV tienen menos células T CD8+ funcionales dirigidas contra el HSV. Se ha demostrado que las células T CD8+ específicas contra el HSV persisten en la piel genital de la unión dermoepidérmica contigua a las terminaciones neuronales. Incluso durante la latencia clínica, estas células T CD8+ elaboran proteínas tanto antivirales como citotóxicas que indican vigilancia inmunitaria. Estas células T CD8+ de memoria residentes, al parecer son "las primeras en responder" capaces de contener la reactivación viral en el sitio donde se liberan virus hacia la dermis. Dicha interacción rápida de "encendido y apagado" entre los virus y el hospedador ayuda a explicar las variaciones en la magnitud de la enfermedad clínica entre los episodios en una sola persona. Una diferencia de 30 a 60 min en la respuesta del hospedador genera discrepancias de 100 a 1 000 veces en la concentración viral, lo que determina si el episodio de la infección será subclínico o clínico.

Hay una fuerte asociación entre la magnitud de la respuesta de los linfocitos T CD8+ y la eliminación del virus de las lesiones genitales. La ubicación, efectividad y longevidad de los linfocitos T (y quizá otras células inmunitarias efectoras) puede ser importante en la expresión de la enfermedad y la probabilidad de transmisión en el tiempo.

EPIDEMIOLOGÍA

Los resultados de estudios seroepidemiológicos han corroborado la existencia de infecciones por HSV en todo el mundo. En los últimos 15 años se demostró que la prevalencia del HSV-2 es mayor en los países subdesarrollados que en los desarrollados. En África subsahariana, la seroprevalencia de HSV-2 entre embarazadas es cercana a 60% y la tasa de adquisición anual en mujeres adolescentes alcanza hasta 20%. La frecuencia global se calcula en ~23.6 millones de infecciones por año. Al igual que en los países desarrollados, tanto la frecuencia de adquisición de HSV a través del coito como la prevalencia serológica son mayores en mujeres que en hombres. La mayor parte de este contagio de HSV-2 es precedida por HSV-1; actualmente la frecuencia de HSV-1 genital en el mundo desarrollado es reducida.

La infección por el HSV-1 se adquiere antes y es más frecuente que la infección por el HSV-2. Más de 90% de los adultos tiene anticuerpos contra

HSV-1 al llegar al quinto decenio de sus vidas. En poblaciones de nivel socioeconómico precario, la mayoría de las personas adquiere la infección por HSV-1 antes del tercer decenio de vida. Hasta la pubertad no se detectan sistemáticamente anticuerpos contra el HSV-2. Las tasas de prevalencia de estos anticuerpos muestran una relación con la actividad sexual anterior y varían notablemente entre los diferentes grupos de población. Hay cierta evidencia de que la prevalencia del HSV-2 ha disminuido ligeramente en el último decenio en Estados Unidos. Las pesquisas por medio de métodos serológicos han señalado que 15 a 20% de la población estadounidense tiene anticuerpos contra HSV-2. En casi todas las clínicas de planificación familiar y obstetricia, 25% de las mujeres tienen anticuerpos contra HSV-2, aunque sólo 10% de las que tienen dicho virus (seropositivas) señalan el antecedente de lesiones en aparato genital. Se sabe que incluso la mitad de los adultos heterosexuales que acuden a una clínica contra enfermedades de transmisión sexual tienen anticuerpos contra virus de herpes simple tipo 2.

Muchos estudios siguen demostrando que tanto en los casos nuevos como (lo que es más importante) en los ya diagnosticados de infección por el HSV-2, aumenta el índice de adquisición de VIH-1. De manera más específica, la infección por el HSV-2 aumenta entre dos y cuatro veces más la adquisición del VIH-1. Esta relación se ha demostrado ampliamente en hombres y mujeres heterosexuales tanto en los países desarrollados como en los subdesarrollados. Desde el punto de vista epidemiológico, las regiones del mundo con una gran prevalencia de HSV-2 y determinadas poblaciones dentro de estas regiones tienen una mayor frecuencia basada en población del VIH-1. Un estudio indicó que cerca de 25% de las infecciones por VIH en la ciudad de gran prevalencia de Kisumu, Kenia, se podían atribuir directamente al HSV-2.

Además, el HSV-2 facilita la diseminación del VIH en poblaciones de bajo riesgo a través del coito y al parecer los casos diagnosticados de HSV-2 incrementan entre siete y nueve veces el riesgo de infección por VIH. Los modelos matemáticos sugieren que ~33 a 50% de las infecciones por VIH-1 se pueden atribuir al HSV-2 en varones que tienen relaciones sexuales con otros varones (MSM, *men who have sex with men*) en África subsahariana. Además, el HSV-2 se reactiva y transmite con más frecuencia en personas con infección simultánea por VIH-1 que las personas sin esta infección. Por tanto, la mayor parte de las regiones del mundo con gran prevalencia de VIH-1 también tienen gran prevalencia de HSV-2.

Diversos estudios serológicos han señalado una seroprevalencia similar o incluso mayor de HSV-2 en muchas zonas de América Central y del Sur, y África. En África, la seroprevalencia de HSV-2 ha variado de 40 a 70% en poblaciones obstétricas y en las que han tenido experiencia sexual de otro tipo. Las cifras de prevalencia de anticuerpos son, en promedio, 5 a 10% mayores en mujeres que en varones.

Varios estudios sugieren que muchos de los casos de infección genital "asintomática" por el HSV-2 son, de hecho, simplemente no diagnosticados o se encuentran confinados a regiones anatómicas del aparato genital que no se ven con facilidad. Las personas seropositivas asintomáticas exhalan virus de las mucosas casi tanto como quienes manifiestan síntomas.

Este gran reservorio de portadores no identificados del HSV-2 y la frecuente reactivación asintomática del virus desde la vía genital han favorecido la continua expansión del herpes genital por todo el mundo. Se ha demostrado que la infección por el HSV-2 es un factor de riesgo independiente para la adquisición y transmisión del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) de tipo 1. En las personas coinfectadas pueden eliminarse viriones VIH-1 de las lesiones herpéticas de la región genital. Esta eliminación puede facilitar la diseminación del VIH por contacto sexual. La reactivación del HSV-2 está asociada con una respuesta inflamatoria localizada persistente que consiste en altas concentraciones de linfocitos T CD4+ enriquecidos en CCR5, así como células inflamatorias dendríticas en la submucosa de la piel de los genitales. Estas células pueden mantener la infección y replicación del VIH y, por tanto, podrían explicar el incremento al doble o triple en la adquisición de VIH entre personas con herpes genital. Desafortunadamente, el tratamiento antiviral no reduce esta inflamación subclínica posreactivación, probablemente por la incapacidad de los antivirales actuales para prevenir la liberación de pequeñas cantidades de antígeno HSV hacia la mucosa genital.

Las infecciones por HSV ocurren todo el año. La transmisión puede ocurrir por contacto con personas que tienen lesiones ulcerativas activas o con personas que no tienen manifestaciones clínicas de infección pero que están liberando HSV en las superficies mucocutáneas. Es común la reactivación del HSV en la piel genital y superficies mucosas. La frecuencia con que se obtienen muestras repercute en la frecuencia con que se detecta. Los estudios más recientes indican que la mayor parte de los episodios infecciosos por HSV-1 y HSV-2 duran menos de 4 a 6 h. Por tanto, la multiplicación del virus y su eliminación del hospedador son rápidas. Incluso obteniendo muestras diariamente, sólo es posible detectar DNA del HSV en 20 a 30% de los días por medio de PCR. Las cifras para el HSV-1 en las secreciones bucales son similares. Las tasas de liberación más elevadas ocurren durante los años iniciales después de la adquisición, y hay liberación viral hasta en 30 a 50% de los días comprendidos en este periodo. Los pacientes inmunodeprimidos liberan HSV desde sitios mucosos con una frecuencia aún mayor (20 a 80% de los días). Estas altas tasas de reactivación mucocutánea sugieren que la exposición al HSV por contacto sexual u otro contacto cercano (besar, compartir vasos o cubiertos) es común y ayuda a explicar la continua diseminación y alta seroprevalencia de las infecciones con HSV en el mundo. Las tasas de reactivación varían ampliamente entre individuos. Entre los pacientes seropositivos, un recuento bajo de leucocitos T CD4+ y una carga viral elevada están asociados con tasas aumentadas de reactivación del HSV. La quimioterapia antiviral diaria para infección por HSV-2 puede reducir las tasas de liberación, pero no elimina dicha liberación, medida por PCR o cultivo.

ASPECTOS CLÍNICOS

El HSV se ha aislado de casi todas las vísceras y zonas mucocutáneas. Las manifestaciones clínicas y la evolución de la infección por el virus dependen del sitio anatómico afectado, la edad y el estado inmunitario del hospedador y del tipo antigénico del virus. Las infecciones primarias por HSV (es decir, las primoinfecciones por HSV-1 o HSV-2 en que el hospedador no posee anticuerpos contra HSV en su suero de fase activa) se acompañan a menudo de signos y síntomas sistémicos. Las infecciones primarias que afectan mucosas y sitios fuera de ellas, en comparación con los episodios recurrentes, se caracterizan por una mayor duración de los síntomas y se identifica el virus en las lesiones. El periodo de incubación varía de uno a 26 días (mediana, seis a ocho días). Los dos subtipos virales pueden originar infecciones genitales y bucofaciales, infecciones que son clínicamente indistinguibles. Sin embargo, la frecuencia de las futuras reactivaciones de la infección depende del lugar anatómico y del tipo de virus. La infección genital por el HSV-2 tiene dos veces más probabilidad de reactivarse y recidiva ocho a 10 veces más que la infección genital por el HSV-1. Por el contrario, las infecciones bucolabiales debidas al HSV-1 recidivan con mayor frecuencia que las infecciones bucolabiales debidas al virus del herpes simple tipo 2. Las frecuencias de diseminación asintomática siguen la misma pauta.

Infecciones bucofaciales Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la primoinfección por el HSV-1 son la gingivoestomatitis y la faringitis, mientras que la manifestación clínica más frecuente de la reactivación de la infección por el HSV es el herpes labial recidivante. La faringitis y la gingivoestomatitis causadas por HSV suelen ser consecuencia de la infección primaria y se observan con mayor frecuencia en niños y adultos jóvenes. Los síntomas y los signos clínicos consisten en fiebre, malestar, mialgias, incapacidad para comer, irritabilidad y adenopatía del cuello uterino, cuya duración oscila entre tres y 14 días. Las lesiones pueden afectar al paladar duro y blando, encías, lengua, labios y la región facial. La infección faríngea por el HSV-1 o el HSV-2 suele provocar lesiones ulcerosas o exudativas en la pared posterior de la faringe, en los pilares amigdalinos o en ambos sitios. Más adelante, y en 33% de los casos, pueden aparecer lesiones en la lengua, la mucosa bucal o las encías. Son frecuentes la fiebre, que dura de dos a siete días y la adenopatía del cuello uterino. Puede ser difícil distinguir clínicamente la faringitis por HSV de las faringitis bacterianas, las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* y las causas no infecciosas de ulceraciones faríngeas (p. ej., síndrome de Stevens-Johnson). No hay ninguna prueba firme que indique que la reactivación de la infección bucolabial por el HSV se acompañe de faringitis recidivante sintomática.

La reactivación del HSV situado en los ganglios del trigémino puede asociarse a la liberación asintomática del virus en la saliva, aparición de ulceraciones mucosas dentro de la boca o de ulceraciones herpéticas en el borde rojo de los labios o la piel de la cara. Entre 50 y 70% de los enfermos seropositivos sometidos a descompresión de la raíz del trigémino y 10 a 15% de los que sufren una extracción dental contraerán una infección bucolabial por HSV, transcurridos tres días (mediana) de estas intervenciones. Es difícil diferenciar sobre bases clínicas las úlceras de la mucosa intrabucal causadas por HSV y las de tipo aftoso, traumático o farmacoinducidas.

En los pacientes inmunodeprimidos la infección puede extenderse a la mucosa y a las capas profundas de la piel, lo que puede provocar friabilidad, necrosis, hemorragia, dolor intenso e incapacidad para comer y beber. Las lesiones de la mucositis por el HSV son similares, desde el punto de vista clínico, a las lesiones de mucosas causadas por citotóxicos, traumatismos o infecciones bacterianas o micóticas. Las infecciones ulcerosas persistentes causadas por HSV son una de las infecciones más frecuentes en los enfer-

mos de sida. A menudo se producen de forma simultánea las infecciones por el HSV y *Candida*. En enfermos inmunodeprimidos, el tratamiento antiviral por vía general apremia la curación y alivia el dolor de las infecciones de las mucosas debidas al HSV. La frecuencia de la reactivación del HSV durante las primeras fases de la quimioterapia de inducción o trasplante es alta (50 a 90%) y para reducir las tasas de reactivación se utilizan antivirales profilácticos sistémicos como el aciclovir o el penciclovir IV. Los enfermos con eccema atópico también pueden sufrir graves infecciones bucofaciales a causa del HSV (*eccema herpético*), que pueden afectar rápidamente zonas cutáneas extensas y, en ocasiones, diseminarse a órganos viscerales. Se ha logrado la resolución inmediata del eccema herpético extenso administrando aciclovir IV. Las infecciones causadas por HSV también pueden asociarse al eritema multiforme **(véanse figs. 70-9 y 25e-25)**; algunas pruebas indican que en cerca de 75% de los casos la infección por HSV es el acontecimiento desencadenante del eritema multiforme cutáneo. Se ha demostrado la presencia del antígeno del HSV tanto en los inmunocomplejos circulantes como en las biopsias de lesiones cutáneas de estos pacientes. En los enfermos con eritema multiforme grave vinculado al HSV está indicado un tratamiento supresor crónico por VO con un antiviral.

Se ha dicho que el HSV-1 y el virus de varicela-zóster (VZV, *varicella-zoster virus*) intervienen en el origen de la parálisis de Bell (parálisis flácida de la rama maxilar inferior del nervio facial). Algunos estudios, pero no todos, han documentado una resolución más rápida de la parálisis facial si se inicia temprano el tratamiento antiviral, con o sin glucocorticoides. Sin embargo, otros estudios han mostrado poco beneficio. Por tanto, no hay consenso sobre el valor relativo de los antivirales solos, de los glucocorticoides solos y de las dos modalidades combinadas para el tratamiento de la parálisis de Bell.

Infecciones en órganos genitales El primer episodio de herpes genital primario se caracteriza por fiebre, cefalea, malestar y mialgias. Los síntomas locales predominantes son dolor, comezón, disuria, descarga vaginal y uretral y linfadenopatía inguinal dolorosa. Son características las lesiones bilaterales muy espaciadas en los genitales externos **(fig. 216-1)**. Puede haber lesiones en estadios variados, incluyendo vesículas, pústulas o úlceras dolorosas eritematosas. El cuello del útero y la uretra están afectados en >80% de las mujeres con el primer episodio de infección. Los primeros episodios de herpes genital en pacientes que han tenido una infección previa por HSV-1 están asociados con síntomas sistémicos en unos pocos pacientes y con una curación más rápida que el herpes genital primario. Se ha encontrado DNAemia subclínica en cerca de 30% de los casos de herpes genital primario verdadero. La evolución clínica del primer ataque agudo de herpes genital en los enfermos con infecciones por el HSV-1 y el HSV-2 es similar, pero el número de recidivas difiere: las tasas de recidiva a los 12 meses entre los pacientes con un primer acceso de infección por el HSV-2 y el HSV-1 son cercanas a 90 y 55%, respectivamente (mediana de recidivas, 4 y menos de 1). La tasa de recurrencias en las infecciones genitales por el HSV-2 varía mucho con el individuo y con el tiempo en un mismo sujeto. Se ha aislado el HSV en la uretra y la orina de varones y mujeres sin lesiones genitales externas. En la uretritis sintomática causada por el HSV son características la disuria y una secreción mucoide transparente. Se ha aislado el HSV en la uretra de 5% de las mujeres con síndrome de disuria y poliaquiuria. En ocasiones puede aparecer una afección genital causada por HSV que se manifiesta por endometritis y salpingitis en la mujer y por prostatitis en el varón. Cerca de 15% de los casos de adquisición del HSV-2 se asocian con estos síndromes clínicos sin lesión, como meningitis aséptica, cervicitis o uretritis. En el **capítulo 163** se ofrece un análisis más completo del diagnóstico diferencial del herpes genital.

FIGURA 216-1. Herpes genital: infección vulvar primaria. Se observan múltiples lesiones superficiales, confluentes en sacabocado, muy dolorosas en la vulva y el periné eritematoso. La micción suele ser muy dolorosa. Es frecuente que también surja linfadenopatía inguinal. *(Con autorización de K Wolff, RA Johnson, D Summond: Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology, 5th ed. New York, Mc Graw-Hill, 2005.)*

Tanto el HSV-1 como el HSV-2 pueden producir infecciones rectales o perianales sintomáticas o asintomáticas. La proctitis causada por HSV suele asociarse al coito anal. Sin embargo, se detecta eliminación perianal subclínica del HSV en varones y mujeres heterosexuales que refirieron no haber mantenido relaciones sexuales de este tipo. Este fenómeno se debe a la aparición de latencia en el dermatoma sacro a partir de una infección previa del aparato genital, con la subsiguiente reactivación en las células epiteliales de la región perianal. Estas reactivaciones suelen ser subclínicas. Los síntomas de la proctitis por el HSV consisten en dolor y secreciones anorrectales, tenesmo y estreñimiento. La sigmoidoscopia descubre lesiones ulcerosas en 10 cm distales de la mucosa rectal. Las biopsias rectales ponen de manifiesto ulceración y necrosis de la mucosa, infiltración de la lámina propia por polimorfonucleares y linfocitos y, a veces, células multinucleadas con inclusiones intranucleares. También se observan lesiones perianales herpéticas en los enfermos inmunodeprimidos que reciben tratamiento citotóxico. En los pacientes con infección por VIH son frecuentes las lesiones herpéticas perianales extensas, la proctitis por HSV o ambos procesos.

Panadizo herpético Es una infección digital causada por el HSV, puede aparecer como complicación del herpes primario, bucal o genital, por inoculación del virus a través de una solución de continuidad de la epidermis o por penetración directa del virus en la mano durante una exposición laboral o de otro tipo. Los síntomas y los signos clínicos consisten en la aparición súbita de edema, eritema y dolor local en el dedo infectado. Hay lesiones vesiculosas o pustulosas en la punta del dedo, indistinguibles de las que origina la infección bacteriana piógena. Son frecuentes la fiebre, linfadenitis y las adenopatías epitroclear y axilar. Pueden producirse recidivas. Es fundamental realizar un diagnóstico rápido para evitar la transmisión y un tratamiento quirúrgico innecesario que podría exacerbar el proceso. Suele estar recomendado el tratamiento antiviral (para apremiar la curación) (véase más abajo en este capítulo).

Herpes del gladiador El HSV puede infectar prácticamente cualquier región de la piel. Entre los luchadores se han descrito infecciones mucocutáneas por el HSV del tórax, los oídos, la cara y las manos. La transmisión de estas infecciones se ve favorecida por el traumatismo de la piel durante los combates. Algunos brotes recientes de esta infección han destacado la importancia del diagnóstico y el tratamiento inmediatos, para frenar la propagación de la infección.

Infecciones oculares La infección ocular por el HSV es la causa más frecuente de ceguera corneal en Estados Unidos. La queratitis causada por el HSV se manifiesta por dolor de comienzo brusco, visión borrosa, quemosis, conjuntivitis y lesiones dendríticas características de la córnea. El empleo de corticosteroides tópicos puede agravar los síntomas y provocar afección de las estructuras profundas del ojo. La curación se favorece con desbridamiento y tratamiento antiviral tópico de interferón. Sin embargo, son frecuentes las recidivas y las estructuras profundas del ojo pueden sufrir una lesión inmunopatológica. La queratitis del estroma causada por HSV parece estar relacionada con la destrucción del tejido corneal profundo dependiente de los linfocitos T. Se ha propuesto que un factor importante en esta infección es un epítopo del HSV-1 que es autorreactivo con los antígenos corneales para linfocitos T. En recién nacidos o en pacientes con infección por VIH puede aparecer una coriorretinitis, por lo general como manifestación de una infección por el HSV diseminada. Una manifestación infrecuente pero grave de la infección por HSV y VZV es la retinitis necrosante aguda.

Infecciones del SNC y periférico La encefalitis por HSV causa 10 a 20% de todos los casos de encefalitis viral aguda esporádica en Estados Unidos. La incidencia se calcula en casi 2.3 casos por millón de personas por año. Sobreviene por igual durante todo el año y su distribución etaria parece ser bifásica, es decir, con dos picos, uno entre 5 y 30 años y otro después de los 50. Más de 95% de los casos se deben al virus del herpes simple tipo 1.

La patogenia de la encefalitis por el HSV es variada. En niños y adultos jóvenes la infección primaria por el HSV puede desembocar en una encefalitis; se supone que el virus procedente del exterior llega al SNC por diseminación neurotrópica desde la periferia a través del bulbo olfatorio. Sin embargo, la mayoría de los adultos con encefalitis causada por HSV presenta datos clínicos o serológicos de infección mucocutánea por el HSV-1 anterior al comienzo de los síntomas del SNC. En cerca de 25% de los casos estudiados, las cepas del HSV-1 procedentes de la bucofaringe y del tejido cerebral del mismo enfermo son distintas; por tanto, algunos casos pueden obedecer a reinfección por otra cepa del HSV-1 que alcanzó el SNC. Se han propuesto dos teorías para explicar el desarrollo del HSV con replicación activa en zonas delimitadas del SNC en personas en las que los virus aislados en los ganglios y en el SNC son similares. La reactivación de la infección latente por el HSV-1 en las raíces nerviosas autónomas o del trigémino puede extender el virus hasta el SNC, siguiendo los nervios que inervan la fosa craneal media. Por hibridación del DNA se ha demostrado la existencia de DNA del HSV en el tejido cerebral humano obtenido en necropsias, incluso en sujetos sanos. Por tanto, la reactivación de una infección del SNC de latencia prolongada podría ser otro posible mecanismo del desarrollo de la encefalitis debida al virus del herpes simple.

Estudios recientes han identificado polimorfismos genéticos en dos genes diferentes en familias con una alta frecuencia de encefalitis por HSV. Células mononucleares de sangre periférica de estos pacientes (predominantemente niños) parecen secretar niveles bajos de IFN en respuesta a HSV. Estas observaciones sugieren que algunos casos de encefalitis esporádica por HSV pueden estar relacionados con determinantes genéticas del hospedador.

El distintivo clínico de la encefalitis por HSV ha sido el inicio agudo de fiebre y signos y síntomas neurológicos focales, especialmente en el lóbulo temporal **(fig. 216-2)**. Es difícil la diferenciación clínica de la encefalitis por HSV con respecto a otras encefalitis virales, infecciones focales o procesos no infecciosos. Son comunes las concentraciones elevadas de proteínas en el LCR, leucocitosis (predominantemente linfocitos), y elevación del recuento de glóbulos rojos por necrosis hemorrágica. La biopsia cerebral ha sido el método de referencia para definir la encefalitis por HSV, pero la PCR, muy sensible y específica para detectar DNA de HSV en el LCR, ha remplazado en gran medida a la biopsia para definir infección del sistema nervioso central. La cuantificación de anticuerpos contra HSV en el LCR y suero aumentan en la mayoría de los casos de encefalitis por HSV, aunque rara vez lo hacen en los primeros 10 días del inicio de la enfermedad y, por tanto, a pesar de que son útiles en retrospectiva, en general no son de ayuda para establecer un diagnóstico clínico temprano. En algunos casos excepcionales es altamente sensible la demostración del antígeno de HSV, DNA de HSV o multiplicación de HSV en tejido cerebral obtenido por biopsia; el examen de este tejido también ofrece la oportunidad de identificar otras causas potencialmente curables de encefalitis. La quimioterapia antiviral con aciclovir reduce la mortalidad secundaria a encefalitis por HSV.

La mayor parte de las autoridades recomiendan la administración de aciclovir IV en pacientes con presunta encefalitis por HSV hasta que el diagnóstico sea confirmado o se haga un diagnóstico alternativo. Todos los casos confirmados deben ser tratados con aciclovir IV (30 mg/kg/día en tres dosis divididas durante 14-21 días). Después de finalizado el tratamiento, se ha reportado la recurrencia clínica de encefalitis que requiere más tratamiento. Por esta razón, algunas autoridades prefieren tratar inicialmente por 21 días, y muchas continúan la terapia hasta que el DNA del HSV sea eliminado del LCR. Aún con terapia, las secuelas neurológicas son comunes, especialmente en personas >50 años.

Se ha aislado DNA del HSV en el LCR de 3 a 15% de los enfermos que acuden al hospital con meningitis aséptica. La meningitis debida a HSV, que suele presentarse en combinación con una infección genital primaria también por HSV, es una enfermedad aguda de evolución limitada que se manifiesta por cefalalgia, fiebre y fotofobia leve de dos a siete días de duración. Es característico hallar una pleocitosis linfocítica en el LCR. Las secuelas neurológicas son raras. El HSV es el elemento causal identificado con mayor frecuencia en la meningitis linfocítica recurrente (*meningitis de Mollaret*). La demostración de anticuerpos frente al HSV en el LCR o la persistencia de DNA del HSV en el LCR establecen el diagnóstico. En individuos que presentan recidivas frecuentes de meningitis por HSV, los antirretrovirales han resultado eficaces para disminuir su frecuencia.

Se ha descrito un trastorno funcional del sistema nervioso autónomo, en particular de la región sacra, en las infecciones causadas tanto por el HSV como por el virus de varicela-zóster. Puede aparecer entumecimiento y hormigueo en las nalgas y la región perineal, retención urinaria, estreñimiento, pleocitosis del LCR e impotencia (en los varones), síntomas que parecen resolverse lentamente en un plazo de días o semanas. En alguna ocasión, la hipoestesia y la debilidad de las extremidades inferiores pueden persistir muchos meses. La hipoestesia pasajera en la región cutánea inervada por el trigémino y la disfunción del sistema vestibular determinado por electronistagmografía son los signos predominantes de esta enfermedad. No se sabe si los antivirales pudieran impedir tales signos o disminuir su frecuencia e intensidad. Hay casos excepcionales en los que tras la infección por el HSV aparece una mielitis transversa que se manifiesta por parálisis simétrica de rápido avance de las extremidades inferiores o por un síndrome de Guillain-Barré. De igual forma, la reactivación de la infección por el HSV-1 puede acompañarse de afección del sistema nervioso periférico (parálisis de Bell) o de una polineuritis craneal.

Infecciones viscerales La infección visceral causada por el HSV suele ser consecuencia de la viremia y es frecuente que se vean afectados muchos órganos. Sin embargo, en ocasiones sólo participan el esófago, el pulmón o el hígado. La esofagitis causada por HSV puede deberse a una extensión directa de la infección bucofaríngea por el HSV al esófago, o bien, puede aparecer por primera vez por reactivación del virus y su diseminación en la mucosa esofágica a través del nervio vago. Los síntomas principales de la esofagitis por HSV son odinofagia, disfagia, dolor subesternal y pérdida de peso. Hay múltiples ulceraciones ovaladas de base eritematosa con o sin placas pseudomembranosas blancas. La porción distal del esófago se afecta con mayor frecuencia y, si el proceso es extenso, puede haber friabilidad difusa en todo el esófago. Ni la endoscopia ni el examen con bario pueden diferenciar la esofagitis por HSV de la causada por *Candida* o de las ulceraciones esofágicas producidas por radiación o por lesiones térmicas o corrosivas. Las secreciones esofágicas obtenidas por endoscopia para examen citológico y cultivo o detección de DNA por PCR, son el material más útil para establecer el diagnóstico. La quimioterapia antiviral sistémica habitualmente reduce la gravedad y duración de los síntomas y cura las úlceras esofágicas.

La neumonitis por HSV es poco común, excepto en pacientes gravemente inmunodeprimidos y puede resultar por extensión de traqueobronquitis herpética hacia el parénquima pulmonar. A menudo sigue la neumonitis focal necrosante. También puede ocurrir una diseminación hematógena del virus desde sitios de enfermedad mucocutánea oral o ge-

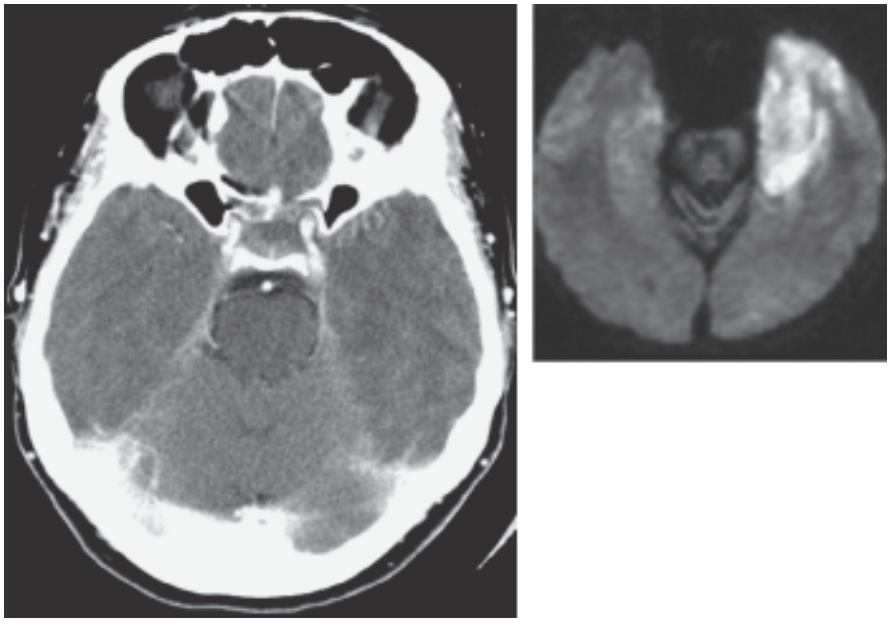


FIGURA 216-2. Imágenes de tomografía computarizada y de resonancia magnética por difusión del encéfalo de una persona con encefalitis del lóbulo temporal izquierdo por virus del herpes simple.

nital, produciendo neumonitis intersticial bilateral. Comúnmente, en la neumonitis por HSV están presentes patógenos bacterianos, fúngicos y parasitarios. La tasa de mortalidad de neumonía por HSV no tratada en pacientes inmunodeprimidos es elevada (>80%). También se ha aislado HSV de la vía respiratoria inferior de personas con síndrome de dificultad respiratoria del adulto e intubación prolongada. La mayoría de las autoridades creen que la presencia de HSV en aspirados traqueales en estos casos es debida a reactivación del HSV en la región traqueal y traqueítis localizada en personas con intubación prolongada. Se debe evaluar en estos pacientes la extensión de la infección de HSV hacia el parénquima pulmonar. No se han hecho estudios con grupo testigo para evaluar la participación de antivirales usados contra HSV sobre la morbilidad y mortalidad asociadas con el síndrome de dificultad respiratoria. Tampoco se ha dilucidado la participación de la infección por HSV en dicha región, en las cifras globales de morbilidad y mortalidad propias de tales cuadros. El HSV es una causa poco frecuente de hepatitis en los enfermos inmunocompetentes. La infección del hígado por el HSV conlleva fiebre, súbita elevación de la bilirrubina y las aminotransferasas séricas y leucopenia (<4 000 leucocitos/μL). También puede aparecer coagulación intravascular diseminada.

Otras complicaciones aisladas descritas en la infección por el HSV son artritis monoarticular, necrosis suprarrenal, trombocitopenia idiopática y glomerulonefritis. La infección diseminada por el HSV en inmunocompetentes es poco frecuente. En los enfermos quemados, desnutridos o inmunodeprimidos puede producirse en algunas ocasiones una diseminación del HSV hacia otros órganos viscerales, como suprarrenales, páncreas, intestino delgado y grueso, y médula ósea. Excepcionalmente, la infección primaria por el HSV en el embarazo se disemina y causa la muerte de la madre y el feto. Este hecho infrecuente suele asociarse a la adquisición de la infección primaria en el tercer trimestre. La infección por HSV diseminada se detecta mejor por la presencia de DNA de HSV en plasma o sangre.

Infección por HSV en recién nacidos Entre todas las poblaciones infectadas por HSV, la mayor frecuencia de infección visceral o del SNC se observa en los neonatos (<6 semanas de vida). La tasa de mortalidad global del herpes neonatal no tratado es de 65% y menos de 10% de los recién nacidos con infección del SNC tendrá un desarrollo normal. Aunque las lesiones cutáneas son las manifestaciones más características de la enfermedad, muchos lactantes no las sufren hasta bien avanzada la enfermedad. La infección neonatal suele adquirirse en forma perinatal por contacto con secreciones genitales infectadas en el momento del parto. Se ha descrito la infección congénita de lactantes. De las infecciones neonatales por HSV, 30 a 50% se deben a HSV-1 y 50 a 70% a HSV-2. El riesgo de contraer una infección neonatal por el HSV es 10 veces mayor para el lactante nacido de una madre que ha adquirido recientemente la infección por el HSV que para otros lactantes. Las infecciones neonatales debidas al HSV-1 también pueden adquirirse a través del contacto posnatal con familiares próximos que padecen una infección bucolabial por el HSV-1 sintomática o asintomática, o mediante transmisión en el hospital. Los recién nacidos con sospecha de herpes deben recibir tratamiento con aciclovir IV y posteriormente tratamiento antiviral de mantenimiento VO durante los primeros seis a 12 meses de vida.

La administración de dosis altas de aciclovir IV (60 mg/kg de peso al día) ha disminuido el índice de mortalidad por herpes neonatal a aproximadamente 15%. Pero la morbilidad, en particular la de los lactantes con afección del SNC debida al HSV-2, sigue siendo muy alta.

HSV en el embarazo En Estados Unidos, 22% de todas las mujeres embarazadas y 55% de las mujeres embarazadas negras no hispanas son seropositivas para HSV-2. Sin embargo, el riesgo de transmisión del HSV madre-hijo en el periodo perinatal es máximo cuando la infección se adquiere cerca del momento del parto (esto es, en mujeres previamente seronegativas para HSV). Las manifestaciones clínicas de herpes genital recurrente (incluida frecuencia de infección subclínica en comparación con infección clínica, duración de lesiones, dolor y síntomas generales), son similares en mujeres embarazadas y no embarazadas. La frecuencia de las recurrencias aumentan durante el transcurso del embarazo. Sin embargo, cuando las mujeres son seropositivas para HSV-2 al inicio del embarazo, no se observa efecto alguno sobre el resultado neonatal (incluido peso al nacer y edad gestacional). El primer episodio de infecciones durante el embarazo tiene consecuencias más graves para madre e hijo. Ocasionalmente ocurre diseminación visceral materna durante el tercer trimestre, así como parto prematuro y retraso del crecimiento intrauterino. La adquisición de enfermedad primaria durante el embarazo, relacionada con HSV-1 o HSV-2, lleva el riesgo de transmisión trasplacentaria del virus hacia el neonato y puede producir aborto espontáneo, aunque esto es relativamente poco común. Para infección genital por HSV de reciente adquisición durante el embarazo, la mayoría de las autoridades recomiendan el tratamiento antiviral con aciclovir (400 mg tres veces al día) o valaciclovir (500 a 1 000 mg dos veces al día) administrado durante siete a 10 días. Sin embargo, se desconoce el impacto de esta intervención sobre la transmisión. La elevada tasa de prevalencia de HSV-2 durante el embarazo y la baja incidencia de enfermedad neonatal (un caso por 6 000 a 20 000 nacidos vivos) indica que sólo unos pocos niños están en riesgo de adquirir HSV. Por tanto, no se justifica la cesárea en todas las mujeres con enfermedad genital recurrente. Como la transmisión de la infección intraparto es causa de la mayor parte de los casos, sólo las mujeres que están liberando HSV en el momento del parto necesitan ser consideradas para cesárea. Varios estudios han mostrado que no hay correlación entre la recurrencia de la liberación viral antes del parto y al final del embarazo. En consecuencia, no se recomienda vigilancia virológica semanal ni amniocentesis.

La frecuencia de transmisión de madre a hijo es marcadamente mayor entre las mujeres que adquieren HSV cerca del término (30 a 50%), que entre aquellas en quienes la infección por HSV-2 se reactiva al momento del parto (<1%). Aunque los anticuerpos maternos contra HSV-2 son protectores, los anticuerpos anti-HSV-1 ofrecen poca o ninguna protección contra la infección neonatal por HSV-2. La infección genital primaria con HSV-1 lleva a un riesgo particularmente alto de transmisión durante el embarazo y explica la proporción del cuello uterino de casos de HSV neonatal. Además, durante la reactivación, HSV-1 parece más transmisible al neonato que HSV-2. Sólo en 2% de las mujeres seropositivas para HSV-2 se puede aislar el virus en secreciones del cuello uterino durante el parto, y sólo 1% de los niños expuestos en esta forma desarrollan infección, presumiblemente por los efectos protectores de los anticuerpos maternos transferidos y quizá cuantificaciones virales más bajas durante la reactivación. A pesar de la baja frecuencia de transmisión del HSV en este escenario, 30 a 50% de los niños con HSV neonatal nacen de madres con herpes genital establecido.

El aislamiento de HSV mediante frotis cervicovaginal al momento del parto es el mayor factor de riesgo para la transmisión intraparto de HSV (riesgo relativo = 346); sin embargo, hay casos bien descritos de transmisión intraparto con cultivos negativos y PCR positivas. La nueva adquisición de HSV [razón de momios (OR, *odds ratio*) = 49], el aislamiento de HSV-1 respecto a HSV-2 (OR = 35), la detección de HSV del cuello uterino en comparación con el vulvar (OR = 15), el uso de electrodos fetales (OR = 3.5) y la edad juvenil, conllevan mayor riesgo de transmisión, mientras que la cesárea es protectora (OR = 0.14). El examen físico predice mal la ausencia de liberación viral, y la PCR excede por mucho al cultivo en términos de sensibilidad y velocidad. Por tanto, se debe usar detección por PCR al inicio del parto para ayudar en la toma de decisiones clínicas para mujeres con anticuerpos HSV-2. Como la cesárea parece ser un medio efectivo para reducir la transmisión maternofetal, las pacientes con herpes genital recurrente deben ser alentadas a venir al hospital al inicio del parto para un examen cuidadoso de los genitales externos y el cuello uterino, así como toma de muestra por frotis para aislamiento viral. Las mujeres que no tienen indicios de lesiones deben tener un parto vaginal. La presencia de lesiones activas en el cuello uterino o en genitales externos es una indicación de cesárea.

Si ha ocurrido un primer episodio de exposición (p. ej., si las serologías para HSV muestran que la madre es seronegativa o si la madre es seropositiva para HSV-1 y el frotis del parto muestra HSV-2), muchas autoridades iniciarían tratamiento antiviral para el bebé con aciclovir IV. Como mínimo, se deben obtener muestras para cultivos virales y PCR, de garganta, nasofaringe, ojos y recto de estos bebés, de inmediato y en intervalos de cinco a 10 días. Se deben evaluar tempranamente letargia, lesiones cutáneas o fiebre. Todos los bebés en quienes se aísla HSV 24 h después del parto se deben tratar con aciclovir IV a las dosis recomendadas.

DIAGNÓSTICO

Para establecer el diagnóstico, son útiles tanto los criterios clínicos como los de laboratorio. El diagnóstico clínico puede realizarse con seguridad si hay múltiples lesiones vesiculosas típicas sobre un fondo eritematoso. Sin embargo, se está comprobando con una frecuencia creciente que las ulceraciones herpéticas pueden asemejarse desde el punto de vista clínico a ulceraciones cutáneas por otras causas. Las infecciones de las mucosas causadas por el HSV también pueden manifestarse como uretritis o faringitis sin lesiones cutáneas. Por tanto, se recomienda realizar estudios de laboratorio con el fin de confirmar el diagnóstico y orientar el tratamiento apropiado. La tinción del material obtenido por raspado de la base de las lesiones, con colorantes como el de Wright, Giemsa (preparación de Tzanck) o el Papanicolaou para detectar células gigantes o inclusiones in-

tranucleares de *virus herpético* es un método perfectamente descrito, aunque son pocos los clínicos con experiencia en esas técnicas, si bien la sensibilidad de la tinción es pequeña (menos de 30% en el caso de material de mucosa obtenida por aplicador) y todos los métodos citológicos mencionados no diferencian entre las infecciones por HSV y las causadas por virus de varicela zóster.

La existencia de la infección por HSV se confirma mejor en el laboratorio al detectar el virus, el antígeno o el DNA de la partícula de material de las lesiones obtenido por raspado. La identificación de DNA de HSV por PCR es la técnica de laboratorio más sensible para detectar infecciones mucosas o viscerales por HSV y debe ser utilizada si está disponible. El HSV produce un efecto citopático evidente en diversos sistemas de cultivos celulares, que en la mayor parte de las muestras puede identificarse 48 a 96 h después de la inoculación. El cultivo con centrifugación acelerada y tinción subsiguiente del antígeno del HSV ha reducido el tiempo necesario para identificar el HSV a menos de 24 h. La sensibilidad del aislamiento del virus varía según la fase de las lesiones (mayor en las lesiones vesiculosas que en las ulcerosas), según se trate de un primer brote o de un acceso recidivante de la enfermedad (mayor en el primer acceso) y según proceda la muestra de un enfermo inmunodeprimido o inmunocompetente (más antígeno o DNA en los inmunodeprimidos). La confirmación de laboratorio permite establecer el subtipo de virus implicado; esta información puede ser útil para pronosticar la frecuencia de la reactivación tras el primer acceso de infección bucolabial o genital debida al virus del herpes simple.

Los análisis serológicos con preparaciones a base de antígenos del virus completo, como fijación del complemento, neutralización, inmunofluorescencia indirecta, hemaglutinación pasiva, radioinmunoanálisis y análisis inmunoabsorbentes ligado a enzimas son útiles para distinguir a las personas no infectadas (seronegativas) de las que han padecido una infección por el HSV-1 o HSV-2, pero no permiten distinguir en forma confiable entre dos subtipos de virus. Ya se elaboraron análisis serológicos que permiten identificar anticuerpos contra ciertas proteínas de superficie (epítopos) de ambos subtipos de virus y permiten distinguir en forma confiable entre respuestas de anticuerpos humanos contra el HSV-1 y HSV-2. Los análisis que se utilizan con mayor frecuencia son los que miden anticuerpos antiglucoproteína G del HSV-1 (gG1) y HSV-2 (gG2). También se puede utilizar una prueba de inmunotransferencia que detecta diversas proteínas específicas del HSV.

El suero obtenido en la fase aguda o de la convalecencia puede ser útil para identificar la seroconversión durante la infección primaria por HSV-1 o HSV-2. Sin embargo, pocas de las pruebas que se practican señalan títulos y los aumentos de las cifras originales no reflejan el primer episodio en todos los pacientes. Será mejor utilizar métodos serológicos basados en proteínas específicas de tipo, para identificar a portadores asintomáticos de infección por HSV-1 o HSV-2. No se cuenta con un método fiable para detectar IgM que permita definir la infección aguda por virus de herpes simple.

Diversos estudios han demostrado que las personas que presentan seropositividad para el HSV-2 y que han recibido explicaciones acerca de las manifestaciones clínicas del HSV son capaces de identificar las reactivaciones sintomáticas. Los sujetos seropositivos para el HSV-2 deben recibir información acerca de la alta frecuencia de las reactivaciones subclínicas en las superficies mucosas que no son visibles (p. ej., cuello del útero, uretra, piel perianal) o en ulceraciones microscópicas que pueden no producir síntomas. Está bien documentada la transmisión de la infección durante estos accesos. Las personas seropositivas para el HSV-2 deben recibir información sobre la probabilidad de que eliminen virus de manera subclínica, así como sobre la utilidad de los preservativos (varones o mujeres) en la reducción de la transmisión. La administración de antivirales como el valaciclovir (500 mg una vez al día) ha disminuido la transmisión de HSV-2 entre parejas sexuales.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR VIRUS DEL HERPES SIMPLE

Son múltiples los aspectos de las infecciones mucocutáneas y viscerales causadas por el HSV que pueden tratarse con quimioterapia antiviral. El aciclovir y sus congéneres famciclovir y valaciclovir han constituido los pilares del tratamiento de las infecciones mucocutáneas. Existen diversos antivirales de uso tópico para las infecciones oculares debidas al HSV: idoxuridina, trifluorotimidina, vidarabina tópica y cidofovir. En la encefalitis por el HSV y en el herpes neonatal el tratamiento preferente es el aciclovir IV.

Todos los antivirales aprobados oficialmente para su uso en el tratamiento de la infección por el HSV actúan mediante la inhibición de la polimerasa de DNA del HSV. Un tipo de fármacos, representado por el aciclovir, está constituido por sustratos para la enzima del HSV timidincinasa (TK, *thymidinekinase*). El aciclovir, ganciclovir, famciclovir y valaciclovir se fosforilan selectivamente a la forma monofosfato en las células infectadas por el virus. Las enzimas celulares convierten el monofosfato del fármaco en trifosfato, que entonces se incorpora a la cadena del DNA viral. El aciclovir es el fármaco de uso más extendido en el tratamiento de las infecciones por HSV y existe en presentación intravenosa, oral y tópica. El valaciclovir es el éster valílico del aciclovir y posee mayor biodisponibilidad que éste y por tanto puede administrarse con menor frecuencia. El famciclovir, el preparado oral del penciclovir, muestra eficacia clínica en el tratamiento de diversas infecciones causadas por el HSV-1 y el HSV-2. El ganciclovir tiene actividad frente al HSV-1 y al HSV-2; sin embargo, dado que presenta una mayor toxicidad que el aciclovir, el valaciclovir y el famciclovir, no suele recomendarse para el tratamiento de las infecciones por el virus del herpes simple. Señalamientos aislados sugieren que el ganciclovir es menos eficaz que el aciclovir para tratar las infecciones por virus de herpes simple. Se ha comprobado la eficacia del aciclovir, valaciclovir y famciclovir para acortar la duración de los síntomas y las lesiones de las infecciones mucocutáneas causadas por el HSV en enfermos inmunodeprimidos e inmunocompetentes **(cuadro 216-1)**. Los preparados orales o intravenosos previenen la reactivación del HSV en los pacientes inmunodeprimidos seropositivos que son sometidos a quimioterapia de inducción o en el periodo inmediatamente posterior al trasplante de médula ósea o de órgano sólido. El tratamiento supresor crónico diario reduce la frecuencia de la enfermedad por reactivación en los pacientes con herpes genital o bucolabial frecuente. Solamente el valaciclovir ha disminuido la frecuencia de transmisión de infección por HSV-2 entre parejas sexuales. El aciclovir IV (30 mg/kg/día, en venoclisis de 10 mg/kg a lo largo de 1 h con intervalos de 8 h) resulta eficaz para reducir las tasas de mortalidad y de morbilidad de la encefalitis por HSV. El inicio precoz del tratamiento es un factor de importancia crucial para la evolución del proceso. El principal efecto secundario del aciclovir IV es una insuficiencia renal pasajera, por lo general debida a la cristalización del compuesto en el parénquima renal. Esto puede evitarse si el fármaco se administra lentamente a lo largo de 1 h y el enfermo está bien hidratado. Como los niveles de aciclovir en el LCR corresponden por término medio sólo de 30 a 50% de la concentración plasmática, la dosis utilizada para tratar la infección del SNC (30 mg/kg/día) es el doble de la empleada en el tratamiento de la enfermedad mucocutánea o visceral (15 mg/kg/día). En infecciones neonatales por HSV se utilizan dosis incluso mayores de aciclovir IV (60 mg/kg/día en tres fracciones).

Cada vez más, se están usando tratamientos más cortos para la infección mucocutánea recurrente por HSV-1 o HSV-2 en pacientes inmunocompetentes. Tratamientos de un día con famciclovir y valaciclovir son clínicamente efectivos, más convenientes y generalmente menos costosos que los tratamientos más largos (cuadro 216-1). Estos tratamientos cortos deben ser reservados para hospedadores inmunocompetentes.

SUPRESIÓN DE HERPES MUCOCUTÁNEO

El reconocimiento de la alta frecuencia de reactivación subclínica brinda una base racional bien aceptada para el uso de tratamiento antiviral diario con el objetivo de suprimir reactivaciones de HSV, especialmente en personas con reactivaciones clínicas frecuentes (p. ej., aquellas con infección genital por HSV de adquisición reciente). Personas inmunodeprimidas, incluidas aquellas con infección por VIH, también se pueden beneficiar de la terapia antiviral diaria. Estudios recientes han mostrado la eficacia del aciclovir y valaciclovir diario para reducir la frecuencia de reactivaciones de HSV entre pacientes VIH positivos. Los regímenes usados incluyen aciclovir (400 a 800 mg dos veces al día), famciclovir (500 mg dos veces al día) y valaciclovir (500 mg dos veces al día); el valaciclovir a una dosis de 4 g diarios se ha asociado con púrpura trombocitopénica trombótica en un estudio con personas infectadas con VIH. Además, el tratamiento diario de HSV-2 reduce la cuantificación de RNA de VIH en plasma (reducción 0.5 log) y en mucosa genital (reducción 0.33 log).

DISMINUCIÓN DE LA TRANSMISIÓN DE HSV ENTRE PAREJAS SEXUALES

Se ha demostrado que la administración de 500 mg de valaciclovir una vez al día disminuye la transmisión de HSV-2 entre parejas sexuales. La frecuencia de transmisión es mayor de varones a mujeres y en sujetos con reactivación frecuente de HSV-2. Cabe recurrir a métodos de detección serológica para identificar a las parejas en riesgo de contagiarse. La administración diaria de valaciclovir al parecer es más eficaz para disminuir la "dispersión" subclínica del virus, que el famciclovir diariamente.

CUADRO 216-1 Antivirales contra la infección por virus del herpes simple

I. Infecciones mucocutáneas por HSV

A. *Infecciones en pacientes inmunosuprimidos*

1. *Primer episodio agudo sintomático o recurrente:* aciclovir IV (5 mg/kg c/8 h) o VO (400 mg cuatro veces al día); famciclovir (500 mg dos o tres veces al día) o valaciclovir (500 mg dos veces al día). El tratamiento puede variar de 7-14 días
2. *Supresión de la reactivación* (*genital o bucal-labial*): aciclovir IV (5 mg/kg c/8 h) o valaciclovir VO (500 mg dos veces al día) o aciclovir (400-800 mg tres a cinco veces al día) para evitar recidivas durante los 30 días siguientes al trasplante. La supresión en caso de mayor duración suele emplearse para personas sometidas a inmunosupresión continua. En el caso de quienes han recibido trasplante de médula ósea o riñón, también es eficaz el valaciclovir VO (2 g/día) para disminuir la frecuencia de infección por virus citomegálico. La ingestión de dosis de 4 g al día de valaciclovir se ha relacionado con la aparición de púrpura trombocitopénica trombótica después de empleo extenso en sujetos positivos a VIH. En estos últimos son eficaces el aciclovir (400-800 mg dos veces al día), el valaciclovir (500 mg dos veces al día) o el famciclovir (500 mg dos veces al día) VO para disminuir las reactivaciones clínicas y subclínicas de HSV-1 y HSV-2

B. *Infecciones en inmunocompetentes*

1. *Herpes genital*
   a. *Primer episodio:* son eficaces el aciclovir VO (200 mg cinco veces al día o 400 mg tres veces al día); el valaciclovir (1 g 2 veces al día) o el famciclovir (250 mg 2 veces al día) durante 7-14 días. En caso de enfermedad grave o complicaciones neurológicas como la meningitis aséptica, se recurre al aciclovir IV (5 mg/kg c/8 h durante cinco días)
   b. *Herpes genital sintomático recurrente:* se prefieren regímenes cortos (1-3 días) por su bajo costo, probabilidad de adherencia y conveniencia. Aciclovir VO (800 mg tres veces al día por 2 días), valaciclovir (500 mg dos veces al día por 3 días), o famciclovir (750 o 1 000 mg dos veces al día por 1 día, 1 500 mg dosis única, o 500 mg al inicio seguido por 250 mg c/12 h por 3 días) reduce efectivamente la duración de las lesiones. Otras opciones incluyen aciclovir VO (200 mg 5 veces al día), valaciclovir (500 mg dos veces al día) y famciclovir (125 mg dos veces al día por 5 días)
   c. *Supresión de herpes genital recurrente:* se administra aciclovir VO (400-800 mg dos veces al día) o valaciclovir (500 mg diarios). Los pacientes con >9 episodios al año deben tomar valaciclovir VO (1 g diario o 500 mg dos veces al día) o famciclovir (250 mg dos veces al día o 500 mg dos veces al día)
2. *Infección bucal-labial por HSV*
   a. *Primer episodio:* se administra cuatro o cinco veces al día aciclovir, a razón de 200 mg VO; se puede usar la suspensión ingerible del mismo fármaco (600 mg/m^2 cuatro veces al día). También se ha utilizado el famciclovir VO (250 mg dos veces al día) o el valaciclovir (1 g dos veces al día). La duración del tratamiento es de 5-10 días
   b. *Episodios recurrentes:* si se comienza la administración desde el inicio del pródromo, con una sola dosis o un día de tratamiento disminuye eficazmente el dolor y acelera la curación. Los regímenes comprenden la ingestión de famciclovir (una sola dosis de 1 500 mg o 750 mg dos veces al día, durante un día) o valaciclovir (una sola dosis de 2 g o 2 g dos veces al día durante un día). El tratamiento autoiniciado con la aplicación de penciclovir en crema seis veces al día, acelera eficazmente la curación de HSV bucal-labial. La crema de aciclovir también acorta la molestia
   c. *Supresión de reactivación de HSV bucal-labial:* si se comienza el tratamiento antes de la exposición y se continúa durante su duración (5-10 días), con aciclovir VO (400 mg dos veces al día) se evita la reactivación de la infección repetitiva bucal-labial por HSV, que surge después de exposición intensa a la luz solar
3. *Profilaxia quirúrgica de la infección bucal o genital de HSV:* algunas técnicas operatorias como la dermoabrasión con láser, la descompresión de las raíces del nervio trigémino y operaciones de disco lumbar se han acompañado de reactivación de la infección por HSV. La reactivación disminuye eficazmente con la administración IV de aciclovir (5 mg/kg c/8 h) o VO (800 mg dos veces al día); valaciclovir (500 mg dos veces al día), o famciclovir (250 mg dos veces al día). La terapia debe iniciarse 48 h antes de la operación y se continuará durante 3-7 días
4. *Panadizo herpético:* aciclovir VO (200 mg; alternativa: 400 mg tres veces al día) se administra cinco veces al día por 7-10 días
5. *Proctitis por HSV:* 400 mg de aciclovir cinco veces al día es útil para acortar la evolución de la infección. En sujetos inmunosuprimidos o en aquellos con infección grave puede ser útil el aciclovir IV (5 mg/kg c/8 h)
6. *Infecciones herpéticas del ojo:* en la queratitis aguda se obtienen beneficios con la aplicación de trifluorotimidina, vidarabina, idoxiuridina, aciclovir, penciclovir o interferón. A veces se necesita el desbridamiento. Los corticosteroides tópicos empeoran la enfermedad

II. Infecciones del SNC por HSV

A. *Encefalitis por HSV:* se administran IV 10 mg de aciclovir/kg c/8 h; 30 mg/kg al día, durante 10 días o hasta que en el LCR no se detecta el DNA de virus de herpes simple

B. *Meningitis aséptica por HSV:* no se han publicado estudios con antivirales de administración sistémica. En caso de emprender terapia habrá que recurrir al aciclovir IV (15-30 mg/kg al día)

C. *Radiculopatía autónoma*: no se han publicado estudios. Muchas autoridades recomiendan un lapso de prueba con aciclovir IV

III. Infecciones neonatales por HSV: 60 mg de aciclovir/kg al día, en tres tomas. El tratamiento recomendado dura 21 días. Hay que emprender medidas para identificar la recidiva y algunos expertos recomiendan la supresión ininterrumpida a base de suspensión de aciclovir VO por 3-4 meses

IV. Infecciones viscerales por HSV

A. *Esofagitis por HSV:* aciclovir IV (15 mg/kg al día). En algunas personas con formas más benignas de inmunosupresión, es eficaz la ingestión de valaciclovir o famciclovir

B. *Neumonitis por HSV:* no se han publicado estudios comparativos con testigos. Habrá que pensar en el uso IV de aciclovir (15 mg/kg al día)

V. Infecciones por HSV diseminadas: no se han publicado estudios comparativos. Hay que intentar con aciclovir IV (5 mg/kg c/8 h). Se necesita a veces hacer ajustes en casos de insuficiencia renal. No hay pruebas definitivas que señalen que el tratamiento disminuirá el peligro de muerte

VI. Eritema multiforme vinculado con HSV: observaciones aisladas sugieren que la ingestión de 400 mg de aciclovir dos o tres veces al día o de 500 mg de valaciclovir dos veces al día suprimirán el eritema multiforme

VII. Infecciones por HSV resistente a aciclovir: en estos casos habrá que aplicar 40 mg IV de foscarnet/kg c/8 h, hasta que curen las lesiones. No se ha precisado la duración óptima del tratamiento y la utilidad de continuarlo hasta suprimir las lesiones. Algunos enfermos se benefician de la aplicación cutánea de trifluorotimidina o gel de cidofovir al 5 por ciento

RESISTENCIA AL ACICLOVIR

Se han identificado cepas de HSV resistentes al aciclovir. Muchas de ellas muestran alteración de la especificidad por sustrato para la fosforilación del aciclovir. Por esa razón es frecuente detectar resistencia cruzada al famciclovir y al valaciclovir. A veces, surge algún virus con alteración de la especificidad por TK y es sensible al famciclovir, pero no al aciclovir. En algunos individuos que tienen virus con deficiencia de TK, las lesiones desaparecen con dosis altas de aciclovir. En otros, la enfermedad clínica evoluciona a pesar de las dosis altas del fármaco. Casi todos los casos de resistencia de alcance clínico al aciclovir se han observado en personas inmunodeficientes y los HSV-2 aislados suelen ser más resistentes que las cepas de HSV-1. En Estados Unidos, según un estudio realizado por los *Centers for Disease Control and Prevention,* alrededor de 5% de HSV-2 aislados de personas infectadas por VIH mostraban algún grado de resistencia *in vitro* al aciclovir. De las partículas HSV-2 aisladas de inmunocompetentes que acudían a clínicas de enfermedades de transmisión sexual, menos de 0.5% tuvieron una menor sensibilidad *in vitro* al aciclovir. El hecho de que no hubiera cambios apreciables en la frecuencia de detección de tales partículas en los últimos 20 años quizá reflejó la menor transmisión de mutantes con deficiencia de TK. La identificación de HSV de las lesiones que persisten a pesar de que las dosis sean adecuadas y lo sea también la concentración sanguínea del fármaco (aciclovir), debe plantear la posibilidad de resistencia a él. En casos de resistencia al aciclovir se recurrirá al foscarnet (**cap. 215e**). Por sus efectos tóxicos y costo suele reservarse para individuos con infecciones mucocutáneas extensas. El

cidofovir es un análogo de nucleótido y se presenta en forma de fosfonato o monofosfato. Casi todas las cepas de HSV con deficiencia de TK son sensibles al cidofovir. La pomada de este último apresura la curación de las lesiones resistentes al aciclovir. Se han publicado resultados de estudios, sin comparación adecuada, del cidofovir sistémico. Las variantes negativas a TK verdaderas de HSV parecen tener menor capacidad para propagar la enfermedad, porque muestran alteraciones de su neurovirulencia, característica importante en la presencia relativamente ocasional de tales cepas en poblaciones inmunocompetentes, aun con el uso creciente de antivirales.

EFICACIA DEL ACICLOVIR EN PAÍSES SUBDESARROLLADOS

Los primeros estudios de los fármacos similares al aciclovir se llevaron a cabo únicamente en países desarrollados. Sin embargo, los estudios más recientes han demostrado que, aunque los fármacos similares al aciclovir son efectivos en dichos países, su utilidad clínica y virológica es menor que en las poblaciones europea y estadounidense. El mecanismo de este fenómeno se desconoce. El tratamiento con aciclovir no reduce la tasa de infección por VIH; sin embargo, la carga del VIH entre MSM en Estados Unidos descendió 1.3 $\log_{10}$ a diferencia de 0.9 $\log_{10}$ entre MSM peruanos y 0.5 $\log_{10}$ entre mujeres africanas.

PREVENCIÓN

Los esfuerzos por erradicar la enfermedad por HSV en los distintos países, ya sea con antivirales supresores o por medio de campañas educativas, han dado resultados muy modestos. Los anticonceptivos de barrera, en particular los preservativos, reducen la probabilidad de transmisión de la infección por HSV, en particular en las fases de eliminación viral asintomática. Cuando las lesiones están presentes, la enfermedad puede transmitirse por contacto de piel a piel a pesar del uso de un preservativo. Con todo, los datos disponibles indican que el uso sistemático de preservativos es una forma eficaz de reducir el riesgo de transmisión genital del HSV-2. La administración diaria de valaciclovir por largo tiempo puede ser parcialmente eficaz para disminuir el contagio de HSV-2, en particular en mujeres susceptibles. No se han emprendido estudios comparativos de eficacia entre el valaciclovir y el uso del condón. Muchas autoridades sugieren seguir ambas estrategias. Existe la necesidad de contar con una vacuna para evitar el contagio de infección por HSV, especialmente ante la participación que tiene HSV-2 para facilitar el contagio y la transmisión de VIH-1.

Una fracción importante de los casos de HSV neonatal se puede evitar al aminorar el contagio de HSV en mujeres en el tercer trimestre de la gestación. La infección neonatal por HSV puede ser consecuencia del contagio de la infección de la gestante cerca del término del embarazo o la reactivación de la infección durante el parto en la mujer que ya estaba infectada. Por lo comentado, son complejas las estrategias para disminuir la frecuencia de contagio neonatal de HSV. Algunas autoridades han recomendado administrar a toda mujer infectada por HSV-2 a finales del embarazo antivirales como el aciclovir o el valaciclovir para disminuir la reactivación de dicho virus al final de la gestación. No se cuenta con datos que refuercen la eficacia de tal estrategia. Además, la razón alta tratamiento/prevención arroja duda sobre tal medida de salud pública, a pesar de que pudiera disminuir la frecuencia de cesárea que se practique ante la infección por virus de herpes simple.

217 Infecciones por el virus de varicela-zóster

Richard J. Whitley

DEFINICIÓN

El virus de varicela-zóster (VZV, *varicella-zoster virus*) produce dos entidades clínicas distintas: varicela y herpes zóster. La varicela, una infección universal y sumamente contagiosa, suele ser una enfermedad benigna de la infancia, caracterizada por un exantema vesiculoso. Al reactivarse el VZV latente (lo cual es más frecuente después del sexto decenio de la vida) el herpes zóster se presenta como un exantema vesiculoso circunscrito a un dermatoma y por lo general con dolor intenso.

ETIOLOGÍA

A comienzos del siglo XX se demostraron semejanzas en las características histopatológicas de las lesiones cutáneas originadas por estos dos procesos. Se demostró que los virus aislados de los enfermos con varicela y herpes zóster provocaban alteraciones similares en los cultivos de tejidos, concretamente la aparición de inclusiones intranucleares eosinófilas y de células gigantes multinucleadas; estos resultados indicaban que ambos virus eran biológicamente similares. El análisis de las endonucleasas de restricción del DNA viral de un enfermo con varicela que más tarde presentó un herpes zóster permitió verificar la identidad molecular de los dos virus causativos de estas presentaciones clínicas distintas.

El VZV pertenece a la familia de los virus herpéticos, que comparten características estructurales, como son una envoltura lipídica que rodea una nucleocápside de simetría icosaédrica, un tamaño total de casi 180 a 200 nm y un DNA bicatenario de localización central con una longitud cercana a los 125 000 pares de bases.

HISTOPATOLOGÍA Y PATOGENIA

Infección primaria La transmisión es fácil por vía respiratoria; la replicación circunscrita que sobreviene a continuación en un lugar no precisado (probablemente la nasofaringe) produce diseminación en el sistema reticuloendotelial y, por último, viremia. La viremia en personas con varicela se refleja en la naturaleza difusa y dispersa de las lesiones cutáneas y se puede corroborar en casos escogidos por medio de la identificación de VZV de la sangre o de manera sistemática por la detección de DNA del virus en la sangre o las lesiones, por medio de la PCR. Las vesículas afectan a la dermis y la epidermis, con cambios degenerativos caracterizados por abombamiento, células gigantes multinucleadas e inclusiones intranucleares eosinófilas. La infección puede alcanzar los vasos cutáneos locales, provocando necrosis y hemorragia epidérmica. A medida que evoluciona la enfermedad, el líquido de las vesículas se vuelve turbio debido al reclutamiento de leucocitos polimorfonucleares y a la presencia de células degeneradas y fibrina. Por último, las vesículas se rompen y liberan su contenido líquido (que contiene virus infecciosos) o se resorben paulatinamente.

Infección recidivante Se desconoce el mecanismo de reactivación del VZV que da lugar al herpes zóster. Se supone que los virus infectan los ganglios de las raíces dorsales durante la varicela y allí permanecen latentes hasta que se reactivan. La histología de los correspondientes ganglios de las raíces dorsales durante el herpes zóster activo demuestra la existencia de hemorragias, edema e infiltración linfocítica.

Durante la varicela o el herpes zóster puede producirse la replicación activa del VZV en otros órganos, como el pulmón o el cerebro, pero es poco frecuente en enfermos con una inmunidad intacta. La afección pulmonar se caracteriza por neumonitis intersticial, formación de células gigantes multinucleadas, inclusiones intranucleares y hemorragia pulmonar. La infección del SNC da lugar a imágenes histopatológicas de manguitos perivasculares similares a los encontrados en el sarampión y en otras encefalitis virales. Las necrosis hemorrágicas focales del cerebro, características de la encefalitis debida al HSV son raras en la infección por el virus de varicela-zóster.

EPIDEMIOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Varicela El ser humano es el único reservorio conocido del VZV. La varicela es muy contagiosa y su tasa de infección es por lo menos de 90% entre personas predispuestas (seronegativas). Se infectan por igual ambos sexos y los individuos de cualquier raza. El virus es endémico en la población general, pero se vuelve epidémico en individuos predispuestos en determinados picos estacionales, principalmente al final del invierno y al comienzo de la primavera en los climas templados. Mucho de nuestro conocimiento sobre la incidencia y la evolución natural de la enfermedad es previo a la licencia de la vacuna de varicela en 1995. Se enferman con mayor frecuencia los niños de cinco a nueve años de edad, que representan 50% de todos los casos. La mayor parte de los casos restantes se produce en edades comprendidas entre uno y cuatro años y entre 10 y 14 años. En Estados Unidos, 10% de la población mayor de 15 años está predispuesta a la infección. La aplicación de vacuna de VZV en el segundo año de vida ha cambiado impresionantemente las características epidemiológicas de la infección. Como consecuencia, ha disminuido en forma notable la incidencia anual de varicela.

El periodo de incubación de la varicela oscila entre 10 y 21 días, pero suele ser de 14 a 17 días. Las tasas de ataque secundarias en hermanos predispuestos dentro del medio familiar se sitúan en 70 a 90%. Los enfer-

FIGURA 217-1. Lesiones abundantes de varicela en diversas fases de la evolución: vesículas sobre una base eritematosa, vesículas umbilicadas y costras.

mos son contagiosos unas 48 h antes del comienzo del exantema vesiculoso, durante el periodo de la formación de vesículas (que suele durar cuatro a cinco días) y hasta que todas las vesículas forman costras.

Desde el punto de vista clínico, la varicela se manifiesta por exantema, fébrícula y malestar, aunque algunos enfermos presentan pródromos entre uno y dos días antes del comienzo del exantema. En los sujetos inmunocompetentes, la varicela es una enfermedad benigna que conlleva astenia y fiebre de 37.8 a 39.4°C de tres a cinco días de duración. Las lesiones cutáneas, el sello característico de la infección, consisten en maculopápulas, vesículas y costras en diversas fases evolutivas **(fig. 217-1)**. El paso de maculopápulas a vesículas se produce en cuestión de horas a días. Las lesiones aparecen en el tronco y la cara y pronto alcanzan otras zonas del cuerpo. La mayor parte son pequeñas, tienen una base eritematosa y un diámetro de 5 a 10 mm. Aparecen brotes sucesivos con intervalos de dos a cuatro días. Puede haber lesiones en las mucosas faríngea y vaginal. Su intensidad varía con el enfermo: algunos sujetos tienen muy pocas lesiones, mientras que otros pueden tener hasta 2 000. Los niños pequeños tienden a tener un menor número de vesículas que los individuos de mayor edad. Los casos secundarios y terciarios dentro de una familia se vinculan con un número relativamente alto de vesículas. Los sujetos inmunodeprimidos, tanto los niños como los adultos, y en particular quienes padecen leucemia, tienen lesiones más abundantes, a menudo con una base hemorrágica, y tardan más tiempo en curar. Estos individuos también tienen más riesgo de experimentar complicaciones viscerales que aparecen en 30 a 50% de los casos y son letales en 15% de éstos.

La complicación infecciosa más frecuente de la varicela es la sobreinfección bacteriana y secundaria de la piel causada por lo regular por *Streptococcus pyogenes* o *Staphylococcus aureus,* incluidas las cepas resistentes a meticilina. La infección de la piel es consecuencia de la excoriación de las lesiones después del rascado. La imagen del material de las lesiones cutáneas teñido con colorante de Gram es útil para esclarecer el origen de lesiones extraordinariamente eritematosas y pustulosas.

En los niños, la localización extracutánea más frecuente de la enfermedad es el SNC. El síndrome se caracteriza por ataxia cerebelosa aguda e irritación meníngea que por lo general aparecen unos 21 días después del comienzo del exantema y rara vez antes de éste. El LCR contiene linfocitos y concentraciones altas de proteínas. Se trata de una complicación benigna de la infección por el VZV en los niños y por lo general no requiere hospitalización. También pueden presentarse meningitis aséptica, encefalitis, mielitis transversa y síndrome de Guillain-Barré. Se ha informado síndrome de Reye en niños tratados simultáneamente con aspirina. La encefalitis se informa en 0.1 a 0.2% de niños con varicela. Fuera del tratamiento sintomático, ningún tratamiento específico (p. ej., administración de aciclovir) ha demostrado ser eficaz para los pacientes con afección del SNC.

La *neumonía por varicela*, que es la complicación más grave después de la enfermedad, ataca con mayor frecuencia a adultos (incluso 20% de los casos) que a niños y es particularmente grave en embarazadas. Por lo regular la neumonía causada por VZV comienza tres a cinco días dentro del curso de la enfermedad y se acompaña de taquipnea, tos, disnea y fiebre. Son frecuentes la cianosis, el dolor de pecho de tipo pleurítico y la hemoptisis. Los datos radiológicos del proceso consisten en infiltrados nodulares y neumonitis intersticial. La resolución de la neumonitis discurre paralela a la mejoría del exantema; sin embargo, los enfermos pueden tener fiebre persistente y afección de la función pulmonar durante semanas.

Otras complicaciones de la varicela son miocarditis, lesiones corneales, nefritis, artritis, diátesis hemorrágica, glomerulonefritis aguda y hepatitis. La afección hepática, distinta del síndrome de Reye y por lo general asintomática, es común en la varicela y suele caracterizarse por elevación de las enzimas hepáticas, en particular la aminotransferasa de aspartato y la aminotransferasa de alanina.

La *varicela perinatal* tiene una mortalidad hasta de 30% cuando la madre padece la infección en los cinco días previos al parto o las 48 h ulteriores. La enfermedad es muy agresiva porque el recién nacido no recibe anticuerpos trasplacentarios que lo protejan y su sistema inmune aún es inmaduro. La *varicela congénita*, con manifestaciones clínicas desde el nacimiento de hipoplasia de los miembros, lesiones cutáneas cicatrizales y microcefalia, es sumamente rara.

Herpes zóster El herpes zóster es una enfermedad esporádica debida a la reactivación del virus latente situado en los ganglios de las raíces dorsales. La mayoría de los pacientes no tiene antecedentes de exposición reciente a otras personas con infección por el VZV. El padecimiento se produce en todas las edades, pero su incidencia es máxima (cinco a 10 casos por 1 000 habitantes) entre los sujetos que se encuentran en el sexto decenio de la vida o más allá. Datos recientes sugieren que en Estados Unidos cada año aparecen 1.2 millones de casos. El herpes zóster recurrente es muy raro, salvo en hospedadores inmunodeficientes y en particular los que tienen sida.

El herpes zóster se caracteriza por un exantema unilateral vesicular en un dermatoma, a menudo asociado con dolor intenso. Los dermatomas T3 a L3 son los más frecuentemente involucrados. Si participa la rama oftálmica del nervio trigémino, se produce zóster oftálmico. No se conocen factores causativos de la reactivación de VZV. En niños, la reactivación usualmente es benigna: en adultos, puede ser debilitante debido al dolor. El inicio de la enfermedad es anunciado por dolor en un dermatoma, que puede anteceder a las lesiones por 48 a 72 h; un exantema eritematoso maculopapular evoluciona rápidamente a lesiones vesiculares **(fig. 217-2)**. En el hospedador normal, estas lesiones pueden permanecer en número reducido y continuar formándose por sólo tres a cinco días. La duración total de la enfermedad generalmente es siete a 10 días; sin embargo, pueden pasar dos a cuatro semanas para que la piel regrese a la normalidad. Los pacientes con herpes zóster pueden transmitir la infección a individuos seronegativos con la consiguiente varicela. En pocos pacientes se ha reportado la localización característica de dolor en un dermatoma con indicios serológicos de herpes zóster sin lesiones cutáneas, una entidad que se conoce como zóster sin herpes. Si hay ataque de las ramas del ner-

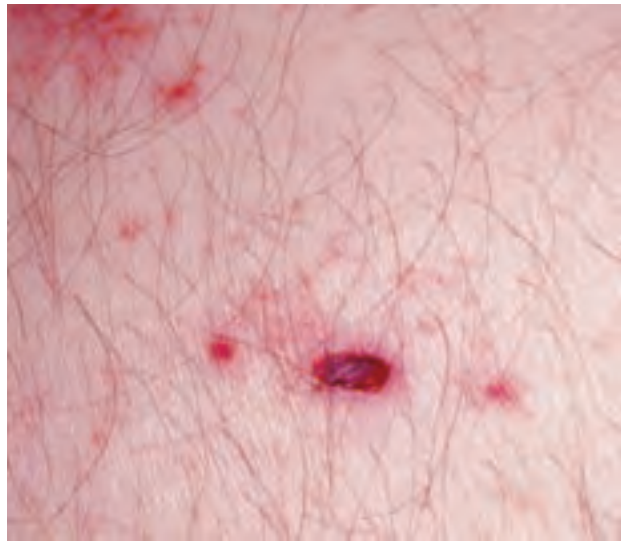


FIGURA 217-2. Amplificación de lesiones de herpes zóster diseminado. Se observa que las lesiones están en diferentes fases de evolución e incluyen pústulas y costras. *(Por cortesía de Lindsey Baden.)*

vio trigémino, pueden surgir lesiones en la cara, boca, ojo o lengua. El zóster oftálmico suele ser un cuadro debilitante que a veces culmina en ceguera si no se administran antivirales. En el *síndrome de Ramsay Hunt*, aparecen dolor y vesículas en el conducto auditivo externo y el individuo muestra ageusia en los dos tercios anteriores de la lengua, y parálisis facial en el mismo lado. Hay ataque del ganglio geniculado de la rama sensorial del nervio facial.

La complicación más debilitante del herpes zóster, tanto en hospedadores sanos como en inmunodeprimidos, es el dolor que acompaña a la neuritis aguda y a la neuralgia posherpética. La neuralgia posherpética es rara en las personas jóvenes; sin embargo, por lo menos 50% de los pacientes mayores de 50 años con zóster refiere sentir dolor en el dermatoma afectado meses después de que hayan desaparecido las lesiones cutáneas. Son frecuentes las alteraciones sensoriales en el dermatoma, que causan hiperestesia o hipoestesia.

Después de un zóster circunscrito puede aparecer afección del SNC. Muchos enfermos sin signos de irritación meníngea tendrán pleocitosis y elevación moderada de los niveles de proteínas en el LCR. La meningoencefalitis sintomática se caracteriza por cefalalgia, fiebre, fotofobia, meningitis y vómito. Una manifestación poco frecuente de afección del SNC es la vasculitis granulomatosa con hemiplejía contralateral, que puede diagnosticarse mediante arteriografía cerebral. Otra manifestación neurológica es la mielitis transversa, con o sin parálisis motora.

Al igual que la varicela, en el hospedador inmunodeprimido el herpes zóster es más grave que en el sujeto normal. La formación de lesiones continúa durante más de una semana en la mayoría de los enfermos y las costras no aparecen hasta transcurridas tres semanas de la enfermedad. Los pacientes con enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin presentan el riesgo más alto de sufrir un herpes zóster progresivo. Cerca de 40% de estos pacientes se caracterizan por una diseminación cutánea de la enfermedad **(fig. 217-3)**. Los enfermos con diseminación cutánea presentan un riesgo 5 a 10% mayor de sufrir neumonitis, meningoencefalitis, hepatitis y otras complicaciones graves. Sin embargo, incluso en los enfermos inmunodeprimidos, el zóster diseminado rara vez es letal.

Las personas que reciben trasplante de células madre hematopoyéticas están expuestos a riesgo particularmente alto de infección por VZV. De todos los casos de infección por dicho virus después del trasplante, 30% surgieron en término de 12 meses (la mitad de ellos, en término de nueve meses); 45% de los pacientes afectados tuvieron diseminación a la piel o las vísceras. En tal situación el índice de mortalidad es de 10%. La neuralgia posherpética, las cicatrices y la sobreinfección bacteriana son especialmente frecuentes en las infecciones por VZV sufridas en los primeros nueve meses tras el trasplante. En los pacientes infectados, la aparición simultánea de enfermedad de injerto contra hospedador (rechazo inverso) aumenta la posibilidad de diseminación o de muerte.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

(Véase también el cap. 25e) El diagnóstico de la varicela no reviste dificultad. El exantema característico y el antecedente epidemiológico de una exposición reciente conducen con prontitud al diagnóstico. Otras infecciones virales que pueden imitar a la varicela son la infección diseminada por el HSV en enfermos con dermatitis atópica y las lesiones vesiculopapulosas diseminadas que algunas veces acompañan a las infecciones por coxsackievirus, virus ECHO o al sarampión atípico. No obstante, estas lesiones con mayor frecuencia son más morbiliformes y de composición hemorrágica que las vesiculosas o vesiculopustulosas. La rickettsia exantemática **(cap. 211)** puede confundirse con la varicela, pero se distingue con facilidad al encontrar la "mancha precursora" en el sitio de la picadura del ácaro, así como por la presencia de una cefalalgia más intensa. Las pruebas serológicas también son útiles para diferenciar entre ricketsiosis pustulosa y varicela y para confirmar la susceptibilidad en los adultos en quienes no hay certeza de que hayan padecido varicela en algún momento de su vida. La preocupación por la viruela ha aumentado en fecha reciente, a causa de amenazas de bioterrorismo **(cap. 261e)**. Las lesiones en ella son mayores que las de la varicela y todas están en la misma fase de evolución.

Las lesiones vesiculosas unilaterales distribuidas en un dermatoma deben llevar pronto al diagnóstico de herpes zóster, aunque se han descrito casos de zóster sin exantema. Tanto las infecciones por virus del herpes simple como las causadas por coxsackievirus pueden producir lesiones vesiculosas en un dermatoma. En tales casos, los estudios de diagnóstico virológico y la tinción fluorescente con anticuerpos monoclonales de muestras cutáneas por raspado resultan útiles para lograr el diagnóstico correcto. En la fase prodrómica del herpes zóster, el diagnóstico puede ser extraordinariamente difícil y se establece sólo cuando aparecen las lesiones o mediante estudios serológicos retrospectivos.

DATOS DE LABORATORIO

La confirmación inequívoca de este diagnóstico es posible sólo a través del aislamiento del VZV en líneas celulares de tejidos susceptibles, de la demostración de seroconversión o incremento de cuatro veces o más en las cuantificaciones de anticuerpos entre la fase aguda y la de convalecencia en muestras de suero, o de la detección de DNA de VZV por PCR. También puede lograrse una impresión rápida con el frotis de Tzanck, practicando un raspado de la base de las lesiones, con objeto de poner de manifiesto las células gigantes multinucleadas, aunque este método tiene poca sensibilidad (alrededor de 60%). La tecnología de PCR para la detección de DNA viral en el líquido vesicular sólo se utiliza en un número limitado de laboratorios de diagnóstico. También puede emplearse la tinción inmunofluorescente directa de las células de la base de las lesiones o la identificación de antígenos virales por otros métodos (como el análisis de inmunoperoxidasa), aunque estas pruebas no están comercializadas. Las pruebas serológicas de uso más extendido para valorar la respuesta del hospedador son la identificación de anticuerpos inmunofluorescentes contra los antígenos de membrana del VZV, la prueba de anticuerpo fluorescente frente al antígeno de membrana (FAMA, *fluorescent antibody to membrane antigen*), la hemaglutinación por adherencia inmunitaria o ELISA. Los más sensibles parecen ser FAMA y ELISA.

FIGURA 217-3. El herpes zóster en un paciente infectado con VIH se ve como vesículas hemorrágicas y pústulas sobre una base eritematosa agrupadas en una distribución de dermatoma.

TRATAMIENTO INFECCIÓN POR EL VIRUS DE VARICELA-ZÓSTER

El tratamiento médico de la varicela en un hospedador normal, desde el punto de vista inmunológico, tiene por objeto evitar las complicaciones. Por supuesto, una buena higiene debe incluir el baño diario y el humedecimiento de la piel. Debe evitarse la infección bacteriana secundaria de la piel con cuidados cutáneos meticulosos, en particular procurando traer cortas las uñas. El prurito puede reducirse con curas locales o administrando fármacos antipruriginosos. Para el alivio del prurito los baños de agua templada y las compresas húmedas son mejores que las lociones desecantes. No debe administrarse ácido acetilsalicílico a los niños con varicela, debido a la vinculación entre derivados del ácido acetilsalicílico y la aparición del síndrome de Reye. Se recomienda aciclovir (800 mg VO cinco veces al día), valaciclovir (1 g tres veces al día) o famciclovir (250 mg tres veces al día) durante cinco a siete días para adolescentes y adultos con varicela de ≤24 h de duración. (Está permitido el uso de valaciclovir en niños y adolescentes. El famciclovir está recomendado pero no tiene permitido su uso en varicela.) De forma similar, el tratamiento con aciclovir puede ser beneficioso para niños ≤12 años si se inicia temprano en el curso de la enfermedad (<24 h) a dosis de 20 mg/kg cada 6 h. Las ventajas (p. ej., farmacocinéticas) de la segunda generación de valaciclovir y famciclovir se describen en el **capítulo 215e**.

Los baños con acetato de aluminio para el manejo de herpes zóster pueden calmar las molestias y limpian. Los pacientes con herpes zóster se benefician del tratamiento antiviral, como se lo demuestra la acelerada curación de las lesiones y la resolución del dolor asociado al zóster con aciclovir, valaciclovir o famciclovir. El aciclovir se administra a una dosis de 800 mg 5 veces al día por siete a 10 días. Sin embargo, el valaciclovir y el famciclovir son mejores en términos de farmacocinética y farmacodinamia, por lo que se deben utilizar en forma preferencial. El famciclovir, profármaco del penciclovir, es al menos tan efectivo como el aciclovir y tal vez más; la dosis es 500 mg VO tres veces al día por siete días. El valaciclovir, profármaco del aciclovir, acelera la curación y resolución del dolor asociado al zóster más rápido que el aciclovir. La dosis es 1 g VO tres veces al día por cinco a siete días. Comparados con aciclovir, tanto el famciclovir como el valaciclovir ofrecen la ventaja de administración menos frecuente. Estos tres fármacos están fuera de patente en la actualidad.

Se debe tratar a hospedadores gravemente inmunodeprimidos (p. ej., receptores de trasplantes, pacientes con tumores linfoproliferativos), tanto con varicela como con herpes zóster (incluida enfermedad diseminada), al menos al inicio, con aciclovir IV, que reduce la ocurrencia de complicaciones viscerales pero no tiene efecto sobre la cicatrización de las lesiones cutáneas o el dolor. La dosis es 10 mg/kg cada 8 h por siete días. Para pacientes inmunocomprometidos de bajo riesgo, el tratamiento VO con valaciclovir o famciclovir parece beneficioso. Si es médicamente posible, es deseable disminuir el tratamiento inmunodepresor junto con la administración IV de aciclovir.

Los pacientes con neumonía por varicela a menudo requieren apoyo respiratorio. Las personas con zóster oftálmico deben ser referidas inmediatamente a un oftalmólogo. El tratamiento para esta condición consiste en la administración de analgésicos para el dolor intenso y el uso de atropina. Aciclovir, valaciclovir y famciclovir, todos aceleran la curación. Las decisiones sobre el uso de glucocorticoides deben ser tomadas por el oftalmólogo.

El manejo de neuritis aguda, neuralgia posherpética o ambos puede ser particularmente difícil. Además del uso juicioso de analgésicos, desde los no narcóticos a derivados de narcóticos, varios fármacos como gabapentina, pregabalina, hidrocloruro de amitriptilina, lidocaína (parches) e hidrocloruro de flufenazina se han reportado como benéficos para aliviar el dolor. En un estudio, el tratamiento con glucocorticoides administrado temprano en el curso del herpes zóster localizado aceleró significativamente mejoras en la calidad de vida, como el regreso a la actividad habitual y prescindir de los analgésicos. La dosis de prednisona administrada de forma oral fue 60 mg/día en los días uno a siete, 30 mg/día en los días ocho a 14, y 15 mg/día en los días 15 a 21. Este régimen es apropiado sólo para ancianos relativamente sanos con dolor moderado o intenso en la presentación. Pacientes con osteoporosis, diabetes mellitus, glucosuria o hipertensión pueden no ser candidatos apropiados. Los glucocorticoides no deben ser usados sin tratamiento antiviral conjunto.

CUADRO 217-1 Recomendaciones para la administración de inmunoglobulina de varicela-zóster (VZIG)

Criterios de exposición

1. Exposición a una persona con varicela o zóster
   a. Círculo familiar: convivencia en el mismo hogar
   b. Compañero de juegos: juego con contacto directo, bajo techo
   c. Hospital
      Varicela: misma sala de dos a cuatro camas o camas vecinas en un gran pabellón; contacto directo con miembros infectados del personal o un paciente; visita por parte de una persona que parecía estar contagiada
      Zóster: contacto íntimo (como el tacto o abrazos) con una persona al parecer contagiada
   d. Neonato: varicela que comenzó en su madre cinco días (o antes) antes del parto o 48 h (o menos) después del mismo; no conviene usar VZIG si la madre tiene zóster
2. El paciente debe recibir VZIG tan pronto como sea posible, pero no tras 96 h de ocurrida la exposición

Elegibles (a condición de que haya habido exposición notable)

1. Niños susceptibles inmunodeficientes sin antecedentes de vacunación contra varicela o de haber presentado la enfermedad
2. Embarazadas susceptibles
3. Neonatos cuya madre mostró inicio de varicela en los cinco días previos al parto o en las 48 h siguientes a éste
4. Prematuro hospitalizado (28 semanas de gestación o más) cuya madre no da antecedentes fiables de haber tenido varicela ni tiene signos serológicos de protección contra ella
5. Prematuro hospitalizado (con menos de 28 semanas de gestación o con 1 000 g o menos de peso al nacer), independientemente del antecedente materno de varicela o el estado serológico respecto al virus de varicela-zóster

PROFILAXIA

Se usan tres métodos para la profilaxia de infecciones por VZV. Primero, se recomienda una vacuna de varicela viva atenuada (Oka) para todos los niños >1 año (hasta los 12 años) que no han tenido varicela y para adultos que se sabe son seronegativos para VZV. Se recomiendan dos dosis para todos los niños: la primera a los 12 a 15 meses y la segunda a los cuatro a seis años de edad. Las personas seronegativas para VZV >13 años deben recibir dos dosis de vacuna con al menos un mes de diferencia. La vacuna es segura y eficaz. Los casos de recaídas son leves y pueden producir diseminación del virus de la vacuna a contactos susceptibles. La vacunación universal de niños está produciendo una disminución de la incidencia de varicela en comunidades de vigilancia. Más aún, la inactivación del virus de la vacuna disminuye significativamente la ocurrencia de herpes zóster después de trasplante de células madre hematopoyéticas. En individuos >50 años, una vacuna de VZV con 18 veces el contenido viral de la vacuna Oka disminuyó la incidencia de zóster en 51%, la carga de enfermedad en 61% y la incidencia de neuralgia posherpética en 66%. El *Advisory Comittee on Immunization Practices* ha recomendado, por tanto, que se ofrezca la vacuna a personas en este grupo de edad para reducir la frecuencia de zóster y la gravedad de neuralgia posherpética.

Un segundo método es administrar inmunoglobulina contra varicela-zóster (VZIG) a individuos susceptibles, que tienen gran riesgo de desarrollar complicaciones de varicela y han tenido una exposición significativa. Este producto se debe administrar dentro de las 96 h (preferiblemente dentro de las 72 h) de la exposición. Las indicaciones para administrar VZIG pueden consultarse en el **cuadro 217-1**.

Por último, puede emprenderse la administración de antivirales con fines profilácticos en personas de alto riesgo que no son elegibles para recibir la vacuna o cuando se ha rebasado el intervalo de 96 h de ocurrido el contacto directo. A pesar de que se utilizó aciclovir en los primeros estudios, cabe prever que se obtendrá un beneficio semejante con el valaciclovir o el famciclovir. El tratamiento se emprende siete días después de la exposición intensa. En ese momento el hospedador está en un punto medio en relación con el periodo de incubación. La estrategia mencionada disminuye notablemente la intensidad de la enfermedad, aunque no la evita del todo.

218 Infecciones causadas por el virus de Epstein-Barr, incluida mononucleosis infecciosa

Jeffrey I. Cohen

DEFINICIÓN

El virus de Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) es el microorganismo causal de la mononucleosis infecciosa (IM, *infectious mononucleosis*) con anticuerpos heterófilos positivos, que se caracteriza por fiebre, faringitis, adenopatías y linfocitosis atípica. El EBV también se vincula con diversos tumores de los seres humanos, como el carcinoma nasofaríngeo, el linfoma de Burkitt, la enfermedad de Hodgkin y (en pacientes con inmunodeficiencias) el linfoma de células B. Este virus es un miembro de la familia Herpesviridae. Los dos tipos de EBV, ambos muy prevalentes en la naturaleza, no se distinguen mediante pruebas serológicas convencionales.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por el EBV tienen una distribución mundial. Son más frecuentes al principio de la infancia y presentan un segundo pico de frecuencia al final de la adolescencia. En la edad adulta, más de 90% de los individuos han sido infectados por el virus y han desarrollado anticuerpos contra él. En general, la mononucleosis infecciosa es una enfermedad de adultos jóvenes. En los grupos de nivel socioeconómico bajo y en zonas geográficas con un nivel de higiene deficiente (p. ej., países pobres), el EBV tiende a infectar a los niños a edades tempranas, y la mononucleosis infecciosa es infrecuente. En regiones con un nivel de higiene mayor, la infección con frecuencia se retrasa hasta la edad adulta y la IM es más prevalente.

El EBV se propaga mediante el contacto con las secreciones bucales. Se transmite con frecuencia de adultos a niños y entre adultos jóvenes por transferencia de saliva durante el beso. El contagio a través de contactos menos íntimos es poco habitual. El EBV se ha transmitido en transfusiones sanguíneas y en el trasplante de médula ósea. Más de 90% de los individuos seropositivos asintomáticos eliminan el virus en las secreciones bucofaríngeas. La diseminación aumenta en enfermos inmunodeficientes y en los que tienen mononucleosis infecciosa.

PATOGENIA

El EBV se transmite por la saliva. El virus infecta al epitelio de la bucofaringe y de las glándulas salivales y se elimina desde estas células. Así como los linfocitos B pueden infectarse tras entrar en contacto con las células epiteliales, los estudios indican que los linfocitos de las criptas amigdalinas se pueden infectar directamente. A continuación el virus se disemina por la circulación sanguínea. Durante la IM la proliferación y la expansión de los linfocitos B infectados por el EBV junto con las células T reactivas inducen una tumefacción del tejido linfático.

La activación policlonal de los linfocitos B favorece la producción de anticuerpos frente a las proteínas virales y de la célula hospedadora. Durante la fase aguda de la mononucleosis infecciosa, aproximadamente una de cada 100 células B de la sangre periférica está infectada, mientras que después de la recuperación de la enfermedad está infectada una a 50 de cada millón. Durante la IM existe una inversión del índice de células T CD4+/CD8+. El porcentaje de linfocitos T CD4+ disminuye, mientras que se producen extensas expansiones clonales de linfocitos T CD8+; durante la infección aguda hasta 40% de los linfocitos T CD8+ se dirigen contra los antígenos del EBV. Los linfocitos B de memoria, y no las células epiteliales, son reservorios para el EBV en el cuerpo. Cuando los pacientes reciben aciclovir, cesa la dispersión del virus desde la bucofaringe, pero la partícula persiste en los linfocitos B.

El receptor del EBV (CD21), presente en la superficie de los linfocitos B y de las células epiteliales, es también el receptor del componente C3d del complemento. Tras la infección de las células epiteliales por el EBV, éste se replica y se originan viriones. Cuando se infectan células B con EBV *in vitro*, éstas se transforman y pueden proliferar por tiempo indefinido. Durante la infección latente de los linfocitos B sólo se expresan *in vitro* los antígenos nucleares del virus de Epstein-Barr (EBNA, *Epstein-Barr virus nuclear antigens*), las proteínas latentes de membrana (LMP, *latent membrane proteins*) y pequeños RNA del EBV. Los linfocitos B transformadas por el EBV secretan inmunoglobulinas; sólo una pequeña fracción de las células produce virus.

En el control de la infección por el EBV es más importante la inmunidad celular que la humoral. En la fase inicial de la infección, los linfocitos T supresores, los linfocitos citolíticos y los T citotóxicos inespecíficos son importantes en el control de la proliferación de los linfocitos B infectados por el EBV. Las concentraciones de marcadores de activación de células T y de IFN gamma sérico están elevadas. En estadios avanzados de la infección se producen células T citotóxicas restringidas por el HLA, que reconocen los EBNA y las LMP y destruyen las células infectadas por el EBV.

Si se daña la inmunidad de linfocitos T, empiezan a proliferar los linfocitos B infectados por el EBV. Cuando el EBV se acompaña de un linfoma en un individuo inmunodeprimido, la proliferación inducida por virus constituye solo un paso en el proceso de peldaños múltiples de la transformación neoplásica. En muchos tumores que contienen el EBV, la LMP-1 imita a los miembros de la familia de los receptores del factor de necrosis tumoral (p. ej., el CD40), transmitiendo señales de crecimiento-proliferación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Signos y síntomas La mayor parte de las infecciones por el EBV que se producen en lactantes o en niños pequeños son asintomáticas o causan una faringitis leve, con o sin amigdalitis. Por lo contrario, hasta 75% de las infecciones en adolescentes provocan mononucleosis infecciosa. El cuadro inicial de ésta en los ancianos muy a menudo es inespecífico e incluye fiebre duradera, fatiga, mialgias y malestar general. A diferencia de ello, en dicho grupo de personas son relativamente raras manifestaciones como faringitis, linfadenopatía, esplenomegalia y linfocitos atípicos.

CUADRO 218-1 Signos y síntomas de la mononucleosis infecciosa

Manifestación	Mediana del porcentaje de pacientes (intervalo)
Síntomas	
Dolor faríngeo	75 (50-87)
Malestar general	47 (42-76)
Cefalalgia	38 (22-67)
Dolor abdominal, náusea o vómito	17 (5-25)
Escalofríos	10 (9-11)
Signos	
Linfadenopatía	95 (83-100)
Fiebre	93 (60-100)
Faringitis o amigdalitis	82 (68-90)
Esplenomegalia	51 (43-64)
Hepatomegalia	11 (6-15)
Exantema	10 (0-25)
Edema periorbitario	13 (2-34)
Enantema en el paladar	7 (3-13)
Ictericia	5 (2-10)

El periodo de incubación de la IM en los adultos jóvenes es de cuatro a seis semanas. Un periodo prodrómico debido a fatiga, malestar general y mialgias puede preceder en una o dos semanas a la aparición de fiebre, faringitis y adenopatías. La fiebre suele ser leve y es más frecuente en las dos primeras semanas de la enfermedad, aunque puede persistir más de un mes. En el cuadro 218-1 se mencionan los signos y los síntomas más comunes junto con sus frecuencias de aparición. La adenopatía y la faringitis predominan durante las dos primeras semanas, mientras que la esplenomegalia lo hace durante la segunda y la tercera semanas. Las adenopatías suelen afectar a la cadena cervical posterior, aunque pueden ser generalizadas. Suelen ser sensibles con la palpación y simétricas, pero no se encuentran fijas. La faringitis suele ser el signo más destacado y puede acompañarse de tumefacción de las amígdalas, con un exudado que se asemeja al de la faringitis estreptocócica. En casi 5% de los casos aparece un exantema morbiliforme o papuloso, sobre los brazos o el tronco (fig. 218-1). La mayoría de los pacientes tratados con ampicilina manifiesta un exantema maculoso, el cual no es un factor predictivo de futuras reacciones adversas a las penicilinas. También se ha descrito la aparición de eritema nudoso y de eritema multiforme (cap. 72). La magnitud de la enfermedad se correlaciona con la concentración de células T CD8+ y DNA del EBV en la sangre. La mayoría de los pacientes manifiesta síntomas durante dos a cuatro semanas, pero cerca de 10% se queja de fatiga que persisten durante ≥6 meses.

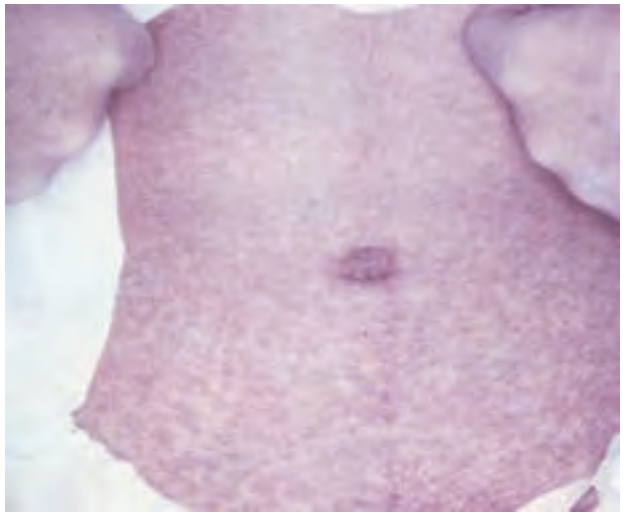


FIGURA 218-1. Exantema en una persona con mononucleosis infecciosa, causada por el virus de Epstein-Barr. *(Por cortesía de la Dra. María Turner.)*

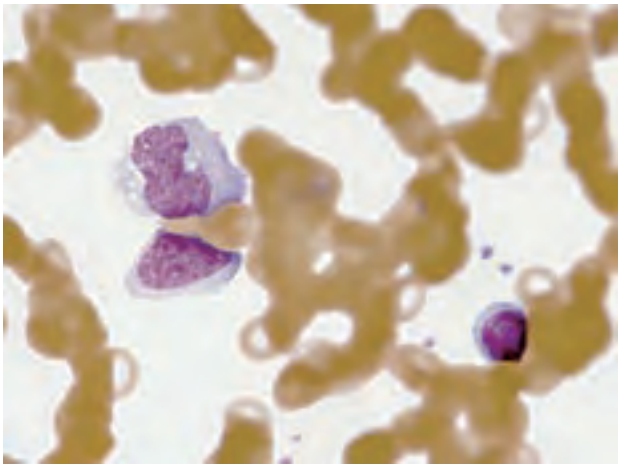


FIGURA 218-2. Linfocitos atípicos de un individuo con mononucleosis infecciosa causada por virus de Epstein-Barr.

Datos de laboratorio El recuento leucocítico suele estar elevado y alcanza un máximo de 10 000 a 20 000/μL en la segunda o tercera semanas de la enfermedad. Por lo general se demuestra linfocitosis, con más de 10% de linfocitos atípicos, los cuales son linfocitos agrandados con abundante citoplasma, vacuolas y muescas de la membrana celular (fig. 218-2). Entre los linfocitos atípicos predominan las células CD8+. Durante el primer mes de la enfermedad es habitual encontrar neutropenia y trombocitopenia de bajo grado. La función hepática está alterada en más de 90% de los casos. Las concentraciones en plasma de aminotransferasas y de fosfatasa alcalina suelen estar ligeramente elevadas; en cerca de 40% de los casos se encuentra elevada la concentración sérica de bilirrubina.

Complicaciones La mayor parte de los casos de IM tienen curación espontánea. Los casos fatales son muy poco frecuentes y suelen deberse a complicaciones del SNC, rotura esplénica, obstrucción de las vías respiratorias altas o sobreinfección bacteriana.

Cuando se producen complicaciones del SNC éstas suelen aparecer durante las dos primeras semanas de la infección por el EBV; en algunos pacientes, ante todo en los niños, éstas son las únicas manifestaciones clínicas de la mononucleosis infecciosa. A veces no aparecen los anticuerpos heterófilos ni los linfocitos atípicos. Las alteraciones neurológicas más frecuentes son la meningitis y la encefalitis, y los pacientes se pueden presentar con cefalalgia, meningismo o ataxia cerebelosa; también se han descrito casos de hemiplejía aguda y psicosis. El LCR contiene principalmente linfocitos, algunos atípicos. La mayor parte de los casos se resuelve sin secuelas neurológicas. La infección aguda por el EBV también se ha aunado a parálisis de los pares craneales (en particular del VII par), síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa aguda y neuritis periférica.

En cerca de 2% de los casos, durante las dos primeras semanas aparece anemia hemolítica autoinmunitaria. En la mayor parte de los casos, la anemia es coombspositiva, con crioaglutininas dirigidas contra el antígeno de eritrocitos. La mayoría de los pacientes con hemólisis tienen anemia leve que dura uno a dos meses, pero algunos pacientes tienen enfermedad grave con hemoglobinuria e ictericia. Las respuestas de anticuerpos no específicos también pueden incluir factor reumatoide, anticuerpos antinucleares y anticuerpos antimúsculo liso, anticuerpos antiplaquetarios y crioglobulinas. Se ha asociado mononucleosis infecciosa con aplasia de eritrocitos, granulocitopenia grave, trombocitopenia, pancitopenia y linfohistiocitosis hemofagocítica.

Las roturas esplénicas suceden en menos de 0.5% de los casos y son más frecuentes en los varones que en las mujeres; pueden manifestarse como dolor abdominal, dolor irradiado a la espalda o en forma de deterioro hemodinámico.

La hipertrofia del tejido linfoide en las amígdalas o las adenoides puede obstruir las vías respiratorias altas al igual que la inflamación y el edema de la epiglotis, la faringe o la úvula. Alrededor de 10% de los pacientes con IM padecen una faringitis estreptocócica tras la resolución de su cuadro de faringitis inicial.

Otras complicaciones raras asociadas con la infección por el EBV son la hepatitis (que puede ser fulminante), la miocarditis o la pericarditis con anomalías electrocardiográficas, la neumonía con derrame pleural, la nefritis intersticial, las ulceraciones genitales y la vasculitis.

Otras enfermedades relacionadas con infección por EBV diferentes de IM Se ha descrito una enfermedad linfoproliferativa vinculada al EBV en pacientes con inmunodeficiencia congénita o adquirida, como los que padecen inmunodeficiencia combinada grave o sida, los receptores de trasplantes de médula ósea y los receptores de otros trasplantes que reciben fármacos inmunodepresores (en particular ciclosporina). Los linfocitos B infectados por el EBV proliferan e infiltran los ganglios linfáticos y múltiples órganos, y los pacientes presentan fiebre y adenopatías o síntomas digestivos. Los estudios anatomopatológicos muestran hiperplasia de células B o linfoma policlonal o monoclonal.

La enfermedad linfoproliferativa ligada al cromosoma X (XLPD, *X-linked lymphoproliferative disease*) es un trastorno recesivo de varones jóvenes que tienen una respuesta normal a infecciones durante la infancia, pero desarrollan trastornos linfoproliferativos letales después de la infección con EBV. La proteína asociada con la mayor parte de casos de este síndrome (amiloide P sérico [SAP, *serum amyloid P*]) se une a una proteína que media las interacciones de linfocitos B y T. La mayoría de pacientes con este síndrome mueren de IM aguda. Otros desarrollan hipogammaglobulinemia, linfomas malignos de linfocitos B, anemia aplásica o agranulocitosis. Existe una enfermedad similar a la linfoproliferativa ligada a X que también se ha vinculado con mutaciones en XIAP. Las mutaciones en ITK, MagT1 o CD27 están ligadas a la imposibilidad de contener el EBV y el linfoma. Además, la mononucleosis infecciosa ha resultado letal en algunos pacientes sin alteraciones inmunológicas obvias preexistentes.

La leucoplasia vellosa bucal (fig. 218-3) es una manifestación temprana de la infección por VIH en los adultos (cap. 226). La mayoría de los pacientes presenta lesiones elevadas, corrugadas y blancas en la lengua (y a veces en la mucosa bucal) que contienen DNA del EBV. Los niños con infección por el VIH pueden padecer una neumonitis intersticial linfoide; con frecuencia en estos pacientes se encuentra DNA del EBV en el tejido pulmonar.

Los pacientes con síndrome de fatiga crónica pueden tener cuantificaciones altas de anticuerpos contra el EBV, pero éstas no muestran diferencias relevantes con respecto a los valores hallados en los adultos sanos seropositivos para el EBV. Aunque algunos pacientes presentan malestar general y fatiga que persiste semanas o meses después de padecer la IM, la infección por el EBV persistente no es una causa del síndrome de fatiga crónica. La infección por el EBV crónica activa es muy rara, y es distinta del síndrome de fatiga crónica. Los pacientes afectados presentan una enfermedad que dura más de seis meses, con cifras muy elevadas de anticuerpos contra el DNA de EBV en la sangre, y de anticuerpos de EBV y signos de afección de órganos, como hepatoesplenomegalia, adenopatías, neumonitis, uveítis o enfermedad neurológica.

El EBV se vincula con diversas neoplasias malignas. Alrededor de 15% de los casos de linfoma de Burkitt en Estados Unidos y cerca de 90% de los mismos en África se vinculan con el EBV (cap. 134). Los pacientes africanos con linfoma de Burkitt tienen cifras altas de anticuerpos contra EBV y sus tejidos tumorales suelen contener DNA viral. El paludismo en pacientes africanos puede deteriorar la inmunidad de tipo celular contra EBV e inducir la activación policlonal de células B, con expansión de dichas células infectadas por el virus mencionado. Estos cambios pueden favorecer la proliferación de linfocitos B con elevado DNA de EBV en sangre, incrementando así la probabilidad de una transposición c-*myc* (el sello del linfoma de Burkitt). El linfoma de Burkitt con EBV también se presenta en pacientes con sida.

El carcinoma nasofaríngeo anaplásico es común en el sur de China y está uniformemente asociado con EBV; los tejidos afectados contienen DNA y antígenos virales. Los pacientes con carcinoma nasofaríngeo a me-

FIGURA 218-3. La tricoleucemia de la boca, que suele asumir al principio la forma de placas blancas en la superficie lateral de la lengua, se vincula con una infección por virus de Epstein-Barr.

nudo tienen cuantificaciones elevadas de anticuerpos contra el EBV (cap. 106). Cifras elevadas de DNA de EBV en plasma antes del tratamiento o concentraciones detectables de DNA de EBV después de radioterapia se correlacionan con tasas más bajas de supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con carcinoma nasofaríngeo.

En el mundo, el cáncer que con mayor frecuencia se vincula con el EBV es el carcinoma gástrico. Cerca de 9% de estos tumores son positivos para EBV.

El EBV ha sido asociado con la enfermedad de Hodgkin, especialmente el tipo con celularidad mixta (cap. 134). Los pacientes con enfermedad de Hodgkin a menudo tienen cuantificaciones elevadas de anticuerpos contra el EBV. En cerca de la mitad de los casos en Estados Unidos se encuentra DNA y antígenos virales en las células de Reed-Sternberg. El riesgo de enfermedad de Hodgkin positiva para EBV se incrementa significativamente en adultos jóvenes después de mononucleosis infecciosa seropositiva para EBV. Cerca de 50% de los linfomas no Hodgkin en pacientes con sida son positivos para EBV.

El EBV está presente en los linfocitos B de lesiones de pacientes con granulomatosis linfomatoide. En algunos casos se ha detectado DNA de EBV en tumores de pacientes inmunocompetentes con linfoma angiocéntrico nasal de linfocitos NK/T, linfoma de linfocitos T y linfoma de SNC. Hay estudios que han demostrado DNA viral en leiomiosarcomas de pacientes con sida y en tumores de músculo liso de receptores de trasplante de órganos. Virtualmente todos los linfomas del SNC en pacientes con sida están asociados con EBV. Los estudios han encontrado que un antecedente de IM y concentraciones elevadas de anticuerpos contra EBV antes del inicio de la enfermedad, es más común en personas con esclerosis múltiple que en la población general; se requiere investigación adicional sobre una posible relación causal.

DIAGNÓSTICO

Pruebas serológicas La prueba heterófila se usa para el diagnóstico de IM en niños y adultos (cuadro 218-4). En la prueba para este anticuerpo, el suero humano se absorbe con riñón de cobayo, y la cuantificación heterófila se define como la mayor dilución sérica que aglutina eritrocitos de oveja, caballo o vaca. El anticuerpo heterófilo no interactúa con proteínas del EBV. En un paciente con síntomas compatibles con IM y linfocitos atípicos un aumento en la cuantificación de 40 veces o más es diagnóstico de infección aguda por el EBV. Durante la primera semana de la enfermedad las pruebas de anticuerpos heterófilos son positivas en 40% de los pacientes con IM y en 80 a 90% durante la tercera semana. Por tanto, quizá se requiera repetir la prueba, especialmente si el estudio inicial se realizó en fases tempranas de la enfermedad. Las pruebas suelen permanecer positivas durante tres meses tras el inicio de la enfermedad, pero los anticuerpos heterófilos pueden persistir hasta un año. Estos anticuerpos no suelen ser detectables en niños menores de cinco años de edad, en ancianos, ni en pacientes con síntomas no típicos de IM. La prueba *monospot*, disponible comercialmente para los anticuerpos heterófilos, es algo más sensible que la prueba de anticuerpos heterófilos clásica. El procedimiento tiene una sensibilidad cercana a 75% y una especificidad de 90%, en comparación con los estudios serológicos específicos de EBV (véase más adelante). Los resultados positivos falsos con dicho método son más frecuentes en personas con enfermedades del tejido conjuntivo, linfoma, hepatitis viral y paludismo.

La prueba de anticuerpos específicos frente al EBV se utiliza en pacientes con una presunta infección aguda por este virus que no tienen anticuerpos heterófilos, y en pacientes con infecciones atípicas. Las cuantificaciones de anticuerpos IgM e IgG frente a los antígenos de cápside viral (VCA, *viral capsid antigen*) están elevadas en el suero en el momento que inicia la enfermedad en más de 90% de los pacientes. El anticuerpo IgM frente a VCA es útil para establecer el diagnóstico de la IM aguda porque está presente en cuantificaciones altas sólo durante los dos o tres primeros meses de la enfermedad; en cambio, el anticuerpo IgG frente a VCA se utiliza mucho para diagnosticar IM, pero también para valorar la exposición al EBV en el pasado, ya que persiste toda la vida. La seroconversión a la positividad de EBNA también es útil para diagnosticar la infección aguda por EBV. Los anticuerpos contra EBNA son detectados en un periodo relativamente tardío (tres a seis semanas después de comenzar los síntomas) en casi todos los pacientes con infección aguda por el virus y persisten toda la vida. Dichos anticuerpos quizá no aparezcan en individuos inmunodeficientes y en quienes tienen la infección activa crónica por virus de Epstein-Barr.

En la mononucleosis infecciosa también aumenta la cuantificación de otros anticuerpos; sin embargo, dichos incrementos son menos útiles en el diagnóstico. Los anticuerpos contra antígenos tempranos (EA, *early antigens*) son detectables tres a cuatro semanas después del inicio de síntomas en pacientes con IM. Alrededor de 70% de personas con IM tienen anticuerpos EA-D en la evolución de su enfermedad; la presencia de dichos anticuerpos es frecuente, en particular en individuos con enfermedad relativamente intensa. En general, los anticuerpos persisten sólo tres a seis meses. Las concentraciones de anticuerpos EA-D también aumentan en individuos con carcinoma nasofaríngeo o con infección activa crónica por EBV. Los anticuerpos EA-R se detectan sólo ocasionalmente en sujetos con IM, pero a veces se observan cifras altas en pacientes de linfoma de Burkitt africano o infección activa crónica por EBV. Los anticuerpos de IgA contra antígenos de EBV han sido útiles para identificar a pacientes del carcinoma recién señalado o en personas con alto riesgo de desarrollar la enfermedad.

Otros estudios La detección de DNA, RNA o proteínas del EBV ha sido útil para demostrar la relación del virus con diversas neoplasias malignas. Se ha utilizado PCR para detectar DNA del EBV en el LCR de algunos enfermos con sida y linfomas, así como para controlar la cantidad de DNA del EBV presente en la sangre de pacientes con enfermedad linfoproliferativa. La detección de concentraciones altas de DNA de EBV en la sangre en las primeras semanas de la mononucleosis infecciosa puede ser útil si los estudios serológicos generan resultados equívocos. El cultivo del EBV obtenido de lavados faríngeos o de la sangre no es útil en el diagnóstico de la infección aguda, ya que el EBV suele persistir en la bucofaringe y en los linfocitos B durante toda la vida del individuo infectado.

Diagnóstico diferencial Mientras que cerca de 90% de los casos de IM se deben a EBV, 5 a 10% se deben a CMV (cap. 219). El CMV es la causa más común de mononucleosis heterófila-negativa; causas menos comunes de IM y diferencias con respecto a IM debida a EBV se muestran en el cuadro 218-2.

TRATAMIENTO ENFERMEDAD ASOCIADA CON EBV

El tratamiento para mononucleosis infecciosa consiste en medidas de sostén, con reposo y analgesia. Se debe evitar la actividad física excesiva durante el primer mes para reducir la posibilidad de rompimiento esplénico, que requiere esplenectomía. El tratamiento con glucocorticoides no está indicado para IM no complicada y de hecho puede predisponer a superinfección bacteriana. Se ha utilizado prednisona (40 a 60 mg/día por dos a tres días, con reducción gradual de la dosis en una a dos semanas) para la prevención de obstrucción de la vía aérea en pacientes con hipertrofia amigdalina grave, para anemia hemolítica autoinmunitaria, para linfohistiocitosis hemofagocítica y para

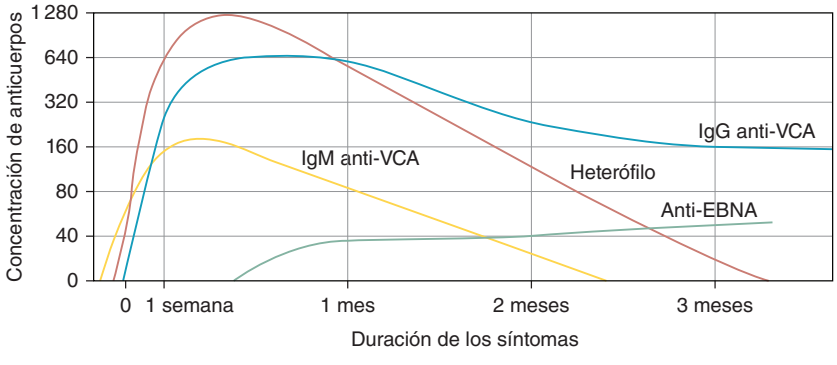


FIGURA 218-4. Pauta de la serología durante la infección aguda por virus de Epstein-Barr (EBV). EBNA, antígeno nuclear de Epstein-Barr; VCA, antígeno de la cápside viral. *(Tomado de JI Cohen, en NS Young et al. [eds]: Clinical Hematology. Philadelphia, Mosby, 2006.)*

CUADRO 218-2 Diagnóstico diferencial de mononucleosis infecciosa

Causa	Signo o síntoma				Diferencias con mononucleosis por EBV
	Fiebre	Adenopatía	Dolor de garganta	Linfocitos atípicos	
EBV	+	+	+	+	—
CMV	+	±	±	+	Mayor edad al momento de la presentación, mayor duración de la fiebre
VIH	+	+	+	±	Exantema difuso, úlceras orales y genitales, meningitis aséptica
Toxoplasmosis	+	+	±	±	Menos esplenomegalia, exposición a gatos o carne cruda
HHV-6	+	+	+	+	Mayor edad al momento de la presentación
Faringitis estreptocócica	+	+	+	–	No hay esplenomegalia, menos fatiga
Hepatitis viral	+	±	–	±	Mayores concentraciones de aminotransferasa
Rubeola	+	+	±	±	Exantema maculopapular, no hay esplenomegalia
Linfoma	+	+	+	+	Ganglios linfáticos fijos, no dolorosos
Fármacos[a]	+	+	–	±	Ocurre en cualquier edad

[a] Múy comúnmente fenilhidantoína, carbamazepina, sulfonamidas o minociclina.

Abreviaturas: CMV, citomegalovirus; EBV, virus de Epstein-Barr, HHV, virus del herpes humano.

trombocitopenia grave. También se han administrado glucocorticoides a unos pocos pacientes seleccionados con malestar grave y fiebre, y pacientes con enfermedad grave del SNC o cardiaca.

El aciclovir no ha tenido un impacto clínico significativo sobre IM en estudios con grupo testigo. En un estudio la combinación de aciclovir y prednisolona no tuvo efecto significativo sobre la duración de los síntomas de IM.

El aciclovir, a una dosis de 400 a 800 mg cinco veces al día, ha sido efectivo para el tratamiento de la leucoplasia vellosa bucal (a pesar de recaídas comunes). El síndrome linfoproliferativo postrasplante por EBV (**cap. 169**) generalmente no responde a tratamiento antiviral. Cuando es posible, el tratamiento debe ser dirigido hacia la reducción de la inmunodepresión. Los anticuerpos contra CD20 (rituximab) han sido efectivos en algunos casos. Las infusiones de linfocitos donantes a menudo son efectivas para receptores de trasplante de células madre, a pesar de que puede ocurrir enfermedad de injerto contra hospedador. Se han usado infusiones de linfocitos T citotóxicos específicos contra EBV para prevenir la enfermedad linfoproliferativa por EBV en cuadros de alto riesgo, así como para tratar la enfermedad. También se ha usado administración de IFN alfa, quimioterapia citotóxica y radioterapia (especialmente para lesiones del SNC). La infusión de linfocitos autólogos T citotóxicos específicos contra EBV ha mostrado ser prometedora en estudios pequeños de pacientes con carcinoma nasofaríngeo y enfermedad de Hodgkin. El tratamiento de varios casos de XLPD con anticuerpos contra CD20 dio resultados exitosos; de otra manera probablemente habrían desembocado en infección aguda letal por EBV.

PREVENCIÓN

No es necesario aislar a pacientes con IM. Una vacuna dirigida contra la principal glucoproteína del EBV redujo la frecuencia de IM pero no afectó la tasa de infección asintomática.

219 Citomegalovirus y herpesvirus humanos tipos 6, 7 y 8

Camille Nelson Kotton, Martin S. Hirsch

CITOMEGALOVIRUS

DEFINICIÓN

El citomegalovirus (CMV), que inicialmente se aisló en pacientes con enfermedad congénita de inclusión citomegálica, se identifica como un patógeno importante en todos los grupos de edad. Además de provocar defectos congénitos graves, en niños mayores y en adultos causa una amplia variedad de trastornos de características diversas, desde la infección subclínica asintomática, hasta un síndrome de mononucleosis en sujetos sanos y una enfermedad diseminada en pacientes inmunodeprimidos. El CMV humano es uno de los diversos virus emparentados con especificidad de especie que causan enfermedades similares en distintos animales. Todos ellos producen células características aumentadas de tamaño; de ahí el nombre de *citomegalovirus*.

El CMV, un herpesvirus beta, cuenta con DNA de doble hebra, cuatro clases de mRNA, una cápside proteínica y una cubierta lipoproteínica. Como otros virus herpéticos, presenta una simetría icosaédrica, se replica en el núcleo celular y puede originar una infección lítica y productiva o una infección latente; puede distinguirse de otros virus herpéticos por propiedades biológicas determinadas, como la variedad de hospedadores que infecta y el tipo de citopatología que provoca. Su replicación se acompaña de la producción de inclusiones intranucleares grandes y citoplásmicas más pequeñas. Parece replicarse *in vivo* en diversos tipos de células; en cultivos hísticos crece preferentemente en los fibroblastos. Aunque existen pocas pruebas de que sea oncógeno *in vivo*, en raras ocasiones es capaz de transformar los fibroblastos y se han identificado fragmentos de la transformación genómica.

EPIDEMIOLOGÍA

El CMV presenta una distribución mundial. En muchas regiones del mundo la gran mayoría de los adultos son seropositivos para CMV, mientras que sólo 50% de los adultos en Estados Unidos y Canadá son seropositivos. En las regiones donde la prevalencia de anticuerpos anti-CMV es elevada, es más probable que los adultos inmunodeprimidos sufran reactivación que infección primaria. La información que proviene de ciertas regiones se debe contemplar siempre que sea posible en el contexto de los índices locales de seropositividad.

En Estados Unidosa proximadamente 1% de los recién nacidos está infectado con CMV; este porcentaje es más elevado en muchos países menos desarrollados. El hacinamiento y la deficiente higiene personal favorecen una propagación rápida. Las infecciones perinatales y al principio de la infancia son frecuentes. El virus puede hallarse en leche, saliva, heces y orina. Se ha comprobado la transmisión entre los niños pequeños de guarderías y se ha podido seguir su pista desde un niño pequeño infectado hasta una embarazada y de ahí al feto. Cuando un niño infectado introduce el CMV en el hogar, 50% de los miembros de la familia predispuestos experimenta una seroconversión en los primeros seis meses.

El CMV no se propaga fácilmente por contacto fortuito, sino que requiere de una exposición íntima repetida o prolongada para su transmisión. Al final de la adolescencia y en los adultos jóvenes, el CMV a menudo se transmite sexualmente y su propagación asintomática en el semen o las secreciones cervicouterinas es frecuente. En una elevada proporción de varones y mujeres sexualmente activos aparecen concentraciones detectables de anticuerpos contra CMV; los pacientes pueden tener simultáneamente varias cepas. La transfusión de productos hemáticos que contienen leucocitos viables puede transmitir al CMV, con una frecuencia de 0.14 a 10% por unidad transfundida. La transfusión de sangre leucorreducida o seronegativa para CMV reduce considerablemente el riesgo de transmitir el virus.

Una vez infectado, el individuo probablemente sea portador del virus toda la vida. La infección suele permanecer silenciosa. Sin embargo, los síndromes por reactivación del CMV son frecuentes cuando se deteriora la

inmunidad mediada por linfocitos T, por ejemplo después del trasplante de un órgano, durante las neoplasias linfoides y en ciertas inmunodeficiencias adquiridas (específicamente sida; cap. 226) o en pacientes graves en la unidad de cuidados intensivos. La mayor parte de las infecciones por el CMV en los receptores de trasplantes (cap. 169) es secundaria a la transmisión en el injerto mismo. En los receptores de un trasplante con CMV seropositivo, la infección es resultado de la reactivación de un virus latente o, con menos frecuencia, de la reinfección por una cepa nueva. Otras veces la infección acompaña a enfermedades, que varían desde estenosis coronaria, hasta gliomas malignos, pero estas relaciones aún se deben comprobar.

PATOGENIA

La infección congénita por el CMV es resultado de una infección primaria o de la reactivación de una infección materna. Sin embargo, la enfermedad clínica en el feto o recién nacido casi siempre es secundaria a una infección materna primaria (cuadro 219-1). Los factores que determinan la gravedad de la infección congénita se desconocen; la incapacidad para producir anticuerpos precipitantes y crear respuestas de los linfocitos T contra el CMV se acompaña de una enfermedad relativamente grave.

La infección primaria por el CMV al final de la infancia o durante la madurez casi siempre se acompaña de una respuesta vigorosa de los linfocitos T que contribuye al síndrome de mononucleosis similar al que se observa con la infección por el virus de Epstein-Barr (cap. 218). El dato característico de esta infección es la aparición de linfocitos atípicos en sangre periférica; estas células son predominantemente linfocitos T CD8+ activados. Además, la activación policlonal de los linfocitos B por el virus contribuye a la aparición de factores reumatoides y de otros autoanticuerpos durante la mononucleosis por citomegalovirus.

Una vez adquirido, el CMV persiste indefinidamente en los tejidos del hospedador. Es probable que los sitios de infección latente o persistente incluyan muchos tipos de células y diversos órganos. La transmisión después de una transfusión sanguínea o un trasplante de órgano se debe principalmente a infecciones asintomáticas en esos tejidos. Si las respuestas por linfocitos T del hospedador se alteran por una enfermedad o inmunodepresión yatrógena, el virus latente puede reactivarse y causar diversos síndromes. La estimulación antigénica prolongada en presencia de inmunodepresión (p. ej., tras un trasplante hístico) parece constituir una situación ideal para la activación del CMV y la aparición de una enfermedad por el mismo. Ciertos depresores potentes de la inmunidad por linfocitos T, como la globulina antitimocito o alemtuzumab se asocian con una tasa elevada de síndromes clínicos por CMV que pueden seguir a la infección primaria o a la reactivación. El CMV por sí mismo contribuye a la hiporrespuesta de los linfocitos T, que a menudo precede a la superinfección por otros oportunistas patógenos como bacterias, hongos y *Pneumocystis*.

HISTOPATOLOGÍA

Las células citomegálicas *in vivo* (que se supone son células epiteliales infectadas) son dos a cuatro veces mayores que las células circundantes y a menudo contienen inclusiones intranucleares de 8 a 10 µm de ubicación excéntrica, rodeadas de un halo claro, con aspecto de "ojo de lechuza". En ocasiones se descubren también inclusiones citoplásmicas granulosas de menor tamaño. Las células citomegálicas se encuentran en numerosos órganos, como glándulas salivales, pulmones, hígado, riñones, páncreas, suprarrenales y sistema nervioso central.

La reacción inflamatoria de tipo celular a la infección consta de células plasmáticas, linfocitos y monocitos-macrófagos. En ocasiones aparecen reacciones granulomatosas, especialmente en el hígado. Las reacciones inmunopatológicas pueden contribuir a la enfermedad por CMV. Se han descrito inmunocomplejos en lactantes infectados, a veces en asociación con glomerulopatías relacionadas con el CMV. También se ha observado glomerulopatía por inmunocomplejos en algunos enfermos con infección por CMV después de un trasplante renal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infección congénita por CMV Las infecciones fetales tienen características variables, desde subclínicas, hasta las graves y diseminadas. La enfermedad de inclusión citomegálica afecta más o menos a 5% de los fetos infectados y se observa casi exclusivamente en recién nacidos de madres que sufrieron la infección primaria durante el embarazo. Las manifestaciones más frecuentes (60 a 80% de los casos) son petequias, hepatoesplenomegalia e ictericia. En 30 a 50% de los pacientes se encuentran microcefalia con o sin calcificaciones cerebrales, retraso del crecimiento intrauterino y prematurez. Con menor frecuencia hay hernias inguinales y coriorretinitis. Los resultados anormales en los análisis comprenden alaninoaminotransferasa sérica elevada, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia conjugada, hemólisis y concentraciones elevadas de proteínas del líquido cefalorraquídeo. El pronóstico en los lactantes con infección grave es desfavorable; la tasa de mortalidad es de 20 a 30% y pocos supervivientes escapan al deterioro intelectual o la hipoacusia posterior. El diagnóstico diferencial de la enfermedad de inclusión citomegálica en los lactantes comprende sífilis, rubeola, toxoplasmosis, infección por herpes simple o enterovirus y sepsis bacteriana.

La mayor parte de las infecciones congénitas por CMV no se manifiestan clínicamente al nacimiento. Un 5 a 25% de los lactantes infectados asintomáticos presenta alteraciones psicomotoras, auditivas, oculares o dentales importantes durante los años posteriores.

Infección perinatal por CMV El recién nacido puede adquirir el CMV durante el parto al atravesar el canal del parto infectado o por contacto posnatal con la leche u otras secreciones maternas. Un 40 a 60% de los lactantes alimentados durante más de un mes al pecho por madres seropositivas adquiere la infección por CMV. Las trasfusiones de sangre transmiten la infección yatrógena, pero este riesgo disminuye si se utilizan productos hemáticos leucorreducidos o seronegativos para CMV con el fin de transfundir a lactantes seronegativos de bajo peso al nacer o embarazadas seronegativas.

La gran mayoría de los lactantes infectados durante o después del parto permanece asintomática. Sin embargo, la infección perinatal por CMV, especialmente en los lactantes prematuros, se ha asociado con una neumonitis intersticial prolongada que, en ocasiones, coincide con infecciones por *Chlamydia trachomatis*, *Pneumocystis* o *Ureaplasma urealyticum*. Además de no ganar peso, el lactante puede presentar adenopatías, exantema, hepatitis, anemia y linfocitosis atípica; es frecuente que la eliminación de CMV persista durante meses o años.

Mononucleosis por CMV Las manifestaciones clínicas más frecuentes de la infección por el CMV en el paciente inmunocompetente después del perio-

CUADRO 219-1 Enfermedad por CMV en el hospedador inmunodeficiente

Población	Factores de riesgo	Síndromes principales	Tratamiento	Prevención
Feto	Infección materna primaria (comienzo del embarazo)	Enfermedad de inclusión citomegálica	Ganciclovir para los neonatos sintomáticos	Evitar el contacto; quizá tratar a la madre con inmunoglobulina anti-CMV durante el embarazo
Receptor de un órgano en trasplante	Donante o receptor seropositivo; régimen inmunosupresor; rechazo intenso	Leucopenia febril; neumonía, enfermedad gastrointestinal	Ganciclovir o valganciclovir	Compatibilidad de donante, profilaxia y tratamiento anticipatorio con ganciclovir o valganciclovir
Receptor de médula ósea en trasplante	Enfermedad de injerto contra hospedador; edad avanzada del receptor; receptor seropositivo; viremia	Neumonía, enfermedad gastrointestinal	Ganciclovir o valganciclovir o foscarnet y además el concentrado inmunoglobulínico contra CMV	Compatibilidad con donante; profilaxia o tratamiento anticipatorio con ganciclovir o valganciclovir
Sujeto con sida	<100 linfocitos T CD4+/µL; seropositivo para CMV	Retinitis; enfermedad gastrointestinal, ataque de sistema nervioso	Ganciclovir, valganciclovir, foscarnet o cidofovir	Valganciclovir oral

do neonatal es un síndrome de mononucleosis sin anticuerpos heterófilos que aparece espontáneamente o después de la transfusión de productos hemáticos con leucocitos. Aunque este síndrome aparece a cualquier edad, es más frecuente en adultos jóvenes sexualmente activos. El periodo de incubación tiene una duración variable que oscila entre 20 y 60 días y la enfermedad suele durar entre dos y seis semanas. El proceso se caracteriza por fiebre elevada prolongada, en ocasiones acompañada de escalofríos, fatiga intensa y malestar. También son frecuentes mialgias, cefalea y esplenomegalia, pero en la mononucleosis por CMV (a la inversa que en la mononucleosis infecciosa producida por el EBV), la faringitis exudativa y la adenopatía del cuello uterino son raras. En algún enfermo pueden aparecer erupciones rubeoliformes, a menudo tras una exposición a ampicilina y a otros antibióticos específicos. Con menor frecuencia se observan neumonía intersticial o segmentaria, miocarditis, pleuritis, artritis y encefalitis. En raras ocasiones, la mononucleosis por CMV se complica con síndrome de Guillain-Barré. La alteración de laboratorio característica es una linfocitosis relativa en sangre periférica, con más de 10% de linfocitos atípicos. El recuento leucocítico puede ser bajo, normal o notablemente elevado. Aunque es raro que haya una ictericia importante, es frecuente detectar una elevación moderada de las aminotransferasas y la fosfatasa alcalina séricas. No hay anticuerpos heterófilos, aunque son frecuentes las alteraciones inmunitarias transitorias, como la presencia de crioglobulinas, factor reumatoide, crioaglutininas y anticuerpos antinucleares. En raras ocasiones, la recuperación se complica con anemia hemolítica, trombocitopenia o granulocitopenia.

La mayoría de los enfermos se recupera sin secuelas, aunque la astenia posviral puede durar varios meses. La eliminación de CMV por orina, secreciones genitales o saliva, a menudo persiste durante meses o años. La infección por CMV rara vez es letal en el hospedador inmunocompetente; incluso cuando estos pacientes sobreviven, tienen recaídas de fiebre y malestar, en ocasiones asociados con un trastorno funcional del sistema nervioso autónomo (p. ej., crisis de sudación o rubefacción).

Infección por CMV del hospedador inmunodeprimido (Cuadro 219-1) El CMV es el virus patógeno que complica con mayor frecuencia los trasplantes de órganos **(cap. 169)**. En los receptores de trasplantes de riñón, corazón, pulmón, hígado, páncreas y compuestos vascularizados (mano, cara, otros), el CMV induce diversos síndromes, incluidos fiebre y leucopenia, hepatitis, colitis, neumonitis, esofagitis, gastritis y retinitis. La infección por el CMV constituye un factor de riesgo independiente de fracaso del injerto y muerte. Sin profilaxia, el periodo de mayor riesgo es entre uno y cuatro meses después del trasplante. Por lo general, tanto la probabilidad de sufrir la enfermedad como los niveles de replicación viral son más elevados después de la infección primaria que después de la reactivación. Los estudios moleculares indican que los receptores seropositivos de trasplantes son susceptibles a reinfección por un CMV genotípicamente variante proveniente del donante y que dicha infección suele resultar en enfermedad. La reactivación, aunque frecuente, tiene menos probabilidades de ser importante desde el punto de vista clínico que la infección primaria. El riesgo de enfermedad clínica depende de una serie de factores como grado de inmunodepresión, uso de anticuerpos antilinfocitos, ausencia de profilaxia anti-CMV e infección simultánea por otros microorganismos patógenos. El órgano trasplantado constituye un blanco particularmente vulnerable para la infección por el CMV; por tanto, después de un trasplante hepático, a menudo se observa hepatitis y después de un trasplante de pulmón se observa neumonitis, en ambos casos por CMV.

Casi 33% de los receptores de células madre padecen viremia por el CMV; el riesgo de una infección grave se reduce con profilaxia o tratamiento preventivo con antivirales. Este riesgo es mayor entre cinco y 13 semanas después del trasplante y algunos factores de riesgo que se han identificado son ciertos tipos de tratamiento inmunosupresor, injerto alogénico (en lugar de autólogo), enfermedad aguda de injerto contra hospedador, edad avanzada y seropositividad pretrasplante del receptor.

El CMV es un patógeno importante en los pacientes con sida **(cap. 226)**, en quienes causa retinitis o infección diseminada, principalmente cuando la cuenta de linfocitos T CD4+ en sangre periférica desciende por debajo de 50 a 100/μL. Conforme ha mejorado el tratamiento de la infección primaria por VIH, también ha disminuido la incidencia de infecciones graves por CMV (como retinitis). Sin embargo, en las primeras semanas de haber iniciado la administración de antirretrovirales muy activos, pueden surgir exacerbaciones agudas de la retinitis por el virus, como consecuencia del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria.

Los síndromes producidos por el CMV en el hospedador inmunodeprimido suelen comenzar con fiebre prolongada, malestar, anorexia, cansancio, sudores nocturnos y artralgias o mialgias. Durante estos episodios pueden observarse trastornos de la función hepática, leucopenia, trombocitopenia y linfocitosis atípica. La aparición de taquipnea, hipoxia y tos no productiva señalan la afección del aparato respiratorio. El examen radiológico del pulmón a menudo pone de manifiesto la presencia de infiltrados bilaterales intersticiales o reticulonodulares, que se inician en la periferia de los lóbulos inferiores y se extienden hacia arriba y al centro; es menos frecuente observar pautas segmentarias localizadas, nodulares o alveolares. El diagnóstico diferencial debe realizarse con infección por *Pneumocystis*; por otros patógenos virales, bacterianos o micóticos; hemorragia pulmonar, y lesiones secundarias a radiación o a tratamiento con citotóxicos.

La afección digestiva por CMV puede ser localizada o extensa y ocurre casi exclusivamente en hospedadores inmunodeprimidos. La manifestación clínica más frecuente en los receptores de un trasplante de órgano es la colitis. Aparecen úlceras en esófago, estómago, intestino delgado o colon que pueden evolucionar hacia una hemorragia o hacia una perforación. La infección por citomegalovirus puede desencadenar la exacerbación de una colitis ulcerosa subyacente. La hepatitis es frecuente, sobre todo después del trasplante hepático y se han descrito colecistitis acalculosas y suprarrenalitis asociadas con citomegalovirus.

El CMV rara vez causa meningoencefalitis en personas sanas. Se observan dos formas de encefalitis por CMV en los pacientes con sida. Una de ellas se asemeja a la encefalitis por el VIH y se manifiesta por demencia progresiva; la otra es una ventriculoencefalitis caracterizada por déficit de los pares craneales, nistagmo, desorientación, letargo y ventriculomegalia. En los pacientes con afección inmunológica, el CMV también puede provocar una polirradiculopatía progresiva subaguda, que a menudo es reversible si se identifica y trata pronto.

La retinitis por CMV es una causa importante de ceguera en los enfermos inmunodeprimidos, en particular en los pacientes con sida avanzado **(cap. 226)**. Las lesiones iniciales consisten en pequeñas zonas blancas y opacas de necrosis retiniana granulosa que se extienden centrífugamente y que después se acompañan de hemorragias, revestimiento vascular y edema retiniano **(fig. 219-1)**. Esta retinopatía por CMV debe diferenciarse de la originada por otros procesos, entre ellos toxoplasmosis, candidosis e infección por virus del herpes simple.

Las infecciones letales por CMV a menudo se asocian con viremia persistente y afección de múltiples sistemas orgánicos. Son característicos los infiltrados pulmonares progresivos, pancitopenia, hiperamilasemia e hipotensión, a menudo acompañados de una sobreinfección terminal por bacterias, hongos o protozoarios. En la autopsia con frecuencia existe una extensa necrosis suprarrenal con inclusiones de CMV, así como afección de muchos otros órganos por citomegalovirus.

DIAGNÓSTICO

Por lo general, la infección por CMV no puede establecerse de forma fiable sólo por el cuadro clínico. El método diagnóstico de preferencia es el aislamiento del virus o la detección de antígenos o DNA del CMV a partir de muestras clínicas adecuadas. El método de detección más común es la

FIGURA 219-1. Citomegalovirus en un paciente con sida, que se manifiesta como una zona arqueada de retinitis con hemorragias y tumefacción del disco óptico. A menudo, el CMV está confinado a la periferia retiniana, fuera de la vista del oftalmoscopio directo.

prueba cuantitativa de ácidos nucleicos (QNAT) para CMV por medio de PCR, para la que se utiliza sangre u otras muestras; en algunos hospitales se utiliza la prueba de antigenemia del CMV, un análisis de inmunofluorescencia que detecta antígenos del CMV (pp65) en los leucocitos de sangre periférica. Este análisis ofrece resultados positivos varios días antes que el cultivo. La QNAT permite pronosticar el riesgo de que la enfermedad avance, principalmente en hospedadores inmunodeprimidos. El DNA del CMV en LCR es útil para el diagnóstico de encefalitis o polirradiculopatía por CMV. Existen variaciones considerables entre los análisis y los laboratorios, pero la norma internacional introducida recientemente ayudará a reducir las variaciones en los resultados de la PCR.

La eliminación del virus o la viremia se determina fácilmente mediante el cultivo de muestras adecuadas sobre fibroblastos humanos en capa única. Si las cuantificaciones de virus son elevadas, como sucede a menudo en la infección diseminada congénita o en los pacientes con sida, en pocos días se detectan los cambios citopáticos característicos. Sin embargo, en algunas situaciones (p. ej., en la mononucleosis por CMV) las cantidades del virus son bajas y los efectos citopáticos pueden tardar varias semanas en aparecer. Muchos laboratorios agilizan el diagnóstico usando un método de cultivo hístico durante toda una noche (análisis de cultivo más centrifugación) que implica la centrifugación y la detección inmunocitoquímica mediante los anticuerpos monoclonales contra un antígeno inmediato-precoz del CMV. El aislamiento del virus en orina o saliva no demuestra por sí solo la existencia de una infección aguda, ya que la eliminación por estos sitios puede continuar durante meses o años después de haber padecido la enfermedad. La identificación de la viremia por CMV es un factor predictivo más fidedigno de infección aguda.

Existen varios análisis serológicos que permiten detectar anticuerpos anti-CMV. Sin embargo, los anticuerpos IgG anti-CMV elevados no suelen ser detectables las primeras cuatro semanas después de la infección primaria. La detección de IgM específica de CMV a veces es útil para diagnosticar la infección reciente o activa; en algunas ocasiones, los factores reumatoides circulantes son los causantes de pruebas de IgM positivas falsas. La serología es especialmente útil cuando se utiliza para pronosticar el riesgo de infección por el CMV en los receptores de trasplantes.

PREVENCIÓN

La prevención del CMV en los receptores de trasplantes de células madre y órganos casi siempre se basa en uno de dos métodos: profilaxia universal o tratamiento preventivo. Con la profilaxia universal se administran antivirales durante un periodo definido, casi siempre de tres a seis meses. En un estudio clínico se demostró que en los receptores CMV-seronegativos con donantes seropositivos, la profilaxia es más efectiva como prevención cuando se administra durante 200 días en lugar de 100 días. Con el tratamiento preventivo, los pacientes se vigilan cada semana en busca de viremia y se administra tratamiento antiviral cuando ésta se detecta. En los receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas, se utiliza con más frecuencia el tratamiento preventivo por la supresión medular que provoca la profilaxia universal. Para los pacientes con infección avanzada por VIH (cuenta de células T CD4+ menor de 50/μL) algunos expertos recomiendan la profilaxia con valganciclovir (véase más adelante). Sin embargo, sus efectos secundarios, la ausencia de beneficios comprobados, la posible inducción de resistencia viral y el costo tan elevado han impedido la aceptación extensa de esta práctica. El tratamiento preventivo se está estudiando en pacientes con VIH.

Existen otras medidas útiles para prevenir la transmisión de CMV en los pacientes de alto riesgo que no han tenido contacto con el CMV. El uso de sangre CMV-seronegativa o leucorreducida disminuye considerablemente la frecuencia de transmisión por transfusiones. En un estudio clínico comparativo con placebo, se utilizó una vacuna contra la glucoproteína B del CMV que redujo la frecuencia de infección en 464 mujeres CMV-seronegativas; este resultado despierta la posibilidad de que esta vacuna experimental reduzca la frecuencia de infecciones congénitas, pero se necesitan más estudios para avalar esta estrategia. Asimismo, una vacuna contra la glucoproteína B de CMV con aditivo MF59 resultó efectiva para reducir el riesgo y la duración de la viremia en receptores de trasplantes renales tanto seropositivos como seronegativos con riesgo de padecer infección por CMV. También se ha publicado que la inmunoglobulina anti-CMV previene la infección congénita en hijos de mujeres con infección primaria durante el embarazo. Los resultados de los estudios en receptores de trasplantes de citoblastos hematopoyéticos tienen resultados contradictorios.

El aciclovir o valaciclovir profilácticos reducen la frecuencia de infección por CMV y la enfermedad en receptores de trasplantes renales, pero ninguno de estos fármacos es efectivo en el tratamiento de la enfermedad activa.

TRATAMIENTO INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS

El *ganciclovir* es un derivado de la guanosina con una actividad contra CMV muy superior a la de su congénere, el aciclovir. Tras la conversión intracelular por acción de una fosfotransferasa viral codificada por la región génica UL97 del CMV, el trifosfato de ganciclovir es un inhibidor selectivo de la DNA polimerasa del CMV. Diversos estudios clínicos han indicado tasas de respuesta de 70 a 90% en pacientes con sida que recibieron ganciclovir para el tratamiento de la retinitis o de la colitis por CMV. En las infecciones graves (p. ej., neumonía por CMV en el receptor de un trasplante de médula ósea) a menudo se combina ganciclovir con inmunoglobulina anti-CMV. El ganciclovir profiláctico o supresor (preventivo) también es útil en los receptores de trasplantes de médula ósea de alto riesgo (p. ej., con CMV seropositivo antes del trasplante o con un cultivo de CMV positivo después). Muchos pacientes con sida, recuento bajo persistente de linfocitos T CD4+ e infección por el CMV, sufren recaídas clínicas y virológicas inmediatas cuando se suspende el tratamiento con ganciclovir. Por tanto, en ellos se recomienda administrar un régimen prolongado de mantenimiento. La resistencia al ganciclovir es frecuente entre los pacientes que reciben tratamiento durante más de tres meses y por lo general es secundaria a mutaciones en el gen UL97 del CMV.

El *valganciclovir* es un profármaco que se administra por VO y se metaboliza rápidamente hasta formar ganciclovir en el tejido intestinal y el hígado. Se absorbe entre 60 y 70% de la dosis oral de valganciclovir; su dosis de 900 mg VO produce concentraciones sanguíneas de ganciclovir semejantes a las obtenidas cuando se administra IV una dosis de 5 mg/kg de este último. Al parecer el valganciclovir es tan eficaz como el ganciclovir IV tanto para la inducción (tratamiento) como para el mantenimiento contra el CMV, lo cual ofrece al mismo tiempo la facilidad de una posología oral. Más aún, los sucesos adversos y las tasas de desarrollo de resistencia de ambos fármacos son semejantes.

El tratamiento con ganciclovir o valganciclovir para la infección por CMV consta de un régimen de inducción de 14 a 21 días (5 mg/kg IV c/12 h para ganciclovir o 900 mg VO c/12 h para valganciclovir), a veces seguido de un régimen de mantenimiento (p. ej., 900 mg por día de valganciclovir). Se desarrolla neutropenia en la sangre periférica en 16 a 29% de los pacientes tratados, pero se puede mejorar mediante la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos o de factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos. El mantenimiento depende del grado global de inmunodeficiencia y el riesgo de recurrencias. En los pacientes con sida se debe considerar la posibilidad de suspender el tratamiento de mantenimiento mientras reciben el antirretroviral cuando su cuenta de linfocitos T CD4+ aumenta en forma sostenida (durante tres a seis meses) por arriba de 100/μL.

Para el tratamiento de la retinitis por CMV también se administra ganciclovir a través de una esfera de liberación lenta que se sutura en el ojo. Este dispositivo intraocular ofrece protección local suficiente, pero no protege al ojo contralateral ni contra la enfermedad diseminada y en algunos casos la retina se desprende desde el principio. Seguramente es mejor combinar el tratamiento intraocular con el generalizado.

El *foscarnet* (fosfonoformato sódico) inhibe la polimerasa de DNA de CMV viral. Debido a que este fármaco no precisa de fosforilación para ser activo, también es eficaz contra cepas de CMV resistentes al ganciclovir. El foscarnet es peor tolerado que el ganciclovir y es la causa de una toxicidad considerable caracterizada por disfunción renal, hipomagnesiemia, hipopotasiemia, hipocalciemia, úlceras genitales, disuria, náusea y parestesias. Además, la administración de foscarnet precisa el uso de una bomba de infusión y requiere de una estrecha vigilancia clínica. Su toxicidad puede reducirse con una hidratación enérgica y ajustando la dosis para la disfunción renal. La utilización de este fármaco debe evitarse en los casos en los que no pueda tolerarse una sobrecarga de sal (p. ej., miocardiopatía). El régimen de inducción con foscarnet aprobado para la retinitis por CMV es de 60 mg/kg IV c/8 h durante dos semanas, aunque la dosis de 90 mg/kg cada 12 h tiene la misma eficacia y no causa mayor toxicidad. El tratamiento de mantenimiento consiste en la administración de 90 a 120 mg/kg en venoclisis una vez al día; no se dispone de preparados orales de este fármaco. Durante el tratamiento prolongado pueden aparecer virus resistentes al foscarnet. Este fármaco se utiliza con mayor frecuencia después del trasplante de células madre que en otras situaciones para evitar los efectos mielosupresores del ganciclovir; en general, el foscarnet tam-

bién es de primera elección para las infecciones por CMV resistente al ganciclovir.

El *cidofovir* es un análogo de nucleótido con una semivida intracelular prolongada que permite su administración intravenosa intermitente. Los regímenes de inducción de 5 mg/kg por semana durante dos semanas van seguidos de regímenes de mantenimiento de 3 a 5 mg/kg cada dos semanas. Puede causar una grave nefrotoxicidad debida a una lesión de las células de los túbulos proximales dependiente de la dosis; no obstante, este efecto adverso puede reducirse en cierta medida mediante la hidratación salina y la administración de probenecid. El cidofovir se utiliza principalmente para los virus resistentes al ganciclovir.

HERPESVIRUS HUMANOS TIPOS 6, 7 Y 8

HHV-6 Y HHV-7

Las tasas de seropositividad para HHV-6 y 7 son en general elevadas en el mundo. En 1986 se aisló por primera vez HHV-6 de leucocitos de sangre periférica de seis personas con diversas enfermedades linfoproliferativas. Actualmente se sabe que existen dos variedades distintas desde el punto de vista genético (HHV-6A y HHV-6B). Al parecer HHV-6 se transmite por saliva y quizá a través de las secreciones genitales.

La infección por HHV-6 a menudo aparece en la lactancia conforme desaparecen en el cuerpo del lactante los anticuerpos maternos. La etapa máxima del contagio va de los nueve a los 21 meses y para los 24 meses la cifra de seropositividad ha llegado a 80%. Al parecer los hermanos mayores son el origen de la transmisión. También existen las infecciones congénitas y ~1% de los recién nacidos sufren infección por el HHV-6; asimismo se han descrito casos de infección placentaria por este virus. La mayoría de los niños que se infecta después del nacimiento manifiestan signos (fiebre, inquietud y diarrea). Unos cuantos exhiben exantema súbito (roséola infantil; **fig. 25e-5**), enfermedad frecuente que se caracteriza por fiebre y eritema. Además, ~10 a 20% de las convulsiones febriles sin eritema durante la infancia son causadas por el HHV-6. Después de la infección inicial, el HHV-6 persiste en los mononucleares de la sangre periférica y el sistema nervioso central, glándulas salivales y aparato genital femenino.

En los grupos de edad más avanzada, HHV-6 se ha vinculado con síndromes de mononucleosis; en los hospedadores inmunodeprimidos se observa encefalitis, neumonitis, hepatitis de células gigantes sinciciales y enfermedades diseminadas. En los receptores de trasplantes, se observa con frecuencia HHV-6 en caso de disfunción del injerto. También se han publicado casos de encefalitis límbica aguda por HHV-6 en receptores de trasplantes de células madre y se caracteriza por amnesia, confusión, convulsiones, hiponatremia y anormalidades electroencefalográficas y en la MRI. La concentración plasmática elevada de DNA del HHV-6 en los receptores de citoblastos se observa en donantes incompatibles desde el punto de vista alélico, uso de glucocorticoides, injerto tardío de monocitos y plaquetas, encefalitis límbica y mortalidad elevada por todas las causas. Al igual que muchos otros virus, el HHV-6 se ha implicado en la patogenia de la esclerosis múltiple, aunque se necesitan más estudios para distinguir entre un vínculo y una relación causal.

El HHV-7 se aisló en 1990 a partir de los linfocitos T de la sangre periférica de un varón sano de 26 años. El virus suele adquirirse a menudo en la niñez, aunque en una etapa más tardía que en el caso de HHV-6. En la saliva suele detectarse HHV-7 y se supone que pudiera ser el origen principal de la infección; la leche materna no contiene el virus. La viremia se vincula con infección primaria o reactiva. Las manifestaciones clínicas más comunes de las infecciones por HHV-7 en niños son fiebre y convulsiones. Algunos niños acuden con signos y síntomas respiratorios o gastrointestinales. Se ha establecido una relación entre el HHV-7 y la pitiriasis rosada, pero deberá confirmarse en otros estudios.

La coexistencia de infecciones por HHV-6, HHV-7 y CMV en los receptores de trasplantes no permite identificar la contribución de cada microorganismo en los diversos síndromes clínicos. HHV-6 y el HHV-7 parecen susceptibles al ganciclovir y al foscarnet, aunque no se tienen pruebas definitivas de las reacciones clínicas de estos virus a los fármacos mencionados.

HHV-8

Durante 1994 y 1995 se informaron secuencias de DNA únicas tipo herpesvirus en tejidos derivados del sarcoma de Kaposi (KS, *Kaposi's sarcoma*) y de los linfomas de cavidades corporales en pacientes con sida. En la actualidad se ha cultivado el virus del que se obtuvieron estas secuencias y se ha designado HHV-8 o herpesvirus relacionado con el sarcoma de Kaposi (KSHV, *Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus*). El HHV-8 infecta a los linfocitos B, macrófagos y células tanto endoteliales como epiteliales y al parecer tiene relación causal no sólo con el KS, sino con un subgrupo de linfomas de linfocitos B de las cavidades corporales y vinculado con sida (linfomas con derrame primario) y con la enfermedad multicéntrica de Castleman, trastorno linfoproliferativo de los linfocitos B. También se ha publicado que existe cierta relación entre el HHV-8 y otras enfermedades, pero no se ha confirmado.

La seropositividad para HHV-8 es mundial y las regiones más endémicas repercuten en las tasas de esta enfermedad. A diferencia de otros herpesvirus, HHV-8 es mucho más frecuente en determinadas zonas geográficas (p. ej., África central y del sur) que en otras (Norteamérica, Asia, norte de Europa). En las regiones con una frecuencia elevada, la infección predomina durante la infancia, las personas seropositivas casi siempre tienen una madre o, con menos frecuencia, un hermano mayor seropositivo y el virus se transmite por la saliva. En las regiones con una frecuencia reducida, la infección predomina en adultos, quizá con transmisión sexual. Las epidemias simultáneas de VIH-1 y HHV-8 en ciertas poblaciones (p. ej., varones que tienen relaciones sexuales con otros varones) a finales del decenio de 1970 y principios de 1980 al parecer tuvieron como resultado la presencia simultánea frecuente de sida y KS. La transmisión de HHV-8 también se ha relacionado con trasplantes de órganos, uso de drogas intravenosas y transfusiones de sangre; sin embargo, la transmisión hematológica en Estados Unidos aparentemente es mínima o inexistente.

La infección primaria por el HHV-8 en niños inmunocompetentes se acompaña de fiebre y un eritema maculopapular. Entre los individuos con una inmunidad íntegra, la regla es una infección asintomática crónica y las neoplasias por lo general se forman cuando existe inmunodepresión. Los pacientes inmunodeprimidos exhiben fiebre, esplenomegalia, hiperplasia linfoide, pancitopenia o KS de inicio rápido. El análisis cuantitativo del DNA de HHV-8 sugiere predominio de las células infectadas latentes en las lesiones del KS y multiplicación lítica frecuente en la enfermedad multicéntrica de Castleman.

El tratamiento antirretroviral efectivo de los pacientes con sida ha reducido sobremanera la frecuencia de KS entre las personas con HHV-8 y VIH en las regiones con abundantes recursos. El HHV-8 es sensible *in vitro* al ganciclovir, foscarnet y cidofovir. En un estudio clínico pequeño, aleatorizado, con doble anonimato y comparativo con placebo, se observó que el valganciclovir oral administrado una vez al día reduce la multiplicación del HHV-8. No obstante, aún no se demuestran los beneficios clínicos del valganciclovir ni de otros fármacos en la infección por el HHV-8. Se ha demostrado que el sirolimús inhibe el avance del KS dérmico en los receptores de trasplantes renales ofreciendo al mismo tiempo una inmunodepresión efectiva.

220e Molusco contagioso, viruela de los simios y otras infecciones por poxvirus

Fred Wang

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

La familia de los poxvirus comprende un gran número de virus con DNA similares, que infectan diversos vertebrados hospedadores. Los virus de esta categoría que causan infecciones en los humanos, los sitios geográficos donde se localizan, los hospedadores que sirven de reservorio y las manifestaciones principales se incluyen en este capítulo. Las infecciones causadas por orthopoxvirus, como el de la viruela (variola major) **(cap. 261e)**, o el virus zoonótico de la viruela de simios, pueden ocasionar una enfermedad generalizada y potencialmente letal en humanos.

221 Infecciones por parvovirus

Kevin E. Brown

Los parvovirus, miembros de la familia Parvoviridae, son virus pequeños (diámetro de casi 22 nm), sin cubierta y de forma icosaédrica con un genoma de DNA monocatenario de casi 5 000 nucleótidos. Para multiplicarse, dependen de la división rápida de las células del hospedador o de otros virus auxiliares. Cuando menos cuatro grupos de parvovirus infectan al ser humano: parvovirus B19 (B19V), dependoparvovirus (AAV, *virus adenoasociados*), virus PARV4/5 y bocavirus humanos (HBoVs). Los dependoparvovirus humanos no son patógenos, por lo que no se describirán en este capítulo.

PARVOVIRUS B19

DEFINICIÓN

Es el prototipo del género *Erythroparvovirus*. Con base en la secuencia viral, se dividen en tres genotipos (llamados 1, 2 y 3), pero se ha descrito un solo tipo antigénico de B19V. En la mayor parte del mundo predomina el genotipo 1; el genotipo 2 rara vez causa infecciones agudas, y el genotipo 3 al parecer predomina en algunas regiones del occidente de África.

EPIDEMIOLOGÍA

El B19V infecta exclusivamente al ser humano y la infección es endémica en casi todo el mundo. Se transmite principalmente por vía respiratoria causando eritema y artralgias. Hacia los 15 años de edad, casi 50% de los niños exhibe IgG detectable; esta cifra se eleva a más de 90% en ancianos. En las embarazadas, la seroconversión anual calculada es de casi 1%. Dentro de los contactos familiares, la infección secundaria alcanza 50 por ciento.

No es raro detectar una concentración elevada de B19V en la sangre (véase "Patogenia" más abajo). El virus se transmite por medio de transfusiones, principalmente de componentes almacenados. Para reducir el riesgo de transmitirlo, el plasma almacenado se analiza por medio de amplificación de ácidos nucleicos, descartando al que contiene una concentración elevada. El B19V es resistente a la desactivación tanto por calor como por solventes o detergentes.

PATOGENIA

El B19V se multiplica principalmente en los precursores eritroides. Esta especificidad es secundaria en parte a la distribución limitada en los tejidos del receptor principal de B19V, el antígeno sanguíneo del grupo P (globósido). La infección propicia una viremia de gran concentración, donde es posible detectar más de 10^{12} partículas virales (o UI)/mL en la sangre durante el apogeo (fig. 221-1) y los efectos citotóxicos inducidos por el virus interrumpen la producción de eritrocitos. En inmunocompetentes, la viremia y eritropoyesis reprimida son pasajeras y desaparecen en cuanto se forman los anticuerpos IgM e IgG. En los individuos con eritropoyesis normal, la hemoglobina desciende muy poco; sin embargo, en aquellos con eritropoyesis exagerada (principalmente con anemia hemolítica) la eritropoyesis reprimida induce una crisis pasajera con anemia pronunciada (fig. 221-1). Asimismo, cuando un individuo no produce una respuesta de anticuerpos neutralizantes (o después de una infección materna, como un feto) y detiene la infección lítica, la producción eritrocítica disminuye y aparece anemia crónica (fig. 221-1).

La fase de la enfermedad gobernada por el sistema inmunitario, que empieza entre dos y tres semanas después de la infección conforme culmina la respuesta de IgM, se manifiesta en forma de eritema de la quinta enfermedad con artralgias, artritis franca o ambas. Es posible detectar una concentración reducida de DNA del B19V por medio de PCR en sangre y tejidos durante varios meses o años después de la infección aguda. El receptor de

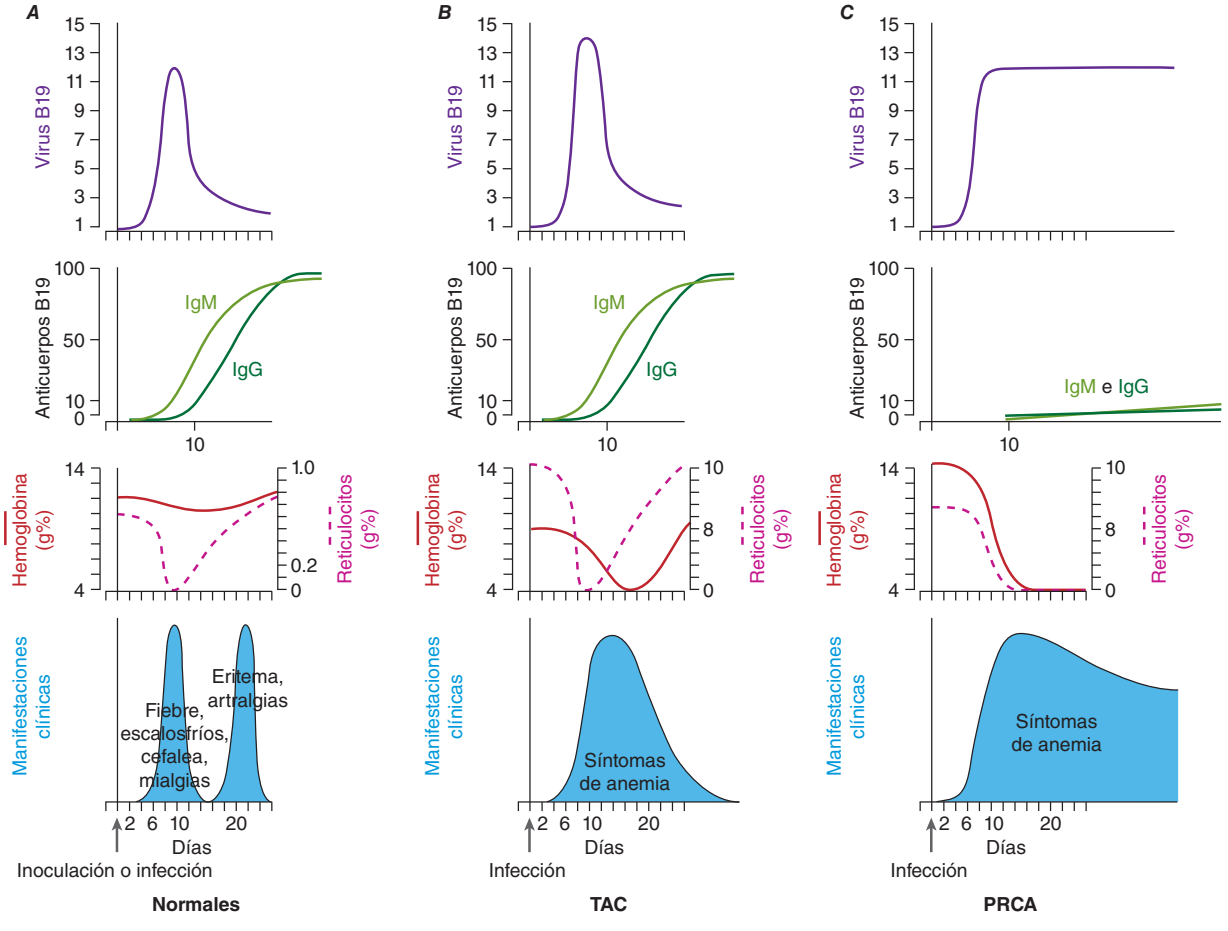


FIGURA 221-1. Esquema cronológico de la infección por el parvovirus B19V en ***A*** normales (eritema infeccioso), ***B*** crisis aplásica pasajera (TAC) y ***C*** anemia crónica/aplasia eritrocítica pura (PRCA). *(Reimpreso con autorización de NS Young, KE Brown: N Eng J Med 350:586, 2004. © 2004 Massachusetts Medeical Society. Derechos reservados.)*

FIGURA 221-2. Niño pequeño con eritema infeccioso, o quinta enfermedad, con el aspecto clásico de "cachetada".

B19V se observa en otras células y tejidos, incluidos los megacariocitos, células endoteliales, placenta, miocardio e hígado. Quizá la infección de estos tejidos por B19V constituye la causa de otras manifestaciones más raras de la infección. Los contados individuos que carecen de antígeno P son resistentes a la infección por el B19V.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Eritema infeccioso La mayor parte de las infecciones por B19V es asintomática o se acompaña de síntomas leves o inespecíficos. La manifestación principal de la infección sintomática es el eritema infeccioso, también conocido como *quinta enfermedad o enfermedad de la mejilla abofeteada* (figs. 25e-1*A* y 221-2). La infección empieza con un periodo prodrómico febril que se manifiesta entre siete y 10 días después del contacto y el eritema facial clásico aparece varios días después; entre dos y tres días más tarde el eritema se extiende hacia las extremidades con una configuración reticular como encaje. Sin embargo, su intensidad y distribución varían y el eritema por B19V es difícil de distinguir de otros exantemas virales. Los adultos no suelen manifestar el fenómeno de la "mejilla abofeteada" sino que refieren artralgias, con o sin eritema macular.

Síndrome de poliartropatía Si bien es rara en los niños, la artropatía tiene una frecuencia aproximada de 50% en los adultos y es más frecuente en mujeres que en varones. La distribución de las articulaciones afectadas suele ser simétrica, principalmente en las de las manos y ocasionalmente los tobillos, rodillas y muñecas. Casi siempre se resuelve en unas cuantas semanas, pero los síntomas recurrentes persisten durante varios años. Esta enfermedad simula una artritis reumatoide y a menudo se descubre factor reumatoide en el suero. La infección por el B19V desencadena un cuadro reumatoide en algunos pacientes y se ha vinculado con artritis idiopática juvenil.

Crisis aplásica pasajera La mayoría de los pacientes con infección por el B19V padece reticulocitopenia pasajera asintomática. Sin embargo, en los pacientes que dependen de una producción rápida y continua de eritrocitos, la infección provoca una crisis aplásica pasajera (TAC , *transient aplastic crisis*). Estos pacientes son aquellos con enfermedades hemolíticas, hemoglobinopatías, enzimopatías eritrocíticas y anemias hemolíticas autoinmunitarias. Manifiestan síntomas de anemia acentuada (algunas veces mortal) y una cuenta reducida de reticulocitos; el examen de médula ósea revela ausencia de precursores eritroides y pronormoblastos gigantes característicos. Como su nombre lo indica, el cuadro es pasajero y la anemia desaparece una vez que cesa la infección citopática en los precursores eritroides.

Aplasia eritrocítica pura y anemia crónica Se han publicado casos de una infección crónica por el B19V en gran variedad de pacientes inmunodeprimidos, incluidos los que padecen inmunodeficiencia congénita, sida (cap. 226), trastornos linfoproliferativos (principalmente leucemia linfocítica aguda) y receptores de trasplantes (cap. 169). Estos pacientes manifiestan anemia persistente con reticulocitopenia, concentración reducida o ausente de IgG anti-B19V, concentración elevada de DNA del B19V en suero y, en muchos casos, pronormoblastos gigantes diseminados en la médula ósea. En algunos también se dañan los linajes hematológicos no eritroides. Se han observado neutropenia, linfopenia y trombocitopenia pasajeras (incluida púrpura trombocitopénica idiopática). Otras veces B19V causa un síndrome hemofagocítico.

Los estudios más recientes realizados en Papúa Nueva Guinea y Ghana, donde el paludismo es endémico, sugieren que la infección simultánea por *Plasmodium* y B19V constituye un factor importante para anemia grave en los niños pequeños. Es necesario realizar más estudios para establecer si esta infección contribuye a la anemia en otras regiones con paludismo.

Hidropesía fetal La infección por el B19V durante el embarazo provoca hidropesía fetal, aborto o ambos. El riesgo de infección fetal trasplacentaria es de casi 30% y el riesgo de aborto (principalmente al principio del segundo trimestre) es de casi 9%. El riesgo de infección congénita es <1%. El B19V no es teratógeno, pero existen publicaciones anecdóticas de lesión ocular y anomalías del SNC. También se han descrito algunos casos de anemia congénita. El B19V probablemente causa entre 10 y 20% de los casos de hidropesía no inmunitaria.

Manifestaciones poco comunes La infección por el B19V rara vez causa hepatitis, vasculitis, miocarditis, glomeruloesclerosis o meningitis. También se han descrito diversas manifestaciones cardiacas, anomalías del SNC e infecciones autoinmunitarias. Es posible detectar DNA del B19V por medio de PCR durante varios años en diversos tejidos, pero se desconoce la importancia de este dato si bien su interpretación genera confusión sobre su relación con la enfermedad por el B19V.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección por el B19V en el individuo inmunocompetente por lo general se establece al detectar anticuerpos IgM anti-B19V (cuadro 221-1). Durante el eritema infeccioso y hacia el tercer día de TAC en

CUADRO 221-1 Enfermedades vinculadas con el parvovirus humano B19 y métodos para diagnosticarlo

Enfermedad	Hospedador(es)	IgM	IgG	PCR	PCR cuantitativa
Quinta enfermedad	Niños sanos	Positiva	Positiva	Positiva	$>10^4$ UI/mL
Síndrome de poliartropatía	Adultos sanos (más frecuente en mujeres)	Positiva en los primeros 3 meses	Positiva	Positiva	$>10^4$ UI/mL
Crisis transitoria de anemia aplásica	Pacientes con eritropoyesis excesiva	Negativa/positiva	Negativa/positiva	Positiva	Con frecuencia $>10^{12}$ UI/mL, pero desciende rápidamente
Anemia persistente/aplasia eritrocítica pura	Pacientes con inmunodeficiencia	Negativa/débilmente positiva	Negativa/débilmente positiva	Positiva	Con frecuencia $>10^{12}$ UI/mL pero es de $>10^6$ sin tratamiento
Hidropesía fetal/anemia congénita	Feto (<20 semanas)	Negativa/positiva	Positiva	Positiva en líquido amniótico o tejidos	No aplica

Abreviaturas: UI, unidades internacionales (1 UI = casi 1 genoma); PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

los pacientes con anomalías hematológicas es posible detectar IgM; estos anticuerpos permanecen detectables durante unos tres meses. La IgG anti-B19V se detecta alrededor del séptimo día de la enfermedad y persiste durante el resto de la vida. Para diagnosticar una TAC incipiente o anemia crónica, se debe realizar un análisis cuantitativo de DNA de B19V. Si bien la concentración de B19V desciende rápidamente mientras se forma la respuesta inmunitaria, el DNA se detecta por medio de PCR durante varios meses o incluso años después de la infección, aún en personas sanas. Por tanto, se debe utilizar la PCR cuantitativa. Durante la infección aguda en la culminación de la viremia es posible detectar $>10^{12}$/UI/mL de suero de DNA del B19V; sin embargo, la concentración desciende rápidamente en dos días. Los pacientes con crisis aplásicas o anemia crónica inducida por el B19V casi siempre tienen $>10^5$ DNA de B19V/mL.

TRATAMIENTO INFECCIÓN POR PARVOVIRUS B19

No existe ningún antiviral efectivo contra el B19V y el tratamiento por lo general es sintomático. La TAC precipitada por el B19V a menudo requiere de tratamiento sintomático con transfusiones de sangre. En los pacientes que reciben quimioterapia, la interrupción temporal del tratamiento tiene como resultado una respuesta inmunitaria con resolución de los síntomas. Cuando esta estrategia fracasa o no es posible aplicarla, la administración de inmunoglobulina comercial (IVIg; Gammagard, Sandoglobulina) de donandores sanos de sangre cura o atenúa la infección persistente en el paciente inmunodeprimido. Por lo general, la dosis utilizada es de 400 mg/kg diarios durante cinco a 10 días. Al igual que los pacientes con TAC, los pacientes inmunodeprimidos con infección persistente se consideran contagiosos. La administración de IVIg carece de utilidad en caso de eritema infeccioso o poliartropatía por el B19V. En ciertos casos de hidropesía fetal la transfusión intrauterina de sangre evita el aborto.

PROFILAXIA

Ninguna vacuna ha sido aprobada para evitar la infección por B19V, pero se sabe que las vacunas a base de partículas como virus B19V expresadas en las células del insecto son altamente inmunógenas. Los estudios clínicos de fase 1 sobre una supuesta vacuna fueron suspendidos por sus efectos adversos.

PARV4/5

DEFINICIÓN

La secuencia viral PARV4 se detectó inicialmente en un paciente con un síndrome viral agudo. Luego se detectaron secuencias similares, incluida la PARV5, en depósitos de plasma. La secuencia del DNA de PARV4/5 difiere de la de los demás parvovirus y este virus actualmente se clasifica como miembro del género recién descrito, *Tetraparvovirus*.

EPIDEMIOLOGÍA

En los concentrados de plasma a menudo se detecta DNA de PARV4, pero a menor concentración que el DNA de B19V que se observaba antes de someter el concentrado a detección sistemática. La concentración más elevada de DNA de PARV4 y anticuerpos IgG en los tejidos (médula ósea y tejido linfoide) y suero de los adictos a drogas intravenosas que en las muestras correspondientes de testigos, sugiere que el virus se transmite principalmente por vía parenteral en Estados Unidos y Europa. En otras partes del mundo los indicios de una transmisión no parenteral es limitada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hasta la fecha, la infección por PARV4/5 se ha vinculado con una enfermedad clínica muy leve (eritema, elevación pasajera de la aminotransferasa o ambos).

BOCAVIRUS HUMANO

DEFINICIÓN

Los bocavirus de animales producen síntomas respiratorios leves y enteritis en los animales jóvenes. Originalmente el HBoV1 se identificó en el aparato respiratorio de los niños pequeños con infecciones de las vías respiratorias bajas. Recientemente se identificaron HBoV1 y los virus análogos HBoV2, HBoV3 y HBoV4 en muestras fecales de seres humanos.

EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios seroepidemiológicos en partículas como virus HBoV sugieren que la infección por el bocavirus humano es frecuente. La mayoría de las personas en todo el mundo ya ha sufrido esta infección antes de los cinco años de edad.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En 2 a 20% de los niños con infección respiratoria aguda se detecta DNA de HBoV1, a menudo en presencia de otros microorganismos patógenos y en estas circunstancias se desconoce la repercusión que tiene HBoV1 en la patogenia de la enfermedad. El cuadro clínico por HBoV1 se acompaña de indicios de infección primaria (seroconversión de IgG o presencia de IgM), DNA de HBoV1 en suero o concentración elevada de DNA de HBoV1 ($>10^4$ copias genómicas/mL) en las secreciones del aparato respiratorio. Los síntomas son similares a los de otras infecciones respiratorias virales y frecuentemente se mencionan tos y sibilancias. No existe un tratamiento específico para la infección por bocavirus. Tampoco se conoce bien el papel que tienen los bocavirus humanos en la gastroenteritis infantil.

222 Infecciones por el virus del papiloma humano

Aaron C. Ermel, Darron R. Brown

La investigación de la infección por el virus del papiloma humano (HPV, *human papillomavirus*) comenzó a principios del decenio de 1980, después que Harold zur Hausen postuló que la infección con estos virus se relacionaba con el cáncer cervicouterino. Ahora se reconoce que la infección genital por HPV es en extremo frecuente y produce cuadros clínicos que van desde la infección asintomática a las verrugas genitales (*condilomas acuminados*), lesiones displásicas o cánceres invasores del ano, pene, vulva, vagina y cuello uterino; además de un subgrupo de cánceres bucofaríngeos. Este capítulo describe la epidemiología del HPV en general y como patógeno; la evolución natural de las infecciones por HPV y los cánceres relacionados; las estrategias para prevenir la infección por HPV y la enfermedad relacionada y las modalidades terapéuticas.

PATOGENIA

Generalidades moleculares El HPV es un virus de DNA bicatenario, icosaédrico, sin envoltura, con 8 000 pares de bases, con un diámetro de 55 nm. Como el de otros papilomavirus, el genoma del HPV consiste en una región génica temprana (E, *early*), una región génica tardía (L, *late*) y una región no codificante que contiene elementos reguladores. Las proteínas E1, E2, E5, E6 y E7 se expresan en la fase temprana del ciclo de crecimiento y son necesarias para la replicación viral y la transformación celular. Las proteínas E6 y E7 producen transformación celular maligna porque se dirigen contra las moléculas reguladoras del ciclo celular humano p53 y Rb (proteína del retinoblastoma), respectivamente, y las degradan. La traducción de los transcritos L1 y L2, y el corte y empalme del transcrito E1^E4 ocurren más tarde. El gen L1 codifica la proteína principal de la cápside de 54-kDa que confirma la mayor parte de la cubierta viral; la proteína menor L2 de 77-kDa constituye un menor porcentaje de la masa de la cápside.

Se han identificado más de 125 tipos de HPV, que se designan con números según una secuencia única del gen L1. Cerca de 40 tipos de HPV se encuentran de manera regular en la región anogenital y se subdividen en categorías de alto y bajo riesgo con base en el riesgo relacionado de cáncer cervicouterino. Por ejemplo, HPV-6 y HPV-11 producen verrugas genitales y ~10% de las lesiones del cuello uterino de grado bajo, por lo que se designan de bajo riesgo. HPV-16 y HPV-18 causan lesiones displásicas y cánceres invasores del cuello uterino, y se consideran de alto riesgo.

HPV se dirige contra los queratinocitos basales después que algún traumatismo diminuto haya expuesto células al virus. El ciclo de replicación de HPV se completa cuando los queratinocitos se diferencian. Los viriones se ensamblan en los núcleos de los queratinocitos diferenciados y pueden detectarse al microscopio electrónico. La infección se transmite por contacto con el virus contenido en estos queratinocitos descamados (o con el virus libre) de una persona infectada.

Respuesta inmunitaria a la infección por HPV La respuesta inmunitaria mediada por células tiene una función importante para controlar el avance natural de la infección por HPV. El examen histológico de las lesiones en personas con regresión de las verrugas genitales demuestra infiltración de células T y macrófagos. La regulación de las células T CD4+ es muy importante para controlar las infecciones por HPV, como lo demuestran las tasas de infección y enfermedad más altas entre personas inmunodeprimidas, sobre todo las infectadas con VIH. Es posible medir las respuestas de las células T específicas contra las proteínas de HPV; al parecer las más importantes son las proteínas E2 y E6. En mujeres con infección cervicouterina por HPV-16, una potente respuesta de células T contra la proteína E2 de HPV-16 se acompaña de una falta de progresión de la enfermedad cervicouterina.

La infección genital natural por HPV da origen a una respuesta de anticuerpos séricos sólo en 60 a 70% de las personas porque no existe una fase virémica durante la infección. La presencia de anticuerpos neutralizadores proporciona una protección significativa, aunque incompleta, contra la infección recurrente por el tipo específico. Es probable que los anticuerpos séricos lleguen al epitelio del cuello uterino y sus secreciones por trasudación o exudación. Por tanto, la protección contra la enfermedad se relaciona con la cantidad de anticuerpos neutralizadores en el sitio de infección y dura mientras la cantidad de dichos anticuerpos sea suficiente.

EPIDEMIOLOGÍA Y EVOLUCIÓN NATURAL DE LA NEOPLASIA MALIGNA RELACIONADA CON HPV

Población general El HPV se transmite por coito, sexo oral y quizá por tocar los genitales de la pareja. En los estudios transversales y longitudinales, casi 40% de las mujeres jóvenes tienen indicios de infección por HPV, con picos en la adolescencia y principio del tercer decenio de edad, poco después del primer coito. El número de parejas sexuales durante toda la vida se relaciona con la probabilidad de infección por HPV y el riesgo subsiguiente de una neoplasia maligna vinculada con este virus. La infección por HPV puede desarrollarse en una persona monógama cuya pareja esté infectada. La mayor parte de las infecciones por HPV se vuelven indetectables después de seis a nueve meses. Sin embargo, con el seguimiento prolongado y el muestreo frecuente, los mismos tipos de HPV pueden detectarse de nuevo semanas o meses después de haber sido indetectables. Todavía se discute si esta detección episódica indica la latencia viral seguida de reactivación o una nueva infección con el mismo tipo de HPV.

Aunque HPV es el agente causal de varios cánceres, la mayor atención se ha puesto en el cáncer cervicouterino, el segundo cáncer más frecuente en mujeres de todo el mundo que afecta a más de 500 000 mujeres y mata a más de 275 000 cada año. Más de 85% de todos los casos y muertes por cáncer cervicouterino ocurre en mujeres que viven en países de bajos ingresos, sobre todo en África subsahariana, Asia, Sudamérica y Centroamérica. Veinticinco años de evidencia muestran que HPV causa casi 100% de los cánceres cervicouterinos. La infección por este virus es el factor de riesgo más significativo para el cáncer cervicouterino; los riesgos relativos varían de 10 a 20 y hasta más de 100 en estudios prospectivos y de casos y controles, respectivamente. El tiempo desde la infección con HPV y el diagnóstico de cáncer cervicouterino puede ser >20 años. La incidencia de esta neoplasia maligna alcanza su nivel máximo en los decenios quinto y sexto de vida en las mujeres de países desarrollados, pero hasta un decenio antes entre las que viven en países con recursos escasos. Las portadoras persistentes de tipos oncógenos de HPV tienen mayor riesgo de displasia de grado alto y cáncer cervicouterino. No se sabe por qué sólo ciertas infecciones por HPV generan una neoplasia maligna. No se cuenta con biomarcadores que permitan predecir cuáles mujeres desarrollarán cáncer. En general, la inmunosupresión tiene una participación significativa en la detección repetida/reactivación de infecciones por HPV, mientras que otros factores como el tabaquismo, cambios hormonales, infección por *Chlamydia* y deficiencias nutricionales favorecen la persistencia del virus y el cáncer.

La *International Agency for Research on Cancer* concluye que los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59 de HPV son carcinógenos para el cuello uterino. HPV-16 es muy virulento y causa 50% de los cánceres del cuello uterino. En todo el mundo, HPV-16 y HPV-18 causan 70% de los carcinomas epidermoides y 85% de los adenocarcinomas cervicouterinos. Los tipos oncógenos distintos a HPV-16 y HPV-18 causan 30% restante de estas neoplasias. HPV-16 y HPV-18 también producen casi 90% de los cánceres anales en todo el mundo. Aunque la infección oncógena por HPV es necesaria para el desarrollo de la neoplasia maligna del cuello uterino, sólo ~3 a 5% de las mujeres infectadas desarrolla este cáncer, incluso en ausencia de detección citológica.

Además del cáncer cervicouterino y anal, otros tumores relacionados con HPV incluyen el cáncer vulvar y vaginal, que se relacionan con HPV en 50 a 70% de los casos; cáncer peniano, causado por HPV en 50% de los casos, y carcinoma epidermoide bucofaríngeo (OPSCC, *oropharyngeal squamous cell carcinoma*). En los últimos 20 años se ha desarrollado una epidemia de OPSCC relacionada con infección oncógena con HPV (sobre todo HPV-16). Las tasas anuales de OPSCC en varones en Estados Unidos ha aumentado de una cifra baja de 0.27 casos/100 000 en 1973 a 0.57/100 000 en 2004; las tasas en mujeres se han mantenido relativamente estables en ~0.17/100 000 por año. El aumento en la incidencia de OPSCC es mayor entre los varones blancos de 40 a 50 años de edad. Se diagnosticaron casi 14 000 nuevos casos en Estados Unidos en 2013. Las tasas anuales de OPSCC en la base de la lengua y en amígdala han aumentado de manera drástica, en 1.3 y 1.6%, respectivamente. Existen menos datos sobre OPSCC en países en vías de desarrollo.

Efectos de VIH en la enfermedad por HPV La infección con VIH acelera la evolución natural de las infecciones por HPV. Las personas infectadas tienen mayor probabilidad que otras de desarrollar verrugas genitales y lesiones más resistentes al tratamiento. La infección por VIH se ha relacionado de manera congruente con lesiones cervicouterinas premalignas, como la neoplasia intraepitelial del cuello uterino (CIN, *cervical intraepithelial neoplasia*) de grado bajo y la CIN 3, precursora inmediata del cáncer del cuello uterino. Las mujeres con VIH/sida tienen tasas mucho más altas de cáncer cervical y de algunos subtipos de tumores vulvares, vaginales y bucofaríngeos que las mujeres de la población general. Los estudios indican una relación directa entre las cifras bajas de linfocitos T CD4+ y el riesgo de cáncer cervicouterino. Algunos estudios muestran una menor probabilidad de infección por HPV y lesiones cervicouterinas premalignas en mujeres con VIH que reciben tratamiento antirretroviral (ART, *antiretroviral therapy*). La incidencia de cáncer del cuello uterino entre mujeres con VIH no ha tenido cambios significativos desde que se introdujo el ART, quizá por las infecciones preexistentes con HPV oncógeno.

Se espera que la carga de cánceres relacionados con HPV aumente en pacientes infectados con VIH debido a su esperanza de vida prolongada, posible con ART. Para las mujeres de países en desarrollo en los que la detección de cáncer cervicouterino no es muy accesible, esta situación puede tener consecuencias sustanciales. Por tanto, la aclaración de interacciones de la infección por VIH y el cáncer de cuello uterino con cofactores como la dieta, otras infecciones de transmisión sexual y exposiciones ambientales es un tema de investigación, con posibles implicaciones enormes para las mujeres que viven en países con ingresos bajos e intermedios.

Similar a la del cáncer cervicouterino, la incidencia de cáncer anal depende mucho de la infección con VIH. Los varones homosexuales infectados con VIH y las mujeres infectadas con este virus tienen tasas mucho más altas de cáncer anal que las poblaciones sin VIH. En particular, la incidencia es de hasta 130 casos/100 000 en varones homosexuales con VIH, a diferencia de sólo 5 casos/100 000 entre los varones homosexuales sin VIH. El advenimiento del ART no ha influido en la incidencia de cáncer anal y la neoplasia intraepitelial anal de grado alto en la población infectada con VIH.

Existe más información sobre la detección, prevención y tratamiento en la población con VIH en la página de Internet del *Department of Health and Human Services* (aidsinfo.nih.gov/guidelines).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR HPV

El HPV infecta la vulva, vagina y cuello uterino; la uretra, pene y el escroto. Las infecciones perianales ocurren en ambos géneros. Las **figuras 222-1, 222-2 y 222-3** muestran verrugas vulvares, condiloma acuminado del cuerpo peniano y verrugas penianas y escrotales, respectivamente. Las verrugas genitales se deben sobre todo a HPV-6 o HPV-11; su superficie es lisa o áspera. Las verrugas penianas casi siempre miden 2 a 5 mm de diámetro y a menudo se encuentran en grupos. Un segundo tipo de lesión peniana, la placa queratósica, se eleva un poco sobre el epitelio normal, con superficie áspera, a menudo pigmentada. Las verrugas vulvares son pápulas blandas blanquecinas, sésiles o con múltiples proyecciones digitiformes finas. Por lo general, estas lesiones se localizan en el introito y en los labios. En las áreas no mucosas, las lesiones tienen apariencia similar a las de los varones: secas y queratósicas. Las lesiones vulvares pueden verse como pápulas lisas, a veces pigmentadas, pueden ser confluentes. Las lesiones vaginales se ven como múltiples áreas de papilas alargadas. La biopsia de las lesiones vulvares o vaginales puede revelar malignidad, que no siempre se identifica de manera confiable en la exploración clínica.

FIGURA 222-1. Verrugas vulvares. *(Descargado de http://www.2a.cdc.gov/stdtraining/ready-to-use/Manuals/HPV/hpv-slides-2013.pdf.)*

Las infecciones subclínicas del cuello uterino por HPV son frecuentes y el cuello uterino puede verse normal en la exploración. Las lesiones cervicouterinas a menudo se ven como proliferaciones papilares cercanas a la zona de transformación. Las pacientes que desarrollan cáncer cervicouterino derivado de infección por HPV pueden tener diversos síntomas. Los carcinomas tempranos se ven erosionados y sangran con facilidad. Los carcinomas más avanzados se ven como lesiones ulceradas o como una tumoración del cuello uterino exofítica. Algunos carcinomas del cuello uterino se localizan en el conducto cervicouterino y pueden ser difíciles de ver. También se han descrito hemorragia, síntomas de una tumoración en las etapas avanzadas y enfermedad metastásica, que puede manifestarse como obstrucción intestinal o vesical por la extensión directa del tumor.

Los pacientes con cáncer epidermoide del ano tienen formas de presentación más variadas. Las más frecuentes incluyen hemorragia rectal y dolor o la sensación de una masa. De los pacientes con cáncer anal, 20% no tiene síntomas específicos al momento del diagnóstico, la lesión se encuentra de manera fortuita.

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR HPV: VACUNAS

Las vacunas eficaces para evitar la infección por HPV y la enfermedad relacionada con este virus son un avance sustancial del decenio pasado. Las vacunas utilizan partículas semejantes al virus (VLP, *virus-like particles*) que consisten en la proteína principal de la cápside L1 de HPV. La proteína L1 se autoensambla en VLP cuando se expresa en las células eucariotas (o sea, levaduras para la vacuna de Merck y células de insectos para la vacuna de GlaxoSmithKline; véase más adelante). Estas VLP contienen los mismos epítopos que el virión HPV. Sin embargo, no contienen material genético y no transmiten la infección. La inmunogenicidad de las vacunas contra HPV depende del desarrollo de anticuerpos neutralizadores conformacionales contra los epítopos presentados en las cápsides virales.

FIGURA 222-2. Condilomas acuminados en el cuerpo del pene.

FIGURA 222-3. Verrugas penianas y escrotales. *(Reimpreso de K Wolff, RA Johnson, AP Saavedra: Fitzpatrick´s Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology, 7th ed. New York, McGraw-Hill, 2013.)*

Varios estudios extensos demostraron el alto grado de seguridad y eficacia de las vacunas de HPV. Hasta ahora, la evidencia muestra una eficacia alta y sostenida contra la enfermedad causada por los tipos de HPV representados en la vacuna (HPV-6, 11, 16 y 18 en la vacuna de Merck, y HPV 16 y 18 en la vacuna de GlaxoSmithKline). Sin embargo, ninguna de las vacunas ha tenido un efecto terapéutico contra la infección activa o la enfermedad.

Vacuna bivalente La vacuna bivalente de VLP L1 (HPV-16 y HPV-18), se encuentra disponible en el mercado, se aplica por vía IM en los meses 0, 1 y 6. Esta vacuna se probó en 18 644 mujeres de 15 a 25 años de edad residentes de Estados Unidos, Sudamérica, Europa y Asia. Los criterios de valoración primarios del estudio incluyeron la eficacia de la vacuna contra infecciones persistentes con HPV-16 y HPV-18. Los investigadores también valoraron la eficacia de la vacuna contra CIN grado 2 o mayor causada por HPV-16 y HPV-18 en mujeres sin señales iniciales de infección con estos tipos de HPV; en estas mujeres, la eficacia de la vacuna fue de 94.9% (intervalo de confianza [CI] a 95%, 87.7 a 98.4) contra CIN ≥2 relacionada con HPV-16 o HPV-18, 91.7% (CI 95%, 66.6 a 99.1) contra CIN ≥3 y 100% (CI 95%, −8.6 a 100) contra adenocarcinoma *in situ*.

Los episodios adversos se evaluaron en estudios fase 3 en un subgrupo de 2 077 mujeres que recibieron la vacuna bivalente y 3 080 mujeres (controles) que recibieron la vacuna para hepatitis A. Los episodios adversos en el sitio de inyección (dolor, enrojecimiento e inflamación) y los episodios adversos sistémicos (fatiga, cefalea y mialgia) fueron más frecuentes en el grupo con la vacuna para HPV que en el grupo control. Hubo episodios adversos graves (sobre todo reacciones en el sitio de inyección), enfermedad crónica nueva o trastornos médicos significativos en 3.5% de las receptoras de la vacuna para HPV y en 3.5% de las mujeres que recibieron la vacuna de control.

La vacuna bivalente está aprobada en Estados Unidos para la prevención del cáncer cervicouterino, CIN ≥2, adenocarcinoma *in situ* y CIN 1 causados por HPV-16 y HPV-18. Esta vacuna está aprobada para aplicación a niñas y mujeres de nueve a 25 años de edad.

Vacuna tetravalente La vacuna tetravalente de VLP L1 (HPV tipos 6, 11, 16 y 18), se encuentra disponible en el mercado, se aplica por vía intramuscular en los meses 0, 2 y 6. Un análisis de eficacia combinada basada en los datos de cuatro estudios clínicos doble ciego con asignación al azar incluyeron 20 000 participantes, demostró que la eficacia de la vacuna contra verrugas genitales externas fue de 98.9% (CI 95%, 93.7 a 100). Su eficacia fue de 95.2% (CI 95%, 87.2 a 98.7) para proteger contra CIN, de 100%

(CI 95%, 92.9 a 100) contra CIN 2/3 relacionada con HPV 16 o 18 o adenocarcinoma *in situ*, y de 100% (CI 95%, 55.5 a 100.0) contra la neoplasia intraepitelial vulvar grados 2 y 3 (VIN 2/3) relacionada con HPV-16 o 18 y neoplasia intraepitelial vaginal grados 2 y 3 (VaIN 2/3).

Se cuenta con datos de seguridad de la vacuna tetravalente contra HPV de siete estudios clínicos que incluyeron casi 12 000 niñas y mujeres de nueve a 26 años de edad que recibieron la vacuna, y ~10 000 que recibieron un placebo. Un porcentaje más alto de mujeres jóvenes informaron episodios adversos en el sitio de inyección en el grupo con la vacuna que en los grupos con placebo que contenía aluminio o solución salina. Los porcentajes de episodios adversos sistémicos informados fueron semejantes entre las receptoras de la vacuna y del placebo, y la mayoría de las participantes los describieron como leves o moderados. Los tipos de episodios adversos graves fueron semejantes en ambos grupos. Diez personas que recibieron la vacuna tetravalente y siete que recibieron placebo murieron durante los estudios, ningún deceso se consideró relacionado con la vacuna.

Durante los estudios de la vacuna tetravalente, se recopilaron datos de vigilancia sobre el desarrollo de nuevos trastornos médicos hasta por cuatro años después de la vacunación. No se encontraron diferencias con significancia estadística en la incidencia de cualquier trastorno médico entre las receptoras de la vacuna y de placebo; este resultado indicó un perfil de seguridad muy adecuado. Una revisión de seguridad reciente de la *U.S. Food and Drug Administration* y los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) examinó los eventos relacionados con *Gardasil* que se habían informado al *Vaccine Adverse Events Reporting System*. Los episodios adversos fueron congruentes con los observados en estudios de seguridad previos de la vacuna. Hay que señalar que las tasas de síncope y episodios trombóticos venosos fueron más altos con *Gardasil* que los documentados para otras vacunas.

La vacuna tetravalente está aprobada para 1) vacunación de niñas y mujeres de nueve a 26 años de edad para prevenir verrugas genitales y cáncer cervicouterino causados por HPV tipos 6, 11, 16 y 18; 2) vacunación de la misma población para prevenir lesiones premalignas o displásicas, incluido el adenocarcinoma del cuello uterino *in situ*, CIN 2/3, VIN 2/3, VaIN 2/3 y CIN 1; 3) vacunación de niños y varones de nueve a 26 años de edad para prevenir las verrugas genitales causadas por HPV tipos 6 y 11, y 4) vacunación de personas de nueve a 26 años de edad para prevenir el cáncer y lesiones premalignas anales relacionadas con los tipos 6, 11 y 16 y 18 de HPV.

Protección cruzada con las vacunas contra HPV Las mujeres vacunadas con cualesquiera de las vacunas disponibles producen anticuerpos neutralizadores contra los tipos de HPV relacionados con el 16 o 18. Los análisis de datos de estudios clínicos sugieren que ambas vacunas ofrecen protección cruzada contra tipos del virus no incluidos en la vacuna. La vacuna bivalente parece más eficaz contra HPV tipos 31, 33 y 45 que la vacuna tetravalente, pero las diferencias en el diseño del estudio dificultan la comparación. Además, la eficacia de la vacuna contra infecciones persistentes por HPV-31 y 45 parece desvanecerse con el tiempo en los estudios con la vacuna bivalente, mientras que la eficacia contra la infección persistente con HPV-16 o 18 se mantuvo estable.

Vacunas de segunda generación Aunque HPV-16 y 18 producen la mayor parte de los cánceres cervicouterino en el mundo, los datos globales muestran que los tipos 31, 33, 35, 45, 52 y 58 de HPV son los siguientes tipos en frecuencia detectados en los cánceres cervicouterinos invasores. Las vacunas de segunda generación que están en desarrollo incorporan VLP de otros tipos HPV oncógenos (distintos a los tipos 16 y 18), incluidos los tipos 31, 33, 45, 52 y 58; los estudios de eficacia están en proceso. Si las vacunas con estos cinco tipos oncógenos adicionales resultan efectivas, los modelos matemáticos calculan que el nivel de protección podría aumentar a 90% de todos los cánceres cervicouterinos epidermoides en todo el mundo.

Recomendaciones para la vacunación El *CDC's Advisory Committee for Immunization Practice* recomienda la administración de la vacuna tetravalente para HPV, con el programa usado en los estudios de la vacuna, a todos los niños y niñas de 11 y 12 años de edad, así como a varones y mujeres de 13 a 26 años de edad que no hayan recibido la vacuna antes o que no hayan completado una serie completa. Para las mujeres, no se recomienda la prueba de Papanicolaou ni la detección de DNA de HPV antes de la vacunación. Después de la inmunización se recomienda la prueba de Papanicolaou para detectar la enfermedad causada por otros tipos oncógenos de HPV.

PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD RELACIONADA CON HPV

Después de la infección con HPV, la prevención de las enfermedades derivadas de ella depende de la detección. Las mujeres que viven en países en desarrollo y no tienen acceso a programas de detección cervicouterina tienen una tasa más alta de cáncer del cuello uterino y menor tasa de sobrevida específica de cáncer. Cerca de 75% de las mujeres que viven en países desarrollados se sometieron a la detección en los cinco años previos, pero el porcentaje correspondiente en países en desarrollo es de sólo ~5% de las mujeres. Es probable que los obstáculos económicos y logísticos impidan la detección habitual del cáncer cervicouterino en estas poblaciones.

El método principal para la detección del cáncer cervicouterino es la citología del cuello uterino mediante el frotis de Papanicolaou. Los lineamientos de la *American Society of Colposcopy and Cervical Pathology* recomiendan iniciar la detección de cáncer del cuello uterino a los 21 años de edad, sin importar la edad de inicio de la actividad sexual. En las mujeres de 21 a 29 años de edad con resultado normal en la prueba de Papanicolaou, el procedimiento se repite cada tres años. Aunque las adolescentes y mujeres jóvenes a menudo tienen resultado positivo para DNA de HPV, tienen un riesgo muy bajo de cáncer cervicouterino. En este grupo de edad no se recomienda la prueba concomitante, o prueba para DNA de HPV al momento del Papanicolaou, porque la presencia del DNA de HPV no se relaciona con la presencia de neoplasia intraepitelial epidermoide de grado alto. Las mujeres de 30 a 65 años de edad deben realizarse un frotis de Papanicolaou cada tres años, si no se practica prueba para DNA de HPV. El intervalo de detección en este grupo de edad puede ampliarse a cada cinco años si el resultado de la prueba concomitante es negativo. No se recomienda la prueba de HPV para parejas de mujeres con HPV ni para detección de trastornos distintos al cáncer del cuello uterino.

Por ahora no existe un consenso sobre la detección de cáncer anal y sus precursores, incluidas las lesiones intraepiteliales anales de grado alto. Esta falta de claridad se debe a la falta de conocimiento de un tratamiento óptimo para la displasia anal de grado bajo o alto identificada durante la detección citológica. Los lineamientos actuales para el tratamiento de VIH sugieren un posible beneficio con la detección, pero no se ha demostrado un efecto consistente en la morbilidad y la mortalidad por cáncer epidermoide anal.

TRATAMIENTO LESIONES RELACIONADAS CON HPV

RESUMEN Y RECOMENDACIONES GENERALES

Existen diversas modalidades terapéuticas para diversas infecciones por HPV pero ninguna elimina el virus del tejido adyacente al tejido infectado y destruido. La eficacia de los tratamientos está limitada por las recurrencias frecuentes (quizá por la reinfección de una pareja infectada), reactivación del virus latente o autoinoculación de células infectadas cercanas. Los objetivos terapéuticos incluyen prevención de la transmisión viral, erradicación de lesiones premalignas y alivio de síntomas.

Por lo general, el tratamiento tiene éxito para eliminar las lesiones visibles y el tejido con afectación macroscópica. Distintos tratamientos están indicados para las verrugas genitales, enfermedad vaginal y cervicouterina, y afectación perianal y anal.

No existe un tratamiento óptimo para la enfermedad genital por HPV que combine eficacia alta, baja toxicidad, bajo costo y baja tasa de recurrencia. Para las verrugas genitales del pene o la vulva, la crioterapia (véase más adelante) es la más segura, menos costosa y más efectiva. Los lineamientos para el tratamiento de las verrugas genitales se encuentran en la página de Internet de los CDC (www.cdc.gov/std/treatment/2010/genital-warts.htm). Las mujeres con lesiones vaginales deben referirse a un ginecólogo con experiencia en colposcopia y tratamiento de estas lesiones. El tratamiento de la afectación del cuello uterino incluye inspección cuidadosa, biopsia y gradación histopatológica para determinar la gravedad y extensión de la enfermedad. Las mujeres con evidencia de infección del cuello uterino por HPV deben referirse a un ginecólogo familiarizado con HPV y experimentado en colposcopia. El seguimiento óptimo de estas pacientes incluye examen colposcópico del cuello uterino y vagina cada año. Los lineamientos del *American College of Gynecology and Obstetrics* están disponibles para el tratamiento de la displasia y cáncer cervicouterino.

Para las lesiones anales y perianales, la crioterapia y la extirpación quirúrgica son las opciones más seguras y efectivas. Cuando los pacientes tienen lesiones perianales, deben realizarse anoscopia o sig-

moidoscopia; se procede a la biopsia de las lesiones sospechosas para descartar una neoplasia maligna.

OPCIONES TERAPÉUTICAS

En los **cuadros 222-1 y 222-2** se listan los tratamientos disponibles que aplica el paciente y los que administra el médico, respectivamente.

Podofilotoxina La podofilotoxina (solución o gel al 0.05% y crema al 0.15%) induce necrosis del tejido de la verruga genital que cura en unos cuantos días. Es relativamente efectivo y puede aplicarlo el paciente mismo. La podofilotoxina se administra dos veces al día en tres días consecutivos de la semana durante un máximo de cuatro semanas. Los efectos adversos son frecuentes e incluyen dolor, inflamación, erosión, ardor y prurito. Este compuesto no debe usarse en lesiones vaginales, del cuello uterino o anales. Su seguridad durante el embarazo no está confirmada.

Sinecatequinas Las sinecatequinas (ungüento al 15%) se usan para tratar verrugas genitales, pero no deben aplicarse en lesiones vaginales, del cuello uterino o anales. Este producto causa una respuesta inflamatoria cuando se aplica en forma tópica tres veces al día hasta por cuatro meses. Las tasas de eliminación se aproximan a 60% en algunos estudios y las tasas de recurrencia son de 6 a 9%. Los efectos adversos (enrojecimiento, ardor, prurito y dolor en el sitio de aplicación) casi siempre son leves. Se desconoce la seguridad de las sinecatequinas durante el embarazo.

Imiquimod El imiquimod (crema al 5 o 3.75%) es un inmunomodulador tópico que aplica el paciente, se cree que activa las células inmunitarias al unirse con un receptor tipo *toll*, un fenómeno que induce una respuesta inflamatoria. La crema de imiquimod al 5% se aplica en las verrugas genitales al acostarse tres veces por semana hasta por 16 semanas. Las verrugas se eliminan en ~56% de los pacientes, más a menudo en mujeres que en varones; las tasas de recurrencia se aproximan a 13%. Son frecuentes los efectos colaterales inflamatorios locales. Las tasas de eliminación de verrugas genitales con la formulación al 3.75% no son tan altas, pero la duración del tratamiento es menor (aplicación diaria durante un máximo de ocho semanas), y produce menos reacciones adversas locales y sistémicas. El imiquimod no debe usarse para tratar lesiones vaginales, del cuello uterino o anales. No se ha establecido la seguridad de imiquimod durante el embarazo.

Crioterapia La crioterapia (nitrógeno líquido) para las lesiones por HPV produce muerte celular. Las verrugas genitales casi siempre desaparecen después de dos o tres sesiones semanales, aunque a menudo recurren. La crioterapia, que no es tóxica ni tiene reacciones adversas significativas, también puede usarse para tratar lesiones del cuello uterino. Es frecuente que cause dolor local.

Métodos quirúrgicos Las lesiones exofíticas pueden extirparse por métodos quirúrgicos después de la inyección intradérmica de lidocaína al 1%. Este tratamiento es bien tolerado, aunque puede causar cicatrización y requiere medidas hemostáticas. Las verrugas genitales también pueden destruirse con electrocauterio, en cuyo caso no se requiere hemostasia adicional.

Tratamiento láser El tratamiento con láser destruye las lesiones exofíticas y otro tejido infectado por HPV al tiempo que conserva el tejido normal. Casi siempre es suficiente con un anestésico local. La eficacia contra lesiones genitales es al menos igual a la de otros tratamientos (60 a 90%), con tasas bajas de recurrencia (5 a 10%). Las complicaciones incluyen dolor local, secreción vaginal, inflamación periuretral, peniana o vulvar. El láser también se ha usado con éxito en el tratamiento de la displasia del cuello uterino y la enfermedad anal por HPV.

Interferón (IFN) El IFN-α recombinante se usa para el tratamiento intralesional de verrugas genitales, incluidas las lesiones perianales. La dosis recomendada es 1.0×10^6 UI de IFN inyectadas en cada lesión tres veces a la semana por tres semanas. Esta terapéutica elimina las células infectadas a través de los efectos reforzadores inmunitarios. Los efectos adversos incluyen cefalea, náusea, vómito, fatiga y mialgia. El tratamiento con IFN es costoso y debe reservarse para los casos graves que no responden a medidas de menor costo. No debe usarse para tratar lesiones vaginales, cervicouterinas o anales.

Otros tratamientos El ácido tricloroacético y el ácido bicloroacético son compuestos cáusticos que destruyen las verrugas por coagulación de proteínas. Ninguno de estos compuestos se recomiendan para el tratamiento.

CUADRO 222-1 Tratamientos recomendados para autoadministración segura en verrugas genitales

Variable	Podofilotoxina	Sinecatequinas	Imiquimod
Efectividad	Adecuada	Adecuada	Adecuada
Recurrencia	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Efectos adversos	Frecuentes, pueden ser graves	Frecuentes, leves	Frecuentes, leves a moderados
Disponibilidad	Adecuada	Regular	Regular
Costo	Bajo	Bajo	Alto

CUADRO 222-2 Tratamientos recomendados que debe aplicar un médico a verrugas genitales y otras lesiones causadas por el virus del papiloma humano

Variable	Crioterapia	Resección quirúrgica	Láser	Interferón
Efectividad	Adecuada	Excelente	Excelente	Adecuada
Recurrencia	Frecuente	Frecuente	Frecuente	Frecuente
Efectos adversos	Leves, bien tolerados	Leves, bien tolerados	Leves a moderados, bien tolerados	Frecuentes, de gravedad moderada
Disponibilidad	Adecuada	Adecuada	Regular	Regular
Costo	Bajo	Moderado	Muy costoso	Muy costoso

ASESORÍA

La mayoría de los adultos con actividad sexual se infectará con HPV durante su vida. Para todos los pacientes (vacunados o no), ciertas intervenciones reducen el riesgo de contraer HPV. Los médicos pueden informar a sus pacientes sobre las medidas para reducir el riesgo. La única manera de evitar la infección con HPV es abstenerse de actividad sexual, incluido el contacto íntimo y el sexo oral. La práctica de la actividad sexual segura (reducción de parejas, uso de condón) disminuye la probabilidad de transmisión del virus. El sistema inmunitario controla la mayor parte de estas infecciones, y no generan síntomas ni enfermedad. Algunas infecciones producen verrugas genitales y lesiones cervicouterinas premalignas. Las verrugas genitales pueden tratarse por razones cosméticas y para prevenir la diseminación infecciosa a otros. Incluso después de la resolución de las verrugas genitales, el virus latente puede persistir en la piel o mucosa de apariencia normal, por lo que en teoría puede transmitirse a parejas no infectadas. Las lesiones cervicouterinas precancerosas deben tratarse para prevenir la progresión al cáncer.

223 Infecciones respiratorias virales frecuentes

Raphael Dolin

GENERALIDADES

Las infecciones respiratorias virales agudas se encuentran entre las enfermedades más comunes del ser humano y constituyen 50% o más de todas las entidades patológicas agudas. En Estados Unidos la incidencia de la infección respiratoria aguda es de 3 a 5.6 casos por persona al año. Las tasas más elevadas se observan en niños <1 año de vida (6.1 a 8.3 casos por año) y siguen siendo altas hasta los seis años, edad en la que se advierte un descenso progresivo. Los adultos presentan tres a cuatro casos por persona por año. La morbilidad por enfermedades respiratorias agudas constituye 30 a 50% del ausentismo laboral en los adultos y 60 a 80% de las ausencias escolares de niños. El uso de antibacterianos para el tratamiento de las infecciones respiratorias virales constituye una importante causa de uso indebido de estos fármacos.

Se ha calculado que 66 a 75% de los casos de enfermedades respiratorias agudas son causados por virus. Se conocen más de 200 virus distintos desde el punto de vista antigénico, pertenecientes a 10 géneros diferentes que causan enfermedades respiratorias agudas; en el futuro tal vez se describan más virus. Una parte considerable de estas infecciones virales afecta las vías respiratorias altas, pero también pueden aparecer infecciones de la porción inferior del aparato respiratorio, en especial en grupos de menor edad y en ciertos contextos epidemiológicos.

Las enfermedades causadas por los virus respiratorios se han dividido de modo tradicional en muchos síndromes distintos, como "resfriado común", faringitis, laringotraqueobronquitis, traqueítis, bronquiolitis, bronquitis y neumonía. Cada una de estas categorías generales de enfermedad tiene un perfil epidemiológico y clínico; por ejemplo, la laringotraqueobronquitis aparece de manera exclusiva en niños muy pequeños y tiene una evolución clínica característica. Algunos tipos de trastornos respiratorios tienen mayor probabilidad de relacionarse con ciertos virus (p. ej., el resfriado común con los rinovirus), mientras que otros ocupan ciertos nichos epidemiológicos (p. ej., los adenovirus entre los reclutas). En el **cuadro 223-1** se resumen los síndromes relacionados con mayor frecuencia con los principales grupos de virus respiratorios. La mayor parte de los virus respiratorios son capaces de causar más de un tipo de enfermedad respiratoria y es frecuente que en un mismo paciente haya manifestaciones de varios tipos de trastorno. Además, los procesos clínicos provocados por estos virus rara vez son lo suficientemente característicos para establecer un diagnóstico etiológico sólo por las manifestaciones clínicas, aunque las circunstancias epidemiológicas aumentan la probabilidad de que esté implicado un grupo de virus u otro. En general, para establecer un diagnóstico etiológico específico se deben utilizar métodos de laboratorio.

En este capítulo se revisan las infecciones causadas por cinco de los principales grupos de virus respiratorios: rinovirus, coronavirus, virus sincitial respiratorio, virus de la parainfluenza y adenovirus. También se describen los brotes extraordinarios de infecciones de las vías respiratorias bajas por coronavirus (síndrome respiratorio agudo grave [SARS] en los años 2002-2003 y el síndrome respiratorio en el Medio Oriente [MERS] en los años 2012-2013). Los virus gripales, que son una causa importante de morbimortalidad, se describen en el **capítulo 224**. Los herpesvirus, que a veces causan laringitis y padecimientos de las vías respiratorias bajas inmunodeprimidos, se revisan en el **capítulo 216**. Los enterovirus, que a veces generan enfermedades respiratorias durante el verano, se comentan en el **capítulo 228**.

INFECCIONES POR RINOVIRUS

ETIOLOGÍA

Los rinovirus son miembros de la familia Picornaviridae, virus pequeños (de 15 a 30 nm) que carecen de cubierta y contienen un genoma de RNA de cadena única (monocatenario). Los rinovirus humanos fueron clasificados por primera vez por serotipificación inmunitaria y ahora se dividen en tres grupos genéticos: HRV-A, HRV-B y HRV-C. Los 102 serotipos descritos inicialmente pertenecen a las especies HRV-A y HRV-B, mientras que HRV-C comprende más de 60 serotipos que antiguamente no se conocían. A diferencia de otros miembros de la familia de los picornavirus, como los enterovirus, los rinovirus son lábiles a los ácidos y se inactivan casi por completo a un pH ≤3. Las especies de HRV-A y HRV-B crecen

CUADRO 223-1 Enfermedades por virus respiratorios

	Frecuencia de los síndromes respiratorios		
Virus	**Más frecuente**	**Ocasional**	**Raro**
Rinovirus	Resfriado común	Exacerbación de bronquitis crónica y asma	Neumonía (niños)
Coronavirus[a,b]	Resfriado común	Exacerbación de bronquitis crónica y asma	Neumonía y bronquiolitis
Virus sincitial respiratorio humano	Neumonía y bronquiolitis en niños pequeños	Resfriado común en adultos	Neumonía en personas de edad avanzada e inmunodeprimidos
Virus de parainfluenza	Laringotraqueobronquitis e infecciones de las vías respiratorias bajas en niños pequeños	Faringitis y resfriado común	Traqueobronquitis en adultos; infección de las vías respiratorias bajas en inmunodeprimidos
Adenovirus	Resfriado común y faringitis en niños	Brotes de enfermedad respiratoria aguda en reclutas[c]	Neumonía en niños; infección de las vías respiratorias bajas y neumonía en enfermos inmunodeprimidos
Virus de la gripe A	Gripe[d]	Neumonía y mortalidad excesiva en enfermos de alto riesgo	Neumonía en personas sanas
Virus de la gripe B	Gripe[d]	Rinitis y faringitis, solamente	Neumonía
Enterovirus	Enfermedad febril aguda indiferenciada[e]	Rinitis y faringitis, solamente	Neumonía
Virus del herpes simple	Gingivoestomatitis (niños); faringoamigdalitis (adultos)	Traqueítis y neumonía en enfermos inmunodeprimidos	Infección diseminada en enfermos inmunodeprimidos
Metaneumovirus humano	Enfermedad de vías respiratorias altas y bajas en niños	Enfermedad de vías respiratorias altas en adultos	Neumonía en pacientes de edad avanzada e inmunodeprimidos

[a] El coronavirus que causa el SARS (SARS-CoV) produjo epidemias de neumonía desde noviembre de 2002 hasta julio de 2003 (véase texto). [b] El síndrome respiratorio del Medio Oriente por coronavirus (MERS-CoV) ha provocado enfermedad respiratoria grave desde el año 2012 hasta el momento de escribir este texto (2014); véase el texto. [c] Serotipos 4 y 7 por lo general; también los serotipos 14 y 21. [d] Fiebre, tos, mialgias y malestar general. [e] Puede tener o no un componente respiratorio.

mejor a 33 a 34°C (la temperatura de las vías nasales del ser humano) en lugar de 37°C (temperatura de las vías respiratorias bajas), mientras que los virus HRV-C se multiplican bien a cualquiera de estas temperaturas. De los 101 serotipos de rinovirus reconocidos inicialmente, 88 utilizan la molécula 1 de adherencia intercelular (ICAM-1) como receptor celular y constituyen el receptor del grupo "mayor", 12 utilizan al receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDLR) y constituye el receptor del grupo "menor" y uno utiliza factor acelerador de la desintegración.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por rinovirus son de distribución mundial. Los rinovirus son causa importante del resfriado común y han sido detectados incluso en 50% de las enfermedades parecidas a este síndrome, por medio del cultivo hístico y PCR. En conjunto, las tasas de infección por rinovirus son mayores en lactantes y niños pequeños y descienden al aumentar la edad. Las infecciones por rinovirus se producen durante todo el año, pero en los climas templados se observan picos (valores máximos) estacionales a comienzos del otoño y la primavera. Estas infecciones suelen llegar al seno de la familia a través de niños menores de seis años de vida. Entre 25 y 70% de los primeros casos en el medio familiar va seguido de casos secundarios; los hermanos menores son los más afectados. Las tasas de afectación también son mayores en las familias numerosas.

Al parecer, los rinovirus se propagan por contacto directo con secreciones infectadas, casi siempre en forma de gotitas respiratorias. En algunos estudios en voluntarios, la transmisión fue más eficaz por contacto mano con mano, con la subsiguiente autoinoculación de la mucosa nasal o conjuntival. En otros estudios se ha demostrado la transmisión por aerosoles de partículas pequeñas y grandes. El virus también se puede aislar en superficies de plástico inoculadas 1 a 3 h antes, lo cual indica que las superficies del entorno contribuyen a la transmisión. En estudios realizados sobre matrimonios, sin anticuerpos séricos detectables en ninguno de los cónyuges, la transmisión se produjo tras un contacto prolongado (≥122 h) durante un periodo de siete días. La transmisión es poco frecuente a menos que 1) el virus fuera recuperable de las manos y mucosa nasal del donante, 2) existan por lo menos 1 000 $TCID_{50}$ (50% de la dosis contagiosa en tejido del cultivo) de virus en los lavados nasales del donante y 3) el donante exhibiera cuando menos síntomas moderados de "resfriado". A pesar de ciertas observaciones anecdóticas, aspectos como la exposición a temperaturas frías, la fatiga y la privación del sueño no se han relacionado con incremento de la enfermedad inducida por rinovirus en voluntarios, aunque algunos estudios han sugerido que el "estrés" definido desde el punto de vista psicológico puede contribuir a la aparición de los síntomas.

Al llegar a la edad adulta tienen anticuerpos neutralizantes contra muchos serotipos, aunque la prevalencia de los anticuerpos contra cualquiera de los serotipos es muy variable. Hay muchos serotipos que circulan de manera simultánea y casi nunca hay algún serotipo o grupo de serotipos que tenga mayor prevalencia que otro.

PATOGENIA

Los rinovirus infectan a las células tras su fijación a los receptores celulares específicos; la mayor parte de los serotipos se une a la ICAM-1, mientras que unos pocos utilizan como receptor celular una LDLR. La información sobre la histopatología y la patogenia de las infecciones agudas por rinovirus es limitada. Las biopsias realizadas en infecciones experimentales y de aparición espontánea muestran edema de la mucosa nasal, que a menudo se encuentra congestiva y cubierta, durante la fase aguda, de secreción mucosa. Hay una leve infiltración por células inflamatorias: neutrófilos, linfocitos, células plasmáticas y eosinófilos. Las glándulas secretoras de moco de la submucosa están hiperactivas y los cornetes ingurgitados, lo cual puede provocar obstrucción de los orificios de los senos paranasales situados en la proximidad.

Diversos mediadores (p. ej., bradicinina; lisilbradicinina; prostaglandinas; histamina; interleucinas 1β, 6 y 8; proteína 10 inducida por interferón γ; y factor α de necrosis tumoral) se han vinculado con los signos y síntomas de los resfriados por rinovirus.

El periodo de incubación de las enfermedades por rinovirus es corto, por lo general de uno o dos días. La eliminación del virus coincide con el comienzo de la enfermedad o puede empezar poco antes del inicio de los síntomas. No se han aclarado los mecanismos inmunitarios contra los rinovirus. En algunos estudios, se observó que la presencia de anticuerpos homotípicos redujo de manera notable las infecciones y las enfermedades ulteriores, pero los datos referentes a la importancia relativa de los anticuerpos séricos y locales para proteger contra la infección por rinovirus son contradictorios.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de las infecciones por rinovirus son las del resfriado común. La enfermedad suele iniciar con rinorrea y estornudos, acompañados de congestión nasal. A menudo se acompaña de disfagia y en muchos casos ésta es la molestia principal. Los signos y síntomas generales como malestar y cefalea son leves o ausentes y la fiebre es rara en los adultos pero se observa hasta en 33% de los niños. La enfermedad suele durar de cuatro a nueve días y se cura de modo espontáneo sin secuelas. En niños, se han observado bronquitis, bronquiolitis y bronconeumonía, aunque parece que los rinovirus no son una causa importante de enfermedad de las vías respiratorias bajas en este grupo de edad. Los rinovirus también pueden provocar exacerbaciones del asma y de las enfermedades pulmonares crónicas del adulto. Una parte considerable de las infecciones por rinovirus cura sin secuelas, pero son posibles las complicaciones debidas a la obstrucción de la trompa de Eustaquio o de los orificios sinusales, como otitis media y sinusitis aguda. En pacientes inmunodeprimidos, de manera particular los receptores de trasplantes de médula ósea, se han producido neumonías graves e incluso letales relacionadas con infecciones por rinovirus.

DIAGNÓSTICO

Se sabe que los rinovirus son la causa más frecuente del resfriado común, pero hay enfermedades parecidas causadas por otros virus, por lo que es imposible establecer el diagnóstico etiológico sólo por el cuadro clínico. El diagnóstico de la infección por rinovirus se realiza por aislamiento del virus en cultivo hístico a partir de lavados o secreciones nasales. En la práctica, esto se hace pocas veces, debido al carácter benigno y la curación espontánea de la enfermedad. En la mayor parte de las situaciones, la identificación del RNA del rinovirus por medio de la PCR es más sensible que la lograda por medio del cultivo hístico. En consecuencia, la PCR se ha convertido en el método tradicional para detectar los rinovirus en muestras clínicas. Como hay muchos serotipos de rinovirus, en el presente es impráctico diagnosticar las infecciones rinovirales por medio de pruebas de anticuerpos séricos. De igual forma, los análisis habituales, como el recuento leucocítico y la velocidad de sedimentación, no son útiles para establecer el diagnóstico de la infección por rinovirus.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR RINOVIRUS

Por lo general, las infecciones por rinovirus son leves e involucionan de manera espontánea, de modo que no suelen necesitar tratamiento. Las medidas terapéuticas con antihistamínicos de primera generación y antiinflamatorios no esteroideos resulta benéfica para los pacientes que experimentan síntomas particularmente intensos y se puede añadir un descongestivo ingerido si la obstrucción nasal constituye un problema particular para el paciente. Es prudente reducir la actividad física en los casos de malestar o fatiga importantes. Se añaden antimicrobianos sólo en los casos en que surjan complicaciones bacterianas, como otitis media o sinusitis. No se dispone de un tratamiento antiviral específico.

PROFILAXIA

La aplicación intranasal de interferón ha sido particularmente eficaz en la profilaxia de las infecciones por rinovirus, pero se acompaña de irritación de la mucosa nasal. Los estudios sobre la prevención de la infección por rinovirus mediante el antagonismo contra ICAM-1 o por la unión de un fármaco a los componentes de la cápside viral (pleconarilo) tienen resultados mixtos. Se diseñaron vacunas experimentales contra ciertos serotipos de rinovirus, pero su utilidad es cuestionable debido a la miríada de serotipos existentes y la incertidumbre respecto de los mecanismos de inmunidad. El lavado de manos cuidadoso, la descontaminación del entorno y la protección contra la inoculación personal pueden ayudar para reducir las tasas de transmisión de la infección.

INFECCIONES POR CORONAVIRUS

ETIOLOGÍA

Los coronavirus son virus pleomórficos de RNA monocatenario que miden entre 100 y 160 nm de diámetro. Su nombre deriva del aspecto similar a una corona que generan las proyecciones similares a bastos que se proyectan a partir de la cubierta viral. Los coronavirus infectan a distintas especies animales y se han dividido en cuatro géneros. Los coronavirus que infectan a los seres humanos (HCoVs) pertenecen a dos géneros: *Al-*

phacoronavirus y *Betacoronavirus*. El coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) y el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) son betacoronavirus.

En general, los coronavirus humanos han sido difíciles de cultivar *in vitro* y algunas cepas crecen sólo en cultivos traqueales humanos en lugar de cultivo hístico. El SARS-CoV es una excepción y su fácil crecimiento en células de riñón de mono verde africano (Vero E6) facilita su estudio en gran medida.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por coronavirus humanos ocurren en todo el mundo. Los estudios de seroprevalencia de las cepas HCoV-229E y HCoV-OC43 han demostrado que los anticuerpos séricos se adquieren al principio de la vida y que su prevalencia aumenta con el paso del tiempo, de modo que más de 80% de las personas adultas tiene anticuerpos según la prueba ELISA. De manera global, los coronavirus producen 10 a 35% de los resfriados comunes, según la estación del año. Las infecciones por estos virus parecen particularmente preponderantes a finales del otoño, durante el invierno y al principio de la primavera, que son las temporadas cuando las infecciones por rinovirus son menos frecuentes.

Entre 2002 y 2003, se produjo un brote extraordinario de una enfermedad por coronavirus conocida como SARS. Al parecer el brote comenzó en el sur de China y produjo 8 096 casos identificados en 28 países de Asia, Europa, Norteamérica y Sudamérica; en promedio, 90% de los casos apareció en China y Hong Kong. El reservorio natural del SARS-CoV al parecer fue el murciélago "herradura" (*Rhinolophus hipposideros*) y el brote pudo provenir del contacto de seres humanos con animales semidomesticados infectados, como la civeta de la palma (mamífero del género *Paradoxurus*). Sin embargo, en muchos casos la infección se transmitió de una persona a otra. Las tasas de mortalidad variaron de un brote a otro, aunque la tasa global fue de ~9.5%. Al parecer la enfermedad fue un poco más benigna en pacientes de Estados Unidos y mucho menos grave en niños. El brote cesó en 2003; 17 casos fueron detectados en 2004 sobre todo en entornos de laboratorio y no se notificaron más casos.

No se han podido aclarar por completo los mecanismos de transmisión del SARS. La ocurrencia de casos en grupos sugiere que la diseminación puede ocurrir por medio de gotas de aerosol tanto pequeñas como grandes y quizá también por la vía fecal-oral. El brote de la enfermedad en un gran edificio de departamentos de Hong Kong sugirió que las fuentes ambientales quizá también participen en la transmisión, como las aguas negras y municipales para consumo humano. Algunos de los enfermos parecían hiperinfecciosos ("superdiseminadores") y capaces de transmitir la enfermedad a 10 a 40 contactos, aunque la mayor parte de las infecciones pareció no transmitirse a otras personas o lo hizo sólo en tres o menos individuos.

Desde que empezó en junio de 2012, otro brote extraordinario de infección respiratoria grave, MERS, se ha vinculado con un coronavirus (MERS-CoV). Hasta mayo de 2014, se habían notificado 536 casos y 145 muertes (27%). Todos estos casos se relacionaron con el contacto o viaje a seis países cerca de la Península Arábiga: Jordania, Kuwait, Oman, Qatar, Arabia Saudita y Emiratos Árabes Unidos. También se han descrito otros casos en Francia, Italia, Túnez, Alemania, España y el Reino Unido. Se ha demostrado que se contagia de persona a persona, pero no se ha observado diseminación sostenida en las comunidades. No se ha establecido el origen de MERS-CoV, pero se sospecha que quizá el reservorio animal son los murciélagos y los camellos sirven como hospedador intermediario.

PATOGENIA

Los coronavirus que causan el resfriado común (p. ej., las cepas HCoV-229E y HCoV-OC43) infectan las células ciliadas epiteliales en la nasofaringe por medio del receptor N de aminopeptidasa (grupo 1) o el receptor de ácido siálico (grupo 2). La proliferación viral conduce al daño de estas células e induce la producción y descarga de quimiocinas e interleucinas, las cuales generan los síntomas del resfriado común semejantes a los originados por los rinovirus.

SARS-CoV infecta células de las vías respiratorias por medio del receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina. El resultado es una enfermedad sistémica en que aparece el virus también en la sangre, la orina y las heces (incluso durante 60 días). El virus persiste en las vías respiratorias dos a tres semanas y sus cuantificaciones alcanzan su máximo ~10 días después de comenzar el ataque general. Los signos histopatológicos en pulmones consisten en la formación de membranas hialinas, descamación de neumocitos y su paso a espacios alveolares, así como un infiltrado intersticial compuesto de linfocitos y mononucleares. A menudo se identifican células gigantes y se han detectado partículas de coronavirus en neumocitos de tipo II. En el suero de personas con SARS, se han identificado mayores concentraciones de citocinas y quimiocinas proinflamatorias.

MERS-CoV se detectó tan recientemente que todavía se sabe poco sobre su patogenia. Sin embargo, probablemente es similar a la de SARS-CoV.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Después de un periodo de incubación que suele durar de dos a siete días (límites de uno a 14 días), el SARS por lo general se inicia como una enfermedad generalizada que se caracteriza por fiebre, a menudo acompañada por malestar general, cefalea y mialgias, seguida uno a dos días después por tos no productiva y disnea. Cerca de 25% de los pacientes experimenta diarrea. Las radiografías de tórax muestran una diversidad de infiltrados, entre ellos zonas de consolidación en manchas, más frecuentes en los campos pulmonares periféricos y basales o infiltrados intersticiales, que pueden progresar hasta la afectación difusa. En los casos graves, la función respiratoria puede empeorar durante la segunda semana de la enfermedad y progresar hasta ARDS franco acompañado por disfunción de múltiples órganos. Los factores de riesgo de gravedad de la enfermedad son edad >50 años y trastornos concomitantes, como enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus y hepatitis. El trastorno puede ser particularmente grave en la embarazada, pero la infección por SARS-CoV parece ser más leve en niños que en adultos.

La información sobre las manifestaciones clínicas de MERS-CoV es limitada. En los primeros casos el índice de mortalidad era elevado pero quizá esta cifra representa un sesgo de comprobación y claramente también existen casos leves. El periodo promedio de incubación es de 5.2 días y en un caso secundario el periodo de incubación fue de nueve a 12 días. Se han publicado casos que empiezan con tos y fiebre y degeneran en dificultad respiratoria aguda e insuficiencia respiratoria en una sola semana. Otros casos se manifiestan únicamente con síntomas respiratorios leves. También se ha observado insuficiencia renal y en el riñón el receptor de células hospedadoras DPP-4 para MERS-CoV se expresa a una gran concentración; estos hallazgos indican que la infección viral directa del riñón provoca disfunción renal. Asimismo la MERS se acompaña con frecuencia de diarrea y vómito y se han publicado algunos casos de pericarditis.

Los aspectos clínicos de los resfriados comunes causados por los coronavirus que afectan al ser humano son semejantes a los de la enfermedad causada por rinovirus. En estudios con voluntarios, el periodo medio de incubación de los resfriados inducidos por coronavirus (tres días) es un poco más prolongado que el de la enfermedad causada por rinovirus y la duración del padecimiento es un poco más breve (media de seis a siete días). En algunos estudios, la cantidad de la secreción nasal fue un poco mayor en los resfriados inducidos por coronavirus en comparación con los causados por rinovirus. En ocasiones, se han recuperado coronavirus distintos de SARS-CoV de lactantes con neumonía y de reclutas con infección de las vías respiratorias bajas y se han relacionado con el empeoramiento de la bronquitis crónica. Dos coronavirus nuevos, HCoV-NL63 (grupo 1) y HCoV-HKU1 (grupo 2), se aislaron de pacientes hospitalizados con enfermedad respiratoria aguda. Su participación general como causa de enfermedad respiratoria en el ser humano aún debe definirse.

PRUEBAS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO

Las anomalías de laboratorio en el SARS incluyen linfopenia, que se presenta en ~50% de los casos y afecta en su mayoría a células T CD4+, pero también a linfocitos T CD8+ y células citolíticas naturales. El recuento leucocítico total en sangre es normal o un poco bajo y tal vez surja trombocitopenia al tiempo que la enfermedad evoluciona. Se refieren concentraciones séricas altas de aminotransferasas, creatincinasa y deshidrogenasa láctica.

Es posible establecer un diagnóstico rápido de infección por SARS-CoV mediante PCR de transcripción inversa (RT-PCR) a partir de muestras de vías respiratorias y plasma en una fase temprana de la enfermedad, así como de orina y heces de forma posterior. El SARS-CoV también puede proliferar en muestras de las vías respiratorias por medio de inoculación en células de cultivo hístico Vero E6, en las cuales suele detectarse el efecto citopático en un plazo de días. La RT-PCR parece más sensible que el cultivo hístico, pero sólo cerca de 33% de los casos es positivo a la PCR durante el cuadro clínico inicial. Asimismo, se pueden identificar anticuerpos séricos con las pruebas de ELISA o de inmunofluorescencia y casi todos los pacientes generan anticuerpos séricos perceptibles en un plazo de 28 días después de iniciar la enfermedad.

Las anormalidades en los análisis de la infección por MERS-CoV comprenden linfopenia con o sin neutropenia, trombocitopenia y elevación de la deshidrogenasa de lactato. Es posible aislar MERS-CoV en tejido de cultivos de células Vero y LLC-MK2, pero las técnicas a base de PRC son más sensibles y rápidas y constituyen el método tradicional para el diagnóstico por laboratorio. También se han diseñado pruebas serológicas con ELISA y técnicas de inmunofluorescencia.

Rara vez se requiere el diagnóstico de laboratorio de los resfriados producidos por coronavirus. Los que producen estas enfermedades suelen ser difíciles de cultivar *in vitro*, pero se pueden identificar en muestras clínicas por medio de ELISA o inmunofluorescencia o por la RT-PCR para el RNA viral. Estos procedimientos de investigación se pueden emplear para identificar coronavirus en situaciones clínicas inusuales.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR CORONAVIRUS

No se cuenta con un tratamiento específico de eficacia establecida para el SARS. Aunque con frecuencia se ha utilizado ribavirina, en el mejor de los casos, ésta tiene poca actividad contra el SARS-CoV *in vitro* y no se ha demostrado que tenga efecto benéfico alguno sobre la evolución de la enfermedad. A raíz de las sugerencias de que la inmunopatología puede contribuir a la producción de la enfermedad, también se han administrado glucocorticoides, pero no se han podido definir sus beneficios, si es que los genera. La piedra angular del tratamiento de esta enfermedad siguen siendo los cuidados de sostén para conservar las funciones pulmonares y de otros sistemas orgánicos. Tampoco se ha establecido un tratamiento antiviral para MERS. Tanto el interferón α2b como la ribavirina poseen actividad contra MERS-CoV *in vitro* en un modelo de macaco rhesus, pero no existe información sobre su aplicación en casos de MERS en seres humanos. Las medidas terapéuticas para los resfriados comunes causados por coronavirus son similares a las citadas para los rinovirus.

PROFILAXIA

El reconocimiento del SARS produjo una movilización mundial de los recursos de salud pública para aplicar prácticas de control de la infección y, de este modo, frenar la difusión de la enfermedad. Se establecieron definiciones de casos, se pusieron en práctica consejos para los viajes y se impusieron cuarentenas en ciertos sitios. En la fecha que se redactó este capítulo, no se habían informado más casos de SARS desde 2004. Sin embargo, no se sabe si la desaparición de los casos es consecuencia de medidas de erradicación, si es parte de un tipo epidemiológico estacional o inexplicado de SARS y la fecha o la posibilidad de que reaparezca SARS. En Estados Unidos, los *Centers for Disease Control and Prevention* y la Organización Mundial de la Salud han planteado recomendaciones para la vigilancia y la valoración de posibles casos de SARS (www.cdc.gov/sars/). La transmisión frecuente de la enfermedad a personal de atención a la salud obliga a que se inicien prácticas estrictas de erradicación de infecciones en instalaciones de salud, para evitar la transmisión por aire de gotitas y por contacto en cualquier caso sospechoso de SARS. El personal de salud que se introduce a zonas donde pudieran estar pacientes con SARS deben usar batas, guantes y elementos protectores de ojos y vías respiratorias (p. ej., un cubreboca y respirador con filtro N95 certificado por el *National Institute of Occupational Safety and Health*).

Asimismo, la OMS y los CDC han publicado recomendaciones para la identificación, prevención y contención de las infecciones por MERS-CoV (www.cdc.gov/coronavirus/mers/index.html). En los pacientes hospitalizados por sospecha de MERS se deben seguir las precauciones de aislamiento contra la diseminación aérea de la infección, como se describió antes para SARS.

Se han creado vacunas contra diversos coronavirus en los animales, pero no contra los coronavirus identificados que afectan al ser humano. La aparición del SARS-CoV y MERS-CoV ha puesto de relieve la importancia que tiene la creación de vacunas contra microorganismos de esta clase.

INFECCIONES POR EL VIRUS SINCITIAL RESPIRATORIO EN SERES HUMANOS

ETIOLOGÍA

El virus sincitial respiratorio del ser humano (HRSV) es un miembro de la familia Paramyxoviridae (género *Pneumovirus*). Su cubierta mide ~150 a 350 nm de diámetro; recibe tal denominación por la manera en que se multiplica *in vitro,* que conduce a la fusión de las células adyacentes para formar un sincitio multinucleado. El genoma de RNA monocatenario codifica 11 proteínas específicas del virus. El RNA viral está alojado en una nucleocápside helicoidal rodeada de una envoltura lipídica que tiene dos glucoproteínas: la proteína G, por medio de la cual el virus se adhiere a las células y la proteína F (de fusión), que facilita la penetración del virus a la célula al fusionar las membranas del virus y el hospedador. Se considera que los HRSV son de un solo tipo antigénico, pero se han descubierto ya dos grupos distintos (A y B) y múltiples subtipos dentro de cada grupo. La diversidad antigénica se refleja en las diferencias de la proteína G, en tanto que la proteína F queda altamente conservada. Ambos grupos antigénicos pueden circular de forma simultánea en algunos brotes, aunque de manera típica siguen un orden alternante donde predomina un subgrupo durante uno a dos años.

EPIDEMIOLOGÍA

El HRSV es el patógeno respiratorio principal en los niños pequeños y la primera causa de enfermedad de las vías respiratorias bajas en los lactantes. La infección por el HRSV se observa en todo el mundo en epidemias anuales que aparecen al final del otoño, el invierno y la primavera, con la posibilidad de durar hasta cinco meses. Este virus se encuentra pocas veces durante el verano. Las mayores tasas de enfermedad corresponden a lactantes de uno a seis meses de edad, con un máximo hacia los dos a tres meses. La tasa de ataque entre lactantes y niños predispuestos es sumamente alta, acercándose a 100% en ciertos entornos, como las guarderías, donde hay un gran número de lactantes predispuestos. A la edad de dos años, virtualmente todos los niños habrán sido infectados por el HRSV, que es la causa de 20 a 25% de las hospitalizaciones por neumonía de lactantes y niños pequeños y de hasta 75% de los casos de bronquiolitis en este grupo de edad. Se ha calculado que más de 50% de los lactantes en riesgo se infectará durante una epidemia de HRSV.

En los niños mayores y los adultos, la reinfección por el HRSV es frecuente, pero la enfermedad es más leve que en los lactantes. En los adultos, la enfermedad relacionada con mayor frecuencia con la infección por el HRSV es un síndrome similar al resfriado común. Cada mes se observan más casos de infección grave de las vías respiratorias bajas con neumonitis en los ancianos (a menudo hospitalizados), individuos con enfermedades cardiopulmonares y pacientes con enfermedades o tratamientos que provocan inmunodepresión, incluidos los receptores de trasplantes de citoblastos (HSCT) y trasplantes de órganos sólidos (SOT). El HRSV es también un importante patógeno hospitalario; durante un brote puede infectar a pacientes pediátricos y hasta a 25 a 50% del personal de los servicios pediátricos. La propagación del virus es eficaz en el medio familiar: cuando el virus se introduce en el entorno familiar, hasta 40% de los hermanos resulta infectado.

El HRSV se transmite principalmente por contactos íntimos con dedos o vectores pasivos (fómites) contaminados o por autoinoculación de la conjuntiva o las ventanas nasales. También se puede propagar por aerosoles gruesos producidos con la tos o el estornudo, pero la diseminación por aerosoles de partículas finas es poco eficaz. El periodo de incubación de la enfermedad es de unos cuatro a seis días y la eliminación del virus puede durar dos semanas o más en los niños y menos tiempo en los adultos. En los pacientes inmunodeprimidos, la excreción del virus puede persistir semanas.

PATOGENIA

Es poco lo que se sabe acerca de la histopatología de las infecciones leves por el HRSV. En la bronquiolitis o en la neumonía grave, se produce necrosis del epitelio bronquiolar y un infiltrado peribronquial de linfocitos y células mononucleares. Asimismo se puede observar un engrosamiento interalveolar y ocupación por líquido de los espacios alveolares. Las características de la respuesta inmunitaria al HRSV no están aclaradas. Como la reinfección es frecuente y a menudo se acompaña de enfermedad, es evidente que la inmunidad que aparece después de cada episodio aislado de infección no es completa ni duradera. Sin embargo, el efecto acumulativo de las numerosas reinfecciones amortigua el padecimiento posterior y confiere cierta protección temporal. Los estudios sobre la enfermedad inducida de modo experimental en voluntarios normales indican que la presencia de anticuerpos neutralizantes IgA nasales tiene una relación más estrecha con la protección que la presencia de anticuerpos séricos. Sin embargo, los estudios en lactantes sugieren que los anticuerpos maternos confieren alguna protección contra las infecciones de las vías respiratorias bajas, aunque la enfermedad puede ser grave incluso en los lactantes que tienen concentraciones moderadas de anticuerpos séricos de la madre. La gravedad relativa de la enfermedad en sujetos inmunodeprimidos y en modelos de animales de experimentación indica que la inmunidad regulada por células es un mecanismo importante en la defensa contra el HRSV. Hay indicios de que las células T citotóxicas con actividad restringida al

complejo mayor de histocompatibilidad clase I pueden ser importantes en especial en este sentido.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección por el HRSV lleva a un amplio espectro de enfermedades respiratorias. En los lactantes, 25 a 40% de las infecciones afecta las vías respiratorias bajas y genera neumonía, bronquiolitis y traqueobronquitis. En este grupo de edad, la enfermedad casi siempre se inicia con rinorrea, fiebre ligera y síntomas generales leves, acompañados con frecuencia de tos y sibilancias. La mayoría de los enfermos se recupera de forma paulatina en una a dos semanas. En casos más graves, aparecen taquipnea y disnea, las cuales pueden ir seguidas de hipoxia manifiesta, cianosis y apnea. La exploración física quizá revele sibilancias, roncus y estertores difusos. El estudio radiográfico del tórax muestra insuflación, engrosamiento peribronquial e infiltrados variables que van desde infiltrados intersticiales difusos a una consolidación segmentaria o lobular. La enfermedad puede ser especialmente grave en los niños con cardiopatías congénitas, displasia broncopulmonar, síndrome nefrótico o inmunodepresión. En un estudio sobre lactantes con cardiopatías congénitas y neumonía por HRSV, se registró una tasa de mortalidad de 37 por ciento.

En el adulto, los síntomas más frecuentes de la infección por el HRSV son los del resfriado común: rinorrea, dolor faríngeo y tos. A veces, la infección se acompaña de síntomas generales moderados: malestar, cefalea y fiebre. Se ha informado también que el HRSV infecta las vías respiratorias bajas, con fiebre en los adultos e incluso neumonía grave en personas de edad avanzada, sobre todo en los recluidos en casas de asistencia y asilos, donde su efecto rivaliza con el del virus de la influenza (gripe). La neumonía por HRSV es una causa importante de morbilidad y mortalidad en los receptores de un trasplante de médula ósea o de órganos sólidos, entre los cuales se han encontrado tasas de mortalidad de 20 a 80%. La infección por el HRSV también se ha vinculado con otras enfermedades, como sinusitis y otitis media, así como con el deterioro del paciente con enfermedad obstructiva crónica o enfermedad pulmonar reactiva.

PRUEBAS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección por el HRSV se sospecha al encontrar ciertos datos epidemiológicos, esto es, presencia de una enfermedad grave en lactantes durante un brote de HRSV extrahospitalario. Las infecciones de los niños mayores y adultos no se distinguen con certeza de las que son causadas por otros virus respiratorios. El diagnóstico específico se establece al aislar al HRSV en las secreciones respiratorias, como el esputo, los frotis faríngeos tomados con hisopo o los lavados nasofaríngeos. Los virus pueden aislarse mediante cultivo hístico, pero este método fue sustituido en gran medida por técnicas diagnósticas rápidas que consisten en inmunofluorescencia o ELISA de líquido de lavado nasofaríngeo, aspirados y (con resultados menos satisfactorios) hisopados nasofaríngeos. Cuando se aplican a las muestras de niños, estas técnicas tienen susceptibilidad y especificidad de 80 a 95%; son un poco menos susceptibles cuando se utilizan muestras de adultos. Se demostró que las técnicas para detección mediante RT-PCR tienen tasas de susceptibilidad y especificidad más altas, en particular en adultos. El diagnóstico serológico puede establecerse mediante la comparación de los resultados de las pruebas de ELISA o de neutralización o fijación de complemento, al utilizar suero obtenido durante las fases aguda y de convalecencia. Estas pruebas pueden ser útiles en niños mayores y adultos, pero son menos susceptibles en niños menores de cuatro meses de edad.

TRATAMIENTO — INFECCIONES POR EL VIRUS SINCITIAL RESPIRATORIO EN EL SER HUMANO

El tratamiento de la infección de las vías respiratorias altas por el HRSV se dirige en especial al alivio de los síntomas y es semejante al que se utiliza para otras infecciones virales de las vías respiratorias altas. En el caso de las infecciones de las vías respiratorias bajas, se administran medidas terapéuticas respiratorias según se requieran, las cuales incluyen hidratación, aspiración de secreciones y administración de oxígeno humidificado, así como broncodilatadores. En caso de hipoxia intensa, quizá sean necesarios la intubación y el apoyo respiratorio. Los estudios realizados en recién nacidos y lactantes con infección por HRSV que recibieron ribavirina en aerosol, un análogo nucleósido que muestra actividad *in vitro* contra este virus, demostraron un efecto benéfico moderado para la resolución de la enfermedad en vías respiratorias bajas, el cual incluyó la curación de las anomalías de los gases sanguíneos en algunos estudios. La *American Academy of Pediatrics* no recomienda utilizar ribavirina en forma sistemática, aunque menciona "la posibilidad" de aplicar ribavirina en aerosol a lactantes graves o con riesgo de padecer complicaciones de la infección por HRSV; éstos comprenden a los prematuros y los que padecen displasia broncopulmonar, alguna cardiopatía congénita o inmunodepresión.

La eficacia de la ribavirina contra la neumonía debida a HRSV en niños mayores y adultos, incluidos los pacientes con inmunodepresión, no se encuentra bien definida. No se ha sustentado un efecto benéfico del tratamiento con inmunoglobulina estándar para la neumonía por HRSV, inmunoglobulina con títulos altos de anticuerpos contra HRSV (RSVIg, la cual no está disponible) o el anticuerpo monoclonal IgG quimérico murino-humano contra HRSV (palivizumab). El tratamiento combinado con ribavirina en aerosol y palivizumab se está valorando en pacientes con inmunodepresión y neumonía por HRSV.

PROFILAXIA

Administración mensual de RSVIg (ya no disponible) o palivizumab se encuentra autorizada para uso profiláctico contra el HRSV en niños <2 años de vida con displasia broncopulmonar o cardiopatía cianógena o en aquellos con nacimiento prematuro. Hay interés considerable en el perfeccionamiento de vacunas contra el HRSV. Las vacunas inactivadas con virus completo no han sido eficaces; en un estudio, éstas de hecho potenciaron la enfermedad en recién nacidos y lactantes. Otras estrategias incluyen la inmunización con glucoproteínas de superficie F y G purificadas del HRSV o la creación de vacunas estables de virus vivos atenuados. En espacios, como los servicios de hospitalización pediátricos, en los cuales las tasas de transmisión son altas, pueden ser de utilidad los métodos de barrera para la protección de las manos y la conjuntiva con el objetivo de reducir la diseminación del virus.

INFECCIONES POR METANEUMOVIRUS DEL SER HUMANO

ETIOLOGÍA

El metaneumovirus humano (HMPV) es un virus respiratorio patógeno que se asignó a la familia Paramyxoviridae (género *Metapneumovirus*). Su morfología y organización genómica son similares a las de los metaneumovirus aviares, que se reconocen como patógenos respiratorios en los pavos. Las partículas de HMPV pueden ser esféricas, filamentosas o pleomórficas y medir entre 150 y 600 nm de diámetro; contienen proyecciones de 15 nm a partir de la superficie, que son similares en apariencia a las de otros Paramyxoviridae. El genoma de RNA monocatenario codifica nueve proteínas que, excepto por la ausencia de proteínas no estructurales, por lo general corresponden a las del HRSV. El HMPV sólo cuenta con un tipo antigénico; se encuentran descritos dos genotipos con relación estrecha (A y B), cuatro subgrupos y dos sublinajes.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por HMPV tienen distribución mundial, son más frecuentes durante el invierno en los climas templados y predominan en lactantes, por lo que 50% de los niños de dos años de edad y casi todos los niños de cinco años ya poseen anticuerpos séricos contra el virus. También se detectan en grupos mayores, que incluyen personas de edad avanzada y tanto en hospedadores sin anomalías inmunitarias como inmunodeprimidos. Este virus genera entre 1 y 5% de las infecciones de vías respiratorias altas durante la infancia y de 10 a 15% de las afectaciones en vías respiratorias de niños que requieren hospitalización. Además, el HMPV causa entre 2 y 4% de las infecciones respiratorias agudas en pacientes extrahospitalarios adultos y de edad avanzada. El HMPV se detectó en algunos casos de SARS, pero su participación (si es que tiene alguna) en este tipo de cuadro clínico no se encuentra bien definida.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro de enfermedad clínica que se relaciona con el HMPV es similar al que se vincula con el HRSV e incluye alteraciones tanto en vías respiratorias altas como inferiores, como bronquiolitis, laringotraqueobronquitis (crup) y neumonía. La reinfección por HMPV es frecuente en niños mayores y adultos; tiene manifestaciones que varían desde la infección subclínica hasta los síndromes de resfriado común y, en ocasiones, la neumonía misma, la cual se observa sobre todo en pacientes de edad avanzada y aquellos con enfermedades cardiopulmonares. En los pacientes inmunodeprimidos, incluidos aquellos con neoplasias, receptores de HSCT y niños con VIH, la infección es grave.

DIAGNÓSTICO

El HMPV puede detectarse en el aspirado nasal y las secreciones respiratorias mediante inmunofluorescencia, por PCR (la técnica más sensible) o por crecimiento en cultivo hístico de riñón de mono *rhesus* (LLC-MK2). Es posible establecer un diagnóstico serológico con ELISA, que utiliza productos de la lisis de cultivo hístico infectados con HMPV como fuente de antígenos.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR METANEUMOVIRUS DEL HUMANO

El tratamiento de las infecciones por HMPV es sobre todo de apoyo y se basa en el cuadro clínico. La ribavirina tiene actividad contra el HMPV *in vitro*, pero su eficacia *in vivo* se desconoce.

PROFILAXIA

Las vacunas contra el HMPV se encuentran en sus fases tempranas de desarrollo.

INFECCIONES POR VIRUS DE PARAINFLUENZA

ETIOLOGÍA

Los virus de parainfluenza pertenecen a la familia Paramyxoviridae (géneros *Respirovirus* y *Rubulavirus*). Tienen entre 150 y 200 nm de diámetro, cuentan con cubierta y un genoma de RNA monocatenario. La cubierta se encuentra tachonada por dos glucoproteínas: una posee tanto actividad de hemaglutinina como de neuraminidasa y la otra posee actividad de fusión. El genoma de RNA está rodeado por una nucleocápside helicoidal y codifica seis proteínas estructurales y varias accesorias. Los cinco serotipos de virus de parainfluenza (1, 2, 3, 4A y 4B) comparten determinados antígenos con otros miembros de la familia Paramyxoviridae, los cuales incluyen los de la parotiditis y de la enfermedad de Newcastle.

EPIDEMIOLOGÍA

Los virus de parainfluenza se encuentran distribuidos en todo el mundo; se refiere que la infección por los serotipos 4A y 4B tiene diseminación menor, quizá debido a que son más difíciles de cultivar en medios hísticos. La infección se adquiere durante la infancia temprana; a los cinco años de edad, la mayor parte de los niños cuenta con anticuerpos contra los serotipos 1, 2 y 3. Los tipos 1 y 2 causan epidemias durante el otoño, que con frecuencia ocurren siguiendo una pauta de años alternos. La infección por el tipo 3 se detecta en todas las estaciones del año, pero se presentan epidemias anuales en el curso de la primavera.

La contribución de las infecciones por virus de parainfluenza a la enfermedad respiratoria varía tanto con la ubicación como con el año. En los estudios realizados en Estados Unidos, las infecciones por virus de parainfluenza producen 4.3 a 22% de los cuadros respiratorios infantiles. La importancia principal de este virus es que genera infección de las vías respiratorias bajas de niños pequeños, en quienes ocupan el segundo lugar a este respecto, únicamente después de HRSV. El virus de parainfluenza tipo 1 es el agente etiológico más frecuente del croup (laringotraqueobronquitis) en niños, en tanto el serotipo 2 produce una enfermedad similar, pero casi siempre menos grave. El tipo 3 es una causa importante de bronquiolitis y neumonía en recién nacidos y lactantes, en tanto las enfermedades que se relacionan con los tipos 4A y 4B suelen ser leves. A diferencia de los tipos 1 y 2, el tipo 3 con frecuencia produce enfermedad durante el primer mes de vida, en el cual aún se cuenta con anticuerpos maternos adquiridos de manera pasiva. Los virus de parainfluenza se diseminan por las secreciones respiratorias infectadas, principalmente por contacto de persona a persona, por gotas grandes de aerosol o ambos a la vez, y por el contacto por fómites contaminados por secreciones respiratorias. El periodo de incubación varía entre tres y seis días en las infecciones experimentales, pero puede ser un poco menor en la entidad patológica de adquisición natural en niños.

En los adultos, las infecciones por virus de parainfluenza por lo general son leves y corresponden a menos de 10% de las enfermedades respiratorias. El advenimiento de los métodos contemporáneos de laboratorio para el diagnóstico ha permitido conocer mejor la repercusión de las infecciones por este virus en los adultos. En un estudio reciente, el virus de parainfluenza fue la tercera cepa viral aislada con mayor frecuencia en pacientes de 16 a 64 años de edad que fueron hospitalizados (0.7 cepas aisladas por 1 000 personas). En la pandemia de influenza de 2009, el virus de parainfluenza tipo 3 fue la segunda causa más importante de tal enfermedad después del virus de gripe.

PATOGENIA

No se conocen bien los mecanismos de la inmunidad contra los virus de la parainfluenza, pero hay pruebas que indican que la inmunidad contra las infecciones debidas a los serotipos 1 y 2 es mediada por anticuerpos IgA locales de las vías respiratorias. Los anticuerpos neutralizantes séricos adquiridos de manera pasiva también confieren cierta protección contra las infecciones por el virus de la parainfluenza de los tipos 1, 2 y, en menor grado, 3. Los estudios realizados en modelos animales y con pacientes inmunodeprimidos sugieren que la inmunidad que confieren las células T es importante en las infecciones por el virus de la parainfluenza. La falta de respuestas inmunitarias celulares aumenta el riesgo de una enfermedad progresiva y mortal en los receptores de un HSCT.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las infecciones por el virus de la parainfluenza son más frecuentes en niños y, en 50 a 80% de los casos, la infección inicial por los serotipos 1, 2 y 3 se acompaña de un proceso febril agudo. Los niños manifiestan coriza, dolor faríngeo, disfonía y tos, que puede o no ser de tipo laringotraqueobronquitis. En la laringotraqueobronquitis grave, la fiebre persiste y empeoran la coriza y la odinofagia. En ocasiones, se acompaña de tos metálica o perruna que degenera en un estridor notable. La mayoría de los niños se recupera en uno o dos días, pero algunas veces las vías respiratorias se obstruyen de forma gradual, lo cual causa hipoxia. En caso de bronquiolitis o neumonía, aparece tos progresiva con sibilancias, taquipnea y retracción intercostal. En este caso, la expectoración aumenta de forma moderada. La exploración física revela secreción nasofaríngea y rubor bucofaríngeo acompañados de estertores roncantes, sibilancias o ruidos respiratorios ásperos. La radiografía de tórax deja ver atrapamiento de aire y, a veces, infiltrados intersticiales.

En niños mayores y adultos, las infecciones por el virus de la parainfluenza tienden a ser más leves y a menudo se manifiestan como un resfriado común o disfonía, con o sin tos. En niños mayores y adultos rara vez se observa daño de las vías respiratorias bajas pero se han publicado algunos casos de traqueobronquitis y neumonía comunitaria en adultos.

Los virus de parainfluenza, principalmente el tipo 3, son microorganismos patógenos importantes en los pacientes con inmunodepresión (en especial receptores de un HSCT, pero también receptores de un SOT [mayormente receptores de un trasplante de pulmón]). Los pacientes que reciben quimioterapia contra cáncer también tienen riesgo de padecer una infección grave por virus de parainfluenza. Se han publicado casos de infección respiratoria letal grave, prolongada e incluso letal en niños y adultos con inmunodepresión pronunciada.

PRUEBAS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO

Los síndromes clínicos causados por el virus de la parainfluenza no son lo suficientemente característicos para establecer el diagnóstico únicamente a partir del cuadro clínico, con la posible excepción de la laringotraqueobronquitis en los niños pequeños. El diagnóstico específico se establece al identificar al virus en las secreciones respiratorias, los frotis faríngeos con hisopo o los lavados nasofaríngeos. El crecimiento del virus en cultivos de tejidos se detecta por hemaglutinación o por su efecto citopático. El diagnóstico viral se establece con rapidez mediante la identificación de los antígenos de la parainfluenza en células exfoliadas de las vías respiratorias por medio de inmunofluorescencia o ELISA, aunque estas técnicas son menos susceptibles que el cultivo hístico. También se han diseñado métodos altamente específicos y sensibles con PCR que ahora constituyen la técnica tradicional para el diagnóstico del virus. El diagnóstico serológico se establece por medio de pruebas de inhibición de la hemaglutinación, fijación de complemento o neutralización de muestras de sueros de fases aguda y de convalecencia. Sin embargo, puesto que ocurren reacciones heterotípicas entre los diversos serotipos de la parainfluenza, casi nunca es posible identificar el serotipo causal de la enfermedad mediante sólo técnicas serológicas.

Es preciso diferenciar la epiglotitis aguda causada por *Haemophilus influenzae* tipo b respecto de la laringotraqueobronquitis viral. El virus de la gripe A también es una causa frecuente de laringotraqueobronquitis durante las epidemias.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR EL VIRUS DE LA PARAINFLUENZA

En las infecciones de las vías respiratorias altas, se utiliza el tratamiento sintomático ya citado para otras enfermedades virales del aparato respiratorio. Si aparecen complicaciones, como sinusitis, otitis o bronquitis bacteriana, se administran los antibióticos correspondientes. Los casos leves de laringotraqueobronquitis se tratan con reposo en cama y humi-

dificación del aire por medio de vaporizadores. Los casos más graves requieren de hospitalización y vigilancia cercana por la posible aparición de un síndrome disneico. En caso de síndrome disneico agudo, se administra oxígeno humidificado y adrenalina racémica intermitente. Los glucocorticoides en aerosol o por vía sistémica son de gran utilidad; su administración por esta segunda vía puede tener un profundo efecto sobre el proceso. No se ha establecido un tratamiento antiviral específico. La ribavirina es activa *in vitro* contra el virus de parainfluenza y existen publicaciones anecdóticas describiendo su aplicación clínica, principalmente en personas inmunodeprimidas pero su eficacia, si es que la tiene, se desconoce. En pacientes inmunodeprimidos se está evaluando una sialidasa (DAS181) con actividad contra virus de parainfluenza.

PROFILAXIA

Las vacunas contra los virus de parainfluenza se encuentran en fase de investigación.

INFECCIONES POR ADENOVIRUS

ETIOLOGÍA

Los adenovirus son virus de DNA complejos de 70 a 80 nm de diámetro. Los adenovirus humanos pertenecen al género *Mastadenovirus*, del cual se conocen 51 serotipos. Los adenovirus tienen una forma característica que consta de una cubierta icosaédrica formada por 20 triángulos equiláteros y 12 vértices. La cubierta proteínica (cápside) consta de subunidades hexónicas con determinantes antigénicos específicos para cada grupo y tipo, así como subunidades pentónicas en cada vértice que contienen principalmente antígenos específicos para cada grupo. De cada pentona, se proyecta una fibra con un botón en su extremo; esta fibra contiene antígenos específicos para cada tipo y algunos antígenos específicos para cada grupo. Los adenovirus humanos se dividen en siete subgéneros, de la A a la G, según la homología de los genomas de DNA y otras propiedades. Se han propuesto criterios revisados para clasificar a los adenovirus humanos; estos criterios revisados reflejan las estrategias más recientes para clasificar los adenovirus nuevos y comprenden secuencia genómica y análisis computacionales, además de los criterios serológicos tradicionales. El genoma del adenovirus es un DNA lineal bicatenario que codifica polipéptidos tanto estructurales como no estructurales. El ciclo de multiplicación del adenovirus genera una infección lítica de las células o una infección latente (principalmente en las células linfoides). Algunos tipos de adenovirus estimulan la transformación oncógena y en roedores se ha observado la formación de tumores pero, a pesar de una investigación intensiva, en el ser humano no se ha podido establecer una relación entre adenovirus y tumores.

EPIDEMIOLOGÍA

Las infecciones por adenovirus son más frecuentes en lactantes y niños. Estas infecciones se observan a lo largo de todo el año, pero son predominantes desde el otoño hasta la primavera. En Estados Unidos los adenovirus provocan ~10% de las infecciones respiratorias agudas en niños pero <2% de las enfermedades respiratorias en adultos. Casi 100% de los adultos posee anticuerpos séricos contra numerosos serotipos, lo cual indica que esta infección es frecuente en la infancia. En los niños, se aíslan con más frecuencia los tipos 1, 2, 3 y 5. Algunos serotipos de adenovirus, sobre todo el 4 y el 7, pero también los tipos 3, 14 y 21, generan brotes de enfermedades respiratorias agudas entre reclutas. Se han observado congregados de infección especialmente grave por adenovirus 14.

La transmisión de la infección por adenovirus se realiza por inhalación de los virus, por inoculación del virus en el saco conjuntival y probablemente también por la vía fecal-oral. Los anticuerpos específicos para cada tipo aparecen generalmente después de la infección y confieren protección sólo contra la infección del mismo serotipo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En los niños, los adenovirus causan varios síndromes clínicos. El más frecuente es una infección de las vías respiratorias altas con rinitis aguda. En otros casos, genera una infección de las vías respiratorias bajas con bronquiolitis y neumonía. Los adenovirus, en especial los tipos 3 y 7, causan la fiebre faringoconjuntival, que es una enfermedad febril aguda característica de los niños que aparece en brotes epidémicos, de manera habitual en campamentos de verano. Este síndrome se caracteriza por conjuntivitis bilateral en la que las conjuntivas bulbar y palpebral adquieren un aspecto granuloso. Con frecuencia se acompaña de febrícula durante los primeros tres a cinco días con rinitis, dolor faríngeo y adenopatía cervical. Por lo general, se prolonga durante una o dos semanas y se cura de manera espontánea. Los adenovirus también generan una faringitis febril sin conjuntivitis. Se han aislado adenovirus en casos de tos ferina con o sin *Bordetella pertussis*; se desconoce la importancia de los adenovirus en esta enfermedad.

En el adulto, el trastorno más frecuente es una enfermedad respiratoria aguda en los reclutas, causada por los adenovirus tipos 4 y 7. Este padecimiento se caracteriza por faringitis pronunciada y fiebre gradual que alcanza con frecuencia los 39°C al segundo o tercer día. Casi siempre se acompaña de tos y con frecuencia aparecen coriza y adenopatía regional. La exploración física muestra edema laríngeo, rubor e hipertrofia de las amígdalas con exudado escaso o nulo. En caso de neumonía, la auscultación del tórax y la radiografía dejan ver la presencia de infiltrados dispersos.

Los adenovirus se coligan también con otras entidades patológicas fuera del aparato respiratorio, como las diarreas agudas de los niños pequeños que son causadas por los tipos 40 y 41 y la cistitis hemorrágica por adenovirus 11 y 21. La queratoconjuntivitis epidémica, generada con frecuencia por los adenovirus tipos 8, 19 y 37, procede de fuentes contaminadas comunes, como soluciones oftálmicas y toallas de rodillo. Los adenovirus también participan en los cuadros clínicos de enfermedad diseminada y neumonía en pacientes con inmunodepresión, los cuales incluyen receptores de trasplantes de órganos sólidos y células madre hematopoyéticas. En los receptores de trasplante de estas últimas, las infecciones por adenovirus se manifiestan como neumonía, hepatitis, nefritis, colitis, encefalitis y cistitis hemorrágica. En los receptores de trasplantes de órganos sólidos, la infección por adenovirus puede abarcar el órgano trasplantado (p. ej., hepatitis en los trasplantes hepáticos, nefritis en los trasplantes renales), pero también se puede diseminar hacia otros órganos. En los pacientes con sida, se han aislado concentraciones elevadas e intermedias de adenovirus, casi siempre con un recuento reducido de T CD4+, pero ha sido imposible relacionar claramente su aislamiento con las manifestaciones de la enfermedad. Se han detectado ácidos nucleicos de los adenovirus en células miocárdicas de personas con miocardiopatía "idiopática" y, en algunos casos, se ha propuesto a los adenovirus como la causa.

PRUEBAS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO

La infección por adenovirus se sospecha ante la presencia de brotes de infecciones respiratorias agudas en reclutas y de algunos síndromes clínicos, como fiebre faringoconjuntival o queratoconjuntivitis epidémica. Con todo, en la mayor parte de los casos, las enfermedades por adenovirus no se pueden diferenciar de las causadas por otros virus respiratorios ni por *Mycoplasma pneumoniae*. El diagnóstico definitivo de infección por adenovirus se establece al identificar al virus en un cultivo hístico (a juzgar por los cambios citopáticos) o por métodos de inmunofluorescencia u otras técnicas inmunitarias. El diagnóstico viral se establece con rapidez por medio de pruebas de inmunofluorescencia o de ELISA al utilizar materiales, como exudados nasofaríngeos aspirados, secreciones conjuntivales o respiratorias, orina o excremento. Existen análisis altamente sensibles y específicos de PCR e hibridación de ácidos nucleicos, que se han convertido en el método tradicional para el diagnóstico basado en muestras clínicas.

Para aislar a los adenovirus tipos 40 y 41, que causan diarreas infantiles, se necesitan cultivos celulares especiales y estos serotipos se detectan más a menudo por ELISA directo en heces o PCR. La elevación de los anticuerpos séricos se demuestra por fijación del complemento; neutralización; ELISA; radioinmunoanálisis o, para los adenovirus que hemaglutinan a los eritrocitos, por pruebas de inhibición de la hemaglutinación.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR ADENOVIRUS

Para las infecciones por adenovirus, sólo se dispone de tratamiento sintomático y de sostén, ya que no existe ningún compuesto antiviral eficaz en clínica. La ribavirina y el cidofovir tienen actividad *in vitro* contra algunos adenovirus. Varios estudios retrospectivos describen el empleo de ambos fármacos en infecciones por adenovirus diseminadas, pero no se cuenta con datos definitivos de su eficacia obtenidos a partir de estudios comparativos. Se está estudiando una forma liposomal oral de cidofovir (CMX001) para las infecciones por adenovirus en pacientes inmunosuprimidos.

PROFILAXIA

Se han diseñado vacunas con virus vivos contra adenovirus tipos 4 y 7 y son muy eficaces para contener las infecciones respiratorias agudas entre el personal del ejército. Estas vacunas contienen virus vivos no atenuados, que se administran en cápsulas con cubierta entérica. La infección del aparato digestivo por los tipos 4 y 7 no provoca enfermedad, sino que estimula la producción de anticuerpos locales y generales que protegen contra las infecciones respiratorias ulteriores causadas por estos serotipos. Estas vacunas no se elaboraron entre 1999 y 2011, pero en la actualidad ya existen de nuevo y se están utilizando con gran eficacia entre el personal del ejército. También se han estudiado los adenovirus en virus vivos como vectores para la propagación de antígenos y la terapia génica.

FIGURA 224-1. Micrografía electrónica del virus de la gripe A (×40 000).

224 Gripe (influenza)

Yehuda Z. Cohen, Raphael Dolin

DEFINICIÓN

La gripe es una enfermedad aguda de vías respiratorias causada por la infección por el virus del mismo nombre. El trastorno afecta las vías respiratorias altas, bajas o ambas y suele acompañarse de signos y síntomas de tipo general, como fiebre, cefalea, mialgias y debilidad. Cada año se producen brotes de la enfermedad, de extensión e intensidad variables; éstos ocasionan tasas importantes de morbilidad en la población general y mayores tasas de mortalidad en algunos pacientes de alto riesgo, principalmente como consecuencia de complicaciones pulmonares.

ETIOLOGÍA

Los virus de la gripe son miembros de la familia Orthomyxoviridae en que los virus A, B y C constituyen tres géneros separados. La designación de los virus en los tres tipos mencionados se basa en las características antigénicas de la nucleoproteína (NP, *nucleoprotein*) y antígenos de proteína de la matriz (M, *matrix*). Los virus A se subdividen (subtipos) con base en sus antígenos de superficie de hemaglutinina (H) y neuraminidasa (N); las cepas individuales se designan de acuerdo con el sitio de origen, número de virus aislado, año de aislamiento y subtipo, por ejemplo, gripe A/California/07/2009 (H1N1). El virus A de gripe posee 18 subtipos H distintos y 11 subtipos N diferentes y, de ellos, sólo los subtipos H1, H2, H3, N1 y N2 han originado epidemias en seres humanos. Los virus A de la gripe aviar se han vinculado con brotes pequeños y casos esporádicos en seres humanos (véase más adelante). Los virus de los subtipos B y C se subdividen y designan de manera similar a los virus de la gripe A, pero los antígenos H y N de tales virus no reciben designaciones de subtipo porque las variaciones intratípicas de los antígenos B de gripe son menos extensas que las de los virus A y quizá no existan en los virus C.

Los virus A y B de gripe son agentes patógenos importantes del ser humano y los más estudiados entre los Orthomyxoviridae. Los tipos A y B muestran semejanzas morfológicas. Los viriones son partículas esféricas de forma irregular que miden 80 a 120 nm de diámetro y tienen una cubierta lípida, de la cual sobresalen las glucoproteínas H y N **(fig. 224-1)**. La hemaglutinina es el sitio en el cual el virus se une a los receptores celulares de ácido siálico, en tanto que la neuraminidasa degrada el receptor e interviene en la liberación del virus, desde las células infectadas, después de la fase de réplica. Los virus de gripe penetran en las células por endocitosis mediada por receptores y, de ese modo, se forma un endosoma que los contiene. La hemaglutinina viral media la fusión de la membrana del endosoma con la cubierta del virus y más adelante pasan al citoplasma las nucleocápsides virales. Las respuestas inmunitarias al antígeno H constituyen los factores determinantes de protección contra la infección por el virus de gripe, en tanto que las que corresponden al antígeno N limitan la dispersión viral y contribuyen a disminuir la infección. La cubierta lipídica del virus A de gripe también contiene las proteínas M1 y M2, las cuales intervienen en la estabilización de la cubierta lipídica y el ensamblado viral. El virión también contiene el antígeno NP, en íntima relación con el genoma viral y también tres proteínas polimerasas (P), esenciales para la transcripción y la síntesis de RNA del virus. Las dos proteínas no estructurales actúan como antagonistas de interferón y reguladoras postranscriptivas (NS1) y también como factor de exportación nuclear (NS2 o NEP, *nuclear export factor*).

Los genomas de los virus de gripe A y B consisten en ocho segmentos de RNA monocatenario que codifican las proteínas estructurales y no estructurales. El genoma está segmentado, razón por la cual es grande la oportunidad para la redisposición génica durante la infección; dicho fenómeno también se presenta en el curso de la infección de las células por varios virus A de gripe.

EPIDEMIOLOGÍA

Prácticamente cada año se registran brotes de gripe, aunque varían de manera amplia en extensión e intensidad. Los brotes localizados se producen a intervalos variables, por lo común de uno a tres años. Las pandemias globales han surgido a intervalos variables, pero son mucho menos frecuentes que los brotes interpandémicos **(cuadro 224-1)**. La pandemia más reciente ocurrió en marzo de 2009 y se originó por el virus de la gripe A/H1N1 que se propagó rápidamente a escala mundial en los meses siguientes.

Virus A de la gripe • ***VARIACIÓN ANTIGÉNICA Y BROTES Y PANDEMIAS DE GRIPE*** Los brotes más extensos y graves de gripe se producen por los virus A, en parte por la enorme propensión que tienen los antígenos H y N de tales partículas a presentar variación antigénica periódica. Se presentan las *variaciones antigénicas mayores* (*antigenic shifts*) sólo con virus de gripe A y pueden desarrollarse en pandemias. Las *variaciones menores* (*antigenic drifts*) constituyen el otro tipo de cambio. La variación antigénica puede abarcar la sola hemaglutinina, pero también hacerlo con ella y la neuraminidasa. Ejemplo de variación antigénica mayor que abarca la hemaglutinina y la neuraminidasa es la que ocurrió en 1957, en que el subtipo del virus A predominante cambió de H1N1 a H2N2, modalidad que originó una pandemia grave y por ella, según cálculos, hubo un exceso de 70 000 fallecimientos (es decir, los que rebasaron la cifra esperada sin que se produjera la epidemia de gri-

CUADRO 224-1 Desarrollo de subtipos antigénicos del virus de gripe A, vinculados con enfermedad de pandemias o epidemias

Años	Subtipo	Magnitud del brote
1889-1890	H2N8[a]	Pandemia grave
1900-1903	H3N8[a]	Epidemia moderada (?)
1918-1919	H1N1[b] (antes HswN1)	Pandemia grave
1933-1935	H1N1[b] (antes H0N1)	Epidemia de poca intensidad
1946-1947	H1N1	Epidemia de poca intensidad
1957-1958	H2N2	Pandemia grave
1968-1969	H3N2	Pandemia moderada
1977-1978[c]	H1N1	Pandemia de poca intensidad
2009-2010[d]	H1N1	Pandemia

[a] Tal como se precisó con la encuesta serológica retrospectiva en sujetos vivos, durante esos años ("seroarqueología"). [b] Las hemaglutininas designadas en el pasado como Hsw y H0, hoy se clasifican como variantes de H1. [c] Desde ese momento hasta 2008-2009, los virus de los subtipos H1N1 y H3N2 circularon en años alternos o conjuntos. [d] Surgió un virus nuevo A/H1N1 de gripe para ocasionar dicha pandemia.

pe) sólo en Estados Unidos. Este exceso de muertes fue bastante mayor en comparación con la temporada interpandémica de gripe.

En 1968, la variación antigénica mayor que abarcó únicamente a la hemaglutinina (H2N2 a H3N2) hizo que la pandemia consecuente fuera menos intensa que la de 1957. En 1977, surgió el virus H1N1 y originó una pandemia que afectó de forma predominante a personas jóvenes (aquellas que nacieron después de 1957). Como se puede observar en el cuadro 224-1, el virus H1N1 circuló de 1918 a 1956 y, por esa razón, cabía esperar que las personas que hubiesen nacido antes de 1957 poseyeran inmunidad de algún grado contra los virus H1N1. La pandemia de 2009 a 2010 se originó por un virus A/H1N1 contra el cual existía muy poca inmunidad en la población general, aunque en promedio, 33% de personas que nacieron antes de 1950 tuvo moderada inmunidad "aparente" a las cepas H1N1 similares.

Durante casi todos los brotes de gripe A, ha circulado cada vez un solo subtipo. Sin embargo, desde 1977, se han desplazado de manera simultánea virus H1N1 y H3N2, con lo cual se han producido brotes de diversa gravedad. En algunos de ellos, los virus de gripe B han circulado de modo simultáneo con los virus A. Entre 2009 y 2010, el virus pandémico A/H1N1 al parecer circuló de manera casi exclusiva.

CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS DE GRIPE A PANDÉMICO E INTERPANDÉMICO Las pandemias constituyen la prueba más impresionante de las repercusiones de la gripe A. Sin embargo, las enfermedades que se producen entre una y otra pandemias (interpandémicas), también originan tasas de mortalidad y morbilidad extensas, aunque por un periodo más largo. En Estados Unidos, la gripe provocó un promedio de 23 000 excesos de fallecimientos por temporada entre 1976 a 2007 y alcanzó un máximo de 48 600 excesos de muerte durante la temporada de 2003 a 2004.

Los virus de gripe A que circulan entre una y otra pandemias muestran variaciones menores en el antígeno H y son resultado de mutaciones puntuales que abarcan el segmento de RNA que codifica la hemaglutinina, que se desarrolla con mayor frecuencia en cinco regiones hipervariables. Las cepas más importantes desde el punto de vista epidemiológico, es decir, aquellas con capacidad de ocasionar brotes amplios, muestran cambios en los aminoácidos en dos de los sitios antigénicos mayores, como mínimo, en la molécula de hemaglutinina. Es poco posible que surjan de manera simultánea las dos mutaciones puntuales y, por ello, se piensa que las variaciones menores son consecuencia de mutaciones seriadas durante la propagación del virus de una persona a otra. Casi cada año se han notificado variaciones menores desde 1977 en lo que se refiere al virus H1N1 y, desde 1968, en lo que toca a los virus H3N2.

Los brotes interpandémicos de gripe A suelen comenzar de manera repentina, alcanzar su máximo en un lapso de dos a cuatro semanas, durar, en promedio, dos a tres meses y por lo regular desaparecer con la misma rapidez con que comenzaron. A diferencia de ello, la gripe pandémica puede iniciar con la transmisión rápida en múltiples sitios, con tasas elevadas de ataque y rebasar el esquema usual de temporadas, con múltiples ondas de ataque antes del brote principal o después de ocurrido. En los brotes interpandémicos, el primer signo de actividad de la gripe es un incremento en el número de niños con enfermedades febriles de vías respiratorias que son llevados para recibir atención médica a un centro clínico o un consultorio; dicho incremento es seguido por aumentos en las cifras de enfermedades similares a la gripe en adultos y, al final, en un incremento en las hospitalizaciones de individuos con neumonía, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca congestiva y exacerbaciones de la enfermedad pulmonar crónica. En ese momento, también aumentan los índices de ausencia laboral y escolar. En general, una observación tardía en un brote es el incremento en el número de fallecimientos causados por neumonía y gripe. Las tasas de ataque han sido muy variables de un brote a otro en la gripe interpandémica, pero más a menudo están en límites de 10 a 20% de la población general.

La gripe pandémica puede presentarse durante todo el año, pero la de tipo interpandémico surge casi de manera exclusiva en los meses de invierno en las zonas templadas de los hemisferios norte y sur. En tales sitios es muy poco común detectar el virus de gripe A en otras fechas, aunque en raras ocasiones en los meses cálidos se han hallado aumentos en el valor de anticuerpos séricos o incluso brotes. A diferencia de ello, las infecciones por virus de gripe se presentan durante todo el año en las zonas tropicales. No se sabe si los virus de gripe A persisten entre uno y otro brotes en zonas templadas y la forma en que lo logran. Es posible que los virus persistan en la población humana a escala mundial, por transmisión de una persona a otra y que grandes grupos de población sostienen y conservan un nivel pequeño de transmisión interepidémica. Como otra posibilidad, las cepas de seres humanos pueden persistir en animales de reservorio. No se cuenta con pruebas contundentes a favor de una u otra explicación. En el presente, la transportación rápida puede contribuir a la transmisión de virus de sitios geográficos muy distantes.

No se conocen del todo los factores que originan el comienzo y la terminación de brotes de gripe A. El nivel de inmunidad de la población en peligro constituye un determinante neto de la magnitud y la gravedad del brote. Al aparecer un virus de gripe antigénicamente nuevo contra el cual es escasa o nula la inmunidad dentro de una comunidad, puede hacer surgir así brotes más amplios. Si la ausencia de inmunidad se produce en el ámbito mundial, la enfermedad epidémica puede propagarse en todo el planeta y originar una pandemia. Las ondas de pandemia quizá continúen varios años hasta que la inmunidad de la población alcance un nivel mayor. En los años que siguen a la gripe pandémica, las variaciones antigénicas menores entre los virus de gripe pueden ocasionar brotes de gravedad variables en poblaciones con niveles altos de inmunidad a la cepa pandémica que circuló antes. Dicha situación persiste hasta que emerge otra cepa pandémica antigénicamente nueva. Por otra parte, los brotes a veces terminan a pesar de que persista un gran cúmulo de sujetos susceptibles en la población. Se ha sugerido que algunos virus A de gripe de manera intrínseca quizá sean menos virulentos y ocasionen enfermedad menos grave, que otras variantes, incluso en sujetos vírgenes desde el punto de vista inmunológico. En tales casos, deben intervenir en los aspectos epidemiológicos de la gripe otros factores (no definidos) además del grado de inmunidad preexistente.

Virus de gripe aviar y porcina El principal reservorio del virus de gripe A son las aves acuáticas, que albergan 16 subtipos según las hemaglutininas (H1 a H16) y nueve subtipos según la neuraminidasa (N1 a N9). (Además se han encontrado en murciélagos los virus H17N10 y H18N11.) Las cepas pandémicas de 1957 (A/H2N2) y 1968 (A/H3N2) fueron resultado de la reordenación de ciertos segmentos génicos entre virus humanos y aviares. El virus de gripe A/H1N1 provocó la pandemia más grave de los tiempos modernos (1918-1919) y al parecer fue una adaptación de un virus aviar a la infección humana. Por tanto, resulta inquietante la posibilidad de que los virus de gripe aviar con antígenos nuevos de hemaglutinina y neuraminidasa puedan emerger como cepas pandémicas.

Se ha informado que los virus A de gripe aviar provocan casos esporádicos y brotes pequeños en seres humanos, casi siempre después del contacto directo con aves (en su mayoría aves de corral). No se ha observado contagio sostenido de persona a persona en la comunidad. El virus de gripe aviar A/H5N1 provoca enfermedades en el ser humano desde 1997 y en enero de 2014 se notificaron 648 casos a la Organización Mundial de la Salud (OMS). No se sabe si la mortalidad tan elevada (59%) refleja la detección preferencial de los casos más graves. Se han observado infecciones A/H7N7 en las personas que trabajan en la industria de las aves de corral; la característica principal fue la conjuntivitis, pero algunos pacientes también mostraban infección respiratoria. En China se han notificado más de 333 casos de infección aviar A/H7N9, con una mortalidad de 36% entre los pacientes infectados hospitalizados. La mayor parte de las cepas aisladas de H7N9 es sensible a los inhibidores de la neuraminidasa, pero unas cuantas exhiben gran resistencia a oseltamivir y menor sensibilidad a zanamivir. Se han notificado algunas infecciones por virus aviar H9N2 principalmente en niños de Hong Kong, pero consisten por lo general de una infección respiratoria leve. En Egipto y Australia también se han informado algunos casos de infección leve por virus de gripe H10N7. En 2013, se describieron los primeros casos de infección por virus aviar A/H10N8 y H6N1 en seres humanos.

Los virus de gripe A también circulan en los porcinos, pero rara vez infectan al ser humano. El ser humano posee receptores de α-2,6-galactosa para hemaglutininas, las aves poseen principalmente receptores α-2,3-galactosa y los porcinos poseen ambos tipos de receptores. Por tanto, el hospedador porcino puede padecer la infección por virus humanos y aviares, lo que facilita la reordenación de los segmentos genéticos entre los virus de ambas especies. La cepa pandémica A/H1N1 de 2009 a 2010 fue una reordenación cuádruple de virus de gripe porcina, aviar y humana. Los subtipos de virus de gripe A que circulan con mayor frecuencia en los porcinos son H1N1, H1N2 y H3N2. Cuando un virus porcino de forma predominante infecta al ser humano, se le designa como variante y se agrega la letra "v" después del subtipo. Por ejemplo, el virus de gripe A/H3N2v provocó 321 casos de infección humana identificados en Estados Unidos en los años 2011 y 2012, y 18 casos en 2013. Casi todos los pacientes habían tenido contacto cercano con porcinos. Se ha observado una transmisión mínima de virus de gripe porcina entre personas. Desde el año 2005, en Estados Unidos se han detectado 16 casos en seres humanos por virus A/H1N1v y cinco por virus A/H1N2v.

Virus de gripe B y C Los virus de gripe B provocan brotes que son menos extensos y causan una enfermedad menos grave que los de la gripe A, pero algunas veces es grave. La hemaglutinina y la neuraminidasa del virus B pasan por variaciones menos frecuentes y extensas que las de los virus A; dicha característica podría explicar en parte el ataque menos intenso de la enfermedad. Los brotes de gripe B se producen más a menudo en escuelas y campamentos militares, aunque a veces se detectan algunos en instituciones en que residen ancianos. Desde el decenio de 1980, han circulado dos "linajes" antigénicos distintos de virus de gripe B: Victoria y Yamagata.

A diferencia de los virus A y B de gripe, el virus C al parecer constituye una causa relativamente menor de enfermedad en seres humanos; se le ha vinculado con síntomas similares a los del resfriado común y a veces con enfermedades de la zona baja de las vías respiratorias. La prevalencia amplia de anticuerpos séricos contra el virus señala que posiblemente sea muy frecuente la infección asintomática.

Tasas de morbilidad y mortalidad por gripe No han disminuido y son importantes las tasas de morbilidad y mortalidad causadas por los brotes de gripe. Muchas de las personas que fallecen en tales situaciones poseen enfermedades subyacentes que las colocan en una situación de alto riesgo de presentar las complicaciones de la gripe **(cuadro 224-2)**. En Estados Unidos, entre 1979 y 2001 hubo un promedio de 226 000 hospitalizaciones por gripe por año. En fecha reciente, la temporada moderadamente grave de gripe de 2012 a 2013, produjo 381 500 hospitalizaciones (42 por 100 000 personas). Durante los brotes de gripe entre 1973 y 2004, el número de hospitalizaciones anuales en exceso en grupos de adultos y niños con cuadros clínicos de alto riesgo varió de 40 a 1 900 por 100 000 personas. Los trastornos más notables de alto riesgo son las cardiopatías y las neumopatías crónicas, así como la senectud. También han aumentado las tasas de mortalidad en personas con metabolopatías o nefropatías crónicas o algunas enfermedades inmunodepresivas, aunque aún son menores que las detectadas en personas con trastornos cardiopulmonares crónicos. En la pandemia de 2009 a 2010, se advirtió un mayor riesgo de enfermedad grave en niños cuya edad fluctuó de cero a cuatro años y en embarazadas. Es grande la tasa de morbilidad atribuible a la gripe en la población general. Se ha calculado que los brotes interpandémicos de gripe generan costos anuales que rebasan los 87 000 millones de dólares en Estados Unidos. En lo que toca a las pandemias, se ha calculado que esa cifra podría variar de 89 700 millones a 209 400 millones de dólares, con tasas de crisis de 15 a 35 por ciento.

PATOGENIA E INMUNIDAD

El fenómeno inicial en la gripe es la infección del epitelio de vías respiratorias por el virus de igual nombre, adquirida por contagio a partir de secreciones de las mismas vías en individuos con infección aguda. Es muy probable que el virus se transmita por medio de aerosoles generados en la tos y los estornudos, aunque podría ser por el contacto manual, contactos personales de otro tipo e incluso transmisión por fómites. Los datos de experimentación sugieren que la infección por una partícula pequeña en aerosol (diámetro <10 µm) es más eficaz que la generada por gotitas de mayor tamaño. Al inicio, la infección afecta las células del epitelio cilíndrico ciliado, pero puede abarcar otras células de las vías respiratorias que incluyen las de alvéolos, glándulas mucosas y macrófagos. En las células infectadas, el virus experimenta réplica en un lapso de 4 a 6 h y, después de ese tiempo, se liberan virus infectantes que atacan células vecinas o cercanas. De ese modo, la infección se propaga de unos cuantos focos a un gran número de células de vías respiratorias en el curso de horas. En la infección inducida de modo experimental, el periodo de incubación de la enfermedad ha variado de 18 a 72 h, según la magnitud del inóculo viral. Los estudios histopatológicos indican el desarrollo de cambios degenerativos que incluyen granulación, vacuolación, turgencia y núcleos picnóticos en las células ciliadas infectadas. Ellas al final experimentan necrosis y se descaman; en algunas áreas, el epitelio que era cilíndrico se sustituye por células epiteliales aplanadas y metaplásicas. La intensidad de la enfermedad guarda relación con el número de virus dispersos en las secreciones; de este modo, el propio grado de réplica viral quizá constituya un factor importante en la patogenia. A pesar de la aparición frecuente de signos y síntomas de orden general, como fiebre, cefalea y mialgias, sólo en raras ocasiones se ha detectado el virus de gripe en sitios extrapulmonares (incluido el torrente sanguíneo). Las pruebas sugieren que la patogenia de los síntomas generales en la gripe tal vez dependa de la inducción de algunas citocinas, en particular el factor de necrosis tumoral alfa, el interferón alfa, las interleucinas 6 y 8, en las secreciones de vías respiratorias y en el torrente sanguíneo.

La respuesta del hospedador a las infecciones de gripe comprende una interrelación compleja de anticuerpos de tipo humoral y locales, inmunidad mediada por células, interferón y otras defensas del hospedador. Las respuestas con anticuerpos séricos, que se detectan en la segunda semana después de la infección primaria, se pueden medir por medio de técnicas diversas: inhibición de la hemaglutinación (HI, *hemagglutination inhibition*), fijación de complemento (CF, *complement fixation*), neutralización, técnicas de enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) y medición de anticuerpos contra neuraminidasa. Al parecer, los mediadores más importantes de la inmunidad son los anticuerpos contra la hemaglutinina; en algunos estudios, los valores de HI ≥40, se vincularon con protección contra la infección.

Los anticuerpos secretores producidos en las vías respiratorias son principalmente de la clase IgA y la concentración de anticuerpos secretores ≥4, está vinculado con protección. Poco después de la infección, se detectan diversas respuestas inmunitarias mediadas por células, que muestran especificidad o inespecificidad respecto del antígeno y dependen del estado inmunitario que tenía desde antes el hospedador. Las respuestas en cuestión comprenden la de linfocitos T proliferativos, linfocitos T citotóxicos y actividad de linfocitos citolíticos naturales. En los seres humanos, los linfocitos T CD8+ y CD4+ se dirigen a regiones conservadas de las proteínas internas (NP, M y P) y también a las proteínas de superficie H y N. Poco después de que comienza la propagación del virus, se detectan interferones en las secreciones de vías respiratorias y el incremento de sus valores coinciden con la disminución del número de virus dispersos.

No se han definido de manera específica los factores de defensa del hospedador que intervienen en la interrupción de la dispersión de los virus y la curación de la enfermedad. Por lo común, la dispersión mencionada se interrumpe en un lapso de dos a cinco días a partir de que surgen los síntomas, en una fecha en que las respuestas de anticuerpos séricos y locales son indetectables con las técnicas corrientes, aunque con el uso de métodos muy sensibles, se pueden encontrar desde antes incrementos en la concentración de anticuerpos, sobre todo en sujetos con inmunidad preexistente al virus. Se ha sugerido que el interferón, las respuestas inmunitarias mediadas por células, las respuestas inflamatorias inespecíficas o los tres elementos juntos contribuyen a la resolución de la enfermedad. En este sentido, pueden tener particular importancia las respuestas de linfocitos T CD8+ citotóxicos.

CUADRO 224-2 Personas con mayor riesgo de presentar complicaciones de gripe o por realizar una consulta relacionada con gripe en un hospital

Todos los niños desde el nacimiento hasta <5 años de edad, especialmente <2 años de edad
Todas las personas ≥50 años de edad
Embarazadas
Adultos y niños con enfermedades crónicas pulmonares (incluido asma) o cardiovasculares (con excepción de hipertensión aislada), renales, hepáticas, neurológicas, hematológicas o metabólicas (incluida diabetes mellitus)
Personas con inmunodepresión (incluida la causada por medicamentos o VIH)
Niños y adolescentes (de seis meses a 18 años de edad) que reciben ácido acetilsalicílico durante periodos prolongados o con riesgo de padecer síndrome de Reye después de una infección por virus de gripe
Residentes de asilos y otras instituciones de atención a largo plazo
Indígenas estadounidenses/indígenas de Alaska
Personas con obesidad mórbida (índice de masa corporal ≥40 kg/m^2)

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Muy a menudo, la gripe se ha descrito como una enfermedad caracterizada por síntomas de índole general que comienzan de forma repentina, como cefalea, febrículas, escalofríos, mialgias y malestar general; también se acompaña de signos y síntomas de vías respiratorias, en particular tos y faringitis. En muchos casos, el comienzo es tan repentino que los pacientes pueden recordar la hora exacta en que se sintieron enfermos. Sin embargo, es muy grande la variedad de cuadros clínicos iniciales y varían desde un trastorno leve, afebril de vías respiratorias similar al del resfriado común (comienzo gradual o repentino), hasta la postración grave con relativamente pocos signos y síntomas de vías respiratorias. En muchos de los casos que culminan en la consulta con el médico, el paciente tiene fiebre con temperaturas de 38 a 41°C. Después de un incremento rápido de la temperatura en las primeras 24 h del trastorno, suele surgir un lapso de

defervescencia gradual durante dos a tres días, aunque en ocasiones la fiebre dura incluso una semana. Las personas señalan una sensación de estar "calenturientos" y sensación de frío, pero rara vez se presentan los verdaderos escalofríos. El dolor de cabeza, generalizado o en la zona frontal, suele ser muy molesto. Las mialgias pueden desarrollarse en cualquier zona del cuerpo, pero son más frecuentes en las extremidades inferiores y el área lumbosacra. También pueden surgir artralgias.

Los síntomas de vías respiratorias suelen tornarse más intensos conforme desaparecen las manifestaciones de orden general. Muchos pacientes señalan faringitis o tos persistente que puede durar una semana o más y que suele acompañarse de molestias retroesternales. Entre los signos y los síntomas de los ojos están dolor al moverlos, fotofobia y ardor.

En los ancianos, la gripe adquiere un cuadro clínico sutil. No siempre se acompaña de las características típicas como faringitis, mialgias o incluso fiebre y muchas veces predominan los síntomas generales como anorexia, malestar general, debilidad y mareo.

Los signos físicos casi siempre son de muy poca intensidad en el caso de la gripe sin complicaciones. Al principio, la persona parece estar hiperémica y la piel está caliente y seca, aunque a veces hay diaforesis y petequias en extremidades, en particular en personas de edad avanzada. La exploración de la faringe, como dato sorprendente, no arroja resultados importantes a pesar de la faringitis intensa, pero en algunos casos se identifica la hiperemia de las membranas mucosas y secreción posnasal. A veces se detecta linfadenopatía cervical mínima, sobre todo en personas jóvenes. Los resultados de la exploración del tórax en gran medida son negativos, es decir, no se detecta alteración alguna en la gripe no complicada, aunque aquéllos se han señalado con frecuencia variable en brotes diferentes, roncus, estertores sibilantes y dispersos. La presencia de disnea evidente, hiperpnea, cianosis, estertores difusos y signos de consolidación denota la presencia de complicaciones pulmonares. Se han comunicado casos con gripe, al parecer sin complicaciones, que tienen diversos trastornos de la ventilación poco intensos y mayores gradientes de difusión alveolocapilares; por tal razón, la afectación pulmonar subclínica quizá sea más frecuente de lo que se advierte.

En la gripe sin complicaciones, por lo común el cuadro agudo muestra involución en un plazo de dos a cinco días y muchos de los pacientes se han recuperado en gran medida luego de una semana, aunque la tos persiste a veces una o dos semanas más. En una minoría notable (en particular en ancianos), a pesar de lo señalado, las manifestaciones de debilidad o lasitud (astenia ulterior a la gripe) pueden persistir varias semanas y esto constituye una manifestación muy difícil en personas que desean reanudar a corto plazo su nivel pleno de actividad. Se desconocen las bases patogénicas de dicha astenia, aunque las anomalías de la función pulmonar pueden persistir algunas semanas después de la gripe sin complicaciones.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de la gripe se presentan más a menudo en personas >65 años de edad y en otras con algunas enfermedades crónicas, incluidas las cardiacas o pulmonares, diabetes mellitus, hemoglobinopatías, disfunción renal e inmunodepresión. El embarazo en el segundo o el tercer trimestre predispone a las complicaciones de la gripe. También están expuestos a un gran peligro de mostrar dichas complicaciones los niños <5 años de edad (en particular los lactantes) (cuadro 224-2).

Complicaciones pulmonares • *NEUMONÍA* La complicación más grave de la gripe es la neumonía: neumonía "primaria" por virus de gripe, neumonía bacteriana secundaria o combinaciones de las dos neumonías (véase más adelante).

Neumonía primaria por virus de gripe La neumonía de este tipo es, entre las complicaciones neumónicas, la menos frecuente pero la más grave. El cuadro clínico inicial es de gripe aguda, pero no muestra involución y en vez de ello evoluciona de modo implacable con fiebre persistente, disnea y, al final, cianosis. El esputo producido suele ser escaso, pero a veces contiene sangre. En los comienzos de la enfermedad, surgen pocos signos físicos. En casos más avanzados, se perciben estertores difusos y signos en las radiografías de tórax, compatibles con infiltrados intersticiales difusos y puede desarrollarse el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda. En los casos en cuestión, la gasometría indica notable hipoxia. En los cultivos de las secreciones de vías respiratorias y del parénquima pulmonar en busca de virus, en particular si las muestras se obtuvieron al inicio de la enfermedad, se identifica un número grande de tales partículas. En casos letales de neumonía viral primaria, en el estudio histopatológico se advierte una notable reacción inflamatoria en los tabiques alveolares, con edema e infiltración por parte de linfocitos, macrófagos, plasmacitos ocasionales y cantidades variables de neutrófilos. También se ha detectado la presencia de trombos de fibrina en capilares alveolares junto con necrosis y hemorragia. A veces se identifican membranas hialinas eosinófilas que recubren alvéolos y conductos alveolares.

La neumonía primaria por virus de gripe muestra proclividad por cardiópatas, en particular en quienes tienen estenosis mitral, pero se ha notificado en adultos jóvenes por lo demás sanos y también en personas de edad avanzada con neumopatías crónicas. En algunas pandemias de gripe (en particular las de 1918 y 1957), el embarazo agravó el peligro de neumonía primaria por gripe. Nuevas epidemias de gripe se han vinculado con tasas mayores de hospitalización en embarazadas, situación que también se observó en la pandemia de 2009 a 2010.

Neumonía bacteriana secundaria Esta neumonía se presenta después de la gripe aguda. Una vez que mejoró el estado del enfermo, en un lapso de dos a tres días reaparece la fiebre y junto con ella signos y síntomas clínicos de neumonía bacteriana que incluyen tos, generación de esputo purulento y signos de consolidación en la exploración física y radiográfica. En tal situación, las bacterias patógenas más habituales son *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*, que proliferan en la nasofaringe y originan infección cuando se producen cambios en las defensas broncopulmonares. La neumonía bacteriana secundaria afecta más a menudo a individuos de alto riesgo con trastornos pulmonares y cardiopatía crónicos y también a personas de edad avanzada. Quienes padecen dicha modalidad de neumonía, suelen mejorar con la antibioticoterapia si se administra a muy corto plazo.

Neumonías mixtas (virales y bacterianas) Es posible que las complicaciones neumónicas más frecuentes durante brotes de gripe incluyan cuadros mixtos de neumonía viral y bacteriana. Los individuos pueden percibir una progresión gradual del cuadro agudo o presentar mejoría transitoria, seguida de exacerbación clínica y, al final, la manifestación plena de los signos clínicos de la neumonía bacteriana. En los cultivos de esputo, a veces se identifican los virus de gripe A y algunas de las bacterias patógenas que se describieron antes. En la exploración física y las radiografías de tórax, se identifican infiltrados irregulares o áreas de consolidación. Por lo regular, las personas con los dos tipos de neumonía tienen una afectación menos amplia de los pulmones en comparación con quienes manifiestan neumonía viral primaria y las infecciones bacterianas pueden mejorar con los antibacterianos apropiados. La neumonía mixta afecta principalmente sujetos con enfermedades crónicas cardiovasculares y pulmonares.

OTRAS COMPLICACIONES PULMONARES Otras complicaciones pulmonares propias de la gripe incluyen empeoramiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y exacerbación de la bronquitis crónica y el asma. En niños, la infección por gripe asume a veces el cuadro clínico inicial de laringotraqueobronquitis. Con la gripe a veces se desarrolla sinusitis y otitis media (estas últimas afectan de modo predominante a niños).

Complicaciones extrapulmonares Otras complicaciones ocasionales de la gripe son miositis, rabdomiólisis y mioglobinuria. Las mialgias son muy frecuentes en la enfermedad, pero la miositis verdadera es inusual. Los individuos con la modalidad aguda de esta última complicación tienen dolor intenso a la palpación de los músculos afectados, muy a menudo en las extremidades inferiores y no toleran incluso la presión mínima como el roce de las sábanas. En los casos más graves, se advierte hinchazón y laxitud evidentes de los músculos. Surge incremento extraordinario de las concentraciones séricas de creatina fosfocinasa y de aldolasa y algunos enfermos terminan por mostrar insuficiencia renal, por mioglobinuria. No hay certeza en la patogenia de la miositis que complica la gripe, aunque se ha notificado la presencia del virus de esta última, en los músculos afectados.

En la pandemia de 1918-1919, hubo informes de miocarditis y pericarditis después de infección por virus de gripe, pero se basaron en gran medida en signos histopatológicos, complicaciones que se han notificado muy pocas veces desde esa época. Los cambios electrocardiográficos durante la gripe aguda son frecuentes en cardiópatas, pero se han atribuido más bien a exacerbaciones de la cardiopatía primaria y no a la afección directa del miocardio por el virus de gripe.

Los datos epidemiológicos demuestran cierta relación entre los brotes de gripe y el mayor número de hospitalizaciones por problemas cardiovasculares.

También se han vinculado con la gripe diversas complicaciones del sistema nervioso central (SNC) como encefalitis y mielitis transversa. La encefalitis es una complicación rara pero potencialmente grave observada en las infecciones por virus de gripe A y B. Los que tienen mayor riesgo son los niños <5 años. No se conocen los mecanismos patógenos por medio de los cuales la gripe provoca alteraciones del SNC. Se han publicado casos de síndrome de Guillain-Barré después de un episodio de gri-

pe y, en raras ocasiones, después de la vacuna de gripe (véase "Profilaxia", más adelante).

También ha habido notificaciones del síndrome de choque tóxico por infección por *S. aureus* o estreptococos del grupo A después de infección aguda de gripe **(caps. 172 y 173)**.

El síndrome de Reye es una complicación grave en los niños que está ligada a la gripe B, y en menor grado, gripe A, así como virus de varicela zóster y otras infecciones virales. Se ha observado una relación epidemiológica entre el síndrome de Reye y el tratamiento con ácido acetilsalicílico para la infección vírica; la frecuencia de este síndrome ha disminuido considerablemente gracias a las advertencias en cuanto al uso de dicho fármaco en niños con infecciones respiratorias agudas por virus.

Además de las complicaciones que afectan los órganos y los sistemas específicos que se han descrito, los brotes de gripe incluyen diversos casos en que los pacientes ancianos y otras personas de alto riesgo terminan por manifestar la enfermedad y, más tarde, un deterioro gradual de las funciones cardiovascular, pulmonar o renal de fondo, cambios que a veces son irreversibles y culminan en la muerte. Los fallecimientos de esta índole contribuyen al exceso en la tasa global de mortalidad, vinculado con los brotes de gripe.

DIAGNÓSTICO Y DATOS DE LABORATORIO

Durante la fase aguda de la gripe, es posible detectar virus en material obtenido por exudado faríngeo, nasofaríngeo o material de lavado en esas zonas o esputo.

La técnica más sensible y específica para detectar virus de gripe es la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (RT-PCR, *reverse-transcription polymerase chain reaction*). Este método permite distinguir entre los subtipos de gripe y se utiliza para detectar virus de gripe aviar. Las pruebas diagnósticas rápidas de gripe (RIDT, *rapid influenza diagnostic test*) detectan antígenos de virus de gripe por medio de técnicas inmunológicas o enzimáticas. Las RIDT proporcionan resultados rápidos y algunas permiten distinguir entre virus de gripe A y B. Aunque son específicas de manera relativa, las RIDT varían en cuanto a sensibilidad según la técnica y el virus detectado.

El virus de la gripe también se puede aislar a partir de cultivos de tejidos o embriones de pollo, pero estas técnicas tan laboriosas ya no se utilizan para fines de diagnóstico. Los métodos serológicos para diagnóstico obligan a comparar la concentración de anticuerpos en el suero obtenido durante la enfermedad aguda con la del suero obtenida entre 10 y 14 días después de iniciada la enfermedad y se utilizan por lo regular en retrospectiva y para fines epidemiológicos.

Otros análisis de laboratorio casi nunca son útiles en el diagnóstico específico de infección por virus de gripe. El recuento de leucocitos es variable y éste suele ser bajo al comienzo de la enfermedad y normal o un poco alto en etapas ulteriores. Se ha descrito leucopenia intensa en infección viral o bacteriana sobreaguda, en tanto que si el número de leucocitos rebasa las 15 000 células/μL, está justificada la sospecha de infección bacteriana secundaria.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Durante un brote extrahospitalario, se puede hacer el diagnóstico clínico de gripe con un grado elevado de certeza en individuos que acuden al consultorio médico, con el cuadro febril típico de vías respiratorias que se describió antes. En caso de no haber brote (como en casos esporádicos o aislados), con bases clínicas solas, tal vez sea difícil diferenciar la gripe de una enfermedad aguda de vías respiratorias causada por cualquiera de los virus de tipo respiratorio o por *Mycoplasma pneumoniae*. Algunos pacientes con faringitis por estreptococos o neumonía bacteriana incipiente quizá parezca que tienen gripe aguda, aunque los cuadros bacterianos de este tipo casi nunca desaparecen por sí solos. Un signo diagnóstico importante que caracteriza la neumonía bacteriana es el esputo purulento, en el cual se detecta la bacteria patógena por tinción de Gram.

TRATAMIENTO GRIPE

(Véase también el cap. 215e) Se dispone de antivirales específicos contra la gripe **(cuadro 224-3)** e incluyen: zanamivir, oseltamivir y peramivir, inhibidores de neuraminidasa contra los virus de gripe A y B y los fármacos amantadínicos, como amantadina y rimantadina contra la gripe A.

Estos patrones epidemiológicos de resistencia a los antivirales de la gripe son elementos fundamentales para seleccionar el tratamiento. La información más actualizada sobre los patrones de resistencia a los antivirales de la gripe se encuentra en www.cdc.gov/flu.

El tratamiento de cinco días a base de oseltamavir o zanamivir reduce la duración de los signos y síntomas de la gripe no complicada entre uno y 1.5 días siempre y cuando el tratamiento se instituya en los primeros dos días de iniciada la enfermedad y es eficaz incluso si se instituye hasta cinco días después de iniciados los síntomas. El zanamavir administrado por inhalación oral en pacientes asmáticos muchas veces exacerba el broncoespasmo. El oseltamavir se ha vinculado con náusea y vómito, cuya frecuencia disminuye si el fármaco se administra con los alimentos. En niños, se ha vinculado el uso del oseltamivir con efectos neuropsiquiátricos secundarios. El peramivir, un inhibidor de la neuraminidasa en fase de investigación, se ha administrado por vía intravenosa y está en fase de valoración en seres humanos, como también una forma intravenosa del zanamivir.

La amantadina y rimantadina son activas únicamente contra el virus de gripe A y existe resistencia generalizada entre los virus A/H1N1 y A/H3N2 que circulan en la actualidad; por tanto, no se recomienda utilizarlas a menos que se conozca que las cepas aisladas son sensibles. El tratamiento con amantadina o rimantadina de las enfermedades producidas por cepas sensibles de virus de gripe A, reduce la duración de los síntomas en la gripe no complicada en alrededor de 50% si se instituyen 48 h después de iniciada la enfermedad, efecto similar al de los inhibidores de la neuraminidasa. Se ha observado que 5 a 10% de quienes reciben amantadina presenta efectos secundarios leves del

CUADRO 224-3 Fármacos antivirales para tratar y evitar la gripe

	Grupos de edad (años)		
Fármaco antiviral	**Niños (≤12)**	**13 a 64**	**≥65**
Oseltamivir			
Tratamiento, gripe A y B	1-12 años, la dosis varía con el peso[a]	75 mg VO c/12 h	75 mg VO c/12 h
Profilaxia, gripe A y B	1-12 años, la dosis varía con el peso[b]	75 mg VO c/24 h	75 mg VO c/24 h
Zanamivir			
Tratamiento, gripe A y B	7-12 años, 10 mg c/12 h por inhalación	10 mg c/12 h por inhalación	10 mg c/12 h por inhalación
Profilaxia, gripe A y B	5-12 años, 10 mg c/24 h por inhalación	10 mg c/24 h por inhalación	10 mg c/24 h por inhalación
Amantadina[c]			
Tratamiento, gripe A	1-9 años, 5 mg/kg en 2 fracciones hasta 150 mg/día	≥10 años, 100 mg VO c/12 h	≤100 mg/día
Profilaxia, gripe A	1 a 9 años, 5 mg/kg en 2 fracciones hasta 150 mg/día	≥10 años, 100 mg VO c/12 h	≤100 mg/día
Rimantadina[c]			
Tratamiento, gripe A	No aprobada	100 mg VO c/12 h	100-200 mg/día
Profilaxia, gripe A	1-9 años, 5 mg/kg en 2 fracciones hasta 150 mg/día	≥10 años, 100 mg VO c/12 h	100-200 mg/día

[a] <15 kg: 30 mg c/12 h; >15-23 kg: 45 mg c/12 h; >23-40 kg: 60 mg c/12 h; >40 kg: 75 mg c/12 h. En niños <1 año de edad, consúltese www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm. [b] <15 kg: 30 mg c/24 h; >15-23 kg: 45 mg c/24 h; >23-40 kg: 60 mg c/24 h; >40 kg: 75 mg c/24 h. En niños <1 año de edad consúltese www.cdc.gov/h1n1flu/recommendations.htm. [c] No se recomendó el uso de amantadina y rimantadina (2013-2014) ante la resistencia amplia en los virus de gripe A; cabe reconsiderar su utilización si se restablece la susceptibilidad viral.

SNC, en particular excitabilidad, ansiedad, insomnio y dificultad para la concentración, efectos que desaparecen a muy corto plazo una vez que se interrumpe el tratamiento. Al parecer la rimantadina tiene igual eficacia y ocasiona un número menor de efectos secundarios en el SNC, en comparación con la amantadina.

La ribavirina es el análogo nucleósido que es activo contra los virus de gripe A y B *in vitro*. Se ha informado que dicho fármaco muestra eficacia variable contra la gripe cuando se administra en la forma de aerosol, pero es ineficaz si se utiliza por vía oral. No se ha definido su eficacia en el tratamiento de la gripe por virus A o B.

Se ha demostrado la eficacia terapéutica de compuestos antivirales en la gripe en estudios efectuados en adultos jóvenes con la enfermedad no complicada. No hay certeza de la eficacia de los mismos en el tratamiento o prevención de complicaciones de la enfermedad. Los datos de análisis conjuntos de investigaciones por observación y algunos estudios de eficacia han sugerido que el tratamiento con oseltamivir puede disminuir la frecuencia de complicaciones de la zona baja de vías respiratorias y de hospitalización. El tratamiento de la neumonía primaria por gripe se orienta a conservar la oxigenación y se emprende de forma más adecuada en una unidad de cuidados intensivos, con medidas respiratorias y hemodinámicas intensivas, según se necesiten.

Los antibacterianos deben utilizarse sólo para tratar las complicaciones bacterianas de la gripe aguda, como la neumonía bacteriana secundaria. La selección de antibióticos debe orientarse por resultados de la tinción de Gram y el cultivo de muestras adecuadas de secreciones de vías respiratorias, como esputo. Si no se identifica el origen de un caso de neumonía bacteriana con el estudio de las secreciones mencionadas, habrá que emprender la administración empírica de antibióticos eficaces contra las bacterias patógenas más comunes en tal situación (*S. pneumoniae, S. aureus* y *H. influenzae*) **(caps. 171, 172 y 182)**.

En la gripe no complicada en personas con poco riesgo de que presenten complicaciones, cabe pensar en medidas terapéuticas sintomáticas y no en el uso de antivirales.

Se puede administrar paracetamol (acetaminofeno) o antiinflamatorios no esteroideos para aliviar la cefalea, mialgias y fiebre, pero es importante evitar los salicilatos en niños menores de 18 años de edad por la posibilidad de causar síndrome de Reye (véase "Complicaciones extrapulmonares", antes). La tos casi siempre desaparece por sí sola y, por ello, la administración de antitusígenos no suele estar indicada, pero si aquélla es muy molesta, es posible utilizar compuestos con codeína. Se recomienda a los enfermos que reposen y conserven la hidratación durante la fase aguda y que reanuden sus actividades completas poco a poco después de haber involucionado el trastorno, en particular si ha sido grave.

PROFILAXIA

La vacunación es el recurso principal de la salud pública para evitar la gripe. Se cuenta con vacunas elaboradas con virus inactivados (muertos) y vivos atenuados; tales vacunas se producen a partir de virus de gripe A y B aislados que circularon en los brotes estacionales previos de la enfermedad y que se prevé circularán en las temporadas venideras. En el caso de las vacunas de virus inactivados, se espera obtener protección de 50 a 80% contra la enfermedad, si hay una relación íntima entre el virus propio de la vacuna y los que circulan de modo habitual. Las vacunas disponibles hechas de virus inactivados han sido extraordinariamente purificadas y ocasionan pocas reacciones. Se sabe que incluso 5% de las personas vacunadas presenta febrícula y síntomas generales leves, 8 a 14 h después de la vacunación y que 33% termina por mostrar rubor o dolor leves en el sitio de la vacunación. Al parecer, la inmunización contra la gripe porcina en 1976 ocasionó mayor frecuencia del síndrome de Guillain-Barré, pero no se observó tal situación con las vacunas de gripe administradas desde esa fecha. Es posible que algunas excepciones surgieran durante las temporadas de brotes de la enfermedad en 1992 a 1993 y 1993 a 1994, periodos en que hubo un exceso en el riesgo de síndrome de Guillain-Barré que fue un poco mayor de un caso por millón de personas vacunadas.

Los estudios a gran escala de la vacunación durante la pandemia de 2009 con la vacuna anti-H1N1, también sugieren mayor riesgo de síndrome de Guillian-Barré (un caso por millón de vacunas). Sin embargo, el riesgo global que se impone a la salud después de la gripe rebasa el posible riesgo vinculado con la vacunación.

También se cuenta con una vacuna hecha de virus vivos atenuados contra la gripe, la cual se administra por medio de nebulización intranasal. Por lo regular, se elabora mediante reagrupamiento entre las cepas circulantes de virus de gripe A y B y una cepa crioadaptada, atenuada maestra. La vacuna de partículas crioadaptadas se tolera de modo adecuado y es muy eficaz (brinda protección >90%) en niños de escasos años de edad; en un estudio, generó protección contra un virus de gripe circulante que había mostrado variación antigénica menor, en relación con la cepa de la vacuna. Se ha aprobado la vacuna elaborada con virus vivos atenuados para utilizar en personas sanas de dos a 49 años de edad y no embarazadas.

Desde 1975, las vacunas de gripe han sido trivalentes, es decir, contienen dos subtipos de gripe A (H3N2 y H1N1) y un componente de gripe B. No obstante, a partir de 1980 han circulado dos linajes antigénicos distintos de virus de gripe B y ahora existe una vacuna cuadrivalente que comprende ambos linajes B (2013 a 2014). Las vacunas cuadrivalentes existen en presentación de virus inactivados y virus vivos atenuados.

Las vacunas de gripe con virus inactivados son menos inmunógenas en los ancianos. En las personas mayores de 65 años y en los de 18 a 64 años se utiliza una vacuna trivalente de mayor dosis que contiene 60 µg de cada antígeno y otra vacuna de menor dosis que se administra por vía intradérmica y contiene 9 µg de cada antígeno, de manera respectiva.

Las vacunas de gripe antes descritas se elaboran en huevos y no se deben administrar en personas con hipersensibilidad verdadera al huevo. Para estos casos existe una vacuna elaborada en células por medio de técnicas de DNA recombinante. Se encuentran en investigación otras vacunas con actividad amplia contra los subtipos antigénicos distintos ("vacunas universales de gripe").

En lo que toca al aspecto histórico, el *Public Health Service* de Estados Unidos ha recomendado vacunar contra la gripe a algunos grupos expuestos al gran riesgo de presentar complicaciones de la enfermedad, por su edad, por tener una enfermedad subyacente (cuadro 224-2) o por contactos muy cercanos.

Si bien estas personas seguirán constituyendo el centro de atención en los programas de vacunación, las recomendaciones se han expandido y desde 2010 a 2011 se recomienda vacunar a toda la población mayor de seis meses de edad. (No existen vacunas de gripe aprobadas para lactantes <6 meses de edad.) Dicha recomendación ampliada significa una identificación cada vez más amplia de factores de riesgo que no se habían detectado, como obesidad, cuadros puerperales e influencias raciales o étnicas y también una apreciación de que se necesita el uso más amplio de la vacuna, para así controlar la gripe. Las vacunas elaboradas de virus inactivados se pueden administrar de manera innocua en sujetos inmunodeprimidos. La vacunación contra la gripe no ocasiona exacerbaciones de enfermedades crónicas del sistema nervioso, como la esclerosis múltiple. La inmunización se aplica en el comienzo del otoño antes que surjan los brotes de gripe y después cada año, con el propósito de conservar la inmunidad contra las cepas más frecuentes del virus.

Con los antivirales se logra profilaxia contra la gripe, pero se ha limitado su empleo para tal fin por la preocupación en cuanto a los perfiles actuales y el desarrollo ulterior de resistencia. La profilaxia con oseltamivir o zanamivir ha tenido una eficacia de 84 a 89% contra las gripes A y B (cuadro 224-3). No se recomienda la profilaxia con amantadina ni rimantadina, por la amplia resistencia que ha surgido contra ellas. En estudios iniciales con virus sensibles, la profilaxia con cualquiera de los dos antivirales tuvo una eficacia de 70 a 100% contra las enfermedades causadas por el virus de gripe A.

Tampoco se recomienda la profilaxia de sujetos sanos después de exposición extrahospitalaria, pero cabe pensar en ella en el caso de individuos expuestos a un gran peligro de mostrar complicaciones, que han tenido contacto muy cercano con un sujeto con gripe muy aguda. Durante un brote, se pueden administrar antivirales como profilácticos de forma simultánea con la vacuna de virus inactivados, porque los medicamentos en cuestión no interfieren con la respuesta inmunitaria a la vacuna. Sin embargo, la utilización simultánea de profilácticos y vacuna elaborada con virus vivos atenuados puede interferir en la respuesta inmunitaria a esta última. Será mejor no proporcionar los antivirales incluso dos semanas después de haber aplicado la vacuna con partículas vivas y la administración de esta última no debe comenzar hasta que hayan transcurrido 48 h, como mínimo, de haber interrumpido el uso de los antivirales. También puede pensarse en la profilaxia a base de fármacos para controlar brotes de gripe nosocomiales. Para tal fin habrá que emprender inmediatamente las medidas preventivas cuando se detecte actividad de gripe, las cuales se continuarán todos los días durante el tiempo que dure el brote.

SECCIÓN 14 INFECCIONES CAUSADAS POR EL VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y OTROS RETROVIRUS HUMANOS

225e Los retrovirus humanos

Dan L. Longo, Anthony S. Fauci

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en el DVD que acompaña al texto.

Los retrovirus, que constituyen una familia extensa (Retroviridae), infectan sobre todo a los vertebrados. Estos virus tienen un ciclo de replicación único en el que su información genética está codificada por RNA, en lugar de DNA. Los retrovirus contienen un DNA polimerasa dependiente de RNA (una transcriptasa inversa) que dirige la síntesis de una forma de DNA del genoma viral después de la infección de una célula hospedadora. La designación *retrovirus* indica que la información en forma de RNA se transcribe a DNA en la célula hospedadora, una secuencia inversa al dogma central de la biología molecular: que la información pasa de manera unidireccional del DNA al RNA a la proteína. La observación de que el RNA era la fuente de información genética en los agentes causales de ciertos tumores animales condujo a varias percepciones biológicas que cambiaron paradigmas no sólo acerca de la dirección del paso de la información genética, sino también de la etiología viral de ciertos cánceres y el concepto de oncogenes como genes normales del hospedador eliminados y alterados por un vector viral.

226 Enfermedad por el virus de la inmunodeficiencia humana: sida y trastornos relacionados

Anthony S. Fauci, H. Clifford Lane

El sida se identificó por primera vez en Estados Unidos en el verano de 1981, cuando los *US Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) reportaron la aparición de neumonía inexplicada por *Pneumocystis jiroveci* (antes denominado *P. carinii*) en cinco varones homosexuales previamente sanos en Los Ángeles y casos de sarcoma de Kaposi (KS, *Kaposi's sarcoma*) con o sin neumonía por *P. jiroveci* en 26 varones homosexuales previamente sanos en Nueva York, San Francisco y Los Ángeles. Pronto se reconoció la enfermedad en varones y mujeres consumidores de drogas inyectadas; en hemofílicos y receptores de transfusión sanguínea; entre parejas sexuales femeninas de varones con sida, y entre lactantes nacidos de mujeres con sida. En 1983 se aisló el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a partir de un paciente con adenopatía linfática y en 1984 se demostró claramente que dicho virus era el agente causal del sida. En 1985 se desarrolló una prueba de enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) que permitió percatarse del alcance y la evolución de la epidemia de infección por el VIH, al principio en Estados Unidos y otros países desarrollados y después en las naciones en desarrollo de todo el mundo (véase más adelante "Infección por VIH y sida en todo el mundo"). El crecimiento mundial abrumador de la pandemia por el VIH se ha igualado por una explosión de información procedente de los campos de la virología del VIH, la patogenia (inmunitaria y virológica) y el tratamiento de la enfermedad causada por el propio VIH, el tratamiento y la profilaxia de las infecciones oportunistas asociadas con la infección por el VIH y la prevención de la infección por VIH. El flujo de información relacionado con la enfermedad por el VIH es enorme y continúa en expansión por lo que es prácticamente imposible que los médicos generales se mantengan al día en la bibliografía médica. El objetivo de este capítulo consiste en presentar la información más actual disponible acerca de la epidemia, su patogenia, tratamiento y prevención y sobre las perspectivas en cuanto al desarrollo de una vacuna. Sobre todo, la meta consiste en proporcionar una base científica sólida y normas prácticas para el manejo actualizado del paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

DEFINICIÓN

El sistema de clasificación actual de los CDC de Estados Unidos para adolescentes y adultos infectados con el VIH ubica a las personas con base en las enfermedades asociadas con la infección por dicho virus y los recuentos de linfocitos T CD4+. Un caso confirmado de VIH puede clasificarse en una de cinco etapas de infección por VIH (0, 1, 2, 3, o desconocido). Si existió una prueba negativa a VIH en los seis meses previos al primer diagnóstico de infección, la etapa es 0, y así permanece hasta seis meses después del diagnóstico. La enfermedad avanzada (sida) se clasifica en etapa 3 si se diagnostican una o más enfermedades oportunistas **(cuadro 226-1)**. De otra manera, la etapa se determina por los resultados del recuento de CD4 y por criterios inmunitarios **(cuadro 226-2)**. Si no aplica ninguno de

CUADRO 226-1 Enfermedades oportunistas durante la infección por VIH que definen al sida en etapa 3 de acuerdo al CDC

Cáncer invasor[a]
Candidosis de bronquios, tráquea o pulmones
Candidosis esofágica
Citomegalovirus, enfermedad por (no hepática, esplénica o ganglionar) aparición a edad >1 mes
Citomegalovirus, retinitis por (con pérdida de la visión)
Coccidioidomicosis, diseminada o extrapulmonar
Criptococosis extrapulmonar
Criptosporidiosis intestinal crónica (>1 mes de duración)
Emaciación, síndrome de, por VIH
Encefalopatía atribuible al VIH
Herpes simple: úlceras crónicas (>1 mes de duración) o bronquitis, neumonía o esofagitis (aparición a edad >1 mes)
Histoplasmosis diseminada o extrapulmonar
Infecciones por bacterias, múltiples o recurrentes[b]
Isosporosis intestinal crónica (>1 mes de duración)
Leucoencefalopatía multifocal progresiva
Linfoma cerebral primitivo
Linfoma de Burkitt (o término equivalente)
Linfoma, inmunoblastoide (o término equivalente)
Mycobacterium avium, complejo, o *M. kansasii* sistémico o extrapulmonar
Mycobacterium tuberculosis de cualquier localización (pulmonar,[a] diseminada o extrapulmonar)
Mycobacterium, otras especies, o especies no identificadas, diseminada o extrapulmonar
Neumonía de repetición[a]
Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (antes conocido como *Pneumocystis carinii*)
Salmonella, septicemia recidivante por
Sarcoma de Kaposi
Toxoplasmosis cerebral (aparición a edad >1 mes)

[a] Sólo entre adultos, adolescentes y niños ≥6 años. [b] Sólo entre niños <6 años.

Fuente: MMWR 63(No. RR-03), 11 de abril de 2014.

CUADRO 226-2 **Etapas 1-3 de la infección por VIH con base en el recuento de linfocitos T CD4+ o el porcentaje de linfocitos T CD4+ del total de linfocitos de acuerdo al CDC[a]**

	Edad en la fecha de medición de los linfocitos T CD4+					
	<1 año		1-5 años		6 años hasta la vida adulta	
Etapa[a]	Células/μL	%	Células/μL	%	Células/μL	%
1	≥1 500	≥34	≥1 000	≥30	≥500	≥26
2	750-1 499	26-33	500-999	22-29	200-499	14-25
3	<750	<26	<500	<22	<200	<14

[a] La etapa se basa principalmente en el recuento de linfocitos T CD4+; el recuento de linfocitos T CD4+ tiene prioridad sobre el porcentaje de linfocitos T CD4+, y se considera el porcentaje sólo cuando falta el recuento.

Fuente: MMWR 63(No. RR-03), 11 de abril de 2014.

estos criterios (p. ej., cuando falta información sobre el recuento de CD4), la etapa es D (desconocido).

La definición y los criterios de estadificación del sida son complejos y amplios y no se establecieron para la atención práctica de los pacientes sino con fines de vigilancia. Así, el médico no debe concentrarse en si el paciente satisface o no la definición estricta de sida, sino en percibir la enfermedad por VIH como una gama que va de la infección primaria, con o sin síndrome agudo, a la etapa asintomática y a la enfermedad avanzada, relacionada con enfermedades oportunistas (véase "Fisiopatología y patogenia", más adelante).

ETIOLOGÍA

El VIH es el agente etiológico del sida, que pertenece a la familia de los retrovirus humanos (Retroviridae) dentro de la subfamilia lentivirus **(cap. 225e)**. Los lentivirus no oncógenos pueden causar enfermedades en otras especies animales como ovejas, caballos, cabras, vacas, gatos y monos. Los cuatro retrovirus humanos reconocidos pertenecen a dos grupos distintos: los virus con tropismo para linfocitos T humanos (HTLV, *human T cell lymphotropic virus*) I y II, que son retrovirus transformadores, y los virus de la inmunodeficiencia humana, VIH-1 y VIH-2, que tienen efectos citopáticos directos o indirectos **(cap. 225e)**. La causa más frecuente de enfermedad por el VIH en todo el mundo, y ciertamente en Estados Unidos, es el VIH-1, que comprende varios subtipos con distinta distribución geográfica (véase "Heterogeneidad molecular del VIH-1", más adelante). El VIH-2 se identificó primero en 1986 en sujetos de África occidental, y durante un tiempo permaneció confinado a dicha región. Sin embargo, después se describieron casos en todo el mundo a los que se puede seguir el rastro hasta África occidental o que se originaron a partir de contactos sexuales con personas de esa zona. Los grupos de VIH-1 definidos a la fecha (M, N, O, P) y los grupos A a H del VIH-2 probablemente se deriven de transferencias separadas a seres humanos desde reservorios primates no humanos. Probablemente los virus de VIH-1 provengan de chimpancés, de gorilas o de ambos y los de VIH-2 de mangabeys. La pandemia de sida se debe sobre todo a los virus VIH-1 del grupo M. Aunque se han encontrado VIH-1 grupo O y VIH-2 en muchos países, incluidos los desarrollados, éstos han causado epidemias mucho más localizadas. La relación taxonómica entre los lentivirus de primates se muestra en la **figura 226-1**.

MORFOLOGÍA DEL VIH

El microscopio electrónico revela que el virión del VIH es una estructura icosaédrica **(fig. 226-2)** provista de numerosas proyecciones externas formadas por las dos proteínas principales de cubierta, la gp120 externa y la gp41 transmembrana. La envoltura del VIH existe como un heterodímero tirmérico. El virión gema a partir de la superficie de la célula infectada e incorpora distintas proteínas del hospedador en su bicapa lipídica. En la **figura 226-2*B*** se representa de manera esquemática la estructura del VIH-1.

CICLO DE REPLICACIÓN DEL VIH

El VIH es un RNA virus cuya característica esencial es la transcripción inversa de su RNA genómico a DNA gracias a la actividad de la *transcriptasa inversa*. El ciclo vital del VIH comienza con la unión de alta afinidad de la proteína gp120, a través de una porción de su región V1 cerca del N terminal, a su receptor en la superficie de la célula hospedadora, la molécula CD4 **(fig. 226-3)**. La molécula CD4 es una proteína de 55-kDa que se encuentra de manera predominante en una subpoblación de linfocitos T encargada de la función colaboradora en el sistema inmunitario **(cap. 372e)**. Esta molécula también se expresa sobre la superficie de los monocitos/macrófagos y de las células dendríticas/Langerhans. Una vez que la gp120 se fija a la molécula CD4, experimenta un cambio de configuración que facilita su fijación a uno de dos correceptores principales. Los dos correceptores principales para el VIH-1 son CCR5 y CXCR4. Ambos pertenecen a la familia de receptores celulares acoplados con proteína G de siete dominios transmembrana y el empleo de un receptor, el otro, o ambos, por el virus para internarse en la célula es un factor determinante de primera importancia del tropismo celular del virus. Ciertas células dendríticas (DC, *dendritic cells*) expresan una diversidad de receptores de lectina del tipo C sobre su superficie, uno de ellos llamado *DC-SIGN*, que se fija con gran afinidad a la proteína de cubierta gp120 del VIH, lo que permite a la DC facilitar la diseminación del virus a los linfocitos T CD4+. Después de la unión de la proteína de envoltura gp120 a la molécula CD4 asociada con los cambios conformacionales antes mencionados en la envoltura viral gp120, ocurre la fusión con la membrana de las células del hospedador a través de una nueva exposición de la molécula gp41, la cual penetra la membrana plasmática de la célula afectada y después se enrolla sobre sí

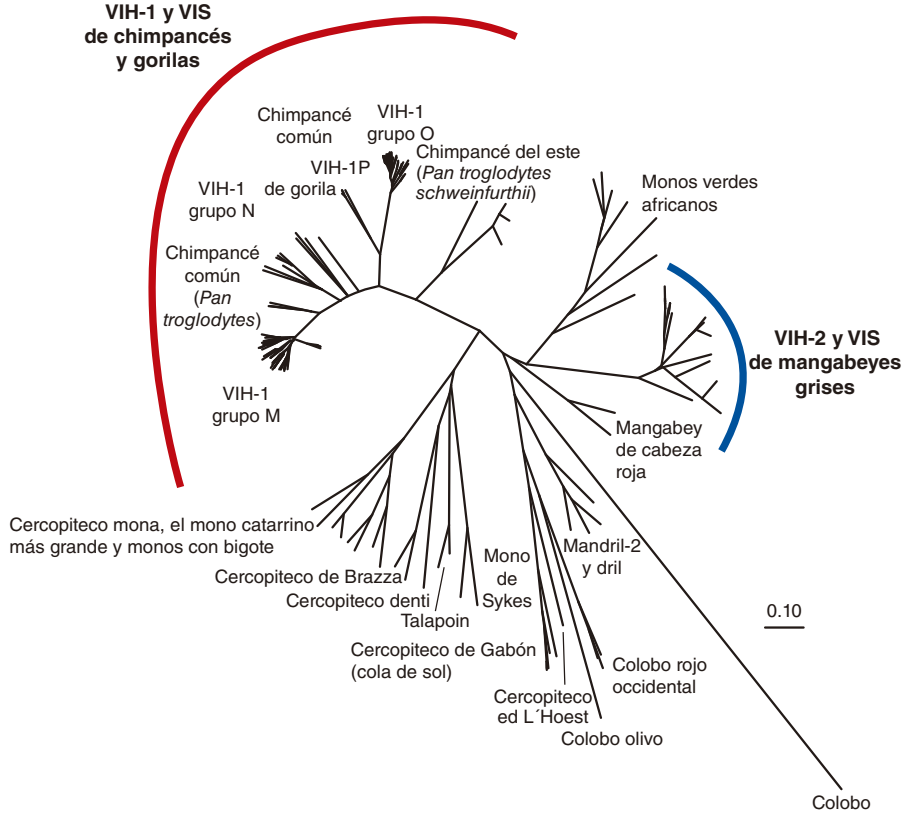
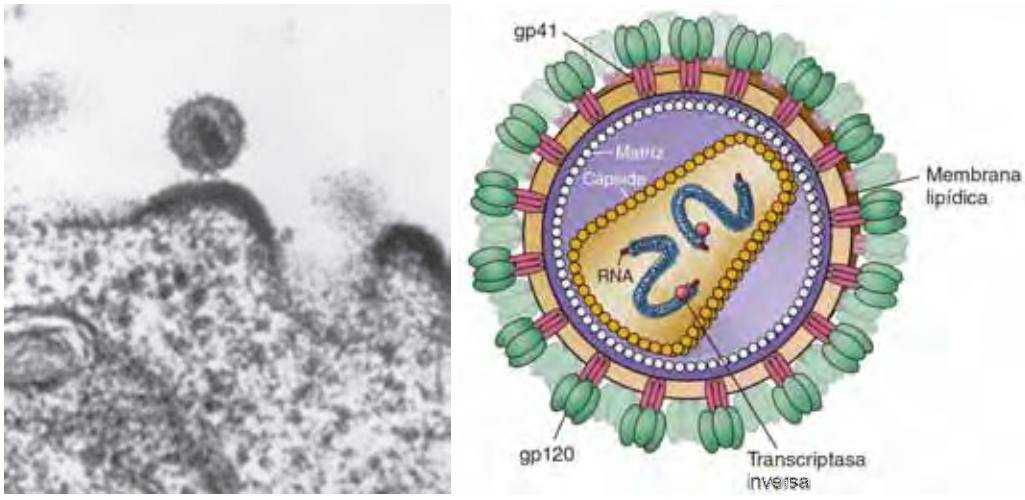
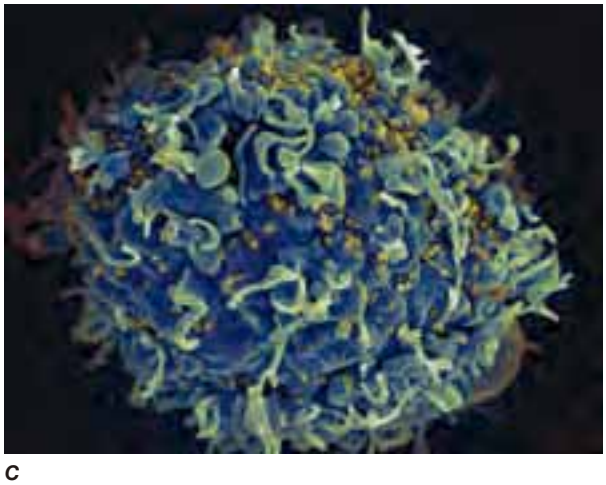


FIGURA 226-1. Árbol filogenético basado en los genomas completos de los virus de la inmunodeficiencia en primates. La escala situada en la parte inferior (0.10) indica una diferencia de 10% en los nucleótidos. *(Preparado por el Dr. Brian Foley, del HIV Sequence Database, Theoretical Biology and Biophysics Group, Los Alamos National Laboratory; información adicional en www.hiv.lanl.gov/content/sequence/HelpDocs/subtypes.html.)*



A B



C

FIGURA 226-2. ***A.*** Microfotografía electrónica del VIH. La figura ilustra un virión típico tras la salida de la superficie de un linfocito T CD4+, junto con dos viriones incompletos en proceso de salida de la membrana celular. ***B.*** Estructura del VIH-1, incluidos la gp120 de la membrana externa, la gp41 transmembrana, el RNA genómico, la enzima transcriptasa inversa, la p18(17) de la membrana interna (matriz) y la proteína p24 del núcleo (cápside). *(Copyright George V. Kelvin.) (Adaptado de RC Gallo: Sci Am 256:46, 1987.)* ***C.*** Micrografía electrónica de barrido de viriones VIH-1 que infectan un linfocito T CD4+. La fotografía original se obtuvo con una magnificación de 8000×. *(Por cortesía de Elizabeth R. Fischer, Rocky Mountain Laboratories, National Institute of Allergy and Infectious Diseases; obtenida con autorización.)*

misma para mantener unidos el virión y la célula afectada (fig. 226-4). Después de la fusión se inicia el desprendimiento de la cubierta de proteína de la cápside, un paso que facilita la transcripción inversa y conduce a la formación del complejo de preintegración, compuesto por RNA viral, enzimas y proteínas accesorias y que es rodeado por la cubierta proteínica de la cápside y las proteínas de la matriz (fig. 226-3).

Conforme el complejo de preintegración atraviesa el citoplasma para alcanzar el núcleo, la transcriptasa inversa cataliza la transcripción inversa del RNA genómico en DNA, lo que resulta en la formación de un DNA-VIH proviral de doble cadena. Durante los pasos de preintegración del ciclo de replicación, el genoma viral es vulnerable a los factores celulares que pueden bloquear la progresión de la infección. En particular, la proteína citoplásmica 5-α que contiene motivos tripartita (TRIM5-α) es un factor de restricción del hospedador que se relaciona con las cápsides retrovirales (fig. 226-3). Aunque no se conoce por completo el mecanismo exacto de acción de TRIM5-α, la cápside del VIH-1 no es reconocida por la forma humana de TRIM5-α. Por lo que este factor no es eficaz para restringir la replicación de VIH-1 en las células humanas. La familia de proteínas celulares de apolipoproteína B, enzima editora del RNA mensajero (polipéptido catalítico-tipo 3 [APOBEC3]), también inhibe la progresión de la infección viral una vez que el virus penetra a la célula y antes de que entre al núcleo (fig. 226-3). Las proteínas APOBEC3, que son incorporadas a los viriones y liberadas en el citoplasma de una nueva célula infectada, se unen a la cadena negativa del DNA intermediario de cadena sencilla y producen desaminación de la citidina viral, lo que causa hipermutación de los genomas retrovirales. El VIH ha desarrollado una estrategia poderosa para autoprotegerse de APOBEC. La proteína viral Vif marca a APOBEC3 para su degradación proteosómica.

Con la activación de la célula, el DNA viral tiene acceso a los poros nucleares y se exporta del citoplasma al núcleo, donde se integra a los cromosomas de la célula hospedadora por acción de otra enzima codificada por el virus, la *integrasa* (fig. 226-3). El provirus de VIH (DNA) se integra en forma selectiva al DNA nuclear en forma preferencial en los "intrones" de genes activos y en puntos regionales. El provirus puede permanecer inactivo desde el punto de vista de la transcripción (latente) o bien manifestarse con grados variables de expresión genética, hasta la producción activa del virus.

La activación celular desempeña una función importante en el ciclo de replicación del VIH y resulta esencial para la patogenia de la enfermedad por este virus (véase más adelante "Fisiopatología y patogenia"). Tras la unión inicial, la fusión y la interiorización del contenido de ácidos nucleicos de los viriones en la célula blanco, los intermediarios del DNA procedentes de una transcripción inversa incompleta son lábiles en las células en reposo y no se integran con eficacia en el genoma de la célula hospedadora, a menos que se produzca una activación celular poco después de la infección. Además, para la iniciación de la transcripción, a RNA genómico o mRNA, del DNA proviral integrado, es preciso que la célula hospedadora esté activada. Este último proceso puede no estar necesariamente relacionado con la expresión franca de los marcadores clásicos de activación de la superficie celular. A este respecto, la activación de la expresión del VIH desde el estado latente depende de la interacción de diversos factores celulares y virales. Tras la transcripción, el mRNA del VIH es traducido a proteínas que sufren modificaciones mediante glucosilación, miristilación, fosforilación y escisión.

La partícula viral se forma por el ensamblaje de las proteínas, las enzimas y el RNA genómico del VIH en la membrana plasmática de la célula.

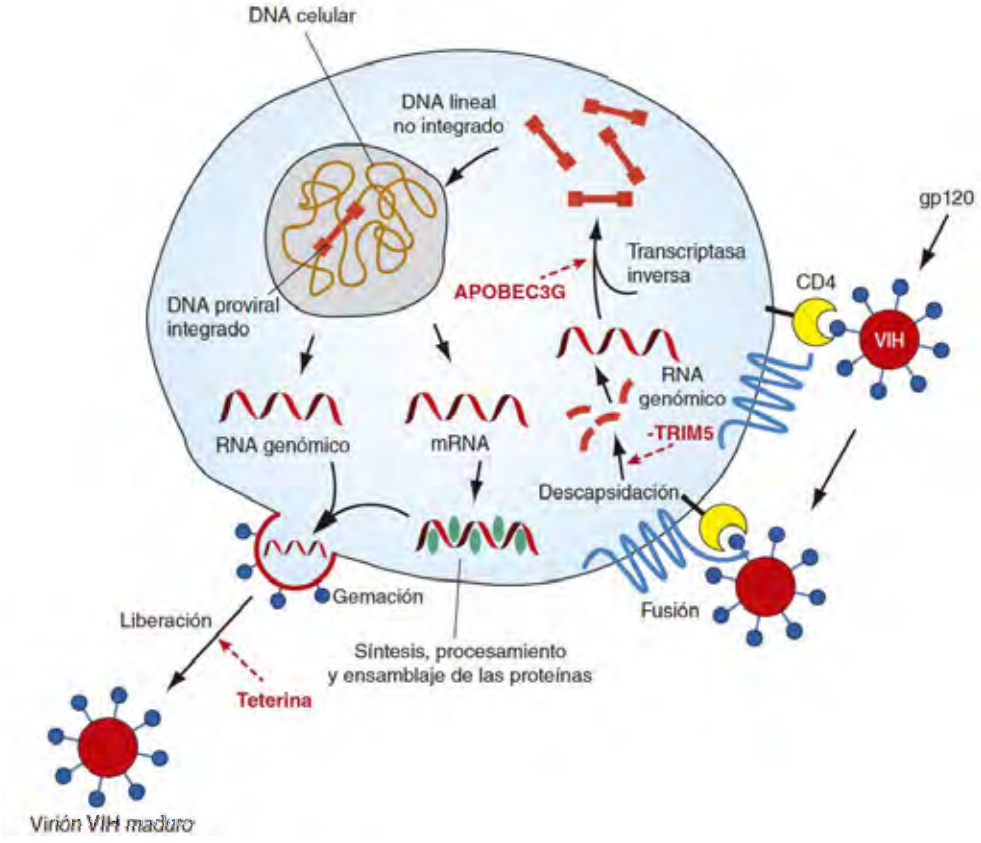


FIGURA 226-3. Ciclo de replicación del VIH. Para la descripción, véase el texto. *(Adaptado de AS Fauci; Nature 384:529, 1996.)*

La salida de la progenie de viriones a través de la membrana de la célula es el punto donde el virus adquiere su cubierta externa y donde el factor de restricción teterina del hospedador puede inhibir la liberación de las partículas nacientes (fig. 226-3). La teterina inducida por el interferón (IFN), es una proteína transmembrana tipo II que interfiere con el desprendimiento del virión, aunque la proteína Vpu accesoria del VIH contrarresta el efecto a través de interacción directa con teterina. Durante la gemación o inmediatamente después de ésta, la proteasa codificada por el virus cataliza el corte del precursor gag-pol para generar los viriones maduros. El progreso del ciclo de replicación del virus está influido de manera profunda por diversos productos génicos reguladores virales. De manera semejante, cada punto en el ciclo de replicación del virus es un blanco real o potencial para la intervención terapéutica. Hasta ahora, las enzimas transcriptasa inversa, la proteasa y la integrasa así como el proceso de fusión virus-célula han sido susceptibles desde el punto de vista clínico a la alteración farmacológica.

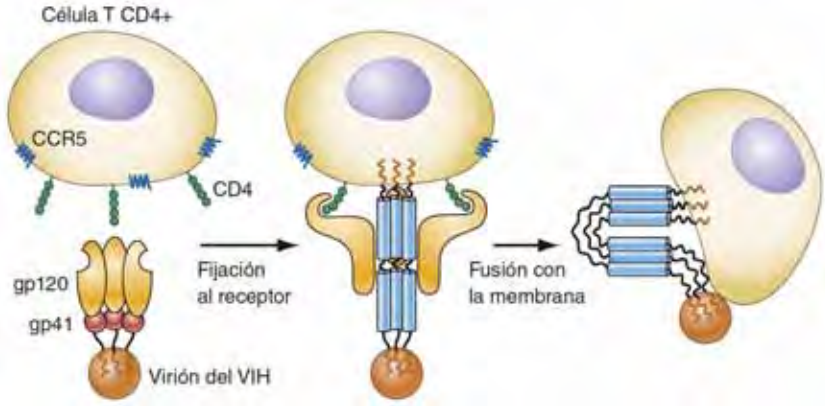


FIGURA 226-4. Fijación y fusión del VIH-1 con su célula blanco. El VIH-1 se fija a su célula blanco por medio de la molécula CD4, lo que resulta en un cambio de configuración en la molécula gp120 que le permite fijarse al correceptor CCR5 (para los virus que recurren a R5). Acto seguido, el virus se adhiere firmemente a la membrana de la célula hospedadora con una configuración de muelle en espiral por medio de la molécula gp41 recién expuesta. La fusión entre la célula y el virus ocurre conforme el intermediario transicional de gp41 experimenta cambios ulteriores para formar una estructura en horquilla que hace que las dos moléculas se aproximen estrechamente entre sí (véase el texto para mayores detalles). *(Adaptado con autorización de D Montefiori, JP Moore: Science 283:336, 1999; con autorización.)*

GENOMA DEL VIH

En la figura 226-5 se ilustra de forma esquemática la disposición del genoma del VIH. Como sucede con otros retrovirus, el VIH-1 dispone de genes que codifican sus proteínas estructurales: *gag* codifica las proteínas que forman el centro del virión (entre ellas el antígeno p24); el gen *pol* codifica las enzimas que participan en el proceso de transcripción de proteínas virales, transcripción inversa e integración; *env* codifica la envoltura glucoproteínica. Sin embargo, el VIH-1 es más complejo que otros retrovirus, en especial los del grupo que infectan a animales no primates y que contienen también al menos otros seis genes (*tat, rev, nef, vif, vpr* y *vpu*), codificadores de las proteínas que intervienen en la modificación de la célula que podría ser infectada para aumentar el crecimiento viral y la regulación de la expresión de los genes virales. Se cree que varias de estas proteínas desempeñan una función en la patogenia de la enfermedad producida por el VIH; en la figura 226-5 se señalan varias de estas funciones. Estos genes se encuentran flanqueados por las repeticiones terminales largas (LTR, *long terminal repeats*) que contienen elementos reguladores participantes en la expresión génica (fig. 226-5). La diferencia principal entre los genomas del VIH-1 y el VIH-2 consiste en que el segundo de estos virus carece del gen *vpu*, además de que contiene un gen *vpx* del que, a su vez, carece el primero.

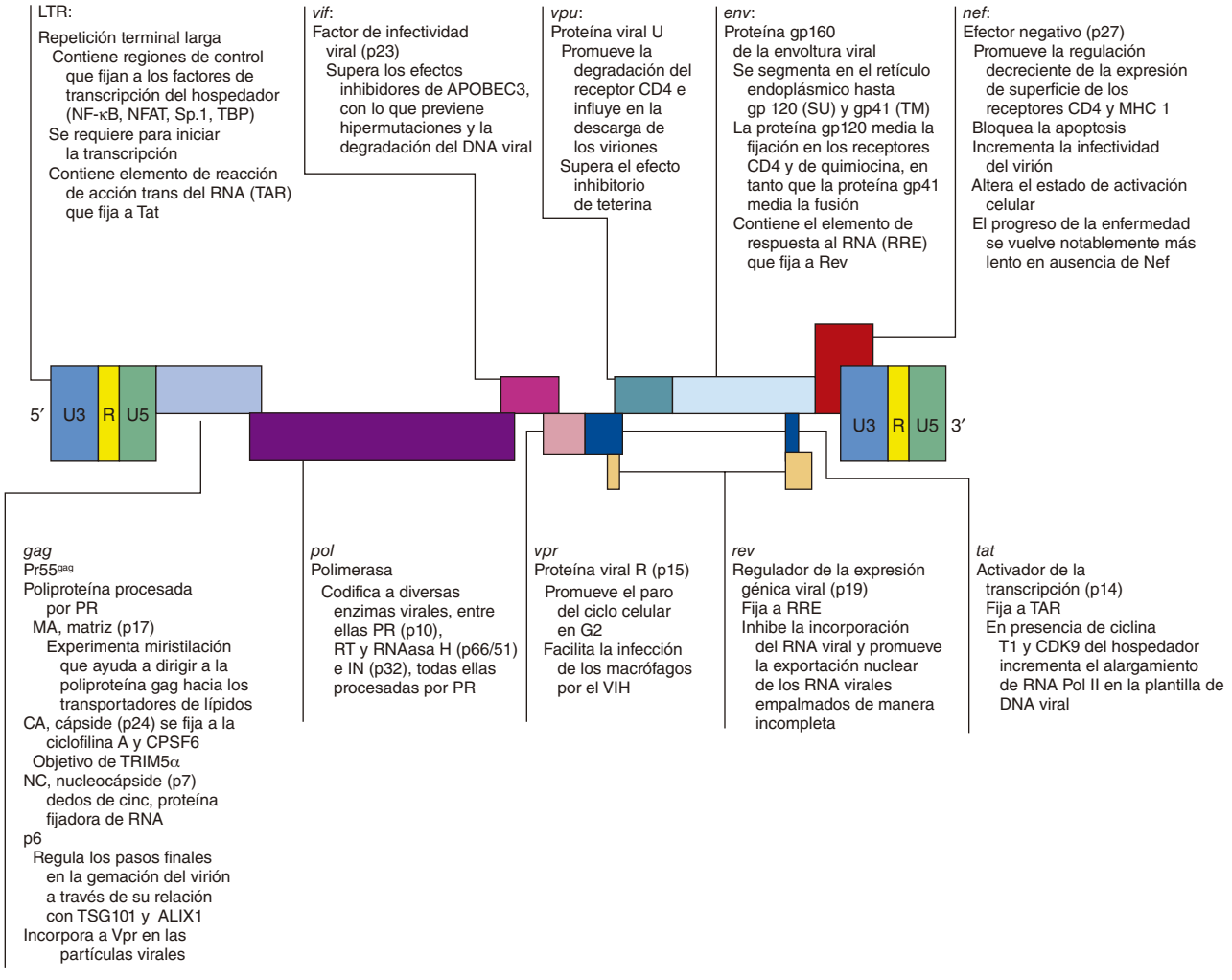


FIGURA 226-5. Organización del genoma del provirus del VIH en conjunto con una descripcion resumida de los nueve genes que codifican a 15 proteínas. *(Adaptado de WC Greene, BM Peterlin: Nat Med 8:673, 2002.)*

HETEROGENEIDAD MOLECULAR DEL VIH-1

El análisis molecular del VIH procedente de distintas fuentes revela variaciones en la secuencia de muchas partes del genoma viral. Por ejemplo, el grado de diferenciación en las secuencias de codificación de las proteínas de la envoltura viral varía desde un pequeño porcentaje (muy cercano entre aislados del mismo individuo infectado) hasta 50% (diversidad extrema entre aislados obtenidos de diferentes grupos de VIH-1: M, N, O y P). Los cambios tienden a agruparse en regiones hipervariables. El VIH puede evolucionar por diversos medios, lo que incluye la simple sustitución de bases, inserciones y eliminaciones, recombinación y ganancia y pérdida de sitios de glucosilación. La diversidad de secuencias de VIH se origina directamente de la fidelidad limitada de la transcriptasa inversa. El equilibrio entre la presión inmunitaria y las limitaciones funcionales sobre las proteínas influye en el nivel regional de variación dentro de las proteínas. Por ejemplo, la proteína de membrana (*Envelope*), que está expuesta sobre la superficie del virión y se encuentra bajo presión inmunitaria selectiva tanto de anticuerpos como de linfocitos T citolíticos, es extremadamente variable, con un grupo de mutaciones en dominios hipervariables. En cambio, la transcriptasa inversa, que tiene funciones enzimáticas de primera importancia, está relativamente conservada, en particular en los alrededores del sitio activo. La variabilidad extraordinaria del VIH-1 hace un contraste notable con la estabilidad relativa de los HTLV-1 y 2.

Los cuatro grupos (M, N, O y P) de VIH-1 son el resultado de cuatro transferencias separadas chimpancé-humano (o posiblemente gorila-humano para los grupos O y P). El grupo M (principal), que es el causante de la mayor parte de las infecciones en el mundo, se ha diversificado en subtipos e intersubtipos de formas recombinantes, debido a "sub-epidemias" entre los humanos después de una de dichas transferencias.

Entre los lentivirus de los primates, el VIH-1 es el que guarda una relación más estrecha con los virus aislados del chimpancé y el gorila (fig. 226-1). Se ha establecido que la subespecie del chimpancé *Pan troglodytes troglodytes* es el reservorio natural de VIH-1 de los grupos M y N. Los virus raros de los grupos O y P de VIH-1 tienen relación más estrecha con los virus encontrados en los gorilas de Camerún. El grupo M comprende nueve subtipos designados como A, B, C, D, F, G, H, J y K, así como más de 60 formas recombinantes circulantes (CRF, *circulating recombinant forms*) conocidas y numerosas formas recombinantes únicas. Las recombinantes intersubtipo se generan por la infección de un individuo con dos subtipos que más tarde presentan recombinación y crean un virus con ventajas selectivas. Estas CRF varían desde formas muy prevalentes, como el CRF01_AE, que predomina en el sureste asiático y CRF02_AG de las regiones occidental y central de África, hasta un gran número de CRF que son relativamente poco comunes ya sea porque son de origen más reciente (recientemente recombinados) o porque no ha habido brotes en poblaciones importantes. Los subtipos y las CRF constituyen los linajes principales del grupo M del VIH-1. El grupo VIH-1 M subtipo C domina la pandemia global, y hay mucha especulación por su mayor transmisibilidad que otros subtipos, pero existe escasa información sólida sobre variaciones en transmisibilidad entre subtipos. Las densidades de población, acceso al tratamiento y prevención, prevalencia de úlceras genitales, transmisiones yatrógenas y otros factores del hospedador son todas posibles razones de por qué un subtipo se ha extendido más que otro.

La **figura 226-6** ilustra de manera esquemática la distribución mundial de los subtipos del VIH-1 por regiones. Siete cepas de VIH tienen una prevalencia global >2.5% y explican la mayor parte de las infecciones en todo el mundo: VIH-1 subtipos A, B, C, D, G y dos CRF, CRF01_AE y CRF02_AG. Los virus del subtipo C (del grupo M) son por mucho, la forma más frecuente en todo el mundo, causa casi 50% de las infecciones prevalentes mundiales. En África subsahariana, sitio donde viven casi 66% de todos los individuos afectados con VIH/sida, la mayor parte de las infecciones son causadas por el subtipo C, con una pequeña proporción de

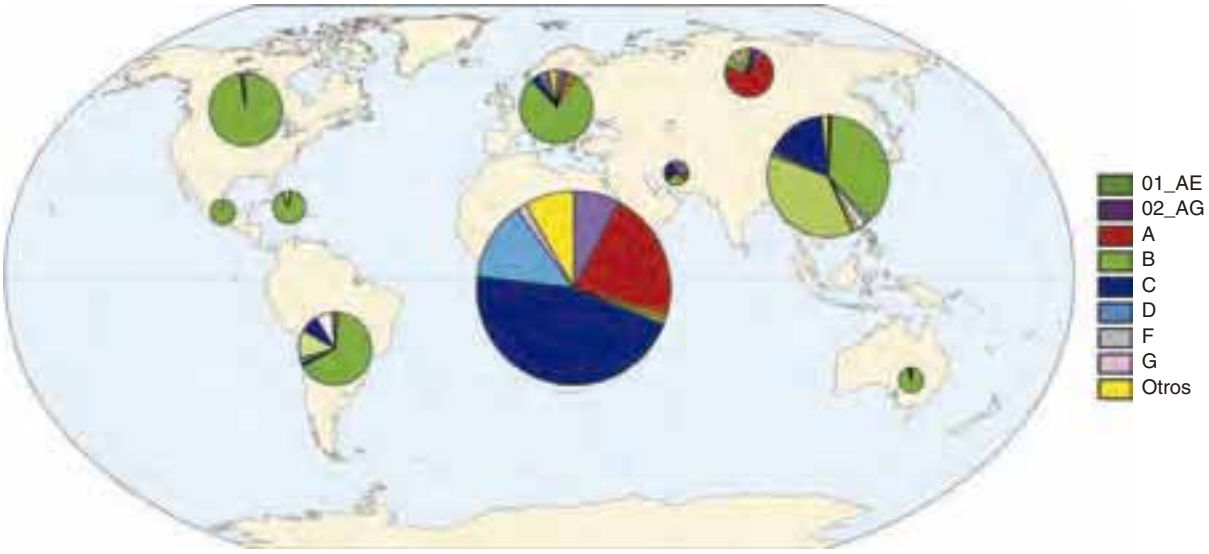


FIGURA 226-6. Distribución geográfica de los subtipos de VIH-1 y sus formas recombinantes. Distribución derivada de la frecuencia relativa de los subtipos entre >500 000 secuencias genómicas de la base de datos del Laboratorio Nacional Los Alamos. (Información adicional se encuentra disponible en www.hiv.lanl.gov/components/sequence/HIV/geo/geo.comp.)

infecciones causadas por el subtipo A, subtipo G, CRF02_AG y otros subtipos y formas recombinantes.

En Sudáfrica, el país con el mayor número de infecciones prevalentes (6.3 millones en 2013), >97% de los aislados de VIH-1 secuenciados corresponden al subtipo C. En Asia predominan los aislamientos del linaje CRF01_AE y los subtipos C y B. Los virus del linaje CRF01_AE producen la mayor parte de las infecciones en el sur y sureste de ese continente, en tanto que >95% de las infecciones en India, que alberga un aproximado de 2.1 millones de individuos afectados por VIH son ocasionadas por el subtipo C (véase "La infección por VIH y el sida en todo el mundo" más adelante). Los virus subtipo B representan una mayoría abrumadora en las infecciones de Estados Unidos, Canadá, ciertos países de Sudamérica, Europa occidental y Australia. Se cree que sólo por casualidad, el subtipo B se sembró en Estados Unidos a finales de los años 1970 y tuvo un efecto fundador abrumador. Muchos países tienen subtipos virales que circulan al mismo tiempo y dan origen a nuevos CRF. Los análisis de la secuencia de los aislamientos de VIH-1 de individuos infectados indican que la recombinación entre los virus de clados diferentes probablemente ocurra como resultado de la infección de un sujeto con virus de más de un subtipo, de manera particular en regiones geográficas en las que se sobreponen los subtipos, y con mayor frecuencia en subepidemias favorecidas por el uso de drogas IV más que en aquellas generadas por transmisión sexual.

La extraordinaria diversidad del VIH, reflejada por la presencia de múltiples subtipos, formas recombinantes circulantes y evolución viral continua, tiene implicaciones para posibles tasas diferenciales de progresión de la enfermedad, respuestas al tratamiento y para el desarrollo de resistencia a los fármacos antirretrovirales. Esta diversidad también es un obstáculo formidable para el desarrollo de una vacuna para VIH, ya que es preciso que una vacuna de uso extenso indujera respuestas protectoras contra una gran variedad de cepas virales.

TRANSMISIÓN

El VIH se transmite sobre todo por contacto sexual (homosexuales y heterosexuales); con la sangre y los hemoderivados, y por contagio de la madre infectada a su hijo durante el parto, el periodo perinatal o a través de la leche materna. Después de más de 30 años de experiencia y análisis minuciosos, no se han encontrado pruebas de que el VIH se transmita por contactos casuales, ni de que los insectos sean capaces de propagar el virus, por ejemplo, con la picadura de los mosquitos. El cuadro 226-3 muestra el riesgo calculado de transmisión de VIH para varios tipos de exposición.

TRANSMISIÓN SEXUAL

La infección por VIH es una enfermedad que se transmite sobre todo por vía sexual (STI, *sexually transmitted infection*) en todo el mundo. El modo más frecuente de infección, por mucho, sobre todo en países en vías de desarrollo, es la transmisión heterosexual, aunque en muchos países occidentales ha habido un resurgimiento de la transmisión sexual entre varones. Aunque una gran variedad de factores, incluidos la carga viral y la presencia de enfermedades genitales ulcerativas, influyen en la eficiencia de transmisión heterosexual del VIH, en general este modo de transmisión es ineficiente. Un metaanálisis de los estudios observacionales también encontró un riesgo bajo de transmisión heterosexual en ausencia de antirretrovirales: 0.04% para la transmisión de mujer a varón y 0.08% para la de varón a mujer durante el coito vaginal en ausencia de tratamiento antirretroviral o uso de preservativo (cuadro 226-3).

Se ha demostrado la presencia del VIH en el líquido seminal, tanto en material acelular como dentro de las células mononucleares infectadas. Al parecer, el virus se concentra en el líquido seminal, sobre todo cuando

CUADRO 226-3 Probabilidad estimada por acto de contraer el VIH de una fuente infectada, por acto de exposición

Tipo de exposición	Riesgo por 10 000 exposiciones
Parenteral	
Transfusión sanguínea	9 250
Compartir agujas durante el uso de drogas ilegales	63
Percutáneo (punción por aguja)	23
Sexual	
Coito anal receptivo	138
Coito anal insertivo	11
Coito pene-vagina receptivo	8
Coito pene-vagina insertivo	4
Coito oral receptivo	Bajo
Coito oral insertivo	Bajo
Otros[a]	
Mordedura	Insignificante
Expectoración	Insignificante
Desecho de fluidos corporales (inclusive semen o saliva)	Insignificante
Compartir juguetes sexuales	Insignificante

[a] La transmisión del VIH a través de estas vías de exposición es técnicamente posible pero improbable y no está bien documentada.

Fuente: CDC, www.cdc.gov/hiv/policies/law/risk.html; P Patel: AIDS 28:1509, 2014.

existen en el mismo cantidades elevadas de linfocitos y monocitos, lo que sucede en los estados inflamatorios del aparato genital, como en la uretritis y la epididimitis, procesos que están íntimamente asociados con otras STI.

También se ha encontrado el virus en los frotis del cuello uterino y en el líquido vaginal. Existe un riesgo alto de transmisión de VIH relacionada con coito anal receptivo sin protección (URAI, *unprotected receptive anal intercourse*) entre varones y mujeres, en comparación con el riesgo relacionado con el coito vaginal receptivo. Aunque los datos son limitados, el riesgo calculado de transmisión por acto a través de URAI es de casi 1.4% (cuadro 226-3). Es probable que el riesgo de contraer VIH por URAI sea más alto que el implicado en el coito peneano-vaginal, porque sólo una delgada y frágil mucosa rectal separa el semen depositado de las células potencialmente vulnerables situadas en la mucosa y debajo de ella, así como por el hecho de que es fácil que el coito anal se acompañe de algún traumatismo. Las duchas anales y las prácticas sexuales que traumatizan la mucosa rectal también incrementan la probabilidad de infección. Del mismo modo, es probable que la infección durante el coito anal se produzca al menos de dos maneras: 1) por inoculación directa del virus en la sangre cuando se han producido desgarros traumáticos de la mucosa y 2) por infección de las células blanco vulnerables, como las células de Langerhans de la mucosa, aunque no exista traumatismo. El coito anal introductorio también confiere un mayor riesgo de contraer VIH que el vaginal. Aunque la mucosa vaginal es varias capas más gruesa que la mucosa rectal y no es tan fácil que se traumatice durante el coito, es evidente que el virus puede transmitirse a uno u otro miembro de la pareja a través del coito vaginal. Como se señala en el cuadro 226-3 la transmisión de VIH varón-mujer suele ser más eficiente que de mujer-varón. La diferencia en las tasas de prevención reportada entre mujeres y varones puede ser consecuencia en parte de la exposición prolongada a líquido seminal infectado con la vagina y con la mucosa del cuello uterino, así como con el endometrio (cuando el semen penetra a través del orificio del cuello uterino). En comparación, el pene y el orificio de la uretra tienen una exposición relativamente breve a las secreciones vaginales infectadas. Entre los diversos cofactores examinados en estudios de transmisión de VIH en heterosexuales, la presencia de otras STI se ha asociado con transmisión de la infección por VIH. A este respecto, hay una estrecha asociación entre las úlceras genitales y la transmisión tanto desde el punto de vista de la predisposición a la infección como de infectar. Las infecciones causadas por algunos microorganismos, como *Treponema pallidum* **(cap. 206)**, *Haemophilus ducreyi* **(cap. 182)** y el virus del herpes simple ([HSV, *herpes simplex virus*], **cap. 216**) son causas importantes de úlceras genitales relacionadas con la transmisión del VIH. Además, los microorganismos que causan STI inflamatorias no ulcerosas, como *Chlamydia trachomatis* **(cap. 213)**, *Neisseria gonorrhoeae* **(cap. 181)** y *Trichomonas vaginalis* **(cap. 254)**, también se asociaban con un mayor riesgo de transmisión de la infección por VIH. La vaginosis bacteriana, una infección relacionada con las conductas sexuales pero no estrictamente una STI, también puede asociarse con un mayor riesgo de transmisión del VIH. Existen varios estudios que sugieren que el proporcionar tratamiento para otras STI y para los síndromes del aparato genital puede ayudar a prevenir la transmisión del VIH. Este efecto es más prominente en las poblaciones en las que la prevalencia de la infección por el VIH es relativamente baja. Cabe destacar que este principio no aplica al tratamiento de las infecciones por HSV puesto que se ha demostrado que aún después de tratamiento anti-HSV con curación de las úlceras genitales generadas por este virus, no se reduce la infección por VIH. Estudios en biopsias revelaron que la posible explicación es que la interacción VIH con la célula positiva al receptor persiste en el tejido genital a pesar de la curación de las úlceras, por tanto los blancos susceptibles a VIH permanecen en el sitio.

La cantidad de VIH-1 en el plasma es un factor determinante del riesgo de transmisión viral. En una cohorte de parejas heterosexuales en Uganda discordantes con respecto a la infección con VIH y que no recibían tratamiento antirretroviral, la concentración sérica media del RNA del VIH fue bastante más elevada entre sujetos infectados por el virus cuyas parejas experimentaron seroconversión que entre los que tenían parejas que no habían experimentado seroconversión. De hecho, la transmisión fue rara cuando el compañero infectado tenía una concentración plasmática <1 700 copias de RNA del VIH/mL, incluso en presencia de enfermedad genital ulcerosa **(fig. 226-7)**. La tasa de transmisión de VIH por coito fue mayor durante las etapas iniciales de la infección, cuando las concentraciones de RNA plasmáticas del virus eran más altas, y en la enfermedad avanzada cuando la carga viral se incrementa.

En la mayoría de las personas infectadas el tratamiento antirretroviral disminuye de manera importante la viremia (véase más adelante "Tratamiento") y se relaciona con disminución en el riesgo de transmisión. Por ejemplo, en un estudio de parejas heterosexuales con discordancia sérica para VIH el tratamiento antirretroviral temprano de la pareja infectada por VIH, más que el tratamiento tardío (hasta que el recuento de CD4 es <250 células/mL) se asoció con una reducción de 96% en el riesgo de transmisión de VIH-1 a la persona no infectada. Este enfoque ha sido ampliamente referido como el *tratamiento como prevención* (TasP, *treatment as prevention*). Varios estudios también sugieren un efecto beneficioso con el tratamiento antirretroviral en la comunidad.

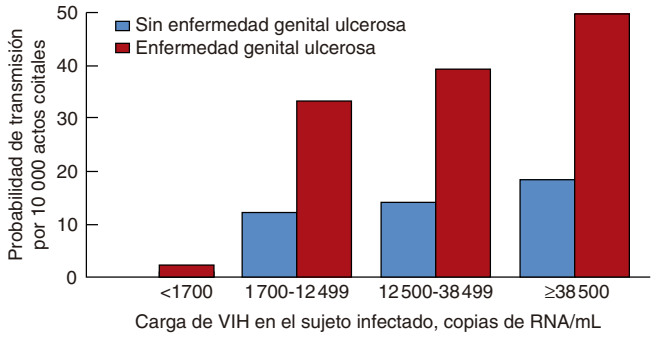


FIGURA 226-7. Probabilidad de transmisión de VIH por acto coital entre parejas monógamas, heterosexuales, con discordancia para VIH en Uganda. *(Tomado a partir de RH Gray et al.: Lancet 357:1149, 2001.)*

Varios estudios indican que la *circuncisión* masculina se asocia con menor riesgo de infección de VIH en varones heterosexuales. Los estudios tienen resultados contradictorios sobre si la circuncisión protege contra la adquisición de VIH entre los varones que mantienen relaciones homosexuales, pero la información sugiere que la circuncisión protege a aquellos varones que tienen relaciones sexuales con varones cuando sólo desempeñan un rol activo. El beneficio de la circuncisión puede ser consecuencia del incremento de la susceptibilidad a las enfermedades de transmisión sexual ulcerosas en varones no circuncidados, así como a otros factores como microtraumatismos del prepucio y del glande. Además, el tejido de la cara interna del prepucio está muy vascularizado y tiene una densidad elevada de células de Langerhans y grandes cantidades de linfocitos T CD4+, macrófagos y otras células que pueden ser afectadas por el VIH. Por último, el entorno húmedo por debajo del prepucio puede favorecer la presencia o persistencia de flora microbiana que, a través de cambios inflamatorios, produce concentraciones incluso más elevadas en el prepucio de las células que afecta el VIH. Además, estudios con asignación al azar han demostrado que la circuncisión en el varón reduce la hepatitis por el virus C (HCV) tipo 2, el virus del papiloma humano (HPV) y la enfermedad de la úlcera genital en el varón, así como el HPV, enfermedad de la úlcera genital, vaginosis bacterianas e infecciones por *Trichomonas vaginalis* entre las parejas femeninas de varones circuncidados. Por tanto hay un beneficio adicional de disminución de riesgo de infección por VIH para las mujeres parejas sexuales de varones circuncidados.

En algunos estudios, el uso de anticonceptivos orales se asoció con incremento en la incidencia de infección por VIH por arriba de lo esperado al no utilizar condón para control natal. Este fenómeno puede ser consecuencia de los cambios inducidos por fármacos en la mucosa del cuello uterino, lo que la hace más vulnerable a la penetración por el virus. Las mujeres adolescentes pueden ser más susceptibles a la infección después de la exposición por las propiedades del aparato reproductor femenino inmaduro con incremento de la ectopia del cuello uterino y la exposición del epitelio columnar.

El sexo oral es una forma mucho menos eficiente para la transmisión de VIH que el coito anal o vaginal (cuadro 226-3). Varios estudios han reportado que la incidencia de transmisión de la infección por sexo oral entre parejas discordantes para la infección por VIH es muy baja. No obstante, existen reportes que documentan la transmisión de VIH como resultado de la felación o el *cunnilingus*. Por tanto, la suposición de que el sexo oral es completamente seguro no es del todo correcta.

La asociación del consumo de alcohol y de drogas ilegales con conductas sexuales de riesgo, tanto homosexuales como heterosexuales, incrementa el riesgo de transmisión sexual de VIH. Las metanfetaminas y otras drogas (p. ej., éxtasis, ketamina e hidroxibutirato gamma) en ocasiones se toman en combinación con inhibidores de la PDE-5 como sildenafilo, tadalafilo, o vardenafil lo que se ha asociado con prácticas sexuales riesgosas e incrementan el peligro de infección por VIH, en particular en varones que tienen relaciones sexuales con varones.

TRANSMISIÓN POR EL USO DE DROGAS INYECTADAS

El VIH puede transmitirse a individuos que usan drogas inyectadas (IDU, *injection drug users*) expuestos al VIH cuando comparten el instrumental contaminado, como agujas, jeringas, el agua en la que se mezcla la droga, o el algodón utilizado para filtrarla. La transmisión parenteral del VIH durante la inyección de drogas no requiere punción IV; a través de las inyecciones SC ("skin popping", *subcutánea*) o IM ("muscling", *intramuscular*) también se puede transmitir el VIH, aunque estas conductas se consideran erróneamente como de bajo riesgo. El riesgo de infección aumenta con la duración del consumo de drogas parenterales; la frecuencia de uso compartido de agujas, el número de compañeros con quienes se comparte objetos personales, sobre todo en los "puestos" donde se vende la droga, porque un gran número de usuarios de inyecciones comparten el mismo instrumental; condiciones psiquiátricas comórbidas como personalidad antisocial; el consumo de cocaína, inyectada o fumada como "crack", y el empleo de drogas inyectadas en un área geográfica con elevada prevalencia de infección por VIH, como el interior de ciertas ciudades de Estados Unidos. Como se muestra en el cuadro 226-3 el riesgo de transmisión por acto del uso de drogas inyectadas con una aguja contaminada se ha calculado en 0.6% aproximadamente.

TRANSMISIÓN POR SANGRE Y HEMODERIVADOS

El VIH puede transmitirse a los individuos que reciben transfusiones de sangre contaminada con dicho virus, hemoderivados o trasplantes hísticos. En 1982 se publicaron los primeros casos de sida entre receptores de transfusión y pacientes hemofílicos o con otros trastornos de la coagulación. Casi todas las infecciones por VIH adquiridas por transfusiones sanguíneas, hemoderivados o tejido trasplantado en países con abundantes recursos ocurrieron antes de la primavera de 1985, cuando se inició la prueba obligatoria para VIH-1 en la sangre donada. Se calcula que más de 90% de las personas expuestas a hemoderivados contaminados con el virus se infectó (cuadro 226-3). Aunque el análisis de sangre para VIH se ha generalizado cada vez más, aún en países en desarrollo, por desgracia, en países con recursos limitados el virus aún se transmite con la administración de sangre, hemoderivados y tejidos, por la gran cantidad de donaciones sanguíneas que no se someten a la detección adecuada de VIH. Las transfusiones de sangre total, de concentrados de eritrocitos, de plaquetas, de leucocitos y de plasma son capaces de transmitir la infección. En cambio, la gammaglobulina hiperinmunitaria, la inmunoglobulina de la hepatitis B, la vacuna para la hepatitis B obtenida del plasma y la inmunoglobulina Rh_o no se han asociado con la transmisión de VIH. Las técnicas que se utilizan para el procesamiento de estos productos inactivan o eliminan el virus.

Hoy en día, en Estados Unidos y en la mayor parte de los países desarrollados, las siguientes medidas han hecho que el riesgo de transmisión del VIH con sangre o hemoderivados sea muy bajo: el análisis de donaciones de sangre para anticuerpos contra VIH-1 y VIH-2 y la detección de ácido nucleico de VIH en muestras de varios especímenes; la selección cuidadosa de los donantes potenciales con cuestionarios de salud para descartar a las personas con comportamientos de riesgo, y las oportunidades para la demora voluntaria y para la detección de personas VIH-negativas con pruebas serológicas para infecciones que tienen factores de riesgo compartidos con VIH, como hepatitis B y C. La posibilidad de infección de un hemofílico por la administración de factores de coagulación prácticamente se ha eliminado por el incremento en las medidas de seguridad con el tratamiento con calor de los concentrados. A la fecha, se calcula que el riesgo de infección por VIH en Estados Unidos a través de transfusión de hemoderivados es de uno en 2 millones de donaciones. Por tanto, entre las casi 16 millones de donaciones que se hacen en Estados Unidos cada año, pese a los mejores esfuerzos de la ciencia, no es posible eliminar por completo el riesgo de transmisión de VIH relacionada con la transfusión. Al respecto, en Estados Unidos en 2010, se reportó un caso de transmisión de VIH relacionada con transfusión de una donación realizada en 2008; éste es el primer caso reportado desde 2002. La transmisión de VIH (VIH-1 y 2) por sangre o hemoderivados continúa como amenaza en ciertos países en desarrollo, en especial en África subsahariana, donde los análisis sistemáticos de sangre no se practican en forma universal. En otros países se han hecho informes de interrupciones esporádicas en los procedimientos de detección habituales, en los que se permitió la transfusión con sangre contaminada, lo que derivó en la infección de pequeños grupos. Por ejemplo, en China un gran número de personas fueron infectadas en situaciones de venta de sangre, donde se reutilizaron las agujas de los recolectores y, en algunos casos, se mezclaron los hemoderivados de diferentes donantes, se separó el plasma y se transfundieron nuevamente los concentrados de eritrocitos a los donantes individuales.

TRANSMISIÓN OCUPACIONAL DEL VIH: PERSONAL DE ATENCIÓN A LA SALUD Y DE LABORATORIO Y AMBIENTE DE ATENCIÓN DE LA SALUD

Existe un riesgo laboral pequeño pero claro de transmisión del VIH entre los profesionales sanitarios, el personal de laboratorio y, posiblemente, de otras personas que manipulan las muestras de los pacientes con infección por el VIH, sobre todo si manipulan objetos punzantes. En Estados Unidos se calcula que entre 600 000 y 800 000 profesionales sanitarios sufren cada año pinchazos con las agujas u otros instrumentos punzantes de uso médico. Se ha estimado que el número global de infecciones por VIH entre los profesionales de la salud que se atribuye a lesiones punzocortantes es de 1 000 casos (con un rango de 200 a 5 000) al año. En 2010 había 57 casos documentados de transmisión ocupacional de VIH a trabajadores de la salud. No ha habido reporte de casos confirmados desde 1999.

La exposición del personal de atención a la salud para infección por VIH incluye las lesiones percutáneas (p. ej., picadura de aguja o heridas con objeto cortante) o el contacto con mucosas o piel no intacta (p. ej., piel agrietada, con abrasiones o con dermatitis) con sangre, tejidos u otros líquidos corporales potencialmente infecciosos. Grandes estudios en diversas instituciones han indicado que el riesgo de transmisión del VIH después de los pinchazos en la piel con una aguja o un objeto punzante contaminados con sangre de un individuo con infección por VIH comprobada es de cerca de 0.3% y que, después de la exposición de las mucosas, lo es de 0.09% (véase "VIH y el profesional sanitario" más adelante) si la persona lesionada o expuesta no recibe tratamiento antirretroviral en las siguientes 24 h. El riesgo de infección por el virus de la hepatitis B (HBV, *hepatitis B virus*) después de un evento semejante de exposición es de 6 a 30% en individuos no inmunizados; si un trabajador susceptible se expone a HBV, debe administrarse tratamiento preventivo con inmunoglobulina para hepatitis B e iniciar la vacunación, lo que produce una eficacia >90% para evitar la infección. El riesgo de infección por HCV a consecuencia de una lesión punzocortante es de casi 1.8% **(cap. 360)**.

Se ha comprobado la transmisión del VIH después de la exposición de la piel no intacta, pero no se ha determinado con precisión el riesgo promedio de que ocurra la transmisión por esta vía; sin embargo, se calcula que es menor que el que entraña la exposición de las mucosas. No se ha comprobado la adquisición de la infección por VIH a través de la piel intacta. En la actualidad, todas las heridas por punción y las exposiciones mucosas en los trabajadores de la salud que implican sangre de un paciente con infección documentada por VIH reciben tratamiento antirretroviral combinado (cART, *combination antiretroviral therapy*) profiláctico. Esta práctica, conocida como profilaxia posexposición (PEP, *postexposure prophylaxis therapy*) ha reducido en forma drástica la ocurrencia de transmisiones de VIH relacionadas con punción entre los trabajadores de la salud.

Además de la sangre y los líquidos corporales con contaminación evidente por sangre, el semen y las secreciones vaginales también se consideran potencialmente infecciosos pero no se han implicado en la transmisión ocupacional de pacientes al personal de atención a la salud. Los siguientes líquidos también son potencialmente infecciosos: cefalorraquídeo, sinovial, pleural, peritoneal, pericárdico y amniótico. El riesgo de transmisión después de la exposición a líquidos o tejidos diferentes a sangre infectada con VIH no se ha cuantificado, pero tal vez sea notablemente inferior en comparación con la exposición a la sangre. Las heces, secreciones nasales, saliva, esputo, sudor, lágrimas, orina y vómito no se consideran potencialmente infecciosos a menos que haya sangre visible. Se han reportado casos poco comunes de transmisión de VIH por medio de mordeduras, pero no después de exposición ocupacional.

El riesgo aumentado de contraer la infección por el VIH después de las exposiciones percutáneas a sangre infectada por este virus se relaciona con incidentes en los que el volumen de ésta era relativamente grande, como sucede en el caso de los dispositivos visiblemente contaminados con la sangre del paciente, los procedimientos que se caracterizan por la inserción directa de una aguja en una vena o una arteria o las lesiones profundas. Los factores que podrían participar en la transmisión mucocutánea del VIH incluyen la exposición a un volumen muy grande de sangre, un contacto prolongado con ella y una vía de entrada potencial. Por añadidura, el riesgo aumenta en casos de exposición a la sangre de pacientes que presentan una etapa avanzada de la enfermedad o los que se encuentran en la etapa aguda de la infección por las concentraciones más altas de VIH en sangre en tales circunstancias.

Desde el inicio de la epidemia de VIH ha habido casos extraordinarios donde la transmisión de la infección desde un profesional sanitario a sus pacientes parecía bastante probable. A pesar del pequeño número de casos

documentados, el riesgo de transmisión de los trabajadores de la salud (infectados o no) a pacientes es en extremo bajo en países desarrollados; en realidad, es demasiado bajo para medirlo con exactitud. Al respecto se han realizado varios estudios epidemiológicos que rastrean miles de pacientes de dentistas, médicos, cirujanos, obstetras y ginecólogos infectados con VIH, y no se identificó algún caso de transmisión de VIH que pudiera vincularse con los profesionales de la salud.

La violación a las técnicas de control de la infección y la reutilización de jeringas contaminadas, las fallas para esterilizar los instrumentos quirúrgicos en forma adecuada, o el equipo de hemodiálisis, también ha producido la transmisión de VIH de un paciente a otro en hospitales, asilos y en unidades de atención ambulatoria. La ocurrencia acumulada de transmisión de VIH, así como de infección por HBV y HCV de y al personal de atención a la salud en el sitio de trabajo, resalta la importancia de utilizar las precauciones universales cuando se valora a todos los pacientes (véase más adelante y el **cap. 168**).

TRANSMISIÓN MATERNOFETAL

La infección por el VIH puede ocurrir de la madre infectada hacia su hijo durante la vida fetal, al momento del parto y durante la lactancia. Se trata de una forma de contagio sumamente importante en los países en vías de desarrollo, donde la proporción entre mujeres y varones infectados es aproximadamente de 1:1. El análisis virológico de los fetos abortados indica que el VIH puede transmitirse al producto durante el embarazo incluso desde el primero y el segundo trimestres. Sin embargo, la frecuencia de la transmisión maternofetal alcanza su máximo en el periodo perinatal. Dos estudios efectuados en Ruanda y en el país antes conocido como Zaire indicaron que las proporciones relativas de transmisión de madres a hijos fueron de 23 a 30% antes del nacimiento, de 50 a 65% durante éste y de 12 a 20% en la lactancia.

La probabilidad de transmisión del VIH de una madre al lactante o al feto en ausencia de tratamiento antirretroviral profiláctico para la madre durante el embarazo, la dilatación y el parto, y para el feto después del nacimiento (véase más adelante) es de 15 a 25% en los países industrializados y de 25 a 35% en los países en desarrollo. Tales diferencias pueden estar relacionadas con la idoneidad de los cuidados prenatales existentes, con el estadio de la enfermedad por el VIH y con el estado general de salud de la madre durante el embarazo. Se han reportado tasas más elevadas de transmisión en asociación con diversos factores, el mejor documentado es la presencia de concentraciones maternas elevadas de viremia plasmática, con un incremento lineal en el riesgo en función de la viremia plasmática materna. Es muy poco probable que ocurra transmisión maternofetal si el nivel de viremia plasmática de la madre es <1 000 copias de RNA de VIH/mL de sangre, y extremadamente improbable si el nivel es indetectable (p. ej., <50 copias/mL). Sin embargo, no existe un "umbral" inferior por debajo del cual la transmisión nunca ocurra, porque otros estudios han reportado transmisión por mujeres con concentraciones de RNA viral inferior a 50 copias/mL. El incremento de la transmisión de la madre al producto también se correlaciona con una compatibilidad más estrecha de antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) de la madre y el niño. Un intervalo prolongado entre la rotura de membranas y el parto es otro factor de riesgo bien documentado para la transmisión. Otros trastornos que son factores potenciales de riesgo, pero de participación aún no demostrada a la fecha, son la presencia de corioamnionitis al momento del parto, enfermedad de transmisión sexual durante el embarazo, uso de drogas fuertes durante el embarazo, tabaquismo, parto prematuro y procedimientos obstétricos como amniocentesis, amnioscopia, colocación de electrodos en la piel cabelluda fetal y la episiotomía. En un estudio llevado a cabo en Estados Unidos y en Francia, el tratamiento de las mujeres embarazadas infectadas con VIH con zidovudina desde el inicio del segundo trimestre hasta el momento del parto y del recién nacido durante las primeras seis semanas de vida disminuyó en forma espectacular la tasa de transmisión perinatal y durante el parto de la infección por VIH desde 22.6% en el grupo sin tratamiento hasta <5% en el grupo tratado. La tasa de transmisión de la madre al producto es cercana a 1% o menos en mujeres embarazadas que recibieron tratamiento antirretroviral combinado para la infección por VIH. Dicho tratamiento, en combinación con la operación cesárea, ha ocasionado que la transmisión de VIH de la madre al producto sea un suceso poco común en Estados Unidos y en otros países desarrollados. Al respecto, las guías de *United States Public Health Service* y la OMS recomiendan que todas las mujeres embarazadas infectadas con VIH deben recibir cART para la salud de la madre y para evitar la transmisión perinatal, sin importar el recuento de copias del RNA del VIH o de linfocitos T CD4+.

El amamantamiento es una modalidad importante de transmisión de la infección por el VIH en los países en desarrollo, de manera particular cuando las madres siguen amamantando a sus hijos por periodos prolongados. No se han dilucidado aún los factores de riesgo de transmisión del VIH por la alimentación al pecho; los que aumentan las probabilidades de que ocurra así son las concentraciones perceptibles del VIH en la leche materna, la presencia de mastitis, recuentos bajos de linfocitos T CD4+ en la sangre de la madre y la deficiencia de vitamina A en la mujer. El riesgo de transmisión del VIH por la leche materna es máximo en los primeros meses del amamantamiento. Por añadidura, se ha informado que la alimentación del niño exclusivamente con la leche de la madre entraña un riesgo menor para éste de contraer la infección por el VIH que cuando recibe alimentación mixta. En los países en desarrollo, debe evitarse que las madres infectadas amamanten a sus hijos, ya que existen alternativas de nutrición adecuada, por ejemplo el uso de fórmulas. En esos países, donde la leche materna es esencial para la salud integral del lactante, el tratamiento continuo con cART en la madre infectada durante la lactancia disminuye en forma notoria el riesgo de transmisión de VIH al infante. Una vez iniciado el tratamiento en mujeres embarazadas, muchos expertos recomiendan mantenerlo de por vida.

TRANSMISIÓN POR OTROS LÍQUIDOS CORPORALES

Aunque el VIH por lo general se puede aislar en títulos bajos a partir de la saliva en una pequeña proporción de los individuos infectados, no se cuenta con pruebas convincentes de que la saliva transmita la infección, ya sea al besar o tras otras exposiciones, como la de los trabajadores de asistencia de la salud. La saliva contiene factores antivirales endógenos; en la saliva de los individuos infectados se identifican con facilidad inmunoglobulinas específicas del VIH, como los isotipos IgA, IgG e IgM. Se ha sugerido que las glucoproteínas grandes, como las mucinas y la tromboespondina 1, secuestran al VIH en agregados a fin de que lo elimine el hospedador. Por añadidura, varios factores salivales solubles inhiben al VIH en diversos grados *in vitro*, probablemente al actuar en forma directa sobre los receptores específicos de la célula hospedadora más que sobre el propio virus. Quizás el mejor estudiado de ellos, el inhibidor de la proteasa leucocítica secretora (SLPI, *secretory leukocyte protease inhibitor*), bloquea la infección por el VIH en diversos sistemas de cultivo celular y se ha encontrado en la saliva a concentraciones que se aproximan a las necesarias para inhibirlo *in vitro*. A este respecto, las concentraciones salivales más elevadas de SLPI en los lactantes alimentados con la leche de su madre se acompañaron de una disminución en el riesgo de que se les transmitiera este virus al alimentarlos de esa manera. Se ha sugerido también que la saliva de las glándulas submaxilares reduce la infectividad del VIH al despegar a la gp120 de la superficie de los viriones y que la destrucción y la lisis de las células infectadas por el virus mediadas por la saliva se debe a la hipotonicidad de las secreciones orales. Han ocurrido casos considerados como del grupo atípico porque se sospechó que ocurrieron por la transmisión a través de la saliva, aunque probablemente se produjeron por la transmisión de sangre a sangre. El VIH puede transmitirse por medio de una mordedura humana, pero es poco común. Aunque el virus puede identificarse e incluso aislarse prácticamente en todos los líquidos corporales, no hay pruebas de que el VIH se transmita como consecuencia de contacto con las lágrimas, el sudor o la orina. A pesar de ello, ha habido casos aislados de infección en los que el VIH se transmitió por medio de líquidos corporales que podían o no estar contaminados con sangre. La mayor parte correspondía a parientes muy cercanos que proporcionaban cuidados de enfermería intensiva a personas infectadas sin observar las precauciones universales. Es indudable que los líquidos y los desechos corporales de los pacientes infectados deben manipularse cumpliendo las precauciones universales.

EPIDEMIOLOGÍA

INFECCIÓN POR VIH Y SIDA EN TODO EL MUNDO

La infección por VIH y el sida es una pandemia, con casos reportados en casi todos los países del mundo. Al final del año 2013, un estimado de 35.0 millones de individuos vivían con infección por VIH con base en el *Joint United Nations Programme on HIV/AIDS* (UNAIDS). Más de 95% de las personas que viven con VIH/sida residen en países con ingresos bajos o medios; casi 50% son mujeres y 3.2 millones son niños menores de 15 años de edad. La distribución global de los casos se ilustra en la **figura 226-8**. La cifra calculada de personas que viven con VIH, es decir, la prevalencia mundial, ha aumentado casi cuatro veces desde 1990, lo que refleja los efectos combinados de las tasas altas continuas

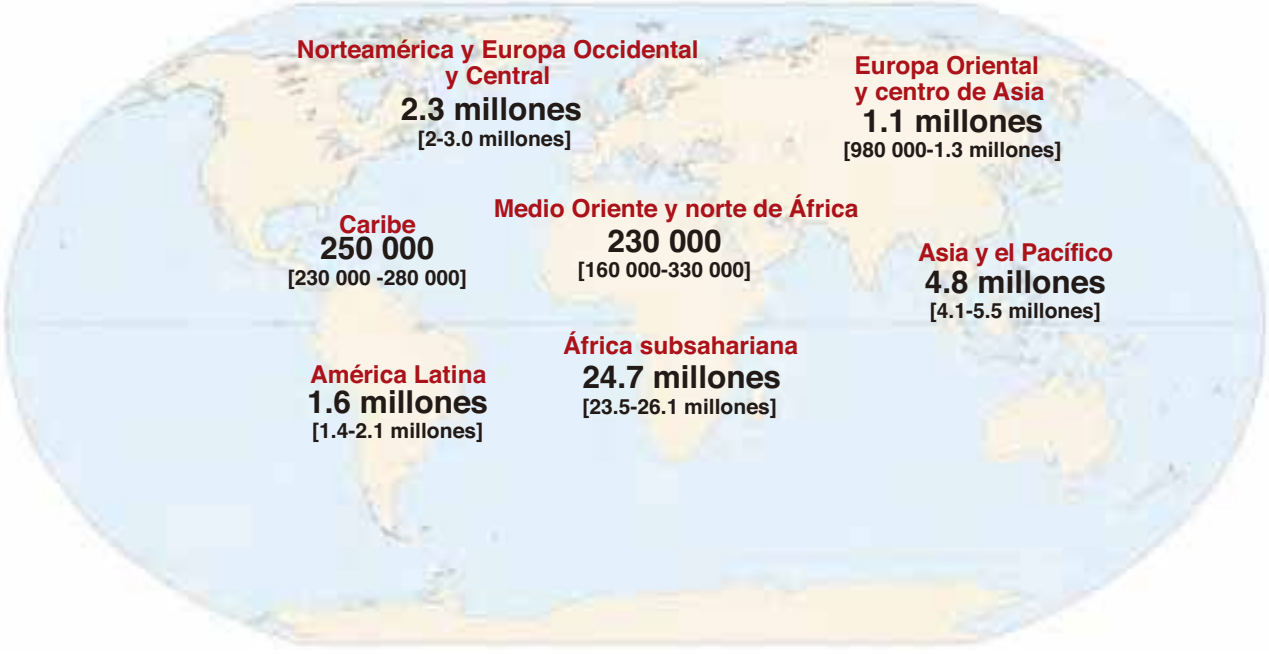


FIGURA 226-8. Número estimado de niños y adultos que viven con infección por VIH hasta diciembre de 2013. Total: 35.0 (33.2-37.2) millones. *[Tomado de Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS).]*

de nuevas infecciones y el impacto beneficioso (prolongar la vida) del tratamiento antirretroviral (fig. 226-9). En 2013, la prevalencia mundial entre personas de 15 a 49 años de edad fue 0.8% con tasas muy variables entre países y regiones como se muestra en la figura 226-10.

Se calcula que en 2013 hubo 2.1 millones de casos nuevos de infección en todo el mundo, incluidos 240 000 niños <15 años; casi 40% de las infecciones nuevas se presentó en personas <25 años. Entre 2001 y 2013 el número calculado de nuevas infecciones globales por VIH disminuyó 38% (fig. 226-9). Las reducciones recientes en la incidencia global de la infección por VIH tal vez reflejen el progreso en los esfuerzos para evitarla, así como el aumento en la provisión de tratamiento antirretroviral en personas infectadas con VIH, lo que disminuye la probabilidad de transmitir el virus a sus parejas sexuales. En 2013 el total de muertes por VIH fue 1.5 millones (incluidos 190 000 niños <15 años), una reducción de 35% desde 2005 que coincide con el crecimiento rápido del acceso al tratamiento antirretroviral (fig. 226-9). Se calcula que desde el principio de la pandemia han muerto por enfermedades relacionadas con sida alrededor de 39 millones de personas.

La epidemia de VIH ha ocurrido en "oleadas" en diferentes regiones del mundo, cada una de las cuales ha tenido características un poco diferentes con base en las características demográficas del país y de la región en cuestión, así como del momento de la introducción del VIH a la población. La epidemia por sida se identificó por primera vez en Estados Unidos y poco después en Europa occidental pero es muy probable que haya iniciado en África subsahariana (véase antes en este capítulo), región que ha sido en particular devastada por la epidemia. Más de 70% de las personas con infección por VIH (cerca de 25 millones), y casi 90% de todos los niños infectados con VIH viven en dicha región, aunque la población de África subsahariana representa sólo 12% de la población del mundo (fig. 226-8). En la región, el sureste de África es la más afectada. En nueve países del sur del continente africano los datos disponibles en cuanto a seroprevalencia indican que más de 10% de la población adulta entre 15 a 49 años de edad está infectada con VIH (fig. 226-10). Además, entre los individuos con alto riesgo (p. ej., trabajadores sexuales, pacientes que acuden a clínicas de enfermedades de transmisión sexual) y que viven en áreas urbanas de África subsahariana, la seroprevalencia es de >50% en algunos países. Información reciente ofrece señales promisorias de declinación de la incidencia y prevalencia del VIH en muchos países en la región, aunque con frecuencia los niveles permanecen elevados. La exposición heterosexual es la principal forma de transmisión en esa parte del mundo, con infección despro-

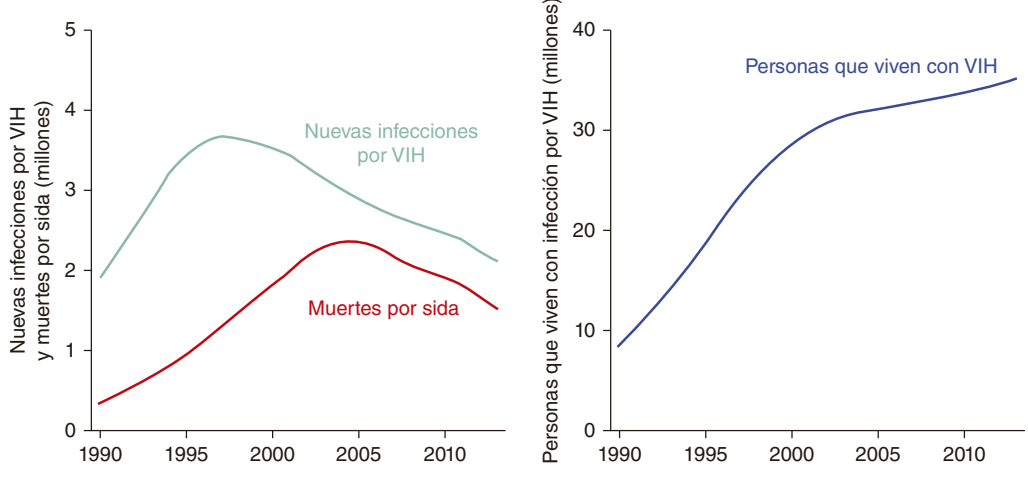


FIGURA 226-9. Cálculos epidemiológicos mundiales sobre la incidencia del VIH y muertes por sida (*izquierda*) y, prevalencia del VIH (*derecha*), 1990-2013. *(Tomado de UNAIDS.)*

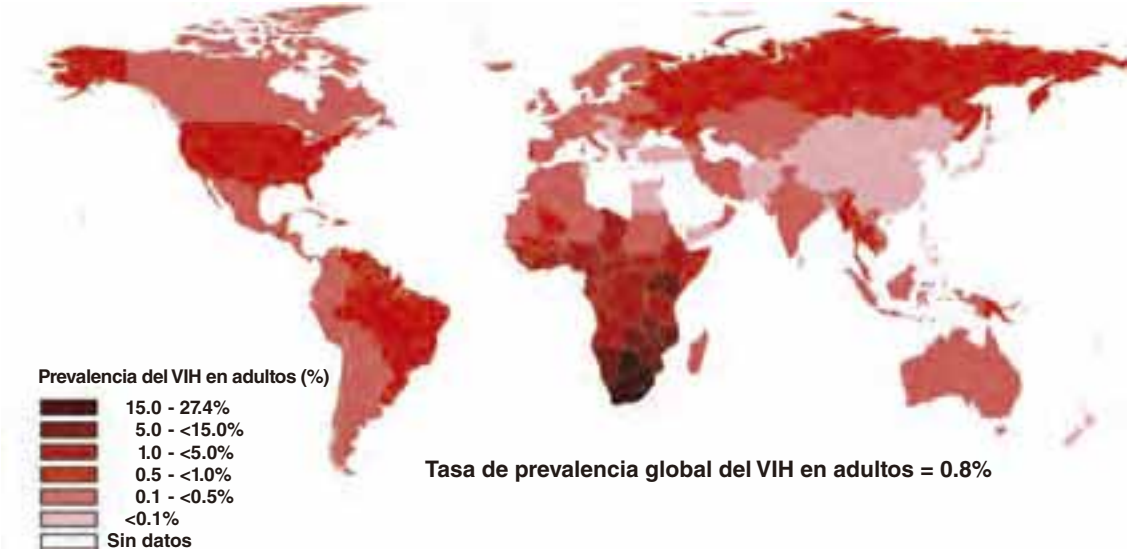


FIGURA 226-10. Tasa de prevalencia global del VIH en adultos, 2013. Los datos corresponden a estimaciones para adultos entre 15 y 49 años de edad. *(Tomado de UNAIDS.)*

porcionada entre las mujeres y niñas, que representan casi 60% de los infectados en esa región. En 2013 se calculó que 230 000 personas vivían con VIH en la región del Medio Oriente y el norte de África. Los casos se concentran sobre todo entre IDU; varones con relaciones homosexuales, y trabajadores sexuales y sus clientes.

Al final de 2013 se calculó que en Asia y en el Pacífico había 4.8 millones de personas infectadas. En esta región del mundo, la prevalencia nacional de VIH es más alta en los países del sureste asiático, con amplias variaciones en las tendencias entre las distintas naciones. Entre los países de Asia, sólo Tailandia tiene una tasa de prevalencia sérica en los adultos >1%. Sin embargo, las poblaciones de muchos países asiáticos son tan grandes (sobre todo las de India y China) que incluso las tasas bajas de infección y seroprevalencia resultan en grandes cantidades de personas infectadas. Aunque la epidemia de Asia se ha concentrado durante cierto tiempo en poblaciones específicas (trabajadores sexuales y sus clientes, varones homosexuales e IDU), se extiende hacia las parejas heterosexuales de las personas con mayor riesgo.

La epidemia va en crecimiento en el este de Europa y el centro de Asia, donde cerca de 1.1 millones de personas vivían con VIH al final de 2013. La Federación Rusa y Ucrania tienen la mayor parte de los casos de VIH en la región. Favorecido al inicio por el uso de drogas inyectables y por el incremento en la transmisión heterosexual, el número de nuevas infecciones en esta región se ha incrementado de manera espectacular en el último decenio.

En Latinoamérica y el Caribe, casi 1.9 millones de personas viven con VIH/sida. Brasil es el país con el mayor número de personas infectadas con VIH en la región. Sin embargo, la epidemia se ha reducido en dicho país por el tratamiento y prevención exitosos. Los varones homosexuales representan la mayor proporción de infecciones por VIH en Centroamérica y Sudamérica. La región del Caribe tiene la prevalencia regional más alta de seroprevalencia en adultos después de África. La transmisión heterosexual, a menudo vinculada con el trabajo sexual, es el principal promotor de la transmisión en la región.

En Norteamérica y Europa Occidental y Central, alrededor de 2.3 millones de personas viven con VIH/sida. El número de infecciones nuevas entre los varones homosexuales ha aumentado en el último decenio, sobre todo en áreas con ingresos elevados, mientras que las infecciones nuevas entre los heterosexuales se han estabilizado y han disminuido entre las mujeres y los consumidores de drogas inyectadas.

INFECCIÓN POR VIH Y SIDA EN ESTADOS UNIDOS

Alrededor de 1.7 millones de personas se han infectado con VIH en Estados Unidos desde que inició la epidemia, de las cuales >630 000 han fallecido. Según un análisis reciente, alrededor de 1.1 millones de personas en Estados Unidos tienen VIH y entre 16 a 18% de ellos no lo sabe. Como se muestra en la **figura 226-11**, sólo una parte de las personas infectadas con VIH son capaces de cubrir las etapas requeridas para mantener una atención continua, desde el diagnóstico, la permanencia en el cuidado, la recepción de tratamiento antirretroviral, y en última instancia la consecución de una carga viral suprimida (véase "Tratamiento" más adelante).

Más de 60% de las personas que viven con VIH/sida son negros-afroamericanos e hispanos-latinos, y más de la mitad son varones homosexuales. La tasa de seroprevalencia estimada para VIH en adultos ≥13 años de edad en dicho país es cercana a 0.5%. En Estados Unidos, casi 2% de los adultos negros-afroamericanos están infectados con VIH, una tasa más alta que cualquier otro grupo.

El número de casos nuevos de infección por VIH en Estados Unidos, *incidencia del VIH*, tuvo su máximo a finales de la década de 1980 con 130 000 casos anuales, que más tarde disminuyeron. Por más de una década la incidencia ha permanecido estable con alrededor de 50 000 casos por año, con incremento en la proporción de nuevas infecciones, en años recientes, en varones homosexuales y disminución en mujeres y en IDU. Entre adultos y adolescentes con diagnóstico reciente de infección por VIH (sin tomar en consideración el estado de sida), casi 79% eran varones y 21% mujeres. De los nuevos diagnósticos de VIH en varones, casi 79% fueron ocasionados por contacto sexual de varón con varón, aproximadamente 12% por contacto heterosexual, alrededor de 6% por uso de drogas inyectadas y 4% por la combinación de contacto sexual de varón con varón y el uso de drogas inyectadas. De los nuevos diagnósticos de VIH/sida en mujeres, aproximadamente 86% fueron consecuencia de contacto heterosexual y alrededor de 14% por el uso de drogas inyectables **(fig. 226-12)**. El cálculo de

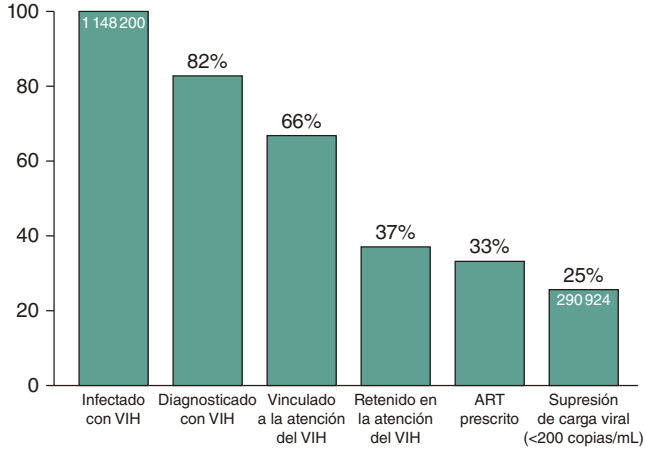


FIGURA 226-11. Cálculo del porcentaje de personas infectadas con VIH distribuidas en etapas seleccionadas en la continuidad de la atención del VIH en Estados Unidos. *(Adaptado de HL Hall et al.: JAMA Intern Med 173:1337, 2013.)*

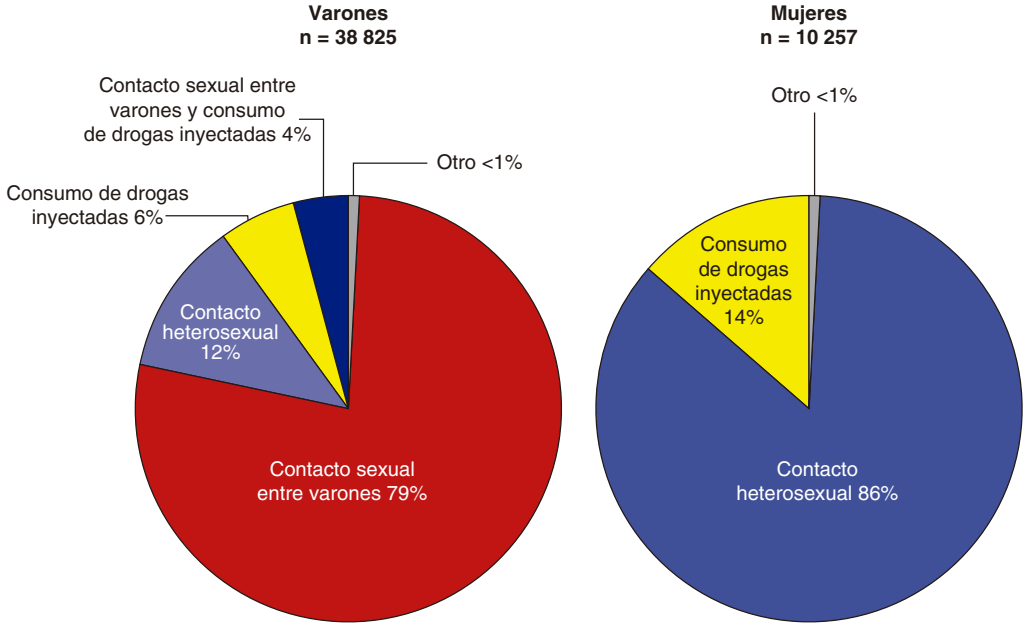


FIGURA 226-12. Categorías de transmisión de adultos y adolescentes diagnosticados con infección por VIH (independiente de la etapa) en 2011, Estados Unidos. *(Tomado de CDC.)*

nuevas infecciones por VIH en 2011 en Estados Unidos para las subpoblaciones más afectadas se muestra en la **figura 226-13**.

En Estados Unidos se redujo en forma importante la transmisión perinatal de VIH, de una madre infectada a su hijo, gracias a la implementación de guías para la asesoría universal y análisis voluntario para VIH en mujeres embarazadas, así como el uso de tratamiento antirretroviral en ellas y en sus recién nacidos para evitar la infección **(fig. 226-14)**. En 2011 en Estados Unidos se diagnosticaron <200 niños con infección por VIH.

Se observa una afección desproporcionada de infección por VIH y sida en poblaciones minoritarias estadounidenses. Entre los individuos con diagnóstico de infección por VIH (sin tomar en consideración la presencia o ausencia de sida) en el año 2011, 47% eran estadounidenses de raza negra, un grupo que comprende sólo 12% de la población estadounidense **(fig. 226-15*A*)**. La **figura 226-15*B*** muestra la tasa calculada de diagnósticos nuevos de VIH en 2011 por raza/grupo étnico por 100 000 habitantes.

El número de individuos diagnosticados y de muertes en personas con sida se elevó en forma estable a través de los años de 1980. Los casos máximos de sida se observaron en 1993 y los decesos en 1995 **(fig. 226-16)**. Desde entonces el número de muertes relacionadas con sida en Estados Unidos disminuyó alrededor de 70%. Esta tendencia es consecuencia de varios factores, entre ellos una mejoría en la prevención y el tratamiento de las infecciones oportunistas, mayor experiencia entre los profesionales de la salud para proporcionar cuidados a los individuos infectados, mayor acceso a cuidados de la salud y disminución de nuevas infecciones gracias a los efectos de saturación y a los esfuerzos de prevención. Aunque, es claro que el factor con mayor peso es el aumento en el uso de antirretrovirales, administrados por lo general en combinaciones de tres o cuatro fármacos.

FIGURA 226-13. Estimación del número de nuevas infecciones por VIH en Estados Unidos, 2011, para el caso de las subpoblaciones más afectadas. *(Tomado de CDC.)*

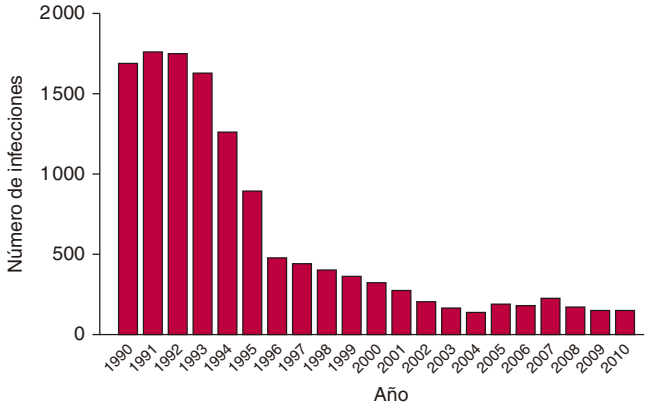


FIGURA 226-14. Cantidades calculadas de infección por VIH en la etapa perinatal en niños, Estados Unidos, 1990-2010. *(Tomado del CDC.)*

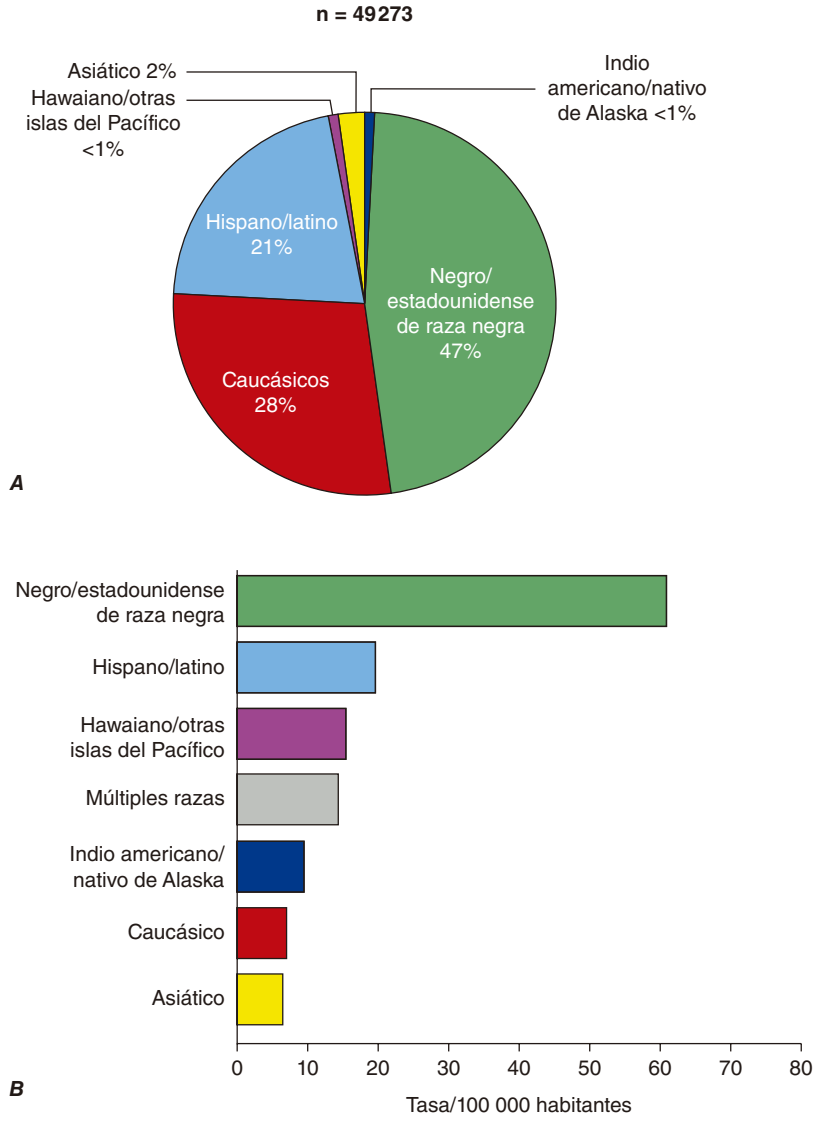


FIGURA 226-15. Grupo étnico de personas (incluidos niños) con diagnóstico de infección por VIH (independiente de la etapa) durante el año 2011 en Estados Unidos. *A.* Proporción calculada de infecciones nuevas por grupo étnico. ***B.*** Tasa calculada de infecciones nuevas por grupo étnico (por cada 100 000 habitantes). *(Tomado del CDC.)*

La epidemia de VIH/sida ha permanecido estable en Estados Unidos, pero se disemina con rapidez en ciertas poblaciones, se ha estabilizado en otras y ha disminuido en algunas más. Al igual que con otras STI, la infección por el VIH no se extiende de modo uniforme por la totalidad de Estados Unidos, pero es evidente que cualquier individuo que adopte conductas de alto riesgo está expuesto a infectarse por este virus. Además, el incremento espectacular en el número de infecciones y de casos de sida en personas heterosexuales, así como la difusión del VIH en ciertas áreas del interior de las ciudades (sobre todo en poblaciones minoritarias desfavorecidas y con dificultades para acceder a la asistencia sanitaria), atestiguan que la infección epidémica por el VIH en Estados Unidos sigue siendo un problema de salud pública de proporciones importantes.

FISIOPATOLOGÍA Y PATOGENIA

La característica de la enfermedad causada por el VIH es la profunda inmunodeficiencia, que se deriva sobre todo de un déficit progresivo, cuantitativo y cualitativo, de la subpoblación de linfocitos T conocida como *linfocitos T colaboradores*, el cual ocurre acompañado de la activación inmunitaria policlonal. Estas células se definen fenotípicamente por tener en su superficie la molécula CD4 (cap. 372e) que funciona como el principal receptor celular del VIH. En fechas recientes se ha demostrado que, junto con la CD4, debe haber también un correceptor para que el VIH-1 pueda fusionarse y penetrar en forma eficaz en las células diana (figs. 226-3 y 226-4). El VIH utiliza dos correceptores, CCR5 y CXCR4, fundamentales para la fusión y la entrada; estos correceptores también son receptores fundamentales para ciertas citocinas de atracción química denominadas *quimiocinas* y son moléculas pertenecientes a la familia de receptores de siete dominios transmembrana acoplados a la proteína G. Se han demostrado *in vitro* varios mecanismos que ocasionan la disfunción inmunitaria de los linfocitos T CD4+ y la reducción en el número de los mismos; éstos incluyen infección directa y destrucción de dichas células por VIH y la eliminación de células infectadas por el sistema inmunitario, así como los efectos indirectos, como el agotamiento inmunitario por la activación celular aberrante y la activación de la muerte celular inducida. Los pacientes con cifras de linfocitos T CD4+ por debajo de

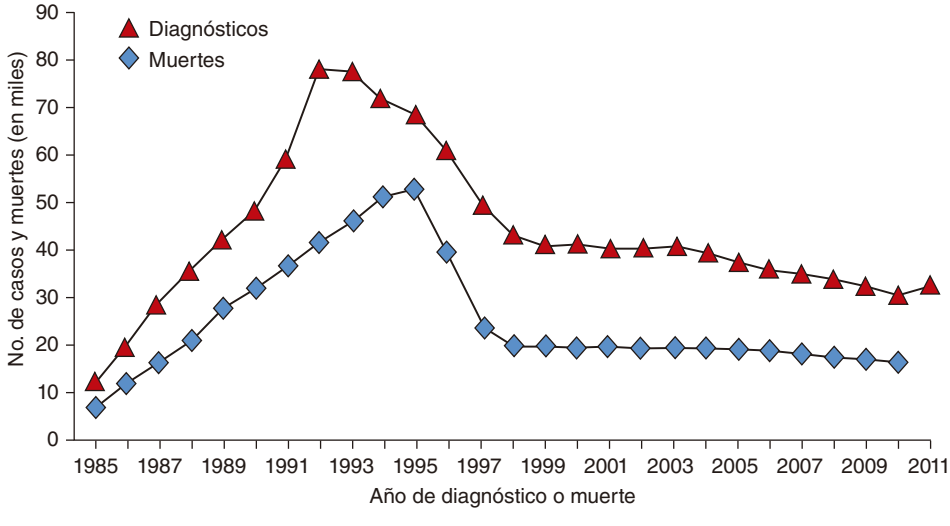


FIGURA 226-16. Número calculado de casos de sida y muertes por sida, Estados Unidos, 1985-2011. *(Tomado del CDC.)*

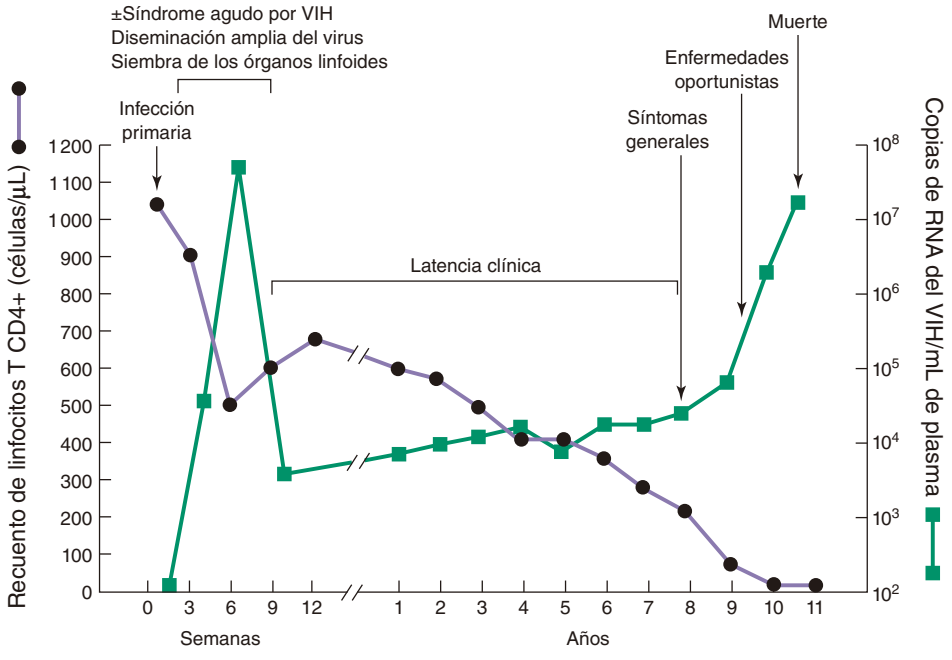


FIGURA 226-17. Evolución típica de individuos infectados con VIH, sin tratamiento. Véase el texto para la descripción de los detalles. *(De G Pantaleo et al.: N Engl J Med 328:327, 1993. Copyright 1993 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.)*

ciertos valores se encuentran en riesgo de desarrollar varias enfermedades oportunistas, en particular las infecciones y neoplasias que definen al sida. Algunas manifestaciones del sida, como el sarcoma de Kaposi y los trastornos neurológicos, no pueden explicarse del todo por los efectos inmunodepresores del VIH, ya que estas complicaciones pueden aparecer antes de que se desarrolle un deterioro inmunitario grave.

Los efectos patógenos del virus y los eventos inmunopatogénicos que se producen durante la evolución del sida se combinan de una forma compleja y heterogénea desde el momento de la infección inicial (primaria) hasta el desarrollo de un estadio avanzado de la enfermedad. Es importante advertir que los mecanismos patógenos del padecimiento causado por el VIH son multifactoriales y multifásicos, además de distintos en las diferentes etapas de la enfermedad.

Por tanto, es esencial tener en cuenta la evolución clínica característica de un individuo infectado por el VIH para apreciar mejor estos fenómenos patógenos **(fig. 226-17)**.

EVENTOS TEMPRANOS EN LA INFECCIÓN POR VIH: INFECCIÓN PRIMARIA Y DISEMINACIÓN INICIAL DEL VIRUS

Con la transmisión mucosa como modelo, los incidentes iniciales (en horas) siguientes a la exposición mucosa a VIH determinan si se establecerá la infección, así como la evolución siguiente a la misma. Aunque la barrera mucosa es relativamente eficaz para limitar el acceso de VIH a los objetivos susceptibles en la lámina propia, el virus puede cruzar la barrera mediante el transporte en las células de Langerhans, un tipo epidérmico de DC justo debajo de la superficie, o a través de rasgaduras microscópicas en la mucosa. Las aberturas significativas en la barrera mucosa, como las que se ven en la enfermedad genital ulcerativa, facilitan la entrada viral y aumentan la eficiencia de la infección. Luego el virus busca los blancos susceptibles, que son sobre todo los linfocitos T CD4+ que pudieran estar dispersos en la mucosa. Esta dispersión espacial de los objetivos representa un obstáculo considerable para el establecimiento de la infección. Tales obstáculos explican la baja eficiencia de la transmisión sexual del VIH (véase "Transmisión sexual", antes). Tanto los linfocitos T CD4+ en reposo como los activados sirven como amplificadores iniciales de la infección. Los linfocitos T CD4+ en reposo son más abundantes, pero los activados producen mayor cantidad de virus. Para que la infección se establezca, la velocidad reproductiva básica (R_0) debe ser mayor o igual a 1; o sea, cada célula infectada debería infectar al menos a una célula más. Una vez que se establece la infección, el virus se replica en las células linfoides de la mucosa, la submucosa y hasta cierto punto en los tejidos linforreticulares que drenan el tejido intestinal. Durante cierto periodo de pocos a varios días, no es posible detectar al virus en el plasma, etapa conocida como fase de "eclipse" de la infección. Conforme el virus se produce en los días a semanas siguientes, se disemina, primero a los ganglios linfáticos regionales y luego a otros compartimientos linfoides, donde tiene acceso fácil a grandes concentraciones de linfocitos TCD4+, lo que permite un brote intenso en la viremia que se detecta con facilidad con los estudios disponibles actualmente **(fig. 226-18)**. Un órgano linfoide importante, el tejido linfoide relacionado con el intestino (GALT, *gut-associated lymphoid tissue*), es un objetivo principal de la infección con VIH y el sitio en el que grandes cantidades de linfocitos T CD4+ (casi siempre células de memoria) se infectan y agotan, tanto por los efectos virales como por la apoptosis relacionada con la activación. Una vez que la replicación viral alcanza este umbral y el virus se disemina, la infección está bien establecida y el proceso es irreversible. Es importante señalar que la infección inicial de células susceptibles puede variar en cierta medida con la vía de infección. Los virus que penetran directamente al torrente sanguíneo a través de sangre o hemoderivados infectados (p. ej., transfusiones, uso de agujas contaminadas para la inyección de drogas, lesión con objetos cortantes, transmisión materno-fetal durante el parto o en la etapa perinatal o relaciones sexuales donde hay suficiente traumatismo para causar hemorragia) probablemente se eliminen de la circulación a través del bazo y de otros órganos linfoides, donde se inician las infecciones focales primarias, seguida de diseminación amplia a través de otros tejidos linfoides, como se describió antes.

Ya se demostró que la transmisión sexual del VIH es resultado de un solo incidente infeccioso y que existe un cuello de botella genético viral para la transmisión. En este aspecto, ciertas características de la envoltura glucoproteínica del virus tienen una influencia sustancial en la transmisión, al menos de los subtipos A y C del virus. Los virus que causan la transmisión, a menudo denominados "virus fundadores", casi siempre están muy poco representados en la viremia circulante del sujeto transmisor y son virus menos diversos, con secuencias de firma que incluyen secuencias asa V1-V2 más cortas y menos sitios anticipados para la glucosilación ligada a N en relación con las variantes circulantes principales. Por lo general, estos virus corresponden casi en forma exclusiva a la cepa R5 y por lo general son susceptibles a la neutralización por los anticuerpos del sujeto transmisor. Una vez que la replicación avanza en el sujeto infectado, el virus fundador diverge y acumula sitios de glucosilación, por lo que se vuelve cada vez más resistente a la neutralización **(fig. 226-19)**.

El brote agudo de viremia y la extensa diseminación del virus en la infección primaria puede acompañarse de un *síndrome agudo por VIH* que se presenta con magnitud variable en ~50% de los individuos con infección primaria (véase adelante). Este síndrome casi siempre se relaciona con viremia elevada, medida en millones de copias de RNA del VIH por mililitro de plasma, y que dura varias semanas. Los síntomas se parecen a los de una mononucleosis aguda y guardan buena correlación con la existencia de la viremia. Es muy probable que la mayoría de los pacientes tengan cierto grado de viremia durante la infección primaria, que favorece la diseminación del virus por el tejido linfoide, aunque estén asintomáticos o no recuerden haber sufrido síntomas. Parece que el grado inicial de la viremia en la infección primaria por el VIH no determina necesariamente la velocidad de progresión de la enfermedad; sin embargo, la consecución de un nivel estable de viremia pasado cerca de un año aparentemente guarda una correlación con la velocidad a la que progresa la enfermedad en el paciente no tratado. Los niveles altos de viremia que se encuentran en muchos pacientes con infección aguda se correlacionan con una probabilidad más alta de transmitir el virus a través de diversas vías que incluyen la sexual, uso compartido de jeringas y agujas, durante el parto, perinatal o por lactancia.

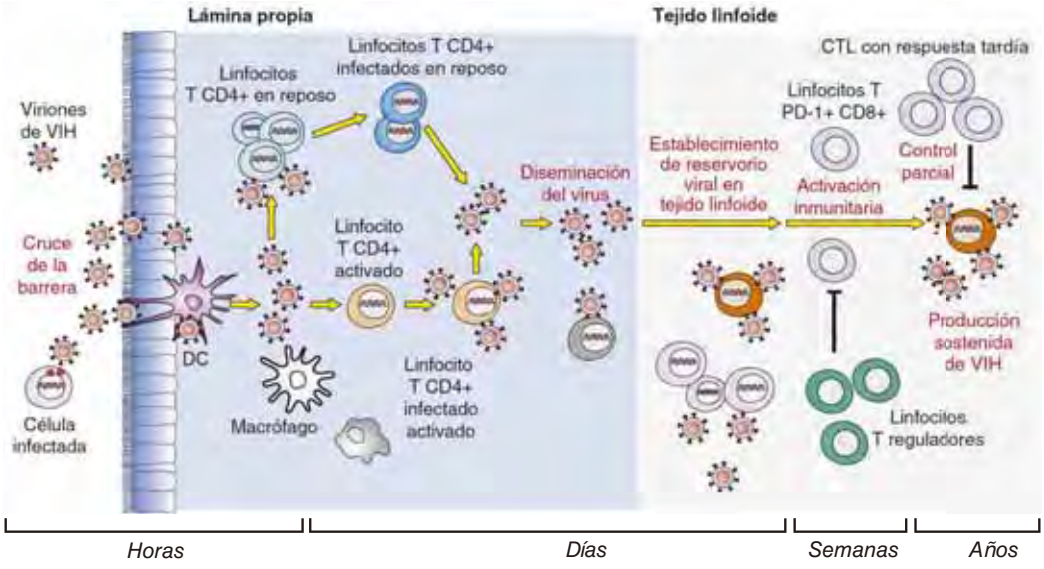


FIGURA 226-18. Resumen de eventos iniciales en la infección por VIH. Véase el texto para obtener una descripción detallada. CTL, linfocitos T citolíticos; VIH, virus de inmunodeficiencia humana. *(Adaptado a partir de AT Haase: Nat Rev Immunol 5:783, 2005.)*

ESTABLECIMIENTO DE LA INFECCIÓN CRÓNICA Y PERSISTENTE

Persistencia de replicación viral La infección por el VIH es relativamente única en el marco de las infecciones virales humanas por el hecho de que, a pesar de las enérgicas respuestas de la inmunidad humoral y celular que se desencadenan tras la infección primaria (véase "Respuesta inmunitaria a VIH", más adelante), el virus no es eliminado totalmente del organismo, por el contrario, parece desarrollarse mejor gracias a la activación inmunitaria.

En cambio, se desarrolla una infección crónica que se mantiene con diversos grados de replicación del virus durante una mediana de aproximadamente 10 años antes de que el sujeto manifieste una enfermedad clínica (véase "Enfermedad avanzada por VIH" más adelante). Es este estado crónico de la infección lo que resulta característico de la enfermedad por el VIH. Durante toda la evolución, a menudo prolongada, de la infección crónica, se puede identificar casi invariablemente la replicación viral en los pacientes no tratados, mediante pruebas disponibles de gran sensibilidad que cuantifican el número de copias de RNA del VIH por mililitro de plasma. La concentración de virus puede variar en forma importante entre los pacientes no tratados, con un rango que va desde varios miles a unos pocos millones de copias por mililitro de plasma. Estudios recientes con técnicas moleculares de alta sensibilidad han demostrado que incluso en pacientes en los cuales se suprime la viremia plasmática por debajo del límite detectable (límite más bajo, 20 a 50 copias de RNA de VIH/mL dependiendo del fabricante) como consecuencia del tratamiento con antirretrovirales, existe una replicación viral baja, pero continua. Con muy pocas excepciones, en otras infecciones virales humanas, si el hospedador sobrevive, el virus se elimina por completo del cuerpo y se desarrolla un estado de inmunidad contra la infección subsiguiente. Es raro que el VIH mate al hospedador durante la infección primaria. Ciertos virus, como el HSV **(cap. 216)** no se eliminan por completo después de la infección, sino que más bien entran en un estado de latencia; en estos casos, dicho estado se acompaña de una latencia microbiológica. No es esto lo que sucede en el caso de la infección por el VIH como se describió antes. También puede observarse la cronicidad acompañada de una replicación persistente del virus en ciertos casos de infección por el HBV y HCV **(cap. 362)**; sin embargo, en estas infecciones, el sistema inmunitario no es la diana del virus.

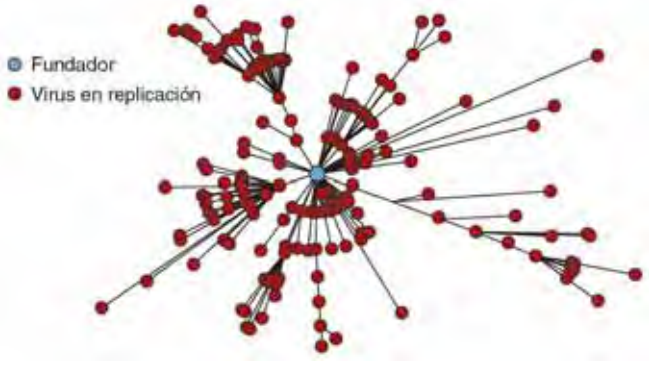


FIGURA 226-19. Conforme el VIH diverge del virus fundador hacia el virus con replicación crónica, acumula sitios para glucosilación vinculados con N. Véase el texto para obtener una descripción detallada. *(Adaptado a partir de CA Derdeyn et al.: Science 303:2019, 2004; B Chohan et al.: J Virol 79:6528, 2005; y BF Keele et al.: Proc Natl Acad Sci USA 105;7552, 2008.)*

Evasión del VIH del control del sistema inmunitario La capacidad del VIH para evadir la eliminación y el control por el sistema inmunitario es inherente al establecimiento de la cronicidad de la infección por el virus. Existen diversos mecanismos por medio de los cuales el virus logra evadirse. Un aspecto fundamental es el establecimiento de un nivel sostenido de replicación, asociado con la generación de diversidad viral por medio de mutaciones y de recombinaciones, lo que proporciona un mecanismo para evadir el control y eliminación por acción del sistema inmunitario. La selección de mutantes que escapan al control de los linfocitos T citolíticos (CTL, *cytolytic T lymphocytes*) CD8+ es un aspecto crítico para la propagación y progresión de la infección por VIH. La tasa elevada de replicación del virus y su mutación sostenida contribuyen a la incapacidad del anticuerpo neutralizante para frenar a la "cuasiespecie" del virus que se encuentra en un individuo en un momento determinado. Los análisis extensos de los aislados secuenciales de VIH y de las respuestas del hospedador demostraron que el escape viral de los epitopos del linfocito B y los linfocitos T CD8+ ocurre en una fase temprana de la infección y permite al virus mantenerse un paso adelante de las respuestas inmunitarias efectivas. Además, las clonas de CTL CD8+ que se expanden en grado importante durante la infección primaria por el VIH, y que representan probablemente a las clonas de alta afinidad que cabría esperar fueran las más eficientes para eliminar a las células infectadas por el virus; sin embargo, la restricción por lo general es incompleta ya que la replicación viral persiste en niveles relativamente altos en la mayoría de los individuos. Además del escape viral de los CTL a través de tasas altas de mutación se cree que las clonas inicialmente expandidas pueden haberse eliminado a causa de la exposición abrumadora a los antígenos virales durante la explosión inicial de la viremia, de manera semejante a lo que sucede con el agotamiento de las CTL CD8+ que se ha informado en el modelo murino de infección por el virus de la coriomeningitis linfocitaria (LCMV, *lymphocytic choriomeningitis virus*). Estudios recientes indican que el agotamiento de las células T CD8+ específicas para VIH durante la activación inmunitaria prolongada se asocia con la expresión de receptores inhibidores como la molécula 1 de muerte programada (PD, *programmed death*)

(de la familia de moléculas B7-CD28) así como a la pérdida de polirreactividad y capacidad proliferativa. Un mecanismo adicional que contribuye a la evasión del VIH es la regulación negativa de moléculas HLA clase I sobre la superficie de las células infectadas, por las proteínas virales Nef, Tat y Vpu, lo que da como resultado una pérdida de la capacidad de reconocimiento y destrucción de las células blanco infectadas por las células CD8+ CTL. Aunque esta inhibición de las moléculas HLA de la clase I favorecería que los linfocitos citolíticos naturales (NK, *natural killer*) eliminaran a las células infectadas por el VIH, este último mecanismo no parece tener eficacia para lograr el objetivo señalado (véase más adelante).

El principal objetivo de los anticuerpos neutralizantes de VIH son las proteínas de envoltura gp120 y gp41. El VIH emplea tres mecanismos para evitar las respuestas de neutralización: hipervariabilidad en la secuencia primaria de la envoltura, glucosilación de la envoltura y ocultamiento conformacional de los epitopos de neutralización. Varios estudios acerca de la respuesta inmunitaria humoral desde las etapas tempranas después de la infección primaria indican que el virus muta en forma constante para escapar a la respuesta de los anticuerpos emergentes, de tal manera que los anticuerpos que se generan de manera secuencial ya no son capaces de neutralizar el virus autólogo. *Los anticuerpos ampliamente neutralizantes* capaces de neutralizar un rango amplio de aislados de VIH *in vitro*, se presentan en sólo 20% de los individuos infectados por el VIH, y cuando aparecen, se requiere dos a tres años de infección con replicación continua del virus para aumentar la maduración de la afinidad de los anticuerpos. Por desgracia, para cuando los anticuerpos neutralizantes amplios están formados, son ineficaces para contener la replicación viral en el paciente. La viremia persistente también da como resultado el agotamiento de los linfocitos B en forma similar a lo que ocurre con los linfocitos T CD4+, lo que contribuye a una respuesta inmunitaria humoral cada vez más defectuosa hacia el VIH.

La ayuda de los linfocitos T CD4+ es de importancia crítica para conservar la integridad de las reacciones inmunitarias específicas del antígeno, con mediación tanto humoral como celular. El VIH infecta sobre todo a los linfocitos T CD4+ que le son específicos, de modo que la pérdida de estas reacciones celulares particulares contra el virus tiene consecuencias negativas potencialmente profundas sobre el control inmunitario de la replicación viral. Además, esta pérdida ocurre en etapas tempranas de la evolución de la infección, y estudios en animales indican que 40 a 70% de todos los linfocitos T CD4+ de memoria en GALT se eliminan durante la infección aguda. Otro método de las células infectadas con VIH para escapar de la eliminación por las CTL CD8+ es el secuestro de células infectadas en sitios con privilegios inmunitarios, como el sistema nervioso central (SNC).

Por último, gracias a que el VIH evita ser depurado durante la infección primaria, se puede formar un gran fondo de reserva de células en estado de infección latente que no pueden ser eliminadas por los CTL específicos del virus o por ART (véase más adelante). Por ello, a pesar de la potente respuesta inmunitaria y de la intensa regulación negativa de la replicación viral que sigue a la infección primaria, el VIH consigue crear un estado de infección crónica con un grado variable de replicación viral persistente. En la mayor parte de los casos, el paciente evoluciona durante este periodo desde la fase de infección primaria aguda a un estado relativamente prolongado de latencia clínica o actividad latente de la afección (véase más adelante).

Reservorios del VIH: obstáculo para la erradicación del virus Prácticamente todos los individuos infectados por el VIH, incluso quienes reciben cART poseen una reserva de linfocitos T CD4+ en reposo en un estado de infección latente y dicha reserva probablemente actúa al menos como un componente del reservorio viral persistente. La latencia posintegración en estas células consiste en que el provirus VIH se integra en el genoma de la célula y puede permanecer en este estado hasta que la señal de activación impulse la expresión de los VIH transcritos y en último término los virus con poder de replicación. Esta forma de latencia debe distinguirse de la latencia que ocurre antes de la integración cuando el VIH penetra en el interior de un linfocito T CD4+ en reposo y, en ausencia de una señal de activación, la transcripción inversa del genoma del VIH es limitada y el DNA proviral que resulta no es capaz de integrarse al genoma de la célula hospedadora. Este periodo de latencia preintegración puede durar horas o días y si no se envía una señal de activación a la célula, el DNA proviral pierde su capacidad para iniciar una infección productiva. Si estas células son activadas, la transcripción inversa sigue adelante hasta completarse y el virus continúa su ciclo de replicación (véase antes en este capítulo y en la **fig. 226-20**). La reserva de células que se encuentran en estado de latencia posintegración se establece en forma precoz durante el curso de la infección primaria. A pesar de la supresión de la viremia a <50 copias de RNA del VIH/mL hasta por cinco años mediante combinaciones potentes de diversos antirretrovirales, la reserva de células con infección latente persiste y puede dar lugar a virus capaces de replicarse. Estudios con modelos de proyección de curvas de disminución han calculado que en situaciones de supresión prolongada, se necesitarían desde pocos a varios años para que las células infectadas remanentes se eliminen por completo. No se ha documentado que esto ocurra en forma espontánea en ningún paciente quizá tal vez porque el reservorio de virus latente se repone nuevamente durante rebotes detectables menores de replicación viral que pueden ocurrir en forma intermitente, durante los niveles bajos de replicación viral persistente que los hace indetectables (véase más adelante) (fig. 226-20), incluso en pacientes en quienes en su mayor parte se tratan de manera exitosa. Pueden existir reservorios de células infectadas con VIH, latentes o en otro estado, en varios compartimientos, incluidos tejido linfoide, sangre periférica y SNC (tal vez en las células del linaje de monocitos/macrófagos), así como en otros sitios aún no identificados. En los últimos años se han realizado intentos para eliminar el VIH en los reservorios virales latentes con el empleo de fármacos que estimulan a los linfocitos T CD4+ en reposo durante la evolución del tratamiento antirretroviral; sin embargo, tales intentos no han tenido éxito. Así, este reservorio persistente de células infectadas en varias etapas de latencia y con cifras bajas de replicación viral persistente es el principal obstáculo para la erradicación del virus en individuos infectados, pese a los resultados clínicos favorables que se han obtenido con el tratamiento antirretroviral.

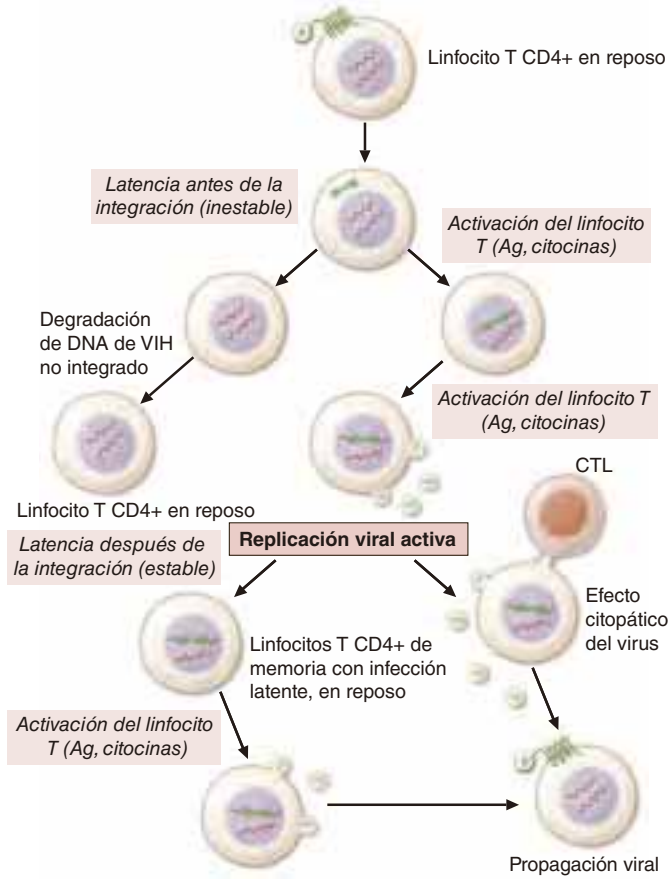


FIGURA 226-20. Generación de linfocitos T CD4+ en reposo, con infección latente, en pacientes infectados por el VIH. Véanse los detalles en el texto. Ag, antígeno; CTL, linfocitos T citolíticos. *(Cortesía de TW Chun; con autorización.)*

Dinámica viral La dinámica de la replicación y el recambio de los virus se han cuantificado en estudios clínicos usando modelos matemáticos sobre un fondo de inhibición de la transcriptasa inversa y la proteasa en individuos infectados por el VIH. El tratamiento con tales fármacos dio por resultado una declinación precipitada en el nivel de la concentración plasmática del virus, que de manera característica se redujo en bastante más de 90% en un plazo de dos semanas. La cantidad de linfocitos T CD4+ en la sangre se incrementó de manera concurrente, lo que sugirió que la muerte de estas células guardaba una relación directa con la magnitud de la replicación viral.

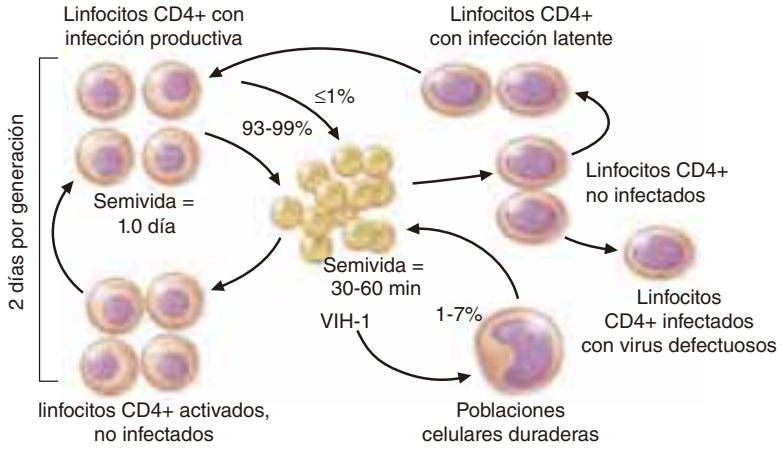


FIGURA 226-21. Dinámica de la infección por el VIH *in vivo*. Véanse los detalles en el texto. *(De AS Perelson et al.: Science 271:1582, 1996.)*

Sin embargo, generalmente se acepta que un componente importante del incremento temprano en la cantidad de linfocitos T CD4+ después de iniciado el tratamiento se debe a la redistribución celular hacia la sangre periférica desde otros compartimientos corporales como consecuencia de alteraciones en la activación del sistema inmunitario. Se concluyó, con base en el modelo de la cinética de la declinación viral y la aparición de mutantes resistentes durante el tratamiento, que 93 a 99% de los virus circulantes se habían originado en linfocitos T CD4+ recién infectados y de recambio rápido y que entre 1 y 7%, aproximadamente, de estos virus lo habían hecho en células que vivían más tiempo, como los monocitos/macrófagos. Una cantidad insignificante de estos virus se había originado en el reservorio de células infectadas de forma latente **(fig. 226-21)**. Se determinó, del mismo modo, que la vida media del virión circulante duraba entre 30 y 60 min y que la de las células infectadas de manera productiva era de un día. Dados los niveles relativamente sostenidos de las concentraciones plasmáticas de los virus y las células infectadas, se tiene la impresión de que cada día se producen y eliminan de la circulación cantidades extremadamente grandes del virus (casi 10^{10} y 10^{11} viriones). Por añadidura, los datos disponibles sugieren que la duración mínima del ciclo de replicación del VIH-1 *in vivo* es de unos dos días. Otros estudios han demostrado que la disminución de la viremia resultante del tratamiento antirretroviral guarda una correlación estrecha con la reducción de la replicación viral en los ganglios linfáticos, lo que confirma de manera más contundente que el tejido linfoide es el sitio principal de la replicación del VIH y también el origen principal de la viremia.

El nivel de la viremia estable, llamado *nivel basal* viral, en aproximadamente un año tiene implicaciones pronósticas importantes sobre la progresión de la enfermedad por VIH en pacientes no tratados. Se ha demostrado que las personas con infección por el VIH que tienen un nivel basal viral bajo al cabo de seis meses a un año progresan al sida mucho más lentamente que quienes tienen un nivel basal viral mucho mayor en ese momento **(fig. 226-22)**.

Latencia clínica en comparación con latencia microbiológica Con excepción de los pacientes que no progresan a largo plazo (véase "Sobrevivientes a largo plazo y pacientes que no progresan a largo plazo" más adelante), el contenido de linfocitos T CD4+ en la sangre disminuye de manera sostenida en quienes se encuentran infectados por el VIH. La reducción de los linfocitos T CD4+ puede ser gradual o repentina y en este último caso suele reflejar un pico significativo en las concentraciones de la viremia en plasma. La mayor parte de los pacientes se encuentra totalmente asintomática mientras está ocurriendo esta declinación progresiva (véase más adelante) y suele decirse que se hallan en un estado de *latencia clínica*. Sin embargo, este término es engañoso; no se refiere a la latencia de la enfermedad, puesto que el progreso es por lo general inexorable durante este periodo. Más aún, la latencia clínica no debe confundirse con la latencia microbiológica, puesto que existe una replicación del virus manifestada por la viremia de bajo nivel en la gran mayoría de los enfermos durante el periodo de latencia clínica. Incluso en los raros individuos que tienen menos de 50 copias de RNA del VIH/mL sin recibir tratamiento, virtualmente siempre existe cierto grado de replicación viral sostenida.

ENFERMEDAD AVANZADA POR VIH

En los pacientes no tratados o en los que el tratamiento no ha controlado en forma adecuada la replicación viral, tras un periodo variable que habitualmente se mide en años, el número de linfocitos T CD4+ desciende por debajo de un nivel crítico (<200 células/μL) y la persona se vuelve muy vulnerable a las infecciones oportunistas (fig. 226-17). Por tal motivo, la definición de los casos de sida fue modificada por los CDC para que incluyera también a los individuos de cinco años de edad o mayores con infección por el VIH que tienen un recuento de linfocitos T CD4+ por debajo de dicho nivel (cuadro 226-2). Los pacientes pueden tener síntomas y signos generales o pueden sufrir una enfermedad oportunista repentina sin ningún síntoma anterior, aunque esta última situación es excepcional. La disminución de los linfocitos T CD4+ continúa siendo progresiva e incesante en esta fase. No es raro que el recuento de los linfocitos T CD4+ descienda hasta cifras de tan sólo 10/μL o que llegue incluso a cero. En países donde el tratamiento antirretroviral, la profilaxia y tratamiento de infecciones oportunistas se encuentran fácilmente disponibles para tales pacientes, la sobrevida se incrementa en forma espectacular incluso en etapas avanzadas de la enfermedad. Por el contrario, los pacientes no tratados que progresan a la forma más grave de inmunodeficiencia por lo general fallecen por infecciones oportunistas o por neoplasias (véase más adelante).

SOBREVIVIENTES A LARGO PLAZO Y PACIENTES QUE NO PROGRESAN A LARGO PLAZO

Es importante distinguir entre los términos *sobrevivientes a largo plazo* y *pacientes que no progresan a largo plazo.* Los pertenecientes a este último grupo son, por definición, sobrevivientes a largo plazo; sin embargo, no siempre sucede lo contrario. Las predicciones de un estudio que se anticipó a la disponibilidad del tratamiento antirretroviral eficaz permitieron calcular que cerca de 13% de los varones homosexuales y bisexuales que se infectaron a edad temprana se conservan libres del sida clínico durante más de 20 años. Es probable que muchas de estas personas hayan tenido progresión en el grado de inmunodeficiencia, pero ciertamente sobrevivieron por un periodo considerable. Con el advenimiento del tratamiento antirretroviral eficaz, la sobrevida de las personas infectadas con VIH ha aumentado en forma drástica. Al principio de la epidemia de sida, antes de que hubiera tratamiento, si un paciente se presentaba con una infección oportunista que pusiera en peligro su vida, la mediana de sobrevida era 26 semanas desde el momento de la presentación. Hoy en día, un sujeto de 20 años de edad infectado con VIH en un país de ingresos elevados que recibe tratamiento apropiado con cART puede esperar vivir al menos 50 años, según las proyecciones del modelo matemático. En presencia de cART, la sobrevida de largo plazo es cada vez más frecuente. Las defini-

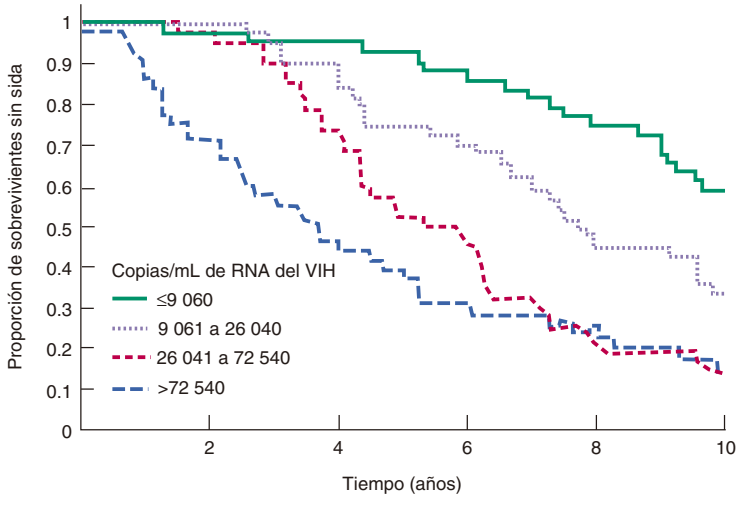


FIGURA 226-22. Relación entre las concentraciones de virus y la velocidad de progresión de la enfermedad. Curvas de Kaplan-Meier sobre la sobrevida libre de sida estratificadas según los grupos de RNA del VIH-1 (en copias/mL). *(Tomado de JW Mellors et al.: Science 272:1167, 1996.)*

ciones de sujetos sin progreso en el largo plazo han variado mucho con los años, por lo que esos individuos forman un grupo heterogéneo. Los sujetos sin progresión de largo plazo se describieron por primera vez en los años 1990.

Originalmente, los que se clasificaban en este grupo eran los que habían estado infectados por el VIH durante un largo periodo (10 años o más), que tenían recuentos estables de linfocitos T CD4+ dentro de límites normales durante varios años y que no habían recibido tratamiento retroviral. Entre 5 a 15% de las personas infectadas con VIH quedaron en esta categoría más amplia de sujetos sin progresión. Sin embargo, este grupo era bastante heterogéneo y con el tiempo, un porcentaje significativo de estas personas que tuvieron progresión, al final necesitaron tratamiento. En este grupo amplio se identificó un subgrupo mucho más pequeño de testigos "élite" o sin progresión; constituían 1% de las personas infectadas con VIH. Por definición, el grupo testigo élite tiene viremia extremadamente baja y cifras normales de linfocitos T CD4+. Vale la pena señalar que algunas de sus respuestas inmunitarias específicas contra VIH son sólidas y muy superiores a las de los sujetos infectados con progresión. En este grupo testigo élite, ciertos haplotipos HLA clase I tienen una representación exagerada, sobre todo HLA B57-01 y HLA B27-05. Fuera del subgrupo de testigos élite, está demostrado que varios factores genéticos más participan en mayor o menor medida en el control de la replicación viral y por tanto, en la velocidad de progresión de la enfermedad por VIH (véase "Factores genéticos en la patogenia de VIH", más adelante).

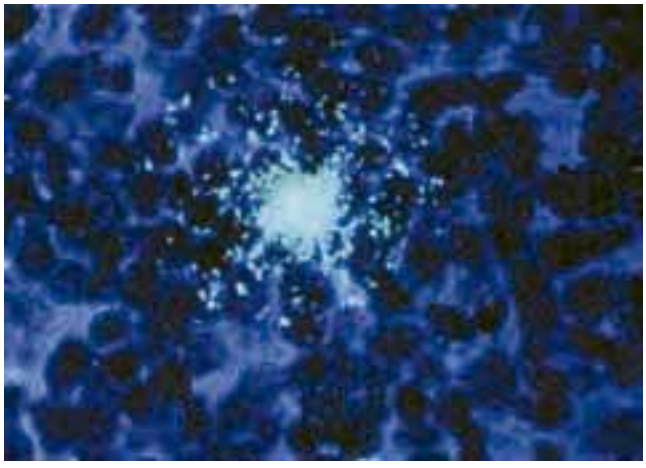


FIGURA 226-23. VIH en el ganglio linfático de un individuo infectado. Una célula infectada con VIH expresa RNA de VIH detectado por hibridación *in situ* con el empleo de una sonda molecular radiomarcada. Original ×500. *(Adaptado de G Pantaleo, AS Fauci et al.: Nature 362:355, 1993.)*

ÓRGANOS LINFOIDES Y PATOGENIA DE LA INFECCIÓN POR VIH

Sin importar la vía de entrada del VIH a la célula, los tejidos linfoides son los sitios anatómicos principales para el establecimiento de la infección por este virus y para su propagación. A pesar del empleo de mediciones de la viremia para determinar la magnitud de la actividad patológica, la replicación del virus ocurre sobre todo en el tejido linfoide y no en la sangre; de hecho, la magnitud de la concentración plasmática (viremia) del virus refleja directamente su producción en el tejido linfoide.

Algunos pacientes presentan adenopatías linfáticas, generalizadas y progresivas, en las primeras etapas de la infección; otros muestran adenopatías transitorias de intensidad variable. Las adenopatías reflejan la activación celular y la respuesta inmunitaria del tejido linfoide frente al virus y en general se caracterizan por una hiperplasia folicular o de los centros germinales. La afección ganglionar es un denominador común de prácticamente todos los pacientes con infección por el VIH, incluso de aquellos que no tienen adenopatías fácilmente detectables.

El examen simultáneo del tejido linfoide y la sangre periférica en pacientes y monos durante las diversas etapas de las infecciones por VIH y SIV, respectivamente, ha arrojado mucha luz sobre la patogenia de la enfermedad por el VIH. En la mayor parte de los estudios originales en seres humanos, los ganglios linfáticos periféricos se utilizaron en forma predominante como la fuente de tejido linfoide. Estudios más recientes en simios y seres humanos se han dirigido a GALT, donde ocurre el brote inicial de replicación en asociación con una reducción notable en el número de linfocitos T CD4+. En estudios detallados en tejidos de ganglios linfáticos periféricos, con el empleo de la combinación de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) para DNA de VIH y RNA de VIH en tejidos y plasma, hibridación *in situ* para RNA de VIH y la microscopia electrónica y de luz ha surgido la siguiente información. Durante la infección aguda por VIH como resultado de transmisión a través de mucosas, la replicación del virus se amplifica en forma progresiva desde células dispersas en la lámina propia a los tejidos linfoides que drenan la zona lo que lleva a tasas elevadas de viremia plasmática. El GALT participa de forma importante en la amplificación de la replicación viral con diseminación del virus a tejido linfoide periférico. Ocurre un grado profundo de activación celular (véase más adelante) que se refleja en la hiperplasia de los centros germinales y foliculares. En este momento se encuentran virones extracelulares atrapados en cantidades copiosas en las ramas de las células dendríticas foliculares (FDC, *follicular dendritic cells*) en los centros germinales de los ganglios linfáticos. Los virones que cuentan con componentes de complemento ligados en sus superficies se unen a la superficie de las FDC a través de las interacciones con los receptores del complemento y posiblemente a través de los receptores Fc que se unen a los anticuerpos que están unidos a los virones. La hibridación *in situ* revela la expresión del virus en las células individuales del área paracortical y, en menor grado, del centro germinativo **(fig. 226-23)**. La persistencia de virus atrapados después de la transición entre la infección aguda y la crónica refleja, probablemente, un estado sostenido por medio del cual el virus atrapado cambia y queda remplazado por nuevos virones, que se producen de manera continua en mayor o menor grado en cada paciente de manera particular. Los virus atrapados, ya sea la totalidad del virión o la cubierta vacía, sirve como activador continuo de los linfocitos T CD4+, lo que favorece la replicación viral.

Durante el estadio precoz de la enfermedad por el VIH, la estructura de los centros germinales está conservada en general y llega incluso a ofrecer un aspecto hiperplásico por la proliferación celular local (por linfocitos B en su mayor parte) y al reclutamiento en los ganglios de linfocitos B y linfocitos T CD4+ especializados denominados linfocitos T foliculares cooperadores (TF_H) en centros germinales prominentes. Por microscopia electrónica puede verse a los virones extracelulares adheridos a las expansiones de las FDC. La función normal de las FDC consiste en atrapar a los antígenos y presentarlos a los linfocitos B, y que junto con la participación de las células TF_H promueven la aparición de los linfocitos B de memoria. Pero en el caso del VIH, los virones atrapados sirven de estímulo persistente para la activación celular y dan lugar a la secreción de citocinas proinflamatorias como la interleucina (IL) 1β, el factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) α, INF-γ y la IL-6, que pueden regular positivamente la replicación viral en las células infectadas (véase más adelante) y disminuir la eficacia de la respuesta inmunitaria contra el virus. Los linfocitos T CD4+ que emigran al interior del centro germinal para ayudar a los linfocitos B a desarrollar una respuesta inmunitaria específica contra el VIH son, por tanto, vulnerables a la infección por esos virones atrapados. Así, en la infección por el VIH, el funcionamiento normal del sistema inmunitario, que contribuye a eliminar los virus y a crear una respuesta inmunitaria específica, también puede tener consecuencias nocivas.

Conforme la enfermedad progresa, la estructura de los centros germinales comienza a desmoronarse. Con el microscopio confocal se hace evidente la destrucción de la célula reticular fibroblástica (FRC, *fibroblastic reticular cell*), así como las redes de FDC en la zona de linfocitos T y en la zona folicular de linfocitos B respectivamente, así como también una ausencia para generar nuevas células vírgenes. Siguen sin estar claros los mecanismos de la muerte de las FDC pero se cree que están asociados con depósitos de colágena que inducen fibrosis y con pérdida en la producción de citocinas como IL-7 y linfotoxina-α que resultan críticas para el mantenimiento del tejido linfoide y los linfocitos que lo constituyen. Conforme la enfermedad progresa y alcanza un estadio avanzado, se produce una destrucción completa de la estructura de los centros germinales acompañada por la desaparición del entramado de las FRC y de las FDC. En este momento, los ganglios están "quemados". Esta destrucción del tejido linfoide complica la inmunodeficiencia de la enfermedad por el VIH y contribuye tanto a la incapacidad para controlar la replicación del VIH (que suele conducir a concentraciones elevadas del virus en el plasma en el paciente que no ha recibido tratamiento o que ha sido inadecuado) y a la incapacidad para desarrollar una respuesta inmunitaria suficiente para frenar el ataque de los patógenos oportunistas. En la **figura 226-24** se ilustran los acontecimientos que ocurren desde la infección primaria hasta la destrucción en última instancia del sistema inmunitario. En fechas recientes, estudios en primates no humanos y algunos estudios en seres humanos, examinaron el GALT en varias etapas de la enfermedad por VIH. En

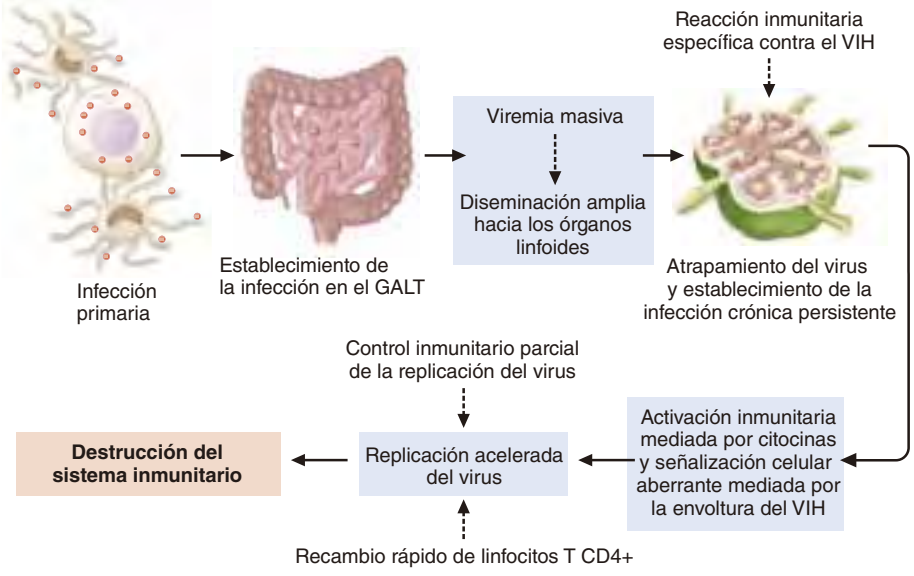


FIGURA 226-24. Fenómenos que se producen como consecuencia de la infección primaria por el VIH pasando por la aparición de la infección persistente crónica hasta la destrucción final del sistema inmunitario. Véanse los detalles en el texto. CTL, linfocitos T citolíticos; GALT, tejido linfoide intestinal.

el GALT, el nivel basal de activación combinado con la activación celular medido por el virus dio origen a la infección y eliminación de casi 50 a 90% de los linfocitos T CD4+ en el intestino. La extensión de este daño temprano al GALT, que incluye un componente mayor del tejido linfoide en el cuerpo, participa para establecer la potencial recuperación inmunitaria del subgrupo de linfocitos de memoria.

ACTIVACIÓN INMUNITARIA, INFLAMACIÓN Y PATOGENIA DE LA INFECCIÓN POR VIH

La activación del sistema inmunitario y niveles variables de inflamación son componentes esenciales de cualquier reacción inmunitaria a un antígeno extraño. Sin embargo, la activación inmunitaria y la inflamación, que pueden considerarse anormales en los sujetos infectados con VIH, tienen una función crucial en la patogenia de la enfermedad por VIH y otros trastornos crónicos vinculados con ésta. La activación inmunitaria y la inflamación en personas con VIH contribuyen de manera sustancial a 1) la replicación de VIH, 2) la inducción de la disfunción inmunitaria y 3) la mayor incidencia de trastornos crónicos relacionados con la activación inmunitaria persistente y la inflamación **(cuadro 226-4)**.

INDUCCIÓN DE LA REPLICACIÓN DE VIH POR ACTIVACIÓN INMUNITARIA ANORMAL El sistema inmunitario normalmente se encuentra en un estado homeostático, en espera de las perturbaciones producidas por los estímulos antigénicos extraños. Una vez que la reacción inmunitaria hace frente a un antígeno y lo ha eliminado, vuelve a su estado relativamente latente **(cap. 372e)**. Por lo general, esto no sucede así en la infección por VIH, en la que sin tratamiento, la replicación viral siempre es persistente, con muy pocas excepciones, y la activación inmunitaria es persistente. El VIH se replica de manera más eficiente en linfocitos T CD4+ activados; en la infección por VIH, la activación crónica brinda a la célula los sustratos necesarios para la replicación viral persistente durante toda la evolución de la enfermedad, sobre todo en pacientes no tratados y en grados variables, incluso en ciertas personas que reciben cART cuya viremia se suprime por debajo del nivel detectable con pruebas estándar. Desde el punto de vista virológico, aunque los linfocitos CD4+ pueden estar infectados con VIH, la transcripción inversa, integración y diseminación viral son mucho más eficientes en las células activadas. Asimismo, la activación celular induce la expresión del virus en las células con infección latente. En esencia, la activación inmunitaria y la inflamación proporcionan los mecanismos que impulsan la replicación de VIH. Además de los factores endógenos, entre ellos las citocinas, otros factores exógenos, como diversos microorganismos relacionados con la activación celular incrementada, pueden fomentar la replicación del VIH y, por este motivo, tener efectos de importancia sobre la patogenia de este virus. La coinfección *in vivo* o *in vitro* con una gama de virus, como HSV de los tipos 1 y 2, citomegalovirus (CMV), herpesvirus humano (HHV, *human herpesvirus*) 6, virus de Epstein-Barr (EBV, *Epstein Barr virus*), HBV, adenovirus y HTLV-I han demostrado que pueden incrementar la expresión del VIH. Por añadidura, se demostró que la infestación por ciertos nematodos se acompaña de un incremento del estado de activación inmunitaria que facilita la replicación de este virus; la desparasitación del hospedador infestado reduce la magnitud de la viremia. Dos enfermedades de importancia global extraordinaria para la salud, el paludismo y la tuberculosis (TB) han mostrado incrementar la carga viral de VIH en individuos con infección dual. A nivel global, *Mycobacterium tuberculosis* es el microorganismo infeccioso oportunista más frecuente para las personas infectadas por el VIH **(cap. 202)**. Además de que los pacientes infectados por este virus tienen una mayor tendencia a desarrollar tuberculosis, se demostró que la TB activa puede acelerar la evolución del proceso infeccioso causado por el VIH. Asimismo, se documentó que la magnitud de la viremia es muy elevada en los sujetos que experimentan TB activa, en comparación con los niveles previos a la tuberculosis y los observados después del tratamiento de ésta con buenos resultados. Esta situación es similar en la interacción entre VIH y parásitos del paludismo **(cap. 248)**. La infección aguda por VIH en individuos infectados con *Plasmodium falciparum* incrementa la carga viral, en tanto que el tratamiento eficaz contra el paludismo la reduce.

TRASLOCACIÓN MICROBIANA Y ACTIVACIÓN INMUNITARIA PERSISTENTE Un mecanismo propuesto de activación inmunitaria persistente implica la interrupción de la barrera mucosa en el intestino por la replicación de VIH y la alteración del tejido linfoide submucoso. Como resultado de esta irrupción, aumentan los productos, sobre todo el lipopolisacárido (LPS), de las bacterias que se trasladan desde la luz intestinal a través de la mucosa dañada y a la circulación, lo que induce una activación inmunitaria sistémica e inflamación persistentes. Este efecto puede perdurar incluso después que la carga viral se reduce a <50 copias/mL con el cART. Se cree que la deficiencia en el GALT de los linfocitos T productores de IL-17, encargados de la defensa contra las bacterias extracelulares y hongos, también contribuye a la patogenia del VIH.

LA ACTIVACIÓN INMUNITARIA E INFLAMACIÓN PERSISTENTES INDUCEN DISFUNCIÓN INMUNITARIA El estado activado en la infección por VIH se refleja por la hiperactivación de los linfocitos B que causa hipergammaglobulinemia; aumento del recambio de linfocitos; activación de monocitos; expresión de los marcadores de la activación en los linfocitos T CD4+ y CD8+; aumento de la apoptosis celular relacionada con la activación aumentada; hiperplasia de ganglios linfáticos, sobre todo en fases tempranas de la enfermedad; aumento en la secreción de citocinas proinflamatorias, en especial IL-6; elevación en la concentración de proteína C reactiva de alta sensibilidad, fibrinógeno, dímero D, neopterina, microglobulina-β_2, interferón lábil al ácido, receptores (R) solubles para IL-2, sTNFR, sCD27 y sCD40L; y fenómenos autoinmunitarios (véase "Fenómenos autoinmunitarios", más adelante). Incluso en ausencia de infección directa de una célula blanco, las proteínas de la envoltura del virión del VIH pueden interactuar con los receptores celulares (moléculas CD4 y receptores para quimiocina) y emiten potentes señales de activación que producen flujo de calcio; fosforila-

CUADRO 226-4 Trastornos relacionados con activación inmunitaria e inflamación persistentes en pacientes con infección por VIH

- Cánceres
- Diabetes
- Disfunción neurocognitiva
- Enfermedad cardiovascular
- Enfermedad hepática
- Enfermedad renal
- Fragilidad ósea
- Síndrome de envejecimiento acelerado

ción de ciertas proteínas participantes en la transducción de la señal; localización conjunta de proteínas citoplásmicas, incluidas las participantes en el tráfico celular; disfunción inmunitaria, y en ciertas circunstancias, apoptosis. Desde el punto de vista inmunitario, la exposición crónica del sistema inmunitario a un determinado antígeno por un largo periodo puede, en último término, causar incapacidad para mantener una respuesta inmunitaria suficiente frente a dicho antígeno.

En muchas infecciones virales crónicas, lo que incluye infección por VIH, la viremia persistente se asocia con "agotamiento funcional" de linfocitos T específicos para el virus, lo que disminuye su capacidad para proliferar y llevar a cabo funciones efectoras. Se ha demostrado que este fenómeno puede estar mediado, al menos en parte, por la sobreexpresión de receptores inhibidores en la superficie de linfocitos T específicos para el VIH, como el PD-1, que comparten los linfocitos T CD4+ y CD8+, así como CTLA-4 sobre los CD4+ y Tim-3, 2B4 y CD106 sobre los CD8+. Asimismo, la capacidad del sistema inmunitario para responder a una gran diversidad de antígenos puede quedar afectada si las células inmunocompetentes se mantienen en un estado de activación crónica.

Los efectos nocivos de la activación inmunitaria crónica sobre la progresión de la enfermedad por VIH están bien establecidos. Al igual que la mayor parte de trastornos con exposición persistente al antígeno, el hospedador debe mantener una activación suficiente de respuestas específicas contra antígenos (VIH) pero también puede prevalecer una activación excesiva y un posible daño inmunitario a los tejidos. Ciertos estudios sugieren que los mecanismos de inmunodepresión normal que actúan para mantener la activación hiperinmunitaria, en particular CD4+, FoxP3+, linfocitos T reguladores CD25+ (T-regs) pueden ser disfuncionales o reducirse en número en el contexto de enfermedad avanzada por virus de inmunodeficiencia humana.

TRASTORNOS MÉDICOS RELACIONADOS CON ACTIVACIÓN INMUNITARIA E INFLAMACIÓN PERSISTENTES EN LA ENFERMEDAD POR VIH Como la sobrevida de las personas infectadas con VIH ha aumentado, está claro que varias complicaciones médicas no identificadas antes se relacionan con la enfermedad por VIH y que éstas se vinculan con la activación inmunitaria e inflamación crónicas (cuadro 226-4). Tales complicaciones pueden aparecer incluso después de años de control adecuado de la replicación viral (carga viral plasmática en niveles indetectables). Es importante señalar la disfunción de las células endoteliales y su relación con la enfermedad cardiovascular. Otros trastornos crónicos que se han informado incluyen fragilidad ósea, ciertos cánceres, disfunción inmunitaria persistente, diabetes, nefropatía, enfermedad hepática y disfunción cognitiva, lo que presenta un cuadro general de envejecimiento acelerado.

Apoptosis La *apoptosis* es una forma de muerte celular programada que constituye un mecanismo normal para la eliminación de las células que han quedado exhaustas tras la organogénesis y la proliferación celular que ocurre durante una reacción inmunitaria normal (cap. 372e). La apoptosis depende de manera estricta de la activación celular y la activación celular aberrante que ocurre como consecuencia de la enfermedad por el VIH se correlaciona con un estado elevado de apoptosis. El VIH puede poner en marcha las vías de la apoptosis dependiente e independiente de Fas, la primera de las cuales se le conoce como muerte celular inducida por activación a través de la vía extrínseca y que involucra la regulación positiva del receptor de muerte Fas y del ligando de Fas. La vía independiente de Fas puede ser extrínseca con diferentes receptores de muerte o intrínseca por medio de la regulación negativa de proteínas antiapoptósicas como Bcl-2. El fenómeno de *piroptosis*, una forma inflamatoria de muerte celular que eleva la expresión de la enzima proinflamatoria caspasa-1 así como la liberación de la citocina proinflamatoria IL-1β, se ha considerado en fecha reciente como un efecto colateral de la replicación del VIH en los linfocitos T CD4+. Ciertos productos génicos virales, como la Env, Tat y Vpr, se han vinculado con una mayor vulnerabilidad a la apoptosis. En cambio, se demostró que Nef posee propiedades antiapoptósicas. En diversos estudios, incluidos los que examinan el tejido linfoide, se ha demostrado que la infección por el VIH aumenta la tasa de la apoptosis y que este fenómeno se observa en los linfocitos "expectantes", como los T CD8+, B y también en los linfocitos T CD4+ no infectados. La intensidad de la apoptosis se correlaciona con el grado de activación general del sistema inmunitario y no con el estadio de la enfermedad ni con la carga viral. Es probable que la apoptosis de las células inmunocompetentes contribuya a las alteraciones inmunitarias de la enfermedad por VIH.

Fenómenos autoinmunitarios Los fenómenos autoinmunitarios que habitualmente se producen en individuos con infección por el VIH reflejan, al menos en parte, la activación crónica del sistema inmunitario, y la desregulación de los linfocitos B y T. Aunque tales fenómenos suelen ocurrir sin que haya una enfermedad autoinmunitaria, se han descrito numerosas manifestaciones clínicas que pueden acompañar al estado de autoinmunidad (véase "Enfermedades inmunitarias y reumatológicas", más adelante). Los fenómenos autoinmunitarios consisten en anticuerpos dirigidos contra autoantígenos que se expresan sobre los linfocitos intactos y otros linfocitos o contra proteínas liberadas como consecuencia de la muerte celular. Los anticuerpos antiplaquetarios tienen algún interés clínico, ya que pueden contribuir a la trombocitopenia de la enfermedad por VIH (véase más adelante). Se han descrito anticuerpos contra los componentes citoplasmáticos y nucleares de las células, así como anticuerpos anticardiolipina y antifosfolípidos. También contra las moléculas CD4, CD43 y C1q-A, contra las regiones variables de las cadenas α, β y γ del receptor del linfocito T, Fas, colágena desnaturalizada e IL-2. Además se publicó la existencia de autoanticuerpos frente a diversas proteínas séricas, como albúmina, inmunoglobulina y tiroglobulina. El mimetismo molecular, ya sea de patógenos oportunistas o del mismo VIH pueden por sí mismos disparar o convertirse en un cofactor de autoinmunidad. Anticuerpos contra las proteínas de la envoltura del VIH, en especial gp41 con frecuencia dan reacción cruzada con proteínas del hospedador; los ejemplos que se conocen mejor son los de anticuerpos dirigidos contra la región proximal externa de la proteína de membrana gp41 que reaccionan con fosfolípidos y cardiolipina. El fenómeno de anticuerpos polirreactivos específicos de VIH puede resultar en beneficio del hospedador (véase "Respuesta inmunitaria al VIH", más adelante).

Hay informes de aumento en la ocurrencia, exacerbación o ambos de ciertas enfermedades autoinmunitarias en la infección con VIH; estas enfermedades incluyen psoriasis, púrpura trombocitopénica idiopática, enfermedad de Graves, síndrome por anticuerpos antifosfolípidos y cirrosis biliar primaria. Con el uso amplio del tratamiento antirretroviral eficaz, se ha vuelto más común un *síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria* (IRIS, *immune reconstitution inflammatory syndrome*). Es un fenómeno autoinmunitario que se caracteriza por deterioro paradójico del estado clínico, que suele limitarse a un órgano en particular, en individuos en quienes se ha iniciado en fecha reciente el tratamiento antirretroviral. Se asocia con reducción en la carga viral y recuperación al menos parcial de la respuesta inmunitaria, por lo común asociado con incremento en el recuento de linfocitos T CD4+. La inmunopatogenia parece estar relacionada con incremento en la respuesta inmunitaria contra antígenos residuales que suelen ser microbianos y que se observan con frecuencia con infecciones subyacentes por *Mycobacterium tuberculosis* y criptococosis. Este síndrome se revisa con mayor detalle más adelante en este capítulo.

CITOCINAS Y OTROS FACTORES SOLUBLES EN LA PATOGENIA DEL VIH

El sistema inmunitario está regulado en su aspecto homeostático por un complejo entramado de citocinas inmunorreguladoras que son pleiotrópicas y redundantes y que actúan en forma autocrina y paracrina. Se expresan de forma constante incluso en los periodos de aparente inactividad del sistema inmunitario. Cuando un estímulo antigénico altera el sistema inmunitario, la expresión de las citocinas aumenta en grado variable (cap. 372e). Se ha demostrado que las citocinas de importancia en la estructura inmunorreguladora desempeñan una función principal durante la enfermedad por el VIH, tanto en la etapa temprana como en la crónica. Durante la fase aguda de la infección se induce una tormenta potente de citocinas proinflamatorias, como respuesta de las células inflamatorias que se reclutan a los tejidos mucosales donde ocurre la replicación inicial del virus en niveles muy altos. Entre éstas se encuentra el IFN-α, la IL-15, y la quimiocina CXC IP-10 (CXCL10), seguida por la IL-6, IL-12 y TNF-α, y un pico retrasado de la citocina antiinflamatoria IL-10. Los factores solubles de la inmunidad innata también se inducen en forma temprana después de la infección e incluyen a la neopterina y la β-microglobulina. Varias de estas citocinas y factores solubles de expresión temprana no se regulan en forma negativa después de la etapa temprana de la infección por VIH, como sí ocurre en infecciones virales que ceden por sí solas, y persisten durante la fase crónica de la infección y contribuyen a mantener elevados los niveles de activación inmunitaria. Entre las citocinas y los factores asociados con respuesta inmunitaria innata, destinados a contener la replicación viral, la mayoría son inductores potentes de la expresión/replicación del VIH gracias a su capacidad para promover la activación inmunitaria que conduce a un incremento en la producción viral y en los linfocitos T CD4+ blanco activados para el VIH. Se cree que la inducción de IFN-α, una de las primeras citocinas en aparecer durante la infección primaria por el VIH, tie-

ne una función importante en la patogenia al inducir un gran número de genes asociados a IFN que activan al sistema inmunitario y alteran la homeostasis de los linfocitos T CD4+. Otras citocinas que aumentan durante la etapa crónica y que también se relacionan con activación inmunitaria incluyen al IFN-γ, la *quimiocina CC* RANTES (CCL5), la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP)-1β (CCL4) e IL-18.

Varias citocinas y factores solubles específicos se asocian con la patogenia del VIH en diferentes etapas de la enfermedad, en varios órganos y tejidos y en la regulación de la replicación del VIH. Las concentraciones en plasma de IP-10 son predictivas de la progresión de la enfermedad, mientras que la IL-6, el CD14 soluble (sCD14) y el dímero D marcador de coagulación se relacionan con un incremento en el riesgo de mortalidad por cualquier causa en los individuos infectados, en particular IL-6, sCD14 y el dímero D reflejan un riesgo cardiovascular incrementado, así como otras causas de muerte aún en pacientes que reciben cART. La IL-18 participa en el desarrollo del síndrome de lipodistrofia asociado a VIH, mientras que los niveles elevados de TGF-β se relacionan con un aumento en los depósitos de colágena en los ganglios linfáticos (véase antes). También se han demostrado concentraciones aumentadas de TNF-α y de IL-6 en el plasma y en el líquido cefalorraquídeo, así como una expresión aumentada de TNF-α, IL-1β, IFN-γ e IL-6 en los ganglios linfáticos de individuos infectados. RANTES, MIP-1α (CCL3) y MIP-1β (CCL4) **(cap. 372e)** inhiben la infección y propagación de las cepas R5 de VIH-1, mientras que el *factor derivado de células del estroma* (SDF)-1 inhibe la infección y propagación de las cepas X4. El mecanismo por el cual las quimiocinas RANTES (CCL5), MIP-1α (CCL3) y MIP-1β (CCL4) inhiben la infección de las cepas R5, o SDF-1 bloquea las cepas X4, involucra el bloqueo de la unión del virus a sus correceptores, el receptor de quimiocinas CC, el CCR5 y el receptor de quimiocinas CXC, CXCR4 respectivamente. Se ha demostrado que factores solubles adicionales, que aún no han sido bien caracterizados, suprimen la replicación del VIH en forma independiente al uso de correceptor.

RECAMBIO DE LINFOCITOS EN LA INFECCIÓN POR EL VIH

Los sistemas inmunitarios de los pacientes infectados por el VIH se caracterizan por gran incremento del recambio de linfocitos que se reduce de manera inmediata con el tratamiento antirretroviral cART. Los estudios en que se ha empleado la marcación *in vivo* o *in vitro* de los linfocitos durante la fase S del ciclo celular han demostrado una correlación firme entre el grado de recambio de los linfocitos y las concentraciones plasmáticas de RNA del VIH. Este incremento del recambio se produce en los linfocitos T CD4+ y CD8+, al igual que en los linfocitos B, y puede observarse en la sangre periférica y el tejido linfoide. Los modelos matemáticos derivados de estos datos sugieren que puede considerarse a la reserva linfoide como constituida por subpoblaciones de células distintas desde el punto de vista dinámico que se ven afectadas de manera diferencial por esta infección específica. Una consecuencia mayor de la infección por el VIH parece ser un cambio de las células de una reserva al parecer en estado de reposo en otra con una tasa de recambio más elevada. Es probable que una consecuencia de esta tasa de recambio acelerada sea la mortalidad celular más aumentada. Sigue motivando controversias la función que desempeña el timo en la homeostasis celular y la patogenia del VIH en los linfocitos T del ser humano adulto. Aunque algunos datos señalan una función muy importante del timo en la conservación de los números de linfocitos T y sugieren que el trastorno de la función de esta glándula puede ser la causa de las disminuciones de los linfocitos T CD4+ que se observan cuando hay infección por el VIH, en otros estudios se ha concluido que el timo tiene una función menor en la patogenia de este virus. En fecha reciente se sugirió que la disminución rápida de linfocitos T CD4+ comparada con CD8+ podría estar relacionada con alteraciones en las citocinas inflamatorias y homeostásicas que ocasionan un incremento en la muerte inducida por activación de los linfocitos T CD4+ pero no de linfocitos CD8+ (véase **cuadro 226-5** para mecanismos adicionales de agotamiento celular).

PARTICIPACIÓN DE RECEPTORES VIRALES Y CORRECEPTORES EN LA PATOGENIA DE VIH

Como se mencionó antes, el VIH-1 utiliza dos correceptores principales junto con CD4 para unirse, fusionarse y penetrar a los linfocitos afectados; éstos son CCR5 y CXCR4, que también son receptores para ciertas quimiocinas endógenas. Las cepas de VIH que usan CCR5 como correceptor se denominan *virus R5*; las que utilizan el CXCR4 son llamadas *virus X4*. Muchas cepas virales muestran un *tropismo doble*, porque utilizan tanto los correceptores CCR5 como los CXCR4 y se denominan *virus R5X4*.

CUADRO 226-5 Mecanismos propuestos de la disfunción y el agotamiento de los linfocitos T CD4+

Mecanismos directos	Mecanismos indirectos
Pérdida de la integridad de la membrana plasmática a causa de la gemación viral	Sucesos de señalamiento intracelular aberrantes
Acumulación del DNA viral no integrado Activación de proteína cinasa dependiente de DNA durante la integración viral en el genoma hospedador	Autoinmunidad
Interferencia con el procesamiento del RNA celular	Muerte de espectador inocente de células cubiertas con antígeno viral
Sucesos intracelulares de autofusión entre gp120 y CD4	Apoptosis, piroptosis (inflamación relacionada con caspasa-1), autofagia
Formación de sincitios	Inhibición de la linfopoyesis por reducción de sobrevida de citocinas y de integridad del tejido linfoide
	Muerte celular inducida por activación
	Eliminación de las células infectadas por el VIH mediante reacciones inmunitarias inducidas por el virus

Los ligandos naturales de las quimiocinas para los principales correceptores del VIH pueden bloquear con facilidad la entrada del virus. Por ejemplo, las CC-quimiocinas RANTES (CCL5), MIP-1α (CCL3) y MIP-1β (CCL4), que son los ligandos naturales para el CCR5, bloquean la entrada de los virus R5, mientras que SDF-1, el ligando natural para el CXCR4, bloquea la entrada de los virus X4. El mecanismo de inhibición de la entrada viral consiste en una inhibición estérica amplia de la unión que no depende de la transducción de la señal **(fig. 226-25)**.

El virus que se transmite casi invariablemente es un virus R5 que predomina en las primeras fases de la enfermedad por el VIH. En cerca de 40% de las personas infectadas por el VIH existe una transición hacia un predominio de los virus X4 que se asocia con una progresión relativamente rápida de la enfermedad. Sin embargo, dicha progresión en al menos 60% de las personas infectadas mantiene un predominio de virus R5. Cabe señalar que estos virus de clase C, a diferencia de otros subgrupos, casi nunca cambian del tropismo CCR5 al tropismo CXCR4; no está clara la razón para esta diferencia.

La base del tropismo de las diferentes glucoproteínas de la envoltura por el CCR5 o el CXCR4 guarda una relación con la capacidad de la cubierta del VIH, incluida la región variable (asa V3) de la gp120, de interaccionar con estos correceptores. A este respecto, la unión de la gp120 a la molécula CD4 induce un cambio de adaptación en la gp120 que aumenta su afinidad por el CCR5 (véase antes). Por último, los virus R5 tienen mayor capacidad de infectar a los monocitos/macrófagos y células de la microglia del cerebro (véase "Neuropatogenia" más adelante).

LA INTEGRINA α4β7 Y TRANSMISIÓN DE VIH A TRAVÉS DE MUCOSAS Se publicó la existencia de un receptor recién identificado para VIH; este receptor no es necesario para la unión y fusión del virus con los linfocitos T CD4+ blanco ni para la replicación viral, pero es probable que tenga una participación importante en la transmisión de VIH en las superficies mucosas, como el aparato genital y el intestino. La integrina α4β7, que es el receptor de *homing* intestinal para los linfocitos T periféricos, se une en su forma activada a un tripéptido específico en el asa V2 de gp120, lo que induce la activación rápida del antígeno 1 relacionado con la función de leucocitos (LFA-1), la integrina central en el establecimiento de las sinapsis virológicas, lo cual facilita la diseminación eficiente de VIH de una célula a otra. Ya se demostró que los linfocitos T CD4+ $\alpha4\beta7^{alto}$ son más susceptibles a la infección productiva que los linfocitos T CD4+ $\alpha4\beta7^{baja\text{-}neg}$ porque dicho subtipo celular está enriquecido con linfocitos T CD4+ con actividad metabólica que son $CCR5^{alto}$. Tales células se encuentran en las superficies mucosas del intestino y aparato genital. Un hecho importante es que se demostró que el virus que se transmite durante la exposición sexual se une con mucha más eficiencia a α4β7 que el virus que si diversifica con el tiempo a partir del virus transmisor mediante mutación, sobre todo por acumulación de sitios de glucosilación (véase "Fenómenos tempranos en la infección por VIH: infección primaria y diseminación inicial del virus", antes).

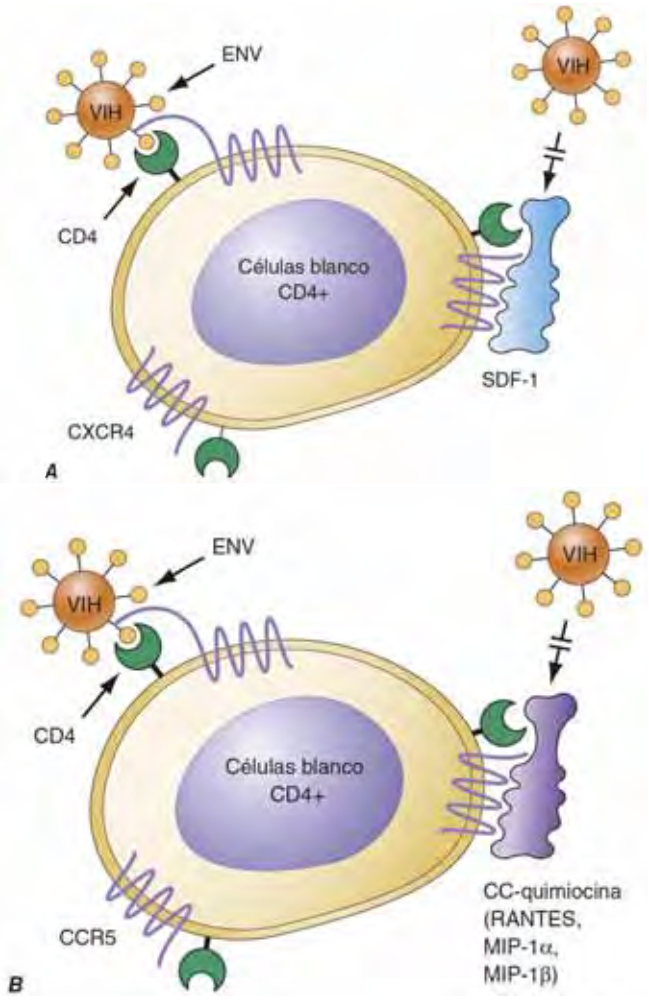


FIGURA 226-25. Modelo de la función de los correceptores CXCR4 y CCR5 en la unión y la entrada eficaz de las cepas X4 (***A***) y R5 (***B***), respectivamente, del VIH-1 en las células blanco CD4+. Se puede bloquear este primer fenómeno del ciclo vital del virus al inhibir la unión al correceptor por el ligando normal del receptor en cuestión. El ligando de CXCR4 es un factor derivado de las células del estroma (SDF-1); los ligandos de CCR5 son RANTES, MIP-1α y MIP-1β.

CÉLULAS BLANCO (OBJETIVO) DEL VIH

Aunque los linfocitos T CD4+ y los CD4+ de la estirpe de los monocitos son las principales dianas del VIH, prácticamente todas las células que expresan la molécula CD4 y las moléculas del correceptor (véase antes y más adelante) tienen el potencial de infectarse con el VIH. Se ha señalado que las células dendríticas circulantes expresan bajos niveles de CD4 y dependiendo del estado de maduración, estas células pueden ser infectadas por el VIH. Las células de Langerhans de la epidermis expresan el CD4 y se han infectado *in vivo* por el VIH, aunque como se ha demostrado *in vivo* para las células dendríticas, FDC y linfocitos B, es más probable que tales células se unan y transfieran el virus a los linfocitos CD4+ activados, y no que ellos mismos se infecten de manera productiva.

Se ha reportado que el VIH *in vitro* también infecta una amplia variedad de células y líneas celulares que expresan bajas concentraciones de CD4, CD4 no detectable o sólo mRNA de CD4; como las únicas células en las que se ha demostrado de forma inequívoca la infección por el VIH y el mantenimiento de la replicación del virus son los linfocitos T CD4+ y las células de la estirpe de los monocitos/macrófagos, la importancia de la infección *in vitro* de esas otras clases de células es dudosa y cuestionable a la fecha.

Podría ser de interés clínico la demostración de que las células precursoras del timo, que se suponía eran negativas para las moléculas CD3, CD4 y CD8, expresan en realidad niveles bajos de CD4 y pueden ser infectadas *in vitro* por el VIH. Además, las células epiteliales del timo humano que se trasplantan a un ratón inmunodeficiente pueden infectarse por el VIH inoculando directamente el virus en el timo. Como tales células pueden desempeñar una función en la reposición normal de los linfocitos T CD4+ es posible que su infección y depleción ulterior contribuyan al menos en parte a la incapacidad de esa población celular para recuperarse en los individuos infectados, incluidos aquellos en quienes el tratamiento antirretroviral ha inhibido la replicación viral a <50 copias de RNA del VIH/mL (véase más adelante). Además, se comprobó que las células precursoras de los monocitos CD34+ están infectadas *in vivo* en los pacientes con enfermedad por el VIH avanzada. Es probable que tales células expresen niveles bajos de CD4 y que, por tanto, no sea esencial invocar mecanismos independientes de las moléculas CD4 para explicar la infección.

ANOMALÍA DE LAS CÉLULAS MONONUCLEARES

Linfocitos T CD4+ La lesión inmunopatógena primaria de la infección por VIH afecta a los linfocitos T CD4+; la gama de anomalías en estas células en la enfermedad avanzada es amplia. Los defectos son cuantitativos y cualitativos, y afectan prácticamente a todos los elementos del sistema inmunitario, lo que indica que la integridad de dicho sistema depende en esencia de la función inductora/colaboradora de los linfocitos T CD4+. En la enfermedad avanzada por el VIH, casi todos los defectos inmunitarios pueden explicarse en última instancia por la disminución cuantitativa de los linfocitos T CD4+. Sin embargo, en el curso de la infección pueden demostrarse de forma precoz alteraciones funcionales de los linfocitos T incluso cuando el recuento de linfocitos T CD4+ se encuentra en los límites bajos de la normalidad. La intensidad y diversidad de esas alteraciones funcionales aumentan conforme progresa la enfermedad, lo que refleja la heterogeneidad funcional de los linfocitos T CD4+, en especial en el tejido linfoide. Uno de los sitios originales de replicación intensa del VIH es el GALT donde residen los linfocitos T CD4+ T_H17; estas células son importantes para la defensa del hospedador contra patógenos extracelulares en la mucosa intestinal y colaboran en mantener la integridad del epitelio del intestino. En la infección por VIH son eliminadas por mecanismos directos e indirectos resultantes de la replicación viral, lo que ocasiona pérdida de la homeostasis e integridad intestinal, que va acompañada por un cambio hacia un fenotipo T_H1. Estudios han demostrado que aún después de varios años de tratamiento con cART, la normalización de los linfocitos T CD4+ en el GALT permanece incompleta. En los ganglios linfáticos ocurre la perturbación por el VIH de otra subpoblación del linaje de los linfocitos colaboradores, denominada célula TF_H (véase antes "Órganos linfoides y patogenia de la infección por VIH"). Los linfocitos TF_H que derivan directamente de linfocitos T CD4+ indiferenciados o de otros precursores de T_H, migran hacia los folículos B durante las reacciones que ocurren en los centros germinales y ayudan a los linfocitos B específicos de antígeno a través de interacciones célula-célula y por la secreción de citocinas hacia las cuales responden los linfocitos B, de las cuales la IL-21 es una de las más importantes. Al igual que con las células T_H17, las células TF_H presentan una alta susceptibilidad a la infección por VIH. Sin embargo, contrario a las T_H17 y al resto de las subpoblaciones de linfocitos T CD4+, el número de TF_H aumenta en los ganglios linfáticos de los individuos infectados con VIH, en especial en aquellos con viremia. No está claro si este incremento resulta útil para los linfocitos B que responden, aunque es probable que dicho incremento vaya en detrimento de la respuesta inmunitaria humoral contra el VIH (véase adelante "Respuesta inmunitaria hacia el VIH"). Además, los defectos en las células de memoria central constituyen un componente clave de la inmunopatogenia del VIH. La pérdida progresiva de linfocitos T CD4+ específicos para antígeno tiene implicaciones importantes para el control de la infección por VIH. A este respecto, existe una correlación entre el mantenimiento de las respuestas proliferativas de los linfocitos T CD4+ específicos para VIH y una mejora en el control de la infección. Hay reportes que cada función de los linfocitos T se vuelve anómala en alguna etapa de la infección por el VIH. La pérdida de células T CD4+ específicas para VIH y polifuncionales, en particular las que producen IL-2 ocurre en las etapas iniciales de la enfermedad, mientras que los linfocitos T CD4+ productores de IFN se mantienen por periodos mayores y no muestran correlación con el control de la viremia. Otras anomalías incluyen expresión alterada de los receptores para IL-2, producción defectuosa de IL-2, expresión disminuida del receptor para IL-7 (CD127) y descenso en la producción de linfocitos T CD4+ que expresan CD28, una molécula coestimulante importante, necesaria para la activación normal de los linfocitos T. La proporción de linfocitos T CD4+ que expresa CD28, una importante molécula coestimuladora fundamental para la activación normal de los linfocitos T, está disminuida durante la infección por el VIH. Las células que carecen de expresión de la CD28 no responden a las señales de activación y pueden expresar marcadores de finalización de la activación, como HLA-DR, CD38 y CD45RO. Como se mencionó antes (véase "Activación inmunitaria, inflamación y patogenia de VIH"), un subgrupo de linfocitos T CD4+ conocido como

linfocitos T reguladores, o T-regs, pueden participar al evitar la activación inmunitaria aberrante que propaga la replicación del VIH. La presencia de estos linfocitos T reguladores se correlaciona con cargas virales bajas y tasas elevadas de linfocitos T CD4+/CD8+. Una pérdida de la capacidad reguladora de los linfocitos T con la enfermedad avanzada puede ser nociva para el control de la replicación viral.

Es difícil explicar por completo la profunda inmunodeficiencia que se observa en los individuos infectados por el VIH sólo con base en la infección directa y en la disminución cuantitativa de los linfocitos T CD4+. Esto es bastante más obvio en las primeras etapas de la enfermedad por VIH, cuando el número de linfocitos T CD4+ puede estar sólo levemente disminuido. A este respecto, es probable que la disfunción de los linfocitos T CD4+ sea resultado de una combinación del agotamiento de los mismos por la infección directa, así como de cierto número de efectos relacionados con el virus pero indirectos sobre las células (cuadro 226-5). Algunos de estos efectos se demostraron *ex vivo* o a través del estudio de células purificadas de sangre periférica o por ambas técnicas. Sin embargo, como se explicó, muchos de los defectos se asocian con linfocitos T CD4+ especializados que residen en los tejidos linfoides. Sin embargo, como los objetivos principales del VIH son las células inmunocompetentes, esas respuestas pueden favorecer la disminución de las células inmunitarias y los trastornos de su función mediante la eliminación tanto de las células infectadas como de las que son simples "espectadores inocentes". Las proteínas solubles del virus, en especial la gp120, se pueden unir con gran afinidad a las moléculas CD4 de la superficie de los monocitos y los linfocitos T no infectados; además, el virus, sus proteínas, o ambos, pueden unirse con las células dendríticas o con las células dendríticas foliculares (FDC). El anticuerpo específico del VIH puede reconocer esas moléculas unidas y posiblemente cooperar a la destrucción de las células mediante la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Las glucoproteínas gp120 y gp160 de la envoltura del VIH manifiestan una gran afinidad por la CD4, así como por diferentes receptores de las quimiocinas (véase antes). Las señales intracelulares que transducen la gp120 a través de CD4 y CCR5/CXCR4 se han relacionado con numerosos procesos inmunopatógenos como la anergia, la apoptosis y las anomalías en el tránsito celular. Los mecanismos moleculares encargados de estas anomalías abarcan los trastornos de la regulación de la vía fosfoinosítida del receptor del linfocito T, la activación de p56lck, la fosforilación de la cinasa de adherencia focal, la activación de la cinasa activada por mitógenos (MAP, *mitogen-activated protein*) y de las vías de señalización ras y la regulación a la baja de las moléculas coestimuladoras del ligando de CD40 y CD80.

Finalmente, el inexorable descenso del recuento de linfocitos T CD4+ que se produce en la mayoría de los individuos con infección por el VIH puede deberse en parte a la incapacidad del sistema inmunitario para regenerar la reserva de tales linfocitos en rápido recambio con la suficiente eficiencia para compensar tanto la destrucción de los linfocitos mediada por el VIH como la destrucción normal de las células. El grado y duración de disminución de los linfocitos T CD4+ al momento de iniciar el tratamiento es un factor pronóstico importante de la restauración de estas células. Es casi seguro que una persona que mantiene un conteo muy bajo de linfocitos T CD4+ durante un periodo considerable antes de iniciar el cART alcance una reconstitución incompleta de tales células. Hay al menos dos mecanismos que pueden contribuir a la incapacidad de la reserva de linfocitos T CD4+ para recuperarse a sí misma en el curso de la infección por el VIH. Uno es la destrucción de las células precursoras del sistema linfoide que comprende a los progenitores del timo y la médula ósea; el otro es la destrucción paulatina del microambiente del tejido linfoide, que es esencial para que se produzca una regeneración eficiente de las células inmunocompetentes. Por último, durante las etapas avanzadas de linfopenia T CD4+, aumenta la concentración sérica de la citocina homeostática IL-7. Al principio se consideraba que esta elevación era una respuesta homeostática a la linfopenia, pero los hallazgos recientes sugieren que el aumento de la IL-7 sérica es resultado de la menor utilización de la citocina por la pérdida de células que expresan el receptor para ella, CD127, el cual es un regulador fisiológico normal de la producción de IL-7.

Linfocitos T CD8+ En general, hay una linfocitosis relativa de linfocitos T CD8+ que acompaña a la concentración viral elevada en plasma y es probable que refleje una respuesta inmunitaria al virus así como la homeostasis alterada relacionada con la activación inmunitaria generalizada. En las etapas tardías de la infección por el VIH puede ocurrir una reducción importante de los números de linfocitos T CD8+ a pesar de la presencia de niveles elevados de viremia. Se han demostrado CTL CD8+ específicos del VIH en individuos infectados por este virus muy al inicio de su enfermedad y con frecuencia su aparición coincide con una disminución en la viremia en plasma, una observación que sustenta la propuesta de que las células CTL específicas para el virus pueden controlar la enfermedad por un periodo definido en un determinado porcentaje de individuos infectados. Sin embargo, la aparición de mutantes de escape del VIH que evaden a estas células CD8+ específicas de VIH se han descrito en la mayoría de los individuos infectados que no reciben cART. Conforme progresa la enfermedad, la capacidad funcional de dichas células puede disminuir, al menos en parte por la naturaleza persistente del VIH que causa el agotamiento funcional de las células vía el aumento en la expresión de receptores inhibidores como PD-1 en los linfocitos T CD8+ específicos para VIH (véase antes "Activación inmunitaria, inflamación y patogenia de la infección por VIH"). Con la persistencia de la activación inmunitaria crónica, los linfocitos T CD8+ asumen un fenotipo anormal caracterizado por la expresión de los marcadores de activación, como HLA-DR y CD38, con ausencia de expresión del receptor para IL-2 (CD25) y expresión reducida del receptor para IL-7 (CD127). Además, los linfocitos T CD8+ que no expresan CD28 aumentan en la enfermedad por VIH, lo que refleja una expansión sesgada de un subtipo de linfocitos T CD8+ menos diferenciados. Este desvío de subtipos también se acompaña de disminución en la funcionalidad múltiple, una diferencia cualitativa que distingue a los sujetos sin progresión de aquellos en los que progresa la enfermedad. Se ha informado que los individuos que no progresan se pueden distinguir de quienes sí progresan por la conservación, en los primeros, de una capacidad proliferativa elevada de sus linfocitos T CD8+ específicos de VIH acoplada con incremento en la expresión de perforina. Se ha informado que el fenotipo de los linfocitos T CD8+ puede ser importante para el pronóstico de los individuos infectados por el VIH. Quienes poseían linfocitos T CD8+ específicos que desarrollaron un fenotipo de HLA-DR+/CD38– después de la conversión experimentaron estabilización de los recuentos de linfocitos T CD4+, en tanto que en aquellos en los que los linfocitos T CD8+ desarrollaron un fenotipo HLA-DR+/CD38+ experimentaron una evolución más agresiva de la enfermedad y peor pronóstico. Además de los defectos de las CTL específicas de VIH se han demostrado defectos funcionales de otras CTL restringidas en MHC, como las dirigidas contra el virus de la gripe (influenza) y citomegalovirus (CMV). Los linfocitos T CD8+ secretan diversos factores solubles que inhiben la replicación del VIH, entre ellos las quimiocinas CC RANTES (CCL5), MIP-1α (CCL3) y MIP-1β (CCL4), así como uno o más factores aún mal identificados.

Se demostró que las concentraciones de viremia elevadas *in vivo*, así como la exposición de los linfocitos CD8+ *in vitro* a la cubierta del VIH (ambos hechos vinculados con la activación inmunitaria aberrante) guardan relación con diversas anomalías funcionales celulares. Como la integridad de la función de los linfocitos T CD8+ depende en parte de la inducción de señales adecuadas por los linfocitos T CD4+, es probable que el defecto en CTL CD8+ esté constituido por pérdida cuantitativa y disfunción cualitativa de los linfocitos T CD4+.

Linfocitos B El defecto predominante de los linfocitos B de los sujetos infectados por el VIH consiste en una activación celular aberrante, que se refleja en la propensión a alcanzar la diferenciación completa con secreción de inmunoglobulinas e incremento en la expresión de marcadores de activación y agotamiento. Como resultado de la activación y diferenciación *in vivo* los linfocitos B de los pacientes con viremia por VIH manifiestan disminución de la capacidad de montar una reacción proliferativa a la ligadura del receptor de antígeno del linfocito B y otros estímulos de los linfocitos B *in vitro*. Los linfocitos B de las personas infectadas manifiestan mayor secreción espontánea de inmunoglobulinas *in vitro*, un proceso que refleja su estado muy diferenciado *in vivo*. Asimismo, en los sujetos con VIH se observa mayor incidencia de linfomas de células B relacionados con virus Epstein Barr; es probable que esto se deba a efectos combinados de la vigilancia defectuosa de los linfocitos T y el aumento en el recambio que eleva el riesgo de oncogénesis. Los linfocitos B no transformados no pueden infectarse con VIH, aunque el virus o sus productos pueden activar a los linfocitos B en forma directa. Los linfocitos B de los pacientes con viremia elevada unen a los viriones en su superficie mediante el receptor para complemento CD21. Es probable que la activación *in vivo* de los linfocitos B por el virus competente o defectuoso para la replicación, así como por productos virales durante el estado virémico explique, al menos en parte, su fenotipo activado. Las subpoblaciones de linfocitos B de personas con VIH experimentan varios cambios durante la enfermedad, incluidos el agotamiento de los linfocitos B de memoria en reposo y el remplazo con varias subpoblaciones celulares B anormales de memoria y diferenciadas que en conjunto expresan concentraciones reducidas de

CD21 y expresión aumentada de marcadores de activación o de receptores inhibidores relacionados con el agotamiento funcional.

Los linfocitos B más activados y diferenciados también son los causantes del aumento en la secreción de inmunoglobulinas y la mayor susceptibilidad a la apoptosis mediada por Fas. En la enfermedad más avanzada también aparecen linfocitos B inmaduros en presencia de linfopenia de linfocitos T CD4+. Las interacciones celulares relacionadas entre los linfocitos T CD4+ y B son anormales en individuos infectados con VIH porque los linfocitos B responden mal a los linfocitos T CD4+ colaboradores y estos últimos reciben señales inadecuadas de coestimulación de los linfocitos B activados. *In vivo*, el estado de activación aberrante de los linfocitos B se manifiesta por hipergammaglobulinemia y por la presencia de complejos inmunitarios circulantes y autoanticuerpos. Los individuos infectados con VIH responden mal a las inmunizaciones primarias y secundarias con proteínas y antígenos de polisacáridos. Con el empleo de la vacunación contra la influenza se ha demostrado que hay un defecto en los linfocitos B de memoria en individuos infectados con VIH, en particular en aquellos con altos niveles de viremia por VIH. Existe evidencia adicional de que en estos mismos individuos las respuestas hacia antígenos de VIH y otros diferentes a VIH, en especial en aquellos que permanecen con viremia presentan un aumento en subpoblaciones de linfocitos B anómalos, muy propensos a sufrir apoptosis o a mostrar señales de agotamiento funcional. En conjunto, tales defectos de los linfocitos B tal vez sean los causantes del incremento en ciertas infecciones bacterianas que se observan en adultos con enfermedad avanzada por VIH así como por la participación importante de las infecciones bacterianas en la morbilidad y mortalidad de niños infectados con VIH, que no pueden desencadenar una respuesta humoral adecuada a patógenos bacterianos comunes. Puede haber reducción en el número absoluto de linfocitos B circulantes en pacientes con infección por VIH; tal vez este fenómeno refleje el incremento de la apoptosis inducida por la activación, así como la redistribución de células fuera de la circulación y hacia los tejidos linfoides, fenómeno que se asocia con replicación viral continua.

Monocitos/macrófagos Las personas con infección por VIH por lo general tienen un número normal de monocitos circulantes; sin embargo, existe evidencia de incremento en la activación de este linaje celular. El incremento en el nivel de sCD14 y de otros biomarcadores (véase antes) que se reporta en los individuos infectados por VIH constituye un marcador indirecto de la activación de los monocitos *in vivo*. En estos individuos se ha descrito una serie de defectos de los monocitos circulantes, muchos de los cuales podrían tener relación directa o indirecta con la activación inmunitaria anormal *in vivo*. Acorde con esto, existen concentraciones elevadas de lipopolisacárido (LPS) en el suero de pacientes con VIH, lo que se debe al menos en parte a la traslocación a través de la barrera mucosa intestinal (véase antes). El LPS es un producto bacteriano con intenso efecto inflamatorio que se une de manera preferente con los macrófagos mediante CD14 y los receptores tipo *Toll*; esto induce activación celular. Las anomalías funcionales de los monocitos y macrófagos incluyen secreción disminuida de IL-1 e IL-12; un aumento de la secreción de la IL-10 y la IL-18; defectos en la presentación de los antígenos y en la inducción de respuestas por los linfocitos T por un descenso en la expresión de MHC clase II; y anomalías de la función del receptor Fc, la depuración mediada por el receptor de C3, las respuestas de estallido oxidativo y ciertas funciones citotóxicas, como la ADCC, relacionadas posiblemente con niveles bajos de expresión de los receptores para Fc y del complemento. Los monocitos expresan la molécula CD4 y varios correceptores para VIH sobre su superficie, que incluyen a CCR5, CXCR4 y CCR3 y debido a ello son blancos potenciales para la infección por VIH. El grado de citopatogenia del VIH por las células del linaje monocítico es bajo, por lo que el virus se puede replicar en estas células con un efecto citopático muy limitado, razón por la cual las células de este linaje pueden participar en la diseminación del VIH en el cuerpo y funcionar como reservorios de la infección, representando así un obstáculo para la erradicación del virus a través del tratamiento con fármacos antirretrovirales. Resulta difícil demostrar *in vivo* la infección de monocitos circulantes; sin embargo, la infección de macrófagos hísticos y de linaje de macrófagos en el cerebro (macrófagos infiltrantes o células de la microglia residentes) y en el pulmón (macrófagos alveolares pulmonares) puede demostrarse con facilidad. Los macrófagos hísticos son una fuente importante de VIH durante la respuesta inflamatoria relacionada con las infecciones oportunistas. Por su parte la infección de precursores de monocitos en la médula ósea puede ser responsable de forma directa o indirecta de las anomalías hematológicas en los individuos infectados con VIH. Sin embargo, al igual que las DC, los monocitos y los macrófagos expresan niveles elevados de factores de restricción del hospedador que ayudan en cierta medida a explicar la contribución tan baja de las células mieloides a la carga viral en los individuos infectados con VIH.

Células dendríticas y de Langerhans Se piensa que ambas células desempeñan una función importante al inicio de la infección por el VIH en virtud de la capacidad de este virus para unirse a los receptores de lectina del tipo C de la superficie celular, en particular DC-SIGN (véase antes) y Langerina. Esto permite la presentación eficiente del virus a los linfocitos T CD4+ destinatarios que quedan infectados; los complejos de células de esta clase y células dendríticas infectadas ofrecen un microambiente óptimo para la replicación del virus. Hubo anteriormente considerable desacuerdo sobre la infectividad del VIH y, como consecuencia, de la pérdida al igual que la disfunción de las propias células dendríticas. Sin embargo, desde que se reconocieron los subconjuntos mieloide (mDC) y plasmacitoide (pDC) ha habido una apreciación más adecuada de la disfunción de DC específicas en la enfermedad por VIH. Las pDC son un elemento importante del sistema inmunitario innato y secretan grandes cantidades de IFN-α como respuesta a infecciones virales. La cantidad de pDC circulantes está disminuida en la enfermedad por VIH por mecanismos que se desconocen y hay reportes encontrados en relación con la frecuencia de pDC en los tejidos linfoides, con algunos estudios que sugieren que el aumento de su presencia en tejidos y la secreción por éstas de citocinas inflamatorias como el IFN-α contribuye a la hiperplasia linfoide. Por su parte las mDC o DC tradicionales participan en el inicio de la inmunidad adaptativa en los ganglios linfáticos drenadores al presentar antígenos a linfocitos T y B así como por la secreción de IL-12, IL-15 e IL-18 que activan otras células inmunitarias. También hay indicios de la infectividad relativa baja de las DC que pueden relacionarse con la expresión de factores de restricción propios del hospedador como el APOBEC3G (véase antes).

Linfocitos citolíticos naturales (NK). La función de los linfocitos NK es mantener la vigilancia del sistema inmunitario sobre las células infectadas por los virus, las células de ciertos tumores y las células alogénicas **(cap. 372e)**. No hay datos convincentes de que el VIH infecte en forma productiva a los linfocitos NK *in vivo*, pero se han observado alteraciones funcionales de los NK durante toda la evolución de la enfermedad por el VIH, alteraciones que se acentúan conforme la enfermedad avanza. La infección por VIH de las células blanco produce regulación descendente en HLA-A y HLA-B, pero no en las moléculas HLA-C y HLA-D; esto puede explicar en parte la relativa incapacidad de los linfocitos citolíticos naturales para destruir células infectadas con VIH. Sin embargo los defectos en los linfocitos NK, en especial en los pacientes con altos niveles de replicación viral se manifiestan por la representación anormal de un subgrupo de linfocitos citolíticos naturales CD56–/CD16+ "anérgicos". Este subgrupo anormal de linfocitos citolíticos naturales manifiesta un incremento en la expresión de los receptores inhibidores de los linfocitos citolíticos naturales (iNKR, *inhibitory NK cell receptors*) y una disminución sustancial en la expresión de receptores de citotoxicidad natural (NCR, *natural cytotoxicity receptors*) y muestra una alteración notable en la actividad lítica. La representación excesiva de este subgrupo anormal de linfocitos NK puede explicar parte de los defectos observados en la función de estos linfocitos en individuos infectados con VIH, lo que muy probablemente empieza a ocurrir durante la infección primaria. Los linfocitos NK a menudo actúan como fuente importante de las quimiocinas CC inhibidoras de VIH. Los linfocitos NK aislados de individuos infectados con VIH producen en forma constitutiva altas concentraciones de MIP-1α (CCL3), MIP-1β (CCL4) y RANTES (CCL5), aunque el impacto de estas citocinas sobre la replicación viral *in vivo* no es claro. Por último, las interacciones entre los linfocitos NK y las DC son importantes para la función inmunitaria normal. Los linfocitos citotóxicos naturales y las células dendríticas modulan en forma recíproca su activación y maduración. Tales interacciones se afectan de manera notable en individuos infectados con VIH con concentraciones altas de viremia plasmática.

FACTORES GENÉTICOS DE LA PATOGENIA DE LA INFECCIÓN POR VIH-1 Y EL SIDA

FENOTIPOS DE SUSCEPTIBILIDAD Y RESPUESTA A LA INFECCIÓN POR VIH Se sabe bien que la susceptibilidad entre los individuos para adquirir la infección por VIH es variable y también que hay una amplia variación en el nivel del estado estable del virus que se determina temprano después de la infección (punto de ajuste viral), así como en la tasa a la cual los pacientes infectados con VIH progresan hacia el sida. Algunos casos sobresalientes incluyen a las trabajadoras sexuales que no adquieren la infección a pesar de exposiciones repetidas al VIH; individuos infectados con VIH que logran controlar en forma espontánea la replicación viral aún en ausencia de cART (controladores de VIH); pacientes que resisten la progresión hacia el sida

por al menos ocho a 10 años, a pesar de la viremia, y los que progresan a sida en los siguientes tres años. Los investigadores han planteado la hipótesis de que las diferencias genéticas pueden explicar en forma parcial la variación interindividual en el riesgo de adquirir la infección por VIH y en las tasas de progresión de la enfermedad. Además de estos fenotipos, también se plantea que la variación genética puede ser responsable, al menos en forma parcial, del riesgo para desarrollar enfermedades que definen al sida (p. ej., enfermedad renal y neurológica) y enfermedades no comórbidas (p. ej., enfermedad cardiovascular), así como la recuperación también variable en el recuento de linfocitos T CD4+ que se observa mientras se recibe cART.

El enfoque en genes candidato y estudios de relación con el genoma completo (GWAS, *genome-wide association studies*) han demostrado relaciones entre variaciones de genes y los fenotipos antes mencionados. En el **cuadro 226-6** se muestran algunas de estas relaciones. Además, la exploración funcional *in vitro* del genoma completo con técnicas de interferencia del RNA sugiere que cientos de factores del hospedador podrían estar implicados en el ciclo vital de replicación del VIH. Las variaciones en todos estos genes y su relación con la susceptibilidad al virus y a la progresión de la enfermedad aún no ha sido definida. A continuación se revisan algunos genes representativos con relaciones fuertes y sus implicaciones para la mejora en el cuidado clínico.

RELACIONES CON CCR5 Y APLICACIÓN DE LOS DATOS GENÉTICOS A LA CLÍNICA El ejemplo más espectacular de la importancia de los estudios genéticos para identificar a los factores del hospedador que influyen sobre la patogenia del VIH/sida corresponde a los estudios del gen que codifica para el receptor de quimiocina CC5 (CCR5). Mientras que los estudios *in vitro* establecieron que CCR5 es el correceptor principal del VIH-1 para su entrada a la célula, los estudios genéticos determinaron la relevancia *in vivo* de la función de este receptor para la entrada del VIH y para la patogenia del sida.

Estudios genéticos mostraron que en algunos casos la resistencia *in vitro* a las cepas R5 del VIH que usan CCR5, se debe a la presencia de dos alelos defectuosos de *CCR5*. Este defecto consiste en la pérdida, en la secuencia codificadora, de 32-pb (se le conoce como alelo Δ*32*). Este alelo *CCR5 Δ32* codifica para una proteína truncada que no se expresa en la superficie de las células.

Cerca de 1% de los individuos con ancestros europeos son homocigotos para el alelo *CCR5 Δ32*. Dependiendo de la región geográfica en Europa, hasta 20% de los individuos son heterocigotos para este alelo. El alelo *CCR5 Δ32* está ausente o es en extremo raro en otras poblaciones. La presión evolutiva que dio como resultado el surgimiento del alelo *CCR5 Δ32* en la población europea se desconoce y se especula que esto sea secundario a una pandemia ancestral similar a la plaga.

Los individuos homocigotos para el alelo *CCR5 Δ32* (*Δ32*/*Δ32*) carecen de la expresión en superficie de CCR5 y por tanto son muy resistentes a la adquisición de la infección por VIH. Para el caso de los heterocigotos de *CCR5 Δ32* se ha establecido que hay una disminución en el riesgo para adquirir el VIH. En consecuencia, la frecuencia del alelo *CCR5 Δ32* está enriquecida en individuos con ascendencia europea, que no se infectan a pesar de la exposición al virus. Aunque el genotipo se relaciona con una resistencia profunda a adquirir el VIH, algunos individuos con este genotipo se han infectado con la cepa de VIH X4, y en algunos casos, experimentaron un curso acelerado de la enfermedad. En general, los heterocigotos para *CCR5 Δ32* se relacionan con un curso más lento de la enfermedad por VIH.

Estudios subsecuentes identificaron polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, *single nucleotide polymorphisms*) en el promotor (región reguladora) de CCR5 que influyen sobre su nivel de expresión. Los alelos que presentan casetes específicos de polimorfismos relacionados (haplotipos) se han identificado y denominado como haplogrupos humanos A a G*2 (HHA a HHG*2). El *CCR5 Δ32* se encuentra en el haplotipo HHG*2. El haplotipo *CCR5* HHE se relaciona con una expresión mayor de CCR5 y estudios de asociación génica han demostrado que en los heterocigotos para el haplotipo CCR5 HHE, éste se relaciona con un incremento en el riesgo para adquirir VIH, que rápidamente progresa a sida, y reduce la recuperación inmunitaria por cART. El acoplamiento del haplotipo HHF*2 con *CCR2*-64I se asocia con un curso más lento de la enfermedad por VIH. El haplotipo HHA para el *CCR5* es el haplotipo para CCR5 más ancestral y se relaciona con una expresión menor de CCR5. El haplotipo HHA se relaciona con una progresión más lenta de la enfermedad en la población africana y se ha especulado que ésta es la base por la que los chimpancés infectados con SIV (todos acarrean el haplotipo ancestral HHA *CCR5*), pueden resistir el avance de la enfermedad. El haplotipo *CCR5* también influye en la inmunidad mediada por células y la recuperación inmunitaria por cART.

La relación entre las variaciones del gen *CCR5* con los fenotipos de sida por VIH constituye un ejemplo de cómo los descubrimientos en el laboratorio se traducen para mejorar el desenlace de la salud. El descubrimiento de que el genotipo *CCR5 Δ32/Δ32* se relaciona con la resistencia a la infección por VIH, y que los caucásicos no infectados que presentan este fenotipo no parecen estar afectados en sus respuestas inmunitarias, condujo al desarrollo de dos enfoques terapéuticos. El primero, favoreció el desarrollo de un nuevo tratamiento aprobado por la FDA que consiste en inhibidores de la entrada (p. ej., maraviroc), que bloquea la interacción del CCR5 con la envoltura del VIH. El segundo, condujo al desarrollo de nuevos tratamientos celulares experimentales. A un paciente infectado con VIH con leucemia mielógena aguda se le trasplantaron células madre alógenas provenientes de una persona con HLA compatible y cuyas células carecían de la expresión de CCR5 por el genotipo *Δ32/Δ32*. Después de seis años del trasplante, no ha habido evidencia de infección por VIH en ese paciente. Esta observación genera la expectativa de una cura para el VIH y ha derivado en el desarrollo de tratamientos celulares adicionales novedosos que involucran el trasplante autólogo de linfocitos T CD4+ en los cuales se ha inactivado el gen *CCR5 ex vivo*, haciendo uso de procedimientos de edición génica.

DESCUBRIMIENTO DE LOS ALELOS DE HLA CLASE I QUE SE RELACIONAN CON EL CONTROL DE LA INFECCIÓN POR VIH Existe una relación fuerte entre las variantes del gen HLA-B con respuesta protectora (p. ej., alelos HLA-B*57 y –B*27) o un detrimento durante la infección por VIH (p. ej., alelo HLA-B*35). La portación de los alelos HLA-B*57 o HLA–B*27 o ambos, se relaciona con progresión lenta de la enfermedad. El efecto beneficioso de estos alelos recae en parte en su asociación consistente con un punto de ajuste de la carga viral más baja y una inmunidad mediada por células más eficaz. El efecto protector de estos alelos en el curso de la enfermedad por VIH se hace evidente por los hallazgos acerca de la prevalencia de dichos alelos la cual es mayor entre los infectados que no progresan a largo plazo y la élite de controladores del VIH (véase antes). Por otra parte, el alelo HLA-B*35 se relaciona con evolución más rápida hacia sida con una mayor carga viral. La prevalencia de los alelos *HLA-B* difiere entre poblaciones. Los alelos protectores son HLA-B*57:01 en los Europeos y el HLA-B*57:03 en americanos de raza negra. En algunas poblaciones (p. ej., japoneses) entre quienes los alelos HLA-B*57/-B*27 están ausentes, el HLA-B*51 se relaciona con un fenotipo protector.

El poseer los alelos protectores *HLA-B* se relaciona con respuestas más poderosas y amplias de los linfocitos T CD8+ hacia los epitopos del VIH. Los mecanismos que subyacen bajo los efectos diferenciales de los alelos *HLA-B* en el desarrollo de la enfermedad por VIH pueden estar relacionados con diferencias en la capacidad de las células presentadoras de antígeno para presentar epitopos de VIH inmunodominantes a linfocitos T colaboradores o a linfocitos T citotóxicos en el contexto de las moléculas codificadas a favor del MHC. Lo anterior puede dar como resultado respuestas inmunitarias diferentes que influyen en la repliación viral. A este respecto, los alelos de *HLA-B* que impactan el desarrollo de la enfermedad difieren en sus residuos de aminoácidos en el surco de unión de péptidos de la molécula HLA-B, lo que puede ejercer un efecto crucial en el control viral.

Los investigadores también han analizado la influencia de los haplotipos extendidos de *HLA* (alelos vinculados) en el curso de la enfermedad por VIH. El alelo extendido del haplotipo ancestral (AH) 8.1 se define por la presencia de los alelos HLA-A1, HLA-B8 y HLA-DR3. AH 8.1 es el haplotipo ancestral más frecuente en los caucásicos (aparece en 10%) y se relaciona con diversas enfermedades autoinmunitarias en personas no infectadas por VIH. Se cree que estas relaciones de AH 8.1 se deben a respuestas excesivas definidas genéticamente y que se caracterizan por producción aumentada de TNF-α y carencia de C4A del complemento. Información epidemiológica sólida indica que la portación de AH 8.1 en personas infectadas por VIH se relaciona con una disminución rápida en el recuento de linfocitos T CD4+ y evolución más rápida hacia el desarrollo del sida. Las interacciones gen-gen entre los alelos HLA y otros genes, por ejemplo el receptor similar a inmunoglobulina citolítica (KIR, *killer cell immunoglobulin-like receptor*) puede influir en la tasa de avance de la enfermedad por VIH.

POLIMORFISMOS IDENTIFICADOS POR ESTUDIOS DE RELACIÓN CON EL GENOMA COMPLETO (GWAS) QUE SE RELACIONAN CON EL CONTROL VIRAL Se han realizado estudios grandes con relación al genoma completo para el fenotipo de carga viral, lo que incluye un grupo grande de controladores del VIH. Esta estrategia aplicada a personas infectadas por VIH que cuentan con ancestros europeos permitió identificar cuatro SNP en genes de los *loci* de HLA clase I que se relacionan con el control viral. Estos SNP se localizan en la cercanía de los

CUADRO 226-6 Factores genéticos del hospedador que influyen en el riesgo para contraer VIH-1 y tasas de progresión de la enfermedad por VIH-1

Gen[a]	Variación genética	Mecanismos[b]	Efecto genético en VIH-sida[c]
Genes en el *locus* MHC			
HLA-B	B*27 y B*57	Presentación de antígenos inmunógenos de VIH específicos	Progresión lenta al sida; carga viral baja
	B*35	Restricción de la presentación de péptido inmunógeno específico de VIH	Progresión rápida al sida; carga viral alta
	HLA-Bw4	Provisión de ligandos para KIR activador	Progresión lenta al sida
Alelo *HLA* clase I	Homocigosidad de alelos *HLA* clase I	Repertorio reducido de reconocimiento de epitopo	Progresión más rápida al sida; mayor riesgo de transmisión madre a hijo
	Alelos *HLA* donante-receptor compartidos	Adaptación previa de cepas de VIH	Progresión más rápida de la enfermedad
	Alelos *HLA* raros	Adaptación limitada de cepas de VIH; mutantes de escape menos frecuentes	Protección contra infección por VIH
Alelo *HLA* clase II	Alelos *HLA-DRB1*	Afecta las respuestas específicas de los linfocitos T CD4+ hacia las proteínas Gag y Nef del VIH	HLA-DRB1*15:02, carga viral baja HLA-DRB1*03:01, carga viral alta
Haplotipo *HLA* extendido	A1-B8-DR3-DQ2 (AH 8.1)	Respuesta inmunitaria proinflamatoria aumentada; mayor producción de TNF-α	Progresión más rápida al sida
HLA-C	35 kb río arriba, rs9264942-C	Expresión aumentada de HLA-C	Punto de ajuste viral disminuido
HCP5	rs2395029-G	Desequilibrio del vínculo con HLA-B*57:01	Viremia reducida
MICA	SNP no codificantes cercano a *MICA*, rs4418214-T	Puede afectar la presentación de péptidos por HLA clase I, vinculado con alelos *HLA-B* protectores	Enriquecido en controladores del VIH-1
PSORS1C3	rs3131018-A	Puede afectar la presentación de péptidos por HLA clase I	Enriquecido en controladores del VIH-1
ZNRD1	rs9261174-C	Posible interferencia en el procesamiento de transcritos de VIH; influye en la expresión de ZNRD1; desequilibrio de vínculo con *HLA-A10*	Retraso hasta el sida
Receptores para quimiocina			
CCR5	Deleción de 32-bp en el ORF (Δ32), rs333	Proteína CCR5 truncada	Δ32/Δ32: resistencia para contraer VIH Δ32/wt: retraso en el inicio de sida; mejora la reconstitución inmunitaria durante ART
	SNP promotores/haplotipos (HHA a HHG*2)	Expresión alterada de CCR5; p. ej., el alelo HHE se correlaciona con expresión alta de CCR5	El genotipo HHE/HHE se relaciona con mayor susceptibilidad a VIH/sida
CCR2	SNP en ORF (64V→I), rs1799864	Tal vez se deba al vínculo con polimorfismo en el promotor de *CCR5*	64I: retrasa el inicio del sida
CXCR6	rs2234358 G→T en la UTR 3′	Tráfico de linfocitos T efectores y activación de linfocitos T NK correceptor menor para VIH	Prevalencia de rs2234358-T menor en los no progresores a largo plazo
CX3CR1	SNP en ORF (249V→I; y 280 T→M, rs3732378)	280M reduce la expresión del receptor y la unión de fractalquina, el ligando de CX3CR1	249I y 280M se relacionan con inicio más rápido de sida en algunas cohortes caucásicas; se detectaron efectos inconsistentes en otras cohortes
DARC	SNP del promotor específico africano (–46T→C), rs2814778	–46C/C se relaciona con conteos bajos de neutrófilos; influye en concentraciones de quimiocinas circulantes; altera la unión de VIH con eritrocitos y transinfección de VIH-1	–46C/C: mayor riesgo de contraer VIH, pero progresión lenta de la enfermedad; el rasgo de cifras baja de neutrófilos con antígeno Duffy negativo se asocia con incremento en el riesgo de VIH en africanos
Quimiocinas			
CCL3L, CCL4L	Número de copias del gen de *CCL3L* y *CCL4L*	El número alto de copias del gen que contiene el segmento de duplicaciones se relaciona con concentraciones altas de CCL3L y CCL4L	Número de copias del gen menor a la mediana en la población se relaciona con mayor susceptibilidad a VIH/sida y menor reconstitución inmunitaria durante el ART
CCL5	SNP promotor	Expresión alterada del gen	Susceptibilidad alterada a VIH-sida
CCL2	SNP promotor (–2578 T→G), rs1024611	Alelo –2578G: aumento de expresión de CCL2 y atracción de monocitos	–2578G/G se relaciona con mayor riesgo de demencia relacionada con VIH-1 e inicio rápido del sida
Citocinas			
IL-6	SNP promotor (–174G→C), rs1800795	–174G/G se relaciona con concentraciones alteradas de IL-6 y CRP	–174G/G se relaciona con riesgo alterado de KS y recuperación variable de células CD4 durante el ART
IL-10	SNP promotor (–592C→A), rs1800872	–592A produce concentraciones bajas de IL-10	–592A se relaciona con mayor susceptibilidad a VIH-sida
Genes de inmunidad innata			
MBL	Alelos codificadores (O)	Concentración plasmática baja y daño estructural de MBL	Progresión lenta al sida en sujetos heterocigóticos (A/O)
	Alelo X (promotor SNP –221)	Concentraciones bajas de MBL	Progresión más rápida al sida en sujetos homocigóticos X/X
Apobec-3G	SNP ORF (186H→R), rs8177832	Actividad anti-VIH-1 reducida	186R se relaciona con inicio rápido de sida en sujetos de raza negra

(*Continúa*)

CUADRO 226-6 Factores genéticos del hospedador que influyen en el riesgo para contraer VIH-1 y tasas de progresión de la enfermedad por VIH-1 (*Continuación*)

Gen[a]	Variación genética	Mecanismos[b]	Efecto genético en VIH-sida[c]
TLR7	SNP ORF (Gln11Leu), rs179008	Disminución en la expresión de TLR7 que conduce a pérdida del reconocimiento de células infectadas por el VIH	La proteína que contiene leucina se relaciona con mayor carga viral y progresión rápida al sida
PARD38	rs11884476 (C→G), cercano al exón 20	Interacción directa con el VIH, señalización a través de proteínas de la familia SMAD	rs11884476-G se relaciona con progresión lenta hacia el sida
Otros			
ApoE	Alelo E4	E4 intensifica la entrada de VIH a la célula *in vitro*	ApoE4/E4 se relaciona con inicio rápido de sida y demencia
ApoL1/MYH9	Varios haplotipos de riesgo, inclusive G1	Desconocido	Mayor riesgo de nefropatía relacionada con el VIH
RYR3	SNP ORF (A→G), rs2229116	Desconocido, impacto potencial en la señalización por calcio y en la homeostasis	rs2229116-G se relaciona con aterosclerosis subclínca
PROX1	rs17762192-G, 36 kb río arriba de *PROX1*	Desconocido, posible impacto en la expresión de PROX1, que es un regulador negativo de IFN-γ	rs17762192-G: reducción de la tasa de progresión de la enfermedad
Interacción entre genes			
KIR+HLA	KIR3DS1 con HLA Bw4-801Ile	Actividad alterada de células NK necesaria para matar a las células infectadas con VIH	KIR3DS1 con HLA Bw4-801+: retrasa inicio del sida
	HLA-C1 + KIR2DL3	Reducción de KIR inhibidor resulta probablemente en una activación inmunitaria aumentada de las células infectadas en forma latente, y una carga proviral mayor	HLA-C1+/KIR2DL3+: mejor recuperación inmunitaria posterior a la supresión viral por ART
LILRB2+HLA	LILRB2 + HLA clase I	Regulación de células dendríticas por la unión LILRB2-HLA	Control del VIH-1
CCL3L1 + CCR5	Menos copias del gen *CCL3L1* + genotipos *CCR5* adversos	Expresión baja de CCL3L1 y alta de CCR5	Mayor susceptibilidad al VIH/sida y reconstitución inmunitaria reducida durante el ART

[a] Se listan los genes y polimorfismos representativos y [b] los mecanismos posibles. [c] Algunas relaciones son específicas de poblaciones y pueden tener efectos específicos en una cohorte.

Nota: Apobec, enzima editora de mRNA para apolipoproteína B, semejante a polipéptido catalítico; ApoE, apolipoproteína E; ART, tratamiento antirretroviral; CCL, ligando CC; CCL3L, semejante a CCL3; CCR5, receptor 5 para quimiocina CC; CRP, proteína C reactiva; CXCR6, receptor 6 para quimiocina (con el motivo C-X-C); DARC, receptor para antígeno Duffy para quimiocinas; HCP5, proteína P5 del antígeno de histocompatibilidad HLA clase I; HHE, haplogrupo humano E; HLA, antígeno leucocítico humano; IFN, interferón; IL, interleucina; LILRB2, receptor similar a B2 para inmunoglobulina de leucocito; KIR, receptores semejantes a inmunoglobulina de células citolíticas; KS; sarcoma de Kaposi; MBL, lectina para unión con manosa; MHC, complejo mayor de histocompatibilidad; ORF, marco de lectura abierto; PARD38, regulador beta de la familia par-3 de la polaridad celular; PROX1, homeobox próspero 1; PSORS1C3, candidato 3 de susceptibilidad 1 a psoriasis; SNP, polimorfismo de nucleótido único; rs#, número de identificación de SNP en las bases de datos de SNP de NCBI; UTR, región no traducida; ZNRD1, dominio de listón de cinc que contiene 1; +, presente, –, ausente.

Fuentes: Sunil K Ahuja, MD, Weijing He, MD y Gabriel Caetano, MD. Revisiones para información adicional: P An *et al*. Trends Genet 26:119, 2010, J Fellay: Antivit Ther 14:731, 2009, RA Kaslow *et al*. J Infect Dis 191; S68, 2005; D van Manen *et al*. Retrovirology 9:70, 2012; MP Martin *et al*. Immunoll Rev 254:245, 2013; S Limou *et al*. Front Immunol 4:118, 2013.

genes *HCP-5*, *HLA-C*, *MICA* y *PSORS1C3*. El efecto protector de los SNP en *HCP-5* y en *MICA* se relaciona con su vinculación a los alelos protectores *HLA-B*. El alelo protector *HCP-5* está en desequilibrio de ligamiento con HLA-B*57:01, y el alelo protector *MICA* marca o se vincula con los alelos HLA-B*57:01 y B*27:05. El alelo protector *HLA-C* se vincula con una expresión mayor de HLA-C, y se cree que este efecto se debe a la unión anormal de un microRNA al RNA de *HLA-C*. A su vez, la expresión aumentada de HLA-C se relaciona con un fenotipo benéfico para el VIH. Se desconocen los mecanismos asociados con los SNP en *PSORS1C3*. En individuos americanos de raza negra se ha identificado por estudios de tipo GWAS un SNP que marca al alelo HLA-B*57:03 que se sabe se asocia con un punto de ajuste de carga viral baja y evolución de la enfermedad más lenta. Los datos de GWAS en conjunto descubren la importancia de las variantes de los *loci* del HLA clase 1 en el control de la replicación viral.

ASOCIACIONES GENÉTICAS CON CONDICIONES ESPECÍFICAS PARA PRESENCIA Y AUSENCIA DE SIDA • Enfermedad de la arteria carótida Muchos de los sucesos que no se relacionan con sida en individuos infectados con VIH semejan aquellos relacionados con la senescencia inmunitaria a los que ocurren en la población, no infectada con VIH, en proceso de envejecimiento. Un SNP funcional en el gen para el receptor 3 para rianodina (*RYR3*) se encontró en asociación con un riesgo aumentado de engrosamiento de las capas íntima y media de la carótida (cIMT, *common carotid intima-media thickness*), que es un sustituto de la aterosclerosis subclínica. Los estudios funcionales sobre RYR3 y sus isoformas demuestran una función relevante para estos receptores en la modulación de la función endotelial y en la aterogénesis a través de vías de señalización mediadas por calcio, proporcionando así un mecanismo biológicamente factible a través del cual el SNP en *RYR3* puede vincularse con un aumento en el riesgo para cIMT.

Enfermedad renal La nefropatía relacionada con el VIH-1 (VIH AN) es una forma de glomerulonefritis esclerosante localizada causada por la infección directa de las células epiteliales del riñón con VIH. VIH AN es más común en descendientes de africanos. Existe evidencia de que el polimorfismo en el gen *MYH9* y en el gen vecino *APOL1* son determinantes fuertes de susceptibilidad a VIH AN en americanos de raza negra. El efecto de portar dos alelos de riesgo de *APOL1* explica 35% de VIH AN. El mecanismo por el cual las variantes de *MYH9*/*APOL1* predisponen al VIH AN permanece sin resolver.

Trastorno neurocognitivo asociado con VIH (HAND, *HIV-associated neurocognitive disorder*) Comprende un espectro de deficiencias neurocognitivas por la infección por VIH. Cambios en el gen de la apolipoproteína E (ApoE) presentan una asociación fuerte con la enfermedad de Alzheimer en la población no infectada por VIH. En las personas infectadas por VIH, la portación del alelo *ApoE4* se ha relacionado con varias deficiencias cognitivas, que incluyen demencia, neuropatía periférica, deterioro en la cognición y en la memoria verbal inmediata y tardía. El reclutamiento y activación de macrófagos tiene una función primordial en el desarrollo de muchos de los síndromes asociados a HAND. Se ha demostrado que cambios en las quimiocinas que influyen en la activación y en el reclutamiento de los macrófagos, principalmente *CCL2* (MCP-1) y *CCL3* (MIP-1α), alteran el riesgo de desarrollar HAND. Las variaciones en los genes mitocondriales también se asocian con el riesgo de sida y HAND.

ASOCIACIONES CON EFECTOS SECUNDARIOS RELACIONADOS CON ART Abacavir, un fármaco antiviral muy eficaz se asocia con un riesgo significativo de presentar reacciones de hipersensibilidad (2 a 9% de los casos). De manera interesante, mientras que el alelo *HLA-B*57:01* se asocia con evolución de la enfermedad más lenta, la portación de este alelo se asocia con un riesgo elevado de hipersensibilidad dependiente de abacavir. Se recomienda realizar una detección farmacogenética para el alelo HLA-B*57:01 antes de iniciar un tratamiento con abacavir.

NEUROPATOGENIA EN LA ENFERMEDAD POR VIH

En individuos con acceso al tratamiento en la era de la terapéutica antirretroviral eficaz se ha observado una reducción notable en la incidencia de formas graves de encefalopatía por VIH, pero los individuos infectados con VIH aún pueden experimentar diversos trastornos cognitivos leves a pesar de recibir tratamiento adecuado con cART. Diversos factores pueden conducir al deterioro neurocognitivo, que incluye la imposibilidad de controlar la replicación del VIH en el cerebro, la producción de proteína con actividad neurotóxica probable, el punto más bajo en el recuento de linfocitos T

CD4+, activación inmunitaria crónica, morbilidades asociadas como abuso de drogas, y el posible efecto neurotóxico de algunos antirretrovirales.

Con respecto a esto último, el VIH se ha aislado en el cerebro y el LCR de los individuos infectados, independientemente de que padecieran o no alteraciones neuropsiquiátricas. Contrario a lo que sucede en tejidos linfoides, no hay linfocitos residentes en el cerebro. Los tipos principales de células del cerebro que están infectadas *in vivo* son los macrófagos perivasculares y las células de la microglia; niveles bajos de replicación viral también ocurren en astrocitos perivasculares. Los monocitos que se han infectado de antemano en la sangre pueden emigrar hacia el interior del cerebro, en el que a continuación se quedan residiendo como macrófagos, o bien los macrófagos pueden infectarse de manera directa dentro del cerebro. No han podido aclararse con precisión los mecanismos por los que el VIH ingresa en el encéfalo; sin embargo, se cree que se relacionan al menos en parte con la capacidad de los macrófagos infectados por el virus y activados de manera inmunitaria para inducir moléculas de adherencia, como la selectina E y la molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule-1*) sobre el endotelio cerebral. En otros estudios se ha demostrado que la gp120 viral aumenta la expresión de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1, *intercelular adhesion molecule-1*) en las células gliales y esto puede favorecer el acceso de las células infectadas por el VIH al sistema nervioso central. Los virus que se aíslan del cerebro corresponden en la mayor parte de los casos a las cepas R5, en vez de la cepa X4; a este respecto, las personas infectadas por el VIH y que son heterocigóticas para *CCR5-Δ32* parecen gozar de una protección relativa contra el desarrollo de encefalopatía por el VIH. Una vez que el VIH ha entrado al cerebro por las presiones del medio ambiente local, evoluciona para desarrollar secuencias diferentes en los genes que codifican para las proteínas env, tat y LTR. Estas secuencias únicas se han relacionado con trastornos neurocognitivos; sin embargo no queda claro si son las causantes (véase más adelante).

Los individuos con infección por el VIH pueden sufrir lesiones de la sustancia blanca además de pérdida de neuronas. Las lesiones en la sustancia blanca se deben al daño axónico y a la alteración de la barrera hemato-encefálica y no por desmielinización. Dada la ausencia relativa de pruebas sobre la infección de las neuronas por el VIH tanto *in vitro* como *in vivo,* es poco probable que la infección directa de estas células explique su desaparición. Más bien parece que los efectos mediados por el VIH sobre las neuronas abarcan vías indirectas por medio de las cuales las proteínas virales, en particular gp120 y Tat, desencadenan la descarga de neurotoxinas endógenas desde los macrófagos y, en menor extensión, desde los astrocitos. Además, se ha demostrado que tanto Nef como Tat del VIH-1 pueden inducir la quimiotaxis de los leucocitos, incluidos los monocitos, hacia el SNC. Los monocitos pueden liberar neurotoxinas como consecuencia de la infección o de la activación del sistema inmunitario. Se ha informado que los productos neurotóxicos liberados por los monocitos destruyen las neuronas a través del receptor del *N*-metil-D-aspartato (NMDA). Además, la gp120 diseminada por los monocitos infectados por el VIH podría provocar efectos neurotóxicos al antagonizar la función del péptido intestinal vasoactivo (VIP, *vasoactive intestinal peptide*), elevando el calcio intracelular y disminuyendo los niveles del factor del crecimiento nervioso en la corteza cerebral. Hay varias citocinas derivadas de los monocitos que pueden contribuir de manera directa o indirecta con la acción neurotóxica de la infección por el VIH, como el TNF-α, la IL-1, IL-6, el TGF-β, el IFN-γ, el factor activador de las plaquetas y la endotelina. Más aún, entre las quimiocinas CC se encontró que las concentraciones elevadas de proteína quimiotáctica del monocito-1 (MCP-1 o CCL2) en el encéfalo y el LCR tienen una mejor correlación con la presencia y el grado de la encefalopatía por VIH. Además, la infección, la activación, o ambas, de las células de estirpe monocítica pueden hacer que aumente la formación de eicosanoides, de óxido nítrico y de ácido quinolínico que podrían contribuir a los efectos neurotóxicos. Los astrocitos pueden desempeñar varias funciones en la neuropatogenia del VIH. En el cerebro de las personas infectadas por el VIH se ha observado la existencia de gliosis o astrocitosis reactiva y se comprobó que el TNF-α y la IL-6 estimulan la proliferación de los astrocitos. Además, la IL-6 derivada de los astrocitos puede inducir la expresión del VIH en las células infectadas *in vitro.* También se ha sugerido que los astrocitos podrían regular en forma negativa las neurotoxinas elaboradas por los macrófagos. El tratamiento con cART produce mejoría en los síntomas neuropsiquiátricos y disminución de las concentraciones de estas citocinas en el LCR, lo que indica que éstas son estimuladas por el virus o sus productos. Sin embargo, aun en pacientes que han recibido cART por tiempo largo, hay evidencia de la persistencia de linfocitos activados en el LCR. No está claro si estos linfocitos contribuyen al daño de las neuronas en el cerebro o si son importantes para controlar el reservorio viral en el SNC. La contribución de factores genéticos en el desarrollo de síntomas neuropsiquiátricos de la infección por VIH no se ha estudiado lo suficiente. Sin embargo la evidencia refuerza el concepto de que el alelo E4 para ApoE aumenta el riesgo de afectaciones neurocognitivas y de neuropatías periféricas asociadas a la infección por VIH. También se ha sugerido que el SNC puede actuar como un sitio para el secuestro relativo de células con infección latente o como reservorio para la replicación lenta y continua de VIH, lo que podría dificultar la erradicación del virus mediante el tratamiento antirretroviral (véase antes "Reservorios de células infectadas por el VIH: obstáculo para la erradicación del virus").

PATOGENIA DEL SARCOMA DE KAPOSI

Existen al menos cuatro variedades epidemiológicas del sarcoma de Kaposi (KS): 1) la forma clásica que aparece en los varones mayores predominantemente de ascendencia mediterránea y judía de Europa oriental sin factores contribuyentes reconocidos; 2) la forma africana ecuatorial que aparece a cualquier edad, también sin factores precipitantes reconocidos; 3) la forma ligada al trasplante de órganos y su estado de inmunodepresión yatrógena asociado, y 4) la forma vinculada con la infección por el VIH-1. En las dos últimas formas, el KS constituye una enfermedad oportunista; en los sujetos infectados por el VIH, a diferencia de lo que sucede en las infecciones oportunistas típicas, su ocurrencia no se relaciona exclusivamente con el nivel de depresión de los recuentos de linfocitos T CD4+ (véase más adelante). La patogenia del KS es compleja; sobre todo, es una enfermedad angioproliferativa que no constituye un sarcoma neoplásico verdadero, por lo menos no en sus etapas iniciales. Es una manifestación de la proliferación excesiva de las células fusiformes que se cree son de origen vascular y que muestran rasgos comunes con las células endoteliales y las fibras musculares lisas. El desarrollo del KS en la enfermedad por el VIH depende de la interacción de diversos factores, como el propio VIH-1, el herpesvirus humano 8 (HHV-8, *human herpes virus 8*), la activación inmunitaria y la secreción de citocinas. Una serie de estudios epidemiológicos y ambientales relacionó claramente al HHV-8, denominado también *herpesvirus asociado con el sarcoma de Kaposi* (KSHV, *Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus*), con el KS, no sólo en los individuos infectados por el VIH sino también en los enfermos con otras variedades de sarcoma de Kaposi. El HHV-8 es un virus herpes gamma relacionado con el virus de Epstein-Barr y con los virus *herpéticos saimiri*. Codifica una interleucina homóloga de la IL-6 y, además se ha visto implicado en la patogenia del linfoma de la cavidad corporal, el mieloma múltiple y una gammapatía monoclonal de significado incierto. Las secuencias del HHV-8 se observan universalmente en las lesiones del sarcoma de Kaposi y casi todos estos pacientes son seropositivos para el HHV-8. En los linfocitos B de 30 a 50% de los pacientes con sarcoma de Kaposi y 7% de los pacientes con sida sin KS clínicamente manifiesto se pueden encontrar las secuencias del DNA del herpesvirus humano tipo 8.

Entre 1 y 2% de los posibles donantes de sangre muestran anticuerpos frente al HHV-8, mientras que la prevalencia de seropositividad para este virus en los varones infectados por el VIH se sitúa entre 30 y 35%. En las mujeres infectadas por el VIH, esta prevalencia se aproxima a 4%. Este dato refleja la menor incidencia del sarcoma de Kaposi en las mujeres. Todavía se debate si el HHV-8 es realmente el agente transformador en el sarcoma de Kaposi, ya que la mayor parte de las células de las lesiones del KS no son neoplásicas. Sin embargo, un estudio reciente demostró que las células endoteliales pueden ser transformadas por el HHV-8 *in vitro*. A este respecto, el HHV-8 posee diversos genes, entre ellos homólogos del receptor de IL-8, el Bcl-2 y el de ciclina D, que pueden transformar a la célula hospedadora. A pesar de la complejidad de los acontecimientos patógenos que se asocian con el desarrollo del KS en las personas infectadas por el VIH, la creencia generalizada es que el HHV-8 es, de hecho, el agente etiológico de este proceso. El comienzo y la propagación del sarcoma de Kaposi requieren un estado de activación y están mediados, al menos en parte, por las citocinas. Varios factores, como el TNF-α, la IL-1β, la IL-6, el factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), el factor de crecimiento básico de los fibroblastos y la oncostatina M, actúan de forma autocrina y paracrina para mantener el crecimiento y la quimiotaxis de las células fusiformes del sarcoma de Kaposi. A este respecto se ha demostrado que la IL-6 derivada del KSHV induce la proliferación de las células del linfoma e inhibe los efectos citostáticos del INF-α sobre las células del linfoma infectadas por el herpesvirus asociado con el sarcoma de Kaposi.

RESPUESTA INMUNITARIA AL VIH

Como se comenta antes y más adelante en este capítulo, después de la viremia inicial durante la infección primaria, los individuos infectados con VIH desencadenan una respuesta inmunitaria potente, que en la mayor

CUADRO 226-7 Elementos de la respuesta inmunitaria al VIH

- Inmunidad humoral
  - Anticuerpos de unión
  - Anticuerpos neutralizantes
    - Específicos de tipo
    - Específicos de grupo
    - Anticuerpos ampliamente neutralizantes
  - Anticuerpos que participan en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC)
    - Protectores
    - Patógenos (destrucción de espectadores)
  - Anticuerpos potenciadores
  - Complemento
- Inmunidad celular
  - Linfocitos T CD4+ colaboradores
  - Linfocitos T CD8+ citotóxicos restringidos por el MHC de clase I
  - Inhibición (no citolítica) mediada por los linfocitos T CD8+
  - ADCC
  - Linfocitos citolíticos naturales

Abreviatura: MHC, complejo de histocompatibilidad mayor.

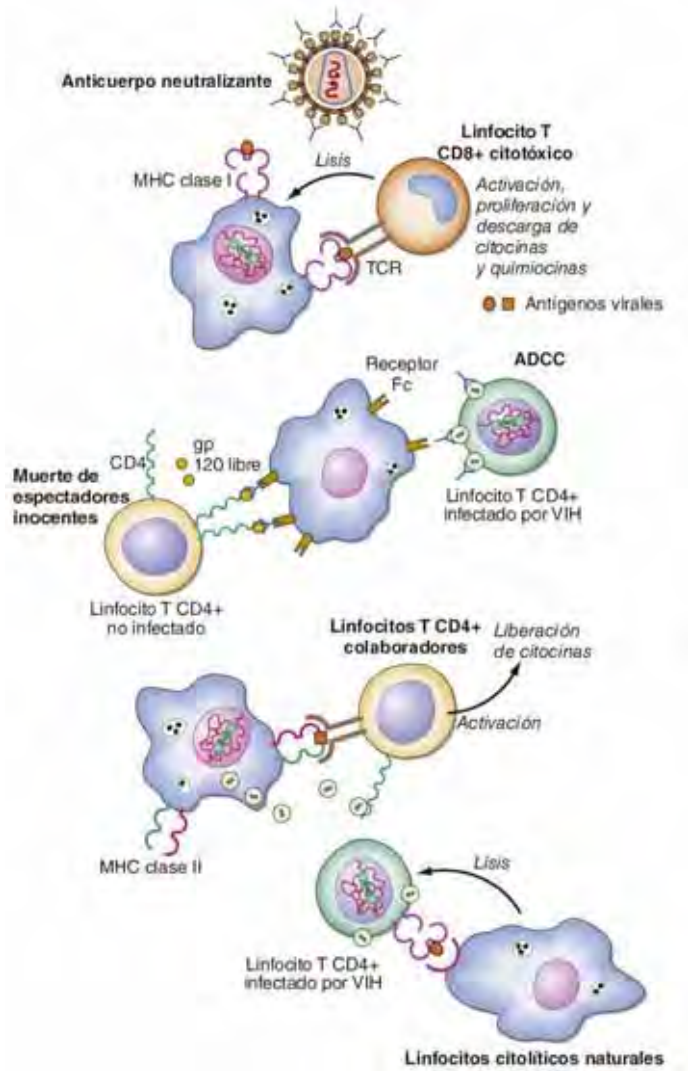


FIGURA 226-26. Representación esquemática de los diferentes mecanismos inmunitarios efectores que se consideran activos en caso de infección por el VIH. Se ofrecen descripciones detalladas en el texto. ADCC, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos; MHC, complejo de histocompatibilidad mayor; TCR, receptor de linfocito T (*T cell receptor*).

parte de los casos de individuos sin tratamiento, limita y probablemente contribuye al retraso en el desarrollo de enfermedad clínica aparente por casi 10 años. Dicha respuesta contiene elementos de inmunidad humoral y celular que incluyen respuestas inmunitarias innata y adaptativa **(cuadro 226-7; fig. 226-26)**. Esto se dirige contra múltiples determinantes antigénicos del virión de VIH, así como contra proteínas virales expresadas en la superficie de células infectadas. Estos linfocitos T CD4+ con receptores específicos de linfocitos T para VIH son en teoría aquellos linfocitos T CD4+ que con mayor probabilidad se activarán y por tanto actuarán como objetivo para la infección productiva por VIH y para la muerte o disfunción celular relacionada con la infección.

Así, una consecuencia temprana de infección por VIH es la interferencia acompañada de disminución de la población de linfocitos T colaboradores, necesarios para generar una respuesta inmunitaria eficaz.

Aunque muchas investigaciones han tratado de caracterizar y de conocer a fondo cada uno de los elementos que intervienen en esta respuesta inmunitaria, aún se desconoce cuáles de estos fenómenos son los más importantes para retrasar la progresión de la infección y cuál es su participación, si es que la tienen, en la patogenia de la enfermedad por el VIH. Esta falta de conocimientos también ha obstaculizado la capacidad para desarrollar una vacuna eficaz contra la enfermedad producida por el VIH.

RESPUESTA INMUNITARIA HUMORAL

Los anticuerpos contra el VIH suelen aparecer en las primeras seis semanas y casi invariablemente en las primeras 12 semanas de la infección primaria **(fig. 226-27)**; algunas excepciones raras son aquellos enfermos con defectos en su capacidad para producir anticuerpos específicos contra el VIH. La mayor parte de las pruebas que se utilizan para diagnosticar la infección por el VIH se apoyan precisamente en la detección de esos anticuerpos. Es preciso tener en cuenta que los anticuerpos unidos al VIH que se detectan con las técnicas ELISA y de inmunotransferencia aparecen antes que los anticuerpos neutralizantes. Estos últimos suelen surgir después de que se produce la regulación negativa de la viremia, la cual está mucho más asociada con la aparición de los linfocitos T CD8+ específicos del VIH. Los primeros anticuerpos que se descubren son los que se dirigen contra las proteínas estructurales o gag del VIH: p24 y p17, y el precursor del gag p55. Luego de los anticuerpos contra p24 gag aparecen anticuerpos contra la glucoproteína de la envoltura externa (gp120), la proteína gag p17 y los productos del gen *pol* (p31 y p66). Además, se pueden ver anticuerpos contra las proteínas reguladoras de bajo peso molecular producidas por los genes *vpr, vpu, vif, rev, tat* y *nef* del VIH. En raras ocasiones, las concentraciones de anticuerpos específicos contra VIH pueden disminuir durante el tratamiento de la infección aguda por el virus.

Se producen anticuerpos contra múltiples antígenos de VIH, pero la importancia funcional de estos anticuerpos diferentes es poco clara. Las únicas proteínas virales que desencadenan la producción de anticuerpos neutralizantes son las proteínas gp20 y gp41 de la envoltura. A los anticuerpos dirigidos contra las proteínas de la cubierta del VIH se les atribuye tanto una función protectora como, posiblemente, cooperadora en la patogenia de la enfermedad por el VIH. Entre los anticuerpos protectores se encuentran los

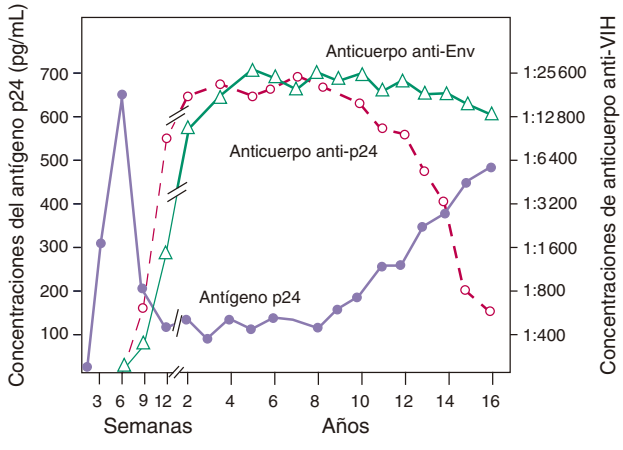


FIGURA 226-27. Relación entre la antigenemia y la formación de anticuerpos anti-VIH. Los niveles de VIH en plasma se emparejan con los del antígeno p24. Los anticuerpos contra las proteínas del VIH suelen aparecer seis a 12 semanas después de la infección y tres a seis semanas después que se detectan virus en el plasma. En fases tardías de la enfermedad, concentraciones de anticuerpos dirigidos contra la p24 descienden, al tiempo que suele elevarse el título de antígeno p24.

que neutralizan directamente al VIH e impiden que se infecten otras células y los que participan en la ADCC. Los primeros anticuerpos neutralizantes son dirigidos hacia los virus autólogos infectantes y aparecen cerca de las 12 semanas de infección. Debido a su tasa elevada de mutación los virus por lo general escapan a estos (y subsecuentes) anticuerpos neutralizantes. Un mecanismo de evasión inmunitaria importante es el pegado de azúcares en los sitios de N-glucosilación, lo que origina un escudo de glucanos que interfiere con el reconocimiento de la envoltura por estos anticuerpos de inicio.

Se han diseñado estudios para comprender mejor la respuesta del hospedador a la infección por el VIH. En estos estudios se aislaron, a partir de individuos infectados, un número de anticuerpos neutralizantes potentes, específicos hacia la envoltura del VIH. Casi 20% de los pacientes desarrolla anticuerpos capaces de neutralizar cepas altamente variantes entre sí. Dichos estudios han descubierto al menos 5 sitios principales dentro de la envoltura del VIH que pueden inducir anticuerpos con amplia capacidad neutralizante. Estos sitios incluyen anticuerpos dirigidos hacia el sitio de unión de CD4 (CD4bs) de gp120, los que se unen a epitopos formados por glucanos en las regiones V1/V2 de gp120, algunos dirigidos contra la base de la región V3 de gp120, los que se unen al puente formado por gp120/gp41, y los que se unen a la región proximal a la membrana de gp41 **(fig. 226-28)**. La mayoría de estos anticuerpos posee características únicas que incluyen niveles elevados de hipermutación somática, uso selectivo de genes de la línea germinal (en particular para anticuerpos para CD4bs) y para las regiones determinantes de la complementariedad de cadenas pesadas largas (en especial CDRH3). Es importante hacer notar que mientras estos anticuerpos son ampliamente neutralizantes *in vitro*, su relevancia precisa *in vivo* no es clara y los pacientes de los cuales se han derivado estos anticuerpos muestran evidencia de una replicación viral continua a menos que se les trate con cART.

Las otras clases importantes de anticuerpos protectores son los que participan en la ADCC, que es en realidad una forma de la inmunidad celular **(cap. 372e)** en la que los linfocitos NK con receptores Fc son armados con anticuerpos específicos anti-VIH que se unen a los linfocitos NK por su porción Fc. Luego, estos linfocitos NK armados se unen a las células que expresan los antígenos del VIH y las destruyen. Las concentraciones de anticuerpos antienvoltura capaces de mediar la ADCC alcanzan su máximo en las primeras fases de la infección por el VIH. Se ha comprobado que los anticuerpos contra la gp120 y la gp41 participan en la destrucción mediada por la ADCC de las células infectadas por el VIH. La destrucción mediada por la ADCC puede reforzarse *in vitro* utilizando IL-2.

Además de tener una participación en la defensa del hospedador, también se han relacionado a los anticuerpos específicos anti-VIH con la patogenia de la enfermedad. Se comprobó que un título bajo de anticuerpos contra la gp41 es capaz de favorecer *in vitro* la infección de las células a través de un mecanismo mediado por el receptor Fc conocido como *potenciación de anticuerpos*. La misma región de las proteínas de la envoltura del VIH que da lugar a la formación de anticuerpos capaces de mediar la ADCC despierta también la producción de anticuerpos que pueden favorecer la infección de las células *in vitro.* Además, se propuso que los anticuerpos anti-gp120 que intervienen en la destrucción mediante ADCC de las células infectadas por el VIH podrían también destruir los linfocitos T CD4+ no infectados si éstos han fijado la gp120 que se encuentra libremente en la circulación, fenómeno denominado *destrucción del espectador*.

Uno de los componentes más primitivos del sistema inmunitario humoral es el sistema del complemento **(cap. 372e)**. Este elemento de inmunidad innata consiste en casi 30 proteínas que se encuentran circulando en la sangre o que están relacionadas con la membrana celular. El VIH es capaz de activar de manera directa la cascada del complemento, lo que produce lisis débil por la presencia de proteínas reguladoras de las células hospedadoras capturadas en la envoltura del virión durante el proceso de gemación. Es posible que los viriones de VIH que sufrieron opsonización por el complemento tengan una mayor infectividad en una manera análoga al incremento de la actividad mediada por anticuerpos.

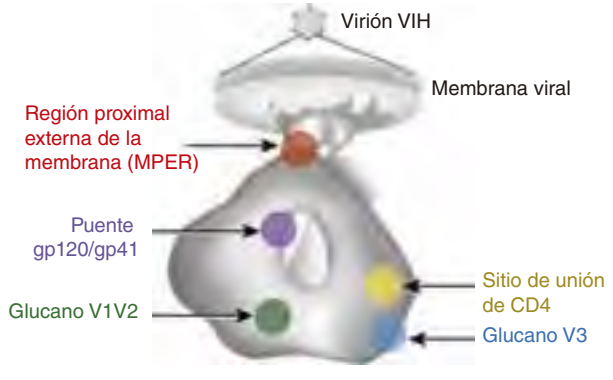


FIGURA 226-28. Blancos conocidos de los anticuerpos neutralizadores contra VIH-1. *(Adaptado a partir de PD Kwong, JR Mascola: Immunity 37:412, 2012.)*

RESPUESTA INMUNITARIA CELULAR

Como se sabe que la inmunidad mediada por linfocitos T desempeña una función importante en la defensa del hospedador frente a la mayor parte de las infecciones virales **(cap. 372e)**, en general se cree que la inmunidad celular es un elemento importante de la respuesta inmunitaria del hospedador ante el VIH. La inmunidad de linfocitos T puede dividirse en dos grandes grupos, mediados por los linfocitos *T CD4+ colaboradores/inductores* y por los linfocitos *T CD8+ citotóxicos/inmunorreguladores*, respectivamente.

Los linfocitos T CD4+ específicos contra VIH pueden detectarse en la mayoría de los pacientes infectados con el virus por medio de citometría de flujo para medir la producción intracelular de citocinas en respuesta a la estimulación por los tetrámeros MHC de clase II o a través de la proliferación de linfocitos utilizando antígenos de VIH, como p24. Es probable que estos linfocitos tengan una participación crucial en la organización de la respuesta inmunitaria contra VIH mediante la ayuda a linfocitos B y linfocitos T $CD8^+$ específicos para VIH. También es posible que sean capaces de matar en forma directa a las células infectadas. Los linfocitos T CD4+ específicos contra VIH pueden ser los objetivos preferenciales para la infección por VIH por las células presentadoras de antígeno infectadas con el virus durante la generación de la respuesta inmunitaria contra el VIH (fig. 226-26). Sin embargo, también existe la probabilidad de que ocurra expansión clonal en respuesta a los antígenos de VIH y que de esta manera sobreviva una población de células. No existe una correlación clara entre las concentraciones de linfocitos T CD4+ específicos contra VIH y las concentraciones plasmáticas de RNA de VIH; sin embargo, en situaciones con carga viral elevada, las respuestas de los linfocitos T CD4+ a los antígenos de VIH parecen desplazarse de la proliferación y producción de IL-2 a la producción de interferón gamma. Así, existe una correlación inversa entre el nivel de proliferación específica de p24 y la viremia plasmática, pero la naturaleza de esta relación causal entre estos parámetros es poco clara.

En la sangre periférica de los pacientes se encuentran linfocitos T CD8+ específicos del VIH restringidos por el MHC de clase I. Estas células incluyen a las citotóxicas (CTL) que producen perforinas y linfocitos T que pueden ser inducidos por los antígenos del VIH para expresar citocinas como el IFN-γ, IL-2, MIP-1β y TNF-α. Se han identificado linfocitos T citolíticos en la sangre periférica de pacientes a semanas de haberse infectado por VIH y antes de la aparición del virus en el plasma. La presión selectiva que ejercen en la evolución de la población de virus circulantes refleja su función potencial para controlar la infección por VIH. Estos linfocitos T CD8+, a través de sus receptores para los antígenos específicos del VIH, se unen a las células diana que llevan moléculas autólogas de MHC clase I asociadas con los antígenos del VIH y las destruyen por lisis. Utilizando células mononucleares de la sangre periférica y los ganglios linfáticos se han demostrado dos clases de funciones de los CTL en los individuos con infección por el VIH. La primera consiste en lisar directamente *in vitro*, y sin estímulos, a las células diana apropiadas de un cultivo (*actividad espontánea de los CTL*). La otra función de los CTL refleja *la frecuencia de los precursores de los CTL* (CTLp); esta clase de actividad puede demostrarse estimulando los linfocitos T CD8+ *in vitro* con un mitógeno como la fitohemaglutinina o los anticuerpos anti-CD3.

En la infección por el VIH-1, además de los CTL aparecen linfocitos T CD8+ capaces de ser inducidos por los antígenos del VIH para expresar citocinas como el IFN-γ. No está claro si son los mismos o diferentes efectores de reserva que las células que intervienen en la citotoxicidad; además, no se conoce del todo la participación relativa de cada una de ellas en la defensa del hospedador contra el VIH. Parece que el antígeno del VIH provoca una expansión de estos linfocitos T CD8+ *in vivo*. Existe una correlación directa entre los valores de los linfocitos T CD8+ capaces de producir IFN-γ en respuesta a los antígenos del VIH y los valores plasmáticos del RNA del VIH-1. Así pues, mientras tales células son claramente inducidas por la infección del VIH-1, su capacidad global para controlar la infección permanece incierta. Numerosos antígenos del VIH, como Gag, Env, Pol, Tat, Rev y Nef pueden desencadenar las respuestas de los linfocitos T CD8+. Entre los pacientes que controlan la replicación viral en ausencia de fármacos antirretrovirales se encuentran los que forman un subgrupo referido como élite que no progresa (véase antes "Sobrevivientes a largo plazo y pacientes que no progresan a largo plazo") cuya sangre periférica contiene una población de linfocitos T CD8+ que experimentan

proliferación y expresión de perforinas importantes como reacción a los antígenos del VIH. Es posible que estas células desempeñen una función importante en las defensas específicas del hospedador contra este virus.

Se han descrito al menos otras tres formas de inmunidad celular frente al VIH, que son la supresión de la replicación del VIH mediada por los linfocitos T CD8+, la ADCC y la actividad de los linfocitos NK. La *supresión de la replicación del VIH mediada por los linfocitos T CD8+* indica la capacidad de estos linfocitos de un paciente infectado por el VIH para inhibir la replicación viral en los cultivos de tejidos por un mecanismo distinto de la citólisis. No es preciso que exista compatibilidad HLA entre los linfocitos T CD8+ y las células infectadas por el VIH. Por tal motivo, este mecanismo efector es inespecífico y, al parecer, mediado por uno o varios factores solubles, entre ellos las quimiocinas CC RANTES (CCL5), MIP-1α (CCL3) y MIP-1β (CCL4). Estas quimiocinas CC son supresoras poderosas de la replicación del VIH, y operan, al menos en parte, mediante el bloqueo del correceptor (*CCR5*) sobre las células mononucleares de la sangre periférica para las cepas R5 o trópicas de los macrófagos del VIH (véase antes). La *ADCC*, como antes se señaló a propósito de la inmunidad humoral, consiste en la destrucción de las células que expresan el VIH por los linfocitos NK equipados con los anticuerpos específicos que se dirigen contra los antígenos del VIH. Finalmente, se ha comprobado que los *linfocitos NK* solos son capaces de destruir las células diana infectadas por el VIH en los cultivos de tejidos. Dicho mecanismo primitivo de la citotoxicidad defensiva del hospedador se encamina hacia una vigilancia inespecífica de la transformación neoplásica y la infección viral a través del reconocimiento de las moléculas alteradas del MHC clase I.

DIAGNÓSTICO Y VIGILANCIA DE LABORATORIO DE LA INFECCIÓN POR VIH

A principios de 1984, la confirmación del VIH como agente causal del sida y de los síndromes relacionados con él se siguió rápidamente por la obtención de pruebas sensibles para la detección sistemática de la infección por el VIH y, en marzo de 1985, se inició en Estados Unidos la búsqueda sistemática de anticuerpos anti-VIH en los donantes de sangre. En junio de 1996, los bancos de sangre de Estados Unidos añadieron a su repertorio de pruebas el análisis de captación del antígeno p24 para ayudar a identificar al escaso número de individuos infectados que donan sangre durante la ventana temporal (hasta tres meses) entre la infección y el desarrollo de anticuerpos. En 2002, la capacidad para identificar la infección temprana por el VIH mejoró gracias a la aprobación de la prueba de amplificación del ácido nucleico (NAT, *nucleic acid testing*) como parte sistemática de la investigación de los donantes de sangre. Tales refinamientos disminuyeron el intervalo entre la infección y la detección (periodo de ventana) desde 22 días para la prueba de anticuerpos hasta 16 días con la prueba del antígeno p24 y, de manera subsiguiente, a 12 días con la prueba del ácido nucleico. El desarrollo de pruebas sensibles para vigilar las concentraciones de viremia ha conducido a una nueva era en la que se puede supervisar de forma más estrecha la progresión de la enfermedad por el VIH. El uso de estas pruebas, junto con la determinación de las concentraciones de linfocitos T CD4+ en sangre periférica, es esencial en el tratamiento de los pacientes con infección por el VIH.

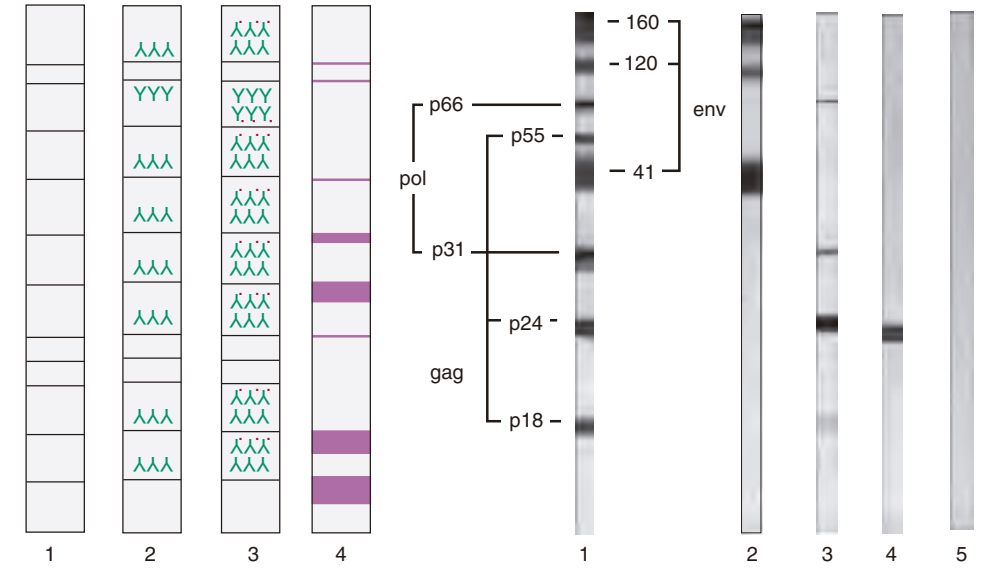
DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR VIH

Los CDC han recomendado que la detección de la infección por VIH se realice como una práctica sistemática en la atención a la salud. El diagnóstico de infección por el VIH se basa en la demostración de los anticuerpos anti-VIH, en la detección directa del VIH o de alguno de sus componentes, o en ambos. Como se señaló antes, los anticuerpos anti-VIH suelen aparecer en la circulación entre tres y 12 semanas después de la infección.

Las pruebas convencionales de detección sanguínea de la infección por VIH se basan en la detección de anticuerpos contra el VIH. Una plataforma común es la prueba de enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA), también conocida como *inmunoanálisis enzimático* (EIA, *enzyme immunoassay*). Este análisis de fase sólida es una prueba de detección sistemática sumamente buena, cuya sensibilidad supera 99.5%. En la mayor parte de los laboratorios se emplea un equipo comercial del EIA que contiene antígenos del VIH-1 y VIH-2 y que proporciona el resultado de ambos análisis. Tales equipos contienen antígenos naturales y recombinantes que se actualizan constantemente para que conserven su sensibilidad frente a las nuevas especies que se descubren, como los virus del grupo O (fig. 226-1). La cuarta generación de pruebas de inmunoanálisis enzimático combina la detección de anticuerpos contra VIH y la detección de antígeno p24 de VIH. Los resultados de las pruebas de EIA suelen expresarse como positivos (reacción intensa), negativos (reacción nula) o indeterminados (reacción parcial). Aunque la técnica del EIA tiene una sensibilidad extraordinaria, su especificidad no es óptima. De hecho, en los estudios sobre individuos de bajo riesgo, como los donantes de sangre voluntarios, sólo 10% de los individuos positivos según el EIA estaban realmente infectados por el VIH. Entre los factores que se asocian con algunos resultados falsos positivos de la prueba de EIA se encuentran los anticuerpos contra los antígenos de la clase II (tal como pueden observarse después del embarazo, transfusión sanguínea o trasplante), los autoanticuerpos, las hepatopatías, la vacunación reciente contra la gripe y las infecciones virales agudas. Por tales razones, en toda persona con una posible infección por el VIH que obtuvo un resultado no concluyente o positivo de la prueba de EIA, es necesario confirmar la infección con un análisis más específico como inmunotransferencia. Es posible determinar si un individuo experimenta una infección reciente por el VIH-1 al comparar los resultados de un estudio ordinario que arrojará un resultado positivo en todos los sujetos infectados con los obtenidos con otro que es menos sensible ("prueba discordante") que sólo arrojará un resultado positivo en los individuos con una infección por el VIH establecida, y negativos para individuos con infección reciente. En casos poco comunes, un individuo infectado con VIH que recibe tratamiento en etapas iniciales de la infección puede convertirse en negativo en las pruebas de inmunoanálisis enzimático. Esto *no* indica la eliminación de la infección; sino más bien que las concentraciones de virus son insuficientes para mantener una respuesta mensurable de anticuerpos. Cuando estos individuos interrumpen el tratamiento, reaparecen los virus y los anticuerpos.

La prueba de confirmación más usada es la inmunotransferencia **(fig. 226-29)**. Su ventaja estriba en que múltiples antígenos del VIH de peso molecular diferente y bien caracterizado despiertan la producción de anticuerpos específicos. Tales antígenos pueden separarse basándose en su peso molecular y los anticuerpos frente a cada uno de ellos se pueden detectar en forma de bandas separadas mediante inmunotransferencia. Una inmunotransferencia negativa es aquella en la que no existen bandas a pesos moleculares correspondientes a los productos génicos del VIH. Cuando un paciente tiene un EIA positivo o indeterminado y una inmunotransferencia negativa, se puede llegar con seguridad a la conclusión de que el resultado del EIA es un falso positivo. Por otro lado, una inmunotransferencia que demuestra la existencia de anticuerpos contra los productos de los tres genes principales del VIH (*gag, pol* y *env*) es una prueba concluyente de infección por el VIH. Los criterios establecidos por la *Food and Drug Administration* (FDA), de Estados Unidos en 1993 consideran una inmunotransferencia positiva si contiene bandas correspondientes al menos a dos de las tres proteínas del VIH: p24, gp41 y gp120/160. Utilizando estos criterios, aproximadamente 10% de los donantes de sangre catalogados como positivos para infección por el VIH-1 carecía de una banda de anticuerpos para el producto p31 del gen *pol*. En casi 50% de estos donantes de sangre se comprobó más tarde que eran falsos positivos. Así pues, la ausencia de la banda p31 debe despertar la sospecha de que se trata de un resultado falso positivo. En esta situación, lo más prudente es confirmar con una prueba de RNA, con una inmunotransferencia de seguimiento, o con ambas. Por definición, los patrones de reactividad de la inmunotransferencia que no son positivos ni negativos se consideran "indeterminados". Existen dos posibles explicaciones de los resultados indeterminados. La más probable es que el paciente que se estudia tenga anticuerpos con reacciones cruzadas para una de las proteínas del VIH. Los anticuerpos que más a menudo dan una reacción cruzada son los que reaccionan con la p24, con la p55, o con ambos productos. La explicación menos probable de una inmunotransferencia indeterminada es que el individuo en estudio esté infectado por el VIH y se esté poniendo en marcha la clásica respuesta por anticuerpos. En cualquiera de ambos casos debe repetirse la inmunotransferencia al mes para confirmar si el resultado indeterminado es un modelo de respuesta que se encuentra en evolución. Además, el diagnóstico de infección por VIH se puede confirmar con el análisis de captación del antígeno p24 o con alguna de las pruebas del RNA del VIH (descritas más adelante). La inmunotransferencia es una prueba de confirmación de la infección por VIH de excelente calidad en los pacientes con EIA positivo o indeterminado, pero es una mala prueba de detección sistemática. En 20 a 30% de las personas con EIA y PCR para el VIH negativas pueden encontrarse una o más bandas en la inmunotransferencia. Aunque esas bandas suelen ser tenues y corresponden a una reactividad cruzada, su aparición crea una situación que obliga a emplear otras técnicas diagnósticas (como la PCR del DNA, la PCR del RNA o la captación del antígeno p24) para asegurarse que las bandas no indican una fase temprana de la infección por VIH.

En la **figura 226-30** se exponen los lineamientos sobre el uso de las pruebas serológicas para diagnosticar la infección por el VIH. Cuando se sospecha esta infección en un paciente, la primera prueba que debe hacerse es el EIA. Si el resultado es negativo y salvo que haya serias razones para



A

1. Virus digerido: separación de los componentes según su peso molecular
2. Proteínas trasladadas al papel filtro: reacción con el suero de prueba
3. Se añade el anticuerpo anti-humano conjugado con enzimas
4. Se añade el sustrato y se registra el color

B

1. Resultado positivo: infección por VIH-1
2. Inmunización contra gp160
3. Resultado indeterminado (infección por VIH-2)
4. Resultado indeterminado (reacción cruzada con anticuerpos contra p24)
5. Resultado negativo

FIGURA 226-29. Prueba de inmunotransferencia para la detección de anticuerpos contra VIH. ***A.*** Representación esquemática de la inmunotransferencia. ***B.*** Ejemplos de los patrones de respuesta que pueden obtenerse con este método. En todos los casos, la banda de la inmunotransferencia contiene antígenos del VIH-1. Los sueros del paciente inmunizado contra la proteína gp160 de la envoltura del VIH-1 sólo contienen anticuerpos contra las proteínas de la envoltura del VIH-1. Los sueros del paciente infectado por el VIH-2 presentan una reacción cruzada con la *transcriptasa inversa* y con los productos del gen *gag* del VIH-1.

sospechar infección en fase precoz (como ante un caso de exposición en los tres meses anteriores), se descarta el diagnóstico y sólo es preciso repetir la prueba si hay indicación clínica para ello. Si el EIA es indeterminado o positivo, debe repetirse la prueba. Si esta repetición da un resultado negativo en dos ocasiones, se puede suponer que en la lectura positiva inicial hubo un error técnico al realizar el análisis y que el paciente es negativo.

Si la prueba repetida es indeterminada o positiva, debe realizarse una inmunotransferencia del VIH-1. Si es positiva, el diagnóstico es de infección por el VIH-1. Si es negativa, se puede suponer que el resultado de la prueba de EIA es un falso positivo y queda excluida la infección por el VIH-1. En este punto, lo más prudente sería realizar una prueba serológica específica para el VIH-2 siguiendo el mismo tipo de algoritmo. Si la inmunotransferencia es indeterminada para el VIH-1 debe repetirse al cabo de cuatro a seis semanas; además, hay que efectuar un análisis de captación del antígeno p24, un análisis del RNA del VIH-1, una PCR del DNA del VIH-1 y pruebas serológicas específicas para el VIH-2. Si los análisis del p24 y del RNA del VIH son negativos y no hay progresión en la inmunotransferencia, se excluye el diagnóstico de infección por VIH-1. Si los análisis del p24 o del RNA del VIH-1 son positivos y la inmunotransferencia muestra progresión, o ambas cosas a la vez, se puede hacer el diagnóstico provisional de infección por el VIH-1 para confirmarlo más adelante con una nueva inmunotransferencia de seguimiento si se obtiene un resultado positivo del mismo. Además de tales análisis de laboratorio estándar para la detección de anticuerpos contra VIH, también se dispone de pruebas que pueden llevarse a cabo en el sitio de atención. Entre las pruebas más favorecidas se encuentra OraQuick Rapid-VIH-1, que puede realizarse en sangre, plasma o saliva. La sensibilidad y especificidad de esta prueba es cercana a 99% cuando se realiza en sangre; cuando se corre en saliva, la especificidad permanece pero la sensibilidad disminuye a 98%. Los resultados negativos en esta prueba son adecuados para descartar el diagnóstico de infección por VIH, pero un resultado positivo debe considerarse preliminar y se confirma con pruebas serológicas estándar, como las descritas antes. Ya existen dos pruebas rápidas autorizadas para uso casero. Éstas son, la prueba para VIH de OraQuick en casa y el sistema "Home Access" VIH-1.

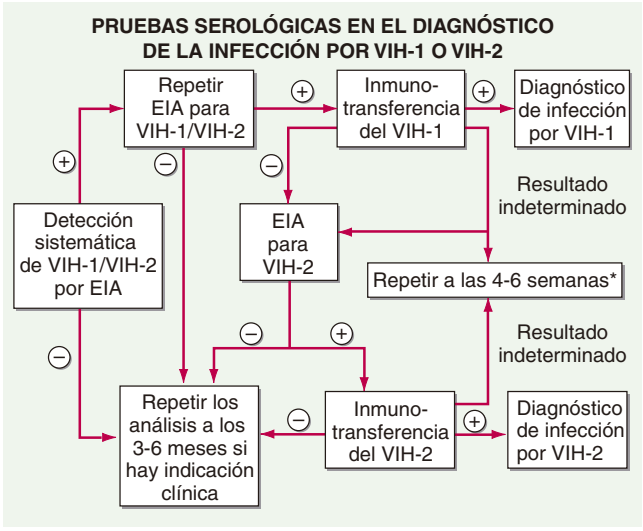


FIGURA 226-30. Algoritmo para el empleo de las pruebas serológicas en el diagnóstico de la infección por VIH-1 o VIH-2. * Si el resultado indeterminado de la prueba de inmunotransferencia se mantiene estable por cuatro a seis semanas, es poco probable que exista una infección por el VIH. Sin embargo, la prueba debe repetirse dos veces con un intervalo de tres meses para excluir dicha infección. Otra posibilidad es analizar el antígeno p24 del VIH-1 o el RNA del VIH. EIA, inmunoanálisis enzimático.

Existen varias pruebas de laboratorio para realizar la detección directa del VIH o de sus componentes **(cuadro 226-8)**. Dichas pruebas pueden ser de gran ayuda para diagnosticar la infección por el VIH cuando los resultados de la inmunotransferencia son indeterminados. Además, se pueden usar las pruebas que detectan los valores de RNA del VIH para determinar el pronóstico y valorar la eficacia antiviral de las pautas terapéuticas utilizadas contra el VIH. La más sencilla de ellas es el *análisis de captación del antígeno p24.* Se trata de un análisis de tipo EIA en el que la fase sólida contiene los anticuerpos contra el antígeno p24 del VIH. Con ella se detecta la proteína viral p24 en la sangre de los individuos con infección, la cual se encuentra bien en forma de antígeno libre o bien formando complejos con los anticuerpos anti-p24. En total, casi 30% de los individuos con infección por el VIH tiene niveles detectables de antígeno p24 libre. Ese porcentaje se eleva a 50%, aproximadamente, cuando las muestras se tratan con un ácido débil para disociar los complejos antígeno-anticuerpo antes del análisis. Durante toda la evolución de la infección

CUADRO 226-8 Características de las pruebas para la detección directa del VIH

Prueba	Técnica	Sensibilidad[a]	Costo por prueba[b]
Prueba de captura de antígeno p24 disociado del complejo inmunitario	Medición de las concentraciones de la proteína central del VIH-1 en un formato basado en EIA después de la disociación de los complejos de antígeno y anticuerpo mediante el tratamiento con un ácido débil	Positiva en 50% de los pacientes; detecta cantidades inferiores a 15 pg/mL de proteína p24	$1-2
RNA del VIH mediante PCR	Amplificación mediante PCR del cDNA generado por el RNA viral (amplificación del blanco)	Confiable hasta con 40 copias/mL del RNA del VIH	$75-150
RNA del VIH mediante bDNA	Medición de las concentraciones de RNA del VIH relacionado con partículas en una prueba de captura de ácido nucleico en la que se emplea la amplificación de la señal	Confiable hasta con 50 copias/mL del RNA del VIH	$75-150
RNA del VIH mediante TMA	Amplificación del RNA viral blanco mediante transcripción inversa seguido de la polimerasa de RNA dependiente de T7	Confiable hasta 100 copias/mL del RNA del VIH	$225
RNA del VIH mediante NASBA	Amplificación isotérmica del ácido nucleico con controles internos	Confiable hasta con 80 copias/mL del RNA del VIH	$75-150

[a] Las cifras de sensibilidad se refieren a las aprobadas por la FDA, de Estados Unidos. [b] Los precios pueden ser más bajos en los casos de grandes volúmenes de pacientes.

Abreviaturas: bDNA, DNA ramificado; cDNA, DNA complementario; EIA, inmunoensayo enzimático; TMA, amplificación mediada por transcripción; NASBA, amplificación basada en secuencia de ácido nucleico; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

por el VIH parece existir un equilibrio entre el antígeno p24 y los anticuerpos anti-p24. En las primeras semanas de la infección, antes de que se desarrolle la respuesta inmunitaria, las concentraciones del antígeno p24 se elevan en gran medida (fig. 226-27) para volver a descender tras la aparición de los anticuerpos anti-p24. En fases tardías de la infección, cuando hay concentraciones altas de virus libres circulantes, también aumentan las concentraciones del antígeno p24, sobre todo cuando se detectan con técnicas que permiten disociar los complejos antígeno-anticuerpo.

Esta prueba tiene su mayor utilidad como prueba de detección sistemática para la infección por el VIH en pacientes en los que se sospecha un síndrome agudo por el VIH, ya que existen cifras altas del antígeno p24 antes de que aparezcan los anticuerpos. Su uso es como prueba independiente para la detección en sangre de donante en busca de infección por VIH, pero se ha sustituido por el uso de pruebas de ácidos nucleicos (NAT, *nucleic acids test*) o ensayos de secuenciación de cuarta generación que combina la detección de antígeno y anticuerpo en la prueba. La capacidad de medir y vigilar las cifras de RNA del VIH en el plasma de pacientes infectados ha resultado de gran ayuda para el avance de los conocimientos actuales sobre la patogenia de la infección por este virus; además, constituye un medio diagnóstico en situaciones donde las determinaciones de anticuerpos contra el VIH pueden conducir a un error, como en la infección aguda y la infección neonatal. Para este propósito se emplean principalmente cuatro pruebas. Éstas son la PCR de transcriptasa inversa (RT, *reverse transcriptase*) (*RT-PCR,* Amplicor), la de DNA ramificada ([*bDNA, branched DNA*], VERSANT), la amplificación mediada por transcripción (*TMA*: APTIMA) y la amplificación basada en la secuencia del ácido nucleico ([NASBA, *nucleic acid sequenced based assay*], NucliSens). Tales estudios son útiles para establecer el diagnóstico de infección por el VIH, el pronóstico inicial y para determinar la necesidad de tratamiento, así como vigilancia de los efectos de este último. Además de estas cuatro pruebas disponibles comercialmente, también se utiliza la *PCR del DNA* en los laboratorios de investigación para verificar el diagnóstico de infección por el VIH amplificando el DNA proviral a partir de células mononucleares de la sangre periférica. Las pruebas de detección de RNA disponibles en el comercio tienen sensibilidad de 40 a 8 100 copias de RNA de VIH/mL de plasma. Los análisis de laboratorio dirigidos al RNA detectan hasta una copia de RNA de VIH/mL, en tanto que las pruebas de PCR de DNA detectan DNA proviral con la frecuencia de una copia por 10 000 a 100 000 células. Así pues, dichas pruebas son extremadamente sensibles. Una consecuencia habitual de esta sensibilidad tan elevada es cierta falta de especificidad y ambas técnicas han obtenido resultados falsos positivos. Por tal razón, el método de referencia para diagnosticar una infección por VIH sigue siendo un resultado positivo del EIA con una inmunotransferencia de confirmación; la interpretación de los resultados de otras pruebas debe tener esto en cuenta.

En la técnica de la RT-PCR se realiza una copia en cDNA de todas las especies de RNA presentes en el plasma después de un tratamiento con una DNAasa. Como el VIH es un virus de RNA, esto da lugar a la producción de copias del DNA del genoma del VIH en cantidades proporcionales a la cantidad de RNA del VIH que existe en el plasma. A continuación, este cDNA se amplifica y se caracteriza con la técnica de PCR, utilizando pares de cebadores capaces de distinguir el cDNA genómico del cDNA mensajero. La prueba de bDNA consiste en utilizar un sistema de captura de ácido nucleico en fase sólida y una amplificación de la señal mediante hibridaciones sucesivas del ácido nucleico para detectar pequeñas cantidades de RNA del VIH. Ambas pruebas pueden multiplicar por 10 la sensibilidad hasta 40 a 50 copias de RNA del VIH/mL mediante un paso previo de concentración en el que el plasma es ultracentrifugado para agrupar a las partículas virales. En la prueba de TMA se prepara una copia de cDNA del RNA viral con cebadores que contienen una secuencia del promotor para el RNA de la polimerasa T7. En seguida se añade la polimerasa T7 para producir copias múltiples del amplicon de RNA a partir de la plantilla de DNA. Se considera con una sensibilidad de 100 copias/mL. La técnica NASBA consiste en efectuar una amplificación isotérmica de una secuencia dentro de la región gag del VIH en presencia de estándares internos y recurre a la producción de múltiples copias de RNA por acción de la polimerasa del T7-RNA. Las especies resultantes de RNA pueden cuantificarse a través de hibridación con una sonda molecular de DNA que se apaga en ausencia de hibridación. El límite inferior de detección para el análisis NucliSENS es de 80 copias/mL.

La RT-PCR y la DNA-PCR, además de ser instrumentos diagnósticos y pronósticos, pueden amplificar determinadas áreas del genoma viral para analizar las secuencias y se han convertido en técnicas importantes para estudiar la diversidad de las secuencias y la resistencia microbiana a los fármacos antirretrovirales. En los pacientes con una prueba de EIA positiva o indeterminada y una inmunotransferencia indeterminada, y cuando las pruebas serológicas no son fiables (como en los pacientes con hipogammaglobulinemia o enfermedad avanzada por el VIH), estas pruebas son un recurso valioso para cuantificar el RNA del VIH en plasma o para detectar el DNA proviral en las células mononucleares de sangre periférica y diagnosticar la infección; sin embargo, debe recurrirse a ellas cuando las pruebas serológicas convencionales no han proporcionado un resultado definitivo.

VIGILANCIA DE LABORATORIO DE LOS PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIH

La epidemia de infección por el VIH y el sida ha planteado al médico nuevos problemas para integrar los datos clínicos y analíticos y conseguir un tratamiento óptimo del paciente. La estrecha relación que existe entre las manifestaciones clínicas de la infección por el VIH y el recuento de linfocitos T CD4+ ha hecho de la determinación de este último parámetro un elemento básico para valorar a individuos con infección por el VIH. El descubrimiento del virus como la causa del sida dio lugar al desarrollo de pruebas sensibles que permiten vigilar la cantidad de VIH en la sangre. Junto con los datos sobre las concentraciones séricas o plasmáticas del RNA del VIH, las cifras de linfocitos T CD4+ se convierten en un valioso grupo de datos para determinar el pronóstico y vigilar la respuesta al tratamiento.

Recuentos de linfocitos T CD4+ El recuento de linfocitos T CD4+ es la prueba de laboratorio que por lo general se acepta como el mejor indicador de la competencia inmunitaria del paciente con infección por VIH. Se ha comprobado que este parámetro, que es el porcentaje de linfocitos T CD4+ (determinado por citometría de flujo) multiplicado por la cifra total de linfocitos (determinada por el recuento de leucocitos y la fórmula leucocítica), guarda muy buena correlación con la competencia inmunitaria. Los pacientes que tienen recuentos de linfocitos T CD4+ <200/μL se encuentran en una situación de alto riesgo de contraer una infección por *Pneumocystis jiroveci* y aquellos con recuentos <50/μL presentan un alto riesgo de padecer una infección por citomegalovirus, micobacterias del complejo de *Mycobacterium avium* (MAC, M. avium *complex*,) o *T. gondii* **(fig. 226-31)**. Cuando el recuento de linfocitos T CD4+ es <200/μL, se está indicado el tratamiento preventivo para la infección por MAC. Al igual que con cualquier medición de laboratorio, se deben obtener dos determinaciones antes de realizar cambios importantes en el manejo de los pacientes con base sólo en el recuento de linfocitos T CD4+. Los pacientes en quienes se

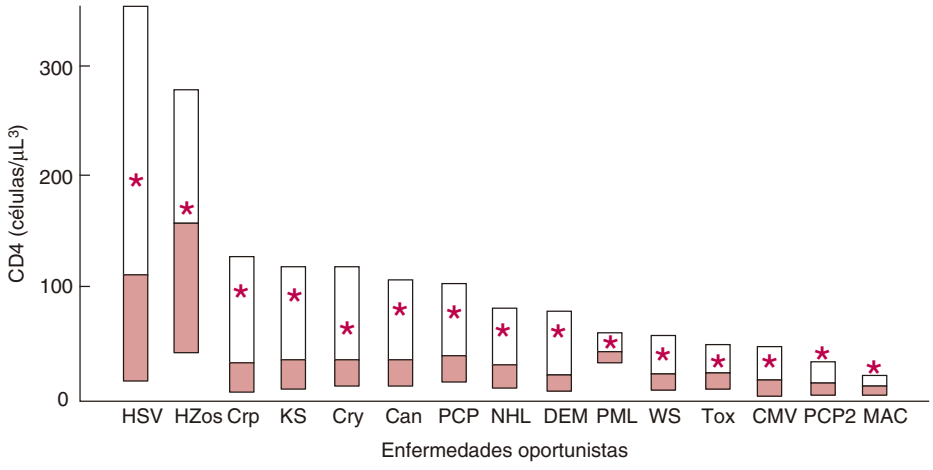


FIGURA 226-31. Relación entre el recuento de linfocitos T CD4+ y la aparición de enfermedades oportunistas. Representación gráfica mediante casillas de la mediana (***línea situada dentro de cada casilla***), primer cuartil (***zona inferior de la casilla***), tercer cuartil (***parte superior de la casilla***) y media (***asterisco***) del recuento de linfocitos CD4+ en el momento de aparición de la enfermedad oportunista. Can, esofagitis por *Candida*; CMV, citomegalovirus; Crp, criptosporidiosis; Cry, meningitis por criptococos (*cryptococcal meningitis*); DEM, complejo de demencia-sida; HSV, infección por el virus del herpes simple; HZos, herpes zóster; KS, sarcoma de Kaposi; MAC, neumonía por el complejo *Mycobacterium avium*; NHL, linfoma no hogdkiniano (*non-Hodgkin's lymphoma*); PCP, neumonía primaria por *Pneumocystis jiroveci*; PCP2, neumonía secundaria por *Pneumocystis jiroveci*; PML, leucoencefalopatía multifocal progresiva; Tox, encefalitis por *Toxoplasma gondii*; WS, síndrome de emaciación (*wasting syndrome*). *(De RD Moore, RE Chaisson: Ann Intern Med 124:633, 1996.)*

acaba de diagnosticar la infección por VIH deben realizarse un recuento de linfocitos T CD4+ en el momento del diagnóstico y luego cada tres a seis meses, aproximadamente. Deben realizarse mediciones más frecuentes en caso de advertir una tendencia a la merma. Para pacientes que han estado bajo tratamiento con cART por al menos 2 años, con una persistencia en las concentraciones de RNA viral de <50 copias/mL, se considera como óptimo el seguimiento del recuento de CD4. Existen unas cuantas situaciones clínicas en las que el conteo de linfocitos T CD4+ podría ser engañoso. Los pacientes con infección concurrente con HTLV-1 y VIH podrían tener cifras altas de linfocitos T CD4+ que no son un reflejo exacto del grado de competencia inmunitaria. En pacientes con hiperesplenismo o que se han sometido a esplenectomía, y en aquellos que reciben fármacos supresores de la médula ósea, como IFN-α, el porcentaje de linfocitos T CD4+ puede ser un indicador más fiable de la función inmunitaria que el recuento de los mismos. Un porcentaje de linfocitos T CD4+ de 15 es comparable a un recuento de éstos de 200/μL.

Determinaciones del RNA del VIH Gracias a las técnicas que permiten medir con exactitud pequeñas cantidades de los ácidos nucleicos, la determinación sérica o plasmática de las concentraciones de RNA del VIH se ha convertido en un componente esencial en la vigilancia de los pacientes con infección por el VIH. Como se describió antes en el diagnóstico de infección por VIH, la técnica más utilizada es el análisis RT-PCR. Este análisis genera datos en la forma de número de copias de RNA de VIH/mL de suero o plasma y es confiable para detectar recuentos tan bajos como 40 copias/mL de plasma. Los análisis de investigación detectan cifras inferiores a una copia por mililitro. Es una práctica habitual describir como "indetectables" las concentraciones de RNA del VIH por debajo de estos valores discriminatorios, pero hay que abandonar este término porque es impreciso y da la falsa impresión de que la cifra de virus es cero. Utilizando técnicas de PCR con cebadores internos más sensibles y estudiando los valores hísticos y plasmáticos del virus se puede detectar RNA del VIH en casi cualquier paciente con infección por el VIH. Una excepción notable a esto es un paciente que se somete a tratamiento citorreductor seguido por trasplante de médula ósea de un donante homocigótico para CCR5 Δ32.

La determinación de las concentraciones del RNA del VIH a lo largo del tiempo ha sido de gran valor para definir la relación existente entre las concentraciones del virus y la velocidad de progresión de la enfermedad (fig. 226-22), las tasas del recambio viral, la relación entre la activación del sistema inmunitario y la replicación viral y el momento de aparición de la resistencia a los fármacos antivirales. Las determinaciones de RNA viral están notablemente influidas por el estado de activación del sistema inmunitario y pueden fluctuar de forma marcada en caso de que se produzcan infecciones secundarias o vacunación. Por ello, las decisiones basadas en las concentraciones de RNA del VIH no se deben adoptar con una sola determinación. Las mediciones plasmáticas se deben llevar a cabo en el momento del diagnóstico del VIH y luego cada tres a seis meses en el paciente sin tratamiento. Una vez instaurado el tratamiento, o después de introducir cualquier cambio en el mismo, hay que vigilar las concentraciones plasmáticas de RNA del VIH aproximadamente cada cuatro semanas hasta determinar la eficacia del régimen terapéutico por la consecución de una nueva cifra estable de RNA. En la mayor parte de los casos de tratamiento eficaz, esta cifra será <50 copias/mL y se suele alcanzar durante los seis primeros meses. Durante el tratamiento se deben vigilar las cifras de RNA viral cada tres a seis meses para comprobar que su eficacia se mantiene.

Pruebas de la resistencia del VIH La disponibilidad de múltiples fármacos antirretrovirales como opciones terapéuticas ha multiplicado el interés por la posibilidad de medir la sensibilidad del (o de los) VIH de un paciente a los diferentes antirretrovirales. Las pruebas de resistencia del VIH se pueden llevar a cabo mediante determinaciones del genotipo o del fenotipo. En las pruebas genotípicas se comparan los análisis de secuencias de los genomas de los VIH obtenidos de los pacientes con las secuencias de virus que tienen perfiles de resistencia conocidos. Las pruebas fenotípicas consisten en comparar el crecimiento *in vivo* de cepas procedentes del paciente con el crecimiento de las cepas de referencia de los virus en presencia o ausencia de diferentes fármacos antirretrovirales. Una técnica fenotípica modificada se basa en la comparación entre las actividades enzimáticas de los genes de la transcriptasa inversa, la proteasa o la integrasa obtenidos por clonación molecular de las cepas de los pacientes y las actividades enzimáticas de los genes procedentes de las cepas de referencia del VIH en presencia o ausencia de diferentes fármacos dirigidos contra dichos genes. Tales pruebas son excelentes para identificar qué antirretrovirales se utilizaron antes en un sujeto dado y sugerir cuáles podrán ser de utilidad en el futuro. Es recomendable realizar pruebas de resistencia farmacológica al momento del diagnóstico y, si no se ha iniciado el tratamiento en ese momento, entonces se realizan cuando se inicia el tratamiento con cART. Las pruebas de resistencia a fármacos también están indicadas en situaciones de fracaso terapéutico y deben realizarse mientras el paciente aún se encuentra en tratamiento, por la propensión del grupo de cuasiespecies de VIH que presentan modificación hacia el tipo silvestre en ausencia de selección por el tratamiento antirretroviral. En manos de expertos, las pruebas de resistencia favorecen la capacidad a corto plazo de disminuir la carga viral en casi 0.5 log en comparación con los cambios farmacológicos basados sólo en los antecedentes de fármacos recibidos. Además del uso de pruebas de resistencia para ayudar en la selección de nuevos fármacos en pacientes con fracaso terapéutico desde el punto de vista virológico, también puede ser útil en la elección de un régimen inicial para individuos que no han recibido algún tratamiento. Esto es en particular cierto en áreas geográficas con altos niveles de resistencia. El paciente requiere tener un nivel >500 a 1 000 copias/mL del RNA para VIH-1 para que sea posible realizar una determinación de resistencia confiable. La consistencia de estas pruebas se pierde con niveles más bajos de viremia en plasma.

Análisis de tropismo de correceptores Dando continuidad a la aprobación de maraviroc como el primer antagonista de CCR5 para el tratamiento de la infección por VIH (véase más adelante), es necesario establecer si es probable que el virus que porta el paciente responda a este tratamiento. Los pacientes tienden a tener un virus con tropismo CCR5 (véase antes) en etapas tempranas de la evolución de la infección con la tendencia en etapas avanzadas de la enfermedad hacia los virus CXCR4. El maraviroc sólo es eficaz contra virus con tropismo CCR5. Por el hecho de que los determinantes genotípicos están mal definidos, es necesario contar con análisis fenotípicos para establecer esta propiedad del VIH. Dos análisis comerciales se encuentran disponibles para hacer estas pruebas: análisis Trofile (Monogram Biosciences) y Phenoscript (VIRalliance); ambos clonan las regiones de la envoltura del virus del paciente en un virus indicador que más tarde se utiliza para infectar células diana que expresen CCR5 o

CUADRO 226-9 Relación de CRP de alta sensibilidad, IL-6 y dímero-D con la mortalidad por cualquier causa en pacientes infectados con VIH

	No ajustado		Ajustado	
Marcador	Índice de momios (cuarto/primero)	*p*	Índice de momios (cuarto/primero)	*p*
Hs-CRP	2.0	.05	2.8	.03
IL-6	8.3	<.0001	11.8	<.0001
Dímero-D	12.4	<.0001	26.5	<.0001

Abreviaturas: Hs-CRP, proteína C reactiva de alta sensibilidad; IL-6, interleucina 6.

Fuente: Tomado a partir de LH Kuller *et al*. PLoS Med 5:e203, 2008.

CXCR4 como su correceptor. Se necesitan semanas para realizar estos análisis y son costosos. Una opción menos costosa en comparación con las pruebas fenotípicas tradicionales, es una prueba genotípica de la región V3 del VIH-1 y luego utilizar un algoritmo computacional para predecir el tropismo viral de la secuencia. Debido a que existe información limitada, no ha sido posible aceptar el valor predictivo de esta prueba.

Otras pruebas Se han estudiado otras muchas pruebas de laboratorio que podrían servir como posibles marcadores de la actividad de la enfermedad por el VIH. Entre ellas se encuentran el cultivo cuantitativo del VIH competente para la replicación a partir del plasma, las células mononucleares de sangre periférica o los linfocitos T CD4+ en reposo; los valores circulantes de microglobulina β_2, receptor de IL-2 soluble, IgA, interferón endógeno acidolábil o TNF-α, y la presencia o ausencia de marcadores de la activación, como CD38 o HLA-DR o PD-1, sobre los linfocitos T CD4+ y CD8+. Está demostrado que los marcadores serológicos inespecíficos de la inflamación y la coagulación, como IL-6, dímero-D y sCD14, tienen una correlación notable con la mortalidad por cualquier causa **(cuadro 226-9)**. Aunque tales determinaciones sirven como marcadores de la actividad de la enfermedad y ayudan a comprender la patogenia de ésta por el VIH, actualmente no desempeñan una función en la vigilancia del paciente con infección por dicho virus.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las consecuencias clínicas de la infección por el VIH se extienden desde un síndrome agudo que se presenta en asociación con la infección primaria pasando por un estado asintomático prolongado hasta la fase de enfermedad avanzada. Es preferible considerar que la enfermedad por el VIH comienza en el momento de la infección primaria y que va progresando a través de diversos estadios. Como se señaló antes, la replicación activa del virus y el deterioro inmunitario progresivo son fenómenos que ocurren en la mayoría de los pacientes a lo largo de toda la evolución del proceso. A excepción de los individuos que controlan la viremia o que no progresan a largo plazo (véase antes), la enfermedad avanza de forma inexorable incluso durante el estado de latencia clínica. Desde mediados de los años 1990, el cART ha tenido un impacto sustancial en la prevención y reversión del avance de la enfermedad por periodos prolongados en un porcentaje considerable de los pacientes con tratamiento adecuado.

INFECCIÓN AGUDA POR VIH

Se calcula que 50 a 70% de los individuos con infección por el VIH padecen un síndrome clínico agudo aproximadamente tres a seis semanas después de la infección primaria **(fig. 226-32)**. Se han reportado grados variables de gravedad clínica, aunque se ha sugerido que la seroconversión sintomática que lleva a la búsqueda de atención médica indica incremento en el riesgo para enfermedad de evolución acelerada, pero no parece existir una correlación entre el nivel de la viremia inicial en la infección aguda por VIH y la evolución subsiguiente de la enfermedad. Las manifestaciones clínicas típicas se citan en el **cuadro 226-10**; su aparición coincide con un brote de viremia. Se ha informado que diversos síntomas del síndrome agudo por VIH (fiebre, erupción cutánea, faringitis y mialgias) ocurren con menos frecuencia en quienes adquieren la infección al inyectarse sustancias ilícitas en comparación con lo que ocurre en las personas que la adquieren por contacto sexual. Las manifestaciones son características de un síndrome viral agudo y se han comparado con las de la mononucleosis infecciosa aguda. Los síntomas suelen persistir durante una a varias semanas y ceden de manera gradual conforme se desarrolla una reacción inmunitaria contra el VIH y disminuyen los niveles de la viremia. Se ha informado la ocurrencia de infecciones por microorganismos oportunistas durante esta etapa del

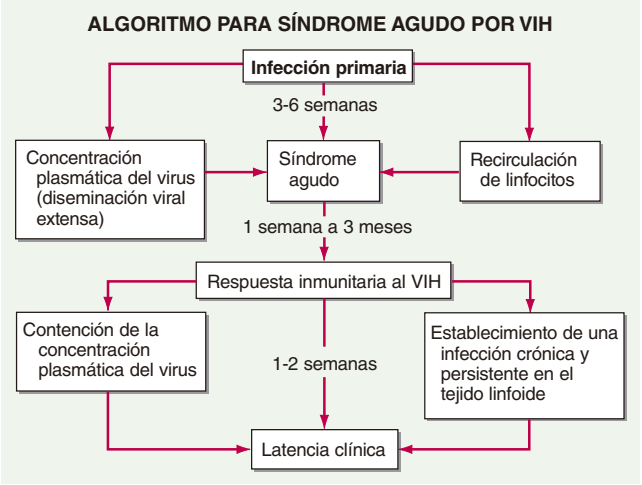


FIGURA 226-32. Síndrome agudo por el VIH. Véanse los detalles en el texto. *(De G Pantaleo et al.: N Engl J Med 328:327, 1993. Copyright 1993 Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.)*

proceso infeccioso, lo que refleja la inmunodeficiencia resultante de la reducción del número de linfocitos T CD4+ y, probablemente también, de la disfunción de estas células a causa de la acción de la proteína viral y las perturbaciones de las células inducidas por las citocinas endógenas (véase cuadro 226-5) que acompañan a la viremia extremadamente elevada. El síndrome agudo por VIH se acompaña de varios trastornos inmunitarios, como son las alteraciones multifásicas del número de poblaciones linfocitarias circulantes. Al principio disminuyen el número total de linfocitos y todas las poblaciones de linfocitos T (CD4+ y CD8+). Más tarde aparece una inversión del cociente CD4+/CD8+ por la elevación de los linfocitos T CD8+. En realidad, puede haber una expansión selectiva y transitoria de los mismos, según se demuestra con el análisis de los receptores de linfocitos T (véase antes). El número total de linfocitos T CD8+ circulantes puede mantenerse elevado o volver a la normalidad; sin embargo, las concentraciones de linfocitos T CD4+ suelen permanecer disminuidas, aunque puede haber un rebote leve que tiende a la normalidad. Aparecen adenopatías en cerca de 70% de los casos de infección primaria por el VIH. La mayoría de los pacientes se recuperan en forma espontánea de este síndrome y tienen un ligero descenso del número de linfocitos T CD4+ que se mantiene estable durante un periodo variable antes de que comience a disminuir de manera progresiva; en algunos individuos, la cifra de linfocitos T CD4+ vuelve a sus límites normales. Alrededor de 10% de los pacientes presentan un cuadro de deterioro clínico e inmunitario que evoluciona de forma fulminante después de la infección primaria, incluso luego de haber desaparecido los síntomas iniciales. En la mayoría de los pacientes, la infección primaria, con o sin síndrome agudo, se continúa con un periodo prolongado de latencia clínica o de enfermedad con baja actividad.

ETAPA ASINTOMÁTICA: LATENCIA CLÍNICA

Aunque el tiempo que transcurre desde la infección inicial hasta las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad varía mucho, la mediana de ese periodo es aproximadamente de 10 años para los pacientes no tratados. Como se comenta antes, la enfermedad por VIH con replicación activa del virus suele progresar durante este periodo asintomático. La rapidez de la progresión guarda una relación directa con los niveles de RNA

CUADRO 226-10 Manifestaciones clínicas del síndrome agudo por el VIH

Generales	Neurológicas
Fiebre	Meningitis
Faringitis	Encefalitis
Linfadenopatías	Neuropatía periférica
Cefalea/dolor retroorbitario	Mielopatía
Artralgias/mialgias	Dermatológicas
Letargo/malestar	Exantema eritematoso maculopapuloso
Anorexia/pérdida de peso	Úlceras mucocutáneas
Náusea/vómito/diarrea	

Fuente: De B Tindall, DA Cooper: AIDS 5:1, 1991.

del VIH. Los pacientes que tienen niveles elevados del RNA viral progresan a la enfermedad sintomática con mayor rapidez que aquellos con niveles bajos (fig. 226-22).

Algunas personas, las denominadas *sin progresión a largo plazo*, muestran un escaso o nulo descenso del número de linfocitos T CD4+ durante un periodo prolongado. Estos pacientes por lo general tienen concentraciones extremadamente bajas de RNA de VIH con un subgrupo que muestra concentraciones de RNA de VIH en <50 copias/mL, lo que se conoce como *individuos de élite sin progresión.* En otros casos, los individuos permanecen totalmente asintomáticos pese a que sus linfocitos T CD4+ descienden a cifras extraordinariamente bajas. En ellos, la aparición de una infección oportunista puede ser la primera manifestación de la infección por el VIH. Las concentraciones de linfocitos T CD4+ descienden en forma progresiva durante este periodo asintomático a una velocidad aproximada de 50 células/μL al año. Cuando el número de linfocitos T CD4+ disminuye por debajo de 200/μL, el estado de inmunodeficiencia resultante es de la intensidad suficiente como para que la persona se encuentre en una situación de alto riesgo de contraer infecciones y neoplasias oportunistas y por tanto de presentar una enfermedad clínicamente evidente.

ENFERMEDAD SINTOMÁTICA

Los síntomas de la enfermedad por el VIH pueden aparecer en cualquier momento durante el curso de la infección. En términos generales, el espectro de la enfermedad varía a medida que desciende el recuento de linfocitos T CD4+. Las complicaciones más graves y potencialmente letales de la infección por el VIH aparecen en los pacientes con recuentos <200/μL. El diagnóstico del sida se establece en individuos de ≥6 años de edad que presentan una infección por el VIH y un recuento de linfocitos T CD4+ <200/μL (Fase 3, cuadro 226-2) y en cualquiera con infección por el VIH que adquiere una de las enfermedades asociadas con el VIH que se consideran como indicativas de un defecto grave de la inmunidad celular (cuadro 226-1). Los agentes etiológicos de las infecciones secundarias son microorganismos característicamente oportunistas, como *P. jiroveci*, micobacterias atípicas, CMV y otros microorganismos que no suelen provocar enfermedad en ausencia de afección del sistema inmunitario, pero también abarcan bacterias comunes y micobacterias patógenas. Después de la utilización extendida del tratamiento antirretroviral combinado con las normas sobre la prevención de las infecciones oportunistas **(cuadro 226-11)** la incidencia de las infecciones secundarias ha disminuido espectacularmente de modo similar **(fig. 226-33)**. En conjunto, el espectro clínico de la enfermedad por el VIH está en constante cambio porque los pacientes viven más tiempo y se están consiguiendo mejores técnicas terapéuticas y profilácticas. Además de las enfermedades clásicas que definen al sida, los pacientes con infección por VIH también tienen incremento en las enfermedades graves no relacionadas con el sida, lo que incluye enfermedades cardiovasculares, renales y hepáticas. Los incidentes no relacionados con el sida dominan la carga de enfermedad en pacientes con VIH que reciben cART (cuadro 226-4). Las enfermedades relacionadas al sida constituyen la causa principal de muerte en los pacientes con infección por VIH, constituyen <50% de las muertes. Las enfermedades graves que no definen al sida, las hepatopatías y las enfermedades cardiovasculares son causantes cada una de 10 a 15% de las muertes en pacientes con infección por VIH. El médico que atiende pacientes con infección por VIH debe ser un buen conocedor de la medicina interna así como de las enfermedades infecciosas relacionadas con el VIH. En general, hay que hacer hincapié en que uno de los elementos esenciales del tratamiento de las complicaciones sintomáticas de la enfermedad por el VIH, ya sean primarias o secundarias, consiste en conseguir un buen control de la replicación del virus mediante el tratamiento antirretroviral e instituir la profilaxia primaria y secundaria según esté indicado.

Enfermedades del aparato respiratorio La bronquitis aguda y la sinusitis prevalecen durante todas las fases de la infección por el VIH. Los casos más graves suceden en pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ más bajos. La sinusitis se presenta en forma de fiebre, congestión nasal y cefalea. Para confirmar el diagnóstico se utilizan la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o la resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*). Los senos maxilares son los que se afectan con mayor frecuencia; aunque también se observa en los senos etmoidales, esfenoidales y frontales. Algunos pacientes mejoran sin tratamiento antibiótico, pero la recuperación radiológica es más rápida y pronunciada en quienes han recibido tratamiento antimicrobiano. Se ha propuesto que esta elevada incidencia de sinusitis es consecuencia del aumento de las infecciones por microorganismos encapsulados del tipo *H. influenzae* y *Streptococcus pneumoniae*. En individuos con recuentos bajos de linfocitos T CD4+ pueden observarse mucormicosis en los senos. A diferencia del curso que tiene esta afección en otro tipo de enfermos, la mucormicosis de los senos en los sujetos con infección por el VIH puede progresar más lentamente. En este caso, para que el tratamiento sea eficaz, es necesario realizar un desbridamiento local frecuente e intensivo combinado con la administración local y general de anfotericina B.

La enfermedad pulmonar es una de las complicaciones más habituales de la infección por el VIH; su manifestación más frecuente es la neumonía. Tres de las 10 enfermedades definitorias del sida más frecuentes son neumonía bacteriana recurrente, tuberculosis y neumonía por el hongo unicelular *P. jiroveci*. Otras causas importantes de infiltrados pulmonares son las infecciones micobacterianas, las infecciones micóticas, la neumonitis intersticial inespecífica, el sarcoma de Kaposi y los linfomas.

La neumonía bacteriana se observa cada vez con mayor frecuencia, con 0.8 a 2.0 casos por 100 años-persona. Los pacientes con VIH son muy proclives a infecciones por microorganismos encapsulados. *S. pneumoniae* **(cap. 171)** y *H. influenzae* **(cap. 182)** son la causa de la mayor parte de los casos de neumonía bacteriana en los pacientes con sida. Esto puede ser consecuencia de la alteración de la función de los linfocitos B, de los defectos en la función de los neutrófilos o de ambos, secundarios a la enfermedad por el VIH (véase antes). También se informan neumonías por *S. aureus* **(cap. 172)** y *P. aeruginosa* **(cap. 189)** con mayor frecuencia en pacientes con VIH. La infección por *S. pneumoniae* (neumocócica) puede ser una de las infecciones graves más precoces en estos pacientes y presentarse en forma de neumonía, sinusitis, bacteriemia, o una combinación de las anteriores; asimismo, tienen una incidencia de neumonía neumocócica seis veces superior y una incidencia de bacteriemia por neumococos 100 veces mayor que las personas por lo demás sanas. La enfermedad neumocócica puede observarse en pacientes con sistemas inmunitarios relativamente intactos. En un estudio, el recuento basal de linfocitos T CD4+ en el momento del primer episodio de neumonía neumocócica era aproximadamente de 300/μL. Es de interés que la respuesta inflamatoria a la infección por neumococos parece proporcional al recuento de linfocitos T CD4+. Por el alto riesgo de enfermedad neumocócica, la vacunación con polisacárido neumocócico es una de las medidas profilácticas recomendadas para pacientes con infección por VIH. Tal vez sea más eficaz cuando se administra a individuos con recuentos de linfocitos T CD4+ >200 células/μL; si se administra a pacientes con cifras menores de linfocitos T CD4+, debe repetirse una vez que el conteo celular se mantenga por arriba de 200 durante seis meses. Aunque no existen lineamientos claros, también tiene sentido repetir la inmunización cada cinco años. La incidencia de neumonía bacteriana se reduce a la mitad cuando se elimina el tabaquismo.

La incidencia de la neumonía por *Pneumocystis* (PCP, *Pneumocystis* pneumonia), antiguamente el sello del sida, disminuyó de forma espectacular gracias al desarrollo de regímenes profilácticos eficaces y a la extensa utilización de los tratamientos antirretrovirales combinados. Sin embargo, es la causa más frecuente de neumonía en sujetos con infección por el VIH en Estados Unidos y se puede identificar como el agente etiológico más probable en 25% de los casos de neumonía en tales sujetos, con una incidencia de dos a tres casos por 100 años/persona. Asimismo, cerca de 50% de los casos de PCP relacionados con el VIH se producen en personas que no se han percatado de que contrajeron la infección por este virus. El riesgo de PCP es más frecuente entre aquellos que han manifestado un brote previo de esta infección y en los que presentan recuentos de linfocitos T CD4+ <200/μL. Globalmente, 79% de los pacientes con PCP tienen un recuento de linfocitos T CD4+ <100/μL y 95% un recuento <200/μL. La fiebre recurrente, la sudación nocturna, la candidosis bucal y la pérdida inexplicable de peso también se asocian con una mayor incidencia de PCP. Por tales razones se recomienda con insistencia que todos los pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ <200/μL (o un porcentaje de CD4 <15) reciban algún tipo de profilaxia contra la PCP. En la actualidad, la incidencia de PCP es casi nula en los pacientes con infección conocida por el VIH que reciben un tratamiento antirretroviral y profilaxia adecuados. En Estados Unidos, la PCP primaria está apareciendo hoy en día con una mediana de recuento de linfocitos T CD4+ de 36/μL, mientras que la PCP secundaria ocurre con una mediana de linfocitos T CD4+ de 10/μL. Los pacientes con PCP por lo general presentan fiebre y tos que suele ser improductiva o con una expectoración blanquecina escasa. También pueden quejarse de dolor retroesternal característico que empeora con la inspiración y que se describe como lacerante o urente. La PCP asociada con el VIH puede tener una evolución indolente caracterizada por síntomas vagos de semanas de duración y debe formar parte del diagnóstico diferencial de la fiebre, las molestias pulmonares o la pérdida de peso inexplicada en cualquier individuo con infección por el VIH y un recuento de linfoci-

CUADRO 226-11 Guías de NIH/CDC/IDSA de 2013 para la prevención de infecciones oportunistas en personas infectadas con VIH

Patógeno	Indicaciones	Primera opción	Alternativas
Recomendada para la atención estándar para la profilaxia primaria y secundaria			
Pneumocystis jiroveci	Recuento de linfocitos T CD4+ <200 células/μL *o* Candidosis orofaríngea *o* Infección previa por PCP Puede interrumpirse la profilaxia si el recuento de linfocitos T CD4+ es >200 células/μL por ≥3 meses	Trimetoprim/sulfametoxazol (TMP-SMX), una tableta de 800 mg de sulfametoxazol una vez al día VO *o* TMP-SMX, una tableta con 400 mg de sulfametoxazol una vez al día VO	Dapsona, 50 mg por VO c/12 h o 100 mg/día VO *o* Dapsona 50 mg/día VO + Pirimetamina, 50 mg por semana VO + Leucovorín, 25 mg por semana VO *o* Dapsona, 200 mg VO + Pirimetamina, 75 mg VO + Leucovorín, 25 mg VO una vez por semana *o* Pentamidina en aerosol, 300 mg qm por medio de un nebulizador Respirgard II *o* Atovacuona, 1 500 mg/día VO *o* TMP-SMX, una tableta con 800 mg de sulfametoxazol VO 3 veces por semana
Mycobacterium tuberculosis			
Sensible a isoniazida	Prueba cutánea >5 mm *o* Ensayo de liberación de IFN-γ positivo *o* Antecedente de prueba positiva sin tratamiento *o* Contacto estrecho con un caso de tuberculosis pulmonar activa	(Isoniazida, 300 mg VO + Piridoxina, 50 mg VO) una vez al día por 9 meses *o* Isoniazida 900 mg VO dos veces por semana + piridoxina 25 mg/día VO por nueve meses	Rifabutina (dosis ajustada con base en el régimen cART) o rifampicina 600 mg VO por 4 meses
Resistentes a fármacos	Los mismos, con alta probabilidad de exposición a la tuberculosis resistente a fármacos	Consulta con las autoridades de salud pública locales	
Complejo de *Mycobacterium avium*	Recuento de linfocitos T CD4+ <50 células/μL	Azitromicina, 1 200 mg una vez por semana VO o 600 mg dos veces por semana VO *o* Claritromicina, 500 mg c/12 h VO	Rifabutina (dosis ajustada con base en el régimen cART)
	Antecedente documentado de enfermedad diseminada	Claritromicina, 500 mg VO c/12 h +	Azitromicina, 500-600 mg una vez por día VO +
	Puede interrumpirse la profilaxia si el recuento de linfocitos T CD4+ es >100 células/μL por ≥6 meses	Etambutol, 15 mg/kg/día VO	Etambutol 15 (mg/kg)/día VO
Toxoplasma gondii	Anticuerpos IgG contra toxoplasma y recuento de linfocitos T CD4+ <100 células/μL	TMP-SMX, una tableta con 800 mg de sulfametoxazol VO una vez al día	Trimetoprim/sulfametoxazol, una tableta con 800 mg de sulfametoxazol VO 3 veces por semana *o* Trimetoprim/sulfametoxazol, una tableta con 800 mg de sulfametoxazol SS *o* Dapsona, 50 mg/día VO + Pirimetamina, 50 mg por semana VO + Leucovorín 25 mg por semana VO *o* Dapsona, 200 mg VO + Pirimetamina, 75 mg VO + Leucovorín, 25 mg VO una vez por semana *o* Atovacuona, 1 500 mg VO al día ± (pirimetamina, 25 mg VO + Leucovorín, 10 mg VO) al día
	Antecedente de encefalitis toxoplásmica y recuentos de linfocitos T CD4+ <200/μL	Sulfadiazina, 2 000-4 000 mg c/6 h VO + Pirimetamina, 25-50 mg/día VO + Leucovorín 10-25 mg/día VO	Clindamicina, 600 mg c/8 h VO + Pirimetamina 25-50 mg/día VO + Leucovorín 10-25 mg/día VO *o* TMP/SMX 1 tableta DS c/12 h *o*
	Puede interrumpirse la profilaxia si el recuento de linfocitos T CD4+ es >200 células/μL por ≥3 meses		Atovacuona, 750-1 500 mg VO c/6-12 h +/− (Pirimetamina, 25 mg/día VO + Leucovorín, 10 mg/día VO) o Sulfadiazina 2000-4000 mg/día (c/6 h) VO

(*Continúa*)

CUADRO 226-11 Guías de NIH/CDC/IDSA de 2013 para la prevención de infecciones oportunistas en personas infectadas con VIH (*Continuación*)

Patógeno	Indicaciones	Primera opción	Alternativas
Virus de varicela-zóster	Exposición significativa a varicela o herpes zóster en pacientes sin antecedente de vacunación o de exposición previa a ambas enfermedades	Inmunoglobulina contra varicelazóster, IM en los 10 días siguientes a la exposición (1-800-843-7477)	Aciclovir 800 mg VO 5 × día por cinco a siete días *o* Valaciclovir 1 g VO c/8 h por cinco a siete días
Cryptococcus neoformans	Enfermedad previa documentada Puede interrumpirse la profilaxia si el recuento de linfocitos T CD4+ es >100/μL células y no existe evidencia de infección fúngica activa y niveles de RNA del VIH <500 copias/mL por >3 meses	Fluconazol, 200 mg/día VO	Itraconazol, 200 mg/día VO
Histoplasma capsulatum	Antecedentes documentados de la enfermedad o recuento de linfocitos T CD4+ <150/μL o alto riesgo (exposición en área endémica u ocupacional) Puede interrumpirse la profilaxia después de un año si el recuento de linfocitos T CD4+ es >150 células/μL y el paciente se encuentra con tratamiento antirretroviral por 6 meses o más	Itraconazol, 200 mg c/12 h VO	Fluconazol, 400 mg/día VO
Coccidioides immitis	Antecedente documentado de la enfermedad *o* estudios serológicos positivos y recuento de linfocitos T CD4+ <250/μL si se encuentra en área endémica para la enfermedad (para esta indicación puede interrumpirse la profilaxia si el recuento de linfocitos T CD4+ es de 250 células o más por 6 meses)	Fluconazol, 400 mg/día VO	
Penicillium marneffei	Antecedente documentado de la enfermedad Pacientes con recuento de linfocitos T CD4+ <100 que viven o se encuentran en el norte de Tailandia, en el sur de China o en Vietnam Puede interrumpirse la profilaxia secundaria en pacientes con tratamiento antirretroviral con recuento de linfocitos T CD4+ >100/μL por 6 meses o más	Itraconazol, 200 mg/día VO	Fluconazol 400 mg VO una vez por semana
Salmonella sp	Antecedente de bacteriemia recurrente	Ciprofloxacina, 500 mg c/12 h VO por 6 meses o más	
Bartonella	Antecedente de infección Puede interrumpirse si el recuento de linfocitos T CD4+ es >200 /μL por más de 3 meses	Doxiciclina, 200 mg/día VO *o* Azitromicina, 1 200 mg una vez por semana VO *o* Claritromicina, 500 mg c/12 h VO	
Citomegalovirus	Antecedente de enfermedad de órganos Puede interrumpirse la profilaxia si el recuento de linfocitos T CD4+ es >100 /μL por 6 meses y no hay evidencia de enfermedad activa por CMV Reiniciarse si hay antecedente de retinitis y si el recuento de linfocitos T CD4+ es <100 /μL	Valganciclovir, 900 mg VO c/12 h	Cidofovir, 5 mg/kg c/15 días IV + Probenecid *o* Foscarnet 90 a 120 (mg/kg)/día IV
Vacunas que suelen recomendarse			
Virus de la hepatitis B	Todos los individuos susceptibles (con anticuerpos negativos contra HBc y contra HBs)	Vacuna de la hepatitis B: 3 dosis	
Virus de la hepatitis A	Todos los individuos susceptibles (negativos para anticuerpos de HAV)	Vacuna de la hepatitis A: 2 dosis	
Virus de la gripe (influenza)	Todos los pacientes, una vez al año	Vacuna de virus de la influenza inactiva trivalente, una dosis al año	Oseltamivir, 75 mg VO una vez al día *o* Rimantadina o amantadina, 100 mg VO c/12 h (sólo para la influenza A)

(*Continúa*)

CUADRO 226-11 Guías de NIH/CDC/IDSA de 2013 para la prevención de infecciones oportunistas en personas infectadas con VIH (*Continuación*)

Patógeno	Indicaciones	Primera opción	Alternativas
Streptococcus pneumoniae	Todos los pacientes, de preferencia antes de que el recuento de linfocitos T CD4+ se encuentre en 200 células/μL o menos	Vacuna conjugada contra neumococo (13), 0.5 mL IV en una dosis seguida en 8 semanas o más por la vacuna del poliscárido neumocócico (23) si el recuento de linfocitos T CD4+ es >200 células/μL Revacunar a pacientes que recibieron la vacuna con recuento de linfocitos T CD4+ <100 células/μL, cuando alcanza recuentos de linfocitos T CD4+ >200 células/μL	
Virus del papiloma humano	Todos los pacientes de nueve a 26 años de edad	Vacuna contra HPV; 3 dosis	
Recomendada para la prevención de las recurrencias graves o frecuentes			
Virus del herpes simple	Recurrencias frecuentes o graves	Valaciclovir 500 mg c/12 h VO *o* Aciclovir, 400 mg c/12 h VO *o* Famciclovir, 500 mg VO c/12 h	
Candida	Recurrencias frecuentes o graves	Fluconazol, 100 a 200 mg/día VO	Posaconazol 400 mg c/12 h VO

Abreviaturas: PCP, neumonía por *Pneumocystis carinii*; qm, cada mañana; VO, vía oral.

tos T CD4+ <200/μL. El hallazgo clásico en la radiografía de tórax es una placa normal, si la enfermedad se ha sospechado precozmente, o un infiltrado intersticial bilateral tenue. El signo clásico del infiltrado perihiliar denso es infrecuente en pacientes con sida.

En los casos de PCP que están recibiendo pentamidina profiláctica en aerosol, la radiografía de tórax puede mostrar una cavitación de los lóbulos superiores que recuerda a la tuberculosis. Otros hallazgos menos frecuentes son los infiltrados lobulares y el derrame pleural. La CT con cortes delgados podría demostrar una apariencia de vidrio despulido en parches. Los datos de laboratorio suelen ser de poca ayuda en el diagnóstico diferencial de la PCP. Con frecuencia hay una ligera leucocitosis, aunque es posible que no sea obvia en los enfermos con una neutropenia previa; es común la elevación del lactado de deshidrogenasa. La gasometría arterial puede indicar una hipoxemia con un descenso de la Pao_2 y un aumento del gradiente arterial-alveolar (a-A). Los valores de la gasometría no sólo ayudan a establecer el diagnóstico de PCP, sino que además proporcionan información importante para estratificar la gravedad del proceso y dirigir el tratamiento (véase más adelante). El diagnóstico definitivo de PCP exige la demostración de los microorganismos en la forma de trofozoítos o de quistes en las muestras de esputo inducido, en el líquido de lavado broncoalveolar, en la biopsia transbronquial o en la biopsia pulmonar a cielo abierto. Se ha utilizado la PCR para detectar secuencias específicas de DNA de *P. jiroveci* en las muestras clínicas cuando no se ha establecido el diagnóstico con los exámenes histológicos.

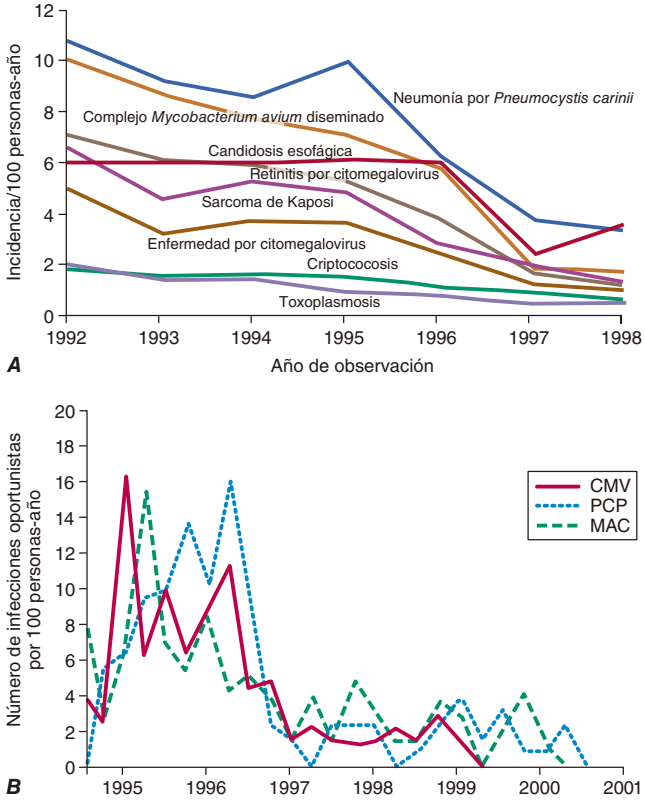


FIGURA 226-33. *A.* Disminución de la incidencia de infecciones oportunistas y de sarcoma de Kaposi en los pacientes con infección por el VIH y recuentos de linfocitos T CD4+ <100/μL desde 1992 hasta 1998. *[Adaptado y actualizado de FJ Palella et al.: N Engl J Med 338:853, 1998, y JE Kaplan et al.: Clin Infect Dis 30(S1):S5, 2000, con autorización.]* ***B.*** Tasas de incidencia trimestrales de infección por citomegalovirus (CMV), neumonia por *Pneumocystis jiroveci* (PCP) e infección por el complejo de *Mycobacterium avium* (MAC) entre 1995 y 2001. *(Con autorización de FJ Palella et al.: AIDS 16:1617, 2002.)*

Además de la neumonía, en pacientes infectados por el VIH se ha descrito otra serie de problemas clínicos consecutivos a la infección por *P. jiroveci*. La afección ótica se observa a veces como una infección primaria que se manifiesta por una masa polipoide que afecta al conducto auditivo externo. En los pacientes que están recibiendo pentamidina en aerosol como profilaxia frente a la PCP se pueden observar diferentes manifestaciones extrapulmonares de *P. jiroveci*, como lesiones oftálmicas de la coroides, vasculitis necrosante que recuerda a la enfermedad de Burger, hipoplasia de la médula ósea y obstrucción intestinal. Otros órganos que se han visto afectados son los ganglios linfáticos, bazo, hígado, riñón, páncreas, pericardio, corazón, glándula tiroides y las suprarrenales. Estas afecciones orgánicas pueden asociarse con lesiones quísticas de aspecto calcificado en la CT o la ecografía.

El tratamiento habitual para la PCP o la neumocistosis diseminada es el trimetoprim-sulfametoxazol (TMP/SMX). En los pacientes tratados con TMP/SMX se observa una incidencia elevada de efectos secundarios, sobre todo exantema cutáneo y supresión de la médula ósea. Los tratamientos alternativos de la PCP leve o moderada son las combinaciones de dapsona con trimetoprim y de clindamicina con primaquina. La pentamidina intravenosa es el tratamiento de elección en casos graves si el paciente es incapaz de tolerar TMP/SMX. En los pacientes con una Pao_2 <70 mmHg o un gradiente a-A >35 mmHg está indicado administrar corticosteroides como coadyuvantes. En general, el tratamiento debe durar 21 días y continuarse de profilaxia secundaria. La profilaxia de la PCP está indicada en todos los casos de infección por el VIH que han experimentado un brote previo de PCP, en cualquiera con un recuento de linfocitos T CD4+ <200/μL o un porcentaje de CD4 <15, en cualquiera con fiebre inexplicada de más de dos semanas de duración y en todos aquellos con antecedentes de candidosis bucofaríngea. El régimen profiláctico de elección es el TMP/SMX administrado en un comprimido diario de doble potencia. Este régimen también proporciona protección contra la toxoplasmosis y contra ciertos patógenos bacterianos respiratorios. Las alternativas en los pacientes que no toleran el TMP/SMX son la dapsona más pirimetamina más ácido folínico, la penta-

midina en aerosol administrada mediante un nebulizador Respirgard II y la atovacuona. La profilaxia primaria o secundaria de la PCP puede interrumpirse en pacientes que reciben un tratamiento antirretroviral combinado que mantienen una buena supresión del VIH (<50 copias/mL) y recuentos de linfocitos T CD4+ >200/μL durante por lo menos de tres meses.

M. tuberculosis, que se consideraba prácticamente en vías de extinción en Estados Unidos, ha experimentado un resurgimiento asociado con la epidemia por VIH **(cap. 202)**. En todo el mundo, casi un tercio de las muertes relacionadas con el sida se asocia con la tuberculosis (TB), y ésta es la principal causa de muerte en 10 a 15% de los pacientes con VIH. Alrededor de 5% de los enfermos con sida en Estados Unidos sufren tuberculosis activa. Los pacientes con VIH tienen probabilidad 100 veces mayor de TB activa que la población sin el virus. Para una persona asintomática VIH-negativa con resultado positivo en la prueba de derivado proteínico purificado (PPD), el riesgo de reactivación de la TB es cercano a 1% por año. En los enfermos con infección por VIH no tratada y una prueba PPD positiva, la tasa de reactivación anual es de entre 7 y 10%. La tuberculosis no tratada puede acelerar la evolución de la infección por el VIH. Los valores plasmáticos de RNA del VIH aumentan en caso de que haya TB y disminuyen cuando el tratamiento de la TB tiene éxito. La TB activa es más frecuente al parecer en pacientes entre 25 a 44 años, en los estadounidenses de origen africano o hispano, en quienes residen en la ciudad de Nueva York y Miami y en los enfermos de los países en vías de desarrollo. En estos grupos de población, 20 a 70% de los casos nuevos de tuberculosis activa ocurren en sujetos con infección por VIH. La epidemia de TB que forma parte de la epidemia de la infección por el VIH probablemente representa el mayor riesgo para la salud que enfrentan la población general y el personal de atención a la salud en asociación con la epidemia por el VIH. A diferencia de la infección por micobacterias atípicas, como las del MAC, la tuberculosis activa a menudo se desarrolla en una fase relativamente precoz de la infección por el VIH y puede ser uno de los primeros signos clínicos de la infección por este virus. De acuerdo con un estudio, la mediana del recuento de los linfocitos T CD4+ en el momento de la presentación era de 326 células/μL. Las manifestaciones clínicas de la tuberculosis en los pacientes con infección por VIH son muy variadas y, en general, muestran un modelo diferente dependiendo del recuento de linfocitos T CD4+. En los enfermos con un recuento de linfocitos T CD4+ relativamente elevado se aprecia un modelo característico de reactivación pulmonar con fiebre, tos, disnea de esfuerzo, adelgazamiento, sudación nocturna y lesión apical cavitada en los lóbulos superiores en la radiografía de tórax. La enfermedad diseminada es más común entre los pacientes con un recuento reducido de linfocitos T CD4+. Asimismo, la radiografía de tórax en los enfermos con TB diseminada puede mostrar infiltrados reticulonodulares bilaterales difusos o en los lóbulos inferiores compatibles con diseminación miliar, derrame pleural y adenopatías hiliares, mediastínicas, o ambas. La infección puede afectar los huesos, cerebro, meninges, tubo digestivo, ganglios linfáticos (en especial los cervicales) y las vísceras. Algunos pacientes con enfermedad avanzada por VIH y TB activa no tienen síntomas de enfermedad, por lo que la detección de TB debe ser parte de la valoración inicial de todo paciente con VIH. Casi 60 a 80% de los enfermos contraen tuberculosis pulmonar y 30 a 40% sufren tuberculosis extrapulmonar. En todo paciente con sospecha de diagnóstico de TB pulmonar está indicado el aislamiento respiratorio en una habitación a presión negativa. Esta medida es fundamental si se desea limitar la diseminación nosocomial y comunitaria de la infección. El diagnóstico definitivo se establece mediante el cultivo del microorganismo en el foco de infección. Los hemocultivos son positivos en 15% de los casos. Esta cifra es más alta en pacientes con recuentos bajos de linfocitos T CD4+. Cuando la enfermedad es fulminante no puede confiarse en la exactitud de una prueba cutánea negativa con PPD para descartar un diagnóstico de TB. Además, puede ser difícil interpretar las pruebas de liberación de IFN-γ por las elevadas concentraciones del mismo como consecuencia del estado de activación inmunitaria asociado a VIH. La TB es uno de los procesos asociados con la infección por VIH en los que la curación es posible. El tratamiento suele ser el mismo en los pacientes infectados por el VIH que en los enfermos negativos a este virus **(cap. 202)**. Por la posibilidad de tuberculosis resistente a múltiples fármacos o con resistencia extrema a los mismos, deben realizarse pruebas de susceptibilidad para guiar el tratamiento. A causa de las interacciones farmacocinéticas, la rifabutina debe ser sustituida por rifampicina en pacientes que reciben inhibidores de la proteasa o inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. El tratamiento es más eficaz en programas que incluyen el tratamiento bajo observación directa. El inicio del tratamiento antirretroviral, del tratamiento antituberculoso o de ambos puede asociarse con deterioro clínico por síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS). Éste es más común en pacientes que inician ambos tratamientos al mismo tiempo, y ocurre varias semanas después del inicio del tratamiento y se observa más a menudo en pacientes con enfermedad avanzada por VIH. Por tales razones, a menudo se recomienda retrasar el inicio del cART en personas que no han recibido antirretrovirales con recuento de CD4 >50 células/μL hasta por dos a cuatro semanas después de iniciar el tratamiento para TB. En pacientes con recuentos más bajos de CD4, el beneficio del tratamiento inmediato con cART supera los riesgos del IRIS, por lo que dicho tratamiento debe iniciarse de inmediato en estos pacientes. La prevención eficaz de la tuberculosis activa puede ser una realidad si el personal de atención a la salud busca de manera intensiva evidencia de tuberculosis latente, lo que asegura que todos los pacientes infectados por el VIH sean sometidos a la prueba cutánea con PPD o a valoración con análisis de liberación de interferón gamma. Las pruebas de anergia carecen de valor en estos casos. Como estas pruebas dependen de que el hospedador establezca una respuesta inmunitaria contra *M. tuberculosis*, en los pacientes con concentraciones de linfocitos T CD4+ <200 células/μL debe repetirse la prueba si el conteo de estas células se eleva y se mantiene en más de 200. Los pacientes con riesgo de exposición continuada a TB deben someterse a la prueba cada año. Los individuos infectados por el VIH con una reacción cutánea de más de 5 mm, prueba positiva a la liberación de interferón gamma o aquellos que conviven en contacto íntimo con personas con tuberculosis activa deben recibir tratamiento durante nueve meses con isoniazida y piridoxina.

La frecuencia de las infecciones por micobacterias atípicas también está en aumento en pacientes infectados por el VIH. Se han descrito infecciones hasta por al menos 12 micobacterias diferentes, incluidos *M. bovis* y representantes de los cuatro grupos Runyon. Las micobacterias atípicas más frecuentes son *M. avium* o especies de *M. intracellulare*, el llamado complejo de *M. avium* (MAC). El MAC provoca enfermedades fundamentalmente en pacientes de Estados Unidos y es poco frecuente en África. Hay indicios de que la infección previa por *M. tuberculosis* disminuye el riesgo de sufrir la infección por MAC. Las infecciones por MAC probablemente proceden de microorganismos ubicuos en el ambiente, incluidos el agua y la tierra. Hay poca evidencia de transmisión de la infección por MAC persona a persona. Se sospecha que las puertas de entrada son los aparatos respiratorio y digestivo. La infección por MAC es una complicación tardía de la enfermedad por el VIH y aparece en los pacientes cuyos recuentos de linfocitos T CD4+ son <50/μL; al momento del diagnóstico, el recuento promedio de éstos es de 10/μL. Lo más frecuente es que se presente como una enfermedad diseminada que se manifiesta por fiebre, pérdida de peso y sudación nocturna. Al menos 85% de los pacientes con infección por MAC presentan micobacteriemia y a menudo se pueden encontrar grandes cantidades de microorganismos en la biopsia de médula ósea. La radiografía de tórax es anormal en cerca de 25% de los pacientes y la alteración más frecuente es la infiltración de ambos lóbulos inferiores indicativa de una diseminación miliar. En ocasiones aparecen también infiltrados alveolares o nodulares y adenopatías hiliares, mediastínicas, o ambas. Otros hallazgos clínicos son las lesiones endobronquiales, dolor abdominal, diarrea y linfadenopatías; son comunes la anemia y fosfatasa alcalina hepática elevada. El diagnóstico se basa en el hemocultivo o el cultivo de los tejidos involucrados. Dos muestras consecutivas de esputo positivas para MAC sugieren la presencia de una infección pulmonar. Los cultivos pueden tardar dos semanas en hacerse positivos. Para el tratamiento se administra un macrólido, habitualmente claritromicina, más etambutol. En los pacientes con una enfermedad diseminada, algunos médicos optan por añadir un tercer fármaco elegido entre rifabutina, ciprofloxacina y amikacina. En general, el tratamiento debe mantenerse de por vida; no obstante, éste se puede interrumpir en quienes muestran una supresión sostenida de la replicación del VIH y recuentos de linfocitos T CD4+ >100/μL por tres a seis meses. En pacientes con VIH que presentan un recuento de linfocitos T CD4+ <50/μL está indicado realizar profilaxia primaria para MAC (cuadro 226-11), que se puede suspender en los casos en que el cART induce una supresión sostenida de la replicación viral y aumenta los recuentos de linfocitos T CD4+ a >100/μL por seis meses o más.

Rhodococcus equi es un bacilo grampositivo, acidorresistente, polimorfo y no formador de esporas que puede causar infección pulmonar, diseminada, o ambas, en pacientes con VIH. Los signos de presentación más frecuentes son fiebre y tos. En las radiografías se pueden observar lesiones cavitadas y consolidación. Es frecuente que los hemocultivos sean positivos. El tratamiento depende de las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos.

Los pacientes con sida pueden presentar *infecciones fúngicas* pulmonares además de PCP. La criptococosis pulmonar se manifiesta por fiebre, tos, disnea y, en algunos casos, hemoptisis. En más de 90% de los casos, la ra-

diografía de tórax muestra infiltrados intersticiales focales o difusos. También se pueden observar afección de un lóbulo, cavitación, derrame pleural y adenopatías hiliares o mediastínicas. Cerca de la mitad de los pacientes presenta fungemia y 90% sufre una infección concomitante del SNC.

Coccidioides immitis es una levadura endémica en el sudoeste de Estados Unidos; puede ser causante de un síndrome de reactivación pulmonar en pacientes infectados por el VIH. En la mayor parte de los casos, el recuento de linfocitos T CD4+ es <250/μL. Los pacientes presentan fiebre, pérdida de peso, tos e infiltrados reticulonodulares difusos y extensos en la radiografía de tórax. También se observan nódulos, cavidades, derrame pleural y adenopatías hiliares. Aunque las pruebas serológicas son útiles en el hospedador inmunocompetente, 25% de los pacientes infectados por el VIH y que sufren una coccidioidomicosis concomitante son seronegativos para coccidioides. La aspergilosis invasora no es una enfermedad que define al sida y habitualmente no se observa en los pacientes con sida si éstos no presentan neutropenia o no están recibiendo glucocorticoides. La infección por *Aspergillus* en dichos pacientes puede tener una presentación inusitada en las vías respiratorias, donde adquiere la apariencia de traqueobronquitis pseudomembranosa. La *histoplasmosis* puede presentarse como una infección pulmonar primaria; sin embargo, la manifestación pulmonar más frecuente se produce en la infección diseminada, probablemente causada por una reactivación. En tal situación, los síntomas respiratorios suelen ser mínimos y sólo se observan tos y disnea en 10 a 30% de los casos. En casi 50% de los pacientes aparecen alteraciones en la radiografía de tórax que pueden ser un infiltrado intersticial difuso o pequeños nódulos difusos, y con frecuencia la orina resulta positiva para la presencia de antígeno de *Histoplasma*.

Se han descrito dos tipos de *neumonía intersticial idiopática* en los enfermos con infección por el VIH: la neumonitis intersticial linfática (LIP, *lymphoid interstitial pneumonitis*) y la neumonitis intersticial inespecífica (NIP, *nonspecific interstitial pneumonitis*). La LIP, frecuente en los niños, es bastante rara en los adultos y ocurre aproximadamente en 1% de los enfermos con infección por VIH. Este trastorno se manifiesta por un infiltrado linfocítico benigno en los pulmones y probablemente es consecuencia de la activación sistémica policlonal de los linfocitos que se advierte en las infecciones por VIH y EBV. La biopsia transbronquial resulta diagnóstica en la mitad de las ocasiones; en el resto se requiere una biopsia pulmonar a cielo abierto. Este trastorno generalmente cura por sí solo y no precisa de un tratamiento específico. Los casos más graves se tratan con un ciclo breve de glucocorticoides. La NIP se detecta hasta en la mitad de los pacientes con infección por el VIH no tratada, aunque rara vez supone un problema clínico desde la aparición del cART. El examen histológico revela un infiltrado intersticial de linfocitos y células plasmáticas con una distribución perivascular y peribronquial. Los síntomas comprenden fiebre y tos no productiva, que se acompañan en ocasiones de ligeras molestias torácicas. La radiografía de tórax, que suele ser normal, puede mostrar un leve modelo intersticial. De manera semejante a lo que ocurre con la LIP o la NIP éste es un proceso que se corrige por sí solo y para el que no está indicado tratamiento alguno más que la asistencia apropiada para la infección subyacente por el VIH. La hipertensión arterial pulmonar relacionada con VIH (VIH-PAH, *VIH-related pulmonary arterial hypertension*) se observa en casi 0.5% de individuos infectados con VIH. Los pacientes pueden presentar diversos síntomas entre los que se encuentran disnea, fatiga, síncope, dolor torácico y signos de insuficiencia cardiaca derecha. La radiografía torácica revela dilatación de los vasos pulmonares y cardiomegalia de las cavidades derechas del corazón con hipertrofia ventricular derecha, demostrada en el trazo electrocardiográfico. El tratamiento antirretroviral no parece producir beneficios claros y el pronóstico es bastante malo con una mediana de sobrevida cercana a dos años.

Las *enfermedades neoplásicas* del pulmón, como el sarcoma de Kaposi y el linfoma, se describen más adelante en la sección de enfermedades neoplásicas.

Enfermedades cardiovasculares Se identifican con frecuencia durante la necropsia en los pacientes infectados por el VIH (25 a 75% de los casos en las series de necropsias). La forma más frecuente de cardiopatía es la coronaria. En una serie grande, la tasa general de infarto miocárdico (MI, *myocardial infarction*) fue 3.5/1 000 años-paciente, 28% de estos episodios fue letal y el MI fue la causa de 7% de las muertes en la cohorte. En personas con VIH, la enfermedad cardiovascular puede vincularse con los factores de riesgo habituales, como tabaquismo, puede ser consecuencia directa de la infección por VIH o ser una complicación de cART. Es probable que las personas con VIH tengan concentraciones más altas de triglicéridos, concentraciones menores de colesterol de lipoproteína de alta densidad y mayor prevalencia de tabaquismo que las cohortes de sujetos sin VIH. El hallazgo de que los incidentes de enfermedad cardiovascular fueran menos frecuentes en pacientes con tratamiento antirretroviral que en los asignados a la interrupción del tratamiento, permitió identificar una relación clara entre la replicación de VIH y el riesgo de enfermedad cardiovascular. En un estudio se encontró que una cifra de linfocitos T CD4+ iniciales <500/μL era un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular, comparable en magnitud al que se atribuye al tabaquismo. Aunque se desconoce la patogenia precisa de esta relación, es probable que se vincule con la activación inmunitaria e incremento a la propensión a la coagulación que se observan como consecuencia de la replicación de VIH. La exposición a los inhibidores de la proteasa del VIH y a ciertos inhibidores de la transcriptasa inversa se relaciona con incrementos en el colesterol total y riesgo de MI. Cualquier aumento en el riesgo de muerte por MI derivado del uso de ciertos antirretrovirales debe sopesarse con los aumentos notables en la sobrevida que se logra con estos fármacos.

Otra forma de cardiopatía relacionada con la infección por el VIH, cuyo dato clínicamente significativo más frecuente es una miocardiopatía dilatada acompañada de insuficiencia cardiaca congestiva (CHF, *congestive heart failure*) se ha designado como *miocardiopatía relacionada con el VIH*. En general, se trata de una complicación tardía de la infección por el VIH y, desde el punto de vista histológico, se asemeja a la miocarditis. Por esta razón, algunos han recomendado su tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (IVIg). Se ha detectado la presencia de VIH en el tejido cardiaco y se debate su importancia en la patogenia. Los pacientes manifiestan los signos clásicos de insuficiencia cardiaca congestiva, es decir, edema y disnea. Aquellos con infección por VIH también pueden padecer una miocardiopatía como efecto adverso del tratamiento con IFN-α o los análogos de los nucleósidos, que se corrige al interrumpir el tratamiento. De modo similar, el sarcoma de Kaposi, la enfermedad de Chagas, la criptococosis y la toxoplasmosis pueden afectar al miocardio provocando una miocardiopatía. En una de las series, la mayoría de los pacientes con miocarditis tratable sufría una miocarditis asociada con toxoplasmosis. Gran parte de ellos mostraban además signos de toxoplasmosis en el SNC. Por consiguiente, está indicado realizar una MRI o una CT del cerebro con doble dosis de contraste en todo paciente con infección avanzada por el VIH y miocardiopatía.

En pacientes con infección por VIH se han descrito otros problemas vasculares. En los casos de infección avanzada se pueden encontrar derrames pericárdicos. Sus factores de predisposición son la tuberculosis, CHF, infección micobacteriana, criptococosis, infección pulmonar, linfoma y sarcoma de Kaposi. La pericarditis es bastante rara, pero en una serie, 5% de los pacientes con VIH presentaban derrames pericárdicos de intensidad moderada o grave. El taponamiento cardiaco y la muerte son complicaciones del sarcoma de Kaposi, probablemente por hemorragia aguda. Se ha informado la ocurrencia de endocarditis trombótica no bacteriana y debe considerarse su existencia en sujetos que experimentan fenómenos embólicos que no pueden explicarse. Cuando se administra con rapidez, la pentamidina IV puede provocar hipotensión como consecuencia del colapso cardiovascular.

Enfermedades de la bucofaringe y del aparato digestivo Éstas son una característica común de la infección por el VIH y suelen obedecer a una infección secundaria. Asimismo, puede haber lesiones bucales y gastrointestinales por el sarcoma de Kaposi y el linfoma.

Las lesiones de la boca, como la *candidosis,* la *leucoplasia vellosa* y las *úlceras aftosas* **(fig. 226-34)**, son especialmente frecuentes en la infección por el VIH no tratada. La candidosis, por infección por *Candida*, y la leucoplasia vellosa bucal, presuntamente causada por el virus de Epstein-Barr, suelen indicar un deterioro moderadamente avanzado de la inmunidad y en general aparecen en los pacientes con <300 linfocitos T CD4+/μL. En un estudio, 59% de los pacientes con candidosis bucal presentó sida un año después. La candidosis aparece como un exudado blanco, caseoso, situado con frecuencia sobre una mucosa eritematosa en la porción posterior de la bucofaringe. Aunque la mayor parte de las veces se observa en el paladar blando, las lesiones precoces suelen encontrarse a lo largo del borde gingival. El diagnóstico se hace por examen directo, buscando las pseudohifas en el material obtenido por raspado. El cultivo carece de valor, ya que la mayoría de los pacientes con infección por el VIH tiene cultivos faríngeos positivos para *Candida* incluso en ausencia de candidosis. La leucoplasia vellosa bucal se manifiesta por una lesión blanca filamentosa, generalmente situada en los bordes laterales de la lengua y a veces en la mucosa bucal adyacente (fig. 226-34). A pesar de su nombre, no suele considerarse una lesión premaligna. Las lesiones suelen asociarse con una replicación florida del EBV. Suele ser más bien un signo de inmunodeficiencia inducida por el VIH que un problema clínico, pero los casos graves han mejorado con podofilina tópica o con antiherpéticos por vía sistémica. En los pacientes con infección por el VIH también se observan con regularidad úlceras aftosas de la pared posterior de la bucofaringe (fig. 226-34).

FIGURA 226-34. Diversas lesiones orales en individuos infectados con VIH. *A.* Algodoncillo. ***B.*** Leucoplasia vellosa. ***C.*** Aftas. ***D.*** Sarcoma de Kaposi.

Estas lesiones son de etiología desconocida y pueden ser bastante dolorosas y dificultar la deglución. Los anestésicos locales alivian los síntomas en forma inmediata pero transitoria. El hecho de que la talidomida sea un fármaco eficaz para este proceso sugiere que en su patogenia puede participar la acción destructiva hística de las citocinas. Las úlceras gingivales, del paladar o de la lengua también pueden deberse a criptococosis o histoplasmosis.

La esofagitis **(fig. 226-35)** suele manifestarse por odinofagia y dolor retroesternal. Para establecer el diagnóstico suele ser necesaria una endoscopia. El trastorno tiene como agente causal a *Candida*, citomegalovirus (CMV) o HSV. El CMV se asocia con una úlcera única y de gran tamaño, mientras que la infección por el HSV suele provocar la aparición de numerosas úlceras pequeñas. Además, el esófago puede afectarse por el sarcoma de Kaposi y el linfoma. La mucosa esofágica, al igual que la bucal, en ocasiones muestra grandes úlceras dolorosas de etiología poco clara que responden a la talidomida. La aclorhidria es frecuente en enfermos con infección por el VIH, pero los problemas gástricos son bastante raros. El sarcoma de Kaposi y el linfoma pueden afectar al estómago.

Entre los problemas gastrointestinales más importantes de las infecciones del intestino delgado y de colon, de pacientes con VIH se encuentran la diarrea y dolor abdominal, y en ocasiones fiebre. Éstas incluyen infecciones por bacterias, protozoos y virus.

Las bacterias pueden causar infecciones secundarias de las vías gastrointestinales. Las infecciones por enteropatógenos como *Salmonella, Shigella* y *Campylobacter* son más frecuentes en los varones homosexuales y a menudo más graves y con más posibilidades de recaída en los pacientes con infección por el VIH. Las personas con enfermedad por el VIH y no tratadas tienen 20 veces más riesgo de sufrir una infección por *S. typhimurium*.

FIGURA 226-35. Esofagograma con bario en un paciente con esofagitis por *Candida*. El flujo de bario a lo largo de la superficie mucosa es muy irregular.

Aparecen con una gran variedad de síntomas inespecíficos, como fiebre, anorexia, fatiga y malestar de varias semanas de duración. La diarrea es habitual pero puede estar ausente. El diagnóstico se establece mediante hemocultivo y coprocultivo. La ciprofloxacina a largo plazo es el agente terapéutico de elección. Los pacientes infectados por el VIH también presentan una mayor incidencia de infección por *S. typhi* en áreas del mundo donde el tifus es un problema. Las especies de *Shigella*, en especial *S. flexneri*, pueden causar una enfermedad intestinal en los individuos infectados por el VIH. Hasta 50% de los pacientes puede presentar bacteriemia. Las infecciones por *Campylobacter* son frecuentes en individuos con enfermedad por el VIH. *C. jejuni* es la cepa que se aísla con mayor frecuencia, si bien se han comunicado infecciones por otras cepas. Los pacientes suelen presentar dolor abdominal espasmódico, fiebre y diarrea sanguinolenta. En ocasiones, la infección surge como una proctitis. El examen de las heces revela la presencia de leucocitos fecales. Se puede producir una infección sistémica y hasta 10% de los pacientes presenta bacteriemia. La mayor parte de las cepas son sensibles a la eritromicina. El dolor abdominal y la diarrea pueden ser consecuencia de una infección por MAC.

Las infecciones micóticas también pueden dar lugar a diarrea en los pacientes con infección por el VIH, en los que la histoplasmosis, la coccidioidomicosis y la peniciliosis han sido identificadas como causas de fiebre y diarrea. También se ha observado peritonitis por *C. immitis*.

Los criptosporidios, microsporidios e *Isospora belli* **(cap. 254)** son los protozoos oportunistas que con mayor frecuencia infectan el tubo digestivo y producen diarrea en los pacientes con infección por el VIH. La infección por *Cryptosporidium* se manifiesta de formas diversas, desde un proceso diarreico de curación espontánea o intermitente en las fases relativamente precoces de la infección hasta una diarrea grave, que pone en peligro la vida, en los sujetos con inmunodeficiencia más intensa. En individuos con infección por el VIH no tratada y recuentos de linfocitos T CD4+ <300/μL, la incidencia aproximada de criptosporidiosis es de casi 1% anual. En 75% de los casos, el cuadro se acompaña de dolor abdominal espasmódico y en 25% de náusea, vómito, o ambos. Además de afectar el tubo digestivo, los criptosporidios también causan enfermedad biliar en la población con infección por VIH, que se manifiesta como colecistitis, con o sin colangitis asociada. El diagnóstico de diarrea por criptosporidios se establece mediante estudio de las heces o biopsia de intestino delgado. La diarrea es de carácter no inflamatorio y el dato característico es la presencia de ooquistes que se tiñen con colorantes acidorresistentes. El tratamiento es predominantemente sintomático y se ha comunicado una notable mejoría con un tratamiento antirretroviral eficaz. La administración de hasta 2 000 mg/día de nitazoxanida (NTZ) se asocia con alivio de los síntomas o reducción de la eliminación de microorganismos en casi la mitad de los pacientes. Aún se desconoce cuál es su participación global en el tratamiento de esta afección. Los pacientes pueden reducir su riesgo de contraer criptosporidiosis evitando el contacto con heces humanas o animales y el consumo de agua de lagos o ríos, y evitando comer pescado crudo.

Los microsporidios son microorganismos unicelulares, parásitos obligados de la célula, que residen dentro del citoplasma de las células entéricas **(cap. 254)**. La principal especie patógena para el ser humano es *Enterocytozoon bieneusi*. Las manifestaciones clínicas son similares a las descritas para *Cryptosporidium* y comprenden dolor abdominal, malabsorción, colangitis y diarrea. A veces, es difícil de detectar el microorganismo por su reducido tamaño; sin embargo, con el uso de las nuevas tinciones basadas en sustancias cromotrópicas, se puede identificar en las muestras fecales con el microscopio óptico. El diagnóstico definitivo suele depender del examen con el microscopio electrónico de las muestras fecales, aspirado de líquido intestinal o la biopsia intestinal. A diferencia de los criptosporidios, los microsporidios pueden localizarse fuera del intestino, como en el ojo, los músculos y el hígado y asociarse con conjuntivitis y hepatitis. La manera más eficaz para atacar los microsporidios en un paciente con VIH es restaurar el sistema inmunitario mediante el cART para la infección por VIH. Se ha mencionado el posible beneficio de la administración de 400 mg de albendazol dos veces al día en algunos pacientes.

Isospora belli es un parásito coccidio **(cap. 254)** que suele producir diarrea en pacientes del área caribeña y de África. Los quistes aparecen en las heces en forma de grandes estructuras acidorresistentes que se diferencian de los criptosporidios por el tamaño, morfología y número de los esporocitos. Los síndromes clínicos producidos por este microorganismo parecen idénticos a los desencadenados por los criptosporidios; sin embargo, una diferencia muy importante es que la infección responde al tratamiento con TMP-SMX. Las recidivas son frecuentes, pero el tratamiento tres veces por semana parece suficiente para prevenirlas.

Durante algún tiempo se observó que la colitis por CMV es una consecuencia de la inmunodeficiencia avanzada en 5 a 10% de los pacientes con sida. Ha resultado mucho menos frecuente tras la aparición del cART. Se manifiesta por diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso y anorexia. La diarrea no suele ser sanguinolenta y el diagnóstico se establece por endoscopia y biopsia. En la primera se encuentran numerosas ulceraciones mucosas y la biopsia pone de manifiesto los cuerpos de inclusión intranucleares característicos. La bacteriemia secundaria puede deberse al adelgazamiento de la pared intestinal. El tratamiento se basa en ganciclovir o foscarnet por tres a seis semanas. Las recaídas son frecuentes y por lo general es necesario un tratamiento de mantenimiento en pacientes cuya infección por el VIH está mal controlada. En los individuos con enfermedad del aparato digestivo por CMV se debe vigilar estrechamente la aparición de retinitis.

Además de las infecciones secundarias específicas, los pacientes con infección por el VIH pueden sufrir un síndrome de diarrea crónica en el que no se ha identificado algún agente etiológico, además del VIH; este síndrome suele conocerse como *enteropatía del sida* o del *VIH*. Probablemente es el resultado directo de la infección del VIH en el tubo digestivo. El examen histológico del intestino delgado revela en estos enfermos una atrofia de bajo grado de la mucosa, con una disminución del número de mitosis, lo que sugiere un estado de hiporregeneración. A menudo, estos enfermos presentan un descenso o ausencia de la lactasa en el intestino delgado y malabsorción con la consiguiente pérdida de peso.

La valoración inicial de los enfermos con infección por el VIH y diarrea debe comprender un análisis de las heces con cultivo, examen de huevos y parásitos y examen de la toxina de *Clostridium difficile* como primera etapa. Este estudio revela en aproximadamente 50% de los casos la infección por bacterias patógenas, micobacterias o protozoos. Si el examen fecal es negativo, es necesario proseguir con una endoscopia de la porción superior, inferior o ambas, del tubo digestivo combinada con biopsia, con lo que se establece el diagnóstico de infección por microsporidios o micobacterias del intestino delgado casi en 30% de las ocasiones.

En caso de que el estudio diagnóstico no revele dato alguno de interés y la diarrea persista más de un mes, se establecerá el diagnóstico de presunción de enteropatía por VIH. La **figura 226-36** muestra un algoritmo para la valoración de la diarrea en los pacientes con infección por VIH.

Las lesiones del recto son frecuentes en enfermos con infección por VIH, sobre todo las úlceras y erosiones perirrectales secundarias a una

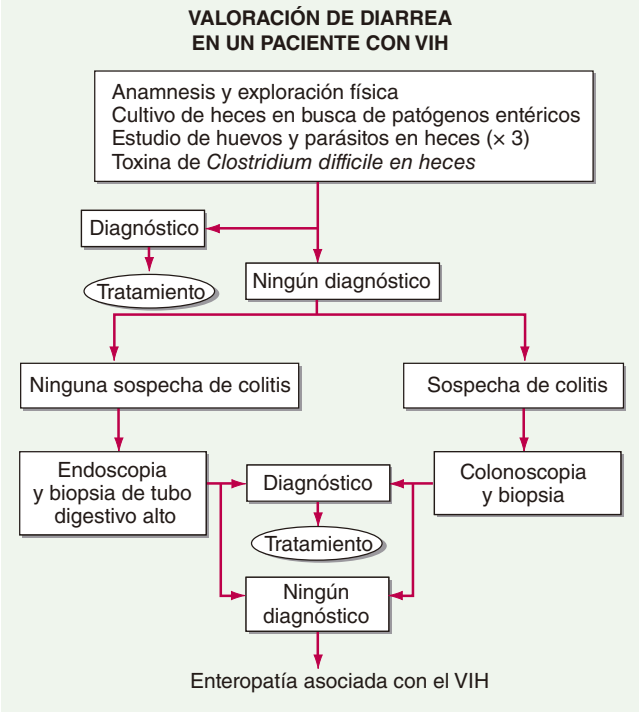


FIGURA 226-36. Algoritmo para la valoración de diarrea en un paciente con infección por VIH. La enteropatía asociada con el VIH es un diagnóstico de exclusión y sólo puede establecerse después de descartar otras formas de enfermedad diarreica que suelen responder al tratamiento.

FIGURA 226-37. Herpes simple perirrectal erosivo y grave en un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

reactivación del HSV (fig. 226-37). Tales lesiones pueden ser totalmente atípicas, como una piel desnuda sin ninguna vesícula, pero responden perfectamente al tratamiento con aciclovir, famciclovir o foscarnet. Otras lesiones rectales que se observan con frecuencia en pacientes con infección por el VIH son el condiloma acuminado, el sarcoma de Kaposi y la neoplasia intraepitelial (véase más adelante).

Enfermedades hepatobiliares Las enfermedades del sistema hepatobiliar constituyen un problema importante en los pacientes con infección por VIH. Se ha calculado que casi 15% de las muertes en estos enfermos se debe a algún tipo de hepatopatía. Esto es sobre todo un reflejo de los problemas que se observan en el ámbito de la coinfección con la hepatitis B o C, pero también es una consecuencia de la lesión hepática, en particular la esteatosis, que se puede observar en el contexto del tratamiento antirretroviral con análogos de los nucleósidos.

La prevalencia de coinfección con VIH y virus de la hepatitis varía con base en las regiones geográficas. En Estados Unidos, casi 90% de los individuos infectados con VIH tienen evidencia de infección con HBV; 6 a 14% tienen infección crónica por HBV; 5 a 50% presentan coinfección con HCV y es común la coinfección con virus de la hepatitis D, E, G o alguna combinación de éstas. Entre los consumidores de drogas IV con infección por VIH, las tasas de infección por HCV varían de 70 a 95%. La infección por el VIH tiene un impacto profundo en el desarrollo de la infección por el virus de la hepatitis. Se asocia con un aumento al triple del desarrollo de antigenemia de superficie de la hepatitis B persistente. Los pacientes infectados con HBV y VIH tienen menos indicios de hepatopatía inflamatoria. La suposición de que esto se debe a los efectos inmunodepresores de la infección por el VIH se apoya por las observaciones de que tal situación se puede invertir y verse el desarrollo de una hepatitis más grave después de iniciar un tratamiento antirretroviral eficaz. En estudios de impacto del VIH sobre la hepatitis B en pacientes positivos al VIH y en los que tenían la infección activa por el HBV se observaron incrementos de cuatro a 10 veces en la mortalidad relacionada con el hígado en comparación con la de los individuos que tenían cualesquiera de estas infecciones de manera aislada. Existe un incremento ligero en la mortalidad global en individuos infectados con VIH que también son positivos para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HBSAg, *hepatitis B surface antigen*). El IFN-α es menos eficaz para el tratamiento de HBV en individuos con coinfección por VIH; pero la lamivudina, emtricitabina o adefovir/tenofovir y entacavir solos o en combinación son útiles en el tratamiento de la hepatitis B en dichos pacientes. Es importante recordar que todos los fármacos antes mencionados tienen actividad contra VIH y no deben utilizarse como único fármaco en pacientes con VIH, con el fin de evitar el surgimiento rápido de cuasiespecies resistentes de VIH. Por tal razón, la necesidad de tratar la hepatitis B en un paciente con VIH es indicación para usar tratamiento contra el VIH, cualquiera que sea la concentración de linfocitos T CD4+. La infección por HCV es más grave en pacientes con infección por VIH; parece no afectar la mortalidad general en individuos infectados con VIH cuando se consideran otras variables como la edad, recuento inicial de linfocitos T CD4+ y uso de cART. En situaciones de coinfección de VIH y HCV, las concentraciones de HCV se encuentran casi 10 veces por arriba en comparación con pacientes negativos para VIH con infección por HCV. Existe una tasa de mortalidad total 50% más alta con un incremento de cinco veces en el riesgo de muerte por hepatopatía en pacientes que están infectados en forma crónica con HCV y con VIH. El uso de fármacos que actúan directamente sobre el HCV lleva a una tasa de curación de casi 100%, aun en pacientes con coinfección por VIH. El tratamiento con éxito de la infección por HCV en los pacientes infectados con VIH disminuye la mortalidad. En pacientes infectados por VIH no se observa una infección por hepatitis A con frecuencia incrementada. Se recomienda que todos los pacientes positivos a este último virus que no han experimentado la infección natural se inmunicen con las vacunas contra los virus de la hepatitis A, la hepatitis B o ambos. Ocurre infección por el virus de la hepatitis G, conocido también como virus GB C, con una frecuencia aproximada de 50% en los que sufren la infección por el VIH. Por motivos que no han podido aclararse, se cuenta con datos sugerentes de que los sujetos positivos al VIH coinfectados por el virus de la hepatitis G tienen una tasa disminuida de progreso hacia el sida.

Otros procesos infecciosos también pueden afectar al hígado. La hepatitis granulomatosa puede ser una consecuencia de infecciones bacterianas o micóticas, en especial en la infección por el MAC. Pueden observarse masas hepáticas en el contexto de la tuberculosis, la púrpura hepática o de las infecciones micóticas.

Entre las infecciones micóticas oportunistas que afectan al hígado con mayor frecuencia se encuentran *C. immitis* e *Histoplasma capsulatum*. La enfermedad del conducto biliar en la forma de estenosis papilar y colangitis esclerosante se han descrito en el contexto de la criptosporidiosis, la infección por CMV y el sarcoma de Kaposi. Cuando no es posible hacer un diagnóstico, se utiliza el término colangiopatía por sida. En el caso de la enfermedad de Hodgkin, también se reporta la linfohistiocitosis hemofagocítica.

Muchos de los fármacos que se emplean para tratar la infección por el VIH se metabolizan en el hígado y pueden causar una lesión hepática. Se han informado reacciones hepáticas letales con una gran variedad de agentes antirretrovirales, entre ellos análogos de los nucleósidos, análogos de los no nucleósidos e inhibidores de la proteasa. Los análogos de los nucleósidos actúan al inhibir la síntesis del DNA. Esto puede lesionar las mitocondrias y por tanto alterar el metabolismo oxidativo. La manifestación puede ser una esteatosis hepática y, en casos más graves, acidosis láctica e insuficiencia hepática fulminante. Es importante conocer esta posibilidad y vigilar su aparición en los pacientes con infección por el VIH que reciben análogos de los nucleósidos. El problema es reversible si se diagnostica oportunamente y se retira el producto lesivo. La administración de nevirapina se ha acompañado de hepatitis colestática, necrosis hepática e insuficiencia hepática, en ocasiones letales. El indinavir puede producir elevaciones leves a moderadas de la bilirrubina sérica en 10 a 15% de los pacientes con producción de un síndrome semejante al de Gilbert. Puede observarse un modelo semejante de necrosis hepática cuando se administra atazanavir. En el paciente que recibe cART y experimenta incremento inexplicable de las transaminasas hepáticas, se debe prestar una firme consideración a la toxicidad del hígado.

La *enfermedad pancreática* suele ocurrir por toxicidad medicamentosa, en especial con la pentamidina y los didesoxinucleósidos. Aunque hasta 50% de los enfermos con infección por el VIH muestran datos bioquímicos de lesión pancreática, <5% muestran pancreatitis clínica no relacionada con toxicidad farmacológica.

Enfermedades del riñón y del aparato genitourinario Éstas pueden ser consecuencia directa de la infección por VIH, deberse a una infección oportunista o una neoplasia o estar relacionadas con la toxicidad farmacológica. En general, hay microalbuminuria en ~20% de los sujetos con VIH no tratados; la tasa de proteinuria significativa se aproxima más a 2%. La presencia de microalbuminuria se relaciona con aumento en la mortalidad por cualquier causa. La *nefropatía asociada con el VIH* se describió por primera vez en los usuarios de drogas por vía parenteral (IDU) e inicialmente se creyó que era una nefropatía por IDU en pacientes con infección por el VIH; en la actualidad se la reconoce como una verdadera complica-

ción directa de la infección por el VIH. La mayoría de los pacientes tienen recuentos de linfocitos T CD4+ <200 células/μL, pero la nefropatía asociada con VIH puede ser la manifestación inicial de la infección por dicho virus y también se observa en niños.

Casi 90% de los casos reportados se han presentado en estadounidenses de raza negra o individuos de descendencia latinoamericana; esta enfermedad es más prevalente y grave en dicha población; es la tercera causa de insuficiencia renal terminal en estadounidenses de raza negra con edades de 20 a 64 años de edad en Estados Unidos. La proteinuria es el dato más característico de este trastorno. El edema y la hipertensión son poco comunes. La ecografía muestra riñones aumentados de tamaño e hiperecógenos. El diagnóstico definitivo se obtiene mediante una biopsia renal. Desde el punto de vista histológico existe glomeruloesclerosis segmentaria focal en 80% de los casos y proliferación mesangial en 10 a 15% de los casos. Antes de contar con tratamiento antirretroviral eficaz, esta enfermedad se caracterizaba por progresión relativamente rápida a nefropatía en etapa terminal; los pacientes con nefropatía relacionada con VIH deben recibir tratamiento para la infección por el virus sin importar el recuento de linfocitos T CD4+. Se ha reportado que en algunos casos es beneficioso el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), con 60 mg/día de prednisona o con ambos. La incidencia de esta enfermedad en quienes reciben tratamiento antirretroviral adecuado no se ha definido del todo; sin embargo, la impresión es que su frecuencia ha disminuido. Es la principal causa de nefropatía en estadio terminal en personas infectadas con el VIH.

Entre los fármacos que más a menudo provocan lesión renal en los pacientes con VIH se encuentran la pentamidina, anfotericina, adefovir, cidofovir, tenofovir y foscarnet. Además, el TMP/SMX puede competir por la secreción tubular de la creatinina y provocar un aumento de las concentraciones séricas de ésta. La sulfadiazina puede cristalizarse en el riñón y provocar una forma fácilmente reversible de insuficiencia renal. Indinavir o atazanavir pueden causar la formación de cálculos renales. La hidratación adecuada es el pilar básico del tratamiento y profilaxia de estas dos últimas condiciones.

Las *infecciones del aparato genitourinario* ocurren con frecuencia en pacientes con infección por VIH; se manifiestan por disuria, hematuria, piuria, o una combinación de todas y se tratan de la misma forma que en los pacientes sin dicha infección. Las infecciones por el HSV se consideran al abordar los trastornos dermatológicos. Las infecciones por *T. pallidum*, el agente etiológico de la *sífilis*, desempeñan una función importante en la epidemia del VIH. Las úlceras sifilíticas genitales y las úlceras de los chancros blandos son importantes factores de predisposición para la transmisión heterosexual de la infección del VIH. La mayoría de los enfermos infectados por este virus que padecen sífilis tiene una presentación típica, pero se han descrito algunos problemas clínicos que anteriormente eran raros en los casos de infección doble. Entre ellos se encuentra la *lúes maligna*, una lesión ulcerada de la piel causada por vasculitis necrosante; la fiebre de origen no explicado, el síndrome nefrótico y la neurosífilis. La forma más frecuente de presentación en los sujetos infectados por el VIH son los *condilomas planos*, una forma de sífilis secundaria. La neurosífilis puede ser asintomática o manifestarse como meningitis aguda, neurorretinitis, sordera o ictus. En pacientes con infección por VIH, la prevalencia de la neurosífilis asciende hasta 1%, y debe considerarse la punción lumbar para buscar neurosífilis en todos los pacientes con VIH y sífilis secundaria. Teniendo en cuenta las anomalías inmunitarias de los enfermos con VIH, el diagnóstico mediante las pruebas serológicas convencionales es muy complejo. Por una parte, un número significativo de pacientes muestra una prueba VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) falsa positiva por la activación policlonal de los linfocitos B. Por otro lado, los resultados positivos de la prueba VDRL pueden retrasarse en pacientes con una infección reciente, mientras que la prueba de anticuerpos treponémicos fluorescentes (FTA, *fluorescent treponema antibody*) puede ser negativa por la inmunodeficiencia. Por ello, es necesario efectuar el estudio con campo oscuro de las muestras en todo paciente con una posible sífilis, aunque los resultados del VDRL sean negativos. De la misma manera, dado que puede ser difícil establecer el diagnóstico de neurosífilis, se debe considerar la existencia de una posible neurosífilis en todo sujeto con una prueba VDRL sérica positiva, alteraciones neurológicas o alteraciones del líquido cefalorraquídeo sin importar el resultado de la prueba del VDRL en el líquido cefalorraquídeo. En estos casos se vigila en forma estrecha a los individuos tratados por sífilis para asegurar que siguen el tratamiento adecuado. Casi un tercio de los pacientes con VIH experimenta una reacción de Jarisch-Herxheimer cuando se inicia el tratamiento para sífilis.

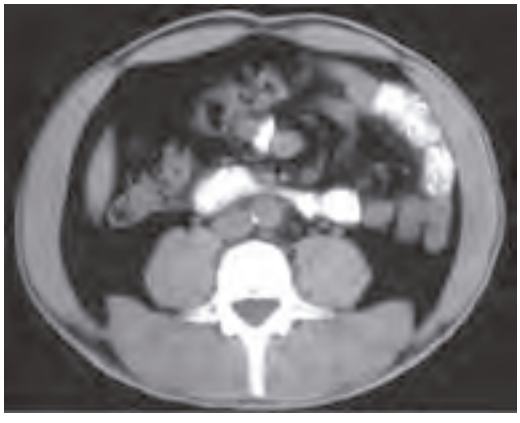
La *candidosis vulvovaginal* es frecuente en mujeres con infección por VIH. Los síntomas consisten en prurito, molestias vaginales, dispareunia y disuria. La infección vulvar se manifiesta como un exantema morbiliforme que puede extenderse hacia los muslos. La infección vaginal suele asociarse con un exudado blanquecino y se observan placas en la pared vaginal eritematosa. El diagnóstico se establece mediante el examen microscópico del exudado en busca de elementos de pseudohifas en una solución de hidróxido de potasio al 10%. Para la enfermedad leve se puede aplicar un tratamiento tópico, mientras que la enfermedad más grave se trata con fluconazol. Otras causas de vaginitis son *Trichomonas* y bacterias mixtas.

Enfermedades del sistema endocrino y trastornos metabólicos En el contexto de la infección por el VIH se aprecia una gran variedad de trastornos endocrinos y metabólicos. Éstos podrían ser consecuencia directa de la infección por VIH; secundarios a infecciones oportunistas o neoplasias, o resultado de los efectos farmacológicos secundarios. Entre 33 y 75% de los pacientes con infección por VIH que reciben análogos de timidina o inhibidores de proteasas como componentes del cART padecen un síndrome que a menudo se denomina *lipodistrofia* y que consiste en elevaciones de los triglicéridos plasmáticos, colesterol total, apolipoproteína B y lipoproteínas de alta densidad, más hiperinsulinemia e hiperglucemia. Se ha observado que muchos de estos enfermos presentan cambios característicos del hábito corporal derivados de la redistribución de la grasa y que consisten en obesidad del tronco y emaciación periférica **(fig. 226-38)**. La obesidad del tronco se manifiesta como un aumento del perímetro abdominal relacionado con un incremento de la grasa mesentérica, una almohadilla grasa cervicodorsal ("cuello de bisonte") que recuerda al síndrome de Cushing y un aumento de tamaño de las mamas. La emaciación periférica se aprecia, en especial, en la cara, las nalgas y por las venas que sobresalen de las piernas. Estos cambios pueden aparecer en cualquier momento, desde casi seis semanas y varios años después de haber iniciado el cART. Casi 20% de los pacientes con lipodistrofia relacionada con VIH satisfacen los criterios para el *síndrome metabólico* según lo define la *International Diabetes Federation* o el *U.S. National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*. El síndrome se ha vinculado con regímenes terapéuticos que constan de numerosos fármacos y aunque inicialmente se asoció con los inhibidores de la proteasa, parece que también puede ser inducido por los tratamientos ahorradores de esta enzima. Se ha señalado que los cambios lipoatróficos son en particular graves en los individuos que reciben análogos de la timidina. Para tratar estas anomalías de los lípidos deben seguirse las normas del *National Cholesterol Education Program* (NCEP) **(cap. 291e)** y se debe tener especial cuidado en el cambio de los componentes del cART evitando los análogos de timidina (azidotimidina yestavudina) y los inhibidores de proteasas. Las dudas que generan las interacciones medicamentosas determinan que los fármacos más utilizados en estas situaciones sean el gemfibrozil y la atorvastatina. El tratamiento antirretroviral se acompaña también de acidosis láctica. Se observa más a menudo cuando se administran inhibidores de la transcriptasa inversa de los nucleósidos y puede ser letal (véase más adelante).

Los pacientes con enfermedad avanzada por el VIH pueden presentar hiponatremia por síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH, *syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*) (vasopresina) como consecuencia de aumento del consumo de agua libre y disminución en la excreción de la misma. El SIADH generalmente aparece en el contexto de una enfermedad pulmonar o del SNC. Una segunda causa de hiponatremia es la insuficiencia suprarrenal; la detección de una concentración reducida de sodio en presencia de un aumento de potasio indica esta posibilidad. La hiperpotasemia podría ser secundaria a insuficiencia suprarrenal, nefropatía por VIH, o fármacos, sobre todo trimetoprim y pentamidina. Puede haber hipopotasemia cuando el tratamiento incluye tenofovir o anfotericina. La enfermedad suprarrenal puede deberse a infecciones por micobacterias, CMV, criptococosis o histoplasmosis y a la toxicidad del ketoconazol. El síndrome de Cushing yatrógeno con supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal puede presentarse cuando se usan glucocorticoides locales (inyectados o inhalados) en sujetos que reciben ritonavir. Esto se debe a la inhibición de la enzima hepática CYP3A4 por el ritonavir, lo que prolonga la semivida del glucocorticoide.

La *función tiroidea* puede alterarse en 10 a 15% de los pacientes con infección por VIH. Suele observarse hipotiroidismo o hipertiroidismo. La anomalía predominante es el hipotiroidismo subclínico. En los casos de cART, hasta en 10% de los pacientes se observa elevación de las concentraciones de hormona estimulante de tiroides, lo que sugiere que ésta puede ser una manifestación de reconstitución inmunitaria.

A B



C

FIGURA 226-38. Características de la lipodistrofia. *A.* Obesidad troncal y cuello de bisonte. ***B.*** Emaciación facial. ***C.*** Acumulación de grasa intraabdominal en la CT.

Puede ocurrir enfermedad de Graves por reconstitución inmunitaria como una complicación tardía de cART (nueve a 48 meses). En la enfermedad avanzada, la tiroides puede verse infectada por patógenos oportunistas como *P. jiroveci*, CMV, micobacterias, *Toxoplasma gondii* y *Cryptococcus neoformans*. Estas infecciones suelen asociarse con aumento de tamaño difuso e indoloro de la glándula. La función tiroidea suele ser normal y el diagnóstico se establece mediante la aspiración con aguja fina o la biopsia a cielo abierto.

La enfermedad avanzada por el VIH se asocia con *hipogonadismo* en cerca de 20-50% de los varones. Por lo general es una complicación de una enfermedad subyacente, pero la disfunción testicular puede ser inducida por el tratamiento con ganciclovir. En algunos estudios, hasta dos tercios de los pacientes referían disminución de la libido y un tercio refería disfunción eréctil. En los pacientes con hipogonadismo sintomático debe considerarse el tratamiento sustitutivo con andrógenos. La infección por el VIH no parece ejercer un efecto importante sobre el ciclo menstrual salvo en las fases avanzadas de la enfermedad.

Enfermedades inmunitarias y reumatológicas Son frecuentes en los enfermos con infección por el VIH y van desde reacciones de hipersensibilidad inmediata exageradas (cap. 376), pasando por un aumento en la incidencia de artritis reactiva (cap. 384), hasta estados que se caracterizan por una linfocitosis difusa e infiltrativa. Estos fenómenos resultan paradójicos si se tienen en cuenta la inmunodeficiencia e inmunodepresión profundas que caracterizan a esta infección y reflejan la naturaleza compleja del sistema inmunitario y sus mecanismos de regulación.

La alergia a los medicamentos representa la reacción alérgica más importante que ocurre en los pacientes con infección por VIH y su frecuencia parece aumentar con la progresión de la enfermedad. Se observan reacciones alérgicas en 65% de los pacientes tratados con trimetoprim-sulfametoxazol por una neumonía por *P. jiroveci*. En general, dichas reacciones se manifiestan por una erupción morbiliforme y eritematosa asociada con prurito. Las lesiones tienden a confluir y a menudo se acompañan de fiebre. No obstante, cerca de 33% de los enfermos continúa tolerando el tratamiento causante y, por ello, este tipo de reacciones no representa una indicación para la interrupción inmediata del tratamiento. La anafilaxis es poco común en sujetos con VIH y los pacientes que manifiestan una erupción cutánea durante un ciclo de tratamiento aislado aún pueden ser elegibles a esta misma medicación como tratamiento o profilaxia en el futuro. La única excepción la constituye el abacavir, un análogo nucleosídico, con el que se han comunicado reacciones de hipersensibilidad letales al volver a administrarlo. Esta hipersensibilidad tiene una fuerte asociación con el haplotipo HLA-B5701 y una reacción de hipersensibilidad al abacavir es una contraindicación absoluta para un tratamiento a futuro. Con otros fármacos, como el trimetoprim-sulfametoxazol, los regímenes de desensibilización consiguen un éxito moderado. Aunque aún se desconocen los mecanismos subyacentes de los fenómenos alérgicos, se ha observado que los individuos con VIH tienen elevación de las concentraciones de IgE, que aumentan a medida que disminuye el recuento de linfocitos T CD4+; numerosos ejemplos de pacientes con reacciones a múltiples medicamentos indican que existe la participación de una vía común.

La infección por el VIH presenta muchas similitudes con algunas enfermedades autoinmunitarias, como son una activación policlonal considerable de los linfocitos B que se asocia con una incidencia elevada de anticuerpos antifosfolípidos, incluidos los anticuerpos anticardiolipina, los anticuerpos VDRL y los anticoagulantes lúpicos. Además, estos pacientes muestran una incidencia mayor de anticuerpos antinucleares. Sin embargo, y a pesar de tales hallazgos serológicos, no se ha demostrado que padezcan con mayor frecuencia dos de las enfermedades autoinmunitarias más frecuentes, el lupus eritematoso generalizado y la artritis reumatoide; de hecho, se comprobó que éstas mejoran ligeramente en presencia de la infección por el VIH, lo que sugiere que la integridad del componente T CD4+ de la respuesta inmunitaria podría contribuir a su patogenia. De modo similar, se han descrito casos aislados de individuos con inmunodeficiencia variable común (cap. 374) caracterizada por hipogammaglobulinemia, en quienes se restablecieron las concentraciones de Ig tras desarrollar la infección por el VIH, lo que indica la posible intervención de la hiperactividad de los linfocitos T CD4+ en algunas formas del síndrome. La única enfermedad autoinmunitaria que aparece con mayor frecuencia en los pacientes con infección por el VIH es una variante del síndrome primario de Sjögren (cap. 383). Los enfermos con infección por VIH pueden contraer un síndrome caracterizado por hipertrofia de las glándulas parótidas, sequedad ocular y de boca e infiltrados linfocitarios en las glándulas salivales y en el pulmón. También se pueden presentar neuropatías periféricas, polimiositis, acidosis tubular renal y hepatitis. A diferencia del síndrome de Sjögren, en el que estos infiltrados se componen fundamentalmente de linfocitos T CD4+, en la infección por el VIH se observan sobre todo linfocitos T CD8+. Además, si bien los enfermos con el síndrome de Sjögren casi siempre son mujeres con autoanticuerpos anti-Ro y anti-La que a menudo muestran los haplotipos HLA-DR3 o HLA-B8 del MHC, los pacientes con infección por el VIH que padecen este síndrome suelen ser varones de origen africano sin anticuerpos anti-Ro ni anti-La y que a menudo expresan el antígeno HLA-DR5. El sín-

drome parece menos frecuente con el creciente uso de tratamientos antirretrovirales. Para describir esta entidad y poder diferenciarla del síndrome de Sjögren se ha propuesto el término *síndrome de linfocitosis infiltrante difuso* (DILS, *diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome*).

Casi 33% de los enfermos con infección por VIH presentan artralgias. Además, 5 a 10% de los pacientes con VIH se diagnostica con alguna forma de artritis reactiva, como el síndrome de Reiter o la artritis psoriásica así como espondiloartritis no diferenciada **(cap. 384)**. La frecuencia de estos síndromes aumenta a medida que la función del sistema inmunitario disminuye. Tal asociación puede estar relacionada con incremento en la cantidad de las infecciones por microorganismos que desencadenan una artritis reactiva con inmunodeficiencia progresiva o con la pérdida de linfocitos T reguladores importantes. En los sujetos infectados con VIH, la artritis reactiva responde, en general, al tratamiento convencional; sin embargo, el tratamiento con metotrexato se ha acompañado de mayor incidencia de infecciones oportunistas, por lo que debe administrarse con cautela y sólo en los casos graves.

Los enfermos con infección por el VIH también experimentan diversos problemas articulares sin una causa conocida, lo que se denomina genéricamente como *artropatía asociada con el VIH* o el *sida.* Este síndrome se caracteriza por una artritis subaguda oligoarticular que se desarrolla en el curso de una a seis semanas y dura entre seis semanas y seis meses. En general, afecta a las grandes articulaciones, en especial rodillas y tobillos, y sigue un curso no erosivo con una respuesta inflamatoria leve. La radiografía articular no muestra dato revelador alguno. Los antiinflamatorios no esteroideos tienen utilidad mínima; sin embargo, la inyección intraarticular de esteroides alivia los síntomas. Una segunda variante de artritis, que se considera también secundaria a la infección por VIH, es el denominado *síndrome doloroso articular*. Este trastorno, descrito hasta en 10% de una cohorte de pacientes con sida, se presenta como un dolor agudo, intenso y punzante en la articulación, que afecta fundamentalmente las rodillas, codos y hombros, dura entre 2 y 24 h y puede producir un dolor suficientemente intenso como para administrar analgésicos narcóticos. La causa de esta artropatía se desconoce; sin embargo, se cree que es una consecuencia directa del efecto del VIH sobre la articulación. Tal teoría es bastante razonable, si se tiene en cuenta que otros lentivirus, más concretamente el virus de la artritis-encefalitis caprina, también pueden ser la causa directa de artritis.

Se han descrito diversas enfermedades inmunitarias y reumatológicas en los pacientes con infección por el VIH, ya sean *de novo* o asociadas con infecciones oportunistas y con la medicación. Aplicando los criterios de dolor osteomuscular extenso con una duración mínima de tres meses y dolor con la palpación digital de 11 de los 18 puntos posibles, se diagnosticó *fibromialgia* **(cap. 396)** a 11% de una cohorte con infección por el VIH, formada por 55% de adictos a drogas IV. Aunque la incidencia de artritis manifiesta fue menor en esta población que en otros estudios en los que se investigó fundamentalmente a varones homosexuales, estos datos apoyan el concepto de que existen problemas osteomusculares que son consecuencia directa de la infección por VIH. Asimismo, se han descrito casos de vasculitis leucocitoclástica durante el tratamiento con zidovudina, así como angitis del SNC y polimiositis en sujetos con enfermedad por VIH. La artritis séptica es sorprendentemente rara, sobre todo teniendo en cuenta la mayor incidencia de bacteriemias estafilocócicas en esta población. Cuando se reporta artritis séptica, por lo general es ocasionada por *Staphylococcus aureus*, infecciones micóticas sistémicas por *C. neoformans, Sporothrix schenckii* o *H. capsulatum* o una infección micobacteriana sistémica con *M. tuberculosis*, *M. haemophilum*, *M. avium* o *M. kansasii*.

Los pacientes con infección por VIH tratados con cART tienen aumento en la incidencia de osteonecrosis o necrosis avascular en cadera y hombros. En un estudio de pacientes asintomáticos, la MRI reveló que 4.4% presentaba osteonecrosis. Aunque ha resultado difícil establecer la relación causa-efecto, esta complicación se asocia con el uso de fármacos que disminuyen lípidos, con glucocorticoides sistémicos y con testosterona; con ejercicio para incrementar músculo, consumo de alcohol y presencia de anticuerpos anticardiolipina. Entre las mujeres infectadas por VIH, 7% presentan osteoporosis, mientras que 42% presentan osteopenia en diferentes grados. Varios estudios han documentado disminución en la densidad mineral del hueso de 2 a 6% en los primeros 2 años después de iniciar el tratamiento con cART. Esto es más evidente cuando el tratamiento incluye tenofovir.

Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS)

Luego del inicio del tratamiento antirretroviral eficaz puede notarse empeoramiento paradójico de una infección oportunista preexistente, no tratada o que recibió tratamiento parcial. Es posible que haya exacerbaciones de enfermedades autoinmunitarias preexistentes o desarrollo de otras nuevas después de iniciar los antirretrovirales **(cuadro 226-12)**. El IRIS relacionado con una infección o neoplasma preexistentes a menudo se conoce como *IRIS paradójico*, mientras que al IRIS relacionado con una condición previa no diagnosticada se le conoce como *IRIS de exposición*. El término *enfermedad por reconstitución inmunitaria* (*IRD, immune reconstitution disease*) se utiliza en ocasiones para distinguir el IRIS por manifestaciones relacionadas con infecciones oportunistas de las manifestaciones autoinmunitarias del IRIS. La IRD es muy frecuente en pacientes con infecciones micobacterianas no tratadas o infecciones micóticas. También se observan en 10 a 30% de los pacientes, dependiendo de la situación clínica, y son más comunes en pacientes que inician el tratamiento con recuentos de linfocitos T CD4+ <50 células/μL y que tienen una reducción rápida en las concentraciones de RNA del VIH después del inicio de cART. Los síntomas y signos pueden aparecer en cualquier momento desde dos semanas hasta dos años después del inicio de cART e incluir linfadenitis localizada, fiebre prolongada, infiltrados pulmonares, hipertensión intracraneal, uveítis y enfermedad de Graves. La evolución clínica puede ser prolongada y en los casos graves puede ser letal. El mecanismo subyacente parece estar relacionado con un fenómeno similar a las reacciones de hipersensibilidad tipo IV y refleja la mejoría inmediata en la función inmunitaria que ocurre conforme se reducen las concentraciones de RNA del VIH y se controlan los efectos inmunodepresores de la infección por VIH. En los casos graves puede ser preciso utilizar fármacos inmunodepresores como los glucocorticoides para restar importancia al componente inflamatorio de estas reacciones mientras empieza a hacer efecto el tratamiento antimicrobiano específico.

CUADRO 226-12 Características del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS)

- Deterioro paradójico de una condición clínica existente o aparición súbita de un nuevo hallazgo clínico (desenmascaramiento) después del inicio de tratamiento antirretroviral
- Ocurre en semanas a meses luego de haber iniciado el tratamiento antirretroviral
- Más común en pacientes que inician el tratamiento con recuentos de linfocitos T CD4+ <50 células/μL que experimentan una reducción súbita en la carga viral
- Se observa con frecuencia en casos de tuberculosis; en particular cuando el cART se inicia en seguida del tratamiento antituberculoso
- Puede ser letal

Enfermedades del sistema hematopoyético

Los trastornos del sistema hematopoyético, como las linfadenopatías, la anemia, la leucopenia y la trombocitopenia, son frecuentes a lo largo de la evolución de la infección por el VIH y pueden ser una secuela directa del virus, una manifestación de las infecciones y neoplasias secundarias o efectos secundarios del tratamiento farmacológico **(cuadro 226-13)**. El estudio histológico directo y el cultivo de los ganglios linfáticos o de la médula ósea a menudo son diagnósticos. Se ha descrito un porcentaje elevado de aspirados medulares que contienen agregados linfoides, cuya naturaleza exacta se desconoce. El inicio del cART resulta en la corrección de la mayor parte de las complicaciones hematológicas que son resultado directo de la infección por el VIH.

CUADRO 226-13 Causas de supresión de médula ósea en pacientes con infección por VIH

Infección por VIH	Fármacos:
Infecciones micobacterianas	Zidovudina
Infecciones fúngicas	Dapsona
Infección por parvovirus B19	Trimetoprim-sulfametoxazol
Linfoma	Pirimetamina
	5-Flucitosina
	Ganciclovir
	Interferón alfa
	Trimetrexato
	Foscarnet

Algunos pacientes, por lo demás asintomáticos, pueden presentar una *linfadenopatía generalizada persistente* como una manifestación precoz de la infección por el VIH. Esta manifestación se define por la presencia de ganglios linfáticos aumentados de tamaño (>1 cm) en dos o más localizaciones extrainguinales por más de tres meses y sin causa evidente. Las adenopatías se deben a la intensa hiperplasia folicular que aparece en el ganglio en respuesta a la infección y suelen consistir en ganglios independientes y móviles. Este signo de la enfermedad por el VIH, que puede observarse en cualquier momento del trastorno funcional inmunitario, no se asocia con una mayor probabilidad de aparición del sida. De manera paradójica, la desaparición de las adenopatías o la disminución de su tamaño fuera del ámbito del tratamiento antirretroviral pueden ser un marcador pronóstico de la progresión de la enfermedad. En pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ >200/μL, los principales procesos que exigen un diagnóstico diferencial son sarcoma de Kaposi, tuberculosis, enfermedad de Castleman y linfoma. En los individuos con enfermedad más avanzada, el diagnóstico diferencial debe abarcar los linfomas, la infección por micobacterias atípicas, toxoplasmosis, infecciones micóticas generalizadas y angiomatosis bacilar. La biopsia ganglionar está indicada en los sujetos con recuentos de linfocitos T CD4+ <200/μL, pero no lo está en las fases precoces de la enfermedad salvo que haya signos y síntomas de un proceso generalizado, como fiebre y pérdida de peso, o a menos que los ganglios comiencen a aumentar de tamaño, adherirse o fusionarse. La gammapatía monoclonal de importancia incierta ([MGUS, *monoclonal gammopathy of unknown significance*]; **cap. 136**) se define como la presencia de IgG, IgA o IgM monoclonales en ausencia de una causa clara y se ha reportado en 3% de los pacientes con infección por VIH. La importancia clínica de este dato en tales pacientes es poco clara, aunque se ha asociado con otras infecciones virales, linfoma no Hodgkin y cánceres de células plasmáticas.

La *anemia* es la anomalía hematológica más común en pacientes infectados con VIH y en ausencia de una causa específica, susceptible de tratamiento, tiene una asociación independiente con un mal pronóstico. Suele ser leve, aunque a veces es muy intensa y requiere transfusiones de sangre crónicas. Entre las causas reversibles de anemia en la infección por el VIH se encuentran la toxicidad farmacológica, infecciones fúngicas y micobacterianas sistémicas, carencias nutricionales e infecciones por el parvovirus B19. La zidovudina puede bloquear la maduración eritroide antes de ejercer sus efectos sobre otros elementos de la médula ósea. La elevación del volumen corpuscular medio (MCV, *mean corpuscular volume*) es característica del tratamiento con zidovudina. Otro fármaco que se emplea en los pacientes con infección por VIH y que posee una acción selectiva sobre la serie eritroide es la dapsona. Este preparado provoca una anemia hemolítica grave en los pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y anemia funcional en otros, induciendo un estado de metahemoglobinemia. Las concentraciones de folato suelen ser normales en los pacientes con infección por el VIH; sin embargo, las de vitamina B_{12} pueden disminuir en los enfermos con sida, probablemente como consecuencia de la aclorhidria prolongada y la malabsorción. La anemia hemolítica autoinmunitaria verdadera es rara, aunque cerca de 20% de los enfermos con infección por el VIH presentan una prueba directa de antiglobulina positiva, tal vez por la activación policlonal de los linfocitos B. La infección por el parvovirus B19 también puede provocar anemia. Es importante tener presente dicha causa, porque responde al tratamiento con inmunoglobulina intravenosa. Las concentraciones de eritropoyetina en sujetos con infección por el VIH y anemia suelen ser menores de lo que cabe esperar por el grado de anemia. El tratamiento con eritropoyetina puede resultar en incremento de las concentraciones de hemoglobina. La única excepción es un subgrupo de pacientes con la anemia asociada a la zidovudina en la que puede haber concentraciones bastante elevadas de eritropoyetina.

La neutropenia ocurre en casi la mitad de los pacientes con VIH y suele ser leve. Sin embargo, a veces adquiere gravedad y coloca al sujeto en una situación de mayor riesgo para adquirir infecciones bacterianas espontáneas. Esto se observa con mayor frecuencia en personas con enfermedad avanzada grave y en aquellos que reciben cualesquiera de los numerosos fármacos potencialmente mielosupresores. En los casos con neutropenia se pueden observar enfermedades poco habituales en los enfermos infectados por el VIH, como aspergilosis o mucormicosis. La utilidad de los factores estimulantes de las colonias en el tratamiento de los sujetos con infección por VIH y neutropenia ha sido objeto de intensa investigación. Tanto el factor estimulador de colonias de granulocitos (G-CSF, *granulocyte colony-stimulating factor*) como el factor estimulador de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) aumentan el recuento de neutrófilos en los enfermos con infección por el VIH, sin importar la causa de la neutropenia. Las primeras dudas sobre la posibilidad de que estos fármacos también aumentaran las concentraciones del VIH no se confirmaron en estudios clínicos controlados.

La trombocitopenia puede ser también una consecuencia temprana de la infección por el VIH. Cerca de 3% de los pacientes infectados y con linfocitos T CD4+ de 400/μL o más tienen recuentos de plaquetas <150 000/μL. Cuando el número de linfocitos es <400/μL, la incidencia aumenta a 10%. En pacientes que reciben antirretrovirales, la trombocitopenia se relaciona con hepatitis C, cirrosis y concentraciones altas constantes de replicación de VIH. Es raro que la trombocitopenia sea un problema clínico serio en estos pacientes y por lo general responde bien al tratamiento antirretroviral. Clínicamente se parece mucho a la trombocitopenia de los pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática **(cap. 140)**. En la circulación y en la superficie de las plaquetas de individuos con infección por el VIH se han encontrado inmunocomplejos que contienen anticuerpos anti-gp120 y anti-anti-gp120. Se observó que estos pacientes tienen también anticuerpos antiplaquetarios dirigidos contra un componente de 25-kDa situado en la superficie de las plaquetas. Se ha sugerido que la trombocitopenia de los pacientes con infección por VIH puede deberse a algún efecto directo del virus sobre los megacariocitos. Cualquiera que sea la causa, está muy claro que el enfoque terapéutico más eficaz para este problema ha sido el empleo de cART. En enfermos con recuentos <20 000 plaquetas/μL se debe iniciar un tratamiento más enérgico, combinando la administración de IVIg o Ig anti-Rh a fin de obtener una respuesta inmediata con cART para lograr una respuesta más duradera. Se ha usado rituximab con algún éxito en casos hasta entonces resistentes. La esplenectomía es una opción raramente necesaria y debe reservarse para los casos resistentes al tratamiento médico. Dado el riesgo de infecciones graves por microorganismos encapsulados, todos los pacientes infectados con el VIH, en especial si se van a someter a esplenectomía, deben inmunizarse con el polisacárido del neumococo. Debe advertirse que la extirpación del bazo, además de producir una elevación de las plaquetas, va seguida de un aumento de los linfocitos en sangre periférica, haciendo que los recuentos de linfocitos T CD4+ sean poco fidedignos como indicadores de inmunocompetencia. Ante tal situación, las decisiones diagnósticas relativas a la probabilidad de infecciones oportunistas se deben basar en el porcentaje de linfocitos T CD4+. Un porcentaje de linfocitos T CD4+ de 15 equivale a un recuento de 200 linfocitos/μL. En pacientes con infección reciente por el VIH se ha descrito trombocitopenia consecutiva a la púrpura trombótica trombocitopénica clásica **(cap. 140)**. Este síndrome clínico, caracterizado por fiebre, trombocitopenia, anemia hemolítica y disfunción neurológica y renal, es una complicación rara de la infección reciente por el VIH. Al igual que en otros casos de este proceso, el tratamiento se basa en el empleo de salicilatos y en el intercambio de plasma. Otras causas de trombocitopenia son los linfomas y las infecciones por micobacterias y por hongos.

La incidencia de enfermedad tromboembólica venosa, como la trombosis venosa profunda o la embolia pulmonar es cercana a 1% por año en pacientes con VIH. Esto es casi 10 veces mayor que la incidencia observada en la población de edad equiparada. Entre los factores relacionados con trombosis clínica se encuentran la edad >45 años, antecedente de infecciones oportunistas y consumo de estrógenos. Se han reportado anomalías de la cascada de coagulación en pacientes con VIH, lo que incluye disminución en la actividad de la proteína S, incremento en el factor VIII y la presencia de anticuerpos contra cardiolipina. Es probable que la importancia inicial del aumento en la propensión a la enfermedad tromboembólica se refleje en la observación de que los incrementos del dímero-D tienen un fuerte vínculo con la mortalidad por cualquier causa en personas infectadas con VIH (cuadro 226-9).

Enfermedades dermatológicas Los problemas dermatológicos aparecen en >90% de los pacientes infectados por VIH. Desde el exantema maculoso parecido a la roséola que se observa en el síndrome de seroconversión aguda hasta la fase terminal y extensa del sarcoma de Kaposi, las manifestaciones cutáneas se presentan durante toda la evolución de la infección por el VIH. Entre ellas se encuentran la dermatitis seborreica, la foliculitis pustulosa eosinófila y diversas infecciones cutáneas leves. La neumocistosis extrapulmonar puede dar lugar a una vasculitis necrosante. Las afecciones neoplásicas se revisan en la siguiente sección.

La *dermatitis seborreica* ocurre en 3% de la población general; sin embargo, aparece hasta en 50% de los pacientes con infección por VIH. La prevalencia y gravedad de esta dermatitis aumentan a medida que disminuye el recuento de linfocitos T CD4+. En pacientes con infección por VIH, dicha dermatitis se agrava por la infección concomitante por *Pityrosporum*, un hongo parecido a las levaduras; por ello se recomienda la aplicación tópica de antimicóticos en casos resistentes al tratamiento tópico convencional.

La *foliculitis* se encuentra entre los trastornos dermatológicos más prevalentes en individuos con infección por VIH y se observa en casi 20% de los pacientes. Es más común en pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ <200 células/μL.

La erupción papular pruriginosa es uno de los exantemas pruriginosos más frecuentes en pacientes con VIH. Se manifiesta por múltiples pápulas en la cara, tronco y superficies extensoras; puede mejorar con cART. La *foliculitis pustulosa eosinofílica* es un trastorno hematológico poco común que se observa más a menudo en pacientes infectados con VIH. Se manifiesta como múltiples pápulas perifoliculares de aspecto urticariforme que pueden coalescer para formar lesiones similares a placas. La biopsia cutánea revela un infiltrado eosinófilo del folículo piloso, que en ciertos casos se asocia con la presencia de un ácaro. Los pacientes por lo común tienen elevación de las concentraciones séricas de IgE y pueden responder al tratamiento con antihelmínticos tópicos. El prurito es un síntoma común en pacientes con infección por VIH y puede producir prúrigo nodular. Se conocen varios casos de pacientes con VIH asociados con una forma grave de la *sarna noruega* con lesiones cutáneas hiperqueratósicas psoriasiformes.

Aunque su frecuencia no está aumentada, la *psoriasis* y la *ictiosis* pueden ser muy graves en enfermos infectados por el VIH. La psoriasis previa puede tener un aspecto "en gotas" y ser más resistente al tratamiento en estos pacientes.

La *reactivación del herpes zóster* (*zona*) se observa en 10 a 20% de tales pacientes. La reactivación del virus de la varicela-zóster indica un deterioro moderado de la función inmunitaria y suele ser la primera manifestación clínica de la inmunodeficiencia. En una serie, la aparición del herpes zóster se produjo cinco años después de la infección por el VIH. En una cohorte de pacientes infectados por el VIH, cada mes se desarrolló el sida en 1% de esa cohorte después de haberse hecho el diagnóstico de zóster localizado. En dicho estudio, la probabilidad de desarrollar sida era mayor si el brote de zóster se asociaba con dolor intenso, afección cutánea extensa o afección de los dermatomas craneales o cervicales. Las manifestaciones clínicas de reactivación del zóster en pacientes con infección por VIH indican la existencia de una afección inmunitaria, pero no son tan graves como las observadas en otros procesos de inmunodeficiencia.

Por tanto, aunque las lesiones pueden abarcar varios dermatomas y a veces se observa una diseminación cutánea manifiesta, no se ha descrito que exista una participación visceral. A diferencia de los pacientes que no están diagnosticados con un estado de inmunodeficiencia subyacente, los pacientes con infección por el VIH tienden a presentar recidivas del zóster con una tasa de recurrencia cercana a 20%. El valaciclovir, aciclovir y famciclovir constituyen el tratamiento de elección. El foscarnet es útil en los pacientes con virus resistentes al aciclovir.

La infección por el *virus del herpes simple* en los individuos infectados por el VIH se asocia con lesiones bucolabiales, genitales y perianales repetidas como parte de los síndromes de reactivación recurrentes **(cap. 216)**. Tales infecciones aumentan de frecuencia conforme progresa la enfermedad por el VIH y disminuye el recuento de linfocitos T CD4+. Las lesiones suelen tener un color rojo fuerte, son muy dolorosas y tienden a aparecer en la zona alta del surco interglúteo (fig. 226-37). El HSV perirrectal puede asociarse con proctitis y fisuras anales. El HSV debe estar situado en un lugar prioritario en el diagnóstico diferencial de cualquier paciente infectado por el VIH que presente lesiones perirrectales dolorosas que cicatrizan mal. Además de las úlceras recurrentes de las mucosas, la infección repetida por el HSV en forma de *panadizo herpético* puede ser un problema en individuos infectados por el VIH, presentando vesículas dolorosas o erosiones cutáneas extensas. El valaciclovir, aciclovir y el famciclovir son los mejores agentes para el tratamiento en estos casos. Debe señalarse que incluso la reactivación subclínica del herpes simple se puede acompañar de aumento de las concentraciones de RNA del VIH.

Las erupciones cutáneas difusas debidas a *molusco contagioso* pueden observarse en los sujetos con infección avanzada. Estas lesiones umbilicadas y de color carne son sensibles al tratamiento tópico. Se observa regresión con el tratamiento antirretroviral eficaz. Del mismo modo, los *condilomas acuminados* pueden ser más graves y presentar una distribución más amplia en pacientes con recuentos bajos de linfocitos T CD4+. El imiquimod en crema es útil en algunos casos. Las infecciones por micobacterias atípicas pueden aparecer como nódulos cutáneos eritematosos, al igual que las infecciones fúngicas por *Bartonella* o por *Acanthamoeba* y el sarcoma de Kaposi. En los sitios de colocación del catéter se han identificado infecciones cutáneas por *Aspergillus*.

La piel de los enfermos con infección por el VIH suele ser objeto de reacciones farmacológicas **(cap. 74)**. Aunque la mayoría de las reacciones dermatológicas son leves y no obligan a interrumpir el tratamiento, se han descrito exantemas cutáneas muy graves, entre otros la eritrodermia y el *síndrome de Stevens-Johnson*, necrólisis epidermoide tóxica como reacción a los fármacos, en especial a las sulfamidas, los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, abacavir, amprenavir, darunavir, fosamprenavir y tipranavir. Del mismo modo, los enfermos con infección por el VIH a menudo muestran una enorme fotosensibilidad y se queman con facilidad tras la exposición a la luz solar o como efecto secundario de la radioterapia **(cap. 75)**.

Algunas de las alteraciones estéticas de la piel que acompañan a la infección por el VIH o a su tratamiento tienen menos importancia clínica, pero pueden resultar molestas para los enfermos. La coloración amarilla de las uñas y rectificación del pelo, sobre todo en los pacientes de origen africano, son algunas de las secuelas descritas de la infección. El tratamiento con zidovudina se ha asociado con un alargamiento de las pestañas y una coloración azulada de las uñas, que es también más frecuente en este grupo racial. El tratamiento con clofazimina puede provocar una coloración amarillo-anaranjada de la piel y la orina.

Enfermedades neurológicas Las manifestaciones clínicas de carácter neurológico son la causa de un grado considerable de morbilidad en un porcentaje elevado de pacientes infectados por el VIH **(cuadro 226-14)**. Los problemas neurológicos de estas personas pueden estar relacionados primariamente con la patogenia de la infección por el VIH o ser secundarios a las infecciones oportunistas y neoplasias. Entre las enfermedades oportunistas que afectan al SNC se encuentran la toxoplasmosis, criptococosis, leucoencefalopatía multifocal progresiva y los linfomas primarios del SNC. Otros problemas menos frecuentes son las infecciones micobacterianas, sífilis e infecciones por CMV, HTLV-1, *Trypanosoma cruzi* o *Acanthamoeba*. En total, este grupo de enfermedades ocurre en casi un tercio de los pacientes con sida. Estos datos son anteriores al uso generalizado del cART y la frecuencia de los problemas neurológicos es considerablemente menor en los enfermos que reciben este tipo de tratamiento. Los procesos primarios relacionados con la infección por el VIH del SNC se parecen en cierta medida a los que producen otros virus lentos, como el virus de Visna-Maedi de las ovejas.

Se observan problemas neurológicos a lo largo de la evolución de la enfermedad, pudiendo ser de carácter inflamatorio, desmielinizante o degenerativo. El término *trastorno neurocognitivo relacionado con VIH* (HAND, *HIV associated neurocognitive disorders*) se utiliza para describir una gama de trastornos que van desde el deterioro neurocognitivo asintomático (ANI, *asymptomatic neurocognitive impairment*), el trastorno neurocognitivo leve (MND, *minor neurocognitive disorder*) hasta la enfermedad grave, que son aparentes sólo con la realización de pruebas neuropsiquiátricas amplias. La forma más grave, el *complejo de demencia relacionado con sida* (HAD, *HIV-associated dementia*) o *encefalopatía por VIH*, se considera como una enfermedad que define al sida. La mayoría de los pacientes infectados con VIH tienen algunos problemas neurológicos durante la evolución de la enfermedad. Incluso cuando se usa cART supresor, si se realizan

CUADRO 226-14 Enfermedades neurológicas en los pacientes con infección por el VIH

- Infecciones oportunistas
  - Toxoplasmosis
  - Criptococosis
  - Leucoencefalopatia multifocal progresiva
  - Citomegalovirus
  - Sífilis
  - Tuberculosis micobacteriana
  - Infección por el HTLV-I
  - Amebiasis
- Neoplasias
  - Linfoma primario del SNC
  - Sarcoma de Kaposi
- Infección por VIH-1
  - Meningitis aséptica
  - Trastorno neurocognitivo vinculado con VIH (HAND), incluidos encefalopatía por VIH/complejo de la demencia de sida
- Mielopatía
  - Mielopatía vacuolar
  - Ataxia sensitiva pura
  - Parestesia/disestesia
- Neuropatía periférica
  - Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (síndrome de Guillain-Barré)
  - Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP)
  - Mononeuritis múltiple
  - Polineuropatía simétrica distal
- Miopatía

pruebas neuropsiquiátricas es posible demostrar cierto daño neurocognitivo en casi 50% de los individuos infectados con VIH. Como se señala en la sección sobre patogenia, las lesiones del SNC pueden ser el resultado directo de la infección viral de los macrófagos o de las células gliales del SNC, o ser secundarias a la liberación de neurotoxinas y de citocinas potencialmente neurotóxicas, como la IL-1β, el TNF-α, la IL-6 y el TGF-β.

Se ha informado que los individuos infectados por el VIH que poseen el alelo E4 para la apolipoproteína E (apo E) tienen un riesgo más elevado de experimentar encefalopatía y neuropatía periférica del sida. Prácticamente todos los sujetos con infección por el VIH tienen algún grado de afección del SNC por el VIH. Esto se demuestra por el hecho de que el líquido cefalorraquídeo (LCR) es anormal en casi 90% de los casos, incluso durante el estadio asintomático de la infección. Entre las alteraciones del LCR están la pleocitosis (50 a 65% de pacientes), la detección de RNA viral (casi 75%), la elevación de las proteínas (35%) y los signos de síntesis intratecal de anticuerpos anti-VIH (90%). Sin embargo, debe señalarse que los indicios de infección del SNC por el VIH no suponen un deterioro de las funciones cognitivas. Las funciones neurológicas de una persona con infección por el VIH deben considerarse normales, salvo que haya signos y síntomas clínicos que sugieran lo contrario.

La *meningitis aséptica* se puede observar en cualquier estadio, excepto en las fases muy avanzadas de la infección. Durante la infección primaria, los pacientes pueden sufrir un cuadro de cefaleas, fotofobia y meningismo.

Es poco común observar una encefalopatía aguda secundaria a la encefalitis. Puede haber afección de los pares craneales, en especial del VII, y en ocasiones, del V, del VIII, o de ambos. Los hallazgos en el LCR consisten en pleocitosis linfocitaria, elevación de las proteínas y niveles normales de glucosa. Este síndrome, que no puede diferenciarse clínicamente de otras meningitis virales **(cap. 165)**, suele desaparecer de manera espontánea en dos a cuatro semanas, pero en algunos pacientes los signos y síntomas persisten en forma crónica. La meningitis aséptica puede ocurrir en cualquier momento durante el curso de la infección por VIH; sin embargo es poco común después del desarrollo del sida. Este hecho sugiere que la meningitis aséptica clínica en el contexto de la infección por el VIH es un proceso de mediación inmunitaria.

Cryptococcus es la causa infecciosa más importante de meningitis en los pacientes con sida **(cap. 239)**. Mientras que la gran mayoría de éstas se deben a la presencia de *C. neoformans*, hasta 12% se deben a *C. gattii*. La meningitis criptocócica es la enfermedad definitoria de sida inicial en aproximadamente 2% de los pacientes y suele aparecer en individuos con recuentos de linfocitos T CD4+ <100/μL. La meningitis criptocócica es bastante común en los pacientes con sida en África, con una incidencia de casi 5%. Casi todos los enfermos muestran un cuadro de meningitis subaguda con fiebre, náusea, vómito, trastornos mentales, cefalea y signos meníngeos. La incidencia de convulsiones y defectos neurológicos focales es baja. El perfil del LCR puede ser normal o sólo mostrar elevaciones de los leucocitos o de las cifras de proteínas e hipoglucemia. La presión del líquido cefalorraquídeo por lo común está elevada. Además de la meningitis, los pacientes pueden presentar criptococomas y afección de pares craneales. Cerca de 33% de los individuos también padece alguna neumopatía. Entre las manifestaciones raras de la infección criptocócica se encuentran las lesiones cutáneas que recuerdan al *molusco contagioso*, linfadenopatías, úlceras en el paladar y lengua, artritis, gastroenteritis, miocarditis y prostatitis. La próstata puede servir de reservorio para la infección criptocócica latente. Para el diagnóstico de meningitis criptocócica es necesario identificar a los microorganismos en el LCR con tinta china o detectar el antígeno criptocócico. Los cultivos sanguíneos para hongos a menudo son positivos. A veces hay que realizar una biopsia para establecer el diagnóstico de criptococoma del SNC. El tratamiento consiste en administrar anfotericina B IV a una dosis diaria de 0.7 mg/kg, o anfotericina liposómica 4 a 6 mg/kg por día, con flucitosina a una dosis de 25 mg/kg cuatro veces al día por dos semanas si es posible, y se continúa sólo con anfotericina hasta que los resultados del LCR sean negativos. La disminución en la función renal relacionada con la anfotericina puede ocasionar un aumento en los niveles de flucitosina y en consecuencia puede presentarse supresión de la médula ósea. A la anfotericina le sigue la administración de 400 mg/día de fluconazol VO por ocho semanas, para continuar con este mismo fármaco a una dosis de 200 mg/día hasta que el recuento de linfocitos T CD4+ se haya incrementado a >200/μL durante seis meses como reacción al cART. Tal vez sea necesario repetir la punción lumbar para tratar la hipertensión intracraneal. Los síntomas pueden reaparecer al iniciar el cART en forma de síndrome de reconstitución de la inmunidad (véase antes). Otros hongos que pueden causar meningitis en los pacientes con infección por el VIH son *C. immitis* y *H. capsulatum*. También se han comunicado casos de meningoencefalitis por *Acanthamoeba* o *Naegleria*.

La *demencia relacionada con el VIH* consiste en una constelación de signos y síntomas patológicos del SNC. Aunque ésta es, por lo general, una complicación tardía de la infección por VIH que progresa con lentitud durante meses, puede observarse en pacientes que tienen recuentos de linfocitos T CD4+ >350/μL. Una manifestación importante de esta entidad es el desarrollo de demencia, que se define como una disminución de la capacidad cognitiva con respecto a su nivel anterior. Puede manifestarse por deterioro de la capacidad para concentrarse, mayor tendencia al olvido, dificultades para la lectura o incapacidad creciente para realizar tareas complejas. Al principio, tales síntomas pueden ser indistinguibles de los causados por una depresión o fatiga de origen exógeno. A diferencia de la demencia "cortical" (como en la enfermedad de Alzheimer), la afasia, la apraxia y la agnosia son poco frecuentes, lo cual determina que algunos investigadores hayan clasificado a la encefalopatía por el VIH como una "demencia subcortical" caracterizada por defectos en la memoria y función ejecutiva a corto plazo (véase más adelante). Junto con la demencia, los pacientes con encefalopatía por el VIH pueden tener alteraciones motoras o conductuales. Entre los problemas motores están la marcha insegura, dificultad para mantener el equilibrio, el temblor y la asincronía de los movimientos alternativos rápidos. Cuando hay una afección de la médula espinal pueden encontrarse hipertonía y exaltación de los reflejos tendinosos profundos. En estadios avanzados, esto puede complicarse con incontinencia fecal, urinaria, o ambas. Los problemas conductuales consisten en apatía y falta de iniciativa que progresan hasta llegar a un estado vegetativo en ciertos casos. Algunos pacientes presentan un estado de agitación o de manía leve. Tales alteraciones suelen aparecer sin que se modifique de manera significativa el nivel de conciencia, a diferencia de lo que ocurre en los sujetos con demencias por encefalopatías tóxicas/ metabólicas.

La encefalopatía por el VIH es la primera enfermedad definitoria de sida en casi 3% de los pacientes con infección por el VIH y, por tanto, es poco común que preceda a las manifestaciones clínicas de la inmunodeficiencia. Con el tiempo, la encefalopatía del VIH clínicamente significativa se desarrolla hasta en 25% de los enfermos con sida. A medida que se atenúa la función inmunitaria, aumentan el riesgo y la gravedad de la encefalopatía por VIH. Las series de necropsia revelan que entre 80 y 90% de los pacientes con infección por el VIH tienen signos histológicos de afección del SNC. Se han ideado varios modelos para clasificar por grados la encefalopatía por el VIH. El sistema de estadificación clínica más utilizado es el que se ofrece en el **cuadro 226-15**.

La causa precisa de encefalopatía por VIH permanece poco clara, aunque se cree que la enfermedad es consecuencia de la combinación de los efectos directos de VIH sobre el SNC y la activación inmunitaria asociada. Se ha detectado al VIH en el cerebro de los sujetos con encefalopatía del VIH con las técnicas de transferencia de ácidos nucleicos (Southern), hibridación *in situ*, PCR y microscopia electrónica. Las principales clases de células que parecen albergar al VIH en el SNC son las células gigantes multinucleadas, los macrófagos y las células de la microglia. Desde el punto de vista histológico, las alteraciones más importantes se descubren en las áreas subcorticales del cerebro y consisten en palidez y gliosis, encefa-

CUADRO 226-15 Estadificación clínica del HAND con base en los criterios de FRASCATI

Etapa	Estado neurocognitivo[a]	Estado funcional[b]
Asintomático	Un SD por debajo de la media en dos dominios cognitivos	No hay deterioro en las actividades de la vida diaria
Trastorno neurocognitivo leve	Un SD por debajo de la media en dos dominios cognitivos	Deterioro en las actividades de la vida diaria
Demencia relacionada al VIH	Dos SD por debajo de la media en dos dominios cognitivos	Deterioro acentuado en las actividades de la vida diaria

[a] Las pruebas neurocognitivas deben incluir la evaluación de al menos cinco dominios, que incluye el proceso atención-información, lenguaje, ejecución abstracta, habilidades perceptivas complejas, memoria (que incluye aprender y recordar), habilidades motoras simples, habilidades perceptivas sensitivas. Deben encontrarse normas apropiadas disponibles para establecer el número de dominios en los cuales el rendimiento es por debajo de un SD. [b] El estado funcional se determina por lo común por un autorreporte pero debe corroborarse por una fuente colateral. No existen medidas acordadas para los criterios del trastorno neurocognitivo relacionado con el VIH. Nótese que, para llegar al diagnóstico de este trastorno se requiere descartar otras causas de demencia y, considerarse cualquier efecto con potencial para confundir como resultado del uso de sustancias ilegales o por enfermedad psiquiátrica.

Fuente: Adaptado de A Antinori *et al.* Neurology 69:178, 2007.

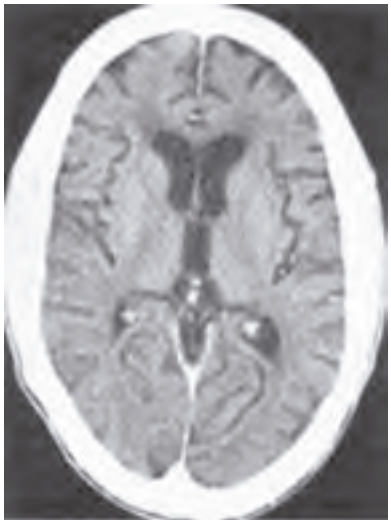


FIGURA 226-39. Complejo de demencia del sida. CT con contraste a través de los ventrículos laterales en un varón de 47 años con sida, alteración del estado mental y demencia. El tercer ventrículo, los ventrículos laterales y el surco cerebral muestran una dilatación anormal. Adyacente a las astas anteriores de los ventrículos laterales se observa también una hipodensidad leve de la sustancia blanca.

litis de células gigantes multinucleadas y mielopatía vacuolar. Con menor frecuencia aparecen en la sustancia blanca cambios espongiformes difusos o focales. Las áreas del encéfalo que participan en actividades motoras, lenguaje y de juicio son las más afectadas.

No existen criterios específicos para el diagnóstico de la encefalopatía por el VIH y este síndrome debe distinguirse de otras enfermedades que afectan al SNC en pacientes con dicho virus (cuadro 226-14). El diagnóstico de demencia depende de la demostración de una disminución de las funciones cognitivas.

Esto puede evaluarse objetivamente utilizando el Miniexamen del Estado Mental (MMSE, *Mini-Mental Status Examination*) cuando se dispone de puntuaciones previas de los pacientes. Por ello se aconseja que a todos los individuos infectados por el VIH se les realice de entrada un MMSE. Sin embargo, en aquellos con una encefalopatía por el VIH leve pueden no aparecer cambios en las puntuaciones del MMSE. Las técnicas de imagen del SNC, tanto la CT como la MRI, muestran a menudo signos de atrofia cerebral (fig. 226-39). La MRI también permite descubrir pequeñas áreas de hiperdensidad en las imágenes ponderadas en T2. Aunque la punción lumbar es un elemento importante en la valoración de los pacientes con infección por el VIH que tienen alteraciones neurológicas, el LCR suele ser más útil para diagnosticar o descartar las infecciones oportunistas. En la encefalopatía por el VIH, los pacientes pueden tener datos inespecíficos de aumento de células y proteínas en el LCR. El RNA del VIH a veces se detecta en el LCR y es frecuente que el VIH pueda cultivarse a partir del LCR, pero este hallazgo no es específico de la encefalopatía del VIH y en realidad no parece que haya una correlación entre la presencia del VIH en el LCR y la existencia de encefalopatía por VIH. En el LCR de los pacientes con encefalopatía por VIH se han detectado niveles elevados de proteína quimiotáctica de macrófago (MCP-1, *macrophage chemoattractant protein*), microglobulina-β_2, neopterina y ácido quinolínico (un metabolito del triptófano que según se informa provoca lesiones en el SNC). Estos datos sugieren que dichos factores, además de las citocinas inflamatorias, también pueden estar involucrados en la patogenia de este síndrome.

El tratamiento antirretroviral combinado es beneficioso en los pacientes con encefalopatía por el VIH. Por ejemplo, se ha observado que la puntuación de las pruebas neuropsiquiátricas mejora tanto en los adultos como en los niños tratados con antirretrovirales. En realidad, la rápida mejoría sintomática de las funciones cognitivas que se observa al instaurar el cART indica que al menos algún elemento de este problema puede revertirse con rapidez, lo que apoya la participación al menos parcial de los mediadores solubles en la patogenia de las lesiones del SNC. También se ha observado que estos enfermos son más sensibles a los efectos secundarios de los neurolépticos. El empleo de tales fármacos para el tratamiento sintomático se asocia con mayor riesgo de efectos secundarios extrapiramidales, de modo que los pacientes con encefalopatía por VIH que toman neurolépticos deben vigilarse en forma cuidadosa. Muchos médicos consideran que el descenso en la prevalencia de casos graves de HAND inducidos por cART ha elevado la prevalencia de las formas más leves de este trastorno.

CUADRO 226-16 Causas de las convulsiones en pacientes infectados por VIH

Enfermedad	Contribución general a la primera crisis convulsiva, %	Porcentaje de pacientes con convulsiones
Encefalopatía por VIH	24-47	7-50
Toxoplasmosis cerebral	28	15-40
Meningitis criptocócica	13	8
Linfoma primario del SNC	4	15-30
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	1	20

Fuente: De DM Holtzman *et al.*: Am J Med 87:173, 1989.

Las *convulsiones* pueden ser consecuencia de las infecciones oportunistas, neoplasias o encefalopatía por el VIH (cuadro 226-16). El umbral para las convulsiones suele ser menor de lo normal en estos individuos por la frecuencia con que ocurren alteraciones electrolíticas. Se han observado convulsiones en 15 a 40% de los pacientes con toxoplasmosis cerebral, en 15 a 35% de aquellos con linfomas primarios del SNC, en 8% de los que presentan meningitis criptocócica y en 7 a 50% de los casos de encefalopatía por VIH. También se han observado meningitis aséptica y leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes con tuberculosis del SNC. Las convulsiones pueden ser la primera manifestación clínica de la infección por el VIH. En un estudio de 100 pacientes infectados que acudieron a consulta al sufrir la primera crisis convulsiva, la causa más frecuente (32%) de las convulsiones de reciente aparición fue una lesión cerebral ocupante de espacio. De esos 32 casos, 28 se debieron a toxoplasmosis y cuatro a linfomas. La encefalopatía por VIH fue la causa de otros 24 casos de convulsiones de reciente aparición. La meningitis criptocócica fue la tercera causa por orden de frecuencia de esa manifestación, provocando 13% de las convulsiones. En 23 casos no se encontró alguna etiología discernible; es posible que tales casos correspondieran a un subgrupo de encefalopatía por el VIH. En 16 (70%) de esos 23 pacientes se produjeron dos o más crisis convulsivas, lo que indica que el tratamiento anticonvulsivo está indicado en todos los individuos con infección por el VIH que tienen convulsiones, salvo que se descubra una causa que pueda corregirse con rapidez. El fármaco de elección para iniciar el tratamiento es aún el difenilhidantoinato, pero se han descrito reacciones de hipersensibilidad a este fármaco en más de 10% de los enfermos con sida; las alternativas son el fenobarbital o el ácido valproico. Debido a la variedad de interacciones farmacológicas entre los anticonvulsivos y los antirretrovirales, es necesario vigilar con cuidado las concentraciones farmacológicas.

Los pacientes con infección por el VIH pueden presentar *defectos neurológicos focales* de múltiples causas. Las más probables son la toxoplasmosis, la leucoencefalopatía multifocal progresiva y el linfoma del SNC. Otras causas pueden ser las infecciones criptocócicas (descritas antes; también en el capítulo 239), las apoplejías y la reactivación de la enfermedad de Chagas.

La *toxoplasmosis* es una de las causas más frecuentes de infecciones secundarias del SNC en los pacientes con sida, pero su incidencia ha disminuido con la introducción del cART. Es más frecuente en pacientes que proceden del Caribe y de Francia, donde la seroprevalencia de *T. gondii* es cercana a 50%; en Estados Unidos es más cercana a 15%. La toxoplasmosis suele ser una complicación tardía de la infección por el VIH y habitualmente aparece en individuos con recuentos de linfocitos T CD4+ <200/μL. Se cree que la toxoplasmosis cerebral representa un síndrome de reactivación de quistes hísticos; es 10 veces más frecuente en sujetos que muestran anticuerpos contra el microorganismo que en pacientes seronegativos. Durante el examen inicial de las personas diagnosticadas con infección por el VIH se debe realizar una detección de anticuerpos IgG contra *T. gondii*. Si el resultado es negativo, se les informa cómo prevenir la infección, por ejemplo evitando el consumo de carne poco cocida y lavándose en forma enérgica las manos después de manipular la tierra o de cambiar el cajón de desechos de los gatos. La presentación clínica más frecuente en los pacientes con infección por el VIH consiste en fiebre, cefalea y defectos neurológicos focales. Los defectos focales se pueden manifestar por convulsiones, hemiparesia o afasia, pero la persona puede sufrir un cuadro más influido por el edema cerebral acompañante y que se caracteriza por confusión, demencia y letargo que puede progresar al coma. El diagnóstico suele sospecharse al encontrar en la MRI numerosas lesiones en localizaciones múltiples, aunque en algunos casos sólo se observa una lesión única. Desde el punto de vista anatomopatológico, tales lesiones suelen mostrar inflamación y necrosis central y, como consecuencia de ello, presentan un refuerzo en anillo en la MRI con contraste (fig. 226-40) o en la CT, si no se dispone de MRI. Suele haber signos de edema perilesional.

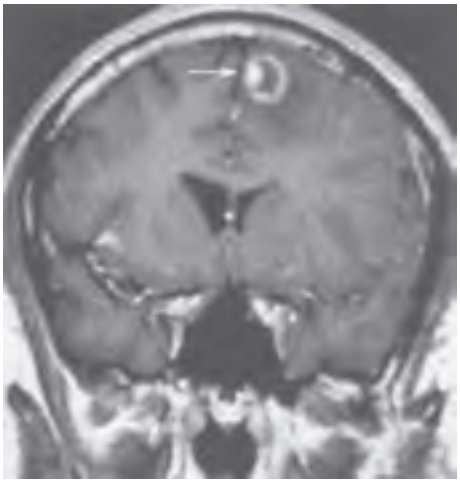


FIGURA 226-40. Toxoplasmosis del sistema nervioso central. La MRI coronal con contraste ponderada en T1 muestra una lesión con refuerzo periférico en el lóbulo frontal izquierdo, asociada con un área de refuerzo excéntrica (***flecha***); este "signo de la diana excéntrico" es típico de la toxoplasmosis.

Además de la toxoplasmosis, el diagnóstico diferencial de las lesiones ocupantes de espacio únicas o múltiples en el paciente infectado por el VIH debe abarcar el linfoma primario del SNC (véase más adelante) y, con menor frecuencia, los abscesos tuberculosos, micóticos o bacterianos.

El procedimiento diagnóstico definitivo es la biopsia cerebral, aunque la morbilidad que conlleva determina que suela reservarse para los pacientes en los que ha fracasado un ciclo terapéutico de dos a cuatro semanas de tratamiento preventivo para toxoplasmosis. Si el enfermo es seronegativo para *T. gondii*, la probabilidad de que una lesión ocupante de espacio se deba a toxoplasmosis es <10%. En este caso, se elige una actuación más radical y se realiza una biopsia cerebral cuanto antes. El tratamiento convencional consiste en sulfadiazina y pirimetamina, con ácido folínico según las necesidades, durante un mínimo de cuatro a seis semanas. Los regímenes terapéuticos alternativos comprenden clindamicina más pirimetamina, atovacuona más pirimetamina, y azitromicina más pirimetamina y rifabutina. Son comunes las recaídas, y se recomienda que los pacientes con antecedente de encefalitis toxoplásmica reciban tratamiento de sostén con sulfadiazina, pirimetamina y leucovorín, en tanto sus recuentos de linfocitos T CD4+ se encuentran por debajo de 200 células/μL. Los enfermos con recuentos de linfocitos T CD4+ <100/μL y anticuerpos IgG contra *Toxoplasma* deben recibir profilaxia primaria contra la toxoplasmosis. Por fortuna, el mismo régimen de TMP/SMX con un comprimido diario de doble potencia que se utiliza para la profilaxia de *P. jiroveci* confiere una protección primaria adecuada contra la toxoplasmosis. La profilaxia secundaria de la toxoplasmosis puede interrumpirse cuando se administra un cART eficaz y se observan incrementos de los linfocitos T CD4+ >200/μL por seis meses.

El *virus JC*, un papilomavirus humano que es el agente causal de la *leucoencefalopatía multifocal progresiva* (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*), representa un importante patógeno oportunista en los pacientes con sida **(cap. 164)**. Cerca de 80% de los adultos de la población general presenta anticuerpos contra el virus JC, lo que indica que ha habido infección previa; sin embargo, menos de 10% muestra signos de replicación viral sostenida. La PML es la única manifestación clínica conocida de la infección por el virus JC; ocurre en 1-4% de los pacientes con infección por VIH y representa una manifestación tardía del sida. La PML es una enfermedad desmielinizante que comienza en forma de pequeños focos en la sustancia blanca subcortical, que acaban confluyendo. La lesión puede afectar los hemisferios cerebrales, cerebelo y tronco encefálico. La evolución clínica es prolongada y los enfermos suelen presentar déficits neurológicos multifocales con o sin alteraciones de la conciencia. Alrededor de 20% de los pacientes experimenta convulsiones. Los enfermos con PML a veces presentan ataxia, hemiparesia, déficits campimétricos, afasia y déficits sensitivos. En raras ocasiones existen cefalea, fiebre, náusea y vómito. Su presencia debe sugerir otro diagnóstico. El diagnóstico suele establecerse por MRI; se observan múltiples lesiones de la sustancia blanca que pueden confluir y que muestran predilección por los lóbulos occipitales y parietales. Las lesiones muestran una señal muy intensa en las imágenes ponderadas en T2 pero disminuida en las imágenes ponderadas en T1. La medición de las concentraciones de DNA del virus JC en LCR tiene sensibilidad diagnóstica de 76% y especificidad cercana a 100%. Antes de la introducción de cART, la mayoría de los pacientes fallecían entre tres y seis meses después de haber iniciado los síntomas. Se ha observado un empeoramiento paradójico de la PML con el inicio del cART en forma de un síndrome de reconstitución inmunitaria. No hay tratamiento específico para PML; sin embargo, se ha reportado una mediana de sobrevida de dos años y una sobrevida >15 años en pacientes con PML tratados con cART para su enfermedad por VIH. Por desgracia, sólo 50% de los pacientes con infección por VIH y PML muestran mejoría neurológica con cART. Los estudios con agentes antivirales como cidofovir no han demostrado beneficios claros. Los factores que indican un pronóstico favorable son un recuento inicial de linfocitos T CD4+ >100/μL y la capacidad para mantener una carga viral <500 copias/mL. La carga viral basal de VIH-1 no tiene un valor independiente en la predicción de la sobrevida. Es importante señalar que la PML es de las pocas infecciones oportunistas que siguen apareciendo con cierta frecuencia a pesar de la utilización generalizada de cART.

La *reactivación de la tripanosomiasis americana* puede presentarse como una meningoencefalitis aguda con signos neurológicos focales, fiebre, cefalea, vómito y convulsiones. La presencia de cardiopatía concomitante, ya sea como arritmias o insuficiencia cardiaca, debe aumentar el índice de sospecha. La presencia de anticuerpos contra *T. cruzi* apoya el diagnóstico. En Sudamérica, la *enfermedad de Chagas* se considera un proceso definidor del sida y puede ser el primero en manifestarse. La mayor parte de los casos ocurre en pacientes con cifras de linfocitos T CD4+ <200/μL. La apariencia radiológica de las lesiones consiste en áreas hipodensas únicas o múltiples, con un refuerzo en anillo y edema típicos. Suelen observarse en las áreas subcorticales, característica que las diferencia de las lesiones más profundas de la toxoplasmosis. Los amastigotos de *Trypanosoma cruzi*, o tripanosomas, pueden identificarse en las muestras de biopsia o en el LCR. Otros datos del LCR son una elevación de las proteínas y una pleocitosis linfocitaria leve (<100 células/μL). También se pueden reconocer los microorganismos mediante un examen directo de la sangre. El tratamiento consiste en benzimidazol (2.5 mg/kg dos veces al día) o nifurtimox (2 mg/kg cuatro veces al día) por al menos 60 días, seguido de un tratamiento de mantenimiento durante toda la vida con cualquiera de los dos anteriores en una dosis de 5 mg/kg tres veces por semana. Como sucede con la toxoplasmosis cerebral, el tratamiento con antirretrovirales que tiene buenos resultados puede permitir la interrupción del que se administra para la enfermedad de Chagas.

Los pacientes con infección por el VIH pueden presentar *apoplejías* o *ictus*. A diferencia de otras causas de los defectos neurológicos focales en los individuos con infección por el VIH, los síntomas de las apoplejías tienen un comienzo súbito. Los pacientes con infección por VIH tienen mayor prevalencia de diversos factores de riesgo asociados con la apoplejía, que incluyen el tabaquismo y la diabetes. Se ha comunicado que la infección por VIH en sí misma puede conducir a un aumento en la rigidez de la arteria carótida. El aumento en el riesgo de apoplejía como consecuencia de la infección por VIH es más acentuado en mujeres y en individuos entre los 18 y 29 años de edad. Las infecciones secundarias en los pacientes con infección por el VIH que pueden ser causa de ictus son la vasculitis por varicela zóster cerebral o por neurosífilis y la embolia séptica asociada con las infecciones fúngicas. Otros diagnósticos diferenciales de las apoplejías o ictus en el paciente con sida son la vasculopatía cerebral aterosclerótica, la púrpura trombótica trombocitopénica y el abuso de cocaína y anfetaminas.

El linfoma primario del SNC se describe más adelante en la sección de enfermedades neoplásicas.

La *afección de la médula espinal*, o mielopatía, se presenta en casi 20% de los enfermos con sida, a menudo como parte de la encefalopatía por el VIH. En realidad, 90% de los pacientes con mielopatía asociada con VIH tienen algún signo de demencia, lo que indica que las lesiones anatomopatológicas causantes de ambos procesos pueden ser similares. En los pacientes con sida pueden encontrarse tres clases principales de afección de la médula espinal. La primera es una mielopatía vacuolar que ya se mencionó antes. Este proceso tiene un parecido anatomopatológico con la degeneración combinada subaguda de la médula espinal que aparece en la anemia perniciosa. Puede observarse deficiencia de vitamina B_{12} en pacientes con sida como una complicación primaria de la infección por VIH, pero no parece ser causante de la mielopatía que se observa en la mayoría. La mielopatía vacuolar se caracteriza por su inicio subagudo y por manifestarse a menudo por trastornos de la marcha con predominio de la ataxia y la espasticidad; al agravarse pueden aparecer trastornos funcionales de la vejiga y el recto. En la exploración física se observan la exaltación de los

reflejos tendinosos profundos y las respuestas plantares en extensión. La segunda variedad de lesión medular afecta a las columnas posteriores y se manifiesta por ataxia sensitiva pura. La tercera forma es también de naturaleza sensitiva y se caracteriza por la aparición de parestesias y disestesias en los miembros inferiores. A diferencia de los problemas cognitivos observados en los enfermos con encefalopatía por el VIH, los síndromes de la médula espinal no suelen responder a los fármacos antirretrovirales y el tratamiento es principalmente de mantenimiento.

Una enfermedad importante de la médula espinal que afecta también a los nervios periféricos es la *mielopatía* y *polirradiculopatía* asociadas con el citomegalovirus (CMV). Esta entidad suele observarse en las fases evolutivas tardías de la infección por el VIH y su inicio es fulminante, con parestesias sacras y en los miembros inferiores, dificultades para la marcha, arreflexia, pérdida sensitiva ascendente y retención urinaria. El curso clínico es rápidamente progresivo, en cuestión de semanas. El examen del LCR revela una pleocitosis con predominio de los neutrófilos y el DNA del CMV puede detectarse mediante la PCR del líquido cefalorraquídeo. El tratamiento con ganciclovir o foscarnet puede lograr una mejoría rápida y hay que instaurarlo lo antes posible para reducir al mínimo el grado de lesión neurológica permanente. Se debe considerar el tratamiento combinado con ambos fármacos en aquellos pacientes que han sido tratados previamente por enfermedades secundarias al CMV. Otros procesos que afectan a la médula espinal en los sujetos con infección por el VIH son la mielopatía asociada con el HTLV-I (HAM-*HTLV-I-associated myelopathy*) **(cap. 225e)**, la neurosífilis **(cap. 206)**, las infecciones por herpes simple **(cap. 216)** o varicela-zóster **(cap. 217)**, la tuberculosis **(cap. 202)** y los linfomas **(cap. 134)**.

Las *neuropatías periféricas* son frecuentes en individuos infectados con el VIH; aparecen en todos los estadios de la enfermedad y adoptan formas variadas. En los estadios iniciales de la infección puede observarse una polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda parecida al síndrome de Guillain-Barré **(cap. 460)**. En otros casos se ha observado una neuropatía inflamatoria progresiva o con recaídas y remisiones que recuerda a la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP, *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*). Los pacientes suelen presentar debilidad muscular progresiva, arreflexia y alteraciones sensitivas mínimas. El examen del LCR muestra pleocitosis de mononucleares y la biopsia de los nervios periféricos confirma la existencia de infiltrados perivasculares que hacen pensar en una etiología autoinmunitaria. El intercambio de plasma o la inmunoglobulina intravenosa (IVIg) se ha intentado con un éxito variable. Dado el efecto inmunodepresor de los glucocorticoides, éstos deben reservarse para los casos graves de CIDP resistentes a otras medidas. Otra neuropatía periférica autoinmunitaria que se observa en los pacientes con sida es la mononeuritis múltiple **(caps. 460 y 385)** causada por arteritis necrosante de los nervios periféricos. La neuropatía periférica más frecuente en los sujetos con infección por el VIH es una *polineuropatía sensitiva distal* (DSPN, *distal sensory polyneuropathy*), también llamada neuropatía sensitiva dolorosa (VIH-SN), neuropatía de predominio sensitivo o neuropatía periférica simétrica distal. Este trastorno puede ser consecuencia directa de la infección por VIH o un efecto colateral del tratamiento con didesoxinucleótido. Es más frecuente en individuos de talla más alta, de edad más avanzada y en aquellos con recuentos menores de linfocitos CD4+. Dos tercios de los individuos con sida pueden mostrar indicios de neuropatía periférica en los estudios electrofisiológicos. Esta polineuropatía casi siempre se manifiesta por sensaciones dolorosas urentes localizadas en los pies y los miembros inferiores. En la exploración física se observa una disminución en calcetín de la sensibilidad térmica, táctil y al pinchazo con alfiler y una pérdida de los reflejos del tobillo. Los trastornos motores son leves y suelen limitarse a la debilidad de la musculatura intrínseca del pie. La respuesta a los antirretrovirales ha sido variable, debido quizás a que éstos son la fuente del problema en algunos casos. Cuando se debe al tratamiento con didesoxinucleósidos, los pacientes informan la sensación de que caminan sobre hielo. Otras entidades que figuran en el diagnóstico diferencial son la diabetes mellitus, el déficit de vitamina B_{12} y los efectos secundarios del metronidazol o la dapsona. En la polineuropatía sensitiva distal de causa desconocida que no se resuelve después de suspender los didesoxinucleósidos, el tratamiento de las disestesias es sintomático y consiste en el empleo de gabapentina, carbamazepina, tricíclicos y analgésicos. Los sujetos que no han sido tratados antes pueden responder a cART.

La *miopatía* también puede complicar la evolución de la infección por el VIH; entre las causas de miopatía por dicho virus están el propio VIH, la zidovudina y el síndrome de emaciación generalizada. La gravedad de la miopatía asociada con el VIH puede variar desde una elevación asintomática de la creatincinasa hasta un síndrome subagudo caracterizado por debilidad muscular y mialgias. Los pacientes asintomáticos pueden tener elevaciones bastante acusadas de la creatincinasa, sobre todo después de hacer ejercicio físico. La importancia clínica de este hallazgo no está clara. Se han observado diversas anomalías anatomopatológicas de carácter inflamatorio o no inflamatorio en pacientes con miopatías más graves, como la necrosis de miofibrillas acompañada de células inflamatorias, los cuerpos bacilares nemalínicos, los cuerpos citoplásmicos y las alteraciones mitocondriales. Después de un tratamiento prolongado con zidovudina puede observarse emaciación muscular intensa, a menudo con mialgias. Este efecto secundario tóxico parece depender de la dosis y está relacionado con su capacidad para dificultar la función de las polimerasas mitocondriales; es reversible después de interrumpir la administración del fármaco. Desde el punto de vista histológico, el rasgo característico de la miopatía inducida por la zidovudina son las fibras rojas rotas.

Enfermedades oftalmológicas Ocurren en casi 50% de los individuos con infección por VIH avanzada. Las alteraciones más frecuentes en el estudio del fondo del ojo son los exudados algodonosos. Estos exudados blanquecinos y duros, que aparecen en la superficie de la retina y generalmente tienen bordes irregulares, representan áreas de isquemia retiniana secundaria a una enfermedad microvascular. En ocasiones se asocian con pequeñas áreas de hemorragia y son difíciles de diferenciar de la retinitis por CMV. Sin embargo, en contraposición con la retinitis por CMV, estos exudados no determinan una pérdida visual y tienden a permanecer estables o mejoran con el tiempo.

Una de las consecuencias más devastadoras de la infección por el VIH es la retinitis por CMV. Los pacientes en situación de alto riesgo de este trastorno (recuento de linfocitos T CD4+ <100/μL) deben realizarse examen oftalmológico cada tres a seis meses. La mayor parte de los casos tiene lugar en pacientes con recuentos <50/μL. Antes de disponer del cART, el síndrome de reactivación del CMV se observaba en 25 a 30% de los pacientes con sida; en la actualidad con el cART este trastorno ha disminuido hasta un 2%. La retinitis por CMV suele manifestarse como una pérdida progresiva e indolora de la visión. Los pacientes también pueden manifestar visión borrosa, fotopsias o "cuerpos flotantes". Suele tratarse de un trastorno bilateral pero asimétrico. El diagnóstico se establece por los datos clínicos observados por un oftalmólogo experimentado. Son característicos la hemorragia y el exudado perivasculares en la retina. En los casos de diagnóstico dudoso por una presentación atípica o por una ausencia inesperada de respuesta al tratamiento, puede ser valioso obtener muestras del humor acuoso o del vítreo para las técnicas diagnósticas moleculares. El CMV produce una retinitis necrosante progresiva con pérdida permanente de la visión. En zonas de inflamación previa se puede producir un desprendimiento de retina regmatógeno como consecuencia de la atrofia retiniana. El tratamiento de la retinitis por CMV consiste en valganciclovir oral, ganciclovir IV o foscarnet IV, con cidofovir como alternativa. En pacientes con retinitis por CMV recurrente se ha demostrado mejor eficacia del tratamiento combinado con ganciclovir y foscarnet en comparación con un solo fármaco. El ciclo de inducción de tres semanas va seguido por tratamiento de mantenimiento con valganciclovir. Si la enfermedad por el CMV se limita al ojo, se considera aplicar inyecciones intravítreas de ganciclovir o foscarnet. Por lo general, se busca evitar las inyecciones intravítreas de cidofovir porque entrañan un riesgo incrementado de uveítis e hipotonía. Se continúa con el tratamiento de mantenimiento hasta que el recuento de linfocitos T CD4+ sea >100 a 150/μL por más de seis meses. En su mayoría, los pacientes que tienen infección por el VIH y enfermedad por el CMV desarrollan cierto grado de uveítis al inicio del tratamiento antirretroviral. No se ha identificado la etiología de este problema; se ha sugerido que puede deberse a la generación de una reacción inmunitaria intensificada al CMV a manera del síndrome de reactivación inmunitaria (véase antes). En algunos casos, esto ha requerido del empleo de glucocorticoides tópicos.

Tanto el HSV como el virus de la varicela zóster pueden producir retinitis necrosante bilateral de progreso rápido, denominada *síndrome de necrosis retiniana aguda* o *necrosis retiniana exterior progresiva* (PORN, *progressive outer retinal necrosis*). Este síndrome, a diferencia de la retinitis por el CMV, se asocia con dolor, queratitis e iritis y a menudo se acompaña de HSV bucolabial o de herpes zóster en el territorio del trigémino. El examen oftalmológico muestra lesiones periféricas de color gris pálido y diseminadas que a menudo se complican con el desprendimiento de la retina. Es importante reconocer y tratar este proceso con aciclovir IV lo antes posible para reducir al mínimo la pérdida de la visión.

Otras infecciones secundarias pueden dar lugar a problemas oculares en los pacientes infectados por el VIH. *P. jiroveci* puede causar una lesión coroidea que a veces se detecta como un hallazgo casual en el examen of-

talmológico. Estas lesiones suelen ser bilaterales, su tamaño oscila entre la mitad y el doble del diámetro del disco y forman placas blancas amarillentas ligeramente elevadas. Suelen ser asintomáticas y se pueden confundir con los exudados algodonosos. La coriorretinitis de la toxoplasmosis puede verse como una entidad aislada o, con mayor frecuencia, asociada con toxoplasmosis del SNC. El sarcoma de Kaposi puede afectar al párpado o a la conjuntiva, en tanto que el linfoma puede hacerlo con la retina. La sífilis puede causar un cuadro de uveítis muy relacionado con la presencia de neurosífilis.

Otras infecciones diseminadas y síndrome de emaciación En los pacientes con infección por el VIH se detectan cada vez con mayor frecuencia infecciones por *Bartonella* **(cap. 197)**, un microorganismo gramnegativo pequeño similar a la rickettsia. Aunque no es considerada una enfermedad definitoria de sida por los CDC, muchos expertos admiten que la infección por *Bartonella* indica la existencia de un defecto grave de la inmunidad celular. Suele observarse en pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ <100/µL. Entre las manifestaciones clínicas de la infección por *Bartonella* figuran la angiomatosis bacilar, linforreticulosis benigna y la fiebre quintana. La *angiomatosis bacilar* suele ser causada por *B. henselae* y se asocia con la exposición a gatos infestados por pulgas. Se caracteriza por una proliferación vascular que se manifiesta por diversas lesiones cutáneas que pueden confundirse con el sarcoma de Kaposi. A diferencia de este último, las lesiones de la angiomatosis bacilar en general se blanquean a la presión y son dolorosas y a menudo se acompañan de síntomas sistémicos. La infección puede extenderse también a los ganglios linfáticos, hígado (púrpura hepática), bazo, huesos, corazón, sistema nervioso central, aparato respiratorio y tubo digestivo. La *linforreticulosis benigna* por lo general inicia en forma de una pápula en el lugar de inoculación. Varias semanas después se desarrollan adenopatías regionales y malestar. La infección por *B. quintana* se transmite por piojos y se ha relacionado con casos de fiebre quintana, endocarditis, adenopatía y angiomatosis bacilar. El microorganismo es bastante difícil de cultivar y el diagnóstico suele basarse en la identificación de *Bartonella* en las muestras de la biopsia utilizando la tinción de Warthin-Starry u otras similares. El tratamiento consiste en eritromicina o doxiciclina por al menos tres meses.

La *histoplasmosis* es una infección oportunista que ocurre sobre todo en los valles del Mississippi y de Ohio, Puerto Rico, República Dominicana y Sudamérica; en todas estas áreas se observa una infección endémica por *H. capsulatum* **(cap. 236)**. Como consecuencia de su limitada distribución geográfica, el porcentaje de casos de sida con histoplasmosis en Estados Unidos es de sólo 0.5%. La histoplasmosis suele ser una manifestación tardía de la infección por el VIH; sin embargo, a veces representa la primera enfermedad definitoria de sida. En un estudio, la mediana del recuento de linfocitos T CD4+ en los pacientes con histoplasmosis y sida fue de 33 células/µL. La enfermedad por *H. capsulatum* se puede manifestar como una infección pulmonar primaria, pero la infección diseminada, posiblemente por reactivación, es la presentación más frecuente en los enfermos con infección por VIH, quienes informan antecedente de fiebre y adelgazamiento por cuatro a ocho semanas. Se observa hepatoesplenomegalia y adenopatía en 25% de los casos. La enfermedad del SNC, en forma de meningitis o de masa ocupante de espacio, ocurre en 15% de los enfermos. La afección de la médula ósea es frecuente y se producen trombocitopenia, neutropenia y anemia en 33% de los enfermos. Cerca de 7% de los pacientes sufren lesiones mucocutáneas que se caracterizan por un exantema maculopapuloso y úlceras cutáneas o bucales. Aunque los síntomas respiratorios suelen ser leves, la radiografía de tórax muestra anomalías prácticamente en la mitad de los casos; éstas consisten en un infiltrado intersticial difuso o en micronódulos difusos. El tubo digestivo también puede estar comprometido. El diagnóstico se establece mediante tinción con plata de los tejidos, por el cultivo del microorganismo en la sangre, la médula ósea y los tejidos o por la detección del antígeno en sangre u orina. El tratamiento consiste en anfotericina B liposomal, seguida de un tratamiento de mantenimiento con itraconazol oral hasta que el antígeno sérico de histoplasma sea <2 unidades, que el paciente haya recibido antirretrovirales al menos por seis meses y el recuento de linfocitos CD4 sea >150/µL. En el caso de una infección leve puede ser apropiado el tratamiento sólo con itraconazol.

Después de la propagación de la infección por el VIH al sudeste asiático, la infección diseminada por el hongo *Penicillium marneffei* ha formado parte de las complicaciones de la infección por el VIH y se considera una enfermedad definidora del sida en aquellas regiones del mundo donde aparece. *P. marneffei* es la tercera causa más frecuente de enfermedad definidora del sida en Tailandia, después de la tuberculosis y la criptococosis. Se diagnostica más a menudo en las estaciones lluviosas que en las estaciones secas. Clínicamente se caracteriza por fiebre, adenopatías generalizadas, hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia y lesiones cutáneas palpables umbilicadas en el centro. Se trata con anfotericina B seguida de itraconazol hasta que el recuento de linfocitos T CD4+ sea >100 células/µL al menos por seis meses.

La *leishmaniosis visceral* **(cap. 251)** se observa cada vez con mayor frecuencia en los pacientes con infección por el VIH que viven o viajan a zonas endémicas para esta infección protozoaria transmitida por las moscas de la arena. La presentación clínica consiste en hepatoesplenomegalia, fiebre y anomalías hematológicas y también puede haber adenopatías y otros síntomas generales. En dos tercios de los pacientes con coinfección se observa un curso crónico con recurrencias. Los microorganismos pueden aislarse en los cultivos de los aspirados de la médula ósea. Las tinciones histológicas en ocasiones son negativas y los títulos de anticuerpos son de poca ayuda. Al inicio, los sujetos con infección por el VIH suelen responder bien al tratamiento convencional con anfotericina B o compuestos pentavalentes de antimonio. Sin embargo, es difícil erradicar el microorganismo y las recaídas son frecuentes.

Los pacientes con infección por VIH se encuentran en alto riesgo de paludismo. Esto es en particular cierto para pacientes provenientes de áreas no endémicas con supuesta infección primaria y en aquellos con recuentos bajos de linfocitos T CD4+. Los individuos positivos para VIH con recuentos de linfocitos T CD4+ <300 células/µL tienen una respuesta más mala al tratamiento del paludismo en comparación con otros individuos. La coinfección con paludismo se asocia con incremento leve en la carga viral. El riesgo de paludismo disminuye con la profilaxia con TMP/SMX.

En ausencia de otras causas distintas a la infección por el VIH, la *emaciación generalizada*, definida como una pérdida involuntaria de peso superior a 10% asociada con la aparición intermitente o constante de fiebre y diarrea crónica o cansancio durante un periodo de más de 30 días es un trastorno definidor del sida. Antes del uso extenso de cART, era la enfermedad inicial definitoria de sida en casi 10% de los casos en Estados Unidos y es una indicación para iniciar el cART. Es raro encontrar caquexia generalizada hoy en día con el inicio más temprano de los antirretrovirales. Una característica constante es la atrofia muscular marcada, con degeneración dispersa de las miofibrillas y signos esporádicos de miositis. Los glucocorticoides pueden resultar beneficiosos, pero deben administrarse con cautela por el riesgo de inmunodepresión añadida. Se han seguido, con grados variables de éxito, cursos terapéuticos con andrógenos, hormona del crecimiento y nutrición parenteral total.

Enfermedades neoplásicas Las enfermedades neoplásicas consideradas como definitorias del sida son el sarcoma de Kaposi, linfoma no Hodgkin y carcinoma cervicouterino invasor. Además, parece que también, hay mayor incidencia de varias neoplasias malignas no definitorias, como enfermedad de Hodgkin; mieloma múltiple; leucemia; melanoma, y cánceres cervicouterino, cerebral, testicular, bucal, pulmonar, gástrico, hepático, renal y anal. Desde la introducción del cART potente se ha observado un descenso marcado en la incidencia de KS (fig. 226-33) y del linfoma del SNC, de manera que ahora los tumores malignos no definitorios del sida causan más morbilidad y mortalidad en pacientes con VIH que las neoplasias definitorias del sida. También se han reducido las tasas de linfoma no Hodgkin; sin embargo esta reducción no ha sido tan espectacular como en las tasas de sarcoma de Kaposi. Por el contrario, cART tiene poco efecto sobre los cánceres relacionados con el virus del papiloma humano (HPV, *human papiloma virus*). Conforme los pacientes con infección por VIH viven más, se observa una amplia gama de cánceres en esta población. En algunos sólo se reflejan factores de riesgo conocidos (p. ej., tabaquismo, consumo de alcohol, infección concomitante con otros virus como el de hepatitis B) que se incrementan en dichos pacientes, mientras que algunos pueden ser consecuencia directa de la infección por virus de la inmunodeficiencia humana y se incrementa de manera clara en pacientes con recuentos bajos de linfocitos T CD4+.

El *sarcoma de Kaposi* es una neoplasia multicéntrica formada por varios nódulos vasculares que aparecen en la piel, las mucosas y las vísceras. La evolución varía desde un curso indolente con signos mínimos de afección cutánea o ganglionar hasta una afección cutánea y visceral extensa y fulminante. Durante el periodo inicial de la epidemia de sida, el sarcoma de Kaposi representó una de las manifestaciones clínicas más destacadas de los primeros casos; este sarcoma apareció en 79% de los enfermos diagnosticados en 1981. Sin embargo, en 1989 sólo se diagnosticó en 25% de los casos, en 1992 en 9% y en 1997 no llegaba a 1%. El HHV-8 o KSHV está profundamente implicado como cofactor viral en la patogenia del sarcoma de Kaposi

Desde el punto de vista clínico, el sarcoma de Kaposi se manifiesta de diferente forma y puede ocurrir en cualquier etapa de la infección, incluso

FIGURA 226-41. Sarcoma de Kaposi en tres pacientes con sida con (***A***) edema y equimosis periorbitarios; (***B***) distribución troncal típica de las lesiones, y (***C***) lesiones en las extremidades superiores.

en presencia de un recuento de linfocitos T CD4+ normal. La lesión inicial puede ser un nódulo pequeño, elevado y de color rojo purpúreo en la piel (fig. 226-41); un cambio de coloración de la mucosa bucal (fig. 226-34*D*); o aumento de tamaño de un ganglio linfático.

Tales lesiones aparecen con frecuencia en áreas expuestas al sol, sobre todo en la punta de la nariz, y tienden a ser más frecuentes en las regiones traumáticas (fenómeno de Koebner). Como consecuencia de la naturaleza vascular del tumor y la presencia de eritrocitos extravasados en las lesiones, el color varía desde rojo a púrpura y finalmente a pardo; con frecuencia adopta el aspecto de una equimosis, con una coloración amarillenta y de tatuaje. Las lesiones varían de tamaño desde escasos milímetros hasta varios centímetros y pueden ser aisladas o confluentes. Las lesiones del sarcoma de Kaposi por lo común aparecen como máculas elevadas, pero otras veces son papulosas, sobre todo en los individuos con un recuento de linfocitos T CD4+ más elevado. Las lesiones confluentes dan origen a linfedema circundante y pueden producir una gran desfiguración si afectan la cara e incapacidad si afectan los miembros inferiores o a las superficies articulares. Además de la piel, los ganglios linfáticos, el tubo digestivo y los pulmones son los órganos más afectados por el sarcoma de Kaposi, pero las lesiones pueden aparecer en cualquier órgano, incluidos el corazón y el SNC. A diferencia de la mayor parte de las tumoraciones malignas, en las que la afección de los ganglios linfáticos implica una diseminación metastásica y un pronóstico desfavorable, la afección ganglionar puede verse en fases muy precoces del sarcoma de Kaposi y no tiene un significado clínico especial. De hecho, algunos individuos presentan una enfermedad que se limita a los ganglios linfáticos. Se trata por lo general de personas con una función inmunitaria relativamente intacta y, en consecuencia, con el pronóstico más favorable. Las lesiones pulmonares suelen manifestarse por disnea. Un 80% de los pacientes con sarcoma de Kaposi pulmonar tienen lesiones cutáneas. La radiografía de tórax revela normalmente infiltrado bilateral en los lóbulos inferiores que borra el borde del mediastino y el diafragma (fig. 226-42). El derrame pleural se observa en 70% de los casos de sarcoma de Kaposi pulmonar, dato que resulta útil para el diagnóstico diferencial. Se encuentra afección gastrointestinal en 50% de los pacientes y ésta suele adoptar dos formas diferentes: 1) afección de la mucosa, lo que puede ocasionar sangrado grave; estos pacientes en ocasiones desarrollan síntomas de obstrucción de tubo digestivo si las lesiones aumentan mucho de tamaño y 2) afección de la vía biliar. Las lesiones del sarcoma de Kaposi pueden infiltrar la vesícula biliar y el árbol biliar, produciendo un cuadro clínico de ictericia obstructiva similar a la colangitis esclerosante. Se han propuesto diversos sistemas para la estadificación del sarcoma de Kaposi. El *National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group* ha desarrollado un sistema excelente de clasificación en el que los pacientes son agrupados de acuerdo con la extensión del tumor, la función inmunitaria y la presencia o ausencia de enfermedad sistémica (cuadro 226-17).

El diagnóstico del sarcoma de Kaposi se basa en la biopsia de la lesión sospechosa. El examen histológico muestra una proliferación de células fusiformes y endoteliales, así como extravasación de eritrocitos, macrófagos cargados de hemosiderina y, en las fases precoces, un infiltrado de células inflamatorias. El diagnóstico diferencial comprende el linfoma (lesiones bucales), angiomatosis bacilar e infecciones cutáneas por micobacterias.

El tratamiento del sarcoma de Kaposi (cuadro 226-18) se debe realizar tras consultar con un experto, ya que no existen lineamientos definitivos. En la mayor parte de los casos, el cART tarda bastante en controlarlo. Dicho tratamiento se ha relacionado con la regresión espontánea de las lesiones de KS. Resulta paradójico que también se ha vinculado con la aparición inicial de KS como forma de IRIS. Existen numerosas opciones en los pacientes en los que el tumor persiste o en los que no es posible controlar la replicación viral. A veces, las lesiones permanecen relativamente asintomáticas, por lo que muchos enfermos no reciben algún tratamiento específico. Dado que menos de 10% de los sujetos con sida y sarcoma de

FIGURA 226-42. Radiografía de tórax de un paciente con sida y sarcoma de Kaposi pulmonar. Los hallazgos clínicos comprenden un infiltrado denso bilateral en los lóbulos inferiores que borra la silueta cardiaca y derrame pleural.

CUADRO 226-17 Sistema de estadificación del sarcoma de Kaposi TIS del *National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group*

Parámetro	Riesgo reducido (estadio 0): todos los siguientes	Riesgo elevado (estadio 1): cualesquiera de los siguientes
Tumor (T)	Confinado a la piel o a los ganglios linfáticos o enfermedad bucal mínima	Edema o ulceración asociado con el tumor
		Lesiones bucales externas
		Lesiones gastrointestinales
		Lesiones viscerales extraganglionares
Sistema inmunitario (I)	Recuento de linfocitos T CD4+ ≥200 células/μL	Recuento de linfocitos T CD4+ <200/μL
Enfermedad sistémica (S)	Sin síntomas B[a]	Síntomas B[a]
	Índice de Karnofsky ≥70	Índice de Karnofsky <70
	Ningún antecedente de infección oportunista, enfermedad neurológica, linfoma o candidosis bucal	Antecedentes de infección oportunista, enfermedad neurológica, linfoma o candidosis bucal

[a] Definidos como fiebre inexplicada, sudores nocturnos, pérdida de peso involuntario >10% o diarrea por más de dos semanas.

CUADRO 226-18 Tratamiento del sarcoma de Kaposi asociado con sida

- Observación y mejoramiento del tratamiento antirretroviral
- Número único o limitado de lesiones
  - Radiación
  - Vinblastina intralesional
  - Crioterapia
- Enfermedad extensa
  - Tratamiento inicial
    - Interferón α (si el recuento de linfocitos T CD4+ >150/μL)
    - Daunorrubicina liposómica
  - Tratamiento posterior
    - Doxorrubicina liposómica
    - Paclitaxel
- Quimioterapia combinada con doxorrubicina en dosis bajas, bleomicina y vinblastina (ABV)
- Radioterapia dirigida

Kaposi fallecen como consecuencia de esta enfermedad maligna, mientras que la muerte por las infecciones oportunistas es mucho más frecuente, conviene evitar, siempre que sea posible, los tratamientos que supriman aún más la función inmunitaria y aumenten el riesgo de infección oportunista en estos enfermos.

El tratamiento está indicado en dos circunstancias fundamentales. La primera abarca los casos en los que la lesión solitaria o un número limitado de lesiones producen problemas estéticos o molestias considerables. Son ejemplos de ello las lesiones faciales llamativas, las lesiones situadas por encima de las articulaciones y las lesiones de la pared posterior de la bucofaringe que dificultan la deglución o la respiración. En estos casos puede ser útil el tratamiento con radioterapia local, vinblastina intralesional o crioterapia. Los pacientes con infección por el VIH son muy sensibles a los efectos secundarios de la radioterapia, sobre todo a la mucositis inducida por la radiación; de ahí la necesidad de ajustar en forma conveniente la dosis de radiación aplicada sobre las mucosas, en particular en la cabeza y el cuello. La administración de quimioterapia sistémica o IFN-α debe valorarse en los pacientes con un gran número de lesiones o en aquellos con afección visceral. El determinante esencial de la respuesta es, aparentemente, el recuento de linfocitos T CD4+. Esta relación entre la tasa de respuesta y el recuento basal de linfocitos T CD4+ es en especial cierta para el IFN-α, ya que la tasa de respuesta en los pacientes con más de 600 linfocitos T CD4+/μL se aproxima a 80%, mientras que en los enfermos con <150 linfocitos T CD4+/μL es <10%. A diferencia de otras monoterapias sistémicas, el IFN-α ofrece la ventaja añadida de su actividad antirretroviral y debe considerarse, por tanto, como monoterapia de primera elección en las fases precoces de la enfermedad diseminada. Numerosos fármacos quimioterapéuticos han mostrado actividad contra el sarcoma de Kaposi. La FDA ha aprobado para esta aplicación tres de ellos, la doxorrubicina encapsulada en liposomas, la daunorrubicina encapsulada en liposomas y el paclitaxel. La daunorrubicina liposómica está aprobada como fármaco de primera elección para tratar a los pacientes con sarcoma de Kaposi avanzado y tiene menos efectos adversos que la quimioterapia convencional. Por el contrario, la doxorrubicina liposómica y el paclitaxel sólo están aprobados en individuos con KS en quienes ha fracasado la quimioterapia convencional. Las tasas de respuesta oscilan entre 23 y 88%, son equiparables a las alcanzadas antes con los regímenes de quimioterapia combinada y están notablemente influidas por el recuento de linfocitos T CD4+.

Los *linfomas* ocurren con una incidencia mayor en los pacientes con inmunodeficiencias de linfocitos T de origen congénito o adquirido **(cap. 374)**. El sida no representa excepción alguna a esta regla general y al menos 6% de los enfermos padecen un linfoma en algún momento de la enfermedad. Esta cifra constituye una incidencia 120 veces mayor que la de la población general. A diferencia de lo que sucede con el sarcoma de Kaposi, el linfoma primario del SNC y la mayor parte de las infecciones oportunistas, la incidencia de los linfomas asociados con el sida no ha experimentado una reducción llamativa como consecuencia del empleo generalizado del cART eficaz. El linfoma aparece en todos los grupos de riesgo, pero sobre todo en los pacientes con hemofilia; los pacientes del Caribe y África que adquieren la infección por vía heterosexual tienen la menor incidencia. El linfoma representa una manifestación tardía de la infección por VIH y, en general, ocurre en enfermos con <200 linfocitos T CD4+/μL. A medida que avanza la enfermedad por VIH se eleva el riesgo de linfoma. A diferencia del sarcoma de Kaposi, cuya incidencia es relativamente constante en el curso de la enfermedad, la incidencia del linfoma aumenta en forma exponencial de acuerdo con la duración de la infección por el VIH y el descenso de la función inmunitaria. El riesgo de linfoma a los tres años de la infección es de 0.8% al año; estas cifras crecen hasta 2.6% al año a los ocho años de la infección por VIH. Con el aumento de la sobrevida de las personas infectadas en relación con la mejora del cART y el tratamiento y la profilaxia más intensivos de las infecciones oportunistas, la incidencia de los linfomas puede elevarse.

Se reconocen tres grandes categorías de linfomas en los pacientes con infección por el VIH. Éstos son el linfoma inmunoblástico de grado III o IV, el linfoma de Burkitt y el linfoma primario del SNC. Casi 90% de estos linfomas son de fenotipo B y la mitad contiene el DNA del virus de Epstein-Barr. Estos linfomas tienen un origen monoclonal u oligoclonal y probablemente se relacionan, de alguna manera, con la marcada activación policlonal de linfocitos B que ocurre en los pacientes con sida.

Los *linfomas inmunoblásticos* representan cerca de 60% de los casos de linfoma en los pacientes con sida. Casi todos son linfomas de linfocitos B grandes difusos (DLBCL, *diffuse large B cell lymphoma*). En general, son de alta malignidad y según los anteriores sistemas de clasificación, se englobarían en los linfomas histiocíticos difusos. Este tumor es más común entre los pacientes de mayor edad y su incidencia aumenta desde 0% en los sujetos con infección por el VIH de menos de un año de edad hasta más de 3% en los que tienen una edad superior a 50 años. Existen dos variantes de linfoma inmunoblástico que se encuentran sobre todo en personas infectadas con VIH: el linfoma con derrame primario (PEL, *primary effusion lymphoma*) y su variante sólida, el linfoma plasmacítico de la cavidad bucal. El PEL, también llamado linfoma de cavidad corporal, se presenta con derrames linfomatosos pleural, pericárdico peritoneal o ambos en ausencia de tumoraciones discretas ganglionares o no ganglionares. Los linfocitos tumorales no expresan marcadores superficiales para linfocitos B o T y se considera que representan una etapa de diferenciación previa a la plasmacítica. Aunque se han encontrado secuencias de DNA de HHV-8 y EBV en los genomas de las células malignas de pacientes con linfoma de cavidad bucal, se considera que el KSHV es el estímulo para la oncogénesis (véase antes).

El *linfoma de Burkitt* o *de células pequeñas no hendidas* representa casi 20% de los casos de linfoma en los pacientes con sida. Este tumor es más frecuente en los enfermos de 10 a 19 años de edad y suele mostrar traslocaciones características de c-*myc* del cromosoma 8 a los cromosomas 14 o 22. El linfoma de Burkitt no es frecuente en los pacientes con inmunodeficiencias por causas diferentes al VIH; la incidencia de este tumor en la infección por el VIH es más de 1 000 veces superior a la que se observa en la población general. A diferencia del linfoma de Burkitt africano, en el que 97% de los casos contiene el genoma del virus de Epstein-Barr, sólo 50% de los linfomas de Burkitt asociados con el VIH contienen dicho genoma.

El *linfoma primario del SNC* supone alrededor de 20% de los casos de linfoma en los individuos con infección por VIH. A diferencia del linfoma de Burkitt asociado con el VIH, los linfomas primarios del SNC suelen contener el virus de Epstein-Barr; de acuerdo con un estudio, la tasa de positividad resultó de 100%. El linfoma no muestra predilección alguna por un grupo determinado de edad. La mediana del recuento de linfocitos T CD4+ al momento del diagnóstico se aproxima a 50/μL. El linfoma del SNC se presenta en fases más tardías de la infección por el VIH que el linfoma sistémico; esto puede explicar, por lo menos en parte, el pronóstico más desfavorable en este grupo de enfermos.

La presentación clínica del linfoma en el enfermo con infección por VIH es muy variada, desde crisis convulsivas focales, pasando por masas de crecimiento rápido en la mucosa bucal **(fig. 226-43)**, hasta la fiebre persistente de origen no explicado. Cuando menos 80% de los enfermos muestra afección extraganglionar; un porcentaje similar presenta síntomas tipo B de fiebre, sudación nocturna o adelgazamiento. El linfoma puede afectar prácticamente cualquier localización orgánica. El SNC es la localización extraganglionar más frecuente, que se afecta en un tercio de todos los pacientes con linfoma; alrededor de 60% de ellos padece un linfoma primario del SNC. El linfoma primario del SNC suele manifestarse por defectos neurológicos focales con alteración de los pares craneales, cefalea, convulsiones o una combinación de éstos. La MRI y la CT revelan, por lo general, un número limitado (uno a tres) de lesiones de 3 a 5 cm **(fig. 226-44)**. Con el contraste, las lesiones muestran un refuerzo en anillo y pueden aparecer en cualquier región cerebral.

FIGURA 226-43. Linfoma inmunoblástico en el paladar duro de un paciente con síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

El contraste por lo general es menos pronunciado que el que se observa con toxoplasmosis. Las localizaciones más comúnmente relacionadas con linfoma del SNC son profundas en la materia blanca. El aumento en el contraste es usualmente menos pronunciado que el observado con toxoplasmosis. Las principales enfermedades que se deben considerar en el diagnóstico diferencial son la toxoplasmosis cerebral y la enfermedad de Chagas. Además de 20% de los linfomas en las personas infectadas por el VIH que son linfomas primarios del SNC, los linfomas sistémicos también provocan manifestaciones cerebrales en estos pacientes; cerca de 20% de estos enfermos sufren una afección leptomeníngea del SNC, lo que subraya la importancia de la punción lumbar en la estadificación de los enfermos con linfoma sistémico.

El linfoma sistémico se observa en estadios más precoces de la infección por VIH que el linfoma primario del SNC. En una serie, la mediana del recuento de linfocitos T CD4+ fue de 226/μL. Además de la participación del ganglio linfático, el linfoma generalizado comúnmente abarca el tubo digestivo, médula ósea, hígado y pulmón. En casi 25% de los enfermos hay afección del tubo digestivo. El linfoma puede afectar cualquier zona de dichas vías y los enfermos pueden referir problemas para la deglución o dolor abdominal. El diagnóstico suele sospecharse en una CT o MRI del abdomen. La afección de la médula ósea ocurre en cerca de 20% de los enfermos y puede asociarse con pancitopenia. La afección hepática y pulmonar ocurren, cada una, en aproximadamente 10% de los casos. La enfermedad pulmonar se manifiesta por masas, nódulos múltiples o infiltrado intersticial.

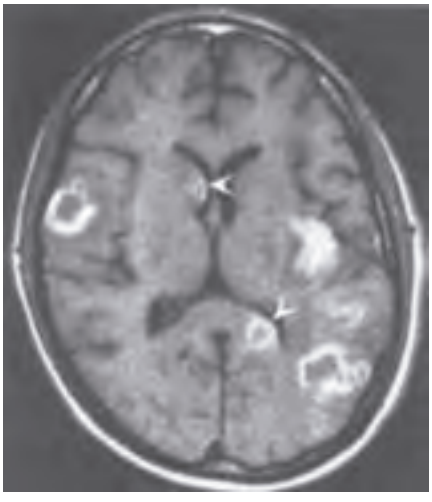


FIGURA 226-44. Linfoma del sistema nervioso central. MRI con contraste ponderada en T1 en un paciente con sida, alteración del estado mental y hemiparesia. Aparecen numerosas lesiones reforzadas, algunas en anillo. Las lesiones perisilvianas izquierdas muestran refuerzo cortical y subcortical, mientras que las del núcleo caudado y el rodete del cuerpo calloso (***puntas de flecha***) presentan un refuerzo de las superficies adyacentes al epéndimo.

El tratamiento del linfoma relacionado con el VIH se ha basado en métodos convencionales y no convencionales. El linfoma sistémico suele ser tratado por los oncólogos mediante una quimioterapia combinada. Los primeros resultados desalentadores del tratamiento del linfoma sistémico están siendo sustituidos por resultados más optimistas gracias a la aparición de fármacos antirretrovirales más eficaces y el uso de rituximab para los tumores CD20+. Aunque existe controversia sobre el uso de antirretrovirales durante la quimioterapia, no hay duda que el empleo general en pacientes con linfoma por VIH ha mejorado la sobrevida. Existe preocupación respecto a la toxicidad sinérgica entre la quimioterapia y los fármacos antirretrovirales, misma que se atenúa con tratamientos que evitan el uso de antirretrovirales tóxicos para la médula ósea. Como sucede en gran parte de los casos, los pacientes con recuento de linfocitos T CD4+ más elevado responden mejor a la quimioterapia intensiva. Se han informado tasas de respuesta de hasta 72% con mediana de sobrevida de 33 meses a intervalos sin enfermedad hasta por nueve años. El tratamiento de linfoma primario del SNC es un reto significativo. El tratamiento se complica por el hecho de que la enfermedad por lo común ocurre en pacientes con enfermedad avanzada por VIH. Las medidas paliativas, como la radioterapia, proporcionan cierto alivio. El pronóstico es malo en este grupo, con una sobrevida de 29% a dos años.

La *enfermedad multicéntrica de Castleman* es un trastorno linfoproliferativo relacionado con KSHV que se observa con mayor frecuencia en pacientes con infección por VIH. No es un verdadero cáncer, pero comparte muchas características con el linfoma, lo que incluye linfadenopatía generalizada, hepatoesplenomegalia y síntomas sistémicos como fiebre, fatiga y pérdida de peso. Se observan síntomas pulmonares en casi 50% de los pacientes. Se presenta sarcoma de Kaposi en 75 a 82% de los casos. La biopsia de ganglios linfáticos revela el predominio de células plasmáticas interfoliculares o de centros germinativos con vascularización y aspecto en "piel de cebolla" (hialinización vascular). Antes de disponer del cART, los pacientes infectados con VIH con enfermedad multicéntrica de Castleman tenían un incremento de 15 veces en el riesgo de desarrollar linfoma no Hodgkin en comparación con los pacientes infectados con VIH. El tratamiento por lo común incluye quimioterapia. Reportes anecdóticos de éxito con rituximab sugieren que un tratamiento más específico puede ser exitoso, aunque en una serie de tratamiento con rituximab se encontró un deterioro en el sarcoma de Kaposi coexistente. La mediana de sobrevida de pacientes con enfermedad multicéntrica de Castleman, tratada antes de que se dispusiera del cART, fue de 14 meses. Se ha incrementado a cuatro años en la era de antirretrovirales altamente eficaces.

La infección por el *virus del papiloma humano* (HPV) asociada con la *displasia intraepitelial del cuello uterino* o el *ano*, es aproximadamente dos veces más frecuente en los pacientes infectados por el VIH que en la población general y puede dar lugar a una neoplasia intraepitelial y a la larga a un cáncer invasor. En estudios independientes, 20 a 80% de los varones con infección por el VIH sin síntomas anorrectales presentaba anomalías de displasia en la tinción de Papanicolaou (Pap). Estos cambios tienden a persistir y por lo general no se ven afectados por el cART, lo que plantea la posibilidad de una transición posterior hacia un trastorno neoplásico mayor. La incidencia de un estudio anormal de Papanicolaou o en el cuello uterino es de casi 5% en mujeres por lo demás sanas, mientras que la incidencia de resultados anormales en el Papanicolaou cervicouterino en mujeres con infección por VIH es de 30 a 60%; el *cáncer cervicouterino invasor* se incluye en los trastornos que definen el sida. Mientras que sólo se ha observado un incremento reducido en los números absolutos de cáncer del cuello uterino o del ano como consecuencia de la infección por el VIH, el riesgo relativo de estas condiciones cuando se comparan varones y mujeres infectados y no infectados es del orden de 10 a 100 veces. Sin embargo, dada la elevada tasa de displasia, está indicado realizar una exploración ginecológica y rectal con una tinción de Papanicolaou en la primera consulta y seis meses después en todos los pacientes con infección por VIH. Si estos exámenes son negativos en las dos consultas, se mantendrá una revisión anual. Si el Papanicolaou inicial o de seguimiento muestra datos de inflamación intensa con cambios escamosos reactivos, la siguiente revisión se realizará a los tres meses. Si la tinción de Papanicolaou muestra datos de lesiones escamosas intraepiteliales en cualquier momento, se debe hacer una exploración colposcópica acompañada de una biopsia. La tasa de sobrevida a dos años para pacientes infectados con VIH con cáncer cervicouterino invasor es de 64% en comparación con 79% en individuos no infectados con VIH. Además de las lesiones rectales y cervicouterinas, el HPV puede ocasionar cáncer de cabeza y cuello. En un estudio de varones homosexuales, 25% presentaron HPV oral; los fenotipos de alto riesgo del HPV fueron tres veces más comunes en hombres infectados con VIH.

Los genotipos más comunes de HPV en la población general y en los cuales se basan las vacunas para HPV son el 6, 11, 16 y 18. Éste no es el caso para población infectada con VIH, en los cuales predominan otros genotipos como el 58 y el 53. Esto hace surgir preocupaciones con respecto a la eficacia potencial de las vacunas actuales para HPV para pacientes infectados por VIH. A pesar de esto, se recomienda que los pacientes infectados con VIH sean vacunados contra el HPV.

LINFOCITOPENIA IDIOPÁTICA DE LINFOCITOS T CD4+

En 1992 se describió un síndrome caracterizado por un recuento absoluto de linfocitos T CD4+ <300/μL o <20% de los linfocitos T totales realizado en dos ocasiones separadas con un intervalo de al menos seis semanas; ausencia de positividad para el VIH-1, VIH-2, HTLV-1 y HTLV-2, y ausencia de cualesquiera de las inmunodeficiencias conocidas o tratamientos asociados con un descenso de las concentraciones de linfocitos T CD4+. A mediados de 1993 se habían descrito casi 100 casos. Después de un amplio estudio multicéntrico se publicaron diversas series de investigaciones a comienzos de 1993 que permitieron llegar a ciertas conclusiones.

La linfocitopenia idiopática de linfocitos CD4+ (ICL, *idiopathic CD4+ lymphocytopenia*) es un síndrome poco común, a juzgar por los estudios realizados en donantes de sangre y cohortes de varones homosexuales seronegativos al VIH. Se identificaron con claridad algunos casos en fecha tan temprana como 1983 y hace algunos decenios se describieron casos muy similares a la ICL. La definición de la ICL, basada en el recuento de linfocitos T CD4+, coincidía con la disponibilidad de esta prueba en los pacientes con una posible inmunodeficiencia. Aunque ciertos enfermos con ICL padecen enfermedades oportunistas (en especial criptococosis, infecciones por micobacterias no tuberculosas y displasia del cuello uterino) como consecuencia de la inmunodepresión, las cuales también se observan en la infección por VIH, el síndrome no se parece en sus manifestaciones demográficas, clínicas ni inmunitarias, a la infección por el VIH ni al sida. Menos de la mitad de los pacientes con ICL tenían factores de riesgo para la infección por el VIH y había una amplia distribución geográfica y por edades. El hecho de que una proporción significativa de los enfermos mostrara factores de riesgo posiblemente refleje un sesgo en la selección, ya que los médicos que valoran a los pacientes con infección por VIH son los que más controlan el recuento de linfocitos T CD4+. Alrededor de la mitad de los enfermos descritos son mujeres, en comparación con casi una tercera parte de los individuos con infección por el VIH en Estados Unidos. Muchos pacientes con ICL permanecieron clínicamente estables y no sufrieron un deterioro progresivo, como es frecuente que suceda en los enfermos con inmunodepresión grave por VIH. De hecho, incluso algunos enfermos con ICL experimentaron una remisión espontánea de la linfocitopenia T CD4+. Las anomalías inmunitarias asociadas con la ICL también difieren de las de la infección por el VIH. En general, los pacientes con ICL muestran un descenso de linfocitos T CD8+ y B. Además, las concentraciones de inmunoglobulinas son normales o, con más frecuencia, se encuentran disminuidas, a diferencia de la hipergammaglobulinemia que suele observarse en la infección por el VIH. Por último, los estudios virológicos no han revelado la presencia de VIH-1, VIH-2, HTLV-1 o HTLV-2 ni cualquier otro virus con tropismo por las células mononucleares. Más aún, no existe algún dato epidemiológico que sugiera la intervención de un microorganismo como vía de contagio. Los casos de ICL se hallaban ampliamente dispersos, sin ninguna acumulación. Los contactos íntimos en las parejas sexuales investigadas se hallaban clínicamente bien y los estudios serológicos, inmunológicos y virológicos de VIH resultaron negativos. La ICL es un síndrome heterogéneo y es muy probable que su causa no sea la misma en todos los enfermos; sin embargo, es posible que existan algunas causas comunes actualmente desconocidas en los subgrupos de pacientes.

Si al estudiar los datos del enfermo facilitados por el laboratorio se considera la posibilidad de que se trate de un caso de ICL, se debe realizar un estudio para excluir otras enfermedades causantes de la inmunodepresión. Si no se detecta causa alguna, no debe iniciarse un tratamiento específico. Sin embargo, las enfermedades oportunistas deben recibir el tratamiento apropiado (véase antes). Debe realizarse profilaxia para infecciones oportunistas encontradas con frecuencia, de acuerdo con el recuento de linfocitos T CD4+.

TRATAMIENTO SIDA Y TRASTORNOS RELACIONADOS

PRINCIPIOS GENERALES DE TRATAMIENTO

Las guías de los CDC recomiendan realizar la prueba para infección por VIH como parte de la atención médica habitual. Se recomienda que se informe al paciente con respecto a la intención de realizar la prueba al igual que en cualquier otro examen de laboratorio y éste debe tener la oportunidad de rechazar el estudio. Tal método es decisivo para cumplir el objetivo de identificar a tantos individuos infectados como sea posible, porque casi 16 a 18% de >1.1 millones de individuos en Estados Unidos que están infectados con VIH desconocen su estado. En tales circunstancias de realización sistemática de la prueba, aunque es deseable la asesoría antes de la realización de la prueba no siempre conducirá a la elaboración de la misma. No obstante, sin importar la medida en que el paciente esté preparado para la adversidad, el diagnóstico de infección por VIH es un evento devastador. Así, el médico debe ser sensible a este hecho y, en la medida de lo posible, realizar cierto grado de asesoramiento antes de las pruebas para preparar, al menos en parte, al paciente si los resultados demuestran la presencia de infección por VIH. Luego del diagnóstico de la infección, el personal de atención a la salud debe estar preparado para activar de inmediato los sistemas de apoyo para el paciente con nuevo diagnóstico a la brevedad posible. Esto incluye a un trabajador social o enfermera que pasen tiempo con el paciente y aseguren que está emocionalmente estable. En la mayor parte de las comunidades estadounidenses se cuenta con centros de apoyo para individuos con VIH que pueden ser de gran ayuda en estas situaciones difíciles.

El tratamiento de los individuos con infección por el VIH exige no sólo un conocimiento amplio de los posibles procesos patológicos y el conocimiento actualizado de la experiencia con cART, sino también la capacidad para afrontar los problemas de una enfermedad crónica que pone en peligro la vida de quien la padece. Es necesario un conocimiento amplio de la medicina interna para atender la amplia gama de enfermedades relacionadas con infección por VIH, muchas de las cuales equivalen a un envejecimiento acelerado. Se han conseguido grandes avances en el tratamiento de los pacientes infectados. El cART específico y el tratamiento antimicrobiano, así como la profilaxia, resultan esenciales para proporcionar a cada individuo la mejor oportunidad de vivir una vida larga y sana a pesar de la presencia de la infección. A diferencia de lo que sucedía al principio de la epidemia, el diagnóstico de infección por el VIH ya no equivale a una enfermedad inevitablemente letal. Además de las actuaciones médicas, los profesionales sanitarios tienen la responsabilidad de proporcionar a todos los pacientes asesoría y la educación adecuados acerca de su enfermedad como parte de un plan sanitario global. Se informa al enfermo sobre el riesgo de contagio infeccioso de su enfermedad y de que aunque los profesionales sanitarios puedan referirse a la carga viral como "indetectable", esto se refiere más a la sensibilidad del análisis que se utiliza para medir el virus que a la presencia o ausencia del mismo. Es importante que los pacientes estén alerta y conozcan que el virus está presente y puede ser transmitido en todos los estadios de la enfermedad por el VIH. Así pues, se deben discutir abiertamente los problemas derivados de las prácticas sexuales y del uso compartido de las agujas intravenosas. El médico terapeuta no debe conocer sólo los medicamentos más recientes para el tratamiento de la infección y de sus complicaciones, sino también instruir a los enfermos acerca de la evolución de la enfermedad y escuchar y ser sensible a sus temores y preocupaciones. Como ocurre con otras enfermedades, las decisiones terapéuticas se deben tomar tras consultar con el paciente, en la medida de lo posible, o con su representante si el primero es incapaz de adoptar las decisiones. En este sentido, se recomienda que todos los enfermos con infección por VIH, y en especial aquellos con <200 linfocitos T CD4+/μL, otorguen un poder de representación indefinido para la toma de decisiones médicas en caso necesario.

Después del diagnóstico inicial de infección por el VIH es necesario realizar diversas exploraciones y estudios de laboratorio para determinar la extensión de la enfermedad y poder disponer de unos valores de base que sirvan como referencia en el futuro **(cuadro 226-19)**. Además de los exámenes habituales de química sanguínea, perfil de lípidos en ayuno, glucemia en ayuno y exámenes de detección en sangre también deben solicitarse estudios de Papanicolaou y radiografía torácica, así como recuento de linfocitos T CD4+, dos mediciones separadas de RNA del VIH en plasma y pruebas de resistencia de VIH, prueba de reagina plasmática rápida (*RPR, rapid plasma reagin*) o VDRL, medición de títulos de anticuerpos contra toxoplasma y estudios serológicos para hepatitis A, B y C.

Se debe realizar también la intradermorreacción con PPD o un ensayo para liberación de INF-γ y un MMSE, dejando constancia del mismo. En mujeres en quienes se considera el uso de efavirenz se debe realizar

CUADRO 226-19 Valoración inicial del paciente con infección por VIH

Historia clínica y exploración física
Biometría hemática y química sanguínea
Billirrubinas directa e indirecta, AST, ALT
Perfil de lípidos y glucosa en ayunas
Recuento de linfocitos T CD4+
Dos determinaciones plasmáticas de RNA del VIH
Prueba de resistencia de VIH
Detección de HLA-B5701
Prueba RPR o VDRL
Título de anticuerpos anti-*Toxoplasma*
Dermorreacción PPD
Miniexamen del Estado Mental
Serologías para las hepatitis A, B y C
Inmunización con polisacárido neumocócico; contra gripe si está indicado
Inmunización contra hepatitis A y B si son seronegativos
Asesoramiento respecto a la evolución y la transmisión
Ayudar a contactar a otros posibles infectados

Abreviaturas: ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa RPR, regina plasmática rápida; PPD, derivado proteínico purificado.

una prueba de embarazo; la prueba para HLA-B5701 se realiza a todos los pacientes en los que se piensa usar abacavir. Se debe inmunizar a los pacientes con polisacárido neumocócico y contra las hepatitis A y B si son seronegativos. Debe determinarse si existe o no una infección por hepatitis C. Al mismo tiempo, todos los enfermos deben recibir asesoría con relación a las prácticas sexuales y al uso compartido de las agujas; este asesoramiento debe ofrecerse a las personas que el paciente sepa o sospeche puedan estar infectadas. Una vez tomadas tales medidas iniciales, se desarrollarán las estrategias de tratamiento médico a corto y largo plazos, de acuerdo con la información más actual y modificándola a medida que se dispone de nuevos datos. El campo de la medicina relativa al VIH está cambiando muy rápido y es difícil mantenerse completamente al día. Por fortuna, hay una serie de excelentes sitios en Internet, que se actualizan a menudo y proporcionan la información reciente sobre diversos temas, como las publicaciones consensuadas sobre el tratamiento **(cuadro 226-20)**.

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

El tratamiento antirretroviral combinado (cART, *combination antiretroviral therapy*) o el tratamiento antirretroviral de alta actividad (HAART, *highly active antiretroviral therapy*) son la base del tratamiento de pacientes con infección por VIH. Después de generalizarse el uso de cART en Estados Unidos entre 1995 y 1996, se ha observado una notable reducción en la mayor parte de los procesos definitorios de sida (fig. 226-33). La supresión de la replicación del VIH es un componente esencial en la prolongación de la vida y en la mejoría de la calidad de vida de los pacientes con infección por VIH. La supresión adecuada requiere apego estricto a los regímenes prescritos de fármacos antirretrovirales. Esto se ha facilitado por la preparación de fármacos combinados y el desarrollo de regímenes terapéuticos de una dosis al día. Por desgracia, en la actualidad no se puede responder definitivamente a numerosas interrogantes del tratamiento, como "¿cuál es el mejor momento para iniciar el tratamiento antirretroviral?", "¿qué pauta de tratamiento inicial es la más adecuada?", "¿cuándo debe cambiarse el tratamiento?" y "¿qué tratamiento debe utilizarse como sustitución del previo?" De cualquier manera, el médico y el paciente deben acordar un plan, en función de la información de la que se disponga hasta ese momento. Para tratar de facilitar este proceso, el departamento de Salud y Servicios Sociales de Estados Unidos ha publicado una serie de normas, disponibles en Internet (www.aidsinfo.nih.gov), que se actualizan con frecuencia, como *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents* y *Guidelines for the Prevention of Opportunistic Infections in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus*. En la actualidad se dispone de una amplia red de estudios clínicos, en la que participan tanto investigadores clínicos como defensores de los enfermos, tratando de mejorar el enfoque terapéutico. Consorcios en los que participan representantes de la universidad, la industria y los gobiernos de Estados Unidos y otros países participan en el proceso de desarrollo de nuevos fármacos y de estudios clínicos. Como consecuencia de ello surgen nuevos tratamientos y estrategias terapéuticas y se están desarrollando nuevos programas de acceso ampliado previos a la aprobación oficial por las autoridades. Por tales razones, el tratamiento óptimo de los individuos con infección por VIH debe realizarse con la colaboración de expertos en la materia.

CUADRO 226-20 Recursos disponibles en Internet sobre la enfermedad por VIH

www.aidsinfo.nih.gov	Información sobre el sida, servicio prestado por el *U.S. Department of Health and Human Services,* muestra guías de referencia aprobadas a nivel federal para el tratamiento de la infección por VIH y el sida; ofrece información sobre los estudios clínicos patrocinados a nivel federal y de manera privada y las publicaciones y los datos de los CDC
www.cdcnpin.org	Actualiza los datos epidemiológicos y la información sobre prevención de los CDC

Abreviatura: CDC, *Centers for Disease Control and Prevention.*

Los fármacos disponibles a la fecha para el tratamiento de la infección por VIH, como parte de un programa combinado, pertenecen a una de cuatro categorías: aquellos que inhiben a la transcriptasa inversa viral (inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleósidos y nucleótidos; inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos), los que inhiben la proteasa viral (inhibidores de la proteasa), los que inhiben la integrasa viral (inhibidores de la integrasa) y los que interfieren con la penetración del virus (inhibidores de la fusión; antagonistas de CCR5) **(cuadro 226-21; fig. 226-45)**.

Los inhibidores de la transcriptasa inversa aprobados por la FDA son los *análogos de los nucleósidos* zidovudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, abacavir y emtricitabina; el *análogo de nucléotido* tenofovir y los *inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos* nevirapina, delavirdina, efavirenz y etravirina (cuadro 226-21; fig. 226-45). Este grupo de fármacos fue de los primeros autorizados para el tratamiento de la infección por el VIH y están indicados para formar parte de los regímenes combinados. Debe hacerse énfasis en que ninguno de tales fármacos debe utilizarse como monoterapia para la infección por VIH por la facilidad relativa con la cual se desarrolla resistencia farmacológica bajo tales circunstancias. Por tanto, cuando se emplea lamivudina, emtricitabina o tenofovir para tratar la hepatitis B en un paciente con infección por VIH, se debe asegurar que éste se encuentre recibiendo otra medicación antirretroviral. Los inhibidores de la transcriptasa inversa bloquean el ciclo de replicación del VIH en el punto de la síntesis de DNA que depende del RNA, el paso de la transcripción inversa. Los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleosídicos tienen bastante selectividad por la transcriptasa inversa del VIH-1, pero los análogos de los nucleótidos y de los nucleósidos inhiben una gran variedad de reacciones de polimerización del DNA además de la transcriptasa inversa del VIH-1. Por esta razón, los efectos adversos graves son más frecuentes con los análogos de los nucleósidos, como la lesión de las mitocondrias que puede desencadenar esteatosis hepática y acidosis láctica, así como neuropatía periférica y pancreatitis. El uso de los análogos de timidina zidovudina y estavudina se ha vinculado con un síndrome de hiperlipidemia; intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, y redistribución de grasa a menudo llamado *síndrome de lipodistrofia* (descrito antes en "Enfermedades del sistema endocrino y trastornos metabólicos"). Los inhibidores de la transcriptasa inversa preferidos de acuerdo al Panel DHHS para el uso de fármacos antirretrovirales son lamivudina, emtricitabina, abacavir, tenofovir y rilpivirina.

Lamivudina (3TC; 2′,3′-didesoxi-3′–tiacitidina) es el quinto análogo nucleósido autorizado en Estados Unidos. Es el enantiómero negativo de un análogo didesoxi de la citidina. En la práctica actual, lamivudina tiene relación estrecha con el fármaco emtricitabina y es un elemento frecuente de muchos regímenes combinados que se emplean a la fecha. Estos dos fármacos y el inhibidor nucleótido de la transcriptasa inversa, tenofovir (véase más adelante) también tiene actividad contra el virus de la hepatitis B. Por tal razón pueden observarse cuadros de hepatitis en pacientes coinfectados que inician o interrumpen estos fármacos por aspectos de confusión de los efectos directos del trata-

CUADRO 226-21 Fármacos antirretrovirales utilizados en el tratamiento de la infección por VIH

Fármaco	Estado	Indicación	Dosis en combinación	Datos de apoyo	Toxicidad
Nucleósidos o nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa					
Zidovudina (AZT, azidotimidina, 3'azido-3'-desoxitimidina)	Autorizado	Tratamiento de infección por VIH en combinación con otros fármacos antirretrovirales	200 mg c/8 h o 300 mg c/12 h	19 defunciones en comparación con una en el estudio original, comparado con placebo realizado en 281 pacientes con sida o ARC	Anemia, granulocitopenia, miopatía, acidosis láctica, hepatomegalia con esteatosis, cefalea, náusea, pigmentación ungueal, anomalías en lípidos, lipoatrofia, hiperglucemia
		Prevención de la transmisión materno-fetal del VIH		En mujeres embarazadas con recuento de linfocitos T CD4+ ≥200 células/μL, AZT VO, que se inicia en las semanas 14 a 34 de embarazo más la administración de fármaco IV durante el trabajo de parto y en el parto más AZT VO al recién nacido por seis semanas disminuye la transmisión del VIH en 67.5% (de 25.5-8.3%), n = 363	
Lamivudina (Epivir, 2'3'-didesoxi-3'-tiacitidina, 3TC)	Autorizado	En combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH	150 mg c/12 h 300 mg una vez al día	Mejor que AZT sólo con respecto a los cambios en el recuento de CD4+ en 495 pacientes que no habían recibido zidovudina con anterioridad y 477 que habían recibido zidovudina. Los recuentos generales de linfocitos T CD4+ para zidovudina alcanzaron niveles basales en la semana 24, en tanto que en el grupo con tratamiento con zidovudina + lamivudina, se encontraron 10 a 50 células/μL por arriba de los recuentos iniciales, y en 54% hubo menor progresión a sida/muerte en comparación con los que recibieron AZT solo	Episodio de hepatitis en pacientes también infectados con HBV que suspenden el fármaco
Emtricitabina (FTC, Emtriva)	Autorizado	En combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH	200 mg una vez al día	Comparable con estavudina en combinación con didanosina y efavirenz en 571 pacientes que no habían recibido tratamiento; similar a 3TC en combinación con AZT o estavudina + NNRTI o PI en 440 pacientes con buena respuesta por ≥12 semanas en el régimen de 3TC	Hepatotoxicidad en pacientes también infectados con HBV que suspenden el fármaco, cambio de coloración cutánea
Abacavir (Ziagen)	Autorizado	Para el tratamiento de infección por VIH en combinación con otros fármacos antirretrovirales	300 mg c/12 h	Abacavir + AZT + 3TC son equivalentes a indinavir + AZT + 3TC con respecto a la supresión de la carga viral (cercana a 60% en cada grupo con <400 copias de RNA de VIH/mL de plasma) con incremento en el recuento de células CD4+ (casi 100 células/μL en cada grupo) a las 24 semanas	Reacción de hipersensibilidad. En sujetos HLA-B5701+ (puede ser letal); fiebre, exantema, náusea, vómito, malestar o fatiga, pérdida del apetito
Tenofovir (Viread)	Autorizado	Para su uso en combinación con otros fármacos antirretrovirales cuando esté indicado el tratamiento	300 mg una vez al día	Reducción de casi 0.6 log en las concentraciones de RNA de VIH-1 cuando se añade al régimen de base en pacientes con tratamiento previo	Renal, osteomalacia, activación de hepatitis en sujetos también infectados con HBV que suspenden el fármaco
Inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa					
Nevirapina (Viramune)	Autorizado	En combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de la infección progresiva por VIH	200 mg/día por 14 días y después 200 mg c/12 h o 400 mg de liberación prolongada por día	Incrementa el recuento de linfocitos T CD4+, disminuye las concentraciones de RNA de VIH cuando se utiliza en combinación con nucleósidos	Exantema, hepatotoxicidad
Efavirenz (Sustiva)	Autorizado	Para el tratamiento de la infección por VIH en combinación con otros fármacos antirretrovirales	600 mg a la hora de acostarse por la noche	Efavirenz + AZT + 3TC son comparables con indinavir + AZT + 3TC con respecto a la supresión de la carga viral (un mayor porcentaje en el grupo de efavirenz logró una carga viral <50 copias/mL; sin embargo, la tasa de interrupción del tratamiento fue inesperadamente elevada, lo que explica la mayor parte de los "fracasos terapéuticos"); incremento en el recuento de células CD4 (de casi 140 células/μL en cada grupo) a las 24 semanas	Exantema, disforia, incremento en las concentraciones de las pruebas de función hepática, somnolencia, trastornos del sueño, depresión, anomalías de lípidos, potencialmente teratógeno
Etravirina (Intelence)	Autorizado	Combinado con otros antirretrovirales en sujetos con tratamiento previo cuyo VIH es resistente a inhibidores no nucleosídicos de transcriptasa inversa y otros antirretrovirales	200 mg c/12 h	Tasas más altas de supresión del RNA de VIH a <50 copias/mL (56% en comparación con 39%); mayor aumento de linfocitos T CD4+ (89 en comparación con 64 células) comparado con placebo cuando se administra combinado con un régimen de fondo optimizado	Exantema, náusea, reacciones de hipersensibilidad

(*Continúa*)

CUADRO 226-21 Fármacos antirretrovirales utilizados en el tratamiento de la infección por VIH (*Continuación*)

Fármaco	Estado	Indicación	Dosis en combinación	Datos de apoyo	Toxicidad
Rilpivirina (Edurant)	Autorizado	En combinación con otros fármacos en pacientes que no han sido tratados cuando el tratamiento esté indicado	25 mg c/24 h	No es inferior a efavirenz con respecto a la supresión a la semana 48 en 1 368 pacientes sin tratamiento previo, excepto en pacientes con niveles de RNA del VIH pretratamiento >100 000 donde resultó inferior	Náusea, mareo, somnolencia, vértigo, menor toxicidad del SNC y exantema que efavirenz
Inhibidores de la proteasa					
Ritonavir (Norvir)	Autorizado	En combinación con otros fármacos antirretrovirales para el tratamiento de la infección por VIH cuando esté indicado el tratamiento	600 mg c/12 h (también se usa en dosis menores como refuerzo farmacocinético)	Reducción en la incidencia acumulada de progresión clínica o muerte de 34 a 17% en pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ <100 células/μL tratados por periodos de 6 meses en promedio	Náusea, dolor abdominal, hiperglucemia, redistribución de la grasa corporal, anomalías en los lípidos; puede alterar las concentraciones de muchos otros fármacos, parestesias, hepatitis
Atazanavir (Reyataz)	Autorizado	Para el tratamiento de la infección por VIH en combinación con otros fármacos antirretrovirales	400 mg c/6 h o 300 mg c/6 h + ritonavir 100 mg/6 h cuando se utiliza con efavirenz	Comparable con efavirenz cuando se administró en combinación con AZT + 3TC en un estudio de 810 pacientes sin tratamiento previo. Comparable al nelfinavir cuando se administra en combinación con estavudina + 3TC en un estudio de 467 pacientes sin tratamiento previo	Hiperbilirrubinemia, prolongación del intervalo PR, náusea, vómito, hiperglucemia, mala distribución de la grasa corporal, exantema, elevación de las transaminasas, cálculos renales
Darunavir (Prezista)	Autorizado	En combinación con 100 mg de ritonavir para el tratamiento combinado en adultos que han recibido tratamiento previo	600 mg + 100 mg de ritonavir c/12 h con los alimentos	A las 24 semanas, los pacientes con exposición previa amplia a antirretrovirales tratados con una nueva combinación que incluyó darunavir mostraron un cambio −1.89 log en las concentraciones de RNA de VIH e incremento de 92 en el número de linfocitos T CD4+ en comparación con −0.48 log y 17 células en el grupo testigo	Diarrea, náusea, cefalea, exantema, hepatotoxicidad, hiperlipidemia, hiperglucemia
Inhibidores de la entrada					
Enfuvirtida (Fuzeon)	Autorizado	En combinación con otros fármacos en pacientes que han recibido tratamiento previo, con evidencia de replicación de VIH-1 pese a la administración continúa de tratamiento antirretroviral	90 mg c/12 h SC	En pacientes con tratamiento previo, fue mejor que el placebo cuando se añadió a un nuevo régimen terapéutico optimizado (37 en comparación con 16% con <400 copias de RNA de VIH/mL a las 24 semanas; + 71 en comparación con + 35 linfocitos T CD4+ a las 24 semanas)	Reacciones locales a la inyección, reacciones de hipersensibilidad, incremento en la tasa de neumonías bacterianas
Maraviroc (Selzentry)	Autorizado	En combinación con otros fármacos antirretrovirales en el tratamiento de adultos que recibieron tratamiento previo y que están infectados sólo con VIH-1 con tropismo para CCR5, que es resistente a otros fármacos antirretrovirales	150-600 mg c/12 h en función del uso concomitante de medicamentos (veáse texto)	A las 24 semanas, entre 635 pacientes con virus con tropismo CCR5 y RNA de VIH-1 >5 000 copias/mL pese a tratamiento previo con al menos 6 meses de duración y al menos un fármaco de tres de las cuatro clases de antirretrovirales, 61% de los pacientes con asignación al azar para recibir maraviroc lograron concentraciones de RNA de VIH <400 copias/mL en comparación con 28% de pacientes con asignación al azar al grupo con placebo	Hepatotoxicidad, nasofaringitis, fiebre, tos, exantema, dolor abdominal, mareo, fiebre, síntomas musculoesqueléticos
Inhibidores de la integrasa					
Raltegravir (Isentress)	Autorizado	En combinación con otros fármacos antirretrovirales	400 mg c/12 h	A las 24 semanas, entre 436 pacientes con resistencia a fármacos de tres clases, 76% de los pacientes con asignación al azar, que recibieron raltegravir lograron concentraciones de RNA de VIH <400 copias/mL en comparación con 41% de los pacientes que fueron asignados al azar al grupo que recibió placebo	Náusea, cefalea, diarrea, aumento de CPK, debilidad muscular y rabdomiólisis
Elvitegravir (disponible sólo en combinación con cobicistat, tenofovir y emtricitabina [Stribild])	Autorizado	Combinado en dosis fijas	Una tableta al día	No inferior a raltegravir o atazanavir/ritonavir en pacientes con tratamiento previo	Diarrea, náusea, infecciones de las vías respiratorias altas, cefaleas
Dolutegravir (Tivicay)	Autorizado	En combinación con otros fármacos antirretrovirales	50 mg diarios para pacientes que no han recibido tratamiento 50 mg c/12 h para pacientes con tratamiento previo o aquellos que reciben efavirenz o rifampina	No inferior a raltegravir, superior a efavirenz o darunavir/ritonavir	Insomnio, cefaleas, reacciones de hipersensibilidad, hepatotoxicidad

Abreviaturas: ARC, complejo relacionado con sida (*AIDS-related complex*); NRTI, inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (*nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors*).

miento y por un posible cuadro de IRIS (véase antes). A fin de evitar el desarrollo de cepas resistentes de VIH, estos fármacos nunca deben utilizarse como monoterapia para el tratamiento de la hepatitis B en pacientes con infección por VIH. La lamivudina se encuentra disponible sola o en fármacos combinados, lo que incluye a zidovudina, abacavir o ambos **(cuadro 226-22)**. Una de las razones para la excelente sinergia entre la lamivudina y otros análogos de los nucleósidos puede ser que las cepas del VIH resistentes a la lamivudina (sustitución M184V) parecen ser más sensibles a otros nucleósidos, lo que dificulta el desarrollo de una resistencia doble.

Además, existen indicios de que las cepas de VIH 3TC-resistentes a la lamivudina pueden ser menos virulentas y tener menor capacidad para generar nuevos mutantes que las cepas del VIH 3TC-sensibles a este fármaco. La lamivudina se encuentra entre los análogos de los nucleósidos mejor tolerados y con menos toxicidad.

Emtricitabina (FTC; 5-fluoro-1-(2R,5S)-[2-(hidroximetil)-1,3-oxatiolán-5-il]citosina) es el enantiómero negativo de un análogo tio (azufrado) de citidina fluorada en la posición cinco. Se ha autorizado su uso en combinación con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH-1 en adultos. Comparado con lamivudina es similar en

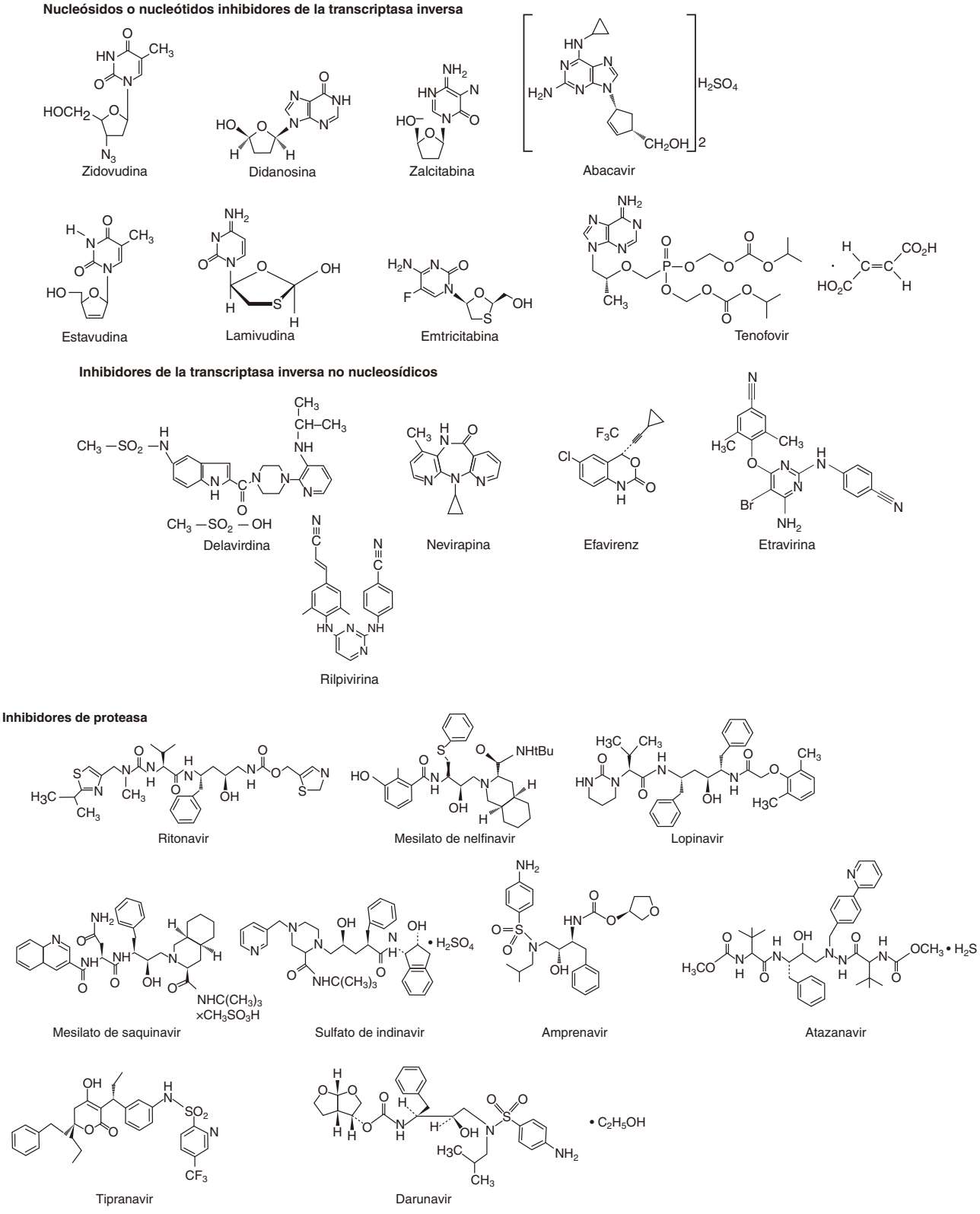
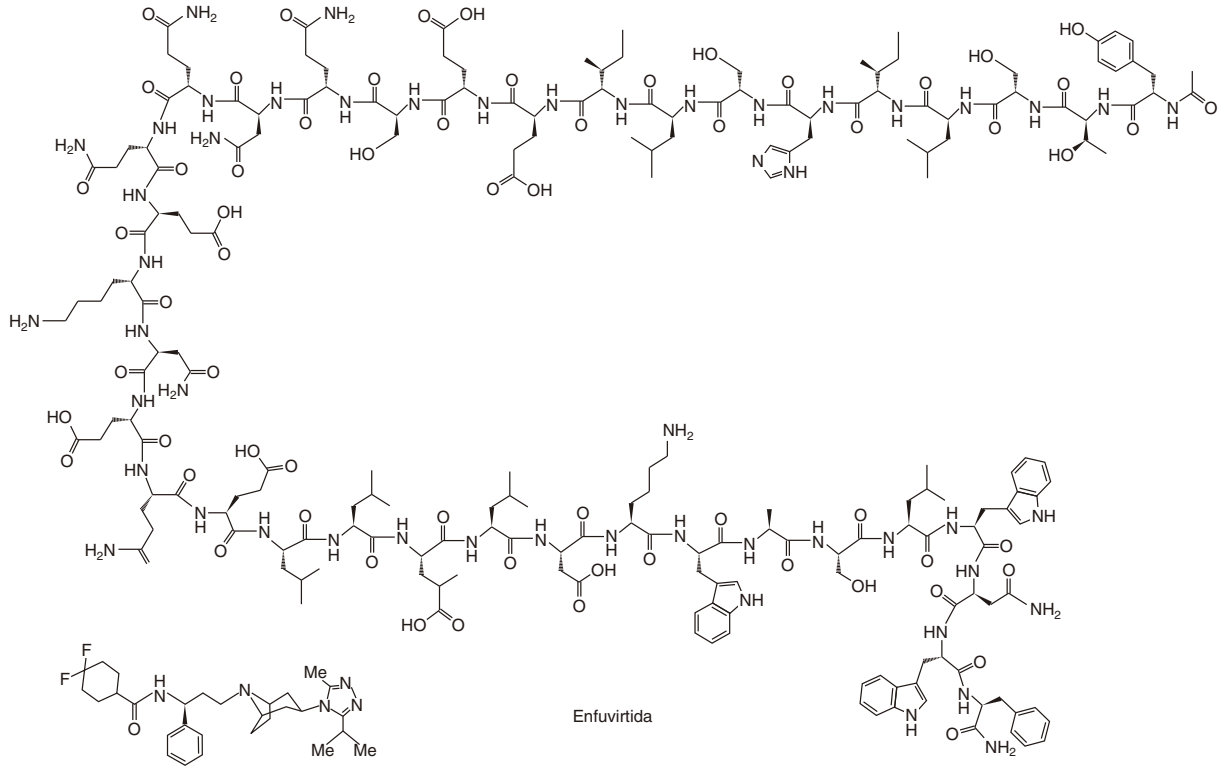


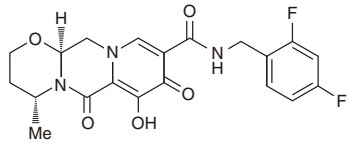
FIGURA 226-45. Estructuras moleculares de los antirretrovirales.



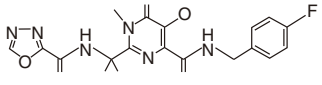
Enfuvirtida

Maraviroc

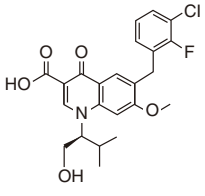
Inhibidores de la integrasa



Elvitegravir



Raltegravir



Dolutegravir

FIGURA 226-45. (*Continuación*)

actividad y tiene una semivida más prolongada. Se encuentra disponible ya sea sola o en combinación con tenofovir o con tenofovir y efavirenz (cuadro 226-22). Como con la lamivudina, la resistencia a emtricitabina se asocia con la mutación M184V en la transcriptasa inversa. Los virus que muestran mutación K65R en la transcriptasa inversa pueden tener menor susceptibilidad a emtricitabina.

Abacavir {(1S,*cis*)-4-[2-amino-6-(ciclopropilamino)-9H-purina-9-il]-2-ciclopentano-1-metanol sulfato (sal)(2:1)} es un análogo carboxílico sintético de la guanosina. Está aprobado para utilizarse con otros antirretrovirales para el tratamiento de la infección por el VIH-1. Se han comunicado reacciones de hipersensibilidad en cerca de 4% de los pacientes tratados con este fármaco; los que presentan signos o síntomas de hipersensibilidad como fiebre, erupción cutánea, fatiga y síntomas digestivos deben interrumpir el tratamiento y no reiniciarlo. Se han descrito algunos casos letales de hipersensibilidad al volver a tomar el fármaco, la cual al parecer ocurre con una frecuencia más elevada en pacientes que tienen el HLA-B5701. Se recomienda que antes de iniciar el abacavir se realicen pruebas de detección de HLA-B5701, y que sólo se use como último recurso en pacientes que obtienen resultados positivos en dichas pruebas. Las cepas de VIH resistentes a abacavir también son resistentes a lamivudina, didanosina y zalcitabina. En estudios con asignación al azar se encontró que abacavir resultaba inferior a tenofovir en pacientes con niveles basales de RNA del VIH >100 000 copias/mL. Abacavir se encuentra disponible solo y combinado con lamivudina, con zidovudina y lamivudina o con lamivudina y dolutegravir.

El *fumarato de disoproxil tenofovir* (9-[(*R*)-2 [[bis[[(isopropoxicarbonil) oxi]metoxi]fosfinil]metoxi]propil]adenina fumarato ([1:1]) es un diéster del fosfonato de nucleósido acíclico análogo del monofosfato de adenosina. Se somete a hidrólisis diestérica para formar tenofovir y es el primer nucleótido análogo autorizado para el tratamiento de la infección por el VIH en combinación con otros antirretrovirales. Está indicado en combinación con emtricitabina como tratamiento preventivo preexposición al VIH en poblaciones de alto riesgo de infección por este virus. Los aislamientos del VIH que muestran aumento de la resis-

CUADRO 226-22 Preparaciones combinadas de fármacos antirretrovirales

Nombre	Combinación
Combivir	Zidovudina + lamivudina
Complera	Tenofovir + emtricitabina + rilpirivina
Epzicom	Zidovudina + abacavir
Stribild	Tenofovir + emtricitabina + elvitegravir + cobicistat
Triumeq	Abacavir + lamivudina + dolutegravir
Trizivir	Zidovudina + lamivudina + abacavir
Truvada	Tenofovir + emtricitabina
Atripla	Tenofovir + emtricitabina + efavirenz
Triomune[a]	Estavudina + lamivudina + nevirapina

[a] No autorizado en Estados Unidos.

tencia expresan de manera característica una mutación K65R en la transcriptasa inversa y una reducción de tres a cuatro veces en la sensibilidad al tenofovir. Este fármaco se elimina primariamente por el riñón y puede producir un trastorno renal incluyendo un síndrome similar a Fanconi con hipofosfatemia. El tenofovir está contraindicado en pacientes con algún trastorno renal. Un análogo profármaco con menor toxicidad renal, el fumarato de tenofovir alfenamida, se encuentra en fase de investigación clínica. Se han observado disminuciones pequeñas pero estadísticamente significativas en la densidad mineral ósea en pacientes que reciben tenofovir. La administración conjunta con didanosina causa aumento de 60% en las concentraciones de ésta y por este motivo es indispensable ajustar la dosis de didanosina con una vigilancia cuidadosa del individuo si se van a administrar los dos fármacos en combinación. Además, puede reducirse el incremento de linfocitos T CD4+ en pacientes que reciben esta combinación. La administración simultánea de tenofovir con atazanavir produce reducción en las concentraciones de atazanavir y por tanto es necesario añadir dosis bajas de ritonavir (véase más adelante) cuando estos fármacos se utilizan en combinación. El tenofovir se encuentra disponible solo o combinado con emtricitabina o con emtricitabina y efavirenz, emtricitabina y rilpivirina, o emtricitabina, elvitegravir y cobicistat.

Nevirapina, delavirdina, efavirenz y *etravirina* son inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa de VIH-1. Se autorizaron para su uso en combinación con análogos nucleósidos para el tratamiento de adultos infectados con VIH. Se encuentran disponibles preparaciones que incluyen efavirenz con nevirapina (cuadro 226-22). Dichos fármacos inhiben la transcriptasa inversa al unirse a la región de la enzima fuera del sitio activo y causar cambios en la conformación de la enzima que la tornan inactiva; son activos en concentraciones nanomolares, pero son muy selectivos para la transcriptasa inversa del VIH-1 y no tienen actividad contra VIH-2; cuando se utilizan como monoterapia se asocian con el surgimiento rápido de mutantes resistentes a fármacos (cuadro 226-21; **fig. 226-46**). El efavirenz y la rilpivirina se administran una vez al día, nevirapina y etravirina c/12 h y delavirdina tres veces al día. Los cuatro fármacos se asocian con el desarrollo de exantema maculopapular, que suele observarse en las primeras semanas de tratamiento. Es posible mantener el tratamiento a pesar del exantema, pero es importante asegurarse de que no forma parte de una erupción más grave, como el síndrome de Stevens-Johnson, buscando de manera cuidadosa signos de afección de las mucosas, fiebre importante o lesiones dolorosas con descamación. En los pacientes tratados con nevirapina se ha informado hepatotoxicidad que pone en riesgo la vida e incluso en ocasiones resulta letal, lo que incluye a la hepatitis colestática y fulminante, a la necrosis hepática y a la insuficiencia hepática. Se cree que es más común en mujeres con recuentos altos de linfocitos T CD4+. Muchos pacientes tratados con efavirenz notan sensación de mareo ligero o vértigo después del inicio del tratamiento. Algunos pueden referir sueños vívidos. Tales síntomas tienden a desaparecer después de varias semanas de tratamiento. Además de las dificultades con el sueño, el tomar efavirenz al ir a la cama por las noches puede reducir los efectos secundarios; puede causar daño fetal cuando se administra durante el primer trimestre del embarazo. En mujeres en edad fértil deben realizarse pruebas de embarazo antes de iniciar efavirenz. Éste se utiliza con frecuencia en combinación con dos análogos nucleósidos como parte de los regímenes iniciales de tratamiento. La etravirina es un derivado de la diarilpirimidina que a la fecha se encuentra disponible para el tratamiento de infección por VIH en combinación con otros fármacos. A diferencia de otros inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, que presentan resistencia cruzada, etravirina puede ser activa contra cepas de VIH que son resistentes a otros inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. Entre sus efectos secundarios se encuentran exantema, cefalea, náusea y diarrea. La rilpivirina es eficaz contra una gran variedad de virus NNRTI, y comparte resistencia cruzada con etravirina. Se tolera mejor y tiene una alta tasa de falla virológica comparable a la de efavirenz en especial en individuos con un número de copias de RNA de VIH >100 000. Se encuentra disponible sólo como parte de un régimen combinado con tenofovir y emtricitabina.

Los inhibidores de la proteasa de VIH-1 (saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, fosamprenavir, lopinavir/ritonavir, atazanavir, tipranavir y darunavir) constituyen la mayor parte de los fármacos disponibles para el tratamiento antirretroviral. Cuando se utilizan como parte de un régimen inicial en combinación con inhibidores de la transcriptasa inversa, estos fármacos han demostrado su capacidad para suprimir la replicación del VIH a menos de 50 copias/mL en la mayoría de los pacientes, por un mínimo de cinco años. Como sucede con los inhibidores de la transcriptasa inversa, la monoterapia puede generar una resistencia rápida a los inhibidores de la proteasa, por lo que deben emplearse como parte de los regímenes combinados. En la figura 226-46 se muestra un resumen de las mutaciones resistentes conocidas para los inhibidores de la proteasa. Los inhibidores de proteasa preferidos de acuerdo al Panel DHHS sobre el uso de fármacos antirretrovirales son el ritonavir (sólo como un potenciador farmacológico), atazanavir y darunavir.

El *ritonavir* fue el primer inhibidor de la proteasa que demostró su eficacia clínica. En un estudio, 1 090 pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ <100/μL fueron distribuidos al azar para recibir placebo o ritonavir junto con cualesquiera de los otros medicamentos autorizados; los que recibieron ritonavir mostraron una reducción de la incidencia acumulada de progresión clínica o muerte de 34 a 17%. La mortalidad descendió de 10.1 a 5.8%. La tolerancia del ritonavir es escasa cuando se administra en dosis completas y entre sus principales efectos secundarios destacan las náuseas, diarrea, dolor abdominal y parestesias peribucales. Presenta gran afinidad por diversas isoformas del citocromo P450 (3A4, 2D6) y su administración puede dar lugar a grandes incrementos en las concentraciones plasmáticas de los fármacos que se metabolizan por esta vía, como el saquinavir, indinavir, antibióticos macrólidos, *R*-warfarina, ondansetrón, rifabutina, la mayor parte de los antagonistas del calcio, los glucocorticoides y algunos de los citostáticos utilizados para el tratamiento del sarcoma de Kaposi y linfomas. Asimismo, el ritonavir puede aumentar la actividad de las glucuroniltransferasas, reduciendo por tanto las concentraciones de fármacos metabolizados por esta vía. Se tiene precaución cuando se prescriben fármacos adicionales a pacientes que reciben inhibidores de proteasa en general y ritonavir en particular. Como ya se ha mencionado, la potenciación de la farmacodinamia que provoca el ritonavir con dosis tan bajas como 100 a 200 mg dos veces al día se utiliza a menudo en el caso de la infección por el VIH para obtener regímenes más convenientes. Por ejemplo, cuando se administra una dosis baja de ritonavir, se pueden administrar dos veces al día con el estómago lleno el saquinavir y el indinavir.

Atazanavir es un azapéptido inhibidor de la proteasa de VIH-1 que se autorizó para su uso en el año 2003, tiene la ventaja de no producir incremento en las concentraciones de colesterol total y triglicéridos en comparación con otros inhibidores de la proteasa. Esto se acompaña del hecho de que puede administrarse en un esquema de dosis única al día, lo que ha hecho que atazanavir sea un componente común de regímenes iniciales de tratamiento. Atazanavir se asocia con incremento en las concentraciones séricas de bilirrubina, cálculos renales y la prolongación del intervalo PR en el trazo electrocardiográfico (ECG). Han surgido cepas resistentes a atazanavir en individuos sin exposición previa a tratamiento, los cuales con frecuencia portan la sustitución I50L. En algunas circunstancias esta mutación se asocia con incremento de la sensibilidad a otros inhibidores de la proteasa. Atazanavir requiere un pH gástrico ácido para su absorción y está contraindicado su uso en combinación con inhibidor de la bomba de protones por las preocupaciones relacionadas con la absorción; es un inhibidor del citocromo P3A y su uso se asocia con incremento en las concentraciones de antagonistas de los conductos de calcio, antibióticos macrólidos, inhibidores de la reductasa de hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) y sildenafilo.

Las concentraciones de atazanavir son más bajas en presencia de tenofovir o efavirenz. En tales situaciones, las concentraciones de atazanavir deben reforzarse con el uso de ritonavir en dosis bajas. En una comparación cara a cara, la mayoría de los pacientes interrumpió el consumo de atazanavir con mayor frecuencia que el de darunavir o raltegravir. Las razones principales para suspender su uso fueron la elevación de la bilirrubina y los efectos gastrointestinales secundarios.

Darunavir es un inhibidor de la proteasa de VIH no peptídico que se autorizó en 2006 para su administración simultánea con 100 mg de ritonavir y otros fármacos antirretrovirales para la infección por VIH. En estudios iniciales en pacientes con este tratamiento, 46% obtuvieron reducción en la carga viral de RNA de VIH a <50 copias/mL.

Estudios en pacientes sin tratamiento previo han demostrado una eficacia superior a los regímenes con lopinavir/ritonavir, pero inferior a dolutegravir. El exantema puede ser un síntoma intenso y se observa en 7% de los pacientes; tal vez esté relacionado con el radical sulfonamídico que contiene la molécula. La intolerancia gastrointestinal y cefalea son los efectos secundarios más frecuentes.

Mutaciones en el gen de la transcriptasa inversa relacionadas con resistencia a los inhibidores de la transcriptasa

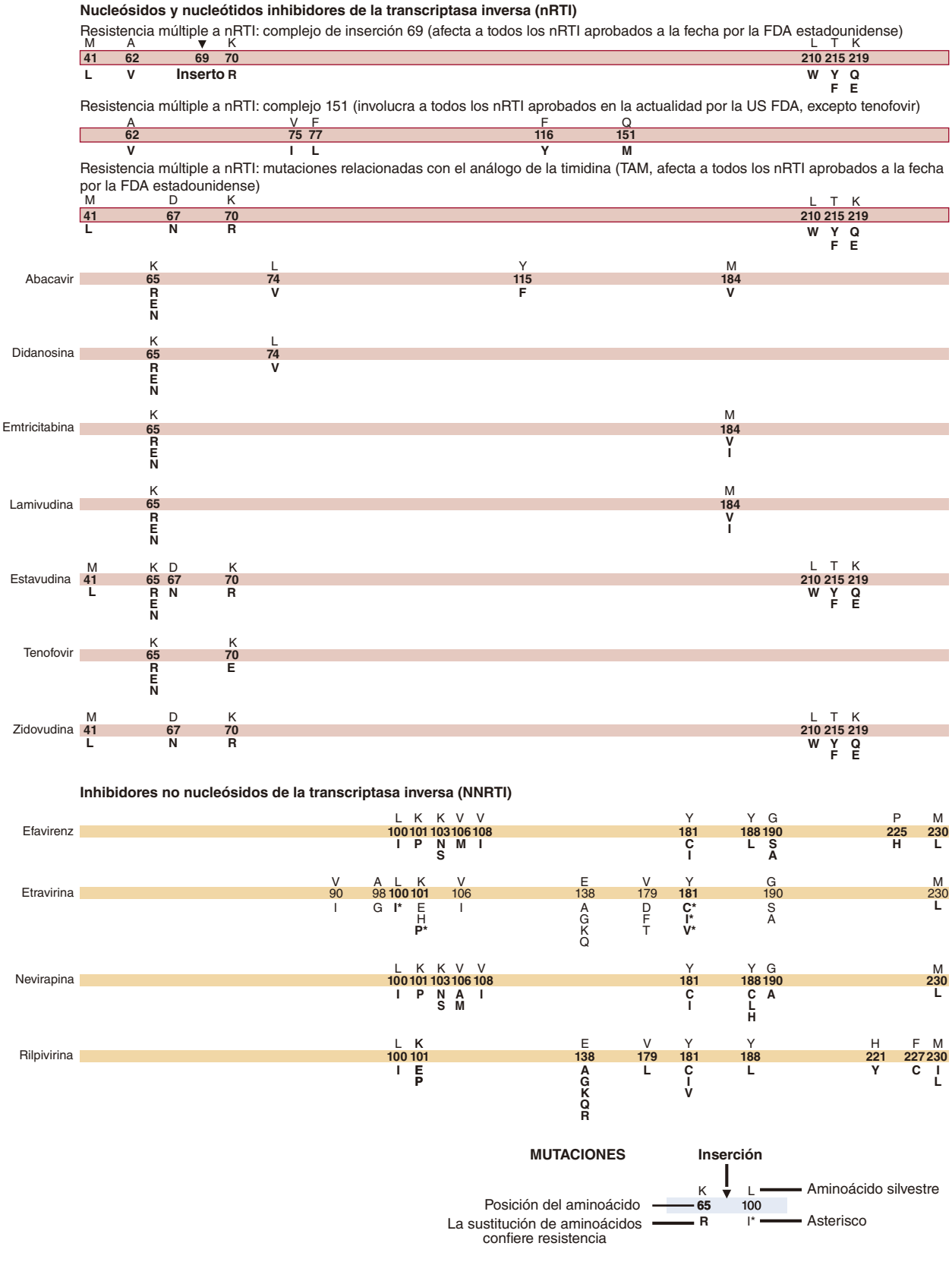


FIGURA 226-46. Sustituciones de aminoácidos que confieren resistencia a los fármacos antirretrovirales. En el caso de cada residuo aminoácido, la letra situada por arriba de la barra indica el aminoácido relacionado con el virus de tipo silvestre y la letra o las letras por debajo indican la sustitución o las sustituciones que confieren resistencia viral. El número indica la posición de la mutación en la proteína. No se señalan las mutaciones seleccionadas por los inhibidores de la proteasa en los sitios de segmentación Gag porque aún no se ha definido por completo su contribución a la resistencia. La sigla HR1 indica la primera héptada de repetición, NAM indica las mutaciones relacionadas con nRTI (*nRTI-associated mutations*), nRTI indica el inhibidor de la transcriptasa inversa nucleosídica, NNRTI indica el inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleosídica y PI indica los inhibidores de la proteasa. Abreviaturas de los aminoácidos: A, alanina; C, cisteína; D, aspartato; E, ácido glutámico; F, fenilalanina; G, glicina; H, histidina; I, isoleucina; K, lisina; L, leucina; M, metionina, N, asparagina; P, prolina; Q, glutamina; R, arginina; S, serina; T, treonina; V, valina; W, triptófano; Y, tirosina. *(Reimpreso con autorización de International AIDS Society-USA. AM Wensing, V Calvez, HR Günthard et al.: Update of the Drug Resistance Mutations in HIV-1. Top Antivir Med. 2014; 22(3):642-650. Notas para el usuario, e información adicional disponible en www.iasusa.org)*

Mutaciones en el gen de la proteasa relacionadas con resistencia a inhibidores de la proteasa

	L 10	G 16	K 20	L 24	V 32	L 33	E 34	M 36	M 46	G 48	I 50	F 53	I 54	D 60	I 62	I 64	A 71	G 73	V 82	I 84	I 85	N 88	L 90	I 93
Atazanavir +/–ritonavir	I F V C	E	R M I T V	I	I	I F V	Q	I L V	I L	V	L	L Y	L V M T A	E	V	L M V	V I T L	C S T A	A T F I	V	V	S	M	L M
Darunavir/ ritonavir	V 11 I				V 32 I	L 33 F			I **47** V		I **50** V		I **54** M L					T 74 P	L **76** V		I **84** V		L 89 V	
Fosamprenavir/ ritonavir	L 10 F I R V				V 32 I				M 46 I L	I 47 V	I **50** V		I **54** L V M					G 73 S	L 76 V	V 82 A F S T	I **84** V			L 90 M
Indinavir/ ritonavir	L 10 I R V		K 20 M R	L 24 I	V 32 I			M 36 I	M **46** I L				I 54 V				A 71 V T	G 73 S A	L 76 V	V **82** A F T	I **84** V			L 90 M
Lopinavir/ ritonavir	L 10 F I R V		K 20 M R	L 24 I	V **32** I	L 33 F			M 46 I L	I **47** V A	I 50 V	F 53 L	I 54 V L A M T S		L 63 P		A 71 V T	G 73 S	L **76** V	V **82** A F T S	I 84 V			L 90 M
Nelfinavir	L 10 F I			D **30** N				M 36 I	M 46 I L								A 71 V T		V 77 I	V 82 A F T S	I 84 V	N 88 D S		L **90** M
Saquinavir/ ritonavir	L 10 I R V			L 24 I						G **48** V			I 54 V L		I 62 V		A 71 V T	G 73 S	V 77 I	V 82 A F T S	I 84 V			L **90** M
Tipranavir/ ritonavir	L 10 V					L 33 F		M 36 I L V	K 43 T	M 46 L	I **47** V		I 54 A M V	Q **58** E		H 69 K R		T **74** P		V **82** L T	N 83 D	I **84** V		L 89 I M V	

Mutaciones en el gen de la envoltura relacionadas con la resistencia a los inhibidores de la entrada

	G 36	I 37	V 38	Q 39	Q 40	N 42	N 43
Enfuvirtida	**D S**	**V**	**A M E**	**R**	**H**	**T**	**D**
Maraviroc	Actividad limitada a pacientes con virus R5						

Mutaciones en el gen de la integrasa relacionadas con resistencia a los inhibidores de la transferencia de cadena de la integrasa

	T 66	E 92	T 97	F 121	E 138	G 140	Y 143	S 147	Q 148	N 155	L 74
Dolutegravir				**Y**	A K	**S** A			**H**		
Elvitegravir	**I** A K	**Q** G	A	**Y**				**G**	H H K	**H**	
Raltegravir		E **92** Q	T **97** A	F **121** **Y**	E 138 A K	G **140** A S	Y **143** **R H C**		Q **148** **H K R**	N **155** **H**	L **74** M

FIGURA 226-46. (*Continuación*)

Los *inhibidores de la entrada del virus* actúan al interferir con la unión de VIH con su receptor o correceptor al interferir con el proceso de fusión (véase antes). El primer fármaco en esta clase autorizado fue *enfuvirtida* (T-20), un inhibidor de la fusión, seguido de *maraviroc* un antagonista de CCR5. Se están llevando a cabo estudios clínicos para diversas moléculas pequeñas adicionales que se unen a los correceptores de VIH-1.

Enfuvirtida es un péptido sintético lineal de 36 aminoácidos con el extremo amino terminal acetilado y con un radical carboxamida en el extremo carboxilo terminal. Está compuesto de residuos de L-aminoácidos naturales que interfieren con la fusión del virus y las membranas celulares al unirse a la región HR1 en la subunidad gp41 de la envoltura de VIH-1. Esta unión interfiere con la interacción entre las espirales, necesaria para aproximar la envoltura viral y la membrana celular durante el proceso de

fusión viral. La enfuvirtida se autorizó en 2003 para el tratamiento de la infección por VIH-1 en combinación con otros antirretrovirales en pacientes que ya habían recibido tratamiento y tenían replicación viral continua a pesar del esquema antirretroviral. La enfuvirtida no tiene actividad contra VIH-2. En las cepas resistentes de VIH muestran cambios en las posiciones de los aminoácidos 36 a 45 de la subunidad gp41. En dos estudios independientes, los pacientes con viremia persistente al tratamiento previo con fármacos de las tres clases disponibles fueron asignados al azar para recibir un régimen individualizado (basado en los tratamientos previos y el perfil de resistencia) con o sin enfuvirtida. El cambio en las concentraciones plasmáticas de RNA de VIH-1 fue cercano a 1 log (−1.53 en comparación con −0.68) en pacientes asignados al azar para recibir enfuvirtida. Entre los inconvenientes de este fármaco están la necesidad de inyección c/12 h, la aparición de reacciones en el sitio de la inyección en casi 100% de los pacientes e incremento en la neumonía bacteriana en pacientes que recibieron enfuvirtida en comparación con el grupo testigo (4.68 en comparación con 0.61 eventos por 100 años-paciente) en los estudios de fase III.

Maraviroc es un antagonista de CCR5 que interfiere en la unión de VIH con su correceptor; se autorizó en el año 2007 para el tratamiento de la infección por VIH en combinación con otros fármacos en pacientes con tratamiento previo, infectados sólo con virus con tropismo para CCR5 con virus resistente a múltiples fármacos. La licencia se amplió en 2009 para incluir pacientes sin tratamiento previo, infectados por el virus R5. Debe realizarse un análisis de tropismo de correceptores si se considera el uso de maraviroc, con el fin de asegurar que los pacientes potenciales portan el virus R5. En estudios de fase III de pacientes con tratamiento previo asignados al azar para recibir tratamiento óptimo más maraviroc o placebo, 61% de los enfermos asignados al azar al grupo de maraviroc lograron concentraciones de RNA de VIH por debajo de 400 copias/mL, en comparación con 28% de los asignados al grupo de placebo. Se ha reportado hepatotoxicidad relacionada con reacción alérgica con el uso de maraviroc. Entre los efectos secundarios más comunes se encuentran mareo por hipotensión postural, tos, fiebre, escalofríos, exantema, mialgias y artralgias y dolor abdominal. Maraviroc es el sustrato de CYP3A y de Pgp y las dosis recomendadas varían en relación con los fármacos tomados en forma simultánea. En combinación con análogos nucleósidos, tipranavir/ritonavir, enfuvirtida, nevirapina o combinaciones de éstos la dosis es de 300 mg c/12 h. En presencia de inhibidores de CYP3A como la mayor parte de los inhibidores de proteasa, la dosis es de 150 mg c/12 h y con inductores de CYP3A, efavirenz, la dosis es de 600 mg c/12 horas.

Los *inhibidores de la integrasa* actúan bloqueando la acción de la integrasa del VIH lo que evita la integración del provirus del VIH en el genoma del hospedador. Estos inhibidores son de los más potentes y seguros entre los fármacos antirretrovirales y a menudo forman parte de los regímenes combinados de inicio. Los tres inhibidores de integrasa autorizados son el raltegravir, elvitegravir y el dolutegravir.

Raltegravir es un inhibidor de la integrasa y es el primero de esta clase en ser aprobado. Actúa al interferir con la unión del complejo de preintegración al DNA hospedador y por ende se le denomina inhibidor de la transferencia de la cadena por la integrasa (INSTI, *integrase strand transfer inhibitor*). Se aprobó en el año 2007 para el tratamiento de la infección con VIH y en combinación con otros fármacos para pacientes que habían recibido tratamiento previo y la aprobación se amplió en 2009 para incluir a los pacientes sin tratamiento previo. Raltegravir exhibe una amplia gama de actividad contra VIH-1 y VIH-2, lo que incluye virus con mutaciones de resistencias múltiples a fármacos de otras clases. Al igual que otros compuestos, la resistencia a raltegravir es consecuencia del acondicionamiento que aparece por la replicación. En dos estudios de fase III, en los cuales se asignaron al azar 436 pacientes con resistencia a tres fármacos antirretrovirales para recibir tratamiento mejorado con raltegravir o para recibir placebo, 76% de los miembros del grupo que recibieron raltegravir lograron concentraciones de RNA de VIH <400 copias/mL en comparación con 41% de los pacientes asignados al grupo que recibió placebo. A diferencia de muchos otros fármacos antirretrovirales, el perfil de efectos secundarios de raltegravir es mínimo con efectos secundarios similares a los percibidos para raltegravir y el grupo testigo.

Elvitegravir es un inhibidor de integrasa que fue autorizado en 2012 como parte de una tableta con dosis fijas combinadas que contiene tenofovir, emtricitabina y cobicistat. El cobicistat actúa en forma similar al ritonavir en dosis bajas para potenciar las concentraciones de elvitegravir al inhibir a la CYP3A, de tal forma que una dosis diaria de esta combinación de fármacos es suficiente. Elvitegravir muestra resistencia cruzada con raltegravir. En dos estudios con asignación al azar y grupo testigo, se encontró que elvitegravir no era inferior al efavirenz en un estudio y tampoco a atazanavir/ritonavir en el otro. Los efectos secundarios más frecuentes con elvitegravir son diarrea, náusea, infecciones de las vías respiratorias altas y cefalea. El cobicistat, que forma parte de la tableta con dosis fija combinada, inhibe la secreción tubular de creatinina, lo que resulta en elevación de la creatinina sérica, por lo que no se recomienda para pacientes con eliminación de creatinina <70 mL/min.

Dolutegravir se autorizó en 2013 para su uso como parte de un régimen de combinación para pacientes que ya tienen tratamiento o que lo reciben por primera vez. La presentación consiste en una píldora de 50 mg que se administra una vez al día en el tratamiento primario y c/12 h en pacientes que ya tenían tratamiento. Los aislados de VIH que han desarrollado resistencia a raltegravir o elvitegravir pueden permanecer sensibles a dolutegravir. Los efectos secundarios principales son insomnio y cefalea. En dos estudios con asignación al azar y grupo testigo se mostró que era superior al efavirenz (n = 833) o al darunavir/ritonavir (n = 484) en combiandción con análogos de nucleótidos y nucleósidos por la tasa baja de interrupción. En un tercer ensayo con 822 pacientes se demostró que no era inferior a raltegravir.

PRINCIPIOS DE TRATAMIENTO

Los principios de tratamiento para la infección por VIH han sido publicados por un panel de expertos del *US Department of Health and Human Services* como un grupo de trabajo de la *NIH Office of AIDS Research Advisory Council*. Tales principios se resumen en el **cuadro 226-23**. Como se hace evidente en estas guías, no ha sido posible la erradicación de la infección por VIH. La única excepción posible a esta condición es un individuo con infección por VIH que recibió un trasplante alógeno de células madre para tratar una leucemia mielógena aguda. El régimen de preparación incluyó quimioterapia citotóxica, radiación corporal total e inmunoglobulinas antitimocitos. Las células del donante eran homocigotas para la mutación CCR5Δ32 (véase antes) y por ello, resistentes a la infección por VIH. A pesar de que el tratamiento con cART se suspendió el día del trasplante, a la fecha el paciente no ha mostrado señales de una infección activa por VIH por más de 8 años.

En las decisiones terapéuticas se debe tomar en consideración el hecho de que es necesario atender una infección crónica que requiere tratamiento diario. El tratamiento temprano es la regla general en las enfermedades infecciosas, pero el tratamiento inmediato de cada individuo infectado con VIH al momento del diagnóstico podría no ser prudente, y en las decisiones de tratamiento se debe considerar el equilibrio entre riesgo y beneficio. Los pacientes que inician tratamiento antirretroviral deben estar dispuestos a comprometerse con éste de por vida y es preciso que comprendan la importancia del cumplimiento con el régimen prescrito. La importancia del cumplimiento se ilustra con la observación de que la interrupción terapéutica se relaciona con aumentos rápidos en la concentración de RNA de VIH, disminución rápida en el recuento de linfocitos T CD4+ y mayor riesgo de progresión clínica. Parece razonable asumir que las complicaciones relacionadas con el tratamiento antirretroviral pueden reducirse con un régimen diseñado para llevar al mínimo la exposición a los fármacos en cuestión, pero todos los esfuerzos para llevar a cabo esto se han asociado, en forma paradójica, con incremento en los sucesos adversos graves en pacientes asignados al azar a grupos de tratamiento intermitente, lo que sugiere que algunos acontecimientos adversos graves "no relacionados con el sida" como infarto miocárdico y apoplejía pueden estar asociados con la replicación del VIH. Así, a menos que existan contraindicaciones por la toxicidad, los pacientes que inician cART deben continuarlo.

A la fecha, las guías del *U.S. Department of Health and Human Services* recomiendan que todos los individuos con infección por VIH se traten con cART. La evidencia que apoya esta sugerencia es muy fuerte en el caso de pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ <350/μL. Hay estudios clínicos en proceso para establecer con mayor precisión el beneficio del inicio de la terapia en pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ >350/μL. Además, sería deseable administrar un ciclo de seis semanas a los individuos no infectados justo después de una exposición a VIH de alto riesgo. La combinación de tenofovir y emtricitabina también está indicada como profilaxia previa a la exposición en individuos con riesgo alto de infección por VIH. Para personas con diag-

CUADRO 226-23 Principios de tratamiento de la infección por VIH

1. La replicación continuada del VIH conduce a una lesión del sistema inmunitario, a la progresión al sida y la activación inmunitaria sistémica.
2. Las concentraciones plasmáticas de RNA del VIH indican la magnitud de la replicación del VIH y la tasa de destrucción de linfocitos T CD4+. Los recuentos de linfocitos T CD4+ indican el grado de competencia del sistema inmunitario en ese momento.
3. El objetivo del tratamiento es la supresión máxima de la replicación viral; entre mayor sea la supresión, menos probabilidad de que aparezcan cuasiespecies con resistencias farmacológicas.
4. Las estrategias terapéuticas más eficaces suponen el inicio simultáneo de combinaciones de antirretrovirales eficaces con los que no hayan sido tratados previamente y que no presenten interacciones con los antirretrovirales que ya ha recibido el paciente.
5. Los antirretrovirales empleados en regímenes combinados deben administrarse según la dosis y el calendario más óptimo.
6. La cantidad de fármacos disponible es limitada. Cualquier decisión sobre el tratamiento antirretroviral repercute en las opciones futuras para el paciente.
7. Las mujeres deben recibir el tratamiento antirretroviral óptimo sin importar su estado de gestación.
8. Los mismos principios se aplican a niños y adultos. El tratamiento de los niños infectados por VIH supone una serie de consideraciones farmacológicas, virológicas e inmunológicas exclusivas.
9. El cumplimiento por parte del paciente constituye un aspecto importante para asegurar el efecto máximo de un régimen determinado. Los regímenes más simples son los más fáciles de cumplir por parte del enfermo.

Fuente: Modificado a partir de *Principles of Therapy of HIV Infection*, USPHS y la Fundación Henry J. Kaiser Family.

CUADRO 226-24 Regímenes combinados iniciales para cualquier paciente que no ha sido tratado independiente de los niveles del RNA del VIH y del recuento de linfocitos T CD4+

I. Con base en inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa:
   Efavirenz + tenofovir + emtricitabina

II. Con base en inhibidores de la proteasa:
   Atazanavir/ritonavir + tenofovir + emtricitabina
   Darunavir/ritonavir + tenofovir + emtricitabina

III. Con base en inhibidores de la integrasa:
   Dolutegravir + tenofovir + emtricitabina
   Raltegravir + tenofovir + emtricitabina

Fuente: *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents*, USPH.

nóstico de una infección oportunista y VIH al mismo tiempo, podría considerarse un retraso de dos a cuatro semanas en el inicio del esquema antirretroviral, periodo en el cual el tratamiento se enfoca en la infección oportunista. Este retraso podría disminuir la gravedad de cualquier síndrome inflamatorio por reconstitución inmunitaria subsiguiente, ya que reduce la carga antigénica de la infección oportunista. Sin embargo, en pacientes con infección avanzada por VIH (CD4+ <50 células/μL), el tratamiento con cART se debe iniciar lo más pronto posible.

Una vez que se toma la decisión de iniciar el tratamiento, el médico debe decidir qué tipo de fármacos utilizará como primer régimen. La elección de los fármacos no sólo influirá sobre la respuesta inmediata al tratamiento, sino que tendrá implicaciones en las opciones de regímenes terapéuticos futuros. El primer régimen suele ser el más eficaz, porque el virus aún no ha desarrollado una resistencia importante. El VIH es capaz de desarrollar resistencia en forma rápida a cualquier fármaco único, por lo que el tratamiento debe ser combinado. Como es posible que los pacientes estén infectados con virus que tienen mutaciones para resistencia farmacológica, se recomienda determinar el genotipo viral antes de iniciar el tratamiento a fin de optimizar la selección de los antirretrovirales. Los regímenes de combinación que se recomiendan en la actualidad al inicio para pacientes que no han sido tratados, se muestran en el **cuadro 226-24**. Otros regímenes que contienen abacavir y rilpivirina pueden resultar adecuados para pacientes con niveles de RNA del VIH <100 000 copias/mL. No está claro en este momento si los individuos que no han sido tratados y que tienen <50 copias/mL del RNA del VIH se beneficiarán con el cART. Luego de instaurar el tratamiento se debe esperar una reducción de 1 log (10 veces) de los valores plasmáticos de RNA del VIH en los primeros uno a dos meses y finalmente una reducción de los valores plasmáticos del RNA del VIH hasta menos de 50 copias/mL en seis meses. En este tiempo se debe elevar el recuento de linfocitos T CD4+ en 100 a 150 células/μL, en forma más marcada durante el primer mes de tratamiento. Luego, debe anticiparse un aumento en el recuento de linfocitos CD4+ de 50 a 100 células por año hasta que las cifras se aproximen a lo normal. Muchos médicos creen que una indicación para modificar el tratamiento sería la falta de consecución de este objetivo, pero otras razones para cambiar el tratamiento son un descenso persistente del recuento de linfocitos T CD4+, un incremento consistente en los niveles de RNA del VIH a >200 copias/mL, deterioro clínico o toxicidad farmacológica **(cuadro 226-25)**. Al igual que sucede con la instauración del tratamiento, su modificación puede tener un impacto duradero sobre las opciones terapéuticas futuras. Cuando se modifica el tratamiento por un fracaso terapéutico (progresión clínica o empeoramiento de los parámetros analíticos), es importante tratar de suministrar un régimen con al menos dos fármacos nuevos. Esta decisión puede ser guiada por pruebas de resistencia (véase más adelante). Cuando la modificación obedece a una toxicidad farmacológica, lo más prudente sería cambiar un solo fármaco. Es posible que la solución a una toxicidad farmacológica sea interrumpir todo el tratamiento durante un tiempo para poder distinguirla de la progresión de la enfermedad. Dicha toxicidad suele empezar a mostrar signos de inversión en una a dos semanas. Antes de modificar un régimen terapéutico por un fracaso farmacológico es muy importante verificar que el paciente ha cumplido el régimen prescrito. Como ocurre al instaurar el tratamiento, cuanto más simple sea éste más fácil le resultará al paciente cumplirlo. Los valores plasmáticos de RNA del VIH y el recuento de linfocitos T CD4+ se deben vigilar cada tres o seis meses durante el tratamiento y con mayor frecuencia si se está considerando una modificación del régimen o inmediatamente después de haberla realizado.

En un intento por encontrar un régimen terapéutico óptimo, puede tratarse de medir la susceptibilidad a los fármacos antirretrovirales mediante la determinación del genotipo o el fenotipo de las cuasiespecies de VIH y el establecimiento de la dosis adecuada mediante la medición de las concentraciones de los fármacos. El genotipo se obtiene mediante la secuenciación del cDNA. Los análisis de fenotipo por lo común miden la actividad enzimática viral en presencia o ausencia de diferentes concentraciones de distintos fármacos y también se ha utilizado para establecer el tropismo con los correceptores.

Estos análisis por lo general detectan cuasiespecies que se presentan con una frecuencia ≥10%. La secuenciación NextGen podría permitir la detección de las cuasiespecies en frecuencias tan bajas como 1%. En general se recomienda que las pruebas de resistencia se utilicen en la selección del tratamiento inicial en situaciones donde el riesgo de transmisión de virus resistente es alta (como en Estados Unidos y Europa) y para decidir la aplicación de los regímenes para pacientes

CUADRO 226-25 Indicaciones para cambiar el tratamiento antirretroviral en los pacientes con infección por VIH[a]

Descenso inferior a 1 log del RNA del VIH en plasma a las 4 semanas de haber iniciado el tratamiento

Importante incremento (definido por un aumento al triple o más) reproducible desde el nadir del valor plasmático del RNA del VIH no atribuible a infecciones concomitantes, vacunas o metodología de la prueba

Cantidad de linfocitos T CD4+ disminuyendo de manera persistente

Deterioro clínico

Efectos adversos

[a] En términos generales, un cambio debe suponer, al menos, la instauración de dos fármacos que puedan ser eficaces en un paciente determinado. Una excepción es el cambio realizado para tratar un efecto tóxico, en cuyo caso lo más razonable es realizar un solo cambio.

Fuente: *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-Infected Adults and Adolescents*, USPHS.

con fracaso terapéutico. Las pruebas de resistencia pueden ser de particular utilidad para diferenciar entre virus resistentes a fármacos y pacientes con falta de apego terapéutico. Por la rápida velocidad a la cual los virus resistentes a fármacos se transforman al tipo silvestre, se recomienda que se realicen pruebas de resistencia en caso de fracaso terapéutico mientras el paciente aún continúa con el régimen terapéutico fallido. Puede emplearse también la medición de las concentraciones séricas del fármaco para ajustar el tratamiento individual. Se emplea el cociente inhibidor, que se define como la concentración sanguínea mínima/IC_{50} del virus del paciente a fin de determinar la idoneidad de la dosificación de un régimen terapéutico determinado. A pesar de los mejores esfuerzos, habrá pacientes con concentraciones altas de replicación viral durante el empleo del mejor tratamiento disponible. Estas personas se beneficiarán por permanecer con el tratamiento antirretroviral, aunque no logre la supresión completa.

Además de los fármacos autorizados descritos anteriormente, se han evaluado numerosos productos experimentales como posibles tratamientos para la infección por el VIH. Se están desarrollando estrategias terapéuticas que interfieren prácticamente en cualquier paso del ciclo de la replicación del virus (fig. 226-3). Asimismo, en la medida que se conoce mejor la función del sistema inmunitario en el control de la replicación viral, se van desarrollando otras estrategias que suelen denominarse "tratamientos de base inmunitaria" que sirven de complemento al tratamiento antiviral. Entre los fármacos antirretrovirales en estudios clínicos iniciales se encuentran otros análogos nucleósidos y nucleótidos, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la fusión, antagonistas de receptores y correceptores e inhibidores de la integrasa así como nuevas estrategias antirretrovirales lo que incluye inhibidores de la maduración y ácidos nucleicos no codificantes. Entre los tratamientos que se valoran en la actualidad y que tienen su base en la inmunidad se encuentran el IFN-α, el trasplante de médula ósea, la transferencia adoptiva de linfocitos modificados de manera genética para que resistan las infecciones o aumenten la inmunidad específica al VIH, la inmunoterapia activa mediante VIH inactivado o sus componentes y las interleucinas 7 y 15.

VIH Y EL PROFESIONAL DE SERVICIOS DE SALUD

El personal de atención a la salud, en especial quienes atienden a un gran número de pacientes infectados con VIH, tienen un riesgo pequeño, pero definido de infectarse como consecuencia de sus actividades profesionales (véase "Transmisión ocupacional del VIH: personal de atención a la salud y de laboratorio y ambiente de atención de la salud", antes en este capítulo). El primer caso de transmisión por VIH de un paciente a un trabajador sanitario se reportó en 1984. Existen informes de transmisión laboral del VIH en la mayoría de los países; como se mencionó antes, el número global de infecciones por VIH entre los trabajadores de la salud que se pueden atribuir a punción o corte se ha estimado en 1 000 casos (rango, 200 a 5 000) por año.

En Estados Unidos, 57 trabajadores de la salud en los que se completaron las investigaciones del caso para el año 2010, tuvieron conversiones serológicas para VIH documentadas después de exposiciones laborales. Las vías de exposición que causaron la infección fueron: 48 percutáneas (punción, lesión cortante); 5 mucocutáneas (mucosas o piel); 2 percutáneas y mucocutáneas, y 2 por vía desconocida. De los 57 profesionales de la salud, 49 se expusieron a sangre infectada con VIH; tres a virus concentrado en el laboratorio; uno a líquido visiblemente sanguinolento, y 4 a un líquido no especificado. Las personas con conversiones serológicas documentadas fueron 19 trabajadores de laboratorio (16 de los cuales eran trabajadores de laboratorio clínico), 24 enfermeras(os), seis médicos, dos técnicos quirúrgicos, un técnico en diálisis, un terapeuta respiratorio, un ayudante, un técnico embalsamador y dos trabajadores de mantenimiento. Además, se han informado al menos 140 casos posibles de infección por VIH adquirida por exposición laboral entre personal de salud en Estados Unidos. Se desconoce el número de estos trabajadores que realmente adquirieron su infección a través de una exposición laboral.

Considerados de manera conjunta, los datos disponibles de varios estudios grandes sugieren que el riesgo de infección por VIH después de la exposición percutánea a sangre contaminada es de cerca de 0.3% y que después de la exposición a una mucosa se aproxima a 0.09%. Aunque se han comprobado casos de transmisión del VIH después de la exposición de piel no intacta, no se ha cuantificado de manera precisa el riesgo promedio de transmisión por esta vía, si bien se estima que es menor que el existente en el caso de la exposición de las mucosas. Tampoco se ha cuantificado el riesgo de transmisión después de ocurrida la exposición a líquidos o tejidos distintos a la sangre infectada por el VIH, pero probablemente es mucho menor que el que se corre al exponerse a ésta. El estudio de seroprevalencia realizado sobre 3 420 cirujanos ortopédicos no reveló caso alguno de posible infección profesional, a pesar de que 75% de ellos trabajaba en un área con una prevalencia relativamente elevada de infección por VIH y 39% se había expuesto a sangre de los pacientes por vía percutánea, habitualmente mediante un pinchazo accidental con la aguja de sutura; por consiguiente, es muy probable que el riesgo de infección por las agujas de sutura sea bastante menor que el de las agujas de extracción de sangre.

La mayor parte de los casos de seroconversión en profesionales de la salud son por pinchazos con agujas contaminadas. Analizando las circunstancias en las que ocurren los pinchazos con aguja, es evidente que si se respetaran las normas recomendadas para manipular los objetos punzantes, se reduciría de forma importante este tipo de accidentes. En este sentido, en uno de los estudios se comprobó que 27% de los pinchazos con agujas era la consecuencia de manipulaciones inadecuadas al desechar la aguja (en más de la mitad de las ocasiones, los pinchazos se produjeron al reintroducir la aguja en su capuchón); 23% ocurrió al tratar de canular una vía intravenosa; 22% durante la extracción de sangre; 16% se asoció con inyecciones intramusculares o subcutáneas y 12% con goteos intravenosos.

Los médicos deben considerar la posible exposición ocupacional a VIH en la atención de urgencias para asegurar el tratamiento oportuno después de la exposición y la posible administración de profilaxia antirretroviral después de la exposición (PEP, *postexposure prophylaxis*). Las recomendaciones relativas a la profilaxia posterior a la exposición deben tener en cuenta que el riesgo de transmisión del VIH tras una exposición profesional está determinado por diversas circunstancias. En este sentido se han asociado varios factores que aumentan el riesgo de transmisión laboral de la infección por VIH: la profundidad de la lesión, presencia de sangre visible en el instrumental que produjo la exposición, la lesión con un dispositivo que ha estado dentro de una vena o una arteria del paciente que actúa como foco, la enfermedad terminal en el paciente que actúa de foco y la falta de tratamiento antirretroviral después de la exposición en el profesional sanitario. Otra consideración importante cuando se valora el empleo de PEP en trabajadores sanitarios incluye embarazo, sospechado o confirmado, o alimentación al seno materno, la posibilidad de exposición a virus resistentes a fármacos y los efectos tóxicos del régimen PEP. Independientemente de la decisión de usar PEP, la herida debe limpiarse de inmediato y tratarse con un antiséptico. Si se toma la decisión de ofrecer una profilaxia posterior a la exposición, las normas del Servicio de Salud Pública, de Estados Unidos recomiendan: 1) una combinación de dos análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa por cuatro semanas para las exposiciones habituales o 2) una combinación de dos análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa más un inhibidor de la proteasa por cuatro semanas para las exposiciones de alto riesgo o las exposiciones complicadas, aunque la mayoría de los médicos administra el último régimen en todos los casos en los que se decide aplicar un tratamiento. Se cuenta con guías detalladas del *Updated U.S. Public Health Services Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis* (CDC, 2005). El reporte hace énfasis en la importancia del apego terapéutico a PEP cuando esté indicado; la vigilancia de los trabajadores expuestos para mejorar el apego terapéutico a profilaxia después de exposición, vigilancia de efectos adversos (lo que incluye la seroconversión) y la consulta con un experto para el tratamiento de las exposiciones.

Para la consulta del tratamiento de exposiciones ocupacionales a VIH y a otros patógenos transmisibles por sangre, el médico que da tratamiento al individuo con exposición puede llamar a la *National Clinicians' Post-Exposure Prophylaxis Hotline* (PEPline) al 888-448-4911. Este servicio se encuentra disponible las 24 h del día, sin costo (en Internet se encuentra información disponible en www.nccc.ucsf.edu). El apoyo de PEPline es de particular utilidad en situaciones difíciles, por ejemplo, cuando se sospechen cepas del virus de inmunodeficiencia humana resistente a múltiples fármacos o se sospeche que la persona está embarazada.

El profesional de la salud puede reducir al mínimo el riesgo de infección profesional por el VIH siguiendo las normas de los CDC de julio de 1991: observar las precauciones universales, evitar el tratamiento directo del paciente si el profesional sufre lesiones exudativas o una dermatitis supurante y desinfectar y esterilizar los aparatos reutilizables que se emplean en las técnicas con penetración corporal. La premisa fundamental de las precauciones universales consiste en manipular cualquier muestra

como si procediera de un sujeto infectado por un patógeno transmitido por la sangre. En este sentido es necesario introducir todas las muestras en una doble bolsa, utilizar guantes para extraer la sangre y desinfectar inmediatamente con cloro de uso doméstico cualquier derrame que pudiera ocurrir.

Para ilustrar adecuadamente este riesgo pequeño, pero real, para el trabajador sanitario, conviene recordar que cada año mueren casi 200 profesionales sanitarios como consecuencia de una hepatitis B adquirida durante el desarrollo de su profesión. En este caso, la tragedia es que gran parte de estas infecciones o muertes por hepatitis B podría haberse evitado con una aplicación más amplia de la vacuna contra dicho trastorno. El riesgo de sufrir esta enfermedad después del pinchazo con una aguja procedente de un paciente con positividad para el antígeno es muy superior al riesgo de infección por el VIH (véase antes "Transmisión"). Existen numerosos ejemplos de lesiones por pinchazo con aguja en los que el paciente mostraba positividad tanto para la hepatitis B como para el VIH y el profesional sanitario sólo sufrió la infección por el virus de la hepatitis B. Por tal motivo, considerando la elevada prevalencia de hepatitis B entre los enfermos con infección por el VIH, se recomienda a todos los profesionales de la salud que atienden pacientes con infección por VIH que se vacunen contra la hepatitis B.

La tuberculosis es otra infección frecuente en los individuos con infección por VIH que puede transmitirse al profesional sanitario. Por tal motivo, todos los profesionales sanitarios deben conocer su reactividad al PPD, que debe revisarse anualmente, y recibir isoniazida por seis meses si la prueba cutánea es positiva. Además, todos los pacientes en los que se sospeche una tuberculosis deben someterse a aislamiento respiratorio en espera de los resultados del estudio diagnóstico. La tuberculosis se ha convertido en un problema de creciente importancia para los profesionales sanitarios como consecuencia de la aparición de microorganismos resistentes en África a la medicación, sobre todo en los profesionales sanitarios con infección previa por el VIH.

Otro de los problemas más temidos que puede ocurrir en la relación entre los profesionales sanitarios y los enfermos es la transmisión del VIH desde el profesional sanitario infectado a sus pacientes. Este aspecto se aborda bajo el epígrafe "Transmisión ocupacional del VIH: personal de atención a la salud y de laboratorio y ambiente de atención de la salud" antes en este capítulo. En teoría, las mismas medidas de precaución universales que se utilizan para proteger al profesional sanitario del paciente infectado por el VIH también lo harán a la inversa.

UNA VACUNA PREVENTIVA PARA LA INFECCIÓN POR VIH

Dado que es sumamente difícil cambiar la conducta humana, en especial la conducta sexual, una modalidad decisiva para la prevención de la diseminación de la infección por VIH es el desarrollo de vacunas seguras y eficaces. Desde el punto de vista histórico, las vacunas han proporcionado un método seguro, rentable y eficiente para prevenir la enfermedad, incapacidad y muerte por enfermedades infecciosas. Las vacunas exitosas se basan, en su mayor parte, en la suposición de que el cuerpo puede desencadenar una respuesta inmunitaria adecuada al microbio o virus en cuestión durante una infección natural y que la vacuna simula la respuesta natural a dicha infección. Incluso con enfermedades graves como viruela, poliomielitis, sarampión y gripe (influenza), entre otras, el cuerpo en la mayor parte de los casos elimina el agente infeccioso y proporciona protección contra futuras exposiciones. Por desgracia, éste no es el caso con las infecciones por VIH porque la respuesta inmunitaria natural a la infección por VIH es incapaz de eliminar el virus del cuerpo y los casos de sobreinfección son frecuentes. Algunos de los factores que contribuyen a la naturaleza problemática del desarrollo de la vacuna preventiva para VIH son la gran mutabilidad del virus, el hecho de que la infección puede transmitirse por virus asociados o no con células, el hecho de que el provirus del VIH se integra a sí mismo en el genoma de la célula blanco y puede permanecer en forma latente y no expuesta al sistema inmunitario, la necesidad de desarrollar inmunidad eficaz en las mucosas y el hecho de que es difícil establecer la correlación precisa de la inmunidad protectora para la infección por VIH. Una fracción del porcentaje de individuos infectados con el VIH son "controladores de élite" ya que mantienen niveles notablemente bajos o indetectables de viremia en ausencia de cART, y se ha comunicado que algunos individuos que se han expuesto en varias ocasiones al VIH no se infectan; estos hechos sugieren que existen elementos de la respuesta inmunitaria específica contra VIH que tienen la posibilidad de ser protectores. Los intentos iniciales de desarrollar una vacuna con la proteína de la envoltura gp120 se dirigieron a inducir anticuerpos neutralizantes en seres humanos resultaron infructuosos debido a que los antisueros producidos no neutralizan las cepas de VIH cultivadas y sometidas a pruebas en células mononucleares de sangre periférica. En este sentido se están llevando a cabo dos estudios de fase 3 en Estados Unidos y Tailandia utilizando proteína gp120 soluble y la vacuna no protegió a voluntarios humanos en la infección por VIH. En fecha reciente se probó una vacuna que utiliza un cebador de poxvirus como vector que expresa varias proteínas virales seguida por un refuerzo con proteína de la envoltura en un estudio con 16 000 personas (RV144) realizado en Tailandia entre heterosexuales con prevalencia baja, en su mayoría. La vacuna produjo la primera señal positiva, aunque muy modesta, publicada para estudios de vacunas contra VIH, mostró una protección de 31% contra la adquisición de la infección. Es cierto que este resultado no es suficiente justificación para el uso clínico de la vacuna, pero es un primer paso importante en dirección al desarrollo de una vacuna segura y eficaz contra la infección por VIH. El siguiente paso importante es determinar la(s) correlación(es) de la inmunidad que brindó la protección modesta contra la infección. Los estudios de seguimiento de RV144 indican que las respuestas de anticuerpos débiles o no neutralizantes contra ciertos epitopos constantes en la que de otra manera es una región altamente variable de la región V1-V2 de la envoltura del VIH se asocian con un grado modesto de protección observado en este estudio clínico. Se están planificando más estudios para mejorar los resultados de RV144 mediante varios enfoques, que incluyen aumento en el número de potenciaciones de la vacuna con la proteína de la envoltura.

Un área de investigación de vacunas para el VIH que se está trabajando es un intento para inducir anticuerpos ampliamente neutralizantes a través del desarrollo como inmunógenos para vacunación, de ciertos epitopos de la proteína de la envoltura del VIH, que por lo común son blanco de los anticuerpos ampliamente nuetralizantes que se producen en forma natural durante la infección por el VIH. Es interesante notar que sólo 20% de los individuos infectados con VIH desarrolla este tipo de anticuerpos y lo hacen sólo después de dos a tres años de una infección en curso. En el momento en que estos anticuerpos aparecen, pueden neutralizar un rango amplio de aislados primarios del VIH, pero parecen ser ineficaces contra el virus autólogo del sujeto infectado. Un análisis cuidadoso permitió conocer que esta clase de anticuerpos muestran un alto grado de mutaciones somáticas que se acumulan con el tiempo y que son las responsables de la maduración de su afinidad y amplia capacidad neutralizante. El objetivo de los esfuerzos actuales es el desarrollo de epitopos de la envoltura del VIH con la conformación correcta para que, cuando se utilicen como inmunógenos, la respuesta inmunitaria de un individuo no infectado se oriente hacia la producción de estos anticuerpos ampliamente neutralizantes en un rango de tiempo razonable a través de varias inmunizaciones. Aún no se determina si este enfoque es factible.

PREVENCIÓN

La educación, asesoramiento y modificaciones conductuales son las bases de la estrategia para la prevención de la infección por VIH. Un problema importante en Estados Unidos y en cualquier otra parte es que muchas infecciones son transmitidas por individuos que no saben que están infectados. En Estados Unidos, se calcula que de los 1.1 millones de personas que están infectados con VIH, 16 a 18% desconocen su estado y casi 49% de todas las infecciones nuevas se transmiten dichos pacientes. En este sentido, los CDC recomendaron en fechas recientes que la prueba de VIH sea parte habitual de la atención médica y que todos los individuos entre 13 y 64 años de edad sean informados de la prueba y se sometan a la misma sin la necesidad de un consentimiento informado. El individuo podría rechazar la prueba, pero si no lo hace, la prueba debe realizarse en forma sistemática. Además de identificar a individuos que podrían beneficiarse del tratamiento antirretroviral, la información recolectada con este método podría servir como la base para los programas de modificación de la conducta, tanto para individuos infectados que desconocen su estado de VIH y que pueden infectar a otros, como para individuos no infectados que llevan a cabo conductas de alto riesgo. El "sexo más seguro" es el método más eficaz para que las personas sexualmente activas no infectadas eviten contraer la infección y para que las infectadas eviten su diseminación.

El único método definitivo para prevenir la transmisión sexual es la abstinencia de la relación sexual. Sin embargo, esto no es factible y, por ello, se recomiendan diversas prácticas relativamente seguras que reducen en forma considerable la posibilidad de contagio de la infección por VIH. Las parejas con una relación sexual monógama que quieran confirmar la seguridad de la misma deben efectuar la prueba de los anticuerpos anti-VIH. Si ambos son negativos debe comprenderse que cualquier desvia-

ción de la relación monógama, por cualquiera de los miembros de la pareja, aumenta el riesgo para ambos; por consiguiente, es necesario realizar una discusión abierta sobre la importancia de la sinceridad en este tipo de relación. Cuando se desconoce el estado VIH de uno de los miembros de la pareja o cuando uno de sus miembros es positivo, se puede recurrir a diversas opciones. El uso de preservativos reduce de manera considerable el riesgo de transmisión; se debe recordar que éstos no son eficaces en 100% de los casos para prevenir la transmisión de la infección del VIH y que cuando se utilizan con fines anticonceptivos muestran un porcentaje de fracaso de casi 10%. La mayor parte de los fracasos de los preservativos se debe a la rotura o a su utilización inadecuada, como es el no emplearlos durante todo el acto sexual. Se prefieren los preservativos que son de látex porque se ha demostrado que el virus se escapa de los preservativos de piel natural. Nunca se deben utilizar geles derivados de la vaselina para lubricar el preservativo, porque aumentan el riesgo de que éste se rompa. Algunos varones que tienen relaciones sexuales con varones practican la felación como una "actividad de bajo riesgo" en comparación con el coito anal. Se debe recordar que la felación receptiva no constituye una práctica sexual segura y que existe documentación clara de transmisión del VIH en ocasiones en las que el único acto sexual realizado era la felación receptiva (véase antes "Transmisión"). Se ha mostrado que los microbicidas tópicos a base de geles que contienen fármacos antirretrovirales son eficaces para prevenir la infección por el VIH en mujeres que participan en el coito vaginal. Sin embargo se presenta un grado considerable de variación en la eficacia relacionado con la permanencia de los participantes al uso de la intervención. En general, se considera que los microbicidas pueden ser realmente eficaces; sin embargo, el cumplimiento de la indicación es un obstáculo para lograr una eficacia mayor. La profilaxia preventiva (PreP) por medio del uso de fármacos antirretrovirales orales de uso diario en varones no infectados que tienen relaciones sexuales con varones y mujeres transgénero ha mostrado una alta eficacia en evitar la adquisición de la infección (>90%) si los individuos se apegan en forma estricta al régimen. Sin embargo, se ha probado que el cumplimiento de esta estrategia es un problema para maximizar su eficacia.

La circuncisión de varones adultos ha reducido 50 a 65% la infección por VIH en estos sujetos. De manera clara este enfoque tiene un potencial considerable como estrategia de prevención de la infección por VIH y en la actualidad se está tratando de implementar sobre todo en países en desarrollo, como un componente de la prevención del VIH. El método más eficaz para prevenir el contagio de la infección por el VIH en los adictos a drogas por vía parenteral consiste en abandonar el hábito. Por desgracia, es extraordinariamente difícil lograr este objetivo a menos que el paciente se incorpore a un programa de tratamiento. Para aquellos que no puedan o no quieran participar en un programa de este tipo y continúen inyectándose droga, la siguiente opción para evitar el contagio de la infección consiste en no compartir las jeringas ni ningún tipo de utensilios. Sin embargo, los factores sociales y culturales que facilitan el uso compartido de los utensilios son complejos y difíciles de evitar. Además, el suministro de jeringas y agujas puede ser escaso. En tales circunstancias, todos los instrumentos deben limpiarse después de su utilización con una solución viricida como hipoclorito sódico no diluido (blanqueador de uso doméstico). Los programas de intercambio gratuito de jeringas y agujas disminuyen la transmisión del VIH sin aumentar el consumo de drogas por vía parenteral. Es importante realizar la prueba del VIH entre todos los consumidores de drogas y asesorarlos para evitar la transmisión del virus a sus parejas sexuales. Entre los usuarios de drogas intravenosas, el uso de PreP oral también es eficaz para prevenir la infección por VIH. La prevención de la transmisión por sangre o hemoderivados y la prevención de la transmisión madre-hijo se revisa antes en "Transmisión".

SECCIÓN 15 INFECCIONES POR RNA VIRUS

227 Gastroenteritis viral

Umesh D. Parashar, Roger I. Glass

La gastroenteritis infecciosa aguda es una enfermedad frecuente que afecta a personas de cualquier edad en todo el mundo. Constituye la causa principal de muerte de niños en los países pobres y se estima que propicia 0.7 millones de fallecimientos cada año, así como 10 a 12% de todas las hospitalizaciones en población pediátrica en los países industrializados, incluido Estados Unidos. Las personas de edad avanzada, en particular los que tienen padecimientos debilitantes, están en riesgo de sufrir complicaciones graves y morir por gastroenteritis aguda. El trastorno en cuestión rara vez causa la muerte en adultos jóvenes sanos, pero resulta en importantísimos gastos médicos y costos sociales, incluido el tiempo de ausentismo laboral.

Se han identificado algunos virus entéricos como agentes causales importantes en la gastroenteritis infecciosa aguda **(cuadro 227-1, fig. 227-1)**. Si bien casi todos los casos de gastroenteritis viral se deben a RNA virus, en este capítulo se incluyen los DNA virus involucrados (p. ej., adenovirus tipos 40 y 41). El cuadro clínico que originan se caracteriza por vómito, diarrea o ambos, de comienzo agudo, que pueden acompañarse de fiebre, náusea, cólicos abdominales, anorexia y malestar general. Como se señala en el **cuadro 227-2**, algunas características de la gastroenteritis viral permiten diferenciarla de la causada por bacterias. Sin embargo, la sola diferenciación basada en parámetros clínicos y epidemiológicos suele ser difícil y a menudo se necesitan métodos de laboratorio para confirmar el diagnóstico.

CALICIVIRUS HUMANOS

Etiología El virus de Norwalk es la cepa prototípica de un grupo de virus sin cubierta, pequeños (27 a 40 nm), redondos o icosaédricos con características relativamente amorfas en su superficie, al observarlos en el microscopio electrónico. Su clasificación ha sido difícil puesto que no se han adaptado para crecer en un cultivo celular y no existen modelos animales. La clonación y la diferenciación moleculares han demostrado que su genoma es una sola hebra positiva de RNA de ~7.5 kb de longitud y que poseen una sola proteína propia del virión (como la de los calicivirus típicos), con una masa molecular de 60 kDa. Debido a tales características moleculares, hoy día se clasifica a los virus en dos géneros que pertenecen a la familia Caliciviridae: los *norovirus* y los *sapovirus* (que habían recibido los nombres de virus similares a los de Norwalk y de Sapporo, respectivamente).

Epidemiología Las infecciones por los calicivirus de Norwalk humanos y otros similares son frecuentes y muchos adultos tienen anticuerpos contra ellos. Los anticuerpos surgen a edades más tempranas en los países en desarrollo (perfil compatible con el supuesto mecanismo de transmisión por vía fecal-oral de los virus). Las infecciones se producen durante todo el año, aunque en climas templados se ha observado un incremento neto en los meses de frío. Los norovirus podrían ser los agentes infecciosos más comunes de la gastroenteritis benigna en la comunidad y afectan a todos los grupos de edad, en tanto que los sapovirus la originan de manera predominante en los niños. Los norovirus son también una de las causas de la diarrea de los viajeros y se han observado brotes en el personal militar destacado en diversas zonas del mundo. Los escasos datos disponibles indican que norovirus también pudiera ser el segundo microorganismo causal más frecuente (después del rotavirus) en niños de corta edad y la causa más común entre los de mayor edad y los adultos. En Estados Unidos, al descender la frecuencia de infecciones graves por rotavirus gracias a la implementación de las vacunas, los norovirus se han convertido en la causa principal de gastroenteritis atendida por un médico en niños pequeños. Se ha identificado también a los norovirus como la causa principal de epidemias de gastroenteritis en el mundo. En Estados Unidos, dan cuenta de >90% de los brotes de gastroenteritis no bacteriana.

CUADRO 227-1 Causas virales de gastroenteritis en seres humanos

Virus	Familia	Genoma	Principal grupo de edad en riesgo	Gravedad clínica	Pruebas de detección
Rotavirus del grupo A	Reoviridae	RNA segmentado bicatenario	Niños <5 años de edad	+ + +	EM, EIA (comercial), PAGE, RT-PCR
Norovirus	Caliciviridae	RNA monocatenario, con transcripción positiva	Todas las edades	+ +	EM, RT-PCR
Sapovirus	Caliciviridae	RNA monocatenario, con transcripción positiva	Niños <5 años de edad	+	EM, RT-PCR
Astrovirus	Astroviridae	RNA monocatenario, con transcripción positiva	Niños <5 años de edad	+	EM, EIA, RT-PCR
Adenovirus (tipos 40 y 41)	Adenoviridae	DNA bicatenario	Niños <5 años de edad	+/+ +	EM, EIA (comercial), PCR

Abreviaturas: EIA, enzimoinmunoanálisis; EM, microscopia electrónica; PAGE, electroforesis en gel de poliacrilamida; RT-PCR, PCR de transcriptasa inversa.

Los virus se transmiten de manera predominante por la vía fecal-oral, pero esto también ocurre a través del vómito. Un inóculo con muy escasos virus puede causar infección, razón por la cual la transmisión puede producirse por aerosoles, por contacto con objetos contaminados y también por contacto directo de una persona con otra. La expulsión de virus y la infectividad alcanzan su nivel máximo en la fase aguda de la enfermedad, pero los estudios en voluntarios inoculados con virus de Norwalk indicaron que el antígeno viral puede ser diseminado por personas infectadas pero asintomáticas y también por individuos sintomáticos antes de manifestar los síntomas e incluso en un lapso de dos semanas después de la curación de la enfermedad. En individuos con inmunodepresión la eliminación viral suele ser prolongada.

Patogenia No se han identificado los sitios y los receptores celulares exactos en que se fijan las partículas virales. Los datos sugieren que los carbohidratos semejantes a los antígenos de grupos histosanguíneos humanos y que aparecen en el epitelio gastroduodenal de personas con el fenotipo secretor pueden actuar como ligandos para que se fije el virus de Norwalk. Estudios adicionales deben dilucidar en mayor detalle las interacciones entre norovirus y carbohidratos, incluidas las posibles variaciones específicas de cada cepa. Después de la infección de los voluntarios, surgieron lesiones reversibles en la porción superior del yeyuno, con ensanchamiento y aplanamiento de las vellosidades, acortamiento de las microvellosidades, vacuolación del epitelio de superficie, hiperplasia de las criptas e infiltración de la lámina propia por polimorfonucleares y linfocitos. La lesión persiste, como mínimo, durante cuatro días después de la desaparición de los síntomas y conlleva malabsorción de carbohidratos y grasas y una menor cantidad de las enzimas en el borde en cepillo. La actividad de adenilatociclasa no se altera. En el estómago o en el colon no se identifican cambios histopatológicos, pero hay retraso en la función motora gástrica y, según se piensa, tal alteración contribuye a la náusea y el vómito que son típicos de la enfermedad.

Manifestaciones clínicas La gastroenteritis causada por los calicivirus de Norwalk humanos y especies afines comienza de forma repentina, después de un periodo de incubación promedio de 24 h (límites, 12 a 72 h). El cuadro clínico por lo común dura de 12 a 60 h y se caracteriza por uno o más de los síntomas siguientes: náusea, vómito, cólicos abdominales y diarrea. El vómito es más prevalente en niños, en tanto que una proporción mayor de los adultos mostrará diarrea. Los síntomas de índole general son frecuentes e incluyen cefalalgia, fiebre, escalofríos y mialgia. De forma característica, hay diarrea con excrementos blandos y acuosos, sin sangre, moco ni leucocitos. Por lo regular, el recuento leucocítico es normal; en raras ocasiones se observa leucocitosis con linfopenia relativa. La muerte es una culminación poco frecuente y suele ser consecuencia de una deshidratación intensa en personas vulnerables (p. ej., personas de edad avanzada con trastornos clínicos debilitantes).

Inmunidad Cerca de 50% de las personas que fueron inoculadas con virus de Norwalk enfermaron y adquirieron inmunidad a breve plazo contra la cepa infectante. La inmunidad a dicho tipo de virus al parecer guarda una relación inversa con la concentración de anticuerpos, es decir, son más susceptibles a la enfermedad las personas con cuantificaciones más altas de anticuerpos preexistentes contra el virus de Norwalk. La observación en cuestión sugiere que algunas personas tienen una predisposición genética a mostrarla. Datos recientes indican que fenotipos específicos ABO, Lewis y grupo sanguíneo secretor podrían influir en la predisposición a la infección por el virus de Norwalk.

Diagnóstico Las técnicas de clonación y secuenciación del genoma de los calicivirus de Norwalk humanos y de otro tipo han permitido la creación de análisis basados en la PCR para detectar el virus en las heces y el material de vómito. Se han utilizado partículas viriformes producidas por expresión de las proteínas de la cápside en un vector baculoviral obtenido por bioingeniería para crear EIA con el fin de detectar el virus en las heces o la respuesta serológica al antígeno viral específico. Estas técnicas diagnósticas nuevas son mucho más susceptibles que los anteriores métodos de detección, como la microscopia electrónica, la inmunoelectromicroscopia y los enzimoinmunoanálisis basados en reactivos derivados de seres humanos. Sin embargo, no hay una sola técnica que detecte a todos los calicivirus del ser humano, situación propiciada por su gran diversidad genética y antigénica. Además, los procedimientos aún son lentos y difíciles y se efectúan más bien en laboratorios de investigación, aunque están siendo adoptados con frecuencia creciente en laboratorios de salud extrahospitalarios para la detección sistemática de muestras en excrementos de personas afectadas en brotes de gastroenteritis. Los equipos de EIA comerciales cuentan con susceptibilidad y utilidad limitadas en la práctica clínica y encuentran su aplicación más importante en los brotes, en los cuales se someten a prueba muchas muestras y sólo unas cuantas deben ser positivas para identificar al norovirus como causa.

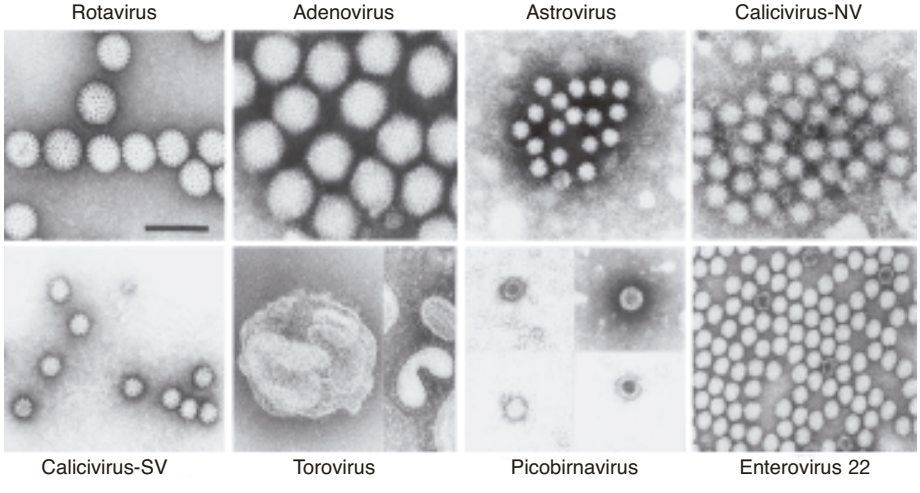


FIGURA 227-1. Virus de la gastroenteritis. NV, norovirus; SV, sapovirus.

CUADRO 227-2 Características de la gastroenteritis causada por agentes virales y bacterianos

Signo	Gastroenteritis viral	Gastroenteritis bacteriana
Entorno	Su incidencia es similar tanto en países en desarrollo como en los desarrollados	Es más frecuente en entornos con poca higiene y sanidad deficiente
Dosis infecciosa	Es pequeña la dosis (10-100 partículas virales) en el caso de casi todos los agentes	La dosis infectante es grande (>10^5 bacterias) en el caso de *Escherichia coli*, *Salmonella* y *Vibrio*; es de mediano nivel (10^2-10^5 bacterias) en el caso de *Campylobacter jejuni* y es pequeña (10-100 bacterias) cuando es *Shigella*
Estación del año	En climas templados, hay predominio de casi todos los virus en el invierno; en regiones tropicales aparecen durante todo el año	Más frecuente en el verano o los meses lluviosos, en particular en países en desarrollo con una gran incidencia de enfermedad
Periodo de incubación	Uno a tres días, en el caso de casi todos los agentes y puede ser más breve en el caso de los norovirus	Uno a siete días respecto de los agentes comunes (p. ej., *Campylobacter, E. coli, Shigella, Salmonella*); unas cuantas horas en el caso de bacterias que producen toxinas preformadas (p. ej., *Staphylococcus aureus, Bacillus cereus*)
Reservorio	De manera predominante seres humanos	Según la especie, hay reservorios humanos (p. ej., *Shigella* y *Salmonella*) y animales (p. ej., *Campylobacter, Salmonella y E. coli*) y agua (p. ej., *Vibrio*)
Fiebre	Es común con los rotavirus y los norovirus y poco frecuente con otros agentes	Es frecuente en el caso de agentes que originan diarrea por inflamación (p. ej., *Salmonella, Shigella*)
Vómito	Signo notable y quizá sea el único que surge al principio, en particular en niños	Son comunes en el caso de bacterias que producen toxinas preformadas; menos notables en casos de diarrea por otros agentes infecciosos
Diarrea	Signo habitual; en casi todos los casos no es sanguinolenta	Notable y a menudo sanguinolenta en el caso de microorganismos que generan diarrea de origen inflamatorio
Duración	Uno a tres días con los norovirus y sapovirus; dos a ocho días en el caso de otros virus	Uno a dos días en lo que toca a bacterias que producen toxinas preformadas; dos a ocho días en el caso de las demás bacterias
Diagnóstico	El diagnóstico suele ser de exclusión en la práctica clínica. Se cuenta con enzimoinmunoanálisis comerciales para detectar rotavirus y adenovirus, pero la identificación de otros agentes se efectúa más bien en laboratorios de investigación y de salud pública	Es útil el estudio de las heces en busca de leucocitos y sangre para el diagnóstico diferencial. Por medio del cultivo de muestras de heces, a veces en medios especiales, se pueden identificar algunos agentes patógenos. Las técnicas moleculares son útiles como instrumentos epidemiológicos, pero no son de uso común en la mayor parte de los laboratorios
Tratamiento	Medidas de apoyo para conservar la hidratación y la nutrición adecuadas. Están contraindicados los antimicrobianos y los fármacos contra la motilidad	La hidratación como tratamiento de apoyo es adecuada en casi todos los enfermos. Se recomienda usar antimicrobianos en pacientes con disentería causada por *Shigella o Vibrio cholerae* y en algunos pacientes con colitis por *Clostridium difficile*

TRATAMIENTO INFECCIONES POR VIRUS NORWALK Y CALICIVIRUS HUMANOS RELACIONADOS

La enfermedad es autolimitada y el tratamiento para rehidratación oral suele ser adecuada. Si se presenta deshidratación intensa, existe indicación para proporcionar medidas terapéuticas con soluciones intravenosas (IV). No se dispone de tratamiento antiviral específico.

Profilaxia La prevención contra las epidemias depende de medidas específicas para cada situación, como el control de la contaminación de los alimentos y el agua, el retiro de personas enfermas de las actividades para manejo de alimentos y la reducción de la diseminación entre personas mediante una higiene personal adecuada y la desinfección de los fómites. La función de la inmunoprofilaxia no está bien definida, dada la carencia a largo plazo de inmunidad que derive de la enfermedad natural; no obstante, se está intentando la obtención de vacunas contra los norovirus. En un estudio clínico se descubrió que la vacuna con una partícula de norovirus similar protege contra la agresión viral homóloga.

ROTAVIRUS

Etiología Los rotavirus son miembros de la familia Reoviridae. Su genoma consiste en 11 segmentos de RNA bicatenario incluidos dentro de una cápside de 75 nm de diámetro, icosaédrica, sin cubierta y con tres capas. La proteína 6 viral (VP6), la principal proteína estructural, es el elemento que se intenta definir por medio de inmunoanálisis comerciales y es la que rige la especificidad grupal de los rotavirus. Se conocen siete grupos importantes de rotavirus (A a G); la enfermedad de los seres humanos es originada sobre todo por miembros del grupo A y, en menor proporción, por elementos de los grupos B y C. Dos proteínas de la porción exterior de la cápside, VP7 (proteína G) y VP4 (proteína P), son las que rigen la especificidad de serotipo, las cuales inducen la aparición de anticuerpos neutralizantes y las que sientan las bases de la clasificación binaria de los rotavirus (tipos G y P). El genoma segmentado de los rotavirus permite su redisposición genética (es decir, el intercambio de segmentos de genoma entre virus) durante la infección por otras entidades patológicas, propiedad que quizá intervenga en la evolución de los virus y que se ha utilizado para la creación de vacunas reordenadas basadas en rotavirus animales y humanos.

Epidemiología En todo el mundo, casi todos los niños sufren la infección por rotavirus entre los tres y los cinco años de edad. Las infecciones de los recién nacidos son frecuentes, pero a menudo asintomáticas o leves, tal vez porque persiste la protección generada por los anticuerpos provenientes de la madre o transmitidos en la leche materna. Comparada a la infección por rotavirus en los países desarrollados, en los países pobres esta misma infección se observa en personas mucho más jóvenes, es menos estacional y suele ser producida por cepas raras de rotavirus. Además, puesto que el acceso al tratamiento con hidratación es insuficiente, el rotavirus constituye una de las causas principales de muerte por diarrea entre niños en los países pobres, alcanzando la mayor mortalidad entre niños del África subsahariana y sureste de Asia (fig. 227-2).

Cuando la primera infección ocurre después de los 90 días de vida, suele ser sintomática y la incidencia de la enfermedad alcanza su punto máximo en niños de cuatro a 23 meses de edad. Son frecuentes las reinfecciones, pero la intensidad del cuadro clínico disminuye con cada repetición de éste. Por tanto, las infecciones graves por rotavirus son menos frecuentes en niños mayores y adultos que en niños pequeños. Aunque tales partículas pueden causar un cuadro clínico en los padres y los cuidadores de niños con diarrea por rotavirus, en personas inmunodeprimidas, viajeros y sujetos de edad avanzada habrá que incluir tal posibilidad en el diagnóstico diferencial de las gastroenteritis de los adultos.

En regiones tropicales, la enfermedad por rotavirus ocurre durante todo el año con valores máximos estacionales menos pronunciados que en zonas templadas, donde la enfermedad por este virus se presenta de forma predominante durante los meses más frescos de otoño e invierno. Antes de la introducción de la vacuna contra rotavirus en Estados Unidos, la temporada de este virus cada año comenzaba en el suroeste durante el otoño y el invierno temprano (octubre a diciembre) y migraba a través del continente para alcanzar un máximo en el noreste durante el final del invierno y la primavera (marzo a mayo). Las causas de este tipo característico no son claras, pero un estudio reciente sugiere una correlación con las diferencias en cuanto a las tasas de natalidad en cada estado, lo cual podría influir sobre la velocidad con la cual se acumula una tasa crítica de recién nacidos y lactantes susceptibles tras cada temporada de rotavirus. Una vez que se implementó la vacunación sistemática de lactantes estadounidenses contra rotavirus en el año 2006, se alteró de manera dramática el patrón

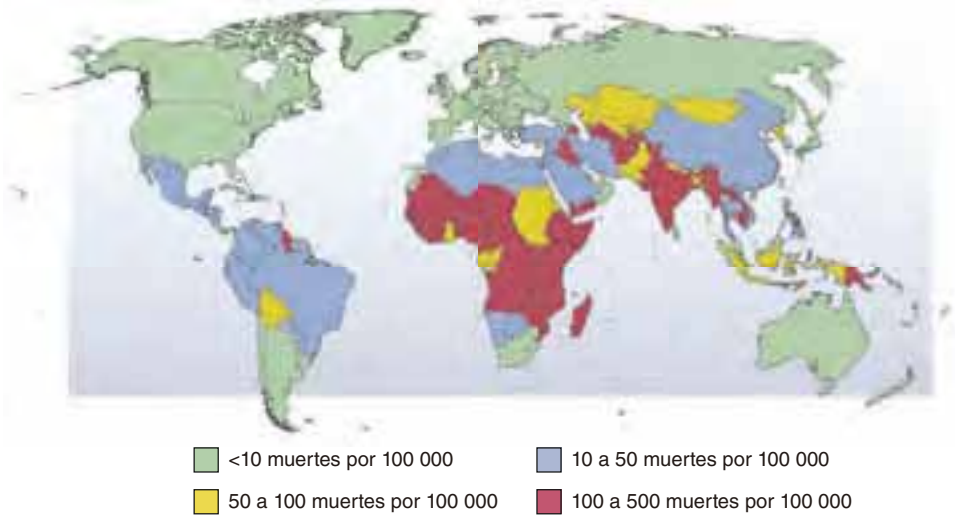


FIGURA 227-2. Tasas de mortalidad rotaviral por país, por 100 000 niños menores de cinco años de edad. *(Con autorización de UD Parashar et al.: J Infect Dis 200:S9, 2009.)*

geotemporal característico del rotavirus y estos cambios se acompañaron de disminución considerable en el número de detecciones de rotavirus por medio de la red nacional de laboratorios centinela **(fig. 227-3)**. En las últimas dos temporadas con información disponible (que abarca 2010-2012), el número de detecciones de rotavirus disminuyó entre 74 y 90% frente a la basal previa a la vacuna y la proporción anual de pruebas de rotavirus que fueron positivas descendió por debajo de 10% en ambas temporadas (frente a un promedio basal de 26% antes de la vacuna). En las últimas temporadas después de aplicar la vacuna (2007 a 2012) se ha observado un tipo de incremento bienal en la actividad del rotavirus, pero esta actividad ha permanecido muy por debajo de los niveles previos a la vacuna en cada temporada.

Durante las crisis de diarrea vinculada con rotavirus, el virus es excretado en grandes cantidades (10^7 a 10^{12}/g) en las heces. La eliminación del virus detectable por EIA casi siempre se suspende en una semana, pero puede persistir por >30 días en personas inmunodeprimidas y tal vez se detecte durante periodos más largos por medio de estudios moleculares susceptibles como la PCR. El virus es transmitido sobre todo por la vía fecal-oral. También se ha planteado su propagación a través de secreciones de las vías respiratorias, contacto de una persona con otra o superficies contaminadas en el entorno, para explicar la aparición rápida de anticuerpos en los primeros tres años de edad, sean cuales sean las características de higiene y sanidad.

En los seres humanos se han identificado por lo menos 10 serotipos G diferentes del rotavirus del grupo A, pero sólo cinco tipos son habituales (G1 a G4 y G9). En los seres humanos, se han encontrado cepas de rotavirus que poseen un alto grado de homología genética con las cepas de animales, pero al parecer no es frecuente la transmisión entre animales y seres humanos. Los rotavirus del grupo B se han vinculado con algunas grandes epidemias de gastroenteritis intensa en adultos, ocurridas en China desde 1982 y se les halló en fecha reciente en India, pero no en otras zonas del mundo. Los rotavirus del grupo C se han asociado con una proporción pequeña de casos de gastroenteritis en niños en varios países.

Patogenia Los rotavirus infectan y al final destruyen los enterocitos maduros en el epitelio de las vellosidades de la porción proximal del intestino delgado. La pérdida del epitelio de las vellosidades generadora de la absorción, junto con la proliferación de las células secretoras de las criptas, origina una diarrea secretora. Disminuyen las enzimas del borde en cepillo, que son características de las células diferenciadas, cambio que culmina en la acumulación de disacáridos no metabolizados y, como consecuencia, diarrea osmótica. Los estudios en ratones indican que NSP4, una proteína no estructural del rotavirus, actúa como enterotoxina y contribuye a la aparición de la diarrea secretora al alterar la función de las células epiteliales y su permeabilidad. Además, el rotavirus puede desencadenar secreción de líquidos, por activación del sistema nervioso autónomo de la pared intestinal. Datos recientes indican que la antigenemia y la viremia por rotavirus son frecuentes en niños con infección aguda por dicha partícula, aunque los niveles de antígeno y RNA en suero son mucho menores que los observados en las heces.

Manifestaciones clínicas El espectro clínico de la infección por rotavirus varía desde un ataque subclínico hasta una gastroenteritis grave que culmina en deshidratación y que puede ser letal. Después de un periodo de incubación de uno a tres días, el padecimiento comienza de forma repentina y, antes de que aparezca la diarrea, suele haber vómito. Incluso 33% de los pacientes quizá manifieste fiebre >39°C. De manera característica, las heces son diarreicas y acuosas y sólo en pocas ocasiones contienen eritrocitos o leucocitos. Por lo regular, los síntomas del tubo digestivo muestran involución luego de tres a siete días.

Se conocen informes de aparición de signos de vías respiratorias y sistema nervioso en niños con infección por rotavirus, pero no se han corroborado vínculos causales. La infección por dicho virus se ha acompañado de otros síndromes clínicos (p. ej., el de muerte súbita del lactante, enterocolitis necrosante, invaginación, enfermedad de Kawasaki y diabetes mellitus tipo 1), pero no se ha confirmado relación causal alguna con cualesquiera de los síndromes en cuestión.

Los rotavirus al parecer no constituyen el principal agente patógeno oportunista en niños con infección por VIH. En menores con inmunodepresión grave, el rotavirus causa diarrea persistente con excreción duradera de los virus y, en algunos casos inusuales, diseminación sistémica. Las personas con inmunodepresión por trasplante de médula ósea también están en riesgo de generar una enfermedad grave o incluso letal por rotavirus.

Inmunidad La protección contra la enfermedad por rotavirus guarda relación con la presencia de los anticuerpos IgA secretores y específicos del virus en el intestino y, en cierta medida, en el suero. La producción de IgA específica de virus en la superficie entérica dura poco tiempo, por lo cual la protección completa

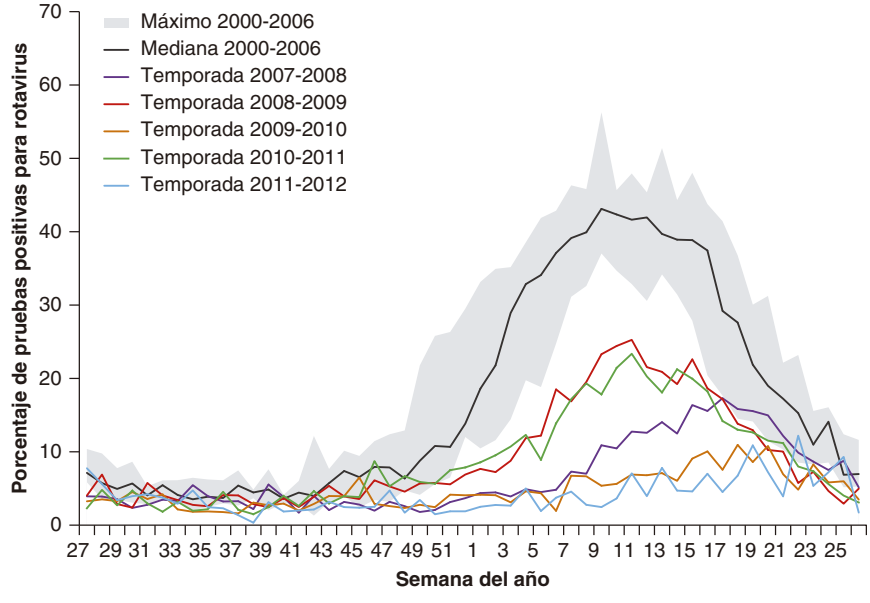


FIGURA 227-3. Porcentaje de pruebas positivas para rotavirus, por semanas del año, entre junio y julio de 2000 a 2012. Su porcentaje máximo o mínimo entre 2000 y 2006 pudo suceder en cualesquiera de las seis temporadas de referencia. Datos de *National Respiratory and Enteric Virus Surveillance System. (Adaptado de Centers for Disease Control and Prevention, 2012.)*

contra la enfermedad es sólo temporal. Sin embargo, cada infección y cada reinfección ulterior confieren una inmunidad cada vez más sólida, de modo que el cuadro grave es más frecuente en los niños de corta edad con su primera o segunda infección. Se piensa que la memoria inmunitaria es importante en el aplacamiento de la enfermedad con cada reinfección.

Diagnóstico La enfermedad causada por rotavirus es difícil de diferenciar, con bases clínicas, de la originada por otros virus entéricos. Por las heces, se excretan grandes cantidades del virus, por lo cual el diagnóstico suele confirmarse mediante el uso de muy diversos inmunoanálisis comerciales o por técnicas para detectar el RNA del virus, como la electroforesis en gel, la hibridación de sondas o la PCR.

TRATAMIENTO INFECCIÓN POR ROTAVIRUS

La gastroenteritis por rotavirus puede causar deshidratación profunda; por tal razón, habrá que emprender de manera temprana el tratamiento apropiado. Se obtienen buenos resultados con la rehidratación oral habitual en casi todos los niños que ingieren líquidos y soluciones, pero a veces se necesita la reposición con soluciones intravenosas en pacientes muy deshidratados o que no toleran la vía oral por vómito frecuente. En estudios clínicos, se ha valorado la utilidad terapéutica de los probióticos, el salicilato de bismuto y los inhibidores de la encefalinasa y nitazoxanida, pero no se tiene una idea clara de su utilidad. Es mejor no usar antimicrobianos ni sustancias contra la motilidad. En los niños inmunodeprimidos con la modalidad crónica y sintomática de la enfermedad por rotavirus, los síntomas pueden desaparecer con la ingestión de inmunoglobulinas o calostro, pero no se ha estudiado en detalle la selección de fármacos y su dosis, que suele ser empírica.

Profilaxia Se han llevado a cabo esfuerzos por obtener vacunas basadas en rotavirus porque se advirtió (ante las tasas de frecuencia semejantes entre naciones menos desarrolladas y las industrializadas) que quizá no disminuirían la incidencia de la enfermedad las mejorías higiénicas y de sanidad. La primera vacuna de rotavirus aprobada en Estados Unidos en 1998 fue retirada del mercado antes de un año de su introducción porque se le vinculó con casos de invaginación intestinal grave.

En 2006, se informaron resultados promisorios en seguridad y eficacia con dos vacunas nuevas contra rotavirus a partir de estudios clínicos grandes conducidos en Norteamérica, Europa y Latinoamérica. Hoy día, las dos vacunas se recomiendan para la vacunación sistemática de todos los recién nacidos y los lactantes estadounidenses; su uso condujo a una declinación rápida de >70 a 80% de hospitalizaciones y consultas a servicios de urgencia por enfermedad por rotavirus en todo Estados Unidos. También se han demostrado beneficios indirectos por la vacuna (es decir, inmunidad masiva) en varias circunstancias. En abril de 2009, la Organización Mundial de la Salud recomendó aplicar la vacuna antirrotaviral en todo el mundo. Hasta mayo de 2013, 42 países, incluidos cinco de bajos recursos en África y Asia, la habían incorporado en su esquema nacional de vacunación pediátrica. En México y Brasil se registró una disminución del número de muertes por diarrea infantil tras la introducción de las vacunas contra rotavirus. Las encuestas después de la comercialización identificaron un riesgo reducido de intususcepción en algunos países. Sin embargo, los beneficios de la vacuna exceden los riesgos y no se han implementado cambios en las políticas para la vacunación.

La epidemiología diversa de la enfermedad por rotavirus y la prevalencia más alta de coinfección por otros agentes patógenos entéricos, las afectaciones concomitantes y la desnutrición en los países en desarrollo podrían influir sobre la eficacia de las vacunas orales contra rotavirus, como en el caso de las vacunas orales contra poliomielitis, cólera y tifoidea en estas regiones. Así, se recomendó de modo específico la valoración de la eficacia de las vacunas contra rotavirus en regiones con recursos escasos de África y Asia y tales estudios clínicos ya se completaron. Como se esperaba, la eficacia de las vacunas contra rotavirus fue moderada (50 a 65%) en dichos ámbitos, en comparación con la obtenida en naciones industrializadas. Sin embargo, incluso una vacuna contra rotavirus con eficacia moderada tendría posibilidad de aportar beneficios sustanciales de salud pública en estas regiones con carga más alta de enfermedad.

OTROS AGENTES VIRALES DE GASTROENTERITIS

Los *adenovirus* entéricos de los serotipos 40 y 41 que pertenecen al subgrupo F son virus de 70 a 80 nm con DNA bicatenario y causan entre 2 y 12% de todos los episodios de diarrea en los niños de corta edad. A diferencia de los adenovirus que generan enfermedad de vías respiratorias, es difícil cultivar adenovirus entéricos en linajes celulares, pero pueden detectarse por EIA existentes en el mercado. Los adenovirus tipos 31 y 42-49 se han vinculado con diarrea en personas con el VIH y otras enfermedades que provocan inmunodepresión.

Los *astrovirus*, que son partículas de 28 a 30 nm con una estructura icosaédrica característica, contienen RNA monocatenario en sentido positivo. Se han identificado por lo menos siete serotipos y de ellos el más frecuente es el serotipo 1. Los astrovirus causan de manera predominante trastornos en niños y originan ~2 y 10% de los casos de gastroenteritis leve o moderada en este grupo de edad. La posibilidad de contar con inmunoanálisis sencillos para detectar el virus en muestras de heces y de métodos moleculares para confirmar y diferenciar las cepas permitirá la valoración más integral de la participación causal de tales agentes.

Los *torovirus* son partículas de RNA con cadena y cubierta positivas, tienen un tamaño de 100 a 140 nm y se han reconocido como causas de gastroenteritis en caballos (virus Berne) y ganado vacuno (virus Breda). No se ha identificado su participación en la causa de diarrea en seres humanos, aunque investigaciones llevadas a cabo en Canadá han demostrado relaciones entre la excreción de torovirus y la gastroenteritis nosocomial y la enteritis necrosante en recién nacidos. Las relaciones en cuestión obligan a valoraciones más precisas.

Los *picobirnavirus* son partículas de RNA bicatenario bisegmentadas y pequeñas que causan gastroenteritis en diversos animales. No se ha precisado su participación como causa primaria de gastroenteritis en seres humanos, pero algunas investigaciones han detectado un vínculo entre ellos y la gastroenteritis de adultos infectados por el VIH. Se han identificado otros virus (p. ej., enterovirus, reovirus, pestivirus y parvovirus B) en las heces de sujetos con diarrea, pero no se ha corroborado su participación causal en la gastroenteritis. También se ha observado diarrea como manifestación de la infección, en el caso de dos virus de identificación reciente que originan de forma predominante padecimientos respiratorios graves: el coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV), el virus de la gripe (influenza) A/H5N1 y el virus de la gripe A/H1N1.

228 Infecciones por enterovirus, parecovirus y reovirus

Jeffrey I. Cohen

ENTEROVIRUS

CLASIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN

Los enterovirus, miembros de la familia Picornaviridae, también reciben su nombre por su potencial para multiplicarse en el tubo digestivo. A pesar de su nombre, estos virus no son una causa prominente de gastroenteritis. Los enterovirus incluyen más de 100 serotipos que afectan al humano: tres serotipos de poliovirus, 21 serotipos de coxsackievirus tipo A, seis serotipos de coxsackievirus tipo B, 28 serotipos de virus ECHO, los enterovirus 68 a 71 y múltiples enterovirus nuevos (que comienzan con el enterovirus 73) identificados mediante técnicas moleculares. Los enterovirus humanos se han clasificado de nuevo en cuatro especies designadas A-D. Ecovirus 22 y 23 han sido clasificados de nuevo como parecovirus 1 y 2, con base en la homología reducida de los nucleótidos y diferencias en cuanto a las proteínas virales. La vigilancia de los enterovirus realizada en Estados Unidos por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) en 2007 y 2008 demostró que al serotipo más frecuente, el coxsackievirus B1, siguieron en frecuencia los virus ECHO 18, 9 y 6; juntos, estos cuatro virus constituyeron 52% de todas las cepas aisladas.

Los enterovirus humanos contienen un genoma de RNA monocatenario rodeado de una cápside icosaédrica que comprende cuatro proteínas virales. Los enterovirus no poseen una cubierta lipídica y son estables en medios ácidos, incluido el estómago. Estos virus son vulnerables a limpiadores con cloro, pero son resistentes a la inactivación por desinfectantes habituales (p. ej., alcohol, detergentes) y pueden persistir durante días a temperatura ambiental.

PATOGENIA E INMUNIDAD

Gran parte de lo que se conoce respecto a la patogenia por enterovirus procede de estudios realizados sobre la infección por poliovirus. Se cree que, después de la ingestión, los poliovirus infectan a las células epiteliales de la mucosa del tubo digestivo y desde allí se diseminan y replican en el tejido linfoide de la submucosa de las amígdalas y las placas de Peyer. Posteriormente, el virus se disemina a los ganglios linfáticos regionales, lo que va seguido de una fase virémica y se replica en los órganos del sistema reticuloendotelial. En algunos casos tiene lugar una segunda viremia y los virus continúan replicándose en diversos tejidos, provocando en ocasiones una enfermedad sintomática.

No está claro si los poliovirus alcanzan el SNC durante la viremia o si también se diseminan a través de los nervios periféricos. Dado que en los seres humanos la viremia precede al inicio de la enfermedad neurológica, se ha supuesto que el virus penetra en el SNC a través de la circulación sanguínea. El receptor de poliovirus es un miembro de la superfamilia de las inmunoglobulinas. La infección por poliovirus se limita a los primates, en gran parte por la capacidad de sus células de expresar el receptor viral. Los estudios que demuestran la existencia del receptor de poliovirus en la región de la placa motora del músculo en la unión neuromuscular sugieren que si el virus penetra en el músculo durante la viremia, podría desplazarse a través de la unión neuromuscular, siguiendo el axón en sentido retrógrado hasta las neuronas del asta anterior de la médula. Los estudios realizados con monos y ratones transgénicos que expresan el receptor de poliovirus muestran que después de la inyección intramuscular, si se secciona el nervio ciático, los poliovirus no alcanzan la médula espinal. Considerados en conjunto, estos hallazgos sugieren que los poliovirus pueden diseminarse directamente desde el músculo al SNC por vías nerviosas.

El poliovirus suele poder cultivarse a partir de la sangre entre tres y cinco días después de la infección, antes del desarrollo de anticuerpos neutralizantes. Mientras la replicación viral en sitios secundarios comienza a perder velocidad una semana después de la infección, persiste en el tubo digestivo. El poliovirus se elimina a partir de la orofaringe hasta por tres semanas después de la infección y desde el tubo digestivo hasta por 12 semanas; los pacientes con hipogammaglobulinemia pueden eliminar el poliovirus durante más de 20 años. Durante la multiplicación en el tubo digestivo, el poliovirus oral atenuado puede mutar y adquirir un fenotipo con más virulencia neurológica en unos cuantos días; sin embargo, quizá sean necesarias mutaciones adicionales para que cuente con virulencia neurológica completa. Un paciente con hipogammaglobulinemia que se había infectado 12 años antes y estaba recibiendo inmunoglobulina IV, presentó repentinamente cuadriplejia y parálisis de los músculos respiratorios y murió. El análisis demostró que el virus había vuelto a una secuencia silvestre.

La inmunidad humoral y la secretora en el tubo digestivo constituyen un factor importante para el control de las infecciones por enterovirus. Los enterovirus inducen IgM específica, que por lo general persiste durante menos de seis meses, así como IgG específica, que perdura toda la vida. La proteína de la cápside VP1 es el objetivo predominante del anticuerpo neutralizante, que casi siempre confiere protección de por vida contra la enfermedad subsecuente generada por el mismo serotipo, pero no previene la infección o la eliminación del virus. Los enterovirus también pueden inducir inmunidad celular de importancia incierta. No se sabe que los pacientes con alteración de la inmunidad celular desarrollen un cuadro en especial grave cuando sufren infección por enterovirus. En contraste, las infecciones graves en pacientes con agammaglobulinemia enfatizan la relevancia de la inmunidad humoral para el control de las infecciones por enterovirus. Se han verificado infecciones enterovirales diseminadas en receptores de trasplante de células hematopoyéticas. Los anticuerpos IgA son el instrumento para reducir la multiplicación del poliovirus en el tubo digestivo y su eliminación a partir del mismo. La leche materna contiene IgA específica contra enterovirus y puede proteger al humano de la infección.

EPIDEMIOLOGÍA

Los enterovirus están distribuidos por todo el mundo. Más de 50% de las infecciones por enterovirus diferentes de la poliomielitis y más de 90% de las infecciones por poliovirus son subclínicas. En los casos en los que sí se desarrollan síntomas, éstos suelen ser inespecíficos, con fiebre y, en ocasiones, manifestaciones de la porción superior de las vías respiratorias; solamente una pequeña parte de las infecciones se acompaña de síndromes clínicos específicos. El periodo de incubación en la mayor parte de las infecciones por enterovirus oscila entre dos y 14 días, pero suele ser inferior a una semana.

La infección por enterovirus es más frecuente en zonas de bajo nivel socioeconómico, especialmente en condiciones de hacinamiento y en áreas tropicales en las que la higiene es deficiente. La infección es más frecuente en lactantes y niños pequeños; las infecciones graves ocurren más a menudo en los primeros días de vida y en niños mayores y adultos. En los países en vías de desarrollo, en los cuales los niños se infectan a edades tempranas, es menos frecuente que la infección por poliovirus se asocie con parálisis. En los países con mejor higiene es más probable que los niños mayores y los adultos sean seronegativos, se infecten y sufran parálisis. La adquisición de anticuerpos maternos disminuye el riesgo de infección sintomática en los recién nacidos. Los niños pequeños son los eliminadores más frecuentes de enterovirus y en los brotes familiares suelen ser el caso inicial. En las zonas templadas, las infecciones por enterovirus son más comunes en verano y en otoño; en los trópicos no existe un modelo estacional.

La mayor parte de los enterovirus se transmite principalmente por vía fecal-oral. El momento de mayor infectividad es antes y después del inicio de la enfermedad sintomática, cuando el virus está presente en las heces y en la faringe. La ingestión de alimentos o de agua contaminados por el virus también puede provocar la enfermedad. Ciertos enterovirus (p. ej., el enterovirus 70, que causa conjuntivitis hemorrágica aguda) pueden transmitirse por inoculación directa de los dedos al ojo. La transmisión por el aire tiene importancia en algunos virus que provocan enfermedades respiratorias, como es el caso del virus coxsackie A21. Los enterovirus se pueden transmitir de la madre al feto por vía transplacentaria, provocando una enfermedad grave en el recién nacido. No se ha demostrado la transmisión de los enterovirus a través de las transfusiones sanguíneas o las picaduras de insectos. En las salas de recién nacidos de los hospitales se han producido brotes nosocomiales de virus coxsackie y ECHO.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infección por poliovirus La mayor parte de las infecciones por poliovirus son asintomáticas. Transcurrido un periodo de incubación de tres a seis días, aproximadamente 5% de los pacientes presenta una enfermedad menor (poliomielitis abortiva), que se manifiesta por fiebre, malestar, faringitis, anorexia, mialgias y cefalea. Esta situación suele resolverse en tres días. Casi 1% de los enfermos presenta meningitis aséptica (poliomielitis no paralítica). El estudio del LCR revela una pleocitosis a expensas de linfocitos, concentraciones normales de glucosa y concentraciones de proteínas normales o discretamente elevadas; en las fases iniciales puede haber leucocitos polimorfonucleares en el LCR. En algunos pacientes, en especial en los niños, el inicio de la meningitis aséptica va precedido de malestar y fiebre.

POLIOMIELITIS PARALÍTICA La presentación menos frecuente es la enfermedad paralítica. Transcurridos uno o varios días, los signos de meningitis aséptica van seguidos de un intenso dolor de espalda y de cuello, así como de mialgias, además de la instauración rápida o gradual de una debilidad motora. En algunos casos, la enfermedad parece ser bifásica y hay una recuperación aparente después de la meningitis aséptica para que posteriormente (uno o dos días más tarde) retorne la fiebre y aparezca la parálisis. Esta forma es más frecuente en los niños que en los adultos. La debilidad generalmente es asimétrica, de predominio proximal y puede afectar las extremidades inferiores (lo más frecuente), los brazos o los músculos abdominales, torácicos o bulbares. La parálisis se desarrolla durante la fase febril de la enfermedad y no suele progresar después de la defervescencia. También puede haber retención urinaria. La exploración pone de manifiesto debilidad, fasciculaciones, disminución del tono muscular e hiporreflexia o arreflexia en las zonas afectadas. En ocasiones, la arreflexia va precedida de una hiperreflexia pasajera. Es frecuente que los pacientes describan síntomas sensitivos, pero las pruebas sensitivas suelen ser normales. La parálisis bulbar provoca disfagia, problemas en la eliminación de las secreciones o disfonía. Puede haber insuficiencia respiratoria por broncoaspiración, por afección del centro respiratorio bulbar o por parálisis de los nervios frénicos o intercostales; la afección bulbar grave puede provocar un colapso circulatorio. La mayoría de los individuos con parálisis recupera cierto grado de funcionalidad transcurridas unas semanas o meses de la infección. Casi dos tercios de los enfermos sufren secuelas neurológicas. La forma paralítica de la enfermedad es más frecuente en las personas de más edad, en las mujeres gestantes y en quienes hacen ejercicio intenso o sufren traumatismos al momento de presentar los síntomas del SNC. La amigdalectomía predispone a la poliomielitis bulbar y las inyecciones intramusculares aumentan el riesgo de parálisis en la extremidad o las extremidades afectadas.

POLIOMIELITIS VACUNAL Se estima que el riesgo de desarrollar poliomielitis después de recibir la vacuna oral es de un caso por cada 2.5 millones de

dosis. Este riesgo es de cerca de 2 000 veces mayor en personas con inmunodeficiencias, de manera particular las que experimentan hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia. Antes de 1997, en Estados Unidos se producían cada año un promedio de ocho casos de poliomielitis relacionados con la vacuna, tanto en vacunados como en sus contactos. La cantidad total de casos de infección por poliovirus relacionada con la vacuna disminuyó gracias al cambio de las recomendaciones, primero a un régimen secuencial de IPV y de OPV en 1997 y, acto seguido, a uno de IPV en todos los casos en 2000. Entre 1997 y 1999 se informaron seis de estos casos en Estados Unidos; no se ha informado caso alguno desde 1999.

SÍNDROME POSPOLIO Consiste en la reaparición de debilidad, fatiga, fasciculaciones y dolor, con un aumento de la atrofia del grupo muscular que sufrió la enfermedad paralítica inicial 20 a 40 años antes. La frecuencia es mayor en las mujeres y con el paso del tiempo tras sufrir una enfermedad aguda. El comienzo es gradual y en ocasiones la debilidad se extiende a músculos que no sufrieron la afección inicial. En general, el pronóstico es bueno; la progresión hacia la debilidad suele ser lenta, con periodos de estabilización que duran uno a 10 años. Se cree que el síndrome se debe a una disfunción progresiva y a la pérdida de las motoneuronas que realizaron la compensación de las neuronas destruidas en el transcurso de la infección original y no a la persistencia o la reactivación de la infección por poliovirus.

Otros enterovirus Se calcula que en Estados Unidos se producen al año entre cinco y 10 millones de casos de enfermedad sintomática por enterovirus. Éstos son la principal causa de meningitis aséptica y de procesos febriles inespecíficos en los recién nacidos. Es más probable que determinados serotipos produzcan algunos síndromes clínicos **(cuadro 228-1)**.

PROCESO FEBRIL INESPECÍFICO (GRIPE DE VERANO) La manifestación clínica más frecuente de la infección por enterovirus es un cuadro febril inespecífico. Transcurrido un periodo de incubación de tres a seis días, los pacientes sufren fiebre, malestar y cefalea de comienzo agudo. En ocasiones, los enfermos presentan síntomas de la porción superior de las vías respiratorias y algunos hasta náusea y vómito. Los síntomas suelen durar tres o cuatro días y la mayor parte de los casos se resuelve en una semana. Aunque las infecciones producidas por otros virus respiratorios son más frecuentes desde el final del otoño hasta el principio de la primavera, el cuadro febril por enterovirus se da con más frecuencia durante el verano y al comienzo del otoño.

ENFERMEDAD SISTÉMICA DEL RECIÉN NACIDO Las infecciones más graves por enterovirus en los niños pequeños se desarrollan durante la primera semana de vida, aunque se puede producir enfermedad grave hasta la edad de tres meses. A menudo, los recién nacidos presentan un cuadro clínico similar a la septicemia bacteriana, con fiebre, irritabilidad y letargo. Las alteraciones de los exámenes de laboratorio comprenden leucocitosis con desviación a la izquierda, trombocitopenia, alteración de las pruebas de función hepática y pleocitosis del LCR. El proceso puede complicarse por miocarditis e hipotensión, hepatitis fulminante y coagulación intravascular diseminada, meningitis o meningoencefalitis, o neumonía. Puede ser difícil diferenciar la infección por enterovirus respecto de la septicemia bacteriana, aunque el antecedente de un episodio reciente análogo a una virosis en la madre proporciona un indicio respecto al diagnóstico.

CUADRO 228-1 Manifestaciones comúnmente relacionadas con los serotipos de enterovirus

	Serotipos de los virus indicados	
Manifestación	**Virus coxsackie**	**virus ECHO (E) y enterovirus (Ent)**
Aguda, conjuntivitis hemorrágica	A24	E70
Aséptica, meningitis	A2, 4, 7, 9, 10; B1-5	E4, 6, 7, 9, 11, 13, 16, 18, 19, 30, 33; Ent70, 71
Encefalitis	A9; B1-5	E3, 4, 6, 7, 9, 11, 18, 25, 30; Ent71
Exantema	A4, 5, 9, 10, 16; B1, 3-5	E4-7, 9, 11, 16-19, 25, 30; Ent71
Generalizada del recién nacido, enfermedad	B1-5	E4-7, 9, 11, 14, 16, 18, 19
Mano, pie y boca, enfermedad de	A5-7, 9, 10, 16; B1, 2, 5	Ent71
Herpangina	A1-10, 16, 22; B1-5	E6, 9, 11, 16, 17, 25, 30; Ent71
Miocarditis, pericarditis	A4, 9, 16; B1-5	E6, 9, 11, 22
Parálisis	A4, 7, 9; B1-5	E2-4, 6, 7, 9, 11, 18, 30; Ent70, 71
Pleurodinia	A1, 2, 4, 6, 9, 10, 16; B1-6	E1-3, 6, 7, 9, 11, 12, 14, 16, 19, 24, 25, 30
Neumonía	A9, 16; B1-5	E6, 7, 9, 11, 12, 19, 20, 30; Ent-D68, 71

MENINGITIS ASÉPTICA Y ENCEFALITIS Cuando es posible identificar un agente causal, los enterovirus son la causa de hasta 90% de los casos de meningitis aséptica en niños y adultos jóvenes. Los pacientes con meningitis aséptica generalmente se presentan con fiebre, escalofríos, cefalea, fotofobia y dolor con el movimiento ocular de comienzo agudo. También son frecuentes la náusea y el vómito. La exploración pone de manifiesto datos de meningismo sin signos neurológicos focales; también puede haber somnolencia o irritabilidad. En algunos casos puede encontrarse el antecedente de un cuadro febril que remite y reaparece varios días más tarde junto con signos de meningitis. Otras manifestaciones generales proporcionan indicios de una causa enteroviral, como diarrea, mialgias, exantema, pleurodinia, miocarditis y herpangina. El análisis del LCR de manera invariable revela pleocitosis; el conteo de células en él muestra una desviación del predominio de neutrófilos hacia el de linfocitos en el transcurso de un día de la presentación y el conteo total no excede 1 000 células/μL. La concentración de glucosa en el LCR suele ser normal (a diferencia de la hipoglucorraquia que caracteriza a la parotiditis), con concentración normal o un poco elevada de proteínas. En algunos casos puede ser muy difícil excluir una meningitis bacteriana parcialmente tratada. La meningitis enteroviral es más frecuente en verano y otoño en las regiones de clima templado, en tanto que la meningitis viral de otras etiologías es más frecuente en invierno y primavera. Los síntomas suelen resolverse en el plazo de una semana, aunque las anormalidades del LCR pueden persistir varias semanas más. La meningitis enteroviral suele ser más grave en los adultos que en los niños. Las secuelas neurológicas son raras y la mayoría de los pacientes tienen un pronóstico excelente.

La encefalitis por enterovirus es mucho menos frecuente que la meningitis aséptica por enterovirus. En ocasiones, los casos de meningitis por enterovirus con mucha inflamación pueden complicarse con una forma leve de encefalitis que se identifica por letargo progresivo, desorientación y, a veces, convulsiones. La encefalitis primaria grave es menos frecuente. Se calcula que 10 a 35% de los casos de encefalitis viral se deben a enterovirus. En general, los pacientes con buena respuesta inmunitaria tienen buen pronóstico.

Los pacientes con hipogammaglobulinemia, agammaglobulinemia o inmunodeficiencia combinada grave pueden contraer meningitis crónica o encefalitis; alrededor de la mitad de estos pacientes presenta un síndrome análogo a la dermatomiositis, con edema periférico, exantema y miositis. También pueden sufrir hepatitis crónica. Los enfermos pueden manifestar una enfermedad neurológica mientras reciben tratamiento de sustitución con gammaglobulina. Los patógenos más frecuentes en esta situación son los virus ECHO (en especial el virus ECHO 11).

La enfermedad paralítica por enterovirus diferentes a los poliovirus se produce esporádicamente y suele ser menos grave que la poliomielitis. La mayor parte de los casos se debe a enterovirus 70 o 71, o a virus coxsackie A7 o A9. La infección por enterovirus también se asocia con el síndrome de Guillain-Barré. Aunque algunos estudios sugieren la existencia de una relación entre los enterovirus y el síndrome de fatiga crónica, los trabajos más recientes no han demostrado este vínculo.

PLEURODINIA (ENFERMEDAD DE BORNHOLM) Los pacientes con pleurodinia presentan fiebre y crisis de dolor torácico o de dolor abdominal superior de comienzo agudo. El dolor torácico es más frecuente en los adultos y el dolor abdominal en los niños. Los paroxismos de dolor intenso y punzante suelen durar de 15 a 30 min y se acompañan de diaforesis y taquipnea. La fiebre alcanza un máximo en la hora siguiente a los paroxismos y cede con la resolución del dolor. Los músculos afectados muestran hipersensibilidad con la palpación y es posible detectar un roce pleural. El recuento leucocítico y la radiografía de tórax suelen ser normales. La mayor parte de los casos se debe a virus coxsackie B y se presenta durante las epidemias. Los síntomas se resuelven en unos pocos días y las recidivas son raras. El tratamiento comprende la administración de antiinflamatorios no esteroideos o la aplicación de calor a los músculos afectados.

MIOCARDITIS Y PERICARDITIS Se estima que los enterovirus causan hasta 33% de los casos de miocarditis aguda. En algunos casos de miocarditis aguda y pericarditis se han detectado el virus coxsackie B y su RNA en el líquido pericárdico y el tejido miocárdico. La mayor parte de los casos de miocarditis o pericarditis por enterovirus se produce en recién nacidos, adolescentes o adultos jóvenes. Más de dos tercios de los pacientes son varones. Los pacientes a menudo se presentan con una infección de la porción superior de las vías respiratorias seguida de fiebre, dolor torácico, disnea, arritmias y, en ocasiones, insuficiencia cardiaca. En la mitad de los casos se documenta un frote pericárdico y el electrocardiograma revela elevaciones del segmento ST o alteraciones del ST y de la onda T. Las concentraciones de enzimas miocárdicas a menudo están elevadas. En los recién nacidos, la enfermedad con frecuencia es grave, mientras que la mayoría de los niños mayores y los adultos se recupera por completo. Hasta 10% de los casos progresa a miocardiopatía dilatada crónica. Otra secuela posible es una pericarditis constrictiva crónica.

EXANTEMAS La infección por enterovirus es la primera causa de exantemas infantiles en verano y otoño. Aunque los exantemas acompañan a la infección por muchos enterovirus, ciertos tipos se han relacionado con síndromes específicos. Los virus ECHO 9 y 16 con frecuencia se asocian con exantema y fiebre. Los exantemas pueden ser aislados (rubeoliformes) o confluentes (morbiliformes), comenzando por la cara y diseminándose a tronco y extremidades. El virus ECHO 9 es la causa más frecuente de exantema rubeoliforme. A diferencia del exantema de la rubeola, el exantema por enterovirus se produce en verano y no se acompaña de adenopatía. Después de la defervescencia pueden desarrollarse exantemas similares a la roséola, con máculas y pápulas en la cara y el tronco. El exantema de Boston, causado por el virus ECHO 16, es un exantema análogo a la roséola que a menudo afecta a muchos miembros de una familia. Se han descrito otros exantemas diversos, como el eritema multiforme **(fig. 25e-25)** y las lesiones vesiculosas, urticarianas, petequiales o purpúricas. También puede haber enantemas, por ejemplo, las lesiones que se parecen a las manchas de Koplik que se observan en el sarampión **(fig. 25e-2)**.

ENFERMEDAD DE MANO, PIE Y BOCA **(fig. 228-1)** Los pacientes con esta enfermedad presentan, después de un periodo de incubación de cuatro a seis días, fiebre, anorexia y malestar. Estas manifestaciones se siguen de dolor de faringe y de la aparición de vesículas **(fig. 25e-23)** en la mucosa de la mejilla y a menudo sobre la lengua; posteriormente aparecen lesiones vesiculosas sensibles a la palpación sobre el dorso de las manos, en ocasiones con afección de las palmas. Las vesículas pueden formar ampollas y ulcerarse con rapidez. Cerca de un tercio de los pacientes presentan también lesiones en el paladar, la úvula o los pilares amigdalinos y un tercio muestra exantema en los pies (con afección de las plantas) o en las nalgas. La enfermedad es muy contagiosa y las tasas de ataque en los niños pequeños se aproximan a 100%. Las lesiones suelen resolverse en una semana. La mayor parte de los casos se deben a virus coxsackie A16 o enterovirus 71.

En 1998 una epidemia de infección por enterovirus 71 provocó en Taiwán miles de casos de enfermedad de mano, pie y boca o herpangina. Entre sus complicaciones graves se produjeron enfermedad del SNC, miocarditis y hemorragia pulmonar. Aproximadamente 90% de los que murieron eran niños de cinco años de edad o menos y los casos de muerte se relacionaron con edema o hemorragia pulmonar. Los trastornos del SNC comprendían meningitis aséptica, parálisis flácida (similar a la poliomielitis) o rombencefalitis con mioclonía y temblor o ataxia. La mediana de edad de los pacientes con complicaciones del SNC fue de 2.5 años y en los casos de encefalitis, las MRI mostraban lesiones del tronco encefálico. El seguimiento de los niños después de seis meses mostró persistencia de disfagia, parálisis de los nervios craneales, hipoventilación, debilidad de las extremidades y atrofia; tres años después se registraron secuelas neurológicas persistentes, con retraso del desarrollo y alteración de la función cognitiva.

En China se produjo otra epidemia de enterovirus 71 en 2008-2010, con casi 500 000 infecciones y 126 muertes. Estas infecciones se acompañaban de fiebre, eritema, encefalitis del tallo cerebral con convulsiones mioclónicas y temblor de las extremidades; algunos casos degeneraron en convulsiones y coma. Los hallazgos pulmonares comprendieron edema y hemorragia pulmonar; la concentración de creatincinasa MB era elevada en algunos casos, pero por lo general no se observó necrosis miocárdica.

En otros países de Asia, se observan epidemias cíclicas cada dos o tres años. Sin embargo, el virus circula en menor magnitud en Estados Unidos, Europa y África. En Estados Unidos, la enfermedad de mano, pie y boca por lo general es causada por virus coxsackie A16. Entre noviembre de 2011 y febrero de 2012, se observaron en varios estados de Estados Unidos, brotes de la enfermedad mano, pie y boca por virus coxsackie A16 y 19% de los enfermos fueron hospitalizados.

HERPANGINA La causa más habitual de la herpangina es el virus coxsackie A y se presenta como fiebre de comienzo agudo, faringitis, disfagia y lesiones

A ***B*** ***C***

FIGURA 228-1. Exantema vesicular de la mano (*A*), pie (*B*) y boca (*C*) en un niño de 6 años de edad con infección por virus coxsackie A6. *(Imágenes por cortesía de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades/Enfermedades Infecciosas Nuevas.)*

papulovesiculosas que se ulceran, de color grisáceo a blanco sobre una base eritematosa. Las lesiones pueden persistir durante semanas; aparecen en la porción blanda del paladar, los pilares anteriores de las amígdalas y la úvula y se concentran en la parte posterior de la boca. A diferencia de la estomatitis herpética, la herpangina por enterovirus no se acompaña de gingivitis. La faringitis linfonodular aguda asociada con el virus coxsackie A10 se presenta como nódulos blancos o amarillos rodeados de eritema y situados en la parte posterior de la bucofaringe. Estas lesiones no se ulceran.

CONJUNTIVITIS HEMORRÁGICA AGUDA Los pacientes con conjuntivitis hemorrágica aguda presentan dolor ocular intenso de comienzo agudo, visión borrosa, fotofobia y secreción ocular acuosa. La exploración revela edema, quemosis y hemorragia subconjuntival y a menudo pone de manifiesto queratitis puntiforme y también la presencia de folículos conjuntivales **(fig. 228-2)**. Es frecuente la adenopatía preauricular. Se han relacionado epidemias y brotes de diseminación nosocomial con enterovirus 70 y virus coxsackie A24. Un 20% de los pacientes manifiesta síntomas generales, con cefalea y fiebre y la recuperación suele ser completa en el plazo de 10 días. El comienzo repentino y la duración breve del proceso ayudan a distinguir la conjuntivitis hemorrágica aguda de otras infecciones oculares, como las ocasionadas por adenovirus y *Chlamydia.* Algunos casos de conjuntivitis aguda hemorrágica epidémica por enterovirus 70 se han acompañado de parálisis.

OTRAS MANIFESTACIONES Los enterovirus son una causa infrecuente de neumonía y resfriado común en la infancia. En otoño de 2014, se confirmó infección por enterovirus D68 en más de 500 personas con una infección respiratoria leve o moderada en 43 estados de Estados Unidos. Casi todos los casos notificados fueron en niños, muchos de los cuales padecían asma. Se había detectado enterovirus D68 en las muestras de las vías respiratorias altas de algunos pacientes con una enfermedad neurológica aguda inexplicable durante ciertos brotes de infección por este virus; sin embargo, el virus no se identificó en el LCR y actualmente se desconoce si existe un vínculo entre el virus y la enfermedad neurológica. El virus coxsackie B se ha aislado durante la necropsia en el páncreas de unos pocos niños cuya presentación clínica fue una diabetes mellitus tipo 1; sin embargo, la mayor parte de los intentos de aislar el virus no ha tenido éxito. Otras enfermedades relacionadas con los enterovirus son bronquitis, bronquiolitis, laringotraqueobronquitis (crup), linfocitosis infecciosa, polimiositis, artritis aguda y nefritis aguda.

DIAGNÓSTICO

El procedimiento más frecuente para establecer el diagnóstico es el aislamiento de enterovirus en cultivo celular. Aunque los cultivos de heces, de la nasofaringe o de muestras faríngeas procedentes de individuos con enfermedad por enterovirus a menudo son positivos, el aislar el virus a partir de estas localizaciones no demuestra su asociación directa con el cuadro clínico porque estos lugares con frecuencia están colonizados durante semanas en los pacientes con infecciones subclínicas. Es más probable que el virus aislado a partir de la faringe esté relacionado con la enfermedad que el aislado de las heces, pues el tiempo de eliminación del fago por la faringe es más corto. Es menos común que los cultivos del LCR, suero, líquido de las cavidades corporales o de los tejidos sean positivos, pero un resultado positivo indica con claridad una patología provocada por enterovirus. En algunos casos sólo es posible aislar de la sangre o del LCR el virus; por tanto, es importante cultivar múltiples zonas. Los cultivos tomados al principio de la infección tienen una mayor probabilidad de resultar positivos. La mayor parte de los enterovirus humanos puede detectarse en el plazo de una semana tras la inoculación de los cultivos celulares. Los cultivos pueden resultar negativos por la presencia de anticuerpo neutralizante, por la falta de sensibilidad de las células utilizadas o por una manipulación inadecuada de la muestra. En el caso del virus coxsackie A puede ser necesaria la inoculación en líneas de cultivo celular especiales o en ratones lactantes.

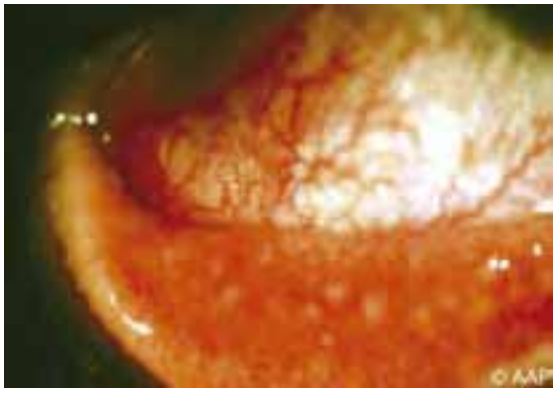


FIGURA 228-2. Conjuntivis hemorrágica aguda por enterovirus 70. *(Reimpresión con permiso de Red Book 2012: Committee on Infectious Diseases, 29th ed. Con autorización de la American Academy of Pediatrics.)*

La identificación del serotipo de un enterovirus es útil principalmente en los estudios epidemiológicos; su utilidad en la práctica clínica, con pocas excepciones, es escasa. Es importante identificar las infecciones graves por enterovirus durante las epidemias y diferenciar la cepa de la vacuna de poliovirus de otros enterovirus presentes en la faringe o las heces. En todos los pacientes en los que se sospeche poliomielitis se deben obtener muestras de heces y de la faringe para cultivo, así como muestras de suero en la fase aguda y en la de convalecencia. Si no existe un cultivo positivo en el LCR, una muestra de cultivo de heces positiva obtenida en el transcurso de las dos primeras semanas desde el inicio de los síntomas es la técnica más empleada para confirmar el diagnóstico de poliomielitis. Si se sospecha infección por virus poliomielítico, habrá que obtener dos o más muestras de heces y de exudado faríngeo, cuando menos, con un día de diferencia y hacer en ellas cultivos en busca de enterovirus, con la mayor rapidez posible. Si se aísla un virus de poliomielitis, habrá que enviarlo a un organismo sanitario para determinar si es silvestre o vacunal.

Se ha utilizado RT-PCR para amplificar el ácido nucleico viral del LCR, suero, orina, heces fecales, conjuntiva, frotis faríngeo y tejidos. Un análisis con PCR de todos los enterovirus permite detectar a aquellos que afectan al ser humano. Si se utilizan controles adecuados, la PCR en LCR tiene gran sensibilidad (70 a 100%) y especificidad (>80%) y es más rápida que el cultivo. La PCR en LCR tiene menos probabilidad de ser positiva cuando los pacientes acuden tres o más días después del inicio de la meningitis o con infección por enterovirus 71; en estos casos, debe considerarse una PCR en exudados faríngeos o rectales; no obstante, es menos específica que la PCR en LCR.

La PCR en el suero también es muy sensible y específica para el diagnóstico de la enfermedad diseminada. La PCR puede ser en especial útil para el diagnóstico y vigilancia de la enfermedad por enterovirus en pacientes con inmunodeficiencia que reciben tratamiento con inmunoglobulinas, cuyos cultivos de virus pudieran resultar negativos. La detección de antígenos es menos sensible que la PCR.

El diagnóstico serológico de la infección por enterovirus se ve limitado por el número elevado de serotipos y la carencia de un antígeno en común. La demostración de la seroconversión puede ser útil en casos inusuales para confirmar los resultados del cultivo, pero el uso de pruebas serológicas suelen restringirse para estudios epidemiológicos. Es necesario colectar el suero y congelarlo tan pronto como se manifiesta la enfermedad y de nuevo alrededor de cuatro semanas después. La cuantificación de los títulos neutralizantes constituye el método más preciso para la determinación de anticuerpos; la cuantificación de fijación de complemento suele ser menos sensible. Las cuantificaciones de IgM específica contra el virus se elevan tanto en la infección aguda como en la crónica.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR ENTEROVIRUS

La mayor parte de las infecciones por enterovirus es leve y ceden de manera espontánea; sin embargo, es posible que se requieran cuidados intensivos en caso de enfermedad cardiaca, hepática o del SNC. Se ha utilizado inmunoglobulina por vía intravenosa, intratecal o intraventricular con éxito terapéutico aparente en algunos casos de meningoencefalitis y dermatomiositis crónica por enterovirus en pacientes con hipogammaglobulinemia o agammaglobulinemia. La enfermedad puede estabilizarse o resolverse durante el tratamiento; sin embargo, algunos pacientes se deterioran de manera inexorable pese al tratamiento. La inmunoglobulina IV con frecuencia previene la enfermedad grave por enterovirus en estos individuos. En algunos casos de infección con potencial letal se utilizó en recién nacidos la administración inmunoglobulinas IV con altas cuantificaciones de anticuerpos contra el virus infectante, quienes podrían haber carecido de anticuerpos adquiridos por vía materna. En un estudio clínico en que se incluyó a recién nacidos con infecciones por enterovirus, la inmunoglobulina con altas cuantificaciones de anticuerpos contra el virus infectante redujo las tasas de viremia; a pesar de esto, el estudio fue demasiado pequeño para mostrar algún beneficio clínico sustancial. La actividad de anticuerpos contra el enterovirus varía con la preparación de inmunoglobulina. Ya concluyó un estudio clínico de fase 2 sobre pleconaril para infección grave neonatal por enterovirus; sin embargo, hasta el momento en que se escribió este capítulo, los resultados no habían sido

publicados y el fármaco todavía no está disponible para prescripción médica. Los glucocorticoides están contraindicados.

Las prácticas adecuadas de lavado de manos y el uso de batas y guantes son importantes para limitar la transmisión nosocomial de los enterovirus durante las epidemias. Se encuentran indicadas las medidas de tipo entérico durante siete días tras el inicio de las infecciones enterovirales. Se está elaborando una vacuna anti-enteroviral 71.

PROFILAXIA Y ERRADICACIÓN DE POLIOVIRUS

(Véase también el cap. 148) Después de un pico de 57 879 casos de poliomielitis en Estados Unidos en 1952, la introducción de la vacuna inactivada en 1955 y la vacuna oral en 1961 permitió por último erradicar la enfermedad debida al poliovirus de tipo silvestre en el hemisferio occidental. Este tipo de enfermedad no se documenta en Estados Unidos desde 1979, fecha en que se presentaron algunos casos en grupos religiosos que habían rechazado la vacunación. En el hemisferio occidental, la parálisis por poliovirus de tipo silvestre se registró por última vez en 1991.

En 1988, la Organización Mundial de la Salud adoptó una resolución para erradicar la poliomielitis para el año 2000. A partir de 1988 y hasta 2001, el número de casos en todo el mundo se redujo más de 99%, con menos de 496 casos confirmados en 2001. El poliovirus silvestre tipo 2 no se detecta en el mundo desde 1999. En 1994 se certificó que en el continente americano no había transmisión del poliovirus endémico de tipo silvestre, en el Pacífico occidental en 2000 y en Europa en 2002. Sin embargo, en 2002, hubo 1 922 casos de polio, 1 600 de éstos notificados en India. De hecho, después del nadir de 496 casos en 2001, 21 países previamente liberados de la polio notificaron casos importados de seis países donde la enfermedad fue endémica de 2002 a 2005. Hacia 2006, la transmisión de polio se había reducido en la mayor parte de estos 21 países. En el año 2012, se notificaron 293 casos de polio (el menor número de todos los tiempos en un periodo de un año); 85% en Nigeria, Pakistán y Afganistán, los únicos países donde la polio sigue siendo endémica (cuadro 228-2). Hasta noviembre de 2013 se habían notificado 390 casos de polio frente a 293 en 2012. Este aumento se vinculó con el mayor número de casos importados, incluidos más de 180 casos en Somalia, más de 10 casos en Kenia y Siria y varios casos en Camerún y Etiopía. También en el año 2013 se detectó un virus de polio silvestre en el drenaje de Israel, lo que provocó una campaña masiva de vacunación con OPV. Entre enero de 2011 y noviembre de 2013 en India no se notificó ningún caso de polio.

La poliomielitis es una fuente de preocupación para viajeros no inmunizados o con vacunación parcial. La importación del poliovirus hacia 20 países explicó 50% de los casos ocurridos en 2013. Resulta claro que es necesaria la erradicación global de la poliomielitis para eliminar el riesgo de importación del virus de tipo silvestre. Se piensa que los brotes se facilitaron por las tasas subóptimas de vacunación, grupos aislados de niños sin vacunación, medidas sanitarias deficientes y hacinamiento, condiciones inadecuadas de almacenamiento de productos biológicos y nivel bajo de respuesta a alguno de los serotipos que contiene la vacuna. La campaña mundial de erradicación redujo en forma marcada el número de casos de polio endémica, pero surgieron dudas en cuanto a si la erradicación es una meta realista dado el número elevado de infecciones asintomáticas y la inestabilidad política en los países en desarrollo.

CUADRO 228-2 Casos de poliomielitis confirmados por laboratorio en 2012

País	Transmisión	Número de casos
Nigeria	Endémica	130[a]
Pakistán	Endémica	74[b]
Afganistán	Endémica	46[c]
Chad	Importada	17[d]
República Democrática del Congo	De origen vacunal	17
Kenia	De origen vacunal	3
Yemen	De origen vacunal	2
China	De origen vacunal	2
Níger	Importada	1
Somalia	De origen vacunal	1
Total		**293**

[a] De estos casos, 8 fueron de origen vacunal. [b] De estos casos, 16 fueron de origen vacunal. [c] De estos casos, 9 fueron de origen vacunal. [d] De estos casos, 12 fueron de origen vacunal.

Fuente: Organización Mundial de la Salud.

La ocurrencia de brotes de poliomielitis secundarios a los tres tipos de poliovirus circulantes derivados de las vacunas va en aumento, en especial en regiones con tasas bajas de vacunación. En Egipto, se presentaron 32 casos de polio de origen vacunal entre 1983 y 1993; en la República Dominicana y en Haití ocurrieron 22 casos entre 2000 y 2001; en Indonesia, se informaron 46 casos en 2005; en Nigeria, se verificaron 385 casos entre 2005 y 2012; en la República Democrática del Congo se informaron 64 casos entre 2008 y 2012; en Pakistán se presentaron 16 casos en 2012, y al menos 30 casos en 2013. Estos virus derivados de la OPV presentaron una reversión a un fenotipo con más virulencia neurológica después de circular sin ser detectados (quizá durante más de dos años). La epidemia en República Dominicana y Haití se eliminó con rapidez después de la vacunación intensiva con OPV. En 2005, se presentó un caso de poliomielitis de origen vacunal en una mujer estadounidense que no había sido vacunada y regresaba de un viaje a Centroamérica y Sudamérica. El mismo año se encontró que un lactante no inmunizado y con inmunodepresión en Minnesota estaba eliminando poliovirus de origen vacunal; la investigación detallada identificó a cuatro lactantes que eliminaban el virus, entre 22 provenientes de la misma comunidad. Los cinco lactantes se mantenían asintomáticos. Estos brotes enfatizan la necesidad de conservar niveles altos de cobertura de vacunación y una vigilancia continua de los virus circulantes.

La IPV se utiliza en la mayor parte de los países industrializados, en tanto la OPV se usa en casi todos los países en desarrollo, lo que incluye a aquellos en los que la poliomielitis es endémica o aún lo era en años recientes. Mientras las infecciones intramusculares de otras vacunas (de virus vivos o atenuados) pueden administrarse de manera concurrente a la OPV, deben evitarse las que sean innecesarias durante el primer mes tras la vacunación porque incrementan el riesgo de parálisis relacionada con la vacuna. Desde 1988 se encuentra disponible en Estados Unidos una vacuna con potencia mejorada que contiene poliovirus inactivados.

Después de varias dosis de administración de OPV, la tasa de seropositividad contra los serotipos específicos de poliovirus puede seguir siendo subóptima para los niños en países en desarrollo; una o más dosis complementarias de IPV pueden incrementar la tasa de seropositividad contra estos serotipos. La OPV monovalente que contiene tan sólo un serotipo viral resulta más inmunógena que la vacuna trivalente, porque carece de la interferencia que generan los otros serotipos. Con la erradicación del virus de polio silvestre tipo 2 se observó que la OPV bivalente (tipos 1 y 3) es mejor que la OPV trivalente, por lo que se ha convertido en la vacuna de elección para eliminar la polio, además de que ha reducido considerablemente la frecuencia de polio en Nigeria. Conforme la polio tipo silvestre desciende y las notificaciones de polio ligadas a los virus de la vacuna aumentan, la Organización Mundial de la Salud está investigando si es posible producir IPV a partir de cepas OPV que requieren de una menor biocontención, para finalmente sustituir a la OPV.

La OPV y la IPV inducen anticuerpos que persisten al menos durante cinco años. Ambas vacunas inducen anticuerpos IgG e IgA. En comparación con los receptores de IPV, los receptores de OPV eliminan menos virus y se reinfectan menos veces con el virus silvestre tras la exposición a poliovirus. Aunque la IPV es inocua y eficaz, la OPV tiene ventajas como el hecho de que se administra con facilidad, cuesta menos e induce una respuesta inmunitaria intestinal que provoca disminución del riesgo de transmisión del virus silvestre en la comunidad. Como consecuencia de los progresos hacia la erradicación global de la poliomielitis (con la reducción del riesgo de casos importados) y la ocurrencia sostenida de nuevos casos de la enfermedad relacionada con la vacuna, en el año 2000 se recomendó la institución de un régimen de aplicación de IPV exclusivamente para la inmunización contra el poliovirus durante la infancia en Estados Unidos, con administración de la vacuna a los dos, cuatro y seis a 18 meses y a los cuatro y seis años de edad. El riesgo de polio asociada con la vacuna se debe comentar antes de administrar la OPV. En el cuadro 228-3 se muestran las recomendaciones de vacunación para los adultos.

Han surgido dudas e inquietudes respecto a la interrupción de la vacunación en caso de que se elimine la propagación endémica del virus poliomielítico. Algunas de las razones de tal situación incluyen que los virus mencionados son expulsados por algunos sujetos inmunodeficientes, durante más de diez años; que el virus poliomielítico derivado de vacunas puede circular y originar la enfermedad y que el virus silvestre aparece en un gran número de laboratorios.

PARECOVIRUS

Los parecovirus humanos (HPeV), al igual que los enterovirus, son miembros de la familia Picornaviridae. Los 16 serotipos de HPeV provocan por lo general infecciones durante la infancia. Las infecciones por HPeV-1 se ob-

CUADRO 228-3 Recomendaciones para la vacunación de adultos con virus de poliomielitis

1. Muchos adultos en Estados Unidos fueron vacunados durante su niñez y es bajo su riesgo de exposición a virus silvestres en Estados Unidos. Se recomienda la vacunación en aquellos con un mayor peligro de exposición, en comparación con la población general, e incluyen:
   a. viajeros que van a zonas en que puede ser o es epidémico o endémico el virus de poliomielitis;
   b. miembros de comunidades o grupos poblacionales con enfermedad causada por virus de tipo silvestre;
   c. trabajadores de laboratorios que manipulan muestras que pudieran contener virus poliomielíticos silvestres, y
   d. personal asistencial en contacto estrecho con pacientes que quizá excreten poliovirus silvestre.
2. En adultos que necesitan ser vacunados se recomiendan tres dosis de IPV. La segunda debe administrarse 1-2 meses después de la primera; la tercera debe administrarse 6-12 meses después de la segunda.
3. Los adultos expuestos a un mayor peligro de exposición al virus silvestre y que completaron en etapa anterior su ciclo de vacunación primaria deben recibir una sola dosis de IPV. Los adultos que no completaron la vacunación primaria deben recibir las dosis restantes con IPV.

Abreviatura: IPV, vacuna de virus poliomielítico inactivado.

Fuente: Con autorizacion de Pickering LK, ed. Redbook 2012; Committee on Infectious Diseases, 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics.

servan a lo largo de todo el año, mientras que otras infecciones por parecovirus son más frecuentes durante el verano y otoño. Las infecciones por HPeV se manifiestan de manera similar a las causadas por enterovirus y en el recién nacido generan algunas veces una infección generalizada, meningitis aséptica, encefalitis, parálisis transitoria, exantemas, infecciones respiratorias y gastroenteritis. Si bien HPeV-1 es el serotipo más frecuente y por lo general causa una enfermedad leve, algunas muertes de lactantes en Estados Unidos se han vinculado con HPeV-1, HPeV-3 y HPeV-6. HPeV se aísla a partir de los mismos sitios que el enterovirus, incluidos nasofaringe, heces fecales y secreciones de vías respiratorias. La PCR utilizando cebadores de panenterovirus no detecta HPeV y, aunque los CDC y otros laboratorios de investigación realizan PCR, muchos laboratorios comerciales no lo hacen.

REOVIRUS

Son partículas de RNA bicatenario y se subdividen en tres serotipos. Los estudios serológicos indican que muchos seres humanos se infectan con reovirus durante su niñez. La mayor parte de las infecciones es asintomática o provoca síntomas leves de las vías respiratorias altas. Se considera que el reovirus es una causa rara de gastroenteritis benigna en lactantes y niños. Las especulaciones en cuanto al vínculo del reovirus del tipo 3 con la hepatitis neonatal idiopática y la atresia extrahepática de vías biliares se basa en una elevada prevalencia de anticuerpos contra el reovirus en algunos de los pacientes en cuestión y la detección de RNA viral por PCR en tejidos hepatobiliares en algunos estudios.

Algunos ortorreovirus nuevos se han vinculado con enfermedades en el ser humano (p. ej., virus de Melaka y Kampar con fiebre e infección respiratoria aguda en Malasia y virus de la Bahía Nelson con una infección respiratoria aguda del turista en Bali).

229 Sarampión

Kaitlin Rainwater-Lovett, William J. Moss

DEFINICIÓN

El sarampión es una enfermedad viral muy contagiosa que se caracteriza por un pródromo que incluye fiebre, tos, coriza y conjuntivitis, para después aparecer maculopápulas generalizadas. Antes del uso amplio de las vacunas contra el sarampión se calculó que este padecimiento causaba entre cinco y ocho millones de muertes cada año en todo el mundo.

CONSIDERACIONES MUNDIALES

Se han hecho progresos extraordinarios para reducir la incidencia mundial y las tasas de mortalidad por sarampión por medio de la inmunización. En América, gracias a la vacunación intensiva y los esfuerzos de vigilancia, con base en parte en las disposiciones de la Organización Panamericana de Salud de campañas nacionales de vacunación contra la enfermedad (actividades de vacunación complementarias o SIA [*supplementary immunization activities*]) y la gran protección o cobertura sistemática sustentada en la vacuna, se interrumpió la transmisión endémica del virus de la enfermedad. En Estados Unidos, con la excelente protección obtenida mediante dos dosis vacunales, se eliminó la transmisión endémica del virus en el año 2000. En fecha más reciente se han conseguido más adelantos para disminuir la incidencia y las tasas de mortalidad por sarampión en países subsaharianos y asiáticos, al incrementar la protección sistemática con la vacuna idónea y suministrar una segunda dosis, gracias a campañas masivas de vacunación y programas de inmunización infantil.

En 2003, la *World Health Assembly* apoyó una resolución que urgía a los países miembros a disminuir 50% el número de muertes atribuidas al sarampión (en comparación con las tasas calculadas de 1999), hacia finales de 2005. Este objetivo se alcanzó. En 2008 decrecieron todavía más las tasas globales de mortalidad por sarampión y, en ese año, se calcularon 164 000 fallecimientos por este trastorno (límites de incertidumbre: 115 000 y 222 000 decesos). Los objetivos conseguidos atestiguan la enorme importancia que tiene la vacunación para la salud pública. Sin embargo, los grandes brotes recientes de sarampión en Europa y África muestran las dificultades que se enfrentan para controlar el sarampión: en estos brotes, la enfermedad se importó a países que habían eliminado la transmisión nativa del virus del sarampión.

La *Measles and Rubella Initiative*, una sociedad dirigida por la *American Red Cross*, la *United Nations Foundation,* UNICEF, los *U.S.* CDC y la OMS, tiene una participación importante para reducir la incidencia mundial y las tasas de mortalidad por sarampión. Desde su institución en 2001, la iniciativa proporcionó a gobiernos y comunidades de más de 80 países apoyo financiero y técnico para las actividades de inmunización habitual, campañas de vacunación masiva y sistemas para vigilancia de la enfermedad. En su *Global Measles and Rubella Strategic Plan* de 2012-2020, la iniciativa busca reducir en 95% las muertes por sarampión para 2015 (en comparación con las previsiones de 2000) y eliminar el sarampión de al menos cinco de las seis regiones de la OMS para 2020. Conforme se establecen objetivos regionales para dicha eliminación, es probable que la erradicación mundial se convierta en un objetivo de salud pública en el futuro próximo.

ETIOLOGÍA

El virus del sarampión es un RNA virus no codificante monocatenario no segmentado y esférico, miembro del género *Morbillivirus* de la familia Paramyxoviridae. De forma original era una infección zoonótica que provino de transmisión cruzada entre especies, de animales a seres humanos, por un morbilivirus ancestral hace unos 10 000 años, cuando las poblaciones de seres humanos alcanzaron un tamaño suficiente para perpetuar la transmisión del virus. De manera característica, los RNA virus muestran tasas elevadas de mutación, pero se considera que el virus del sarampión es monotípico desde el punto de vista antigénico, es decir, las proteínas superficiales que inducen la inmunidad protectora han conservado su estructura antigénica a través del tiempo y la distancia. La importancia que tiene dicha estabilidad en la salud pública reside en que las vacunas contra el sarampión elaboradas hace decenios a partir de una subespecie del virus son todavía protectoras a escala mundial. El virus se destruye con la luz ultravioleta y calor y los virus atenuados empleados en la vacuna conservan sus características; lo que necesitan es un medio frío para su transporte y almacenamiento.

EPIDEMIOLOGÍA

Dicho virus es uno de los patógenos más contagiosos que se transmiten de manera directa. Surgen brotes en poblaciones en las que es susceptible <10% de las personas. Las cadenas de transmisión son frecuentes en contactos dentro de una misma familia (hogareños), escolares y personal de salud. No se conocen infecciones latentes o persistentes por dicho virus que produzcan contagiosidad prolongada ni reservorios animales. En consecuencia, el virus se puede mantener sólo por una cadena incesante de infecciones agudas, la cual requiere un aporte ininterrumpido de individuos susceptibles. Los recién nacidos son susceptibles a la infección por el

virus cuando desaparecen los anticuerpos que recibieron de forma pasiva de la madre, y cuando no son vacunados, lo cual explica la mayor parte de los nuevos individuos susceptibles.

El sarampión endémico tiene un perfil cronológico típico que se caracteriza por epidemias estacionales cada año, a las cuales se añaden ciclos epidémicos más largos de dos a cinco años o más. En climas templados, de manera característica surgen brotes cada año a finales de invierno y comienzos de la primavera. Tales brotes anuales tal vez sean atribuibles a redes sociales que facilitan la transmisión (p. ej., gran proximidad entre los niños en la escuelas) y factores ambientales que inducen la viabilidad y la transmisión del virus. Los casos de sarampión persisten durante periodos interepidémicos en grandes poblaciones, pero con una tasa pequeña de incidencia. Los ciclos más largos que surgen después de lapsos de años son consecuencia de la acumulación de personas susceptibles en sucesivas cohortes natales y la disminución ulterior en el número de sujetos susceptibles luego de un brote.

Las tasas de ataque secundario en contactos en el hogar e institucionales casi siempre rebasan 90%. La edad promedio en que ataca el sarampión depende de la frecuencia de contacto con personas infectadas, disminución de la concentración de anticuerpos protectores recibidos de la madre, así como protección con la vacuna. En entornos urbanos de población densa y vacunación escasa, el sarampión es una enfermedad de lactantes y niños de corta edad. La distribución acumulativa puede alcanzar 50% al año de edad y una proporción notable de niños se contagia antes de los nueve meses (la edad de vacunación sistemática en muchos países, según el calendario recomendado por el *Expanded Programme on Immunization* de la OMS). Al aumentar la protección con la vacuna contra el sarampión o disminuir la densidad de población, la distribución por edades cambia para afectar a niños de mayor edad. En esas situaciones, los casos predominan en escolares. Los lactantes y los niños de corta edad, aunque susceptibles si no están protegidos por la vacuna, no se hallan expuestos al virus con una frecuencia suficiente para constituir una gran "carga" por la enfermedad en ese grupo de edad. Al ampliarse cada vez más la protección con la vacuna, la distribución de casos según las edades puede cambiar y situarse en la adolescencia y la vida adulta; tal distribución se observa en brotes de la enfermedad en Estados Unidos y obliga a instituir programas "específicos" de vacunación que se centren en estos grupos de mayor edad.

La persona con sarampión es infectante durante varios días antes de la aparición del exantema y después, momento en que el número de virus en la sangre y los líquidos corporales llega a su máximo y los mecanismos como la tos, la coriza y el estornudo facilitan la propagación del virus y alcanzan su punto máximo. La contagiosidad del sarampión antes del inicio del trastorno identificable atenúa la eficacia de las cuarentenas. Puede prolongarse la expulsión de dicha partícula por parte de niños en que es deficiente la inmunidad mediada por células.

Los entornos clínicos constituyen sitios identificados de transmisión del virus del sarampión. Los niños pueden llevarse a instalaciones asistenciales durante el pródromo, cuando el diagnóstico no es obvio a pesar de que el menor sea infectante y posiblemente infecte a contactos susceptibles. El personal de salud puede contagiarse a partir de los niños infectados y transmitir el virus a otras personas. La transmisión hospitalaria puede reducirse si el personal está muy atento a la posibilidad de que exista la enfermedad; con el empleo de precauciones de aislamiento adecuadas cuando se sospeche la infección; con la aplicación de la vacuna a niños y personal susceptibles, así como corroboración de la inmunidad al sarampión de dicho personal (p. ej., confirmación de haber recibido dos dosis de la vacuna o detección de anticuerpos contra el virus del sarampión).

A medida que se obtienen mejores resultados con los intentos de erradicar la infección, disminuye la percepción pública del riesgo de la enfermedad y en su lugar surgen preocupaciones sobre los posibles hechos adversos vinculados con la vacuna. Como consecuencia, se han generado innumerables brotes por el rechazo a la inmunización, por motivos religiosos o filosóficos o por temores infundados de que ocurran graves efectos adversos (véase más adelante "Vacunación activa").

PATOGENIA

El virus del sarampión se transmite sobre todo por gotitas de las vías respiratorias, a cortas distancias o, con menor frecuencia, por aerosoles de partículas pequeñas que permanecen suspendidas en el aire por largo tiempo. La transmisión por el aire es al parecer importante en algunos entornos, como escuelas, consultorios, hospitales y sitios públicos cerrados. El virus se transmite por contacto directo con secreciones infectadas, pero no vive mucho tiempo en objetos inanimados (fómites).

El periodo de incubación es de unos 10 días hasta el comienzo de la fiebre y 14 días hasta el inicio del exantema; tal lapso puede ser más corto en lactantes y más largo (incluso tres semanas) en adultos. La infección comienza cuando el virus es depositado en las células epiteliales de las vías respiratorias, bucofaringe o conjuntivas **(fig. 229-1*A*)**. En los primeros dos a cuatro días después de la infección, el virus prolifera de forma local en la mucosa de las vías respiratorias y se propaga a los ganglios linfáticos que reciben linfa de la zona. El virus ingresa a la corriente sanguínea por medio de los leucocitos infectados (sobre todo monocitos) y surge una viremia primaria que disemina la infección a todo el sistema reticuloendotelial. La nueva replicación causa viremia secundaria que comienza cinco a siete días después de la infección y propaga el virus por todo el organismo. La replicación viral en los órganos objetivo o efectores, junto con la respuesta inmunitaria del hospedador, es el mecanismo que genera los signos y los síntomas de la enfermedad que aparecen ocho a 12 días después de la infección y que señalan el final del periodo de incubación **(fig. 229-1*B*)**.

RESPUESTAS INMUNITARIAS

Las respuestas inmunitarias del hospedador al virus del sarampión son esenciales para la eliminación de la partícula, la recuperación clínica del enfermo y el establecimiento de inmunidad permanente **(fig. 229-1*C*)**. Entre las respuestas inmunitarias inespecíficas tempranas (innatas) en la fase

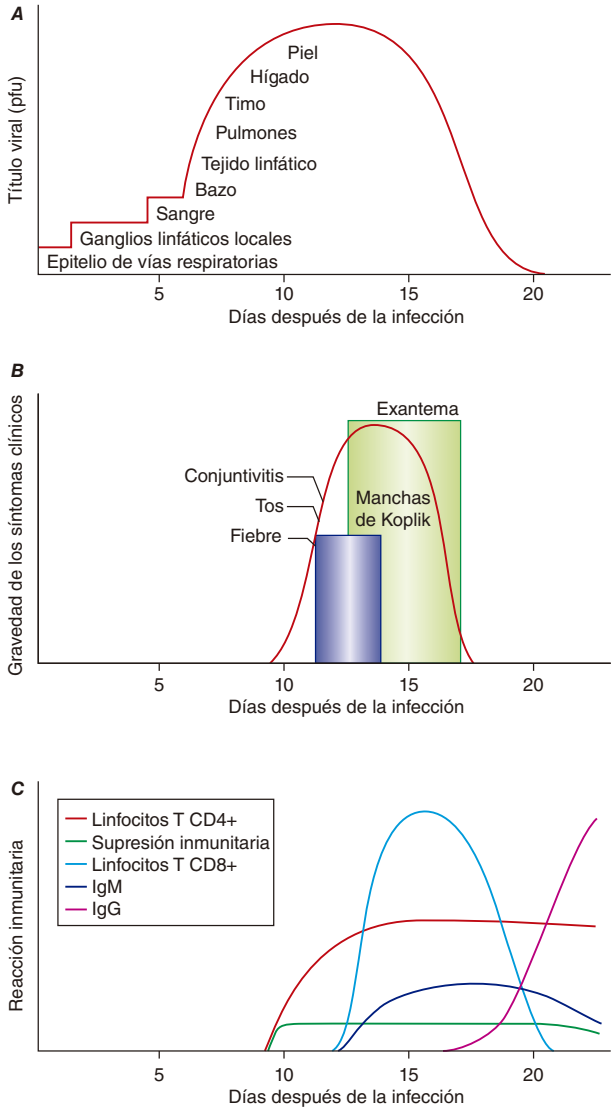


FIGURA 229-1. Infección por el virus del sarampión: patogenia, manifestaciones clínicas y reacciones inmunitarias. *A.* Propagación del virus del sarampión, desde la infección inicial de las vías respiratorias hasta la diseminación a la piel. ***B.*** Aparición de signos y síntomas clínicos que incluyen manchas de Koplik y exantema. ***C.*** Respuestas de anticuerpos y linfocitos T al virus del sarampión. Los signos y los síntomas de la enfermedad surgen al mismo tiempo que la reacción inmunitaria del hospedador; pfu, unidades formadoras de placas. *(Tomado de WJ Moss, DE Griffin: Nat Rev Microbiol 4:900, 2006.)*

prodrómica figuran la activación de los linfocitos citolíticos naturales (NK, *natural killer*) y mayor producción de proteínas antivirales. Las reacciones inmunitarias adaptativas consisten en la aparición de anticuerpos específicos contra el virus del sarampión y también respuestas de tipo celular. La eficacia de los anticuerpos como protección contra el virus se ilustra con la inmunidad conferida a los lactantes por los anticuerpos adquiridos de forma pasiva de la madre y la protección de sujetos expuestos y susceptibles después de administrarles el concentrado inmunoglobulínico contra el virus del sarampión. Los primeros anticuerpos con especificidad del virus generados después de la infección son del subtipo IgM y luego se observa un cambio predominante a los isotipos IgG1 e IgG4. Las respuestas de anticuerpos de tipo IgM de manera característica no aparecen después de la nueva exposición o la revacunación y constituyen un "marcador" de la infección primaria.

La importancia de la inmunidad de tipo celular al virus del sarampión lo demuestra la capacidad de los niños con agammaglobulinemia (incapacidad congénita para generar anticuerpos) para recuperarse por completo del sarampión y la situación del todo diferente de los menores con graves trastornos de la función de los linfocitos T que a menudo terminan por manifestar enfermedad muy grave o letal **(cap. 374)**. La respuesta inicial predominante a base de T_H1 (caracterizada por el interferón γ) es esencial para la eliminación del virus y la respuesta ulterior de tipo T_H2 (a cargo de la interleucina 4) induce la aparición de anticuerpos específicos contra el virus, que son de importancia decisiva para la protección contra la reinfección.

En general, se piensa que la inmunidad protectora es permanente después de la infección por virus de tipo natural (nativo). La memoria inmunitaria al virus incluye la producción ininterrumpida de anticuerpos específicos contra él y la circulación de linfocitos T CD4+ y CD8+ específicos contra el virus.

Sin embargo, las intensas respuestas inmunitarias inducidas por la infección con el virus del sarampión se acompañan de manera paradójica de menores respuestas a antígenos sin relación alguna (virus distintos del sarampión), que persisten semanas a meses después de que la enfermedad aguda desapareció; dicha supresión inmunitaria induce la susceptibilidad a infecciones secundarias con bacterias y virus que ocasionan neumonía y diarrea y son la causa de una fracción importante de casos de morbilidad y muerte por sarampión. Se anula la respuesta de hipersensibilidad tardía a antígenos de memoria como el de la tuberculina, y también decrecen las respuestas de tipo celular y humoral a antígenos nuevos. Se han descrito casos de reactivación de la tuberculosis y remisión de enfermedades autoinmunitarias después del sarampión y esto se ha atribuido a dicho estado de inmunodepresión.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Sarampión

Se sospecha sarampión si el cuadro inicial muestra fiebre y exantema eritematoso generalizado, en particular cuando el virus del sarampión se ha diseminado o el sujeto tiene como antecedente un viaje a áreas endémicas. Es importante aplicar precauciones para evitar la transmisión nosocomial. El diagnóstico necesita la confirmación con análisis de laboratorio, excepto durante grandes brotes en los que es indudable un vínculo epidemiológico con un caso confirmado. Las medidas son casi todas de mantenimiento y consisten en la administración de vitamina A y antibióticos (véase "Tratamiento"). Después de la enfermedad aguda, algunas veces surgen complicaciones, entre ellas infecciones bacterianas secundarias y encefalitis que exigen vigilancia estrecha, sobre todo en personas con función inmunitaria deficiente.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Casi siempre los signos y los síntomas del sarampión son muy característicos (fig. 229-1*B*). Unos 10 días después de la exposición aparecen fiebre y malestar general, seguidos de tos, coriza y conjuntivitis. Los signos y los síntomas previos se intensifican en un lapso de cuatro días. En la mucosa bucal se observan manchas de Koplik **(fig. 25e-2)** unos dos días antes de que surja el exantema. El exantema característico de la enfermedad **(fig. 25e-3)** se presenta unas dos semanas después de la infección, lapso en que las manifestaciones clínicas son muy intensas y representan la reacción inmunitaria del enfermo al virus en fase de replicación. En ocasiones aparecen cefalea, dolor abdominal, vómito, diarrea y mialgia.

Las manchas de Koplik **(fig. 25e-2)** constituyen un signo patognomónico de sarampión y son pequeños círculos blancos azulados de ~1 mm de diámetro, rodeados de eritema. Aparecen en primer lugar en la mucosa bucal, en sentido contrario a los molares inferiores, pero su número aumenta con rapidez y abarcan toda la mucosa bucal. Al ocurrir el exantema, disminuye su intensidad.

El exantema del sarampión comienza con máculas eritematosas en la zona retroauricular, cuello y línea de implantación del cabello. El exantema evoluciona hasta comprender cara, tronco y extremidades superiores **(fig. 25e-3)** y, al finalizar el segundo día, las extremidades inferiores y los pies. En el tronco y las extremidades surgen áreas en que concluye el exantema y algunas veces existen petequias. El exantema disminuye de intensidad de modo gradual en el mismo orden en que apareció y progresó, casi siempre entre el tercero o el cuarto días después del inicio. Una vez que el exantema involuciona, aparece la descamación sobre todo en niños desnutridos.

El exantema característico del sarampión es consecuencia de la respuesta inmunitaria de tipo celular, razón por la cual quizá no aparezca en quienes esta inmunidad es deficiente (p. ej., personas con sida; **cap. 226**). En ese grupo de pacientes hay una tasa elevada de morbilidad y a menudo terminan por presentar neumonitis de células gigantes por el virus del sarampión. Las anomalías en los linfocitos T por causas diferentes a la infección por VIH-1 (p. ej., quimioterapia antineoplásica) se acompañan de un sarampión de intensidad mucho mayor.

En personas que recibieron la vacuna contra el sarampión elaborada con virus inactivado en formol se ha observado un grave síndrome de sarampión atípico (vacuna utilizada en Estados Unidos entre 1963 y 1967 y en Canadá hasta 1970) y que más tarde quedaron expuestos al virus natural o nativo. El exantema atípico inicia en las palmas de las manos y las plantas de los pies y se propaga en sentido centrípeto hasta la zona proximal de extremidades y tronco, sin afectar la cara. Al inicio, el exantema es eritematoso y maculopapuloso, pero a menudo evoluciona y llega a la aparición de lesiones vesiculosas, petequiales o purpúricas **(fig. 25e-22)**.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Entre las entidades patológicas por incluir en el diagnóstico diferencial del sarampión figuran otras causas de fiebre, exantema y conjuntivitis, como rubeola, enfermedad de Kawasaki, mononucleosis infecciosa, roséola, escarlatina, fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, infecciones por enterovirus o adenovirus y sensibilidad a fármacos. La rubeola es una infección más benigna sin tos y muestra una linfadenopatía característica. En el caso de la roséola (exantema súbito) **(fig. 25e-5)**, el exantema surge después de desaparecer la fiebre. La linfocitosis atípica en la mononucleosis infecciosa es muy diferente de la leucopenia que suele identificarse en niños con sarampión.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza con bases clínicas médicas que conocen con detalle la enfermedad, en particular durante brotes. En este sentido son muy útiles las manchas de Koplik **(fig. 25e-2)** porque aparecen en fase temprana y son patognomónicas del trastorno. El diagnóstico es más difícil: 1) durante el pródromo; 2) cuando el exantema es atenuado por anticuerpos de adquisición pasiva o vacunación previa; 3) cuando no aparece el exantema o tarda en surgir en niños inmunodeprimidos o muy desnutridos con deficiente inmunidad de tipo celular, y 4) en regiones en que la incidencia del sarampión es pequeña y otros agentes patógenos son los causantes de la mayor parte de las enfermedades con fiebre y exantema. En Estados Unidos, la definición de casos de sarampión de los *Centers for Disease Control and Prevention* establece que se necesitan: 1) exantema maculopapuloso generalizado que dure como mínimo tres días; 2) fiebre de 38.3°C, como mínimo, y 3) tos, coriza o conjuntivitis.

El método diagnóstico habitual por medio de análisis de laboratorio es la serología. La detección de IgM específica del virus de sarampión en una sola muestra de suero o líquido de la boca se considera como confirmación diagnóstica de infección aguda, como lo es el incremento de cuatro tantos o más de la concentración de anticuerpos IgG específicos contra el virus, entre las muestras de suero de fase aguda y de convalecencia. La infección primaria en el hospedador con buenas funciones inmunitarias da lugar a que se generen anticuerpos detectables en un lapso de uno a tres días tras el inicio del exantema y alcanza sus puntos máximos en cuestión de dos a cuatro semanas. Tal vez no se detecten los anticuerpos IgM con especificidad del virus durante cuatro a cinco días o más después de comenzar el exantema y, por lo regular, disminuyen a valores indetectables en un tiempo de cuatro a ocho semanas luego de comenzar las manifestaciones cutáneas.

Están disponibles varios métodos para cuantificar los títulos de anticuerpos contra el virus del sarampión. Las pruebas de neutralización son sensibles y específicas y los resultados se correlacionan con la inmunidad

protectora; no obstante, para que sean válidas necesitan la propagación del virus en cultivo celular; asimismo, dichas pruebas son costosas y difíciles. Se utilizan más a menudo los enzimoinmunoanálisis disponibles en el comercio. La enfermedad también se diagnostica al aislar el virus en cultivo celular de material, como secreciones de vías respiratorias, material obtenido de nasofaringe o conjuntivas mediante aplicadores, así como sangre u orina. Otro método para confirmar el diagnóstico es la detección directa de células gigantes en secreciones de vías respiratorias, orina o tejidos obtenidos para biopsia.

Para detectar el RNA del virus por medio de la amplificación de RNA extraído de muestras clínicas, con la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa, se emplean "cebadores" dirigidos a regiones muy conservadas de los genes virales. Estos métodos, que son extraordinariamente sensibles y específicos, también permiten la identificación y la definición de los genotipos del virus del sarampión para estudios epidemiológicos moleculares y hacen posible diferenciar el tipo nativo de las cepas virales de la vacuna.

TRATAMIENTO SARAMPIÓN

No se cuenta con tratamiento antiviral específico contra el sarampión y las medidas consisten en las de apoyo o mantenimiento general, como hidratación y administración de antipiréticos. Las infecciones bacterianas secundarias constituyen la causa principal de morbilidad y fallecimiento después del sarampión, razón por la cual el tratamiento eficaz comprende la antibioticoterapia inmediata en sujetos con manifestaciones clínicas de infección bacteriana que incluyen neumonía y otitis media. Entre los microorganismos patógenos comunes causantes de la neumonía después del sarampión figuran *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* tipo b; las vacunas contra estos patógenos quizá reduzcan la incidencia de las infecciones secundarias después del sarampión.

La vitamina A es eficaz para tratar el sarampión y reduce en grado notable las tasas de morbilidad y mortalidad. La Organización Mundial de la Salud recomienda administrar una vez al día 200 000 UI de vitamina A en dos días consecutivos a todos los niños con sarampión ≥12 meses de edad. Se recomiendan dosis menores en niños de mayor edad, como 100 000 UI al día entre quienes tienen seis y 12 meses de vida y 50 000 UI al día para aquellos <6 meses. Se recomienda una tercera dosis dos a cuatro semanas después para niños con manifestaciones de hipovitaminosis A. Esta deficiencia no constituye un problema generalizado en Estados Unidos, pero muchos niños estadounidenses con sarampión tienen en realidad concentraciones séricas bajas de la vitamina y son los que muestran mayor morbilidad por el trastorno. El *Committee on Infectious Diseases* de la *American Academy of Pediatrics* recomienda considerar la administración de dos dosis diarias consecutivas de la vitamina en niños hospitalizados con sarampión y sus complicaciones, así como en menores inmunodeprimidos con la enfermedad, además de los niños con manifestaciones oftalmológicas de hipovitaminosis A, individuos con menor absorción intestinal o desnutrición moderada o intensa o aquellos que en fecha reciente proceden de zonas con grandes tasas de mortalidad por sarampión. Se dispone de presentaciones parenterales y orales de la vitamina.

Informes anecdóticos han descrito la recuperación de mujeres, que habían estado sanas y se embarazaron, y personas inmunodeprimidas de neumonía por sarampión y pacientes inmunodeprimidos con encefalitis por sarampión después de recibir ribavirina en aerosol e IV. Sin embargo, en estudios clínicos no se ha demostrado de manera concluyente el beneficio clínico de dicho producto antiviral en personas con sarampión.

COMPLICACIONES

Casi todas las complicaciones del sarampión se manifiestan en las vías respiratorias e incluyen los efectos de la replicación por sí misma del virus, así como de infecciones bacterianas secundarias. En ocasiones, durante el ataque de la enfermedad, se produce laringotraqueobronquitis aguda (crup) que puede obstruir las vías respiratorias, en particular en niños de corta edad. En menores inmunodeficientes, incluidos aquellos con infección por VIH-1, puede aparecer neumonitis de células gigantes a causa de la replicación del virus del sarampión. Muchos niños con sarampión muestran diarrea que contribuye a la desnutrición.

Muchas de las complicaciones de la enfermedad son consecuencia de infecciones bacterianas secundarias de las vías respiratorias, atribuibles a un estado de depresión inmunitaria que dura algunas semanas o meses después de la fase aguda. Las entidades patológicas comunes son la otitis media y la bronconeumonía y éstas pueden deberse a *S. pneumoniae*, *H. influenzae* tipo b o estafilococos. La repetición de la fiebre o su resistencia a desaparecer al surgir el exantema sugieren una infección bacteriana secundaria.

Algunas complicaciones inusuales pero graves del sarampión afectan al sistema nervioso central (SNC). La encefalomielitis posterior al sarampión complica la situación en ~1 paciente por cada 1 000 casos y afecta de modo predominante a niños de mayor edad y adultos. Dicha complicación aparece en un lapso de dos semanas tras la aparición del exantema y se caracteriza por fiebre, convulsiones y diversas anomalías neurológicas. La detección de desmielinización periventricular, la inducción de reacciones inmunitarias a la mielina (proteína básica) y la falta de detección del virus del sarampión en el cerebro sugieren que el cuadro de mielitis es un trastorno autoinmunitario originado de la infección por el virus de sarampión. Otras complicaciones en el SNC que aparecen meses o años después de la infección aguda son la encefalitis por sarampión con cuerpos de inclusión (MIBE, *measles inclusion body encephalitis*) y la panencefalitis esclerosante subaguda (SSPE, *subacute sclerosing panencephalitis*). A diferencia de la encefalomielitis posterior al sarampión, MIBE y SSPE son efecto de la persistencia de la infección viral. La MIBE es rara pero letal y constituye una complicación que afecta a personas con inmunidad deficiente de tipo celular y aparece de manera típica meses después de la infección. La SSPE es un padecimiento de evolución lenta reconocible por convulsiones y deterioro progresivo de las funciones intelectuales y motoras; el enfermo muere cinco a 15 años después de la infección por el virus de sarampión. La SSPE casi siempre aparece en individuos que presentaron la infección por el virus antes de los dos años de vida.

PRONÓSTICO

Muchos de los sujetos afectados por el sarampión se recuperan y logran tener inmunidad protectora permanente contra una nueva infección. Las proporciones de morbilidad de la enfermedad varían con el promedio de edad en que se presentó la infección, los estados nutricional e inmunitario de la población, la protección con la vacuna contra el sarampión y el acceso a la atención clínica. Entre personas que habían sido vacunadas pero que terminan por infectarse, el trastorno es menos grave y las tasas de mortalidad son notablemente menores. En países desarrollados, fallece <1 entre 1 000 niños con sarampión. En áreas endémicas de países subsaharianos, la proporción de morbilidad del sarampión puede ser de 5 a 10% o incluso mayor. El sarampión es la principal causa de muertes en niños alojados en campamentos de refugiados y en poblaciones de desplazados dentro del propio país, en que las proporciones de morbilidad pueden ser de 20 a 30 por ciento.

PROFILAXIA

Inmunización pasiva El concentrado de inmunoglobulina humana aplicado poco después de la exposición puede mitigar la evolución clínica del sarampión. En personas con buena función inmunitaria, la administración de este preparado en un lapso de 72 h tras la exposición casi siempre evita la infección por el virus y también impide la aparición del cuadro clínico de la infección. La inmunoglobulina proporcionada incluso seis días después de la exposición aún evitará o modificará la enfermedad. Se recomienda la profilaxia con el concentrado de inmunoglobulina en el caso de contactos susceptibles dentro del núcleo familiar y en nosocomios, en peligro de presentar sarampión grave, en particular niños <1 año de edad; individuos inmunodeprimidos (incluidos sujetos infectados por VIH que habían recibido la vacuna a base de virus vivos atenuados) y embarazadas. Salvo los prematuros, los niños <6 meses de vida obtienen protección parcial o completa por la adquisición pasiva de anticuerpos de la madre. Si en la gestante se diagnostica sarampión, todos los niños no vacunados en el núcleo familiar deben recibir concentrado inmunoglobulínico. La dosis recomendada es de 0.25 mL/kg de peso por vía intramuscular. Las personas inmunodeprimidas reciben 0.5 mL/kg de peso con una dosis máxima total de 15 mL. El concentrado inmunoglobulínico intravenoso contiene anticuerpos contra el virus del sarampión; por lo general, con la dosis habitual de 100 a 400 mg/kg se logra la profilaxia adecuada contra exposiciones al sarampión producidas incluso tres semanas o más después de la aplicación IV del concentrado inmunoglobulínico.

Inmunización activa La primera vacuna elaborada con virus vivos atenuados del sarampión se obtuvo por el paso de la cepa de Edmonston en fibroblastos de embriones de pollo hasta obtener el virus de Edmonston B, cuyo uso se aprobó en 1963 en Estados Unidos. Pasos adicionales del virus Edmonston B permitieron obtener la vacuna Schwarz más atenuada, que hoy en día constituye una norma en gran parte del mundo. La cepa de Moraten ("más atenuada") aprobada en dicho país en 1968 guarda relación estrecha en sus aspectos genéticos con la cepa de Schwarz.

Las vacunas liofilizadas son relativamente estables, pero una vez reconstituidas pierden en poco tiempo su potencia. Las vacunas constituidas con virus vivos atenuados de sarampión se inactivan con la luz y el calor y

pierden la mitad de su potencia a 20°C y prácticamente toda a 37°C en un lapso de 1 h después de reconstituirse. Por esas razones hay que conservar una "cadena de frío" antes de reconstituir la vacuna y después de mezclarla. Los anticuerpos surgen primero 12 a 15 días después de la vacunación y alcanzan su concentración máxima entre el primer mes y los tres meses de aplicación. Las vacunas se combinan casi siempre con otras elaboradas de virus vivos atenuados, como las de sarampión, parotiditis y rubeola (MMR, *measles-mumps-rubella*) y la de sarampión, parotiditis, rubeola y varicela (MMR-V, *measles, mumps, rubella, and varicella*).

La edad recomendada para aplicar la primera vacuna varía de seis a 15 meses y constituye un "equilibrio" entre la edad óptima para la seroconversión y la probabilidad de contagiarse de sarampión antes de esa fecha. Las proporciones de niños que terminan por generar concentraciones protectoras de anticuerpos después de la vacunación contra el sarampión se aproxima a 85% a los nueve meses de edad y de 95% a los 12 meses. Las enfermedades frecuentes de la infancia que surgen junto con la vacunación pueden reducir el grado de respuesta inmunitaria, pero ellas no constituyen una justificación válida para no vacunar a los menores. Las vacunas contra el sarampión se han tolerado de manera satisfactoria y son inmunógenas en niños y adultos infectados por VIH-1, aunque pueden descender las concentraciones de anticuerpos. Ante la posible gravedad de la infección por virus nativo en niños infectados por VIH-1, se recomiendan medidas sistemáticas de vacunación, excepto en personas con inmunodeficiencia profunda. La vacunación contra el sarampión está contraindicada en individuos con otras deficiencias graves de la inmunidad de tipo celular, dada la posible aparición de un cuadro pulmonar progresivo o infección de SNC con el virus de la vacuna.

La duración de la inmunidad inducida por la vacuna es de varios decenios o tal vez más. Se ha calculado que las cifras de ineficacia secundaria con la vacuna, 10 a 15 años después de aplicada, es ~5%, pero tal vez sea menor cuando se administra la vacuna después de los 12 meses de vida. La disminución de las concentraciones del anticuerpo no siempre señala la pérdida completa de la inmunidad protectora; por lo regular surge una reacción inmunitaria secundaria después de la nueva exposición al virus de sarampión, con un incremento rápido de los títulos de anticuerpos incluso sin que aparezca enfermedad clínica manifiesta.

Las dosis comunes de las vacunas autorizadas son inocuas en niños y adultos con buena función inmunitaria. En ~5% de las personas seronegativas que reciben la vacuna surge fiebre que puede llegar a 39.4°C y 2% de los vacunados muestra al final un exantema transitorio. Se han señalado casos de trombocitopenia transitoria leve, con una incidencia de ~1 caso por 40 000 dosis de vacuna MMR.

Desde la formulación en 1998 de la hipótesis según la cual la vacuna MMR podía precipitar un síndrome de autismo e inflamación intestinal, gran parte de la atención del público se ha enfocado en tal vínculo supuesto. Por los sucesos registrados después de la publicación de la notificación, Reino Unido relajó la protección con la vacuna y se aportaron datos muy importantes de la interpretación errónea de pruebas epidemiológicas y la comunicación de resultados científicos al público. La publicación que suscitó la atención fue una serie de casos de 12 niños con un trastorno regresivo del desarrollo y enterocolitis crónica; nueve de ellos desarrollaron autismo. En ocho de los 12 menores, los padres vincularon el comienzo del retraso en el desarrollo con la aplicación de la vacuna MMR; dicho vínculo cronológico simple se interpretó y asumió de manera equivocada como la posible relación causal, en primer lugar por el autor principal del estudio y después por elementos de la clase media y el público. Más adelante algunas revisiones integrales y nuevos estudios epidemiológicos rechazaron la supuesta prueba de una relación causal entre la vacuna MMR y el autismo.

PERSPECTIVAS PARA ERRADICAR EL SARAMPIÓN

La evolución en la erradicación global del sarampión ha reactivado los comentarios para su logro. A diferencia de la erradicación del virus de la poliomielitis, la del virus de sarampión no incluye problemas impuestos por la dispersión prolongada de virus potencialmente virulentos de la vacuna y de reservorios ambientales de la partícula. Sin embargo, en comparación con la erradicación de la viruela, se necesitan altos grados de inmunidad en la población para interrumpir la transmisión del virus y personal muy preparado para aplicar las vacunas; la contención por medio de la detección de casos y la vacunación anular serán más difíciles en el caso del virus del sarampión porque la capacidad infecciosa es grande antes de que comience el exantema. Nuevos medios, como la administración de las vacunas por aerosol, facilitarán las campañas de vacunación masiva. A pesar de los grandes adelantos, el sarampión es todavía una causa importante de la mortalidad infantil en el plano mundial (aunque evitable por medio de la vacuna) y seguirá generando brotes en comunidades con escasa protección con la vacunación en naciones industrializadas.

230e Rubeola

Laura E. Zimmerman, Susan E. Reef

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en el DVD que acompaña al texto.

Históricamente la rubeola fue considerada una variante del sarampión o de escarlatina. A partir de 1962 se aisló el agente viral de ésta. Después de una epidemia de rubeola en Australia en el comienzo del decenio de 1940, el oftalmólogo Norman Gregg observó la aparición de cataratas congénitas en hijos de madres que señalaron haber tenido la infección al inicio del embarazo, y se describió por primera vez el síndrome de rubeola congénita (CRS, *congenital rubella syndrome*).

231e Parotiditis

Steven A. Rubin, Kathryn M. Carbone

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en el DVD que acompaña al texto.

DEFINICIÓN

La parotiditis es una enfermedad caracterizada por inflamación unilateral o bilateral, sensible y autolimitada de las parótidas u otras glándulas salivales que dura al menos dos días y no tiene otra causa aparente.

232 Rabia y otras infecciones por rhabdovirus

Alan C. Jackson

RABIA

La rabia es una enfermedad infecciosa aguda de evolución rápida, que afecta el sistema nervioso central (SNC) en seres humanos y en animales y es causada por la infección por el virus de la rabia. La infección es transmitida normalmente de vectores animales. El trastorno muestra sus formas encefalítica y paralítica y suele culminar en la muerte.

ETIOLOGÍA

El virus de la rabia pertenece a la familia Rhabdoviridae. Dos géneros de la familia, *Lyssavirus* y *Vesiculovirus* contienen especies que causan la enfermedad en seres humanos. El virus de la rabia es un lyssavirus que infecta animales de diversas especies y ocasiona enfermedad neurológica grave cuando es transmitido a los seres humanos. El virus de RNA monocatenario tiene un genoma no codificante ni segmentado que consiste en 11 932 nucleótidos y que codifica cinco proteínas: la de nucleocápside, una fosfoproteína, una proteína de matriz, una glucoproteína y una proteína polimerasa grande. Las variantes del virus de la rabia que se caracterizan por secuencias peculiares de nucleótidos aparecen en reservorios animales específicos. Se ha señalado que otras seis especies de virus que no causan rabia dentro del género *Lyssavirus* originan un cuadro clínico similar al de la enfermedad. El virus de la estomatitis vesiculosa que es un vesiculovirus, causa vesículas y úlceras en bovinos, equinos y otros animales y origina una enfermedad sistémica poco intensa que cede por sí sola en los seres humanos (véase más adelante "Otros Rhabdovirus").

EPIDEMIOLOGÍA

La rabia es una zoonosis que afecta diversos animales mamíferos en todo el mundo, con excepción en la Antártica y en algunas islas. El virus suele transmitirse a los seres humanos por la mordedura de un animal infectado. A nivel mundial se calcula que la rabia canina endémica ocasiona cada año 55 000 muertes de humanos; la mayor parte de ellas se produce en Asia y África, y son afectadas más frecuentemente las poblaciones rurales y los niños. Por esa razón, en muchos países con recursos escasos o limitados la rabia canina sigue constituyendo una amenaza para humanos. Sin embargo, en años recientes en América Latina los intentos de erradicación de la enfermedad en perros han logrado buenos resultados. La rabia endémica de perros ha sido eliminada de Estados Unidos y en otros países con abundantes recursos. La enfermedad es endémica en especies silvestres y en diversos países se han identificado distintos animales que actúan como reservorio. Los datos de vigilancia obtenidos en 2012 identificaron 6 162 casos confirmados de rabia en animales en Estados Unidos (incluido Puerto Rico); solamente 8% de los casos correspondieron a animales domésticos, entre ellos 257 casos en gatos, 84 en perros y 115 en bovinos. Los reservorios en Estados Unidos en especies silvestres incluyeron murciélagos, mapaches, zorrillos y zorros, tuvieron infección endémica e incluyeron uno o más variantes del virus en cada especie **(fig. 232-1)**. Se ha observado "dispersión" de la rabia en otras especies silvestres y también en animales domésticos. Prácticamente en todos los estados de la Unión Norteamericana, salvo Hawai están presentes variantes del virus en murciélagos y son los que causan muchos de los casos "locales" de rabia humana adquirida en Estados Unidos. La rabia de mapaches es endémica en la Costa Oriental de dicho país y la de zorrillos aparece en estados del Medio Oeste, con otro foco en California. La rabia de zorros se localiza en Texas, Nuevo México, Arizona y Alaska.

En Canadá y Europa, las epizootias de rabia en zorros rojos han sido erradicadas con el uso de "cebos" que contienen vacuna antirrábica. Un procedimiento similar se utiliza en Canadá para erradicar la rabia de los mapaches.

Es posible identificar las variantes del virus aisladas de seres humanos o de otros mamíferos por medio de pruebas de amplificación y con el establecimiento de secuencias, gracias a la reacción en cadena de polimerasa por transcripción inversa (RT-PCR; *reverse-transcription polymerase chain reaction*) o por identificación y definición de anticuerpos monoclonales. Las técnicas mencionadas son útiles en seres humanos sin el antecedente de una exposición al virus. Al nivel mundial casi todos los casos de rabia en personas son transmitidas por perros en países con rabia endémica en tales animales y transmisión intercanina y los casos de personas pueden ser importados por viajeros que vuelven de dichas regiones. En Estados Unidos, la enfermedad de seres humanos por lo común se relaciona con transmisión a partir de murciélagos; a veces no existe el antecedente identificado de mordedura por quirópteros u otros animales de la misma especie en tales casos. Muchos de los casos en seres humanos provienen de una variante del virus de rabia de murciélagos, que aparece en los llamados murciélagos de pelo plateado y los occidentales; estos pequeños mamíferos voladores de los que a veces no se identifica la mordedura, presentan un virus que se ha adaptado para presentar replicación a la temperatura cutánea y en tipos celulares que están presentes en la piel.

Es poco común la transmisión a partir de exposición no relacionada con mordeduras. En raras ocasiones se ha producido rabia en seres humanos por la exposición a aerosoles generados en el laboratorio o bien, en cuevas que contienen millones de murciélagos brasileños sin cola. La transmisión ha sido producto de algunos trasplantes de córnea; en fecha reciente se han reportado casos en Texas y Alemania de injertos de órganos sólidos o de algún conducto vascular (en el caso de trasplante de hígado) obtenido de donantes no diagnosticados como portadores de rabia. Es extraordinariamente rara la transmisión de una persona a otra aunque la preocupación teórica de que ocurra en personal de asistencia ha hecho que se evite la exposición.

PATOGENIA

El periodo de incubación de la rabia (definido como el intervalo entre la exposición y el comienzo de la enfermedad clínica) por lo común es de 20 a 90 días pero en casos excepcionales puede ser de unos cuantos días o incluso ocurrir a >1 año. En gran parte de dicho periodo se piensa que el virus está presente en el sitio de inoculación o en un punto muy cercano **(fig. 232-2)**. En los músculos, se sabe que el virus se une a los receptores acetilcolínicos nicotínicos en las membranas postsinápticas en las uniones neuromusculares, pero no se cuenta con detalles precisos de la penetración de la partícula en la piel y los tejidos subcutáneos. El virus de la rabia se propaga en sentido centrípeto y para ello se vale de los nervios periféricos que cursan hacia el sistema nervioso central con una velocidad cercana a 250 mm/día y para ello se vale del transporte retrógrado axónico rápido hasta la médula espinal o tronco encefálico. Una vez dentro del sistema nervioso central el virus se disemina rápidamente a otras regiones del mismo y para ello se vale del transporte axónico rápido, a través de conexiones neuroanatómicas. Las neuronas son infectadas de manera sobresaliente en la rabia en tanto que pocas veces hay infección de astrocitos. Una

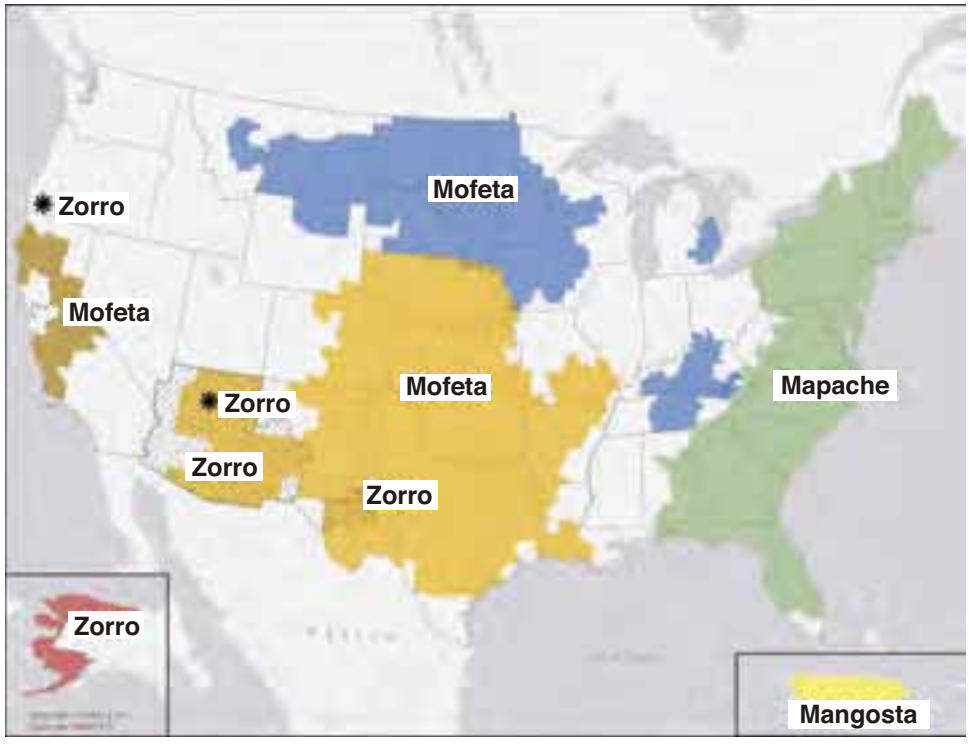


FIGURA 232-1. Distribución de las principales variantes del virus de la rabia en reservorios terrestres silvestres en Estados Unidos y Puerto Rico, 2008-2012. *Posibilidad de desplazamiento del hospedador. *(Con autorización de JL Dyer et al.: J Am Vet Med Assoc 243:805, 2013.)*

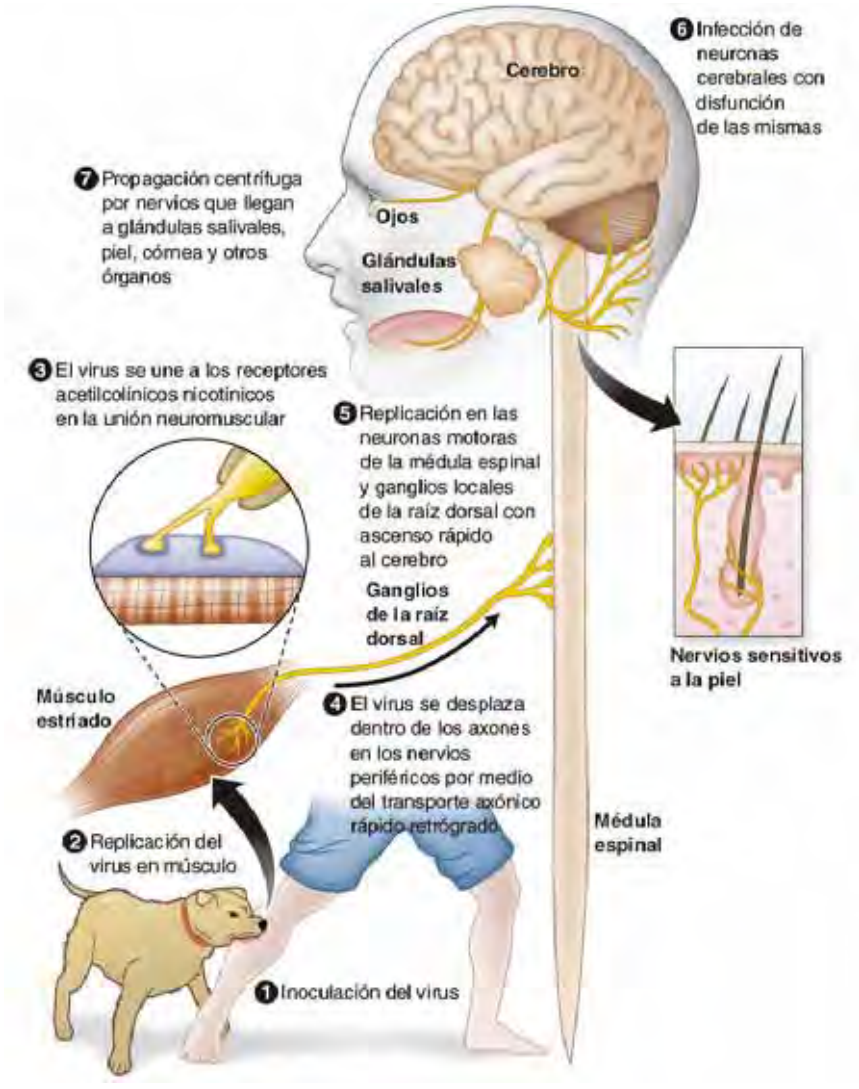


FIGURA 232-2. Esquema de los hechos patógenos después de inoculación periférica con virus de la rabia por una mordedura de animal. *(Adaptado con autorización de Jackson AC: Human disease, in Rabies: scientific basis of the disease and its management, 3rd ed, AC Jackson [ed], Oxford, UK, Elsevier Academic Press, 2013, pp. 269-298.)*

vez consumada la infección del SNC hay una propagación centrífuga a través de nervios sensitivos del sistema autónomo a otros tejidos que incluyen glándulas salivales, corazón, suprarrenales y piel. El virus presenta replicación en células acinares de las glándulas salivales y es secretada en la saliva de animales rabiosos que actúan como vectores de la enfermedad. No hay pruebas documentadas de la propagación hematógena del virus de la rabia.

Los estudios histopatológicos señalan cambios inflamatorios poco intensos en el sistema nervioso central en la rabia y con un infiltrado inflamatorio por células mononucleares, en las leptomeninges, regiones perivasculares y parénquima que incluyen los nódulos de microglia llamados *nódulos de Babes*. Por lo regular no sobresalen los cambios degenerativos en neuronas y hay pocos signos de muerte neuronal; en ocasiones se observa neuronofagia. Como dato sorprendente son mínimos los cambios patológicos ante la gravedad clínica y la culminación letal de la enfermedad. El signo patológico más característico en la enfermedad lo constituyen los *cuerpos de Negri* (fig. 232-3); se trata de inclusiones citoplásmicas eosinófilas en neuronas cerebrales, compuestas de proteínas del virus y RNA de la partícula. Las inclusiones aparecen en un pequeño número de neuronas infectadas; suelen observarse en las células de Purkinje del cerebelo y en las neuronas piramidales del hipocampo y con menor frecuencia están presentes en neuronas corticales y del tronco encefálico. No en todos los casos de rabia se identifican los cuerpos mencionados. El hecho de que no se produzcan notables cambios degenerativos en las neuronas ha sido el punto de partida para que se plantee el concepto de que la disfunción neuronal y no la muerte de tales células es la que genera la enfermedad clínica en la rabia. No se conocen en detalles los fundamentos de los cambios conductuales que incluyen el comportamiento agresivo de los animales rabiosos.

CUADRO CLÍNICO

En la rabia, el elemento al que hay que conceder la mayor importancia es la profilaxia después de la exposición (PEP, *postexposure prophylaxis*), antes de que aparezcan síntomas o signos. El médico debe sospechar la presencia de la enfermedad con base en su cuadro inicial. En esta situación aparece en la forma de una encefalitis atípica con conservación relativa de la conciencia. A veces es difícil identificar a la enfermedad en etapas ulteriores de su evolución clínica cuando ha culminado en el coma. En un número pequeño de enfermos el cuadro inicial es de parálisis fláccida aguda. Se observan fases prodrómica, neurológica aguda y de coma que por lo común culminan en la muerte a pesar del tratamiento intensivo (cuadro 232-1).

Signos prodrómicos Algunos de los primeros signos de la enfermedad son más bien manifestaciones prodrómicas inespecíficas que incluyen fiebre, malestar general, cefalea, náuseas y vómito. También surgen a veces ansiedad o agitación. Entre las primeras manifestaciones neurológicas específicas de la enfermedad están parestesias, dolor o prurito cerca del sitio de la exposición, que aparecen en 50 a 80% de los pacientes y que sugiere fuertemente la presencia del trastorno. En este punto cronológico por lo común la herida cicatrizó y los síntomas en cuestión probablemente reflejan la infección con sus cambios inflamatorios en la raíz dorsal local o ganglios sensitivos craneales.

Rabia encefalítica En los seres humanos se identifican dos formas neurológicas agudas de la enfermedad: la encefalítica (furiosa) en 80% de los pacientes y la paralítica, en el otro 20%. En otras encefalitis por virus también surgen algunas de las manifestaciones de la rabia encefalítica, que incluyen fiebre, confusión, alucinaciones, conducta agresiva y convulsiones. Es frecuente la disfunción del sistema autónomo y ocasiona a veces hipersialorrea, piloerección, arritmias cardiacas y priapismo. En la variante encefalítica de manera típica después de episodios de hiperexcitabilidad siguen otros de lucidez completa que son cada vez más breves conforme avanza la enfermedad. La encefalitis por rabia se diferencia por la afección temprana del tronco encefálico con lo cual surgen las manifestaciones clásicas de *hidrofobia* (contracción involuntaria y dolorosa del diafragma y de los músculos accesorios de la respiración, los laríngeos y faríngeos en reacción a la deglución de líquidos), y *aerofobia* (las mismas manifestaciones, pero causadas por la estimulación por una corriente de aire). Las manifestaciones mencionadas probablemente provienen de disfunción de neuronas infectadas del tronco encefálico que normalmente inhiben a las neuronas que participan en la inspiración, cerca del núcleo ambiguo y como consecuencia hay intensificación grande de los reflejos de defensa que protegen las vías respiratorias. La combinación de hipersialorrea y disfunción faríngea también es la que origina el cuadro clásico con aparición de "espuma por la boca" (fig. 232-4). La disfunción del tronco encefálico evoluciona con rapidez y la norma es el coma —y en cuestión de días, la muerte—, salvo que la evolución se prolongue con el tratamiento de sostén. Con este último, entre las complicaciones tardías pueden encontrarse insuficiencia cardiaca, respiratoria o de ambos tipos, alteraciones del equilibrio hídrico (síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, o diabetes insípida), edema pulmonar no cardiógeno y hemorragia de tubo digestivo. Las arritmias cardiacas pueden depender de disfunción que afecta centros vitales en el tronco encefálico o de miocarditis. En individuos tratados en unidades de cuidados intensivos es frecuente que haya insuficiencia de múltiples órganos.

Rabia paralítica En promedio, 20% de los enfermos tiene la forma paralítica de la enfermedad en la cual predomina la debilidad muscular y no aparecen las manifestaciones cardinales de la variante encefalítica (hiperexcitabilidad, hidrofobia y aerofobia). Desde el comienzo se advierte notable debilidad fláccida de músculos que a menudo empieza en la extremi-

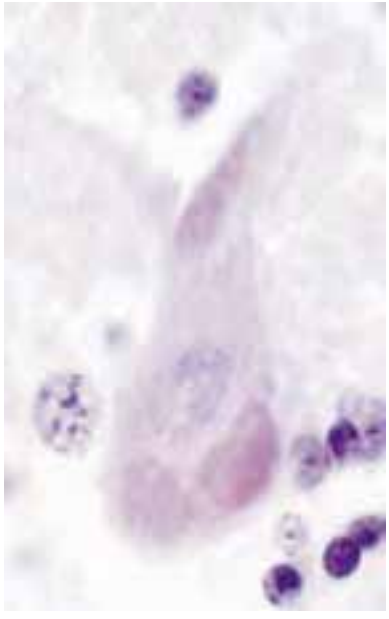


FIGURA 232-3. Tres grandes cuerpos de Negri en el citoplasma de una neurona de Purkinje del cerebelo en un niño de ocho años que falleció de rabia después de haber sido mordido por un perro rabioso en México. *(Con autorización de AC Jackson, E Lopez-Corella: N Engl J Med 335-568, 1996. © Massachusetts Medical Society.)*

FIGURA 232-4. Espasmo hidrófobo de los músculos inspiratorios vinculados con el terror en un sujeto con rabia encefalítica (furiosa) que intenta deglutir agua. *(Con autorización de DA Warrell, Oxford, UK.)*

dad mordida y que se propaga hasta producir cuadriparesia y debilidad facial. A menudo hay afección de esfínteres, las alteraciones sensitivas suelen ser poco intensas y en estos casos se hace a veces el diagnóstico erróneo de síndrome de Guillain-Barré. Los individuos con rabia paralítica por lo común viven unos cuantos días más que los que muestran la rabia encefalítica pero a pesar de todo aparece la insuficiencia de múltiples órganos.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Muchos de los estudios corrientes de laboratorio en el caso de la rabia generan resultados normales o presentan anormalidades inespecíficas. La biometría hemática completa por lo común arroja cifras normales. El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) suele indicar mínima pleocitosis con predominio de mononucleares con un incremento pequeño en las concentraciones de proteínas. Pocas veces la pleocitosis es intensa (>1 000 leucocitos/μL) y debe hacer que el médico investigue la posibilidad de otra enfermedad. La tomografía computarizada de cráneo por lo común muestra signos normales en la rabia. Las imágenes por resonancia magnética en el cerebro pueden indicar anormalidades en las señales en el tronco encefálico o en otras áreas de la sustancia gris, pero tales signos son variables e inespecíficos. En los electroencefalogramas se advierten sólo anormalidades inespecíficas. Por supuesto, los métodos importantes en casos en que se sospecha la enfermedad incluyen los que permiten identificar otro trastorno que pudiera ser tratable (consultar "Diagnóstico diferencial", en párrafos siguientes).

CUADRO 232-1 Fases clínicas de la rabia

Fase	Duración típica	Síntomas y signos
Periodo de incubación	20 a 90 días	Ninguno
Pródromo	2 a 10 días	Fiebre, malestar general, anorexia, náuseas, vómitos, parestesias, dolor o prurito en el sitio lesionado (mordedura)
Enfermedad neurológica aguda		
Tipo encefalítico (80%)	2 a 7 días	Ansiedad, agitación, hiperactividad, comportamiento anormal, alucinaciones, disfunción del sistema autónomo, hidrofobia
Tipo paralítico (20%)	2 a 10 días	Parálisis fláccida en extremidades que evoluciona y llega a la cuadriparesia con parálisis facial
Coma y muerte[a]	0 a 14 días	

[a] Rara vez el sujeto se recupera.

Fuente: Con autorización de MAW Hattwick: Rabies virus. En *Principles and Practice of Infectious Diseases.* GL Mandell *et al.* (eds). New York, Wiley, 1979, pp. 1217-1228 y de Elsevier.

DIAGNÓSTICO

En Estados Unidos a menudo no se piensa en la posibilidad de rabia hasta una etapa relativamente tardía de su evolución clínica incluso si el cuadro inicial es típico. El médico debe tomar en consideración tal posibilidad en individuos cuyas manifestaciones iniciales son la encefalitis atípica o la parálisis fláccida agudas que incluyen individuos en quienes se sospecha el síndrome de Guillain-Barré. En el país mencionado es frecuente que no exista el antecedente de una mordedura de animales. No es raro que en la rabia no surja el signo de hidrofobia. Una vez que el médico sospecha la existencia de la enfermedad habrá que realizar métodos de laboratorio específicos para ella para confirmar el diagnóstico. Entre las muestras que son útiles en esta etapa están suero, líquido cefalorraquídeo, saliva recién obtenida, muestras de piel del cuello para biopsia y tejido encefálico (rara vez se le obtiene en el sujeto aún vivo). La biopsia de la piel depende de la demostración del antígeno viral en nervios cutáneos en la base de folículos pilosos, razón por la cual suelen obtenerse las muestras de la piel cabelluda en la nuca. Las extensiones por impresión corneal sirven poco en el diagnóstico y por lo común no se les practica. La negatividad de estudios de laboratorio en el sujeto aún vivo y que son específicos de la rabia nunca descartan el diagnóstico de la enfermedad y habrá que repetirlos después de un intervalo dado, para confirmación diagnóstica.

Anticuerpos específicos contra el virus de la rabia En una persona a la que no se haya aplicado la vacuna, conllevan certeza diagnóstica los anticuerpos neutralizantes contra el virus de la rabia. Sin embargo, dado que el virus infecta neuronas "con privilegios inmunitarios" es posible que surjan los anticuerpos séricos sólo en etapas tardías de la enfermedad. Los anticuerpos se detectan a veces en término de unos cuantos días de haber comenzado los síntomas, pero algunos pacientes fallecen sin que aparezcan los anticuerpos en forma detectable. La presencia de anticuerpos específicos contra el virus de la rabia en el líquido cefalorraquídeo sugiere encefalitis por rabia sea cual sea el estado de inmunización. Es cuestionable el diagnóstico de rabia en pacientes que se recuperan de la enfermedad sin generar anticuerpos séricos neutralizantes contra el virus de la rabia.

Amplificación por RT-PCR La detección del RNA del virus de la rabia por medio de RT-PCR es muy sensible y específica. Con tal técnica se detecta virus en muestras de saliva recién obtenida, líquido cefalorraquídeo, piel y tejidos cerebrales. Además, por medio de RT-PCR con establecimiento de secuencias genéticas es posible diferenciar entre las variantes del virus lo cual permite identificación de la fuente probable de la infección.

Métodos de anticuerpos fluorescentes directos El método de anticuerpos fluorescentes directos (DFA; *direct fluorescent antibody*) con anticuerpos

contra el virus de la rabia conjugados con colorantes fluorescentes es muy sensible y específico, se practica de manera rápida y se aplica a biopsias de piel y tejido cerebral. En las biopsias de piel se detecta el antígeno del virus en los nervios cutáneos en la base de los folículos pilosos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Diagnosticar la rabia puede ser una tarea difícil si no se cuenta con el antecedente de exposición a un animal y a veces la víctima no recuerda que haya ocurrido (p. ej., a un murciélago). El cuadro inicial de la enfermedad suele ser muy diferente del de la encefalitis viral aguda, que se debe a otras causas como son la encefalitis por herpes simple y la causada por arbovirus (como la fiebre del Nilo Occidental). En el mismo sitio de la mordedura pueden surgir manifestaciones neurológicas tempranas y puede haber también otras incipientes de la afección del tronco encefálico aunque el sujeto conserve el conocimiento. La encefalitis contra el receptor de *N*-metil-D-aspartato (Anti-NMDA; *N-methyl-D-aspartate*) aparece en personas jóvenes (en particular mujeres) y se caracteriza por cambios de comportamiento, inestabilidad autonómica, hipoventilación y convulsiones. La encefalomielitis posinfecciosa (con mediación inmunitaria) puede aparecer después de gripe (influenza), sarampión, parotiditis y otras infecciones; también aparece a veces como secuela de la aplicación con la vacuna antirrábica obtenida de tejidos nerviosos, que se usa solamente en países con limitación o muy escasos recursos. El cuadro inicial a veces incluye síntomas raros de tipo neuropsiquiátrico y en ocasiones se plantea el diagnóstico erróneo de un trastorno de ese tipo. La histeria por rabia puede aparecer como una respuesta psicológica al miedo que aparece por la enfermedad y se caracteriza por un lapso de incubación más breve que el de la rabia, comportamiento agresivo, imposibilidad de comunicación y una evolución larga con recuperación.

Como mencionamos, la rabia paralítica puede remedar el síndrome de Guillain-Barré y en esos casos, la balanza se inclina a favor del diagnóstico de rabia por la presencia de fiebre, disfunción vesical, resultado normal en la exploración neurológica en su porción sensitiva y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo. Por lo contrario, el síndrome mencionado puede aparecer como complicación del uso de la vacuna antirrábica obtenida de tejido nervioso (p. ej., la vacuna de cerebro de ratones en fase de amamantamiento) y puede ser confundida con la rabia paralítica (p. ej., ineficacia de la vacuna).

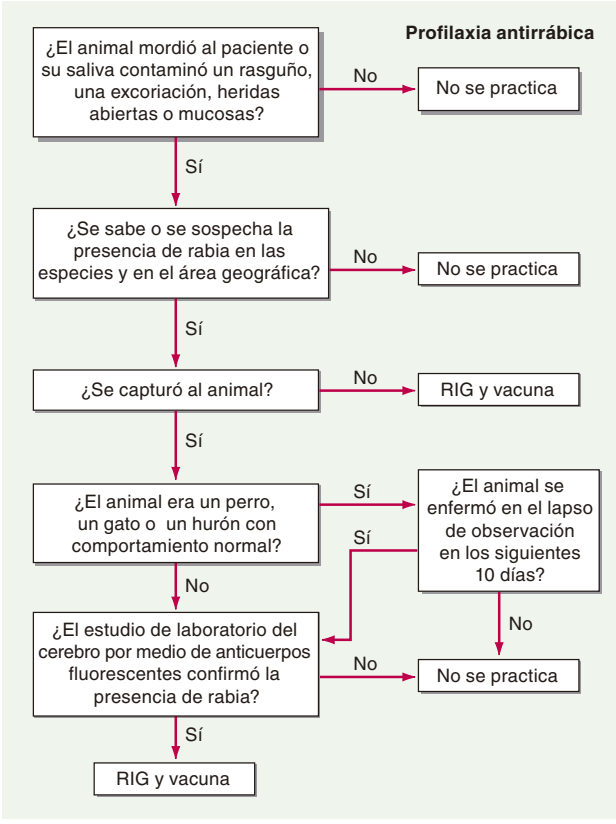


FIGURA 232-5. Algoritmo que ilustra la profilaxia después de exposición a la rabia. RIG, concentrado inmunoglobulínico antirrábico. *(Con autorización de L Corey. En Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th ed. E Braunwald et al. [eds]: New York, McGraw-Hill, 2001.)*

TRATAMIENTO RABIA

No se conoce un tratamiento establecido contra la enfermedad. Se han producido algunos "fracasos" terapéuticos con la combinación de antivíricos, ketamina y coma inducido, que se utilizaron en sobrevivientes sanos en quienes se detectaron durante el cuadro inicial anticuerpos contra el virus. Es importante solicitar la opinión de expertos antes de emprender medidas experimentales. En algunos pacientes posiblemente convenga una estrategia paliativa.

PRONÓSTICO

La rabia es una enfermedad casi siempre letal aunque se le puede evitar en casi todos los casos con el tratamiento apropiado después de la exposición, en el periodo incipiente de incubación (véase adelante). Se conocen siete casos de supervivencia perfectamente comprobados. Salvo en uno de los enfermos, en todos los demás se había aplicado la vacuna antirrábica antes de que comenzara la enfermedad. El único sobreviviente al que no se había aplicado vacuna mostró anticuerpos neutralizantes contra el virus de la enfermedad en el suero y en el LCR desde la fase inicial del trastorno. Muchos de los atacados por la rabia fallecen en término de días de presentar el trastorno a pesar del tratamiento en la unidad de cuidados intensivos.

PROFILAXIA

Profilaxia después de la exposición No existe tratamiento eficaz contra la rabia y por ello asume importancia capital la prevención de la enfermedad después de exposición con animales. La **figura 232-5** señala las etapas en la toma de decisiones respecto a la profilaxia PEP. Con base en la descripción de la exposición y los datos epidemiológicos locales el médico debe decidir si está justificado emprender PEP. Es importante contar con perros, gatos o hurones sanos que se observarán durante 10 días. No se necesitan las medidas profilácticas si el animal sigue estando sano; si durante el periodo de observación aparecen en él signos de rabia habrá que sacrificarlo por eutanasia inmediatamente y transportar su cabeza al laboratorio, refrigerada y se estudiará en busca del virus de la rabia por medio de métodos DFA y aislamiento del virus por medio de cultivos celulares, inoculación en ratones o ambas técnicas. Excepto el perro, el gato o el hurón todos los animales deben ser sacrificados inmediatamente y se enviará su cabeza para estudio en el laboratorio. En exposición de alto riesgo y en áreas en que es endémica la rabia en perros, habrá que emprender la profilaxia sin esperar los resultados de laboratorio, y si resultan negativos habrá que deducir con seguridad que la saliva del animal no contenía el virus y se interrumpirá la vacunación. Si el animal escapa después de la exposición se le considerará como rabioso y se emprenderá PEP salvo que señalen lo contrario los datos de los funcionarios de salud pública (p. ej., que no exista rabia endémica en la zona). La profilaxia después de la exposición puede estar justificada en situaciones en que la persona (p. ej., un niño de corta edad o un adulto que duerme) coexiste en el mismo espacio que un murciélago y es imposible descartar con certeza una mordedura no reconocida.

La profilaxia después de la exposición incluye medidas de cuidado local de la herida y vacunación activa y pasiva. Las primeras son esenciales y disminuyen en grado sumo el peligro de la infección por el virus. Es importante practicar a muy corto plazo la limpieza y cuidados de la herida incluso si se difiere el comienzo de la vacunación mientras llegan los resultados del periodo de observación de 10 días. Se necesita lavar perfectamente con jabón y agua las heridas de mordeduras y los rasguños. Se desbridarán los tejidos desvitalizados, se aplicará vacuna antitetánica en forma profiláctica y cuando esté indicado, se iniciará la antibioticoterapia.

En personas que no estaban vacunadas (pero no en aquellas que estuvieron vacunadas) habrá que emprender la inmunización pasiva con concentrado inmunoglobulínico antirrábico (RIG; *rabies immune globulin*). Si no se dispone inmediatamente de tal inmunoglobulina, ésta debe administrarse en un lapso que no exceda siete días después de la primera dosis de la vacuna. Después del séptimo día se producen anticuerpos endógenos y la inmunización pasiva puede ser contraproducente. Si es factible desde el punto de vista anatómico se infiltrará toda la dosis de RIG (20 UI/kg de peso) en el sitio de la mordedura; por lo demás, cualquier RIG que sobre de la infiltración del sitio de la mordedura deberá aplicarse por vía IM en un punto distante. En el caso de heridas múltiples o de gran tamaño el preparado de RIG debe ser diluido para obtener un volumen suficiente para infiltrar de modo adecuado todos los sitios heridos. Si la exposición abarca una mucosa, se aplicará toda la dosis por vía IM. Nunca se aplicarán en el mismo sitio o con la misma jeringa la vacuna antirrábica y el

concentrado inmunoglobulínico antirrábico. En Estados Unidos, la RIG disponible en el comercio se obtiene por purificación del suero de donantes humanos hiperinmunizados; estos preparados de origen humano son tolerados mucho mejor que los derivados de equinos que aún se utilizan en algunos países (consúltese "Consideraciones globales", más adelante). Pocas veces surgen efectos adversos graves con RIG humana. A veces aparecen dolor local y febrícula.

En Estados Unidos se cuenta para PEP antirrábica con dos vacunas purificadas hechas de virus inactivados; son altamente inmunógenas y muy inocuas en comparación con las vacunas originales. Por vía IM en la zona deltoidea se pueden aplicar cuatro dosis de 1 mL de la vacuna (en niños es aceptable el uso de la cara anteroexterna del muslo). Las inyecciones en la región de la nalga (en las que a veces no se llega al músculo) no se utilizarán porque se han vinculado con casos poco comunes de "fracaso de la vacunación". En circunstancias óptimas, la primera dosis se aplicará lo más pronto posible después de la exposición y en caso de no ser así se aplicará sin mayor retraso. Se administrarán tres dosis adicionales en el tercero, séptimo y decimocuarto días; no se recomienda ya una quinta dosis el día 28. El embarazo no constituye una contraindicación para la vacunación. Los glucocorticoides y otros fármacos inmunosupresores pueden interferir en el desarrollo de inmunidad activa y será mejor no utilizarlos durante PEP, salvo que sean esenciales. No se necesita medir sistemáticamente los títulos de anticuerpos neutralizantes séricos pero se medirán tales niveles dos a cuatro semanas después de la vacunación en personas con inmunodeficiencia. Son frecuentes las reacciones locales (dolor, eritema, edema y prurito) y reacciones generales leves (fiebre, mialgias, cefalea y náusea); cabe recurrir a fármacos antiinflamatorios y antipiréticos pero no se interrumpirá por ningún concepto la vacunación o la inmunización. Pocas veces surgen reacciones alérgicas a nivel sistémico, pero en contados casos aparece anafilaxia que puede ser tratada con epinefrina y antihistamínicos. El médico debe analizar con enorme cuidado el riesgo de que aparezca rabia antes de decidir la interrupción de la vacunación, a causa de alguna reacción adversa.

Gran parte del número de casos de la profilaxia después de exposición a la rabia, se centra en personas con mínimos recursos pecuniarios. Además de las vacunas antirrábicas comentadas, en muchos países fuera de Estados Unidos se cuenta con vacunas elaboradas a partir de líneas celulares primarias (riñones de hámster o perro) o líneas celulares continuas (células Vero) que son satisfactorias. En países en desarrollo todavía se utilizan vacunas menos caras obtenidas de tejidos nerviosos pero por desgracia su uso se acompaña de complicaciones neuroparalíticas graves que incluyen encefalomielitis posinfecciosa y síndrome de Guillain-Barré. Es importante no utilizar las vacunas mencionadas, tan pronto sea posible y en este sentido se han hecho algunos adelantos. A nivel mundial, >10 millones de personas recibieron vacunas después de la exposición, contra la rabia, cada año. Si no se cuenta con RIG humana cabe recurrir a RIG equina purificada, con el mismo esquema de una dosis de 40 UI/kg de peso. Antes de administrar el preparado equino hay que identificar si existe hipersensibilidad por medio de pruebas intradérmicas con una dilución de 1:10 con el concentrado. La incidencia de reacciones anafilácticas y enfermedad del suero ha sido pequeña con los productos equinos más nuevos.

Vacunación antirrábica antes de la exposición La profilaxia antes de la exposición a la rabia debe ser considerada en personas con el riesgo ocupacional o recreativo de exposición a la enfermedad que incluye algunas personas que viajan a zonas en que es endémico el trastorno; el esquema primario consiste en la aplicación de tres dosis de la vacuna en los días 0, 7 y 21 o 28. Los estudios en busca de anticuerpos neutralizantes séricos son útiles para juzgar sobre la necesidad de aplicar más tarde dosis de refuerzo. Cuando una persona previamente vacunada e inmunizada con la rabia se expone a la enfermedad habrá que aplicar en los días 0 y 3 dos dosis de refuerzo de la vacuna. Los cuidados de la herida siguen siendo esenciales y como se mencionó antes, no se aplicará inmunoglobulina a personas que hayan sido vacunadas.

OTROS RHABDOVIRUS

OTROS LYSSAVIRUS

Se ha descubierto que un número cada vez mayor de lyssavirus diferentes del de la rabia infectan conjuntos de murciélagos en África, Europa y Australia. Seis de los virus en cuestión han causado un pequeño número de casos de enfermedad humana prácticamente idéntica a la rabia: Lyssavirus 1 y 2 del murciélago europeo; lyssavirus del murciélago australiano, el virus Irkut y el virus Duvenhage. Se han aislado de musarañas, de las que antes no se sabía que constituía un reservorio en África, lyssavirus de murciélago, virus Mokola, y también producen una enfermedad en seres humanos prácticamente idéntica a la rabia.

VIRUS DE LA ESTOMATITIS VESICULOSA

La estomatitis vesiculosa es una virosis de ganado vacuno, equino, porcino y algunos mamíferos salvajes. El virus de este trastorno es parte del género *Vesiculovirus* de la familia Rhabdoviridae. Los brotes de la estomatitis mencionada en caballos y ganado vacuno aparecen de manera esporádica en la región sudoccidental de Estados Unidos. La infección de animales se manifiesta por vesículas y úlceras intensas de tejidos de la boca, las tetas y patas, prácticamente idéntica a la enfermedad glosopeda más peligrosa. Las epidemias por lo común son estacionales y comienzan en forma típica a finales de la primavera y probablemente son causadas por artrópodos vectores. Puede aparecer también propagación directa de un animal a otro, aunque el virus no penetra la piel intacta. La transmisión a los humanos por lo común es consecuencia del contacto directo con animales infectados (particularmente vacuno), y a veces surge después de exposición en laboratorios. En la enfermedad de humanos, la conjuntivitis inicial es seguida de un cuadro agudo similar al de la gripe que incluye fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos, cefalea, dolor retrobulbar, mialgias, dolor retroesternal, malestar general, faringitis y linfadenitis. En la mucosa del vestíbulo de la boca o en los dedos de la mano aparecen a veces pequeñas lesiones vesiculares. La encefalitis es muy rara. La enfermedad por lo común dura 3-6 días y la recuperación es completa. Son frecuentes las infecciones subclínicas. Se podrá hacer el diagnóstico serológico con base en el incremento del título de anticuerpos fijadores de complemento o neutralizantes. El tratamiento es sintomático.

233 Infecciones por virus transmitidos por artrópodos y roedores

Jens H. Kuhn, Clarence J. Peters

Este capítulo resume las características principales de algunos virus particulares, transmitidos por artrópodos y roedores. Innumerables virus de esta categoría se transmiten en la naturaleza entre animales, sin infectar a humanos. Otros virus infectan de manera casual a las personas, pero sólo una proporción de tales agentes inducen la enfermedad en ellas. Además, algunos agentes virales son introducidos periódicamente en poblaciones de humanos o se propagan en los pacientes por intervención de algunos artrópodos (específicamente, insectos y garrapatas), o por roedores con infección crónica. Los virus zoonóticos mencionados muestran diversidad taxonómica, y por ello difieren fundamentalmente entre sí en aspectos como morfología del virión, estrategias de réplica, y organización y secuencias del genoma. La clasificación de un virus dentro de un taxón es un dato útil en relación con las estrategias de sostén naturales, sensibilidad a agentes antivirales y aspectos particulares de la patogenia, pero por medio de la clasificación no siempre se puede anticipar cuáles serán los signos y síntomas clínicos que originará en humanos (si es que los origina). Los virus zoonóticos están en evolución y se descubren regularmente "nuevos" agentes de este tipo. La epizootiología y la epidemiología de los virus zoonóticos siguen cambiando como consecuencia de modificaciones ambientales que afectan los vectores, los reservorios, la vida silvestre, el ganado de diversos tipos y los humanos. Los virus zoonóticos son los más abundantes en los trópicos, pero también se les detecta en climas templados o incluso en los fríos. La distribución y actividad estacional de dichos virus pueden variar, y la rapidez con que cambian depende en gran medida de las condiciones ecológicas (precipitación pluvial y temperatura), que pueden modificar el número (densidad) de los vectores, y de los reservorios virales y la aparición de infecciones.

Los virus transmitidos por artrópodos (arbovirus) infectan a sus vectores después de ingerir sangre como su alimento, a partir de un vertebrado virémico, por lo común no humano; algunos artrópodos también se infectan por la transmisión propagada por saliva. Como paso siguiente, los artrópodos vectores terminan por mostrar una infección sistémica crónica conforme los virus penetran en el intestino y se propagan a todo su cuerpo, hasta las glándulas salivales; la diseminación mencionada, que se conoce como *incubación extrínseca,* dura típicamente 1-3 semanas en los mosquitos. En ese punto, si están afectadas las glándulas salivales, el artrópodo vector tiene la capacidad para continuar la cadena de transmisión al infectar un vertebrado durante la extracción ulterior de sangre como alimento. Otro mecanismo para la perpetuación del virus en su artrópodo vector es la *transmisión transovárica.* Por lo común, la infección no daña al

artrópodo y su "compañero" vertebrado muestra solamente viremia transitoria, pero no enfermedad manifiesta.

Los virus transmitidos por roedores persisten en la naturaleza por transmisión entre los animales de esa especie, que terminan por mostrar infección crónica. Por lo común se observa alto grado de especificidad entre el roedor y el virus, y muy pocas veces surge enfermedad manifiesta en el hospedador que actúa como reservorio.

ETIOLOGÍA

Los virus zoonóticos transmitidos por artrópodos y roedores pertenecen, como mínimo, a siete familias: Arenaviridae, Bunyvaridae, Flaviviridae, Orthomyxoviridae, Reoviridae, Rhabdoviridae y Togaviridae **(cuadro 233-1)**.

ARENAVIRIDAE

Los miembros de la familia Arenaviridae que infectan a humanos han sido asignados al género *Arenavirus.* Los miembros de este género se dividen en dos ramas filogenéticas principales: los virus del Viejo Mundo (el complejo serológico de coriomeningitis linfocítica de Lassa) y los virus del Nuevo Mundo (el complejo serológico Tacaribe). Los arenavirus de humanos forman viriones de cubierta, esféricos, ovales o de cubierta pleomórfica y con púas (~50-300 nm de diámetro), que traspasan y afloran a través de la membrana plasmática de la célula infectada. Las partículas contienen dos RNA monocatenarios, genómicos (S, cerca de 3.5 kb, y L, cerca de 7.5 kb) y codifican proteínas estructurales con una orientación en ambos sentidos. Casi todos los arenavirus persisten en la naturaleza por la intervención de roedores con infección crónica. Los virus del Viejo Mundo son perpetuados por los roedores múridos que a menudo son virémicos, y se transmiten comúnmente por un esquema vertical y horizontal. Los virus del Nuevo Mundo aparecen en roedores cricetos; en ellos es típica la transmisión horizontal, aunque puede suceder la infección vertical, y a veces se observa viremia persistente. Como dato notable, cada arenavirus está adaptado predominantemente a un tipo particular de roedor. Los humanos por lo común se infectan por medio de inhalación o de contacto directo con excreta o secreciones infectadas de los roedores (por ejemplo aerosoles de roedores en máquinas cosechadoras; orina o heces secas y en aerosol de los roedores en graneros o casas; o contacto directo con los roedores en trampas). Muy pocas veces se produce la transmisión de los arenavirus de una persona a otra.

BUNYAVIRIDAE

La familia Bunyaviridae incluye cuatro géneros importantes en medicina: *Hantavirus, Nairovirus, Orthobunyavirus* y *Phlebovirus*. Los miembros de los géneros mencionados forman viriones de cubierta esférica a pleomórfica, que contienen tres RNA monocatenarios genómicos (S, ~1-2 kb; M, 3.6-5.3 kb y L, 6.4-12.3 kb) de polaridad negativa (*Hantavirus, Nairovirus, Orthobunyavirus*) o con ambos sentidos (*Nairovirus*). Los Bunyavirus maduran hasta formar partículas de ~80-200 nm de diámetro, en el complejo de Golgi de células infectadas y las abandonan por medio de exocitosis.

Los Hantavirus tienen la peculiaridad entre los Bunyavirus de que no son transmitidos por artrópodos, sino que persisten en la naturaleza por intervención de roedores que crónicamente dispersan los viriones. Los Hantavirus del Viejo Mundo se mantienen en roedores múridos y cricétidos, y los del Nuevo Mundo son perpetuados por roedores cricétidos. Tal como ocurre con los Arenavirus, por lo común, los Hantavirus individuales están adaptados de manera específica a un tipo particular de roedor. Sin embargo, los Hantavirus no ocasionan viremia crónica en los roedores hospedadores y se transmiten sólo por un mecanismo horizontal de un roedor a otro. Los Hantavirus, en forma similar a lo observado con los Arenavirus, infectan a los humanos más bien a través de inhalación o contacto directo con excreta o secreciones de roedores, y no es un hecho frecuente la transmisión de una persona a otra (con la excepción notable del virus de los Andes). A pesar de que hay traslape, los Hantavirus de humanos del Viejo Mundo por lo común son los agentes etiológicos de la fiebre hemorrágica con síndrome renal, en tanto que los virus del Nuevo Mundo por lo común causan el síndrome pulmonar por Hantavirus.

Los Nairovirus son perpetuados por garrapatas ixodes, que muestran transmisión vertical (transovárica y transestadial) y transmiten los virus a sus crías y nuevas generaciones, y se propagan en forma horizontal a través de hospedadores vertebrados virémicos. Los humanos por lo común se infectan por medio de una picadura de garrapata y durante la manipulación de vertebrados infectados.

Los Orthobunyavirus en gran medida son transmitidos por mosquitos y en raras ocasiones por jejenes; vertebrados virémicos actúan como hospederos intermediarios. Muchos Orthobunyavirus también son transmitidos por un mecanismo transovárico en el mosquito hospedero. Numerosos virus de esta categoría han sido vinculados con infecciones y enfermedades de humanos. También se les ha considerado como miembros de aproximadamente 19 serogrupos, con base en sus reacciones antigénicas cruzadas, pero tal agrupamiento está en fase de revisión, ante la acumulación de nuevos datos genómicos y análisis filogenéticos. Los virus de humanos aparecen en nueve serogrupos, como mínimo.

Los Phlebovirus son transmitidos en sentido vertical (mecanismo transovárico) en sus artrópodos hospedaderos y en sentido horizontal en los vertebrados virémicos que les sirven de hospederos. Esta categoría se divide en dos grupos: virus del grupo de los flebótomos transmitidos por insectos de igual nombre, y virus del grupo Uukuniemi, transmitidos por garrapatas. Se han asignado a los Phlebovirus como mínimo 10 serocomplejos; aparecen los patógenos para humanos como mínimo, en cuatro de tales complejos serológicos.

FLAVIVIRIDAE

La familia Flaviviridae incluye actualmente cuatro géneros y de ellos, un *Flavivirus* comprende los virus de humanos transmitidos por artrópodos. En sentido estricto, este tipo de virus muestra genomas de RNA monocatenario codificante (en promedio, 11 kb), y forman partículas esféricas con cubierta de 40-60 nm de diámetro. Los flavivirus que expondremos en este apartado pertenecen a dos grupos con diferencias filogenéticas y antigénicas y son transmitidos entre los vertebrados por mosquitos y garrapatas ixodes, respectivamente. Los vectores por lo común se infectan cuando extraen sangre de hospederos virémicos; como ocurre en el caso de otros virus que expondremos, los humanos son hospederos accidentales que, por lo común, son infectados por picaduras de artrópodos. Estos artrópodos conservan en sentido horizontal las infecciones de flavivirus, aunque se ha probado la transmisión transovárica. En algunas circunstancias los flavivirus también son transmitidos por aerosoles o productos alimenticios contaminados; en particular, la leche cruda transmite el virus de la encefalitis transportado por garrapatas.

ORTHOMYXOVIRIDAE

La familia Orthomyxoviridae incluye dos géneros de importancia en medicina, transmitidos por artrópodos: *Quaranjavirus* y *Thogotovirus.* Los primeros son transmitidos a pájaros por garrapatas ixodes, en tanto que los segundos muestran predilección por mamíferos que les sirven de reservorios y hospederos, y son transmitidos tanto por garrapatas ixodes como por mosquitos.

REOVIRIDAE

La familia Reoviridae contiene virus con genomas lineales de RNA bicatenario, multisegmentados (~16-29 kb en total). Los virus generan partículas que muestran simetría icosaédrica y tienen un diámetro de 60 a 80 nm. A diferencia de todos los otros viriones que señalaremos en estos apartados, los reoviriones no tienen cubierta, y por ello no son sensibles a la inactivación por detergentes. En la actualidad se han identificado 15 géneros de reovirus. Los virus de humanos transmitidos por artrópodos aparecen entre los géneros *Coltivirus* (subfamilia Spinareovirinae), *Orbivirus* y *Seadornavirus* (subfamilia Sedoreovirinae). Los coltivirus transmitidos por artrópodos poseen 12 segmentos genómicos; son transmitidos por innumerables tipos de garrapatas por mecanismos transestadiales, pero no transováricos. Por la razón anterior, para la perpetuación global del ciclo de transmisión, se necesita la participación de mamíferos virémicos que sirven de hospederos, infectados por picaduras de garrapatas. Los orbivirus transmitidos por artrópodos tienen 10 segmentos genómicos y son transportados por mosquitos o garrapatas ixodes, en tanto que los seadornavirus relevantes tienen 12 segmentos genómicos y son transmitidos exclusivamente por mosquitos.

RHABDOVIRIDAE

La familia Rhabdoviridae se incluye en la orden *Mononegavirales.* Los virus de los nueve géneros de rhabdovirus poseen genomas de RNA de polaridad negativa, monocatenarios, no segmentados y lineales (~11-15 kb), y tienen forma de bala, pero pueden tener también la forma de partículas pleomórficas con cubierta (100-430 nm de largo y 45-100 nm de ancho). Solamente el género *Vesiculovirus* incluye virus transmitidos por artrópodos a humanos, todos los cuales son transferidos por insectos (jejenes hematófagos, mosquitos y flebótomos). **Las propiedades generales de los Rhabdovirus se exponen en mayor detalle en el capítulo 232.**

TOGAVIRIDAE

Los miembros de la familia Togaviridae tienen genomas de RNA de hebra codificante, monocatenarios y lineales (~9.7-11.8 kb) y forman viriones icosaédricos con cubierta (~60-70 nm de diámetro), pero afloran a través

CUADRO 233-1 Virus zoonóticos transmitidos por artrópodos y roedores a humanos

Grupo del virus	Virus (abreviación)	Reservorio principal (hospederos)	Vectores	Síndrome[a]
Alfavirus (serocomplejo del Bosque de Barmah)	Virus del Bosque de Barmah (BFV)	Caballos, marsupiales	Jejenes hematófagos (*Culicoides marksi*), mosquitos (*Aedes camptorhynchus, A. normanensis, A. notoscriptus, A. vigilax, Culex annulirostris*)	A/R
Alfavirus (serocomplejo del Bosque Semliki)	Virus chikungunya (CHIKV)	Primates no humanos, murciélagos	Mosquitos (especies de *Aedes, Culex*)	A/R[b]
	Virus de Mayaro (MAYV)	Primates no humanos, zarigüeyas, roedores	Mosquitos (predominantemente especies de *Haemagogus*)	A/R
	Virus de o'nyong-nyong (ONNV)	Se desconoce	Mosquitos (en particular *Anopheles gambiae, A. funestus*, especies de *Mansonia*)	A/R
	Virus de Una (UNAV)	Pájaros, caballos, roedores	Mosquitos (especies de *Aedes, Anopheles, Coquillettidia, Culex, Ochlerotatus, Psorophora*)	F/M
	Virus del Río Ross (RRV)	Macrópodos, roedores	Mosquitos (*Aedes normanensis, A. vigilax, Culex annulirostris*)	A/R
	Virus del Bosque Semliki (SFV)	Pájaros, roedores	Mosquitos (especies de *Aedes, Culex*)	A/R
Alfavirus (serocomplejo de la encefalitis equina oriental)	Virus de encefalitis equina oriental (EEEV)	Aves de pantanos de agua dulce	Mosquitos (especies de *Aedes, Coquillettidia, Culex; Psorophora; Culiseta melanura, Mansonia perturbans)*	E
Alfavirus (serocomplejo de la encefalitis equina venezolana)	Virus Everglades (EVEV)	Ratas de algodón híspido (*Sigmodon hispidus*)	Mosquitos (*Culex cedecei*)	F/M, E
	Virus de Mucambo (MUCV)	Primates no humanos, roedores	Mosquitos (especies de *Culex, Ochlerotatus*)	F/M, E
	Virus de Tonate (TONV)	Oropéndelas de cresta Suriname (*Psarocolius decumanus*)	Mosquitos (*Culex portesi*)	F/M, E
	Virus de la encefalitis equina venezolana (VEEV)	Caballos, roedores	Mosquitos (especies de *Aedes, Culex; Psorophora confinnis*)	F/M, E
Alfavirus (serocomplejo de la encefalitis equina occidental)	Virus de Sindbis (SINV)	Pájaros	Mosquitos (especies de *Culex, Culiseta*)	A/R
	Virus de encefalitis equina occidental (WEEV)	Lagomorfos, pájaros passerinos	Mosquitos (*Culex tarsalis*)	E
Arenavirus (Viejo Mundo)	Virus de Lassa (LASV)	Ratones recién nacidos de múltiples mamas (*Mastomys natalensis*)	Ninguna	F/M, VHF
	Virus de Lujo (LUJV)	Desconocidos	Ninguno	VHF
	Virus de coriomeningitis linfocítica (LCMV)	Ratones caseros (*Mus musculus*)	Ninguno	E, F/M, (VHF)
Arenavirus (Nuevo Mundo)	Virus de Chapare (CHPV)	Desconocido	Ninguno	VHF
	Virus de Guanarito (GTOV)	Zigodontes de cola corta (*Zygodontomys brevicauda*)	Ninguno	VHF
	Virus de Junín (JUNV)	Cobayos de zonas áridas (*Calamys musculinus*)	Ninguno	VHF
	Virus de Machupo (MACV)	Cobayos grandes (*Calomys callosus*)	Ninguno	VHF
	Virus de Sabiá (SABV)	Desconocido	Ninguna	VHF
	Virus del Arroyo Whitewater (WWAV)[c]	Ratas de collar blanco (*Neotoma albigula*)	Ninguna	(E)
Bunyavirus (género indeterminado	Virus de Bangui (BGIV)	Desconocido	Desconocido	F/M
	Virus de Gan Gan (GGV)	Desconocido	Mosquitos (especies de *Aedes, Culex*)	A/R
	Virus de Tataguine (TATV)	Desconocido	Mosquitos (especies de *Anopheles*)	F/M
	Virus de Trubanaman (TRUV)	Desconocido	Mosquitos (especies de *Anopheles, Culex*)	(A/R)
Coltivirus	Virus de la fiebre de garrapatas del Colorado (CTFV)	Ratas silvícolas de cola tupida (*Neotoma cinerea*); ardillas de campo Columbianas (*Spermophilus columbianus*); ratones ciervos (*Peromyscus maniculatus*); ardillas de campo manto dorado (*Spermophilus lateralis*); ardillas listadas (*Tamias minimus*); puercoespines norteamericanos (*Erethizon dorsata*); ardillas listadas del amarillo-pino (*Tamias amoenus*)	Garrapatas Ixodes (predominantemente *Dermacentor andersoni*)	E, F/M
	Virus de Eyach (EYAV)	Lagomorfos, roedores	Garrapatas Ixodes (*Ixodes ricinus, I. ventalloi*)	E, F/M
	Virus del Río Salmón (SRV)	Desconocido	Garrapatas Ixodes (especies de *Ixodes*)	E, F/M
Flavivirus (transportado por mosquitos)	Virus del dengue 1-4 (DENV 1-4)	Primates no humanos	Mosquitos (predominantemente *Aedes aegypti, A. albopictus*)	F/M, VHF
	Virus de la encefalitis japonesa (JEV)	Pájaros (en particular garzas), caballos, cerdos	Mosquitos (especies de *Culex*, en particular *C. tritaeniorrynchus*)	E
	Virus de Kokobera (KOKV)	Macrópodos, caballos	Mosquitos (especies de *Culex*)	A/R
	Virus de encefalitis del Valle Murray (MVEV)	Pájaros	Mosquitos (predominantemente *Culex annulirostris*)	E

(*Continúa*)

CUADRO 233-1 Virus zoonóticos transmitidos por artrópodos y roedores a humanos (*Continuación*)

Grupo del virus	Virus (abreviación)	Reservorio principal (hospederos)	Vectores	Síndrome[a]
	Virus del Rocío (ROCV)	Gorriones collar rojo Rufous (*Zonotrichia capensis*)	Mosquitos (especies de *Aedes, Culex, Psorophora*)	E
	Virus de la encefalitis de St. Louis (SLEV)	Pájaros columbiformes y paseriformes (pinzones y gorriones)	Mosquitos (predominantemente especies de *Culex* y en particular *C. nigripalpus, C. pipiens, C. quinquefasciatus, C. tarsalis*)	E
	Virus Usutu (USUV)	Pájaros passerinos	Mosquitos (especies de *Culex*, en particular *C. pipiens*)	(E)
	Virus del Nilo Occidental (WNV)[d]	Pájaros passerinos (mirlos, cuervos, pinzones, gorriones), mamíferos pequeños, caballos	Mosquitos (especies de *Culex*, en particular *C. pipiens, C. quinquefasciatus, C. restuans, C. tarsalis*)	E
	Virus de la fiebre amarilla (YFV)	Primates no humanos (especies de *Alouatta, Ateles, Cebus, Cercopithecus, Colobus*)	Mosquitos (especies de *Aedes* y en particular *A. aegypti*)	VHF
	Virus de Zika (ZIKV)	Primates no humanos (especies de *Macaca, Pongo*)	Mosquitos (especies de *Aedes*)	A/R, F/M
Flavivirus (transmitidos por garrapatas)	Virus de la enfermedad del Bosque de Kyasanur (KFDV)[e]	Vandeleurias indomalayos (*Vandeleuria oleracea*), ratas comunes (*Rattus rattus*)	Garrapatas Ixodes (predominantemente *Haemaphysalis spinigera*); tampans de arena (*Ornithodoros savignyi*)	VHF
	Virus de la fiebre hemorrágica de Omsk (OHFV)	Aves migratorias, roedores	Garrapatas Ixodes (predominantemente especies de *Dermacentor*)	VHF
	Virus de Powassan (POWV)	Ardillas rojas (*Tamiasciurus hudsonicus*), ratones de patas blancas (*Peromyscus leucopus*), marmotas (*Marmota monax*) y otros mamíferos pequeños	Garrapatas Ixodes (en particular *Ixodes cookei*, otras especies de *Ixodes*, y de *Dermacentor*)	E
	Virus de encefalitis transmitida por garrapatas (TBEV)	Pájaros passerinos, venados, eulipotyphla, cabras, urogallos, mamíferos pequeños, roedores, ovejas	Garrapatas Ixodes (*Ixodes gibbosus, I. persulcatus, I. ricinus;* esporádicamente especies de *Dermacentor, Haemaphysalis, Hyalomma*)	E, F/M, (VHF)
Hantavirus (Viejo Mundo)	Virus del Amur/Soochong (ASV)	Ratones de campo coreanos (*Apodemus peninsulae*)	Ninguno	VHF
	Virus de Dobrava-Belgrado (DOBV)	Ratones de campo del Cáucaso (*Apodemus ponticus*); ratones rayados de campo (*Apodemus agrarius*); ratones de cuello amarillo de campo (*Apodemus flavicollis*)	Ninguna	VHF
	Virus de Gou (GOUV)	Ratas pardas *(Rattus norvegicus)*, ratas comunes *(R. rattus)*, ratas orientales *caseras (Rattus tanezumi)*	Ninguna	VHF
	Virus de Hantaan (HTNV)	Ratón rayado de campo (*A. agrarius*)	Ninguna	VHF
	Virus de Kurkino	Ratones rayados de campo (*A. agrarius*)	Ninguna	VHF
	Virus de Muju (MUJV)	Ratones campestres de dorso rojo coreanos (*Myodes regulus*)	Ninguna	VHF
	Virus de Puumala (PUUV)	Ratones campestres de bancos (*Myodes glareolus*)	Ninguna	(P), VHF
	Virus de Saaremaa (SAAV)	Ratones rayados de campo (*A. agrarius*)	Ninguna	VHF
	Virus de Seúl (SEOV)	Ratas pardas (*R. norvegicus*), ratas comunes (*R. rattus*)	Ninguna	VHF
	Virus de Sochi	Ratones de campo del Cáucaso (*A. ponticus*)	Ninguna	VHF
	Virus de Tula (TULV)	Ratones comunes de campo (*Microtus arvalis*), ratones europeos (*Microtus levis*), ratones de campo (*Microtus agrestis*)	Ninguna	(P), VHF
Hantavirus (Nuevo Mundo)	Virus de Anajatuba (ANJV)	Colilargos fornes (*Oligoryzomys fornesi*)	Ninguna	P
	Virus de los Andes (ANDV)	Colilargos de cola larga (*Oligoryzomys longicaudatus*)	Ninguna	
	Virus de Araraquara (ARAV)	Acodontes de cola velluda (*Necromys lasiurus*)	Ninguna	P
	Virus de Araucaria (ARAUV)	Colilargos de patas negras (*Oligoryzomys nigripes*)	Ninguna	P
	Virus de Bayou (BAYV)	Ratas de marismas de arroz (*Oryzomys palustris*)	Ninguna	P
	Virus Bermejo (BMJV)	Colilargos del Chaco (*Oligoryzomys chacoensis*)	Ninguna	P
	Virus del Canal Black Creek (BCCV)	Ratas hispidas lanudas (*S. hispidus*)	Ninguna	P
	Virus del Río Azul (BRV)	Ratones de campo de patas blancas (*P. leucopus*)	Ninguna	P
	Virus del Castelo dos Sonhos (CASV)	Colilargos brasileños (*Oligoryzomys eliurus*)	Ninguna	P
	Virus de Choclo (CHOV)	Colilargos amarillos (*Oligoryzomys fulvescens*)	Ninguna	F/M

(*Continúa*)

CUADRO 233-1 Virus zoonóticos transmitidos por artrópodos y roedores a humanos (*Continuación*)

Grupo del virus	Virus (abreviación)	Reservorio principal (hospederos)	Vectores	Síndrome[a]
	Virus del Cañón El Moro (ELMCV)	Ratones de cosecha Sumichrast (*Reithrodontomys sumichrasti*); ratones de cosecha occidentales (*Reithrodontomys megalotis*)	Ninguno	P
	Virus de Juquitiba (JUQV)	Colilargos de patas negras (*O. nigripes*)	Ninguno	P
	Virus de la Laguna Negra (LANV)	Lauchas pequeñas (*Calomys laucha*)	Ninguno	P
	Virus de Lechiguanas (LECV)	Colilargos amarillos (*Oligoryzomys flavescens*)	Ninguno	P
	Virus de Maciel (MCLV)	Acodontes de pelo oscuro (*Necromys obscurus*)	Ninguno	P
	Virus de Maripa	Desconocido	Ninguno	P
	Virus de Monongahela (MGLV)	Ratón norteamericano (*P. maniculatus*)	Ninguno	P
	Virus de Muleshoe (MULV)	Rata híspida de algodón (*S. hispidus*)	Ninguno	P
	Virus de Nueva York (NYV)	Ratones de patas blancas (*P. leucopus*)	Ninguno	P
	Virus de Orán (ORNV)	Colilargos de cola larga (*O. longicaudatus*)	Ninguno	P
	Virus de Paranoá	Desconocido	Ninguno	P
	Virus de Pergamino	Acodontes azaras (*Akodon azarae*)	Ninguno	P
	Virus del Río Mamoré (RIOMV)	Ratones comunes (*Neacomys spinosus*)	Ninguno	P
	Virus Sin Nombre (SNV)	Ratones norteamericanos (*P. maniculatus*)	Ninguno	P
	Virus de Tunari (TUNV)	Desconocido	Ninguno	P
Nairovirus (grupo de virus de fiebre hemorrágica Crimea-Congo)	Virus de la fiebre hemorrágica Crimea-Congo (CCHFV)	Ganado, perros, cabras, liebres, erizos, ratones, avestruces, ovejas	Predominantemente garrapatas Ixodes (especies *Hyalomma*)	VHF
Nairovirus (grupo de virus Dugbe)	Virus de Dugbe (DUGV)	Ratas gigantes septentrionales (*Cricetomys gambianus*); ganado Cebú (*Bos primigenius*)	Jejenes hematófagos (especies de *Culicoides*); garrapatas Ixodes (especies de *Amblyomma, Hyalomma, Rhipicephalus*)	F/M
	Virus de la enfermedad ovina de Nairobi (NSDV)[f]	Ovejas	Garrapatas Ixodes (especies de *Haemophysalis, Rhipicephalus*), mosquitos (especies de *Culex*)	F/M
Nairovirus (grupo de virus de Sakhalin)	Virus de Avalon (AVAV)	Gaviotas europeas (*Larus argentatus*)	Garrapatas Ixodes (*Ixodes uriae*)	(¿Polirradiculineuritis?)
Nairovirus (grupo de virus Thiafora)	Virus de Erve (ERVEV)	Musarañas de grandes dientes blancos (*Crocidura russula*)	?	(¿Cefalea tormentosa?)
Orbivirus	Virus de Kemerovo (KEMV)	Aves, roedores	Garrapatas Ixodes (*Ixodes persulcatus*)	E, F/M
	Virus de Lebombo (LEBV)	Desconocido	Mosquitos (*Aedes*, especies de *Mansonia*)	F/M
	Virus de Orungo (ORUV)	Camellos, ganado, cabras, primates no humanos, ovejas	Mosquitos (especies de *Aedes*, *Anopheles*, *Culex*)	E, F/M
	Virus de Tribeč (TRBV)[g]	Ratones de banco (*M. glareolus*), pájaros, ratones de campo comunes (*Microtus subterraneus*), cabras, liebres	Garrapatas Ixodes (*Ixodes persulcatus, I. ricinus*)	F/M
Orthobunyavirus (serogrupo A de Anopheles)	Virus de Tacaiuma (TCMV)	Primates no humanos	Mosquitos (especies de *Anopheles, Haemagogus*)	F/M
Orthobunyavirus (serogrupo Bunyamwera)	Virus de Batai (BATV)[h]	Pájaros, camellos, ganado, cabras, roedores, ovejas	Mosquitos (*Aedes abnormalis, A. curtipes, Anopheles barbirostris, Culex gelidus*, otras especies)	F/M
	Virus de Bunyamwera (BUNV)	Pájaros, vacas, cabras, caballos, ovejas	Mosquitos (especies de *Aedes*)	F/M
	Virus del Valle Cache (CVV)	Ganado, ciervos, zorros, caballos, primates no humanos, mapaches	Mosquitos (especies de *Aedes, Anopheles, Culiseta*)	F/M
	Virus del Fort Sherman (FSV)	Desconocido	¿Mosquitos?	F/M
	Virus de Germiston (GERV)	Roedores	Mosquitos (especies de *Culex*)	F/M
	Virus de Guaroa (GROV)	Desconocido	Mosquitos (especies de *Anopheles*)	F/M
	Virus de Ilesha (ILEV)	Desconocido	Mosquitos (*Anopheles gambiae*)	F/M, (VHF)
	Virus de Ngari (NRIV)	Desconocido	Mosquitos (especies de *Aedes, Anopheles*)	F/M, VHF
	Virus de Shokwe (SHOV)	Roedores	Mosquitos (especies de *Aedes, Anopheles, Mansonia*)	F/M
	Virus de Xingu (XINV)	Desconocido	Desconocido	F/M
Orthobunyavirus (serogrupo Bwamba)	Virus de Bwamba (BWAV)	Desconocido	Mosquitos (especies de *Aedes, Anopheles, Mansonia*)	F/M
	Virus de Pongola (PGAV)	Ganado, mulos, cabras, ovejas	Mosquitos (especies de *Aedes, Anopheles, Mansonia*)	F/M
Orthobunyavirus (serogrupos California)	Virus de la encefalitis de California (CEV)	Lagomorfos, roedores	Mosquitos (especies de *Aedes, Culex, Culiseta, Psorophora*)	E, F/M

(*Continúa*)

CUADRO 233-1 Virus zoonóticos transmitidos por artrópodos y roedores a humanos (*Continuación*)

Grupo del virus	Virus (abreviación)	Reservorio principal (hospederos)	Vectores	Síndrome[a]
	Virus de Inkoo (INKV)	Ganado, zorros, liebres, alces, antas, roedores	Mosquitos (especies de *Aedes*)	E, F/M
	Virus del Jamestown Canyon (JCV)	Bisonte, ciervos, antas, alces	Mosquitos (especies de *Aedes, Culiseta, Ochlerotatus*)	E, F/M
	Virus de La Crosse (LACV)	Ratones de campo, ardillas	Mosquitos (*Ochlerotatus triseriatus*)	E, F/M
	Virus de Lumbo (LUMV)	Desconocido	Mosquitos (*Aedes pembaensis*)	E, F/M
	Virus de liebres de patas blancas (SSHV)	Liebres de patas blancas, ardillas, otros mamíferos pequeños	Mosquitos (especies de *Aedes, Culiseta, Ochlerotatus*)	E, F/M
	Virus de Tahyña (TAHV)	Ganado, perros, eulipotyphla, zorros, liebres, caballos, cerdos, roedores	Mosquitos (especies de *Aedes, Culex, Culiseta*)	E, F/M
Orthobunyavirus (serogrupo grupo C)	Virus de Apeú (APEUV)	Zarigüeyas de cola lisa (*Caluromys philander*) y otras zarigüeyas; roedores; capuchinos de penacho (*Cebus apella*)	Mosquitos (especies de *Aedes, Culex*)	F/M
	Virus de Caraparú (CARV)	Roedores, capuchinos de penacho (*C. apella*)	Mosquitos (especies de *Culex*)	F/M
	Virus de Itaquí (ITQV)	Capuchinos (especies de *Cebus*), zarigüeyas y roedores	Mosquitos (especies de *Culex*)	F/M
	Virus de Madrid (MADV)	Capuchinos (especies de *Cebus*), zarigüeyas, roedores	Mosquitos (especies de *Culex*)	F/M
	Virus de Marituba (MTBV)	Capuchinos (especies de *Cebus*), zarigüeyas, roedores	Mosquitos (especies de *Culex*)	F/M
	Virus de Murutucú (MURV)	Capuchinos (especies de *Cebus*), zarigüeyas, perezosos de cuello pálido (*Bradypus tridactylus*), *roedores*	Mosquitos (especies de *Caquilletidia, Culex*)	F/M
	Virus de Nepuyo (NEPV)	Murciélagos (especies de *Artibeus*), roedores	Mosquitos (especies de *Culex*)	F/M
	Virus de Oriboca (ORIV)	Capuchinos (especies de *Cebus*, zarigüeyas, roedores	Mosquitos (especies de *Aedes, Culex, Mansonia, Psorophora*)	F/M
	Virus de Ossa (OSSAV)	Roedores	Mosquitos (especies de *Culex*)	F/M
	Virus de Restan (RESV)	Desconocido	Mosquitos (especies de *Culex*)	F/M
	Virus de Zungarococha (ZUNV)	Desconocido	Desconocido	F/M
Orthobunyavirus (serogrupos Guama)	Virus de Catu (CATUV)	Murciélagos, capuchinos (especies *Cebus*), zarigüeyas, roedores	Mosquitos (especies *Culex*)	F/M
	Virus de Guama (GMAV)	Murciélagos, capuchinos (especies *Cebus*), búhos (especies de *Alouatta*), marsupiales, roedores	Mosquitos (*Aedes, Culex, Limatus, Mansonia, Psorophora*, especies de *Trichoprosopon*)	F/M
Orthobunyavirus (serogrupo Nyando)	Virus de Nyando (NDV)	Desconocido	Mosquitos (especies de *Aedes, Anopheles*), moscas de arena (especies de *Lutzomyia*)	F/M
Orthobunyavirus (serogrupo Simbu)	Virus de Iquitos (IQTV)	Desconocido	Desconocido	F/M
	Virus de Oropouche (OROV)	Tití (especies de *Callithrix*), perezosos de gaznate pálido (*B. tridactylus*)	Jejenes hematófagos (*Culicoides paraensis*), mosquitos (*Coquillettidia venezuelensis, Culex quinquefasciatus*, especies de *Mansonia, Ochlerotatus serratus*)	F/M
Orthobunyavirus (serogrupo Wyeomyia)	Virus de Wyeomyia (WYOV)	Desconocido	Mosquitos (especies de *Wyeomyia*)	F/M
Flebovirus (serocomplejo Bhanja)	Virus de Bhanja (BHAV)[i]	Ganado, erizos cuatro dedos (*Atelerix albiventris*), cabras, ovejas, ardillas de campo a rayas (*Xerus erythropus*)	Garrapatas Ixodes (especies de *Amblyoma, Dermacentor, Haemaphysalis, Hyalomma, Rhipicephalus*)	E, F/M
	Virus de Heartland	¿Ganado, venados, alces, cabras, ovejas?	Garrapatas Ixodes (*Amblyomma americanum*)	F/M
	Virus del síndrome de trombocitopenia con fiebre intensa ("SFTSV")[j]	¿Ganado, pollos, perros, cabras, roedores, ovejas?	Garrapatas Ixodes (*Haemaphysalis longicornis, Rhipicephalus microplus*)	F/M, VHF
Flebovirus (serocomplejo Candiru)	Virus de Alenquer (ALEV)	Desconocido	Desconocido	F/M
	Virus de Candiru (CDUV)	Desconocido	Desconocido	F/M
	Virus de Escharate (ESCV)	Desconocido	Desconocido	F/M
	Virus de Maldonado (MLOV)	Desconocido	Desconocido	F/M
	Virus de Morumbi (MRBV)	Desconocido	Desconocido	F/M
	Virus de Serra Norte (SRNV)	Desconocido	Desconocido	F/M
Flebovirus (serocomplejo Punta Toro)	Virus de Punta Toro (PTV)	Desconocido	Flebótomos (especies de *Lutzomyia*)	F/M
Flebovirus (serocomplejo de fiebre por flevovirus)	Virus de Chagres (CHGV)	Desconocido	Flebótomos (especies de *Lutzomyia*)	F/M
	Virus de Chios	Desconocido	Desconocidos	E
	Virus de fiebre del Valle Rift (RVFV)	Ganado, ovejas	Mosquitos (especies de *Aedes, Anopheles, Coquillettidia, Culex, Eretmapodites, Mansonia*)	E, F/M, VHF

(*Continúa*)

CUADRO 233-1 Virus zoonóticos transmitidos por artrópodos y roedores a humanos (*Continuación*)

Grupo del virus	Virus (abreviación)	Reservorio principal (hospederos)	Vectores	Síndrome[a]
	Virus Cyprus de la fiebre de flebótomos (SFCV)	Desconocido	Desconocido	F/M
	Virus Nápoles de la fiebre por flebótomos (SFNV)	Desconocido	Flebótomos (*Phlebotomus pappataci, P. perfiliewi, P. perniciosus*)	F/M
	Virus Siciliano de la fiebre por flebótomos (SFSV)	Eulipotifla, comadrejas (*Mustela nivalis*), roedores	Flebótomos (en particular *Flebotomus pappataci*)	F/M
	Virus Turkey de fiebre por flebótomos (SFTV)	Desconocido	Flebótomos (especies de *Phlebotomus*)	F/M
	Virus Toscana (TOSV)	Desconocido	Flebótomos (*Phlebotomus pappataci, P. perfiliewi*)	E, F/M
Flebovirus (serocomplejo Uukuniemi)	Virus de Uukuniemi (UUKV)	Pájaros, ganado, roedores	Garrapatas Ixodes (especies de *Ixodes*)	F/M
Quaranjavirus	Virus de Quaranfil (QRFV)	Pájaros	Garrapatas Ixodes (*Argas arboreus*)	F/M
Seadornavirus	Virus de Banna (BAV)	Ganado, cerdos	Mosquitos (especies de *Aedes, Anopheles, Culiseta*)	E
Thogotovirus	Virus de Dhori (DHOV)[k]	Murciélagos, camellos, caballos	Mosquitos (especies de *Aedes, Anopheles, Culex*), garrapatas Ixodes (especies de *Dermacentor, Hyalomma, Ornithodoros*)	E, F/M
	Virus de Thogoto (THOV)	Camellos, ganado	Garrapatas Ixodes (especies de *Amblyomma, Hyalomma, Rhipicephalus*)	E, F/M
Vesiculovirus	Virus de Chandipura (CHPV)	Erizos	Mosquitos (especies de *Aedes aegypti*), flebótomos (*Phlebotomus, Sergentomyia*)	E, F/M
	Virus de Isfahan (ISFV)	Grandes gerbils (*Rhombomys opimus*)	Flebótomos (*Phlebotomus pappataci*)	F/M
	Virus de Piry (PIRYV)	Zarigüeyas grises de cuatro ojos (*Phlander opossum*)	Mosquitos (especies de *Aedes, Culex, Toxorhynchites*)	F/M
	Virus de Indiana de estomatitis vesiculosa (VSIV)	Ganado, caballos, cerdos	Flebótomos (especies de *Lutzomyia*)	F/M
	Virus New Jersey de estomatitis vesiculosa (VSNJV)	Ganado, caballos, cerdos	Jejenes hematófagos (especies de *Culicoides*), moscas cloropidas, mosquitos (especies de *Culex, Mansonia*), moscas muscoides (especies de *Musca*), simúlidos	F/M

[a] Las abreviaturas señalan el síndrome vinculado más a menudo con el virus: AR, artritis/erupción; E, encefalitis; F/M, fiebre/mialgia; P, signos pulmonares; VHF, fiebre hemorrágica viral. Las abreviaturas se escriben dentro de paréntesis en casos muy raros o controvertidos. [b] En las publicaciones antiguas se incluía también a menudo al virus de la chikungunya como agente causal de VHF. Sin embargo, estudios ulteriores indicaron que en casi todos los casos las personas con la "fiebre hemorrágica chikungunya" también están infectados por uno o más virus de dengue, observación que sugirió que VHF en realidad era dengue grave. [c] El virus del Arroyo Whitewater a menudo se incluye como agente causal de VHF en las publicaciones pero no se cuenta con datos convincentes que lo vinculen con VHF. [d] Incluye también el virus Kunjin. [e] Incluye la variante recién descrita, Alkhumra/Alkhumra del virus de la enfermedad del Bosque Kyasanur. [f] También conocido como virus Ganjam. [g] También conocido como virus Brezová, virus Cvilin, virus Kharagysh, virus Koliba o virus Liponik. [h] Conocido también como virus Calovo o virus Chittoor. [i] Conocido también como virus Palma. [j] El nombre final del virus no se ha decidido. Como otras posibilidades en las publicaciones están virus Huaiyangshan (HYSV) y virus de la fiebre de Henan (HNFV). [k] Conocido también como virus Astra y virus Batken.

de la membrana plasmática en la célula infectada. Los togavirus que expondremos en este apartado son miembros del género *Alphavirus* y son transmitidos a los vertebrados por mosquitos.

EPIDEMIOLOGÍA

Las distribuciones de los virus transmitidos por artrópodos y por roedores se circunscriben a zonas habitadas por sus reservorios hospedadores, sus vectores, o ambos tipos de intermediarios. En consecuencia, el origen geográfico o los antecedentes de viaje de una persona aportan información muy útil para el diagnóstico diferencial. El **cuadro 233-2** incluye la distribución geográfica aproximada de casi todas las infecciones transmitidas por ambos tipos de vectores. Muchas de las enfermedades en cuestión se pueden contagiar en el entorno rural o el urbano; entre ellas están fiebre amarilla, dengue (llamado en épocas pasadas fiebre por dengue); dengue grave (a quien se daba el nombre de fiebre hemorrágica por dengue y síndrome de choque por dengue); la enfermedad por virus chikungunya; la fiebre hemorrágica con síndrome renal causada por el virus Seul, la fiebre por flebótomos causada por virus de flebótomos Nápoles y Sicilia, y la enfermedad por virus Oropouche.

DIAGNÓSTICO

En pacientes en quienes se sospeche una infección viral, tiene escasa importancia diagnóstica el antecedente identificado de picadura de mosquitos, pero asume mayor utilidad en esta fase el antecedente de picadura de garrapata. Personas infectadas por arenavirus o hantavirus a veces señalan contacto con roedores. En todos los casos se necesita el diagnóstico por técnicas de laboratorio, aunque las epidemias en ocasiones aportan suficientes datos clínicos y epidemiológicos para plantear un diagnóstico etiológico presuntivo. En casi todos los casos de virus transmitidos por artrópodos y por roedores, se pueden identificar las partículas patógenas en las muestras de sueros de fase aguda (reunidas en término de 3 o 4 días de haber comenzado la enfermedad); se han utilizado pares de muestras de suero para demostrar títulos crecientes de anticuerpos. Los intentos exhaustivos para contar con pruebas rápidas en las fiebres hemorrágicas virales, han fructificado en métodos fiables como el enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) con detección de antígeno; ELISA con captura de IgM y técnicas múltiples de reacción en cadena de polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*). Dichos métodos permiten confirmar el diagnóstico con base en una sola muestra de suero en término de horas, y son particularmente útiles en personas con enfermedad grave. Con las técnicas más sensibles de PCR por transcripción inversa (RT-PCR) se puede hacer el diagnóstico con base en muestras sin antígeno detectable, y puede aportar información genética en cuanto al agente etiológico.

Las infecciones por hantavirus difieren de otros trastornos por virus que expondremos en este capítulo, en que la enfermedad aguda y grave es inmunopatológica; las personas muestran inicialmente IgM sérica que actúa como base de una técnica sensible y específica. Para la fecha del diagnóstico, las personas con encefalitis por lo común no tienen viremia ni antigenemia y por lo regular tampoco tienen viriones en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En la situación mencionada es grande la utilidad de métodos serológicos para la cuantificación de IgM y la RT-PCR. ELISA con captura de IgM se utiliza con frecuencia cada vez mayor para el estudio simultáneo de suero y LCR. Son útiles ELISA de IgG o estudios serológicos clásicos en la valoración de la exposición anterior a virus, de los cuales muchos circulan en áreas con infraestructuras médicas mínimas y a veces ocasionan únicamente infecciones leves o subclínicas.

SÍNDROMES

La diversidad de respuestas humanas posibles a la infección por virus transmitidos por artrópodos o roedores es amplia y son escasos los conocimientos

CUADRO 233-2 **Distribución geográfica (geoesquema de las Naciones Unidas) de enfermedades virales zoonóticas transmitidas por artrópodos o roedores**

	Tipo de enfermedad[a]						
Área	**Arenaviral**	**Bunyaviral**	**Flaviviral**	**Orthomyxoviral**	**Reoviral**	**Rabdoviral**	**Togaviral**
África	Fiebre de Lassa; infección por virus Lujo	Infecciones por virus de Bangui, Batai, Bhanja, Bunyanwera y Bwamba; fiebre hemorrágica Crimea-Congo; infecciones por virus de Dugbe, Germiston, Ilesha; infección por virus de la enfermedad ovina Nairobi; infecciones por virus de Nagari, Nyangi y Pongola; fiebre del Valle Rift; fiebre por flebótomos Pappataci/fiebre por flebótomos; infecciones por virus de Shokwe y Tatagyuhe	Dengue/dengue grave (infección por virus Usutu); infección por virus del Nilo Occidental; fiebre amarilla; infección por virus Zika	Infecciones por virus Dhori, Quaranfil y Thogoto	Infecciones por virus Lebombo, Orunga y Tribeč	—	Enfermedad por virus chikungunya; fiebre o'nyong-nyong; infecciones por virus del Bosque Sermliki y de Sindbis
Asia Central	—	Infección por virus de Bhanja; fiebre hemorrágica Crimea-Congo	Encefalitis viral transmitida por garrapatas	Infección por virus de Dhori	—	Infección por virus de Isfahan	—
Asia Oriental	—	Fiebre hemorrágica Crimea-Congo; fiebre hemorrágica con síndrome renal; fiebre por flebótomos/Pappataci/flebótomos; fiebre grave con síndrome de trombocitopenia	Dengue/dengue grave; encefalitis japonesa; enfermedad del Bosque de Kyasanur; encefalitis viral transmitida por garrapatas	—	Infección por virus de Banna	—	—
Asia Meridional	—	Infecciones por virus Batai y Bhanja; fiebre hemorrágica Crimea-Congo; fiebre hemorrágica con síndrome renal; infección por virus de la enfermedad ovina de Nairobi; fiebre por flebótomos/Pappataci/flebotomus	Dengue/dengue grave; encefalitis japonesa; enfermedad del Bosque Kyasanur; infección por virus del Nilo Occidental; infección por virus de Zika	Infección por virus de Dhori, Quaranfil y Thogoto	—	Infecciones por virus de Chandipura e Isfahan	Enfermedad por virus chikungunya
Sureste asiático	—	Infección por virus Batai; fiebre hemorrágica con síndrome renal	Dengue/dengue grave; encefalitis japonesa; infección por virus del Nilo Occidental; infección por virus Zika	—	—	—	Enfermedad por virus chikungunya
Asia Occidental	—	Infección por virus Batai y Bhanja; fiebre hemorrágica de Crimea-Congo; fiebre hemorrágica con síndrome renal; fiebre por moscas de arena/Pappataci/flebotomus	Dengue/dengue grave; enfermedad del Bosque Kyasanur; encefalitis viral transmitida por garrapatas; infección por virus del Nilo Occidental	Infecciones por virus de Dhori y Quaranfil	—	—	Enfermedad por virus chikungunya
América Latina y Países del Caribe	"Fiebre hemorrágica brasileña"; infección por virus Chapare; fiebre hemorrágica Junin/Argentina; coriomeningitis/meningoencefalitis linfocítica; fiebre hemorrágica Machupo/Boliviana; "fiebre hemorrágica venezolana"	Infecciones por virus de Alenguer, Apeú, Bunyamwera, Valle Cache, Candiru, Caraparú, Catu, Chagres, Escharate, Fuerte Sherman, Guama y Guaroa; síndromes pulmonares por hantavirus; infecciones por virus de Itaqui, Juquitiba, Madrid, Maldonado, Marituba, Mayaro, Morumbi, Murutucú, Nepuyo y Oriboca; enfermedad por virus de Oropouche; infecciones por virus de Ossa, Punta Toro, Restan, Serra norte, Tacaiuma, Trinidad, Wyeomyia, Xingu y Zungarococha	Dengue/dengue grave; enfermedad por virus de Rocío; fiebre amarilla	—	—	Enfermedad por virus Piry; enfermedad por virus de estomatitis vesiculosa/fiebre Indiana	Enfermedad por virus chikungunya; infección por virus Mayaro; infecciones por virus Mucambo, Tonate y Una; fiebre equina venezolana
América del Norte	Coriomeningitis/meningoencefalitis linfocítica (infección por virus del Arroyo Whitewater)	Infecciones por virus (Avalon) y Valle Cache; virus California síndrome de meningoencefalitis; pulmonar por hantavirus; infecciones por virus Heartland y Nepuyo	Dengue/dengue grave; enfermedad por virus de Powassan; encefalitis de St. Louis; infección por virus del Nilo Occidental	—	Fiebre por garrapatas de Colorado; infección por virus del Río Salmón	Enfermedad por virus de estomatitis vesiculosa/fiebre Indiana	Encefalitis equina oriental (EE. UU.); infección por virus Everglades; encefalitis equina occidental

(*Continúa*)

CUADRO 233-2 **Distribución geográfica (geoesquema de las Naciones Unidas) de enfermedades virales zoonóticas transmitidas por artrópodos o roedores (*Continuación*)**

	Tipo de enfermedad						
Área	**Arenaviral**	**Bunyaviral**	**Flaviviral**	**Orthomyxoviral**	**Reoviral**	**Rabdoviral**	**Togaviral**
Europa	Coriomeningitis/ meningoencefalitis linfocítica	Infecciones por virus (Avalon) y Bhanja; (meningo) encefalitis California; fiebre hemorrágica Crimea-Congo; (infección por virus de Erve); fiebre hemorrágica con síndrome renal; infección por virus de Inkoo; fiebre por flebótomos/ Pappataci/flebotomus; fiebre por virus Uukuniemi	Dengue/dengue grave; encefalitis virales transmitidas por garrapatas; fiebre hemorrágica Omsk; (infección por virus Usutu); infección por virus del Nilo Occidental	Infecciones por virus Dhori y Thogoto	Infecciones por virus Eyach, Kemerovo y Tribeč	—	Enfermedad por virus chikungunya; infección por virus Sindbis
Oceanía	—	Infecciones por virus Gan Gan y (Trubanaman)	Encefalitis australiana; dengue/ dengue grave; encefalitis japonesa; infección por virus de Kokobera; encefalitis de Valle Murray; infección por virus del Nilo Occidental; infección por virus Zika	—	—	—	Infecciones por virus del Bosque Barmah; enfermedad del Río Ross; infección por virus Sindbis

[a] Las comillas indican el uso común en caso de no haber reconocimiento en la versión 10 de la Clasificación Internacional de Enfermedades (ICD-10). Las enfermedades no reconocidas por dicha versión son designadas como "infección por virus". Los nombres de enfermedades se colocan entre paréntesis cuando son muy raros los casos o hay controversia al respecto.

CUADRO 233-3 **Síndromes clínicos causados por virus zoonóticos transmitidos por artrópodos o roedores**

Síndrome	**Virus[a]**
Artritis y erupción (A/R)	Virus Bunyaviridae: Gan y (Trubanaman)
	Flaviviridae: virus Kokobera y Zika
	Togaviridae: virus del Bosque Barman, chikungunya, Mayaro, o'nyong-nyong, del Río Ross, del Bosque Semliki y Sindbis
Encefalitis (E)	Arenaviridae: virus de la coriomeningitis linfocítica y (Arroyo Whitewater)
	Bunyaviridae: virus de Bhanja, encefalitis de California, Chios, Inkoo, Cañón Jamestown, La Crosse, Lumbo, fiebre del Valle de Rift, liebre de patas blancas, Tahyña y Toscana
	Flaviviridae: virus de la encefalitis japonesa, encefalitis del Valle Murray, Powassan, Rocío, encefalitis St. Louis, encefalitis transmitida por garrapatas (Usutu) y del Nilo Occidental
	Orthomyxoviridae: virus de Dhori y Thogoto
	Reoviridae: virus Banna, fiebre de garrapatas de Colorado, Eyach, Kemerovo, Orungo y del Río Salmón
	Rhabdoviridae: virus de Chandipura
	Togaviridae: virus de la encefalitis equina oriental (EE.UU.); de Everglades, Mucambo, Tonate, encefalitis equina venezolana y encefalitis equina occidental
Fiebre y mialgias (F/M)	Arenaviridae: virus de Lassa y de coriomeningitis linfocítica
	Bunyaviridae: virus de Alenquer, Apeú, Bangui, Batai, Bhanja, Bunyamwera, Bwamba, Valle Cache, encefalitis California, Candida, Caraparú, Catu, Chagres, Choco, Dugbe, Escharate, Fuerte Sherman, Germiston, Guama, Guaroa, Heartland, Ilesha, Inkoo, Iquitos, Itaquí, Cañón Jamestown; La Crosse, Lumbo, Madrid, Maldonado, Marituba, Morumbi, enfermedad ovina de Nairobi, Nepuyo, Ngari, Nyando, Oriboca, Oropouche, Ossa, Pongola, Punta Toro, Restan, fiebre de Valle de Rift, fiebre por moscas de arena Cyprus, fiebre por virus Nápoles de flebótomos, virus Siciliano de moscas de arena, fiebre turkey por flebótomos, Serra Norte, "síndrome de fiebre grave con trombocitopenia", Shokwe, fiebre de liebre de patas blancas, Tacaiuma, Tahyña, Tataguine, Thogoto, Toscana, Uukuniemi, Wyeomyia, Xingu y Zungarococha
	Flaviviridae: dengue 1-4; encefalitis transmitida por garrapatas y virus Zika
	Orthomixoviridae; virus Dhori y Quaranfil
	Reoviridae: fiebre de garrapatas del Colorado; virus Eyach, Kemerobo, Lebombo, Orungo, Río Salmón y Tribeč
	Rhabdoviridae: de Chandipura, Isfahan, Piry, estomatitis vesiculosa de Indiana y virus de estomatitis vesiculosa de New Jersey
	Togoviridae: virus de Everglades, Mucambo, Tonate, Una y encefalitis equina venezolana
Enfermedad pulmonar (P)	Bunyaviridae: virus de Anajatuba, los Andes, Araucária, Bayou, Bermejo, Canal Black Creek, Río Azul, Castelo dos Sonhos, Cañón El Moro, Juquitiba, Laguna Negra, Lechiguanas, Maciel, Monongahela, Muleshoe, New York, Orán, Paranoá, Pergamino (Puumala), Río Mamoré, Sin Nombre (Tula) y Tunari
Fiebre hemorrágica viral (VHF)	Arenaviridae: virus de Chapare, Guanarito, Junín, Lassa, Lujo (coriomeningitis linfocítica), Machupo y Sabiá
	Bunyaviridae: virus del Amur/Soochong, fiebre hemorrágica Crimea-Congo, Dobrava-Belgrade, Gou, Hantaan (Ilesha), Kurkino, Muju, Ngari, Puumala, fiebre del Valle de Rift, Saaremaa, Seoul, "síndrome de trombocitopenia con fiebre intensa", Sochi y Tula
	Flaviviridae: virus de dengue 1-4, enfermedad del Bosque Kyasanur, fiebre hemorrágica Omsk (encefalitis transmitida por garrapatas) y la fiebre amarilla

[a] Los nombres de virus se colocan entre paréntesis cuando son muy raras o controvertidas las infecciones de humanos.

de los resultados de muchas de tales infecciones. Es posible que las personas infectadas por estos virus no muestren signos de enfermedad. Si se identifica la enfermedad por virus, será posible agruparlas en una de cinco categorías generales: artritis y erupciones; encefalitis; fiebre y mialgias; neumopatías y fiebre hemorrágica viral (VHF, *viral hemorrhagic fever*) **(cuadro 233-3)**. Las categorías mencionadas muestran traslapes. Por ejemplo, las infecciones por los virus del Nilo Occidental y la encefalitis equina venezolana se exponen en este capítulo bajo el rubro de encefalitis, pero durante epidemias, muchas personas tienen inicialmente síndromes febriles de menor intensidad.

En forma similar, el virus de la fiebre del Valle del Rift se conoce mejor como causa de VHF, pero las cifras de ataque de la enfermedad febril son mucho mayores y también pueden aparecer encefalitis y ceguera. En este apartado clasificaremos el virus de la coriomeningitis linfocítica como causa de fiebre y mialgia, porque este síndrome es la manifestación más común de la enfermedad, aun cuando la enfermedad del SNC se desarrolla durante la infección con este virus, las manifestaciones neurales son generalmente breves y son precedidas por fiebre y mialgia. La infección con cualquier tipo del virus del dengue (1, 2, 3, o 4), es considerada como una causa de fiebre y mialgia, porque este síndrome es, por mucho, la manifestación más común en todo el mundo. Sin embargo, el dengue grave es una VHF con patogenia compleja que asume tremenda importancia en la atención de niños en algunas áreas del mundo. Por desgracia, no se han estudiado en detalle, con técnicas médicas modernas, muchas de las enfermedades virales conocidas transmitidas por artrópodos o por roedores; por lo que los datos publicados pueden ser incompletos o sesgados. El lector no debe olvidar que a menudo son imprecisos los datos sobre distribución geográfica; las publicaciones frecuentemente no precisan con exactitud si los datos son parte de la distribución de un virus particular, o las zonas en los que se ha observado la enfermedad en humanos. Además, las designaciones de virus y de enfermedades virales han cambiado múltiples veces en el transcurso de decenios. En este capítulo, los nombres de virus y taxones concuerdan con las últimas notificaciones del Comité Internacional sobre Taxonomía de Virus, y las enfermedades víricas en gran parte están en concordancia con la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud, versión 10 (ICD-10) y de actualizaciones más recientes.

ARTRITIS Y EXANTEMAS

Las artritis acompañan frecuentemente a algunas virosis, como la hepatitis B, la infección por parvovirus B19 y la rubeola y en ocasiones acompañan a la infección por adenovirus, enterovirus, herpesvirus y virus de parotiditis. Se han vinculado con casos aislados de enfermedad poliartrítica: dos bunyavirus sin agrupamiento, Gan Gan y Trubanaman, y los flavivirus Kobera. Los alfavirus transmitidos por artrópodos constituyen algunas de las causas más frecuentes de artritis (por lo común cuadros febriles agudos acompañados de maculopápulas). La afectación reumática incluye artralgia sola, hinchazón periarticular y, con menor frecuencia, derrames articulares. Casi todas las infecciones por alfavirus son menos graves y generan menos manifestaciones articulares en niños, que en adultos. En climas templados, tales manifestaciones son enfermedades de verano. No existen tratamientos específicos ni vacunas aprobadas por autoridades. Las artritis más importantes por alfavirus son la infección por el virus del Bosque Barmah, la enfermedad por virus chikungunya, la enfermedad del Río Ross y la infección por el virus Sindbis. Una epidemia de gran magnitud (>2 millones de víctimas), a pesar de que fue aislada, fue producto del ataque del virus o'nyong nyong en 1959-1961 (fiebre o'nyong nyong). Los virus Mayaro, Semliki y Una han ocasionado en el pasado casos aislados o epidemias limitadas y poco comunes (de 30 a varios cientos de casos al año). Los síntomas y los signos de infecciones por tales virus suelen ser semejantes a los observados en la enfermedad por virus chikungunya.

Enfermedad por virus chikungunya La enfermedad causada por el virus chikungunya es endémica en zonas rurales de África. En poblados y ciudades de África y Asia se producen epidemias intermitentes. Los vectores comunes de la enfermedad en áreas urbanas son los mosquitos *Aedes aegypti.* En 2004, en la región del océano Índico comenzó una epidemia masiva (en particular en las islas de la Reunión y Mauricio), que muy probablemente fue propagada por viajeros; se identificó como el principal vector de virus chikungunya durante la epidemia a *Aedes albopictus.* De 2013 a 2014 en islas del Caribe, fueron notificados varios miles de casos de infecciones por el virus chikungunya (y se sospechó que hubo otras decenas de miles de enfermos). El virus fue exportado a Italia, Francia y Estados Unidos, por intervención de viajeros que venían del Caribe. El virus conlleva la amenaza de afectar la zona continental de Estados Unidos, en la medida en que se localizan en estados meridionales de ese país los mosquitos vectores idóneos. La enfermedad es más frecuente en adultos, en quienes el cuadro inicial puede ser impresionante. Después de un periodo de incubación del virus por dos a 10 días, la enfermedad comienza en forma repentina. La fiebre (a menudo intensa), que tiene una manifestación de hiperlordosis y artralgia severa, se acompaña de escalofríos y signos sistémicos como dolor abdominal, anorexia, hiperemia conjuntival, cefalea, náuseas y fotofobia. La poliartritis migratoria por lo común afecta las articulaciones pequeñas del tarso, pies, manos y muñecas, pero a veces hay afectación de las articulaciones de mayor tamaño. La erupción aparece a veces desde el comienzo o días después de que surgió la enfermedad, y su manifestación suele coincidir con la etapa de defervescencia (comienza a disminuir la temperatura), que se produce al segundo o tercer día de la enfermedad. La erupción es más intensa en el tronco y las extremidades y puede ser exfoliativa. Los niños de corta edad desarrollan signos menos notables, y en consecuencia se les hospitaliza con menor frecuencia. En los niños también aparece una erupción ampollosa y no la petequial/maculopapulosa. Se han publicado casos de transmisión maternofetal y en algunos de ellos el feto ha muerto. La recuperación puede tardar semanas y algunos ancianos pueden seguir mostrando dolor articular, derrames repetitivos o rigidez durante varios años; dicha persistencia de signos y síntomas puede ser especialmente frecuente en personas HLA-B27 positivos. Además de la artritis, en ocasiones surgen petequias y epistaxia, pero el virus chikungunya no debe ser considerado como agente VHF. Pocos pacientes terminan por mostrar leucopenia. Se han descrito concentraciones altas de aspartato aminotransferasa (AST) y proteína C reactiva, y también plaquetopenia leve. El tratamiento de la enfermedad por virus chikungunya se basa en antiinflamatorios no esteroideos y en ocasiones cloroquina, en casos de artritis resistente al tratamiento.

Infección por el virus del Bosque de Barmah y del Río Ross Tales virus causan enfermedades que son prácticamente indistinguibles sólo por su aspecto clínico (tal es el origen de la designación común de *poliartritis epidémica* para ambas infecciones). El virus del Río Ross ha ocasionado epidemias en Australia, Papúa Nueva Guinea y en territorios del Pacífico del Sur desde los comienzos del siglo XX y sigue ocasionando un promedio de 4 800 casos de enfermedad cada año en áreas rurales y suburbanas. En 1979-1980 el virus se propagó ampliamente por las islas del Pacífico y ocasionó más de 500 000 infecciones. El virus del Río Ross se transmite predominantemente por vectores como *Aedes normanensis, Aedes vigilax* y *Culex annulirostris.* Es probable que los principales vertebrados hospederos sean los wallabies y los roedores. La frecuencia de infecciones por virus del Bosque de Barmah ha aumentado en años recientes. En 2005-2006 se registraron en Australia aproximadamente 2 000 casos. El virus de esa enfermedad es transmitido por los mosquitos *Aedes* y *Culex* y se les ha aislado de los jejenes hematófagos. No se conocen en detalle cuáles son los vertebrados que actúan como hospederos, pero algunos estudios serológicos indican que pueden ser los caballos y las zarigüeyas.

De las infecciones por virus del Bosque de Barmah y del Río Ross en humanos que fueron sometidas a revisión, 55-75% no mostraron síntomas; sin embargo, las enfermedades mencionadas son debilitantes. El periodo de incubación es de siete a nueve días. La enfermedad comienza de forma repentina y suele ser anticipada por artralgias simétricas incapacitantes. Suele aparecer junto con las artralgias, o pocos días después, una erupción maculopapulosa difusa no pruriginosa (más frecuente en la infección por virus del Bosque de Barmah) o poco antes de ella, en algunos pacientes. Tal vez no sean muy notorios o incluso falten en muchos pacientes síntomas de orden general como febrícula, astenia, cefalea, mialgias y náuseas. Muchos de los pacientes muestran incapacidad durante lapsos largos (≥6 meses) por afectación articular que interfiere en las maniobras de tomar con los dedos objetos, en el sueño y en la locomoción. A menudo hay afectación de articulaciones del tarso, interfalángicas, rodillas, metacarpofalángicas y del carpo, aunque también pueden afectarse los codos, hombros y dedos del pie. Se observan frecuentemente hinchazón periarticular y tenosinovitis, y 33% de los pacientes tienen artritis verdadera (más frecuente en la enfermedad del Río Ross). Las artralgias pueden acompañarse de mialgias y rigidez de la nuca. Solamente la mitad de todos los sujetos con artritis puede reanudar sus actividades normales en término de cuatro semanas, y 10% debe aún limitar sus actividades después de 3 meses. Algunos pacientes ocasionales muestran síntomas durante 1-3 años, pero sin artropatía progresiva.

En el diagnóstico de las dos infecciones las cifras de estudios de laboratorio clínico son normales o variables. Son negativas las pruebas para detectar factor reumatoide y anticuerpos antinucleares, y la velocidad de eritrosedimentación muestra un incremento agudo. En el líquido sinovial se detectan de 1 000 a 60 000 mononucleares/μL y en los macrófagos por lo común se identifica el antígeno viral. Los anticuerpos IgM son útiles en el

diagnóstico de la infección, aunque ocasionalmente persisten durante años. Es posible en los comienzos de la enfermedad aislar el virus de la sangre después de inoculación por el mosquito, o la proliferación del virus en cultivos celulares. Ante la gran trascendencia económica de las epidemias anuales en Australia, está en fase de obtención y perfeccionamiento en ese continente una vacuna hecha con virus inactivados del Río Ross. Para el tratamiento son eficaces los antiinflamatorios no esteroideos como el naproxeno o el ácido acetilsalicílico.

Infección por virus Sindbis Se transmite entre pájaros por mosquitos infectados. Existe gran posibilidad de que se produzcan infecciones por las variantes septentrional europea o meridional de África, en entornos rurales. Después de un periodo de incubación <1 semana, comienza la infección por dicho virus con erupciones y artralgias. Los signos de índole general no son intensos y la fiebre es de poca monta o no surge. La erupción que dura en promedio una semana, comienza en el tronco, se propaga a las extremidades y evoluciona hasta la forma de máculas y pápulas que a menudo presentan vesículas. La artritis es poliarticular, migratoria e incapacitante, y en cuestión de días la fase aguda muestra resolución. Hay afectación de tarsos, codos, rodillas, articulaciones falángicas, carpo y en grado mucho menor, articulaciones proximales y axiales. Un problema importante es la persistencia de las artralgias y a veces de artritis, y puede persistir meses o años a pesar de que no se produzcan deformidades.

Infección por virus Sika Es un patógeno de aparición reciente, transmitido entre primates y en humanos por mosquitos *Aedes*. Las infecciones en humanos por lo común son benignas y muy a menudo se les diagnostica erróneamente como dengue o gripe. La infección por virus Sika se caracteriza por cuadros clínicos similares a los de gripe que incluyen fiebre, cefaleas y malestar general. Junto con las manifestaciones mencionadas o inmediatamente después, aparece una erupción maculopapulosa, conjuntivitis, mialgias y artralgias. En 1947 se comunicó por primera vez la aparición de una infección por virus Sika en África y se le identificó más tarde en el sureste y el sur de Asia. En años recientes ha aumentado en forma constante el número de infecciones por el virus comentado, notificadas de Micronesia y Polinesia.

ENCEFALITIS

Los principales virus de encefalitis pertenecen a las familias Bunyaviridae, Flaviviridae, Rhabdoviridae y Togaviridae. Sin embargo, se sabe de casos aislados de encefalitis causados por miembros de la familia de virus Dhori y Togotovirus (Orthomyxoviridae) y también por virus Banna (Reoviridae). Las encefalitis por arbovirus son enfermedades estacionales y aparecen a menudo en los meses cálidos. Su incidencia varía extraordinariamente con el tiempo y el sitio, según factores ecológicos. Los virus causales difieren sustancialmente en términos de proporción de casos/infecciones (la proporción de infecciones clínicas/subclínicas); la tasa de mortalidad y de enfermedad residual. Los humanos no constituyen "amplificadores" importantes de estos virus.

Todas las encefalitis virales expuestas en esta sección tienen una patogenia similar. Un artrópodo infectado ingiere sangre de un humano y así comienza la infección. Se piensa que la viremia inicial proviene del sistema linfoide. La viremia permite la penetración multifocal del SNC, posiblemente por medio de infección del neuroepitelio olfativo y el paso a través de la lámina cribosa. Se produjo una penetración a semejanza del "caballo de Troya" por medio de macrófagos infectados o la infección de capilares cerebrales. En la fase de viremia, la enfermedad es mínima o no identificable, excepto en las encefalitis por flavivirus transmitidos por garrapatas, que a veces se manifiesta por fases claramente definidas de fiebre y afectación sistémica.

Las lesiones del SNC surgen en parte por la infección neuronal directa y daño ulterior, y en parte por edema, inflamación y otros efectos indirectos. Los signos patológicos usuales de las encefalitis por arbovirus son las necrosis focales de neuronas, nódulos gliales inflamatorios y manguitos perivasculares linfoideos. Las zonas afectadas muestran el fenómeno de "riego de lujo" en el que hay un flujo sanguíneo total normal o mayor y poca extracción de oxígeno. El paciente típico muestra inicialmente un pródromo con signos y síntomas de orden general inespecíficos que incluyen fiebre, dolor abdominal, faringitis y signos de vías respiratorias. Poco después, en forma rápida, aparecen cefalea, signos meníngeos, fotofobia y vómitos. La intensidad de la infección de humanos varía desde la ausencia de signos/síntomas hasta cefalea febril, meningitis aséptica y encefalitis plenamente manifiesta. Las proporciones e intensidad de las manifestaciones mencionadas varían con el virus infectante. La afectación de estructuras cerebrales profundas en casos menos graves puede manifestarse por letargo, somnolencia y déficit intelectual (se identifica por un examen del estado psíquico). Los pacientes afectados con mayor intensidad muestran desorientación franca y pueden entrar en coma. Son comunes también manifestaciones como temblores, desaparición de reflejos abdominales, parálisis de pares craneales, hemiparesias, monoparesias, dificultad para la deglución, síndrome de cintura escapular o pélvica, y síndromes del lóbulo frontal. Después de infecciones por virus de encefalitis japonesa y del Nilo Occidental , se han corroborado trastornos de motoneuronas y neuronas espinales. Las convulsiones y los signos focales pueden manifestarse desde fecha temprana o aparecer en la evolución de la enfermedad. En algunos pacientes el trastorno comienza con fiebre de inicio repentino, convulsiones y otros signos de afectación del SNC. La encefalitis aguda por lo regular dura de unos cuantos días hasta dos a tres semanas. Las infecciones pueden ser mortales o la recuperación puede ser lenta, y se necesitan el transcurso de semanas o meses para que se obtenga la máxima función recuperable o incompleta, con déficits persistentes, a largo plazo. Durante la recuperación es frecuente identificar dificultad para la concentración psíquica, fatiga fácil, temblores, y cambios de la personalidad.

El diagnóstico de encefalitis por arbovirus depende de la valoración cuidadosa de un paciente febril con enfermedad de SNC y la práctica de estudios de laboratorio para identificar la causa. Los clínicos deben: 1) considerar el tratamiento empírico con aciclovir contra la meningoencefalitis por virus herpes y la antibioticoterapia contra la meningitis bacteriana, hasta que se obtengan los resultados de las pruebas; 2) descartar la intoxicación y causas metabólicas u oncológicas que incluyen síndromes paraneoplásicos, hiperamonemia, insuficiencia hepática y encefalitis del receptor contra NMDA, y 3) descartar un absceso encefálico o apoplejía. También hay que pensar, si asumen importancia epidemiológica en entidades como la leptospirosis, la neurosífilis, la enfermedad de Lyme, la linforreticulosis benigna, y en fecha más reciente, se han descrito encefalitis virales (infección por virus Nipah). En el estudio del LCR por lo común se identifica un incremento pequeño en el número de leucocitos (en orden de decenas o centenas o quizá unos cuantos millares). En los comienzos del trastorno una proporción notable de los leucocitos pueden ser polimorfonucleares, pero por lo común predominan más adelante los mononucleares. En términos generales, la concentración de glucosa en el LCR suele ser normal. Se conocen excepciones a tal cuadro con otros hallazgos; por ejemplo, en la encefalitis equina oriental pueden predominar los polimorfonucleares durante las primeras 72 h de la enfermedad y detectarse hipoglucorraquia. En la coriomeningitis/meningoencefalitis linfocítica, el número de linfocitos puede estar en el orden de millares y disminuir la concentración de glucosa. Por lo común se detecta una respuesta inmunitaria humoral en el comienzo de la enfermedad, o muy cerca de su inicio. Es importante analizar el suero (en fase aguda o de convalecencia) y el LCR en busca de anticuerpos IgM y virus por la técnica de neutralización por reducción en placas, y/o (RT)-PCR. En términos generales, no se aíslan los virus desde la sangre o del LCR, aunque se puede detectar el virus de la encefalitis japonesa en LCR de pacientes con una forma grave de la enfermedad. En los análisis de RT-PCR del LCR se pueden obtener resultados positivos. El antígeno viral aparece en tejido cerebral, aunque su distribución puede ser focal. En el electroencefalograma se identifican anormalidades difusas y no es directamente útil.

Está en fase de evolución la experiencia con estudios de imagen médicos. Los resultados de la CT y MRI, pueden ser normales, excepto por manifestaciones de cuadros preexistentes o en ocasiones edema difuso. Las imágenes por lo común son inespecíficas en cuanto a que muchos de los pacientes no tienen inicialmente lesiones patognomónicas, pero también se puede utilizar para descartar otras causas sospechadas de enfermedad. Es importante recordar que los estudios de imagen pueden generar resultados negativos si se practican en los comienzos de la enfermedad, pero más tarde pueden identificar lesiones. Por ejemplo, se han detectado lesiones en estudios médicos de imagen en la encefalitis equina oriental (anormalidades focales) y la encefalitis japonesa grave (lesiones talámicas hemorrágicas bilaterales).

Los pacientes en coma pueden necesitar tratamiento de la hipertensión intracraneal, de la secreción inapropiada de hormona antidiurética, de la insuficiencia respiratoria o de convulsiones. No se cuenta con tratamientos específicos de tales encefalitis virales. Las únicas medidas prácticas preventivas incluyen el control de los vectores y la protección de personal contra los artrópodos que transmiten el virus. En el caso de la encefalitis japonesa o la encefalitis viral por picadura de garrapata, habrá que pensar en la vacunación, en algunas circunstancias (consúltense secciones importantes al respecto, más adelante).

Bunyavirus: meningoencefalitis por virus California

El aislamiento del virus de la encefalitis de California permitió establecer a los orthobunyavirus del serogrupo California como causa de encefalitis. Sin embargo, se ha dicho que los virus de encefalitis de California partici-

paron solamente en unos cuantos casos de encefalitis, en tanto que el virus La Crosse, pariente cercano, constituyó la causa principal de encefalitis en este serogrupo (en promedio, 70 casos al año en Estados Unidos). La meningo (encefalitis) California, por infección del virus La Crosse, se notifica más a menudo en la zona superior del Medio Oeste de Estados Unidos, pero también aparece en otras áreas de las zonas central y oriental de ese país, muy a menudo en Virginia Occidental, Tennessee, Carolina del Norte y Georgia. El serogrupo comprende otros 13 virus, y algunos de los cuales (como los virus Inkoo, Cañón de Jamestown, Lumbo, liebre de patas blancas y Tahyña) también causan enfermedad en humanos. La transmisión transovárica es un componente importante en la difusión de los virus del serogrupo California, en los mosquitos *Aedes* y *Ochlerotatus.* El mosquito vector del virus La Crosse es *Ochlerotatus triseriatus.* Además de la transmisión transovárica, el contagio a través de la succión de sangre de ardillas listadas virémicas y otros mamíferos y también la transmisión venérea, pueden ocasionar infección del mosquito. *O. triseriatus* se localiza en sitios como huecos de árboles, neumáticos descartados, y pica para alimentarse durante horas diurnas. Los hábitos del mosquito guardan relación con los factores de riesgo en humanos: recreo en zonas boscosas; vivir en las orillas de bosques y la presencia de neumáticos abandonados, en que se deposita agua, alrededor del hogar. Las modificaciones ambientales intensivas con base en los datos anteriores han aminorado la incidencia de la enfermedad en áreas altamente endémicas del Medio Oeste estadounidense.

Los vectores infectan a la mayor parte de los humanos de julio a septiembre (hemisferio septentrional). El mosquito tigre asiático *A. albopictus* transmite eficazmente el virus La Crosse a ratones, y también utiliza la vía transovárica en el laboratorio; este mosquito antropófilo agresivo es capaz de vivir en medios urbanos y despierta gran preocupación su participación posible en la transmisión de virus a personas. La prevalencia de anticuerpos al virus La Crosse en humanos es ≥20% en áreas endémicas, cifra que denota que la infección es común, pero a menudo es asintomática. Se ha identificado la enfermedad del SNC predominantemente en niños <15 años de vida.

El cuadro patológico causado por el virus La Crosse varía desde meningitis aséptica acompañada de confusión, hasta la encefalitis grave y en ocasiones mortal (cifra de morbilidad, <0.5%). El periodo de incubación es de tres a siete días. Pueden surgir síntomas/signos prodrómicos, pero la enfermedad del SNC comienza en forma súbita, con fiebre, cefalea y letargo, acompañada a menudo de náuseas y vómitos, convulsiones (en 50% de los pacientes), y coma (en 33% de los pacientes). Frecuentemente se observan convulsiones focales, hemiparesia, temblor, afasia, corea, signo de Babinski y otras manifestaciones de disfunción neurológica importante, pero no enfermedad residual. En promedio, 10% de los pacientes presenta convulsiones repetitivas en los meses siguientes. Son raras otras secuelas graves de la infección por virus La Crosse, y a pesar de que se ha señalado una disminución en la asistencia escolar en niños, también se han sugerido ocasionalmente cambios leves de la personalidad.

El número de leucocitos en sangre por lo común aumenta en personas con infección por virus La Crosse y alcanza en ocasiones 20 000 células/μL, que suele acompañarse de un desplazamiento a la izquierda (imagen de Arneth). En forma típica, el número de leucocitos del LCR es de 30-500 células/μL con predominio de mononucleares, aunque 25-90% de las células son polimorfonucleares en algunos pacientes. La concentración de proteínas en sangre es normal o un poco mayor y la concentración de glucosa es normal. Es eficiente el diagnóstico virológico específico basado en la determinación de la captura de IgM, en suero y en LCR. El único sitio anatómico del cual se ha aislado el virus es el cerebro.

El tratamiento incluye medidas de sostén en la fase aguda que dura una a dos semanas, durante la cual aspectos de gran importancia son el estado epiléptico, el edema cerebral y la secreción inapropiada de hormona antidiurética. Se interrumpió un estudio en fase clínica 2B de ribavirina por vía IV en niños con infección por virus La Crosse durante el incremento de la dosis, por la aparición de efectos adversos.

Se ha dicho que el virus del Cañón de Jamestown ha ocasionado algunos casos de encefalitis del adulto, con un comienzo notable que incluye un cuadro de vías respiratorias. La infección de humanos por el virus ha sido corroborada en Nueva York, Wisconsin, Ohio, Michigan, y otras áreas de Estados Unidos y en Ontario (Canadá), en las que el mosquito vector *Aedes stimulans,* se alimenta de su hospedero principal, que es el venado de cola blanca. Se ha identificado virus Tahyña en el centro de Europa, Rusia, China y África. El virus es causa notable de cuadros febriles, pero también puede ocasionar faringitis, síndromes pulmonares, meningitis aséptica o meningoencefalitis.

Flavivirus Las encefalitis por flavivirus más importantes son la japonesa, la de St. Louis, la transmitida por garrapata y la infección por el virus del Nilo Occidental. La encefalitis australiana (del valle Murray) y la infección por virus Rocío se asemejan a la encefalitis japonesa, pero se corrobora su aparición sólo en ocasiones en Australia y Brasil, respectivamente. El virus de Powassan ha ocasionado cerca de 50 casos de enfermedad grave (cifra de morbilidad cercana a 10%), que afecta a menudo a niños en la porción oriental de Canadá y Estados Unidos. El virus Usutu ha ocasionado sólo casos individuales de infección en humanos, pero muchas de ellas pueden ser subdiagnosticadas.

ENCEFALITIS JAPONESA Es la enfermedad de este tipo por virus más importante en Asia. Se notifican cada año 35 000 a 50 000 casos y más de 15 000 fallecimientos. El virus de dicha encefalitis aparece en toda Asia, que incluye la porción más oriental de Rusia, Japón, India, China, Pakistán y el sudeste asiático, y origina epidemias ocasionales en islas del Pacífico occidental. El virus ha sido detectado en islas del Estrecho de Torres y se han identificado en la porción continental de Australia cinco casos de encefalitis humana. El virus aparece con gran frecuencia en especial en áreas en que hay grandes arrozales irrigados que atraen a aves que actúan como hospedadores naturales, y se tornan sitios de proliferación abundante de los mosquitos como *Culex tritaeniorhynchus,* que transmite el virus a humanos. También puede ser importante la amplificación adicional por intervención de cerdos, de los cuales las hembras sufren aborto, y caballos que muestran encefalitis. La vacunación de estos hospedadores amplificadores adicionales puede disminuir la transmisión del virus.

Los signos clínicos de la encefalitis japonesa surgen después de un periodo de incubación de cinco a 15 días y varían desde un cuadro inicial febril inespecífico (náuseas, vómitos, diarrea y tos) hasta meningitis aséptica, meningoencefalitis, parálisis fláccida aguda y encefalitis intensa. Las manifestaciones comunes son signos cerebelosos, parálisis de pares craneales y deficiencias cognitivas y del habla. En casos graves, hay en forma típica un cuadro inicial tipo parkinsoniano y convulsiones. Existen vacunas suficientes, la vacunación está indicada en viajeros de verano que acuden a zonas rurales de Asia, en que se considera que el riesgo de adquirir la encefalitis japonesa es de un caso por 5 000 a un caso por 20 000 viajeros por semana, si el viaje dura más de tres semanas. Por lo común se aplican, con una diferencia de 28 días, dos dosis intramusculares de la vacuna; la segunda se administra cuando menos una semana antes del viaje.

ENCEFALITIS DE ST. LOUIS Se transmite entre mosquitos y pájaros. Este virus ocasiona una infección endémica poco intensa en residentes rurales en las zonas occidental y central de Estados Unidos, en que *Culex tarsalis* es el vector (consúltese "Encefalitis equina occidental" más adelante). Los mosquitos más "urbanos" como *Culex pipiens* y *Culex quinquefasciatus* han sido los causantes de epidemias que ocasionan cientos o miles de casos en ciudades de las zonas central y oriental de Estados Unidos. Gran parte de los casos aparece de junio a octubre. Los mosquitos urbanos se propagan en acumulaciones de agua estancada y aguas negras con gran contenido orgánico, fácilmente atacan a humanos y se alimentan de sangre en el interior de las casas y alrededor de ellas en el atardecer. Eliminar alcantarillas abiertas y sistemas de drenaje llenos de desechos es un método caro y quizá imposible, pero una estrategia eficaz para evitar la infección sería la colocación de mallas en las casas e implementar medidas de protección personal. El mosquito vector rural es más activo en el atardecer en el aire libre y sus picaduras se pueden evitar al modificar las actividades de los humanos y por el uso de repelentes.

La intensidad de la enfermedad se agrava con la edad. Las infecciones por el virus St. Louis que ocasiona meningitis aséptica o encefalitis leve se concentran en niños y adultos jóvenes, en tanto que los casos graves y mortales atacan predominantemente a ancianos. Las cifras de infección son similares en todos los grupos de edad; por esa razón, la mayor susceptibilidad de los ancianos a la enfermedad es una consecuencia biológica del envejecimiento. La encefalitis de St. Louis comienza en forma súbita después de un periodo de incubación de cuatro a 21 días, a veces después de un pródromo y comienza con fiebre, letargo, confusión y cefalea. Además, frecuentemente surgen rigidez de la nuca, hipotonía, hiporreflexia, mioclono y temblores. Los casos graves pueden incluir parálisis de pares craneales, hemiparesias y convulsiones. Los pacientes suelen señalar disuria, y en la orina pueden mostrar el antígeno viral y también piuria. La cifra global de morbilidad suele ser cercana a 7%, pero a veces alcanza 20% en personas >60 años de edad. La recuperación es lenta. Son frecuentes y duraderos en convalecientes ancianos, la labilidad emocional, dificultades para la concentración y la memoria, astenia y temblores. El LCR de individuos con encefalitis de St. Louis suele contener leucocitos en el orden de decenas a centenas, con un predominio de linfocitos y un desplazamiento de la imagen de Arneth a la izquierda. La concentración de glucosa en LCR es normal en tales pacientes.

ENCEFALITIS VIRAL TRANSMITIDA POR GARRAPATAS Los virus de encefalitis transmitidos por garrapatas se subdividen en cuatro grupos: el subtipo Occidental/Europeo (llamado anteriormente virus de encefalitis Centroeuropea); el subtipo (Ural)Siberiano (llamado anteriormente virus de encefalitis primaveroestival rusa); el subtipo del Lejano Oeste y el subtipo de la meningoencefalitis ovina (anteriormente llamada virus de la enfermedad del brinco, o en Japón, virus Neghisi). Los vertebrados amplificadores de los virus que son transmitidos por garrapatas son mamíferos pequeños y orogallos, ciervos y ovejas. El riesgo de infección varía con el área geográfica y puede estar muy localizada dentro de una zona particular; las infecciones de humanos por lo común son consecuencia de actividades al aire libre que permiten las picaduras de garrapatas o el consumo de leche cruda (no pasteurizada) de cabras infectadas, o con menor frecuencia, de otros animales infectados (vacas, ovejas). La leche, al parecer, constituye el elemento de transmisión principal de los virus de la meningoencefalitis ovina, que ocasionan enfermedades sólo en muy contadas ocasiones. Los virus del subtipo de Occidental/Europeo son transmitidos más bien por *Ixodes ricinus,* desde los países escandinavos hasta las montañas de los Urales. Los virus de Ural/Siberia se han transmitido predominantemente por *Ixodes persulcatus,* desde Europa a través de los montes Urales hasta el océano Pacífico. Los virus de la meningoencefalitis ovina al parecer se circunscriben más bien a Gran Bretaña. Cada año se registran en personas de todas las edades miles de infecciones por virus de encefalitis transmitidas por garrapatas. Las encefalitis de este tipo en humanos aparecen entre abril y septiembre y su punto máximo se alcanza en junio y julio. Prácticamente los virus Occidental/Europeo ocasionan enfermedad bimodal. Después de un periodo de incubación de siete a14 días el cuadro comienza con una fase de fiebre-mialgias (artralgias, fiebre, cefaleas, mialgias, náuseas), que dura de dos a cuatro días y que, según se piensa, guarda relación con la viremia. Después de una etapa de remisión de varios días, reaparece la fiebre y comienzan los signos meníngeos. La *fase del SNC* (siete a 10 días antes de que comience la fase de mejoría), varía de la meningitis aséptica leve, que es más frecuente en pacientes de menor edad, hasta la (meningo)encefalitis intensa (con coma, convulsiones, temblores y signos motores). La afectación medular y bulbar puede ocasionar parálisis típicas de cintura escapular y pélvica y parálisis de músculos respiratorios. Casi todos los pacientes con infecciones del virus Occidental/Europeo se recuperan (cifra de morbilidad de 1%) y sólo un pequeño número de ellos presenta déficit significativo. Sin embargo, las cifras de morbilidad por infecciones del virus (Ural)Siberia llegan a 7-8 por ciento.

Las infecciones del virus del Lejano Oriente por lo común siguen una evolución más abrupta. El síndrome encefalítico ocasionado por tales virus comienza en ocasiones sin un periodo de remisión de la fase de fiebre-mialgias y manifestaciones más intensas que las observadas en el síndrome Occidental/Europeo. La cifra de morbilidad es grande (20-40%) y son frecuentes las secuelas importantes (en particular parálisis de motoneuronas inferiores de músculos proximales de extremidades, tronco y cuello, y aparecen en 50%, aproximadamente, de los pacientes. En ocasiones surge trombocitopenia durante el cuadro febril inicial y se asemeja a la fase hemorrágica temprana de otras infecciones por flavivirus transmitidos por garrapatas, como la enfermedad del Bosque de Kyasanur. En la etapa inicial de la enfermedad se puede aislar el virus de la sangre, y en la fase del SNC se detecta en el suero, en el LCR o en ambos, anticuerpos de tipo IgM.

El diagnóstico de encefalitis viral transmitida por garrapatas se basa predominantemente en estudios de serología y detección de los genomas virales por RT-PCR. No se cuenta con un tratamiento específico de la infección. Sin embargo, en Austria, Alemania y Rusia en células infectadas de embriones de pollo (FSME-Immun® y Encepur®) se producen vacunas con virus inactivados en formol, con alumbre como coadyuvante. Al parecer, son eficaces en la práctica dos dosis de la vacuna austriaca, separadas por una diferencia de uno a tres meses, y las respuestas de anticuerpos son similares cuando se aplica la vacuna en los días 0 y 14. Se han publicado casos raros del síndrome de Guillain-Barré posvacunal, razón por la cual hay que reservar la vacunación para personas que posiblemente muestren exposición rural en un área endémica durante la estación de la transmisión. Se ha establecido la neutralización cruzada de las variantes Occidental/Europeo y del Lejano Oriente, pero no hay estudios de campo publicados sobre la protección cruzada entre las vacunas inactivadas con formol.

Dado que 0.2-4% de las garrapatas en áreas endémicas pueden estar infectadas, se ha planteado la profilaxia de la encefalitis viral transmitida por ellas, con base en un concentrado inmunoglobulínico. Probablemente haya que emprender la administración expedita de preparados de anticuerpos específicos en títulos altos, aunque no se cuenta con datos comparativos para probar la eficacia de tal estrategia. Habrá que considerar el uso de inmunoglobulinas por el riesgo de agravamiento de la infección, mediado por anticuerpos, o el depósito de complejos antígeno-anticuerpo en los tejidos.

INFECCIÓN POR EL VIRUS DEL NILO OCCIDENTAL Este virus constituye la causa primaria de encefalitis por arbovirus en Estados Unidos. En el año 2012 se notificaron 2 873 casos de enfermedad neuroinvasora (como meningitis, encefalitis, parálisis fláccida aguda) con 270 fallecimientos, así como 2 801 casos de infección no neuroinvasora. Inicialmente se describió la transmisión del virus del Nilo Occidental entre pájaros silvestres por intervención de mosquitos *Culex* en África, Asia y Europa Meridional. Además, se ha dicho que el virus es el factor patógeno en la necrosis hepática intensa y letal en África. El virus del Nilo Occidental se introdujo en la ciudad de Nueva York en 1999 y se propagó más adelante a otras áreas de la zona noreste de Estados Unidos y ocasionó muertes entre cuervos, aves exóticas de zoológicos y otros pájaros. La propagación del virus ha proseguido y en la actualidad se le encuentra en casi todos los estados de la unión norteamericana y también en Canadá, México, países de América del Sur e islas del Caribe. *C. pipiens* sigue siendo el principal vector en la zona nororiental de Estados Unidos, pero también participan otras especies de *Culex* y el *A. albopictus.* Los grajos compiten con los cuervos y otros córvidos, como amplificadores y "blancos" letales en otras áreas del país.

El virus del Nilo Occidental es causa común de cuadros febriles sin afectación del SNC (periodo de incubación de tres a 14 días), pero a veces causa meningitis aséptica y encefalitis grave particularmente en los ancianos. El síndrome de fiebre-mialgias causado por virus del Nilo Occidental difiere del ocasionado por otros virus, en aspectos como la aparición frecuente (no ocasional) de erupción maculopapulosa concentrada en el tronco (particularmente en niños) y la aparición de linfadenopatía. Entre las manifestaciones acompañantes que pueden persistir durante semanas están dorsalgia, fatiga, cefaleas, mialgias, dolor retroorbitario, faringitis, náuseas y vómitos, artralgias (pero no artritis). Las secuelas de encefalitis y la muerte son más comunes en ancianos, diabéticos y sujetos hipertensos y pacientes que han tenido algún tipo de lesión del SNC. Además de las secuelas motoras y cognitivas más graves, entre los signos menos intensos están temblor, anormalidades mínimas en las capacidades motoras, y pérdida de las funciones ejecutivas. El interés clínico intenso y la posibilidad de contar con métodos diagnósticos de laboratorio, han permitido definir diversas características clínicas poco comunes; entre ellas están la coriorretinitis, la parálisis fláccida con lesiones histológicas similares a las de la poliomielitis, y un cuadro inicial con fiebre y déficits neurológicos focales en ausencia de encefalitis difusa. Las personas con depresión inmunitaria pueden seguir evoluciones fulminantes o presentar una infección persistente del SNC. La transmisión de los virus por órganos trasplantados y sangre transfundida, ha obligado a emprender medidas de detección inicial en el líquido hemático y órganos donados, por medio de estudios basados en los orígenes de los ácidos nucleicos. En ocasiones la embarazada infecta al feto con el virus del Nilo Occidental.

Rhabdovirus: infección por virus Chandipura Al parecer, en fecha reciente surgió el virus Chandipura, y ha asumido importancia cada vez mayor como virus que afecta humanos en India, país en que es transmitido a los erizos por mosquitos y flebótomos. En los humanos, la enfermedad comienza con un cuadro similar al de la gripe, con fiebre, cefalea, dolor abdominal, náusea y vómitos y manifestaciones, que son seguidas por déficit neurológico y encefalitis autoinmunitaria o vinculada con la infección. La infección por virus Chandipura se caracteriza por una alta morbilidad en niños. En India, cada año se notifican cientos de casos de la infección. Las infecciones por otros rhabdovirus transmitidos por artrópodos (Isfahan, Piry, estomatitis vesiculosa de Indiana, estomatitis vesiculosa de New Jersey), puede imitar la etapa febril incipiente de la infección por virus Chandipura.

Togavirus • ***ENCEFALITIS EQUINA ORIENTAL (EE.UU.)*** La enfermedad aparece predominantemente en focos pantanosos en la Costa Oriental de Estados Unidos, con unos cuantos focos tierra adentro, tan lejos como Michigan. Los humanos infectados acuden a solicitar atención médica de junio a octubre. En ese periodo, el ciclo del mosquito *Culiseta*-pájaros se propaga a otros mosquitos como *Aedes sollicitans o Aedes vexans,* que muestran mayor probabilidad de alimentarse de sangre de mamíferos. Existe preocupación sobre la posible participación de la especie *A. albopictus,* mosquito antropófilo, que según se sabe, está infectado por el virus de la encefalitis equina oriental y que constituye un vector experimental eficaz en el laboratorio. Los caballos son otro blanco común para el virus. El contacto con caballos no vacunados pudiera vincularse con enfermedad en humanos, pero tales animales posiblemente no intervienen de manera importante en la amplificación del virus.

La encefalitis equina del oriente de Estados Unidos constituye una de las enfermedades más destructivas por arbovirus y comienza en forma súbita después de un periodo de incubación de cinco a 10 días, con evolución rápida, una morbilidad de 50-75% y secuelas frecuentes en los sobrevivientes. La gravedad se refleja en las lesiones necróticas extensas e infiltrados

de polimorfonucleares que aparecen en el estudio *post mortem* en el cerebro. La pleocitosis aguda por polimorfonucleares en LCR suele aparecer en los primeros tres días de la enfermedad y constituye otro marcador de la gravedad. Además, un signo frecuente es la leucocitosis con desplazamiento de la imagen de Arneth a la izquierda. Se ha utilizado una vacuna de virus inactivados con formol para proteger al personal de laboratorio, pero no se le consigue fácilmente o no es aplicable.

ENCEFALITIS EQUINA VENEZOLANA Los virus de la encefalitis equina venezolana se subdividen en los de tipo epizoóticos (subtipo IA/B e IC) y enzoóticos (subtipos ID, IE e IF). Virus enzoóticos muy afines son los Everglades, Mucambo y Tonate. Los virus enzoóticos aparecen predominantemente en bosques tropicales húmedos como hábitat, y se perpetúan entre mosquitos culicoides y roedores. Dichos virus ocasionan la enfermedad en humanos, pero no son patógenos para caballos y no originan epizootias. Los virus enzoóticos son causa común de enfermedades febriles agudas. El virus Everglades ha causado encefalitis en humanos en Florida. La extrapolación de la velocidad de cambios genéticos sugiere que el virus Everglades posiblemente se introdujo en Florida hace <200 años. Dicho virus guarda muy íntima relación con los virus del subtipo ID y al parecer han dado origen evolutivo a las variantes epizoóticas activas en América del Sur.

El ciclo natural de los virus epizoóticos se desconoce, pero en forma periódica ocasionan epizootias/epidemias extensas en équidos y humanos del Continente Americano. Las epizoootias/epidemias son consecuencia de viremia de alto grado en caballos y mulas que transmiten la infección a algunos tipos de mosquitos. Estos últimos a su vez infectan humanos y perpetúan la transmisión del virus. En los humanos también se alcanza viremia de alto grado, pero no hay certeza de su participación en la transmisión viral. Las epizootias de fiebre equina venezolana se han sucedido repetidas veces en América del Sur a intervalos de ≤10 años desde el decenio de 1930 hasta 1969, en que la epizootia masiva se propagó a toda América Central y México hasta llegar al Sur de Texas en 1971. El establecimiento de la secuencia genética sugirió que el virus de ese brote provino del virus del subtipo IA/B desinactivado residualmente presente en vacunas veterinarias. El brote quedó detenido en Texas, gracias al uso de una vacuna de virus vivos atenuados (TC-83), creada originalmente para uso en humanos por parte del ejército norteamericano; desde esa fecha se ha utilizado el virus epizoótico para seguir produciendo vacunas veterinarias de virus inactivado. No se produjeron más enfermedades epizoóticas hasta 1995, año en el cual en Colombia, Venezuela y México surgieron epizootias adicionales. Los virus que intervinieron en estas últimas y también en las epizootias previas que son IC guardan semejanza filogenética íntima con virus enzoóticos ID identificados. El dato anterior sugiere que la evolución activa y la selección genética de virus epizoóticos están en marcha en América del Sur.

Durante las epizootias la norma es la infección extensa de humanos, y se produce enfermedad clínica en 10-60% de las personas infectadas. Muchas de las infecciones originan un cuadro febril agudo y notable, en tanto que relativamente pocas (5-15%) culminan en ataque del sistema nervioso. La cifra pequeña de invasión del SNC ha sido reforzada por el hecho de que no surgió encefalitis entre las muchas infecciones como consecuencia de exposición a aerosoles en el entorno de laboratorio, o por accidentes durante la vacunación. La epizootia extensa más reciente de fiebre equina venezolana se produjo en Colombia y Venezuela en 1995; de más de 85 000 casos clínicos, 4% de ellos (con una mayor proporción en niños que en adultos), incluyeron síntomas/signos neurológicos y 300 casos culminaron en la muerte.

La prevención de la fiebre equina epizoótica venezolana, depende de la vacunación de caballos con la vacuna TC-83 de virus atenuados o con una vacuna de partículas inactivadas de dicha variante. Los virus enzoóticos muestran diferencias genéticas y antigénicas con los virus epizoóticos, y es relativamente ineficaz la protección contra los primeros con las vacunas preparadas a partir de los segundos. Los humanos se pueden proteger con vacunación que incluya preparados similares hechos con los virus Everglades, Mocambo y de la encefalitis equina venezolana, pero el uso de dichas vacunas se circunscribe al personal de laboratorio, por su capacidad de reacción, posible patogenia fetal y escasa disponibilidad.

ENCEFALITIS EQUINA OCCIDENTAL El ciclo primario de perpetuación del virus de la encefalitis equina occidental en Estados Unidos se establece entre *C. tarsalis* y los pájaros, en particular gorriones y pinzones. Los equinos y los humanos se infectan y ambos presentan encefalitis sin amplificar el virus en la naturaleza. El virus de la encefalitis de St. Louis se transmite por un ciclo similar en las mismas regiones en que se encuentra el virus de la encefalitis equina occidental; la enfermedad causada por el primero aparece un mes antes que la causada por el segundo (de julio a octubre). Grandes epidemias de encefalitis equina occidental se produjeron en las regiones occidentales y centrales de Estados Unidos y Canadá desde el decenio de 1930 hasta el de 1950, pero en años recientes la enfermedad ha sido poco frecuente. De 1964 a 2010, en Estados Unidos fueron notificados solamente 640 casos. Esa disminución de la incidencia podría reflejar en parte la estrategia integrada para desterrar el mosquito, que se ha utilizado en proyectos de irrigación y el uso cada vez mayor de pesticidas en la agricultura. La menor incidencia de encefalitis equina occidental refleja casi con certeza la mayor tendencia, de los humanos a vivir bajo techo, detrás de ventanas cerradas en el atardecer (el periodo máximo en que el principal vector se alimenta de sangre). Después de un periodo de incubación de cinco a 10 días, el virus de la encefalitis equina occidental origina una típica encefalitis viral difusa, con una cifra mayor de ataque e incremento de morbilidad entre pacientes jóvenes, en particular niños de <2 años de vida. Además, la cifra de mortalidad es grande entre los jóvenes y las personas muy ancianas (3-7% de cifra global). Se sabe que 33% de las personas que han tenido convulsiones durante la fase aguda de la enfermedad, más tarde pueden presentar actividad convulsiva. Los pequeños de <1 año de vida (particularmente los que están en los primeros meses de la vida), están expuestos a un grave riesgo de daño motor e intelectual. Se sabe que el doble de varones, en comparación con las mujeres, desarrolla encefalitis clínica después de los cinco a nueve años de edad. Tal diferencia en la incidencia pudiera depender de una mayor exposición de niños varones al aire libre al insecto vector, pero también pudiera provenir en parte de diferencias biológicas. Se ha utilizado una vacuna de virus inactivados en formol para proteger a los trabajadores de laboratorio, pero en términos generales no está disponible.

FIEBRE Y MIALGIAS

El síndrome de fiebre y mialgias muy a menudo acompaña a la infección por virus zoonóticos. Muchos de los numerosos virus que se incluyen en el cuadro 233-1 probablemente ocasionan, como mínimo, unos cuantos casos del síndrome, pero únicamente unos cuantos de los virus muestran relación notable con el síndrome y tienen importancia biomédica. El síndrome de fiebre y mialgias comienza típicamente en forma repentina con fiebre, escalofríos, mialgias intensas y malestar general. Las personas también pueden señalar artralgias y mialgias, pero no se detecta artritis verdadera. La anorexia es una característica y puede acompañarse de náuseas e incluso vómitos. La cefalea es frecuente y puede ser intensa, con fotofobia y dolor retroorbitario. Los signos físicos son mínimos y por lo común se circunscriben a hiperemia conjuntival, con dolor a la palpación de los músculos o del epigastrio. La duración de los síntomas/signos es muy variable (dos a cinco días, por lo general) con ciclo bifásico en algunos casos. La diversidad de componentes de la enfermedad varía desde subclínica a incapacitante temporalmente. Hallazgos menos constantes comprenden la erupción maculopapulosa no pruriginosa. Puede surgir epistaxia, pero ello no obligadamente indica diátesis hemorrágica. Un corto número de pacientes puede mostrar meningitis aséptica; dicho diagnóstico es difícil de corroborar en áreas remotas, ante la fotofobia y las mialgias de los pacientes y también por la falta de oportunidad de estudiar el LCR. La faringitis o los signos radiográficos de infiltrados pulmonares se detectan en algunos pacientes, pero los agentes que causan el síndrome no son los patógenos primarios de vías respiratorias.

El diagnóstico diferencial incluye leptospirosis anictérica, rickettsiosis y fases iniciales de otros síndromes que expondremos en este capítulo. El síndrome de fiebre y mialgias suele ser descrito como "similar de gripe", pero la ausencia de tos y coriza hacen que la gripe sea poco probable, excepto en las etapas iniciales. Las medidas son de apoyo, pero es mejor no usar el ácido acetilsalicílico, por la posibilidad de exacerbar hemorragias o de que aparezca el síndrome de Reye. La recuperación completa es la regla general en las personas con el síndrome, aunque en algunos pacientes se han descrito astenia duradera y síntomas inespecíficos, en particular después de infección con el virus de coriomeningitis linfocítica o el virus de dengue tipos 1-4.

Los intentos de prevenir la infección viral se basan mejor en desterrar los vectores, lo cual, no obstante, puede ser una tarea cara o imposible. Para desterrar los mosquitos, por lo común la destrucción de los sitios en que se multiplican constituye la estrategia más económica y sólida, ambientalmente. Entre las tecnologías nuevas de "contención" está la liberación de mosquitos genéticamente modificados y la utilización de bacterias *Wolbachia* para limitar los índices de multiplicación de los mosquitos. Según el vector y sus hábitos, otras estrategias posibles comprenden el uso de mallas finas y otras barreras (como serían los mosquiteros impregnados de permetrina), para evitar que el vector penetre en las casas, la aplicación juiciosa de repelentes de artrópodos como *N,N*, -dietiltoluamida (DEET) en la piel, usar ropas de manga larga e impregnadas posiblemente con permetrina y evitar los hábitat de los vectores y los horarios de mayor actividad.

Arenavirus La coriomeningitis/meningoencefalitis linfocítica es la única infección de humanos por arenavirus, que origina predominantemente fiebre y mialgias. El virus de coriomeningitis linfocítica es transmitido a los humanos por el ratón casero (*Mus musculus*) por medio de excreta y secreciones en aerosol. La partícula viral perdura en el ratón más bien por transmisión vertical de reservorios infectados. El ratón infectado con un mecanismo vertical permanece epidémico y dispersor de virus toda su vida, y hay grandes concentraciones de partículas en todos los tejidos. Las colonias infectadas de cricetos que sirven de mascotas, también actúan como un vínculo con humanos. A veces surgen infecciones en los científicos y cuidadores de animales, porque el virus se utiliza ampliamente en laboratorios de inmunología como modelo de disfunción de linfocitos T e infecta de manera silenciosa cultivos celulares y líneas tumorales atenuadas. Además, los pacientes pueden tener el antecedente de residir en albergues infectados por roedores y otro tipo de exposición a estos animales. Se ha notificado en 5 a 10% de los adultos provenientes de Argentina, Alemania y Estados Unidos, la presencia de anticuerpos al virus.

La coriomeningitis/meningoencefalitis linfocítica difiere del síndrome general de fiebre y mialgias en que su comienzo es gradual. Los cuadros a veces vinculados con la enfermedad son orquitis, alopecia transitoria, artritis, faringitis, tos y erupción maculopapulosa. Se ha calculado que 25% de los pacientes (o menos) presentan una fase febril de tres a seis días. Después de una remisión breve, en muchos reaparece la fiebre que se acompaña de cefaleas, náuseas y vómitos intensos y signos meníngeos que persisten por más o menos una semana (la fase de SNC). Los pacientes en cuestión se recuperan prácticamente en su totalidad y también los pacientes ocasionales con signos netos de encefalitis. La recuperación puede ser retrasada por la hidrocefalia transitoria. En la fase febril inicial son frecuentes la leucopenia y la trombocitopenia, y por lo común se aísla el virus de la sangre. En la fase del SNC puede identificarse el virus en el LCR y aparecen anticuerpos en sangre. Se piensa que la patogenia de la coriomeningitis/meningoencefalitis linfocítica se asemeja a la que surge después de la inoculación intracraneal directa del virus a ratones adultos. El comienzo de la respuesta inmunitaria origina meningitis inmunopatológica mediada por linfocitos T. Durante la fase meníngea, el número de mononucleares en el LCR varía de cientos a unos cuantos miles por microlitro, y aparece hipoglucorraquia en 33% de los pacientes.

En el diagnóstico de coriomeningitis/meningoencefalitis linfocítica, se utiliza ELISA con captura de IgM, inmunoquímica y RT-PCR. Con la primera técnica en el suero y en el LCR se obtienen resultados positivos; se han creado técnicas de RT-PCR para el estudio del LCR. Los pacientes que tienen infecciones fulminantes transmitidas por el trasplante reciente de órganos, no inician una respuesta inmunitaria, razón por la cual se necesita la inmunohistoquímica o la RT-PCR para el diagnóstico. Es importante sospechar la existencia de la infección en sujetos con fiebre grave y aguda con leucopenia y trombocitopenia. En individuos con meningitis aséptica, cualquiera de los elementos siguientes sugiere que el cuadro corresponde a coriomeningitis/meningoencefalitis linfocítica: un pródromo febril perfectamente caracterizado, edad adulta, aparición en el otoño, hipoglucorraquia (menores niveles de glucosa en el LCR) y número de mononucleares en el LCR >1 000 células/μL. En las mujeres embarazadas la infección puede ocasionar invasión del feto y como consecuencia hidrocefalia y coriorretinitis congénita. La infección de la gestante puede ser muy leve y ocasionar un cuadro febril corto; por ello, hay que buscar anticuerpos contra el virus en la madre y en el feto en circunstancias sospechosas, particularmente en casos en que la hidrocefalia del neonato no sea causada por TORCH (toxoplasmosis, rubeola, virus citomegálico, virus de herpes simple y VIH).

Bunyavirus Numerosos bunyavirus causan fiebre y mialgias. Muchas de estas partículas ocasionan infecciones individuales que no resultan en epidemias, por ejemplo, los orthobunyavirus del serogrupo Anófeles A (como el virus Takaiuma); el serogrupo Bwamba (virus Bwamba o Pongola); el serogrupo Guama (virus Catu, virus Guama); el serogrupo Nyando (virus Nyando) y el serogrupo Wyeomyia (virus Wyeomyia); los virus Tataguine bunyavirus no clasificados; el complejo de flebovirus Bhanja (virus Bhanja, Heartland) y el complejo Candiru (Alenquer, Candiru, Escharate, Maldonado, Morumbi y Serra Norte); el hantavirus (Choclo) y los Nairovirus de la enfermedad ovina (Dugbe y Nairobi). Entre los orthobunyavirus importantes están el serogrupo Bunyamwera (Bunyanwera, Batai, Valle Cache, Fort Sherman, Germiston, Guaroa, Ilesha, Ngari, Shokwe y Xingu). En fecha reciente se implicó al virus Ngari como causante de una gran epidemia en África.

Serogrupo C del grupo de orthobunyavirus Entre los agentes más comunes de infección por arbovirus en humanos que penetra en selvas sudamericanas están Apeú, Caraparú, Itaquí, Madrid, Marituba, Murutucú, Nepuyo, Oriboca, Ossa, Restan y Zungarococha. Los virus en cuestión originan un cuadro febril agudo y son transmitidos por mosquitos en los bosques neotropicales.

Serogrupo Simbu de orthobunyavirus El virus Oropouche es transmitido en América Central por un jején hematófago, *Culicoides paraensis,* que a menudo se multiplica en gran número en cascarillas de cacao y otros desechos vegetales que se tiran en poblados y ciudades. Se han notificado en algunos poblados de Brasil y Perú epidemias "explosivas" que afectan a miles de pacientes. En diversos enfermos se han detectado exantema y meningitis aséptica. El virus Iquitos, un recombinante descubierto recientemente y con íntima semejanza en los virus Oropouche, origina enfermedades que pueden ser tomadas de forma errónea y fácil que las causadas por los virus Oropouche; no se conoce en detalle su importancia epidemiológica global.

Serogrupo de los flebovirus de la fiebre por flebótomos La designación previa de fiebre por flebótomos o de "tres días" describe con bastante certeza el ciclo breve y debilitante que ocasiona esta infección esencialmente benigna. No aparece erupción ni hay afectación del SNC, y la norma es la recuperación completa. La fiebre por flebótomos es causada por seis diferentes flebovirus, como mínimo, del serocomplejo de fiebre por flebótomos de los flebovirus (virus Chagres y los integrantes del complejo que son los virus de la fiebre por flebótomos, Cyprus, Nápoles, Siciliano, Turquía y Toscana). De las fiebres por flebótomos, los virus Nápoles, Siciliano y Toscana son los patógenos más importantes en este grupo, para los humanos. Los flebótomos transmiten el virus tal vez a animales pequeños e infectan a los humanos por picaduras. Los flebótomos hembras pueden ser infectados por la vía oral al ingerir sangre como su alimento y pueden transmitir el virus a su descendencia, cuando ellos expulsan sus huevos después de la segunda picadura en que extraen sangre. Esta transmisión transovárica notable desorienta las medidas de erradicación del virus.

La fiebre por flebótomos se manifiesta en países alrededor del Mediterráneo, se extiende al Oriente a través de los Balcanes, a parte de China y también al Occidente de Asia. El virus Chagres es endémico de Panamá. Los flebótomos se detectan en entornos rurales y urbanos y se les conoce por su vuelo corto y su pequeño tamaño, que les facilita penetrar inclusive en los mosquiteros y mallas corrientes contra mosquitos. Las epidemias se han descrito inmediatamente después de los desastres naturales y las guerras. Después de la Segunda Guerra Mundial la fumigación extensa en zonas de Europa para erradicar el paludismo aminoró en gran medida las poblaciones de flebótomos y con ello la transmisión de la fiebre viral Nápoles; continúa el bajo nivel de la incidencia de fiebre de ese origen.

El perfil común de enfermedad de áreas endémicas consiste en cifras altas de ataque en viajeros y personal militar y frecuencia pequeña o nula en la población local, protegida después de infección en la niñez. La infección por el virus Toscano es frecuente en el verano en residentes rurales y en turistas, particularmente en Italia, España y Portugal; se ha identificado en viajeros que vuelven a Alemania y Países Escandinavos. La enfermedad se manifiesta a veces como un cuadro febril sin complicaciones, pero a menudo desarrolla la forma de meningitis aséptica, y el virus se aísla en el LCR.

El virus Punta Toro es un flebovirus que no forma parte del serocomplejo de fiebres por flebótomos, pero a semejanza de los miembros de ese complejo, se transmite por tales insectos. El virus Punta Toro ocasiona una enfermedad similar a la fiebre por flebótomos en las zonas de bosques tropicales de América Latina en que los vectores anidan en contrafuertes. No se han publicado datos de epidemia pero la prevalencia de anticuerpos en habitantes de villorios en áreas endémicas denota una exposición acumulativa permanente >50 por ciento.

Flavivirus Los flavivirus de mayor importancia clínica que originan el síndrome de fiebre y mialgias son los virus de dengue 1-4. De hecho, el dengue constituye la enfermedad viral más importante a nivel mundial transmitida por artrópodos y cada año se producen 50 a 100 millones de infecciones. La transmisión durante todo el año de los virus de este tipo ocurre entre las latitudes de 25° N a 25° Sur, pero se han corroborado "incursiones" estacionales de los virus en Estados Unidos y en Europa. Los cuatro virus comparten a *A. aegypti* como su vector principal. Gracias a una dispersión cada vez mayor de los mosquitos en los trópicos y subtrópicos y los viajes internacionales de humanos infectados, en la actualidad se han tornado vulnerables grandes territorios del mundo, a la introducción de los virus del dengue. Por esa razón, el dengue y el dengue grave (véase "Fiebres hemorrágicas virales") han llegado a ser infecciones comunes. Por ejemplo, existe una situación idónea para la transmisión del virus de dengue 1-4 por *A. aegypti* en Hawaii y el sur de Estados Unidos. El área en

que habita un vector menos frecuente del virus del dengue, que es *A. albopictus,* se extiende desde Asia a Estados Unidos, al océano Índico, partes de Europa y Hawaii. Típicamente, *A. aegypti* prolifera cerca de zonas habitacionales de humanos y para ello usa agua relativamente potable de jarras, floreros, contenedores desgastados, cocos partidos y vacíos y neumáticos antiguos. El mosquito por lo común vive en las casas y pica durante el día. Cabe esperar brotes de casos de dengue en el sur de Estados Unidos, particularmente en la frontera con México, en que los recipientes con agua pueden estar contaminados con *A. aegypti.* Las habitaciones cerradas con acondicionamiento de aire pueden inhibir la transmisión de muchos arbovirus, incluyendo los del dengue 1-4.

El dengue comienza después de un periodo de incubación de cuatro a siete días, en promedio, en que el enfermo típico presenta, en forma repentina, fiebre, cefalea frontal, dolor retroorbitario, dorsalgias y mialgias intensas. Los síntomas han dado origen al nombre coloquial de la enfermedad como "fiebre quebrantahuesos". A menudo surgen en el primer día máculas transitorias y también adenopatías, vesículas en el paladar e hiperemia de escleróticas. El cuadro puede durar una semana con síntomas y signos clínicos adicionales que suelen incluir anorexia, náuseas o vómitos, y notable hipersensibilidad cutánea. Al acercarse el tiempo de la defervescencia en los días tres a cinco, comienza una erupción maculopapulosa en el tronco que se disemina a las extremidades y a la cara. En la forma no complicada del dengue se observan epistaxia y petequias diseminadas y, durante la etapa aguda, las lesiones preexistentes del tubo digestivo pueden sangrar.

Los datos de estudios de laboratorio en el dengue incluyen leucopenia, trombocitopenia y en muchos casos incremento de las concentraciones séricas de aminotransferasas. El diagnóstico se confirma por ELISA de IgM, o serología doble durante la recuperación, o por ELISA con detección de antígeno o RT-PCR durante la fase aguda. En esta fase, es fácil aislar el virus de la sangre, si se utiliza la inoculación por mosquito o un cultivo de células de dicho artrópodo.

Reovirus Algunos orbivirus (Lebombo, Kemerovo, Orungo y Tribeč) y coltivirus (fiebre de garrapata de Colorado, Eyach y virus del Río Salmón) pueden causar fiebre y mialgias en humanos. Con excepción de los virus Lebombo y Orungo, todos ellos son transmitidos por garrapatas. La enfermedad más importante por reovirus transmitidos por artrópodos es la fiebre de garrapatas de Colorado. Cada año en Estados Unidos se registran varios cientos de casos de esta enfermedad. La infección se contagia entre marzo y noviembre (por medio de la picadura de una garrapata ixodes infectada, la garrapata de las Montañas Rocosas (*Dermacentor andersoni*), en regiones occidentales montañosas a 1 200–3 000 m de altura. Los mamíferos pequeños actúan como amplificadores. El cuadro inicial más frecuente incluye la fiebre y las mialgias; se observa a menudo encefalitis y también se han señalado casos de enfermedad hemorrágica, pericarditis, miocarditis, orquitis y un cuadro pulmonar inicial. En un corto número de pacientes aparecen erupciones. También se observan leucopenia y trombocitopenia. Por lo común la enfermedad dura siete a 10 días y suele ser bifásica. La consideración más importante en el diagnóstico diferencial desde el comienzo del siglo XX ha sido la fiebre maculada de las Montañas Rocosas (a pesar de que la fiebre por garrapatas del Colorado es más frecuente en ese estado) y la tularemia. El virus de la fiebre por garrapatas de Colorado se multiplica durante varias semanas en células eritropoyéticas y se le identifica en eritrocitos. El signo anterior, que se detecta en extensiones eritroides teñidas por material inmunofluorescente, puede ser útil en el diagnóstico y es importante durante las técnicas de detección sistemática en sangre de donantes.

NEUMOPATÍAS

En 1993 se describió originalmente el síndrome pulmonar por Hantavirus (HPS, *Hantavirus pulmonary syndrome*), pero las identificaciones retrospectivas de casos por inmunohistoquímica (1978) y serología (1959), refuerzan la idea de que el HPS es un descubrimiento reciente y no una nueva enfermedad verdadera. Los agentes causales son Hantavirus de una línea filogenética precisa que se vincula con los Sigmodontinae, una subfamilia de roedores cricétidos. El virus "Sin Nombre" que infecta crónicamente los ratones de campo norteamericanos (*Peromiscus maniculatus*), es el agente más importante de HPS en Estados Unidos. Otros virus similares (Anajatuba, Andes, Araraquara, Araucária, Bayou, Bermejo, Canal Black Creek, Blue River, Castelo do Sonhos, El Moro Canyon, Juquitiba, Laguna Negra, Lechiguanas, Maciel, Monongahela, Muleshoe, New York, Orán, Paranoa, Pergamino, Río Mamoré y Tunari), causan la enfermedad en América del Norte y del Sur, pero el virus de los Andes tiene la particularidad que al parecer interviene en la transmisión de un humano a otro. El HPS afecta particularmente a residentes rurales en viviendas en las que pueden penetrar fácilmente los roedores, o que se desempeñan en labores que conllevan el riesgo de exposición a roedores. Cada tipo de roedor posee sus propios hábitos y en el caso de *Peromiscus,* los comportamientos incluyen vivir dentro de habitaciones de humanos y alrededor de ellas.

El HPS comienza con un pródromo de tres a cuatro días (límites uno a 11 días), que comprende fiebre, malestar general, mialgias y, en muchos casos, perturbaciones del aparato digestivo como dolor abdominal, náuseas y vómitos. El mareo es común y a veces hay vértigo. Los síntomas/signos prodrómicos graves pueden hacer que el paciente acuda al médico, pero casi todos los casos se identifican a medida que comienza la fase pulmonar. Los signos típicos son disminución leve de la tensión arterial, taquicardia, taquipnea, hipoxemia leve, trombocitopenia y signos radiográficos tempranos de edema pulmonar. Como dato sorprendente, son muy pocos los signos físicos detectados en el tórax. Pocas veces hay signos conjuntivales y cutáneos de afectación vascular que se observan en VHF por Hantavirus (véase adelante). En las siguientes horas la descompensación puede evolucionar muy rápidamente y llegar a hipoxemia intensa e insuficiencia respiratoria.

Las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial de HPS comprenden cuadros quirúrgicos de abdomen y pielonefritis, así como rickettsiosis, septicemia, meningococcemia, peste, tularemia, gripe y fiebre recurrente. El diagnóstico específico se confirma por la identificación y la medición de anticuerpos de tipo IgM en suero obtenido en la fase aguda, que genera resultados positivos incluso en la fase prodrómica. Los métodos que utilizan el antígeno del virus "Sin Nombre" permiten detectar anticuerpos a los Hantavirus afines que originan el HPS. En ocasiones, virus heterotípicos reaccionan sólo con la técnica ELISA de IgG, pero el dato anterior es altamente sospechoso, ante la pequeñísima seroprevalencia de tales virus en poblaciones normales. Pruebas de RT-PCR por lo común son positivas cuando se utilizan en estudios de coágulos de sangre obtenidos en los primeros siete a nueve días de la enfermedad y cuando se usa la prueba en tejidos. Tal técnica es útil para identificar al virus infectante en áreas fuera de los límites "nativos" de los *Peromiscus* y en casos atípicos.

En el pródromo es difícil el diagnóstico diferencial del HPS, pero para la fecha en que comienza el cuadro inicial, o en las siguientes 24 h se manifiestan varios signos clínicos que son útiles en el diagnóstico. Por lo regular no se detecta tos en el comienzo. El edema intersticial se identifica en las radiografías de tórax; más adelante aparece en el entorno del corazón de tamaño normal, edema alveolar bilateral de distribución central; en ocasiones el edema es unilateral en el comienzo. A menudo se observan derrames pleurales. La trombocitopenia, con linfocitos atípicos circulantes y el desplazamiento de la imagen de Arneth a la izquierda (a menudo con leucocitosis), son casi siempre evidentes. Una pista temprana de importancia particular es la trombocitopenia. También hay que identificar hemoconcentración, hipoalbuminemia y proteinuria, para corroborar el diagnóstico. La trombocitopenia casi siempre aparece y la norma es la prolongación del tiempo parcial de tromboplastina, pero las manifestaciones clínicas de coagulopatía o signos de estudios de laboratorio propios de la coagulación intravascular diseminada (DIC, *disseminated intravascular coagulation*) aparecen solamente en un cortísimo número de pacientes en estado muy grave. Los individuos con enfermedad grave también tienen acidosis y aumento de las concentraciones de lactato en suero. Es frecuente que haya incremento leve en las cifras de las pruebas de función renal, pero las personas con HPS grave a menudo muestran incremento extraordinario en las concentraciones de creatinina en suero. Algunos Hantavirus del Nuevo Mundo y diferentes del virus "Sin Nombre", como el virus de los Andes, se han vinculado con una mayor afectación de los riñones, pero se han estudiado pocos casos de ese tipo.

El tratamiento del HPS en las primeras horas después de comenzado el cuadro es de importancia decisiva. El objetivo es evitar la hipoxemia grave, y para ello se usa oxigenoterapia, con intubación, y tratamiento intensivo neumológico, si es necesario. En ese lapso, la hipotensión y el choque con incremento del valor de hematocrito inducen a la administración intensiva de soluciones, pero tal intervención se emprenderá con enorme cautela. Ante la disminución del gasto cardiaco con depresión del miocardio y mayor permeabilidad de vasos pulmonares, habrá que tratar el choque a la expectativa, con vasopresores y el goteo muy preciso de soluciones, orientado por la cifra de la tensión capilar pulmonar. Los casos benignos pueden tratarse con mediciones seriadas y frecuentes y administración de oxígeno sin intubación. Muchos enfermos necesitan intubación para superar la hipoxemia y el choque en evolución. La oxigenación con membrana extracorporal se emprende en casos graves, en circunstancias óptimas, antes de que comience el choque. Dicha técnica está indicada en pacientes con un

índice cardiaco de 2.3 L/min/m^2 o una proporción de tensión de oxígeno arterial/oxígeno inspirado fraccional (Pao_2/Fio_2) <50 y que no reaccionan a las medidas corrientes de apoyo. La tasa de mortalidad es de 30 a 40% incluso con tratamiento satisfactorio, pero muchos pacientes que sobreviven las primeras 48 h de esta hospitalización, son desintubados, y dados de alta en cuestión de días y al parecer no tienen secuelas a largo plazo. La ribavirina, un antiviral, inhibe *in vitro* los Hantavirus, pero no ejerce un efecto notable en personas tratadas, según datos de un estudio abierto.

FIEBRE HEMORRÁGICA VIRAL

La fiebre con esta denominación (VHF), constituye un conjunto de hallazgos basados en la inestabilidad vascular y menor integridad de los vasos. La agresión directa o indirecta en los vasos finos origina mayor permeabilidad (y en particular cuando disminuye la función plaquetaria), rotura real y hemorragia local (positividad del signo del torniquete). La tensión arterial disminuye y en casos graves surge choque. Ejemplos de anormalidades frecuentes y observables en el control de la circulación local son la hiperemia cutánea y la conjuntival. La hemorragia aparece pocas veces. En muchos pacientes la pérdida hemática es una manifestación de daño vascular muy amplio, y no una pérdida amenazadora del volumen sanguíneo. En algunos casos de VHF puede haber trastorno particular de órganos específicos. Por ejemplo, los riñones son afectados predominantemente en la fiebre hemorrágica con síndrome renal (HFRS, *hemorrhagic fever with renal syndrome*) y el hígado es afectado predominantemente en la fiebre amarilla y las enfermedades por filovirus. Sin embargo, en todas las enfermedades mencionadas asume importancia crítica la disfunción circulatoria generalizada. No hay conocimientos amplios de la patogenia del VHF y varía con los virus regularmente implicados en el síndrome. En algunas infecciones virales, un factor importante es el daño directo al árbol vascular o incluso a células del parénquima de los órganos afectados; en otras infecciones virales se piensa que los mediadores solubles intervienen importantemente en la génesis de la hemorragia o en la redistribución de líquidos.

La fase aguda en casi todos los casos de VHF es consecuencia de la réplica constante del virus y la viremia. Las VHF comienzan con fiebre y mialgias por lo común de modo repentino. (Las infecciones por Arenavirus son la excepción, porque a menudo se manifiestan de manera gradual). En cuestión de unos días la persona acude a solicitar atención médica por la postración cada vez más intensa que suele acompañarse de dolor abdominal o retroesternal, anorexia, mareos, cefalea intensa, hiperestesia, fotofobia, y náuseas o vómitos y otras perturbaciones del tubo digestivo. En la exploración inicial a menudo se advierte sólo un estado agudo general con hiperemia conjuntival, dolor a la palpación de músculos o el abdomen e hipotensión en los "límites de lo normal" o postural, tal vez con taquicardia. Frecuentemente hay petequias (que suelen visualizarse en las axilas), hiperemia de la cabeza y el tórax, edema periorbitario y proteinuria. Desde el comienzo o en término de uno a dos días a partir del mismo, suele haber incremento de las concentraciones de AST. La hemoconcentración por fuga vascular, que por lo regular es evidente, es más notable en el HFRS y en el dengue grave. La persona en muy grave estado evoluciona y presenta signos más intensos y al final choque y otras manifestaciones típicas del virus causal. Signos de mal pronóstico son choque, hemorragia multifocal y afectación del SNC (encefalopatía, coma, convulsiones).

Uno de los datos diagnósticos importantes para identificar al VHF es el haber viajado a un área endémica dentro del periodo de incubación de un síndrome particular. Excepto en infecciones por los virus de Seúl, dengue y fiebre amarilla, que tienen vectores y hospederos urbanos, el viaje a un medio rural sugiere en particular el diagnóstico de VHF. Además, son tratables y pueden ser letales algunas enfermedades graves que se incluyen en el diagnóstico diferencial (como paludismo falciparum, shigellosis, fiebre tifoidea, leptospirosis, fiebre recurrente y rickettsiosis).

La identificación temprana de VHF es importante, por la necesidad de medidas específicas contra el virus y también otras de apoyo. Las medidas en cuestión incluyen hospitalización atraumática inmediata, fluidoterapia juiciosa, que tome en consideración la mayor permeabilidad capilar del enfermo, administración de medicamentos cardiotónicos; uso de vasopresores para conservar la tensión arterial en niveles que apoyen la perfusión renal; el tratamiento de infecciones bacterianas secundarias, relativamente comunes (y las micóticas, más raras); remplazo de factores de coagulación y plaquetas, según estén indicados, y las medidas precautorias usuales que se utilizan en el tratamiento de personas con diátesis hemorrágicas. La coagulación intravascular diseminada debe tratarse solamente si surgen pruebas de su existencia con base en datos de laboratorio y si es factible la vigilancia seriada por medio de tales pruebas; no existe un beneficio probado del tratamiento en esos casos. Las pruebas disponibles sugieren que los individuos con VHF muestran disminución del gasto cardiaco y casi no mejorarán con la carga de soluciones, tal como se practica en el tratamiento del choque que surge con la septicemia bacteriana. Se cuenta con medidas específicas contra algunas de las VHF. Están indicadas las medidas asistenciales estrictas de barrera y las precauciones contra las infecciones del personal médico y los visitantes. Cuando se define el problema como VHF, salvo cuando la enfermedad provenga del ataque de virus del dengue, Hantavirus, de la fiebre del Valle de Rift o de la fiebre amarilla.

Los nuevos agentes que causan VHF están aún en fase de descubrimiento. Además de los virus incluidos más adelante, la adición última podría ser el rhabdovirus no clasificado; el rhabdovirus Bas-Congo que se ha vinculado con tres casos de VHF en la República Democrática del Congo. Sin embargo, no se han cumplido los postulados de Koch que prueben causa y efecto.

Arenavirus Los Arenavirus más importantes que ocasionan VHF son Junín, Lassa y Machupo. Los virus Chapare, Guanarito, Lujo y Sabiá han ocasionado brotes limitados, poco frecuentes o con ambas características, o bien, casos individuales.

FIEBRES HEMORRÁGICAS POR VIRUS JUNÍN/ARGENTINO Y MACHUPO/BOLIVIANO Las fiebres de este tipo son graves (con tasa de mortalidad fetal entre 15 y 30%), son causadas por los virus Junín y Machupo, respectivamente. El cuadro inicial es similar y sus aspectos epidemiológicos difieren por la distribución y el comportamiento de los roedores que sirven de reservorios de los virus. Hasta la fecha la fiebre hemorrágica por virus Junín/Argentino se ha registrado sólo en áreas rurales de Argentina, en tanto que la fiebre hemorrágica por virus Machupo/Boliviano se circunscribe a zonas rurales de Bolivia. La infección con los agentes causales casi siempre produce la enfermedad y afecta a individuos de todas las edades y ambos géneros. Es rara la transmisión directa de una persona a otra o la de tipo nosocomial, pero ha ocurrido. La transmisión de la fiebre hemorrágica Junín/Argentina de varones convalecientes a sus esposas sugiere la necesidad de orientar a las personas con fiebre hemorrágica por Arenavirus, respecto al hecho de evitar contactos íntimos durante varias semanas después de la recuperación. En comparación con el perfil de la fiebre Lassa (véase adelante), es común la trombocitopenia; la hemorragia es frecuente y son mucho más comunes la disfunción del SNC (p. ej., intensa confusión, temblores de las extremidades escapulares y la lengua y signos cerebelosos) en la enfermedad causada por virus Junín y por la del virus Machupo. Algunos casos siguen predominantemente una evolución neurológica con un mal pronóstico.

Los datos de laboratorio clínico son útiles en el diagnóstico porque entre los signos típicos están trombocitopenia, leucopenia y proteinuria. La fiebre hemorrágica Junín/Argentina se puede tratar fácilmente con plasma de la fase de convalecencia, administrado en los primeros ocho días de la enfermedad. En caso de no contar con la administración pasiva de anticuerpos, es posible que se logre eficacia en todas las VHF sudamericanas por Arenavirus con ribavirina IV, en las dosis recomendadas contra la fiebre Lassa. Se cuenta con una vacuna hecha de virus vivos atenuados que es segura y eficaz contra la fiebre hemorrágica Junín/Argentina. Después de vacunar más de 250 000 personas de alto riesgo en el área endémica, la incidencia de VHF disminuyó extraordinariamente. En animales de experimentación, la vacuna genera protección cruzada contra la fiebre hemorrágica Machupo/Boliviana.

FIEBRE LASSA El virus de Lassa ocasiona enfermedad endémica y epidémica en Nigeria, Sierra Leona, Guinea y Liberia, aunque probablemente se distribuye de manera más amplia en la zona occidental de África. En países en que es endémico el virus mencionado, la fiebre Lassa es una causa notable de cuadros febriles. Por ejemplo, en un hospital en Sierra Leona, por medio de estudios de laboratorio se confirmó que la fiebre Lassa, en forma consistente, es la causa de 20% de las hospitalizaciones a pabellones médicos. Tan sólo en la zona occidental de África, es probable que cada año aparezcan decenas de miles de infecciones por virus de Lassa. El virus se transmite por contacto muy cercano de una persona con otra. El virus suele estar presente en la orina durante la fase de convalecencia y se sospecha que también está en el líquido seminal en los comienzos de la recuperación. Se ha producido la propagación nosocomial, pero es poco común si se aplican técnicas parenterales estériles adecuadas. El trastorno afecta por igual a todas las edades y los dos géneros; la incidencia de la enfermedad alcanza su máximo en la estación seca, pero la transmisión puede ocurrir durante todo el año.

Entre los agentes que causan el VHF, solamente los Arenavirus ocasionan de modo típico enfermedad de comienzo gradual, que empieza después del periodo de incubación de cinco a 16 días. La hemorragia aparece únicamente en 15 a 30% de los individuos con fiebre de Lassa; en individuos de piel clara a menudo se advierte erupción maculopapulosa. Son frecuentes los derrames, y más adelante aparece la pericarditis, predomi-

nante en varones. La morbilidad materna es mayor que las cifras comunes de 15-30% y aumenta en particular durante el último trimestre. La muerte fetal llega a 90%. El vaciamiento del contenido uterino puede mejorar las cifras de sobrevida de las embarazadas, pero son muy escasos los datos sobre la fiebre Lassa y el embarazo. Las cifras sugieren que la interrupción del embarazo de mujeres infectadas con el virus mencionado, debe ser una opción por considerar. El recuento de leucocitos es normal o hay moderado incremento y el número de plaquetas es normal o un poco menor. La sordera coincide con la mejoría clínica en aproximadamente 20% de los pacientes y es permanente y bilateral en algunas personas. Puede aparecer una reinfección, pero no se ha vinculado con enfermedad grave.

Desde el punto de vista estadístico, la viremia de alto nivel o la elevada concentración de AST en suero, conlleva la posibilidad de un desenlace mortal. Por ello, las personas con concentración de AST >150 UI/mL deben ser tratadas con ribavirina IV. Este análogo nucleósido antiviral probablemente sea eficaz para disminuir las cifras de morbilidad, de las comunicadas en los controles retrospectivos. Sin embargo, no se deben olvidar los posibles efectos adversos, como anemia reversible (que por lo común no necesita transfusión), anemia hemolítica dependiente y supresión de médula ósea. La ribavirina se administrará en goteo IV lento, en una dosis de 32 mg/kg de peso, después de la cual se administrarán 16 mg/kg cada 6 horas durante 4 días para seguir con 8 mg/kg cada 8 horas durante 6 días. Las vacunas hechas de virus Lassa inactivados no fueron útiles en estudios preclínicos.

Bunyavirus Los Bunyavirus más importantes que causan el VHF son los de la fiebre hemorrágica Crimea-Congo, los Hantavirus, los de la fiebre del Valle de Rift y el virus del "síndrome de fiebre grave con trombocitopenia". Otros Bunyavirus como la variante Garissa del virus Ngari y el virus Ilesha han ocasionado brotes esporádicos de VHF en África.

FIEBRE HEMORRÁGICA DE CRIMEA-CONGO (CCHF, CRIMEAN-CONGO HEMORRHAGIC FEVER) La VHF grave que nos ocupa tiene una amplia distribución geográfica y puede surgir siempre que haya garrapatas que transmiten el virus. Ante la predilección de las garrapatas que transmitan el virus de CCHF por alimentarse de ganado doméstico y algunos mamíferos silvestres, las seroencuestas veterinarias son el mecanismo más eficaz para vigilar la circulación del virus en una región particular. Los humanos adquieren la infección por picadura de garrapata o durante el aplastamiento de dichos artrópodos infectados. Los animales domésticos no presentan un cuadro de enfermedad, pero terminan por mostrar viremia. De este modo, existe el riesgo de adquirir CCHF durante la trasquila de ovejas, la matanza y el contacto con pieles infectadas o cadáveres de animales infectados sacrificados recientemente. Las epidemias nosocomiales son frecuentes y por lo común provienen del contacto extenso con sangre o pinchazos de aguja.

La CCHF, a pesar de que muestra semejanzas generales con otras VHF, origina daño extenso del hígado, lo cual causa ictericia en algunos pacientes. Las cifras de estudios de laboratorio clínico señalan la presencia de DIC y también incremento en las concentraciones de AST, creatina fosfocinasa y bilirrubina. Las personas que no sobreviven, por lo común tienen cambios más marcados que los sobrevivientes en la concentración de los indicadores comentados, incluso en los primeros días de la enfermedad, y también presentan leucocitosis y no leucopenia. Además, la trombocitopenia es más intensa y surge más tempranamente en personas que no sobreviven, que en los sobrevivientes. Hay debate candente en cuanto a la utilidad de la ribavirina por vía IV como tratamiento, pero la experiencia clínica y la comparación retrospectiva de pacientes con cifras ominosas en estudios de laboratorios clínicos, sugieren que tal fármaco puede ser eficaz. No se recomienda el empleo de vacunas para humanos o de uso veterinario.

FIEBRE HEMORRÁGICA CON SÍNDROME RENAL La HFRS (*hemorragic fever with renal syndrome*) es la VHF más importante en la actualidad y en Asia cada año causa más de 100 000 casos de enfermedad grave; en Europa hay miles de casos de infecciones menos graves. El trastorno está distribuido ampliamente en Eurasia. Los principales virus causales son el Puumala (Europa), el Dobrava-Belgrado (los Balcanes) y el Hantaan (Oriente de Asia). Los virus Amur/Soochong, Gou, Kurkino, Muju, Saaremaa, Sochi y Tula causan HFRS, pero con frecuencia mucho menor y están circunscritos geográficamente en áreas que dependen de la distribución de los reservorios hospederos. El virus Seúl tiene la característica particular de que se relaciona con las ratas pardas (*Rattus norvegicus*); por esa razón, tiene una distribución mundial por la migración de estos roedores en barcos. A pesar de la distribución amplia de los virus Seúl, solamente aparecen HFRS leves o moderadas en Asia y ha sido difícil identificar la enfermedad de humanos en muchas áreas del mundo. Casi todos los casos de HFRS aparecen en residentes rurales o vacacionistas; la excepción es la infección por el virus de Seúl, que puede ser adquirida en el entorno urbano o rural o por colonias de ratas contaminadas que se usan en laboratorios. La clásica infección por virus Hantaan en Corea y en zonas rurales de China aparece con mayor frecuencia en la primavera y el otoño, y depende de la densidad (número) de roedores, y de las prácticas agrícolas. La infección de humanos se contagia más bien por aerosoles de la orina de roedores, aunque el virus también aparece en la saliva y las heces de tales animales. Los pacientes de HFRS no son infectantes.

Los casos graves de HFRS evolucionan y presentan cuatro etapas identificables. La *etapa febril,* dura tres o cuatro días, es de comienzo repentino y se le identifica por fiebre, cefalea, mialgia intensa, sed, anorexia y a menudo náuseas y vómitos. Frecuentemente se observa fotofobia, dolor retroorbitario y dolor con los movimientos oculares, y puede haber diplopía con inflamación del cuerpo ciliar. En la cara, en el área V del cuello y en el dorso hay hiperemia, que es un signo característico, como es la congestión faríngea, el edema periorbitario y la hiperemia de conjuntivas. Las petequias suelen aparecer en áreas de presión, las conjuntivas y las axilas. La dorsalgia y el dolor a la percusión en los ángulos costovertebrales reflejan edema retroperitoneal masivo. Se generan datos de estudios de laboratorio, de la entidad conocida como DIC leve a moderada. Otros datos de estudios de laboratorio que corresponden a HFRS incluyen proteinuria y sedimento urinario activo. La *fase hipotensora* dura de pocas a 48 horas y comienza con disminución de la tensión arterial y en ocasiones, choque. La bradicardia relativa que es típica de la fase febril, es sustituida por taquicardia. La activación de cininas es notable. El valor hematocrito cada vez mayor refleja agravamiento de la fuga vascular. Surge leucocitosis con desplazamiento de la imagen de Arneth a la izquierda y persiste la trombocitopenia. Circulan linfocitos atípicos (de hecho son CD8+ activados y en menor magnitud, linfocitos T CD4+). La proteinuria es intensa y la densidad de la orina disminuye a 1.010. Hay congestión de la circulación renal y disminución de la circulación local y sistémica, cambios que originan necrosis de túbulos y en particular de la función corticomedular, y oliguria. Durante la *etapa oligúrica* persisten las tendencias hemorrágicas, en gran parte tal vez por los defectos hemorrágicos propios de la uremia. La oliguria persiste tres a 10 días antes de que reaparezca la función renal, lo cual denota el comienzo de la *fase poliúrica* (diuresis e hipostenuria), que conlleva el peligro de deshidratación y anormalidades de electrolitos.

Los casos benignos de HFRS pueden ser menos estereotípicos. El cuadro inicial puede incluir únicamente fiebre, anormalidades del tubo digestivo y oliguria transitoria, seguida de hipostenuria. Las infecciones por virus Puumala, que constituye la causa más común de HFRS en Europa (*nefropatía epidémica*), generan un cuadro mucho más atenuado, pero posee los mismos elementos iniciales generales. Las manifestaciones hemorrágicas se detectan sólo en 10% de los pacientes; por lo regular se corrobora que hay hipotensión y no choque y aparece oliguria solamente en 50%, aproximadamente, de los pacientes. Los signos predominantes pueden ser fiebre, dolor abdominal, proteinuria, oliguria leve y a veces visión borrosa o glaucoma, seguida de poliuria e hipostenuria en la recuperación. La cifra de morbilidad es <1 por ciento.

Es importante sospechar la existencia de HFRS en personas que han estado expuestas en una zona endémica rural. La identificación expedita de la enfermedad permite la hospitalización rápida y el tratamiento "a la expectativa" del choque y la insuficiencia renal. Entre los parámetros útiles de estudios de laboratorio clínico están la imagen y el número de leucocitos, que puede ser leucemoide y se acompaña de desplazamiento de la imagen de Arneth a la izquierda; trombocitopenia y proteinuria. La HFRS es diagnosticada fácilmente por medio de ELISA con captura de IgM, que muestra positividad al ser hospitalizado el paciente o en término de 24-48 horas de tal situación. Es difícil aislar los Hantavirus, pero la RT-PCR de un coágulo sanguíneo obtenido en fase temprana de la enfermedad o de tejidos que se extrajeron *post mortem*, deben generar resultados positivos. Los estudios en cuestión por lo común se emprenden si se necesita la identificación definitiva del virus infectante.

Los elementos básicos del tratamiento son la corrección del choque, el uso confiable de los vasopresores, la venoclisis moderada de soluciones de cristaloides, la administración IV de albúmina sérica humana, y se trata la insuficiencia renal con diálisis inmediata para evitar la sobrehidratación que puede ocasionar edema pulmonar, y controlar la hipertensión que agrava la posibilidad de hemorragia intracraneal. El uso de ribavirina IV ha disminuido la mortalidad y la morbilidad en casos graves, a condición de que el tratamiento se comience en los primeros cuatro días de la enfermedad. La morbilidad puede alcanzar cifras como 15%, pero con el tratamiento apropiado debe ser de <5%. No se ha corroborado definitivamente que queden secuelas.

FIEBRE DEL VALLE DE RIFT El hábitat natural de los virus de la fiebre del Valle de Rift se circunscribió a los países subsaharianos de África y la circulación del virus se incrementó sustancialmente con las lluvias torrenciales. El fenómeno

de Oscilación Meridional de El Niño en 1997, facilitó la propagación ulterior de la fiebre del Valle de Rift en la Península Arábiga, y surgió una epidemia de la enfermedad en el año 2000. También se ha detectado el virus en Madagascar y fue introducido en Egipto, en donde ocasionó grandes epidemias en 1977-1979, 1993 y fechas ulteriores. El virus de la fiebre del Valle de Rift se perpetúa en la naturaleza por transmisión transovárica en mosquitos *Aedes* en aguas de inundaciones y posiblemente también incluye un vertebrado amplificador. La mayor transmisión durante las lluvias particularmente torrenciales ocasiona epizootias que se caracterizan por viremia de alto nivel en ganado vacuno, cabras u ovejas. En estas situaciones, numerosos tipos de mosquitos se alimentan de la sangre de dichos animales y se infectan, lo cual agrava la posibilidad de infecciones de humanos. La percepción remota por medio de satélites detecta los cambios ecológicos vinculados con las lluvias torrenciales, que anticipan la posibilidad de transmisión del virus de fiebre del Valle de Rift. Por medio de satélites de alta resolución, también se identifican las depresiones especiales en las aguas de crecida, a partir de las cuales surgen los mosquitos. Además, el virus se transmite por contacto con sangre o aerosoles, provenientes de animales domésticos. Por todo lo expresado, el riesgo de transmisión es grande durante el parto y los abortos, y las placentas deben ser manipuladas con enorme cuidado. Los animales sacrificados no son infecciosos, porque la glucólisis anaeróbica en los tejidos *post mortem* origina un entorno ácido que inactiva rápidamente los Bunyavirus. No se ha corroborado la transmisión directa de la fiebre del Valle de Rift de una persona a otra, ni la nosocomial.

El virus de la fiebre del Valle de Rift tiene la característica peculiar que causa varios síndromes clínicos. Casi todas las infecciones se manifiestan en la forma del síndrome de fiebre-mialgias. Una proporción pequeña de las infecciones termina en VHF con afectación hepática particularmente notable. Otros de los trastornos frecuentes son la insuficiencia renal y la coagulación intravascular diseminada. Posiblemente 10% de las infecciones, por lo demás leves, culmina en vasculitis de retina, y algunos pacientes tienen trastorno permanente de la visión. En la exploración fundoscópica se identifican edema, hemorragia e infarto de la retina, así como degeneración del nervio óptico. En una proporción pequeña de pacientes (<1 en 200), después de la vasculitis retiniana hay encefalitis por virus.

No se cuenta con un tratamiento de la fiebre del Valle de Rift. Después que ha mostrado resolución el síndrome agudo febril y han aparecido anticuerpos neutralizantes en suero, hechos que sugieren que se necesitan únicamente medidas de sostén, surgen la enfermedad de retina y la encefalitis. La enfermedad epidémica se evita mejor por vacunación del ganado. La capacidad de dicho virus para propagarse después de su introducción en Egipto, sugiere que es necesario que otras zonas posibles receptoras que incluyen Estados Unidos, generen planes de respuesta a una posible invasión. La fiebre del Valle de Rift, a semejanza de la encefalitis equina venezolana, posiblemente sea controlada sólo con reservas adecuadas de una vacuna eficaz hecha de partículas vivas atenuadas, pero no se dispone de tales reservas globales. La vacuna con partículas inactivadas por formol genera inmunidad en humanos, pero las cantidades son escasas y se necesitan tres inyecciones; se recomienda usar dicha vacuna en trabajadores de laboratorio que puedan estar expuestos al virus y también para veterinarios que trabajan en países subsaharianos de África. Está en fase de prueba en humanos una nueva vacuna con virus vivos atenuados, la MP-12, y es posible que pronto se cuente con ella para uso general. La vacuna es segura y se ha aprobado para uso en ovejas y ganado vacuno.

SÍNDROME DE FIEBRE GRAVE CON TROMBOCITOPENIA Se trata de una enfermedad recientemente descrita transmitida por garrapatas y causada por algún flebovirus desconocido y aún no clasificado. En los últimos años, en China se han notificado numerosas infecciones de humanos y también se han detectado algunos casos en Japón y Corea del Sur. El cuadro inicial varía desde fiebre inespecífica leve hasta VHF grave, con una cifra grande de morbilidad (>12%).

Flavivirus Los flavivirus más importantes que ocasionan VHF son los virus de dengue 1-4 y de fiebre amarilla, todos transmitidos por mosquitos. Los virus están ampliamente distribuidos y ocasionan decenas o centenas de miles de infecciones cada año. Los virus de la enfermedad del Bosque de Kyasanur y los de la fiebre hemorrágica de Omsk están muy circunscritos geográficamente, pero los flavivirus transmitidos por garrapatas, que ocasionan VHF, se manifiestan con la aparición ulterior de encefalitis viral. El virus de encefalitis transmitida por garrapatas ha ocasionado VHF en algunos pacientes. No se cuenta con tratamiento de tales VHF, pero se ha utilizado en India una vacuna de virus inactivados para evitar la enfermedad del Bosque de Kyasanur.

DENGUE GRAVE Algunas semanas después de la convalecencia de la infección con virus de dengue 1, 2, 3 o 4, por lo regular desaparece la protección transitoria obtenida por la infección, contra la nueva infección con un virus heterotípico de dengue. La reinfección heterotípica puede ser el dengue clásico, o con menor frecuencia el dengue grave. En los últimos 20 años, *A. aegypti* ha invadido de nuevo en forma progresiva países latinoamericanos y otras zonas, y los viajes frecuentes por individuos infectados han introducido múltiples variantes de los virus de dengue 1-4 provenientes de muchas áreas geográficas. Por esa razón, las características de la transmisión hiperendémica de múltiples serotipos de virus de dengue, establecidos en el Continente Americano y países caribeños, han permitido que surja el dengue grave como un problema mayor. Entre los millones de infecciones por virus de dengue 1-4, cerca de 500 000 casos de dengue grave acaecen cada año, con una cifra de morbilidad aproximada de 2.5%. La inducción de permeabilidad vascular y choque depende de múltiples factores como la presencia o ausencia de anticuerpos intensificadores y no neutralizantes, de la edad (la susceptibilidad al dengue grave disminuye considerablemente después de los dos años de vida); del género (las mujeres son afectadas con mayor frecuencia que los varones); de la raza (las personas de raza blanca son afectadas con mayor frecuencia que las de raza negra); del estado nutricional (la desnutrición genera protección) o de la sucesión de infecciones (como sería la infección por virus 1 del dengue, seguida por la del virus 2 que al parecer es más peligrosa que la infección por virus 4 de dengue, seguida por la infección por el virus 2). Además, existe considerable heterogeneidad entre cada población de virus de dengue. Por ejemplo, las variantes del virus de dengue 2 del Sudeste Asiático tienen mayor capacidad de originar dengue grave que las demás variantes.

El dengue grave se identifica por la detección de tendencias hemorrágicas (prueba del torniquete, petequias) o hemorragia franca, sin que haya causas primarias, como serían lesiones preexistentes en el tubo digestivo. El choque puede ser consecuencia de mayor permeabilidad vascular. En casos menos intensos del dengue grave, de dos a cinco días después de comenzar el dengue típico, por lo común para la fecha de defervescencia, se detectan inquietud, letargia, trombocitopenia (<100 000/μL) y hemoconcentración. También pueden aparecer en el dengue grave maculopápulas, que se observan a menudo en el dengue común. En casos más graves se advierte choque franco y disminución de la tensión esfígmica, cianosis, hepatomegalia, derrames pleurales y ascitis; en algunos pacientes, aparecen equimosis intensas y hemorragia de tubo digestivo. El periodo de choque dura solamente uno o dos días.

Es posible hacer el diagnóstico virológico del dengue grave por los medios comunes. Sin embargo, las múltiples infecciones por flavivirus originan respuestas inmunitarias generales a varios miembros del género y tal situación pudiera hacer que se pierda la especificidad viral de las respuestas inmunitarias con base de IgM e IgG. Hay que buscar una respuesta de anticuerpos secundaria contra varios de los antígenos de flavivirus y así demostrar el característico espectro amplio de reactividad.

Muchos enfermos en choque reaccionan rápidamente al monitoreo minucioso, la administración de oxígeno y la venoclisis con soluciones de cristaloides, y en algunos casos graves, de coloides. Las cifras de morbilidad notificadas varían enormemente con la definición de casos y la calidad del tratamiento; sin embargo, la mayoría de los pacientes del dengue grave reaccionan satisfactoriamente a las medidas de sostén, y la morbilidad global en un centro con experiencia en los trópicos, probablemente sea tan bajo como de 1 por ciento.

El aspecto básico para la contención del dengue y el dengue grave es la eliminación de *A. aegypti*, lo cual también aminora el riesgo de fiebre amarilla en entornos urbanos y la circulación del virus chikungunya. Los intentos de erradicación son entorpecidos por la presencia de neumáticos no degradables y recipientes de plástico muy resistentes en depósitos de basura (sitios perfectos para la proliferación de mosquitos, donde muchos desechos se llenan de agua de las lluvias) y por resistencia a insecticidas. La pobreza de medios urbanos y la incapacidad de la comunidad sanitaria para movilizar a grandes masas y que reaccionen a la necesidad de eliminar los sitios de proliferación de mosquitos, también son factores en la falla para el control de tales insectos. En la actualidad se valora una vacuna tetravalente con virus atenuados según el proceso 17D, y está en estudios de fase 3 de humanos en países de América Latina, Asia y Australia. Están en etapa de valoración en estudios clínicos de fase 1 cuando menos otras dos vacunas posibles con virus vivos atenuados, basadas en virus de dengue modificados por bioingeniería, pero los resultados no son promisorios.

FIEBRE AMARILLA El virus de la fiebre amarilla ocasionó grandes epidemias en África y Europa antes de que la transmisión por mosquitos *A. aegypti* se identificara en el año de 1900. La fiebre amarilla en zonas urbanas, se estableció en países del Nuevo Mundo como consecuencia de la colonización por *A. aegypti*, que originalmente era un mosquito africano. Más adelante, se observó que diferentes tipos de mosquitos y primates no humanos perpetuaban el virus de la fiebre amarilla en África y también en las selvas

de América Central y del Sur. La transmisión a humanos es accidental y se realiza por medio de picaduras de mosquitos que se han alimentado de sangre de monos virémicos. Después de identificar a los mosquitos *A. aegypti* como vectores de la fiebre amarilla, se han implantado estrategias de "freno" para una mayor contención de los mosquitos. En la actualidad, la transmisión de fiebre amarilla en entornos urbanos se produce únicamente en algunas ciudades africanas, pero persiste la amenaza en grandes ciudades de América del Sur en que ha ocurrido la reinfestación por parte de *A. aegypti* y la transmisión del virus de dengue 1-4 por el mismo mosquito es frecuente. A pesar de la existencia de una vacuna muy eficaz y segura, en América del Sur cada año se identifican cientos de casos de fiebre amarilla selvática y también cada año en África se conocen miles de casos selváticos y urbanos (para 2013 se estimó que fueron 29 000 a 60 000 casos).

La fiebre amarilla es una VHF típica que se acompaña de necrosis hepática sobresaliente. Después de un periodo de viremia que dura en promedio tres a cuatro días, surge un periodo de "intoxicación". Durante esta última fase, en casos graves, aparecen como signos característicos ictericia, hemorragia, vómitos negros, anuria y delirio terminal, que depende tal vez en parte de la afectación extensa del hígado. El recuento de leucocitos en sangre puede ser normal o mostrar un número menor, pero a menudo tal número es grande en las etapas terminales. Por lo común surge albuminuria y puede ser intensa. Conforme falla la función renal en casos terminales o graves, aumenta en forma proporcional la concentración de nitrógeno ureico sanguíneo. Las anormalidades detectadas en las pruebas de función hepática varían desde incrementos pequeños de las concentraciones de AST en casos poco graves, hasta las perturbaciones profundas.

La fiebre amarilla en contextos urbanos se puede evitar por la erradicación de *A. aegypti*. En el caso de los ciclos selváticos persistentes, se necesita vacunar a todos los visitantes a zonas de transmisión posible, con la vacuna elaborada con la variante 17D del virus vivo atenuado, que no puede ser transmitido por mosquitos. Con unas cuantas excepciones, son mínimas las reacciones a la vacuna y en término de 10 días se logra la inmunidad que dura como mínimo 25 a 35 años. La alergia a proteína del huevo obliga a tener cautela en la administración de la vacuna. Se sabe que en los fetos no se observan efectos dañinos corroborados de la vacuna, las embarazadas recibirán la vacuna solamente si están definitivamente en riesgo de exposición al virus de fiebre amarilla. La vacunación se ha acompañado de algunos casos graves de encefalitis en niños <6 meses de vida, razón por la cual está contraindicada en ese grupo de edad y no se recomienda en pequeños de seis a ocho meses, salvo que sea muy grande el riesgo de exposición. Se han señalado graves reacciones adversas de múltiples órganos y sistemas (mortales ocasionalmente), que afectan en particular a los ancianos y hay que comparar los riesgos/beneficios antes de aplicar la vacuna a personas ≥60 años de edad. Sin embargo, el número de fallecimientos de viajeros no vacunados contra la fiebre amarilla rebasa el número de muertes por la aplicación de la vacuna y hay que adoptar una norma liberal de vacunación para las personas que acuden a zonas afectadas. La información oportuna sobre los cambios en la distribución de la fiebre amarilla y las exigencias para la aplicación de su vacuna se pueden obtener en Estados Unidos de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (http://www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/yf/default.htm).

234 Infecciones por los virus del Ébola y de Marburgo

Jens H. Kuhn

Algunos virus de la familia Filoviridae causan fiebres hemorrágicas virales graves y a menudo mortales en humanos. La introducción de estos virus en poblaciones humanas es un hecho muy raro que tal vez ocurre por contacto directo o indirecto con hospedadores mamíferos sanos de esta clase viral, o bien por contacto con primates infectados, enfermos o muertos. Los filovirus son muy infectantes, pero no muy contagiosos. La transmisión natural de un humano a otro tiene lugar de manera directa e interpersonal (casi siempre de una piel a otra) o por exposición a líquidos o tejidos corporales infectados; no hay pruebas de que la transmisión suceda por partículas de aerosol o por las expulsadas de las vías respiratorias. La infección evoluciona con rapidez desde un cuadro similar al de la gripe (influenza) hasta otro con manifestaciones hemorrágicas que de manera típica culminan en un síndrome de disfunción de múltiples órganos y choque. Las medidas contra las infecciones por filovirus son de apoyo, por necesidad, porque no se cuenta con antivirales útiles ni vacunas eficaces y específicas.

La OMS califica a los filovirus como patógenos del grupo de riesgo número 4. En consecuencia, toda manipulación de material sospechoso de tener estos virus debe realizarse sólo en laboratorios con contención máxima (nivel 4 de bioseguridad). El personal experto que manipula los virus debe utilizar protectores personales (véase "Prevención" más adelante) y aplicar de manera rigurosa técnicas de seguridad aceptadas. Es necesario entrar en relación inmediata con las autoridades apropiadas y los laboratorios de OMS especializados cuando se sospechen infecciones por filovirus.

ETIOLOGÍA

La familia Filoviridae comprende tres géneros: *Cuevavirus*, *Ebolavirus* y *Marburgvirus* **(cuadro 234-1 y fig. 234-1)**. Los datos disponibles sugieren que no son patógenos para los humanos los únicos cuevavirus identificados: virus de Lloviu (LLOV, *Lloviu virus*) y un ebolavirus, el virus de Reston (RESTV, *Reston virus*). Los cuatro ebolavirus restantes, es decir, el virus de Bundibugyo (BDBV, *Bundibugyo virus*); del Ébola (EBOV, *Ebola virus*); del Sudán (SUDV, *Sudan virus*) y el del Bosque Taï (TAFV, *Taï Forest virus*), ocasionan enfermedad por virus del Ébola (EVD, *Ebola virus disease*), según la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión [ICD-10], código A98.4). Los dos marburgvirus, esto es, el virus de Marburgo (MARV, *Marburg virus*) y el virus de Ravn (RAVV, *Ravn virus*), son los agentes etiológicos de la enfermedad por virus de Marburgo (MVD, *Marburg virus disease*; ICD-10 código A98.3).

Los filovirus poseen genomas de RNA con hebra codificante, monocatenarios, no segmentados y lineales que tienen una longitud cercana a 19 kb. Dichos genomas contienen seis o siete genes que codifican las siete proteínas estructurales siguientes: nucleoproteína, cofactor de polimerasa (VP35), proteína de matriz (VP40), glucoproteína ($GP_{1,2}$), cofactor de transcripción (VP30), proteína de matriz secundaria (VP24) y RNA polimerasa dependiente de RNA (proteína L). Los cuevavirus y los ebolavi-

CUADRO 234-1 Taxonomía de los filovirus

Taxonomía y nomenclatura actuales	Taxonomía y nomenclatura anterior
Orden Mononegavirales	Orden Mononegavirales
Familia Filoviridae	Familia Filoviridae
Género *Marburgvirus*	Género *Marburgvirus*
Especie *Marburg marburgvirus*	Especie *Lake Victoria marburgvirus*
Virus 1: virus de Marburgo (MARV)	Virus: virus de Marburgo del Lago Victoria (MARV)
Virus 2: virus de Ravn (RAVV)	
Género *Ebolavirus*	Género *Ebolavirus*
Especie *Taï Forest ebolavirus*	Especie *Cote d´Ivoire ebolavirus* [sic[a]]
Virus: virus del Bosque de Taï (TAFV)	Virus: ebolavirus de Costa de Marfil [sic] (CIEBOV)
Especie *Reston ebolavirus*	Especie *Reston ebolavirus*
Virus: virus de Reston (RESTV)	Virus: ebolavirus de Reston (REBOV)
Especie *Sudan ebolavirus*	Especie *Sudan ebolavirus*
Virus: virus de Sudán (SUDV)	Virus: ebolavirus de Sudán (SEBOV)
Especie *Zaire ebolavirus*	Especie *Zaire ebolavirus*
Virus: virus del Ébola (EBOV)	Virus: ebolavirus de Zaire (ZEBOV)
Especie *Bundibugyo ebolavirus*	
Virus: virus de Bundibugyo (BDBV)	
Género: *Cuevavirus*	
Especies *Lloviu cuevavirus*	
Virus: virus de Lloviu (LLOV)	

[a] El nombre exacto del país del cual provino el virus en lengua francesa es *Côte d'Ivoire*. El hecho de que en lengua inglesa no se use el acento circunflejo de "Cote" como se utiliza en francés generó un nombre defectuoso, razón por la cual aparece "[sic]".

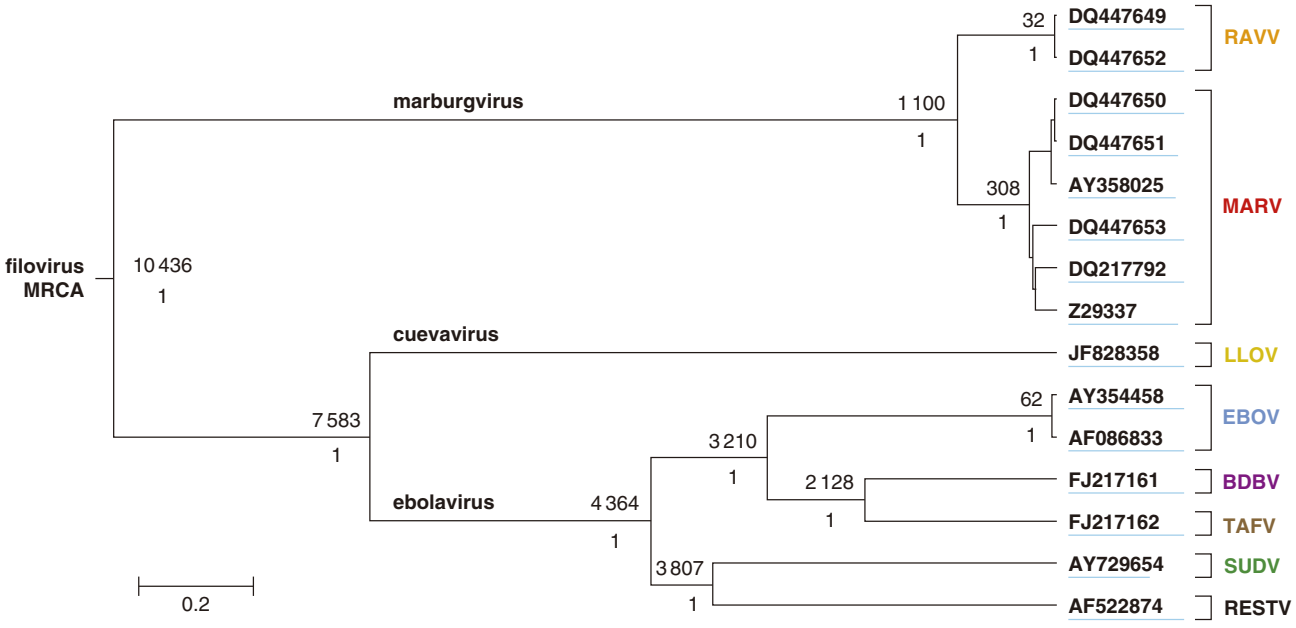


FIGURA 234-1. Aspectos filogenéticos y evolutivos de los filovirus. Análisis de coalescencia de Bayes de variantes representativas de todos los clados de filovirus (representados por número de acceso a GenBank). El árbol de credibilidad máxima de clado se incluye con el antepasado común más reciente (MRCA) en cada nodo. Se muestran las cifras de probabilidad posterior detrás de las estimaciones de MRCA en años. La escala se basa en sustituciones/sitios en el análisis realizado por la Dra. Serena Carroll, *Centers for Disease Control and Prevention*. BDBV, virus de Bundibugyo; EBOV, virus del Ébola; LLOV, virus de Lloviu; MARV, virus de Marburgo; RAVV, virus de Ranv; RESTV, virus de Reston; SUDV, virus de Sudán; TAFV, virus del Bosque Taï.

rus, pero no los marburgvirus, también codifican tres proteínas no estructurales de función desconocida (sGP, ssGP y Δ-péptido). Los filoviriones tienen la peculiaridad, entre las partículas virales humanas, de que poseen de manera predominante filamentos pleomórficos, pero también asumen formas de rodete o número 6 (anchura, casi 80 nm; longitud promedio, ≥790 nm). Los viriones con cubierta contienen ribonucleocápsides helicoidales y muestran una cobertura de picos de $GP_{1,2}$ (fig. 234-2).

EPIDEMIOLOGÍA

Hasta la fecha (3 de diciembre de 2014) se habían notificado 20 012 infecciones por filovirus de humanos y habían fallecido 8 058 personas (fig. 234-3). Las tasas destacan el alto grado de mortalidad (número de muertes por número de personas enfermas; 40.3%) y la baja mortalidad global (efecto en la población sana) de las infecciones por filovirus. Al menos hasta el momento, las infecciones por filovirus natural no constituyen una amenaza global. Los filovirus patógenos para los humanos son al parecer exclusivamente endémicos de África ecuatorial, aunque tal distribución puede cambiar si las alteraciones ambientales naturales o artificiales promueven la migración de hospedadores que poseen los virus y aumentan los contactos entre hospedadores no humanos y humanos (fig. 234-4). La mayor parte de los brotes registrados causados por EVD y MVD puede rastrearse hasta los casos índice aislados que transmitieron la infección a otros. Las cadenas de contactos sugieren que se han producido unos 50 casos de dispersión del hospedador natural al ser humano desde el descubrimiento de los filovirus en 1967. La frecuencia de los brotes, el número de personas afectadas y la mortalidad global dependen tal vez del agente etiológico particular, la localización geográfica y las condiciones socioeconómicas del país afectado, además de las costumbres locales. En particular, contar con trajes protectores personales y equipo médico no desechable como jeringas y agujas influyó en épocas pasadas en el número global de casos y los brotes fueron contenidos cuando se abolieron prácticas funerarias locales, como el lavado ritual, o se modificaron con el uso de guantes. La incidencia de EVD y MVD ha aumentado en los últimos 20 años (figs. 234-3 y 234-4), pero los investigadores no concuerdan en si el cambio observado proviene de la mayor actividad de los filovirus o del contacto más frecuente entre los hospedadores con los virus y los humanos, con la mejoría continua de la supervisión.

Los brotes por EVD y MVD guardan relación con situaciones meteorológicas y geográficas precisas y tal vez se vinculen con hospedadores y reservorios también precisos. Los cuatro ebolavirus que produjeron enfermedad en personas son endémicos en bosques húmedos y lluviosos. Los brotes por EVD se han relacionado con la cacería o el contacto de carne de animales salvajes, otros primates, antílopes africanos o cerdos salvajes en los bosques. Los estudios ecológicos indican que el EBOV puede ser el agente etiológico de epizootias extensas y con frecuencia mortales entre chimpancés y gorilas salvajes. Sin embargo, la replicación de los ebolavirus de primates salvajes no humanos se han obtenido sólo en el caso de TAFV, aislado de un chimpancé "occidental" muerto en Costa de Marfil en 1994. Por otra parte, los marburgvirus MARV y RAVV infectan al parecer a hospedadores que viven en zonas boscosas áridas. Los brotes por MVD casi siempre se han atribuido en sus aspectos epidemiológicos a visitas o labores en cuevas o minas naturales o artificiales. El murciélago pterópido frugívoro rousette egipcio cavernícola (*Rousettus aegyptiacus*) sirve de reservorio natural y subclínicamente infectado de MARV y RAVV. Se sospecha que los murciélagos son los hospedadores de los ebolavirus, pero no se cuenta con pruebas definitivas. En realidad, hasta la fecha sólo se han

FIGURA 234-2. Partícula del virus del Ébola: primera micrografía electrónica por transmisión de un virión del Ébola en un cultivo de células Vero inoculadas con una muestra de sangre de una persona que formó parte del brote de enfermedad por dicho virus en Zaire, en 1976. Se observa la estructura filamentosa y pleomórfica peculiar de los filovirus. *(PHIL ID#1833, cortesía del Dr. Fredrick A. Murphy, Centers for Disease Control and Prevention.)*

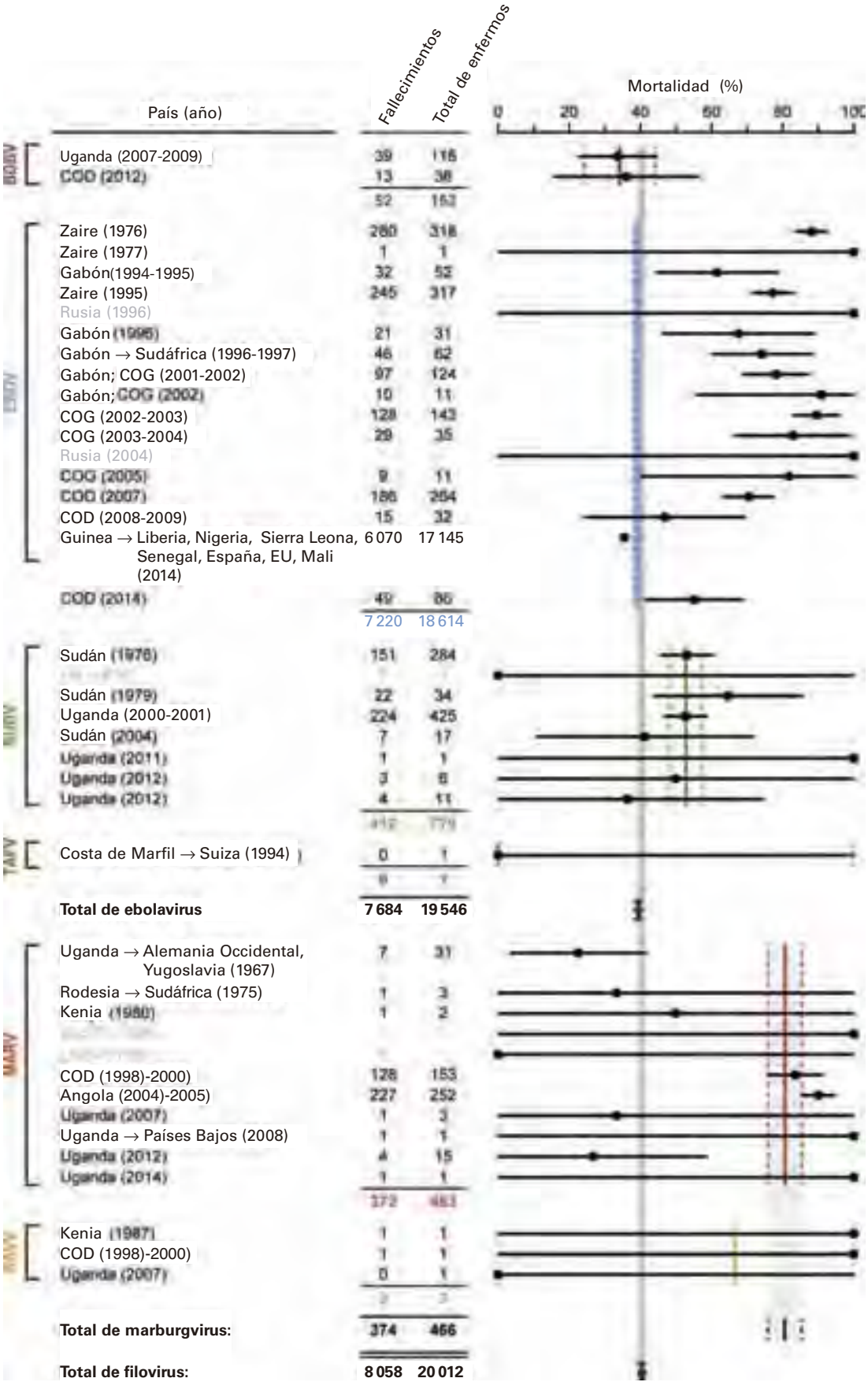


FIGURA 234-3. Características de los brotes de enfermedad humana por filovirus. Con anterioridad seis de ocho filovirus identificados produjeron enfermedad en humanos. Los brotes se clasificaron con base en el orden cronológico de aparición del virus. Las infecciones de laboratorio están ***sombreadas en gris y en cursivas***. Las ***flechas*** indican la exportación de casos internacionales. En la columna central se incluye el número total de casos y el número total de casos mortales (infecciones por EBOV hasta el 3 de diciembre de 2014). La cifra de morbilidad/mortalidad (***puntos negros***) de cada brote se incluyó en la gráfica en una escala de 0 a 100% junto con intervalos de confianza de 99% (***líneas horizontales negras***). Las ***líneas de colores verticales en tipo negro*** señala la cifra de mortalidad global de la enfermedad causada por un virus particular y las ***líneas de guiones de colores con letra negra vertical*** denota los intervalos de confianza de 99% correspondientes; la cifra global de mortalidad de todas las infecciones por virus del Ébola, las infecciones por virus de Marburgo y todas las causadas por filovirus están indicadas con ***barras grises verticales***. BDBV, virus de Bundibugyo; COD, República Democrática del Congo (antes Zaire); COG, República del Congo; EBOV, virus del Ébola; MARV, virus de Marburgo; RAVV, virus de Ravn; SUDV, virus de Sudán; TAFV, virus del Bosque Taï; UK, Reino Unido; USSR, Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas (hoy Rusia).

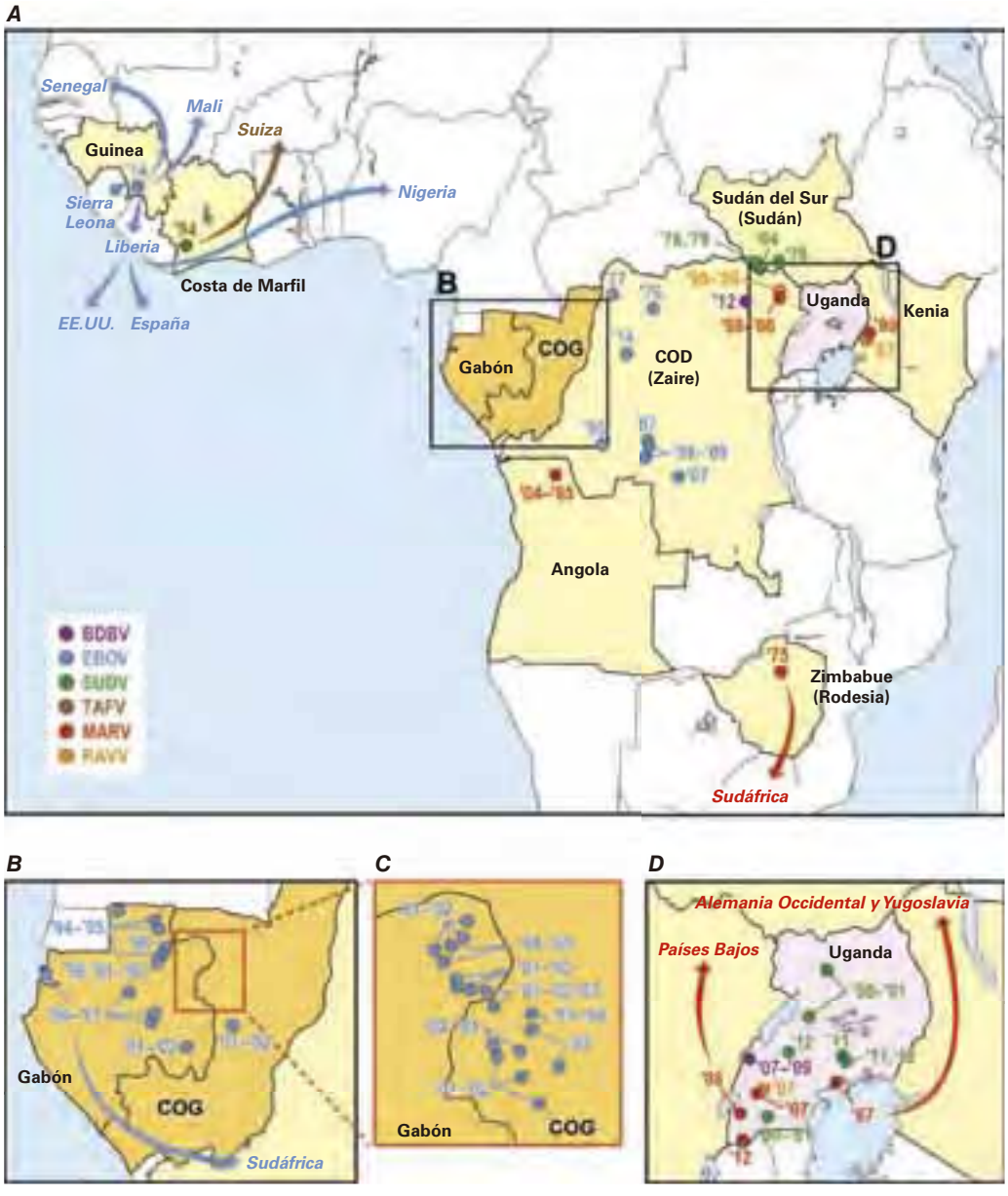


FIGURA 234-4. Distribución geográfica de los brotes de enfermedad por filovirus humanos y años de aparición. Las ***flechas*** señalan la exportación de casos internacionales. BDBV, virus de Bundibugyo; COD, República Democrática del Congo (antes Zaire); COG, República del Congo; EBOV, virus del Ébola; MARV, virus de Marburgo; RAVV, virus de Ravn; SUDV, virus de Sudán; TAFV, virus del Bosque Taï.

relacionado de forma preliminar EBOV y RESTV con murciélagos frugívoros o insectívoros, por medio de detección de fragmentos de genoma o anticuerpos, en tanto que no hay certeza de cuáles son los hospedadores de BDBV, SUDV y TAFV.

PATOGENIA

De forma característica, las infecciones de humanos surgen por exposición directa (contacto) de lesiones de piel o superficies mucosas a líquidos corporales o material contaminados, o bien por inoculación parenteral (p. ej., pinchazos accidentales con agujas o nueva utilización de ellas en hospitales con deficiencias de equipo). Innumerables estudios *in vitro* e *in vivo* (en modelos animales de enfermedad humana) han aportado datos sobre los fenómenos patogénicos clave que implican la exposición al filovirión. Los agregados $GP_{1,2}$ en la superficie de los filoviriones son los elementos que rigen su tropismo celular e histico al actuar en moléculas superficiales de la célula no identificadas y el receptor intracelular de Niemann-Pick C1.

Una de las características patogénicas de la infección por filovirus es una supresión notable del sistema inmunitario. Los primeros objetivos de los filoviriones son los macrófagos, monocitos y células dendríticas locales. Las proteínas estructurales de los filoviriones, en particular VP35, VP40 y VP24, suprimen a continuación las respuestas inmunitarias innatas de tipo celular, por ejemplo al inhibir la vía del interferón y con ello permitir una infección por filovirus productiva. El resultado es la generación de un gran número de progenies virales, como se demuestra por el gran número de partículas en la corriente sanguínea (>10^6 unidades formadoras de placa [pfu]/mL de suero en humanos), y los linfáticos, y la diseminación en casi todos los tejidos. Los filoviriones infectan después más células fagocíticas, como los demás macrófagos (alveolares, peritoneales, pleurales), las células de Kupffer en el hígado y la microglia y también otros sitios de acción como las células corticosuprarrenales, fibroblastos, hepatocitos, células endoteliales y diversas células epiteliales. La infección da lugar a la secreción de moléculas señalizadoras solubles (que varían con el tipo de células), que son factores cruciales muy probables en la modulación de la reacción inmunitaria y las génesis del síndrome de disfunción de múltiples órganos. Por ejemplo, los macrófagos infectados reaccionan al secretar citocinas proinflamatorias, respuesta que activa un mayor reclutamiento de macrófagos al sitio de la infección. A diferencia de ello, no son activadas las células dendríticas infectadas para secretar citocinas, y la expresión de los antígenos de clase II de histocompatibilidad mayor muestra supresión parcial. La inmunodepresión ocurre en parte por agotamiento masivo linfoide en ganglios linfáticos, bazo y timo, al desaparecer las res-

puestas celulares inflamatorias reactivas. Los resultados de estudios en animales sugieren que el agotamiento es una consecuencia directa de la apoptosis considerable de linfocitos "pasajeros". Dicha explicación podría también incluir a la linfopenia intensa observada en los pacientes. La consecuencia de los factores anteriores, además de la diseminación florida de los filovirus, también indica la propensión del paciente a presentar infecciones bacterianas y micóticas secundarias.

Otros signos patogénicos relevantes de las infecciones por filovirus incluyen la alteración profunda de la coagulación y el deterioro de la integridad vascular. La coagulación intravascular diseminada es la causa del desequilibrio profundo en el sistema de coagulación de pacientes infectados por filovirus. Entre los signos típicos del trastorno figuran trombocitopenia, mayores concentraciones del factor hístico, consumo de factores de coagulación, mayores concentraciones de productos de degradación de fibrina (D-dímero) y concentraciones decrecientes de proteína C. Como consecuencia, la oclusión de vasos finos por microtrombos ampliamente distribuidos provoca infartos necróticos/hipóxicos e intensos en tejidos "efectores" (en particular gónadas, riñones, hígado y bazo) en ausencia de respuestas inflamatorias intensas. Además, se observan petequias, equimosis, derrames viscerales extensos y otros signos hemorrágicos en órganos internos, membranas mucosas y piel. A pesar de ello, muy pocas veces hay pérdida hemática real y profunda. Las alteraciones de las citocinas u otros factores, como el óxido nítrico, y la infección y activación directas de células endoteliales muy probablemente son los mecanismos que explican la mayor permeabilidad del endotelio de los vasos sanguíneos; este incremento produce redistribución de líquidos (*tercer espacio*); entre otras de las complicaciones frecuentes deben mencionarse el edema intersticial y miocárdico y el choque hipovolémico. Rara vez se observa mejoría clínica y por lo regular se caracteriza por títulos virales cada vez menores durante la aparición de una reacción inmunitaria específica de virus.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es imposible diferenciar entre MVD y EVD mediante la simple observación de las manifestaciones clínicas. La incidencia de signos clínicos no muestra diferencias significativas entre las infecciones causadas por los filovirus tan diferentes **(cuadro 234-2)**. El periodo de incubación varía de tres a 25 días, después del cual la persona infectada muestra un síndrome bifásico con una remisión relativa uno o dos días después, que separa las dos fases. La primera fase (comienzo de la enfermedad alrededor de los

CUADRO 234-2 Distribución de signos y síntomas clínicos de pacientes infectados por filovirus en tres brotes representativos

	Frecuencia (%) en los sobrevivientes			Frecuencia (%) en casos letales		
Signos/síntoma	**BDBV**	**EBOV**	**MARV**	**BDBV**	**EBOV**	**MARV**
Aborto	NR	5	NR	NR	2	NR
Anorexia	83	47	77	80	43	72
Anuria	NR	0	NR	NR	7	NR
Artralgias o mialgias	83	79	55	86	50	55
Astenia	NR	5	0	NR	8	7
Cefalea	84	74	73	93	52	79
Convulsiones	NR	0	NR	NR	2	NR
Diarrea	92	84	59	87	86	56
Dificultad para la respiración	26	NR	36	57	NR	58
Disestesias	NR	5	NR	NR	0	NR
Dolor abdominal	88	68	59	93	62	57
Dolor retroesternal	NR	5	18	NR	10	4
Epistaxis	NR	0	18	NR	2	34
Esplenomegalia	NR	5	NR	NR	2	NR
Faringitis, odinofagia o disfagia	43	58	43	60	56	43
Fiebre	100	95	100	100	93	92
Heces sanguinolentas	NR	5	NR	NR	7	NR
Hematemesis	NR	0	68	NR	13	76
Hematoma	NR	0	0	NR	2	3
Hematuria	NR	16	NR	NR	7	NR
Hemoptisis	NR	11	9	NR	0	4
Hemorragia de cualquier sitio	NR	NR	59	NR	NR	71
Hemorragia en sitios de punción	NR	5	0	NR	8	7
Hemorragia gingival	NR	0	23	NR	15	36
Hepatomegalia (sin ictericia)	NR	5	NR	NR	2	NR
Hiperemia conjuntival	NR	47	14	NR	42	42
Hipo	17	5	18	40	17	44
Hipoacusia	NR	11	NR	NR	5	NR
Lumbalgia	NR	26	5	NR	12	8
Maculopápulas	35	16	NR	33	14	NR
Malestar general o fatiga	96	NR	86	100	NR	83
Melena	NR	16	41	NR	8	58
Náusea y vómito	92	68	77	87	73	76
Petequias	NR	0	9	NR	8	7
Taquipnea	NR	0	NR	NR	31	NR
Tinnitus	NR	11	NR	NR	1	NR
Tos	NR	26	9	NR	7	5

Abreviaturas: BDBV, virus de Bundibugyo; EBOV, virus de Ébola; MARV, virus de Marburgo; NR, no notificado.

días cinco y siete) se asemeja al cuadro de la gripe y se caracteriza por la aparición súbita de fiebre y escalofrío, cefalea intensa, tos, mialgias, faringitis, artralgias de grandes articulaciones, aparición de erupción maculopapulosa y otros signos/síntomas (cuadro 234-2). La segunda fase (cinco a siete días después de comenzar la enfermedad y en días siguientes) abarca el tubo digestivo (dolor abdominal con vómito, diarrea o ambos); aparato respiratorio (dolor torácico, tos); sistema vascular (hipotensión postural, edema) y sistema nervioso central (confusión, coma, cefalea). Son típicas las manifestaciones hemorrágicas como la hiperemia subconjuntival, la epistaxis, la hematemesis, la hematuria y la melena (cuadro 234-2).

Entre los datos típicos de estudios de laboratorio figuran la leucopenia (con recuentos incluso de 1 000 células/μL), con desplazamiento a la izquierda antes de la leucocitosis, trombocitopenia (con recuentos incluso de 50 000 células/μL); mayores concentraciones de enzimas hepáticas y pancreáticas (aspartato aminotransferasa > alanina aminotransferasa, γ-glutamiltransferasa, amilasa sérica), hipopotasemia, hipoproteinemia, incremento de las concentraciones de creatinina y urea, con proteinuria y prolongación de los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial.

Por lo general, las personas fallecen cuatro a 14 días después de la infección. Los individuos que sobreviven presentan secuelas prolongadas y algunas veces incapacitantes, como artralgias, astenia, iridociclitis, hipoacusia, mialgias, orquitis, parotiditis, psicosis, hepatitis recidivante, mielitis transversa o uveítis. La alopecia temporal y la descamación de zonas de la piel en que habían surgido las maculopápulas típicas son consecuencias visibles de la enfermedad. De modo ocasional, los filovirus persisten en el hígado, los ojos o los testículos de los sobrevivientes y pueden reactivar la enfermedad meses después de la convalecencia.

DIAGNÓSTICO

Es importante no diagnosticar las infecciones por filovirus tan sólo con base en el cuadro clínico inicial. En el diagnóstico diferencial de un sujeto febril deben incluirse innumerables enfermedades típicas del África ecuatorial; casi todas ellas muestran una incidencia mucho mayor que la de las infecciones por filovirus y por ello son afecciones más probables durante el establecimiento del diagnóstico inicial. Entre las enfermedades infecciosas más importantes que simulan de forma notoria EVD y MVD se hallan el paludismo falciparum y la fiebre tifoidea; también tienen importancia la enteritis por *Escherichia coli* enterohemorrágica; la septicemia por gramnegativos (incluida la shigelosis); la septicemia por meningococos, la rickettsiosis, la hepatitis viral fulminante, la leptospirosis, el sarampión y todas las demás fiebres hemorrágicas virales (en particular la fiebre amarilla). Deben considerarse otros trastornos, como las picaduras de serpientes venenosas, intoxicación por warfarina y las innumerables plaquetopatías y vasculopatías transitorias o hereditarias. Las visitas a cuevas o minas y el contacto directo con murciélagos, primates, y en particular monos o carne de animales salvajes, deben suscitar la sospecha de la intervención de filovirus, así como el internamiento a hospitales rurales o el tratamiento en ellos, o bien el contacto con residentes locales muy enfermos.

Si se sospecha la presencia de EVD o MVD con base en los antecedentes epidemiológicos, de exposición o contacto, las manifestaciones clínicas, o los tres factores juntos, hay que avisar de inmediato a todos los infectólogos y autoridades apropiadas de salud pública, incluida la OMS. El diagnóstico de EVD y MVD por pruebas de laboratorio es relativamente directo, pero necesita medidas de contención máxima (nivel 4 de bioseguridad) que no poseen casi nunca los países con endemias de filovirus, y la participación del personal en el sitio de trabajo preparado para aplicar las técnicas diagnósticas adaptadas para uso de campo. En consecuencia, es importante reunir las muestras diagnósticas con enorme cuidado y con el uso del equipo protector del personal apropiado y técnicas de barrera estrictas de enfermería. Después de cumplir las medidas precautorias de bioseguridad establecidas se envían las muestras en medios adecuados de transporte a laboratorios especializados nacionales o internacionales de la OMS. La muestra diagnóstica preferida es la sangre/suero de fase aguda porque contiene títulos altos de filoviriones o anticuerpos específicos contra ellos.

Los métodos actuales más indicados para el diagnóstico de infección por filovirus son la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa (límite de detección, 1 000 a 2 000 copias del genoma viral por mililitro de suero) y el enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) y la detección de los genomas del filovirus y los componentes del filovirión, respectivamente. La prueba ELISA con captura directa de IgM e IgG o IgM se utiliza para la detección de anticuerpos que actúan en filoviriones en pacientes de las etapas ulteriores de la enfermedad, es decir, personas que han desencadenado una reacción inmunitaria detectable, incluidos los sobrevivientes. Estas técnicas se pueden realizar en muestras tratadas con isotiocianato de guanidinio (en el caso de la reacción en cadena de la polimerasa) o irradiación con cobalto-60 (ELISA) o se las somete a otras medidas eficaces para que los filovirus dejen de ser infectantes. El aislamiento viral en cultivo o las técnicas de placas para cuantificar o confirmar el diagnóstico son relativamente fáciles, pero deben efectuarse en laboratorios con contención máxima. Si está disponible, la microscopia electrónica de muestras inactivadas adecuadamente o cultivos puede confirmar el diagnóstico porque los filoviriones poseen formas filamentosas peculiares (fig. 234-2). Para diagnósticos *post mortem* seguros son útiles las biopsias de piel fijada en formol.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR FILOVIRUS

Todo tratamiento de pacientes con infección sospechada o confirmada por filovirus se realiza en un entorno de mayores precauciones de seguridad, incluidos especialistas expertos con el uso de equipo protector personal apropiado (véase "Prevención" más adelante). El tratamiento de las infecciones por EVD y MVD es por completo de apoyo porque no existen agentes antivirales o vacunas específicos, eficaces, aceptados y aprobados. La única excepción es el concentrado inmunoglobulínico equino hiperinmunitario que se ha aprobado en Rusia (en ausencia de datos convincentes de eficacia) para el tratamiento de emergencia de infecciones en el laboratorio. Ante la cifra extraordinaria de mortalidad que producen los filovirus, pueden establecerse protocolos especiales por parte de grupos expertos *ad hoc* para definir el tratamiento de personas expuestas, con alguno de los diversos regímenes que parecen promisorios en primates de experimentación. Las opciones actuales incluyen la vacunación después de la exposición con el virus de Indiana de estomatitis vesiculosa en fase de replicación, que expresa $GP_{1,2}$ de filovirus, obtenido por bioingeniería; la administración de RNA de interferencia pequeños orientados a transcriptos o al genoma del filovirus específico u oligómeros de fosforodiamidato morfolino; administración de anticuerpos específicos de filovirus, solos o en combinación con sustancias similares (no ha sido eficaz el suero de convalecientes) y el empleo de un análogo de adenosina sintético (BCX4430) que actúa como un terminador no obligado de la cadena de RNA. A falta de tratamientos potenciales, las medidas para estabilizar a los pacientes comprenden las recomendadas contra septicemia grave/sepsis/choque. Las medidas "antagónicas" deben también abarcar la hipotensión y la deficiencia de riego, la fuga vascular en el árbol circulatorio sistémico y pulmonar; la coagulación intramuscular diseminada y las hemorragias francas; la insuficiencia renal aguda y el desequilibrio de electrolitos (en particular potasio). Siempre deben tomarse en consideración las medidas analgésicas y la administración de antipiréticos y antieméticos.

COMPLICACIONES

Ante la inmunodepresión profunda inducida por la infección por filovirus, no debe olvidarse la posibilidad de infecciones secundarias que deben tratarse de manera apropiada en fases tempranas. El embarazo y el parto provocan complicaciones graves y a menudo mortales en las infecciones por filovirus, por el consumo del factor de coagulación, la pérdida del producto y la hemorragia intensa durante el parto.

PRONÓSTICO

El pronóstico de las infecciones por filovirus casi nunca es alentador, aunque los resultados quizá dependen en cierta forma del virus particular que produjo la infección (fig. 234-3). La convalecencia puede durar meses y aparecer exfoliación cutánea, alopecia, postración, adelgazamiento, orquitis, amnesia, confusión y ansiedad, como secuelas típicas. De manera ocasional, los filovirus persisten en sobrevivientes al parecer sanos y se reactivan por algún mecanismo desconocido en un punto ulterior o por transmisión sexual. En consecuencia, se recomienda usar condón o abstenerse de actividades sexuales durante 90 días, como mínimo, después de la desaparición de los signos clínicos.

CONTROL Y PROFILAXIA

En la actualidad no se dispone de vacunas contra filovirus y la prevención de la infección por estas partículas en la naturaleza es difícil, dado que no se conoce en detalle su ecología. Como se ha indicado, se han identificado como portadores sanos de MARV y RAVV a los murciélagos pterópidos

(rousettes egipcios), cavernícolas y frugívoros. Evitar el contacto directo o indirecto con ellos es una medida útil para personas que se incorporan a zonas en que residen estos animales o que viven en ellas. La prevención es al parecer más difícil en el caso de los ebolavirus, en los cuales no se han definido los reservorios definitivos de la enfermedad. Los brotes de EVD no se han vinculado con murciélagos sino más bien con la caza o el consumo de carne de primates. No hay certeza del mecanismo de introducción del ebolavirus en las poblaciones de tales animales no humanos. Por tal razón, el mejor consejo para personas que viven en la localidad y viajeros es evitar los contactos con carne de animales salvajes, primates y murciélagos.

Para desactivar o cuando menos contener los brotes de enfermedad por filovirus casi siempre bastan técnicas relativamente sencillas de barrera, uso vigilante del equipo de protección personal y adecuado, y medidas de cuarentena. Por lo regular es suficiente con aislar a personas infectadas con filovirus e impedir el contacto directo de un sujeto a otro sin equipo protector personal apropiado, para evitar de ese modo la mayor propagación porque los patógenos no se transmiten por gotitas o aerosoles en un medio natural. Los trajes protectores típicos son suficientes para impedir las infecciones por filovirus y consisten en guantes, batas y cubrebocas desechables, además de un protector parcial o gafas protectoras. En caso de contar con los respiradores N-95/N-100 se los puede utilizar para reducir todavía más el riesgo de infecciones. Debe considerarse la posibilidad de utilizar respiradores con presión neumática positiva en el caso de métodos médicos de alto riesgo, como intubación y aspiración de la tráquea. Nunca debe reusarse el equipo médico empleado para el cuidado del paciente infectado por filovirus, o guantes y jeringas, salvo que se realicen métodos de esterilización o desinfección que aprueben medidas de seguridad. Los filoviriones tienen cubierta y es relativamente directa la desinfección con detergentes como el desoxicolato sódico al 1%, el éter dietílico, o compuestos fenólicos. Se recomienda el uso de soluciones cloradas de 1:100 y 1:10 para desinfección de superficies y aplicación a excreciones/cadáveres, respectivamente. Siempre que sea posible hay que someter a esterilización con autoclave, radiar o destruir materiales que puedan estar contaminados.

SECCIÓN 16 INFECCIONES MICÓTICAS

235 Diagnóstico y tratamiento de las micosis

John E. Edwards, Jr.

TERMINOLOGÍA Y MICROBIOLOGÍA

Por lo regular se clasifica a las micosis en categorías específicas de acuerdo con el sitio anatómico en que surgen y sus aspectos epidemiológicos. Las categorías anatómicas generales más comunes son las infecciones mucocutáneas y las de órganos profundos; las categorías epidemiológicas más frecuentes son las de tipo endémico y la infección por oportunistas. Las *infecciones mucocutáneas* producen complicaciones graves, pero rara vez son letales. Las *infecciones de órganos profundos* también ocasionan episodios graves en muchos casos pero, a diferencia de lo observado con las mucocutáneas, casi siempre son letales. Las *micosis endémicas* (como la coccidioidomicosis) son efecto de hongos que no son parte de la flora microbiana normal del ser humano y se adquieren del entorno. En cambio, las *micosis por oportunistas* son resultado de microorganismos (como *Candida* y *Aspergillus*) que suelen ser componentes de la flora normal del ser humano y cuya distribución amplísima en la naturaleza hace que se transmitan al hospedador inmunodeficiente con enorme facilidad **(cuadro 235-1)**. Los hongos oportunistas provocan infecciones graves si es ineficaz la respuesta inmunitaria del hospedador, lo que permite a los microorganismos transformarse de comensales inocuos a patógenos invasores. A menudo, la disminución de la eficacia del sistema inmunitario es consecuencia de tratamientos modernos que, de manera coincidente, desequilibran la microflora del hospedador o interfieren de modo directo en las respuestas inmunitarias. Las micosis endémicas dan origen a un cuadro más grave en los individuos inmunodeficientes que en los individuos con buena reacción inmunitaria.

Los pacientes adquieren una infección profunda con hongos endémicos casi sólo por inhalación. Las infecciones cutáneas se producen por diseminación hematógena o, las más de las veces, por contacto directo con tierra, el reservorio natural para la mayor parte de las micosis endémicas. Los dermatofitos pueden adquirirse por transmisión directa de una persona a otra, si bien la mayor parte de las infecciones es producto del contacto ambiental. En cambio, *Candida*, un hongo oportunista, invade al hospedador desde sitios normales de colonización, por lo general las mucosas del tubo digestivo. En términos generales, la inmunidad innata es el mecanismo primario de defensa contra los hongos. Durante muchas micosis se forman anticuerpos (incluso durante el comensalismo), pero casi nunca constituyen el mecanismo primario de defensa. No obstante, en algunas infecciones particulares, como se analiza después, la medición de los títulos de anticuerpos puede constituir un estudio diagnóstico útil.

En las revisiones clínicas de las micosis, otros tres términos utilizados a menudo son *levadura*, *moho* y *hongo dimórfico*. Las *levaduras* son microorganismos monocelulares redondos o "en gemación". Muchas veces se clasifica como levaduras a *Candida* y *Cryptococcus*. Los *mohos* asumen formas filamentosas llamadas *hifas* a temperatura ambiental y cuando invaden los tejidos. Se clasifican como mohos a *Aspergillus*, *Rhizopus* (especie que causa mucormicosis [cigomicosis]) y los hongos que suelen infectar la piel para causar tiñas y dermatosis similares. Dentro de esta clasificación de levaduras y mohos se incluyen variaciones. Por ejemplo, cuando *Candida* infecta tejidos pueden aparecer las formas de levadura y filamentosa (excepto en el caso de *C. glabrata*, que sólo forma estructuras de levadura en los tejidos); por el contrario, *Cryptococcus* existe sólo en la forma de levadura. *Dimórfico* es el término empleado para describir hongos que proliferan a manera de levaduras o grandes estructuras esféricas en los tejidos, pero que asumen formas filamentosas a temperatura ambiental en el entorno. Dentro de este grupo figuran los microorganismos que causan la blastomicosis, paracoccidioidomicosis, coccidioidomicosis, histoplasmosis y esporotricosis.

La incidencia de casi todas las infecciones micóticas ha aumentado en forma sustancial. La frecuencia de las infecciones por oportunistas se ha incrementado a consecuencia de la inmunodepresión intencional en órganos y el trasplante de citoblastos y de otras muchas enfermedades, la administración de antineoplásicos citotóxicos contra cánceres y el empleo amplio de antibacterianos y, en fecha reciente, el uso cada vez más frecuente de los anticuerpos monoclonales.

Dentro del contexto global, la incidencia de micosis endémicas ha aumentado en sitios geográficos en los que se ha producido un crecimiento poblacional notable. Cuando se introducen en un área particular, los progresos de la atención médica (p. ej., el tratamiento más intensivo del cáncer o el trasplante de órganos) aumenta la incidencia de las micosis por oportunistas.

CUADRO 235-1 Micosis endémicas y oportunistas

Micosis endémicas[a]	Micosis oportunistas
Coccidioidomicosis	Candidosis
Histoplasmosis	Aspergilosis
Blastomicosis	Criptococosis
Feohifomicosis	Mucormicosis (cigomicosis)
Penicilosis	Scedosporiosis
Esporotricosis	Tricosporonosis
Paracoccidioidomicosis	Fusariosis
	Neumocistosis

[a] Las micosis endémicas también pueden aparecer en la forma de infecciones por oportunistas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo de cualquier micosis obliga a la identificación histopatológica del hongo que invade los tejidos, además de las manifestaciones de una reacción inflamatoria. La identificación de esta última ha adquirido importancia especial en relación con las infecciones por *Aspergillus*. Dicho microorganismo tiene distribución amplísima y en ocasiones se halla suspendido en el aire y llega al material de biopsia. Por consiguiente, en casos muy poco frecuentes pero importantes, dicho hongo es un contaminante *ex vivo* durante la preparación de una muestra para estudio microscópico y por tanto el diagnóstico es inexacto. Los colorantes más usados para identificar hongos son el ácido peryódico de Schiff y la metenamina argéntica de Gomori. *Candida*, a diferencia de otros hongos, se puede detectar en extensiones hísticas teñidas por el método de Gram. En las muestras hísticas no basta con la tinción con hematoxilina y eosina para identificar *Candida*. Si los resultados son positivos, la preparación con tinta china de líquido cefalorraquídeo (LCR) confirma el diagnóstico de criptococosis. Muchos laboratorios utilizan ahora la tinción con blanco calcoflúor junto con la microscopia fluorescente para identificar hongos en muestras de líquidos.

Los estudios extensos del diagnóstico de micosis de órganos profundos han llevado a la creación de pruebas diversas con grados diferentes de especificidad y sensibilidad. Las pruebas más confiables son la detección del anticuerpo contra *Coccidioides immitis* en el suero y líquido cefalorraquídeo; del antígeno de *Histoplasma capsulatum* en orina, suero y LCR; y del antígeno polisacárido criptocócico en el suero y LCR. Estas pruebas tienen sensibilidad y especificidad generales de 90%. Sin embargo, como existe variabilidad entre los laboratorios, es recomendable realizar las pruebas en múltiples ocasiones. La prueba para galactomanano se ha empleado con amplitud en Europa y se ha aprobado en Estados Unidos para el diagnóstico de aspergilosis. Los motivos de preocupación acerca del galactomanano son la incidencia de resultados negativos falsos y la necesidad de múltiples pruebas en serie para reducir su incidencia. La prueba de glucano β para *Candida* también se halla bajo valoración, pero como la de galactomanano, requiere validación adicional; esta prueba tiene un valor predictivo negativo cercano a 90%. Ambos estudios se utilizan con frecuencia cada vez mayor, en particular para obtener orientación respecto de la fecha de comienzo y la duración del tratamiento. El método con galactomananos se encuentra en fase de valoración en suero y líquido de lavado broncoalveolar. Se hallan en fase de experimentación innumerables técnicas de reacción de cadena de la polimerasa para detectar antígenos y entre ellas figuran las de hibridación de ácido nucleico; en la actualidad no se practican a nivel general.

Entre los organismos fúngicos, *Candida* es por mucho el que se recupera con mayor frecuencia de la sangre. Aunque es posible detectar hongos del género *Candida* con cualquiera de los sistemas de hemocultivo automatizados muy comunes hoy en día, la técnica de lisis y centrifugación aumenta la sensibilidad de los hemocultivos para *Candida* y patógenos menos frecuentes (p. ej., *H. capsulatum*). La lisis y centrifugación debe utilizarse cuando se sospecha infección micótica diseminada.

Excepto en los casos de la coccidioidomicosis, la criptococosis y la histoplasmosis, no se cuenta con pruebas por completo validadas y usadas de manera general para el serodiagnóstico de una micosis diseminada. No se practican ya las pruebas cutáneas para identificar micosis endémicas.

TRATAMIENTO MICOSIS

Este apartado ofrece una revisión sinóptica de las medidas generales para el empleo de antimicóticos en el tratamiento de las micosis. Los detalles sobre los regímenes, la posología y el tratamiento se exponen en los capítulos sobre micosis específicas, más adelante en esta obra. Las dosis indicadas son las habituales para adultos con infección invasora.

Puesto que los hongos son células eucariotas que contienen gran parte de los mismos organelos (con muchas de las mismas funciones fisiológicas) que las células del ser humano, la identificación de fármacos que destruyan o inhiban de manera selectiva los hongos pero que no sean tóxicos para las células humanas ha constituido un problema de gran magnitud. En la medicina clínica se ha incorporado un número mucho menor de antimicóticos que de antibacterianos.

ANFOTERICINA B (AMB)

La introducción de anfotericina B (AmB, *amphotericin B*) a finales del decenio de 1950 revolucionó el tratamiento de las micosis de órganos profundos. Antes de que se contara con dicho fármaco, la meningitis criptococócica y otras micosis diseminadas casi siempre culminaban en la muerte. Durante unos 10 años después de su introducción constituyó el único fármaco eficaz para tratar las micosis letales. El fármaco es aún el antimicótico de espectro más amplio, aunque su uso conlleva algunas desventajas, como su notable nefrotoxicidad, la falta de un preparado oral y los efectos adversos desagradables (fiebre, escalofrío y náusea) durante el tratamiento. Para evitar el problema de la nefrotoxicidad y los efectos secundarios de la venoclisis se desarrollaron presentaciones lipídicas de AmB que han sustituido casi por completo a la fórmula de desoxicolato coloidal empleada en un principio en los seres humanos (aunque aún se dispone de dicha presentación). Las presentaciones en lípidos incluyen AmB en liposomas (L-AmB; 3 a 5 mg/kg al día) y el complejo lipídico de AmB ([ABLC, *AmB lipid complex*], 5 mg/kg al día). Rara vez se usa un tercer preparado, esto es, la dispersión coloidal de AmB ([ABCD, *AmB colloidal dispersion*], 3 a 4 mg/kg al día), por la elevada incidencia de efectos adversos que surgen con la venoclisis.

Las presentaciones de AmB en lípidos tienen la desventaja de que son mucho más costosas que la presentación en desoxicolato. Aún se acumula experiencia sobre la eficacia, toxicidad y ventajas comparativas de las diferentes presentaciones contra micosis clínicas específicas (como la infección del sistema nervioso central). No hay consenso en cuanto a la existencia de diferencias significativas clínicas en dichos fármacos en términos de la penetración del SNC o sus efectos tóxicos en riñones. A pesar de estos problemas y el costo, las formulaciones lipídicas ahora se usan mucho más a menudo que el desoxicolato de AmB en los países desarrollados. En las naciones en vías de desarrollo todavía se prefiere el desoxicolato de AmB por el costo de las formulaciones lipídicas.

FÁRMACOS AZÓLICOS

Esta clase de antimicóticos ofrece ventajas importantes sobre la AmB: los azoles causan poca o nula nefrotoxicidad y están disponibles en formulaciones orales. Los primeros fármacos de esta clase fueron el ketoconazol y el miconazol, que se han sustituido por compuestos nuevos para el tratamiento de micosis en órganos profundos. El mecanismo de acción de estos fármacos es la inhibición de la síntesis de ergosterol en la pared celular fúngica. A diferencia de la AmB, estos compuestos se consideran fungistáticos, no fungicidas.

Fluconazol Desde su introducción en el mercado ha adquirido enorme importancia en el tratamiento de diversas micosis graves. Sus principales ventajas son su preparación en fórmulas oral e intravenosa, su semivida larga, penetración satisfactoria en muchos líquidos corporales (incluidos los líquidos del ojo y el LCR) y sus efectos tóxicos mínimos (sobre todo en comparación con AmB). Sus desventajas incluyen hepatotoxicidad (por lo general reversible) y, en altas dosis, alopecia, debilidad muscular y xerostomía con regusto metálico. El fluconazol no es eficaz para tratar la aspergilosis, la mucormicosis o infecciones por *Scedosporium apiospermum* y es menos eficaz que los nuevos azoles contra *Candida glabrata* y *Candida krusei*.

El fluconazol se ha considerado el fármaco más indicado para tratar la meningitis coccidioidea, aunque después de su uso ha habido recaídas. Además, es útil para el tratamiento de consolidación y de sostén en la meningitis criptococócica. Tiene la misma eficacia que AmB en el tratamiento de la candidemia; esta característica y los efectos tóxicos relativamente mínimos del producto, junto con la deficiencia de los métodos diagnósticos en caso de la candidosis con diseminación hematógena generalizada, han propiciado un cambio de los modelos terapéuticos de la candidemia. La norma asistencial consiste en tratar a todos los individuos con candidemia con un antimicótico y cambiar sus catéteres intravasculares, si es factible, en vez de extraer un solo catéter sospechoso y después observar al paciente. El régimen habitual con fluconazol para tratar la candidemia es de 400 mg/día, que se continúa hasta dos semanas después de obtener el último cultivo positivo de sangre.

El fluconazol se ha considerado eficaz para la profilaxia antimicótica en enfermos que reciben médula ósea en trasplante e individuos que reciben hígado en trasplante y que muestran grave riesgo. No hay consenso en cuanto a administrarlo también como profiláctico en pacientes con leucemia, enfermos con sida y con recuentos bajos de linfocitos T CD4+, y personas tratadas en unidades quirúrgicas intensivas. Ante la posible aparición de infecciones por especies resistentes de *Candida* e infección por especies de *Aspergillus*, muchos clínicos comienzan el tratamiento con una equinocandina y la sustituyen por fluconazol una vez que se identifica que la especie de *Candida* es susceptible, y disminuye la preocupación respecto de *Aspergillus*.

Voriconazol Está disponible en formulaciones oral e intravenosa, tiene un espectro más amplio que el fluconazol contra hongos del género *Candida* (incluidas *C. glabrata* y *C. krusei*) y es activo contra *Aspergillus*, *Scedosporium* y *Fusarium*. Por lo general se considera el fármaco de primera línea en el tratamiento de la aspergilosis. Unos cuantos informes de casos indican que el voriconazol ha sido eficaz en casos individuales de coccidioidomicosis, blastomicosis e histoplasmosis; no obstante, según los datos limitados, este fármaco no se recomienda en el tratamiento de micosis endémicas. Entre las desventajas del voriconazol (con respecto al fluconazol) se encuentran sus interacciones más numerosas con múltiples fármacos usados en pacientes predispuestos a infecciones micóticas. Son relativamente frecuentes la hepatotoxicidad, exantemas cutáneos (incluida la fotosensibilidad) y trastornos visuales. Ahora se recomienda la vigilancia del cáncer cutáneo en pacientes que toman voriconazol. El fármaco es mucho más costoso que el fluconazol. Además, es recomendable cuantificar en forma seriada las concentraciones de este compuesto en algunos pacientes porque: 1) se metaboliza por completo en el hígado por acción de CYP2C9, CYP3A4 y CYP2C19, y 2) existe variabilidad genética en la actividad de CYP2C19 en los seres humanos. Es preciso reducir las dosis en forma correspondiente cuando hay insuficiencia hepática. No se necesita ajuste posológico en casos de insuficiencia renal; sin embargo, dado que la presentación IV incluye ciclodextrina, tampoco se administra a individuos con insuficiencia renal grave.

Itraconazol Se distribuye en presentaciones IV y VO (cápsulas y suspensión). Las concentraciones sanguíneas cambiantes del fármaco en los individuos que lo reciben VO constituyen una desventaja en comparación con otros azoles. El itraconazol es el más indicado en la histoplasmosis y la blastomicosis leves o moderadas y se lo ha utilizado a menudo en la candidosis mucocutánea crónica. En Estados Unidos ha recibido la autorización de la *U.S.* FDA para prescribirlo en pacientes neutropénicos febriles. También ha sido útil para tratar infecciones crónicas como coccidioidomicosis, esporotricosis e infección por *S. apiospermum*. Las micosis mucocutáneas y cutáneas que se han tratado de manera satisfactoria con itraconazol comprenden la candidosis bucofaríngea (en particular en sujetos con sida), las tiñas versicolor y de la cabeza, así como la onicomicosis. Entre las desventajas del itraconazol destacan su escasa penetración en el líquido cefalorraquídeo, la incorporación de la ciclodextrina en la suspensión oral y en el preparado IV, la absorción variable de las cápsulas y la necesidad de medir en forma seriada las concentraciones del fármaco en sangre entre quienes ingieren cápsulas contra la micosis diseminada. En años recientes han suscitado preocupación los casos notificados de insuficiencia cardiaca congestiva grave entre quienes reciben itraconazol. A semejanza de otros azoles, el itraconazol puede tener efectos tóxicos en el hígado.

Posaconazol En Estados Unidos, la FDA lo aprobó como profiláctico contra la aspergilosis y la candidosis en los individuos con alto riesgo y posibilidad de presentar estas infecciones por inmunodeficiencia profunda. También está aprobado para el tratamiento de candidosis bucofaríngea y se ha valorado en el tratamiento de cigomicosis, fusariosis, aspergilosis, criptococosis y varias formas más de candidosis. Hay estudios relevantes de tratamiento de salvamento con posaconazol en cigomicosis, fusariosis y aspergilosis. En un estudio de más de 90 pacientes con cigomicosis resistente a otro tratamiento tuvo resultados alentadores. Aún no se publican estudios de posaconazol en el tratamiento de candidemia. Hay informes de casos sobre la eficacia del fármaco en coccidioidomicosis e histoplasmosis. Los protocolos con grupo testigo han mostrado su eficacia como fármaco profiláctico en pacientes con leucemia aguda y en receptores de trasplante de médula ósea. Además, el posaconazol resultó eficaz contra hongos del género *Candida* resistentes a fluconazol. Los resultados de un estudio a gran escala sobre el uso de posaconazol como tratamiento de rescate para aspergilosis indicaron que es una alternativa para los otros fármacos utilizados como tratamiento de rescate. Sin embargo, dicho protocolo impidió el uso de voriconazol y equinocandinas.

EQUINOCANDINAS

Las equinocandinas, incluidos los fármacos aprobados por la FDA caspofungina, anidulafungina y micafungina, han aportado mucho a los recursos antimicóticos. Los tres compuestos inhiben la sintasa de β-1,3-glucano, que es necesaria para la síntesis de la pared celular en los hongos y no forma parte de las células humanas. Ninguno de estos fármacos está disponible en formulación oral. Las equinocandinas se consideran fungicidas para *Candida* y fungistáticas para *Aspergillus*. Su mayor aplicación hasta ahora se observa en las infecciones por *Candida*. Ofrecen dos ventajas: actividad de amplio espectro contra todos los hongos del género *Candida* y toxicidad relativamente baja. Las concentraciones mínimas inhibidoras (MIC, *minimal inhibitory concentration*) para todas las equinocandinas son más altas contra *Candida parapsilosis*; no está claro si las cifras más elevadas de MIC representan menor efectividad clínica contra esta especie. Las equinocandinas figuran entre los antimicóticos más seguros.

En estudios con grupo testigo, la *caspofungina* ha sido al menos tan eficaz como AmB en el tratamiento de la candidemia y candidosis invasiva, y tan eficaz como el fluconazol contra la esofagitis por *Candida*. Además, la caspofungina ha sido eficaz como tratamiento de rescate en la aspergilosis. La *anidulafungina* tiene la aprobación de la FDA para candidemia en pacientes no neutropénicos y para esofagitis por *Candida*, infección intraabdominal y peritonitis. En estudios con grupo testigo se demostró que la anidulafungina no es inferior y tal vez superior al fluconazol en presencia de candidemia y candidosis invasora. Es tan eficaz como el fluconazol contra la esofagitis por *Candida*. Cuando la anidulafungina se emplea con ciclosporina, tacrolimús o voriconazol, no es necesario ajustar la dosis de ninguno de los fármacos de la combinación. La *micafungina* está aprobada para el tratamiento de candidosis esofágica y candidemia, así como en la profilaxia en receptores de trasplante de células primordiales. En un estudio comparativo, la micafungina no fue inferior a caspofungina para el tratamiento de candidemia. Hasta ahora, los estudios muestran que la administración concurrente de micafungina y ciclosporina no requiere ajustes en la dosis de ninguno. Cuando se administra la micafungina junto con sirolimús, aumenta en este último el área debajo de la curva de concentración/tiempo del fármaco plasmático, lo cual obliga a reducir su dosis. En estudios abiertos se han obtenido resultados favorables con micafungina para el tratamiento de infecciones profundas por *Aspergillus* y *Candida*.

FLUCITOSINA (5-FLUOROCITOSINA)

El uso de flucitosina disminuye conforme se desarrollan antimicóticos nuevos; se utiliza muy a menudo en combinación con AmB (presentaciones en desoxicolato o lípido) para el tratamiento inicial de la meningitis por criptococos. La flucitosina tiene un mecanismo de acción único basado en su conversión a 5-fluorouracilo dentro del hongo, lo cual resulta tóxico para el microorganismo. La aparición de resistencia al fármaco ha frenado su empleo como fármaco único. La flucitosina casi siempre se utiliza en combinación con AmB. La penetración satisfactoria que tiene en el LCR la torna atractiva para utilizarla con AmB en el tratamiento de la meningitis criptococócica. Se ha recomendado administrar flucitosina para combatir la meningitis por *Candida*, en combinación con AmB; no se han realizado estudios comparativos con AmB sola. Con la flucitosina, cuando se emplea junto con AmB, ha surgido depresión notable y frecuente de médula ósea.

GRISEOFULVINA Y TERBINAFINA

La griseofulvina se ha prescrito de manera primordial contra tiñas; muchas veces se administra por periodos relativamente largos. La terbinafina se prescribe sobre todo contra onicomicosis, pero también en tiñas. En estudios comparativos, la terbinafina tiene la misma eficacia que el itraconazol y es más eficaz que la griseofulvina en ambos trastornos.

ANTIMICÓTICOS TÓPICOS

Rebasa los límites de este capítulo hacer un comentario detallado de los fármacos administrados para tratar las micosis cutáneas y de uñas (onicomicosis); el lector puede consultar textos de dermatología. Se han empleado muchas clases de compuestos para tratar las micosis frecuentes de la piel. Entre los azoles utilizados figuran clotrimazol, econazol, miconazol, oxiconazol, sulconazol, ketoconazol, tioconazol, butaconazol y terconazol. En términos generales, el tratamiento tópico de la candidosis vaginal ha sido satisfactorio. Se ha considerado que existen pocas diferencias en la eficacia de los preparados vaginales, por lo que el médico o la paciente lo eligen con base en la preferencia y la disponibilidad. La ingestión de 150 mg de fluconazol tiene la ventaja

de que no necesita la aplicación intravaginal repetida. La nistatina es un polieno usado contra las candidosis bucofaríngea y la vaginal. Los fármacos útiles en otras clases incluyen ciclopiroxolamina, haloprogina, terbinafina, naftilina, tolnaftato y ácido undecilénico.

236 Histoplasmosis

Chadi A. Hage, L. Joseph Wheat

ETIOLOGÍA

Histoplasma capsulatum, un hongo dimorfo térmico, es la causa de la histoplasmosis. En casi todas las áreas endémicas el microorganismo causal es *H. capsulatum* variedad *capsulatum*. En África, también se detecta *H. capsulatum* variedad *duboisii;* puede diferenciarse esta última de la variedad *capsulatum* porque las levaduras de aquella son más grandes que las de ésta. En Centroamérica y Sudamérica la histoplasmosis es frecuente y se origina por clades de *H. capsulatum* variedad *capsulatum* que difieren genéticamente de los histoplasmas que afectan otros sitios.

Los micelios que constituyen la forma infectante natural de *Histoplasma* muestran un aspecto característico por tener formas de microconidios y macroconidios. Los microconidios son ovales y lo suficientemente pequeños (2 a 4 µm) para llegar a los bronquiolos terminales y los alvéolos. Los micelios, poco después de infectar al hospedador se transforman en las levaduras que se identifican dentro de macrófagos y otros fagocitos. Las formas de levadura tienen un tamaño pequeño característico (2 a 5 µm) y a veces muestran gemación angosta. En el laboratorio, los micelios proliferan mejor a temperatura ambiente en tanto que las levaduras proliferan a 37°C en medios enriquecidos.

EPIDEMIOLOGÍA

La histoplasmosis es la micosis endémica más frecuente en Estados Unidos. Si bien se ha notificado la presencia de esta micosis en todo el mundo, su carácter endémico es en particular notorio en algunas partes de América como Norteamérica, Centroamérica y Sudamérica; África y Asia. En Europa, la histoplasmosis se diagnostica con bastante frecuencia, por lo general de migrantes que provienen de áreas endémicas de otros continentes o de viajeros que retornan de ellas. En Estados Unidos, las áreas endémicas van desde Ohio hasta los valles fluviales de Mississippi; tal distribución depende de la naturaleza húmeda y ácida de la tierra en dichas zonas. La tierra enriquecida con excremento de aves o murciélagos induce la proliferación y la esporulación de *Histoplasma*. La dispersión de la tierra con el microorganismo permite que los microconidios asuman la forma de aerosol y las personas que se encuentren en los alrededores queden expuestas. Entre las actividades en que hay un gran nivel de exposición están la espeleología, las excavaciones, la limpieza de deyecciones de pollos, la demolición y remodelación de edificios viejos y la poda de árboles secos. Casi todos los casos que surgen fuera de áreas muy endémicas constituyen casos de enfermedad importada, como los que se notifican en Europa después de que los pacientes indicaron haber realizado un viaje a América, África o Asia.

PATOGENIA Y PATOLOGÍA

La infección surge después de que el sujeto inhala los microconidios (fig. 236-1). Una vez dentro de los espacios alveolares, los macrófagos alveolares reconocen tales formas del microorganismo en muy corto plazo y las engullen. En este momento, los microconidios se transforman en levaduras en gemación (fig. 236-2), proceso que constituye una parte integral de la patogenia de la histoplasmosis y que depende del calcio y hierro disponibles dentro de los fagocitos. Las levaduras pueden proliferar y multiplicarse en el interior de macrófagos en fase de reposo. Los neutrófilos y luego los linfocitos son atraídos al sitio de la infección. Antes de que se genere inmunidad celular, las levaduras utilizan los fagosomas como vehículos para cambiar de sitio y llegar a los ganglios linfáticos locales que drenan la zona, de donde se dispersan por la sangre (transporte hematógeno) a

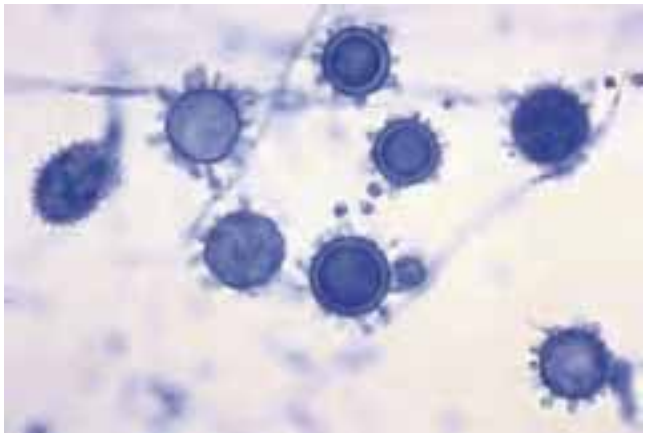


FIGURA 236-1. Conidios esféricos con espículas de *H. capsulatum* (tinción con azul de algodón-lactofenol).

todo el sistema reticuloendotelial. Unas dos semanas después de la infección se desarrolla inmunidad celular suficiente. Los linfocitos T producen interferón γ para auxiliar a los macrófagos a destruir el microorganismo y controlar la evolución de la enfermedad. Intervienen de manera esencial en la inmunidad celular contra *H. capsulatum* la interleucina 12 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α, *tumor necrosis factor α*). En el hospedador con buena función inmunitaria al final se organizan macrófagos, linfocitos y células epiteliales y forman granulomas en cuyo interior están los microorganismos. Lo habitual es que estos granulomas presenten fibrosis y calcificación; en sujetos sanos que provienen de áreas endémicas a menudo se identifican ganglios linfáticos mediastínicos calcificados y también calcificaciones hepatoesplénicas. En dicho tipo de hospedadores con suficiencia inmunitaria, la infección por *H. capsulatum* confiere moderada inmunidad a la reinfección. En personas en que es deficiente la inmunidad celular, la infección no se contiene y se disemina. La histoplasmosis diseminada progresiva (PDH, *progressive disseminated histoplasmosis*) puede afectar múltiples órganos, muy a menudo la médula ósea, el bazo, el hígado (fig. 236-3), las suprarrenales y las membranas mucocutáneas. A diferencia de la tuberculosis latente, la histoplasmosis latente rara vez se reactiva.

La neumopatía estructural (como el enfisema) entorpece la eliminación de la histoplasmosis en dichos órganos y de ello puede surgir una neumopatía crónica. El proceso crónico se caracteriza por inflamación progresiva, necrosis hística y fibrosis que simula la tuberculosis cavitaria.

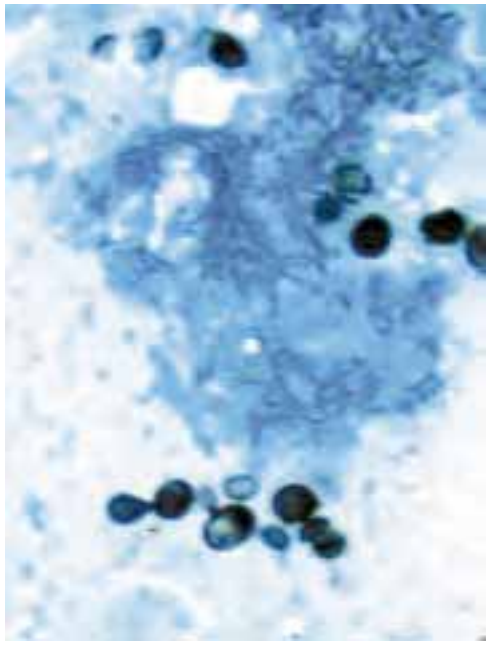


FIGURA 236-2. Levaduras pequeñas (2 a 5 µm) en gemación y angostas de *H. capsulatum* obtenidas en el líquido de lavado broncoalveolar (tinción argéntica de metenamina de Grocott).

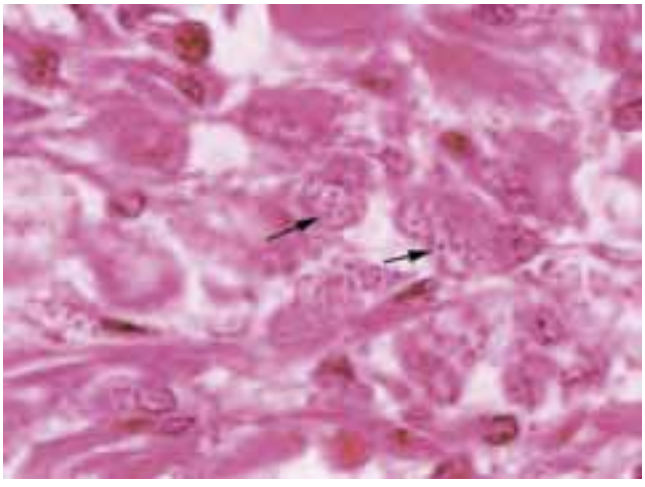


FIGURA 236-3. Levaduras intracelulares (*flechas*) de *H. capsulatum* en una muestra de biopsia de hígado (tinción de hematoxilina y eosina).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El espectro clínico de la histoplasmosis varía desde la infección asintomática hasta el cuadro que puede ser letal. La rapidez del ataque y la magnitud y gravedad de la enfermedad dependen de la intensidad de la exposición, el estado inmunitario de la persona expuesta y la estructura básica del pulmón del hospedador.

En personas con buena función inmunitaria y bajo nivel de exposición, casi ninguna de las infecciones por *Histoplasma* genera síntomas o, si los muestran, son leves y ceden por sí solos. De 50 a 80% de los adultos que residen en áreas endémicas muestra evidencias de infección previa en pruebas cutáneas o radiográficas sin manifestaciones clínicas. Cuando sí surgen síntomas, en general lo hacen una a cuatro semanas después de la exposición; si esta última fue muy intensa, surge un cuadro similar al de resfriado común que incluye fiebre, escalofríos, sudoración, cefalea, mialgias, anorexia, tos, disnea y dolor torácico. En las radiografías de tórax por lo común se advierten signos de neumonitis con adenopatía hiliar o mediastínica. Los infiltrados pulmonares pueden ser focales si la exposición fue leve, o difusos si fue intensa. En 5 a 10% de individuos con histoplasmosis aguda surgen síntomas reumáticos como artralgia o artritis que a menudo acompañan al eritema nudoso. También puede desarrollarse pericarditis. Estas manifestaciones constituyen respuestas inflamatorias a la infección aguda y no sus efectos directos. Los ganglios linfáticos hiliares o mediastínicos muestran necrosis y confluyen para formar grandes masas mediastínicas que comprimen grandes vasos, las vías respiratorias proximales y el esófago. Dichos ganglios linfáticos necróticos también rompen tejidos y crean fístulas entre estructuras mediastínicas (como las fístulas broncoesofágicas).

La PDH suele observarse en personas inmunodeprimidas, que componen cerca de 70% de los casos. Los factores frecuentes de riesgo incluyen sida (recuento de linfocitos T CD4+ <200/μL), personas en los extremos de la vida; fármacos inmunodepresores utilizados para evitar o tratar el rechazo después del trasplante (como prednisona, micofenolato, inhibidores de calcineurina y modificadores de respuesta biológica) y metotrexato, fármacos contra TNF-α y otros modificadores utilizados contra la artritis inflamatoria o la enfermedad de Crohn.

El espectro de la PDH varía de un cuadro agudo con evolución letal rápida (con infiltrados pulmonares intersticiales o reticulonodulares difusos que originan insuficiencia respiratoria, choque, coagulopatía e insuficiencia de múltiples órganos), hasta una evolución más subaguda con distribución focal en órganos. Entre las manifestaciones frecuentes están fiebre y pérdida de peso. También es frecuente observar hepatoesplenomegalia. Otros signos pueden comprender meningitis o lesiones focales del encéfalo, úlceras de la mucosa oral y del tubo digestivo e insuficiencia suprarrenal. La identificación rápida de esta enfermedad devastadora es de importancia capital en individuos con las manifestaciones más graves o con inmunodepresión primaria, en particular sida (cap. 226).

La histoplasmosis cavitaria crónica se observa en fumadores con una neumopatía estructural (como enfisema ampolloso). Dicha enfermedad crónica se caracteriza por tos productiva, disnea, febrícula, sudoración nocturna y pérdida de peso. En las radiografías de tórax por lo común se identifican infiltrados en lóbulo superior, cavitaciones y engrosamiento pleural, signos similares a los de la tuberculosis. Si no se emprende tratamiento la evolución es progresiva y lenta.

La mediastinitis fibrótica es una complicación infrecuente y grave de la histoplasmosis. En algunos individuos después de la infección aguda, por razones desconocidas, se desarrolla fibrosis progresiva alrededor de los ganglios linfáticos de hilio y mediastínicos. La afectación puede ser unilateral o bilateral y en caso de esta última el pronóstico es peor. Entre las manifestaciones principales están el síndrome de vena cava superior, la obstrucción de vasos pulmonares y también de vías respiratorias. La persona puede presentar neumonía recurrente, hemoptisis o insuficiencia respiratoria. La mediastinitis fibrótica es letal en 33% de los casos.

En la histoplasmosis curada, los ganglios mediastínicos calcificados o el parénquima pulmonar pueden presentar erosión al grado de penetrar las paredes de las vías respiratorias y causar hemoptisis, cuadro conocido como *broncolitiasis*.

El cuadro clínico y el tratamiento de la histoplasmosis por clades genéticamente diferentes en Centroamérica y Sudamérica, son similares a los observados en la enfermedad que se produce en Norteamérica. La histoplasmosis africana causada por *H. capsulatum* variedad *duboisii* tiene manifestaciones clínicas particulares y se caracteriza por afectación frecuente de piel y huesos.

DIAGNÓSTICO

El cultivo del hongo sigue siendo el método de referencia para el diagnóstico de histoplasmosis. Sin embargo, a veces tarda un mes la obtención de los resultados del cultivo y suelen ser negativos en casos menos graves. Los cultivos son positivos en cerca de 75% de los enfermos de PDH e histoplasmosis pulmonar crónica. Los cultivos del líquido del lavado broncoalveolar (BAL, *bronchoalveolar lavage*) son positivos en cerca de 50% de los pacientes con histoplasmosis pulmonar aguda, y en ellos origina infiltrados difusos con hipoxemia. En PDH, la identificación de microorganismos en el cultivo que permite el diagnóstico es máxima en el caso del BAL, material de aspiración de médula ósea y sangre. Los cultivos de esputo o material de lavado bronquial por lo común suelen ser positivos en casos de histoplasmosis pulmonar crónica. Sin embargo, de manera típica los cultivos son negativos en otras formas de histoplasmosis.

Son útiles en el diagnóstico de PDH las tinciones citopatológicas para hongos o materiales de biopsia en que se adviertan estructuras similares a la forma de levadura de *Histoplasma*, y que generen resultados positivos en la mitad de los casos. En BAL se identifican las levaduras (fig. 236-2) obtenidas de pacientes con infiltrados pulmonares difusos, en las muestras de médula ósea para biopsia y en fragmentos de biopsia de otros órganos afectados (como las glándulas suprarrenales). En ocasiones se identifican las levaduras en los frotis de sangre de individuos con PDH. Sin embargo, en algunos casos, los artefactos de tinción y otros elementos micóticos se identifican de manera errónea como levadura de *Histoplasma*.

La detección del antígeno de *Histoplasma* en líquidos corporales es muy útil en el diagnóstico de PDH e histoplasmosis pulmonar difusa y aguda. La sensibilidad de dicha técnica es >95% en personas con PDH y de >80% en pacientes de histoplasmosis pulmonar aguda, si se estudian la orina y el suero. El nivel del antígeno guarda relación con la intensidad de la enfermedad en PDH y se puede usar para vigilar la evolución de la misma, porque dicho nivel disminuye con el tratamiento eficaz de forma predecible. El incremento de los niveles de antígeno también anticipa una recidiva. El antígeno se detecta en el líquido cefalorraquídeo de individuos con meningitis y en el BAL de los que tienen neumonía. Se produce reactividad cruzada con la histoplasmosis africana, blastomicosis, coccidioidomicosis, paracoccidioidomicosis e infección por *Penicillium marneffei*.

Los métodos serológicos incluyen inmunodifusión y fijación de complemento, útiles para diagnosticar histoplasmosis en pacientes con suficiencia inmunitaria. Los niveles de anticuerpos séricos pueden aumentar cuatro veces en personas con histoplasmosis aguda. Los estudios serológicos son especialmente útiles para el diagnóstico de histoplasmosis pulmonar crónica. Sin embargo, las limitaciones de los estudios serológicos incluyen insensibilidad al inicio de la infección (se necesita, como mínimo, el transcurso de un mes para que se generen anticuerpos), insensibilidad en sujetos inmunodeprimidos y persistencia de anticuerpo detectable, durante años después de la infección. Los resultados positivos por una infección previa pueden ocasionar diagnóstico erróneo de histoplasmosis activa en un sujeto con otro cuadro patológico.

TRATAMIENTO HISTOPLASMOSIS

Las recomendaciones para tratar la histoplasmosis se resumen en el **cuadro 236-1**. El tratamiento está indicado en todos los sujetos con histoplasmosis diseminada progresiva o histoplasmosis pulmonar cró-

CUADRO 236-1 Recomendaciones para el tratamiento de la histoplasmosis

Tipo de histoplasmosis	Recomendaciones para el tratamiento	Comentarios
Neumopatía aguda, moderada o grave con infiltrados difusos, hipoxemia o con ambas características	AmB lípida (3-5 mg/kg de peso/día) ± glucocorticoides durante una a dos semanas; seguir con itraconazol (200 mg dos veces al día) durante 12 semanas. Se harán valoraciones seriadas de la función renal y hepática.	Las personas con la forma leve por lo común se recuperan sin tratamiento, pero hay que pensar en el uso de itraconazol si el individuo no ha mejorado después de un mes.
Pulmonar crónica/cavitaria	Itraconazol (200 mg al día o dos veces al día) durante 12 meses, como mínimo. Se valorará de forma seriada la función hepática.	Se continuará el tratamiento hasta que no se advierta mejoría en los signos radiográficos. Una vez terminado el tratamiento se vigilará al enfermo en busca de recidivas.
Diseminada progresiva	AmB lípida (3-5 mg/kg de peso al día) durante una a dos semanas; después se seguirá con itraconazol (200 mg dos veces al día) durante 12 meses, como mínimo. Se medirá de forma seriada la función renal y hepática.	Se prefiere AmB en liposomas, pero puede utilizarse el complejo lípido de AmB por razones de costo. A veces se necesita tratamiento de sostén por largo tiempo cuando es imposible disminuir el grado de inmunodepresión.
Sistema nervioso central	Comenzar con AmB en liposomas (5 mg/kg de peso/día) durante cuatro a seis semanas. Seguir con itraconazol (200 mg dos o tres veces al día durante 12 meses, como mínimo). Medir de forma seriada la función renal y hepática.	Se recomienda un ciclo más largo de AmB en lípidos por el grave riesgo de recidiva. Se continuará el itraconazol hasta que cedan las anomalías en líquido cefalorraquídeo o en la tomografía computarizada.

Abreviatura: AmB, anfotericina B.

nica y también en los que tienen histoplasmosis pulmonar aguda que origina infiltrados difusos, en particular con hipoxemia. En casi ningún caso de histoplasmosis pulmonar se recomienda el tratamiento, porque la magnitud de la exposición no es alta, la infección es asintomática o los síntomas son leves, subagudos y no progresivos y el cuadro patológico muestra resolución sin tratamiento.

Entre los tratamientos preferidos de la histoplasmosis están las presentaciones lípidas de la anfotericina B (AmB, *amphotericin B*) en casos muy graves, y del itraconazol en otros. La anfotericina B liposómica ha sido más eficaz que la presentación de desoxicolato para tratar histoplasmosis diseminada progresiva en personas con sida. La presentación de desoxicolato puede utilizarse en vez de la presentación de liposomas para individuos con poco peligro de presentar nefrotoxicidad. Las opciones para los enfermos que no pueden recibir itraconazol son posaconazol, voriconazol y fluconazol.

En casos graves que obligan a hospitalización, después de la presentación lípida de la AmB se aplica itraconazol. En sujetos con meningitis, debe administrarse la presentación lípida de la AmB durante cuatro a seis semanas, antes de cambiar a itraconazol. En pacientes inmunodeprimidos, el grado de inmunodepresión debe disminuirse en la medida de lo posible, aunque puede desarrollarse el llamado síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS, *immune reconstitution inflammatory syndrome*). La administración de antirretrovirales mejora el pronóstico de histoplasmosis diseminada progresiva en personas con sida y es recomendable; sin embargo, se desconoce si habrá que diferir la administración de antirretrovirales para evitar IRIS.

Es necesario medir de forma seriada los niveles de itraconazol en la sangre para asegurar que hay una exposición adecuada al fármaco y a las concentraciones buscadas del fármaco original y sus metabolitos hidroxi de 1-5 μg/mL, tal como se miden con la cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC, *high-performance liquid chromatography*), y que son de 2-10 μg/mL medidos por técnica microbiológica. Es indispensable identificar con cuidado las interacciones farmacológicas: el itraconazol no sólo se elimina por el metabolismo del citocromo P450, sino que también inhibe dicho factor hepático. Este perfil origina interacciones con otros fármacos.

El tratamiento de la histoplasmosis pulmonar aguda es de seis a 12 semanas, mientras que el de PDH e histoplasmosis pulmonar crónica es de >1 año. Es importante medir durante el tratamiento de PDH y después durante un año como mínimo, los niveles de antígeno en orina y suero. Los niveles estables o crecientes de dicha sustancia sugerirán ineficacia del tratamiento o recidiva.

Antes se recomendaba el tratamiento de sostén con itraconazol de forma permanente en los pacientes con sida una vez que la histoplasmosis se diagnosticaba. Sin embargo, en la actualidad, no se necesita tratamiento de sostén en personas que reaccionan de manera satisfactoria a los fármacos antirretrovirales y que tienen recuentos de linfocitos T CD4+ de 150 células/μL, como mínimo (de preferencia >250 células/μL), que completan al menos un año de administración de itraconazol y que no muestran signos clínicos de histoplasmosis activa ni un nivel de antigenuria >4 ng/mL. Al parecer tampoco es necesario el tratamiento de sostén en individuos que reciben tratamiento inmunodepresor si es posible disminuir la magnitud de la inmunodepresión por medio de una estrategia similar a la utilizada en sujetos con sida.

La mediastinitis fibrótica, que constituye una reacción fibrótica crónica a la histoplasmosis mediastínica anterior más que una infección activa, no mejora con los antimicóticos. El tratamiento suele emprenderse en individuos con histoplasmosis pulmonar que no se han recuperado en término de 30 días y para quienes muestran linfadenopatía mediastínica persistente, pero se desconoce la eficacia de los métodos antimicóticos en las situaciones mencionadas.

237 Coccidioidomicosis

Neil M. Ampel

DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

La coccidioidomicosis, conocida de manera generalizada como fiebre del Valle (véase "Epidemiología", adelante), se origina por el hongo *Coccidioides*, que es dimorfo y que vive en la tierra. El análisis genético ha identificado la existencia de dos especies, *C. immitis* y *C. posadasii*, que son casi idénticas en lo que respecta a la enfermedad clínica que originan, así como en los datos de las pruebas habituales de laboratorio. Por tanto, en este capítulo a dicho microorganismo se le llamará sólo *Coccidioides*.

EPIDEMIOLOGÍA

La coccidioidomicosis se circunscribe a áreas del continente americano entre 40°N y 40°S de latitud. En Estados Unidos, entre las zonas de más alta endemicidad están la porción meridional del Valle de San Joaquín en California y la región sur-centro de Arizona. Sin embargo, el sujeto puede adquirir la infección en otras zonas de la porción suroccidental de Estados Unidos, como los condados de la costa meridional de California, el sur de Nevada, el suroeste de Utah, el sur de Nuevo México, el oeste de Texas, incluido el Valle del Río Grande. Fuera de Estados Unidos, la coccidioidomicosis es endémica en la zona septentrional de México y en regiones localizadas de Centroamérica. En Sudamérica se identifican focos endémicos en Colombia, Venezuela, noreste de Brasil, Paraguay, Bolivia y la zona norcentral de Argentina.

El peligro de infección aumenta con la exposición directa a tierra que contenga *Coccidioides*. Ante la dificultad de aislar dicho microorganismo de la tierra, se desconocen las características precisas que tiene el material terrestre que pueda ser infectante. En Estados Unidos, varios brotes de coccidioidomicosis se han relacionado con tierra de excavaciones arqueológicas en sitios amerindios, tanto dentro como fuera de la región endémica reconocida. Estos casos a menudo tenían que ver con tierras aluviales en regiones de relativa aridez con intervalos de temperatura moderada. *Coccidioides* se aisló a profundidades de 2 a 20 cm bajo la superficie. La identificación reciente de tres casos de coccidioidomicosis en la zona oriental del estado de Washington puede sugerir que la región endémica está en fase de expansión.

En las áreas endémicas surgen muchos casos de infección por *Coccidioides* sin exposición evidente a la tierra o al polvo. Los factores climáticos al

parecer incrementan la frecuencia de infección en tales regiones. En particular, los periodos de sequía después de estaciones de lluvia se han acompañado de notables incrementos del número de casos. De forma global, la incidencia dentro de Estados Unidos ha aumentado de manera notable en el último decenio, a razón de casi 43 casos por 100 000 residentes de la región endémica, en 2011. Gran parte del incremento se concentró en la zona sur-centro de Arizona, en la cual reside gran parte de la población del estado y la zona meridional del Valle de San Joaquín de California, una región menos poblada. No se han dilucidado del todo los factores que originaron dicho incremento; sin embargo, al parecer participa una afluencia de ancianos sin infección previa por coccidioides. Pudieran intervenir otras variables como los cambios climáticos, la actividad de construcciones y la mayor conciencia y notificación de la enfermedad. El personal asistencial debe considerar la posibilidad de coccidioidomicosis al valorar personas con neumonía que viven en áreas endémicas o que han viajado a ellas.

PATOGENIA, ASPECTOS PATOLÓGICOS Y RESPUESTA INMUNITARIA

En los medios de agar y en la tierra, *Coccidioides* adopta la forma de moho filamentoso. Dentro de esta estructura de micelio, se alargan y ramifican filamentos individuales (*hifas*) y algunos crecen hacia arriba. Las células dentro de las hifas muestran degeneración y dejan células viables alternadas en forma de barril llamadas *artroconidios*. Estos últimos, al medir cerca de 2 × 5 µm, pueden quedar suspendidos en el aire por largo tiempo. La pequeñez de los artroconidios también les permite evadir las defensas mecánicas iniciales de las mucosas y llegar a los alvéolos, en los que comienza la infección del hospedador no inmune.

Una vez dentro del hospedador susceptible, los artroconidios se agrandan, redondean y terminan por mostrar tabicaciones internas. Las estructuras resultantes, llamadas *esférulas* **(fig. 237-1)**, pueden llegar a tener 200 µm de diámetro y son peculiares de los *Coccidioides*. Las tabicaciones comprenden elementos uninucleares llamados *endosporas*. Las esférulas en ocasiones se rompen y liberan paquetes de endosporas que por sí mismas terminan por transformarse en esférulas y así propagan la infección de manera local. Si se devuelve el hongo a medios artificiales o a la tierra, el hongo retorna a su fase de micelio.

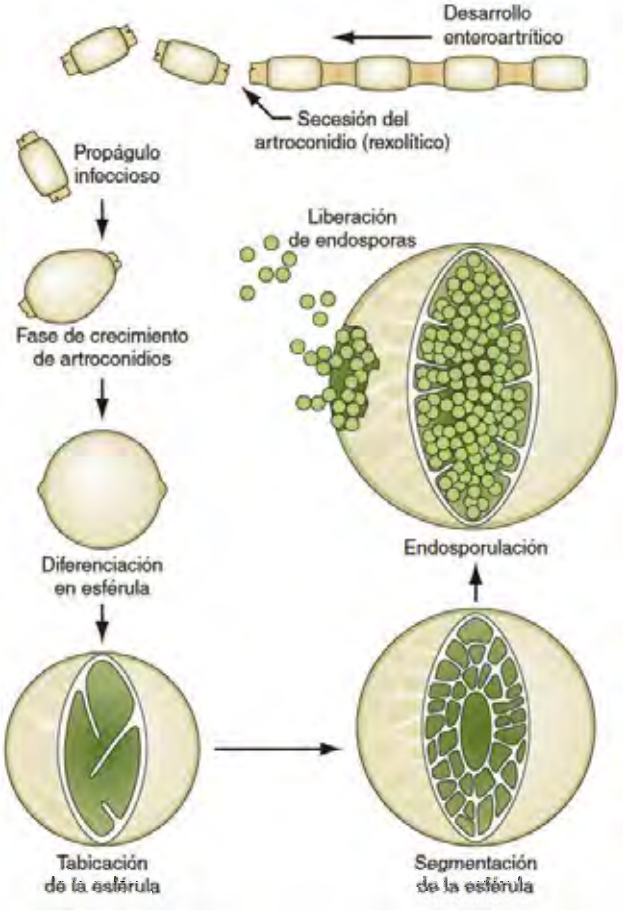


FIGURA 237-1. Ciclo vital de *Coccidioides*. *(Tomado de Kirkland TN, Fierer J: Emerg Infect Dis 2:192, 1996.)*

Las observaciones clínicas y los datos de estudios en animales refuerzan de manera clara la importancia decisiva de una respuesta inmunitaria de tipo celular contundente en el control de la coccidioidomicosis por parte del hospedador. En los individuos que han mostrado resolución de la infección pulmonar se identifican de manera típica granulomas necrosantes que contienen esférulas. En la enfermedad diseminada, por lo regular surgen granulomas con formas deficientes, o incluso no surgen, y a menudo se presenta una respuesta de leucocitos polimorfonucleares. En pacientes asintomáticos o en aquellos en quienes ha mostrado resolución la infección pulmonar inicial, se corrobora de manera sistemática la hipersensibilidad tardía a los antígenos de *Coccidioides*.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO

De los sujetos infectados, 60% está por completo asintomático y 40% muestra síntomas provenientes sobre todo de la infección pulmonar, como fiebre, tos y dolor pleurítico en el tórax. El peligro de que surja un cuadro sintomático se agrava con la edad. Muy a menudo se hace el diagnóstico erróneo de neumonía bacteriana de origen extrahospitalario y no de coccidioidomicosis.

La coccidioidomicosis pulmonar primaria genera varias manifestaciones cutáneas. En algunos casos se ha observado eritema tóxico que consiste en maculopápulas. A veces se identifica eritema nudoso **(fig. 25e-40)** (casi siempre en las extremidades inferiores) o eritema multiforme **(fig. 25e-25)** (por lo general con distribución en collar); estas manifestaciones se observan sobre todo en mujeres. También a veces se desarrollan artralgias y artritis. Se puede pensar en coccidioidomicosis pulmonar primaria cuando hay antecedentes de sudoración nocturna o fatiga profunda, eosinofilia en sangre periférica o linfadenopatía hiliar o mediastínica detectada en las radiografías de tórax. El dolor pleurítico es frecuente, pero no lo es tanto el derrame pleural, y sólo se presenta en menos de 10% de los casos. Los derrames de ese tipo siempre se acompañan de infiltrado pulmonar del mismo lado. El contenido celular de los derrames es de mononucleares; en el cultivo de líquido de derrame rara vez se identifica *Coccidioides*.

En la mayoría de los pacientes, la coccidioidomicosis pulmonar primaria casi siempre se resuelve sin secuelas en semanas. Sin embargo, existe la posibilidad de varias complicaciones neumónicas. Los nódulos pulmonares son residuos de neumonía primaria. Los nódulos casi siempre son únicos, a menudo se localizan en los lóbulos superiores y miden ≤4 cm de diámetro; por lo general se descubren en una radiografía sistemática en un paciente asintomático. Se calcifican con muy poca frecuencia. Los nódulos pulmonares coccidioides pueden ser difíciles de distinguir de las neoplasias malignas pulmonares en las radiografías. Al igual que las neoplasias malignas, los nódulos coccidioides a menudo se intensifican en la tomografía por emisión de positrones. Sin embargo, la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) habitual con frecuencia demuestra múltiples nódulos en la coccidioidomicosis. A menudo es necesaria la biopsia para distinguir entre estas dos enfermedades.

Las cavitaciones en pulmones se presentan cuando un nódulo deja escapar su contenido al bronquio y así queda un cascarón de pared delgada. Las cavidades en cuestión pueden generar tos persistente, hemoptisis y dolor pleurítico. En ocasiones excepcionales, la cavidad se rompe y vacía su contenido en el espacio pleural, lo que ocasiona pioneumotórax. En tales situaciones, el cuadro inicial incluye disnea aguda y en la radiografía de tórax se identifica colapso pulmonar con un nivel hidroaéreo en pleura. La coccidioidomicosis pulmonar crónica o persistente se manifiesta por síntomas prolongados de fiebre, tos y pérdida de peso, y en las radiografías hay datos de cicatrices, fibrosis y cavitaciones pulmonares. El cuadro anterior se desarrolla más a menudo en pacientes que ya han tenido neumopatía crónica por otras causas.

En algunos casos, la neumonía primaria se presenta como un cuadro pulmonar reticulonodular difuso (detectado en la radiografía simple de tórax), acompañado de disnea y fiebre. La neumonía difusa primaria por *Coccidioides* puede surgir en casos de intensa exposición ambiental o de supresión profunda de la inmunidad de tipo celular (p. ej., pacientes con sida), en que no hay freno para la proliferación de los hongos, que a menudo es el signo de la fungemia.

La diseminación clínica fuera de la cavidad torácica se desarrolla en menos de 1% de los sujetos infectados. Hay mayor probabilidad de que el trastorno se disemine en los varones, sobre todo en los que descienden de estadounidenses de raza negra o de filipinos y en personas con disminución de la inmunidad de tipo celular, como los pacientes con infección por VIH y <250 linfocitos T CD4+/µL en sangre periférica; en quienes están sometidos por tiempo prolongado a tratamiento con glucocorticoides; en los que han recibido alotrasplantes de órganos sólidos y en los que se han

tratado con antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α, *tumor necrosis factor-alpha*). Las mujeres que se infectan durante el segundo o el tercer trimestre de la gestación también están en peligro de tener la enfermedad diseminada. Entre los sitios frecuentes de diseminación están la piel, huesos, articulaciones, tejidos blandos y meninges. La diseminación puede ocurrir después de la infección pulmonar sintomática o asintomática y afectar sólo un sitio o varios focos anatómicos. Cuando tiene lugar esta situación, la diseminación clínica suele manifestarse en los primeros meses que siguen a la infección pulmonar primaria.

La meningitis sin tratamiento siempre es letal. El cuadro inicial incluye cefalea persistente, que a veces se acompaña de letargo y confusión. La rigidez de la nuca, si se presenta, no es intensa. En el estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) se identifica pleocitosis a base de linfocitos con hipoglucorraquia profunda, y mayores concentraciones de proteínas. A veces se corrobora la eosinofilia en el LCR. Con tratamiento apropiado o sin él, la persona termina por mostrar hidrocefalia, cuya manifestación clínica es el deterioro pronunciado del estado psíquico, a menudo con perturbaciones locomotoras.

DIAGNÓSTICO

Como se mencionó, a menudo la coccidioidomicosis se diagnostica de manera errónea como neumonía bacteriana de origen extrahospitalario. Datos que sugieren el diagnóstico de coccidioidomicosis incluyen eosinofilia en sangre periférica, adenopatía hiliar o mediastínica en los estudios radiográficos, fatiga intensa y fracaso con la antibioticoterapia.

Los estudios serológicos son muy importantes para confirmar el diagnóstico de la enfermedad. Se cuenta con varias técnicas que incluyen la tradicional de precipitina en tubo (TP, *tube-precipitin*) y la de fijación de complemento (CF, *complement fixation*), inmunodifusión (IDTP e IDCF) y enzimoinmunoanálisis (EIA, *enzyme immunoassay*) para detectar anticuerpos de tipo IgM e IgG. El anticuerpo detectado por precipitina en tubo aparece en el suero poco después de la infección y persiste semanas. Las mediciones de la precipitina no ayudan a valorar la evolución de la enfermedad, y el anticuerpo en cuestión no se detecta en LCR. Las concentraciones de anticuerpo medidos por fijación de complemento por lo regular aumentan después de que lo hacen los anticuerpos medidos por TP, y los anticuerpos identificados por CF en general persisten más. El incremento de los valores de estos últimos anticuerpos se acompaña de evolución clínica y la presencia de anticuerpos de LCR detectados por CF indica meningitis coccidioidea. Los anticuerpos desaparecen con el tiempo en personas cuya enfermedad clínica se resuelve.

La técnica de EIA coccidioidea, por ser distribuida de manera comercial, a menudo se utiliza como medio de detección inicial en los estudios serológicos en busca de *Coccidioides*. Suscita preocupación que a menudo se observan resultados positivos falsos con EIA, de IgM. Además, a pesar de que la sensibilidad y la especificidad de EIA de IgG parecen ser altas, si se las compara con las de CF e IDCF, la densidad óptica obtenida en EIA no guarda relación con el valor serológico de cualquiera de las dos pruebas mencionadas.

Coccidioides prolifera en un lapso de tres a siete días a 37°C en diversos medios artificiales, como el agar con sangre. Por tal razón, siempre es conveniente obtener muestras de esputo y otros líquidos de vías respiratorias y tejidos para cultivo en casos sospechados de la enfermedad. Es importante que el médico alerte al personal de laboratorio sobre la posibilidad de que exista la entidad en cuestión porque *Coccidioides* puede constituir un peligro considerable para dicho grupo si es inhalado de manera inadvertida. *Coccidioides* también se identifica de manera directa. Rara vez es útil tratar con hidróxido de potasio las muestras para corroborar el diagnóstico, pero el estudio del esputo u otros líquidos de las vías respiratorias con la tinción de Papanicolaou o metenamina argéntica de Gomori indica la presencia de esférulas en una proporción importante de individuos con coccidioidomicosis pulmonar. En el caso de tejidos fijados (p. ej., los obtenidos de muestras para biopsia) es posible identificar las esférulas y la inflamación que las rodea con hematoxilina-eosina o tinción de metenamina argéntica de Gomori.

Se cuenta ya con un método comercial para valorar la antigenuria por coccidioides y la antigenemia, y al parecer es particularmente útil en sujetos con depresión inmunitaria y enfermedad grave o diseminada. Pueden surgir resultados positivos falsos en casos de histoplasmosis o blastomicosis. Algunos laboratorios ofrecen detección genómica por reacción en cadena de la polimerasa.

TRATAMIENTO COCCIDIOIDOMICOSIS

Se cuenta con dos clases principales de antimicóticos que son útiles para el tratamiento de la coccidioidomicosis **(cuadro 237-1)**. La anfotericina B en todas sus presentaciones, que alguna vez fue administrada de manera habitual, se reserva ahora para los casos más graves de la enfermedad diseminada y para la administración intratecal o intraventricular en sujetos con meningitis coccidioidea en quienes han sido ineficaces los triazoles. La presentación original de la anfotericina B, dispersa en desoxicolato, suele administrarse IV en dosis de 0.7 a 1.0 mg/kg cada día o tres veces por semana. Las nuevas presentaciones en lípidos, como el complejo lipídico de anfotericina B (ABLC, *amphotericin B lipid complex*), la dispersión coloidal de anfotericina B (ABCD, *amphotericin B colloidal dispersion*) y el complejo liposomal de anfotericina B (L-AmB, *amphotericin B liposomal clomplex*), se acompañan de menores efectos tóxicos renales. Las dispersiones en lípidos se administran IV en dosis de 5 mg/kg al día o tres veces por semana.

CUADRO 237-1 Cuadros iniciales de la coccidioidomicosis, frecuencia y tratamiento inicial recomendado en el hospedador inmunocompetente

Cuadro inicial	Frecuencia, %	Tratamiento recomendado
Persona asintomática	60	Ninguno
Neumonía primaria (focal)	40	En muchos casos, ninguno[a]
Neumonía difusa	<1	Anfotericina B, seguida de triazoles orales por un periodo prolongado
Secuelas pulmonares	5	
Nódulo	—	Ninguna
Cavidad	—	En muchos casos, ninguno[b]
Neumonía crónica	—	Administración prolongada de triazoles
Enfermedad diseminada	≤1	
Piel, huesos, articulaciones, tejidos blandos	—	Administración prolongada de triazoles[c]
Meningitis	—	Administración permanente de triazoles[d]

[a] El tratamiento está indicado en hospedadores con disminución de la inmunidad de tipo celular y también en los que muestran síntomas y signos duraderos de intensidad cada vez mayor, como sudores nocturnos por >3 semanas, pérdida de peso >10%, un valor de fijación del complemento >1:16 y afectación pulmonar extensa identificada en las radiografías de tórax. [b] Tratamiento (por lo regular los triazoles orales fluconazol e itraconazol); se recomienda en caso de síntomas persistentes. [c] En casos graves, algunos médicos recurren a la anfotericina B como primer fármaco. [d] Se recomienda la administración intraventricular o intratecal de anfotericina B en caso de ineficacia de los triazoles. Puede surgir hidrocefalia y obligar al uso de una derivación de LCR.

Nota: Véase el texto para la dosis y la duración.

En la actualidad, los antimicóticos triazólicos constituyen los principales fármacos administrados para el tratamiento de muchos casos de coccidioidomicosis. Los estudios clínicos han demostrado la utilidad del fluconazol y el itraconazol. Los datos indican que este último puede ser más eficaz contra la osteopatía y artropatía. Se ha demostrado que el fluconazol penetra en el LCR, por lo que es el compuesto azólico más indicado para tratar la meningitis coccidioidea. En el caso de ambos fármacos, habrá que utilizar una dosis oral mínima de adulto, de 400 mg/día. La dosis máxima del itraconazol es de 200 mg tres veces al día, pero se pueden administrar dosis mayores de fluconazol. En la actualidad se distribuyen dos nuevos productos de esta categoría que son el posaconazol y el voriconazol. Los datos sugieren que ambos fármacos pueden ser útiles contra las infecciones, incluida la meningitis, en las que fue ineficaz el fluconazol con anterioridad. La administración de triazoles en dosis altas puede ser teratógena, por lo que cabe pensar en la anfotericina B para tratar la coccidioidomicosis en embarazadas durante ese periodo.

La mayoría de los enfermos con la forma focal primaria de la coccidioidomicosis pulmonar no necesita tratamiento. Los pacientes en los que se debe considerar la administración de antimicóticos son los que muestran inmunodeficiencia de tipo celular primaria y los que tienen síntomas y signos prolongados de enfermedad extensa. Criterios específicos incluyen síntomas que persistan dos meses o más, sudores nocturnos por más de tres semanas, pérdida de más de 10% del peso, valores de anticuerpos séricos en CF >1:16 y afectación pulmonar extensa que se advierte en la radiografía de tórax.

La coccidioidomicosis pulmonar difusa constituye una situación especial; la mayoría de las personas que la padece tiene hipoxemia profunda y está en muy grave estado, razón por la cual muchos médicos se inclinan por comenzar el tratamiento con anfotericina B y cambiar a un triazol oral una vez que mejora la persona.

Los nódulos que se desarrollan después de la coccidioidomicosis pulmonar primaria no necesitan tratamiento. Como ya se mencionó, no es fácil distinguir entre los nódulos y neoplasias malignas pulmonares por medio de estudios radiográficos. Para diferenciar una entidad de la otra se necesita a veces la vigilancia clínica minuciosa y el estudio de biopsia. Muchas cavitaciones pulmonares no necesitan tratamiento. Hay que pensar en la administración de antimicóticos en personas con tos persistente, dolor pleurítico y hemoptisis. En ocasiones las cavitaciones pulmonares por *Coccidioides* se infectan de forma secundaria y esta situación se manifiesta por un nivel hidroaéreo dentro de tales cavidades. Por lo regular, la flora bacteriana o especies de *Aspergillus* son las que colonizan, y hay que pensar en fármacos que son específicos contra tales microorganismos. Rara vez se necesita la cirugía, excepto en casos de hemoptisis o pioneumotórax persistente. En la coccidioidomicosis pulmonar crónica suele necesitarse la administración prolongada de antimicóticos (un año, como mínimo) con vigilancia de los síntomas, cambios radiográficos, cultivos de esputo y medición de valores serológicos.

Muchos casos de coccidioidomicosis diseminada necesitan antimicóticos por largo tiempo. La duración del tratamiento depende de la resolución de los síntomas y los signos de la lesión, junto con una disminución notable del título de anticuerpos séricos medidos por CF. Este tratamiento se continúa de manera sistemática durante varios años. Si se interrumpe, la enfermedad reaparece en 15 a 30% de los casos.

La meningitis coccidioidea plantea problemas especiales. Si bien muchos sujetos con esta forma del trastorno mejoran con los triazoles orales, 80% recae cuando se interrumpe el tratamiento. Por tal razón, se recomienda la administración de por vida. En caso de ineficacia de dichos fármacos, puede administrarse anfotericina B intratecal o intraventricular. La instilación exige contar con vasta experiencia y sólo un experto profesional debe encargarse de tal técnica. En los casos de meningitis complicada por hidrocefalia se necesita alguna derivación del LCR además del tratamiento antimicótico adecuado. Es prudente contar con el auxilio de un experto en los casos de meningitis coccidioidea.

PROFILAXIA

No hay métodos probados para disminuir el peligro de contagio de coccidioidomicosis en residentes de una región endémica pero es prudente que se evite el contacto directo con tierra no cultivada o con polvo visible que contenga dicha tierra. En el caso de personas con supresión de la inmunidad de tipo celular, el riesgo de presentar coccidioidomicosis sintomática es mayor que en la población general. En individuos que pronto se someterán a trasplante alógeno de un órgano sólido, es apropiado el uso de antimicóticos si hay manifestaciones de coccidioidomicosis activa o reciente. Durante el trasplante se han producido algunos casos de la enfermedad anterior transmitida por el donante. De ser posible hay que detectar coccidioidomicosis en personas donantes que vienen de una región endémica, antes del trasplante. Son escasos los datos sobre el uso de antimicóticos en la profilaxia en otras situaciones. No se recomienda administrar un antimicótico para evitar la coccidioidomicosis sintomática en personas infectadas por VIH-1 que viven en una región endémica. La mayoría de los expertos administraría tratamiento antimicótico con triazol a los individuos con antecedente de coccidioidomicosis activa o resultado serológico positivo para coccidioides en los que se inicia tratamiento con antagonistas del TNF-α.

238 Blastomicosis

Donna C. Sullivan, Rathel L. Nolan, III

La blastomicosis es una infección piogranulomatosa sistémica que afecta principalmente a los pulmones y que se origina por la inhalación de los conidios de *Blastomyces dermatitidis*. La blastomicosis pulmonar varía desde una infección asintomática hasta una neumonía aguda o crónica. Es frecuente la diseminación hematógena a piel, huesos y aparato genitourinario; sin embargo, la enfermedad puede afectar prácticamente todos los órganos.

ETIOLOGÍA

B. dermatitidis es el estado asexual de *Ajellomyces dermatitidis*. Se han identificado dos serotipos con base en la presencia o ausencia del antígeno A. Por medio de los polimorfismos de la restricción de la longitud del fragmento en la reacción de cadena de polimerasa de rDNA y marcadores microsatelitales, se han podido diferenciar algunos grupos genotípicos. *B. dermatitidis* manifiesta dimorfismo térmico, de manera que crece como la fase micelial a temperatura ambiental y como la fase levaduriforme a 37°C. El aislamiento primario depende en su mayor parte de la fase micelial incubada a 30°C. Para la identificación definitiva suele requerirse la conversión a la fase levaduriforme a 37°C o, lo que es más frecuente, el empleo de técnicas de amplificación de ácido nucleico que detectan el desarrollo en la fase micelial. En el estudio microscópico, las células levaduriformes por lo general tienen un diámetro de 8 a 15 µm, muestran paredes celulares refráctiles gruesas, son multinucleadas, y presentan una sola yema grande y de base amplia **(fig. 238-1)**.

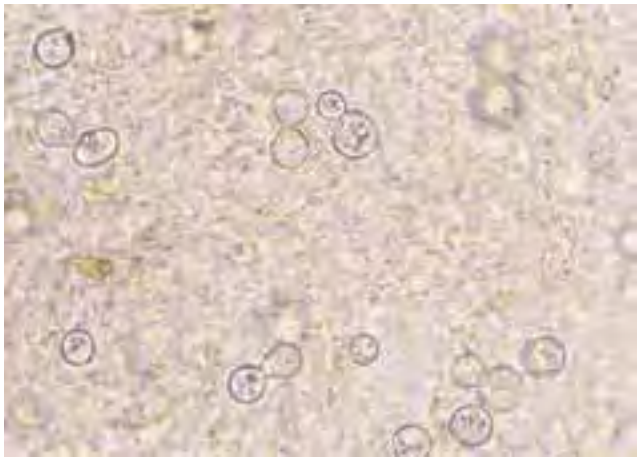


FIGURA 238-1. Levaduras en gemación de base amplia de *Blastomyces dermatitidis* en material de aspiración de un absceso de la pared torácica. Se destaca la presencia de núcleos múltiples, el engrosamiento de la pared del microorganismo y la forma en gemación de base ancha.

EPIDEMIOLOGÍA

La mayor parte de los casos de blastomicosis se ha comunicado en Norteamérica. Entre las zonas endémicas se encuentran los estados del sureste y surcentrales que bordean las orillas de los ríos Mississippi y Ohio, los estados centrooccidentales y las provincias de Canadá que rodean los Great Lakes. En las riberas del río San Lorenzo, en Nueva York y Canadá, se ha detectado una pequeña área endémica. De forma típica, la blastomicosis aguda se identifica sólo en América del Norte, y el cuadro clínico de la blastomicosis en áreas no endémicas asume la forma de trastorno crónico.

Fuera de América del Norte la blastomicosis aparece de manera esporádica en Nigeria, Zimbabwe, Túnez, Arabia Saudita, Israel, Líbano e India. La enfermedad ha sido notificada más a menudo en África.

Los estudios iniciales indicaron que estaban expuestos al máximo riesgo los varones de edad intermedia de la vida con ocupaciones al aire libre. Sin embargo, la notificación de brotes no sugiere predilección con arreglo a género, edad, raza, ocupación o estación. No hay certeza de algún nicho específico en la Naturaleza en que persista el microorganismo; *B. dermatitidis* probablemente prolifera en la forma de microfocos en tierra cálida y húmeda de zonas boscosas en que abundan restos orgánicos. Al parecer el factor frecuente vinculado con la infección es la inhalación de conidios después de la exposición a la tierra, durante trabajos o recreo. Antes de los brotes de la enfermedad en humanos puede surgir la enfermedad en perros expuestos simultáneamente. La transmisión zoonótica es rara, pero se ha señalado en casos de mordeduras de perros y de kinkajús, arañazos de gatos y necropsias de animales.

PATOGENIA

Los macrófagos alveolares y los polimorfonucleares son de máxima importancia para la fagocitosis y la destrucción de conidios inhalados de *B. dermatitidis*. La interacción de tales mediadores de la respuesta inmunitaria innata con factores del hospedador locales como las sustancias tensoactivas pulmonares interviene de forma decisiva para inhibir la conversión hasta llegar a la levadura patógena; dicha inhibición impide que aparezca y se establezca la enfermedad sintomática y podría explicar la elevada frecuencia de infecciones asintomáticas en los brotes. Una vez que se ha producido la conversión a la forma de levadura de pared gruesa son mucho

más difíciles la fagocitosis y la destrucción y hay posibilidad mucho mayor de que aparezca y se desarrolle enfermedad clínicamente manifiesta.

Por último, la respuesta de linfocitos T (específicamente de T_H1) constituye el factor primario para limitar y frenar la infección y la diseminación. Aún más, la conversión hasta la fase de levadura origina la expresión de proteínas con especificidad de fase de levadura como la adhesina BAD-1, glucoproteína de 120 kDa y la proteína 1 con especificidad de fase de levadura de *Blastomyces* (BYS1). BDA-1 ha sido definida con bastante precisión como factor de virulencia y constituye el epitopo principal para la inmunidad de tipo humoral y la celular. No se conoce en detalle la participación de BYS1 identificado supuestamente como un péptido señalizador.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Blastomicosis

La blastomicosis muy a menudo se manifiesta inicialmente en la forma de neumonía aguda o crónica insensible a la utilización de antibacterianos. La enfermedad, sea aguda o crónica, puede remedar otros cuadros patológicos. Por ejemplo, la blastomicosis pulmonar aguda puede manifestarse por signos y síntomas indistinguibles de los de la neumonía bacteriana o la gripe (influenza), y lo más frecuente es que la blastomicosis pulmonar crónica semeje al cáncer o a la tuberculosis. Las lesiones cutáneas suelen diagnosticarse erróneamente como carcinomas basocelular o espinocelular, piodermia gangrenosa o queratoacantoma. Las lesiones de la laringe a menudo se confunden con carcinoma epidermoide. Por todo lo comentado, el clínico debe tener una fuerte sospecha y asegurar que las secreciones o los materiales de biopsia de personas que viven en regiones en que es endémica la blastomicosis o que las han visitado recientemente, sean sometidos a valoración histológica cuidadosa. Tal medida es especialmente importante para la atención de personas con neumonía que no mejora con la administración de antibacterianos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La infección pulmonar aguda suele diagnosticarse en relación con brotes epidémicos localizados únicos identificables. Los síntomas típicos incluyen la aparición brusca de fiebre, escalofríos, dolor torácico pleurítico, artralgias y mialgias. La tos al principio es seca pero a menudo se vuelve purulenta conforme avanza la enfermedad. Las radiografías torácicas por lo general revelan infiltrados alveolares con consolidación. Los derrames pleurales y la adenopatía hiliar son raros. La mayoría de los pacientes a quienes se les diagnostica blastomicosis pulmonar tiene neumonía indolente crónica con signos y síntomas de fiebre, adelgazamiento, tos productiva y hemoptisis. Los datos radiológicos más comunes son infiltrados alveolares con o sin formación de cavidades, lesiones en masa que semejan al carcinoma broncógeno e infiltrados fibronodulares. La diseminación hematógena de la piel, los huesos y el aparato genitourinario se observa más a menudo en casos de neumopatías crónicas. No se considera a la blastomicosis como infección por oportunistas, pero se ha detectado que la inmunodepresión constituye un factor de riesgo y afectación más grave de los pulmones, en situaciones que incluyen insuficiencia respiratoria (síndrome de dificultad respiratoria aguda), en casos de enfermedad miliar o de infiltrados pulmonares difusos. En las etapas tardías del sida se han corroborado cifras de mortalidad ≥50%. Casi todas las personas en tal situación fallecen en los primeros días de tratamiento. A menudo las personas que reciben órganos sólidos en trasplante, y que tienen infecciones micóticas endémicas, como histoplasmosis y blastomicosis presentan neumopatía más grave y también diseminación. La blastomicosis se ha vinculado con una cifra de mortalidad de 36% en tales pacientes.

En África, en forma típica, los casos con afectación pulmonar comprenden ataque de huesos (frecuentemente las vértebras) con abscesos subcutáneos de la pared del tórax o de las piernas. Todas las manifestaciones observadas en pacientes africanos se sitúan dentro del espectro de la blastomicosis observada en América del Norte. La prevalencia cada vez mayor de la osteopatía crónica y diseminada en tales pacientes pudiera reflejar un retraso en el diagnóstico en regiones en que la afectación espinal suele ser tratada sobre bases empíricas, como tuberculosis.

Las enfermedades de la piel son la manifestación extrapulmonar más común de la blastomicosis. Se presentan dos tipos de lesiones cutáneas: verrugosas (más comunes) y ulcerosas. La osteomielitis se relaciona incluso con una cuarta parte de las infecciones por *B. dermatitidis*. Las vértebras, la pelvis, el sacro, el cráneo, las costillas o los huesos largos son los afectados con más frecuencia. Los pacientes con osteomielitis por *B. dermatitidis* a menudo presentan abscesos de tejidos blandos contiguos o fístulas crónicas. En los varones, la blastomicosis afecta la próstata y el epidídimo. La enfermedad del sistema nervioso central (SNC) ocurre en <5% de los pacientes con respuesta inmunitaria normal que tienen blastomicosis. En una revisión multicéntrica reciente se identificó a 22 pacientes de enfermedad de SNC, entre los cuales 12 (54%) cumplieron, como mínimo, con un criterio de inmunodepresión; casi todos los casos de blastomicosis del SNC se acompañan de infección en otros sitios, y 22.7% de los casos registrados tuvieron únicamente afectación de SNC. Esta última situación que inicialmente se manifiesta por un absceso cerebral ha sido notificada en casi 40%, de casos en sujetos con sida. Entre las formas menos frecuentes de enfermedad del SNC están abscesos craneales o epidurales espinales y meningitis.

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico definitivo de la blastomicosis se necesita el cultivo y proliferación del microorganismo en esputo, líquido de lavado bronquial, pus o material de biopsia. Es importante inocular las muestras en un medio para hongos como el de dextrosa-agar de Sabouraud con cloranfenicol o sin él. *B. dermatitidis* se observa en cuestión de 5 a 10 días, pero a veces necesita que la incubación dure incluso 30 días si en la muestra están presentes sólo unos cuantos microorganismos. El diagnóstico presuncional se puede basar en la demostración de las características levaduras en gemación de base amplia, por el estudio microscópico de preparaciones húmedas, esputo en neumonía o de raspaduras de lesiones cutáneas. Tiene escasa utilidad para el diagnóstico el estudio serológico en busca de anticuerpos contra *B. dermatitidis* por medio de fijación de complemento, la inmunodifusión o el enzimoinmunoanálisis por la sensibilidad y la especificidad escasas de dichas técnicas, y también por la reactividad cruzada con otros antígenos micóticos.

En el comercio se dispone de material para estudios de antígenos de *Blastomyces* que detecta el antígeno en orina y suero, y es razonablemente sensible y específico (MiraVista Diagnostics, Indianapolis, IN). La detección de antígeno al parecer es más sensible en la orina que en el suero; dicho método con antígeno puede ser útil para la vigilancia seriada durante el tratamiento o para la detección temprana de recidivas. Se usan comúnmente las sondas de DNA quimioluminiscentes (AccuProbe, GenProbe Inc., San Diego, CA) para confirmar la identificación de *B. dermatitidis* una vez que en el cultivo se detectó la proliferación. Se cuenta con PCR basado en secuencias repetitivas (DiversiLab System; bioMérieux Durham, NC). En la actualidad se usan técnicas de identificación molecular sólo para complementar los métodos diagnósticos tradicionales.

TRATAMIENTO BLASTOMICOSIS

La *Infectious Diseases Society of America* ha publicado directrices para el tratamiento de la blastomicosis. La selección de un esquema terapéutico apropiado debe basarse en la variante clínica y la gravedad de la enfermedad, el estado inmunitario del paciente y la toxicidad del antimicótico **(cuadro 238-1)**. Si bien se han documentado curaciones espontáneas de la infección pulmonar aguda, no existen criterios mediante los cuales distinguir a los pacientes cuya enfermedad avanzará o se diseminará. Por consiguiente, se tratará a casi todos los enfermos con blastomicosis.

El itraconazol es el agente de elección para los pacientes inmunocompetentes con enfermedad pulmonar leve a moderada o extrapulmonar que no afecta al SNC. Se continúa el tratamiento durante seis a 12 meses. La anfotericina B es el tratamiento inicial preferido en los enfermos con inmunodeficiencia grave que tienen una enfermedad potencialmente fatal o del SNC, o cuya enfermedad avanza durante el tratamiento con itraconazol. Aunque no se ha estudiado de manera rigurosa, las formulaciones lipídicas de la anfotericina B representan una alternativa para los pacientes que no pueden tolerar el desoxicolato de anfotericina B. En la mayoría de los individuos sin afectación del SNC cuyo estado clínico mejora después de un esquema inicial a base de anfotericina B (por lo general de dos semanas de duración) se puede cambiar a itraconazol para completar seis a 12 meses de tratamiento. El fluconazol, gracias a su excelente penetración al SNC, es de utilidad en el tratamiento de los sujetos con absceso cerebral o meningitis después de un esquema inicial de anfotericina B.

El voriconazol se ha usado con éxito en el tratamiento de la blastomicosis resistente o en pacientes inmunodeprimidos y, por su adecuada penetración en líquido cefalorraquídeo, de la enfermedad del SNC.

CUADRO 238-1 Tratamiento de las blastomicosis[a]

Enfermedad	Tratamiento primario	Tratamiento alternativo
Paciente con buena respuesta inmunitaria/enfermedad potencialmente letal		
Pulmonar	AmB lipídica, 3-5 mg/kg c/24 h, *o* AmB desoxicolato, 0.7-1.0 mg/kg c/24 h (dosis total: 1.5-2.5 g)	Itraconazol, 200-400 mg/día (una vez que se ha estabilizado el estado del paciente)
Diseminada		
En SNC	AmB lipídica, 3-5 mg/kg c/24 h, *o* AmB desoxicolato, 0.7-1.0 mg/kg c/24 h (dosis total: al menos 2 g)	Fluconazol, 800 mg/día (si el paciente no tolera un esquema completo de AmB)
No SNC	AmB lipídica, 3-5 mg/kg c/24 h, *o* AmB desoxicolato, 0.7-1.0 mg/kg c/24 h (dosis total: 1.5-2.5 g)	Itraconazol, 200-400 mg/día (una vez que el estado del paciente se ha estabilizado)
Paciente con buena respuesta inmunitaria/enfermedad que no es potencialmente letal		
Pulmonar o diseminada (no SNC)	Itraconazol, 200-400 mg/día, *o* AmB lipídica, 3-5 mg/kg c/24 h, *o* AmB desoxicolato, 0.5-0.7 mg/kg c/24 h (en pacientes intolerantes a itraconazol o con progresión de la enfermedad a pesar del tratamiento)	Fluconazol, 400-800 mg/día *o* Ketoconazol, 400-800 mg/día
Paciente inmunocompetente[b]		
Todas las infecciones	AmB lipídica, 3-5 mg/kg c/24 h, *o* AmB desoxicolato, 0.7-1.0 mg/kg c/24 h (dosis total: 1.5-2.5 g)	Itraconazol, 200-400 mg/día (sin afectación del SNC, una vez que hay mejoría clínica)

[a] El tratamiento por lo común se hace durante seis a 12 meses. En caso de enfermedad de huesos y articulaciones por lo regular se necesita un ciclo de 12 meses. [b] El tratamiento supresor con itraconazol puede considerarse en pacientes con persistencia del estado inmunodeficiente. El fluconazol (800 mg/día) es útil en sujetos que tienen enfermedad del SNC o que no toleran el itraconazol.

Abreviaturas: AmB, anfotericina B; SNC, sistema nervioso central.

El posaconazol se ha utilizado también en neumopatías resistentes al tratamiento. Las equinocandinas tienen una actividad variable contra *B. dermatitidis* y no son útiles en el tratamiento de la blastomicosis.

PRONÓSTICO

Las tasas de respuesta clínica y micológica son de 90 a 95% en pacientes inmunocompetentes con enfermedad pulmonar y extrapulmonar leve a moderada sin afectación del SNC que cumplen con el tratamiento a base de itraconazol. En la enfermedad osteoarticular por lo general se requieren 12 meses de tratamiento. Por lo general, <5% de las infecciones que presentan recaída después de un esquema inicial de itraconazol presentarán buena respuesta a un segundo esquema de tratamiento

Agradecimiento

Los autores agradecen al Dr. Stanley W. Chapman Profesor Emérito, Universidad de Mississippi, su ayuda y apoyo ininterrumpidos y sus contribuciones en este capítulo en la edición anterior.

239 Criptococosis

Arturo Casadevall

DEFINICIÓN Y ETIOLOGÍA

El agente etiológico de la criptococosis recibe el nombre de *Cryptococcus*, un género de hongos semejantes a levaduras. Las dos especies, *C. neoformans* y *C. gattii*, pueden causar criptococosis en seres humanos. Las dos variedades de *C. neoformans* —*grubii* y *neoformans*— se relacionan con los serotipos A y D, respectivamente. *C. gatti* no se clasifica en variedades, pero también tiene diversidad antigénica, se reconocen los serotipos B y C. La mayoría de los laboratorios de microbiología clínica no distingue en forma sistemática entre *C. neoformans* y *C. gatti* ni entre las variedades, sino que identifican e informan todos los microorganismos aislados tan sólo como *C. neoformans*.

EPIDEMIOLOGÍA

La criptococosis se describió por primera vez en el decenio de 1890, pero fue una enfermedad poco común hasta mediados del siglo xx, cuando los avances en el diagnóstico y el aumento en el número de individuos con inmunodepresión incrementaron en forma notable su prevalencia. Es frecuente en sujetos inmunocompetentes identificar signos serológicos de *infección* por criptococo, pero es relativamente rara la criptococosis o *enfermedad* por dichos microorganismos, en caso de que la inmunidad sea suficiente. Las personas con riesgo alto de presentar enfermedad por *C. neoformans* incluyen aquellas con cánceres de la sangre, las que han recibido órganos sólidos en trasplante y que necesitan tratamiento inmunodepresor constante; las personas cuyos cuadros médicos obligan a glucocorticoterapia y pacientes con infección avanzada por VIH y recuentos de linfocitos T CD4+ <200 células/μL. A diferencia de ello, la enfermedad por *C. gattii* no se vincula con déficits inmunitarios específicos y a menudo aparece en personas con suficiencia inmunitaria.

La infección por criptococos se adquiere en el entorno. *C. neoformans* y *C. gattii* habitan en nichos ecológicos diferentes. El primero aparece a menudo en tierras contaminadas con excreta de aves y es fácilmente identificable en tierras húmedas y de zonas sombreadas contaminadas por excrementos de palomas. A diferencia de ello, *C. gattii* no se identifica en heces de aves, sino que habita en diversas especies arbóreas como varios tipos de eucaliptos. En todo el mundo se detectan cepas de *C. neoformans;* sin embargo, las cepas de la variedad *grubii* (serotipo A) son más frecuentes que las de la variedad *neoformans* (serotipo D) entre los microorganismos clínicos y ambientales aislados. Se pensó que la distribución geográfica de *C. gattii* estaba circunscrita en gran medida a regiones tropicales, hasta que en 1999 comenzó en Vancouver un brote de criptococosis causada por una nueva cepa de serotipo B, que se extendió a Estados Unidos y en la actualidad se detectan con frecuencia cada vez mayor infecciones por *C. gattii* en algunos estados de la zona noroccidental del Pacífico.

En fecha reciente se calculó que la "carga" global, es decir, el número de casos de criptococosis, se acercaba a un millón y de ellos se producían >600 000 fallecimientos al año. Por tal razón, los criptococos constituyen patógenos importantes de humanos. Desde el comienzo de la pandemia de VIH en los inicios del decenio de 1980 se han producido en pacientes de sida una mayoría abrumadora de casos de criptococosis **(cap. 226)**. Para entender el impacto de la infección por VIH en la epidemiología de la criptococosis, es esclarecedor advertir que en los comienzos del decenio de 1990 en la ciudad de Nueva York cada año se producían >1 000 casos de meningitis por criptococo, cifra que excedió con mucho la de todos los casos de meningitis bacteriana. Con el advenimiento de los antirretrovirus eficaces ha disminuido netamente en personas tratadas, la incidencia de criptococosis vinculada con sida. De este modo, en la actualidad casi todos los casos de criptococosis aparecen en regiones con escasos recursos en el mundo. La enfermedad sigue siendo dolorosamente frecuente en regiones en que no se cuenta con facilidad con medidas antirretrovirales (como algunas partes de África y Asia); en muchas regiones tienen criptococosis 33% de los pacientes con sida. En pacientes infectadas por virus de inmunodeficiencia humana, los que tienen un menor porcentaje de linfocitos B anamnésicos que expresan IgM pueden estar expuestos a un mayor riesgo de criptococosis.

PATOGENIA

La infección criptococócica se adquiere por inhalación de partículas infecciosas en aerosoles. Se desconoce la naturaleza exacta de estas partículas; las dos formas principales son células de levadura pequeñas, deshidratadas y basidiosporas. Poco se sabe con respecto a la patogenia de la infección inicial. Los estudios serológicos han demostrado que la infección criptococócica se adquiere en la infancia, pero se desconoce si la infección inicial es sintomática. Como la infección criptocócica es frecuente aunque la enfermedad es rara, el consenso es que los mecanismos de defensa pulmonares en personas con función inmunitaria normal son muy efectivos para contener este hongo. No está claro si la infección inicial conduce a un estado de inmunidad o si la mayoría de los individuos sufre a lo largo de su vida infecciones frecuentes y recurrentes que se resuelven sin la aparición de enfermedad clínica. Sin embargo, la evidencia indica que algunas infecciones criptococócicas en seres humanos permanecen en un estado de latencia, en el cual se porta al microorganismo viable durante periodos prolongados, tal vez en la forma de granulomas. De esta manera, después de la inhalación de células, esporas o ambas puede seguir la eliminación del microorganismo o el establecimiento de una etapa de latencia. Se desconocen las consecuencias del estado de portador de criptococos por periodos prolongados en los pulmones, pero los datos obtenidos de estudios en animales indican que la presencia prolongada del microorganismo puede alterar el entorno inmunitario pulmonar y predisponer para la presentación de enfermedades alérgicas de las vías respiratorias.

La criptococosis por lo general se manifiesta clínicamente como meningoencefalitis crónica. No se comprende bien el mecanismo por el cual *C. neoformans* se disemina a sitios extrapulmonares y penetra al sistema nervioso central (SNC). El mecanismo por el cual las células criptocócicas cruzan la barrera hematoencefálica es tema de estudio intenso. La evidencia actual sugiere que puede ocurrir por la migración directa de las células fúngicas a través del endotelio o por el transporte de la célula fúngica dentro de los macrófagos a manera de invasores en un "caballo de Troya". *Cryptococcus* tiene factores de virulencia bien definidos que incluyen la cápsula de polisacáridos, la capacidad de sintetizar melanina y la producción de enzimas (p. ej., fosfolipasa y ureasa) que mejoran la sobrevivencia de las células micóticas en los tejidos. Entre estos factores de virulencia, la cápsula y la producción de melanina son los más estudiados. La cápsula de los criptococos es antifagocítica y los polisacáridos capsulares se han asociado con varios efectos nocivos sobre la función inmunitaria del hospedador. La infección criptococócica desencadena poca o ninguna respuesta inflamatoria. La disfunción inmunitaria que se observa en la criptococosis se ha atribuido a la liberación de grandes cantidades de polisacáridos capsulares hacia los tejidos, donde probablemente interfieren con las respuestas inmunitarias locales **(fig. 239-1)**. En la práctica clínica, el polisacárido capsular es un antígeno que se mide como marcador diagnóstico de infección criptocócica.

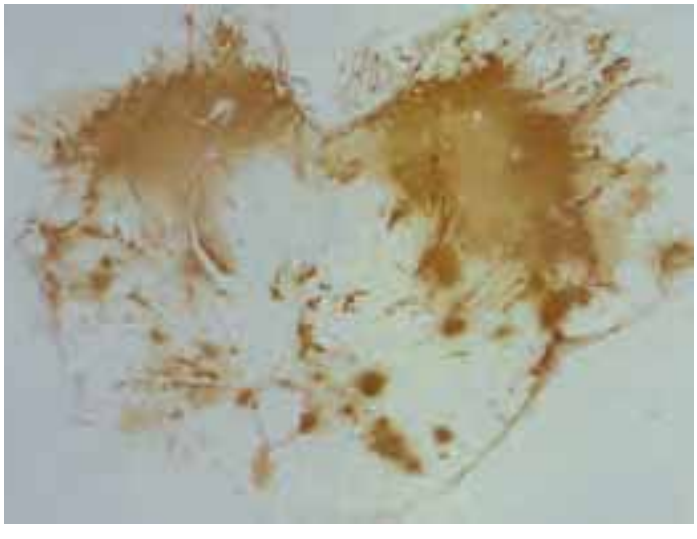


FIGURA 239-1. Antígeno criptocócico en tejido cerebral humano, como se observa en una tinción inmunohistoquímica. Las ***áreas de color café*** muestran depósitos de polisacáridos en el mesencéfalo de un paciente que falleció por meningitis criptococócica. *(Reproducido con autorización de SC Lee et al.: Hum Pathol 27:839,1996.)*

ESTUDIO DEL PACIENTE
Criptococosis

La criptococosis debe incluirse en el diagnóstico diferencial de todo paciente que presenta manifestaciones sugestivas de meningitis crónica. La preocupación por posible criptococosis se incrementa por el antecedente de cefalea y síntomas neurológicos en un paciente con un estado de inmunodepresión subyacente o con algún estado que se asocia con incremento en la incidencia de criptococosis, como infección por VIH o trasplante de órganos sólidos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de criptococosis reflejan el sitio de la infección micótica. El espectro de enfermedades causadas por especies de *Cryptococcus* abarca predominantemente meningoencefalitis y neumonía, pero también se observan infecciones de piel y tejidos blandos. De hecho, la criptococosis afecta cualquier tejido u órgano. La afección del SNC por lo general se manifiesta en forma de síntomas y signos de meningitis crónica como cefalea, fiebre, letargo, déficit sensorial y de la memoria, paresia de pares craneales, deficiencia visual y signos meníngeos. La meningitis criptococócica difiere de la meningitis bacteriana en que los pacientes infectados con *Cryptococcus* manifiestan síntomas de varias semanas de duración. Además, las características clásicas de irritación meníngea, como el meningismo, pueden estar ausentes en la meningitis criptococócica. Los casos de evolución lenta en ocasiones se manifiestan en forma de demencia subaguda. Es posible que la meningitis criptococócica provoque pérdida súbita de la visión.

La criptococosis pulmonar suele manifestarse en forma de tos, aumento en la producción de esputo y dolor torácico. Los pacientes infectados con *C. gattii* pueden presentar tumoraciones pulmonares granulomatosas conocidas como *criptococomas*. En un pequeño número de casos se desarrolla fiebre. Al igual que la enfermedad del SNC, la criptococosis pulmonar puede seguir una evolución lenta y en la mayor parte de los casos probablemente no sea un motivo para búsqueda de atención médica. De hecho, muchos casos se han descubierto en forma incidental durante estudios diagnósticos por una radiografía torácica anormal obtenida para otros fines. La criptococosis pulmonar a menudo se asocia con antecedentes de enfermedades como cánceres, diabetes y tuberculosis.

Las lesiones cutáneas son comunes en pacientes con criptococosis diseminada y pueden ser muy variables, lo que incluye pápulas, placas, púrpura, vesículas, lesiones semejantes a tumores y exantemas. El espectro de la criptococosis en pacientes infectados con VIH es variado y ha cambiado mucho desde el advenimiento del tratamiento antirretroviral, por lo que ya no es pertinente la distinción entre criptococosis relacionada y no relacionada con VIH. En pacientes con sida y en receptores de trasplantes de órganos sólidos, las lesiones cutáneas de la criptococosis a menudo simulan las del molusco contagioso **(fig. 239-2; cap. 220e)**.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de criptococosis requiere la demostración de levaduras en tejidos que suelen ser estériles. La visualización de la cápsula de células micóticas en el líquido cefalorraquídeo (LCR) mezclado con tinta china es una técnica diagnóstica rápida y útil. Las células criptocócicas en tinta china tienen un aspecto característico porque su cápsula excluye las partículas de tinta. Sin embargo, el examen con tinta china puede reportar resultados negativos en pacientes con baja carga micótica. Este examen debe realizarlo una persona capacitada, porque los leucocitos y glóbulos de grasa pueden confundirse en ocasiones con células micóticas. Los cultivos de LCR y sangre positivos para criptococos son diagnósticos de criptococosis. En la meningitis criptococócica, el examen del LCR por lo general muestra evidencia de meningitis crónica con pleocitosis a expensas de mononucleares e incremento de las concentraciones de proteínas. Una prueba particularmente útil es la detección de antígeno criptococócico (CRAg, *cryptococcal antigen*) en LCR y sangre. El análisis se basa en la detección serológica de polisacárido criptococócico y es sensible y específico. La positividad de la prueba de CRAg constituye un dato presuncional de gran peso de criptococosis; sin embargo, dado que el resultado suele ser negativo en la criptococosis pulmonar, el estudio es menos útil en el diagnóstico de neuropatía, y su utilidad es limitada para vigilar la respuesta al tratamiento.

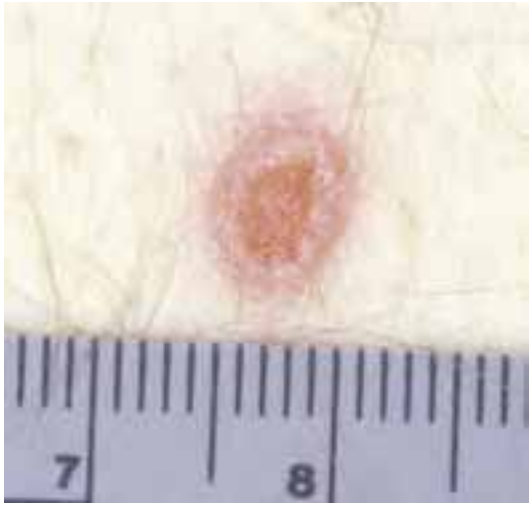


FIGURA 239-2. Infección micótica diseminada. Un receptor de trasplante hepático desarrolló seis lesiones cutáneas similares a la mostrada en la figura. La biopsia y pruebas serológicas demostraron la presencia de *Cryptococcus*. Características importantes de la lesión incluyen una pápula carnosa de aspecto benigno con umbilicación central similar al molusco contagioso. *(Fotografía cortesía del Dr. Lindsey Baden; con autorización.)*

En áreas de África en que es grande la prevalencia de infección por VIH, la detección sistemática de CRAg en sujetos infectados por VIH con recuentos pequeños de linfocitos T CD4+ permite identificar a aquellos con gran riesgo de presentar enfermedad criptococócica, elegibles para recibir antimicóticos. En forma similar la detección sistemática de CRAg ha revelado que una proporción importante de pacientes infectados de VIH hospitalizados por neumonía en Tailandia, poseen infección por criptococos. Están en fase de perfeccionamiento métodos de detección de CRAg en la cabecera del enfermo, que pueden ser de gran beneficio diagnóstico en regiones con recursos limitados.

TRATAMIENTO CRIPTOCOCOSIS

Deben considerarse el sitio de la infección y el estado inmunitario del hospedador cuando se elige el tratamiento para la criptococosis. La enfermedad tiene dos patrones generales de manifestaciones: 1) criptococosis pulmonar sin evidencia de diseminación extrapulmonar y 2) criptococosis extrapulmonar (sistémica) con o sin meningoencefalitis. La criptococosis pulmonar en un hospedador con buena respuesta inmunitaria, en ocasiones se resuelve sin tratamiento. No obstante, dada la propensión de *Cryptococcus* de diseminarse a los pulmones, la incapacidad de valorar con precisión el estado inmunitario del hospedador y la disponibilidad de un tratamiento de baja toxicidad como el fluconazol, la recomendación actual para criptococosis pulmonar en un individuo con buena respuesta inmunitaria es el tratamiento con fluconazol (200 a 400 mg/día por tres a seis meses). La criptococosis extrapulmonar sin afectación del SNC en un hospedador con buena respuesta inmunitaria puede tratarse con el mismo régimen, aunque puede ser necesario el tratamiento con anfotericina B en dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día por cuatro a seis semanas para casos más graves. En términos generales, la criptococosis extrapulmonar sin afectación del SNC requiere tratamiento menos intensivo, con el inconveniente de que la morbilidad y mortalidad en la criptococosis se asocia con afectación meníngea. Así, la decisión de clasificar a una criptococosis como "extrapulmonar sin afectación del SNC" debe establecerse sólo después de la valoración cuidadosa del LCR cuando no se encuentran indicios de infección criptocócica. Para la enfermedad del SNC en un hospedador sin sida o alteración inmunitaria obvia, la mayoría de los autores recomienda un tratamiento inicial con anfotericina B (0.5 a 1 mg/kg/día) durante una fase de inducción, que se continúa con un tratamiento prolongado con fluconazol (400 mg/día) durante la fase de consolidación. Para la meningoencefalitis criptocócica sin inmunodepresión concomitante, el régimen terapéutico recomendado consiste en anfotericina B (0.5 a 1 mg/kg) más flucitosina (100 mg/kg) por día por seis a 10 semanas. Otro método consiste en tratar a los pacientes con anfotericina B (0.5 a 1 mg/kg) más flucitosina (100 mg/kg) al día por dos semanas y más tarde, fluconazol (400 mg/día) por al menos 10 semanas. Los pacientes con inmunodepresión se tratan con el mismo régimen inicial, excepto que la fase de consolidación con fluconazol se administra por un periodo prolongado para evitar las recaídas.

La criptococosis en pacientes con infección por VIH siempre necesita tratamiento intensivo y se considera incurable a menos que la función inmunitaria mejore. En consecuencia, el tratamiento para criptococosis en casos de sida tiene dos fases: tratamiento de inducción (dirigido a reducir la carga micótica y aliviar los síntomas) y tratamiento de mantenimiento de por vida (para prevenir la recaída sintomática). La criptococosis pulmonar y extrapulmonar sin datos de afectación del SNC puede tratarse con fluconazol (200 a 400 mg/día). En pacientes con enfermedad más extensa, puede añadirse flucitosina (100 mg/kg/día) al régimen terapéutico con fluconazol durante 10 semanas, con tratamiento de por vida con fluconazol. Para pacientes infectados con VIH y manifestaciones de enfermedad del SNC, la mayoría de los autores recomienda tratamiento de inducción con anfotericina B. Un régimen aceptable es anfotericina B (0.7 a 1 mg/kg) más flucitosina (100 mg/kg) por día por dos semanas seguido de fluconazol (400 mg/día) por al menos 10 semanas y más tarde tratamiento de mantenimiento de por vida con fluconazol (200 mg/día). Una alternativa como tratamiento de mantenimiento consiste en la administración de fluconazol (400 a 800 mg/día) más flucitosina (100 mg/kg/día) por seis a 10 semanas seguido de fluconazol (200 mg/día). Los triazoles nuevos, como el voriconazol y el posaconazol, tienen gran actividad contra las cepas de criptococos, pero hay poca experiencia clínica con estos fármacos en el tratamiento de la criptococosis. Las preparaciones lipídicas de anfotericina B pueden sustituirse con desoxicolato de anfotericina B en pacientes con daño renal. La caspofungina y la micofungina no son eficaces contra las especies de *Cryptococcus*; en consecuencia, ninguno de estos fármacos es de utilidad en el tratamiento de la criptococosis. La meningoencefalitis criptocócica a menudo se asocia con hipertensión intracraneal, que se cree es la causante de la lesión encefálica y de los pares craneales. El tratamiento apropiado de la criptococosis del SNC requiere atención cuidadosa al manejo de la hipertensión intracraneal, lo que incluye la reducción de la presión por medio de punción lumbar terapéutica repetida y colocación de endoprótesis. Estudios recientes sugieren que la adición de interferón γ en un ciclo breve al tratamiento antimicótico en sujetos con infección por VIH, intensifica la eliminación de criptococos en el líquido cefalorraquídeo.

En pacientes infectados con VIH que tomaron tratamiento previo para criptococosis y que reciben tratamiento de mantenimiento con fluconazol, podría ser posible interrumpir el tratamiento antimicótico si el tratamiento antirretroviral produce mejoría inmunitaria. No obstante, en ciertos pacientes que reciben tratamiento de mantenimiento y tienen antecedente de criptococosis tratada con éxito puede desarrollarse un síndrome de reconstitución inmunitaria, cuando el tratamiento antirretroviral produce un rebote en la función inmunitaria.

PRONÓSTICO Y COMPLICACIONES

Incluso con el tratamiento antimicótico, la criptococosis se asocia con altas tasas de morbilidad y mortalidad. Para la mayoría de los pacientes con criptococosis, el factor más importante para el pronóstico es la extensión y duración de la deficiencia inmunitaria subyacente que los predispone a desarrollar la enfermedad. Por tanto, la criptococosis a menudo es curable con el tratamiento antimicótico en individuos sin disfunción inmunitaria aparente, pero en pacientes con inmunodepresión grave (p. ej., aquellos con sida) lo mejor es esperar que el tratamiento antimicótico induzca una remisión, la cual puede mantenerse de por vida con el tratamiento supresor. Antes del advenimiento del tratamiento antirretroviral, el periodo de sobrevivencia media en general para pacientes con sida y criptococosis era menos de un año. La criptococosis en pacientes con enfermedad neoplásica subyacente tiene un pronóstico particularmente malo. Para la criptococosis del SNC, los marcadores de mal pronóstico son resultado positivo en el análisis del LCR para levaduras con tinta china (evidencia de carga micótica elevada) y otros datos en el LCR como incremento de la presión, baja concentración de glucosa, pleocitosis baja (<2 células/μL), así como el aislamiento de levaduras de sitios extraneurales, ausencia de anticuerpos contra polisacáridos capsulares, concentraciones de antígeno criptocócico sérico o en LCR de ≥1:32 y tratamiento concomitante con glucocorticoides o cánceres hematológicos. La respuesta al tratamiento no garantiza la curación porque son comunes las recaídas de criptococosis, incluso en

pacientes con sistema inmunitario relativamente intacto. Las complicaciones de la criptococosis del SNC incluyen alteraciones en los pares craneales, pérdida visual y trastornos cognitivos.

PREVENCIÓN

No se dispone de una vacuna para la criptococosis. En pacientes con alto riesgo (p. ej., aquellos con infección avanzada por VIH y recuentos de linfocitos T CD4+ <200/μL), la profilaxia a primaria con fluconazol (200 mg/día) es eficaz para reducir la prevalencia de la enfermedad. El tratamiento antirretroviral incrementa el recuento de linfocitos T CD4+ y constituye una forma de profilaxia inmunitaria. Sin embargo, se ha reportado criptococosis en casos de síndrome de reconstitución inmunitaria en pacientes con infección por VIH y en receptores de trasplantes de órganos sólidos.

240 Candidosis

John E. Edwards, Jr.

El género *Candida* incluye a más de 150 especies, de las cuales sólo unas cuantas causan enfermedad en seres humanos. Con raras excepciones (aunque cada vez más numerosas), los patógenos para seres humanos son *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. kefyr*, *C. lusitaniae*, *C. dubliniensis* y *C. glabrata*. De amplia distribución, habitan en el tubo digestivo (incluidas boca y bucofaringe), el aparato genital femenino y la piel. Desde la antigüedad se han descrito casos de candidosis en pacientes debilitados, pero el advenimiento del género *Candida* como patógeno humano se remonta a la introducción de los métodos terapéuticos modernos que suprimen los mecanismos normales de defensa del hospedador. De estos avances relativamente recientes, el más importante es el uso de fármacos antibacterianos que alteran la flora microbiana normal del ser humano y permiten que las especies no bacterianas se tornen más prevalentes en la flora normal. Con la introducción de los antimicóticos, las causas de infecciones por *Candida* han variado desde el dominio casi completo de *C. albicans* hasta la participación común de *C. glabrata* y las otras especies antes enumeradas. Las especies no *albicans* representan casi 50% de todos los casos de candidemia y candidosis de diseminación hematógena. La identificación de este cambio es de importancia clínica porque varias especies difieren en susceptibilidad a los nuevos antimicóticos. En países desarrollados, donde se utilizan con frecuencia tratamientos farmacológicos, el género *Candida* se encuentra entre los patógenos nosocomiales más comunes.

Candida es una levadura pequeña, ovoide, de pared delgada, que mide 4 a 6 μm de diámetro y se reproduce por gemación. Los microorganismos de este género se presentan de tres formas en los tejidos: blastosporas, pseudohifas e hifas. *Candida* crece con rapidez en medios de cultivo simples; la lisis por centrifugación incrementa su aislamiento de la sangre. Se han identificado especies por pruebas bioquímicas (que a la fecha se realizan con dispositivos automatizados) o con medios de cultivo especiales (p. ej., CHROMagar).

EPIDEMIOLOGÍA

Los microorganismos de *Candida* tienen amplia distribución en la naturaleza; en el plano mundial aparecen en los humanos en la forma de comensales y en los animales, en los alimentos y fómites (objetos inanimados). En países desarrollados que disponen de formas avanzadas de tratamiento médico (véase "Tratamiento" más adelante), las especies de *Candida* constituyen algunos de los patógenos más comunes atendidos en instituciones de salud. En Estados Unidos ocupan el cuarto lugar entre los microorganismos más frecuentes, obtenidos de la sangre de sujetos hospitalizados. En naciones con escasas medidas avanzadas de medicina, las infecciones mucocutáneas por *Candida*, como la candidosis bucal, son más comunes que las de órganos profundos, que rara vez se desarrollan; no obstante, conforme surjan y se apliquen progresos asistenciales (como tratamiento con antibióticos de amplio espectro; medidas más intensivas antineoplásicas, y el empleo de técnicas inmunodepresoras para conservar órganos trasplantados), aumentará la incidencia de candidosis profunda. En decenios recientes y como resultado de la epidemia de VIH, se ha incrementado en grado sustancial la incidencia de esofagitis por *Candida* y candidosis bucal. En conjunto, en los últimos decenios ha aumentado en forma constante la incidencia global de infecciones por especies de *Candida*.

PATOGENIA

En las formas más graves de infección por *Candida*, el patógeno se disemina por vía hematógena y forma microabscesos y macroabscesos pequeños en órganos vitales. Se desconoce el mecanismo exacto, pero tal vez *Candida* entre al torrente sanguíneo a partir de superficies mucosas después de proliferar en grandes números como consecuencia de la supresión bacteriana por la administración de antibacterianos; en algunos casos, el microorganismo puede penetrar a través de la piel. Un cambio en la etapa de blastospora a las etapas de pseudohifas e hifas se considera por lo general fundamental para la penetración del microorganismo en los tejidos. Sin embargo, *C. glabrata* puede causar infecciones extensas incluso si no se transforma en pseudohifas o hifas. Se ha estudiado en extenso la adherencia a las células epiteliales y endoteliales, al parecer el primer paso en la invasión y la infección, y se han identificado algunas adhesinas. En la patogenia también se considera importante la formación de biocapas. Múltiples revisiones de casos de candidosis de diseminación hematógena han identificado los factores o situaciones predisponentes vinculadas con la enfermedad diseminada **(cuadro 240-1)**. Las mujeres que reciben antibacterianos pueden mostrar al final candidosis vaginal.

La inmunidad innata es el mecanismo de defensa más importante contra la candidosis de diseminación hematógena y su componente más notorio son los neutrófilos. Los macrófagos también intervienen de modo decisivo con su función defensiva. STAT1, dectina 1, CARD9 y los linfocitos T_H1 y T_H17 contribuyen de forma notable a las defensas innatas (véase "Manifestaciones clínicas" más adelante). Aunque muchas personas con suficiencia inmunitaria poseen anticuerpos contra *Candida*, no se ha identificado la participación de ellos en las defensas contra el microorganismo. Es muy probable que en futuros estudios se identifiquen múltiples polimorfismos genéticos que predisponen a la candidosis diseminada.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Candidosis mucocutánea La *candidosis bucofaríngea* se caracteriza por placas blanquecinas, adherentes, indoloras, aisladas o confluentes que se encuentran en la boca, lengua o esófago y que producen en ocasiones fisuras en los ángulos de la boca. Esta forma de enfermedad por *Candida* también puede presentarse en puntos de contacto con la dentadura. Se identifica el microorganismo en raspados de las lesiones, teñidos con técnica de Gram. Las lesiones de la candidosis bucofaríngea en jóvenes aparentemente sanos son indicación para investigar una infección subyacente por VIH. Con mayor frecuencia se observa como manifestación inespecífica de una enfermedad grave y debilitante. La candidosis vulvovaginal se acompaña de prurito, dolor y secreción vaginal, poco viscosa y puede contener "grumos" en los casos graves. Un subgrupo de mujeres con vulvovaginitis repetida muestran deficiencia en la expresión superficial de dectina 1, un factor de reconocimiento de gran importancia por parte del glucano β en *Candida*; dicha deficiencia da lugar a que la vía CARD9 funcione en forma subóptima, lo cual agrava al final la propensión a que surjan infecciones vaginales repetidas.

CUADRO 240-1 Factores y trastornos identificados que predisponen a candidosis de diseminación hematógena

Antibacterianos	Cirugía de abdomen y tórax
Catéteres intravenosos permanentes	Quimioterapia con citotóxicos
Soluciones de hiperalimentación	Fármacos inmunodepresores en trasplante de órganos
Sondas urinarias permanentes	Respiradores
Glucocorticoides parenterales	Neutropenia
Quemaduras graves	Peso neonatal bajo
Recuentos bajos de linfocitos T CD4+ en infección por VIH	Diabetes

FIGURA 240-1. Lesiones cutáneas macronodulares relacionadas con candidosis de diseminación hematógena. Los microorganismos *Candida* suelen ser visibles en el estudio histopatológico, aunque no siempre. Los hongos crecen cuando se cultiva una porción de tejido de biopsia. Por tanto, la identificación óptima depende del estudio histopatológico y el cultivo. *(Tomado con autorización de Dr. Noah Craft y de la Victor Newcomber collection at UCLA, archivada por Logical Images, Inc.)*

Otras infecciones dérmicas por *Candida* incluyen *paroniquia*, una tumefacción dolorosa del pliegue ungueal; *onicomicosis*, una infección ungueal micótica que rara vez es efecto de este género; *intertrigo*, que consiste en la irritación eritematosa con eritema y pústulas en los pliegues cutáneos; *balanitis*, una infección eritematosa pustular del glande; *erosión interdigital blastomicética*, una infección en el espacio interdigital de las manos o los pies; *foliculitis* con pústulas que se desarrollan con mayor frecuencia en el área de la barba; *candidosis perianal*, una infección pustulosa, eritematosa y pruriginosa alrededor del ano; y *eritema del pañal*, una infección perineal pustulosa y eritematosa frecuente en lactantes. La *candidosis cutánea diseminada generalizada* es otra forma de infección que aparece sobre todo en lactantes y se caracteriza por erupción diseminada en el tronco, tórax y extremidades. Las lesiones macronodulares de la candidosis diseminada por vía hematógena **(fig. 240-1)** indican una elevada probabilidad de diseminación a múltiples órganos y la piel. Las lesiones se observan en forma predominante en individuos con inmunodepresión tratados con fármacos citotóxicos, pero también pueden desarrollarse en pacientes sin neutropenia.

La *candidosis mucocutánea crónica* es una infección heterogénea de cabello, uñas, piel y mucosas que persiste pese al tratamiento intermitente. El inicio de la enfermedad surge casi siempre en la lactancia o en las dos primeras décadas de la vida, pero en casos infrecuentes puede aparecer en edad avanzada. El trastorno puede ser leve y limitado a un área específica de la piel o uñas o puede tomar una forma desfigurante grave (granuloma por *Candida*) que se caracteriza por crecimientos exofíticos en la piel. El trastorno se relaciona con disfunción inmunitaria específica, la descrita más a menudo es la incapacidad de los linfocitos T para proliferar o excretar citocinas en respuesta a la estimulación por antígenos de *Candida in vitro*. Un subgrupo de los pacientes afectados muestra mutaciones en el gen STAT1, con lo cual surge insuficiencia del interferón γ e interleucinas 17 y 22.

Casi 50% de los pacientes con candidosis mucocutánea crónica tiene anomalías endocrinas concomitantes que en conjunto se conocen como síndrome de poliendocrinopatía-candidosis-distrofia ectodérmica autoinmunitaria (APECED, *autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*). Este síndrome es resultado de mutaciones del regulador autoinmunitario (*AIRE*, *autoimmune regulator*) que es más prevalente en finlandeses, judíos iraníes, e individuos provenientes de Cerdeña, el norte de Italia y Suecia. Los trastornos que se presentan por lo general después del inicio de la enfermedad incluyen hipoparatiroidismo, insuficiencia suprarrenal, tiroiditis autoinmunitaria, enfermedad de Graves, hepatitis crónica activa, alopecia, anemia perniciosa de inicio en la juventud, mala absorción e hipogonadismo primario. Además, pueden aparecer displasia del esmalte dental, vitíligo, distrofia ungueal y calcificaciones de la membrana timpánica. Los pacientes con candidosis mucocutánea crónica rara vez desarrollan candidosis de diseminación hematógena, tal vez porque permanece intacta la función de sus neutrófilos.

Candidosis con invasión profunda Estas infecciones pueden ser o no consecuencia de diseminación hematógena. Las infecciones esofágicas profundas pueden ser efecto de la penetración del microorganismo a través de erosiones en la superficie esofágica; las infecciones profundas de las heridas o las articulaciones pueden deberse a la diseminación por contigüidad desde la piel; la infección renal a la diseminación del microorganismo por las vías urinarias a partir de una sonda; la infección de órganos intraabdominales y del peritoneo a la perforación del tubo digestivo, y la infección de la vesícula biliar a la migración retrógrada del microorganismo desde el tubo digestivo hasta el árbol biliar.

No obstante, la candidosis invasora profunda es resultado de la diseminación hematógena a varios órganos como complicación de la candidemia. Una vez que el microorganismo adquiere el acceso al compartimiento intravascular (ya sea a partir del tubo digestivo o, menos a menudo, desde la piel a través del sitio de colocación de un catéter intravascular permanente), podría diseminarse por vía hematógena a varios órganos profundos. El encéfalo, coriorretina **(fig. 240-2)**, corazón y los riñones son los infectados con mayor frecuencia, mientras que el hígado y bazo son menos comunes (más a menudo en pacientes con neutropenia). En realidad, casi todos los órganos pueden verse afectados, lo que incluye las glándulas endocrinas, páncreas, válvulas cardiacas (naturales o protésicas), músculo esquelético, articulaciones (naturales o protésicas), hueso y meninges. *Candida* también puede diseminarse por vía hematógena a la piel y producir las lesiones macronodulares típicas (fig. 240-1). Con frecuencia, la enfermedad muscular dolorosa también es evidente por debajo del área de piel afectada. Las alteraciones coriorretiniana y cutánea son muy significativas porque ambos datos se vinculan con elevada probabilidad de formación de abscesos en múltiples órganos profundos como efecto de la diseminación hematógena generalizada. La enfermedad ocular (fig. 240-2) requiere tratamiento específico (como vitrectomía parcial o inyección intraocular de antimicóticos) con el fin de prevenir la ceguera permanente. Está indicado el examen ocular para todo paciente con candidemia, tenga o no manifestaciones oculares.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección por *Candida* se establece por la visualización de pseudohifas o hifas en la preparación en fresco (solución salina y KOH al 10%), tinción de Gram de los tejidos, tinción de ácido peryódico de Schiff o tinción argéntica de metenamina en presencia de inflamación. La ausencia de microorganismos en la tinción con hematoxilina-eosina no excluye con fiabilidad infección por *Candida*. El aspecto más difícil para el diagnóstico consiste en establecer qué pacientes con aislamiento de *Candida* tienen candidosis por diseminación hematógena. Por ejemplo, el aisla-

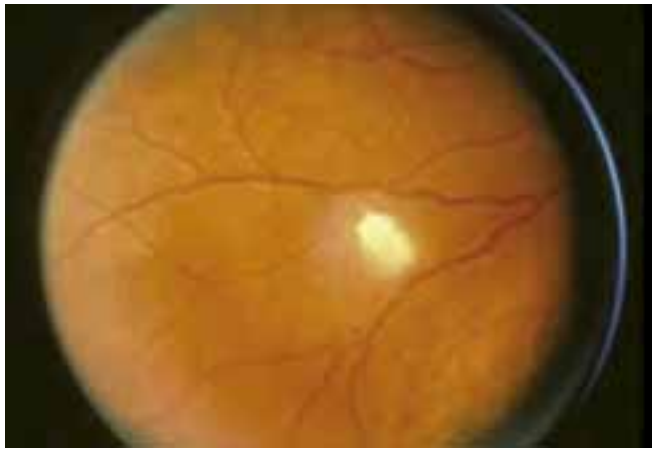


FIGURA 240-2. Endoftalmitis hematógena por *Candida*. Lesión blanquecina típica que se proyecta de la coriorretina hacia el vítreo, lo que causa opacidad circundante. La lesión está compuesta sobre todo de células inflamatorias, no de microorganismos. Las lesiones de este tipo pueden progresar hasta causar inflamación extensa del vítreo y, por último, pérdida del ojo. Puede ser de utilidad la vitrectomía parcial, combinada con tratamiento IV y tal vez tratamiento antimicótico intravítreo para controlar las lesiones. *(Tomado con autorización de Dr. Gary Holland.)*

CUADRO 240-2 Tratamiento de las infecciones mucocutáneas por *Candida*

Enfermedad	Tratamiento preferido	Alternativas
Cutánea	Compuesto azólico tópico	Nistatina tópica
Vulvovaginitis	Fluconazol oral (150 mg) o un compuesto azólico en óvulos o crema	Óvulos de nistatina
Candidosis bucofaríngea	Trociscos de clotrimazol	Nistatina, fluconazol
Esofágica	Fluconazol en tabletas (100 a 200 mg/día) o solución de itraconazol (200 mg/día)	Caspofungina, micafungina o anfotericina B

miento de *Candida* del esputo, orina o catéteres peritoneales puede indicar una colonización más que un estado de infección profunda, en tanto que el aislamiento de *Candida* de la sangre de pacientes con catéteres intravasculares permanentes puede reflejar una situación intrascendente como la diseminación de microorganismos en la sangre a partir del catéter o su crecimiento sobre el mismo. Pese a la amplia investigación para la detección de antígenos y anticuerpos, no se dispone a la fecha de una prueba diagnóstica validada para diferenciar a los pacientes con diseminaciones hematógenas sin consecuencias de aquellos con cultivos positivos en sangre que representan diseminación hematógena a múltiples órganos. Se conducen en la actualidad varios estudios para establecer la utilidad de la prueba con glucano β; hasta el momento, su mayor utilidad es su valor predictivo negativo (casi 90%). Entretanto, la presencia de lesiones oculares o cutáneas macronodulares es muy sugestiva de infección diseminada a múltiples órganos profundos. Se han realizado investigaciones extensas de otros métodos para detectar la infección, como PCR, pero ninguno de ellos se ha validado del todo o se practica de manera amplia en la actualidad.

TRATAMIENTO INFECCIONES POR *CANDIDA*

INFECCIÓN MUCOCUTÁNEA POR *CANDIDA*

El tratamiento de la candidosis mucocutánea se resume en el **cuadro 240-2**.

CANDIDEMIA Y SOSPECHA DE CANDIDOSIS DE DISEMINACIÓN HEMATÓGENA

Todo paciente con candidemia se trata en la actualidad con antimicóticos sistémicos. Un porcentaje de los pacientes, incluidos muchos con candidemia vinculada con catéteres intravasculares permanentes, tal vez tenga candidemia "benigna" más que una diseminación a órganos profundos. Sin embargo, dado que no existe una forma fiable de diferenciar entre la candidemia benigna y la infección de órganos profundos, y dado que están disponibles antimicóticos menos tóxicos que la anfotericina B, la administración de antimicóticos contra la candidemia (con o sin manifestaciones clínicas de afectación de órganos profundos) se ha tornado la norma en la práctica. Además, en presencia de un catéter intravascular permanente es mejor extraerlo o sustituirlo, siempre que sea posible.

Los fármacos utilizados para el tratamiento de la candidemia y la posible candidosis diseminada se presentan en el **cuadro 240-3**. Se prescriben varias formulaciones lipídicas de anfotericina B, tres equinocandinas y compuestos azólicos como fluconazol y voriconazol; ningún fármaco de una clase determinada ha demostrado superioridad clara respecto de los otros. En la mayor parte de los centros hospitalarios se elige un fármaco de cada clase con base en su propia epidemiología microbiana específica, medidas para reducir los efectos tóxicos y consideraciones de costo. A menos que se sospeche resistencia a los compuestos azólicos, el fluconazol es el fármaco de elección para el tratamiento de la candidemia y la posible candidosis diseminada en individuos no neutropénicos con estabilidad hemodinámica. El tratamiento inicial en el contexto de una probable resistencia a compuestos azólicos depende, como se comentó ya, de la epidemiología individual del hospital. Por ejemplo, en ciertos hospitales se registran tasas elevadas de *C. glabrata*, en tanto que en otros no. En instituciones en las que se aíslan con frecuencia especies de *Candida* distintas de la *albicans*, casi siempre se inicia el tratamiento con una equinocandina mientras se esperan los resultados de sensibilidad. Para pacientes inestables, en términos hemodinámicos, o neutropénicos, es deseable el tratamiento inicial con fármacos de amplio espectro; estos fármacos incluyen polienos, equinocandinas o compuestos azólicos de última generación como voriconazol. Una vez valorada la respuesta clínica e identificado el patógeno específico, el régimen terapéutico puede alterarse. A la fecha, la mayor parte de las cepas aisladas de *C. albicans* es sensible a fluconazol. Las cepas aisladas de *C. glabrata* y *C. krusei* son menos sensibles al fluconazol y más sensibles a los polienos y equinocandinas. *C. parapsilosis* es menos sensible a las equinocandinas *in vitro*; sin embargo, su menor sensibilidad no se considera significativa.

Es posible realizar algunas generalizaciones con respecto al tratamiento de infecciones específicas por *Candida*. El aislamiento de *Candida* a partir del esputo casi nunca es indicación de candidosis pulmonar subyacente y no justifica el tratamiento antimicótico. De la misma forma, la presencia de *Candida* en orina en un paciente con sonda permanente puede representar colonización más que infección vesical o

CUADRO 240-3 Fármacos disponibles para el tratamiento de la candidosis diseminada

Fármaco	Vía de administración	Dosis[a]	Comentario
Anfotericina B, desoxicolato	Sólo IV	0.5 a 1.0 mg/kg cada día	Se ha sustituido por las preparaciones lipídicas
Anfotericina B, preparaciones lipídicas			La FDA no la ha aprobado como tratamiento primario, pero se utiliza con frecuencia porque tiene menos efectos tóxicos que el desoxicolato de anfotericina B
Liposómica	Sólo IV	3.0 a 5.0 mg/kg cada día	
Complejo lipídico (ABLC))	Sólo IV	3.0 a 5.0 mg/kg cada día	
Dispersión coloidal (ABCD)	Sólo IV	3.0 a 5.0 mg/kg cada día	Utilizado con mayor frecuencia
Compuestos azólicos[b]			
Fluconazol	IV y VO	400 mg/día	Utilizado con mayor frecuencia
Voriconazol	IV y VO	400 mg/día	Múltiples interacciones farmacológicas
			Aprobado para la candidemia en pacientes no neutropénicos
Equinocandinas			Amplio espectro contra especies de *Candida*; aprobado para la candidosis diseminada
Caspofungina	Sólo IV	50 mg/día	
Anidulafungina	Sólo IV	100 mg/día	
Micafungina	Sólo IV	100 mg/día	

[a] En el caso de las dosis iniciales y los ajustes en la insuficiencia renal, conviene consultar la actualización de Pappas PG *et al.*: Clinical practice guidelines for the management of candidiasis; 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 48:503, 2009. La duración recomendada del tratamiento es de dos semanas después del último hemocultivo positivo y de la resolución de los signos y síntomas de la infección. [b] Aunque el ketoconazol está aprobado para el tratamiento de candidosis diseminada, ha sido sustituido por los fármacos nuevos listados en este cuadro. El posaconazol está aprobado como profiláctico en pacientes neutropénicos y para candidosis bucofaríngea. FDA, *U.S. Food and Drug Administration*.

renal; no obstante, el umbral para el tratamiento generalizado es menor en personas con enfermedad grave en esta categoría, ya que no es posible diferenciar entre colonización e infección de vías urinarias altas o bajas. Si se aísla *C. albicans*, la mayor parte de los médicos emplea fluconazol por vía oral más que lavados vesicales con anfotericina B, que se utilizaban con mayor frecuencia en el pasado. La caspofungina se ha usado con éxito; aunque se excretan poco en la orina, las equinocandinas son una alternativa, sobre todo para aislados distintos de *albicans*. Las dosis y la duración son las mismas que en la candidosis diseminada. La importancia de aislar *Candida* de drenajes abdominales de pacientes posoperados es poco clara pero, una vez más, el umbral para el tratamiento es casi siempre bajo porque la mayor parte de los pacientes afectados tiene factores predisponentes para la candidosis diseminada.

La extracción de la válvula infectada y el tratamiento antimicótico prolongado constituyen el tratamiento apropiado para la endocarditis por *Candida*. Aunque no se dispone de estudios definitivos, los pacientes se tratan por lo general durante semanas con un antimicótico sistémico (cuadro 240-2) y más tarde reciben tratamiento supresor crónico durante meses o años (en ocasiones en forma indefinida) con un compuesto azólico de administración oral (casi siempre fluconazol a dosis de 400 a 800 mg/día).

La endoftalmitis hematógena por *Candida* es un problema especial que requiere valoración oftalmológica. Cuando se expanden las lesiones o amenazan la mácula, el régimen más indicado es un poliénico IV en combinación con flucitosina (25 mg/kg, cuatro veces al día), aunque no se han publicado estudios comparativos con otros regímenes.

Conforme se disponga de más datos acerca de los compuestos azólicos y equinocandinas, surgirán nuevas medidas. Es de importancia fundamental la decisión de realizar vitrectomía parcial. Este procedimiento elimina la infección y puede preservar la visión, que de otra forma se perdería como consecuencia de la cicatrización del vítreo. Todos los pacientes con candidemia deben someterse a valoración oftalmológica por la frecuencia relativamente elevada de esta complicación ocular. Este estudio no sólo puede detectar la lesión oftálmica en evolución en etapas tempranas sino que, además, identificar la lesión significa una probabilidad aproximada de 90% de abscesos en órganos profundos y puede justificar la prolongación del tratamiento para la candidemia más de las dos semanas recomendadas después del último hemocultivo positivo. Aunque las bases para el consenso incluyen un pequeño número de datos, el tratamiento recomendado para la meningitis por *Candida* es un polieno (cuadro 240-3) más flucitosina (25 mg/kg cuatro veces al día). El tratamiento exitoso del material protésico infectado con *Candida* (p. ej., articulación artificial) casi siempre requiere la extracción del material infectado seguida de la administración prolongada de un antimicótico elegido con base en la sensibilidad del microorganismo aislado y la logística de la administración.

PROFILAXIA

El uso de antimicóticos para evitar la infección por *Candida* ha sido tema de controversia, pero se han delineado ciertos principios generales. La mayor parte de los centros hospitalarios administra fluconazol profiláctico (400 mg/día) a los receptores de alotrasplantes de células madre. Los receptores de trasplantes hepáticos de alto riesgo también reciben profilaxia con fluconazol en la mayor parte de los centros hospitalarios. El uso de profilaxia para pacientes neutropénicos ha variado en forma considerable de un centro hospitalario a otro; la mayor parte de las instituciones que elige administrar tratamiento profiláctico a esta población prescribe fluconazol (200 a 400 mg/día) o una formulación lipídica de anfotericina B (1 a 2 mg/día). También se ha recomendado caspofungina (50 mg/día). En algunos centros se ha usado itraconazol en suspensión (200 mg/día). La FDA también aprobó el posaconazol (200 mg tres veces al día) para la profilaxia en pacientes neutropénicos y ha ganado aceptación.

La profilaxia se administra en ocasiones a pacientes quirúrgicos con muy alto riesgo. El uso amplio de profilaxia en las unidades de cuidados intensivos médicas o quirúrgicas no es una práctica común (y no debe serlo) por tres razones: 1) la incidencia de candidosis diseminada es relativamente baja; 2) la rentabilidad es subóptima, y 3) una preocupación válida es el incremento de la resistencia con la profilaxia generalizada.

No se recomienda la profilaxia para candidosis bucofaríngea o esofágica en pacientes infectados con VIH, a menos que haya recurrencias frecuentes.

241 Aspergilosis

David W. Denning

Aspergilosis es un término colectivo utilizado para describir todas las enfermedades causadas por una de las casi 50 especies patógenas y alergénicas de *Aspergillus*. Sólo las especies que crecen a 37°C pueden causar infección invasora, aunque algunas especies sin esta capacidad pueden producir síndromes alérgicos. *A. fumigatus* causa la mayor parte de los casos de aspergilosis invasora, casi todos los casos de aspergilosis crónica y la mayor parte de los síndromes alérgicos. *A. flavus* es más frecuente en algunos hospitales y puede causar un mayor número de casos de sinusitis, infecciones cutáneas y queratitis que *A. fumigatus*. *A. niger* provoca infecciones invasoras pero con mayor frecuencia coloniza las vías respiratorias y causa otitis externa. *A. terreus* causa sólo enfermedad invasora, por lo general con mal pronóstico. *A. nidulans* a veces ocasiona infección invasora, sobre todo en pacientes con enfermedad granulomatosa crónica.

EPIDEMIOLOGÍA Y ECOLOGÍA

Aspergillus tiene distribución mundial y crece más a menudo en vegetales en descomposición (es decir, composta) y en ropas de cama. Es un moho hialino (no pigmentado), tabicado y ramificado que produce un gran número de conidias (esporas) sobre tallos por arriba de la superficie de crecimiento de los micelios. Los hongos de *Aspergillus* se encuentran en el aire, superficies de interiores y exteriores y en el agua de reservorios superficiales. La exposición cotidiana varía de unas cuantas conidias a millones de ellas; estos números grandes de conidias se encuentran en sitios donde se almacena heno y en otros ambientes polvosos. Se desconoce el tamaño necesario del inóculo para que éste sea infectante; sin embargo, sólo las exposiciones intensas (p. ej., durante el trabajo de construcción, manipulación de corteza o heno ricos en hongos o composta) son suficientes para causar la enfermedad en individuos sanos, con buena respuesta inmunitaria. Los síndromes alérgicos pueden exacerbarse por exposición antigénica continua que se origina por la colonización de las vías respiratorias, de los senos paranasales o a partir de infecciones ungueales. La filtración de aire particulado de alta eficiencia (HEPA, *high-efficiency particulate air*) a menudo protege contra la infección; por eso, estos filtros deben instalarse en quirófanos y entornos hospitalarios que albergan a pacientes de alto riesgo y se debe supervisar su eficacia.

El periodo de incubación de la aspergilosis invasora después de la exposición es muy variable y hay casos documentados de dos a 90 días. La adquisición extrahospitalaria de una cepa infectante con frecuencia se manifiesta como infección invasora durante la hospitalización, aunque también son comunes las infecciones nosocomiales. Los brotes epidémicos por lo general tienen relación directa con aire contaminado proveniente de los hospitales.

Se han estimado la incidencia y la prevalencia globales de las aspergilosis **(cuadro 241-1)**. Sin embargo, ante la incapacidad diagnóstica en casi todos los países de ingresos bajos y medianos, no hay certeza de la precisión de tales cifras. La frecuencia de las manifestaciones de la aspergilosis varía notablemente con la localización geográfica; en particular la sinusitis granulomatosa crónica es rara fuera del Oriente Cercano e India, y la queratitis micótica es particularmente frecuente en Nepal, Myanmar, Butan e India (800 y 113/100 000 personas, respectivamente). En fecha reciente se identificaron los posibles efectos de la aspergilosis pulmonar crónica después de tuberculosis pulmonar e incluyeron hemoptisis letales, diagnóstico equivocado de tuberculosis por la negatividad de extensiones, y exacerbación general de complicaciones postuberculosas.

FACTORES DE RIESGO Y PATOGENIA

Los factores de riesgo primario para aspergilosis invasora son neutropenia grave y uso de glucocorticoides; el riesgo se incrementa con la mayor duración de estos factores. Dosis más altas de glucocorticoides incrementan el riesgo de adquisición de aspergilosis invasora y muerte por la infección. La disfunción de neutrófilos, de fagocitos o de ambos también es un factor de riesgo importante, como se hace evidente en la aspergilosis de la enfermedad granulomatosa crónica, infección avanzada por VIH y recaídas de leucemia. El incremento en la incidencia de aspergilosis invasora en las unidades de cuidados intensivos sugiere que, en pacientes sin inmunodepresión, la interrupción transitoria de la respuesta protectora como consecuencia del uso de glucocorticoides o de un estado general antiinflamatorio es un factor de riesgo significativo. Muchos enfermos tienen evidencia de

CUADRO 241-1 Frecuencia de la enfermedad y sensibilidad diagnóstica para diferentes manifestaciones de la aspergilosis

	Tipo de enfermedad		
Parámetros	**Invasora**	**Crónica**	**Alérgica**
Incidencia/100 000[a]	8.6	10.4	?[b]
Prevalencia/100 000[a]	—	32.8	286[c]
Carga global[d]	~200 000	~3 000 000	~10 000 000
Cifra de mortalidad sin tratamiento	~100%	~50%	<1%
Sensibilidad diagnóstica en vías respiratorias[e]			
Cultivo	✓	✓	✓
Estudio microscópico	✓	?	?
Antígeno	✓✓✓	?	✓✓✓
PCR de tiempo real	✓✓✓	✓✓✓	✓✓✓
Sensibilidad diagnóstica en sangre[e]			
Cultivo	✗	✗	✗
Antígeno	✓✓	✓	✗
β-D-glucano	✓✓	✓	?
PCR de tiempo real	✓✓	?	?
Anticuerpo IgG	✓	✓✓✓✓	✓✓
Anticuerpo IgE	✗	✓✓	✓✓✓✓

[a] Las cifras de incidencia y prevalencia corresponden a Europa. Se obtuvieron de www.ecdc.europa.eu/en/publications/publications/risk-assesment-impact-enviromental-usage-of-triazoles-on-aspergillus-spp-resistance-to-medical-triazoles.pdf. [b] Las personas no nacen con micosis alérgica; se desconoce la frecuencia de ataque anual. [c] La aspergilosis broncopulmonar alérgica y el asma intenso con sensibilización a hongos. [d] GD Brown *et al.*: Human fungal infections: the hidden killers. Sci Transl Med 2012:4:165rv13. [e] Clave de la sensibilidad: una revisión = limitada (según lo indica el texto, 10-30% en caso de cultivo); 2 revisiones = mayor; 3 revisiones = >80% y 4 revisiones = 95% en promedio.

Abreviatura: PCR, reacción en cadena de polimerasa.

enfermedad pulmonar previa, por lo general antecedente de neumonía o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La administración de infliximab, adalimumab, alentuzumab, daclizumab, rituximab y posiblemente bevacizumab también conlleva un mayor riesgo de aspergilosis invasora, al igual que la hepatopatía grave y los niveles grandes de hierro almacenado en la médula ósea.

Las personas con aspergilosis pulmonar crónica muestran una gran variedad de neumopatías primarias que incluyen tuberculosis, neumotórax previo o neumopatía obstructiva crónica. Tales personas suelen tener buena respuesta inmunitaria, excepto por algunos defectos de la regulación de citocinas, la mayor parte de los cuales son compatibles con su incapacidad para desencadenar una respuesta inmunitaria inflamatoria (similar a la de T_H1) o para controlarla en forma adecuada. Los glucocorticoides aceleran la progresión de la enfermedad.

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA, *allergic bronchopulmonary aspergillosis*) se vincula con polimorfismos de la interleucina (IL) 4Ra, IL-10 y genes SPA2 (y otros) y con heterocigosidad del gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane regulator*). Esta asociación sugiere una fuerte base genética para el desarrollo de respuesta similar a T_H2 y la respuesta "alérgica" a *A. fumigatus*.

Las células CD4+CD25+ T (T_{reg}) también parecen ser esenciales para determinar el fenotipo de la enfermedad. Es notable que el tratamiento con dosis altas de glucocorticoides para la exacerbación de aspergilosis broncopulmonar casi nunca conduce a aspergilosis invasora.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ESTUDIO DEL PACIENTE (Cuadro 241-2)

Aspergilosis pulmonar invasora La frecuencia de la enfermedad invasora y la velocidad de su progresión se incrementan con mayores grados de inmunodepresión. La aspergilosis invasora se divide en forma arbitraria en aguda y subaguda que tienen evolución de un mes o menos y de uno a tres meses, respectivamente. Más de 80% de los casos de aspergilosis invasora afecta los pulmones. Las características clínicas más frecuentes son la ausencia absoluta de síntomas, en ocasiones fiebre, tos (a veces con producción de esputo), molestias torácicas inespecíficas, hemoptisis trivial y disnea. La fiebre a menudo responde al tratamiento con glucocorticoides, pero la enfermedad progresa. Los aspectos fundamentales para el diagnóstico temprano en pacientes en riesgo son un alto índice de sospecha, prueba de detección de antígeno circulante (en leucemia) y tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) urgente de tórax. La aspergilosis invasora es uno de los errores diagnósticos más frecuentes revelados en las necropsias.

Sinusitis invasora Los senos paranasales se afectan en 5 a 10% de los casos de aspergilosis invasora, en especial en pacientes con leucemia y receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas. Además de la fiebre, las manifestaciones más frecuentes son la molestia nasal o facial, obstrucción nasal y secreción nasal (en ocasiones sanguinolenta). La exploración endoscópica del interior de la cavidad nasal revela tejido oscuro o necrótico en cualquier ubicación. La CT o imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) de los senos paranasales son esenciales, pero no diferencian la sinusitis invasora por *Aspergillus* de la sinusitis alérgica preexistente, sinusitis bacteriana u otras sinusitis micóticas en etapas tempranas de la evolución de la enfermedad.

Traqueobronquitis En ocasiones, sólo las vías respiratorias se infectan con *Aspergillus*. Las manifestaciones resultantes van de bronquitis aguda o crónica a traqueobronquitis ulcerosa o pseudomembranosa. Estas enfermedades son muy frecuentes entre receptores de trasplante. En individuos normales, personas con ABPA, fibrosis quística, bronquiectasias, o ambas, y en pacientes inmunodeprimidos se produce obstrucción por tapones mucosos.

Aspergilosis diseminada En pacientes con inmunodepresión más grave, *Aspergillus* se disemina de los pulmones a múltiples órganos, muy a menudo al encéfalo pero también a la piel, tiroides, hueso, riñón, hígado, aparato digestivo, ojos (endoftalmitis) y válvulas cardiacas. Además de las lesiones cutáneas, las manifestaciones más frecuentes son deterioro clínico gradual en el transcurso de uno a tres días, con febrícula y características de infección leve con múltiples anomalías inespecíficas en los exámenes de laboratorio. En la mayor parte de los casos, al menos una ubicación se hace evidente antes de que sobrevenga la muerte. Los hemocultivos no son útiles porque casi siempre son negativos.

Aspergilosis cerebral La diseminación hematógena al encéfalo es una complicación devastadora de la aspergilosis invasora. Puede aparecer una sola

CUADRO 241-2 Principales manifestaciones de aspergilosis

	Tipo de enfermedad			
Órgano	**Invasora (aguda y subaguda)**	**Crónica**	**Saprofítica**	**Alérgica**
Pulmones	Angioinvasora (en neutropenia), sin invasión vascular, granulomatosa	Crónica cavitaria, fibrosante crónica	Aspergiloma (único), colonización de las vías respiratorias	Broncopulmonar alérgica, asma grave con sensibilización micótica, alveolitis alérgica extrínseca
Senos paranasales	Invasora aguda	Invasora crónica, granulomatosa crónica	Conglomerado micótico maxilar	Sinusitis micótica alérgica, rinosinusitis micótica eosinofílica
Encéfalo	Abscesos, infarto hemorrágico, meningitis	Granulomatosa, meningitis	Ninguna	Ninguna
Piel	Diseminada aguda, localmente invasora (traumatismos, quemaduras, acceso vascular)	Otitis externa, onicomicosis	Ninguna	Ninguna
Corazón	Endocarditis (válvulas naturales o protésicas), pericarditis	Ninguna	Ninguna	Ninguna
Ojos	Queratitis, endoftalmitis	Ninguna	Ninguna	Ninguna descrita

lesión o lesiones múltiples. En la enfermedad aguda es más típico el infarto hemorrágico y es común el absceso cerebral. Manifestaciones menos frecuentes son meningitis, aneurismas micóticos y granuloma cerebral (que imita un tumor cerebral). También ocurre diseminación local a partir de los senos craneales. Pocas veces surge infección posoperatoria y se exacerba por el uso de glucocorticoides después de neurocirugía. Las manifestaciones pueden ser agudas o subagudas con cambios en el estado de ánimo, signos focalizados, convulsiones y alteración del estado mental. La MRI es un estudio útil y rápido; la CT de encéfalo sin medio de contraste por lo general es inespecífica y a menudo está contraindicado el uso de materiales de contraste en pacientes con mala función renal.

Endocarditis La mayor parte de los casos de endocarditis por *Aspergillus* son infecciones de las válvulas protésicas por la contaminación durante la cirugía. Se ha notificado enfermedad de las válvulas naturales, en especial como una manifestación de infección diseminada en personas que utilizan drogas intravenosas ilegales. La endocarditis con cultivos negativos y vegetaciones grandes es la presentación clínica más común; en ocasiones la embolectomía establece el diagnóstico.

Aspergilosis cutánea La diseminación de *Aspergillus* en ocasiones produce manifestaciones cutáneas, por lo general con un área eritematosa o purpúrica no dolorosa que progresa a una escara necrótica. La invasión directa de la piel se produce en sujetos neutropénicos en el sitio de colocación de un catéter IV y en quemados; la invasión comentada también aparece después de traumatismos. Las heridas pueden infectarse con *Aspergillus* (en particular *A. flavus*) después de cirugía.

Aspergilosis pulmonar crónica La característica distintiva de la aspergilosis pulmonar cavitaria crónica (también conocida como aspergilosis semiinvasora, aspergilosis necrosante crónica o aspergiloma complejo) **(fig. 241-1)** es la presencia de una o más cavidades pulmonares en expansión en un periodo de meses o años en asociación con síntomas pulmonares y manifestaciones sistémicas como fatiga y pérdida de peso. (La aspergilosis pulmonar que se desarrolla en <3 meses se clasifica mejor como aspergilosis invasora subaguda.) Con frecuencia se confunde al inicio con tuberculosis, pero la mayor parte de los casos ocurre en pacientes con antecedente de enfermedad pulmonar (p. ej., tuberculosis, infección por micobacterias atípicas, sarcoidosis, espondilitis anquilosante, enfermedad pulmonar reumatoide, neumotórax, bulas) o cirugía pulmonar. El inicio es gradual y las manifestaciones sistémicas en ocasiones son más prominentes que los síntomas pulmonares. Las cavidades pueden tener un nivel hidroaéreo o un conglomerado micótico bien formado, pero son típicos los infiltrados pericavitarios y la presencia de múltiples cavidades (con o sin engrosamiento pleural). Una superficie cavitada interna irregular y paredes engrosadas de la cavidad también denotan actividad de la enfermedad. Casi siempre se detectan en la sangre anticuerpos de tipo IgG (por lo común precipitantes) contra *Aspergillus,* y sus niveles disminuyen poco a poco con el tratamiento adecuado. Algunas personas tienen también infecciones concurrentes (incluso sin la esfera micótica) con micobacterias atípicas, otros patógenos bacterianos, o ambos tipos de invasores. Se han identificado uno o más nódulos por *Aspergillus* que se asemejan al carcinoma pulmonar incipiente y pueden tener cavidades. Si no se trata, la aspergilosis pulmonar crónica por lo general progresa (en ocasiones con relativa rapidez) a una fibrosis unilateral o de los lóbulos superiores. La enfermedad en etapa terminal se conoce como *aspergilosis pulmonar crónica fibrosa.*

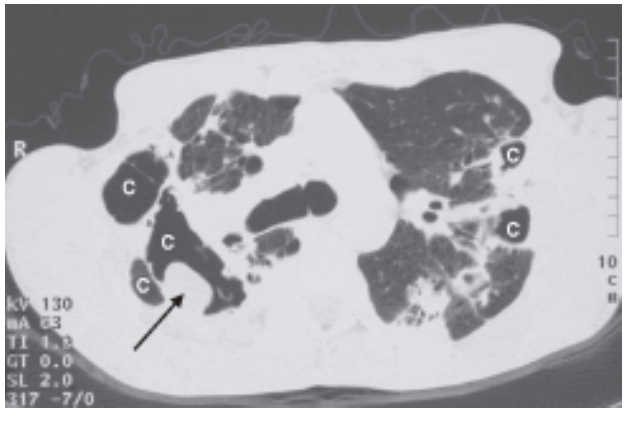


FIGURA 241-1. CT de tórax en un paciente con aspergilosis pulmonar cavitaria crónica bilateral de larga evolución. Tuvo antecedente de varios neumotórax bilaterales, por lo que fue necesaria la pleurodesis bilateral en 1990. La CT muestra múltiples bulas y en el cultivo de esputo creció *A. fumigatus.* El paciente al inicio tenía respuesta débil y después respuesta positiva fuerte para anticuerpos de *Aspergillus* (precipitinas). La CT (2003) muestra una mezcla de cavidades de paredes gruesas y delgadas en ambos pulmones (cada uno marcado con una *C*), con grandes cavidades que contienen un probable conglomerado micótico (***flecha***) que sobresale en una gran cavidad en el lado derecho (*R*). Existe engrosamiento pleural bilateral considerable.

Aspergiloma El aspergiloma (conglomerado de hongos) ocurre hasta en 20% de las cavidades torácicas residuales con ≥2.5 cm de diámetro. Los signos y síntomas relacionados con un aspergiloma único (simple) son menores, lo que incluye tos (en ocasiones productiva), hemoptisis, sibilancias y fatiga leve. Los signos y síntomas más significativos se relacionan con aspergilosis pulmonar cavitaria crónica y deben recibir el tratamiento correspondiente. La gran mayoría de los conglomerados micóticos son causados por *A. fumigatus*, pero también se ha implicado a *A. niger*, en particular en individuos diabéticos; los aspergilomas por *A. niger* pueden producir oxalosis con disfunción renal. La complicación más significativa del aspergiloma es la hemoptisis que pone en riesgo la vida y que puede ser la manifestación inicial. Algunos conglomerados de hongos desaparecen de modo espontáneo, pero la cavidad puede estar aún infectada.

Sinusitis crónica Se incluyen tres trastornos en este grupo: aspergiloma de los senos paranasales, sinusitis invasora crónica y sinusitis granulomatosa crónica. *La bola o esfera micótica del seno* se limita al seno maxilar superior (salvo en casos raros que afecta el seno esfenoidal) y es una entidad saprofítica crónica en que la cavidad sinusal está llena de una bola micótica. La enfermedad del maxilar superior guarda relación con el antecedente de endodoncia maxilar y con sinusitis crónica (bacteriana). Cerca de 90% de las CT muestra hiperatenuación focal relacionada con concreciones; en la MRI disminuye la señal con reforzamiento T2, en tanto que se incrementa en la sinusitis bacteriana. La eliminación del conglomerado micótico es curativa. No hay invasión hística demostrable por medios histopatológicos o radiográficos.

En cambio, en la *sinusitis invasora crónica* hay un proceso destructivo lento que afecta con mayor frecuencia los senos paranasales esfenoidal y etmoidal pero que puede afectar cualquier seno paranasal. Los pacientes por lo general, aunque no siempre, presentan inmunodepresión en cierto grado (p. ej., por diabetes o infección por VIH). Los estudios de imágenes de los senos paranasales muestran opacificación de uno o más senos, destrucción ósea local e invasión de estructuras locales. El diagnóstico diferencial es amplio, porque muchos trastornos por hongos pueden ocasionar enfermedad similar y la sinusitis esfenoidal a menudo es causada por bacterias. Además de los antecedentes de secreción nasal crónica y obstrucción nasal, se observan disminución de la agudeza olfativa, cefalea persistente y síntomas relacionados con la afectación local de estructuras críticas. Es característico el síndrome del vértice de la órbita (ceguera y proptosis). Se han descrito edema facial, trombosis del seno cavernoso, oclusión de la arteria carótida e invasión de la fosa hipofisaria, del encéfalo y de la base del cráneo.

La *sinusitis granulomatosa crónica* por *Aspergillus* se observa con mucha frecuencia en el Oriente Medio y en India y a menudo es causado por *A. flavus*. En general se presenta en etapas avanzadas con edema facial y proptosis unilateral. La reacción granulomatosa evidente en el estudio histopatológico diferencia esta enfermedad de la sinusitis invasora crónica, en la cual es típica la necrosis hística leve con infiltrado celular mixto. Por lo común se detectan anticuerpos de tipo IgG contra *A. flavus.*

Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA; *alergic bronchopulmonary aspergillosis*) En casi todos los casos ABPA representa una reacción de hipersensibilidad a *A. fumigatus*; casos ocasionales dependen de otros aspergilos y otros hongos. ABPA aparece en cerca de 2.5% de personas con asma que son referidas a instituciones de atención secundaria, e incluso en 15% de adultos con fibrosis quística. Son típicos los episodios de obstrucción bronquial con tapones de moco que ocasionan crisis de tos, "neumonía", consolidación y disnea. Muchos pacientes refieren tos con cilindros de esputo. Con frecuencia se desarrolla eosinofilia antes de la administración de glucocorticoides parenterales. Las pruebas diagnósticas fundamentales incluyen aumento de las concentraciones séricas de IgE total (por lo general >1 000 UI/mL), una reacción positiva después de la administración de extractos de *A. fumigatus* o la detección de IgE e IgG específicos para *Aspergillus*. La presencia de moco hiperatenuado en las vías respiratorias es un signo muy específico. La bronquiectasia central es característica y algunos pacientes terminan por mostrar aspergilosis cavitada crónica en los pulmones.

Asma grave con sensibilización micótica Muchos adultos con asma grave no cumplen con los criterios de aspergilosis broncopulmonar alérgica aunque sean alérgicos a los hongos. *A. fumigatus* es un alérgeno común, pero otros hongos (p. ej., *Cladosporium* y especies de *Alternaria*) están implicados en las pruebas de punción para alergia y en las pruebas de radioalergosorbencia específicas para IgE (RAST, *radioallergosorbent tests*). Las concentraciones séricas totales de IgE son <1 000 UI/mL y es moderadamente frecuente la bronquiectasia.

Sinusitis alérgica A semejanza de los pulmones, los senos paranasales manifiestan respuestas alérgicas a *Aspergillus* y otros hongos. Los pacientes acuden por primera vez con sinusitis crónica (es decir perenne) que casi no mejora ni reacciona a los antibióticos. Muchos de estos enfermos tienen pólipos nasales y congestión de la mucosa nasal y los senos paranasales se encuentran llenos de material mucoso. La característica histopatológica distintiva de la sinusitis micótica alérgica es la eosinofilia local con productos de la degradación de eosinófilos, los cristales de Charcot-Leyden. La eliminación del moco anormal y de los pólipos, con la administración local y en ocasiones sistémica de glucocorticoides, por lo general lleva a la resolución. Los signos o síntomas persistentes y recurrentes pueden necesitar cirugía más extensa (etmoidectomía) y tal vez tratamiento antimicótico local. La recidiva es frecuente, a menudo después de otra infección bacteriana o viral.

Aspergilosis superficial *Aspergillus* puede causar queratitis y otitis externa. La primera a veces es difícil diagnosticarla a tiempo para salvar la vista del paciente. El tratamiento incluye desbridamiento quirúrgico local y tratamiento antimicótico sistémico y local. La otitis externa es un problema común y el tratamiento más apropiado consiste en el desbridamiento local con aplicación local de fármacos antimicóticos. La otitis externa desaparece casi siempre con desbridamiento y aplicación local de antimicóticos.

DIAGNÓSTICO

Se necesitan diversas técnicas para establecer el diagnóstico de las diferentes formas de aspergilosis con confianza (cuadro 241-1). Los individuos con aspergilosis aguda invasora tienen una carga relativamente alta de hongos en el órgano afectado; por eso, el cultivo, el diagnóstico molecular, la detección de antígenos y el estudio histopatológico por lo general confirman el diagnóstico. No obstante, la velocidad a la que evoluciona la enfermedad deja muy poco tiempo para establecer el diagnóstico antes de la muerte del paciente, y algunos procedimientos con penetración corporal no pueden realizarse por la coagulopatía, el daño respiratorio y por otros factores. En la actualidad, cerca de 40% de los casos de aspergilosis invasora es pasado por alto en la práctica clínica y se diagnostica sólo durante la autopsia. El examen histopatológico del tejido afectado revela infarto con invasión a los vasos sanguíneos por muchas hifas, o bien, necrosis aguda con inflamación limitada y presencia de hifas. Las hifas de *Aspergillus* son hialinas, estrechas y tabicadas con ramas a 45°; no se forman levaduras en el tejido infectado. Las hifas pueden observarse en el estudio citológico o en preparaciones microscópicas, por lo que proporcionan un medio para un diagnóstico provisional rápido.

El cultivo es importante para confirmar el diagnóstico, dado que varios hongos pueden simular el aspecto de especies de *Aspergillus* (menos comunes). Los medios de cultivos para bacterias son menos sensibles que los de los hongos. Por eso, si los médicos no solicitan cultivo de hongos el diagnóstico podría pasarse por alto. Puede haber cultivos positivos falsos (p. ej., en pacientes con colonización de las vías respiratorias por *Aspergillus*) o resultados negativos falsos. Sólo 10 a 30% de los pacientes con aspergilosis invasora tiene cultivos positivos en cualquier momento. Las técnicas de diagnóstico molecular son más rápidas y sensibles que los cultivos de muestras respiratorias y sanguíneas.

Las pruebas antigénicas para *Aspergillus* se basan en la detección de galactomanano, el cual es liberado por especies de *Aspergillus* durante su proliferación. Varios días antes de que surja el cuadro clínico o los signos radiológicos, aparecen resultados positivos de antígenos séricos. La sensibilidad a la detección de antígenos disminuye con la profilaxia antimicótica y el tratamiento empírico.

Para la confirmación definitiva del diagnóstico se necesita: 1) un cultivo positivo de una muestra tomada en forma directa de un sitio habitualmente estéril (p. ej., un absceso cerebral) o 2) resultados positivos en las pruebas histopatológicas y de cultivo tomadas de un órgano afectado (p. ej., senos paranasales o piel). La mayor parte de los diagnósticos de aspergilosis invasora se infiere a partir de nuevos datos, como la presencia del *signo del halo* en la CT torácica de alta resolución en el cual una imagen localizada con aspecto de vidrio esmerilado representa un infarto hemorrágico que rodea a un nódulo. Si bien el signo del halo puede ser producido por otros hongos, algunas especies de *Aspergillus* son con mucho la causa más común. El signo del halo se manifiesta casi siete días antes en la evolución de la infección en individuos con neutropenia y es una buena característica pronóstica, pues indica que se conocía el diagnóstico desde antes. Una CT con cortes gruesos puede proporcionar un aspecto de signo del halo falso, y lo mismo puede suceder por otros factores técnicos. Otras características radiográficas comunes de la aspergilosis pulmonar invasora incluyen infartos pleurales o cavitación y presencia de derrame pleural en 10% de los pacientes.

Para la aspergilosis invasora crónica, los anticuerpos contra *Aspergillus* son invaluables, aunque algo imprecisos. La biopsia de nuevos nódulos indica la presencia de hifas rodeadas de células propias de inflamación crónica y a veces granulomas. Los títulos de anticuerpos disminuyen con el tratamiento satisfactorio. Pocas veces los cultivos arrojan resultados positivos, pero son importantes para valorar la resistencia a azólicos. Se advierte una positividad intensa de PCR en tiempo real en el esputo. Algunos pacientes con aspergilosis pulmonar crónica tienen incremento de los títulos de IgE sérica total y anticuerpos IgE específicos para *Aspergillus*.

La ABPA y el asma grave con sensibilización micótica se diagnostican con pruebas serológicas, que muestran incremento de la concentración sérica de IgE total y específica, además de las pruebas de punción cutánea. La sinusitis alérgica por *Aspergillus* por lo general se diagnostica con el estudio histopatológico, aunque también pueden ser de utilidad las pruebas con precipitación de anticuerpos.

TRATAMIENTO ASPERGILOSIS

Los fármacos antimicóticos activos contra *Aspergillus* son voriconazol, itraconazol, posaconazol, caspofungina, micafungina y anfotericina B (AmB). Hay que tomar en consideración las interacciones medicamentosas con los azólicos antes de administrar estos últimos. Además las concentraciones de azólicos en plasma varían enormemente de una persona a otra, y muchas autoridades recomiendan la medición seriada para asegurar que las concentraciones del fármaco son adecuadas, pero no excesivas. Se prefiere la administración IV inicial contra la aspergilosis invasora aguda, y la administración oral para otras enfermedades que necesitan antimicóticos. En el **cuadro 241-3** se incluyen las recomendaciones actuales.

El voriconazol es el fármaco preferido para la aspergilosis invasora; la caspofungina, el posaconazol y la anfotericina B lipídica son fármacos de segunda línea. La anfotericina B no tiene actividad contra *A. terreus o A. nidulans*. Se recomienda una valoración por un especialista en enfermedades infecciosas para pacientes con enfermedad invasora, dada la complejidad del tratamiento. La combinación de voriconazol y una equinocandina contra la aspergilosis invasora aguda puede ser beneficiosa en sujetos no neutropénicos. La reconstitución inmunitaria complica la recuperación. La duración del tratamiento para aspergilosis invasora varía de cerca de tres meses a varios años, lo que depende del estado inmunitario del enfermo y de la respuesta al tratamiento. Ocurren recaídas si la respuesta es subóptima y la reconstitución inmunitaria no es completa.

El itraconazol es el fármaco oral preferido para las formas alérgica y crónica de aspergilosis. El voriconazol y el posaconazol pueden sustituirse cuando fracase el tratamiento, o cuando surjan resistencias o efectos secundarios. Se recomienda una dosis de 200 mg dos veces al día de itraconazol y vigilar las concentraciones farmacológicas en sangre. Es probable que para la aspergilosis pulmonar cavitaria crónica se necesite tratamiento de por vida, en tanto que la duración del tratamiento para otras formas de aspergilosis crónica y alérgica depende de una valoración individual.

La resistencia a uno o más azólicos, a pesar de ser un fenómeno poco común, aparece en aspergilos del entorno en muchas regiones como el norte de Europa, India, China y América del Norte. La resistencia pudiera provenir del uso de fungicidas azólicos para obtener cosechas. Además, durante el tratamiento a largo plazo puede surgir resistencia proveniente de múltiples mecanismos, y la positividad de un cultivo durante el uso de antimicóticos constituye una indicación para hacer métodos de susceptibilidad (antibioticograma). El tipo más frecuente de resistencia cruzada es la combinada a itraconazol y voriconazol. Los glucocorticoides se utilizarán en las aspergilosis pulmonar cavitada crónica solamente si se logra protección por medio de antimicóticos adecuados.

El tratamiento quirúrgico es importante en varias formas de aspergilosis: conglomerado (esfera) micótico maxilar y aspergilomas únicos,

CUADRO 241-3 Tratamiento de la aspergilosis[a]

Indicación	Tratamiento primario	Nivel de evidencia[b]	Precauciones	Tratamiento secundario	Comentarios
Invasora[c]	Voriconazol	AI	Interacciones medicamentosas (en especial con rifampicina), insuficiencia renal (sólo IV)	Anfotericina B, caspofungina, posaconazol, micafungina	Como tratamiento primario, el voriconazol tiene 20% más respuesta que la anfotericina B. Considerar la combinación inicial con una equinocandina en pacientes no neutropénicos.
Profilaxia	Posaconazol, solución de itraconazol	AI	Diarrea y vómito con itraconazol, interacción con vincristina	Micafungina, anfotericina B en aerosol	Algunos centros hospitalarios vigilan las concentraciones plasmáticas de itraconazol y posaconazol.
Aspergiloma único	Cirugía	BII	Enfermedad multicavitaria: mal pronóstico con la cirugía; se prefiere el tratamiento médico	Itraconazol, voriconazol, anfotericina B intracavitaria	Es más fácil la resección de cavidades únicas grandes con aspergiloma.
Pulmonar crónica[c]	Itraconazol, voriconazol	BII	Absorción deficiente de las cápsulas con inhibidores de la bomba de protones o antagonistas H_2	Posaconazol, anfotericina B IV, micafungina	Puede surgir resistencia durante el tratamiento, en especial si las concentraciones farmacológicas son subterapéuticas.
ABPA/SAFS	Itraconozol	AI	Algunas interacciones con glucocorticoides	Voriconazol, posaconazol	El tratamiento de largo plazo es útil en la mayoría de los casos. No hay evidencia que indique si el tratamiento modifica la progresión hacia bronquiectasis/fibrosis.

[a] Consúltese el texto en busca de información sobre la duración del tratamiento. [b] Los niveles de evidencia son los utilizados en los lineamientos terapéuticos [TJ Walsh *et al.*: Treatment of aspergillosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clin Infect Dis 46:327,2008]. [c] Es apropiada la valoración del especialista en enfermedades infecciosas para estos pacientes.

Nota: La dosis oral habitual es de 200 mg c/12 h para voriconazol e itraconazol y de 400 mg c/12 h para posaconazol en suspensión. La dosis IV de voriconazol para adultos es de 6 mg/kg c/12 h (dosis de carga) seguida de 4 mg/kg c/12 h; para niños y adolescentes se necesita una dosis mayor. La vigilancia de las concentraciones plasmáticas ayuda a optimar la dosis. La caspofungina se administra en una sola dosis de carga de 70 mg, seguida de 50 mg/día; algunas autoridades utilizan 70 mg/día para pacientes con peso >80 kg y dosis más bajas en casos de disfunción hepática. La micafungina se administra en dosis de 50 mg/día para profilaxia y de al menos 150 mg/día con fines terapéuticos; este fármaco no ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos para esta indicación. El desoxicolato de anfotericina B se administra en una dosis diaria de 1 mg/kg, si se tolera. Se disponen de varias estrategias terapéuticas para reducir al mínimo la disfunción renal. La anfotericina B lipídica se administra en dosis de 3 mg/kg o 5 mg/kg. Se dispone de diferentes regímenes para la anfotericina B en aerosol, pero ninguno ha sido aprobado por la FDA. Hay otros factores que pueden alterar la selección de la dosis o la vía de administración, como la edad, fármacos concomitantes, disfunción renal, hepática o intestinal y tolerabilidad de los fármacos.

Abreviaturas: ABPA, aspergilosis broncopulmonar alérgica; SAFS, asma intenso con sensibilización a hongos.

en cuyo caso la intervención quirúrgica es curativa; la aspergilosis invasora que afecta a hueso, válvulas cardiacas, senos paranasales, áreas proximales del pulmón y áreas de lesión sobre grandes vasos; abscesos cerebrales, queratitis, y endoftalmitis. En la sinusitis micótica alérgica, la eliminación del moco anormal y de los pólipos con administración local, y en ocasiones sistémica, de glucocorticoides por lo general conduce a la resolución. Los signos o síntomas persistentes o recurrentes pueden necesitar cirugía más extensa (etmoidectomía) y tal vez tratamiento antimicótico local. La cirugía es problemática en la aspergilosis pulmonar crónica, porque por lo general produce complicaciones graves. Se prefiere la embolización de la arteria bronquial para la hemoptisis problemática.

PROFILAXIA

En situaciones en las cuales el riesgo es moderado o alto (p. ej., después de tratamiento de inducción para leucemia mieloide aguda), suele aceptarse la necesidad de profilaxia micótica para candidosis sistémica y superficial, así como para aspergilosis invasora, y por lo general se administra fluconazol, pero no tiene actividad contra especies de *Aspergillus*. Las cápsulas de itraconazol son ineficaces y las soluciones de itraconazol ofrecen eficacia moderada. La solución de posaconazol es más eficaz. Algunos datos respaldan el uso de micafungina IV. Ningún régimen profiláctico tiene éxito completo.

RESULTADOS

La aspergilosis invasora es curable si ocurre reconstitución inmunitaria, en tanto que no lo son las formas alérgica y crónica. La tasa de mortalidad para la aspergilosis invasora es cercana a 50% si se diagnostica y trata la infección, pero es de 100% si no se establece el diagnóstico. La infección por una cepa resistente al voriconazol conlleva un índice de mortalidad de 88%. La aspergilosis cerebral, endocarditis por *Aspergillus* y la aspergilosis pulmonar invasora extensa bilateral tienen muy mal pronóstico, al igual que las infecciones invasoras en pacientes con sida de larga evolución, pacientes con recaída de leucemia no controlada y receptores de alotrasplantes de células madre hematopoyéticas.

El índice de mortalidad de la aspergilosis pulmonar cavitada crónica es de casi 30%, seis meses después de su cuadro inicial y desde esa fecha disminuye a 15%. Después de 12 meses sin tratamiento antimicótico, 70% de los pacientes se han deteriorado y 30% son estables (fig. 241-2). El tratamiento es ineficaz en 30%, aproximadamente, de quienes reciben antimicóticos y es todavía mayor si surge resistencia a los azólicos.

Los pacientes de ABPA y SAFS reaccionan a los antimicóticos; en promedio, 60% lo hacen al itraconazol, y casi 80% al voriconazol y al posaconazol (si son tolerados). Si disminuye la intensidad del asma se podrá aminorar la dosis de glucocorticoides inhalados o incluso interrumpir la de dichos fármacos ingeribles.

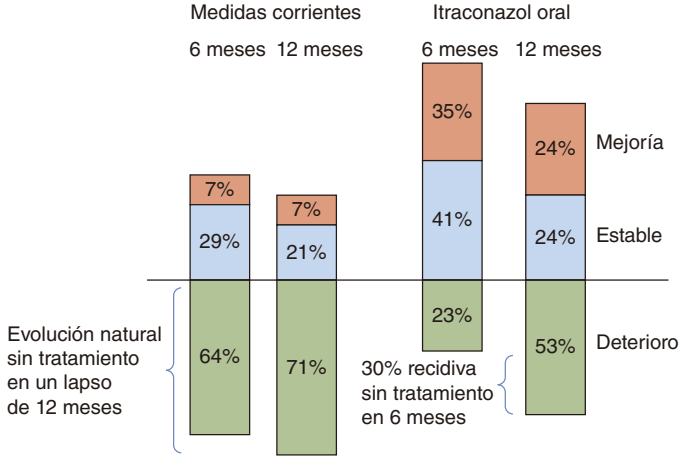


FIGURA 241-2. Comparación de la trascendencia del tratamiento con itraconazol (400 mg/día) y las medidas corrientes en la aspergilosis pulmonar cavitada crónica a seis y 12 meses. *(Con autorización de R. Agarwal et al.: Itraconazole in chronic cavitary pulmonary aspergillosis: a randomised controlled trial and systematic review of literature. Mycoses 56: 559, 2013.)*

242 Mucormicosis

Brad Spellberg, Ashraf S. Ibrahim

La mucormicosis incluye a un grupo de infecciones letales causadas por hongos del orden Mucorales del subfilo Mucoromycotina (conocido antes como la clase Zygomicetes). La infección por Mucorales se ha referido como *mucormicosis*, aunque en algunos textos aún se utiliza el término *zigomicosis*. La mucormicosis es un trastorno invasor y con una evolución implacable, con el cual surgen tasas muy altas de morbilidad y mortalidad en comparación con otras infecciones. Sin embargo, estudios recientes han señalado que ha disminuido la cifra de mortalidad por tal entidad patológica con los nuevos tratamientos. El médico debe sospechar la posibilidad de que exista un cuadro de este tipo y se requiere comenzar de manera oportuna el tratamiento (antes de confirmar el diagnóstico) para llevar los resultados a un nivel óptimo.

ETIOLOGÍA

Los hongos de la orden Mucorales pertenecen a siete familias importantes en clínica (cuadro 242-1); todas ellas ocasionan mucormicosis. Entre los Mucorales, *Rhizopus oryzae* (de la familia Mucoraceae) es la causa más común de infección en países del hemisferio occidental. Entre las especies aisladas con menor frecuencia que componen la familia Mucoraceae que provocan un espectro similar de infecciones figuran *Rhizopus microsporus*, *Rhizomucor pusillus*, *Lichtheimia corymbifera* (antes *Absidia corymbifera*), *Apophysomyces elegans* y *Mucor* (que a pesar de su nombre, rara vez produce mucormicosis). También se han publicado tasas cada vez mayores de casos de mucormicosis por especies de *Cunninghamella* (familia Cunninghamellaceae), sobre todo en pacientes con graves inmunodeficiencias. Informes aislados de casos han demostrado la capacidad de los hongos de las familias restantes de los Mucorales para provocar mucormicosis, si bien otros miembros de la misma familia podrían ser la causa principal de enfermedad en algunas zonas geográficas (como *A. elegans* en India y *Mucor irregularis* en China).

PATOGENIA

Los Mucorales son hongos de amplia distribución en el entorno al cual los seres humanos están expuestos de manera constante; originan infección principalmente en diabéticos o personas con anomalías de la función fagocítica (p. ej., sujetos con neutropenia o bajo corticoterapia). De forma similar, los individuos con mayores concentraciones de hierro libre, que induce la proliferación de hongos en suero y tejidos, están expuestos a un mayor peligro de mucormicosis. En personas con sobrecarga de hierro, con insuficiencia renal terminal, la administración de desferroxamina predispone a que surja mucormicosis diseminada y letal a corto plazo; dicho fármaco, que es un quelante de hierro en el hospedador humano, constituye un sideróforo del hongo y aporta de manera directa hierro a los Mucorales. Además, los sujetos con cetoacidosis diabética (DKA, *diabetic ketoacidosis*) tienen alto riesgo de presentar mucormicosis rinocerebral. La acidosis disocia el hierro de las proteínas secuestradas en el suero y prolonga con ello la supervivencia e intensifica la virulencia micóticas. Pese a ello, casi todos los diabéticos cuyas manifestaciones iniciales son las de la mucormicosis, no están acidóticos, e incluso la hiperglucemia contribuye de manera directa, en ausencia de acidosis, al riesgo de mucormicosis por tres mecanismos probables: 1) hiperglucación de proteínas que secuestran hierro, lo cual interrumpe el secuestro normal de este mineral; 2) incremento del número de los receptores de células de mamíferos (GRP78) que se unen a Mucorales, lo que permite la penetración hística (por un efecto directo de la hiperglucemia y mayores concentraciones de hierro libre, lo cual intensifica de manera independiente la expresión de GRP78), y 3) inducción de defectos poco definidos de la función fagocítica.

CUADRO 242-1 Taxonomía de los hongos causantes de mucormicosis (subfilo Mucoromycotina, orden Mucorales)

Familia	Género (especies vinculadas)
Mucoraceae	*Rhizopus oryzae* *Rhizopus microsporus* *Rhizomucor* *Mucor* *Actinomucor*
Lichtheimiaceae	*Lichtheimia* (sobre todo *Mycocladus, Absidia*)
Cunninghamellaceae	*Cunninghamella*
Thamnidiaceae	*Cokeromyces*
Mortierellaceae	*Mortierella*
Saksenaceae	*Saksenaea* *Apophysomyces*
Syncephalastraceae	*Syncephalastrum*

EPIDEMIOLOGÍA

En forma típica, las mucormicosis aparecen en individuos con diabetes mellitus, trasplante de órganos sólidos o células madre hematopoyéticas (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*), neutropenia prolongada o cánceres. La mayor parte de los diabéticos no tienen acidosis en el momento del diagnóstico de mucormicosis. Además, pacientes que no tenían un antecedente identificado de diabetes mellitus pueden presentar mucormicosis inicial y en estos casos tal situación puede ocasionar la primera identificación clínica de la hiperglucemia, que puede surgir con el uso reciente de glucocorticoides. En este caso, el personal asistencial debe sospechar la posibilidad de mucormicosis incluso en ausencia de antecedentes de diabetes ante la presencia de hiperglucemia. En pacientes programados para HSCT, la mucormicosis aparece por igual durante los periodos no neutropénicos y neutropénicos, tal vez por la administración de glucocorticoides para corregir la enfermedad de injerto contra hospedador. La mucormicosis surge como una infección cutánea o subcutánea aislada en personas inmunológicamente normales después de implante traumático de tierra o vegetación (por desastres naturales o accidentes de vehículos de motor) o en entornos nosocomiales por acceso directo a través de catéteres IV, inyecciones SC o maceración de la piel por apósitos húmedos.

Las personas que reciben antimicóticos como profilaxia, con itraconazol o voriconazol, pueden estar expuestas a un mayor peligro de mucormicosis; en ellas, el cuadro clínico típico inicial es la modalidad diseminada que es la forma más letal de la enfermedad. También se han descrito brotes de mucormicosis "recurrente" en personas que reciben posaconazol o equinocandina con fin profiláctico.

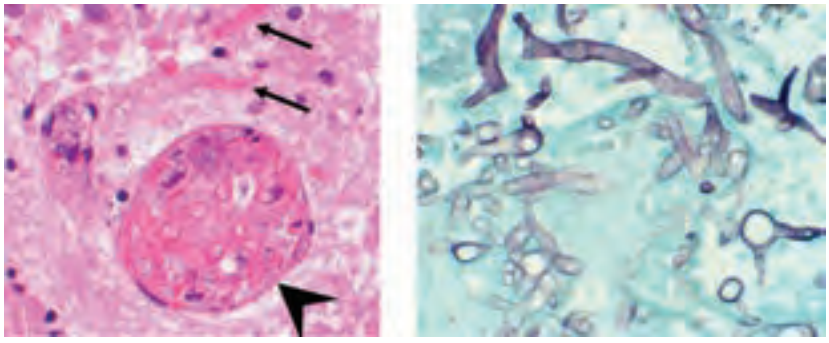
MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las mucormicosis se han clasificado en al menos seis categorías clínicas, según las manifestaciones iniciales y la afección de un área anatómica particular: modalidades rinoorbitocerebral, pulmonar, cutánea, gastrointestinal, diseminada y miscelánea. Tales categorías de mucormicosis invasora tienden a afectar a personas con un trastorno específico del sistema. Por ejemplo, de modo característico, los individuos con DKA presentan la forma rinoorbitocerebral y sólo en muy contadas ocasiones desarrollan enfermedad pulmonar o diseminada. A diferencia de ello, la mucormicosis pulmonar aparece más a menudo en pacientes leucémicos que reciben quimioterapia y en individuos sometidos a HSCT.

Enfermedad rinoorbitocerebral La mucormicosis rinoorbitocerebral es todavía la modalidad más frecuente del padecimiento. La mayor parte de los episodios se observa en diabéticos, aunque dichos casos (tal vez por el uso de glucocorticoides) se han descrito con frecuencia cada vez mayor en personas sometidas a trasplantes, muchas veces junto con diabetes mellitus inducida por corticoides. Los síntomas iniciales de la mucormicosis rinoorbitocerebral son inespecíficos y comprenden dolor ocular o facial e insensibilidad facial, seguidos de congestión conjuntival y visión borrosa. Incluso en 50% de los casos no se detecta fiebre, en tanto que de manera típica aumenta el recuento de leucocitos, en la medida que el paciente tenga médula ósea funcional. Sin tratamiento, la infección suele propagarse del seno etmoidal a la órbita, con lo cual disminuye la función de los músculos extraoculares y aparece proptosis, de manera característica con quemosis. Un dato ominoso es que los síntomas y los signos aparezcan en el ojo contrario y, como consecuencia, que en ambos lados haya proptosis, quemosis, pérdida de la visión y oftalmoplejía, lo cual sugiere la aparición de trombosis del seno cavernoso.

Al explorarse, el tejido infectado puede parecer normal en las etapas incipientes de la propagación del hongo y después pasar por una fase eritematosa, con o sin edema, antes de que adquiera un color violáceo y, por último, se transforme en una escara necrótica oscura. En ocasiones, la infección se extiende desde los senos paranasales a la boca y provoca úlceras necróticas dolorosas del paladar duro, pero éste es un signo tardío que sugiere infección extensa y arraigada.

Neumopatía La segunda modalidad más frecuente corresponde a la mucormicosis pulmonar. Entre las manifestaciones de ésta se encuentran disnea, tos y dolor torácico; a menudo hay fiebre aunque no de manera invariable. La invasión vascular causa necrosis, cavitación, hemoptisis o los tres signos juntos. En la radiografía de tórax se identifican consolidación lobar, masas aisladas, enfermedad nodular, cavidades e infartos cuneiformes. La tomografía computarizada de tórax de alta resolución es el mejor método para precisar la extensión de la mucormicosis pulmonar y con ella se obtienen signos de infección antes de que se puedan ver en la radiografía de tórax. En el caso del cáncer, en el que es difícil diferenciar entre mucormicosis y aspergilosis, factores como ≥10 nódulos pulmonares, derrame pleural o sinusitis concomitante establecen con mayor probabilidad un diagnóstico de mucormicosis. Es de gran trascendencia distinguir una entidad patológica de la otra (mucormicosis o aspergilosis) con la mayor rapidez posible porque los tratamientos de una y de otra son diferentes. El voriconazol, que constituye el fármaco de primera elección contra la aspergilosis, ha exacerbado la mucormicosis en modelos de infección con ratones y moscas.



A *B*

FIGURA 242-1. Cortes histopatológicos de cerebro infectado por *Rhizopus oryzae*. *A.* Hifas no tabicadas, acintadas y amplias en el parénquima (***flechas***) y un vaso con trombosis, e hifas extensas en su interior (***punta de flecha***) (hematoxilina y eosina). ***B.*** Hifas similares a cintas, anchas y extensas que invaden el parénquima (técnica de metenamina argéntica de Gomori).

Enfermedad cutánea La mucormicosis cutánea puede ser consecuencia del implante externo del hongo o por diseminación hematógena. Se han descrito casos de infección por implante externo cuando ocurre exposición a la tierra por traumatismos (p. ej., desastres naturales o accidentes de tráfico), lesión penetrante con material vegetal (una espina), inyecciones de fármacos (p. ej., insulina), introducción de catéteres, apósitos quirúrgicos contaminados y uso de cinta adhesiva para fijar sondas endotraqueales. La enfermedad cutánea puede ser muy invasora y penetrar músculos, aponeurosis e incluso huesos. En la mucormicosis, la fascitis necrosante posee una tasa de mortalidad que se acerca a 80%. Las lesiones cutáneas necróticas en casos de diseminación hematógena también tienen una tasa extraordinariamente elevada de mortalidad. Sin embargo, con el desbridamiento quirúrgico inmediato e intensivo, la mucormicosis cutánea aislada tiene un pronóstico bueno y una tasa pequeña de mortalidad.

Enfermedad gastrointestinal En el pasado, la mucormicosis del tubo digestivo aparecía de manera predominante en prematuros con enfermedad diseminada y enterocolitis necrosante. Sin embargo, ha habido un incremento de casos notificados en pacientes adultos con neutropenia u otros cuadros de inmunodeficiencia. Además, se ha señalado que la afectación del tubo digestivo constituye un proceso de origen hospitalario después de administrar fármacos mezclados con aplicadores de madera contaminados. Los síntomas más comunes son dolor y distensión abdominales inespecíficos acompañados de náusea y vómito. La hemorragia en vías digestivas es frecuente y en el estómago se identifican masas fungosas en la endoscopia. Algunas veces el trastorno evoluciona y llega a la perforación de vísceras huecas con tasas notablemente elevadas de mortalidad.

Formas diseminadas y diversas de la enfermedad La mucormicosis por diseminación hematógena puede provenir de cualquier sitio primario de infección; el punto más común de diseminación es el cerebro, pero también pueden identificarse lesiones metastásicas en cualquier otro órgano. La tasa de mortalidad que acompaña a la diseminación encefálica se acerca a 100%. Incluso sin afectación del sistema nervioso central (SNC), las tasas de mortalidad de la mucormicosis diseminada exceden 90%. Las modalidades misceláneas de la mucormicosis pueden afectar cualquier región corporal, incluidos huesos, mediastino, tráquea, riñones y (en relación con la diálisis) peritoneo.

DIAGNÓSTICO

Se requiere un alto índice de sospecha para el diagnóstico de mucormicosis. Por desgracia, algunas series de estudios de necropsia han señalado que incluso 50% de los casos se diagnostica *post mortem*. Los Mucorales son microorganismos ambientales y para ello el diagnóstico definitivo obliga a que el cultivo de material de un sitio estéril sea positivo (p. ej., material de aspiración con aguja, un fragmento de tejido para biopsia o líquido pleural) o haya pruebas histopatológicas de mucormicosis invasora. El diagnóstico probable de la enfermedad se puede establecer por medio de cultivo del material obtenido de un sitio no estéril (p. ej., esputo o material de lavado broncoalveolar), si el paciente tiene factores apropiados de riesgo y también manifestaciones clínicas y radiográficas de la enfermedad. Sin embargo, ante la urgencia por iniciar el tratamiento desde fase temprana, es preciso tratar al paciente mientras llegan los datos confirmatorios del diagnóstico.

La biopsia con estudio histopatológico es aún la modalidad más sensible y específica para el diagnóstico definitivo (fig. 242-1). En ella se identifican los característicos elementos de hifas sin tabiques (aseptadas), acintadas y de pared gruesa y ancha (≥6 a 30 μm) que se ramifican en ángulo recto entre sí. Otros hongos, como *Aspergillus, Fusarium* y *Scedosporium*, tienen tabiques, son más delgados y su ramificación se produce en ángulo agudo. Los tabiques artificiales pueden ser consecuencia del plegamiento del tejido durante maniobras preparatorias (las cuales también pueden alterar la imagen del ángulo de ramificación), la anchura y la forma acintada del hongo, pero son las manifestaciones más fiables que permiten diferenciar la mucormicosis. Los Mucorales se identifican con mayor eficacia con las tinciones de ácido peryódico de Schiff o metenamina argéntica o, si es muy grande la concentración de microorganismos, con hematoxilina y eosina. Por medio de estudios histopatológicos se identifica a los Mucorales, pero las especies se detectan sólo por cultivo. Se halla en fase de estudio la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) como instrumento para diagnosticar mucormicosis, aunque la FDA no la ha aprobado en Estados Unidos para tal fin y no se utiliza.

Por desgracia, en menos de 50% de los casos de mucormicosis hay positividad de cultivos, es decir, se identifica el microorganismo patógeno en ellos. A pesar de todo, los Mucorales no son microorganismos con grandes exigencias nutricionales y tienden a proliferar en un lapso de 48 h en los medios de cultivo. La explicación posible de la escasa sensibilidad del cultivo es que los Mucorales forman largas estructuras filamentosas destruidas por la homogeneización de tejidos, que es el método corriente para preparar los tejidos para cultivo en el laboratorio de microbiología clínica. En esta situación hay que recomendar al laboratorio las precauciones adecuadas cuando se sospecha la posibilidad de mucormicosis y hacer cortes de tejido y colocarlos en el centro de las placas de cultivo y no homogeneizarlos. Se advierte una enorme variabilidad de los microorganismos en cuanto a temperatura de proliferación óptima, de tal forma que es recomendable cultivarlos a temperatura ambiente y a 37°C.

Los estudios de imágenes incluyen signos sutiles en los que no se reconoce en su verdadera magnitud la extensión de la enfermedad. Por ejemplo, el signo más frecuente en la CT o la imagen por resonancia magnética (MRI) de la cabeza o los senos paranasales de un paciente con mucormicosis rinoorbitaria es la sinusitis que es indistinguible de la sinusitis bacteriana. También es frecuente no detectar anomalías en los huesos que componen los senos a pesar de pruebas clínicas de enfermedad progresiva. La MRI es más sensible (casi 80%) para detectar enfermedad orbitaria y del SNC, en comparación con la CT. En todo paciente de alto riesgo se practican endoscopia, exploración quirúrgica o ambos métodos, con obtención de fragmentos para biopsia de las áreas con sospecha de infección. Si se sospecha la posibilidad de mucormicosis, es preciso comenzar con la administración empírica de un antimicótico poliénico mientras se confirma el diagnóstico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Otras micosis que incluyen aspergilosis, scedosporiosis, fusariosis e infecciones causadas por los hongos dematiáceos (microorganismos pardos de la tierra) pueden ocasionar síndromes clínicos idénticos a la mucormicosis. Por medio del estudio histopatológico es posible diferenciar a los Mucorales de los demás microorganismos y el resultado positivo del cultivo permite la identificación definitiva de la especie. Es muy importante diferenciar a los Mucorales de los demás hongos porque son diferentes los tratamientos antimicóticos de elección (como el caso de los polienos con-

tra los Mucorales en comparación con los triazólicos de espectro expandido para muchos de los hongos tabicados). Las entomoftoromicosis causadas por *Basidiobolus* y *Conidiobolus* también producen síndromes clínicos idénticos. En su estructura histopatológica, estos hongos se asemejan a los Mucorales y pueden distinguirse con certeza de estos últimos sólo por medio de cultivo.

En un sujeto con sinusitis y proptosis es necesario descartar celulitis orbitaria y trombosis del seno cavernoso causada por bacterias patógenas (más a menudo *Staphylococcus aureus*, pero también estreptococos y gramnegativos). *Klebsiella rhinoscleromatis* es causa inusual de un síndrome de rinoescleroma facial indolente de aspecto similar al de la mucormicosis. Por último, el síndrome de Tolosa-Hunt provoca oftalmoplejía dolorosa, ptosis, cefalea e inflamación del seno cavernoso; se necesitan biopsias y vigilancia clínica para diferenciar entre dicho síndrome y la mucormicosis, ya que en el primero no hay evolución.

TRATAMIENTO MUCORMICOSIS

PRINCIPIOS GENERALES

Para obtener buenos resultados con el tratamiento de las mucormicosis se necesitan cuatro elementos: 1) diagnóstico temprano; 2) reversión de los factores de riesgo predisponentes primarios, en la medida de lo posible; 3) desbridamiento quirúrgico, y 4) tratamiento antimicótico precoz. El diagnóstico oportuno de la enfermedad es de máxima trascendencia porque, si se establece en fase temprana, se acompaña de mejores resultados. Es de enorme importancia revertir o evitar las anomalías primarias o subyacentes en las defensas del hospedador durante el tratamiento (p. ej., interrumpir o disminuir el uso de inmunodepresores o disminuir las dosis o restaurar en muy breve plazo la euglucemia y el estado acidobásico normal). Por último, es mejor no administrar hierro a personas con mucormicosis activa porque tal mineral exacerba la infección en modelos animales. Las transfusiones de sangre permiten cierta liberación de hierro libre por hemólisis, de tal forma que es recomendable seguir una medida conservadora en cuanto a las transfusiones eritrocíticas.

La trombosis de vasos y la necrosis hística resultante durante la mucormicosis pueden imposibilitar una penetración adecuada de los antimicóticos en el sitio de la infección. Por esa razón, para la erradicación completa de la enfermedad es indispensable desbridar los tejidos necróticos. Se ha observado que la intervención quirúrgica (por regresión logística y en series múltiples de casos) constituye una variable independiente para obtener resultados favorables en individuos con mucormicosis. Los datos escasos de un estudio retrospectivo refuerzan el uso de cortes de biopsia congelados intraoperatorios para definir los bordes de los tejidos infectados y así dejar indemnes los tejidos que no muestran signos de la infección. De forma habitual, para el tratamiento de la enfermedad se necesita la participación de un equipo multidisciplinario que incluya un internista, un especialista en enfermedades infecciosas y especialistas quirúrgicos con experiencia relevante en el tratamiento de los sitios de la infección.

TRATAMIENTO ANTIMICÓTICO

El tratamiento primario contra la mucormicosis debe basarse en el uso de poliénicos antimicóticos **(cuadro 242-2)**, excepto tal vez en el caso de pacientes con funciones inmunitarias normales con una infección circunscrita y de poca intensidad (p. ej., la infección aislada y supraaponeurótica de la piel) que puede ser erradicada de modo quirúrgico. El desoxicolato de anfotericina B (AmB) es todavía el único antimicótico aprobado en Estados Unidos para tratar la enfermedad. Sin embargo, las presentaciones lipídicas de tal fármaco son mucho menos nefrotóxicas, se pueden administrar en dosis mayores y son más eficaces para ese fin que el desoxicolato de anfotericina B. Se prefiere la anfotericina B en liposomas (LAmB) que el complejo de anfotericina B en complejo lipídico (ABLC, *amphotericin B lipid complex*) para tratar la infección de SNC, con base en datos retrospectivos de supervivencia y penetración superior del encéfalo. En caso de infecciones distintas del SNC, no está clara una ventaja neta entre los dos fármacos.

CUADRO 242-2 Opciones antimicóticas de primera elección para el tratamiento de la mucormicosis[a]

Fármaco	Dosis recomendada	Ventajas y estudios de apoyo	Desventajas
Antimicóticos primarios			
Desoxicolato de AmB	1.0 a 1.5 mg/kg c/24 h	• >5 decenios de experiencia clínica • Producto barato • En Estados Unidos es el único fármaco aprobado para tratar la mucormicosis	• Muy tóxico • Poca penetración en el SNC
LAmB	5 a 10 mg/kg c/24 h	• Menos nefrotóxico que el desoxicolato de AmB • Mayor penetración del SNC que el desoxicolato de AmB o el ABLC • Mejores resultados que el desoxicolato de AmB en modelos murinos y una revisión clínica retrospectiva	• Producto costoso
ABLC	5 mg/kg c/24 h	• Menos nefrotóxico que el desoxicolato de AmB • Datos en murinos y clínicos retrospectivos sugieren beneficios de la combinación con equinocandinas	• Producto costoso • Tal vez menos eficaz que LAmB contra la infección del SNC
Tratamiento primario por combinación[b]			
Caspofungina y un polieno lipídico	Dosis inicial IV, 70 mg, para seguir con 50 mg/día durante ≥2 semanas 50 mg/m^2 IV en niños	• Perfil favorable de efectos tóxicos • Efecto sinérgico en la mucormicosis murina diseminada • Datos clínicos retrospectivos en seres humanos sugieren mejores resultados en casos de mucormicosis rinoorbitocerebral	• Muy pocos datos clínicos sobre la combinación
Micafungina o anidulafungina y además un polieno lipídico	100 mg/día durante ≥2 semanas Micafungina: 4 mg/kg de peso c/24 h en niños Micafungina: 10 mg/kg de peso c/24 h en recién nacidos de bajo peso al nacer Anidulafungina: 1.5 mg/kg de peso c/24 h en niños	• Perfil favorable de efectos tóxicos • Efecto sinérgico con LAmB en el modelo murino de mucormicosis diseminada	• No hay datos clínicos

[a] El tratamiento primario, en general, debe incluir un polieno. Los regímenes sin dichos productos pueden ser adecuados para individuos que los rechazan o sujetos cuya inmunidad es relativamente normal con enfermedad poco intensa (p. ej., infección aislada cutánea supraaponeurótica) que puede erradicarse de modo quirúrgico. [b] Se necesitan estudios prospectivos con asignación al azar para confirmar el beneficio sugerido (a partir de datos de estudios pequeños y retrospectivos en seres humanos e investigaciones en animales) de combinaciones terapéuticas contra la mucormicosis. No se recomienda incrementar las dosis de ninguna equinocandina porque existe una pérdida paradójica del beneficio obtenido con la combinación, con dosis de equinocandina ≥3 mg/kg c/24 h.

Abreviaturas: ABLC, complejo lipídico de anfotericina B; AmB, anfotericina B; SNC, sistema nervioso central; LAmB, anfotericina B en liposomas.

Fuente: Modificado a partir de B Spellberg *et al.*: Clin Infect Dis 48:1743, 2009.

No se han precisado las dosis óptimas de antimicóticos contra la mucormicosis. A los adultos y los niños suelen administrarse dosis iniciales de 1 mg/kg de peso al día de desoxicolato de AmB y 5 mg/kg/día en el caso de la presentación de anfotericina B liposomal (LAmB) o el complejo lipídico de anfotericina B (ABLC). Es posible incrementar las dosis de LAmB a 7.5 o 10 mg/kg de peso al día contra la mucormicosis del SNC ya que se conoce una penetración escasa de los polienos en el cerebro. En caso de autoinducción del metabolismo que produce disminución paradójica de las concentraciones del fármaco, no tiene ventaja alguna incrementar las dosis de LAmB por arriba de 10 mg/kg al día, y tal vez sean adecuadas en el caso de infecciones fuera del SNC dosis de 5 mg/kg al día. No es recomendable aumentar las dosis de ABLC por arriba de 5 mg/kg al día dado que no hay datos relevantes y el fármaco tiene toxicidad.

Las combinaciones de equinocandina-polienos lipídicos mejoraron las tasas de supervivencia en ratones con mucormicosis diseminada (incluida la afectación del SNC) y produjeron resultados notablemente mejores que la monoterapia con polienos en un pequeño estudio clínico retrospectivo que abarcó con mucormicosis rinoorbitocerebral. Cabe pensar en las combinaciones terapéuticas con base en estos datos escasos, pero se necesitan estudios clínicos definitivos para corroborar si proporcionan ventaja real en relación con el uso de fármacos únicos contra la enfermedad. Las equinocandinas deben administrarse en las dosis comunes aprobadas por la FDA, dado que su incremento ha producido una desaparición paradójica de la eficacia en modelos preclínicos.

A diferencia de lo observado con la deferroxamina, el deferasidox, un quelante de hierro, es fungicida contra los aislamientos de la orden Mucorales. En ratones con cetoacidosis diabética y mucormicosis diseminada, la combinación de deferasidox-LAmB logró una mejoría sinérgica en las cifras de supervivencia y redujo la carga micótica en el cerebro. Por desgracia, una investigación clínica de seguridad de fase 2 doble ciego y con asignación al azar, de tratamiento complementario con deferasidox (además de LAmB), corroboró una mortalidad excesiva en pacientes tratados con dicho quelante. Es importante destacar que la población en estudio incluyó de modo predominante a personas con cánceres activos y sólo unos cuantos individuos de la investigación tuvieron diabetes mellitus como único factor de riesgo. En consecuencia, está contraindicado el deferasirox como fármaco terapéutico en pacientes de cánceres activos, pero no hay certeza de su utilidad en individuos con diabetes mellitus sin cáncer (una situación en que la eficacia preclínica fue óptima).

El posaconazol es el único azólico aprobado por la FDA con actividad *in vitro* contra Mucorales. Sin embargo, datos de su farmacocinética y farmacodinamia han introducido dudas en cuanto a la fiabilidad de alcanzar concentraciones *in vivo* adecuadas de estos fármacos por vía oral. Además, se ha observado que el fármaco no tiene mayor eficacia que AmB para tratar la mucormicosis murina y no es mejor que el placebo para combatir la infección murina por *R. oryzae*. Por otra parte, la combinación de posaconazol-poliénico no es mejor que el poliénico solo contra la mucormicosis en ratones, de tal modo que no se dispone de datos comparativos de tal combinación en seres humanos.

No hay certeza de la utilidad de las citocinas obtenidas por bioingeniería y las transfusiones de neutrófilos en el tratamiento primario de la mucormicosis, aunque la recuperación más temprana del recuento de neutrófilos podría mejorar la cifra de supervivencia. Pocos datos indican que el oxígeno hiperbárico puede ser útil en centros con experiencia e instalaciones técnicas adecuadas.

En términos generales, debe continuarse el tratamiento antimicótico contra la mucormicosis hasta que se logre la resolución de signos y síntomas clínicos de la infección y la inmunodepresión primaria. En individuos con mucormicosis que reciben fármacos inmunodepresores se continúa la profilaxia antimicótica secundaria durante todo el tiempo en que se realice el régimen inmunodepresor.

Se encuentra en fase de estudio la utilidad de la vigilancia radiográfica para valorar el pronóstico y la duración del tratamiento. El análisis de datos del estudio de fase 2 DEFEAT Mucor indicó que la evolución radiográfica temprana (en las primeras dos semanas) no permitió anticipar el riesgo de mortalidad a largo plazo, ni la estabilidad/regresión radiográfica temprana pudo determinar la supervivencia a largo tiempo. En estos casos es preciso ser muy cauto al reaccionar a los resultados radiográficos seriados y de corto plazo y conceder mayor énfasis a la respuesta clínica, en particular en las primeras dos a cuatro semanas tras el inicio del tratamiento.

243 Micosis superficiales y micosis sistémicas menos frecuentes

Carol A. Kauffman

MICOSIS ENDÉMICAS (HONGOS DIMORFOS)

Los hongos dimorfos habitan en nichos ambientales discretos en forma de mohos que producen conidias, que son su forma infectante. En los tejidos y a temperaturas >35°C, el moho se convierte en levadura. **Otras micosis endémicas (histoplasmosis, coccidioidomicosis y blastomicosis) se analizan en los capítulos 236, 237 y 238, respectivamente.**

ESPOROTRICOSIS

Etiología *Sporothrix schenckii* es un hongo con dimorfismo térmico, que se distribuye en todo el mundo en el musgo esfagnáceo, la vegetación en descomposición y el suelo.

Epidemiología y patogenia La esporotricosis afecta con más frecuencia a individuos que participan en actividades en exteriores, como diseño de paisaje, jardinería y arboricultura. Los animales infectados, en especial los gatos, pueden transmitir al *S. schenckii* a los seres humanos. El brote de esporotricosis en Río de Janeiro que comenzó en 1998 y afectó a >2 000 personas se pudo atribuir a gatos que son muy susceptibles a la infección. La esporotricosis es principalmente una infección localizada de piel y tejidos subcutáneos, que aparece después de inoculación traumática de conidios. La esporotricosis osteoarticular es rara, y se presenta con más frecuencia en varones de edad mediana que abusan del alcohol, en tanto la variante pulmonar afecta casi de manera exclusiva a personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica que inhalaron al microorganismo del ambiente. Es rara su diseminación, casi siempre ocurre entre pacientes con inmunosupresión intensa, en especial aquéllos con sida.

Manifestaciones clínicas Días o semanas después de la inoculación se desarrolla una pápula en el sitio afectado, que suele ulcerarse luego pero que no es muy dolorosa. Algunas lesiones similares se desarrollan en forma secuencial a lo largo de los vasos linfáticos a los que drena la lesión original (fig. 243-1). Algunos pacientes desarrollan una lesión cutánea fija que puede ser verrugosa o ulcerosa, y que permanece localizada y sin extensión linfática. El diagnóstico diferencial de la esporotricosis linfocutánea incluye nocardiosis, tularemia, infección micobacteriana no tuberculosa (en especial la debida a *Mycobacterium marinum*) y leishmaniosis. La esporotricosis osteoarticular puede manifestarse como sinovitis crónica o artritis séptica. La esporotricosis pulmonar debe diferenciarse de la tuberculosis y de otras neumonías micóticas. La lesiones cutáneas ulceradas numerosas, con o sin diseminación a los órganos internos [lo cual incluye al sistema nervioso central (SNC)], son características de la esporotricosis diseminada.

FIGURA 243-1. Lesiones nodulares que aparecieron después de que un niño de corta edad presentó un pinchazo del dedo índice con un espino. En el cultivo se identificó *S. schenckii*. *(Por cortesía de la Dra. Angela Restrepo.)*

Diagnóstico *S. schenckii* suele crecer con facilidad cuando el material obtenido a partir de una lesión cutánea se incuba a temperatura ambiental. El análisis histopatológico del material de biopsia revela una reacción mixta granulomatosa y piógena, y en ocasiones pueden observarse levaduras minúsculas ovaladas o con forma de puro si se utilizan tinciones especiales. Las pruebas serológicas no son útiles.

Tratamiento y pronóstico La *Infectious Diseases Society of America* publicó guías clínicas para el manejo de las distintas formas de esporotricosis (**cuadro 243-1**). El itraconazol es el medicamento de elección para la esporotricosis linfocutánea. El fluconazol es menos efectivo; el voriconazol y el posaconazol no se han utilizado para la esporotricosis. La solución saturada de yoduro de potasio (SSKI, *saturated solution of potassium iodide*) también es efectiva para la infección linfocutánea y su costo es mucho menor que el del itraconazol. Sin embargo, la SSKI se tolera mal por efecto de las reacciones adversas que induce, como sabor metálico, aumento de volumen de las glándulas salivales, exantema y fiebre. La terbinafina parece ser efectiva, pero se ha utilizado en pocos pacientes. El tratamiento de la esporotricosis linfocutánea se mantiene durante dos a cuatro semanas una vez que las lesiones se resuelven, por lo general hasta un total de tres a seis meses. Las variantes pulmonares y osteoarticulares de la esporotricosis se tratan con itraconazol durante por lo menos un año. La infección pulmonar grave y la esporotricosis diseminada, que incluye a los cuadros que afectan al SNC, se tratan al inicio con anfotericina B (AmB, *amphotericin B*), a la que sigue la administración de itraconazol una vez que se observa mejoría. En pacientes con sida se requiere terapia supresora de por vida con itraconazol. La tasa de éxito terapéutico en la esporotricosis linfocutánea es de entre 90 y 100%, pero otras variantes de la enfermedad responden de manera deficiente a la terapia antimicótica.

CUADRO 243-1 Tratamiento sugerido para las micosis endémicas

Enfermedad	Tratamiento de primera línea	Alternativas y comentarios
Esporotricosis		
Cutánea, linfocutánea	Itraconazol, 200 mg/día hasta 2 a 4 semanas tras la resolución de las lesiones	SSKI, dosis crecientes[a] Terbinafina, 500 mg dos veces por día
Pulmonar, osteoarticular	Itraconazol, 200 mg dos veces por día por 12 meses	AmB[b] lipídica en la neumopatía grave hasta lograr la estabilización; seguir con itraconazol
Diseminada, sistema nervioso central	AmB[b] lipídica por 4 a 6 semanas	Itraconazol, 200 mg dos veces al día después de la AmB, por 12 meses Mantenimiento con itraconazol para pacientes con sida: 200 mg/día hasta que el recuento de T CD4+ sea >200 células/μL durante 12 meses
Paracoccidioidomicosis		
Crónica (variante del adulto)	Itraconazol, 100 a 200 mg/día por 6 a 12 meses	TMP-SMX, 160/800 mg 2 veces al día por 12 a 36 meses
Aguda (variante juvenil)	AmB[c] hasta que exista mejoría	Itraconazol, 200 mg 2 veces al día tras la AmB por 12 semanas
Peniciliosis		
Leve o moderada	Itraconazol, 200 mg 2 veces al día durante 12 semanas	Mantenimiento con itraconazol para pacientes con sida: 200 mg/día hasta que el recuento de T CD4+ sea >100 células/μL durante 6 meses
Grave	AmB[c] hasta que exista mejoría	Itraconazol, 200 mg 2 veces al día después de la AmB durante 12 semanas Mantenimiento con itraconazol: igual que para la enfermedad leve o moderada

[a] La dosis inicial es de 5 a 10 gotas tres veces al día, en agua o jugo. La dosificación se incrementa cada semana 10 gotas por dosis, según se tolere, hasta 40 a 50 gotas tres veces por día. [b] La dosis de AmB lipídica es de 3 a 5 mg/kg/día; la dosis más alta debe utilizarse cuando existe afectación del sistema nervioso central. [c] La dosis de desoxicolato de AmB es de 0.6 a 1 mg/kg/día.

Abreviaturas: AmB, anfotericina B; SSKI, solución saturada de yoduro de potasio; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

PARACOCCIDIOIDOMICOSIS

Agente etiológico, epidemiología y patogenia *Paracoccidioides brasiliensis* es un hongo dimorfo térmico, que es endémico en regiones húmedas de Centroamérica y Sudamérica, en especial en Brasil. Existe un predominio impresionante de la enfermedad en varones respecto de las mujeres, de entre 14:1 hasta 70:1 (en zonas rurales de Brasil). La mayor parte de los pacientes la constituyen varones de edad mediana o ancianos que provienen de regiones rurales. La paracoccidioidomicosis se desarrolla tras la inhalación de aerosoles que contienen conidias y que se encuentran en el ambiente. En la mayor parte de los pacientes, es raro que la enfermedad se desarrolle en el momento de la infección inicial; aparece años después, lo que hace presumir la reactivación de una infección latente.

Manifestaciones clínicas Existen dos síndromes principales relacionados con la paracoccidioidomicosis; a saber, variantes: aguda o juvenil y crónica o del adulto. La primera es rara, afecta sobre todo a personas menores de 30 años y se manifiesta como una infección diseminada del sistema reticuloendotelial. Los individuos con inmunosupresión también pueden manifestar este tipo de enfermedad rápidamente progresiva. La variante crónica genera alrededor de 90% de los casos; se observa sobre todo en varones mayores. La manifestación primaria es una neumopatía progresiva, que afecta en especial los lóbulos inferiores, con fibrosis. Las lesiones mucocutáneas ulcerosas y nodulares en narinas y boca (otra manifestación frecuente de la paracoccidioidomicosis crónica) deben diferenciarse de la leishmaniosis (**cap. 251**) y del carcinoma de células escamosas (**cap. 105**).

Diagnóstico Se establece a partir del desarrollo del microorganismo en el cultivo. Puede establecerse un diagnóstico de presunción a partir de la detección de una levadura característica con paredes gruesas, que presenta gemaciones múltiples de base estrecha adheridas a toda su circunferencia, ya sea en el material purulento o en las biopsias hísticas.

Tratamiento y pronóstico El itraconazol es el tratamiento de elección de la paracoccidioidomicosis (cuadro 243-1). El ketoconazol también es efectivo, pero es más tóxico. El voriconazol y el posaconazol se han utilizado con éxito en pocos casos. Las sulfonamidas también son efectivas y son los agentes menos costosos, pero la respuesta es más lenta y la tasa de recaída más alta. Los pacientes con enfermedad grave deben recibir al inicio tratamiento con AmB. Los individuos con paracoccidioidomicosis muestran una respuesta excelente al tratamiento, pero la fibrosis pulmonar suele ser progresiva en aquellos con enfermedad crónica.

PENICILIOSIS

Etiología, epidemiología, y patogenia *Penicillium marneffei* es un hongo con dimorfismo térmico endémico en el suelo de regiones de Vietnam, Tailandia y varios otros países del sureste asiático. La epidemiología de la peniciliosis se vincula con las ratas del bambú, que se encuentran infectadas por el hongo, pero que rara vez manifiestan enfermedad. Ésta se observa con más frecuencia en personas que habitan en las regiones rurales en las que viven las ratas, pero no existen pruebas de transmisión directa de los roedores a las personas. La infección es rara en hospedadores inmunocompetentes, y la mayor parte de los casos se informa en individuos con sida avanzado. La infección deriva de la inhalación de conidias a partir del ambiente. El microorganismo pasa a su fase de levadura dentro de los pulmones y luego se disemina por vía hematógena hacia el sistema reticuloendotelial.

Manifestaciones clínicas Éstas simulan a las de la histoplasmosis diseminada; incluyen fiebre, fatiga, pérdida ponderal, disnea, diarrea (en algunos casos), linfadenopatía, hepatoesplenomegalia y lesiones cutáneas, que se observan como pápulas que muchas veces se umbilican y se asemejan a las del molusco contagioso (**cap. 220e**).

Diagnóstico La peniciliosis se diagnostica mediante el cultivo de *P. marneffei* a partir de la sangre o de muestras de biopsia cutánea, de médula ósea o de ganglios linfáticos. El microorganismo suele crecer en el transcurso de una semana, como un moho que produce un pigmento rojo distintivo. El análisis histopatológico de los tejidos y de los frotis de la sangre o el material obtenido de las lesiones cutáneas revela microorganismos con forma oval o elíptica similares a levaduras, que cuentan con un tabique central, lo que permite establecer con rapidez un diagnóstico de presunción.

Tratamiento y pronóstico Los pacientes que padecen enfermedad grave deben recibir tratamiento inicial con AmB hasta que su condición mejore;

el esquema puede cambiarse luego a itraconazol (cuadro 243-1). Los individuos que presentan síntomas leves pueden recibir tratamiento con itraconazol desde el inicio. Para las personas con sida se recomienda la terapia de supresión con itraconazol hasta que se torne patente la reconstitución inmunitaria (que se relaciona con el tratamiento exitoso contra la infección por VIH mediante la administración de fármacos antirretrovirales). La peniciliosis diseminada suele ser letal si no recibe tratamiento. Con la terapia, la tasa de mortalidad se aproxima a 10 por ciento.

FEOHIFOMICOSIS

En estos microorganismos frecuentes en el suelo (que también se conocen como hongos dematiáceos), la melanina hace que las hifas o las conidias presenten pigmentación oscura (marrón o negra). El término feohifomicosis se utiliza para describir cualquier infección producida por un moho pigmentado. Esta definición abarca dos síndromes específicos (el eumicetoma y la cromoblastomicosis), así como a las variantes de infección restantes que generan estos microorganismos. Es importante señalar que el eumicetoma puede ser causado tanto por mohos hialinos como por mohos marrones-negros, y que sólo cerca de la mitad de todos los micetomas se deben a hongos. Los actinomicetos generan el resto de los casos (cap. 199). La mayor parte de estos hongos producen infecciones subcutáneas localizadas tras la inoculación directa, pero también se observan la infección diseminada y las infecciones viscerales focales graves, en especial en pacientes con inmunodepresión.

Etiología Un gran número de mohos pigmentados puede causar infección en el ser humano. Todos se encuentran en el suelo o las plantas y algunos provocan enfermedades vegetales con relevancia económica. Los agentes etiológicos más comunes del eumicetoma corresponden a las especies de *Madurella*. Las especies *Fonsecaea* y *Cladophialophora* causan la mayor parte de los casos de cromoblastomicosis. La infección diseminada y las infecciones viscerales focales se deben a diversos hongos dematiáceos; *Alternaria*, *Exophiala*, *Curvularia* y *Wangiella* se encuentran entre las especies de mohos que se detectan con más frecuencia en las infecciones en personas. En fecha reciente, especies de *Exserohilum* han ocasionado un gran brote de infecciones graves y a veces letales del SNC y osteoarticulares después de la inyección de metilprednisolona contaminada con el hongo.

Epidemiología y patogenia La mayor parte de las infecciones, incluidos todos los casos de eumicetoma y cromoblastomicosis, se adquiere mediante la inoculación a través de la piel. Estos dos síndromes se observan casi en su totalidad en regiones tropicales y subtropicales, y afectan de manera predominante a trabajadores rurales que tienen exposición frecuente a los microorganismos. Otras infecciones con mohos dematiáceos se adquieren por inhalación, por inoculación traumática en los ojos, a través de la piel o por inyección de fármacos contaminados. La melanina es un factor de virulencia de todos los mohos pigmentados. Algunos microorganismos y específicamente *Cladophialophora bantiana* y *Rhinocladiella mackenziei* son neurotrópicos y posiblemente ocasionen infección del SNC. En pacientes con inmunodeficiencia o si se inyecta directamente en una estructura profunda un moho pigmentado, los microorganismos en cuestión se tornan oportunistas, invaden vasos sanguíneos y remedan infecciones por otros oportunistas mejor conocidos como los aspergilos.

Manifestaciones clínicas El eumicetoma es una infección subcutánea y cutánea crónica que suele afectar a las extremidades inferiores y que se caracteriza por eritema, desarrollo de tractos sinusales y aparición de granos, que son de hecho colonias de hongos que drenan a través de la vía sinusal. Al tiempo que la infección avanza, la fascia adyacente y las estructuras óseas se afectan. La enfermedad no causa dolor, es desfigurante y evoluciona con lentitud a lo largo de los años. Sus complicaciones incluyen fracturas del hueso infectado y sobreinfecciones bacterianas.

La cromoblastomicosis es una infección subcutánea indolente que se caracteriza por lesiones nodulares, verrugosas o similares a placas, que son indoloras y muestran desarrollo predominante en las extremidades inferiores, para crecer con lentitud a lo largo de meses o años. Es raro que se presente extensión hacia las estructuras adyacentes, como lo que ocurre en el eumicetoma. Las complicaciones a largo plazo incluyen la sobreinfección bacteriana, el linfedema crónico y (rara vez) el desarrollo de carcinoma de células escamosas.

Los mohos dematiáceos son la causa más frecuente de sinusitis micótica alérgica y una causa menos común de sinusitis micótica invasiva. La queratitis aparece por inoculación traumática en la córnea. Incluso en muchos sujetos con inmunodeficiencia, la inoculación a través de la piel suele ocasionar lesiones nodulares cistiformes localizadas en sitios de penetración. Sin embargo, otros enfermos con inmunodeficiencia terminan por mostrar neumonía, abscesos cerebrales o infección diseminada. La inyección epidural de corticosteroides contaminados por *Exserohilum* ha originado meningitis, accidente del tronco basilar, absceso o flemón epidural, osteomielitis vertebral y aracnoiditis.

Diagnóstico El diagnóstico específico de la infección por un moho pigmentado se establece ante el crecimiento del microorganismo en el cultivo. Sin embargo, en el caso del eumicetoma puede establecerse un diagnóstico clínico provisional cuando un paciente se presenta con una lesión que se caracteriza por edema, tractos sinusales y granos. El análisis histopatológico y el cultivo son necesarios para asegurar que el agente etiológico sea un moho y no un actinomiceto. En la cromoblastomicosis el diagnóstico depende de la demostración histológica de cuerpos esclerótocos (formas micóticas tabicadas con pared gruesa y color marrón oscuro, que se asemejan a levaduras grandes) en los tejidos; el cultivo tan sólo identifica al moho pigmentado que genera la infección. En el caso de las infecciones diseminadas y las focales que no son subcutáneas, el crecimiento del microorganismo resulta esencial para diferenciar la infección por un moho hialino (p. ej., *Aspergillus* o *Fusarium*) de la producida por un moho pigmentado. No se cuenta con técnicas serológicas para identificar mohos pigmentados. Se utilizan cada vez más los métodos de reacción en cadena de polimerasa (PCR) en el diagnóstico de infecciones por mohos pigmentados, pero se practica sólo en laboratorios especializados en micosis.

Tratamiento y pronóstico El tratamiento del eumicetoma y la cromoblastomicosis incluye la extirpación quirúrgica de la lesión y la administración de antimicóticos. La extirpación quirúrgica de las lesiones, tanto del eumicetoma como de la cromoblastomicosis, muestra más efectividad si se lleva a cabo antes que se diseminen con amplitud. En la cromoblastomicosis se han utilizado la criocirugía y el tratamiento con láser con éxito variable. Los antimicóticos de elección son itraconazol, voriconazol y posaconazol. La mayor parte de la experiencia deriva del uso del itraconazol; se cuenta con menos experiencia con azoles más recientes, que muestran actividad *in vitro* y de los que se informa eficacia en unos cuantos pacientes. La flucitosina y la terbinafina también se han utilizado para tratar la cromoblastomicosis. Es difícil la curación de la cromoblastomicosis y del eumicetoma en infecciones indolentes crónicas, pero no amenazan la vida.

Las infecciones diseminadas y viscerales focales se manejan con un antimicótico apropiado; la elección del fármaco depende de la ubicación y la extensión de la infección, los estudios *in vitro* y la experiencia clínica con el microorganismo infectante específico. La AmB no es efectiva contra muchos de estos microorganismos, pero se ha utilizado con éxito contra otros. De nuevo, la mayor parte de la experiencia deriva del uso de itraconazol, que es efectivo contra las infecciones localizadas. El voriconazol se utiliza con frecuencia cada vez mayor cuando las infecciones son diseminadas o afectan el SNC, porque alcanza concentraciones adecuadas dentro del sistema nervioso mencionado y porque se cuenta con las presentaciones IV o ingeribles de absorción satisfactoria. No se ha definido la utilidad del posaconazol pero probablemente se ampliará con el tiempo. Las infecciones diseminadas y viscerales focales, en particular las que afectan el SNC, se acompañan de cifras grandes de mortalidad.

INFECCIONES MICÓTICAS OPORTUNISTAS

Los mohos hialinos (no pigmentados) de dos géneros, *Fusarium* y *Scedosporium*, y un género con similitud a las levaduras, *Trichosporon*, se han convertido en patógenos con prominencia peculiar entre pacientes inmunosuprimidos. Las infecciones causadas por las especies de *Fusarium* y *Scedosporium* se sobreponen a la aspergilosis invasiva en lo referente a sus manifestaciones clínicas y, cuando se observan en los tejidos, guardan semejanza con *Aspergillus*. En el hospedador inmunocompetente estos hongos causan infecciones localizadas de la piel, las faneras y los tejidos subcutáneos, pero en esta sección se enfatiza su papel en la infección diseminada.

FUSARIOSIS

Etiología, epidemiología y patogenia Las especies de *Fusarium*, que se distribuyen en todo el mundo en el suelo y las plantas, se han convertido en oportunistas importantes en pacientes con inmunosupresión intensa. La mayor parte de las infecciones en el ser humano siguen a la inhalación de conidias, pero su ingestión e inoculación directa también conducen al desarrollo de enfermedad. Un brote de queratitis grave por *Fusarium* entre usuarios de lentes de contacto blandas pudo seguirse hasta una marca específica de la solución en que se depositan, y a lentes específicas que habían sido contaminadas. La infección dise-

minada se refiere con más frecuencia en individuos con alguna neoplasia hematológica, que padecen neutropenia, recibieron un trasplante de células madre o de órgano sólido, o bien sufren alguna quemadura grave.

Manifestaciones clínicas En personas inmunocompetentes, las especies de *Fusarium* generan infecciones localizadas en distintos órganos. Estos microorganismos con frecuencia producen queratitis micótica, que puede extenderse hacia la cámara anterior del ojo, inducir pérdida de la visión o hacer necesario un trasplante de córnea. La onicomicosis por especies de *Fusarium*, si bien de manera primordial una molestia simple en inmunocompetentes, constituye una fuente de diseminación hematógena subsecuente, y debe identificarse y tratarse de manera agresiva en pacientes con neutropenia. En personas con inmunodepresión intensa, la fusariosis genera invasión vascular y sus manifestaciones clínicas imitan las de la aspergilosis. La infección pulmonar se caracteriza por la presencia de lesiones nodulares múltiples. La infección sinusal tiene probabilidad de desencadenar invasión de las estructuras adyacentes. La fusariosis diseminada afecta en especial a pacientes neutropénicos con neoplasias hematológicas y a receptores de trasplante de células madre alogénicas, en especial en quienes desarrollan enfermedad de injerto contra hospedador. La fusariosis diseminada difiere de la aspergilosis diseminada en el sentido de que las lesiones cutáneas son en extremo frecuentes en la primera; las lesiones son nodulares o necróticas, suelen ser dolorosas y aparecen en distintas ubicaciones al transcurrir el tiempo **(fig. 243-2)**.

Diagnóstico La estrategia diagnóstica suele incluir tanto la documentación del crecimiento de especies de *Fusarium* a partir del tejido afectado, como la demostración de la invasión mediante técnicas histopatológicas o microbiológicas que revelan la existencia de hifas tabicadas en los tejidos o el material de aspiración. En los tejidos es difícil diferenciar al microorganismo de las especies de *Aspergillus*; por ende, la identificación mediante cultivo es imperativa. Una clave diagnóstica en extremo útil es el crecimiento en hemocultivo, que es positivo hasta en 50% de los pacientes con fusariosis diseminada. No se cuenta con técnicas serológicas para diagnosticar *Fusarium*. Los métodos de PCR han sido útiles, pero se practican solamente en laboratorios especializados en micosis.

Tratamiento y pronóstico Las especies de *Fusarium* son resistentes a muchos fármacos antimicóticos. Se recomienda alguna formulación lipídica de AmB (dosis mínima de 5 mg/kg/día), voriconazol (200 a 400 mg dos veces por día) o posaconazol (300 mg por día). Muchos médicos utilizan tanto una formulación lipídica de AmB con voriconazol o posaconazol, puesto que en el momento en que debe iniciarse la terapia no se dispone de información sobre la sensibilidad. Es necesario vigilar las concentraciones del fármaco en suero al utilizar cualquiera de los azoles, para asegurar que su absorción sea adecuada y, en el caso del voriconazol, para prevenir la toxicidad. Las tasas de mortalidad de la fusariosis diseminada alcanzan hasta 85%. Con el tratamiento antimicótico que se menciona, las tasas de mortalidad cayeron hasta cerca de 50%. Sin embargo, la tasa de mortalidad se aproxima a 100% si la neutropenia persiste.

SCEDOSPORIOSIS

Etiología El género *Scedosporium* incluye a varios patógenos. Los agentes etiológicos principales de la infección en el humano son *Scedosporium apiospermum*, que en su estado sexuado se conoce como *Pseudoallescheria boydii* y *Scedosporium prolificans*. El complejo *S. apiospermum* incluye varias especies, pero en este texto sólo se hace referencia al mismo como *S. apiospermum*.

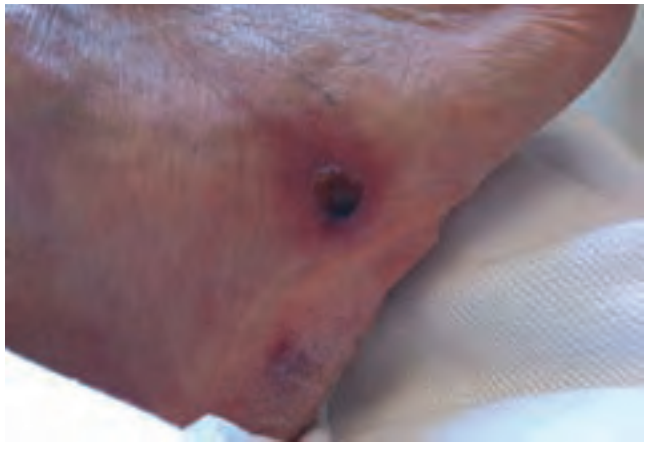


FIGURA 243-2. Lesión necrótica y dolorosa del pie que evolucionó en el curso de una semana en una mujer con leucemia aguda y que durante dos meses había mostrado neutropenia. Después de biopsia por sacabocado proliferaron especies de *Fusarium*. *(Por cortesía de la Dra. Nessrine Ktaich.)*

Epidemiología y patogenia *Scedosporium apiospermum* se distribuye en todo el mundo en climas templados en zonas de marisma, pantanos, estanques, estiércol y tierra. Este microorganismo se reconoce como causa de neumonía, infección diseminada y absceso cerebral en víctimas de casi ahogamiento. *Scedosporium prolificans* también se encuentra en la tierra, pero tiene una restricción geográfica mayor. La infección ocurre sobre todo mediante la inhalación de las conidias, pero también puede presentarse la inoculación directa a través de la piel o dentro del ojo.

Manifestaciones clínicas Entre las personas inmunocompetentes, las especies de *Scedosporium* son una causa prominente de eumicetoma. La queratitis que resulta de la inoculación corneal accidental es una infección que pone en riesgo la visión. En pacientes con neoplasias hematológicas (en especial, la leucemia aguda con neutropenia), en quienes son receptores de trasplantes de órganos sólidos o células madre, y en aquellos que reciben glucocorticoides, las especies de *Scedosporium* generan invasión vascular, desencadenan neumonía y muestran diseminación amplia con formación de abscesos. La infección pulmonar simula la que produce la aspergilosis; son frecuentes los nódulos, las cavidades y los infiltrados lobulares. La infección diseminada afecta a la piel, el corazón, el cerebro y muchos otros órganos. Las lesiones cutáneas no son tan frecuentes o dolorosas como en el caso de la fusariosis.

Diagnóstico El diagnóstico depende del crecimiento de las especies de *Scedosporium* a partir del tejido afectado y la demostración de la invasión mediante técnicas histopatológicas o microbiológicas que revelan hifas tabicadas en los tejidos o los materiales. Obtener evidencia mediante cultivo resulta esencial, puesto que las especies de *Scedosporium* son difíciles de diferenciar del *Aspergillus* en los tejidos. La demostración de invasión hística es indispensable puesto que estos mohos ambientales de distribución generalizada pudieran ser tan sólo contaminantes o colonizadores. *Scedosporium prolificans* puede crecer en el hemocultivo, pero *S. apiospermum* por lo general no lo hace. No se cuenta con técnicas serológicas para el diagnóstico de *Scedosporium*. Los métodos con PCR han sido útiles, pero se practican únicamente en laboratorios especializados en micosis.

Tratamiento y pronóstico Las especies de *Scedosporium* son resistentes a AmB, equinocandinas y algunos azoles. El voriconazol es el fármaco de elección contra *S. apiospermum*, y el posaconazol también se ha utilizado en esta infección. *Scedosporium prolificans* muestra resistencia *in vitro* a casi todos los fármacos antimicóticos disponibles; se ha probado la adición de agentes como la terbinafina al régimen con voriconazol, puesto que los datos *in vitro* sugieren una sinergia potencial contra ciertas cepas de *S. prolificans*. Las cifras de mortalidad en el caso de infección invasora por *S. apiospermum* son de 50%, en promedio, pero la infección invasora por *S. prolificans* sigue estando en niveles de 85 a 100 por ciento.

TRICOSPORONOSIS

Etiología El género *Trichosporon* incluye muchas especies, algunas de las cuales producen infección localizada en el cabello y las uñas. El patógeno más importante en la infección invasora es *Trichosporon asahii*. Las especies de *Trichosporon* se desarrollan *in vitro* como colonias similares a las de levaduras; sin embargo, *in vivo* también es posible observar hifas, pseudohifas y artroconidias.

Epidemiología y patogenia Estas levaduras se encuentran con frecuencia en el suelo y las aguas residuales y de otros tipos, y en casos aislados pueden colonizar la piel y el tubo gastrointestinal del ser humano. La mayor parte de las infecciones se producen tras la inhalación del hongo o su entrada a través de catéteres venosos centrales. La infección sistémica se desarrolla casi de manera exclusiva en hospedadores inmunosuprimidos, lo que incluye a personas con neoplasias hematológicas, con neutropenia, con trasplante de órgano sólido o bajo tratamiento con glucocorticoides.

Manifestaciones clínicas La tricosporonosis diseminada se asemeja a la candidosis invasora, y es frecuente que la micosis sea la primera manifestación de la infección. Son comunes la neumonía, las lesiones cutáneas y el síndrome séptico. Las lesiones cutáneas inician como pápulas o nódulos circundados por eritema, y desarrollan necrosis central. Una variante crónica de la infección simula la candidosis hepatoesplénica (candidosis diseminada crónica).

Diagnóstico Se establece por medio del cultivo del *Trichosporon* a partir de los tejidos afectados o de la sangre. La exploración histopatológica de una lesión cutánea que muestra una mezcla de levaduras, artroconidias e

hifas puede permitir la integración de un diagnóstico de presunción temprano de tricosporonosis. La prueba de aglutinación con látex del antígeno criptocócico sérico puede resultar positiva en individuos con tricosporonosis diseminada, puesto que *T. asahii* y *Cryptococcus neoformans* comparten antígenos polisacáridos.

Tratamiento y pronóstico Las tasas de respuesta con AmB resultan desalentadoras, y muchas cepas aisladas de *Trichosporon* muestran resistencia *in vitro*. El voriconazol parece ser el antimicótico de elección y se utiliza en una dosis de 200 a 400 mg dos veces por día. Las tasas de mortalidad de la infección diseminada por *Trichosporon* alcanzan hasta 70%, pero deberán disminuir con el uso de azoles más recientes, como el voriconazol; sin embargo, los pacientes con neutropenia persistente tienen probabilidad de morir por esta infección.

INFECCIONES CUTÁNEAS SUPERFICIALES

Las infecciones micóticas de la piel y las faneras se deben a mohos y levaduras que no invaden tejidos más profundos, sino más bien generan enfermedad al habitar en las capas superficiales de la piel, los folículos pilosos y las uñas. Estos agentes son la causa más frecuente de enfermedades micóticas en el humano, pero es raro que provoquen infecciones graves.

INFECCIONES POR LEVADURAS

Etiología *Malassezia* es de hecho un hongo lipófilo dimorfo que habita en la piel durante su fase de levadura, pero se transforma en moho cuando causa enfermedad. La mayoría de las especies requieren lípidos exógenos para su crecimiento.

Epidemiología y patogenia Las especies de *Malassezia* forman parte de la flora normal del ser humano que se detecta en el estrato córneo en espalda, pecho, piel cabelluda y cara (áreas ricas en glándulas sebáceas). La enfermedad es más frecuente en las regiones húmedas del cuerpo. Los microorganismos no invaden tejidos más profundos que el estrato córneo y por lo general generan una respuesta inflamatoria discreta, si es que la producen.

Manifestaciones clínicas Las especies de *Malassezia* causan tiña versicolor (que también se conoce como pitiriasis versicolor), foliculitis y dermatitis seborreica. La tiña versicolor se manifiesta por lesiones planas redondas hipopigmentadas o hiperpigmentadas en parche, con descamación, en la piel del cuello, el pecho o la región proximal de los brazos. Las lesiones suelen ser asintomáticas, pero podrían generar prurito. Pueden confundirse con vitíligo, pero en este último no se presenta descamación. La foliculitis afecta a las regiones de la espalda y el pecho, y simula a la de origen bacteriano. La dermatitis seborreica se manifiesta a partir de lesiones descamativas eritematosas pruriginosas que se distribuyen en cejas, área del bigote, pliegues nasolabiales y piel cabelluda. Las lesiones de la piel cabelluda se conocen como *costra de leche* en el lactante, y caspa en el adulto. La dermatitis seborreica puede ser intensa en pacientes con sida avanzado. La micosis y la infección diseminada se presentan rara vez con las especies de *Malassezia* (casi siempre en neonatos prematuros que reciben preparaciones parenterales de lípidos a través de algún catéter venoso central).

Diagnóstico Las infecciones por *Malassezia* se diagnostican por medios clínicos en la mayor parte de los casos. Si se colectan muestras de raspado en un portaobjetos al que se agrega una gota de hidróxido de potasio, se observa una mezcla de levaduras gemantes e hifas cortas tabicadas. Para poder cultivar a *M. furfur* a partir de muestras de pacientes en quienes se sospecha infección diseminada, es necesario agregar aceite de oliva estéril al medio de cultivo.

Tratamiento y pronóstico Las cremas y las lociones tópicas, que incluyen champú con sulfuro de selenio, champú o crema con ketoconazol, crema de terbinafina y crema de ciclopirox, son efectivas para el tratamiento de las infecciones por *Malassezia* y suelen administrarse durante dos semanas. En ocasiones se usan las cremas con esteroides tópicos de potencia baja para el manejo de la dermatitis seborreica. En la enfermedad extensa, es posible utilizar itraconazol (200 mg/día) o fluconazol (200 mg/día) durante cinco a siete días. Los casos aislados de micosis por especies de *Malassezia* se tratan con AmB o fluconazol, el retiro inmediato del catéter y la suspensión de las infusiones parenterales con lípidos. Las infecciones cutáneas son benignas y se autolimitan, aunque la recurrencia constituye la regla. La evolución de la infección sistémica depende de las afecciones subyacentes del hospedador, pero la mayor parte de los neonatos y lactantes muestra buena evolución.

INFECCIONES POR DERMATOFITOS (MOHOS)

Etiología Los mohos que producen infecciones cutáneas en el ser humano pertenecen a los géneros *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*. Estos microorganismos, que no son componentes de la flora cutánea normal, pueden habitar al interior de las estructuras queratinizadas de la piel (de ahí la denominación "dermatofitos").

Epidemiología y patogenia Los dermatofitos tienen distribución mundial, y las infecciones que causan son en extremo frecuentes. Algunos microorganismos producen enfermedad sólo en el ser humano y pueden transmitirse mediante el contacto de persona a persona y por vectores pasivos, como los cepillos de cabello o los pisos húmedos contaminados por individuos infectados. Varias especies producen infecciones en gatos y perros, desde donde pueden ser transmitidos con facilidad al ser humano. Por último, algunos dermatofitos se diseminan por medio del contacto directo con la tierra. La conformación característica en anillo de las lesiones cutáneas se debe al crecimiento del microorganismo hacia el exterior siguiendo una pauta centrífuga, por dentro del estrato córneo. La invasión micótica ungueal suele ocurrir por los lados o las láminas superficiales de la placa, y luego diseminarse a través de la uña; cuando se invade el cuerpo del cabello, los microorganismos pueden encontrarse ya sea dentro o en torno a la estructura. Los síntomas se deben a la reacción inflamatoria que inducen los antígenos micóticos, y no a la invasión hística. Las infecciones por dermatofitos son más frecuentes en varones que en mujeres y se ha demostrado que la progesterona inhibe su crecimiento.

Manifestaciones clínicas La infección cutánea por dermatofitos en muchas ocasiones recibe el nombre de "gusano en anillo". El término induce confusión puesto que no existen gusanos involucrados. La palabra latina *tinea*, que significa gusano, describe la naturaleza serpentina de las lesiones cutáneas y constituye una designación menos confusa que se utiliza a la par del nombre de la región corporal afectada (p. ej., *tinea capitis* [tiña de la cabeza], *tinea pedis* [tiña de los pies], *tinea corporis* [tiña del cuerpo], *tinea cruris* [tiña inguinal] y *tinea unguium* [tiña de las uñas, aunque la infección en este sitio se denomina con más frecuencia *onicomicosis*]).

La tiña de la cabeza se presenta con más frecuencia en niños de tres a siete años. Los niños con tiña de la cabeza suelen mostrar parches descamativos bien delimitados, en los cuales se observan cabellos rotos precisamente por encima de la piel; esto puede generar alopecia. La tiña del cuerpo se manifiesta por lesiones bien delimitadas de forma anular, pruriginosas y descamativas, que presentan una zona central sana. Por lo general existen una o varias lesiones pequeñas. En algunos casos, la tiña del cuerpo puede afectar gran parte del tronco o manifestarse por foliculitis con formación de pústulas. El exantema debe diferenciarse de la dermatitis por contacto, el eccema y la psoriasis. La tiña inguinal se observa casi en forma exclusiva en varones. El exantema perineal es eritematoso y pustuloso, presenta un borde con descamación discreta, carece de lesiones satelitales y suele ser pruriginoso. El exantema debe diferenciarse de la candidosis de intertrigo, el eritrasma y la psoriasis.

La tiña de los pies también es más frecuente en varones que en mujeres. Suele iniciar en los espacios interdigitales; a la descamación, la maceración y el prurito sigue la aparición de un exantema pruriginoso descamativo a lo largo de las superficies laterales y plantares de los pies. Es frecuente que a continuación se desarrolle hiperqueratosis de las plantas. La tiña de los pies se encuentra implicada en la celulitis de las extremidades inferiores, puesto que los estreptococos y los estafilococos pueden ingresar a los tejidos a través de las fisuras que aquélla produce entre los dedos. La onicomicosis afecta a las uñas de los dedos de los pies con más frecuencia que a las de las manos, y es más común en personas que padecen tiña de los pies. La uña se engrosa y decolora, y puede desquebrajarse; casi siempre se presenta onicólisis. La onicomicosis es más frecuente en adultos mayores y en personas con vasculopatía, diabetes mellitus y traumatismos en las uñas. La infección micótica debe diferenciarse de la psoriasis, que puede simular a la onicomicosis pero por lo general cuenta con lesiones cutáneas asociadas.

Diagnóstico Muchas infecciones por dermatofitos se diagnostican a partir de su aspecto clínico. Si el diagnóstico es dudoso, como ocurre con frecuencia en el caso de los niños con tiña de la cabeza, deben tomarse raspados a partir del borde de la lesión utilizando una hoja de bisturí, transferirlos a un portaobjetos al que se agrega una gota de hidróxido de potasio, y luego examinarlos mediante microscopia para identificar hifas. Existe indicación de solicitar cultivo si se sospecha un brote o si el paciente no responde al tratamiento. El cultivo de la uña es en especial útil como auxiliar para la toma de decisiones en torno tanto al diagnóstico como al tratamiento.

Tratamiento y pronóstico Las infecciones por dermatofitos suelen responder a fármacos tópicos. Las lociones y los aerosoles son más fáciles de aplicar que las cremas en áreas grandes o con pelo. En particular para la tiña inguinal, el área afectada debe mantenerse tan seca como sea posible.

CUADRO 243-2 Tratamiento sugerido para las infecciones extensas por tiña y la onicomicosis

Antimicótico	Dosis sugerida	Comentarios
Infección cutánea extensa por tiña		
Terbinafina	250 mg/día durante 1 o 2 semanas	Reacciones adversas mínimas con un periodo terapéutico corto
Itraconazol[a]	200 mg/día durante 1 o 2 semanas	Reacciones adversas mínimas con un periodo terapéutico corto, excepto en caso de interacciones medicamentosas
Onicomicosis		
Terbinafina	250 mg/día por 3 meses	Un poco mejor que el itraconazol; vigilar el desarrollo de hepatotoxicidad
Itraconazol[a]	200 mg/día por 3 meses, *o* 200 mg 2 veces/día por 1 semana de cada mes por 3 meses	Interacciones medicamentosas frecuentes; vigilar el desarrollo de hepatotoxicidad; induce hipopotasemia, hipertensión y edema con poca frecuencia; utilizar con cautela en individuos con insuficiencia cardiaca congestiva

[a] Es necesaria la presencia de alimentos y ácido gástrico para la absorción de las cápsulas de itraconazol, en tanto el medicamento en solución debe administrarse con el estómago vacío.

Cuando los pacientes presentan lesiones cutáneas extensas, su resolución puede acelerarse con la administración oral de itraconazol o terbinafina (cuadro 243-2). La terbinafina interactúa con menos fármacos que el itraconazol, y por lo general es el agente de primera línea. La onicomicosis no responde al tratamiento por vía tópica, aunque la aplicación diaria de esmalte de uñas con ciclopirox durante un año en ocasiones aporta beneficios. Tanto el itraconazol como la terbinafina se acumulan en la placa ungueal y pueden utilizarse para el tratamiento de la onicomicosis (cuadro 243-2). Estos fármacos son más efectivos y se toleran mejor que la griseofulvina y el ketoconazol. La decisión terapéutica más importante es si el grado de afectación ungueal justifica la administración sistémica de medicamentos antimicóticos, que causan efectos adversos, tienen potencial de interactuar con otros fármacos y son costosos. No se recomienda el tratamiento tan sólo por cuestiones cosméticas. Las recaídas de la tiña inguinal y la tiña del pie son frecuentes, y deben tratarse en forma temprana con cremas tópicas para evitar el desarrollo de enfermedad más extensa. Se detectan recaídas de la onicomicosis en 25 a 30% de los casos tras el tratamiento.

244 Infecciones por *Pneumocystis*

Henry Masur, Alison Morris

DEFINICIÓN Y DESCRIPCIÓN

Pneumocystis es un patógeno oportunista que es causa importante de neumonía en hospedadores inmunodeprimidos, sobre todo los infectados con VIH (cap. 226) y en personas con trasplantes orgánicos, los que tienen neoplasias malignas hematológicas y los que reciben tratamiento inmunosupresor. Este organismo se descubrió en roedores en 1906 y al principio se pensó que era un protozoario. Como *Pneumocystis* no puede cultivarse, el conocimiento de su biología es limitado, pero las técnicas moleculares demostraron que en realidad se trata de un hongo. La especie que infecta a los humanos se conocía antes como *Pneumocystis carinii*, su nombre se cambió a *Pneumocystis jirovecii*.

EPIDEMIOLOGÍA

La neumonía por *P. jirovecii* (PCP, P. jirovecii *pneumonia*) llamó la atención de los médicos cuando se informó su presencia en huérfanos desnutridos de Europa durante la Segunda Guerra Mundial. Más tarde, la enfermedad se identificó en otras poblaciones inmunodeprimidas, pero era rara en la época anterior al VIH/sida y antes del tratamiento inmunosupresor intensivo para el trasplante orgánico y las enfermedades autoinmunitarias. En 1981, la PCP se informó por primera vez en los varones homosexuales y en consumidores de drogas IV que no tenían una causa evidente de inmunodepresión. Más tarde se reconocieron estos casos como los primeros del que se llamó síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) (cap. 226). La incidencia de PCP aumentó de manera drástica conforme creció la epidemia de sida: sin quimioprofilaxia o tratamiento antirretroviral (ART, *antiretroviral therapy*), 80 a 90% de los pacientes con VIH/sida en Norteamérica y Europa occidental al final desarrolla uno o más episodios de PCP. Aunque su incidencia disminuyó con la introducción de la profilaxia antineumocística y el ART combinado, la PCP se ha mantenido como una de las principales causas de morbilidad relacionada con sida en Estados Unidos y Europa occidental, sobre todo en personas que no saben que están infectadas con VIH hasta que la inmunodepresión es grave y en pacientes con VIH que no reciben ART ni profilaxia contra la PCP.

La PCP también se desarrolla en personas no infectadas con VIH inmunodeprimidas por neoplasias malignas hematológicas o sólidas; trasplante de células madre u órganos sólidos, o fármacos inmunosupresores. La incidencia de PCP depende del grado de inmunodepresión. Los informes de PCP son cada vez más frecuentes en personas que reciben inhibidores del factor de necrosis tumoral α y anticuerpos monoclonales antilinfocíticos para enfermedades reumáticas o de otro tipo. Aunque no se ha documentado con certeza la PCP clínica en hospedadores inmunocompetentes, los estudios muestran que *Pneumocystis* puede colonizar las vías respiratorias de niños y adultos sin compromiso inmunitario evidente. Todavía se investiga la relevancia de estos organismos para los síndromes agudos o crónicos, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en pacientes inmunocompetentes.

En algunos países en desarrollo, la incidencia de PCP entre personas infectadas con VIH es menor que en países industrializados. Esta menor incidencia puede deberse a la mortalidad competitiva por enfermedades infecciosas como la tuberculosis y la neumonía bacteriana, que por lo general ocurren antes que los pacientes tengan la inmunodepresión suficiente para desarrollar PCP. Las variaciones geográficas en la exposición a *Pneumocystis* y el diagnóstico insuficiente también podrían explicar la menor frecuencia aparente de PCP en algunos países.

PATOGENIA Y PATOLOGÍA

Ciclo vital y transmisión El ciclo vital de *Pneumocystis* implica reproducción sexual y asexual, y este organismo existe en forma trófica, como quiste y como prequiste en diversos momentos. Los estudios serológicos y molecular demostraron que la mayoría de los humanos se expone a *Pneumocystis* a edad temprana. Antes se pensaba que este organismo se desarrollaba por reactivación de una infección latente, pero también existen las infecciones nuevas a partir de fuentes ambientales y de una persona a otra. Los brotes de PCP sugieren que la transmisión intrahospitalaria es posible, y los estudios con roedores muestran que los animales inmunocompetentes pueden servir como reservorios para la transmisión de *P. carinii* (la especie infectante en roedores) a animales inmunocompetentes e inmunodeprimidos. Sin embargo, los organismos *Pneumocystis* son específicos de una especie particular, por lo que los humanos se infectan sólo a través de otros humanos que transmiten *P. jirovecii*; los humanos no pueden infectarse con especies animales de *Pneumocystis*, como *P. murina* (ratones) o *P. oryctolagi* (conejos). La utilidad del aislamiento respiratorio para prevenir la transmisión de paciente con PCP a otros individuos inmunodeprimidos está en discusión; no hay evidencia clara, aunque parece prudente aislar a los pacientes con PCP activa de otras personas inmunodeprimidas.

Participación de la inmunidad Los defectos en la inmunidad celular o humoral predisponen al desarrollo de PCP. Las células T CD4+ son cruciales en la defensa contra *Pneumocystis*. En los pacientes con VIH, la incidencia mantiene una relación inversa con la cifra de células T CD4+: al menos 80% de los casos ocurre con cuentas <200 células/μL y la mayoría de los casos se presenta con recuentos de células T CD4+ <100 células/μL. Este recuento celular es menos específico y por tanto, menos útil, para predecir el riesgo de PCP en pacientes inmunodeprimidos no infectados con VIH.

Patología pulmonar *Pneumocystis* tiene un tropismo único por el pulmón. Se supone que se inhala hasta el espacio alveolar. La neumonía clínica ocu-

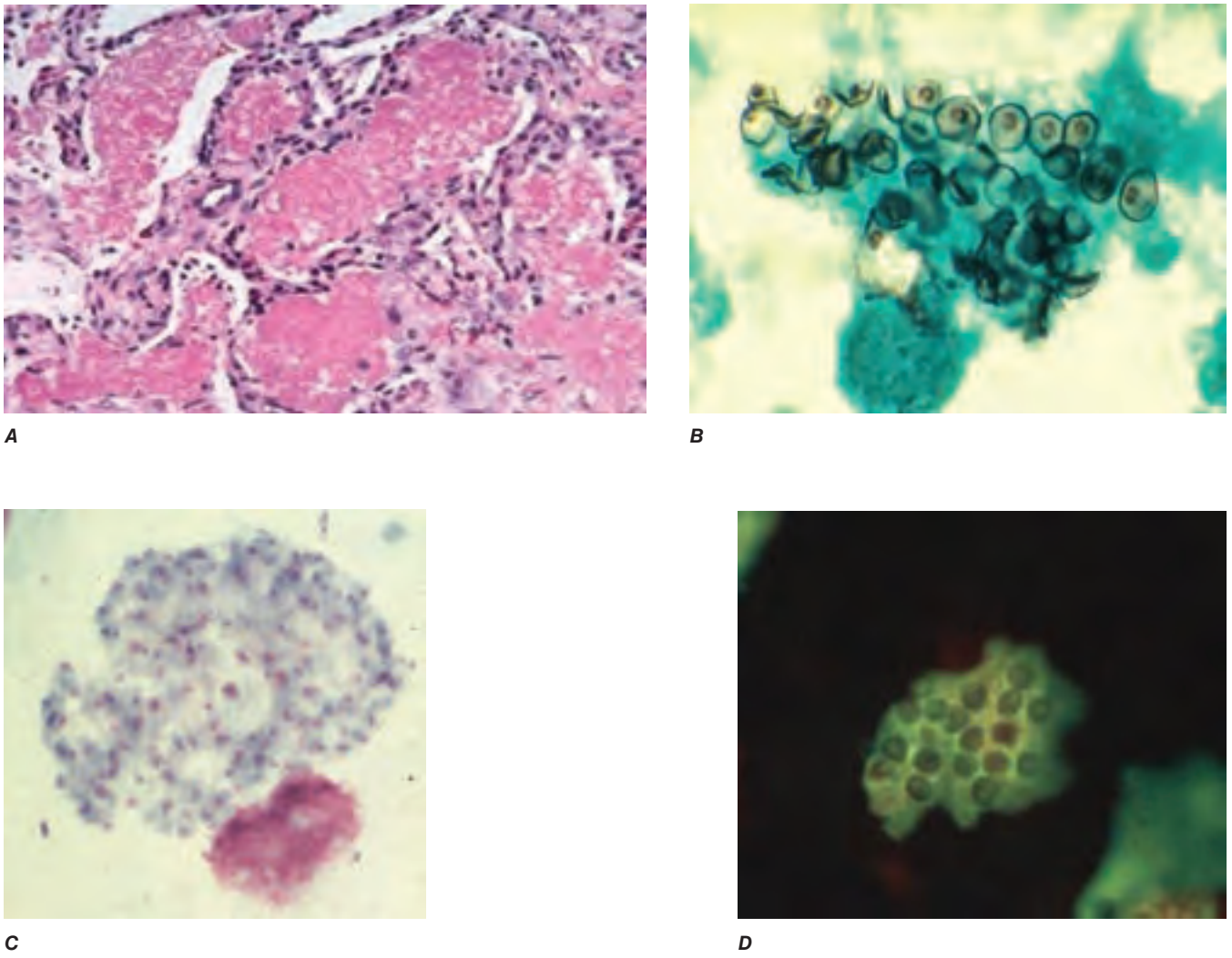


FIGURA 244-1. Microscopia directa de neumonía por *Pneumocystis*. *A.* Biopsia pulmonar transbronquial teñida con hematoxilina y eosina que muestra llenado alveolar eosinófilo. ***B.*** Líquido de lavado broncoalveolar (BAL) teñido con metenamina argéntica. ***C.*** Líquido de BAL teñido con Giemsa. ***D.*** Tinción inmunofluorescente de líquido de BAL.

rre sólo si la persona tiene compromiso inmunitario. *Pneumocystis* prolifera en el pulmón e induce una respuesta de células mononucleares. Los alvéolos se llenan con material proteináceo y el daño alveolar produce mayor lesión alveolar-capilar y alteraciones del factor tensoactivo. Los cortes pulmonares teñidos casi siempre muestran exudados alveolares espumosos, vacuolados, compuestos sobre todo por organismos viables y no viables (fig. 244-1*A*). Puede haber edema y fibrosis intersticiales, y los organismos se observan en el espacio alveolar con tinciones de plata o de otro tipo. Además, estos patógenos pueden verse cuando el tejido se somete a tinción colorimétrica o inmunofluorescente (fig. 244-1*B-D*).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Cuadro clínico La PCP se presenta como neumonía aguda o subaguda, que al principio puede caracterizarse sólo por una sensación vaga de disnea, a la que luego se agrega fiebre y tos no productiva con disnea progresiva que al final conduce a la insuficiencia respiratoria y la muerte. Las manifestaciones extrapulmonares de PCP son raras, pero incluyen el compromiso casi de cualquier órgano, en particular los ganglios linfáticos, bazo e hígado.

Exploración física Los datos de la exploración física en la PCP son inespecíficos. Los pacientes tienen saturación baja de oxígeno, en reposo o en esfuerzo, que sin tratamiento evoluciona a la hipoxemia grave. Al principio, los hallazgos de la exploración torácica son normales, sin ruidos adventicios, pero sin tratamiento más tarde aparecen estertores difusos y signos de consolidación. La candidosis bucal en un paciente con infección por VIH indica un mayor riesgo de PCP.

Datos de laboratorio En la PCP, los resultados de las pruebas habituales de laboratorio son inespecíficos. La concentración sérica de deshidrogenasa láctica (LDH) a menudo está elevada por el daño pulmonar, pero un resultado normal de LDH no descarta la PCP, como tampoco un valor elevado es específico de la enfermedad. Es probable que el conteo de leucocitos periféricos esté elevado, pero el incremento suele ser modesto. Por lo general se conservan las funciones normales del hígado y riñones.

Datos radiográficos Aunque la radiografía inicial puede ser normal cuando los síntomas son leves, la apariencia radiográfica típica de la PCP consiste en infiltrados intersticiales bilaterales difusos que son perihiliares y simétricos (fig. 244-2*A*), aunque este hallazgo tampoco es específico de PCP. Los infiltrados intersticiales pueden evolucionar al llenado alveolar (fig. 244-2*B*). La CT torácica de alta resolución muestra opacidades difusas en vidrio despulido en todos los pacientes con PCP (fig. 244-2*C*). Una CT torácica normal descarta el diagnóstico. Los quistes y el neumotórax son hallazgos radiográficos torácicos frecuentes (fig. 244-2*D*). Se ha descrito una amplia variedad de hallazgos radiográficos, incluidos patrones asimétricos, infiltrados en el lóbulo superior, adenopatía mediastínica, nódulos, cavidades y derrames.

DIAGNÓSTICO

La muestra óptima para el estudio diagnóstico depende de la gravedad del paciente y de los recursos disponibles. Antes de la década de 1990, los diagnósticos de PCP casi siempre se hacían mediante biopsia pulmonar abierta; más tarde se usó la biopsia pulmonar transbronquial. La tinción con hematoxilina y eosina del tejido pulmonar muestra un infiltrado al-

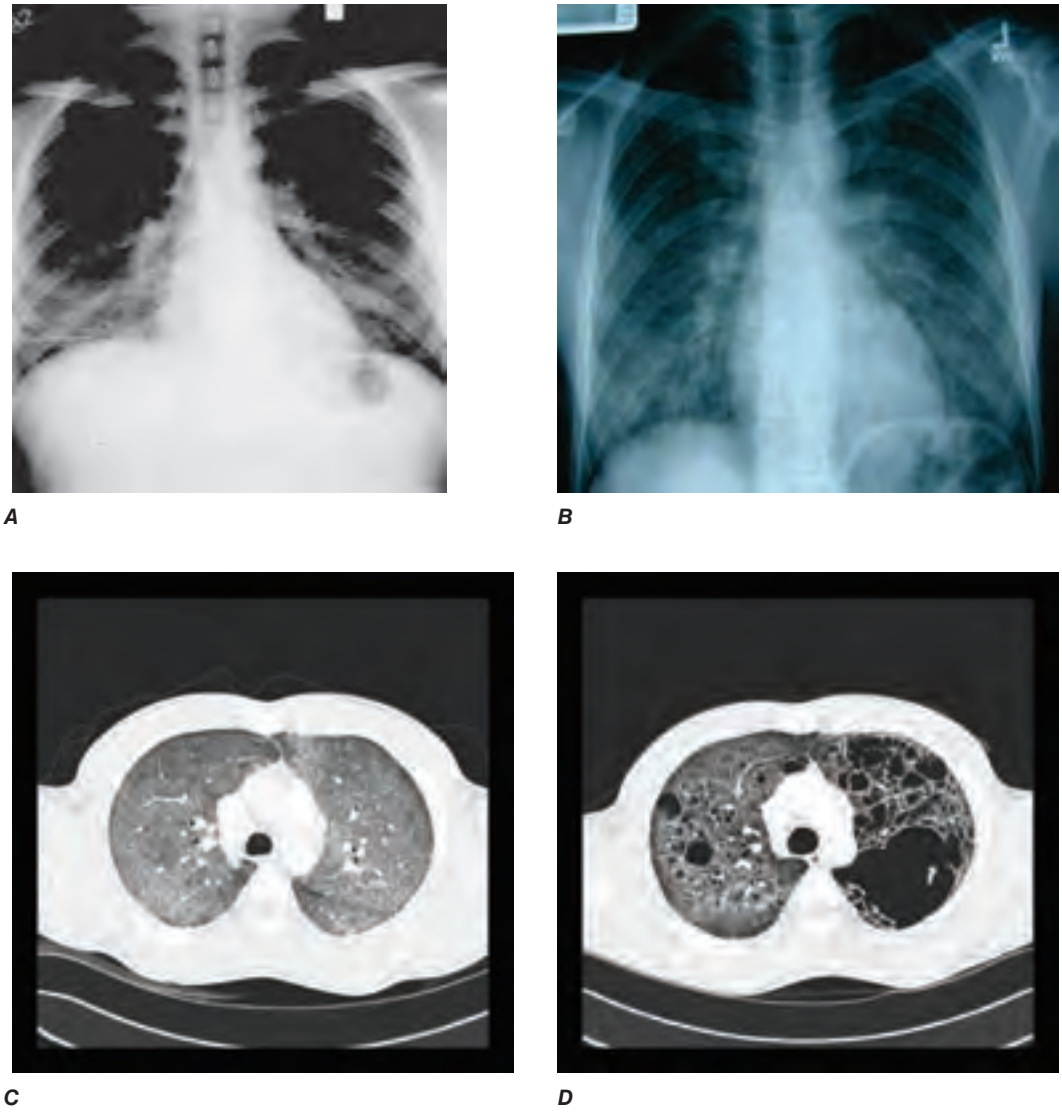


FIGURA 244-2. Radiografías en neumonía por *Pneumocystis*. *A.* Radiografía torácica posteroanterior que muestra infiltrados intersticiales simétricos. ***B.*** Radiografía torácica posteroanterior que muestra infiltrados alveolares simétricos (por cortesía de Alison Morris). ***C.*** Imagen por CT que muestra infiltrados intersticiales simétricos y opacidades en vidrio despulido. ***D.*** Imagen CT que muestra infiltrados intersticiales simétricos, opacidades en vidrio despulido y neumatoceles.

veolar espumoso e infiltrado intersticial mononuclear (fig. 244-1*A*). Esta apariencia es patognomónica de PCP, aunque los organismos no pueden identificarse de manera específica con esta tinción. Por lo general, el diagnóstico se establece en tejido pulmonar o secreciones pulmonares mediante tinción muy específica del quiste; por ejemplo, con metenamina argéntica (fig. 244-1*B*), azul O de toluidina o Giemsa (fig. 244-1*C*), o mediante tinción con un anticuerpo inmunofluorescente específico (fig. 244-1*D*).

La demostración de organismos en el líquido de lavado broncoalveolar tiene sensibilidad y especificidad cercanas al 100% para PCP en pacientes con infección por VIH o inmunodepresión por otras causas. Los organismos se identifican con las tinciones específicas indicadas antes para la biopsia pulmonar. Aunque el esputo expectorado o los exudados faríngeos tienen una sensibilidad muy baja, una muestra de esputo inducido obtenido e interpretado por un profesional experimentado puede ser muy sensible y específica. Sin embargo, la sensibilidad publicada del esputo inducido para PCP es muy variable (55-90%) y depende de las características del paciente y la experiencia del centro que realiza la prueba.

En fecha reciente, muchos laboratorios ofrecieron pruebas mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en muestras respiratorias para *Pneumocystis*. Sin embargo, estas pruebas de PCR son tan sensibles que es difícil distinguir a los pacientes colonizados (o sea, aquellos en los que la enfermedad pulmonar aguda tiene alguna otra causa, pero tienen cifras bajas de DNA de *Pneumocystis* en los pulmones) de los que tienen neumonía aguda por *Pneumocystis*. Estas pruebas con PCR en las muestras apropiadas pueden ser más útiles para descartar un diagnóstico de PCP si son negativas que para atribuir de manera definitiva la enfermedad a *Pneumocystis*.

Existe un interés considerable en pruebas serológicas, como las de (1→3)-β-D-glucano, cuya concentración a menudo está elevada en pacientes con PCP. Sin embargo, hasta ahora no se han desarrollado pruebas serológicas con sensibilidad o especificidad sustanciales.

EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

Sin tratamiento, la PCP siempre es letal. Los pacientes con infección por VIH a menudo tienen una evolución indolente que se manifiesta como intolerancia leve al ejercicio o sensación de constricción torácica sin fiebre ni tos y radiografía torácica posteroanterior normal o casi normal, con progresión en días, semanas o incluso meses a un cuadro con fiebre, tos, infiltrados alveolares difusos e hipoxemia grave. Algunos pacientes con infección por VIH y la mayoría con inmunodepresión por otra causa tienen una enfermedad más aguda que evoluciona en unos cuantos días a la insuficiencia respiratoria. Algunos pacientes raros también desarrollan choque por distribución. Unos cuantos enfermos inusuales tienen manifestaciones extrapulmonares en la piel o tejido blando, retina, cerebro, hígado, riñones o bazo, que son inespecíficos y sólo pueden diagnosticarse por examen histológico.

Los factores que influyen en el riesgo de muerte incluyen edad del paciente y grado de inmunodepresión, además de la presencia de enfermedad

pulmonar preexistente, una concentración baja de albúmina, necesidad de ventilación mecánica y desarrollo de neumotórax. Con los avances en la atención intensiva de apoyo, el pronóstico para los pacientes con PCP que requieren intubación y apoyo respiratorio ha mejorado y ahora depende en gran medida de la morbilidad concomitante y el pronóstico de la enfermedad subyacente. Como por lo general los pacientes no responden al tratamiento durante cuatro a ocho días, la atención de apoyo durante un mínimo de 10 días es una consideración razonable, si tal apoyo es compatible con los deseos del paciente y el pronóstico de las enfermedades concomitantes. Los pacientes con deterioro continuo después de tres o cuatro días, o que no han mejorado después de siete a 10 días deben evaluarse de nuevo para determinar si existen otras infecciones (que hayan pasado inadvertidas en la evaluación inicial o que se hayan desarrollado durante el tratamiento) o si algún proceso no infeccioso (p. ej., insuficiencia cardiaca congestiva, embolia pulmonar, hipertensión pulmonar, toxicidad farmacológica o un proceso neoplásico) causan la disfunción pulmonar.

TRATAMIENTO NEUMONÍA POR *P. JIROVECII*

El tratamiento de elección es trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX), administrado por vía IV o VO por 14 a 21 días **(cuadro 244-1)**. TMP-SMX interfiere con el metabolismo del folato del organismo y es al menos tan efectivo como los fármacos alternativos, y más tolerable. Sin embargo, TMP-SMX puede causar leucopenia, hepatitis, exantema y fiebre, además de reacciones anafilácticas y anafilactoides, y los pacientes con infección por VIH tienen una elevada incidencia inusual de hipersensibilidad a TMP-SMX. La vigilancia de la concentración sérica del fármaco es útil si existen problemas de la función renal o toxicidad. El mantenimiento de una concentración de sulfametoxazol de 100-150 µg/mL 2 h después de la dosis se relaciona con un resultado exitoso. La resistencia a TMP-SMX no puede medirse mediante la inhibición del crecimiento del organismo en el laboratorio porque *Pneumocystis* no puede cultivarse. Sin embargo, en *Pneumocystis* ya se identificaron las mutaciones en el gen en el que actúa el sulfametoxazol y que confieren resistencia *in vitro* a la sulfa. Se desconoce la relevancia clínica de estas mutaciones para la respuesta al tratamiento. Un régimen oral de sulfadiazina más pirimetamina, usado más a menudo para el tratamiento de la toxoplasmosis, también es muy efectivo. También puede usarse dapsona más pirimetamina o dapsona más trimetoprim.

La pentamidina intravenosa o la combinación de clindamicina más primaquina es una alternativa para pacientes en los que el tratamiento con TMP-SMX parece fallar. La pentamidina debe administrarse por vía IV durante al menos 60 min para evitar la hipotensión, que puede ser letal. Los efectos adversos pueden ser graves e irreversibles, e incluyen disfunción renal, alteración de la glucemia (hipoglucemia que pone en peligro la vida y que puede ocurrir días o semanas después de la infusión inicial, a veces va seguida de hiperglucemia), neutropenia y taquicardia helicoidal. La combinación de clindamicina y primaquina es efectiva, pero la primaquina sólo puede administrarse por vía oral, una desventaja para pacientes que no pueden ingerir o absorber los fármacos orales.

Una ventaja sustancial en el tratamiento para PCP fue la identificación de que los glucocorticoides mejoran la tasa de supervivencia entre los pacientes infectados con VIH y enfermedad moderada a grave (PO_2 con aire ambiental <70 mmHg, o gradiente alveoloarterial de oxígeno ≥35 mmHg). Los glucocorticoides parecen reducir la inflamación pulmonar que ocurre después de iniciar el tratamiento específico, cuando los organismos empiezan a morir, lo que produce inflamación. El tratamiento con glucocorticoides debe ser el estándar de atención para pacientes con VIH y es probable que también sea efectivo en enfermos con inmunodeficiencia de otro origen. Este tratamiento debe iniciarse en la enfermedad moderada o grave cuando se inicia el régimen para la PCP, incluso si no se ha confirmado el diagnóstico. Si los pacientes con o sin VIH ya reciben dosis altas de glucocorticoides cuando desarrollan la PCP, existen ventajas teóricas en el aumento o descenso de la dosis de esteroide, pero no hay evidencia convincente sobre la cual basar alguna estrategia específica.

Ningún estudio concluyente ha definido el mejor algoritmo terapéutico para pacientes en los que falla el tratamiento con TMP-SMX. Si no se detectan otros procesos infecciosos o no infecciosos y la disfunción pulmonar parece deberse sólo a PCP, muchas autoridades cambiarían de TMP-SMX a pentamidina IV o clindamicina IV más primaquina oral. Algunos expertos agregarían un segundo fármaco o combinación farmacológica a TMP-SMX, en lugar de cambiar de régimen. Si los pacientes no los reciben ya, deben agregarse glucocorticoides; la dosis y régimen, que por lo general se eligen de manera empírica, dependen del esquema glucocorticoide (si lo había) que recibía el paciente cuando se inició el tratamiento para PCP.

Para enfermos con VIH que desarrollan PCP antes de iniciar el ART, éste debe comenzarse en las primeras dos semanas del tratamiento para PCP en la mayoría de los casos. Sin embargo, es posible que se desarrolle el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria (IRIS, *immune reconstitution inflammatory syndrome*), por lo que la decisión de iniciar el ART requiere mucha experiencia respecto al momento óptimo de la recuperación de la PCP, además de otros factores relevantes, para iniciar el ART en cualquier paciente.

CUADRO 244-1 Tratamiento de la neumocistosis (14-21 días)

Fármaco(s)	Dosis, vía	Efectos adversos
Fármaco de primera elección		
TMP-SMX	TMP (5 mg/kg) más SMX (25 mg/kg) c/6-8 h VO o IV (2 tabletas de potencia doble c/8 h o c/6 h)	Fiebre, exantema, citopenias, hepatitis, hiperpotasemia
Fármacos alternativos		
TMP ***más*** Dapsona	5 mg/kg c/6-8 h VO 100 mg c/día VO	Hemólisis (deficiencia de G6PD), metahemoglobinemia, exantema, fiebre, trastornos gastrointestinales
Atovacuona	750 mg c/12 h VO	Exantema, fiebre, hepatitis
Clindamicina ***más*** Primaquina	300-450 mg c/6 h VO o 600 mg c/6-8 h IV 15-30 mg c/día VO	Hemólisis (deficiencia de G6PD), metahemoglobinemia, neutropenia, exantema
Pentamidina	3-4 mg/kg c/día IV	Hipotensión, hiperazoemia, arritmias cardiacas (taquicardia helicoidal), pancreatitis, alteración de la glucemia, hipocalcemia, neutropenia, hepatitis
Fármaco adjunto		
Prednisona o metilprednisolona	40 mg c/12 h × 5 días, 40 mg c/día × 5 días, 20 mg c/día × 11 días; VO o IV	Enfermedad por úlcera péptica, hiperglucemia, alteración del estado de ánimo, hipertensión

Abreviaturas: G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

PREVENCIÓN

El método más efectivo para prevenir la PCP es eliminar la causa de la inmunodepresión, ya sea al suspender el tratamiento inmunosupresor o tratar la causa subyacente, como la infección por VIH. Los pacientes susceptibles a PCP se benefician con la quimioprofilaxia durante el periodo de susceptibilidad. Para pacientes con VIH, la cifra de células T CD4+ son un marcador confiable de la susceptibilidad, y las cifras menores de 200 células/µL son una indicación para iniciar la profilaxia **(cuadro 244-2)**. Para sujetos con VIH que no reciben ART, la candidosis bucal o un episodio previo de PCP también son indicación para la quimioprofilaxia, cualquiera que sea la cifra de células T CD4+. Para los pacientes que no reciben ART, cualquier episodio previo de alguna enfermedad definitoria de sida o de neumonía debe alentar el uso de quimioprofilaxia. Sin embargo, no es probable que los pacientes que no cumplen el ART tomen la quimioprofilaxia para PCP.

Para sujetos sin VIH, no hay un parámetro de laboratorio, incluido el conteo de células T CD4+, que prediga la susceptibilidad a PCP con la exactitud positiva y negativa adecuadas. Por lo general, el periodo de susceptibilidad se estima con base en la experiencia con la enfermedad subya-

CUADRO 244-2 Profilaxia de neumocistosis

Fármaco(s)	Dosis, vía	Comentarios
Fármaco de primera elección		
TMP-SMX	Una tableta (potencia doble o simple) c/día VO	La incidencia de hipersensibilidad es alta. Nueva exposición si la exposición no pone en peligro la vida; considerar protocolo con ascenso de dosis
Fármacos alternativos		
Dapsona	50 mg c/12 h o 100 mg c/día VO	La hemólisis relacionada con deficiencia de G6PD
Dapsona	50 mg c/día VO	El ácido folínico aminora las citopenias por pirimetamina
más		
Pirimetamina	50 mg c/semana VO	
más		
Ácido folínico	25 mg c/semana VO	
Dapsona	200 mg c/semana VO	El ácido folínico aminora las citopenias por pirimetamina
más		
Pirimetamina	75 mg c/semana VO	
más		
Ácido folínico	25 mg c/semana VO	
Pentamidina	300 mg c/mes por nebulizador Respirgard II	El aerosol puede causar broncoespasmo. Es probable que la pentamidina sea menos efectiva que los regímenes de TMP-SMX o dapsona
Atovacuona	1 500 mg c/día VO	Requiere una comida grasosa para su absorción óptima

Abreviaturas: G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; TMP-SMX, trimetoprim-sulfametoxazol.

cente y el régimen inmunosupresor. Los pacientes que reciben un curso prolongado de glucocorticoides en dosis altas parecen ser muy susceptibles a la PCP. Existe discusión acerca del límite de exposición a glucocorticoides que amerita quimioprofilaxia, pero ésta debe considerarse con seriedad para cualquier persona que reciba más del equivalente a 20 mg de prednisona al día durante 30 días.

La combinación TMP-SMX es el profiláctico más efectivo: pocos pacientes experimentan un episodio de PCP cuando toman de manera confiable un régimen profiláctico de TMP-SMX. Varios esquemas de esta combinación se han usado con éxito. El régimen con el que se tiene más experiencia es de una tableta de potencia doble al día, pero también se recomienda una tableta de potencia normal al día o una tableta de potencia doble dos o tres veces a la semana para diversas poblaciones de pacientes.

Para quienes no toleran TMP-SMX (casi siempre por hipersensibilidad o supresión de la médula ósea), los fármacos alternativos incluyen dapsona, dapsona con pirimetamina cada semana o pentamidina en aerosol cada mes. Los pacientes que desarrollan hipersensibilidad a TMP-SMX a veces toleran el fármaco si se usa un protocolo de incremento gradual en la dosis. La dapsona tiene reacción cruzada con las sulfonamidas en un porcentaje sustancial de pacientes, por lo que rara vez es útil en aquellos con antecedente de reacciones potencialmente letales a TMP-SMX. La pentamidina en aerosol es muy efectiva, pero no tanto como TMP-SMX y no protege las regiones del pulmón que no están bien ventiladas. La atovacuona también es efectiva y bien tolerada, pero sólo está disponible en preparación oral y su absorción gastrointestinal es impredecible en pacientes con alteraciones de la motilidad o función gastrointestinales.

SECCIÓN 17 INFECCIONES POR PROTOZOARIOS Y HELMINTOS: GENERALIDADES

245e Diagnóstico de laboratorio de infecciones parasitarias

Sharon L. Reed, Charles E. Davis

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

El elemento clave para diagnosticar las parasitosis es la anamnesis detallada de la enfermedad. Los aspectos epidemiológicos de estas afecciones son en particular importantes puesto que el riesgo de adquirir numerosos parásitos depende en buena medida de la ocupación, la recreación o los viajes realizados a las regiones altamente endémicas. Si no se conocen la epidemiología y los ciclos vitales de los parásitos principales, es difícil establecer el diagnóstico de una parasitosis en forma sistemática. Por tanto, la clasificación médica de los principales parásitos para el ser humano en este capítulo destaca su distribución geográfica, transmisión, ubicación anatómica y etapas de su ciclo vital en el ser humano. La finalidad del texto y los cuadros es servir como guía para los procedimientos diagnósticos correctos de la mayor parte de las parasitosis; de modo adicional, se remite al lector a otros capítulos que contienen información más detallada acerca de cada infección (caps. 247-260). En este capítulo se resumen la distribución geográfica, la ubicación anatómica y los métodos utilizados para determinar el diagnóstico de los platelmintos, nematelmintos e infecciones por protozoarios, respectivamente.

Además de seleccionar los procedimientos diagnósticos correctos, los médicos deben asesorar a sus pacientes para que se aseguren de recolectar las muestras de manera apropiada y de llegar pronto al laboratorio. Por ejemplo, es improbable que el laboratorio pueda confirmar el diagnóstico de la filariosis bancrofti si la sangre no se extrae cerca de la medianoche, cuando las microfilarias nocturnas están activas. Debe notificarse con anticipación al personal de laboratorio y a los patólogos quirúrgicos cuando se sospecha una parasitosis. La interacción continua con el personal del laboratorio y los patólogos quirúrgicos aumenta la probabilidad de un examen cuidadoso de los parásitos en los líquidos corporales o muestras de biopsia por parte de los individuos más capacitados.

246e Fármacos utilizados para el tratamiento de las parasitosis

Thomas A. Moore

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Este capítulo trata exclusivamente sobre los fármacos usados para tratar infecciones causadas por parásitos. Las recomendaciones terapéuticas específicas para las enfermedades parasitarias humanas se listan en los capítulos sobre los patógenos individuales.

Las parasitosis aquejan a más de la mitad de la población mundial y constituyen una carga considerable para la salud, de manera específica en los países subdesarrollados, donde son más frecuentes. El alcance de algunas parasitosis, incluido el paludismo, se ha expandido en los últimos decenios como resultado de una serie de factores como desforestación, desplazamiento de poblaciones, calentamiento global y otros cambios climáticos. A pesar de los grandes esfuerzos para crear vacunas y contener a los vectores, el método aislado más efectivo para controlar las parasitosis es el uso de fármacos. Los esfuerzos para combatir la diseminación de algunas enfermedades son obstaculizados por el desarrollo y propagación de la resistencia farmacológica, la introducción limitada de antiparasitarios nuevos y la proliferación de medicamentos adulterados. Sin embargo, existen buenas razones para ser optimistas. Las iniciativas globales ambiciosas destinadas a contener o eliminar una serie de peligros como el sida, tuberculosis y paludismo exhiben cierto éxito incipiente. Al reconocer la carga considerable que constituyen las enfermedades tropicales "desatendidas" ha provocado que diversas compañías multinacionales produzcan e implementen antiparasitarios efectivos. Se están creando vacunas contra diversas enfermedades tropicales y los estudios clínicos para vacunas contra parásitos continúan.

SECCIÓN 18 INFECCIONES POR PROTOZOARIOS

247 Amebosis e infección por amiba de vida libre

Rosa M. Andrade, Sharon L. Reed

AMEBOSIS

DEFINICIÓN

Es la infección por el protozoario intestinal *Entamoeba histolytica*. Cerca de 90% de las infecciones permanece asintomática y 10% restante tiene como resultado un espectro de síndromes clínicos que van desde la disentería hasta el absceso hepático o de otros órganos.

CICLO VITAL Y TRANSMISIÓN

E. histolytica se adquiere al ingerir quistes viables en el agua, alimentos o manos contaminados con heces fecales. La más frecuente es la transmisión por alimentos, que es más probable cuando las personas que manejan alimentos eliminan quistes o cuando el alimento se cultiva utilizando tierra, fertilizantes o agua contaminados con heces fecales. Además de beber agua contaminada, otros medios menos frecuentes de transmisión son el sexo oral o anal y, en algunos casos raros, la inoculación rectal directa por medio de un irrigador colónico. Los quistes liberan trofozoítos móviles en el intestino delgado y, en la mayor parte de los casos, son comensales inocuos en el intestino grueso. Después de la enquistación, los quistes se eliminan en las heces fecales y sobreviven durante varias semanas en un ambiente húmedo. En algunos pacientes los trofozoítos invaden la mucosa intestinal, provocando colitis sintomática, o el torrente sanguíneo, generando abscesos a distancia en el hígado, pulmón o cerebro. En los pacientes con disentería activa los trofozoítos móviles no siempre se enquistan y se observan a menudo en las evacuaciones frescas. Los trofozoítos mueren rápidamente al tener contacto con el aire o el ácido gástrico, por lo que no transmiten la infección.

EPIDEMIOLOGÍA

Casi 10% de la población mundial sufre infestación por *Entamoeba*, la mayoría por *Entamoeba dispar* no invasiva. La amebosis es resultado de la infección por *E. histolytica* y es la tercera causa más frecuente de muerte por parasitosis (después de la esquistosomosis y el paludismo). La colitis invasiva y el absceso hepático son siete veces más frecuentes en hombres que en mujeres; esta diferencia se ha atribuido a una discrepancia en la muerte gobernada por complemento. El gran espectro de enfermedades clínicas que causa *Entamoeba* se debe, en parte, a las diferencias entre estas dos especies transmisibles. *E. histolytica* posee isoenzimas singulares, antígenos de superficie, marcadores de DNA y propiedades de virulencia que la distinguen de otras especies similares desde el punto de vista genético e idénticas desde el punto de vista morfológico, como *E. dispar* y *E. moshkovskii.*

La mayoría de los portadores asintomáticos, incluidos hombres que tienen relaciones sexuales con otros hombres (MSM, *men who have sex with men*) y pacientes con sida albergan *E. dispar* y padecen infecciones de resolución espontánea. A este respecto, *E. dispar* difiere de otros microorganismos patógenos intestinales como *Cryptosporidium* y *Cystoisospora belli,* que tienen como resultado una enfermedad de resolución espontánea en los hospedadores inmunocompetentes pero diarrea devastadora en los pacientes con sida. Estas observaciones indican que *E. dispar* es incapaz de generar una enfermedad invasiva. A diferencia de *E. dispar, E. histolytica* produce una enfermedad invasiva, como se ha demostrado en las publicaciones más recientes de Corea, China e India, que indican mayor frecuencia de seroconversión amebiana, amebosis invasiva y absceso hepático amebiano entre los pacientes VIH positivos que en los VIH negativos. En otro estudio, 10% de los pacientes asintomáticos con colonización por *E. histolytica* sufrió colitis amebiana, mientras que el resto permaneció asintomático y venció la enfermedad en el siguiente año.

Recientemente se demostró el potencial de *E. moshkovskii* como causa de diarrea, adelgazamiento y colitis en un modelo de ratón con infección cecal. Sin embargo, el potencial patógeno de esta especie se desconoce. En una evaluación prospectiva de niños de la comunidad Mirpur en Dhaka, Bangladesh, se observó que la mayoría de los niños con diarrea por *E. moshkovskii* se encontraba infectado simultáneamente cuando menos por otro microorganismo patógeno intestinal.

Las regiones donde la frecuencia de infección por *Entamoeba* es mayor son los países subdesarrollados de los trópicos, en especial México, la India y los países de América Central y Sudamérica, Asia tropical y África (a causa de una higiene deficiente y hacinamiento). En un estudio de seguimiento durante cuatro años de preescolares en un área altamente endémica de Bangladesh, 80% de los niños padeció cuando menos un episodio de infección por *E. histolytica* y 53% sufrió varios episodios. Desarrollaron inmunidad natural, pero ésta fue corta y directamente proporcional a la presencia de anticuerpos IgA secretores contra la lectina principal de adherencia a galactosa *N*-acetilgalactosamina (Gal/GalNac) en las heces fecales. Los grupos con riesgo particular de padecer amebosis en los países desarrollados son los turistas que vuelven de un viaje, inmigrantes recientes, MSM, personal militar y presos. La información de la *GeoSentinel Surveillance Network*, que proviene de clínicas de medicina tropical en seis continentes, demostró que entre los turistas que realizan viajes prolongados (>6 meses) uno de los diagnósticos más frecuentes es la diarrea por *E. histolytica.*

PATOGENIA Y PATOLOGÍA

En la luz intestinal se observan tanto trofozoítos (fig. 247-1) como quistes (fig. 247-2), pero sólo los trofozoítos de *E. histolytica* invaden el tejido. Los trofozoítos tienen un diámetro de 20 a 60 µm y contienen vacuolas y un núcleo con un nucléolo central característico. En los animales la destrucción del moco intestinal, la inflamación difusa y la ruptura de la barrera epitelial preceden al contacto del trofozoíto con la mucosa del colon. Los trofozoítos se adhieren a la mucosa del colon y las células epiteliales por medio de su lectina Gal/GalNac. Las primeras lesiones intestinales son microúlceras de la mucosa del ciego, colon sigmoides o recto, que liberan eritrocitos, células inflamatorias y células epiteliales. La proctoscopia revela úlceras redondas pequeñas y mucosa sana intercalada (fig. 247-3*A*). La extensión de las úlceras hacia la submucosa bajo la mucosa de aspecto viable genera la úlcera clásica con "forma de matraz" que contiene trofozoítos en los márgenes del tejido muerto y viable. En los animales las primeras lesiones se acompañan a veces de infiltrados de neutrófilos, pero la infección en el ser humano se caracteriza por escasez de células inflamatorias, quizá porque los trofozoítos aniquilan a los neutrófilos (fig. 247-3*B*). Las úlceras sometidas a tratamiento curan sin dejar cicatriz. Sin embargo, a veces se acompañan de necrosis de espesor completo y perforación.

Ocasionalmente la infección intestinal tiene como resultado la formación de un tumor o *ameboma* en la luz intestinal. La mucosa que lo cubre por lo general se adelgaza y ulcera, pero las otras capas de la pared son gruesas, edematosas y hemorrágicas. Esta situación provoca la creación de tejido de granulación exuberante con una respuesta mínima de tejido fibroso.

La capacidad de *E. histolytica* para invadir a través del epitelio interglandular se ha vinculado con diversos factores de virulencia. Algunos son las proteinasas de cisteína extracelulares que degradan colágena, elastina, IgA, IgG y las anafilatoxinas C3a y C5a. Otras enzimas rompen las uniones glucoproteicas entre las células epiteliales de la mucosa en el intestino. Las amibas lisan neutrófilos, monocitos, linfocitos y células del colon e hígado. El efecto citolítico de las amibas al parecer necesita el contacto directo con las células blanco y probablemente es secundario a la liberación de fosfolipasa A y péptidos formadores de poros. Los trofozoítos de *E. histolytica* también provocan apoptosis de las células humanas. La fagocitosis es un factor de virulencia que tiene como resultado la proliferación defectuosa de los parásitos cuando es inhibida. Este proceso es potencialmente modulado por la proteína 3 ligada al calcio similar a calmodulina, que se empareja con la actina y miosina al principio y durante la formación de los fagosomas. Otro factor de virulencia es la capacidad para resistir especies reactivas de oxígeno, especies reactivas de nitrógeno como óxido nítrico o S-nitrosotioles como S-nitrosoglutatión (GSNO) y S-nitrocisteína (CySNO). Los trofozoítos de *E. histolytica* se encuentran constantemente expuestos a especies reactivas de oxígeno y nitrógeno resultado de su propio metabolismo y las defensas del hospedador durante la invasión de los tejidos. La expresión excesiva de una proteína reguladora con dominio de unión a peróxido de hidrógeno al parecer acentúa los efectos citotóxicos de *E. histolytica*. Puesto que *E. histolytica* carece de glutatión y glutatión reductasa, depende de su sistema tiorredoxina/tiorredoxina reductasa para prevenir, regular y reparar el daño que causa el estrés oxidativo. Este sistema antioxidante es versátil en el sentido de que reduce las especies reactivas del nitrógeno y utiliza otro donante de electrones como la forma reducida de nicotinamida adenina dinucleótido. El metronidazol, tratamiento tradicional actual de la amebosis, ejerce su efecto antiparasitario inhibiendo

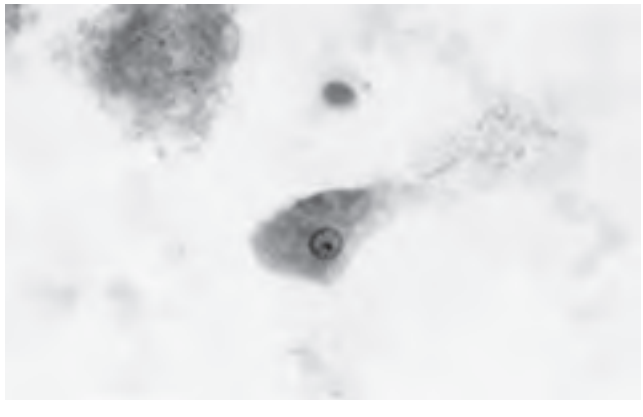


FIGURA 247-1. Trofozoíto de *E. histolytica*. Se observa un solo núcleo con un nucléolo central similar a un punto (tinción tricrómica).

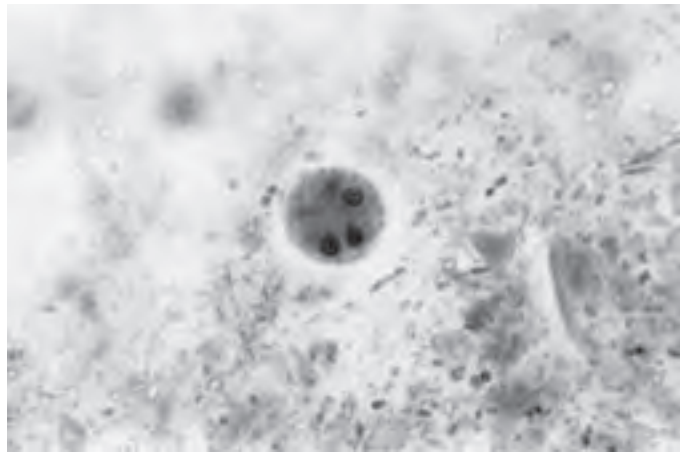
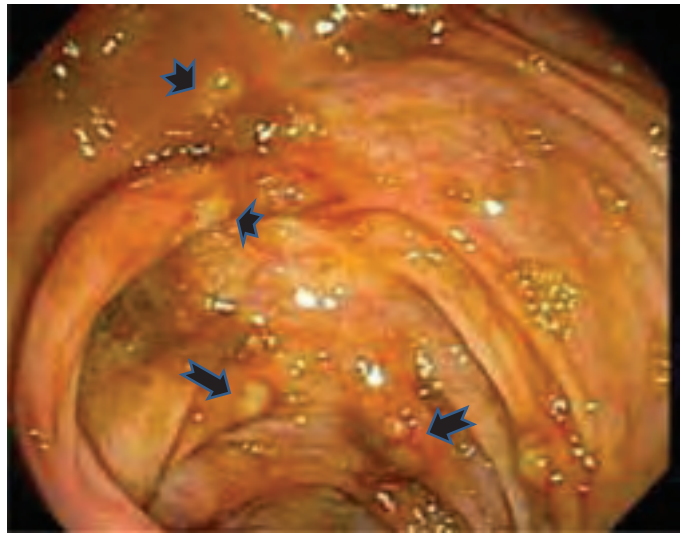
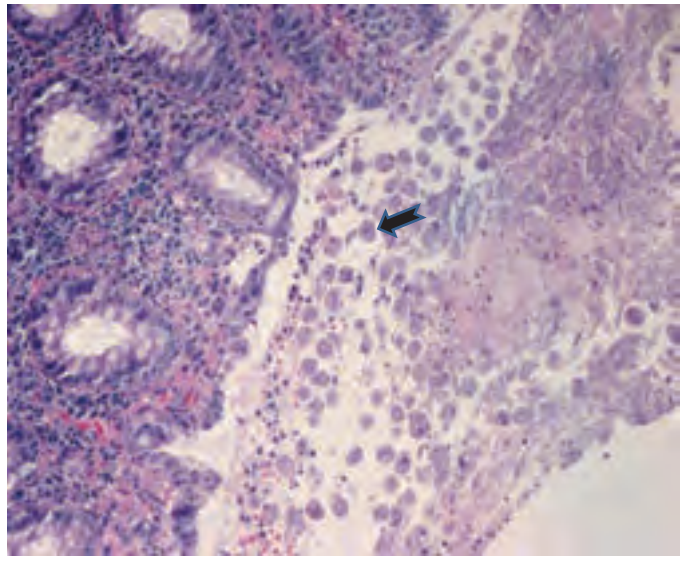


FIGURA 247-2. Quiste de *E. histolytica*. Se observan tres de los cuatro núcleos (tinción tricrómica).



A



B

FIGURA 247-3. Características endoscópicas e histopatológicas de la amebosis intestinal. *A*. Aspecto de las úlceras en la colonoscopia (***flechas***). ***B*.** Infiltrado inflamatorio y trofozoítos de *E. histolytica* (***flecha***) en la colitis amebiana invasora (hematoxilina y eosina). *(Por cortesía del Servicio de Patología y Gastroenterología, VA San Diego Medical Center.)*

este sistema antioxidante. Los fármacos más recientes cuyo destino es este sistema, como la auranofina, también poseen eficacia tanto *in vivo* como *in vitro* contra este parásito.

Los abscesos hepáticos son precedidos por colonización intestinal, que en ocasiones es asintomática. Es esas etapas incipientes muchas veces también se dañan los vasos sanguíneos por lisis vascular y formación de trombos. Los trofozoítos invaden las venas y llegan hasta el hígado a través del sistema porta. *E. histolytica* es resistente a la lisis gobernada por el complemento —propiedad fundamental para sobrevivir en el torrente sanguíneo—. Por el contrario, *E. dispar* es lisada rápidamente por el complemento y por tanto permanece únicamente en la luz intestinal. La inoculación de amibas en el sistema venoso porta de cobayos tiene como resultado un infiltrado celular agudo que consta principalmente de neutrófilos. Posteriormente los neutrófilos son lisados cuando tienen contacto con las amibas y la liberación de toxinas de los neutrófilos contribuye a la necrosis de los hepatocitos. El parénquima hepático es sustituido por material necrótico que se rodea de un borde delgado de tejido hepático congestionado. El contenido necrótico del absceso hepático se describe como "pasta de anchoas", si bien el líquido es de color variable y está formado desde el punto de vista bacteriológico por restos granulares estériles con células escasas o nulas. Cuando se llegan a observar amibas se encuentran cerca de la cápsula del absceso.

Dos factores importantes que definen la predisposición a padecer amebosis invasiva y sus consecuencias clínicas son la inmunidad innata y la de adaptación del hospedador. Antiguamente se creía que los neutrófilos contribuían al daño hístico en la amebosis intestinal y hepática por sus efectos citotóxicos sobre las células epiteliales del hospedador, pero en una publicación reciente se dice que quizá ejercen un efecto protector en los ratones susceptibles a sufrir la infección. La neutropenia, inducida con un anticuerpo anti-Gr-1 (es decir, contra los neutrófilos periféricos) provocó la muerte en ratones C3H/HeJ y amebosis grave en ratones CBA (ambas cepas con predisposición relativa a padecer infección por *E. histolytica*), pero no demostró efecto alguno en los ratones C57BL/6, que se conocen por su resistencia intrínseca a la infección por este parásito.

Ciertos péptidos antimicrobianos, como catelicidinas, son parte importante de la inmunidad innata y fueron inducidos por *E. histolytica* durante la invasión intestinal en un modelo de ratón. En este modelo, el mRNA de péptido antimicrobiano similar a catelicidina cecal (CRAMP) se elevó más del cuádruple en tres días y más de 100 veces en siete días. Sin embargo, *E. histolytica* permaneció resistente al exterminio gobernado por catelicidina, quizá gracias a que el péptido antimicrobiano fue digerido por las proteinasas de cisteína amebianas.

La IgA juega un papel esencial en la inmunidad adquirida contra *E. histolytica.* En un estudio realizado entre niños de edad escolar en Bangladesh se observó que la respuesta de IgA intestinal a Gal/GalNAc reduce 64% el riesgo de padecer una infección nueva por *E. histolytica.* Los anticuerpos IgG séricos no confieren protección; su concentración es directamente proporcional a la duración de la enfermedad y no a la gravedad de la misma. De hecho, los niños de Bangladesh con respuesta de IgG sérica tuvieron más probabilidades que sus contrapartes de padecer una infección nueva por *E. histolytica.* Entre los lactantes de esta comunidad bangladesí, la inmunidad pasiva conferida por las IgA maternas específicas para el parásito a través de la alimentación al seno materno redujo 39% el riesgo de padecer la infección y 64% el riesgo de sufrir diarrea por *E. histolytica* durante el primer año de vida.

En niños desnutridos de países subdesarrollados se ha observado cierta relación entre la alimentación y la inmunidad por la mayor frecuencia de infecciones por protozoarios, incluida *E. histolytica*. La resistencia a la amebosis está vinculada con un polimorfismo en el receptor para la adipocitocina leptina. Los niños en un grupo bangladesí con un alelo mutante del receptor de leptina R223 tuvieron casi cuatro veces más posibilidades de padecer infección por *E. histolytica* que los portadores del alelo ancestral Q223. Este alelo mutante se encuentra sobrerrepresentado en muchas áreas geográficas con gran prevalencia de amebosis, como Bangladesh y la India.

SÍNDROMES CLÍNICOS

Amebosis intestinal La infección amebiana más frecuente es el estado de portador asintomático con eliminación constante de quistes. Incluso en las áreas altamente endémicas la mayoría de los pacientes alberga *E. dispar.*

Los síntomas de la colitis amebiana aparecen entre dos y seis semanas después de ingerir quistes transmisibles de *E. histolytica.* Empieza gradualmente con dolor en los cuadrantes inferiores del abdomen y diarrea leve, seguidos de malestar general, adelgazamiento y dolor difuso en los cuadrantes inferiores del abdomen o espalda. La lesión cecal simula en ocasiones una apendicitis aguda. Los pacientes con disentería declarada llegan a tener entre 10 y 12 evacuaciones al día. Las heces fecales contienen muy poca materia fecal y constan principalmente de sangre y moco. A diferencia de lo que sucede en los pacientes con diarrea bacteriana, menos de 40% de los individuos con disentería amebiana padece fiebre. Casi todos tienen evacuaciones con sangre.

La infección intestinal más fulminante con dolor abdominal intenso, fiebre elevada y diarrea profusa es rara y se observa principalmente en niños. En estos pacientes puede haber megacolon tóxico, con dilatación intestinal pronunciada y aire intramural. Los pacientes que reciben glucocorticoides también tienen mayor riesgo de padecer amebosis grave. En raras ocasiones estos pacientes padecen una variedad crónica de colitis amebiana, que a veces se confunde con enfermedad inflamatoria intestinal. El vínculo entre complicaciones amebianas graves y tratamiento con glucocorticoides subraya la importancia de descartar la posibilidad de amebosis ante la sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal. Unos cuantos pacientes exhiben sólo un tumor abdominal asintomático o doloroso secundario a un ameboma, que se confunde fácilmente con cáncer en los estudios con bario. En estos casos, la prueba serológica positiva o la biopsia evitan una cirugía innecesaria. El síndrome de colitis posamebiana —es decir, diarrea persistente después de lograr la curación de una colitis amebiana— es controversial; no es posible demostrar infección amebiana recurrente y el hecho de repetir el tratamiento carece de efectos.

Absceso hepático amebiano La infección extraintestinal por *E. histolytica* casi siempre se sitúa en el hígado. De los turistas que padecen un absceso hepático amebiano después de abandonar el área endémica, 95% lo hace en los primeros cinco meses. Los jóvenes con un absceso hepático amebiano tienen más probabilidades que los ancianos de acudir al médico en la fase aguda con síntomas manifiestos de menos de 10 días de duración. La mayoría de los pacientes padece fiebre y dolor en el cuadrante abdominal superior derecho, que puede ser sordo o pleurítico e incluso se irradia hacia el hombro. A menudo se acompaña de un punto sensible sobre el hígado y derrame pleural derecho. Es raro observar ictericia. A pesar de que el sitio inicial de la infección es el colon, menos de 33% de los pacientes con absceso hepático amebiano padece diarrea activa. Los ancianos provenientes de áreas endémicas tienen más probabilidad de sufrir una evolución subaguda con duración de seis meses acompañada de adelgazamiento y hepatomegalia. Cerca de 33% de los pacientes con un cuadro crónico permanece con fiebre. Por tanto, el diagnóstico clínico de absceso hepático amebiano algunas veces es difícil de establecer puesto que los signos y síntomas a menudo son inespecíficos. Entre 10 y 15% de los pacientes manifiesta únicamente fiebre, por lo que es importante considerar el absceso hepático amebiano como parte del diagnóstico diferencial de la fiebre de origen desconocido (cap. 26).

Complicaciones del absceso hepático amebiano La más frecuente es la lesión pleuropulmonar, que se observa en 20 a 30% de los pacientes. Sus manifestaciones comprenden derrames estériles, diseminación contigua desde el hígado y ruptura hacia el espacio pleural. Los derrames estériles y la diseminación contigua casi siempre ceden con tratamiento médico, pero la ruptura franca hacia el espacio pleural debe ser drenada. La presencia de una fístula hepatobronquial provoca tos productiva con gran cantidad de material necrótico que muchas veces contiene amibas. Esta complicación dramática conlleva un buen pronóstico. Los abscesos que se rompen hacia el peritoneo se traducen en filtración insidiosa o bien en abdomen agudo y ambos deben ser drenados con un catéter percutáneo y recibir tratamiento médico. La ruptura hacia el pericardio, casi siempre de un absceso en el lóbulo hepático izquierdo, es el que conlleva el peor pronóstico; algunas veces se presenta durante el tratamiento médico y debe ser drenado por medio de cirugía.

Otros sitios extraintestinales El aparato genitourinario se infecta por la extensión directa de la amebosis desde el colon o por diseminación hematógena de la infección. Cuando la infección se extiende desde el intestino o el hígado se forman úlceras genitales dolorosas que se caracterizan por su aspecto perforado y secreción abundante. Ambos trastornos responden al tratamiento médico. Se han publicado casos de extensión cerebral en menos de 0.1% de los pacientes en los estudios clínicos grandes. Los signos y síntomas dependen del tamaño y ubicación de la lesión.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Diagnóstico por laboratorio Los estudios más importantes en el diagnóstico de la amebosis son el examen de las heces fecales, las pruebas serológi-

cas y los estudios imagenológicos incruentos del hígado. Los hallazgos en las heces fecales que sugieren colitis amebiana son: prueba de sangre oculta positiva, neutrófilos escasos y quistes de amibas o trofozoítos. El diagnóstico definitivo de colitis amebiana se establece al demostrar la presencia de trofozoítos hematófagos de *E. histolytica* (fig. 247-1). Los trofozoítos mueren rápidamente con el agua, la sequedad o el bario, por lo que es importante examinar cuando menos tres muestras en fresco de heces fecales. En 75 a 95% de los casos es posible confirmar el diagnóstico por medio de una combinación de examen en fresco, concentrados teñidos con yodo y preparaciones con tinción tricrómica de las heces fecales frescas y concentrados para buscar quistes (fig. 247-2) o trofozoítos (fig. 247-1). El cultivo de las amibas es más sensible, pero no todos los laboratorios cuentan con este método diagnóstico. Cuando los estudios de heces fecales son negativos, la sigmoidoscopia con biopsia de los márgenes de las úlceras incrementa el rendimiento, pero este procedimiento es peligroso durante la colitis fulminante por el riesgo de perforación. La presencia de trofozoítos en la biopsia de un tumor de colon confirma el diagnóstico de ameboma, pero los trofozoítos son raros en el líquido que se aspira puesto que se concentran en la cápsula del absceso y no en el centro necrótico que se aspira con facilidad. El diagnóstico preciso requiere de experiencia, puesto que los trofozoítos muchas veces se confunden con neutrófilos y es importante distinguir los quistes desde el punto de vista morfológico de los de *Entamoeba hartmanni, Entamoeba coli* y *Endolimax nana,* que no causan enfermedad clínica ni necesitan tratamiento. Desafortunadamente, los quistes de *E. histolytica* no se pueden distinguir desde el punto de vista microscópico de los de *E. dispar* o *E. moshkovskii*. Por tanto, el diagnóstico microscópico de *E. histolytica* sólo se puede establecer detectando trofozoítos de *Entamoeba* que han ingerido eritrocitos. En términos de sensibilidad, las pruebas diagnósticas en heces fecales basadas en la detección de lectina Gal/GalNAc de *E. histolytica* son superiores a la reacción en cadena de la polimerasa y al cultivo seguido de análisis de isoenzimas.

La serología constituye una adición importante a los métodos utilizados para el diagnóstico parasitológico de amebosis invasiva. Los análisis inmunoabsorbentes ligados a enzimas y los análisis de difusión en gel-agar son positivos en más de 90% de los pacientes con colitis, amebomas o absceso hepático. Los resultados positivos combinados con el síndrome clínico correspondiente sugieren amebosis activa puesto que los hallazgos serológicos casi siempre se tornan negativos en los primeros seis a 12 meses. Incluso en las regiones altamente endémicas como Sudáfrica, menos de 10% de los individuos asintomáticos tiene una serología amebiana positiva. Es más difícil interpretar las pruebas de hemaglutinación directa, puesto que la concentración permanece positiva hasta 10 años.

Hasta en 10% de los pacientes con absceso hepático amebiano los resultados serológicos son negativos; ante un caso sospechoso con un resultado inicial negativo es necesario repetir la prueba una semana después. A diferencia de los portadores de *E. dispar*, la mayoría de los portadores asintomáticos de *E. histolytica* crea anticuerpos. Por tanto, las pruebas serológicas son útiles para evaluar el riesgo de padecer amebosis invasiva en individuos asintomáticos que eliminan quistes en áreas no endémicas. También es importante realizar pruebas serológicas en los pacientes con colitis ulcerosa antes de instituir el tratamiento con glucocorticoides para prevenir una colitis grave o un megacolon tóxico secundario a una amebosis insospechada.

La biometría hemática y química sanguínea no suelen ser muy útiles en el diagnóstico de amebosis invasiva. Cerca de 75% de los pacientes con absceso hepático amebiano exhibe leucocitosis (>10 000 células/μL^3); este fenómeno es más probable cuando los síntomas son agudos o han aparecido complicaciones. La amebosis invasiva no desencadena eosinofilia; la anemia, cuando existe, es multifactorial. Incluso con un absceso hepático grande, las enzimas hepáticas son normales o ligeramente elevadas. La fosfatasa alcalina es la que se eleva con mayor frecuencia y permanece igual durante varios meses. La elevación de aminotransferasas sugiere que la amebosis es aguda o ha surgido una complicación.

Estudios radiográficos Los estudios radiográficos con bario son potencialmente peligrosos en la colitis amebiana aguda. Los amebomas por lo general se identifican inicialmente en un colon por enema, pero se necesita una biopsia para distinguirlo de un carcinoma.

Otras técnicas radiográficas como ecografía, CT y MRI son útiles para detectar el quiste hipoecoico redondo u ovalado del absceso hepático amebiano. Más de 80% de los pacientes que han manifestado síntomas durante más de 10 días posee un solo absceso en el lóbulo derecho del hígado **(fig. 247-4)**. Cerca de 50% de los pacientes que han manifestado síntomas durante menos de 10 días tiene abscesos múltiples. Las lesiones que se acompañan con frecuencia de complicaciones son los abscesos grandes (>10 cm) en la porción superior del lóbulo derecho, que se rompen hacia el espacio pleural, las lesiones múltiples, que se deben distinguir de los abscesos piógenos, y las lesiones del lóbulo izquierdo, que muchas veces se rompen hacia el pericardio. Las ecografías de seguimiento frecuentes muchas veces son confusas puesto que los abscesos se resuelven lentamente y a veces crecen al principio en los pacientes que están respondiendo al tratamiento. En 66% de los pacientes es posible anticipar que el absceso hepático desaparecerá por completo en un lapso de seis meses, pero en 10% las anormalidades persisten durante un año.

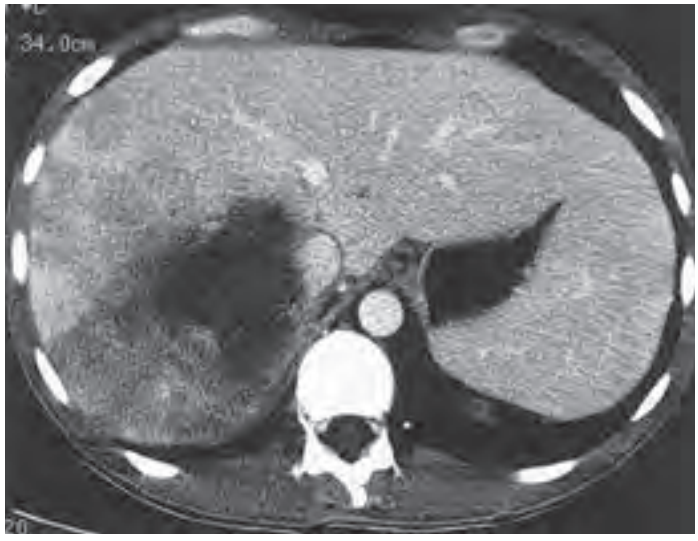


FIGURA 247-4. Tomografía abdominal de un gran absceso amebiano en el lóbulo derecho del hígado. *(Por cortesía del Servicio de Radiología, UCSD Medical Center, San Diego; con autorización.)*

Diagnóstico diferencial Comprende diarreas bacterianas **(cap. 160)**; por *Campylobacter* **(cap. 192)**; *Escherichia coli* enteroinvasora **(cap. 186)**; especies de *Shigella* **(cap. 191)**; *Salmonella* **(cap. 190)** y *Vibrio* **(cap. 193)**. El paciente típico con colitis amebiana padece una fiebre menos elevada que los demás y exhibe sangre oculta en heces fecales con unos cuantos neutrófilos, pero para el diagnóstico correcto es necesario obtener un cultivo bacteriano, examinar las heces fecales bajo el microscopio y realizar pruebas serológicas de amebosis. Como ya se mencionó, es necesario descartar amebosis en cualquier paciente con sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal.

Por la gran variedad de signos y síntomas con los que se acompaña, el absceso hepático amebiano se puede confundir fácilmente con un trastorno pulmonar o vesicular o con diversas enfermedades febriles con pocos signos circunscritos, como paludismo **(cap. 248)** o fiebre tifoidea **(cap. 190)**. Se debe descartar el diagnóstico en los miembros de grupos de alto riesgo que han viajado recientemente fuera de Estados Unidos **(cap. 149)** y en los prisioneros. Una vez que los estudios radiográficos han identificado un absceso hepático, el diagnóstico diferencial más importante es entre un absceso amebiano y uno piógeno. Los pacientes con abscesos piógenos por lo general son mayores y tienen antecedente de una enfermedad intestinal o cirugía reciente. La serología de amebosis también es útil, pero a veces es necesario aspirar el absceso para realizar tinción de Gram y cultivo del material para distinguir ambas enfermedades.

TRATAMIENTO AMEBOSIS

AMEBOSIS INTESTINAL

Los fármacos utilizados para el tratamiento de la amebosis se clasifican según su sitio primario de acción **(cuadro 247-1)**. Los amebicidas *luminales* se absorben poco; alcanzan una concentración elevada en el intestino pero su actividad se limita a los quistes y trofozoítos que se encuentran cercanos a la mucosa. En Estados Unidos sólo existen dos fármacos luminales: yodoquinolol y paromomicina. Las indicaciones para utilizar fármacos luminales son erradicar quistes en pacientes con colitis o un absceso hepático y tratamiento de portadores asintomáticos. La mayoría de los individuos asintomáticos que elimina quistes

CUADRO 247-1 Tratamiento farmacológico de la amebosis

Indicación	Tratamiento
Portador asintomático	Fármaco luminal: yodoquinol (tabletas 650 mg), 650 mg c/8 h por 20 días; *o* paromomicina (tabletas 250 mg), 500 mg c/8 h por 10 días
Colitis aguda	Metronidazol (tabletas de 250 o 500 mg), 750 mg VO o IV c/8 h por 5 a 10 días, *o* tinidazol, 2 g diarios VO por 3 días ***más*** Fármacos luminales como ya se describió
Absceso hepático amebiano	Metronidazol, 750 mg VO o IV durante 5 a 10 días; *o* tinidazol, 2 g VO, dosis única; *u* ornidazol,[a] 2 g VO dosis única ***más*** Fármaco luminal, como ya se describió

[a] No disponible en Estados Unidos.

padece colonización por *E. dispar*, que no requiere de tratamiento específico. Sin embargo, vale la pena tratar a cualquier persona asintomática que elimina quistes a menos que sea posible demostrar en forma definitiva colonización por *E. dispar* por medio de pruebas con antígenos específicos.

Los amebicidas *hísticos* alcanzan una concentración elevada en la sangre y los tejidos después de su administración por vía oral o parenteral. Uno de los principales avances en el tratamiento de la amebosis invasora fue la creación de los compuestos de nitroimidazol, especialmente metronidazol. Los pacientes con colitis amebiana deben recibir metronidazol por vía oral o intravenosa. Algunos de sus efectos colaterales son náuseas, vómito, molestias abdominales y una reacción similar a la del disulfiram. Existe otro imidazol de acción más prolongada, tinidazol, que también es efectivo y está disponible en Estados Unidos. Todo paciente debe recibir un régimen completo con algún fármaco luminal, puesto que el metronidazol no erradica quistes. Se ha observado resistencia al metronidazol en el laboratorio, pero no en las cepas aisladas en la clínica. Las recaídas son poco frecuentes y quizá representan una reinfección o el fracaso para erradicar las amibas del intestino por errores en la posología o duración del tratamiento.

ABSCESO HEPÁTICO AMEBIANO

El metronidazol es el fármaco de elección para el absceso hepático amebiano. En los países subdesarrollados se han obtenido buenos resultados con una sola dosis de nitroimidazoles de acción más prolongada (tinidazol y ornidazol). Con un diagnóstico y tratamiento oportunos, la mortalidad por un absceso hepático amebiano sin complicaciones es menor de 1%. No se ha demostrado que el tratamiento combinado con ambos fármacos sea más efectivo que el régimen de un solo fármaco. Los estudios sudafricanos con abscesos hepáticos demostraron que 72% de los pacientes sin síntomas intestinales padecían infección intestinal por *E. histolytica;* por tanto, cualquier régimen debe incluir un fármaco luminal para erradicar quistes y prevenir la transmisión ulterior. Los abscesos hepáticos amebianos recurren rara vez.

Más de 90% de los pacientes responde de manera dramática al tratamiento con metronidazol con menos fiebre y dolor en las primeras 72 h. Las indicaciones para aspirar un absceso hepático son 1) la necesidad de descartar un absceso piógeno, especialmente en pacientes con lesiones múltiples; 2) la ausencia de una respuesta clínica en tres a cinco días; 3) el peligro de ruptura inminente, y 4) la necesidad de prevenir la ruptura de un absceso en el lóbulo izquierdo hacia el pericardio. No se ha demostrado que la aspiración, incluso de abscesos grandes (hasta de 10 cm) acelere la cicatrización. El drenaje percutáneo debe ser satisfactorio incluso cuando el absceso hepático se ha roto. La cirugía se reserva para los casos de perforación intestinal y ruptura hacia el pericardio.

PREVENCIÓN

La infección amebiana se transmite al ingerir alimentos o agua contaminados con quistes. El portador asintomático excreta hasta 15 millones de quistes diariamente, por lo que para prevenir la infección es necesaria una higiene adecuada y erradicar los quistes en sujetos con estado de portador. En las áreas de alto riesgo es posible reducir al mínimo la infección evitando el consumo de frutas y vegetales con cáscara y bebiendo agua embotellada. Los quistes son resistentes a la concentración habitual de cloro, por lo que se recomienda desinfectar los alimentos con yodo (hidroperyoduro de tetraglicina). No existe profilaxia efectiva.

INFECCIÓN POR AMIBAS DE VIDA LIBRE

EPIDEMIOLOGÍA

Las amibas de vida libre pertenecen al género *Acanthamoeba* y *Naegleria*, se distribuyen en todo el mundo y han sido aisladas a partir de diversas fuentes de agua tanto dulce como salobre, incluidos lagos, agua de la llave, aguas termales, albercas, unidades de aire acondicionado e incluso de las vías nasales de niños sanos. La enquistación protege al protozoario de la desecación y falta de alimento. La persistencia de *Legionella pneumophila* en los suministros de agua se puede atribuir en parte a la infección crónica de las amibas de vida libre, especialmente *Naegleria*. Se han aislado amibas de vida libre del género *Balamuthia* en muestras de tierra, incluida la muestra de una maceta que se vinculó con una infección mortal en un niño.

INFECCIONES POR *NAEGLERIA*

La meningoencefalitis amebiana primaria por *Naegleria fowleri* es consecuencia de la aspiración de agua contaminada con trofozoítos o quistes o la inhalación de polvo contaminado, que provoca la invasión del neuroepitelio olfatorio. Esta infección es más frecuente en niños o adultos jóvenes previamente sanos, quienes a menudo manifiestan haber nadado en un lago o alberca con calefacción. Se han publicado algunos casos raros secundarios al uso de agua contaminada para una irrigación nasal. Después de un periodo de incubación de dos a 15 días aparece cefalea intensa, fiebre elevada, náuseas, vómito y meningismo. Frecuentemente se acompañan de fotofobia y parálisis del tercero, cuarto y sexto pares craneales. Muchas veces avanza rápidamente a convulsiones y coma. El pronóstico es sombrío: la mayoría de los pacientes muere en el lapso de una semana. Recientemente dos niños que sobrevivieron recibieron tratamiento con miltefosina, fármaco bajo investigación que se puede conseguir a través de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) para el tratamiento de infecciones por *Naegleria*.

El diagnóstico de infección por *Naegleria* se debe sospechar en cualquier paciente con meningitis purulenta sin evidencia de bacterias en la tinción de Gram, detección de antígenos y cultivo. Los demás resultados de laboratorio simulan los de una meningitis bacteriana fulminante, con hipertensión intracraneal, leucocitosis importante (hasta de 20 000/μL), proteínas elevadas y glucosa reducida en el líquido cefalorraquídeo (LCR). El diagnóstico depende de la detección de trofozoítos móviles en muestras en fresco de LCR. Se han detectado anticuerpos contra especies de *Naegleria* en adultos sanos; las pruebas serológicas carecen de utilidad en el diagnóstico de la infección aguda.

INFECCIONES POR *ACANTHAMOEBA*

Encefalitis amebiana granulomatosa La infección por especies de *Acanthamoeba* tiene una evolución más insidiosa y casi siempre se observa en pacientes débiles o con una enfermedad crónica. Algunos factores de riesgo son enfermedades linfoproliferativas, quimioterapia, tratamiento con glucocorticoides, lupus eritematoso y sida. La infección casi siempre llega al sistema nervioso central por vía hematógena desde un foco primario en los senos paranasales, piel o pulmones. En el sistema nervioso central el inicio es insidioso y el síndrome a menudo simula una lesión ocupativa. Se acompaña de alteraciones mentales, cefalea, rigidez de cuello además de datos focales como parálisis de ciertos pares craneales, ataxia y hemiparesia. En los pacientes con sida la infección diseminada por *Acanthamoeba* se presenta como úlceras cutáneas o nódulos duros que contienen amibas y constituyen sitios importantes para establecer el diagnóstico.

El examen del LCR en busca de trofozoítos es útil desde el punto de vista de diagnóstico, pero la punción lumbar muchas veces está contraindicada por la hipertensión intracraneal. La CT con frecuencia revela lesiones corticales y subcorticales con menor densidad que concuerdan con infartos embólicos. En otros pacientes la presencia de varias lesiones resaltadas múltiples con edema simula el aspecto tomográfico de la toxoplasmosis (cap. 253). El diagnóstico se establece al demostrar la presencia de trofozoítos y quistes de *Acanthamoeba* en muestras en fresco o muestras de biopsia. También es útil el cultivo en placas de agar sin nutrientes sem-

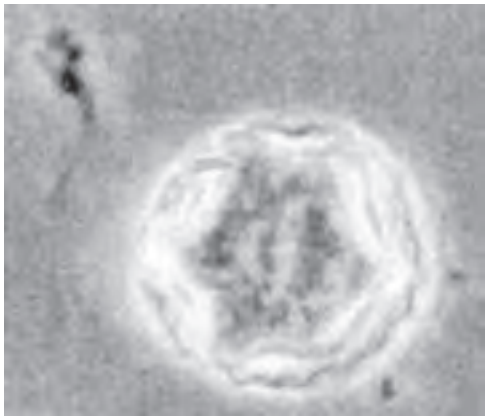


FIGURA 247-5. Quiste con doble pared de *Acanthamoeba castellanii,* tal y como se observa bajo el microscopio de contraste de fases. *(Tomado de DJ Krogstad et al., en A Balows et al. [eds]: Manual of Clinical Microbiology, 5a. ed. Washington, DC. American Society for Microbiology, 1991.)*

bradas con *Escherichia coli*. Los CDC tienen un antisuero marcado con fluoresceína para detectar protozoarios en muestras de biopsia. La encefalitis amebiana granulomatosa en los pacientes con sida evoluciona rápidamente (con una supervivencia de sólo tres a 40 días) por la formación deficiente de granulomas en estos individuos. Se han utilizado diversos antimicrobianos para tratar la infección por *Acanthamoeba,* pero casi siempre es mortal. Hace poco los CDC liberaron la miltefosina puesto que han observado una mayor supervivencia cuando se incluye este fármaco en el régimen terapéutico.

Queratitis La frecuencia de queratitis por *Acanthamoeba* ha aumentado en los últimos 30 años, en parte como resultado de un mejor diagnóstico. Antiguamente las infecciones eran secundarias a un traumatismo ocular y el contacto con agua contaminada. En la actualidad la mayor parte de las infecciones se vincula a las lentes de contacto de uso prolongado y algunos casos raros están ligados a la queratomileusis *in situ* por láser (LASIK). Algunos factores de riesgo son la elaboración casera de solución fisiológica, uso de lentes de contacto mientras nadan y la desinfección deficiente. Las lentes de contacto supuestamente provocan un traumatismo microscópico, por lo que los hallazgos corneales incipientes son inespecíficos. Los primeros síntomas comprenden laceración y sensación dolorosa de un cuerpo extraño. Una vez que la infección se establece avanza rápidamente. El signo clínico característico es la presencia de un anillo corneal anular y paracentral que representa un absceso de la córnea. Posteriormente se profundiza la invasión corneal y aparece ceguera.

El diagnóstico diferencial incluye otras infecciones bacterianas, micobacterianas y por herpes. Los quistes poligonales irregulares de *Acanthamoeba* **(fig. 247-5)** se identifican en los raspados corneales o el material para biopsia y es posible cultivar trofozoítos en medios especiales. Los quistes son resistentes a los fármacos disponibles y el resultado del tratamiento médico ha sido desalentador. Existen publicaciones indicando respuestas parciales a las gotas con isetionato de propamidina. Las infecciones graves casi siempre requieren de queratoplastia.

INFECCIONES POR *BALAMUTHIA*

Balamuthia mandrillaris, amiba de vida libre antiguamente llamada amiba *Leptomyxid* es una causa importante de meningoencefalitis amebiana en personas inmunocompetentes. Su evolución es típicamente subaguda con signos neurológicos focales, fiebre, convulsiones y cefalea que culminan en la muerte entre una semana y varios meses después. El examen del LCR revela pleocitosis mononuclear o neutrófila, proteínas elevadas y glucosa normal o reducida. Casi siempre se observan varias lesiones hipodensas en los estudios imagenológicos **(fig. 247-6)**. Este cuadro mixto de lesiones ocupativas con pleocitosis del LCR sugiere *Balamuthia*. Los CDC tienen anticuerpos fluorescentes para muestras de biopsia cerebral. Los fármacos utilizados para tratar a los contados pacientes que sobreviven (menos de cinco publicados en Estados Unidos) son pentamidina, flucitosina, sulfadiazina y macrólidos. Los CDC recomiendan incluir también a la miltefosina, al igual que para las demás amibas de vida libre. El diagnóstico diferencial comprende tuberculomas **(cap. 202)** y neurocisticercosis **(cap. 260)**.

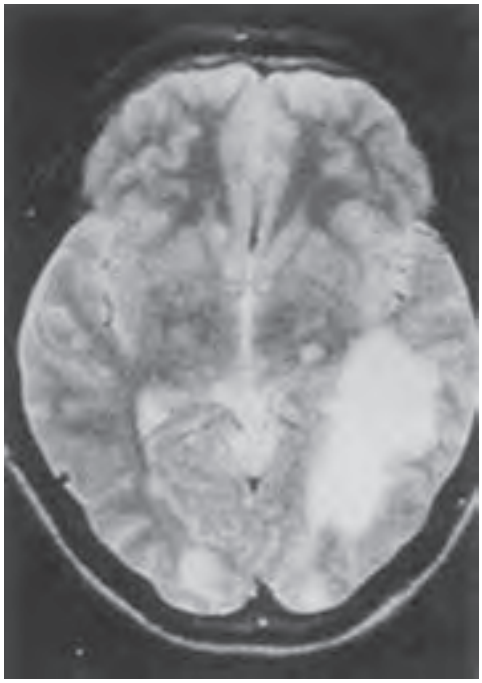


FIGURA 247-6. Resonancia magnética de cerebro en una meningoencefalitis amebiana por *Balamuthia mandrillaris*. Se observa una lesión grande en el lóbulo parietooccipital y otras lesiones más pequeñas. *(Por cortesía del Servicio de Radiología, UCSD, Medical Center, San Diego.)*

248 Paludismo

Nicholas J. White, Joel G. Breman

"La humanidad tiene tres grandes enemigos: la fiebre, el hambre y la guerra; de ellos, el mayor y más terrible, con mucho, es la fiebre."

—William Osler

El paludismo o malaria es una enfermedad producida por protozoos, transmitida por la picadura del mosquito *Anopheles* infectado. Es la más importante de todas las parasitosis de seres humanos, se transmite en 106 países en que moran tres mil millones de personas y causa aproximadamente 2 000 fallecimientos cada día. Las tasas de mortalidad están en fase de disminución, como consecuencia de programas de erradicación muy eficaces, en algunos países. El paludismo ha sido eliminado de Estados Unidos, Canadá, Europa y Rusia. Sin embargo, a finales del siglo XX y comienzos del XXI, su prevalencia, a pesar de lo mencionado, aumentó en muchas zonas de los trópicos. Entre los elementos que han intervenido en la reactivación de la enfermedad están el aumento de la resistencia del parásito a fármacos, la resistencia de sus vectores a los insecticidas y los viajes y la migración de seres humanos. En fecha reciente ha habido transmisiones locales ocasionales de paludismo importado en varias regiones del sur y del este de Estados Unidos, así como en Europa, lo cual indica el continuo peligro que existe en los países sin paludismo. A pesar de que han surgido innumerables iniciativas nuevas y fructíferas de erradicación y también otras promisorias de investigación, el paludismo sigue siendo, como lo fue durante siglos, una pesada carga en comunidades tropicales, una amenaza en países no endémicos y un peligro para los viajeros.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Seis especies del género *Plasmodium* ocasionan casi todas las infecciones palúdicas en los seres humanos. Éstas comprenden *P. falciparum, P. vivax,* dos especies simpátricas morfológicamente idénticas de *P. ovale* (tal como lo sugieren datos recientes); *P. malariae,* y en el sudeste asiático, *P. knowlesi,* parásito del paludismo de simios **(cuadro 248-1)**. Prácticamente todas las defunciones son causadas por el paludismo de tipo *falciparum,* pero *P. knowlesi,* y a veces *P. vivax,* pueden ocasionar enfermedad grave.

La infección en el ser humano se inicia cuando un mosquito *Anopheles* hembra, al picar al ser humano, para alimentarse de sangre, inocula *esporozoítos* de los plasmodios que permanecen en sus glándulas salivales **(fig.**

CUADRO 248-1 Características de las especies de *Plasmodium* que infectan al ser humano

Característica	Datos para la especie indicada[a]			
	P. falciparum	*P. vivax*	*P. ovale*	*P. malariae*
Duración de la fase intrahepática (días)	5.5	8	9	15
Número de merozoítos liberados por cada hepatocito infectado	30 000	10 000	15 000	15 000
Duración del ciclo eritrocítico (horas)	48	48	50	72
Eritrocitos preferidos	Células jóvenes (pero puede invadir células de cualquier edad)	Reticulocitos y células de hasta 14 días	Reticulocitos	Células envejecidas
Morfología	Por lo general sólo formas en anillo;[b] gametocitos con forma de plátano	Formas irregulares, anillos grandes y trofozoítos; eritrocitos agrandados, puntos de Schüffner	Eritrocitos infectados agrandados y ovales, puntos de Schüffner	Frecuentes formas en banda o rectangulares de los trofozoítos
Color del pigmento	Negro	Amarillo-marrón	Marrón oscuro	Marrón-negro
Capacidad para causar recaídas	No	Sí	Sí	No

[a] En el Sudeste Asiático, *P. knowlesi*, el plasmodio que causa el paludismo de simios también causa enfermedad en seres humanos. Las formas anulares jóvenes se asemejan a las de *P. falciparum*, en tanto que los trofozoítos más viejos se asemejan a los de *P. malariae*. Para la identificación certera se necesitan técnicas de genotipificación molecular. [b] Las parasitemias >2% sugieren infección por *P. falciparum*.

248-1). Estas formas microscópicas móviles del parásito palúdico son transportadas con rapidez por el torrente sanguíneo hasta el hígado, donde invaden las células parenquimatosas hepáticas e inician un periodo de reproducción asexuada. Mediante este proceso de amplificación (denominado *esquizogonia* o *merogonia intrahepática* o *preeritrocítica*), un único esporozoíto puede llegar a producir de 10 000 a más de 30 000 merozoítos hijos. El hepatocito turgente al final se rompe, y de él salen *merozoítos* móviles que pasan al torrente sanguíneo. Estos merozoítos luego invaden los eritrocitos y se multiplican entre seis y 20 veces, cada 48 h (*P. knowlesi*, 24 h; *P. malariae*, 72 h). En el momento en que el número de parásitos llega a 50 plasmodios/μL de sangre (unos 100 millones de parásitos en la sangre de un adulto), comienza la fase sintomática de la infección. En infecciones por *P. vivax* y *P. ovale,* una pequeña fracción de las formas intrahepáticas no se divide de inmediato, sino que permanece inactiva por un periodo que va de tres semanas a un año o más, antes de que comience su reproducción. Estas formas inactivas o durmientes llamadas *hipnozoítos*, son la causa de las recaídas que caracterizan a la infección con las dos especies mencionadas.

Tras introducirse en el torrente sanguíneo, los merozoítos invaden con rapidez los eritrocitos y se convierten en *trofozoítos*. Su fijación está mediada a través de un receptor específico localizado en la superficie del eritrocito. En lo que toca a *P. falciparum*, el homólogo 5 de la proteína de unión a reticulocitos (PfRh5) es indispensable para la invasión de eritrocitos. La basigina (CD147, EMMPRIN) es el receptor eritrocítico de PfRh5. En el caso de *P. vivax*, dicho receptor guarda relación con el antígeno de grupo sanguíneo Duffy Fy^a o Fy^b. Casi todos los habitantes del Oeste de África y originarios de zonas de dicha región contienen el fenotipo Fyfy Duffy-negativo y, en consecuencia, son resistentes al paludismo por *P. vivax*. Durante la fase inicial del desarrollo intraeritrocítico, las pequeñas "formas en anillo" de las cuatro especies parasitarias presentan características similares cuando se observan con el microscopio óptico. A medida que los trofozoítos aumentan de tamaño, se ponen de relieve las características específicas de cada especie, se hace visible el pigmento y el parásito adopta una configuración irregular o ameboide. Al final del ciclo intraeritrocítico de vida, el parásito consumió ya 66% de la hemoglobina del eritrocito y creció hasta ocupar gran parte de la célula. En este punto recibe el nombre de *esquizonte*. Ya han ocurrido múltiples divisiones nucleares (*esquizogonia* o *merogonia*). Entonces el eritrocito se rompe para que de él salgan seis a 30 merozoítos hijos, cada uno capaz de invadir un nuevo eritrocito y repetir el ciclo. La enfermedad en los seres humanos es causada por los efectos directos del parásito asexual en la invasión y la destrucción de los eritrocitos y también por la reacción del hospedador. Después son liberados desde el hígado (*P. vivax, P. ovale, P. malariae*), algunos de los parásitos se desarrollan hasta alcanzar formas sexuales de vida más larga, con morfologías

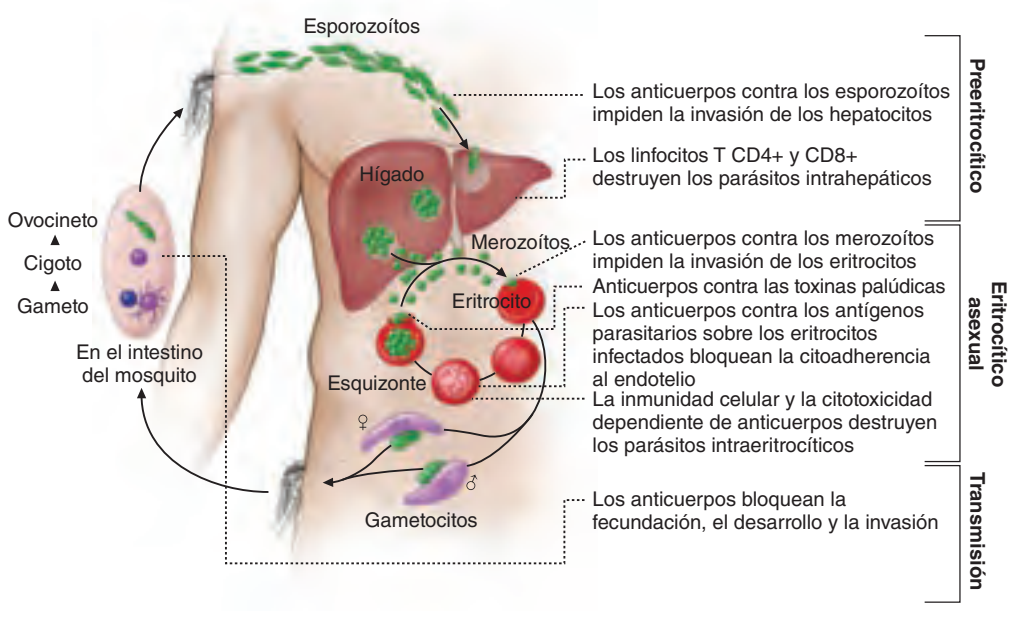


FIGURA 248-1. Ciclo de transmisión del paludismo del mosquito al ser humano y blancos de inmunidad.

distintas (*gametocitos*), que pueden transmitir el paludismo. En el paludismo por *P. falciparum*, antes de dicho cambio a la gametocitogénesis, hay un "retraso" de varios ciclos asexuales.

Tras ser ingeridos con la sangre durante la picadura por un mosquito *Anopheles* hembra, los gametocitos masculino y femenino forman un cigoto en el intestino medio del insecto. Este cigoto madura hasta formar un ovocineto que penetra y se enquista en la pared del intestino del mosquito. El ovoquiste resultante se expande mediante división asexual hasta que se rompe y libera miríadas de esporozoítos móviles, que migran en la hemolinfa hasta las glándulas salivales del mosquito, desde donde serán inoculados a otro ser humano la próxima vez que se alimente el insecto.

EPIDEMIOLOGÍA

El paludismo existe en la mayor parte de las regiones tropicales del mundo (fig. 248-2). *P. falciparum* predomina en África, Nueva Guinea y la isla Hispaniola (República Dominicana y Haití). *P. vivax* es más frecuente en América Central. La prevalencia de estas dos especies es más o menos similar en América del Sur, el subcontinente indio, Asia oriental y Oceanía. *P. malariae* se encuentra en la mayor parte de las áreas endémicas, sobre todo en África subsahariana, aunque su frecuencia es mucho menor que la de las otras especies mencionadas. *P. ovale* es relativamente infrecuente fuera de África y, donde se observa, representa menos de 1% de los casos. Se han identificado pacientes infectados por *P. knowlesi* en la isla de Borneo y en menor grado en otras zonas del sureste asiático, en donde se concentran los principales hospedadores, que son los macacos de cola larga o de cola de cerdo.

Los aspectos epidemiológicos del paludismo son complejos y varían sobremanera, incluso en zonas geográficas relativamente pequeñas. Por costumbre, su carácter endémico se ha definido en términos de índices de parasitemia o de bazo palpable en niños de dos a nueve años de edad: hipoendémicos (<10%), mesoendémicos (11-50%), hiperendémicos (51-75%) y holoendémicos (>75%). Hasta fecha reciente, pocas veces se utilizaban dichos índices para planear programas de erradicación; sin em-

FIGURA 248-2. Países en donde es endémico el paludismo en el Continente Americano (***mapa inferior***) y en África, el Oriente Cercano, Asia y el Pacífico del Sur (***mapa superior***), 2007. Abreviaturas: CAR, República Centro Africana; DROC, República Democrática del Congo; UAE, Emiratos Unidos de Arabia. Algunos países en el Continente Americano, el Oriente Cercano y el norte de África posiblemente eliminen el paludismo en un futuro no lejano.

bargo, muchos países hoy día realizan encuestas a nivel nacional para valorar la evolución de los programas. En las zonas holoendémicas e hiperendémicas (p. ej., ciertas regiones de África tropical o de la costa de Nueva Guinea), en las que existe una intensa transmisión de *P. falciparum*, las personas pueden recibir más de una picadura de un mosquito infectado por día e infectarse de manera repetida durante toda su vida. En las zonas mencionadas la morbilidad y mortalidad por paludismo son frecuentes en los niños. La inmunidad se alcanza a un alto costo y el impacto de la enfermedad en jóvenes y niños es enorme; no obstante, en los adultos casi todas las infecciones palúdicas son asintomáticas. Conforme evolucionan las medidas de erradicación y se amplía la urbanización, las condiciones ambientales no son tan propicias para la transmisión y todos los grupos de edad pueden perder la inmunidad protectora y tornarse susceptibles a la enfermedad. La infección constante, frecuente y durante todo el año, se denomina *transmisión estable*. En áreas donde la transmisión es baja, irregular o focal, no se adquiere inmunidad protectora plena y puede ocurrir enfermedad sintomática en todas las edades. Esta situación es frecuente en las regiones hipoendémicas y se denomina *transmisión inestable*. Incluso en las regiones en las que existe transmisión estable, se observa a menudo un incremento de la incidencia que coincide con el aumento de la cantidad de mosquitos durante la estación de lluvias. El paludismo puede comportarse como enfermedad epidémica en algunas áreas, en particular las que muestran la variedad inestable como el norte de la India (la región Punjab), el cuerno de África, Rwanda, Burundi, el sur de África y Madagascar. Las epidemias aparecen cuando se modifican las condiciones ambientales, económicas o sociales, como ocurre durante las intensas lluvias que siguen a los periodos de sequía o durante las migraciones (por lo general de refugiados o trabajadores), desde regiones sin paludismo hasta zonas de transmisión alta, coincidiendo con una disminución en el financiamiento de los programas nacionales; una irregularidad en los servicios de control y prevención del paludismo por guerras o desórdenes civiles, puede intensificar las condiciones epidémicas. Esta situación suele dar lugar a una mortalidad considerable en todos los grupos de edad.

Los principales determinantes de la epidemiología del paludismo son: el número de vectores (densidad), sus hábitos de picadura al ser humano y la longevidad de los mosquitos transmisores. Más de 100 de las >400 especies de anofelinos pueden transmitir el paludismo, pero las 40 especies, aproximadamente, que cumplen con tal función, varían enormemente en su eficiencia como vectores palúdicos. De manera más específica, la transmisión del paludismo guarda relación directa con el número de los vectores, la cifra al cuadrado del número de picaduras a seres humanos al día por mosquito, y la probabilidad (elevada a la décima potencia) de que sobreviva un día el mosquito. La longevidad del anófeles asume importancia especial porque la fracción del ciclo vital del parásito que se desarrolla dentro del vector (desde la ingestión del gametocito hasta la inoculación ulterior [*esporogonia*]), dura ocho a 30 días, según la temperatura ambiental; de este modo, para transmitir el paludismo el mosquito debe vivir más de siete días. La esporogonia no se completa a temperaturas menores; por ejemplo <16°C (60.8°F) para *P. vivax* y <21°C (69.8°F) para *P. falciparum*. Por ello, la transmisión no se produce por debajo de las temperaturas mencionadas o en altitudes elevadas, aunque en zonas que están a más de 1 500 m sobre el nivel del mar en el oriente de África, se ha sabido de brotes y transmisión de la enfermedad, en zonas en las que anteriormente no había vectores. Los vectores mosquito más eficaces son aquellos, como ocurre con *Anopheles gambiae* en África, que aparecen en densidades elevadas en climas tropicales, viven mucho más tiempo, y muestran preferencia por picar al ser humano más que a los animales. El índice de inoculación entomológica (el número de picaduras anuales con transmisión de esporozoítos por persona), representa la medición más común de la transmisión del paludismo y oscila entre <1 en algunas partes de Latinoamérica y sureste asiático, hasta >300 en diversas zonas de África tropical.

ALTERACIONES DE LOS ERITROCITOS EN EL PALUDISMO

Tras invadir un eritrocito, el parásito en crecimiento consume y degrada de manera progresiva las proteínas intracelulares, sobre todo la hemoglobina. El grupo hemo, potencialmente tóxico, es destoxificado por la cristalización mediada por lípidos, hasta la forma de hemozoína biológicamente inerte (pigmento palúdico). Además, el parásito altera la membrana del eritrocito al modificar sus propiedades de transporte, exponer antígenos de superficie e insertar nuevas proteínas procedentes del propio parásito. Así, el eritrocito adopta una configuración más irregular, muestra una mayor antigenicidad y tiene menor capacidad de deformación.

En las infecciones por *P. falciparum* aparecen protuberancias de la membrana en la superficie del eritrocito 12 a 15 h después de la invasión celular. Estas protuberancias provocan la exposición de una proteína adhesiva de la membrana del eritrocito, específica para la cepa (PfEMP1), que es una variante antigénica de alto peso molecular que media la unión a los receptores sobre el endotelio venular y capilar, un episodio que se conoce como *citoadherencia*. Se han identificado varios receptores vasculares, de los cuales la molécula 1 de adhesión intercelular (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule 1*) tal vez sea más importante en el encéfalo, el condroitinsulfato B en la placenta y CD36 en la mayor parte de otros órganos. Así, los eritrocitos infectados se adhieren a las paredes interiores y finalmente producen obstrucción de capilares y vénulas. Durante esta misma fase, los eritrocitos infectados por *P. falciparum* también se pueden adherir a los eritrocitos no infectados (para formar rosetas) y a otros eritrocitos parasitados (aglutinación). Los procesos de citoadherencia, formación de rosetas y aglutinación, son fundamentales en la patogenia del paludismo por *P. falciparum*. Provocan el secuestro de eritrocitos que contienen formas maduras del parásito en órganos vitales (en especial el cerebro), donde interfieren con el flujo en la microcirculación y con el metabolismo. Los parásitos secuestrados siguen desarrollándose fuera del alcance de los principales mecanismos de defensa del hospedador: procesamiento y filtración en el bazo. En consecuencia, en el paludismo por *P. falciparum* sólo se observan en sangre periférica las formas en anillo más jóvenes de los parásitos asexuados, y el nivel de parasitemia periférica no representa el número real de parásitos que hay en el organismo. El paludismo grave se ha relacionado con menor capacidad de deformación de los eritrocitos no infectados, lo cual compromete su paso por los capilares y vénulas parcialmente obstruidos y acorta la supervivencia de los eritrocitos.

En los otros paludismos humanos "benignos" no se produce secuestro y en los frotis de sangre periférica son evidentes todas las fases del desarrollo del parásito. Mientras que *P. vivax, P. ovale* y *P. malariae* muestran una fuerte predilección por los eritrocitos jóvenes (*P. vivax, P. ovale*) o por los eritrocitos envejecidos (*P. malariae*), y causan un nivel de parasitemia que pocas veces supera 2%. *P. falciparum* puede invadir los eritrocitos de cualquier edad y se puede acompañar de niveles muy altos de parasitemia.

RESPUESTA DEL HOSPEDADOR

En un inicio, el hospedador responde a la infección palúdica mediante la activación de mecanismos de defensa inespecíficos. En el paludismo se intensifican las funciones de eliminación inmunitaria y de filtración en el bazo, y también se acelera la eliminación de los eritrocitos infectados y no infectados. El bazo puede eliminar parásitos anulares dañados y devolver a la circulación los eritrocitos que estuvieron infectados, aunque su supervivencia se acorta.

Los eritrocitos infectados que escapan a la eliminación en el bazo son destruidos cuando se rompe el esquizonte. El material liberado induce la activación de los macrófagos y la liberación de citocinas proinflamatorias, que producen fiebre y causan otros efectos patológicos. Las temperaturas ≥40°C (104°F) dañan a los parásitos maduros; en las infecciones no tratadas, el efecto de estas temperaturas consiste en sincronizar aún más el ciclo parasitario con la producción final de picos febriles regulares y escalofríos que en un principio sirvieron para caracterizar las diferentes formas del paludismo. Estas pautas periódicas de fiebre (cotidiana, diaria; terciana, cada dos días; cuartana, cada tres días), pocas veces se observan actualmente en los pacientes que reciben sin dilación tratamiento antipalúdico eficaz. La distribución geográfica de la enfermedad drepanocítica, de las hemoglobinas C y E, de la ovalocitosis hereditaria, de talasemias y la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD, *glucose-6-phosphate dehydrogenase*), se asemejaba íntimamente a la del paludismo por *P. falciparum* antes de que se emprendieran medidas de erradicación. Esta semejanza sugiere que los trastornos genéticos comentados brindan protección contra la muerte por paludismo por *P. falciparum*. Por ejemplo, los heterozigotos HbA/S (rasgo drepanocítico), muestran una disminución de seis veces en el riesgo de fallecer por paludismo por *P. falciparum*. Los eritrocitos que contienen hemoglobina S obstaculizan la proliferación del parásito, a bajas tensiones de oxígeno, y los eritrocitos que contienen las hemoglobinas S y C infectados por *P. falciparum*, presentan disminución de la citoadherencia, porque disminuye la presentación de la adhesina PfEMP1 superficial. La multiplicación del parásito en heterocigotos HbA/E es reducida en densidades parasitarias elevadas. En Melanesia, los niños con talasemia α parecen tener más propensión a padecer paludismo (tanto por *P. vivax* como por *P. falciparum*) en los primeros años de vida, y al parecer este patrón de infección los protege contra una enfermedad más grave. En la ovalocitosis melanésica, los eritrocitos rígidos resisten la invasión de los merozoítos y el medio intraeritrocítico es hostil.

Los mecanismos de defensa inespecíficos del hospedador detienen la expansión de la infección, y la respuesta inmunitaria específica posterior controla la infección. A la larga, la exposición a cepas suficientes confiere protección contra la parasitemia de títulos elevados y las manifestaciones de la enfermedad, pero no impide la infección. Como resultado de este estado de infección sin enfermedad (*premunición*), la parasitemia asintomática es frecuente en los adultos y niños mayores que viven en zonas de transmisión estable e intensa (es decir, áreas holoendémicas e hiperendémicas), así como en porciones de regiones de transmisión baja. La inmunidad es específica, tanto para la especie como para la cepa del parásito palúdico infeccioso. Se sabe que las respuestas de inmunidad humoral y celular son necesarias para la protección, pero no se conocen con precisión los mecanismos de ambos tipos de respuesta (fig. 248-1). Las personas inmunes muestran un incremento policlonal de las concentraciones séricas de IgM, IgG e IgA, aunque la mayor parte de estos anticuerpos no están relacionados con la protección. Al parecer, los anticuerpos actúan en conjunto frente a diversos antígenos parasitarios para limitar la replicación *in vivo* del parásito. En el caso del paludismo por *P. falciparum*, el antígeno más importante es la proteína variante PfEMP1 de la adhesina de superficie. Se ha demostrado que la transferencia pasiva de IgG proveniente de adultos inmunes, reduce los niveles de parasitemia en los niños. La transferencia pasiva de anticuerpos maternos contribuye a la protección relativa (e incompleta) de los lactantes frente al paludismo grave durante los primeros meses de vida. Esta forma compleja de inmunidad contra la enfermedad desaparece cuando el paciente reside fuera de una zona endémica durante varios meses o años.

Hay varios factores que retrasan la aparición de la inmunidad celular al paludismo. Entre ellos se incluye la ausencia de antígenos importantes de histocompatibilidad en la superficie de los eritrocitos infectados, lo que impide el reconocimiento directo por las células T; la ausencia de respuesta inmunitaria con especificidad antigénica en el paludismo, y la enorme diversidad de cepas de parásitos palúdicos, junto con la capacidad de éstos para expresar variantes antigénicas inmunodominantes en la superficie eritrocítica, que se modifican durante el periodo de infección. Los parásitos pueden persistir en la sangre durante meses o años (o bien, en el caso de *P. malariae*, por decenios), en las personas que no reciben tratamiento. La complejidad de la respuesta inmunitaria en el paludismo, los complicados mecanismos de evasión del parásito y la ausencia de una buena correlación *in vitro* con la inmunidad clínica, han entorpecido en gran medida los esfuerzos para obtener una vacuna eficaz.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El paludismo es una causa muy frecuente de fiebre en países tropicales. Los síntomas iniciales del paludismo son inespecíficos y los síntomas son muy similares a los de cualquier enfermedad viral leve: sensación de malestar, cefalea, fatiga, molestias abdominales y mialgias seguidas de fiebre. En algunos casos, la intensidad de los síntomas como cefalea, dolor torácico, dolor abdominal, artralgias, mialgias o diarrea, puede hacer pensar en algún otro diagnóstico. Aunque la cefalea llega a ser intensa en el paludismo, no se acompaña de rigidez de nuca ni de fotofobia como en la meningitis. Las mialgias, que pueden ser notables, no suelen ser tan intensas como en el dengue, y los músculos no presentan la sensibilidad dolorosa que se observa en la leptospirosis o en el tifo. Son frecuentes la náusea, el vómito y la hipotensión ortostática. Los clásicos paroxismos palúdicos, en los que aparecen con intervalos regulares picos febriles y escalofríos, no son tan frecuentes y hacen pensar en una infección por *P. vivax* o *P. ovale*. La fiebre es irregular en las fases iniciales (la del paludismo por *P. falciparum* a veces no se regulariza nunca); la temperatura de las personas no inmunes y los niños suele superar los 40°C (104°F) y se acompaña de taquicardia y, en ocasiones, delirio. Aunque en cualesquiera de las formas de paludismo pueden aparecer convulsiones febriles en los niños, las crisis generalizadas se relacionan de manera específica con el paludismo por *P. falciparum* y pueden anunciar el inicio de la afección cerebral. En el paludismo agudo se han descrito muchas alteraciones clínicas, pero la mayoría de los pacientes con infección no complicada presentan escasas alteraciones físicas aparte de fiebre, malestar, anemia leve y, en algunos casos, bazo palpable. Es común la anemia en niños pequeños que viven en áreas con transmisión estable, en particular cuando la resistencia ha minado la eficacia de los fármacos antipalúdicos. En individuos no inmunizados con paludismo agudo, pasan varios días antes de que se pueda palpar el bazo, pero se observa esplenomegalia en una alta proporción de individuos sanos en áreas donde el paludismo es endémico y esto refleja infecciones repetidas. También es frecuente la hepatomegalia leve, sobre todo en los niños pequeños. En los adultos es frecuente la ictericia leve; puede aparecer en los pacientes con paludismo no complicado, y por lo general desaparece al cabo de una a tres semanas. El paludismo no se acompaña de algún tipo de erupción cutánea similar a la que se puede observar en la septicemia meningocócica, el tifo, la fiebre entérica, los exantemas virales y las reacciones a fármacos. Las hemorragias petequiales en la piel y las mucosas, características de las fiebres virales de tipo hemorrágico y de la leptospirosis, son infrecuentes en el paludismo grave por *P. falciparum*.

PALUDISMO GRAVE POR *P. FALCIPARUM*

Con tratamiento oportuno y apropiado, la infección no complicada por *P. falciparum* (es decir, el paciente puede deglutir sus medicinas y consumir alimentos), conlleva una tasa de mortalidad cercana a 0.1%. No obstante, una vez que ocurre disfunción de órganos vitales, o bien, cuando la proporción total de eritrocitos infectados se incrementa a más de 2% (cifra que corresponde a más de 10^{12} parásitos en adultos), el riesgo de morir aumenta en forma gradual. Las principales manifestaciones de paludismo grave por *P. falciparum* se muestran en el **cuadro 248-2**, en tanto que las características que indican un mal pronóstico se enumeran en el **cuadro 248-3**.

CUADRO 248-2 Manifestaciones del paludismo grave por *P. falciparum*

Signos	Manifestaciones
Importantes	
Coma profundo/ paludismo cerebral	Incapacidad para localizar o responder de manera apropiada a estímulos nocivos; coma que persiste por más de 30 min después de una convulsión generalizada
Acidemia/acidosis	pH arterial <7.25 o concentración plasmática de bicarbonato <15 mmol/L; concentraciones de lactato en sangre venosa >5 mmol/L; se manifiesta por respiración profunda y difícil, que a menudo se le describe como "dificultad para respirar"
Anemia normocítica, normocrómica grave	Hematocrito <15% o concentración de hemoglobina <50 g/L (<5 g/100 mL) con parasitemia >10 000/µL
Insuficiencia renal	Concentración sérica de creatinina >265 µmol/L (>3.0 mg/100 mL); diuresis (en 24 h) <400 mL en adultos o <12 mL/kg en niños; sin mejoría con la rehidratación
Edema pulmonar/síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto	Edema pulmonar no cardiógeno, que a menudo empeora con la hidratación excesiva
Hipoglucemia	Concentración sérica de glucosa <2.2 mmol/L (<40 mg/100 mL)
Hipotensión/estado de choque	Presión arterial sistólica <50 mmHg en niños de 1 a 5 años o <80 mmHg en adultos; diferencias entre las temperaturas central y cutánea >10°C; tiempo de llenado capilar >2 s
Hemorragia/coagulación intravascular diseminada	Hemorragia significativa y sangrado proveniente de encías, nariz y tubo digestivo y/o datos de coagulación intravascular diseminada
Convulsiones	Más de dos convulsiones generalizadas en 24 h; signos de actividad convulsiva continuada, en ocasiones con manifestaciones sutiles (p. ej., movimientos oculares tonicoclónicos sin movimientos de la cara o de las extremidades)
Otras	
Hemoglobinuria[a]	Orina de color oscuro, o pardo o rojizo; no asociada al efecto de fármacos oxidantes y defectos enzimáticos de los eritrocitos (como deficiencia de G6PD)
Debilidad extrema	Postración; incapacidad para permanecer sentado sin ayuda[b]
Hiperparasitemia	Parasitemia >5% en individuos no inmunes (más de 10% en cualquier paciente)
Ictericia	Concentración sérica de bilirrubina >50 mmol/L (>3 mg/100 mL) si se combina con una densidad de 100 000 partículas/µL u otras evidencias de disfunción de órganos vitales

[a] La hemoglobinuria también puede aparecer en casos de paludismo no complicado y en personas con deficiencia de G6PD que ingieren primaquina. [b] En los niños que en condiciones normales pueden sentarse.

Abreviatura: G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

CUADRO 248-3 Manifestaciones de mal pronóstico en el paludismo grave por *P. falciparum*

Signos clínicos
Agitación marcada
Hiperventilación (cuadro disneico)
Hipotermia (<36.5°C, <97.7°F)
Hemorragia
Coma profundo
Convulsiones repetidas
Anuria
Estado de choque
Datos de estudios de laboratorio
Estudios bioquímicos
Hipoglucemia (<2.2 mmol/L)
Hiperlactacidemia (>5 mmol/L)
Acidosis (pH arterial <7.3; HCO_3 sérico <15 mmol/L)
Incremento de la creatinina sérica (>265 µmol/L)
Incremento de la bilirrubina total (>50 µmol/L)
Aumento de las enzimas hepáticas (AST/ALT tres veces mayor del límite superior de lo normal)
Aumento de enzimas de músculos (incrementos de CPK y mioglobina)
Incremento del ácido úrico (>600 µmol/L)
Estudios hematológicos
Leucocitosis (>12 000 células/µL)
Anemia intensa (PCV <15%)
Coagulopatía
Disminución del recuento plaquetario (<50 000 plaquetas/µL)
Prolongación del tiempo de protrombina (>3 s)
Prolongación del tiempo parcial de tromboplastina
Disminución del nivel de fibrinógeno (<200 mg/100 mL)
Aspectos parasitológicos
Hiperparasitemia
Incremento de la mortalidad si hay más de 100 000 plasmodios/µL
Mortalidad alta si hay más de 500 000 plasmodios/µL
Más de 20% de los parásitos identificados como trofozoítos y esquizontes contienen pigmento
Más de 5% de los neutrófilos tienen pigmento visible

Abreviaturas: ALT, alaninoaminotransferasa (*alanine aminotransferase*); AST, aspartato aminotransferasa (*aspartate aminotransferase*); CPK, creatinfosfocinasa (*creatine phosphokinase*); PCV, volumen hematocrito (*packed cell volume*).

Paludismo cerebral El coma es una manifestación típica y de mal pronóstico del paludismo por *P. falciparum*, que se acompaña de una tasa de mortalidad cercana a 20% en los adultos y a 15% en los niños, a pesar del tratamiento. Las manifestaciones como obnubilación, delirio o conductas anómalas, deben tomarse con seriedad. El inicio puede ser gradual o súbito después de una crisis convulsiva.

El paludismo cerebral se manifiesta como una encefalopatía simétrica difusa, siendo infrecuentes los signos neurológicos focales. Aunque se puede detectar una cierta resistencia pasiva en la flexión de la cabeza, no se observan signos de la irritación meníngea. La mirada puede ser divergente y es frecuente un reflejo de fruncido de labios, pero los demás reflejos primitivos suelen faltar. Excepto en los casos de coma profundo, se conservan los reflejos corneales. El tono muscular puede aparecer aumentado o disminuido. Los reflejos tendinosos son variables y la respuesta plantar puede ser flexora o extensora; los reflejos abdominal y cremastérico están abolidos. Puede observarse una posición de flexión o extensión. En la fundoscopia corriente, en promedio, 15% de los pacientes tienen hemorragias retinianas; después de dilatación de la pupila y con oftalmoscopia indirecta, la cifra anterior aumenta a 30 a 40%. Otras anormalidades fundoscópicas (**fig. 248-3**) incluyen "puntos" circunscritos de opacificación retiniana (30 a 60%), papiledema (8% en niños y rara en adultos), zonas algodonosas (<5%), y cambios cromáticos de un vaso retiniano o un segmento de él (casos ocasionales). En aproximadamente 10% de los adultos y en hasta 50% de niños con paludismo cerebral surgen convulsiones, por lo común generalizadas y a menudo repetitivas. Son frecuentes las convulsiones atípicas, sobre todo en los niños, que se manifiestan como

FIGURA 248-3. El ojo en el paludismo cerebral: lesión blanquecina perimacular y hemorragias pálidas en el centro de la retina. *(Cortesía de N. Beare, T. Taylor, S. Harding, S. Lewallen, y M. Molyneux, con autorización.)*

movimientos oculares repetitivos tonicoclónicos o incluso hipersalivación. Mientras que los adultos no suelen presentar secuelas neurológicas (<3% de los casos), alrededor de 5% de los niños que sobreviven al paludismo cerebral (en especial los que presentan hipoglucemia, anemia intensa, convulsiones repetidas y coma profundo), sufren alguna deficiencia neurológica residual cuando recuperan la conciencia. Se ha comunicado la aparición de hemiplejía, parálisis cerebral, ceguera cortical, sordera y trastornos del conocimiento. La mayor parte de las deficiencias en cuestión, mejoran en grado extraordinario o ceden del todo en término de seis meses. Sin embargo, con el paso del tiempo aumenta la prevalencia de otras deficiencias; en promedio, 10% de los niños que sobreviven el ataque del paludismo encefálico tienen déficit persistente del lenguaje. También puede surgir déficit del aprendizaje, de las funciones de planeación y directivas, de la atención, la memoria y funciones no verbales.

La incidencia de epilepsia se incrementa y la esperanza de vida disminuye.

Hipoglucemia Es una complicación importante y frecuente del paludismo grave, que se acompaña de un pronóstico desfavorable y que es en particular problemática en los niños y en las mujeres embarazadas. En el paludismo, la hipoglucemia se debe a la insuficiencia de la gluconeogénesis hepática y al incremento del consumo de glucosa por el hospedador y, en mucha menor medida, por el parásito. Para complicar la situación, la quinina, utilizada aún ampliamente para tratar las dos formas de paludismo por *P. falciparum*, la grave y la sin complicaciones, constituyen estimulantes potentes de la secreción de insulina por el páncreas. La hipoglucemia hiperinsulinémica plantea dificultades especiales en las mujeres embarazadas que reciben tratamiento con quinina. En los casos graves, es difícil el diagnóstico clínico de hipoglucemia, debido a que no suelen aparecer los signos físicos habituales (sudoración, piel de gallina, taquicardia) y a que los trastornos neurológicos debidos a la hipoglucemia no se pueden diferenciar de los causados por el paludismo.

Acidosis Es una causa importante de muerte por paludismo grave y es consecuencia de la acumulación de ácidos orgánicos. Por lo general, coexiste aumento de las concentraciones de ácido láctico con la hipoglucemia. En los adultos, el daño renal simultáneo a menudo agrava la acidosis. En los niños, la cetoacidosis también puede ser un factor que la ocasione. Otros ácidos orgánicos todavía no identificados también contribuyen en gran medida a causar la acidosis. La respiración acidótica, a veces denominada síndrome disneico, es un signo de mal pronóstico que a menudo va seguido de insuficiencia circulatoria refractaria a la expansión del volumen o a los fármacos inotrópicos, y por último, de paro respiratorio. Las concentraciones plasmáticas de bicarbonato o lactato son los mejores indicadores bioquímicos de la gravedad del paludismo. La hipovolemia no constituye un elemento importante en la acidosis. La acidosis láctica se debe a una combinación de glucólisis anaerobia en los tejidos donde los parásitos secuestrados interfieren con el flujo de la microcirculación, producción de lactato por parte de los parásitos y deterioro de la depuración hepática y renal del lactato. El pronóstico de la acidosis grave es malo.

Edema pulmonar no cardiógeno Los adultos con paludismo grave por *P. falciparum* pueden sufrir edema pulmonar no cardiogénico aún después de varios días de tratamiento antipalúdico. La patogenia de esta variante del síndrome disneico del adulto no se ha aclarado. La tasa de mortalidad es mayor de 80%. Este proceso se puede agravar con la administración enérgica de líquidos por vía intravenosa. También puede surgir edema pulmonar no cardiogénico en casos de paludismo por *P. vivax* por lo demás no complicado, en donde la norma es la recuperación clínica.

Insuficiencia renal Los daños renales son frecuentes en los adultos con paludismo grave por *P. falciparum*, pero casi nunca se observan en los niños. Su patogenia no se ha explicado, aunque puede relacionarse con el secuestro y aglutinación de eritrocitos parasitados que interfieren en el flujo microcirculatorio renal y en su metabolismo. Desde el punto de vista clínico y patológico, el síndrome mencionado se manifiesta en la forma de necrosis tubular aguda. Nunca se presenta la necrosis cortical renal. La insuficiencia renal puede surgir de manera simultánea con disfunción de otros órganos vitales (situación en la cual es grande el riesgo de mortalidad), o evolucionar mientras muestran resolución otras manifestaciones de la enfermedad. En los supervivientes, la diuresis reaparece en promedio a los cuatro días y los niveles de creatinina sérica se normalizan en una media de 17 días **(cap. 334)**. La diálisis o la hemofiltración temprana mejoran de manera considerable la posibilidad de supervivencia, sobre todo en la insuficiencia renal hipercatabólica aguda.

Alteraciones hematológicas La anemia se debe al retiro acelerado de los eritrocitos por el bazo, a la destrucción obligada de los eritrocitos por la esquizogonia del parásito y a una eritropoyesis ineficaz. En el paludismo grave, tanto los eritrocitos infectados como los sanos, muestran una menor capacidad de deformación que se correlaciona con el pronóstico y el desarrollo de anemia. La depuración esplénica de todos los eritrocitos también se incrementa. En las personas no inmunes y en las regiones con transmisión inestable, la anemia puede aparecer con rapidez y a menudo es necesaria la transfusión sanguínea. Como consecuencia de infecciones palúdicas repetidas, los niños en muchas áreas de África y en la isla de Nueva Guinea desarrollan anemia intensa como consecuencia del acortamiento de la vida de los eritrocitos y de diseritropoyesis pronunciada. La anemia es una consecuencia común de la resistencia a los antipalúdicos, lo que ocasiona repetición o persistencia de la infección.

En el paludismo por *P. falciparum* son frecuentes las alteraciones leves de la coagulación y la trombocitopenia de poca intensidad (el recuento plaquetario normal debe despertar dudas en cuanto al diagnóstico de paludismo). Las hemorragias graves con signos de coagulación intravascular diseminada (CID) ocurren en menos de 5% de los pacientes con paludismo severo. Algunos individuos rara vez pueden presentar hematemesis por úlceras de estrés o por erosiones gástricas agudas.

Disfunción hepática La ictericia hemolítica leve es habitual en el paludismo. La ictericia intensa se relaciona con infecciones por *P. falciparum*, es más frecuente en los adultos que en los niños y se debe a hemólisis, lesión de los hepatocitos y colestasis. Cuando se acompaña de disfunción de otro órgano vital (a menudo trastornos renales), conlleva un mal pronóstico. La insuficiencia hepática contribuye a la hipoglucemia, la acidosis láctica y la alteración del metabolismo de los fármacos. Unos cuantos pacientes con paludismo por *P. falciparum* pueden sufrir ictericia intensa (con componente hemolítico, hepático y colestásico), sin manifestaciones de disfunción de otros órganos vitales, y, en este caso, la prognosis es positiva.

Otras complicaciones El VIH/sida y la desnutrición predisponen a la aparición de paludismo más grave en personas no inmunes; la anemia palúdica empeora con las infecciones coexistentes, a base de helmintos intestinales y en particular anquilostomas. La septicemia puede complicar el paludismo grave, particularmente en niños. Es muy difícil diferenciar en los niños el paludismo grave respecto de la septicemia con parasitemia accidental. En áreas endémicas, la bacteriemia por *Salmonella* se ha asociado de manera específica a infecciones por *P. falciparum*. Las infecciones torácicas y las infecciones de vías urinarias causadas por catéteres, son frecuentes en pacientes que permanecen inconscientes por más de tres días. La neumonía por broncoaspiración puede aparecer después de convulsiones generalizadas. La frecuencia de las complicaciones por paludismo grave por *P. falciparum* se resume en el **cuadro 248-4**.

CUADRO 248-4 Incidencia relativa de complicaciones graves del paludismo por *P. falciparum*

Complicación	Adultos y mujeres no embarazadas	Embarazadas	Niños
Anemia	+	++	+++
Convulsiones	+	+	+++
Hipoglucemia	+	+++	+++
Ictericia	+++	+++	+
Insuficiencia renal	+++	+++	–
Edema pulmonar	++	+++	+

Simbología: –, rara; +, poco frecuente; ++, frecuente; +++, muy frecuente.

PALUDISMO Y EMBARAZO

El paludismo en los comienzos del embarazo causa aborto espontáneo. En zonas con gran transmisión del paludismo, la enfermedad por *P. falciparum* en mujeres primigrávidas y secundigrávidas, se acompaña de menor peso natal del producto (disminución promedio, 170 g), y como consecuencia, incremento en los índices de mortalidad de lactantes y niños. En términos generales, las madres que sufren infección en áreas de transmisión estable permanecen asintomáticas, pese a la intensa acumulación de eritrocitos parasitados en la microcirculación placentaria. La infección materna por VIH predispone a la mujer embarazada a padecer paludismo con mayor frecuencia y con una elevada densidad, y al recién nacido a sufrir paludismo congénito, lo que exacerba la reducción de peso del producto relacionada con el paludismo.

En zonas con transmisión inestable del paludismo, las mujeres embarazadas son presa fácil de infecciones graves y son particularmente vulnerables a parasitemia muy intensa con anemia, hipoglucemia y edema pulmonar agudo. Los resultados frecuentes son sufrimiento fetal, parto prematuro y muerte fetal o bajo peso natal. Es frecuente que el feto muera en caso de paludismo grave. El paludismo congénito se observa en menos de 5% de los recién nacidos de madres infectadas; su frecuencia y el grado de parasitemia guardan relación directa con la densidad parasitaria en la sangre materna y la placenta. El paludismo por *P. vivax* durante el embarazo también se relaciona con una reducción del peso al nacer (de 110 g, en promedio), pero a diferencia del paludismo por *P. falciparum*, este efecto es mayor en las mujeres multigrávidas que en las primigrávidas. Cada año fallecen en promedio 350 000 mujeres durante el parto y muchos de los fallecimientos se producen en países de ingresos económicos bajos; la muerte de la gestante por hemorragia en el parto guarda relación con la anemia inducida por el paludismo.

PALUDISMO EN LOS NIÑOS

La mayoría de las 600 000 personas que fallecen anualmente debido a paludismo por *P. falciparum* son niños africanos. En los niños con paludismo grave son relativamente frecuentes las crisis convulsivas, el coma, la hipoglucemia, la acidosis metabólica y la anemia grave, mientras que son raros la ictericia intensa, la insuficiencia renal aguda y el edema pulmonar agudo. Los niños con anemia intensa pueden presentar una respiración profunda forzada, que antes se atribuía de manera incorrecta a una "insuficiencia cardiaca congestiva anémica", pero que en realidad suele deberse a acidosis metabólica, complicada a menudo con hipovolemia. En términos generales, los niños toleran los fármacos antipalúdicos y responden con rapidez al tratamiento.

PALUDISMO POR TRANSFUSIÓN

El paludismo se puede transmitir por transfusión sanguínea, pinchazos con aguja, uso compartido de agujas infectadas por drogadictos y trasplante de órganos. El periodo de incubación en estas situaciones suele ser breve, debido a que no se produce una fase preeritrocítica de desarrollo. Las manifestaciones clínicas y el tratamiento de estos casos son similares a los de la infección adquirida de forma natural. En las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale* es innecesaria la quimioterapia radical con primaquina.

COMPLICACIONES CRÓNICAS DEL PALUDISMO

ESPLENOMEGALIA TROPICAL (ESPLENOMEGALIA PALÚDICA HIPERREACTIVA)

Las infecciones palúdicas crónicas o repetidas producen hipergammaglobulinemia; anemias normocítica y normocrómica y, en algunas ocasiones, esplenomegalia. Algunas personas que residen en zonas con paludismo endémico en África tropical y Asia, presentan una respuesta inmunitaria alterada a las infecciones repetidas, que se caracteriza por esplenomegalia de gran magnitud, hepatomegalia, aumento considerable de las concentraciones séricas de IgM y de anticuerpos palúdicos, linfocitosis sinusal hepática y (en África) linfocitosis periférica de células B. Este síndrome se ha relacionado con la producción de anticuerpos IgM citotóxicos contra los

linfocitos T CD8+, anticuerpos contra los linfocitos T CD5+ y aumento de la proporción de linfocitos T CD4+/CD8+.

Parece que estos acontecimientos determinan una producción no contrarrestada de IgM por parte de las células B, con formación de crioglobulinas (agregados de IgM e inmunocomplejos). Este proceso inmunológico ocasiona una hiperplasia reticuloendotelial y estimula la actividad de depuración, lo que termina por causar esplenomegalia. Los pacientes con esplenomegalia palúdica hiperreactiva (HMS, *hyperreactive malarial splenomegaly*) tienen una masa abdominal o una sensación de pesadez en el abdomen con dolor agudo ocasional que sugiere periesplenitis. Suelen observarse datos de anemia y un cierto grado de pancitopenia, y en algunos casos no se pueden demostrar los parásitos en los frotis de sangre periférica. Los pacientes son más vulnerables a las infecciones respiratorias y cutáneas, muchos enfermos fallecen de septicemia abrumadora. Los individuos con HMS que viven en las zonas endémicas deben recibir quimioprofilaxia antipalúdica; los resultados casi siempre son buenos. En las zonas no endémicas se aconseja el tratamiento antipalúdico. En algunos casos refractarios a la terapéutica, puede aparecer una proliferación linfoide clonal que más tarde tal vez evolucione hacia un trastorno linfoproliferativo maligno.

NEFROPATÍA PALÚDICA CUARTANA

Las infecciones crónicas o repetidas por *P. malariae*, y tal vez por otras especies palúdicas, pueden causar una lesión del glomérulo renal por inmunocomplejos solubles que es la causa del síndrome nefrótico. Otros factores todavía no identificados deben contribuir a este proceso, ya que sólo una proporción muy pequeña de los individuos infectados experimenta afección renal. El aspecto histológico es el de una glomerulonefritis focal o segmentaria, con la escisión de la membrana basal capilar. Con el microscopio electrónico se observan depósitos subendoteliales densos, y la inmunofluorescencia revela la presencia de depósitos de complemento e inmunoglobulinas; en muestras de tejido renal en los niños a menudo es posible ver los antígenos de *P. malariae*. Cuando hay una pauta granular tosca de depósitos inmunofluorescentes en la membrana basal (predominantemente de IgG3) y proteinuria selectiva, el pronóstico es mejor que cuando hay una pauta granular fina predominantemente de IgG2 y proteinuria no selectiva. La nefropatía cuartana apenas responde al tratamiento con antipalúdicos o con glucocorticoides y citotóxicos.

LINFOMA DE BURKITT E INFECCIÓN POR EL VIRUS DE EPSTEIN-BARR

Es posible que la inmunodepresión que acompaña al paludismo provoque una infección por virus linfomatosos. El linfoma de Burkitt se relaciona fuertemente con el virus de Epstein-Barr. La prevalencia de este tumor de la infancia es muy alta en las zonas palúdicas de África.

DIAGNÓSTICO

IDENTIFICACIÓN DEL PARÁSITO

El diagnóstico del paludismo se basa en la demostración de las formas asexuales del parásito en frotis teñidos de sangre periférica. Si el primer frotis fue negativo y el clínico tiene gran sospecha de que exista la parasitosis, se deberán hacer nuevos frotis. Entre las tinciones de Romanowsky se prefiere Giemsa a pH de 7.2; también cabe utilizar las tinciones de Wright, Field o Leishman. Deben examinarse frotis finos **(figs. 248-4 y 248-5; véanse también las figs. 250e-3 y 250e-4)** y gruesos **(figs. 248-6, 248-7, 248-8 y 248-9)**. El frotis de gota fina de sangre debe secarse con rapidez al aire, fijarse con metanol anhidro y teñirse. Los eritrocitos en el extremo del frotis se examinarán con el objetivo de inmersión (amplificación × 1 000). El nivel de la parasitemia se expresa al señalar el número de eritrocitos parasitados por cada 1 000 eritrocitos. Los frotis de gota gruesa de sangre deben tener un grosor irregular. El frotis se debe secar por completo y teñir sin fijar. Debido a que existen muchas capas de eritrocitos superpuestas que sufren lisis durante el procedimiento de tinción, el frotis de gota gruesa tiene la ventaja de concentrar los parásitos (40 a 100 veces, en comparación con el frotis de gota fina) y, por tanto, de incrementar la sensibilidad diagnóstica. Se efectúa el recuento de los parásitos y los leucocitos, y se calcula el número de parásitos por unidad de volumen, el que es calculado a partir del recuento leucocitario total. Otra opción consiste en suponer un recuento de leucocitos de 8 000/μL. Esta cifra se convierte en el número de eritrocitos parasitados por microlitro. Es necesario contar un mínimo de 200 leucocitos en inmersión. La interpretación de los frotis de gota gruesa requiere una cierta experiencia debido a que son frecuentes los artefactos. Antes de considerar negativo un frotis de gota gruesa se deben examinar 100 a 200 campos con un objetivo de inmersión. En zonas con transmisión alta, la presencia de hasta 10 000 parásitos/μL de sangre puede tolerarse sin síntomas o signos en individuos con respuesta inmunitaria parcial. Por consiguiente, en las zonas mencionadas la detección de los parásitos palúdicos es sensible, pero tiene escasa especificidad para identi-

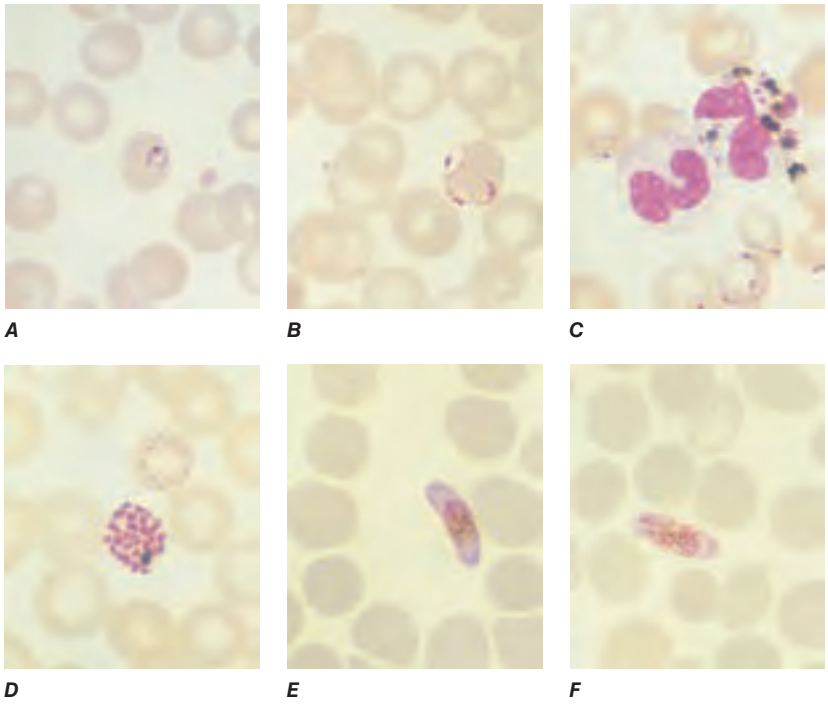


FIGURA 248-4. Frotis de gota fina donde se identifica *Plasmodium falciparum*. *A.* Trofozoítos jóvenes. ***B.*** Trofozoítos viejos. ***C.*** Pigmento en los polimorfonucleares y trofozoítos. ***D.*** Esquizontes maduros. ***E.*** Gametocitos hembras. ***F.*** Gametocitos machos. *(Con autorización de Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, 2d ed, y permiso de la Organización Mundial de la Salud.)*

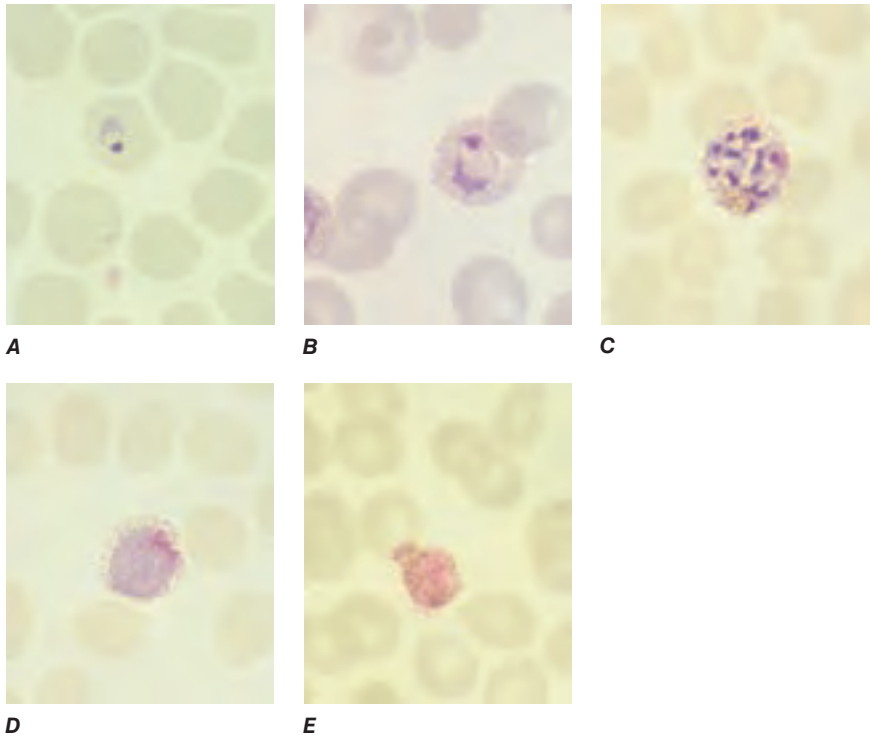


FIGURA 248-5. Frotis de gota fina para identificar *Plasmodium vivax*. *A.* Trofozoítos jóvenes. ***B.*** Trofozoítos viejos. ***C.*** Esquizontes maduros. ***D.*** Gametocitos hembras. ***E.*** Gametocitos machos. *(Con autorización de Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, 2d ed, y permiso de la Organización Mundial de la Salud.)*

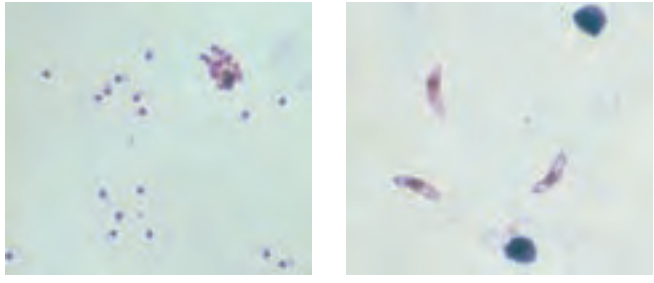


FIGURA 248-6. Frotis de gota gruesa de *Plasmodium falciparum*. *A.* Trofozoítos. ***B.*** Gametocitos. *(Con autorización de Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, 2d ed, y permiso de la Organización Mundial de la Salud.)*

ficar el paludismo como causa de enfermedad. La parasitemia con pocos plasmodios es frecuente en otros trastornos que causan fiebre.

En programas de control actual, se utilizan ampliamente métodos rápidos, sencillos, sensibles y específicos, como la tira o la tarjeta diagnóstica, basada en anticuerpos que detectan la proteína 2 con abundante histidina y específica de *P. falciparum* (PfHRP2, *P. falciparum-specific, histidine-rich protein 2*), o antígenos de la lactato deshidrogenasa, o de aldolasa, en muestras de sangre obtenidas por pinchazo del dedo de la mano **(cuadro 248-5)**. Algunos de estos métodos diagnósticos rápidos poseen un segundo anticuerpo, que permite diferenciar al paludismo de tipo falciparum de otras variantes menos peligrosas. Las pruebas basadas en PfHRP2 pueden ser positivas durante varias semanas después de la infección aguda. Esta característica es una desventaja en regiones de transmisión alta, donde las infecciones son frecuentes, pero ayudan al diagnóstico de paludismo grave en pacientes que han recibido antipalúdicos y han eliminado la parasitemia periférica (pero en quienes la prueba PfHRP2 persiste fuertemente positiva). Los métodos de diagnóstico rápido están sustituyendo al estudio microscópico en muchas zonas, por su sencillez y rapidez, pero tienen la desventaja de no cuantificar la parasitemia.

La relación entre parasitemia y pronóstico es compleja. En términos generales, los pacientes con $>10^5$ parásitos/μL corren mayor riesgo de morir, pero los individuos no inmunizados pueden fallecer con recuentos mucho más bajos, mientras que personas con respuesta inmunitaria parcial llegan a tolerar niveles de parasitemia muchas veces más altos, con apenas síntomas menores. En casos de paludismo grave se piensa en un mal pronóstico cuando predominan formas más maduras de *P. falciparum* (es decir, más de 20% de los parásitos con pigmento visible), en análisis de sangre periférica o por la presencia de pigmento palúdico fagocitado en más de 5% de los neutrófilos. En las infecciones por *P. falciparum*, la gametocitemia alcanza su nivel máximo una semana después de que los parásitos asexuales alcanzan su cifra más alta. En vista de que los gametocitos maduros de *P. falciparum* a diferencia de los otros plasmodios, no son afectados por la mayor parte de los antipalúdicos, su persistencia no constituye una prueba de resistencia farmacológica. El pigmento palúdico fagocitado se observa en ocasiones en el interior de monocitos o en leucocitos polimorfonucleares de sangre periférica y puede constituir un indicio de infec-

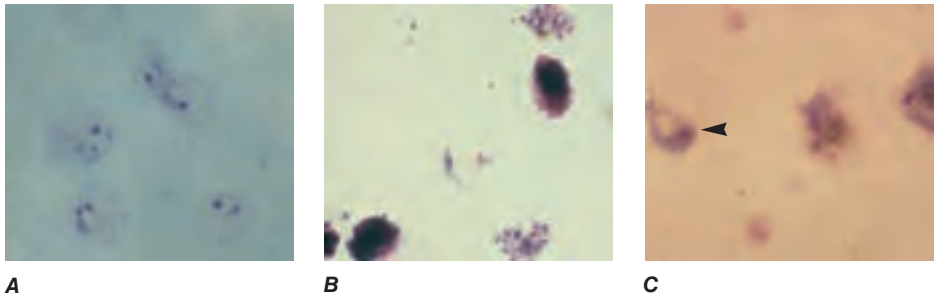
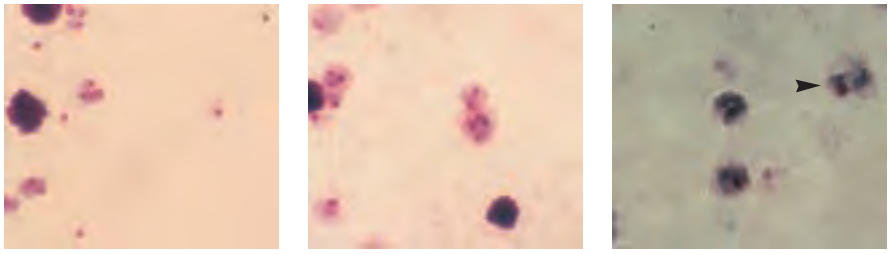
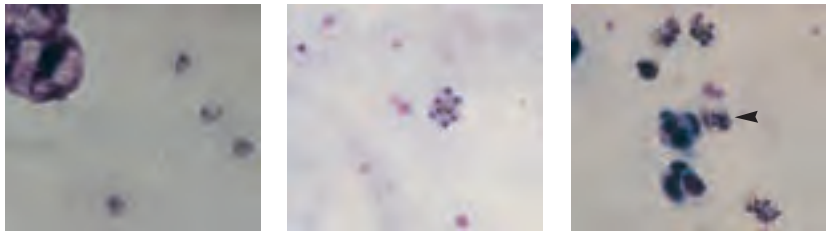


FIGURA 248-7. Frotis de gota gruesa de *Plasmodium vivax*. *A.* Trofozoítos. ***B.*** Esquizontes. ***C.*** Gametocitos. *(Con autorización de Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, 2d ed, y permiso de la Organización Mundial de la Salud.)*



A B C

FIGURA 248-8. Frotis de gota gruesa de *Plasmodium ovale*. *A.* Trofozoítos. ***B.*** Esquizontes. ***C.*** Gametocitos. *(Con autorización de Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, 2d ed, y permiso de la Organización Mundial de la Salud.)*



A B C

FIGURA 248-9. Frotis de gota gruesa de *Plasmodium malariae*. *A.* Trofozoítos. ***B.*** Esquizontes. ***C.*** Gametocitos. *(Con autorización de Bench Aids for the Diagnosis of Malaria Infections, 2d ed, y permiso de la Organización Mundial de la Salud.)*

CUADRO 248-5 Métodos habituales para el diagnóstico del paludismo[a]

Método	Técnica	Ventajas	Desventajas
Método de gota gruesa[b]	El espesor de la capa de sangre debe ser desigual, pero lo suficientemente fino para que a través de dicha capa, en ciertas partes, se puedan "mirar las manecillas del reloj". Se utilizaran coloraciones de Giemsa, Field, u otro tipo de tinción de Romanowsky, para teñir la sangre ya seca, sin fijar. Se hará un recuento del número de parásitos asexuales por 200 leucocitos (o por 500 si su número no es muy grande). Los gametocitos se cuentan por separado[c]	Método sensible (0.001% de parasitemia); muestra especificidad de especie y no es caro	Los operadores necesitan tener experiencia (los artefactos pueden ser interpretados en forma errónea como parasitemia de bajo nivel); subestima el número real de parásitos
Método de gota fina[d]	Se utilizaran colorantes de Giemsa, Field, u otro tipo de tinción de Romanowsky, en un frotis fijo. Se contará el número de eritrocitos que contengan parásitos asexuales, por 1 000 eritrocitos. En el paludismo grave se identificará la etapa de desarrollo del parásito y se hará un recuento de los neutrófilos que contienen pigmento palúdico.[e] Se hará un recuento por separado de los gametocitos[c]	Método rápido; muestra especificidad de especie; no es caro; en el paludismo grave aporta información pronóstica[e]	Método no sensible (parasitemia menor de 0.05%); distribución desigual de *P. vivax*, porque los eritrocitos agrandados infectados se concentran en el borde principal
Método PfHRP2 con tira colorimétrica o tarjeta	El operador coloca una gota de sangre en la tira o la tarjeta para después sumergirla en soluciones de lavado. El anticuerpo monoclonal capta el antígeno del parásito y deja una banda de color	Método muy consistente y más o menos económico; rápido; sensibilidad similar o un poco menor que la de los frotis gruesos (alrededor de 0.001% de parasitemia)	Método que detecta sólo *Plasmodium falciparum*; sigue siendo positivo semanas después de la infección,[f] no cuantifica la parasitemia por *P. falciparum*
Método para medir LDH de *Plasmodium* por tarjeta o tira colorimétrica	El operador coloca una gota de sangre en la tira o la tarjeta, para después sumergirla en soluciones de lavado. Los anticuerpos monoclonales captan el antígeno de los parásitos y así surgen dos bandas de color que pueden interpretarse. Una banda muestra especificidad de género (todos los paludismos), en tanto que la otra es específica de *P. falciparum*	Método rápido; su sensibilidad es semejante a la de los frotis de gota gruesa o un poco menor (parasitemia alrededor de 0.001%)	Preparación un poco más difícil que los métodos PfHRP2; a veces no detecta parasitemia poco intensa por *P. vivax, P. ovale* y *P. malariae*; y no diferencia las especies; tampoco cuantifica la parasitemia por *P. falciparum*
Métodos de concentración en microtubo con tinción a base de naranja de acridina	El operador reúne la sangre en un tubo especializado que contiene naranja de acridina, anticoagulante y un flotador. Después de la centrifugación, que concentra los parásitos alrededor del flotador, se observan con microscopio por fluorescencia	Sensibilidad semejante o mayor que la de la gota gruesa (parasitemia alrededor de 0.001%), es ideal para el estudio y la lectura rápida de gran número de muestras	Método que no diferencia la especie del plasmodio ni la cuantifica; requiere el uso de microscopio por fluorescencia

[a] Es imposible diagnosticar por valoración clínica con certeza el paludismo, pero se emprenderá su tratamiento sobre bases clínicas si tardan en llegar los datos confirmatorios del laboratorio. En áreas del mundo en que es endémico el paludismo y grande su transmisión, es frecuente la parasitemia asintomática de bajo nivel en personas por lo demás sanas. Por todo lo comentado es posible que el paludismo no sea la causa de una fiebre, aunque en tal contexto, *sí* indica que tal enfermedad es la causa si se identifican >10 000 parásitos/μL (parasitemia aproximada de 0.2%). La medición de anticuerpos y la reacción en cadena de la polimerasa no son útiles en el diagnóstico del paludismo, salvo que esta última se utiliza cada vez más para identificar el genotipo y la especie en caso de infecciones mixtas y para detectar parasitemias de bajo nivel en pacientes asintomáticos en áreas endémicas. [b] Parásitos asexuales/200 leucocitos × 40 = número de parásitos/μL (se supone que el número de leucocitos es de 8 000/μL). Consúltense las figuras 248-6 a 248-9. [c] En *P. falciparum* la gametocitemia puede persistir días o semanas después de que han desaparecido los parásitos asexuales. La gametocitemia sin parasitemia asexual no denota infección activa. [d] Eritrocitos parasitados (%) × valor hematocrito × 1 256 = número de parásitos/μL. Consúltense las figuras 248-4 y 248-5. [e] La presencia de más de 100 000 parásitos/μL (alrededor de 2%) conlleva un mayor peligro de que exista paludismo grave, pero algunos pacientes con dicha forma intensa tienen recuentos menores de parásitos. Con cualquier nivel de parasitemia, la detección de más de 50% de parásitos con forma de pequeños anillos (grosor del citoplasma menor de la mitad del grosor del núcleo) conlleva un pronóstico relativamente satisfactorio. La presencia de pigmento visible en más de 20% de los parásitos o en más de 5% de los polimorfonucleares (que denota esquizogonia reciente masiva) conlleva el peor pronóstico. [f] La persistencia de PfHRP2 constituye una desventaja en regiones en las que la transmisión es alta, pues muchas personas asintomáticas tienen positividad en las pruebas; sin embargo, puede utilizarse con ventaja en el diagnóstico en zonas de poca transmisión cuando el enfermo recibió tratamiento desconocido (el cual en áreas endémicas suele consistir en antipalúdicos). La positividad de la prueba PfHRP2 denota que la enfermedad es paludismo por *P. falciparum*, incluso si no se detectan parásitos en el frotis de sangre.

Abreviaturas: LDH, lactato deshidrogenasa (*lactate dehydrogenase*); PfHPRP2, proteína 2 rica en histidina de *P. falciparum*.

ción reciente si no se detectan parásitos de paludismo. Después de la eliminación de los parásitos, la presencia de este pigmento palúdico en el interior de células fagocíticas, a menudo es evidente varios días en frotis de sangre periférica o durante periodos más prolongados en los aspirados de médula ósea o en frotis de líquido obtenidos después de punción intradérmica. La tinción de los parásitos con el colorante fluorescente naranja de acridina, permite un diagnóstico más rápido de paludismo (pero no la determinación de la especie del parásito) en individuos con parasitemia baja.

El diagnóstico molecular por medio de la amplificación del ácido nucleico del parásito, por la reacción en cadena de polimerasa (PCR; *polymerase chain reaction*), es más sensible que el análisis microscópico o el método de diagnóstico rápido para detectar parásitos de paludismo y definir sus especies. En el entorno clínico corriente la PCR es impráctica, pero se utiliza en centros especializados, en áreas endémicas. En encuestas epidemiológicas la detección sensible por PCR puede ser de enorme utilidad para identificar infecciones asintomáticas, porque los programas de erradicación y control han hecho que la prevalencia del parásito llegue a niveles muy bajos. El diagnóstico serológico, ya sea por medio de anticuerpos fluorescentes indirectos o por las técnicas enzimoinmunosorbentes, puede ser útil como medida de la intensidad de transmisión en los futuros estudios epidemiológicos. Las técnicas serológicas no tienen utilidad en el diagnóstico de la enfermedad aguda.

DATOS DE LABORATORIO

De manera habitual se detecta anemia normocrómica y normocítica. El recuento leucocitario suele ser normal, aunque en las infecciones muy graves puede estar aumentado. Hay monocitosis, linfopenia y eosinopenia leves, con linfocitosis y eosinofilia reactivas en las semanas siguientes a la infección aguda. Se observa incremento de la velocidad de sedimentación eritrocítica, del grado de viscosidad plasmática y del nivel de proteína C reactiva y de otras proteínas de fase aguda. El recuento plaquetario suele estar disminuido hasta cerca de 10^5/μL. Las infecciones graves se pueden acompañar de prolongación de los tiempos de protrombina y parcial de tromboplastina, así como de una trombocitopenia muy intensa. Las concentraciones de antitrombina III están reducidas, incluso en los casos de infección leve. En el paludismo no complicado suelen ser normales las concentraciones plasmáticas de electrolitos, nitrógeno ureico sanguíneo (BUN, *blood urea nitrogen*) y creatinina. En el paludismo grave puede ocurrir acidosis metabólica con disminución de las concentraciones plasmáticas de glucosa, sodio, bicarbonato, calcio, fosfato y albúmina, junto con aumento de las concentraciones de lactato, BUN, creatinina, urato, enzimas musculares y hepáticas, y bilirrubina conjugada y no conjugada. La hipergammaglobulinemia es habitual en las personas inmunes y con inmunidad parcial. El análisis de orina suele ser normal. En adultos y niños con paludismo encefálico, la tensión media del líquido cefalorraquídeo (LCR) en la abertura de la punción lumbar es de 160 mm aproximadamente; por lo común el contenido de dicho líquido es normal o se advierte un incremento pequeño en el nivel total de proteínas (<1.0 g/L [<100 mg/dL]) y en el recuento celular (20 μL).

TRATAMIENTO PALUDISMO

(Cuadro 248-6) Cuando un paciente que reside o procede de una zona palúdica tiene fiebre, es indispensable preparar y estudiar frotis de sangre de gota gruesa y fina para confirmar el diagnóstico e identificar la especie del parásito (figs. 248-4 a 248-9). Los frotis sanguíneos deben repetirse al menos c/12 a 24 h, durante dos días si los primeros resultan negativos y hay una fuerte sospecha de paludismo. Otra posibilidad consiste en practicar una prueba de detección rápida de antígeno con tarjeta o tira colorimétrica. Los individuos con paludismo grave o los que no pueden ingerir fármacos deben recibir antipalúdicos por vía parenteral. Si existe alguna duda en cuanto al estado de resistencia del microorganismo infectante, habrá que calificarlo como resistente. Se pueden realizar pruebas para valorar la susceptibilidad a antipalúdicos, pero rara vez se practican, poseen escaso valor predictivo en un caso individual y generan resultados demasiado lentos como para influir en la selección del tratamiento. Hay varios fármacos que se pueden administrar por vía oral y la elección del más adecuado depende de la supuesta sensibilidad del parásito infeccioso. Pese a los datos recientes de *P. vivax* resistente a cloroquina (en partes de Indonesia, Oceanía, las regiones oriental y sur de Asia, Centroamérica y Sudamérica), este fármaco es el tratamiento preferido para los paludismos no debidos a *P. falciparum* en los seres humanos (los ocasionados por *P. vivax, P. ovale, P. malariae*), excepto en Indonesia y en Papúa-Nueva Guinea, donde hay altos niveles de resistencia a *P. vivax*.

CUADRO 248-6 Regímenes para el tratamiento del paludismo[a]

Tipo de enfermedad o tratamiento	Régimen
Paludismo no complicado	
Cepas conocidas de *Plasmodium vivax, P. malariae, P. ovale, P. falciparum*[b] sensibles a la cloroquina	Cloroquina (10 mg de base/kg seguido de 5 mg/kg a las 12, 24 y 36 h o por 10 mg/kg a las 24 h y 5 mg/kg a las 48 h) ***o*** Amodiaquina (10-12 mg de base/kg una vez al día, por 3 días)
Tratamiento radical para la infección por *P. vivax* o *P. ovale*	Además de la cloroquina o la amodiaquina como se menciona antes, primaquina (0.5 mg de base/kg, una vez al día en regiones tropicales y 0.25 mg/kg en los países templados, en infección por *P. vivax*) la cual debe administrarse durante 14 días para prevenir las recaídas. En casos de deficiencia leve de G6PD, 0.75 mg de base/kg una vez por semana durante 6 a 8 semanas. No debe administrarse primaquina en casos de deficiencia grave de G6PD
Paludismo por *P. falciparum* sensible[c]	Artesunato[d] (4 mg/kg una vez al día por 3 días) *más* sulfadoxina (25 mg/kg) o pirimetamina (1.25 mg/kg) en dosis única, ***o*** Artesunato[d] (4 mg/kg una vez al día, por 3 días) *más* amodiaquina (10 mg de base/kg una vez al día por 3 días)[e]
Paludismo por *P. falciparum* resistente a múltiples fármacos	Artemeter-lumefantrina[d] (1.5/9 mg/kg c/12 h por 3 días con los alimentos) ***o*** Artesunato[d] (4 mg/kg una vez al día, por 3 días), *más* mefloquina (24-25 mg de base/kg, ya sean 8 mg/kg una vez al día por 3 días o 15 mg/kg en el segundo día y después 10 mg/kg en el tercer día)[e] ***o*** Dihidroartemisinina-piperaquina[d] (2.5/20 mg/kg diariamente, por 3 días)
Tratamiento de segunda línea/ tratamiento de paludismo importado	Artesunato[d] (2 mg/kg una vez al día por 7 días) o quinina (10 mg de sal/kg c/8 h por 7 días) *más 1 de los siguientes 3 fármacos*: 1. Tetraciclina[f] (4 mg/kg c/6 h, por 7 días) 2. Doxiciclina[f] (3 mg/kg una vez al día, por 7 días) 3. Clindamicina (10 mg/kg c/12 h, por 7 días) ***o*** Atovacuona-proguanilo (20/8 mg/kg una vez al día, por 3 días, con los alimentos)
Paludismo grave por *P. falciparum*[g]	
	Artesunato[d] (2.4 mg/kg IV inicial, seguido de 2.4 mg/kg a las 12 y 24 h y después una vez al día si es necesario),[h] ***o si no está disponible,*** Artemeter[d] (3.2 mg/kg por vía intramuscular seguido de 1.6 mg/kg una vez al día) ***o si no está disponible,*** Diclorhidrato de quinina (20 mg de sal/kg[i] administrados por goteo en el transcurso de 4 h, seguidos de 10 mg de sal/kg administrados en goteo durante 2-8 h c/8 h),[i] ***o si no está disponible,*** Quinidina (10 mg/kg[i] administrados por goteo en 1-2 h, seguidos de 1.2 mg de base/kg/h[j] con vigilancia electrocardiográfica)

[a] Salvo en embarazadas y lactantes, en áreas endémicas se agregará una dosis única de primaquina (0.25 mg de base/kg) como gametocitocida en todos los tratamientos antipalúdicos contra *P. falciparum* para evitar la transmisión; la adición anterior se considera segura incluso en personas con deficiencias de G6PD. [b] Muy pocas regiones tienen hoy en día paludismo por *P. falciparum* sensible a cloroquina (fig. 248-2). [c] En zonas donde se sabe que el fármaco que acompaña al artesunato es eficaz. [d] En algunos países de clima templado no se obtienen fácilmente los derivados de artemisinina. [e] Se cuenta con combinaciones a base de dosis fijas combinadas. La Organización Mundial de la Salud recomienda regímenes de combinación con artemisinina como terapia de primera línea contra el paludismo de tipo falciparum en todos los países tropicales y recomienda usar combinaciones a base de dosis fijas. [f] No se administrarán tetraciclina o doxiciclina a embarazadas o a niños <8 años de vida. [g] Se emprenderá el tratamiento oral tan pronto el paciente se recupere en grado suficiente para ingerir líquidos. [h] Si se dispone del artesunato, será el fármaco más indicado. Las dosis en niños <20 kg de peso debe ser de 3 mg/kg. Los datos de grandes estudios hechos en el sureste de Asia indicaron una cifra de mortalidad 35% menor que con la quinina, y estudios a muy grande escala en África señalaron una disminución de 22.5% en las cifras de mortalidad, en comparación con la quinina. [i] No debe administrarse una dosis de carga si se administraron dosis terapéuticas de quinina o quinidina en las 24 h anteriores. Algunos autores recomiendan dosis más bajas de quinidina. [j] La administración en goteo continuo puede realizarse en solución salina al 0.9% y en soluciones glucosadas al 5 o 10%. La velocidad de administración para la quinina y la quinidina debe controlarse con precisión.

Abreviatura: G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

El tratamiento del paludismo por *P. falciparum* ha cambiado en forma notable en años recientes. En áreas endémicas, la OMS recomienda las combinaciones con artemisinina (ACT), como tratamiento de primera línea para el paludismo no complicado por *P. falciparum*. Estas combinaciones son también muy efectivas para los otros tipos de paludismo. Estos fármacos fiables, de acción rápida, pocas veces están a la venta en países de clima templado, en donde los medicamentos recomendados están limitados a sólo los fármacos disponibles. En algunos países asiáticos y africanos se comercializan medicamentos antipalúdicos falsos o de mala calidad. Por tanto, es indispensable poner atención especial al adquirir el fármaco, y luego, en particular cuando el paciente no responde en la forma esperada. En el **cuadro 248-7** se muestran las características de los medicamentos antipalúdicos.

PALUDISMO GRAVE

En amplios estudios con artesunato parenteral, un derivado hidrosoluble de la artemisinina, disminuyeron 35% las tasas de mortalidad en casos de paludismo grave por *P. falciparum* en adultos y niños asiáticos, y 22.5% entre niños africanos, en comparación con las cifras de mortalidad después de tratamiento con quinina. Por tal razón, el artesunato se ha vuelto el medicamento más indicado para todos los enfermos de paludismo grave, en todo el mundo. El artesunato se administra por vía intravenosa, pero también puede administrarse en forma de inyección intramuscular. Artemeter y el fármaco muy emparentado artemotilo son preparaciones oleosas que se administran por vía intramuscular, se absorben en forma irregular y no proporcionan los mismos beneficios de supervivencia que el artesunato. Se ha elaborado una preparación de artesunato de aplicación rectal para el tratamiento extrahospitalario de individuos de las regiones rurales de los trópicos que no pueden tomar medicamentos orales. La administración del artersunato por vía rectal, antes de referir al paciente, disminuye el riesgo de mortalidad en niños en muy grave estado en comunidades sin acceso al tratamiento parenteral inmediato. Los compuestos de la artemisinina son más seguros que la quinina y mucho más seguros que la quinidina, pero sólo se dispone de una preparación en Estados Unidos. La FDA aprobó en fechas recientes el artesunato IV para urgencias en casos de paludismo grave, y puede obtenerse a través del departamento de servicios farmacológicos de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC); véase al final del capítulo la información para establecer contacto. El gluconato de quinidina es un antiarrítmico tan eficaz como la quinina y, por ser más fácil adquirirlo, ha sustituido a la quinina en el tratamiento del paludismo en Estados Unidos. La administración de quinidina debe vigilarse de manera estricta para evitar arritmias e hipotensión. Si las concentraciones plasmáticas totales son >8 μg/mL, o el intervalo QT_c rebasa 0.6 s o el complejo QRS se ensancha más de 25% de su cifra basal, habrá que lentificar la velocidad de goteo o interrumpir tal maniobra temporalmente. Si aparece arritmia o hipotensión que no responde a la administración de solución salina, debe interrumpirse el tratamiento con este fármaco. La quinina es más segura que la quinidina; no es necesario llevar a cabo vigilancia cardiovascular, excepto en individuos con cardiopatías.

El paludismo grave por *P. falciparum* es una urgencia médica que requiere atención de enfermería intensiva y un tratamiento muy cuidadoso. Hay que pesar al enfermo y, si permanece en coma, se debe colocar de costado. Es esencial la evaluación frecuente del estado del paciente. Las medidas complementarias como las dosis elevadas de glucocorticoides, urea, heparina, dextrano, desferrioxamina, anticuerpos contra el factor α de necrosis tumoral, dosis altas de fenobarbital (20 mg/kg), manitol o gran volumen de soluciones o albúmina en bolos, han sido ineficaces o incluso dañinas en estudios clínicos, y es mejor no utilizarlas. En la insuficiencia renal aguda o la acidosis metabólica grave habrá que iniciar lo más tempranamente posible el tratamiento de hemofiltración o hemodiálisis.

En el paludismo grave se inicia de inmediato el tratamiento antipalúdico parenteral. El fármaco más indicado es el artesunato por vías IV o IM; su administración es sencilla, segura y eficaz rápidamente. No necesita ajustes de dosis en casos de disfunción de hígado o insuficiencia renal, y se le puede utilizar en embarazadas que tengan paludismo grave. Si no se dispone de dicho fármaco y se utilizan artemeter, quinina o quinidina, habrá que aplicar una dosis inicial fuerte para alcanzar con la mayor rapidez posible concentraciones terapéuticas. La quinina y la quinidina causan hipotensión nociva si se inyectan con rapidez; cuando se administran por vía intravenosa es indispensable hacerlo con mucho cuidado mediante el control de la velocidad de administración. Si no es posible aplicar este método, la quinina debe administrarse en forma de inyecciones intramusculares profundas en la cara anterior del muslo. No se sabe con certeza cuál es el intervalo terapéutico óptimo para la quinina y la quinidina en el paludismo grave, pero las concentraciones plasmáticas totales de 8 a 15 mg/L para la quinina y de 3.5 a 8 mg/L para la quinidina, son eficaces y no provocan toxicidad grave. La depuración sistémica y el volumen de distribución evidente de estos alcaloides están muy reducidos y la unión a las proteínas plasmáticas está aumentada en el paludismo grave, por lo que las concentraciones sanguíneas que se alcanzan con una dosis son mayores de las esperadas. Si el paciente presenta una afección grave o insuficiencia renal aguda durante más de dos días, las dosis de mantenimiento se deben reducir en 30 a 50% con objeto de prevenir la acumulación tóxica del fármaco. Las dosis iniciales nunca se deben disminuir. La exsanguinotransfusión, si es segura y factible, puede utilizarse en individuos con paludismo grave, aunque no hay consenso en cuanto a las indicaciones precisas para usar tal procedimiento, ni hay pruebas claras de que sea beneficioso, particularmente con la administración de artesunato. Las convulsiones deben ser tratadas en muy breve plazo con benzodiazepinas por vía IV (o rectal).

La participación de la profilaxia con anticonvulsivos en niños sigue siendo incierta. Si no se cuenta con medidas para apoyo respiratorio, no se administra la dosis inicial completa de fenobarbital (20 mg/kg) para evitar las convulsiones, porque puede causar paro respiratorio.

Si el paciente está inconsciente se cuantifica la glucemia cada 4 a 6 h. Todos los enfermos deben recibir en forma continua una solución glucosada, y en circunstancias óptimas habrá que conservar las concentraciones sanguíneas de glucosa por arriba de 4 mmol/L. La hipoglucemia (<2.2 mmol/L o 40 mg/100 mL) debe ser tratada de modo inmediato con una solución glucosada en inyección intravenosa rápida (bolo). Cada 6 a 12 h habrá que medir el número de parásitos y el nivel de hematocrito. La anemia aparece con rapidez; si el hematocrito disminuye a <20%, es necesario transfundir en forma lenta sangre completa (de preferencia fresca), o bien concentrado de eritrocitos, prestando gran atención al estado circulatorio. La función renal se debe evaluar a diario. Los niños con un cuadro inicial de anemia grave y respiración acidótica necesitarán inmediatamente transfusión de sangre. Es esencial llevar a cabo una valoración exacta. El control del equilibrio hídrico es difícil en el paludismo grave, sobre todo en los adultos, debido a la fina línea que separa la hidratación excesiva (con edema pulmonar) de la hidratación insuficiente (que contribuye a la insuficiencia renal). Tan pronto la persona pueda ingerir líquidos, en vez del tratamiento parenteral se deberá utilizar el tratamiento oral.

PALUDISMO NO COMPLICADO

Las infecciones producidas por *P. vivax*, *P. knowlesi*, *P. malariae* y *P. ovale*, deben tratarse con cloroquina por vía oral (dosis total, 25 mg de base/kg) o con un ATC de eficacia reconocida. En gran parte de los trópicos se ha incrementado la distribución, frecuencia e intensidad de la infección por *P. falciparum* resistente a fármacos. Hoy en día se acepta que, para prevenir la resistencia, el paludismo por *P. falciparum* debe tratarse en áreas endémicas con combinaciones farmacológicas y no con un solo medicamento; este mismo principio se ha aplicado con buenos resultados para el tratamiento de la tuberculosis y de la infección por VIH/sida y de algunos cánceres. Esta estrategia por combinación se basa en el uso simultáneo de dos o más fármacos, con diferentes mecanismos de acción. En la actualidad se recomienda como tratamiento de primera línea contra el paludismo de tipo falciparum en todas las zonas afectadas por la enfermedad. Estos regímenes son seguros y eficaces en adultos, en niños y después del primer trimestre del embarazo (la incertidumbre en cuanto a su seguridad impide utilizar el fármaco en el primer trimestre). El componente de artemisinina de eliminación rápida, por lo común es un derivado de dicho fármaco (artesunato, artemeter o hidroartemisinina) que se administra durante tres días, y el fármaco "acompañante" por lo común es un antipalúdico de eliminación más lenta al cual sea sensible *P. falciparum*. En la actualidad la OMS recomienda cinco regímenes ACT. En zonas en que predomina el paludismo por *P. falciparum* resistente a múltiples fármacos (zonas de Asia y América del Sur, incluidas las que tienen plasmodios resistentes a mefloquina; **fig. 248-10**), se utilizarán combinaciones de artemeter-lumefantrina, artesunato-mefloquina o dihidroartemisinina-piperaquina; con los regímenes mencionados se obtienen índices de curación >90%. En zonas con parásitos sensibles a fármacos, también se pueden utilizar las combinaciones comentadas u otras como artesunato-sulfadoxi-

CUADRO 248-7 Propiedades de los antipalúdicos

Fármacos	Propiedades farmacocinéticas	Actividad antipalúdica	Efectos tóxicos menores	Efectos tóxicos importantes
Quinina, quinidina	Absorción satisfactoria después de ingerida y de aplicada por vía IM (quinina); disminución de *Cl* y V_d, pero en el paludismo se incrementa la unión a proteínas plasmáticas (90%) (sobre todo a la glucoproteína ácida ∝1); *semivida* de quinina: 16 h en palúdicos; 11 h en personas sanas; *semivida* de quinidina: 13 h en palúdicos y 8 h en personas sanas	Actúa de manera predominante en la etapa de trofozoíto en sangre; destruye gametocitos de *P. vivax, P. ovale* y *P. malariae* (pero no de *P. falciparum*); no actúa sobre el parásito en sus etapas hepáticas	*Frecuentes:* "Cinconismo": acúfenos, pérdida de la audición de sonidos agudos, náusea, vómito, disforia, hipotensión postural; prolongación del intervalo QT_c en el ECG (en el caso de la quinina por lo general es menor de 10%, pero en el de la quinidina puede llegar a 25%) *Poco frecuentes:* Diarrea, alteraciones visuales, erupciones *Nota:* Producto muy amargo	*Frecuentes:* Hipoglucemia *Poco frecuentes:* Hipotensión, ceguera, sordera, arritmias cardiacas, trombocitopenia, hemólisis, síndrome hemolítico urémico, vasculitis, hepatitis colestásica, parálisis neuromuscular *Nota:* La quinidina es más cardiotóxica
Cloroquina	Absorción satisfactoria después de ingestión; absorción muy rápida por vías IM y SC; farmacocinética compleja; *Cl* y V_d enormes (no modificada por paludismo); perfil de concentración en sangre regido por proceso de distribución en el paludismo; *semivida*: uno a dos meses	Igual que la quinina, pero actúa un poco más temprano en el ciclo asexual	*Frecuentes:* Náusea, disforia, prurito en personas de piel oscura, hipotensión postural, ligera prolongación QT_c en ECG *Poco frecuentes:* Dificultades en la acomodación visual, queratopatía, erupciones *Nota:* Sabor amargo, y producto bien tolerado	*Agudos:* Choque por hipotensión (después de uso de vía parenteral); arritmias, reacciones neuropsiquiátricas *Crónicos:* Retinopatía (dosis acumulativa, >100 g); miopatía de sistema locomotor y del corazón
Piperaquina	Absorción adecuada después de ingerida, intensificada por las grasas; farmacocinética similar a la de la cloroquina; *semivida* de 21 a 28 días	Igual que la cloroquina pero conserva su actividad contra *P. falciparum* resistente a múltiples fármacos	Dolor epigástrico, diarrea, prolongación pequeña de QT_c en el ECG	No se han identificado
Amodiaquina	Absorción satisfactoria después de ingerida; es transformada en gran medida a la desetilamodiaquina, metabolito activo	Igual que la cloroquina	Náusea (sabe mejor que la cloroquina)	Agranulocitosis; hepatitis más bien con el uso profiláctico; es importante no usarla junto con el efavirenz
Primaquina	Absorción completa después de ingerida; se desconoce el metabolito activo; *semivida*, 5-7 h	Curación radical; erradica las formas hepáticas de *P. vivax* y *P. ovale*; destruye todas las fases de gametocito de *P. falciparum*	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, hemólisis y metahemoglobinemia	Hemólisis masiva en sujetos con deficiencia grave de G6PD
Mefloquina	Absorción adecuada después de ingerida; no existe presentación parenteral; *semivida*: 14-20 días (lapso menor en palúdicos)	Igual que la quinina	Náusea, inquietud, disforia, confusión, insomnio, pesadillas, sensación de disociación	Reacciones neuropsiquiátricas, convulsiones, encefalopatía
Halofantrina[a]	Absorción muy variable que depende de la ingestión de grasas; *semivida*: 1 a 3 días (metabolito activo, el desbutilo, *semivida*: 3 a 7 días)	Igual que la quinina	Diarrea	Alteraciones en la conducción cardiaca; bloqueo auriculoventricular; prolongación del intervalo QT_c en el ECG; taquiarritmias ventriculares potencialmente letales
Lumefantrina	Absorción muy variable que depende de la ingestión de grasas; *semivida*: 3 a 4 días	Igual que la quinina	No se ha identificado efecto alguno	No se ha identificado efecto alguno
Artemisinina y derivados (artemeter, artesunato)	Absorción satisfactoria después de ingeridos; absorción lenta y variable del artemeter por vía IM; el artesunato y el artemeter son biotransformados en dihidroartemisinina, el metabolito activo; todos los fármacos son eliminados con mucha rapidez; *semivida*: <1 h	Especificidad más amplia respecto de las etapas, y acción más rápida que otros fármacos; no actúa en los plasmodios en su etapa hepática; destruye todos los gametocitos de *P. falciparum*, salvo los totalmente maduros	Disminución en el número de reticulocitos (pero no anemia); neutropenia con dosis elevadas; en algunos casos, anemia tardía después de tratar el paludismo grave con hiperparasitemia	Anafilaxis, urticaria, fiebre
Pirimetamina	Absorción satisfactoria después de ingerida; absorción variable después de usar vía IM; *semivida*: 4 días	Actúa en los plasmodios en sus etapas hemáticas, sobre todo en las formas maduras; es un profiláctico causal	Producto bien tolerado	Anemia megaloblástica, pancitopenia, infiltración pulmonar
Proguanilo (cloroguanida)	Absorción satisfactoria después de ingerido; se biotransforma en el metabolito activo cicloguanilo; *semivida*: 16 h; el embarazo y el uso de anticonceptivos orales disminuyen su biotransformación	Profiláctico causal; no se le utiliza como fármaco único en el tratamiento	Producto bien tolerado: úlceras bucales y, en raras ocasiones, alopecia	Anemia megaloblástica en la insuficiencia renal
Atovacuona	Absorción muy variable que depende de la ingestión de grasas; *semivida*: 30-70 h	Actúa sobre todo en la etapa hemática de trofozoítos	No se ha identificado efecto alguno	No se ha identificado efecto alguno
Tetraciclina, doxiciclina[b]	Absorción excelente: *semivida*: 8 h para tetraciclina y 18 h para doxiciclina	Actividad antipalúdica débil; no deben usarse solas en el tratamiento	Intolerancia gastrointestinal, déposito en huesos y dientes en crecimiento; fotosensibilidad, moniliasis, hipertensión intracraneal benigna	Insuficiencia renal en pacientes con función deficiente de los riñones (tetraciclina)

[a] La halofantrina no deben tomarla los enfermos que tienen intervalos QT_c largos en el ECG o alteraciones conocidas en la conducción cardiaca o que están tomando fármacos que pueden afectar la repolarización ventricular, como la quinidina, la quinina, la mefloquina, la cloroquina, los neurolépticos, los antiarrítmicos, los antidepresivos tricíclicos y algunos antihistamínicos. [b] La tetraciclina y la doxiciclina no deben administrarse a embarazadas o niños menores de ocho años de edad.

Abreviaturas: *Cl*, eliminación sistémica (*systemic clearance*); ECG, electrocardiograma; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; V_d, volumen de distribución total evidente.

FIGURA 248-10. Resistencia a la mefloquina por parte de *Plasmodium falciparum* en el sureste asiático: resistencia de alto nivel (***zona roja***); resistencia de bajo nivel (***zona rosa***) y sensibilidad a la mefloquina (índice de ineficacia, <20%, ***zona verde***). Respecto a las demás áreas no hay información suficiente. La resistencia a la artemisinina está actualmente presente en las áreas con resistencia a mefloquina (***zona rosa***).

na-pirimetamina o artesunato-amodiaquina. Está en fase de valoración la combinación de pironaridina-artesunato. La mezcla de atovacuona-proguanilo es muy eficaz en cualquier sitio, aunque rara vez se le utiliza en áreas endémicas, por su alto costo y su propensión a que a muy breve plazo surja resistencia a tal combinación. Otro aspecto de gran preocupación es la aparición de *P. falciparum* resistente a artemisinina en la zona occidental de Camboya y oriental de Myanmar. Las infecciones por tales parásitos son eliminadas muy lentamente de la sangre; los lapsos de eliminación rebasan típicamente los tres días, y con ellos disminuyen las cifras de curación con ACT.

Los regímenes ACT de tres días son tolerados de forma satisfactoria, aunque la mefloquina origina vómito y mareo con mayor frecuencia. Como tratamiento de segunda línea contra la recidiva después de los de primera línea, se puede utilizar un régimen ACT diferente; otra posibilidad es un ciclo que dure siete días a base de artesunato o quinina, al que se agregarán tetraciclina, doxiciclina o clindamicina. La tetraciclina y la doxiciclina no pueden administrarse a mujeres embarazadas o a niños menores de ocho años de edad. La quinina oral es muy amarga y por lo general produce quininismo (cinconismo), que se manifiesta por acúfenos, sordera a tonos altos, náusea, vómito y disforia. Por ello, el paciente no cumple con los siete días indispensables de tratamiento con quinina.

Es necesario controlar la posible aparición de vómito durante 1 h después de la administración de cualquier fármaco antipalúdico. En caso de vómito, la dosis debe repetirse. El tratamiento sintomático con esponjas tibias y paracetamol (acetaminofeno) reduce la fiebre y, por tanto, también disminuye la propensión del enfermo a vomitar los fármacos. Son frecuentes las reacciones menores del sistema nervioso central (náusea, mareo, trastornos del sueño). La incidencia de reacciones neuropsiquiátricas graves a la mefloquina es cercana a uno por 1 000 en Asia, pero puede llegar a uno por 200 entre los africanos y los blancos. Todas las quinolinas antipalúdicas (cloroquina, mefloquina y quinina) exacerban la hipotensión ortostática que acompaña al paludismo, y son mejor toleradas por los niños que por los adultos. Debe considerarse la hospitalización y la evaluación cuidadosa de las mujeres embarazadas, los niños pequeños, los pacientes que no puedan tomar tratamiento por vía oral y las personas no inmunes (p. ej., los viajeros) en los que se sospecha paludismo. Cuando existen dudas acerca de la identidad de la especie palúdica infecciosa, se debe administrar el tratamiento del paludismo por *P. falciparum*. Un solo frotis sanguíneo negativo no excluye el paludismo; es indispensable examinar nuevos frotis de gota gruesa de sangre, uno y dos días para excluir el diagnóstico. En las personas no inmunes sometidas a tratamiento contra el paludismo, se practicará diariamente recuento de parásitos hasta que no se les identifique en los frotis de gota gruesa. Si en término de 48 h el nivel de parasitemia no disminuye a <25% de la cifra de hospitalización o si no desaparece la parasitemia a los siete días (y se tiene la seguridad de haber cumplido cabalmente el régimen medicamentoso), es posible que haya resistencia a medicamentos y habrá que cambiar el régimen.

Para erradicar las etapas hepáticas persistentes y evitar la recidiva (tratamiento radical) hay que administrar diariamente, durante 14 días, 0.5 mg de primaquina base/kg, o en infecciones adquiridas en zonas templadas, 0.25 mg/kg a pacientes con infecciones por *P. vivax* o *P. ovale,* después de que los métodos de laboratorio para identificar deficiencia de G6PD confirmen que no existe tal problema. Si se advierte que la persona tiene una variante leve de dicha deficiencia, se podrá utilizar primaquina en dosis de 0.75 mg del producto base/kg de peso (45 mg como máximo), una vez por semana durante ocho semanas. Es importante no administrar primaquina a las mujeres embarazadas que tienen paludismo por *P. vivax* o *P. ovale*, pero deben recibir profilaxia supresora a base de cloroquina (5 mg de producto base/kg de peso por semana) hasta el parto, después del cual se emprenderá el tratamiento radical.

COMPLICACIONES

Insuficiencia renal aguda Si a pesar de la rehidratación adecuada aumentan los niveles de BUN o de creatinina, habrá que reducir la administración de soluciones para evitar sobrecarga volumétrica. Al igual que con otras variantes de la insuficiencia renal hipercatabólica, es mejor iniciar el tratamiento de remplazo renal en la fase inicial **(cap. 334)**. La hemofiltración y la hemodiálisis son más eficaces que la diálisis peritoneal y se acompañan de un riesgo menor de mortalidad. Algunos enfermos con disfunción renal tienen pequeños volúmenes de diuresis, suficientes para que se pueda controlar el equilibrio hídrico; dichos casos pueden ser tratados en forma conservadora, si no hay otras indicaciones para emprender diálisis. El funcionamiento renal suele mejorar en un lapso de días, pero pueden necesitarse semanas para que se produzca la recuperación completa.

Edema pulmonar agudo (síndrome de dificultad respiratoria aguda) Los pacientes deben ser colocados con la cabecera de la cama a 45° de elevación y recibir oxígeno y diuréticos intravenosos. La presión de oclusión de la arteria pulmonar puede estar normal, lo que indica un aumento de la permeabilidad capilar pulmonar. Si las medidas inmediatas fracasan, hay que instaurar en forma rápida la ventilación con presión positiva **(cap. 326)**.

Hipoglucemia Se administra una inyección inicial lenta de glucosa a 50% (0.5 g/kg), seguida de un goteo de glucosa a 10% (0.10 g/kg/h). A continuación se debe controlar la glucemia a intervalos regulares, ya que la hipoglucemia recurrente es frecuente, en especial en los individuos que reciben quinina o quinidina. En los pacientes graves, la hipoglucemia a menudo se acompaña de acidosis metabólica (láctica) y plantea un mal pronóstico.

Otras complicaciones Los enfermos con hemorragia espontánea deben recibir sangre fresca y vitamina K, por vía intravenosa. Las convulsiones se deben tratar con benzodiazepinas por vía intravenosa o rectal, y con soporte respiratorio en caso necesario. En todos los pacientes inconscientes y con convulsiones debe sospecharse neumonía por aspiración, sobre todo en los casos con hiperventilación persistente; es necesario administrar antimicrobianos por vía intravenosa y oxígeno; también son importantes las medidas de limpieza pulmonar. Es indispensable descartar hipoglucemia o septicemia por gramnegativos en cualquier paciente que esté recibiendo tratamiento antipalúdico y que sufra un deterioro súbito sin razón aparente. En zonas en que es endémico el paludismo y en la que es grande la proporción de niños con parasitemia, prácticamente es imposible diferenciar con certeza entre la enfermedad grave y la septicemia bacteriana. Los niños mencionados deben recibir antipalúdicos y antibióticos de amplio espectro, desde el comienzo. Son particularmente frecuentes las infecciones no tifoídicas por *Salmonella,* razón por la cual hay que escoger sobre bases empíricas los antibióticos para proteger contra dichos microorganismos. Hay que pensar en el uso de antibióticos en personas de muy grave estado, de cualquier edad, que no mejoren con el tratamiento antipalúdico.

PREVENCIÓN

En años recientes se han logrado progresos considerables en la prevención, la erradicación y la investigación del paludismo. Se ha demostrado que la distribución de mosquiteros tratados con insecticidas (ITN, *insecti-*

cide-treated bed-nets) disminuye 20% la mortalidad, por todas las causas, en niños africanos.

Se han descubierto y perfeccionado fármacos nuevos y pronto se considerará el registro de una vacuna experimental (RTS,S). El *Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria*; la Iniciativa Presidencial contra el Paludismo (con fondos de la Organización Estadounidense de Desarrollo Internacional y coordinado por CDC por colaboración con países endémicos); la UNICEF y otras organizaciones, adquieren fármacos muy eficaces ITN de larga duración e insecticidas para dispersar en hogares, para distribuir en países endémicos. Instituciones como el *National Institute of Allergy and Infectious Diseases*, los CDC, el *Bill & Belinda Gates Foundation*, la Iniciativa Multilateral sobre Paludismo, la Asociación para la Reducción del Paludismo y la OMS, entre otras, se ocupan de la investigación en el paludismo y su erradicación. A pesar de ser un objetivo laudable, no es factible en el futuro inmediato la erradicación global del paludismo, por la amplísima distribución de sitios de crianza de *Anopheles*; el gran número de personas infectadas; el uso persistente de antipalúdicos ineficaces, y lo inadecuado de los recursos humanos y materiales, de la infraestructura y de los programas de erradicación. La política decidida y el compromiso para la erradicación definitiva del paludismo por parte de la *Gates Foundation* en 2007, secundada por Margaret Chan, directora general de la OMS, reavivó enormemente las iniciativas contra la enfermedad, en particular las orientadas a identificar y llevar a la práctica nuevas intervenciones. El paludismo se puede contener por medio del empleo juicioso de insecticidas que destruyan el mosquito vector; por el diagnóstico rápido, el tratamiento apropiado del paciente y en casos que sea eficaz y factible, la aplicación de un tratamiento preventivo intermitente, la quimioprevención estacional del paludismo, o la farmacoprofilaxia a grupos de alto riesgo como mujeres embarazadas, niños de corta edad y personas que viajan desde regiones no endémicas. Los investigadores en este terreno han redoblado sus intentos para obtener mayores conocimientos de las interacciones de parásito-ser humano-mosquito y crear intervenciones de erradicación y prevención más eficaces. A pesar de la inversión enorme en los intentos de crear una vacuna antipalúdica y la eficacia de 30 a 60% de otra vacuna coadyuvante a base de una proteína obtenida por bioingeniería y orientada contra el esporozoíto en estudios limitados de campo (RTS, S), es posible que en el futuro cercano no se cuente para uso general con un producto de este tipo, de acción duradera, eficaz e innocua **(cap. 148)**. En efecto, la protección brindada por RTS,S entre los receptores muy jóvenes, disminuyó a 16% sólo cuatro años después de la vacunación. Se advierte una tendencia muy promisoria para contar con una o más vacunas palúdicas en el largo plazo, pero las medidas de prevención y erradicación dependen todavía de estrategias contra los vectores y con el uso de fármacos. Aún más, los progresos recientes han sido amenazados por una resistencia cada vez mayor a los insecticidas y cambios conductuales (para evitar el contacto en ITN), de los mosquitos anofelinos vectores y la difusión de la resistencia a la artemisinina por parte de *P. falciparum*.

PROTECCIÓN PERSONAL CONTRA EL PALUDISMO

Las medidas sencillas para reducir la frecuencia de las picaduras del mosquito en regiones donde el paludismo es endémico son muy importantes. Estas medidas consisten en evitar la exposición al mosquito en sus horarios de máxima alimentación (por lo general del crepúsculo al alba) y usar repelentes que contengan DEET de 10 a 35% (o si el DEET es improcedente, picaridina a 7%), usar ropa apropiada, redes de cama impregnadas con insecticida u otros materiales. El empleo extenso de mosquiteros tratados con piretroides de acción residual, disminuye la incidencia de paludismo en zonas donde los vectores atacan a los seres humanos, en estancias bajo techo durante la noche.

QUIMIOPROFILAXIA

(**Cuadro 248-8**; http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2014/chapter-3-infectious-diseases-related-to-travel/malaria). Las recomendaciones para la profilaxia dependen del conocimiento de la sensibilidad de las especies locales de *Plasmodium* a los fármacos y de la posibilidad de adquirir la infección palúdica. Si no hay certeza se deberán administrar fármacos que sean eficaces contra *P. falciparum* resistente (atovacuona con proguanilo, doxiciclina, mefloquina). La quimioprofilaxia nunca es del todo segura, y siempre se debe considerar el paludismo en el diagnóstico diferencial de la fiebre en los individuos que han viajado a zonas endémicas, incluso si han estado tomando fármacos para la profilaxia antipalúdica.

Las mujeres embarazadas que viajan a regiones donde el paludismo es endémico, deben ser advertidas de los posibles riesgos. Es indispensable aconsejar a todas las mujeres embarazadas en riesgo, que viven en zonas endémicas, que acudan a clínicas de atención prenatal en forma periódica. La mefloquina es el único fármaco recomendado para las mujeres embarazadas que viajarán a regiones con paludismo resistente a fármacos; este medicamento por lo general se considera seguro en el segundo o tercer trimestre del embarazo y los pocos datos sobre la exposición durante el primer trimestre son tranquilizadores. Se consideran igualmente inocuos la cloroquina y el proguanilo. No se ha establecido la seguridad de otros fármacos como profilácticos del paludismo durante el embarazo. Se ha demostrado que la profilaxia antipalúdica reduce las tasas de mortalidad en niños con edades entre tres meses y cuatro años, en regiones donde el paludismo es endémico; no obstante, no es una opción factible desde el punto de vista logístico o económico. La alternativa (tratamiento preventivo intermitente o farmacoprevención estacional del paludismo), es un procedimiento promisorio para empleo más amplio en lactantes, niños de corta edad y embarazadas. Los hijos de madres no inmunes que nacen en zonas endémicas (por lo general exiliados que se trasladan a regiones donde el paludismo es endémico), deben recibir profilaxia desde el nacimiento.

Los viajeros deben comenzar a ingerir antipalúdicos como mínimo dos días a dos semanas antes de su partida, de tal forma que se detecten reacciones adversas y se alcancen concentraciones terapéuticas de los antipalúdicos en la sangre antes de la exposición (cuadro 248-8). La profilaxia antipalúdica debe continuarse cuatro semanas después de que la persona ha salido de la zona endémica, excepto si ha recibido primaquina o atovacuona con proguanilo, estos fármacos muestran actividad notable contra la fase hepática de la infección (profilaxia causal), y es posible interrumpir su uso una semana después de haber salido del área endémica. Si se sospecha que el viajero presenta paludismo en un país extranjero, constituye una prioridad absoluta que en la localidad se haga un diagnóstico confiable y un tratamiento antipalúdico certero. En circunstancias especiales, puede pensarse en el tratamiento preventivo administrado por el propio paciente contra el paludismo con atovacuona-proguanilo (tres días consecutivos) u otro fármaco; debe buscarse asesoría médica sobre el autotratamiento antes de salir hacia regiones endémicas e iniciarlo lo antes posible después de que se presenta la enfermedad. Se hará todo intento para confirmar el diagnóstico, por medio de estudios parasitológicos.

La combinación de atovacuona-proguanilo (3.75/1.5 mg/kg o 250/100 mg/día en dosis para adultos), es una preparación de dosis fijas de administración una vez al día y que se utiliza como profiláctico en niños y adultos, con menos efectos secundarios de tipo gastrointestinal, en comparación con la combinación de cloroquina-proguanilo y menos efectos adversos sobre el sistema nervioso central, en comparación con mefloquina. Es el propio proguanilo, más que el cicloguanilo (un metabolito con acción antifolato), el que actúa en forma sinérgica con la atovacuona. Esta combinación es eficaz contra todos los tipos de paludismo, incluido el producido por *P. falciparum* resistente a múltiples fármacos. La combinación de atovacuona-proguanilo se tolera mejor si se toma con alimentos o con leche para mejorar su absorción. Hay datos insuficientes respecto a la seguridad de este régimen terapéutico durante el embarazo.

La mefloquina (250 mg de la sal una vez por semana, dosis para adultos), se ha utilizado de manera generalizada para la profilaxia del paludismo, porque suele ser eficaz contra el paludismo por *P. falciparum* resistente a múltiples fármacos y se tolera bastante bien. Se han atribuido al fármaco episodios raros de psicosis y convulsiones, con dosis profilácticas; las reacciones en cuestión son más frecuentes cuando se utilizan dosis más elevadas. Entre las reacciones adversas frecuentes con las dosis profilácticas de mefloquina están náusea leve, mareo, confusión psíquica, alteración de los ciclos del sueño, ensoñaciones vívidas y malestar general. El fármaco está contraindicado en el caso de viajeros con hipersensibilidad corroborada a la mefloquina o compuestos similares (como quinina, quinidina) y en personas con depresión activa o reciente, trastorno de ansiedad, psicosis, esquizofrenia, otro trastorno psiquiátrico mayor o convulsiones; no se recomienda el uso de mefloquina en personas con anormalidades de la conducción cardiaca, aunque las pruebas de cardiotoxicidad tienen muy poco peso. La confianza se ha tornado cada vez mayor en lo que se refiere a la seguridad de la profilaxia de la mefloquina durante el embarazo. En estudios hechos en África se observó que la mefloquina con fin profiláctico era eficaz y segura durante la gestación. Sin embargo, en un estudio hecho en Tailandia, el tratamiento del paludismo por medio de mefloquina se acompañó de un mayor riesgo de mortinatos; dicho efecto no se observó en fecha ulterior.

Una alternativa eficaz, en vez de atovacuona-proguanilo o mefloquina, es la administración de doxiciclina todos los días (100 mg/día, dosis del adulto). El fármaco suele ser bien tolerado, pero puede originar candidosis vulvovaginal, diarrea y fotosensibilidad, y no debe utilizarse en niños menores de ocho años ni en mujeres embarazadas.

Ya no se confía en la cloroquina para la prevención de infecciones por *P. falciparum* en casi todas las zonas, pero se le utiliza para evitar y comba-

CUADRO 248-8 Fármacos administrados en la profilaxia del paludismo

Fármaco	Modo de empleo	Dosificación en adultos	Dosis pediátrica	Comentarios
Atovacuona-proguanilo	Profilaxia en regiones con *Plasmodium falciparum* resistente a cloroquina o mefloquina	Una tableta para adulto por vía oral[a]	5-8 kg: media tableta pediátrica[b] una vez al día ≥8-10 kg: 3/4 tableta pediátrica por día ≥10-20 kg: una tableta pediátrica una vez al día ≥20-30 kg: 2 tabletas pediátricas una vez al día ≥30-40 kg: 3 tabletas pediátricas una vez al día ≥40 kg: una tableta para adulto al día	Se inicia 1 a 2 días antes del viaje a las regiones con paludismo. Se toma una vez al día a la misma hora mientras se permanece en las zonas con paludismo y hasta 7 días después de abandonar dichas áreas. La combinación atovacuona-proguanilo está contraindicada en personas con daño renal grave (tasa de depuración de creatinina <30 mL/min). Si no se tiene información previa, no se recomienda para niños con pesos menores de 5 kg, embarazadas o que amamantan a niños con pesos inferiores a 5 kg. La combinación atovacuona-proguanilo debe tomarse con los alimentos o con lácteos
Cloroquina, fosfato de	Profilaxia sólo en regiones con *P. falciparum* sensible a cloroquina[c] o en áreas solamente con *P. vivax*	300 mg del compuesto base (500 mg de la sal) una vez por semana VO	5 mg/kg de compuesto base (8.3 mg de sal/kg) VO una vez a la semana hasta la dosis máxima para adulto de 300 mg de compuesto base	Se inicia una a dos semanas antes del viaje a las regiones con paludismo. Se toma una vez por semana en el mismo día de la semana mientras se permanece en la zona con paludismo y por cuatro semanas después de abandonar dichas regiones. El fosfato de cloroquina puede exacerbar la psoriasis
Doxiciclina	Profilaxia en regiones con *P. falciparum* resistente a cloroquina o mefloquina[c]	100 mg VO una vez al día (excepto en embarazadas; consúltese la sección de Comentarios)	≥8 años de edad: 2 mg/kg hasta la dosis de adulto	Se inicia 1 a 2 días antes de viajar a las zonas con paludismo. Se toma diariamente a la misma hora del día mientras se permanece en las áreas con paludismo y durante 4 semanas después de abandonar dichas regiones. La doxiciclina está contraindicada en niños menores de 8 años de edad y en embarazadas
Hidroxicloroquina, sulfato de	Opción distinta de la cloroquina para la profilaxia primaria sólo en zonas con *P. falciparum* sensible a la cloroquina[c] o en áreas con sólo *P. vivax*	310 mg del compuesto base (400 mg de la sal) VO una vez por semana	5 mg de compuesto base/kg (6.5 mg de sal/kg) VO una vez por semana hasta la dosis máxima para adulto de 310 mg de compuesto base	Se inicia 1 a 2 semanas antes del viaje a las regiones con paludismo. Se toma una vez por semana en el mismo día de la semana mientras se permanece en la región con paludismo y durante 4 semanas después de abandonar dicha zona. La hidroxicloroquina puede exacerbar la psoriasis
Mefloquina	Profilaxia en zonas con *P. falciparum* resistente a cloroquina	228 mg del compuesto base (250 mg de la sal) VO una vez por semana	≤9 kg: 4.6 mg de compuesto base/kg (5 mg de la sal/kg) VO una vez por semana 10-19 kg: 1/4 tableta una vez por semana 20-30 kg: 1/2 tableta una vez por semana 31-45 kg: 3/4 tableta una vez por semana ≥46 kg: una tableta una vez por semana	Se inicia una a dos semanas antes del viaje a regiones con paludismo. Se toma una vez por semana en el mismo día de la semana mientras se permanece en la región con paludismo y durante 4 semanas después de abandonar dicha zona. La mefloquina está contraindicada en personas alérgicas al fármaco o a compuestos relacionados (p. ej., quinina y quinidina) y en personas con depresión activa o reciente, trastorno de ansiedad generalizado, psicosis, esquizofrenia y otros trastornos psiquiátricos importantes o convulsiones. Utilícese con precaución en individuos con trastornos psiquiátricos o antecedentes de depresión. No se recomienda la mefloquina para personas con anomalías en la conducción cardiaca
Primaquina	Para prevención del paludismo en zonas en que priva principalmente *P. vivax*	30 mg del compuesto base (52.6 mg de la sal) VO una vez al día	0.5 mg de compuesto base/kg (0.8 mg de sal/kg) VO una vez al día hasta la dosis de adulto; debe administrarse con los alimentos	Se inicia 1 a 2 días antes de viajar a las regiones con paludismo. Se toma todos los días a la misma hora mientras se permanece en la región con paludismo y durante 7 días después de dejar dicha zona. La primaquina está contraindicada en personas con deficiencia de G6PD. También está contraindicada durante el embarazo y la lactancia a menos que se haya demostrado que el lactante tiene concentraciones normales de G6PD
Primaquina	Utilizada para el tratamiento de supuestas recaídas (profilaxia terminal) para disminuir el riesgo de recaídas por *P. vivax* y *P. ovale*	30 mg del compuesto base (52.6 mg de la sal) VO una vez al día durante 14 días después de abandonar el área con paludismo	0.5 mg de compuesto base/kg (0.8 mg de sal/kg) hasta la dosis de adulto, VO una vez al día por 14 días después de abandonar la región con paludismo	Este tratamiento está indicado para personas que han tenido exposición prolongada a *P. vivax*, *P. ovale*, o ambos, y está contraindicado en individuos con deficiencia de G6PD y durante el embarazo y la lactancia a menos que se demuestre que el lactante tiene concentraciones normales de G6PD

[a] Una tableta para adulto contiene 250 mg de atovacuona y 100 mg de clorhidrato de proguanilo. [b] Una tableta pediátrica contiene 62.5 mg de atovacuona y 25 mg de clorhidrato de proguanilo. [c] Muy pocas regiones tienen paludismo sensible a cloroquina (fig. 248-2).

Fuente: CDC: wwwn.cdc.gov/malaria/travelers/drugs.html.

tir el paludismo causado por otras especies de *Plasmodium* de seres humanos y contra el paludismo por *P. falciparum* en países de América Central, al oeste y al norte del Canal de Panamá, países de la cuenca del Caribe y algunas naciones del Cercano Oriente. En algunas zonas del oriente de Asia, en Oceanía y en Centro y Sudamérica se ha notificado la aparición de *P. vivax* resistente a cloroquina.

El fármaco en cuestión por lo común es tolerado de modo satisfactorio, aunque algunas personas no pueden recibirlo porque les causa malestar general, cefalea, síntomas visuales (por queratopatía reversible), intolerancia gastrointestinal o prurito. Se considera que la cloroquina es inocua en mujeres embarazadas. Después de administrar dicho fármaco por más de cinco años, puede surgir una retinopatía característica vinculada con las dosis, pero tal cuadro es raro con las cantidades usadas para profilaxia antipalúdica. También son excepcionales las reacciones idiosincrásicas o alérgicas. La miopatía del aparato locomotor y del corazón constituyen problemas potenciales con el uso profiláctico durante largo tiempo, pero hay mayor posibilidad de que surjan con las dosis altas utilizadas en el tratamiento de la artritis reumatoide. Son poco frecuentes las reacciones neuropsiquiátricas y las erupciones de la piel. Si la amodiaquina, que es una aminoquinolina relacionada, se administra de manera continua, surge un riesgo alto de agranulocitosis (alrededor de una persona en 2 000) y de hepatotoxicidad (alrededor de una persona en 16 000) y no debe utilizarse con fines profilácticos. La primaquina, que es una 8-aminoquinolina (dosis diaria para el adulto, 0.5 mg de producto base/kg de peso o 30 mg, to-

mada con alimentos), ha sido segura y eficaz para evitar el paludismo de tipo falciparum o vivax farmacorresistente en adultos. Cabe considerar su uso en individuos que viajan a zonas en que hay cepas de *P. falciparum* farmacorresistentes en las que no se encuentran otros fármacos recomendados, o en el caso de personas que no los toleran. El dolor abdominal y la hemólisis por oxidantes (los principales efectos adversos), no son frecuentes en la medida de que la persona ingiera el fármaco junto con alimentos y que no se administre a individuos con deficiencia de G6PD, en quienes la hemólisis puede ser seria. Es importante identificar la deficiencia de G6PD en los viajeros, y corroborar que sus niveles están dentro de límites normales, antes de administrar primaquina. La primaquina no debe administrarse a embarazadas o a recién nacidos. En los regímenes terapéuticos contra el paludismo por *P. falciparum* en programas de eliminación de la enfermedad, se puede recurrir a la primaquina en una sola dosis de 0.25 mg/kg como gametocitocida, junto con un ACT.

En épocas pasadas se administraban de manera generalizada los inhibidores de la reductasa de dihidrofolato, la pirimetamina y el proguanilo (cloroguanida), pero la aparición rápida de resistencia por parte de *P. falciparum* y *P. vivax* ha limitado su uso. En tanto que las quinolinas antipalúdicas como la cloroquina (4-aminoquinolina), actúan en la etapa eritrocítica del desarrollo del parásito, los inhibidores de la dihidrofolato reductasa también inhiben la proliferación preeritrocítica en el hígado (profilaxia causal) y el desarrollo dentro del mosquito (actividad esporontocida). El proguanilo es un producto seguro y bien tolerado, aunque en alrededor de 8% de las personas que lo consumen surgen úlceras orales; se le ha considerado seguro como profiláctico antipalúdico en el embarazo. No se recomienda el uso profiláctico de la combinación de pirimetamina y sulfadoxina porque ocasiona una incidencia inaceptable de efectos tóxicos graves, sobre todo dermatitis exfoliativa y otras erupciones, agranulocitosis, hepatitis y eosinofilia pulmonar (incidencia, 1:7 000; reacciones letales, 1:18 000). En algunos países se ha utilizado la combinación de pirimetamina y dapsona (0.2/1.5 mg/kg de peso semanalmente; 12.5/100 mg, dosis del adulto). La dapsona puede causar metahemoglobinemia y reacciones alérgicas y, en dosis mayores, agranulocitosis como un riesgo grave. En Estados Unidos no se distribuye la combinación de pirimetamina-dapsona ni proguanilo.

Ante la propagación cada vez mayor y la gravedad de la resistencia de los plasmodios a los antipalúdicos (figs. 248-2 y 248-10) en Estados Unidos, los *Centers for Disease Control* recomiendan que al seleccionar un antipalúdico como profiláctico se tome en consideración el destino de su travesía, el tipo de viaje y fármacos actuales y riesgos para la salud. Ha surgido un problema advertido cada vez mayor de falsificación y calidad subestándar de antipalúdicos (y otros fármacos) en los anaqueles de farmacias en el Sudeste Asiático y países subsaharianos de África; por tal razón, es importante que los viajeros adquieran fármacos para uso preventivo, de alguna fuente confiable, antes de emprender el viaje a un país palúdico.

En los departamentos de salud estatales o locales y en la línea telefónica directa sobre paludismo de los CDC (770-488-7788) o el *Emergency Operations Center* de los CDC (770-488-7100), puede obtenerse apoyo para evaluar las deficiencias de la profilaxia y para tratar la enfermedad.

249 Babesiosis

Edouard G. Vannier, Peter J. Krause

La babesiosis es una enfermedad infecciosa emergente, transmitida por la garrapata, causada por protozoarios parásitos del género *Babesia* que invaden los eritrocitos y finalmente ocasionan su destrucción. La mayor parte de los casos se deben a *Babesia microti* y ocurren en Estados Unidos, en particular en el noreste y en la región superior del medio oeste estadounidense. La infección por lo general es leve en individuos jóvenes y por lo demás sanos, pero puede ser grave y en ocasiones letal en personas >50 años de edad y en individuos con inmunodepresión. Se han reportado casos esporádicos en Europa y en el resto del mundo.

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

Distribución geográfica En animales domésticos y silvestres se han encontrado más de 100 protozoarios del género *Babesia*; unas cuantas de estas especies causan infección en seres humanos (fig. 249-1). *B. microti* es un parásito de roedores pequeños y suele ser el agente causal más común de la babesiosis en seres humanos, enfermedad endémica en el noroeste y en la región superior del medio oeste estadounidense. Siete estados de estas dos regiones (Connecticut, Massachusetts, Minnesota, Nueva Jersey, Nueva York, Rhode Island y Wisconsin) representan más de 95% de los casos reportados. Otros agentes causales incluyen *Babesia duncani* y un microorganismo similar a *B. duncani* en la costa occidental mientras que en Kentucky, Missouri y Washington se encuentran microorganismos similares a *Babesia divergens*.

El agente causal principal de la babesiosis en los seres humanos en Europa es *B. divergens*, pero también se han reportado *Babesia venatorum* y *B. microti*. En Asia, los casos por microorganismos similares a *B. microti* se han documentado en Japón, Taiwán y en la República de China. Un caso causado por *B. venatorum* se reportó en la República de China. Se describió un caso de infección por *B. microti* en Australia. En Colombia, Egipto, India, Mozambique y Sudáfrica se han reportado casos esporádicos por especies no identificadas.

Incidencia En el año 2011 se reportaron en Estados Unidos más de 1 100 casos; ese año la enfermedad se consideró notificable. Esta cifra representa un incremento de cinco veces en la incidencia sobre la última década. La incidencia de babesiosis se encuentra notablemente subestimada porque los síntomas son inespecíficos y porque los individuos jóvenes y sanos por lo general experimentan una infección leve o asintomática y podrían no buscar atención médica. Se han reportado menos de 50 casos de infecciones por *B. divergens*, microorganismos similares a *B. divergens* y *B. venatorum*. La babesiosis causada por *B. duncani* y microorganismos similares a éste se ha reportado como esporádica, con menos de 10 reportes de casos.

Modos de transmisión En Estados Unidos, *B. microti* se transmite a los seres humanos principalmente por la garrapata del venado (*Ixodes scapularis*) en etapa de ninfa, la misma garrapata que transmite el agente causal de la enfermedad de Lyme (cap. 210) y la anaplasmosis granulocitotrópica humana (cap. 211). La trasmisión por lo general ocurre de mayo a octubre, con presentación de casi 75% de los casos entre julio y agosto. Los vectores para la transmisión de microorganismos similares a *B. duncani* y *B. divergens* parecen ser *Ixodes pacificus* e *Ixodes dentatus*, respectivamente. En Europa, *Ixodes ricinus* es el vector para *B. divergens* y *B. venatorum*. En Japón, los microorganismos similares a *B. microti* se han encontrado en garrapatas *Ixodes ovatus*.

La babesiosis en ocasiones se adquiere a través de transfusión de sangre o de hemoderivados. *B. microti* es el patógeno más común transmitido por transfusión, de acuerdo con lo reportado por la *U.S. Food and Drug Administration* y se han identificado más de 170 casos. Se han documentado tres casos de infección por *B. duncani* transmitidos por transfusión. Los casos transmitidos por transfusión ocurren a lo largo de todo el año, con la mayor parte de los casos entre junio a noviembre. Más de 80% de los casos ocurren en regiones endémicas. La babesiosis transmitida por transfusión ocurre en regiones no endémicas cuando productos contaminados con *Babesia* no identificadas se importan de regiones endémicas: los residentes asintomáticos infectados de regiones endémicas donan sangre en regiones no endémicas o bien, los residentes de regiones no endémicas viajan a áreas endémicas, se infectan y después donan sangre al regresar a su hogar. Casi 75% de los casos de babesiosis transmitida por transfusión reportados entre 1979 y 2009 ocurrieron en el último decenio de ese periodo y casi 20% de los pacientes fallecieron.

Se han descrito siete casos, probables o confirmados de infección congénita por *B. microti*. Otros casos de babesiosis neonatal se han adquirido por transfusión o por picadura de garrapata.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Infección asintomática por *B. microti* Al menos 20% de los adultos y 40% de los niños no experimentan síntomas después de la infección por *B. microti*. La infección asintomática, ya sea tratada o no, puede persistir por más de un año después de la enfermedad aguda por *Babesia*. No existe evidencia de complicaciones a largo plazo después de infecciones asintomáticas; sin embargo, las personas con infección asintomática pueden transmitir la infección cuando donan sangre.

Enfermedad leve a moderada por *B. microti* Los síntomas por lo general se desarrollan después de un periodo de incubación de una a cuatro semanas después de la picadura de garrapata y de una a nueve semanas (pero incluso hasta después de seis meses) después de la transfusión de hemoderivados. Los pacientes experimentan inicio gradual con malestar, fatiga y debilidad.

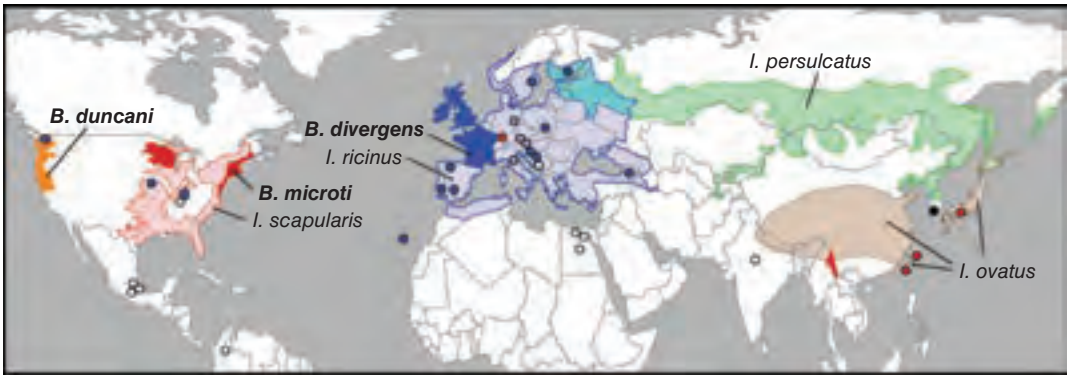


FIGURA 249-1. Distribución mundial de la babesiosis humana. Los ***colores oscuros*** designan las regiones donde la babesiosis humana es endémica o esporádica (definida por más de tres casos de transmisión por garrapata en un país o estado). Los casos aislados de babesiosis se señalan con ***círculos***. Los colores designan las especies causales de *Babesia: Babesia microti* y microorganismos similares a *B. microti* en ***color rojo***, *Babesia duncani* y microorganismos similares en ***color naranja***, *Babesia divergens* y microorganismos similares en ***color azul***, *Babesia venatorum* en ***color morado***, KO1 en ***color negro*** y los microorganismos de *Babesia* en los cuales no se identificó la especie en ***color blanco***. Por limitaciones de espacio, los 10 casos reportados en Montenegro se marcaron con un ***círculo blanco*** y los originados en Australia, Mozambique y Sudáfrica no se muestran. Los ***colores claros*** denotan áreas que son enzoóticas para garrapatas de la especie *Ixodes*, que se sabe que transmiten diversas especies de *Babesia*, pero para las cuales no se han documentado casos de babesiosis humana. *(Adaptado de E Vannier, PJ Krause: N Engl J Med 366:2397, 2012.)*

La fiebre puede alcanzar 40.9°C y se acompaña de uno o más de los siguientes datos: escalofríos, diaforesis, cefaleas, mialgias, artralgias, náusea, anorexia y tos seca. Los síntomas menos comunes incluyen dolor faríngeo, fotofobia, dolor abdominal, vómitos, pérdida de peso, disnea y depresión. A la exploración física, la característica sobresaliente es la fiebre. Se han reportado equimosis y petequias. La presencia de eritema migratorio sugiere enfermedad de Lyme simultánea **(cap. 210)**. En ocasiones se observan esplenomegalia y hepatomegalia. No hay linfadenopatía. Rara vez ocurre ictericia, eritema faríngeo leve y retinopatía con hemorragias en astilla así como infartos de la retina. Los síntomas por lo general duran una a dos semanas, pero la fatiga puede persistir por varios meses.

Enfermedad grave por *B. microti* La babesiosis grave requiere hospitalización y por lo general ocurre en pacientes con uno o más de los siguientes antecedentes: >50 años de edad, premadurez neonatal, género masculino, asplenia, VIH/sida, cáncer, hemoglobinopatías y tratamiento inmunodepresor. Casi 33% de los pacientes hospitalizados desarrollan complicaciones, lo que incluye síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia renal, infarto esplénico y rotura del bazo. Los pacientes que desarrollan complicaciones tienden a tener anemia grave (hemoglobina ≤10 g/L). Los factores de laboratorio útiles para el pronóstico para malos resultados (definida por hospitalización mayor de 14 días, estancia en la unidad de cuidados intensivos por más de dos días o muerte) incluyen incremento de las concentraciones de fosfatasa alcalina (>125 U/L) y parasitemia >4%. La tasa de mortalidad es de 5 a 9% en pacientes hospitalizados, pero es cercana a 20% en individuos con inmunodepresión y en pacientes con babesiosis transmitida por transfusión.

Otras infecciones por *Babesia* Los casos de infección por *B. duncani* varían en gravedad desde cuadros asintomáticos hasta la muerte. Las manifestaciones clínicas son similares a las reportadas para la infección por *B. microti*. Los tres pacientes infectados con microorganismos similares a *B. divergens* en Estados Unidos requirieron hospitalización y uno falleció. La mayor parte de los casos de infección por *B. divergens* ocurrieron en personas que carecían de bazo. El periodo de incubación es de una a tres semanas. Los síntomas aparecen súbitamente y consisten de fiebre (>41°C), escalofríos, diaforesis, cefalea, mialgias, dolor lumbar y abdominal. A menudo se observan hemoglobinuria e ictericia y puede ocurrir hepatomegalia leve. Si no se tratan las infecciones, los pacientes a menudo desarrollan edema pulmonar e insuficiencia renal. Los cuatro pacientes infectados con *B. venatorum* en Europa habían sido sometidos a esplenectomía; su enfermedad varió de leve a moderada y ninguno falleció. Un niño en China desarrolló enfermedad por *B. venatorum*, tenía el bazo intacto y sobrevivió a la infección.

PATOGENIA

La anemia es la característica fundamental de la patogenia de la babesiosis. La anemia hemolítica causada por rotura de los eritrocitos infectados produce restos celulares que se acumulan en el riñón y causan insuficiencia renal. La anemia también es consecuencia de la eliminación de eritrocitos intactos conforme pasan a través de la pulpa roja esplénica y encuentran a los macrófagos residentes. Los antígenos de *Babesia* que se expresan en la membrana del eritrocito favorecen la opsonización y facilitan la captación de los eritrocitos infectados por los macrófagos presentes en el bazo. Además, los eritrocitos son poco deformables como consecuencia de la oxidación generada por el parásito y por la respuesta inmunitaria del hospedador y son filtrados en su intento por atravesar la vasculatura venosa. La supresión de la médula ósea por la producción de citocinas también puede contribuir a la anemia.

Se necesita una respuesta inmunitaria apropiada para el control y eliminación de *Babesia*. Sin embargo, la evidencia sugiere que una respuesta excesiva contribuye a la patogenia. Estudios en ratones de laboratorio han establecido con claridad que para la resistencia y resolución de la infección por *B. microti* es crítica la presencia de linfocitos T CD4+. Los linfocitos T CD4+ son la principal fuente de interferón γ (IFN-γ) y la falta de esta citocina causa que los ratones resistentes se vuelvan muy susceptibles a *B. microti*. El interferón γ es central en la resistencia del hospedador en la infección por *B. duncani*, pero los linfocitos citolíticos naturales son su principal fuente. La infección por *B. duncani* es más grave que la infección por *B. microti* en roedores y se caracteriza por inflamación pulmonar. Se expresa factor de necrosis tumoral α alrededor de los tabiques alveolares, mientras que se detecta la presencia de IFN-γ alrededor de la vasculatura pulmonar. El bloqueo de cualquiera de estas citocinas favorece la supervivencia de los ratones infectados con *B. duncani*.

DIAGNÓSTICO

Debe considerarse el diagnóstico de babesiosis para cualquier paciente que vive o viaja a regiones endémicas para *Babesia* y que acude con enfermedad febril al final de la primavera, en verano o al inicio del otoño o en los seis meses siguientes a una transfusión sanguínea. Debe considerarse la coinfección con *Babesia* en casos de enfermedad de Lyme o de anaplasmosis granulocitotrópica humana cuando los síntomas sean más graves o más prolongados de lo habitual.

Las pruebas de laboratorio pueden ayudar a apoyar el diagnóstico de babesiosis. La biometría hemática completa a menudo muestra anemia y trombocitopenia. Datos como un hematocrito bajo, bajas concentraciones de hemoglobina y de haptoglobina así como un recuento elevado de reticulocitos e incremento de las concentraciones de lactato deshidrogenasa son consistentes con anemia hemolítica. Las pruebas de función hepática a menudo revelan incremento de las concentraciones de fosfatasa alcalina, de las aminotransferasas de aspartato y de alanina y las bilirrubinas. Los análisis de orina pueden demostrar hemoglobinuria, concentraciones excesivas de urobilinógeno y proteinuria. El aumento de las concentraciones de nitrógeno ureico sanguíneo y creatinina en suero indican compromiso renal.

Suele establecerse el diagnóstico específico por examen microscópico con frotis delgados de sangre sometidos a tinción de Giemsa **(fig. 249-2)**. Los trofozoítos de *Babesia* tienen un aspecto redondo, en forma de pera o ameboide. La forma de anillo es la más común y carecen de un depósito pardo central (hemozoína) típica de los trofozoítos de *Plasmodium falcipa-*

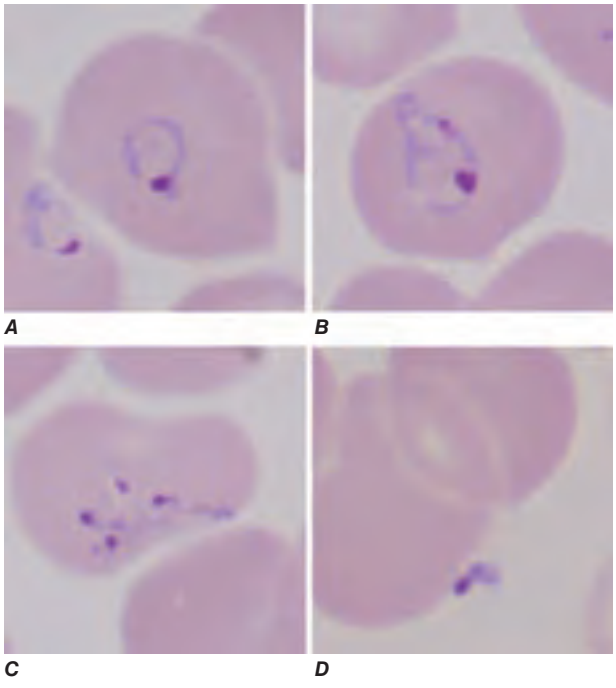


FIGURA 249-2. Frotis de sangre delgados con tinción de Giemsa que muestran parásitos de *Babesia microti*. *B. microti* es un parásito obligado de los eritrocitos. Los trofozoítos pueden tener una forma anular (***A***) o ameboide (***B***). Los merozoítos pueden estar dispuestos en tétradas y la imagen es patognomónica (***C***). Pueden encontrarse parásitos extracelulares, en particular cuando la parasitemia es elevada (***D***). *(Adaptado de E Vannier, PJ Krause: N Engl J Med 366:2397,2012.)*

rum (fig. 250e-1*C*). Otras características distintivas son la ausencia de esquizontes y gametocitos y la presencia ocasional de tétradas ("cruz de Malta"). Las tétradas son características de las infecciones por *B. microti*, *B. duncani* y *B. divergens* en eritrocitos humanos. Como el número de eritrocitos parasitados puede ser bajo, en particular al inicio de los síntomas, la identificación del parásito podría requerir múltiples frotis a lo largo de varios días. Las cifras de parasitemia pueden variar de 1 a 20% en individuos con buena respuesta inmunitaria y pueden ser de hasta 85% en pacientes con inmunodepresión. Si los parásitos no pueden ser identificados por microscopia y aún se sospecha la enfermedad, se recomienda la reacción en cadena de polimerasa (PCR) con amplificación del gen 18S rRNA de *Babesia*. La PCR cuantitativa ha reducido en gran medida el umbral para la detección de DNA de *B. microti*.

Los estudios serológicos pueden sugerir o confirmar el diagnóstico de babesiosis. Más a menudo se utiliza una prueba de anticuerpos indirectos inmunofluorescentes contra *B. microti*. Los títulos de IgM ≥1:64 y los títulos de IgG ≥1:1 024 sugieren infección activa o reciente. Los títulos por lo general disminuyen a lo largo de seis a 12 meses. Los anticuerpos contra *B. microti* no presentan reacción cruzada con antígenos de *B. duncani* o *B. divergens*. En las infecciones por *B. divergens*, los estudios serológicos son de utilidad limitada porque los síntomas a menudo aparecen antes de que se detecten anticuerpos. El suero de pacientes infectados con microorganismos similares a *B. divergens*, o con *B. venatorum* es reactivo hacia los antígenos de *B. divergens*.

TRATAMIENTO BABESIOSIS

INFECCIÓN ASINTOMÁTICA POR *B. MICROTI*

Las personas que experimentan infección asintomática por *B. microti* a menudo no son diagnosticadas ni reciben tratamiento. Las guías actuales recomiendan tratamiento con antibióticos para portadores asintomáticos sólo si la parasitemia persiste por más de tres meses. Se están desarrollando pruebas de laboratorio para el análisis de los suministros de sangre lo que ocasionará la identificación de un mayor número de portadores asintomáticos del *B. microti*, haciendo surgir la duda de si éstos deberían recibir tratamiento.

ENFERMEDAD LEVE A MODERADA POR *B. MICROTI*

El tratamiento antibiótico en combinación recomendado para la babesiosis leve a moderada consiste en atovacuona más azitromicina, administradas por siete a 10 días por vía oral (cuadro 249-1). La clindamicina más quinina es la segunda opción terapéutica. Los síntomas por lo general empiezan a ceder en 48 horas después del inicio del tratamiento, pero la resolución completa puede tardar semanas a meses. Una respuesta mala o atípica al tratamiento debe hacer surgir la preocupación sobre posible enfermedad de Lyme concurrente (cap. 210) o anaplasmosis granulocitotrópica humana (cap. 211). En el primer estudio clínico prospectivo de tratamiento contra *Babesia*, la combinación de atovacuona más azitromicina se comparó con clindamicina más quinina en adultos. Las dos combinaciones farmacológicas tuvieron eficacia similar para resolver los síntomas para eliminar la parasitemia. Se reportaron efectos secundarios en 15% de los participantes en el estudio de los que recibieron atovacuona más azitromicina, pero esta cifra fue de 72% para aquellos que recibieron clindamicina más quinina. Las reacciones adversas fueron tan graves que fue necesario interrumpir el tratamiento en casi 33% de los participantes que recibieron clindamicina más quinina, pero sólo 2% de aquellos que recibieron atovacuona más azitromicina.

CUADRO 249-1 Tratamiento de la babesiosis en el ser humano

Adultos	Niños
Infección por *B. microti* (enfermedad leve a moderada)[a,b]	
Atovacuona (750 mg c/12 h VO)	Atovacuona (20 mg/kg c/12 h VO; dosis máxima, 750 mg/dosis)
más	***más***
Azitromicina (500 mg/día VO en el día 1, 250 mg/día VO en lo sucesivo)	Azitromicina (10 mg/kg c/24 horas VO en el día 1 [máximo, 500 mg/dosis], 5 mg/kg cada 24 horas en lo sucesivo [máximo, 250 mg/dosis])
Infección por *B. microti* (enfermedad grave)[c,d]	
Clindamicina (300 a 600 mg c/6 h por vía IV *o* 600 mg c/8 h VO)	Clindamicina (7 a 10 mg/kg c/6 a c/8 h por vía IV o 7 a 10 mg/kg cada seis a c/8 h VO; máximo, 600 mg/dosis)
más	***más***
Quinina (650 mg c/6 a c/8 h VO)	Quinina (8 mg/kg c/8 h VO; máximo, 650 mg/dosis)
más	***más***
Considerar la exsanguinotransfusión	Considerar la exsanguinotransfusión
Infección por *B. divergens*	
Exsanguinotransfusión completa e inmediata	Exsanguinotransfusión completa e inmediata
más	***más***
Clindamicina (600 mg c/6 a c/8 h por vía IV)	Clindamicina (7 a 10 mg/kg cada seis a c/8 h por vía IV; máximo, 600 mg/dosis)
más	***más***
Quinina (650 mg c/8 h VO)	Quinina (8 mg/kg c/8 h VO; máximo, 650 mg/dosis)

[a] Duración del tratamiento, siete a 10 días. [b] Se ha recomendado la administración de dosis elevadas de azitromicina (600 a 1 000 mg) en combinación con atovacuona para individuos con inmunodepresión. [c] El tratamiento por lo general se administra por siete a 10 días, pero la duración puede variar. En individuos con inmunodepresión grave, el tratamiento debe continuarse por al menos seis semanas, lo que incluye dos semanas después de que ya no se detecten parásitos en los frotis de sangre periférica. [d] Se han utilizado varios regímenes alternativos en un número limitado de casos de infección por *B. microti* y su eficacia es incierta. Estos regímenes incluyen atovacuona, azitromicina y clindamicina; atovacuona, azitromicina y doxiciclina; atovacuona, clindamicina y doxiciclina; atovacuona, doxiciclina y artemisinina; atovacuona-proguanilo; azitromicina y quinina; azitromicina, clindamicina y doxiciclina.

Tomado de: 1) ME Falagas, MS Klempner: Clin Infect Dis 22:809, 1996. 2) PJ Krause *et al.*: N Engl J Med 343:1454, 2000. 3) PJ Krause *et al.*: Clin Infect Dis 46:370, 2008. 4) CM Shih, CC Wang: Am J Trop Med Hyg 59:509, 1998. 5) CP Stowell *et al.*: N Engl J Med 356:2313, 2007. 6) JM Vyas *et al.*: Clin Infect Dis 45:1588, 2007. 7) GP Wormser *et al.*: Clin Infect Dis 50:381, 2010.

ENFERMEDAD GRAVE POR *B. MICROTI*

La clindamicina administrada por vía IV más quinina, VO y administrada por siete a 10 días constituye el tratamiento recomendado para la babesiosis grave. Puede utilizarse la quinidina por vía IV en lugar de quinina oral, pero se requiere vigilancia cardiaca por el riesgo de prolongación del intervalo QT y de taquicardia ventricular polimorfa.

El tratamiento antimicrobiano estándar en ocasiones es insuficiente para resolver los síntomas y eliminar la parasitemia, en especial en pa-

cientes con inmunodepresión grave por esplenectomía, VIH/sida, cáncer o tratamiento inmunodepresor (lo que incluye rituximab para el tratamiento del linfoma de linfocitos B). En tales pacientes, debe administrarse tratamiento antimicrobiano por al menos seis semanas, lo que incluye dos semanas después de que ya no se observen parásitos en los frotis de sangre. En pacientes con inmunodepresión se han utilizado con éxito dosis elevadas de azitromicina (600 a 1 000 mg/día) más atovacuona. La resistencia a la atovacuona más azitromicina ha ocurrido en pocos casos. En pacientes que no responden al tratamiento con atovacuona más azitromicina o que no toleran la clindamicina más quinina, se han utilizado regímenes alternativos (cuadro 249-1).

En pacientes con parasitemia elevada (≥10%) o con anemia grave (hemoglobina <10 g/100 mL), compromiso pulmonar, hepático o renal, se recomienda la exsanguinotransfusión parcial o completa de eritrocitos. Deben vigilarse la parasitemia y el hematocrito diariamente hasta que cedan los síntomas y el nivel de parasitemia sea inferior a 5 por ciento.

OTRAS INFECCIONES POR BABESIA

El régimen para infecciones por *B. duncani* típicamente consiste de clindamicina intravenosa (600 mg c/8 o c/6 h) o 1 200 mg cada 12 horas) más quinina oral (600 a 650 mg c/8 h) por siete a 10 días. El régimen que a menudo se utiliza para infecciones por patógenos similares a *B. divergens* es la clindamicina intravenosa (600 mg c/8 a c/6 h, 900 mg c/8 h, o 1 200 mg c/12 h) más quinina oral o quinidina (650 mg c/8 h).

En Europa, las infecciones por *B. divergens* se considera una urgencia médica. El tratamiento recomendado consiste en exsanguinotransfusión completa inmediata y la administración de clindamicina intravenosa más quinina oral o quinidina intravenosa. Algunos casos se han curado con exsanguinotransfusión y monoterapia con clindamicina. La anemia puede persistir por más de un mes y requiere transfusión adicional.

PREVENCIÓN

No existe vacuna disponible para el ser humano. No es de utilidad la profilaxia con antibióticos. Los individuos que habitan en regiones endémicas, en especial aquellos con riesgo grave para babesiosis, deben utilizar ropa que proteja la porción inferior del cuerpo, aplicar repelentes para garrapata (como DEET) a la ropa y limitar las actividades en exteriores en sitios donde pueden abundar las garrapatas desde mayo a octubre. La piel debe ser examinada cuidadosamente después de actividades en exteriores y las garrapatas deben ser retiradas con pinzas. Los individuos con antecedente de babesiosis sintomática o pruebas serológicas positivas para *Babesia* no deberán donar sangre por periodos indefinidos.

250e Atlas de frotis sanguíneos en paludismo y babesiosis

Nicholas J. White, Joel G. Breman

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Seis especies de protozoos parásitos hemáticos originan paludismo de humanos (cap. 248): *Plasmodium falciparum*, que a menudo es farmacorresistente y a veces letal; los parásitos recidivantes *Plasmodium vivax* y *Plasmodium ovale* (con los que al parecer constituyen las dos especies simpátricas morfológicamente idénticas de *P. ovale*); *Plasmodium malariae* que persiste en cantidades pequeñas durante años y en caso de infecciones en individuos que viven en los bosques tropicales del sudeste asiático o muy cerca de ellos, *Plasmodium knowlesi*, parásito de simios que se asemeja microscópicamente a *P. falciparum* (formas jóvenes) y *P. malariae* (formas antiguas), pero identificado definitivamente por métodos moleculares.

251 Leishmaniosis

Shyam Sundar

DEFINICIÓN

La leishmaniosis comprende un grupo complejo de enfermedades causadas por protozoarios eucariotas unicelulares e intracelulares estrictos del género *Leishmania* que dañan principalmente al sistema reticuloendotelial del hospedador. *Leishmania* sp. generan diversos síndromes clínicos que varían desde úlceras cutáneas de resolución espontánea hasta una enfermedad visceral mortal. Estos síndromes pertenecen a tres categorías extensas: leishmaniosis visceral (VL, *visceral leishmaniasis*), leishmaniosis cutánea (CL, *cutaneous leishmaniasis*) y leishmaniosis mucosa (ML, *mucosal leishmaniasis*).

ETIOLOGÍA Y CICLO DE VIDA

La leishmaniosis se origina por cerca de 20 especies del género *Leishmania* del orden Kinetoplastida y la familia Trypanosomatidae (cuadro 251-1). Muchas de las especies más importantes desde el punto de vista médico pertenecen a la subespecie *Viannia.* Estos microorganismos se transmiten por mosquitos del género *Phlebotomus* en el "Viejo Mundo" (Asia, África y Europa) y el género *Lutzomyia* en el "Nuevo Mundo" (América). La transmisión puede ser antroponótica (es decir, el vector transmite la infección de seres humanos infectados a seres humanos sanos) o bien zoonótica (es decir, el vector transmite la infección de un reservorio animal al ser humano). En la región del Mediterráneo también se ha demostrado que existe transmisión entre seres humanos por medio de agujas infectadas entre los adictos a drogas intravenosas. La transmisión fetal intrauterina es rara.

Existen dos formas de *Leishmania*: el promastigote extracelular flagelado (longitud 10 a 20 µm) en el vector flebótomo y el amastigote intracelular no flagelado (longitud 2 a 4 µm; fig. 251-1) en el hospedador vertebrado, incluidos los seres humanos. Los promastigotes se inyectan por medio de la probóscide del flebótomo de sexo femenino en la piel del hospedador vertebrado. Los neutrófilos son las primeras células del hospedador en fagocitar promastigotes en el sitio de su inoculación. Los neutrófilos infectados sufren apoptosis al liberar parásitos viables que se fagocitan por los macrófagos o bien las células apoptósicas mismas se fagocitan por los macrófagos y las células dendríticas. Los parásitos se multiplican conforme los amastigotes dentro de los macrófagos provocan la ruptura de la célula, al invadir posteriormente a otros macrófagos. El mosquito adquiere amastigotes mientras se alimenta a partir del hospedador infectado y éstos se transforman en microorganismos flagelados dentro de la porción posterior del intestino medio y se multiplica la fisión binaria; a continuación los promastigotes emigran hacia la porción anterior del intestino medio e infectan a un hospedador nuevo cuando el mosquito se alimenta de nuevo.

EPIDEMIOLOGÍA

La leishmaniosis se observa en 98 países (en su mayoría pobres) en regiones tropicales y templadas (fig. 251-2). Cada año se observan >1.5 millones de casos, de los cuales 0.7 a 1.2 millones corresponden a CL (y sus variaciones) y 200 000 a 400 000 a VL. Más de 350 millones de personas tienen riesgo de padecerla y su prevalencia global es de 12 millones. Si bien la distribución de *Leishmania* está limitada por la distribución del vector flebótomo, la leishmaniosis humana va en aumento a nivel mundial.

LEISHMANIOSIS VISCERAL

La VL (también conocida como *kala-azar*, término indio que significa "fiebre negra") se origina por el complejo *L. donovani*, que comprende a *L. donovani* y *L. infantum* (este último llamado *L. chagasi* en el Nuevo Mundo); estas especies transmiten la enfermedad por antroponosis y zoonosis, de manera respectiva. India, Nepal, Bangladesh, Sudán, Etiopía y Brasil constituyen los cuatro focos más grandes de VL, al implicar 90% de los casos en el mundo; el más perjudicado es India. Se han notificado casos de VL zoonótica de todos los países de Medio Oriente, Pakistán y otros países de Asia occidental hasta China. Asimismo, existen focos endémicos en los estados independientes de la antigua Unión Soviética, principalmente Georgia y Azerbaiyán. En el cuerno de África, Sudán, República de Sudán del Sur, Etiopía, Kenia, Uganda y Somalia también se han notificado casos de VL. En Sudán y República de Sudán del Sur se cree que los grandes brotes son antroponóticos, aunque también existe transmisión zoonótica. La VL es rara en África Occidental y subsahariana.

CUADRO 251-1 Distribución geográfica y características epidemiológicas de las leishmaniosis

Microorganismo, región endémica	Síndrome clínico	Especie	Vector	Reservorio	Transmisión	Ambiente
Complejo *L. donovani*						
Sur de Asia	VL, PKDL	*L. donovani*	*Phlebotomus argentipes*	Seres humanos	Antroponótica	Rural, doméstico
Sudán, República de Sudán del Sur, Somalia, Etiopía, Kenia, Uganda	VL, PKDL	*L. donovani*	*P. orientalis, P. martini*	Seres humanos, roedores en Sudán, caninos	Antroponótica, ocasionalmente zoonótica	Casi siempre peridoméstico, en ocasiones selvático
Cuenca del Mediterráneo, Medio Oriente, Asia Central, China	VL, CL	*L. infantum*	*P. perniciosus, P. ariasi*	Perros, zorros, chacales	Zoonótica	Doméstico, peridoméstico
Medio Oriente, Arabia Saudita, Yemen	VL	*L. donovani*	*P. perniciosus, P. ariasi*	Perros, zorros, chacales	Zoonótica	Doméstico, peridoméstico
Centroamérica y Sudamérica	VL, CL	*L. infantum*[a]	*Lutzomyia longipalpis*	Zorros, perros, zarigüeyas	Zoonótica	Doméstico, peridoméstico
Azerbaiyán, Armenia, Georgia, Kazajistán, Kirgistán, Tajikistán, Turkmenistán, Uzbekistán	VL	*L. infantum*	*P. turanicus*	Humanos, perros, zorros	Antroponótica, zoonótica	Doméstico
L. tropica						
India occidental hasta Turquía, regiones del norte y este de África	CL, leishmaniosis recidivante	*L. tropica*	*P. sergenti*	Seres humanos	Antroponótica	Doméstico urbano, peridoméstico
L. major						
Oeste y centro de Asia, norte de África y África subsahariana	CL	*L. major*	*P. papatasi, P. duboscqi*	Ratas del Nilo, roedores	Zoonótica	Selvático, peridoméstico
Kazajistán, Turkmenistán y Uzbekistán	CL	*L. major*	*P. papatasi, P. duboscqi*	Gerbos	Zoonótica	Rural
L. aethiopica						
Etiopía, Uganda, Kenia	CL, DCL	*L. aethiopica*	*P. longipes, P. pedifer*	Damanes	Zoonótica	Selvático, peridoméstico
Subespecie *Viannia*						
Perú, Ecuador	CL, ML	*L. (V). peruviana*	*Lutzomyia verrucarum, L. peruensis*	Roedores silvestres	Zoonótica	Valles de los Andes
Guyana, Surinám, Guyana Francesa, Guyana, Ecuador, Brasil, Colombia, Bolivia	CL, ML	*L. (V). guyanensis*	*L. umbratilis*	Perezosos, oso hormiguero, zarigüeya	Zoonótica	Bosques tropicales
América Central, Ecuador, Colombia	CL, ML	*L. (V). panamensis*	*L. trapidoi*	Perezosos	Zoonótica	Bosque tropical y áreas desforestadas
Centroamérica y Sudamérica	CL, ML	*L. (V). braziliensis*	Especies de *Lutzomyia, L. umbratilis, Psychodopygus wellcomei*	Roedores selváticos, animales peridomésticos	Zoonótica	Bosque tropical y áreas desforestadas
Complejo *L. mexicana*						
Centroamérica y norte de Sudamérica	CL, ML, DCL	*L. amazonensis*	*L. flaviscutellata*	Roedores selváticos	Zoonótica	Bosque tropical y áreas desforestadas
	CL, ML, DCL	*L. mexicana*	*L. olmeca*	Variedad de roedores selváticos y marsupiales	Zoonótica	Bosque tropical y áreas desforestadas
	CL, DCL	*L. pifanoi*	*L. olmeca*	Variedad de roedores selváticos y marsupiales	Zoonótica	Bosque tropical y áreas desforestadas

[a] *L. infantum* se denomina *L. chagasi* en el Nuevo Mundo.

Abreviaturas: CL, leishmaniosis cutánea; DCL, leishmaniosis cutánea difusa; ML, leishmaniosis mucosa; PKDL, leishmaniosis dérmica posterior a kala-azar; VL, leishmaniosis visceral.

La VL mediterránea es una enfermedad endémica causada por *L. infantum* que tiene un reservorio canino grande y se observaba de manera principal en lactantes antes del advenimiento del virus de inmunodeficiencia humana. En la región mediterránea de Europa, 70% de los casos de VL en adultos se relaciona con infección por virus de inmunodeficiencia humana. La combinación es mortal por la repercusión de ambas infecciones juntas sobre el sistema inmunitario. Los que tienen mayor riesgo son los adictos a drogas intravenosas. Las demás variedades de inmunosupresión (p. ej., la que acompaña al trasplante de órganos) también predisponen a padecer VL. En América la VL por *L. infantum* es endémica desde México hasta Argentina, pero 90% de los casos en el Nuevo Mundo se observan en el norte de Brasil.

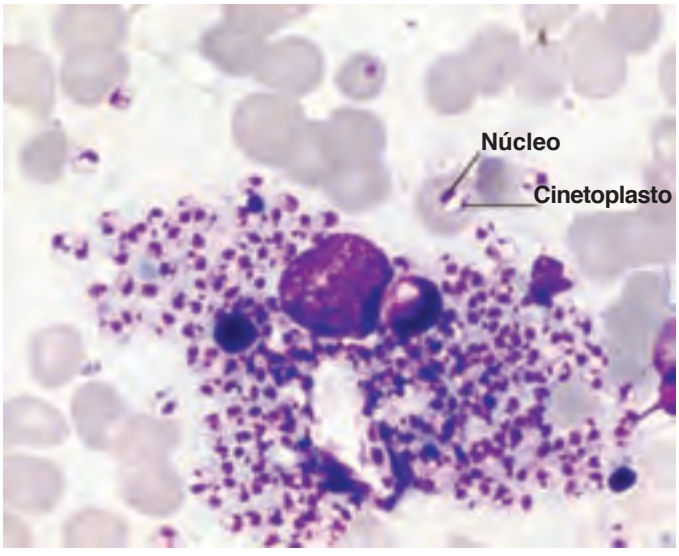


FIGURA 251-1. Macrófago con amastigotes intracelulares numerosos (2 a 4 µm) en un frotis esplénico con tinción de Giemsa de un paciente con leishmaniosis visceral. Cada amastigote contiene un núcleo y un cinetoplasto característico que consta de copias múltiples de DNA mitocondrial. También se observan algunos parásitos extracelulares.

Inmunopatogenia La mayoría de las personas con infección por *L. donovani* o *L. infantum* genera una respuesta inmunitaria satisfactoria que contiene la infección y nunca manifiesta síntomas. Unas 48 h después de la inyección intradérmica de promastigotes muertos estos individuos exhiben hipersensibilidad tardía (DTH, *delayed-type hypersensivity*) contra los antígenos de *Leishmania* en la prueba cutánea (también llamada prueba cutánea de Montenegro). Los resultados en modelos de ratones indican que la resistencia adquirida contra la *Leishmania* depende de la producción de interleucina 12 (IL-12) en las células presentadoras de antígenos y la secreción ulterior de interferón (IFN) gamma, factor de necrosis tumoral alfa (TNF, *tumoral necrosis factor alfa*) y otras citocinas proinflamatorias por medio del subgrupo de linfocitos T colaboradores 1 (T_H1). La respuesta inmunitaria en los pacientes que padecen VL activa es compleja; además de que aumenta la producción de citocinas proinflamatorias y quimiocinas, estos individuos exhiben una concentración sérica elevada de IL-10 y mayor expresión de mRNA de IL-10 en el tejido dañado. Quizá la actividad principal que promueve la enfermedad de IL-10 en la VL es preparar a los macrófagos del hospedador para prolongar su supervivencia y crecimiento. IL-10 puede anular la respuesta de los macrófagos a las señales de activación e inhibir la aniquilación de los amastigotes al reducir la producción de TNF alfa y óxido nítrico. Asimismo, IL-10 suprime funciones múltiples de la presentación del antígeno en las células dendríticas y macrófagos. Los pacientes con este tipo de supresión carecen de una prueba cutánea de leishmanina positiva y los mononucleares de sangre periférica no responden a los antígenos de *Leishmania in vitro*. Esta enfermedad daña principalmente a los órganos del sistema reticuloendotelial y en algunas regiones se observa esplenomegalia, hepatomegalia y linfadenopatía excesivas. Las amígdalas y submucosa intestinal también se infiltran con abundantes parásitos. La disfunción medular tiene como resultado pancitopenia.

Manifestaciones clínicas En el subcontinente indio y el cuerno de África la VL se observa a cualquier edad. En las regiones endémicas de América y la cuenca del Mediterráneo es más frecuente en lactantes y niños pequeños inmunocompetentes y adultos inmunodeficientes. El signo más frecuente de VL es la fiebre moderada a elevada repentina acompañada de rigidez y escalofríos. La fiebre persiste durante varias semanas pero desciende gradualmente y muchos pacientes se encuentran afebriles durante un intervalo antes de manifestar otro episodio de fiebre. Durante la segunda semana de la enfermedad el bazo es palpable y, dependiendo de la duración, crece de forma exagerada **(fig. 251-3)**. Poco después se desarrolla hepatomegalia (por lo general moderada). En la mayoría de las regiones endémicas del mundo es frecuente observar linfadenopatía, con excepción del subcontinente indio, donde es rara. Los pacientes pierden peso, se encuentran débiles y su piel exhibe una coloración oscura gradual por hiperpigmentación que se observa con más facilidad en los individuos de piel oscura. En los casos avanzados, la hipoalbuminemia se manifiesta por edema podálico y ascitis. Desde el principio se acompaña de anemia, que en ocasiones es tan pronunciada que causa insuficiencia cardiaca congestiva. La trombocitopenia provoca epistaxis, hemorragias retinianas y hemorragia digestiva. Con frecuencia se acompaña de infecciones secundarias como sarampión, neumonía, tuberculosis, disentería bacilar o amebiana y gastroenteritis. Otras veces se agregan herpes zóster, varicela, forúnculos cutáneos y escabiosis. Sin tratamiento, esta enfermedad es mortal en la mayoría de los pacientes, incluido 100% de aquellos con VIH.

Desde el principio se observa leucopenia y anemia; seguido de trombocitopenia. En el suero se observa un aumento pronunciado de inmunoglobulinas policlonales. La concentración sérica de aminotransferasas hepáticas se eleva en muchos pacientes y la bilirrubina sérica aumenta de forma ocasional. Rara vez se acompaña de disfunción renal.

Diagnóstico por laboratorio El método ideal para el diagnóstico de VL es demostrar la presencia de amastigotes en un frotis de tejido aspirado (fig. 251-1). La sensibilidad del frotis esplénico es >95%, mientras que la del frotis medular es de 60 a 85% y de ganglios linfáticos de 50%. El cultivo del tejido aspirado aumenta la sensibilidad. La aspiración esplénica es un

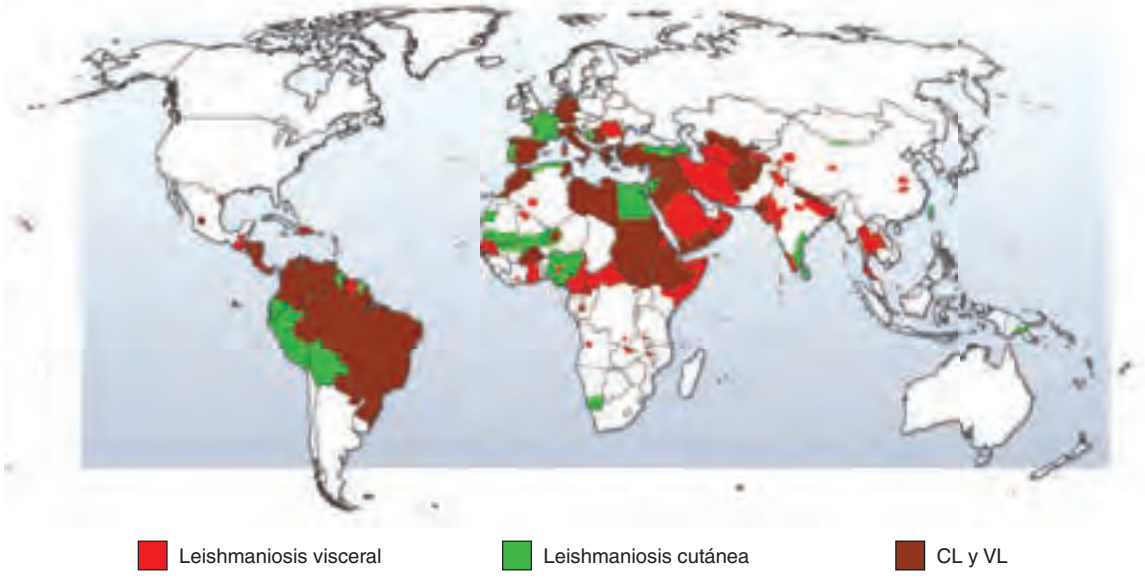


FIGURA 251-2. Distribución mundial de la leishmaniosis en seres humanos. CL, leishmaniosis cutánea; VL, leishmaniosis visceral.

FIGURA 251-3. Paciente con leishmaniosis visceral que exhibe esplenomegalia visible a través de la superficie abdominal. Ésta es la característica más importante de la leishmaniosis visceral.

método penetrante que puede ser peligroso en manos poco experimentadas. En la actualidad se utilizan diversas técnicas serológicas para detectar anticuerpos contra *Leishmania*. En los laboratorios más sofisticados se utiliza un enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme linked immunoabsorbent assay*) y método de anticuerpos inmunofluorescentes indirectos (IFAT, *indirect immunofluorescent antibody test*).

Sin embargo, en el mundo lo que más se utiliza es una prueba inmunocromatográfica rápida que se basa en la detección de anticuerpos contra un antígeno recombinante (rK39) que consta de 39 aminoácidos conservados en la región de la quinesina de *L. infantum*. Para esta prueba sólo hace falta una gota de sangre o suero que se obtiene al puncionar un dedo y el resultado se lee en 15 min. Con excepción de África Occidental (donde tanto su sensibilidad como especificidad son inferiores), la sensibilidad de la prueba diagnóstica rápida de rK39 en el individuo inmunocompetente es de alrededor de 98% y su especificidad es de 90%. En Sudán, una RDT basada en una poliproteína sintética nueva, rK28, resultó ser más sensible (96.8%) y específica (96.2%) que la RDT basada en rK39. La detección cualitativa de ácidos nucleicos de *Leishmania* por medio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la detección cuantitativa por medio de PCR en tiempo real, están limitadas a laboratorios especializados y todavía no se han utilizado para el diagnóstico sistemático de VL en las regiones endémicas. La PCR permite distinguir entre las diversas especies de *Leishmania* que infecta al ser humano.

Diagnóstico diferencial La VL se confunde fácilmente con paludismo. Otras enfermedades febriles que se confunden con VL son fiebre tifoidea, tuberculosis, brucelosis, esquistosomosis e histoplasmosis. La esplenomegalia por hipertensión porta, leucemia mieloide crónica, síndrome de esplenomegalia tropical y esquistosomosis (en África) también se confunde con VL. La fiebre y neutropenia o pancitopenia en los pacientes que provienen de una región endémica sugiere el diagnóstico de VL; la presencia de hipergammaglobulinemia en los pacientes con una enfermedad prolongada refuerza el diagnóstico. En países no endémicos es importante buscar antecedentes de viajes del paciente con fiebre.

TRATAMIENTO LEISHMANIOSIS VISCERAL

GENERALIDADES

La anemia pronunciada se corrige con transfusiones y cualquier otra enfermedad concomitante se debe corregir de inmediato. El tratamiento de la VL es complejo, puesto que tanto el fármaco, como la dosis ideal y la duración varían con la región endémica. A pesar de concluir el tratamiento recomendado, algunos pacientes sufren recidivas (casi siempre en los primeros seis meses), por lo que se recomienda un seguimiento prolongado. El fármaco de elección en la mayor parte de las regiones endémicas del mundo es un antimonio pentavalente, pero en el estado indio de Bihar ha surgido gran resistencia a este fármaco, por lo que se prefiere utilizar desoxicolato de anfotericina B (AmB) o miltefosina. La dosis necesaria de AmB es menor en India que en América, África o la región del Mediterráneo. En los países del Mediterráneo, donde el costo no suele ser problema, el fármaco de elección es la AmB liposómica. En el paciente inmunocompetente es raro observar recidivas con AmB en presentaciones de desoxicolato y lipídica. El tratamiento contra la leishmaniosis ha cambiado gracias a la disponibilidad de fármacos nuevos y sistemas modernos de administración y al surgimiento de resistencia a los compuestos de antimonio.

Con excepción de la AmB (presentación de desoxicolato y lipídica), los fármacos contra *Leishmania* en Estados Unidos se obtienen exclusivamente de los *Centers for Disease Control and Prevention*.

COMPUESTOS DE ANTIMONIO PENTAVALENTE

Existen dos preparaciones de antimonio pentavalente (Sb^v): estibogluconato de sodio (100 mg de Sb^v/mL) y antimonato de meglumina (85 mg de Sb^v/mL). La dosis diaria es de 20 mg/kg en solución intravenosa rápida o inyección intramuscular y el tratamiento se prolonga durante 28 a 30 días. El índice de curación es >90% en África, América y la mayor parte del Viejo Mundo, pero en Bihar, India, es <50% por la resistencia. Las reacciones secundarias del tratamiento con Sb^v son frecuentes y comprenden artralgias, mialgias y aminotransferasas séricas elevadas. También son frecuentes los cambios electrocardiográficos. La elevación cóncava del segmento ST no es pronunciada, pero el QT_c prolongado a más de 0.5 s presagia una arritmia ventricular y muerte súbita. Asimismo, es frecuente la pancreatitis química pero por lo general no es necesario suspender el tratamiento; en los pacientes inmunosuprimidos puede haber pancreatitis clínica grave.

ANFOTERICINA B

La AmB se utiliza en la actualidad como fármaco de primera línea en Bihar, India. En otras regiones del mundo, se utiliza cuando el tratamiento inicial con antimonio fracasa. El desoxicolato de AmB convencional se administra a dosis de 0.75 a 1.0 mg/kg en días alternos en 15 ocasiones. Una reacción secundaria casi universal de la AmB es la fiebre con escalofríos. También es frecuente observar náusea y vómito, así como tromboflebitis en las venas donde se administra la solución. Los efectos secundarios agudos se reducen al administrar antihistamínicos como clorfeniramina y antipiréticos como paracetamol (acetaminofeno) antes de cada solución. La AmB puede causar disfunción renal e hipopotasemia y en algunos casos raros despierta reacciones de hipersensibilidad, supresión medular y miocarditis, todas mortales.

Las diversas presentaciones lipídicas de AmB elaboradas para sustituir a la presentación de desoxicolato se absorben de manera principal por los tejidos reticuloendoteliales. Puesto que la cantidad de fármaco libre con efectos secundarios es pequeña, es posible administrar gran cantidad de fármaco durante un periodo corto. La AmB liposómica se ha utilizado de manera extensa para el tratamiento de la VL en todas las regiones del mundo. Su semivida terminal es de aproximadamente 150 h, por lo que es posible detectar AmB liposómica en el hígado y bazo de los animales durante varias semanas después de una sola dosis. Éste es el único fármaco administrado por la FDA para el tratamiento de la VL; el régimen es de 3 mg/kg/día los días 1 a 5, 14 y 21 (dosis total 21 mg/kg). Sin embargo, la dosis necesaria en las distintas regiones del mundo varía. En Asia, es de 10 a 15 mg/kg; en África de casi 18 mg/kg y en las regiones del Mediterráneo y América no menor de 20 mg/kg. La dosis diaria es flexible (1 a 10 mg/kg). En un estudio realizado en India, una sola dosis de 10 mg/kg curó la infección en 96% de los

pacientes. Los efectos secundarios de la AmB liposómica casi siempre son leves y comprenden reacciones a la solución, dorsalgia y efectos nefrotóxicos ocasionales.

PAROMOMICINA

La paromomicina (aminosidina) es un aminociclitol-aminoglucósido con actividad antileishmania. Su mecanismo de acción contra la leishmania aún se desconoce. Está aprobada en India para el tratamiento de la VL a una dosis intramuscular de 11 mg de base/kg/día durante 21 días; con este tratamiento se obtiene un índice de curación de 95%. Sin embargo, todavía no se conoce la dosis óptima en otras regiones endémicas. La paromomicina es un fármaco relativamente inocuo, si bien algunos pacientes manifiestan efectos hepatotóxicos, ototóxicos reversibles y (en raras ocasiones) efectos nefrotóxicos y tetania.

MILTEFOSINA

La miltefosina es una alquilfosfocolina y fue el primer compuesto oral autorizado para el tratamiento de la leishmaniosis. Su semivida es prolongada (150 a 200 h); su mecanismo de acción no se conoce bien. Los esquemas terapéuticos recomendados en India son una dosis diaria de 50 mg durante 28 días para los pacientes que pesan <25 kg, una dosis de 50 mg c/12 h durante 28 días para los pacientes que pesan ≥25 kg y 2.5 mg/kg durante 28 días para niños de dos a 11 años de edad. Con estos tratamientos se ha obtenido un índice de curación de 94% en India. En las demás regiones aún es necesario establecer la dosis. Debido a su semivida tan prolongada, la miltefosina tiende a generar resistencia en *Leishmania*. Sus efectos secundarios comprenden vómito y diarrea moderados en 40 y 20% de los pacientes, respectivamente; estas reacciones desaparecen de manera espontánea después de unos cuantos días. Se han descrito algunos casos raros de dermatitis alérgica, efectos hepatotóxicos y nefrotóxicos. La miltefosina es costosa y sus efectos secundarios son significativos, por lo que se debe administrar bajo observación directa para asegurar la conclusión del tratamiento y reducir al mínimo el riesgo de resistencia. La miltefosina es teratógena en ratas, de manera que está contraindicada durante el embarazo y (a menos que se utilice algún método anticonceptivo estricto cuando menos durante tres meses después del tratamiento) en mujeres en edad reproductiva.

TRATAMIENTO MULTIFARMACOLÓGICO

Es muy probable que en el futuro se prefiera utilizar un tratamiento multifarmacológico para la leishmaniosis. Sus ventajas potenciales en la VL comprenden: 1) mayor cumplimiento terapéutico y menor costo cuando se trata de un tratamiento más corto y menos hospitalizaciones; 2) menos efectos secundarios puesto que se utilizan dosis menores, intervalos más cortos de tratamiento o ambos, y 3) menor probabilidad de inducir resistencia a cualquiera de los fármacos. En un estudio de la India, una dosis de AmB liposómica (5 mg/kg) seguida de miltefosina durante siete días, paromomicina durante 10 días o tanto miltefosina como paromomicina simultáneas durante 10 días (en sus dosis diarias habituales) tuvieron como resultado una tasa de curación >97% (las tres combinaciones). En África, una combinación de Sb^v y paromomicina durante 17 días fue tan efectiva e inocua como la Sb^v durante 30 días.

PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES CON VL QUE RECIBEN TRATAMIENTO

La recuperación de la VL es rápida. Durante la primera semana después de iniciado el tratamiento, la fiebre cede, la esplenomegalia desaparece, el paciente aumenta de peso y los parámetros hematológicos se recuperan. Con un tratamiento eficaz, ya no es posible obtener parásitos en las muestras de tejido por aspiración en el seguimiento. La mejoría clínica continua durante los siguientes seis a 12 meses sugiere curación. Un pequeño porcentaje de pacientes (la cifra exacta depende del tratamiento utilizado) recae pero responde al tratamiento con desoxicolato de AmB o alguna presentación lipídica.

VL EN EL HOSPEDADOR INMUNODEPRIMIDO

Se han notificado casos de infección simultánea por VIH/VL en 35 países. La VL se comporta como infección oportunista en los pacientes con el VIH-1, donde ambas infecciones son endémicas. El VIH aumenta varias veces el riesgo de padecer VL en las áreas endémicas. Los pacientes con ambas infecciones exhiben los signos clásicos de VL pero algunas veces manifiestan características atípicas por su inmunodeficiencia y anomalías en ubicaciones raras, por ejemplo, infiltración de la piel, mucosa bucal, tubo digestivo, pulmones y otros órganos. Las pruebas serodiagnósticas a menudo son negativas. Se obtienen parásitos de sitios raros como de un lavado broncoalveolar y de la capa leucocítica. El fármaco de elección para la infección simultánea por el VIH/VL es AmB liposómica (sea como tratamiento primario o como tratamiento de las recidivas). La dosis total de 40 mg/kg a razón de 4 mg/kg los días 1 a 5, 10, 17, 24, 31 y 38 se considera ideal y está aprobada por la FDA, pero la mayoría de los pacientes recaen en el primer año. En los sitios donde no existe AmB liposómica se utiliza antimonio pentavalente y desoxicolato de AmB. La reconstitución de la inmunidad de los pacientes con antirretrovirales ha reducido de forma dramática la frecuencia de infección simultánea en la cuenca del Mediterráneo. Por el contrario, esta infección simultánea por el VIH/VL va en aumento en los países de África y Asia. Etiopía es el peor: hasta 30% de los pacientes con VL también tiene VIH. El restablecimiento de la cuenta de linfocitos T CD4+ >200/μL reduce la frecuencia de recidivas, por lo que es muy importante administrar tratamiento antirretroviral (además del tratamiento contra la leishmania) en caso de infección simultánea por el VIH/VL. Se ha demostrado que la profilaxia secundaria con AmB liposómica retrasa las recidivas, pero no se sabe cuál tratamiento es mejor.

LEISHMANIOSIS DÉRMICA POSTERIOR AL KALA-AZAR

En India, Sudán y otros países del este de África, entre 2 y 50% de los pacientes manifiesta lesiones cutáneas al mismo tiempo o después de la VL. Las más frecuentes son máculas hipopigmentadas; pápulas, nódulos o ambos, o infiltración difusa de la piel y algunas veces de la mucosa bucal. La enfermedad en África e India difiere en varios aspectos; en el **cuadro 251-2** se enumeran las características principales de la leishmaniosis dérmica posterior a kala-azar (PKDL, *post kala-azar termal leishmaniasis*) en estas dos regiones y en la **figura 251-4** se muestra la enfermedad en un paciente indio.

En la PKDL, los parásitos son escasos en las máculas hipopigmentadas, pero se observan y cultivan con mayor facilidad en las lesiones nodulares. Los infiltrados celulares son más abundantes en los nódulos que en las

CUADRO 251-2 Características clínicas, epidemiológicas y terapéuticas de la leishmaniosis dérmica posterior a kala-azar: este de África y subcontinente indio

Característica	Este de África	Subcontinente indio
País más afectado	Sudán y República de Sudán del Sur	Bangladesh
Frecuencia entre los pacientes con VL	Cerca de 50%	Casi 2 a 17%
Intervalo entre VL y PKDL	Durante la VL hasta 6 meses	6 meses a 1 año
Distribución por edad	Principalmente niños	Cualquier edad
Antecedente de VL	Sí	No necesariamente
Eritemas de PKDL en presencia de VL activa	Sí	No
Tratamiento con estibogluconato de sodio	2-3 meses	2-4 meses
Evolución natural	Curación espontánea en la mayoría de los pacientes	Curación espontánea en pocos pacientes

Abreviaturas: PKDL, leishmaniosis dérmica posterior a kala-azar; VL, leishmaniosis visceral.

FIGURA 251-4. Leishmaniosis dérmica posterior a kala-azar en un paciente indio. Observe los nódulos de diversos tamaños en toda la cara. La cara se encuentra eritematosa y la superficie de algunos nódulos grandes exhibe cambios de coloración.

máculas. Las células dominantes son linfocitos; le siguen los histiocitos y células plasmáticas.

En casi 50% de los casos se observan células epitelioides (esparcidas de manera individual o formando granulomas compactos). El diagnóstico se basa en la anamnesis y signos clínicos, pero la mayoría de rK39 y otras pruebas serológicas son positivas. La PKLD de India se trata con antimonio pentavalente durante 60 a 120 días. Este tratamiento prolongado provoca incumplimiento terapéutico con frecuencia. La alternativa (tratamientos múltiples de AmB a lo largo de varios meses) es costosa e inaceptable para la mayoría de los pacientes. La miltefosina oral durante 12 semanas en las dosis diarias habituales, cura a la mayoría de los pacientes con PKDL india. En el este de África, la mayoría de los pacientes curan de manera espontánea. Cuando las lesiones persisten, casi siempre se obtiene respuesta a un tratamiento de 60 días con un antimonio pentavalente.

LEISHMANIOSIS CUTÁNEA

La CL se divide en dos variedades: la del Viejo Mundo y la del Nuevo Mundo. La primera se origina por *L. tropica*, es antroponótica y se confina a regiones urbanas y suburbanas. La CL zoonótica casi siempre se produce por *L. major*, que parasita de forma natural diversas especies de roedores del desierto que actúan como reservorios en áreas extendidas del Medio Oriente, África y centro de Asia. Con frecuencia se observan brotes en seres humanos. En la actualidad existen brotes importantes en Afganistán y Pakistán entre los refugiados y por los movimientos de población. La CL es cada vez más frecuente en turistas y personal del ejército que se encuentra en misión en alguna región endémica de Afganistán e Irak y como infección simultánea en pacientes con VIH. *L. aethiopica* se limita a las regiones montañosas de Etiopía, Kenia y Uganda, donde constituye un parásito natural de los damanes. La CL del Nuevo Mundo es básicamente zoonótica y por lo general producida por *L. mexicana*, *L. (V.) panamensis* y *L. amazonensis*. Diversos animales del bosque actúan como reservorios y las infecciones en seres humanos por estas especies son casi siempre rurales. Como resultado de la urbanización y desforestación extensas, *L. (V.) braziliensis* se ha adaptado a los animales peridomésticos y urbanos y la CL por este microorganismo es una enfermedad cada vez más urbana. En Estados Unidos se han descrito algunos casos de CL adquirida de forma natural en Texas.

Inmunopatogenia Al igual que en la VL, la respuesta proinflamatoria (T_H1) en la CL genera una infección asintomática o subclínica. Sin embargo, en algunas personas, la respuesta inmunológica genera lesiones cutáneas ulceradas, la mayor parte de las cuales cierran de manera espontánea y deja una cicatriz. Después de la cicatrización la persona es inmune a la reinfección por esa especie del parásito.

Manifestaciones clínicas Unos días o semanas después de la mordedura de un flebótomo, se produce una pápula que crece hasta formar un nódulo que se ulcera a lo largo de varias semanas o meses. La base de la úlcera, por lo general indolora, consta de tejido necrótico y suero encostrado, pero algunas veces se infecta de forma secundaria. Los bordes de la úlcera son elevados y duros. Las lesiones son únicas o múltiples y su tamaño varía de 0.5 a >3 cm **(fig. 251-5)**. La infección se disemina por vía linfática y con frecuencia se palpan los ganglios linfáticos, lo que precede a la aparición de las lesiones cutáneas. Algunas veces se presentan lesiones satélite, principalmente en el caso de *L. major* y *L. tropica*. Las lesiones cicatrizan espontáneamente en dos a 15 meses. Las lesiones por *L. major* y *L. mexicana* tienden a cicatrizar con mayor rapidez, mientras que las producidas por *L. tropica* y las subespecies de *Viannia* cicatrizan con mayor lentitud. En la CL por *L. tropica* se desarrollan lesiones nuevas (por lo general pápulas y nódulos escamosos y eritematosos) en el centro o periferia de una úlcera cicatrizada, lo que se conoce como *leishmaniosis recidivante*. Las lesiones producidas por *L. mexicana* y *L. (V.) peruviana* son muy similares a las que se observan en el Viejo Mundo, pero con frecuencia se acompañan de lesiones en el pabellón auricular que son crónicas y destructivas. *L. mexicana* causa la úlcera del chiclero, que es una lesión que se resuelve de forma espontánea y se observa en México. Las lesiones de CL en las regiones expuestas del cuerpo (p. ej., cara y manos), la formación de cicatrices permanentes y el señalamiento social provocan ansiedad y depresión, lo que deteriora la calidad de vida de estos pacientes.

Diagnóstico diferencial La anamnesis característica (mordedura de un insecto seguida de los acontecimientos que generan una úlcera) en una persona que vive o viaja a un lugar endémico, sugiere CL. Algunas veces la tuberculosis cutánea, ciertas infecciones micóticas, lepra, sarcoidosis y úlceras malignas se confunden con CL.

Diagnóstico de laboratorio El estudio de referencia para diagnosticar esta enfermedad es demostrar la presencia de amastigotes en el material que se obtiene de una lesión. Para identificar los parásitos se utiliza el examen microscópico de un frotis de piel, material aspirado o biopsia. El cultivo del frotis o de material de biopsia exhibe *Leishmania*. La PCR es más sensible que la microscopia y el cultivo, y permite identificar la especie de *Leishmania*. Esta información es importante para tomar decisiones sobre el tratamiento puesto que la respuesta a los diversos fármacos varía con la especie. Con fines de investigación, se utiliza el perfil de isoenzimas para determinar la especie.

FIGURA 251-5. Leishmaniosis cutánea en una niña boliviana. Se observan úlceras múltiples producidas por la mordedura de flebótomos. Los bordes de las úlceras se encuentran elevados. *(Por cortesía de P. Desjeux, secretario de salud retirado, Organización Mundial de la Salud, Ginebra, Suiza.)*

TRATAMIENTO LEISHMANIOSIS CUTÁNEA

Si bien las lesiones cicatrizan de forma espontánea en la mayor parte de los casos, su extensión o persistencia indica la necesidad de administrar tratamiento. La presencia de una o unas cuantas lesiones pequeñas por "especies que sanan espontáneamente" se trata con fármacos tópicos. Sin embargo, se recurre al tratamiento por vía general en los casos siguientes: lesiones en la cara, manos o articulaciones; lesiones múltiples; úlceras grandes; extensión linfática; CL del Nuevo Mundo con posibilidad de degenerar en ML, y CL en pacientes con VIH.

El fármaco de primera línea para todas las variedades de CL es el antimonio pentavalente, que se administra a una dosis de 20 mg/kg durante 20 días, al igual que en la VL. Las excepciones son la CL por *L. (Viannia) guyanensis,* para la que se utiliza pentamidinisetionato (dos inyecciones de 4 mg de sal/kg a intervalos de 48 h) y la CL por *L. aethiopica,* que responde a la paromomicina (16 mg/kg/día) pero no al antimonio. Las recidivas casi siempre responden a un segundo tratamiento. En Perú, se ha observado que el imiquimod (5 a 7.5%) tópico, combinado con antimonio parenteral, logra la curación de la CL con mayor rapidez que el antimonio aislado. También se han utilizado azoles y triazoles con respuestas variables en la CL en el Viejo Mundo como en el Nuevo Mundo, pero no se han investigado. En la infección por *L. major*, el fluconazol oral (200 mg/día por seis semanas) obtuvo un mayor índice de curación que el placebo (79 frente a 34%) y además curó la infección con mayor rapidez. Sus efectos secundarios comprenden síntomas digestivos y efectos hepatotóxicos. El ketoconazol (600 mg/día por 28 días) es entre 76 y 90% efectivo en la CL por *L. (V.) panamensis* y *L. mexicana* en Panamá y Guatemala. La miltefosina se ha utilizado en la CL a dosis de 2.5 mg/kg por 28 días. Este fármaco es eficaz en las infecciones por *L. major*. En Colombia, donde la CL se origina por *L. (V.) panamensis,* la miltefosina también fue efectiva y su índice de curación fue de 91%. Sin embargo, para la infección por *L. (V.) braziliensis,* los resultados con miltefosina son menos uniformes.

En Brasil, la miltefosina curó a 71% de los pacientes con infección por *L. (V.) guyanensis*. Asimismo, se han utilizado otros fármacos como dapsona, alopurinol, rifampicina, azitromicina y pentoxifilina, solas o combinadas, pero la mayor parte de los estudios clínicos tiene limitaciones en el diseño que impiden llegar a conclusiones significativas.

Las lesiones pequeñas (≤3 cm de diámetro) se inyectan a intervalos semanales hasta lograr la curación con un antimonio pentavalente a la dosis necesaria (0.2 a 2.0 mL). Una pomada con sulfato de paromomicina a 15%, ya sea sola o combinada con gentamicina a 0.5% o cloruro de metilbenzonio a 12%, curó entre 70 y 82% de las lesiones por *L. major* en 20 días y también se puede utilizar para lesiones por otras especies. También se ha utilizado de forma satisfactoria el tratamiento con calor con un generador de radiofrecuencia aprobado por la FDA y crioterapia con nitrógeno líquido.

Leishmaniosis cutánea difusa (DCL, *diffuse cutaneous leishmaniasis*) La DCL es una variedad rara de leishmaniosis causada por *L. amazonensis* y *L. mexicana* en Sudamérica y Centroamérica y por *L. aethiopica* en Etiopía y Kenia. Se caracteriza por ausencia de una respuesta inmunitaria celular contra el parásito, cuya multiplicación persiste sin oposición. La respuesta a DTH es negativa y los linfocitos tampoco responden a los antígenos de leishmania *in vitro.* Los pacientes con DCL tienen una respuesta inmunitaria polarizada con una concentración elevada de citocinas inmunosupresoras, incluida IL-10, factor transformador del crecimiento (TGF, *transforming growth factor*) beta e IL-4 y una concentración reducida de IFN gamma. La inmunosupresión profunda permite que la infección se disemine. Al principio las lesiones se confinan a la cara y una extremidad, pero después de varios meses o años se disemina hacia otras zonas de la piel. Su distribución es simétrica o asimétrica y comprende pápulas, nódulos, placas y áreas de infiltración difusa. Estas lesiones no se ulceran. La piel es casi siempre eritematosa en los pacientes de piel blanca. En las lesiones pululan parásitos, que por tanto son fáciles de obtener. La DCL no se resuelve espontáneamente y es difícil de tratar. Para evitar las recidivas y la resistencia farmacológica, el tratamiento se prolonga durante un intervalo una vez que las lesiones han cicatrizado y ya no es posible obtener parásitos. En el Nuevo Mundo se administran varios tratamientos de 20 días de duración a base de un antimonio pentavalente, al dejar un periodo de descanso entre ellos de 10 días. También se ha utilizado miltefosina durante varios meses con una buena respuesta inicial. Es importante intentar diferentes combinaciones. En Etiopía, se utiliza con eficacia una combinación de paromomicina (14 mg/kg/día) y estibogluconato de sodio (10 mg/kg/día).

LEISHMANIOSIS MUCOSA

El subgénero *Viannia* se extiende desde la cuenca del Amazonas hasta Paraguay y Costa Rica y es la causa de úlceras profundas y de la ML (cuadro 251-1). En las infecciones por *L. (V.) braziliensis*, las lesiones cutáneas se acompañan de extensión de leishmaniosis mucosa que posteriormente se diseminan. La ML se produce de manera típica por *L. (V.) braziliensis* y rara vez por *L. amazonensis*, *L. (V.) guyanensis* y *L. (V.) panamensis*. Los varones jóvenes con lesiones crónicas de CL son los que tienen mayor riesgo. En general, cerca de 3% de las personas infectadas padece ML. No todos los pacientes con ML tienen antecedentes de CL. La ML se confina casi de forma exclusiva a América. En algunos casos raros, la ML también se produce por especies del Viejo Mundo como *L. major*, *L. infantum* (*L. chagasi*) o *L. donovani.*

Inmunopatogenia y manifestaciones clínicas La respuesta inmunitaria se polariza hacia una respuesta de T_H1, en que aumentan de manera considerable los IFN gamma y TNF alfa y la concentración de las citocinas de T_H2 (IL-10 y TGF-β) es variable. Estos pacientes exhiben una respuesta DTH más intensa con ML que con CL y sus mononucleares de sangre periférica responden con intensidad a los antígenos de leishmania. El parásito se extiende a través de los linfáticos o la circulación hasta las mucosas del aparato respiratorio. La inflamación pronunciada degenera en destrucción y discapacidad. El cuadro clásico de ML es la presencia de lesiones en la nariz, alrededor de la misma o en la boca (espundia; **fig. 251-6**). Estos pacientes casi siempre proporcionan antecedentes de CL de resolución espontánea entre uno y cinco años antes de la ML. De forma típica, la ML se manifiesta por congestión y hemorragia nasal seguidas de destrucción del cartílago nasal, perforación del tabique nasal y colapso de puente de la nariz. Cuando se extiende hacia la faringe y laringe, provoca dificultad

FIGURA 251-6. Leishmaniosis mucosa en un paciente brasileño. Se observa inflamación extensa alrededor de la nariz y la boca, destrucción de la mucosa nasal, úlceras del labio superior y nariz y destrucción del tabique nasal. *(Por cortesía de R. Dietz, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Brasil.)*

para la deglución y fonación. Muchas veces se extiende también hasta los labios, mejillas y paladar blando. Es frecuente observar infecciones bacterianas secundarias y la neumonía por aspiración es mortal. No obstante el alto grado de inmunidad de T_H1 y la DTH intensa, la ML no se resuelve de forma espontánea.

Diagnóstico por laboratorio Para identificar a los parásitos es fundamental contar con una biopsia, pero el índice de detección es reducido, a menos que se utilicen técnicas de PCR. La DTH fuertemente positiva no ayuda a distinguir entre una infección presente y una anterior.

TRATAMIENTO **LEISHMANIOSIS MUCOSA**

El tratamiento de elección es un antimonio pentavalente administrado a dosis de 20 mg de Sb^v/kg por 30 días. Los pacientes con ML necesitan un seguimiento prolongado repitiendo la exploración bucofaríngea y nasal. Cuando el tratamiento fracasa o el paciente sufre una recidiva, se administra otro tratamiento de antimonio, pero a menudo no responden supuestamente por resistencia del parásito. En este caso, se utiliza AmB. Basta con una dosis de 25 a 45 mg/kg de desoxicolato de AmB. No existen estudios clínicos comparativos con AmB liposómica, pero se considera que la administración de 2 a 3 mg/kg durante 20 días es suficiente. En Bolivia, la miltefosina (2.5 mg/kg por 28 días) logró la curación de 71% de los pacientes con ML. Entre más extensa es la enfermedad, más grave es el pronóstico, por lo que es fundamental administrar un tratamiento eficaz con seguimiento regular.

PROFILAXIA DE LA LEISHMANIOSIS

No existe vacuna contra ningún tipo de leishmaniosis. En Irán, se lleva a cabo la inoculación con *L. major* vivo ("leishmanización"). La variante antroponótica se reduce al buscar los casos para tratarlos y reducir los vectores al impregnar los mosquiteros, camas y cortinas con insecticida. La leishmaniosis zoonótica es más difícil de contener. La aplicación de collares con insecticida en los perros, el tratamiento de los perros domésticos infectados y la eliminación de los perros callejeros constituyen medidas que se han utilizado con eficacia incierta para evitar la transmisión de *L. infantum*. La profilaxia personal con mosquiteros alrededor de la cama y repelentes ayuda a reducir el riesgo de CL en el Nuevo Mundo.

252 Enfermedad de Chagas y tripanosomosis

Louis V. Kirchhoff, Anis Rassi Jr.

El género *Trypanosoma* comprende especies numerosas de protozoarios, pero sólo *T. cruzi, T. brucei gambiense* y *T. brucei rhodesiense* son patógenas para el ser humano. *T. cruzi* es la causa de la enfermedad de Chagas en América; *T. b. gambiense y T. b. rhodesiense* causan la tripanosomosis en África.

ENFERMEDAD DE CHAGAS (TRIPANOSOMOSIS AMERICANA)

DEFINICIÓN

La enfermedad de Chagas o tripanosomosis americana es una zoonosis producida por el parásito protozoario *T. cruzi*. La infección se caracteriza por una fase aguda inicial leve que cursa con fiebre. Una vez que la enfermedad aguda se cura de manera espontánea, la mayoría de las personas permanece el resto de la vida en la fase crónica de la enfermedad de Chagas, que se caracteriza por parasitemia oculta, anticuerpos contra *T. cruzi* detectables con facilidad y ausencia de signos y síntomas concomitantes. En 10 a 30% de los pacientes con infección crónica se presentan manifestaciones cardiacas o digestivas, o ambas que originan una morbilidad considerable e incluso la muerte.

CICLO VITAL Y TRANSMISIÓN

T. cruzi se transmite entre hospedadores mamíferos por medio de insectos hematófagos triatominos (*Triatoma* sp.), conocidos como redúvidos o chinches. Estos insectos adquieren el parásito al succionar sangre de los animales o seres humanos con parásitos circulantes. Los microorganismos ingeridos se multiplican en el intestino de los triatominos, que infectarán a un nuevo hospedador al excretar el parásito más tarde en sus heces. El microorganismo se transmite a un segundo vertebrado cuando una laceración de la piel, las mucosas o la conjuntiva se contamina con heces fecales del insecto que contienen parásitos. *T. cruzi* también se contagia al transfundir sangre donada por una persona infectada, por medio del trasplante de un órgano infectado, de la madre al hijo *in utero*, por medio del consumo de alimentos o bebidas contaminadas y por accidentes de laboratorio.

HISTOPATOLOGÍA

La infección inicial en el punto donde penetra el parásito se caracteriza por cambios histológicos circunscritos que comprenden la presencia de parásitos dentro de los leucocitos y las células de los tejidos subcutáneos, acompañada de edema intersticial, infiltración linfocítica e hiperplasia reactiva de los ganglios linfáticos adyacentes. Una vez que los microorganismos se diseminan a través de los linfáticos y el torrente sanguíneo, se parasitan principalmente los músculos (incluido el miocardio) **(fig. 252-1)** y las células ganglionares. Los pseudoquistes característicos que se observan en los cortes de tejido infectado son conjuntos intracelulares de parásitos que se multiplican.

En los individuos con una infección crónica por *T. cruzi* acompañada de manifestaciones clínicas, el órgano más frecuentemente afectado es el corazón. Los cambios comprenden adelgazamiento de las paredes ventriculares, hipertrofia biventricular, aneurismas apicales y trombos murales. Con frecuencia se observa infiltración linfocítica diseminada, fibrosis intersticial difusa y atrofia de las células miocárdicas. Es difícil encontrar parásitos en el tejido miocárdico por métodos histológicos tradicionales, pero las técnicas más sensibles para detectar parásitos como inmunohistoquímica y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) han permitido demostrar con mayor frecuencia antígenos de *T. cruzi* y DNA del parásito en las lesiones crónicas. También se observan anomalías del sistema de la conducción, casi siempre en la rama derecha y la rama anterior izquierda del haz de His. En las formas crónicas de la enfermedad de Chagas, el tubo digestivo, el esófago y el colon adquieren diversos grados de dilatación. En el análisis microscópico, se observan lesiones inflamatorias focales con infiltración linfocítica y el número de neuronas en el plexo mientérico se reduce de modo considerable. Cada vez se demuestra mejor que la persistencia de los parásitos y la inflamación

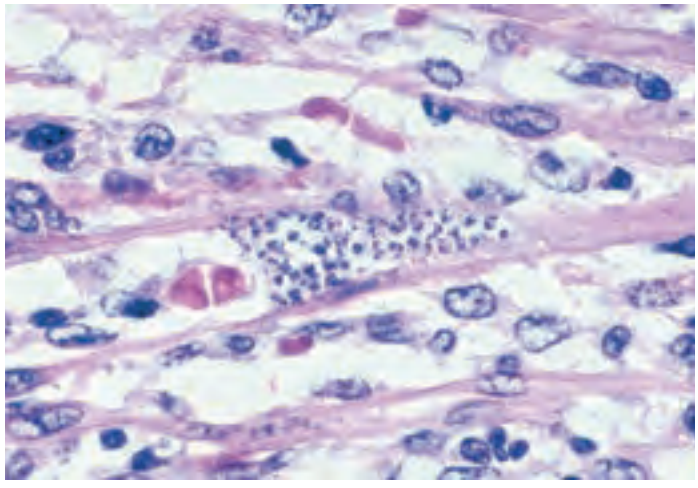


FIGURA 252-1. *Trypanosoma cruzi* en el músculo cardiaco de un niño que murió por miocarditis de Chagas aguda. En el centro del campo, se observa un miocito infectado con varias docenas de amastigotes de *T. cruzi* (hematoxilina y eosina, 900×).

crónica concomitante (en lugar de los mecanismos autoinmunitarios) constituyen la base patológica en los pacientes con infección crónica por *T. cruzi*.

EPIDEMIOLOGÍA

T. cruzi existe de manera exclusiva en América. Los mamíferos tanto salvajes como domésticos que albergan este microorganismo y los triatominos infectados se distribuyen desde el sur de Estados Unidos hasta el sur de Argentina. El ser humano participa en el ciclo de transmisión cuando el vector infectado habita en las casas rústicas de madera, adobe y piedra, como son habituales en muchas partes de Latinoamérica. Por tanto, la infección por *T. cruzi* constituye un problema de salud principalmente en zonas pobres y regiones rurales de México, así como Centroamérica y Sudamérica. La mayor parte de las infecciones por *T. cruzi* en el ambiente rural se observa en niños, pero su frecuencia se desconoce puesto que la mayor parte de los casos no se diagnostica. Desde el punto de vista histórico, la transmisión por transfusiones de *T. cruzi* era un problema de salud pública importante en muchos países endémicos. El contagio por esta vía prácticamente ya se ha eliminado conforme se han implementado programas eficaces para la detección serológica de los donantes de sangre. Se han descrito varias docenas de pacientes con sida e infección crónica por *T. cruzi* con recurrencias agudas. Por lo general, estos individuos tienen abscesos cerebrales por *T. cruzi*, manifestación de la enfermedad que no se observa en los individuos sin anomalías inmunitarias. En la actualidad, se calcula que 8 millones de personas padecen infección crónica por *T. cruzi* y que mueren 14 000 de ellas cada año. Esta morbilidad y mortalidad convierten a la enfermedad de Chagas en la parasitosis más importante de Latinoamérica.

En los últimos años, la frecuencia de transmisión de *T. cruzi* ha disminuido de modo considerable en varios países endémicos gracias a los programas para controlar vectores, la detección en los donantes de sangre y la educación de las poblaciones en riesgo. En 1991 se instauró un importante programa en las naciones del "cono sur" de Sudamérica (Uruguay, Paraguay, Bolivia, Brasil, Chile y Argentina), gracias al cual se han generado grandes avances. Uruguay y Chile recibieron su certificado de ausencia de transmisión por medio del principal vector en el hogar (*Triatoma infestans*) a fines del decenio de 1990 y Brasil se declaró sin transmisión en el año 2006. En Argentina, el contagio se ha reducido de manera considerable. En los países del norte de Sudamérica y Centroamérica, también se han instituido otros programas similares.

La enfermedad aguda de Chagas es rara en Estados Unidos, país donde se han notificado 22 casos de transmisión autóctona y siete casos de contagio por transfusiones sanguíneas. Además, se transmitió *T. cruzi* a cinco receptores de órganos provenientes de tres donantes infectados, dos de estos receptores se infectaron a través de trasplantes de corazón. No se ha observado enfermedad aguda de Chagas en los turistas que regresan a Estados Unidos de Latinoamérica, si bien en Europa se han descrito tres casos, así como uno en Canadá. Por el contrario, la frecuencia de infección crónica por *T. cruzi* en Estados Unidos se ha incrementado de manera notable en los últimos años. En dicho país, se calcula que hoy en día viven unos 23 millones de inmigrantes provenientes de países endémicos, de los cuales cerca de 17 millones son mexicanos. El número total de personas infectadas por *T. cruzi* que viven en Estados Unidos es de unos 300 000. Desde enero del 2007, la sangre donada en este país se somete a pruebas de detección sistemática de *T. cruzi*. La prevalencia global de infección por *T. cruzi* entre los donantes es de uno por 13 300 y hasta la fecha se han identificado 3 000 donantes infectados que han sido diferidos de forma permanente (véase más adelante "Diagnóstico").

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Los primeros signos de enfermedad aguda de Chagas se presentan por lo menos una semana después de la invasión parasitaria. Cuando el microorganismo penetra a través de una laceración de la piel, se forma un área dura de eritema y edema (denominada *chagoma*) que se acompaña de linfadenopatía local. El *signo de Romaña* se produce cuando la conjuntiva constituye la vía de entrada; éste es un dato clásico de la enfermedad aguda de Chagas consistente en la presencia de edema indoloro unilateral palpebral y periocular. Después de estos primeros signos locales el paciente manifiesta fiebre, malestar general, anorexia y edema de cara y extremidades inferiores. Muchas veces se acompaña de linfadenopatía generalizada y hepatoesplenomegalia. Rara vez existe miocarditis grave; la mayor parte de las muertes en la enfermedad aguda de Chagas se producen por insuficiencia cardiaca. Tampoco son frecuentes los signos neurológicos, pero en ocasiones se observa meningoencefalitis, principalmente en niños menores de dos años de edad. Casi siempre después de cuatro a ocho semanas, los signos y los síntomas agudos desaparecen de manera espontánea y los pacientes entran en la fase asintomática o indefinida de la infección crónica por *T. cruzi*.

La enfermedad de Chagas crónica y sintomática se manifiesta varios años o incluso decenios después de la infección inicial. La infección con frecuencia abarca corazón y los síntomas se deben a alteraciones del ritmo, miocardiopatía segmentaria o dilatada y tromboembolias. Una anomalía electrocardiográfica frecuente es el bloqueo de la rama derecha del haz de His, pero también se observan otras variedades de bloqueo intraventricular y auriculoventricular, extrasístoles ventriculares, así como taquiarritmias y bradiarritmias. La miocardiopatía a menudo provoca insuficiencia cardiaca biventricular con predominio del lado derecho durante las etapas avanzadas. Algunos trombos murales se embolizan hacia el cerebro u otras regiones. La causa principal de muerte en la cardiopatía de Chagas es la muerte súbita; la insuficiencia cardiaca congestiva y la apoplejía son las otras dos causas más comunes. Los pacientes con megaesófago padecen disfagia, odinofagia, dolor torácico y regurgitación. Algunos sujetos con disfunción esofágica pronunciada broncoaspiran (principalmente durante el sueño) y con frecuencia se observa en ellos neumonitis por aspiración. La pérdida de peso, la caquexia y las infecciones pulmonares provocan muchas veces la muerte. Los pacientes con megacolon padecen dolor abdominal y estreñimiento crónico, lo que les predispone a la formación de fecalomas. El megacolon avanzado genera obstrucción, vólvulo, septicemia y muerte.

DIAGNÓSTICO

Para diagnosticar enfermedad aguda de Chagas es necesario demostrar la presencia de parásitos. El método más sencillo para observar a los microorganismos móviles es el análisis microscópico de una muestra de sangre fresca anticoagulada o de la capa leucocítica. También se pueden observar parásitos en frotis sanguíneos gruesos o delgados con tinción de Giemsa. Asimismo, se pueden utilizar los tubos de microhematocrito con naranja acridina como colorante. En manos experimentadas, cualquiera de estos métodos proporciona resultados positivos en una gran parte de los casos de enfermedad aguda de Chagas. Las pruebas serológicas no sirven para diagnosticar la fase aguda de esta enfermedad. Los análisis con PCR a menudo proporcionan resultados positivos en pacientes infectados en quienes son negativas las pruebas parasitológicas tradicionales, incluidos lactantes con enfermedad congénita de Chagas.

La enfermedad crónica de Chagas se diagnostica al identificar anticuerpos IgG específicos que se adhieren a los antígenos de *T. cruzi*. En estos casos, no es necesario demostrar la presencia del parásito. En Latinoamérica existen aproximadamente 30 métodos de análisis comercializados, incluidos varios que utilizan antígenos recombinantes. Estas pruebas son bastante sensibles y específicas, pero también tienen resultados positivos falsos (principalmente con muestras de pacientes con otras infecciones y parasitosis o enfermedades autoinmunitarias). Además las pruebas para confirmar el diagnóstico constituyen un desafío constante. Por estas razones, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda aplicar por lo menos dos técnicas serológicas con distintos antígenos sobre las muestras. La prueba de radioinmunoprecipitación (RIPA, *radioimmune precipitation assay*) de Chagas es un método muy sensible y específico para detectar anticuerpos contra *T. cruzi* y está aprobado por la *Clinical Laboratory Improvement Amendment* y disponible en el laboratorio de uno de los autores (L.V.K.). En 2006, la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos aprobó un estudio para detectar *T. cruzi* en sangre y órganos de donante *(Ortho* T. cruzi *ELISA Test System, Ortho-Clinical Diagnostics, Raritan,* NJ). A partir de enero de 2007, la mayoría de los donantes de sangre en dicho país se ha sometido a esta prueba Ortho y las unidades que han sido positivas son objeto de una prueba de confirmación en el Chagas RIPA. La FDA autorizó otra prueba de detección para donantes en 2010, al igual que un análisis enzimático de tiras reactivas en 2011. La aplicación de estudios con PCR para detectar DNA de *T. cruzi* en personas con infección crónica se ha estudiado de forma amplia, pero no se ha demostrado que la sensibilidad de este análisis sea mayor que la de otras pruebas serológicas.

TRATAMIENTO ENFERMEDAD DE CHAGAS

El tratamiento de la enfermedad de Chagas es todavía insatisfactorio. Durante muchos años, sólo se han utilizado dos fármacos (nifurtimox y

benznidazol). Por desgracia, ambos fármacos son ineficaces y tienen efectos secundarios muy molestos.

En la fase aguda de la enfermedad de Chagas, el nifurtimox reduce de modo notable la duración de los síntomas y la parasitemia, y disminuye la mortalidad. Sin embargo, unos cuantos estudios han demostrado que sólo alrededor de 70% de las infecciones agudas se cura desde el punto de vista parasitológico con un tratamiento completo. Los efectos secundarios más frecuentes del nifurtimox son anorexia, náusea, vómito, pérdida de peso y dolor abdominal. Las reacciones neurológicas del fármaco incluyen inquietud, desorientación, insomnio, movimientos involuntarios, parestesia, polineuritis y convulsiones. Estos síntomas casi siempre desaparecen cuando se reduce la dosis o se suspende el tratamiento. La dosis diaria recomendada es de 8 a 10 mg/kg para adultos, 12.5 a 15 mg/kg para adolescentes y 15 a 20 mg/kg para niños de uno a 10 años de edad. Este fármaco se administra por vía oral en cuatro dosis iguales y el tratamiento se prolonga 90 a 120 días. En Estados Unidos, el nifurtimox se consigue a través del *Drug Service* de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) en Atlanta (teléfono, 404-639-3670).

La eficacia del benznidazol es similar o incluso superior a la del nifurtimox. Se ha observado una tasa de curación de 90% entre los recién nacidos con infección congénita que reciben tratamiento antes del primer año de vida. Algunos efectos secundarios son eritema, neuropatía periférica y rara vez granulocitopenia. La dosis oral que se recomienda es de 5 mg/kg/día durante 60 días en adultos y de 5 a 10 mg/kg/día durante 60 días en niños, dividida en dos o tres dosis. En Latinoamérica, el benznidazol se considera el fármaco de elección.

Durante muchos años, se ha debatido si los adultos que se encuentran en la fase sintomática crónica o indefinida de la enfermedad de Chagas deben recibir tratamiento con nifurtimox o benznidazol. La tasa de curación parasitológica entre las personas con infección crónica es mucho menor que la de los pacientes con infección aguda o crónica reciente, lo que es muy importante para esta controversia. No se ha demostrado de manera convincente en los estudios clínicos con grupos testigo y asignación al azar indicados, que el tratamiento con nifurtimox o benznidazol en los adultos en la fase indefinida o sintomática crónica reduzca el desarrollo o la evolución de los síntomas o la tasa de mortalidad. Según los resultados de algunos estudios de observación, un grupo de expertos reunidos por el CDC en el año 2006, recomendó que los adultos menores de 50 años de edad con una infección indefinida y prolongada por *T. cruzi* (o incluso con una enfermedad leve o moderada) reciban tratamiento. En Brasil, Argentina, Colombia, Bolivia y El Salvador, se está realizando un gran ensayo clínico con asignación al azar, el estudio multicéntrico BENEFIT, con 2 856 adultos de 18 a 75 años de edad, que padecen cardiopatía crónica de Chagas no avanzada; tal estudio está diseñado para valorar el beneficio y la eficacia parasitológica y clínica del benznidazol en estos casos, pero los resultados no estarán disponibles en el corto plazo. Por el contrario, los estudios clínicos con asignación al azar han demostrado que el tratamiento de los niños es útil y el consenso actual de los expertos en Latinoamérica y del CDC es que toda persona con infección por *T. cruzi* hasta los 18 años de edad y todos los adultos que se hayan infectado recientemente deben recibir benznidazol o nifurtimox.

También se ha estudiado la utilidad de los azoles antimicóticos para el tratamiento de la enfermedad de Chagas en animales de laboratorio y, en menor grado, en seres humanos. Hasta la fecha, ninguno de estos fármacos ha demostrado actividad contra *T. cruzi* que sustente su aplicación en seres humanos. Varios fármacos nuevos de esta clase han resultado prometedores en estudios con animales y se están valorando actualmente en estudios clínicos de fase 2.

Los pacientes con problemas cardiacos, digestivos o ambos, por infección por *T. cruzi* deben atenderse por subespecialistas correspondientes para su valoración y tratamiento posterior. En los pacientes con arritmias graves se pueden utilizar marcapasos. La utilidad de los desfibriladores implantables en personas con cardiopatía de Chagas no ha sido establecida y en la actualidad se está realizando un estudio clínico prospectivo con asignación al azar. El trasplante cardiaco constituye una opción para los sujetos con miocardiopatía terminal de Chagas; en Brasil y Estados Unidos, se han llevado a cabo más de 150 trasplantes de este tipo. La supervivencia entre los receptores de un trasplante cardiaco por enfermedad de Chagas es mayor que entre las personas que reciben trasplantes cardiacos por otras razones. Quizá este mejor resultado se deba a que las lesiones se limitan al corazón en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Chagas crónica sintomática.

PROFILAXIA

La farmacoterapia tiene limitaciones y no existen vacunas, por lo que para contener la transmisión de *T. cruzi* en los países endémicos es necesario reducir la población doméstica de los vectores con insecticidas, mejorar la vivienda y educar a las personas en riesgo. Como ya se señaló, estas medidas, combinadas con la detección serológica de los donantes de sangre, han reducido de modo considerable la transmisión del parásito en numerosos países endémicos. Los turistas no deben dormir en casas en ruinas en regiones rurales de las naciones endémicas. Las redes contra mosquitos y los repelentes de insectos ofrecen protección adicional.

En vista de las consecuencias posiblemente graves de la infección crónica por *T. cruzi*, sería recomendable que los inmigrantes de regiones endémicas que viven en Estados Unidos se sometan a ciertas pruebas en búsqueda de infección. Si se identifica a las personas que albergan al parásito sería posible realizar estudios electrocardiográficos periódicos, que son importantes para detectar las cardiopatías incipientes y guiar los estudios y tratamientos posteriores. Otra justificación para esta detección es la posibilidad de la transmisión congénita. *T. cruzi* se clasifica como microorganismo de riesgo del grupo 2 en Estados Unidos y del grupo 3 en algunos países europeos. El personal de laboratorio debe trabajar con el parásito o los vectores infectados a un nivel de contención que concuerde con la designación del grupo de riesgo en su región.

TRIPANOSOMOSIS AFRICANA (ENFERMEDAD DEL SUEÑO)

DEFINICIÓN

La tripanosomosis africana humana (HAT, *human african tripanosomosis*) es originada por parásitos protozoarios flagelados que pertenecen al complejo *T. brucei* y se transmiten al ser humano por medio de *Glossina* spp. o mosca tsé-tsé. En los pacientes sin tratamiento, los tripanosomas generan inicialmente una enfermedad febril seguida varios meses o años después de deficiencias neurológicas progresivas y la muerte.

PARÁSITOS Y SU TRANSMISIÓN

Las tripanosomosis africanas humanas del este de África (*rhodesiense*) y África Occidental (*gambiense*) son producidas, respectivamente, por dos subespecies de tripanosoma: *T. b. rhodesiense* y *T. b. gambiense*. Estas subespecies son idénticas desde el punto de vista morfológico, pero generan enfermedades que difieren desde los puntos de vista epidemiológico y clínico **(cuadro 252-1)**. Los parásitos se transmiten por moscas tsé-tsé hematófagas del género *Glossina*. Los insectos adquieren la infección cuando ingieren sangre de mamíferos infectados. Después de varios ciclos de multiplicación en el intestino medio del vector, los parásitos emigran hacia las glándulas salivales, y se transmiten al inocularse en el mamífero hospedador durante su siguiente alimentación. Los tripanosomas inoculados se multiplican en la sangre **(fig. 252-2)** y otros espacios extracelulares, al evadir la destrucción inmunitaria durante periodos prolongados y sufrir variaciones antigénicas, transformación controlada por un cambio génico en el que la estructura antigénica de la capa superficial del microorganismo de glucoproteínas cambia de manera periódica.

CUADRO 252-1 Comparación de la tripanosomosis entre África Occidental y el este de África

Punto de comparación	África Occidental (*gambiense*)	Este de África (*rhodesiense*)
Miroorganismo	*T. b. gambiense*	*T. b. rhodesiense*
Vectores	Glosinas (grupo palpalis)	Glosinas (grupo morsitans)
Reservorio principal	Seres humanos	Antílopes y ganado
Enfermedad en el ser humano	Crónica (lesión tardía del SNC)	Aguda (lesión incipiente del SNC)
Duración de la enfermedad	Meses a años	<9 meses
Linfadenopatía	Prominente	Mínima
Parasitemia	Escasa	Abundante
Epidemiología	Población rural	Individuos que trabajan en áreas silvestres, poblaciones rurales, turistas que acuden a parques de cacería

Abreviatura: SNC, sistema nervioso central.

Fuente: Con autorización de LV Kirchoff in GL Mandell *et al.* (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases,* 7th ed. Philadelphia, Elsevier Churchill Livingstone, 2010.

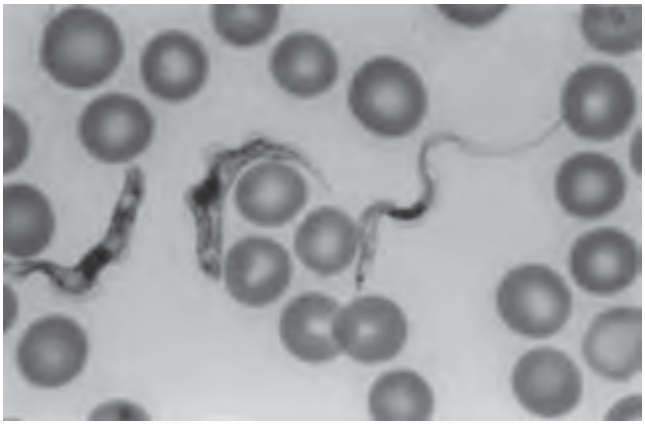


FIGURA 252-2. *Trypanosoma brucei rhodesiense* en sangre de rata. Se cree que el parásito espigado es la forma que se multiplica en el hospedador mamífero, mientras que las formas achaparradas no se multiplican e infectan a los insectos vectores (Giemsa, 1 200x). *(Por cortesía y con autorización del Dr. G. A. Cook, Madison, WI.)*

PATOGENIA E HISTOPATOLOGÍA

La lesión inflamatoria de curación espontánea (chancro tripanosómico) se desarrolla aproximadamente una semana después de la mordedura de una glosina infectada. Conforme los parásitos se diseminan en los linfáticos y el torrente sanguíneo, se desarrolla una enfermedad febril generalizada. La HAT generalizada sin lesión del sistema nervioso central (SNC) por lo general se denomina *tripanosomosis en fase 1*. Durante esta fase, la linfadenopatía y la esplenomegalia extendidas reflejan proliferación linfocítica e histiocítica e invasión de las células nodulares, que son plasmacitos que participan en la producción de IgM. En los ganglios linfáticos y el bazo, se observa endarteritis con infiltración perivascular tanto de parásitos como de linfocitos. Los pacientes con tripanosomosis en fase 1 a menudo tienen miocarditis, principalmente en el caso de la infección por *T. b. rhodesiense.*

Las manifestaciones hematológicas de la HAT en fase 1 son leucocitosis moderada, trombocitopenia y anemia. Una característica constante es la concentración elevada de inmunoglobulinas, principalmente de IgM policlonal y de anticuerpos heterófilos, anticuerpos anti-DNA y factor reumatoide. Probablemente la concentración elevada de complejos antígeno-anticuerpo también participa en la lesión hística y la mayor permeabilidad vascular que facilita la diseminación de los parásitos.

La *tripanosomosis en fase 2* comprende la invasión del SNC. La presencia de tripanosomas en las regiones perivasculares se acompaña de infiltración intensa de mononucleares. Las anomalías del líquido cefalorraquídeo (LCR) incluyen hipertensión intracraneal, proteínas elevadas y pleocitosis. Además, a menudo se observan tripanosomas en el LCR.

EPIDEMIOLOGÍA

Los tripanosomas que generan tripanosomosis africana se encuentran exclusivamente en África subsahariana. Después de haber sido casi erradicada a mediados del decenio de 1960, esta enfermedad resurgió en el decenio de 1990 principalmente en Uganda, Sudán, República de África Central, República Democrática del Congo y Angola. Con posterioridad, aumentaron las actividades para contener la infección, con lo cual se redujo su frecuencia en varias zonas endémicas, y en 2009 se notificaron menos de 10 000 casos a la OMS. A pesar de que la notificación insuficiente es un problema que persiste, el grado de contención logrado hasta la fecha fue la base para reunir a un grupo de expertos en 2009 con el fin de diseñar un método para erradicar la HAT.

El ser humano es el único reservorio de *T. b. gambiense*, cuya distribución es bastante amplia en los bosques tropicales de África Central y Occidental. La tripanosomosis gambiense es un problema principalmente de las poblaciones rurales; los turistas rara vez se infectan. Los principales reservorios de *T. b. rhodesiense* son los antílopes tripanotolerantes en la sabana y los bosques del este y centro de África. El ganado también se infecta con esta especie de tripanosoma y con otras más y casi siempre sucumben a la infección. El riesgo es secundario al contacto con las glosinas que se alimentan de animales salvajes, por lo que el ser humano adquiere la infección por *T. b. rhodesiense* de manera accidental, por lo general mientras visita o trabaja en una región donde existen animales de caza y vectores infectados. Los CDC notifican cada año uno o dos casos importados de HAT, adquiridos en los parques del este de África.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

Algunos pacientes presentan un chancro tripanosómico doloroso en el sitio de la inoculación del parásito. La diseminación hematógena y linfática (fase 1) se caracteriza por fiebre. Casi siempre se trata de brotes de fiebre elevada que se prolongan durante varios días con intervalos de periodos afebriles. En la tripanosomosis por *T. b. gambiense* se observa linfadenopatía pronunciada. Los ganglios linfáticos se encuentran separados y son móviles, de consistencia elástica y no dolorosos. Los ganglios cervicales a menudo son visibles y un dato clásico es la hipertrofia de los ganglios en el triángulo cervical posterior o *signo de Winterbottom*. Con frecuencia, hay prurito y eritema maculopapular. Otros datos menos constantes abarcan malestar general, cefalea, artralgias, pérdida de peso, edema, hepatoesplenomegalia y taquicardia. El diagnóstico diferencial de HAT en fase 1 comprende múltiples enfermedades habituales en los trópicos que también se acompañan de fiebre. En las poblaciones con riesgo de padecer HAT a menudo se observa infección por VIH, paludismo y fiebre tifoidea, las cuales se deben descartar.

La invasión del SNC (fase 2) se caracteriza por la presencia inconstante de manifestaciones neurológicas variables que se acompañan de anomalías progresivas en el LCR. El cuadro clínico clásico es el de indiferencia y somnolencia diurna progresivas (de ahí el término "enfermedad del sueño") que en ocasiones alterna con inquietud e insomnio nocturno. La pérdida de la espontaneidad se acompaña de una mirada indiferente, el lenguaje se torna entrecortado y poco claro. Los signos extrapiramidales comprenden movimientos coreiformes, temblores y fasciculaciones. Es frecuente observar ataxia y el paciente simula enfermedad de Parkinson mientras arrastra los pies al caminar y muestra hipertonía y temblores. En la fase final, la deficiencia neurológica progresiva degenera en coma y muerte.

La diferencia principal entre las variedades *gambiense* y *rhodesiense* de HAT es que esta última tiende a mostrar una evolución más aguda. De manera clásica, en los turistas con infección por *T. b. rhodesiense* se desarrollan signos sistémicos de infección, como fiebre, malestar general y cefalea antes de terminar su viaje o poco después de volver a casa. Al principio de la tripanosomosis por *T. b. rhodesiense,* muchas veces se observa taquicardia persistente independiente de la fiebre y algunos pacientes mueren por arritmias e insuficiencia cardiaca congestiva antes de manifestar signos del SNC. En general, la tripanosomosis por *T. b. rhodesiense* sin tratamiento provoca la muerte en un lapso de semanas o meses, a menudo sin que exista una distinción clara entre las fases hemolinfática y del SNC. Por el contrario, la infección por *T. b. gambiense* muchas veces permanece latente durante varios meses o incluso años.

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico definitivo de HAT es necesario detectar al parásito. En presencia de un chancro, el líquido se extrae y se examina directamente bajo el microscopio de luz en busca de tripanosomas móviles. Además, el líquido debe fijarse y teñirse con Giemsa. Al principio de la enfermedad, el material que se obtiene de los ganglios linfáticos por medio de aspiración con aguja se examina de la misma manera. También es útil analizar los frotis y las películas tanto gruesas como delgadas con tinción de Giemsa de varias muestras sanguíneas. Si no se observan parásitos en la sangre de manera inicial, se debe hacer lo posible por concentrar a los microorganismos, lo cual se lleva a cabo en tubos de microhematocrito que contienen naranja acridina. Otra opción es observar directamente bajo el microscopio la capa leucocítica en 10 a 15 mm de sangre anticoagulada. La probabilidad de hallar parásitos en la sangre es mayor en la fase 1 que en la fase 2 y en los pacientes con infección por *T. b. rhodesiense* en comparación con los infectados por *T. b. gambiense*. También se observan tripanosomas en el material aspirado de la médula ósea; este material se inocula en un medio de cultivo líquido, al igual que la sangre, capa leucocítica, material aspirado de ganglios linfáticos y LCR. Es indispensable analizar el LCR de todos los pacientes en los que se sospecha HAT. Las anomalías en el LCR vinculadas con la fase 2 comprenden pleocitosis en el LCR, incremento en la presión de apertura y aumento en la concentración de proteínas totales e IgM. Algunas veces se observan tripanosomas en el sedimento del LCR centrifugado. Cualquier anomalía del LCR en un paciente en el que se han encontrado tripanosomas en otras zonas, se considera patognomónico de daño del SNC y, por tanto, se requiere de tratamiento específico contra este tipo de enfermedad. En los pacientes con pleocitosis del LCR en

quienes no se identifican parásitos, es importante descartar la posibilidad de meningitis tuberculosa y de alguna infección del SNC relacionado con VIH, como criptococosis.

Existen numerosos análisis serológicos, como la prueba de aglutinación en tarjeta en busca de tripanosomas (CATT, *card agglutination test for trypanosomes*), como *T. b. gambiense* para integrar el diagnóstico de HAT. La facilidad con que se realizan las convierte en métodos útiles para los estudios epidemiológicos, pero su sensibilidad y especificidad variables obligan a decidir el tratamiento a partir de la demostración de la presencia del parásito. También se han diseñado estudios precisos con PCR para detectar tripanosomosis africana en seres humanos, pero la falta de los recursos humanos y técnicos necesarios en la mayor parte de las zonas endémicas obstaculiza su aplicación más amplia.

TRATAMIENTO TRIPANOSOMOSIS AFRICANA

Los fármacos utilizados para el tratamiento de HAT son suramina, pentamidina, eflornitina y el arsénico orgánico melarsoprol. En Estados Unidos, estos fármacos se consiguen a través de los CDC. El tratamiento de HAT se individualiza según la subespecie causal, la presencia o la ausencia de lesiones del SNC, las reacciones secundarias y, en ocasiones, la resistencia farmacológica. En el **cuadro 252-2**, se resumen los fármacos de elección para el tratamiento de HAT.

La suramina es muy efectiva contra HAT *rhodesiense* en fase 1. Sin embargo, sus efectos secundarios pueden ser graves y se debe administrar bajo la supervisión de un médico. De forma inicial, se realiza una prueba de hipersensibilidad al inyectar 100 a 200 mg por vía intravenosa. La dosis para los adultos es de 20 mg/kg los días 1, 5, 12, 18 y 26. Este fármaco se administra en solución intravenosa lenta a 10%. Alrededor de un paciente de cada 20 000 sufre una reacción inmediata, grave y en potencia letal al fármaco, que se caracteriza por náusea, vómito, estado de choque y convulsiones. Las reacciones menos graves comprenden fiebre, fotofobia, prurito, artralgias y exantemas cutáneos. La reacción secundaria más frecuente de la suramina es el daño renal. Durante el tratamiento, es habitual observar proteinuria transitoria. Es importante llevar a cabo un análisis general de orina antes de cada dosis y el tratamiento se suspende cuando la proteinuria aumenta o si se desarrollan cilindros de eritrocitos en el sedimento. No se debe administrar suramina a los pacientes con insuficiencia renal.

La pentamidina es el fármaco de primera elección para el tratamiento de la HAT *gambiense* en fase 1. La dosis tanto para adultos como para niños es de 4 mg/kg/día, IM o IV durante siete a 10 días. Los efectos secundarios inmediatos más frecuentes son náusea, vómito, taquicardia e hipotensión. Estas reacciones por lo general son transitorias y no obligan a interrumpir el tratamiento. Otros efectos secundarios comprenden efectos nefrotóxicos, alteración de las pruebas de función hepática, neutropenia, eritemas, hipoglucemia y abscesos estériles. La suramina es otra opción para la HAT por *T. b. gambiense* en fase 1.

La eflornitina es muy eficaz en el tratamiento de ambas fases de la tripanosomosis *gambiense*. En los estudios clínicos aprobados por la FDA, este fármaco curó a más de 90% de 600 pacientes con tripanosomosis en fase 2. El tratamiento recomendado es de 400 mg/kg/día, IV, divididos en cuatro dosis, durante dos semanas. Los efectos secundarios comprenden diarrea, anemia, trombocitopenia, convulsiones y sordera. La dosis tan elevada y la duración prolongada del tratamiento necesarios constituyen desventajas que dificultan el empleo extendido de este fármaco. Un estudio clínico con asignación al azar, en el cual se comparó el tratamiento tradicional con eflornitina (400 mg/kg/día a lo largo de 6 h durante 14 días) con una combinación de nifurtimox-eflornitina (nifurtimox oral, 15 mg/kg/día durante 10 días; con eflornitina, 400 mg/kg/día administrados a lo largo de 12 h por siete días) en adultos con HAT *gambiense* en fase 2, demostró que la eficacia es mayor y los efectos secundarios son menores con el tratamiento combinado, por lo que se recomienda como medida terapéutica de primera elección.

El arsénico melarsoprol constituye el fármaco de elección para el tratamiento de la HAT *rhodesiense* con lesión del SNC y es una opción para la tripanosomosis *gambiense* en fase 2. Se ha demostrado que el "tratamiento de corta duración" de melarsoprol recomendado en la actualidad es tan eficaz como el tratamiento usado antes contra *T. b. rhodesiense*, administrado durante varias semanas y con muchos más efectos secundarios. Este tratamiento de corta duración consta de 10 dosis de 2.2 mg/kg IV al día, cada una con prednisolona (1 mg/kg).

El melarsoprol es tóxico y se debe administrar con cautela. Como se mencionó, los pacientes que reciben melarsoprol también deben tomar prednisolona para reducir la probabilidad de encefalopatía farmacológica. Sin profilaxia con prednisolona, la frecuencia de encefalopatía reactiva es de hasta 18% en ciertas series. Algunas de las manifestaciones clínicas de la encefalopatía reactiva son fiebre elevada, cefalea, temblor, alteraciones del lenguaje, convulsiones e incluso coma y muerte. El tratamiento con melarsoprol se suspende al primer signo de encefalopatía, pero se puede restablecer con cautela a dosis inferiores unos cuantos días después de que desaparecen los síntomas. La extravasación del fármaco genera reacciones circunscritas intensas. Puede haber vómito, dolor abdominal, efectos nefrotóxicos y daño miocárdico.

CUADRO 252-2 Tratamiento de la tripanosomosis africana humana[a]

	Fase clínica	
Microorganismo causal	**1 (LCR normal)**	**2 (LCR anormal)**
T. brucei gambiense (África Occidental)	Pentamidina 2ª opción: suramina	Eflornitina 2ª opción: NECT Melarsoprol[b]
T. brucei rhodesiense (Este de África)	Suramina Alternativa: pentamidina	Melarsoprol[b]

[a] Para mayor información sobre dosis y duración, véase el texto. [b] Tratamiento de corta duración.

Abreviaturas: LCR, líquido cefalorraquídeo; NECT, tratamiento combinado de nifurtimox y eflornitina.

PROFILAXIA

La HAT constituye un problema complejo tanto de salud pública como de epizoonosis en África. Se han logrado avances importantes en algunas áreas por medio de diversos programas de contención enfocados a erradicar los vectores y al tratamiento farmacológico de los seres humanos infectados. Las personas pueden reducir el riesgo de adquirir tripanosomosis si se evita acudir a las regiones conocidas por albergar insectos infectados, se viste ropa protectora y se utiliza repelente contra insectos. No se recomienda la quimioprofilaxia ni tampoco se cuenta con vacuna para evitar la transmisión de los parásitos.

253 Infección por *Toxoplasma gondii*

Kami Kim, Lloyd H. Kasper

DEFINICIÓN

La toxoplasmosis es una infección producida por el parásito intracelular estricto *Toxoplasma gondii*. La infección aguda adquirida después del nacimiento puede ser asintomática, pero se piensa que es consecuencia de la persistencia crónica y permanente de quistes en los tejidos del hospedador. Tanto la toxoplasmosis aguda como la crónica son procesos en los que el parásito es la causa de una enfermedad clínicamente manifiesta, con linfadenopatía, encefalitis, miocarditis y neumonitis. La toxoplasmosis *congénita* es una infección del recién nacido debida al paso trasplacentario de parásitos desde la madre infectada al feto. Estos lactantes suelen permanecer asintomáticos en el momento del nacimiento, pero posteriormente presentan una amplia gama de signos y síntomas como coriorretinitis, estrabismo, epilepsia y retraso psicomotor. En sujetos con función inmunitaria satisfactoria la toxoplasmosis puede también surgir como una enfermedad aguda (típicamente coriorretinitis) transmitida con los alimentos o el agua.

ETIOLOGÍA

T. gondii es un microorganismo intracelular que infecta tanto a las aves como a los mamíferos. Existen dos fases claras en el ciclo vital de *T. gondii* que originan formas transmisibles del parásito **(fig. 253-1)**. En las fases *asexuadas*, los quistes hísticos que contienen bradizoítos u ovoquistes esporulados con esporozoítos se ingieren por un hospedador intermediario

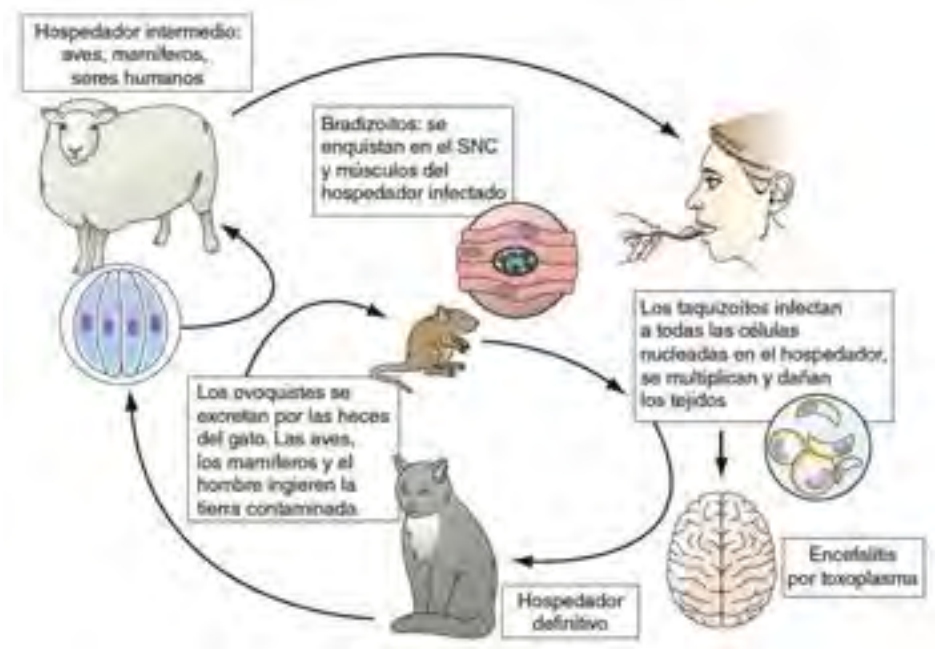


FIGURA 253-1. Ciclo vital de *Toxoplasma gondii*. El gato es el hospedador definitivo en el cual se completa la fase sexual del ciclo. Los ovoquistes expulsados por las heces del gato pueden infectar animales de muy diversas especies que incluyen aves, roedores, animales domésticos herbívoros y humanos. Los bradizoítos que están en el músculo de animales comestibles pueden infectar a los seres humanos si consumen productos de carne insuficientemente cocidos, en particular cordero y cerdo. La enfermedad de seres humanos puede asumir muchas formas, pero las más importantes son la infección congénita y la encefalitis por reactivación de una infección latente en el encéfalo de personas inmunodeprimidas. SNC, sistema nervioso central. *(Por cortesía de Dominique Buzoni-Gatel, Institut Pasteur, Paris; con autorización.)*

(p. ej., el ser humano, ratón, bovinos, porcinos o aves). Los quistes se digieren rápidamente por las secreciones gástricas, que poseen pH ácido. Los bradizoítos o esporozoítos se liberan y atraviesan el epitelio del intestino delgado, para transformarse en taquizoítos; éstos se multiplican rápidamente y son capaces de infectar y de replicarse en todas las células nucleadas de los mamíferos, excepto en los eritrocitos. El parásito penetra de forma activa la célula y forma una vacuola parasitófora. Dentro de la vacuola continúa la multiplicación del parásito. Una vez que el parásito alcanza una masa crítica, las señales intracelulares dentro del hospedador y el parásito, incluidos flujos de calcio, provocan que el parásito salga de la vacuola. La célula hospedadora se destruye y los taquizoítos liberados infectan a las células vecinas. El ciclo de multiplicación del taquizoíto dentro de un órgano infectado provoca citopatología. La mayor parte de los taquizoítos se eliminan gracias a las respuestas inmunitarias humoral y celular del hospedador. Los quistes hísticos, que contienen abundantes bradizoítos, aparecen de siete a 10 días después de la infección diseminada por los taquizoítos. Estos quistes afectan a diversos órganos del hospedador pero persisten sobre todo en el sistema nervioso central (SNC) y el músculo. El desarrollo de esta fase crónica completa la parte asexual del ciclo vital. La infección activa del hospedador inmunodeficiente se debe, en la mayor parte de los casos, a la liberación espontánea de parásitos enquistados que en el SNC sufren una rápida transformación a taquizoítos y no están contenidos en el sistema inmunitario.

La fase *sexual* del ciclo vital del parásito tiene lugar en el gato (el hospedador definitivo). La fase sexual del parásito se define por la formación de ovoquistes dentro del felino hospedador. Este ciclo enteroepitelial se inicia con la ingestión de quistes hísticos de bradizoítos y después de varias fases intermedias, con la producción de gametos. La fusión de los gametos produce un cigoto, que se envuelve a sí mismo en una pared rígida y se excreta en las heces como un ovoquiste no esporulado. Después de dos o tres días al aire libre y a temperatura ambiental, el ovoquiste no infeccioso esporula para producir una progenie de ocho esporozoítos. El ovoquiste esporulado puede ser ingerido por un hospedador intermediario, como por ejemplo, una persona que está limpiando el arenero de su gato o un cerdo que hurga en el corral. Es en este hospedador intermediario en el que el parásito completa su ciclo vital.

Los ovoquistes esporulados, resistentes ambientalmente y muy infectantes, son el origen de brotes de transmisión hídrica como los notificados en Victoria (Columbia Británica, Canadá) y en Sudamérica.

EPIDEMIOLOGÍA

T. gondii es capaz de infectar a una amplia gama de mamíferos y aves. La seroprevalencia depende de la localización y de la edad de la población. En general, las condiciones climáticas áridas y cálidas se asocian a una baja prevalencia de la infección. En Estados Unidos y en la mayor parte de los países europeos, la prevalencia de la seroconversión aumenta con la edad y la exposición. En Estados Unidos, por ejemplo, muestran signos serológicos de exposición de 5 a 30% de las personas de 10 a 19 años de edad y entre 10 y 67% de los mayores de 50 años. En Centroamérica, Francia, Turquía y Brasil la seroprevalencia es mucho mayor. Ante la mayor conciencia del desarrollo de enfermedades de origen alimentario, ha disminuido a nivel mundial la prevalencia de seropositividad.

TRANSMISIÓN

Transmisión oral Se cree que la mayor parte de los casos de toxoplasmosis en el ser humano se adquiere por vía oral. La transmisión se puede atribuir a la ingestión de ovoquistes esporulados, contenidos en la tierra, alimentos o en agua que están contaminados. Durante la infección felina aguda, el gato puede excretar hasta 100 millones de parásitos al día. Estos ovoquistes, que contienen esporozoítos y son muy estables, resultan muy infecciosos y se pueden mantener viables en el suelo o el agua durante muchos años. Los seres humanos infectados durante un brote de infección transmitida por ovoquistes presentan anticuerpos específicos de fase frente al ovoquiste/esporozoíto.

Los niños y los adultos también pueden adquirir la infección a partir de quistes hísticos que contengan bradizoítos. La ingestión de un solo quiste es todo lo que se necesita para producir la infección en el ser humano. La carne poco cocida o insuficientemente congelada constituye una fuente importante de infección en los países desarrollados. En Estados Unidos, los productos derivados del cordero y del cerdo pueden mostrar signos de quistes que contienen bradizoítos, pero poco a poco ha disminuido la prevalencia global de *T. gondii*. La incidencia en la carne de res es mucho menor y tal vez llegue a 1%. La ingestión directa de los quistes con bradizoítos en los diversos productos de carne mencionados causa la infección aguda.

Transmisión por la sangre o los órganos *T. gondii*, además de que se puede transmitir por vía oral, también lo puede hacer de forma directa de un donante seropositivo a un receptor seronegativo en caso de trasplantes de corazón, corazón-pulmón, riñón, hígado o páncreas. Es posible cultivar parásitos viables, provenientes de sangre refrigerada a la que se agregó anticoagulante, y puede ser fuente de infección en personas que reciben sangre en transfusiones. Se ha señalado la reactivación de *T. gondii* en personas que han recibido injerto de médula ósea, células madre hematopoyéticas e hígado en trasplante y también en sujetos con sida. Los valores del anticuerpo por lo común no son útiles para la vigilancia seriada de la infección por *T. gondii*, pero según algunos datos, las personas con valores altos de anticuerpos pueden mostrar un riesgo relativamente grande de reactivación después de trasplante de células madre hematopoyéticas, razón por la cual pudiera convenir la detección sistemática del microorganismo en la sangre de tales pacientes por medio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*). Por último, el personal de laboratorio puede infectarse después de estar en contacto con agujas o material de vidrio contaminado o con tejido infectado.

Transmisión trasplacentaria En promedio, alrededor de 33% de las mujeres infectadas por *T. gondii* durante el embarazo transmite el parásito al feto; el resto da a luz niños sanos, no infectados. De los factores que influyen en la enfermedad fetal, el más importante es la edad gestacional en el momento de la infección (véase después). Son pocos los datos que apoyan la participación de la infección materna recurrente como fuente de la enfermedad congénita del feto, aunque se han notificado casos aislados de transmisión por parte de mujeres inmunodeficientes (como las infectadas por VIH, o las que reciben glucocorticoides en dosis elevadas). Las mujeres seropositivas antes del embarazo suelen estar protegidas frente a la

infección aguda, por lo que estos recién nacidos nunca presentan infecciones congénitas.

Para valorar la infección congénita, se utilizan las siguientes guías generales: cuando la madre se infecta seis meses o más antes de la concepción, el riesgo es prácticamente nulo. Si la infección se adquiere menos de seis meses antes de la concepción, la probabilidad de infección trasplacentaria aumentará a medida que disminuya el intervalo entre la infección y la concepción. Las mujeres con toxoplasmosis aguda demostrada deben recibir asesoramiento para utilizar las medidas correspondientes con el fin de evitar el embarazo durante seis meses después de la infección. Durante el embarazo, cuando la madre se infecta durante el primer trimestre, la incidencia de infección trasplacentaria es mínima (alrededor de 15%), pero la enfermedad del recién nacido es más grave. Si la infección materna se produce durante el tercer trimestre, la incidencia de infección trasplacentaria será máxima (65%), pero casi todos los lactantes estarán asintomáticos. No obstante, los niños infectados que son sanos al momento del nacimiento pueden presentar una mayor incidencia de problemas de aprendizaje y de secuelas neurológicas crónicas que los niños no infectados. Sólo una pequeña proporción (20%) de las mujeres embarazadas infectadas por *T. gondii* desarrollan signos clínicos de infección. A menudo el diagnóstico se sospecha por primera vez cuando las pruebas serológicas habituales realizadas después de la concepción revelan la presencia de anticuerpos específicos.

PATOGENIA

Después de la ingestión de los quistes hísticos que contienen bradizoítos o de ovoquistes que contienen esporozoítos, los parásitos se liberan del quiste por medio de un proceso digestivo. Los bradizoítos son resistentes al efecto de la pepsina e invaden con rapidez el aparato digestivo del hospedador. Dentro de los enterocitos (u otras células del intestino relacionadas), experimentan una transformación morfológica que da lugar a taquizoítos invasores. Estos taquizoítos son capaces de inducir la inmunidad humoral del hospedador, como lo demuestra el aumento de las concentraciones de IgA específica frente al parásito. Los parásitos se diseminan por diversos órganos, sobre todo al tejido linfático, músculo esquelético, miocardio, retina, placenta y SNC. En dichos órganos, el parásito infecta a las células del hospedador, se replica e invade las células adyacentes. De esta manera se presentan los signos característicos de la infección: muerte celular y necrosis focal con una respuesta inflamatoria aguda.

En el hospedador con inmunidad satisfactoria, las respuestas inmunitarias humoral y celular son importantes para controlar la infección; la virulencia de los parásitos y el tropismo celular podrían ser específicos de cada cepa. Los taquizoítos son secuestrados por diversos mecanismos inmunitarios, como la inducción de anticuerpos parasitocidas, la activación de los macrófagos con radicales intermediarios, la producción de interferón gamma (IFN-γ) y la estimulación de los linfocitos T citotóxicos de CD8+. Estos linfocitos específicos para el antígeno son capaces de destruir tanto a los parásitos extracelulares como a las células blanco infectadas. Una vez eliminados los taquizoítos del hospedador con infección aguda, se presentan los quistes hísticos que contienen bradizoítos, por lo general en el SNC y la retina. Los estudios indican que *Toxoplasma* secreta moléculas señalizadoras al interior de las células infectadas del hospedador y que dichas moléculas modulan la expresión génica del hospedador, su metabolismo y su respuesta inmunitaria. En el pasado, se pensaba que los quistes con bradizoítos no se eliminaban por el sistema inmunológico, pero estudios más recientes en modelos murinos indican que los linfocitos T CD8+ o los macrófagos activados aniquilan quistes *in vivo*. Sin embargo, algunos de éstos persisten y el potencial para eliminarlos quizá dependa de los antecedentes genéticos del hospedador infectado.

En el hospedador inmunodeprimido y en el feto faltan los factores inmunitarios necesarios para controlar la diseminación de la infección por taquizoítos. Este estado inmunitario alterado permite la persistencia de los taquizoítos y favorece la progresión de la destrucción focal, que provoca disfunción del órgano (es decir, encefalitis necrosante, neumonía y miocarditis).

Se cree que las personas infectadas muestran infección persistente con quistes que contienen bradizoítos, pero esta infección de por vida, casi siempre permanece subclínica. Aunque los bradizoítos se mantienen en una fase metabólica lenta, los quistes degeneran y rompen hacia el SNC. La degeneración de los quistes, con el desarrollo de otros nuevos, es la causa más probable de reactivación de la infección en las personas inmunodeprimidas y el estímulo más probable para la persistencia de los valores de anticuerpos en el hospedador inmunocompetente. Dicho concepto genera controversias, pero se ha planteado la hipótesis de que la persistencia de la toxoplasmosis es un factor que contribuye a diversos cuadros neuropsiquiátricos, que incluyen esquizofrenia y enfermedad bipolar. En los roedores la infección claramente ejerce efectos notables en el comportamiento, con intensificación de la predación.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La muerte celular y la necrosis focal por los taquizoítos en replicación inducen una intensa respuesta inflamatoria mononuclear en todos los tejidos o tipos celulares infectados. Los taquizoítos rara vez se pueden observar por medio de las tinciones histopatológicas habituales en estas lesiones inflamatorias. Sin embargo, la tinción de inmunofluorescencia con anticuerpos específicos frente a los antígenos parasitarios puede mostrar positividad del propio microorganismo o revelar la presencia del antígeno. En contraste con este proceso inflamatorio causado por los taquizoítos, los quistes que contienen bradizoítos sólo producen inflamación en las primeras fases de su desarrollo e incluso esta inflamación quizá sea una respuesta a los antígenos de los taquizoítos. Una vez que los quistes alcanzan la madurez ya no es posible detectar el proceso inflamatorio y los quistes permanecen inmunológicamente quiescentes dentro de la matriz cerebral hasta que se rompen.

Ganglios linfáticos Durante la infección aguda, la biopsia de los ganglios linfáticos muestra rasgos característicos, como hiperplasia folicular y conglomerados irregulares de macrófagos hísticos con citoplasma eosinófilo. En estas muestras rara vez se observan granulomas. Aunque los taquizoítos no suelen ser visibles, es posible identificarlos por medio de subinoculación del tejido infectado al ratón, con la consiguiente enfermedad de éste o por medio de la PCR. La ampliación de los fragmentos de DNA de genes de toxoplasma por medio de la PCR es un análisis eficaz y sensible para demostrar la infección del tejido ganglionar por taquizoítos.

Ojos En el ojo, los infiltrados de monocitos, linfocitos y células plasmáticas producen lesiones unifocales o multifocales. Después de una retinitis aguda necrosante se pueden observar lesiones granulomatosas y retinocoroiditis en la cámara posterior. Otras complicaciones oculares son la iridociclitis, las cataratas y el glaucoma.

Sistema nervioso central Durante la afección del SNC se puede comprobar meningoencefalitis, tanto focal como difusa, con signos de necrosis y nódulos microgliales. La encefalitis necrosante del paciente sin sida se caracteriza por pequeñas lesiones difusas con formación de manguitos perivasculares en las áreas vecinas. En los pacientes con sida se encuentran leucocitos polimorfonucleares, además de monocitos, linfocitos y células plasmáticas. En las zonas contiguas al borde del tejido necrótico con frecuencia se identifican quistes que contienen bradizoítos. Como resultado del tratamiento antirretroviral combinado (cART, *combined antiretroviral therapy*) contra el sida, la frecuencia de toxoplasmosis ha disminuido en los países desarrollados. Su frecuencia en circunstancias de subdesarrollo se desconoce.

Pulmones y corazón De los pacientes con sida que fallecen por toxoplasmosis, entre 40 y 70% presentan afección cardiaca y pulmonar. El recién nacido y el enfermo inmunodeprimido pueden desarrollar una neumonitis intersticial. Se observan tabiques alveolares engrosados y edematosos, con infiltrados mononucleares y células plasmáticas. Esta inflamación se puede extender a las paredes endoteliales. Dentro de la membrana alveolar se han observado taquizoítos y quistes con bradizoítos. No es rara la bronconeumonía sobreañadida, causada por otros microorganismos. En los pacientes con sida que fallecen de toxoplasmosis se pueden ver quistes y agregados de parásitos en el tejido cardiaco. La necrosis focal rodeada por células inflamatorias va acompañada de necrosis hialina y rotura de miocitos. En algunos pacientes, la toxoplasmosis produce pericarditis.

Tubo digestivo En casos raros de infección de tubo digestivo por *T. gondii* en el ser humano, el cuadro inicial ha sido de úlceras en la mucosa. La infección aguda de algunas subespecies de ratones endogámicos (C57BL/6) origina ileítis letal en siete a nueve días. Esta enteropatía inflamatoria se ha identificado en algunas especies de mamíferos, incluidos cerdos y primates. No se ha corroborado el vínculo entre la enfermedad inflamatoria intestinal del ser humano y la infección aguda o recurrente por *Toxoplasma*, pero algunos estudios han demostrado que las células epiteliales en intestino responden a la infección, como se advierte por la fosforilación de la proteína cinasa activada por mitógeno, la traslocación del factor nuclear kB y la secreción de interleucina 8 (IL-8).

Otras localizaciones Las alteraciones anatomopatológicas que aparecen durante la infección diseminada son similares a las descritas para ganglios

linfáticos, ojos y SNC. En los pacientes con sida pueden estar afectados músculo esquelético, páncreas, estómago y riñones, con necrosis, invasión por células inflamatorias y, rara vez, presencia de taquizoítos detectables con tinciones habituales. Las grandes lesiones necróticas pueden causar destrucción hística directa. Además, se han descrito efectos secundarios de la infección aguda en estos órganos, como pancreatitis, miositis y glomerulonefritis.

RESPUESTA INMUNITARIA DEL HOSPEDADOR

En el hospedador inmunocompetente, la infección aguda por *Toxoplasma* desencadena una sucesión de respuestas inmunitarias protectoras. El microorganismo penetra la mucosa intestinal del hospedador e induce la producción de IgA secretora específica para el antígeno. Se ha demostrado que la concentración sérica de anticuerpos IgA dirigidos contra el p30 (SAG-1) constituyen un marcador útil de la toxoplasmosis congénita y aguda. La IgA del suero de la leche de las madres con infección aguda contiene concentración elevada de anticuerpos contra *T. gondii* y es capaz de bloquear *in vitro* la infección de los enterocitos. En los ratones, son abundantes las secreciones intestinales de IgA dirigidas contra el parásito y se relacionan con la inducción de linfocitos T en la mucosa.

Una vez en el interior del hospedador, el parásito induce con rapidez la formación de concentraciones detectables de anticuerpos IgM e IgG en el suero. Los lactantes con infección congénita pueden presentar una gammapatía monoclonal de clase IgG. En el recién nacido con infección congénita están aumentadas las cifras de IgM. Los anticuerpos IgG policlonales inducidos por la infección son parasitocidas *in vitro* en presencia de complemento sérico y constituyen la base de la prueba de la tinción de Sabin-Feldman. Sin embargo, la principal respuesta protectora provocada por el parásito durante la infección del hospedador es la inmunidad celular. Los macrófagos se activan con la fagocitosis de los parásitos opsonizados por los anticuerpos. Esta activación puede causar la muerte del parásito por medio de un proceso dependiente o independiente del oxígeno. Si el parásito no se fagocita y se introduce en el macrófago por penetración activa, continúa replicándose y este proceso podría ser su mecanismo de transporte y diseminación hacia órganos distantes. *Toxoplasma* estimula una fuerte respuesta de la interleucina 12 (IL-12) en las células dendríticas de seres humanos. Se ha demostrado que se requiere coestimulación por vía CD40/154. Las respuestas de los linfocitos T CD4+ y CD8+ son específicas del antígeno y a su vez estimulan la producción de diversas e importantes linfocinas, que incrementan el repertorio de linfocitos T y de células citolíticas naturales. Este parásito ejerce una potente inducción de un fenotipo T_H1. La IL-12 y el IFN-γ tienen una participación importante en el control del crecimiento de *T. gondii* dentro del hospedador. En los pacientes seropositivos, la regulación de la respuesta inflamatoria está controlada, al menos en parte, por una respuesta T_H2 que implica la producción de IL-4 e IL-10. Tanto los pacientes asintomáticos como los que tienen infección activa pueden mostrar una disminución del cociente entre los linfocitos CD4+ y CD8+. Es posible encontrar una correlación entre esta desviación y el síndrome clínico, pero no necesariamente con la evolución de la enfermedad. Los clones de linfocitos T humanos de los fenotipos CD4+ y CD8+ tienen acción citolítica contra los macrófagos infectados por el parásito. Estos clones de linfocitos T producen citocinas "microbistáticas". Al parecer, IL-18, IL-7 e IL-15 participan de manera importante durante la infección crónica, en la que regularían al alza la producción de IFN-γ. Asimismo, este último podría tener un efecto paradójico y estimular a la baja una respuesta reguladora del hospedador.

A pesar de que se cree que la infección por *T. gondii* es más intensa en los pacientes con sida y otras situaciones de inmunodepresión, la concentración de anticuerpos carece de utilidad para establecer la reactivación o vigilar la actividad de la infección. La ausencia de anticuerpos serológicos positivos sugiere otro diagnóstico, pero en los pacientes con sida el resultado puede ser limítrofe o reducido. Los linfocitos T de los pacientes con sida durante la reactivación de la toxoplasmosis no secretan IFN-γ, ni IL-2. La alteración de la producción de estas citocinas inmunitarias fundamentales contribuye a la persistencia de la infección. La infección producida por *Toxoplasma* es frecuente en las últimas fases de la evolución del sida, cuando se hace más pronunciada la pérdida de los mecanismos protectores dependientes de los linfocitos T, en particular de los linfocitos T CD8+.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En las personas con un sistema inmunitario íntegro, la toxoplasmosis aguda suele ser asintomática y cura espontáneamente. Pasa inadvertida en 80 a 90% de los adultos y niños con infección adquirida. La naturaleza asintomática de esta infección dificulta el diagnóstico de las madres infectadas durante el embarazo. Por el contrario, la amplia gama de manifestaciones clínicas presente en los niños con infección congénita comprende complicaciones neurológicas graves como hidrocefalia, microcefalia, retraso mental y coriorretinitis. Cuando la infección prenatal es grave, puede haber falla multiorgánica, con la consiguiente muerte fetal intrauterina. En niños y adultos, la infección crónica puede persistir durante toda la vida, con pocas consecuencias para el hospedador inmunocompetente.

Toxoplasmosis en las personas inmunocompetentes La manifestación más frecuente de la toxoplasmosis aguda es la linfadenopatía cervical. Los ganglios pueden ser únicos o múltiples, por lo general indoloros, de tamaño medio y muestran una consistencia variable. También se puede encontrar linfadenopatía en las regiones suboccipital, supraclavicular, inguinal y mediastínica. En 20 a 30% de los pacientes sintomáticos se produce linfadenopatía generalizada. Entre 20 y 40% de los pacientes con linfadenopatía presentan también cefalea, malestar, fatiga y fiebre (por lo general, <40°C). Un número menor de pacientes sintomáticos presentan mialgias, dolor de garganta, dolor abdominal, exantema maculopapular, meningoencefalitis y confusión. Algunas complicaciones poco frecuentes relacionadas con la infección del hospedador con inmunidad normal son neumonía, miocarditis, encefalopatía, pericarditis y polimiositis. Los signos y síntomas que acompañan a la infección aguda desaparecen al cabo de varias semanas, aunque la linfadenopatía puede persistir por algunos meses. En una epidemia, sólo se diagnosticó correctamente la toxoplasmosis en tres de los 25 pacientes que solicitaron asistencia médica. Si en el diagnóstico diferencial se sospecha la posibilidad de toxoplasmosis, antes de llevar a cabo una biopsia ganglionar se deben realizar las pruebas habituales de laboratorio y la detección serológica sistemática.

Se advierte ahora que los genotipos de *T. gondii* que prevalecen en Sudamérica pueden ser más virulentos que los que se identifican de modo típico en Estados Unidos o Europa. Los genotipos en cuestión pueden originar enfermedad aguda o recidivante de ojos en personas inmunocompetentes. Por tal razón, la anamnesis detallada es un elemento clave para corroborar un diagnóstico.

Los resultados de las pruebas habituales de laboratorio suelen ser casi normales, excepto por la presencia de una linfocitosis mínima, elevación de la velocidad de sedimentación y aumento nominal en el suero de las aminotransferasas. El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) de los enfermos con signos de encefalopatía o meningoencefalitis revela una elevación de la presión intracraneal, pleocitosis mononuclear (10 a 50 células/mL), ligero aumento de la concentración de proteínas y, en ocasiones, incremento de las cifras de gammaglobulinas. La amplificación por medio de la PCR de la secuencia del DNA de *Toxoplasma* en el LCR puede resultar útil. El LCR de las personas con infección crónica es normal.

Infección en personas inmunodeprimidas Los pacientes con sida y aquellos que reciben tratamientos inmunodepresores por trastornos linfoproliferativos son los que tienen mayor riesgo de sufrir toxoplasmosis aguda. Esta predilección podría obedecer a la reactivación de una infección latente o a la adquisición de los parásitos a partir de fuentes exógenas, como sangre u órganos trasplantados. En las personas con sida, se cree que más de 95% de los casos de encefalitis por *Toxoplasma* se deben a infecciones reactivadas. En la mayor parte de estos casos, la encefalitis se presenta cuando el recuento de linfocitos T CD4+ desciende por debajo de 100 células/μL. En el paciente inmunodeprimido, la enfermedad puede ser rápidamente fatal si no se trata. Por tanto, para evitar una infección fulminante es necesario realizar un diagnóstico exacto e iniciar el tratamiento adecuado.

En las personas con sida, la toxoplasmosis es la principal infección oportunista del SNC. Aunque el origen geográfico puede estar relacionado con la frecuencia de la infección, no tiene relación con la gravedad de la enfermedad del paciente inmunodeprimido. Las personas con sida que son seropositivas para *T. gondii* tienen un riesgo muy alto de padecer encefalitis. Antes de que se contara con la combinación actual de cART, alrededor de la tercera parte de 15 a 40% de sujetos adultos con sida en Estados Unidos que tenían una infección latente por *T. gondii* terminaban por mostrar encefalitis por toxoplasma (TE, *toxoplasmic encephalitis*). El trastorno anterior puede ser todavía el cuadro inicial de la infección en sujetos que no se han percatado de su seropositividad de la infección por VIH.

Los signos y los síntomas de la toxoplasmosis aguda del paciente inmunodeprimido corresponden sobre todo al SNC (**fig. 253-2**). Más de 50% de los pacientes con manifestaciones clínicas presentan afección intracerebral. Los datos clínicos en el momento de la presentación oscilan desde una disfunción no focal hasta disfunciones focales. Estos signos consisten en encefalopatía, meningoencefalitis y lesiones expansivas. Los pacientes

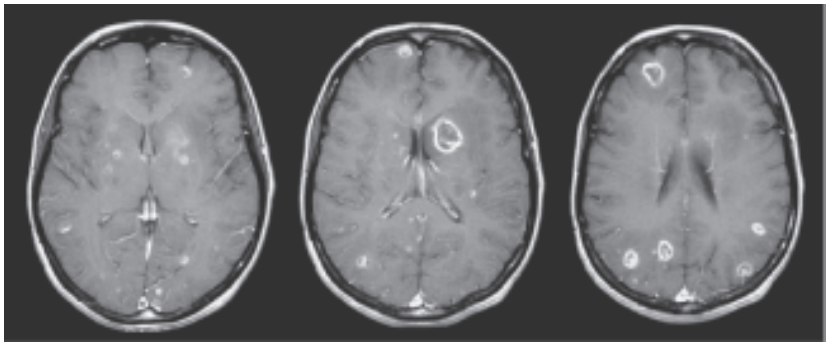


FIGURA 253-2. Encefalitis por *Toxoplasma* en una persona de 36 años con sida. Las lesiones múltiples se identifican por MRI (tiempo de relajación T1 con gadolinio como material de contraste). *(Por cortesía de Clifford Eskey, Dartmouth Hitchcock Medical Center, Hanover, NH; con autorización.)*

pueden presentar alteración del estado mental (75%), fiebre (10 a 72%), convulsiones (33%), cefalea (56%) y signos neurológicos focales (60%) como deficiencia motora, parálisis de los pares craneales, trastornos del movimiento, dismetría, pérdida del campo visual y afasia. Los pacientes cuya primera manifestación es disfunción cortical difusa presentan signos de enfermedad neurológica focal cuando la infección avanza. Esta alteración no sólo se debe a la encefalitis necrosante debida a la invasión directa por el parásito, sino también a efectos secundarios, como vasculitis, edema o hemorragia. La infección puede comenzar como un proceso insidioso de varias semanas de duración o como un estado de confusión agudo con deficiencias focales fulminantes del tipo de hemiparesia, hemiplejía, defectos del campo visual, cefalea localizada y convulsiones focales.

Aunque las lesiones pueden presentarse en cualquier localización del SNC, las zonas más afectadas son el tronco del encéfalo, los ganglios basales, la hipófisis y la unión corticomedular. La afección del tronco del encéfalo provoca diversas disfunciones neurológicas como parálisis de los pares craneales, dismetría y ataxia. En caso de infección de los ganglios basales, los pacientes pueden presentar hidrocefalia, movimientos coreiformes y coreoatetosis. *Toxoplasma* causa encefalitis por lo general, la afección meníngea es rara. Los signos en el LCR pueden ser poco llamativos o consistir en un aumento moderado del recuento de células y de la concentración de proteínas, pero no de la glucosa.

Sin embargo, es posible detectar al parásito por medio de PCR en el LCR de muchos pacientes con TE.

En los pacientes con sida, la toxoplasmosis cerebral se debe diferenciar de otras infecciones oportunistas o tumores del SNC. El diagnóstico diferencial se hará con encefalitis por herpes simple, meningitis criptococócica, leucoencefalopatía multifocal progresiva y linfoma primario del SNC. La afección de la hipófisis puede ocasionar panhipopituitarismo e hiponatremia por secreción inadecuada de vasopresina (hormona antidiurética). El trastorno neurocognitivo causado por VIH (HAND, *HIV-associated neurocognitive disorder*) puede asumir la forma inicial de deficiencia de las funciones cognitivas, inatención y alteraciones de la memoria. La biopsia cerebral de los pacientes que se han tratado por encefalitis por *Toxoplasma* pero que continúan con disfunción neurológica, a menudo no permite identificar a los microorganismos.

Las necropsias de los pacientes infectados por *Toxoplasma* revelan la afección de muchos órganos, entre ellos pulmones, aparato digestivo, páncreas, piel, ojos, corazón e hígado. Se puede producir neumonía por *Toxoplasma*, que a veces se confunde con la infección causada por *Pneumocystis* (PcP, *Pneumocystis jirovecii pneumonia*). La afección respiratoria se manifiesta con disnea, fiebre y tos no productiva, que rápidamente avanza a insuficiencia respiratoria aguda con hemoptisis, acidosis metabólica, hipotensión y, en ocasiones, coagulación intravascular diseminada. Los estudios histopatológicos demuestran la existencia de necrosis y de un infiltrado celular mixto. La presencia de microorganismos es un indicador diagnóstico útil, aunque también se puede encontrar el tejido sano. La infección miocárdica es casi siempre asintomática, aunque se puede asociar a taponamiento cardiaco o insuficiencia biventricular. Se han descrito casos de infección del tubo digestivo y del hígado.

Toxoplasmosis congénita Cada año nacen en Estados Unidos entre 400 y 4 000 niños afectados de toxoplasmosis congénita. La infección aguda en mujeres que se contagian de *T. gondii* durante el embarazo suele ser asintomática; muchas de ellas se diagnostican por medio de pruebas serológicas de escrutinio en etapa prenatal. La infección de la placenta origina la infección hematógena del feto. Conforme evoluciona la gestación aumenta la proporción de fetos que se infectan, pero disminuye la intensidad clínica del trastorno. Inicialmente los niños afectados pueden no mostrar síntomas, pero la persistencia de *T. gondii* puede hacer que se reactive el trastorno y surja enfermedad clínica decenios después (muy a menudo coriorretinitis). El retraso en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento, la hipoxia y la hipoglucemia neonatal, las alteraciones visuales profundas (véase "Infección ocular" más adelante, la hidrocefalia no corregida y la elevación de la presión intracraneal son factores relacionados con incapacidades graves. Con un tratamiento correcto, hasta 70% de los niños se desarrollarán normalmente, sin secuelas neurológicas ni oftalmológicas. El tratamiento durante un año con pirimetamina y sulfamida se tolera bien y la toxicidad es mínima (véase "Tratamiento" después).

Infección ocular Se calcula que la infección por *T. gondii* es la causante de 35% de todos los casos de coriorretinitis en Estados Unidos y Europa. En el pasado, se consideraba que la mayor parte de los casos de oculopatía era por una infección congénita. La toxoplasmosis ocular de nueva aparición en individuos inmunocompententes es más frecuente de lo que se pensaba y se ha vinculado con brotes en Victoria (Columbia Británica) y Sudamérica. Se pueden presentar diversas manifestaciones oculares, como visión borrosa, escotomas, fotofobia, dolor ocular, afección macular con pérdida de la visión central y nistagmo secundario a la mala fijación. La afección de los músculos extrínsecos del ojo puede causar trastornos de la convergencia y estrabismo. En los recién nacidos en los que se sospeche una infección congénita, se debe llevar a cabo un examen oftalmológico. La visión mejora cuando la inflamación cede, aunque los brotes episódicos de coriorretinitis son frecuentes, con destrucción progresiva del tejido retiniano y desarrollo de glaucoma. La exploración oftalmológica revela lesiones en forma de manchas blanco-amarillentas, de aspecto algodonoso, con márgenes hiperémicos borrosos. Al envejecer las lesiones, dentro del pigmento retiniano se hacen más evidentes unas placas de color blanco, de bordes bien definidos y manchas negras. Las lesiones se localizan cerca del polo posterior de la retina y pueden ser únicas, pero frecuentemente son múltiples. Las lesiones congénitas pueden ser unilaterales o bilaterales y muestran signos de degeneración coriorretiniana masiva con fibrosis extensa. Estas zonas se encuentran rodeadas de retina y vasos sanguíneos normales. En los pacientes con sida, las lesiones retinianas suelen ser grandes, con necrosis difusa de la retina y en ellas se encuentran tanto taquizoítos libres como quistes que contienen bradizoítos. La coriorretinitis por *Toxoplasma* puede preceder al desarrollo de una encefalitis.

DIAGNÓSTICO

Líquidos hísticos y corporales El diagnóstico diferencial de la toxoplasmosis aguda se hace por medio de cultivos apropiados, métodos serológicos y PCR (cuadro 253-1). El aislamiento de *T. gondii* de sangre u otros líquidos corporales, a pesar de que es difícil y se practica sólo en laboratorios especializados, se puede lograr después de subinoculación de la muestra en la cavidad peritoneal de ratones. Si en el líquido peritoneal de dichos animales no se identifican parásitos seis a 10 días después de la inoculación, es posible valorar cuatro a seis semanas después de esta última la cuantificación sérica de anticuerpos contra *Toxoplasma*. El aislamiento de *T. gondii* a partir de los líquidos corporales del paciente refleja una infección aguda, mientras que el aislamiento en la biopsia de tejido sólo es indicativo de la presencia de quistes hísticos y no se debe interpretar de manera errónea como equivalente a una toxoplasmosis aguda. La parasitemia persistente en los pacientes con infección latente y asintomática es rara. El examen histológico de los ganglios linfáticos puede revelar los cambios característicos ya descritos. Al igual que con la subinoculación al ratón, la demostración de quistes que contienen bradizoítos en las muestras histológicas confirma la existencia de una infección previa por *T. gondii*, pero no es diagnóstica de infección aguda.

Serología Los procedimientos anteriores poseen gran valor diagnóstico, pero están limitados por las dificultades que entrañan tanto el crecimiento de los parásitos *in vivo* como la identificación de los taquizoítos con métodos histoquímicos. Por ello, el diagnóstico serológico es hoy el método de identificación habitual.

CUADRO 253-1 Diagnóstico diferencial de la toxoplasmosis de acuerdo con estudios de laboratorio

Cuadro clínico	Otro diagnóstico	Características diferenciales
Síndrome de mononucleosis	Infección por virus de Epstein-Barr	Serología
	Infección por virus citomegálico	Serología/PCR o cultivo
	Infección por VIH	Serología/carga viral
	Infección por *Bartonella* (linforreticulosis benigna)	Biopsia (PCR o cultivo)/ serología
	Linfoma	Biopsia
Infección congénita	Infección por virus citomegálico	Cultivo/PCR de virus
	Infección por virus de herpes simple	Cultivo/PCR de virus
	Infección por virus de rubeola	Cultivo/serología de virus
	Sífilis	Serología
	Listeriosis	Cultivo bacteriano
Coriorretinitis en personas inmunocompetentes	Tuberculosis	Cultivo bacteriano
	Sífilis	Serología
	Histoplasmosis	Serología/cultivo
Coriorretinitis en un enfermo de sida	Infección por virus citomegálico	Cultivo/PCR de virus
	Sífilis	Serología
	Infección por virus de herpes simple	Cultivo de virus/PCR
	Infección por virus de varicela-zóster	Cultivo de virus/PCR
	Micosis	Cultivo
Lesiones del SNC en un enfermo de sida	Linfoma o tumor metastásico	Biopsia hística
	Absceso cerebral	Cultivo en busca de bacterias
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva	PCR para detectar virus de JC
	Micosis	Biopsia y cultivo
	Infección por micobacterias	Biopsia y cultivo

Abreviaturas: SNC, sistema nervioso central; PCR, reacción en cadena de la polimerasa.

Fuente: Con autorización de JD Schwartzman. Toxoplasmosis, en *Principles and Practice of Clinical Parasitology*. Hoboken, Wiley, 2001.

El diagnóstico de infección aguda por *T. gondii* se puede establecer por medio de la detección de la presencia simultánea de anticuerpos IgG e IgM contra *Toxoplasma* en el suero del paciente. La presencia de IgA circulante apoya el diagnóstico de infección aguda. Las pruebas con tinción de Sabin-Feldman, anticuerpos fluorescentes indirectos y el enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) miden de forma satisfactoria los anticuerpos IgG circulantes frente a *Toxoplasma*. Se pueden detectar cifras positivas de IgG (>1:10) desde las dos o tres semanas de la infección, con valores máximos a las seis u ocho semanas y una caída lenta posterior, hasta una nueva basal que persiste durante toda la vida. La avidez de los anticuerpos se incrementa con el tiempo y es útil para identificar casos difíciles durante el embarazo y así definir la fecha en que se produjo la infección. Es necesario medir el valor sérico de IgM, junto con el valor de IgG, para precisar la fecha de la infección; habrá que recurrir a ELISA-IgM de doble emparedado o el análisis por inmunoabsorción de IgM (IgM-ISAGA, *IgM-immunosorbent assay*). Las dos cuantificaciones son específicas y sensibles, y es menor el número de resultados positivos falsos con ellas, que con otros métodos comerciales. IgA-ELISA de doble emparedado es más sensible que IgM-ELISA para detectar infección congénita en el feto y el neonato. Un resultado negativo de IgM con positividad del valor de IgG denota infección distante, pero IgM suele persistir por >1 año y no necesariamente se le considerará como un reflejo de la enfermedad aguda. Si se sospecha toxoplasmosis aguda, debe realizarse un conjunto de pruebas serológicas más amplio. En Estados Unidos, se dispone de una prueba en el *Toxoplasma Serology Laboratory* en la *Palo Alto Medical Foundation* (http://www.pamf.org/serology/clinicanguide.html).

Diagnóstico molecular Por medio de métodos moleculares es posible detectar de manera directa *T. gondii* en muestras biológicas, independientemente de las respuestas serológicas. Los resultados obtenidos con PCR han sugerido que se logran sensibilidad, especificidad y utilidad clínica grandes en el diagnóstico de TE en entornos con pocos recursos. PCR de tiempo real es una técnica promisoria con la cual se pueden obtener resultados cuantitativos. Con ella es posible establecer el genotipo y las secuencias polimorfas del material aislado con identificación ulterior de la cepa exacta. Los estudios epidemiológicos moleculares con marcadores polimorfos han sido útiles para relacionar signos y síntomas clínicos de la enfermedad, con diferentes genotipos *T. gondii*.

Adulto o niño inmunocompetentes En el paciente que sólo presenta linfadenopatía, la cuantificación positiva de IgM indica infección aguda y, si está clínicamente justificado, de tratamiento (véase "Tratamiento" más adelante). El valor sérico de IgM se debe determinar de nuevo a las tres semanas. Una elevación de IgG sin aumento de IgM sugiere que existe infección, pero que no es aguda. Si se aprecia un aumento limítrofe de la IgG o de la IgM, se deben valorar de nuevo las cifras a las tres o cuatro semanas.

Hospedador inmunodeficiente El diagnóstico clínico provisional de TE en personas con sida se basa en los síntomas iniciales, el antecedente de exposición corroborado por estudios serológicos positivos y la valoración radiográfica. Para detectar una infección latente por *T. gondii* es necesario buscar anticuerpos de tipo IgG contra *Toxoplasma* en las personas infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), poco después de que se diagnostica esta última infección. Cuando se utilizan estos criterios, el valor pronóstico puede llegar a 80%. Más de 97% de los individuos con sida y toxoplasmosis tienen anticuerpos IgG contra el parásito. Por lo general no se encuentran anticuerpos séricos IgM. La cuantificación de IgG no guarda relación con la infección activa, pero los signos serológicos de infección prácticamente se presentan siempre antes de que lo haga TE. Por esa razón, es importante conocer el estado de anticuerpos contra *Toxoplasma* en todos los pacientes infectados por VIH. Los valores de anticuerpos pueden variar desde la negatividad hasta 1:1 024 en personas con sida y TE. Menos de 3% de los enfermos no tienen un anticuerpo demostrable contra *Toxoplasma* en el momento del diagnóstico de TE.

Los pacientes con TE muestran anormalidades focales o multifocales demostrables por tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*). La valoración neurorradiológica debe incluir CT de cabeza con doble dosis de material de contraste. Por medio de este método, se pueden identificar lesiones aisladas y a menudo múltiples, que se destacan con el medio de contraste (<2 cm). La MRI usualmente demuestra la presencia de múltiples lesiones situadas en los dos hemisferios y suele haber afección de ganglios basales en la unión corticobulbar; la MRI es más sensible para valorar la eficacia del tratamiento que la CT (fig. 253-2). Estos datos no son patognomónicos de la infección por *Toxoplasma*, ya que 40% de los linfomas del SNC son multifocales y 50% muestran intensificación anular de su imagen. Con la MRI y la CT, el índice de resultados negativos falsos es alrededor de 10%. Detectar una sola lesión en un estudio de MRI aumenta la sospecha de que se trata de un linfoma primario en el SNC (la posibilidad de que existan lesiones solitarias es cuatro veces mayor que en la TE) y refuerza los argumentos para realizar biopsia encefálica. A menudo se utiliza un lapso terapéutico de prueba con fármacos contra *Toxoplasma* con fines diagnósticos. En más de 50% de los enfermos con probable TE, el tratamiento con pirimetamina, sulfadiazina y clindamicina logra mejoría clínica notoria al tercer día. El leucovorín se administra para evitar los efectos secundarios en la médula ósea. En el día siete, más de 90% de los pacientes tratados muestran signos de mejoría. Por el contrario, si la persona no responde o tiene linfoma, los signos y los síntomas clínicos empeorarán en el séptimo día. En estos casos se necesita tomar una biopsia de encéfalo, independientemente de que se modifique o no el tratamiento. El procedimiento se puede realizar con la guía de la CT estereotáxica, que disminuye la posibilidad de complicaciones. El estudio de biopsia de encéfalo en busca de *T. gondii* identifica los microorganismos en 50 a 75% de los casos. Por medio de la amplificación de PCR del LCR, se puede confirmar la existencia de toxoplasmosis o sugerir otras entidades diagnósticas (cuadro 253-1) como leucoencefalopatía multifocal progresiva (positividad del virus de JC) o linfoma primario del SNC (positividad del virus de Epstein-Barr).

En la actualidad CT y MRI con material de contraste son los métodos de imágenes comunes para el diagnóstico de TE. Al igual que en otros procesos, la respuesta radiográfica suele ser más lenta que la respuesta clínica. La resolución de las lesiones puede tardar entre tres semanas y seis meses. Algunos pacientes muestran mejoría clínica pese al empeoramiento de los signos radiológicos.

Infección congénita El aspecto más preocupante de la presencia de signos de infección reciente por *T. gondii* en una embarazada es la posibilidad de que el feto se infecte. La obtención de muestras de sangre fetal se ha sustituido por la PCR del líquido amniótico para detectar el gen B1 del parásito. El diagnóstico serológico se basa en la persistencia de los anticuerpos IgG o de una concentración positiva de IgM después de la primera semana de vida (periodo que excluye la posibilidad de una fuga placentaria). La determinación de la IgG se debe repetir cada dos meses. Una elevación de la IgM después de la primera semana de vida será indicativa de infección aguda. Sin embargo, hasta 25% de los recién nacidos infectados pueden ser seronegativos, con signos normales en la exploración física habitual. Por tanto, para establecer el diagnóstico es importante la valoración ocular y cerebral, con pruebas oftalmológicas, análisis del LCR y estudios radiográficos.

Toxoplasmosis ocular Es posible que la concentración de anticuerpos séricos no guarde relación con la presencia de lesiones activas en el fondo de ojo, particularmente en casos de toxoplasmosis congénita. En términos generales, la cuantificación positiva de IgG (medida en suero sin diluir, si es necesario), junto con las lesiones típicas, corrobora el diagnóstico.

Se ha descrito la producción de anticuerpos en los líquidos oculares, expresada en términos de coeficiente de Goldmann-Witmer, para el diagnóstico de oculopatía, pero no siempre se correlaciona con el resultado de la PCR. Si las lesiones son atípicas y la concentración se encuentra en el intervalo positivo bajo, el diagnóstico es presuncional. El análisis de IgG policlonal específico para el antígeno parasitario y la PCR específica para este antígeno pueden facilitar el diagnóstico. En consecuencia, el diagnóstico clínico de toxoplasmosis ocular se puede apoyar en 60 a 90% de los casos en exámenes de laboratorio, lo que depende del momento de punción de la cámara anterior y del tipo de análisis de anticuerpos utilizados. En el resto de los casos, podría no ser posible clarificar si el diagnóstico de laboratorio fue un negativo falso o si se estableció un diagnóstico clínico incorrecto.

TRATAMIENTO TOXOPLASMOSIS

INFECCIÓN CONGÉNITA

Los neonatos con la infección congénita son tratados todos los días con pirimetamina oral (1 mg/kg) y sulfadiazina (100 mg/kg), con ácido folínico, durante un año. De acuerdo con los signos y los síntomas, cabe utilizar en la infección congénita la prednisona (1 mg/kg/día). Algunas zonas de Estados Unidos y algunos países aplican pruebas sistemáticas de escrutinio a las embarazadas (Francia, Austria), sus neonatos (Dinamarca, Massachusetts) o a madre e hijo. Los regímenes de asistencia y tratamiento varían con cada país y centro asistencial. Muchos expertos utilizan la espiramicina para tratar a las embarazadas con toxoplasmosis aguda desde los comienzos de la gestación y utilizan la combinación de pirimetamina/sulfadiazina/ácido folínico para tratar a las mujeres que muestran seroconversión después de 18 semanas de embarazo o en casos de infección corroborada del feto. El tratamiento anterior ha generado algunas controversias: estudios clínicos, que han incluido pocas mujeres no tratadas, no han corroborado la eficacia de dicha terapia para evitar la toxoplasmosis congénita. Sin embargo, algunas investigaciones sugieren que el tratamiento durante la gestación aminora la intensidad de la infección. Muchas mujeres que se infectan en el primer trimestre deciden terminar su embarazo; las que no lo terminan pueden someterse a antibioticoterapia prenatal para disminuir la frecuencia y la gravedad de la infección por *Toxoplasma* en el lactante.

La duración óptima del tratamiento para un niño con toxoplasmosis congénita asintomática se desconoce, pero la mayoría de los médicos en Estados Unidos lo administra durante un año en vista de las investigaciones de grupos realizadas por el *National Collaborative Chicago-Based, Congenital Toxoplasmosis Study*.

INFECCIÓN EN PACIENTES INMUNOCOMPETENTES

Los adultos con función inmunitaria satisfactoria y niños de mayor edad que tiene sólo linfadenopatía no necesitan tratamiento específico, salvo que muestren síntomas intensos y persistentes. Los sujetos con toxoplasmosis ocular por lo común se tratan durante un mes con pirimetamina a la que se agrega sulfadiazina o clindamicina y a veces prednisona. Es importante que el tratamiento se supervise por un oftalmólogo con experiencia en la enfermedad por *Toxoplasma*. La oftalmopatía a veces cura sin tratamiento, pero de forma típica se piensa en emprenderlo en el caso de lesiones intensas o cercanas a la fóvea o el disco óptico.

INFECCIÓN EN PACIENTES INMUNODEFICIENTES

Profilaxia primaria En los pacientes con sida, la toxoplasmosis aguda se debe tratar porque en el enfermo inmunodeficiente esta enfermedad puede causar la muerte a corto plazo. Antes de la introducción de cART, el tiempo de supervivencia en promedio era más de un año para pacientes que pudieran tolerar el tratamiento para TE. Pese a su toxicidad, los fármacos utilizados para el tratamiento de TE eran necesarios para la supervivencia antes de cART. La incidencia de TE ha disminuido conforme se ha incrementado la supervivencia de los pacientes con infección por VIH como consecuencia de tratamiento con cART.

En África, muchos pacientes se diagnosticaron con infección por VIH sólo después de desarrollar infecciones oportunistas. Por tanto, el tratamiento óptimo de estas infecciones oportunistas es importante si el beneficio de cART subsiguiente se puede percibir.

La frecuencia de TE en países de bajos recursos se desconoce por la falta de instalaciones para realizar pruebas serológicas y de imágenes. Los pacientes con sida que son seropositivos para *T. gondii* y que tienen recuento de linfocitos T CD4+ inferiores a 100/μL deben recibir profilaxia contra TE.

De los fármacos disponibles a la fecha, el trimetoprim con sulfametoxazol (TMP-SMX) parece ser una alternativa eficaz para TE en situaciones de bajos recursos donde la combinación preferida de pirimetamina con sulfadiazina no se encuentra disponible. La dosis diaria de TMP-SMX recomendada para la profilaxia contra la neumonía por *P. jirovecii* (PcP) (un comprimido de doble dosis) también es eficaz contra la TE. Si el individuo no tolera esta combinación de TMP-SMX, se utiliza dapsona más pirimetamina, que también es eficaz contra PcP. También se puede considerar la combinación de atovacuona con pirimetamina o sin ella. Quizá no baste la monoterapia profiláctica a base de dapsona, pirimetamina, azitromicina, claritromicina o pentamidina en aerosol. Los enfermos de sida que muestran seronegatividad respecto a *Toxoplasma* y que no reciben fármacos profilácticos contra PcP, deben someterse a una nueva cuantificación de anticuerpo IgG contra *Toxoplasma* si el número de sus linfocitos T CD4+ disminuye a menos de 100 células/μL. Si se ha producido la seroconversión, habrá que administrar fármacos profilácticos contra la TE, como se describió en párrafos anteriores.

Interrupción de la profilaxia primaria Estudios recientes indican que es posible interrumpir la profilaxia contra TE en los pacientes que han reaccionado bien al tratamiento con cART y cuyo recuento de linfocitos T CD4+ ha sido mayor de 200 células/μL durante tres meses. Los pacientes con recuentos de linfocitos T CD4+ menores de 100 células/μl están gravemente expuestos al riesgo de la TE; sin embargo, no se ha definido el riesgo de esta complicación cuando el número de los linfocitos ha aumentado entre 100 y 200 células/μL. Por tanto, se suspende la profilaxia solamente si el número de los linfocitos ha aumentado a más allá de 200 células/μL. La suspensión tiene las siguientes ventajas: reducción en el número de comprimidos que recibe el paciente, disminución de efectos tóxicos e interacciones medicamentosas, decremento del riesgo de que surjan patógenos resistentes y menores costos. Habrá que reiniciar la profilaxia cuando el número de linfocitos T CD4+ disminuya a <100 a 200 células/μL.

Las personas que completaron el tratamiento inicial contra TE deben continuarlo indefinidamente, salvo que como consecuencia del uso de cART mejore su estado inmunitario y el número de linfocitos T CD4+ supere las 200 células/μL. Para esta finalidad es eficaz la combinación de pirimetamina con sulfadiazina y leucovorín. La clindamicina puede sustituir a la sulfadiazina en este tratamiento.

Interrupción de la profilaxia secundaria (terapia de mantenimiento a largo plazo) Los pacientes sometidos a profilaxia secundaria contra TE están expuestos a un bajo riesgo de recidiva cuando han completado la terapia inicial contra esta enfermedad, permanecen asintomáticos y su recuento de linfocitos T CD4+ es mayor de 200 células/μL durante seis meses, como mínimo, después de recibir cART.

Esta recomendación coincide con los datos más extensos que indican la inocuidad de suspender la profilaxia secundaria para otras infecciones oportunistas durante la infección avanzada por VIH. Se reiniciará la profilaxia secundaria si el número de linfocitos T CD4+ disminuye a <200 células/μL.

PROFILAXIA

Es necesario orientar a toda persona infectada por VIH en cuanto a los orígenes de la infección por *Toxoplasma*. Las posibilidades de toxoplasmosis primaria disminuyen si la persona no consume carne mal cocida y evi-

ta materiales contaminados por ovoquistes (como serían los areneros de los gatos). Hay que cocinar la carne hasta que alcance una temperatura interna de 73.0 a 76°C; en la práctica, esto ocurre cuando el centro de la carne cocida ha perdido su color rosa. La persona se debe lavar perfectamente las manos después de trabajar en el jardín y también lavar todas las frutas y verduras. El consumo de mariscos crudos es un factor de riesgo de adquirir toxoplasmosis, ante el hecho de que el mecanismo de filtro alimentario de almejas y mejillones concentra los ovoquistes.

Quien tenga un gato, todos los días debe limpiar o cambiar la arena en la que el animal orina y defeca, tarea que recaerá de preferencia en una persona no embarazada y VIH-negativa; si esto no es posible, después de cambiar la arena del gato la persona se debe lavar perfectamente las manos. Se alentará al paciente a que conserve a sus gatos dentro de la casa y a que no adopte ni manipule gatos callejeros. Los gatos recibirán solamente alimento comercial enlatado o seco o alimento común perfectamente cocido y no carnes crudas o semicocidas. No es necesario recomendar al paciente que se desprenda de sus gatos o que se les someta a pruebas en busca de toxoplasmosis. Hay que realizar la detección selectiva de anticuerpos contra *T. gondii* en toda sangre que se vaya a transfundir a personas inmunodeprimidas y seronegativas para *Toxoplasma*. Aunque la detección serológica selectiva para *Toxoplasma* no se realiza de forma sistemática, cuando una embarazada seronegativa está expuesta a condiciones ambientales que conlleven riesgo de infección por *T. gondii*, se deben buscar signos de infección en diferentes ocasiones a lo largo de la gestación. Las personas positivas para el VIH deben seguir fielmente estas medidas preventivas.

254 Infecciones intestinales por protozoos y tricomonosis

Peter F. Weller

INFECCIONES POR PROTOZOOS

GIARDIOSIS

Giardia intestinalis (también llamada *Giardia lamblia* o *G. duodenalis*) es un protozoo cosmopolita que habita en el intestino delgado del ser humano y de otros mamíferos. La giardiosis es una de las enfermedades parasitarias más frecuentes en todo el mundo, tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo, y causa enfermedad intestinal y diarrea de carácter endémico o epidémico.

Ciclo vital y epidemiología **(Fig. 254-1)** La infección sobreviene cuando se ingieren los quistes resistentes al medio ambiente y ácido del estómago, los cuales se abren en el intestino delgado para liberar los trofozoítos flagelados **(fig. 254-2)**, que se multiplican por fisión binaria. *Giardia* es un patógeno de la porción proximal del intestino delgado y no se disemina por vía hematógena. Los trofozoítos permanecen libres en la luz o se unen al epitelio mucoso por medio de una ventosa o disco ventral. Cuando un trofozoíto encuentra condiciones desfavorables, forma un quiste de morfología diferente, que es la fase en que suele encontrarse al parásito en las heces. Los trofozoítos pueden estar presentes e incluso predominar en las heces blandas o acuosas, pero es el quiste el que sobrevive fuera del organismo y el causante de la transmisión. Los quistes no toleran el calor, la desecación o la exposición continuada a las heces, pero se mantienen viables durante meses en agua fría. El número de quistes excretados varía de manera considerable, pero puede llegar hasta 10^7/g de heces.

Basta con la ingestión de un número muy pequeño de quistes, a veces tan sólo 10, para que tenga lugar la infección en el ser humano. Dado que los quistes son infecciosos en el momento en que se excretan o poco después, la transmisión de persona a persona se produce cuando la higiene fecal es deficiente. La giardiosis, ya sea como infección sintomática o asintomática, es muy frecuente en las guarderías; la transmisión de persona a persona también tiene lugar en otros ámbitos institucionales, como asilos de ancianos, con mala higiene fecal y durante el contacto anal-bucal. Si los alimentos se contaminan con quistes de *Giardia* después de cocinarlos o prepararlos, puede haber transmisión alimentaria. La transmisión hídrica ocasiona las infecciones episódicas (p. ej., en las personas que van de campamento y otros viajeros) y las epidemias masivas en zonas metropolitanas. El agua de la superficie, desde los arroyos de montaña hasta los grandes depósitos municipales, puede contaminarse con quistes de *Giardia* procedentes de las heces. A la eficacia del agua como medio de transmisión se suma el pequeño inóculo infeccioso de *Giardia*, la prolongada supervivencia de los quistes en el agua fría y la resistencia de éstos a la destrucción con los métodos habituales de cloración usados para controlar

FIGURA 254-1. Ciclo vital de *Giardia*. *(Reimpreso de RL Guerrant et al. [eds]: Tropical Infectious Disease: Principles, Pathogens and Practice, 2a. ed., © 2006, p. 987, con autorización de Elsevier Science.)*

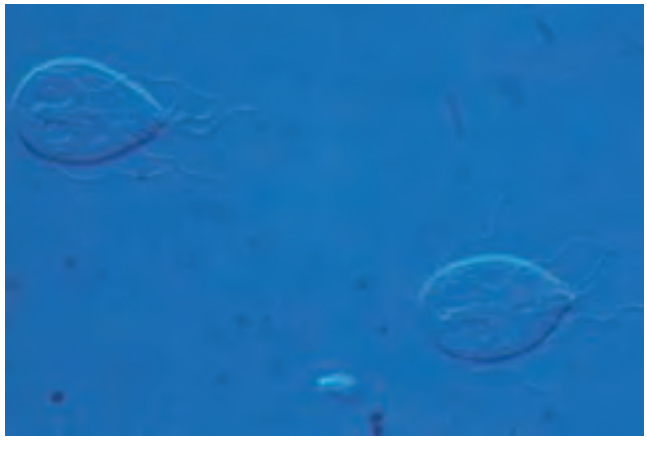


FIGURA 254-2. Trofozoíto de *Giardia* con flagelos y dos núcleos.

las bacterias. Los quistes viables se pueden erradicar del agua mediante ebullición o filtración.

En Estados Unidos, *Giardia* (al igual que *Cryptosporidium*; véase después) es una causa frecuente de gastroenteritis epidémica de transmisión hídrica. *Giardia* es común en los países en vías de desarrollo, y los viajeros pueden adquirir la infección.

Existen varios genotipos o ensamblajes de *G. intestinalis*. Las infecciones en el ser humano se deben a los genotipos A y B, pero en otros animales son más frecuentes otros genotipos, incluidos perros y gatos. Al igual que los castores de los reservorios que causan epidemias, se ha observado que los perros y gatos se encuentran infectados por genotipos A y B, observación que sugiere que estos animales constituyen el origen de la infección en el ser humano.

CUADRO 254-1 Diagnóstico de infecciones intestinales por protozoos

Parásito	O+P[a] en heces	Tinción acido-rresistente en heces	Inmunoanálisis de antígenos fecal	Fecal NAAT[b]	Otros
Giardia	+		+	+	
Cryptosporidium	–	+	+	+	
Isospora	–	+		+	
Cyclospora	–	+		+	
Microsporidios	–			+	Tinciones especiales en heces, biopsias de tejidos

[a] Coproparasitoscópico. [b] Prueba de amplificación de ácido nucleico.

La giardiosis, al igual que la criptosporidiosis, impone una importante carga económica debido a los costos de instalación de los sistemas de filtración de agua requeridos para evitar estas epidemias, los costos del tratamiento de las enfermedades que afectan a las grandes comunidades, y los debidos a la valoración del tratamiento de las infecciones endémicas.

Fisiopatología No se conocen bien los motivos por los que solamente algunos individuos infectados, presentan manifestaciones clínicas, ni los mecanismos por los cuales el parásito altera la función del intestino delgado.

A pesar de que los trofozoítos se adhieren al epitelio, no son penetrantes, pero despiertan apoptosis de los enterocitos, disfunción de la barrera epitelial y malabsorción y secreción de las células epiteliales. Por tanto, la intolerancia a la lactosa y la malabsorción en unos cuantos adultos y niños infectados constituyen signos clínicos de las actividades deficientes de las enzimas del borde de cepillo. En la mayor parte de las infecciones, la morfología del intestino no se modifica, pero en los pacientes sintomáticos con infección crónica los signos histopatológicos (incluidas las vellosidades planas) y las manifestaciones clínicas algunas veces simulan las de la enfermedad celiaca y enteropatía sensible al gluten. La patogenia de la diarrea en la giardiosis se desconoce.

La historia natural de la infección por *Giardia* varía de manera considerable. La infección puede ser interrumpida, transitoria, recurrente o crónica. *G. intestinalis* varía desde el punto de vista genotípico y estas variaciones quizá contribuyen a las diferentes evoluciones de la enfermedad. En el curso de la infección y de la enfermedad influyen factores tanto del parásito como del hospedador. En las infecciones del ser humano surgen respuestas celulares y humorales, pero se desconoce su importancia en el control de la infección y de la enfermedad. Los pacientes con hipogammaglobulinemia suelen padecer infecciones graves y prolongadas que responden mal al tratamiento, lo que hace suponer que la respuesta inmunitaria humoral es importante. La mayor susceptibilidad de los jóvenes y de las personas recién expuestas con respecto a las poblaciones sometidas a exposición crónica también hace pensar en el desarrollo de una inmunidad protectora, al menos parcial.

Manifestaciones clínicas Varían desde el estado de portador asintomático hasta diarrea fulminante con mala absorción. La mayoría de las personas infectadas permanece asintomática, aunque en las epidemias la proporción de casos sintomáticos suele ser mayor. Los síntomas pueden desarrollarse de forma aguda o insidiosa. En los individuos con giardiosis aguda, los síntomas se presentan después de un periodo de incubación mínimo de cinco a seis días, aunque por lo general es de una a tres semanas. Los síntomas iniciales más importantes consisten en diarrea, dolor abdominal, flatulencia, eructos, borborigmos, náusea y vómito. Aunque la diarrea es frecuente, pueden predominar las manifestaciones del intestino delgado del tipo de náusea, vómito, flatulencia y dolor abdominal. La giardiosis aguda suele durar más de una semana, aunque la diarrea por lo general desaparece. Las personas con giardiosis crónica no siempre recuerdan antecedentes de la variante aguda sintomática. La diarrea no es necesariamente abundante, pero la flatulencia, las heces blandas y los eructos con olor fétido son comunes y, en algunos casos, se acompañan de pérdida de peso. Los síntomas pueden ser continuos o intermitentes y persistir durante varios años. Algunas personas experimentan síntomas relativamente leves durante periodos prolongados y sólo reconocen las molestias de manera retrospectiva. La fiebre, la presencia de sangre, moco, o ambos, en las heces, y otros signos y síntomas de colitis son raros y hacen pensar en un diagnóstico diferente o una enfermedad concomitante. Los síntomas tienden a ser intermitentes, aunque recurrentes, y provocan una debilidad gradual, a diferencia de los síntomas incapacitantes agudos que acompañan a muchas infecciones intestinales bacterianas. Dadas la menor gravedad de la enfermedad y la propensión a la cronicidad, los enfermos suelen solicitar atención médica en fases tardías del proceso; sin embargo, la enfermedad puede ser grave y causar malabsorción, pérdida de peso, retraso del crecimiento y deshidratación. Se han descrito diversas manifestaciones extraintestinales como urticaria, uveítis anterior y artritis, pero no está claro si se deben a la giardiosis o a procesos relacionados.

En los individuos con hipogammaglobulinemia, la giardiosis puede ser grave y complicar otras enfermedades intestinales preexistentes, como la que ocurre en casos de fibrosis quística. En pacientes con sida, *Giardia* puede causar enfermedad entérica resistente al tratamiento.

Diagnóstico (Cuadro 254-1) Se establece mediante la identificación de los quistes o de los trofozoítos en las heces o el intestino delgado, o por pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAAT, *nucleic acid amplification tests*). Los quistes son ovalados, miden 8 a 12 × 7 a 10 µm y contienen cuatro núcleos característicos. Los trofozoítos son parásitos aplanados, de aspecto piriforme, con convexidad dorsal, dos núcleos y cuatro pares de flagelos (fig. 254-2). El diagnóstico a veces es difícil de establecer. Es necesario realizar un examen directo de las heces en fresco o en muestras conservadas de manera adecuada. Dado que la excreción de quistes es variable y no siempre se detectan, para establecer el diagnóstico en ocasiones es indispensable repetir el estudio de las heces, tomar muestras de líquido duodenal y hacer una biopsia del intestino delgado. Las pruebas de detección de antígeno del parásito en las heces, comercializadas actualmente, son tan sensibles y específicas como los mejores exámenes microscópicos y más fáciles de realizar.

Las NAAT más modernas son altamente sensibles pero no siempre se pueden aplicar en la clínica en la actualidad.

TRATAMIENTO GIARDIOSIS

Las tasas de curación con metronidazol (250 mg c/8 h por cinco días) son casi siempre >90%). El tinidazol (2 g/día) es más efectivo que el metronidazol. El albendazol (400 mg diarios por cinco a 10 días) es tan efectivo como el metronidazol y tiene menos efectos secundarios. La nitazoxanida (500 mg c/12 h por tres días) es otro tratamiento para la giardiosis. La paromomicina, aminoglucósido oral que no se absorbe del todo, puede administrarse a embarazadas sintomáticas, aunque no se cuenta con suficiente información sobre su eficacia para erradicar la infección.

Casi todos los pacientes responden al tratamiento y presentan curación, aunque en algunos individuos con giardiosis crónica se demora la resolución de los síntomas después de la erradicación de *Giardia*. En muchos de estos casos, los síntomas residuales tal vez reflejen el retraso en la regeneración de las enzimas del borde en cepillo del epitelio intestinal. La infección continua debe confirmarse con el examen de heces antes de repetir el tratamiento. Los pacientes que continúan infectados después de la repetición del tratamiento deben valorarse en busca de reinfección por parte de familiares, personas con quienes tienen un contacto cercano y fuentes ambientales, así como en busca de hipogammaglobulinemia. En casos de resistencia a múltiples ciclos de tratamiento, el tratamiento prolongado con metronidazol (750 mg c/8 h por 21 días) o combinaciones diferentes de múltiples fármacos ha dado buenos resultados.

Profilaxia La giardiosis se evita al consumir alimentos y agua no contaminados, y por medio de la higiene personal al atender niños infectados. La ebullición y filtración del agua potencialmente contaminada evita la infección.

CRIPTOSPORIDIOSIS

El parásito *Cryptosporidium* provoca una enfermedad diarreica que es autolimitada en los hospedadores humanos inmunocompetentes, pero llega a ser grave en los individuos con sida u otros tipos de inmunodeficiencia. La mayor parte de las infecciones en el ser humano se originan por dos especies de *Cryptosporidium*, *C. hominis* (en especial en Estados Unidos, África subsahariana y Asia) y *C. parvum* (en Europa).

Ciclo vital y epidemiología El género *Cryptosporidium* se encuentra distribuido en todo el mundo. La criptosporidiosis se adquiere por consumo de ovoquistes (50% de la dosis infecciosa: alrededor de 132 ovoquistes en personas no inmunizadas), que se rompen y liberan esporozoítos que, a su vez, penetran en las células del epitelio intestinal y las infectan. El desarrollo posterior del parásito comprende ciclos asexuados y sexuados, productores de formas capaces de infectar a otras células epiteliales y de ovoquistes que se eliminan por las heces. Las especies de *Cryptosporidium* infectan a diversos animales, y *C. parvum* puede transmitirse de éstos al ser humano. Los ovoquistes son infecciosos cuando se eliminan por las heces, lo que da lugar a transmisión interpersonal en las guarderías, los contactos familiares y entre los profesionales dedicados a la atención de la salud. La transmisión hídrica (en especial de *C. hominis*) causa las infecciones de los viajeros y las epidemias con un foco común. Los ovoquistes son bastante duros y resisten la destrucción por los métodos de cloración habituales. Tanto el agua potable como la utilizada para la recreación (p. ej., piscinas, toboganes) se identifican cada vez con mayor frecuencia como focos de infección.

Fisiopatología Las células del epitelio intestinal albergan el parásito en una vacuola intracelular, pero no se conoce el mecanismo por el que se produce la diarrea secretora. En la biopsia no se encuentran alteraciones anatomopatológicas características. La distribución de la infección puede ser irregular dentro del lugar principal de infección, el intestino delgado. En algunos casos se observan criptosporidios en la faringe, el estómago y el intestino grueso, e incluso se han recuperado del aparato respiratorio. La afección del sistema biliar puede ocasionar estenosis de la papila, colangitis esclerosante o colecistitis, sobre todo en los individuos con sida.

Manifestaciones clínicas Tanto en el hospedador sano como en el inmunodeprimido pueden surgir infecciones asintomáticas. En los primeros, los síntomas se desarrollan después de un periodo de incubación cercano a una semana y consisten sobre todo en diarrea acuosa, no sanguinolenta, en ocasiones acompañada de dolor abdominal, náusea, anorexia, fiebre o pérdida de peso. En estas personas, la enfermedad suele remitir al cabo de una a dos semanas, mientras que en los hospedadores inmunodeprimidos, sobre todo en los pacientes con sida y con recuentos de linfocitos T CD4+ inferiores a 100/μL, la diarrea puede hacerse crónica, persistente y muy profusa, y causar una pérdida importante de líquidos y electrolitos. El volumen fecal oscila entre 1 y 25 L/día. La pérdida de peso, la caquexia y el dolor abdominal pueden ser muy graves. La afección de las vías biliares se traduce en dolor mesoepigástrico o en el hipocondrio derecho.

Diagnóstico (Cuadro 254-1) La valoración suele comenzar con el examen fecal para buscar los pequeños ovoquistes, de 4 a 5 μm de diámetro, más pequeños que las formas fecales de casi todos los demás parásitos. Se deben solicitar métodos específicos porque el estudio coproparasitoscópico habitual no detecta a *Cryptosporidium*. La detección mejora cuando el análisis de las heces (obtenidas en múltiples días) se realiza con varias técnicas, como las tinciones modificadas para microorganismos acidorresistentes, inmunofluorescencia directa y enzimoinmunoanálisis. Nunca se han usado NAAT. Los criptosporidios también pueden identificarse mediante microscopia óptica y electrónica de las superficies apicales del epitelio intestinal en los especímenes de biopsia del intestino delgado y, con menos frecuencia, del intestino grueso.

TRATAMIENTO CRIPTOSPORIDIOSIS

La FDA aprobó el uso de nitazoxanida para el tratamiento de criptosporidiosis; dicho fármaco se encuentra a la venta en forma de tabletas para adulto (500 mg c/12 h por tres días) y como elíxir para niños. No obstante, a la fecha este fármaco no ha sido eficaz para el tratamiento de pacientes infectados con VIH, en los cuales la mejoría del estado inmunitario con el tratamiento antirretroviral puede conducir a la mejoría de la criptosporidiosis. Por lo demás, el tratamiento consiste en medidas de sostén con reposición de líquidos y electrolitos y la administración de antidiarreicos. La obstrucción de las vías biliares puede precisar papilotomía o la colocación de un tubo en T. La prevención consiste en reducir, en la medida de lo posible, la exposición a los ovoquistes infecciosos de las heces humanas o animales. El uso de filtros para el agua menores de un micrómetro podría reducir el contagio de la infección.

CISTOISOSPOROSIS

El parásito *Cystoisospora belli*, un coccidio, ocasiona una enfermedad intestinal en el ser humano. La infección se adquiere mediante el consumo de ovoquistes; después, los parásitos invaden las células epiteliales del intestino y se desarrollan en ciclos sexuados y asexuados. Los ovoquistes excretados por las heces no son infecciosos de inmediato, sino que deben experimentar una maduración posterior.

Aunque *C. belli* infecta a numerosos animales, se sabe poco acerca de su epidemiología o su prevalencia en el ser humano. Es más frecuente en los países tropicales y subtropicales. Las infecciones agudas comienzan de forma brusca con fiebre, dolor abdominal y diarrea acuosa no sanguinolenta, que persisten durante semanas o meses. En los individuos con sida o inmunodeprimidos por otras razones, las infecciones casi nunca curan de manera espontánea y se asemejan más a la criptosporidiosis, con diarrea acuosa profusa y crónica. Puede detectarse eosinofilia, que no se observa en otras infecciones intestinales por protozoos. El diagnóstico (cuadro 254-1) se establece gracias a la detección de grandes ovoquistes (de alrededor de 25 μm) en las heces mediante la tinción acidorresistente modificada. La excreción de ovoquistes puede ser escasa e intermitente; cuando los exámenes fecales repetidos no son reveladores, puede ser necesaria la toma de muestras del contenido duodenal mediante aspiración, o bien, la toma de biopsia del intestino delgado (que a menudo requiere estudio con microscopio electrónico).

Los NAAT constituyen herramientas de diagnóstico nuevas y prometedoras.

TRATAMIENTO CISTOISOSPOROSIS

El trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX, 160/800 mg c/6 h por 10 días y para pacientes infectados con VIH, c/8 h por tres semanas) es eficaz. Para enfermos que no toleran las sulfonamidas puede recurrirse a la pirimetamina (50 a 75 mg/día). En ocasiones hay recidivas en personas con sida y es indispensable el tratamiento de mantenimiento con TMP-SMX (160/800 mg tres veces por semana).

CICLOSPOROSIS

Cyclospora cayetanensis es una causa de enfermedad diarreica en todo el mundo: se ha notificado enfermedad por *C. cayetanensis* en Estados Unidos, Asia, África, Latinoamérica y Europa. Todavía no se ha definido con precisión la epidemiología de este patógeno, aunque se ha demostrado su transmisión hídrica y por alimentos (p. ej., albahaca, guisantes dulces y frambuesas importadas). No se ha delimitado el espectro completo de la enfermedad atribuible a *Cyclospora.* Algunos individuos pueden albergar la infección sin síntomas, pero muchos otros desarrollan diarrea, síntomas respiratorios altos leves, flatulencia y eructos. La enfermedad cura de manera espontánea, tiene un cuadro intermitente o, en muchos casos, produce diarrea prolongada, anorexia, síntomas de la porción superior del tubo digestivo, fatiga duradera y, en ocasiones, pérdida de peso. La diarrea puede persistir durante más de un mes. En los pacientes infectados por el VIH, el parásito puede producir enfermedad intestinal muy notoria.

El parásito se detecta en las células epiteliales de las biopsias de intestino delgado y desencadena diarrea por un mecanismo desconocido. La ausencia de sangre y leucocitos en las heces indica que la enfermedad debida a *Cyclospora* no se debe a la destrucción de la mucosa del intestino delgado. El diagnóstico (cuadro 254-1) se establece mediante la detección en las heces de los ovoquistes esféricos, de 8 a 10 μm de diámetro, aunque los estudios O+P habituales pueden no ser suficientes y obligan a recurrir a pruebas específicas para detectar los ovoquistes, que tienen una resistencia variable al ácido y son fluorescentes cuando se observan con un microscopio óptico ultravioleta.

Las NAAT modernas son bastante sensibles. En el diagnóstico diferencial de una diarrea resistente es preciso descartar la ciclosporosis, haya o no antecedentes de viajes a otros países.

TRATAMIENTO **CICLOSPOROSIS**

La ciclosporosis se trata con TMP-SMX (160/800 mg c/12 h por siete a 10 días). Los pacientes infectados con VIH pueden experimentar recidivas después de tales tratamientos y necesitar un tratamiento supresor más prolongado.

MICROSPORIDIOSIS

Los microsporidios son protozoos formadores de esporas, parásitos intracelulares estrictos, que infectan a numerosos animales y producen enfermedad en el ser humano, sobre todo como patógenos oportunistas en el sida. Los microsporidios son miembros de una familia específica, Microspora, formada por docenas de géneros y cientos de especies. Los diversos microsporidios se diferencian por sus ciclos de desarrollo vital, sus características ultraestructurales y su taxonomía molecular, basada en el RNA ribosómico. Los complejos ciclos vitales de estos microorganismos dan lugar a la formación de esporas infecciosas **(fig. 254-3)**. En la actualidad, se reconocen como causa de enfermedad en el ser humano ocho géneros de microsporidios: *Encephalitozoon*, *Pleistophora*, *Nosema*, *Vittaforma*, *Trachipleistophora*, *Anncalia*, *Microsporidium* y *Enteroncytozoon*. Es probable que algunos microsporidios sean causa prevalente de infecciones de evolución limitada o asintomáticas en pacientes inmunocompetentes, pero se sabe poco acerca del modo de adquisición de la enfermedad.

La frecuencia de la microsporidiosis es máxima en los individuos con sida y menor en otros tipos de inmunodeficiencias; la enfermedad es rara en el hospedador inmunocompetente. En los pacientes con sida, la contribución a la diarrea crónica y a la caquexia de las infecciones por *Enterocytozoon bieneusi* y *Encephalitozoon* (antes denominado *Septata*) *intestinalis* se conoce cada vez mejor; estas infecciones se encuentran en 10 a 40% de los pacientes con diarrea crónica. Se han hallado ambos microorganismos en las vías biliares de pacientes con colecistitis. *E. intestinalis* puede diseminarse y causar fiebre, diarrea, sinusitis, colangitis y bronquiolitis. En los pacientes con sida, se ha descrito *E. hellem* como causa de queratoconjuntivitis superficial, sinusitis, infecciones respiratorias e infección diseminada. Se conocen casos de miositis debida a *Pleistophora*. En los individuos inmunocompetentes, *Nosema*, *Vittaforma* y *Microsporidium* han producido queratitis del estroma relacionada con traumatismos.

Los microsporidios son pequeños microorganismos grampositivos, con esporas maduras que miden 0.5 a 2 × 1 a 4 µm. El diagnóstico de infección hística por microsporidios suele requerir microscopia electrónica, aunque las esporas intracelulares pueden verse con el microscopio óptico mediante tinciones como hematoxilina-eosina, Giemsa o Gram. Para establecer el diagnóstico de microsporidiosis intestinal son útiles las tinciones con tricromo modificado o la cromotrópica 2R y la tinción fluorescente Uvitex 2B o calcoflúor, que revelan la presencia de esporas en los frotis de heces o aspirados duodenales. Todavía no se ha establecido el tratamiento de las infecciones por microsporidios. En las queratoconjuntivitis superficiales debidas a *E. hellem*, el tratamiento tópico con suspensión de fumagilina parece haber tenido buenos resultados **(cap. 246e)**. En las infecciones intestinales causadas por *E. bieneusi* y *E. intestinalis* en pacientes infectados por el VIH, el tratamiento con albendazol puede resultar eficaz **(cap. 246e)**.

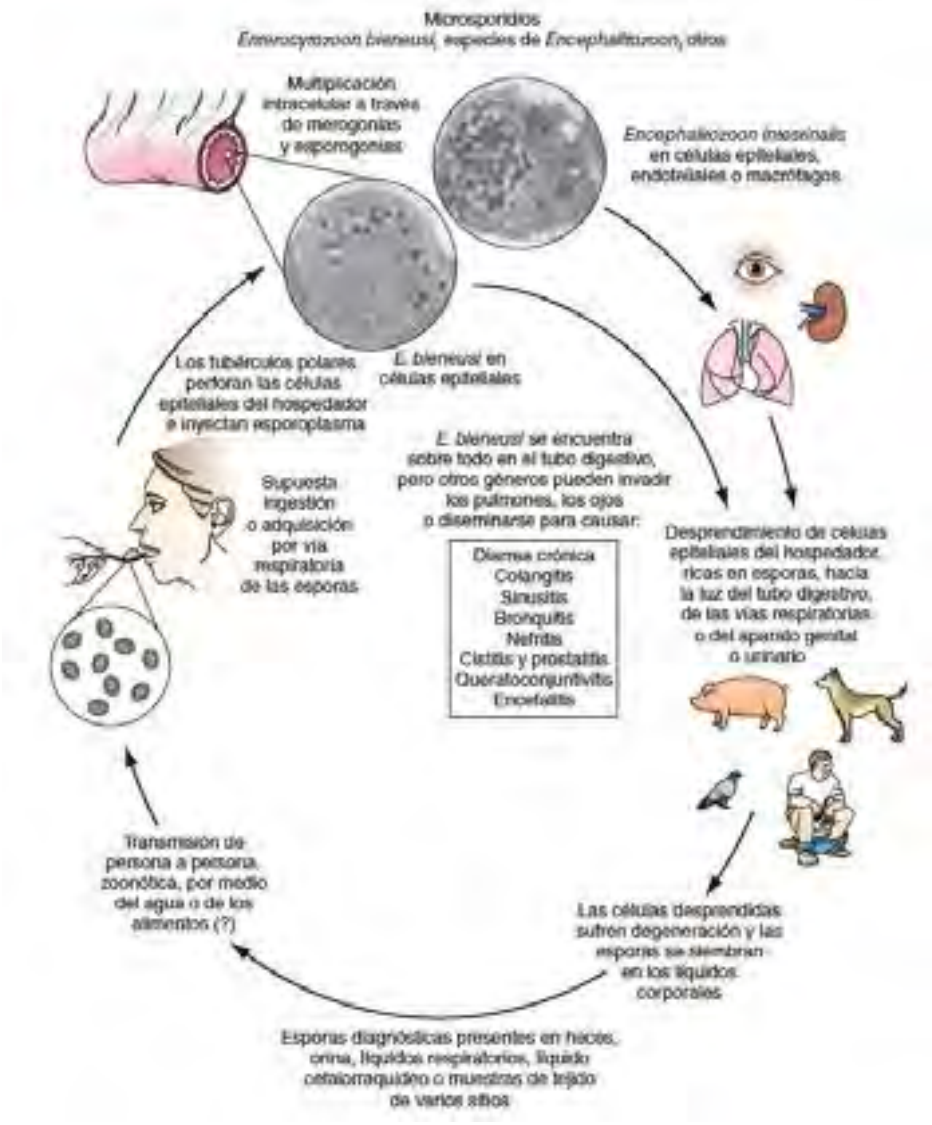


FIGURA 254-3. Ciclo vital de los microsporidios. *(Reimpreso con autorización de RL Guerrant et al. [eds.]: Tropical Infectious Disease: Principles, Pathogens and Practice, 2d ed, © 2006, p. 1128, con autorización de Elsevier Science.)*

OTROS PROTOZOOS INTESTINALES

Balantidiosis *Balantidium coli* es un gran protozoo ciliado causante de diversas enfermedades del intestino grueso similares a la amebosis. El parásito se encuentra en todo el mundo. Dado que infecta a los cerdos, los casos de infección en el ser humano son más frecuentes en los lugares donde se crían estos animales. Los quistes infecciosos pueden transmitirse de persona a persona y a través del agua, aunque muchos casos se deben a la ingestión de quistes procedentes de las heces porcinas presentes en los mataderos, utilizadas como fertilizantes o que contaminan los abastecimientos de agua.

Los quistes ingeridos liberan trofozoítos, que residen y se multiplican en el intestino grueso. Muchos individuos se mantienen asintomáticos, pero otros presentan diarrea intermitente y algunos padecen una disentería fulminante. En las personas sintomáticas, la anatomía patológica del intestino, tanto macroscópica como microscópica, es similar a la observada en la amebosis, con diversos grados de invasión de la mucosa, necrosis focal y ulceración. A diferencia de la amebosis, la balantidiosis no se disemina a otros órganos por vía hematógena. El diagnóstico se realiza casi siempre por detección de la fase de trofozoíto en las heces o en muestras de tejido de colon. La tetraciclina (500 mg cuatro veces al día durante 10 días) es eficaz.

Blastocistosis Aún hay dudas con respecto a la patogenicidad de *Blastocystis hominis*. Algunos pacientes cuyas heces lo contienen son asintomáticos, otros presentan diarrea y unos más muestran síntomas intestinales variados. En algunos de los enfermos sintomáticos, una valoración minuciosa revela otras posibles causas bacterianas, virales o protozoarias de la diarrea. Dada la incertidumbre acerca del efecto patógeno de *B. hominis*, y que el tratamiento de la infección por *Blastocystis* no es específico ni eficaz en todos los casos, en los pacientes con síntomas intestinales importantes es indispensable descartar primero otras causas de diarrea infecciosa antes de iniciar tratamiento para *Blastocystis*. Si surgen síntomas diarreicos prominentes relacionados con *Blastocystis*, puede administrarse metronidazol (750 mg c/8 h por 10 días) o TMP-SMX (160/800 mg c/12 h por siete días).

Dientamoebosis *Dientamoeba fragilis* es un protozoo intestinal singular en el sentido de que tiene una fase de trofozoíto, pero no de quiste. No se conoce el mecanismo por el que los trofozoítos sobreviven y logran transmitir la infección. Los síntomas producidos por este microorganismo, cuando se presentan, son en general leves y consisten en diarrea intermitente, dolor abdominal y anorexia. El diagnóstico se realiza mediante la detección de trofozoítos en las heces, aunque la labilidad de estas formas explica que el diagnóstico aumente cuando las muestras fecales se estudian en cuanto se obtienen. Como la excreción fecal es variable, el estudio de varias muestras obtenidas en días alternos aumenta las probabilidades de detectar al parásito. El yodoquinol (650 mg tres veces al día durante 20 días) o la paromomicina (25 a 35 mg/kg/día, divididos en tres tomas, durante siete días), es el tratamiento adecuado.

TRICOMONOSIS

Diversas especies de tricomonas se encuentran en la boca (se vinculan con periodontitis) y, en ocasiones, en el aparato digestivo. *Trichomonas vaginalis*, uno de los parásitos protozoicos con mayor prevalencia en Estados Unidos, es un patógeno del aparato genitourinario y una causa importante de vaginitis sintomática (cap. 163).

Ciclo vital y epidemiología *Trichomonas vaginalis* es un microorganismo móvil, piriforme, que mide cerca de 10 × 7 µm, se replica por fisión binaria y habita en el aparato genital inferior de la mujer y en la uretra y la próstata masculinas. En Estados Unidos causa alrededor de tres millones de infecciones anuales en mujeres. Aunque el microorganismo puede sobrevivir durante varias horas en ambientes húmedos y es posible adquirirlo por contacto directo, casi todos los casos de tricomonosis se deben a transmisión venérea interpersonal. Su prevalencia es mayor entre las personas con múltiples parejas sexuales o que padecen otras enfermedades de transmisión sexual (cap. 163).

Manifestaciones clínicas Muchos varones infectados por *T. vaginalis* se mantienen asintomáticos, aunque algunos presentan uretritis y, rara vez, epididimitis o prostatitis. Por el contrario, la infección de la mujer, que tiene un periodo de incubación de cinco a 28 días, generalmente es sintomática y se manifiesta por secreción vaginal maloliente (a menudo de color amarillo, a veces levemente verdoso), eritema y prurito vulvar, disuria o polaquiuria (en 30 a 50% de los casos) y dispareunia. Sin embargo, estas manifestaciones no permiten diferenciar a la tricomonosis de otros tipos de vaginitis infecciosa.

Diagnóstico La detección de tricomonas móviles en el examen microscópico de las preparaciones húmedas de la secreción vaginal o prostática constituye el método convencional de identificación; aunque proporciona un diagnóstico inmediato, su sensibilidad para la detección de *T. vaginalis* en las valoraciones sistemáticas de las secreciones vaginales es de alrededor de 50 a 60%. La tinción directa con anticuerpos inmunofluorescentes es más sensible (70 a 90%). *T. vaginalis* puede aislarse en la uretra, tanto masculina como femenina, y es detectable en los varones después del masaje prostático.

La NAAT moderna, APTIMA, ya se ha aprobado por la FDA y es tanto sensible como específica para las muestras de orina, endocervicales y vaginales.

TRATAMIENTO TRICOMONOSIS

Metronidazol (ya sea en dosis única de 2 g o en dosis de 500 mg c/12 h por siete días) o también lo es el tinidazol en dosis única de 2 g. Es indispensable tratar a todos los compañeros sexuales en forma conjunta, para evitar la reinfección, en particular la transmitida por varones asintomáticos. En varones con uretritis sintomática persistente después de tratamiento de uretritis no gonocócica hay que pensar en la administración de metronidazol para combatir la posible tricomonosis. No se dispone de otros fármacos que suplan al metronidazol para tratar a embarazadas. La reinfección suele explicar los casos de aparente ineficacia terapéutica, pero se han detectado cepas de *T. vaginalis* con elevada resistencia al metronidazol. Se han obtenido buenos resultados tratando las infecciones resistentes con dosis orales mayores, la administración por vía parenteral o el uso concomitante de dosis de metronidazol oral y óvulos vaginales del mismo producto.

SECCIÓN 19 INFECCIONES POR HELMINTOS

255e Introducción a las helmintosis

Peter F. Weller

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

La palabra *helminto* se deriva del griego *helmins* ("gusano parásito"). Los helmintos son muy comunes y, dependiendo de la especie, existen en forma de organismos libres o parásitos de una planta o animal. Los helmintos parásitos han coevolucionado con ciertos mamíferos y otras especies de hospedadores. Por tanto, la mayor parte de las helmintosis se limita a hospedadores no humanos y en raras ocasiones estos helmintos zoonóticos generan accidentalmente infecciones en los seres humanos.

256 *Trichinella* y otros nematodos hísticos

Peter F. Weller

Los nematodos son vermes redondos, simétricos y alargados. De forma general, los parásitos de importancia médica pueden clasificarse en los que afectan de manera predominante los intestinos o los tejidos. Este capítulo expone los datos de nematodos hísticos que ocasionan triquinelosis, larva migratoria visceral y ocular, larva migratoria cutánea, angioestrongilosis cerebral y gnatostomosis. Todas las zoonosis anteriores son consecuencia de la exposición accidental a nematodos infectantes. Los síntomas clínicos de estas infecciones se deben en gran medida a la fase invasora de larva, que (con excepción de *Trichinella* spp.) no alcanza su madurez en el ser humano.

TRIQUINELOSIS

Se desarrolla después de la ingestión de carne infestada por quistes de *Trichinella* (p. ej., de cerdo o de otro carnívoro). La mayor parte de las infecciones es leve y asintomática, pero las formas graves pueden producir enteritis grave, edema periorbitario, miositis y, muy pocas veces, la muerte.

Ciclo vital y epidemiología En la actualidad se reconocen ocho especies de *Trichinella* como causa de infección en el ser humano. Dos de ellas están distribuidas por todo el mundo: *T. spiralis*, presente en una gran variedad de animales carnívoros y omnívoros, y *T. pseudospiralis*, que se encuentra en los mamíferos y las aves. *T. nativa* habita en las regiones árticas e infecta a los osos; *T. nelsoni* se encuentra en África ecuatorial, donde es frecuente entre los felinos depredadores y carroñeros como las hienas y los cerdos salvajes; *T. britovi* se encuentra en zonas templadas de Europa y del oeste de Asia en carnívoros pero no en los cerdos domésticos. *T. murrelli* aparece en animales de caza de Estados Unidos.

Cuando una persona consume carne contaminada con triquinas, las larvas enquistadas de *Trichinella* spp. son liberadas por el ácido y la pepsina del jugo digestivo (fig. 256-1). Las larvas invaden la mucosa del intestino delgado y maduran con rapidez para convertirse en gusanos adultos que copulan. Alrededor de una semana después, las hembras liberan larvas recién nacidas (LRN) que emigran por la circulación hasta el músculo estriado. Ahí, las larvas de todas las especies, a excepción de *T. pseudospiralis*, *T. papuae* y *T. zimbabwensis* se enquistan, lo que induce una transformación radical de la estructura de la célula muscular. Aunque en ocasiones las respuestas inmunitarias del hospedador ayudan a expulsar los gusanos adultos, muy pocas tienen efectos nocivos sobre las larvas enquistadas en el músculo.

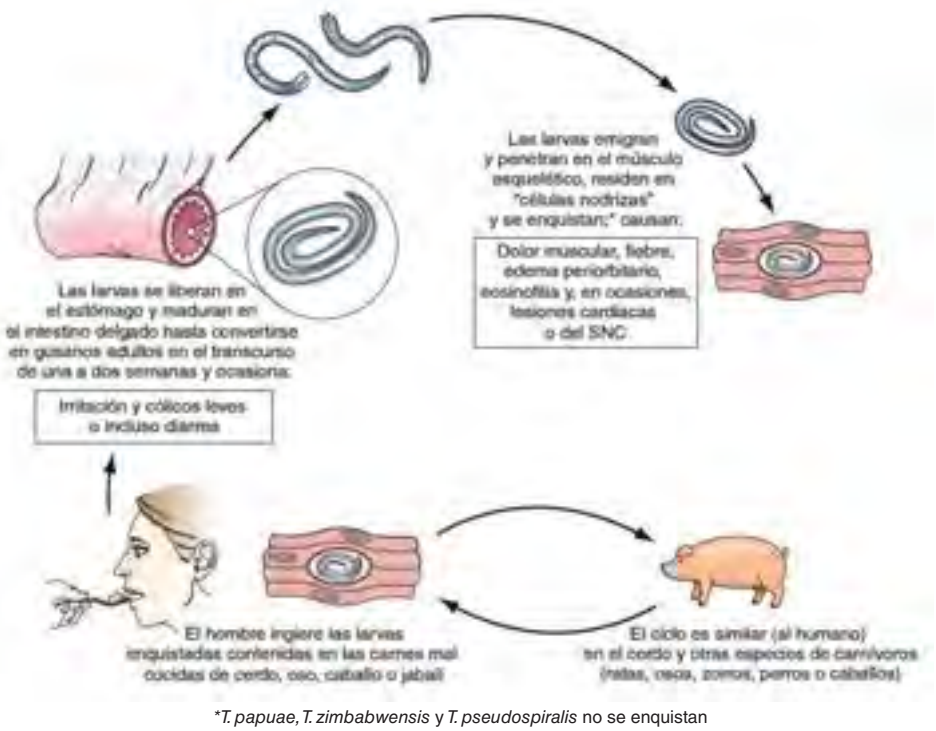
La triquinelosis humana casi siempre se debe a la ingestión de productos porcinos infectados y, por tanto, puede presentarse en cualquier lugar donde se consuma carne de cerdo doméstico o salvaje. Además, puede adquirirse a partir de la carne de otros animales, como perros (en zonas de Asia y África), caballos (en Italia y Francia), y osos y morsas (en las regiones septentrionales). Aunque el ganado bovino (por ser herbívoro) no es un hospedador natural para *Trichinella* spp. se ha observado que la carne de ternera participa en epidemias en casos de contaminación o adulteración con derivados infectados del cerdo. Las leyes que prohíben la alimentación de los cerdos con residuos no cocidos han reducido de manera considerable la transmisión de la enfermedad en Estados Unidos. Cada año se diagnostican en ese país unos 12 casos de triquinosis, aunque es posible que la mayor parte de los casos leves quede sin diagnosticar. Brotes epidémicos recientes en Estados Unidos y Canadá se han atribuido al consumo de animales silvestres de caza (en especial carne de oso) y, con menos frecuencia, de cerdo.

Patogenia y manifestaciones clínicas Los síntomas clínicos de la triquinelosis corresponden a las fases sucesivas de la invasión intestinal del parásito, la emigración de las larvas y el enquistamiento en el músculo (fig. 256-1). La mayor parte de las infecciones leves (con menos de 10 larvas/g de músculo) es asintomática, mientras que las infecciones masivas (que pueden llegar a más de 50 larvas/g de músculo) pueden poner en peligro la vida. La invasión del intestino por un gran número de parásitos en ocasiones provoca diarrea en la primera semana de infección. Otros síntomas destacados son dolor abdominal, estreñimiento, náusea o vómito.

Los síntomas debidos a la emigración de las larvas y a la invasión muscular comienzan a presentarse en la segunda semana de la infección. Las larvas migratorias de *Trichinella* provocan una notable reacción de hipersensibilidad local y sistémica, con fiebre e hipereosinofilia. Es frecuente el edema periorbitario y facial, al igual que las hemorragias de la región subconjuntival, la retina y los lechos ungueales (hemorragias en "astilla"). En ocasiones se aprecia un exantema maculopapuloso, cefalea, tos, disnea o disfagia. Puede desarrollarse miocarditis, manifestada como taquiarritmias o insuficiencia cardiaca (y con menos frecuencia, encefalitis o neumonitis), causas de la mayor parte de los casos de muerte por triquinosis.

Cuando se inicia el enquistamiento de las larvas en el músculo, dos a tres semanas después de la infección, se desarrollan síntomas de miositis con mialgias, edema y debilidad muscular, que por lo general se superponen a las reacciones inflamatorias causadas por la emigración de las larvas. Los grupos musculares más afectados suelen ser los músculos extrínsecos del ojo, el bíceps y los músculos de la mandíbula, el cuello, la región lumbar y el diafragma. Los síntomas alcanzan su máxima intensidad cerca de tres semanas después de la infección y remiten de manera gradual durante una fase de convalecencia prolongada. Infecciones poco comunes por *T. pseudospiralis*, cuyas larvas no se encapsulan en los músculos, desencadenan enfermedad prolongada similar a la polimiositis.

Datos de laboratorio y diagnóstico Se encuentra eosinofilia en la sangre de >90% de los pacientes con triquinosis sintomática, con valores máximos >50% entre la segunda y cuarta semanas de infección. Las concentraciones séricas de enzimas musculares como la creatina fosfocinasa (CPK, *creatine phosphokinase*) se incrementan en la mayoría de los pacientes sintomáticos. Es preciso interrogar de manera exhaustiva a los pacientes acerca del consumo de carne de cerdo o de caza, así como sobre la presencia de la enfermedad en otras personas que hayan comido la misma carne. El diagnóstico clínico probable se establece por la presencia de fiebre, eosinofilia,



**T. papuae, T. zimbabwensis* y *T. pseudospiralis* no se enquistan

FIGURA 256-1. Ciclo vital de *Trichinella* *spiralis* (cosmopolita); *nelsoni* (África ecuatorial); *britovi* (Europa, occidente africano, occidente asiático); *nativa* (regiones del ártico); *murrelli* (Estados Unidos); *papuae* (Papúa, Nueva Guinea); *zimbabwensis* (Tanzania) y *pseudospiralis* (cosmopolita). SNC, sistema nervioso central. *(Reimpreso de Guerrant RL et al. [eds]: Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice, 2nd ed, p. 1218. © 2006, con autorización de Elsevier Science.)*

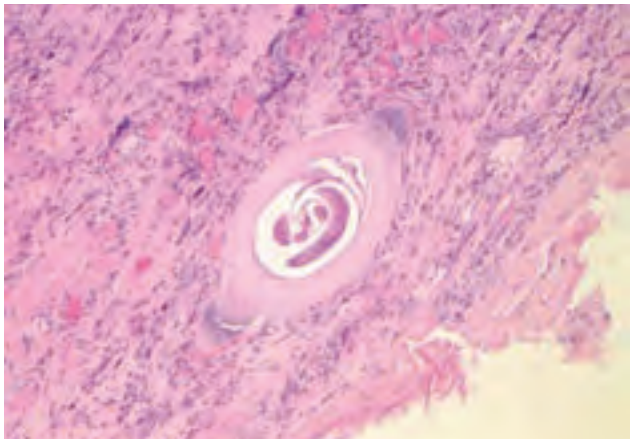


FIGURA 256-2. Larva de *Trichinella* enquistada en una cápsula característica hialinizada en el músculo estriado. *(Photo/Wadsworth Center, New York State Department of Health. Reimpreso de CDC MMWR 53:606, 2004; dominio público.)*

edema periorbitario y mialgias después de una comida sospechosa. El aumento de la concentración de anticuerpos específicos frente al parásito, que no suele producirse hasta transcurrida la tercera semana de infección, confirma el diagnóstico. Otro método para establecer el diagnóstico definitivo consiste en la biopsia quirúrgica de al menos 1 g de músculo afectado; es más fácil encontrar los parásitos en las zonas próximas a las inserciones tendinosas. El tejido muscular fresco se comprime entre dos portaobjetos de vidrio y se examina con el microscopio (fig. 256-2), ya que las larvas a veces pasan inadvertidas en los cortes histopatológicos habituales.

TRATAMIENTO TRIQUINELOSIS

La mayoría de los pacientes con infección leve se recupera sin problemas con reposo en cama, antipiréticos y analgésicos. Los glucocorticoides, como la prednisona (cuadro 256-1), son útiles en los casos de miositis grave y miocarditis. El mebendazol y el albendazol tienen actividad contra las fases intestinales del parásito, pero no se ha demostrado de forma concluyente su utilidad frente a las larvas enquistadas.

Profilaxia Las larvas se destruyen al cocer la carne de cerdo hasta que desaparezca el color rosado o congelándola a −15°C por tres semanas. Sin embargo, las larvas de *T. nativa* ártica presentes en la carne de morsa o de oso son relativamente resistentes y pueden permanecer viables a pesar de la congelación.

CUADRO 256-1 Tratamiento para las infecciones hísticas por nematodos

Infestación	Gravedad	Tratamiento
Triquinelosis	Leve	De sostén
	Moderada	Albendazol (400 mg c/12 h durante ocho a 14 días) *o*
		Mebendazol (200-400 mg c/8 h durante tres días, continuar con 400 mg c/8 h durante ocho a 14 días)
	Grave	Añadir glucocorticoides (p. ej., prednisona, 1 mg/kg una vez al día durante cinco días)
Larva migratoria visceral	Leve a moderada	De sostén
	Grave	Glucocorticoides (como antes)
	Ocular	No definido por completo; albendazol (800 mg c/12 h para adultos, 400 mg c/12 h para niños) con glucocorticoides durante cinco a 20 días
Larva migratoria cutánea		Ivermectina (dosis única, 200 µg/kg) *o*
		Albendazol (200 mg c/12 h durante tres días)
Angioestrongilosis	Leve a moderada	De sostén
	Grave	Glucocorticoides (como se mencionó antes)
Gnatostomiosis		Ivermectina (200 µg/kg/día durante dos días) *o*
		Albendazol (400 mg c/12 h durante 21 días)

LARVA MIGRATORIA VISCERAL Y OCULAR

La larva migratoria visceral es un síndrome producido por nematodos que por lo general parasitan especies no humanas. En el ser humano, las larvas de los nematodos no maduran hasta alcanzar la fase adulta, sino que emigran a través de los tejidos y provocan una inflamación eosinófila. La forma más común de larva migratoria es la toxocarosis por larvas del ascáride canino *Toxocara canis*, con menos frecuencia el ascáride de los felinos, *T. cati* y con frecuencia todavía menor el ascáride del cerdo, *Ascaris suum*. Se han descrito casos raros de meningoencefalitis eosinófila causada por el ascáride *Baylisascaris procyonis* del mapache.

Ciclo vital y epidemiología El gusano canino *T. canis* se puede encontrar en los perros de todo el mundo. La ingestión por el perro de los huevos infectados va seguida de la liberación de las larvas de *Toxocara*, que atraviesan la pared intestinal y emigran por vía intravascular hasta alcanzar el hígado, el músculo y otros tejidos del animal, donde permanecen en su mayor parte en un estado de detención de la maduración. Durante la gestación, algunas larvas reanudan la emigración e infectan a los cachorros antes de nacer (por transmisión transplacentaria) o después del nacimiento (en la lactancia). Por tanto, en las perras y cachorros lactantes, las larvas regresan al aparato digestivo y maduran hasta convertirse en gusanos adultos, los cuales producen huevos que se liberan con las heces. Los huevos deben pasar por una fase de embrión que dura semanas, para ser infectantes. El ser humano contrae la toxocarosis sobre todo por la ingestión de tierra contaminada con heces de cachorros que contienen huevos de *T. canis*. La larva migratoria visceral es muy frecuente en los niños que tienen el hábito de comer tierra.

Patogenia y manifestaciones clínicas La enfermedad clínica casi siempre afecta a los niños en edad preescolar. Cuando el niño ingiere los huevos de *Toxocara*, las larvas eclosionan y atraviesan la mucosa intestinal y desde allí se transportan por la circulación hasta diversos órganos y tejidos. De este modo invaden el hígado, los pulmones, el sistema nervioso central (SNC) y otros lugares, donde provocan intensas respuestas granulomatosas eosinófilas. El grado de enfermedad clínica depende del número de larvas y de su distribución hística, de la presencia de reinfección y de las respuestas inmunitarias del hospedador. Casi todas las infecciones leves son asintomáticas y sólo se manifiestan por eosinofilia en la sangre periférica. Los síntomas característicos de la larva migratoria visceral consisten en fiebre, malestar, anorexia y pérdida de peso, tos, sibilancias y exantema. Es frecuente la hepatoesplenomegalia. Estas manifestaciones a menudo van acompañadas de eosinofilia periférica muy alta, que puede alcanzar proporciones de hasta 90%. En casos poco frecuentes se presentan convulsiones o trastornos de la conducta. Los casos esporádicos de fallecimiento por esta enfermedad se deben a afección neurológica, pulmonar o miocárdica graves.

La forma ocular del síndrome de larva migratoria se produce cuando las larvas de *Toxocara* invaden el ojo. Alrededor de las larvas atrapadas se desarrolla una masa granulomatosa eosinófila, casi siempre en el polo posterior de la retina. La lesión retiniana puede simular un retinoblastoma, por lo que el diagnóstico erróneo de este tumor puede conducir a una enucleación innecesaria. El espectro de afección ocular comprende, además, endoftalmitis, uveítis y coriorretinitis. Los síntomas de presentación más frecuentes consisten en alteraciones visuales unilaterales, estrabismo y dolor ocular. En contraste con la larva migratoria visceral, la toxocarosis ocular suele presentarse en niños mayores o adultos jóvenes sin antecedentes de pica; estos pacientes rara vez presentan eosinofilia o manifestaciones viscerales.

Diagnóstico Además de la eosinofilia, también suele haber leucocitosis e hipergammaglobulinemia. Cerca de la mitad de los pacientes con síntomas respiratorios presentan infiltrados pulmonares transitorios en la radiografía de tórax. El diagnóstico clínico se confirma mediante el enzimoinmunoanálisis de adsorción contra *Toxocara*. El estudio coproparasitario carece de valor en la toxocarosis, ya que las larvas no maduran en el ser humano para convertirse en gusanos adultos productores de huevos.

TRATAMIENTO LARVA MIGRATORIA VISCERAL Y OCULAR

La inmensa mayoría de las infecciones por *Toxocara* cura de manera espontánea sin tratamiento específico. En los pacientes con afección miocárdica, del SNC o pulmonar grave, pueden utilizarse los glucocorticoides para reducir las complicaciones inflamatorias. No se ha demos-

trado de forma concluyente que los antihelmínticos existentes, como mebendazol y albendazol, modifiquen la evolución de la larva migratoria. Las medidas de control consisten en prohibir las excretas de perros en los parques y lugares públicos, la desparasitación de perros y la prevención de la pica en los niños. El tratamiento de la afección ocular no está bien definido, pero ha sido eficaz la administración de albendazol junto con glucocorticoides (cuadro 256-1).

LARVA MIGRATORIA CUTÁNEA

La larva migratoria cutánea ("erupción móvil") es una erupción cutánea serpiginosa causada por las larvas de uncinarias de animales, por lo general la uncinaria *Ancylostoma braziliense* del perro y del gato. Las larvas salen de los huevos, que se eliminan con las heces de los perros y los gatos, y maduran en el suelo. El ser humano se infecta por contacto cutáneo con el suelo de zonas frecuentadas por perros y gatos, como playas no controladas o áreas próximas a las viviendas. La larva migratoria cutánea es más frecuente en los niños y en las regiones de clima húmedo y cálido, como el sureste de Estados Unidos.

Una vez introducida en la piel, la larva produce lesiones eritematosas a lo largo de los trayectos tortuosos que deja al desplazarse a través de la unión dermoepidérmica; la larva avanza a razón de varios centímetros por día. Estas lesiones, en extremo pruriginosas, pueden presentarse en cualquier parte del cuerpo y ser numerosas si el paciente se ha tendido en el suelo. Después se forman vesículas y ampollas. Las larvas del anquilostoma animal no maduran en el ser humano y, sin tratamiento, morirán transcurridas varias semanas, con resolución de las lesiones cutáneas. El diagnóstico se establece con bases clínicas. Las biopsias cutáneas sólo en muy pocas ocasiones permiten detectar las larvas que son diagnósticas. Los síntomas pueden aliviarse con la administración de ivermectina o albendazol (cuadro 256-1).

ANGIOESTRONGILOSIS

Angiostrongylus cantonensis, gusano que habita en los pulmones de la rata, es la causa más frecuente de meningitis eosinófila en los seres humanos (fig. 256-3).

Ciclo vital y epidemiología Esta infección predomina en el sureste de Asia y la cuenca del Pacífico, pero se ha extendido hacia otras regiones del mundo, incluidas las islas del Caribe, países de Centro y Sudamérica y el sur de Estados Unidos. Las larvas de *A. cantonensis* producidas por los gusanos adultos en el pulmón de la rata emigran hasta el aparato digestivo y se eliminan por las heces. Se transforman en larvas infecciosas dentro de los caracoles de tierra y las babosas. El ser humano contrae la infección al ingerir moluscos crudos infectados, verduras contaminadas por las secreciones de los moluscos o cangrejos, camarones de agua dulce y ciertos peces marinos que, a su vez, han deglutido moluscos infectados. Las larvas emigran después hasta el cerebro.

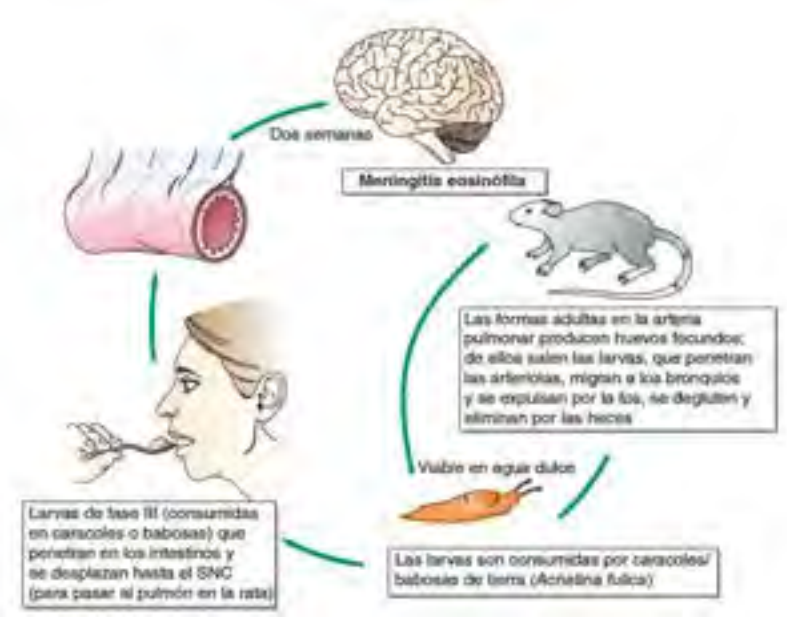


FIGURA 256-3. Ciclo vital de *Angiostrongylus cantonensis* (gusano que habita en los pulmones de la rata doméstica). También se encuentra en el sureste asiático, las islas del Pacífico, Cuba, Australia, Japón, China, Mauritania y puertos de Estados Unidos. SNC sistema nervioso central. *(Reimpreso de Guerrant RL et al. [eds]: Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice, 2nd ed, p. 1225. © 2006, con autorización de Elsevier Science.)*

Patogenia y manifestaciones clínicas Los parásitos mueren finalmente en el SNC, no sin antes producir una reacción inflamatoria que, en caso de infección grave, provoca secuelas neurológicas permanentes o muerte. Las larvas migratorias producen lesiones proteolíticas con inflamación eosinófila local y hemorragia considerables, con la subsiguiente necrosis y formación de granulomas alrededor de los gusanos muertos. Los síntomas clínicos se desarrollan entre dos y 35 días después de la ingestión de las larvas. Los pacientes suelen presentar cefalea frontal, occipital o bitemporal, de comienzo gradual o agudo e intolerable. También son frecuentes rigidez de nuca, náusea, vómito y parestesias. En raras ocasiones, a estos síntomas se les añade fiebre, parálisis de los pares craneales y de los músculos extrínsecos del ojo, convulsiones, parálisis y letargo.

Datos de laboratorio El examen del líquido cefalorraquídeo (LCR) es obligatorio en los casos de sospecha y suele mostrar aumento de la presión de apertura, recuento leucocitario de 150 a 2 000/μL y pleocitosis eosinófila >20%. La concentración de proteínas suele incrementarse, mientras que la concentración de glucosa es normal. Es raro encontrar larvas de *A. cantonensis* en el LCR. La eosinofilia en sangre periférica puede ser leve. El diagnóstico se basa por lo general en la presentación clínica de meningitis eosinófila, junto con antecedentes epidemiológicos compatibles.

TRATAMIENTO ANGIOESTRONGILOSIS

No se ha demostrado que la quimioterapia específica resulte beneficiosa en la angioestrongilosis; de hecho, los larvicidas pueden exacerbar las lesiones inflamatorias cerebrales. El tratamiento consiste en medidas de apoyo como analgésicos, sedantes y, en los casos graves, glucocorticoides (cuadro 256-1). Es posible que los síntomas se alivien con punciones lumbares repetidas con extracción de LCR. En la mayoría de los pacientes, la angioestrongilosis cerebral cura de manera espontánea y hay una recuperación completa. La infección puede evitarse al cocer muy bien los caracoles, los cangrejos y los camarones, e inspeccionar las verduras en busca de infestación por moluscos. Otras causas parasitarias de meningitis eosinófila en las regiones endémicas son gnatostomosis (véase después), paragonimosis (cap. 259), esquistosomosis (cap. 259), neurocisticercosis (cap. 260) y coccidioidomicosis (cap. 237).

GNATOSTOMOSIS

La infección de los tejidos humanos por larvas de *Gnathostoma spinigerum* puede ocasionar meningoencefalitis eosinófila, tumefacciones cutáneas migratorias o masas invasoras oculares y viscerales.

Ciclo vital y epidemiología La gnatostomosis humana se describe en muchos países y es endémica en el sureste de Asia y en zonas de China y Japón. En la naturaleza, los gusanos adultos maduros parasitan el aparato digestivo de perros y gatos. Las larvas de fase I salen de los huevos que llegan al agua y son ingeridas por especies de *Cyclops* (pulga acuática). Las larvas infecciosas de fase III maduran en los músculos de muchas especies animales (entre otros, peces, ranas, anguilas, serpientes, pollos y patos) que ingieren *Cyclops* o cualquier otro hospedador intermediario infectado. Es característico que el ser humano contraiga la infección al comer pescado o carne de pollo crudos o poco cocinados. Los platos de pescado crudo de *som fak* en Tailandia y *sashimi* en Japón son los causantes de la mayor parte de los casos de gnatostomosis en personas. En Tailandia, algunos casos son consecuencia de la práctica local de aplicar carne de rana o de serpiente como cataplasma.

Patogenia y manifestaciones clínicas Los síntomas clínicos se deben a la migración anómala de una única larva a los tejidos cutáneo, visceral, nervioso u ocular. Después de la invasión, la migración de la larva puede ocasionar inflamación local, con dolor, tos o hematuria, acompañada de fiebre y eosinofilia. En la piel pueden presentarse tumefacciones migratorias dolorosas y pruriginosas, sobre todo en la porción distal de las extre-

midades y en la zona periorbitaria. Las tumefacciones cutáneas suelen persistir durante una semana, aunque a menudo presentan recurrencias intermitentes durante muchos años. La invasión ocular por la larva provoca una respuesta inflamatoria que puede poner en peligro la visión. La invasión del SNC desencadena una meningitis eosinófila con mieloencefalitis, complicación grave debida a la migración ascendente de la larva a lo largo de un gran fascículo nervioso. Es característico que el paciente tenga un dolor radicular intenso con parestesias en el tronco o en una extremidad, seguido poco después de paraplejía. La afección cerebral, con hemorragias focales y destrucción hística, a menudo es letal.

Diagnóstico y tratamiento Las tumefacciones migratorias cutáneas con eosinofilia periférica intensa en un individuo con antecedentes geográficos y alimentarios compatibles suelen constituir la base del diagnóstico clínico de gnatostomosis. Sin embargo, algunos pacientes sufren afección ocular o cefalorraquídea sin manifestaciones cutáneas anteriores. En este último caso se observa una pleocitosis eosinófila (por lo general acompañada de hemorragia o xantocromía del líquido cefalorraquídeo), aunque en el líquido cefalorraquídeo casi nunca se aíslan los gusanos. La extracción quirúrgica del parásito del tejido subcutáneo u ocular rara vez es factible, pero resulta tanto diagnóstica como terapéutica. Pueden ser útiles fármacos como albendazol o ivermectina (cuadro 256-1). En la actualidad, la afectación neurológica se trata con medidas de sostén y, casi siempre, con un ciclo de glucocorticoides. La gnatostomosis se evita con la cocción adecuada de peces y aves de corral en áreas endémicas.

257 Nematodos intestinales

Peter F. Weller, Thomas B. Nutman

Más de 1 000 millones de personas de todo el mundo están infectadas por una o varias especies de nematodos intestinales. En el **cuadro 257-1** se resumen las características biológicas y clínicas de las infecciones causadas por los más importantes. Estos parásitos son mucho más comunes en regiones con instalaciones sanitarias deficientes en el manejo de residuos fecales, en particular en países con bajos recursos de regiones tropicales y subtropicales, pero también se observan cada vez con mayor frecuencia en inmigrantes y refugiados que llegan a países ricos. Aunque las infecciones por nematodos no suelen ser letales, contribuyen a la desnutrición y reducen la capacidad laboral. Un aspecto interesante es que estas mismas infecciones protegen a algunos individuos contra la enfermedad alérgica. A veces, el ser humano se infecta por nematodos que más bien infectan a los animales; estas infecciones zoonóticas comprenden la tricoestrongilosis, anisaquiosis, capilariosis y angioestrongilosis abdominal.

Los nematodos intestinales son gusanos redondos que, cuando maduran, miden desde 1 mm hasta muchos centímetros (cuadro 257-1). Sus ciclos vitales son complejos y muy variados; algunas especies, entre ellas *Strongyloides stercoralis* y *Enterobius vermicularis*, se transmiten de manera directa de persona a persona, mientras que otras, como *Ascaris lumbricoides, Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale*, precisan de una fase de desarrollo en el suelo. Dado que la mayor parte de los parásitos helmínticos no se autorreplica, para que el grado de contaminación por gusanos adultos adquiera importancia es necesaria la exposición repetida al parásito en su fase infecciosa, ya sea de larva o de huevo. En consecuencia, por lo común surge la enfermedad clínica, a diferencia de la infección asintomática, sólo después de residir por largo tiempo en un área endémica y, de modo característico, guarda relación con la intensidad de la infección. En personas con mala nutrición, las helmintosis pueden afectar el crecimiento y desarrollo. La eosinofilia y el incremento de la concentración sérica de IgE son características de muchas helmintosis y cuando se encuentran sin una causa justificada, obligan a investigar la presencia de helmintos intestinales. No parece que el ser humano adquiera una inmunidad protectora importante frente a los nematodos intestinales, aunque no se han dilucidado con detalle los mecanismos de la evasión inmunitaria del parásito y de la respuesta inmunitaria del hospedador ante el mismo.

ASCARIOSIS

A. lumbricoides es el mayor nematodo intestinal parásito de la especie humana y llega a medir hasta 40 cm de longitud. Casi todas las personas infectadas presentan cantidades reducidas del gusano y se encuentran asintomáticas. La enfermedad clínica surge cuando las larvas emigran hacia el pulmón o como consecuencia de los efectos de los gusanos adultos en el intestino.

Ciclo vital Los gusanos adultos viven en la luz del intestino delgado. Las hembras maduras de *Ascaris* son en extremo fecundas y cada una libera al día hasta 240 000 huevos, que se eliminan con las heces. Los huevos, muy resistentes a las agresiones del medio, se hacen infecciosos después de varias semanas de maduración en el suelo y pueden permanecer en este estado durante años. Cuando se ingieren estas formas infectivas, las larvas invaden la mucosa del intestino delgado, emigran por la circulación hasta los pulmones, perforan los alvéolos, ascienden por el árbol bronquial y vuelven a ser deglutidas hasta el intestino delgado, donde maduran a gusanos adultos. Entre la infección inicial y la producción de huevos transcurren cerca de dos y tres meses. Los gusanos adultos viven uno a dos años.

Epidemiología *Ascaris* spp. se encuentra muy extendido por las regiones tropicales y subtropicales, así como en otras zonas húmedas como el sureste rural de Estados Unidos. Es característico que la transmisión se produzca a través de los suelos contaminados por las heces, como consecuencia de la falta de instalaciones sanitarias o del uso de estiércol humano como fertilizante. Los más afectados son los niños pequeños de las zonas más pobres, con su propensión a llevarse las manos contaminadas por heces a la boca. La infección fuera de las zonas endémicas, aunque infrecuente, puede surgir cuando se ingieren huevos embrionados presentes en las verduras transportadas a esa región.

Manifestaciones clínicas Durante la fase pulmonar de migración de la larva, entre nueve y 12 días después de la ingestión de los huevos, los pacientes presentan tos no productiva y sensación de ardor retroesternal, que se incrementa con la tos o la inspiración profunda. La disnea y la expectoración teñida de sangre son menos comunes. La fiebre es frecuente. Durante esta fase sintomática se desarrolla eosinofilia, que suele remitir de forma lenta en el curso de varias semanas. La radiografía de tórax puede mostrar signos de neumonía eosinófila (síndrome de Löffler), con infiltrados redondos u ovalados de unos milímetros hasta varios centímetros de diámetro. Estos infiltrados son transitorios e intermitentes y desaparecen después de varias semanas. Cuando existe una transmisión estacional del parásito, los hospedadores infectados y sensibilizados con anterioridad presentan una neumonitis estacional con eosinofilia.

En las infecciones establecidas, los gusanos adultos presentes en el intestino delgado no suelen producir síntomas. En las infecciones intensas, sobre todo en niños, un bolo grande de gusanos enredados puede ocasionar dolor y obstrucción del intestino delgado, que en ocasiones se complica con perforación, invaginación intestinal o vólvulo. Los gusanos solitarios pueden ocasionar enfermedad cuando emigran hacia lugares atípicos. Así, parásitos de gran tamaño pueden entrar en el árbol biliar y ocluirlo, causando un cólico biliar, colecistitis, colangitis, pancreatitis y (rara vez) abscesos intrahepáticos. La emigración de un gusano adulto al esófago puede provocar tos y la expulsión del mismo por la boca. En las zonas de mayor endemia, la frecuencia de ascariosis intestinal y biliar rivaliza con la de apendicitis aguda y la de colelitiasis como causa de abdomen agudo quirúrgico.

Datos de laboratorio Casi todos los casos de ascariosis se diagnostican mediante la detección con el microscopio de los huevos característicos de *Ascaris* (65 por 45 µm) en las muestras de heces. A veces, los pacientes acuden después de eliminar un gusano adulto (identificable por su gran tamaño y por su superficie lisa de color crema) por las heces o a través de la boca o la nariz. Durante la primera fase de migración transpulmonar, cuando se produce la neumonitis eosinófila y antes de que se observen los huevos característicos en las heces, pueden encontrarse larvas en el esputo o en el aspirado gástrico. La eosinofilia, que es importante durante esta primera fase, suele disminuir hasta valores mínimos una vez establecida la infección por los adultos en el intestino. Los gusanos adultos se observan, a veces de forma casual, en los estudios con contraste del aparato digestivo. La radiografía simple de abdomen suele mostrar masas de gusanos en las asas intestinales llenas de gas de los pacientes con obstrucción intestinal. La presencia de gusanos adultos en la región pancreatobiliar se detecta mediante ecografía y colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; este último método también se ha utilizado para extraer *Ascaris* del árbol biliares.

TRATAMIENTO ASCARIOSIS

La ascariosis debe tratarse para evitar complicaciones que pueden llegar a ser graves. Es eficaz el tratamiento con albendazol (400 mg en dosis única), mebendazol (100 g dos veces al día por tres días, 500 mg

CUADRO 257-1 Principales nematodos parasitarios del intestino del ser humano

Característica	Nematodo parasitario				
	Ascaris lumbricoides **(nematodos)**	***Necator americanus, Ancylostoma duodenale*** **(uncinariosis)**	***Strongyloides stercolaris (estrongiloidosis)***	***Trichuris trichiura*** **(tricurosis)**	***Enterobius vermicularis*** **(oxiurosis o ascariosis)**
Prevalencia mundial de la infección en el ser humano (millones de personas)	807	576	100	604	209
Áreas endémicas	Todo el mundo	Regiones cálidas y húmedas	Regiones cálidas y húmedas	Todo el mundo	Todo el mundo
Estadio infeccioso	Huevo	Larva filariforme	Larva filariforme	Huevo	Huevo
Vía de infección	Oral	Percutánea	Percutánea o autoinfección	Oral	Oral
Localización GI del gusano	Luz yeyunal	Mucosa yeyunal	Mucosa del intestino delgado	Ciego, mucosa cólica	Ciego, apéndice
Tamaño del gusano adulto	15-40 cm	7-12 mm	2 mm	30-50 mm	8-13 mm (hembra)
Paso pulmonar de las larvas	Sí	Sí	Sí	No	No
Periodo de incubación[a] (días)	60-75	40-100	17-28	70-90	35-45
Longevidad	Un año	*N. americanus:* 2-5 años *A. duodenale:* 6-8 años	Decenios (por la autoinfección)	Cinco años	Dos meses
Fecundidad (huevos/día/gusano)	240 000	*N. americanus:* 4 000-10 000 *A. duodenale:* 10 000-25 000	5 000-10 000	3 000-7 000	2 000
Síntomas principales	Ocasionalmente obstrucción biliar y en infecciones pronunciadas, obstrucción digestiva	Anemia ferropénica cuando la infección es intensa	Síntomas gastrointestinales: malabsorción o sepsis en la sobreinfección	Síntomas gastrointestinales o anemia en infección grave	Prurito perianal
Estadio diagnóstico	Huevos en heces	Huevos en heces frescas, larvas en heces	Larvas en heces o aspirado duodenal; esputo en la sobreinfección	Huevos en heces	Huevos en la piel perianal sobre cinta adhesiva de acetato de celulosa
Tratamiento	Mebendazol Albendazol Ivermectina	Mebendazol Albendazol	Ivermectina Albendazol	Mebendazol Albendazol Ivermectina	Mebendazol Albendazol

[a] Intervalo entre la infección y la producción de huevos por la hembra madura.

en dosis única) o ivermectina (150 a 200 µg/kg en dosis única). Sin embargo, estos fármacos están contraindicados en el embarazo; y la diarrea leve y el dolor abdominal constituyen efectos secundarios poco frecuentes. La obstrucción intestinal parcial se tratará mediante aspiración nasogástrica, administración de líquidos intravenosos e instilación de piperazina a través de la sonda nasogástrica; la obstrucción completa y sus graves complicaciones requieren intervención quirúrgica inmediata.

UNCINARIOSIS (ANQUILOSTOMOSIS)

Son dos las especies de uncinarias (*A. duodenale* y *N. americanus*) que causan infecciones en seres humanos. Casi todas las personas infectadas son asintomáticas. La enfermedad se presenta cuando se combinan los siguientes factores: inóculo masivo de gusanos, duración prolongada de la infección e ingestión insuficiente de hierro; cuando esto ocurre, surge anemia ferropénica y, en ocasiones, hipoproteinemia.

Ciclo vital La uncinaria adulta, que mide cerca de 1 cm de longitud, utiliza sus dientes bucales (*Ancylostoma*) o sus placas cortantes (*Necator*) para fijarse a la mucosa del intestino delgado y aspirar sangre (0.2 mL/día en el caso de *Ancylostoma* adulto) y el líquido intersticial. Las uncinarias adultas producen miles de huevos cada día, que se depositan con las heces en el suelo, donde las larvas rabditiformes se liberan y se transforman, al cabo de una semana, en larvas filariformes infecciosas. Las larvas infecciosas atraviesan la piel (generalmente de las plantas de los pies) y alcanzan los pulmones a través del torrente sanguíneo. Allí invaden los alvéolos y ascienden por las vías respiratorias, antes de ser deglutidas y alcanzar el intestino delgado. El periodo presintomático desde la invasión cutánea hasta la aparición de huevos en las heces es de casi seis a ocho semanas, aunque podría ser mayor en el caso de *A. duodenale*, cuyas larvas, una vez deglutidas, pueden sobrevivir y desarrollarse de manera directa en la mucosa intestinal. La uncinaria adulta puede sobrevivir durante más de un decenio, pero por lo general *A. duodenale* vive alrededor de seis a ocho años y *N. americanus* de dos a cinco años.

Epidemiología *A. duodenale* es más prevalente en el sur de Europa, norte de África y norte de Asia, mientras que *N. americanus* es la especie predominante en el hemisferio occidental y África ecuatorial. Las dos especies se superponen en muchas regiones tropicales, sobre todo en el sureste asiático. En casi todas estas regiones, la infección incide de forma especial en los niños mayores. En las zonas rurales en las que los excrementos humanos se utilizan como fertilizantes, también se infectan con frecuencia los trabajadores adultos.

Manifestaciones clínicas Casi todas las infecciones por uncinarias son asintomáticas. Las larvas infecciosas pueden producir una dermatitis maculopapulosa pruriginosa ("picor de la tierra") en el punto de penetración cutánea, así como tractos serpiginosos de emigración subcutánea (similares a los de la larva migratoria cutánea; cap. 256) en los hospedadores sensibilizados con anterioridad. La larva, al emigrar a través de los pulmones, puede producir una neumonía transitoria leve, aunque con menos frecuencia que la ascariosis. En la fase intestinal precoz, las personas infectadas experimentan a veces epigastralgia (a menudo con acentuación posprandial), diarrea inflamatoria u otros síntomas abdominales acompañados de eosinofilia. La consecuencia principal de la infección crónica por uncinarias es la deficiencia de hierro. Los síntomas son mínimos cuando la ingestión de hierro es adecuada, pero las personas con nutrición deficiente presentan síntomas de anemia ferropénica e hipoproteinemia progresivas, con debilidad y dificultad respiratoria.

Datos de laboratorio El diagnóstico se establece por los característicos huevos ovalados, de 40 por 60 µm, de uncinarias en las heces. Para detectar las infecciones más leves a veces se requieren métodos de concentración fecal. Los huevos de las dos especies responsables son imposibles de distinguir entre sí al microscopio óptico. Cuando la muestra fecal no es fresca, los huevos se rompen y liberan larvas rabditiformes que deben distinguirse de las de *S. stercoralis*. La anemia microcítica hipocrómica es característica de la enfermedad por uncinarias, que en ocasiones se acompaña de eosinofilia o hipoalbuminemia.

TRATAMIENTO **INFECCIÓN POR UNCINARIAS**

La uncinariosis se erradica con antihelmínticos muy eficaces e inocuos, que incluyen albendazol (400 mg, dosis única) o mebendazol (500 mg, dosis única). La anemia ferropénica leve casi siempre responde al tratamiento con hierro por vía oral. La enfermedad grave, con pérdida de proteínas y malabsorción, requiere apoyo nutricional y aporte oral de hierro, además de la eliminación del parásito. Ha surgido moderada preocupación de que los benzimidazoles (mebendazol y albendazol) pierdan eficacia contra las uncinariosis humanas.

Ancylostoma caninum* y *Ancylostoma braziliensis *A. caninum*, el anquilostoma del perro, se ha identificado como causa de enteritis eosinófila en seres humanos en el noreste de Australia. Las formas adultas se adhieren al intestino delgado (en donde se les puede visualizar por endoscopia) y causan dolor abdominal y eosinofilia local intensa. El tratamiento con mebendazol (100 mg, dos veces al día durante tres días), o albendazol (400 mg, dosis única) es eficaz. Estas dos especies de anquilostomas de animales pueden causar larva migratoria cutánea ("erupción móvil"; cap. 256).

ESTRONGILOIDOSIS

S. stercoralis se diferencia por su capacidad (peculiar entre los helmintos [excepto *Capillaria*; véase después]) de dividirse en el hospedador humano. La producción de larvas infecciosas dentro del organismo facilita la perpetuación de los ciclos de autoinfección. De este modo, la estrongiloidosis puede persistir durante decenios sin necesidad de una nueva exposición del hospedador a larvas infecciosas del exterior. En el hospedador inmunodeprimido en ocasiones se produce una amplia diseminación de un gran número de larvas invasoras de *Strongyloides*, que puede ser letal.

Ciclo vital Además de su ciclo parasitario de desarrollo, *Strongyloides* puede experimentar un ciclo de desarrollo libre en el suelo (**fig. 257-1**). Esta adaptabilidad facilita su supervivencia en ausencia de mamíferos hospedadores. Las larvas rabditiformes eliminadas por las heces se transforman en larvas filariformes infecciosas de manera directa o después de una fase de desarrollo libre. El ser humano adquiere estrongiloidosis cuando las larvas procedentes del suelo contaminado con heces penetran en la piel o las mucosas. Luego, las larvas viajan por el torrente sanguíneo hasta los pulmones, donde perforan los espacios alveolares, ascienden por el árbol bronquial, son deglutidas y, así, alcanzan el intestino delgado. Allí maduran hasta convertirse en gusanos adultos que atraviesan la mucosa del intestino delgado. Las diminutas hembras adultas (2 mm de longitud) se reproducen por partenogénesis, pues no existen machos adultos. Los huevos se rompen en el interior de la mucosa intestinal y liberan larvas rabditiformes que emigran hacia la luz y se eliminan con las heces. Otra posibilidad es que las larvas rabditiformes del intestino se transformen de manera directa en larvas filariformes y atraviesen la pared del colon o la piel perianal, penetrando en el torrente circulatorio para repetir la emigración y perpetuar la infección interna. Este ciclo de autoinfección hace que la estrongiloidosis persista durante decenios.

Epidemiología *S. stercoralis* se distribuye de forma irregular por las regiones tropicales y otras zonas cálidas y húmedas, sobre todo en el sureste asiático, África subsahariana y Brasil. En Estados Unidos, el parásito es endémico en las zonas del sur y se encuentra principalmente en los residentes de centros psiquiátricos con escasa higiene así como en inmigrantes y veteranos de guerra que vivieron en regiones endémicas del extranjero.

Manifestaciones clínicas Muchos pacientes con estrongiloidosis no complicada son asintomáticos o presentan síntomas abdominales y cutáneos leves o ambos. La manifestación cutánea más frecuente es una urticaria recurrente que a menudo afecta las nalgas y las muñecas. La larva migratoria puede desencadenar una erupción serpiginosa patognomónica conocida como "*larva currens*". Esta lesión eritematosa, pruriginosa y elevada avanza hasta 10 cm/h a lo largo del trayecto de migración de la larva. Los gusanos adultos se introducen en la mucosa duodenoyeyunal y producen un dolor abdominal (por lo general mesoepigástrico) que recuerda al dolor de la úlcera péptica, pero que se agrava con el consumo de alimentos. También puede haber náusea, diarrea, hemorragia digestiva, colitis crónica leve y pérdida de peso. En el inicio de una infección muy intensa puede haber obstrucción del intestino delgado. Los síntomas pulmonares son raros en la estrongiloidosis no complicada. Es frecuente la eosinofilia, con niveles fluctuantes a lo largo del tiempo.

El ciclo continuo de autoinfección de la estrongiloidosis se frena por lo general con la acción de factores desconocidos del sistema inmunitario del hospedador. La inmunosupresión como consecuencia de tratamiento con glucocorticoides y, con mucha menos frecuencia, con otros inmunodepresores, predispone a la sobreinfección, con generación de un gran número de larvas filariformes. Pueden presentarse colitis, enteritis o malabsorción. En la estrongiloidosis diseminada, las larvas no sólo invaden los tejidos del aparato digestivo y los pulmones, sino también el sistema nervioso central, el peritoneo, el hígado y el riñón. Además, puede haber bacteriemia por penetración de la flora intestinal a través de las barreras mucosas alteradas. Las complicaciones, como septicemia por gramnegativos, neumonía o meningitis, pueden agravar o dominar la evolución clínica. En los pacientes con infección grave a veces falta la eosinofilia. La estrongiloidosis diseminada, sobre todo en los individuos con infección no diagnosticada que reciben inmunodepresores, puede ser letal. La estrongiloidosis es una complicación frecuente de la infección por el virus linfotrópico humano de tipo I de los linfocitos T (HTLV-1), aunque la enfermedad diseminada no es frecuente entre los pacientes infectados por el VIH-1.

Diagnóstico En la estrongiloidosis no complicada, el hallazgo de larvas rabditiformes en las heces establece el diagnóstico. Estas larvas tienen una longitud de casi 250 µm con una cavidad bucal corta que las distingue de

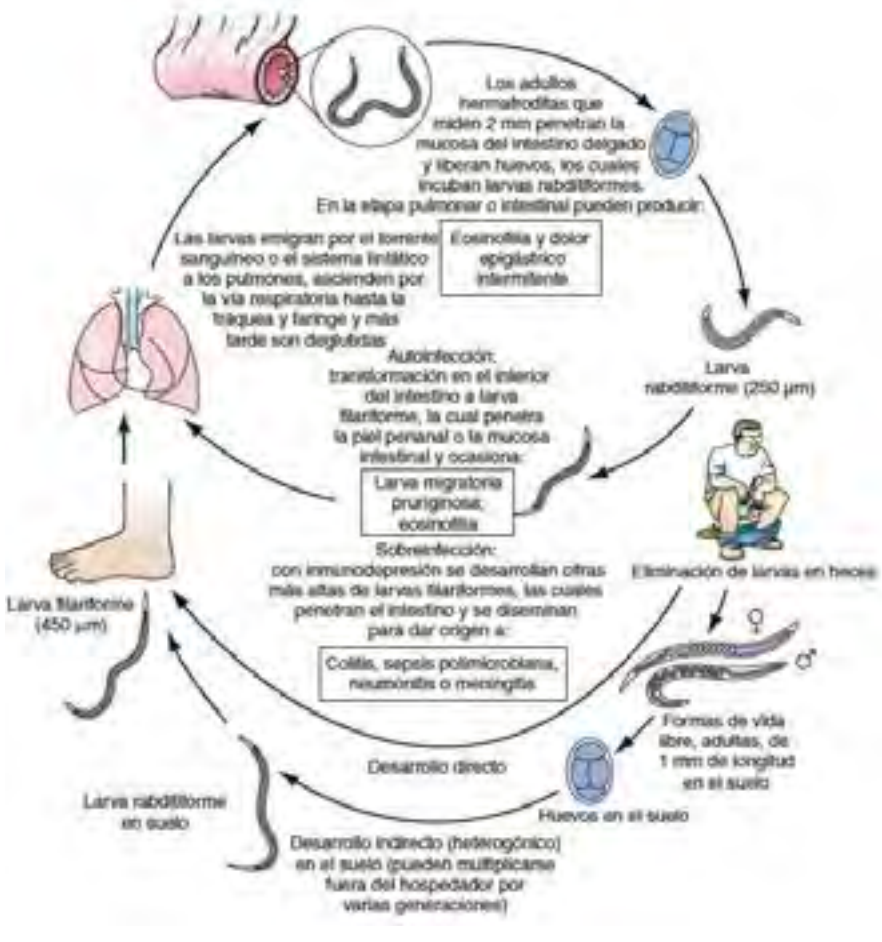


FIGURA 257-1. Ciclo vital de *Strongyloides stercoralis*. *(Adaptado de Guerrant RL et al. [eds]: Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice, 2d ed, p. 1276. © 2006, con autorización de Elsevier Science.)*

las larvas de anquilostoma. En infecciones no complicadas, se eliminan pocas larvas y un examen de heces detecta sólo 33% de los casos. Los exámenes seriados y el uso de métodos de detección en placa de agar mejoran la sensibilidad de los estudios diagnósticos. En la estrongiloidosis no complicada (pero no en la sobreinfección) los exámenes de heces pueden ser negativos en repetidas ocasiones. Las larvas de *Strongyloides* pueden encontrarse en muestras de contenido duodenoyeyunal por aspiración o biopsia. El enzimoinmunoanálisis de adsorción en busca de anticuerpos contra antígenos de *Strongyloides* es la técnica más sensible para el diagnóstico de infecciones no complicadas. Esta prueba serológica debe realizarse en individuos con antecedentes geográficos que indican posible exposición, en especial aquellos que muestran eosinofilia y que son elegibles para el tratamiento con glucocorticoides por otros trastornos. En la estrongiloidosis diseminada deben buscarse larvas filariformes en heces y en muestras obtenidas de sitios de posible migración de larvas, como esputo, líquido de lavado broncoalveolar o líquido de drenaje quirúrgico.

TRATAMIENTO **ESTRONGILOIDOSIS**

Incluso en estado asintomático debe darse tratamiento para estrongiloidosis por la posibilidad de sobreinfección subsiguiente letal. La ivermectina (200 µg/kg/día durante dos días) es más eficaz que el albendazol (400 mg/día durante tres días). Para la estrongiloidosis diseminada, el tratamiento con ivermectina debe continuarse al menos cinco a siete días o hasta que se erradiquen los parásitos. En hospedadores inmunodeprimidos es necesario repetir el tratamiento de ivermectina dos semanas después del tratamiento inicial.

TRICUROSIS

La mayor parte de las infestaciones con *Trichuris trichiura* son asintomáticas, pero las infestaciones intensas pueden causar síntomas del tubo digestivo. Al igual que otros geohelmintos, la tricurosis tiene distribución mundial en regiones tropicales y subtropicales y es más frecuente en niños pobres provenientes de regiones de bajos recursos.

Ciclo vital El gusano *Trichuris* adulto reside en el colon y ciego y se abre paso en la mucosa superficial al insertar las lancetas localizadas en su porción anterior en las criptas glandulares. Cada día las hembras adultas depositan miles de huevos que se eliminan por las heces y maduran en el suelo. Una vez ingeridos, los huevos se rompen en el duodeno y liberan larvas que maduran antes de emigrar hacia el intestino grueso. El ciclo vital completo dura alrededor de tres meses y los gusanos adultos pueden vivir varios años.

Manifestaciones clínicas Las reacciones hísticas a los tricocéfalos son leves. La mayor parte de los casos infectados son asintomáticos o sólo presentan eosinofilia. Las infecciones intensas causan dolor abdominal, anorexia y diarrea sanguinolenta o mucosa que se asemeja a la de la enfermedad inflamatoria intestinal. Las infecciones intensas en los niños, que a menudo padecen desnutrición y otras enfermedades diarreicas, pueden provocar prolapso rectal. Las infecciones moderadas contribuyen también a producir retrasos del crecimiento.

Diagnóstico y tratamiento Los huevos de *Trichuris* tienen una forma característica de limón, de 50 × 20 µm y se detectan con facilidad en el examen de heces. Los gusanos adultos tienen una longitud de 3 a 5 cm y en ocasiones se observan en la proctoscopia. El mebendazol (500 mg una sola vez) o el albendazol (400 mg al día en tres dosis), son inocuos y moderadamente eficaces para el tratamiento, y con ello los índices de curación oscilan entre 70 y 90%. La ivermectina (200 µg/kg/día por tres dosis) también es inocua pero no tiene la misma eficacia que los benzimidazoles.

ENTEROBIOSIS (OXIUROSIS)

La infección por *E. vermicularis* es más común en países templados que en los trópicos. En Estados Unidos, casi 40 millones de personas están infectadas con enterobiosis, siendo especialmente frecuente en niños.

Ciclo vital y epidemiología Los *Enterobius* adultos tienen alrededor de 1 cm de longitud y habitan en el ciego. La hembra grávida migra por las noches a la región perianal y libera hasta 2 000 huevos inmaduros en cada ocasión. Los huevecillos se tornan infecciosos en lapso de horas y son ingeridos por el paciente al rascarse y llevarse la mano a la boca. Los huevecillos ingeridos incuban a larvas y maduran a la forma adulta. Este ciclo vital tarda casi un mes y los gusanos adultos sobreviven durante casi dos meses. Las autoinoculaciones son consecuencia del rascado perianal y transporte de huevos infecciosos por las manos o debajo de las uñas a la boca. Por la facilidad de transmisión de persona a persona, la enterobiosis es común entre miembros de la familia.

Manifestaciones clínicas La mayor parte de las infecciones por oxiuros es asintomática. El prurito perianal constituye el síntoma cardinal. Suele empeorar por la noche debido a la migración nocturna de las hembras que reptan en esta área, y a veces provoca excoriaciones con sobreinfección bacteriana. Ocasionalmente, las infestaciones intensas producen dolor abdominal y pérdida de peso. En muy pocas ocasiones los oxiuros invaden el aparato genital femenino y causan vulvovaginitis y granulomas pélvicos o peritoneales. La eosinofilia es poco frecuente.

Diagnóstico Los huevos de *Enterobius* no se eliminan en las heces, y por tanto el diagnóstico no puede establecerse con los análisis convencionales para huevos y parásitos. Los huevos depositados en la región perianal pueden detectarse al aplicar sobre ella una lámina transparente adhesiva de acetato de celulosa por la mañana. Después de pasar la lámina a un portaobjetos de microscopio, el estudio con bajos aumentos revelará los huevos característicos de oxiuro, que son ovalados, miden 55 × 25 µm y están aplanados por un lado.

TRATAMIENTO **ENTEROBIOSIS**

Los niños y adultos infectados deben tratarse con mebendazol (100 mg una vez al día) o albendazol (400 mg una vez al día), con repetición del tratamiento después de dos semanas. Se recomienda tratar a todos los miembros de la familia con el fin de eliminar reservorios asintomáticos para evitar una posible reinfección.

TRICOESTRONGILOSIS

Las especies de *Trichostrongylus*, que por lo general parasitan a los animales herbívoros, en ocasiones infectan a los seres humanos, sobre todo en Asia y África. El ser humano contrae la infección tras la ingestión accidental de larvas de *Trichostrongylus* presentes en las verduras contaminadas. Las larvas no emigran en el ser humano, sino que maduran de manera directa hasta convertirse en gusanos adultos en el intestino delgado. Estos gusanos ingieren mucha menos sangre que las uncinarias; casi todas las personas infectadas se encuentran asintomáticas, aunque las infecciones intensas pueden producir anemia leve y eosinofilia.

En el examen de heces, los huevos de *Trichostrongylus* son similares a los de otros helmintos, pero más grandes (85 × 115 µm). El tratamiento consiste en mebendazol o albendazol **(cap. 246e)**.

ANISAQUIOSIS

Es una infección gastrointestinal producida por la ingestión accidental de larvas de nematodos pertenecientes a la familia Anisakidae, presentes en los pescados crudos de agua salada. La incidencia de anisaquiosis en Estados Unidos está aumentando a causa de la creciente popularidad de los platos de pescado crudo. La mayor parte de los casos tiene lugar en Japón, Holanda y Chile, donde el pescado crudo, en forma de sushi, arenque verde en escabeche o cebiche, respectivamente, forma parte de la gastronomía nacional. Los nematodos del género Anisakis parasitan a los grandes mamíferos marinos como las ballenas, los delfines y las focas. Las larvas infecciosas emigran a los tejidos musculares de diferentes peces como parte de un complejo ciclo vital parasitario que implica a las cadenas de alimentación marinas. En la anisaquiosis humana se han identificado tanto *Anisakis simplex* como *Pseudoterranova decipiens*, aunque existe un síndrome gástrico idéntico provocado por las larvas rojas de los parásitos euestrongiloides de las aves que se alimentan de peces.

Cuando el ser humano consume pescado crudo infectado, si las larvas no son eliminadas mediante vómitos, pueden invadir la mucosa gástrica y ocasionar dolor epigástrico, simulando un cuadro de abdomen agudo. El diagnóstico se establece de tres maneras: i) mediante la observación directa por endoscopia de tubo digestivo superior; ii) la delimitación del contorno de los gusanos en estudios con contraste radiológico, o iii) el examen histopatológico. La extracción durante la endoscopia de las larvas introducidas en la mucosa logra resolver el proceso. Además, las larvas pueden llegar hasta el intestino delgado, donde atraviesan la mucosa y provocan una enérgica respuesta granulomatosa eosinófila. Los síntomas se producen entre una y dos semanas después de consumir alimentos contaminados y consisten en dolor abdominal intermitente, diarrea, náusea y fiebre, que recuerdan a las manifestaciones de la enfermedad de Crohn. El estudio con bario sugiere el diagnóstico, que se confirma mediante la resección

quirúrgica curativa del granuloma en el que se detecta el gusano. Los huevos de *Anisakis* no se encuentran en las heces, ya que las larvas no maduran en el ser humano. Se han desarrollado pruebas serológicas, pero no se usan de forma habitual en clínica.

Las larvas de *Anisakis* presentes en los peces de agua salada se destruyen mediante cocción a 60°C, congelación a –20°C durante tres días o congelación comercial instantánea, pero, en general, no mediante la adición de sal, el marinado o el ahumado en frío del pescado. No existe tratamiento médico; deberá intentarse la extracción quirúrgica o endoscópica.

CAPILARIOSIS

La capilariosis intestinal se debe al consumo de pescado crudo infectado por *Capillaria philippinensis.* La autoinfección posterior puede dar lugar a un síndrome caquéctico grave. La enfermedad se da en Filipinas y Tailandia y, en ocasiones, en otras partes de Asia. El ciclo natural de *C. philippinensis* implica a los peces de agua dulce y salobre. Cuando el ser humano ingiere pescado crudo infectado, las larvas maduran en el intestino y se transforman en gusanos adultos, que producen larvas invasoras causantes de inflamación y desaparición de las vellosidades intestinales. La capilariosis se inicia de forma gradual, con dolor abdominal inespecífico y diarrea acuosa. Si no se trata, la autoinfección progresiva termina por provocar una enteropatía con pérdida de proteínas y malabsorción grave y, por último, la muerte por caquexia, insuficiencia cardiaca o sobreinfección. El diagnóstico se establece mediante la identificación de los huevos característicos con forma de cacahuate (maní) (20 × 40 µm) en el examen de las heces. Los pacientes graves precisan hospitalización y tratamiento de apoyo, además del tratamiento antihelmíntico prolongado con albendazol (200 mg dos veces al día durante 10 días; cap. 246e).

ANGIOESTRONGILOSIS ABDOMINAL

La angioestrongilosis abdominal se da en Latinoamérica y África. El parásito zoonótico es *Angiostrongylus costaricensis*, que produce una ileocolitis eosinófila tras el consumo de verduras contaminadas. *A. costaricensis* parasita a la rata del algodón y a otros roedores; las babosas y los caracoles actúan como hospedadores intermediarios. El ser humano se infecta como consecuencia de la ingestión accidental de larvas infecciosas presentes en la baba de los moluscos depositada sobre frutas y verduras; los niños corren un riesgo mayor que los adultos. Las larvas atraviesan la pared del intestino y emigran hacia la arteria mesentérica, donde se transforman en gusanos adultos. Los huevos depositados en la pared del intestino provocan una intensa reacción granulomatosa eosinófila y los gusanos adultos pueden producir arteritis mesentérica, trombosis o un infarto intestinal manifiesto. Los síntomas pueden simular apendicitis, con dolor e hiperestesia abdominal, fiebre, vómito y masa palpable en la fosa iliaca derecha. La leucocitosis y la eosinofilia son importantes. En la tomografía computarizada con medio de contraste, se identifica de forma característica la inflamación intestinal, a menudo junto con obstrucción, pero el diagnóstico definitivo por lo común se confirma por medio de cirugía, con extirpación parcial de intestino. El estudio anatomopatológico revela una pared intestinal engrosada con granulomas eosinófilos que rodean a los huevos de *Angiostrongylus.* En los casos no quirúrgicos, el diagnóstico se establece sólo sobre bases clínicas, ya que no se detectan larvas ni huevos en las heces. La eficacia del tratamiento médico de la angioestrongilosis abdominal es dudosa. Las claves del tratamiento son la observación cuidadosa y, en los pacientes con síntomas graves, la extirpación quirúrgica.

258 Filariosis e infecciones relacionadas

Thomas B. Nutman, Peter F. Weller

Las filarias son gusanos nematodos que crecen en el tejido subcutáneo y los vasos linfáticos. Existen ocho especies que infectan al ser humano (**cuadro 258-1**); de éstas, cuatro de ellas (*Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi*, *Onchocerca volvulus* y *Loa loa*) son las que causan las infecciones más graves. Las filarias, parásitos que actualmente infectan a 170 millones de personas en todo el mundo, se transmiten a través de determinadas especies de mosquitos u otros artrópodos y poseen un complejo ciclo vital que incluye la fase de larva infectiva, transportada por los insectos y la de gusano adulto, que vive en el tejido linfático o subcutáneo del ser humano. La descendencia de los adultos son las microfilarias que, dependiendo de las especies, pueden llegar a medir de 200 a 250 µm de longitud y de 5 a 7 µm de ancho, estar o no rodeadas de una vaina laxa y circulan por la sangre o migran a través de la piel (cuadro 258-1). Para completar su ciclo vital, el artrópodo vector ingiere las microfilarias que en el curso de una a dos semanas se transforman en nuevas larvas infectivas. Los gusanos adultos son capaces de vivir muchos años, mientras que las microfilarias sobreviven entre tres y 36 meses. El endosimbionte *Wolbachia* es similar a la rickettsia y se le ha encontrado intracelularmente en todas las etapas en *Brugia*, *Wuchereria, Mansonella* y *Onchocerca* y se percibe como un objetivo para el tratamiento contra la filariosis.

Por lo general, la infección sólo se produce después de la exposición repetida y prolongada a las larvas infectivas. Debido a que las manifestaciones clínicas de las enfermedades producidas por filarias se presentan de una manera relativamente lenta, estas infecciones se deben considerar crónicas, con posibles efectos debilitantes a largo plazo. La naturaleza, gravedad y cronología de las manifestaciones clínicas en los pacientes con filariosis nativos de las áreas endémicas y que experimentan una exposición permanente al parásito difieren de los síntomas que presentan aquellos que viajan o se trasladan a estas regiones, siendo con mayor frecuencia la enfermedad más aguda e intensa en estos últimos.

FILARIOSIS LINFÁTICA

La filariosis linfática está causada por *W. bancrofti*, *B. malayi* o *B. timori*. El parásito adulto, que es filiforme, reside en los vasos o en los ganglios linfáticos, donde puede permanecer viable durante más de 20 años.

EPIDEMIOLOGÍA

Se calcula que *W. bancrofti*, la filaria humana más extendida, afecta a unos 110 millones de personas y se distribuye por las regiones tropicales y subtropicales de Asia y las islas del Pacífico, África, zonas de Sudamérica y la cuenca del Caribe. El ser humano es el único hospedador definitivo del parásito. Existen dos patrones: la forma periódica nocturna y la subperiódica. En general, la forma subperiódica sólo se encuentra en las islas del Pacífico; en los demás lugares, *W. bancrofti* aparece de forma periódica nocturna. En las formas periódicas nocturnas las microfilarias son escasas en la sangre periférica durante el día y su número crece por la noche, mientras que en las formas subperiódicas están presentes en la sangre de forma continua y alcanzan sus valores máximos por la tarde. Los vectores naturales de *W. bancrofti* son los mosquitos *Culex fatigans* en los entornos urbanos y los mosquitos *Anopheles* o *Aedes* en las zonas rurales.

La filariosis brugiana producida por *B. malayi* se observa principalmente en el este de India, Indonesia, Malasia y Filipinas. *B. malayi* también posee dos formas, que se diferencian por la periodicidad de la microfilaremia. La forma nocturna, más frecuente, se transmite en las zonas de la costa con abundantes arrozales, mientras que la forma subperiódica se encuentra en los bosques. *B. malayi* infecta de forma natural al gato y al ser humano. *B. timori* sólo se encuentra en las islas del sudeste de Indonesia.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Los principales cambios anatomopatológicos son consecuencia del daño inflamatorio producido en los linfáticos, causado por los vermes adultos y no por las microfilarias. Las formas adultas viven en los vasos linfáticos aferentes o en los sinusoides de los ganglios linfáticos y ocasionan dilatación linfática y engrosamiento de las paredes vasculares. La infiltración por células plasmáticas, eosinófilos y macrófagos de los vasos infectados y las áreas vecinas, así como la proliferación del tejido conjuntivo y del endotelio, producen tortuosidad de los vasos linfáticos y lesión o insuficiencia de las válvulas linfáticas. Esto ocasiona que la piel que cubre la zona lesionada presente linfedema y cambios crónicos debidos a estasis, con edema duro o escleroso. Estas consecuencias de la filariosis se deben tanto a los efectos directos de los vermes como a la respuesta inmunitaria del hospedador ante el parásito. Se cree que la respuesta inmunitaria es la causante de los procesos granulomatosos y proliferativos que preceden a la obstrucción linfática total. Parece que el vaso permanece permeable mientras el gusano es viable y que la muerte de éste induce una reacción granulomatosa y fibrosis más intensas. Como consecuencia se produce la obstrucción linfática que, a pesar del desarrollo de linfáticos colaterales, compromete la función linfática.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las formas más frecuentes son microfilaremia asintomática (o subclínica), hidrocele (**fig. 258-1**), linfangioadenitis aguda (ADL, *acute adenolym-*

CUADRO 258-1 Características de las filarias

Microorganismo	Periodicidad	Distribución	Vector	Localización del adulto	Localización de las microfilarias	Vaina
Wuchereria bancrofti	Nocturna	Áreas metropolitanas de todo el mundo, incluidas Sudamérica, sur de Asia, Papúa Nueva Guinea, China e Indonesia	*Culex, Anopheles* (mosquitos)	Tejido linfático Tejido	Sangre	+
	Subperiódica	Pacífico oriental	*Aedes* (mosquitos)	Tejido linfático	Sangre	+
Brugia malayi	Nocturna	Sudeste asiático, Indonesia, India	*Mansonia, Anopheles* (mosquitos)	Tejido linfático	Sangre	+
	Subperiódica	Indonesia, sudeste asiático	*Coquillettidia, Mansonia* (mosquitos)	Tejido linfático	Sangre	+
B. timori	Nocturna	Indonesia	*Anopheles* (mosquitos)	Tejido subcutáneo	Sangre	+
Loa loa	Diurna	África central y occidental	*Chrysops* (moscas)	Tejido subcutáneo	Sangre	+
Onchocerca volvulus	No tiene	Centroamérica y Sudamérica, África	*Simulium* (mosca negra)	Tejido subcutáneo	Piel, ojos	–
Mansonella ozzardi	No tiene	Centroamérica y Sudamérica	*Culicoides* (mosca enana)	Localización no especificada	Sangre	–
		Caribe	*Simulium* (mosca negra)			
M. perstans	No tiene	Centroamérica y Sudamérica, África	*Culicoides* (mosca enana)	Cavidades corporales, mesenterio, tejido perirrenal	Sangre	–
M. streptocerca	No tiene	África occidental y central	*Culicoides* (mosca enana)	Tejido subcutáneo	Piel	–

phangitis) y enfermedad linfática crónica. En las regiones donde *W. bancrofti* o *B. malayi* son endémicos, la inmensa mayoría de las personas infectadas presentan pocas manifestaciones clínicas, a pesar del gran número de microfilarias circulantes en sangre periférica. Aunque pueden permanecer clínicamente asintomáticas, prácticamente la totalidad de las personas con microfilaremia por *W. bancrofti* o *B. malayi* sufren cierto grado de enfermedad subclínica, consistente en microhematuria, proteinuria o ambas, dilatación (y tortuosidad) de los vasos linfáticos (visibles en los estudios de imagen) y en los varones con infección por *W. bancrofti*, linfangiectasia escrotal (detectable con ecografía). A pesar de estos signos, la mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos durante años; son relativamente pocos los casos en los que la enfermedad avanza hacia las formas agudas o crónicas de la infección.

La ADL se caracteriza por fiebre alta, inflamación linfática (linfangitis y linfadenitis) y edema local transitorio. La linfangitis es retrógrada y se extiende hacia la periferia desde los ganglios linfáticos que drenan el área donde habita el parásito adulto. Los ganglios linfáticos regionales suelen estar aumentados de tamaño y todo el conducto linfático está indurado e inflamado. Puede presentarse tromboflebitis local concomitante. En la filariosis brugiana puede formarse un absceso local sobre el trayecto linfático, con la consiguiente rotura hacia la superficie. Tanto en la filariosis producida por *W. bancrofti* como en la brugiana, la linfadenitis y la linfangitis afectan a las extremidades superiores e inferiores, pero la afección linfática de los genitales sólo se observa en la infección por *W. bancrofti*. La afección genital se puede manifestar por funiculitis, epididimitis y dolor e hiperestesia escrotal. En zonas endémicas, se describe otro tipo de enfermedad aguda, la dermatolinfangioadenitis (DLA), síndrome que se acompaña de fiebre elevada, escalofríos, mialgias y cefalea. Se pueden observar placas inflamatorias edematosas que se delimitan claramente de la piel normal; también se pueden encontrar vesículas, úlceras e hiperpigmentación. A menudo existen antecedentes de traumatismos, quemaduras, radiación, picaduras de insectos, lesiones puntiformes o químicas. En la DLA son frecuentes las lesiones en el punto de entrada, que aparecen sobre todo en las áreas interdigitales. Con frecuencia el trastorno se diagnostica como celulitis.

FIGURA 258-1. Hidrocele causado por infección de *Wuchereria bancrofti*.

Cuando la lesión linfática avanza, el linfedema transitorio puede provocar obstrucción linfática y los cambios permanentes que acompañan a la elefantiasis **(fig. 258-2)**. Después del edema inicial con fóvea, aparece un edema no depresible, se produce el engrosamiento del tejido subcutáneo y aparece la hiperqueratosis. Más tarde pueden aparecer fisuras cutáneas y cambios hiperplásicos. Es frecuente la sobreinfección bacteriana de estos tejidos mal vascularizados. En la filariosis por *W. bancrofti*, en la que la afección genital es frecuente, es posible que ocurran hidroceles (fig. 258-1); e incluso en fases avanzadas puede haber linfedema y elefantiasis escrotal. Además, si se obstruyen los linfáticos retroperitoneales, el aumento de la presión provocará la rotura de los linfáticos renales y el desarrollo de quiluria, que suele ser intermitente y más acentuada por las mañanas.

Las manifestaciones clínicas de las filariosis en los viajeros que llegaron recientemente de una región endémica son características. Si los vectores de la infección producen un número suficiente de picaduras, por lo general en un periodo de tres a seis meses, los pacientes con exposición reciente experimentarán una inflamación linfática o escrotal aguda, con o sin urticaria y angioedema local. La linfadenitis de los ganglios epitrocleares, axilares, femorales o inguinales suele ir seguida de linfangitis retrógrada. Los ataques agudos son de corta duración y a diferencia de la fiebre filariásica en los pacientes nativos de zonas endémicas no suelen presentar fiebre. Con una exposición prolongada a los mosquitos infectados, si no se tratan estos episodios aumentan de intensidad y producen inflamación y obstrucción linfática permanente.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo sólo se establece por medio de la detección de los parásitos, que tal vez sea difícil. Los vermes adultos que se encuentran en

FIGURA 258-2. Elefantiasis de las extremidades inferiores, que acompaña a la infección por *Wuchereria bancrofti*.

los vasos o los ganglios linfáticos son casi inaccesibles. Las microfilarias se encuentran en la sangre, en el líquido del hidrocele o a veces, en otros fluidos corporales. Estos fluidos se examinan con el microscopio, ya sea directamente o para mejorar la sensibilidad, después de concentrar los parásitos, haciendo pasar el líquido a través de un filtro de policarbonato con poros cilíndricos (tamaño del poro, 3 µm) o centrifugando el líquido fijado en formaldehído a 2% (técnica de concentración de Knott). El momento de la extracción de sangre es crucial y debe basarse en la periodicidad de las microfilarias de la región endémica implicada. Muchas de las personas infectadas no presentan microfilaremia y en estos casos el diagnóstico definitivo puede ser difícil. Los análisis de los antígenos circulantes de *W. bancrofti* permiten establecer el diagnóstico de la microfilaremia y de las infecciones crípticas (amicrofilarémicas). Hay dos pruebas disponibles: el enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*) y el de formato rápido de inmunocromatografía en tarjeta. En ambos casos la sensibilidad oscila entre 93 y 100% y la especificidad es de casi 100%. Hasta el momento no se dispone de métodos para detectar los antígenos circulantes de la filariosis brugiana.

Se han desarrollado pruebas para detectar en la sangre el DNA de *W. bancrofti* y *B. malayi*, basados en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*). Algunos estudios indican que la sensibilidad de esta prueba diagnóstica es igual o superior a la de los métodos parasitológicos.

Cuando se sospecha una filariosis linfática, el estudio del escroto, los ganglios linfáticos o de la mama en mujeres con ecografía de alta frecuencia y junto con técnicas de Doppler, permite identificar a los vermes adultos móviles en el interior de los linfáticos dilatados. Los parásitos suelen aparecer en los linfáticos del cordón espermático hasta en 80% de los varones afectados. Los gusanos adultos vivos se mueven en el interior de los linfáticos de una forma característica (dando lugar al llamado *signo de la danza filárica*). La linfogammagrafía con isótopos de las extremidades permite demostrar de manera fiable gran variedad de alteraciones linfáticas, tanto en las personas con microfilaremia asintomática, como en las que tienen manifestaciones clínicas de dicha patología. La linfogammagrafía, a pesar de su utilidad para definir los cambios anatómicos relacionados con esta infección, no es una técnica prioritaria en la valoración diagnóstica de personas en quienes se sospecha este problema; es principalmente un método de investigación, aunque se ha usado para valorar el linfedema de cualquier causa. La eosinofilia, la elevación de las concentraciones séricas de IgE y los anticuerpos contra la filaria apoyan el diagnóstico de filariosis linfática. No obstante, existe una importante reacción cruzada entre los antígenos de la filaria y los antígenos de otros helmintos, entre ellos los áscaris intestinales comunes; por ello, puede ser difícil la interpretación de estos resultados. Además, los residentes de las áreas endémicas se pueden sensibilizar a los antígenos de la filaria (y por tanto, ser positivos desde el punto de vista serológico) por la exposición a los mosquitos infectados, sin que estén infectados por filarias.

Se debe realizar el diagnóstico diferencial entre la ADL vinculada con filariosis linfática y tromboflebitis, otras infecciones y traumatismos. La linfangitis que evoluciona en sentido retrógrado es una manifestación característica que ayuda a diferenciar la linfangitis filariásica de la bacteriana, típicamente ascendente. El linfedema filariásico crónico se debe diferenciar del de las neoplasias malignas, las cicatrizaciones posoperatorias, los traumatismos, los estados edematosos crónicos y las alteraciones congénitas del sistema linfático.

TRATAMIENTO FILARIOSIS LINFÁTICA

Con las nuevas definiciones de los síndromes clínicos de la filariosis linfática y los nuevos métodos para valorar el estado clínico (p. ej., ecografía, linfogammagrafía, análisis de los antígenos filariásicos circulantes, PCR), es necesario considerar enfoques del tratamiento basados en el estado de la infección.

La dietilcarbamazina por vía oral (DEC; 6 mg/kg al día durante 12 días), que posee propiedades tanto macrofilaricidas como microfilaricidas, sigue siendo el tratamiento de elección para los pacientes con filariosis linfática aguda (que se define por microfilaremia, antígeno positivo o gusanos adultos demostrados por ecografía); aunque el albendazol (400 mg c/12 h durante 21 días) también ha demostrado eficacia macrofilaricida. Un ciclo de cuatro a seis semanas de doxiciclina diaria (dirigida al endosimbionte *Wolbachia*) tiene también actividad macrofilaricida significativa al igual que un ciclo de siete días de DEC/albendazol diario. La adición de DEC a un ciclo de tres semanas con doxiciclina resulta eficaz en la filariosis linfática.

Los tratamientos que combinan una dosis única de albendazol (400 mg) ya sea con DEC (6 mg/kg) o ivermectina (200 µg/kg) tienen un efecto microfilaricida sostenido y son la base de los programas para la erradicación de la filariosis linfática en África (albendazol/ivermectina) y en otros países (albendazol/DEC) (véase "Profilaxia y control" más adelante).

Como ya se ha mencionado, existe cada vez mayor evidencia de que casi todas las personas con microfilaremia por *W. bancrofti* o *B. malayi* sufren cierto grado de enfermedad subclínica (hematuria, proteinuria, alteraciones en la linfogammagrafía) aunque se encuentren asintomáticas. Por tanto, para evitar la progresión de la lesión linfática se recomienda el tratamiento precoz de las personas asintomáticas. En el caso de la ADL, se recomienda un tratamiento sintomático (que incluye la administración de antipiréticos y analgésicos), al que habrá que añadir antibióticos si existe la posibilidad de una infección bacteriana sobreañadida. De igual forma, como la enfermedad de los linfáticos se asocia a la presencia de vermes adultos, se recomienda el tratamiento con DEC para los portadores de formas adultos, aunque no presenten microfilarias.

En las personas con manifestaciones crónicas de filariosis linfática tienen cada vez mayor aceptación los tratamientos que se basan en una adecuada higiene, la prevención de las infecciones bacterianas secundarias y la fisioterapia, con lo que se pretende controlar la morbilidad. Estos regímenes son similares a los recomendados en el linfedema secundario debido en su mayor parte a causas no relacionadas con la filariosis y se conocen por diversos nombres, como *fisioterapia descongestiva compleja* o *terapia compleja del linfedema*. Los hidroceles (fig. 258-1) se pueden tratar quirúrgicamente. Cuando existen manifestaciones crónicas de la filariosis linfática, el tratamiento farmacológico se debe reservar para individuos con evidencia de infección activa; sin embargo, se ha demostrado que un tratamiento con doxiciclina durante seis semanas mejora el linfedema por filaria, independientemente de la actividad de la enfermedad.

Los efectos secundarios del tratamiento con DEC incluyen fiebre, escalofríos, artralgias, cefalea, náuseas y vómitos. La aparición y gravedad de estas reacciones tienen relación directa con el número de microfilarias circulantes en el torrente sanguíneo. Los efectos adversos pueden deberse a una reacción de hipersensibilidad aguda a los antígenos liberados por el parásito o a la respuesta inflamatoria inducida por los lipopolisacáridos de las bacterias endosimbiontes *Wolbachia* liberadas del nicho intracelular.

La ivermectina tiene un perfil de efectos secundarios similar a la DEC cuando se utiliza en la filariosis linfática. En pacientes infectados por *L. loa*, con cifras elevadas de microfilaremia, la DEC (al igual que la ivermectina; véase "Loasis" más adelante) puede desencadenar una encefalopatía grave. Cuando se utiliza en esquemas de dosis única para el tratamiento de la filariosis linfática, el albendazol presenta relativamente pocos efectos secundarios.

PROFILAXIA Y CONTROL

Con el objetivo de protegerse de la infección por filarias, los individuos deben evitar el contacto con los mosquitos infectados utilizando medidas de protección personal que incluyen la colocación de mosquiteros, en particular los impregnados con insecticidas como la permetrina. La estrategia actual para eliminar la filariosis linfática como problema de salud pública es la intervención de tipo comunitario. El planteamiento básico es que con la distribución anual masiva de medicamentos contra las microfilarias, como albendazol con dietilcarbamazina (en todas las zonas excepto en las que también existe oncocercosis), o con ivermectina, se suprimiría de manera importante la microfilaremia. Si esta supresión se mantuviera, sería posible interrumpir la transmisión.

Creado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1997, el *Global Programme to Eliminate Lymphatic Filariasis* se basa en la administración masiva de dosis únicas anuales de DEC más albendazol en los países ubicados fuera de África, y de albendazol más ivermectina en África. La información disponible al final de 2013 revela que para esa fecha habían participado más de 792 millones de personas en 53 países. No sólo se eliminó a la filariosis linfática en algunas regiones concretas, sino que también se observaron beneficios colaterales (prevención de la discapacidad y tratamiento de infecciones intestinales por helmintos y otras condiciones [p. ej., escabiosis y pediculosis]). La estrategia del programa mundial se está perfeccionando, y se están haciendo esfuerzos para integrar actividades destinadas a otras estrategias para tratamiento masivo (p. ej., programas de desparasitación intestinal, y control del paludismo y el tracoma).

EOSINOFILIA PULMONAR TROPICAL

La TPE (*tropical pulmonary eosinophilia*) es un síndrome diferenciado que se desarrolla en algunas personas infectadas por ciertas especies de filaria linfática. Este síndrome afecta preferentemente a varones (4:1), a menudo durante la tercera década de la vida. La mayor parte de los casos notificados proceden de India, Pakistán, Sri Lanka, Brasil, Guyana y sudeste asiático.

Manifestaciones clínicas La mayoría refiere haber residido en regiones endémicas para filaria, tos paroxística y sibilancias (que suelen ser nocturnas probablemente relacionadas con la periodicidad nocturna de las microfilarias), pérdida de peso, febrícula, linfadenopatías, y eosinofilia importante en sangre (>3 000 eosinófilos/μL). La radiografía o tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) de tórax pueden ser normales, aunque por lo general muestran un aumento de la trama broncovascular; en los campos medios e inferiores se pueden identificar lesiones miliares difusas u opacidades diseminadas. Las pruebas de función pulmonar muestran alteraciones de tipo restrictivo en casi todos los casos y obstructivo en la mitad de ellos. De manera característica, las concentraciones séricas totales de IgE (4 a 40 KUI/mL) y de anticuerpos antifilaria presentan elevaciones considerables.

Anatomía patológica En la TPE existe una depuración rápida de las microfilarias y de los antígenos parasitarios de la sangre hacia los pulmones; las manifestaciones clínicas son consecuencia de las reacciones alérgicas e inflamatorias desencadenadas por los parásitos eliminados. En algunas personas, el atrapamiento de las microfilarias en otros órganos del sistema reticuloendotelial produce hepatomegalia, esplenomegalia o adenopatías. Suele desarrollarse un importante infiltrado intraalveolar con abundantes eosinófilos que provoca la liberación de proteínas granulares proinflamatorias citotóxicas que podrían regular algunos de los efectos patológicos de la TPE. En ausencia de tratamiento satisfactorio, la fibrosis intersticial va a producir un daño pulmonar progresivo.

Diagnóstico diferencial Comprende asma, síndrome de Löffler, aspergilosis broncopulmonar alérgica, granulomatosis alérgica (síndrome de Churg-Strauss), vasculitis sistémicas (sobre todo periarteritis nudosa y granulomatosis con poliangeítis), neumonía eosinófila crónica y síndrome hipereosinófilo idiopático.

TRATAMIENTO EOSINOFILIA PULMONAR TROPICAL

Se utiliza DEC en dosis de 4 a 6 mg/kg/día de peso corporal durante 14 días. Los síntomas suelen desaparecer entre tres y siete días tras iniciar el tratamiento. Las recidivas, que ocurren en cerca de 12 a 25% de los casos (a veces con un intervalo de varios años), requieren retratamiento.

ONCOCERCOSIS

EPIDEMIOLOGÍA

La oncocercosis ("ceguera de los ríos") es causada por la filaria *O. vulvulus*, que aproximadamente infecta a 37 millones de personas en 35 países de todo el mundo. La mayoría de los individuos infectados con *O. volvulus* vive en la región ecuatorial de África que se extiende desde la costa del Atlántico hasta el mar Rojo. En América, existen focos aislados en México, Guatemala, Colombia, Ecuador, Venezuela y Brasil. También se ha observado en Yemen.

ETIOLOGÍA

La infección del ser humano comienza con el depósito de larvas infecciosas en la piel, tras la picadura por una mosca negra (simúlido) infectada. Las larvas se transforman en adultos, localizados de forma característica en nódulos subcutáneos. Entre siete meses y tres años después de la infección, la hembra grávida libera microfilarias que migran fuera del nódulo a través de los tejidos y se concentran en la dermis. La infección se transmite a otras personas cuando una mosca hembra ingiere las microfilarias de la piel del hospedador, y en ella las microfilarias se desarrollan hasta convertirse en larvas infecciosas. Las hembras y los machos adultos de *O. volvulus* miden de 40 a 60 cm y alrededor de 3 a 6 cm de longitud, respectivamente. La vida de los adultos puede ser de hasta 18 años, con una media de aproximadamente nueve años. Debido a que la mosca vector (jején) se reproduce en los ríos y los torrentes no estancados (sobre todo en los rápidos) y en general, limita su vuelo a varios kilómetros en torno a estos lugares, tanto las picaduras como la transmisión de la enfermedad son más frecuentes en estas zonas.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La oncocercosis afecta principalmente la piel, los ojos y los ganglios linfáticos. A diferencia de la filariosis linfática, la lesión de la oncocercosis se debe a las microfilarias y no a los parásitos adultos. En la piel se producen cambios inflamatorios leves, pero crónicos, que se traducen en pérdida de fibras elásticas, atrofia y fibrosis. Los nódulos subcutáneos u *oncocercomas* están constituidos principalmente por un tejido fibroso que rodea al parásito adulto, a menudo con un anillo periférico de células inflamatorias (caracterizadas como linfáticas en principio) rodeado por una capa endotelial. En el ojo, la neovascularización y la cicatrización corneal producen opacidades corneales y ceguera. La inflamación de las cámaras anterior y posterior suele causar uveítis anterior, coriorretinitis y atrofia óptica. Aunque las opacidades puntiformes son secundarias a la reacción inflamatoria que rodea a las microfilarias muertas o moribundas, la patogenia de la mayor parte de los síntomas de la oncocercosis todavía no se conoce.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Piel Las manifestaciones más frecuentes de la oncocercosis son prurito y exantema. El prurito puede llegar a ser incapacitante; el exantema por lo general consiste en una erupción papulosa **(fig. 258-3)** generalizada, más que localizada en una determinada región. La infección persistente causa un aumento prematuro y excesivo de las arrugas cutáneas, pérdida de fibras elásticas y una atrofia epidérmica que puede dar lugar a piel laxa y redundante, así como hipo o hiperpigmentación. La dermatitis eccematoide localizada es causa de hiperqueratosis, descamación y alteraciones pigmentarias. En una forma de hiperactividad inmunitaria de oncodermatitis (por lo general conocida como *sowdah* u *oncodermatitis circunscrita*), la piel afectada se oscurece como consecuencia de la inflamación profunda que ocurre a medida que las microfilarias se eliminan de la piel.

Oncocercomas Estos nódulos subcutáneos, que pueden ser palpables y/o visibles, contienen al gusano adulto. En los pacientes africanos se suelen observar sobre el cóccix y el sacro, el trocánter del fémur, la cresta iliaca lateral anterior y otras prominencias óseas; en los pacientes de Centro y Sudamérica se desarrollan preferentemente en la parte superior del cuerpo, sobre todo en la cabeza, el cuello y los hombros.

FIGURA 258-3. Erupción papulosa como consecuencia de la oncocercosis.

Los nódulos son de tamaño variable, tienen consistencia firme y son indoloros. Se estima que por cada nódulo palpable existen cuatro nódulos más profundos, no palpables.

Tejido ocular La afectación visual es la complicación más grave de la oncocercosis y suele afectar únicamente a las personas con infección moderada o masiva. Las lesiones pueden aparecer en todas las regiones del ojo. El signo inicial más frecuente es la conjuntivitis con fotofobia. La queratitis puntiforme, que consiste en reacciones inflamatorias agudas alrededor de las microfilarias moribundas y que se manifiesta como opacidades "en copos de nieve", es frecuente en los pacientes más jóvenes y cura sin complicaciones aparentes.

Alrededor de 1 y 5% de las personas infectadas presentan una queratitis esclerosante, que es la primera causa de ceguera por oncocercosis en África. En este continente, cerca de 5% de los sujetos infectados sufre uveítis anterior e iridociclitis. En Latinoamérica, las complicaciones de la úvea anterior (deformidad pupilar) pueden causar glaucoma secundario. Las lesiones coriorretinianas características se desarrollan como consecuencia de atrofia e hiperpigmentación del epitelio pigmentado de la retina. A veces se observan disminución del campo visual y atrofia óptica manifiesta.

Ganglios linfáticos Es frecuente la linfadenopatía leve o moderada, sobre todo en las regiones inguinal y femoral, en que los ganglios linfáticos aumentados de tamaño pueden descender por efecto de la gravedad ("ingles colgantes"), predisponiendo al desarrollo de hernias inguinales y femorales.

Manifestaciones generales Algunas personas con infección masiva desarrollan caquexia con pérdida de tejido adiposo y de masa muscular. La mortalidad aumenta tres o cuatro veces en los adultos que sufren ceguera.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico definitivo depende de la detección del gusano adulto en un nódulo extirpado o, con más frecuencia, de las microfilarias en una biopsia de piel. Éstas se obtienen con un sacabocados esclerocorneal, que permite tomar una biopsia cutánea sin sangre y que se extiende hasta la parte situada inmediatamente por debajo de la epidermis. Otra opción es levantar la piel con la punta de una aguja y extirpar una pequeña porción (1 a 3 mm) por medio de una hoja de bisturí estéril. La muestra de biopsia se incuba en medio de cultivo hístico o en solución salina sobre un portaobjetos o la placa de un micropocillo de fondo plano. Después de 2 a 4 h de incubación (a veces, toda la noche en las infecciones leves), es posible ver las filarias que emergen de la piel con un microscopio de bajo aumento.

Son frecuentes la eosinofilia y el aumento en la concentración sérica de IgE pero, como ambos trastornos son comunes a otras muchas enfermedades parasitarias, por sí solos no son diagnósticos. Existen técnicas que detectan anticuerpos específicos frente a *Onchocerca* y PCR para demostrar su DNA en las muestras de piel; estas pruebas, que poseen gran sensibilidad y especificidad, sólo se realizan en laboratorios especializados.

TRATAMIENTO ONCOCERCOSIS

Los objetivos fundamentales del tratamiento son evitar el desarrollo de lesiones irreversibles y aliviar los síntomas. Se recomienda la extirpación quirúrgica de los nódulos localizados en la cabeza, debido a la proximidad al ojo de los gusanos adultos productores de microfilarias, aunque la base fundamental del tratamiento es la quimioterapia. La ivermectina, una lactona macrocíclica semisintética activa frente a las microfilarias, es el fármaco de primera línea para el tratamiento de la oncocercosis. Se administra por vía oral en una sola dosis de 150 µg/kg, ya sea de forma anual o semestral. Aunque se ha recomendado la administración más frecuente de ivermectina (cada tres meses) para mejorar el prurito y la afectación de la piel.

El tratamiento en la mayor parte de las personas apenas produce reacciones, pero en alrededor de 1 a 10% de ellas puede aparecer prurito, edema cutáneo y/o exantema maculopapuloso. Sin embargo, en las regiones de África donde coexisten *O. volvulus* y *Loa loa*, el tratamiento con ivermectina está contraindicado (y lo mismo sucede en las embarazadas o aquellas en etapa de lactancia materna), debido a la encefalopatía grave postratamiento que afecta a los pacientes, sobre todo en sujetos con microfilaremia masiva por *Loa loa* (>8 000 microfilarias/mL). Aunque el tratamiento con ivermectina induce un notable descenso de la densidad de microfilarias, su efecto puede ser breve (<3 meses en algunos casos). Por tanto, si los síntomas persisten, es necesario administrar la ivermectina con mayor frecuencia.

Se ha demostrado que un ciclo de doxiciclina durante seis semanas posee actividad microfilaristática, ya que provoca que la hembra adulta quede estéril por periodos prolongados.

PROFILAXIA

Cuando es posible, el control de los vectores resulta muy beneficioso en las regiones endémicas, en las que los lugares de cría son vulnerables a la pulverización con insecticidas, aunque la mayor parte de las áreas endémicas de oncocercosis no son adecuadas para este tipo de control. En la actualidad se administra ivermectina de forma comunitaria cada seis a 12 meses con objeto de interrumpir la transmisión en estas zonas. Esta medida, combinada con el control de vectores, ya ha ayudado a eliminar la infección en la mayor parte de Latinoamérica y ha reducido su prevalencia en varios focos endémicos en África. No hay ningún fármaco útil para la profilaxia de la infección por *O. volvulus*.

LOASIS

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La loasis se produce por *L. loa* (gusano ocular de África), que se encuentra en las selvas tropicales de África occidental y central. Los parásitos adultos (las hembras miden de 50 a 70 mm de longitud y 0.5 mm de diámetro; los machos, de 25 a 35 mm de longitud y 0.25 mm de diámetro) viven en el tejido subcutáneo; las microfilarias circulan en la sangre con una periodicidad diurna que alcanza su máximo entre las 12:00 y las 14:00 horas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones de la loasis en los nativos de las áreas endémicas difieren de las que se desarrollan en los residentes temporales o los visitantes. Entre la población indígena, la loasis es con frecuencia una infección asintomática con microfilaremia. La infección sólo se reconoce cuando el gusano adulto migra al tejido subconjuntival (fig. 258-4) o produce los edemas episódicos de *Calabar*, áreas transitorias de angioedema y eritema localizadas en las extremidades y con menos frecuencia, en otros lugares. La nefropatía, encefalopatía y miocardiopatía son complicaciones raras. En los pacientes no residentes en áreas endémicas predominan los síntomas alérgicos, los episodios de edema de Calabar tienden a ser más frecuentes y debilitantes, la microfilaremia es rara y son característicos la eosinofilia y el aumento de las concentraciones de anticuerpos contra la filaria.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

La patogenia de las manifestaciones de la loasis no se conoce bien. Se cree que el edema de Calabar se debe a una reacción de hipersensibilidad a antígenos del gusano adulto.

FIGURA 258-4. *Loa loa* adulto en el momento de su extracción quirúrgica después de haber migrado al plano subconjuntival.

DIAGNÓSTICO

Para establecer el diagnóstico definitivo de loasis se requiere la detección de las microfilarias en sangre periférica o el aislamiento del gusano adulto en el ojo (fig. 258-4) o en una muestra de biopsia subcutánea tomada de un área de edema aparecida después del tratamiento. En la actualidad, para la detección del DNA de *L. loa* en la sangre se dispone de técnicas de PCR; estas pruebas, muy sensibles y específicas, se realizan en laboratorios especializados, al igual que ciertas técnicas serológicas más nuevas que utilizan antígenos recombinantes. En la práctica, el diagnóstico se basa en los antecedentes y en la presentación clínica característica, la eosinofilia en sangre y las concentraciones elevadas de anticuerpos contra la filaria, sobre todo en las personas que viajan a regiones endémicas, que no suelen tener microfilaremia. En estas personas, otros hallazgos frecuentes son hipergammaglobulinemia, concentraciones elevadas de IgE sérica y elevación del recuento de leucocitos y eosinófilos.

TRATAMIENTO LOASIS

La DEC (8 a 10 mg/kg/día administrada vía oral durante 21 días) es eficaz contra las formas adultas y de microfilaria de *L. loa*, aunque con frecuencia se necesitan múltiples ciclos para que desaparezca por completo la enfermedad. En caso de microfilaremia masiva, el tratamiento puede desencadenar reacciones alérgicas o inflamatorias de otro tipo, con afectación del SNC, coma y encefalitis. Las infecciones masivas se pueden tratar inicialmente con aféresis para eliminar a las microfilarias y con glucocorticoides (40 a 60 mg de prednisona al día), tras lo que se administra DEC (0.5 mg/kg/día). Si el tratamiento antifilárico no provoca efectos secundarios, se reducirá rápidamente la dosis de prednisona y se elevará poco a poco la de la DEC hasta 8 a 10 mg/kg/día.

En Estados Unidos la FDA no ha aprobado el uso del albendazol ni de ivermectina, aunque se ha demostrado que son eficaces para disminuir el número de microfilarias. Por otra parte, la ivermectina está contraindicada en pacientes con más de 8 000 microfilarias/mL, debido a que este fármaco se relaciona con efectos secundarios graves (incluida encefalopatía y muerte) en pacientes con infestación masiva por loasis, en el oeste y el centro de África. La DEC (300 mg a la semana) se puede usar como un tratamiento profiláctico eficaz contra la loasis.

ESTREPTOCERCOSIS

Mansonella streptocerca habita sobre todo en el cinturón selvático tropical de África, desde Ghana hasta la República Democrática del Congo. Se transmite por la picadura de mosquitos. Sus principales manifestaciones clínicas afectan a la piel y consisten en prurito, exantema papuloso y alteraciones de la pigmentación. Muchos de los individuos presentan adenopatías inguinales, aunque en su mayoría se encuentran asintomáticos. El diagnóstico se realiza por medio de la detección de las microfilarias características en biopsias cutáneas. La ivermectina, en una dosis única de 150 µg/kg, causa una supresión mantenida de las microfilarias en la piel y es probablemente el tratamiento de elección de la estreptocercosis.

INFECCIÓN POR *MANSONELLA PERSTANS*

M. perstans, distribuida en las regiones centrales de África y la zona noreste de Sudamérica, se transmite por moscas de alas moteadas (*Culicoides*). Los gusanos adultos habitan en las cavidades serosas (pericardio, pleura y peritoneo), así como en el mesenterio y los tejidos perirrenales y retroperitoneales. Las microfilarias circulan por la sangre sin periodicidad. Las características clínicas y anatomopatológicas de la infección están mal definidas. La mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos, aunque pueden presentar angioedema y prurito transitorios de brazos, cara u otras zonas del cuerpo (similares al edema de Calabar de la loasis), fiebre, cefalea, artralgias y dolor en hipocondrio derecho. En ocasiones puede aparecer pericarditis y hepatitis. El diagnóstico se basa en la demostración de las microfilarias en la sangre o en los derrames serosos. La filariosis por *M.perstans* a menudo se relaciona con eosinofilia en sangre periférica y elevación de los anticuerpos antifilaria.

A partir de la identificación de la bacteria endosimbionte *Wolbachia* en *M. perstans*, se determinó que el primer tratamiento eficaz para esta infección es la doxiciclina (200 mg dos veces al día) durante seis semanas.

INFECCIÓN POR *MANSONELLA OZZARDI*

La distribución de *M. ozzardi* se limita a Centroamérica, Sudamérica y ciertas islas del Caribe. Los gusanos adultos rara vez se aíslan en el ser humano. Las microfilarias circulan por la sangre sin periodicidad. Aunque a menudo se ha considerado que este microorganismo no es patógeno, se le atribuyen cefalea, dolor articular, fiebre, síntomas pulmonares, adenopatías, hepatomegalia, prurito y eosinofilia. El diagnóstico se establece por la detección de microfilarias en sangre periférica. Se ha demostrado que la ivermectina constituye un tratamiento eficaz para esta infección.

DRACUNCULOSIS (INFECCIÓN POR EL GUSANO DE GUINEA)

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La dracunculosis, causada por *Dracunculus medinensis*, es una infección parasitaria cuya incidencia ha disminuido de manera drástica gracias a los esfuerzos mundiales encaminados a su erradicación. En el año 2012, sólo se identificaron 542 casos en el mundo. Esta infección es endémica en la actualidad únicamente en Chad, Etiopía, Mali y la República de Sudán del Sur.

El ser humano adquiere el microorganismo al beber agua en la que se encuentran las larvas infecciosas procedentes de *Cyclops*, un crustáceo que actúa como hospedador intermediario. Las larvas atraviesan la pared gástrica o intestinal, se aparean y maduran. Se cree que el macho adulto muere; la hembra *Dracunculus* se desarrolla a lo largo de un año y emigra hasta el tejido subcutáneo, por lo general en la extremidad inferior. A medida que la hembra de *Dracunculus*, fina y cuya longitud oscila entre 30 cm y 1 m, se acerca a la piel, aparece una vesícula que, en unos días, se rompe y forma una úlcera. Cuando la vesícula se abre, se liberan grandes cantidades de larvas rabditiformes móviles en las aguas estancadas; la ingestión por *Cyclops* completa el ciclo vital.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas antes de que se forme la vesícula son escasas o nulas. Cuando se forma, se presentan fiebre y síntomas alérgicos generalizados, con edema periorbitario, sibilancias y urticaria. La aparición del gusano va acompañada de dolor y tumefacción local. Cuando la vesícula se rompe (por lo regular como consecuencia de la inmersión en agua), el gusano adulto libera un líquido rico en larvas y se alivia toda la sintomatología. La úlcera, poco profunda, que rodea al gusano adulto en su salida cura en un plazo de semanas o meses. No obstante, estas úlceras se pueden sobreinfectar, dando lugar a celulitis, inflamación local, formación de abscesos o (en casos poco frecuentes) tétanos. A veces el gusano adulto no emerge sino que permanece encapsulado y se calcifica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en los signos que se producen al emerger el gusano adulto, como se describió antes.

TRATAMIENTO **DRACUNCULOSIS**

La extracción gradual del gusano, enrollándolo sobre un palo unos cuantos centímetros cada día, sigue siendo una práctica habitual e inocua, aunque también se puede extirpar con cirugía. No existe ningún fármaco eficaz para el tratamiento de la dracunculosis.

PROFILAXIA

La prevención, que continúa siendo la única medida de control real, se basa en suministrar agua potable.

INFECCIONES POR FILARIAS ZOONÓTICAS

Las dirofilarias, que atacan predominantemente a perros, gatos y mapaches, en ocasiones infectan de manera accidental a seres humanos; lo mismo sucede con los parásitos *Brugia* y *Onchocerca*, que afectan a mamíferos pequeños. Debido a que los seres humanos constituyen hospedadores irregulares, en ellos los parásitos nunca se desarrollan por completo. La dirofilariosis pulmonar causada por *Dirofilaria immitis*, verme que afecta el corazón del perro, en los seres humanos asume la forma de un nódulo pulmonar solitario. Con muy poca frecuencia aparece dolor torácico, hemoptisis y tos. Las infecciones por *D. repens* (de perros) o *D. tenuis* (de mapaches) pueden ocasionar nódulos subcutáneos localizados en humanos. La infección zoonótica por *Brugia* también causa linfadenomegalia aislada, mientras que *Onchocerca* zoonótica puede causar tumoraciones subconjuntivales. Por lo general no hay eosinofilia ni aumento de anticuerpos contra filarias. La biopsia escisional es diagnóstica y curativa; las infecciones de este tipo por lo general no mejoran con quimioterapia.

259 Esquistosomosis y otras enfermedades causadas por trematodos

Charles H. King, Adel A.F. Mahmoud

Los trematodos o gusanos planos son un grupo de parásitos de características morfológicas y biológicas heterogéneas que pertenecen al *phylum Platyhelminthes*. La infección en seres humanos por trematodos se extiende por muchas áreas geográficas y produce una morbilidad y mortalidad considerables. La dependencia de un solo fármaco (prazicuantel) para tratar casi todas las infecciones causadas por trematodos plantea la posibilidad de que pueda aparecer resistencia en dichos vermes; de hecho ya se han publicado algunos casos de disminución de eficacia del fármaco. El empleo amplio de la oxamniquina en la década de 1970 para reducir el impacto de la esquistosomosis provocó la aparición de una importante resistencia. Recientemente se ha identificado como base genética de la resistencia a un solo *locus* de rasgos cuantitativos en el cromosoma 6 del esquistosoma.

AGENTES ETIOLÓGICOS Y SUS CICLOS VITALES

Para fines clínicos, las infecciones graves por trematodos en humanos se pueden dividir, de acuerdo con los tejidos que invade la fase adulta del parásito en: torrente sanguíneo, vías biliares, intestinos o pulmones (**cuadro 259-1**). Los trematodos comparten algunas características morfológicas comunes, como su tamaño macroscópico (de 1 cm o más), sus cuerpos bilateralmente simétricos, aplanados y dorsoventrales (formas adultas), y la prominencia de dos ventosas. Salvo los esquistosomas, todos los trematodos que parasitan al ser humano son hermafroditas. Su ciclo vital tiene un hospedador definitivo (mamíferos o seres humanos) en el que los gusanos adultos inician la reproducción sexual y un hospedador intermediario (caracoles) en el que las larvas se multiplican en forma asexual. Algunas especies de trematodos necesitan más de un hospedador intermediario. La infección en el ser humano se inicia con la penetración directa a través de la piel intacta o por ingestión. Después de madurar en el hospedador humano, los vermes adultos inician la reproducción sexual, con la consiguiente producción de huevos. Los huevos de los helmintos abandonan al hospedador definitivo con las heces, orina o el esputo y tras alcanzar condiciones ambientales idóneas, eclosionan y liberan miracidios de vida libre que deben encontrar el caracol que actúa como hospedador intermediario. Después de la reproducción asexual, los caracoles infectados liberan cercarias. En ciertas especies, estos organismos infectan a los seres humanos; en otros existe un segundo hospedador intermediario, lo que permite el enquistamiento a metacercaria, la etapa infectante de los seres humanos.

CUADRO 259-1 **Principales infestaciones por trematodos en el ser humano**

Trematodo	Transmisión	Áreas endémicas
Trematodos sanguíneos		
Schistosoma mansoni	Cercarias liberadas de los caracoles que penetran la piel	África, Sudamérica, Medio Oriente
S. japonicum	Cercarias liberadas de los caracoles que penetran la piel	China, Filipinas, Indonesia
S. intercalatum	Cercarias liberadas de los caracoles que penetran la piel	África Occidental
S. mekongi	Cercarias liberadas de los caracoles que penetran la piel	Sureste asiático
S. haematobium	Cercarias liberadas de los caracoles que penetran la piel	África, Medio Oriente
Trematodos biliares (hepáticos)		
Clonorchis sinensis	Ingestión de metacercarias en peces de agua dulce	Lejano Oriente
Opisthorchis viverrini	Ingestión de metacercarias en peces de agua dulce	Lejano Oriente, Tailandia
O. felineus	Ingestión de metacercarias en peces de agua dulce	Lejano Oriente, Europa
Fasciola hepatica	Ingestión de metacercarias con plantas acuáticas de agua dulce	Todo el mundo
F. gigantica	Ingestión de metacercarias con plantas acuáticas de agua dulce	Esporádica, África
Trematodos intestinales		
Fasciolopsis buski	Ingestión de metacercarias con plantas acuáticas	Sureste asiático
Heterophyes heterophyes	Ingestión de metacercarias con peces de agua dulce o salobre	Lejano Oriente, norte de África
Trematodos pulmonares		
Paragonimus westermani y especies relacionadas	Ingestión de metacercarias con crustáceos	Todo el mundo, excepto Norteamérica y Europa

En las infecciones por trematodos, la relación entre el hospedador y el parásito es el resultado de las características biológicas de estos organismos: son multicelulares, sufren varios cambios durante su desarrollo en el hospedador y suelen producir infecciones crónicas. En general, la distribución de las infecciones por vermes en el ser humano se *sobredispersa*, es decir, sigue una relación matemática binomial negativa en la que la mayoría de las personas afectadas tiene una carga baja de parásitos mientras que un pequeño porcentaje sufre infección intensa. Esta minoría fuertemente infestada es la que tiende a sufrir las secuelas de la enfermedad y la que constituye un reservorio importante desde el punto de vista epidemiológico en las zonas endémicas. Datos recientes indican que la prevalencia de complicaciones en poblaciones infectadas es mayor de lo que se pensaba. La morbimortalidad secundaria a las infecciones por trematodos reflejan un proceso multifactorial dependiente del delicado equilibrio entre la intensidad de la infección y las reacciones del hospedador que inician y modulan el resultado patológico final. Además, los factores genéticos del parásito y del hospedador humano contribuyen al resultado final de la infección y de la enfermedad. Las invasiones por trematodos que migran por los tejidos del hospedador o que residen en ellos se acompañan de eosinofilia periférica moderada o intensa; esta relación es importante para las secuelas protectoras e inmunopatológicas y constituye un indicador clínico útil de infección.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Infección por trematodos

El estudio de las personas en las que se sospecha una infección por trematodos comienza con la siguiente pregunta: ¿dónde ha estado usted? Los detalles sobre los antecedentes geográficos, la exposición al agua dulce y la ingesta de comida y bebida "no segura" son elementos esenciales de la anamnesis. El plan de estudio debe incluir una exploración física detallada y las pruebas complementarias adecuadas a la infección que se sospeche. El diagnóstico se basa en la detección de la fase pertinente del parásito en las excreciones, el esputo o (rara vez) en muestras de tejido o en pruebas serológicas sensibles y específicos. En Estados Unidos, la consulta con médicos familiarizados con estas enfermedades o con los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) ayuda a dirigir el diagnóstico y a establecer el tratamiento apropiado.

CONSIDERACIONES GLOBALES: ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LAS INFECCIONES POR TREMATODOS

Las infecciones por trematodos, con excepción de la ocurrida entre viajeros internacionales, son muy raras en países con ingresos económicos altos, porque las medidas higiénico-sanitarias adecuadas evitan la transmisión del trematodo, y además ésta depende de la existencia de las especies de caracoles que actúan como hospedadores intermediarios en el ciclo vital de los parásitos. Sin embargo, las infecciones por trematodos son muy frecuentes en zonas subdesarrolladas de África, Asia y Sudamérica, y se calcula que la infección por *Schistosoma* previa y actual afecta a 440 millones de personas, y otros 60 millones de individuos están infectados por otros trematodos transmitidos por alimentos. Las infecciones en cuestión no son benignas, sino que causan trastornos inflamatorios crónicos durante mucho tiempo que afectan de forma significativa al estado funcional y la calidad de vida que depende de la salud. La carga global de enfermedad indica que al menos se pierden cinco millones de años de vida sana al año, en más de 90 países con la enfermedad endémica en el mundo.

TREMATODOS DE LA SANGRE: ESQUISTOSOMOSIS

La esquistosomosis en humanos está producida por cinco especies del trematodo del género *Schistosoma: S. mansoni, S. japonicum, S. mekongi* y *S. intercalatum* ocasionan la esquistosomosis intestinal y hepática, y *S. haematobium* origina esquistosomosis del aparato genitourinario. La infección puede causar una morbilidad considerable en el intestino, el hígado y el aparato urinario, y un pequeño porcentaje de las personas afectadas muere. Otras especies de esquistosomas (p. ej., las especies que afectan a las aves) pueden invadir la piel del ser humano, pero mueren en el tejido subcutáneo y sólo provocan manifestaciones cutáneas autolimitadas.

ETIOLOGÍA

La infección en el ser humano suele iniciarse con la penetración de las cercarias infectantes a través de la piel intacta. Estos microorganismos proceden de los caracoles infectados residentes en el agua dulce; miden alrededor de 2 mm de longitud y poseen una ventosa anterior y otra ventral con las que se fijan a la superficie cutánea y facilitan su penetración. Una vez en el tejido subcutáneo, las cercarias se transforman en esquistosómulas, que provoca cambios en la membrana, morfológicos e inmunitarios. La membrana externa de la cercaria cambia de una estructura trilaminar a una heptalaminar que se conserva a lo largo de toda la vida del microorganismo en el ser humano. Se cree que esta transformación es el mecanismo principal adaptativo del esquistosoma para su supervivencia en seres humanos. La esquistosómula comienza su migración a través de los vasos venosos o linfáticos al cabo de dos a cuatro días, llega a los pulmones y, por último, al parénquima hepático. Los vermes sexualmente maduros descienden por parejas al sistema venoso de localizaciones anatómicas específicas: las venas intestinales (*S. mansoni*, *S. japonicum*, *S. mekongi* y *S. intercalatum*) y las venas vesicales y otras venas pélvicas (*S. haematobium*). Después del apareamiento, las hembras adultas grávidas viajan en contra del flujo de sangre venosa hasta las tributarias pequeñas, para depositar sus huevos en la luz vascular. Los huevos de los esquistosomas **(fig. 259-1)** tienen características morfológicas especiales que facilitan la identificación de las diferentes especies. Los huevos, ayudados por secreciones enzimáticas emitidas por microporos en la cubierta, atraviesan la pared venosa, viajan por los tejidos del hospedador hasta alcanzar la luz del aparato intestinal o urinario y se expulsan con las heces o la orina. Sin embargo, alrededor de 50% de los huevos quedan retenidos en los tejidos locales del hospedador (intestino o vía urinaria) o se transportan por la sangre venosa al hígado o a otros órganos. Cuando los huevos de los esquistosomas llegan al agua dulce, se incuban y liberan miracidios de vida libre que buscan al hospedador intermediario, el caracol, y en él experimentan varios ciclos de multiplicación asexual. Por último, los caracoles expulsan a las cercarias infecciosas para finalizar por completo el ciclo biológico.

Los esquistosomas adultos miden alrededor de 1 a 2 cm de longitud. El macho es un poco más corto que la hembra y tiene un cuerpo aplanado; sus bordes hacen una curvatura anterior para formar el canal ginecóforo, en el que suele colocarse la hembra adulta madura. Las hembras son más largas y finas y redondeadas en sentido transversal. Se desconocen tanto la naturaleza exacta de los intercambios bioquímicos y reproductivos entre ambos sexos, como los mecanismos que regulan el apareamiento. Los esquistosomas adultos parasitan lugares específicos en el sistema venoso del hospedador. Qué es lo que guía a los esquistosomas intestinales adultos hasta las ramas de las venas mesentéricas superior o inferior o a *S. haematobium* adulto a los plexos vesicales no se ha descubierto. Además, el verme adulto inhibe la cascada de la coagulación y evade la respuesta efectora inmunitaria del hospedador por mecanismos aún sin determinar. El genoma del esquistosoma es relativamente grande (casi 270 Mb) y se dispone en siete pares de autosomas y un par de cromosomas sexuales. La secuen-

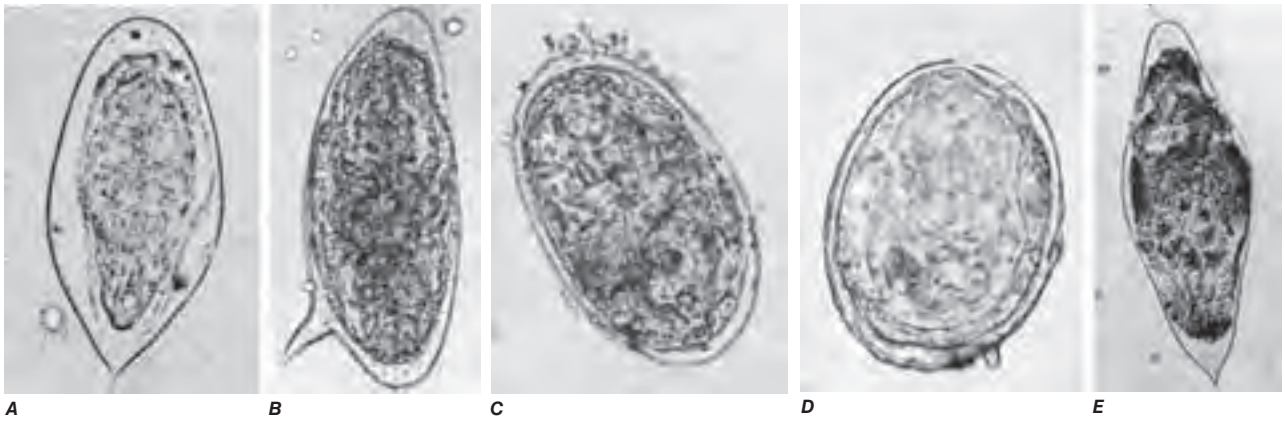


FIGURA 259-1. Aspecto morfológico de huevecillos de esquistosoma. Es en esta fase del ciclo vital del parásito cuando se le diagnostica. *A.* El huevo de *S. haematobium* (identificado en una muestra de orina) es grande (mide alrededor de 140 mm de largo) y tiene una espina terminal. ***B.*** El huevo de *S. mansoni* (en una muestra de heces) es grande (mide alrededor de 150 mm de largo) y tiene una cubierta delgada y una espina lateral. ***C.*** El huevo de *S. japonicum* (identificado en las heces) es menor que el de *S. mansoni* (mide alrededor de 90 mm de largo) y tiene una pequeña espina o estructura ganchosa. ***D.*** El huevo de *S. mekongi* (detectado en las heces) es semejante al de *S. japonicum*, pero de menor tamaño (alrededor de 65 mm de largo). ***E.*** El huevo de *S. intercalatum* (observado en las heces) es mayor que el de *S. haematobium* (alrededor de 190 mm de largo) y tiene una espina más larga muy puntiaguda. *(Tomado de LR Ash, TC Orihel: Atlas of Human Parasitology, 3d ed. Chicago, ASCP Press, 1990; con autorización.)*

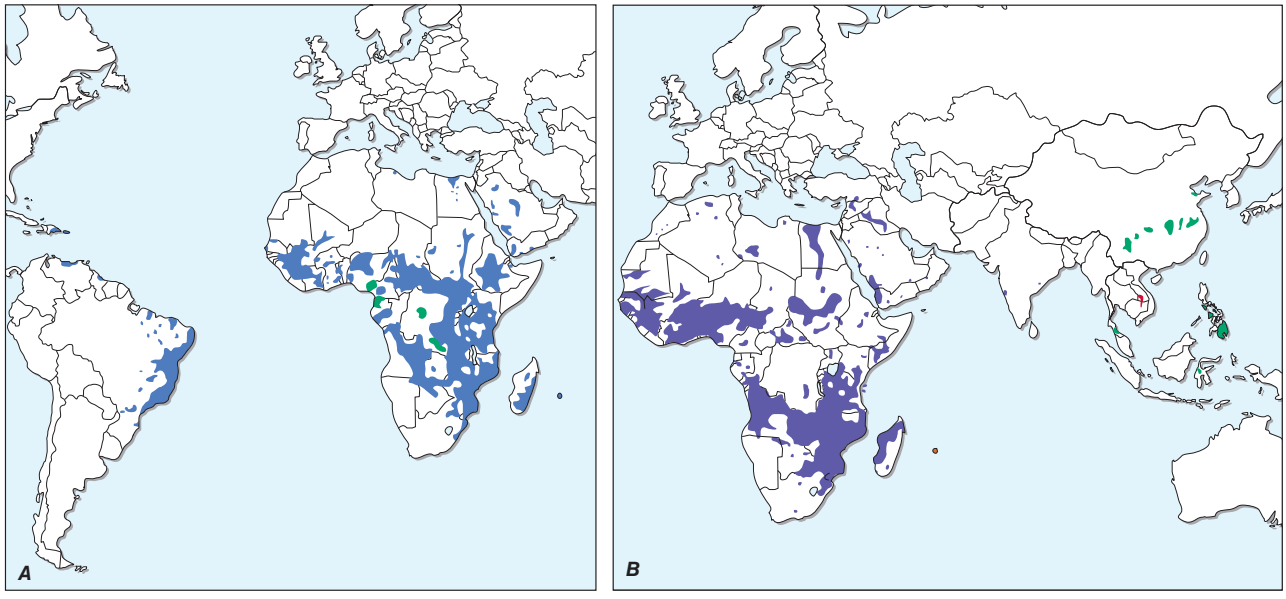


FIGURA 259-2. Distribución mundial de la esquistosomosis. *A.* Infección por *S. mansoni* (***azul oscuro***), endémica en África, Medio Oriente, Sudamérica y algunos países caribeños. La infección por *S. intercalatum* (***verde***), es endémica en focos aislados de zonas occidentales y centrales de África. ***B.*** La infección por *S. haematobium* (***violeta***), es endémica en África y el Medio Oriente. Los principales países endémicos de la infección por *S. japonicum* (***verde***) son China, Filipinas e Indonesia. La infección por *S. mekongi* (***rojo***) es endémica en focos aislados del sudeste asiático.

ciación de los genomas de *S. japonicum*, *S. mansoni* y *S. haematobium* aportó los primeros conocimientos sobre las características genómicas y proteómicas de estos parásitos, lo que ofrece una oportunidad para descubrir nuevos sitios efectores farmacológicos y comprender la base molecular de su patogenia.

EPIDEMIOLOGÍA

La distribución global de la infección por esquistosoma en humanos (fig. 259-2) depende tanto de factores del parásito como del hospedador. La información con respecto a la prevalencia y distribución global no es exacta. En la actualidad, se calcula que las cinco especies de *Schistosoma* infectan entre 200 y 300 millones de individuos (en su mayoría niños y adultos jóvenes) en Sudamérica, el Caribe, África, Medio Oriente y el sureste de Asia. Hay que destacar que la enfermedad por el parásito persiste después de que la resolución de la infección activa, dejando así una enorme carga para la salud en poblaciones de adultos. Por esa razón, el número global de seres humanos que posiblemente padezcan la enfermedad por *Schistosoma* se acerca en la actualidad a 440 millones. La población total que viven en condiciones que facilitan el riesgo de transmisión se acercan a 700 millones, hecho que refleja la importancia de la esquistosomosis como problema grave de salud pública mundial.

En las áreas endémicas, la tasa anual (incidencia) de aparición de nuevas infecciones es baja. Por otra parte, la prevalencia comienza a ser apreciable a partir de los tres o cuatro años de edad y alcanza su valor máximo, que varía según las regiones endémicas pero que puede llegar a 100%, en el grupo de edad de 12 a 20 años. A continuación la prevalencia se estabiliza o desciende ligeramente en los grupos de edad más avanzada (>40 años). La intensidad de la infección (determinada por el recuento de huevos en las heces o la orina, es proporcional en la mayoría de los casos, al número de vermes adultos) se correlaciona con el aumento de la prevalencia hasta los 12 o 20 años, para disminuir después de manera notable en los grupos de edad más avanzada. Este descenso se puede deber a la adquisición de resistencia o a los cambios de los patrones de contacto con el agua, ya que la exposición a ésta es menor en las personas de mayor edad. La esquistosomosis en las poblaciones humanas sigue un patrón peculiar. La mayor parte de los individuos infectados alberga cantidades bajas de parásitos, y sólo una pequeña proporción sufre una infección intensa. Este patrón podría deberse a diferencias en la capacidad de infección de los vermes o a diferente susceptibilidad genética en las diferentes poblaciones humanas.

La enfermedad secundaria a la esquistosomosis es el resultado final de factores que tienen que ver con el parásito, el hospedador, e infecciones virales relacionadas, además de con la nutrición y el medio ambiente. Casi todos los síndromes dependen de la presencia de una o varias fases del parásito en el ser humano. Las manifestaciones de la enfermedad en poblaciones de regiones endémicas se correlacionan, en términos generales, con la intensidad y duración de la infección, así como con la edad y la susceptibilidad genética del hospedador. En conjunto, las manifestaciones específicas de la enfermedad sólo son clínicamente graves en una pequeña proporción de las personas infectadas por cualquiera de los esquistosomas intestinales. Sin embargo, las manifestaciones de la esquistosomosis urogenital se manifiestan en la mayoría de los individuos infectados por *S. haematobium.* Además, todas las formas de infección por *Schistosoma* se acompañan de cuadros sistémicos subclínicos que pueden afectar de forma significativa rendimiento físico y cognitivo y causan, por ejemplo, retraso del crecimiento, desnutrición y anemia de trastornos crónicos. Las nuevas estimaciones de la morbilidad total por esquistosomosis crónica indican una carga significativamente mayor de la que se apreciaba.

La esquistosomosis al parecer constituye un cofactor en la propagación y progresión de VIH/sida en zonas donde ambas enfermedades son endémicas. Es importante conceder mayor importancia al tratamiento de la esquistosomosis en personas con peligro de contraer la infección por VIH/sida.

PATOGENIA E INMUNIDAD

La invasión por cercarias se asocia con dermatitis secundarias a respuestas inflamatorias dérmicas y subdérmicas, ambas reguladas por respuestas inmunitarias humorales y celulares. Cuando el parásito se acerca a la madurez sexual en el hígado de sujetos afectados y se comienzan a depositar los huevos, puede ocurrir una esquistosomosis aguda o síndrome de Katayama (un cuadro semejante a la enfermedad del suero; véase "Manifestaciones clínicas", más adelante). El exceso de antígenos induce la formación de complejos inmunitarios solubles que se depositan en diferentes tejidos, iniciando la secuencia de acontecimientos patológicos. En la esquistosomosis crónica, la mayor parte de las manifestaciones de la enfermedad se debe a los huevos atrapados en los tejidos del hospedador. La respuesta granulomatosa alrededor de estos huevos es de tipo celular y su regulación, tanto positiva como negativa, depende de una cascada de citocinas, y de respuestas celulares y humorales. La formación de granulomas comienza con la llegada de células inflamatorias del hospedador en respuesta a los antígenos secretados por el organismo vivo que habita el interior de los huevos. En un principio, las células que acuden son fagocitos, linfocitos T antígeno-específicos y eosinófilos. Más tarde predominan los fibroblastos, las células gigantes y los linfocitos B. Con el tiempo, estas lesiones acumulativas alcanzan un tamaño muchas veces superior al del huevo del parásito, provocando organomegalia y obstrucción. La inmunomodulación o disminución de las respuestas del hospedador a los huevos de los esquistosomas desempeña una función importante, ya que limita la extensión de las lesiones granulomatosas (y por tanto, de la enfermedad) en los animales de experimentación y en los seres humanos con infección crónica. Los mecanismos subyacentes implican otra secuencia de citocinas reguladoras

FIGURA 259-3. Hepatoesplenomegalia crónica por esquistosomosis mansoni. El incremento del tamaño del hígado y el bazo, la ascitis y la emaciación se observan de manera característica en los pacientes con infección crónica por *S. mansoni*.

y anticuerpos idiotípicos. Después de la respuesta granulomatosa se desarrolla la fibrosis que origina más secuelas permanentes de la enfermedad. Como la esquistosomosis es una infección crónica, la acumulación de complejos antígeno-anticuerpo genera depósitos en los glomérulos renales que pueden causar nefropatía importante.

Las secuelas anatomopatológicas mejor estudiadas de la esquistosomosis son las hepáticas. Los huevos se transportan por la sangre portal y producen embolias en el hígado. Debido a su tamaño (alrededor de 150 × 60 µm en el caso de *S. mansoni*), se alojan en localizaciones presinusoidales, donde se forman los granulomas. Éstos contribuyen a la hepatomegalia observada en las personas afectadas (fig. 259-3). La hepatomegalia de la esquistosomosis se relaciona también con determinados marcadores y haplotipos de antígeno leucocitario humano (HLA, *human leukocyte antigen*) clases I y II; su base genética parece poligénica. La obstrucción portal presinusoidal produce diversas alteraciones hemodinámicas, entre ellas hipertensión portal y desarrollo de colaterales portosistémicas en la unión gastroesofágica y en otros sitios. Las varices esofágicas son las que tienen mayor probabilidad de romperse, provocando episodios repetidos de hematemesis. Debido a que las alteraciones hemodinámicas hepáticas de la esquistosomosis se presentan de forma paulatina, se produce una arterialización compensadora del flujo sanguíneo a través del hígado. Aunque este mecanismo de compensación se puede asociar con ciertos efectos secundarios metabólicos, el mantenimiento de la perfusión de los hepatocitos permite que la función hepática permanezca normal durante varios años.

La segunda alteración anatomopatológica más importante del hígado depende del desarrollo de fibrosis. Ésta suele ser periportal (fibrosis en boquilla de pipa de Symmers) pero también puede ser difusa. En este último caso, aparece en las áreas donde se depositaron los huevos y se formaron los granulomas, aunque también se puede ver en localizaciones distantes, como los espacios porta. La esquistosomosis sólo produce lesiones fibrosas puras en el hígado; la cirrosis se desarrolla cuando están implicados otros factores tóxicos o infecciosos (p. ej., hepatitis por los virus B o C). El depósito de tejido fibroso en la matriz extracelular se debe a la interacción de los linfocitos T con células de la serie fibroblástica; se sabe que diversas citocinas, como la interleucina (IL)-2, IL-4, IL-1 y el factor transformador de crecimiento beta (TGF-β, *transforming growth factor*), estimulan la formación de fibrosis. El proceso podría depender de la constitución genética del hospedador. Además, las citocinas reguladoras capaces de inhibir dicho proceso, como la IL-10, el interferón gamma (IFN-γ) o la IL-12, podrían desempeñar una función importante en la modulación de la respuesta.

Aunque la descripción anterior se centra en la formación de granulomas y fibrosis en el hígado, el proceso es similar en la esquistosomosis urinaria. La formación de granulomas en el extremo inferior de los uréteres obstruye el flujo de la orina, con la consiguiente aparición de hidrouréter e hidronefrosis. Las lesiones similares en la vejiga urinaria provocan la protrusión de estructuras papilomatosas hacia la cavidad; éstas se pueden ulcerar o sangrar, o ambas. La fase crónica de la infección se acompaña de cicatrización y depósito de calcio en la pared vesical. En las mujeres, la afectación del canal del parto ocasiona pólipos en el cuello uterino o paredes de la vagina, y fragilidad hística que origina hemorragia por contacto; ocasionando un mayor riesgo de transmisión de VIH. La esterilidad secundaria o la subesterilidad también son consecuencia de la esquistosomosis genital de la mujer, en la que hay afectación del útero, trompas de Falopio o los ovarios. En los varones, la infección por *S. haematobium* ocasiona lesiones en próstata y testículos con hematospermia. En ambos sexos pueden aparecer lesiones cutáneas perineales superficiales.

Los estudios sobre la inmunidad frente a la esquistosomosis, tanto innata como adquirida, han ampliado los conocimientos sobre los componentes de estas respuestas y los antígenos implicados. Sin embargo, lo esencial es saber si el ser humano adquiere inmunidad a los esquistosomas. Las pruebas epidemiológicas indican el desarrollo de inmunidad adquirida durante la evolución de la infección en los adultos jóvenes. El tratamiento curativo de poblaciones infectadas en áreas endémicas va seguido de una diferenciación del patrón de reinfección. Algunos individuos (susceptibles) se reinfectan con rapidez, en tanto otros (resistentes) se reinfectan lentamente. Esta diferencia podría explicarse por variaciones de la transmisión, la respuesta inmunitaria o la susceptibilidad genética. En el mecanismo de la inmunidad adquirida intervienen los anticuerpos, el complemento y varias células efectoras, en especial los eosinófilos. Además, se ha demostrado una correlación entre la intensidad de la infección por esquistosomas y una región del cromosoma 5. Diferentes estudios han identificado algunos antígenos de esquistosoma protectores que podrían servir para elaborar una vacuna, pero hasta la fecha ninguno ha sido valorado completamente en seres humanos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En general, las manifestaciones clínicas de la esquistosomosis se producen en tres fases que pueden variar dependiendo de la especie, la intensidad de la infección y otros factores del hospedador, como la edad y la constitución genética. Durante la fase de invasión por las cercarias se puede observar una forma de dermatitis a la que se denomina "prurito del bañista" y que es más frecuente en las infecciones por *S. mansoni* y *S. japonicum*. Se manifiesta dos o tres días después de la invasión en forma de erupción maculopapulosa pruriginosa sobre las áreas afectadas de la piel. El cuadro es especialmente grave cuando las personas se exponen a esquistosomas de aves. Esta forma de dermatitis cercariana se produce alrededor de los lagos de agua dulce del norte de Estados Unidos, sobre todo en los meses de primavera y verano. La dermatitis por cercarias es una entidad clínica autolimitada. Durante la maduración del parásito y cuando empieza a depositar huevos (es decir, cuatro a ocho semanas después de la invasión de la piel), se puede producir una esquistosomosis aguda o síndrome de Katayama (síndrome similar a la enfermedad del suero, con fiebre, linfadenopatías generalizadas y hepatoesplenomegalia). Las personas con esquistosomosis aguda tienen una eosinofilia intensa en sangre periférica. Antes de que los huevos de los esquistosomas puedan identificarse en las excreciones, se detectan ya anticuerpos específicos contra el parásito.

La esquistosomosis aguda se ha convertido en una entidad clínica importante en todo el mundo, dado el aumento en la frecuencia de viajes a las zonas endémicas. Los viajeros se exponen a los parásitos al bañarse o nadar en zonas de agua dulce y es al regresar cuando presentan las manifestaciones agudas de la enfermedad. La evolución de la esquistosomosis aguda suele ser benigna, pero se ha descrito afectación del sistema nervioso central (SNC) y muerte ocasional en casos de exposición intensa de viajeros y emigrantes.

Las manifestaciones clínicas más importantes de la esquistosomosis crónica dependen de cada especie. Las especies intestinales (*S. mansoni, S. japonicum, S. mekongi* y *S. intercalatum*) producen alteraciones intestinales y hepatoesplénicas, además de manifestaciones relacionadas con hipertensión portal. Durante la fase intestinal, que puede comenzar pocos meses después de la infección y persistir durante años, son característicos los dolores tipo cólico, la diarrea sanguinolenta y la anemia. También puede aparecer astenia e incapacidad para llevar a cabo las tareas habituales de la vida diaria; además, los niños pueden mostrar signos de retraso del crecimiento y anemia. Esta forma más leve de morbilidad por esquistosomosis está por lo general infraestimada. La gravedad de la esquistosomosis

intestinal a menudo se relaciona con la carga de parásitos. La enfermedad sigue un curso crónico y puede producir poliposis colónica, que ha sido descrita en algunas regiones endémicas como Egipto y Uganda.

La fase hepatoesplénica de la enfermedad se manifiesta precozmente (durante el primer año de la infección, sobre todo en los niños), con hepatomegalia debido a las lesiones granulomatosas inducidas por el parásito. De hecho se encuentra hepatomegalia en casi 15 a 20% de las personas infectadas; existe una correlación aproximada entre el tamaño del órgano y la intensidad de la infección, es más frecuente en niños y podría estar relacionado con determinados haplotipos HLA. En las fases posteriores de la infección, el bloqueo presinusoidal del flujo sanguíneo causa hipertensión portal y esplenomegalia (fig. 259-3). La hipertensión portal puede provocar, a su vez, el desarrollo de varices en el extremo inferior del esófago y en otros sitios. Los pacientes con afectación hepática por esquistosomas pueden tener dolor con sensación de "pesadez" en el hipocondrio derecho durante la fase de hepatomegalia, dolor que se puede irradiar al hipocondrio izquierdo a medida que progresa la esplenomegalia. Si embargo, a veces, la primera manifestación clínica de esta fase es hemorragia por varices esofágicas. Los pacientes pueden sufrir hemorragias de forma repetida pero parecen tolerarlas bien debido a que el flujo sanguíneo hepático total es adecuado, lo cual permite mantener la función hepática normal durante un periodo considerable. A la larga, la enfermedad provoca alteraciones fibrosas típicas que se combinan con el deterioro de la función hepática y el desarrollo de ascitis, hipoalbuminemia y defectos de la coagulación. Es posible que las infecciones virales intercurrentes del hígado (en especial hepatitis B o C), las lesiones tóxicas (consumo excesivo de etanol o exposición a venenos orgánicos o aflatoxina), o las deficiencias nutricionales aceleren o exacerben el deterioro de la función hepática.

Se conocen bien la extensión y gravedad de la enfermedad intestinal y hepática secundarias a *S. mansoni* y *S. japonicum*. En un principio se creyó que las manifestaciones de *S. japonicum* eran más graves ya que la producción de huevos por el vermes adulto es 10 veces mayor que la de *S. mansoni.* Sin embargo, estudios de campo posteriores no pudieron confirmar esta hipótesis. La descripción de las manifestaciones clínicas de las personas infectadas por *S. mekongi* o *S. intercalatum* son menos detalladas, en parte porque la distribución geográfica de estos microorganismos es mucho más limitada.

Las manifestaciones clínicas de la infección por *S. haematobium* son relativamente precoces y afectan a porcentajes más altos de la población. Hasta 80% de los niños infectados por *S. haematobium* tiene disuria, polaquiuria y hematuria. A veces sólo existe hematuria al final de la micción. El estudio de la orina revela la presencia de sangre y albúmina, además de una frecuencia inusualmente elevada de infecciones urinarias bacterianas y metaplasia celular en el sedimento urinario. Estas manifestaciones son proporcionales a la intensidad de la infección, a la presencia de granulomas en la vejiga urinaria y a la ulceración posterior. Los efectos locales secundarios a la formación de granulomas en la vejiga urinaria y la obstrucción del extremo inferior de los uréteres provocan el desarrollo de hidrouréter e hidronefrosis que es posible observar en 25-50% de los niños infectados. A medida que progresa la infección avanza, los granulomas vesicales se fibrosan, lo que provoca la aparición de los típicos parches arenosos visibles en la cistoscopia. En muchas áreas endémicas se ha observado una asociación entre el carcinoma epidermoide de vejiga y la infección por *S. haematobium*. Esta neoplasia aparece en personas más jóvenes que el carcinoma de células transicionales. De hecho, *S. haematobium* se clasifica actualmente como carcinógeno en humanos. La esquistosomosis genital (descrita en la sección anterior) suele ser una manifestación inicial frecuente en adultos de ambos sexos.

La esquistosomosis crónica también puede causar alteraciones importantes en otros órganos. Se ha descrito enfermedad en los pulmones y el SNC; otras zonas, como la piel y los órganos genitales, se afectan con menor frecuencia. En la esquistosomosis pulmonar, los huevos embolizados se alojan en pequeñas arteriolas, y producen una arteriolitis necrotizante aguda y granulomas. En las infecciones por *S. mansoni* y *S. japonicum*, los huevos de los esquistosomas alcanzan los pulmones después del desarrollo de la circulación colateral portosistémica; en la infección por *S. haematobium*, los huevos pueden llegar directamente al pulmón a través de las conexiones existentes entre la circulación vesical y la sistémica. La fibrosis hística subsiguiente produce endarteritis obliterante, hipertensión pulmonar y *cor pulmonale*. Los síntomas más frecuentes incluyen tos, fiebre y disnea. Los hallazgos radiográficos del *cor pulmonale* son aumento de tamaño de las cavidades derechas con dilatación de la arteria pulmonar. En los casos avanzados hay signos evidentes de insuficiencia cardiaca derecha.

Si bien menos común que las manifestaciones pulmonares, la esquistosomosis del SNC es grave, y ocurre sobre todo en la infección por *S. japonicum*. Los vermes migratorios depositan los huevos en el cerebro, donde provocan una respuesta granulomatosa. Se calcula que la frecuencia de esta manifestación en los individuos afectados de algunas zonas endémicas (p. ej., Filipinas) varía entre 2 y 4%. De hecho, en estas zonas, la epilepsia jacksoniana secundaria a la infección por *S. japonicum* ocupa el segundo lugar como causa de epilepsia. Se han descrito casos de mielitis transversa relacionada con infecciones por *S. mansoni* y *S. haematobium*. Parece que este síndrome se debe a que los huevos viajan por los plexos venosos situados en torno a la médula espinal. En la producida por *S. mansoni*, la mielitis transversa suele ocurrir en la fase crónica, después del desarrollo de la hipertensión portal y la formación de derivaciones portosistémicas que permiten que los huevos lleguen a las venas de la médula espinal. Sin embargo, recientemente se ha puesto en duda que los acontecimientos se produzcan de esta forma, puesto que se han descrito casos en las primeras fases de la infección. Para confirmar estas hipótesis se necesita mayor información. En la infección por *S. haematobium* o genitourinaria, los huevos pueden viajar por las comunicaciones existentes entre las venas vesicales y sistémicas, y provocar una enfermedad de la médula espinal que se puede detectar en cualquier fase de la enfermedad. En el estudio anatomopatológico de las lesiones de la mielitis transversa esquistosomósica se pueden encontrar huevos en las lesiones necróticas o granulomatosas. Los pacientes suelen presentar debilidad aguda o rápidamente progresiva de la zona distal de los miembros inferiores, acompañada de alteraciones funcionales de los esfínteres.

DIAGNÓSTICO

Los médicos que residen en áreas no endémicas se enfrentan a considerables dificultades para diagnosticar la esquistosomosis. Lo más frecuente es un viajero que regresa de una zona endémica presentando síntomas y signos de cualquiera de los síndromes agudos de la enfermedad, en especial la dermatitis por cercarias o el síndrome de Katayama. Para hacer el diagnóstico correcto es esencial hacer una historia completa del viaje y de exposiciones a agua dulce, tanto de curso lento como rápido, de áreas endémicas. El diagnóstico diferencial de fiebre en un viajero que regresa abarca un amplio espectro de infecciones, cuyas causas pueden ser virales (p. ej., dengue), bacterianas (p. ej., fiebre tifoidea, leptospirosis), por rickettsias o por protozoos (p. ej., paludismo). En los casos de síndrome de Katayama es esencial realizar un diagnóstico precoz basado en la presentación clínica, eosinofilia periférica intensa y pruebas positivas para los anticuerpos contra los esquistosomas. Los CDC disponen de dos pruebas: la prueba de detección sistemática de Falcon/enzimoinmunoanálisis de adsorción (FAST/ELISA, *Falcon assay screening test/enzyme-linked immunosorbent assay*) y su confirmación por inmunotransferencia ligada a enzimas (EITB, *enzyme-linked immunoelectrotransfer blot*). Las dos pruebas son muy sensibles y su especificidad es casi de 96%. En la mayoría de los casos, la búsqueda de huevos en heces u orina resulta positiva.

En individuos con infección establecida el diagnóstico se hace por la combinación de los antecedentes geográficos, la presentación clínica característica y la presencia de esquistosomas en las excretas. También se puede establecer por medio de las pruebas serológicas antes mencionadas o con las que detectan los antígenos de los esquistosomas circulantes. Estos análisis se pueden hacer tanto en la sangre como en otros líquidos orgánicos (p. ej., LCR). Cuando se sospecha esquistosomosis, el examen de heces con la técnica de Kato-Katz u otro método de concentración por lo general permite la identificación de los individuos afectados, con excepción de aquellos con enfermedad leve. En estos últimos pacientes, pueden ser muy útiles los métodos directos para detectar el antígeno catódico circulante del parásito en la orina para corroborar la presencia de infección activa por *S. mansoni* y vigilar de forma seriada la eliminación de la infección después de tratamiento. En el caso de *S. haematobium,* se examina el sedimento de la orina en el microscopio o por filtración de un volumen conocido, por medio de filtros Nuclepore. La sensibilidad mejora todavía más al buscar DNA del parásito en el sedimento urinario. La técnica de Kato-Katz y la filtración con Nuclepore aportan datos cuantitativos sobre la intensidad de la infección, que es útil para valorar la magnitud del daño hístico y vigilar de forma seriada el efecto del tratamiento. La infección por esquistosomas también se identifica por el estudio de muestras de tejido, típicamente, del recto; salvo en circunstancias ocasionales, no se necesita biopsia de otra zona (como la del hígado).

El diagnóstico diferencial de la hepatomegalia esquistosomósica debe incluir las hepatitis de cualquier etiología, tuberculosis miliar, paludismo, leishmaniosis visceral, abuso del etanol y las causas de obstrucción venosa

hepática y portal. El diagnóstico diferencial de la hematuria que se asocia con *S. haematobium* comprende cistitis bacteriana, tuberculosis, litiasis urinaria y neoplasias malignas.

TRATAMIENTO ESQUISTOSOMOSIS

El tratamiento de la esquistosomosis depende de la fase de la infección y de su presentación clínica. En la dermatitis por cercarias debida a esquistosomas de las aves no hay ningún tratamiento específico, salvo los tratamientos tópicos para aliviar el prurito. El tratamiento de la esquistosomosis aguda o síndrome de Katayama se debe individualizar. Aunque se puede utilizar farmacoterapia contra esquistosomas, no tiene un impacto significativo sobre las formas maduras del parásito. En los casos agudos graves, el tratamiento se debe administrar en un servicio de cuidados intensivos, con medidas de soporte y valorar la conveniencia de administrar glucocorticoides para reducir la inflamación. Una vez pasada la fase aguda crítica, está indicado el tratamiento específico para la eliminación de los parásitos. Todas las personas con infección confirmada deben recibir tratamiento para erradicar al parásito. El fármaco de elección es el prazicuantel que, dependiendo de la especie concreta **(cuadro 259-2)**, se administrará por vía oral en dosis de 40 o 60 mg/kg en dos o tres tomas en un solo día. Este tratamiento es curativo en alrededor de 85% de los casos y reduce el recuento de huevos en más de 90%. Se ha señalado que las cifras de eficacia en niños <5 años son menores; por lo que es más probable que dichos niños necesiten retratarse para lograr curación. Se han descrito pocos efectos secundarios y su aparición no suele impedir la finalización del tratamiento. Depender de un solo fármaco plantea la posibilidad de que los esquistosomas desarrollen resistencia; hasta la fecha este fenómeno no ha tenido importancia clínica. El efecto del tratamiento en las manifestaciones de la enfermedad varía según la fase en la que nos encontremos. La hepatomegalia precoz y las lesiones vesicales desaparecen con el tratamiento, pero las manifestaciones tardías, como la fibrosis, no se resuelven. En las personas con otras manifestaciones, como insuficiencia hepatocelular o hematemesis de repetición, son necesarias otras medidas terapéuticas que sigan los fundamentos farmacológicos y quirúrgicos generales.

PROFILAXIA Y CONTROL

La transmisión de la esquistosomosis depende de la conducta del ser humano. No está bien delimitada la distribución geográfica de la enfermedad en regiones endémicas del mundo y por tanto es prudente que los viajeros eviten el contacto con todas las fuentes de agua dulce, sin importar la velocidad de flujo de agua ni indicaciones que orienten que el agua no esté contaminada. Algunos medicamentos tópicos aplicados a la piel podrían, en teoría, inhibir la penetración de las cercarias, pero por el momento no hay ninguno disponible. En caso de exposición se recomienda acudir a una consulta para realizar un seguimiento. La prevención de las infecciones en los habitantes de las zonas endémicas supone un desafío importante. Las poblaciones de estas regiones utilizan las distintas formaciones de agua dulce con fines recreativos, sanitarios, domésticos y agrícolas. Se han aplicado diversas medidas de control como el uso de moluscocidas, suministro de agua potable y sistemas para la eliminación de residuos, farmacoterapia y educación sanitaria para evitar este contacto. Las recomendaciones actuales a los países con esquistosomosis endémica insisten en el uso de enfoques diversos. La aparición de un antiesquistosomiásico de amplio espectro efectivo, inocuo y que se administra por vía oral ha resultado muy eficaz para reducir la intensidad de la infección y combatir la enfermedad. La duración de este impacto positivo dependerá de la dinámica de la transmisión en cada región endémica concreta. El objetivo final de la investigación para la profilaxia y el control reside en el desarrollo de una vacuna. Aunque existen algunos indicios prometedores, no es probable que esta meta pueda alcanzarse en la próxima década.

CUADRO 259-2 Tratamiento farmacológico de las infestaciones humanas causadas por trematodos

Infestación	Fármaco más adecuado	Posología en el adulto
Trematodos sanguíneos		
S. mansoni, S. intercalatum, S. haematobium	Prazicuantel	20 mg/kg, 2 dosis en un solo día
S. japonicum, S. mekongi	Prazicuantel	20 mg/kg, 3 dosis en un solo día
Trematodos biliares		
C. sinensis, O. viverrini, O. felineus	Prazicuantel	25 mg/kg, 3 dosis en un solo día
F. hepatica, F. gigantita	Triclabendazol	10 mg/kg en una sola toma
Trematodos intestinales		
F. buski, H. heterophyes	Prazicuantel[a]	25 mg/kg, 3 dosis en un solo día
Trematodos pulmonares		
P. westermani	Prazicuantel[a]	25 mg/kg, 3 dosis al día durante 2 días

[a] En Estados Unidos, la *Food and Drug Administration* no ha aprobado el uso del fármaco para esta indicación.

TREMATODOS HEPÁTICOS (BILIARES)

Varias especies de trematodos biliares que infectan al ser humano son particularmente frecuentes en el sureste asiático y Rusia. Otras especies se transmiten en Europa, África y América. Según su patrón de emigración en el ser humano, las infecciones se pueden dividir en los grupos de *Clonorchis* y de *Fasciola* (cuadro 259-1).

CLONORQUIOSIS Y OPISTORQUIOSIS

La infección por *Clonorchis sinensis*, el trematodo chino u oriental, es endémica en los mamíferos del sureste asiático que se alimentan de pescado. El ser humano es un hospedador accidental; la prevalencia de la infección humana alcanza su grado máximo en China, Vietnam y Corea. La infección por *Opisthorchis viverrini* y *O. felineus* es zoonótica en perros y gatos. La ocasional transmisión al ser humano se produce sobre todo en Tailandia (*O. viverrini*), el sureste asiático y Europa del Este (*O. felineus*). Los datos sobre la distribución geográfica exacta de estos microorganismos infecciosos en las poblaciones humanas son escasos.

La infección por cualquiera de las tres especies se contrae por medio del consumo de peces de agua dulce crudos o mal cocinados que son portadores de metacercarias. Los quistes se rompen en el duodeno, liberando larvas que viajan por la ampolla de Vater y alcanzan la madurez como vermes adultos en los canalículos biliares. Los trematodos maduros son planos y alargados, y alcanzan una longitud de 1 a 2 cm. Este parásito es hermafrodita y para reproducirse libera pequeños huevos operculados que pasan al intestino con la bilis y se expulsan con las heces. El ciclo vital se completa en caracoles específicos de agua dulce (que constituyen el primer hospedador intermediario) y con la formación de quistes de metacercarias en los peces de agua dulce.

Salvo por sus secuelas tardías, no se conocen con exactitud los síndromes clínicos específicos causados por la clonorquiosis y la opistorquiosis. Debido a que la carga de parásitos en la mayoría de las personas infectadas es baja, muchas de ellas se encuentran asintomáticas. La infección moderada o intensa puede asociarse a un dolor vago en el hipocondrio derecho. Por el contrario, la infección crónica o repetida provoca manifestaciones del tipo de colangitis, colangiohepatitis y obstrucción biliar. En China existe una relación epidemiológica entre el colangiocarcinoma y la infección por *C. sinensis*, mientras que en el noreste de Tailandia esta asociación se establece con *O. viverrini*. Por ello, estos microorganismos infecciosos se clasifican como cancerígenos humanos.

FASCIOLOSIS

La infección por *F. hepatica* y *F. gigantica* son zoonosis que tienen una amplia distribución por todo el mundo, aunque son especialmente endémicas en países donde abunda el ganado ovino. Se han descrito casos humanos en Sudamérica, Europa, África y Australia. Los últimos cálculos señalan que la prevalencia mundial alcanza los 17 millones de casos. La endemia es alta en algunas regiones de Perú y Bolivia. En la mayoría de las zonas endémicas, la especie predominante es *F. hepatica*, pero en Asia y África su frecuencia es similar a la de *F. gigantica*.

El ser humano contrae la fasciolosis al consumir metacercarias fijadas a determinadas plantas acuáticas, como los berros, abrojos de agua y castañas de agua. La infección también se puede adquirir al beber agua contaminada o consumir productos alimenticios lavados con ella. Se han descrito casos de contagio de la infección humana a través del consumo de

hígado crudo recién preparado que contiene quistes de metacercarias. La infección comienza cuando las metacercarias salen del quiste, penetran en la pared intestinal, viajan por la cavidad peritoneal e invaden la cápsula hepática. Los vermes adultos terminan por llegar a los conductos biliares, donde liberan grandes huevos operculados, que salen con la bilis y llegan al medio ambiente a través del tubo digestivo. El ciclo vital de estos parásitos se completa en caracoles específicos (primer hospedador intermediario) y con el enquistamiento sobre plantas acuáticas.

Las manifestaciones clínicas de la fasciolosis dependen de la fase y la intensidad de la infección. Durante la migración de los parásitos se produce la enfermedad aguda (una a dos semanas después de la infección) con fiebre, dolor en el hipocondrio derecho, hepatomegalia y eosinofilia. La tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) del hígado puede mostrar los trayectos por donde migran los gusanos. Los signos y los síntomas suelen ceder cuando los parásitos llegan a su hábitat final. En casos excepcionales, las personas con infección crónica sufren obstrucción de los conductos biliares y cirrosis biliar. No se ha descrito relación entre la fasciolosis y el desarrollo de tumores hepáticos malignos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de infección por cualquiera de los trematodos biliares depende de un elevado grado de sospecha, una historia geográfica adecuada y el estudio de las heces para identificar los huevos de los parásitos, de aspecto característico. La eosinofilia en la sangre periférica o los estudios de imagen del hígado pueden aportar pruebas adicionales. Los estudios serológicos son útiles, sobre todo en las personas con infecciones leves.

TRATAMIENTO TREMATODOS HEPÁTICOS

El tratamiento farmacológico (prazicuantel y triclabendazol) se resume en el cuadro 259-2. Los pacientes con lesiones anatómicas o neoplasias malignas de las vías biliares se tratan según las normas médicas generales adecuadas.

TREMATODOS INTESTINALES

Existen dos especies de trematodos intestinales que causan infección en los seres humanos en áreas geográficas definidas de todo el mundo (cuadro 259-1). El gran *Fasciolopsis buski* (los adultos miden 2 × 7 cm) es endémico en el sureste asiático, mientras que el más pequeño, *Heterophyes heterophyes*, se encuentra en Egipto, en el delta del Nilo. La infección comienza con el consumo de metacercarias fijadas a plantas acuáticas (*F. buski*) o enquistadas en peces de agua dulce o salobre (*H. heterophyes*). Los parásitos maduran en el intestino humano y los huevos se expulsan con las heces. La mayoría de las personas infectadas por trematodos intestinales se encuentran asintomáticas. Las infecciones intensas por *F. buski* pueden producir diarrea, dolor abdominal y absorción deficiente. En las infecciones graves por *H. heterophyes* puede aparecer dolor abdominal y diarrea mucosa. La detección de los huevos con su forma característica en las muestras de heces permite establecer el diagnóstico. El fármaco de elección para el tratamiento es el prazicuantel (cuadro 259-2).

TREMATODOS PULMONARES

La infección por el trematodo pulmonar *Paragonimus westermani* (cuadro 259-1) y otras especies relacionadas (p. ej., *P. africanus*) es endémica de muchas partes del mundo, salvo Norteamérica y Europa. Esta endemia es especialmente notable en Asia, África Occidental, Centro y Sudamérica. En la naturaleza, los hospedadores que actúan como reservorio de *P. westermani* son los felinos salvajes y domésticos. En África se ha encontrado *P. africanus* en otras especies, como el perro. Los trematodos pulmonares adultos, con una longitud de 7 a 12 mm, permanecen encapsulados en los pulmones de las personas infectadas. En escasas ocasiones, los parásitos se enquistan en el SNC (paragonimosis cerebral) o en la cavidad abdominal. El ser humano contrae la infección al consumir metacercarias infectivas enquistadas en los músculos o vísceras de langostas y cangrejos de agua dulce. En las zonas endémicas, estos crustáceos se consumen crudos, marinados o en escabeche. Cuando el parásito llega al duodeno, sale del quiste, penetra en la pared intestinal y viaja a través de la cavidad peritoneal, el diafragma y el espacio pleural hasta llegar al pulmón. Los trematodos maduros residen en los bronquiolos, rodeados de lesiones quísticas. Los huevos del parásito se expectoran con el esputo o se degluten y salen al exterior con las heces. El ciclo vital se completa en los caracoles y crustáceos de agua dulce.

Cuando los vermes maduros se alojan en el pulmón, producen hemorragia y necrosis con posterior formación de quistes. El parénquima pulmonar adyacente muestra una reacción inflamatoria en la que predominan los eosinófilos. Los quistes miden de 1 a 2 cm de diámetro y pueden contener uno o dos parásitos cada uno. Cuando se empiezan a depositar los huevos, los quistes se rompen hacia los bronquiolos adyacentes, lo que permite que los huevos abandonen al ser humano hospedador. Los quistes más viejos presentan paredes gruesas que se pueden calcificar. Durante la fase activa de la paragonimosis, los tejidos pulmonares que rodean a los quistes del parásito pueden mostrar signos de neumonía, bronquitis, bronquiectasias y fibrosis.

Los síntomas de la paragonimosis pulmonar se presentan sobre todo en las infecciones moderadas o intensas. Las manifestaciones iniciales consisten en tos productiva con esputo marronáceo o hemoptisis franca acompañada de eosinofilia periférica. La exploración del tórax puede revelar signos de pleuritis. En los casos crónicos suelen predominar la bronquitis o las bronquiectasias, que rara vez dan lugar a abscesos pulmonares. Los estudios de imagen de los pulmones revelan alteraciones características: infiltrado parcheado, cavidades, derrame pleural y sombras en anillo. La paragonimosis cerebral se manifiesta como una lesión ocupante de espacio (LOE) o por epilepsia.

DIAGNÓSTICO

La detección de los huevos del parásito en el esputo, en las heces o en ambos, permite diagnosticar la enfermedad pulmonar. La serología resulta muy útil cuando no se encuentran huevos y en la paragonimosis cerebral. El diagnóstico diferencial debe realizarse con tuberculosis activa, abscesos pulmonares bacterianos y carcinoma de pulmón.

TRATAMIENTO TREMATODOS PULMONARES

El fármaco de elección es el prazicuantel (cuadro 259-2). Las lesiones pulmonares o cerebrales pueden requerir otros tratamientos farmacológicos o quirúrgicos.

CONTROL Y PREVENCIÓN DE LOS TREMATODOS DE LOS TEJIDOS

Para las personas procedentes de zonas no endémicas que visitan una región endémica, la única medida preventiva eficaz consiste en evitar el consumo de plantas, pescados o crustáceos locales. Si esto no es posible, habrá que lavar y cocinar con cuidado los alimentos. Los consejos médicos a los viajeros incluyen instrucciones acerca de la preparación y consumo de agua y alimentos (cap. 149). La interrupción de la transmisión en los residentes de las áreas endémicas depende de que eviten la ingestión de la fase infectiva de los helmintos y de que dispongan de sistemas adecuados para la eliminación de heces y esputos, con el fin de evitar la incubación de los huevos en el medio ambiente. Estas dos medidas dependen en gran parte del desarrollo socioeconómico, de la educación sanitaria y de cambios en el comportamiento importantes. En los países en los que el progreso económico permitió avances financieros y sociales, la transmisión disminuyó. El tercer método para controlar al parásito en las comunidades endémicas consiste en el uso selectivo de medicamentos en las personas que suponen un mayor riesgo de transmisión, por ejemplo, aquellos que padecen infecciones graves. La disponibilidad de prazicuantel (un fármaco antihelmíntico eficaz, inocuo y de amplio espectro) permite reducir los reservorios de la infección en humanos. Sin embargo, la persistencia de la mayoría de estos helmintos como zoonosis en varias especies animales complica estos esfuerzos de control.

260 Infecciones por cestodos

A. Clinton White, Jr., Peter F. Weller

Los cestodos, o tenias, son gusanos segmentados. La forma adulta reside en el tubo digestivo, pero las larvas se pueden encontrar prácticamente en cualquier órgano. Las infestaciones humanas por tenias se dividen en dos grandes grupos clínicos. En el primero, el ser humano es el hospedador definitivo y las tenias adultas viven en el tubo digestivo (*Taenia saginata*, *Diphyllobothrium*, *Hymenolepis* y *Dipylidium caninum*). En el segundo, el ser humano es un hospedador intermediario y los parásitos, en fase de larva, habitan en los tejidos. Algunas enfermedades que pertenecen a esta categoría son la equinococosis, la esparganosis y la cenurosis. Los seres humanos pueden ser hospedadores definitivos o intermedios de la *Taenia solium*. Las dos fases de la *Hymenolepis nana* se encuentran de manera simultánea en el intestino humano.

El gusano acintado se adhiere a la mucosa intestinal por medio de unas ventosas o surcos de succión situados en el escólex. Detrás de éste se encuentra un cuello corto y estrecho, a partir del cual se forman las proglótides (segmentos). Al madurar, cada proglótide se va alejando del cuello por la formación de nuevos segmentos menos maduros. La cadena de proglótides unidas, que se alarga de forma progresiva, se denomina *estróbilo* y constituye el grueso del gusano, que puede estar formado por más de 1 000 proglótides y alcanzar varios metros de longitud. Las proglótides maduras son hermafroditas y producen huevos, los cuales se liberan de manera intermitente. Dado que los huevos de las diferentes especies de *Taenia* tienen una morfología idéntica, la única base para la identificación diagnóstica de la especie son las diferencias de la morfología del escólex o de las proglótides.

Casi todas las tenias del ser humano necesitan al menos un hospedador intermediario para completar su desarrollo larvario. Después de su ingestión por un hospedador intermediario, un huevo libera la oncosfera larvaria capaz de atravesar la mucosa del intestino. Las oncosferas emigran hacia los tejidos y se transforman en una forma enquistada conocida como *cisticerco* (escólex único), *cenuro* (escólex múltiples) o *hidátide* (quiste con quistes secundarios, cada uno con varios protoescólices). Cuando el hospedador definitivo ingiere el tejido que contiene el quiste, el escólex se transforma en tenia.

TENIOSIS SAGINATA Y TENIOSIS ASIÁTICA

La tenia bovina, *T. saginata*, se encuentra en todos los países donde se consume carne de res cruda o mal cocida. Su prevalencia es mayor en África subsahariana y en los países del Medio Oriente. *Taenia asiatica* es una variante de *Taenia saginata* y se encuentra en Asia; el hospedador intermediario es el cerdo. Las manifestaciones clínicas y la morfología de estas dos especies son muy similares y, por ende, se analizan juntas.

Etiología y patogenia El ser humano es el único hospedador definitivo de la fase adulta de *T. saginata* y *T. asiatica*. Los gusanos planos, que pueden alcanzar 8 m de longitud con 1 000 a 2 000 proglótides, se ubican en el yeyuno proximal. El escólex de *T. saginata* cuenta con cuatro ventosas prominentes, en tanto *T. asiatica* tiene un rostelo simple. Cada segmento grávido contiene 15 a 30 ramas uterinas (a diferencia de las ocho a 12 ramas de *T. solium*). Los huevecillos son imposibles de distinguir de los de *T. solium*, cada uno mide 30 a 40 µm, contienen oncosfera y poseen una cáscara gruesa, estriada, de color pardo. Los huevecillos depositados en la vegetación pueden vivir durante meses o años hasta ser consumidos por el ganado bovino u otros herbívoros (*T. saginata*) o cerdos (*T. asiatica*). El embrión, liberado después de la ingestión, invade la pared intestinal y se transporta hasta el músculo estriado o vísceras, donde se transforma en un cisticerco; éste, cuando se consume carne de res cruda o mal cocida, infecta al ser humano. Una vez consumido el cisticerco, tarda alrededor de dos meses en madurar para transformarse en gusano adulto.

Manifestaciones clínicas Los pacientes casi siempre se dan cuenta de la infestación cuando notan la eliminación de proglótides en las heces. A menudo, las proglótides son móviles y su expulsión puede provocar molestias perianales. La infección por *T. saginata* puede producir dolor abdominal leve, náusea, alteraciones del apetito, debilidad y pérdida de peso.

Diagnóstico Se realiza por medio de la detección de huevecillos o proglótides en las heces. Los huevos se pueden encontrar también en la zona perianal, por lo que, si no se encuentran huevos o proglótides en las heces, se debe examinar la región perianal por medio de una cinta adhesiva de celofán (igual que en la infección por oxiuros, cap. 257). Para distinguir entre *T. saginata* y *T. solium* es necesario el análisis de las proglótides maduras o del escólex. Las pruebas serológicas carecen de utilidad diagnóstica. Puede haber eosinofilia y valores séricos altos de inmunoglobulina E (IgE).

TRATAMIENTO **TENIOSIS SAGINATA Y TENIOSIS ASIÁTICA**

Una sola dosis de prazicuantel (10 mg/kg) constituye un tratamiento muy eficaz.

Profilaxia El principal medio de prevención es la cocción adecuada de la carne de res o de cerdo; la exposición a temperaturas de 56°C durante 5 min destruirá los cisticercos. También la refrigeración o la salazón durante periodos prolongados, así como la congelación a –10°C durante nueve días, destruyen los cisticercos de la carne. Las medidas preventivas generales comprenden la inspección del ganado vacuno y la correcta eliminación de las heces humanas.

TENIOSIS SOLIUM Y CISTICERCOSIS

La tenia del cerdo, *T. solium*, puede causar dos formas distintas de infección en seres humanos: teniosis adulta del intestino o formas larvarias en los tejidos (cisticercos). El ser humano es el único hospedador definitivo de *T. solium*; los cerdos son los hospedadores intermediarios habituales, aunque los perros, los gatos y los corderos también pueden albergar larvas.

T. solium se encuentra a nivel mundial en zonas que albergan criaderos de cerdos que tienen acceso a las heces de seres humanos. Sin embargo, su prevalencia es máxima en Latinoamérica, África subsahariana, China, India y sudeste asiático. La cisticercosis registrada en los países industrializados se debe fundamentalmente a la inmigración de personas infestadas procedentes de zonas endémicas.

Etiología y patogenia La tenia adulta suele residir en la parte superior del yeyuno. Su escólex se adhiere por medio de dos ventosas y dos hileras de ganchos. En general, sólo se observa un gusano adulto, que puede vivir años. La tenia, que en general mide casi 3 m de longitud, posee hasta 1 000 proglótides, cada una de las cuales produce hasta 50 000 huevos. En general, se liberan proglótides, que se eliminan con las heces; los huevecillos de estas proglótides infectan tanto a la especie humana como a los animales. Los huevecillos sobreviven en el ambiente durante varios meses. Después de ser ingeridos por el hospedador intermediario, las larvas salen de los huevos, atraviesan la pared intestinal y se transportan a numerosos tejidos; tienen predilección por el músculo estriado del cuello, la lengua y el tronco. La fase de larva enquistada se desarrolla en un plazo de 60 a 90 días. Estos cisticercos sobreviven durante meses o años. El ser humano contrae las infecciones que dan origen a los gusanos intestinales por el consumo de carne de cerdo mal cocida portadora de cisticercos. Las infecciones causantes de la cisticercosis humana son secundarias a la ingestión de huevos de *T. solium*, por lo general durante el contacto cercano con un portador de la tenia. Puede haber autoinfección cuando una persona infectada por un gusano productor de huevos ingiere huevos contenidos en sus propias heces.

Manifestaciones clínicas Las infecciones intestinales por *T. solium* pueden ser asintomáticas. Los pacientes advierten a veces la eliminación de las proglótides con las heces. Muy pocas veces hay otros síntomas.

Las manifestaciones clínicas de la cisticercosis son variables. Los cisticercos se pueden encontrar en cualquier parte del cuerpo, pero se alojan con mayor frecuencia en el encéfalo, líquido cefalorraquídeo (LCR), músculo esquelético, tejido subcutáneo y ojo. Los síntomas dependen del número y localización de los cisticercos, así como del grado de respuesta inflamatoria y cicatrización que generan. Las manifestaciones más frecuentes son las neurológicas (fig. 260-1). Las convulsiones se relacionan con la inflamación que rodea a los cisticercos en el parénquima cerebral. Éstas pueden ser generalizadas, focales o jacksonianas. La hidrocefalia se debe a que los cisticercos obstruyen el paso de LCR y a la inflamación que provocan o a la obstrucción del flujo del líquido secundaria a aracnoiditis. Con frecuencia se presentan signos de aumento de la presión intracraneal,

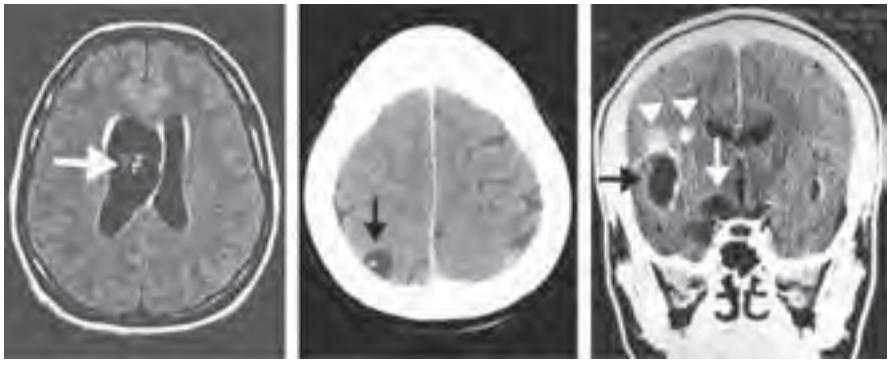


FIGURA 260-1. La neurocisticercosis se origina por *Taenia solium*. La infección del sistema nervioso se clasifica de acuerdo con la ubicación y la viabilidad de los parásitos. Cuando se localizan en los ventrículos cerebrales suelen causar hidrocefalia obstructiva. ***Izquierda:*** resonancia magnética en la que se identifica un cisticerco en el ventrículo lateral que provoca hidrocefalia. La ***flecha*** señala el escólex dentro del quiste del parásito. ***Centro:*** CT donde se observa un cisticerco en el parénquima, con mayor contraste de la pared quística y un escólex interno (***flecha***). ***Derecha:*** cisticercos múltiples, con lesiones calcificadas de una infección anterior (***puntas de flechas***), cisticercos viables en las cisternas basales (***flecha blanca***) y un gran cisticerco en degeneración en la cisura de Silvio (***flecha negra***). *(Modificado con autorización de JC Bandres et al.: Clin Infec Dis 15:799, 1992. © The University of Chicago Press.)*

como cefalea, náusea, vómito, alteraciones de la vista, inestabilidad, ataxia y confusión. Los pacientes con hidrocefalia pueden presentar papiledema o experimentar alteraciones del estado mental. Cuando los cisticercos se desarrollan en la base del encéfalo o en el espacio subaracnoideo, producen meningitis o aracnoiditis crónica, hidrocefalia comunicante o apoplejías.

Diagnóstico El diagnóstico de la infección intestinal por *T. solium* se establece por la detección de huevos o proglótides, al igual que se describió para *T. saginata*. En la actualidad, los métodos más sensibles, entre los que se encuentran el enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA, *enzyme–linked immunosorbent assay*) de captura de antígenos, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) y la serología de los antígenos específicos para la fase de tenia, sólo pueden utilizarse en técnicas de investigación. En la cisticercosis, el diagnóstico puede ser más difícil. Una conferencia de consenso propuso criterios absolutos, principales, secundarios y epidemiológicos para establecer el diagnóstico (cuadro 260-1). La certeza en el diagnóstico sólo será posible si se demuestra de forma definitiva la presencia del parásito (criterio absoluto), lo que se puede hacer por medio de observación histológica en el tejido extirpado, al visualizarlo en el ojo por medio de exploración del fondo de ojo (el parásito se puede encontrar en la cámara anterior, el vítreo o los espacios subretinianos) o en estudios de neuroimagen que revelen lesiones quísticas que contengan algún escólex (fig. 260-1). Con el mejoramiento de la resolución de los estudios de neuroimagen, ahora puede identificarse el escólex en muchos casos. En otras situaciones, se establece un diagnóstico clínico basado en la combinación de los síntomas, los estudios radiográficos, las pruebas serológicas y los antecedentes de exposición.

Los datos en las neuroimágenes compatibles con cisticercosis constituyen el primer criterio diagnóstico principal (fig. 260-1). Consisten en lesiones quísticas, con o sin potenciación (p. ej., potenciación en anillo); una o varias calcificaciones (que pueden también mostrar potenciación), o lesiones focales con potenciación. Los cisticercos del parénquima cerebral miden de 5 a 20 mm de diámetro y tienen forma redondeada. Las lesiones quísticas del espacio subaracnoideo o de las fisuras alcanzan hasta 6 cm de diámetro y pueden ser lobuladas. Las paredes de los cisticercos del espacio subaracnoideo o de los ventrículos pueden ser muy finas y a menudo la densidad de su contenido líquido es igual a la del LCR. Por tanto, los únicos signos identificables en la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) en la neurocisticercosis son hidrocefalia obstructiva o mayor contraste de las meninges basales. Un neurorradiólogo experto distingue los cisticercos en los ventrículos o en el espacio subaracnoideo en las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) o en la CT con contraste intraventricular. La tomografía es más sensible que la MRI para la identificación de las lesiones calcificadas, mientras que la resonancia es más sensible para identificar lesiones quísticas, escólices y potenciación.

El segundo criterio diagnóstico principal es la detección de anticuerpos específicos contra los cisticercos. Aunque las tasas de resultados positivos y negativos falsos de la mayor parte de los análisis que utilizan antígenos no fraccionados son altas, el problema se puede solucionar si se utiliza la inmunotransferencia, que es más específica. La especificidad de un análisis de inmunotransferencia que emplee glucoproteínas purificadas con lectina de lenteja es >99% y su sensibilidad es alta. Sin embargo, los pacientes con una sola lesión intracraneal o con calcificaciones pueden ser seronegativos. Con esta prueba, la sensibilidad diagnóstica es mayor en las muestras de suero que en las de LCR. Todos los antígenos diagnósticos se han clonado, y están en desarrollo estudios en los que se utilizan antígenos recombinantes. Los análisis de detección de antígenos que utilizan anticuerpos monoclonales para detectar antígenos del parásito en sangre o el LCR pueden facilitar el diagnóstico y el seguimiento del paciente. Tales técnicas sólo hasta ahora se han utilizado en la atención de los pacientes.

Diversos estudios han demostrado que los criterios clínicos ayudan al diagnóstico en casos seleccionados. En los pacientes de áreas endémicas con una sola lesión potenciada y convulsiones, exploración física normal y ausencia de síntomas generales (es decir, sin fiebre, adenopatías, ni alteraciones en la radiografía de tórax), se observó que las lesiones redondeadas de 5 a 20 mm de diámetro sin desviación de la línea media que aparecían en la CT casi siempre se debían a neurocisticercosis. Por último, la resolución de las lesiones, ya sea de manera espontánea o después de tratamiento con albendazol como fármaco único, apoya el diagnóstico de neurocisticercosis.

Los criterios diagnósticos menores incluyen signos en las neuroimágenes sugerentes de cisticercosis (aunque menos característicos), manifestaciones clínicas compatibles con neurocisticercosis (p. ej., convulsiones, hidrocefalia o alteraciones del estado mental), pruebas de cisticercosis fuera del sistema nervioso central (SNC) (como calcificaciones en forma de puro en los tejidos blandos) o anticuerpos en el LCR detectados por ELISA. Los criterios epidemiológicos incluyen exposición a un portador

CUADRO 260-1 Criterios diagnósticos propuestos para la cisticercosis en seres humanos[a]

1. Criterios absolutos
   a. Demostración de los cisticercos por estudio histológico o microscópico del material de biopsia
   b. Visualización del parásito en el fondo de ojo
   c. Demostración neurorradiográfica de las lesiones quísticas que contienen un escólex característico
2. Criterios mayores
   a. Lesiones neurorradiográficas que sugieren neurocisticercosis
   b. Demostración de anticuerpos contra cisticercos en el suero por el método de enzimoinmunotransferencia
   c. Resolución espontánea de las lesiones quísticas intracraneales o después de tratamiento con albendazol o prazicuantel solo
3. Criterios menores
   a. Lesiones compatibles con neurocisticercosis detectada por estudios de neuroimágenes
   b. Manifestaciones clínicas que sugieren neurocisticercosis
   c. Demostración de anticuerpos contra cisticercos o de antígeno de los parásitos por medio de ELISA en LCR
   d. Signos de cisticercosis fuera del SNC (como las calcificaciones en forma de habano en partes blandas)
4. Criterios epidemiológicos
   a. Residir en un área en la cual la cisticercosis es endémica
   b. Viajes frecuentes a zonas en las cuales es endémica la cisticercosis
   c. Contacto en el núcleo familiar con un individuo infectado de *Taenia solium*

[a] El diagnóstico se confirma ya sea con un criterio absoluto o la combinación de dos criterios mayores, un criterio menor y un criterio epidemiológico. El diagnóstico probable se sustenta en el cumplimiento de 1) un criterio mayor más dos criterios menores; 2) un criterio mayor más un criterio menor y un criterio epidemiológico, o 3) tres criterios menores más un criterio epidemiológico.

Fuente: Modificado de OH Del Brutto *et al.*: Neurology 57:177, 2001.

de tenia o miembros de la familia infectados con *T. solium*, residencia actual o anterior en áreas endémicas y viajes frecuentes a estas regiones.

El diagnóstico se confirma cuando el paciente tiene un solo criterio absoluto o una combinación de dos criterios principales, uno menor y otro epidemiológico (cuadro 260-1). Un diagnóstico probable se apoya en la presencia de: 1) un criterio mayor y dos menores; 2) un criterio mayor más uno menor y un criterio epidemiológico, o 3) tres criterios menores más uno epidemiológico. En la neurocisticercosis el LCR suele estar alterado, pero las anomalías no son patognomónicas. Se puede observar pleocitosis con predominio de linfocitos, neutrófilos o eosinófilos. A veces aumenta la concentración de proteínas en el LCR, y la glucosa está dentro de los límites normales o, con menor frecuencia, reducida.

TRATAMIENTO TENIOSIS SOLIUM Y CISTICERCOSIS

La infección intestinal por *T. solium* se trata con una sola dosis de prazicuantel (10 mg/kg). Conviene señalar, sin embargo, que en los pacientes que sufren cisticercosis críptica concomitante no diagnosticada, este fármaco puede provocar una respuesta inflamatoria del SNC. La niclosamida (2 g) también es eficaz, pero no se dispone de ella de forma generalizada.

El tratamiento inicial de la neurocisticercosis se debe dirigir al tratamiento de los síntomas como convulsiones o hidrocefalia. Las convulsiones por lo general se pueden controlar con tratamiento antiepiléptico. Si las lesiones parenquimatosas se resuelven sin el desarrollo de calcificaciones y si el paciente permanece sin convulsiones, el tratamiento antiepiléptico se puede interrumpir después de uno o dos años. Los estudios clínicos con grupo testigo con placebo están empezando a aclarar las ventajas clínicas de los fármacos antiparasitarios para la neurocisticercosis del parénquima cerebral. En la mayor parte de los estudios se han observado tendencias más rápidas a la resolución de las anomalías neurológicas. Los beneficios clínicos son menos espectaculares y pueden consistir sobre todo en acortamiento del periodo durante el cual surgen las convulsiones recurrentes y disminución del número de pacientes que tienen muchas convulsiones recurrentes. Para el tratamiento de individuos con cisticercos en el parénquima cerebral, la mayoría de los autores recomienda el uso de fármacos antiparasitarios, lo que incluye albendazol (15 mg/kg/día por ocho a 28 días) o prazicuantel (50 a 100 mg/kg/día en tres dosis divididas por 15 a 30 días). Una combinación de albendazol y prazicuantel (50 mg/kg/día) puede ser más eficaz en pacientes con múltiples lesiones. A menudo se necesitan ciclos más largos en pacientes con cisticercos subaracnoideos múltiples. Ambos fármacos pueden incrementar la respuesta inflamatoria alrededor del parásito muerto, lo que incrementaría las convulsiones o la hidrocefalia. Así, los pacientes que reciben estos fármacos deben someterse a vigilancia estrecha con el empleo de glucocorticoides en dosis altas durante el tratamiento. Como estos fármacos inducen el metabolismo de primer paso del prazicuantel y pueden amortiguar su efecto antiparasitario, se debe administrar cimetidina al mismo tiempo para inhibir el metabolismo del prazicuantel.

Para pacientes con hidrocefalia, la piedra angular del tratamiento es la reducción urgente de la presión intracraneal. En la hidrocefalia obstructiva es preferible extraer todos los cisticercos por cirugía endoscópica. Sin embargo, esta cirugía no siempre es posible. Otra alternativa es realizar primero una derivación ventriculoperitoneal. Las derivaciones por lo general fallan, pero se han obtenido índices más bajos de falla con administración de fármacos antiparasitarios y glucocorticoides. Es poco frecuente que en la actualidad se necesite la craneotomía abierta para extraer los cisticercos. Los pacientes con quistes subaracnoideos o cisticercos gigantes deben recibir antiinflamatorios, como glucocorticoides, para reducir la aracnoiditis y la vasculitis que los acompañan. Cuando hay hidrocefalia, la mayoría de los especialistas recomienda tratamientos prolongados con antiparasitarios, así como derivaciones. Puede utilizarse el metotrexato como fármaco que ahorre el uso de esteroides en pacientes que necesitan tratamiento prolongado. En pacientes con edema cerebral difuso e hipertensión intracraneal por lesiones inflamatorias múltiples, la base del tratamiento son los glucocorticoides; los antiparasitarios están contraindicados. En individuos con lesiones oculares y de la médula espinal, la inflamación inducida por los fármacos puede causar daño irreversible. La enfermedad ocular debe tratarse con régimen quirúrgico. Datos recientes sugieren que tanto el tratamiento farmacológico como el quirúrgico se pueden utilizar en la enfermedad espinal.

Profilaxia Las medidas para la prevención de la infección intestinal por *T. solium* consisten en aplicar al consumo de la carne de cerdo las mismas precauciones descritas antes para la carne de res a fin de evitar la infección por *T. saginata.* La prevención de la cisticercosis implica reducir la posibilidad de ingerir huevos procedentes de las heces por medio de una buena higiene personal, la eliminación eficaz de las excreciones y el tratamiento y prevención de las infecciones intestinales humanas. Se ha administrado tratamiento masivo a poblaciones humanas y porcinas en un esfuerzo para erradicar la enfermedad. Por último, las vacunas para evitar la cisticercosis porcina mostraron ser promisorias en los estudios, y en la actualidad se encuentran en desarrollo.

EQUINOCOCOSIS

La equinococosis es una infección del ser humano causada por las larvas de *Echinococcus granulosus*, *E. multilocularis* o *E. vogeli.* El complejo de parásitos de *E. granulosus* genera hidatidosis quística, con lesiones quísticas uniloculares. Las infecciones mencionadas prevalecen en casi todas las zonas donde se cría ganado, con la vigilancia de perros. Los datos moleculares sugieren que las cepas de *E. granulosus* tal vez pertenezcan a más de una especie; de manera específica, las cepas de ovejas, vacas, cerdos, caballos y camellos quizá representen especies distintas. Estos parásitos se encuentran en todos los continentes, con áreas de gran prevalencia en China, Asia central, Medio Oriente y la región del Mediterráneo, África oriental y partes de Sudamérica. *E. multilocularis* produce lesiones alveolares multiloculares localmente invasoras y reside en las regiones alpinas, subárticas o árticas, incluidos Canadá, Estados Unidos y norte y centro de Europa; China y Asia central. *E. vogeli* produce una hidatidosis poliquística y sólo se encuentra en Centroamérica y Sudamérica.

Al igual que otros cestodos, las especies de equinococos poseen hospedadores intermediarios y definitivos. Los hospedadores definitivos son los perros, que expulsan los huevos con las heces. Después de la ingestión de huevecillos se desarrollan los quistes en el hospedador intermedio, como ovejas, ganado, seres humanos, cabras, camellos y caballos para el complejo de *E. granulosus*, y en ratones y otros roedores para *E. multilocularis*. Cuando un perro (*E. granulosus*) o zorro (*E. multilocularis*) ingieren carne de res o de cordero que contiene quistes, se completa el ciclo vital.

Etiología El gusano *E. granulosus* adulto es pequeño (5 mm de longitud), habita durante cinco a 20 meses en el yeyuno de los perros y sólo posee tres proglótides, una inmadura, una madura y otra grávida. El segmento grávido se escinde para liberar huevos con una morfología similar a la de los huevos de *Taenia* y tienen una consistencia muy dura. Cuando el ser humano ingiere los huevos, los embriones salen de ellos, atraviesan la mucosa intestinal, pasan a la circulación portal y se transportan a diversos órganos, casi siempre el hígado y los pulmones. Las larvas se desarrollan al formar quistes hidatídicos uniloculares llenos de líquido, constituidos por una membrana externa y una capa germinativa interna. Los quistes secundarios se forman a partir de la superficie interna de la capa germinativa, al igual que las estructuras quísticas germinativas denominadas *cápsulas anidadas.* Dentro de estas cápsulas anidadas se encuentra un gran número de nuevas larvas, denominadas *protoescólices.* Los quistes se expanden con lentitud a lo largo de los años.

El ciclo vital de *E. multilocularis* es similar con excepción de los caninos silvestres, como los zorros, los cuales actúan como hospedadores definitivos y los roedores pequeños actúan como hospedadores intermedios. Sin embargo, su forma larvaria es muy diferente porque permanece en la fase proliferativa, el parásito siempre es multilocular y las vesículas sin cápsula anidada o protoescólices invaden de forma progresiva los tejidos del hospedador por extensión periférica de procesos de la capa germinal.

Manifestaciones clínicas Los quistes de equinococos, de crecimiento lento, suelen permanecer asintomáticos hasta que su tamaño o el efecto de expansión en el órgano afectado originan síntomas. Las localizaciones más frecuentes de estos quistes son el hígado y los pulmones. En 66% de las infecciones por *E. granulosus* y en casi todas las causadas por *E. multilocularis* hay afectación hepática. Ya que pueden pasar años antes de que los quistes crezcan lo suficiente como para provocar síntomas, es posible que se descubran de manera accidental en radiografías o ecografías.

Los pacientes con equinococosis hepática sintomática presentan casi siempre dolor abdominal o una tumoración palpable en el cuadrante superior derecho. La compresión de un conducto biliar o la fuga de líquido del quiste al árbol biliar pueden simular una colelitiasis recidivante, y la obstrucción biliar causa ictericia. La rotura o la fuga episódica de un quiste hidatídico pueden producir fiebre, prurito, urticaria, eosinofilia o anafilaxia. Los quistes hidatídicos pulmonares se pueden romper hacia el árbol bronquial o hacia la cavidad peritoneal y causar tos, flema, disnea, dolor torácico o hemoptisis. La rotura de un quiste hidatídico, ya sea espontánea o en la cirugía, puede dar lugar a la diseminación multifocal de las protoescólices, las cuales suelen formar más quistes. Otras manifestaciones se deben a la afectación ósea (invasión de la cavidad medular con lenta erosión ósea que produce fracturas patológicas), del SNC (lesiones expansivas), del corazón (defectos de conducción, pericarditis) y de la pelvis (tumoración pélvica).

La manifestación característica de las formas larvarias de *E. multiloculares* es un tumor hepático de lento crecimiento, con destrucción progresiva del hígado y extensión a estructuras vitales. Los pacientes por lo general refieren dolor en ambos cuadrantes y en el epigastrio. Puede haber hepatomegalia e ictericia obstructiva. Las lesiones pueden infiltrar órganos adyacentes (diafragma, riñones o pulmones) o enviar metástasis al bazo, los pulmones o el encéfalo.

Diagnóstico Los estudios radiográficos y de imágenes son importantes para identificar y valorar los quistes equinocócicos. Las radiografías simples permitirán definir los quistes pulmonares de *E. granulosus*, en general como tumoraciones irregulares redondeadas de densidad uniforme, pero se pueden pasar por alto en otros órganos, a menos que exista calcificación de la pared (como ocurre en el hígado). La MRI, la CT y la ecografía revelan quistes bien definidos con paredes gruesas o finas. Cuando los quistes más antiguos contienen una capa de arena hidatídica que tiene abundantes protoescólices acumulados, estos métodos de imagen permiten detectar esta capa de líquido con una densidad diferente. Sin embargo, el signo más específico, cuando se encuentra, es la presencia de los quistes secundarios dentro del quiste mayor. Este dato, al igual que la cáscara de huevo o calcificación mural en la CT, sugiere una infección por *E. granulosus* y ayuda a diferenciar el quiste de los carcinomas, los abscesos hepáticos bacterianos o amebianos y los hemangiomas. Por el contrario, la ecografía y la CT de los quistes hidatídicos alveolares revelan tumoraciones sólidas indiferenciadas con necrosis central y calcificaciones en forma de placas.

El diagnóstico específico de *E. granulosus* se realiza por medio del análisis de los líquidos aspirados en busca de protoescólices o ganchos; sin embargo, la aspiración diagnóstica no se recomienda como método convencional por el riesgo de extravasación de líquido con la consiguiente diseminación de la infección o el desarrollo de reacciones anafilácticas. Los análisis serológicos pueden ser útiles, aunque un resultado negativo no excluye el diagnóstico de equinococosis. Los quistes hepáticos provocan respuestas de anticuerpos en alrededor de 90% de los casos, mientras que 50% de los pacientes con quistes pulmonares son seronegativos. El análisis de inmunotransferencia permite detectar el anticuerpo específico frente a los antígenos equinocócicos con el mayor grado de especificidad.

TRATAMIENTO EQUINOCOCOSIS

El tratamiento de la equinococosis quística depende del tamaño y localización de los quistes, así como de sus manifestaciones y de la salud general del paciente. La cirugía ha sido el principal método para el tratamiento definitivo. En la actualidad, se recomienda estadificar mediante ecografía la infestación por *E. granulosus* **(fig. 260-2)**. Las lesiones pequeñas en estadio CL, CE1 y CE3 pueden responder a quimioterapia con albendazol. Para las lesiones en estadio CE1 y las no complicadas en estadio CE3, ahora se recomienda un procedimiento llamado aspiración percutánea con infusión de escolicidas y reaspiración (PAIR, *percutaneous aspiration, infusion of scolicidal agents, and reaspiration*), en lugar de la cirugía. La PAIR está contraindicada en quistes de localización superficial (por el riesgo de rotura), quistes con múltiples subdivisiones internas tabicadas (estructura en panal de abeja) y quistes que se comunican con el árbol biliar. Por lo menos dos días antes del procedimiento se debe iniciar un tratamiento profiláctico de peritonitis secundaria por derrame inadvertido del líquido, con albendazol (15 mg/kg/día dividido en dos dosis). La profilaxia se continúa por un tiempo mínimo de cuatro semanas. La aspiración guiada por ecografía o CT permite confirmar el diagnóstico al demostrar la presencia de protoescólices en el líquido de aspiración. Después de la aspiración se inyecta medio de contraste para descartar comunicaciones ocultas dentro de las vías biliares. También puede buscarse bilis en el líquido aspirado por medio de tira reactiva. Si no se encuentra bilis y no hay comunicación, se procede a aspirar el medio de contraste y a inyectar el escolicida (por lo general, etanol a 95%; de manera alternativa solución salina hipertónica). Con esta estrategia, aplicada por un médico con experiencia, se obtienen tasas de curación y recidiva similares a las de la cirugía, con menos morbilidad perioperatoria y una hospitalización más corta. En manos experimentadas, algunas lesiones CE2 pueden tratarse mediante aspiración con trocar. Es posible que sea necesario puncionar por separado los quistes secundarios dentro del quiste primario, y a veces se necesita drenaje con catéter.

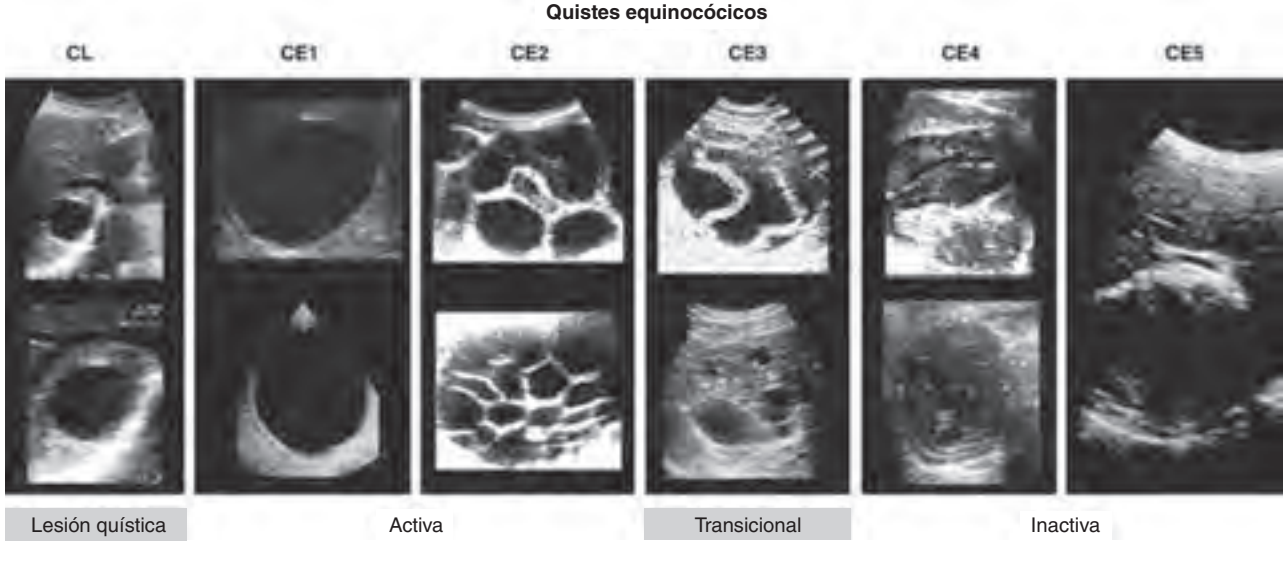


FIGURA 260-2. El tratamiento de la enfermedad hidatídica quística causada por *Echinococcus granulosus* se basa en la viabilidad del parásito, la cual se valora por su apariencia en las imágenes radiográficas. Por su aspecto en la ecografía, las lesiones se clasifican como activas, en transición o inactivas. Los *quistes activos* incluyen los tipos CL (lesión quística [*cystic lesion*] y sin pared quística visible); CE1 (con pared quística visible y ecos internos [*signo de copos de nieve*]) y CE2 (con pared quística visible y tabiques internos). Los *quistes en transición* (CE3) pueden tener membranas laminares desprendidas o presentar colapso parcial. Los *quistes inactivos* incluyen los tipos CE4 (tumoración no homogénea) y CE5 (quiste con pared calcificada gruesa). *[Adaptado de RL Guerrant et al. (eds): Tropical Infectious Diseases: Principles, Pathogens and Practice, 2d ed, p. 1312. © 2005, con autorización de Elsevier Science.]*

La cirugía sigue siendo el tratamiento de elección en los casos complicados de quistes por *E. granulosus* (p. ej., cuando los quistes se comunican con las vías biliares) para la mayoría de los quistes torácicos e intracraneales, o cuando las lesiones se localizan en zonas inaccesibles a la PAIR. Para *E. granulosus* se prefiere utilizar pericistectomía, con extirpación del quiste entero y del tejido fibroso que lo rodea. Los riesgos del derrame de líquido durante la cirugía o la PAIR consisten en choque anafiláctico y diseminación de protoescólices infecciosas. Esta última complicación se puede reducir al mínimo si se tiene mucho cuidado en evitar el derrame del quiste y se empapan los campos en solución salina hipertónica. La infusión de fármacos escolicidas ya no se recomienda debido a problemas de hipernatremia, intoxicación o colangitis esclerosante. En las infecciones por *E. granulosus*, también se debe administrar albendazol, que tiene actividad contra el equinococo; es necesario iniciarlo días antes de la cirugía y continuarlo durante varias semanas. El prazicuantel (50 mg/kg/día durante dos semanas) puede acelerar la muerte de los protoescólices. El tratamiento farmacológico con albendazol, sin cirugía o aspiración, durante 12 semanas a seis meses cura cerca de 30% de los casos y logra la mejoría de otro 50% de los enfermos. En muchos casos de fracaso terapéutico, las infecciones por *E. granulosus* se tratan después con éxito con PAIR o un régimen farmacológico adicional. La mejor manera de valorar la respuesta al tratamiento es por medio de estudios de imágenes seriados, con atención al tamaño y la consistencia del quiste. Algunos quistes podrían no mostrar resolución radiográfica completa aunque no haya protoescólices viables. Algunos de estos quistes con resolución radiográfica parcial (p. ej., CE4 o CE5) se pueden tratar con observación como única medida.

La resección quirúrgica sigue siendo el tratamiento de elección de las infestaciones por *E. multilocularis*. La extirpación completa del parásito ofrece la mejor oportunidad de curación. Se recomienda tomar albendazol de manera continua por lo menos durante dos años después de la cirugía curativa. La tomografía por emisión de positrones sirve para dar seguimiento a la actividad de la enfermedad. La mayor parte de las veces se detectan en un estadio en el cual no es posible la resección completa; en estos casos, el albendazol se debe tomar por tiempo indefinido, bajo vigilancia cuidadosa. En algunos casos se han realizado trasplantes de hígado debido al tamaño de la resección que se necesita. Sin embargo, la inmunodepresión continua favorece la proliferación de las larvas de *E. multilocularis* y la reinfección del trasplante. Por tanto, es necesario el tratamiento con albendazol por tiempo indefinido.

Profilaxia En las zonas endémicas, la equinococosis se puede evitar si se administra prazicuantel a los perros infectados y se impide el acceso de éstos a los mataderos y a despojos de animales infectados o se vacuna a las ovejas. La reducción del número de perros vagabundos ayuda a disminuir la prevalencia de infección en seres humanos. En Europa, la infección por *E. multilocularis* se ha vinculado con labores de jardinería; toda persona que trabaje con tierra debe utilizar guantes.

HIMENOLEPIASIS NANA

La infección por *Hymenolepis nana*, la tenia enana, es la más frecuente de todas las infecciones por cestodos. *H. nana* es endémica en los climas templados y tropicales de todo el mundo. La infección se disemina por contaminación fecal u oral y es frecuente en los niños que viven en instituciones cerradas.

Etiología y patogenia *H. nana* es el único cestodo del ser humano que no necesita un hospedador intermediario. Tanto la fase de larva como la de gusano adulto tienen lugar en el mismo hospedador. El parásito adulto de la tenia más pequeña que parasita al ser humano mide alrededor de 2 cm de longitud y se aloja en la porción proximal del íleon. Las proglótides, bastante pequeñas y que rara vez se observan en las heces, liberan huevecillos esféricos de 30 a 44 µm de diámetro, cada uno de ellos con una oncosfera provista de seis ganchos. Los huevos son infecciosos desde el primer momento, pero son incapaces de sobrevivir en el ambiente externo durante >10 días. Cuando un nuevo hospedador ingiere el huevo, la oncosfera se libera y penetra en las vellosidades intestinales, convirtiéndose en larva cisticercoide. Las larvas emigran de regreso hasta la luz intestinal, se fijan a la mucosa y maduran durante 10 a 12 días hasta transformarse en gusanos adultos. Los huevos también se pueden fijar antes de pasar a las heces y originar una autoinfección interna con aumento del número de gusanos intestinales. Aunque la vida de *H. nana* adulta dura de cuatro a 10 semanas, el ciclo de autoinfección perpetúa la parasitación.

Manifestaciones clínicas La infección por *H. nana* suele ser asintomática, incluso aunque el número de gusanos intestinales sea muy abundante. Cuando la infección es intensa, se presenta anorexia, dolor abdominal y diarrea.

Diagnóstico La infección se diagnostica por el hallazgo de huevecillos en las heces.

TRATAMIENTO **HIMENOLEPIASIS NANA**

El tratamiento más adecuado es el prazicuantel (25 mg/kg una sola vez), que actúa tanto contra los gusanos adultos como contra los cisticercoides de las vellosidades intestinales. Como alternativa se puede emplear nitazoxanida (500 mg dos veces al día por tres días).

Profilaxia Una buena higiene personal y el mejoramiento de las instalaciones sanitarias permiten erradicar la enfermedad. Las epidemias se han controlado por medio de la quimioterapia indiscriminada y al mejorar las medidas de higiene.

HIMENOLEPIASIS DIMINUTA

Hymenolepis diminuta, un cestodo de los roedores, en ocasiones infecta a los niños pequeños, quienes ingieren las larvas cuando comen cereales crudos contaminados por pulgas u otros insectos en los que se encuentran las larvas. La infección suele ser asintomática y se diagnostica por medio de la detección de huevecillos en las heces. En la mayoría de los casos el tratamiento con prazicuantel logra la curación.

DIFILOBOTRIASIS

Diphyllobothrium latum y otras especies de *Diphyllobothrium* se encuentran en lagos, ríos y deltas del hemisferio norte, África central y Sudamérica.

Etiología y patogenia El gusano adulto, la tenia más larga existente (hasta 25 m), se adhiere a la mucosa del íleon y, en ocasiones, del yeyuno por medio de sus ventosas localizadas en su escólex alargado. El gusano adulto posee de 3 000 a 4 000 proglótides, que liberan alrededor de un millón de huevecillos al día por las heces. Si un huevo alcanza el agua, se abre y libera un embrión que nada libremente y que puede ser ingerido por pequeños crustáceos de agua dulce (especies *Cyclops* o *Diaptomus*). Cuando un pez consume un crustáceo infectado que contiene un procercoide desarrollado, la larva emigra hasta el tejido muscular de éste y crece hasta convertirse en plerocercoide o larva espargano. El ser humano contrae la infección cuando consume pescado crudo o ahumado infectado. Después de tres a cinco semanas, la tenia madura y se transforma en gusano adulto en el intestino humano.

Manifestaciones clínicas La mayor parte de las infecciones por *D. latum* son asintomáticas, aunque pueden provocar molestias abdominales transitorias, diarrea, vómito, debilidad y pérdida de peso. En ocasiones, la infección produce dolor abdominal agudo y obstrucción intestinal; en casos excepcionales, las proglótides migratorias pueden ocasionar colangitis o colecistitis.

Debido a que las tenias absorben grandes cantidades de vitamina B_{12} e interfieren en su absorción ileal, puede haber deficiencia de la misma, aunque este efecto sólo se ha observado en los países escandinavos, donde hasta 2% de los pacientes infectados, sobre todo ancianos, presenta anemia megaloblástica que simula una anemia perniciosa y puede tener secuelas neurológicas por la deficiencia de vitamina B_{12}.

Diagnóstico Se establece fácilmente con la detección de los huevecillos característicos en las heces. Los huevos poseen una sola cáscara con un opérculo en un extremo y una protuberancia en el otro. A veces se detecta eosinofilia leve o moderada.

TRATAMIENTO **DIFILOBOTRIASIS**

El prazicuantel (5 a 10 mg/kg, una sola dosis) es muy eficaz. Si existe deficiencia de vitamina B_{12}, se administrará esta vitamina por vía parenteral.

Profilaxia La infección se evita si se calienta el pescado a 54°C por 5 min o se congela a –18°C por 24 h. La preparación del pescado en salmuera con una concentración alta de sal durante largos periodos destruye los huevecillos.

DIPILIDIOSIS

Dipylidium caninum, una tenia frecuente en perros y gatos, puede infectar de manera accidental al ser humano. Los animales, y en ocasiones el ser humano, se infectan al ingerir pulgas que albergan los cisticercoides. Los niños tienen más probabilidad de infectarse que los adultos. Casi todas las infecciones son asintomáticas, aunque pueden causar dolor abdominal, diarrea, prurito anal, urticaria y eosinofilia. El diagnóstico se establece por medio del descubrimiento de proglótides en las heces. Al igual que en la infección por *D. latum*, el tratamiento consiste en la administración de prazicuantel. Para la prevención es necesario el tratamiento antihelmíntico y el control de las pulgas de los perros y los gatos domésticos.

ESPARGANOSIS

El ser humano se puede infectar con la larva espargano, o plerocercoide, de una tenia difilobotroide del género *Spirometra*. La infección se adquiere por el consumo de agua que contenga *Cyclops* infectados, por el consumo de serpientes, pájaros o mamíferos infectados o por la aplicación de carne infectada como cataplasmas. El gusano emigra con lentitud por los tejidos y la enfermedad se suele presentar como una tumefacción subcutánea. En ocasiones se afectan los tejidos periorbitarios y la esparganosis ocular puede destruir el ojo. El tratamiento de la esparganosis localizada se realiza por medio de la extirpación quirúrgica.

CENUROSIS

Esta rara infección del ser humano debida a la larva (cenuro) de la tenia canina *Taenia multiceps* o *T. serialis* origina una lesión quística expansiva. Al igual que en la cisticercosis, las localizaciones más frecuentes son el SNC y el tejido subcutáneo. Para establecer el diagnóstico y el tratamiento definitivos es necesaria la extirpación quirúrgica de la lesión. Los antineoplásicos suelen ser ineficaces.

261e Bioterrorismo microbiano

H. Clifford Lane, Anthony S. Fauci

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Las descripciones del empleo de patógenos microbianos como posibles armas de guerra o terrorismo datan de épocas antiguas. Entre las más citadas están la contaminación del suministro de agua 600 años a.C. con el hongo *Claviceps purpurea* (el cornezuelo del centeno) por parte de los asirios, el lanzamiento de cadáveres de víctimas de la peste en los muros de la ciudad de Kaffa por los soldados tártaros en 1346 y la propagación de la viruela a la población estadounidense nativa leal a Francia mediante sábanas contaminadas por los ingleses en 1763. En Estados Unidos, los trágicos atentados del *World Trade Center* y el Pentágono el 11 de septiembre de 2001 antecedieron al envío de cartas que contenían esporas de carbunco a oficinas de medios de comunicación y del Congreso a través del servicio postal de ese país, lo cual cambió totalmente los criterios del público estadounidense en cuanto a la vulnerabilidad a ataques bioterroristas microbianos, y la gravedad y los esfuerzos del gobierno federal para proteger a sus ciudadanos de agresiones futuras. La ciencia moderna ha elaborado métodos para la propagación deliberada o el agravamiento de enfermedades en formas que desconocían nuestros antepasados. La combinación de investigación de ciencias básicas, práctica médica adecuada y vigilancia constante es un factor necesario de defensa contra tales ataques.

262e Terrorismo con productos químicos

Charles G. Hurst, Jonathan Newmark, James A. Romano, Jr.

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

El empleo de sustancias químicas con fin bélico (CWA, *chemical warfare agents*) en los conflictos modernos se remonta a la Primera Guerra Mundial. El sulfuro de dicloroetilo y otros productos neurotóxicos se utilizaron en Iraq contra milicias iraníes y civiles kurdos. En fecha reciente, militares sirios utilizaron el gas neurotóxico sarín, GB, contra la población civil de ese país. Desde los atentados en Tokio con sarín en 1994 y 1995, y los atentados terroristas del 11 de septiembre de 2001 en Estados Unidos, la posibilidad demasiado real de actos de terrorismo de tipo químico o biológico contra poblaciones de civiles en cualquier parte del mundo ha recibido atención creciente.

Los estrategas militares consideran que el sulfuro de dicloroetilo, agente vesicante usado en la Primera Guerra Mundial y los organofosforados, agentes neurotóxicos, son los productos que muy probablemente se usen en los campos de batalla. En la vida civil o en los escenarios terroristas, la decisión de usarlos varía mucho. Por ejemplo, muchos de los agentes de tipo químico con fin bélico usados en la Primera Guerra Mundial incluyeron cloro, fosgeno y cianuro, que hoy se utilizan en grandes cantidades en la industria. Se producen en grandes plantas químicas, almacenados en grandes tanques y transportados de ida y de vuelta por carreteras y vías férreas en grandes tanques cisterna. La rotura de cualesquiera de los medios de transporte por accidente o con fin deliberado puede causar muchas lesiones y muertes. En tres atentados en febrero de 2007, por ejemplo, los insurgentes iraquíes utilizaron cloro gaseoso liberado de tanques después de explosiones como una forma burda de armas químicas de guerra; tales hechos mataron a 12 personas e intoxicaron a más de 140. Incontables materiales peligrosos (HAZMAT, *hazardous materials*) que no se utilizan en los campos de batalla se pueden usar con fines terroristas, y algunos de ellos, como los insecticidas y el amoniaco pueden causar daños y lesiones de la misma magnitud que otros agentes químicos empleados con fines terroristas.

263e Terrorismo por radiaciones

Christine E. Hill-Kayser, Eli Glatstein, Zelig A. Tochner

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Un signo inequívoco del siglo XXI es la amenaza de un ataque terrorista en que se usen artefactos nucleares o material radiactivo. El ataque en cuestión puede originar efectos médicos y psicológicos peculiares que obligarían la intervención inmediata de los miembros de la comunidad médica. Este capítulo muestra los posibles ámbitos en que podría ocurrir un ataque con empleo de radiación y también los principios médicos para afrontar dichas amenazas.

SECCIÓN 1 INTRODUCCIÓN A LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

264 Estudio del paciente con posible enfermedad cardiovascular

Joseph Loscalzo

MAGNITUD DEL PROBLEMA

Las enfermedades cardiovasculares (CVD, *cardiovascular diseases*) constituyen los trastornos graves de mayor prevalencia en los países industrializados y representan un problema de crecimiento rápido en los países en vías de desarrollo (cap. 266e). Si bien las tasas de mortalidad por cardiopatía coronaria ajustadas para la edad han disminuido en dos tercios en las últimas cuatro décadas en Estados Unidos reflejando la identificación y reducción de factores de riesgo, así como tratamientos e intervenciones mejorados para el manejo de la arteriopatía coronaria, arritmias e insuficiencia cardiaca. No obstante, las enfermedades cardiovasculares siguen siendo la causa más común de muerte, responsables de 35% de todas las muertes, casi 1 millón cada año. Alrededor de 25% de estas muertes son repentinas. Además, tales enfermedades tienen una prevalencia muy alta, están diagnosticadas en 80 millones de adultos, casi 35% de la población adulta. La prevalencia creciente de trastornos como obesidad (cap. 416), diabetes mellitus tipo 2 (cap. 417) y síndrome metabólico (cap. 422), que son factores de riesgo importantes para la aterosclerosis, en la actualidad amenazan con revertir los avances que se han logrado en la reducción de la mortalidad por cardiopatía coronaria ajustada para la edad.

Por muchos años se consideró que las enfermedades cardiovasculares eran más frecuentes en varones que en mujeres. De hecho, los decesos por dichas causas son más elevados en mujeres (43%) que en varones (37%) (cap. 6e). Además, si bien el número absoluto de decesos secundarios a dichas enfermedades disminuyó en los últimos decenios en los varones, esta cifra ha aumentado en las mujeres. La inflamación, la obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome metabólico al parecer son más importantes en la patogenia de la aterosclerosis coronaria en mujeres que en varones. La arteriopatía coronaria (CAD, *coronary artery disease*) se acompaña más a menudo de disfunción de la microcirculación coronaria en las mujeres que en los varones. La electrocardiografía durante el ejercicio tiene una menor precisión diagnóstica para predecir la obstrucción de arterias coronarias en las mujeres.

EVOLUCIÓN NATURAL

Los trastornos cardiovasculares a menudo se presentan en forma aguda, como en el caso de una persona previamente asintomática con un infarto agudo del miocardio (cap. 295) o el paciente previamente asintomático que sufre miocardiopatía hipertrófica (cap. 287) o un intervalo QT largo (cap. 277) cuya primera manifestación clínica es síncope o incluso muerte súbita. Sin embargo, el médico puede reconocer al paciente con riesgo de estas complicaciones mucho antes que se presenten y a menudo tomará las medidas para evitar su presentación. Por ejemplo, el enfermo con infarto agudo del miocardio a menudo tiene factores de riesgo para aterosclerosis por muchos años. Si éstos se hubiesen reconocido, su eliminación o reducción podría haber retardado o incluso evitado el infarto. Asimismo, el individuo con miocardiopatía hipertrófica puede haber tenido un soplo cardiaco por años o un antecedente familiar de este trastorno. Tales datos podrían haber sido motivo para llevar a cabo un estudio ecocardiográfico para el reconocimiento del trastorno y para su tratamiento apropiado mucho antes de que se presentara una manifestación aguda importante.

Los pacientes con valvulopatía cardiaca o miocardiopatía dilatada idiopática, por otra parte, tienen una evolución prolongada caracterizada por disnea de aumento gradual y otras manifestaciones de insuficiencia cardiaca crónica que culminan en episodios de deterioro agudo sólo en las etapas avanzadas de la enfermedad. Es muy importante comprender la evolución natural de diversos trastornos cardiacos de manera que se puedan aplicar medidas diagnósticas y terapéuticas que sean apropiadas a cada etapa del padecimiento y brindar al paciente y a su familia un mejor pronóstico.

SÍNTOMAS CARDIACOS

Los síntomas causados por las cardiopatías generalmente obedecen a isquemia del miocardio, alteraciones de la contracción o relajación del mismo, obstrucción del flujo sanguíneo o alteraciones del ritmo o de la frecuencia. La isquemia, que es causada por un desequilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno del corazón, se manifiesta más a menudo como malestar torácico (cap. 19), en tanto que la reducción en la capacidad de bombeo del corazón suele desencadenar fatiga y aumento en la presión intravascular retrógrada del ventrículo insuficiente. Esto último produce una acumulación anormal de líquido que se manifiesta por edema periférico (cap. 50) o congestión pulmonar y disnea (cap. 47e). La obstrucción al flujo sanguíneo, como la que ocurre en la estenosis valvular, ocasiona síntomas similares a los que produce la insuficiencia miocárdica (cap. 279). Las arritmias cardiacas a menudo aparecen de manera súbita y los síntomas y signos resultantes: palpitaciones (cap. 52), disnea, hipotensión y síncope (cap. 27), por lo general se presentan de manera súbita y desaparecen con la rapidez con que se desarrollan.

Si bien la disnea, el malestar torácico, el edema y el síncope son manifestaciones fundamentales de las enfermedades cardiacas, también se presentan en otros trastornos. Así, se observa disnea en trastornos tan diversos como enfermedades pulmonares, obesidad acentuada y ansiedad (cap. 47e). El dolor torácico también puede deberse a diversas causas extracardiacas y cardiacas diferentes a la isquemia miocárdica (cap. 19). El edema, dato importante en la insuficiencia cardiaca no tratada o tratada en forma inadecuada, también se presenta en casos de nefropatía primaria y de cirrosis hepática (cap. 50). El síncope ocurre no sólo con las arritmias cardiacas importantes sino también en diversos trastornos neurológicos (cap. 27). A menudo es posible determinar si la cardiopatía es o no la causa de estos síntomas simplemente llevando a cabo una exploración clínica cuidadosa (cap. 267), complementada con estudios que no implican penetración corporal como electrocardiografía en reposo y durante el ejercicio (cap. 268), ecocardiografía, radiografías y otros estudios de imágenes del miocardio (cap. 270e).

Aunque la función miocárdica o coronaria sea adecuada en reposo, puede resultar insuficiente durante el esfuerzo. Por eso, el dolor torácico o disnea que aparece sólo durante la actividad es característica de las cardiopatías, mientras que por el contrario, la aparición de síntomas en reposo y su remisión con el esfuerzo, raramente ocurren en los enfermos con cardiopatía orgánica. Por tanto, es importante interrogar de manera cuidadosa al paciente respecto a la relación de los síntomas con el esfuerzo.

Muchos enfermos con CVD también pueden estar asintomáticos, tanto en reposo como durante el ejercicio, pero suelen manifestar algún signo patológico en la exploración física, como un soplo cardiaco, aumento de la presión arterial sistémica o una anomalía del electrocardiograma (ECG) o prueba de imagen. En individuos asintomáticos se debe valorar el riesgo total de arteriopatía coronaria con la valoración clínica y la determinación de las concentraciones de colesterol y sus fracciones, al igual que otros biomarcadores como la proteína C reactiva en algunos pacientes (cap. 291e). Como la primera manifestación clínica de la arteriopatía coronaria puede ser letal (muerte súbita cardiaca, infarto agudo del miocardio o apoplejía en personas previamente asintomáticas) es indispensable identificar a los pacientes con riesgo elevado de tales complicaciones y llevar a cabo otros estudios adicionales y medidas preventivas.

DIAGNÓSTICO

Como lo ha señalado la *New York Heart Association*, los elementos para efectuar un diagnóstico cardiaco completo comprenden:

1. *La causa subyacente.* La enfermedad, ¿tiene un origen congénito, hipertensivo, isquémico o inflamatorio?

CUADRO 264-1 Clasificación funcional de la *New York Heart Association*

Clase I	**Clase III**
No existe limitación de la actividad física	Notable limitación de la actividad física
Ausencia de síntomas con la actividad habitual	Una actividad inferior a la habitual provoca síntomas
Clase II	Ausencia de síntomas en reposo
Ligera limitación de la actividad física	**Clase IV**
La actividad habitual provoca síntomas	Imposibilidad de realizar cualquier actividad física sin sufrir molestias
	Presencia de síntomas en reposo

Fuente: Modificado de *The Criteria Committee of the New York Heart Association.*

2. *Las anomalías anatómicas.* ¿Cuáles son las cavidades cardiacas afectadas? ¿Se encuentran hipertróficas, dilatadas o ambas? ¿Cuáles son las válvulas afectadas? ¿Son insuficientes o presentan estenosis? ¿Existe afectación del pericardio? ¿Se ha producido un infarto del miocardio?
3. *Las alteraciones fisiológicas.* ¿Se observa alguna arritmia? ¿Existen signos de insuficiencia cardiaca congestiva o de isquemia miocárdica?
4. *Discapacidad funcional.* ¿Qué intensidad tiene la actividad física necesaria para que surjan los síntomas? La clasificación propuesta por la *New York Heart Association* es útil para describir la discapacidad funcional **(cuadro 264-1)**.

Un ejemplo puede ilustrar la importancia de hacer un diagnóstico completo. En el caso de una persona que acude al médico por dolor precordial desencadenado por el ejercicio, tiene gran importancia clínica identificar que la causa es isquemia del miocardio. Sin embargo, esta simple identificación no basta para planificar la estrategia terapéutica ni el pronóstico. Es necesario identificar las anomalías anatómicas primarias que la originan (p. ej., aterosclerosis coronaria o estenosis aórtica) y valorar si contribuyen otros factores, como algún trastorno funcional que cause desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno por el miocardio (anemia acentuada, tirotoxicosis o taquicardia supraventricular). Por último, la intensidad de la discapacidad indica la extensión y el momento de los estudios diagnósticos e influye en la estrategia terapéutica que se escoja.

El establecimiento del diagnóstico cardiaco correcto y completo a menudo inicia con la anamnesis y la exploración física **(cap. 267)** que, sin duda, aún constituyen la base del diagnóstico de una amplia gama de trastornos. El examen clínico puede complementarse con cinco tipos de exámenes: 1) electrocardiograma **(cap. 168)**, 2) estudios de imagen sin penetración corporal (radiografía de tórax, ecocardiograma, gammagrafías, CT, CT por emisión de positrones e MRI) **(cap. 270e)**, 3) exámenes de sangre para valorar el riesgo (p. ej., mediciones de lípidos, proteína C reactiva **[cap. 291e]**) o pruebas de función cardiaca (p. ej., péptido encefálico natriurético [BNP] **[cap. 279]**), 4) en ocasiones exámenes especializados con penetración corporal (p. ej., cateterismo cardiaco y arteriografía coronaria **[cap. 272]**) y 5) pruebas genéticas para identificar enfermedades cardiacas monógenas (p. ej., miocardiopatía hipertrófica **[cap. 287]**, síndrome de Marfan **[cap. 427]** y anomalías en los conductos iónicos cardiacos que ocasionan prolongación del intervalo QT e incremento del riesgo de muerte súbita **[cap. 276]**). Estas pruebas se encuentran disponibles cada vez con mayor facilidad.

ANTECEDENTES FAMILIARES

Cuando se documenta la historia clínica de un paciente con CVD conocida o presunta, se debe prestar especial atención a los antecedentes familiares. La presentación familiar es frecuente en muchas enfermedades cardiacas. Se ha descrito la transmisión mendeliana de algunos defectos monogénicos, como sucede en la miocardiopatía hipertrófica **(cap. 287)**, el síndrome de Marfan **(cap. 427)** y la muerte súbita relacionada con el síndrome de QT largo **(cap. 277)**. La arteriopatía coronaria prematura, hipertensión esencial, diabetes mellitus tipo 2 e hiperlipidemias (los factores de riesgo más importantes para la aparición de arteriopatía coronaria) suelen ser trastornos poligénicos. Si bien la transmisión familiar resulta menos evidente en los trastornos monogénicos, también resulta útil valorar el riesgo y el pronóstico en los trastornos poligénicos. Las CVD familiares no sólo obedecen a una base genética, sino también a hábitos dietéticos o de comportamiento de la familia, como el consumo excesivo de sal o de calorías, o el tabaquismo.

VALORACIÓN DE LA ALTERACIÓN FUNCIONAL

Para valorar la gravedad del trastorno funcional en un enfermo con cardiopatía se debe conocer con la mayor precisión posible su actividad y grado de esfuerzo antes que aparezcan los síntomas. Por eso, no basta con establecer que el paciente se queja de disnea. Si la disnea aparece después de subir dos tramos largos de escaleras, la alteración funcional es bastante menor que cuando estos mismos síntomas sobrevienen tras dar unos cuantos pasos sobre el suelo plano. Por otro lado, se valora el grado de actividad física habitual en el trabajo o durante el tiempo libre. La aparición de disnea al subir dos pisos en un corredor de maratón posee mucho mayor importancia que la disnea al subir un piso que presenta una persona sedentaria. Es necesario incluir en la anamnesis el tratamiento que sigue el enfermo. Por ejemplo, la persistencia o aparición de edema, disnea y otras manifestaciones de insuficiencia cardiaca en un paciente cuya dieta está rígidamente restringida en contenido de sodio y que toma dosis óptimas de diuréticos y otros medicamentos para la insuficiencia cardiaca **(cap. 279)** son mucho más graves que las manifestaciones similares cuando no se han aplicado estas medidas. Asimismo, la presentación de angina de pecho pese al tratamiento con dosis óptimas de múltiples agentes antianginosos **(cap. 293)** es más importante que en un paciente que no está recibiendo tratamiento. Para tratar de establecer el avance de los síntomas y de esta manera la gravedad de la enfermedad subyacente, es útil verificar qué tareas específicas, si existiera alguna, podía realizar el paciente seis meses o un año antes y que en el presente no puede llevar a cabo.

ELECTROCARDIOGRAMA

(Véase también el cap. 268) Aunque se recomienda practicar un ECG a todos los pacientes con cardiopatía posible o confirmada, esta prueba rara vez permite establecer un diagnóstico específico, salvo la identificación de arritmias, anomalía de la conducción, hipertrofia ventricular e infarto agudo del miocardio. La posibilidad de obtener un trazado electrocardiográfico normal es muy amplia y el trazo se modifica de forma significativa por factores no cardiacos, como la edad, la constitución corporal y las concentraciones séricas de electrolitos. En general, los cambios en el trazo electrocardiográfico se deben interpretar en el contexto de otros hallazgos de anomalías cardiovasculares.

VALORACIÓN DEL PACIENTE CON UN SOPLO CARDIACO

(Fig. 264-1) A menudo se puede dilucidar la causa de un soplo cardiaco mediante una valoración sistemática de sus principales características: momento de aparición durante el ciclo cardiaco, duración, intensidad, calidad, frecuencia, configuración, ubicación e irradiación, tomando en cuenta los antecedentes, la exploración física general y otras características del examen cardiaco, según se describe en el **capítulo 267**.

Casi todos los soplos cardiacos son mesosistólicos y suaves (grados I a II/VI). Cuando estos soplos se presentan en un niño o adulto joven asintomático *sin* otros datos de cardiopatía en el examen clínico, por lo general son benignos y casi nunca se requiere la ecocardiografía. Por otra parte, la ecocardiografía bidimensional Doppler **(cap. 270e)** está indicada en pacientes con soplos sistólicos intensos (grados ≥III/VI), sobre todo en los holosistólicos o telesistólicos, y en la mayoría de los enfermos con soplos diastólicos o continuos.

DIFICULTADES LATENTES EN MEDICINA CARDIOVASCULAR

La subespecialización creciente de la medicina interna y el perfeccionamiento de las técnicas diagnósticas avanzadas en cardiología pueden traer consigo diversas consecuencias adversas o desfavorables. Algunos ejemplos son:

1. La imposibilidad del *médico no cardiólogo* de reconocer manifestaciones cardiacas importantes de enfermedades multiorgánicas, por ejemplo, la presentación de estenosis mitral, agujero oval permeable o arritmia auricular transitoria, o los tres problemas a la vez, en un paciente con apoplejía, o la presentación de hipertensión pulmonar y cardiopatía pulmonar en un enfermo con esclerodermia o síndrome de Raynaud. Se debe realizar un examen cardiovascular para identificar y valorar la gravedad del compromiso cardiovascular que acompaña a muchos trastornos no cardiacos.

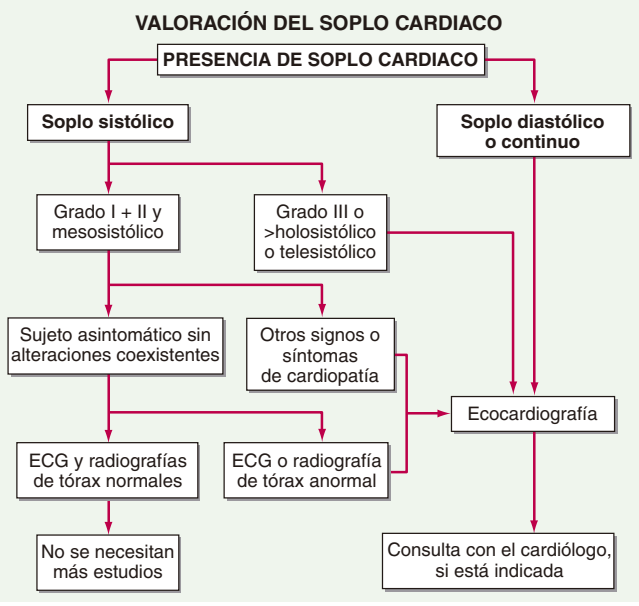


FIGURA 264-1. Método para la valoración de un soplo cardiaco. ECG, electrocardiograma. *(Tomado de RA O'Rourke, in Primary Cardiology, 2nd ed, E Braunwald, L Goldman [eds]. Philadelphia, Saunders, 2003.)*

2. La imposibilidad del *cardiólogo* de reconocer trastornos multiorgánicos subyacentes en pacientes con CVD. Por ejemplo, en un paciente de edad avanzada con fibrilación auricular e insuficiencia cardiaca inexplicable deben realizarse estudios para detectar hipertiroidismo. Asimismo, en un paciente con bloqueo auriculoventricular fluctuante sin causa identificable se considera la enfermedad de Lyme (borreliosis). Una anomalía cardiovascular proporciona el dato clave decisivo para el reconocimiento de algunos trastornos generales. Por ejemplo, un derrame pericárdico inexplicable puede ser un dato inicial clave para el diagnóstico de tuberculosis o neoplasia.
3. El depender en exceso de los estudios de laboratorio, sobre todo de técnicas con penetración corporal para el examen del aparato cardiovascular. El cateterismo cardiaco y la arteriografía coronaria **(cap. 272)** brindan información diagnóstica precisa que es decisiva para la valoración clínica y que es crucial para formular un plan terapéutico en pacientes con arteriopatía coronaria documentada o sospechada. Si bien se ha prestado mucha atención a estos exámenes, es importante reconocer que sirven para *complementar*, no para *suplantar*, una exploración clínica exhaustiva mediante técnicas clínicas sin penetración corporal. En pacientes con dolor torácico con sospecha de cardiopatía isquémica no se debe realizar una arteriografía coronaria en vez de un interrogatorio clínico cuidadoso. Si bien la arteriografía coronaria permite establecer si hay obstrucción de las arterias coronarias y la gravedad de la misma, los resultados del procedimiento en sí, a menudo no proporcionan una respuesta definida de si una manifestación de dolor torácico de un paciente se debe a arteriosclerosis coronaria y si está o no indicada una revascularización.

Pese a la enorme utilidad de las pruebas con penetración corporal en determinadas circunstancias, no hay que olvidar que también entrañan riesgo para el enfermo, producen molestias, se acompañan de un considerable gasto económico y provocan una sobrecarga a las instalaciones médicas. Por consiguiente, deben realizarse sólo cuando los resultados puedan modificar el tratamiento del paciente.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES

La prevención de las enfermedades cardiovasculares, sobre todo la arteriopatía coronaria, es una de las tareas más importantes de quienes brindan atención primaria y también de los cardiólogos. La prevención comienza con la valoración del riesgo seguida de la intervención para modificar el estilo de vida, como lograr un peso óptimo, actividad física y suspender el tabaquismo y el tratamiento intensivo de todos los factores de riesgo anormales, como son hipertensión, hiperlipidemia y diabetes mellitus **(cap. 417)**.

Una vez establecido el diagnóstico completo, por lo general se dispone de diversos tratamientos. A continuación se enumeran algunos ejemplos para mostrar las modalidades terapéuticas de estos trastornos:

1. Cuando no se encuentra cardiopatía se comunicará al paciente de forma clara y definitiva y *no* se le citará para revisión en el futuro. Si no existe enfermedad, una atención continuada puede causar ansiedad y preocupación del enfermo sobre la posibilidad de una cardiopatía.
2. Si no se detecta enfermedad cardiovascular, pero el enfermo tiene uno o varios factores de riesgo que favorecen la cardiopatía isquémica **(cap. 293)**, conviene diseñar un plan para reducirlos y valorar en forma periódica al enfermo a fin de comprobar si cumple el tratamiento y si se han reducido los factores de riesgo.
3. En pacientes con valvulopatía que se encuentran asintomáticos o tienen síntomas leves, es necesaria una revisión periódica cada seis o 12 meses, mediante exploración clínica sin penetración corporal. De esta manera se pueden reconocer los primeros signos de deterioro de la función ventricular y efectuar, en los casos indicados, una intervención quirúrgica antes de que aparezcan los síntomas incapacitantes, una lesión irreversible del miocardio o se eleve el riesgo de la intervención quirúrgica **(cap. 283)**.
4. En pacientes con arteriopatía coronaria **(cap. 293)** se considerarán las directrices de ejercicio clínico al tomar la decisión sobre el tipo de tratamiento (farmacológico, intervención coronaria percutánea o revascularización quirúrgica). La revascularización mecánica tal vez se emplea con demasiada frecuencia en Estados Unidos y quizá con muy poca frecuencia en Europa oriental y en los países en vías de desarrollo. La simple presencia de angina de pecho o la demostración de una estenosis crítica de la arteria coronaria, o ambas a la vez, no debe ser motivo automático para tomar la decisión de tratar al paciente mediante revascularización. Más bien, estos procedimientos deben limitarse a enfermos con arteriopatía coronaria cuya angina de pecho no ha respondido en forma adecuada al tratamiento farmacológico o en quienes se ha demostrado que la revascularización mejora la evolución natural (p. ej., síndrome coronario agudo o arteriopatía coronaria de múltiples vasos con disfunción del ventrículo izquierdo).

265e Biología básica del aparato cardiovascular

Joseph Loscalzo, Peter Libby, Jonathan A. Epstein

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

EL VASO SANGUÍNEO

ULTRAESTRUCTURA VASCULAR

Los vasos sanguíneos participan continuamente en la homeostasis y contribuyen a la fisiopatología de las enfermedades de casi todos los aparatos y sistemas. Por consiguiente, la comprensión de los fundamentos de la biología vascular representa una base sólida para entender la función normal de todos los aparatos y sistemas y muchas enfermedades. Los vasos sanguíneos más pequeños, es decir, los capilares, constan de una sola capa de células endoteliales que se encuentran en yuxtaposición íntima con células interpuestas similares a las de músculo liso y que se conocen como *pericitos*. A diferencia de los vasos de mayor tamaño, los pericitos no recubren todo el microvaso para formar una vaina continua. Típicamente las venas y las arterias tienen una estructura trilaminar. La *íntima* consta de una sola capa de células endoteliales que se continúa con los capilares. La capa media o *túnica media*, consta de capas de células de músculo liso; en las venas, esta capa puede contener algunas láminas de células de músculo liso. La capa externa o *adventicia* está formada por una matriz extracelular más laxa que tiene interpuestos fibroblastos, mastocitos y terminaciones nerviosas. Las arterias de mayor calibre tienen su propia vasculatura, los *vasa vasorum*, que nutren las superficies externas de la túnica media. La adventicia de muchas venas supera el espesor de la íntima.

266e Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares

Thomas A. Gaziano, J. Michael Gaziano

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

A nivel mundial, las enfermedades cardiovasculares (CVD, *cardiovascular diseases*) constituyen la causa más frecuente de muerte. Antes de 1900, lo eran las enfermedades infecciosas y la desnutrición y, en esa época, las CVD originaban <10% de todos los fallecimientos. En 2010 las CVD ocasionaron, en promedio, 16 millones de muertes en todo el mundo (30%), que incluyeron casi 40% de fallecimientos en países de ingresos altos (HIC, *high-income countries*) y ~28% en naciones con ingresos bajos o pequeños.

SECCIÓN 2 DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

267 Exploración física del aparato cardiovascular

Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo

La valoración clínica con una persona con alguna enfermedad cardiovascular confirmada o sospechada comienza con los clásicos métodos de la anamnesis y la exploración física dirigida. La amplitud de ambas actividades depende del contexto médico para la fecha en que el paciente acude al médico, que van desde la visita de "seguimiento" de tipo ambulatorio planeada hasta una revisión más dirigida en una sala de urgencias. En los últimos 20 años han menguado poco a poco las habilidades y la cabalidad con que se realiza una exploración física, en todos los niveles, desde el estudiante hasta el especialista catedrático y ha surgido una gran preocupación por parte del profesorado clínico y médico. Hoy día sólo un pequeño número de residentes en medicina interna y medicina familiar identifica las manifestaciones clínicas clásicas de las enfermedades del corazón. A pesar de las percepciones difundidas, el "desempeño" profesional no mejora, como algo anticipable, con la acumulación de experiencia sino que, por lo contrario, para un médico muy ocupado será más difícil adquirir y asimilar nuevas técnicas de exploración. En la actualidad se dedica menos tiempo a exploraciones cardiovasculares con la orientación de un tutor durante la preparación de los estudiantes y los residentes. Un resultado reconocido de tales tendencias es la utilización excesiva y progresiva de estudios de imagen sin penetración corporal para corroborar la presencia y la gravedad de enfermedades cardiovasculares, incluso si los hallazgos de la exploración orientan a una probabilidad pequeña de que existan anomalías notables, antes de practicar otros estudios. Las técnicas educativas para mejorar los procedimientos y capacidades en el enfermo directamente incluyen repetición, conferencias de enseñanza con revisión de pacientes y retroalimentación de medios visuales que abarcan fenómenos auscultatorios con ecocardiografía Doppler.

La base de pruebas que vinculan los hallazgos obtenidos en la anamnesis y la exploración física con la presencia, intensidad y pronóstico de enfermedades cardiovasculares se ha establecido más rigurosamente en lo que se refiere a enfermedades de arterias coronarias, insuficiencia cardiaca y valvulopatías cardiacas. Por ejemplo, las observaciones de fenómenos como la frecuencia cardiaca, la presión arterial, signos de congestión pulmonar y la presencia de insuficiencia mitral (MR, *mitral regurgitation*), contribuyen de manera importante a la valoración directa de riesgos en sujetos con síndromes coronarios agudos. Las observaciones obtenidas de la exploración física en tales situaciones pueden aportar las bases de decisiones clínicas antes de que se sepan los resultados de métodos que valoran los biomarcadores cardiacos. Es posible anticipar el pronóstico de personas en insuficiencia cardiaca sistólica, con base en los datos de la presión venosa yugular (JVP, *jugular venous pressure*) y la presencia o ausencia de un tercer ruido cardiaco (S_3). La identificación precisa de los soplos cardiacos permite contar con conocimientos importantes de la evolución natural de muchas valvulopatías y lesiones congénitas del corazón. Por último, nunca se insistirá demasiado en la importancia de la exploración física para reforzar la relación entre el médico y su paciente.

EXPLORACIÓN FÍSICA GENERAL

Cualquier exploración comienza con la valoración del aspecto general de la persona y el médico se percatará de su edad, postura, conducta y estado general de salud. ¿El paciente tiene dolor o está sentado de manera tranquila, muestra disnea, tiene diaforesis importante? ¿El paciente evita algunas posiciones corporales para aplacar o eliminar el dolor, como en el caso de que se sospeche pericarditis aguda? ¿Se advierten signos que denotan que la disnea pudiera provenir de los pulmones, como en los casos de deformidad del tórax en tonel con incremento del diámetro anteroposterior, taquipnea y respiración con los labios entrecerrados? Es posible advertir fácilmente la presencia de palidez, cianosis o ictericia en la piel y ello aporta datos adicionales. El sujeto caquéctico, con mal aspecto con un cuadro crónico puede sugerir la presencia de insuficiencia cardiaca de larga evolución u otros cuadros de índole general como un cáncer. El médico puede identificar sin problemas algunos síndromes genéticos, a menudo con afectación del aparato cardiovascular como trisomía 21, síndrome de Marfan o de Holt-Oram. Sistemáticamente se medirán la talla y el peso y se calcularán el índice de masa y el área de superficie corporal. Los datos de la circunferencia abdominal y el índice cintura-cadera se utilizan para anticipar el riesgo cardiovascular a largo plazo. A lo largo de la entrevista y la exploración se valorarán elementos como el estado psíquico, el nivel de vigilia y el estado de ánimo.

Piel La cianosis central aparece en caso de cortocircuitos intensos de derecha a izquierda a nivel del corazón o los pulmones, en los cuales la sangre desoxigenada pasa a la circulación general. A diferencia de ello, la cianosis periférica o acrocianosis suele provenir de la disminución del flujo sanguíneo a una extremidad por constricción de vasos finos, como se advierte en sujetos en insuficiencia cardiaca grave, en choque o con enfermedad vascular periférica; puede ser agravada por el consumo de bloqueadores adrenérgicos β con vasoconstricción sin oposición mediada por receptores α. La cianosis diferencial denota la de tipo aislado que afecta las extremidades inferiores pero no las superiores en una persona con un conducto arterioso persistente de gran tamaño (PDA, *patent ductus arteriosus*) e hipertensión pulmonar secundaria con un cortocircuito de derecha a izquierda a nivel de un vaso sanguíneo de grueso calibre. Las telangiectasias hereditarias en los labios, la lengua y las mucosas, como parte del síndrome de Osler-Weber-Rendu (telangiectasia hemorrágica hereditaria) se asemejan a los nevos o telangiectasias aracniformes y pueden originar cortocircuitos de derecha a izquierda cuando también aparecen en los pulmones. También aparecen telangiectasias en la región malar en sujetos con estenosis mitral y esclerodermia avanzada. El color bronceado excesivo de la piel puede sugerir hemocromatosis como causa de la insuficiencia cardiaca coexistente. En lo que se refiere a la ictericia que se aprecia en primer lugar en las escleróticas, hay que incorporar muchas entidades en el diagnóstico diferencial, pero el marco que presenta el enfermo pudiera ser compatible con insuficiencia cardiaca avanzada de las cavidades derechas del corazón y hepatomegalia congestiva o "cirrosis de origen cardiaco" de larga evolución. Las equimosis cutáneas aparecen a menudo en sujetos que reciben antagonistas de vitamina K o antiagregantes plaquetarios como el ácido acetilsalicílico y las tienopiridinas. Varios trastornos de los lípidos a veces se acompañan de xantomas subcutáneos, en particular en las vainas tendinosas o en las superficies extensoras de las extremidades. La hipertrigliceridemia intensa se acompaña de xantomatosis eruptiva y lipemia retiniana. Los xantomas en los pliegues palmares son

específicos de la hiperlipoproteinemia de tipo III. El pseudoxantoma elástico, una enfermedad que acompaña a la aterosclerosis prematura se manifiesta por piel coriácea "a manera de empedrado" en la axila y pliegues del cuello y por estrías angioides en el estudio fundoscópico. Se han descrito lentiginosis extensas en diversos síndromes cardiovasculares de aparición tardía, como el de Carney, que comprende múltiples mixomas auriculares. Las manifestaciones cutáneas de la sarcoidosis como el lupus pernio y el eritema nudoso pueden sugerir dicha enfermedad como causa de la miocardiopatía dilatada coexistente, en particular en casos de bloqueo cardiaco, retardo de la conducción intraventricular o taquicardia ventricular.

Cabeza y cuello Debe valorarse en todos los pacientes la dentadura y la higiene de la boca, para detectar cualquier punto de origen de posibles infecciones y como un reflejo de la salud, en términos generales. El paladar "ojival" es parte del síndrome de Marfan y de otras colagenopatías. Se ha descrito la úvula bífida en sujetos con síndrome de Loeys-Dietz y las amígdalas de color anaranjado son características de la enfermedad de Tangier. También se han descrito en detalle las manifestaciones oculares del hipertiroidismo. Muchos sujetos con cardiopatías congénitas tienen también hipertelorismo, orejas de implantación baja o micrognatia. Las escleróticas azules son manifestación de la osteogénesis imperfecta. El arco senil no es específico para servir de reflejo del riesgo de cardiopatía coronaria. El estudio del fondo de ojo a menudo no se utiliza con la frecuencia debida, para valorar los vasos finos del interior de los ojos, en particular en individuos con aterosclerosis, hipertensión o diabetes mellitus establecidas. Se necesita a veces un midriático para la visualización del fondo de ojo, el cual debe realizarse sistemáticamente al valorar a todo individuo con endocarditis sospechada o en los que tienen el antecedente de cambios visuales agudos. La oclusión de una rama de la arteria retiniana o la visualización de una placa de Hollenhorst pueden disminuir el número de entidades que se planteen en el diagnóstico diferencial, en forma rápida y en la situación apropiada. La policondritis recidivante se manifiesta por la inflamación del pabellón auditivo o, en sus etapas finales, en la deformidad en "silla de montar" de la nariz, por destrucción del cartílago nasal; también se observa dicha deformidad en la granulomatosis con poliangitis (de Wegener).

Tórax Es importante identificar con gran detenimiento cicatrices de esternotomía media, toracotomía posterolateral izquierda o en la zona intraclavicular en el sitio de colocación de un generador marcapasos/desfibrilador y pueden aportar la primera pista en cuanto a un trastorno cardiovascular primario en individuos incapaces de aportar datos importantes en la anamnesis. La distribución notable de venas colaterales puede sugerir obstrucción de la venas subclavia o cava. Si la cabeza y el cuello tienen un aspecto moderadamente cianótico y hay incremento extraordinario de la presión venosa sin pulsaciones visibles, habrá que plantear la posibilidad del síndrome de vena cava superior. Se han descrito en detalle anomalías de la caja torácica en sujetos con colagenopatías; incluyen tórax en quilla o en embudo. La deformidad del tórax en tonel sugiere enfermedad pulmonar obstructiva, en particular cuando se acompaña de taquipnea, respiración con labios entrecerrados y el uso de músculos accesorios de la respiración. La presencia de la cifosis intensa, característica y la flexión lumbar, pélvica y de rodilla compensatoria observada en la espondilitis anquilosante, debe obligar a la auscultación cuidadosa e inmediata en busca del soplo de la insuficiencia aórtica (AR, *aortic regurgitation*). El síndrome del dorso recto denota la pérdida de la cifosis normal de la columna torácica y se ha descrito en sujetos con prolapso de la válvula mitral (MVP, *mitral valve prolapse*) y sus variantes. En algunos individuos con cardiopatía congénita cianótica la pared del tórax tiene un aspecto asimétrico, con desplazamiento anterior del hemitórax izquierdo. El clínico debe percatarse de la frecuencia y característica de las respiraciones durante la ventilación espontánea y prestar atención adicional a la búsqueda de las sibilancias audibles y al estridor. En la exploración de los campos pulmonares se pueden identificar ruidos adventicios que denoten edema pulmonar, neumonía o pleuritis.

Abdomen En algunos individuos con enfermedad pulmonar obstructiva en fase avanzada, el punto del impulso cardiaco máximo puede estar situado en el epigastrio. A menudo el hígado está agrandado (hepatomegalia) y doloroso a la palpación en sujetos en insuficiencia cardiaca crónica. Las pulsaciones sistólicas en el hígado denotan insuficiencia tricuspídea intensa (TR, *tricuspid regurgitation*). La esplenomegalia puede ser componente del cuadro de endocarditis infecciosa, en particular si los síntomas han persistido semanas o meses. La ascitis es una manifestación inespecífica, pero puede aparecer en la fase avanzada de la insuficiencia cardiaca crónica de las cavidades derechas del corazón, pericarditis constrictiva, cirrosis hepática o cánceres intraperitoneales. El incremento de la presión venosa yugular denota que proviene de la esfera cardiovascular. En sujetos no obesos en forma típica se puede palpar la aorta entre el epigastrio y la cicatriz umbilical. La sensibilidad de la palpación para detectar un aneurisma de la aorta abdominal (masa pulsátil y en expansión) disminuye conforme aumenta la talla corporal. La sola palpación no es lo suficientemente precisa para corroborar el diagnóstico y por ello se recomienda la exploración ecográfica como método de detección. La presencia de un soplo arterial en el abdomen sugiere enfermedad aterosclerótica grave, aunque es difícil su localización precisa.

Extremidades Se pone atención a la temperatura y el color de las extremidades, presencia de hipocratismo digital, aracnodactilia y signos pertinentes en las uñas. El hipocratismo digital denota la presencia de un cortocircuito central de derecha a izquierda, aunque también se ha descrito en sujetos con endocarditis. Su aspecto varía desde la cianosis y el reblandecimiento de la base del lecho ungueal hasta la clásica pérdida del ángulo normal entre la base de la uña y la piel, hasta cambios del esqueleto y periostio propios de la osteoartropatía hipertrófica que rara vez se advierten en sujetos en la fase avanzada de neumopatías o hepatopatías. Los individuos con el síndrome de Holt-Oram tienen un pulgar no oponente ("digitalizado") que comparte características con los demás dedos, en tanto que las personas con el síndrome de Marfan pueden tener aracnodactilia y un signo positivo de las "muñecas" (superposición del pulgar y el meñique alrededor de la muñeca) o el signo del "pulgar" (protrusión del pulgar más allá de la cara cubital de la mano cuando se contraen los dedos sobre el pulgar como ocurre al apretar el puño). Las lesiones de Janeway propias de la endocarditis incluyen hemorragias levemente abultadas no dolorosas en palmas y plantas, en tanto que en los nódulos de Osler son prominencias que duelen al tocarlas, en la yema de los dedos de la mano o de los pies. Las hemorragias en astilla se identifican clásicamente en la forma de petequias lineales en la posición media del lecho ungueal y hay que diferenciarlas de las petequias traumáticas más comunes, que están mas cerca del borde distal. El edema en las extremidades inferiores o en la zona presacra, en el marco de incremento de la presión venosa yugular define la sobrecarga volumétrica y pudiera ser una manifestación de insuficiencia cardiaca crónica o de pericarditis constrictiva. El edema de las extremidades inferiores en caso de no haber aumento de la presión venosa yugular puede provenir de obstrucción linfática o venosa o, con mayor frecuencia, de insuficiencia venosa como lo sugiere, todavía más, la aparición de varices, úlceras venosas (de forma típica situadas en la línea media) y zonas cutáneas parduscas por depósito de hemosiderina (pierna ocre). El edema blando también aparece en sujetos en tratamiento con antagonistas del calcio dihidropiridínicos. El signo de Homan (dolor en la porción posterior de la pantorrilla con la dorsiflexión activa del pie contra resistencia) no es específico ni tiene sensibilidad para identificar la trombosis venosa profunda. La atrofia muscular o la desaparición de vello en la extremidad concuerdan con la insuficiencia arterial grave o un trastorno neuromuscular grave.

EXPLORACIÓN CARDIOVASCULAR

Presión venosa yugular y trazo yugular La presión venosa yugular es la medición más importante que se hace en forma directa en el enfermo a partir de la cual se puede conocer el estado volumétrico de la circulación. Se prefiere a la vena yugular interna, porque la externa tiene válvulas y no está directamente "alineada" con la vena cava superior ni con la aurícula derecha. Sin embargo, los estudiantes de medicina, residentes y médicos utilizan la valoración de la vena yugular externa para diferenciar entre las presiones venosas centrales altas y bajas (CVP, *central venous pressure*). Es difícil la valoración precisa de la presión venosa central o la auricular derecha a partir de las mediciones directas de la onda venosa yugular. Por costumbre, la presión venosa se ha medido en la forma de la distancia vertical entre el punto más alto de la pulsación venosa yugular y el punto de inflexión esternal (ángulo de Louis). Se considera anormal una distancia >4.5 cm con la elevación de 30° del lecho. Sin embargo, la distancia real entre la zona media de la aurícula derecha y el ángulo de Louis varía considerablemente en función de la talla corporal y del ángulo del cuerpo del paciente en la cual se hace la cuantificación (30, 45 o 60°). El uso del ángulo esternal como punto de referencia ocasiona estimaciones sistemáticamente menores de las reales, que la presión venosa central y dicho método debe usarse más para una semicuantificación, que para diferenciar entre el incremento anormal de CVP y las cifras normales. La clavícula puede constituir un punto de referencia más fácil para la estandarización. Las pulsaciones venosas por arriba de su nivel con el sujeto sentado claramente son anormales, dado que la distancia entre la clavícula y la aurícula derecha es de 10 cm, como mínimo. Es importante que el paciente esté siempre en posición sedente de modo que las piernas estén flexionadas y colgando por debajo del nivel del lecho, cuando se sospecha que hay incremento de la presión en

la posición de decúbito intermedio. También hay que destacar que las mediciones directas de CVP se hacen en centímetros de agua, pero es necesario convertirlas en milímetros de mercurio para que exista correlación con las normas hemodinámicas detectadas (1.36 cmH_2O = 1.0 mmHg).

A veces es difícil diferenciar la onda venosa, de la del pulso carotídeo, en particular durante la inspección sistemática. Sin embargo, la onda mencionada tiene algunas características propias y en muchos pacientes es posible identificar sus componentes individuales **(figura 267-1)**. El pulso arterial no se obstruye con facilidad con la palpación; el trazo de la onda venosa en pacientes con ritmo sinusal suele ser bifásico, mientras que el pulso carotídeo es monofásico y el pulso venoso yugular debe modificarse con cambios en la postura por la inspiración (a menos que la presión venosa sea bastante elevada).

La onda venosa se divide en varias espigas peculiares. *La onda a* refleja la contracción presistólica de la aurícula derecha y se produce exactamente después de la onda P electrocardiográfica y antecede al primer ruido cardiaco (S_1). Una onda *a* prominente se identifica en individuos con menor distensibilidad del ventrículo derecho; la onda *a* en cañón aparece con la disociación auriculoventricular (AV) y con la contracción de la aurícula derecha contra la válvula tricúspide cerrada. En el sujeto con una taquicardia de complejos anchos, la detección de las ondas *a* en cañón en la onda venosa yugular identifica que el ritmo proviene del ventrículo. La onda *a* no aparece con la fibrilación auricular. El descenso *x* define la disminución de la presión auricular derecha después de la inscripción de la onda *a*. La onda *c* interrumpe dicho descenso *x* y es seguida de un descenso adicional. La onda *v* representa el llenado auricular (diástole auricular) y se realiza durante la sístole ventricular. El punto más alto de la onda *v* depende de la distensibilidad de la aurícula derecha y también el volumen de sangre que retorna a dicha cavidad, en sentido anterógrado desde las venas cavas, o retrógrado a través de una válvula tricúspide insuficiente. En sujetos con insuficiencia tricuspídea (TR) la onda *v* se intensifica y hay disminución rápida ulterior de la presión (descenso *y*). Con grados progresivos de TR, la onda *v* se fusiona con la onda *c* y las ondas de aurícula derecha y vena yugular adquieren características ventriculares. El descenso *y* que sigue al punto más alto de la onda *v* puede prolongarse o aminorar con la obstrucción del flujo de llegada al ventrículo derecho como puede observarse en la estenosis tricuspídea (TS, *tricuspid stenosis*) o el taponamiento pericárdico. En circunstancias normales, la presión venosa debe disminuir como mínimo 3 mmHg con la inspiración. El signo de Kussmaul se define por el incremento o por el hecho de que no disminuye la presión venosa yugular con la inspiración; surge clásicamente en la pericarditis constrictiva, aunque se le ha señalado en individuos con miocardiopatía restrictiva, embolia pulmonar masiva, infarto del ventrículo derecho e insuficiencia ventricular izquierda sistólica grave. También es común el hallazgo aislado en pacientes después de cirugía cardiaca sin otra anomalía hemodinámica.

En ocasiones puede desencadenarse elevación de la presión venosa por la inducción del reflejo hepatoyugular o por elevación pasiva de las piernas. Si los signos en cuestión son positivos, existe un estado de sobrecarga volumétrica con distensibilidad limitada del sistema venoso distendido o constreñido en demasía. El reflejo hepatoyugular es inducido al aplicar presión firme y constante en la mitad superior del abdomen, de referencia en el cuadrante superior derecho, durante 10 segundos, como mínimo. La respuesta positiva se define por un incremento sostenido de más de 3 cm en la presión venosa yugular (JVP, *jugular venous pressure*) durante 15 segundos, como mínimo, después de retirar la mano. Es importante desde antes señalar al paciente que se abstenga de retener el aliento o hacer alguna maniobra similar a la de Valsalva durante la realización de tal método. El reflejo hepatoyugular es útil para conocer anticipadamente si la presión capilar en la arteria pulmonar rebasará los 15 mmHg en la insuficiencia cardiaca.

Por medio de la valoración de la JVP se conoce la presión de llenado del ventrículo izquierdo, pero posee una relación anticipable con la presión capilar (presión de enclavamiento) en la arteria pulmonar. En un gran estudio de individuos en fase avanzada de su insuficiencia cardiaca, el hecho de que la presión de aurícula derecha fuera >10 mmHg (como era factible anticipar por datos de la exploración física) tuvo un valor positivo de 88% para prever que la presión capilar de arteria pulmonar rebasaría >22 mmHg. Además, el incremento en la presión venosa yugular tuvo importancia pronóstica en individuos en insuficiencia cardiaca sintomática y en la disfunción sistólica asintomática del ventrículo. La presencia del incremento de JVP conlleva un mayor peligro de hospitalización ulterior por insuficiencia cardiaca, fallecimiento por esa causa o ambas situaciones.

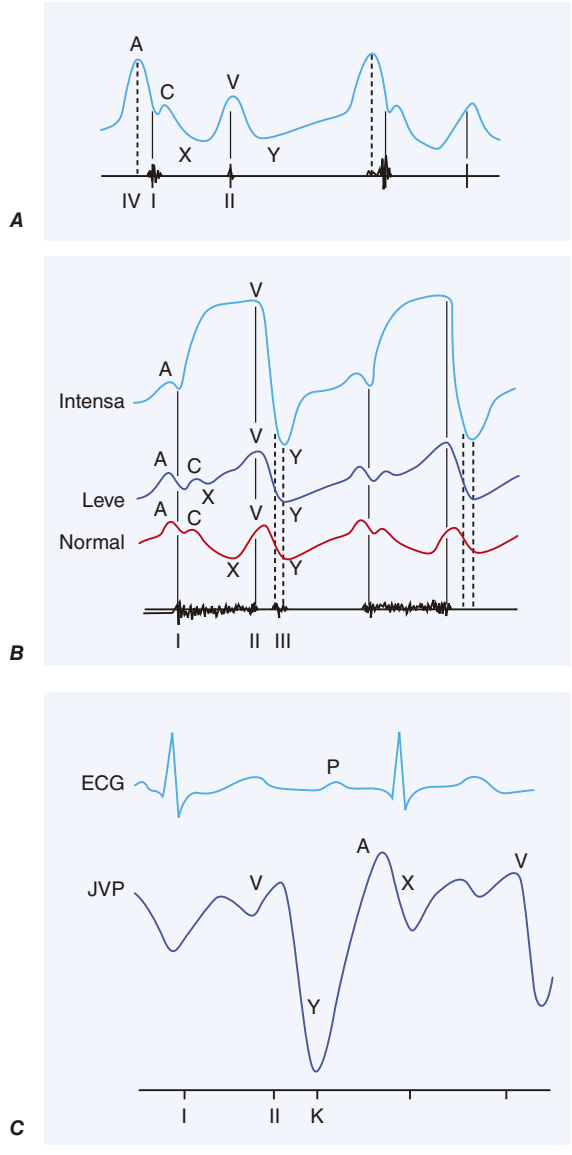


FIGURA 267-1. *A.* Ondas del pulso venoso yugular (*trazo superior*) y correspondencia con los ruidos cardiacos (***línea inferior***). La onda A representa la contracción presistólica de aurícula derecha y acaece exactamente después de la onda P electrocardiográfica y antes del primer ruido cardiaco (I). En este ejemplo, la onda A es más alta y más larga de lo normal, por disminución de la distensibilidad del ventrículo derecho, tal como lo sugiere también el ruido S_4 de las cavidades derechas del corazón (IV). La onda C puede reflejar la pulsación carotídea en el cuello, el incremento protosistólico de la presión de la aurícula derecha o ambos factores, conforme el ventrículo derecho comprime la sangre contra la válvula tricúspide cerrada, para hacerla pasar a la aurícula derecha. El descenso *x* aparece después de la onda A exactamente en el momento en que la presión auricular sigue descendiendo. La onda B representa el llenado auricular durante la sístole ventricular y alcanza su punto máximo en el segundo ruido cardiaco (II). El descenso *y* corresponde a la disminución de la aurícula derecha después de abrirse la válvula tricúspide. ***B.*** Ondas venosas yugulares en la insuficiencia tricúspide leve (***trazo medio***) e intensa (***trazo superior***), en comparación con la normal, con una representación fonocardiográfica de los ruidos cardiacos correspondientes (***zona inferior***). Al aumentar la intensidad de la insuficiencia tricuspídea la onda adquiere características de los ventrículos. ***C.*** ECG (***trazo superior***), onda venosa yugular (***trazo medio***) y ruidos cardiacos (***línea inferior***), en la constricción pericárdica. Se advierte el descenso notable y rápido de *y* que corresponde en el ciclo cronológico al "golpe" pericárdico (K). *(Con autorización de J. Abrahams: Synopsis of Cardiac Physical Diagnosis. 2nd ed. Boston, Butterworth Heinemann, 2001, pp. 25-35.)*

Valoración de la presión arterial La medición de la presión arterial por lo común se delega a las enfermeras pero el clínico debe repetirla. La cuantificación precisa depende de la posición corporal, circunferencia del brazo, momento y sitio de la medición, tipo y tamaño del aparato medidor, técnica y características del operador. En términos generales, la presión arterial registrada por médicos arroja cifras mayores que la medida por enfermeras y mediciones del propio paciente en casa. La presión arterial se mide mejor con el sujeto sentado, con su brazo al nivel del corazón, con el empleo de un manguito de tamaño apropiado, después de 5 a 10 min de

relajación. Si se mide con el sujeto en decúbito dorsal habrá que elevar el brazo para llevarlo al nivel de la zona media de la aurícula derecha. La longitud y anchura del depósito de caucho del manguito del aparato deben abarcar 80 y 40% de la circunferencia del brazo, respectivamente. Un error frecuente en la práctica es utilizar un manguito inadecuadamente pequeño con lo cual se obtienen cifras excesivas de la presión verdadera o bien un manguito demasiado grande lo cual origina el resultado contrario (estimación menor de la real). El manguito debe inflarse de modo que llegue a 30 mmHg por arriba de la presión sistólica esperada y la presión se libera con un ritmo de 2 a 3 mmHg/segundo. Las tensiones sistólica y diastólica se definen por la aparición y desaparición del primero y quinto ruidos de Korotkoff, respectivamente. En individuos con insuficiencia aórtica crónica y grave o una gran fístula arteriovenosa por incremento de la "desviación" diastólica de sangre, se pueden registrar tensiones diastólicas pequeñísimas (incluso 0 mmHg). En tales situaciones habrá que registrar los ruidos de Korotkoff en fases IV y V. La presión arterial se valora mejor al nivel de la arteria humeral, aunque se le mide a veces al nivel de los pulsos radial, poplíteo o pedio. En términos generales, cuanto más distales sean las arterias, habrá incremento de la presión sistólica y decremento de la diastólica. La presión arterial debe medirse en ambas extremidades superiores y la diferencia debe ser menor de 10 mmHg. La presión diferencial que rebase los 10 mmHg puede aparecer en la arteriopatía subclavia aterosclerótica o inflamatoria, en la estenosis aórtica supravalvular y en la coartación o en la disección de la aorta. Las tensiones sistólicas en las extremidades inferiores por lo común son 20 mmHg mayores (o más) que las tensiones sistólicas en los brazos. Diferencias de mayor magnitud en las cifras de presiones de piernas/brazos se observan en individuos con insuficiencia aórtica grave y crónica y también en personas con arteriopatía periférica de miembros inferiores extensa y con calcificaciones. El índice tarso/humeral (presión menor en la arteria dorsal del pie o la arteria tibial posterior dividida entre la más alta de las cifras de las tensiones de las dos arterias humerales) es un elemento potente que permite anticipar a largo plazo la mortalidad cardiovascular.

La presión arterial medida en un consultorio o en un hospital posiblemente no refleje con exactitud la presión en otras circunstancias. Se ha definido a la "hipertensión ficticia o de bata blanca" por la obtención de tres mediciones separadas hechas por personal médico >140/90 mmHg (cuando menos) y como mínimo dos mediciones hechas en un entorno no clínico <140/90 mmHg, sin que exista prueba alguna de daño en órganos efectores o terminales. Los individuos con la hipertensión mencionada quizá no se beneficien de la farmacoterapia, aunque muy probablemente terminen por presentar hipertensión sostenida, con el paso del tiempo. Es importante sospechar hipertensión "oculta" cuando se registran cifras normales o incluso menores de presión en individuos con enfermedad aterosclerótica avanzada, en particular cuando aparecen signos de daño de órgano blanco o si se perciben soplos.

La hipotensión ortostática se define por la disminución de la presión sistólica >20 mmHg o de la diastólica >10 mmHg como una reacción cuando el sujeto asume la postura erecta, desde el decúbito dorsal, en término de tres minutos. A veces también se observa la ausencia de taquicardia compensadora, una respuesta normal que sugiere insuficiencia del sistema autónomo y puede hallarse en individuos con diabetes o enfermedad de Parkinson. La hipotensión ortostática es causa frecuente de obnubilación postural/síncope y hay que detectarla sistemáticamente en individuos en quienes se sospeche tal trastorno. Puede ser exacerbada por la senectud, la deshidratación, algunos medicamentos, alimentos, mala condición física y temperatura ambiental.

Pulso arterial El pulso de la arteria carótida surge exactamente después del pulso aórtico "ascendente". Este último pulso se advierte mejor en el epigastrio, exactamente por arriba de la cicatriz umbilical. El operador debe valorar sistemáticamente los pulsos de arterias periféricas que incluyen la subclavia, humeral, radial, cubital, femoral, poplítea, dorsal del pie y la tibial posterior. En individuos en quienes se sospecha la presencia de arteritis temporal o polimialgia reumática, también hay que examinar las arterias temporales. Es posible que incluso en 10% de sujetos normales no se palpen dos de los pulsos pedios, pero el par de valoraciones deben ser simétricas. La integridad del sistema de los arcos palmares se valora con la prueba de Allen que se practica sistemáticamente antes de valorar instrumentalmente la arteria radial. El operador debe buscar al explorar los pulsos, su simetría, volumen, momento del ciclo cardiaco en que ocurren, contorno, amplitud y duración. Si es necesario, la auscultación simultánea del corazón permitirá identificar un retraso en la "llegada" de un pulso arterial. La palpación simultánea de los pulsos radial y femoral puede señalar un retraso femoral en un sujeto con hipertensión y sospecha de coartación aórtica. Es importante no explorar simultáneamente ambos pulsos carotídeos o cuando se percibe un soplo. Siempre se utilizará presión leve para no desencadenar un síndrome y síncope por hipersensibilidad carotídea en ancianos susceptibles. El pulso arterial por lo común se acelera más y alcanza un "máximo" en función de su distancia desde el corazón, fenómeno que traduce el estado muscular de las arterias más periféricas y la suma de las ondas incidente y reflejada. En términos generales, las características y el contorno del pulso arterial dependen del volumen sistólico, la velocidad de expulsión, la distensibilidad vascular y la resistencia vascular sistémica. El estudio del pulso puede generar resultados desorientadores en individuos con disminución del gasto cardiaco y en personas con esclerosis de arterias por envejecimiento, hipertensión crónica o arteriopatía periférica.

Las características del pulso se aprecian mejor al nivel de la carótida (fig. 267-2). La detección de un pulso débil y tardío (*pulsus parvus et tardus*) es característico de la estenosis aórtica grave (AS, *aortic stenosis*). Algunas personas con AS también pueden presentar un "impulso" lento, con muescas o interrumpido (pulso anacrótico) con un frémito o retumbo. A diferencia de ello, en la insuficiencia aórtica grave y crónica, el impulso carotídeo muestra un aumento rápido y neto y una disminución rápida (pulso de Corrigan o de martillo de agua). Algunas personas con AR avanzada pueden tener un pulso bífido o *bisferiens*, en el cual se identifican dos "picos" sistólicos. También se describe la aparición del pulso bífido en individuos con miocardiopatía obstructiva hipertrófica (HOCM, *hypertrophic obstructive cardiomyopathy*) con inscripción de ondas de percusión y de ventilación. El pulso bífido se identifica mejor en individuos que tienen un globo de contrapulsación aórtica (IABP, *intraaortic balloon counterpulsation*) en que el segundo pulso es diastólico dentro del ciclo cronológico.

El término *pulso paradójico* denota la disminución de la presión arterial sistólica en >10 mmHg con la inspiración y se observa en individuos con taponamiento pericárdico, aunque también se le ha descrito en casos de embolia pulmonar masiva, choque hemorrágico, enfermedad pulmonar obstructiva grave y neumotórax a presión. El pulso paradójico se mide al

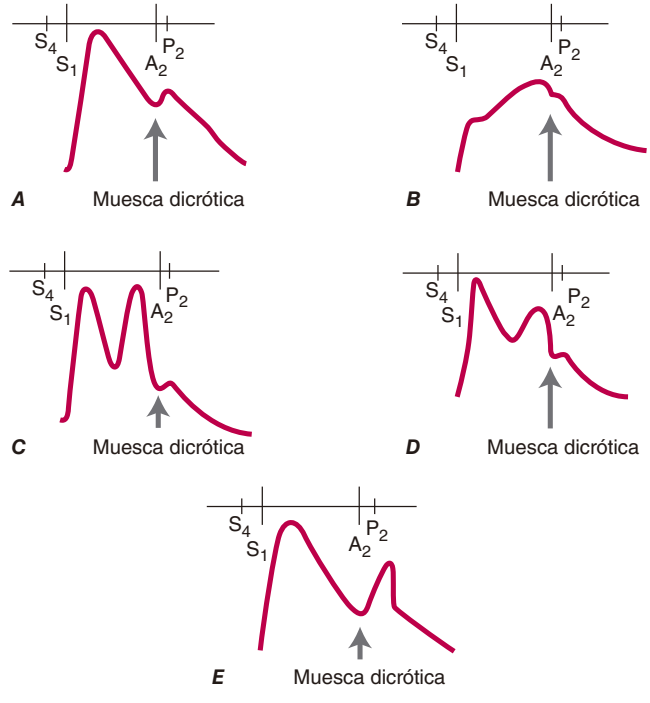


FIGURA 267-2. Esquemas en los cambios de configuración del pulso carotídeo y sus diagnósticos diferenciales. Se ilustran los ruidos cardiacos. ***A.*** Normal. S_4, cuarto ruido cardiaco; S_1, primer ruido cardiaco; A_2 componente aórtico del segundo ruido; P_2, componente de la válvula pulmonar del segundo ruido. ***B.*** Estenosis aórtica. Pulso anacrótico con impulso lento hasta una espiga corta. ***C.*** Pulso bisferiens con dos "espigas" en la sístole; dicho pulso rara vez se identifica en individuos con insuficiencia aórtica intensa. ***D.*** Pulso bisferiens en la miocardiopatía obstructiva hipertrófica. Se advierte un impulso ascendente rápido, hasta la primera espiga (onda de percusión) y otro incremento más lento hasta la segunda espiga (onda ventilatoria). ***E.*** Pulso dicrótico con espigas en sístole y diástole. La onda de este tipo aparece a veces en sujetos con septicemia o durante el funcionamiento de un globo intraaórtico de contrapulsación, que se infla exactamente después de la muesca dicrótica. *(Con autorización de K. Chatterjee, W. Parmley (eds); Cardiology: An Illustrated Text/Reference. Philadelphia Gower Medical Publishers, 1991.)*

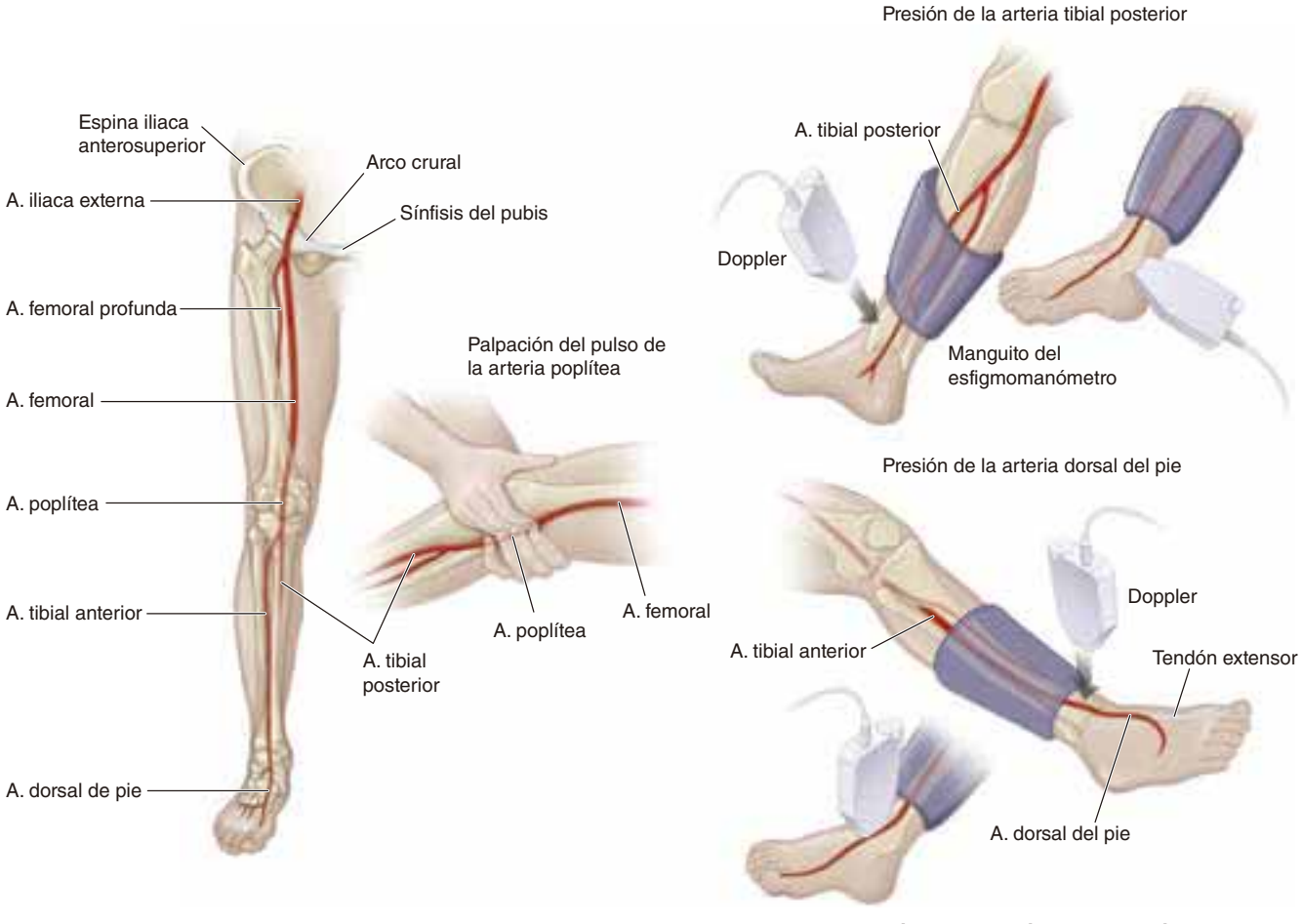
detectar la diferencia entre la presión arterial sistólica en que se perciben por primera vez los ruidos de Korotkoff (durante la espiración) y la presión sistólica en que se perciben dichos ruidos con cada latido, independientemente de la fase de la respiración. Entre una y otra tensiones se perciben sólo de manera intermitente los ruidos mencionados y durante la espiración. Se debe disminuir lentamente la presión del manguito para identificar dichos signos. Es difícil a veces medir el pulso paradójico en personas con taquicardia, fibrilación auricular o taquipnea. En la arteria humeral o la femoral se palpa a veces el pulso paradójico si la diferencia tensional excede de 15 mmHg; dicha disminución inspiratoria de la presión sistólica es una consecuencia demasiado intensa de la dependencia interventricular.

A diferencia de lo comentado, el llamado *pulso alternante* se define como la variación de la amplitud del pulso, de un latido a otro. Aparece únicamente con cada ruido de Korotkoff en fase I y se le capta cuando se disminuye lentamente la cifra de presión en el manguito; típicamente en el individuo con ritmo cardiaco regular e independiente del ciclo respiratorio. El pulso alternante se observa en individuos con insuficiencia sistólica grave del ventrículo izquierdo y según se piensa, proviene de cambios cíclicos en las concentraciones de calcio intracelular y la duración del potencial de acción. Como dato interesante, si al aparecer el pulso alternante hay un fenómeno similar en la onda T del electrocardiograma, al parecer es mayor el riesgo de que surja una arritmia grave.

En raras ocasiones se perciben los aneurismas de la aorta ascendente en forma de una masa pulsátil en la zona paraesternal derecha. La identificación de un pulso amplio en la aorta abdominal debe obligar a la práctica expedita de estudios imagenológicos sin penetración corporal para una mejor definición del problema. Hay que buscar aneurismas de arterias femoral, poplítea o de ambos vasos, en individuos con aneurismas de la aorta abdominal. El nivel de obstrucción arterial que genera claudicación se puede identificar en la exploración física **(fig. 267-3)**. Por ejemplo, en la persona con claudicación de los gemelos de la pantorrilla, la disminución de la amplitud del pulso entre la arteria femoral común y las poplíteas permitirá localizar la obstrucción al nivel de la arteria femoral superficial, aunque puede coexistir con la obstrucción del flujo de entrada por arriba del nivel de la arteria femoral común. Es importante auscultar en forma sistemática en busca de soplos carotídeo, subclavio, de aorta abdominal y femoral. Sin embargo, la correlación entre la presencia de un soplo y el grado de obstrucción vascular no es grande. El soplo cervical es un indicador débil del grado de estenosis de la arteria carótida y en caso de no aparecer, ello no descarta la presencia de obstrucción luminal significativa. Si el soplo abarca parte de la diástole o se detecta un frémito, por lo común la obstrucción es intensa. Otras causas de soplos arteriales comprenden la fístula arteriovenosa con incremento en el flujo sanguíneo.

La posibilidad de que exista enfermedad grave de arterias periféricas en miembros inferiores aumenta con la aparición de manifestaciones típicas como claudicación, frialdad cutánea, anormalidades en la exploración del pulso o la presencia de un soplo vascular. Cabe utilizar la oximetría de pulsos, ante algún dato anormal (como una diferencia >2% entre la saturación de oxígeno de los dedos de la mano y el pie) para detectar arteriopatía periférica de extremidades inferiores, y es similar, en sus características funcionales, al índice tarsal/humeral (tobillo/brazo).

Inspección y palpación del corazón El choque de punta del ventrículo izquierdo puede ser visible en la línea mesoclavicular al nivel del quinto espacio intercostal en adultos delgados y con tórax angosto. Son anormales las pulsaciones visibles en cualquier otro sitio que no sea el mencionado. En la mitad izquierda de la pared anterior del tórax puede percibirse el latido en individuos cuyos ventrículos izquierdo o derecho se han agrandado o son hiperdinámicos. Como destacamos, la visibilidad de la pulsación en la mitad superior de la zona paraesternal derecha puede sugerir un aneurisma en la aorta ascendente. En sujetos delgados y altos y en indivi-



A **Grandes arterias de la pierna** ***B*** **Medición de la presión arterial sistólica al nivel del tarso**

FIGURA 267-3. ***A.*** Anatomía de las grandes arterias de las piernas. ***B.*** Medición de la presión arterial sistólica en el tobillo. *(Con autorización de NA Khan et al.; JAMA 295-536, 2006.)*

duos con la forma avanzada de la enfermedad obstructiva pulmonar y aplanamiento de los hemidiafragmas, puede ser visible el impulso cardiaco en el epigastrio y hay que diferenciarlo de la pulsación del borde hepático.

La palpación del corazón comienza con el individuo en decúbito dorsal, con un ángulo de 30° respecto al lecho y se puede intensificar si se le coloca en decúbito lateral izquierdo. El impulso normal del ventrículo izquierdo tiene un diámetro menor de 2 cm y se desplaza rápidamente alejándose de los dedos; se le advierte mejor al final de la espiración cuando el corazón está más cerca de la pared anterior del tórax. Es importante percibir sus características como magnitud, amplitud y rapidez con que se genera fuerza.

El agrandamiento de la cavidad del ventrículo izquierdo se manifiesta por un desplazamiento a la izquierda y hacia abajo del latido de la punta agrandada. El latido sostenido de la punta es un signo de sobrecarga de presión, como la que puede aparecer en individuos con estenosis aórtica o hipertensión crónica. El impulso presistólico palpable corresponde al cuarto ruido cardiaco (S_4) y denota disminución de la distensibilidad del ventrículo izquierdo y la contribución muy potente de la contracción auricular al llenado ventricular. El tercer ruido palpable (S_3) que denota la onda de llenado temprano y rápido en individuos en insuficiencia cardiaca puede aparecer incluso si no se oye el propio ritmo de galope. A veces se palpa un gran aneurisma de ventrículo izquierdo en la forma de un impulso ectópico y perfectamente diferente del latido en la punta. En raras ocasiones la miocardiopatía obstructiva hipertrófica origina un latido de "triple cadencia" en la punta, con contribuciones que recibe de S_4 palpable y los dos componentes del pulso sistólico *bisferiens*.

La presión o la sobrecarga volumétrica del ventrículo derecho puede generar un "desplazamiento" esternal. Tienen carácter confirmatorio los signos de insuficiencia tricuspídea (ondas *cv* en el pulso venoso yugular), la hipertensión arterial pulmonar (P_2 sonoro, solo o palpable) o ambos signos. El ventrículo derecho puede agrandarse al grado de que no se perciban los ruidos de las cavidades izquierdas del corazón. A veces se advierte en individuos con sobrecarga volumétrica o de presión del ventrículo derecho, una zona de retracción entre los impulsos de los ventrículos derecho e izquierdo cuando se coloca a la persona en decúbito lateral izquierdo. Los frémitos sistólico y diastólico denotan flujo turbulento y alta velocidad. Los sitios en que aparecen permitirán identificar el origen de los soplos en el corazón.

AUSCULTACIÓN DEL CORAZÓN

Ruidos cardiacos La sístole ventricular se define gracias al intervalo que media entre el primer ruido (S_1) y segundo ruido (S_2) cardiacos (**fig. 267-4**). El primer ruido (S_1) engloba el choque del cierre de las válvulas mitral y tricúspide. En sujetos jóvenes y en quienes tienen bloqueo de la rama derecha del haz de His se advierte desdoblamiento normal, pues en ellos el cierre de la válvula tricúspide puede sufrir un retraso relativo. La intensidad de S_1 depende de la distancia que debe recorrer la valva anterior de la válvula mitral para volver al plano anular, de la movilidad de la valva, la contractilidad del ventrículo izquierdo y del intervalo PR. Por lo común, S_1 es sonoro en las fases tempranas de la estenosis mitral de origen reumático (MS, *mitral stenosis*) y en sujetos con estados hipercinéticos de la circulación o intervalos PR breves. El ruido S_1 se torna más apagado en las etapas ulteriores de la estenosis mitral en que las valvas son rígidas y calcificadas, después de exposición a bloqueadores de receptores adrenérgicos β, con intervalos PR largos y con disfunción contráctil del ventrículo izquierdo. Sin embargo, la intensidad de cualquier ruido cardiaco puede disminuir con cualquier cuadro que incremente la distancia entre el estetoscopio y el fenómeno cardiaco del cual proviene, que incluye ventilación mecánica, enfermedad pulmonar obstructiva, obesidad, neumotórax y derrame pericárdico.

El cierre de las válvulas aórtica y pulmonar da origen al segundo ruido cardiaco (S_2). Con desdoblamiento normal o fisiológico, el intervalo A_2-P_2 aumenta con la inspiración y se acorta durante la espiración; dicho intervalo fisiológico se ampliará en caso de bloqueo de rama derecha del haz de His por el retraso ulterior en el cierre de la válvula de la pulmonar y en individuos con insuficiencia mitral intensa por el cierre prematuro de la válvula aórtica. Signos de la hipertensión de arteria pulmonar son el desdoblamiento extraordinariamente "angosto" o incluso S_2 singular. El desdoblamiento fijo de S_2 en el cual es amplio el intervalo A_2-P_2 y no cambia durante el ciclo respiratorio, se observa en sujetos con comunicación interauricular de la variante *ostium secundum*. El desdoblamiento inverso paradójico denota el retraso patológico en el cierre de la válvula aórtica, como el que se observa en individuos con bloqueo de la rama izquierda del haz de His, estimulación apical del ventrículo derecho, AS grave, HOCM e isquemia aguda del miocardio. Con el desplazamiento inverso paradójico se captan

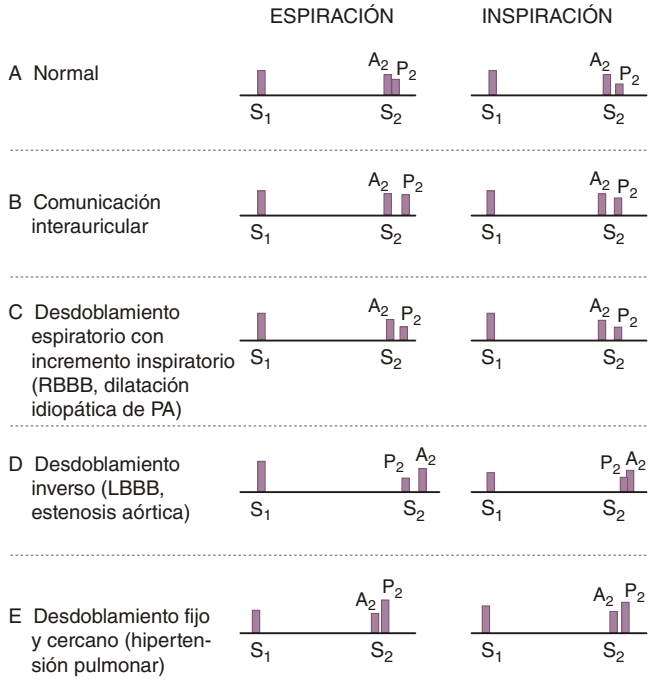


FIGURA 267-4. Ruidos cardiacos. *A.* Normal. S_1, primer ruido; S_2 segundo ruido; A_2, componente aórtico del segundo ruido; P_2 componente de la válvula pulmonar del segundo ruido. ***B.*** Comunicación interauricular con desdoblamiento fijo de S_2. ***C.*** Desdoblamiento fisiológico pero amplio de S_2, con el bloqueo de rama derecha del haz de His (RBBB). PA, arteria pulmonar. ***D.*** Desdoblamiento inverso o paradójico de S_2 con bloqueo de la rama izquierda del haz de His (LBBB). ***E.*** Desdoblamiento estrecho de S_2 con hipertensión de la pulmonar. *(Con autorización de NO Fowler; Diagnosis of Heart Disease, New York, Springer-Verlag, 1991, p. 31.)*

al final de la espiración los componentes individuales de S_2 y el intervalo en cuestión se angosta durante la inspiración, que es la situación contraria a la que cabría esperar en una situación fisiológica o normal. Se considera que P_2 es sonoro o intenso cuando su intensidad rebasa la de A_2 en la base, cuando se le palpa en el área de la porción proximal de la arteria pulmonar (segundo espacio intercostal izquierdo) o cuando es posible detectar ambos componentes de S_2 en la mitral inferior del borde esternal izquierdo o en la punta del corazón. La intensidad de A_2 y P_2 disminuye con la estenosis de las válvulas aórtica y pulmonar, respectivamente. En tales situaciones puede surgir un solo segundo ruido.

Ruidos sistólicos El ruido de expulsión es un sonido sistólico temprano de tono alto cuya situación cronológica corresponde al impulso del pulso carotídeo. Por lo común surge en casos de enfermedades congénitas de válvula aórtica o pulmonar bicúspide; sin embargo, también se captan ruidos de expulsión en individuos con dilatación aislada de la base de la aorta o de la pulmonar y válvulas semilunares normales. El ruido de expulsión que acompaña a la valvulopatía aórtica bicúspide disminuye de intensidad y se torna casi inaudible conforme la válvula se calcifica y se torna más rígida. El ruido de expulsión que acompaña a la estenosis de la pulmonar (PS, *pulmonic stenosis*) se acerca al primer ruido cardiaco conforme se agrava la estenosis. Además, el ruido de expulsión de la pulmonar es solamente un hecho acústico del lado derecho, que disminuye de intensidad con la inspiración. Los ruidos de expulsión a menudo se perciben más fácilmente en la mitad inferior del borde esternal izquierdo, que en la base. Los chasquidos o ruidos que no corresponden a la expulsión y que aparecen después de que comienza el impulso carotídeo, provienen de prolapso de la válvula mitral y pueden ser solos o múltiples. El chasquido mencionado también puede anteceder a un soplo. Este complejo de soplo-chasquido puede desplazarse del primer ruido con maniobras que incrementan la precarga ventricular como la posición de cuclillas. Con el sujeto de pie el chasquido y el soplo se desplazan y se acercan a S_1.

Ruidos diastólicos El chasquido de tono alto de la abertura (OS, *opening snap*) de la estenosis mitral aparece después de un intervalo brevísimo después del segundo ruido cardiaco. El intervalo A_2-OS es inversamente proporcional al gradiente tensional diastólico entre la aurícula y el ventrículo izquierdos. La intensidad de S_1 y OS de la estenosis mitral disminuye con la calcificación progresiva y rigidez de la valva anterior de la mitral. El "cho-

que" pericárdico (PK; *pericardial knock*) también es de tono alto y aparece un poco después el chasquido de abertura y corresponde en la escala cronológica a la interrupción repentina de la expansión ventricular después que se abre la válvula tricúspide y también hay un descenso *y* exagerado como aparece en la onda venosa yugular en individuos con pericarditis constrictiva. El ruido de tono bajo que origina al caer un tumor apenas se percibe en sujetos con mixoma auricular; se le advierte sólo en algunas posiciones y surge por el prolapso diastólico del tumor, a través de la válvula mitral.

El tercer ruido cardiaco (S_3) aparece durante la fase de llenado rápido de la diástole ventricular. Constituye un signo normal en niños, adolescentes y adultos jóvenes; sin embargo, en adultos mayores y ancianos denota insuficiencia cardiaca. Un tercer ruido del lado izquierdo tiene tono bajo y se percibe mejor en la punta del ventrículo izquierdo (LV). Un tercer ruido del lado derecho se escucha mejor en la mitad inferior del borde esternal izquierdo y se torna más intenso con la inspiración. El tercer ruido del lado izquierdo en sujetos con insuficiencia cardiaca crónica presagia problemas de morbilidad y mortalidad de origen cardiovascular. Como dato interesante, el tercer ruido es igualmente frecuente en sujetos en insuficiencia cardiaca, con disfunción sistólica de LV o sin ella.

El cuarto ruido cardiaco (S_4) aparece durante la fase de llenado auricular de la diástole ventricular y denota expansión presistólica del ventrículo izquierdo. El ruido en cuestión es más frecuente en personas que obtienen beneficio importante de la contribución auricular al llenado ventricular, como aquellas que tienen hipertrofia crónica de ventrículo izquierdo o isquemia activa del miocardio. El cuarto ruido no aparece con la fibrilación auricular.

Soplos cardiacos Los soplos cardiacos son consecuencia de vibraciones audibles que aparecen por la mayor turbulencia de la corriente sanguínea y que se les define por el punto que ocupan en la escala cronológica dentro del ciclo cardiaco. No todos ellos denotan algún trastorno estructural del corazón y la identificación precisa entre soplos sistólicos benignos o funcionales a menudo evita la necesidad de practicar más estudios en personas sanas. La duración, frecuencia, configuración e intensidad de un soplo dependen de la magnitud, variabilidad y duración del gradiente de presión entre las dos cámaras del corazón, los dos ventrículos o los ventrículos y sus grandes arterias respectivas. La intensidad de un soplo se clasifica en una escala de 1 a 6; en los soplos de 4 grados de intensidad hay un frémito. Otros atributos del soplo que son útiles para su identificación precisa, incluyen el sitio en que aparece, su radiación y su respuesta a maniobras directas en el paciente. Los clínicos detectan e identifican correctamente los soplos con sólo moderada fiabilidad; con la exploración cuidadosa y completa del individuo es posible identificar a aquellos con valvulopatía cardiaca, en quienes está indicada la práctica de ecocardiografía transtorácica y vigilancia clínica y de esta forma identificar a individuos que no requieren estudios adicionales. Los soplos sistólicos en la escala cronológica pueden estar situados en el comienzo, la zona media, tardía o toda la sístole (protosistólicos, mesosistólicos, telesistólicos u holosistólicos) (fig. 267-5). La insuficiencia mitral aguda y grave origina un soplo protosistólico en *decrescendo* y sus características dependen de la disminución progresiva del gradiente de presión de ventrículo o aurícula izquierdo durante la sístole, por la disminución e incremento rápidos de la presión de la aurícula izquierda en dicho contexto clínico. La insuficiencia mitral grave que acompaña al prolapso de la valva posterior o flácida, irradia en sentido anterior y a la base, sitios en que se le confunde con el soplo de la estenosis aórtica. La insuficiencia mitral por afectación de la valva anterior produce un soplo que se irradia hacia atrás y a la axila. En el caso de insuficiencia tricuspídea aguda en individuos con presión normal de arteria pulmonar (PA), la intensidad del soplo protosistólico puede aumentar con la inspiración y se puede percibir en la mitad inferior del borde esternal izquierdo y en el pulso venoso yugular se identifican ondas *cv* por reflujo.

El soplo mesosistólico comienza después de S_1 y termina antes de S_2 y su configuración típica es de *crescendo-decrescendo* (incremento-decremento). La causa más común del soplo mencionado en el adulto es la estenosis de la válvula aórtica. Suele ser difícil valorar la gravedad de la lesión valvular con base en los datos de la exploración física, particularmente en ancianos hipertensos con rigidez de arterias carótidas o en pacientes con baja gasto cardiaco en quienes la intensidad del soplo sistólico puede ser muy baja, lo que causa confusión. Entre los signos de la exploración que son compatibles con estenosis aórtica grave están el pulso *parvus et tardus* de carótida, un soplo mesosistólico que alcanza tardíamente su mayor intensidad, de grado 3 o mayor, ruido A_2 suave, choque de punta sostenido del ventrículo izquierdo y un ruido S_4. A veces es difícil diferenciar la esclerosis aórtica de los grados más avanzados de estenosis valvular. La primera se define por el engrosamiento y calcificación focales de las valvas de la válvula aórtica que no alcanzan intensidad suficiente para causar obstrucción. Dichos cambios valvulares, surgen junto con una velocidad de flujo a través de la válvula aórtica, medida con Doppler, de 2.5 m/s o menos. Los individuos con esclerosis aórtica suelen tener soplos mesosistólicos de grado 2 o 3, idénticos en sus características acústicas a los soplos que se perciben en individuos con grados más avanzados de estenosis aórtica. Otras causas de soplo mesosistólico incluyen estenosis de la válvula pulmonar (con ruido de expulsión o sin él), HOCM, mayor flujo sanguíneo pulmonar en individuos con grandes comunicaciones interauriculares y cortocircuito de izquierda a derecha y algunos estados en que se acelera el flujo sanguíneo sin que exista alguna cardiopatía estructural como fiebre, tirotoxicosis, embarazo, anemia y en el adolescente sano.

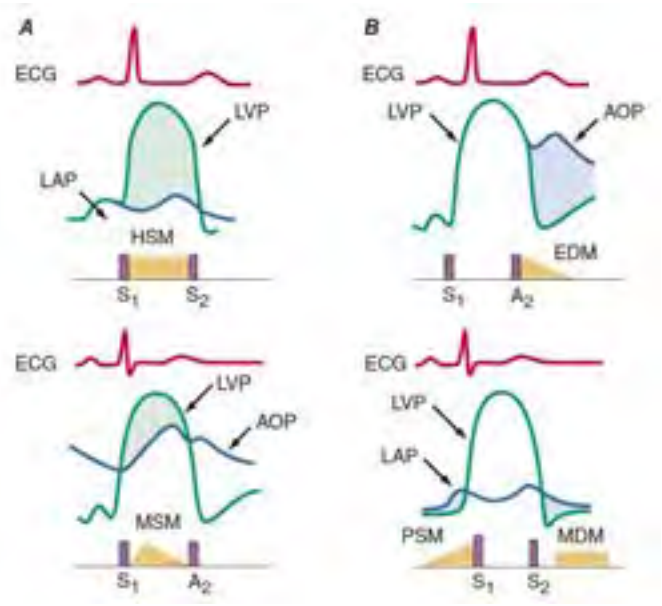


FIGURA 267-5. *A. Gráfica superior.* Gráfica del gradiente de presión arterial sistólica (***zona sombreada en verde***), entre el ventrículo y la aurícula izquierdos, con registro fonocardiográfico de un soplo holosistólico (HSM) que denota insuficiencia mitral. ECG, trazo electrocardiográfico; LVP, presión ventricular izquierda; LAP, presión auricular izquierda; S_1, primer ruido; S_2, segundo ruido. ***Gráfica inferior.*** Gráfica del gradiente de presión sistólica (***zona sombreada verde***) entre ventrículo izquierdo y la aorta en una persona con estenosis aórtica. Se registra un soplo mesosistólico (MSM) (con una configuración de *crescendo-decrescendo).* AOP, presión aórtica. ***B. Gráfica superior.*** Gráfica del gradiente diastólico de presiones entre la aorta y el ventrículo izquierdos (***zona sombreada azul***) en un individuo con insuficiencia aórtica que originó un soplo protodiastólico en *decrescendo* (EDM) que comenzó con A_2. ***Gráfica inferior.*** Gráfica del gradiente diastólico entre la aurícula y el ventrículo izquierdos (***zonas azules***) en un individuo con estenosis mitral y un soplo mesodiastólico (MDM) y otro presistólico (PSM) tardío.

El soplo de la miocardiopatía obstructiva hipertrófica posee características de obstrucción del flujo a través del infundíbulo ventricular izquierdo y de insuficiencia mitral, como cabría esperar de los conocimientos sobre la fisiopatología de sus trastornos. Es posible diferenciar el soplo sistólico propio de HOCM, del de otras causas, con base en su reacción a maniobras directas en el enfermo como son la de Valsalva, la elevación pasiva de las piernas y alternar la posición de pie con la de cuclillas. En términos generales, el soplo se intensificará con maniobras que disminuyan la precarga de ventrículo izquierdo (o que incrementen la contractilidad de tal cámara), en tanto que las maniobras que aumenten la precarga o la poscarga del ventrículo comentado harán que disminuya la intensidad del soplo. Sobre tal base, el soplo sistólico de HOCM se torna más ruidoso o intenso durante la maniobra de Valsalva y después de asumir con rapidez la posición de bipedestación después de estar en cuclillas. El soplo disminuye de intensidad con la elevación pasiva de las piernas y cuando el paciente adopta la posición de cuclillas. De manera típica, el soplo de estenosis aórtica es más intenso en el segundo espacio intercostal con irradiación a las carótidas, en tanto que el soplo de HOCM se percibe mejor entre la mitad inferior del borde esternal izquierdo y la punta del corazón. El soplo de PS se capta mejor en el segundo espacio intercostal izquierdo. El soplo del mismo tipo que surge con la intensificación del flujo a la pulmonar en el marco de una gran comunicación interauricular (ASD; *atrial septal defect*), por lo común es más intenso en la zona media del borde esternal izquierdo.

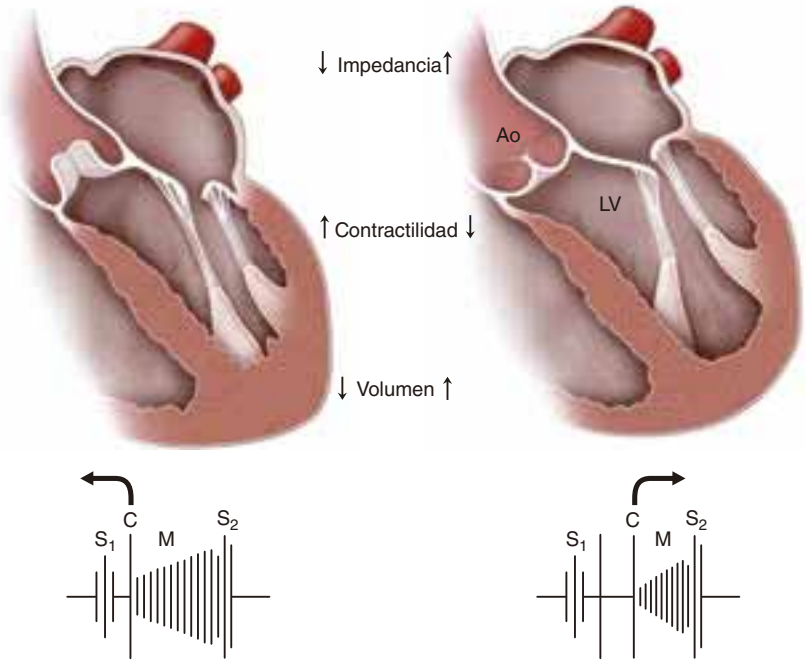


FIGURA 267-6. Comportamiento del chasquido (C) y el soplo (M) del prolapso de válvula mitral, con cambios en la carga (volumen, impedancia) y contractilidad. S_1 o primer ruido; S_2, segundo ruido. Al ponerse el sujeto de pie (***mitad izquierda de la figura***), disminuyen el volumen y la impedancia y como resultado el chasquido y el soplo se acercan a S_1. Si el sujeto se pone de cuclillas (derecha) el chasquido y el soplo se alejarán de S_1 a causa de los incrementos en el volumen en la impedancia ventricular (poscarga). Ao, aorta; LV, ventrículo izquierdo. *(Con autorización de RA O'Rourke, MH Crawford; Curr Prob Cardiol 1:9, 1976.)*

El soplo telesistólico que se percibe mejor en la punta, denota prolapso de la válvula mitral (MVP, *mitral valve prolapse*). Como se comentó antes, el soplo podría anteceder a un chasquido de expulsión, aunque no siempre ocurre. La irradiación diferencial del soplo, como se describió antes, permite identificar la valva específica afectada por el proceso mixomatoso. El complejo de chasquido-soplo se comporta de manera direccional, tal como lo hace el soplo de HOCM durante la maniobra de Valsalva y las de estar de pie y pasar a la de cuclillas (fig. 267-6). El soplo de MVP se identifica por el chasquido acompañante que no corresponde a la expulsión.

Los soplos holosistólicos tienen una configuración en "meseta" y reflejan un gradiente de presión continuo y amplio del ventrículo y la aurícula izquierdos, en el caso de una insuficiencia mitral crónica, los ventrículos izquierdo y derecho con comunicación interventricular (VSD, *ventricular septal defect*) y el ventrículo y la aurícula derechos con insuficiencia tricuspídea. A diferencia de la insuficiencia mitral aguda, en su forma crónica hay agrandamiento de la aurícula izquierda, en tanto que su distensibilidad es normal o mayor, al grado de que cualquier incremento en la presión de aurícula izquierda (por pequeño que sea), podrá incrementar el volumen de reflujo. El soplo por insuficiencia mitral se capta mejor en la punta del corazón. La intensidad del soplo se acrecienta con maniobras que incrementen la poscarga del ventrículo izquierdo, como la prensión manual sostenida. El soplo de la comunicación interventricular sin hipertensión notable de la arteria pulmonar es holosistólico y alcanza su máxima intensidad en la zona media del borde esternal izquierdo, sitio en el cual suele aparecer un frémito. El soplo de insuficiencia tricuspídea, el más sonoro en la mitad inferior del borde esternal izquierdo, incrementa de intensidad con la inspiración (signo de Carvallo) y se acompaña de ondas *cv* visibles en el trazo venoso yugular y en ocasiones, de hepatomegalia pulsátil.

Soplos diastólicos A diferencia de algunos soplos sistólicos, los diastólicos siempre denotan la presencia de alguna cardiopatía estructural (fig. 267-5). El soplo que aparece en el reflujo aórtico grave y agudo es relativamente suave y breve, por el incremento rápido de la presión diastólica del ventrículo izquierdo y la disminución progresiva del gradiente de presión entre el ventrículo izquierdo y la aorta. A diferencia de ello, el soplo del reflujo aórtico grave y crónico se percibe clásicamente como un fenómeno de expulsión (soplante) en *decrescendo* en todo el borde esternal izquierdo en individuos con alteraciones valvulares primarias y a veces en el borde esternal derecho en personas con alteraciones primarias de la base de la aorta. En el caso de insuficiencia aórtica crónica la diferencia de presiones es amplia y los pulsos arteriales son "saltones". Los dos signos de "desviación" diastólica notable no se observan en la fase aguda. La insuficiencia pulmonar (PR, *pulmonic regurgitation*) también se percibe en el borde esternal izquierdo. Proviene más a menudo de hipertensión de la pulmonar y agrandamiento del anillo de la válvula homónima. El segundo ruido es único e intenso y a veces se palpa. Se advierte un impulso ascendente ventricular derecho/paraesternal que denota sobrecarga crónica de presión del ventrículo derecho. Aparece un soplo de PR menos impresionante después de reparar la tetralogía de Fallot o la atresia de la válvula pulmonar. Después de la operación el soplo es más suave y de tono más bajo y por ello a veces se "subestima" notablemente la intensidad del reflujo a través de la válvula pulmonar.

La estenosis mitral es la causa clásica del soplo mesodiastólico o telediastólico que se capta mejor sobre la punta en el individuo en decúbito lateral izquierdo; tiene tono bajo o de retumbo y antes de él hay un chasquido de abertura en las etapas tempranas de cuadros reumáticos. La intensificación presistólica denota un incremento en la intensidad del soplo exactamente antes del primer ruido; se observa en individuos con ritmo sinusal y no se le detecta en personas con fibrilación auricular. En forma típica, los signos auscultatorios en individuos con estenosis de la tricúspide de tipo reumático son disimulados por trastornos del lado izquierdo, aunque su naturaleza es similar a la de los descritos en individuos con estenosis mitral. La llamada estenosis mitral o tricuspídea "funcional" denota la generación de soplos mesodiastólicos, que surgen por incremento y aceleración del flujo diastólico transvalvular, incluso sin que haya obstrucción de válvulas, en el marco de insuficiencia mitral o tricuspídea grave o una gran comunicación interauricular con cortocircuito de izquierda a derecha. El soplo de Austin Flint de la insuficiencia aórtica grave y crónica tiene tono bajo, es mesodiastólico o telediastólico apical y a veces se confunde con el soplo de estenosis mitral. El soplo mencionado, típicamente muestra menor intensidad después que el individuo se expone a los vasodilatadores, en tanto que el soplo de estenosis mitral puede acompañarse de un chasquido de abertura y también se intensifica después del uso de vasodilatadores, porque en este caso aumenta el gasto cardiaco. Entre las causas poco usuales del soplo mesodiastólico están el mixoma auricular, el bloqueo cardiaco completo y la valvulitis reumática aguda de la mitral.

Soplo continuo Surge por la persistencia del gradiente de presiones entre las dos cavidades cardiacas o vasos sanguíneos que abarcan sístole y diástole. El fenómeno en cuestión comienza de manera característica en la sístole, se continúa con el segundo ruido (S_2) y termina por abarcar una fracción de la diástole. Suele ser difícil diferenciarlo de soplos sistólicos y diastólicos individuales en individuos con valvulopatía cardiaca mixta. El ejemplo de un soplo continuo es el que se ausculta en caso de persistencia del conducto arterioso, que por lo común se percibe en el segundo o tercer espacio intercostal a una distancia mínima desde el borde esternal. Otras causas del soplo continuo comprenden la rotura del aneurisma del seno de Valsalva, con aparición de una fístula entre la aorta y la aurícula o el ventrículo derecho; una fístula arteriovenosa coronaria o de un gran vaso y otra fístula arteriovenosa elaborada para acceso para procedimientos de hemodiálisis. Se conocen dos tipos de soplos continuos benignos. El soplo venoso cervical se percibe en niños o adolescentes en el hueco supraclavicular. Puede ser obliterado con la presión firme sobre el diafragma del estetoscopio, en particular cuando la persona gira la cabeza hacia el explorador. El soplo mamario del embarazo depende del incremento del flujo arterial por las mamas ingurgitadas. El componente diastólico del soplo se puede obliterar con la presión firme aplicada al estetoscopio.

Auscultación dinámica La precisión diagnóstica mejora si se practican maniobras sencillas directas para identificar soplos cardiacos y definir su importancia (cuadro 267-1). Salvo el ruido de expulsión de la pulmonar, los fenómenos del lado derecho muestran una mayor intensidad con la inspiración y disminuyen con la espiración; los fenómenos del lado izquierdo son contrarios en este sentido (sensibilidad de 100% y especificidad de 88%). Como comentamos, la intensidad de los soplos que surgen en insuficiencias mitral, aórtica y comunicación interventricular se acrecentarán en respuesta a maniobras que incrementan la poscarga del ventrículo izquierdo, la presión manual y el uso de vasopresores. La intensidad de los soplos disminuirá después de que el sujeto se expone a fármacos vasodilatadores. La posición de cuclillas se acompaña de un incremento

CUADRO 267-1 Efecto de las intervenciones fisiológicas y farmacológicas en la intensidad de los soplos y ruidos cardiacos

Respiración Los soplos y los ruidos del lado derecho del corazón por lo común se intensifican con la inspiración, salvo PES. Los soplos y los ruidos del lado izquierdo por lo común son más intensos durante la espiración

Maniobra de Valsalva Casi todos los soplos son más breves y menos intensos. Dos excepciones son el soplo sistólico de la HOCM que por lo común se intensifica grandemente y el de MVP que se prolonga y a menudo se intensifica. Una vez que termina la maniobra de Valsalva los soplos de las cavidades derechas del corazón tienden a ser más intensos, predominando sobre los soplos de las cavidades izquierdas

Después de extrasístole ventricular o AF Los soplos que provienen de válvulas semilunares normales o estenóticas se intensifican en el ciclo cardiaco después de una extrasístole ventricular o cuando el ciclo cardiaco ha durado mucho, en casos de AF. A diferencia de ello, los soplos sistólicos por reflujo en la válvula AV no cambian, disminuyen (disfunción de músculos papilares) o se acortan (MVP)

Cambios de posición Cuando el sujeto *se pone de pie*, muchos soplos disminuyen; las dos excepciones son el de HOCM que se intensifica y el de MVP, que se prolonga y a menudo se intensifica. Al asumir la *postura de cuclillas* muchos soplos se intensifican, pero los de HOCM o MVP por lo común disminuyen de intensidad y pueden desaparecer. Por lo común se obtienen los mismos resultados con la elevación pasiva de extremidades inferiores

Ejercicio Los soplos por el paso de sangre a través de las válvulas normales u obstruidas (como el caso de PS o MS), se intensifican con el ejercicio isotónico e isométrico submáximo (prensión manual). Los soplos de MR, VSD y AR también se intensifican con la fuerza de la prensión manual. Sin embargo el soplo de HOCM suele disminuir con la contracción casi máxima del puño. Los ruidos S_4 y S_3 del lado izquierdo por lo común se intensifican con el ejercicio, en particular si provienen de cardiopatía isquémica

Abreviaturas: AF, fibrilación auricular; AR, insuficiencia aórtica; HOCM, miocardiopatía obstructiva hipertrófica; MR, insuficiencia mitral; MS; estenosis mitral; MVP, prolapso de válvula mitral; PES, ruido de expulsión de la pulmonar; PR, insuficiencia pulmonar; PS, estenosis pulmonar; TR, insuficiencia tricuspídea; TS, estenosis tricuspídea; VSD, comunicación interventricular.

repentino en la precarga y la poscarga del ventrículo izquierdo, en tanto que la adopción rápida de la bipedestación hace que disminuya inmediatamente la precarga. En personas con MVP, el chasquido y el soplo se alejan del primer ruido cuando el sujeto se coloca en cuclillas, por el retraso en el comienzo del prolapso de la valva con mayores volúmenes ventriculares. Sin embargo, si la persona se pone de pie con rapidez, el chasquido y el soplo se acercarán al primer ruido, porque el prolapso se produce más tempranamente en la sístole, con una dimensión menor de la cavidad cardiaca. Es similar el comportamiento del soplo de HOCM que disminuye de intensidad y de duración si la persona se coloca en cuclillas (sensibilidad de 95% y especificidad de 85%) y cuando el individuo se pone de pie con rapidez se torna más intenso y rápido (sensibilidad de 95% y especificidad de 84%). El cambio de intensidad del soplo sistólico en el primer latido después de una extrasístole o en el latido después de un largo ciclo en individuos con fibrilación auricular sugieren estenosis de la válvula aórtica (AS) y no insuficiencia mitral, en particular ancianos en quienes el soplo de AS puede ser transmitido con claridad hacia la punta (efecto de Gallavardin). Sin embargo, hay que destacar que el soplo sistólico en HOCM también aumenta de intensidad en el latido anterior a la extrasístole. Dicho incremento de la intensidad en cualquier soplo del infundíbulo del ventrículo izquierdo en el latido siguiente a una extrasístole depende de los efectos de un mayor llenado del ventrículo izquierdo (por el periodo diastólico más largo) y la potenciación posextrasistólica de la función contráctil del ventrículo izquierdo (LV), todo en combinación. En ambos casos se acelera el flujo anterógrado, lo cual hará que aumente el gradiente a través del infundíbulo del LV (dinámico o fijo) con un soplo sistólico más intenso. A diferencia de ello, la intensidad del soplo de insuficiencia mitral no cambia en el latido siguiente a una extrasístole, porque hay muy poco cambio en el gradiente de presión casi constante en el ventrículo izquierdo con la presión de la aurícula izquierda o existe alteración adicional en el flujo a través de la válvula mitral. Los ejercicios directos en el lecho del enfermo a veces se realizan para incrementar el gasto cardiaco y como aspecto secundario, la intensidad de los soplos sistólico y diastólico. Muchos de los soplos del lado izquierdo disminuyen de intensidad y duración durante la fase de esfuerzo de la maniobra de Valsalva. Los soplos que surgen con MVP y HOCM constituyen las dos excepciones notables. La maniobra de Valsalva también se utiliza para valorar la integridad del corazón y los vasos, en la insuficiencia cardiaca avanzada.

Prótesis valvulares El primer dato de que la disfunción valvular puede contribuir a la reaparición de síntomas es frecuentemente el cambio en las características en los ruidos cardiacos o la aparición de un nuevo soplo. Los ruidos cardiacos con una válvula bioprotésica se asemejan a los generados por las válvulas originales, propias del paciente. La bioprótesis mitral por lo común se acompaña de un soplo mesosistólico de intensidad 2 o 3 en el borde esternal izquierdo (surge por el flujo turbulento a través de soportes de la válvula, en el sitio en que sobresalen al interior del infundíbulo del ventrículo izquierdo) y también por el soplo mesodiastólico suave que se observa con el llenado normal del LV; dicho soplo diastólico a menudo se percibe sólo con el sujeto en decúbito lateral izquierdo y después de ejercicio. El soplo de tono alto apical u holosistólico denota fuga paravalvular o reflujo a través de la válvula bioprotésica y en esta situación están indicados los estudios imagenológicos adicionales. El estado del sujeto puede deteriorarse con rapidez después de que se manifiesta por primera vez la falla de la válvula bioprotésica. La válvula biológica en la posición aórtica siempre se acompaña de un soplo mesosistólico de grado 2 a 3 en la base y por debajo de la escotadura supraesternal. El soplo diastólico de AR es anormal en cualquier circunstancia. La disfunción mecánica de la válvula puede ser sugerida por primera vez por la disminución de la intensidad del ruido de abertura o de cierre. El soplo sistólico apical de tono alto en individuos con una prótesis mitral mecánica y un soplo diastólico en *decrescendo* en personas con la prótesis aórtica mecánica denota reflujo paravalvular. El cuadro clínico inicial de individuos con trombosis en la prótesis valvular puede ser signo de choque, amortiguamiento de ruidos cardiacos y soplos suaves.

Enfermedad pericárdica La presencia de un frote pericárdico tiene una especificidad cercana al 100% para confirmar el diagnóstico de pericarditis aguda, aunque no tiene el mismo nivel la sensibilidad de tal signo porque el frote puede variar a lo largo de la evolución de una enfermedad aguda o ser muy difícil inducirlo. El frote se percibe como un ruido "de raspado" con dos o tres componentes, aunque puede ser monofásico. En forma clásica los tres componentes son: sístole ventricular, llenado protodiastólico rápido y también presistólico tardío después de contracción auricular en sujetos con ritmo sinusal. Es importante que el explorador cambie los puntos de auscultación, a diversas posiciones. Pueden obtenerse datos adicionales de la anamnesis y del electrocardiograma de 12 derivaciones. En forma típica el frote desaparece conforme aumenta el volumen de cualquier derrame pericárdico. El taponamiento pericárdico se diagnostica con sensibilidad de 98%, especificidad de 83% y razón de posibilidades positivas, de 5.9 (intervalos de confianza de 95%, de 2.4 a 14), por un pulso paradójico que rebasa los 12 mmHg en una persona con un gran derrame pericárdico.

Los hallazgos de la exploración física se integran con los síntomas obtenidos con la anamnesis cuidadosa, para elaborar un diagnóstico diferencial apropiado y seguir con las valoraciones imagenológicas y de laboratorio indicadas. La exploración física es un componente indispensable del algoritmo diagnóstico y en casos especiales inclusive puede orientar en el pronóstico. Los intentos de entrenamiento para mejorar la competencia clínica al final darán como resultado ahorro de dinero, en particular si los datos de la exploración influyen en las indicaciones para realizar estudios imagenológicos.

268 Electrocardiografía

Ary L. Goldberger

El electrocardiograma (ECG o EKG) es el registro gráfico de los potenciales eléctricos generados por el corazón. Las señales se reciben a través de electrodos metálicos que se adhieren a las extremidades y a la pared torácica y posteriormente se amplifican y registran con el electrocardiógrafo. Las *derivaciones* del ECG reciben, en realidad, las *diferencias* instantáneas de potencial entre estos electrodos.

La utilidad clínica del ECG se deriva de su disponibilidad inmediata como técnica sin penetración corporal, es económica y sumamente versátil. Además de identificar arritmias, alteraciones de la conducción e isquemia miocárdica, la electrocardiografía revela datos relacionados con alteraciones metabólicas que ponen en peligro la vida del enfermo (p. ej.,

hiperpotasemia) o aumentan la predisposición a la muerte cardiaca súbita (p. ej., síndromes de prolongación de QT).

ELECTROFISIOLOGÍA

(Véanse también los caps. 274 y 276) La despolarización cardiaca es el paso que inicia la contracción. Las corrientes eléctricas que viajan por el corazón se originan en tres elementos diferentes: las células cardiacas con función de marcapasos, el tejido especializado de la conducción y el propio miocardio. Sin embargo, el ECG sólo registra los potenciales de despolarización (estimulación) y repolarización (recuperación) generados por el "trabajo" del miocardio auricular y ventricular.

El estímulo para la despolarización que induce el latido cardiaco normal se origina en el *nódulo sinoauricular* (SA) **(fig. 268-1)** o *sinusal*, que está formado por un conjunto de *células marcapasos*. Éstas descargan de forma espontánea, es decir, poseen *automatismo.* La primera fase de la activación eléctrica del corazón consiste en la expansión de la onda de despolarización a través de las aurículas derecha e izquierda y seguida de la contracción auricular. A continuación, el impulso estimula a las células del nódulo sinusal y los tejidos especializados de la conducción del nódulo auriculoventricular (AV) y en el haz de His; juntas, estas dos regiones conforman la unión AV. El haz de His se bifurca formando dos ramas principales, derecha e izquierda, que transmiten rápidamente la onda de despolarización hacia el miocardio de los ventrículos derecho e izquierdo a través de las fibras de Purkinje. La rama izquierda del haz de His se divide, a su vez, en dos: un fascículo anterior y otro posterior. Por último, los frentes de despolarización se extienden a través de la pared ventricular, desde el endocardio hacia el epicardio, lo que desencadena la contracción ventricular.

Puesto que las ondas de despolarización y repolarización cardiaca tienen una dirección y una magnitud determinadas, es posible representarlas por medio de vectores. El análisis vectorial ilustra un concepto básico de la electrocardiografía: el ECG registra en la superficie cutánea la compleja suma espacial y temporal de los potenciales eléctricos de múltiples fibras del miocardio. Este principio explica las limitaciones inherentes a la *sensibilidad* (la actividad de ciertas regiones cardiacas puede quedar enmascarada o ser demasiado débil como para ser registrada) y *especificidad* del ECG (la misma suma vectorial puede ser consecuencia de un aumento o una pérdida selectiva de fuerzas en direcciones opuestas).

FORMAS DE LAS ONDAS E INTERVALOS DEL ECG

Las ondas del ECG se designan con las letras del alfabeto, comenzando por la letra P, que representa la despolarización auricular **(fig. 268-2)**. El complejo QRS representa la despolarización ventricular y el complejo ST-T-U (segmento ST, onda T y onda U), la repolarización ventricular. El punto J es la unión entre el extremo final del complejo QRS y el inicio del segmento ST. La repolarización auricular (ST_a y T_a) tiene una amplitud muy reducida como para registrarse, pero se manifiesta en algunas circunstancias como la pericarditis aguda o el infarto auricular.

La morfología de QRS-T en el ECG de superficie se corresponde, en general, con las diferentes fases de los *potenciales de acción* ventriculares registrados simultáneamente en fibras miocárdicas aisladas **(cap. 274)**. El ascenso brusco (fase 0) del potencial de acción corresponde al comienzo de QRS. La meseta (fase 2) representa al segmento ST isoeléctrico y la repolarización activa (fase 3) ocurre con la inscripción de la onda T. Los factores que disminuyen la pendiente de la fase 0 al alterar la corriente de entrada de Na^+ (p. ej., hiperpotasemia o fármacos como flecainida) tienden a prolongar la duración del complejo QRS. Los factores que prolongan la fase 2 (amiodarona, hipocalcemia) prolongan el intervalo QT. En cambio, el acortamiento de la repolarización ventricular (fase 2) por administración de digitálicos o la hiperemia reduce la duración del segmento ST.

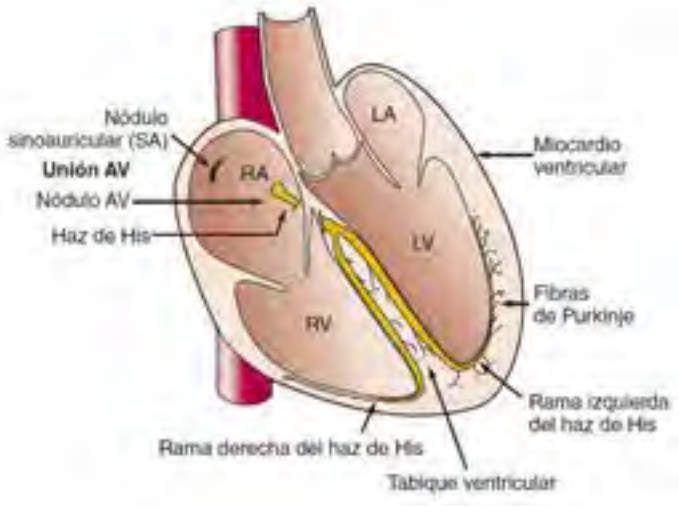


FIGURA 268-1. Esquema del sistema de conducción cardiaca.

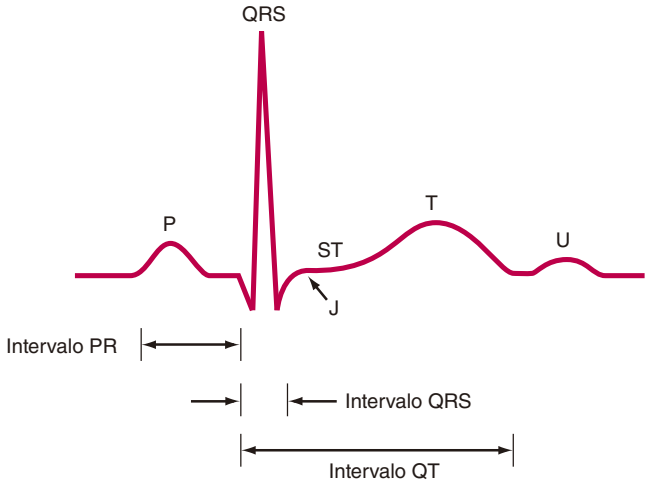


FIGURA 268-2. Ondas e intervalos básicos del trazo electrocardiográfico. No se muestra el intervalo RR, o tiempo transcurrido entre dos complejos QRS consecutivos.

El trazo electrocardiográfico suele registrarse en un papel milimétrico especial que se divide en cuadros de 1 mm^2. Puesto que la velocidad de registro de dicho trazo sobre el papel suele ser de 25 mm/s, la división horizontal más pequeña (1 mm) corresponde a 0.04 s (40 ms), mientras que las líneas más gruesas equivalen a 0.20 s (200 ms). En la vertical, la gráfica del ECG mide la amplitud de determinada onda o deflexión (1 mV = 10 mm con la calibración normalizada; los criterios de voltaje que se aplican a la hipertrofia se indican en milímetros). Existen cuatro intervalos ECG básicos: RR, PR, QRS y QT (fig. 268-2). La frecuencia cardiaca (latidos por minuto [lpm]) se calcula fácilmente al medir el intervalo entre latidos (RR) y dividir el número de las unidades de tiempo mayores (0.20 s) comprendidas entre las ondas R consecutivas entre 300 o bien el número de unidades pequeñas (0.04 s) entre 1 500. El intervalo PR (normal: 120 a 200 ms) indica el tiempo transcurrido entre las despolarizaciones auricular y ventricular, lo que incluye el retraso fisiológico derivado del estímulo de las células de la unión AV. El intervalo QRS (normal: 100 a 110 ms o menos) refleja la duración de la despolarización ventricular. El intervalo QT comprende tanto a la despolarización como a la repolarización ventriculares y varía de manera inversamente proporcional a la frecuencia cardiaca. El intervalo QT ajustado a la frecuencia ("corregido") (o QT_c) se calcula con la fórmula $QT\sqrt{RR}$ que mide normalmente ≤0.44 s. Algunas fichas bibliográficas hablan de un límite superior normal para QT_c del orden de 0.43 s en los varones y de 0.45 s en mujeres. También se han planteado diferentes fórmulas, sin consenso, para calcular QT_c.

El complejo QRS se subdivide en deflexiones u ondas específicas. Si la deflexión inicial en determinada derivación es negativa, se denomina *onda Q*; si es positiva, se designa como *onda R*. La deflexión negativa que sigue a la onda R se denomina *onda S*. Las ondas positivas o negativas posteriores reciben el nombre de R′ y S′, respectivamente. Las letras minúsculas (qrs) se utilizan para indicar que la amplitud de las ondas es reducida. Un complejo QRS totalmente negativo se denomina *onda QS*.

DERIVACIONES DEL ECG

Las 12 derivaciones convencionales del ECG registran la diferencia de potencial entre los electrodos colocados en la superficie de la piel. Estas derivaciones se dividen en dos grupos: seis derivaciones de las extremidades y seis precordiales o torácicas. Las derivaciones de las extremidades registran los potenciales que se transmiten al *plano frontal* **(fig. 268-3*A*)**, mientras que las precordiales recogen los potenciales del *plano horizontal* **(fig. 268-3*B*)**.

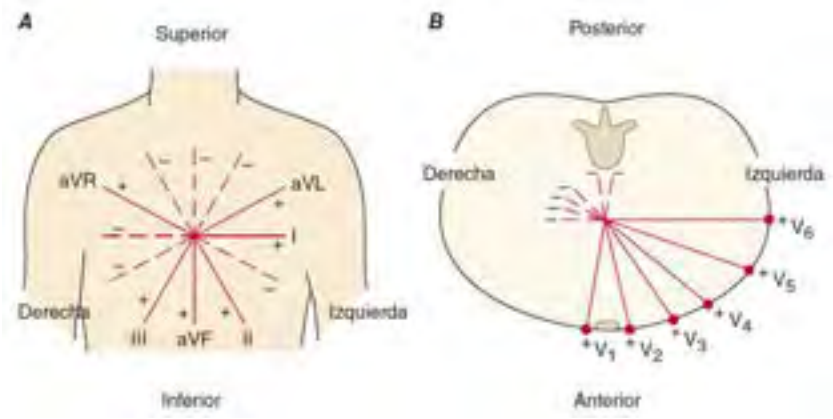


FIGURA 268-3. Las seis derivaciones del plano frontal (*A*) y las seis del plano horizontal (*B*) proporcionan una representación tridimensional de la actividad eléctrica del corazón.

En el esquema de seis ejes está representada la orientación espacial y la polaridad de las seis derivaciones planares frontales (fig. 268-4). Las seis derivaciones precordiales unipolares (fig. 268-5) recogen el registro de los electrodos que se colocan en los siguientes lugares: derivación V_1, cuarto espacio intercostal, justo a la derecha del esternón; derivación V_2, cuarto espacio intercostal, justo a la izquierda del esternón; derivación V_3, entre V_2 y V_4; derivación V_4, línea media clavicular, a la altura del quinto espacio intercostal; derivación V_5, línea axilar anterior, al mismo nivel que V_4, y derivación V_6, línea media axilar, al mismo nivel que V_4 y V_5. Las derivaciones adicionales posteriores en ocasiones se colocan en el mismo plano horizontal que V_4 para facilitar la detección del infarto posterolateral agudo (V_7, línea mesoaxilar; V_8 línea axilar posterior, y V_9, línea escapular posterior).

En conjunto, los electrodos de los planos frontal y horizontal ofrecen una representación tridimensional de la actividad eléctrica del corazón. Cada derivación se puede comparar con un ángulo diferente de la cámara que "explora" los mismos fenómenos (despolarización y repolarización de las aurículas y ventrículos) desde distintas orientaciones espaciales. El ECG convencional de 12 derivaciones se puede complementar con derivaciones adicionales en circunstancias especiales. Por ejemplo, las derivaciones precordiales derechas V_3R, V_4R, etcétera, resultan útiles para reconocer la isquemia aguda del ventrículo derecho. Los monitores portátiles y los registros ambulatorios del ECG (Holter) suelen utilizar como base una o dos derivaciones modificadas. **La electrocardiografía intracardiaca y las pruebas electrofisiológicas se describen en los capítulos 274 y 276.**

La configuración de las derivaciones electrocardiográficas es tal que las deflexiones positivas (hacia arriba) aparecen cuando la onda de despolarización se dirige hacia el polo positivo de dicha derivación, mientras que las negativas lo hacen cuando la onda se propaga hacia el polo negativo. Si la orientación media del vector de despolarización es perpendicular al eje de la derivación, se registra una deflexión bifásica (negativa y positiva).

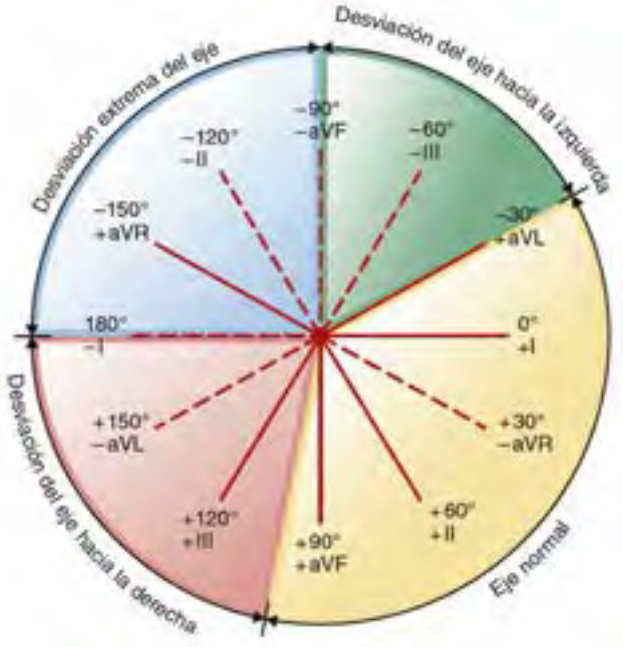


FIGURA 268-4. Las derivaciones del plano frontal (de las extremidades) se representan en un diagrama hexaxial. Cada derivación del ECG tiene una orientación espacial y una polaridad específicas. El polo positivo de cada eje de la derivación (***línea continua***) y el polo negativo (***línea de trazos***) se designan según su posición angular con relación al polo positivo de la derivación I (0°). El eje eléctrico medio del complejo QRS se mide con respecto a este esquema.

ORIGEN DEL ECG NORMAL

ONDA P

El vector normal de despolarización de la aurícula se orienta hacia abajo y hacia la izquierda de la persona, lo que indica que la despolarización se dirige desde el nódulo sinusal hacia la aurícula derecha y luego al miocardio de la aurícula izquierda. Puesto que el vector apunta hacia el polo positivo de la derivación II y hacia el negativo de aVR, la onda P normal es positiva en la derivación II y negativa en aVR. En cambio, la activación de la aurícula desde un marcapasos ectópico situado en la porción inferior de una de las aurículas o en la unión AV produce ondas P retrógradas (negativas en D-II y positivas en aVR). La onda P normal en V_1 puede ser bifásica con un componente positivo, lo que refleja la despolarización de la aurícula derecha seguida de un componente negativo pequeño (<1 mm^2) que refleja la despolarización de la aurícula izquierda.

COMPLEJO QRS

La despolarización normal del ventrículo equivale a una propagación rápida y continua de los frentes de activación. Este proceso complejo se divide en dos grandes fases secuenciales, cada una representada por un vector medio (fig. 268-6). La primera fase consiste en la despolarización del tabique interventricular de izquierda a derecha y en sentido anterior (vector 1). La segunda obedece a la despolarización simultánea de los ventrículos derecho e izquierdo; normalmente está dominada por el ventrículo izquierdo de mayor masa, por lo que el vector 2 se dirige hacia la izquierda y atrás. Por eso, la derivación precordial derecha (V_1) registra esta despolarización bifásica en forma de una pequeña deflexión positiva (onda r del tabique) seguida de una gran deflexión negativa (onda S). En cambio, la derivación precordial izquierda V_6 registra la misma secuencia con una pequeña deflexión negativa (onda q del tabique) seguida de una

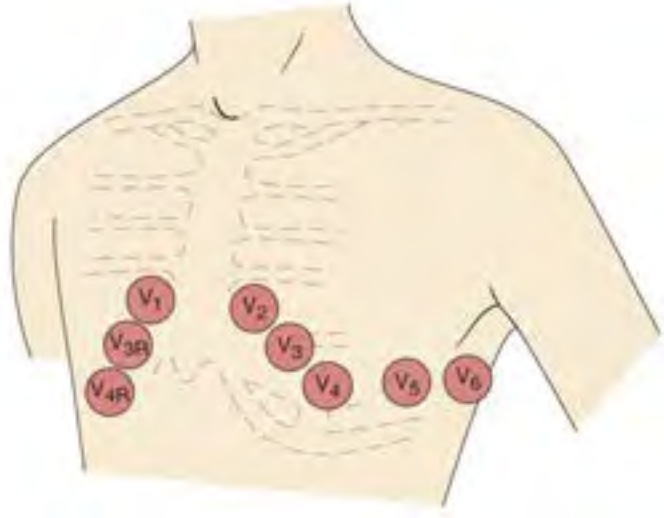


FIGURA 268-5. Las derivaciones del plano horizontal (torácicas o precordiales) se obtienen colocando los electrodos en la posición indicada.

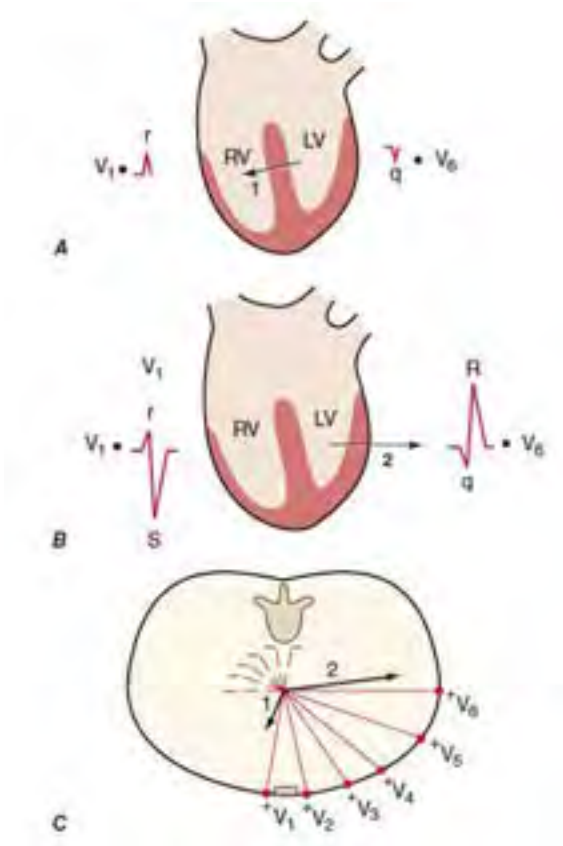


FIGURA 268-6. La despolarización ventricular se divide en dos fases fundamentales, que se representan por el vector correspondiente. *A.* La primera fase (***flecha 1***) indica la despolarización del tabique ventricular, que comienza por la izquierda y se extiende hacia la derecha. Este proceso se representa por la pequeña onda r "del tabique" de la derivación V_1 y la pequeña onda q del tabique de V_6. ***B.*** La despolarización simultánea de los ventrículos izquierdo (LV) y derecho (RV) constituye la segunda fase. El segundo vector se orienta hacia la izquierda y hacia atrás, lo que refleja el predominio eléctrico del LV. ***C.*** Los vectores (***flechas***) que representan estas dos fases se ilustran en relación con las derivaciones precordiales. *(De AL Goldberger et al: Goldberger's Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach, 8th ed. Philadelphia, Elsevier/Saunders, 2013.)*

deflexión positiva relativamente alta (onda R). Las derivaciones intermedias muestran un aumento relativo de la amplitud de la onda R (propagación normal de la onda R) y una reducción progresiva de la amplitud de la onda S al desplazarse en el tórax de derecha a izquierda. La derivación precordial en la que las ondas S y R tienen aproximadamente la misma amplitud se conoce como *zona de transición* (por lo regular V_3 o V_4) (fig. 268-7).

El patrón de QRS de las derivaciones de las extremidades varía de forma considerable de una persona a otra, dependiendo del *eje eléctrico* de QRS, que describe la orientación media del vector QRS frente a las seis derivaciones del plano frontal. Normalmente el eje de QRS oscila entre –30 y +100° (fig. 268-4). Si el eje es más negativo que –30° se habla de *desviación hacia la izquierda* y si es más positivo que +100° se denomina de *desviación hacia la derecha.* La desviación del eje hacia la izquierda puede ser una variación normal, pero suele reflejar hipertrofia del ventrículo izquierdo, bloqueo del fascículo anterior de la rama izquierda (bloqueo o hemibloqueo fascicular anterior izquierdo) o infarto de miocardio de la cara inferior. La desviación del eje hacia la derecha también puede suponer una variación normal (sobre todo en los niños y adultos jóvenes) o un hallazgo falso por la colocación invertida de los electrodos en las extremidades superiores. También suele observarse en estados de sobrecarga ventricular derecha (aguda o crónica), infarto de la pared lateral del ventrículo izquierdo, dextrocardia, neumotórax izquierdo o bloqueo fascicular posterior izquierdo.

ONDAS T Y U

En condiciones normales, el vector medio de la onda T se orienta más o menos de manera análoga al vector medio de QRS (dentro de un ángulo de 45° en el plano frontal). Puesto que la despolarización y la repolarización son procesos eléctricos opuestos, esta concordancia entre los vectores de las ondas QRS-T indica que la repolarización debe ocurrir en dirección inversa a la despolarización (es decir, del epicardio al endocardio ventricular). La onda U normal es una pequeña deflexión redondeada (≤1 mm) que sigue a la onda T y muestra en general su misma polaridad. El aumento patológico de la amplitud de la onda U suele deberse a determinados fármacos (p. ej., dofetilida, amiodarona, sotalol, quinidina) o a hipopotasemia. Las ondas U más prominentes tienen mayor susceptibilidad a la taquicardia ventricular en entorchado (cap. 276). La inversión de la onda U en las derivaciones precordiales es patológica y constituye un signo sutil de isquemia.

PRINCIPALES ANOMALÍAS ECG

DILATACIÓN E HIPERTROFIA CARDIACAS

La sobrecarga de la aurícula derecha (aguda o crónica) aumenta la amplitud de la onda P (≥2.5 mm) (fig. 268-8), algunas veces referida como "P pulmonar". La sobrecarga de la aurícula izquierda normalmente se acompaña de una onda P bifásica en V_1 con un componente negativo ancho o bien una onda P mellada y ancha (≥120 ms) en una o más derivaciones de las extremidades (fig. 268-8). Este patrón, antes conocido como "P mitral", también se observa en los retrasos de la conducción de la aurícula izquierda en ausencia de dilatación auricular, por lo que se habla más bien de *anomalía auricular izquierda.*

La hipertrofia ventricular derecha por incremento sostenido e intenso de la presión (p. ej., por estenosis grave de la válvula pulmonar o ciertos síndromes de hipertensión arterial pulmonar) se caracteriza por ondas R relativamente elevadas en V_1 (onda R ≥S), generalmente por desviación del eje hacia la derecha (fig. 268-9); otra posibilidad es un patrón qR en V_1 o V_3R. También es frecuente observar depresión del segmento ST e inversión de la onda T en las derivaciones derechas o precordiales medias. Este patrón, antiguamente llamado "carga" del ventrículo derecho, se atribuye a anormalidades en la repolarización muscular por sobrecarga aguda o crónica. En las derivaciones precordiales del lado izquierdo aparecen ondas S prominentes. La hipertrofia ventricular derecha secundaria a una comuni-

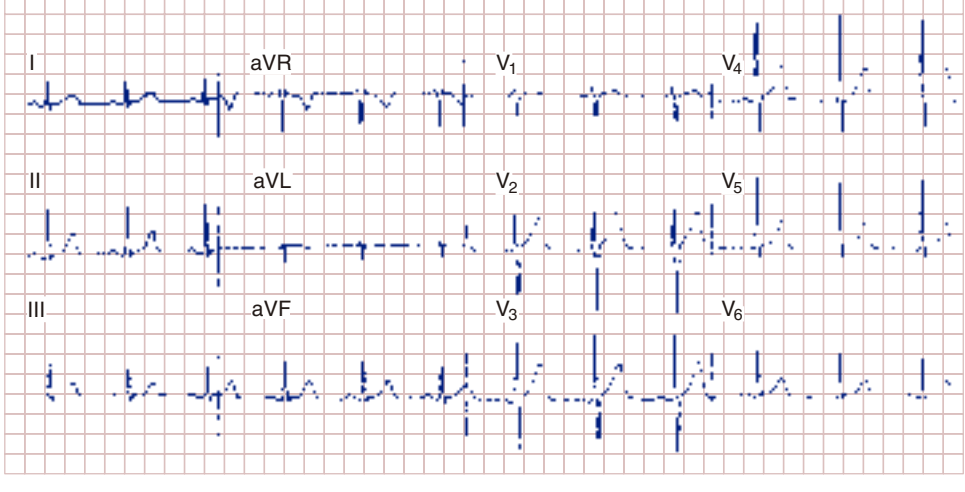


FIGURA 268-7. Electrocardiograma normal de una persona sana. Se aprecia un ritmo sinusal con frecuencia cardiaca de 75 latidos por minuto (lpm). El intervalo PR mide 0.16 s; el intervalo QRS (duración), 0.08 s; el intervalo QT, 0.36 s; QT_c es de 0.40 s; el eje medio QRS es aproximadamente +70°. Las derivaciones precordiales muestran una propagación normal de la onda R con la zona de transición (onda R = onda S) en la derivación V_3.

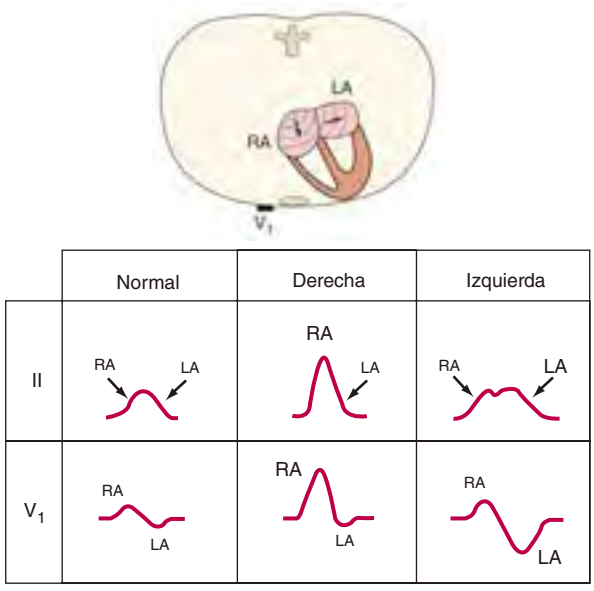


FIGURA 268-8. La sobrecarga de la aurícula derecha (RA) produce ondas P altas y acuminadas en las derivaciones de las extremidades o en las precordiales. La anomalía de la aurícula izquierda (LA) produce ondas P anchas y, a menudo, con muescas en las derivaciones de las extremidades, y una onda P bifásica en V_1 con un componente negativo importante que indica despolarización tardía de la LA. *(De MK Park, WG Guntheroth: How to Read Pediatric ECGs. 4th ed. St. Louis, Mosby/Elsevier, 2006.)*

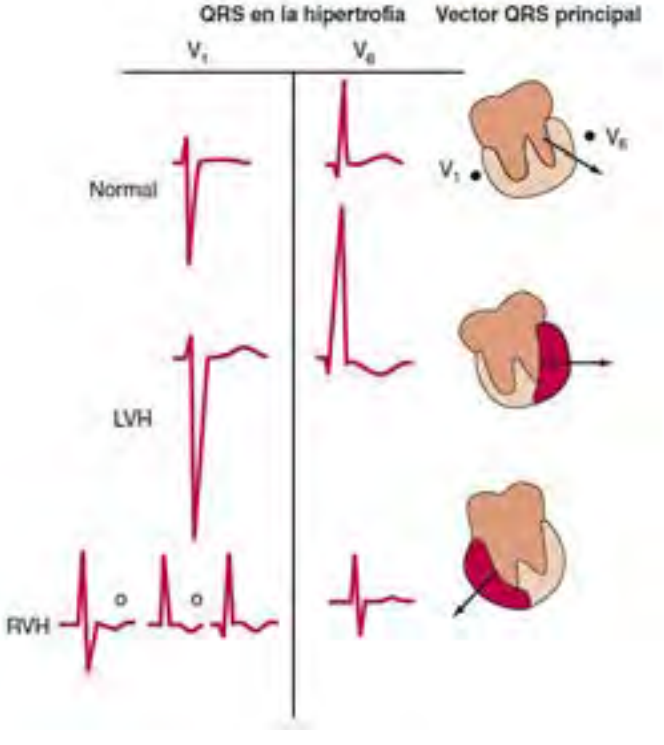


FIGURA 268-9. La hipertrofia ventricular izquierda aumenta la amplitud de las fuerzas eléctricas que se dirigen hacia el plano izquierdo y posterior. Además, las anomalías de la repolarización producen una depresión del segmento ST y una inversión de la onda T en las derivaciones con una onda R prominente. La hipertrofia ventricular derecha (RVH, *right ventricular hypertrophy*), desplaza el vector QRS hacia la derecha, efecto que suele relacionarse con un complejo R, RS o qR en la derivación V_1. Las derivaciones precordiales derechas muestran, a veces, una inversión de la onda T.

cación interauricular tipo *ostium secundum*, que se acompaña de sobrecarga de volumen, suele acompañarse de un bloqueo completo o incompleto de la rama derecha del haz de His con desviación del eje QRS hacia la derecha.

La *cardiopatía pulmonar* (*cor pulmonale) aguda* secundaria a embolia pulmonar **(cap. 300)** se acompaña de un ECG normal o con diversas anomalías. La taquicardia sinusal es la arritmia más frecuente en estos casos, si bien pueden sobrevenir otras taquiarritmias como fibrilación o aleteo auricular. El eje de QRS se desvía hacia la derecha, dando lugar al denominado patrón $S_1Q_3T_3$ (prominencia de la onda S en D-I y de la onda Q en D-III acompañadas de inversión de la onda T en D-III). La dilatación aguda del ventrículo derecho también se acompaña de una propagación deficiente de la onda R y de anormalidades de ST-T en V_1 a V_4 que simula un infarto agudo de la cara anterior. A veces se observa un defecto de la conducción por el ventrículo derecho.

La *cardiopatía pulmonar crónica* secundaria a una neumopatía obstructiva **(cap. 279)** no suele acompañarse de los patrones ECG clásicos de la hipertrofia ventricular derecha expuestos antes. En lugar de ondas R altas en las derivaciones precordiales derechas, la neumopatía crónica suele producir ondas R pequeñas en las derivaciones precordiales derechas o intermedias (propagación lenta de la onda R), en parte por el desplazamiento del diafragma y el corazón hacia abajo. Los complejos de bajo voltaje son frecuentes a causa de la hiperinsuflación pulmonar.

Se han propuesto diferentes criterios de voltaje para la *hipertrofia ventricular izquierda* (fig. 268-9) que se basan en la presencia de ondas R altas en las derivaciones precordiales izquierdas y ondas S profundas en las derechas [p. ej., SV_1 + (RV_5 o RV_6) >35 mm]. Asimismo, en las derivaciones con ondas R prominentes se observan alteraciones de la repolarización (depresión de ST e inversión de la onda T, anteriormente conocidas como patrón de "carga" del ventrículo izquierdo). Sin embargo, algunas veces los voltajes precordiales potentes representan una variación normal, en especial en los deportistas o jóvenes. La hipertrofia ventricular izquierda aumenta el voltaje de las derivaciones de las extremidades con o sin un incremento en el voltaje precordial (p. ej., RaVL + SV_3 >20 mm en las mujeres y >28 mm en los varones). La presencia de una anomalía en la aurícula izquierda aumenta la probabilidad de hipertrofia ventricular izquierda de fondo en los pacientes con voltaje limítrofe. La hipertrofia ventricular izquierda a menudo progresa a bloqueo completo o incompleto de la rama izquierda del haz de His. La sensibilidad de los criterios convencionales de voltaje en la hipertrofia ventricular izquierda disminuye en los sujetos obesos y en los fumadores. Los datos ECG de hipertrofia ventricular izquierda constituyen un marcador que no implica penetración corporal, de aumento en el riesgo de morbimortalidad cardiaca, incluso la muerte súbita. Sin embargo, a causa de los resultados falsos positivos o negativos del ECG, la utilidad de esta técnica para el diagnóstico de la dilatación auricular o ventricular es limitada. La ecocardiografía proporciona mayor información **(cap. 270e)**.

BLOQUEOS DE RAMA DEL HAZ DE HIS Y PATRONES RELACIONADOS

La deficiencia intrínseca de la conducción por la rama izquierda o derecha (anomalías de la conducción intraventricular) provoca una prolongación del intervalo QRS. Cuando existe un bloqueo completo de rama, el intervalo QRS mide ≥120 ms; si el bloqueo es incompleto, varía entre 100 y 120 ms. El vector QRS suele orientarse en la dirección de la región miocárdica donde se retrasa la despolarización **(fig. 268-10)**. Por consiguiente, cuando se produce un bloqueo de rama derecha, el vector terminal QRS se orienta hacia la derecha y adelante (rSR′ en V_1 y qRS en V_6, en un caso típico). El bloqueo de rama izquierda altera tanto la fase precoz como la tardía de la despolarización ventricular. El vector QRS principal se dirige hacia la izquierda y atrás. Además, en estos pacientes se altera el patrón de activación precoz del tabique de izquierda a derecha, de manera que la despolarización del tabique se lleva a cabo de derecha a izquierda. En consecuencia, el bloqueo de rama izquierda causa complejos anchos y predominantemente negativos (QS) en V_1 y positivos (R) en V_6. En casi todos los pacientes que portan un marcapasos electrónico en el ventrículo derecho se observa un patrón idéntico al del bloqueo de rama derecha precedido de una espiga marcada por el retraso relativo de la activación del ventrículo izquierdo.

En diversas situaciones puede ocurrir un bloqueo de rama del haz de His. En las personas sin una lesión cardiaca estructural resulta más frecuente el bloqueo de rama derecha del haz de His que el de rama izquierda. El bloqueo de rama derecha aparece también en ciertas enfermedades cardiacas congénitas (p. ej., comunicación interauricular) y adquiridas (p. ej., valvulares, isquémicas). El bloqueo de rama izquierda es, a menudo, indi-

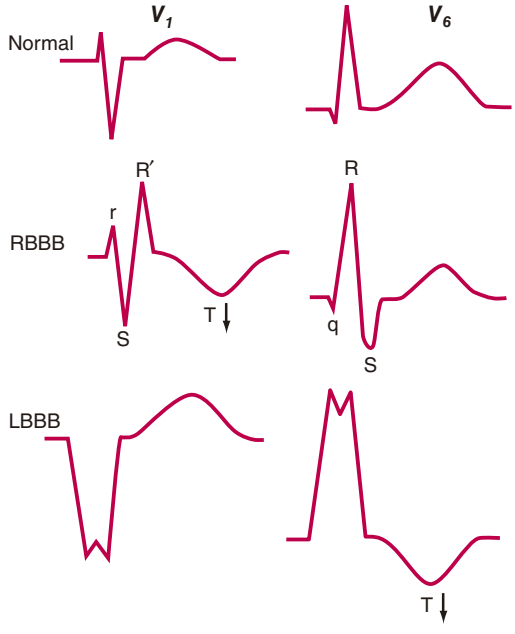


FIGURA 268-10. Comparación del patrón QRS-T característico del bloqueo de la rama derecha del haz de His (RBBB, *right bundle branch block*) y bloqueo de la rama izquierda del haz de His (LBBB, *left bundle branch block*) en comparación con un trazado normal en las derivaciones V_1 y V_6. Obsérvese la inversión secundaria de la onda T (***flechas***) en las derivaciones con complejo rSR′ con RBBB y en las derivaciones con una onda R ancha con bloqueo de LBBB.

cador de una de cuatro enfermedades de fondo que aumentan el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular: coronariopatía (frecuentemente con alteraciones de la función ventricular izquierda), hipertensión prolongada, valvulopatía aórtica grave o miocardiopatía. Los bloqueos de rama del haz de His pueden ser crónicos o intermitentes y algunas veces guardan relación con la frecuencia cardiaca; por ejemplo, a menudo aparecen cuando la frecuencia cardiaca supera cierto valor crítico.

Los bloqueos de rama del haz de His y las alteraciones de la despolarización secundarias a marcapasos artificiales no sólo afectan a la despolarización ventricular (QRS), sino que también se acompañan, de manera característica, de alteraciones *secundarias de la repolarización* (ST-T). En el bloqueo de rama del haz de His, la polaridad de la onda T es normalmente opuesta a la última desviación del QRS (fig. 268-10). Esta discordancia de los vectores de la onda QRS-T es causada por la alteración de la secuencia de repolarización secundaria a la modificación de la despolarización. Por el contrario, las anomalías *primarias de la repolarización* son independientes de las variaciones del QRS y se deben a alteraciones reales en las propiedades eléctricas de las propias fibras miocárdicas (p. ej., el potencial de membrana de reposo o la duración del potencial de acción) no sólo a los cambios en la secuencia de repolarización. La isquemia, el desequilibrio electrolítico y los fármacos como los digitálicos provocan cambios primarios de la onda ST-T. En algunas ocasiones coexisten cambios primarios y secundarios de la onda T. Por ejemplo, la inversión de la onda T en las derivaciones precordiales derechas con bloqueo de rama izquierda del haz de His o en las derivaciones precordiales izquierdas con bloqueo de rama derecha del haz de His constituye un indicador importante de isquemia de fondo o de otras alteraciones. En el patrón de Brugada se observa una anomalía distintiva que simula un bloqueo de rama derecha del haz de His con elevación del segmento ST en las derivaciones torácicas del lado derecho (cap. 276).

Los bloqueos parciales (fasciculares o "hemibloqueos") de la rama izquierda del haz de His (bloqueo fascicular izquierdo anterior o posterior) no suelen prolongar demasiado el intervalo QRS, pero se acompañan de desviación del eje en el plano frontal (hacia la izquierda o derecha, respectivamente). El bloqueo de fascículo anterior izquierdo (eje QRS más negativo que −45°) es probablemente la causa más común de desviación notable del eje eléctrico hacia la izquierda en adultos. Por el contrario, el bloqueo de fascículo posterior izquierdo (QRS con eje eléctrico más hacia la derecha que +110 a 120°) es extremadamente poco común como dato aislado y requiere descartar otros factores que causan desviación del eje a la derecha y que se mencionaron antes.

Pueden ocurrir combinaciones más complejas de bloqueos fasciculares y de las ramas del haz de His que afectan los sistemas de conducción izquierdo y derecho. Ejemplos de bloqueo bifascicular incluyen el bloqueo de rama derecha del haz de His y el bloqueo de fascículo posterior izquierdo, bloqueo de rama derecha del haz de His con bloqueos fasciculares anterior y bloqueo completo de rama izquierda del haz de His. El bloqueo bifascicular crónico en un individuo asintomático se asocia con un riesgo relativamente bajo de progresión a bloqueo AV grave. Por el contrario, los bloqueos bifasciculares de aparición reciente relacionados con infarto miocárdico agudo anterior conllevan un riesgo mucho mayor de bloqueo cardiaco completo. La alternancia de bloqueos de ramas derecha e izquierda del haz de His es un signo de *enfermedad trifascicular. Sin embargo, la presencia de intervalo PR prolongado y de bloqueo bifascicular no necesariamente indica afectación de los tres fascículos, ya que la combinación puede originarse en el nódulo AV con un bloqueo bifascicular*. El retraso en la conducción intraventricular puede ser causado por factores extrínsecos (tóxicos) que hacen más lenta la conducción ventricular, en particular la hiperpotasemia o fármacos (p. ej., antiarrítmicos de clase I, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas).

La prolongación del complejo QRS no implica siempre un retraso de la conducción, sino que algunas veces obedece a la *preexcitación* de los ventrículos por una vía anómala, como sucede con el síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) (cap. 276) y sus variaciones. La tríada diagnóstica del síndrome WPW consta de complejo QRS ancho acompañado de intervalo PR relativamente corto y a desvanecimiento de la porción inicial del QRS (onda delta): esta última es consecuencia de la activación aberrante del miocardio ventricular. La presencia de la vía anómala predispone a las taquiarritmias supraventriculares por reentrada.

ISQUEMIA E INFARTO DEL MIOCARDIO

(Véase también el cap. 295) El ECG representa la base para el diagnóstico de la cardiopatía isquémica aguda y crónica. Los hallazgos dependen de varios factores fundamentales: la naturaleza del proceso [reversible (es decir, isquemia) o irreversible (es decir, infarto)], la duración (aguda o crónica), la extensión (transmural o subendocárdica) y la localización (anterior o inferoposterior), así como de la presencia de otras anomalías agregadas (hipertrofia ventricular, defectos de conducción).

La isquemia ejerce un efecto complejo y dependiente del tiempo sobre las propiedades eléctricas de las células miocárdicas. La isquemia aguda y grave reduce el potencial de reposo de la membrana y acorta la duración del potencial de acción. Estos cambios establecen un gradiente de voltaje entre las zonas normal e isquémica. En consecuencia, la corriente fluye entre estas regiones. Las corrientes denominadas de lesión aparecen en el ECG superficial como una desviación del segmento ST (fig. 268-11). Si la isquemia aguda es *transmural*, el vector ST suele desviarse en la dirección de las capas externas (epicárdicas), provocando elevación del segmento ST y, a veces en las primeras fases de la isquemia, ondas T agudas y positivas sobre la zona isquémica. Si la isquemia queda confinada fundamentalmente al *subendocardio*, el vector ST se desvía de forma característica hacia el tejido subendocárdico y la cavidad ventricular, de modo que las derivaciones situadas por encima (p. ej., precordiales anteriores) muestran depresión del segmento ST (con elevación de ST en aVR). Existen múltiples factores que modifican la amplitud de las desviaciones isquémicas agudas del segmento ST. La elevación o depresión profunda del ST en va-

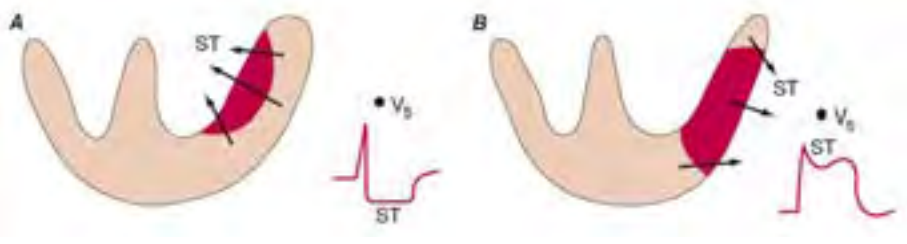


FIGURA 268-11. La isquemia aguda produce una corriente de lesión. Cuando predomina la isquemia subendocárdica (***A***) el vector ST resultante se dirige hacia la cara interna del ventrículo afectado y la cavidad ventricular. Por eso, las derivaciones situadas por encima registran una depresión de ST. Cuando la isquemia afecta a la capa ventricular externa (***B***) (lesión transmural o epicárdica), el vector ST se dirige hacia fuera. Las derivaciones situadas por encima registran una elevación de ST.

rias derivaciones suele indicar una isquemia muy grave. Desde el punto de vista clínico, la división del infarto agudo del miocardio en dos tipos (con o sin elevación del segmento ST) resulta de gran utilidad, ya que el tratamiento basado en la reperfusión inmediata sólo resulta eficaz en el primer caso.

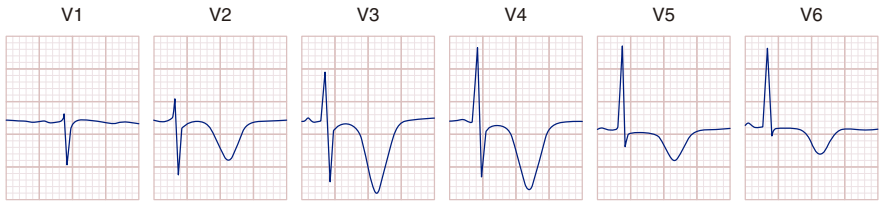


FIGURA 268-12. La isquemia grave de la pared anterior (con o sin infarto) puede causar una inversión importante de la onda T en las derivaciones precordiales. Este patrón (en ocasiones conocido como ondas T de Wellens) se relaciona con estenosis grave de la rama descendente anterior de la arteria coronaria izquierda.

Las derivaciones electrocardiográficas son de mayor utilidad para ubicar las regiones de isquemia con elevación de ST que sin elevación de ST. Así, por ejemplo, la isquemia transmural aguda de la pared anterior (incluso la apical y lateral) se refleja en elevación del segmento ST o aumento de la positividad de las ondas T en una o varias derivaciones precordiales (V_1 a V_6) y en las derivaciones I y aVL. La isquemia de la cara inferior induce cambios en las derivaciones II, III y aVF. La isquemia de la pared "posterior" (que suele acompañar a la afectación lateral o inferior) puede identificarse de manera indirecta por depresiones *recíprocas* de ST en las derivaciones V_1 a V_3 (y por ello, constituye una elevación de ST que "equivale" a un síndrome coronario agudo). La isquemia del ventrículo derecho suele producir elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas (fig. 268-5). Cuando el primer signo de infarto agudo es la elevación isquémica del segmento ST, al cabo de unas horas o días esta anomalía se acompaña de inversión de la onda T y a menudo de ondas Q en las mismas derivaciones. La isquemia transmural reversible por vasoespasmo coronario (angina variante de Prinzmetal y probablemente la miocardiopatía por estrés de Tako-tsubo) puede provocar elevación transitoria del segmento ST sin ondas Q, al igual que la reperfusión muy temprana en los síndromes coronarios agudos. Otras veces las elevaciones del segmento ST desaparecen por completo en cuestión de minutos o bien son seguidas por inversión de la onda T que persiste durante horas o incluso días, dependiendo de la gravedad y duración de la isquemia. Los enfermos con dolor precordial de origen isquémico que se acompaña de inversión profunda de la onda T en varias derivaciones precordiales (p. ej., V_1 a V_4, I y aVL), con o sin elevación de las enzimas cardiacas, normalmente presentan una obstrucción del territorio coronario de la rama descendente anterior **(fig. 268-12)**. En cambio, aquellos con una inversión anómala basal de la onda T a veces exhiben normalización (*pseudonormalización*) de la onda T durante los episodios de isquemia transmural aguda.

En el infarto, a menudo aparecen cambios de despolarización (QRS) con anormalidades de la repolarización (ST-T). La necrosis de suficiente tejido miocárdico puede hacer que disminuya la amplitud de la onda R o que aparezcan ondas Q anormales (incluso sin que se produzca ataque transmural) en las derivaciones anteriores o inferiores **(fig. 268-13)**. Antiguamente las ondas Q anormales se consideraban signos de infarto transmural y se creía que los infartos subendocárdicos no producían ondas Q. Sin embargo, varios estudios de correlación electrocardiográfica detallada indican que los infartos transmurales pueden cursar sin onda Q y que los subendocárdicos (no transmurales) algunas veces se acompañan de ondas Q. Por consiguiente, es preferible clasificar a los infartos como lesiones "con onda Q" o "sin onda Q". Los principales cambios agudos en el trazo electrocardiográfico en los síndromes de cardiopatía isquémica se resumen de forma esquemática en la **figura 268-14**. La pérdida de las fuerzas de despolarización por un infarto posterior o lateral ocasiona un aumento recíproco en la amplitud de la onda R en las derivaciones V_1 y V_2, sin ondas Q diagnósticas en ninguna de las derivaciones convencionales. El infarto auricular se acompaña de desviaciones del segmento PR (producidas por una corriente de lesión auricular), cambios de la morfología de la onda P o arritmias auriculares. En las semanas o meses que siguen al infarto estos cambios ECG persisten o empiezan a resolverse. La normalización completa del ECG después de un infarto con onda Q es poco frecuente, pero puede ocurrir, sobre todo con los infartos más pequeños. En cambio, la elevación del segmento ST que persiste por varias semanas o meses después del infarto con onda Q suele corresponderse con una alteración grave de la movilidad parietal (zona acinética o discinética), aunque no siempre se trata de un aneurisma ventricular manifiesto. Los cambios ECG producidos por la isquemia aparecen en forma espontánea o bien son provocados por el ejercicio (prueba ECG de esfuerzo) **(cap. 293)**.

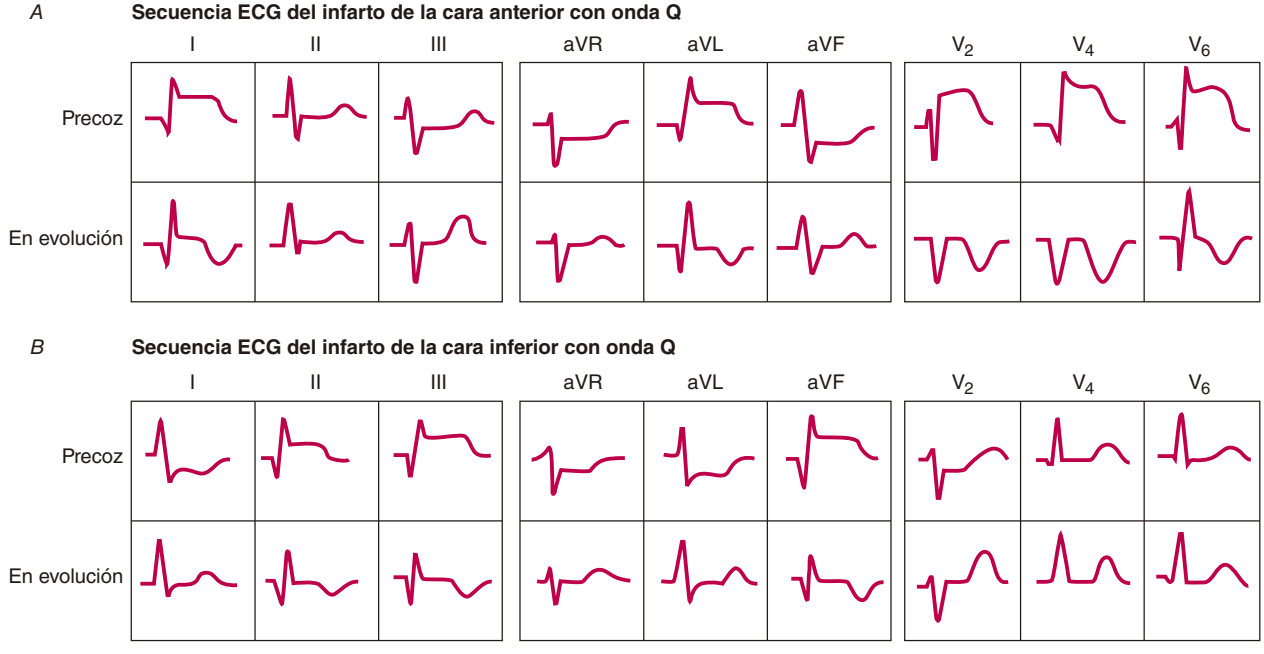


FIGURA 268-13. Secuencia de los cambios de despolarización y repolarización en (***A***) el infarto agudo de la cara anterior con onda Q y (***B***) de la cara inferior con onda Q. En los infartos de la pared anterior, la elevación de ST en las derivaciones I, aVL y precordiales se acompaña de una depresión recíproca de ST en las derivaciones II, III y aVF. Por el contrario, el infarto agudo de la cara inferior (o posterolateral) se relaciona con depresión recíproca del ST en las derivaciones V_1 a V_3. *(De AL Goldberger et al: Goldberger's Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach, 8th ed. Philadelphia, Elsevier/Saunders, 2013.)*

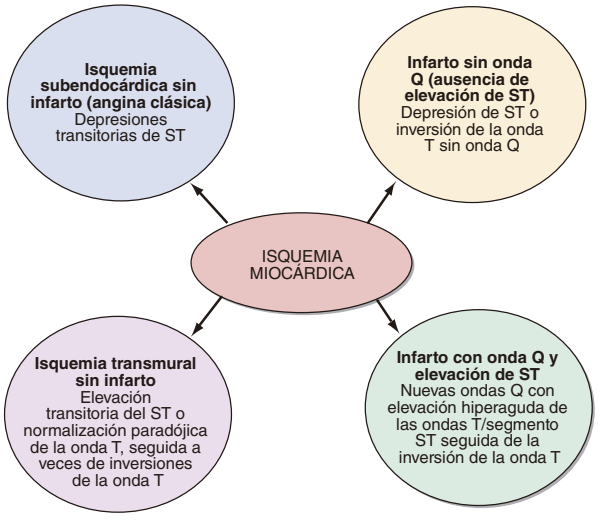


FIGURA 268-14. Variabilidad de los patrones ECG con isquemia miocárdica. El ECG puede ser normal o mostrar anomalías inespecíficas. Además, estas categorías no se excluyen mutuamente. *(De AL Goldberger et al: Goldberger's Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach, 8th ed. Philadelphia, Elsevier/Saunders, 2013.)*

CUADRO 268-1 Diagnóstico diferencial de la elevación del segmento ST

Isquemia/infarto del miocardio
Isquemia transmural que no constituye infarto (angina de Prinzmetal y probablemente síndrome de Tako-Tsubo, que simulan con toda exactitud el infarto agudo clásico)
Infarto agudo del miocardio
Estado posterior al infarto miocárdico (perfil de aneurisma ventricular)
Pericarditis aguda
Variante normal (patrón de "repolarización temprana")
Hipertrofia ventricular izquierda/bloqueo de la rama izquierda del haz de His[a]
Otras (raras)
Embolismo pulmonar agudo[a]
Patrón de Brugada (perfil similar a bloqueo de la rama derecha del haz de His con elevaciones ST en las derivaciones precordiales derechas)[a]
Antiarrítmicos de clase 1C[a]
Cardioversión con DC
Hipercalcemia[a]
Hiperpotasemia[a]
Hipotermia (onda J/onda de Osborn)
Lesión del miocardio, no isquémica
Miocarditis
Tumor que invade el ventrículo izquierdo
Traumatismo ventricular

[a] Por lo común se localiza en V_1-V_2 o V_3.

Fuente: Modificado de AL Goldberger *et al.*: *Goldberger's Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach*, 8th ed. Philadelphia, Elsevier/Saunders, 2013.

El ECG tiene una serie de limitaciones importantes, tanto de sensibilidad como de especificidad, para establecer el diagnóstico de cardiopatía isquémica. Aunque un ECG normal aislado no descarta la posibilidad de isquemia ni de infarto agudo, un ECG normal *durante* un infarto agudo es un acontecimiento muy poco frecuente. El dolor precordial prolongado sin alteraciones ECG diagnósticas obliga a considerar otras causas de dolor de origen no coronario **(cap. 19)**. Además, los cambios diagnósticos de la isquemia aguda o en evolución suelen enmascararse por la presencia de bloqueo de rama izquierda del haz de His, patrones de marcapasos electrónicos ventriculares o preexcitación Wolff-Parkinson-White. Sin embargo, los clínicos siguen diagnosticando en demasía la isquemia o el infarto, con base en la presencia de elevaciones o depresiones del segmento ST; de inversiones de la onda T; de la presencia de ondas T positivas y altas, o de ondas Q *sin* relación con cardiopatía isquémica (trazos de pseudoinfarto). Así, por ejemplo, se observan elevaciones del segmento ST que simulan una isquemia en la pericarditis aguda o la miocarditis aguda y como variación normal (patrón de "repolarización precoz") o en otras diversas condiciones **(cuadro 268-1)**. De forma similar, las ondas T altas y positivas no siempre indican una alteración isquémica hiperaguda, sino que a veces representan una variación normal, hiperpotasemia, apoplejía o sobrecarga de volumen del ventrículo izquierdo por insuficiencia mitral o aórtica, entre otras causas.

Los pacientes con bloqueo de rama izquierda del haz de His o hipertrofia ventricular izquierda a menudo exhiben elevación del segmento ST y ondas T acuminadas y positivas en las derivaciones V_1 y V_2 en ausencia de isquemia. El diagnóstico diferencial de las ondas Q comprende variaciones fisiológicas o posturales, hipertrofia ventricular, lesión miocárdica aguda o crónica de origen no coronario, miocardiopatía hipertrófica y trastornos de la conducción ventricular. La digoxina, hipertrofia ventricular, hipopotasemia y otros factores pueden causar una depresión del segmento ST que simula una isquemia subendocárdica. La inversión prominente de la onda T acompaña también a la hipertrofia ventricular, miocardiopatía, miocarditis y apoplejías (en especial hemorragia intracraneal), entre otros trastornos.

FACTORES METABÓLICOS Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

Diversas alteraciones metabólicas y ciertos fármacos modifican el ECG y producen cambios en particular en la repolarización (ST-T-U) y, en ocasiones, prolongación de QRS. Algunas alteraciones electrolíticas muy graves se diagnostican y vigilan a través del ECG. La *hiperpotasemia* desencadena una secuencia de cambios **(fig. 268-15)** que comienza con ondas T estrechas y acuminadas (picudas) (en tienda de campaña). Si la concentración extracelular de K^+ aumenta, aparecen alteraciones de la conducción AV, disminución de la amplitud de la onda P y aumento del intervalo QRS. La hiperpotasemia grave provoca paro cardiaco con un mecanismo sinusoidal lento (patrón de "onda sinusal"), seguido de asistolia. La *hipopotasemia* **(fig. 268-16)** prolonga la repolarización ventricular y a menudo se acompaña de ondas U prominentes. El intervalo QT se prolonga también con los fármacos que aumentan la duración del potencial de acción ventricular: antiarrítmicos tipo 1A y similares (p.ej., quinidina, disopiramida, procainamida, antidepresivos tricíclicos, fenotiazinas) y tipo III [amiodarona (fig. 268-16), dofetilida, droneradona, sotalol, ibutilida]. Asimismo, en los pacientes con hemorragia craneal, principalmente subaracnoidea, se observa un intervalo QT muy prolongado acompañado en ocasiones de inversión profunda de la onda T (patrón de "onda T del accidente vascular cerebral") (fig. 268-16). La *hipotermia* sistémica también prolonga la repolarización, generalmente con elevación convexa del punto J que es distintiva (onda de Osborn). La *hipocalcemia* prolonga el intervalo QT (porción ST), mientras que la *hipercalcemia* lo acorta **(fig. 268-17)**. Los glucósidos digitálicos también acortan el intervalo QT y suelen producir una deformación característica en cucharón del complejo ST-T (*efecto digitálico*).

Existen muchos otros factores que provocan cambios ECG, en especial alteraciones de la repolarización ventricular. El aplanamiento de la onda T, la inversión mínima de la onda T o la depresión discreta del segmento ST ("cambios inespecíficos de la onda ST-T") se observan en diversas alteraciones electrolíticas y del equilibrio acidobásico, enfermedades infecciosas, enfermedades del sistema nervioso central, alteraciones endocrinas, tratamiento con gran cantidad de fármacos, isquemia, hipoxia y prácticamente cualquier anomalía cardiopulmonar. Los cambios sutiles del segmento ST-T pueden indicar isquemia, pero las variaciones inespecíficas y transitorias de la repolarización también aparecen después de una comida o con cambios posturales (ortostáticos), hiperventilación o ejercicio en personas sanas.

COMPLEJOS QRS DE VOLTAJE BAJO

El voltaje bajo del complejo QRS se define de manera arbitraria como amplitudes del complejo ≤5 mm en las seis derivaciones de las extremidades, ≤10 mm en las derivaciones torácicas o ambas. La causa involucra múltiples factores. Entre las más graves se incluyen derrame pericárdico **(fig. 268-18)** o derrame pleural, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, miocardiopatías infiltrativas y anasarca.

ALTERNANCIA ELÉCTRICA

La alternancia eléctrica, es decir, la alternancia de uno o más de los componentes de la señal ECG de un latido a otro, es una respuesta cardiovascular frecuente y no lineal ante diferentes estímulos nocivos. Por ejemplo,

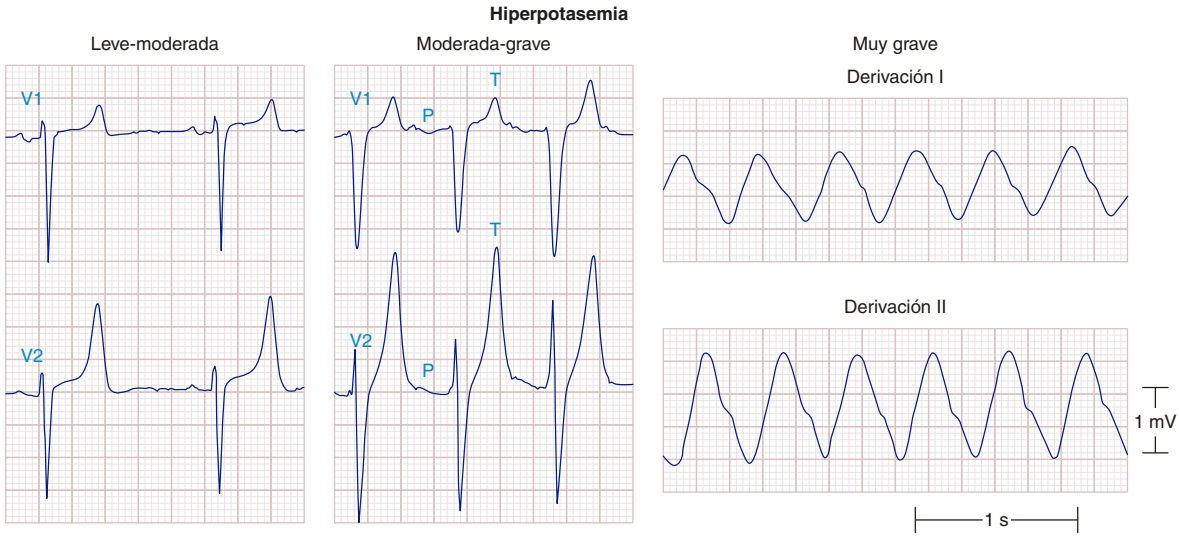


FIGURA 268-15. El cambio electrocardiográfico inicial en la hiperpotasemia suele ser la presencia de ondas T acuminadas. A medida que aumenta la concentración sérica de potasio, los complejos QRS se ensanchan, la amplitud de las ondas P disminuye e incluso pueden desaparecer y por último aparece un patrón sin ondas que desencadena asistolia a menos que se administre tratamiento de urgencia. *(De AL Goldberger et al: Goldberger's Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach, 8th ed. Philadelphia, Elsevier/Saunders, 2013.)*

la alternancia eléctrica completa (P-QRS-T) con taquicardia sinusal es un signo relativamente específico de derrame pericárdico generalmente acompañado de taponamiento cardiaco **(fig. 268-18)**. El mecanismo se basa en el movimiento basculante periódico del corazón dentro del derrame con una frecuencia que corresponde exactamente con la mitad de la frecuencia cardiaca. La alternancia de repolarización (ST-T u onda U) constituye un signo de inestabilidad eléctrica y a veces precede a la fibrilación ventricular.

INTERPRETACIÓN CLÍNICA DEL ECG

El análisis exacto del ECG requiere meticulosidad y cuidado, y siempre se debe tener en cuenta la edad, género y la situación clínica del paciente. Muchos de los errores en la interpretación del trazo electrocardiográfico son errores de omisión, por lo que es esencial una interpretación sistematizada, que analice de forma cuidadosa los siguientes 14 apartados en cada ECG: 1) estandarización (calibración) y aspectos técnicos, lo que comprende la colocación de los electrodos y los artefactos; 2) ritmo; 3) frecuencia cardiaca; 4)intervalo PR/conducción AV; 5) intervalo QRS; 6)

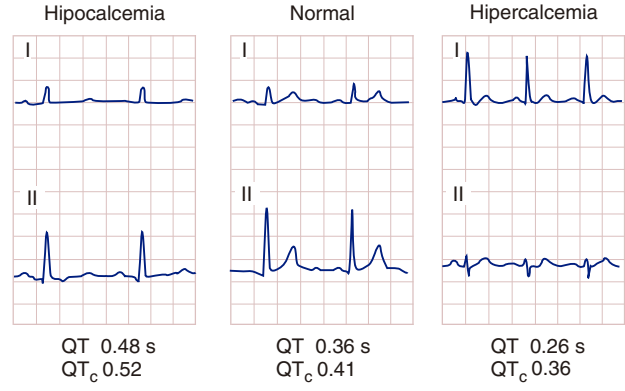


FIGURA 268-17. Prolongación del intervalo Q-T (porción del segmento ST), característica de la hipocalcemia. La hipercalcemia acorta el segmento ST y el intervalo QT.

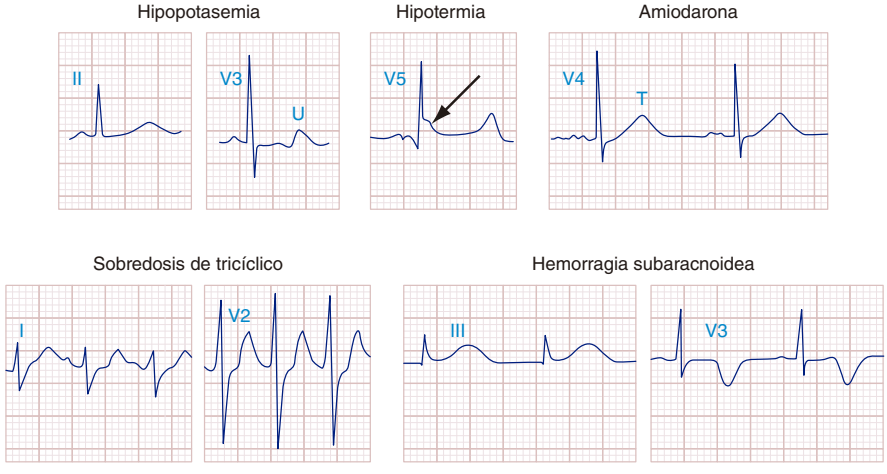


FIGURA 268-16. Diversos trastornos metabólicos, efectos de fármacos y otros factores prolongan la repolarización ventricular con prolongación de QT y ondas U prominentes. La prolongación excesiva de la repolarización, en particular por hipopotasemia, "canalopatía" hereditaria o determinados fármacos, indica una mayor susceptibilidad a taquicardia ventricular en entorchado **(cap. 277)**. La hipotermia general pronunciada se acompaña de una giba distintiva en el punto J (onda de Osborn, ***flecha***) por alteraciones en el potencial de acción ventricular. Adviértase la prolongación de QRS y QT junto con la taquicardia sinusal en caso de sobredosis de un antidepresivo tricíclico.

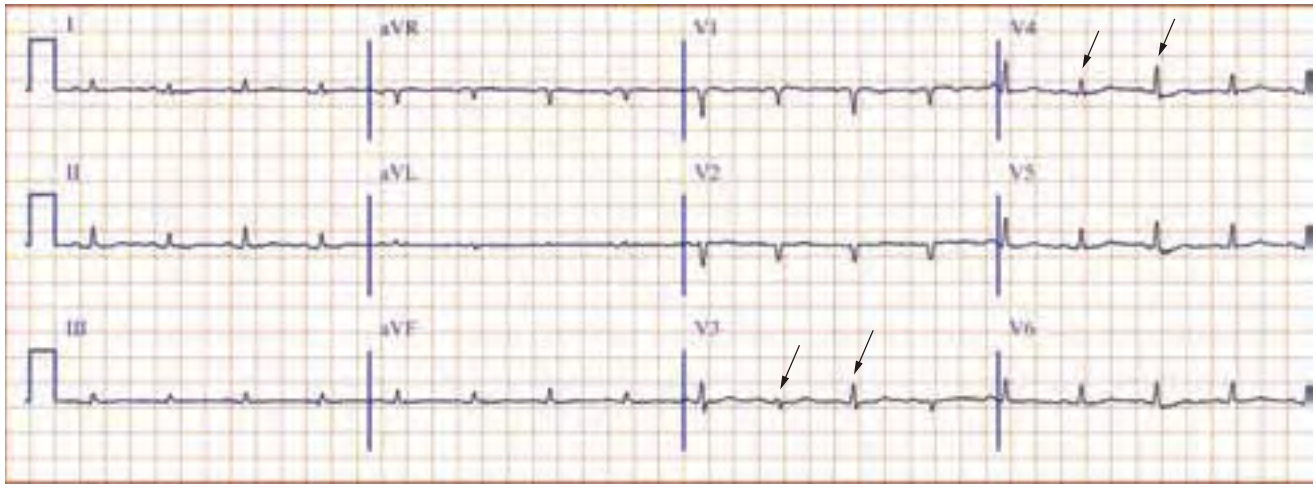


FIGURA 268-18. Tríada de hallazgos en el derrame pericárdico con taponamiento cardiaco: 1) taquicardia sinusal; 2) voltajes de QRS bajos, y 3) alternancia eléctrica (se observa mejor en las derivaciones V_3 y V_4 en este caso; *véanse las* ***flechas***). Esta tríada es específica del derrame pericárdico, por lo general con taponamiento, pero tiene una sensibilidad baja. *(Adaptado de LA Nathanson et al.: ECG Wave-Maven. http://ecg.bidmc.harvard.edu)*

intervalo QT/QT_c; 7) media del eje eléctrico de QRS; 8) ondas P; 9) voltajes QRS; 10) recorrido de la onda R precordial; 11) ondas Q anormales; 12) segmentos ST; 13) ondas T, y 14) ondas U. Es invaluable la comparación con cualquier ECG previo.

El diagnóstico y el tratamiento de arritmias específicas y perturbaciones de la conducción se exponen en los capítulos 274 y 276.

ELECTROCARDIOGRAFÍA COMPUTARIZADA

Los sistemas ECG computarizados se utilizan ampliamente para la recuperación inmediata de miles de trazos ECG. La interpretación computarizada de dichos trazos todavía tiene importantes limitaciones. La lectura incompleta o imprecisa es más frecuente en casos de arritmias o anomalías complejas. Por eso, no se debe aceptar la interpretación computarizada (que comprende el cálculo de los intervalos elementales) sin que el médico revise cuidadosamente el electrocardiograma.

269e Atlas de electrocardiografía

Ary L. Goldberger

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Los electrocardiogramas (ECG) de este atlas sirven de complemento a los que se muestran en el **capítulo 268**. Las interpretaciones destacan los datos que tienen un valor didáctico específico.

270e Imágenes cardiacas sin penetración corporal: ecocardiografía, cardiología nuclear, resonancia magnética nuclear/ tomografía computarizada

Marcelo F. Di Carli, Raymond Y. Kwong, Scott D. Solomon

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

La capacidad de obtener imágenes del corazón y vasos sanguíneos sin penetración corporal ha sido uno de los grandes avances en la medicina cardiovascular desde el desarrollo del electrocardiograma. Las imágenes cardiacas complementan la anamnesis y exploración física, exámenes de sangre y de laboratorio y pruebas de esfuerzo en el diagnóstico y tratamiento en la mayor parte de las enfermedades del aparato cardiovascular. Las técnicas modernas de imagen cardiovascular consisten de ecocardiografía (ecografía cardiaca); gammagrafía nuclear, lo que incluye la CT por emisión de positrones (PET); resonancia magnética nuclear (MRI), y tomografía computarizada (CT). Tales estudios a menudo se utilizan en combinación con prueba de esfuerzo, que puede utilizarse de manera independiente o en combinación de acuerdo con las necesidades diagnósticas específicas. En este capítulo se revisan los principios de cada una de estas modalidades y su utilidad y beneficios relativos para las enfermedades cardiovasculares más comunes.

271e Atlas de técnicas de imagen sin penetración corporal

Marcelo F. Di Carli, Raymond Y. Kwong, Scott D. Solomon

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Este capítulo muestra imágenes "a la manera cinematográfica" tal como se les estudia en la práctica clínica, además de imágenes estáticas adicionales. Los métodos imagenológicos no penetrantes en el corazón son esenciales para el diagnóstico y el tratamiento de personas en quienes se sospecha o corrobora una enfermedad cardiovascular. Este atlas complementa al del **capítulo 270e** que describe los principios y aplicaciones clínicas de estas técnicas importantes.

272 Cateterismo cardiaco y angiografía coronaria diagnósticos

Jane A. Leopold, David P. Faxon

El cateterismo cardiaco y la angiografía coronaria diagnósticos se consideran el "estándar de oro" en la valoración de la anatomía y la fisiología del corazón y sus vasos. En 1929, Forssmann demostró la posibilidad de realizar el cateterismo cardiaco en seres humanos cuando introdujo una sonda vesical en una vena de su propio brazo y de ahí a la aurícula derecha; corroboró su posición en el corazón, por una radiografía. En el decenio de 1940, Cournand y Richards aplicaron dicha técnica a personas con enfermedad cardiovascular para valorar su función cardiaca. En 1956 los tres médicos mencionados recibieron el premio Nobel. En 1958, Sones practicó de manera inadvertida la primera angiografía coronaria selectiva cuando un catéter en el ventrículo izquierdo se desplazó a través de la válvula aórtica hasta situarse en la arteria coronaria derecha y pasaron 40 mL de medio de contraste por dicho vaso. El angiograma resultante permitió destacar los detalles anatómicos no antes vistos de la arteria y no se produjeron efectos adversos en el paciente. Sones siguió su trabajo hasta crear catéteres coronarios selectivos que fueron modificados por Judkins, quien elaboró catéteres preformados y logró que la angiografía de arteria coronaria tuviera una aceptación amplia como método diagnóstico. En Estados Unidos el cateterismo cardiaco ocupa el segundo lugar entre los métodos quirúrgicos más realizados y cada año se practican en ese país cerca de 3 millones de procedimientos.

CATETERISMO CARDIACO

INDICACIONES, RIESGOS Y MEDIDAS ANTES DE SU REALIZACIÓN

El cateterismo cardiaco y la angiografía coronaria están indicados para valorar la extensión y gravedad de la cardiopatía en sujetos sintomáticos y decidir si están justificadas las intervenciones de tipo médico, quirúrgico o a través de un catéter **(cuadro 272-1)**. También se ha utilizado para descartar enfermedad grave en personas sintomáticas con manifestaciones equívocas en estudios sin penetración corporal y en pacientes con síndromes de dolor torácico de origen indeterminado en quienes se necesita un diagnóstico definitivo para el tratamiento. El cateterismo cardiaco no es obligatorio antes de la cirugía de corazón en algunos pacientes más jóvenes que tienen cardiopatía congénita o valvulopatía, cuyas características estén perfectamente definidas por métodos imagenológicos sin penetración corporal, y que no poseen los síntomas ni los factores de riesgo que sugieran arteriopatía coronaria concomitante. Los riesgos que surgen con el cateterismo cardiaco planificado son relativamente pequeños y se han señalado riesgos de 0.05% de infarto de miocardio; 0.07% para un accidente vascular y 0.08 a 0.14% de muerte. Los riesgos anteriores aumentan de forma sustancial si el cateterismo se practica sobre bases de suma urgencia, durante infarto agudo del miocardio o en sujetos hemodinámicamente inestables. Otros riesgos más del procedimiento incluyen taquiarritmias o bradiarritmias que necesitan cardioversión o farmacoterapia; insuficiencia renal aguda que obliga a practicar diálisis transitoria o permanente; complicaciones vasculares que exigen reparación quirúrgica y hemorragia notable en el sitio de acceso. De todos los riesgos la hemorragia recién mencionada es la complicación más frecuente y se observa en 1.5 a 2.0% de los pacientes, y las complicaciones hemorrágicas graves conllevan un pronóstico peor a corto y largo plazos.

En el caso de pacientes que entienden y aceptan los riesgos que conlleva el cateterismo cardiaco, no existen contraindicaciones absolutas cuando la técnica se realiza en anticipación de una intervención que salvará la vida. Sin embargo, existen contraindicaciones relativas que incluyen insuficiencia cardiaca congestiva descompensada; insuficiencia renal aguda; insuficiencia crónica grave, salvo que se planifique la realización de diálisis; bacteriemia; accidente vascular agudo; hemorragia activa de tubo digestivo; anomalías graves no corregidas de electrolitos; antecedente de una reacción anafiláctica/anafilactoide a medios de contraste yodados y el antecedente de alergia/broncoespasmo al ácido acetilsalicílico en sujetos en quienes probablemente la situación culminará en una intervención coro-

CUADRO 272-1 Indicaciones para practicar cateterismo cardiaco y angiografía coronaria

Arteriopatía coronaria
Asintomática o sintomática
Riesgo elevado de resultados adversos, con base en estudios sin penetración corporal
Muerte cardiaca súbita
Taquicardia ventricular monomorfa sostenida (>30 s)
Taquicardia ventricular polimorfa no sostenida (<30 s)
Sintomática
Clases II o III o angina IV de la *Canadian Cardiology Society*, con tratamiento médico
Síndrome coronario agudo (angina inestable y sin elevación del segmento ST)
Síndrome de dolor de tórax de origen no claro y signos equívocos en estudios sin penetratióin corporal
Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
Reperfusión con intervención coronaria percutánea primaria
Isquemia persistente o recurrente
Edema pulmonar o fracción de expulsión reducida
Estado de choque cardiógeno o inestabilidad hemodinámica
Estratificación del riesgo o prueba de esfuerzo positiva después de infarto agudo del miocardio
Complicaciones mecánicas: insuficiencia mitral, comunicación interventricular
Valvulopatía cardiaca
Sospecha de valvulopatía en sujetos sintomáticos: disnea, angina, insuficiencia cardiaca, síncope
Endocarditis infecciosa con émbolos coronarios
Sujetos asintomáticos con reflujo aórtico y cardiomegalia o disminución de la fracción de expulsión
Antes de cirugía valvular en pacientes con sospecha de factores de riesgo de arteriopatía coronaria
Insuficiencia cardiaca congestiva
De inicio reciente, con angina, o sospecha de arteriopatía coronaria no diagnosticada
Cardiopatía de nuevo inicio de causa desconocida o sospecha de ser causada por coronariopatía
Cardiopatías congénitas
Antes de la corrección quirúrgica, si los síntomas o datos de estudios no penetrantes sugieren enfermedad de coronarias
Sospecha de anomalías coronarias congénitas
Enfermedad pericárdica
Pacientes sintomáticos en quienes se sospecha taponamiento o pericarditis constrictiva
Trasplante de corazón
Valoración preoperatoria o posoperatoria
Otros trastornos
Miocardiopatía hipertrófica con angina
Enfermedades de la aorta cuando en necesario conocer la afectación de arterias coronarias para indicar el tratamiento

naria percutánea y no se ha llevado a cabo la desensibilización al ácido acetilsalicílico.

Es importante considerar en detalle la alergia a medios de contraste y la insuficiencia renal inducida por éstos, porque son fenómenos adversos que pueden surgir en sujetos por lo demás sanos, y se cuenta con medidas profilácticas para aminorar el riesgo. Las reacciones alérgicas a los medios de contraste aparecen en <5% de los casos con reacciones anafilactoides graves (clínicamente idénticas a las de anafilaxia, pero no mediadas por un mecanismo en que intervienen IgE), que afectan a 0.1 a 0.2% de los pacientes. Las reacciones poco intensas se manifiestan por náusea, vómito y urticaria, en tanto que las reacciones anafilactoides graves culminan en choque por hipotensión, edema pulmonar y paro cardiorrespiratorio. Los individuos con antecedentes de alergia notable a medios de contraste deben recibir corticosteroides y antihistamínicos (antagonistas de receptores H_1 y H_2) como fármacos preparatorios (premedicación), y se realizan los estudios con los medios de contraste hipoosmolares no iónicos que, según se señala, causan un número menor de reacciones alérgicas.

La nefropatía inducida por medios de contraste, definida como el incremento en la depuración de creatinina >0.5 mg/100 mL o 25% por arriba de la cifra inicial, que sucede 48 a 72 h después de administrar el medio de contraste, se observa en ~2 a 7% de individuos, y se han señalado índices de 20 a 30% en pacientes de riesgo grande, incluidos aquellos con diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca congestiva, nefropatía crónica, anemia y senectud. La diálisis es necesaria en 0.3 a 0.7% de los pacientes y con ella aumenta cinco veces la cifra de mortalidad hospitalaria. En lo que se refiere a todos los pacientes, el riesgo de nefropatía inducida por medios de contraste, disminuye con la expansión volumétrica intravascular adecuada, a base de solución salina intravenosa al 0.9% (1.0 a 1.5 mL/kg/h), por 3 a 12 h antes del procedimiento, y que se continúa 6 a 24 h después de éste. El tratamiento previo con *N*-acetilcisteína no ha reducido en forma constante el riesgo de lesión renal aguda por el medio de contraste, por lo que ya no se recomienda aplicarlo en forma sistemática. Los diabéticos que reciben metformina deben suspender el fármaco 48 h antes del procedimiento para reducir el riesgo de acidosis láctica. Otras estrategias destinadas a reducir el riesgo son administrar bicarbonato de sodio (3 mL/kg/h) 1 h antes y 6 h después del procedimiento; utilizar medios de contraste hipoosmolares o isoosmolares y limitar el volumen del medio de contraste a <100 mL por procedimiento.

El cateterismo cardiaco se realiza después que el paciente tuvo ayuno por 6 h y ha recibido por vía IV sedación consciente, para que no pierda el estado de alerta pero se encuentre sedado durante el procedimiento. En los sujetos en quienes se sospecha arteriopatía coronaria, se utilizan 325 mg de ácido acetilsalicílico como tratamiento previo. En pacientes en quienes posiblemente el procedimiento culmine en intervención coronaria percutánea, se debe instituir otro antiagregante plaquetario: clopidogrel (600 mg como dosis de carga y 75 mg diarios), prasugrel (60 mg como dosis de carga y 10 mg diarios) o ticagrelor (180 mg como dosis de carga y 90 mg c/12 h). El prasugrel no se utiliza en individuos que han padecido una apoplejía o una crisis de isquemia transitoria previa. La warfarina se difiere hasta dos a tres días antes del cateterismo para permitir que índice internacional normalizado (INR) descienda por debajo de 1.7 y evitar complicaciones hemorrágicas en el sitio de acceso. El cateterismo cardiaco es un procedimiento estéril, por lo que no es necesario administrar profilaxia antimicrobiana.

TÉCNICA

El cateterismo cardiaco y la angiografía coronaria son procedimientos que logran la valoración hemodinámica y anatómica detalladas del corazón y de las arterias coronarias. La selección de uno u otro método depende de los síntomas y el estado clínico del paciente, aunque los estudios sin penetración corporal aportan datos orientadores.

Acceso vascular El cateterismo cardiaco se realiza por medio de una técnica percutánea cuyo punto de entrada son la arteria y la vena femorales (sitios preferidos) en el caso del cateterismo de las cavidades izquierda y derecha del corazón, respectivamente. En el interior del vaso se introduce una vaina flexible sobre una guía de alambre que permite la introducción de catéteres (con fin diagnóstico) en el vaso y se avanza hacia el corazón, bajo guía fluoroscópica. También pueden utilizarse como acceso vascular la arteria radial (o braquial), sobre todo en individuos con enfermedad de arterias periféricas que abarcan la aorta abdominal, la iliaca o los vasos femorales; en caso de arterias iliacas muy tortuosas, obesidad mórbida o preferencia para que el sujeto recupere la ambulación temprana después del procedimiento. El acceso por la arteria radial ha tenido cada vez más aceptación, porque la tasa de complicaciones hemorrágicas en ese punto es menor. Los datos normales de la prueba de Allen confirman el doble riego arterial de la mano, es decir, la sangre que llega por las arterias radial y cubital constituye un requisito previo para tener acceso en tal sitio. Otro sitio de acceso a la mitad derecha del corazón es la vena yugular interna cuando la persona tiene colocado un filtro en la vena cava inferior o necesita vigilancia hemodinámica duradera.

Cateterismo de las cavidades derechas Este procedimiento mide las presiones dentro de las cavidades derechas del corazón y el cateterismo; y ya no es parte sistemática del cateterismo con fin diagnóstico, pero es razonable esperar su realización en individuos con disnea inexplicada, valvulopatía cardiaca, pericardiopatía, disfunción de ventrículo derecho, izquierdo o de ambos, cardiopatías congénitas y sospecha de cortocircuitos intracardiacos. Para el cateterismo de las cavidades derechas se utiliza un catéter con globo en la punta, que hace avanzar el catéter en forma seriada hasta llegar a la aurícula y el ventrículo derechos, la arteria pulmonar y el sitio donde se medirá la presión de enclavamiento (como un elemento "sustitutivo" de la presión auricular izquierda) mediante guía fluoroscópica; en cada cavidad se mide la presión y se obtienen muestras de sangre para medir la saturación de oxígeno y detectar derivaciones intracardiacas.

Cateterismo de las cavidades izquierdas Esta técnica mide las presiones en las cavidades izquierdas del corazón como un factor determinante de la capacidad funcional del ventrículo izquierdo. Con la ayuda de la fluoroscopia se introduce un catéter y se guía hasta la aorta ascendente y a través de la válvula aórtica se introduce al ventrículo izquierdo para medir directamente la presión en su interior. En sujetos con una prótesis de válvula aórtica por un disco "móvil" o inclinado, está contraindicada la penetración de la válvula con un catéter y se puede llegar a la cavidad izquierda del corazón por vía transeptal desde la aurícula derecha por medio de un catéter con punta aguda para puncionar el tabique interauricular a nivel de la fosa oval. Una vez que el catéter cruza de la aurícula derecha a la izquierda se hace avanzar a través de la válvula mitral y de ahí al ventrículo izquierdo; dicha técnica también se usa en valvulopatía mitral. La heparina se administra en caso de procedimientos duraderos para disminuir el peligro de apoplejía, causada por émbolos de coágulos que pudieran formarse en el catéter. Para los pacientes con trombocitopenia por heparina, se pueden utilizar inhibidores directos de la trombina como bivalirudina (0.75 mg/kg en forma de bolo, 1.75 mg/kg/h durante todo el procedimiento) o argatroban (350 µg/kg en forma de bolo, 15 µg/kg/min durante todo el procedimiento).

HEMODINÁMICA

La valoración hemodinámica integral comprende las mediciones de presiones en las cavidades derecha e izquierda del corazón y el sistema arterial

CUADRO 272-2 Valores normales en mediciones hemodinámicas

Presiones (mmHg)	
Aurícula derecha	
Media	0-5
Onda *a*	1-7
Onda *v*	1-7
Ventrículo derecho	
Sistólica máxima/telediastólica	17-32/1-7
Arteria pulmonar	
Sistólica máxima/telediastólica	17-32/1-7
Media	9-19
Capilar pulmonar cuneiforme (media)	4-12
Aurícula izquierda	
Media	4-12
Onda *a*	4-15
Onda *v*	4-15
Ventrículo izquierdo	
Sistólica máxima/telediastólica	90-130/5-12
Aorta	
Sistólica máxima/telediastólica	90-130/60-85
Media	70-100
[Resistencias (din-s)/cm^5]	
Resistencia vascular sistémica	900-1 400
Resistencia vascular pulmonar	40-120
Índice de consumo de oxígeno [(L-min)/m^2]	115-140
Diferencia de oxígeno arteriovenosa (vol%)	3.5-4.8
Índice cardiaco [(L-min)/m^2]	2.8-4.2

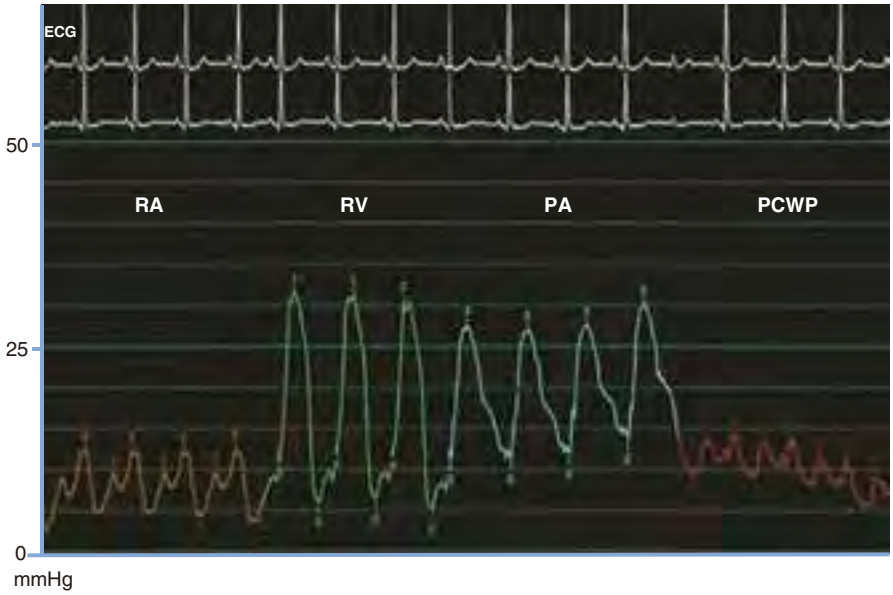


FIGURA 272-1. Ondas hemodinámicas normales registradas durante el cateterismo de las cavidades derechas del corazón. Los trazos tensionales auriculares tienen una onda "*a*" que refleja la contracción auricular y otra onda "v" que refleja los cambios tensionales en la aurícula durante la sístole ventricular. Los trazos de presión ventricular tienen un periodo de llenado bajo de presión diastólica y otro incremento neto en la presión que se manifiesta durante la sístole ventricular. RA, aurícula derecha; RV, ventrículo derecho; PA, arteria pulmonar; PCWP, tensión capilar pulmonar (cuneiforme); s, sístole; d, diástole.

periférico, así como la cuantificación del gasto cardiaco **(cuadro 272-2)**. La forma y magnitud de las ondas de presión aportan datos importantes en el diagnóstico; la **figura 272-1** incluye trazos normales de presión.

En caso de no haber valvulopatía cardiaca, las aurículas y ventrículos constituyen "una sola cavidad" durante la diástole, momento en que se abren las válvulas tricúspide y mitral, en tanto que en la sístole, lapso en que se abren las válvulas pulmonar y aórtica, se considera que los ventrículos y sus infundíbulos constituyen "una sola cavidad". Los conceptos anteriores constituyen la base para el uso de las mediciones hemodinámicas, de modo que se valore la estenosis valvular. Al existir estenosis aórtica, se advierte un gradiente de presión sistólica entre el ventrículo izquierdo y la aorta. Al haber estenosis mitral, surge un gradiente tensional diastólico entre la presión capilar pulmonar de enclavamiento (aurícula izquierda) y el ventrículo izquierdo **(fig. 272-2)**. Las mediciones hemodinámicas también permiten diferenciar entre la estenosis aórtica y la miocardiopatía obstructiva hipertrófica, situación en la que el tabique hipertrófico con asimetría genera un gradiente tensional intraventricular dinámico durante la sístole ventricular. La magnitud de la obstrucción se mide con un catéter con orificio terminal, colocado en el vértice del ventrículo izquierdo, que es "retrocedido" en tanto se registra la presión; una vez que el catéter pasó la obstrucción septal y está en la punta del ventrículo izquierdo se mide el gradiente entre la punta de este ventrículo y la aorta. La presencia de miocardiopatía obstructiva hipertrófica se confirma por medio del signo de Brockenbrough-Braunwald: después de una contracción ventricular prematura aumenta el gradiente tensional entre el ventrículo izquierdo y la aorta, con una disminución simultánea en la presión diferencial aórtica. Los datos anteriores no se observan en la estenosis aórtica.

La insuficiencia valvular aumenta el volumen y la presión en la cavidad cardiaca "receptora". En el reflujo mitral y tricúspide graves el incremento del flujo sanguíneo a las aurículas se produce durante la sístole ventricular, lo cual hace que haya un incremento en la onda *v* (dos veces mayor que la presión media). El reflujo aórtico intenso hace que disminuya la presión diastólica aórtica y al mismo tiempo habrá un incremento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo, por lo cual se igualan las presiones de las dos cavidades al final de la diástole.

Las mediciones hemodinámicas también se usan para diferenciar entre el taponamiento cardiaco, la pericarditis obstructiva y la miocardiopatía restrictiva **(cuadro 272-3)**. En el taponamiento, aumenta la presión en la aurícula derecha con disminución del descenso en "y", lo cual denota disminución del vaciamiento auricular derecho en la diástole e igualamiento diastólico de las presiones en las demás cavidades cardiacas. En la pericarditis constrictiva aumenta la presión auricular derecha y es notable el descenso en "y" lo cual denota llenado rápido del ventrículo derecho al inicio de la diástole. Se observan una depresión y una "plataforma" diastólica, el llamado "signo de la raíz cuadrada" en las ondas ventriculares, causado por la interrupción repentina del llenado ventricular durante la diástole; incremento de las presiones del ventrículo derecho y arteria pulmonar, y cambios discordantes en las presiones en los ventrículos derecho e izquierdo con la inspiración (aumenta la presión sistólica del ventrículo derecho en tanto que disminuye la presión sistólica en el ventrículo izquierdo); este último fenómeno hemodinámico es el que indica con mayor especificidad la constricción. La miocardiopatía restrictiva debe diferenciarse de la pericarditis constrictiva, por el incremento extraordinario de las presiones del ventrículo derecho y arteria pulmonar, sistólicas (por lo comun >60 mmHg); separación de las presiones diastólicas de ventrículos izquierdo y derecho, >5 mmHg (a nivel basal o con carga volumétrica aguda) y cambios que concuerdan en las presiones de llenado diastólico de ventrículos izquierdo y derecho junto con la inspiración (en ambos hay incrementos).

Gasto cardiaco El gasto cardiaco se mide con el método de Fick o la técnica de termodilución o se calcula a partir de la angiografía de ventrículo izquierdo. De forma típica durante el cateterismo cardiaco se realizan el método de Fick y la técnica de termodilución, pero según expertos, el primer método es más fiable en presencia de insuficiencia tricuspídea y estado de bajo gasto; este método utiliza el oxígeno como sustancia indicadora y se basa en el principio de que la cantidad de sustancia captada o liberada por cualquier órgano (consumo de oxígeno) es igual al producto del flujo sanguíneo (gasto cardiaco) multiplicado por la diferencia en la concentración de la sustancia en las circulaciones arterial y venosa (diferencia arteriovenosa de oxígeno). De esa forma, la fórmula para calcular el gasto cardiaco con el principio de Fick es:

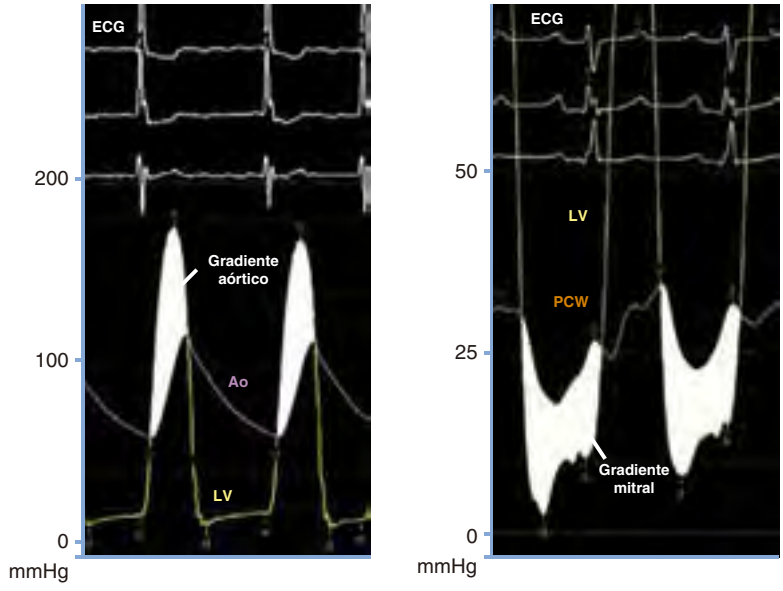


FIGURA 272-2. Estenosis aórtica y mitral intensas. El registro simultáneo de los trazos tensionales del ventrículo izquierdo (LV) y aorta (Ao) señalan un gradiente sistólico medio de 62 mmHg (***zona sombreada***), que corresponde a un área de la válvula aórtica de 0.6 cm^2 (***izquierda***). El registro simultáneo de los trazos del presión del LV y capilar pulmonar de enclavamiento (PCW), indican un gradiente diastólico medio de 14 mmHg (***área sombreada***), compatible con estenosis crítica de tipo mitral (área de válvula mitral = 0.5 cm^2). S, sístole; d, diástole; e, final de la diástole (telediástole).

CUADRO 272-3 Hallazgos heterodinámicos en el taponamiento, pericarditis constrictiva y miocardiopatía restrictiva

	Taponamiento cardiaco	Pericarditis constrictiva	Pericarditis con derrame-constrictiva	Miocardiopatía restrictiva
Presión pericárdica	↑	↑	↑	Normal
Presión auricular derecha	↑	↑	↑ (No disminuye en 50% o a <10 mmHg después de la pericardiocentesis)	↑
Onda de presión de la aurícula derecha	Descenso "x" prominente	Descenso "x" prominente	Descenso "x" prominente	Descenso "y" prominente
	Descenso o ausencia de descenso de "y"	Descenso "y" prominente	Descenso "y" menos prominente de lo esperado	
Presión sistólica del ventrículo derecho	<50 mmHg	<50 mmHg	<50 mmHg	>60 mmHg
Presión telediastólica del ventrículo derecho		>1/3 de presión sistólica ventricular	>1/3 de presión sistólica ventricular	<1/3 de presión sistólica ventricular
	Iguala a 5 mmHg la presión telediastólica del ventrículo izquierdo	Iguala a 5 mmHg la presión telediastólica del ventrículo izquierdo	Iguala a 5 mmHg la presión telediastólica del ventrículo izquierdo	Iguala a 5 mmHg la presión telediastólica del ventrículo izquierdo
Onda de la presión ventricular derecha		Descenso y meseta o "signo de raíz cuadrada"	Descenso y meseta o "signo de raíz cuadrada"	Descenso y meseta o "signo de raíz cuadrada"
Relación entre presión ventricular derecha y presión sistólica ventricular izquierda con la inspiración	Discordante	Discordante	Discordante	Concordante

Gasto cardiaco (L/min) = [consumo de oxígeno (mL/min)]/
[diferencia de oxígeno arteriovenosa (mL/L)]

Se calcula que el consumo de oxígeno es de 125 mL de oxígeno/min × área de superficie corporal y la diferencia arteriovenosa de oxígeno se conoce al calcular en primer término la capacidad de transporte del mismo por la sangre [(hemoglobina (g/100 mL) × 1.36 (oxígeno en mL/g de hemoglobina) × 10] y multiplicar dicho producto por la saturación de oxígeno fraccionada. El método de termodilución mide una sustancia inyectada en la sangre y que se mezcla adecuadamente con ella. En la práctica actual el gasto cardiaco medido por termodilución utiliza la temperatura como indicador. Las mediciones se realizan con un catéter con un termistor en la punta, que detecta desviaciones térmicas en la arteria pulmonar después de inyectar 10 mL de solución salina normal a la temperatura ambiente en la aurícula derecha.

Resistencia vascular La resistencia entre las circulaciones sistémica y pulmonar se calcula después de extrapolarla de la ley de resistencia eléctrica de Ohm y es igual al valor de la media de los gradientes de presiones dividido entre la media del flujo (gasto cardiaco). En consecuencia, la resistencia vascular sistémica es [(presión aórtica media – presión media de aurícula derecha)/gasto cardiaco] multiplicado por 80 hasta obtener una resistencia en unidades Woods, en din-s-cm^{-5}. De forma similar, la resistencia vascular pulmonar equivale a [(arteria pulmonar media – presión pulmonar capilar media)/gasto cardiaco] × 80. La resistencia vascular pulmonar disminuye con oxígeno, nitroprusiato, antagonistas de los conductos del calcio, prostaciclina en goteo endovenoso y óxido nítrico inhalado. Los tratamientos anteriores pueden realizarse durante el cateterismo para saber si la mayor resistencia vascular pulmonar es fija o reversible.

Área valvular Los datos hemodinámicos también son útiles para calcular el área valvular utilizando la fórmula de Gorlin que iguala el área para el flujo a través de la válvula, dividida entre el gradiente tensional entre las cavidades cardiacas que rodean la válvula. La válvula para medir el área valvular es: área = [gasto cardiaco (cm^3/min)/periodo de expulsión sistólica o periodo de llenado diastólico) (frecuencia cardiaca)]/44.3 C × raíz cuadrada del gradiente tensional, en que C es igual a 1 para la válvula aórtica y 0.85 para la válvula mitral. El área valvular <1.0 cm^2 y la media del gradiente >40 mmHg denotan estenosis grave de la válvula aórtica, en tanto que el área valvular <1.5 cm^2 y media del gradiente >5 a 10 mmHg son compatibles con estenosis mitral moderada o intensa; en el caso de sujetos sintomáticos con un área de válvula mitral >1.5 cm^2, una media de gradiente >15 mmHg, presión de arteria pulmonar >60 mmHg o tensión capilar (cuneiforme) de arteria pulmonar >25 mmHg después del ejercicio, también se considera como un dato importante, pero puede justificar la intervención. La fórmula de Hakki modificada también es útil para cuantificar el área de la válvula aórtica; dicha fórmula calcula el área valvular en la forma del gasto cardiaco (L/min) dividido entre la raíz cuadrada del gradiente tensional. Los cálculos del área de la válvula aórtica se basan en la fórmula de Gorlin y dependen del flujo, y en consecuencia, en caso de haber gasto cardiaco pequeño, es indispensable saber si un área valvular de menor magnitud refleja en la realidad estenosis fija o se calculó excesivamente por medio de un gasto cardiaco fijo y un volumen sistólico que no basta para abrir del todo las valvas. En estos casos, a veces es necesaria la manipulación hemodinámica cauta por medio de dobutamina para mejorar el gasto cardiaco y calcular de nuevo el área de la válvula aórtica.

Derivaciones intracardiacas En sujetos con cardiopatías congénitas son necesarias la detección, ubicación y valoración cuantitativa del "cortocircuito" intracardiaco. Es importante sospechar la presencia de dicha desviación cuando la desaturación arterial no es explicable o aumenta la saturación de oxígeno en la sangre venosa. El incremento en el contenido de oxígeno denota la presencia de un cortocircuito de izquierda a derecha, en tanto que la "disminución" denota lo que es de derecha a izquierda. El cortocircuito se localiza al detectar la diferencia de niveles de saturación de oxígeno de 5 a 7% entre las cavidades cardiacas vecinas. La intensidad del cortocircuito se conoce por medio de la proporción del flujo sanguíneo pulmonar (Q_p), con el flujo sistémico (Q_s), o Q_p/Q_s= [(contenido de oxígeno en sangre arterial sistémica-contenido de oxígeno en sangre venosa mixta)/contenido de oxígeno en sangre de vena pulmonar-contenido de oxígeno en arteria pulmonar]. En caso de que haya comunicación auricular, se considera importante una proporción de cortocircuito de 1.5 y se incluye con otras variables clínicas para decidir si es necesaria una intervención. Cuando existe comunicación interventricular congénita, la proporción de cortocircuito ≥2.0, con manifestaciones de la sobrecarga volumétrica de ventrículo izquierdo, constituye una indicación de clase I para la corrección operatoria.

VENTRICULOGRAFÍA Y AORTOGRAFÍA

La ventriculografía en un intento de valorar la función del ventrículo izquierdo, se puede realizar durante el cateterismo cardiaco. Se introduce en sentido retrógrado un catéter "en cola de cerdo" (*pigtail*) por la válvula aórtica y de ahí al ventrículo izquierdo y se inyectan 30 a 45 mL de medio de contraste para visualizar la cavidad ventricular de ese lado durante el ciclo cardiaco. El ventriculograma por lo común se practica en la proyección oblicua anterior derecha para explorar la cinética parietal y la función de la válvula mitral. El movimiento normal de la pared (cinética parietal normal) se observa en la forma de contracción simétrica de todos los segmentos; los segmentos hipocinéticos tienen menor contracción; los segmentos acinéticos no se contraen y los discinéticos al parecer aumentan de

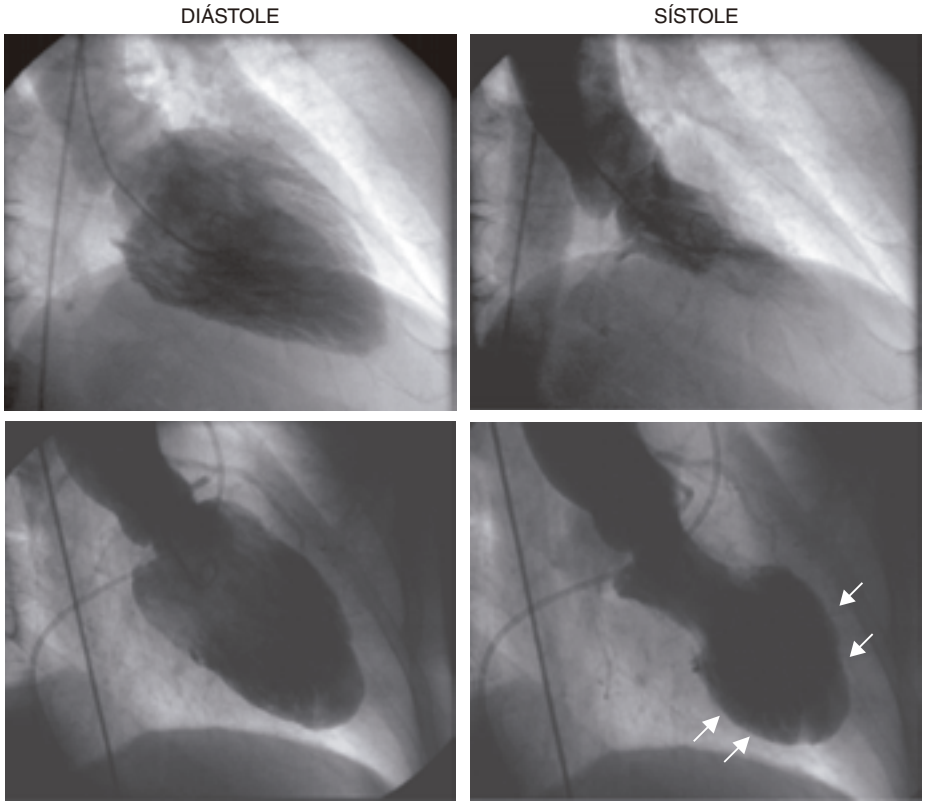


FIGURA 272-3. Ventriculograma izquierdo al final de la diástole (*izquierda*) y final de la sístole (*derecha*). En sujetos con función normal del ventrículo izquierdo, el ventriculograma indica contracción simétrica de todas las paredes (***imágenes superiores***). En individuos con arteriopatía coronaria, pueden surgir anomalías de la cinética parietal en la ventriculografía, tal como se identifica en este varón de 60 años después de un gran infarto en la cara anterior del miocardio. En la sístole, muestran acinesia (***flechas blancas***) las paredes anterior, apical e inferior (***imágenes inferiores***).

volumen paradójicamente durante la sístole (fig. 272-3). En la ventriculografía también se identifican anomalías como aneurisma, pseudoaneurisma o divertículo del ventrículo izquierdo; asimismo se utiliza para valorar el prolapso de la válvula mitral y la gravedad de la insuficiencia de dicha válvula. El grado de insuficiencia mitral se calcula al comparar la densidad de la opacificación por medio de contraste en la aurícula izquierda, con la del ventrículo izquierdo. El reflujo mínimo de medio de contraste hacia la aurícula izquierda se considera como insuficiencia mitral 1+; cuando la densidad del medio de contraste en la aurícula izquierda es mayor que en el ventrículo izquierdo con reflujo del medio de contraste hacia las venas pulmonares en términos de tres latidos, se dice que corresponde a insuficiencia mitral 4+. Para identificar una comunicación interventricular se puede realizar una ventriculografía en proyección oblicua izquierda anterior. Si se calculan los volúmenes ventriculares durante la sístole y diástole es posible calcular el volumen por latido y el gasto cardiaco.

La aortografía en el laboratorio de cateterismo cardiaco permite visualizar anomalías de la aorta ascendente, incluidas dilataciones aneurismáticas y afectación de grandes vasos y también disección con disminución del calibre interior verdadero, por un colgajo de íntima que separe los calibres interiores verdadero y falso. La aortografía también se utiliza para identificar el injerto de vena safena con libre tránsito que eluda la canulación selectiva; identificar cortocircuitos que abarcan la aorta como sería la persistencia del conducto arterioso y permitir una valoración cualitativa de la insuficiencia aórtica con una escala del 1+ al 4+ similar a la usada en la insuficiencia mitral.

ANGIOGRAFÍA CORONARIA

Durante el cateterismo cardiaco casi siempre se realiza la angiografía coronaria selectiva y se utiliza para definir la anatomía de los vasos mencionados y valorar la magnitud y extensión de la arteria coronaria epicárdica y la enfermedad del injerto por derivación en dicha arteria. Los catéteres coronarios de forma especial se utilizan para que abarquen los orificios coronarios de izquierda y derecha. La inyección manual del medio radioopaco de contraste genera un "luminograma" coronario que se registra en las imágenes radiográficas (cineangiografía). Las arterias coronarias son estructuras tridimensionales que están en movimiento con el ciclo cardiaco, razón por la cual se hacen angiogramas de dichos vasos en diferentes proyecciones ortogonales para visualizarlas mejor sin traslape o acortamiento ficticio.

La anatomía coronaria normal es muy variable de una persona a otra, pero, en términos generales, existen dos orificios coronarios y los tres grandes vasos coronarios que son las arterias descendente anterior izquierda, circunfleja izquierda y coronaria derecha, con las arterias descendente anterior izquierda y circunfleja izquierda que nacen de la arteria coronaria izquierda (fig. 272-4). Si la rama del nódulo AV, la arteria descendente posterior y los vasos laterales posteriores nacen de la arteria coronaria derecha, se define a la circulación como dominante derecha, que es la situación que prevalece en casi 85% de las personas. Cuando las tres ramas mencionadas nacen de la arteria circunfleja izquierda, como se observa en ~5% de las personas, la circulación se define como dominante izquierda. Alrededor de 10% de los enfermos restantes tiene una circulación "codominante" en que los vasos nacen de la circulación coronaria derecha e izquierda. En algunos pacientes, una rama intermedia nace directamente de la arteria coronaria izquierda, lo cual constituye una variante normal. Las anomalías de arteria coronaria se observan en 1 y 2% de los pacientes y las más comunes son orificios separados para las arterias descendente anterior y circunfleja izquierdas (0.41%).

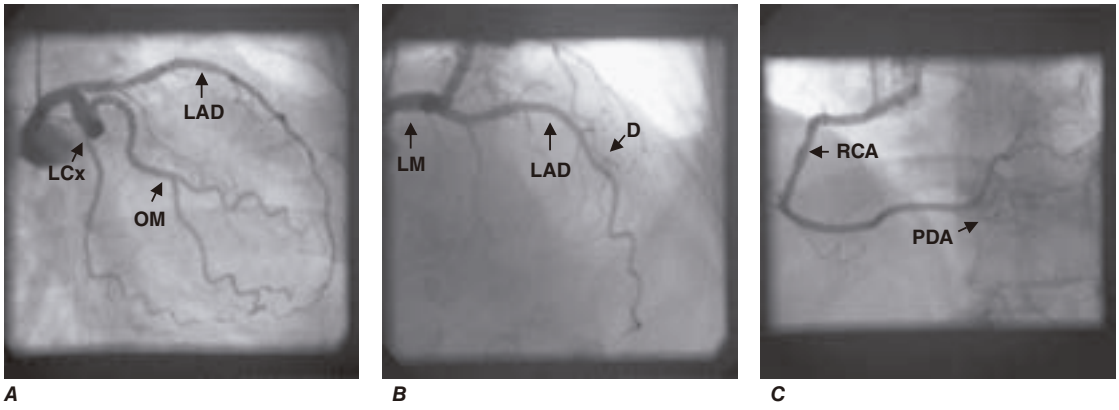


FIGURA 272-4. Anatomía normal de arterias coronarias. *A.* Angiograma coronario en que se observa la arteria circunfleja izquierda (LCx) y sus ramas marginales obtusas (OM); también se identifica la arteria descendente anterior izquierda (LAD), pero en esta proyección puede tener un efecto de acortamiento. ***B.*** LAD y sus ramas diagonales (D) se identifican mejor en las proyecciones craneales. En este angiograma también se observa a la arteria coronaria izquierda (LM). ***C.*** La arteria coronaria derecha (RCA) emite la rama que es la arteria descendente posterior (PDA), por lo que la circulación es dominante derecha.

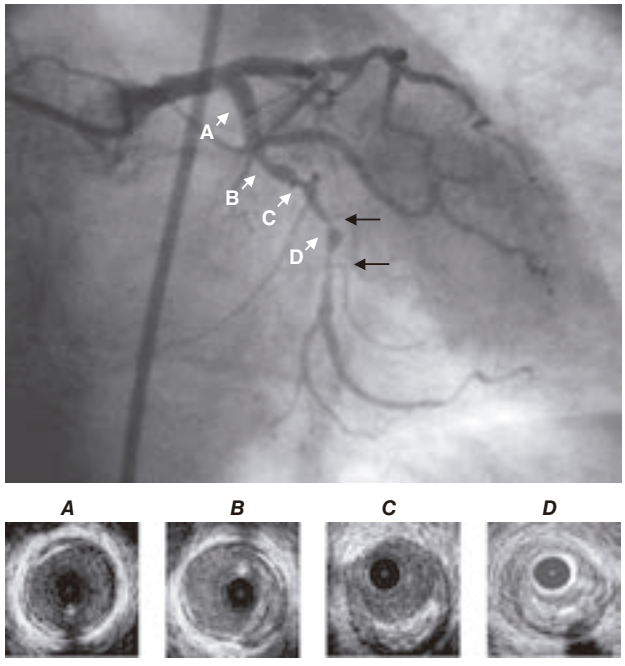


FIGURA 272-5. Estenosis coronarias en cineangiograma y ecografía intravascular. Se identifican las estenosis notables en arteria coronaria en la forma de estrechamientos (***flechas negras***) de dicho vaso. La ecografía intravascular indica un segmento normal de la arteria (***A***), áreas con una placa excéntrica (***B, C***) y obliteración casi total del diámetro anterior en el sitio de estenosis notable (***D***). Se advierte que en las imágenes, el catéter intravascular de ecografía asume la forma de un círculo negro.

Por medio de angiografía coronaria se visualizan las estenosis de las arterias de ese nombre, en la forma de estrechamientos luminales en la cineangiografía. La magnitud del estrechamiento se conoce como estenosis porcentual y se identifica visualmente al comparar el segmento afectado con mayor intensidad, con un segmento "distal" proximal o distal; la estenosis que afecta >50% de diámetro interno se considera como importante (fig. 272-5). Por medio de la angiografía coronaria cuantitativa (*online*) se tiene una valoración más exacta de la estenosis porcentual y aminora la tendencia a estimar en exceso la magnitud de la lesión por medio de la revisión visual. La presencia de un puente miocárdico que muy a menudo abarca a la arteria descendente anterior izquierda, puede ser tomada erróneamente como estenosis notable; tal situación ocurre cuando parte del vaso se hunde por debajo de la superficie epicárdica y el miocardio se somete a fuerzas compresivas durante la sístole ventricular. El aspecto básico para diferenciar el puente del miocardio y la estenosis fija es que la zona "estenótica" del vaso vuelve a la normalidad durante la diástole. También se observan calcificaciones coronarias durante la angiografía que se hace antes de inyectar el medio de contraste. Se identifican los vasos colaterales como estructuras que nacen de un vaso y atraviesan la zona hasta un vaso distal con estenosis grave o totalmente ocluido. La trombólisis en casos de infarto del miocardio (TIMI, *thrombolysis in myocardial infarction*) de grado bajo, un índice de la duración relativa del tiempo que necesita el medio de contraste para opacificar totalmente la arteria coronaria, puede aportar otro dato más respecto al grado de la lesión y la presencia de TIMI grados 1 (llenado mínimo) o 2 (llenado tardío) del flujo, sugiere que existe una estenosis notable de arteria coronaria.

ECOGRAFÍA INTRAVASCULAR, RESERVA FRACCIONARIA DE FLUJO Y RESERVA DEL FLUJO CORONARIO

Durante la angiografía coronaria, se necesitan a veces estudios más detallados en el caso de estenosis intermedias (40 a 70%), signos indeterminados o manifestaciones anatómicas que no compaginen con los síntomas del enfermo. En tales casos, se obtiene una valoración anatómica más precisa de la arteria coronaria y el grado de aterosclerosis por medio de la ecografía intravascular (fig. 272-5). Dicha técnica se practica con un catéter flexible, fino con un transductor de 40 mHz en su punta que se introduce al interior de la arteria coronaria con una guía de alambre. Se pueden utilizar los datos obtenidos de estudios de ecografía intravascular para definir la imagen de una placa aterosclerótica, en forma exacta; conocer el área transversal del interior (luz) y medir el calibre del vaso; también es útil durante la intervención coronaria percutánea o después de la misma, para valorar la estenosis y establecer lo adecuado de la colocación de una endoprótesis. La tomografía de coherencia óptica (OCT, *optical coherence tomography*) es una técnica imagenológica con catéter que utiliza luz casi infrarroja para generar imágenes con mejor resolución espacial que la IVUS; sin embargo, la profundidad del campo es menor. La ventaja de la OCT frente a la IVUS es el potencial de obtener imágenes características de la placa aterosclerótica (lípido, tapón fibroso) con gran resolución y valorar la colocación de una endoprótesis, su aposición y permeabilidad (fig. 272-6).

La reserva fraccional de flujo ofrece una evaluación funcional de la estenosis y es más precisa para pronosticar el desenlace clínico a largo plazo que las técnicas por imágenes. La reserva fraccional de flujo es la proporción entre la presión en la coronaria distal a la estenosis dividida entre la presión de la arteria proximal a la estenosis a una vasodilatación máxima. Esta reserva se mide con un alambre guía en la coronaria que tiene un sensor de presión durante el reposo y durante la hiperemia máxima después de inyectar adenosina. La reserva fraccional de flujo <0.80 indica una estenosis importante desde el punto de vista hemodinámico que mejoraría con alguna intervención.

CUIDADOS DESPUÉS DEL PROCEDIMIENTO

Una vez realizado el procedimiento, se extraen las vainas de acceso vascular. Si se utilizó la guía de acceso femoral, se realiza en forma directa la compresión manual o dispositivos de cierre vascular que obturan inmediatamente en sitios de la arteriotomía con una grapa/clip, un tapón de colágena o sutura para lograr la hemostasia. Tales dispositivos acortan el lapso de reposo absoluto (de 6 a 2-4 h) y mejoran la satisfacción del paciente, pero no se ha demostrado definitivamente que sean mejores que la compresión manual, en lo referente a las complicaciones en el sitio de acceso. Con un acceso en la arteria radial, es necesario el reposo en cama por sólo 2 h. Cuando el cateterismo cardiaco se realiza con una técnica extrahospitalaria planificada, el paciente completa el reposo después de ella en un medio con monitores y se da de alta con instrucciones para consumir líquidos en forma abundante, porque los medios de contraste estimulan la diuresis osmótica; se indica evitar la actividad agotadora u observar el sitio de acceso vascular en busca de signos de complicaciones. En el caso de enfermos de alto riesgo con enfermedades intercurrentes notables, en sujetos con complicaciones que surgieron durante el cateterismo o en pacientes a quienes se practicó intervención coronaria percutánea, puede ser necesaria la hospitalización por una noche. La hipotensión en la fase temprana después del procedimiento puede resultar por la reposición inadecuada de líquidos o de hemorragia retroperitoneal desde el sitio de acceso. Los pacientes que recibieron una radiación >2 Gy durante el procedimiento se deben examinar en busca de signos de eritema. En los que recibieron dosis mayores (>5 Gy) se recomienda un seguimiento clínico hasta de un mes para valorar las lesiones cutáneas.

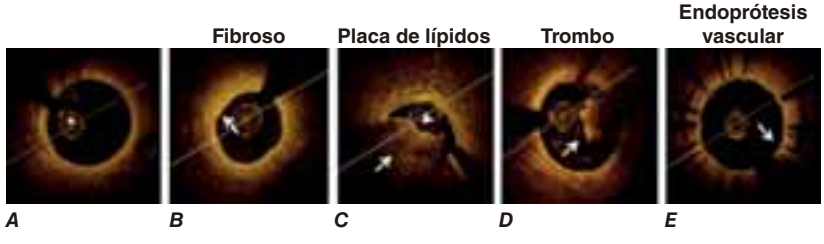


FIGURA 272-6. Tomografía de coherencia óptica. *A.* Catéter de la tomografía de coherencia óptica (OCT) (*) en la luz de una coronaria con formación limitada de neoíntima. La íntima se observa con gran definición, pero a diferencia de la ecografía intravascular, las capas media y adventicia vasculares no se ven bien. ***B.*** La placa fibrosa (***flecha***) se caracteriza por una señal brillante. ***C.*** Una placa excéntrica grande con grasa abundante que oculta parte de la pared vascular. Puesto que la grasa de la placa absorbe luz, la placa adiposa aparece como área oscura con bordes irregulares (***flecha***). La placa está cubierta de un tapón fibroso (***cabeza de flecha***) típico de una placa vulnerable. ***D.*** Trombo (***flecha***) adherido a una placa rota que sale hacia la luz vascular. ***E.*** Endoprótesis coronaria contrapuesta a la pared vascular. Los postes de la endoprótesis parecen líneas brillantes cortas con ausencias detrás de los postes (***flecha***).

273e Principios de electrofisiología

David D. Spragg, Gordon F. Tomaselli

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

HISTORIA E INTRODUCCIÓN

La primera incursión en el campo de la electrofisiología cardiaca correspondió al desarrollo del electrocardiograma (ECG, *electrocardiogram*) por Einthoven a finales del siglo XX. El registro subsecuente de las corrientes de la membrana celular demostró que el ECG de la superficie corporal es la suma cronometrada de los potenciales de acción celular en las aurículas y en los ventrículos. A finales del decenio de 1960, el desarrollo del registro intracavitario y en particular electrogramas del haz de His con la estimulación programada del corazón, marcó el principio de la electrofisiología clínica contemporánea. La adopción de las técnicas de radiofrecuencia para producir ablación del tejido cardiaco a principios del decenio de 1990 fue el preludio del surgimiento de la electrofisiología cardiaca intervencionista.

El problema clínico de la muerte súbita causada por arritmias ventriculares, por lo general en el contexto de una obstrucción coronaria, se reconoció desde finales del siglo XIX. El problema era complejo y dio lugar al desarrollo de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos, como los desfibriladores transtorácicos, el masaje cardiaco y en tiempos más recientes, desfibriladores implantables. Con el tiempo, las limitaciones de la farmacoterapia antiarrítmica una y otra vez se han resaltado en los estudios clínicos, de manera que la ablación y los dispositivos constituyen el tratamiento de primera opción en diversas arritmias cardiacas.

En las últimas dos décadas se ha dilucidado el fundamento genético de diversas arritmias hereditarias, al revelar importantes conceptos sobre los mecanismos no sólo de estas arritmias raras, sino también de trastornos del ritmo que son similares y que se observan en formas de cardiopatías más comunes.

274 Las bradiarritmias: trastornos del nódulo sinoauricular

David D. Spragg, Gordon F. Tomaselli

La activación eléctrica del corazón normal se origina en el nódulo sinoauricular (SA), el marcapasos predominante. Otros marcapasos accesorios en el nódulo auriculoventricular (AV), el sistema de conducción especializado y el músculo pueden iniciar la activación eléctrica si el nódulo SA es disfuncional o está suprimido. Por lo general, los marcapasos secundarios emiten descargas a un menor ritmo y en ausencia de un aumento adecuado en el volumen por latido, pueden causar hipoperfusión de los tejidos.

La activación y contracción espontáneas del corazón son consecuencias del tejido marcapasos especializado de estos puntos anatómicos. Como se describe en el capítulo 273e, los potenciales de acción del corazón tienen heterogeneidad regional; los de las células aisladas del tejido nodal son distintos de los registrados en los miocitos auriculares y ventriculares (fig. 274-1). Las corrientes iónicas complementarias presentes en las células nodales generan un potencial de membrana en reposo menos negativo que el de los miocitos auriculares o ventriculares. La diástole eléctrica de las células nodales se caracteriza por despolarización diastólica lenta (fase 4), que genera un potencial de acción cuando el voltaje de la membrana llega al umbral. Los ascensos del potencial de acción (fase 0) son lentos en comparación con los de los miocitos auriculares o ventriculares, están mediados por calcio, no por la corriente de sodio. Las células con propiedades del tejido nodal SA y AV tienen conexión eléctrica con el resto del miocardio a través de células con fenotipo electrofisiológico intermedio, entre el de las células nodales y el de los miocitos auriculares o ventriculares. Las células del nódulo SA tienen la fase 4 de despolarización más rápida, por lo que son los marcapasos dominantes en un corazón normal.

La bradicardia resulta de una falla en el inicio del impulso o en la conducción del mismo. La falla en la generación del impulso puede causarse por la depresión del automatismo, lo que enlentece o anula la despolarización diastólica de la fase 4 (fig. 274-2), y es consecuencia de un trastorno o exposición a fármacos. El sistema nervioso autónomo modula el ritmo de despolarización diastólica fase 4 y por tanto, el ritmo de impulsos de los marcapasos primarios (nódulo SA) y secundarios. La falla en la conducción de un impulso del tejido nodal al miocardio auricular o ventricular puede producir bradicardia por el bloqueo de salida. Los trastornos que alteran la activación y conectividad de las células (p. ej., fibrosis) en el corazón pueden producir una falla en la conducción de impulsos.

La disfunción del nódulo SA y el bloqueo de la conducción AV son las causas más frecuentes de bradicardia patológica. La disfunción del nódulo SA puede ser difícil de distinguir de la bradicardia sinusal fisiológica, sobre todo en personas jóvenes. La frecuencia de la disfunción del nódulo SA aumenta entre la quinta y sexta décadas de la vida y debe considerarse en pacientes con fatiga, intolerancia al ejercicio o síncope y bradicardia sinusal.

El control permanente del ritmo es el único tratamiento confiable para la bradicardia sintomática en ausencia de causas extrínsecas y reversibles, como el aumento del tono vagal, hipoxia, hipotermia y fármacos (cuadro 274-1). Cerca de 50% de los 150 000 marcapasos permanentes que se implantan en Estados Unidos y 20 a 30% de los 150 000 colocados en Europa se colocan por enfermedad del nódulo SA.

ESTRUCTURA Y FISIOLOGÍA DEL NÓDULO SA

El nódulo SA se compone de un cúmulo de pequeñas células fusiformes en el surco terminal de la superficie epicárdica, en la unión de la aurícula derecha y la vena cava superior, donde envuelven a la arteria nodal SA. El nódulo SA tiene estructura heterogénea, pero las células nodales prototípicas centrales tienen menos miofibrillas distintivas que el miocardio auricular circundante, no tiene discos intercalados visibles al microscopio óptico y el retículo sarcoplásmico está poco desarrollado, sin túbulos T. Las células de las regiones periféricas del nódulo SA tienen estructura y función transicionales. La arteria nodal SA se origina en la arteria coronaria derecha en 55 a 60% de las personas y en la arteria circunfleja izquierda en otro 40 a 45%. El nódulo SA tiene inervación abundante proveniente de nervios y ganglios simpáticos y parasimpáticos.

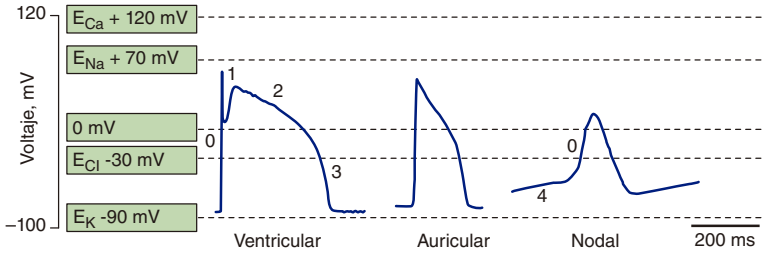


FIGURA 274-1. Perfiles del potencial de acción registrados en células aisladas de los nódulos sinoauricular o auriculoventricular en comparación con las células del miocardio auricular o ventricular. Los potenciales de acción de las células nodales tienen potenciales de membrana en reposo más despolarizados, ascensos de fase 0 más lentos y despolarización diastólica fase 4 más lenta.

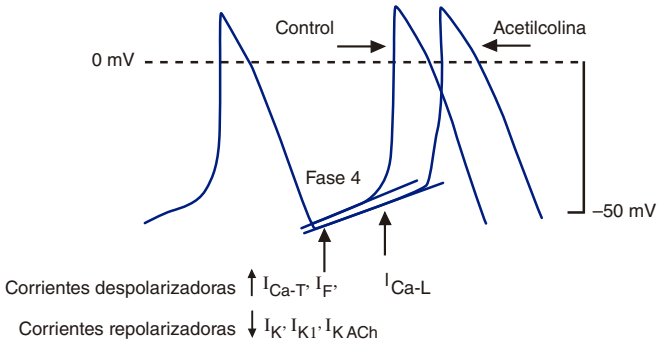


FIGURA 274-2. Esquemas de los potenciales de acción y las corrientes que contribuyen a la despolarización de la fase 4. Los aumentos relativos en las corrientes de calcio tipo L ($I_{Ca\text{-}L}$) y T ($I_{Ca\text{-}T}$) y marcapasos (I_f), junto con un decremento en las corrientes de repolarización interna rectificadora (I_{K1}) y rectificadora tardía (I_K) de potasio producen la despolarización. La activación de la corriente de potasio activada por ACh (I_{KACh}) y el bloqueo β disminuyen la velocidad de la fase 4 y reducen la frecuencia de control. *(Modificado de J Jalife et al.: Basic Cardiac Electrophysiology for the Clinician, Blackwell Publishing, 1999.)*

La propagación lenta e irregular de los impulsos del nódulo SA puede explicarse por la electrofisiología de las células nodales y la estructura del nódulo SA mismo. Los potenciales de acción de las células del nódulo SA se caracterizan por un potencial de membrana relativamente despolarizado (fig. 274-1) de –40 a –60 mV, ascenso lento en la fase 0 y una despolarización diastólica en la fase 4 rápida en comparación con los potenciales de acción registrados en las células musculares cardiacas. La ausencia relativa de corriente de entrada rectificadora de potasio (I_{K1}) explica el potencial de membrana despolarizado; el ascenso lento de la fase 0 se debe a la ausencia de corriente rápida de sodio disponible (I_{Na}) y está mediado por la corriente de calcio tipo L ($I_{Ca\text{-}L}$), y la despolarización de la fase 4 es resultado de la actividad agregada de varias corrientes iónicas. Ambas corrientes de calcio, tipos L y T ($I_{Ca\text{-}T}$), la corriente marcapasos (llamada *funny current* o I_f), generada por los conductos abiertos por nucleótido cíclico activado por la hiperpolarización, y el intercambiador electrógeno de sodio-calcio producen la corriente despolarizadora que se contrarresta por la corriente rectificadora tardía (I_{Kr}) y la corriente de potasio activada por acetilcolina (I_{KACh}). $I_{Ca\text{-}L}$, $I_{Ca\text{-}T}$ e I_f están moduladas por la estimulación adrenérgica β y la I_{KACh} por la estimulación vagal, lo que explica la extrema sensibilidad de la despolarización diastólica a la actividad del sistema nervioso autónomo. La conducción lenta en el nódulo SA se explica por la ausencia de I_{Na} y por el deficiente acoplamiento eléctrico de las células en el nódulo, resultado de cantidades considerables de tejido intersticial y la escasez de uniones comunicantes. El acoplamiento deficiente permite las propiedades electrofisiológicas graduadas en el nódulo, las células transicionales periféricas se inactivan con el acoplamiento electrotónico con el miocardio auricular.

CUADRO 274-1 Causas de la disfunción del nódulo SA

Extrínseca	Intrínseca
Autonómica	Síndrome del seno enfermo (SSS)
Hipersensibilidad del seno carotídeo	Arteriopatía coronaria (MI crónico y agudo)
Estimulación vasovagal (inhibidora cardiaca)	Inflamatoria
Fármacos	Pericarditis
Bloqueadores β	Miocarditis (incluida la viral)
Bloqueadores del conducto de calcio	Cardiopatía reumática
Digoxina	Enfermedades vasculares de la colágena
Ivabradina	Enfermedad de Lyme
Antiarrítmicos (clase I y clase III)	Amiloidosis senil
Adenosina	Cardiopatía congénita
Clonidina (otros simpaticolíticos)	TGA/reparaciones de Mustard y Fontan
Carbonato de litio	Yatrógena
Cimetidina	Radioterapia
Amitriptilina	Posoperatoria
Fenotiazinas	Traumatismo torácico
Narcóticos (metadona)	Familiar
Pentamidina	SSS2, AD, OMIM #163800 (15q24-25)
Hipotiroidismo	SSS1, AR OMIM #608567 (3p21)
Apnea durante el sueño	SSS3, AD OMIM #614090 (14q11.2)
Hipoxia	Enfermedad del nódulo SA con miopía, OMIM #182190
Aspiración endotraqueal (maniobras vagales)	Síndrome de Kearns-Sayre, OMIM #530000
Hipotermia	Distrofia miotónica
Aumento de presión intracraneal	Tipo 1, OMIM #160900 (19q13.2-13.3)
	Tipo 2, OMIM #602668 (3q13.3-q24)
	Ataxia de Friedreich, OMIM #229300 (9q13, 9p23-p11)

Abreviaturas: AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; MI, infarto miocárdico; OMIM, *Online Mendelian Inheritance in Man* (base de datos); TGA, transposición de grandes arterias.

ETIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD NODAL SA

La disfunción nodal SA se clasifica en intrínseca y extrínseca. La distinción es importante porque la disfunción extrínseca a menudo es reversible y por lo general debe corregirse antes de considerar el uso de un marcapasos (cuadro 274-1). Las causas más frecuentes de disfunción extrínseca del nódulo SA son los fármacos e influencias del sistema nervioso autónomo que suprimen el automatismo o comprometen la conducción. Otras causas extrínsecas incluyen hipotiroidismo, apnea durante el sueño y alteraciones probables en pacientes graves, como hipotermia, hipoxia, aumento de la presión intracraneal (respuesta de Cushing) y aspiración endotraqueal por la activación del nervio vago.

La disfunción intrínseca del nódulo sinusal es degenerativa y a menudo se caracteriza en el examen patológico por remplazo fibroso del nódulo SA o sus conexiones con la aurícula. La arteriopatía coronaria (CAD, *coronary artery disease*) aguda y crónica puede acompañarse de disfunción del nódulo SA, aunque en presencia de infarto miocárdico (MI, *myocardial infarction*; casi siempre inferior), las alteraciones son transitorias. Los procesos inflamatorios pueden alterar la función del nódulo SA, lo que al final produce la sustitución fibrosa. La pericarditis, miocarditis y cardiopatía reumática se relacionan con compromiso del nódulo SA con bradicardia sinusal, paro sinusal y bloqueo de salida. La carditis relacionada con lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythematosus*), artritis reumatoide (RA, *rheumatoid arthritis*) y los trastornos mixtos del tejido conjuntivo (MCTD, *mixed connective tissue disorders*) también pueden afectar la estructura y función del nódulo SA. La amiloidosis senil es un trastorno infiltrativo que por lo general se desarrolla en la novena década de la vida; el depósito de proteína amiloide en el miocardio auricular puede afectar la función nodal SA. Algunos casos de enfermedad nodal SA son yatrógenos y se deben a la lesión directa del nódulo durante la cirugía cardiotorácica.

Se han descrito formas hereditarias raras de enfermedad del nódulo sinusal y ya se describieron los rasgos genéticos de varias. La disfunción nodal sinusal autosómica dominante junto con taquicardia supraventricular (o sea, la variante taquicardia-bradicardia del síndrome del seno enfermo [SSS2, *sick-sinus syndrome*]) se relaciona con mutaciones en el gen *HCN4* de la subunidad de corriente (I_f) del marcapasos en el cromosoma 15. Una forma autosómica recesiva de SSS1 con el rasgo prominente de falta de excitabilidad auricular y ausencia de ondas P en el electrocardiograma (ECG) se debe a mutaciones en el gen del conducto de sodio cardiaco, *SCN5A*, en el cromosoma 3. Las variantes en la cadena pesada 6 de la miosina (*MYH6*) aumentan la susceptibilidad al SSS (SSS3). Se ha descrito una disfunción del nódulo SA relacionada con la miopía, pero aún no se conocen sus características genéticas. Existen varias enfermedades neuromusculares, incluido el síndrome de Kearns-Sayre (oftalmoplejía, degeneración pigmentaria de la retina y miocardiopatía) y distrofia miotónica, con compromiso predominante del sistema de conducción y el nódulo SA.

El SSS en jóvenes y ancianos se relaciona con un aumento del tejido fibroso en el nódulo SA. El inicio del SSS puede acelerarse por alguna enfermedad concomitante, como una CAD, diabetes mellitus, hipertensión, valvulopatías y miocardiopatías.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD NODAL SA

La disfunción del nódulo SA puede ser asintomática y manifestarse sólo en una anomalía ECG, como bradicardia sinusal; como paro sinusal y blo-

queo de salida, o como taquicardia supraventricular, casi siempre fibrilación auricular y bradicardia. Los síntomas relacionados con la disfunción del nódulo SA, en particular el síndrome de taquicardia-bradicardia, se relacionan con frecuencias cardiacas lentas y rápidas. Por ejemplo, la taquicardia puede acompañarse de palpitaciones, angina de pecho e insuficiencia cardiaca, y la bradicardia con hipotensión, síncope, presíncope, fatiga y debilidad. En caso de SSS, la supresión por sobreestimulación del nódulo SA a veces causa pausas prolongadas y síncope al terminar la taquicardia. En muchos casos, los síntomas de la disfunción del nódulo SA son resultado de la enfermedad cardiovascular concomitante. Una minoría significativa de pacientes con SSS tiene signos y síntomas de insuficiencia cardiaca relacionada con frecuencias cardiacas bajas o altas.

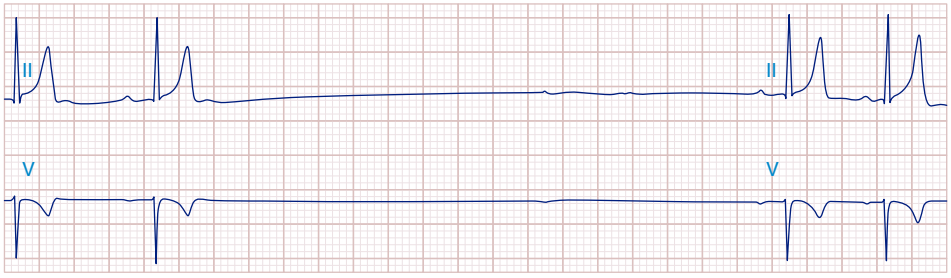


FIGURA 274-3. Enlentecimiento sinusal y pausas en el electrocardiograma (ECG). ECG registrado durante el sueño en un paciente joven sin enfermedad cardiaca. La frecuencia cardiaca antes de la pausa es baja y el intervalo PR es prolongado, consistente con un aumento en el tono vagal. Las ondas P tienen morfología consistente con ritmo sinusal. El registro se hizo con un sistema de telemetría de dos derivaciones en el que el trazo etiquetado como II simula la derivación frontal II y V es la derivación central modificada 1, que simula la derivación V_1 del ECG estándar de 12 derivaciones.

Un tercio a la mitad de los pacientes con disfunción del nódulo SA desarrolla taquicardia supraventricular, casi siempre fibrilación o flúter auricular. La incidencia de la fibrilación auricular persistente en pacientes con disfunción del nódulo SA aumenta con la edad, hipertensión, diabetes mellitus, dilatación ventricular izquierda, valvulopatía y control del ritmo ventricular. Un dato notable es que en algunos pacientes sus síntomas mejoran cuando se desarrolla fibrilación auricular, quizá por un aumento en la frecuencia cardiaca promedio. Los sujetos con la variante con taquicardia-bradicardia del SSS, como ocurre con los que tienen fibrilación auricular, están en riesgo de tromboembolia, y *los que tienen mayor riesgo*, incluidos los pacientes ≥65 años y los que tienen antecedente de accidente vascular cerebral, cardiopatía valvular, disfunción ventricular izquierda o crecimiento auricular, deben tratarse con anticoagulantes. Hasta un cuarto de las personas con enfermedad del nódulo SA tiene alteraciones concurrentes en la conducción AV, aunque sólo una minoría requiere tratamiento específico del bloqueo AV de grado alto.

La evolución natural de la disfunción del nódulo SA incluye síntomas de intensidad variable, incluso en enfermos que se presentan con síncope. Los síntomas de la disfunción nodal SA pueden ser significativos, pero la mortalidad general casi nunca se modifica en ausencia de otras enfermedades concomitantes significativas. Estas características de la evolución natural deben tomarse en cuenta para decidir el tratamiento de estos pacientes.

ELECTROCARDIOGRAFÍA DE LA ENFERMEDAD NODAL SA

Las manifestaciones electrocardiográficas de la disfunción del nódulo SA incluyen bradicardia sinusal, pausas sinusales, paro sinusal, bloqueo de salida sinusal, taquicardia (en el SSS) e incompetencia cronotrópica. A menudo es difícil distinguir la bradicardia sinusal patológica de la fisiológica. Por definición, la bradicardia sinusal es un ritmo controlado por el nódulo SA con una frecuencia <60 latidos/min; la bradicardia sinusal es muy frecuente y casi siempre benigna. Las frecuencias cardiacas en reposo <60 latidos/min son muy frecuentes en personas jóvenes sanas y sujetos con buena condición física. Una frecuencia sinusal <40 latidos/min en un individuo despierto sin acondicionamiento físico casi siempre se considera anormal. Las pausas sinusales y el paro sinusal se deben a la falta de descarga del nódulo SA, lo que genera una pausa sin ondas P visibles en el ECG **(fig. 274-3)**. Las pausas sinusales de hasta 3 s son frecuentes en los atletas despiertos, y es posible encontrar las pausas de esta duración o mayor en ancianos asintomáticos. La falla intermitente en la conducción del nódulo SA produce bloqueo de salida nodal. La gravedad de éste varía de manera similar a la del bloqueo AV **(cap. 275)**. La prolongación de la conducción desde el nódulo sinusal no es evidente en el ECG; en el bloqueo SA de segundo grado hay conducción intermitente del nódulo SA y ritmo auricular regularmente irregular.

El bloqueo SA de segundo grado tipo I se debe a la prolongación progresiva de la conducción del nódulo SA con falta intermitente de los impulsos originados en el nódulo sinusal hacia el tejido auricular circundante. El bloqueo SA de segundo grado se ve en el ECG como ausencia intermitente de ondas P **(fig. 274-4)**. En el bloqueo SA de segundo grado tipo II no hay cambio en la conducción nodal SA antes de la pausa. En el bloqueo SA completo o de tercer grado no hay ondas P en el ECG. El síndrome de taquicardia-bradicardia se manifiesta como bradicardia sinusal alternada con taquiarritmias auriculares. Aunque puede haber taquicardia auricular, aleteo auricular y fibrilación auricular, esta última es la taquicardia más frecuente. La incompetencia cronotrópica es la incapacidad para aumentar la frecuencia cardiaca como respuesta adecuada al ejercicio u otra forma de estrés, se describe más adelante con más detalle.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Por lo general, la disfunción nodal SA es un diagnóstico clínico o electrocardiográfico. La bradicardia o las pausas sinusales en el ECG en reposo rara vez son suficientes para diagnosticar la enfermedad del nódulo SA, se requieren el registro prolongado y la correlación sintomática. Los síntomas en ausencia de bradiarritmias sinusales pueden ser suficientes para descartar el diagnóstico de disfunción nodal SA.

El registro electrocardiográfico tiene un papel central en el diagnóstico y tratamiento de la disfunción nodal SA. A pesar de las limitaciones del ECG en reposo, el registro prolongado con un dispositivo Holter o con monitores permiten la correlación de los síntomas con el ritmo cardiaco. Muchos monitores modernos se activan de manera automática para registrar el ECG cuando se cumplen ciertos criterios de frecuencia cardiaca programados. Los monitores ECG implantables permiten el registro a largo plazo (12 a 18 meses) en pacientes con diagnóstico muy difícil.

La falta de aumento de la frecuencia cardiaca con el ejercicio se conoce como *incompetencia cronotrópica*. Se define como la incapacidad para llegar a 85% de la frecuencia cardiaca máxima anticipada con el ejercicio máximo, o la incapacidad para alcanzar una frecuencia cardiaca >100 latidos/min con ejercicio o una frecuencia cardiaca máxima con ejercicio menos de dos desviaciones estándar por debajo de la de una población de control de la misma edad. La prueba de ejercicio puede ser útil para distinguir entre la incompetencia cronotrópica de la bradicardia en reposo, y ayuda a identificar el mecanismo de la intolerancia al ejercicio.

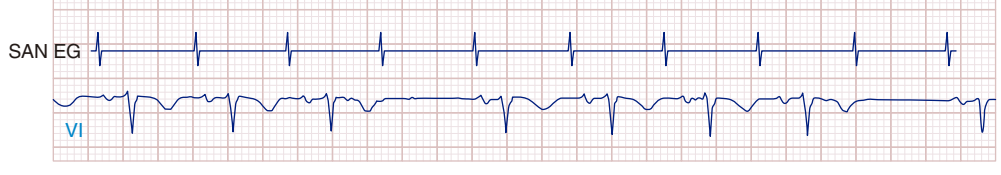


FIGURA 274-4. Bloqueo de salida nodal SA Mobitz tipo I. Se muestra un electrograma nodal SA teórico (SAN EG). Nótese que hay latidos agrupados que producen un ritmo cardiaco regularmente irregular. La frecuencia EG del nódulo SA es constante, con retraso progresivo en la salida del nódulo y la activación de las aurículas, lo que inscribe la onda P. Esto produce un descenso sutil en los intervalos P-P antes de la pausa, y la pausa es menor al doble de la duración del ciclo del último intervalo sinusal.

Las pruebas del sistema nervioso autónomo ayudan a diagnosticar la hipersensibilidad del seno carotídeo; las pausas >3 s son compatibles con el diagnóstico, pero pueden encontrarse en ancianos asintomáticos. La determinación de la frecuencia cardiaca intrínseca (IHR, *intrinsic heart rate*) permite distinguir la disfunción del nódulo SA de las frecuencias cardiacas bajas causadas por un tono vagal alto. La IHR normal después de administrar 0.2 mg/kg de propranolol y 0.04 mg/kg de atropina es 117.2 − (0.53 por edad) en latidos/min; una IHR baja indica enfermedad nodal SA.

Las pruebas electrofisiológicas pueden incluirse en la valoración de pacientes con supuesta disfunción del nódulo SA y en la evaluación del síncope, sobre todo en presencia de cardiopatía estructural. En esta circunstancia, la prueba electrofisiológica se usa para descartar causas más graves de síncope, como taquiarritmias ventriculares y bloqueo en la conducción AV. Hay varias maneras invasivas de valorar la función del nódulo SA. Como el tiempo de recuperación del nódulo sinusal (SNRT, *sinus node recovery time*), definido como la pausa más larga después del cese del control del ritmo en sobremarcha de la aurícula derecha cerca del nódulo SA (normal: <1 500 ms o corregida para la longitud del ciclo sinusal, <550 ms), y el tiempo de conducción sinoauricular (SACT, *sinoatrial conduction time*), definido como la mitad de la diferencia entre la longitud del ciclo sinusal intrínseco y una pausa no compensatoria después de un estímulo auricular prematuro (normal <125 ms). La combinación de un SNRT anormal, un SACT anormal y una IHR baja es un indicador sensible y específico de enfermedad intrínseca del nódulo SA.

TRATAMIENTO DISFUNCIÓN DEL NÓDULO SINOAURICULAR

Esta disfunción no se relaciona con aumento en la mortalidad, el objetivo del tratamiento es aliviar los síntomas. La exclusión de causas extrínsecas de la disfunción nodal SA y la correlación del ritmo cardiaco con los síntomas son partes esenciales del tratamiento. La implantación de un marcapasos es la principal medida terapéutica en pacientes con disfunción nodal SA sintomática. Las consideraciones farmacológicas son importantes en la evaluación y tratamiento de pacientes con estos trastornos. Varios fármacos modulan la función del nódulo SA y son causas extrínsecas de disfunción (cuadro 274-1). Los bloqueadores β y los bloqueadores de conductos del calcio aumentan el SNRT en personas con disfunción del nódulo SA, y los antiarrítmicos con acción clases I y III pueden inducir bloqueo de salida del nódulo SA. En general, estos compuestos deben suspenderse antes de tomar decisiones sobre la necesidad de control permanente del ritmo en personas con enfermedad nodal SA. El tratamiento farmacológico crónico para la bradiarritmia sinusal es limitado. Algunos medicamentos mejoran la función nodal; por ejemplo, la digital acorta el SNRT en pacientes con disfunción del nódulo SA. El isoproterenol o la atropina por vía intravenosa producen un aumento agudo en la frecuencia sinusal. La teofilina se ha usado en forma aguda y crónica para elevar la frecuencia cardiaca, pero tiene desventajas cuando se usa en pacientes con síndrome de taquicardia-bradicardia, aumenta la frecuencia de taquiarritmias supraventriculares, y en sujetos con cardiopatía estructural aumenta el riesgo de arritmias ventriculares graves. Por ahora, sólo hay un estudio aleatorizado del tratamiento para la disfunción del nódulo SA. En pacientes con frecuencia cardiaca en reposo <50 y >30 lpm con un monitor Holter, los que recibieron marcapasos de doble cámara experimentaron muchos menos episodios de síncope y tuvieron mejoría sintomática, en comparación con los pacientes asignados al azar para recibir teofilina o ningún tratamiento.

En ciertas circunstancias, la bradicardia sinusal no requiere tratamiento específico o sólo apoyo transitorio de la frecuencia. La bradicardia sinusal es frecuente en pacientes con MI agudo inferior o posterior y puede exacerbarse con la activación vagal que induce el dolor, o con fármacos como la morfina. Es probable que haya isquemia de la arteria nodal SA en los síndromes coronarios agudos, casi siempre cuando hay compromiso de la arteria coronaria derecha; incluso con infarto, el efecto en la función nodal SA casi siempre es transitorio.

La bradicardia sinusal es un rasgo notorio de la hipersensibilidad del seno carotídeo y la hipotensión mediada por mecanismos neurales relacionada con el síncope vasovagal que responde a la colocación de un marcapasos. La hipersensibilidad carotídea con síncope recurrente o presíncope relacionado con un componente inhibidor cardiaco predominante responde a la implantación de un marcapasos. Varios estudios aleatorizados investigaron la eficacia del control permanente del ritmo en pacientes con síncope vasovagal resistente al tratamiento, los resultados fueron mixtos. Aunque los estudios iniciales sugirieron que los sujetos en los que se implantó un marcapasos tienen menos recurrencias y un tiempo más prolongado hasta la recurrencia sintomática, al menos un estudio de seguimiento no confirmó estos resultados.

MARCAPASOS PERMANENTES

Nomenclatura y complicaciones La principal intervención terapéutica en la disfunción del nódulo SA es el control permanente del ritmo. Desde la primera implementación del control permanente del ritmo en la década de 1950, muchos avances tecnológicos han permitido la miniaturización, aumento de la longevidad de los generadores de pulsos, mejora de las derivaciones y mayor funcionalidad. Para comprender mejor el tratamiento de las bradiarritmias con marcapasos, es importante familiarizarse con los principios básicos del control del ritmo. Los modos y función de los marcapasos se nombran con un código de cinco letras. La primera letra indica la(s) cámara(s) controlada(s) (O, ninguna; A, aurícula; V, ventrículo; D, doble; S, sencillo), la segunda es (son) la(s) cámara(s) cuya actividad se percibe (O, ninguna; A, aurícula; V, ventrículo; D, doble; S, sencillo), la tercera es la respuesta a un fenómeno percibido (O, ninguna; I, inhibición; T, activación; D, inhibición + activación), la cuarta se refiere a la capacidad de programación o respuesta a la frecuencia (R, respuesta a la frecuencia), y la quinta se refiere a la existencia de funciones contra la taquicardia, si existen (O, ninguna; P, control antitaquicárdico; S, choque; D, control + choque). Casi todos los marcapasos modernos son multiprogramables y tienen la capacidad de responder a la frecuencia con uno de varios sensores de frecuencia: actividad o movimiento, ventilación por minuto o intervalo QT. Los modos programados más frecuentes de los marcapasos implantados de una o dos cámaras son VVIR y DDDR, respectivamente, aunque en los marcapasos modernos pueden programarse varios modos.

Aunque los marcapasos son muy fiables, están sujetos a varias complicaciones relacionadas con la implantación y función electrónica. En los adultos, los marcapasos permanentes por lo general se implantan mediante el acceso al corazón a través del sistema venoso de la subclavia-vena cava superior. Las complicaciones agudas raras, pero posibles, de la implantación transvenosa de un marcapasos comprenden infección, hematoma, neumotórax, perforación cardiaca, estimulación del nervio diafragmático/frénico y desplazamiento de la derivación. Las limitaciones del tratamiento crónico con marcapasos incluyen infección, erosión, falla de la derivación y alteraciones derivadas de la programación inadecuada o de la interacción con la función cardiaca eléctrica natural del paciente. La rotación del generador de pulsos del marcapasos en su saco subcutáneo, ya sea intencional o inadvertida, a menudo conocido como "síndrome del jugueteo", puede enredar las derivaciones alrededor del generador y separarlos, con falla en la percepción o control del ritmo cardiaco. El tamaño pequeño y el peso ligero de los marcapasos contemporáneos hacen que ésta sea una complicación rara.

Las complicaciones derivadas del control crónico del ritmo cardiaco también se deben a alteraciones en la sincronía auriculoventricular o la sincronía mecánica ventricular. Los modos de control del ritmo que interrumpen o no restauran la sincronía auriculoventricular pueden producir un conjunto de signos y síntomas, en conjunto llamados síndrome del marcapasos, que incluyen pulsación cervical, fatiga, palpitaciones, tos, confusión, disnea de esfuerzo, mareo, síncope, aumento de la presión venosa yugular, ondas A en cañón y estigmas de la insuficiencia cardiaca congestiva, como edema, estertores y un tercer ruido cardiaco. El control del ritmo apical ventricular derecho puede inducir activación no sincrónica del ventrículo izquierdo, lo que afecta la función sistólica de éste, insuficiencia valvular mitral y los estigmas mencionados de la insuficiencia cardiaca congestiva. El mantenimiento de la sincronía AV permite minimizar las secuelas del síndrome del marcapasos. La selección de los modos de control del ritmo que minimizan el control ventricular innecesario o la implantación de un dispositivo capaz de controlar los ventrículos derecho e izquierdo (control del ritmo biventricular) ayuda a minimizar las consecuencias adversas ventriculares de la falta de sincronía mecánica inducida por el control del ritmo.

Tratamiento de la disfunción del nódulo SA con marcapasos El control del ritmo en la enfermedad del nódulo SA está indicado para aliviar los síntomas de la bradicardia. Las guías de consenso publicadas por la

American Heart Association (AHA)/*American College of Cardiology/Heart Rhythm Society* (ACC/HRS) describen las indicaciones para el uso de marcapasos y las clasifican según los niveles de evidencia. Los trastornos clase I son aquellos en los que hay evidencia o consenso de opinión de que el tratamiento es útil y efectivo. En los trastornos de clase II existe evidencia contradictoria o diferencias en la opinión sobre la eficacia de un procedimiento o tratamiento; en los trastornos clase IIa, el peso de la evidencia u opinión favorecen el tratamiento; en los de clase IIb, la eficacia está menos establecida por la evidencia o la opinión de los expertos. En los trastornos clase III, la evidencia o peso de la opinión indica que el tratamiento no es eficaz ni útil, y que puede ser nocivo.

Las indicaciones clase I para el control del ritmo en la disfunción nodal SA incluyen la bradicardia sintomática documentada, disfunción del nódulo sinusal relacionada con tratamiento farmacológico crónico para el que no hay alternativa e incompetencia cronotrópica sintomática. Las indicaciones clase IIa incluyen las descritas antes en las que se sospecha la disfunción del nódulo sinusal, pero no está documentada, y para el síncope de origen desconocido en presencia de rasgos mayores de disfunción nodal SA. Los individuos con síntomas leves y frecuencia cardiaca consistente <40 latidos/min constituyen la indicación clase IIb para el control del ritmo. El control del ritmo no está indicado en pacientes con disfunción nodal SA que no tienen síntomas y en los que la bradicardia se relaciona con el uso de fármacos no esenciales **(cuadro 274-2)**.

Existe cierta controversia sobre el modo de control del ritmo que debe usarse en la enfermedad nodal SA. Se han realizado varios estudios aleatorizados de carácter ciego simple sobre el modo de control del ritmo. No hay estudios que demuestren una mejora en la mortalidad con el control AV sincrónico en comparación con el control del ritmo de una sola cámara en la enfermedad nodal SA. En algunos de estos estudios, la incidencia de fibrilación auricular y fenómenos tromboembólicos se redujo con el control sincrónico del ritmo AV. En estudios de pacientes con marcapasos de doble cámara diseñados para comparar el control del ritmo de una cámara con el de dos cámaras mediante un diseño cruzado, fue frecuente la necesidad de control AV sincrónico debido al síndrome del marcapasos. Los modos de control que conservan la sincronía AV parecen relacionarse con un descenso en la incidencia de fibrilación auricular y una mejoría en la calidad de vida. Debido a la incidencia baja, pero definitiva, de trastorno en la conducción AV, en los pacientes con disfunción del nódulo SA casi siempre se implanta un marcapasos de doble cámara.

CUADRO 274-2 Resumen de lineamientos para implantación de marcapasos en la disfunción del nódulo SA

Clase I

1. Disfunción del nódulo SA con bradicardia sintomática o pausa sinusal
2. Disfunción sintomática del nódulo SA como resultado de tratamiento farmacológico prolongado sin alternativas razonables
3. Incompetencia cronotrópica sintomática.
4. Fibrilación auricular con bradicardia y pausas >5 s

Clase IIa

1. Disfunción del nódulo SA con frecuencia cardiaca <40 latidos/min sin una relación clara y consistente entre la bradicardia y los síntomas
2. Disfunción del nódulo SA con frecuencia cardiaca <40 latidos/min con tratamiento farmacológico prolongado sin alternativas aceptables, sin una relación clara y consistente entre bradicardia y síntomas
3. Síncope de origen desconocido cuando se descubren alteraciones mayores en la función del nódulo SA o se provocan en la prueba electrofisiológica

Clase IIb

1. Pacientes con síntomas leves y frecuencia cardiaca <40 latidos/min mientras están despiertos

Clase III

1. Disfunción del nódulo SA en pacientes asintomáticos, incluso en aquellos con frecuencia cardiaca <40 latidos/min
2. Disfunción del nódulo SA en la que los síntomas sugestivos de bradicardia no se relacionan con frecuencia cardiaca baja
3. Disfunción del nódulo SA con bradicardia sintomática por tratamiento farmacológico no esencial

Fuente: Modificado a partir de AE Epstein *et al.*: J Am Coll Cardiol 51:e1, 2008 y CM Tracy *et al.*: J Am Coll Cardiol 61:e6, 2013.

Tratamiento con marcapasos en la hipersensibilidad del seno carotídeo y síncope vasovagal Si la hipersensibilidad del seno carotídeo se acompaña de un componente inhibidor cardiaco significativo, responde bien al control del ritmo. En esta circunstancia, el control del ritmo es necesario sólo de manera intermitente y a menudo es suficiente con el control ventricular de una sola cámara. El mecanismo del síncope vasovagal no se comprende del todo, pero parece que implica la activación de mecanorreceptores cardiacos con la consecuente activación de centros neurales que median la activación vagal y la eliminación del tono del sistema nervioso simpático. Se han realizado varios estudios clínicos aleatorizados en pacientes con síncope vasovagal resistente a fármacos, algunos sugieren un descenso en la frecuencia y prolongación del tiempo hasta el síncope recurrente en pacientes con control del ritmo, en comparación con los que no tenían marcapasos. Sin embargo, un estudio de seguimiento reciente de uno de los estudios iniciales encontró resultados menos convincentes, lo que arroja cierta duda sobre la utilidad del control del ritmo en el síncope mediado por mecanismos vagales.

275 Bradiarritmias: trastornos del nódulo auriculoventricular

David D. Spragg, Gordon F. Tomaselli

Los impulsos generados en el nódulo sinoauricular (SA, *sinoatrial*) o en *loci* auriculares ectópicos se conducen a los ventrículos a través de un complejo eléctrico y anatómico que es el nódulo auriculoventricular (AV). Como se describió en el **capítulo 274**, las propiedades electrofisiológicas del tejido nodular son diferentes de las del miocardio auricular y ventricular. Las células dentro del nódulo AV poseen un potencial de membrana en reposo relativamente mayor que la de los miocitos auriculares y ventriculares vecinos, presentan despolarización espontánea durante la fase 4 del potencial de acción y su despolarización de fase 0 es más lenta (mediada por la penetración de calcio en el tejido nodular) que la observada en el tejido ventricular (mediada por el ingreso de sodio).

La bradicardia a veces aparece cuando disminuye la conducción a través del nódulo AV, con lo cual la frecuencia ventricular se torna ineficaz y así surgen posibles síntomas como consecuencia, que incluyen fatiga, síncope (si no es suficiente la actividad subsidiaria del marcapasos) e incluso la muerte. Es importante advertir que en la conducción AV disminuida, la activación SA y la sístole auricular pueden suceder con velocidad normal o incluso acelerada, en tanto la activación ventricular se lentifica o deja de existir. El bloqueo transitorio de la conducción AV es frecuente en jóvenes y muy a menudo surge como consecuencia de hipertonía vagal que se observa incluso en 10% de los adultos jóvenes. Sumamente rara en poblaciones de adultos sanos es la insuficiencia de la conducción AV adquirida y persistente y su incidencia calculada es de 200 casos por un millón de personas por año. A pesar de ello, en caso de isquemia del miocardio, envejecimiento y fibrosis o cardiopatías por infiltración, es mucho más frecuente el bloqueo AV persistente.

Como se observa en la bradicardia sintomática que surge por disfunción del nódulo SA, el único tratamiento fiable ante los síntomas por bloqueo de conducción AV es la estimulación permanente con marcapasos. En promedio, 50% de los 150 000 marcapasos permanentes implantados en Estados Unidos y 70 a 80% de los colocados en Europa se utilizan contra trastornos de la conducción AV.

ESTRUCTURA Y FUNCIONAMIENTO DEL NÓDULO AV

La estructura del eje de conducción AV es compleja y abarca aurículas y ventrículos, así como el nódulo AV. A diferencia del nódulo SA, el AV es una estructura subendocárdica que se origina en la zona de transición y se compone de agregados de células en la región posteroinferior de la aurícula derecha. Haces auriculonodulares transicionales superiores, internos y posteriores convergen en el nódulo AV compacto (casi $1 \times 3 \times 5$ mm), situado en el vértice del triángulo de Koch, definido en sentido posterior por el orificio del seno coronario; por el anillo de la válvula tricúspide en su

porción septal, en sentido anterior, y el tendón de Todaro en sentido superior. El nódulo AV compacto continúa en la forma de haz AV penetrante y de inmediato atraviesa el núcleo fibroso central y queda muy cerca de los anillos de las válvulas aórtica, mitral y tricúspide. De este modo, puede presentar lesiones en alguna cardiopatía valvular o su tratamiento quirúrgico. El haz AV penetrante continúa su trayectoria por el anillo fibroso y emerge a lo largo del tabique interventricular junto al tabique membranoso en la forma del haz de His. La rama derecha del haz (RBB, *right bundle branch*) sale de la porción distal del haz AV en la banda que atraviesa el ventrículo derecho (banda moderadora). A diferencia de ello, la rama izquierda del haz (LBB, *left bundle branch*) es una lámina amplia subendocárdica de tejido en la porción septal del ventrículo izquierdo. La red de Purkinje surge de RBB y LBB y se ramifica de forma extensa en las superficies endocárdicas de los ventrículos derecho e izquierdo, respectivamente.

La perfusión sanguínea del haz AV penetrante proviene de la arteria nodal AV y de la primera rama perforante septal de la coronaria descendente anterior izquierda. Las ramas del haz también tienen doble riego sanguíneo que proviene de las perforantes septales de la coronaria descendente anterior izquierda y ramas de la descendente posterior. Fibras simpáticas y parasimpáticas posganglionares inervan de manera abundante al nódulo AV. El haz de His y el sistema de conducción distal reciben influencia mínima del tono autonómico.

Las células que constituyen el complejo del nódulo AV son heterogéneas y tienen características diversas de sus potenciales de acción. En las zonas transicionales, dichas células muestran un fenotipo eléctrico situado en un punto intermedio entre aquella de los miocitos auriculares, y la de las células del nódulo compacto **(fig. 274-1)**. Las conexiones auriculonodales transicionales pueden presentar *conducción en decremento* que se define como la lentificación de la conducción conforme aumentan los ritmos rápidos de estimulación. Se han descrito vías nodales AV rápidas y lentas, pero no hay certeza de que los dos tipos de vías sean anatómicamente diferentes o expresen heterogeneidades funcionales en regiones distintas del complejo nodal AV. Los miocitos que constituyen el nódulo compacto están despolarizados (potencial de membrana en reposo de alrededor de 60 mV) y presentan potenciales de acción de baja amplitud, incrementos lentos de fase 0 (<10 V/s) y despolarización diastólica de fase 4; resistencia de gran entrada e insensibilidad relativa a la $[K^+]$ externa. El fenotipo del potencial de acción se explica por el complemento de corrientes iónicas expresadas. Las células nodales AV no poseen una corriente robusta del potasio con rectificador interógrado (I_{Ki}), y tampoco corrientes rápidas de sodio (I_{Na}); la corriente de calcio de tipo L ($K_{Ca\text{-}L}$) es la que explica la fase 0 y la despolarización de fase 4 expresa la actividad compuesta de las corrientes de despolarización (corriente "espuria") (I_f), $I_{Ca\text{-}L}$, corriente de calcio de tipo T ($I_{Ca\text{-}T}$) y la corriente del intercambiador de calcio-sodio (I_{NCX}) y las corrientes de repolarización (corrientes del rectificador tardío) (I_{Kr}) y de potasio estimulada por acetilcolina (K_{KACh}). El acoplamiento eléctrico entre las células del nódulo AV es mínimo, por la expresión relativamente escasa de los conductos de unión de nexo o comunicante (de manera predominante conexina-40) y mayor volumen extracelular.

El haz de His y las ramas del haz están aislados del miocardio ventricular. La conducción más rápida en el corazón se observa en tales tejidos. Los potenciales de acción muestran incrementos rapidísimos (fase 0), componentes estabilizados duraderos (fase 2) y automatismo pequeño (despolarización de fase 4). Abundan las uniones de tipo comunicante compuestas en gran medida por la conexina-40, pero los haces están poco conectados, en sentido transversal, al miocardio ventricular.

CAUSAS DE LOS TRASTORNOS DE CONDUCCIÓN AV

Puede surgir el bloqueo de conducción desde la aurícula hasta el ventrículo por diversas razones, en algunas situaciones clínicas y el bloqueo de conducción AV se clasifica también de varias formas. Las causas pueden ser funcionales o estructurales, en parte análogas a los orígenes extrínsecos e intrínsecos de la disfunción nodal SA. El bloqueo puede clasificarse, según su intensidad, en primer a tercer grados o en bloqueo AV completo o con base en el sitio en que ocurre dentro del sistema de conducción AV. En el **cuadro 275-1**, se resumen las causas del bloqueo de conducción AV; las funcionales (del sistema autónomo, metabólicas-endocrinas y farmacológicas) tienden a ser reversibles, y otras muchas causas ocasionan cambios estructurales, de manera típica fibrosis en segmentos del eje de conducción AV que casi siempre son permanentes. La hipertonía vagal durante el sueño en individuos condicionados puede vincularse con todos los grados de bloqueo AV. La hipersensibilidad del seno carotídeo, el síncope vasovagal y el síndrome de tos y micción quizá dependan de la lentificación del nódulo SA y del bloqueo de conducción AV. Anomalías metabólicas y endocrinas transitorias y también diversos fármacos pueden ocasionar bloqueo reversible de la conducción AV.

CUADRO 275-1 Causas del bloqueo auriculoventricular

Sistema autonómico	
Hipersensibilidad en seno carotídeo	Vasovagal
Metabólicas y endocrinas	
Hiperpotasemia	Hipotiroidismo
Hipermagnesemia	Insuficiencia suprarrenal
De origen farmacológico	
Antagonistas β	Adenosina
Antagonistas de los conductos del calcio	Antiarrítmicos (clases I y III)
Digitálicos	Litio
Infecciones	
Endocarditis	Tuberculosis
Enfermedad de Lyme	Difteria
Enfermedad de Chagas	Toxoplasmosis
Sífilis	
Hereditarias y congénitas	
Cardiopatía congénita	MD facioescapulohumeral, OMIM #158900 (4q35)
SLE de la madre	
Síndrome de Kearns-Sayre, OMIM #530000	MD Emery Dreifuss, OMIM #310300 (Xq28)
Distrofia miotónica	Bloqueo familiar progresivo tipo IA, OMIM #113900 (3p21)
Tipo 1 OMIM # 160900 (19q13.2-13.3)	Bloqueo familiar progresivo tipo IB, OMIM #604559 (19q13.32)
Tipo 2, OMIM #602668 (3q13.3-q24)	Bloqueo familiar progresivo tipo II, OMIM %140400
Inflamatorias	
SLE	MCTD
Artritis reumatoide	Esclerodermia
Infiltrantes	
Amiloidosis	Hemocromatosis
Sarcoidosis	
Neoplásicas y traumáticas	
Linfoma	Radiación
Mesotelioma	Ablación transcatéter
Melanoma	
Degenerativas	
Enfermedad de Lev	Enfermedad de Lenègre
Coronariopatía	
MI agudo	

Abreviaturas: MCTD (*mixed connective tissue disease*), enfermedad mixta del tejido conjuntivo; MI, infarto del miocardio; OMIM, *Online Mendelian Inheritance in Man* (base de datos; designaciones: #, descripción fenotípica, con bases moleculares conocidas; %, descripción de fenotipo); SLE, lupus eritematoso sistémico.

Algunas enfermedades infecciosas muestran predilección por el sistema de conducción. La enfermedad de Lyme puede afectar al corazón incluso en 50% de los casos; 10% de personas con carditis de Lyme padece bloqueo de conducción AV que por lo común es reversible, pero a veces necesita estimulación temporal externa (marcapasos). La enfermedad de Chagas, frecuente en América Latina, y la sífilis pueden producir alteraciones más persistentes de la conducción AV. Algunos trastornos autoinmunitarios e infiltrantes pueden ocasionar bloqueo de conducción AV que incluye lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythematosus*), artritis reumatoide, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, esclerodermia, amiloidosis (primaria y secundaria), sarcoidosis y hemocromatosis; algunos cánceres ocasionales también pueden alterar la conducción AV.

La fibrosis progresiva idiopática del sistema de conducción constituye una de las causas más comunes y degenerativas del bloqueo de conducción AV. El envejecimiento se acompaña de cambios degenerativos en la parte más alta del tabique interventricular, el cuerpo fibroso central y los anillos aórtico y mitral, y se le ha descrito como "esclerosis del esqueleto cardiaco izquierdo". Dicho proceso comienza de manera característica en el cuarto decenio de la vida y la aterosclerosis, la hipertensión y la diabetes mellitus

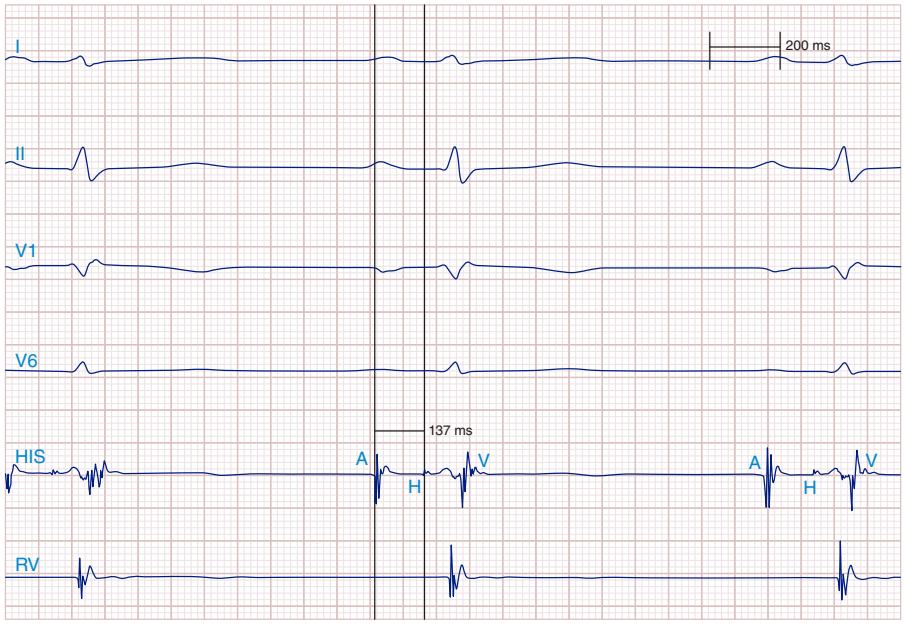


FIGURA 275-1. Bloqueo AV de primer grado con lentificación de la conducción en el nódulo AV, según lo indica el intervalo del electrograma del haz de His/aurícula prolongado (AH), en este caso, 157 ms. La activación del haz de His/ventricular e incipiente en el intervalo del electrocardiograma (ECG) de superficie (HV) es normal. Los intervalos HV normales tienen conducción normal por debajo del nódulo AV al ventrículo. Las derivaciones I y V_1 son de electrodos de superficie electrocardiográficos y His es el registro del electrograma endocavitario en posición del haz de His. A, H y V son las etiquetas para los electrogramas auricular, del haz de His y de ventrículo derecho, respectivamente.

pueden acelerarlo. Se han identificado formas aceleradas de bloqueo progresivo de tipo familiar en familias con mutaciones en el gen del conducto del sodio del corazón (*SCN5A*) y otros *loci* que se han cartografiado en los cromosomas 1 y 19.

El bloqueo de conducción AV se ha vinculado con enfermedades neuromusculares hereditarias que incluyen la distrofia miotónica de la enfermedad por repetición de nucleótidos, el síndrome de Kearns-Sayre con miopatía mitocondrial **(cap. 462e)** y algunas de las distrofias musculares monogénicas. Se puede observar bloqueo congénito AV en anomalías congénitas complejas del corazón **(cap. 282)**, como transposición de grandes arterias, comunicación interauricular (ASD, *atrial septal defects*) de tipo *ostium primum*; comunicación interventricular (VSD, *ventricular septal defects*), anomalías de la almohadilla endocárdica y algunas malformaciones de ventrículo único. En hijos de madres con SLE, se ha observado bloqueo AV congénito en un corazón con características estructurales normales. Es posible observar bloqueo AV yatrógeno en la cirugía de válvula mitral o aórtica, rara vez en casos de radiación del tórax y como consecuencia de ablación con catéter. El bloqueo AV es una complicación rara de la reparación quirúrgica de VSD o ASD, pero puede complicar a reparaciones de transposición de grandes arterias.

La coronariopatía puede ocasionar bloqueo AV transitorio o persistente. En el espasmo coronario, la isquemia y en particular la distribución de la coronaria derecha, puede ocasionar bloqueo AV transitorio. En el infarto del miocardio (MI, *myocardial infarction*) agudo, el bloqueo AV surge de manera transitoria en 10 a 25% de los pacientes; muy a menudo se trata de un bloqueo de primero o segundo grado, pero también puede haber bloqueo cardiaco completo (CHB, *complete heart block*). El bloqueo AV de segundo grado o de grados más altos tiende a aparecer más a menudo en el MI agudo inferior y no en el anterior; sin embargo, el nivel del bloqueo en el MI inferior tiende a situarse en el nódulo AV con ritmos de escape más estables y angostos. A diferencia de ello, el MI anterior agudo se acompaña de bloqueo del complejo nodal AV distal, del haz de His y del bloqueo de rama y ocasiona ritmos de escape muy complejos e inestables y un peor pronóstico con gran mortalidad.

ASPECTOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS Y ELECTROFISIOLÓGICOS DEL BLOQUEO DE CONDUCCIÓN AV

De forma típica, el bloqueo de conducción AV se diagnostica por electrocardiografía, la cual define la gravedad del trastorno de conducción y permite al clínico extraer deducciones en cuanto al sitio del bloqueo. El bloqueo de conducción AV se manifiesta por conducción lenta en su forma mínima e incapacidad de conducir de manera intermitente o persistente en las variedades más intensas. El bloqueo AV de primer grado (intervalo PR >200 ms) es la lentificación de la conducción a través de la unión AV **(fig. 275-1)**. El sitio en que ocurre el retraso de forma típica se sitúa en el nódulo AV, pero puede estar en las aurículas, el haz de His o el sistema de His-Purkinje. El QRS ancho sugiere retraso en el sistema de conducción distal en tanto que el QRS angosto indica retraso en el nódulo AV propiamente dicho o, con menor frecuencia, en el haz de His. En el bloqueo de segundo grado, se advierte insuficiencia intermitente de la conducción del impulso eléctrico desde la aurícula al ventrículo. El bloqueo de segundo grado se clasifica en tipo I Mobitz (Wenckebach) o de Mobitz tipo II. La ineficacia periódica de conducción del bloqueo tipo I de Mobitz se caracteriza porque un intervalo PR se torna lento de manera progresiva, con acortamiento del intervalo RR y una pausa menor de dos veces el intervalo RR que le antecedió inmediatamente, en el trazo electrocardiográfico (ECG). El complejo ECG después de una pausa tiene un intervalo PR más breve que el que estaba exactamente antes de la pausa **(fig. 275-2)**. Estos datos ECG muy a menudo surgen por disminución de la conducción de los impulsos eléctricos en el nódulo AV.

FIGURA 275-2. Bloqueo AV de segundo grado de tipo I Mobitz. El intervalo PR se prolonga antes de la pausa como se muestra en el esquema "escalonado". El trazo electrocardiográfico es consecuencia de lentificación de la conducción en el nódulo AV.

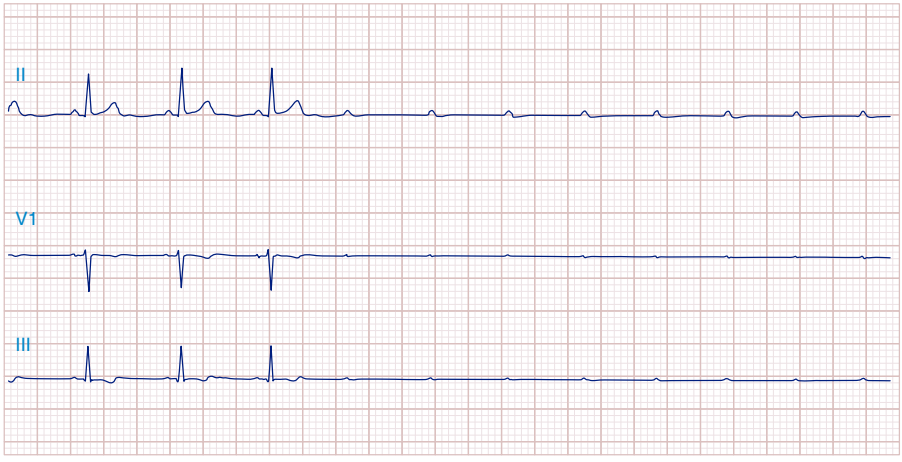


FIGURA 275-3. Bloqueo AV paroxístico. Múltiples ondas P no conducidas después de un periodo de bradicardia sinusal con intervalo PR normal. Ello denota notable afectación del sistema de conducción que obliga a la colocación de un marcapasos permanente.

Es importante diferenciar entre los bloqueos tipo I y tipo II de segundo grado, porque estos últimos tienen consecuencias más graves en el pronóstico. El bloqueo de segundo grado tipo II se caracteriza por ineficacia intermitente de la conducción de la onda P, sin cambios en los intervalos PR o RR anteriores. Si el bloqueo AV es 2:1 quizá sea difícil diferenciar entre el bloqueo tipo I y el II. Es clásica la aparición del bloqueo de segundo grado tipo II en la zona distal o inferior (infra) del sistema de conducción de His, a menudo se acompaña de retrasos de conducción intraventriculares (como el bloqueo de rama del haz) y con mucha frecuencia origina grados más altos de bloqueo AV que el bloqueo tipo I de segundo grado. El bloqueo de segundo grado (en particular el tipo II) puede acompañarse de varias ondas P no conducidas, situación llamada *bloqueo AV paroxístico* (fig. 275-3), y denota notable afectación del sistema de conducción y constituye la indicación para colocar un marcapasos permanente. La ineficacia completa de la conducción de aurícula o ventrículo se conoce como bloqueo completo o AV de tercer grado. El bloqueo AV, que ocupa un sitio intermedio entre el de segundo y tercer grados, se conoce como bloqueo AV de grado alto y, al igual que ocurre con CHD, significa anomalía avanzada del sistema de conducción AV. En ambos casos, el bloqueo casi siempre es distal al nódulo AV y la duración del complejo QRS puede ser útil para conocer el área del bloqueo. En ausencia de bloqueo preexistente de la rama del haz, la presencia de un ritmo de escape de QRS (fig. 275-4*B*) significa que hay un bloqueo en la sección distal de la rama del haz o de His; a diferencia de ello, el ritmo angosto en QRS denota un bloqueo en el nódulo AV o la zona proximal del haz de His y un ritmo de escape que nace de la unión AV (fig. 275-4*A*). Es típico que los ritmos de escape QRS más nuevos sean más rápidos y más estables que los ritmos de escape amplios de QRS y que nacen en sentido más proximal en el sistema de conducción AV.

MÉTODOS DE DIAGNÓSTICO

En la valoración del bloqueo AV, estos métodos se orientan a conocer el nivel del bloqueo de conducción, sobre todo cuando no hay síntomas porque el pronóstico y el tratamiento dependen de que tal obstrucción esté dentro del nódulo AV o por debajo del mismo. Para el diagnóstico, pueden aportar datos situaciones como maniobras vagales, masaje del seno carotídeo, ejercicio y administración de fármacos, como atropina e isoproterenol. Ante las diferencias en la inervación del nódulo AV y el sistema de conducción infranodal, la estimulación vagal y el masaje del seno carotídeo lentifican la conducción en el nódulo AV, pero su efecto no es tanto en el tejido infranodal, e incluso puede mejorar la conducción al disminuir la frecuencia de activación de tejidos distales. En cambio, la atropina, el isoproterenol y el ejercicio favorecen la conducción por el nódulo AV y disminuyen la conducción infranodal. En individuos con CHB congénito y un complejo QRS angosto, es característico que el ejercicio acelere la frecuencia cardiaca; a diferencia de ello, las personas con CHB adquirido, y en particular si tienen QRS amplio, no reaccionan con aceleración de la frecuencia cardiaca al hacer ejercicio.

Valoraciones diagnósticas adicionales que incluyen métodos electrofisiológicos pueden estar indicadas en individuos con síncope y sospecha de bloqueo AV de grado alto; esta situación puede ser importante sobre todo si los métodos no penetrantes no revelan la causa del síncope o si hay alguna cardiopatía estructural con taquiarritmias ventriculares como causa del cuadro clínico. Con los métodos electrofisiológicos, se obtiene información más precisa respecto del sitio de bloqueo de conducción AV y es posible hacer estudios de conducción AV en situaciones de provocación farmacológica y ejercicio. El registro del electrograma del haz de His con un catéter colocado en el borde superior del anillo de la válvula tricúspide aporta información de la conducción de todos los niveles del eje de conducción AV. El electrograma del haz de His registrado de forma apropiada indica actividad de la aurícula local, el electrograma de His y la activación ventricular local; si se le mide de modo simultáneo con registros electrocardiográficos de la superficie corporal, pueden cuantificarse los tiempos de conducción intraauriculares, del nódulo AV y los infranodales (fig. 275-1). El lapso que media desde la deflexión más rápida del electrograma auricular en el haz de His hasta el electrograma de His (*intervalo AH*) re-

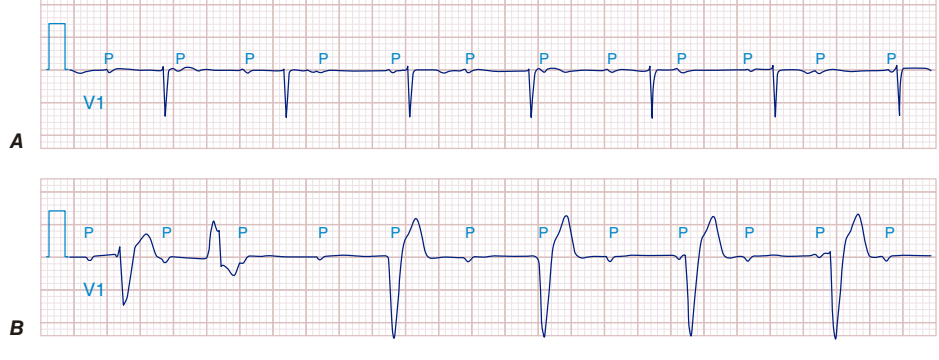


FIGURA 275-4. Bloqueo AV de grado alto. *A.* Ondas P múltiples no conducidas con un ritmo de escape de QRS de complejo angosto regular probablemente nacido de la unión AV. ***B.*** Escape de complejo QRS amplio y una sola contracción ventricular prematura. En ambos casos, no hay una relación temporal congruente entre las ondas P y los complejos QRS.

FIGURA 275-5. Bloqueo AV de grado alto debajo del haz de His. El intervalo AH es normal y no cambia antes del bloqueo. Los electrogramas auricular y del haz de His se registran en forma congruente con el bloqueo por debajo de la unión AV distal. I, II, III y V son electrodos del electrocardiograma (ECG) superficial. HISp, HISd y RVA son los registros eléctricos HIS proximal, HIS distal y apical de ventrículo derecho, respectivamente. A, H y V representan los electrogramas auricular, de His y ventricular en el registro del haz de His. *(ECG por cortesía y autorización del Dr. Joseph Marine.)*

presenta la conducción a través del nódulo AV y es normalmente <130 ms. El tiempo que media del electrocardiograma de His a la aparición más temprana de QRS en el ECG de superficie (*intervalo HV*) significa el tiempo de conducción a través del sistema de His-Purkinje y de modo normal es ≤55 ms.

Los ritmos de provocación generados por la estimulación eléctrica pueden "desenmascarar" la conducción AV alterada. La respuesta normal sería un bloqueo AV de segundo grado Mobitz I, con longitudes breves del ciclo auricular "estimulado". Sin embargo, hay anomalía cuando ocurre con duraciones del ciclo auricular >500 ms (<120 latidos/min) en ausencia de hipertonía vagal. De manera característica, el bloqueo AV de segundo grado tipo I se acompaña de prolongación del intervalo AH, lo cual significa que la conducción es lenta y que hay bloqueo en el nódulo AV. En ocasiones, la prolongación de AH proviene del efecto de fármacos (antagonistas β, antagonistas de los conductos del calcio, digitálicos) o de intensificación del tono vagal. Se puede utilizar la atropina para revertir la hipertonía vagal; sin embargo, si persiste la prolongación de AH y el bloqueo AV incluso con duraciones largas del ciclo de estimulación eléctrica, es posible que haya una enfermedad intrínseca del nódulo AV. Casi siempre el bloqueo de segundo grado tipo II es infranodal, a menudo en el sistema de His-Purkinje. El bloqueo por debajo del nódulo con prolongación del intervalo HV o el electrograma del haz de His sin activación ventricular **(fig. 275-5)** son anormales, salvo que se desencadenen por ritmos rápidos de estimulación eléctrica o intervalos de acoplamiento breves con estimulación adicional. Suele ser difícil saber el tipo de bloqueo AV de segundo grado cuando existe conducción 2:1; sin embargo, el dato de un electrograma de haz de His después de cada electrograma auricular denota que el bloqueo se encuentra en la porción distal del sistema de conducción.

El registro intracardiaco en el estudio electrofisiológico que revela prolongación de la conducción a través del sistema de His-Purkinje (p. ej., intervalo HV largo) se acompaña de un mayor riesgo de evolución hasta llegar a grados más altos y graves de bloqueo y por lo común es una indicación para colocar marcapasos. En el bloqueo de rama del haz de His, el intervalo HV quizá signifique estado del haz sin bloqueo y el pronóstico de que aparecerá un bloqueo de conducción AV más avanzado. La prolongación del intervalo HV en individuos con bloqueo asintomático de rama se acompaña de mayor riesgo de que surja bloqueo AV de grado más alto. El riesgo se agrava con la prolongación mayor del intervalo HV, como el observado en personas con un intervalo HV >100 ms; la incidencia anual de bloqueo AV completo se acerca a 10% y ello denota la necesidad de marcapasos. En pacientes con CHB adquirido, incluso si es intermitente, el estudio electrofisiológico es poco útil y casi siempre está indicada la implantación del marcapasos.

TRATAMIENTO BLOQUEO DE CONDUCCIÓN AV

La estimulación artificial temporal o permanente con marcapasos es la medida terapéutica más fiable en individuos con síntomas de la enfermedad del sistema de conducción AV. No obstante, consideraciones esenciales en cada paciente incluyen la exclusión de causas reversibles del bloqueo AV y la necesidad de apoyo temporal de la frecuencia cardiaca con base en el estado hemodinámico del enfermo. La corrección de las alteraciones electrolíticas y la isquemia, la inhibición del tono vagal excesivo y el hecho de no administrar fármacos con propiedades de bloqueo del nódulo AV pueden acelerar la frecuencia cardiaca. El tratamiento farmacológico coadyuvante con atropina o isoproterenol tal vez sea útil si el bloqueo se sitúa en el nódulo AV. Casi todas las farmacoterapias pueden necesitar algún tiempo para comenzar su acción y ser eficaces, razón por la cual a veces se requiere la estimulación temporal con marcapasos. La técnica más expedita es el uso de estimulación transcutánea, en la cual el operador coloca los parches de estimulación en sentido anterior en todo el vértice del corazón (cátodo) y en sentido posterior, entre la columna vertebral y el omóplato por arriba del pezón derecho (ánodo). La estimulación transcutánea en sentido agudo (marcapasos) es muy eficaz, pero su duración es frenada por las molestias del paciente y la ineficacia a largo plazo para capturar al ventrículo a causa de los cambios en la impedancia de los electrodos. Si el paciente necesita más de algunos minutos de apoyo con el marcapasos, habrá que emprender la estimulación transvenosa. Los electrodos para la estimulación temporal pueden colocarse desde el sistema venoso yugular o subclavio y empujarlos hasta el ventrículo derecho y permitir la estimulación temporal estable durante varios días, si es ne-

CUADRO 275-2 Resumen de guías para colocación de marcapasos en casos de bloqueo AV adquirido

Clase I

1. Bloqueo AV de tercer grado o mayor en cualquier nivel anatómico que se acompañe de:
   a. Bradicardia sintomática
   b. Farmacoterapia esencial que ocasiona bradicardia sintomática
   c. Periodos de asistolia >3 s o cualquier ritmo de escape <40 lpm en el sujeto al despertar, o ritmo de escape que se origina por debajo del nódulo AV
   d. Bloqueo AV posoperatorio sin esperanza de involución
   e. Ablación transcatéter en la unión AV
   f. Enfermedades neuromusculares, como distrofia miotónica, síndrome de Kearns-Sayre, distrofia de Erb y atrofia muscular peronea independientemente de la presencia de síntomas
2. Bloqueo AV de segundo grado con bradicardia sintomática
3. Bloqueo AV de segundo grado tipo II con un complejo QRS amplio con síntomas o sin ellos
4. Bloqueo AV de segundo o tercer grado inducido por el ejercicio en ausencia de isquemia
5. Fibrilación auricular con bradicardia y pausa >5 s

Clase IIa

1. Bloqueo AV de tercer grado asintomático, independientemente de su nivel
2. Bloqueo AV de segundo grado tipo II asintomático con un complejo QRS angosto
3. Bloqueo AV de segundo grado tipo II asintomático con bloqueo dentro del haz de His por debajo del mismo en el estudio electrofisiológico
4. Bloqueo AV de primero o segundo grado con síntomas similares a los del síndrome por marcapasos

Clase IIb

1. Bloqueo AV en el marco de consumo y efectos tóxicos de drogas o fármacos, cuando se espera que el bloqueo reaparecerá incluso con la interrupción del medicamento
2. Enfermedades neuromusculares, como la distrofia miotónica, el síndrome de Kearns-Sayre, la distrofia de Erb o la atrofia de músculos peroneos, cualquier grado de bloqueo AV con o sin síntomas

Clase III

1. Bloqueo AV de primer grado asintomático
2. Bloqueo AV de segundo grado tipo I asintomático en el área del nódulo AV
3. Bloqueo AV que se espera su involución aunque quizá no reaparezca (enfermedad de Lyme, efectos tóxicos de fármacos)

Fuente: Con autorización de AE Epstein *et al.*: J Am Coll Cardiol 51:e1, 2008.

cesario. En casi todas las circunstancias, cuando no ocurre una involución inmediata, se necesitará estimulación permanente del bloqueo de conducción en sentido distal al nódulo AV.

MARCAPASOS EN LA ENFERMEDAD DE LA CONDUCCIÓN AV

No se han efectuado investigaciones con asignación al azar que valoren la eficacia de la estimulación eléctrica en pacientes con bloqueo AV y tampoco hay alternativas terapéuticas fiables del bloqueo AV, y el bloqueo de alto grado sin tratamiento es potencialmente letal. Las directrices por consenso para aplicar estimulación eléctrica en el bloqueo de conducción AV adquirido en adultos aportan un esquema general de uso cuando esté indicada la estimulación externa **(cuadro 275-2)**. Es importante la implantación del marcapasos en todo sujeto con bradicardia sintomática y bloqueo irreversible de segundo o tercer grado, de manera independiente de la causa o el área del mismo en el sistema de conducción. Los síntomas pueden incluir los que dependen directamente de la bradicardia y la disminución del gasto cardiaco o de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, la angina o la intolerancia a algún fármaco esencial. La estimulación externa en individuos con bloqueo AV asintomático debe individualizarse; entre las situaciones en que debe considerarse la aplicación de estimulación eléctrica externa está la de los pacientes con CHB adquirido, en particular en caso de cardiomegalia; la disfunción ventricular izquierda y los ritmos cardiacos de despertamiento ≤40 latidos por minuto. Hay que analizar la situación de pacientes con bloqueo asintomático AV de segundo grado de cualquier tipo para la aplicación de marcapasos si se demuestra que el bloqueo se sitúa dentro del haz de His o por debajo del mismo y también si se acompaña de un complejo QRS amplio. La estimulación eléctrica con dicho dispositivo puede estar indicada en sujetos asintomáticos en circunstancias especiales, en aquellos con bloqueo profundo de primer grado AV y disfunción ventricular izquierda en quienes un intervalo AV más breve genera mejoría hemodinámica y, en formas menos graves, el retraso de la conducción AV (bloqueo AV de primer grado, retraso de la conducción intraventricular) en pacientes con enfermedades neuromusculares proclives a afectar el sistema de conducción, como la distrofia miotónica y otras distrofias musculares, y el síndrome de Kearns-Sayre.

COLOCACIÓN DE MARCAPASOS PARA TRATAR EL INFARTO DEL MIOCARDIO

El bloqueo AV en el MI agudo suele ser transitorio sobre todo en el infarto inferior. Las circunstancias en que está indicada la estimulación externa con marcapasos en casos de MI agudo abarcan el bloqueo AV de segundo o tercer grado (persistente), en particular si es sintomático,

CUADRO 275-3 Resumen de guías para colocación de marcapasos en el bloqueo por conducción AV en el infarto agudo del miocardio (AMI)

Clase I

1. Bloqueo AV de segundo grado persistente en el sistema de His-Purkinje con bloqueo bilateral de rama o bloqueo de tercer grado dentro del haz de His o debajo del mismo después de AMI
2. Bloqueo AV infranodal (segundo o tercer grado) avanzado y transitorio acompañado de bloqueo de rama. Si no hay certeza del sitio del bloqueo quizá sea necesario un estudio electrofisiológico
3. Bloqueo AV de segundo o tercer grado sintomático y persistente

Clase IIb

1. Bloqueo AV de segundo o tercer grado persistente a nivel del nódulo AV

Clase III

1. Bloqueo AV transitorio sin defectos de conducción intraventriculares
2. Bloqueo AV transitorio en presencia de bloqueo fascicular anterior izquierdo aislado
3. Bloqueo fascicular anterior izquierdo adquirido en ausencia de bloqueo AV
4. Bloqueo AV de primer grado persistente en presencia de bloqueo de rama, sea antiguo o sin una fecha determinada

Fuente: Con autorización de AE Epstein *et al.*: J Am Coll Cardiol 51:e1, 2008.

CUADRO 275-4 Indicaciones para colocación de marcapasos en bloqueo bifascicular y trifascicular crónico

Clase I
1. Bloqueo AV de tercer grado intermitente
2. Bloqueo AV de segundo grado tipo II
3. Bloqueo alternante de rama

Clase IIa
1. Síncope que, según se demuestre, no provenga del bloqueo AV cuando se han descartado otras causas posibles (como taquicardia ventricular)
2. Hallazgo accidental de estudio electrofisiológico de un intervalo HV notablemente prolongado (>100 ms) en pacientes asintomáticos
3. Hallazgo accidental en un estudio electrofisiológico de bloqueo inducido por marcapasos por debajo del haz de His que no sea fisiológico

Clase IIb
1. Enfermedad neuromuscular como distrofia miotónica, síndrome de Kearns-Sayre, distrofia de Erb y atrofia muscular peronea con cualquier grado de bloqueo fascicular, independientemente de que haya o no síntomas, porque puede ocurrir evolución impredecible de la enfermedad de conducción AV

Clase III
1. Bloqueo fascicular sin bloqueo AV ni síntomas
2. Bloqueo fascicular con bloqueo AV de primer grado sin síntomas

Fuente: Con autorización de AE Epstein *et al.*: J Am Coll Cardiol 51:e1, 2008.

y el bloqueo transitorio de segundo o tercer grado que se acompaña de bloqueo de la rama del haz **(cuadro 275-3)**. En general, la estimulación eléctrica no está indicada en el bloqueo AV transitorio si no hay retrasos de conducción intraventriculares o en presencia de bloqueo fascicular o de primer grado que surge en un bloqueo de rama persistente. Los bloqueos fasciculares que aparecen en el MI agudo cuando no se observan otras formas de bloqueo AV tampoco necesitan estimulación eléctrica (cuadros 275-3 y **275-4**).

ESTIMULACIÓN CON MARCAPASOS COMO TRATAMIENTO DEL BLOQUEO BIFASCICULAR Y TRIFASCICULAR

Las formas distales del bloqueo de conducción AV a veces necesitan la colocación de un marcapasos en algunas situaciones clínicas. La implantación de dicho dispositivo conviene en pacientes con bloqueo y síntomas bifasciculares o trifasciculares, en particular síncope no atribuible a otras causas. La colocación del marcapasos y su uso están indicados en sujetos asintomáticos con bloqueo bifascicular o trifascicular que presentan de forma intermitente bloqueo de tercer grado, tipo II de segundo grado o alternante con bloqueo de rama. Las personas con bloqueo fascicular a quienes se efectuará un estudio fisiopatológico también constituyen indicación para la colocación permanente de un marcapasos o la prolongación notable del intervalo HV o el bloqueo por debajo del haz de His en duraciones largas de ciclo. Los individuos con bloqueo fascicular y enfermedades neuromusculares descritas también serán sujetos para la colocación de un marcapasos (cuadro 275-4).

SELECCIÓN DE LA MODALIDAD DEL MARCAPASOS

En general, la modalidad de estimulación con marcapasos que conserve la sincronía AV aminora las complicaciones de esta técnica conocida como síndrome del marcapasos y taquicardia mediada por éste; la situación es particularmente válida en pacientes jóvenes; no obstante, no se ha definido la importancia de la estimulación de dos cavidades en el anciano. Algunos estudios no han demostrado diferencia alguna en la mortalidad de ancianos con bloqueo AV tratados con una modalidad de marcapasos única (VVI) en comparación con el bloqueo de dos cavidades (DDD). En algunos de los estudios con la modalidad aleatoria del marcapasos, disminuye el riesgo de fibrilación auricular crónica y de apoplejía con la estimulación fisiológica del marcapasos. En pacientes con ritmo sinusal y bloqueo AV, el incremento pequeñísimo del riesgo con la implantación para estimulación de dos cavidades al parecer se justifica para evitar las posibles complicaciones de la estimulación de una sola cavidad.

276 Taquiarritmias supraventriculares

Gregory F. Michaud, William G. Stevenson

Las taquiarritmias supraventriculares se originan por la conducción a través de la aurícula o el nódulo auriculoventricular (AV) a los ventrículos o porque dependen del mismo fenómeno. Casi todas ocasionan taquicardia con complejo QRS angosto (<120 ms de duración de QRS), dato característico de la activación ventricular a través del sistema de Purkinje. El bloqueo de conducción en la rama izquierda o derecha del haz de His o la activación de los ventrículos a partir de una vía accesoria originan un complejo QRS amplio durante la taquicardia supraventricular, que es necesario diferenciar de la taquicardia ventricular **(cap. 277)**. Las taquiarritmias supraventriculares se pueden dividir en taquicardia sinusal fisiológica y taquicardia patológica **(cuadro 276-1)**, y su pronóstico y tratamiento varían mucho, según su mecanismo etiopatológico y la cardiopatía primaria.

La taquicardia supraventricular puede ser breve, denominada *no sostenida*, o puede ser sostenida, al grado de necesitar una intervención como la cardioversión o la administración de un fármaco para yugularla. Se conocen como paroxísticos los episodios que comienzan y terminan en forma repentina. El término *taquicardia supraventricular paroxística* (PSVT, *paroxysmal supraventricular tachycardia*) se aplica a la familia de taquicardias que incluyen la reentrada del nódulo AV, la entrada de AV por medio de una vía accesoria y la taquicardia auricular.

CUADRO INICIAL

Los síntomas de la arritmia supraventricular varían con la frecuencia, duración, cardiopatías coexistentes y cuadros intercurrentes, e incluyen palpitaciones, dolor torácico, disnea, disminución de la capacidad de esfuerzo, y en ocasiones, síncope. En unos pocos casos, una arritmia supraventricular desencadena paro cardiaco en personas con el síndrome de Wolff-Parkinson-White o con una cardiopatía grave como la miocardiopatía hipertrófica.

Para establecer el diagnóstico es indispensable un electrocardiograma (ECG) en el momento en que se expresan los síntomas. En el caso de la arritmia transitoria, está justificado el registro ECG ambulatorio **(cuadro 277-1)**. Las pruebas de esfuerzo permiten valorar los síntomas vinculados con el ejercicio. En ocasiones es conveniente un estudio electrofisiológico con penetración corporal para inducir la arritmia con estímulos externos, confirmar el mecanismo y a menudo realizar ablación mediante catéter.

Taquicardia sinusal fisiológica El nódulo sinusal está compuesto por un grupo de células que están distribuidas en el interior de la cara superior del borde grueso del músculo conocido como cresta terminal, en que la pared auricular posterior lisa proveniente del seno venoso entra en relación con la porción anterior trabeculada de la aurícula derecha **(fig. 276-1)**. Las ondas p sinusales se caracterizan por mostrar un eje en el plano frontal dirigido hacia abajo y a la izquierda, y las ondas p positivas en derivaciones II, III y aVF, una onda p negativa en aVR y una ondas p bifásica inicialmente positiva en V1. El ritmo sinusal normal es de 60 a 100 latidos por minuto (lpm). Surge típicamente la taquicardia sinusal (>100 lpm) en reacción a la estimulación simpática y el "escape" o interrupción vagal, con lo cual se acelera la velocidad de despolarización espontánea del nódulo sinusal y el foco de activación más temprana dentro del nódulo típicamente cambia a un punto más hacia la izquierda y cerca de la cara septal superior de la cresta terminal, con lo cual se originan ondas p más altas en las derivaciones de extremidades inferiores del enfermo, en comparación con lo observado en el ritmo sinusal normal.

Se considera que la taquicardia sinusal es fisiológica cuando constituye una reacción apropiada al ejercicio, el estrés o a enfermedades. Es difícil diferenciar dicho tipo de taquicardia, de la auricular focal (véase adelante) que nace de un foco cerca del nódulo sinusal. Un factor causal (como el esfuerzo) y un incremento y decremento graduales en la frecuencia facilitan la aparición de taquicardia sinusal, en tanto que el comienzo y la terminación repentinos facilitan la taquicardia auricular. La diferenciación es difícil y a veces obliga al monitoreo ECG extenso e incluso a la práctica de estudios electrofisiológicos con penetración corporal. El tratamiento de la taquicardia sinusal fisiológica se dirige al trastorno primario **(cuadro 276-2)**.

Taquicardia sinusal no fisiológica La *taquicardia sinusal inapropiada* es un cuadro poco común en que la frecuencia sinusal se acelera en forma espontánea en el reposo o no guarda proporción con el estrés o el esfuerzo fisiológico. Las personas afectadas por lo común son mujeres en el tercero o cuarto decenio de vida. La fatiga, el mareo e incluso el síncope pueden

CUADRO 276-1 Taquicardia supraventricular

I. Taquicardia sinusal fisiológica

Signo definitorio: mecanismo sinusal normal desencadenado por el ejercicio, el estrés y enfermedades coexistentes (cuadro 276-2)

II. Taquicardia supraventricular patológica

A. Taquicardia que nace de la aurícula

Signo definitorio: la taquicardia puede continuar a pesar de que algunos latidos no son conducidos a los ventrículos, lo cual denota que el nódulo AV no participa en el circuito de la taquicardia

1. Taquicardia sinusal inapropiada

Signo definitorio: taquicardia que proviene del área del nódulo sinusal normal y que surge sin un factor desencadenante identificable, como consecuencia de regulación autonómica disfuncional

2. Taquicardia auricular focal

Signo definitorio: **taquicardia auricular común con onda p definida; puede ser sostenida, no sostenida, paroxística o incesante.** Entre los sitios frecuentes de su nacimiento están los anillos valvulares de la aurícula izquierda o derecha; venas pulmonares, músculos del seno coronario, vena cava superior

3. Flúter auricular –taquicardia auricular de macrorreentrada

Signo definitorio: la reentrada organizada genera actividad auricular organizada, que suele observarse en la forma de ondas de flúter en "sierra" con frecuencias típicamente >200 lpm

a. Flúter auricular común

i. Reentrada auricular derecha paralela al anillo tricúspide y que depende de la conducción a través del istmo entre la vena cava inferior y el anillo tricúspide

1. Sentido contrario a las manecillas del reloj (si se le considera desde la cara ventricular)

2. En el sentido de las manecillas del reloj

b. Flúter auricular atípico

i. Por lo común proviene de la reentrada en la aurícula izquierda o derecha, vinculado con cicatrices de una operación anterior o ablación por catéter contra la fibrilación auricular, pero puede ser un cuadro idiopático

4. Fibrilación auricular

Signo definitorio: actividad eléctrica auricular rápida y caótica con frecuencia ventricular variable; es la arritmia cardiaca sostenida más frecuente en adultos y ancianos

5. Taquicardia auricular multifocal

Signo definitorio: ondas p múltiples y aisladas, con frecuencia en sujetos con alguna neumopatía durante exacerbaciones agudas de la insuficiencia pulmonar

B. Taquicardia de reentrada del nódulo AV

Signo definitorio: taquicardia regular paroxística con ondas P visibles al final del complejo QRS o no visibles en lo absoluto; la taquicardia paroxística sostenida es muy común en adultos jóvenes sanos y es más común en mujeres

C. Taquicardias que transcurren por vías auriculoventriculares accesorias

a. Taquicardia de reentrada AV ortodrómica

Signo definitorio: taquicardia paroxística sostenida similar a la reentrada de nódulo AV; durante el ritmo sinusal pueden surgir manifestaciones de preexcitación ventricular (síndrome de Wolff-Parkinson-White) o no aparecer (vía accesoria oculta)

b. Taquicardia preexcitada

Signo definitorio: taquicardia con QRS amplio y morfología de QRS similar a VT

1. Reentrada AV antidrómica –taquicardia paroxística regular

2. Fibrilación auricular con preexcitación –complejo irregular amplio o taquicardia de complejo amplio intermitente, algunas con frecuencias peligrosamente rápidas que rebasan los 250 lpm

3. Taquicardia auricular o flúter con preexcitación

Abreviaturas: AV, auriculoventricular; VT, taquicardia ventricular.

acompañar a las palpitaciones, que a veces son incapacitantes. Suelen observarse con frecuencia más síntomas, como dolor torácico, cefaleas y malestar gastrointestinal. Como se señaló antes, este cuadro tiene que diferenciarse del de taquicardia sinusal apropiada y taquicardia auricular focal. Es frecuente que se plantee un diagnóstico equivocado de taquicardia sinusal fisiológica, en caso de un trastorno de ansiedad. El tratamiento por lo común no es eficaz o no es tolerado. Los síntomas pueden aplacarse con el ajuste cuidadoso de las dosis de bloqueadores β o antagonistas de los conductos del calcio. También se han utilizado clonidina e inhibidores de la recaptación de serotonina. La ivabradina, fármaco que bloquea la corriente I_f y origina despolarización del nódulo sinusal, es un producto promisorio, pero no se ha aprobado en Estados Unidos. También se ha usado la ablación del nódulo sinusal a través de catéter, pero no se controlan bien los síntomas a largo plazo, y las personas jóvenes a menudo quedan con un marcapasos permanente.

Cuando la taquicardia sinusal sintomática aparece con hipotensión postural, se usa el término *síndrome de taquicardia ortostática postural* (POTS, *postural orthostatic tachycardia syndrome*). Sus manifestaciones suelen ser semejantes a las observadas en pacientes con taquicardia sinusal inapropiada. El POTS a veces proviene de disfunción del sistema autónomo después de alguna enfermedad viral y puede mostrar resolución espontánea en un lapso de tres a 12 meses. Pueden ser útiles en estos casos la expansión volumétrica con cloruro de sodio como complemento, la fludrocortisona oral, las medias compresivas y la midodrina, un agonista α a menudo en combinación. Se ha planteado la posibilidad de adiestramiento ergométrico para mejorar los síntomas.

Taquicardia auricular focal La taquicardia auricular focal (AT, *atrial tachycardia*) puede deberse al automatismo anormal, automatismo inducido o un pequeño circuito de reentrada circunscrito a la aurícula o tejido auricular que se extiende a la vena pulmonar, el seno coronario o la vena cava. Puede ser sostenido, no sostenido, paroxístico o incesante. La AT focal compone cerca del 10% de PSVT en que se practicará ablación por catéter. AT no sostenida suele observarse en registros ECG ambulatorios que duran 24 h y su prevalencia aumenta con el envejecimiento. La taquicardia aparece sin que exista alguna cardiopatía estructural o puede acompañar a cualquier forma de enfermedad de corazón que afecte la aurícula. La estimulación simpática es un factor inductor al grado de que la AT puede ser signo de una enfermedad primaria oculta. La AT con bloqueo AV se observa en casos de efectos tóxicos de digitálicos. Los síntomas son similares a los de otras taquicardias supraventriculares (SVT, *supraventricular tachycardias*). La AT incesante originará una miocardiopatía inducida por taquicardia.

En general, la manifestación inicial de AT es de SVT, con conducción AV 1:1 o un bloqueo AV que puede ser de conducción tipo Wenckebach o fijo (p. ej., 2:1 o 3:1). AT, por no depender de la conducción del nódulo AV, no terminará con el bloqueo AV y la frecuencia auricular tampoco se modificará, lo cual diferencia a AV de casi todos los SVT que dependen del nódulo AV, como la reentrada del nódulo AV y la reentrada AV que utiliza una vía accesoria (véase adelante). La fase acelerada de "calentamiento" después del comienzo o fase de "enfriamiento" antes de que termine, también favorece AT y no SVT que depende del nódulo AV. Las ondas P suelen ser aisladas, con un segmento isoeléctrico intermedio, a diferencia de lo observado en el flúter auricular y AT de macroentrada (véase adelante). Si existe una conducción 1:1 a los ventrículos, la arritmia se asemejará a la taquicardia sinusal típicamente con un intervalo P-R más breve que el R-P **(fig. 276-2)**. Se diferencia de la taquicardia sinusal por la morfología de la onda p, que por lo común difiere de las ondas de igual nombre, según el sitio del foco. La AT focal tiende a nacer en áreas de anatomía auricular compleja como la cresta terminal, anillos valvulares, tabique interauricular y músculo auricular que se extiende a lo largo de las venas cardiotorácicas (vena cava superior, seno coronario y venas pulmonares) **(fig. 276-3)** y es posible estimar el sitio por medio de la morfología de la onda P. La AT proveniente de la aurícula derecha muestra una morfología positiva de onda P en la derivación I y bifásica de la misma onda en la derivación V_1. A menudo, la AT proveniente del tabique interauricular tiene una duración de onda P menor que el ritmo sinusal. La AT de la aurícula izquierda por lo común muestra una onda P positiva monofásica en la derivación V_1. La AT que nace de sitios supraauriculares, como la vena cava superior o las venas pulmonares superiores, mostrará positividad en las derivaciones II, III y aVF de extremidades inferiores, en tanto que la AT que proviene de un sitio más inferior, como el orificio del seno coronario, inscribirá ondas P negativas en las mismas derivaciones. Sin embargo, cuando el foco se sitúa en la cara superior de la cresta terminal cerca del nódulo sinusal, la onda p se asemejará a la de la taquicardia sinusal. En estos casos el comienzo y terminación repentinos se inclinan por AT y no por taquicardia sinusal. Según la frecuencia auricular, la onda P se situará en el extremo de la onda p, o durante la conducción 2:1 puede coincidir con QRS. Las maniobras que incrementan el bloqueo AV, como el masaje del seno carotídeo, la maniobra de Valsalva o la administración de agentes de bloqueo del nódulo AV, como la adenosina, son útiles para lograr bloqueo AV que expondrá la onda p **(fig. 276-4)**.

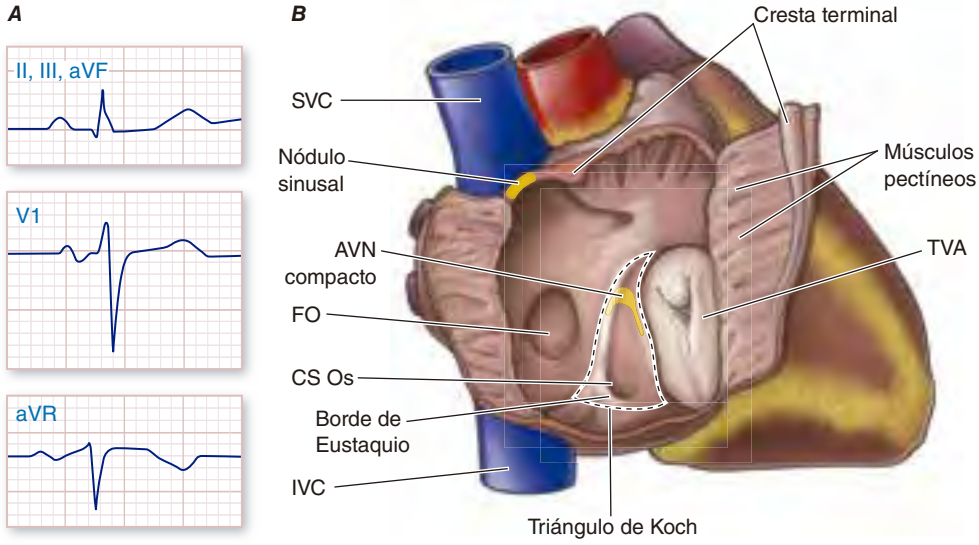


FIGURA 276-1. Anatomía de la aurícula derecha pertinente para el ritmo sinusal normal y la taquicardia supraventricular. *A.* Morfología típica de onda P durante el ritmo sinusal normal basado en un electrocardiograma habitual de 12 derivaciones. Se identifica una onda P positiva en las derivaciones II, III y aVF; onda P positiva inicialmente y bifásica en V1 y onda P negativa en aVR. ***B.*** Anatomía de la aurícula derecha vista desde la perspectiva lateral derecha, después de abrir la pared lateral para poder identificar el tabique. AVN, nódulo auriculoventricular; CS Os, orificio del seno coronario; FO, fosa oval; IVC, vena cava inferior; SVC, vena cava superior; TVA, anillo de la válvula tricúspide.

CUADRO 276-2 Causas frecuentes de taquicardia sinusal fisiológica

1. Ejercicio
2. Enfermedad aguda con fiebre, infección o dolor
3. Hipovolemia, anemia
4. Hipertiroidismo
5. Insuficiencia pulmonar
6. Fármacos con propiedades simpaticomiméticas, vagolíticas o vasodilatadoras, como albuterol, teofilina, antidepresores tricíclicos, nifedipina, hidralazina
7. Feocromocitoma

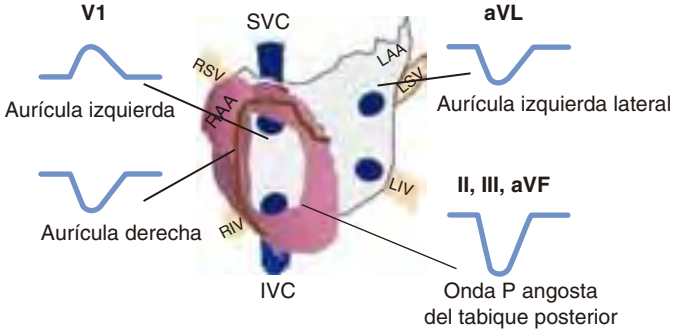


FIGURA 276-3. Sitio del foco de taquicardia auricular identificado por la morfología de la onda P. LAA, orejuela auricular izquierda; LIV, vena pulmonar inferior izquierda; LSV, vena pulmonar superior izquierda; RAA, orejuela auricular derecha; RIV, vena pulmonar inferior derecha; RSV, vena pulmonar superior derecha; SVC, vena cava superior.

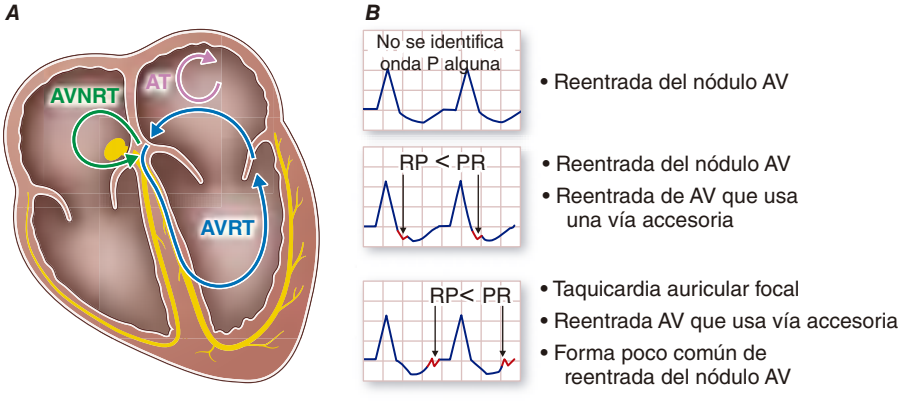


FIGURA 276-2. Mecanismos frecuentes que originan la taquicardia supraventricular paroxística junto con las relaciones típicas R-P. *A.* Esquema en que se incluye una vista tetracameral del corazón, en que se señala en ***verde*** el nódulo auriculoventricular y en ***amarillo*** una vía accesoria entre la aurícula y el ventrículo izquierdos. La taquicardia auricular (AT; ***circuito rojo***) se circunscribe totalmente al tejido auricular. La taquicardia de reentrada del nódulo auriculoventricular (AVNRT; ***circuito azul***) utiliza tejido del nódulo auriculoventricular (AV) y auricular perinodal. La taquicardia de reentrada auriculoventricular (AVRT; ***circuito negro***) utiliza el tejido auricular y ventricular, una vía accesoria, el nódulo AV y fibras de conducción especializadas (de His-Purkinje) como parte del circuito de reentrada. ***B.*** Relación típica de la onda p con QRS, que se describe comúnmente como las relaciones R-P y P-R correspondientes a diferentes mecanismos de la taquicardia.

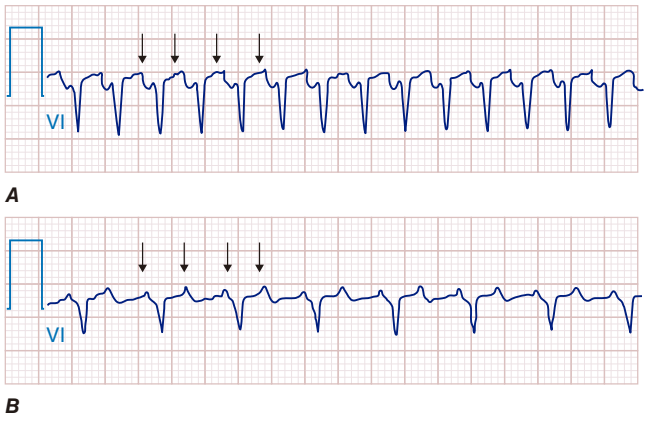


FIGURA 276-4. Taquicardia auricular (AT) con conducción auriculoventricular (AV) 1:1 y 2:1. Las ***flechas*** señalan las ondas p. ***A.*** AT con una relación AV 1:1 y R-P >P-R. ***B.*** Igual a AT con una relación AV 2:1 después de administrar un fármaco de bloqueo de nódulo AV. *(Adaptado con autorización de F Marchlinski: The tachyarrhythmias. In Longo DL et al.: [eds]: Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012, pp. 1878-2900.)*

El tratamiento urgente de AT repentina y sostenida es el mismo que para PSVT (véase adelante), pero la reacción a la farmacoterapia es variable, lo cual tal vez dependa del mecanismo que interviene. En el caso de AT por reentrada, la administración de adenosina o las maniobras vagales intensificarán en forma transitoria el bloqueo AV sin yugular la taquicardia. Algunas AT quedan anuladas con una dosis suficiente de adenosina, lo cual es congruente con la estimulación de la actividad como mecanismo. La cardioversión es eficaz en algunos casos, pero no en otros, lo cual sugiere que el mecanismo es el automatismo. Los antagonistas β y los de los conductos del calcio pueden hacer más lenta la frecuencia ventricular al intensificar el bloqueo AV, y ello mejorará la tolerancia de las arritmias. Es necesario buscar y corregir posibles factores desencadenantes y enfermedades intercurrentes. También se considerará la posibilidad de alguna cardiopatía primaria oculta y se descartará su presencia.

En el caso de episodios repetitivos, son eficaces los antagonistas β y los de los conductos del calcio como diltiazem o verapamilo y los antiarrítmicos flecainida, propafenona, disopiramida, sotalol y amiodarona, pero casi nunca se les utiliza por sus posibles efectos tóxicos y adversos **(cuadros 276-3, 276-4 y 276-5)**. La ablación por catéter para eliminar el foco de AT es eficaz en >80% de los pacientes y es recomendable en caso de AT sintomática y recurrente cuando no son eficaces los fármacos o no es deseable su uso o cuando la AT incesante origina miocardiopatía inducida por taquicardia.

Taquicardia de reentrada nodular auriculoventricular La AVNRT (*AV nodal reentry tachycardia*), es la forma más común de PSVT, y representa cerca de 60% de los casos que son referidos para la práctica de ablación por medio de catéter. Suele manifestarse en el segundo o cuarto decenio de la vida, con frecuencia en mujeres. Por lo común se tolera bien, pero la taquicardia rápida y en particular en los ancianos puede ocasionar angina, edema pulmonar, hipotensión o síncope. Por lo regular no depende de alguna cardiopatía estructural.

El mecanismo consiste en la reentrada en que participa el nódulo AV y posiblemente la aurícula perinodal, factible por la existencia de múltiples vías de conducción desde la aurícula al interior del nódulo AV **(fig. 276-5)**. En su forma más común, una vía nodal AV de conducción lenta se extiende desde el nódulo AV compacto cerca del haz de His, en sentido inferior por el anillo tricúspide, junto al orificio del seno coronario. La onda de reentrada se propaga hasta esta vía lenta hasta el nódulo AV compacto, para salir de la vía rápida al extremo superior de este nódulo. No se ha definido la vía de vuelta a la vía lenta para completar el circuito. El tiempo de conducción desde la región del nódulo AV compacto hasta la aurícula es semejante al que se observa con el nódulo compacto hasta el haz de His y ventrículos, de modo que la activación auricular se produce casi al mismo tiempo que la activación ventricular. Por esa causa se inscribe la onda p durante la generación de QRS, un poco antes o un poco después y es difícil de definir. A menudo se observa la onda P al final del complejo QRS como una pseudo-r′ en la derivación V_1 con pseudoondas S en las derivaciones II, III y aVF (fig. 276-5A). La frecuencia variará con el tono simpático. La contracción auricular y ventricular simultánea originará contracción de la aurícula contra la válvula tricúspide cerrada y ello originará ondas a de cañón visibles en el pulso venoso yugular, y el paciente por lo común percibe una sensación de "aleteo" en el cuello. El aumento de las presiones venosas también hace que se liberen péptidos natriuréticos que originarán diuresis después de la taquicardia. Con menor frecuencia, el circuito de reentrada del nódulo AV da vuelta en la dirección contraria y origina una taquicardia con un intervalo R-P más largo que el intervalo P-R, situación similar a la de AT. La onda p mostrará la morfología comentada en párrafos anteriores, y a diferencia de AT, la arritmia puede ser yugulada por maniobras o por fármacos que originen bloqueo AV.

El tratamiento urgente es el mismo que para PSVT (que se expondrá más adelante). El hecho de que esté justificado el tratamiento inmediato y constante depende de la intensidad de los síntomas y de la frecuencia de los episodios. En muchos pacientes basta la tranquilización verbal e indicaciones para realizar la maniobra de Valsalva, para yugular los episodios. Se ha utilizado para facilitar la terminación, la administración de un antagonista β oral como verapamilo o diltiazem, al comenzar el episodio. Si se necesitan medidas profilácticas, una opción es la administración de los medicamentos mencionados o la flecainida por largo tiempo. En el caso de episodios repetitivos o graves o si es ineficaz la farmacoterapia, no es tolerada o el paciente no la desea, se puede intentar la ablación de la vía lenta del nódulo AV, a través de catéter. Esta ablación tiene capacidad curativa

CUADRO 276-3 Antiarrítmicos más usados: límites de dosis intravenosas/indicación primaria

Fármaco	Dosis inicial	Dosis de sostén	Indicación primaria	Clase[a]
Adenosina	6-18 mg (bolo rápido)	N/A	Terminación de SVT de reentrada que afecta el nódulo AV	—
Amiodarona	15 mg/min durante 10 min, 1 mg/min durante 6 h	0.5-1 mg/min	AF, AFL, SVT, VT/VF	III
Digoxina	0.25 mg c/2 h hasta un total de 1 mg	0.125-0.25 mg/día	Control de frecuencia AF/AFL	—
Diltiazem	0.25 mg/kg en un lapso de 3 a 5 min (máx: 20 mg)	5-15 mg/h	SVT, control de frecuencia AF/AFL	IV
Esmolol	500 μg/kg en un lapso de 1 min	50 μg/kg por min	Control de frecuencia de AF/AFL	II
Ibutilida	1 mg durante 10 min, si la persona pesa >60 kg	N/A	Termina AF/AFL	III
Lidocaína	1-3 mg/kg a razón de 20-50 mg/min	1-4 mg/min	VT	IB
Metoprolol	5 mg en un lapso de 3-5 min × 3 dosis	1.25-5 mg c 6 h	SVT, control de frecuencia de AF; VT inducida por ejercicio; QT largo	II
Procainamida	15 mg/kg en un lapso de 60 min	1-4 mg/min	Convertir/prevenir AF/VT	IA
Quinidina	6-10 mg/kg a razón de 0.3-0.5 mg/kg por min	N/A	Convertir/prevenir AF/VT	IA
Verapamilo	5-10 mg en un lapso de 3-5 min	2.5-10 mg/h	SVT, control de frecuencia de AF	IV

[a] Clasificación de antiarrítmicos: clase I: bloquean predominantemente la corriente de sodio interógrada; los fármacos de clase IA también prolongan la duración del potencial de acción; clase II: productos antisimpáticos; clase III: fármacos que predominantemente prolongan la duración del potencial de acción; clase IV: antagonistas de los conductos del calcio.

Abreviaturas: AF, fibrilación auricular; AFL, flúter auricular; AV, auriculoventricular; SVT, taquicardia supraventricular; VF, fibrilación ventricular; VT, taquicardia ventricular.

CUADRO 276-4 Antiarrítmicos de uso común: dosis orales a largo plazo/indicaciones primarias

Fármaco	Dosis orales de sostén, en mg	Semivida en h	Vías primarias del metabolismo/eliminación	Indicación más común	Clase[a]
Acebutolol	200-400 c/12 h	6-7	Riñones/hígado	Control de la frecuencia AF/SVT QT larga/RVOT VT	II
Amiodarona	100-400 c/día	40-55 d	Hígado	Prevención de AF/VT	III[b]
Atenolol	25-100 por día	6-9	Riñones	Control de frecuencia AF/SVT QT larga/VT de RVOT	II
Digoxina	0.125-0.25 c/día	38-48	Riñones	Control de frecuencia AF	—
Diltiazem	30-60 c/6 h	3-4.5	Hígado	Control de frecuencia AF/SVT	IV
Disopiramida	100-300 c/6 a 8 h	4-10	Renal 50%/hepático	Prevención de AF/SVT	Ia
Dofetilida	0.125-0.5 c/12 h	10	Riñones	Prevención de AF	III
Dronedarona	400 c/12 h	13-19	Hígado	Prevención de AFR	IIIb
Flecainida	50-200 c/12 h	7-22	Hepática 75%/renal	Prevención de AF/SVT/VT	Ic
Metoprolol	25-100 c/6 h	3-8	Hígado	Control de frecuencia AF/SVT QT largo/VT de RVOT	II
Mexiletina	150-300 c/8-12 h	10-14	Hígado	Prevención de VT	Ib
Nadolol	40-240 por día	10-24	Riñones	Igual que el metoprolol	II
Propafenona	150-300 c/8 h	2-8	Hígado	Prevención de AF/SVT/VT	Ic
Quinidina	300-600 c/6 h	6-8	Hepática 75%/renal	Prevención de AF/SVT/VT	Ia
Sotalol	80-160 c/12 h	12	Riñones	Prevención de AF/VT	III
Verapamilo	80-120 c/6-8 h	4.5-12	Hígado/riñones	Control de frecuencia AF/VT de RVOT LVVT idiopática	IV

[a] Clasificación de antiarrítmicos: clase I: fármacos que bloquean predominantemente la corriente de sodio interógrada; clase II: antisimpáticos; clase III: fármacos que predominantemente prolongan la duración del potencial de acción; clase IV: antagonistas de los conductos del calcio. [b] La amiodarona y la dronedarona se agrupan dentro de la clase III, pero también tienen propiedades de las clases I, II y IV.

Abreviaturas: AF, fibrilación auricular; LV, ventrículo izquierdo; RVOT, porción del flujo de salida del ventrículo derecho; SVT, taquicardia supraventricular; VT, taquicardia ventricular.

en la mayoría de los pacientes. Su riesgo principal es el bloqueo cardiaco que obliga a la colocación de un marcapasos permanente, situación que se observa en <1% de los pacientes.

Taquicardia de la zona de unión La taquicardia ectópica de la zona de unión (JET, *junctional ectopic tachycardia*) proviene del automatismo dentro del nódulo AV. Es rara en adultos y se le observa más a menudo en la forma de una taquicardia incesante en niños, a menudo en el periodo perioperatorio de intervenciones para tratar cardiopatías congénitas. Asume en un inicio la forma de taquicardia de QRS angosto a menudo con bloqueo ventriculoauricular (VA, *ventriculoatrial*), de modo que está presente la disociación VA. La JET aparece como manifestación de hipertonía adrenérgica y a veces se observa después de administrar isoproterenol. También aparece a veces en un lapso breve después de la ablación para tratar AVNRT.

CUADRO 276-5 Toxicidades frecuentes y proarrítmicas de los fármacos antiarrítmicos

Fármaco	Posibles toxicidades proarrítmicas	Toxicidades comunes
Amiodarona	Bradicardia sinusal, bloqueo AV, aumento del umbral de desfibrilación. Situaciones raras: QT largo y taquicardia polimorfa en entorchado; VT lenta incesante en cardiopatías	Temblores, neuropatía periférica, fibrosis o inflamación pulmonar, hipotiroidismo e hipertiroidismo, hepatitis, fotosensibilidad
Adenosina	Pausas profundas transitorias, fibrilación auricular	Tos, rubefacción, dolor torácico, ansiedad
Digoxina	Bloqueo AV, taquicardia fascicular, ritmo acelerado de unión, taquicardia auricular con bloqueo AV	Anorexia, náusea, vómito, cambios visuales
Disopiramida	QT largo y taquicardia polimorfa en entorchado; respuesta ventricular 1:1 al flúter auricular	Efectos anticolinérgicos; retención aguda de orina (varones), inotropismo negativo
Dofetilida	QT largo y taquicardia polimorfa en entorchado	Náusea
Dronedarona	Bradiarritmias y bloqueo AV; QT largo y taquicardia polimorfa en entorchado (rara)	Intolerancia gastrointestinal, exacerbación de la insuficiencia cardiaca
Flecainida	Respuesta ventricular 1:1 al flúter auricular; mayor riesgo de taquicardias ventriculares en personas con cardiopatías estructurales; bradicardia sinusal	Mareos, náusea, cefalea, menor contractilidad del miocardio
Ibutilida	QT largo y taquicardia polimorfa en entorchado	Náusea
Lidocaína	VT lenta en algunos pacientes de cardiopatía estructural	Mareos, confusión, delirio, convulsiones, coma
Mexiletina	VT lenta en pacientes con cardiopatía estructural	Ataxia, temblor, alteraciones de la marcha, exantema, náusea
Procainamida	QT largo y taquicardia polimorfa en entorchado, aceleración de la frecuencia ventricular en AF o flúter	Síndrome similar al lupus eritematoso (más común en acetiladores lentos), anorexia, náusea, neutropenia
Propafenona	Respuesta ventricular 1:1 al flúter auricular; mayor riesgo de taquicardias ventriculares en personas con cardiopatía estructural; bradicardia sinusal	Disgeusia, dispepsia, náusea, vómito
Quinidina	QT largo y taquicardia polimorfa en entorchado, frecuencia ventricular acelerada de AF o flúter	Diarrea, náusea, vómito, sinconismo, trombocitopenia
Sotalol	QT largo y taquicardia polimorfa en entorchado	Hipotensión, broncoespasmo por su efecto de bloqueador β

Abreviaturas: AF, fibrilación auricular; AV, auriculoventricular; VT, taquicardia ventricular.

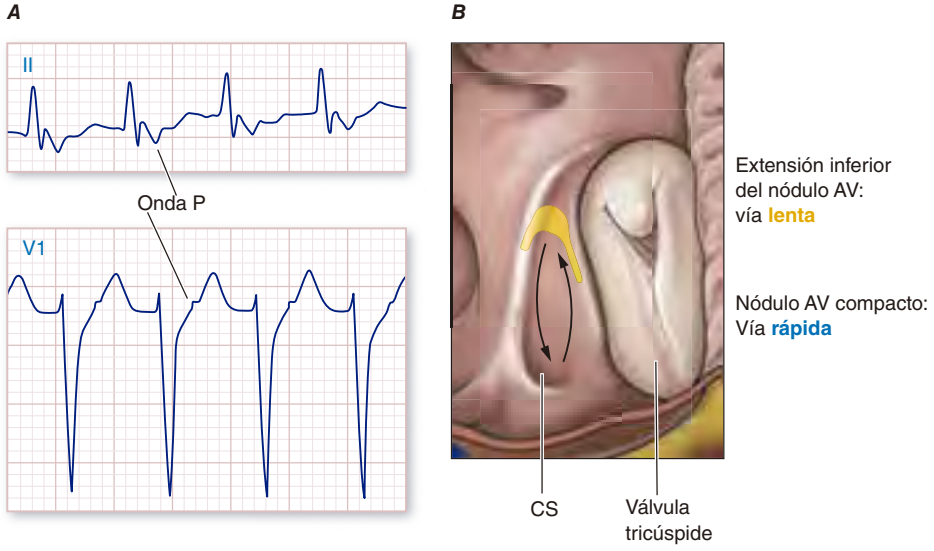


FIGURA 276-5. Reentrada en el nódulo auriculoventricular (AV). *A.* Se muestran las derivaciones II y V_1. Se identifican las ondas P al final del complejo QRS y son negativas en la derivación II y pueden dar la impresión de ondas S en las derivaciones II, III y aVF de extremidades inferiores y R' en la derivación V_1. ***B.*** Versión estilizada del circuito de reentrada del nódulo AV dentro del triángulo de Koch (fig. 276-1) que incluye el nódulo AV y sus extensiones a través del tejido auricular perinodal.

El *ritmo acelerado de unión* es un ritmo automático de unión que fluctúa de 50 a 100 lpm. Puede aparecer con una aceleración gradual en su frecuencia, lo cual sugiere un foco automático o después de una contracción ventricular prematura, lo cual indica un foco de mayor automatismo. La conducción VA por lo común está presente y la morfología y el punto cronológico de la p se asemejan a las de AVNRT lentas.

VÍAS ACCESORIAS Y EL SÍNDROME DE WOLFF-PARKINSON-WHITE

Las vías accesorias (AP, *accessory pathways*) se detectan en una de cada 1 500 a 2 000 personas y son el punto de partida de diversas arritmias que incluyen PSVT de complejo angosto, taquicardias de complejo amplio, y en contadas ocasiones, muerte súbita. En términos estructurales, muchos de los pacientes tienen corazón normal, pero AP aparecen junto con la anomalía de Ebstein de la válvula tricúspide y formas de miocardiopatía hipertrófica que incluyen mutaciones del gen *PRKAG2* y enfermedades de Danon y Fabry.

Las vías accesorias son conexiones anormales que permiten la conducción entre las aurículas y los ventrículos a través del anillo AV **(fig. 276-6)**. Aparecen desde el nacimiento y se deben a que fue incompleta la partición de la aurícula y el ventrículo por parte de los anillos fibrosos AV. Aparecen a través del anillo valvular AV o en el tabique muy a menudo entre la aurícula izquierda y la pared libre del ventrículo izquierdo, y le siguen los sitios posteroseptal, pared libre derecha y anteroseptal. Si la AP transcurre de la aurícula al ventrículo (anterógrada) con un tiempo de conducción más breve que el nódulo AV y el haz de His, habrá preexcitación de los ventrículos durante el ritmo sinusal y en ECG se advertirá un intervalo P-R corto (<0.12 segundos), segmento inicial "empastado" de QRS (onda delta) y QRS duradero producido por la conducción lenta a través de la activación directa del miocardio ventricular, en la vía de AP (fig. 276-6*A*). La morfología de QRS y la onda delta dependen del sitio de AP **(fig. 276-7)** y el grado de fusión entre las ondas de excitación a partir de la conducción sobre el nódulo AV y la conducción a través de la AP. Las vías del lado derecho preexcitan el ventrículo derecho y generan una configuración V_1 similar a la del bloqueo de rama izquierda del haz de His y a menudo se advierte una preexcitación intensa por la gran proximidad (relativa) de la AP con el nódulo sinusal (fig. 276-7). Las vías izquierdas preexcitan el ventrículo izquierdo y pueden ocasionar una configuración en la derivación V_1 similar a la del bloqueo de rama derecha del haz de His y una onda delta negativa en aVL, lo que denota la despolarización inicial del segmento lateral del ventrículo izquierdo, que simulará las ondas q del infarto de la pared lateral (fig. 276-7). La preexcitación causada por la AP en la superficie diafragmática del corazón, típicamente en la región paraseptal, genera ondas lentas negativas en las derivaciones III y aVF que simulan las ondas q del infarto de la pared inferior (fig. 276-7). La preexcitación puede ser intermitente y desaparecer durante el ejercicio al igual que la conducción a través del nódulo AV acelera y "sustituye" en su totalidad la activación ventricular.

Se define al síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW) como QRS preexcitado durante el ritmo sinusal y episodios de PSVT. Se han observado diversas variaciones de AP que posiblemente no originen preexcitación, arritmias o ninguno de los dos fenómenos. Las AP ocultas permiten sólo la conducción retrógrada del ventrículo a la aurícula, de tal forma que no surge preexcitación durante el ritmo sinusal aunque puede aparecer SVT. Las conexiones fasciculoventriculares entre el haz de His y el tabique interventricular originan preexcitación, pero no causan arritmias y tampoco las causan fibras como las de las conexiones aurículo-haz de His, probablemente porque el circuito es demasiado breve para inducir la reentrada. Es probable que las vías auriculofasciculares conocidas también como fibras de Mahaim, representen una duplicación del nódulo AV y el sistema de His-Purkinje que conectan la aurícula derecha con fascículos de la rama derecha del haz y conducen en forma lenta sólo en dirección anterógrada.

Taquicardia de reentrada AV La taquicardia más frecuente causada por una AP es la PSVT denominada *reentrada AV ortodrómica*. La onda frontal de reentrada circulante se propaga desde la aurícula en sentido anterógrado sobre el nódulo AV y el sistema de His-Purkinje a los ventrículos para reentrar a la aurícula por la conducción retrógrada por AP (fig. 276-6*B*). QRS es angosta o puede tener el aspecto del típico bloqueo de rama izquierda o derecha del haz de His, pero sin preexcitación durante la taquicardia. Se necesita la excitación durante el sistema normal de conducción AV y AP, por lo que los bloqueos AV o VA culminan en la terminación de la taquicardia. Durante el ritmo sinusal surge preexcitación si la vía también permite la conducción anterógrada (fig. 276-6*A*). Más a menudo, durante la taquicardia, el intervalo R-P es más breve que el intervalo P-R y puede asemejarse a AVNRT (fig. 276-1). A diferencia de AVNRT típica, el momento en que surge la onda P nunca es simultáneo con el complejo QRS angosto, porque es necesario que los ventrículos se activen antes de que la onda frontal de reentrada llegue a la AP y conduzca en sentido retrógrado hasta la aurícula. La morfología de la onda P depende del sitio en que está la vía aunque puede ser difícil valorar tal situación, porque por lo común se inscribe durante el segmento ST. La onda p en AP posteroseptal es negativa en las derivaciones II, III y aVF, situación semejante a la observada en la reentrada del nódulo AV, pero la morfología de la onda P difiere de la reentrada del nódulo AV en lo que toca a vías en otros sitios (fig. 276-7).

En ocasiones, una vía accesoria conduce con extraordinaria lentitud en dirección retrógrada, de lo cual resulta taquicardia con un intervalo R-P largo similar al que se observa en casi todas las AT. Estas vías por lo común están en la región septal y generan ondas p negativas en las derivaciones II, III y aVF. La conducción lenta facilita la reentrada y a menudo ocasiona taquicardia casi incesante conocida como *taquicardia recíproca paroxística de unión* (PJRT, *paroxismal junctional reciprocating tachycardia*). Puede aparecer miocardiopatía inducida por la taquicardia. Es difícil diferenciar esta forma de reentrada AV ortodrómica, de la reentrada atípica del nódulo AV o AT, sin un estudio electrofisiológico penetrante.

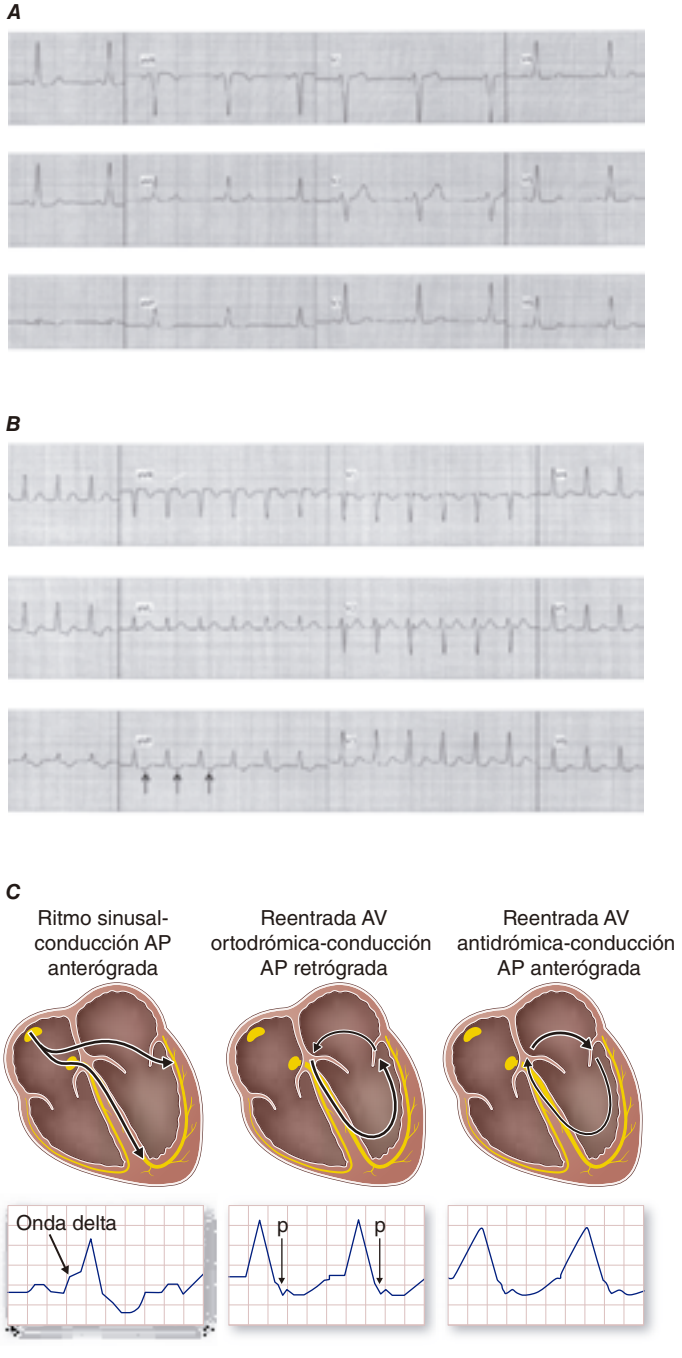


FIGURA 276-6. Síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW). *A.* Electrocardiograma de 12 derivaciones con ritmo sinusal (SR) de un paciente de WPW en que se demuestra el intervalo P-R corto, ondas delta y ensanchamiento del complejo QRS. El paciente en este caso tuvo una localización anteroseptal de AP. ***B.*** Reentrada AV ortodrómica en un paciente de síndrome WPW, que utilizó AP posteroseptal. Adviértanse las ondas P en el segmento ST (***flechas***) que se observan en la derivación III y el aspecto normal del complejo QRS. ***C.*** Tres ritmos más frecuentes que acompañan al síndrome WPW: ritmo sinusal que demuestra conducción anterógrada a través de AP y el nódulo AV; AVRT ortodrómico que utiliza conducción retrógrada a través de AP y conducción anterógrada a través del nódulo AV y AVRT antidrómica que utiliza la conducción retrógrada a través del nódulo AV y conducción anterógrada a través de AP. AP, vía accesoria; AV, auriculoventricular; AVRT, taquicardia de reentrada auriculoventricular; WPW, Wolff-Parkinson-White.

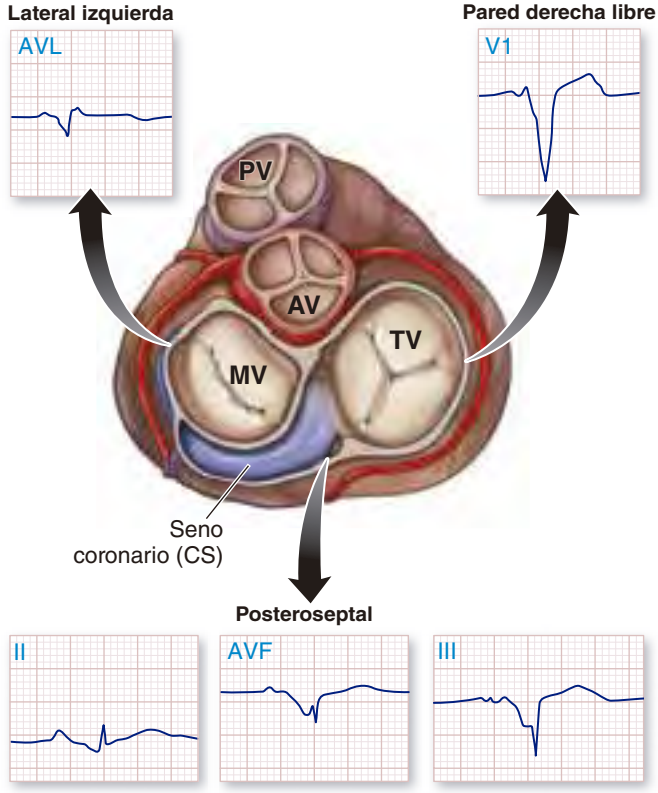
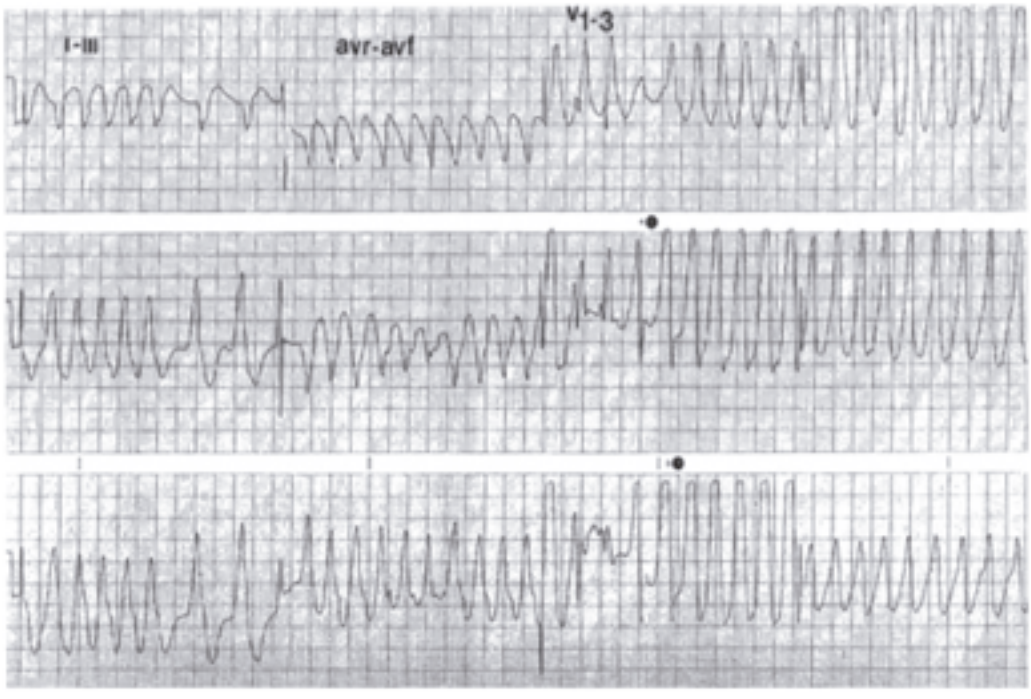


FIGURA 276-7. Sitios posibles en que se sitúan las vías accesorias en pacientes del síndrome de Wolff-Parkinson-White y aspecto típico de QRS de ondas delta que pueden simular un trastorno estructural primario del corazón como infarto del miocardio, con bloqueo de rama del haz de His. AV, válvula aórtica; MV, válvula mitral; PV, válvula de la pulmonar; TV, válvula tricúspide.

Taquicardias preexcitadas Se observan cuando los ventrículos son activados por la conducción anterógrada a través de AP (fig. 276-6*C*). La más común es la *reentrada AV antidrómica*, en la cual la activación se propaga de la aurícula al ventrículo a través de AP para después discurrir en sentido retrógrado hasta la aurícula por medio del sistema de His-Purkinje y el nódulo AV (o en contadas ocasiones, por una segunda AP). El complejo QRS ancho es producido totalmente por la excitación ventricular a través de AP, porque no existe contribución alguna de la activación ventricular a las fibras de His-Purkinje especializadas de conducción más rápida. Dicha taquicardia puede ser idéntica a la ventricular monomórfica. El diagnóstico lo sugiere la presencia de preexcitación en el ritmo sinusal.

La taquicardia preexcitada también surge si una AP permite la conducción anterógrada a los ventrículos durante AT, flúter y fibrilación auriculares (fig. 276-8), o reentrada del nódulo AV. La fibrilación y el flúter auriculares pueden ser letales si la AP permite una conducción con repetición rapidísima. Cerca de 25% de las AP que originan preexcitación permiten intervalos R-R mínimos <250 milisegundos durante la fibrilación auricular y, en consecuencia, se vinculan con el riesgo de inducir fibrilación ventricular y muerte súbita. La fibrilación auricular preexcitada asume la forma inicial de un ritmo muy irregular con complejos anchos. Durante la fibrilación auricular la frecuencia ventricular depende de las propiedades de conducción de AP y del nódulo AV. El complejo QR puede tener aspecto muy raro y cambiar de un latido a otro por la variabilidad en el grado de fusión desde la activación a través del nódulo AV y AP, o todos los latidos pueden provenir de conducción a través de AP (fig. 276-8). La activación ventricular a partir del sistema de Purkinje puede despolarizar el extremo ventricular de AP y evitar la conducción de onda frontal auricular 1:1, a través de AP. En consecuencia, la lentificación de la conducción del nódulo AV facilitará la conducción de la AP y acelerará en forma peligrosa la frecuencia ventricular. Están contraindicados en tal situación los fármacos que bloquean el nódulo AV, que incluyen las presentaciones orales o intravenosas de verapamilo, diltiazem, antagonistas β, adenosina IV y amiodarona endovenosa. Las taquicardias preexcitadas deben ser tratadas con cardioversión eléctrica o procainamida o ibutilida por vía IV que pueden yugular o lentificar la frecuencia ventricular.

Tratamiento de pacientes con vías accesorias El tratamiento urgente de la reentrada AV ortodrómica se expone en el apartado de PSVT. Los pacientes del síndrome de WPW pueden tener taquicardia por complejos anchos causados por la reentrada AV antidrómica, AV ortodrómica con bloqueo de



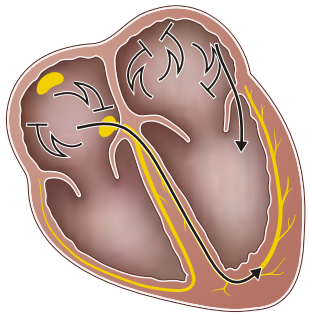


FIGURA 276-8. Fibrilación auricular preexcitada (AF) por la conducción sobre una vía accesoria (AP) de la pared izquierda libre. El electrocardiograma muestra complejos QRS irregulares y rápidos que representan la fusión entre la conducción a través del nódulo auriculoventricular y AP de la pared izquierda libre. Los intervalos más breves R-R entre complejos QRS preexcitados menores de 250 ms, como en este caso, denotan el riesgo de muerte repentina por esta arritmia.

rama del haz de His, o taquicardia preexcitada, y el tratamiento depende del ritmo fundamental.

La valoración inicial del paciente debe incluir la identificación en busca de factores de agravamiento que incluyen enfermedades y factores intercurrentes que intensifican el tono simpático. La exploración debe orientarse a descartar alguna cardiopatía primaria oculta. Un ecocardiograma es razonable para descartar la anomalía de Ebstein y la miocardiopatía hipertrófica.

Las personas con preexcitación que muestran síntomas de arritmia están expuestas al peligro de presentar fibrilación auricular y morir en forma súbita si tienen una AP con propiedades de alto riesgo. El riesgo de paro cardiaco está en límites de dos casos por 1 000 pacientes en adultos, pero posiblemente sea mayor en niños. Es válida la práctica de un estudio electrofisiológico penetrante para dilucidar si la AP conlleva un riesgo tan alto que se justifique la ablación transcatéter que puede ser curativa. En el caso de personas con AP ocultas o AP de bajo riesgo confirmado, que han causado reentrada AV ortodrómica, el tratamiento a largo plazo se hace con la orientación que brindan los síntomas y la frecuencia de manifestaciones y problemas. Con maniobras vagales es posible yugular los episodios, y también se obtiene un resultado similar con dosis de antagonistas β, verapamilo o diltiazem, que recibirá el enfermo al comenzar un episodio. Con la administración a largo plazo de estos fármacos o de flecainida, será posible disminuir la frecuencia de episodios en algunos pacientes. La ablación transcatéter está justificada en el caso de arritmias recurrentes cuando no son eficaces los fármacos, no son tolerados, el paciente no los desea o se considera que la AP constituye un riesgo grande (fig. 276-8). Su eficacia está en límites de 95%, según el sitio de AP. En <3% de los pacientes aparecen complicaciones graves, pero pueden incluir bloqueo AV, taponamiento cardiaco, tromboémbolos, daño de arteria coronaria y complicaciones de acceso vascular. La muerte acaece en <1 caso por 1 000 pacientes.

Los adultos que tienen preexcitación pero no síntomas de arritmia, están expuestos al riesgo de muerte súbita que, según estimaciones, es de un caso por 1 000 pacientes-año. Por lo común se recomiendan estudios electrofisiológicos en personas que tienen tareas en las que la aparición de arritmias impondría riesgos a ellas o a los demás, como policías, militares y pilotos, o en personas que desean ser estudiadas en busca de riesgos. En otras más, es razonable la vigilancia sistemática sin tratamiento. Los niños están expuestos a un mayor riesgo de muerte súbita, que es de alrededor de dos casos por 1 000 pacientes-año.

TRATAMIENTO TAQUICARDIA SUPRAVENTRICULAR PAROXÍSTICA

El tratamiento urgente de PSVT con complejo QRS estrecho depende del cuadro clínico inicial. Se emprenderá la vigilancia continua ECG y de ser posible se realizará ECG de 12 derivaciones. En el caso de hipotensión con inconsciencia o disnea está justificada la cardioversión con corriente directa sincrónica a QRS, aunque pocas veces se necesita porque la adenosina IV actúa casi de inmediato en diversas situaciones (véase más adelante). En el caso de personas estables, las medidas iniciales aprovecharán el hecho de que muchos con PSVT dependen de la conducción del nódulo AV (reentrada del nódulo AV o reentrada ortodrómica de la misma vía) y en consecuencia, posiblemente reaccionen a simpaticolíticos, maniobras vagotónicas y fármacos **(fig. 276-9)**. Mientras se realizan tales medidas habrá que registrar en forma conti-

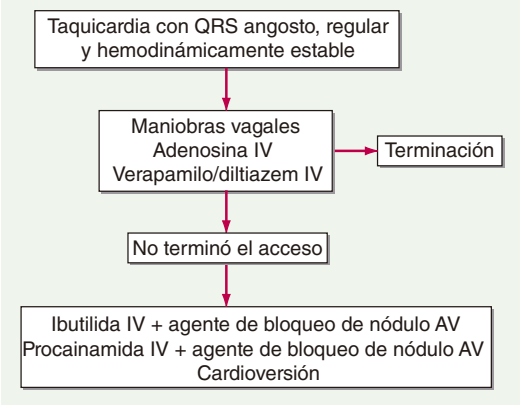


FIGURA 276-9. Algoritmo del tratamiento de pacientes cuyo cuadro inicial es de taquicardia supraventricular paroxística hemodinámicamente estable. AV, auriculoventricular.

nua el electrocardiograma porque la respuesta permitirá corroborar el diagnóstico. El bloqueo AV que tiene sólo lentificación de la taquicardia puede "exponer" ondas p en marcha, lo cual denota que el mecanismo es AT o flúter auricular.

El masaje del seno carotídeo es una medida razonable, a condición de que el riesgo de vasculopatía carotídea sea bajo, tal como lo indica la ausencia de soplos carotídeos y el hecho de que no exista el antecedente de apoplejía. En personas colaboradoras se intentará la maniobra de Valsalva, y si es eficaz se enseñará al paciente su realización cuando lo necesite. Si no son eficaces las maniobras vagales o no es posible realizarlas, con la adenosina IV se yugulará la mayor parte de las PSVT al bloquear en forma transitoria la conducción en el nódulo AV. La adenosina puede producir en forma transitoria dolor torácico, disnea y ansiedad. Está contraindicada en quienes tienen un corazón en trasplante, por la posibilidad de hipersensibilidad. En teoría, su uso puede agravar el broncoespasmo. La adenosina desencadena la fibrilación auricular que suele ser breve, incluso en 15% de los pacientes, de modo que hay que utilizarla con cautela en individuos con el síndrome de WPW en quienes la AF puede ocasionar inestabilidad hemodinámica. También son eficaces los antagonistas β intravenosos y los de los conductos del calcio (verapamilo y diltiazem), pero pueden ocasionar hipotensión antes y después de la terminación de la arritmia y su duración de acción es más larga. Estos fármacos también pueden ingerirse y el paciente los puede recibir según lo necesite para hacer más lenta la frecuencia ventricular y facilitar la terminación por medio de maniobra de Valsalva.

El diagnóstico diferencial de la taquicardia de complejo ancho comprende taquicardia ventricular **(cap. 277)**, PSVT con aberración del bloqueo de rama del haz de His y taquicardia preexcitada (véanse párrafos anteriores). En términos generales, las situaciones anteriores deben ser tratadas en la misma forma que se hace en la taquicardia ventricular, hasta que se corrobore lo contrario. Si la taquicardia es regular y el paciente está estable, una medida razonable es un lapso de prueba con adenosina IV. La taquicardia de complejos amplios muy irregular debe ser tratada con cardioversión, procainamida IV o ibutilida, que presupone la fibrilación o el flúter auricular preexcitados (véanse párrafos anteriores). Si es inequívoco el diagnóstico de PSVT con aberración, como ocurre en el caso de pacientes que han tenido episodios previos, es razonable el tratamiento contra PSVT. En todos los casos, habrá que emprender la vigilancia ECG continua y contar con los medios para cardioversión y desfibrilación de emergencia.

FLÚTER AURICULAR COMÚN Y TAQUICARDIAS AURICULARES DE MACRORREENTRADA

La *taquicardia auricular de macrorreentrada* proviene de un gran circuito de reentrada y por lo común se vincula con zonas cicatriciales en aurículas. El *flúter auricular derecho común o típico* proviene de un circuito que transcurre alrededor del anillo de la válvula tricúspide, limitado en sentido anterior por el anillo y en sentido posterior por el bloqueo de conducción funcional en la cresta terminal. La onda frontal pasa por un istmo entre la vena cava inferior y el anillo de la válvula tricúspide conocido como istmo subeustaquiano o cavotricúspide, sitios en que es susceptible la interrupción por ablación con catéter. De este modo, el flúter auricular común es el *auricular que depende del istmo cavotricúspide*. El circuito muy a menudo se desplaza en sentido contrario a las manecillas del reloj (según se le mire hacia el anillo tricúspide, desde la cara ventricular) con lo cual surgen ondas de flúter negativas características en dientes de sierra en derivaciones II, III y aVF y ondas P positivas en la derivación V_1 **(fig. 276-10)**. Cuando se invierte la dirección, la rotación en el sentido de las manecillas del reloj produce un vector de onda P contrario en las derivaciones. La frecuencia auricular típicamente es de 240 a 300 lpm, pero puede ser más lenta en caso de haber enfermedad de aurículas o el uso de antiarrítmicos. Por lo común su ritmo de conducción a los ventrículos es el de un bloqueo AV 2:1 y así crea una taquicardia regular de 150 lpm con ondas p que a veces difícilmente se identifican. De manera típica, las maniobras que intensifican el bloqueo de nódulo AV exponen las ondas de flúter y con ello se facilita el diagnóstico.

El flúter auricular derecho común también aparece vinculado con la fibrilación auricular y con cicatrices auriculares por senectud o una cirugía cardiaca en época pasada. Algunos pacientes de fibrilación auricular tratada con un antiarrítmico y en particular flecainida, propafenona o amiodarona, tendrán como cuadro inicial el flúter auricular y no la fibrilación.

Se conocen como *flúter auriculares atípicos* a las AT de macrorreentrada que no dependen de la conducción por el istmo cavotricúspide. Pueden aparecer en cualquiera de las aurículas y por lo común provienen de áreas cicatriciales. Por lo regular se observan flúter y flúter ventral en aurícula izquierda después de ablación extensa en dicha cámara para corregir la fibrilación auricular o cirugía de aurícula. Su cuadro clínico inicial es semejante al del flúter auricular común pero con morfologías de onda P diferentes. Todo lo anterior es difícil de diferenciar de AT focal, y en casi todos los casos el mecanismo se puede confirmar sólo con un estudio electrofisiológico.

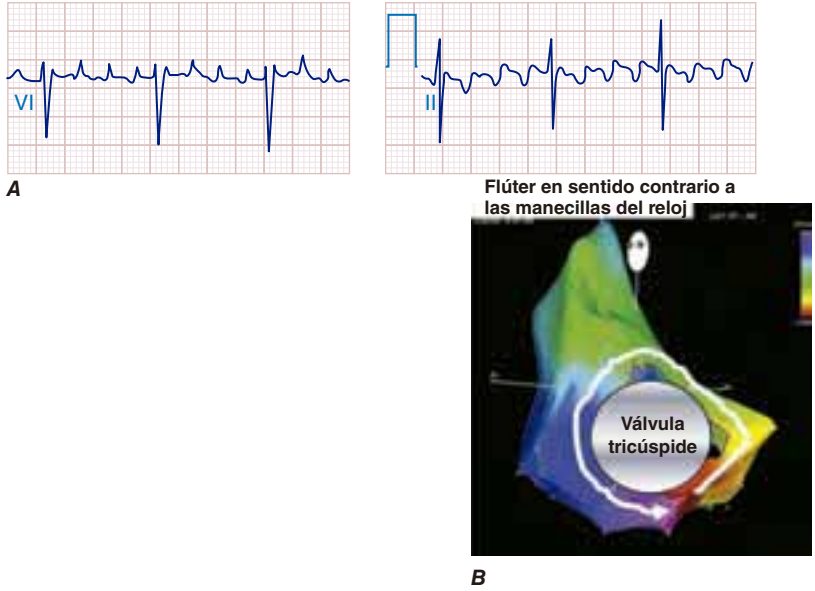


FIGURA 276-10. *A.* Flúter auricular derecho común conocido también como flúter del istmo cavotricúspide, en que se observan ondas P positivas en la derivación V_1 y un perfil negativo en "diente de sierra" en la derivación II, típica de la rotación en sentido contrario de las manecillas del reloj en relación con el anillo de la válvula tricúspide. *(Adaptado con autorización de F Marchlinski: The tachyarrhythmias. In Longo DL et al. [eds]: Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012, pp 1878-1900.)* ***B.*** Mapa auricular derecho del flúter común en sentido contrario de las manecillas del reloj. Los colores indican el momento de activación que progresa del rojo al amarillo y el verde, el azul y el violeta. La vía de reentrada sigue un sentido paralelo al anillo tricúspide.

TRATAMIENTO FLÚTER AURICULAR Y TAQUICARDIAS AURICULARES DE MACRORREENTRADA

El tratamiento inicial del flúter auricular es semejante al de la fibrilación auricular, que se abordará en detalle más adelante. La cardioversión eléctrica está justificada en caso de inestabilidad hemodinámica o síntomas graves. En otras circunstancias el control de la frecuencia se logra con la administración de fármacos de bloqueo de nódulo AV, pero tal medida suele ser más difícil que en el caso de la fibrilación auricular. Se piensa que el riesgo de problemas tromboembólicos es similar al que conlleva la fibrilación auricular. El uso de anticoagulantes está justificado antes de la conversión en caso de episodios que duren >48 h y por largo tiempo en sujetos que están expuestos a un mayor riesgo de accidente cerebrovascular tromboembólico con base en el sistema cuantitativo CHA_2DS_2-VASc **(cuadro 276-6)**.

En cuanto al primer episodio de flúter auricular, es razonable la conversión al ritmo sinusal sin ningún antiarrítmico. En episodios recurrentes, cabe considerar el uso de antiarrítmicos como sotalol, dofetilida, disopiramida y amiodarona, pero >70% de los pacientes presenta recidivas. En el caso de episodios recurrentes del flúter auricular común, con la ablación del istmo cavotricúspide a través de catéteres se anula la arritmia en >90% de los pacientes con poco riesgo de complicaciones, que tienen que ver en gran medida con el acceso vascular y el bloqueo cardiaco poco frecuente. Cerca de la mitad de los individuos que tienen como cuadro inicial flúter auricular termina por mostrar fibrilación auricular en los siguientes cinco años.

TAQUICARDIA AURICULAR MULTIFOCAL

La entidad mencionada (MAT, *multifocal atrial tachycardia*) se caracteriza por al menos tres morfologías peculiares de la onda P con frecuencias típicas de entre 100 y 150 lpm. A diferencia de la fibrilación auricular, se detectan claros intervalos isoeléctricos entre las ondas P **(fig. 276-11)**. El mecanismo probable es activación del automatismo que parte de múltiples focos auriculares. El cuadro por lo común se observa en individuos con neumopatías crónicas y enfermedad aguda.

TRATAMIENTO TAQUICARDIA AURICULAR MULTIFOCAL

El tratamiento de dicha forma de taquicardia se dirige a la enfermedad subyacente y a la corrección de cualquier anomalía metabólica. No tiene utilidad la cardioversión eléctrica. Por medio de los antagonistas de los conductos del calcio, verapamilo o diltiazem, se puede hacer más lenta la frecuencia auricular y la ventricular. Los individuos con neumopatía grave casi nunca toleran la administración de antagonistas β. La MAT puede mejorar con amiodarona, pero en general se evita su administración en el largo plazo por sus efectos tóxicos, en particular fibrosis pulmonar.

FIBRILACIÓN AURICULAR

La fibrilación auricular (AF, *atrial fibrillation*) se caracteriza por activación auricular desorganizada, rápida e irregular, con pérdida de la contracción auricular y con una frecuencia ventricular irregular que está determinada por la conducción del nódulo AV **(fig. 276-12)**. Sin trata-

CUADRO 276-6 Cuantificación del riesgo CHA_2DS_2-VASc y anticoagulantes orales

Factores de riesgo	Puntos	Calificación CHA_2DS_2-VASc	Tasa anual estimada de apoplejía[a]
C - congestiva [insuficiencia cardiaca]	1	0	0
H - hipertensión	1	1	1.3%
A - edad ≥75 años	2	2	2.2%
D - diabetes mellitus	1	3	3.2%
S - apoplejía [*stroke*] o TIA, embolia	2	4	4.0%
V - vasculopatías	1	5	6.7%
A - edad [65-75 años]	1	6-9	>9%
Sexo - Femenino	1		

Anticoagulantes	Mecanismo	Excreción	Consideraciones de dosis	Riesgo/beneficio
Warfarina	Antagonista de vitamina K	Hígado	Ajustado a INR 2-3 Días hasta lograr efecto terapéutico Múltiples interacciones de fármacos/alimentos (como la amiodarona)	Hemorragia mayor: 1% al año Hemorragia intracraneal: 0.1-0.6% por año El riesgo de hemorragia aumenta con INR >3.5 Producto barato
Dabigatran[b]	Inhibidor de trombina	Riñón		
		CCr >30 mL/min	150 mg bid	La acción comienza en término de horas
		CCr 15-30 mL/min	75 mg bid Sustrato de P-glucoproteína (inductores –rifampicina, disminuye la concentración) (Inhibidores –amiodarona, verapamilo, dronedarona, quinidina) Los inhibidores de la bomba de protones pueden disminuir la absorción	No existe un fármaco que revierta la hemorragia
Rivaroxaban	Inhibidor de Xa	Riñones	Sustrato de P-glucoproteína	No existe un fármaco que revierta la hemorragia
		CCr ≥50 mL/min	20 mg al día	
		CCr 15-50 mL/min	15 mg al día	
Apixaban	Inhibidor de Xa	Riñones e hígado	Sustrato de P-glucoproteína	No existe un fármaco que revierta la hemorragia
		Cr >1.5 mg/100 mL	2.5 mg bid	

[a] Modificado de GY Lip *et al.*: Lancet 379:648, 2012. [b] Dosis recomendada por la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos; fuera de dicho país hay otros regímenes.

Abreviaturas: CCr, depuración de creatinina; Cr, creatinina; INR, índice internacional normalizado; TIA, isquemia cerebral transitoria; bid, dos veces al día.

FIGURA 276-11. Taquicardia auricular multifocal. Trazos de ritmo obtenidos en un paciente con neumopatía grave durante una enfermedad aguda. ***Flechas:*** destacan tres morfologías diferentes de onda P.

miento, la frecuencia ventricular también tiende a ser rápida y variable y se sitúa entre 120 y 160 lpm, pero en algunos pacientes, puede rebasar los 200 lpm. Los sujetos con hipertonía vagal o enfermedad de conducción del nódulo AV pueden tener frecuencias más lentas.

La fibrilación auricular es la arritmia sostenida más frecuente y es un grave problema de salud pública. Su prevalencia se incrementa con la edad y >95% de pacientes de AF tienen >60 años de edad. La prevalencia a los 80 años se acerca a 10%. El riesgo permanente de que surja AF en personas de 40 años es de cerca de 25%. La AF es un poco más frecuente en varones que en mujeres y más común en personas de raza blanca que en las de raza negra. Entre los factores de riesgo para que surja AF, además de la edad, están hipertensión, diabetes mellitus, cardiopatías y apnea hípnica. La AF es un marcador de cardiopatía, la gravedad de la misma y la edad, y en consecuencia, es difícil precisar la magnitud con la cual la propia fibrilación contribuye al incremento de la mortalidad y la morbilidad coexistentes. La AF se acompaña de un mayor riesgo de insuficiencia cardiaca. También agrava el riesgo de apoplejía cinco veces y se calcula que es la causa de 25% de dichos accidentes. También agrava el riesgo de demencia.

La AF se acompaña a veces de un factor desencadenante agudo como hipertiroidismo, intoxicación alcohólica aguda y cuadros agudos que incluyen infarto del miocardio o embolia pulmonar. La AF aparece incluso en 30% de sujetos que se recuperan de una operación en el corazón, y tal situación se vincula con pericarditis inflamatoria.

El tipo clínico de AF sugiere la fisiopatología subyacente (fig. 276-12). Se define la AF paroxística como los episodios que comienzan y terminan en forma espontánea. Por lo común es iniciada por pequeños focos de estimulación rápida o de reentrada en mangas de músculo auricular a lo largo de venas pulmonares. La ablación por medio de catéter que aísle tales focos por lo regular anula la AF. La AF persistente dura más de siete días y en muchos casos continuará, salvo que se yugule con cardioversión. Después de realizada esta técnica, surgen periodos prolongados de ritmo sinusal. Los episodios pueden ser desencadenados por focos de descargas rápidas, pero es posible que la persistencia de tal arritmia provenga de zonas únicas o múltiples de reentrada facilitadas por anomalías auriculares estructurales y electrofisiológicas. En personas con AF persistente que dura >1 año, aparecen cambios estructurales significativos en la aurícula que facilitan la reentrada y el automatismo al grado de dificultar la restauración y conservación del ritmo sinusal. Algunos pacientes evolucionan en el curso de los años y pasan de la fase paroxística a AF persistente. La fibrosis que aparece y evoluciona con el envejecimiento y la hipertrofia auricular en reacción a la hipertensión y otras cardiopatías, pueden constituir factores inductores importantes, aunque también surgen cambios

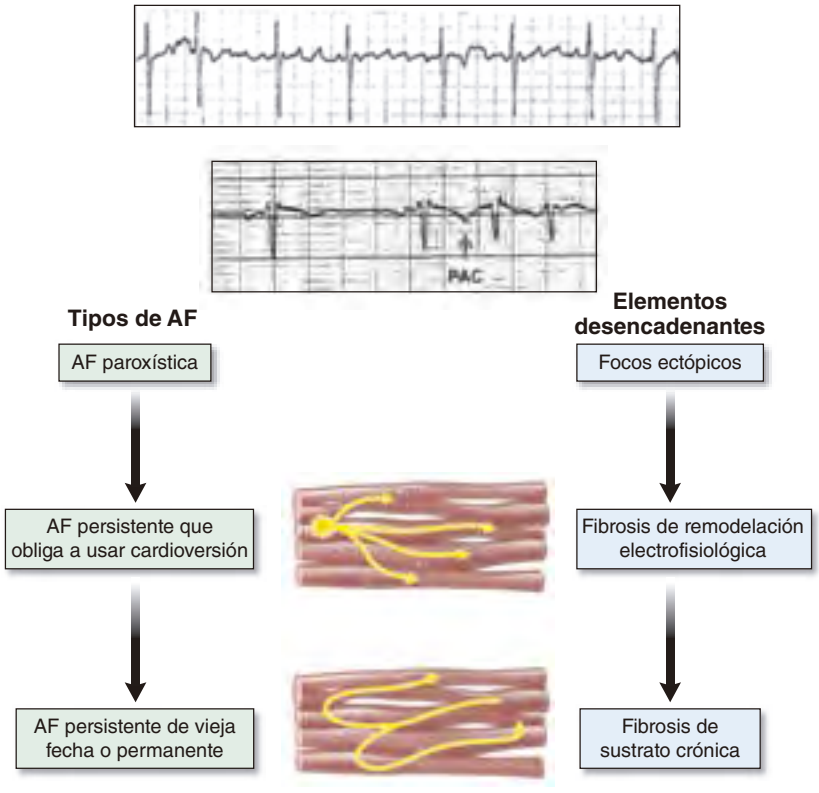


FIGURA 276-12. Trazo de ritmos de fibrilación auricular (AF) en que se advierte que no hay una morfología peculiar de la onda P y hay una respuesta ventricular irregular. El esquema señala los tipos de fibrilación auricular. AF paroxística es comenzada por latidos prematuros como se observa en los trazos del ritmo (***flecha***) después de dos latidos sinusales. Los focos de desencadenamiento suelen ser causa importante de dicha arritmia. AF persistente se acompaña de remodelación estructural y electrofisiológica de aurículas, así como los focos de desencadenamiento de muchos enfermos. AF persistente de vieja fecha se acompaña de remodelamiento estructural mayor, con fibrosis auricular y remodelamiento electrofisiológico.

electrofisiológicos que aparecen y evolucionan con el envejecimiento, y junto con la hipertrofia auricular en reacción a la hipertensión y otras cardiopatías, pueden constituir un factor inductor importante, aunque también surgen cambios electrofisiológicos en la conducción y el periodo refractario, así como en la respuesta a la taquicardia crónica en la aurícula.

Las consecuencias clínicas tienen que ver con las frecuencias ventriculares rápidas, desaparición de la contribución auricular al llenado ventricular y predisposición a la formación de trombos en la orejuela izquierda, con posible embolización. Las manifestaciones iniciales varían con la frecuencia ventricular, así como con los trastornos subyacentes y los cuadros intercurrentes. Muchos pacientes están asintomáticos. La frecuencia rápida puede culminar en colapso hemodinámico o exacerbaciones de insuficiencia cardiaca, en particular en individuos con deterioro de la función cardiaca, miocardiopatía hipertrófica e insuficiencia cardiaca con conservación de la función sistólica. A menudo se observan intolerancia al ejercicio y fatiga fácil. En ocasiones se detectan mareos o síncope por las pausas, en situaciones en que la AF anula el ritmo sinusal **(fig. 276-13)**.

TRATAMIENTO FIBRILACIÓN AURICULAR

El tratamiento de AF depende sobre todo de los síntomas de los pacientes, el efecto que tiene la AF en la hemodinámica, la duración de la AF cuando existen factores persistentes de riesgo de apoplejía y de la cardiopatía subyacente. Los anticoagulantes orales en pacientes de alto riesgo con AF incluyen antagonistas de vitamina K o los nuevos anticoagulantes como los inhibidores de trombina (dabigatran) o del factor Xa (rivaroxaban, apixaban), pero no antiplaquetarios como ácido acetilsalicílico y clopidogrel que tienen un efecto sustancialmente menor.

AF de comienzo reciente que ocasiona hipotensión profunda, edema pulmonar o angina debe ser tratada con cardioversión eléctrica y comenzar con un choque sincrónico con QRS, de 200 J, de preferencia después de lograr sedación o anestesia. Si con el choque anterior no se yugula la AF, se puede probar mayor energía de esta modalidad y colocar en sitios diferentes los electrodos. Si la AF se yugula pero comienza de nuevo, se considera la administración de un antiarrítmico, como ibutilida, y la repetición de la cardioversión. Una vez estabilizado el paciente, el tratamiento inmediato comprende control de frecuencia para aliviar o evitar los síntomas, anticoagulantes si así conviene y cardioversión para restaurar el ritmo sinusal en caso de que persista AF. Están en debate las estrategias con anticoagulantes en el caso de AF de comienzo reciente. Si no existen contraindicaciones, por lo común es adecuado comenzar la anticoagulación sistémica con heparina, inmediatamente, en tanto se emprenden la valoración y otros tratamientos.

CARDIOVERSIÓN Y ANTICOAGULANTES

La cardioversión *en término de 48 h de haber comenzado AF* es práctica frecuente en pacientes que no han recibido anticoagulantes, a condición de que no estén expuestos a un riesgo alto de presentar apoplejía por el antecedente de problemas embólicos, estenosis mitral reumática o miocardiopatía hipertrófica con auriculomegalia izquierda importante. Estos pacientes por lo común están expuestos al riesgo de recurrencia, de tal forma que habrá que considerar el comienzo de la anticoagulación si ese individuo en particular tiene riesgo de presentar apoplejía, que suele valorarse por medio de la calificación CHA_2DS_2-VASc.

Si la duración de AF es mayor de 48 h o se desconoce tal dato, surgirá una mayor preocupación de que aparezca tromboembolia con la cardioversión, incluso en pacientes que son considerados de bajo riesgo de apoplejía. Se conocen dos estrategias para aplacar el riesgo vinculado con la cardioversión. Una opción es la administración continua de anticoagulantes durante tres semanas antes de la cardioversión o un mínimo de cuatro semanas después de ejecutada. La segunda estrategia es comenzar el uso de anticoagulantes y realizar un ecocardiograma transesofágico para saber si hay algún trombo en la orejuela izquierda. En caso de no haber trombo, se podrá realizar la cardioversión y se continuará el uso de anticoagulantes durante cuatro semanas, como mínimo, porque puede ser tardía la recuperación de la función mecánica auricular después de cardioversión eléctrica o farmacológica y se puede formar un trombo y transformarse en émbolo días después de la cardioversión. En algunos pacientes está justificada la administración continua de anticoagulantes después de cardioversión con base en su perfil de riesgo de apoplejía.

CONTROL DE LA FRECUENCIA

El control inmediato de la frecuencia se logra con antagonistas β o antagonistas de los conductos del calcio, como verapamilo y diltiazem

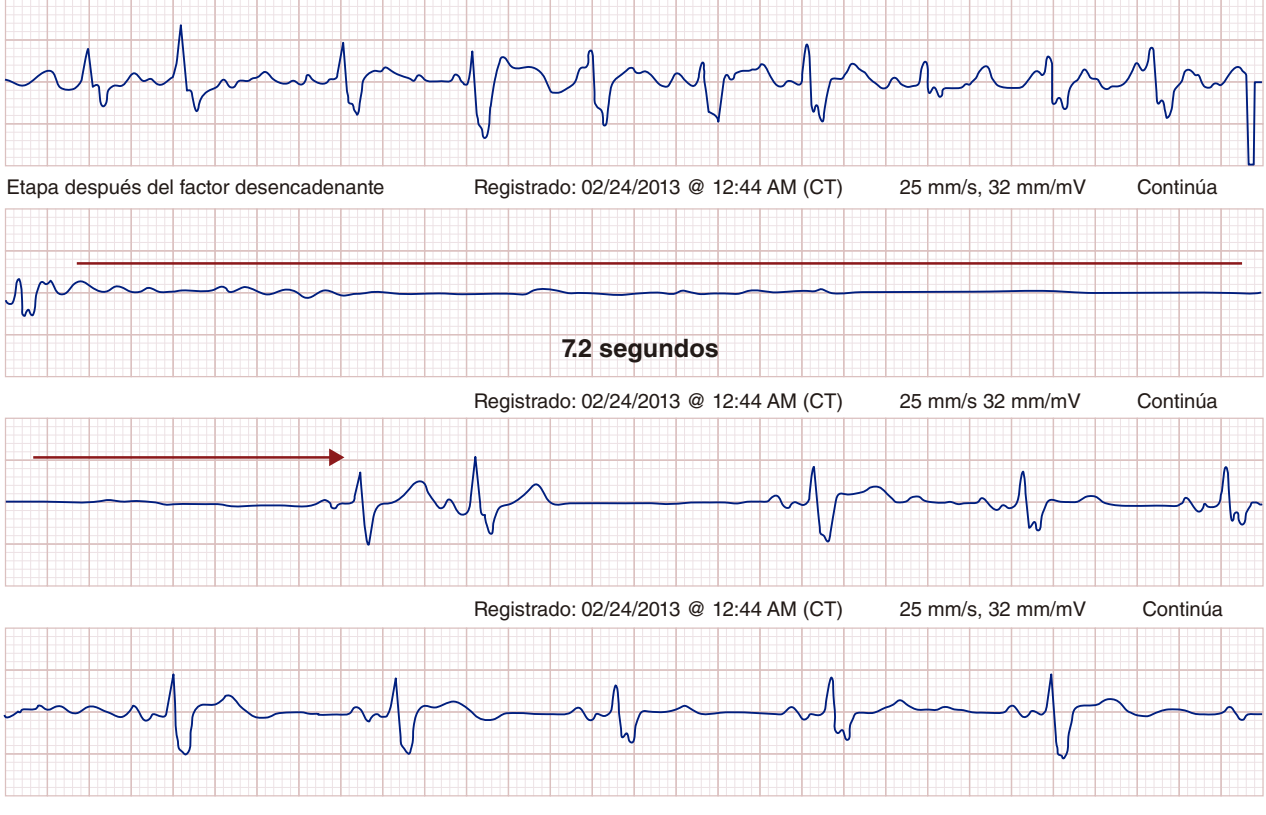


FIGURA 276-13. Se señalan trazos del ritmo continuo. Aparece la fibrilación auricular en la parte más alta y termina en forma súbita en el segundo trazo, con un lapso de detención auricular y ventricular durante 7.2 s hasta que se reanuda el ritmo sinusal. El paciente presentó síncope.

administrados por vía IV u oral, según lo justifique la urgencia de la situación clínica. Es factible agregar digoxina, particularmente en pacientes de insuficiencia cardiaca, porque no posee efectos inotrópicos negativos, en particular si es casi imposible administrar antagonistas del nódulo AV por la poca tolerancia del enfermo o están contraindicados. Su efecto es modesto, pero muestra sinergia con otros fármacos de bloqueo del nódulo AV, pero es en particular limitado cuando hay hipertonía simpática. En forma típica, el objetivo del control urgente de la frecuencia es disminuir la frecuencia ventricular a <100 lpm, pero para lograr tal meta es necesaria la orientación por medio de la situación clínica.

CONTROL A LARGO PLAZO DE LA FRECUENCIA

En individuos que por largo tiempo muestran AF, el objetivo del control de la frecuencia es aliviar y evitar síntomas e impedir el deterioro de la función ventricular, por la frecuencia excesiva. Se utilizan antagonistas adrenérgicos β, antagonistas de los conductos del calcio y digoxina, a veces en combinación. La frecuencia debe valorarse con el ejercicio y debe hacerse el ajuste correspondiente de los fármacos. Los síntomas que surgen con el ejercicio suelen denotar control inadecuado de la frecuencia. La meta inicial es restaurar la frecuencia cardiaca a <80 lpm, que se incrementará a <100 lpm con el ejercicio ligero como la marcha. Si es difícil lentificar hasta ese grado la frecuencia ventricular, permitir una cifra incluso de 110 lpm en el reposo es aceptable, a condición de que no cause síntomas y la función ventricular siga siendo normal. Está justificada la valoración periódica de la función ventricular, porque algunos pacientes terminan por mostrar miocardiopatía inducida por taquicardia.

Si es difícil alcanzar el control adecuado de la frecuencia en casos de AF, habrá que pensar todavía más en la posibilidad de restaurar el ritmo sinusal. La ablación de la unión AV por medio de catéter para generar bloqueo cardiaco y la implantación de un marcapaso permanente permiten alcanzar con certeza control de la frecuencia sin necesidad de fármacos que actúan en el nódulo AV, pero aplican la estimulación externa permanente durante toda la vida. La estimulación apical del ventrículo derecho induce activación ventricular disincrónica que puede ser sintomática o deprimir la función ventricular en algunos pacientes. La estimulación biventricular puede utilizarse para llevar al mínimo el grado de disincronía ventricular.

PREVENCIÓN DE APOPLEJÍA EN CASOS DE FIBRILACIÓN AURICULAR

En la mayoría de los pacientes se justifican los anticoagulantes de largo plazo, pero la selección de este tipo de fármacos debe individualizarse con base en el perfil del enfermo y los riesgos y beneficios de cada fármaco. Está justificado en todas las personas con AF que tienen estenosis mitral reumática o válvulas cardiacas mecánicas, respecto de las cuales no se han probado anticoagulantes nuevos, emprender la anticoagulación junto con un antagonista de vitamina K. Esta estrategia con warfarina o anticoagulantes orales más recientes está justificada en situaciones en que han transcurrido >48 h de AF y los enfermos serán sometidos a cardioversión, en pacientes con el antecedente de apoplejía o en sujetos con una calificación de CHA_2DS_2-VASc ≥2, pero puede considerarse su empleo en personas con una calificación de riesgo de 1. La estrategia en enfermos con AF paroxística es la misma que se sigue en caso de AF persistente. Se reconoce que muchos pacientes que parecen tener episodios de AF poco frecuentes muestran episodios asintomáticos que los ponen en riesgo. No basta para indicar bajo riesgo el hecho de que no se produzca AF durante la vigilancia periódica. No hay certeza de la utilidad del monitoreo continuo con registradores implantados o marcapasos como guía para la anticoagulación en pacientes con un perfil de riesgo incierto. La hemorragia es el riesgo principal de la anticoagulación; la hemorragia intensa que exige transfusión, o que surge en una zona crítica (p. ej., dentro del cráneo), se manifestará en cerca del 1% de los pacientes cada año. Entre los factores de riesgo de hemorragia están tener >65 a 75 años, insuficiencia cardiaca, antecedentes de anemia y consumo excesivo de alcohol o de antiinflamatorios no esteroideos. Los pacientes con endoprótesis coronarias que necesitan fármacos antiplaquetarios como ácido acetilsalicílico y una tienopiridina están expuestos a un riesgo particularmente alto de hemorragia.

La warfarina disminuye 64% el riesgo anual de apoplejía en comparación con el placebo, y 37% en comparación con los antiplaquetarios. Se ha observado que en estudios individuales los anticoagulantes nuevos como el dabigatran, el rivaroxaban y el apixaban son similares a la warfarina y el análisis de datos reunidos sugiere superioridad respecto de la warfarina por pequeños márgenes absolutos de 0.4 a 0.7% en cuanto a disminución de la mortalidad, de apoplejía, de hemorragia profusas y de hemorragia intracraneal. La warfarina es un fármaco incómodo porque necesita el transcurso de días para alcanzar su efecto terapéutico (tiempo de protrombina [PT, *prothrombin time*]/índice internacional normalizado [INR; *international normalized ratio*] >2), necesita que se vigile dicha relación (PT/INR) para ajustar la dosis y muestra innumerables interacciones con fármacos y alimentos, todo lo cual disminuye la colaboración del paciente. Los fármacos nuevos son más fáciles de usar y con ellos se alcanza la anticoagulación fiable a muy breve plazo, sin necesitar ajuste de dosis con base en estudios hemáticos. El dabigatran, el rivaroxaban y el apixaban se excretan por los riñones, por lo que no se utilizan en caso de insuficiencia renal grave, y es indispensable ajustar la dosis si hay deterioro renal moderado, lo cual es motivo de preocupación particular en los ancianos, que están expuestos a un mayor riesgo de hemorragia. En la excreción también pueden influir inductores e inhibidores de P-glucoproteína. La anticoagulación con warfarina se revierte con la administración de plasma fresco congelado y vitamina K. No se cuenta con fármacos que reviertan las propiedades de los nuevos anticoagulantes (aunque están en fase de desarrollo) y la hemorragia debe ser tratada con medios de sostén con la esperanza de que la anticoagulación mejore en 12 h a medida que se excrete y elimine el anticoagulante.

El ácido acetilsalicílico y el clopidogrel, antiagregantes plaquetarios, son inferiores a la warfarina como fármacos para prevenir la apoplejía en caso de AF y para disminuir el riesgo de hemorragia. La combinación de los dos fármacos es mejor que el ácido acetilsalicílico solo, pero inferior a la warfarina, y hay un mayor riesgo de hemorragia que con el ácido acetilsalicílico solo.

El uso de anticoagulantes por largo tiempo está contraindicado en algunos pacientes por los riesgos de hemorragia. Se piensa que muchos de los trombos auriculares nacen en la orejuela auricular izquierda, por lo que debe pensarse en la extracción quirúrgica de la orejuela en combinación con una cirugía de laberinto auricular en personas que se someterán a cirugía, aunque no se ha demostrado de manera inequívoca que la extirpación de la orejuela disminuya el riesgo de tromboembolia. Están en fase de estudio en cuanto a seguridad y eficacia, dispositivos percutáneos que ocluyen o ligan la orejuela auricular izquierda.

CONTROL DEL RITMO

La decisión de administrar antiarrítmicos o realizar ablación con catéter en un intento de conservar el ritmo sinusal (lo que suele denominarse "estrategia de control del ritmo") depende más bien de los síntomas y preferencias del enfermo respecto de los beneficios y riesgos de los tratamientos. En términos generales, los sujetos que conservan el ritmo sinusal tienen una mayor sobrevida que los que continúan mostrando AF; ello se debe a que AF ininterrumpida es un marcador de la gravedad de la enfermedad. En investigaciones con asignación al azar, la administración de antiarrítmicos para conservar el ritmo sinusal no mejoró la sobrevida ni los síntomas, en comparación con la estrategia de control de la frecuencia, y el grupo sometido a farmacoterapia tuvo un número mayor de hospitalizaciones. La eficacia y efectos tóxicos desalentadores de los antiarrítmicos disponibles y el sesgo de selección de pacientes pueden ser factores que influyeron en los resultados de dichas investigaciones. Se desconoce el impacto de la ablación con catéter. Por lo común se escoge la estrategia de control del ritmo en pacientes con AF paroxística sintomática o los que muestran el primer episodio de AF persistente sintomática, AF con dificultad para el control de la frecuencia y AF que originó depresión de la función ventricular o que agravó la insuficiencia cardiaca. Es más probable optar por la estrategia de control del ritmo en personas más jóvenes que en sujetos sedentarios o ancianos, en quienes se logra con más facilidad el control de la frecuencia. Aun cuando parece que se conserva el ritmo sinusal, se recomienda el uso de anticoagulantes de acuerdo con el perfil de riesgo CHA_2DS_2-VASc de apoplejía, porque son frecuentes los episodios asintomáticos de AF. Después de un primer episodio de AF persistente, es razonable una estrategia con fármacos que bloquean el nódulo AV, cardioversión y anticoagulantes, además de atender posibles factores de agravamiento, como hipertensión, insuficiencia cardiaca y apnea del sueño. Si son poco frecuentes las recurrencias, es razonable la cardioversión periódica.

Tratamiento farmacológico para conservar el ritmo sinusal Con la farmacoterapia se busca conservar el ritmo sinusal o disminuir la frecuencia de

episodios de AF. Se emprenderá una vez que se haya establecido el ritmo sinusal, o en anticipación de la cardioversión. Los antagonistas adrenérgicos β y los de los conductos del calcio permiten controlar la frecuencia ventricular, mejoran los síntomas y tienen un bajo perfil de riesgo, pero su eficacia es pequeña para prevenir episodios de AF. Es muy importante tener en cuenta los riesgos y los efectos adversos de los antiarrítmicos cuando se elige el tratamiento. Los antagonistas de los conductos del sodio clase I (como flecainida, propafenona y disopiramida) constituyen opciones en sujetos sin cardiopatía estructural significativa, pero poseen efectos inotrópicos negativos y proarrítmicos que justifican su prohibición en personas con coronariopatía o insuficiencia cardiaca. El sotalol y la dofetilida, productos de clase III, se administran en personas con coronariopatía o cardiopatía estructural, pero conllevan un riesgo aproximado de 3% de inducir prolongación excesiva de QT y taquicardia ventricular polimorfa en entorchado (*torsades des pointes*). El uso de dofetilida se emprenderá sólo dentro de un hospital que cuente con medios para la vigilancia ECG seriada, estrategia que también siguen muchos médicos en relación con el sotalol. La dronedarona incrementa la mortalidad en personas con insuficiencia cardiaca. Todos estos fármacos tienen poca eficacia en pacientes con AF paroxística, de los cuales sólo 30 a 50% obtendrá beneficios. La amiodarona es más eficaz, y en cerca de 66% de los enfermos conservará el ritmo sinusal. Se puede administrar a personas con insuficiencia cardiaca y con coronariopatía. Más de 20% de los enfermos presentará efectos tóxicos durante la administración de largo plazo.

ABLACIÓN CON CATÉTER Y QUIRÚRGICA CONTRA LA FIBRILACIÓN AURICULAR

La ablación mediante catéter evita los efectos tóxicos de los antiarrítmicos, pero conlleva riesgos técnicos y obliga a que se le realice en un centro especializado. En el caso de pacientes con AF paroxística que no fue tratado, pero recurrente, la ablación mediante catéter muestra eficacia similar a la de los antiarrítmicos y es mejor que estos últimos en el caso de enfermos en que repite la AF a pesar de la farmacoterapia. El procedimiento consiste en cateterismo cardiaco, punción del tabique transauricular y ablación o crioablación con radiofrecuencia para aislar eléctricamente las regiones alrededor de las venas pulmonares y abolir el efecto de desencadenar la acción de focos que interactúen con el sustrato de AF de la aurícula izquierda. Se necesita la ablación de áreas extensas, y los huecos en la ablación una vez cicatrizada obligan a repetir la técnica en 20 a 50% de los casos. El ritmo sinusal se conserva por >1 año después de una sesión con esta técnica en cerca de 60% de los pacientes, y en 70 a 80% de los enfermos después de múltiples técnicas. Algunos pacientes muestran mayor respuesta a los antiarrítmicos.

Se observa un riesgo de 2 a 7% de complicaciones graves, que incluyen apoplejía (0.5 a 1%), taponamiento cardiaco (1%), parálisis de nervio frénico, hemorragia de los sitios de acceso femoral y sobrecarga de líquido con insuficiencia cardiaca, que puede emerger uno a tres días después del método. Es importante conocer la posibilidad de que algunas complicaciones surjan tardíamente. La ablación dentro de las venas pulmonares puede ocasionar estenosis de las mismas, que se manifiesta semanas o meses después de la técnica con disnea o hemoptisis. Las úlceras esofágicas se pueden formar de inmediato después del método y en contadas ocasiones originan una fístula entre la aurícula izquierda y el esófago (incidencia estimada de 0.1%) que se manifiesta como endocarditis y apoplejía 10 días a tres semanas después de realizada la técnica.

La ablación con catéter es menos eficaz en caso de AF persistente. Por lo común se necesita la ablación más extensa, que incluye áreas que posiblemente apoyen la reentrada en regiones fuera de los antros venosos pulmonares, pero cada estrategia es motivo de debate. A menudo se necesita repetir la técnica de ablación para conservar el ritmo sinusal.

En general, se realiza la ablación quirúrgica de AF junto con cirugía de válvula cardiaca o arteria coronaria y con menor frecuencia como un método solo; sin embargo, en los individuos con AF persistente es más eficaz el solo método quirúrgico o híbrido. Los riesgos incluyen daño del nódulo sinusal, que obliga a implantar un marcapasos. La extracción quirúrgica de la orejuela de aurícula izquierda puede disminuir el riesgo de apoplejía, aunque se pueden formar trombos en los restos de la orejuela o cuando no se ligó ésta por completo.

Agradecimiento

Se conservaron segmentos de este capítulo escritos por el anterior autor, Francis Marchlinski.

277 Arritmias ventriculares

Roy M. John, William G. Stevenson

Las arritmias que se originan en el miocardio ventricular o el sistema de His-Purkinje incluyen los latidos ventriculares prematuros, las taquicardias ventriculares que pueden ser sostenidas o no sostenidas, y la fibrilación ventricular. Las arritmias pueden surgir de un foco de células del miocardio o de Purkinje capaces de automatismo o de automatismo inducido, o por reentrada a través de zonas cicatriciales o del sistema de Purkinje enfermo. Las arritmias ventriculares a menudo acompañan a cardiopatías estructurales y constituyen una causa importante de muerte súbita **(cap. 327)**. También se desarrollan en algunos corazones estructuralmente normales, y en tal situación por lo regular son benignas. La valoración inicial y el tratamiento quedan bajo el rubro del riesgo de muerte por arritmias, misma que se valora de acuerdo con los síntomas, tipos de arritmias y cardiopatía primaria concomitantes.

DEFINICIONES

Las arritmias ventriculares se caracterizan por su imagen electrocardiográfica y su duración. La conducción desde el foco ventricular a través del miocardio de ventrículos es más lenta que la activación de estas cavidades a través del sistema de Purkinje. En consecuencia, puede ser amplio el complejo QRS durante las arritmias ventriculares, de manera típica >0.12 s.

Las *extrasístoles ventriculares* (conocidas también como *contracciones ventriculares prematuras* [PVC, *premature ventricular contractions*]) son latidos ventriculares únicos que surgen en un punto más precoz en relación con el siguiente latido supraventricular previsto **(fig. 277-1)**. Las PVC que nacen del mismo foco presentarán la misma morfología de QRS y por eso se les conoce como unifocales **(fig. 277-1*A*)**; las que nacen de sitios ventriculares diferentes tendrán morfologías de QRS distintas y se les conoce como multifocales **(fig. 277-1*B*)**. Dos latidos ventriculares consecutivos reciben el nombre de *dobletes ventriculares*.

La *taquicardia ventricular* (VT, *ventricular tachycardia*) es la presencia de tres latidos consecutivos o más con un ritmo mayor de 100 latidos/min. Tres latidos consecutivos o más, con ritmo más lento reciben el nombre de *ritmo idioventricular* **(fig. 277-1*C*)**. La taquicardia ventricular que termina de manera espontánea en término de 30 s se denomina *no sostenida* **(fig. 277-2)**, en tanto que la *sostenida* persiste más de ese lapso o se termina por alguna intervención activa como la administración de un fármaco endovenoso, la cardioversión externa o la estimulación eléctrica o un choque a partir de un desfibrilador cardioversor implantado (ICD, *implantable cardioverter defibrillator*).

La *VT monomorfa* posee el mismo complejo QRS de un latido a otro, lo cual denota que la secuencia de activación es igual de latido a latido y que cada uno posiblemente proviene del mismo origen **(fig. 277-3*A*)**. El sitio inicial de activación ventricular es el factor que controla en gran medida la serie o secuencia de activación ventricular. En consecuencia, la morfología de QRS de PVC y VT monomorfa genera información sobre el sitio de origen intraventricular **(fig. 277-4)**. El origen posible suele sugerir si la arritmia es idiopática o acompaña a alguna enfermedad estructural. Las arritmias que nacen del ventrículo o del tabique interventricular derecho originan activación tardía de gran parte del ventrículo izquierdo, y así producen una onda S prominente en V_1 conocida como configuración similar a la del bloqueo de rama del haz izquierdo. Las arritmias que provienen de la pared libre del ventrículo izquierdo muestran una deflexión positiva notable en V_1 y así surge una morfología similar a la del bloqueo de rama derecha del haz en V_1. También es útil el eje del plano frontal de QRS. El eje dirigido en sentido inferior, tal como lo indican las ondas R dominantes en las derivaciones II, III y AVF, sugiere activación inicial del segmento craneal del ventrículo, en tanto que el del plano frontal dirigido en sentido superior (ondas S dominantes en II, III y AVF) sugieren activación inicial de la pared inferior.

La VT monomorfa muy rápida tiene un aspecto sinusoidal, y recibe el nombre de *flúter ventricular* porque es imposible diferenciar el complejo QRS, de la onda T **(fig. 277-3*B*)**. Las VT *sinusoidales* relativamente lentas tienen QRS ancha que denota lentificación de la conducción ventricular **(fig. 277-3*C*)**. Entre las causas pueden estar hiperpotasemia, toxicidad por efectos excesivos de fármacos que bloquean los conductos del sodio (como

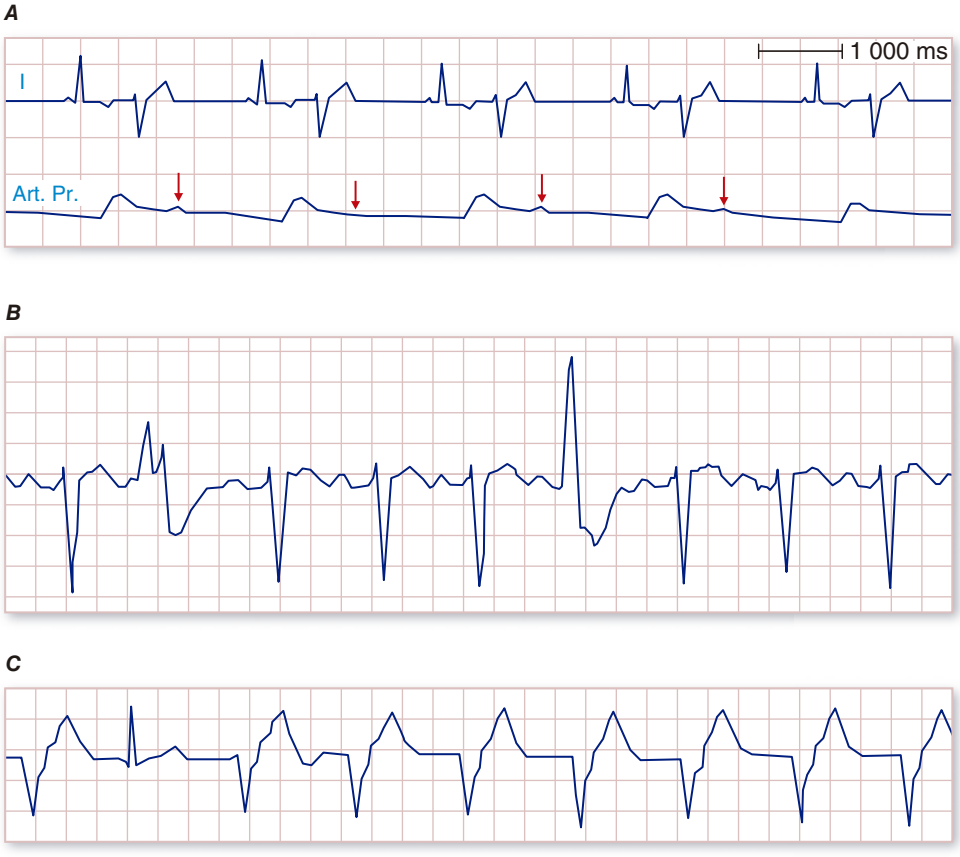


FIGURA 277-1. Ejemplos de tipos de contracciones ventriculares prematuras (PVC). *A.* PVC unifocales siguen a cada latido sinusal en una frecuencia bigeminada. Trazos electrocardiográficos en derivación 1 y presión arterial (Art. Pr.). Después de latidos con ritmo sinusal hay ondas arteriales normales. La presión arterial después de latidos prematuros es atenuada (***flechas***) e imperceptible en la palpación. El pulso en este paciente tuvo la mitad de la frecuencia cardiaca. ***B.*** PVC multifocales. Las dos PVC tienen morfologías diferentes. ***C.*** Ejemplo de ritmo idioventricular acelerado. El segundo QRS es un latido con conducción normal. Todos los demás complejos QRS en este trazo de ritmo son ventriculares y dependen del ritmo idioventricular acelerado.

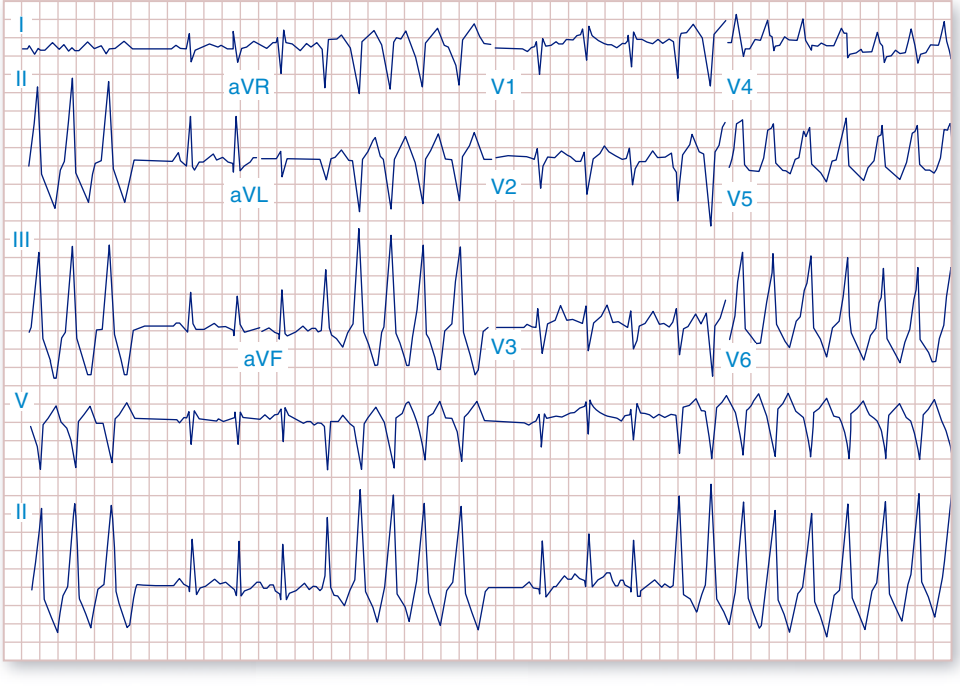


FIGURA 277-2. Taquicardia ventricular no sostenida monomorfa y recidivante (VT) nacida en el infundíbulo de salida de ventrículo derecho. La VT tiene un perfil de bloqueo de la rama izquierda del haz con eje inferior y complejos QRS altos en las derivaciones inferiores.

flecainida, propafenona o antidepresivos tricíclicos) e isquemia global e intensa del miocardio.

La VT polimorfa muestra una morfología de QRS siempre cambiante, lo que denota una sucesión cambiante en la activación ventricular. La VT polimorfa que se presenta en el contexto de prolongación congénita o adquirida del intervalo QT suele tener una amplitud creciente y decreciente de QRS y así surge una imagen de "doblegamiento cerca de las puntas" que es la taquicardia ventricular **(fig. 277-3*D*)**.

La *fibrilación ventricular* (VF, *ventricular fibrillation*) muestra una activación irregular continua sin complejos QRS aislados o particulares **(fig. 277-3*E*)**. La VT monomorfa o polimorfa puede mostrar transición hasta llegar a VF en pacientes susceptibles.

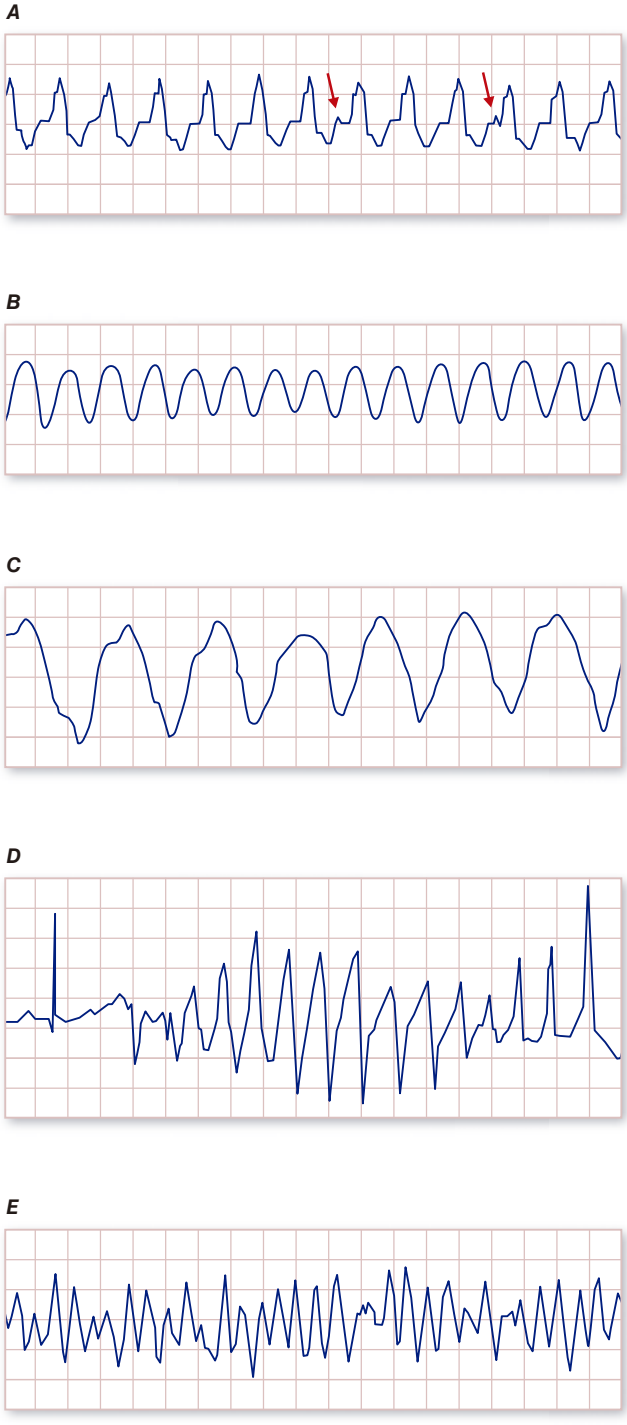


FIGURA 277-3. Ejemplos de tipos de taquicardia ventricular (VT). *A.* VT monomorfa con ondas P disociadas (***flechas cortas***). ***B.*** Flúter ventricular. ***C.*** VT sinusoidal por perturbaciones de electrolitos o efectos farmacológicos. ***D.*** VT polimorfa que es consecuencia de prolongación del intervalo QT (VT de taquicardia ventricular). ***E.*** Fibrilación ventricular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Entre las manifestaciones frecuentes de las arritmias ventriculares están palpitaciones, mareo, intolerancia al ejercicio, episodios de obnubilación ligera, síncope o muerte súbita. Las arritmias en cuestión pueden ser asintomáticas y surgir de forma inesperada como una irregularidad del pulso o de los ruidos cardiacos en la exploración, o se detectan en el electrocardiograma (ECG) corriente, pruebas de esfuerzo, o monitoreo del corazón por medio de ECG.

El síncope es un síntoma preocupante que proviene a veces de un episodio de VT con hipotensión. El que depende de una arritmia ventricular suele denotar que existe un riesgo significativo de que más adelante acaezca paro cardiaco y muerte súbita por reaparición de la arritmia. Las causas benignas del síncope como el síncope neurocardiógeno mediado por reflejos (vasovagal) y la hipotensión ortostática suelen ser más comunes, pero es importante considerar la posibilidad de cardiopatías o un síndrome genético que ocasione VT. Ante las sospechas anteriores, suele ser adecuada la hospitalización del paciente para valoración y monitoreo más detallados.

VT sostenidas pueden manifestarse por paro cardiaco, a menudo con degeneración de VT hasta llegar a VF. En ocasiones el enfermo tolerará hemodinámicamente VT sostenida, y se manifestará en el comienzo por disminución de la capacidad de ejercicio o exacerbación de la insuficiencia cardiaca. Muchos sujetos que están expuestos al riesgo tienen alguna cardiopatía corroborada y pueden tener algún ICD. En personas que tienen un ICD, los episodios espontáneos de VT pueden desencadenar una crisis de obnubilación transitoria, palpitaciones o síncope para después surgir choque por ICD (véase más adelante).

El diagnóstico de arritmias ventriculares se confirma al registrar dicha anomalía en el trazo ECG, o en algunos casos, el comienzo de la arritmia durante un estudio electrofisiológico **(cuadro 277-1)**. Es importante realizar un ECG de 12 derivaciones de la arritmia cuando sea posible, porque aportará datos del posible sitio de origen y la presencia probable de una cardiopatía primaria (véase antes). Cuando la arritmia es intermitente y median días o semanas entre uno y otro síntomas, se necesita para hacer el diagnóstico el monitoreo ambulatorio prolongado para captar la anomalía en ECG en el momento en que acaece. Entre las opciones están el monitoreo ambulatorio continuo o los monitores para registros de "bucles". Se pensará en la posibilidad de pruebas ergométricas o de esfuerzo en personas con síntomas inducidos por ejercicio.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Arritmias ventriculares corroboradas o sospechadas

La valoración inicial se centra en la estabilidad hemodinámica y la búsqueda de cardiopatía primaria. El antecedente familiar de muerte súbita o miocardiopatía sugiere la posibilidad de que la arritmia tenga un origen genético y exista mayor riesgo. Los trazos electrocardiográficos aportarán datos importantes. Los individuos que tienen arritmias idiopáticas benignas por lo común muestran trazos ECG totalmente normales durante el ritmo sinusal.

Los estudios cardiológicos de imagen están justificados para valorar la función ventricular y buscar datos de depresión de la función ventricular que denote la presencia de una miocardiopatía o hipertrofia ventricular que pudiera indicar miocardiopatía hipertrófica. Por medio de MRI del corazón con contraste tardío con gadolinio es posible detectar áreas de cicatrices ventriculares, que por lo común están presentes en pacientes expuestos al riesgo de VT monomorfa sostenida **(fig. 277-5)**. En pacientes expuestos al riesgo se hará una valoración para descartar coronariopatía aterosclerótica, y en ella se tomarán en cuenta factores como edad y otros elementos de riesgo.

ARRITMIAS ESPECÍFICAS

PVC y VT no sostenidas Las extrasístoles ventriculares (fig. 277-1*A*) pueden provenir de automatismo o circuito de reentrada **(cap. 278e)**. Las PVC también son un signo de hipertonía simpática; de isquemia del miocardio; de hipoxia; de anormalidades de electrolitos, en particular hipopotasemia o de cardiopatía primaria. Durante la isquemia del miocardio o junto con otra cardiopatía el desarrollo de PVC puede ser el elemento que presagie VT sostenida o VF. En sujetos cardiópatas, la mayor frecuencia de ectopias y complejidades (dobletes y VT no sostenida) se relacionan con enferme-

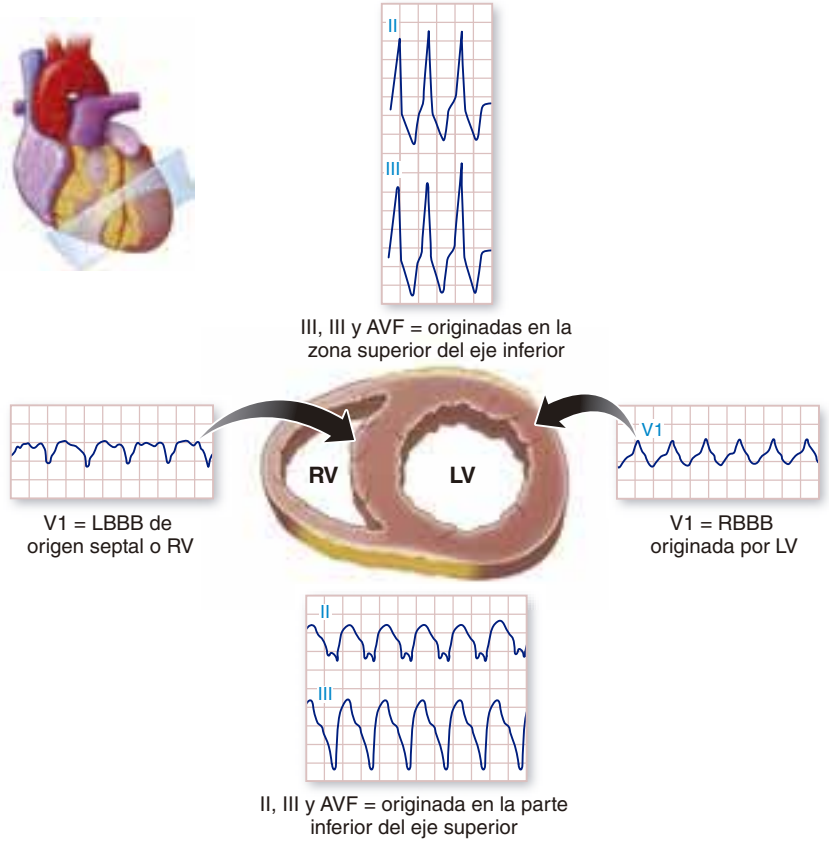


FIGURA 277-4. Sitio de nacimiento de VT con base en la morfología QRS. LBBB, bloqueo de rama izquierda del haz de His; LV, ventrículo izquierdo; RBBB, bloqueo de rama derecha del haz de His; RV, ventrículo derecho.

CUADRO 277-1 Estudios diagnósticos de arritmias ventriculares

I. ECG de 12 derivaciones
   A. En la medida de lo posible, habrá que practicarlo para identificar PVC, VT no sostenida y VT monomorfa
   B. La morfología de QRS sugiere que el ventrículo es la región de origen
      V1 – S dominante = tabique o RV
      V1 – R dominante = LV
      Eje superior: origen en la pared inferior
      Eje inferior: región del infundíbulo de salida o pared anterior
II. Monitoreo ambulatorio
   A. Monitoreo Holter continuo durante 24 a 48 h
      Útil para valoración de síntomas diarios y la cuantificación de PVC
   B. Registro de trastornos: se puede utilizar por semanas cada vez
      Útil para valorar síntomas poco frecuentes
      El paciente también necesita activarse, posiblemente no identifique arritmias asintomáticas
III. Métodos de esfuerzo
   A. Útiles para valorar arritmias y síntomas inducidos por ejercicio
   B. La respuesta del intervalo QT al ejercicio puede ser anormal en el síndrome de QT prolongado
IV. Estudio electrofisiológico penetrante
   A. Con él se puede identificar el diagnóstico definitivo de VT en comparación con taquicardia supraventricular con sitios anómalos o preexcitación ventricular
   B. Puede desencadenar algunas arritmias que por lo demás son poco frecuentes
   C. Permite la posible ablación transcatéter
   D. Los riesgos del procedimiento dependen del acceso vascular, de si se realiza ablación y del sitio del sustrato arrítmico

Abreviatura: RV, ventrículo derecho. Consúltese el texto para identificar otras abreviaturas.

dad más grave, y en sujetos con insuficiencia cardiaca, con incremento en la cifra de mortalidad. Sin embargo, la supresión de tales arritmias por medio de antiarrítmicos no prolonga la sobrevida. En caso de no haber alguna cardiopatía, las PVC y VT no sostenidos por lo común conllevan un pronóstico benigno. Las PVC que se desarrollan con frecuencia bigeminiana posiblemente no generen suficiente gasto cardiaco para el pulso radial y por ello se registran velocidades que son la mitad de la de la frecuencia cardiaca (fig. 277-1*A*). Las PVC muy frecuentes deprimen la función ventricular (véase adelante).

VALORACIÓN INICIAL Y TRATAMIENTO En la enfermedad aguda o ante un nuevo signo, la valoración inicial debe centrarse en la detección y la corrección de posibles factores agravantes y causas, en particular isquemia del miocardio, disfunción ventricular y anormalidades de electrolitos, muy a menudo hipopotasemia. Es importante definir la cardiopatía primaria.

Las características ECG de las arritmias suelen sugerir si existe alguna cardiopatía estructural. Las PVC con contornos constantes uniformes y deflexiones QRS nítidas sugieren un foco ectópico en el miocardio relativamente normal, en tanto que las muestras amplias y las deflexiones de QRS empastadas sugieren que existe un sustrato de miocardio enfermo. El sitio más frecuente en que nacen las arritmias ventriculares idiopáticas es el infundíbulo de salida del ventrículo derecho que origina PVC o VT con una configuración de bloqueo de rama izquierda del haz, con un eje del plano frontal dirigido en sentido inferior, como se expuso antes (fig. 277-2). Sin embargo, la sola morfología de QRS no es un indicador confiable de enfermedad o de riesgo ulterior. La VT no sostenida por lo regular es monomorfa con frecuencias menores de 200 latidos/min y de manera típica, dura menos de ocho latidos (fig. 277-2). La VT no sostenida que es muy rápida, polimorfa o con un primer latido que se presenta antes del pico de la onda T ("acoplamiento breve") es poco común y debe obligar a la valoración cuidadosa en busca de un trastorno primario o síndromes genéticos vinculados con muerte súbita.

El antecedente familiar de muerte súbita debe obligar a la valoración en busca de síndromes genéticos que se acompañen de tal complicación mortal, incluidos miocardiopatía, síndrome de QT prolongado y miocardiopatía ventricular derecha arritmógena (véase adelante). Cualquier anormalidad en ECG de 12 derivaciones exige una mayor valoración **(fig. 277-6)**. Las anormalidades de repolarización se identifican en diversos síndromes de origen genético que se acompañan de muerte súbita, entre otros el síndrome de QT prolongado, el síndrome de Brugada, la miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho (ARVC, *arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy*), y la miocardiopatía hipertrófica. A menudo se necesita realizar una ecocardiografía para valorar la función ventricular, las anormalidades de la cinética parietal y cardiopatías valvulares. También es útil la resonancia magnética cardiaca (CMR, *cardiac magnetic resonance*) para tal finalidad y para detectar cicatrices ventriculares que serían el sustrato de VT sostenida (fig. 277-5). Es importante realizar pruebas de esfuerzo en individuos con síntomas vinculados con él y en los que están expuestos al riesgo de coronariopatía.

PVC IDIOPÁTICAS Y VT NO SOSTENIDA En el caso de PVC y VT no sostenida si no existe alguna cardiopatía estructural o un síndrome genético de muerte súbita, no se necesita tratamiento específico alguno, salvo que el paciente muestre síntomas significativos o datos de que PVC frecuentes disminuyen la función ventricular (véase adelante). La tranquilización de que la arritmia es benigna basta para que el paciente afronte los síntomas, que a menudo aparecen y desaparecen en su frecuencia en el curso de los años. En algunas personas es útil evitar estimulantes como la cafeína. Si los síntomas obligan a emprender tratamiento a veces son útiles los antagonistas β-adrenérgicos y los de conductos del calcio no dihidropiridínicos (verapamilo y diltiazem) **(cuadro 276-3)**. Si son ineficaces, cabe considerar el uso de antiarrítmicos o la ablación transcatéter. Los antiarrítmicos flecainida, propafenona, mexiletina y amiodarona son eficaces, pero es necesario considerar con gran cautela la posibilidad de sus efectos secundarios. La ablación transcatéter es eficaz si la arritmia ocurre con suficiente frecuencia o se desencadena con facilidad al grado de que se pueda identificar su origen para someterlo a ablación en una forma semejante a la que se

FIGURA 277-5. Estudios de imagen del ventrículo izquierdo (LV) usados para auxiliar en la ablación por taquicardia ventricular (VT). El ***conjunto de la izquierda*** es una imagen de resonancia magnética de un corte longitudinal en que se observa adelgazamiento de la pared anterior y contraste tardío con gadolinio en una cicatriz subendocárdica (***flechas blancas***). El ***conjunto medio*** indica una imagen bidimensional de LV en el eje longitudinal que corresponde al sector a través de la zona media de LV (***flecha, conjunto derecho***) obtenida con una sonda ecográfica intracardiaca colocada en el ventrículo derecho. En el conjunto derecho se incluye una cartografía tridimensional electroanatómica de LV en proyección oblicua anterior izquierda. El ***color violeta*** señala áreas con voltaje normal (>1.5 mV). Los ***colores azul, verde y amarillo*** representan voltajes progresivamente menores y las ***áreas rojas*** señalan cicatriz (<0.5 mV). Los conductos de miocardio viable con conducción lenta dentro de la cicatriz se identifican con ***puntos azules claros***. Los ***puntos de color marrón*** indican áreas de ablación que se hace en regiones que intervienen en VT de reentrada.

hace con VT monomorfa idiopática que se expondrá adelante. Es necesario comparar con gran cuidado los beneficios, con los riesgos propios de tal procedimiento (véase adelante).

PVC Y VT NO SOSTENIDAS, QUE ACOMPAÑAN A SÍNDROMES CORONARIOS AGUDOS Durante el infarto agudo del miocardio (AMI, *acute myocardial infarction*) y poco después de ocurrido, con frecuencia surgen PVC y VT no sostenida y a veces son manifestaciones incipientes de isquemia y elementos que presagian VF ulterior. El riesgo de VF disminuye con la administración de antagonistas β-adrenérgicos y con la corrección de la hipopotasemia y la hipomagnesemia. Se ha demostrado que con la administración sistemática de antiarrítmicos como la lidocaína no disminuye la mortalidad y tampoco están indicados para suprimir PVC o VT no sostenida asintomática.

Una vez que el enfermo se recupera de AMI, entre los marcadores de depresión de la función ventricular e incremento de la mortalidad están PVC frecuentes (de manera típica >10 PVC por hora); PVC repetitiva con dobletes y VT no sostenida, pero no está justificada la administración sistemática de antiarrítmicos para suprimir tales arritmias. La administración del antagonista de conductos del sodio flecainida incrementó la mortalidad; la de amiodarona redujo la frecuencia de muerte súbita pero no mejoró la cifra total de mortalidad. Por esas razones, la amiodarona constituye una opción para tratar arritmias sintomáticas en dicha población si los beneficios potenciales rebasan los efectos tóxicos posibles. Los antagonistas β-adrenérgicos aminoran la frecuencia de muerte súbita, pero tienen escaso efecto en las arritmias espontáneas.

En personas que sobreviven un AMI, el ICD reduce la mortalidad en algunos grupos de alto riesgo: individuos que sobrevivieron >40 días después del MI agudo y que tienen una fracción de expulsión de ventrículo izquierdo (LV, *left ventricular*) ≤0.30 o que muestran una fracción de expulsión <0.35 y tienen insuficiencia cardiaca sintomática (clase funcional II o III), y pacientes >5 días después de MI que muestran disminución de la fracción de expulsión de LV; VT no sostenida y VT sostenida inducible o VF en los estudios electrofisiológicos. Los ICD no disminuyen la mortalidad cuando se implantan de manera sistemática poco después de MI, o en pacientes después de cirugía reciente de revascularización de arterias coronarias.

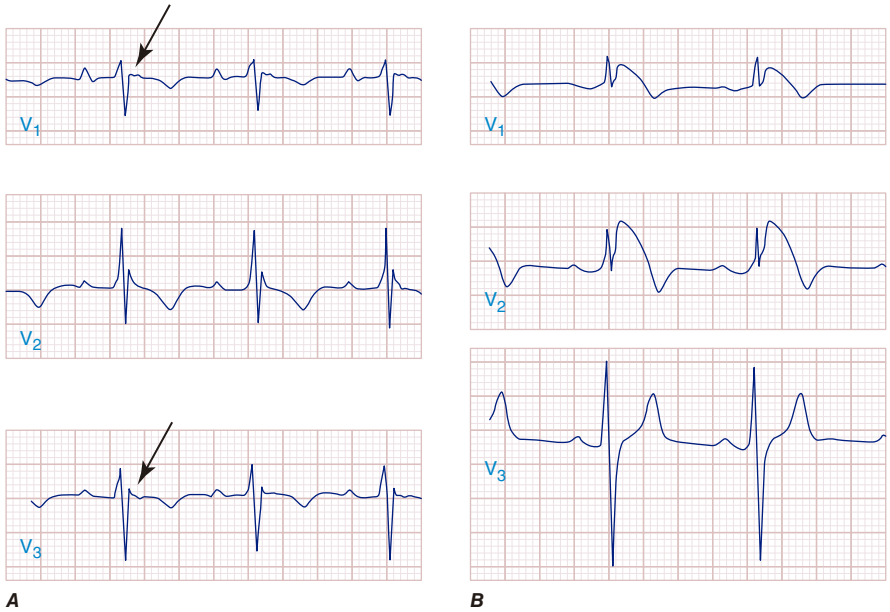


FIGURA 277-6. Derivaciones precordiales V_1-V_3 en que se observan las anomalías típicas de la cardiopatía ventricular derecha arritmógena (ARVC) (*A*) y el síndrome de Brugada (*B*). En ARVC, se advierte inversión de T y retraso de la activación ventricular que se manifiesta en la forma de ondas épsilon (***flechas***). El ***conjunto B*** señala elevación de ST en las derivaciones V_1 y V_2 típicas del síndrome de Brugada. *(Las figuras se reprodujeron con autorización de F Marchlinski: The tachyarrhythmias. In Longo DL et al. [eds]: Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th edition. New York, McGraw-Hill, 2012, pp. 1878-1900.)*

PVC Y VT NO SOSTENIDA ACOMPAÑADAS DE DEPRESIÓN DE LA FUNCIÓN VENTRICULAR Y DE INSUFICIENCIA CARDIACA La PVC y la VT no sostenida son frecuentes en personas con depresión de la función ventricular e insuficiencia cardiaca y son marcadores de la intensidad de la enfermedad y de incremento de la mortalidad, pero no se ha demostrado que los antiarrítmicos supriman dichas arritmias y mejoren o prolonguen la sobrevida. Es mejor no usar en individuos con cardiopatías estructurales los antiarrítmicos cuya acción principal incluye el bloqueo del conducto de sodio de corazón (flecainida, propafenona, mexiletina, quinidina y disopiramida) por el peligro de proarritmias, efectos inotrópicos negativos e incremento de la mortalidad. Tampoco disminuyen la mortalidad los antagonistas de conductos del potasio como la dofetilida. La amiodarona suprime la ectopia ventricular y aminora la frecuencia de muerte súbita, pero no mejora la sobrevida global. Los ICD constituyen el tratamiento principal para proteger de muerte súbita a pacientes de alto riesgo y se recomiendan para individuos con una fracción de expulsión de LV <0.35 e insuficiencia cardiaca de clases II y III de la clasificación de la *New York Heart*

Association, y en tales pacientes reducen la cifra de mortalidad 20%, de 36 a 29%, en el curso de cinco años.

OTRAS CARDIOPATÍAS La ectopia ventricular se acompaña de mayor mortalidad en individuos con *miocardiopatía hipertrófica* (cap. 287) o *cardiopatía congénita* (cap. 282) que se acompañan de disfunción de ventrículo derecho o izquierdo. En dichos pacientes, el tratamiento es semejante al que se hace en sujetos con disfunción ventricular. La supresión farmacológica de la arritmia no mejora la mortalidad. Los ICD están indicados en pacientes clasificados como con riesgo grande de muerte repentina de origen cardiaco.

DISFUNCIÓN VENTRICULAR INDUCIDA POR PVC La ectopia ventricular muy frecuente y la VT no sostenida repetitiva (fig. 277-2) deprimen la función ventricular posiblemente por medio de un efecto similar al que ejerce la taquicardia crónica, o al inducir disincronía ventricular. Rara vez surge la depresión de la función ventricular, salvo que las PVC abarquen más de 10 a 20% del total de latidos en un lapso de 24 h. A menudo, las PVC son idiopáticas y unifocales, y por lo común provienen de los músculos papilares de LV o de regiones del infundíbulo de salida, en donde pueden ser demarcadas para ser extirpadas. La diferencia entre la disfunción ventricular inducida por PVC en comparación con cuadros miocardiopáticos que originan disfunción y arritmia ventriculares es difícil de establecer y en algunos casos se dilucida sólo de forma retrospectiva al observar mejoría de la función ventricular después de suprimir la arritmia con un antiarrítmico como la amiodarona o por ablación transcatéter.

Ritmos idioventriculares Reciben el nombre de *ritmos idioventriculares* tres latidos ventriculares o más con un ritmo <100 latidos/min (lpm) (fig. 277-1*C*). El automatismo es el mecanismo posible. Los ritmos idioventriculares son frecuentes durante el AMI (cap. 295) y a veces surgen durante la bradicardia sinusal. Se puede administrar atropina para incrementar los ritmos sinusales si la pérdida de la sincronía auriculoventricular origina un deterioro hemodinámico. El ritmo en cuestión también es frecuente en personas con miocardiopatías o apnea del sueño. También puede ser idiopático, y se presenta a menudo cuando durante el sueño se lentifica la frecuencia sinusal. El tratamiento debe orientarse a cualquier causa subyacente y a corregir la bradicardia. No es necesaria medida alguna específicamente contra ritmos idioventriculares asintomáticos.

VT monomórfica sostenida Ésta asume en un principio la forma de taquicardia con QRS amplia que posee la misma configuración de dicha onda, de latido a latido, lo cual denota una sucesión idéntica de despolarización ventricular con cada latido (fig. 277-3*A*). La VT nace de un foco estable o de un circuito de reentrada. En las cardiopatías estructurales, el sustrato suele ser una zona de fibrosis de reposición irregular causada por infarto, inflamación o cirugía previa del corazón que generó vías anatómicas o funcionales de reentrada (fig. 277-5). Con menor frecuencia, la VT se vincula con la reentrada o el automatismo en un sistema de Purkinje enfermo. En caso de no haber cardiopatía estructural, el cuadro inicial de VT idiopática puede ser VT monomorfas sostenidas que nacen del automatismo focal o la reentrada que abarca parte del sistema de Purkinje.

El cuadro clínico inicial varía de acuerdo con la velocidad de la arritmia, la función cardiaca primordial y la adaptación autonómica en respuesta a la arritmia. Los pacientes con función cardiaca normal podrían tolerar VT rápidas, pero quienes tienen disfunción de LV grave por lo común presentan síntomas de hipotensión, incluso si la VT no es particularmente rápida. La VT monomorfa se deteriora a veces hasta llegar a VF que puede ser el ritmo cardiaco inicial registrado en el momento de la reanimación.

DIAGNÓSTICO Es importante diferenciar VT monomorfa sostenida, de otras causas de taquicardia con QRS amplio y uniforme; éstas comprenden taquicardia supraventricular con bloqueo de rama izquierda o derecha del haz de His, y conducción anómala, taquicardias supraventriculares conducidas a los ventrículos por medio de vías accesorias (cap. 276), y estimulación cardiaca rápida externa en una persona con un marcapasos o un desfibrilador. En presencia de cardiopatía identificada, el diagnóstico más probable es VT, al surgir taquicardia con QRS amplio. La estabilidad hemodinámica durante la arritmia no descarta VT. Se han valorado diversos criterios ECG. La presencia de disociación AV suele constituir un marcador fiable de VT (fig. 277-7), pero son difíciles de definir las ondas P. La presencia de una onda P después de cada complejo QRS no descarta VT, porque puede presentarse la conducción 1:1 del ventrículo a la aurícula. También son relativamente específicos de VT (fig. 277-7) una onda R monofásica o complejos de Rs en AVR o concordancia desde las derivaciones V_1 a V_6 de ondas R o S monofásicas. Se han descrito también otros criterios morfológicos de QRS, pero todos tienen limitaciones y no son muy fiables en personas con cardiopatías graves. En pacientes con bloqueo del haz de rama identificado, la misma morfología de QRS durante la taquicardia que durante el ritmo sinusal sugiere taquicardia supraventricular y no VT, pero no es un dato absolutamente fiable. A veces se requiere la práctica de un estudio electrofisiológico para conocer el diagnóstico definitivo. En contadas ocasiones, los artefactos de ruido y movimiento en los registros telemétricos remedan VT; por medio de la identificación inmediata se evitará la práctica de estudios e intervenciones innecesarias.

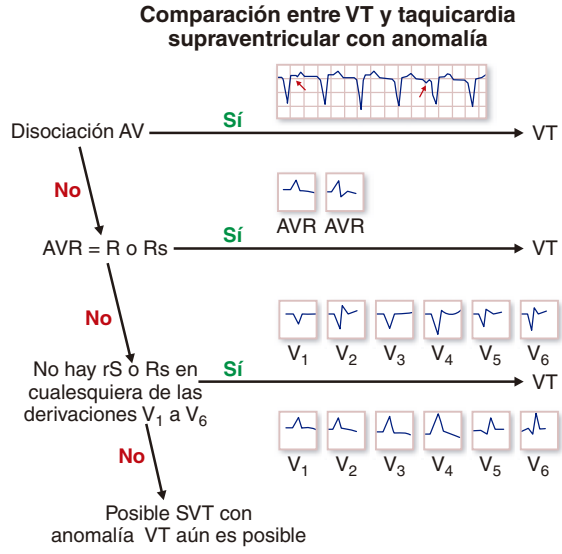


FIGURA 277-7. Algoritmo para diferenciar la taquicardia ventricular (VT) y la taquicardia supraventricular (SVT) con anomalía. AV, auriculoventricular.

Si hay depresión de la función del LV o datos de miocardiopatía estructural, el diagnóstico más probable es la reentrada por alguna cicatriz. La presencia de la cicatriz lo sugieren ondas Q patológicas en ECG, anormalidades de cinética parietal ventricular izquierda o derecha segmentarias en la ecocardiografía o en estudios gammagráficos y áreas en que hay retraso en el contraste con gadolinio durante MRI (fig. 277-5).

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO El tratamiento inicial se hace de acuerdo con las guías de *Advanced Cardiac Life Support* (ACLS). En caso de haber hipotensión, deterioro del conocimiento o edema pulmonar habrá que emprender la cardioversión eléctrica con sincronía de QRS, de forma óptima después de sedación si la persona está consciente. En el caso de la taquicardia estable, es razonable un lapso de prueba con adenosina, porque de este modo se puede esclarecer la taquicardia supraventricular con un mecanismo anómalo (cap. 276). En caso de haber cardiopatía, el fármaco más indicado es la amiodarona intravenosa. Una vez que se restauró el ritmo sinusal, se necesita la hospitalización y la valoración para definir alguna cardiopatía primaria. Es adecuada la valoración de biomarcadores cardiacos en busca de manifestaciones de MI, pero el AMI rara vez origina VT monomorfa sostenida, y los incrementos en los niveles de troponina o creatincinasa (CK)-MB muy probablemente denotan daño del miocardio que es consecuencia de hipotensión e isquemia por VT. El tratamiento ulterior dependerá de la cardiopatía primaria y la frecuencia de VT. Si esta última reaparece a menudo o es incesante, se podrá necesitar para recuperar la estabilidad la administración de antiarrítmicos o la ablación transcatéter. Muy a menudo, VT monomorfa sostenida ocurre en la forma de un solo episodio, pero con el riesgo de recidiva. Por lo común se considera la colocación de ICD en el caso de VT que surge con cardiopatías estructurales.

VT monomorfa sostenida en enfermedades específicas · ***CORONARIOPATÍA*** El paciente que inicialmente muestra VT sostenida que se acompaña de coronariopatía típicamente tiene el antecedente de haber tenido un gran MI y se presenta años después del infarto agudo con un ventrículo remodelado y depresión extraordinaria de la función de LV. Incluso si se detecta algún biomarcador como prueba de AMI, habrá que sospechar como la causa de VT una cicatriz previa por algún infarto anterior. Las cicatrices de infarto constituyen un sustrato duradero para el desarrollo de VT sostenida e incluso 70% de los pacientes muestra repetición de la arritmia en término de dos años. La reentrada por la cicatriz no depende de la isquemia recidivante y aguda del miocardio, de tal forma que por medio de la

revascularización coronaria no se puede anticipar que no repetirá VT incluso si pudiera ser adecuada para otras indicaciones. Por lo general, hay depresión de la función ventricular, que constituye un factor de riesgo de muerte súbita. Está justificada en casi todos los pacientes la implantación de ICD a condición de que haya una esperanza razonable de sobrevida en un estado funcional aceptable para el año siguiente después de la recuperación de un episodio de VT. Los ICD disminuyen la mortalidad anual de 12.3 a 8.8% y 50% las muertes por arritmia en individuos con VT sostenida hemodinámicamente importante o el antecedente de paro cardiaco en comparación con la farmacoterapia. Se puede considerar el uso de amiodarona por tiempo prolongado en personas que no son elegibles para la colocación de ICD o que la rechazan.

Después de implantar ICD, la persona sigue mostrando el riesgo de insuficiencia cardiaca, problemas isquémicos recidivantes y VT recurrente con una mortalidad quinquenal que rebasa 30%. Es importante prestar atención a tratamientos que brindan beneficio en la sobrevida e incluyen los fármacos antagonistas β-adrenérgicos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y estatínicos. Los individuos con recidivas sintomáticas frecuentes de VT necesitarán administración de antiarrítmicos o ablación transcatéter.

MIOCARDIOPATÍA DILATADA NO ISQUÉMICA VT monomorfa sostenida que acompaña a la miocardiopatía no isquémica, por lo común proviene de una reentrada producida por una cicatriz. El origen de la cicatriz no es claro, pero la causa probable es una fibrosis progresiva de reposición. En MRI del corazón, se detectan las cicatrices en la forma de zonas en que hay contraste tardío de gadolinio y suelen ser intramurales o subepicárdicas, en comparación con personas con antecedente de MI. Las cicatrices que originan VT suelen estar junto a un anillo valvular y producirse en cualquiera de los ventrículos. Cualquier proceso miocardiopático originará cicatrices y VT, pero entidades como la sarcoidosis cardiaca **(cap. 390)** y la enfermedad de Chagas **(cap. 252)** guardan vínculo particular con VT monomorfa **(cuadro 277-2)**. Por lo común está indicada la colocación de ICD con fármacos adicionales o ablación para controlar VT recidivante.

VT MONOMORFA EN ARVC ARVC **(cap. 287)** es un raro trastorno genético que muy a menudo proviene de mutaciones de genes que codifican proteínas desmosómicas del corazón. En promedio, la mitad de los casos muestra una transmisión familiar con un mecanismo dominante autosómico de herencia. Con menor frecuencia, la forma recesiva autosómica acompaña a síndromes cardiocutáneos que incluyen la enfermedad de Naxos y el síndrome de Carvajal. Por lo regular, la enfermedad afecta entre el segundo y el quinto decenios de la vida e incluye palpitaciones, síncope o paro cardiaco por VT monomorfa sostenida, aunque también puede surgir VT polimorfa. La fibrosis y la sustitución fibrograsienta muy a menudo abarcan el miocardio de ventrículo derecho y aportan el sustrato para VT de reentrada que por lo regular tiene una configuración similar a la del bloqueo de rama izquierda del haz, congruente con el origen en ventrículo derecho. El ritmo sinusal ECG sugiere la presencia de la enfermedad en más de 85% de los pacientes, que muy a menudo presentan inversiones de la onda T en derivaciones V_1 a V_3 (fig. 277-6). La activación tardía del ventrículo derecho puede hacer que se ensanche el complejo QRS (≥110 ms) en las derivaciones precordiales derechas y en las mismas, un impulso duradero de onda S, y a veces de flexión en el extremo del complejo QRS conocido como *onda épsilon* (fig. 277-6). En los estudios de imagen del corazón se puede detectar ventriculomegalia derecha o zonas de anormalidades cinéticas o revelar áreas de cicatrices en los estudios de CMR con gadolinio. A veces es difícil diferenciar VT monomorfa de ARVC precoz, de VT idiopática del infundíbulo de salida de ventrículo derecho.

La afectación de LV a veces se produce y en ocasiones antecede a la ventriculopatía derecha manifiesta. Es rara la insuficiencia cardiaca, excepto en fases tardías, y cabe prever que la persona sobrevivirá y llegará a edad avanzada a condición de que se controle la VT. Es recomendable colocar ICD. Si la VT es inducida por el ejercicio, puede mejorar con los antagonistas β-adrenérgicos y la limitación del ejercicio. Se han utilizado para disminuir la frecuencia de recidivas sotalol, amiodarona y ablación transcatéter. Los puntos en que se hará la ablación suelen estar localizados en el subepicardio de RV.

TETRALOGÍA DE FALLOT VT se desarrolla en 3 a 14% de pacientes mucho después de reparación de la tetralogía de Fallot **(cap. 282)** y contribuye a 2% del riesgo por decenio, de muerte repentina. La VT monomorfa proviene de la reentrada alrededor de zonas de una cicatriz de origen quirúrgico en RV (cuadro 277-2). Entre los factores vinculados con el riesgo de VT están tener >5 años de vida en la fecha de la reparación, ectopia ventricular de grado alto, VT inducible en un estudio electrofisiológico, hemodinámica anormal de ventrículo derecho y QRS con ritmo sinusal que dure >180 ms. Por lo regular, está justificada la colocación de ICD en individuos que tienen un episodio espontáneo de VT, pero no se han establecido criterios para colocar con fin profiláctico ICD en otros pacientes. Se utiliza la ablación transcatéter para controlar episodios recidivantes.

CUADRO 277-2 Arritmias ventriculares vinculadas con diferentes formas de cardiopatía

- I. VT idiopática sin cardiopatía estructural
  - A. Nacimiento en el infundíbulo de salida
    1. Infundíbulo de salida de RV: perfil del bloqueo de rama izquierda del haz con eje inferior (QRS alto en derivaciones inferiores) y transición tardía en las derivaciones precordiales
    2. Infundíbulo de salida de LV: R prominente en V_1 con eje inferior
  - B. VT fascicular posterior izquierda
    1. Perfil de bloqueo de rama derecha del haz con desviación del eje a la izquierda (configuración más común)
- II. Miocardiopatía isquémica
  - A. Es común VT monomorfa en caso de antecedente de un gran infarto del miocardio
  - B. VT y VF polimorfas deben obligar a la valoración inmediata en busca de isquemia
- III. Miocardiopatía no isquémica
  - A. VT y VF polimorfas son las más comunes, pero las cicatrices fibróticas originan VT monomorfa particularmente con la sarcoidosis y la enfermedad de Chagas
- IV. Miocardiopatía arritmógena de ventrículo derecho
  - A. VT monomorfa por lo común nacida de ventrículo derecho (morfología de rama derecha del haz)
  - B. VT y VF polimorfa surgen independientemente o a través de degeneración de VT monomorfa
- V. Tetralogía de Fallot reparada
  - A. VT monomorfa nacida de ventrículo derecho (por lo común con morfología de rama izquierda del haz)
- VI. Miocardiopatía hipertrófica
  - A. VT polimorfa o fibrilación ventricular
  - B. Con menor frecuencia, VT monomorfa que acompaña a cicatrices del miocardio
- VII. Síndromes de arritmias genéticas
  - A. Síndrome de QT prolongado: VT polimorfa en entorchado (taquicardia ventricular)
  - B. Síndrome de Brugada: VF
  - C. VT polimorfa catecolaminérgica: VT polimorfa o de tipo direccional
  - D. Síndrome de QT corto: fibrilación ventricular
  - E. Síndrome de repolarización precoz: VT o VF polimorfa

Abreviatura: RV, ventrículo derecho. Consúltese el texto para identificar otras abreviaturas.

VT DE REENTRADA DE RAMA DE HAZ La reentrada a través del sistema de Purkinje se observa en 5%, aproximadamente, de pacientes con VT monomorfa en presencia de cardiopatía estructural. De manera típica, el circuito de reentrada gira en sentido retrógrado a través del haz izquierdo y anterógrado hasta el haz derecho, por lo cual se produce VT que tiene una configuración de bloqueo de rama izquierda del haz. Dicha VT queda eliminada por la ablación de la rama derecha del haz por medio de catéter. La reentrada de la rama del haz por lo común se acompaña de cardiopatía grave primaria. Otras VT que surgen con la cicatriz a menudo están presentes y necesitan tratamiento adicional o colocación de ICD.

VT MONOMORFA IDIOPÁTICA La VT idiopática en sujetos sin cardiopatía estructural suele manifestarse en un principio por palpitaciones, obnubilación y a veces síncope, provocado a menudo por la estimulación simpática durante el ejercicio o perturbaciones emocionales. La morfología de QRS de la arritmia sugiere el diagnóstico (véase adelante). El ECG con ritmo sinusal es normal. Los estudios de imagen del corazón indican función normal de ventrículo y ninguna manifestación de cicatrices ventriculares. En ocasiones se observa que el individuo con cardiopatía estructural tiene simultáneamente VT idiopática sin relación con dicha cardiopatía. Rara vez la persona muere de modo súbito.

Las *VT del infundíbulo de salida* nacen de un foco por lo común con características compatibles con automatismo inducido. La arritmia puede

CUADRO 277-3 Causas de prolongación de QT y de taquicardia ventricular polimorfa en entorchado (taquicardia ventricular)

1. Síndromes congénitos de QT prolongado (consúltese el texto en busca de detalles)
   - Síndrome de QT prolongado de tipo 1: disminución de la corriente de repolarización I_{Ks} por mutación del gen *KCNQ1*
   - Síndrome de QT prolongado de tipo 2: disminución de la corriente de repolarización I_{Kr} por mutación del gen *KCNH2*
   - Síndrome de QT prolongado de tipo 3: inactivación tardía de K_{Na} por mutaciones del gen en *SCNSA*
   - Otros: se han descrito otros tipos de síndromes de QT prolongado; los tipos 1, 2 y 3 de QT prolongado comprenden 80 a 90% de los casos
2. Prolongación adquirida del intervalo QT
   - Anormalidades de electrolitos
     - Hipopotasemia
     - Hipomagnesemia
     - Hipocalcemia
   - Fármacos:
     - Antiarrítmicos
       - Clase IA: quinidina, disopiramida, procainamida
       - Clase III: sotalol, amiodarona (es común la prolongación de QT, pero es rara la taquicardia ventricular polimorfa en entorchado); ibutilida, dofetilida, almocalant
     - Antibióticos
       - Macrólidos: eritromicina, claritromicina, azitromicina
       - Fluoroquinolonas: levofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina
       - Trimetoprim-sulfametoxazol
       - Clindamicina
       - Pentamidina
       - Cloroquina
       - Antimicóticos: ketoconazol, itraconazol
       - Antivirales: amantadina
     - Antipsicóticos
       - Haloperidol, fenotiazinas, tioridazina, trifluoperazina, sertindol, zimelidina, zipra sidona
       - Antidepresivos tricíclicos y tetracíclicos
     - Antihistamínicos (antagonistas del receptor 1 histamínico)
       - Terfenadina, astemizol, difenhidramina, hidroxizina
     - Antagonistas colinérgicos: cisaprida, organofosforados
     - Citrato (transfusiones masivas de sangre)
     - Cocaína
     - Metadona
     - Fluoxetina (junto con otros medicamentos que prolongan QT)
   - Cardiopatías
     - Isquemia e infarto del miocardio
     - Miocarditis
     - Bradicardia intensa
     - Miocardiopatía por estrés
   - Endocrinopatías
     - Hipotiroidismo
     - Hiperparatiroidismo
     - Feocromocitoma
     - Hiperaldosteronismo
   - Trastornos intracraneales
     - Hemorragia subaracnoidea
     - Hematoma talámico
     - Apoplejía
     - Encefalitis
     - Lesión craneocefálica
   - Trastornos nutricionales
     - Anorexia nerviosa
     - Inanición
     - Dietas a base de proteína líquida
     - Gastroplastia y derivación ileoyeyunal
     - Enfermedad celiaca

presentarse con VT sostenida, VT no sostenida o PVC desencadenadas por el ejercicio o perturbaciones emocionales. Se conocen como VT monomorfas recidivantes a las andanadas repetidas de VT no sostenidas que se producen de manera incesante y pueden ocasionar una miocardiopatía inducida por taquicardia, con depresión de la función ventricular, que se recuperará después de que quede suprimida la arritmia (fig. 277-2). Muchos de estos cuadros nacen del infundíbulo de salida de ventrículo derecho, que originará VT que tiene una configuración de bloqueo de rama izquierda del haz en V_1 y un eje dirigido en sentido inferior, con ondas R altas en derivaciones II, III y AVF (fig. 277-2). VT idiopática también nace en el infundíbulo de salida de LV o en manguitos del miocardio que se extienden a lo largo de la base de la aorta. Se sospecha el origen de LV cuando V_1 o V_2 muestran notables ondas R. Esta morfología típica de QRS de infundíbulo de salida concuerda más con VT idiopática, pero algunas miocardiopatías y en particular ARVC originan PVC o VT provenientes de tal zona. El foco inicial de la valoración incluye descartar las enfermedades mencionadas.

VT intrafascicular de LV muestra inicialmente VT sostenida que tiene una configuración similar a la del bloqueo de rama derecha del haz. Suele ser inducida por ejercicio y afecta más a menudo a varones que a mujeres. El mecanismo de reentrada está en las ramificaciones septales del sistema de Purkinje de LV o cerca de las mismas; esta VT queda yugulada con la administración intravenosa de verapamilo.

TRATAMIENTO DE VT IDIOPÁTICA Es necesario el tratamiento en caso de haber síntomas o cuando las arritmias frecuentes o incesantes deprimen la función ventricular. Los fármacos de primera línea son los antagonistas β-adrenérgicos. A veces son eficaces los antagonistas de conductos de calcio no dihidropiridínicos (diltiazem y verapamilo). Está justificada la ablación transcatéter en caso de síntomas graves o cuando son ineficaces o no deseables los antagonistas beta o los de conductos del calcio. La eficacia y los riesgos de la ablación transcatéter varían con el sitio específico de origen de la VT y son más favorables en el caso de arritmias que se originan en el infundíbulo de salida del ventrículo derecho.

La VT fascicular de LV puede ser yugulada por la administración intravenosa de verapamilo, aunque no siempre es eficaz la administración de verapamilo oral por tiempo prolongado. Es recomendable la ablación transcatéter si son ineficaces o no desea el enfermo los antagonistas β-adrenérgicos o los antagonistas del conductos del calcio.

VT polimorfa VT polimorfa sostenida se observa a veces con cualquier forma de cardiopatía estructural (cuadro 277-2). Sin embargo, a diferencia de la VT monomorfa sostenida, la VT polimorfa no siempre denota la presencia de una anormalidad estructural o un foco de automatismo. La reentrada con vías (de reentrada) que cambian continuamente, la reentrada en onda espiral y múltiples focos automáticos constituyen mecanismos posibles (cap. 278e). La VT polimorfa sostenida por lo común se degenera y transforma en VF. La VT polimorfa surge de forma típica junto con AMI o isquemia del miocardio, hipertrofia ventricular y diversas mutaciones genéticas que afectan los conductos iónicos del corazón (cuadro 277-3).

VT POLIMORFA CON INFARTO AGUDO E ISQUEMIA DEL MIOCARDIO El AMI o la isquemia son una causa común de VT polimorfa y deben ser las primeras entidades por considerar en el tratamiento. En promedio, 10% de los pacientes de AMI termina por mostrar VT que se degenera hasta que surge VF y se vincula con la reentrada a través de la zona del borde del infarto. El riesgo alcanza su máximo en la primera hora del AMI. Después de las medidas de reanimación de acuerdo con las guías ACLS, el tratamiento es igual al que se hace en AMI (cap. 295). Se necesitan antagonistas β-adrenérgicos, corrección de anormalidades de electrolitos y reperfusión inmediata del miocardio. Episodios recidivantes de VT polimorfa sugieren isquemia miocárdica constante y justifica la valoración de la adecuación de la reperfusión del miocardio. La VT polimorfa y la VF que surge dentro de las primeras 48 h de AMI conllevan una mayor mortalidad intrahospitalaria, pero los pacientes que sobreviven pasadas altas hospitalarias no están expuestos a un mayor riesgo de muerte repentina por arritmias. El tratamiento a largo plazo de la arritmia ventricular después de infarto depende de la función residual de LV, y está indicada la colocación de ICD en caso de disfunción grave y persistente de LV (fracción de expulsión de LV <0.35).

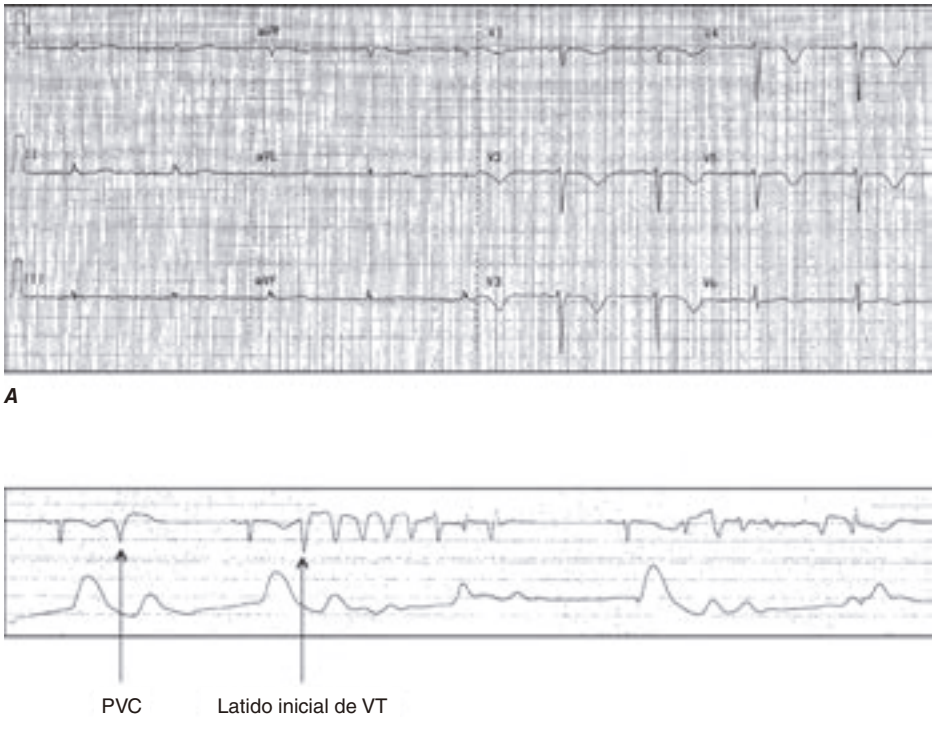


FIGURA 277-8. Electrocardiograma (ECG) de un paciente con QT prolongada y episodios de taquicardia ventricular polimorfa en entorchado (VT). *A.* ECG de 12 derivaciones en que se señala frecuencia cardiaca de 54 latidos; inversión de T de la pared anterior e intervalo QT de 600 ms. El intervalo QT corregido (QTc) es de 585 ms. ***B.*** Trazos ECG telemétricos con ondas pulsátiles digitales que señalan andanadas de VT ventricular polimorfa. Es característica la serie inicial de VT, y PVC induce una pausa seguida de un latido sinusal que tiene QT más largo e interrupción de la onda T por una PVC que constituye el primer latido de VT. En este caso la VT quedó yugulada por sí misma.

ANORMALIDADES DE LA REPOLARIZACIÓN Y SÍNDROMES DE ARRITMIAS GENÉTICAS • QT prolongado adquirido La prolongación anormal del intervalo QT se acompaña de VT polimorfa de la taquicardia ventricular **(fig. 277-8)**. A menudo la VT tiene una secuencia de comienzo característica de un latido ventricular prematuro que induce una pausa, seguida de un latido sinusal que tiene un intervalo QT más prolongado e interrupción de la onda T por PVC que es el primer latido de VT polimorfa. Este comienzo característico ha recibido el nombre de "dependiente de pausa" (fig. 277-8). Entre las causas de la prolongación de QT están anormalidades de electrolitos, bradicardia y diversos fármacos que bloquean las corrientes de repolarización de potasio, en particular los antiarrítmicos sotalol, dofetilida e ibutilida, pero también otros medicamentos usados para tratar enfermedades extracardiacas que incluyen eritromicina, pentamidina, haloperidol, fenotiazinas y metadona (cuadro 277-3). La susceptibilidad individual pudiera provenir de polimorfismos genéticos o mutaciones que influyen en la repolarización.

El cuadro típico inicial comprende un estado casi sincopal, síncope o paro cardiaco. Los episodios sostenidos degeneran hasta el desarrollo de VF que obliga a desfibrilación. Antes de los episodios de VT sostenida surgen PVC y VT no sostenida. La administración intravenosa de una solución con 1 a 2 g de sulfato de magnesio por lo común suprime los episodios recidivantes. Si el solo magnesio es ineficaz, se necesita acelerar la frecuencia cardiaca por medio de isoproterenol en venoclisis o estimulación eléctrica hasta una frecuencia de 100 a 120 latidos/min para suprimir las PVC y con ello anular las recidivas de VT. Con las maniobras anteriores, se gana tiempo para corregir las perturbaciones electrolíticas coexistentes (hipopotasemia e hipocalcemia) y la bradicardia, y eliminar cualquiera de los fármacos nocivos (cuadro 277-3). Las interacciones medicamentosas que incrementan los niveles del fármaco nocivo suelen constituir el factor desencadenante. Hay que considerar en todo paciente que muestra VT polimorfa inducida por prolongación de QT, la posibilidad de que muestre susceptibilidad a arritmias y en el futuro evitará cualquier contacto con fármacos que prolongan dicho intervalo.

Síndrome de QT largo congénito El síndrome de QT largo congénito (LQTS, *congenital long QT syndrome*) se origina por mutaciones de genes que codifican los conductos de iones de corazón encargados de la repolarización ventricular. De forma típica, QT corregido (QTc) se prolonga y rebasa los 440 ms en varones y 460 ms en mujeres. Las manifestaciones provienen de VT con taquicardia ventricular (fig. 277-8). Se han identificado algunas formas de LQTS congénito, pero cerca de 90% de los casos proviene de tres grupos de mutaciones que culminan en LQTS tipo 1 (LQTS-1), LQTS tipo 2 (LQTS-2) o LQTS tipo 3 (LQTS-3). Las mutaciones más frecuentes que son *LQTS1* y *LQTS2* provienen de anormalidades de los conductos del potasio, pero se han descrito también mutaciones en el conducto del sodio (*LQTS3*) y del calcio (cuadro 277-3).

El cuadro inicial suele ser el de síncope o paro cardiaco por lo común en la niñez. En el caso de LQTS-1, los episodios tienden a presentarse durante el ejercicio y en particular la natación. En el de LQTS-2, antes de que surja el trastorno actúan estímulos auditivos repentinos o perturbaciones emocionales. En el caso LQTS-3, un signo notable es la muerte súbita durante el sueño. Los pacientes asintomáticos pueden ser identificados durante la práctica de métodos de detección familiar oportuna o con la práctica de un ECG corriente. Establecer el genotipo puede ser útil para la detección familiar inicial y tranquilizar en cuanto al diagnóstico. Apenas comienzan a surgir las correlaciones del genotipo con riesgo y respuesta al tratamiento. En muchos de los pacientes con LQTS-1 o LQTS-2, brindan suficiente protección contra episodios de arritmias las dosis adecuadas de antagonistas beta (los fármacos no selectivos nadolol o propranolol). Entre los marcadores de riesgo mayor están intervalo QTc que rebase los 0.5 s, ser del género femenino y el antecedente de síncope o paro cardiaco. Es importante considerar la posibilidad de colocar ICD si el síncope es recidivante a pesar de administrar antagonistas beta o si surge un perfil de alto riesgo. Es de máxima importancia en todos los pacientes con LQTS, incluidos los que muestran positividad de genotipo pero que tienen intervalos QT normales, evitar el contacto con fármacos que prolongan dichos intervalos.

Síndrome de QT corto Este síndrome es muy raro en comparación con LQTS. QTc tiene menos de 0.36 s y por lo regular es menor de 0.3 s. La anormalidad genética origina ganancia de función del conducto de potasio (I_{Kr}) o disminución de las corrientes despolarizantes interógradas. La anormalidad se acompaña de fibrilación auricular, VT polimorfa y muerte súbita.

Síndrome de Brugada Este síndrome es una entidad rara caracterizada por elevación del segmento ST >0.2 mV con un segmento ST arqueado y onda T negativa en más de una derivación precordial anterior (V_1 a V_3) (fig. 277-6), y episodios de síncope o paro cardiaco por VT polimorfa en ausencia de cardiopatías estructurales. El paro cardiaco puede producirse durante el sueño o desencadenarse por algunas enfermedades febriles. Con frecuencia, los varones son más afectados que las mujeres. Se identifican en cerca de 25% de los pacientes, mutaciones que afectan los conductos del sodio del corazón. Suele ser difícil diferenciar dicho cuadro del que muestran los pacientes con una elevación de ST similar, causada por hipertrofia de LV, pericarditis, isquemia del miocardio o hiperpotasemia propia de MI, hipotermia, bloqueo de la rama derecha del haz y ARVC. Además, la característica elevación del segmento ST puede aparecer y desaparecer con el paso del tiempo y tornarse más intensa durante enfermedades agudas y fiebre. La administración de un bloqueador de los conductos del calcio como la flecainida, la ajmalina o la procainamida intensificará o desenmascarará la elevación de ST en personas afectadas. Conviene la colocación de ICD en personas que han tenido un síncope inexplicado o que han sido reanimadas del paro cardiaco. La quinidina se ha usado con buenos resultados para suprimir los episodios frecuentes de VT.

Síndrome de repolarización precoz Las personas reanimadas de un episodio de VF que no tienen alguna cardiopatía estructural ni otras anormalidades identificadas muestran una mayor prevalencia de elevación del punto J con muescas en QRS terminal. En algunos pacientes se identifica el antecedente familiar de muerte súbita, lo cual sugiere posibles bases genéticas. La elevación del punto J también se observa en algunas personas con el síndrome de Brugada y conlleva un mayor riesgo de arritmias. Se recomienda colocar ICD en personas con antecedente de paro cardiaco. Es importante destacar que la elevación del punto J suele considerarse como una variante normal; en ausencia de síntomas específicos se desconoce su importancia clínica.

VT polimorfa catecolaminérgica Se trata de un síndrome familiar raro que proviene de mutaciones en el receptor de rianodina del corazón y con menor frecuencia, la calsecuestrina 2, proteína sarcoplásmica que se liga a calcio. Las mutaciones originan metabolismo anormal del calcio sarcoplásmico y arritmias ventriculares polimorfas, que se asemejan a las que surgen con la toxicidad de digitálicos. La VT es polimorfa o muestra una morfología alternante de QRS característica, denominada VT bidireccional. El cuadro inicial por lo común se desarrolla durante la niñez con palpitaciones por ejercicio o inducidas por emociones, síncope o paro cardiaco. Se recomienda el uso de antagonistas β-adrenérgicos (como nadolol y propranolol) y la colocación de ICD. Con verapamilo, flecainida o la desnervación simpática de la mitad izquierda del corazón por cirugía se disminuirá o evitará VT recidivante en algunos pacientes.

Miocardiopatía hipertrófica (HCM) La HCM es el trastorno cardiovascular de tipo genético más común que afecta a uno de cada 500 individuos y es una causa notable de muerte súbita antes de los 35 años de vida **(cap. 287)**. Este tipo de muerte puede originarse por VT polimorfa/VF. En contadas ocasiones, surge VT monomorfa sostenida vinculada con áreas de cicatrices ventriculares. Entre los factores de riesgo se incluyen el ser joven, VT no sostenida, imposibilidad de que aumente la presión arterial durante el ejercicio, síncope reciente (en los seis meses anteriores), espesor de la pared del ventrículo >3 cm y posiblemente la intensidad de la obstrucción del infundíbulo de salida de LV. Por lo común, está indicada la colocación de ICD en pacientes de alto riesgo, pero no hay consenso en cuanto al perfil de riesgo específico que justifique la colocación de tal dispositivo. La miectomía quirúrgica que se realiza para liberar la obstrucción del infundíbulo de salida se ha vinculado con una cifra de muerte súbita menor de 1% por año. La cifra anual publicada de taquicardia ventricular sostenida o muerte súbita después de ablación septal transcoronaria con etanol, realizada para corregir la obstrucción del flujo de salida, según señalamientos, varía entre 1 y 5 por ciento.

Miocardiopatías dilatadas de origen genético Las miocardiopatías de esta categoría comprenden 30 a 40% de los casos de las miocardiopatías dilatadas no isquémicas. Algunas se acompañan de distrofia muscular. Se han identificado perfiles de herencia dominante autosómica-recesiva, ligada al X y mitocondrial. Las mutaciones en genes que codifican proteínas estructurales de las láminas nucleares (láminas A y C) y el gen *SCN5A* guardan un vínculo particular con trastornos del sistema de conducción y arritmias ventriculares. Las personas pueden presentar VT polimorfa y paro cardiaco o terminar por mostrar zonas de cicatrices que ocasionen VT monomorfa sostenida. Se recomienda la colocación de ICD para pacientes que han presentado una VT sostenida o están expuestos a un alto riesgo que es consecuencia de depresión significativa de la función ventricular (fracción de expulsión de LV ≤0.35 e insuficiencia cardiaca acompañante) o el antecedente familiar maligno de muerte súbita.

Fibrilación ventricular Dicha fibrilación se caracteriza por desorden en la activación ventricular eléctrica sin complejos QRS identificables (fig. 277-3*E*). Entre sus mecanismos posibles están la reentrada en ondas espirales y ondas frontales múltiples circulantes de reentrada. Una causa común del paro cardiaco en pacientes ambulatorios es VT polimorfa o monomorfa sostenida que degenera hasta culminar en VF. El tratamiento sigue las guías de ACLS, con desfibrilación para restaurar el ritmo sinusal. Si se obtienen buenos resultados con la reanimación, se realizará una valoración más detenida para identificar y tratar cardiopatías primarias y causas posibles de la arritmia, que incluyen la probabilidad de que VT monomorfa o polimorfa tal vez desencadenó VF. Si no se identifica una causa reversible transitoria como el AMI, suelen estar justificadas las medidas para reducir el riesgo de muerte súbita, y para ello se utilizará ICD. También se puede pensar en la posibilidad de administrar amiodarona a largo plazo en personas que no son elegibles para que se les coloque ICD.

VT incesante y tormenta eléctrica La VT es incesante cuando sigue repitiéndose poco después de la conversión a ritmo sinusal por medios eléctricos, farmacológicos o de modo espontáneo. La "tormenta" de VT o "eléctrica" denota tres episodios separados de VT, o más en un lapso de 24 h, que suelen observarse más a menudo en pacientes que tienen colocados ICD. La VT incesante y lenta a veces es asintomática, pero ocasiona insuficiencia cardiaca o miocardiopatía inducida por taquicardia. Más a menudo, los cuadros iniciales mencionados ponen en peligro la vida y obligan a usar medios de urgencia. Se han utilizado de forma eficaz medidas para aplacar el tono simpático, que incluyen el bloqueo β-adrenérgico, la sedación y la anestesia general. Para la supresión pueden ser eficaces la amiodarona y la lidocaína en administración intravenosa. Se puede salvar la vida del enfermo con la ablación transcatéter de urgencia.

TRATAMIENTO ARRITMIAS VENTRICULARES

ANTIARRÍTMICOS

El uso de antiarrítmicos se basa en la consideración de los riesgos y beneficios potenciales para el paciente individual. Un riesgo posible es que aumente la frecuencia de VT o surja una nueva VT, efecto indeseable conocido como "proarritmia". Muchos fármacos ejercen efectos múltiples y a menudo bloquean más de un conducto. **Las dosis, metabolismo y efectos secundarios de fármacos se resumen en el capítulo 277.**

Antagonistas β-adrenérgicos Muchas arritmias ventriculares son sensibles a la estimulación simpática y la de los β-adrenérgicos también disminuye los efectos electrofisiológicos de muchos antiarrítmicos. La inocuidad de los fármacos de bloqueo β hace que constituyan la primera línea del tratamiento de casi todas las arritmias ventriculares. Son particularmente útiles contra las arritmias inducidas por ejercicio y las idiopáticas, pero su eficacia es limitada en casi todas las arritmias que provienen de alguna cardiopatía. La principal toxicidad en corazón lo constituyen las bradiarritmias.

Antagonistas de conductos del calcio El diltiazem y el verapamilo, bloqueadores no dihidropiridínicos de conductos del calcio, son eficaces contra algunas VT idiopáticas. El riesgo proarrítmico es pequeño pero tiene efectos inotrópicos y vasodilatadores negativos que agravan la hipotensión.

Fármacos antagonistas de conductos del sodio Los fármacos cuyo principal efecto es mediado por el bloqueo de conductos del sodio incluyen mexiletina, quinidina, disopiramida, flecainida y propafenona, en presentaciones que pueden administrarse por vía oral a largo plazo (cuadro 277-3). La lidocaína, quinidina y procainamida están disponibles en presentaciones intravenosas. La quinidina, disopiramida y procainamida también bloquean los conductos del potasio y prolongan el intervalo QT. Tales fármacos tienen un potencial proarrítmico y con la posible excepción de la quinidina también ejercen efectos inotrópicos negativos que pueden contribuir al mayor número de muertes observadas en individuos que tuvieron antecedente de MI. En términos generales, por lo común no se usa el tratamiento por tiempo prolongado en personas con cardiopatía estructural, y pueden utilizarse para disminuir la frecuencia de arritmias sintomáticas en pacientes que tienen colocados ICD.

Fármacos que bloquean los conductos del potasio El sotalol y la dofetilida bloquean el conducto rectificador tardío del potasio I_{Kr}, y con ello prolongan el intervalo QT. El sotalol también tiene actividad de bloqueo β-adrenérgico no selectivo. Ejerce un efecto mínimo para disminuir los choques de dispositivos ICD por arritmias ventriculares y auriculares. En 3 a 5% de los pacientes surge un estado de proarritmia con taquicardia ventricular, por la prolongación de QT. El sotalol y la dofetilida se excretan por los riñones, lo cual obliga a ajustar dosis o no usarlos en casos de insuficiencia renal. Tampoco se utilizarán ambos fármacos en otros pacientes que muestran factores de riesgo de presentar taquicardia ventricular que incluyen prolongación de QT, hipopotasemia y bradicardia notable.

Amiodarona y dronedarona La amiodarona, que bloquea múltiples corrientes iónicas del corazón y muestra actividad simpaticolítica, suprime diversas arritmias ventriculares. Se administra por vía intravenosa contra arritmias mortales. Durante el consumo oral por tiempo prolongado, surgen en cuestión de días efectos electrofisiológicos. Es más eficaz que el sotalol para disminuir los choques de dispositivos ICD y es

el fármaco de elección contra arritmias ventriculares en personas cardiópatas que no son elegibles para que se les coloque ICD. Las bradiarritmias constituyen los principales efectos secundarios del corazón. Puede surgir un estado proarrítmico ventricular, pero rara vez se presenta VT del tipo de la taquicardia ventricular. Las toxicidades extracardiacas constituyen un problema grave y contribuyen a la interrupción del uso del fármaco en alrededor de 33% de pacientes durante el tratamiento a largo plazo. En cerca de 1% de los enfermos surge neumonitis o fibrosis pulmonar. La fotosensibilidad es común y también se desarrolla a veces neuropatía y toxicidad en ojos. Se recomienda la vigilancia sistemática durante el tratamiento a largo plazo que incluye valoración en busca de efectos tóxicos en tiroides y en hígado, cada seis meses y efectos tóxicos en pulmones, y para ello usar una radiografía de tórax, cuantificar la capacidad de difusión pulmonar cada año o emprender ambas medidas. La dronedarona posee semejanza estructural con la amiodarona, pero carece de la fracción de yodo. Es poca su eficacia contra arritmias ventriculares e incrementa la cifra de mortalidad en individuos en insuficiencia cardiaca.

DESFIBRILADORES CARDIOVERSORES IMPLANTABLES

Los ICD son muy eficaces para yugular VT y VF, y también permiten el control eléctrico de la bradicardia. Los ICD disminuyen la cifra de mortalidad en pacientes que están expuestos al riesgo de morir de forma repentina, a causa de cardiopatías estructurales. En todos los casos, se recomienda la colocación de ICD solamente si hay esperanza de sobrevida cuando menos 12 meses, con capacidad funcional aceptable. La excepción la constituyen los pacientes con cardiopatías terminales que esperan en la lista de trasplantes de corazón fuera del hospital o que tienen una prolongación de QRS por bloqueo de rama izquierda del haz, que posiblemente muestren mejoría de la función ventricular con el tratamiento de resincronización cardiaca, por medio de ICD biventricular.

Los ICD suelen yugular VT monomorfas por medio de una andanada de estimulación rápida más rápida que VT, conocida como estimulación antitaquicárdica (ATP, *antitachycardia pacing*) **(fig. 277-9*A*)**. Si es ineficaz ATP o es un tratamiento no programado, como suele ocurrir en el caso de VT o VF rápida, se aplica choque **(fig. 277-9*B*)**. Los choques son dolorosos si el paciente está consciente. La complicación más común de ICD es la realización de tratamiento innecesario (ATP o choque) en reacción a taquicardia supraventricular rápida o ruido eléctrico como consecuencia de fractura de una derivación de ICD. El interrogatorio de los ICD, que puede realizarse de forma remota por medio de Internet, es de máxima importancia después de un choque por ICD para identificar la arritmia como un diagnóstico y descartar tratamiento innecesario. En cerca de 1% de los pacientes surge infección del dispositivo.

A pesar de que se yugulan inmediatamente VT o VF por medio de ICD, el desarrollo de tales arritmias anticipa el aumento ulterior de la mortalidad y el riesgo de insuficiencia cardiaca. En consecuencia, la presencia de VT o VF obligará a buscar las causas posibles que incluyen empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, anormalidades de electrolitos e isquemia. Los choques recidivantes, incluso si son apropiados, a menudo inducen trastorno de estrés postraumático. Para suprimir las arritmias repetitivas a menudo se necesitan antiarrítmicos más bien en la forma de amiodarona o ablación transcatéter. La administración de antiarrítmicos altera la frecuencia de VT y la energía necesaria para desfibrilación y ello obliga a programar cambios en los algoritmos de ICD para detección y tratamiento.

ABLACIÓN DE VT TRANSCATÉTER

La ablación transcatéter se realiza al desplazar un catéter-electrodo hasta el origen de la arritmia y producir una lesión térmica con una corriente de radiofrecuencia. El tamaño y el sitio del sustrato arrítmico son elementos que rigen la facilidad y posible eficacia del método y también sus posibles complicaciones; entre ellas, las más comunes que se observan en <5% de los pacientes, provienen del acceso vascular que incluyen hemorragia, hematomas femorales, fístulas arteriovenosas y pseudoaneurismas.

La ablación transcatéter es el tratamiento razonable de primera línea de muchos pacientes de VT idiopáticas sintomáticas. Las cifras de buenos resultados para aquellas que nacen de un foco en el infundíbulo de salida de ventrículo derecho están en límites de 80 a 90%, pero se obtienen cifras menores en el caso de VT idiopáticas que surgen en sitios menos comunes como serían el infundíbulo de salida de LV o la base de la aorta, y a lo largo de los anillos de válvulas auriculoventriculares y de músculos papilares. La ineficacia de la ablación suele depender de la incapacidad para inducir la arritmia para la localización precisa o porque es inaccesible el sitio de origen de VT o está muy

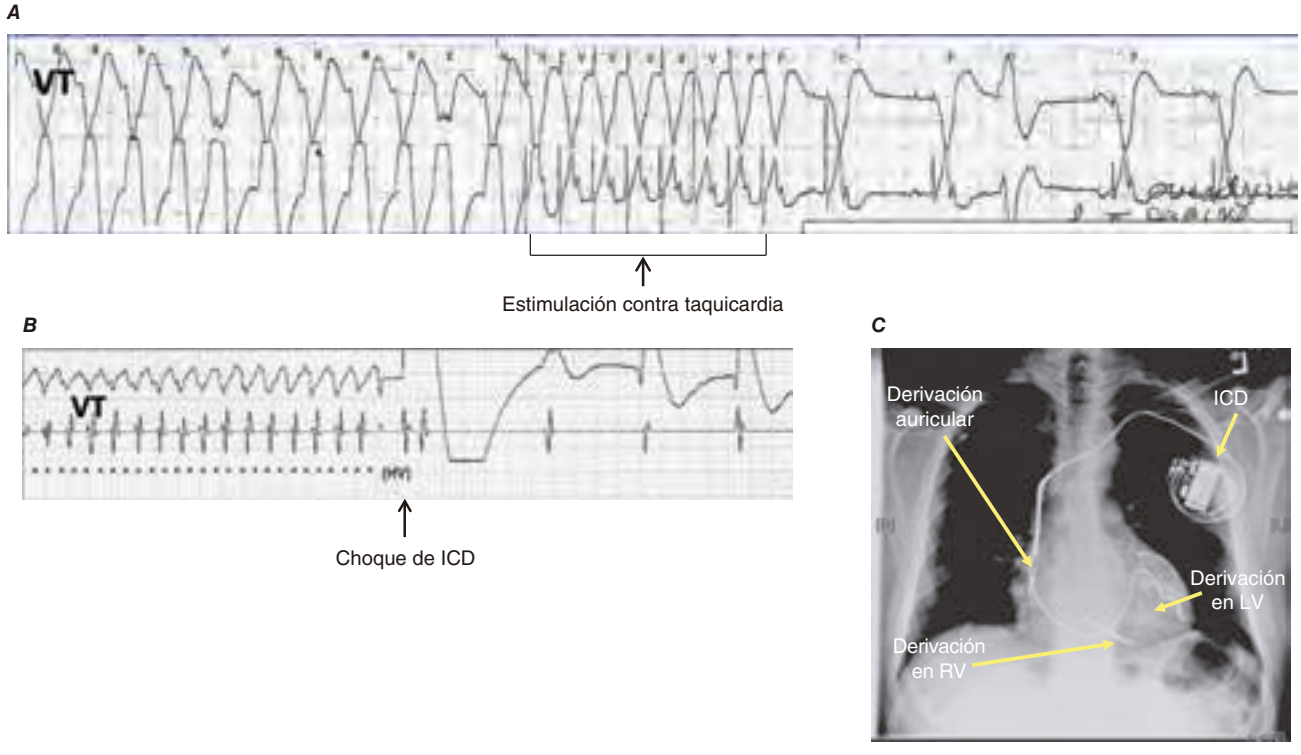


FIGURA 277-9. Desfibrilador cardioversor/implantable (ICD) y tratamientos de arritmias ventriculares. *A.* Taquicardia ventricular monomorfa (VT) yugulada por una andanada de impulsos externos con un ritmo más rápido que VT (aplicación de estímulos externos contra taquicardia). ***B.*** VT rápido se transforma con un choque de alto voltaje (***flecha***). La radiografía de tórax en el conjunto ***C*** indica los componentes de ICD capaz de estimulación eléctrica biventricular. Generador de ICD en el tejido subcutáneo de la mitad del hemitórax izquierdo; derivaciones de estimulación en la aurícula derecha y la rama del ventrículo izquierdo (LV) del seno coronario (derivación LV) y una derivación de estimulación/desfibrilamiento en el ventrículo derecho (derivación RV).

cerca de una arteria coronaria. Las complicaciones son poco frecuentes pero incluyen a veces perforación con taponamiento cardiaco, bloqueo auriculoventricular por daño del sistema de conducción y lesión de arteria coronaria a partir de focos muy cerca de tales vasos.

En pacientes con VT por cicatrices, provenientes de un infarto o una miocardiopatía previo, la ablación se localiza en las regiones anormales de la cicatriz. Estas últimas a menudo contienen múltiples circuitos de reentrada en regiones relativamente grandes, razón por la cual se necesitan áreas extensas de ablación que suelen ser identificadas como regiones de bajo voltaje, en las reconstrucciones anatómicas del ventrículo (fig. 277-5). Si los circuitos no se circunscriben a la cicatriz subendocárdica habrá que realizar cartografía y ablación epicárdicas a través de una punción pericárdica subxifoidea similar a la pericardiocentesis. La cartografía y la ablación epicárdica suelen ser necesarias en caso de VT por miocardiopatía no isquémica, pero también conllevan riesgos potencialmente mayores de hemorragia, daño de coronarias y pericarditis después del procedimiento, que suele ser transitoria. En el caso de VT insensible a fármacos causada por MI previa, con la ablación se anula VT en la mitad de los pacientes, aproximadamente, y reduce la frecuencia de VT en un 20% adicional. Incluso en 30% de los enfermos se necesita más de un método. La ablación puede salvar la vida en personas con VT muy frecuentes o incesantes. La mortalidad por la técnica está en límites de 3% y gran parte de ella depende de VT continua e incontrolable cuando es ineficaz el método. En cardiopatía no isquémica los sitios de sustrato de la arritmia son más variables y los resultados no son tan definidos.

La ablación transcatéter también salva la vida en contados pacientes con VT polimorfa recidivante y VF que es iniciada repetidas veces por PVC uniforme. El latido inicial ectópico suele provenir del sistema de Purkinje o del infundíbulo de salida de ventrículo derecho y hay que identificarlo para ser eliminado por ablación.

Si son ineficaces los antiarrítmicos y la ablación transcatéter o no constituyen opciones puede ser eficaz la crioablación quirúrgica, combinada con aneurismectomía en caso de VT recidivante por MI previo y también se han obtenido buenos resultados en unos cuantos pacientes de cardiopatía no isquémica. Son pocos los centros que conservan la experiencia con este tratamiento. También se ha utilizado para ablación en un corto número de pacientes en quienes fueron ineficaces la ablación transcatéter y los fármacos, la inyección de etanol absoluto en arterias coronarias que llevan sangre al sustrato de arritmias.

RESUMEN

Los pacientes de arritmias ventriculares pertenecen a tres grupos generales. El primero incluye a los que tienen alguna cardiopatía estructural que es necesario detectar. El riesgo de arritmias mortales que culminen en muerte súbita lo denota la naturaleza de la arritmia, sostenida (o que causa paro cardiaco) o no sostenida, situación en la cual el riesgo de arritmias mortales depende de la intensidad de la cardiopatía, por lo común la gravedad de la disfunción ventricular. Los ICD brindan la mayor protección contra la muerte súbita por arritmias. El segundo grupo comprende personas que no tienen alguna cardiopatía estructural identificable, pero muestran un síndrome genético que se acompaña de un mayor riesgo de muerte súbita. Datos que muy a menudo sugieren el diagnóstico son el antecedente familiar de fallecimiento repentino y anormalidades electrocardiográficas. El tercer grupo incluye personas con arritmias idiopáticas benignas que necesitan a veces tratamiento para controlar los síntomas, pero que no están expuestas a un riesgo significativo de arritmias mortales. La identificación adecuada de dichos pacientes se facilita por la aplicación minuciosa de ECG y la práctica de estudios de imágenes del corazón. Personas de alto riesgo se beneficiarán de la atención especializada, consideraciones para realizar ICD, ablación transcatéter y uso de antiarrítmicos.

278e Atlas de arritmias cardiacas

Ary L. Goldberger

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Los electrocardiogramas en este atlas complementan a los mostrados en los **capítulos 274 y 276**. Las interpretaciones destacan los datos que tienen utilidad específica en la enseñanza.

SECCIÓN 4 ENFERMEDADES DEL CORAZÓN

279 Insuficiencia cardiaca: fisiopatología y diagnóstico

Douglas L. Mann, Murali Chakinala

INSUFICIENCIA CARDIACA

DEFINICIÓN

Pese a los intentos repetidos por desarrollar una definición mecanicista que abarque la heterogeneidad y complejidad de la insuficiencia cardiaca (HF, *heart failure*), ningún modelo conceptual ha resistido la prueba del tiempo. Las guías actuales de la *American College of Cardiology Foundation* (ACCF) y la *American Heart Association* (AHA) definen a la HF como un síndrome clínico complejo resultado de alteración estructural o funcional del llenado ventricular o de la expulsión de sangre, lo que a su vez ocasiona síntomas clínicos cardinales de disnea, fatiga y signos de HF como edema y estertores. Muchos pacientes se presentan sin signos o síntomas de sobrecarga de volumen, por lo que se prefiere el término de "insuficiencia cardiaca" sobre el término antiguo de "insuficiencia cardiaca congestiva".

EPIDEMIOLOGÍA

La HF es un problema mundial, con más de 20 millones de personas afectadas. La prevalencia general de HF en la población adulta en países industrializados es de 2%. Su prevalencia sigue un modelo exponencial, se incrementa con la edad y afecta a 6 a 10% de la población >65 años de edad. La incidencia relativa de HF es más baja en mujeres que en varones, pero las mujeres representan casi 50% de los casos de HF por su mayor esperanza de vida. En Norteamérica y Europa el riesgo de por vida para desarrollar HF es de casi uno en cinco a los 40 años de edad. La prevalencia general de HF parece incrementarse, en parte por los tratamientos disponibles a la fecha para las cardiopatías, como infarto del miocardio (MI, *myocardial infarction*), valvulopatías cardiacas y arritmias, lo que permite que los pacientes sobrevivan por periodos más prolongados. Muy poco se sabe respecto a la prevalencia o al riesgo de desarrollar HF en las naciones pobres, por la falta de estudios poblacionales en dichos países. Durante algún tiempo se creyó que la HF se originaba sobre todo por disminución de la fracción de expulsión (EF, *ejection fraction*) del ventrículo izquierdo (LV, *left ventricle*), pero estudios epidemiológicos han demostrado que casi 50% de los pacientes que desarrollan HF tiene EF normal o conservada (≥50%). En consecuencia, los términos históricos HF "sistólica" y "diastólica" se han dejado de usar y los pacientes con HF se clasifican en términos amplios en HF con reducción de la fracción de ex-

pulsión (HFrEF, *HF with reduced EF*; antes conocida como *insuficiencia sistólica*) o HF con conservación de la fracción de expulsión (HRpEF, *HF with preserved EF*; antes conocida como *insuficiencia diastólica*).

ETIOLOGÍA

Como se muestra en el **cuadro 279-1**, todo trastorno que conduce a alteración en la estructura del LV o de su función puede predisponer al paciente a desarrollar HF. Aunque la causa de HF en pacientes con conservación de la EF difiere de la que se observa en casos de disminución de la EF, existe una superposición considerable entre las causas de estos dos trastornos. En países industrializados, la coronariopatía (CAD, *coronary artery disease*) se ha tornado la causa predominante en mujeres y varones, y explica casi 60 a 75% de los casos de HF. La hipertensión también contribuye al desarrollo de insuficiencia cardiaca en 75% de los pacientes, lo que incluye a la mayoría de los pacientes con CAD. Tanto la CAD como la hipertensión interactúan para incrementar el riesgo de HF, al igual que la diabetes mellitus.

En 20 a 30% de los casos de HF con disminución de la EF se desconoce la causa exacta. Si se desconoce la causa, se dice que estos pacientes tienen miocardiopatía no isquémica, dilatada o idiopática **(cap. 287)**. El antecedente de infecciones víricas o de exposición a toxinas (p. ej., alcohólicos o individuos que recibieron quimioterapia) también puede ocasionar miocardiopatía dilatada. Además, cada vez se hace más claro que hay un mayor número de casos de miocardiopatía dilatada secundaria a defectos genéticos específicos, de forma más notable en el citoesqueleto. La mayor parte de las formas de miocardiopatía dilatada familiar es hereditaria con patrón autosómico dominante. También se han identificado mutaciones en los genes que codifican las proteínas del citoesqueleto (desmina, miosina cardiaca, vinculina) y proteínas de membrana nuclear (laminina). La miocardiopatía dilatada también se relaciona con distrofias musculares de Duchenne, Becker y del cinturón escapular. Los trastornos que ocasionan gasto cardiaco elevado (p. ej., fístula arteriovenosa, anemia) rara vez causan el desarrollo de insuficiencia cardiaca en un corazón sano; no obstante, en presencia de cardiopatía estructural subyacente, estos trastornos pueden ocasionar insuficiencia cardiaca evidente.

CUADRO 279-1 Causas de insuficiencia cardiaca

Disminución de la fracción de expulsión (<40%)	
Coronariopatía	Miocardiopatía dilatada no isquémica
Infarto miocárdico[a]	Trastornos familiares/genéticos
Isquemia miocárdica[a]	Trastornos infiltrativos[a]
Sobrecarga crónica de presión	Daño inducido por tóxicos/fármacos
Hipertensión[a]	Trastornos metabólicos[a]
Valvulopatía obstructiva[a]	Vírica
Sobrecarga crónica de volumen	Enfermedad de Chagas
Valvulopatía con insuficiencia	Trastornos del ritmo y la frecuencia
Derivación intracardiaca (de izquierda a derecha)	Bradiarritmias crónicas
	Taquiarritmias crónicas
Derivación extracardiaca	
Neumopatía crónica	
Cardiopatía pulmonar	
Trastornos vasculares pulmonares	
Conservación de la fracción de expulsión (>40-50%)	
Hipertrofia patológica	Miocardiopatía restrictiva
Primaria (miocardiopatia hipertrófica)	Trastornos infiltrativos (amiloidosis, sarcoidosis)
Secundaria (hipertensión)	Enfermedades por almacenamiento (hemocromatosis)
Envejecimiento	Fibrosis
	Trastornos endomiocárdicos
Estados de alto gasto cardiaco	
Trastornos metabólicos	Requerimientos excesivos de flujo sanguíneo
Tirotoxicosis	Derivación arteriovenosa sistémica
Trastornos nutricionales (beriberi)	Anemia crónica

[a] Indica trastornos que pueden producir insuficiencia cardiaca con conservación de la fracción de expulsión.

CUADRO 279-2 Clasificación de la *New York Heart Association*

Capacidad funcional	Valoración objetiva
Clase I	Pacientes con enfermedad cardiaca pero sin limitación de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa de forma indebida fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso
Clase II	Pacientes con enfermedad cardiaca que produce ligera limitación de la actividad física. Se encuentran cómodos en reposo pero la actividad física ordinaria produce fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso
Clase III	Pacientes con enfermedad cardiaca que produce limitación notable de la actividad física. Se encuentran cómodos en reposo. Actividades menores a las ordinarias causan fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso
Clase IV	Pacientes con cardiopatía que produce incapacidad para realizar cualquier actividad física sin molestias. Los síntomas de insuficiencia cardiaca o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física se incrementa la molestia

Fuente: Adaptado de New York Heart Association, Inc. *Diseases of the Heart and Blood Vessels: Nomenclature and Criteria for Diagnosis,* 6th ed. Boston Little Brown, 1964, p. 114.

GENERALIDADES

La cardiopatía reumática es la principal causa de HF en África y Asia, en especial en individuos jóvenes. La hipertensión es una causa importante de HF en la población africana y en estadounidenses de raza negra. La enfermedad de Chagas es la principal causa de HF en Sudamérica. No es de sorprender que la anemia sea un factor concomitante frecuente en la insuficiencia cardiaca en muchos países en vías de desarrollo. Conforme las naciones subdesarrolladas presenten cambios en el desarrollo socioeconómico, la epidemiología de la HF será similar a la de Europa occidental y Estados Unidos, con la CAD como la causa más común de HF. No se comprende bien la participación de la diabetes mellitus en la HF, pero acelera la aterosclerosis y a menudo se acompaña de hipertensión.

PRONÓSTICO

Pese a los avances recientes en la valoración y tratamiento de HF, el desarrollo de HF sintomática tiene mal pronóstico. Estudios poblacionales indican que 30 a 40% de los pacientes fallece en menos de un año a partir del diagnóstico, en tanto que 60 a 70% fallece en los primeros cinco años, sobre todo por empeoramiento de la HF o por un episodio súbito (tal vez por arritmia ventricular). Es difícil predecir el pronóstico de pacientes individuales, pero la presencia de síntomas en reposo (clase IV de la *New York Heart Association* [NYHA]) se acompaña de tasas de mortalidad anual de 30 a 70%, en tanto que pacientes con síntomas y actividad moderada (clase II de la NYHA) tienen tasas de mortalidad anual de 5 a 10%. Así, el estado funcional es un factor pronóstico importante para el desenlace clínico del paciente **(cuadro 279-2)**.

PATOGENIA

En la **figura 279-1** se muestra un marco conceptual general del desarrollo y progresión de HFrEF. Como se indica, la HF puede percibirse como un trastorno progresivo que se inicia después de un *caso inicial* con daño al músculo cardiaco y pérdida resultante de los miocitos cardiacos funcionales, o también podría existir alteración de la capacidad del miocardio para generar fuerza, lo que evitaría que el corazón se contrajera de forma normal. El caso inicial puede tener aparición súbita, como un infarto del miocardio o bien ser de inicio gradual o insidioso, como una sobrecarga hemodinámica de presión o volumen; o bien, podría ser un trastorno hereditario, como en el caso de muchas miocardiopatías genéticas. Sin importar la naturaleza del episodio desencadenante, la característica común a cada uno de estos casos iniciales es que todos, de alguna manera, producen reducción en la capacidad de bombeo del corazón. En la mayor parte de los casos, los pacientes permanecen asintomáticos o con pocos síntomas después de una reducción inicial en la capacidad de bombeo del corazón o desarrollan síntomas sólo después de que se ha presentado disfunción por algún tiempo.

Aunque no se conocen con seguridad las razones exactas por las que los pacientes con disfunción del LV a veces permanecen asintomáticos, una posible explicación es que se activan varios mecanismos compensadores

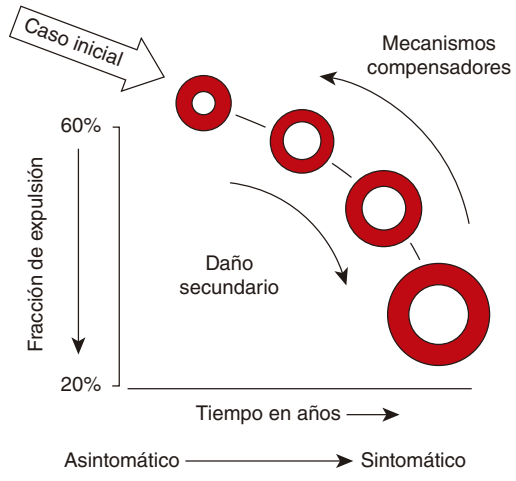


FIGURA 279-1. Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca con disminución de la fracción de expulsión. La insuficiencia cardiaca inicia después de un caso inicial que produce una primera reducción en la capacidad de bombeo del corazón. Después de esta disminución inicial en la capacidad de bombeo se activan diversos mecanismos compensadores, lo que incluye al sistema nervioso adrenérgico, sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema de citocinas. A corto plazo, estos sistemas son capaces de restablecer la función cardiovascular a un nivel de homeostasis, lo que ocasiona que el paciente permanezca asintomático. Sin embargo, con la activación sostenida de estos sistemas se produce daño de órgano terminal en el ventrículo, con empeoramiento de la remodelación del ventrículo izquierdo y descompensación cardiaca subsiguiente. *(Tomado de D Mann: Circulation 100:999, 1999.)*

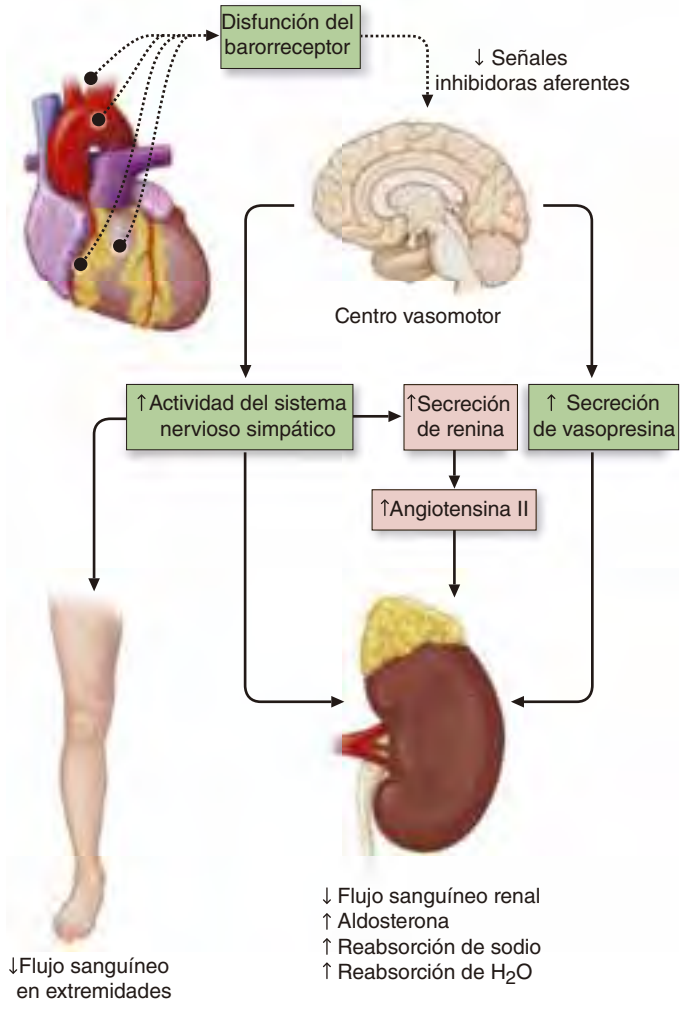


FIGURA 279-2. Activación de los sistemas neurohormonales en la insuficiencia cardiaca. La disminución del gasto cardiaco en pacientes con insuficiencia cardiaca produce "disminución de la carga" de los barorreceptores de alta presión (***círculos***) en el ventrículo izquierdo, seno carotídeo y arco aórtico. Esta descarga de los barorreceptores periféricos conduce a la pérdida del tono parasimpático en el sistema nervioso central (SNC), con el resultado de un aumento generalizado en el tono simpático eferente y liberación no osmótica de arginina vasopresina (AVP) de la hipófisis. La AVP (u hormona antidiurética [ADH, *antidiuretic hormone*]) es un vasoconstrictor potente que incrementa la permeabilidad de los túbulos colectores renales, lo que favorece la reabsorción de agua libre. Estas señales aferentes al SNC también activan las vías eferentes del sistema nervioso simpático que inerva en el corazón, riñones, vasos periféricos y músculo estriado. La estimulación simpática de los riñones produce la liberación de renina, con incremento resultante en las concentraciones circulantes de angiotensina II y aldosterona. La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona favorece la retención de sal y agua, y produce vasoconstricción de la vasculatura periférica, hipertrofia de los miocitos, muerte celular de los mismos y fibrosis miocárdica. Estos mecanismos neurohormonales facilitan la adaptación a corto plazo al mantener la presión arterial y por tanto la irrigación a órganos vitales, pero se cree que estos mecanismos neurohormonales contribuyen a los cambios en órganos terminales en el corazón y la circulación, y a la retención excesiva de sal y agua en la HF avanzada. *(Modificado de A Nohria et al.: Neurohormonal, renal and vascular adjustments. En Atlas of Heart Failure: Cardiac Function and Dysfunction, 4th ed, WS Colucci [ed]. Philadelphia, Current Medicine Group, 2002, p. 104.)*

en presencia de lesión cardiaca, disfunción de LV, o ambos, lo que permite que los pacientes mantengan y modulen la función del LV durante meses o años. La lista de mecanismos compensadores se ha descrito desde hace mucho tiempo e incluye: 1) la activación de los sistemas de renina-angiotensina-aldosterona (RAA, *renin-angiotensin-aldosterone*) y del sistema nervioso adrenérgico, que participan en el mantenimiento del gasto cardiaco a través del incremento en la retención de sal y agua (fig. 279-2) y 2) incremento de la contractilidad miocárdica. Además, hay activación de la familia de vasodilatadores, lo que incluye a los péptidos natriuréticos auricular y encefálico (ANP, *atrial natriuretic peptide* y BNP, *brain natriuretic peptide*, de manera respectiva), prostaglandinas (PGE_2 y PGI_2) y óxido nítrico (NO, *nitric oxide*), que evitan la vasoconstricción periférica excesiva. Los antecedentes genéticos, el género, edad o el entorno pueden influir en estos mecanismos compensadores, los cuales son capaces de modular la función del LV dentro de un intervalo fisiológico/homeostásico, de forma tal que la capacidad funcional del paciente se conserve o disminuya sólo en pequeña medida. Así, un paciente puede permanecer asintomático o con síntomas leves por periodos de años; no obstante, en algún momento los pacientes manifiestan síntomas evidentes con un incremento notable en la morbilidad y mortalidad. Se desconocen los mecanismos exactos que causan la transición, como se comenta más adelante, pero la transición a HF sintomática se acompaña de incremento en la activación de los sistemas neurohormonales, adrenérgicos y de citocinas que conducen a una serie de cambios adaptativos en el miocardio, que en conjunto se conocen como *remodelación del LV.*

Los conocimientos sobre la fisiopatología de la HF con disminución de la EF han mejorado, a diferencia de la comprensión que se tiene sobre el desarrollo de HF con conservación de la EF, que continúa en investigación. Aunque se pensaba que la disfunción diastólica era el único mecanismo causal de la HF con fracción de expulsión conservada (véase más adelante), los estudios poblacionales sugieren que podría haber mecanismos no cardiacos adicionales importantes, como el aumento de la rigidez vascular y la alteración de la función renal.

MECANISMOS BÁSICOS DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión reducida La remodelación del LV se desarrolla en respuesta a una serie de sucesos complejos que ocurren a los niveles celular y molecular (cuadro 279-3). Estos cambios incluyen: 1) hipertrofia de los miocitos; 2) alteraciones en las propiedades contráctiles del miocito; 3) pérdida progresiva de los miocitos a través de necrosis, apoptosis y muerte celular autofágica; 4) desensibilización de los receptores adrenérgicos β; 5) anomalías en la producción de energía y en el metabolismo del miocardio, y 6) reorganización de la matriz extracelular con disolución de la colágena estructural organizada que rodea a los miocitos con sustitución subsiguiente por una matriz de colágena intersticial que no proporciona apoyo estructural a los miocitos. El estímulo biológico para estos cambios profundos incluye presión mecánica del miocito, neurohormonas circulantes (p. ej., noradrenalina, angiotensina II), citocinas inflamatorias (p. ej., factor de necrosis tumoral [TNF, *tumor necrosis fac-*

CUADRO 279-3 Generalidades de la remodelación ventricular izquierda

Alteraciones en la biología del miocito
Acoplamiento excitación-contracción
Expresión génica de la cadena pesada de la miosina (fetal)
Desensibilización adrenérgica-β
Hipertrofia
Miocitólisis
Proteínas citoesqueléticas
Cambios miocárdicos
Pérdida de miocitos
Necrosis
Apoptosis
Autofagia
Alteraciones en la matriz extracelular
Degradación de la matriz
Fibrosis miocárdica
Alteraciones en la geometría del ventrículo izquierdo
Dilatación ventricular izquierda (LV)
Aumento de la esfericidad LV
Adelgazamiento de la pared del LV
Insuficiencia de la válvula mitral

Fuente: Adaptado de D Mann: Pathophysiology of heart failure. En *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed, PL Libby *et al.* (eds.) Philadelphia, Elsevier, 2008, p. 550.

tor]), otros péptidos y factores de crecimiento (p. ej., endotelina) y radicales de oxígeno (p. ej., superóxido). Se cree que la expresión excesiva sostenida de estas moléculas con actividad biológica contribuye a la progresión de la HF por los efectos nocivos que tiene en el corazón y la circulación. En realidad, esta información representa la justificación clínica para usar fármacos antagonistas de estos sistemas (p. ej., inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [ACE] y bloqueadores β) en el tratamiento de pacientes con HF **(cap. 280)**.

Para comprender cómo contribuyen los cambios miocárdicos a la disminución de la función sistólica del LV en la HF, es útil revisar primero la biología de la célula muscular cardiaca **(cap. 265e)**. La activación neurohormonal sostenida y la sobrecarga mecánica producen cambios en la transcripción y posteriores a la transcripción en los genes y proteínas que regulan el acoplamiento excitación-contracción y la interacción en los puentes transversales **(figs. 265e-6 y 265e-7)**. Los cambios que regulan la excitación-contracción incluyen decremento en la función de la trifosfatasa de adenosina de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico (SERCA2A), lo que disminuye la captación de calcio en el retículo sarcoplásmico (SR) y produce hiperfosforilación del receptor para rianodina, lo que permite la fuga de calcio del SR. Los cambios en los puentes transversales incluyen menor expresión de la cadena pesada de miosina-α y aumento en la expresión de la cadena pesada de miosina-β, miocitólisis e interrupción de las uniones citoesqueléticas entre las sarcómeras y la matriz extracelular. En conjunto, estos cambios afectan la capacidad del miocito para contraerse y por tanto, contribuyen a la disminución de la función sistólica del LV que se observa en pacientes con insuficiencia cardiaca.

La relajación miocárdica es un proceso dependiente del trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*) que está regulado por la captación de calcio citoplásmico o en el retículo sarcoplásmico (SR, *sarcoplasmic reticulum*) por acción de SERCA2A y por la salida de calcio intracelular por acción de las bombas del sarcolema **(fig. 265e-7)**. En consecuencia, la reducción en las concentraciones de ATP, como ocurre en casos de isquemia, puede interferir con este proceso, lo que conduce a disminución de la relajación miocárdica. También puede ocurrir retraso en el llenado del ventrículo izquierdo por disminución de la distensibilidad de dicho ventrículo (p. ej., por hipertrofia o fibrosis), con un incremento similar en las presiones de llenado o al final de la diástole **(fig. 265e-11)**. Un incremento en la frecuencia cardiaca acorta de forma desproporcionada el tiempo para el llenado diastólico, lo que puede ocasionar incremento en las presiones de llenado del ventrículo izquierdo, en particular en los ventrículos no distensibles. La elevación de las presiones de llenado telediastólicas ocasiona incremento en las presiones capilares pulmonares, que puede contribuir a la disnea que experimentan los pacientes con disfunción diastólica. Además de la relajación miocárdica alterada, el aumento de la rigidez miocárdica secundaria a la hipertrofia cardiaca y el incremento del contenido de colágena miocárdica podrían contribuir a la insuficiencia diastólica. Un hecho importante es que la disfunción diastólica puede ocurrir sola o combinada con disfunción sistólica en personas con insuficiencia cardiaca.

Remodelación del ventrículo izquierdo El término *remodelación ventricular* se refiere a los cambios en la masa, forma y composición del ventrículo izquierdo que ocurren después de lesión cardiaca o de enfermedades que ocasionan cargas hemodinámicas irregulares. La remodelación del LV puede contribuir de forma independiente a la progresión de la insuficiencia cardiaca en virtud de la carga mecánica que se origina por los cambios en la geometría del LV remodelado. Además de incrementar el volumen telediastólico del LV, también ocurre adelgazamiento de la pared ventricular izquierda conforme inicia la dilatación del LV. El incremento en el adelgazamiento parietal junto con el incremento en la poscarga creada por la dilatación del LV conduce a un *desequilibrio funcional de la poscarga* que puede contribuir aún más a la disminución en el volumen sistólico. Además, es de esperarse que el incremento de la presión parietal telediastólica ocasione: 1) hipoperfusión del subendocardio con el deterioro resultante de la función ventricular izquierda; 2) incremento de la tensión oxidativa con la activación resultante de la familia de genes que son sensibles a la producción de radicales libres de oxígeno (p. ej., TNF e interleucina 1β), y 3) expresión sostenida de genes activados por la distensión (angiotensina II, endotelina y TNF) con o sin la activación de las vías de señalización de la hipertrofia por distensión. La dilatación creciente del LV también aplica presión a los músculos papilares, con la insuficiencia consecuente del aparato valvular mitral e insuficiencia mitral funcional, lo que a su vez causa mayor sobrecarga hemodinámica al ventrículo. Consideradas en conjunto, las cargas mecánicas que se generan por la remodelación del LV contribuyen al avance de la insuficiencia cardiaca. Estudios recientes han demostrado que la remodelación del LV puede corregirse después del tratamiento médico y con dispositivos y que la corrección del remodelamiento del LV se relaciona con mejores resultados clínicos en pacientes con HFrEF. De hecho, uno de los objetivos del tratamiento de la insuficiencia cardiaca es evitar la remodelación del LV.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas Los síntomas cardinales de HF son fatiga y disnea. La fatiga por lo común se atribuye a la disminución del gasto cardiaco en los casos de HF, pero es probable que otras anomalías del músculo estriado y otras enfermedades no cardiacas (p. ej., anemia) también contribuyan a este síntoma. En etapas iniciales de HF, la disnea se observa sólo durante el esfuerzo; no obstante, conforme progresa la enfermedad, la disnea ocurre con actividades menos extenuantes y por último ocurre incluso en reposo. El origen de la disnea en la HF probablemente sea de tipo multifactorial **(cap. 47e)**. El mecanismo más importante es la congestión pulmonar con acumulación de líquido intersticial o en el espacio alveolar, lo que activa a los receptores J yuxtacapilares, que a su vez estimulan la respiración rápida y superficial que caracteriza a la disnea cardiaca. Otros factores que contribuyen a la disnea de esfuerzo incluyen la reducción en la distensibilidad pulmonar, incremento de la resistencia de las vías respiratorias, fatiga de los músculos respiratorios, del diafragma o de ambos, así como anemia. La disnea se hace menos frecuente con el inicio de insuficiencia ventricular derecha (RV, *right ventricular*) e insuficiencia tricuspídea.

ORTOPNEA Puede definirse como la disnea que ocurre en decúbito y suele ser una manifestación más tardía de HF en comparación con la disnea de esfuerzo. Resulta de la redistribución de líquido de la circulación esplácnica y de las extremidades inferiores hacia la circulación central durante el decúbito, con el incremento resultante en la presión capilar pulmonar. La tos nocturna es una manifestación frecuente de este proceso y es un síntoma de HF que con frecuencia se pasa por alto. La ortopnea suele aliviarse con la posición sentada o al dormir con almohadas adicionales. La ortopnea es un síntoma relativamente específico de HF, pero puede ocurrir en pacientes con obesidad abdominal o ascitis y en pacientes con neumopatías cuya mecánica pulmonar favorece una postura erecta.

DISNEA PAROXÍSTICA NOCTURNA (PND) El término se refiere a los episodios agudos de disnea grave y tos que suelen ocurrir por la noche y que despiertan al paciente, por lo general 1 a 3 h después de acostarse. La disnea

paroxística nocturna (PND, *paroxysmal nocturnal dyspnea*) puede manifestarse por tos o sibilancias, tal vez por incremento de la presión en las arterias bronquiales que ocasiona compresión de la vía respiratoria, junto con el edema pulmonar intersticial, lo que ocasiona incremento en la resistencia de las vías respiratorias. La ortopnea puede aliviarse con la posición sentada al lado de la cama, con las piernas en posición declive, pero los pacientes con PND a menudo tienen tos persistente con sibilancias incluso después de haber asumido la posición erecta. El *asma cardiaca* tiene relación estrecha con PND y se caracteriza por sibilancias secundarias a broncoespasmo y debe diferenciarse del asma primaria y de las causas pulmonares de sibilancias.

RESPIRACIÓN DE CHEYNE-STOKES También conocida como respiración episódica o respiración cíclica, la respiración de Cheyne-Stokes se observa en 40% de los pacientes con HF avanzada y casi siempre se relaciona con gasto cardiaco bajo. La respiración de Cheyne-Stokes se origina por aumento de la sensibilidad de los centros respiratorios a la PCO_2 arterial. Hay una fase de apnea, durante la cual la PO_2 arterial disminuye y la PCO_2 arterial se incrementa. Estos cambios en el contenido de la gasometría arterial estimulan el centro respiratorio que se encuentra deprimido, lo que da origen a hiperventilación e hipocapnia, seguida a su vez de recurrencia de la apnea. La respiración de Cheyne-Stokes puede percibirse por el paciente o por su familia como disnea grave o como interrupción transitoria de la respiración.

EDEMA PULMONAR AGUDO **Véase capítulo 326**

Otros síntomas Los pacientes con HF pueden presentar síntomas del tubo digestivo. Síntomas frecuentes incluyen anorexia, náusea y saciedad precoz relacionada con dolor abdominal y sensación de plenitud abdominal y tal vez están relacionadas con edema de la pared intestinal, con congestión hepática o ambas. La congestión hepática y la distensión de su cápsula pueden conducir a dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen. En pacientes con HF grave se han observado síntomas cerebrales como confusión, desorientación y trastornos del sueño y del estado de ánimo, en particular en individuos de edad avanzada con arteriosclerosis cerebral y disminución de la perfusión cerebral. La nicturia es común en individuos con HF y puede contribuir al insomnio.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física cuidadosa siempre está indicada al valorar pacientes con HF. Su objetivo es ayudar a establecer la causa de HF y a valorar la gravedad del síndrome. Otros objetivos importantes de la exploración física incluyen obtener información adicional respecto al perfil hemodinámico y la respuesta al tratamiento para establecer el pronóstico.

Apariencia y signos vitales En la HF leve o moderadamente grave, el paciente no presenta angustia en reposo, excepto por una sensación de incomodidad cuando permanece en decúbito por más de unos cuantos minutos. En la HF grave, el paciente debe permanecer sentado y la respiración podría ser difícil y tal vez no sea capaz de finalizar una oración a causa de la disnea. La presión arterial sistólica puede estar normal o encontrarse elevada en etapas iniciales de la HF, pero en general se encuentra reducida en HF avanzada por la disfunción grave del LV. Puede haber reducción de la presión del pulso, lo que refleja disminución del volumen sistólico. La taquicardia sinusal es un signo inespecífico causado por incremento de la actividad adrenérgica. La vasoconstricción periférica ocasiona frialdad de las extremidades y cianosis en los labios y lechos ungueales, como consecuencia de la excesiva actividad adrenérgica.

Venas yugulares **(Véase también el cap. 267)** Su exploración permite estimar la presión auricular derecha. La presión venosa yugular se aprecia mejor con el paciente en decúbito, con inclinación de la cabeza a 45°. La presión venosa yugular debe cuantificarse en centímetros de agua (normal ≤8 cm) al estimar la altura de la columna venosa de sangre por arriba del ángulo del esternón en centímetros y después añadirle 5 cm. En etapas iniciales de HF, la presión venosa puede encontrarse anormal en reposo, pero elevarse de forma normal con el incremento sostenido de la presión abdominal (cerca de 15 s) (reflujo abdominoyugular positivo). Las ondas *v* gigantes indican la presencia de insuficiencia tricuspídea.

Exploración de los campos pulmonares La presencia de estertores (crepitantes o subcrepitantes) son consecuencia de la trasudación de líquido del espacio intravascular hacia los alvéolos. En pacientes con edema pulmonar pueden auscultarse estertores en ambos campos pulmonares y acompañarse de sibilancias respiratorias (asma cardiaca). Cuando se presenta en pacientes sin neumopatía concomitante, los estertores son específicos de HF. Los estertores con frecuencia no se detectan en pacientes con HF crónica, incluso con presiones de llenado del ventrículo izquierdo elevadas, por el incremento de la eliminación del líquido alveolar a través del drenaje linfático. El derrame pleural sobreviene por la elevación de la presión capilar pleural y la trasudación resultante de líquido hacia la cavidad pleural. Las venas pleurales drenan hacia las venas pulmonares y sistémicas, y por tanto los derrames pleurales ocurren más a menudo con la insuficiencia biventricular. Los derrames pleurales a menudo son bilaterales en la HF, pero cuando son unilaterales ocurren con mayor frecuencia en la cavidad pleural derecha.

Exploración del área cardiaca Aunque ésta es esencial, a menudo no proporciona información útil respecto a la gravedad de HF. Si hay cardiomegalia, el punto de impulso máximo (PMI, *point maximal impulse*) por lo general se desplaza por debajo del quinto espacio intercostal y por fuera de la línea mesoclavicular y el impulso se palpa en más de dos espacios intercostales. La hipertrofia grave del ventrículo izquierdo ocasiona PMI sostenido. En algunos pacientes se ausculta un tercer ruido cardiaco (S_3) el cual también se palpa en el vértice del corazón. Los pacientes con aumento de tamaño o hipertrofia del ventrículo derecho pueden tener un impulso paraesternal izquierdo prolongado durante toda la sístole. Un ruido S_3 (o *galope protodiastólico*) con frecuencia se detecta en pacientes con sobrecarga de volumen con taquicardia y taquipnea, y a menudo indica compromiso hemodinámico grave. Un cuarto ruido cardiaco (S_4) no es un indicador específico de HF, pero sólo está presente en pacientes con disfunción diastólica. En pacientes con HF avanzada a menudo se auscultan soplos de insuficiencia mitral y tricuspídea.

Abdomen y extremidades La hepatomegalia es un signo importante en pacientes con HF. Cuando está presente, la hepatomegalia con frecuencia es dolorosa y puede pulsar durante la sístole en casos de insuficiencia tricuspídea. La ascitis es un signo tardío que ocurre como consecuencia de incremento de la presión en las venas hepáticas y en las venas que drenan el peritoneo. La ictericia es una manifestación tardía en individuos con HF y es consecuencia de la alteración de la función hepática por la congestión de la glándula e hipoxia hepatocelular; se relaciona con elevación de las bilirrubinas directa e indirecta.

El edema periférico es una manifestación cardinal de HF, pero suele ser inespecífico y a menudo está ausente en pacientes que han recibido tratamiento adecuado con diuréticos. El edema periférico suele ser simétrico, se observa en regiones declive y en la HF ocurre sobre todo en tobillos y zonas pretibiales en pacientes ambulatorios. En enfermos encamados puede encontrarse edema en el área del sacro (*edema presacro*) y en el escroto. El edema de larga evolución puede asociarse con induración y pigmentación de la piel.

Caquexia cardiaca En casos de HF crónica grave puede haber pérdida notable de peso y caquexia. El mecanismo de la caquexia no se comprende por completo, pero tal vez sea multifactorial, lo que incluye elevación de la tasa metabólica en reposo, presencia de anorexia, náusea y vómito por hepatomegalia por congestión y sensación de plenitud abdominal, incremento de las concentraciones circulantes de citocinas como TNF y alteración de la absorción intestinal por congestión de las venas intestinales. Cuando está presente, la caquexia indica un mal pronóstico.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de HF es relativamente sencillo cuando el paciente presenta los signos y síntomas clásicos; sin embargo los signos y síntomas de HF no son específicos ni sensibles. En consecuencia, la base para hacer el diagnóstico es tener un alto índice de sospecha, en particular para pacientes con alto riesgo. Cuando estos pacientes presentan signos o síntomas de HF deben realizarse pruebas de laboratorio adicionales.

Exámenes de laboratorio habituales Los pacientes con HF de inicio reciente y aquellos con HF crónica y descompensación aguda deben someterse a estudios de biometría hemática completa, electrolitos en sangre, nitrógeno ureico sanguíneo, creatinina sérica, enzimas hepáticas y análisis de orina. En pacientes selectos se realiza la valoración de diabetes mellitus (glucosa sérica en ayuno o prueba de tolerancia a la glucosa oral), dislipidemia (perfil de lípidos en ayuno) y anomalías tiroideas (concentración de hormona estimulante de la tiroides).

Electrocardiograma (ECG) Se recomienda la realización sistemática de un ECG de 12 derivaciones. La mayor importancia de este estudio es valorar el ritmo cardiaco, establecer la presencia de hipertrofia de LV o el antecedente de MI (presencia o ausencia de ondas Q) así como medir la duración del complejo QRS para establecer si el paciente podría beneficiarse del tratamiento de resincronización (véase más adelante). Un ECG normal prácticamente excluye disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

Radiografía torácica Ésta proporciona información útil respecto al tamaño y forma del corazón, y permite valorar el estado de la vasculatura pulmonar, además de identificar causas no cardiacas de los síntomas del paciente. Los pacientes con HF aguda tienen evidencia de hipertensión pulmonar, edema intersticial, edema pulmonar o combinación de éstos, pero la mayoría de los pacientes con HF crónica no presenta estas manifestaciones. La ausencia de estos datos en pacientes con HF crónica refleja el incremento de la capacidad de los linfáticos para eliminar líquido pulmonar e intersticial.

Valoración de la función de LV Los estudios de imagen cardiaca sin penetración corporal (cap. 270e) son esenciales para el diagnóstico, valoración y tratamiento de HF. La prueba más útil es la ecocardiografía bidimensional con Doppler, el cual proporciona una valoración semicuantitativa del tamaño del LV y de su función, así como de la presencia o ausencia de anomalías valvulares o del movimiento parietal regional (lo que sugiere MI previo). La presencia de dilatación auricular izquierda e hipertrofia de LV, junto con anomalías del llenado diastólico del ventrículo izquierdo detectados por pulso de ondas y Doppler hístico son útiles para valorar HF con conservación de la EF. La ecocardiografía bidimensional con Doppler también es de gran utilidad para valorar el tamaño del ventrículo derecho y las presiones pulmonares, las cuales son fundamentales en la valoración y tratamiento de la cardiopatía pulmonar (véase más adelante). Las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) también proporcionan un análisis amplio de la anatomía y función cardiacas y hoy en día es el método ideal para valorar la masa y volumen del LV. La MRI también es un estudio de imagen cada vez más útil y preciso en la valoración de pacientes con HF, tanto para valorar la estructura del LV como para identificar la causa del problema (p. ej., amiloidosis, miocardiopatía isquémica, hemocromatosis).

El índice más útil de la función del LV es la fracción de expulsión (volumen sistólico dividido entre el volumen telediastólico). La fracción de expulsión (EF) es fácil de medir con pruebas sin penetración corporal y es fácil de comprender, por lo que ha ganado amplia aceptación entre los médicos. Por desgracia, la fracción de expulsión tiene diversas limitaciones como una verdadera medición de la contractilidad, porque se ve influida por alteraciones en la precarga y en la poscarga. No obstante, con las excepciones que se indican antes, cuando la EF es normal (≥50%), la función sistólica suele ser adecuada y cuando la EF presenta disminución significativa (<30 a 40%), suele haber disminución de la contractilidad.

Biomarcadores Las concentraciones circulantes de péptidos natriuréticos son auxiliares útiles en el diagnóstico de pacientes con HF. El péptido natriurético tipo B (BNP) y pro-BNP (NT-proBNP) amino terminal se liberan en el corazón con insuficiencia y son marcadores relativamente sensibles para la presencia de HF con disminución de EF; también se encuentran elevados en pacientes con HF leve, aunque en menor grado. En pacientes ambulatorios con disnea, la medición de BNP o NT-proBNP es útil para apoyar la toma de decisiones clínicas respecto al diagnóstico de HF, en especial en el caso de falta de certeza clínica. Además, la medición de BNP o NT-proBNP es útil para establecer el pronóstico o la gravedad de la enfermedad en la HF crónica que puede ser de utilidad para lograr un tratamiento médico óptimo en pacientes con euvolemia clínica. Sin embargo, es importante reconocer que las concentraciones de péptido natriurético se incrementan con la edad y con el daño renal, que son más elevados en mujeres y que pueden elevarse en la HF derecha por cualquier causa. Las concentraciones pueden ser bajas de manera falsa en pacientes obesos. Otros nuevos biomarcadores como ST-2 soluble y galectina-3, se pueden utilizar para determinar el pronóstico de pacientes con HF.

Prueba de esfuerzo En pacientes con HF no se recomiendan en forma habitual las pruebas de esfuerzo en banda sin fin o en bicicleta fija, pero pueden ser útiles para valorar la necesidad de trasplante cardiaco en pacientes con HF avanzada (cap. 281). Una captación máxima de oxígeno (vo_2) <14 mL/kg/min se relaciona con un pronóstico relativamente malo. Los pacientes con vo_2 <14 mL/kg/min han mostrado, en términos generales, mejor sobrevida si se someten a trasplante en comparación a cuando reciben tratamiento médico.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de la HF incluye 1) trastornos con congestión circulatoria por retención anormal de sal y agua pero en los cuales no hay alteración de la estructura o función cardiaca (p. ej., insuficiencia renal) y 2) causas no cardiacas de edema pulmonar (p. ej., síndrome de insuficiencia respiratoria aguda). En la mayoría de los pacientes con signos y síntomas clásicos de HF, el diagnóstico es relativamente sencillo. No obstante, incluso los médicos expertos pueden tener dificultades para diferenciar la disnea que se origina de causas cardiacas y pulmonares (cap. 47e). En ese sentido, los estudios de imagen cardiaca sin penetración corporal, biomarcadores, pruebas de función pulmonar y radiografía torácica pueden ser de utilidad. Concentraciones muy bajas de BNP o de NT-proBNP pueden ser útiles para excluir una causa cardiaca de disnea. El edema de tobillos puede ser consecuencia de venas varicosas, obesidad, nefropatía o por efecto de la gravedad. Cuando se desarrolla HF en pacientes con conservación de la EF puede ser difícil establecer la contribución relativa de HF a la disnea que ocurre en la neumopatía crónica y obesidad o ambas.

CARDIOPATÍA PULMONAR

DEFINICIÓN

La cardiopatía pulmonar, a menudo conocida como *cor pulmonale*, puede definirse como la alteración de la estructura o función del RV en el contexto de neumopatía crónica, desencadenada por hipertensión pulmonar. Aunque la disfunción del RV es una secuela importante de HFpEF y HFrEF, esto no se considera como cardiopatía pulmonar.

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

La cardiopatía pulmonar se desarrolla en respuesta a cambios agudos o crónicos en la vasculatura pulmonar, en el parénquima pulmonar o en ambos y que son suficientes para causar hipertensión pulmonar. Es difícil conocer la verdadera prevalencia de cardiopatía pulmonar. En primer lugar, no todos los casos de neumopatía crónica desarrollan cardiopatía pulmonar, que puede ser subclínica en individuos compensados. En segundo lugar, la exploración física y los exámenes de laboratorio proporcionan relativamente pocos datos para diagnosticar hipertensión pulmonar y cardiopatía pulmonar. No obstante, avances recientes en la ecocardiografía bidimensional con Doppler y en los biomarcadores (BNP) han facilitado la detección de la cardiopatía pulmonar.

Una vez que el paciente con neumopatía crónica o enfermedad vascular pulmonar desarrolla cardiopatía pulmonar, su pronóstico empeora. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y la bronquitis crónica causan casi 50% de los casos de cardiopatía pulmonar en Estados Unidos (cap. 314), pero cualquier enfermedad que afecta la vasculatura pulmonar (cap. 304) o el parénquima puede ocasionar la referida cardiopatía (cuadro 279-4). Los trastornos primarios de la vasculatura pulmonar son una causa poco frecuente de cardiopatía pulmonar, pero la cardiopatía pulmonar es extremadamente común en estas enfermedades, dada la magnitud de la hipertensión pulmonar presente.

FISIOPATOLOGÍA Y MECANISMOS BÁSICOS

Muchos trastornos pueden producir cardiopatía pulmonar, pero el mecanismo fisiopatológico más común en cada caso es la hipertensión pulmonar suficiente para alterar la estructura del RV (p. ej., dilatación con o sin hipertrofia) y su función. En condiciones normales, las presiones de la arteria pulmonar son cercanas a 15 mmHg y no se incrementan incluso con múltiplos del gasto cardiaco en reposo, por la vasodilatación y reclutamiento de vasos sanguíneos del lecho circulatorio pulmonar. En casos de neumopatías parenquimatosas, los trastornos vasculares pulmonares primarios o hipoxia crónica (alveolar), el lecho circulatorio sufre grados variables de remodelamiento vascular, vasoconstricción y destrucción. Como resultado, se incrementa la poscarga del RV y las presiones de la arteria pulmonar, lo que establece las bases para la cardiopatía pulmonar (cuadro 279-4). Las consecuencias sistémicas de la cardiopatía pulmonar se relacionan con la alteración en el gasto cardiaco y con la homeostasis de sal y agua. Desde el punto de vista anatómico, el RV es una cavidad distensible, de pared delgada, que es más apropiada para manejar sobrecarga de volumen que sobrecarga de presión. Así, la sobrecarga sostenida de presión impues-

CUADRO 279-4 Causas de la cardiopatía pulmonar crónica

Enfermedades del parénquima pulmonar
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Enfisema
Bronquitis crónica
Fibrosis quística
Neumonitis intersticial idiopática
Fibrosis pulmonar idiopática
Neumonitis intersticial inespecífica
Sarcoidosis
Bronquiectasias
Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans
Linfangioleiomiomatosis
Trastornos hipóxicos crónicos (alveolares)
Síndromes de hipoventilación alveolar
Síndrome de hipoventilación por obesidad
Síndrome de hipoventilación central
Insuficiencia respiratoria neuromuscular
Trastornos de la pared torácica
Cifoescoliosis
Vivir a grandes altitudes
Enfermedades de la vasculatura pulmonar
Hipertensión arterial pulmonar (PAH)
PAH idiopática
PAH hereditaria
PAH asociada
Enfermedad venooclusiva
Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
Microangiopatía trombótica tumoral pulmonar

ta por la hipertensión pulmonar y por el incremento en la resistencia vascular pulmonar finalmente produce insuficiencia del RV.

La respuesta del RV a la hipertensión pulmonar depende de la rapidez y gravedad de la sobrecarga de presión. La cardiopatía pulmonar aguda a menudo ocurre después de un estímulo súbito y grave (p. ej., embolia pulmonar masiva), con dilatación e insuficiencia del RV pero sin hipertrofia (cap. 300). Sin embargo, la cardiopatía pulmonar crónica se relaciona con hipertensión pulmonar de evolución más lenta y progresiva que causa hipertrofia RV modesta inicial y dilatación RV ulterior. La descompensación aguda de una cardiopatía pulmonar crónica previamente compensada es común en la clínica. Los desencadenantes incluyen empeoramiento de la hipoxia por cualquier causa (p. ej., neumonía), acidemia (p. ej., exacerbación de EPOC), embolia pulmonar aguda, taquiarritmias auriculares, hipervolemia y ventilación mecánica que produce fuerzas de compresión sobre los vasos sanguíneos alveolares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas Los síntomas de la cardiopatía pulmonar crónica casi siempre se explican por el trastorno pulmonar subyacente. La manifestación más frecuente es la disnea, casi siempre resultado del aumento del trabajo respiratorio por cambios en la recuperación elástica de los pulmones (neumopatías con fibrosis), alteración de la mecánica respiratoria (p. ej., inflación excesiva por EPOC) o ventilación ineficiente (p. ej., enfermedad vascular pulmonar primaria). La ortopnea y la disnea paroxística nocturna rara vez son síntomas de HF derecha aislada y por lo general indican disfunción cardiaca izquierda concurrente. En casos raros estos síntomas reflejan el aumento del trabajo respiratorio en decúbito dorsal a causa de anomalías en la movilidad diafragmática. El dolor abdominal y la ascitis que ocurren en la cardiopatía pulmonar son similares a los de la HF derecha que se observan en la HF crónica. Puede haber edema de las extremidades inferiores por activación neurohormonal, aumento de las presiones de llenado del RV o aumento en la concentración de dióxido de carbono e hipoxemia, lo cual puede causar vasodilatación periférica y edema.

Signos Muchos de los signos encontrados en la cardiopatía pulmonar también están presentes en pacientes de HF con disminución de la EF, lo que incluye taquipnea, aumento de las presiones venosas yugulares, hepatomegalia y edema de las extremidades inferiores. Los pacientes pueden tener ondas *v* prominentes en el pulso venoso yugular como consecuencia de la insuficiencia tricuspídea. Otros signos cardiovasculares incluyen choque de punta intenso del RV sobre el borde esternal izquierdo o en el epigastrio. El incremento en la intensidad del soplo holosistólico de la insuficiencia tricuspídea con la inspiración ("signo de Carvallo") puede desaparecer conforme empeora la insuficiencia del RV. La cianosis es una manifestación tardía en la cardiopatía pulmonar y es consecuencia de la reducción del gasto cardiaco junto con vasoconstricción sistémica y pérdida de la relación ventilación-perfusión en los pulmones.

DIAGNÓSTICO

La causa más común de HF derecha es la HF izquierda y no las enfermedades parenquimatosas o vasculares pulmonares. Por tanto, es importante valorar al paciente en busca de disfunción sistólica y diastólica del LV. El ECG en la hipertensión pulmonar grave muestra una P pulmonar, desviación del eje eléctrico del corazón a la derecha e hipertrofia del RV. La exploración radiográfica del tórax puede mostrar aumento de tamaño de la arteria pulmonar principal, de los vasos hiliares. La espirometría y los volúmenes pulmonares pueden identificar los defectos obstructivos y restrictivos indicativos de neumopatías parenquimatosas; la gasometría arterial permite demostrar hipoxemia e hipercapnia o ambas. La tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) helicoidal del tórax ayuda al diagnóstico de la tromboembolia aguda, pero el gammagrama de ventilación-perfusión se mantiene como el más adecuado para diagnosticar la *enfermedad tromboembólica crónica* (cap. 300). Una CT torácica de alta resolución permite identificar la neumopatía intersticial.

La ecocardiografía bidimensional permite medir el grosor del RV y las dimensiones de la cavidad. La localización del RV detrás del esternón y su forma semilunar dificultan la valoración de su función por ecocardiografía, sobre todo cuando existe neumopatía parenquimatosa. Las mediciones calculadas de la función del RV (p. ej., desplazamiento sistólico en el plano anular tricuspídeo [TAPSE, *tricuspid anular plane systolic excursion*] o índice Tei) complementan las valoraciones más subjetivas de la función del RV. El tabique interventricular puede tener movimiento paradójico durante la sístole en presencia de hipertensión pulmonar. Como se mencionó antes, la ecocardiografía Doppler puede usarse para valorar las presiones arteriales pulmonares. La MRI también es útil en la valoración de la estructura y función RV, sobre todo en pacientes en los que es difícil obtener imágenes con la ecocardiografía bidimensional por la neumopatía grave. El cateterismo cardiaco derecho permite confirmar el diagnóstico de hipertensión pulmonar y descartar el aumento de las presiones cardiacas izquierdas (medidas con la presión capilar pulmonar de enclavamiento [PCWP, *pulmonary capillary wedge pressure*]) como causa de la HF derecha. La concentración de BNP y de BNP amino terminal se eleva en personas con cardiopatía pulmonar secundaria al estiramiento del RV y podría mostrar aumentos drásticos en la embolia pulmonar aguda.

280 Insuficiencia cardiaca: tratamiento

Mandeep R. Mehra

Los distintos fenotipos de presentación con diversos objetivos terapéuticos ejemplifican el amplio síndrome de insuficiencia cardiaca. Este rango de insuficiencia cardiaca crónica va desde aquella con disminución de la fracción de expulsión (HFrEF, *reduced ejection fraction*) o la insuficiencia cardiaca con conservación de la fracción de expulsión (HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*), la insuficiencia cardiaca descompensada aguda (ADHF, *acute decompensated heart failure*) y la insuficiencia cardiaca avanzada. El tratamiento temprano, implica desde aquél para control de los síntomas o para modificar la enfermedad en la HFrEF con el advenimiento de tratamiento dirigido al sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), antagonistas de los receptores beta, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides, tratamiento de resincronización cardiaca y desfibriladores cardiacos implantables. Sin embargo, no se han logrado avances similares en los síndromes HFpEF y ADHF, los cuales han carecido de avances terapéuticos convincentes para modificar la evolución de la enfermedad. En la insuficiencia cardiaca avanzada, en una etapa de la enfermedad que típicamente se encuentra en la HFrEF, el paciente permanece sintomático con resistencia al tratamiento o incapacidad para tolerar dosis plenas de antagonistas neurohormonales, lo que a menudo requiere incrementar la dosis de diurético con hiponatremia persistente e insuficiencia renal con episodios frecuentes de descompensación de la insuficiencia cardiaca que requieren hospitalizaciones recurrentes. Tales individuos se encuentran en mayor riesgo de muerte relacionada con insuficiencia progresiva de la bomba o muerte súbita (cap. 281). En cambio, la disfunción ventricular izquierda asintomática en etapas iniciales es susceptible de tratamiento preventivo y su evolución natural es modificable por el uso de antagonistas neurohormonales (que no se revisarán en este capítulo).

INSUFICIENCIA CARDIACA CON CONSERVACIÓN DE LA FRACCIÓN DE EXPULSIÓN

PRINCIPIOS GENERALES

Los objetivos terapéuticos en HFpEF incluyen el control de la congestión, estabilización de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial así como esfuerzos para mejorar la tolerancia al ejercicio. La atención de objetivos secundarios, como la regresión de la hipertrofia ventricular en cardiopatía hipertensiva y el uso de fármacos lusitrópicos, como los antagonistas de los conductos del calcio y antagonistas de los receptores β, han sido desalentadores. La experiencia ha demostrado que reducir la presión arterial alivia los síntomas de manera más eficaz que el tratamiento dirigido con fármacos específicos.

ESTUDIOS CLÍNICOS EN HFpEF

El estudio clínico *The Candesartan in Heart Failure—Assessment of Mortality and Morbidity* (CHARM) *Preserved* demostró una reducción estadísticamente significativa en las hospitalizaciones pero sin diferencia en la mortalidad por todas las causas en pacientes con HFpEF que recibieron tratamiento con el antagonista de los receptores de angiotensina (ARB, *angiotensin receptor blocker*), candesartán. De la misma forma, el estudio clínico *Irbesartan in Heart Failure with Preserved Systolic Function* (I-PRESERVE) demostró que no existieron diferencias significativas en los puntos de valoración de pacientes tratados con irbesartán. El análisis inicial de subgrupos del estudio clínico *Digitalis Investigation Group* (DIG) no encontró utilidad en el uso de digoxina para el tratamiento de HFpEF. El estudio *Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors with Heart Failure* (SENIORS), estudió nebivolol, un bloqueador beta vasodilatador, el subgrupo de pacientes con edad avanzada con hospitalizaciones previas y HFpEF no parecieron beneficiarse en términos de mortalidad por todas las causas de origen cardiovascular. Estudios mucho más pequeños en individuos de edad avanzada con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*), enalapril, no mostraron efecto sobre el consumo máximo de oxígeno durante el esfuerzo, al caminar por 6 min, en la distensibilidad aórtica, en la masa del ventrículo izquierdo con la expresión periférica de neurohormonas.

OBJETIVOS TERAPÉUTICOS NOVEDOSOS

Un estudio clínico pequeño demostró que el sildenafilo, un inhibidor de la fosfodiesterasa-5, mejoraba las presiones de llenado y la función del ventrículo derecho en un grupo de pacientes con HFpEF con hipertensión venosa pulmonar. Tal hallazgo llevó a un estudio clínico de fase II, *Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Diastolic Heart Failure* (RELAX) en pacientes con HFpEF (fracción de expulsión del ventrículo izquierdo [LVEF, *left ventricular ejection fraction*] >50%) con síntomas de clase funcional II o III de la *New York Heart Association* (NYHA), quienes recibieron sildenafilo en dosis de 20 mg c/8 h por tres meses, seguido de 60 mg tres veces al día por otros tres meses y comparados con individuos que recibieron placebo. No hubo mejoría en la capacidad funcional, en la calidad de vida o en otros parámetros clínicos y secundarios. Se completó el estudio clínico que tenía por objeto valorar la fibrosis miocárdica en individuos con HFpEF, en un estudio clínico a gran escala denominado *Aldosterone Antagonist Therapy in Adults with Preserved Ejection Fraction Congestive Heart Failure* (TOPCAT). Este estudio clínico demostró que no había mejoría en los puntos de valoración primarios compuestos, pero demostró una enseñanza secundaria de beneficio en hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, lo que contrastaba con el incremento en los efectos secundarios, en particular la hiperpotasemia. Sin embargo, empezó a generarse pesimismo por los resultados negativos del estudio clínico *Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure* (ALDO-DHF) donde la *espironolactona* mejoró los índices ecocardiográficos de disfunción diastólica pero no mostró mejoría en la capacidad durante el ejercicio, en los síntomas o en mediciones de calidad de vida. Una molécula singular, que representa un híbrido de un *ARB con un inhibidor de la endopeptidasa,* LCZ696, incrementó la producción de monofosfato cíclico de 3′,5′-guanosina, con aumento en la relajación miocárdica y reducción de la hipertrofia ventricular. Se ha demostrado que este antagonista dual reduce los péptidos natriuréticos circulantes y disminuye el tamaño de la aurícula izquierda en forma más significativa que el valsartán sólo en pacientes con HFpEF.

INFORMACIÓN CLÍNICA DE UTILIDAD

Aunque los esfuerzos para controlar la hipertensión en HFpEF son críticos, puede ser beneficiosa la valoración de la corrección de la isquemia subyacente. Debe considerarse fuertemente la identificación y tratamiento apropiados de los trastornos de la respiración durante el sueño. La disminución excesiva en la precarga con vasodilatadores puede ocasionar llenado insuficiente de los ventrículos con hipotensión y síncopes subsiguientes. Algunos investigadores han sugerido que la intolerancia al ejercicio en HFpEF es una manifestación de insuficiencia cronotrópica y que tales aberraciones deben corregirse con el uso de marcapasos de respuesta a la frecuencia cardiaca, pero esto continúa como una contención que ha sido investigada de manera inadecuada (fig. 280-1).

INSUFICIENCIA CARDIACA DESCOMPENSADA AGUDA

PRINCIPIOS GENERALES

La ADHF es un síndrome clínico heterogéneo que a menudo requiere de hospitalizaciones por la confluencia de anomalías interrelacionadas de disminución del funcionamiento cardiaco, falla renal y alteración en la distensibilidad vascular. La hospitalización con diagnóstico de ADHF se asocia con morbilidad y mortalidad excesivas y casi 50% de estos pacientes requiere hospitalización para tratamiento en los seis meses siguientes e incremento de la mortalidad a corto plazo (5 a 8% de muertes hospitalarias) y a largo plazo (20% a un año). Los resultados agregados a largo plazo aún son malos con una incidencia combinada de muertes de origen cardiovascular, hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, infarto miocárdico, apoplejía o muerte cardiaca súbita que alcanza 50% a los 12 meses después de la hospitalización. El tratamiento de estos pacientes ha sido difícil y principalmente se refiere al control del volumen y la disminución de la resistencia vascular al tiempo que se pone atención a la perfusión de los órganos (circulación coronaria y renal).

Un principio básico de tratamiento de estos pacientes es identificar y corregir los factores desencadenantes de la descompensación. Es necesaria la identificación y tratamiento de la falta de apego terapéutico al consumo de medicamentos y el uso de fármacos de prescripción como los antiinflamatorios no esteroideos, preparaciones antigripales con estimulantes cardiacos y preparaciones herbolarias, lo que incluye regaliz, ginseng y ma huang (una preparación herbolaria de efedrina que está prohibida en casi todos los lugares). Debe buscarse, identificarse y tratarse infección activa y tromboembolia pulmonar evidente o inadvertida cuando las manifestaciones clínicas apuntan a tal diagnóstico. Cuando sea posible, deben corregirse las arritmias al controlar la frecuencia cardiaca o al establecer el ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular mal tolerada mediante la corrección de la isquemia con revascularización coronaria o mediante la corrección de factores como la hemorragia continua en una isquemia rela-

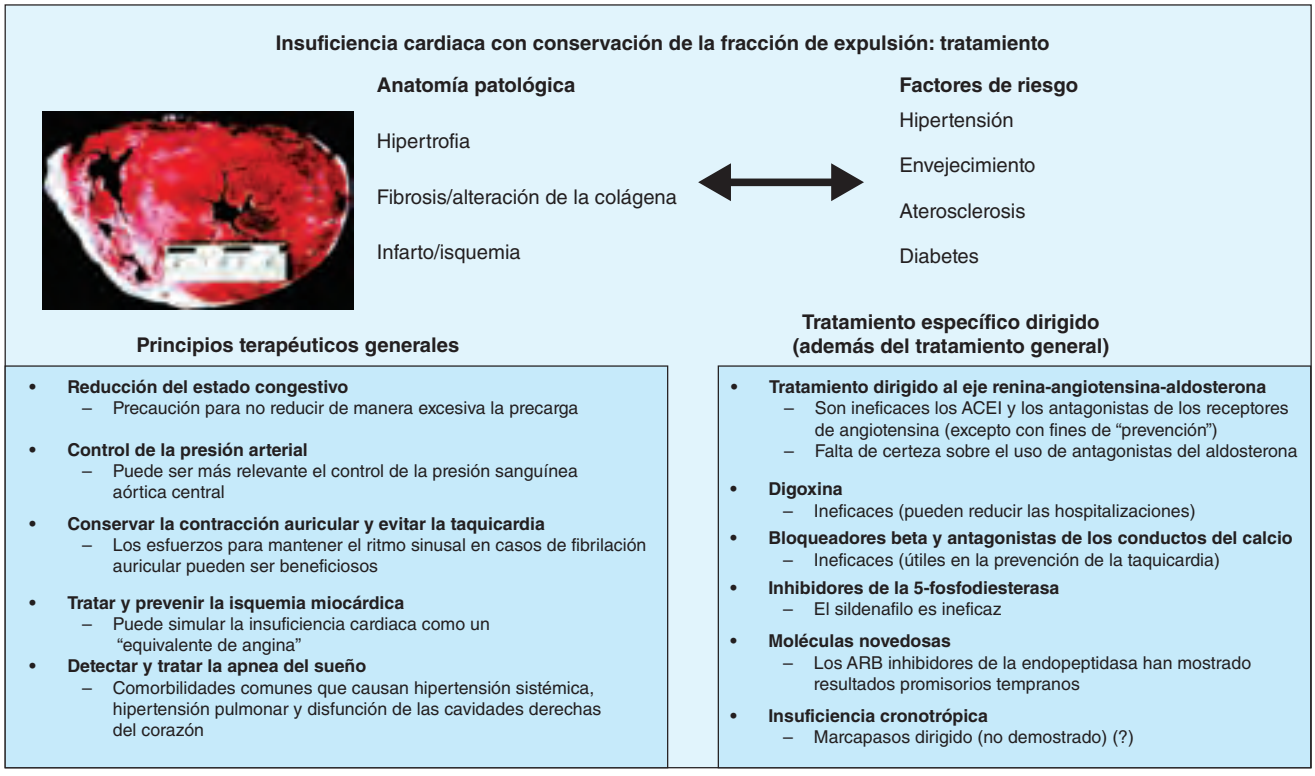


FIGURA 280-1. Correlaciones fisiopatológicas, principios terapéuticos generales y resultados del tratamiento "dirigido" específicamente en caso de insuficiencia cardiaca (HF) con conservación de la fracción de expulsión. ACEI, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARB, antagonista de los receptores de angiotensina.

cionada con la demanda. Una medida simultánea en el tratamiento incluye la estabilización de los parámetros hemodinámicos en individuos con inestabilidad. No se recomienda el uso sistemático de catéteres en la arteria pulmonar y tal medida debe restringirse a individuos que responden mal a la diuresis o que experimentan hipotensión o signos y síntomas que sugieren gasto cardiaco bajo cuando son poco claros los objetivos terapéuticos. El análisis de los registros hospitalarios ha identificado parámetros relacionados con malos resultados: concentraciones de nitrógeno ureico sanguíneo >43 mg/100 mL (para convertir a mmol/L, multiplicar por 0.357), presión sistólica <115 mmHg, concentraciones séricas de creatinina >2.75 mg/100 mL (para convertir a µmol/L, multiplique por 88.4) e incremento de las concentraciones de troponina I. Un esquema de utilidad clínica consiste en identificar los objetivos terapéuticos para varias presentaciones genotípicas y objetivos terapéuticos en ADHF como se ilustra en la **figura 280-2**.

TRATAMIENTO DEL VOLUMEN

Diuréticos intravenosos Éstos alivian con rapidez y eficacia los síntomas de congestión y son esenciales cuando hay afectación de la absorción de fármacos por vía oral. Cuando se necesitan dosis elevadas de diuréticos o cuando el efecto es subóptimo, podría ser necesaria la administración en goteo continuo para reducir los efectos tóxicos y conservar concentraciones séricas estables del fármaco. Estudios clínicos con asignación al azar de dosis elevadas en comparación con dosis bajas o administración en bolo en comparación con goteo continuo de diuréticos no han proporcionado justificaciones claras para la mejor estrategia en el empleo de diuréticos en ADHF y como tal, el uso de tales regímenes continúa más como un arte que como información científica. La adición de un diurético tiazídico como la metolazona en combinación proporcionó un efecto sinérgico que a menudo es necesario en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con diuréticos de asa. Los cambios en el peso a menudo se utilizan como medida para lograr una diuresis adecuada, pero la medición objetiva del estado del volumen puede ser sorprendentemente difícil de interpretar y la pérdida de peso durante la hospitalización no necesariamente se correlaciona con los resultados. En términos generales, es recomendable continuar con la diuresis hasta que se logre la euvolemia. Los datos en la exploración física, en específico la presión en la vena yugular aunada a las tendencias de los biomarcadores son útiles para la planificación del alta hospitalaria.

Síndrome cardiorrenal Cada vez se identifica más a menudo como complicación de ADHF. Se han propuesto múltiples definiciones para dicho síndrome, pero la más simple podría ser considerada como un reflejo de la interacción entre las anomalías de las funciones cardiaca y renal, con deterioro de la función de un órgano mientras se administra tratamiento para conservar la función del otro. Casi 30% de los pacientes hospitalizados con ADHF, al inicio muestra anomalías de la función renal, lo que se asocia con mayor estancia hospitalaria e incremento de la mortalidad. Sin embargo, los estudios clínicos han sido incapaces en gran medida de encontrar una correlación entre el deterioro de la función renal, el gasto cardiaco, las presiones de llenado de las cavidades izquierdas del corazón y la disminución de la perfusión renal; la mayor parte de los pacientes con síndrome cardiorrenal muestra conservación del gasto cardiaco. Se ha postulado que en los pacientes con insuficiencia cardiaca establecida, este síndrome representa una interacción compleja de factores neurohormonales, lo que podría verse exacerbado por la "insuficiencia cardiaca retrógrada" que es consecuencia del incremento de la presión intraabdominal y la alteración del retorno venoso renal. El uso continuo de tratamiento con diuréticos puede acompañarse de reducción en la tasa de filtración glomerular y deterioro del síndrome cardiorrenal cuando las presiones de llenado de las cavidades derechas del corazón permanecen elevadas. En pacientes en etapas avanzadas de la enfermedad, que se caracterizan por reducción notable del gasto cardiaco, el tratamiento con inotrópicos o el apoyo circulatorio mecánico conserva o mejora la función renal en individuos selectos a corto plazo, hasta que se implanta un tratamiento más definitivo como la circulación asistida o el trasplante cardiaco.

Ultrafiltración Es una técnica con penetración corporal para la extracción de líquido, que puede ser un complemento al tratamiento con diuréticos. Los beneficios propuestos de la ultrafiltración incluyen el control de la tasa de eliminación de líquidos, efectos neutros en los electrolitos séricos y disminución de la actividad neurohormonal. Esta técnica también se conoce como acuaféresis, reconociendo sus efectos de conservación de electrolitos. Los sistemas actuales de ultrafiltración funcionan con dos catéteres venosos periféricos de calibre grueso. En un estudio que valoró la ultrafiltración en comparación con el tratamiento convencional, la extracción de líquido mejoró y se redujeron las hospitalizaciones subsiguientes por insuficiencia cardiaca y las visitas de urgencia a los hospitales con el empleo de la ultrafiltración; sin embargo, no hubo mejorías en la función renal y no hubo diferencias objetivas en la calificación de la disnea ni se notaron efectos secundarios. En fecha más reciente, el estudio clínico *Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure* (CARRESS-HF) que incluyó a 188 pacientes con ADHF y con deterioro de la función renal, los cuales fueron asignados al azar para recibir tratamiento farmacológico escalonado o ultrafiltración.

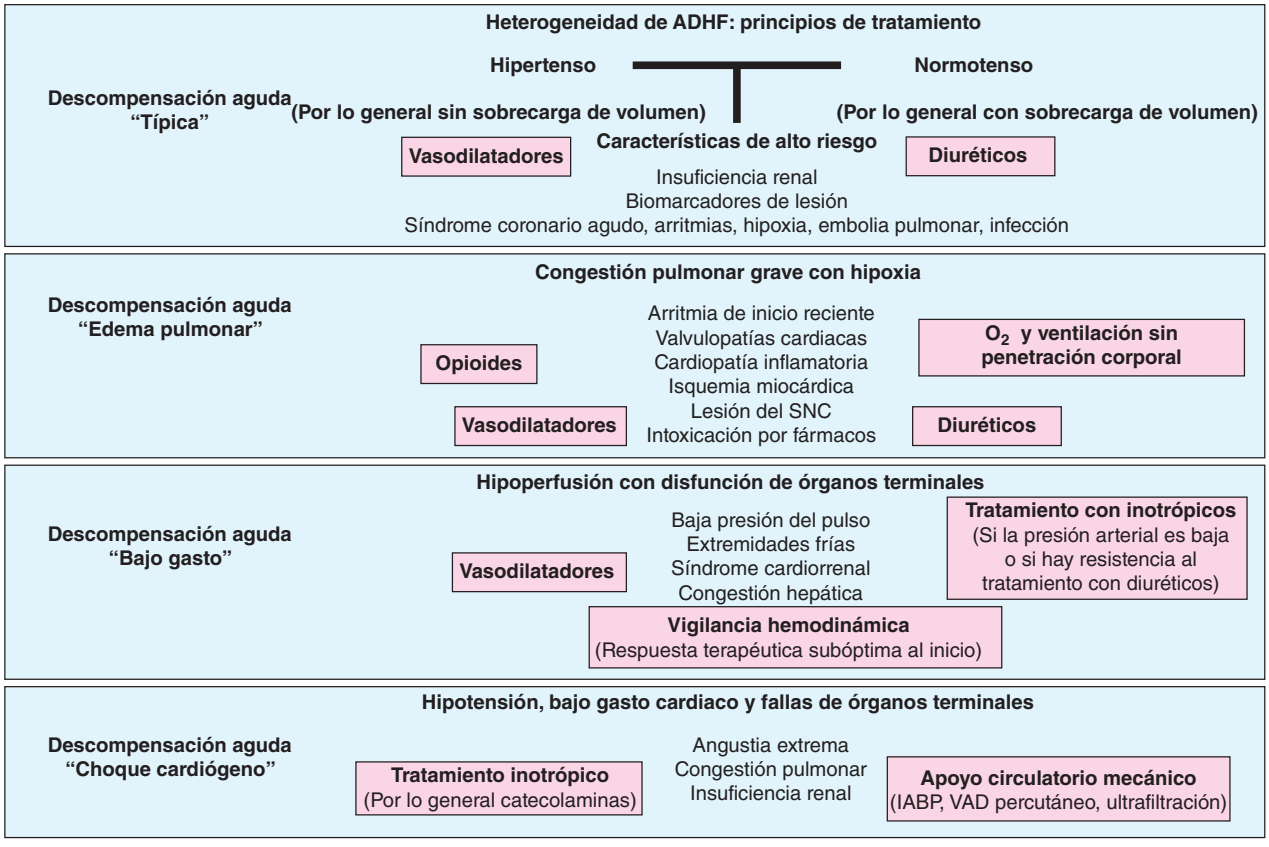


FIGURA 280-2. Fenotipos distintivos de la insuficiencia cardiaca aguda descompensada (ADHF), su presentación y vías terapéuticas sugeridas (no se revisan causas singulares de ADHF, como la insuficiencia cardiaca aislada de cavidades derechas y enfermedad pericárdica y causas poco comunes como disección aórtica y coronaria por rotura de estructuras valvulares o del seno de Valsalva y se revisan en otra parte de esta obra). IABP, bomba con globo intraaórtico; VAD, dispositivo de asistencia ventricular.

El objetivo de valoración primario fue un cambio en las concentraciones séricas de creatinina y cambios en el peso (lo que reflejaba la eliminación de líquidos) durante 96 h. Aunque ocurrió una pérdida de peso similar en ambos grupos (casi 5.5 kg), hubo deterioro en las concentraciones de creatinina en el grupo que recibió ultrafiltración. Las muertes y hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca no fueron diferentes entre ambos grupos pero hubo efectos secundarios más graves en el grupo de ultrafiltración, sobre todo relacionados con insuficiencia renal, complicaciones hemorrágicas y complicaciones relacionadas con los catéteres intravenosos. Esta investigación brindó argumentos contra el uso de ultrafiltración como estrategia primaria en pacientes con ADHF que no respondieron al tratamiento con diuréticos. El uso de la ultrafiltración en estados de falta de respuesta a los diuréticos aún es motivo de controversia y en tales situaciones tal estrategia debe emplearse de manera juiciosa.

TRATAMIENTO VASCULAR

Los vasodilatadores, lo que incluye los *nitratos intravenosos, nitroprusiato* y *nesiritida* (un péptido natriurético recombinante de tipo encefálico) se han recomendado para el tratamiento en un esfuerzo para estabilizar la ADHF. Este último fármaco se introdujo en dosis fijas para tratamiento después de que la comparación con nitratos intravenosos sugirió una reducción más rápida y más intensa en la presión de enclavamiento en los capilares pulmonares. El entusiasmo por la nesiritida disminuyó por preocupaciones en un estudio clínico para el desarrollo de insuficiencia renal e incremento en la mortalidad. Para atender estas preocupaciones, en el año 2011 se realizó el estudio clínico *Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure* (ASCEND-HF), que incluyó a 7 141 pacientes asignados al azar, con ADHF para recibir la nesiritida con placebo por 24 a 168 h, además de la atención médica habitual. La nesiritida no se asoció con incremento o disminución en las tasas de muerte y la hospitalización y tuvo beneficio clínico insignificante en la disnea. No empeoró la función renal, pero se incrementaron las tasas de hipotensión. Aunque el estudio estableció la seguridad de este fármaco, no puede recomendarse su uso sistemático por la falta de eficacia significativa. *La relaxina-2 humana recombinante*, o serelaxina, es un péptido con regulación ascendente durante el embarazo y que se valoró en pacientes con ADHF con presión arterial normal o elevada. En el estudio clínico *Relaxin in Acute Heart Failure* (RELAX-AHF) se añadió serelaxina o placebo al régimen terapéutico estándar en 1 161 pacientes hospitalizados con ADHF, con manifestaciones de congestión y presión sistólica >125 mmHg. La serelaxina mejoró la disnea, disminuyó los signos y síntomas de congestión y se asoció con menor deterioro matutino de la insuficiencia cardiaca. Los puntos de valoración de los resultados duros a seis meses sugirieron señales positivas en favor de reducción de la mortalidad. Este fármaco se está estudiando en ensayos clínicos confirmatorios más grandes.

TRATAMIENTO CON INOTRÓPICOS

La afectación de la contractilidad miocárdica a menudo se acompaña de ADHF y los fármacos que incrementan la concentración intracelular de monofosfato cíclico de adenosina por vías directas o indirectas, como las aminas simpaticomiméticas (dobutamina) y los inhibidores de la fosfodiesterasa-3 (milrinona), respectivamente, actúan como fármacos inotrópicos positivos. Su actividad ocasiona incremento del calcio citoplásmico. El tratamiento inotrópico en individuos con estado de bajo gasto incrementa el gasto cardiaco, mejora la perfusión y alivia la congestión aguda. Aunque la milrinona y la dobutamina tienen perfiles hemodinámicos similares, la milrinona actúa con mayor lentitud y se excreta por vía renal y por tanto, se requieren ajustes de la dosis en casos de falla renal. Como la milrinona actúa después de la unión al receptor adrenérgico β_1, puede proporcionar ventajas en pacientes que reciben bloqueadores beta cuando son hospitalizados. En los estudios hay un acuerdo universal de que el tratamiento a largo plazo con inotrópicos incrementa la mortalidad. Sin embargo, el uso a corto plazo de fármacos inotrópicos en casos de ADHF también se asocia con incremento en las arritmias, hipotensión y ausencia de efectos beneficiosos en los resultados duros. Los fármacos inotrópicos a la fecha están indicados como tratamiento transitorio (ya sea como el dispositivo de apoyo a la función del ventrículo izquierdo por el trasplante) o como paliación selectiva aplicada en la insuficiencia cardiaca en etapa terminal.

Se han introducido fármacos inotrópicos novedosos que se apoyan en el concepto de sensibilización de los neurofilamentos al calcio más que del incremento de las concentraciones de calcio intracelular. El *levosimendano* es un sensibilizador al calcio que proporciona actividad inotrópica, pero también posee propiedades de inhibición de la fosfodiesterasa-3 que tienen acciones vasodilatadoras. Esto hace que dicho fármaco sea inapropia-

do en estados de bajo gasto en casos de hipotensión. Dos estudios clínicos, *Second Randomized Multicenter Evaluation of Intravenous Levosimendan Efficacy* (REVIVE II) y *Survival of Patients with Acute Heart Failure in Need of Intravenous Inotropic Support* (SURVIVE), valoraron el fármaco en ADHF. El estudio SURVIVE comparó el levosimendano con dobutamina y pese a una reducción inicial en las concentraciones circulantes de péptido natriurético tipo B en el grupo de levosimendano en comparación con el grupo de dobutamina, el fármaco no redujo la mortalidad por todas las causas a 180 días ni afectó ninguno de los resultados clínicos secundarios. El segundo estudio clínico comparó el levosimendano contra el tratamiento tradicional sin inotrópicos y encontró una mejoría leve en los síntomas con empeoramiento en la mortalidad a corto plazo y arritmias ventriculares. Otro fármaco que funciona como activador selectivo de la miosina, *omecamtiv mecarbil*, prolonga el periodo de expulsión e incrementa la fracción de acortamiento. De forma muy particular, no se incrementa la fuerza de contracción y como tal, este fármaco no incrementa el consumo miocárdico de oxígeno. En un estudio clínico que incluyó a 600 pacientes, denominado ATOMIC-HF (*A Trial of Omecamtiv Mecarbil to Increase Contractility in Acute Heart Failure*), este fármaco mostró mejoría en la calificación de la disnea en el grupo con dosis más elevadas, pero no en todos los pacientes incluidos en el estudio. Aún se desconoce la manera en que este fármaco actúa en poblaciones amplias. Se están desarrollando otros fármacos inotrópicos que incrementan la sensibilidad miocárdica al calcio a través de mecanismos que reducen la fosforilación de cTnI porque inhiben la proteína cinasa A (en el **cuadro 280-1** se ilustran los fármacos inotrópicos, vasodilatadores y diuréticos utilizados en ADHF).

ANTAGONISTAS NEUROHORMONALES

Otros estudios clínicos han valorado fármacos singulares que han tenido resultados desalentadores en situaciones de ADHF. El estudio clínico *Placebo-Controlled Randomized Study of the Selective A1 Adenosine Receptor Antagonist Rolofylline for Patients Hospitalized with Acute Decompensated Heart Failure and Volume Overload to Assess Treatment Effect on Congestion and Renal Function* (PROTECT), un estudio clínico de antagonismo selectivo de la adenosina y el estudio clínico *Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study with Tolvaptan* (EVEREST) que analizó a un antagonista selectivo de la vasopresina-2 de administración oral en casos de ADHF, ambos fueron negativos con respecto a resultados duros.

En pacientes que no responden de manera adecuada al tratamiento médico, podría ser necesario el empleo de dispositivos de apoyo mecánico. Esto se revisa con mayor detalle en el capítulo 281.

INSUFICIENCIA CARDIACA CON REDUCCIÓN DE LA FRACCIÓN DE EXPULSIÓN

En los últimos 50 años se han atestiguado grandes avances en el tratamiento de HFrEF. El tratamiento de la insuficiencia cardiaca sintomática evolucionó de un modelo terapéutico renocéntrico (diuréticos) y hemodinámico

CUADRO 280-1 Tratamiento intravenoso en insuficiencia cardiaca aguda descompensada

Clase farmacológica	Fármaco genérico	Dosificación habitual	Precauciones especiales	Comentarios
Tratamiento inotrópico				Utilizarse en hipotensión, en hipoperfusión de órganos terminales o estado de choque
	Dobutamina	2 a 20 µg/kg/min	Incremento del consumo miocárdico de oxígeno, arritmias	Acción corta, lo que representa una ventaja; eficacia variable en presencia de bloqueadores β (se requieren dosis más elevadas); tolerancia clínica con la administración prolongada; preocupaciones por carditis por hipersensibilidad (poco común)
	Milrinona	0.375 a 0.75 µg/kg/min	Hipotensión, arritmias	Disminución de la dosis en casos de insuficiencia renal; evitar la administración de la dosis inicial en bolo; se conserva su eficacia en presencia de bloqueadores β
	Levosimendano	0.1 µg/kg/min, con intervalos de 0.05 a 0.2 µg/kg/min	Hipotensión, arritmia	Acción prolongada; no debe utilizarse en presencia de hipotensión; eficacia similar a la de dobutamina pero se conserva la eficacia en presencia de bloqueadores β
	Omecamtiv Mecarbilo	N/A	*En estudios clínicos	Incrementa la contractilidad sin incrementar el consumo miocárdico de oxígeno; se encuentra en estudios clínicos de confirmación
Vasodilatadores				En presencia de congestión pulmonar para el alivio rápido de la disnea, en presencia de mantenimiento de la presión arterial
	Nitroglicerina	10 a 20 µg/min, con incrementos hasta de 200 µg/min	Cefalea, rubor cutáneo, tolerancia	El vasodilatador se ha utilizado más a menudo, pero con dosis subóptimas; eficaz en dosis elevadas
	Nesiritida	Administración en bolo de 2 µg/kg y goteo continuo en µg/kg/min a dosis de 0.01	Hipotensión	La disminución de la presión arterial puede reducir la presión de perfusión renal, debe evitarse la administración en bolo porque incrementa la tendencia a la hipotensión
	Nitroprusiato	0.3 µg/kg/min con ajuste de la dosis hasta 5 µg/kg/min	Toxicidad por tiocianato en insuficiencia renal (>72 h)	Requiere la colocación de un catéter arterial para tratamiento preciso de la presión arterial y para la prevención de la hipotensión
	Serelaxina	N/A (estudiado en dosis de 30 µg/kg/día)	La presión arterial inicial debe encontrarse >125 mmHg	No se encuentra ampliamente disponible en el comercio; en espera de estudios de confirmación
Diuréticos				Tratamiento de primera línea en congestión con sobrecarga de volumen; puede utilizarse en bolos o en dosificación continua; dosis inicial baja (1 × dosis domiciliaria) o elevadas (2.5 × dosis domiciliaria) con eficacia similar con mayor riesgo de deterioro de la función renal con dosis más elevadas
	Furosemida	20 a 240 mg por día	Vigilar la pérdida de electrolitos	En casos de congestión grave, utilizar la vía intravenosa y considerar el goteo continuo (no hay estudios clínicos que lo apoyen)
	Torsemida	10 a 100 mg por día	Vigilar la pérdida de electrolitos	Elevada biodisponibilidad, puede administrarse por vía oral; existen reportes anecdóticos de mayor eficacia en estados de insuficiencia cardiaca avanzada si la furosemida tiene menor biodisponibilidad (por congestión intestinal)
	Bumetanida	0.5 a 5 mg/día	Vigilar la pérdida de electrolitos	Puede utilizarse por vía oral; biodisponibilidad intermedia
	Diuréticos adyuvantes para incrementar el efecto	No disponible	Metolazona, clortalidona, espironolactona, acetazolamida	La acetazolamida es útil en presencia de alcalosis; la metolazona se administra en dosis de 2.5 a 10 mg; causa desequilibrio electrolítico grave; la espironolactona es útil en presencia de hipopotasemia grave y función renal normal

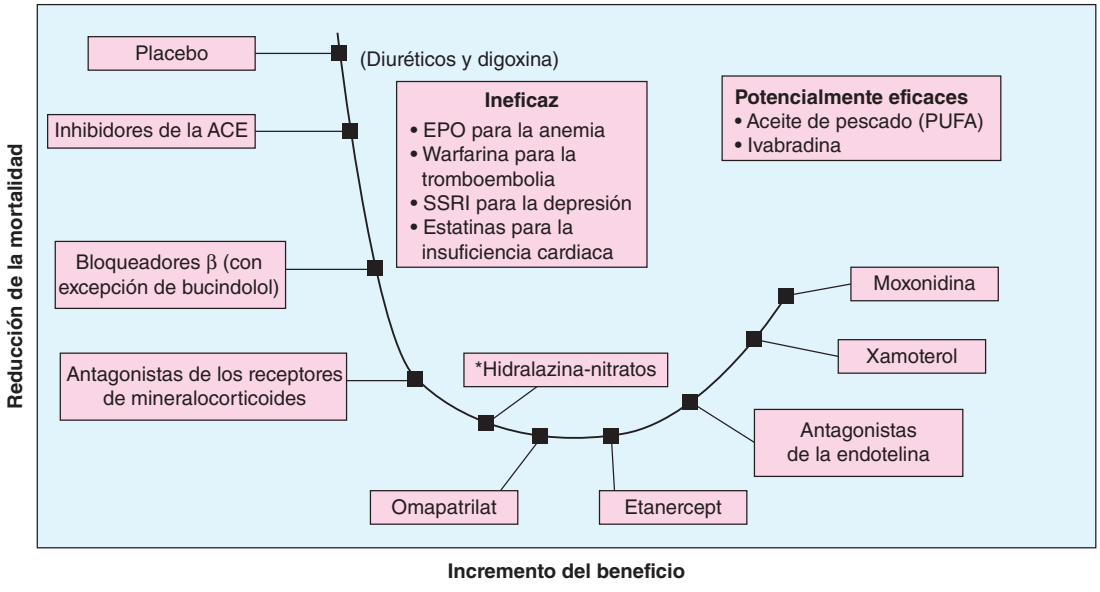


FIGURA 280-3. Disminución progresiva en la mortalidad con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina (ARB), bloqueadores β, antagonistas de los receptores de mineralocorticoides y vasodilatadores equilibrados (* poblaciones selectas como estadounidenses de raza negra); el tratamiento neurohormonal adicional es ineficaz o produce peores resultados; el tratamiento de las enfermedades asociadas es de utilidad poco clara. EPO, eritropoyetina; HF, insuficiencia cardiaca; HFrEF, insuficiencia cardiaca con disminución de la fracción de expulsión; PUFA, ácidos grasos poliinsaturados; SSRI, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

(digoxina, tratamiento inotrópico) a un tratamiento guiado en la era de las terapias modificadoras de la enfermedad con antagonismo neurohormonal. En este sentido, los ACEI y los bloqueadores β forman la base de la farmacoterapia y ocasionan atenuación de la reducción y mejoría en la estructura y función cardiacas con la consecuente reducción en los síntomas, mejoría en la calidad de vida, disminución en los costos relacionados con las hospitalizaciones y decremento de la mortalidad por falla de bomba y de muertes por arritmias (fig. 280-3).

ANTAGONISMO NEUROHORMONAL

Los metaanálisis sugieren que los pacientes tratados con ACEI tienen una reducción de 23% en la mortalidad y disminución de 35% en los puntos de valoración combinados para mortalidad y hospitalizaciones en casos de insuficiencia cardiaca. Los pacientes tratados con bloqueadores β tienen reducciones adicionales de 35% en la mortalidad con el beneficio máximo proporcionado por los ACEI solos. El incremento en la experiencia con ambos fármacos en una amplia variedad de pacientes con HFrEF demostró la seguridad de los ACEI en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal media y la tolerabilidad de los bloqueadores β en pacientes con diabetes moderadamente controlada, asma y enfermedad pulmonar obstructiva. Los beneficios de los ACEI y los bloqueadores β se extiende al avance de los síntomas de la enfermedad (clases funcionales IIIb-IV de la NYHA). Sin embargo, un número sustancial de pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada podría no alcanzar dosis óptimas de inhibidores neurohormonales y podrían requerir reducciones cuidadosas en la exposición a las dosis para conservar la estabilidad clínica. Tales individuos con baja exposición a los ACEI y a los bloqueadores β representan un grupo de alto riesgo con mal pronóstico.

Clases de efectos y secuencia de administración Los ACEI ejercen sus efectos beneficiosos como clase en la HFrEF; sin embargo, los efectos beneficiosos de los bloqueadores β parecen limitarse a fármacos específicos. Los bloqueadores beta con actividad simpaticomimética intrínseca (xamoterol) y otros fármacos, incluido el bucindolol, no han demostrado beneficios en la sobrevida. Con base en las investigaciones, el uso de bloqueadores β en HFrEF debe restringirse al carvedilol, bisoprolol y succinato de metoprolol, fármacos estudiados, de los cuales se ha demostrado que producen beneficios en la sobrevida. El estudio clínico *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study* (CIBIS) III debería responder la pregunta si deben iniciarse primero los bloqueadores β con los ACEI, aunque los resultados no variaron cuando cualquiera de estos fármacos se inició en primer lugar. Así, importa poco qué fármaco se inició primero; lo importante es si se ajustaron las dosis de manera óptima y si tanto los ACEI como los bloqueadores β se iniciaron de manera oportuna.

Dosis y resultados Un estudio clínico indicó que la dosis más elevada tolerada de ACEI logra una mayor reducción en las hospitalizaciones sin mejoría en la sobrevida. Los bloqueadores β demostraron mejoría dependiente de la dosis en la función cardiaca y disminución en la mortalidad y en las hospitalizaciones. La experiencia clínica sugiere que, en ausencia de síntomas que sugieran hipotensión (fatiga y mareos), el tratamiento farmacológico debe ajustarse al alza cada dos semanas en pacientes con estabilidad hemodinámica y euvolemia, según sea tolerado.

ANTAGONISTAS DE LOS MINERALOCORTICOIDES

El antagonismo de la aldosterona se asocia con reducción en la mortalidad en todas las etapas sintomáticas con clases funcionales II a IV de la NYHA para HFrEF. El incremento de las concentraciones de aldosterona en HFrEF favorece la retención de sodio, el desequilibrio de electrolitos y la disfunción endotelial y puede contribuir de manera directa a la fibrosis miocárdica. La eplerenona, un fármaco selectivo (valorado en individuos con clase funcional de la NYHA II e insuficiencia cardiaca después de infarto miocárdico), y el antagonista no selectivo de la espironolactona (valorado en insuficiencia cardiaca clases III y IV de la NYHA) redujeron la mortalidad y las hospitalizaciones, con disminuciones significativas en la muerte súbita de origen cardiaco (SCD, *sudden cardiac death*). Son motivo de preocupación la hiperpotasemia y el deterioro de la función renal, en especial en pacientes con nefropatía crónica subyacente y debe realizarse vigilancia estrecha de la función renal y de las concentraciones séricas de potasio.

TRATAMIENTO DEL RAAS Y "ESCAPE" NEUROHORMONAL

En pacientes con HFrEF se ha observado "escape" neurohormonal al encontrar concentraciones circulantes de angiotensina II a las cifras que se encontraban antes del tratamiento a largo plazo con ACEI. Los ARB aplacan este fenómeno al unirse de manera competitiva a los receptores AT_1. Un metaanálisis grande que incluyó 24 estudios clínicos con asignación al azar demostró la superioridad de los ARB en comparación con placebo en pacientes con efectos secundarios intolerables con los ACEI y que no eran inferiores para la mortalidad por todas las causas u hospitalizaciones cuando se compararon con los ACEI. El estudio clínico *Valsartan Heart Failure Trial* (Val-HeFT) sugirió que la adición de valsartán en pacientes que ya recibían tratamiento con ACEI y bloqueadores β se acompañó de una tendencia hacia peores resultados. La misma forma, la adición de valsartán al captopril en pacientes con insuficiencia cardiaca después de infarto miocárdico que recibían tratamiento con bloqueadores β se acompañó de incremento en la incidencia de efectos secundarios sin beneficios adicionales en comparación con la monoterapia para cualquiera de los grupos. Así, la estrategia clínica inicial debe consistir en utilizar una combinación de dos fármacos en primer lugar (ACEI y bloqueadores β; si el paciente es

intolerante a los bloqueadores β, entonces ACEI y ARB; si existe intolerancia a los ACEI, entonces ARB y bloqueadores β). En pacientes asintomáticos (clases II a IV de la NYHA), debe considerarse fuertemente el uso de antagonistas de la aldosterona, pero debe evitarse el tratamiento con cuatro fármacos.

Un estudio clínico reciente denominado *Aliskiren Trial on Acute Heart Failure Outcomes* (ASTRONAUT) valoró el uso de aliskireno además de otros fármacos para insuficiencia cardiaca, en la semana siguiente al alta de hospitalización por HFrEF descompensada. No se observó diferencia significativa en las muertes de causa cardiovascular u hospitalizaciones a los seis o 12 meses. El aliskireno se asoció con reducción en los péptidos natriuréticos circulantes, pero cualquier efecto modificador de la enfermedad fue superado por los eventos secundarios excesivos, lo que incluye hiperpotasemia, hipotensión y disfunción renal.

VASODILATACIÓN ARTERIOVENOSA

Se ha demostrado que la combinación de hidralazina y nitratos mejora la sobrevida en individuos con HFrEF. La hidralazina reduce la resistencia vascular sistémica e induce vasodilatación arterial al afectar la cinética intracelular del calcio; los nitratos se transforman en las células de músculo liso en óxido nítrico, el cual estimula la producción de monofosfato cíclico de guanosina con la consecuente vasodilatación arterial y venosa. Esta combinación mejora la sobrevida, pero no en la magnitud demostrada para ACEI o ARB. Sin embargo, en individuos con HFrEF incapaces de tolerar el tratamiento basado en renina-angiotensina-aldosterona por causas como la insuficiencia renal o la hiperpotasemia, esta combinación se prefiere como un método modificador de la enfermedad. Un estudio clínico realizado en estadounidenses de raza negra, el *African-American Heart Failure Trial* (A-Heft), estudió el uso de dosis fijas de dinitrato de isosorbida con hidralazina en pacientes con síntomas avanzados de HFrEF que recibieron un tratamiento de fondo estándar. El estudio demostró beneficios en la sobrevida y la recurrencia de hospitalizaciones en el grupo de tratamiento. El apego a este régimen es limitado con el esquema de dosificación tres veces al día. En el **cuadro 280-2** se enumeran los regímenes neurohormonales y vasodilatadores comunes para HFrEF.

MODIFICACIÓN DE LA FRECUENCIA CARDIACA

La ivabradina es un inhibidor de la corriente I_f en el nódulo sinoauricular, que reduce la frecuencia cardiaca sin efectos inotrópicos negativos. El estudio clínico *Systolic Heart Failure Treatment with Ivabradine Compared with Placebo Trial* (SHIFT) se realizó en pacientes con HFrEF de clase funcional II o III, frecuencia cardiaca >70 latidos por minuto y antecedentes de hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca durante el año previo. La ivabradina redujo las hospitalizaciones y los puntos de valoración combinados de muerte por causas cardiovasculares de hospitalización por insuficiencia cardiaca. La población estudiada no fue necesariamente representativa de los pacientes estadounidenses con HFrEF porque, con unas cuantas excepciones, la mayor parte de ellos no recibió tratamiento con desfibrilador-cardioversor interno o tratamiento de resincronización cardiaca y 40% de ellos no recibió antagonistas de receptores de mineralocorticoides. Aunque 90% recibió bloqueadores β, sólo 25% de los pacientes recibió dosis plenas. Permanece en duda si este fármaco, que hoy en día se encuentra disponible fuera de Estados Unidos, tendría efectos beneficiosos en pacientes que reciben un tratamiento recomendado por las guías clínicas para insuficiencia cardiaca. En el año 2012, las guías publicadas por la *European Society of Cardiology* para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca sugirieron el empleo de ivabradina como tratamiento de segunda línea después de la digoxina en pacientes que permanecían sintomáticos después del tratamiento basado en las guías de práctica clínica, con ACEI, bloqueadores β y antagonistas de los receptores de mineralocorticoides y con frecuencia cardiaca >70 lpm. Otro grupo en el cual podrían esperarse beneficios potenciales incluye aquellos incapaces de tolerar la administración de bloqueadores β.

DIGOXINA

Los digitálicos son glucósidos que ejercen efectos inotrópicos leves, atenúan la actividad de los barorreceptores del seno carotídeo e inhiben el sistema nervioso simpático. Tales efectos disminuyen las concentraciones de norepinefrina, las concentraciones de renina plasmática y tal vez las concentraciones de aldosterona. El estudio clínico DIG demostró una reducción en las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca en el grupo de tratamiento, pero sin reducciones en la mortalidad ni mejoría en la calidad de vida. El tratamiento con digoxina ocasionó una tasa más elevada de mortalidad en mujeres que en varones. Además, los efectos de la digoxina para reducir las hospitalizaciones fueron menores en mujeres que en varones. Cabe hacer notar que dosis bajas de digoxina son suficientes para producir resultados potencialmente beneficiosos y dosis más altas afectan el índice de seguridad terapéutica. Aunque deben verificarse las concentraciones de digoxina para reducir los efectos tóxicos y aunque las reducciones de las dosis están indicadas para concentraciones elevadas, no se realizan ajustes para las bajas concentraciones. En términos generales, la digoxina hoy en día se ha relegado como tratamiento para pacientes que persisten con síntomas graves pese al antagonismo neurohormonal óptimo y un adecuado control del volumen.

DIURÉTICOS ORALES

La activación neurohormonal ocasiona una retención intensa de sal y agua. A menudo se requieren diuréticos de asa por su mayor potencia y podrían ser necesarios ajustes frecuentes en la dosis por las variaciones en la absorción oral y fluctuaciones en la función renal. Los datos clínicos que confirman su eficacia son limitados y no hay datos que sugieran que estos

CUADRO 280-2 Tratamiento farmacológico y dosis ideales en insuficiencia cardiaca con disminución de la fracción de expulsión

Clase farmacológica	Fármaco genérico	Promedio de dosis diaria en estudios clínicos (mg)	Inicio (mg)	Dosis ideal (mg)
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina				
	Lisinopril	4.5-33	2.5-5 c/24 h	20-35 c/24 h
	Enalapril	17	2.5 c/12 h	10-20 c/12 h
	Captopril	123	6.25 c/8 h	50 c/8 h
	Trandolapril	N/A	0.5-1 c/24 h	4 c/24 h
Antagonista de los receptores de angiotensina				
	Losartán	129	50 c/24 h	150 c/24 h
	Valsartán	254	40 c/12 h	160 c/12 h
	Candesartán	24	4-8 c/24 h	32 c/24 h
Antagonistas del aldosterona				
	Eplerenona	42.6	25 c/24 h	50 c/24 h
	Espironolactona	26	12.5-25 c/24 h	25-50 c/24 h
Bloqueadores beta				
	Succinato de metoprolol CR/XL	159	12.5-25 c/24 h	200 c/24 h
	Carvedilol	37	3.125 c/12 h	25-50 c/12 h
	Bisoprolol	8.6	1.25 c/24 h	10 c/24 h
Vasodilatadores arteriovenosos				
	Hidralazina, dinitrato de isosorbida	270/136	37.5/20 c/8 h	75/40 c/8 h
	Hidralazina/dinitrato de isosorbida en dosis fijas	143/76	37.5/20 c/6 h	75/40 c/6 h

fármacos mejoren la sobrevida. Así, los diuréticos deben utilizarse de manera ideal en esquemas de dosificación ajustados a cada paciente para evitar la exposición excesiva. Los diuréticos son esenciales desde el inicio para lograr el control del volumen antes de que sea probable que se tolere tratamiento neurohormonal o bien, que se realice el ajuste de las dosis.

ANTAGONISTAS DE LOS CONDUCTOS DEL CALCIO

El amlodipino y felodipino son antagonistas de los conductos del calcio de segunda generación que reducen la presión arterial de manera eficaz y segura en pacientes con HFrEF pero que no afectan la morbilidad, mortalidad o calidad de vida. Los fármacos de primera generación, que incluyen el verapamilo y diltiazem, pueden ejercer efectos inotrópicos negativos y desestabilizar a pacientes previamente asintomáticos. Debe desalentarse su uso.

ANTAGONISMO NEUROHORMONAL CON FÁRMACOS NOVEDOSOS

Pese a la abundancia de datos clínicos y en animales que demuestran los efectos nocivos de las vías neurohormonales activadas más allá de RAAS y del sistema nervioso simpático, el dirigir los esfuerzos terapéuticos a tales vías con antagonismo gradualmente más intenso ha carecido de éxito en gran medida. Como ejemplo, el bosentano es un antagonista de la endotelina que se asocia con deterioro de la insuficiencia cardiaca en HFrEF pese a demostrar beneficios en la insuficiencia cardiaca de cavidades derechas por hipertensión arterial pulmonar. De la misma forma, la moxonidina, un fármaco simpaticolítico de acción central empeora los resultados en la insuficiencia cardiaca izquierda. El fármaco combinado omapatrilat combina un ACEI con un inhibidor neutral de la endopeptidasa y este fármaco fue valorado en el estudio clínico *Omapatrilat Versus Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events* (OVERTURE). Dicho fármaco no influyó de manera favorable en la medición de los resultados primarios del riesgo combinado de muerte u hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca que requirió tratamiento intravenoso. El riesgo de angioedema fue notablemente más elevado con omapatrilat que con los ACEI solos. La administración de LCZ696 y ARB con un inhibidor de la endopeptidasa mostró beneficios en estudios clínicos grandes en comparación con la administración sólo de ARB.

INFLAMACIÓN

No se ha obtenido éxito con fármacos dirigidos a citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) al utilizar fármacos anticitocinas como infliximab y etanercept y se han asociado con empeoramiento de la insuficiencia cardiaca. En el estudio clínico grande *Advanced Chronic Heart Failure Clinical Assessment of Immune Modulation Therapy* (ACCLAIM-HF), que incluyó a 2 426 pacientes con HFrEF con síntomas de clases funcionales II a IV de la NYHA se valoró la inmunomodulación inespecífica. La exposición *ex vivo* de una muestra de sangre a la tensión oxidativa controlada inicia apoptosis de los leucocitos poco después de la inyección intramuscular en la región de la nalga en una muestra de individuos tratados. La respuesta fisiológica a las células apoptóticas ocasiona reducción de la producción de citocinas inflamatorias y regulación ascendente de las citocinas antinflamatorias. No se ha demostrado esta hipótesis prometedora, aunque ciertos subgrupos (aquellos sin antecedente de infarto miocárdico previo y aquellos con insuficiencia cardiaca leve) mostraron signos a favor de la inmunomodulación. El uso de tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas en insuficiencia cardiaca de causa no isquémica no ha producido resultados beneficiosos.

ESTATINAS

Los potentes efectos pleiotrópicos y modificadores de lípidos de las estatinas reducen los eventos cardiovasculares mayores y mejoran la sobrevida en individuos sin insuficiencia cardiaca. Una vez que se ha establecido la insuficiencia cardiaca, este tratamiento podría no ser tan beneficioso como sería de esperarse en la teoría e incluso puede ser nocivo al agotar la ubiquinona en la cadena de transporte de electrones. Dos estudios clínicos, el *Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure* (CORONA) y el *Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Insufficienza Cardiac* (GISSI-HF), valoraron el uso de dosis bajas de rosuvastatina en pacientes con HFrEF y demostraron que no había mejoría en los resultados clínicos agregados. Si se requerían estatinas para tratar la enfermedad arterial coronaria progresiva en casos de insuficiencia cardiaca, entonces debía emplearse. Sin embargo, parece que no hay bases racionales para el tratamiento sistemático con estatinas en la insuficiencia cardiaca no isquémica.

ANTICOAGULACIÓN Y TRATAMIENTO ANTIAGREGANTE PLAQUETARIO

La HFrEF se acompaña de un estado de hipercoagulabilidad y por tanto se incrementa el riesgo de eventos tromboembólicos, lo que incluye apoplejía, embolia pulmonar y embolia arterial periférica. Aunque la anticoagulación oral a largo plazo se ha establecido en ciertos grupos, lo que incluye pacientes con fibrilación auricular, los datos son insuficientes para apoyar el uso de warfarina en pacientes con ritmo sinusal normal sin antecedente de eventos tromboembólicos o evidencia ecocardiográfica de trombos en el ventrículo izquierdo. En el estudio clínico grande *Warfarin versus Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction* (WARCEF), 2 305 pacientes con HFrEF fueron asignados al azar para recibir ácido acetilsalicílico en dosis plenas o warfarina controlada con el índice internacional normalizado y con vigilancia por seis años. Entre los pacientes con LVEF reducida que se encontraban en ritmo sinusal, no hubo diferencia global significativa en los resultados primarios entre el tratamiento con warfarina y el de ácido acetilsalicílico. La reducción en el riesgo de apoplejía isquémica con warfarina fue superada por el incremento en el riesgo de hemorragia mayor. El ácido acetilsalicílico disminuye la síntesis de prostaglandinas mediada por ACEI, pero la importancia clínica de este dato permanece incierta. Las guías clínicas actuales apoyan el uso de ácido acetilsalicílico en pacientes con miocardiopatía isquémica.

ACEITE DE PESCADO

El tratamiento con ácidos grasos poliinsaturados, omega 3 de cadena larga (PUFA ω-3) ha demostrado relacionarse con mejoría leve en los resultados clínicos en pacientes con HFrEF. Esta observación obtenida del estudio clínico GISSI-HF se extendió a las mediciones de los PUFA ω-3 en los fosfolípidos plasmáticos en cifras basales y después de tres meses. Se administró tratamiento por tres meses con PUFA ω-3 enriquecidos con ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA). Las bajas concentraciones de EPA tuvieron relación inversamente proporcional con la mortalidad total en pacientes con HFrEF.

MICRONUTRIENTES

Evidencia creciente sugiere una asociación entre la insuficiencia cardiaca y el estado de los micronutrientes. Se ha descrito insuficiencia cardiaca reversible como consecuencia de deficiencias graves de tiamina y selenio. La deficiencia de tiamina ha recibido atención en la insuficiencia cardiaca por el hecho de que la desnutrición y los diuréticos son los principales factores para la pérdida de tiamina. Pequeños estudios clínicos sugieren los beneficios de la complementación con tiamina en individuos con HFrEF, con evidencia de mejoría de la función cardiaca. Este resultado se encuentra restringido a los estados de insuficiencia cardiaca crónica y no parece ser beneficioso en el fenotipo de ADHF. Por la naturaleza preliminar de estos datos, no pueden establecerse recomendaciones para la complementación sistemática o medición en busca de deficiencia de tiamina.

APOYO CON CONTRAPULSACIÓN EXTERNA (EECP)

El tratamiento periférico en las extremidades inferiores utilizando dispositivos de compresión neumática externa graduada con presiones elevadas se administra en sesiones de 1 h por 35 tratamientos (siete semanas) y se ha propuesto para reducir los síntomas de angina y prolongar el tiempo de isquemia inducida por ejercicio en pacientes con arteriopatía coronaria. El estudio clínico *Prospective Evaluation of Enhanced External Counterpulsation in Congestive Heart Failure* (PEECH) valoró los beneficios del apoyo con contrapulsación externa en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca leve a moderada. Este estudio clínico con asignación al azar mejoró la tolerancia al ejercicio, la calidad de vida y la clasificación funcional de la NYHA pero sin incremento acompañante en el consumo máximo de oxígeno. No puede descartarse el efecto placebo por la naturaleza de esta intervención.

EJERCICIO

El estudio clínico *Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training* (HF-ACTION) investigó los efectos a corto plazo (tres meses) y a largo plazo (12 meses) de un programa de ejercicios supervisado en pacientes con HFrEF moderada. El ejercicio fue seguro y mejoró el sentido de bienestar del paciente, además de correlacionarse con una tendencia a la reducción de la mortalidad. Los cambios máximos con una caminata por 6 min fueron evidentes a los tres meses con mejoría significativa en el tiempo de ejercicio cardiopulmonar y el consumo máximo de oxígeno, los cuales persistieron a los 12 meses. Por tanto, se recomienda un programa de ejercicios como tratamiento auxiliar en pacientes con insuficiencia cardiaca.

TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES ASOCIADAS SELECTAS

Los **trastornos de la respiración durante el sueño** son comunes en casos de insuficiencia cardiaca y en particular en la HFrEF. Se ha observado una amplia variedad de presentaciones ejemplificadas por la apnea obstructiva del sueño, apnea central del sueño y una forma extrema de respiración de Cheyne-Stokes. Periodos frecuentes de hipoxia y microestimulaciones o macroestimulaciones desencadenan descargas adrenérgicas, que pueden empeorar la hipertensión y alterar la función sistólica y diastólica. Se necesita un elevado índice de sospecha, en especial en pacientes con hipertensión de difícil control o con síntomas predominantes de fatiga pese a la corrección de la remodelación en respuesta al tratamiento médico óptimo. El empeoramiento de la función de las cavidades derechas del corazón con mejoría en la función del ventrículo izquierdo con el tratamiento médico debe desencadenar de inmediato la búsqueda de un trastorno de la respiración durante el sueño o complicaciones pulmonares como embolia o hipertensión pulmonar no detectadas. El tratamiento con la presión positiva en las vías respiratorias mejora la oxigenación, la LVEF y la distancia que se camina por 6 min. Sin embargo, no existen datos concluyentes para apoyar este tratamiento como método modificado de la enfermedad con reducción en la mortalidad.

La **anemia** es común en pacientes con insuficiencia cardiaca, reduce el estado funcional y la calidad de vida y se asocia con incremento en la tendencia a las hospitalizaciones y mortalidad. La anemia en pacientes con insuficiencia cardiaca es más común en individuos de edad avanzada, en aquellos con etapas avanzadas de HFrEF, en presencia de insuficiencia renal y en mujeres y estadounidenses de raza negra. Los mecanismos incluyen deficiencia de hierro, alteración del metabolismo del hierro y hemorragia gastrointestinal oculta. El hierro intravenoso, ya sea que se administre en forma de sacarosa férrica o carboximaltosa (estudio clínico *Ferric Carboxymaltose Assessment in Patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure* [FAIR-HF]) ha demostrado corregir la anemia y mejorar la capacidad funcional. Los fármacos reguladores de la eritropoyesis como los análogos de la eritropoyetina se han estudiado con resultados desalentadores. El estudio clínico *Reduction of Events by Darbepoetin Alfa in Heart Failure* (RED-HF) valoró a 2 278 pacientes con anemia leve a moderada con HFrEF y demostró que el tratamiento con darbepoetina alfa no mejoró los resultados clínicos en pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica.

La **depresión** es común en individuos con HFrEF, con una prevalencia reportada de un caso en cada cinco pacientes y se asocia con mala calidad de vida, limitación del estado funcional e incremento en el riesgo de morbilidad y mortalidad en esta población. Los antidepresivos pueden mejorar la depresión, favorecer la salud vascular y disminuir la inflamación sistémica en pacientes con HFrEF. Sin embargo, el estudio clínico grande con asignación al azar de depresión en HFrEF, *Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure* (SADHART-CHF) demostró que la sertralina era segura, pero que no proporcionaba reducción adicional en la depresión y mejoraba el estado cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardiaca y depresión en comparación con el tratamiento multidisciplinario supervisado por una enfermera.

Las **arritmias auriculares**, en especial la fibrilación auricular, son comunes y sirven como indicadores de un mal pronóstico en pacientes con insuficiencia cardiaca. Cuando es inadecuada la tasa de control o persisten los síntomas, una estrategia razonable es controlar el ritmo. El control del ritmo puede lograrse con tratamiento farmacológico o con técnicas percutáneas posquirúrgicas y en tales casos se recomienda el envío con médicos o centros con experiencia en estas modalidades terapéuticas. El tratamiento con fármacos antiarrítmicos debe restringirse a la amiodarona y dofetilida, que han demostrado ser seguras y eficaces pero no alteran la evolución de la enfermedad subyacente. El estudio clínico *Antiarrhythmic Trial with Dronedarone in Moderate-to-Severe Congestive Heart Failure Evaluating Morbidity Decrease* (ANDROMEDA) estudió los efectos del antiarrítmico novedoso, dronedarona y encontró incremento de la mortalidad por deterioro de la insuficiencia cardiaca. La ablación con catéter y el aislamiento de la vena pulmonar parecen ser seguros y eficaces en este grupo de pacientes de alto riesgo y se compara favorablemente con las prácticas más establecidas de ablación del nódulo auriculoventricular y la colocación de marcapasos biventricular.

TRATAMIENTO DE RESINCRONIZACIÓN CARDIACA

La contracción asincrónica entre las paredes del ventrículo izquierdo (intraventricular) o entre las cavidades ventriculares (interventricular) afecta la función sistólica, disminuye la eficiencia mecánica de la contracción y afecta de manera adversa el llenado ventricular. La pérdida de la sincronía mecánica es consecuencia del incremento en la tensión parietal y deteriora la función central con insuficiencia valvular. La asociación aislada más importante de la extensión de la pérdida de la sincronía es el ensanchamiento del intervalo QRS en el electrocardiograma (ECG) de superficie, en particular en presencia de bloqueo de rama izquierda del haz de His. Con la colocación de un marcapasos a través del seno coronario a la pared lateral del ventrículo, el tratamiento de resincronización cardiaca (CRT) permite una contracción ventricular más sincrónica al alinear el tiempo de activación de la pared opuesta. Estudios iniciales demostraron mejoría de la capacidad de ejercicio, reducción de los síntomas y evidencia de corrección del remodelamiento cardiaco. El estudio clínico *Cardiac Resynchronization in Heart Failure Study* (CARE-HF) fue el primer estudio en demostrar una reducción de la mortalidad por todas las causas con la colocación de CRT en pacientes con HFrEF con tratamiento óptimo con síntomas residuales moderados a intensos de insuficiencia cardiaca de clase funcional III o IV de la NYHA. Estudios clínicos más recientes han demostrado las propiedades modificadas de la enfermedad de CRT en pacientes incluso con síntomas mínimos con HFrEF, lo que incluye los estudios clínicos *Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial* (RAFT) y *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy* (MADIT-CRT), en los cuales se buscó utilizar CRT en combinación con un desfibrilador implantable. La mayor parte de los beneficios en pacientes con HFrEF con síntomas leves son consecuencia de la aplicación de este tratamiento en individuos con el ensanchamiento del intervalo QRS >149 ms y con patrón de bloqueo de rama izquierda del haz de His. Los intentos para optimizar aún más el riesgo de estratificación y ampliar las indicaciones para CRT que utilizan modalidades diferentes a la electrocardiografía han demostrado ser desalentadores. En particular, las mediciones obtenidas por ecocardiografía de las alteraciones de la sincronía varían notablemente y no se ha demostrado que la pérdida de la sincronía con complejos QRS estrechos sea un mejor objetivo terapéutico. Existen dudas con respecto a los beneficios de la CRT en individuos con ADHF, con patrón predominante de bloqueo de rama derecha del haz de His, fibrilación auricular y datos de cicatriz en la pared lateral, que es la ubicación precisa donde se coloca el electrodo de CRT.

PREVENCIÓN DE LA MUERTE CARDIACA SÚBITA EN INSUFICIENCIA CARDIACA

La muerte cardiaca súbita por arritmias ventriculares es el modo de defunción en casi 50% de los pacientes con insuficiencia cardiaca y es en particular prevalente en forma proporcional en pacientes con HFrEF con signos tempranos de enfermedad. Los pacientes que sobreviven un episodio de muerte cardiaca súbita deben considerarse en riesgo muy elevado y tienen indicación para la colocación de un desfibrilador-cardioversor implantable (ICD). Aunque es difícil la prevención primaria, el grado de disfunción residual del ventrículo izquierdo pese al tratamiento médico óptimo (≤35%) para permitir una remodelación adecuada y la causa subyacente (después de infarto miocárdico o miocardiopatía isquémica) son los dos marcadores de riesgo más importantes para la estratificación de las necesidades y beneficios. A la fecha, los pacientes con síntomas de insuficiencia cardiaca clase II o III de la NYHA y LVEF <35%, sin tomar en consideración la causa de la insuficiencia cardiaca, son elegibles para tratamiento profiláctico con ICD. En pacientes con infarto miocárdico y tratamiento médico óptimo con LVEF residual ≤30% (incluso cuando hay síntomas), es apropiada la colocación de un ICD. En pacientes con enfermedad terminal y con esperanza de vida <6 meses o bien, en individuos con síntomas de clase IV de la NYHA que son resistentes al tratamiento médico y que no son elegibles para trasplante, el riesgo de los múltiples choques eléctricos del ICD deben sopesarse cuidadosamente contra los beneficios en la sobrevida. Si un paciente satisface los criterios QRS para CRT, a menudo se emplea tratamiento combinado de CRT con ICD **(cuadro 280-3)**.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA

La **cirugía de derivación arterial coronaria con injerto (CABG)** se considera en pacientes con miocardiopatía isquémica con enfermedad de las arterias coronarias de múltiples vasos. La identificación del miocardio en hibernación, definido como tejido miocárdico con función anormal pero que conserva la función celular, podría recuperarse después de la revascularización lo que lleva a la noción de que la revascularización con CABG, debería ser de utilidad en individuos con miocardio vivo. La revascularización se apoya con mayor intensidad en individuos con angina continua y con insuficiencia de ventrículo izquierdo. La revascularización en individuos con insuficiencia ventricular izquierda en ausencia de angina es motivo de controversia. El estudio clínico *Surgical Treatment for Ischemic Heart*

CUADRO 280-3 Principios de la implantación de ICD para la prevención primaria de muerte súbita

Principio	Comentario
Falta de correlación entre la arritmia y la muerte súbita	La muerte súbita en pacientes con insuficiencia cardiaca por lo general se debe a enfermedad progresiva del ventrículo izquierdo, no a arritmia focal (excepto en pacientes con insuficiencia cardiaca después de infarto miocárdico)
Disminución del retorno con el avance de la enfermedad	La intervención en etapas tempranas de la insuficiencia cardiaca tiene más éxito porque disminuye la muerte súbita como causa de muerte en individuos con insuficiencia cardiaca avanzada
Tiempo de beneficios	Debe valorarse la LVEF con tratamiento médico óptimo o después de revascularización antes de utilizar tratamiento con ICD; no se observan beneficios con el implante de ICD en los 40 días siguientes a un infarto miocárdico (a menos que sea para prevención secundaria)
Estimación de los beneficios y del pronóstico	Los pacientes y los médicos a menudo sobrestiman los beneficios del ICD; una descarga de ICD no equivale a un episodio de muerte súbita (algunas arritmias ventriculares terminan de manera espontánea); las descargas apropiadas de ICD se asocian con un peor pronóstico a corto plazo

Abreviaturas: ICD, desfibrilador-cardioversor implantable; LVEF, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

Failure (STICH) incluyó a 1 212 pacientes con fracción de expulsión ≤35% y arteriopatía coronaria susceptible de CABG; los pacientes fueron asignados al azar para recibir tratamiento médico o tratamiento médico más CABG. No hubo diferencia significativa entre los grupos con respecto a los puntos de valoración primaria de muerte por cualquier causa. Los pacientes asignados a CABG tuvieron tasas bajas de muerte de causa cardiovascular y muerte por cualquier causa u hospitalización por causa cardiovascular. Un estudio complementario de este estudio clínico también determinó que la detección de hibernación antes de la revascularización no influyó en la eficacia de este método ni ayudó a definir la población con pocas probabilidades de obtener beneficios si no se detectaba la hibernación.

Se ha propuesto el **restablecimiento ventricular quirúrgico (SVR, *surgical ventricular restoration*)**, una técnica que se caracteriza por eliminación del tejido infartado para remodelar el ventrículo izquierdo y dar nueva forma por medios quirúrgicos al ventrículo en pacientes con miocardiopatía isquémica y disfunción de predominio en la cara anterior del ventrículo izquierdo. Sin embargo, en un estudio clínico que incluyó 1 000 pacientes con HFrEF sometidos a CABG o a CABG más SVR, la adición de SVR a CABG no tuvo un efecto modificador de la enfermedad. Los síntomas cardiacos y la tolerancia al ejercicio mejoraron desde las cifras iniciales en un grado similar en ambos grupos de estudio. La SVR causó menores volúmenes del ventrículo izquierdo a cuatro meses después de la operación. Sin embargo, aún se recomendó la cirugía de aneurisma ventricular izquierdo en individuos con insuficiencia cardiaca resistente al tratamiento, arritmias ventriculares o tromboembolia ocasionada por un segmento aneurismático acinético del ventrículo. Otros procedimientos de remodelación, como aquellos que utilizan un dispositivo externo similar a una malla alrededor del corazón para limitar su crecimiento adicional, no han demostrado proporcionar beneficios clínicos duros, aunque se ha observado una remodelación cardiaca favorable.

Ocurre **insuficiencia mitral (MR, *mitral regurgitation*)** en grados variables en pacientes con HFrEF y dilatación ventricular. La dilatación anular y la falta de coaptación de las valvas en caso de normalidad anatómica de los músculos papilares, estructuras de las cuerdas tendinosas y de las valvas identifican a la insuficiencia mitral funcional. En pacientes que no son elegibles para revascularización coronaria quirúrgica, la reparación valvular permanece como motivo de controversia. La insuficiencia mitral isquémica (o insuficiencia mitral relacionada con infarto) típicamente se asocia con fijación de las valvas y desplazamiento con respecto al movimiento anormal de la pared ventricular izquierda y su geometría. No hay datos que apoyen el uso de corrección valvular percutánea o quirúrgica cuando existe insuficiencia mitral funcional, como tratamiento modificador de la enfermedad incluso aunque puede corregirse la insuficiencia mitral.

TRATAMIENTO CELULAR Y GENOTERAPIA

El miocardiocito ya no se considera una célula con diferenciación terminal y posee capacidad de regeneración. La renovación se ve acelerada bajo condiciones de tensión fisiológica y lesiones, como un evento isquémico o insuficiencia cardiaca. Las investigaciones que utilizaron células precursoras derivadas de la médula ósea o células derivadas de corazón autólogo han ganado aceptación. Varios estudios clínicos pequeños y de tamaño moderado con tales tratamientos se han dirigido a pacientes después de infarto miocárdico y han utilizado células madre o células progenitoras derivadas de la médula ósea, autólogas. Estos estudios clínicos han tenido resultados variables, en la mayor parte de los casos demostrando mejoría leve en parámetros de estructura cardiaca y remodelación. Sin embargo, son prometedoras las células progenitoras derivadas del corazón. Se han realizado dos reportes de estudios clínicos preliminares en los que se administraron células a través de un acceso intracoronario. En uno, se cultivaron células autólogas positivas para c-kit de la aurícula, obtenida de pacientes sometidos a CABG, las cuales se cultivaron y se administraron. En otro estudio, se utilizaron células derivadas de la cardiósfera, cultivadas a través de muestras de biopsia endomiocárdica. Estos estudios clínicos pequeños demostraron mejoría en la función ventricular izquierda, pero se requiere más trabajo que se acompaña de un éxito clínico terapéutico. La ruta apropiada de administración, la cantidad de las células a aplicar como umbral terapéutico mínimo, la constitución de estas células (un solo origen, mixto), los mecanismos por los cuales se obtienen los beneficios y los aspectos de seguridad a corto y largo plazos aún son aspectos que deben dilucidarse.

Los tratamientos dirigidos a aberraciones moleculares utilizando transferencia génica, sobre todo con un vector adenoviral, han surgido en el tratamiento de HFrEF. Se han desarrollado varios métodos genéticos, lo que incluye inyección intramiocárdica directa, administración en las arterias o venas coronarias y la inyección al espacio pericárdico. Los objetivos celulares en consideración incluyen receptores adrenérgicos β_2 y proteínas cíclicas de calcio, como los inhibidores del fosfolambano. En pacientes con HFrEF se observa deficiencia de SERCA2a y es la principal causa de la reincorporación del calcio al retículo sarcoplásmico durante la diástole. Se realizó un estudio clínico de fase II, con asignación al azar, doble ciego, con grupo testigo, denominado CUPID (*Efficacy and Safety Study of Genetically Targeted Enzyme Replacement Therapy for Advanced Heart Failure*), en el que se utilizó la administración en las arterias coronarias de un adenovirus relacionado con el tipo 1 con un gen para SERCA2a y se demostró disminución de los péptidos natriuréticos, remodelación inversa y mejoría sintomática. El factor 1 derivado del estroma incrementa la reparación miocárdica y facilita la migración de las células madre al sitio de lesión quística. Se están estudiando las estrategias con inyección intramiocárdica para desplegar este gen en los sitios de lesión.

Tratamientos más avanzados para la insuficiencia cardiaca en etapas tardías, como los dispositivos de apoyo ventricular y el trasplante cardiaco se revisan con detalle en el capítulo 281.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD Y CUIDADOS DE SOSTÉN

Pese a los resultados notables con el tratamiento médico, las tasas de nuevas hospitalizaciones después del alta por insuficiencia cardiaca permanecen elevadas, ya que casi 50% de los pacientes es hospitalizado nuevamente en los seis meses siguientes al alta. La insuficiencia cardiaca recurrente y las enfermedades cardiovasculares relacionadas explican casi 50% de las nuevas hospitalizaciones en pacientes con insuficiencia cardiaca, mientras que otras enfermedades representan el resto. La clave para lograr mejores resultados inicia con atención a los cuidados en la transición durante la hospitalización índice, facilitando el alta a través de un plan de alta amplio, educación del paciente de los cuidadores, uso apropiado de las enfermeras visitantes y planificación de la vigilancia. La vigilancia después del alta, ya sea por vía telefónica o en clínicas, es fundamental para asegurar la estabilidad, porque la mayor parte de las nuevas hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca tienden a ocurrir en las primeras dos semanas después del alta. Aunque suele recomendarse de manera sistemática, la vigilancia intensiva (a distancia) del peso y los signos vitales no han disminuido las hospitalizaciones. Las mediciones de impedancia intratorácica se han recomendado para identificar elevaciones tempranas en las presiones de llenado y deterioro del estado hemodinámico, de forma que pueden emplearse como tratamiento preventivo. Sin embargo, este método no ha tenido éxito y puede empeorar los resultados en el corto plazo. Los sistemas de vigilancia de presión implantables tienden a proporcionar señales de descompensación temprana y en pacientes con síntomas moderadamente avanzados, tales sistemas han mostrado proporcionar información que permite la implementación de tratamiento a fin de evitar hospitalizaciones hasta en 39% de los casos (en el estudio clínico *CardioMEMS Heart Sensor Allows Monitoring of Pressure to Improve Outcomes in NYHA Class III Heart Failure Patients* [CHAMPION]).

Una vez que se llegue a insuficiencia cardiaca avanzada, se recomiendan las revisiones regulares, programadas para vigilar la evolución de la enfermedad y las opciones terapéuticas con el paciente y con la familia, lo que incluye análisis sobre las preferencias al final de la vida cuando los pacientes se encuentren cómodos, durante el tratamiento ambulatorio. Conforme el estado de la enfermedad avanza, se integran a la atención a los trabajadores sociales, farmacéuticos y enfermeras comunitarias, lo que puede ser crítico para mejorar la satisfacción del paciente con el tratamiento, para mejorar la calidad de vida y evitar las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca. De igual importancia es la atención a la vacunación de gripe (influenza) estacional de las vacunas neumocócicas periódicas, que podrían evitar hospitalizaciones por causas diferentes a la insuficiencia cardiaca en estos pacientes enfermos. Cuando se llega a una etapa cercana al final de la vida, es fundamental facilitar la atención en las prioridades hacia el tratamiento ambulatorio y al tratamiento paliativo en pacientes en asilos, así como la revisión sobre modalidades terapéuticas avanzadas y uso de dispositivos de desfibrilación-cardioversión como profilácticos, lo cual puede empeorar la calidad de vida y prolongar la muerte.

CONSIDERACIONES GLOBALES

Existen diferencias sustanciales en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y sus resultados con base en la ubicación geográfica. Las guías internacionales elaboradas por el *American College of Cardiology/American Heart Association, European Society of Cardiology* y por el *National Institute for Health and Clinical Excellence* (Reino Unido) difieren en el método de valoración de la evidencia y priorización del tratamiento. La penetración de CRT y ICD es más alta en Estados Unidos que en Europa. En cambio, en Europa se cuenta con tratamientos más disponibles que en Estados Unidos como la ivabradina y el levosimendano, que son útiles en dichas regiones. Aunque los ACEI parecen tener una eficacia similar entre las diferentes poblaciones, la variación en los beneficios de los bloqueadores β con base en la región del mundo es motivo de controversia. Los estudios clínicos de farmacoterapia por vía bucal para HFrEF de pacientes de la región suroccidental de Europa tienen menor incidencia de miocardiopatía isquémica, mientras que los estadounidenses tienden a padecer más diabetes y a tener antecedente de revascularización coronaria. Hay variaciones regionales en los medicamentos utilizados, incluso tomando en consideración la indicación. En estudios clínicos de ADHF, los pacientes de Europa oriental tienden a ser más jóvenes, con fracciones de expulsión más elevadas y menores concentraciones de péptido natriurético. Los pacientes de Sudamérica suelen a tener tasas más bajas de enfermedades asociadas, revascularización y uso de dispositivos. Por el contrario, los pacientes de Estados Unidos tienen mayor carga de enfermedades asociadas, con tasas más elevadas de revascularización y de uso de dispositivos. Dadas las diferencias geográficas en las características iniciales en los resultados clínicos, podría ser necesario verificar la posibilidad de generalizar los resultados terapéuticos en pacientes estadounidenses y de Europa occidental.

281 Trasplante de corazón y circulación asistida a largo plazo

Sharon A. Hunt, Hari R. Mallidi

La insuficiencia cardiaca avanzada o terminal es una secuela de diversos tipos de cardiopatía, que cada vez es más frecuente su identificación y utilización amplia de medidas eficaces aplicadas tanto para atenuar las etapas iniciales de las cardiopatías como para evitar la muerte repentina que pueden causar (cap. 279). Al identificar a una persona con insuficiencia cardiaca terminal o resistente al tratamiento, el médico debe escoger entre proponer medidas humanitarias para mejorar la calidad de vida hasta la muerte o recomendar medidas heroicas para prolongar la existencia. En el caso de la persona relativamente joven y sin más enfermedades graves, la segunda pudiera ser una opción razonable. Las opciones terapéuticas actuales están limitadas al trasplante cardiaco (con la opción de asistencia cardiaca mecánica como un "puente" para el trasplante) o asistencia mecánica permanente de la circulación. Probablemente en el futuro otras opciones sean la modulación genética de la función ventricular o la reparación de las células cardiacas. En la actualidad ambas técnicas son experimentales.

TRASPLANTE DE CORAZÓN

En el decenio de 1960 se crearon técnicas quirúrgicas para el trasplante ortotópico del corazón, que comenzaron a aplicarse en la práctica clínica en 1967. Tal metodología no tuvo aceptación clínica muy amplia hasta que se introdujo la inmunodepresión "moderna", más eficaz, a principios del decenio de 1980. Hacia el decenio de 1990 la demanda de corazones trasplantables fue satisfecha, y luego superó el abastecimiento disponible de donantes y se niveló más o menos en 4 000 trasplantes cardiacos cada año en todo el mundo, de acuerdo con los datos de la *International Society for Heart and Lung Trasplantation* (ISHLT). Ulteriormente, la actividad de trasplante cardiaco en Estados Unidos se ha mantenido estable en alrededor de 2 200 por año, pero ha disminuido algo la actividad mundial notificada a este registro. Esta declinación aparente en las cifras obedece al hecho de que en Estados Unidos la notificación es obligatoria desde el punto de vista legal, pero no en otras partes, y diversos países han iniciado sus propias bases de datos.

TÉCNICA QUIRÚRGICA

Se extraen el corazón del donante y el del receptor en operaciones casi idénticas, en que se efectúan incisiones en las aurículas y el tabique interauricular al nivel mesoauricular (se deja en su sitio la porción posterior de la aurícula) y el corte abarca los grandes vasos exactamente por arriba de las válvulas semilunares. El corazón donado por lo común se obtiene por métodos anatómicos, tarea que realiza un segundo grupo quirúrgico, y la pieza es transportada desde el hospital en que se extrajo, dentro de un recipiente con solución salina helada, hasta unirla mediante anastomosis al receptor, en una posición anatómica ortotópica normal. El único cambio en el método quirúrgico desde que se describió la técnica es la tendencia reciente a mover la anastomosis de la aurícula derecha hacia atrás hasta el nivel de las venas cavas superior e inferior para conservar mejor la geometría de la aurícula derecha y prevenir las arritmias auriculares. Ambos métodos de implante dejan al receptor con el corazón quirúrgicamente desnervado que no reacciona a los estímulos simpáticos o parasimpáticos directos, pero sí lo hace a las catecolaminas de la sangre circulante. Las respuestas fisiológicas del corazón desnervado a las exigencias que impone el ejercicio son atípicas, pero aun así, adecuadas para lograr una actividad física normal.

SISTEMA DE ASIGNACIÓN DE ÓRGANOS DONADOS

En Estados Unidos, la asignación de órganos donados se hace bajo la supervisión de la *United Network for Organ Sharing* (UNOS), organización privada que labora bajo contrato con el gobierno federal. Para la asignación de corazones donados, el país se ha dividido en 11 regiones geográficas. La asignación del órgano donado dentro de una región se decide con arreglo a un sistema de prioridades que toma en consideración: 1) la gravedad de la enfermedad; 2) la distancia geográfica desde el sujeto donante, y 3) el tiempo que ha estado el enfermo en la lista de espera. El límite fisiológico de unas 3 h de "isquemia" (lapso en que el corazón está fuera del cuerpo) impide la cobertura nacional de la demanda de corazones para aloinjerto. El diseño del sistema mencionado se renueva cada año, teniendo en cuenta los aportes de diversos elementos que lo constituyen, como las familias de los donantes y los trasplantólogos profesionales.

En la actualidad, la mayor prioridad considerando la gravedad de la enfermedad se asigna a los pacientes que requieren hospitalización en el centro de trasplante para apoyo inotrópico intravenoso con un catéter en la arteria pulmonar colocado para la vigilancia hemodinámica o a pacientes que requieren apoyo circulatorio mecánico [es decir, bombeo con globo intraaórtico (IABP) o dispositivo de asistencia ventricular derecha o izquierda (RVAD, LVAD), oxigenación con membrana extracorporal (ECMO) o ventilación mecánica]. La segunda prioridad máxima se otorga a los pacientes que requieren apoyo inotrópico constante, pero que no tienen colocado un catéter en la arteria pulmonar. Los pacientes restantes se asignaron de acuerdo con una lista de espera y la compatibilidad en términos generales se basó sólo en la compatibilidad en términos del grupo sanguíneo ABO y tamaño corporal.

Lo ideal sería la compatibilidad HLA de donante y receptor, pero el número relativamente reducido de pacientes, así como las limitaciones por el tiempo, anulan la utilidad de este tipo de compatibilidad. Sin embargo, algunos pacientes que están "presensibilizados" y que tienen anticuerpos preexistentes contra antígenos leucocíticos humanos (HLA) son

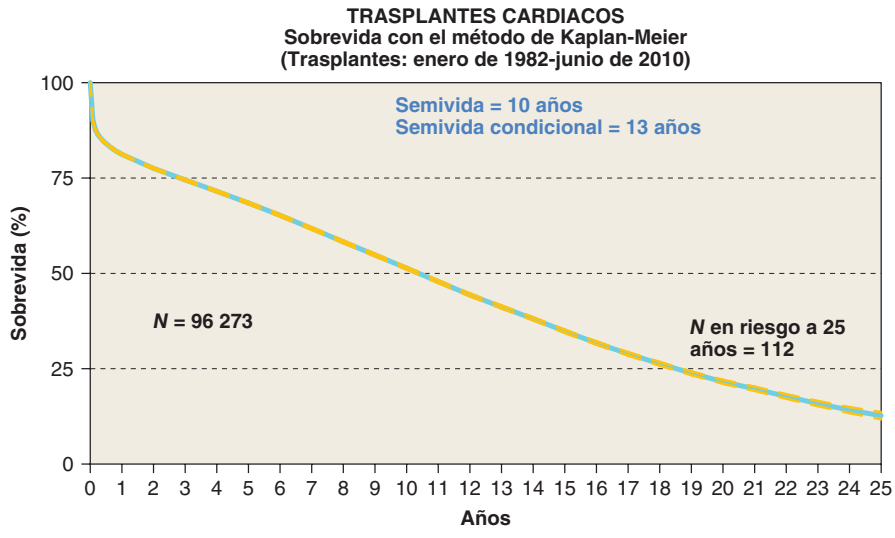


FIGURA 281-1. Tasas de sobrevida general después del trasplante cardiaco desde 1982. Las tasas se calcularon utilizando el método de Kaplan-Meier, que incorpora información de todos los receptores de trasplante para los cuales se contó con un periodo de vigilancia. Como muchos pacientes aún estaban vivos y algunos se habían perdido durante el periodo de vigilancia, las tasas de sobrevida son estimaciones más que cifras exactas, porque se desconoce el tiempo de la defunción para todos los pacientes. Por tanto, se proporcionan intervalos de confianza de 95%. *(Tomado de Stehlik et al.: J Heart Lung Transplant 31:1052, 2012.)*

sometidos a pruebas de compatibilidad prospectiva con el donante; se trata a menudo de mujeres multíparas o pacientes que han recibido múltiples transfusiones.

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

La insuficiencia cardiaca es una causa cada vez más frecuente de muerte, en particular en ancianos. Casi todos los enfermos que han alcanzado la llamada categoría de la etapa D, es decir insuficiencia terminal rebelde, son tratados de manera adecuada con medidas humanitarias hasta que mueren (cuidados paliativos). Un subgrupo de esos pacientes, más jóvenes y que no tienen otras enfermedades notables coexistentes, pudiera considerarse elegible para el trasplante de corazón. Los criterios exactos varían con el centro, pero por lo común toman en consideración la edad fisiológica de la persona y la existencia de otras enfermedades como la arteriopatía periférica o cerebrovasculares, obesidad, diabetes, cáncer o infección crónica.

RESULTADOS

Desde 1982 se ha recopilado el registro organizado por la ISHLT a nivel mundial y las tasas de sobrevida después de trasplante de corazón en Estados Unidos. La actualización más reciente indica una sobrevida de 83 y 76%, uno y tres años después del trasplante, o un promedio de vida después del injerto de 10 años (fig. 281-1). La calidad de vida de los operados por lo común ha sido excelente y más de 90% de los enfermos incluidos en el registro ha recuperado sus funciones normales y sin limitaciones después del trasplante.

INMUNODEPRESIÓN

Los regímenes médicos utilizados para suprimir la reacción inmunitaria normal a un órgano sólido implantado como aloinjerto varían con el centro y están en evolución constante, conforme se introducen agentes más eficaces con mejores perfiles de reacciones adversas y menores efectos tóxicos. Los regímenes utilizados en la actualidad son inespecíficos y aportan una reacción general tenue contra los antígenos extraños en lugar de una reacción específica tenue contra el donante, además de transmitir una predisposición indeseable hacia las infecciones y el cáncer. Casi todos los programas de trasplante de corazón utilizan un régimen con tres fármacos que comprende un inhibidor de calcineurina (ciclosporina o tacrolimús), un inhibidor de la proliferación o la diferenciación de linfocitos T (azatioprina, mofetilo de micofenolato o sirolimús) y por lo menos un ciclo inicial breve de glucocorticoides. Muchos programas también incluyen un ciclo de inducción inicial con anticuerpos monoclonales o policlonales contra los linfocitos T en el perioperatorio, a fin de disminuir la frecuencia o la intensidad de rechazo temprano después del injerto. Entre los anticuerpos monoclonales de introducción más reciente están daclizumab y basiliximab, que bloquean al receptor de interleucina 2 y pueden evitar el rechazo del aloinjerto, sin causar una inmunodepresión global adicional.

El diagnóstico de rechazo del aloinjerto de corazón por lo común se hace por medio de la biopsia endomiocárdica, en general como parte de un sistema de vigilancia, o en respuesta al deterioro clínico. Se lleva a cabo vigilancia mediante biopsia con regularidad en la mayor parte de los programas durante el primer año después de la operación y durante los primeros cinco años en muchos programas. El tratamiento consiste en intensificar la inmunodepresión, cuya duración y gradación dependen de la intensidad del rechazo.

PROBLEMAS DE TRATAMIENTO DE LA FASE TARDÍA DESPUÉS DEL TRASPLANTE

Un número creciente de personas con corazones injertados vive años después de la operación y así constituyen una población con problemas de tratamiento a largo plazo.

Arteriopatía coronaria en el aloinjerto A pesar de que el corazón donado proviene de personas jóvenes, quienes reciben un aloinjerto tienden a desarrollar enfermedad de arterias coronarias (CAD); por lo regular, se trata de un trastorno difuso, concéntrico y longitudinal, muy distinto al de CAD aterosclerótica "convencional", que es más focal y a menudo excéntrica. Es muy probable que la causa fundamental sea la lesión principalmente inmunitaria del endotelio vascular, pero diversos factores de riesgo influyen en su presentación y evolución e incluyen factores no inmunitarios como dislipidemia, diabetes e infección por citomegalovirus (CMV). Cabe esperar que modalidades inmunosupresoras más nuevas y mejores reduzcan la frecuencia y la repercusión de estas complicaciones devastadoras, las cuales en la actualidad contribuyen a la mayor parte de las defunciones tardías después del trasplante. Hasta el momento los nuevos inmunosupresores mofetilo de micofenolato y el blanco de la rapamicina en los mamíferos (mTOR) sirolimús y everolimús, se han relacionado con una menor frecuencia a corto plazo y un menor grado de engrosamiento de la íntima de las coronarias. En informes anecdóticos, la instauración de sirolimús se acompañó de cierta resolución de la enfermedad. También se ha demostrado que el empleo de estatinas conlleva una menor frecuencia de esta vasculopatía y en la actualidad estos medicamentos casi siempre se utilizan en receptores de trasplantes, a menos que estén contraindicados. La paliación de la enfermedad con intervenciones percutáneas probablemente es segura y eficaz a corto plazo, aunque la enfermedad a menudo avanza inexorablemente. A causa de la desnervación del corazón injertado, las personas rara vez sufren angina de pecho, aun en etapas avanzadas de la enfermedad.

En el caso de CAD avanzada del aloinjerto, un nuevo trasplante sería la única forma definitiva de tratamiento, pero se propician cifras de sobrevida menores después del nuevo injerto en el paciente individual y surgen problemas éticos.

Cánceres La mayor incidencia de cánceres constituye una secuela identificada de cualquier programa de inmunodepresión a largo plazo y el trasplante de órganos no es la excepción. Entre las complicaciones más frecuentes después del injerto están las enfermedades linfoproliferativas, que en muchos casos parecen haber sido desencadenadas por el virus de Epstein-Barr. El tratamiento eficaz consiste en disminuir la inmunodepresión (sin duda una "espada de doble filo", en el marco de un órgano del que depende la vida), antivirales y la quimioterapia y radioterapia tradicionales. En fecha reciente han sido muy promisorios los intentos hechos con antilinfocíticos específicos (CD20). En personas que han recibido trasplantes también se observa una mayor frecuencia de cánceres de la piel (carcinomas de células basales y pavimentosas) y su evolución puede ser muy agresiva. No se ha precisado la utilidad que tendría disminuir la intensidad de la inmunodepresión para tratar dichos cánceres.

Infecciones El empleo de las modalidades inmunodepresoras inespecíficas con que se cuenta para evitar el rechazo del aloinjerto causa naturalmente una mayor predisposición a las complicaciones infecciosas en la persona que las recibe. La incidencia de tal complicación ha disminuido desde que se introdujo la ciclosporina, pero las infecciones por microorganismos poco comunes y oportunistas siguen siendo la causa principal de muerte en el primer año después de la operación y subsisten como una amenaza para el individuo que necesita inmunodepresión permanentemente durante toda su vida. El tratamiento eficaz depende de la vigilancia cuidadosa en busca de signos y síntomas tempranos de infecciones por oportunistas y una estrategia extraordinariamente intensiva para llegar a un diagnóstico específico y también el concurso de expertos que identifiquen los cuadros iniciales más frecuentes de infecciones por citomegalovirus, *Aspergillus* y otros oportunistas infecciosos.

CIRCULACIÓN ASISTIDA DE LARGO PLAZO

La época actual del apoyo circulatorio mecánico se inició en 1953, cuando se utilizó por primera vez la derivación cardiopulmonar (circulación extracorporal) en seres humanos y ello abrió la puerta para contar con posibles periodos breves de apoyo circulatorio que permitieran intervenciones con corazón abierto.

Más tarde se creó una variedad de bombas extracorporales para apoyo de la circulación durante periodos breves. Al principio, el apoyo mecánico de la circulación durante unas cuantas horas evolucionó lentamente y Cooley implantó el primer corazón artificial total en 1969 en Texas. El paciente sobrevivió 60 h hasta que se obtuvo un corazón de donante. Desafortunadamente el paciente murió por complicaciones pulmonares después del trasplante. El campo de la sustitución mecánica del corazón permaneció sin cambios durante 10 años hasta el decenio de 1980, cuando se introdujeron de nuevo los corazones artificiales con gran publicidad; sin embargo, no alcanzaron los resultados esperados para la cardiopatía terminal. A principios del decenio de 1970, en paralelo con la producción del corazón artificial completo, intensas investigaciones llevaron al desarrollo de dispositivos de apoyo ventricular, que proporcionan asistencia mecánica (más que sustitución) del ventrículo con insuficiencia.

Los LVAD, a pesar de que al principio fueron concebidos como aparatos para uso en vez del remplazo biológico del corazón, se comenzaron a utilizar (y aún se les usa predominantemente) como dispositivos provisionales o temporales hasta que se efectuaba el trasplante de corazón en sujetos elegibles, en quienes comenzaba a ser ineficaz la terapéutica médica, antes de contar con un corazón donado. En Estados Unidos, la FDA aprobó algunos aparatos de ese tipo que aún se utilizan ampliamente. Los que se implantan dentro del cuerpo son compatibles con la vida extrahospitalaria y con ellos el paciente tiene la posibilidad de vivir en su hogar en tanto está en la lista de espera de un corazón donado. Cualesquiera que sean los buenos resultados de tal "lapso de espera" para el paciente individual, no se mitiga la escasez de corazones donados y el objetivo último en estas situaciones sigue siendo contar con una alternativa razonable a la reposición biológica del corazón, es decir, una que pudiera practicarse en forma amplia y fácil y cuya eficacia fuera proporcional a su costo.

INDICACIONES ACTUALES Y APLICACIONES DE DISPOSITIVOS DE ASISTENCIA VENTRICULAR

A la fecha, hay dos indicaciones principales para apoyo ventricular. En primer lugar, los pacientes con riesgo de muerte inminente por choque cardiógeno son elegibles para apoyo mecánico. Estos pacientes en términos generales reciben tratamiento con dispositivos de asistencia cardiaca temporal. En segundo lugar, si los pacientes tienen fracción de expulsión del ventrículo izquierdo <25% o máxima VO_2 <14 mL/kg/min o dependen de tratamiento inotrópico o apoyo con globos de contrapulsación intraaórtico, podrían ser elegibles para apoyo mecánico. Si son elegibles para trasplante cardiaco, la asistencia circulatoria mecánica se conoce como "tratamiento pasajero en espera de trasplante". Por el contrario, si el paciente tiene contraindicación para trasplante cardiaco, el uso de este dispositivo es un tratamiento de apoyo ventricular izquierdo "definitivo".

CONCEPTOS BÁSICOS

Dispositivos pulsátiles en comparación con no pulsátiles Los dispositivos *pulsátiles* son dispositivos de apoyo ventricular cuyo mecanismo de acción obliga al llenado alternante y al vaciamiento del volumen de la cavidad en un dispositivo que simula el mecanismo de acción del corazón natural. Los dispositivos *no pulsátiles* tienen un mecanismo de acción que produce flujo sanguíneo continuo a través del dispositivo, eliminando la necesidad de pulsaciones. Los dispositivos pulsátiles son más grandes, voluminosos y se acompañan de mayores requerimientos energéticos y de tasas más elevadas de complicaciones en comparación con los no pulsátiles. Sin embargo, los dispositivos pulsátiles proporcionan un mayor grado de apoyo y pueden ser incluso capaces de sustituir la función del corazón por completo en la forma de un corazón artificial total. Debido a su voluminosidad, la talla de muchos pacientes impide dar cabida a las bombas pulsátiles intracorporales. Sin embargo, se cuenta con versiones paracorporales. Estos dispositivos son versátiles y pueden utilizarse para el apoyo o sustitución de los ventrículos derecho, izquierdo o biventricular.

Los dispositivos de flujo continuo (no pulsátiles) se clasifican con base en el diseño del impulso y su mecanismo. Los diseños antiguos suelen ser bombas de flujo axial, que operan sobre el principio de Arquímedes. Estos dispositivos tienen un impulsor que se encuentra alineado con la dirección del flujo sanguíneo y la dirección del flujo de entrada es la misma que la del flujo de salida. Los dispositivos de flujo continuo dependen de la presencia de cojinetes que se encuentran en contacto con la sangre y que pueden asociarse con incremento en el riesgo de activación sanguíneo y plaquetario. Los nuevos dispositivos tienen diseños centrifugados; el flujo sanguíneo gira 90° entre el punto de entrada a la bomba y el sitio de salida. Otra diferencia importante en los nuevos dispositivos es la ausencia de cojinetes que estén en contacto con la sangre (la mayor parte de los dispositivos tiene impulsores magnéticos flotantes). Este diseño permite la construcción de bombas más pequeñas con menos elementos que activan la sangre en comparación con los diseños de flujo axial.

Dispositivos disponibles En Estados Unidos existen cuatro dispositivos aprobados por la FDA que se utilizan como puentes hacia el trasplante en los adultos. De estos cuatro, uno solo se utiliza como tratamiento de destino o para apoyo mecánico cardiaco prolongado. Existen otros aparatos que sólo se utilizan para apoyo de corto plazo en caso de choque posoperatorio o para los pacientes con choque cardiógeno secundario a un infarto agudo del miocardio o miocarditis fulminante; éstos no se describirán aquí. Ninguno de los aparatos de largo plazo se introduce en su totalidad, puesto que la necesidad de contar con conexiones transcutáneas genera complicaciones infecciosas. Además, estos pacientes tienden a sufrir complicaciones tromboembólicas y existe la posibilidad de que el aparato falle.

El corazón artificial total (TAH) (Syncardia, Tucson, AZ) es un dispositivo neumático, biventricular que se implanta de manera ortotópica con un cable externo que lo conecta a su consola. En la actualidad es el único aparato aprobado por la FDA como puente hacia el trasplante en los pacientes con insuficiencia biventricular pronunciada.

El LVAD Thoratec (Thoratec Corp., Pleasanton, CA) es una bomba extracorporal que recoge sangre por una cánula grande colocada en el vértice del ventrículo izquierdo y la impulsa hacia adelante a través de otra cánula que se introduce en la aorta ascendente. La naturaleza extracorporal de esta bomba permite su uso en adultos de talla pequeña, para quienes las bombas extracorporales podrían ser demasiado grandes. El dispositivo proporciona apoyo a los ventrículos izquierdo y derecho y puede utilizarse para apoyo biventricular en el mismo paciente (dispositivo de apoyo biventricular).

El HeartMate II LVA (Thoratec) es un aparato intracorporal de asistencia ventricular izquierda con un cable externo. La bomba se coloca en la pared abdominal anterior con cánulas que atraviesan el diafragma. Una cánula desemboca en el vértice del ventrículo izquierdo y la sangre es expulsada a través de la bomba hacia la aorta ascendente **(fig. 281-2)**. Este aparato se utiliza como puente mientras se lleva a cabo el trasplante y los

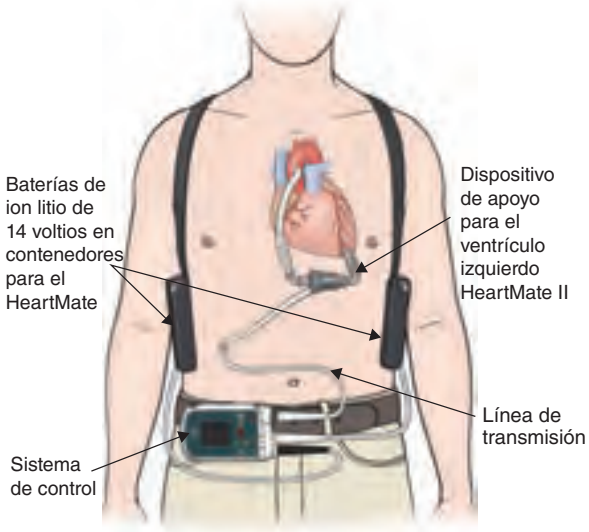


FIGURA 281-2. Diagrama del dispositivo de asistencia del ventrículo izquierdo HeartMate II. *(Reimpreso con autorización de Thoratec Corp., Pleasanton, CA.)*

pacientes pueden ser dados de alta del hospital con el aparato mientras esperan su cirugía.

El HeartWare Ventricular Assist System con bomba HVAD (HeartWare Inc., Framingham, MA) es el primer dispositivo de tercera generación con aprobación por la FDA para su uso en pacientes en espera de trasplante. El dispositivo es una bomba centrífuga que se aloja por completo en la cavidad pericárdica del paciente y que proporciona apoyo adecuado para muchos pacientes.

RESULTADOS

La aplicación de estos aparatos en Estados Unidos se limita básicamente a pacientes con choque después de una cirugía cardiaca y como puente mientras esperan su trasplante. Los resultados del puente hacia el trasplante con los aparatos existentes son por completo buenos y casi 75% de los pacientes jóvenes recibe su trasplante en menos de un año con una sobrevida ulterior excelente.

La publicación del estudio clínico REMATCH (*Randomized Evaluation of Mechanical Assistance in the Treatment of Heart Failure*) en el año 2001 demostró que la sobrevida es mejor entre los pacientes elegibles con cardiopatía terminal que recibieron un LVAD (pero con más complicaciones, principalmente neurológicas) frente al tratamiento médico continuo. Esto causa un interés renovado en el uso de dispositivos para su exposición permanente no biológica de la función del corazón. Más tarde, este dispositivo fue sustituido por el de flujo axial HeartMate II, que ha mejorado de manera espectacular la sobrevida de pacientes con cardiopatía grave en etapa terminal en quienes ha fracasado el tratamiento médico. Los pacientes a quienes se ha implantado este dispositivo tienen una tasa de sobrevida dos años de 58%, mientras que la tasa de sobrevida para pacientes con tratamiento médico del estudio clínico original REMATCH fue de sólo 8%. La experiencia más reciente ha demostrado que el periodo de sobrevida de pacientes con LVAD de flujo continuo para tratamiento definitivo se acerca a cinco años.

Varios estudios han valorado los beneficios del tratamiento con LVAD como espera del trasplante. Los datos más recientes provienen de una serie de 140 pacientes sometidos a implante de HeartWare HVAD. De estos pacientes, 94% logró el resultado principal (definido como la sobrevida al trasplante, recuperación de la función cardiaca o apoyo con el dispositivo) a 180 días. Gracias a la mayor experiencia y los mejores resultados con los LVAD como puentes hacia el trasplante, la posibilidad de mantener la función del órgano y limitar el avance de la hipertensión pulmonar o incluso reducir la resistencia vascular pulmonar, convierte a la descarga mecánica en una opción atractiva frente al apoyo continuo con inotrópicos. La experiencia preliminar con puentes hacia el trasplante ha demostrado una menor sobrevida después del trasplante frente al tratamiento médico, pero la experiencia más reciente demuestra que los resultados después del trasplante son similares. Probablemente este resultado es secundario a la tendencia a implantar el dispositivo antes de que ocurra daño irreversible de otros órganos.

282 Cardiopatías congénitas del adulto

Jamil Aboulhosn, John S. Child

Hace más de 100 años, sir William Osler en su libro clásico *The Principles and Practice of Medicine* (New York, Appleton & Co, 1892, pp. 659-663) dedicó solamente cinco páginas al tema de las "Afecciones congénitas del corazón" y en su primera oración señalaba que "estos trastornos tienen sólo escaso interés clínico porque en una gran parte de los casos las anomalías son incompatibles con la vida y en otros no se puede emprender medida alguna para corregir el defecto o incluso aliviar los síntomas". Por fortuna, en los 100 años siguientes se realizaron adelantos considerables en el conocimiento en la esencia de tales problemas y su tratamiento eficaz.

Los defectos congénitos más frecuentes son de origen cardiovascular; provienen de causas multifactoriales complejas de tipo genético y ambiental. Las anomalías cromosómicas identificadas y las mutaciones de genes únicos explican <10% de todas las malformaciones cardiacas. Las enfermedades cardiacas congénitas (CHD, *congenital heart disease*) son anomalías que afectan, en promedio a 1% de todos los recién nacidos vivos, en la población general y en Estados Unidos la cifra se acerca a 40 000 recién nacidos/año, pero aparece con mayor frecuencia en mujeres con CHD (4 a 10% según sea el tipo de CHD materna). Ante los extraordinarios progresos quirúrgicos en los últimos 60 años, más de 90% de los recién nacidos y niños con tales malformaciones viven y alcanzan ahora la edad adulta; las mujeres con CHD a menudo logran procrear hijos después de ser sometidas a reparaciones adecuadas. La población de CHD, de manera intrínseca, aumenta en forma constante. Las mujeres con CHD están expuestas a un mayor riesgo de complicaciones periparto y puerperales, pero en términos generales, se considera que la CHD de la gestante no constituye una contraindicación absoluta para embarazarse, salvo que la mujer tenga algunos signos de alto riesgo (como cianosis, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardiaca descompensada, arritmias, aneurisma aórtico entre otros). En todas las mujeres con CHD que deseen embarazarse está justificada la consulta con un experto en CHD de adultas.

Más de un millón y medio de adultos con cardiopatías congénitas operadas o no operadas viven actualmente en Estados Unidos; ahora hay más adultos que niños con CHD en ese país. La verdadera curación quirúrgica es poco común y todas las reparaciones, sean paliativas o correctivas, pueden dejar lesiones residuales, secuelas o complicaciones, razón por la cual muchos pacientes necesitan vigilancia permanente por expertos, de alguna forma. Los cambios anatómicos y fisiológicos en el corazón y la circulación por alguna lesión congénita específica no son estáticos, sino que evolucionan desde la vida prenatal hasta la etapa adulta. Las malformaciones benignas que no son detectadas en la niñez pueden asumir importancia clínica en la vida adulta. Por desgracia, al número creciente de adultos con CHD no ha correspondido a un incremento adecuado en el número de especialistas y centros de alta especialidad que cuenten con la preparación y equipo para tratar y asistir a esta población de difícil atención. Son

esenciales los esfuerzos para incrementar la sensibilización, los recursos y la promoción de esta especialidad.

DESARROLLO DEL CORAZÓN

(Véase también el cap. 265e) Las enfermedades cardiacas congénitas suelen ser consecuencia de anomalías del desarrollo embrionario de alguna estructura normal, o la incapacidad de ella para evolucionar más allá de la etapa inicial del desarrollo embrionario o fetal; esta breve sección permite introducir al lector a los aspectos generales del desarrollo normal, de tal forma que entienda mejor los aspectos importantes de los defectos; por necesidad no es exhaustivo. La cardiogénesis es un fenómeno de enorme finura con control transcripcional de un grupo complejo de proteínas reguladoras que activan o inhiben los genes sobre los que actúan, por algún mecanismo que depende del sitio y del tiempo. A las tres semanas del desarrollo embrionario se forman dos cordones cardiacos que terminan por canalizarse y en ese momento aparece el tubo cardiaco primordial, de dos orígenes (zona semilunar cardiaca o el primer "campo" cardiaco mesodermo faríngeo o el segundo campo cardiaco); a los 21 días se fusionan en un solo tubo cardiaco que comienza en el extremo superior o craneal. Después de ello el tubo cardiaco se alarga y termina por desarrollar constricciones circunscritas, con los siguientes segmentos que van de dirección caudal a craneal: el seno venoso recibe las venas cardinal común, umbilical y vitelina y la aurícula, el ventrículo, el bulbo y el tronco arterioso, el saco aórtico y los arcos aórticos. El tubo cardiaco está fijo a nivel del seno venoso y los extremos arteriales.

En las semanas siguientes, la proliferación diferencial de las células hace que el tubo se alargue y se curva en forma de "S" con la zona bulboventricular dirigida hacia la derecha y la aurícula y el seno venoso se desplacen hacia atrás del ventrículo. La aurícula y el ventrículo primitivos se comunican a través del conducto auriculoventricular, a partir del cual se desarrolla en dos partes la almohadilla endocárdica (ventral y dorsal). Las almohadillas se fusionan y dividen el conducto auriculoventricular en dos orificios auriculoventriculares de entrada, para después migrar y ayudar en la formación del tabique interventricular. La aurícula primitiva está dividida en primer lugar por una membrana llamada *septum primum,* que crece hacia abajo desde la pared superior hasta las almohadillas; al alcanzar la fusión y haber resorción del centro de la zona media, se forma el *ostium secundum.* A la derecha del *septum primum,* prolifera una segunda membrana, el *septum secundum* y desciende desde la pared ventral-craneal hacia las almohadillas (no llega a ellas) y cubre gran parte del *ostium secundum* (no todo), por lo cual surge un colgajo del agujero oval. El ventrículo primitivo se divide en una serie de fenómenos perfectamente sincronizados y finos. El tabique interventricular crece en sentido de las almohadillas y estas últimas forman un tabique superior de entrada; entre las dos porciones está un orificio llamado agujero interventricular. Los ventrículos izquierdo y derecho comienzan a desarrollarse uno al lado del otro y las aurículas y sus respectivas válvulas de entrada se alinean sobre los ventrículos. Por último, estas dos partes del tabique se fusionan con los bordes bulboventriculares, los cuales una vez que han tabicado al tronco arterioso, se extienden al interior del ventrículo. El llamado *bulbo cordis* se divide en una porción subaórtica conforme muestra resorción el cono muscular, en tanto que elonga el cono muscular de la sección subpulmonar. La división espiral del tronco arterioso común rota y hace que la arteria pulmonar y las zonas aórticas se alineen sobre sus infundíbulos respectivos de salida; la válvula aórtica se desplaza hacia atrás sobre el infundíbulo del ventrículo izquierdo (LV) y la válvula pulmonar se desplaza hacia delante sobre el infundíbulo del ventrículo derecho (RV), en una relación "envolvente" de las dos grandes arterias.

Desde fase temprana los sistemas venosos son bilaterales y simétricos e incorporan dos astas del seno venoso. Al final, salvo el seno coronario, gran parte de las porciones izquierdas y el asta venosa del seno izquierdo muestran regresión y el sistema venoso sistémico vacía su contenido en el asta derecha a través de las venas cavas inferior y superior. El sistema venoso pulmonar que inicialmente conecta con el sistema venoso general se desarrolla conforme los primordios de los pulmones en desarrollo se fusionan para generar el seno venoso confluyente y en ese punto muestra regresión la conexión con el sistema general existente. De manera simultánea, proliferan en sentido posterior una proyección que nace de la pared retrógrada de la aurícula izquierda (vena pulmonar común) para fusionarse con las zonas de confluencia que se transforman en parte de la pared de la aurícula izquierda de la zona posterior.

El tronco venoso y el saco aórtico en el comienzo generan seis pares de arcos simétricos que se encorvan hacia atrás y se transforman en las aortas dorsales en pares. En este capítulo no se realiza la descripción detallada de la regresión selectiva de algunos de los arcos. En resumen, el proceso mencionado hace que se desarrolle el tercer arco en la forma de las arterias carótidas internas; el cuarto arco izquierdo se transforma en el cayado aórtico y la arteria subclavia derecha y parte del sexto arco será el conducto arterioso persistente. Las dos aortas torácicas dorsales se fusionarán en el abdomen, con persistencia de la aorta dorsal derecha.

CUADRO 282-1 Cardiopatía congénita simple del adulto

- Enfermedad en estructuras "nativas"
  - Valvulopatía aórtica congénita sin complicaciones
  - Valvulopatía mitral congénita leve (p. ej., excepto la válvula "en paracaídas" y la valva hendida)
  - Comunicación interauricular pequeña sin complicaciones
  - Comunicación interventricular pequeña sin complicaciones
  - Estenosis pulmonar leve
- Trastornos reparados
  - Conducto arterial ligado u ocluido previamente
  - Reparación del defecto de comunicación interauricular de tipo *ostium secundum* o seno venoso, sin residuos
  - Reparación del defecto de comunicación interventricular, sin residuos

DEFECTOS CARDIACOS ESPECÍFICOS

En los cuadros 282-1, 282-2 y 282-3 se clasifican las malformaciones congénitas del corazón en simples, intermedias o complejas. Las simples por lo común son lesiones únicas con una malformación en cortocircuito o de tipo valvular. Las intermedias pueden tener dos o más defectos simples; las complejas por lo regular tienen componentes de un defecto intermedio y además anomalías más complejas de la anatomía vascular y del corazón, a menudo con cianosis y por lo común con complejos de transposición. Los cuadros en cuestión pretenden indicar al lector la situación en que está justificada la consulta con un cardiólogo o un especialista con conocimientos sólidos de CHD. Los individuos con malformaciones complejas (que incluyen muchos de los procedimientos quirúrgicos que por lo común abarcan una CHD compleja), prácticamente deben recibir tratamiento de manera conjunta en un centro especializado en adultos con CHD, con experiencia en este campo. Los individuos con lesiones intermedias deben ser atendidos en una primera consulta y más tarde en visitas de vigilancia intermitente y ocasional con un cardiólogo. Los pacientes con lesiones simples suelen ser tratados por un internista conocedor o un cardiólogo general, aunque suele ser recomendable la consulta con un cardiólogo con experiencia específica en malformaciones congénitas de adultos.

COMUNICACIÓN INTERAURICULAR

La comunicación interauricular (ASD, *atrial septal defect*) es una anomalía frecuente del corazón que a veces se identifica por primera vez en un adulto y que afecta con mayor frecuencia a mujeres. La comunicación interauricular del seno venoso ocurre en un punto alto en el tabique interauricular, cerca de la desembocadura de la vena cava superior en la aurícula derecha y a menudo se acompaña de una conexión venosa pulmonar anómala, que viene del pulmón derecho a la vena cava superior o a la aurícula derecha (fig. 282-1). La malformación del tabique llamada *ostium primum* está junto a las válvulas auriculoventriculares y cualquiera de las dos puede mostrar deformación y reflujo. La malformación del tabique interauricular de tipo *ostium primum* es frecuente en el síndrome de Down, a menudo como

CUADRO 282-2 Cardiopatía congénita de complejidad intermedia

- Comunicación interauricular de tipo *ostium primum* o seno venoso
- Drenaje venoso pulmonar anómalo, parcial o total
- Defectos de conducto auriculoventricular (parcial o completo)
- Comunicación interventricular complicada (p. ej., válvulas ausentes o anormales, o lesiones obstructivas acompañantes; insuficiencia aórtica)
- Coartación de la aorta
- Estenosis de la válvula pulmonar (moderada o intensa)
- Obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo derecho, importante
- Reflujo por válvula pulmonar (moderado o grave)
- Conducto arterioso persistente (permanece abierto), moderado o grave
- Fístula/aneurisma del seno de Valsalva
- Estenosis subvalvular o supravalvular aórtica

CUADRO 282-3 Cardiopatía congénita compleja del adulto

Cardiopatías complejas cianóticas (todas las formas)
Síndrome de Eisenmenger
Anomalía de Ebstein
Tetralogía de Fallot o atresia de la pulmonar (todas las formas)
Transposición de grandes arterias
Ventrículo único; atresia tricuspídea o mitral
Ventrículo con doble orificio de salida
Tronco arterioso
Métodos de Fontan o Rastelli

parte de defectos más complejos de tipo auriculoventricular con una válvula auriculoventricular común y un defecto posterior de la zona basal del tabique interventricular. La malformación de tipo *ostium secundum* más frecuente en el tabique mencionado abarca la fosa oval y está situada en la zona media del tabique interventricular, característica importante para no confundirla con la persistencia del agujero oval. La obliteración anatómica del agujero oval se produce después de su cierre funcional poco después del nacimiento, pero la permeabilidad residual con sonda es una variante normal común. La ASD denota una deficiencia verdadera del tabique interauricular e implica una permeabilidad anatómica y funcional. La magnitud del cortocircuito de izquierda a derecha depende del tamaño de la ASD, las propiedades diastólicas ventriculares y la impedancia relativa en las circulaciones pulmonar y sistémica. El cortocircuito de izquierda a derecha origina sobrecarga diastólica del ventrículo derecho y mayor flujo por la arteria pulmonar. Los individuos con ASD por lo regular no tienen síntomas en etapa temprana de la vida, aunque a veces muestran cierto retraso en el desarrollo físico y una mayor tendencia a presentar infecciones de vías respiratorias; en personas de mayor edad y ancianos aparecen síntomas cardiorrespiratorios. Luego del cuarto decenio de vida, un número importante de pacientes termina por mostrar arritmias auriculares, hipertensión arterial pulmonar, cortocircuitos bidireccionales y después de derecha a izquierda e insuficiencia de la mitad derecha del corazón. Los pacientes expuestos por largo tiempo a hipoxemia de grandes alturas tienden a mostrar hipertensión pulmonar desde edades más tempranas. En sujetos de mayor edad y ancianos, aumenta el cortocircuito de izquierda a derecha a través de ASD conforme la hipertensión sistémica progresiva, la arteriopatía coronaria (CAD, *coronary artery disease*) o ambos cuadros, hacen que disminuya la distensibilidad y el volumen del ventrículo izquierdo.

Exploración física En la exploración física por lo común se identifica un choque de punta notable del ventrículo izquierdo y puede palparse el pulso de la arteria pulmonar. El primer ruido es normal o desdoblado, con intensificación del ruido de cierre de la válvula tricúspide. El incremento del flujo por la válvula pulmonar es lo que ocasiona el soplo mesosistólico del infundíbulo de la pulmonar. El segundo ruido muestra desdoblamiento amplio y su situación es relativamente fija en relación con la respiración. El soplo mesosistólico con retumbo es más intenso en el cuarto espacio intercostal y en el borde izquierdo del esternón y refleja incremento del flujo por la válvula tricúspide. La ASD de tipo *ostium primum*, la presencia de un soplo holosistólico apical denota que también hay insuficiencia mitral o tricuspídea o una comunicación interventricular anómala (VSD, *ventricular septal defect*).

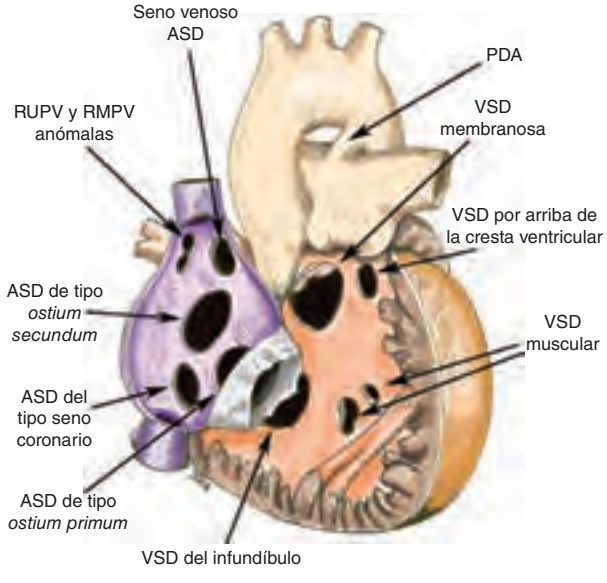


FIGURA 282-1. Tipos y sitios de defectos cardiacos congénitos. ASD, comunicación interauricular; PDA, persistencia del conducto arterioso; RMPV, vena pulmonar media derecha; RUPV, vena pulmonar superior derecha; VSD, comunicación interventricular.

Los signos mencionados están alterados cuando la mayor resistencia de los vasos pulmonares hace que disminuya el cortocircuito de izquierda a derecha. Aminora la intensidad del flujo de salida por la pulmonar y de entrada por la tricúspide, hay intensificación del componente pulmonar del segundo ruido y expulsión sistólica; pueden fusionarse los dos componentes del segundo ruido y aparecer un soplo diastólico de insuficiencia de la válvula pulmonar. El cortocircuito de derecha a izquierda se acompaña de signos como cianosis e hipocratismo digital (consúltese más adelante "Comunicación interventricular"). En adultos con ASD y fibrilación auricular los signos físicos pueden confundirse con los de la estenosis mitral con hipertensión pulmonar, porque el soplo del flujo diastólico tricuspídeo y el segundo ruido con desdoblamiento amplio pueden erróneamente ser tomados como el soplo diastólico de la estenosis mitral y el "chasquido de abertura" de tal válvula, respectivamente.

Electrocardiograma En la ASD de tipo *ostium secundum* el electrocardiograma (ECG) suele señalar desviación del eje eléctrico a la derecha y un perfil rSr´ en las derivaciones precordiales derechas, que representan ensanchamiento del infundíbulo del ventrículo derecho. Con la ASD del seno venoso puede surgir un marcapasos venoso ectópico auricular o un bloqueo de primer grado. En la ASD de tipo *ostium primum*, el defecto de conducción del ventrículo derecho se acompaña de desviación del eje eléctrico hacia arriba y a la izquierda y la rotación del asa de QRS del plano frontal en sentido contrario a las manecillas del reloj. Con cada tipo de defecto pueden surgir grados diversos de hipertrofia del RV y de la aurícula derecha (RA), según la magnitud de la hipertensión pulmonar. En la radiografía de tórax se observa agrandamiento de la aurícula y ventrículo derechos, de la arteria pulmonar y sus ramas; la intensificación de la trama vascular pulmonar en los vasos de la derivación de izquierda a derecha disminuirá en caso de surgir enfermedad de los vasos pulmonares.

Ecocardiograma En el ecocardiograma se advierten dilatación de arteria pulmonar y de RV y RA con movimiento anormal o paradójico del tabique interventricular en presencia de sobrecarga notable del volumen de la mitad derecha del corazón. La ASD se puede visualizar directamente por estudios de imágenes bidimensionales, Doppler de color o contraste ecográfico. La ecocardiografía bidimensional y el estudio con Doppler han sustituido al cateterismo cardiaco. La primera está indicada si los datos del ecocardiograma transtorácico son ambiguos, como suele ocurrir en el caso de defectos del seno venoso o para guiar el cierre con catéter **(fig. 282-2)**. El cateterismo cardiaco se practica si hay incongruencias en los datos clínicos, si hay hipertensión pulmonar significativa o si se sospecha que existen otras malformaciones o la posibilidad de CAD, o cuando se intenta el cierre transcatéter de la ASD.

TRATAMIENTO COMUNICACIÓN INTERAURICULAR

A todos los pacientes que presentan ASD de tipo *ostium secundum* sin complicaciones, con cortocircuito de izquierda a derecha importante, como serían cociente de flujo pulmonar/sistémico ≥1.5:1 se recomienda la reparación quirúrgica, por lo común con un parche de pericardio o de material protésico, o el cierre con el empleo de un dispositivo percutáneo colocado a través de un catéter, si la ASD tiene tamaño y forma apropiados. Se pueden prever resultados excelentes, con poco riesgo, incluso en sujetos mayores de 40 años, siempre que no tengan hipertensión pulmonar grave. En el defecto de ASD de tipo *ostium primum,* se necesita la reparación de las válvulas mitrales "hendidas", además de la colocación de un parche y cierre de la ASD. Es importante no intentar el cierre en personas con defectos pequeños y cortocircuitos triviales o en los que tienen afectación pulmonar grave, sin un cortocircuito notable de izquierda a derecha. Sin embargo, el uso de vasodilatadores pulmonares con la disminución resultante en la presión y resistencia de la arteria pulmonar puede lograr el cierre de ASD en personas con vasculopatía pulmonar.

Rara vez las personas con un seno venoso o ASD de tipo *ostium secundum* fallecen antes de cumplir los 50 años. En el quinto y sexto decenios de la vida aumenta sustancialmente la incidencia de síntomas progresivos, que suelen culminar en discapacidad grave. El tratamiento médico incluirá la corrección inmediata de infecciones de vías respiratorias, el

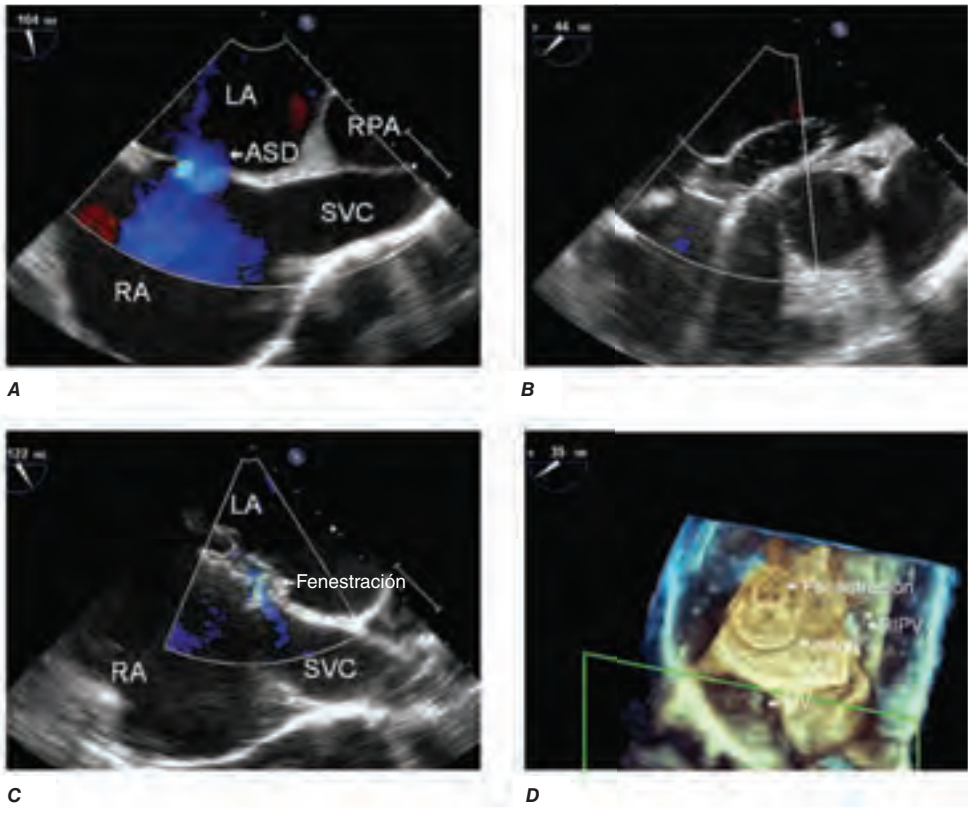


FIGURA 282-2. *A.* Ecocardiograma transesofágico en que se observa un defecto del tabique interauricular de tipo *ostium secundum* (ASD) con cortocircuito de la aurícula izquierda (LA) a la aurícula derecha (RA). Se han señalado la arteria pulmonar derecha (RPA) y la vena cava superior (SVC). ***B.*** Cuantificación de ASD por medio de globo colocado con catéter. ***C.*** Colocación de un diafragma auricular septal a través de una pequeña "fenestración hecha manualmente" dentro del dispositivo, que continuará permitiendo el flujo en pequeñas cantidades de LA a RA; tal maniobra se utiliza con el fin de evitar hipertensión auricular izquierda después del cierre de ASD. La hipertensión de aurícula izquierda puede aparecer en ancianos con menor distensibilidad de ventrículo izquierdo. ***D.*** Imagen tridimensional del diafragma septal frente a frente; obsérvese la fenestración en el disco LA. También están marcadas la válvula mitral (MV) y la vena pulmonar inferior derecha (RIPV).

uso de fármacos antiarrítmicos contra la fibrilación auricular o la taquicardia supraventricular y las medidas usuales contra la hipertensión, coronariopatías o insuficiencia cardiaca **(cap. 279)** en caso de aparecer las complicaciones mencionadas. El riesgo de endocarditis infecciosa es pequeño y no se recomienda la profilaxia con antibióticos **(cap. 155)**.

COMUNICACIÓN INTERVENTRICULAR

La comunicación interventricular (VSD, *ventricular septal defect*) es uno de los defectos congénitos más frecuentes del corazón, sea en la variedad aislada o como componente de una combinación de anomalías (fig. 282-1). La VSD por lo regular es única y situada en las porciones membranosa o mesomuscular del tabique. El trastorno funcional depende de su tamaño y del estado del lecho vascular pulmonar. En la vida adulta inicialmente sólo se detectan las VSD pequeñas o de tamaño moderado, dado que muchos pacientes con una sola VSD grande acuden para tratamiento médico-quirúrgico desde etapa temprana de la vida.

En la evolución natural de la VSD se advierte una gran variedad de situaciones que van desde el cierre espontáneo hasta la insuficiencia cardiaca congestiva y la muerte en la lactancia; dentro de dicho espectro están la aparición de posible obstrucción vascular pulmonar, obstrucción en el infundíbulo del ventrículo derecho, insuficiencia aórtica y endocarditis infecciosa. El cierre espontáneo es más frecuente en personas que nacieron con una VSD pequeña, que en muchos casos se observa en los comienzos de la niñez. El lecho vascular pulmonar suele ser el factor determinante de las manifestaciones clínicas y la evolución de la VSD particular y la capacidad de reparación operatoria. El aumento de la presión de la arteria pulmonar es consecuencia del mayor flujo sanguíneo pulmonar, de la resistencia mayor por tal vaso o la combinación de ambos factores y esto último suele ser el resultado de cambios estructurales obliterantes y obstructivos dentro del lecho vascular pulmonar. Es importante cuantificar y comparar las resistencias pulmonares/sistémicas en sujetos con hipertensión pulmonar grave. El término síndrome de Eisenmenger se aplica a personas con una gran comunicación entre las dos circulaciones a nivel aortopulmonar, ventricular o auricular y cortocircuitos bidireccionales o con predominio de derecha a izquierda, ante la elevada resistencia y la hipertensión pulmonar obstructiva.

Las personas con VSD de gran tamaño e hipertensión pulmonar están expuestas a un riesgo mayor de presentar obstrucción vascular pulmonar. Es necesario corregir las VSD grandes desde comienzos de la vida, en que la enfermedad vascular pulmonar es aún reversible y no hay desarrollo. En individuos con síndrome de Eisenmenger, los síntomas en la vida adulta comprenden disnea de esfuerzo, dolor torácico o retroesternal, síncope y hemoptisis. El cortocircuito de derecha a izquierda ocasiona cianosis, hipocratismo digital y eritrocitosis (véase adelante). Un factor de máxima importancia en el pronóstico es el grado en el cual aumentó la resistencia vascular pulmonar antes de la operación; si ésta es de 33% o menos de la cifra de la resistencia sistémica, pocas veces evoluciona la enfermedad vascular después de la operación; sin embargo, si en el preoperatorio se advierte incremento moderado o intenso en la resistencia vascular pulmonar, después de la operación es frecuente que no haya cambios ni evolución de la enfermedad vascular mencionada. El embarazo está contraindicado en la mujer con síndrome de Eisenmenger. La salud de la gestante está expuesta al máximo riesgo si tiene alguna lesión cardiovascular que acompaña a la enfermedad vascular pulmonar e hipertensión pulmonar (p. ej., fisiología de Eisenmenger o estenosis mitral) u obstrucción del infundíbulo del ventrículo izquierdo (p. ej., estenosis aórtica), pero ella también está en peligro de muerte si tiene cualquier malformación que pueda originar insuficiencia cardiaca o una arritmia de importancia hemodinámica. El feto está expuesto al mayor riesgo, si la madre tiene cianosis, insuficiencia cardiaca o hipertensión pulmonar.

En 5 a 10% de los pacientes que en la lactancia presenta cortocircuito moderado de izquierda a derecha, surge obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo derecho. Con el paso del tiempo evoluciona la obstrucción de dicho infundíbulo a nivel subvalvular y los hallazgos en estos enfermos cuyas VSD siguen siendo grandes, comienzan a asemejarse mucho a los de la tetralogía cianótica de Fallot. Casi en 5% de los pacientes la insuficiencia de la válvula aórtica es consecuencia de la insuficiencia del tejido de la valva o al prolapso de la misma a través del defecto interventricular; como consecuencia, la insuficiencia aórtica se complica y predomina en la evolución clínica. Por medio de la ecocardiografía con estudio de Doppler espectral y de color se define el número y sitio de los defectos en el tabique interventricular y anomalías acompañantes, así como la fisiología hemodinámica del defecto o defectos. A veces se necesitan estudios

hemodinámicos y angiográficos para valorar el estado del lecho vascular pulmonar y esclarecer detalles de las alteraciones anatómicas. Las modalidades imagenológicas como la CT o la MRI transversal son útiles para definir las características anatómicas complejas y valorar estructuras extracardiacas.

TRATAMIENTO COMUNICACIÓN INTERVENTRICULAR

No se recomienda el cierre en pacientes con presiones normales de la arteria pulmonar y cortocircuitos pequeños (cociente del flujo pulmonar/sistémico <1.5:1). Está indicada la corrección operatoria o el cierre a través de catéter si el cortocircuito de izquierda a derecha va de moderado a grande con un cociente de flujo pulmonar/sistémico >1.5:1, sin que existan niveles prohibitivamente grandes de resistencia vascular pulmonar (la resistencia de la arteria pulmonar suele ser de menos de 66% de la resistencia arterial sistémica).

En la persona con VSD de tipo Eisenmenger, los vasodilatadores de la circulación arterial pulmonar y el trasplante cardiopulmonar con uno o dos pulmones con reparación del defecto intracardiaco han mostrado resultados promisorios para la mejora de los síntomas **(caps. 281 y 320e)**. La hipoxemia crónica en CHD cianótica ocasiona eritrocitosis por incremento en la producción de eritropoyetina **(cap. 49)**. El término policitemia es erróneo, pues la concentración de leucocitos y de plaquetas es normal o un poco menor. La eritrocitosis compensada con valores de hematocrito en equilibrio con repleción de hierro, rara vez causa síntomas de hiperviscosidad si los hematocritos son <65% y en ocasiones incluso si son ≥70%. Por tal razón, rara vez se necesita la flebotomía terapéutica en casos de eritrocitosis compensada; a diferencia de ello, las personas que tienen la eritrocitosis descompensada no pueden lograr el equilibrio con valores de hematocrito inestables crecientes y síntomas repetitivos de hiperviscosidad. La flebotomía terapéutica es un arma de dos filos, permite el alivio temporal de los síntomas, pero limita el aporte de oxígeno, intensifica la inestabilidad del valor del hematocrito y complica el problema, por el agotamiento de hierro. Los síntomas de la ferropenia por lo común son idénticos a los de la hiperviscosidad; las manifestaciones progresivas después de la flebotomía repetitiva por lo común son causadas por el agotamiento de hierro, con microcitosis hipocrómica. El agotamiento de dicho mineral causa la aparición de grandes números de eritrocitos de menor tamaño (microcíticos) e hipocrómicos con menor capacidad de transportar oxígeno y menor "capacidad de deformación" o flexibilidad en la microcirculación; hay más de ellos por unidad de volumen plasmático, por lo que la viscosidad es mayor de aquella que correspondería a un valor de hematocrito equivalente con menores eritrocitos de mayor tamaño, deformables y con abundante hierro. Tal como surge, la eritrocitosis ferropénica origina mayores síntomas al disminuir el aporte de oxígeno a los tejidos.

La hemostasia es anormal en la CHD de tipo cianótico, en parte por el incremento del volumen sanguíneo y la ingurgitación de capilares, por las anormalidades de la función plaquetaria y la sensibilidad al ácido acetilsalicílico o los antiinflamatorios no esteroideos, así como por anomalías del sistema de coagulación extrínseca e intrínseca. Los anticonceptivos están contraindicados en mujeres cianóticas, porque tienen mayor riesgo de presentar trombosis vascular. Las manifestaciones de la hiperviscosidad pueden surgir en cualquier paciente cianótico con eritrocitosis, si con la deshidratación aminora el volumen plasmático. La flebotomía contra las manifestaciones de la hiperviscosidad que no es causada por deshidratación ni ferropenia consiste en una maniobra sencilla en que fuera del hospital se extraen 500 mL de sangre en un lapso de 45 min, con sustitución isovolumétrica con solución salina isotónica. Está contraindicada la flebotomía "aguda" sin sustitución volumétrica. La repleción de hierro en la eritrocitosis descompensada con déficit de ese mineral, aminora los síntomas ferropénicos, pero es necesario realizarla poco a poco para evitar un incremento excesivo en el valor del hematocrito y como consecuencia, hiperviscosidad.

CONDUCTO ARTERIOSO PERSISTENTE

El conducto arterial es un vaso que va de la bifurcación de la arteria pulmonar a la aorta, inmediatamente distal a la arteria subclavia izquierda (fig. 282-1). En circunstancias normales el conducto vascular está abierto en el feto, pero se cierra inmediatamente después del nacimiento. La corriente a través del conducto depende de las relaciones de presión y resistencia entre las circulaciones sistémica y pulmonar y el área transversal y la longitud del conducto. En muchos adultos con la anomalía, la presión en la arteria pulmonar es normal y persiste durante todo el ciclo cardiaco un gradiente y un cortocircuito de la aorta a la arteria pulmonar con lo cual surge un frémito característico y un soplo de "maquinaria" continuo, con intensificación telesistólica en la mitad superior del borde esternal izquierdo. En los adultos que nacieron con un gran cortocircuito de izquierda a derecha a través del conducto arterial mencionado, suelen aparecer complicaciones como obstrucción vascular pulmonar (síndrome de Eisenmenger) con hipertensión pulmonar, cortocircuito de derecha a izquierda y cianosis. La enfermedad vascular pulmonar grave causa inversión del flujo a través del conducto y, en consecuencia, pasa sangre no oxigenada a la aorta descendente y los dedos de los pies (pero no los de la mano) muestran cianosis e hipocratismo digital, signo llamado "cianosis diferencial" **(fig. 282-3)**. Las causas principales de fallecimiento en adultos con conducto arterioso persistente son insuficiencia cardiaca y endocarditis infecciosa; a veces la obstrucción vascular pulmonar grave puede originar dilatación aneurismática, calcificación y rotura del conducto arterioso.

TRATAMIENTO CONDUCTO ARTERIOSO PERSISTENTE

En caso de no haber enfermedad vascular pulmonar grave y un cortocircuito predominante de izquierda a derecha, habrá que ligar o seccionar quirúrgicamente el conducto arterioso persistente. Si el defecto tiene formas apropiadas, a menudo se realizan cierres a través de catéter. Será mejor diferir la operación varios meses en individuos tratados satisfactoriamente de endocarditis infecciosa, porque puede persistir en cierta forma el edema y la fragilidad del conducto en cuestión.

CORTOCIRCUITOS DE LA RAÍZ AÓRTICA A LAS CAVIDADES DERECHAS DEL CORAZÓN

Las tres causas más comunes de cortocircuitos entre la raíz de la aorta y las cavidades derechas del corazón son: el aneurisma congénito de un seno aórtico de Valsalva con fístula; la fístula arteriovenosa coronaria y el origen anómalo de la arteria coronaria izquierda que nace del tronco de la pulmonar. El aneurisma de un seno de Valsalva aórtico consiste en la separación o ausencia de fusión entre la capa media de la aorta y el anillo de la válvula homónima. La rotura por lo común se produce entre el tercero y cuarto decenios de la vida y muy a menudo se establece una fístula aorticocardiaca entre la valva coronaria derecha y el ventrículo derecho; sin embargo, en ocasiones cuando no interviene la valva mencionada, la fístula drena en la aurícula derecha. La rotura repentina causa dolor torácico (retroesternal), pulso amplio, un soplo continuo más intenso en la diástole y sobrecarga volumétrica del corazón. El diagnóstico se confirma por estudios de ecocardiografía bidimensional y Doppler; el cateterismo cardiaco cuantifica el cortocircuito de izquierda a derecha y por medio de la aortografía torácica se visualiza la fístula. El tratamiento médico se orienta a combatir la insuficiencia cardiaca, las arritmias o la endocarditis. En la cirugía, se cierra y amputa el aneurisma y se une el corazón con la pared de la aorta, sea por sutura directa, con un parche o una prótesis. El cierre a través de catéter es un método con menos penetración corporal y es una alternativa eficaz en lugar de la cirugía.

La fístula arteriovenosa coronaria, es una anomalía poco común, que consiste en la comunicación entre una arteria coronaria y otra cavidad cardiaca, por lo regular el seno coronario y la aurícula o el ventrículo derechos. El cortocircuito a menudo es pequeño y por lo regular no disminuye la corriente sanguínea al miocardio; si fuera grande podría surgir un síndrome de "robo" coronario con isquemia del miocardio y posible angina o arritmias ventriculares. Entre las complicaciones que pueden aparecer se encuentran endocarditis infecciosa; formación de trombo con oclusión o embolización distal con infarto del miocardio; rotura de una fístula aneurismática y en contadas ocasiones, hipertensión pulmonar e insuficiencia congestiva. El soplo continuo, superficial y sonoro en el tercio inferior o el tercio medio del borde esternal por lo común impulsa al clínico a practicar más estudios en sujetos asintomáticos. Por medio de ecocardiografía Doppler se identifica el sitio de drenaje y si el sitio de origen es proximal puede detectarse por ecocardiografía bidimensional. La angiografía (cateterismo clásico, CT o angiografía por resonancia magnética) permite identificar la magnitud y las características anatómicas del trayecto fistuloso, que se puede cerrar por medio de sutura u obliteración a través de catéter.

La tercera anomalía que causa cortocircuito de la raíz de la aorta a las cavidades derechas del corazón es el nacimiento anómalo de la arteria coronaria izquierda, de la arteria pulmonar. En tal trastorno, la sangre oxigenada que viene de la base de la aorta se desplaza a través de la arteria coronaria derecha dilatada y sus colaterales hasta la arteria coronaria izquierda y en sentido retrógrado a la circulación arterial pulmonar con dis-

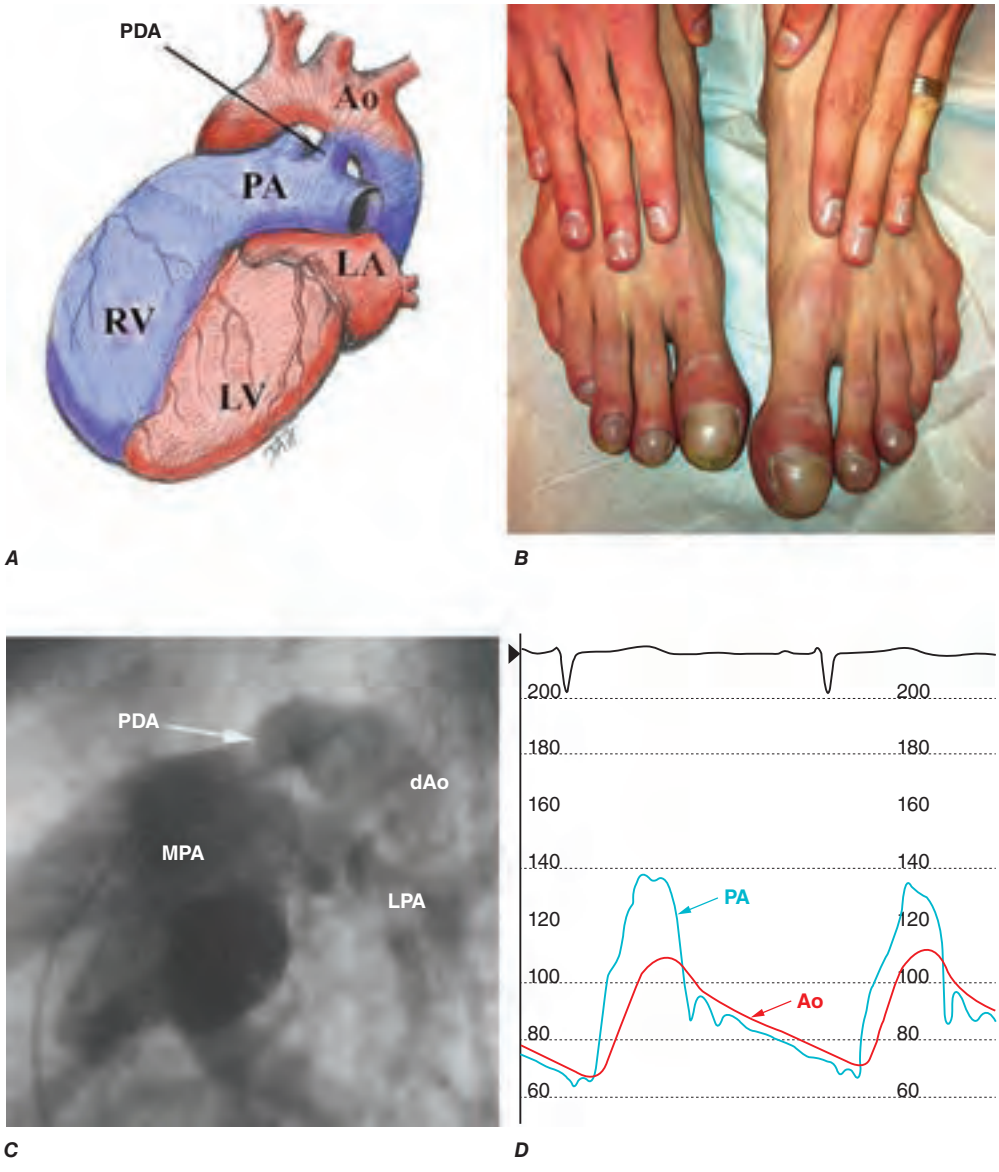


FIGURA 282-3. ***A.*** Persistencia del conducto arterioso (PDA) en una persona con hipertensión pulmonar grave (síndrome de Eisenmenger). Como existe resistencia en la circulación pulmonar más elevada de la que se encuentra en la circulación sistémica, se desvía sangre desoxigenada (cianótica) proveniente del ventrículo derecho (RV) y la arteria pulmonar (PA) a través de la PDA hasta la aorta (Ao). Se señala la aurícula izquierda (LA) y el ventrículo izquierdo (LV). ***B.*** Hipocratismo diferencial y cianosis de los dedos de los pies por deficiencia de riego de las extremidades por parte de la sangre desoxigenada que cruza la PDA. ***C.*** Angiograma en la arteria pulmonar dilatada (MPA) con cortocircuito a través de la PDA, hasta la aorta descendente (dAo). Se marcó la arteria pulmonar izquierda (LPA). ***D.*** Registros directos de la presión en Ao y PA que demostraron presión sistólica más elevada en la AP que la presión diastólica sistémica.

minución de la presión en la circulación pulmonar arterial a través de la arteria coronaria izquierda anómala (que nace de la arteria pulmonar). El infarto del miocardio y la fibrosis por lo común hacen que la persona muera en término de los primeros 12 meses de vida, aunque incluso 20% de los pacientes llega a la adolescencia y etapas ulteriores, sin corrección quirúrgica. El diagnóstico es reforzado por los trazos ECG de infarto anterolateral del miocardio e hipertrofia ventricular izquierda (LVH, *left ventricular hypertrophy*). El tratamiento quirúrgico de los adultos comprende la derivación de arteria coronaria por medio de un injerto de arteria mamaria interna o de vena safena/arteria coronaria.

ESTENOSIS AÓRTICA CONGÉNITA

Las malformaciones que obstruyen el infundíbulo del LV incluyen estenosis congénita de válvula aórtica; estenosis subaórtica aislada (circunscrita) o estenosis aórtica supravalvular. La válvula aórtica tricúspide es más frecuente en varones que en mujeres. La válvula aórtica bicúspide congénita que en el comienzo puede funcionar normalmente, constituye una de las malformaciones congénitas más comunes del corazón y podría pasarse por alto al inicio de la vida. Las válvulas bicúspides pueden evolucionar y presentar estenosis o reflujo con el paso del tiempo o ser asiento de endocarditis infecciosa, razones por las cuales en ocasiones es difícil diferenciar en ancianos dicha lesión y una valvulopatía aórtica reumática adquirida o calcificada degenerativa. La dinámica del flujo sanguíneo que es propia de la válvula aórtica rígida y con deformación congénita suele culminar en engrosamiento de las valvas y en etapa ulterior de la vida, en calcificación. La obstrucción hemodinámicamente importante origina hipertrofia concéntrica de la pared del ventrículo izquierdo. La aorta ascendente suele estar dilatada y por ello se le ha dado el término erróneo de "dilatación posestenótica"; proviene de anomalías histológicas en la capa media de dicho gran vaso semejantes a las observadas en el síndrome de Marfan y que pueden ocasionar disección de la aorta. El diagnóstico se corrobora por medio de ecocardiografía que revela la morfología de la válvula aórtica y de la raíz de la aorta y cuantifica la intensidad de la estenosis o la intensidad del reflujo. **Las manifestaciones clínicas y las anomalías hemodinámicas se exponen en el capítulo 283.**

TRATAMIENTO ESTENOSIS VALVULAR AÓRTICA

En personas con disminución de la reserva cardiaca, el tratamiento médico incluye la administración de digoxina y diuréticos y la restricción de sodio en el lapso de espera de la operación. En caso de dilatación de la base de la aorta se necesitan a veces antagonistas beta, antagonistas del receptor de angiotensina, o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. En adultos con obstrucción crítica está indicado el rem-

plazo de la válvula aórtica, es decir, si el área de la válvula aórtica <0.45 cm^2/m^2, con síntomas que son consecuencia de la disfunción del LV o de isquemia del miocardio o con signos hemodinámicos de disfunción del LV. En niños o adolescentes asintomáticos o en adultos jóvenes con estenosis aórtica crítica sin calcificación valvular o las características anteriores suele ser útil la valvuloplastia con globo aórtico **(cap. 296e)**. Si la cirugía está contraindicada en pacientes de mayor edad y ancianos por alguna enfermedad como cáncer o insuficiencia renal o hepática, con la valvuloplastia con globo se logra mejoría a corto plazo; con este método se puede obtener un "lapso de espera" hasta el remplazo de la válvula aórtica en personas con insuficiencia cardiaca grave. Una alternativa posible en vez de la cirugía es el remplazo de la válvula aórtica a través de catéter.

ESTENOSIS SUBAÓRTICA La forma aislada de la estenosis subaórtica consiste en un diafragma membranoso o anillo fibromuscular que rodea el infundíbulo del LV, exactamente por detrás de la base de la válvula aórtica. El impacto que proviene del chorro estenótico subaórtico en la cara interna de la válvula aórtica suele provocar fibrosis progresiva de dicha válvula e insuficiencia valvular. La ecocardiografía demuestra la anatomía de la obstrucción subaórtica; los estudios Doppler indican turbulencia en sentido proximal a la válvula aórtica y cuantifican el gradiente tensional y la magnitud del reflujo aórtico. El tratamiento comprende la ablación completa de la membrana o del anillo fibromuscular.

ESTENOSIS AÓRTICA SUPRAVALVULAR Este trastorno comprende el estrechamiento localizado o difuso de la aorta ascendente que aparece exactamente por arriba del nivel de las arterias coronarias, en el borde superior de los senos de Valsalva. A diferencia de otras formas de estenosis aórtica, las arterias coronarias soportan mayores tensiones sistólicas provenientes del ventrículo izquierdo, suelen estar dilatadas y tortuosas y son susceptibles de presentar aterosclerosis prematura. Los orificios coronarios también pueden ser obstruidos por las valvas de la válvula aórtica. En muchos enfermos, el defecto genético que corresponde a tal anomalía se sitúa en la misma región cromosómica que la elastina, en el cromosoma 7. La estenosis aórtica supravalvular es el defecto cardiaco que más a menudo aparece en el síndrome de Williams-Beuren y abarca de manera típica las manifestaciones siguientes: "facies de gnomo", puente nasal bajo, conducta alegre, retraso mental con conservación de las capacidades del lenguaje y amor por la música, estenosis aórtica supravalvular e hipercalcemia transitoria.

COARTACIÓN DE LA AORTA

En cualquier punto del trayecto de la aorta puede haber estrechamiento o constricción de su calibre interior, pero más a menudo aparece en un punto distal al nacimiento de la arteria subclavia izquierda cerca de la inserción del ligamento arterioso. La coartación o estrechamiento se observan en casi 7% de los sujetos con cardiopatías congénitas, es más frecuente en varones que en mujeres y lo es en particular en individuos con disgenesia gonadal (como en el síndrome de Turner). Las manifestaciones clínicas dependen del sitio y la magnitud de la obstrucción y la presencia de otras anomalías cardiacas acompañantes, muy a menudo una válvula aórtica bicúspide. Hasta en 10% de los casos se observan aneurismas del polígono de Willis.

Muchos niños y adultos jóvenes que solamente tienen la coartación circunscrita están asintomáticos. Pueden aparecer cefalea, epistaxis, presión torácica y claudicación con el ejercicio y la atención por lo común se orienta al aparato cardiovascular cuando se detectan en la exploración física un soplo cardiaco o hipertensión en las extremidades superiores y desaparición, disminución notable o retraso en las pulsaciones de las arterias femorales. Se pueden palpar en la cara anterior del tórax en los espacios intercostales los vasos colaterales agrandados y pulsátiles, en las axilas y en la cara posterior en el área interescapular. Las extremidades superiores y el tórax pueden mostrar mayor desarrollo que las extremidades inferiores. El soplo mesosistólico en el espacio interescapular izquierdo se puede volver de tipo continuo si se angosta el calibre interior en grado suficiente para generar un chorro de gran velocidad a través de la lesión durante todo el ciclo cardiaco. Los soplos continuo y sistólico adicionales sobre la pared lateral del tórax pueden reflejar incremento del flujo por dichos vasos colaterales dilatados y tortuosos. En el ECG por lo común se identifica hipertrofia del ventrículo izquierdo. En la radiografías de tórax se puede detectar dilatación de la arteria subclavia izquierda en un punto alto en el borde mediastínico izquierdo y la aorta ascendente dilatada. La indentación de la aorta en el sitio de la coartación y la dilatación preestenótica y posestenótica (el signo del número 3) en la sombra paramediastínica son signos esencialmente patognomónicos. Las muescas en la tercera a novena costillas, un signo radiográfico importante, se debe a la erosión de la costilla inferior por los vasos colaterales dilatados. Por medio de la ecocardiografía bidimensional a partir de las ventanas supraesternales se identifica el sitio de la coartación; la técnica Doppler cuantifica el gradiente de presiones. La ecocardiografía transesofágica, la MRI o CT tridimensional permiten visualizar la longitud e intensidad de la obstrucción y las arterias colaterales acompañantes. En los adultos está indicado el cateterismo cardiaco más bien para valorar las arterias coronarias o realizar una intervención a través de catéter (angioplastia y colocación de endoprótesis en la coartación).

Los principales riesgos de la hipertensión intensa en la porción proximal de la aorta incluyen aneurismas y hemorragias cerebrales, disección y rotura de la aorta; arteriosclerosis coronaria prematura e insuficiencia del LV; la endoarteritis infecciosa puede aparecer en el sitio de la coartación o puede asentar la endocarditis en la válvula aórtica bicúspide acompañante que, según estimaciones, aparece incluso en 50% de los pacientes.

TRATAMIENTO **COARTACIÓN DE LA AORTA**

El tratamiento es quirúrgico o implica la dilatación percutánea con catéter y globo y colocación de una endoprótesis; los detalles de la selección del tratamiento rebasan los límites de esta revisión; sin embargo, se ha incrementado de manera notable el uso de técnicas terapéuticas a través de catéter y muchos casos que con anterioridad se trataban con medios quirúrgicos, son tratados hoy día por técnicas percutáneas o híbridas. La hipertensión sistémica tardía en el posoperatorio, incluso sin que exista coartación residual, proviene en parte de la duración de la hipertensión preoperatoria. Es importante que el médico mida en visitas seriadas las tensiones arteriales en reposo y de esfuerzo; muchos enfermos tienen hipertensión sistólica sólo durante el ejercicio, lo cual se debe en parte a la vasculopatía difusa y a la falta de distensibilidad de la región con endoprótesis o reconstruida quirúrgicamente. En todos los pacientes con coartación operada o en la que se colocó una endoprótesis se necesita la vigilancia por medio de MRI o métodos de CT de gran calidad.

ESTENOSIS PULMONAR CON TABIQUE INTERVENTRICULAR INTACTO

La obstrucción al infundíbulo del RV puede estar localizada a niveles supravalvular, valvular o subvalvular o aparecer en una combinación de tales sitios. Un signo de la embriopatía por rubeola es el estrechamiento de las arterias pulmonares periféricas en múltiples sitios y puede observarse en la forma familiar y esporádica de la estenosis aórtica supravalvular. La estenosis de la válvula pulmonar (PS, *pulmonic stenosis*) es la forma más común de obstrucción aislada del ventrículo derecho.

El factor determinante en la evolución clínica es la intensidad de la lesión obstructiva y no el sitio de la estenosis. En presencia de gasto cardiaco normal, el gradiente máximo de presión sistólica <30 mmHg denota PS poco intensa y cifras >50 mmHg indican PS grave; entre estos límites, se considera estenosis moderada. Los pacientes con PS de poca intensidad por lo común no tienen síntomas y el agravamiento evolutivo de la obstrucción con la edad, es escaso o nulo. En pacientes con estenosis más notable la intensidad se puede incrementar con el tiempo y los síntomas variarán con la magnitud o grado de la obstrucción. Fatiga, disnea, insuficiencia de RV y síncope pueden limitar la actividad de los ancianos o adultos mayores en quienes la obstrucción moderada o intensa puede impedir que aumente con el ejercicio, el gasto cardiaco. En personas con obstrucción intensa la presión sistólica en el RV puede rebasar a la que aparece en LV porque está intacto el tabique interventricular. La expulsión de RV es duradera al haber estenosis moderada o intensa y se retrasa y es de menor intensidad el ruido del cierre de la válvula pulmonar. La hipertrofia del RV disminuye la distensibilidad de dicho ventrículo y se necesita una contracción potente de la aurícula derecha para mejorar el llenado del RV. La contracción auricular vigorosa se manifiesta por la aparición del cuarto ruido cardiaco, de ondas destacadas en el pulso venoso yugular y en ocasiones, de pulsaciones presistólicas, en el hígado. El diagnóstico clínico se refuerza por un choque de punta paraesternal izquierdo intenso, un soplo áspero sistólico en *crescendo-decrescendo* y un frémito en la mitad superior del borde esternal izquierdo, antecedido típicamente por un ruido de expulsión sistólica, si la obstrucción proviene de una válvula pulmonar móvil no displásica. La PS intensa puede acompañarse de un soplo holosistólico de la insuficiencia tricuspídea, en especial en presencia de insuficiencia cardiaca congestiva. La cianosis por lo común refleja el cortocircuito de

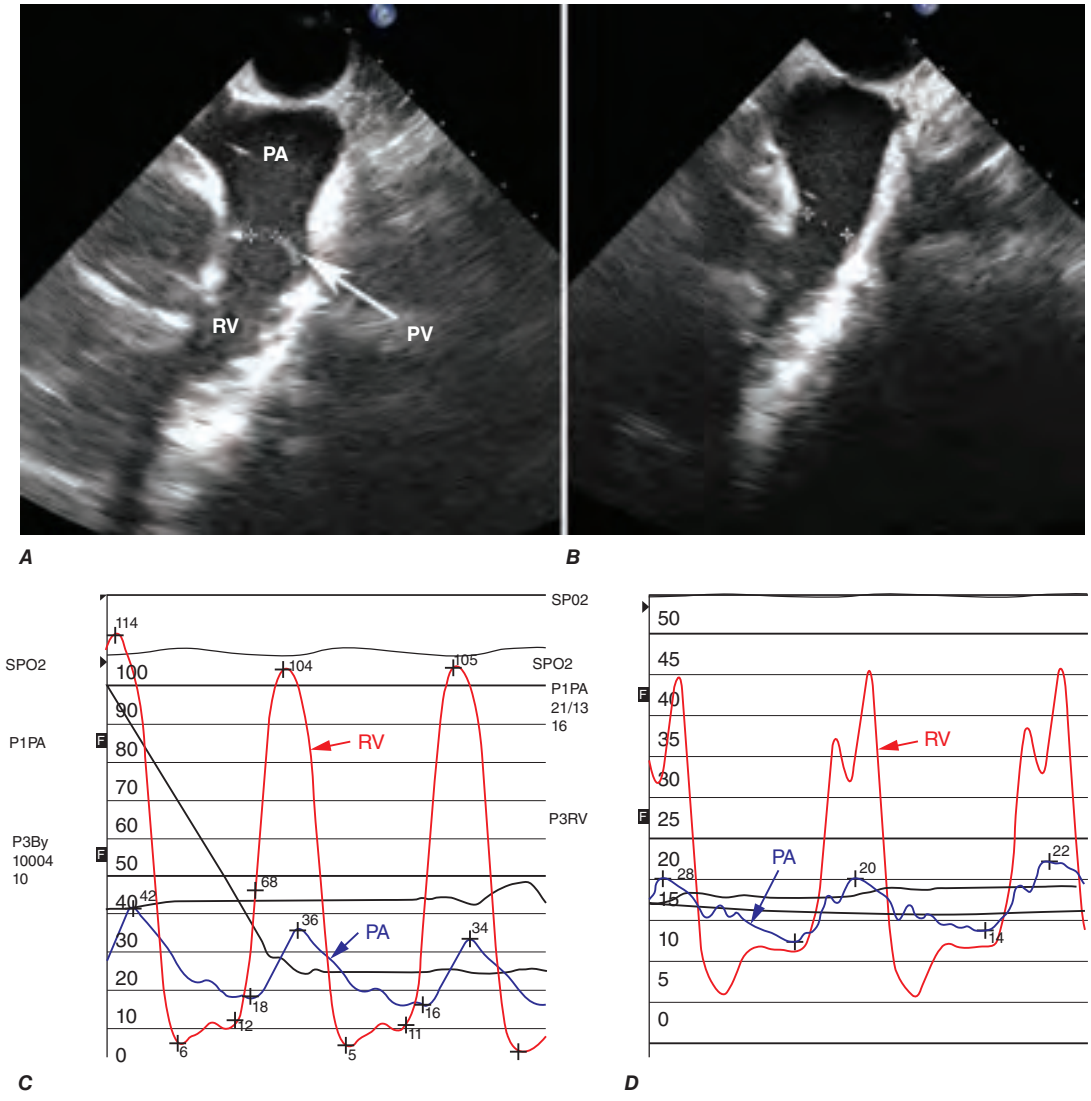


FIGURA 282-4. ***A.*** Ecocardiograma transesofágico de una persona con estenosis pulmonar intensa por válvula pulmonar (PV) móvil y con protrusión. Se marcaron la arteria pulmonar (PA) y el ventrículo derecho (RV). ***B.*** Después de valvuloplastia con globo se agrandó el orificio de la válvula pulmonar. ***C.*** Trazos simultáneos de las presiones del RV y PA antes de la valvuloplastia con globo; el gradiente entre uno y otro puntos de presión máxima a través de la válvula pulmonar es cercana a 70 mmHg. ***D.*** Después de la valvuloplastia con globo el gradiente recién mencionado disminuyó a cerca de 25 mmHg.

derecha a izquierda a través del agujero oval persistente o de la ASD. En individuos con estenosis de arteria pulmonar al nivel supravalvular o periférico el soplo es sistólico o continuo y se percibe mejor sobre la zona de estrechamiento, con irradiación a los campos periféricos del pulmón.

En casos leves los ECG son normales, en tanto que en las estenosis moderadas o graves revelan la presencia de hipertrofia de RV. En el caso de PS leve o moderada, las radiografías de tórax muestran corazón de tamaño normal con vasos pulmonares normales. En la estenosis valvular pulmonar la dilatación de las arterias pulmonar y pulmonar izquierda en parte se debe a la dirección del chorro de PS y en parte a la debilidad intrínseca de los tejidos. En el caso de obstrucción intensa, la hipertrofia de RV por lo común se manifiesta de forma evidente. Los vasos pulmonares pueden ser menos visibles en caso de estenosis grave, insuficiencia de RV, cortocircuito de derecha a izquierda, a nivel auricular o las tres entidades en conjunto. Por medio de ecocardiografía bidimensional se visualiza la morfología de la válvula pulmonar. La ecocardiografía Doppler permite cuantificar el gradiente de presiones en el infundíbulo ventricular (fig. 282-4).

TRATAMIENTO ESTENOSIS DE LA PULMONAR

La técnica de cateterismo cardiaco de la valvuloplastia con globo (cap. 272) suele ser eficaz y la operación rara vez es necesaria. Por lo regular no son operables las estenosis múltiples de arterias pulmonares periféricas, con angioplastia con catéter o colocación de endoprótesis.

TETRALOGÍA DE FALLOT

Los cuatro componentes de la tetralogía de Fallot son mala alineación de la VSD, obstrucción del infundíbulo del RV, "cabalgamiento" aórtico de VSD e hipertrofia de RV causada por la respuesta de dicha cavidad a la presión aórtica, a través de una VSD de gran tamaño.

La intensidad de la obstrucción del infundíbulo del RV es el elemento que rige el cuadro clínico inicial. La intensidad de la hipoplasia de dicho infundíbulo varía de mínima a completa (atresia de la pulmonar). Pueden coexistir la estenosis de la válvula pulmonar y la obstrucción supravalvular y periférica de la arteria pulmonar; en contadas ocasiones falta en un lado la arteria pulmonar (por lo común el izquierdo). En 25% de los casos, en promedio, el cayado aórtico y la aorta torácica descendente están del lado derecho.

La relación entre la resistencia del flujo sanguíneo que viene de los ventrículos y llega a la aorta y también a la arteria pulmonar, interviene de forma muy importante en la génesis del cuadro hemodinámico y clínico. Cuando hay obstrucción grave del infundíbulo ventricular derecho se reduce en gran medida el flujo sanguíneo a través de la arteria pulmonar y un gran volumen de sangre sistémica, desaturada, pasa de derecha a izquierda a través de la comunicación interventricular. Aparecen cianosis y eritrocitosis intensas y son notables las manifestaciones de la hipoxemia sistémica. En muchos lactantes y niños la obstrucción es poco intensa pero progresiva.

En los trazos ECG se advierte hipertrofia del ventrículo derecho. En las radiografías de tórax se detecta el corazón de tamaño normal, pero en for-

ma de bota (*coeur en sabot*) con prominencia del ventrículo derecho y una concavidad en la región del cono de la pulmonar. La vasculatura pulmonar disminuye en forma típica y el botón del cayado aórtico puede estar en el lado derecho. Por ecocardiografía se demuestra la alineación defectuosa de VSD, con cabalgamiento de la aorta y el sitio y gravedad de la PS, que puede estar en plano subpulmonar (fijo o dinámico) al nivel de la válvula de la pulmonar o en las arterias pulmonares, principal o una de sus ramas. La clásica angiografía con medio de contraste puede aportar detalles en cuanto al infundíbulo del RV, la válvula y el anillo de la pulmonar y el calibre de las ramas principales de la arteria pulmonar y también de posibles colaterales aortopulmonares coexistentes. Por medio de la arteriografía coronaria se identifican la anatomía y el trayecto de las arterias coronarias, que puede ser anómalo. La MRI y CT del corazón complementan la ecocardiografía, aportan gran parte de los datos reunidos por angiografía y agregan más información funcional. Se considera a la MRI como el método clínico ideal para cuantificar el volumen y la función del RV y también para la valoración cuantitativa de la intensidad de la insuficiencia de la válvula pulmonar.

TRATAMIENTO TETRALOGÍA DE FALLOT

Por razones diversas, sólo unos cuantos adultos con tetralogía de Fallot no se han sometido a alguna forma de intervención quirúrgica. En adultos, la reintervención se debe, sobre todo, a una insuficiencia pulmonar grave o estenosis pulmonar. Persisten las preocupaciones sobre la función ventricular a largo plazo. Las arritmias ventriculares y auriculares ocurren, respectivamente, en 15 y 25% de los adultos y pueden requerir tratamiento médico o estudio electrofisiológico y ablación, colocación de un desfibrilador o la intervención quirúrgica o por cateterismo que incluye el remplazo de la válvula pulmonar. El remplazo de dicha válvula a través de catéter se utiliza ampliamente en pacientes que cumplen con los criterios anatómicos. La base de la aorta tiene un defecto hístico de la capa media; por lo común está agrandada y se acompaña de insuficiencia aórtica. La endocarditis sigue constituyendo un riesgo pese a la reparación quirúrgica.

TRANSPOSICIÓN COMPLETA DE LAS GRANDES ARTERIAS

Esta anomalía recibe el nombre de *dextrotransposición* o D-*transposición de las grandes arterias*. La aorta nace directamente por delante del ventrículo derecho y la arteria pulmonar emerge hacia la izquierda y atrás y nace del ventrículo izquierdo, con lo cual se tienen dos circulaciones paralelas separadas; para que el paciente no muera después del nacimiento debe existir en la vida extrauterina alguna comunicación entre ambas. Muchos sujetos tienen una comunicación interauricular, 66% tiene el conducto arterioso persistente y casi 33% tiene VSD acompañante. La transposición es más frecuente en varones y comprende alrededor de 10% de las cardiopatías cianóticas. Su evolución depende del grado de hipoxemia hística, la capacidad de cada ventrículo de soportar un incremento de la carga ergométrica en presencia de una menor oxigenación de la sangre arterial coronaria; la naturaleza de anomalías cardiovasculares acompañantes y el estado del lecho vascular pulmonar. Los pacientes que no son sometidos a técnicas de paliación quirúrgica por lo común no viven hasta llegar a la etapa adulta. Los resultados a largo plazo en quienes son operados dependen en gran parte del tipo de operación realizada. Después del tercer decenio de la vida, casi 30% de los pacientes con "intercambio auricular" desarrolla disminución de la función del RV e insuficiencia tricuspídea progresiva que puede culminar en insuficiencia cardiaca congestiva. Entre el primero y el segundo años de vida surge obstrucción vascular pulmonar en personas que también tienen VSD de gran tamaño o un gran conducto arterioso persistente, en ausencia de obstrucción del infundíbulo del LV.

TRATAMIENTO TRANSPOSICIÓN DE LAS GRANDES ARTERIAS

El método más sencillo para mejorar la mezcla intracardiaca de sangres venosas sistémica y pulmonar en el recién nacido es la creación o el agrandamiento de una comunicación interauricular, por medios quirúrgicos o con un catéter con globo o con dispositivos cortantes. La anastomosis entre la arteria pulmonar y una arteria sistémica puede estar indicada en personas con obstrucción grave del infundíbulo del LV con disminución del flujo sanguíneo pulmonar. La reparación intracardiaca se puede realizar al redirigir el retorno venoso (técnica de "intercambio" auricular, es decir, la operación de Mustard o Senning), de tal forma que la sangre venosa sistémica se oriente a la válvula mitral y en consecuencia, al ventrículo izquierdo y la arteria pulmonar, en tanto que la sangre venosa pulmonar se desvíe a través de la válvula tricúspide y el ventrículo derecho, a la aorta. La sobrevida a largo plazo después de estas reparaciones es satisfactoria, pero en la mitad de los pacientes, casi 30 años después de la cirugía de recambio intraarterial surgen arritmias (como el aleteo auricular) o defectos de conducción (como el síndrome de disfunción sinusal). Entre las características que generan preocupación están la disfunción progresiva del ventrículo derecho subaórtico sistémico, la insuficiencia tricuspídea, las arritmias ventriculares o el paro cardiaco y la muerte súbita en etapa tardía. De preferencia se corrige dicha malformación en la lactancia al trasponer ambas arterias coronarias a la arteria posterior y seccionar, contraponer y anastomosar la aorta y las arterias pulmonares (operación de "intercambio" arterial). En el caso de pacientes con VSD en que es necesario evitar el paso a través de un infundíbulo del LV con una obstrucción intensa, la operación correctora utiliza un segmento deflector ventricular intracardiaco y un conducto protésico extracardiaco para sustituir la arteria pulmonar (método de Rastelli).

VENTRÍCULO ÚNICO

Se trata de un grupo de lesiones complejas con válvulas auriculoventriculares o una válvula auriculoventricular común que desemboca en un solo ventrículo. Entre las anomalías acompañantes están relaciones anormales en la posición de grandes arterias, estenosis valvular o subvalvular de la pulmonar y estenosis subaórtica. El hecho de que la persona viva hasta la vida adulta depende de que posea un flujo sanguíneo pulmonar relativamente normal, pero una resistencia pulmonar normal y una buena función del ventrículo. Por lo regular se usan modificaciones de la técnica de Fontan a pacientes escogidos con gran cuidado y en ellas se elaboran vías a partir de las venas sistémicas hasta las arterias pulmonares.

ATRESIA TRICUSPÍDEA

Esta malformación se caracteriza por atresia de la válvula tricúspide; por una comunicación interauricular y a menudo por hipoplasia del ventrículo derecho y de la arteria pulmonar. En el cuadro clínico predomina frecuentemente la cianosis intensa por la mezcla obligada de sangre venosa sistémica y pulmonar en el ventrículo izquierdo. De modo característico los trazos ECG señalan agrandamiento de la aurícula derecha, desviación del eje eléctrico a la izquierda e hipertrofia del ventrículo izquierdo.

El paciente puede vivir hasta el segundo o tercer decenio de la vida si se le practican septostomía auricular y operaciones paliativas que mejoren el flujo sanguíneo pulmonar, a menudo por anastomosis de una arteria o vena de la circulación general, a la arteria pulmonar. En esta situación la conexión auriculopulmonar de Fontan o la cavopulmonar total permitirían la corrección funcional en los pacientes con resistencia normal o baja de la arteria pulmonar y función satisfactoria del ventrículo izquierdo. En el caso de la circulación de Fontan se han planteado diversas consideraciones importantes a largo plazo que incluyen la aparición de arritmias, la disfunción hepática progresiva, complicaciones tromboembólicas y la posible necesidad a largo plazo de trasplante de corazón o de dicha víscera y también del hígado.

ANOMALÍA DE EBSTEIN

La anomalía se caracteriza por "descenso" de la válvula tricúspide y penetración en el ventrículo derecho, a causa de la unión anómala de las valvas tricúspides y por ello, en la anomalía el tejido de la válvula tricúspide es displásico y causa insuficiencia tricuspídea. El orificio tricuspídeo de situación anormal causa una zona "auriculizada" del RV que queda entre el anillo auriculoventricular y el punto de origen de la válvula que se continúa con la cavidad de la aurícula derecha. A menudo, el ventrículo derecho es hipoplásico. Las manifestaciones clínicas son variables, pero algunos pacientes son llevados de manera oportuna al médico por: 1) cianosis progresiva por cortocircuito auricular de derecha a izquierda; 2) manifestaciones causadas por la insuficiencia tricuspídea y la disfunción de ventrículo derecho, o 3) taquiarritmias auriculares paroxísticas con vías de derivación auriculoventricular o sin ellas (síndrome de Wolff-Parkinson-White [WPW]). Los signos diagnósticos en la ecocardiografía bidimensional incluyen la posición anormal entre las válvulas tricúspide y mitral, con incremento anormal del desplazamiento apical de la valva tricúspide septal. La insuficiencia tricuspídea se cuantifica por ecografía Doppler. Entre las técnicas operatorias por emplear están la sustitución protésica de la válvula tricúspide, cuando las valvas están hendidas o reparación de la válvula original.

TRANSPOSICIÓN CORREGIDA EN FORMA CONGÉNITA

Las dos anomalías anatómicas fundamentales en esta malformación son la transposición de la aorta ascendente y el tronco de la pulmonar e inversión de los ventrículos; dicha anomalía causa que la sangre venosa sistémica desaturada pase de la aurícula derecha a través de la válvula mitral, al ventrículo izquierdo y de ahí al tronco de la pulmonar, en tanto que la sangre venosa oxigenada de la arteria pulmonar fluya de la aurícula izquierda a través de la válvula tricúspide al ventrículo derecho y de ahí a la aorta. Por tal motivo la circulación se corrige funcionalmente. El cuadro clínico inicial, la evolución y el pronóstico en sujetos con transposición corregida congénitamente varían con arreglo a la naturaleza e intensidad de cualquiera de las anomalías intracardiacas de complicación y la aparición de disfunción de RV subaórtico sistémico. En 33% de los pacientes que llegan a los 30 años también puede surgir disfunción progresiva del ventrículo derecho e insuficiencia tricuspídea; también son frecuentes las anomalías de tipo Ebstein de la válvula tricúspide izquierda. A veces coexisten VSD o PS por obstrucción impuesta al infundíbulo ventricular, del ventrículo subpulmonar del lado derecho (izquierdo anatómico). El bloqueo cardiaco completo aparece con una frecuencia de 2 a 10% por decenio. El diagnóstico de la malformación y lesiones acompañantes se puede corroborar por ecocardiografía bidimensional "integral" y estudio con ecografía Doppler.

POSICIONES DEFECTUOSAS DEL CORAZÓN

Las anomalías de posición son cuadros en que la punta del corazón está en el lado derecho del tórax (*dextrocardia*) o en la línea media (*mesocardia*) o en la cual se advierte que el corazón está situado normalmente en el lado izquierdo del tórax, pero hay posición anormal de las vísceras (*levocardia aislada*). Es importante, para definir y clasificar estas posiciones defectuosas, el conocimiento de la posición de los órganos abdominales y la distribución de las ramificaciones de los bronquios principales. En presencia de dextrocardia sin transposición visceral completa (*situs inversus*) cuando no hay certeza del sitio que ocupan las vísceras, o si aparece levocardia aislada, por lo regular están presentes otras anomalías múltiples y complejas del corazón. A diferencia de ello, la dextrocardia en espejo por lo regular se observa con transposición visceral completa, que se observa más a menudo en individuos cuyo corazón es normal, por lo demás.

CARDIOPATÍA CONGÉNITA MODIFICADA QUIRÚRGICAMENTE

Ante los enormes progresos en las técnicas operatorias del aparato cardiovascular en los últimos 70 años, un número importante de personas que han logrado vivir mucho tiempo después de ser sometidas a operaciones correctoras en la lactancia y la niñez, ha llegado a la vida adulta. Tales pacientes plantean graves problemas al médico por la diversidad de lesiones residuales y secuelas anatómicas, hemodinámicas y electrofisiológicas de las operaciones en el corazón. Los cuidados adecuados que deben prestarse a los supervivientes de operaciones de CHD exigen que el clínico comprenda y conozca los detalles de la información desde antes de la operación, que preste atención meticulosa a las sutilezas del método quirúrgico y reconozca e identifique las lesiones residuales posoperatorias (anomalías no corregidas en forma total o parcial), las secuelas (cuadros causados por la propia cirugía) y las complicaciones que han sido producto de la operación. Salvo la ligadura de un conducto arterioso persistente y sin complicaciones, casi todas las demás reparaciones operatorias originan algún tipo de anomalía del corazón y la circulación que varían desde las de poca trascendencia, a las de gran trascendencia. La ecocardiografía transesofágica transoperatoria es útil para detectar lesiones no sospechadas, para vigilar la reparación y para verificar que se obtuvo un resultado satisfactorio u orientar para nuevas reparaciones. Por todo lo comentado, incluso si se obtienen resultados que en opinión clínica van de buenos a excelentes, se recomienda la vigilancia posoperatoria ininterrumpida, por largo tiempo. Las operaciones cardiacas que de manera importante abarcan las aurículas, el cierre de la ASD, la reparación del retorno venoso pulmonar anómalo total o parcial o las correcciones de recambio venoso en la transposición completa de las grandes arterias (operaciones de Mustard o Senning), años después pueden ser seguidas por disfunción del nódulo sinusal o auriculoventricular o por arritmias auriculares (en particular el aleteo auricular). La cirugía intraventricular también puede ocasionar cambios electrofisiológicos que incluyan bloqueo cardiaco completo que obligue a colocar un marcapasos para evitar la muerte súbita. En época muy tardía después de la primera operación cardiaca pueden aparecer problemas valvulares y un ejemplo de ello sería la estenosis progresiva de una válvula aórtica bicúspide que inicialmente no originaba obstrucción en la persona a quien se practicó reparación de coartación aórtica. La válvula aórtica lesionada también puede ser asiento de endocarditis infecciosa. Después de reparar una ASD de tipo *ostium primum*, la válvula mitral con hendidura poco a poco puede permitir la reaparición de insuficiencia. La insuficiencia tricuspídea puede ser progresiva también después de la operación en un paciente de tetralogía de Fallot, si no se corrigió adecuadamente en la primera operación la obstrucción en el infundíbulo del RV. En muchos sujetos con CHD modificada quirúrgicamente, la corrección inadecuada de una lesión obstructiva o una lesión residual que causa insuficiencia valvular o un cortocircuito residual, ocasiona o acelera el comienzo de signos y síntomas clínicos de disfunción del miocardio. A pesar de la reparación hemodinámica satisfactoria, muchos individuos con RV subaórtico terminan por presentar descompensación de dicho ventrículo y signos de insuficiencia de la mitad izquierda del corazón. En muchos pacientes, en particular en los que presentaron cianosis pocos años antes de la operación, un deterioro previo en la función ventricular proviene de la malformación original.

Una categoría final de problemas posoperatorios comprende el uso de prótesis valvulares, parches o conductos de la reparación quirúrgica. Los riesgos especiales comprenden endocarditis infecciosa, formación de trombos y degeneración prematura y calcificación de los materiales protésicos. Se conocen muchos pacientes en quienes se necesitaron conductos extracardiacos para corregir funcionalmente la circulación y a menudo transportar sangre a los pulmones desde la aurícula o el ventrículo derecho. Los conductos en cuestión pueden presentar obstrucción en su interior y si incluyen una válvula protésica, mostrar calcificación y engrosamiento progresivo. Muchos enfermos con tales características afrontan una nueva intervención (cateterismo intervencionista o nueva operación quirúrgica) una o más veces en su vida. Los métodos en cuestión deben practicarse en centros especializados en adultos con malformaciones cardiovasculares congénitas complejas. El efecto del embarazo después de la operación depende de los resultados de la reparación, que incluyen la presencia e intensidad de residuos, secuelas o complicaciones. Las técnicas anticonceptivas constituyen un tema importante en las mujeres con tales problemas. Se considera la ligadura de trompas en mujeres en quienes está estrictamente contraindicado el embarazo.

Profilaxia de la endocarditis Las dos causas predisponentes importantes de la endocarditis infecciosa son un sustrato cardiovascular susceptible y un punto de origen de la bacteriemia. Con el advenimiento de la cirugía intracardiaca y el uso de prótesis ha cambiado el perfil clínico y bacteriológico de la endocarditis infecciosa en personas con CHD. Las medidas profilácticas incluyen el uso de antimicrobianos y de técnicas higiénicas. Se necesitan cuidados meticulosos en la dentadura y la piel. También se recomienda sistemáticamente la profilaxia con antimicrobianos, en el caso de procedimientos odontológicos o que producen bacteriemia, a través de un sitio infectado en la mayoría de pacientes operados de CHD, en particular si se dejó colocado material heterólogo como prótesis valvular, conductos artificiales, derivación elaborada quirúrgicamente u otros dispositivos. En el caso de parches de no haber una fuga por gran presión a través de ellos, por lo regular se recomiendan las medidas profilácticas durante seis meses hasta que se genere epitelio. Las personas en quienes no se reparó la cardiopatía cianótica por lo común reciben orientación para que se sometan a medidas profilácticas (cap. 155).

283 Valvulopatía aórtica

Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo

CARGA GLOBAL DE LAS VALVULOPATÍAS CARDIACAS

Las valvulopatías cardiacas primarias están situadas, en grado de importancia, debajo de las coronariopatías, la apoplejía, la hipertensión, la obesidad y la diabetes como una amenaza grave de la salud pública. Sin embargo, son causa de cifras grandes de morbilidad y mortalidad. La fiebre reumática (cap. 381) es la causa dominante de valvulopatía cardiaca en países en desarrollo y con bajos ingresos. Se ha estimado su prevalencia desde 1 por cada 100 000 escolares en Costa Rica, hasta 150 escolares por 100 000 en China. La cardiopatía reumática explica 12 a 65% de las hospitalizaciones causadas por apoplejía y 2 a 10% de altas hospitalarias en algunos países en desarrollo. Las cifras de prevalencia y mortalidad varían con la comunidad incluso dentro del mismo país, y están en función del apiñamiento humano, la disponibilidad de recursos médicos y los programas poblacionales para la detección y el tratamiento de faringitis

por estreptococos del grupo A. En zonas con privación económica, climas tropicales y subtropicales (en particular en el subcontinente indio), América Central y el Cercano Oriente, la valvulopatía reumática evoluciona con mayor rapidez que lo observado en naciones más desarrolladas, y causa frecuentemente síntomas graves en personas menores de 20 años de vida. Esta aceleración de la evolución natural pudiera provenir de infecciones repetidas por cepas más virulentas de estreptococos reumatógenos. Se sabe que a nivel mundial 15 a 20 millones de personas viven con una cardiopatía reumática, prevalencia calculada que se podría definir como la aparición de 300 000 casos nuevos y 233 000 muertes por año, y las cifras más grandes de mortalidad han sido notificadas en el sudeste asiático (en promedio, 7.6 por 100 000 personas).

Ha habido recientemente señalamientos de brotes aislados de infecciones por estreptococos en Estados Unidos, pero en la valvulopatía en países de altos ingresos, predominan cuadros degenerativos o inflamatorios que culminan en engrosamiento, calcificación y disfunción de las válvulas. La prevalencia de valvulopatía cardiaca aumenta con la edad, tanto para varones como para mujeres. La valvulopatía izquierda importante puede afectar incluso a 12 a 13% de adultos mayores de 75 años. En Estados Unidos, se produjeron 85 000 altas de hospital por valvulopatía cardiaca en 2010, y la mayor parte de dicha cohorte provino de métodos quirúrgicos para tratar valvulopatías del corazón (métodos hechos en su mayor parte en las válvulas aórtica y mitral).

La incidencia de endocarditis infecciosa **(cap. 155)** ha aumentado con el envejecimiento de la población, la prevalencia más amplia con que se colocan injertos vasculares y dispositivos intracardiacos, la aparición de microorganismos más virulentos resistentes a múltiples fármacos, y la epidemia cada vez mayor de diabetes. El empleo más restringido de profilaxia con antibióticos desde 2007 no se ha acompañado de un incremento en los índices de incidencia. La endocarditis infecciosa ha terminado por ser una causa relativamente más frecuente de reflujo valvular agudo.

La valvulopatía aórtica bicuspídea afecta inclusive a 0.5 a 1.4% de la población general, con una incidencia acompañante de aortopatía que afecta la base, con la enfermedad aneurismática de la porción ascendente de la aorta, o coartación de dicho vaso. Un número cada vez mayor de sobrevivientes pediátricos de cardiopatías congénitas se presenta más adelante a los servicios asistenciales por disfunción valvular. Se espera que aumente la carga global de cardiopatía valvular.

Como ocurre con otros trastornos crónicos, se han corroborado en detalle las diferencias en el acceso a la atención médica y la calidad de la misma en personas con valvulopatía cardiaca. Las decisiones terapéuticas y las diferencias de resultados con base en la edad, el género, la raza y la geografía exigen intentos educativos a través de todos los niveles de proveedores.

La importancia de la exploración física en la evaluación de pacientes de valvulopatía cardiaca también se analiza en los **capítulos 51e y 267**; de la electrocardiografía (ECG) en el **capítulo 268**; de la ecocardiografía y otras técnicas de imagen no penetrantes en el **capítulo 270e**, y del cateterismo cardiaco y la angiografía en el **capítulo 272**.

ESTENOSIS AÓRTICA

La estenosis aórtica (AS, *aortic stenosis*) afecta, en promedio, a 25% de todos los pacientes de valvulopatía cardiaca crónica; aproximadamente 80% de los pacientes adultos con AS valvular sintomática son varones.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

(Cuadro 273-1) La AS en adultos depende de la calcificación degenerativa de las valvas aórticas y aparece más a menudo sobre un sustrato de afectación congénita (válvula aórtica bicúspide); deterioro crónico (tricúspide), o inflamación reumática previa. Los datos de un estudio patológico de muestras obtenidas en el momento de remplazo de la válvula aórtica a causa de AS indicó que 53% de ellas eran bicúspides y 4% unicúspides. El proceso de deterioro y calcificación de la válvula aórtica no es pasivo, sino más bien comparte muchas características con la aterosclerosis vascular, que incluye disfunción endotelial, acumulación de lípidos, activación de células de inflamación, liberación de citocinas e incremento de algunas vías de señalización **(fig. 283-1)**. Al final los miofibroblastos valvulares se diferencian fenotípicamente en osteoblastos y producen de manera activa proteínas de la matriz ósea que permiten el depósito de los cristales de hidroxiapatita cálcica. Los polimorfismos genéticos que abarcan al receptor de vitamina D, el receptor de estrógeno en posmenopáusicas, interleucina 10 y apolipoproteína E4, han sido vinculados con la aparición y evolución de AS calcificada y en la porción occidental de Francia se ha notificado un importante agrupamiento familiar de casos. Algunos factores tradicionales de riesgo de aterosclerosis se han vinculado con la aparición y evolución de AS calcificada que incluyen colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL, *low-density lipoprotein*), lipoproteína a (Lp[a]), diabetes mellitus, tabaquismo, nefropatía crónica y el síndrome metabólico. La presencia de esclerosis de la válvula aórtica (engrosamiento focal y calcificación de las valvas que no alcanza la intensidad como para originar obstrucción) se vincula con el riesgo excesivo de muerte de origen cardiovascular e infarto del miocardio (MI) en personas mayores de 65 años. En promedio, 30% de individuos mayores de esa edad presenta esclerosis de la válvula aórtica, en tanto que 2% presenta estenosis franca.

CUADRO 283-1 Causas principales de valvulopatía aórtica

Lesión valvular	Causas
Estenosis aórtica	Congénitas (bicúspide, unicúspide)
	Calcificada degenerativa
	Fiebre reumática
	Radiación
Insuficiencia aórtica	Valvular
	Congénita (bicúspide)
	Endocarditis
	Fiebre reumática
	Mixomatosa (prolapso)
	Traumática
	Sífilis
	Espondilitis anquilosante
	Enfermedad de la base
	Disección aórtica
	Degeneración quística de la capa media
	Síndrome de Marfan
	Válvula aórtica bicúspide
	Aneurisma familiar no sindrómico
	Aortitis
	Hipertensión

La *enfermedad reumática de las valvas aórticas* produce fusión comisural que origina en ocasiones un aspecto bicúspide de la válvula; tal cuadro a su vez hace que las valvas sean más susceptibles a cualquier traumatismo y al final originará fibrosis, calcificación y mayor angostamiento. Para la fecha en que la obstrucción del infundíbulo de salida del ventrículo izquierdo (LV) causa discapacidad clínica grave, la válvula por lo común es una masa calcificada y rígida, y su exploración cuidadosa torna difícil o incluso imposible identificar la causa del cuadro primario o subyacente. La AS reumática casi siempre se acompaña de afectación de la válvula mitral y de insuficiencia aórtica. La radiación del mediastino también puede causar cicatrices, fibrosis y calcificación tardías de las válvulas con AS.

VALVULOPATÍA AÓRTICA BICÚSPIDE

La válvula aórtica bicúspide (BAV) es el defecto valvular congénito más común del corazón, que afecta 0.5 a 1.4% de la población, con un predominio de varones:mujeres de 2 a 4:1. El perfil de herencia al parecer es autosómico dominante con penetrancia incompleta, aunque algunas autoridades han cuestionado un componente ligado al X, tal como lo sugiere la prevalencia de enfermedad de BAV en personas con el síndrome de Turner. La prevalencia de enfermedad de BAV en parientes de primer grado de una persona afectada es de casi 10%. No se ha identificado un defecto en un solo gen para explicar la mayor parte de los casos, aunque en algunas familias se ha descrito la mutación del gen *NOTCH1*. Se ha dicho que también intervienen anormalidades en la sintasa de óxido nítrico endotelial y NKX2.5. La degeneración de la capa media con formación de un aneurisma en la porción ascendente de la aorta aparece más a menudo en pacientes de enfermedad de BAV; la coartación aórtica aparece con menor frecuencia. Las personas con enfermedad de BAV tienen aorta de mayor tamaño que pacientes con valvulopatía aórtica tricúspide similar. La aortopatía surge en forma independiente de la gravedad hemodinámica de la lesión valvular y constituye un factor de riesgo de la formación de aneurisma, disección del mismo o ambas situaciones. La BAV puede ser componente de una cardiopatía congénita más compleja con lesiones obstructivas de la mitad izquierda del corazón o sin ellas, como se observa en el complejo de Shone.

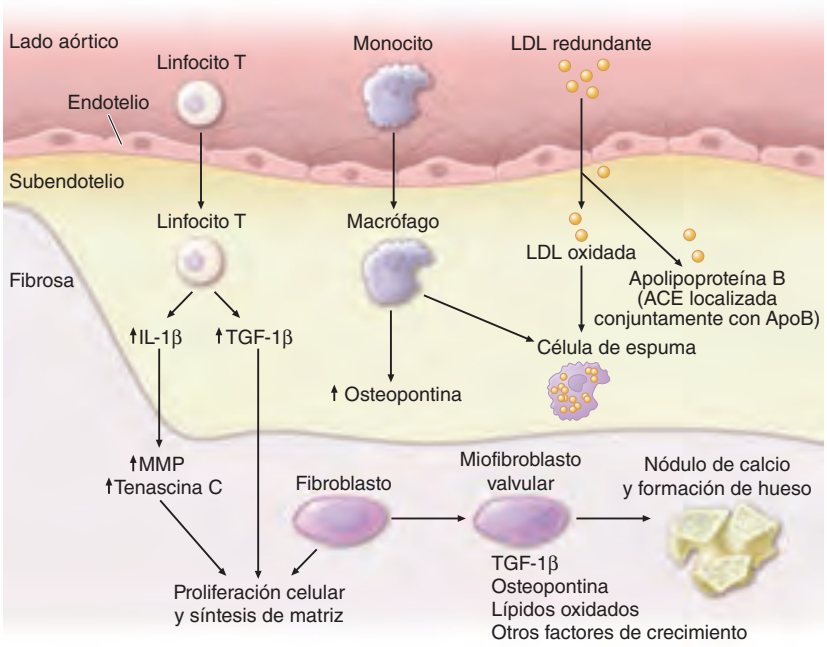


FIGURA 283-1. Patogenia de la estenosis aórtica calcificada. Las células de inflamación infiltran la barrera endotelial y liberan citocinas que actúan en los fibroblastos para inducir la proliferación celular y la remodelación de la matriz. La LDL es modificada por mecanismos oxidativos y captada por macrófagos para transformarse en células de espuma. La enzima convertidora de angiotensina se localiza juntamente con ApoB. Un subgrupo de miofibroblastos se diferencia en un fenotipo de osteoblastos capaz de inducir la formación de hueso.

Abreviaturas: ACE, enzima convertidora de angiotensina; ApoB, apolipoproteína B; LDL, lipoproteína de baja densidad; IL, interleucina; MMP, metaloproteinasa de matriz; TGF, factor transformante de crecimiento. *(Con autorización de Freeman, CM Otto: Circulation 111:3316, 2005.)*

OTRAS FORMAS DE OBSTRUCCIÓN DEL INFUNDÍBULO DE SALIDA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

Además de AS valvular, se conocen otras lesiones que pueden obstruir el infundíbulo de salida del LV: *miocardiopatía obstructiva hipertrófica* (cap. 287); *estenosis subaórtica fibromuscular/membranosa discreta* y *AS supravalvular* (cap. 282). Es importante diferenciar las causas de la obstrucción del infundíbulo de salida del LV, con base en los datos de la exploración del corazón y los hallazgos ecocardiográficos Doppler.

FISIOPATOLOGÍA

La obstrucción del flujo de salida del LV genera un gradiente tensional sistólico entre dicha cámara y la aorta. Si en forma experimental se produce repentinamente la obstrucción intensa, el LV reacciona con dilatación y con disminución del volumen sistólico. Sin embargo, en algunos pacientes la obstrucción puede estar presente desde el nacimiento, aumentar poco a poco en el transcurso de muchos años o seguir ambas pautas, y la función contráctil del LV se conserva gracias a la hipertrofia concéntrica de dicha cámara. En el comienzo, tal mecanismo es de adaptación porque disminuye hacia lo normal la sobrecarga sistólica creada por el miocardio, como puede anticiparse por la relación de Laplace ($S = Pr/h$, en que S = sobretensión de la pared sistólica; P = presión; r = radio, y h = espesor de la pared). Puede haber un gran gradiente de tensión valvular transaórtica durante muchos años sin que disminuya el gasto cardiaco (CO) o sin que haya dilatación de LV; sin embargo, al final, la hipertrofia excesiva se transforma en un mecanismo de inadaptación, disminuye la función sistólica del LV a causa de desigualdad de la poscarga, evolucionan las anormalidades de la función diastólica y surge fibrosis irreversible del miocardio.

En términos generales, se considera que representa obstrucción importante al flujo de salida del LV un gradiente medio de tensión sistólica >40 mmHg con CO normal o un área efectiva del orificio aórtico aproximadamente <1 cm^2 (o aproximadamente <0.6 cm^2/m^2 de superficie corporal en un adulto de talla normal); es decir, aproximadamente menos de un tercio del área del orificio normal. El incremento de la tensión telediastólica de LV observado en muchos enfermos de AS grave con conservación de la fracción de expulsión (EF) denota la presencia de menor distensibilidad de LV hipertrófico. El CO en reposo está dentro de límites normales en casi todos los pacientes de AS intensa, pero por lo común deja de aumentar de manera normal durante el ejercicio. La desaparición de la contracción auricular vigorosa cronometrada de manera apropiada, como se observa en la fibrilación auricular (AF), o la disociación auriculoventricular, puede causar evolución rápida de los síntomas. Al final de la evolución, se deteriora la función contráctil por el exceso de poscarga, disminuye el gradiente de tensión LV/aorta y CO y aumentan las tensiones medias de aurícula izquierda (LA), de arteria pulmonar (PA) y ventrículo derecho (RV). El rendimiento y función del LV pueden disminuir todavía más por la coronariopatía sobreañadida (CAD). También disminuirá el volumen sistólico (y con ello el CO) en pacientes con hipertrofia importante y una cavidad LV pequeña a pesar de EF normal. Un gran problema diagnóstico y terapéutico es AS con flujo y gradiente bajos (con disminución o carácter normal de la función sistólica de LV).

El LV hipertrófico hace que aumenten las necesidades de oxígeno por el miocardio. Además, incluso en caso de no haber CAD obstructiva, disminuye el flujo coronario al grado de que se desencadena isquemia en situaciones de necesidad excesiva. La densidad capilar disminuye en relación con el espesor de la pared, aumentan las fuerzas de compresión y la mayor tensión telediastólica del LV aminora la tensión de impulso coronario. El subendocardio se torna especialmente vulnerable a la isquemia, con arreglo a dicho mecanismo.

SÍNTOMAS

La AS rara vez tiene importancia clínica hasta que el orificio valvular se ha angostado y alcanza alrededor de 1 cm^2. Incluso AS intensa puede persistir por años sin generar síntoma alguno, por la capacidad del LV hipertrófico de generar el incremento de tensiones intraventriculares necesario para conservar el volumen sistólico normal. Una vez que aparecen los síntomas está indicada la sustitución de la válvula.

Casi todos los pacientes con AS pura o predominante muestran con el curso de los años obstrucción cada vez mayor, pero no presentan síntomas hasta el sexto o séptimo decenio de la vida. Sin embargo, los adultos con enfermedad con BAV terminan por mostrar notable disfunción valvular y síntomas 10 o 20 años antes. Tres de las manifestaciones fundamentales son disnea con el esfuerzo, angina de pecho y síncope. A menudo, existe el antecedente de progresión insidiosa de la fatiga y la disnea, acompañadas de disminución gradual de las actividades y una menor tolerancia al esfuerzo. La *disnea* es consecuencia fundamentalmente del incremento de la tensión capilar pulmonar causada por elevaciones de las tensiones diastólicas de LV, como resultado de la menor relajación y disminución de la distensibilidad (volumen) de LV. Por lo común surge *angina de pecho* en etapa un poco más tardía y refleja el desequilibrio entre las mayores necesidades de oxígeno del miocardio y la menor disponibilidad de oxígeno.

Puede haber CAD o no, aunque su coexistencia es común en personas de AS que tengan más de 65 años de vida. El *síncope por ejercicio o esfuerzo* puede ser consecuencia de la disminución de la tensión arterial causada por vasodilatación en los músculos que se ejercitan y vasoconstricción inadecuada en los que no lo hacen, ante un gasto cardiaco fijo o por disminución repentina en dicho gasto generado por una arritmia.

Por lo común el gasto cardiaco en el reposo se conserva satisfactoriamente hasta finales de la evolución, razón por la cual por lo regular no son intensos antes de que se alcance tal fase, la fatiga notable, la debilidad, la cianosis periférica, la caquexia y otras manifestaciones clínicas de disminución de CO. La ortopnea, la disnea nocturna paroxística y el edema pulmonar, es decir, manifestaciones de insuficiencia de LV, también aparecen sólo en fases avanzadas de la enfermedad. Por lo regular, hallazgos tardíos en pacientes con AS intensa y aislada son hipertensión intensa de la pulmonar que culmina en insuficiencia de RV e hipertensión venosa sistémica, hepatomegalia, AF y reflujo tricúspide (TR).

Cuando coexisten AS y estenosis mitral (MS), la disminución del flujo (CO) inducida por MS disminuye el gradiente tensional a uno y otro lados de la válvula aórtica y, en consecuencia, disimula muchos de los hallazgos clínicos producidos por AS. El gradiente de presiones transaórticas aumenta en sujetos que también tienen insuficiencia aórtica (AR) por mayores velocidades de flujo a través de la válvula aórtica.

SIGNOS FÍSICOS

El ritmo por lo común es regular hasta finales de la evolución; en otros momentos, AS debe sugerir la posibilidad de que haya también valvulopatía mitral. La tensión arterial sistémica por lo común está en límites normales. Sin embargo, en etapas ulteriores en que disminuye el volumen sistólico, la tensión sistólica puede disminuir y ser menor la tensión diferencial. El pulso arterial carotídeo se acelera poco a poco, hasta llegar a un pico tardío (*pulsus parvus et tardus*). Puede palparse en el trayecto de las arterias carótidas, más a menudo la izquierda, un "estremecimiento" anacrótico más frecuentemente en el lado izquierdo. En el anciano, el endurecimiento de la pared arterial puede disimular este signo físico importante. En muchos enfermos se intensifica la onda *a* en el pulso venoso yugular; ello es consecuencia de la menor distensibilidad de la cavidad del RV causada por el tabique interventricular hipertrófico que sobresale en ese espacio.

El impulso del LV a veces se desplaza en sentido lateral en etapas ulteriores de la enfermedad. Se puede identificar un doble impulso apical (con S_4 palpable) particularmente con el paciente en decúbito lateral izquierdo. Puede detectarse un *thrill* sistólico en la base del corazón a la derecha del esternón cuando la persona flexiona la cintura hacia delante, o en la escotadura supraesternal.

Auscultación Por lo común se percibe un ruido de expulsión protosistólico en niños, adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de BAV congénita, ruido que suele desaparecer cuando la válvula se calcifica y se torna rígida. Conforme se vuelve más intensa la AS puede prolongarse la sístole LV, de modo que el ruido de cierre de válvula aórtica no antecede al ruido de cierre de válvula pulmonar, y los dos componentes se pueden tornar sincrónicos, o el cierre de la válvula aórtica puede aparecer después del cierre de la válvula pulmonar, lo cual causa desdoblamiento paradójico de S_2 (cap. 267). El ruido del cierre de la válvula aórtica se percibe muy a menudo en pacientes de AS que muestran valvas flexibles, y la calcificación disminuye la intensidad del mismo. A menudo, S_4 es audible en el vértice y refleja la presencia de hipertrofia del LV e incremento de la tensión telediastólica de LV; por lo regular surge S_3 en fase tardía de la evolución, en que se dilata el LV y hay disminución muy intensa de su función sistólica.

El soplo de AS es, de manera característica, sistólico de expulsión (mesosistólico) que comienza poco después de S_1, se intensifica hasta llegar a un máximo hacia el punto medio de la expulsión, y termina poco antes del cierre de la válvula aórtica. De modo peculiar tiene tono bajo, es áspero o raspante y más intenso en la base del corazón, más a menudo en el segundo espacio intercostal derecho. Es transmitido en sentido ascendente por las arterias carótidas. En ocasiones se le transmite en sentido descendente y de ahí al vértice en donde puede confundirse con el soplo sistólico del reflujo mitral (MR) (efecto Gallavardin). En casi todos los sujetos con obstrucción intensa y conservación de CO, el soplo, como mínimo, tiene el grado III/VI. En sujetos con grados leves de obstrucción o en aquellos con estenosis intensa e insuficiencia cardiaca y CO bajo en el que hay disminución del volumen sistólico, y en consecuencia, de la velocidad de flujo transvalvular, el soplo puede ser relativamente suave y breve.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

ECG En casi todos los pacientes de AS intensa se advierte hipertrofia de LV. En caso avanzado, se observa netamente depresión del segmento ST e inversión de la onda T ("sobrecarga" de LV) en las derivaciones corrientes I y aVL y las derivaciones precordiales izquierdas. Sin embargo, no se identifica una correlación nítida entre ECG y la intensidad hemodinámica de la obstrucción, y la ausencia de los signos ECG de hipertrofia de LV no descarta la obstrucción intensa. Muchos pacientes de AS tienen hipertensión sistémica que también contribuye a la aparición de hipertrofia.

Ecocardiograma Los signos fundamentales de TTE son engrosamiento, calcificación y disminución de la abertura sistólica de las valvas e hipertrofia de LV. El cierre excéntrico de las valvas de la válvula aórtica es un signo característico de las válvulas congénitamente bicúspides. En las imágenes de TEE se observa con bastante nitidez el orificio obstruido, pero no se necesita sistemáticamente dicho signo para la definición precisa de AS. Es posible estimar el gradiente valvular y el área de la válvula aórtica por medición Doppler de la velocidad transaórtica. La AS intensa se define por un área valvular <1 cm^2, en tanto que AS moderada se define como el área valvular de 1 a 1.5 cm^2 y AS leve como el área valvular de 1.5 a 2 cm^2. Por lo contrario, la esclerosis de la válvula aórtica se acompaña de una velocidad de chorro menor de 2.5 m/s (gradiente máximo <25 mmHg). La dilatación del LV y el menor acortamiento sistólico reflejan deterioro de la función del LV. Se ha acumulado experiencia cada vez mayor con el uso del esfuerzo longitudinal y la velocidad tensional para caracterizar los cambios más tempranos de la función sistólica del LV mucho antes de que se aprecie la disminución de la EF. A menudo se detectan índices Doppler de disminución de la función diastólica.

La ecocardiografía es útil para identificar anormalidades valvulares coexistentes; para diferenciar AS valvular de otras formas de obstrucción del flujo del salida de LV, y para medir las dimensiones de la base de la aorta y la aorta ascendente proximal. Las mediciones de la aorta son particularmente importantes en pacientes de enfermedad de BAV. La ecocardiografía con provocación a base de dobutamina es útil para evaluar pacientes de AS y disfunción sistólica intensa de LV (AS intensa de flujo bajo y gradiente pequeño con disminución de EF) en quienes suele ser difícil juzgar la intensidad de AS. Los sujetos con AS intensa (p. ej., área valvular <1 cm^2) con un gradiente medio relativamente bajo (<40 mmHg) a pesar de EF normal (AS intensa de bajo flujo y gradiente pequeño con EF normal) suelen ser hipertensos, y hay que optimizar los intentos de controlar su tensión sistémica antes de repetir la ecocardiografía Doppler. El uso de ecocardiografía con provocación de dobutamina en esta situación está en fase de investigación. En el caso de que persista la incertidumbre sobre la intensidad de AS en personas con disminución de CO, puede ser útil el análisis cuantitativo de la cantidad de calcio en la válvula aórtica, por medio de CT de tórax.

Radiografías de tórax Se puede advertir mínimo o nulo agrandamiento cardiaco durante muchos años. La hipertrofia sin dilatación puede causar redondeamiento moderado del vértice del corazón en la proyección frontal y leve desplazamiento retrógrado en la proyección lateral. Se observa a veces en la mitad superior del borde derecho del corazón, en la proyección frontal, dilatación de la zona proximal de la aorta ascendente. La calcificación de la válvula aórtica puede ser discernible en la proyección lateral, pero por lo común se advierte fácilmente en el estudio fluoroscópico o por ecocardiografía; el hecho de que no se detecte calcificación valvular en la fluoroscopia en el adulto sugiere que *no* existe AS valvular profunda. En etapas ulteriores de la enfermedad conforme se dilata el LV, hay signos radiográficos cada vez más intensos de ventriculomegalia izquierda, congestión pulmonar y agrandamiento de LA, PA y cámaras de la mitad derecha del corazón.

Cateterismo El cateterismo de las mitades derecha e izquierda del corazón para la valoración penetrante de AS se practica pocas veces, pero es útil cuando surge alguna diferencia entre los hallazgos clínicos y los de métodos no penetrantes. Se han planteado dudas de que los intentos de cruzar la válvula aórtica para medir las tensiones del LV se acompañan de riesgo de embolización cerebral. El cateterismo también es útil en tres categorías diferentes de pacientes: 1) *pacientes con enfermedad multivalvular* en quienes hay que definir la participación de cada deformidad valvular, para facilitar la planificación del tratamiento quirúrgico; 2) *pacientes jóvenes, asintomáticos con AS congénita no calcificada*, para definir la gravedad de la obstrucción al flujo de salida de LV, porque pudieran estar indicados en ellos la operación o la valvuloplastia percutánea con globo aórtico (PABV) si existe AS, incluso de no haber síntomas, y 3) *pacientes en quie-*

nes se sospecha que la obstrucción del flujo de salida de LV tal vez no esté a nivel de la válvula aórtica, sino más bien a nivel subvalvular o supravalvular.

La angiografía coronaria está indicada para la detección inicial sistemática de CAD en pacientes apropiados con AS intensa, a quienes se piensa operar. La incidencia de CAD importante en situaciones en que está indicado el injerto por derivación en el momento del remplazo de válvula aórtica (AVR) rebasa 50% en pacientes adultos.

EVOLUCIÓN NATURAL

Los pacientes con AS intensa suelen morir más a menudo en el séptimo y el octavo decenios de la vida. Con base en los datos obtenidos en el estudio *post mortem* en individuos antes de que se contara fácilmente con tratamiento operatorio, el lapso promedio hasta el fallecimiento después que comenzaban los síntomas a aflorar era el siguiente: angina de pecho, tres años; síncope, tres años; disnea, dos años; insuficiencia congestiva cardiaca, 1.5 a 2 años. Aún más, en >80% de pacientes que fallecían de AS los síntomas habían persistido <4 años. En el caso de adultos que fallecieron de AS valvular, en 10 a 20% la muerte fue súbita y posiblemente consecuencia de una arritmia; sin embargo, casi todas las muertes repentinas aparecieron en sujetos que habían estado sintomáticos. La muerte súbita como primera manifestación de AS intensa es muy poco frecuente (<1% al año) en adultos asintomáticos. La AF calcificada es una enfermedad progresiva con una disminución anual en el área valvular, de 0.1 cm^2, en promedio, e incrementos anuales en la velocidad de chorro máximo y el gradiente medio transvalvular de 0.3 m/s y 7 mmHg, en promedio, respectivamente **(cuadro 283-2)**.

TRATAMIENTO ESTENOSIS AÓRTICA (FIG. 283-2)

TRATAMIENTO MÉDICO

En pacientes con AS intensa (área valvular <1 cm^2), es importante evitar la actividad física agotadora y deportes de competencia incluso en la etapa asintomática. Se tendrá gran cuidado de evitar la deshidratación y la hipovolemia, para impedir la disminución significativa del gasto cardiaco. Los medicamentos utilizados para tratar la hipertensión o CAD, incluidos antagonistas beta e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), por lo común son inocuos en sujetos asintomáticos que tienen todavía su función sistólica de LV. La nitroglicerina es útil para aplacar la angina de pecho en individuos con CAD. Datos de estudios retrospectivos han indicado que los pacientes con AS calcificada y degenerativa que reciben inhibidores de la reductasa de HMG-CoA ("estatinas") muestran una evolución más lenta de la calcificación de valvas y disminución del área valvular aórtica, que aquellos que no tienen dichas alteraciones. Sin embargo, datos de estudios prospectivos con asignación al azar, en que los pacientes recibieron atorvastatina en dosis grandes o una combinación de simvastatina/ezetimiba no señalaron un efecto mesurable en los resultados vinculados con las válvulas. El empleo de estatínicos debe continuar y tendrá como justificación consideraciones sobre la prevención primaria y secundaria de problemas de ASCVD. Los inhibidores de ACE no han sido estudiados en forma prospectiva en relación con puntos finales propios de AS. La necesidad de profilaxia contra endocarditis se circunscribe a pacientes de AS con antecedentes de endocarditis.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Los pacientes asintomáticos con AS calcificada y obstrucción grave deben ser vigilados con gran cuidado en busca de la aparición de síntomas y por el uso de ecocardiogramas seriados, en busca de deterioro de la función del LV. La operación está indicada en personas con AS grave (área valvular <1 cm^2 o 0.6 cm^2/m^2 de área de superficie corporal), asintomáticos; los que tienen disfunción sistólica de LV (EF <50%), y los que tienen enfermedad de BAV y base del aneurisma o de la aorta ascendente (dimensión máxima >5.5 cm). Es recomendable la operación contra la enfermedad aneurismática cuando los diámetros aórticos son menores (4.5 a 5.0 cm) en sujetos con el antecedente familiar de una catástrofe aórtica y para otros que presentan crecimiento rápido del aneurisma (>0.5 cm/año). Los individuos con AS moderada o intensa asintomática y que son referidos para la colocación de un injerto por derivación de arteria coronaria también deben ser sometidos a AVR. En personas sin insuficiencia cardiaca, el riesgo quirúrgico de AVR (incluidos pacientes con AS o AR) es de alrededor de 2% (cuadro 283-2), pero aumenta en función de la edad y la necesidad de realizar simultáneamente cirugía aórtica o revascularización coronaria con injerto por derivación. Las indicaciones para AVR en el sujeto asintomático han sido tema de intenso debate en los últimos cinco años conforme han mejorado los puntos quirúrgicos finales en pacientes escogidos. Entre las indicaciones relativas en las cuales se puede considerar la cirugía, están la respuesta anormal al esfuerzo en banda sin fin; la evolución rápida de AS, en particular cuando quedaría obstaculizado el acceso urgente a la atención médica; AS intensísima definida por una velocidad de chorro en válvula aórtica >5 m/s, o un gradiente medio >60 mmHg y bajo riesgo operatorio, e hipertrofia LV excesiva en caso de no haber hipertensión sistémica. Las pruebas de ejercicio se realizan en forma segura en el paciente asintomático porque incluso 33% de ellos presentará signos de deficiencia funcional.

La operación debe realizarse a muy breve plazo después del comienzo de los síntomas. En personas con AS intensa de gradiente y flujo bajo con disminución de LVEF, el riesgo de mortalidad perioperatoria es grande (15 a 20%) y las manifestaciones de enfermedad del miocardio pueden persistir incluso cuando la operación es técnicamente exitosa. La sobrevida a largo plazo después de la intervención guarda relación con la función del LV en el preoperatorio. A pesar de ello, ante el pronóstico cada vez peor de los pacientes cuando se tratan con medios médicos, por lo regular son pocas las opciones alternativas, salvo recomendar el remplazo valvular, especialmente en personas en quienes por medio de la ecocardiografía con provocación con dobutamina se demuestra reserva contráctil (definida como un incremento ≥20% del volumen sistólico después de la administración de dicho fármaco). Los individuos en este grupo de alto riesgo quirúrgico pueden beneficiarse de la valvuloplastia aórtica con catéter (TAVR, véase adelante). También es difícil el tratamiento de personas con AS intensa de flujo y gradientes bajos y con LVEF normal. Los resultados al parecer son mejores con la cirugía, en comparación con las medidas médicas conservadoras en el caso de sujetos sintomáticos con este tipo de AS de bajo flujo "paradójico", pero se necesitan más investigaciones para orientar en las decisiones terapéuticas. En pacientes en que coexisten AS y CAD intensas, el alivio de AS y la revascularización a veces logran mejoría hemodinámica y clínica notables (cuadro 283-2).

Muchos sujetos con AS calcificada son ancianos, y por ello, hay que corroborar que son adecuadas las funciones hepática, renal y pulmonar, antes de recomendar AVR. La sola edad no constituye contraindicación para AVR en caso de AS. La cifra de mortalidad perioperatoria depende en gran medida del estado clínico y hemodinámico del paciente antes de la operación. Es importante que un grupo multidisciplinario en cardiología, en que haya representantes de cardiología general y por intervención, estudios de imagen, cirugía cardiaca y otras especialidades afines incluidas geriatría, se encargue de las decisiones terapéuticas en el caso de pacientes de AS que no constituyen un riesgo operatorio bajo. Las cifras de sobrevida decenal en adultos mayores con AVR es en promedio de 60%. En ese lapso, 30% alrededor de las valvas de bioprótesis muestran insuficiencia primaria, que obliga a su nueva colocación, y un porcentaje casi igual de pacientes con prótesis mecánicas termina por mostrar complicaciones hemorrágicas graves como consecuencia de la administración de antagonistas de vitamina K. El AVR con homoinjerto por lo común se reserva para sujetos con endocarditis de válvula aórtica.

El método de Ross incluye sustitución de la válvula aórtica afectada, por una válvula de la pulmonar autóloga en implantación de homoinjerto, en la posición nativa de la pulmonar. Su empleo ha disminuido considerablemente en Estados Unidos, por su complejidad técnica y la incidencia de dilatación posoperatoria tardía de la base de la aorta, y

CUADRO 283-2 Índices de mortalidad después de cirugía de válvula aórtica[a]

Operación	Número	Mortalidad operatoria no ajustada (%)
AVR (aislada)	14 795	2.3
AVR + CAB	9 158	4.2
AVR + MVR	876	8.8

[a] Los datos se obtuvieron de los primeros dos trimestres del año calendario 2013 y en él 1 004 sitios notificaron un total de 135 666 operaciones. Los datos se obtienen de *Society of Thoracic Surgeons at* http://www.sts.org/sites/default/files/documents/2013_3rdHarvestExecutiveSummary.pdf

Abreviaturas: AVR, remplazo de válvula aórtica; CAB, derivación de arteria coronaria; MVR, remplazo de válvula mitral.

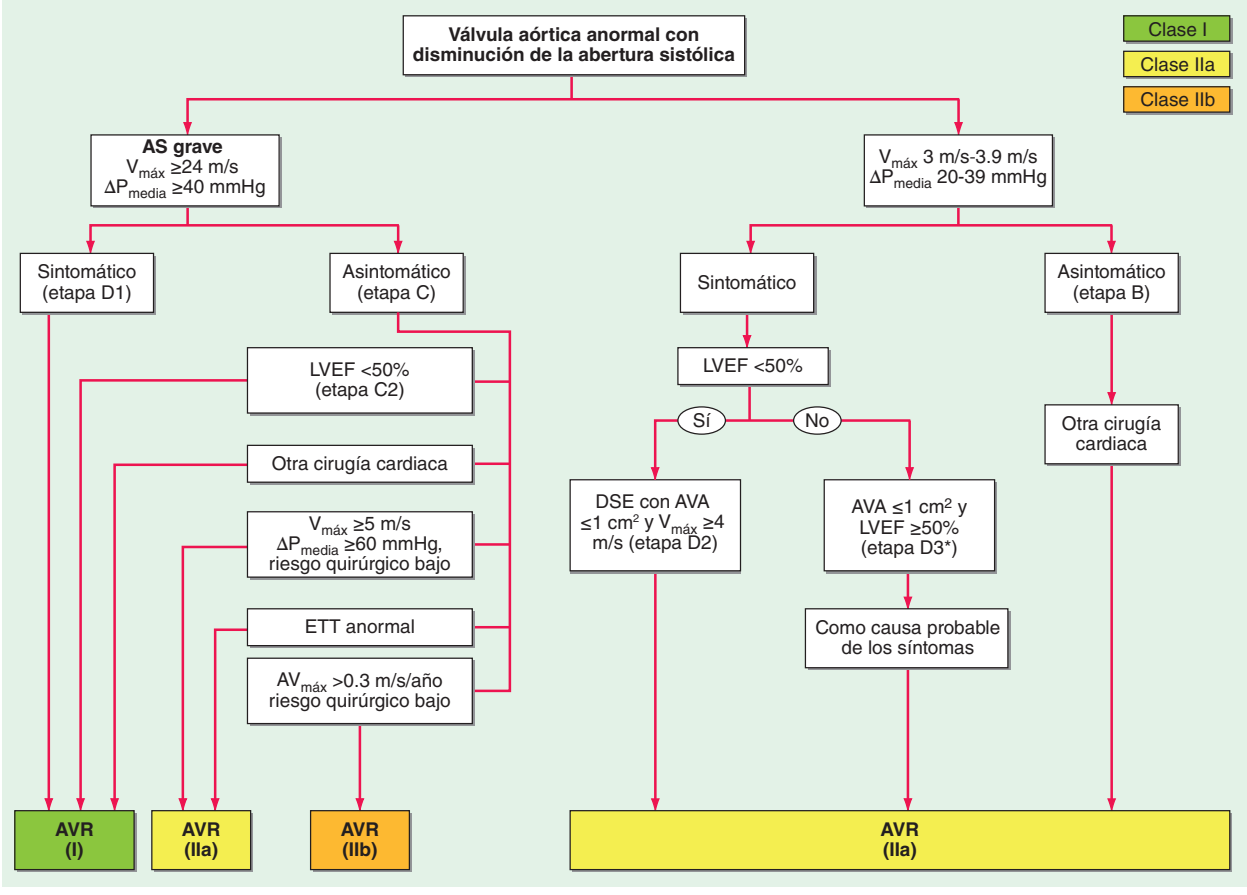


FIGURA 283-2. Estrategia de tratamiento y asistencia de pacientes de estenosis aórtica. Es importante realizar sistemáticamente la angiografía coronaria en el preoperatorio, según lo dicten la edad, los síntomas y factores de riesgo coronario. El cateterismo y la angiografía cardiacos pueden ser útiles también si hay diferencias entre los hallazgos clínicos y los de métodos no penetrantes. Los pacientes que no cumplen los criterios de intervención deben ser vigilados periódicamente con medidas clínicas y ecocardiográficas. Las designaciones de clase denotan la metodología de recomendaciones terapéuticas del *American College of Cardiology/American Heart Association*. Hay que emprender las recomendaciones de clase I, si están indicadas; las recomendaciones de clase IIa se pueden realizar en forma razonable; cabe considerar las recomendaciones de clase IIIb. Las etapas denotan las fases de progresión de la enfermedad. En la etapa A los factores de riesgo están presentes para que surja disfunción valvular; la etapa B denota la valvulopatía asintomática, leve o moderada pero progresiva; la enfermedad en etapa C es muy grave, pero clínicamente asintomática; la etapa C1 caracteriza a los pacientes asintomáticos con valvulopatía grave, pero función ventricular compensada; la etapa C2 denota la enfermedad grave asintomática con descompensación ventricular; la etapa D denota la valvulopatía sintomática grave. En el caso de la estenosis aórtica la etapa D1 se refiere a pacientes sintomáticos con estenosis aórtica intensa y un gradiente valvular grande (media >40 mmHg); la etapa D2 comprende pacientes con estenosis aórtica de flujo y gradiente bajos, pero grave y sintomática, y fracción baja de expulsión del ventrículo izquierdo, y la etapa D3 caracteriza a los pacientes con estenosis aórtica de flujo y gradiente bajos, pero grave y sintomática, y conservación de la fracción de expulsión ventricular izquierda (estenosis aórtica paradójica, grave, pero de flujo y gradiente bajos).

Abreviaturas: AS, estenosis aórtica; AVA, área de válvula aórtica; AVR, remplazo de válvula aórtica por cirugía o transcatéter; BP, tensión arterial; DSE, ecocardiografía con provocación de dobutamina; ETT, prueba de esfuerzo en banda sin fin; LVEF, fracción de expulsión de ventrículo izquierdo; ΔP_{media}, gradiente tensional medio, y $V_{máx}$, velocidad máxima. *(Adaptado con autorización de RA Nishimura et al. 2014 AH/ACC. Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. J Am Coll Cardiol Doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.536, 2014.)*

por la ineficacia del autoinjerto con AR. También surge una pequeña incidencia de estenosis del homoinjerto pulmonar.

VALVULOPLASTIA PERCUTÁNEA CON GLOBO AÓRTICO (PABV)

En muchos niños y adultos jóvenes con AS congénita no calcificada (cap. 282) es preferible el método mencionado y no una operación. No se le utiliza comúnmente como tratamiento definitivo en adultos con AS calcificada grave, por la elevada cifra de nueva estenosis (80% en término de un año) y el riesgo de complicaciones del propio método, pero en ocasiones se han obtenido buenos resultados como un "puente temporal" en pacientes con disfunción grave de LV y choque que están demasiado graves como para tolerar la cirugía. Se practica sistemáticamente como parte del procedimiento TAVR (véase adelante).

REMPLAZO TRANSCATÉTER DE VÁLVULA AÓRTICA

A nivel mundial se han hecho más de 50 000 sesiones de TAVR para tratamiento de AS en adultos con riesgo quirúrgico prohibitivo o grande; para ello se utiliza uno de dos sistemas: la válvula con globo expansible y la válvula autoexpansible, y las dos incorporan una prótesis pericárdica (fig. 283-3). Más de 240 centros estadounidenses practican este método. La TAVR se realiza más a menudo a través de la vía transfemoral, aunque también se han utilizado vías transapical LV, subclavia, carotídea y aórtica ascendente. La valvuloplastia con globo aórtico hecha bajo estimulación eléctrica rápida de RV se practica como primera etapa para crear un orificio lo suficientemente amplio para acomodar la prótesis. Los buenos resultados con tal técnica rebasan 90%. En ancianos con AS intensa considerados como inoperables (riesgo quirúrgico prohibitivo), los índices de sobrevida anual y bienal son significativamente más altos con TAVR, en comparación con terapia médica (incluida PABV) (fig. 283-4). Uno o dos años de sobrevida son esencialmente iguales a los de pacientes de alto riesgo quirúrgico tratados con TAVR o AVR quirúrgico (SAVR) (fig. 283-5). La TAVR conlleva un peligro temprano de apoplejía y una mayor incidencia de AR paravalvular después de realizada, que constituye un factor de riesgo en relación con la mortalidad en los siguientes dos años. Con la válvula autoexpansible se observa con frecuencia significativamente mayor bloqueo cardiaco que obliga a la colocación de un marcapasos permanente. Las características de rendimiento de la válvula son excelentes. Los resultados globales con esta tecnología de transformación han sido muy favorables y permitido la extensión de AVR a grupos de enfermos considera-

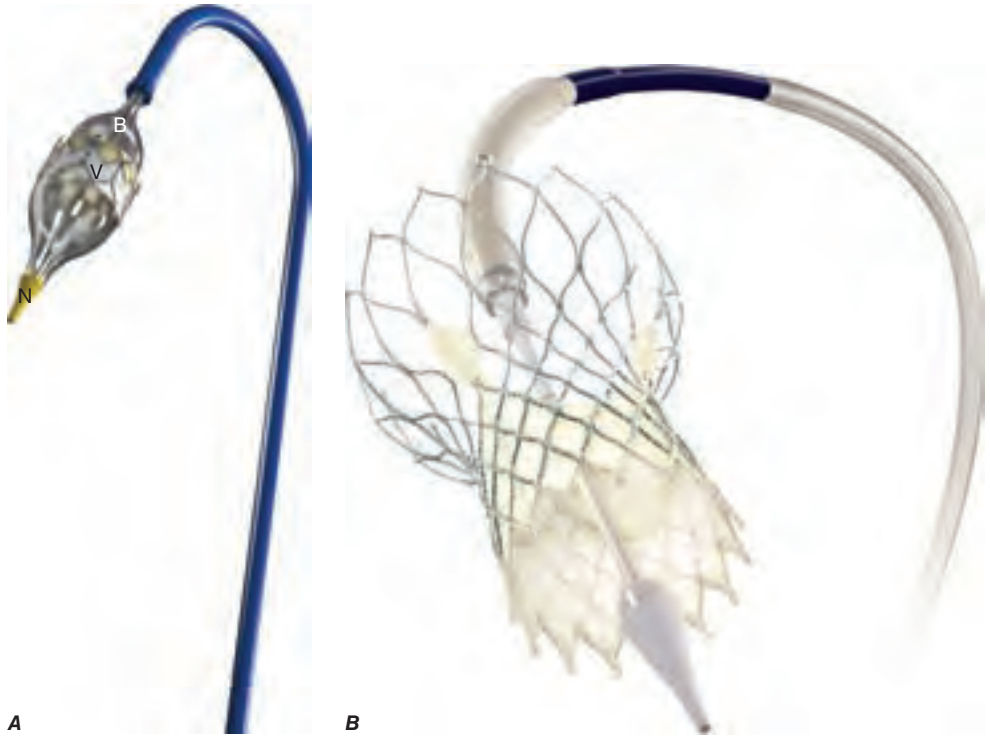


FIGURA 283-3. Válvulas con globo expansible (***A***) y autoexpansible (***B***) para la valvuloplastia aórtica con catéter (TAVR). G, globo inflado; N, nariz cónica; V, válvula. *(Parte A, cortesía de Edwards Lifesciences, Irvine, CA; con permiso. NovaFlex+ es marca registrada de Edwards Lifesciences Corporation. Parte B © Medtronic, Inc. 2015. Medtronic CoreValve Transcatheter Aortic Valve. CoreValve es marca registrada de Medtronic, Inc.)*

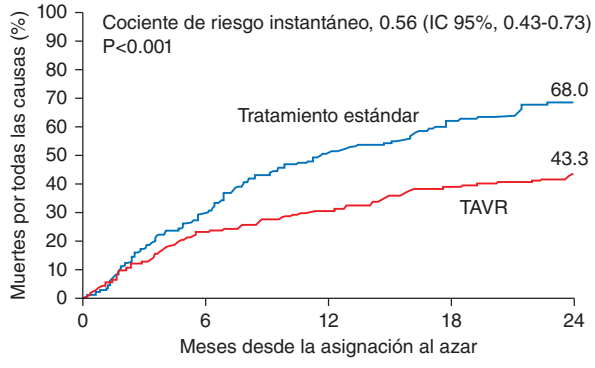
dos en épocas pasadas como aquejados de riesgo alto o prohibitivo para realizar cirugía corriente. Sin embargo, algunos pacientes no son elegibles para la realización de dicho método, porque su perfil de otros trastornos coexistentes, que incluye la valoración de la debilidad general, tornarían inapropiada la práctica de dicha técnica. El grupo cardiológico tiene la difícil tarea de hacer las decisiones muy delicadas de esta naturaleza. Está en fase de estudio activo el empleo de dichos dispositivos para el tratamiento de pacientes con un riesgo operatorio intermedio y para aquéllos con deterioro estructural de válvulas aórtica y mitral bioprotésicas ("válvula dentro de la válvula") como alternativa del remplazo valvular en una nueva operación.

INSUFICIENCIA AÓRTICA

ETIOLOGÍA

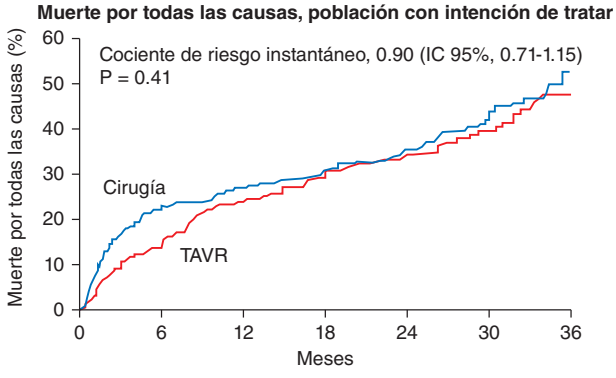
(Cuadro 283-1) La insuficiencia aórtica puede ser causada por valvulopatía primaria o enfermedad primaria de la base de la aorta.

Valvulopatía primaria Las enfermedades reumáticas resultan en engrosamiento, deformidad y acortamiento de las valvas individuales de la válvula aórtica, cambios que impiden su abertura adecuada durante la sístole, y su cierre durante la diástole. El origen reumático es menos común en individuos con AR aislada que no tienen al mismo tiempo valvulopatía mitral



Núm. de pacientes de riesgo					
TAVR	179	138	124	110	83
Tratamiento estándar	179	121	85	62	42

FIGURA 283-4. Puntos finales a los 24 meses después de valvuloplastia aórtica con catéter (TAVR) en pacientes inoperables en la investigación PARTNER I (cohorte B). CI, intervalo de confianza. *(Adaptado con permiso de RR Makkar et al.: N Engl J Med 366:1696, 2012.)*



Núm. de riesgo							
TAVR	348	298	260	234	172	70	31
Cirugía	351	252	236	217	165	65	32

FIGURA 283-5. Puntos finales a los 36 meses después de valvuloplastia aórtica con catéter (TAVR) en pacientes quirúrgicos de alto riesgo (cohorte A) en la investigación PARTNER I. CI, intervalo de confianza. *(Adaptado con permiso de SS Kodali et al.: New Engl J Med 366:1686, 2012.)*

reumática. Los pacientes de enfermedad de BAV congénita a veces terminan por mostrar AR predominante, y en promedio, 20% de ellos necesitará cirugía de válvula aórtica entre los 10 y 40 años de vida. Las fenestraciones congénitas de la válvula aórtica algunas veces originan AR leve. La estenosis subaórtica membranosa a menudo causa engrosamiento y cicatrices de las valvas aórticas con AR secundaria. El prolapso de la valva aórtica que origina AR crónica progresiva se observa en 15%, aproximadamente, de pacientes de defecto septal ventricular **(cap. 282)**, pero también puede aparecer como un fenómeno aislado o como consecuencia de degeneración mixomatosa que ocasionalmente depende de la afectación de válvulas mitral, tricúspide o ambas estructuras.

La AR puede ser consecuencia de endocarditis infecciosa y a veces surge en una válvula afectada previamente por enfermedad reumática, por una válvula con deformidad congénita o una válvula aórtica normal y puede causar perforaciones o erosión de una o más valvas. Las valvas aórticas pueden mostrar cicatrices y retraerse durante el curso de la sífilis o de la espondilitis anquilosante y agravar todavía más la AR, que proviene más bien del ataque acompañante de la base de la aorta. No son causa rara de AR aguda la rotura o la avulsión traumática de una valva aórtica, pero representa la lesión grave más frecuente en individuos que sobreviven a las lesiones no penetrantes del corazón. La coexistencia de AS hemodinámicamente significativa y AR suele descartar todas las formas más raras de AR, porque aparece casi exclusivamente en pacientes con AR reumática o congénita. En personas con AR causada más bien por valvulopatía primaria puede surgir secundariamente dilatación del anillo aórtico y empeorar el reflujo.

Afectación primaria de la base de la aorta La AR también puede provenir por completo de la dilatación extraordinaria del anillo aórtico, es decir, afectación de la base de la aorta, sin ataque primario de las valvas; el ensanchamiento del anillo aórtico y la separación de las valvas aórticas pueden causar AR **(cap. 301)**. La degeneración de la capa media de la aorta ascendente (que puede o no acompañarse de otras manifestaciones del síndrome de Marfan); la dilatación idiopática de la aorta; la ectasia anuloaórtica; la osteogénesis imperfecta, y la hipertensión grave y crónica, son entidades todas que ensanchan el anillo aórtico y ocasionan AR progresiva. A veces La AR es causada por disección retrógrada de la aorta, que afecta el anillo homónimo. La sífilis y la espondilitis anquilosante que afectan las valvas aórticas también pueden acompañarse de infiltración celular y cicatrices de la capa media de la aorta torácica, y con ello ocasionar dilatación de este gran vaso, formación de aneurismas, y reflujo intenso. En la sífilis de la aorta **(cap. 206)**, que en la actualidad es un trastorno muy raro, la afectación de la íntima puede angostar los orificios coronarios, lo cual a su vez puede ocasionar isquemia del miocardio.

FISIOPATOLOGÍA

El volumen sistólico total expulsado por el LV (es decir, la suma del volumen sistólico anterógrado efectivo y el volumen de sangre que retorna por reflujo al LV) aumenta en sujetos con AR. En pacientes de AR intensa el volumen del flujo regurgitante puede ser igual al volumen sistólico anterógrado efectivo. A diferencia de MR, en que una parte del volumen sistólico del LV es expulsado y pasa a la LA a baja tensión, en la AR todo el volumen sistólico del LV es expulsado a una zona de alta tensión, que es la aorta. La principal compensación hemodinámica de AR lo constituye el incremento del volumen telediastólico del LV (mayor precarga). La dilatación y la hipertrofia excéntrica del LV permiten que dicha cámara expulse un volumen sistólico de mayor magnitud sin que sea necesario incremento alguno en el acortamiento relativo de cada miofibrilla. En consecuencia, la AR intensa puede surgir con un volumen sistólico anterógrado efectivo normal y LVEF normal (volumen sistólico [anterógrado y además regurgitante]/volumen telediastólico) junto con incremento de la tensión y el volumen telediastólicos de LV mayores. Sin embargo, por la intervención de la ley de Laplace, la dilatación del LV incrementa la tensión sistólica del LV necesaria para que surja cualquier nivel de tensión sistólica. Por todo lo expuesto, la AR crónica es un estado en el cual aumentan la precarga y la poscarga del LV. Al final, son ineficaces tales mecanismos de adaptación. Conforme se deteriora la función del LV aumenta todavía más el volumen telediastólico y disminuye el volumen sistólico anterógrado y del EF. El deterioro de la función del LV suele anteceder a la aparición de síntomas. Con AR crónica también se observa engrosamiento notable de la pared del LV y, en la necropsia, el corazón de estos pacientes es uno de los de mayor peso, tanto que a veces pesa >1 000 g.

El gradiente inverso tensional que va de la aorta al LV, que impulsa el flujo de AR, disminuye progresivamente durante la diástole y ello explica la naturaleza en *decrescendo* del soplo diastólico. El equilibrio entre las tensiones aórtica y de LV puede tener lugar hacia el final de la diástole en personas con AR crónica e intensa, particularmente si hay lentitud de la frecuencia cardiaca. En individuos con AR grave y aguda, el LV no está preparado para acoger la carga de volumen regurgitante. La distensibilidad (volumen) del LV es normal o menor, y la tensión diastólica de LV aumenta rápidamente, y llega a veces a niveles >40 mmHg. La tensión de LV puede rebasar la tensión de LA a finales de la diástole, y esta inversión del gradiente tensional cierra prematuramente la válvula mitral.

En pacientes con AR grave y crónica, el CO anterógrado eficiente por lo común es normal o con leve disminución en el reposo, pero a menudo no aumenta en forma fisiológica durante el ejercicio. Un signo temprano de disfunción de LV es la disminución de EF. En etapas avanzadas puede haber incremento extraordinario de las tensiones de LA, capilar de PA, PA y RV y disminución de CO anterógrado en el reposo.

La *isquemia del miocardio* puede ocurrir en personas con AR, porque aumentan las necesidades de oxígeno de dicha capa por dilatación de LV, hipertrofia y mayor tensión sistólica de LV, y puede haber disminución del flujo sanguíneo coronario. Una fracción grande de este último flujo se produce durante la diástole, en que es baja la tensión arterial y con ello disminuye la tensión de riego o perfusión coronaria. Dicha combinación de mayor necesidad de oxígeno y disminución de aporte de dicho gas puede causar isquemia del miocardio, particularmente en la capa subendocárdica, incluso sin que exista CAD epicárdica.

ANAMNESIS

En promedio, 75% de personas con AR valvular pura o predominante son varones; las mujeres predominan entre los pacientes de AR valvular primaria, que acompaña a la valvulopatía mitral reumática. En ocasiones se obtiene el dato de anamnesis compatible con endocarditis infecciosa en sujetos con afectación reumática o congénita de la válvula aórtica y la infección suele desencadenar síntomas o agravar en grado sumo los preexistentes.

En individuos con *AR intensa y aguda*, como sucede a veces en endocarditis infecciosa, disección aórtica o traumatismo, el LV no se dilata lo suficiente para conservar el volumen sistólico, y la tensión diastólica de la misma cámara aumenta rápidamente, acompañada de incrementos extraordinarios en las tensiones capilares de LA y PA. Pueden surgir a muy breve plazo edema pulmonar, choque cardiógeno o ambos trastornos.

AR grave y crónica puede tener un largo periodo de latencia y las personas estar relativamente asintomáticas incluso 10 a 15 años. Sin embargo, una percepción incómoda del latido cardiaco, en particular en decúbito, puede ser el señalamiento temprano más común. La taquicardia sinusal durante el esfuerzo o con emociones o las contracciones ventriculares prematuras pueden causar palpitaciones particularmente incómodas, así como golpeteo percibido en la cabeza. Las molestias anteriores pueden persistir durante años antes de que surja disnea de esfuerzo, por lo común el primer síntoma de disminución de la reserva cardiaca. Después de la disnea surgen ortopnea, disnea nocturna paroxística y diaforesis excesiva. En personas con AR intensa, incluso en las de menor edad, puede observarse dolor anginoso incluso en ausencia de CAD. El dolor con esa característica puede surgir en el reposo y durante el esfuerzo. La angina nocturna puede ser una manifestación particularmente molesta y acompañarse de diaforesis intensa. Los episodios anginosos son duraderos y a menudo no mejoran satisfactoriamente con nitroglicerina sublingual. En la evolución de la enfermedad a veces surge acumulación de líquido a nivel sistémico, que incluye hepatomegalia congestiva y edema maleolar.

SIGNOS FÍSICOS

En AR intensa y crónica, se advierte con cada sístole el sacudimiento de todo el cuerpo y el movimiento concéntrico de la cabeza y también se identifican fácilmente la distensión y el colapso repentino de ambas arterias. La exploración debe orientarse a detectar entidades que predispongan a AR como válvula bicúspide, endocarditis, síndrome de Marfan y espondilitis anquilosante.

Pulso arterial Entre las características de AR grave y crónica están el pulso en "martillo de agua" que aumenta en forma rápida y que se colapsa de modo repentino conforme la tensión arterial disminuye rápidamente en los finales de la sístole y la diástole (pulso de Corrigan), y pulsaciones capilares, alternancia de hiperemia y palidez de la piel en la base de la uña en tanto se aplica tensión al extremo de ella (pulso de Quincke). En las arterias femorales se percibe un ruido en "pistoletazo" en estampida (signo de

Traube) y un soplo oscilatorio (signo de Duroziez) si se comprime suavemente dicha arteria con un estetoscopio.

La presión arterial diferencial se ensancha como resultado de hipertensión sistólica y disminución de la tensión diastólica. La medición de la tensión arterial diastólica con un esfigmomanómetro puede complicarse por el hecho de que los ruidos sistólicos a menudo se perciben con el manguito totalmente desinflado. A pesar de ello, el nivel de tensión del manguito en el momento de apagamiento de los ruidos de Korotkoff (fase IV) suele corresponder con bastante precisión a la tensión diastólica intraarterial verdadera. Conforme evoluciona la enfermedad y aumenta la tensión telediastólica de LV, en realidad puede aumentar también la tensión diastólica arterial porque la tensión diastólica aórtica no disminuye por debajo de la tensión telediastólica de LV. Por la misma causa, la AR grave y aguda también puede acompañarse solamente de un ligero ensanchamiento de la tensión diferencial. Los pacientes con tales características son invariablemente taquicárdicos, conforme aumenta la frecuencia cardiaca en un intento de conservar el gasto cardiaco.

Palpación En personas con AR intensa y crónica, el impulso del LV es pesante y desplazado hacia afuera y abajo. Son notables la expansión sistólica y la retracción diastólica del vértice. Se palpa a veces frémito diastólico en el borde esternal izquierdo en sujetos de complexión delgada, y otro frémito sistólico notable en la escotadura supraesternal, que se transmite en sentido ascendente por las arterias carótidas. Dicho frémito sistólico y el soplo acompañante no denotan necesariamente la coexistencia de AS. En algunos pacientes con AR o una combinación de AS y AR, el pulso arterial carotídeo puede tener dos ondas sistólicas separadas por una depresión **(fig. 267-2*D*)**.

Auscultación En personas con AR grave por lo común falta el ruido de cierre de la válvula aórtica (A_2). En sujetos con enfermedad de BAV se percibe un ruido de expulsión sistólica y a veces un cuarto ruido (S_4). Típicamente el soplo de AR crónica es de tono alto, soplante, con *decrescendo* en la diástole, y se percibe mejor en el tercer espacio intercostal del borde esternal izquierdo **(fig. 267-5*B*)**. En pacientes con AR poco intensa el soplo es breve, pero conforme se agrava el trastorno se vuelve más intenso y duradero, de hecho holodiastólico. Si el soplo es suave, se percibe mejor con el diafragma del estetoscopio y con la persona sentada, con la cintura flexionada hacia adelante y con apnea en espiración forzada. En personas en quienes la AR proviene de alguna valvulopatía primaria, el soplo diastólico suele ser más intenso en el borde esternal izquierdo que en el derecho. Sin embargo, cuanda se percibe mejor en el borde esternal derecho sugiere que la AR es causada por una dilatación aneurismática de la base de la aorta. La presencia de soplos diastólicos musicales sugiere eversión de una valva aórtica que vibra con la corriente de reflujo.

En AR aislada, a menudo se percibe un soplo de expulsión mesosistólico y por lo regular se oye mejor en la base del corazón y es transmitido a las arterias carótidas. El soplo puede ser muy intenso sin que denote obstrucción aórtica. El tercer soplo que a veces se percibe en individuos con AR intensa es el de *Austin Flint*, que es suave, de tono bajo, rodante, mesodiastólico o telediastólico. Probablemente nace del desplazamiento diastólico de la valva anterior de la válvula mitral por la corriente de la AR y no se acompaña de obstrucción mitral hemodinámicamente importante. Las características auscultatorias de AR se intensifican con la prensión manual agotadora y sostenida, que aumenta la resistencia vascular sistémica.

En AR grave y aguda la elevación de la tensión telediastólica de LV puede originar el cierre temprano de la válvula mitral, S_1 suave, tensión diferencial que no es particularmente amplia y un soplo protodiastólico breve y suave de AR.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

ECG En sujetos con AR grave y crónica, pueden aflorar plenamente los signos ECG de la hipertrofia de LV **(cap. 268)**. Además, los pacientes suelen mostrar depresión del segmento ST e inversión de la onda T en las derivaciones I, aVL, V_5 y V_6 ("esfuerzo de LV"). La desviación del eje eléctrico a la izquierda, la prolongación de QRS o ambos signos, denotan afectación difusa del miocardio que por lo común surge en caso de fibrosis irregular y conlleva un mal pronóstico.

Ecocardiograma El tamaño del LV aumenta en AR crónica y la función sistólica es normal o incluso supranormal hasta que disminuye la contractilidad miocárdica como lo demuestra la disminución de EF o el incremento en la dimensión telesistólica. Un signo característico es el aleteo diastólico de alta frecuencia y rápido de la valva anterior mitral, producido por el impacto del chorro de reflujo. El ecocardiograma también es útil para identificar la causa de AR, al detectar dilatación del anillo y de la base de la aorta, disección de ese gran vaso **(fig. 270e-5)**, o alteraciones primarias de valvas. En el caso de AR intensa, el ancho del chorro central valorado por Doppler de color rebasa 65% del infundíbulo de salida de LV, el volumen de reflujo es ≥60 mL/latido, la fracción de reflujo es ≥50% y hay una inversión diastólica de flujo en la zona proximal de la aorta torácica descendente. El perfil de onda continua Doppler del chorro de AR indica un lapso de desaceleración rápida en sujetos con AR grave y aguda por el incremento rápido en la tensión diastólica de LV. La vigilancia longitudinal se basa definitivamente en la ecocardiografía transtorácica seriada y permite la detección temprana de cambios en el tamaño, la función de LV o ambos elementos. En el caso de personas en quienes está limitada la ecocardiografía transtorácica (TTE) por ventanas acústicas deficientes o una valoración semicuantitativa inadecuada de la función LV o por la intensidad del reflujo, cabe recurrir a la MRI cardiaca, modalidad que también permite la valoración precisa del tamaño y el contorno de la aorta. La ecocardiografía transesofágica (TEE) también permite la valoración anatómica detallada de la válvula, la base y segmentos de la aorta.

Radiografías de tórax En AR grave y crónica, el vértice se desplaza hacia abajo y a la izquierda en la proyección frontal. En las proyecciones oblicua anterior izquierda y lateral el LV se desplaza hacia atrás y termina por comprimir la columna. Si la AR es causada por la enfermedad primaria de la base de la aorta, se puede observar dilatación aneurismática de este vaso y él puede llenar el espacio retroesternal en la proyección lateral. La ecocardiografía, MRI de corazón y la angiografía de CT de tórax son más sensibles que la sola radiografía de tórax para detectar el agrandamiento de la base y la porción ascendente de la aorta.

Cateterismo y angiografía cardiacos Cuando es necesario, por medio del cateterismo de las mitades derecha e izquierda del corazón, con aortografía con medio de contraste, se puede obtener confirmación de la magnitud del reflujo y el estado de la función de LV. La angiografía coronaria se practica sistemáticamente en pacientes apropiados antes de la cirugía.

TRATAMIENTO INSUFICIENCIA AÓRTICA

INSUFICIENCIA AÓRTICA AGUDA (FIG. 283-6)

Los pacientes de AR grave y aguda pueden mejorar con diuréticos y vasodilatadores intravenosos (como el nitroprusiato sódico), pero la estabilización dura poco tiempo y está indicada con carácter de urgencia la operación. Está contraindicada la contrapulsación con globo intraaórtico. También es mejor no usar los antagonistas beta para no disminuir todavía más el gasto cardiaco o lentificar la frecuencia del corazón, y de este modo, contar con más tiempo para el llenado diastólico de LV. La cirugía es el tratamiento más indicado y suele ser necesaria en término de 24 h de confirmar el diagnóstico.

LA INSUFICIENCIA AÓRTICA CRÓNICA

Los síntomas incipientes como disnea e intolerancia al esfuerzo mejoran con la administración de diuréticos; también pueden ser útiles los vasodilatadores (inhibidores de la ACE, dihidropiridínicos antagonistas de conductos del calcio, o hidralazina). En una situación más controlada podrá emprenderse la cirugía. Persiste controversia en cuanto al uso de vasodilatadores para prolongar la fase compensada de AR grave crónica antes de comenzar los síntomas o de que surja disfunción de LV, y es una estrategia menos establecida. Se necesita controlar la tensión sistólica (cifra objetivo <140 mmHg) en personas con AR crónica, y los vasodilatadores constituyen los fármacos más adecuados de primera línea como antihipertensores. Suele ser difícil el control adecuado, por el incremento del volumen sistólico que acompaña a AR grave. Las arritmias cardiacas y las infecciones generalizadas casi no son toleradas por pacientes con AR grave y es necesario tratarlas inmediatamente y con vigor. La nitroglicerina y los nitratos de larga acción no son tan útiles para aliviar el dolor anginoso como lo son en individuos con cardiopatía isquémica, pero está justificado un lapso de prueba. En el caso de las personas con aortitis sifilítica se emprenderá un ciclo completo de penicilinoterapia **(cap. 206)**. Los antagonistas beta y el losartán, antagonista del receptor de angiotensina, pueden ser útiles para lentificar la rapidez del agrandamiento de la base de la aorta en

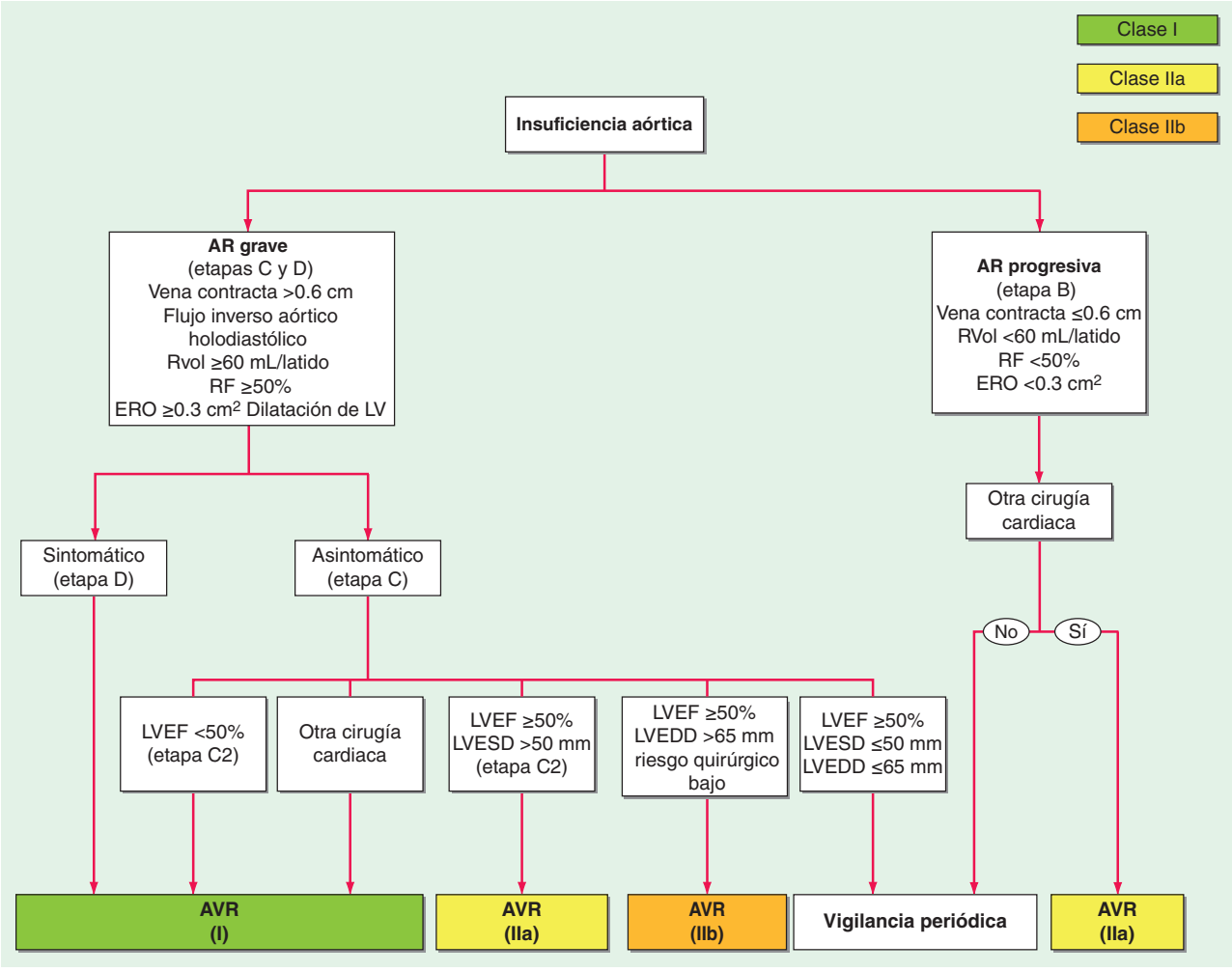


FIGURA 283-6. Tratamiento de pacientes con insuficiencia aórtica. Consúltense las leyendas de la figura 283-2 para explicación de las recomendaciones terapéuticas (clases I, IIa y IIIb) y etapas de la enfermedad (B, C1, C2 y D). Es necesario practicar sistemáticamente angiografía coronaria en el preoperatorio, según lo dicten la edad, los síntomas y los factores de riesgo coronario. El cateterismo y la angiografía cardiacos también pueden ser útiles si hay diferencias entre los hallazgos clínicos y los obtenidos por medios no penetrantes. Los pacientes que no cumplan los criterios de la intervención deben ser vigilados periódicamente con medios clínicos y ecocardiográficos.

Abreviaturas: AR, insuficiencia aórtica; AVR, remplazo de válvula aórtica (la reparación valvular puede ser apropiada en pacientes escogidos); ERO, orificio de reflujo efectivo; LV, ventrículo izquierdo; LVEDD, dimensión telediastólica de ventrículo izquierdo; LVEF, fracción de expulsión de ventrículo izquierdo; LVESD, dimensión telesistólica de ventrículo izquierdo; RF, fracción de reflujo; RVol, volumen de reflujo. *(Adaptado con autorización de RA Nishimura et al.: 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. J Am Coll Cardiol doi: 10.1016/j.jacc. 2014.02.536, 2014.)*

personas jóvenes con síndrome de Marfan y dilatación de la base de ese vaso. Los señalamientos tempranos de la eficacia del losartán en personas con síndrome de Marfan han permitido que se le utilice en otras poblaciones de pacientes, incluidos los que tienen enfermedad de BAV y aortopatía. En épocas pasadas se pensaba que el uso de antagonistas beta en personas con AR valvular estaba contraindicado relativamente, por dudas sobre la lentificación resultante de la frecuencia cardiaca que permitiría contar con mayor tiempo para el reflujo diastólico. Sin embargo, señalamientos más recientes por observación sugieren que los antagonistas beta pudieran brindar beneficio funcional en personas con AR crónica. A veces, con los antagonistas mencionados, se obtiene disminución cada vez más intensa de la tensión arterial en sujetos con AR crónica e hipertensión. Es importante que los pacientes de AR grave, en particular los que tienen también aortopatía, eviten los ejercicios isométricos.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Al decidir la conveniencia y la fecha apropiada del tratamiento quirúrgico se tomarán en consideración: 1) los sujetos con AR grave y crónica por lo común no se tornan sintomáticos hasta *después* de que aparece y evoluciona la disfunción del miocardio, y 2) si hay un retraso demasiado largo (definido como >1 año desde el comienzo de los síntomas o de la disfunción de LV) con el tratamiento operatorio, no se restaura la función normal de dicha cámara. En consecuencia, en personas con AR grave y crónica, se necesita la vigilancia clínica cuidadosa y la realización de métodos no penetrantes como ecocardiografía a intervalos aproximados de seis a 12 meses, para así emprender la operación en la fecha óptima, es decir *después* del comienzo de la disfunción pero *antes* de que surjan síntomas intensos. Las pruebas de esfuerzo pueden ser útiles para valorar la tolerancia al ejercicio, en forma más objetiva. Es posible diferir la operación en el lapso en que el paciente esté asintomático y conserve su función LV normal sin dilatación grave de la cámara mencionada.

El AVR está indicado para tratar AR intensa en pacientes sintomáticos, sea cual sea la función del LV. En términos generales, la operación se practicará en pacientes asintomáticos con AR intensa y disfunción progresiva de LV definida por LVEF <50%, dimensión telesistólica de LV >50 mm o dimensión diastólica de la misma cámara >65 mm. Las dimensiones menores pueden ser niveles limítrofes adecuados en personas de menor estatura. Las personas con AR grave sin indicaciones para ser operadas deben ser vigiladas por medio de exploraciones clínicas y ecocardiográficas cada 6 a 12 meses.

En los últimos 10 años se ha observado una expansión considerable en las opciones quirúrgicas para tratar enfermedades de válvula y base de la aorta. El remplazo de válvula aórtica con una prótesis mecánica o hística idóneas suele ser necesario en pacientes de AR reumática y en muchos enfermos con otras formas de reflujo. En contadas ocasiones, si ha habido perforación de una válvula durante la endocarditis infecciosa o se desprendió de sus puntos de fijación al anillo aórtico por traumatismos torácicos, tal vez sea factible la reparación quirúrgica primaria.

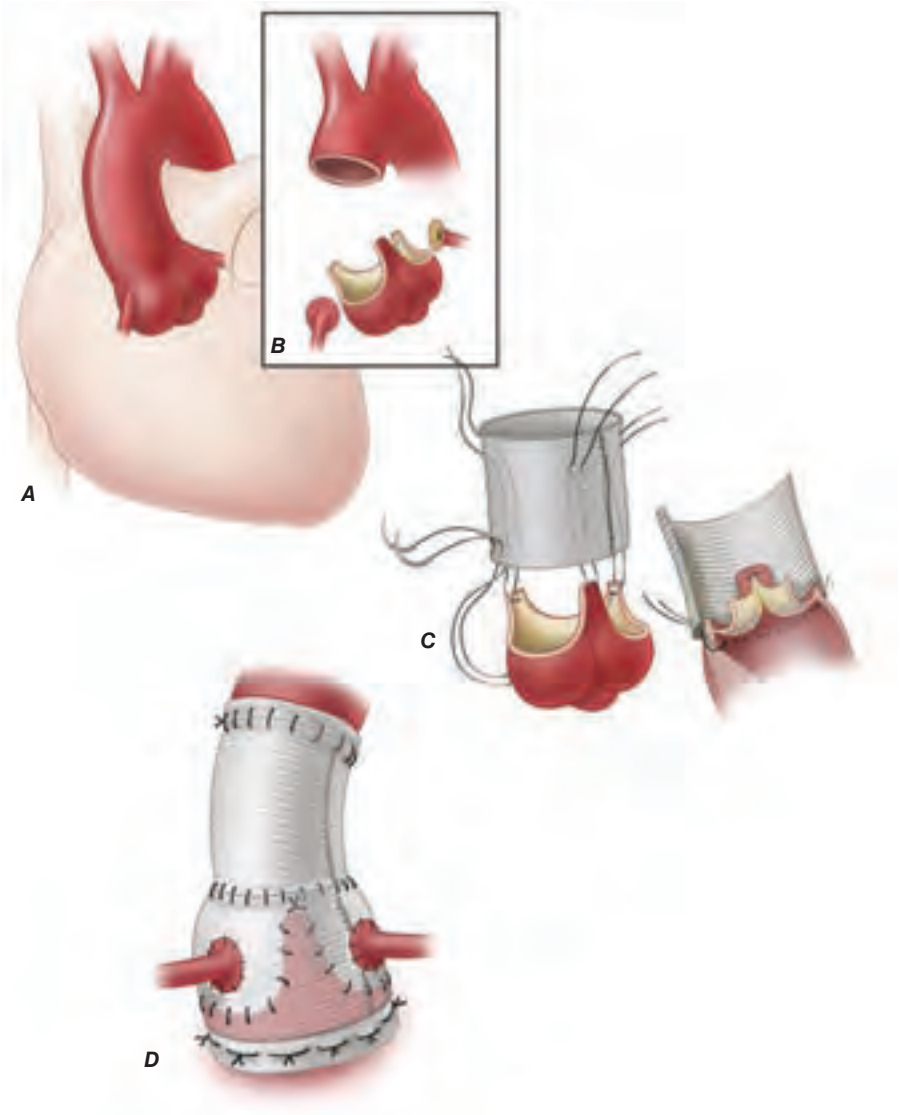


FIGURA 283-7. Reconstrucción de la base de la aorta con conservación de la válvula (método de David). *(Con autorización de P Steltzer et al. [eds]: Valvular Heart Disease: A comparison to Braunwald's Heart Disease, 3rd ed. Fig. 12-27, p. 200.)*

Cuando la AR proviene de dilatación aneurismática de la base o la porción proximal de la aorta ascendente y no de afectación valvular primaria, es posible disminuir o eliminar el reflujo, por angostamiento del anillo o al extirpar una parte de la base de la aorta sin recolocar la válvula. En términos generales, la reconstrucción de la base de la aorta con conservación de la válvula y de tipo planeado, abarca reimplantar la válvula en un injerto adaptado con nueva fijación de los botones de la arteria coronaria al lado del injerto, y ello es una intervención que se emprende mejor en centros quirúrgicos especializados **(fig. 283-7)**. En casi la mitad de los pacientes con AR aguda en el marco de la disección aórtica de tipo A es posible la nueva suspensión de las valvas originales de la válvula aórtica. Sin embargo, en otras situaciones es posible eliminar con eficacia el reflujo simplemente al recolocar la válvula aórtica, la aorta ascendente dilatada o aneurismática de la que depende el reflujo e implantar un conducto válvula/injerto compuesto. El método formidable mencionado conlleva un riesgo mayor de AVR aislado.

Al igual que se observa en pacientes con otras anormalidades valvulares, el riesgo operatorio y la cifra de mortalidad tardía dependen en gran medida de la etapa de la enfermedad y de la función del miocardio en el momento de la operación. La mortalidad operatoria global en el caso de AVR aislado (realizado por AS, AR o ambas) es de alrededor de 2% (cuadro 283-2). Sin embargo, los pacientes de AR, extraordinaria cardiomegalia y disfunción duradera de LV muestran una mortalidad quirúrgica de alrededor de 10%, y otra tardía de 5%, en promedio, por año, a causa de la insuficiencia de LV, a pesar de que la operación haya sido técnicamente satisfactoria. A pesar de todo, ante el pronóstico totalmente insatisfactorio que se tiene con el tratamiento médico, hay que considerar para la práctica de la cirugía incluso en los pacientes de insuficiencia sistólica de LV.

Los sujetos con AR grave y aguda necesitan tratamiento quirúrgico inmediato y ello puede salvarles la vida.

284 Valvulopatía mitral

Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo

La importancia de la exploración física en la valoración de personas con valvulopatía cardiaca se revisa también en los **capítulos 51e y 267**; de la electrocardiografía (ECG), en el **capítulo 268**; de la ecocardiografía y de otras técnicas de imagen no penetrante en el **capítulo 270e** y del cateterismo y la angiografía cardiaca en el **capítulo 272**.

ESTENOSIS MITRAL

ETIOLOGÍA Y PATOLOGÍA

La fiebre reumática es la causa principal de estenosis mitral (MS, *mitral stenosis*; **cuadro 284-1**). Otras causas menos frecuentes de obstrucción a la llegada de sangre al ventrículo izquierdo incluyen estenosis congénita de la válvula mitral, corazón triauricular, calcificación del anillo mitral con extensión a las valvas, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, mixoma auricular izquierdo y endocarditis infecciosa con grandes vegetaciones. La MS pura o predominante se observa en casi 40% de todos los pacientes de cardiopatía reumática y antecedente de fiebre reumática **(cap. 381)**. En otras personas con cardiopatía reumática los grados menores de MS pueden acompañarse de insuficiencia mitral (MR, *mitral regurgitation*) y valvulopatía aórtica. Al disminuir la incidencia de la fiebre reumática aguda, particularmente en climas templados y en países desarrollados, en los últimos decenios, ha disminuido sobremanera la incidencia de MS. Sin embargo, sigue siendo un problema grave en países en desarrollo, en particular en los de climas tropicales y semitropicales. En la MS de origen reumático, la inflamación crónica origina el engrosamiento difuso de las valvas con formación de tejido fibroso, depósitos calcificados o ambos signos. Las comisuras mitrales se fusionan y lo hacen también las cuerdas tendinosas y éstas se acortan; las valvas valvulares se endurecen y tales cambios a su vez angostan el vértice de la valva, en "embudo" (boca de pez). El elemento nocivo inicial de la válvula mitral es de origen reumático, pero los cambios ulteriores pueden ser exacerbados por un cuadro inespecífico que es consecuencia de traumatismo de la válvula o la alteración de sus mecanismos de flujo. La calcificación de la válvula mitral estenótica inmoviliza las valvas y angosta todavía más el orificio. De la propia válvula calcificada pueden surgir trombos y émbolos arteriales pero en individuos con fibrilación auricular (AF, *atrial fibrillation)* los trombos muy a menudo nacen de la aurícula izquierda (LA) dilatada, en particular al interior de la orejuela de esa cavidad.

CUADRO 284-1 Causas principales de valvulopatía mitral

Lesión valvular	Causas
Estenosis mitral	Fiebre reumática
	Congénita
	Calcificación intensa del anillo mitral
	SLE, RA
Insuficiencia mitral	Aguda
	Endocarditis
	Rotura de músculo papilar (después de MI)
	Traumatismo
	Rotura de cuerdas tendinosas/valva flácida (MVP, IE)
	Crónica
	Mixomatosa (MVP)
	Fiebre reumática
	Endocarditis (curada)
	Calcificación del anillo mitral
	Congénita (dehiscencia, conducto AV)
	HOCM con SAM
	Isquémico (remodelación de LV)
	Miocardiopatía dilatada
	Radiación

Abreviaturas: AV, auriculoventricular; IE, endocarditis infecciosa; HOCM, miocardiopatía obstructiva hipertrófica; LV, ventrículo izquierdo; MI, infarto del miocardio; MTT, prolapso de válvula mitral; RA, artritis reumatoide; SAN, movimiento sistólico anterior; SLE, lupus eritematoso sistémico.

FISIOPATOLOGÍA

En adultos normales el orificio de la válvula mitral tiene 4 a 6 cm^2 de área. En caso de obstrucción notable, por ejemplo, cuando el área del orificio disminuye a <2 cm^2, aproximadamente, la sangre puede fluir de LA al ventrículo izquierdo (LV) solamente si es impulsada por un gradiente tensional extraordinariamente grande auriculoventricular izquierdo, que es el signo hemodinámico característico de MS. Cuando el orificio de la válvula mitral disminuye <1.5 cm^2 calificado de MS "intensa" se necesita una presión de LA de 25 mmHg, aproximadamente, para conservar el gasto cardiaco (CO) en nivel normal. El incremento de las tensiones capilares venosas y arteriales pulmonares (PA) disminuye la distensibilidad pulmonar y contribuye a la disnea con el ejercicio. Las primeras crisis de disnea suelen ser desencadenadas por trastornos clínicos que intensifican la rapidez del flujo sanguíneo a través del orificio mitral con lo cual aumenta todavía la presión de LA (véase adelante).

Para valorar la intensidad de la obstrucción en su aspecto hemodinámico hay que medir el gradiente tensional transvalvular y la velocidad de flujo **(cap. 272)**; esta última depende no sólo del CO, sino también de la frecuencia cardiaca; la aceleración de la frecuencia cardiaca acorta la diástole en forma proporcional, en grado mayor que la sístole y disminuye el tiempo disponible para que el flujo de sangre pase por la válvula mitral. En consecuencia en cualquier nivel particular de CO, la taquicardia que incluye la que se acompaña de AS rápida intensifica el gradiente tensional transvalvular y aumenta todavía más la presión LA. Consideraciones similares son válidas en la fisiopatología de la estenosis tricúspide.

La presión diastólica y la fracción de expulsión (EF) de LV son normales en MS aislada. En MS y el ritmo sinusal el incremento de las tensiones capilares y LA y PA muestran un perfil notable de contracción auricular (onda *a*) y una disminución gradual tensional después de la onda *v* y la abertura de la válvula mitral (descenso *y*). En MS intensa y siempre que aumente significativamente la resistencia vascular pulmonar aumenta la presión de PA (PAP), en el reposo y lo hace todavía más en el ejercicio y ello origina a menudo incremento secundario de la presión y el volumen telediastólico de ventrículo derecho (RV).

Gasto cardiaco En personas con MS intensa (orificio valvular mitral, 1 a 1.5 cm^2), el CO es normal o casi lo es en el reposo, pero aumenta a nivel subnormal durante el ejercicio. En individuos con MS muy cerrada (área valvular <1 cm^2), particularmente en aquéllos en quienes hay aumento extraordinario de la resistencia vascular pulmonar, el CO es subnormal en el reposo y posiblemente no aumente o incluso puede disminuir durante la actividad.

Hipertensión de la pulmonar Los signos clínicos y hemodinámicos de MS reciben la influencia importante del nivel de PAP. La hipertensión de la pulmonar es consecuencia de: 1) transmisión retrógrada pasiva de la mayor presión de LA; 2) constricción arteriolar pulmonar (la llamada "segunda estenosis") que posiblemente es inducida por LA y la hipertensión venosa pulmonar (hipertensión pulmonar reactiva); 3) el edema intersticial de las paredes de los vasos pulmonares finos, y 4) en la etapa final, los cambios restrictivos orgánicos del lecho vascular pulmonar. La hipertensión intensa de la pulmonar origina ventriculomegalia derecha, insuficiencia tricuspídea (TR) secundaria e insuficiencia pulmonar (PR) y también insuficiencia cardiaca del lado derecho.

SÍNTOMAS

En climas templados el periodo de latencia que media entre el ataque inicial de la carditis reumática (en la circunstancia cada vez más rara en que es posible identificar tal antecedente en la anamnesis) y la aparición de síntomas por MS puede ser de unos 20 años; muchos de los pacientes comienzan a presentar discapacidad en el cuarto decenio de la vida. Las investigaciones realizadas antes de que se contara con la valvulotomía mitral indicaron que una vez que la persona con MS muestra síntomas graves la enfermedad evoluciona inexorablemente hasta el fallecimiento en un término de dos a cinco años.

En individuos cuyo orificio mitral tiene diámetro suficiente para acomodar el flujo sanguíneo normal sólo con mínimos incrementos de la presión de LA, es posible que cambios repentinos de la frecuencia cardiaca, el estado volumétrico o el gasto cardiaco, por ejemplo en el ejercicio intenso, la excitación, la fiebre, la anemia profunda, AS paroxística y otras taquicardias, coito, embarazo y tirotoxicosis, desencadenen incrementos ex-

traordinarios de dicha presión que culminen en disnea y tos. Conforme evoluciona la MS, grados menores de sobrecargas desencadenan disnea, el paciente muestra limitación en sus actividades diarias y surgen ortopnea y disnea nocturna paroxística. La génesis de AF persistente suele constituir un punto decisivo en la evolución del paciente y suele acompañarse de aceleración de los síntomas y su evolución. La *hemoptisis* (cap. 48) es consecuencia de rotura de las conexiones venosas broncopulmonares como consecuencia de hipertensión venosa pulmonar. Afecta más a menudo a pacientes que muestran mayores tensiones de LA sin incremento extraordinario de las resistencias vasculares pulmonares y rara vez es mortal. Entre las causas importantes de morbilidad y mortalidad a finales de la evolución de MS están las *embolias pulmonares repetitivas* (cap. 300) a veces con infartos. Las *infecciones pulmonares* como bronquitis, bronconeumonía y neumonía lobar suelen complicar la MS no tratada, en particular en meses de frío.

Cambios pulmonares Además de los cambios comentados en el lecho vascular pulmonar a menudo se observa en MS engrosamiento fibroso de las paredes de los alvéolos y de los capilares pulmonares. Disminuyen en estos casos la capacidad vital, la capacidad pulmonar total, la capacidad respiratoria máxima y la captación de oxígeno por unidad de ventilación (cap. 306e). La distensibilidad pulmonar disminuye todavía más conforme aumenta en el ejercicio la tensión capilar pulmonar.

Trombos y émbolos Los *trombos* se pueden formar en la aurícula izquierda en particular si hay aumento de tamaño de la orejuela de esa cavidad en personas con MS. La embolización sistémica cuya incidencia es de 10 a 20% afecta con mayor frecuencia a pacientes de AF, a personas que tienen >65 años de vida y aquéllos con disminución del CO. Sin embargo la embolización sistémica puede ser la manifestación inicial en personas por lo demás asintomáticas y que tienen sólo MS poco intensa.

SIGNOS FÍSICOS

(Véanse también los caps. 51e y 267)

Inspección y palpación En pacientes de MS profunda se advierte a veces hiperemia malar con facies azulosa y compresiva. En personas con ritmo sinusal e hipertensión intensa de la pulmonar o estenosis tricuspídea (TS) acompañante el pulso venoso yugular denota ondas *a* notables por la sístole vigorosa de aurícula derecha. La presión arterial general por lo común es normal o levemente menor. La percusión de RV en el borde external izquierdo señala ventriculomegalia derecha. En contadas ocasiones aparece frémito diastólico en el vértice cardiaco y el paciente en decúbito lateral izquierdo.

Auscultación Por lo común el primer ruido cardiaco (S_1) es más intenso en las etapas iniciales de la enfermedad y con retrasos mínimos. El componente pulmonar del segundo ruido P_2 también suele ser más intenso con las tensiones más altas de PA y hay dehiscencia cercana de los dos componentes del segundo ruido (S_2). En la espiración se capta fácilmente el chasquido de abertura (OS) de la válvula mitral en el vértice del corazón o exactamente por dentro del mismo; el ruido mencionado suele surgir después del ruido del cierre de la válvula aórtica (A_2) en un intervalo de 0.05 a 0.12 segundos. El intervalo entre A_2 y OS varían en forma inversa con la intensidad de la MS. El OS es seguido de un soplo diastólico de rodadura y tono alto que se percibe mejor en el vértice con la persona en decúbito lateral izquierdo (fig. 267-5); suele ser intensificado por el ejercicio moderado (por lo común unas cuantas "sentadillas") rápidas, realizadas exactamente antes de la auscultación. En términos generales, la duración del soplo guarda relación con la intensidad de la estenosis en personas que tienen conservado su gasto cardiaco. En pacientes con ritmo sinusal el soplo suele reaparecer o se intensifica durante la sístole auricular (intensificación presistólica). Los soplos sistólicos suaves de grado I o II/VI por lo común se perciben en el vértice del corazón o en el borde esternal izquierdo en personas con MS pura y no necesariamente denotan la presencia de MR. En individuos con MS e insuficiencia de RV pueden observarse hepatomegalias, edema tarsiano, ascitis y derrame pleural, particularmente en la cavidad pleural derecha.

Lesiones acompañantes En el caso de la hipertensión intensa de la pulmonar se puede oír en el borde esternal izquierdo un soplo pansistólico producido por TR funcional. El soplo por lo común es más intenso durante la inspiración y disminuye durante la espiración forzada (signo de Rivero-Carballo). Cuando disminuye extraordinariamente el gasto cardiaco en MS es posible que no se detecten los signos de auscultación típicos, que incluyen el soplo de arrobaduras diastólicas (MS silenciosa) pero pueden reaparecer conforme se restaure la compensación. El soplo de *Graham Steell* de PR o un soplo soplante en *decrescendo* sistólico y de tono alto en el borde esternal izquierdo es consecuencia de la dilatación del anillo de la válvula pulmonar y se percibe en individuos con afectación de la válvula mitral e hipertensión intensa de la pulmonar; dicho soplo puede ser idéntico al más común producido por AR, aunque puede ser mayor con la inspiración y se acompaña de P_2 intenso y a menudo palpable.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

ECG En MS y el ritmo sinusal la onda P suele sugerir auriculomegalia izquierda (fig. 268-8). La onda mencionada puede ser alta y el pico en la derivación II y erecta en la derivación V_1 en casos en que la hipertensión intensa de la pulmonar o TS complique la MS y se produzca auriculomegalia derecha. El complejo QRS por lo común es normal. Sin embargo en caso de haber hipertensión intensa de la pulmonar a menudo se detectan desviación del eje eléctrico a la derecha e hipertrofia de RV.

Ecocardiograma (Consúltese también el cap. 270e) El promedio de la TTE, con flujo de color y Doppler espectral obtiene información crítica que incluye mediciones de la velocidad de penetración del flujo mitral durante el llenado diastólico temprano (onda E) y cardio (onda A en personas con ritmo sinusal). Estimaciones de los gradientes máximos y medio transvalvular y el área de orificio mitral, la presencia y la intensidad de cualquier MR acompañante, la magnitud de la calcificación y restricción de valvas, el grado de distorsión del aparato subvalvular, y la idoneidad anatómica para la valvulotomía mitral percutánea con globo (valvuloplastia mitral percutánea con globo [PMBV] véase adelante). Además, por medio de TTE se obtiene una valoración de la función de LV y RV, tamaño de la cámara, estimación de PAP con base en la velocidad del chorro de reflujo de la insuficiencia tricuspídea y alguna indicación de la presencia e intensidad de cualquier lesión vascular acompañante como estenosis aórtica, insuficiencia aórtica o ambas entidades. Con TEE se obtienen imágenes superiores y debe utilizarse cuando la TTE es inadecuada para orientar en restricciones terapéuticas. La TEE está indicada especialmente para descartar la presencia de un trombo de LA antes de PMBV. Es muy útil realizar TEE con el ejercicio para valorar el gradiente diastólico mitral medio y tensiones de PA y valorar a pacientes de MS si se advierten diferencias entre los signos clínicos y los datos de hemodinámica en reposo.

Radiografías de tórax Los primeros cambios incluyen el enderezamiento del borde superior izquierdo de la silueta cardiaca, abultamiento de las arterias pulmonares, dilatación de las venas pulmonares del lóbulo superior y desplazamiento del esófago hacia atrás por auriculomegalia izquierda. Las líneas B de Kerley son finas, densas, opacas y horizontales más notables en los campos pulmonares inferiores y medios y son consecuencia de la distensión de los tabiques interlobulillares y los linfáticos con edema cuando la presión de la LA media en reposo rebasa aproximadamente los 20 mmHg.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A semejanza de MS, MR notable puede acompañarse de un soplo diastólico intenso en el vértice del corazón que proviene de la intensificación del flujo transmitral anterógrado, pero en personas con MR aislada, el soplo diastólico comienza un poco después de que se observa en pacientes de MS y a menudo hay signos netos de ventriculomegalia izquierda. No se detecta el chasquido de abertura y la identificación de P_2 y S_1 es suave o falta. El soplo pansistólico apical de intensidad de grados III/VI como mínimo, así como S_3, sugieren MR muy intensa. De forma similar, el soplo mesodiastólico apical que acompaña a AR intensa (*soplo de Austin Flint*) puede ser tomado erróneamente por MS, pero se le diferencia porque no se intensifica en la presístole y disminuye su intensidad con la administración de nitrito de amilo y otros vasodilatadores arteriales. La TS, que muy pocas veces aparece en caso de no haber MS puede "disimular" muchas de las manifestaciones clínicas de MS o ser clínicamente asintomático; en caso de aparecer, el soplo diastólico de TS se intensifica con la inspiración y el descenso *y* en el pulso venoso yugular se retrasa.

La *comunicación auricular* (cap. 282) puede ser tomada en forma errónea por MS; en ambas entidades, sigue habiendo signos clínicos ECG y de radiografías de tórax de ventriculomegalia derecha y mayor intensidad de la trama vascular pulmonar. Sin embargo, el hecho de que no haya auriculomegalia izquierda ni líneas de Kerley B y la demostración de un desdoblamiento fijo de S_2 con soplo mesosistólico de grado II o III en el borde esternal izquierdo en su zona media o superior, inclinan la balanza por la comunicación interauricular, y no por MS. Los defectos del tabique auricular con grandes cortocircuitos de izquierda a derecha pueden causar TS funcionales por la intensificación del flujo diastólico.

El *mixoma auricular izquierdo* (cap. 289e) puede obstruir el vaciamiento de la LA, causar disnea, un soplo diastólico y cambios hemodinámicos que recuerdan los de MS. Sin embargo, las personas con un mixoma de LA suelen tener signos que sugieren una enfermedad de orden general, pérdida de peso, fiebre, anemia, émbolos sistémicos y mayores concentraciones séricas de IgG y concentraciones de IL-6. Los signos de auscultación pueden cambiar con las posiciones corporales. El diagnóstico se confirma por la demostración de la masa ecógena característica en LA, con TTE.

CATETERISMO CARDIACO

El cateterismo de las mitades izquierda y derecha del corazón es útil si hay diferencias entre los signos clínicos y los no penetrantes que incluyen los obtenidos con TEE y estudios ecocardiográficos durante ejercicio, según convengan. El cateterismo es útil para la búsqueda de lesiones acompañantes como estenosis aórtica (AS) e AR. El cateterismo y la angiografía coronaria por lo común no son necesarios en la toma de decisiones sobre cirugía en personas menores de 65 años de vida con signos típicos de obstrucción mitral intensa en la exploración física y en TTE. En varones mayores de 40 años, mujeres mayores de 45 años y personas más jóvenes con factores de riesgo coronarios, en particular las que muestran positividad de métodos de esfuerzo no penetrantes para identificar isquemia del miocardio, es recomendable en el preoperatorio practicar la angiografía coronaria para detectar a pacientes con obstrucciones coronarias críticas en las cuales es necesario hacer alguna derivación en el momento de la operación. En la actualidad se utiliza a menudo la angiografía coronaria tomográfica computarizada (CTCA) (cap. 270e) para identificar en el preoperatorio la presencia de arteriopatía coronaria (CAD) en individuos con valvulopatía cardiaca y poca posibilidad de CAD antes de la prueba. El cateterismo y la ventriculografía izquierda pueden ser útiles en personas a quienes se les practicó PMBV o cirugía de válvula mitral por MS y que presentaron de nuevo síntomas limitantes en particular, si subsisten dudas en cuanto a la gravedad de las lesiones valvulares después de estudios no penetrantes.

TRATAMIENTO ESTENOSIS MITRAL

(Fig. 284-1) Es importante en personas en peligro de mostrar MS reumática la profilaxia con penicilina contra infecciones por estreptococos hemolíticos β del grupo A (cap. 381) para prevención secundaria de la fiebre reumática. Las recomendaciones en la profilaxia de endocarditis infecciosa son similares a las que se plantean en otras lesiones valvulares y se circunscriben a pacientes expuestos al riesgo grande de complicaciones por infecciones que incluyen individuos con el antecedente de endocarditis. En sujetos sintomáticos por lo regular se logra moderada mejoría con la restricción de la ingesta de sodio y con dosis pequeñas de diuréticos VO. Para lentificar la frecuencia ventricular en sujetos con AF son útiles los antagonistas β, los antagonistas no dihidropiridínicos de conductos del calcio (como el verapamilo o el diltiazem) y los glucósidos digitálicos. Es importante realizar en forma indefinida la administración de warfarina orientada a lograr el índice internacional normalizado (INR) de dos a tres pacientes de MS que tienen AF o el antecedente de tromboembolia. Es un punto más controvertido el uso sistemático de warfarina en personas con ritmo sinusal y auriculomegalia izquierda (dimensión máxima >5.5 cm) con contraste de eco espontáneo o sin él. No se han aprobado los nuevos anticoagulantes ingeribles para utilizar en personas con valvulopatía cardiaca grave.

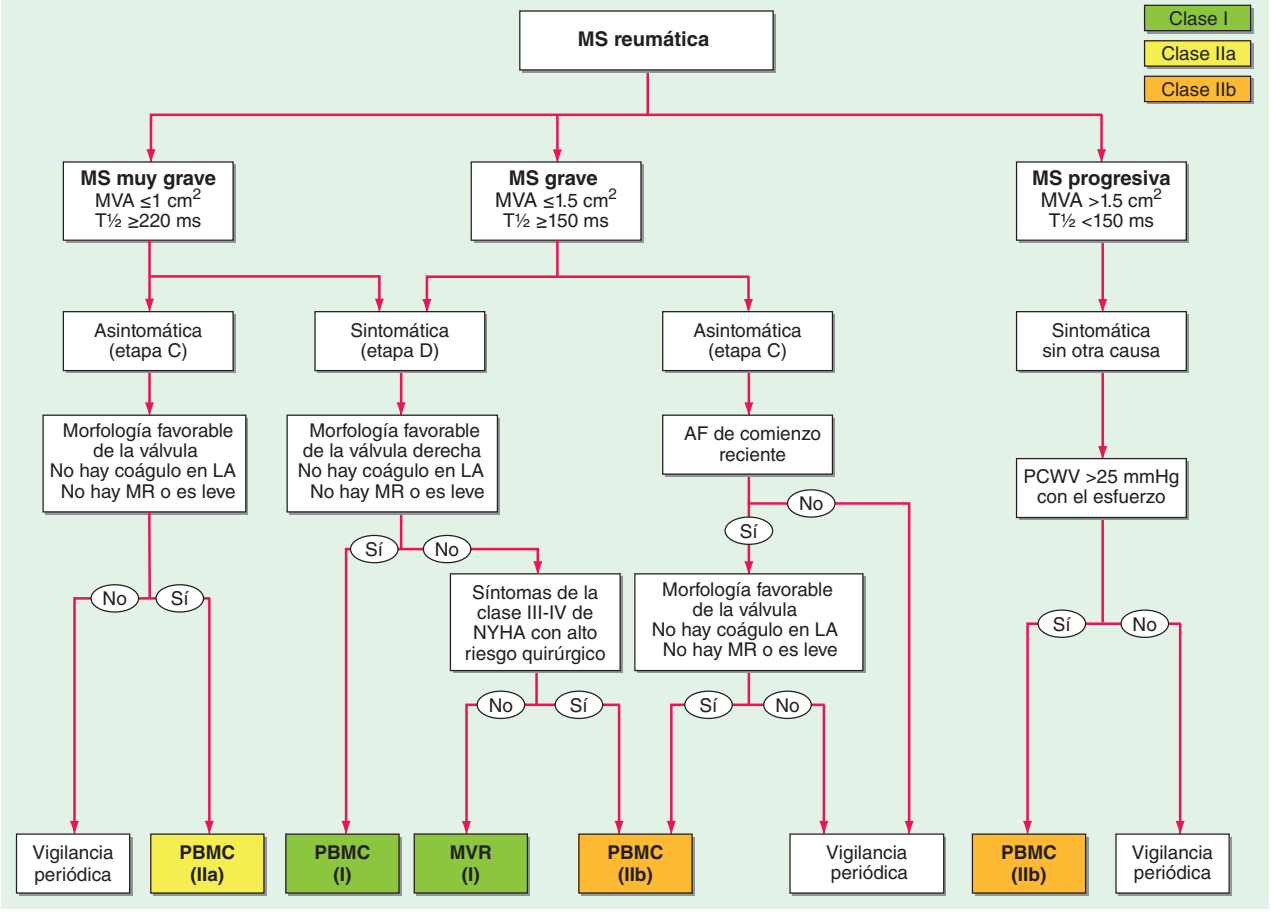


FIGURA 284-1. Tratamiento de la estenosis reumática de la mitral. Consúltense las leyendas de la figura 283-2 en busca de explicación de las recomendaciones terapéuticas (clases I, IIA y IIB) y etapas de la enfermedad (C, D). Es importante practicar sistemáticamente la angiografía coronaria en el preoperatorio según lo indiquen factores como edad, síntomas y factores de riesgo coronario. El cateterismo y la angiografía cardiaca también pueden ser útiles cuando hay diferencia entre los hallazgos clínicos y los de técnicas no penetrantes. AF, fibrilación auricular; LA, aurícula izquierda; MR, insuficiencia mitral; MS, estenosis mitral; MVA, área de la válvula mitral; MVR, cirugía de válvula mitral (reparación o remplazo); NYHA, *New York Heart Association*; PCWP, presión capilar pulmonar de enclavamiento; PMBC, comisurotomía mitral percutánea con globo; T½, semivida tensional. *(Adaptado con autorización de RA Nishimura et al.: 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. J Am Coll Cardiol doi: 10.1016/j.jacc.2014.02.536, 2014.)*

Si en fecha relativamente reciente apareció AF en una persona cuya MS no es lo suficiente grave como para justificar PMBV o comisurotomía quirúrgica, está indicada la reversión al ritmo sinusal por medios farmacológicos o un contrachoque eléctrico. Por lo regular habrá que emprender la cardioversión después de que el paciente ha recibido anticoagulantes como mínimo tres semanas consecutivas hasta llegar a un INR terapéutico. Si está indicada la cardioversión, con mayor urgencia habrá que administrar heparina intravenosa y realizar TEE para descartar la presencia de un trombo en LA, antes del método. Rara vez se logra la conversión a ritmo sinusal o se torna sostenida en personas con MS intensa, en especial en aquéllas en quienes hay particular auriculomegalia izquierda o en quienes la AF ha persistido por más de 1 año.

VALVULOTOMÍA MITRAL

Salvo que exista alguna contraindicación, está indicada la valvulotomía mitral en pacientes sintomáticos (clase funcional II-IV de la *New York Heart Association* [NYHH]) con MS grave y aislada, cuyo orificio eficaz (área de la válvula) es <1 cm^2/m^2 de superficie corporal (aproximadamente) o <1.5 cm^2 en adultos de talla normal. La valvulotomía mitral se realiza por medio de dos técnicas: PMBV y valvulotomía quirúrgica. En la primera **(figs. 284-2 y 284-3)** el catéter se dirige al interior de la LA después de punción transeptal y un globo único se dirige a través de la válvula y se infla en el orificio valvular. Los pacientes óptimos deben tener valvas relativamente flexibles con calcio comisural escaso o ausente. Además, es importante que no haya cicatrices o engrosamientos significativos de estructuras subvalvulares o tampoco exista un trombo de LA. Los resultados a corto y largo plazos de esta técnica en pacientes apropiados son similares a los obtenidos con la valvulotomía quirúrgica, pero con menores complicaciones y una cifra menor de mortalidad antes y después del procedimiento. Es excelente la sobrevida sin problemas en pacientes <45 años con válvulas flexibles y en ellos se logran cifras de hasta 80 a 90% en un lapso de tres a siete años. Por esas razones la PMBV se ha vuelto el método más indicado para los pacientes comentados, cuando lo puede realizar un operador experto en un centro con un gran volumen de trabajo.

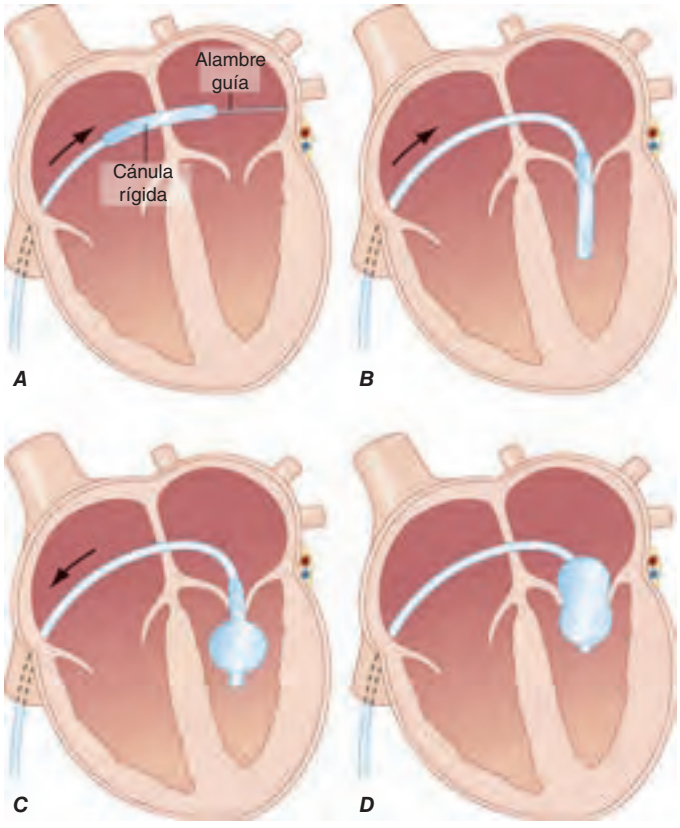


FIGURA 284-2. Técnica con globo Inoue en la valvulotomía mitral percutánea con globo. *A.* Después de punción transeptal, el catéter con el globo desinflado se introduce a través del tabique interauricular, a través de la válvula mitral y de ahí al ventrículo izquierdo. ***B-D.*** El balón se infla gradualmente dentro del orificio mitral.

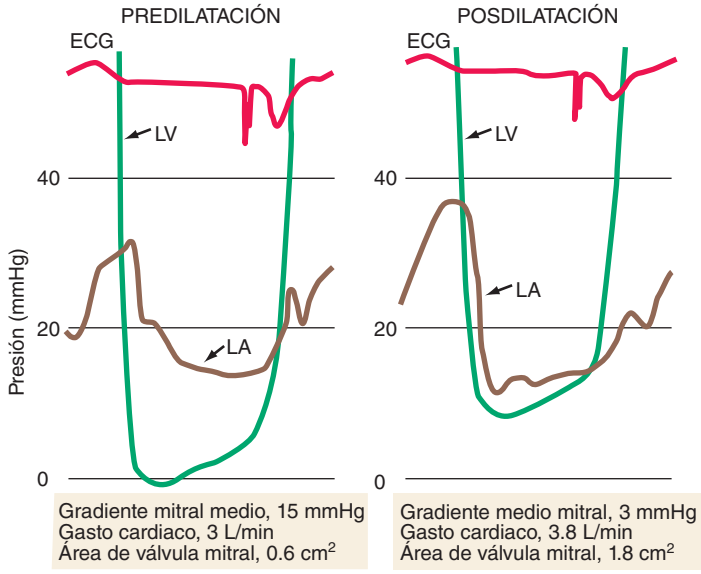


FIGURA 284-3. Tensiones de aurícula izquierda (LA) y ventrículo izquierdo (LV) simultáneos. Antes y después de la valvuloplastia mitral percutánea con globo (PMBV) en un paciente de estenosis mitral grave. ECG, electrocardiograma. *(Por cortesía de Raymond C. Makai, MD.)*

La TTE es útil para identificar a pacientes para la realización del método percutáneo y la TEE se realiza sistemáticamente para descartar la presencia de un trombo en LA y valorar la magnitud de MR en el momento del procedimiento programado. Se ha creado una "calificación eco" para orientar en la toma de decisiones. La cifra obtenida explica el grado de engrosamiento de la valva, su calificación y movilidad y la extensión del engrosamiento subvalvular. La cifra baja anticipa una mayor posibilidad de obtener buenos resultados con PMBV.

En sujetos en quienes es imposible o infructuoso la PMBV, y en muchos pacientes con una nueva estenosis después de una operación anterior, se necesita una valvulotomía "abierta" con privación extracorporal. Además de abrir las comisuras de las valvas es importante "aflojar" toda fusión subvalvular de músculos papilares y cuerdas tendinosas; extraer grandes depósitos de calcio y con ello mejorar la función valvular y eliminar trombosis auricular. La mortalidad preoperatoria en estos casos se acerca a 2%. La valvulotomía hecha con buenos resultados se define como la disminución de 50% en el gradiente medio de válvula mitral y la duplicación del área valvular. La técnica llevada a buen fin, se hará con globo o quirúrgica, por lo común ocasiona mejoría sintomática y hemodinámica extraordinaria y prolonga la sobrevida. Sin embargo no hay datos en que el procedimiento en cuestión mejore el pronóstico de pacientes con deficiencias funcionales mínimas o sin ellas. En consecuencia, salvo que se haya producido una repetición de la embolización sistémica o una nueva hipertensión grave de la pulmonar (tensiones sistólicas de PA >50 mmHg en el reposo o >60 mmHg con el ejercicio), *no* se recomienda la valvulotomía en pacientes totalmente asintomáticos, con estenosis leve o moderada (área mitral >1.5 cm^2) o que tienen estas dos características. Si se obtiene poca mejoría sintomática después de la valvulotomía, es posible que la técnica haya sido ineficaz, que indujo MR o que existe alguna valvulopatía o miocardiopatía acompañante. En promedio, la mitad de los pacientes en quienes se practica valvulotomía quirúrgica de la mitral necesita una nueva operación a los 10 años. En embarazadas con MS es importante realizar la valvulotomía si tiene lugar la congestión pulmonar a pesar del tratamiento médico intensivo. En tales situaciones la estrategia preferida es PMBV y se realiza con TEE y con nula o mínima exposición a rayos X.

El remplazo de válvula mitral (MVR) es necesario en personas con MS y MR notable coexistente; aquellas en quienes las válvulas han presentado distorsión muy grave por alguna manipulación a través del catéter o quirúrgica previa o en aquellas en quienes el cirujano no puede por ningún concepto mejorar significativamente la función valvular

CUADRO 284-2 Índices de mortalidad después de cirugía de válvula mitral[a]

Operación	Número	Mortalidad quirúrgica no ajustada (%)
MVR (aislado)	3 154	5.2
MVR + CAB	1 184	10.0
MVRp	4 215	1.0
MVRp + CAB	2 330	4.8

[a] Los datos se obtuvieron de los dos primeros trimestres de 2003, durante el cual 1 004 sitios notificaron la realización de un total de 135 666 técnicas. Los datos se pueden obtener de la *Society of Thoracic Surgeons* en http://www.sts.org/sites/default/files/documents/2013_3rdHarvestExecutiveSummary.pdf

Abreviaturas: CAB, derivación de arteria coronaria; MVR, remplazo de válvula mitral; MVRp reparación de válvula mitral.

con la valvulotomía. El MVR en la actualidad se practica sistemáticamente con conservación de los puntos de inserción de cuerdas tendinosas para optimizar la recuperación funcional del LV. Las cifras de mortalidad perioperatoria con la práctica de MVR varían con la edad, la función de LV, la presencia de CAD y entidades patológicas coexistentes. En promedio son 5% en forma global, pero la cifra es menor en personas jóvenes y pueden ser del doble en pacientes >65 años de vida que tienen también otras entidades patológicas coexistentes **(cuadro 284-2)**. El remplazo valvular se acompaña de complicaciones a largo plazo; por esa razón, en quienes la valoración preoperatoria sugiere la posibilidad de que se necesite MVR, habrá que emprender cirugía solamente si el paciente tiene MS muy grave, es decir un área de orificio ≤1.5 cm^2 y que pertenece a la clase III de la NYHA, es decir, muestra síntomas con las actividades corrientes a pesar del tratamiento médico óptimo. La sobrevida global a 10 años luego de cirugía se acerca a 70%. El pronóstico a largo plazo es peor en individuos >65 años de edad y en quienes tienen discapacidad notable y disminución extraordinaria del gasto cardiaco desde el preoperatorio. Entre los factores adicionales de riesgos de resultados insatisfactorios está la hipertensión de la pulmonar y la distensión de RV.

INSUFICIENCIA MITRAL

ETIOLOGÍA

La insuficiencia mitral (MR) puede resultar de alguna anormalidad o proceso patológico que afecte a uno o más de los cinco componentes funcionales del aparato de la válvula mitral (valvas, anillo, cuerdas tendinosas, músculos papilares y miocardio subyacente) (cuadro 284-1). La MR aguda puede aparecer en el marco del MI agudo con rotura de músculos papilares **(cap. 295)**, después de un traumatismo no penetrante de la pared del tórax o durante la evolución de la endocarditis infecciosa. En el caso de MI agudo, el músculo papilar posterointerno es afectado con mucha mayor frecuencia que el anteroexterno por su riego sanguíneo singular. La MR aguda pasajera aparece en periodos de isquemia activa y crisis de angina de pecho. La rotura de las cuerdas tendinosas causa una "MR aguda superpuesta acrónica" en pacientes con degeneración mixomatosa del aparato valvular.

La MR crónica es consecuencia de alguna enfermedad reumática, prolapso de válvula mitral (MVP), calcificación extensa del anillo mitral, efectos valvulares congénitos, miocardiopatía obstructiva hipertrófica (HOCM) y miocardiopatía dilatada **(cap. 297)**. Es importante diferenciar entre MR primaria (degenerativa, orgánica) en que las valvas, las cuerdas tendinosas, o ambas, son las causantes de las anormalidades de la función valvular, e MR funcional (secundaria) en que las dos estructuras mencionadas son normales pero la insuficiencia es causada por agrandamiento del anillo, desplazamiento del músculo papilar, muescas de la valva o una combinación de los elementos mencionados. El proceso reumático causa rigidez, deformidad y retracción de los extremos de las valvas y fusión comisural y también acortamiento, contracción y fusión de las cuerdas tendinosas. La MR que acompaña a MVP y HOCM es de naturaleza muy dinámica. La MR en HOCM surge como consecuencia de desplazamiento del músculo papilar anterior y movimiento anterior sistólico de la valva anterior de la mitral dentro del infundíbulo angostado en salida de LV. La calcificación anular es especialmente prevalente en pacientes con nefropatía avanzada y se observa a menudo en mujeres >65 años de vida con hipertensión y diabetes. La MR puede aparecer en la forma de anomalía congénita **(cap. 282)**, muy a menudo como un defecto de las almohadillas endocárdicas (defectos de almohadillas auriculoventriculares). A la comunicación interauricular de tipo *primum* se suma una hendidura de la valva mitral anterior. La MR crónica suele ser consecuencia de isquemia y a veces aparece como consecuencia de remodelación ventricular, desplazamiento del músculo papilar y muestras de la valva, así como fibrosis del músculo papilar en pacientes en que el MI ya curó y con miocardiopatía isquémica. Mecanismos similares de dilatación anular y remodelación ventricular contribuyen a MR que tiene lugar en pacientes con formas no isquémicas de miocardiopatía dilatada una vez que la disminución telediastólica de LV llega a 6 cm.

Sea cual sea la causa de la MR, crónica o grave, suele ser progresiva porque la auriculomegalia izquierda impone presión a la valva mitral posterior y la disfraza y separa el orificio mitral y por tanto agrava la disfunción valvular. De forma similar, la dilatación de LV intensifica la regurgitación, lo cual a su vez agranda la LA y el LV todavía más, con lo que se desencadena un círculo vicioso; así surge el aforismo de que: "el reflujo mitral engendra insuficiencia mitral".

FISIOPATOLOGÍA

La resistencia al vaciamiento de LV (poscarga de LV) disminuye en personas con MR y, como consecuencia, la cámara mencionada muestra descompresión dentro de LA durante la expulsión, y al disminuir el tamaño del LV durante la sístole, disminuye rápidamente la presión de la misma cámara. La compensación inicial para MR es más completa con el vaciamiento del LV. Sin embargo, el volumen del LV aumenta progresivamente con el paso del tiempo conforme se intensifique la regurgitación y se deteriore la función contráctil del LV; dicho incremento del volumen LV suele acompañarse de disminución del gasto cardiaco anterógrado. Por lo regular aumenta la distensibilidad y el volumen del LV y, en consecuencia, la presión diastólica de dicha cámara no aumenta hasta la etapa final de la evolución. El volumen de reflujo varía directamente con la presión sistólica de LV y el diámetro del orificio del reflujo; este último factor a su vez recibe la influencia de la extensión de LV y la dilatación del anillo mitral. Dado que la EF aumenta en casos de MR intensa en presencia de función normal de LV, una disminución pequeña en este parámetro (no menos de 60%) refleja disfunción significativa. En los comienzos de la diástole, conforme se vacía la LA distendida, se advierte un descenso particularmente rápido de la onda, en ausencia de MS acompañante. En pacientes con la forma pura y grave del MR se advierte un gradiente tensional LA-LV protodiastólico breve (que suele generar un ruido de llenado rápido [S_4] y un soplo mesodiastólico disimulado como MS) y MR intensa resultado del flujo rapidísimo en sangre a través de un orificio mitral de diámetro normal.

Durante la ecocardiografía Doppler cuidadosa es posible conocer las estimaciones semicuantitativas de la fracción de expulsión de LV (LVEF), CO, presión sistólica de PA, volumen de reflujo, fracción de reflujo (RF) y el área efectiva del orificio de reflujo. Las mediciones anteriores se pueden obtener con precisión durante un estudio del corazón con resonancia magnética (CMR), aunque esta tecnología no se practica ampliamente. Con menor frecuencia se utiliza el cateterismo de las dos mitades del corazón con ventriculografía con medio de contraste. La MR no isquémica intensa se define con un volumen de reflujo ≥60 mL/latido; RF ≥50% y área efectiva del orificio de reflujo ≥0.40 cm^2. Sin embargo, la MR isquémica intensa por lo común se acompaña de un área efectiva de orificio de reflujo >0.2 cm^2 y, en este último caso, grados menores de MR conllevan un "peso" pronóstico relativamente mayor.

Distensibilidad (volumen) de aurícula izquierda En el caso de MR intensa y aguda el volumen de reflujo debe pasar al interior de la LA de volumen normal que tiene distensibilidad normal o menor. Como consecuencia las tensiones de la LA aumentan extraordinariamente en correspondencia a cualquier incremento del volumen de dicha cámara. La onda *v* en el pulso de la presión de LA por lo común es sobresaliente y hay aumento extraordinario de las tensiones de LA y venosa pulmonar y es frecuente el edema pulmonar. Ante el incremento rápido de las tensiones de LA durante la sístole ventricular, el soplo de MR agudo se produce en la fase protosistólica y muestra una configuración con terminación en *decrescendo* mucho antes de S_2 como reflejo de la disminución progresiva del gradiente tensional LV-LA. La función sistólica de LV en MR aguda puede ser normal, hiperdinámica, o menor, según el contexto clínico.

Por otra parte las personas con MR intensa crónica terminan por mostrar auriculomegalia izquierda intensa y *mayor* distensibilidad de dicha cámara con escaso incremento (si lo hay) en las tensiones venosas de LA y pulmonar en correspondencia a cualquier incremento de LA. La onda *v* de LA es relativamente menos sobresaliente. Clásicamente, el soplo de MR

crónico tiene ordenamiento cronológico holosistólico y configuración de meseta, como un reflejo del gradiente tensional LV/LA casi constante. Los pacientes con estas características suelen señalar fatiga intensa y agotamiento como consecuencia de una disminución del gasto cardiaco anterógrado, en tanto que son menos notables los síntomas que son consecuencia de la congestión pulmonar; casi siempre aparece AF una vez que la LA se dilata significativamente.

SÍNTOMAS

Las personas con MR aislada, leve a moderada crónica, por lo común no tienen síntomas. Esta forma de sobrecarga volumétrica de LV es tolerada satisfactoriamente. Los señalamientos más notables en sujetos con MR crónica e intensa son fatiga, disnea con el esfuerzo y ortopnea. Las palpitaciones son frecuentes y pueden anunciar el comienzo de AF. En pacientes de MR que también tienen alguna vasculopatía pulmonar e hipertensión de la pulmonar, se advierte insuficiencia de la mitad derecha del corazón con congestión hepática dolorosa, edema maleolar, distensión de venas del cuello, ascitis y TR secundaria. El edema pulmonar agudo es frecuente en personas con MR intensa y aguda.

SIGNOS FÍSICOS

En pacientes de MR intensa y crónica la presión arterial suele ser normal, aunque en el pulso de arteria carótida se advierte un impulso neto de poco volumen por la disminución del gasto cardiaco anterógrado. A menudo se palpa en el vértice del corazón un frémito sistólico; el LV es hiperdinámico con un impulso sistólico intenso y una onda palpable de llenado rápido (S_3) y el impulso apical suele desplazarse hacia afuera.

En individuos con MR intensa y aguda la presión arterial puede disminuir con la presión diferencial o del pulso angosto; la presión venosa yugular y las formas de ondas pueden ser normales o aumentadas y demasiado intensas; el impulso apical no está desplazado y son notables los síntomas de congestión pulmonar.

Auscultación Por lo común no se percibe S_1, es suave o está oculto dentro del soplo holosistólico de MR intensa y crónica. En pacientes de MR intensa la válvula aórtica se puede cerrar prematuramente y de ello hay un desdoblamiento amplio pero fisiológico de S_2. Se piensa que S_3 de tono bajo que surge 0.12 a 0.17 s después del ruido de cierre de la válvula aórtica, es decir al terminar la fase de llenado rápido de LV, es producto de la tensión repentina de los músculos papilares, cuerdas tendinosas y valvas valvulares. Puede ser seguido de un soplo breve, rodante mesodiastólico incluso sin que haya MS estructural. A menudo se capta un cuarto ruido cardiaco en pacientes de MR grave y *aguda* que muestran ritmo sinusal. Por lo regular no se percibe en casos de MR aislada un soplo presistólico.

El signo de auscultación más característico en MR grave y crónica es el soplo sistólico cuya intensidad mínima es de grado III/VI. Por lo común es holosistólico **(fig. 267-5*A*)**, pero como fue comentado en párrafos anteriores, muestra la característica de *decrescendo* y cesa en un lapso medio/tardío de la sístole en pacientes de MR grave y aguda. El soplo sistólico de MR crónica por lo común es más intenso en el vértice e irradia a la axila. Sin embargo, con roturas de cuerdas tendinosas o afectación primaria de la valva posterior mitral con prolapso o laxitud, el chorro de reflujo es excéntrico, dirigido hacia adelante y golpea la pared de LA junto a la base de la aorta. En dicha situación, el soplo sistólico es transmitido a la base del corazón y, como consecuencia, puede confundirse con el soplo de AS. En individuos con rotura de cuerdas tendinosas el soplo sistólico puede tener una característica de murmullo o "chillido de gaviota" en tanto que la valva laxa produce un soplo con características musicales. El soplo sistólico de MR crónica no causado por MVP es identificado por el ejercicio isométrico (cerrar el puño), pero disminuye durante la fase de pujido de la maniobra de Valsalva por el decremento acompañante de la precarga de LV.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

ECG En personas con ritmo sinusal hay datos de auriculomegalia izquierda pero también puede haber auriculomegalia derecha cuando es notable la hipertensión pulmonar y afecta la función del ventrículo derecho. La MR grave y crónica suele acompañarse de AF, en muchos enfermos no hay signos netos ECG de agrandamiento de uno u otros ventrículos en tanto que en otros aparecen signos de hipertrofia excéntrica de LV.

Ecocardiograma La práctica de TTE está indicada para identificar el mecanismo de MR y su intensidad hemodinámica. La función de LV se valora a partir de los volúmenes telediastólico y telesistólico de dicha cámara y ERVF. Se pueden hacer observaciones en cuanto a la estructura y la función de las valvas, la integridad de cuerdas tendinosas, el tamaño de aurícula y ventrículo izquierdos, la calcificación anular, así como la función sistólica regional y global de LV. Por medio de imágenes Doppler debe conocerse la anchura o el área del flujo de color del chorro de reflujo de la MR dentro de LA, la duración e intensidad de la señal ondulatoria continua de Doppler, el contorno del flujo venoso pulmonar, la velocidad de penetración máxima temprana mitral y mediciones cuantitativas del volumen del reflujo, ERVF y el área efectiva del orificio de reflujo. Además, es posible estimar PAP a partir de la velocidad del chorro de reflujo de la TR. La TTE también está indicada para vigilar la evolución con personas con MR crónica y permitir la valoración rápida a partir de cualquier cambio clínico. En la sección siguiente se describen datos del ecocardiograma en personas con MVP. La TEE permite conocer un detalle anatómico mayor que TTE **(fig. 270e-5)**. Las pruebas de esfuerzo con TTE son útiles para valorar la capacidad ergométrica y también cualquier cambio dinámico en la intensidad de MR, tensiones sistólicas de PA y función biventricular en pacientes en que hay diferencias entre los signos clínicos y los resultados de estudios funcionales realizados en el reposo.

Radiografías de tórax La aurícula y el ventrículo izquierdos son las cámaras dominantes de MR crónica. A finales de la evolución de la enfermedad puede haber auriculomegalia izquierda masiva y forma el borde derecho de la silueta cardiaca. A veces se observa congestión venosa pulmonar, edema intersticial y las líneas B de Kerley. En personas con MR y MS reumáticas combinadas de vieja fecha comúnmente se identifica notable calcificación de las valvas mitrales. A veces se visualiza la calcificación del anillo mitral, particularmente en la proyección lateral del tórax. Las personas con MR grave y aguda pueden tener edema pulmonar asimétrico si el chorro de reflujo se dirige predominantemente al orificio de una vena del lóbulo superior del pulmón.

TRATAMIENTO INSUFICIENCIA MITRAL

TRATAMIENTO MÉDICO (FIG. 284-4)

El tratamiento de MR grave y crónica depende en alguna medida de su causa. Hay que administrar warfarina una vez que interviene AF, con un INR prefijado de 2 a 3. Para esa indicación no se han aprobado los nuevos anticoagulantes ingeribles. Habrá que considerar la posibilidad de cardioversión con arreglo al contexto clínico y el volumen de LA. A diferencia de la situación aguda no se cuenta con estudios prospectivos a largo plazo y de gran tamaño para confirmar y apoyar el uso de vasodilatadores en el tratamiento de MR grave aislada y crónica con conservación de la función sistólica de LV (*en caso de no haber hipertensión sistémica*). La intensidad de MR en el marco de una miocardiopatía dilatada isquémica o no isquémica puede disminuir con el tratamiento de la insuficiencia cardiaca intensivo y orientado por directrices que incluya el uso de diuréticos, antagonistas β, inhibidores de la ACE, digitálicos y estimulación biventricular (tratamiento de resincronización cardiaca [CRT]) si por lo demás está indicado. Es importante que los pacientes asintomáticos que tienen MR grave y ritmo sinusal con volumen y función sistólica normales de LV eviten las formas isométricas de ejercicio.

Los individuos con MR grave y aguda necesitan estabilización urgente y preparación para ser operados. En pacientes con rotura de músculo papilar después de MI u otras formas de MR grave y aguda, se necesitan a veces diuréticos, vasodilatadores intravenosos (en particular nitroprusiato sódico) e incluso contrapulsación con globo intraaórtico.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

En la selección de pacientes de MR grave, primaria u orgánica no isquémica ni crónica para ser operados, es importante comparar la naturaleza evolutiva lenta del trastorno, con los riesgos inmediatos y a largo plazo que conlleva la operación. Dichos riesgos son significativamente menores en caso de reparación de válvula primaria que el de remplazo valvular **(cuadro 287-2)**. La reparación por lo común consiste en reconstrucción de valva por medio de diversas técnicas de valvuloplastia y colocación de un anillo de anuloplastia. Con la reparación el paciente queda libre de las consecuencias adversas a largo plazo del remplazo valvular que incluyen complicaciones trombóticas y hemorrágicas en caso de prótesis mecánicas e insuficiencia valvular tardía que obliga a repetir la colocación de la válvula en el caso de bioprótesis. Además, al conservar la integridad de los músculos papilares, el aparato subvalvular y las cuerdas tendinosas, la reparación mitral y la valvuloplastia, conservan la función de LV en grado relativamente mayor.

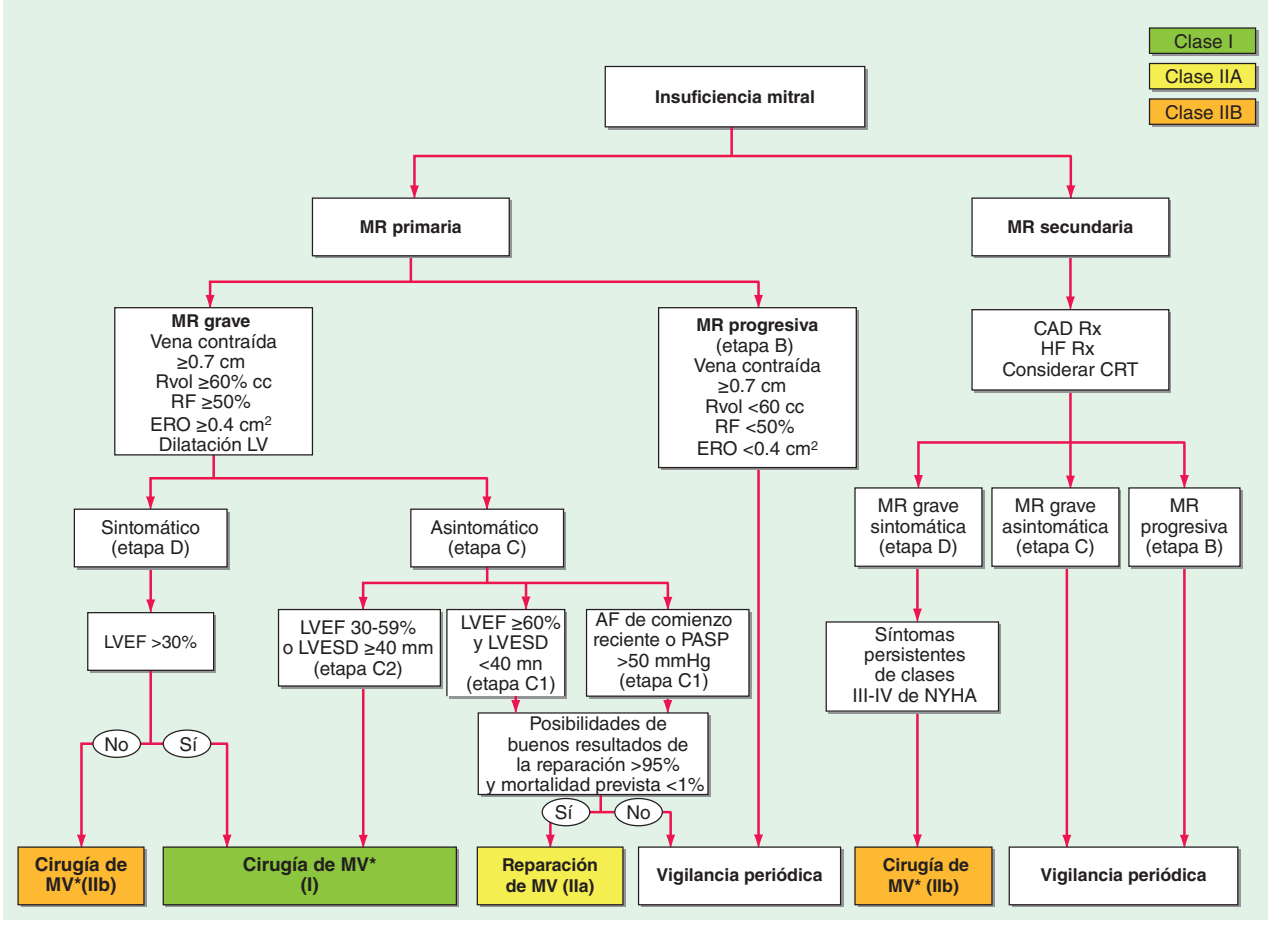


FIGURA 284-4. Tratamiento de la insuficiencia mitral. Consúltense las leyendas de **figura 283-2** en busca de explicaciones de las recomendaciones terapéuticas (clases I, IIA, IIB) y etapas de la enfermedad (B, C1, C2, D). Es necesario practicar sistemáticamente la angiografía coronaria en el preoperatorio según lo indiquen edad, síntomas y factores de riesgo coronario. El cateterismo y la angiografía cardiaca también pueden ser útiles si hay diferencia entre los hallazgos clínicos y los obtenidos por métodos no penetrantes. AF, fibrilación auricular; CAD, arteriopatía coronaria; CRT, tratamiento de resincronización cardiaca; ERO, orificio de reflujo efectivo; HF, insuficiencia cardiaca; LV, ventrículo izquierdo; LVEF, fracción de expulsión del ventrículo izquierdo; LVESD, dimensión telesistólica de ventrículo izquierdo; MR, insuficiencia mitral; MV, válvula mitral; MVR, remplazo de válvula mitral; NYHA, *New York Heart Association*; PASP, presión sistólica de arteria pulmonar; RF, fracción de reflujo; Rvol, volumen de reflujo; Rx, tratamiento. * Siempre que sea posible se prefiere la reparación de válvula mitral y no MVR. *(Adaptado con autorización de RA Nishimura et al.: 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. J Am Coll Cardiol doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.536, 2014.)*

La cirugía en caso de MR grave, crónica y no isquémica está indicada una vez que aparecen los síntomas, en particular si es factible la reparación valvular (fig. 284-4). Otras indicaciones para considerar desde fecha temprana la reparación de válvula mitral incluyen AF de comienzo reciente e hipertensión de la pulmonar definida como presión sistólica de PA ≥50 mmHg en reposo o ≥60 mmHg durante ejercicio. El tratamiento quirúrgico de MR grave no isquémica crónica está indicado en personas asintomáticas si la disfunción de LV es progresiva y la LVEF disminuye a menos de 60%, la dimensión telesistólica aumenta más allá de 40 mm o surgen ambos factores. Estas recomendaciones intensivas de la cirugía se plantean con base en los resultados sobresalientes logrados con la reparación de válvula mitral, en particular cuando se aplica a pacientes con un cuadro mixomatoso como el que acompaña al prolapso o la valva flácida. De hecho la reparación por valvuloplastia primaria de personas menores de 75 años con función sistólica normal de LV y sin CAD la practican cirujanos expertos con un riesgo de mortalidad perioperatoria <1%. Sin embargo, el riesgo de apoplejía también se aproxima a 1%. La reparación es factible incluso en 95% de pacientes de enfermedad mixomatosa operados por un cirujano que tiene experiencia, con un gran volumen de enfermos en un centro de tercer nivel de excelencia (especializado). La durabilidad a largo plazo es excelente; la incidencia de nueva cirugía por ineficacia de la reparación primaria se acerca a 1% al año en los primeros 10 años después de la operación. En el caso de pacientes de AF, a menudo se practica la cirugía con laberinto izquierdo o biauricular, o radiofrecuencia, y aislamiento de las venas pulmonares para disminuir el riesgo de que repita AF en el posoperatorio.

El tratamiento operatorio de pacientes de MR isquémica funcionales es más complejo y muy a menudo incluye la revascularización simultánea de arteria coronaria. La práctica quirúrgica actual comprende reparación por anuloplastia de un anillo rígido de menor diámetro o bien un remplazo de válvula con conservación de cuerdas tendinosas en pacientes con grados moderados o mayores de MR. La reparación valvular en caso de MR isquémica se acompaña de cifras menores de mortalidad perioperatoria, pero índices mayores de MR repetitiva con el transcurso del tiempo. En sujetos con MR isquémica y deficiencia notable de la función sistólica de LV (EF <30%), el riesgo de cirugía es mayor, es incompleta la recuperación del estado funcional de LV y se acorta la sobrevida a largo plazo. El referimiento para operar debe individualizarse y se hará solamente después de intentos intensivos a base de tratamiento médico orientado por directrices y CRT cuando así convenga. Se ha demostrado que la realización sistemática de la reparación valvular en personas con MR notable en el marco de una miocardiopatía dilatada no isquémica funcional y grave no mejora la sobrevida a largo plazo en comparación con el tratamiento médico óptimo. Los pacientes de MR grave y aguda a menudo se estabilizarán temporalmente con tratamiento médico apropiado, pero será necesaria la corrección operatoria sobre bases de urgencia en caso de rotura de músculo papilar y en término de días y semanas en casi todas las demás situaciones.

Cuando se prevé la realización del tratamiento quirúrgico, el cateterismo de las mitades izquierda y derecha del corazón y la ventriculografía izquierda *pueden* ser útiles para confirmar la presencia de MR intensa en pacientes en que se advierten diferencias entre los hallazgos clínicos y las TTE que no pueden ser resueltos con TEE o CMR. Por medio de angiografía coronaria se identifica a pacientes que necesitan de manera conjunta revascularización coronaria.

FIGURA 284-5. Broche usado para sujetar los bordes libres de las valvas anterior y posterior en sus secciones medias durante la reparación transcatéter en algunos pacientes con insuficiencia mitral. *(Cortesía de Abbott Vascular. © 2014 Abbott Laboratories. Derechos reservados.)*

REPARACIÓN DE VÁLVULA MITRAL TRANSCATÉTER

La vía de acceso transcatéter en el tratamiento de MR orgánica o funcional es factible en pacientes escogidos con características anatómicas apropiadas. La utilidad precisa de las técnicas actuales sigue siendo un tema de investigación activa. Una vía de acceso comprende la colocación de un clip a través de una punción transeptal que tome los bordes principales de las valvas mitrales en su porción media (borde festoneado anterior o posterior o A2-P2; **fig. 284-5**). La longitud y la anchura del espacio entre estos bordes principales son los que rigen la elegibilidad del paciente. El dispositivo se consigue en el comercio para tratar pacientes con riesgo quirúrgico prohibitivo y con MED degenerativo grave (orgánico) y está en fase de estudio en Estados Unidos para tratar personas con insuficiencia cardiaca sintomática, disminución de LVEF y MR funcional grave a pesar de realizar tratamiento médico dirigido por directrices. La segunda vía comprende la colocación de un dispositivo dentro del seno coronario que se ajusta para disminuir su circunferencia y, de este modo, aminorar de manera secundaria la circunferencia del anillo mitral y el área efectiva del orificio de la válvula, en una forma muy similar a como se lograría con un anillo implantado quirúrgicamente. Las variaciones de la relación anatómica del seno coronario con el anillo mitral y la arteria coronaria circunfleja han limitado la aplicabilidad de esta técnica. Están en fase de investigación intentos para disminuir la dimensión septolateral del anillo dilatado y usar para ello cordones ajustables colocados a través de LV en un sitio subvalvular.

PROLAPSO DE VÁLVULA MITRAL

El prolapso de la válvula mitral (MVP) ha recibido otros nombres, como *síndrome del clic-soplo sistólico, síndrome de Barlow o de la válvula flexible* y *síndrome de la valva mitral ondulante.* Es un síndrome clínico relativamente común pero muy variable y es consecuencia de diversos mecanismos patológicos del aparato de la válvula mitral; entre ellos están el tejido excesivo o redundante de la valva, que por lo común depende de degeneración estomatosa y de concentraciones muy grandes de algunos glucosaminoglucanos. En casi todos los pacientes de MVP se desconoce la causa del trastorno, pero en otros al parecer depende de mecanismos genéticos. Se ha dicho que participa en el problema la disminución en la producción de la colágena de tipo 3 y por microscopia electrónica se han identificado fragmentaciones de fibrillas de colágena. El MVP es un signo frecuente en personas con trastornos hereditarios del tejido conjuntivo que incluyen el síndrome de Marfan **(cap. 427)**, la osteogénesis imperfecta y el síndrome de Ehlers-Danlos. El MVP puede acompañarse de deformidades del esqueleto torácico similares a las del síndrome de Marfan aunque no tan intensas, como sería paladar ojival y alteraciones del tórax y la columna torácica que incluyen el llamado síndrome del dorso recto.

En casi todos los pacientes de MVP, la degeneración mixomatosa se limita a la válvula mitral, aunque también puede haber afectación de las válvulas tricúspide y aórtica. La valva posterior de la mitral por lo común es la más afectada que la anterior y el anillo mitral suele estar dilatado. En muchos pacientes, las cuerdas tendinosas alargadas, redundantes o rotas causan insuficiencia o contribuyen a ésta.

El MVP también puede presentarse en contadas ocasiones como secuela de la fiebre reumática aguda, en la cardiopatía isquémica y en varias miocardiopatías y también 20% de pacientes con comunicación interauricular del tipo *ostium secundum*.

El MVP puede causar sobrecarga excesiva a los músculos papilares, lo cual a su vez causa disfunción e isquemia de los mismos en el miocardio ventricular subyacente. La rotura de las cuerdas tendinosas y la dilatación y calcificación progresivas del anillo contribuyen a la insuficiencia valvular, e impone mayor sobrecarga al aparato de la válvula mitral enfermo y así se genera un círculo vicioso. Los cambios ECG (véase adelante) y las arritmias ventriculares distintas en algunos pacientes de MVP al parecer son consecuencia de la distinción ventricular regional vinculados con el aumento de sobrecarga y puesta a los músculos papilares.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El MVP es más común en mujeres y afecta más a menudo entre los 15 y los 30 años; el curso clínico muy a menudo es benigno. El MVP también se observa a veces en pacientes mayores de 50 años a menudo varones, en quienes la MR suele ser más grave y obliga a tratamiento quirúrgico. Se observa una mayor incidencia familiar en algunos pacientes, lo cual sugiere una forma de herencia dominante autosómica con penetración incompleta. La expresión clínica de MVP es variable y va desde un simple chasquido sistólico y un soplo con prolapso leve de la valva posterior, hasta MR por rotura de cuerdas tendinosas y valva flácida. El grado de cambio mixomatoso de las valvas también varía enormemente. En muchos enfermos el cuadro evoluciona durante años o decenios y en otros empeora rápidamente como consecuencia de la rotura de cuerdas tendinosas o endocarditis.

Muchos pacientes no tienen síntomas y permanecen en ese estado toda su vida, sin embargo en Estados Unidos el MVP es la causa más común de MR grave y aislada que obliga a emprender tratamiento operatorio. Se han señalado arritmias, muy a menudo contracciones prematuras ventriculares, taquicardia supraventricular paroxística y ventricular, así como AF y pueden causar palpitaciones, obnubilaciones o síncopes. La muerte súbita es una complicación muy rara y tiene lugar más a menudo en personas con MR intensa y depresión de la función sistólica de LV. En personas con valva flácida el riesgo de muerte súbita puede ser excesivo. Muchas personas tienen dolor retroesternal difícil de valorar; por lo regular tiene tal localización, es duradero y no depende del ejercicio pero en contadas ocasiones recuerda a la angina de pecho. Se han señalado casos de ataques sistémicos cerebrales pasajeros a consecuencia de émbolos que nacen de la válvula mitral por rotura del endotelio. En personas con MR, engrosamiento de la valva o ambos, a veces surge endocarditis infecciosa.

Auscultación Un signo frecuente es el chasquido sistólico medio o tardío (que no es de expulsión) y aparece 0.14 s o más después de S_1 y, según se piensa, es generado por la tensión repentina de cuerdas tendinosas alargadas y laxas o por la valva mitral con prolapso cuando alcanza su máxima excursión. Los chasquidos sistólicos pueden ser múltiples y ser seguidos de un soplo de tono alto, mesosistólico o telesistólico en *crescendo-decrescendo* y a veces tiene característica de sonido "quintoso" o de "trompeta de automóvil" y se percibe mejor en el vértice. El chasquido y el soplo aparecen temprano si la persona está de pie, durante la fase de esfuerzo de la maniobra de Valsalva y con cualquier intervención que disminuya el volumen de LV e intensifique la propensión al prolapso de la válvula mitral. Al contrario, la posición de cuclillas y los ejercicios isométricos que incrementan el volumen de LV disminuyen el MVP; se retrasa la aparición del complejo chasquido-soplo que se desplaza desde S_1 o incluso desaparece. Muchos pacientes tienen un chasquido mesosistólico sin soplo; otros tienen un soplo sin chasquido y otros más tienen los dos ruidos al principio en momentos diferentes.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Los trazos de ECG muy a menudo son normales, pero a veces muestran ondas T bifásicas o invertidas en derivaciones II, III y aVF, y ocasionalmente latidos prematuros supraventriculares o ventriculares. La TTE es en particular eficaz para identificar la posición anormal y el prolapso de las válvulas mitrales. Una definición ecográfica útil de MVP es el desplazamiento sistólico (en la proyección del eje largo paraesternal) de las valvas mitrales cuando menos 2 mm en la LA por arriba del plano del anillo mitral. Las imágenes del flujo de color y Doppler continuas son útiles para valorar la MR acompañante y permitir las estimaciones semicuantitativas

de la gravedad. La lesión en chorro de la MR causada por MVP a menudo es excéntrica y es difícil valorar RF y el área efectiva del orificio de reflujo. La TEE está indicada cuando se necesita información más precisa, y se realiza sistemáticamente para ambientación posoperatoria en la reparación valvular. Rara vez se necesita la ventriculografía izquierda invasora, pero también puede indicar prolapso de la valva posterior o a veces de ambas valvas mitrales.

TRATAMIENTO PROLAPSO DE LA VÁLVULA MITRAL

La profilaxia contra la endocarditis infecciosa está indicada únicamente en pacientes con el antecedente de tal infección. Los antagonistas de ésta a veces alivian el dolor retroesternal y controlan las palpitaciones. Si la persona muestra síntomas por MR intensa, está indicada la reparación de la válvula mitral (o en contadas ocasiones el remplazo con conservación de cuerdas tendinosas) (fig. 284-4). Es importante administrar antiagregantes plaquetarios como el ácido acetilsalicílico a pacientes con ataques isquémicos transitorios y, si son ineficaces, debe considerarse usar warfarina; esta última también está indicada una vez que interviene AF.

285 Valvulopatía tricuspídea y pulmonar

Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo

ESTENOSIS TRICUSPÍDEA

La estenosis tricuspídea (TS, *tricuspid stenosis*) es mucho menos frecuente que la estenosis mitral (MS, *mitral stenosis*) en Estados Unidos y en Europa occidental. Por lo común tiene origen reumático y es más frecuente en mujeres que en varones (cuadro 285-1). No surge como lesión aislada y por lo común acompaña a MS. La TS hemodinámicamente notable afecta a 5 a 10% de pacientes con MS grave; la TS reumática por lo regular se acompaña de insuficiencia tricuspídea de algún grado (TR, *tricuspid regurgitation*). Las causas no reumáticas de TS son raras.

FISIOPATOLOGÍA

La TS la define el gradiente de presión diastólica entre la aurícula derecha (RA) y el ventrículo del mismo lado (RV). Se intensifica cuando el flujo transvalvular aumenta durante la inspiración y disminuye durante la espiración. Por lo regular basta un gradiente de presión diastólica media de 4 mmHg para elevar la presión media de RA a niveles que tienen congestión venosa sistémica. Salvo que se haya restringido la ingesta de sodio y se haya administrado el diurético, la congestión venosa de este tipo por lo general surge junto con hepatomegalia, ascitis y edema a veces intenso. En personas con ritmo sinusal, la onda *a* de RA puede ser extraordinariamente alta e incluso llegar al nivel de la presión sistólica de RV. El descenso *y* es duradero. El gasto cardiaco (CO, *cardiac output*) con el sujeto en reposo por lo común disminuye y no aumenta durante el ejercicio. La disminución de CO explica las presiones sistólicas normales o levemente mayores de aurícula izquierda (LA), arteria pulmonar (PA) y RV a pesar de la presencia de MS. Por tanto, la presencia de TS puede disimular los signos hemodinámicos y clínicos de cualquier MS coexistente.

SÍNTOMAS

El comienzo y la evolución de MS por lo regular anteceden a los de TS, razón por la cual muchos pacientes en el inicio tienen manifestaciones de congestión pulmonar y fatiga. De forma característica, las personas con TS intenso señalan disnea relativamente menor en relación con el grado de hepatomegalia, ascitis y edema que presentan. Sin embargo, la fatiga que es consecuencia de disminución del CO y las molestias por edema, ascitis y hepatomegalia intensa y resistente son frecuentes en pacientes con TS avanzada, TR o ambas. En algunos pacientes es posible sospechar TS desde la primera vez en que persisten los síntomas de insuficiencia de la mitad derecha del corazón después de valvulotomía mitral adecuada.

CUADRO 285-1 Causas de valvulopatías tricuspídeas y pulmonares

Lesión valvular	Causas
Estenosis tricuspídea	Reumática
	Congénita
Insuficiencia tricuspídea	Primaria (orgánica)
	Reumática
	Por endocarditis
	Mixomatosa (TVP)
	Carcinoide
	Radiación
	Congénita (de Ebstein)
	Traumatismo
	Daño del músculo papilar (después de MI)
	Secundaria (funcional)
	Dilatación de RV y del anillo tricúspide por múltiples causas de ventriculomegalia derecha (por ejemplo HTN de la pulmonar de vieja fecha, remodelación después de RV MI)
	Estimulación apical crónica de RV
Estenosis pulmonar	Congénita
	Carcinoide
	Tumoral
	Por endocarditis
Insuficiencia pulmonar	Valvulopatía primaria
	Congénita
	Después de valvulotomía
	Endocarditis
	Carcinoide
	Agrandamiento del anillo
	Hipertensión de la pulmonar
	Dilatación idiopática
	Síndrome de Marfan

Abreviaturas: HTN, hipertensión; MI, infarto del miocardio; RV, ventrículo derecho; TVP, prolapso de la válvula tricúspide.

SIGNOS FÍSICOS

La TS por lo común se desarrolla en presencia de otras valvulopatías obvias, razón por la cual no se le diagnostica de manera sencilla salvo que se piense en ella. La TS grave se acompaña de notable congestión hepática que a menudo culmina en cirrosis, ictericia, desnutrición grave, anasarca, y ascitis. Se presenta hepatomegalia congestiva y en casos de valvulopatía tricuspídea grave y esplenomegalia. Hay distensión de las venas yugulares y en personas con signo sinusal puede haber ondas *a* gigantes. Las ondas *v* son menos notables y ante el hecho de que la obstrucción tricuspídea entorpece el vaciamiento de RA durante la diástole se advierte un descenso *y* lento. En personas con ritmo sinusal puede haber pulsaciones presistólicas notables de hepatomegalia, también.

En la auscultación, se percibe un chasquido de abertura (OS, *opening snap*) de la válvula tricúspide cerca de 0.06 s después del cierre de la válvula pulmonar. El soplo diastólico de TS posee muchas de las características del soplo diastólico de MS y dado que la TS casi siempre acaece en presencia de MS por lo común no se le identifica. Sin embargo, el soplo tricuspídeo por lo regular se percibe mejor en el borde externo izquierdo en su mitad inferior sobre el apéndice xifoides y es más intenso durante la presístole en pacientes con ritmo sinusal. El soplo de TS aumenta durante la inspiración y disminuye durante la espiración, de manera específica durante la fase de esfuerzo de la maniobra de Valsalva cuando disminuye el flujo transvalvular tricuspídeo.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Los signos electrocardiográficos (ECG) de auriculomegalia derecha (fig. 268-8) incluyen ondas P altas en pico en la derivación II y también ondas P notables y erectas en la derivación V_1. El hecho de que *no se desarrollen*

manifestaciones ECG de hipertrofia RV (RHV, *right ventricular hypertrophy*) en un paciente con insuficiencia de la mitad derecha del corazón y que al parecer tiene MS, debe sugerir una valvulopatía tricuspídea relacionada. Los signos radiográficos de tórax en los pacientes con combinaciones de TS y MS muestran intensidad particular de la RA y la vena cava superior, sin gran hipertrofia de PA y menos signos de la congestión vascular pulmonar que se desarrolla en individuos con MS aislados. En el estudio ecocardiográfico la válvula tricúspide por lo común está engrosada y muestra una semicúpula en la diástole. Es posible conocer el gradiente transvalvular por medio de ecocardiografía Doppler continua. La TS intensa se caracteriza por un área valvular ≤1 cm^2 o semivida tensional ≥190 ms. Hay auriculomegalia derecha y agrandamiento de la vena cava inferior (IVC, *inferior vena cava*). El ecocardiograma transtorácico (TTE, *trasthoracic echocardiography*) aporta información adicional en cuanto a la intensidad de cualquier TR relacionada, estructura y función de la válvula mitral, tamaño y función de los ventrículos izquierdo y derecho y presión de PA. El cateterismo cardiaco no se necesita de manera sistemática para detectar TS.

TRATAMIENTO ESTENOSIS TRICUSPÍDEA

Los pacientes con TS por lo común presentan notable congestión venosa sistémica; en el periodo preoperatorio se necesita restricción de sodio, reposo absoluto y administración de diuréticos. Las maniobras en el periodo preparatorio pueden disminuir la congestión hepática y con ello mejorar la función de dicha glándula de forma suficiente para disminuir los riesgos de la cirugía y en particular la hemorragia. El alivio quirúrgico de TS debe lograrse de preferencia en el momento de la valvulotomía mitral quirúrgica o el remplazo de la válvula mitral (MVR, *mitral valve replacement*) contra la valvulopatía mitral en pacientes de TS moderada o intensa que tienen gradientes medios de presión diastólica que rebasan los 4 mmHg y áreas de orificio tricuspídeo <1.5 a 2 cm^2. La TS casi siempre se acompaña de TR significativa. La reparación quirúrgica puede permitir la mejoría sustancial de la función de la válvula tricúspide. Si no se logra la reparación, habrá que remplazar dicha válvula. El metaanálisis no ha señalado diferencia alguna en la sobrevida global entre el remplazo mecánico y el de válvulas hísticas. Las válvulas mecánicas en la posición tricúspide fácilmente presentan complicaciones tromboembólicas, que en otras posiciones. La valvuloplastia tricuspídea percutánea con globo contra TS intensa aislada sin TR importante rara vez se practica.

INSUFICIENCIA TRICUSPÍDEA

Al menos en 80% de los casos, la TR es consecuencia de la dilatación extraordinaria del anillo tricuspídeo por ventriculomegalia derecho causada por la hipertensión de PA (cuadro 285-1). No obstante, la TR funcional puede complicar la ventriculomegalia derecha de cualquier causa, incluido el infarto del miocardio (MI, *myocardial infarction*) inferior que afecte al RV. Por lo común se identifica en fases tardías de la insuficiencia cardiaca por cardiopatía reumática o congénita con hipertensión grave de PA (presión sistólica de PA >55 mmHg) y también con miocardiopatías dilatadas isquémica e idiopática. Es reversible de forma parcial y es posible corregir la hipertensión de PA. También puede presentarse TR funcional a partir de la estimulación crónica del vértice de RV. La fiebre reumática puede ocasionar TR primaria (orgánica) a menudo vinculada con TS. La TR se puede desarrollar con infarto de músculos papilares de RV, prolapso de válvula tricúspide, cardiopatía carcinoide, fibrosis endomiocárdica, radiación, endocarditis infecciosa y traumatismo de valvas. Con menor frecuencia, la TR es consecuencia de válvulas tricúspides con deformación congénita y también con defectos del conducto auriculoventricular y en la malformación de Ebstein de la válvula tricúspide (cap. 282).

FISIOPATOLOGÍA

La insuficiencia de la válvula tricúspide permite que la sangre retorne desde el RV a la RA, y el volumen del flujo retrógrado depende de la presión de impulsión (es decir, la presión sistólica de RV) y el diámetro del orificio de reflujo. La intensidad y los signos físicos de TR varían en función de la presión sistólica de PA (en caso de no haber estenosis del infundíbulo de salida de RV), la disminución del anillo de la válvula tricúspide, los cambios de la precarga de RV que dependen del ciclo respiratorio y el volumen o distensibilidad de RA. El llenado de RV aumenta durante la inspiración. El CO anterógrado disminuye y no se intensifica con el ejercicio. Grados notables de TR culminarán en auriculomegalia derecha e intensificación de las presiones venosas de RA y yugular con ondas *c-v* notables en los trazos del pulso. La TR progresivamente intensa culminará en "ventricularización" de la forma de la onda de RA (fig. 267-1*B*). La TR intensa también se caracteriza por dilatación de RV (sobrecarga volumétrica de RV) y finalmente disfunción sistólica, cuya rapidez puede acelerarse por una carga de la presión concomitante proveniente de la hipertensión de PA o de fibrosis del miocardio por alguna lesión previa.

SÍNTOMAS

En caso de no haber otras perturbaciones hemodinámicas, los pacientes toleran de manera satisfactoria grados leves o moderados de TR. Ésta suele coexistir con lesiones de válvulas izquierdas, con disfunción de LV, hipertensión de PA o ambas entidades, razones por las que los síntomas provenientes de tales lesiones predominan en el cuadro clínico. Entre las manifestaciones iniciales de TR grave y aislada están fatiga y disnea de esfuerzo por disminución de CO anterógrado. Conforme evoluciona la enfermedad y disminuye la función de RV los pacientes pueden señalar pulsaciones cervicales, plétora/timpanismo abdominal, inapetencia y consunción muscular, aunque con incremento ponderal progresivo e hinchazón dolorosa de extremidades pélvicas.

SIGNOS FÍSICOS

Las venas del cuello en personas con TR intensa están distendidas con ondas *c-v* notables y descenso de *y* rápida (en ausencia de TS). La TR se diagnostica más a menudo por exploración de las venas del cuello que por auscultación de los ruidos cardiacos. Otros signos pueden incluir hepatomegalia intensa con pulsaciones sistólicas, ascitis, derrame pleural, edema y reflejo hepatoyugular positivo. Entre los signos característicos están la pulsación notable de RV en la región paraesternal izquierda y un soplo holosistólico "soplante" en la mitad inferior del borde esternal izquierdo que puede intensificarse durante la inspiración (signo de Carvallo) y disminución durante la espiración o la fase de esfuerzo de la maniobra de Valsalva. El soplo de TR a veces se confunde con el de MR salvo que se conceda atención a su variación durante el ciclo respiratorio y se identifique la magnitud de la ventriculomegalia derecha. La fibrilación auricular (AF) por lo común está presente en la fase crónica de la enfermedad.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Los trazos ECG pueden presentar cambios característicos de la lesión que originó TR, por ejemplo, MI con onda Q inferior que indica MI de RV, RVH o un tipo de bloqueo atípico de rama derecha de haz de His con preexcitación en pacientes con anomalía de Ebstein. Los signos ECG de auriculomegalia derecha pueden presentarse en pacientes con ritmo sinusal; AF a menudo se identifica. En las radiografías de tórax se pueden detectar auriculomegalia y ventriculomegalia derechas según el carácter crónico y la gravedad de TR. La TTE por lo común es definitiva para demostrar la dilatación de RA y la sobrecarga volumétrica de RV y las valvas tricúspides con prolapso, flácidas, cicatriciales, desplazadas/con muescas; el diagnóstico y la valoración de TR se pueden hacer por medio de Doppler de color (fig. 270e-8). La TR grave se acompaña de inversión del flujo sistólico de la vena hepática. El perfil de velocidad de TR regido por Doppler continuo es útil para estimar la presión sistólica de PA. En muchos pacientes puede ser muy difícil la valoración precisa de la gravedad de TR, las presiones de PA y el volumen y la función sistólica de RV, por medio de TTE. Otras modalidades de imagen son la ecocardiografía tridimensional de tiempo real y la resonancia magnética cardiaca (CMR) aunque no se les practica de manera amplia. En personas con TR grave hay disminución extraordinaria de CO y la presión diferencial de PA puede no mostrar el descenso *x* durante los comienzos de la sístole, pero al existir una onda *c-v* notable durante el descenso rápido de *y*. A menudo aumentan las presiones telediastólicas medias de RA y RV. Cabe utilizar métodos de esfuerzo para valorar la capacidad funcional en personas con TR asintomática intensa. No se ha estudiado en detalle la importancia pronóstica de los cambios en la intensidad de TR y la función de RV inducidos por el ejercicio.

TRATAMIENTO INSUFICIENCIA TRICUSPÍDEA (FIG. 285-1)

Los diuréticos son útiles en personas con TR grave y signos de insuficiencia cardiaca derecha. Un antagonista de aldosterona puede ser particularmente provechoso porque muchos individuos tienen hiperaldosteronismo secundario por la congestión hepática notable. Cabe pensar en el uso de tratamientos para disminuir las presiones altas de PA, la resistencia vascular alta o ambos factores que incluyen los desti-

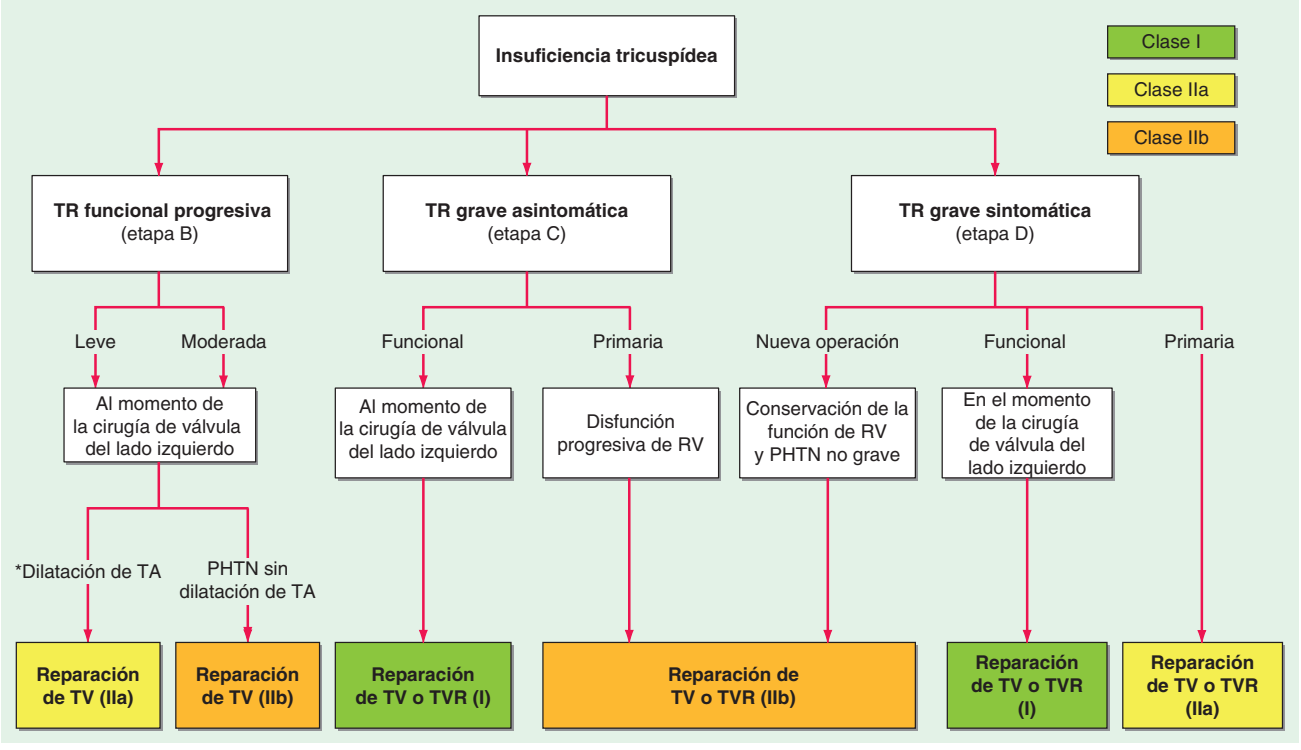


FIGURA 285-1. Tratamiento de la insuficiencia tricuspídea. Consúltese la leyenda de la **figura 283-2** para explicación de las recomendaciones terapéuticas (clases I, IIa, IIb) y etapas de la enfermedad (B, C, D). Es necesario realizar sistemáticamente la angiografía coronaria en el preoperatorio según lo indique la edad, los síntomas y factores de riesgo coronario. El cateterismo y la angiografía cardiaca pueden ser útiles si existe alguna diferencia entre los signos clínicos y los de métodos no penetrantes. PHTN, hipertensión pulmonar; RV, ventrículo derecho; TA, anillo tricúspide; TE, ecocardiografía transtorácica; TR, insuficiencia tricuspídea; TV, válvula tricúspide; TVR, remplazo de válvula tricúspide. * La dilatación de TA se define como >40 mm o en TTE (>21 mm/m^2) o >70 mm en la medición transoperatoria directa. *(Adaptado con autorización de RA Nishimura et al. 2014 AHA/ACC. Guideline for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. J Am Coll Cardiol doi:10.1016/j.jacc.2014.02.536, 2014.)*

nados a modificarse en la cardiopatía del lado izquierdo, en pacientes de hipertensión de PA y TR funcional grave. Se recomienda la cirugía de válvula tricúspide en personas con TR intensa a quienes se practicará una cirugía valvular del lado izquierdo y que también se realiza a menudo para tratar TR incluso moderada en personas a quienes se hará cirugía de válvulas del lado izquierdo con una dilatación del anillo tricuspídeo (>40 mm), antecedente de insuficiencia de la mitad derecha del corazón o hipertensión de PA. La cirugía más a menudo incluye reparación y no remplazo en tales situaciones y se ha vuelto una técnica corriente en casi todos los centros quirúrgicos mayores. En contadas ocasiones, la cirugía también se necesita para tratar TR primaria intensa con insuficiencia de la mitad derecha que no reacciona a las medidas médicas habituales o por disminución progresiva de la función sistólica de RV. Las cifras publicadas de mortalidad perioperatoria en caso de cirugía aislada de válvula tricúspide (reparación y remplazo) son grandes (entre 8 y 9%) y posiblemente reciben la influencia de los peligros que surgen durante una nueva cirugía en personas que en fecha previa se sometieron a cirugía de una válvula de la mitad izquierda del corazón y que tienen disminución de la función de RV. También imponen problemas técnicos difíciles la colocación de un marcapasos permanente o derivaciones del desfibrilador.

ESTENOSIS PULMONAR

La estenosis de la válvula pulmonar (PS, *pulmonic stenosis*) es esencialmente un trastorno congénito (cuadro 285-1). En el caso aislado de PS, la válvula es cupuliforme de manera típica. Las válvulas pulmonares displásicas son parte del síndrome de Noonan **(cap. 302)** cuya cartografía génica se sitúa en el cromosoma 12. Causas menos frecuentes incluyen carcinoides y tumores obstructivos o vegetaciones voluminosas. El proceso reumático rara vez afecta la válvula pulmonar.

FISIOPATOLOGÍA

La PS se define hemodinámicamente como el gradiente de presión sistólica entre RV y PA. La hipertrofia de RV surge como consecuencia de obstrucción sostenida al flujo de salida por RV y la expulsión sistólica es duradera. En comparación con la capacidad de LV para compensar la sobrecarga de la presión impuesta por la estenosis aórtica (AS, *aortic stenosis*), la disfunción de RV por desigualdad de la poscarga se desarrolla de manera inicial en la evolución de PS y con presiones sistólicas máximas de menor magnitud porque el RV no se adapta tan satisfactoriamente a este tipo de carga hemodinámica. Con la función sistólica y CO normales, PS grave se define como el gradiente sistólico máximo a través de la válvula pulmonar, >50 mmHg; la PS moderada guarda relación con un gradiente máximo de 30 a 50 mmHg. La PS rara vez evoluciona en sujetos con gradientes máximos menores de 30 mmHg, pero puede empeorar en personas con enfermedad moderada y ello se debe a engrosamiento de valvas y calcificación por la edad. La onda *a* de RA se eleva en relación con las presiones mayores necesarias para llenar un RV hipertrófico no distensible. La *v* notable de RA denota TR funcional a causa de dilatación de RV y del anillo. El gasto cardiaco se conserva hasta etapas finales de la enfermedad.

SÍNTOMAS

Las personas con PS leve o incluso moderada por lo regular no tienen síntomas y acuden por primera vez a solicitar asistencia por un soplo cardiaco que fue el punto de partida para realizar una ecocardiografía. En el caso de PS intensa los pacientes pueden señalar disnea de esfuerzo o fatiga de comienzo precoz. Puede surgir dolor retroesternal anginoso por desigualdad entre el aporte y la necesidad de oxígeno y el sujeto puede presentar síncope con formas muy graves de obstrucción en particular en presencia de un elemento desestabilizador como fibrilación auricular, fiebre, infección o anemia.

SIGNOS FÍSICOS

El soplo de PS leve o moderado es mesosistólico en su esquema cronológico, *crescendo-decrescendo* en su configuración y se percibe mejor en el segundo espacio intercostal y suele ser introducido por un ruido de expulsión (chasquido) en adultos jóvenes con válvulas aún distensibles. El ruido de expulsión es el único fenómeno acústico del lado derecho, cuya intensidad aumenta durante la inspiración. Conforme la PS se torna más intensa, el ruido de expulsión se acerca al primer ruido cardiaco y finalmente se torna inaudible. Puede surgir un cuarto ruido cardiaco en el lado derecho. El soplo sistólico alcanza su máximo más tarde y puede persistir a través del componente aórtico del segundo ruido cardiaco (A_2). Hay retraso del

cierre de la válvula pulmonar del componente pulmonar del segundo ruido cardiaco (P_2), disminuye o falta. En el pulso venoso yugular se advierte una onda *a* notable, que denota una mayor presión auricular necesaria para llenar el RV no distensible. Con la sobrecarga de la presión notable se percibe un impulso paraesternal o RV. Pocas veces surgen signos de insuficiencia de la mitad derecha del corazón como hepatomegalia, ascitis y edema.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

El ECG mostrará desviación del eje eléctrico a la derecha, RVH y auriculomegalia derecha en adultos con PS grave. Los signos de la radiografía de tórax incluyen dilatación posestenótica de la arteria pulmonar en el plano frontal de proyección y llenado del espacio retroesternal por agrandamiento de RV en la radiografía lateral. En algunos sujetos con RVH, al parecer el vértice del corazón está separado del hemidiafragma izquierdo. La aurícula derecha también puede estar agrandada. Por medio de TTE es factible el diagnóstico y la definición definitiva de casi todos los casos, porque muestra de manera gráfica la válvula y valora el gradiente, la función de RV y las presiones de PA (que deben ser bajas) y cualquier lesión cardiaca coexistente. La TEE puede ser útil en algunos pacientes para la mejor delineación del infundíbulo de salida del RV (RVOT) y la valoración de la hipertrofia infundibular. Por lo común no se necesita el cateterismo cardiaco pero en caso de realizarlo hay que identificar presiones desde abajo y por arriba de la válvula pulmonar con atención a la posibilidad de que exista un componente dinámico del gradiente. La correlación entre la valoración por medio de Doppler del gradiente instantáneo máximo y el gradiente pico/pico medido por cateterismo es pequeña; esta última puede relacionarse mejor con el gradiente medio realizado con Doppler.

TRATAMIENTO ESTENOSIS PULMONAR

Los diuréticos se utilizan para tratar los síntomas y los signos de insuficiencia de la mitad derecha del corazón. A condición de que la insuficiencia pulmonar sea menos que moderada, se recomienda la valvulotomía pulmonar con globo para pacientes sintomáticos con una válvula cupuliforme y un gradiente máximo >50 mmHg (o un gradiente medio >30 mmHg) y para pacientes asintomáticos con un gradiente máximo >60 mmHg) (o un gradiente medio >40 mmHg). La cirugía se necesita a veces cuando la válvula es displásica (como se observa en pacientes con el síndrome de Noonan y otros trastornos). El grupo cardiológico multidisciplinario es el más adecuado para hacer decisiones terapéuticas de esta naturaleza.

INSUFICIENCIA PULMONAR

La insuficiencia pulmonar (PR, *pulmonic regurgitation*) puede surgir como resultado de anomalías primarias de la válvula, agrandamiento del anillo o una combinación de ambos factores; después del tratamiento quirúrgico de la obstrucción por RVOT en niños con problemas como tetralogía de Fallot y después de valvulotomía pulmonar con globo (cuadro 285-1). El carcinoide por lo regular ocasiona valvulopatía mixta pulmonar con PR y PS. La hipertensión de la PA grave de muchos años de evolución por cualquier causa puede originar dilatación del anillo de la válvula pulmonar y PR.

FISIOPATOLOGÍA

La PR grave causa ventriculomegalia derecha e hipertrofia excéntrica. Al igual que ocurre con la insuficiencia aórtica (AR, *aortic regurgitation*), la PR es un estado en el que aumenta la precarga y la poscarga. Disminuye de manera progresiva durante toda la diástole el gradiente de presión inversa que va de PA a RV e impulsa PR y explica la naturaleza en *decrescendo* del soplo diastólico. Conforme se intensifica la presión diastólica de RV el soplo dura menos. El CO anterógrado se conserva durante las etapas iniciales de la enfermedad, pero posiblemente no muestre incremento normal con el esfuerzo y disminuya con el transcurso del tiempo. La disminución de la fracción de expulsión de RV puede ser el primer indicador de perturbación hemodinámica. En etapas avanzadas se advierte ventriculomegalia y auriculomegalia derechas notables con incremento extraordinario de la presión venosa yugular.

SÍNTOMAS

Los grados leves o moderados de PR por sí mismos no ocasionan síntomas. Otros problemas como el de la hipertensión de PA pueden predominar en el cuadro clínico. Conforme se tornan cada vez más graves la disfunción de PR y RV, el sujeto puede señalar fatiga, disnea de esfuerzo, plétora/timpanismo abdominales e hinchazón de extremidades pélvicas.

SIGNOS FÍSICOS

El signo físico característico de PR es el soplo diastólico de tono alto decreciente (soplo de Graham Steell) que se percibe en el borde esternal izquierdo y que es difícil diferenciar el soplo de la insuficiencia aórtica que se identifica más a menudo. El soplo de Graham Steell puede intensificarse con la inspiración y por lo común se acompaña de P_2 intenso y a veces palpable y un impulso de RV como cabría esperar en pacientes con hipertensión notable de PA de cualquier causa. Los pacientes con cirugía durante la niñez por tetralogía de Fallot o PS/atresia pulmonar pueden tener un conducto RV-PA que muestra insuficiencia libre porque no contiene una válvula. Las presiones de PA en tales individuos no son altas y el soplo diastólico puede tener tono bajo (desorientador) y ser breve a pesar de grados notables de PR y sobrecarga volumétrica de RV.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Con arreglo a la causa y la intensidad de PR, en el ECG se pueden detectar signos de RVH y auriculomegalia derecha. En la radiografía de tórax puede haber ventriculomegalia y auriculomegalia derechas. Es posible valorar la morfología y la función de la válvula pulmonar por medio de ecocardiografía Doppler transtorácica. Las presiones de PA se estiman a partir de la velocidad del chorro sistólico de la válvula tricúspide. Por medio de CMR se obtiene mayor detalle anatómico, particularmente en personas en quienes se reparó alguna cardiopatía congénita y se hace una cuantificación más precisa de los volúmenes de RV. No se necesita de manera sistemática el cateterismo cardiaco, pero se puede realizar como parte de un método planificado transcatéter.

TRATAMIENTO INSUFICIENCIA PULMONAR

En pacientes con PR funcional por hipertensión de PA y dilatación anular hay que llevar a nivel óptimo los intentos para disminuir la resistencia y la presión vasculares de PA; los intentos en cuestión incluirán estrategias farmacológicas/con vasodilatadores, quirúrgica/intervencionista o de ambos tipos según el origen de la hipertensión de PA. Los diuréticos se utilizan para combatir las manifestaciones de la insuficiencia de la mitad derecha del corazón. Muy pocas veces se hace remplazo quirúrgico de la válvula en caso de valvulopatía pulmonar grave y primaria como la causada por carcinoide o endocarditis. Se ha realizado con buenos resultados el remplazo transcatéter de la válvula pulmonar en muchos sujetos con PR grave después de reparación de tetralogía de Fallot, de estenosis de válvula pulmonar o atresia durante la niñez; el método anterior se practicó antes del remplazo de válvula aórtica transcatéter.

286 Valvulopatía múltiple y mixta

Patrick T. O'Gara, Joseph Loscalzo

Muchas lesiones cardiacas adquiridas y congénitas pueden ocasionar estenosis, reflujo o ambos trastornos de una o más válvulas del corazón. Por ejemplo, la cardiopatía reumática puede afectar la válvula mitral (estenosis mitral [MS], insuficiencia mitral [MR] o MS y MR); aórtica (estenosis aórtica [AS], insuficiencia aórtica [AR], o AS y AR), y tricuspídea (estenosis tricuspídea [TS], o insuficiencia tricuspídea [TR], o TS o TR) o de las tres válvulas solas o en combinación. En el capítulo 285 se expone el vínculo común de TR funcional con notable valvulopatía mitral. La calcificación grave del anillo mitral puede ocasionar reflujo (por disminución del acortamiento anular durante la sístole) y estenosis leve (causada por extensión de la calcificación en las valvas, con lo cual disminuye la abertura valvular). Las personas con AS grave pueden mostrar MR funcional que quizá no mejore después del remplazo aislado de la válvula aórtica (AVR, *aortic*

valve replacement). En contadas ocasiones se ha descrito la rotura de cuerdas tendinosas en sujetos con AS intensa. La endocarditis infecciosa (IE, *infective endocarditis*) de válvula aórtica puede afectar de forma secundaria el aparato mitral con formación de abscesos o propagación contigua por la capa fibrosa intervalvular o por "metástasis por descenso" de las valvas aórticas a la valva anterior de la válvula mitral. La radiación del mediastino puede ocasionar valvulopatía aórtica, mitral o incluso tricuspídea, muy a menudo con estenosis e insuficiencia mixta. La cardiopatía por carcinoide puede ocasionar lesiones mixtas en las válvulas tricúspide y pulmonar por separado o de consuno. Las ergotaminas y la combinación que se utilizaba de fenfluramina y fentermina rara vez ocasionan lesiones mixtas de válvulas aórticas, mitral o ambas. Las personas con síndrome de Marfan pueden mostrar AR por dilatación de la base de la aorta e MR por prolapso de la válvula mitral (MVP). La degeneración mixomatosa que origina prolapso de múltiples válvulas (mitral, aórtica, tricúspide) puede acaecer sin que exista ninguna conjuntivopatía demostrable. La afectación de válvula aórtica tricúspide o de la pulmonar puede originar estenosis o insuficiencia mixta.

FISIOPATOLOGÍA

En personas con cardiopatía multivalvular las perturbaciones fisiopatológicas propias de la valvulopatía más proximal pueden disimular la expresión plena de los atributos de la lesión de válvulas más distales. Por ejemplo, en pacientes de valvulopatía mitral reumática y aórtica la disminución del gasto cardiaco (CO, *cardiac output*) impuesta por la valvulopatía mitral disminuirá la magnitud de las alteraciones hemodinámicas vinculadas con la intensidad de la lesión de la válvula aórtica (estenosis, insuficiencia o ambas). Como otra posibilidad, la presencia de fibrilación auricular (AF) en el transcurso de MS puede ocasionar empeoramiento repentino en un paciente en quien previamente se consideraba que su valvulopatía aórtica no era importante. El desarrollo de vasculopatía pulmonar reactiva conocida a veces como "lesión obstructiva secundaria en serie" impone sobrecargas adicionales a las situaciones anteriores. Conforme disminuye el gasto cardiaco con la valvulopatía tricuspídea progresiva, es posible no conceder toda la importancia que tiene la gravedad de cualquier valvulopatía mitral o aórtica relacionada.

Uno de los ejemplos más comunes de enfermedad multivalvular es la de TR funcional en el marco de valvulopatía mitral notable. La TR funcional surge como resultado de dilatación del ventrículo derecho y del anillo; suele presentarse hipertensión de arteria pulmonar (PA). Morfológicamente son normales las valvas tricúspides. Los grados progresivos de TR ocasionan sobrecarga volumétrica de ventrículo derecho y dilatación continua de la cavidad y anular. La TR por lo común tiene origen central; el reflujo al interior de la aurícula derecha (RA) se expresa como grandes ondas *c-v* sistólicas en el pulso de la presión de RA. La altura de la onda *c-v* depende de la distensibilidad o volumen de RA y el volumen del flujo regurgitado. La forma de la onda RA puede estar "ventricularizada" en fases avanzadas de TR grave y crónica con hipertensión de PA. El CO disminuye y puede ser difícil identificar la intensidad de la valvulopatía mitral acompañante. En caso de enfermedad mitral reumática puede surgir valvulopatía primaria tricuspídea reumática y ocasionar cambios hemodinámicos que reflejan TR, TS o su combinación. Con TS, se prolonga el descenso de *y* en el pulso de la presión de RA.

Otro ejemplo de la enfermedad multivalvular reumática comprende la combinación de alteraciones de válvulas mitral y aórtica que se caracteriza a menudo por MS e AR. En MS aislada, la presión de precarga y diastólica de ventrículo izquierdo (LV) disminuyen en función de la intensidad de la obstrucción del flujo de entrada. Sin embargo, si también se manifiesta AR aumenta el llenado y puede incrementarse la presión diastólica con base en las características de distensibilidad de la cavidad. El CO disminuye con grados progresivos de MS y por ello disminuirá el flujo de válvula transaórtica y disimulará la gravedad posible de la lesión de la válvula aórtica (AR, AS o la combinación de ambas). Como se expuso en párrafos anteriores, es especialmente peligroso el comienzo de AF en dichos pacientes.

La MR funcional puede complicar la evolución de algunos pacientes de AS grave. Las valvas de la válvula mitral y las cuerdas tendinosas por lo común son normales. El reflujo depende de cambios en la geometría de LV (remodelación) y la muesca sistólica anormal de las valvas en el contexto del incremento extraordinario de las presiones sistólicas de LV. La disminución de la poscarga excesiva por medio de AVR quirúrgica transcatéter en ocasiones, aunque no siempre, permite disminuir o eliminar MR. La persistencia de MR notable después de AVR proviene de deficiencia de los resultados funcionales y disminución de la sobrevida. Es muy difícil identificar a pacientes que pudieran beneficiarse del tratamiento concomitante de su MR funcional, al momento de AVR. Muchos cirujanos recomiendan reparar MR funcional que va de moderada a grave o grave al momento de AVR quirúrgica.

En personas con AS y AR mixtas, la valoración de la estenosis valvular recibe la influencia de la magnitud del flujo regurgitante de la válvula. Las velocidades de flujo sistólico transvalvular aumentan en pacientes de AR y su función sistólica de LV conservada y por ello, aumentarán el gradiente tensional delgado del Doppler aórtico-LV y la intensidad del soplo sistólico a niveles mayores de los esperados que correspondan al verdadero diámetro del orificio valvular sistólico como se ha definido por planimetría. Sin corrección, la fórmula de Gorlin que depende de CO anterógrado (flujo transvalvular sistólico) y el gradiente tensional medio para calcular el área valvular, no es precisa en el marco de valvulopatía aórtica mixta. Consideraciones similares son válidas en el caso de pacientes de valvulopatía mitral mixta. La velocidad máxima de válvula mitral de la onda E Doppler (v_0) aumenta en el marco de MR grave, por el incremento del flujo diastólico precoz y posiblemente no refleje con precisión la contribución de la hipertensión de aurícula izquierda (LA), provenientes de cualquier MS relacionada. Si la lesión dominante es AR o MR en personas con valvulopatía aórtica o mitral mixta, respectivamente, habrá dilatación de LV. Si predomina AS o MS, el tamaño de la cavidad de LV será normal o pequeño. A veces es difícil decidir si la lesión dominante es la estenosis o la insuficiencia en pacientes con valvulopatías mixtas, aunque con una valoración clínica integral y no penetrante por lo común se podrá esclarecer la situación para el tratamiento y vigilancia del paciente.

Las personas con AS notable, una cavidad de LV no dilatada e hipertrofia concéntrica casi no toleran la aparición repentina de insuficiencia aórtica como a veces acaece, por ejemplo en la IE o después de AVR quirúrgica transcatéter complicada por fuga paravalvular. El LV no distensible o rígido no está preparado para acomodar la carga volumétrica repentina y como consecuencia la presión diastólica de esa cavidad aumenta de manera rápida y surge insuficiencia cardiaca grave. En consecuencia, la insuficiencia perivalvular es un factor importante de riesgo de muerte a corto plazo o plazo intermedio después de AVR transcatéter. Entre las situaciones en que la LV tal vez no pueda dilatarse en respuesta a AR crónica (o MR) están cardiopatía por radiación y en algunos pacientes la miocardiopatía que acompaña a la obesidad y la diabetes. En ventrículos no distensibles de la cavidad de pequeño tamaño predisponen a que la función diastólica comience de forma más precoz y también la insuficiencia cardiaca en reacción a cualquier perturbación ulterior en la función valvular.

SÍNTOMAS

Los pacientes con valvulopatía múltiple o mixta, en comparación con los que tienen una sola lesión valvular aislada, pueden presentar síntomas en una etapa relativamente más temprana en una evolución natural de su enfermedad. Los síntomas como la disnea de esfuerzo y la fatiga por lo común provienen de incremento de las presiones del llenado, disminución de CO o combinación de ambas. Las palpitaciones pueden denotar la presencia de AF e identificar valvulopatía mitral como componente importante del cuadro inicial incluso si no se sospechaba con anterioridad. El dolor retroesternal compatible con angina podría reflejar desigualdad en el aporte y la demanda de oxígeno de ventrículos izquierdo y derecho sobre el sustrato de hipertrofia y sobrecarga de presión/volumétrica, a la cual se sobreañada (o no) coronariopatía. Los síntomas relacionados con insuficiencia de las cavidades derechas del corazón (plétora/timpanismo abdominal, edema) son manifestaciones tardías de enfermedad avanzada.

SIGNOS FÍSICOS

La afectación mixta de una sola válvula muy a menudo se manifiesta por soplo sistólico y diastólico y cada uno con los atributos esperados para la válvula en cuestión. En consecuencia, los pacientes de AS de AR presentarán de manera característica soplos mesosistólicos, en *crescendo-decrescendo* aspirativos, diastólicos, soplos decrecientes en la base del corazón en el segundo espacio intercostal derecho y el borde esternal izquierdo, de forma respectiva. Muchas personas con AR notable tienen soplos mesosistólicos del infundíbulo de salida incluso sin que haya esclerosis/estenosis valvular y por ello hay que buscar otros signos de AS. Los soplos separados de AS y AR en ocasiones difícilmente se diferencian de los soplos continuos que surgen con el conducto arterioso persistente (PDA) o la rotura del aneurisma del seno de Valsalva. En el caso de la valvulopatía aórtica mixta, el soplo sistólico debe terminar antes y no alargar o extender a su totalidad al segundo ruido cardiaco (S_2). El soplo relacionado con PDA se percibe mejor en la parte izquierda de la mitad superior del esternón. El

soplo continuo que se percibe con rotura del aneurisma del seno de Valsalva por lo común se advierte en primer lugar después de un episodio de dolor retroesternal agudo. Por lo común se produce en personas con AS y AR congénita mixtas el chasquido de expulsión precoz que suele definir la valvulopatía aórtica bicúspide. Como se expuso en párrafos anteriores, la intensidad y la duración de estos soplos separados recibe la influencia de la disminución de CO y el flujo transvalvular por la valvulopatía mitral coexistente. En sujetos con MS y MR aisladas, entre los signos esperados estarían un soplo aspirativo, holosistólico y un rodamiento mesodiastólico (con un chasquido de abertura o sin él) que se percibe mejor en el vértice del corazón. Es posible que el ritmo irregular del corazón en tales pacientes denote AF. Los signos de TS y TR remedarían los de MS y MR del lado izquierdo del corazón, salvo los cambios previstos en los soplos con la respiración. Los soplos de la estenosis y la insuficiencia pulmonar se comportan de una forma direccionalmente similar a los de AS y AR. Es importante identificar los cambios dinámicos durante la respiración. **En el capítulo 285 se revisan los atributos específicos de tales soplos cardiacos.**

ESTUDIOS DE LABORATORIO

En el electrocardiograma (ECG) se pueden observar signos de hipertrofia ventricular, auriculomegalia o ambos trastornos. Los signos ECG que denoten anormalidades de la mitad derecha del corazón en pacientes con valvulopatía del lado izquierdo deben obligar a la valoración adicional en busca de hipertensión de PA, valvulopatía del lado derecho o ambos trastornos. La presencia de AF en individuos con valvulopatía aórtica puede ser una pista que denote la presencia de valvulopatía mitral que no había sido sospechada, en el contexto apropiado. Es posible revisar las radiografías de tórax en busca de signos de agrandamiento de cavidades cardiacas, calcificación de válvulas, anillos o ambas estructuras y cualquier anormalidad en la imagen de los vasos pulmonares; esto último podría incluir agrandamiento de las arterias pulmonares, en su segmento principal y en su zona proximal con hipertensión de PA y redistribución/ingurgitación de venas pulmonares, o líneas B de Kerley con grados crecientes de hipertensión de LA. El agrandamiento de la vena ácigos en la proyección frontal denota hipertensión de RA. Los datos radiográficos no esperados, con base en una lesión aislada o mixta de válvulas pueden reflejar otra valvulopatía.

La ecocardiografía transtorácica (TTE, *transthoracic echocardiography*) es la modalidad de imagen más usada para el diagnóstico y definición de valvulopatías cardiacas múltiples, mixtas o de ambos tipos y a menudo detecta signos que no se habían sospechado sobre bases clínicas. A veces se necesita la ecocardiografía transesofágica (TEE, *transesophageal echocardiography*) para la valoración más precisa de la anatomía valvular (de forma específica la válvula mitral) y si se considera que la IE es la causa del cuadro inicial. Los signos de TTE de particular interés incluyen los propios de la morfología y la función valvular, calcificaciones, tamaño de la cavidad, grosor de la pared ventricular, presión sistólica de PA estimada y las dimensiones de los grandes vasos que incluyen la base y la porción ascendente de la aorta, PA y vena cava inferior. Las pruebas de esfuerzo (con ecocardiografía o sin ella) son útiles cuando el grado de limitación funcional señalado por el paciente no es explicado de manera adecuada por los signos de TTE realizada en el reposo. Se necesita una valoración integral de los signos clínicos y de TTE para identificar la lesión valvular dominante y establecer un plan adecuado de tratamiento y vigilancia. El curso natural suele recibir la influencia en un grado relativamente mayor, de la lesión dominante. A veces se practican estudios de esfuerzo (con ecocardiografía o sin ella).

La resonancia magnética cardiaca (CMR, *cardiac magnetic resonance*) se utiliza para obtener datos anatómicos y fisiológicos adicionales si los de la ecocardiografía son insuficientes, pero tal método no es adecuado para la valoración de la morfología valvular. La CT cardiaca se ha utilizado para valorar estructuras intracardiacas en personas con IE complicada. La angiografía de CT coronaria constituye una alternativa no penetrante para valorar la anatomía de la arteria coronaria antes de la cirugía.

A veces se necesita la valoración hemodinámica penetrante con cateterismo de las mitades derecha e izquierda del corazón para definir con mayor precisión las contribuciones individuales de cada lesión en personas con valvulopatía múltiple o mixta. La medición de las presiones de PA y el cálculo de la resistencia vascular pulmonar (PVR, *pulmonary vascular resistance*) son útiles para orientar en la toma de decisiones clínicas en algunos subgrupos de pacientes como aquéllos con valvulopatía mitral y tricuspídea avanzada. Es esencial prestar atención a la valoración precisa del CO. La angiografía coronaria (si está indicada) se realiza como parte del procedimiento. Pocas veces se practica la ventriculografía con medio de contraste y la angiografía de grandes vasos.

TRATAMIENTO VALVULOPATÍAS MÚLTIPLE Y MIXTA

El tratamiento de pacientes con valvulopatía múltiple o mixta puede ser muy difícil. Como se indicó en párrafos anteriores, es útil identificar la lesión valvular dominante y sobre esa base proceder al tratamiento y a las recomendaciones de vigilancia **(caps. 283 a 285)**, y tener conciencia de las desviaciones a partir de la evolución prevista a causa de problemas provenientes de otra valvulopatía. Por ejemplo, la AF que surge en la evolución de una valvulopatía mitral moderada puede desencadenar insuficiencia cardiaca en personas que también tienen valvulopatía aórtica grave acompañante.

Los tratamientos médicos son escasos e incluyen diuréticos cuando así conviene para aliviar la congestión y antagonistas de vitamina K y anticoagulantes para evitar apoplejía y tromboembolia en personas con AF. No se ha aprobado el uso de los nuevos anticoagulantes orales, en el marco de valvulopatía grave. Para tratar la hipertensión sistémica pueden necesitarse fármacos hipotensores que tal vez agraven las lesiones valvulares de insuficiencia en las cavidades izquierdas, pero es importante comenzar su uso y ajustar su dosis con gran cuidado. Por lo regular, en tal contexto no son eficaces los vasodilatadores pulmonares para disminuir la PVR.

Son escasas las pruebas para esclarecer guías prácticas para decidir la intervención quirúrgica, valvular transcatéter o ambos métodos en personas con valvulopatía múltiple o mixta. Si existe una lesión clara y dominante, por ejemplo en caso de una persona con AS grave y AR poco intensa las indicaciones para intervención son directas y cumplen con las recomendadas para pacientes de AS **(cap. 283)**. Sin embargo, en otros pacientes no hay tanta claridad y las decisiones respecto a la intervención deben basarse en varias consideraciones que incluyen las provenientes de la gravedad de la lesión, remodelación ventricular, capacidad funcional y presiones de PA. En este sentido, lo más importante es percatarse que las personas con valvulopatías múltiples, mixtas o de ambos tipos pueden mostrar al final síntomas o signos limitantes de perturbaciones fisiológicas incluso con lesiones valvulares moderadas.

La cirugía de remplazo de válvulas aórtica y mitral concomitante se acompaña de un riesgo de mortalidad perioperatoria significativamente mayor que el remplazo de cualquiera de las dos válvulas solas **(cuadros 283-2 y 284-2)** y hay que considerar con gran cuidado la operación. La cirugía de doble remplazo valvular por lo común se realiza para tratar valvulopatía grave (no reparable) en los dos sitios y para combinación de afectación grave en un sitio de enfermedad moderada en el otro y así evitar los peligros de una nueva operación en un lapso intermedio o tardío respecto a enfermedad progresiva en la válvula no operada. Además, la presencia de una prótesis en la posición aórtica restringe de manera notable la exploración quirúrgica en la válvula mitral original. La necesidad de remplazo doble valvular también influye en la decisión respecto al tipo de prótesis (por ejemplo, mecánica en comparación con hística).

La reparación de válvula tricúspide en casos de TR funcional moderada o grave en el momento de cirugía de una válvula del lado izquierdo en la actualidad se realiza muy a menudo, en especial si hay dilatación del anillo tricúspide (>40 mm). La adición de la reparación de la válvula tricúspide que por lo común consiste en colocación de un anillo de anuloplastia agrega poco tiempo o complejidad al método y es tolerado de manera satisfactoria. Por otra parte, la nueva cirugía para reparar (o remplazar) TR progresiva años después de la cirugía inicial de valvulopatía del lado izquierdo se acompaña de un riesgo de mortalidad perioperatoria relativamente grande. Es posible emprender la reparación de MR funcional moderada o grave en el momento de AVR por AS con un riesgo aceptable de muerte perioperatoria o alguna complicación mayor.

La presencia de MR moderada o grave en personas con MS reumática es una contraindicación para la valvulotomía mitral percutánea con globo (PMVV). En forma similar, la presencia de AR notable en personas con AS las descalifica para la realización de valvulotomía aórtica percutánea con globo (PAVV, *percutaneous mitral ballon valvotomy*). La presencia de AR coexistente y grave constituyó un criterio de exclusión para incorporación en las investigaciones iniciales PARTNER de AVR transcatéter (TAVR) en pacientes con riesgo quirúrgico prohibitivo y grande, con AS calcificada grave. Se han publicado casos de tratamiento transcatéter de AS grave (con TAVR) y MR funcional (con colocación de MitralClip). Se esperan más progresos en los tratamientos transcatéter de valvulopatía múltiple y mixta.

287 Miocardiopatía y miocarditis

Neal K. Lakdawala, Lynne Warner Stevenson, Joseph Loscalzo

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

La miocardiopatía es una enfermedad del músculo cardiaco; se calcula que representa 5 a 10% de los casos de insuficiencia cardiaca y que la padecen cinco a 10 millones de pacientes en Estados Unidos. El término tiene por objeto excluir la disfunción cardiaca por otra cardiopatía estructural, como la arteriopatía coronaria, enfermedades valvulares primarias o hipertensión grave; sin embargo, en el uso general, el término *miocardiopatía isquémica* en ocasiones se aplica para describir la disfunción difusa atribuida a arteriopatía coronaria de múltiples vasos y *miocardiopatía no isquémica* para describir la miocardiopatía por otras causas. Desde el año 2006 las miocardiopatías se definen como "un grupo heterogéneo de enfermedades del miocardio relacionadas con disfunción mecánica, eléctrica o ambas que por lo general (pero no de manera invariable) muestran hipertrofia o dilatación ventriculares inapropiadas y se deben a diversas causas, que a menudo son genéticas".[1]

La clasificación tradicional de las miocardiopatías en las variantes dilatada, restrictiva e hipertrófica se basó inicialmente en estudios de autopsia y más tarde, en datos electrocardiográficos. La miocardiopatía dilatada e hipertrófica puede diferenciarse con base en el grosor de la pared ventricular izquierda y en el tamaño de las cavidades; sin embargo, la miocardiopatía restrictiva puede tener incremento variable en el grosor de la pared y en las dimensiones de las cavidades cardiacas, que varían desde reducidas a ligeramente incrementadas, con aumento notable de tamaño de las aurículas. La miocardiopatía restrictiva se define más a menudo con base en una función diastólica anormal, que también está presente pero que al inicio es menos prominente en la miocardiopatía dilatada e hipertrófica. La miocardiopatía restrictiva puede superponerse en manifestaciones clínicas, morfología macroscópica y causas con las miocardiopatías hipertrófica y dilatada **(cuadro 287-1)**.

La información creciente ha llevado a que esta clasificación basada en el fenotipo sea cada vez más inadecuada para definir la enfermedad o el tratamiento. La identificación de más determinantes genéticas de la miocardiopatía sugirió un esquema de clasificación con cuatro variantes de la causa, como primaria (que afecta principalmente al corazón) y secundaria a otras enfermedades sistémicas. Las causas primarias se dividen en genéticas, genéticas mixtas y genéticas adquiridas y adquiridas; sin embargo, la información genética a menudo no se encuentra disponible al momento de la presentación inicial, la expresión fenotípica de una mutación dada varía ampliamente y la predisposición genética influye el fenotipo clínico de las miocardiopatías adquiridas. Aunque la clasificación genética propuesta no proporciona muchas guías para las estrategias clínicas actuales, es probable que se vuelva más relevante conforme la clasificación de las enfermedades se modifique más allá de aspectos anatomopatológicos de un órgano individual a métodos más integrados.

PRESENTACIÓN GENERAL

Para todas las miocardiopatías, los síntomas iniciales a menudo se relacionan con intolerancia al ejercicio, disnea o fatiga, por lo general por reserva cardiaca inadecuada durante el ejercicio. Tales síntomas al inicio pueden pasarse por alto; pueden atribuirse a otras causas, a menudo a neumopatías o limitación del ejercicio dependiente de la edad. Conforme la retención de líquidos causa elevación de las presiones de llenado en reposo, puede ocurrir disnea durante las actividades cotidianas como vestirse o cuando el paciente se coloca en decúbito por las noches, acompañada de tos. Aunque a menudo se considera como un dato distintivo de congestión, el edema periférico puede estar ausente pese a retención intensa de líquidos, en particular en pacientes jóvenes en quienes pueden predominar la ascitis con molestias abdominales. El término inespecífico *insuficiencia cardiaca congestiva* describe sólo el síndrome resultante de la retención de líquidos, que es común para los tres tipos de miocardiopatía y también para las enfermedades cardiacas estructurales relacionadas con elevación de las presiones de llenado. Los tres tipos de miocardiopatía pueden relacionarse con insuficiencia de las válvulas auriculoventriculares, dolor torácico típico y atípico, taquiarritmias ventriculares y eventos embólicos (cuadro 287-1). La valoración inicial comienza con una historia clínica y exploración física detalladas, en busca de datos de enfermedades cardiacas, no cardiacas y familiares **(cuadro 287-2)**.

ETIOLOGÍA GENÉTICA DE LA MIOCARDIOPATÍA

Los cálculos sobre la prevalencia de las causas genéticas de miocardiopatía están en aumento y se ha puesto mayor atención a los antecedentes familiares y la disponibilidad de pruebas genéticas. En al menos 30% de las miocardiopatías dilatadas sin otras causas claras se reconocen factores hereditarios bien identificados de la miocardiopatía hipertrófica. La anamnesis cuidadosa sobre los antecedentes familiares debe buscar miocardiopatía e insuficiencia cardiaca, además de otros miembros de la familia que hayan presentado cuadros de muerte súbita, que a menudo se atribuyen de manera incorrecta a "ataque cardiaco masivo" y que tuvieron fibrilación auricular o implantación de marcapasos en la edad madura o que padecieron distrofia muscular.

La mayor parte de las miocardiopatías familiares son hereditarias con un patrón autosómico dominante, con patrones de herencia ocasionalmente de tipo autosómico recesivo y relacionado con el cromosoma X **(cuadro 287-3)**. Las mutaciones no codificantes con sustitución de aminoácidos son las más comunes en casos de miocardiopatía. Las mutaciones de proteínas expresadas pueden interferir con la función del alelo normal a través de mecanismos negativos dominantes. Las mutaciones que introducen un cordón prematuro de detención (no codificante) o desplazan el marco de lectura (desplazamiento del marco de lectura) pueden crear la falta de proteínas truncadas o inestables, lo cual causa miocardiopatía (haploinsuficiencia). Las deleciones o duplicaciones de todo un exón o gen son causas poco comunes de miocardiopatía, con excepción de las distrofinopatías.

Se han implicado muchos genes diferentes en la miocardiopatía humana (heterogeneidad de *locus*) y muchas mutaciones en dichos genes se han relacionado con enfermedad (heterogeneidad alélica). Aunque la mayor parte de las mutaciones identificadas son propias de familias individuales, varias mutaciones específicas se encuentran de manera repetida, ya sea como un efecto inicial o por mutaciones recurrentes en un residuo común.

La miocardiopatía genética se caracteriza por la dependencia de la edad y penetrancia incompleta. El fenotipo que define la miocardiopatía rara vez está presente al momento del nacimiento y en algunos individuos podría no manifestarse jamás. Los individuos relacionados que portan la *misma* mutación pueden diferir en la gravedad de la miocardiopatía y las consecuencias asociadas de los trastornos del ritmo y la necesidad de trasplante, lo que indica la función importante de otros modificadores genéticos, epigenéticos y ambientales en la expresión de la enfermedad. El género parece desempeñar una función, ya que la penetrancia y la gravedad clínica pueden ser mayores en varones para la mayor parte de miocardiopatías. La expresión de la enfermedad clínica por lo general es más grave en 3 a 5% de los individuos que portan dos, las mutaciones relacionadas con la miocardiopatía. Sin embargo, la evolución clínica del paciente por lo general no puede pronosticarse con base en la mutación presente; así, el tratamiento actual se basa en el fenotipo más que en el defecto genético. A la fecha, la mayor utilidad de las pruebas genéticas para miocardiopatía es informar de dichas valoraciones a los familiares; pero en ocasiones permiten la detección de la enfermedad para las cuales está indicado un tratamiento específico, como la reposición de enzimas metabólicas defectuosas en las enfermedades de Fabry y de Gaucher.

GENES Y VÍAS EN LAS MIOCARDIOPATÍAS

Las mutaciones en los genes sarcoméricos, que codifican a las proteínas miofilamentosas gruesas y delgadas son las mejor identificadas. Mientras que la mayor parte se asocia con miocardiopatía hipertrófica, un número creciente de mutaciones sarcoméricas se ha implicado hoy en día en la miocardiopatía dilatada y en algunos casos de miocardiopatía espongiforme del ventrículo izquierdo. Se han identificado pocas mutaciones en las proteínas de acoplamiento de excitación-contracción, quizá porque son demasiado cruciales para la sobrevida como para permitir variaciones. Las causas genéticas mejor identificadas de miocardiopatía dilatada son mutaciones estructurales de la proteína gigante titina, codificada por *TTN*, que mantiene la estructura de la sarcómera y actúa como molécula de señalización.

Las proteínas del citoesqueleto desempeñan una función crucial en la estructura, conexión e inestabilidad del miocito, por lo que múltiples defectos en estas proteínas pueden ocasionar miocardiopatía, por lo general con el fenotipo dilatado **(fig. 287-1)**. Por ejemplo, la desmina forma fila-

[1] De BJ Maron *et al.* Circulation 113:1807, 2006.

CUADRO 287-1 Presentación con miocardiopatía sintomática

	Dilatada	Restrictiva	Hipertrófica
Fracción de expulsión (normal >55%)	Por lo general <30% cuando los síntomas son graves	25 a 50%	>60%
Dimensión diastólica del ventrículo izquierdo (normal <55 mm)	≥60 mm	<60 mm (puede estar disminuida)	A menudo disminuida
Grosor de la pared del ventrículo izquierdo	Normal o disminuida	Normal o incrementada	Incremento notable
Tamaño de las aurículas	Incrementada, también puede ocurrir afección primaria	Incrementada; puede ser masiva	Incrementada, relacionada con elevación de las presiones de llenado
Insuficiencia valvular	Relacionada con dilatación anular; la válvula mitral se afecta en etapas más tempranas durante la descompensación; insuficiencia tricuspídea con la disfunción ventricular derecha	Relacionada con afección miocárdica; es frecuente la insuficiencia mitral y tricuspídea, que rara vez es grave	Relacionada con la interacción entre la válvula y el tabique; insuficiencia mitral
Síntomas iniciales presentación	Intolerancia al esfuerzo	Intolerancia al esfuerzo, retención de líquidos en etapas tempranas, puede haber síntomas de predominio de las cavidades derechas del corazón	Intolerancia al esfuerzo; puede haber dolor torácico
Síntomas de congestión[a]	Del lado izquierdo antes que el derecho, con excepción de afección prominente del lado derecho en adultos jóvenes	A menudo predominan en el lado derecho	Congestión de las cavidades izquierdas del corazón en reposo, que puede desarrollarse en etapas tardías
Arritmias	Taquiarritmia ventricular; bloqueo de conducción en la enfermedad de Chagas y en algunas familias. Fibrilación auricular	Son poco comunes las arritmias ventriculares con excepción de la sarcoidosis, bloqueo de conducción en la sarcoidosis y amiloidosis. Fibrilación auricular	Taquiarritmias ventriculares; fibrilación auricular

[a] Síntomas de congestión pulmonar por afección de las cavidades izquierdas del corazón: disnea de esfuerzo, ortopnea, disnea paroxística nocturna. Síntomas de congestión pulmonar por afección de las cavidades derechas del corazón: distensión abdominal, congestión hepática, dolor durante la flexión del tronco, edema periférico.

CUADRO 287-2 Valoración inicial de la miocardiopatía

Valoración clínica
Anamnesis y exploración física meticulosas para identificar afecciones cardiacas y no cardiacas[a]
Antecedentes familiares detallados de insuficiencia cardiaca, miocardiopatía, miopatía de músculo estriado, trastornos de conducción, taquiarritmias y muerte súbita
Antecedente de consumo de alcohol, drogas ilegales, quimioterapia o radioterapia[a]
Valoración de la capacidad para realizar actividades cotidianas y deseadas[a]
Valoración del estado del volumen circulante, presión arterial ortostática e índice de masa corporal[a]
Exámenes de laboratorio y gabinete
Electrocardiograma
Radiografía torácica
Ecocardiograma Doppler y bidimensional
Resonancia magnética nuclear en busca de inflamación miocárdica y fibrosis
Química sanguínea:
Sodio sérico,[a] potasio,[a] calcio,[a] magnesio[a]
Glucosa en ayuno (hemoglobina glucosilada en diabetes mellitus)
Creatinina,[a] nitrógeno ureico sanguíneo[a]
Albúmina,[a] proteínas totales,[a] pruebas de función hepática[a]
Perfil de lípidos
Hormona estimulante del tiroides[a]
Hierro sérico, saturación de transferrina
Examen general de orina
Isoformas de creatina cinasa
Concentraciones de troponina cardiaca
Hematología:
Hemoglobina/hematocrito
Recuento leucocítico con diferencial,[a] incluidos eosinófilos
Tasa de eritrosedimentación
Valoración inicial cuando se sospechan diagnósticos específicos
Títulos para infecciones en caso de sospecha clínica:
Infección viral aguda (coxsackie, echovirus, influenza)
Virus de la inmunodeficiencia humana
Enfermedad de Chagas (*Trypanosoma cruzi*), enfermedad de Lyme (*Borrelia burgdorferi*), toxoplasmosis
Cateterismo con angiografía coronaria en pacientes con angina que son elegibles para intervención[a]
Estudios serológicos para enfermedad traumatológica activa
Biopsia endomiocárdica que incluye muestras para microscopia electrónica cuando se sospecha un diagnóstico específico con implicaciones terapéuticas
Detección de trastornos de la respiración durante el sueño

[a] Nivel I de recomendaciones en las *ACC/AHA Practice Guidelines for Chronic Heart Failure in the Adult.*

mentos intermedios que conectan la membrana plasmática con la membrana nuclear, líneas Z y discos intercalados entre las células musculares. Las mutaciones de desmina afectan la transmisión de la fuerza y de la señalización para el músculo cardiaco y estriado y puede causar miopatía cardiaca y de músculos estriados combinadas.

Los defectos de la proteína de membrana del sarcolema se asocian con miocardiopatía dilatada. La mejor conocida es la distrofina, codificada por el gen *DMD* del cromosoma X, anomalías que causan la distrofia muscular de Duchenne y de Becker. Es de interés que puede adquirirse una distrofina anormal cuando el virus coxsackie desdobla la distrofina durante la miocarditis viral. Esta proteína proporciona una red que da sostén al sarcolema y también establece conexiones con la sarcómera. El defecto funcional progresivo en el músculo cardiaco y estriado refleja la vulnerabilidad a la tensión mecánica. La distrofina se asocia en la membrana con un complejo de otras proteínas, como metavinculina, anomalías que también causan miocardiopatía dilatada. Los defectos en las proteínas de conductos del sarcolema (*conductopatías*) por lo general se asocian con arritmias primarias, pero las mutaciones en *SCN5A*, diferentes a las que causan los síndromes de Brugada o de QT largo también se han implicado en la miocardiopatía dilatada con enfermedad de la conducción.

Los defectos de la proteína de membrana nuclear en el músculo cardiaco y estriado ocurren en patrones autosómicos (lámina A/C) o ligado al cromosoma X (emerina). Estos defectos se asocian con alta prevalencia de arritmias auriculares y enfermedades del sistema de conducción, que pueden ocurrir en algunos miembros de la familia sin miocardiopatía o sin antecedente de detección previa de la enfermedad.

Los discos intercalados contribuyen a las conexiones intracelulares, permitiendo el acoplamiento mecánico y eléctrico entre las células y también conexiones con filamentos de desmina en la célula. Las mutaciones en proteínas del complejo desmosómico comprometen la fijación de los miocitos, que pueden desconectarse y morir, siendo sustituidos por grasa y tejido fibroso. Estas áreas son muy arritmógenas y pueden dilatarse para formar aneurismas. Aunque más a menudo se notan en el ventrículo derecho (displasia arritmógena del ventrículo derecho), tal alteración afecta ambos ventrículos y también se conoce como "miocardiopatía arritmógena". A causa de la conservación de las vías de señalización en múltiples sistemas, es de esperarse que se descubran más manifestaciones extracardiacas de anomalías genéticas de lo que inicialmente se esperaba que se manifestarán de manera exclusiva en el corazón. En cambio, se ha identificado claramente que los trastornos monógenos del metabolismo que afectan al corazón afectan múltiples aparatos y sistemas. A la fecha, es más importante diagnosticar enzimas defectuosas para el tratamiento de sustitución enzimático específico porque pueden disminuir la evolución de la enfermedad, como la deficiencia de alfa-galactosidasa A (enfermedad de Fabry). Las anomalías del DNA mitocondrial (de transmisión materna) afectan la producción

CUADRO 287-3 Defectos genéticos selectos relacionados con miocardiopatía

	Producto génico	Herencia	Fenotipo cardiaco	Fenotipo cardiaco aislado	Manifestaciones extracardiacas
Sarcómera	*MYH7* (β cadena pesada de miosina)	AD	HCM, DCM, LVNC	Sí	Miopatía de músculo estriado
	MYBPC3 (proteína transportadora de miosina C)	AD	HCM	Sí	
	TNNT2 (troponina cardiaca T)	AD	HCM, DCM, LVNC	Sí	
	TNNI3 (troponina cardiaca I)	AD, AR	HCM, DCM, RCM	Sí	
	TTN (titina)	AD	DCM	Sí	
	TPM1 (α-tropomiosina)	AD	HCM, DCM	Sí	
	TNNC1 (troponina cardiaca C)	AD	DCM	Sí	
	ACTC (α-actina)	AD	HCM, DCM (LVNC)	Sí	
	MYL2 (cadena ligera reguladora de miosina)	AD	HCM	Sí	Miopatía de músculo estriado
	MYL3 (cadena ligera esencial de miosina)	AD	HCM	Sí	
Disco Z y citoesqueleto	*DES* (desmina)	AD	DCM, RCM	Sí	Miopatía de músculo estriado
	LDB3 (Cypher-ZASP)	AD	DCM, LVNC	Sí	Miopatía de músculo estriado
	MYOZ2 (miozenina)	AD	HCM	Sí	
	TCAP (teletonina)	AD	DCM, HCM	Sí	
	ANKRD1 (CARP)	AD	HCM (DCM)	Sí	
	CSRP3 (MLP)	AD	DCM (HCM)	Sí	
	ACTN2 (α-actinina -2)	AD	DCM	Sí	
	CRYAB (α B-cristalina)	AD	DCM	Sí	
Membrana nuclear	*LMNA* (lámina A/C)	AD, AR	CDDC	Sí	Miopatía de músculo estriado
	EMD (emerina)	Vinculado con el cromosoma X	CDDC	No	Miopatía de músculo estriado, contracturas
Acoplamiento de excitación-contracción	*PLN* (fosfolambano)	AD	DCM	Sí	
	SCN5A (NAV 1.5)	AD	CDDC	Sí	Buscar otras mutaciones asociadas con síndrome de Brugada
	RYR2 (*receptor cardiaco de rianodina*)	AD	ARVC	Sí	
	CASQ2 (calsecuestrina 2)	AR	ARVC	Sí	
Metabolismo celular	*PRKAG2* (subunidad γ de AMP cinasa)	AD	HCM+	Sí	
	LAMP2 (proteína de membrana asociada con los lisosomas)	Vinculado con cromosoma X	HCM+	No[a]	Enfermedad de Danon: miopatía de músculo estriado, afección cognitiva
	TAZ (tafazzina)	Vinculado con cromosoma X	DCM, LVNC	No	Síndrome de Barth: miopatía de músculo estriado, afección cognitiva, neutropenia
	FXN (frataxina)	AR	HCM	No	Ataxia de Friedreich: ataxia, diabetes mellitus tipo 2
	TMEM43 (proteína transmembrana 43)	AD	ARVC	Sí	
	GLA (α-galactosidasa-A)	Vinculado con el cromosoma X	HCM+	Sí	Enfermedad de Fabry: insuficiencia renal, angioqueratomas y neuropatía dolorosa
Mitocondria	DNA mitocondrial	Transmisión materna	DCM, HCM	No	MELAS, MERRF, síndrome de Kearns-Sayre, miopatía ocular
Membrana del sarcolema	*DMD* (distrofina)	Vinculado con cromosoma X	DCM	No[a]	Distrofia muscular de Duchenne y de Becker
	DMPK (proteína cinasa miotónica distrófica)	AD	DCM	No	Distrofia miotónica tipo 1
	SGCD (sarcoglucano δ)	AD	DCM	Sí	
Desmosoma	*DSP* (desmoplaquina)	AD, AR	ARVC	Sí	Síndrome de Carvajal (AR), síndrome de Naxos (AR), "cabello lanoso" e hiperqueratosis de palmas y plantas
	JUP (placoglobina)				
	DSG2 (desmogleína 2)	AD	ARVC	Sí	
	DSC2 (desmocolina 2)				
	PKP2 (placofilina 2)				
Otros ejemplos	*RBM20* (motivo transportador de RNA 20)	AD	DCM	Sí	
	PSEN1 (presenilina-1,2)	AD	DCM	Sí	Demencia
	BAG3 (atanógeno 3 asociado con BCL2)	AD	DCM	Sí	

[a] Indica que puede ocurrir el fenotipo cardiaco aislado en mujeres con defectos vinculados con el cromosoma X.

Abreviaturas: AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; ARVC, miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho; CDDC, miocardiopatía dilatada con trastornos de la conducción; DCM, miocardiopatía dilatada; HCM, miocardiopatía hipertrófica; HCM+, HCM con preexcitación; HCMc, HCM con trastornos de la conducción; LVNC, miocardiopatía espongiforme de ventrículo izquierdo; MELAS, (mitocondrial) miopatía, encefalopatía, acidosis láctica y síndrome de episodios similares a apoplejía; MERRF, epilepsia mioclónica con fibras rojas desgarradas; RCM, miocardiopatía restrictiva.

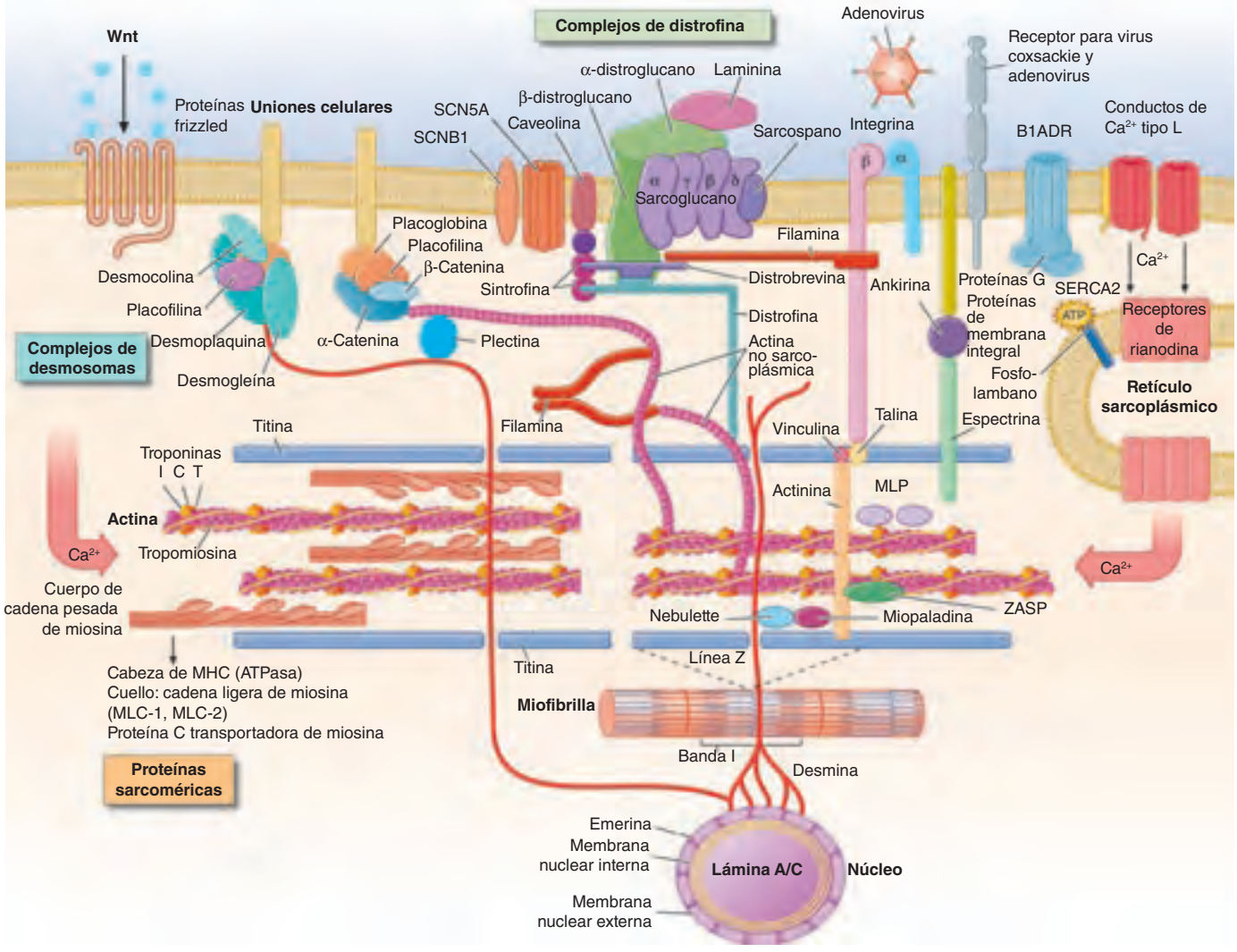


FIGURA 287-1. Esquema de un miocito que indica múltiples sitios de productos génicos anormales asociados con miocardiopatía. Los principales grupos funcionales incluyen proteínas sarcoméricas (actina, miosina, tropomiosina y proteínas reguladoras asociadas), complejo de distrofina que estabiliza y conecta la membrana celular con estructuras intracelulares, complejos desmosómicos relacionados con conexiones intercelulares y estabilidad de las mismas y múltiples proteínas citoesqueléticas que integran y estabilizan el miocito. ATP, trifosfato de adenosina. *(Figura adaptada de Jeffrey A. Towbin, MD, University of Cincinnati, con autorización.)*

de energía con múltiples manifestaciones clínicas, lo que incluye alteración de la función cognitiva y miopatía de músculos estriados. La expresión fenotípica es muy variable dependiendo de la distribución de las mitocondrias maternas durante el desarrollo embrionario. Las enfermedades sistémicas hereditarias, como la amiloidosis familiar y hemocromatosis, pueden afectar el corazón sin mutación de genes expresados en el corazón.

Se considera la valoración en forma longitudinal de todos los miembros de la familia de cualquier paciente con enfermedad genética sospechada o demostrada. Los estudios de detección incluyen ecocardiograma y electrocardiograma (ECG). Las indicaciones e implicaciones para las pruebas genéticas confirmatorias específicas varían dependiendo de la mutación específica. Las dudas surgidas a los miembros de la familia sobre las enfermedades compartidas y transmitidas a la descendencia requieren un análisis serio y sensible, idealmente proporcionado por un asesor genético capacitado.

MIOCARDIOPATÍA DILATADA

La miocardiopatía dilatada se caracteriza por aumento de tamaño del ventrículo izquierdo con disminución de la función sistólica medida por la fracción de expulsión ventricular izquierda **(figs. 287-2, 287-3 y 287-4)**. La *insuficiencia sistólica* es más notable que la disfunción diastólica. Aunque el síndrome de miocardiopatía dilatada tiene múltiples causas **(cuadro 287-4)**, parece existir una vía común de respuesta secundaria y progresión de la enfermedad. Cuando se adquiere una lesión miocárdica, algunos miocitos pueden morir inicialmente, mientras que otros sobreviven sólo hasta que ocurre la muerte celular programada (apoptosis) y el resto de los miocitos sufre hipertrofia en respuesta al incremento de la tensión parietal. Los factores locales y circulantes estimulan las respuestas secundarias nocivas que contribuyen a la progresión de la enfermedad. El remodelamiento dinámico del andamiaje intersticial afecta la función diastólica y la intensidad de la dilatación ventricular. A menudo se desarrolla insuficiencia mitral conforme el aparato valvular se distorsiona y ésta suele ser sustancial al momento en que la insuficiencia cardiaca es grave. Muchos casos que se presentan de manera "aguda" han progresado de forma sintomática a lo largo de estas etapas por meses o años. La dilatación en la disminución de la función del ventrículo derecho puede ser consecuencia de una lesión inicial y en ocasiones predomina, pero más a menudo aparece de manera tardía en relación con las interacciones mecánicas con el ventrículo izquierdo insuficiente y la elevación de la poscarga que se presenta por la hipertensión pulmonar secundaria.

Sin importar el grado y naturaleza de la lesión celular directa, la afectación funcional resultante a menudo incluye alguna contribución a las respuestas secundarias que podrían ser modificables o reversibles. Casi 50% de los pacientes con miocardiopatía de inicio reciente muestra recuperación sustancial espontánea. Incluso con enfermedad de larga evolución, algunos pacientes presentan mejoría espectacular hasta cifras cercanas a la fracción de expulsión normal durante el tratamiento farmacológico, que es en particular notable con los agonistas adrenérgicos β asociados con inhibidores del sistema de renina-angiotensina. Para pacientes en los cuales el bloqueo de rama izquierda del haz de His precede a la insuficiencia cardiaca por varios años, el marcapasos de resincronización cardiaca puede mejorar la fracción de expulsión y disminuir el tamaño ventricular. El interés en el potencial para la recuperación de la miocardiopatía se ha visto estimulado aún más por la "recuperación" ocasional en la función del ventrículo izquierdo después de apoyo circulatorio mecánico prolongado.

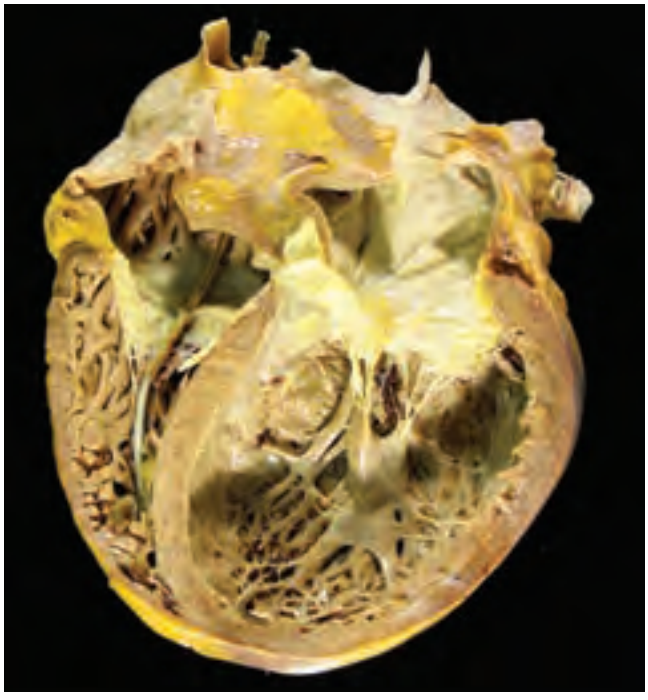


FIGURA 287-2. Miocardiopatía dilatada. La pieza quirúrgica de un corazón extirpado al momento del trasplante muestra dilatación masiva del ventrículo izquierdo con dilatación moderada del ventrículo derecho. Aunque la pared ventricular izquierda en particular parece adelgazada, hay hipertrofia significativa del corazón, cuyo peso es >800 g (límite superior normal, 360 g). Se observa el paso de un electrodo de desfibrilador atravesando la válvula tricúspide en el vértice ventricular derecho. *(Imagen cortesía de Robert Padera, MD, PhD, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

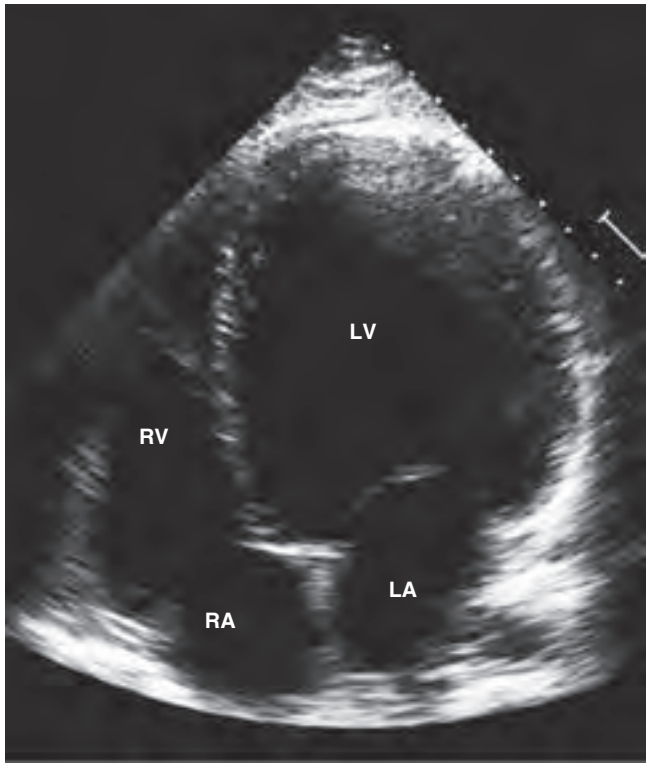


FIGURA 287-3. Miocardiopatía dilatada. Este ecocardiograma de un varón joven con miocardiopatía dilatada muestra dilatación global masiva y adelgazamiento de las paredes del ventrículo izquierdo (LV). La aurícula izquierda (LA) también se encuentra aumentada de tamaño en comparación con lo normal. Obsérvense las imágenes ecocardiográficas patológicas que están opuestas en sentido vertical, de forma tal que el ventrículo izquierdo por convención se ubica en el lado superior derecho en la imagen ecocardiográfica y abajo a la derecha en la imagen anormal. RA, aurícula derecha; RV, ventrículo derecho. *(Imagen cortesía de Justina Wu, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

El diagnóstico y tratamiento para la miocardiopatía dilatada suelen ser dictados por la etapa de la insuficiencia cardiaca **(cap. 279)**, con aspectos específicos analizados en las causas relevantes más adelante.

MIOCARDITIS

La miocarditis (inflamación del corazón) puede ocurrir por múltiples causas, pero más a menudo se atribuye a agentes infecciosos que pueden lesionar el miocardio a través de invasión directa, producción de sustancias cardiotóxicas por inflamación crónica con o sin infección persistente. No puede asumirse que existe miocarditis por la presentación de disminución de la función sistólica en casos de infección aguda, ya que ninguna infección grave causa liberación sistémica de citocinas que pueda deprimir de manera transitoria la función cardiaca. La miocarditis infecciosa se ha reportado con casi todos los tipos de agentes infecciosos, pero más a menudo se asocia con virus y con el protozoario *Trypanosoma cruzi*.

MIOCARDITIS INFECCIOSA

La patogenia de la miocarditis viral se ha estudiado ampliamente en modelos de ratones. Después de que los virus penetran a través del aparato respiratorio o tubo digestivo infectando órganos que poseen receptores específicos, como el receptor de coxsackie-adenovirus en el corazón. La infección y replicación virales pueden causar lesión miocárdica y lisis. Por ejemplo, la proteasa enteroviral 2A facilita la replicación viral y la infección a través de la degradación de la proteína distrofina del miocito, que es crucial para la estabilidad del miocito. La activación de proteínas receptoras virales también puede activar las tirosincinasas del hospedador, que modifican el citoesqueleto para facilitar aún más la entrada de virus.

La primera respuesta del hospedador ante la infección es una respuesta inmunitaria innata inespecífica, que depende en gran medida de receptores tipo Toll que reconocen los patrones antigénicos comunes. La liberación de citocinas es rápida, seguida por la activación y expansión de poblaciones específicas de linfocitos T y B. Esta respuesta inicial parece ser crucial, así como la inmunodepresión temprana en modelos en animales que pueden incrementar la replicación viral y empeorar la lesión cardiaca. Sin embargo, la recuperación exitosa de infecciones virales depende no sólo de la eficacia de la respuesta inmunitaria para limitar la infección viral, sino también de la regulación descendente oportuna para evitar la reacción excesiva y la lesión autoinmunitaria al hospedador.

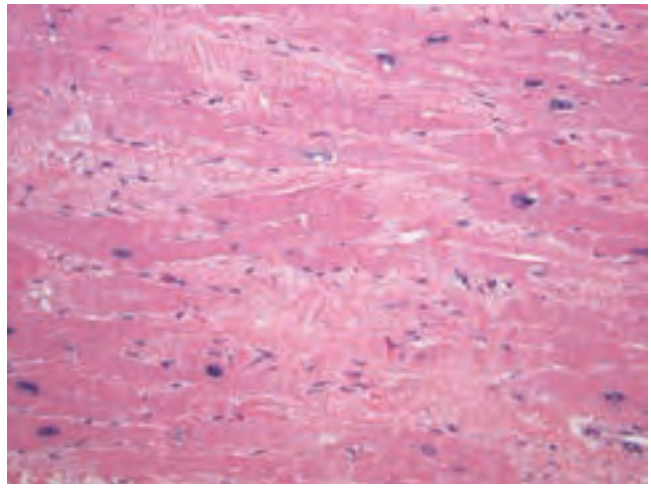


FIGURA 287-4. Miocardiopatía dilatada. Una muestra microscópica de miocardiopatía dilatada muestra cambios inespecíficos de fibrosis intersticial e hipertrofia de miocitos que se caracteriza por incremento en el tamaño de los miocitos y núcleos irregulares, aumentados de tamaño. Corte con tinción con hematoxilina y eosina, 100× aumento original. *(Imagen cortesía de Robert Padera, MD, PhD, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

CUADRO 287-4 Principales causas de miocardiopatía dilatada (con ejemplos comunes)

Miocarditis inflamatoria
Infecciosas
Virales (virus coxsackie,[a] adenovirus,[a] VIH, hepatitis C)
Parasitarias (*T. cruzi*, enfermedad de Chagas, tripanosomiasis, toxoplasmosis)
Bacteriana (difteria)
Por espiroquetas (*Borrelia burgdorferi*; enfermedad de Lyme)
Rickettsias (fiebre Q)
Micótica (con infección sistémica)
No infecciosas
Enfermedades inflamatorias granulomatosas
Sarcoidosis
Miocarditis de células gigantes
Miocarditis eosinofílica
Polimiositis, dermatomiositis
Colagenopatías
Miocardiopatía durante el embarazo y el puerperio
Rechazo de trasplante
Tóxicas
Alcohol
Catecolaminas: anfetaminas, cocaína
Fármacos quimioterapéuticos (antraciclina, trastuzumab)
Interferón
Otros fármacos terapéuticos (hidroxicloroquina, cloroquina)
Uso inadecuado de fármacos (en medicina, esteroides anabólicos)
Metales pesados: plomo, mercurio
Exposición ocupacional: hidrocarburos, arsénico
Metabólicas[a]
Deficiencias nutricionales: tiamina, selenio, carnitina
Deficiencias de electrolitos: calcio, fosfato, magnesio
Endocrinopatías
Enfermedades tiroideas
Feocromocitoma
Diabetes
Obesidad
Hemocromatosis
Defectos hereditarios de las vías metabólicas[a]
Familiares[a] (véase cuadro 287-3)
Miopatía cardiaca y de músculo estriado
Distrofia relacionada con la distrofina (distrofia de Duchenne y de Becker)
Miopatías mitocondriales (p. ej., síndrome de Kearns-Sayre)
Displasia ventricular arritmógena
Hemocromatosis
Asociada con otras enfermedades sistémicas
Susceptibilidad a la miocarditis inmunitaria
Superposición con miocardiopatía no dilatada
"Miocardiopatía con mínima dilatación"
Hemocromatosis[a]
Amiloidosis[a]
Miocardiopatía hipertrófica[a] ("agotamiento")
"Idiopática"[a]
Causas diversas (elementos compartidos de las causas antes mencionadas)
Displasia arritmógena del ventrículo derecho (también puede afectar al ventrículo izquierdo)[a]
Miocardiopatía espongiforme de ventrículo izquierdo[a]
Miocardiopatía durante el embarazo y el puerperio
Miocardiopatía relacionada con taquicardia
Arritmias supraventriculares con frecuencia cardiaca descontrolada
Taquicardia ventricular no sostenida muy frecuente o carga elevada de extrasístoles ventriculares
Bloqueo de rama izquierda del haz de His (LBBB) y que responde con tamaño y función casi normales del ventrículo izquierdo y función después del tratamiento de resincronización cardiaca

[a] Algunos casos específicos pueden estar vinculados con mutaciones genéticas específicas en una miocardiopatía familiar; otras con fenotipos similares que parecen ser adquiridas o idiopáticas pueden representar factores genéticos no identificados.

La respuesta inmunitaria secundaria adquirida se dirige de manera más específica contra las proteínas virales y puede incluir infiltración de linfocitos T y anticuerpos hacia las proteínas virales. Si no se interrumpe, la respuesta inmunitaria adquirida puede perpetuar el daño cardiaco secundario. La liberación continua de citocinas activa las metaloproteinasas de matriz que pueden alterar el andamiaje de colágena y elastina del corazón, potenciando la dilatación ventricular. La estimulación de los factores propios glóticos causa fibrosis intersticial patológica. Algunos de los anticuerpos dirigidos a través de la coestimulación o simulación molecular también reconocen objetivos en los miocitos del hospedador, como los receptores adrenérgicos β, troponina y Na^+/K^+, ATPasa, pero aún no se aclara si estos anticuerpos contribuyen activamente a la disfunción cardiaca en seres humanos o sirven como marcadores para la lesión cardiaca.

Se desconoce el tiempo que persisten los virus en el corazón humano, si la persistencia tardía del genoma viral continúa siendo nociva qué tan a menudo los virus inactivos pueden volverse patógenos. En pacientes con diagnóstico clínico de miocarditis o miocardiopatía dilatada se han detectado a menudo genomas de virus comunes, pero existe poca información sobre su presencia en pacientes sin cardiopatía (véase adelante). Se requiere información adicional para comprender el momento relativo y la contribución de la infección, las respuestas inmunitarias y las adaptaciones secundarias en la progresión de la insuficiencia cardiaca después de miocarditis viral **(fig. 287-5)**.

Presentación clínica de la miocarditis viral La *miocarditis viral aguda* a menudo se manifiesta con signos y síntomas de insuficiencia cardiaca. Algunos pacientes se presentan con dolor torácico sugestivo de pericarditis o infarto agudo del miocardio. En ocasiones, la presentación predominante son taquiarritmias auriculares y ventriculares o bien, embolia pulmonar o sistémica por trombos intracardiacos. Las anomalías electrocardiográficas o ecográficas también pueden detectarse de manera incidental durante la valoración por otros diagnósticos. El paciente típico con supuesta miocarditis viral es un adulto joven o de edad madura que desarrolla disnea progresiva y debilidad en unos cuantos días a semanas después del síndrome viral, que se acompaña por fiebre y mialgias.

Un pequeño número de pacientes se presenta con necrosis fulminante, con progresión rápida desde un síndrome respiratorio febril grave a choque cardiógeno que puede afectar múltiples aparatos y sistemas, ocasionando insuficiencia renal, hepática y coagulopatía. Estos pacientes típicamente son adultos jóvenes que en fecha reciente fueron dados de alta luego de una atención de urgencia con antibióticos para bronquitis o bien, oseltamivir para síndromes virales, sólo para regresar después de unos cuantos días con choque cardiógeno rápidamente progresivo. Es fundamental la clasificación rápida para proporcionar apoyo intensivo con catecolaminas intravenosas en dosis elevadas y en ocasiones con apoyo circulatorio mecánico transitorio. El reconocimiento de pacientes con esta presentación fulminante podría salvar la vida y hasta 50% de los pacientes podría sobrevivir, con mejoría demostrable en unas cuantas semanas. La función de la fracción de expulsión de estos pacientes a menudo se recupera a cifras casi normales, aunque la disfunción diastólica residual puede limitar el ejercicio intenso para algunos sobrevivientes.

La *miocarditis viral crónica* a menudo se menciona pero rara vez se demuestra como diagnóstico cuando no pueden identificarse otras causas de miocardiopatía dilatada. Sin embargo, algunos casos de miocardiopatía inexplicada son reconocidos más tarde como ocasionados por una causa genética o finalmente se demuestra que son consecuencia del consumo excesivo de alcohol o de drogas ilegales. Existen muchas más causas posibles que no pueden identificarse. La prevalencia de la infección viral previa o persistente como causa de miocardiopatía crónica dilatada aún es motivo de controversia.

Valoración por laboratorio de la miocarditis La valoración inicial para posible miocarditis incluye ECG, ecocardiograma y concentraciones séricas de troponina y fracciones de creatina fosfocinasa. Cada vez más se utiliza la MRI para el diagnóstico de miocarditis, lo que se apoya por evidencia de incremento del edema hístico y reforzamiento con gadolinio **(fig. 287-6)**, en particular en la porción media de la pared (que es distinta de los territorios habituales de las arterias coronarias).

La *biopsia endomiocárdica* a menudo no está indicada para la valoración inicial de probable miocarditis viral a menos que las taquiarritmias ventriculares sugieran posibles causas de miocarditis de células gigantes o por sarcoidosis. Las indicaciones y beneficios de la biopsia endomiocárdica para la valoración de miocarditis o miocardiopatía de inicio reciente son motivo de controversia.

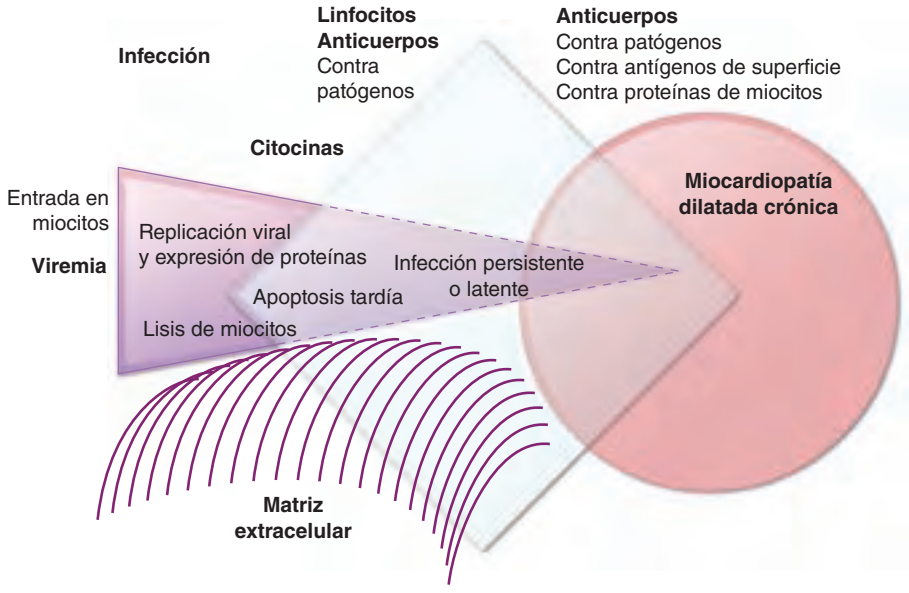


FIGURA 287-5. Esquema que demuestra la posible progresión de la infección a través de respuestas directas, secundarias y autoinmunitarias para la miocardiopatía dilatada. La mayor parte de la evidencia de estas secuencias se deriva de modelos en animales. No se sabe el grado en el que la infección persiste, la respuesta inmunitaria continua o ambas contribuyen a la lesión mecánica continua en la fase crónica.

Los criterios de Dallas para la miocarditis en la biopsia endomiocárdica incluyen infiltrado linfocítico con evidencia de necrosis de miocitos (fig. 287-7) y son negativos en 80 a 90% de los pacientes con miocarditis clínica. Los criterios negativos de Dallas pueden reflejar errores de la muestra o resolución temprana de infiltrado linfocítico, pero también reflejan la insensibilidad de la prueba cuando ocurre inflamación por citocinas y lesión mediada por anticuerpos. El examen histológico sistemático de la biopsia endomiocárdica revela causas infecciosas específicas, como toxoplasmosis o *Cytomegalovirus*. Los estudios inmunohistoquímicos de las muestras de biopsia miocárdica se utilizan a menudo para identificar subtipos de linfocitos activos y también detectan regulación ascendente de antígenos HLA y la presencia de componentes del complemento atribuidos a la inflamación, pero se desconoce la especificidad e importancia de estos hallazgos.

Un incremento en los títulos circulantes de virus entre muestras de sangre en las etapas aguda y de convalecencia apoya el diagnóstico de miocarditis viral aguda con mejoría potencial espontánea. No existe una utilidad establecida para la medición de los anticuerpos circulantes anticardiacos, que pueden ser consecuencia, más que causa, de lesión miocárdica y que también se han encontrado en pacientes con arteriopatía coronaria y miocardiopatía genética.

Los pacientes con síndromes virales recientes pueden clasificarse en tres niveles de diagnóstico:

1. Posible miocarditis aguda subclínica que se diagnostica cuando un paciente tiene un síndrome viral típico pero *sin* síntomas cardiacos, con uno o más de los siguientes datos:
   - Elevación de los biomarcadores de lesión cardiaca (troponina o CK-MB).
   - Datos electrocardiográficos sugestivos de lesión aguda.
   - Disminución de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo o de la movilidad parietal regional.
   - Anomalías en los estudios de imagen cardiaca, por lo general ecocardiografía.

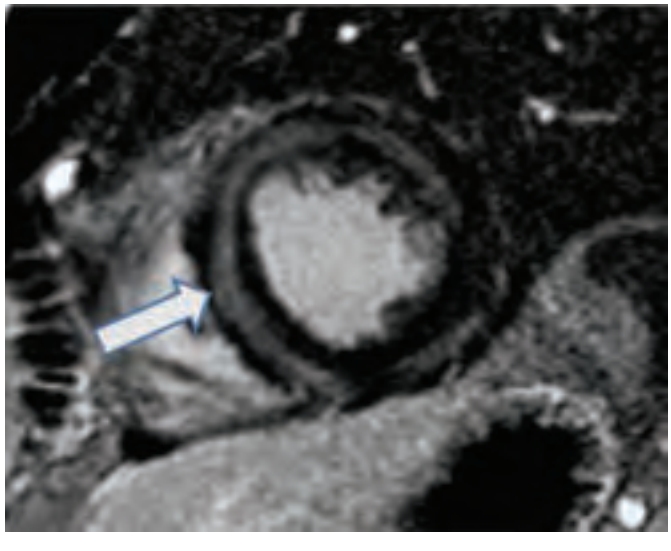


FIGURA 287-6. Resonancia magnética nuclear de un individuo con miocarditis que muestra la ubicación típica mesoparietal (***flecha***) para el reforzamiento tardío con gadolinio por inflamación cardiaca y cicatrización. *(Imagen cortesía de Ron Blankstein, MD, y Marcelo Di Carli, MD, Division of Nuclear Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

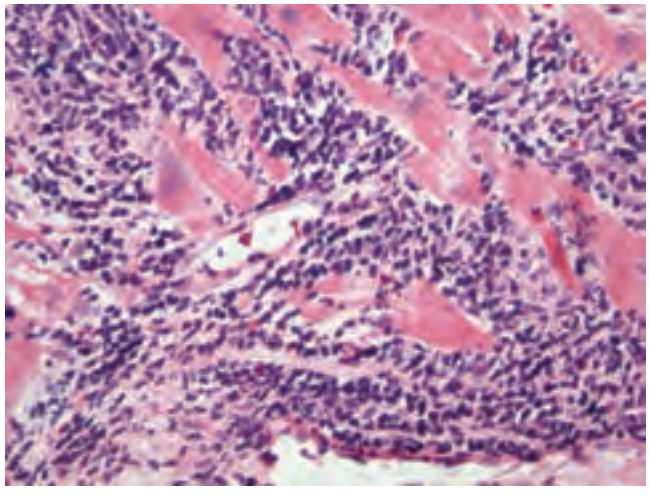


FIGURA 287-7. Miocarditis aguda. Imagen microscópica de biopsia endomiocárdica que muestra infiltración masiva con células mononucleares y eosinófilos ocasionales asociados con daño claro de los miocitos. El núcleo de los miocitos se encuentra aumentado de tamaño y reactivo. La afección tan extensa del miocardio podría ocasionar sustitución extensa, fibrosis, incluso si se pudiera suprimir la respuesta inflamatoria. Corte teñido con hematoxilina y eosina, 200× aumento original. *(Imagen cortesía de Robert Padera, MD, PhD, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

2. Se diagnostica probable miocarditis aguda cuando los criterios antes mencionados se satisfacen y se acompañan también de síntomas cardiacos, como disnea o dolor torácico, que pueden ser consecuencia de pericarditis o miocarditis. Cuando las manifestaciones clínicas de pericarditis (dolor torácico pleurítico, anomalías electrocardiográficas, frote con derrame pericárdico) se acompañan de elevación de la troponina o de CK-MB o anomalías de la cinética parietal cardiaca.
3. Se establece el diagnóstico de precisión de miocarditis cuando hay evidencia histológica o inmunohistológica de inflamación en la biopsia endomiocárdica (véase más adelante) y *no* se necesitan otros estudios de laboratorio o clínicos.

VIRUS ESPECÍFICOS IMPLICADOS EN LA MIOCARDITIS

En seres humanos, a menudo se sospecha que los virus son la causa directa de miocarditis clínica, pero rara vez se demuestra. El primer implicado fue la familia de picornavirus o virus RNA, principalmente los enterovirus, virus coxsackie, echovirus y poliovirus. El virus de la gripe (influenza), otro RNAvirus, está implicado con frecuencia variable en temporadas de invierno y primavera conforme cambian los epítopos. De los virus DNA, se ha reconocido que los adenovirus, vaccinia (vacuna de la varicela) y el herpesvirus (varicela-zóster, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, herpesvirus humano 6 (HHV6]) causan miocarditis, pero también ocurre de manera común en población sana. La reacción en cadena de polimerasa (PCR) detecta genomas virales en la mayor parte de los pacientes con miocardiopatía dilatada, pero también en individuos "testigo" con corazón sano. Más a menudo se detecta parvovirus B19 y HHV6, que pueden afectar el aparato cardiovascular, en parte, a través de la infección de las células del endotelio vascular. Sin embargo, se desconoce su participación en casos de miocardiopatía crónica, ya que existe evidencia serológica de exposición en muchos niños y en la mayor parte de los adultos.

El *virus de la inmunodeficiencia humana* (VIH) se asocia con incidencia de miocardiopatía dilatada de 1 a 2%; sin embargo, con el advenimiento de tratamiento antirretroviral de alta actividad (HAART), la infección por VIH se ha asociado con una incidencia significativamente menor de enfermedad cardiaca. La miocardiopatía en VIH puede ser consecuencia de la afección cardiaca con otros virus asociados, como citomegalovirus y virus de la hepatitis C, así como directamente por VIH. Los fármacos antivirales para el tratamiento de la infección crónica por VIH pueden causar miocardiopatía, tanto de manera directa como a través de hipersensibilidad farmacológica. Las manifestaciones clínicas pueden complicarse por derrames pericárdicos e hipertensión pulmonar. Existe una frecuencia elevada de miocarditis linfocítica en la autopsia y se ha demostrado la presencia de partículas virales en el miocardio en algunos casos, compatible con una causa directa.

La *hepatitis C* se ha implicado de manera repetida en la miocardiopatía, en particular en Alemania y Asia. La disfunción cardiaca puede mejorar después del tratamiento con interferón. Como esta citocina por sí misma a menudo causa depresión de la función cardiaca de manera transitoria, la coordinación cuidadosa de la administración y la valoración clínica continua son fundamentales. La afección del corazón por hepatitis B es poco común, pero puede observarse cuando se asocia con vasculitis sistémica (poliarteritis nudosa).

Virus adicionales implicados específicamente en la miocarditis incluyen *virus de parotiditis, virus sincitial respiratorio, arbovirus (dengue y fiebre amarilla)* y *adenovirus (fiebre Lassa).* Sin embargo, para cualquier infección grave, la respuesta inflamatoria sistémica puede causar depresión inespecífica de la función cardiaca que por lo general se corrige si el paciente sobrevive.

TRATAMIENTO

A la fecha no se recomienda ningún tratamiento específico durante ninguna etapa de la miocarditis viral. Durante la infección aguda, se evita el tratamiento con fármacos antiinflamatorios o inmunodepresores, ya que su uso incrementa la replicación viral y la lesión miocárdica en modelos animales. El tratamiento con fármacos antivirales específicos (como oseltamivir) no se ha estudiado en relación con la afección cardiaca. Existe investigación continua sobre el impacto del tratamiento antiviral para el tratamiento de la persistencia viral crónica identificada mediante la biopsia endomiocárdica. Grandes estudios clínicos de tratamiento inmunodepresor para miocarditis con criterios de Dallas positivos han reportado resultados negativos. Existen algunos resultados iniciales alentadores e investigaciones continuas con el tratamiento con inmunodepresores para la miocarditis mediada por mecanismos inmunitarios definida por criterios inmunohistológicos en la biopsia o por la presencia de anticuerpos anticardiacos circulantes en ausencia de genomas virales miocárdicos. Sin embargo, a la fecha no se recomiendan tratamientos antivirales o antiinflamatorios. Hasta que se comprendan mejor las diferentes fases de la miocarditis viral y sus secuelas y los efectos de tratamientos en determinadas etapas o con diferentes objetivos, el tratamiento continuará dirigiéndose a la etapa cardiovascular clínica de la enfermedad, para la miocardiopatía dilatada en general.

Miocarditis parasitaria La *enfermedad de Chagas* es la tercera infección parasitaria más común en el mundo y es la causa infecciosa de miocardiopatía. El protozoario *T. cruzi* se transmite por la picadura de un insecto redúvido, que es endémico en regiones rurales de Sudamérica y Centroamérica. La transmisión también ocurre a través de hemotransfusión, donación de órganos, de la madre al feto y en ocasiones por vía bucal. Los programas para erradicar el insecto vector han disminuido la prevalencia de casi 16 millones a menos de 10 millones en Sudamérica, pero los casos identificados se han incrementado en países occidentales desarrollados. En Estados Unidos viven casi 100 000 individuos afectados, la mayor parte de los cuales adquirió la enfermedad en regiones endémicas.

Se han implicado varios mecanismos patógenos. El parásito mismo puede causar destrucción de los miocitos y daño neuronal primario y las respuestas inmunitarias específicas pueden reconocer los parásitos por los antígenos relacionados y ocasionar activación inmunitaria crónica en ausencia de parásitos detectables. Las técnicas moleculares han revelado fragmentos persistentes de DNA del parásito en individuos infectados. La evidencia adicional para la infección persistente es la erupción de lesiones cutáneas parasitarias durante la inmunodepresión después del trasplante cardiaco. Al igual que la miocarditis viral, la participación relativa de la infección persistente de lesión autoinmunitaria secundaria no se ha resuelto (fig. 287-5). Un factor adicional en la población de la enfermedad de Chagas es la disfunción autonómica y el daño microvascular que puede contribuir a la enfermedad cardiaca y gastrointestinal.

La fase aguda de la enfermedad de Chagas con parasitemia suele pasar inadvertida, pero en <5% de los casos se presenta clínicamente en unas cuantas semanas después de la infección, con síntomas inespecíficos o en ocasiones con miocarditis aguda y meningoencefalitis. En ausencia de tratamiento antiparasitario, la etapa asintomática progresa con lentitud a lo largo de 10 a 30 años en casi 50% de los pacientes para manifestarse en los aparatos digestivo y gastrointestinal en la etapa crónica. Las características típicas de la enfermedad de Chagas son anomalías en el sistema de conducción, en particular la disfunción de los nódulos sinoauricular y auriculoventricular (AV) y bloqueo de rama derecha del haz de His. También pueden ocurrir fibrilación auricular y taquiarritmias ventriculares. Son comunes los aneurismas ventriculares pequeños, en particular en el vértice ventricular. Estos ventrículos dilatados son particularmente trombógenos, dando origen a embolia pulmonar y sistémica. El xenodiagnóstico, la detección del parásito mismo, rara vez se realiza. Las pruebas serológicas para anticuerpos IgG específicos contra el *Trypanosoma* carecen de suficiente especificidad y sensibilidad, por lo que se requieren dos pruebas positivas separadas para establecer el diagnóstico.

El tratamiento en etapas avanzadas se dirige a las manifestaciones clínicas de la enfermedad e incluye fármacos para la insuficiencia cardiaca, marcapasos-desfibriladores y anticoagulación. Se ha puesto mayor atención al tratamiento antiparasitario incluso en la enfermedad crónica sin infección activa evidente. El tratamiento antiparasitario eficaz más común es el benznidazol y nifurtimox, ambos asociados con varias reacciones graves, incluidas dermatitis, síntomas gastrointestinales y neuropatía. La sobrevida es <30% a cinco años después del inicio de la insuficiencia cardiaca evidente en la clínica. Los pacientes sin enfermedad extracardiaca importante en ocasiones son sometidos a trasplante, después de lo cual podrían requerir el tratamiento de por vida para suprimir la reactivación de la infección.

La *tripanosomiasis africana* es ocasionada por la picadura de la mosca tsetsé y puede ocurrir en viajeros a África. La forma africana occidental es causada por *Trypanosoma brucei gambiense* y progresa de forma asintomática a lo largo de varios años. La forma africana oriental es causada por *T. brucei rhodesiense* y puede progresar con rapidez a través de la infiltración perivascular a miocarditis e insuficiencia cardiaca, con arritmias frecuentes. El diagnóstico se establece por la identificación de *Trypanosoma* en sangre, cambios linfáticos u otros sitios afectados. El tratamiento antiparasitario tiene eficacia limitada que depende del tipo específico y la etapa de la infección (hemolinfática o neurológica).

La *toxoplasmosis* se contrae a través de carne infectada mal cocida de res o puerco, transmisión a partir de heces de gato, trasplantes de órganos,

transfusión o transmisión materno-fetal. Los hospedadores con inmunodepresión tienen más probabilidades de experimentar reactivación de la infección latente a partir de quistes. Se han encontrado quistes en hasta 40% de pacientes de autopsia que fallecen por infección por VIH. La toxoplasmosis puede presentarse con encefalitis o coriorretinitis y, en el corazón, puede causar miocarditis, derrame pericárdico, pericarditis constrictiva e insuficiencia cardiaca. El diagnóstico en pacientes con buena respuesta inmunitaria se establece cuando las IgM son positivas y las IgG se tornan positivas más tarde. La toxoplasmosis activa puede sospecharse en pacientes con inmunodepresión con miocarditis y títulos positivos para IgG para toxoplasmosis, en particular cuando las pruebas de avidez identifican gran especificidad de los anticuerpos. Las muestras aleatorias en ocasiones revelan quistes en el miocardio. El tratamiento combinado puede incluir pirimetamina y sulfadiazina o clindamicina.

La *triquinosis* es causada por la ingestión de larvas de *Trichinella spiralis* con carne mal cocida. Las larvas migran al músculo estriado causando mialgias, debilidad y fiebre. También se han observado edema facial y periorbitario así como conjuntivitis y hemorragia retiniana. Aunque la larva en ocasiones puede invadir el miocardio, rara vez ocurre insuficiencia cardiaca clínica y, cuando se observa, se atribuye a la respuesta inflamatoria eosinofílica. El diagnóstico se establece por anticuerpos séricos específicos que se apoya por la presencia de eosinófilos. El tratamiento incluye fármacos antihelmínticos (albendazol, mebendazol) y glucocorticoides si la inflamación es grave.

La afección cardiaca con equinococosis es poco común, pero pueden formarse quistes y ocasionar rotura en el miocardio y pericardio.

Infecciones bacterianas La mayor parte de las infecciones bacterianas pueden afectar el corazón a través de invasión directa y formación de abscesos, pero rara vez lo hacen. Más a menudo, la respuesta inflamatoria sistémica deprime la contractilidad en infecciones graves y septicemia. La *difteria* afecta específicamente el corazón en casi 50% de los casos y la afección cardiaca es la causa más común de muerte en pacientes con esta infección. La prevalencia de vacunas ha modificado la incidencia de la difteria de una enfermedad mundial infantil a países en los que no se realiza la inmunización sistemática y poblaciones de mayor edad que han perdido su inmunidad. El bacilo libera una toxina que afecta la síntesis de proteínas y que puede afectar de manera particular el sistema de conducción. Deben administrarse antitoxinas específicas tan pronto como sea posible, como una prioridad mayor que la antibioticoterapia. Otras infecciones bacterianas sistémicas que pueden afectar el corazón incluyen *brucelosis, chlamydophila, legionella, meningococos, micoplasma, psitacosis* y *salmonelosis* para las cuales el tratamiento específico se dirige a la infección sistémica.

Las *infecciones por clostridios* causan daño miocárdico por la libera ción de toxinas. Deben detectarse burbujas de gas en el miocardio y en ocasiones pueden formarse abscesos en el miocardio y pericardio. La *infección estreptocócica* con estreptococos hemolíticos β a menudo se asocia con fiebre reumática aguda y se caracteriza por inflamación y fibrosis de las válvulas cardiacas y del tejido conjuntivo sistémico, pero también ocasiona miocarditis con infiltrados focales o difusos de células mononucleares.

La *tuberculosis* puede afectar el miocardio directamente y a través de pericarditis tuberculosa, pero rara vez lo hace cuando la enfermedad se trata con antibióticos. La *enfermedad de Whipple* es causada por *Tropheryma whipplei*. Las manifestaciones habituales ocurren en el aparato digestivo, pero también pueden ocurrir pericarditis, arteritis coronaria, lesiones valvulares y en ocasiones insuficiencia cardiaca clínica. Los regímenes antituberculosos con múltiples fármacos son eficaces, pero la enfermedad tiende a recaer incluso con el tratamiento apropiado.

Otras infecciones La **miocarditis por espiroquetas** se ha diagnosticado de biopsias miocárdicas que contienen *Borrelia burgdorferi*, microorganismo que causa la *enfermedad de Lyme*. La carditis de Lyme más a menudo se manifiesta con artritis y enfermedades del sistema de conducción que se resuelven en una a dos semanas con antibioticoterapia y que sólo rara vez esté implicada en la insuficiencia cardiaca crónica.

La **miocarditis micótica** puede ocurrir por diseminación hematógena o directa de la infección de otros sitios, la cual se ha descrito para la aspergilosis, actinomicosis, blastomicosis, candidosis, coccidioidomicosis, criptococosis, histoplasmosis y mucormicosis. Sin embargo, la afección cardiaca rara vez es la característica clínica dominante de estas infecciones.

Las **infecciones por rickettsias**, *fiebre Q, fiebre manchada de las montañas rocosas, fiebre de los matorrales*, a menudo se acompaña de cambios electrocardiográficos, pero la mayor parte de las manifestaciones clínicas se relaciona con afección vascular sistémica.

MIOCARDITIS NO INFECCIOSA

La inflamación miocárdica puede ocurrir sin infección aparente previa. El modelo de miocarditis inflamatoria no infecciosa que se rechazó del trasplante cardiaco, del cual se ha aprendido que puede desarrollarse depresión miocárdica y corregirse con rapidez, que los mediadores no celulares como los anticuerpos y citocinas desempeñan funciones importantes además de los linfocitos y que los antígenos miocárdicos se expresan por lesiones físicas previas e infecciones virales.

La inflamación no infecciosa diagnosticada más a menudo es la miocarditis granulomatosa, lo que incluye la sarcoidosis y la miocarditis de células gigantes. La sarcoidosis, que se revisa en el **capítulo 390**, es una enfermedad multisistémica que a menudo afecta a los pulmones. Aunque clásicamente se manifiesta con una elevada prevalencia en varones jóvenes estadounidenses de raza negra, la epidemiología parece estar cambiando, con incremento del reconocimiento de sarcoidosis en individuos caucásicos en regiones no urbanas. Los pacientes con sarcoidosis pulmonar se encuentran en alto riesgo de afección cardiaca, pero la sarcoidosis cardiaca también ocurre sin enfermedad pulmonar clínica. El agrupamiento regional de la enfermedad apoya la sospecha de que la reacción granulomatosa es desencadenada por un agente infeccioso o alérgeno ambiental que aún no se ha identificado.

Los sitios y densidad de los granulomas cardiacos, el tiempo de evolución y el grado de afección extracardiaca son notablemente variables. Los pacientes se presentan con insuficiencia cardiaca de inicio rápido y taquiarritmias ventriculares, bloqueo de conducción, síndromes de dolor torácico o manifestaciones cardiacas menores en el caso de afección ocular, exantema cutáneo infiltrativo o enfermedad febril inespecífica. También puede estar presente en etapas menos agudas después de meses o años de síntomas cardiacos fluctuantes. Cuando la taquicardia ventricular por el bloqueo de conducción domina la presentación inicial de la insuficiencia cardiaca sin arteriopatía coronaria, debe existir una elevada sospecha de enfermedad miocárdica granulomatosa.

Dependiendo del tiempo de evolución, los ventrículos parecen presentar restricción o dilatación. A menudo hay predominio ventricular derecho de la dilatación y arritmias ventriculares, que en ocasiones se atribuyen inicialmente a displasia arritmógena del ventrículo derecho. Los aneurismas ventriculares pequeños son comunes. La CT de tórax a menudo revela linfadenopatía pulmonar incluso en ausencia de enfermedad pulmonar clínica. Las imágenes metabólicas (CT por emisión de positrones [P]) de la totalidad del tórax pueden resaltar las lesiones activas de sarcoidosis, que presentan avidez por la glucosa. La MRI nuclear del corazón puede identificar áreas probablemente inflamatorias. Para descartar infecciones crónicas, como tuberculosis o histoplasmosis como causa de adenopatía, el diagnóstico suele requerir estudio histopatológico para confirmación. La biopsia de ganglios linfáticos mediastínicos aumentados de tamaño puede proporcionar altas tasas de resultados. Los granulomas dispersos de la sarcoidosis pueden pasarse por alto con facilidad en la biopsia cardiaca **(fig. 287-8)**.

El tratamiento de inmunodepresión para sarcoidosis se inicia con glucocorticoides en dosis elevadas, los cuales a menudo son más eficaces para las arritmias que para la insuficiencia cardiaca. Los pacientes con lesiones de sarcoidosis que persiste o recurre al reducir la dosis de corticosteroides se consideran elegibles para otros tratamientos de inmunodepresión, a menudo con fármacos utilizados para el trasplante cardiaco. Los marcapasos y los desfibriladores implantables suelen estar indicados para evitar el bloqueo cardiaco que pone en riesgo la vida por la taquicardia ventricular, respectivamente. Como la inflamación a menudo se resuelve con fibrosis extensa que afecta la función cardiaca y proporciona vías para arritmias con mecanismo de reentrada, el pronóstico para la mejoría es mejor cuando los granulomas no son extensos y la fracción de expulsión no se ha reducido gravemente.

La *miocarditis de células gigantes* es menos común que la sarcoidosis, pero representa 10 a 20% de los casos de biopsias positivas de miocarditis. La miocarditis de células gigantes típicamente se manifiesta con insuficiencia cardiaca rápidamente progresiva y taquiarritmias. Las lesiones granulomatosas difusas están rodeadas por infiltrado inflamatorio extenso que difícilmente podrían ser pasadas por alto en la biopsia endomiocárdica, en la que a menudo se encuentra infiltración extensa por eosinófilos. Las enfermedades asociadas son timomas, tiroiditis, anemia perniciosa y otras enfermedades autoinmunitarias y en ocasiones infecciones recientes.

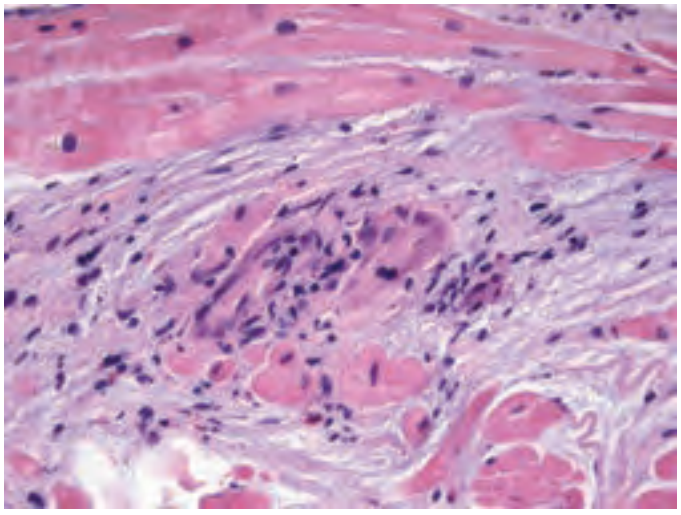


FIGURA 287-8. Sarcoidosis. Imagen microscópica de biopsia endomiocárdica que muestra granuloma no caseificante y fibrosis intersticial asociada típica de sarcoidosis. No se observaron microorganismos en las tinciones especiales y no se identificaron materiales extraños. Corte teñido con hematoxilina y eosina, 200× aumento original. *(Imagen cortesía de Robert Padera, MD, PhD, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

El tratamiento con glucocorticoides es menos eficaz que para sarcoidosis y en ocasiones se combina con otros fármacos inmunodepresores. La evolución suele ser el deterioro rápido que requiere trasplante urgente. Aunque la gravedad de la presentación y la histología miocárdica son más fulminantes que con la sarcoidosis, el hallazgo ocasional de miocarditis de células gigantes después de sarcoidosis sugiere que en algunos casos podrían representar diferentes etapas del mismo espectro de la enfermedad.

La *miocarditis eosinofílica* puede ser una manifestación importante del síndrome de hipereosinofilia, que en países occidentales a menudo es idiopática, aunque en países del Mediterráneo y África probablemente sea consecuencia del antecedente de una infección. También puede observarse con síndromes de eosinofilia sistémica como síndrome de Churg-Strauss o cánceres. La *miocarditis por hipersensibilidad* a menudo es un diagnóstico inesperado, establecido cuando la biopsia reveló infiltración con linfocitos y células mononucleares con una elevada proporción de eosinófilos. Más a menudo, la reacción se atribuye a antibióticos, en particular aquellos que se toman de manera crónica, pero también se han implicado a fármacos como tiazidas, anticonvulsivos, indometacina y metildopa. Se han reportado asociaciones ocasionales con vacuna de la varicela. Aunque el recuento de eosinófilos circulantes puede encontrarse ligeramente elevado en la miocarditis por hipersensibilidad, no alcanza los elevados niveles del síndrome de hipereosinofilia. Dosis elevadas de glucocorticoides y la interrupción del fármaco desencadenante pueden ser curativas para la miocarditis por hipersensibilidad.

La miocarditis a menudo se asocia con enfermedad inflamatoria sistémica como polimiositis y *dermatomiositis*, trastornos que afectan los músculos cardiaco y estriado. Aunque la miocarditis inflamatoria no infecciosa en ocasiones se incluye en el diagnóstico diferencial de manifestaciones cardiacas en pacientes con colagenopatías, como lupus eritematoso sistémico, pericarditis, vasculitis, hipertensión pulmonar y enfermedad arterial coronaria acelerada, son las manifestaciones cardiacas más comunes en las colagenopatías.

La **miocardiopatía del embarazo y el puerperio** (PPCM, *peripartum cardiomyopathy*) se desarrolla en el último trimestre del embarazo o en los seis primeros meses después del parto, con una frecuencia de 1:2 000 y 1:15 000 partos. Los factores de riesgo se incrementan con la edad materna, el incremento de la paridad, embarazo gemelar, desnutrición, tratamiento tocolítico para el trabajo de parto prematuro y penetrancia con toxemia del embarazo. La insuficiencia cardiaca temprana después del parto antes era común en Nigeria, cuando las madres en el puerperio consumían sal mientras se recostaban en un lecho caliente, lo cual probablemente afectaba la movilización del volumen circulante excesivo después del parto. En países occidentales se ha encontrado miocarditis linfocítica en la biopsia miocárdica. Se propuso que esta inflamación refleja incremento de la susceptibilidad a la miocarditis viral o a una miocarditis autoinmunitaria por una reactividad cruzada de anticuerpos antiuterinos contra el músculo cardiaco. Otro mecanismo propuesto sugiere el desdoblamiento anormal de un fragmento de prolactina, lo cual es inducido por tensión oxidativa y que puede desencadenar apoptosis miocárdica; esta observación ha llevado a investigaciones preliminares de la bromocriptina como un tratamiento posible.

En fecha reciente se encontró que la PPCM se asocia con incremento de la señalización antiangiógena, un proceso que se exacerba por la preeclampsia. En modelos de la enfermedad en animales, los tratamientos proangiógenos han demostrado ser curativos.

Conforme se incrementa la demanda circulatoria del embarazo pueden agravarse otras enfermedades cardiacas que no se reconocían clínicamente, por lo que es crucial el diagnóstico de PPCM cuando no hay evidencia de cardiopatía preexistente. En cambio, la insuficiencia cardiaca que se presenta en etapas tempranas del embarazo se ha denominado miocardiopatía relacionada con el embarazo (PACM, *pregnancy-associated cardiomyopathy*). Se ha encontrado PPCM y PACM en algunas familias con otras presentaciones de miocardiopatía dilatada, en algunos casos con mutaciones conocidas de proteínas sarcoméricas. El embarazo puede representar un desencadenante ambiental para la expresión acelerada del fenotipo de una miocardiopatía genética.

MIOCARDIOPATÍA TÓXICA

Se ha reportado cardiotoxicidad con múltiples factores ambientales y farmacológicos. A menudo estas asociaciones se observan sólo con elevados niveles de exposición, sobredosis agudas, en la cual las anomalías electrocardiográficas y hemodinámicas agudas pueden reflejar el efecto farmacológico directo y la toxicidad sistémica.

El **alcohol** es la toxina implicada más a menudo en la miocardiopatía dilatada crónica. El consumo excesivo puede contribuir a >10% de los casos de insuficiencia cardiaca, lo que incluye la exacerbación de casos con otras causas primarias como valvulopatías o infarto previo. La toxicidad se atribuye al alcohol y a su metabolito primario, acetaldehído. Los polimorfismos de los genes que codifican la deshidrogenasa de alcohol y la enzima convertidora de angiotensina incrementa la probabilidad de miocardiopatía alcohólica en un individuo con consumo excesivo de alcohol. Las deficiencias añadidas de vitaminas y los aditivos tóxicos del alcohol rara vez están implicados. El consumo de alcohol necesario para producir miocardiopatía en un corazón por lo demás sano se ha calculado en cinco a seis bebidas (casi 120 mL de etanol puro) consumidos diariamente por cinco a 10 años, pero en ocasiones puede ser suficiente un periodo de consumo excesivo de alcohol. Muchos pacientes con miocardiopatía alcohólica son completamente funcionales en su vida cotidiana sin estigmas aparentes de alcoholismo. La afección cardiaca en la miocardiopatía alcohólica grave es la suma del daño permanente y de un componente sustancial que es reversible después de interrumpir el consumo de alcohol. A menudo ocurre fibrilación auricular en etapas tempranas de la enfermedad ("corazón de fiesta") y en etapas avanzadas. El tratamiento médico incluye antagonistas neurohormonales y los diuréticos necesarios para el control de la sobrecarga de líquidos. Debe vigilarse una probable abstinencia para evitar las exacerbaciones de la insuficiencia cardiaca o arritmias y organizar el tratamiento continuo. Incluso con enfermedad grave, puede ocurrir mejoría notable en tres a seis meses de abstinencia. Los desfibriladores implantables por lo general se difieren hasta que ocurra un periodo adecuado de abstinencia, después de lo cual podrían no ser necesarios si la fracción de expulsión ha mejorado. Con el consumo continuo, el pronóstico es sombrío.

La *cocaína, anfetaminas* y estimulantes catecolaminérgicos relacionados pueden producir miocardiopatía crónica e isquemia aguda y taquiarritmias. Los estudios histopatológicos revelan microinfartos compatibles con isquemia de pequeños vasos, similar a la que se observa en casos de feocromocitoma.

Los fármacos **quimioterapéuticos** son los implicados más a menudo en la miocardiopatía tóxica. El uso juicioso de estos fármacos requiere equilibrar los riesgos del cáncer con los riesgos de la cardiotoxicidad, de que muchos cánceres pueden tener evolución crónica con mejor pronóstico que la insuficiencia cardiaca.

Las *antraciclinas* causan cambios histológicos característicos de degeneración macular y pérdida de miofibrillas. La generación de moléculas reactivas de oxígeno que afecta los compuestos de la molécula hemo es la explicación más favorecida de la lesión de miocitos y fibrosis. La alteración de la proteína titina puede contribuir a la pérdida de la organización de la sarcómera. Los riesgos para la cardiotoxicidad se incrementan con dosis elevadas, cardiopatía preexistente y radiación torácica concomitante. Existen tres presentaciones diferentes de la miocardiopatía inducida por antraciclinas. 1) Puede desarrollarse insuficiencia cardiaca aguda durante la administración de una sola dosis, pero puede presentar resolución clínica

en unas cuantas semanas. 2) Se desarrolla cardiotoxicidad temprana por doxorrubicina en casi 3% de los pacientes durante o poco después, lo que está relacionado estrechamente con la dosis total. Puede ser rápidamente progresiva, pero también puede resolverse a una función ventricular buena, pero no normal. 3) La presentación crónica difiere de acuerdo a si el tratamiento se administró antes o después de la pubertad.

Los pacientes que recibieron doxorrubicina mientras crecían pueden tener alteración del desarrollo del corazón, lo que ocasiona insuficiencia cardiaca clínica al momento en que el paciente alcanza la tercera década de la vida. La exposición tardía en la edad adulta puede ocasionar que los pacientes desarrollen síntomas de inicio gradual o inicio agudo precipitado por una segunda lesión reversible, como gripe con fibrilación auricular. La cardiotoxicidad por doxorrubicina ocasiona un ventrículo relativamente no dilatado, quizá por la fibrosis acompañante. Así, el volumen sistólico puede reducirse notablemente con una fracción de expulsión de 30 a 40%, lo que sería bien tolerado en pacientes con los ventrículos típicamente grandes de otras miocardiopatías con disfunción sistólica. El tratamiento incluye inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y antagonistas adrenérgicos β utilizados para otras causas de insuficiencia cardiaca, con supresión cuidadosa de la taquicardia sinusal "inapropiada" y atención a la hipotensión postural que puede ocurrir en estos pacientes. Aunque alguna vez se pensó que presentaban una evolución inexorable al deterioro, algunos pacientes con cardiotoxicidad por doxorrubicina mejoran con el tratamiento cuidadoso hasta una función casi normal a lo largo de varios años.

Trastuzumab (Herceptin) es un anticuerpo monoclonal que interfiere con los receptores de superficie celular cruciales para el crecimiento de algunos tumores y para la adaptación cardiaca. La incidencia de cardiotoxicidad es menor que con las antraciclinas, pero se incrementa con la administración simultánea. Aunque se considera reversible más a menudo, la cardiotoxicidad por trastuzumab no siempre se resuelve y algunos pacientes progresan a insuficiencia cardiaca clínica y muerte. Al igual que con la cardiotoxicidad por antraciclinas, el tratamiento es el habitual para la insuficiencia cardiaca, pero no está claro si la tasa espontánea de mejora se incrementa con antagonistas neurohormonales.

La cardiotoxicidad con *ciclofosfamida* e *ifosfamida*, por lo general ocurre de manera aguda con dosis muy elevadas. El 5-fluorouracilo, cisplatino y algunos fármacos alquilantes pueden causar espasmo coronario recurrente que en ocasiones produce reducción de la contractilidad. La administración aguda de *interferón*-α puede causar hipotensión y arritmias. La insuficiencia cardiaca clínica que ocurre durante la administración crónica repetida por lo general se resuelve después de interrumpir el fármaco.

Muchas moléculas pequeñas *inhibidoras de la tirosincinasa* se encuentran bajo desarrollo para diferentes cánceres. Aunque estos fármacos "se dirigen" a receptores o vías tumorales específicas, la conservación biológica de las vías de señalización puede causar que estos inhibidores tengan efectos "fuera de su objetivo farmacológico" que incluyen el corazón y la vasculatura. El reconocimiento de la cardiotoxicidad durante el tratamiento con estos fármacos se complica porque en ocasiones causan acumulación de líquidos periféricos (edema de tobillos, hinchazón periorbitaria, derrame pleural) por factores locales más que por incremento de la presión venosa central. Los métodos terapéuticos incluyen interrupción de los inhibidores de la tirosincinasa (cuando sea posible) y sustitución con un fármaco del mismo grupo (cuando esté disponible) así como tratamiento convencional para la insuficiencia cardiaca. El tratamiento profiláctico con bloqueadores beta e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina antes y durante la quimioterapia es un tema de investigación continua.

Otros fármacos terapéuticos que causan cardiotoxicidad durante su uso crónico incluyen hidroxicloroquina, cloroquina, emetina y tratamientos antirretrovirales.

La **exposición a tóxicos** puede causar arritmias o lesión respiratoria aguda durante accidentes. La exposición crónica implicada en cardiotoxicidad incluye hidrocarburos, fluorocarbonos, arsénico, plomo y mercurio.

CAUSAS METABÓLICAS DE MIOCARDIOPATÍA

Los **trastornos endocrinos** afectan múltiples aparatos y sistemas, incluido el corazón. El *hipertiroidismo e hipotiroidismo* no causan a menudo insuficiencia cardiaca clínica en un corazón por lo demás sano, pero a menudo exacerban una insuficiencia cardiaca. Los signos clínicos de enfermedad tiroidea pueden permanecer ocultos, de forma que las pruebas de función tiroidea son parte de la valoración sistemática de la miocardiopatía. Siempre debe considerarse hipertiroidismo en la fibrilación auricular de inicio reciente o taquicardia ventricular o bien, fibrilación auricular en la cual la respuesta ventricular rápida es difícil de controlar. A la fecha, la razón más común para las anomalías tiroideas en la población cardiópata es el tratamiento de las taquiarritmias con amiodarona, un fármaco con elevado contenido de yodo. El hipotiroidismo debe tratarse con incremento muy lento de la dosis de complementos tiroideos para evitar la exacerbación de taquiarritmias e insuficiencia cardiaca. El hipertiroidismo y la insuficiencia cardiaca son una combinación peligrosa que requiere vigilancia estrecha, a menudo hospitalización, durante el ajuste de los fármacos antitiroideos, durante el cual puede ocurrir descompensación rápida y letal de la insuficiencia cardiaca.

Es muy poco común la aparición de *feocromocitoma*, pero debe considerarse cuando un paciente tiene insuficiencia cardiaca y la debilidad notable de la presión arterial y frecuencia cardiaca, en ocasiones con palpitaciones episódicas (cap. 407). Los pacientes con feocromocitoma a menudo tienen hipotensión postural. Además de los antagonistas de receptores adrenérgicos α, el tratamiento definitivo requiere extirpación quirúrgica. Los estados de hiperrenina, como aquellos causados por estenosis de la arteria renal, pueden ocasionar disminución leve de la fracción de expulsión con poca o ninguna dilatación ventricular y síntomas lábiles notables con edema pulmonar de rápida instalación, relacionada con modificaciones súbitas en el tono vascular en el volumen intravascular.

Persiste la controversia sobre si la *diabetes* y *obesidad* son suficientes para causar miocardiopatía. La mayor parte de la insuficiencia cardiaca en diabéticos es consecuencia de enfermedad coronaria epicárdica con incremento adicional en el riesgo arterial coronario por hipertensión acompañante y disfunción renal. La miocardiopatía puede ser consecuencia de resistencia a la insulina e incremento de los productos de glucosilación avanzada, lo que afecta la función sistólica y diastólica. Sin embargo, gran parte de la disfunción puede atribuirse a isquemia focal dispersa por arteriopatía coronaria distal con reducción del calibre y perfusión microvascular limitada, incluso sin estenosis focal proximal. La diabetes es un factor crítico en la insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión "preservada" junto con hipertensión, edad avanzada y género femenino.

Por lo general se acepta la existencia de miocardiopatía por *obesidad*. Además de la afección cardiaca por la diabetes asociada, hipertensión e inflamación vascular del síndrome metabólico, la obesidad por sí misma se asocia con alteración de la expresión del exceso de volumen, lo que con el paso del tiempo puede ocasionar incremento de la tensión parietal y respuestas neurohumorales adaptativas secundarias. La retención de líquidos puede agravarse por el consumo de grandes cantidades de líquido y por la eliminación rápida de péptidos natriuréticos por el tejido adiposo. En ausencia de otra causa obvia de miocardiopatía en un paciente con obesidad con disfunción sistólica sin dilatación ventricular notable, la reducción de peso a menudo se acompaña de mejoría notable en la fracción de expulsión y la función química. Se ha descrito mejoría de la función cardiaca después de cirugía bariátrica exitosa, aunque todo tratamiento quirúrgico mayor impone mayor riesgo para pacientes con insuficiencia cardiaca. La malabsorción posoperatoria y las deficiencias nutricionales, como las deficiencias de calcio y fosfato, pueden ser en particular nocivas en pacientes con miocardiopatía.

Las **deficiencias nutricionales** en ocasiones pueden causar miocardiopatía dilatada, pero no son una causa común en los países occidentales desarrollados. La *cardiopatía por beriberi* por deficiencia de tiamina puede ser consecuencia de desnutrición en poblaciones desnutridas y en pacientes que obtienen la mayor parte de sus calorías del consumo de alcohol y se ha reportado en adolescentes que subsisten sólo con alimentos procesados. Esta enfermedad al inicio consiste en un estado de vasodilatación con insuficiencia cardiaca de alto gasto que más tarde progresa a un estado de bajo gasto; la reposición de tiamina puede llevar a una recuperación rápida de la función cardiovascular. Las anomalías en el metabolismo de *carnitina* pueden causar miocardiopatía dilatada restrictiva, por lo general en niños. La deficiencia de oligoelementos como *selenio* puede causar miocardiopatía (enfermedad de Keshan).

El *calcio* es esencial para el acoplamiento de excitación-contracción. Las deficiencias crónicas de calcio, como las que ocurren con el hipoparatiroidismo (en particular el posoperatorio) por la disfunción intestinal (síndromes diarreicos y resección intestinal extensa) pueden causar insuficiencia cardiaca crónica grave que responde a lo largo de días o semanas de tratamiento intensivo de reposición de calcio. El *fosfato* es un componente de los compuestos ricos en energía necesarios para la transferencia eficaz de energía y de múltiples vías de señalización. Puede desarrollarse *hipofosfatemia* durante la inanición y durante la hiperalimentación. El *magnesio* es un cofactor para las reacciones dependientes de tiamina y

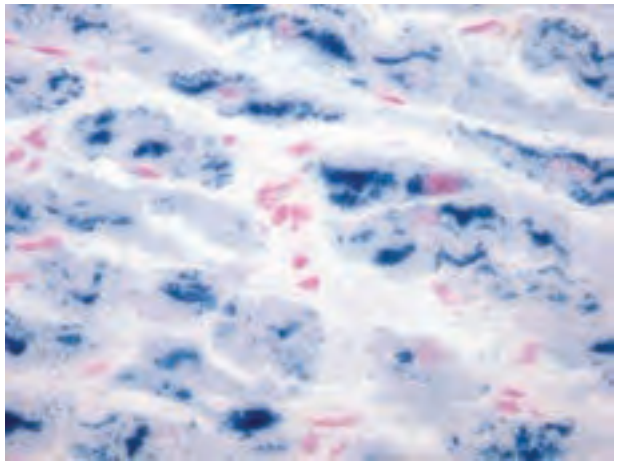


FIGURA 287-9. Hemocromatosis. Imagen microscópica de una biopsia endomiocárdica que muestra depósitos extensos de hierro en los miocitos cardiacos con la tinción con azul de Prusia (400× aumento original). *(Imagen cortesía de Robert Padera, MD, PhD, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

para la sodio-potasio adenosina trifosfatasa (ATPasa), pero la hipomagnesemia rara vez es suficiente para causar miocardiopatía clínica.

La ***hemocromatosis*** se clasifica de manera variable como una enfermedad metabólica o por almacenamiento (cap. 428). Se incluye entre las causas de miocardiopatía restrictiva, pero la presentación clínica a menudo es de miocardiopatía dilatada. La forma autosómica recesiva está relacionada con el gen *HFE*. Con hasta 10% de población heterocigota para una mutación, la prevalencia clínica podría ser de hasta 1 en 500. Las bajas tasas observadas resaltan la limitada penetrancia de la enfermedad, lo que sugiere la participación de factores adicionales genéticos y ambientales para la expresión clínica. La hemocromatosis también puede adquirirse por sobrecarga de hierro por anemia hemolítica y transfusiones. El exceso de hierro se deposita en el compartimiento perinuclear de las células miocárdicas con la resultante alteración de la estructura intracelular y de la función mitocondrial. El diagnóstico se establece con facilidad por la medición del hierro sérico y la saturación de transferrina, con un umbral >60% para varones y >45 a 50% para mujeres. La MRI puede cuantificar las reservas de hierro en el hígado y en el corazón y la biopsia endomiocárdica puede teñirse en busca de hierro (fig. 287-9), lo cual es en particular importante si el paciente tiene otra causa de miocardiopatía. Si se diagnostica en etapas tempranas, la hemocromatosis a menudo puede tratarse con flebotomía repetida para eliminar el hierro. Para la sobrecarga de hierro más grave, el tratamiento de quelación de hierro con deferoxamina o deferasirox puede ayudar a mejorar la función cardiaca si la pérdida de miocitos y la sustitución fibrosa no son demasiado graves.

Las metabolopatías congénitas en ocasiones se manifiestan con miocardiopatía dilatada, aunque más a menudo se relacionan con miocardiopatía restrictiva (cuadro 287-4).

MIOCARDIOPATÍA DILATADA FAMILIAR

Las bases genéticas para la miocardiopatía se revisan en la sección "Etiología genética de la miocardiopatía". La frecuencia reconocida de afección familiar en la miocardiopatía dilatada se ha incrementado a >30%. Las mutaciones en *TTN*, codifican la proteína gigante sarcomérica titina, son la causa más común de miocardiopatía dilatada; representan hasta 25% de los casos de enfermedad familiar. En promedio, un varón con mutación *TTN* desarrolla miocardiopatía una década antes que las mujeres, sin características clínicas distintivas. Las mutaciones en los genes de los filamentos gruesos y delgados representan casi 8% de los casos de miocardiopatía dilatada que pueden manifestarse en etapas tempranas de la infancia. Los síndromes de miocardiopatía familiar más reconocibles con manifestaciones extracardiacas son las *distrofias musculares*. Las distrofias de Duchenne y la de Becker (que es más leve) son consecuencia de anomalías en el gen de distrofina relacionado con el cromosoma X de la membrana del sarcolema. La neuropatía de los músculos estriados se manifiesta en muchas otras miocardiopatías genéticas (cuadro 287-3), algunas de las cuales se relacionan con elevaciones de creatina cinasa.

Las familias con antecedentes de arritmias auriculares, enfermedades del sistema de conducción y miocardiopatía pueden tener anomalías de las proteínas lámina de la membrana nuclear. Todas las miocardiopatías dilatadas se acompañan de riesgo de muerte súbita, por lo que un antecedente familiar de miocardiopatía con muerte súbita hace surgir la sospecha de una mutación arritmógena particular; los miembros afectados de la familia pueden considerarse para la aplicación de desfibriladores implantables antes de satisfacer la reducción del umbral de fracción de expulsión para la prevención primaria de muerte súbita.

Un antecedente familiar prominente de muerte súbita o taquicardia ventricular antes de miocardiopatía clínica sugiere un defecto genético en las proteínas desmosómicas (fig. 287-10). Este trastorno, que originalmente se describió como afección del ventrículo derecho (displasia arritmógena del ventrículo derecho [ARVD, *arrhythmogenic right ventricular dysplasia*]), puede afectar a cualquiera de los ventrículos o a ambos (displasia ventricular arritmógena). Los pacientes a menudo presentan como primera manifestación taquicardia ventricular. Los defectos genéticos en las proteínas del complejo desmosómico alteran la unión y adherencia de los miocitos, ocasionando sustitución del miocardio con depósitos de grasa. En la ecocardiografía pueden reconocerse paredes ventriculares delgadas, pero esto se observa mejor en la MRI. Como los desmosomas son importantes para la elasticidad del cabello y la piel, algunas proteínas desmosómicas defectuosas se asocian con "pelo lanoso" y engrosamiento de la piel en palmas y plantas. Los desfibriladores implantables suelen estar indicados para evitar la muerte súbita. Existe una progresión variable de insuficiencia derecha, izquierda o biventricular.

La *miocardiopatía espongiforme del ventrículo izquierdo* es una enfermedad de prevalencia desconocida que se revela cada vez más a menudo con el refinamiento de las técnicas de imagen. Los criterios diagnósticos incluyen la presencia de múltiples trabeculaciones en los músculos papilares distales del ventrículo izquierdo, creando un aspecto "espongiforme" en el vértice. Dicha miocardiopatía se relaciona con múltiples variantes genéticas en los genes sarcoméricos y otros, como *TAZ* (que codifica tafazzina). El diagnóstico puede establecerse de manera incidental o en pacientes previamente diagnosticados con miocardiopatía, en los cuales los criterios para miocardiopatía espongiforme podrían parecer resolverse con cambio en la función y tamaño del ventrículo izquierdo. Las tres características clínicas cardinales son arritmias ventriculares, eventos embólicos e insuficiencia cardiaca. El tratamiento por lo general incluye anticoagulación y la consideración temprana de colocación de desfibrilador implantable, además de antagonistas neurohormonales según esté indicado por la etapa de la enfermedad.

Algunas familias heredan la susceptibilidad para la miocarditis inducida por virus. Esta propensión puede relacionarse con anomalías en los receptores de superficie celular, como el receptor para coxsackie-adenovirus, que se une a las proteínas virales. Algunos pueden tener homología parcial con proteínas virales de manera que se desencadena una respuesta autoinmunitaria contra el miocardio.

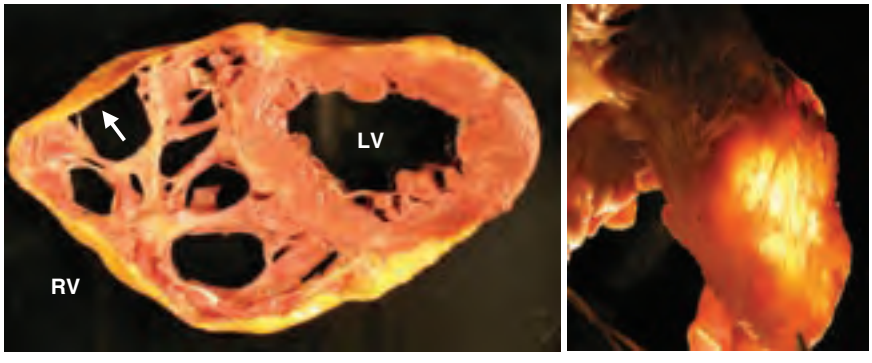


FIGURA 287-10. Displasia arritmógena del ventrículo derecho. *A.* Corte transversal de una pieza histopatológica extirpada durante un trasplante, que muestra displasia grave del ventrículo derecho (RV) con sustitución grasa extensa del miocardio ventricular derecho. ***B.*** La pared libre del ventrículo derecho se encuentra notablemente delgada y puede observarse a través de transiluminación. LV, ventrículo izquierdo. *(Imágenes cortesía de Gayle Winters, MD, y Richard Mitchell, MD, PhD, Division of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

El pronóstico y tratamiento de la miocardiopatía dilatada familiar depende principalmente de la etapa clínica de la enfermedad y del riesgo de muerte cardiaca súbita. En algunos casos, la causa familiar facilita las decisiones pronósticas, en particular con respecto a la probabilidad de recuperación después de nuevo diagnóstico, lo cual es poco probable para la enfermedad familiar. La tasa de progresión de la enfermedad, una vez que se manifiesta, es en cierta medida hereditaria, aunque pueden observarse variaciones notables. No obstante, han habido casos de remisión clínica después de la presentación aguda, tal vez después de lesiones adicionales reversibles, como taquicardia prolongada o miocarditis infecciosa.

MIOCARDIOPATÍA DE TAKO-TSUBO

El síndrome de dilatación apical o miocardiopatía inducida por estrés ocurre típicamente en mujeres de edad avanzada que se someten a un estado emocional intenso súbito por atención física. El ventrículo muestra dilatación ventricular global con contracción basal, adquiriendo la forma de un recipiente de cuello estrecho (*tako-tsubo*) que se utilizaba en Japón para atrapar pulpos. Originalmente descrito en Japón, se ha reconocido cada vez más a menudo durante el cateterismo cardiaco de urgencia y las hospitalizaciones en la unidad de cuidados intensivos por enfermedades no cardiacas. La presentación incluye edema pulmonar, hipotensión y dolor torácico con cambios electrocardiográficos similares a los de infarto agudo. La disfunción del ventrículo izquierdo se extiende más allá de la distribución específica de las arterias coronarias y por lo general se resuelve en términos de días a semanas. Los modelos en animales y las biopsias ventriculares sugieren que esta miocardiopatía aguda puede ser consecuencia de activación simpática intensa con heterogeneidad de la inervación miocárdica por el sistema nervioso autónomo, espasmo microvascular difuso, toxicidad directa por catecolaminas o combinaciones de éstas. Podría ser necesaria la angiografía coronaria para descartar oclusión coronaria aguda. Ningún tratamiento ha demostrado ser beneficioso, pero estrategias razonables incluyen el uso de nitratos para el edema pulmonar, globos intraaórticos si son necesarios para la corrección del gasto cardiaco bajo, la combinación de bloqueadores α y β más que el bloqueo beta selectivo si el paciente se encuentra hemodinámicamente estable y magnesio para las arritmias relacionadas con prolongación del intervalo QT. Por lo general se evita la anticoagulación por la aparición ocasional de rotura ventricular. El pronóstico suele ser bueno, aunque se han descrito recurrencias hasta en 10% de los pacientes.

MIOCARDIOPATÍA DILATADA IDIOPÁTICA

La **miocardiopatía dilatada idiopática** es un diagnóstico de exclusión, cuando se han descartado todos los demás factores conocidos. Casi dos terceras partes de las miocardiopatías dilatadas aún se etiquetan como idiopáticas; sin embargo, una proporción sustancial de éstas reflejan enfermedades genéticas no identificadas. La búsqueda continua de la causa durante el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica a menudo revela causas específicas en etapas avanzadas de la evolución del paciente.

SUPERPOSICIÓN DE TIPOS DE MIOCARDIOPATÍA

Las limitaciones de la clasificación fenotípica han revelado múltiples superposiciones entre las causas y presentaciones de los tres tipos. La miocardiopatía con disminución de la función sistólica pero sin dilatación grave puede representar una miocardiopatía dilatada en etapas tempranas, "miocardiopatía con dilatación mínima" por enfermedades restrictivas, sin incremento notable en el grosor de la pared ventricular. Por ejemplo, la sarcoidosis y hemocromatosis pueden manifestarse como enfermedad dilatada o restrictiva. Las etapas tempranas de la amiloidosis a menudo se confunden con miocardiopatía hipertrófica. Puede ocurrir progresión de la miocardiopatía hipertrófica a la fase de "agotamiento", en ocasiones con disminución de la contractilidad y dilatación ventricular leve. Las superposiciones son en particular comunes con las metabolopatías congénitas hereditarias, que se pueden presentar como cualesquiera de los tres fenotipos principales (fig. 287-4).

TRASTORNOS DE LAS VÍAS METABÓLICAS

Múltiples trastornos genéticos de las vías metabólicas pueden causar enfermedad miocárdica, por infiltración de productos anormales o de células que los contengan entre los miocitos y enfermedades por almacenamiento por la acumulación en el interior de las células (véase HPMI ed. 18, cuadros 238-4 y 287-5). El fenotipo de restricción es el más común, pero puede ocurrir miocardiopatía con dilatación leve. Pueden simular miocardiopatía hipertrófica por el engrosamiento del miocardio con estos productos anormales, lo que causa una "pseudohipertrofia". La mayor parte de estas enfermedades se diagnostica durante la infancia.

CUADRO 287-5 Causas de miocardiopatía restrictiva

Infiltrativas (entre los miocitos)
Amiloidosis
Primaria (amiloide de cadena ligera)
Familiar (transtiretina anormal)[a]
Senil (transtiretina, péptidos auriculares normales)
Efectos metabólicos hereditarios[a]
Enfermedades por almacenamiento (en los miocitos)
Hemocromatosis (hierro)[a]
Defectos metabólicos hereditarios[a]
Enfermedad de Fabry
Glucogenosis (II, III)
Fibrosis
Radiación
Esclerodermia
Endomiocárdica
Posiblemente relacionada con enfermedades fibrosas
Fibrosis endomiocárdica tropical
Síndrome hipereosinofílico (endocarditis de Löffler)
Síndrome carcinoide
Radiación
Fármacos: por ejemplo, serotonina, ergotamina
Superposición con otras miocardiopatías
Miocardiopatía hipertrófica/"pseudohipertrófica"[a]
Miocardiopatía "con dilatación mínima"
Miocardiopatía dilatada en etapas tempranas
Miocardiopatía dilatada por recuperación parcial
Sarcoidosis
Idiopática[a]

[a] Puede ser familiar.

Ocurre *enfermedad de Fabry* por deficiencia de la enzima lisosómica alfa-galactosidasa A causada por una de más de 160 mutaciones. Este trastorno del metabolismo de los glucoesfingolípidos es una enfermedad recesiva vinculada con el cromosoma X que también puede causar enfermedad clínica en mujeres portadoras. La acumulación de glucolípidos puede limitarse a los tejidos cardiacos o también puede involucrar la piel y riñón. La microscopia electrónica del tejido de biopsia endomiocárdica muestra vesículas diagnósticas que contienen figuras laminares concéntricas (fig. 287-11). El diagnóstico es crucial porque la sustitución enzimática puede reducir los depósitos anormales y mejorar la función clínica y cardiaca. La magnitud del impacto clínico no se ha establecido bien para este tratamiento, el cual requiere administraciones frecuentes de la enzima con un costo de 100 000 dólares estadounidenses por año. La sustitución enzimática también puede mejorar la evolución de la enfermedad de Gaucher, en la que se acumulan células ricas en cerebrósido en múltiples órganos por deficiencia de la enzima β-glucosidasa. Las células ricas en cerebrósido infiltran el corazón, lo que puede ocasionar derrame pericárdico hemorrágico y valvulopatía.

Las enfermedades por almacenamiento de glucógeno ocasionan la acumulación de productos de almacenamiento lisosómico y la acumulación de glucógeno intracelular, en particular en la *glucogenosis tipo III* por un defecto en la enzima desramificadora. Existen más de 10 tipos de *mucopolisacaridosis*, en los cuales trastornos autosómico dominantes o relacionados con el cromosoma X ocasionan deficiencias en enzimas lisosómicas que llevan a la acumulación de glucosaminoglucanos en el esqueleto, sistema nervioso y en ocasiones en el corazón. Con la facies característica, talla corta y afección cognitiva frecuente, la mayor parte de los individuos se diagnostica en etapas tempranas de la infancia y fallece antes de llegar a la edad adulta.

La carnitina es un cofactor esencial en el metabolismo de los ácidos grasos de cadena larga. Se han descrito múltiples defectos que ocasionan deficiencia de carnitina, lo que causa inclusiones intracelulares de lípidos y miocardiopatía restrictiva dilatada, que a menudo se manifiesta en niños. La oxidación de ácidos grasos requiere muchos pasos metabólicos con enzimas específicas que pueden presentar deficiencia, con interacciones complejas con la carnitina. Dependiendo del defecto, la miopatía

FIGURA 287-11. Enfermedad de Fabry. Micrografía electrónica de transmisión de una muestra de biopsia endomiocárdica del ventrículo derecho con gran aumento que muestra las inclusiones laminares concéntricas características de la acumulación de glucoesfingolípidos como consecuencia de la deficiencia de la enzima lisosómica alfa-galactosidasa A. Imagen tomada con aumento original 15 000×. *(Imagen cortesía de Robert Padera, MD, PhD, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

cardiaca o de músculo estriado puede aminorarse con la sustitución de productos intermedios de ácidos grasos y carnitina.

En fecha reciente se han descrito dos miocardiopatías metabólicas monógenas como causa de incremento del grosor de la pared ventricular sin incremento de las unidades musculares o incremento en la contractilidad. Las mutaciones en la subunidad reguladora gamma-2 de la proteína cinasa activada de monofosfato de adenosina (AMP) importante para el metabolismo de la glucosa (*PRKAG2*) se ha asociado con alta prevalencia de anomalías de la conducción como bloqueo AV y preexcitación ventricular (síndrome de Wolff-Parkinson-White). Se han reportado varios defectos en las proteínas de membrana relacionadas con el lisosoma (*LAMP2*) relacionados con el cromosoma X. Este defecto puede transmitirse por vía materna o de forma esporádica y en ocasiones puede aislarse al corazón, aunque a menudo ocasiona un síndrome de miopatía de músculos estriados, retraso mental y disfunción hepática conocida como *enfermedad de Danon*. La hipertrofia ventricular izquierda extrema aparece en etapas tempranas, a menudo en la infancia y puede progresar con rapidez a insuficiencia cardiaca en etapa terminal con baja fracción de expulsión. La microscopia electrónica de estos trastornos metabólicos muestra que los miocitos se encuentran aumentados de tamaño por múltiples vacuolas intracelulares de los productos metabólicos secundarios.

MIOCARDIOPATÍA RESTRICTIVA

La menos común de la tríada fisiológica de miocardiopatías es la miocardiopatía restrictiva, en la que predomina la función diastólica anormal, a menudo con disminución leve de la contractilidad y de la fracción de expulsión (por lo general >30 a 50%). Ambas aurículas se encuentran incrementadas de tamaño, en ocasiones en forma masiva. Puede haber dilatación leve del ventrículo izquierdo, por lo general con dimensiones telediastólicas <6 cm. Se elevan las presiones telediastólicas en ambos ventrículos con conservación del gasto cardiaco hasta etapas avanzadas de la enfermedad. El primer síntoma suele ser la intolerancia leve al ejercicio, pero a menudo no se identifica hasta después de la presentación clínica con síntomas de congestión. Las enfermedades restrictivas a menudo se presentan con relativamente más síntomas de las cavidades derechas del corazón, como edema, molestias abdominales y ascitis, aunque hay elevación de las presiones de llenado en ambos ventrículos. El choque de punta del corazón se encuentra menos desplazado que en la miocardiopatía dilatada y es menos dinámico que en la miocardiopatía hipertrófica. Es más común la aparición de un cuarto ruido cardiaco que de un tercer ruido cardiaco en el ritmo sinusal, pero es común la fibrilación auricular. La presión venosa yugular a menudo muestra un descenso Y rápido que puede incrementarse durante la inspiración (signo de Kussmaul positivo). La mayor parte de las miocardiopatías restrictivas se debe a infiltración de sustancias anormales entre los miocitos, almacenamiento de productos metabólicos anormales en los miocitos por lesión dicrótica (cuadro 287-5). El diagnóstico diferencial debe incluir enfermedad pericárdica constrictiva, en la cual puede predominar la insuficiencia cardiaca derecha.

ENFERMEDAD INFILTRATIVA

La *amiloidosis* es la principal causa de miocardiopatía restrictiva **(figs. 287-12, 287-13 y 287-14)**. Varias proteínas pueden ensamblarse para formar hojas beta de proteína amiloide, que se deposita con consecuencias diferentes dependiendo del tipo de proteína. Las amiloidosis sistémicas se revisan en el **capítulo 137**. Además de la infiltración cardiaca, ocurre afección neurológica a menudo con la amiloidosis primaria (cadenas ligeras de inmunoglobulinas) y con amiloidosis familiar (anomalías genéticas de la transtiretina). Existen más de 100 mutaciones identificadas en la transtiretina en el cromosoma 13, entre las que se ha identificado la mutación V122I en casi 4% de los estadounidenses de raza negra y en 10% de los estadounidenses de raza negra con insuficiencia cardiaca y pueden contribuir de manera importante a la insuficiencia cardiaca en la población general de estadounidenses de raza negra de edad avanzada. La disfunción orgánica con anterioridad se atribuía sólo a la alteración física por la infiltración de fibrillas de amiloide, pero nueva información sugiere un efecto tóxico adicional directo de las cadenas ligeras de inmunoglobulinas y de los agregados anormales de proteína transtiretina. En la amiloidosis senil, existe acumulación anormal de transtiretina normal o plegamiento de péptido natriurético detectado en 10% de las personas >80 años de edad y en 50% de aquellos >90 años de edad a menudo sin enfermedad clínica aparente. Los varones muestran una mayor carga de depósito de amiloide y una probabilidad >20 veces de enfermedad clínica con amiloidosis senil. El envejecimiento de la población pronto llegará a que la amiloidosis senil sea la más común de las amiloidosis.

La amiloidosis cardiaca clásicamente se sospecha por el engrosamiento de la pared ventricular con electrocardiograma que muestra voltajes bajos. Sin embargo, el voltaje bajo no siempre está presente y es menos común en la amiloidosis familiar o senil que en la amiloidosis AL primaria. La brillantez refringente característica en el tabique durante la ecocardiografía sugiere el diagnóstico, pero este dato no es sensible y específico. Ambas aurículas se encuentran dilatadas, a menudo de manera espectacular y la disfunción diastólica puede ser más evidente que la hipertrofia ventricular izquierda por otras causas. La infiltración amiloide puede detectarse en la

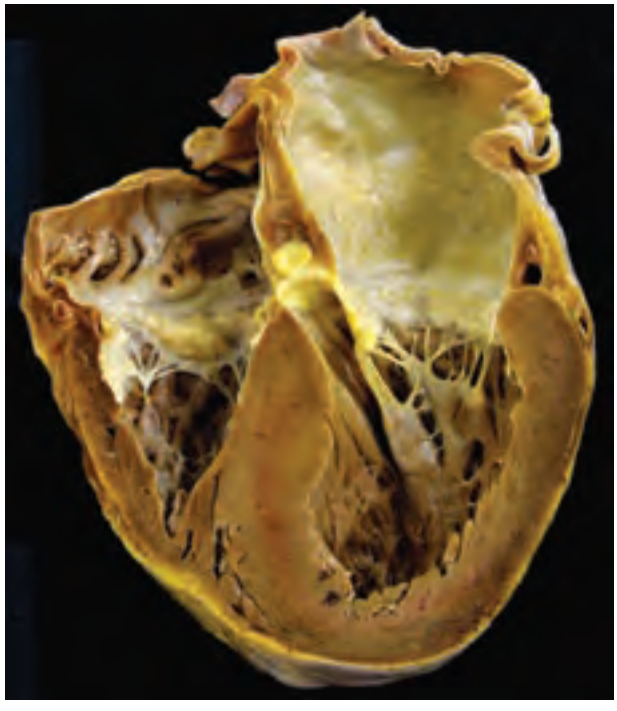


FIGURA 287-12. Miocardiopatía restrictiva, amiloidosis. Muestra macroscópica de un corazón con amiloidosis. El corazón se encuentra endurecido, con consistencia gomosa con una superficie de corte cérea. Las aurículas se encuentran notablemente dilatadas y el endocardio auricular izquierdo, que suele ser liso, presenta depósitos amarillentos-pardusco de amiloide que le dan textura a la superficie. *(Imagen cortesía de Robert Padera, MD, PhD, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

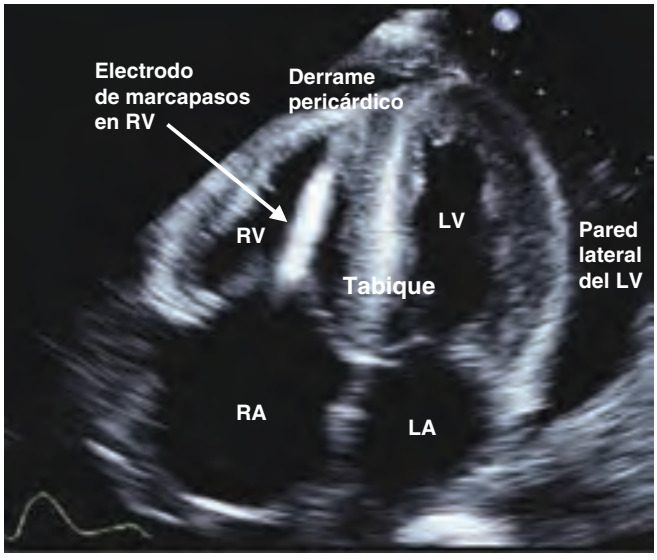


FIGURA 287-13. Miocardiopatía restrictiva, amiloidosis. La ecocardiografía muestra engrosamiento de las paredes de ambos ventrículos sin dilatación de las cavidades mayores. Las aurículas presentan dilatación notable, compatible con elevación crónica de las presiones de llenado. En este ejemplo, existe un "brillo" hiperbirrefringencia del miocardio, que es típico de la infiltración amiloide, que en ocasiones está ausente (en especial con los sistemas ecocardiográficos más recientes con mejor resolución). Hay engrosamiento de las válvulas mitral y tricúspide. El electrodo del marcapasos es visible en el ventrículo derecho (RV) y existe derrame pericárdico evidente. Nótese que las imágenes ecocardiográficas y patológicas se encuentran opuestas en sentido vertical, de forma tal que el ventrículo izquierdo (LV) por convención se muestra en el cuadrante superior derecho, en la imagen patológica se observa abajo a la derecha. LA, aurícula izquierda; RA, aurícula derecha. *(Imagen cortesía de Justina Wu, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

MRI con gadolinio. En ocasiones puede establecerse el diagnóstico de amiloidosis primaria familiar por biopsias de grasa abdominal o rectal, pero la amiloidosis cardiaca se identifica con mayor fiabilidad de la biopsia cardiaca, en la cual las fibrillas de amiloide infiltran de manera difusa el miocardio, en particular alrededor del sistema de conducción y de los vasos coronarios (fig. 287-14).

El diagnóstico del tipo de proteína amiloide requiere inmunohistoquímica del tejido biopsiado, más que la electroforesis del suero o de la orina, lo que puede llevar a clasificaciones incorrectas.

El tratamiento para todos los tipos de amiloide es predominantemente para síntomas de retención de líquidos, los cuales a menudo requieren dosis elevadas de diuréticos de asa. La digoxina que se une a las fibrillas de amiloide puede alcanzar concentraciones tóxicas y por tanto debe utilizarse sólo en dosis muy bajas, si es que se utiliza. No existe evidencia con respecto al uso de antagonistas neurohormonales en la cardiopatía amiloide, donde los beneficios teóricos posibles deben equilibrarse contra la posibilidad de agravar la hipotensión postural y reducir la reserva crucial de la frecuencia cardiaca. El riesgo de trombos intracardiacos puede ser indicación para anticoagulación crónica.

El pronóstico empeora para la amiloidosis primaria, con una mediana de sobrevida de seis a 12 meses después de la aparición de los síntomas de insuficiencia cardiaca. Si está presente, el mieloma múltiple se trata con quimioterapia, cuyo grado a menudo se limita por el deterioro potencial de la disfunción cardiaca. La amiloidosis asociada con inmunoglobulinas en ocasiones se ha tratado con trasplante cardiaco secuencial y trasplante tardío de médula ósea, con recurrencia frecuente de la amiloidosis en el corazón trasplantado. El amiloide cardiaco relacionado con transtiretina anormal tiene un pronóstico un poco mejor que puede tratarse en pacientes selectos con trasplante cardiaco y hepático. La amiloidosis cardiaca senil tiene la progresión más lenta y el mejor pronóstico general.

MIOCARDIOPATÍA RESTRICTIVA FIBROSA

La fibrosis progresiva puede causar enfermedad miocárdica restrictiva y dilatación ventricular. La radiación torácica, común para el cáncer mamario y pulmonar o para linfoma mediastínico, puede producir miocardiopatía restrictiva temprana o tardía. Los pacientes con *miocardiopatía por radiación* pueden presentarse con un posible diagnóstico de pericarditis constrictiva, ya que las dos enfermedades a menudo coexisten. La valoración hemodinámica cuidadosa y, a menudo, la biopsia endomiocárdica deben realizarse si se considera una cirugía de desnudamiento pericárdico, que con poca probabilidad será exitosa en presencia de miocardiopatía restrictiva subyacente.

La *esclerodermia* causa espasmo de los vasos de pequeño calibre e isquemia que puede ocasionar un corazón pequeño y rígido con disminución de la fracción de expulsión sin dilatación. La hipertensión pulmonar asociada con esclerodermia puede ocasionar insuficiencia cardiaca derecha más evidente en la clínica por enfermedad fibrosa concomitante del ventrículo derecho. La doxorrubicina causa lesión directa de los miocitos que por lo general ocasiona miocardiopatía dilatada, pero el grado limitado de dilatación puede ser consecuencia del incremento de la fibrosis, lo que restringe la remodelación.

ENFERMEDAD ENDOMIOCÁRDICA

El cuadro fisiológico de aumento de las presiones de llenado con crecimiento auricular y conservación de la contractilidad ventricular con volúmenes ventriculares normales o reducidos puede ocasionar fibrosis extensa del endocardio sin enfermedad miocárdica transmural. Para pacientes que no viven en regiones ecuatorianas, tales manifestaciones son poco comunes y se observan a menudo en relación con antecedente de síndrome de hipereosinofilia crónica (*endocarditis de Löffler*), que es más común en varones que en mujeres. En esta enfermedad, la hipereosinofilia persistente >1 500 eosinófilos/mm^3 por al menos seis meses puede causar lesión eosinofílica de fase aguda en el endocardio (véase antes la revisión de la miocarditis eosinofílica), con enfermedad sistémica y lesión a otros órganos. Por lo general no existe una causa obvia, pero la hipereosinofilia podría explicarse por enfermedades alérgicas, parasitarias o malignas. Se ha propuesto que esto se continúa con un periodo en el cual la inflamación cardiaca es sustituida por evidencia de fibrosis con trombosis añadida. En la enfermedad grave, una capa fibrosa tensa puede obliterar los vértices ventriculares y extenderse para engrosar y fijar las valvas de las válvulas auriculoventriculares. La enfermedad clínica puede manifestarse con insuficiencia cardiaca, eventos embólicos y arritmias auriculares. Mientras que esto es factible, la secuencia de la transición de miocarditis eosinofílica o endocarditis de Löffler a fibrosis endomiocárdica no se ha demostrado con claridad.

En países tropicales, hasta 25% de las insuficiencias cardiacas puede deberse a *fibrosis endomiocárdica* que afecta alguno o ambos ventrículos.

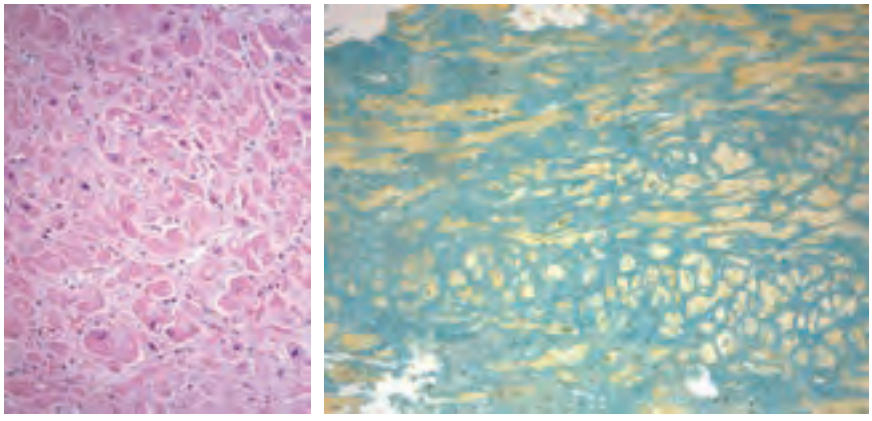


FIGURA 287-14. Amiloidosis; imágenes microscópicas de amiloide que afecta el miocardio. En la ***imagen de la izquierda*** (tinción con hematoxilina y eosina) se muestra material amorfo, cristalino de color grisáceo y rosado que infiltra entre las células musculares cardiacas, que se tiñe de color rosa oscuro. En la ***imagen del lado*** derecho se muestra una tinción azul sulfatada que resalta el amiloide en color verdoso y tiñe los depósitos cardiacos de color amarillo (también puede utilizarse el colorante rojo Congo para resaltar el amiloide; bajo la luz polarizada, el amiloide presentará birrefringencia amarillenta y verdosa cuando se tiñe con rojo Congo). Imágenes con aumento 100× del original. *(Imagen cortesía de Robert Padera, MD, PhD, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

Esta enfermedad comparte con la alteración previa la obliteración parcial del vértice ventricular con fibrosis que se extiende hacia el infundíbulo ventricular al nivel de las valvas y las válvulas; sin embargo, no está claro si la causa es la misma para todos los casos. Los derrames pericárdicos a menudo acompañan a la fibrosis endomiocárdica pero no son comunes en la endocarditis de Löffler. Para la fibrosis endomiocárdica no existe diferencia de género, pero la prevalencia es mayor en población estadounidense de raza negra. Mientras que la fibrosis endomiocárdica tropical puede representar la etapa terminal de enfermedades de hipereosinofilia previa desencadenadas por parásitos endémicos, por lo general no se comenta ninguna infección parasitaria previa ni hipereosinofilia. Las deficiencias nutricionales geográficas también se han propuesto como causa. El tratamiento médico se centra en glucocorticoides y quimioterapia para suprimir la hipereosinofilia, cuando está presente. La retención de líquidos puede volverse cada vez más resistente al tratamiento con diuréticos. Se recomienda la anticoagulación. La fibrilación auricular se asocia con deterioro de los síntomas y con peor pronóstico, pero puede ser difícil de suprimir. La resección quirúrgica de los vértices y la sustitución de las válvulas fibrosas puede mejorar los síntomas, pero la morbilidad y mortalidad quirúrgicas y las tasas tardías de recurrencia son elevadas.

La serotonina secretada por los tumores *carcinoides* puede producir placas fibrosas en el endocardio y en las válvulas de las cavidades derechas del corazón, con afección operacional de las válvulas de las cavidades izquierdas. Las lesiones valvulares pueden ser por estenosis o por insuficiencia. Los síntomas generales incluyen rubor cutáneo y diarrea. Las enfermedades hepáticas por metástasis a dicho órgano pueden limitar la función hepática por lo que permiten que más serotonina alcance la circulación venosa.

MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

Se define como hipertrofia ventricular izquierda que se desarrolla en ausencia de factores hemodinámicos causales, como hipertensión, valvulopatía aórtica o enfermedades sistémicas por almacenamiento o por infiltración (figs. 287-15 y 287-16). Previamente se habían denominado *miocardiopatía obstructiva hipertrófica* (HOCM), *hipertrofia asimétrica del tabique* (ASH) y *estenosis aórtica hipertrófica idiopática* (IHSS). Sin embargo, la terminología aceptada hoy en día es miocardiopatía hipertrófica con o sin obstrucción. La prevalencia en Estados Unidos, Japón y China es de casi 1:500. Es la principal causa de muerte súbita en individuos jóvenes y es una causa importante de insuficiencia cardiaca. Aunque la presentación en edad pediátrica se asocia con incremento de la morbilidad y mortalidad tempranas, el pronóstico para pacientes diagnosticados en la edad adulta suele ser favorable.

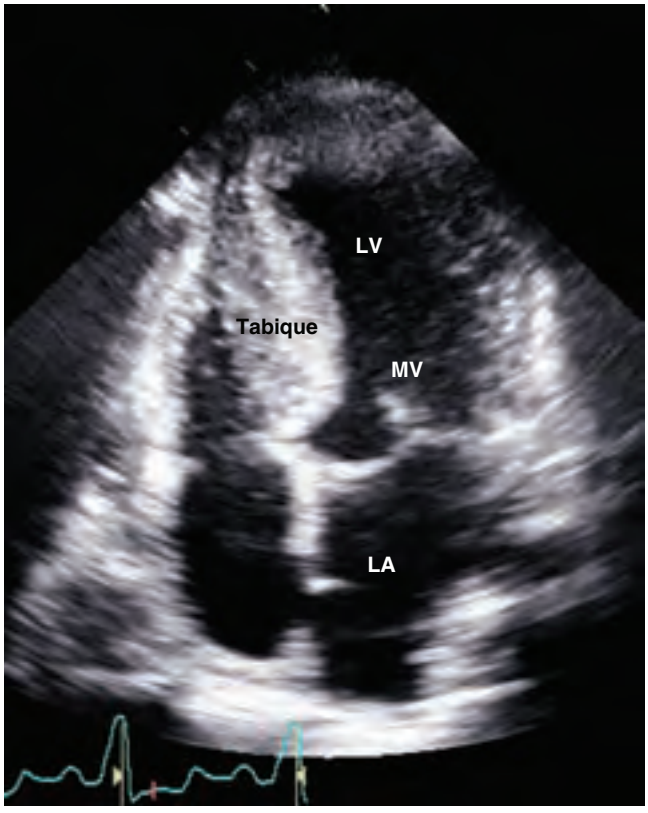


FIGURA 287-16. Miocardiopatía hipertrófica. Electrocardiograma de un individuo con miocardiopatía hipertrófica que muestra hipertrofia simétrica del tabique en comparación con la pared lateral del ventrículo izquierdo (LV). La válvula mitral (MV) se desplaza en sentido anterior hacia el tabique hipertrofiado durante la sístole. Hay aumento de tamaño de la aurícula izquierda (LA). Obsérvese que las imágenes ecocardiográficas y patológicas se presentan en dirección opuesta, ya que el LV por convención se muestra en el lado superior derecho en la imagen ecocardiográfica y las imágenes patológicas se presentan abajo a la derecha. *(Imagen cortesía de Justina Wu, MD, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

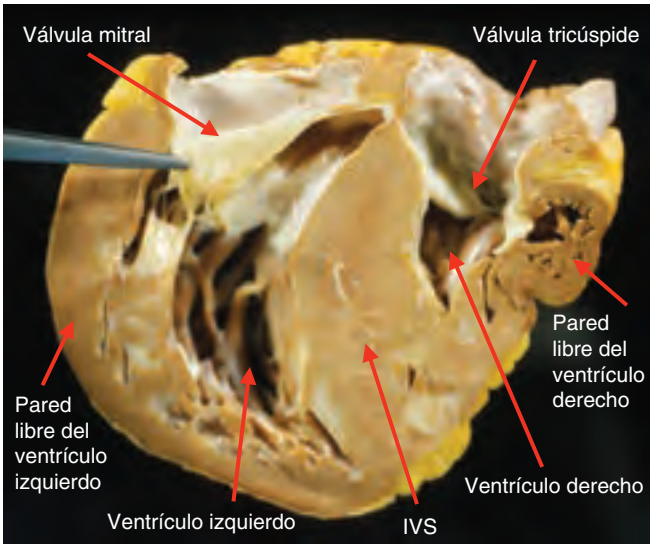


FIGURA 287-15. Miocardiopatía hipertrófica. Corazón con miocardiopatía hipertrófica extirpado al momento del trasplante, que muestra hipertrofia asimétrica del tabique (el tabique es mucho más delgado que la pared libre del ventrículo izquierdo) con protrusión del tabique hacia el infundíbulo ventricular izquierdo, que causa obstrucción. Las pinzas desplazan la valva anterior de la válvula mitral, demostrando las placas características de movimiento anterior sistólico, que se manifiesta como fibrosis miocárdica en el tabique interventricular en un patrón de imagen en espejo con la valva. Existe sustitución en placas con tejido fibroso y arteriolas pequeñas de pared gruesa que pueden apreciarse macroscópicamente, en especial en el tabique interventricular. IVS, tabique interventricular; LV, ventrículo izquierdo; RV, ventrículo derecho. *(Imagen cortesía de Robert Padera, MD, PhD, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

El agrupamiento de la miocardiopatía hipertrófica en familias se ha apreciado desde la identificación de la enfermedad hace casi 55 años. La detección ecocardiográfica de las familias revela patrón de herencia autosómico dominante. Los estudios genéticos iniciales utilizando análisis de vinculación en grandes familias identificaron la mutación causante de la enfermedad en los genes sarcoméricos. La mutación sarcomérica está presente en casi 60% de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica y es más común en aquéllos con enfermedad familiar e hipertrofia característica asimétrica del tabique. Se ha implicado a más de nueve diferentes genes de las sarcómeras con más de 1 400 mutaciones, aunque casi 80% de los pacientes tiene mutaciones en *MYH7* o *MYBPC3* (cuadro 287-3), la mayor parte de los cuales son singulares para las familias individuales (mutaciones "privadas").

La miocardiopatía hipertrófica se caracteriza por penetrancia incompleta independiente de la edad. El fenotipo definitorio de hipertrofia ventricular izquierda dada está presente al nacimiento y por lo general se desarrolla en etapas avanzadas de la vida. En consecuencia, la detección de miembros de la familia debe iniciar en la adolescencia y prolongarse hasta la edad adulta. En portadores de la mutación *MYBPC3*, la edad promedio de desarrollo de la enfermedad es a los 40 años, mientras que 30% permanece sin hipertrofia hasta después de los 70 años de edad. Los individuos relacionados que portan *la misma* mutación tienen una extensión y patrón diferentes de hipertrofia (p. ej., asimétrica en lugar de concéntrica), aparición de obstrucción del infundíbulo ventricular y resultados clínicos asociados (p. ej., muerte súbita, fibrilación auricular).

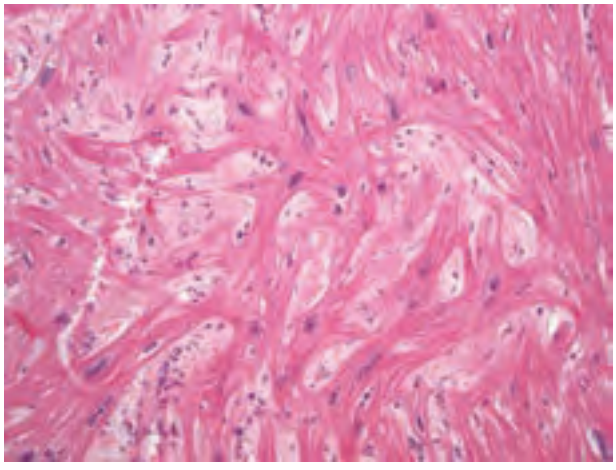


FIGURA 287-17. Miocardiopatía hipertrófica. Imagen microscópica de miocardiopatía hipertrófica que muestra la estructura característica desordenada de los miocitos con formación de espirales y ramificación en lugar de la disposición habitual en paralelo de los miocitos. Los núcleos de los miocitos varían en gran medida en tamaño y hay fibrosis intersticial. *(Imagen cortesía de Robert Padera, MD, PhD, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston.)*

Al nivel de la sarcómera, las mutaciones de miocardiopatía hipertrófica ocasionan incremento de la sensibilidad al calcio, generación de fuerza máxima y actividad de ATPasa. La manipulación del calcio se afecta a través de la modificación de proteínas reguladoras. Las mutaciones de la sarcómera causan producción anormal de energía y alteración de la relajación, ambas de manera directa y como resultado de la hipertrofia. La miocardiopatía hipertrófica se caracteriza por mala alineación y desorden de las miofibrillas aumentados de tamaño y de los miocitos **(fig. 287-17)**, lo cual también puede ocurrir en menor grado en otras cardiopatías. Aunque la hipertrofia es la característica definitoria de la miocardiopatía hipertrófica, también están presentes la fibrosis y la enfermedad microvascular. La fibrosis intersticial es detectable antes de que se desarrolle hipertrofia evidente y tal vez es consecuencia de la activación temprana de las vías profilácticas. En la mayor parte de los pacientes con miocardiopatía evidente, pueden detectarse en la MRI áreas focales de sustitución fibrosa. Estas áreas de "cicatrización" pueden representar el sustrato para el desarrollo de arritmias ventriculares. El incremento del grosor y la disminución de la terminal de los vasos intramurales en el miocardio hipertrófico contribuyen a la isquemia microvascular y angina. El microinfarto del miocardio hipertrofiado podría ser el mecanismo para la sustitución de formación de cicatrices.

Desde el punto de vista macroscópico, la hipertrofia por lo general se manifiesta como engrosamiento ventricular no uniforme (fig. 287-15). El tabique interventricular es la ubicación típica de la hipertrofia máxima, aunque otros patrones de remodelación hipertrófica incluyen la concéntrica y la mesoventricular. La hipertrofia confinada al vértice ventricular (miocardiopatía hipertrófica apical) es menos común que la variante familiar que tiene un sustrato genético diferente, con mutaciones de las sarcómeras presentes en sólo 15% de los casos. La obstrucción del infundíbulo ventricular izquierdo representa el centro más común del diagnóstico e intervención, aunque la disfunción diastólica, la fibrosis miocárdica y la isquemia microvascular también contribuyen a la disfunción contráctil y al incremento de las presiones intracardiacas. La obstrucción está presente en casi 30% de los pacientes en reposo y puede ser causada por el ejercicio en otro 30%. La función sistólica se inicia con fuerzas de arrastre, que desplazan la válvula mitral anterior, desplazada en dirección anterógrada y aumentada de tamaño para ponerse en contacto con el tabique ventricular hipertrófico. Puede sobrevenir coartación de la válvula mitral, lo que ocasiona insuficiencia mitral posterior. Con el fin de conservar el volumen sistólico a través de la obstrucción del infundíbulo ventricular, el ventrículo genera una mayor presión lo que ocasiona incremento de la tensión parietal y aumento de la demanda de oxígeno miocárdico. El tamaño pequeño de la cavidad del incremento de la contractilidad exacerba la gravedad de la obstrucción. Las enfermedades con precarga baja, como la deshidratación y la poscarga baja, como ocurre en la vasodilatación arterial, pueden ocasionar hipotensión transitoria y casi síncope. El soplo de expulsión sistólica de obstrucción del infundíbulo ventricular izquierdo es áspero y alcanza su punto máximo en etapas tardías y puede incrementarse por maniobras al lado de la cama que disminuyen el volumen ventricular y que empeoran de manera transitoria la obstrucción, como mantenerse en posición de cuclillas o realizar la maniobra de Valsalva.

DIAGNÓSTICO

La variabilidad sustancial de la patología de la miocardiopatía hipertrófica se refleja en la diversidad de presentaciones clínicas. Los pacientes pueden diagnosticarse después de haber realizado valoraciones dirigidas por datos físicos anormales (soplo) o síntomas de disnea de esfuerzo, originando síncope. El diagnóstico se establece después de valoraciones para la detección de la enfermedad en miembros de la familia. Los estudios de imagen cardiaca (fig. 287-16) son centrales para el diagnóstico por la insensibilidad de la exploración física y el electrocardiograma y la necesidad de descartar otras causas de hipertrofia. La identificación de mutaciones que causan la enfermedad en un individuo afectado puede centrar las valoraciones familiares a los portadores de la mutación, pero esta estrategia requiere un elevado grado de certeza de que la mutación es verdaderamente patógena y no corresponde a una variante benigna de DNA. No es necesaria la biopsia para diagnosticar miocardiopatía hipertrófica, pero puede utilizarse para descartar enfermedades infiltrativas y metabólicas. El ejercicio intenso (corazón de deportistas) puede causar grados intermedios de hipertrofia fisiológica difícil de diferenciar de la miocardiopatía hipertrófica leve. A diferencia de la miocardiopatía hipertrófica, la hipertrofia en el corazón del deportista tiende a desaparecer con la interrupción del entrenamiento y se acompaña de una capacidad para el esfuerzo superior a la normal ($VO_{2máx}$ >50 mL/kg/min), dilatación ventricular leve y función diastólica normal.

TRATAMIENTO MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA

El tratamiento se dirige a mejorar los síntomas y evitar la muerte súbita y apoplejía **(fig. 287-18)**. La obstrucción del infundíbulo ventricular izquierdo puede controlarse con tratamiento médico en la mayoría de los pacientes. Los antagonistas adrenérgicos β y los antagonistas de los conductos del calcio tipo L (p. ej., verapamilo) son los fármacos de primera línea para reducir la gravedad de la obstrucción al disminuir la frecuencia cardiaca, incrementar el llenado diastólico y reducir la contractilidad. Los síntomas persistentes de disnea de esfuerzo o dolor torácico en ocasiones pueden controlarse con la adición de disopiramida, un antiarrítmico con propiedades inotrópicas negativas potentes. Los pacientes con o sin obstrucción pueden desarrollar síntomas de insuficiencia cardiaca por retención de líquidos y requerir tratamiento dietético para la congestión venosa. Casi 5% de los pacientes desarrolla síntomas graves resistentes al tratamiento médico, para los cuales la miomectomía quirúrgica o la ablación del tabique con alcohol pueden ser métodos eficaces. La miomectomía es un procedimiento desarrollado hace más de 50 años, alivia la obstrucción del infundíbulo ventricular al extirpar parte del miocardio del tabique que participa en la obstrucción dinámica. En pacientes selectos, la mortalidad perioperatoria es extremadamente baja con excelente sobrevida a largo plazo sin recurrencia de la obstrucción o de los síntomas. La reparación de la válvula mitral o su sustitución suele ser innecesaria ya que si se asocia con insuficiencia mitral excéntrica se resuelve con la miomectomía sola. La ablación del tabique con alcohol en pacientes con anatomía coronaria apropiada puede aliviar la obstrucción del infundíbulo ventricular a través de un infarto controlado del tabique proximal, lo que produce resultados similares al procedimiento con reducción del gradiente similar a la miomectomía quirúrgica. Hasta que se demuestren resultados a largo plazo para este procedimiento, se relega principalmente a pacientes que deseen evitar la cirugía o que tienen enfermedades asociadas que limitan la realización del procedimiento. Ningún procedimiento ha demostrado resultados diferentes a la mejoría de los síntomas. Con ambos procedimientos la complicación más común es el desarrollo de bloqueo cardiaco completo que requiere de marcapasos permanente. Sin embargo, la colocación de marcapasos ventricular como tratamiento primario para la construcción del infundíbulo ventricular es ineficaz y en términos generales no se recomienda.

Los pacientes con miocardiopatía hipertrófica tienen mayor riesgo de muerte cardiaca súbita por taquiarritmias ventriculares. La actividad física enérgica y las actividades deportivas de competencia deben prohibirse. Los factores que incrementan el riesgo de muerte súbita desde cifras basales de 0.5% por año se muestran en el **cuadro 287-6**. Como no se ha observado reducción de la muerte súbita por intervenciones médicas o quirúrgicas, se recomienda la colocación de un cardiover-

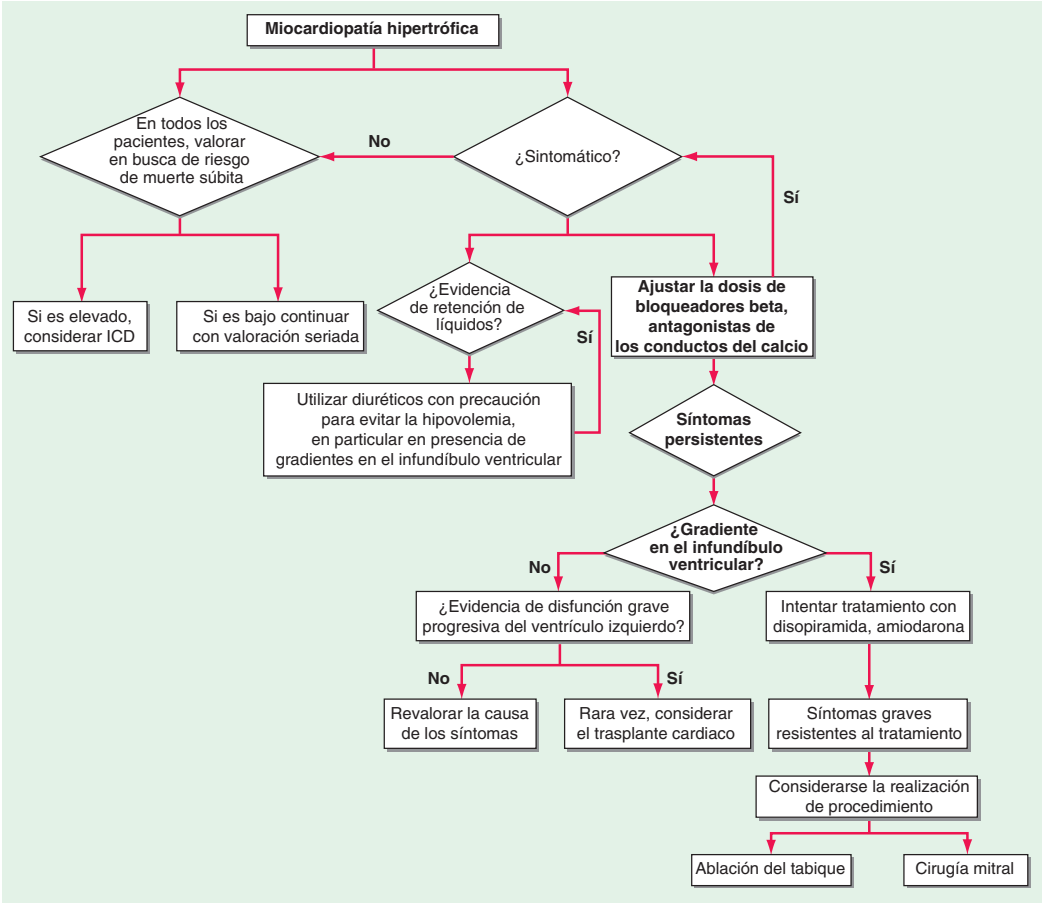


FIGURA 287-18. Algoritmo para el tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica dependiendo de la presencia y gravedad de los síntomas y de la presencia de un gradiente intraventricular con obstrucción al nivel del infundíbulo ventricular. Obsérvese que todos los pacientes con miocardiopatía hipertrófica deben valorarse en busca de fibrilación auricular y riesgo de muerte súbita, ya sea que requieran o no tratamiento de los síntomas. ICD, cardioversor y desfibrilador implantable; LV, ventrículo izquierdo.

sor-desfibrilador para pacientes con dos o más factores de riesgo y se recomienda que se elija con base en los factores de riesgo individuales para cada paciente. No obstante, el valor predictivo positivo de la mayor parte de los factores de riesgo es bajo y muchos pacientes que reciben un desfibrilador nunca recibirán un tratamiento apropiado. El uso a largo plazo de desfibriladores puede asociarse con complicaciones graves relacionadas con el dispositivo, en particular en pacientes jóvenes y activos. Se está realizando refinamiento de los factores de riesgo para muerte súbita a través de tecnologías modernas, como la MRI cardiaca.

CUADRO 287-6 Factores de riesgo para muerte súbita en miocardiopatía hipertrófica

Principal factor de riesgo		Técnica de detección
Antecedente de paro cardiaco o taquicardia ventricular espontánea sostenida[a]		Anamnesis
Síncope	No vagal, a menudo con aparición con el esfuerzo o después del mismo	Anamnesis
Antecedentes familiares de muerte súbita de origen cardiaco		Antecedentes familiares
Taquicardia ventricular espontánea no sostenida[b]	>3 latidos a una frecuencia >120	Registros durante el ejercicio o bien registros ambulatorios por 24 a 48 h
Grosor del ventrículo izquierdo >30 mm	Se presenta <10% de los pacientes	Ecocardiografía
Respuesta anormal de la presión arterial al esfuerzo[b]	Presión arterial sistólica baja o incapacidad para incrementarla durante el esfuerzo máximo	Prueba de esfuerzo máximo en posición erecta

[a] Se recomienda el empleo de cardioversor-desfibrilador implantable para pacientes con antecedente de paro cardiaco o taquicardia ventricular sostenida sin importar otros factores de riesgo. [b] Valor pronóstico más aplicable a pacientes <40 años de edad.

Abreviatura: LV, ventrículo izquierdo.

La fibrilación auricular es común en pacientes con miocardiopatía hipertrófica y puede ocasionar deterioro hemodinámico y apoplejía embólica. La respuesta ventricular rápida se tolera mal y puede empeorar la obstrucción del infundíbulo ventricular. Los antagonistas adrenérgicos β y los antagonistas de conductos del calcio tipo L reducen la conducción auriculoventricular y mejoran los síntomas; se evita el empleo de glucósidos cardiacos, ya que pueden incrementar la contractilidad y empeorar la obstrucción. Los síntomas exacerbados por la fibrilación auricular pueden persistir pese a un control adecuado de la frecuencia cardiaca por pérdida de la sincronía AV y pueden requerir el restablecimiento del ritmo sinusal. La disopiramida y la amiodarona son los antiarrítmicos preferidos, considerando el empleo de ablación por radiofrecuencia para los casos resistentes al tratamiento médico. Se recomienda la anticoagulación para evitar la apoplejía embólica en pacientes con fibrilación auricular.

PRONÓSTICO El pronóstico general para la miocardiopatía hipertrófica es bueno, mejor que en estudios iniciales de poblaciones enviadas a valoración. Para pacientes diagnosticados en la edad adulta, la sobrevida es comparable con poblaciones de edad similar sin miocardiopatía. El riesgo de muerte cardiaca súbita es <1% por año; sin embargo, hasta uno de cada 20 pacientes progresa a disfunción sistólica evidente con disminución de la fracción de expulsión con o sin remodelación con dilatación ("agotamiento cardiaco" o miocardiopatía hipertrófica en etapa terminal). Estos pacientes sufrirán de bajo gasto cardiaco y tendrán elevado riesgo de muerte por insuficiencia cardiaca progresiva y muerte súbita, a menos que se sometan a trasplante cardiaco.

288 Enfermedades del pericardio

Eugene Braunwald

FUNCIONES NORMALES DEL PERICARDIO

El pericardio normal es un saco de doble capa; la capa visceral es una membrana serosa separada por una pequeña cantidad de líquido (15 a 50 mL) de ultrafiltrado plasmático, producido por el pericardio parietal fibroso. El pericardio normal, al ejercer una fuerza restrictiva, impide la dilatación repentina de las cavidades cardiacas, en particular de la aurícula y ventrículo derechos durante el ejercicio y en la hipervolemia. También fija la posición anatómica del corazón y probablemente retarda la propagación de infecciones desde los pulmones y cavidades pleurales, a la víscera cardiaca. A pesar de ello, la ausencia *total* del pericardio, sea congénita o después de cirugía, no origina enfermedad clínica manifiesta. En el caso de defectos *parciales* pericárdicos izquierdos, la arteria pulmonar y la aurícula izquierda pueden sobresalir a través del defecto; en muy contadas ocasiones, la hernia y la estrangulación de la aurícula izquierda pueden ocasionar la muerte súbita.

PERICARDITIS AGUDA

La pericarditis aguda es, con mucho, el proceso patológico más frecuente que afecta el pericardio **(cuadro 288-1)** y posee cuatro características diagnósticas principales:

1. En la pericarditis infecciosa aguda y en muchas de las formas supuestamente vinculadas con hipersensibilidad o autoinmunidad hay habitualmente *dolor torácico.* El dolor de la pericarditis aguda suele ser intenso, retroesternal y en el área precordial izquierda, y se irradia al cuello, los brazos o el hombro izquierdo. A menudo el dolor es pleurítico, consecuencia de inflamación pleural acompañante (es decir, punzante y agravado por la inspiración y la tos), pero a veces es constante, constrictivo e irradia a uno u otro brazo (o a ambos), y se asemeja al de la isquemia del miocardio; en consecuencia, es frecuente que surjan confusiones con el infarto agudo de miocardio (AMI, *acute myocardial infarction*). Sin embargo, como dato característico, a veces el dolor pericárdico cede cuando la persona se sienta y flexiona la cintura hacia delante, y se intensifica por el decúbito dorsal **(cap. 19)**. El dolor a menudo no está presente en la pericarditis tuberculosa de evolución lenta, la pericarditis después de radiación y las formas neoplásicas, urémica y constrictiva.

   Diferenciar entre AMI y pericarditis resulta difícil cuando en el caso de la pericarditis aguda aumentan los biomarcadores séricos de daño miocárdico, como la troponina y la creatina cinasa-MB, tal vez por la afectación concomitante del epicardio en el proceso inflamatorio (una epimiocarditis), y como resultado, la necrosis de miocitos. Sin embargo, dichos incrementos en caso de presentarse son muy pequeños, ante la amplia elevación del segmento ST electrocardiográfico en la pericarditis. Dicha disociación es útil para distinguir entre las dos entidades mencionadas.
2. El *frote pericárdico* es audible en algún punto en cerca de 85% de los pacientes con pericarditis aguda, y puede poseer incluso tres componentes por cada ciclo cardiaco, tiene tono alto y entre sus características se describen la de raspante, en ralladura, o en rascadura **(cap. 267)**. Se le percibe más a menudo al final de la espiración con la persona erecta y la cintura flexionada hacia delante.
3. El *electrocardiograma* (ECG) en la pericarditis aguda sin derrame masivo por lo regular muestra cambios que son consecuencia de la inflamación subepicárdica aguda **(fig. 288-1)**. La pericarditis aguda evoluciona en cuatro fases. En la fase 1 se advierte elevación amplia de los segmentos ST, a menudo con concavidad hacia arriba, y abarca dos o tres de las derivaciones corrientes de las extremidades, y V_2 a V_6 con depresiones recíprocas solamente en aVR y a veces V_1. Asimismo, se advierte depresión del segmento PR por debajo del segmento TP que refleja afectación de la aurícula. Por lo regular no se advierten cambios significativos en los complejos QRS. Después de algunos días, los segmentos ST se normalizan (etapa 2), y solamente en ese momento o incluso más tarde, las ondas T se invierten (etapa 3). Semanas o meses después de comenzar la pericarditis aguda, los trazos ECG se normalizan (etapa 4). A diferencia de lo mencionado, en AMI son convexas las elevaciones de ST, y la depresión recíproca por lo común es más notable; estos cambios se pueden normalizar en término de uno o dos días. Surgen a veces ondas Q con pérdida de la amplitud de la onda R e inversiones de la onda T, que suele observarse en término de horas *antes* de que los segmentos ST se tornen isoeléctricos **(caps. 294 y 295)**.
4. El *derrame pericárdico* por lo común se acompaña de dolor, los cambios ECG mencionados o ambos elementos, así como el llamado alternante eléctrico. El derrame comentado asume importancia especial en

CUADRO 288-1 Clasificación de pericarditis

Clasificación clínica

- I. Pericarditis aguda (<6 semanas)
  - A. Fibrinosa
  - B. Por derrame (seroso o sanguinolento)
- II. Pericarditis subaguda (seis semanas a seis meses)
  - A. Por derrame-constrictiva
  - B. Constrictiva
- III. Pericarditis crónica (>6 meses)
  - A. Constrictiva
  - B. Por derrame
  - C. Adherente (no constrictiva)

Clasificación etiológica

- I. Pericarditis infecciosa
  - A. Por virus (virus coxsackie A y B, virus ECHO, de parotiditis, adenovirus, de hepatitis y VIH)
  - B. Piógenos (neumococo, *Streptococcus, Staphylococcus, Neisseria* y *Legionella*)
  - C. Tuberculosa
  - D. Micótica (histoplasmosis, coccidioidomicosis, por *Candida*, blastomicosis)
  - E. Otras infecciones (sifilíticas, por protozoos o parásitos)
- II. Pericarditis no infecciosa
  - A. Infarto agudo del miocardio
  - B. Uremia
  - C. Neoplasias
    - 1. Neoplasias primarias (benignas o malignas, mesoteliomas)
    - 2. Metástasis tumorales al pericardio (de cáncer de pulmón y mama, linfoma o leucemia)
  - D. Mixedema
  - E. Colesterol
  - F. Quilopericardio
  - G. Traumatismos
    - 1. Penetrante de la pared del tórax
    - 2. No penetrante
  - H. Disección aórtica (con fuga de sangre al saco pericárdico)
  - I. Posradiación
  - J. Poliserositis familiar recurrente
  - K. Pericarditis familiar
    - 1. Enanismo de Mulibrey[a]
  - L. Idiopática aguda
  - M. Enfermedad de Whipple
  - N. Sarcoidosis
- III. Pericarditis posiblemente vinculada con hipersensibilidad o autoinmunidad
  - A. Fiebre reumática
  - B. Conjuntivopatías (lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, esclerodermia, fiebre reumática aguda, granulomatosis con poliartritis [enfermedad de Wegener])
  - C. Farmacoinducida (por procainamida, hidralazina, difenilhidantoinato, isoniazida, minoxidilo, anticoagulantes, metisergida)
  - D. Después de lesión del corazón
    - 1. Después de infarto del miocardio (síndrome de Dressler)
    - 2. Después de pericardiotomía
    - 3. Postraumática

[a] Síndrome recesivo autosómico caracterizado por crecimiento deficiente, hipotonía muscular, hepatomegalia, cambios oculares, ventriculomegalia cerebral, retraso psíquico, hipertrofia ventricular y pericarditis constrictiva crónica.

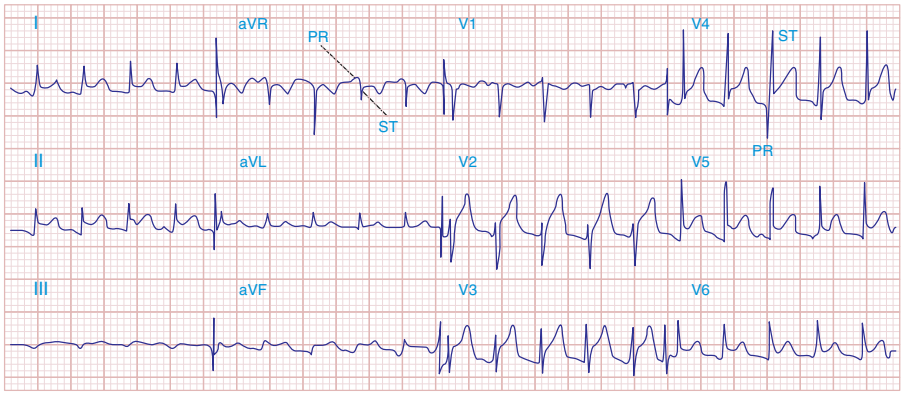


FIGURA 288-1. Pericarditis aguda. Se observan elevaciones difusas del segmento ST (en este caso en las derivaciones I, II, aVF, y V_2 a V_6) por una corriente ventricular de daño. Se advierte desviación del segmento PR (de polaridad contraria a la del segmento ST) por una corriente concomitante de lesión auricular.

clínica cuando evoluciona en un lapso relativamente breve, porque puede culminar en taponamiento cardiaco (véase adelante). En la exploración física a veces es difícil diferenciarlo de la cardiomegalia, pero los ruidos cardiacos pueden ser más débiles en el caso del derrame pericárdico. El frote y el impulso apical pueden desaparecer. El líquido pericárdico puede comprimir la base del pulmón izquierdo y generar el llamado *signo de Ewart* que es una zona imprecisa de matidez y mayor frémito (y egofonía) más hacia el ángulo del omóplato izquierdo. En la radiografía de tórax se puede observar agrandamiento de la silueta cardiaca con una configuración en "botella de agua", pero puede ser normal.

Diagnóstico La *ecocardiografía* **(cap. 270e)** es la técnica de imagen más utilizada. Es sensible, específica, sencilla, no penetrante, se puede realizar de forma directa y con ella, identificar el taponamiento cardiaco acompañante (véase adelante) **(fig. 288-2)**. La presencia de líquido pericárdico se registra por ecocardiografía transtorácica bidimensional, en la forma de un espacio relativamente anecoico entre el pericardio posterior y el epicardio del ventrículo izquierdo en sujetos con derrames pequeños y como un espacio entre la cara anterior del ventrículo derecho y el pericardio parietal, exactamente por detrás de la pared anterior del tórax. En el caso de grandes derrames, el corazón puede oscilar libremente dentro del saco pericárdico. Si tal situación es intensa, la magnitud de este movimiento es variable y puede acompañarse del llamado fenómeno de alternancia eléctrica **(fig. 288-3)**. Por medio de ecocardiografía se puede localizar e identificar el volumen del líquido pericárdico.

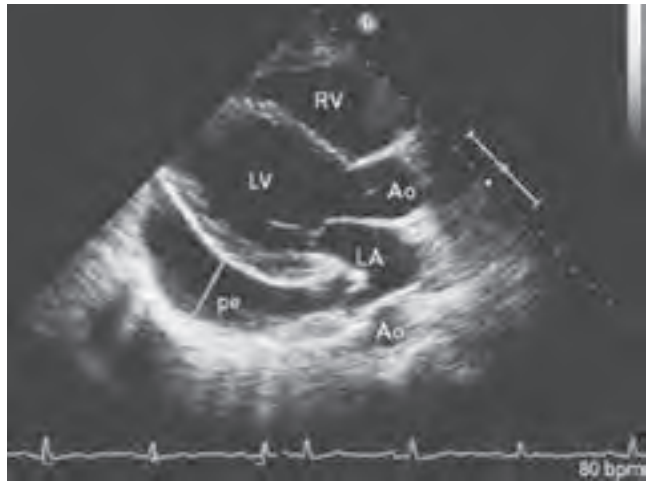


FIGURA 288-2. Ecocardiograma bidimensional de proyección lateral en una persona con gran derrame pericárdico. Ao, aorta; LV, ventrículo izquierdo; pe, derrame pericárdico; RV, ventrículo derecho. *(Con autorización de M Imazio: Curr Opin Cardiol 27:308, 2012.)*

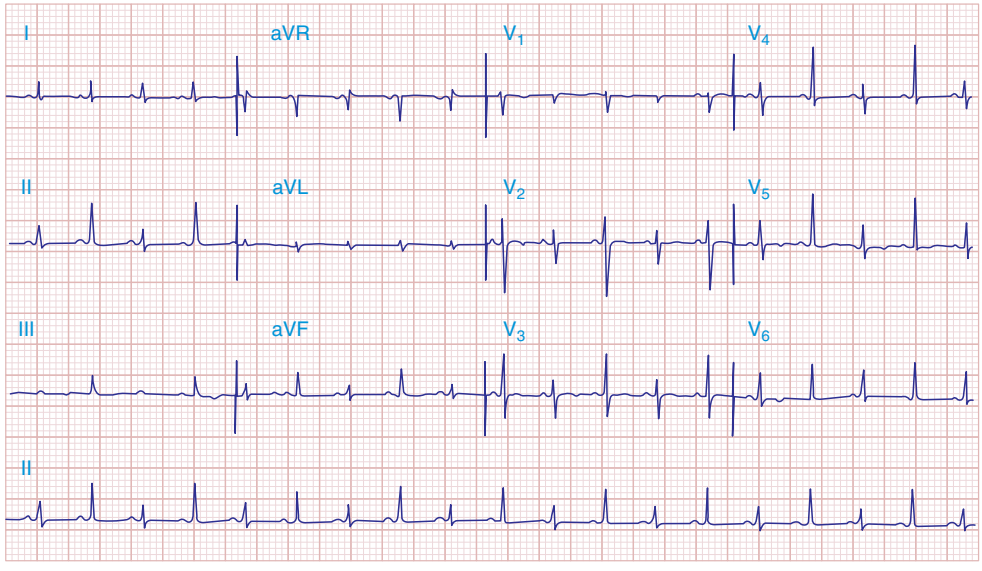


FIGURA 288-3. Fenómeno de alternancia eléctrica. Los trazos de este segmento se obtuvieron de un paciente con gran derrame pericárdico y taponamiento. *(Reproducido con autorización de DM Mirvis, AL Goldberger; Electrocardiography, en RO Bonow et al. [eds] Braunwald´s Heart Disease, 9th ed. Philadelphia: Elsevier, 2012.)*

El diagnóstico de la presencia de líquido o del engrosamiento pericárdico se puede confirmar por medio de tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*), técnicas que pueden ser mejores que la ecocardiografía para detectar derrames loculados, engrosamiento del pericardio e identificación de masas.

TRATAMIENTO PERICARDITIS AGUDA

No se cuenta con un tratamiento específico para la pericarditis idiopática aguda, pero puede recurrirse al reposo absoluto en cama y la administración de antiinflamatorios como ácido acetilsalicílico (2 a 4 g/día) con protección gástrica (como 20 mg de omeprazol/día). De no ser eficaz la estrategia anterior, se pueden probar algunos de los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) como el ibuprofeno (400 a 600 mg c/8 h al día) o la indometacina (25 a 50 mg c/8 h al día). En caso de haber respuesta positiva se continuarán las mismas dosis durante una o dos semanas para disminuirlas, o en el curso de más semanas. En pacientes que no mejoran, o no reaccionan, se ha observado que es eficaz la colquicina (0.5 mg, c/12 h al día durante cuatro a ocho semanas), no sólo contra la pericarditis aguda sino también para aminorar el riesgo de pericarditis repetitiva. La colquicina se concentra en los neutrófilos e interfiere en su migración, pero está contraindicada en sujetos con disfunción hepática y renal y puede producir diarrea y otros efectos secundarios del tubo digestivo. Los glucocorticoides (p. ej., prednisona 1 mg/kg al día) suprimen por lo común las manifestaciones clínicas de la pericarditis aguda en personas en que han sido ineficaces los antiinflamatorios descritos, pero al parecer agravan el riesgo de reaparición ulterior del trastorno. Por tal razón, habrá que administrar las dosis completas de tales fármacos solamente durante dos a cuatro días y disminuirlas de forma progresiva. Será mejor no usar anticoagulantes, porque pueden ocasionar hemorragia dentro de la cavidad pericárdica y con ello, taponamiento.

En sujetos con recidivas múltiples, frecuentes e incapacitantes, que continúen por más de dos años y no se puedan evitar con el uso de colquicina y otros NSAID, ni se puedan controlar con glucocorticoides, se necesita a veces la decorticación pericárdica para terminar el cuadro patológico, y por lo común así ocurre.

TAPONAMIENTO CARDIACO

La acumulación de líquido en el espacio pericárdico en una cantidad que basta para ocasionar obstrucción grave de la penetración de sangre de los ventrículos, culmina en taponamiento cardiaco. Dicha complicación puede ser mortal si no se identifica y trata de manera oportuna. Las causas más comunes de taponamiento son la pericarditis idiopática y la que es consecuencia de cuadros neoplásicos. El taponamiento también puede ser consecuencia del paso de sangre al espacio pericárdico después de derrame hemático en casos de disección aórtica, cirugías del corazón, traumatismos y tratamiento con anticoagulantes en personas con pericarditis aguda.

Los tres signos principales del taponamiento, la *tríada de Beck*, son hipotensión, disminución o desaparición de ruidos cardiacos y distensión venosa yugular, con un descenso *x* notable, pero ausencia del descenso *y*. Las limitaciones del llenado ventricular son las que disminuyen el gasto cardiaco. El volumen del líquido necesario para ocasionar el taponamiento cardiaco puede ser incluso de 200 mL cuando la producción de líquido es rápida, incluso >2 000 mL en derrames de aparición y desarrollo lento cuando el pericardio ha tenido la oportunidad de distenderse y adaptarse al volumen cada vez mayor. El taponamiento también puede surgir y evolucionar con mayor lentitud, y en dichas circunstancias las manifestaciones clínicas se asemejan a las de la insuficiencia cardiaca, que incluyen disnea, ortopnea y congestión hepática.

Se necesita que el médico tenga una sospecha elevada sobre la posibilidad de taponamiento cardiaco, porque en muchos de estos casos no se advierte una causa manifiesta de pericardiopatía y hay que pensar en tal entidad clínica en todo paciente con agrandamiento de la silueta cardiaca (no explicada por otras causas), hipotensión y aumento de la presión venosa yugular. Puede haber disminución de la amplitud de los complejos QRS y el llamado fenómeno de *alternancia eléctrica* de las ondas P, QRS o T, debe despertar la sospecha de taponamiento cardiaco (fig. 288-3).

El **cuadro 288-2** enumera las características que diferencian al taponamiento cardiaco agudo de la pericarditis constrictiva.

CUADRO 288-2 Características que diferencian el taponamiento cardiaco, de la pericarditis constrictiva y otros trastornos clínicos similares

Características	Taponamiento	Pericarditis constrictiva	Miocardiopatía restrictiva	RVMI	Pericarditis constrictiva y por derrame
Clínicas					
Pulso paradójico	+++	+	+	+	+++
Venas yugulares					
Descenso *y* notable	–	++	+	+	–
Descenso *x* notable	+++	++	+++	+	+++
Signo de Kussmaul	–	+++	+	+++	++
Tercer ruido cardiaco	–	–	+	+	+
Golpeteo pericárdico	–	++	–	–	–
Electrocardiograma					
Bajo voltaje ECG	++	++	++	–	++
Fenómeno de alternancia eléctrica	++	–	–	–	+
Ecocardiografía					
Engrosamiento del pericardio	–	+++	–	–	++
Calcificación del pericardio	–	++	–	–	
Derrame del pericardio	+++	–	–	++	
Tamaño de RV	Por lo común pequeño	Por lo común normal	Por lo común normal	Agrandamiento	
RA y RV	+++	–	–	–	
Intensa variación respiratoria en la velocidad de flujo	+++	+++	–	+++	
CT/MRI					
Engrosamiento del pericardio	–	+++	–	++	
Cateterismo cardiaco					
Igualamiento de presiones diastólicas	+++	+++	–	++	

Abreviaturas: +++ siempre presente; ++ por lo común presente; + rara; – ausente; DC, colapso diastólico; ECG, electrocardiografía; RA, aurícula derecha; RV, ventrículo derecho; RVMI, infarto del miocardio ventricular derecho.

Fuente: Adaptado con autorización de GM Brockingston *et al*., Cardiol Clin 8:645, 1990.

Pulso paradójico Esta importante pista sobre la presencia de taponamiento cardiaco consiste en una disminución inspiratoria mayor de lo normal (10 mmHg) de la presión sistólica. Si el trastorno es muy intenso, se le puede detectar al palpar la desaparición o la debilidad del pulso arterial durante la inspiración, pero por lo común se necesita medición esfigmomanométrica de la presión sistólica durante una respiración lenta.

Como los dos ventrículos comparten una cubierta incompresible y ajustada, es decir, el saco pericárdico, razón por la cual en caso de taponamiento cardiaco el agrandamiento del ventrículo derecho con la inspiración comprime y reduce el volumen del ventrículo izquierdo; el abombamiento del tabique interventricular hacia la izquierda disminuye todavía más la cavidad del ventrículo de ese mismo lado, porque el ventrículo derecho se agranda durante la inspiración. Por tal razón, en el taponamiento cardiaco, el aumento inspiratorio normal del volumen ventricular derecho origina una disminución excesiva del volumen ventricular izquierdo, del volumen sistólico y de la presión sistólica. El pulso paradójico también se presenta en 33% de los pacientes con pericarditis constrictiva (véase adelante), y en algunos casos de choque hipovolémico, enfermedad obstructiva aguda y crónica de vías respiratorias y embolia pulmonar. El infarto de ventrículo derecho **(cap. 295)** puede remedar el taponamiento cardiaco al surgir hipotensión, aumento de la presión venosa yugular, ausencia del descenso *y* en el pulso venoso yugular y a veces, pulso paradójico (cuadro 288-2).

Un *taponamiento de baja presión* hace referencia a un taponamiento leve en el que aumenta la presión intrapericárdica desde sus niveles levemente subatmosféricos, a +5 a +10 mmHg. En algunos casos, coexiste hipovolemia. Como consecuencia, la presión venosa central es normal o con un mínimo aumento, en tanto que no hay modificación de la presión arterial ni pulso paradójico. Las personas con dicho cuadro están asintomáticas o solamente de quejan de debilidad y disnea leve. El diagnóstico se facilita con la ecocardiografía y las manifestaciones hemodinámicas y clínicas mejoran con la pericardiocentesis.

Diagnóstico El tratamiento inmediato del taponamiento cardiaco puede salvar la vida, de modo que es necesario emprender medidas expeditas para corroborar el diagnóstico por medio de ecocardiografía. Si el derrame pericárdico ocasiona taponamiento, en la ecografía Doppler se advierte un incremento extraordinario de las velocidades de flujo por las válvulas tricúspide y pulmonar durante la inspiración, en tanto que las velocidades de flujo por vena pulmonar y válvula mitral y aórtica disminuyen (como ocurre en la pericarditis constrictiva, véase adelante) **(fig. 288-4)**. En el taponamiento se advierte movimiento penetrante telediastólico (colapso) de ventrículo derecho, la pared libre y la aurícula derecha. Se necesita la práctica de ecocardiografía transesofágica, CT o MRI cardiacas, para identificar un derrame loculado que ocasione el taponamiento cardiaco.

FIGURA 288-4. Pericarditis constrictiva. Esquema de los cambios respirofásicos (según la técnica de Doppler) en el flujo de entrada mitral y tricúspide. Se valoran perfiles recíprocos de llenado ventricular con el estudio de Doppler en puntos del flujo de entrada de válvula mitral (MV) y válvula tricúspide (TV). IVC, vena cava inferior; LA, aurícula izquierda; LV, ventrículo izquierdo; RA, aurícula derecha; RV, ventrículo derecho. *(Por cortesía de Bernard E. Bulwer, MD.)*

TRATAMIENTO TAPONAMIENTO CARDIACO

Es necesario observar con frecuencia a todos los pacientes con pericarditis aguda en busca de signos de derrame; en caso de haber uno de gran volumen, se realizará la pericardiocentesis o se observará de manera estrecha al sujeto en busca de signos de taponamiento. Se necesita medir de forma seriada las presiones arteriales y venosas y practicar ecocardiografías seriadas.

PERICARDIOCENTESIS

Al aparecer manifestaciones de taponamiento es importante emprender inmediatamente la pericardiocentesis orientada por ecocardiografía utilizando una vía de acceso apical, paraesternal o más a menudo subxifoidea, porque la disminución de la presión intrapericárdica aumentada puede salvar la vida. Conforme se prepara al paciente para este método se administrará solución salina por vía intravenosa, pero no debe retrasarse la pericardiocentesis. En la medida de lo posible, antes de extraer el líquido pericárdico habrá que medir la presión intrapericárdica y drenar la cavidad pericárdica de la forma más completa posible. Se puede dejar un catéter fino con múltiples orificios, que se introducirá sobre la aguja insertada en la cavidad pericárdica, para drenar el espacio pericárdico en caso de que se acumule de nuevo el líquido. En el taponamiento repetitivo se necesita a veces el drenaje quirúrgico a través de una toracotomía limitada (subxifoidea), en casos en que sea necesario extraer derrames loculados y si se requiere obtener tejido para diagnóstico o surgen las situaciones anteriores de consuno.

El líquido pericárdico propio de un derrame posee las características físicas de un exudado. El líquido sanguinolento muy a menudo proviene de neoplasias, insuficiencia renal o diálisis en Estados Unidos, y de tuberculosis en países en desarrollo, pero también se le detecta en el derrame de la fiebre reumática aguda, después de lesión del corazón y como paso siguiente al infarto de miocardio. En la insuficiencia cardiaca se identifican en ocasiones derrames de trasudado pericárdico.

El líquido pericárdico debe analizarse en busca de eritrocitos y leucocitos y la práctica de estudios citológicos; se realizarán cultivos. La presencia del DNA de *Mycobacterium tuberculosis* identificada por la reacción en cadena de polimerasa refuerza netamente el diagnóstico de pericarditis tuberculosa **(cap. 202)**.

PERICARDITIS AGUDA VIRAL O IDIOPÁTICA

En muchos casos, la pericarditis aguda se presenta junto con enfermedades de origen viral identificado o supuesto, y probablemente se origina por el mismo agente. En situaciones comunes, se advierte que hubo alguna infección de las vías respiratorias, pero el aislamiento de virus y los estudios serológicos son negativos. En algunas situaciones, se han aislado del líquido pericárdico los virus coxsackie A o B o los virus de gripe (influenza), ECHO, parotiditis, herpes simple, varicela, adenovirus o citomegalovirus, o se han encontrado incrementos de las concentraciones de anticuerpos virales, o ambos. El derrame pericárdico es una manifestación cardiaca frecuente de infección por VIH y por lo común es consecuencia de infecciones (a menudo por micobacterias) o neoplasias, muy a menudo linfoma. Con frecuencia no se puede identificar un origen vírico y en estos casos tal vez convenga utilizar la denominación de *pericarditis aguda idiopática*.

La pericarditis aguda viral o idiopática afecta a personas de todas las edades, pero es más común en adultos jóvenes y a menudo acompaña a derrames pleurales y neumonitis. La presencia y evolución casi simultánea de fiebre y dolor precordial, a menudo 10 a 12 días después de una supuesta enfermedad por virus, constituye un signo importante en la diferenciación de pericarditis aguda, de AMI, en que antes de la fiebre hay dolor del tórax. Los síntomas generales suelen ser leves o moderados y suele percibirse un frote pericárdico. La enfermedad sigue una evolución de unos días a cuatro semanas. Las alteraciones del segmento ST en el ECG por lo común desaparecen después de una semana o más, pero las ondas T irregulares persisten a veces años y pueden ocasionar confusiones en personas sin un claro antecedente de pericarditis. La pleuritis y la neumonitis a menudo acompañan a la pericarditis aguda viral o idiopática. Es frecuente que se acompañe de un poco de derrame pericárdico, y entre las complicaciones posibles, pero poco frecuentes, están el taponamiento y la pericarditis constrictiva.

La complicación más frecuente es la pericarditis repetitiva o recidivante que se observa en 25% de los pacientes con pericarditis idiopática aguda.

En un pequeño número de personas, se advierten múltiples recidivas. Respecto al tratamiento, consultar las secciones anteriores del tratamiento de la pericarditis aguda.

Síndrome poslesión cardiaca La pericarditis aguda puede surgir en diversas circunstancias que poseen una característica común: la lesión previa del miocardio y el paso de sangre a la cavidad pericárdica. El síndrome puede surgir después de una cirugía del corazón (síndrome pospericardiotomía), después de traumatismos no penetrantes o penetrantes del corazón **(cap. 289e)** o después de la perforación del corazón con un catéter. En contadas ocasiones surge después de AMI.

El cuadro clínico recuerda al de la pericarditis viral o idiopática aguda. La manifestación básica es el dolor de la pericarditis aguda, que por lo regular surge una a cuatro semanas después de la lesión del corazón, pero a veces en fechas anteriores (uno a tres días) después de AMI. Las recidivas son frecuentes y se presentan incluso dos años después o más de ocurrida la lesión. Los signos sobresalientes son fiebre, pleuritis o neumonitis y el episodio de la enfermedad suele ceder en cuestión de una o dos semanas. La pericarditis puede ser de la variedad fibrinosa o ser derrame pericárdico que por lo regular es sanguinolento, pero en contadas ocasiones origina taponamiento. También se manifiestan los cambios ECG típicos de la pericarditis aguda. El síndrome es probablemente consecuencia de una reacción de hipersensibilidad a antígenos que provienen del tejido miocárdico dañado, el pericardio o de ambos sitios.

A menudo no se necesita tratamiento alguno, salvo el uso de ácido acetilsalicílico y analgésicos. Si el cuadro es intenso o seguido de una serie de recidivas incapacitantes, por lo común es eficaz el uso de un NSAID, colquicina o un glucocorticoide**,** tal como se describió para el tratamiento de la pericarditis.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

No existe un método específico para identificar la *pericarditis idiopática aguda,* y por tal razón el diagnóstico es de exclusión. En consecuencia, hay que tomar en consideración los demás cuadros que pueden acompañarse de pericarditis fibrinosa aguda. Un error diagnóstico frecuente es considerar de manera equívoca a la pericarditis viral o idiopática aguda como AMI o viceversa. Si la pericarditis fibrinosa aguda se acompaña de AMI **(cap. 295)**, se caracteriza por fiebre, dolor y un frote pericárdico en los primeros cuatro días del desarrollo del infarto. Datos útiles para diferenciar la pericarditis del AMI son las irregularidades del ECG (como el desarrollo y aspecto de las ondas Q, breves elevaciones del segmento ST con cambios recíprocos y modificaciones más precoces en la onda T en el caso de AMI) y la magnitud de las elevaciones e incrementos de marcadores de necrosis del miocardio (mayores en el caso de AMI).

La pericarditis que surge después de un daño cardiaco se diferencia de la pericarditis idiopática aguda más bien por el momento en que acaece. En casos de ocurrir en días o semanas de surgir un AMI, de un golpe en el tórax, perforación del corazón o una cirugía en dicha víscera, pudiera estar justificado concluir que las dos probablemente estén vinculadas.

Es importante diferenciar la *pericarditis por alguna conjuntivopatía*, de la pericarditis idiopática aguda. Un dato de importancia máxima en el diagnóstico diferencial es la pericarditis causada por el lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erithematosus*; **cap. 378**) o el lupus inducido por fármacos (procainamida o hidralazina). En caso de desarrollarse la pericarditis sin que se detecte algún trastorno primario neto, el diagnóstico de SLE puede sugerirse por un incremento en la concentración de anticuerpos antinucleares. La pericarditis aguda es una complicación adicional de *artritis reumatoide*, *esclerodermia* y *poliarteritis nudosa*, y por lo común se advierten otras manifestaciones de las enfermedades mencionadas.

La *pericarditis piógena* (*purulenta*), por lo común se presenta después de cirugías cardiotorácicas, de extensión de la infección desde los pulmones o cavidades pleurales, de rotura del esófago y paso del material al saco pericárdico, o rotura de un absceso anular en un individuo con endocarditis infecciosa. También puede complicar infecciones por virus, piógenas, por micobacterias y hongos que coexisten con infección por VIH. Por lo común, se acompaña de fiebre, escalofríos, septicemia y signos de infección en otros puntos del cuerpo y por lo regular conlleva un mal pronóstico. El diagnóstico se hace por examen del líquido pericárdico y para ello se necesita drenaje y también antibioticoterapia intensiva.

La *pericarditis de la insuficiencia renal* se manifiesta incluso en 33% de pacientes con uremia crónica (*pericarditis urémica*), y también se identifica en personas en quienes se practica diálisis por tiempo prolongado que tienen niveles normales de urea y creatinina sanguíneas (*pericarditis en casos de diálisis*). Las dos formas mencionadas de pericarditis pueden ser fibrinosas y por lo común se acompañan de derrames serosanguinolentos. Es frecuente el frote pericárdico, pero no hay dolor o es leve. Por lo general, es inadecuado el tratamiento con un NSAID y la intensificación de la diálisis. En ocasiones, se desarrolla taponamiento y se necesita pericardiocentesis. Cuando reaparece o es persistente la pericarditis de la insuficiencia renal, habrá que realizar una ventana pericárdica o pericardiectomía, si es necesaria.

La pericarditis por *enfermedades neoplásicas* es consecuencia de la extensión o invasión de metástasis tumorales (muy a menudo, de carcinoma de pulmón y la mama, melanoma maligno, linfoma y leucemia) al pericardio; entre las complicaciones observadas ocasionalmente están dolor, arritmias auriculares y taponamiento. El diagnóstico se corrobora por estudio citológico del líquido pericárdico o estudio de biopsia del pericardio. La *radiación del mediastino* por neoplasias también ocasiona pericarditis aguda, pericarditis constrictiva crónica o ambas entidades. Entre las causas poco comunes de pericarditis aguda están sífilis, micosis (histoplasmosis, blastomicosis, aspergilosis y candidosis), infestación parasitaria (amebosis, toxoplasmosis, equinococosis y triquinosis).

DERRAMES PERICÁRDICOS CRÓNICOS

En ocasiones se identifican derrames pericárdicos crónicos en personas sin el antecedente de pericarditis aguda; pueden ocasionar pocos síntomas por sí mismos, y su presencia se detecta al identificar el agradamiento de la silueta cardiaca en una radiografía de tórax. La tuberculosis es una causa frecuente. El *mixedema* puede ocasionar el derrame pericárdico crónico y a veces es masivo, pero en contadas ocasiones, si es que alguna vez ocurre, ocasiona taponamiento cardiaco. Puede haber taponamiento extraordinario de la silueta cardiaca y por medio de una ecocardiografía es posible diferenciar la cardiomegalia, del derrame pericárdico. El diagnóstico de mixedema se confirma por estudios de la función tiroidea **(cap. 405)**. El derrame pericárdico mixedematoso mejora con la sustitución de hormona tiroidea. Algunas entidades como neoplasias, SLE, artritis reumatoide, infecciones micóticas, radioterapia en el tórax, infecciones piógenas y quilopericardio pueden ocasionar también derrame pericárdico crónico y es importante tomarlas en consideración y buscarlas específicamente en los pacientes de esa categoría.

A menudo son útiles en el diagnóstico la aspiración y el análisis del líquido pericárdico; es importante estudiarlo como se describió en el apartado de pericardiocentesis. El líquido fuertemente sanguinolento es consecuencia muy frecuente de una neoplasia, tuberculosis, insuficiencia renal y escurrimiento lento desde la disección aórtica. Por medio de pericardiocentesis se puede realizar la resolución de grandes derrames, pero se necesita a veces la pericardiectomía en individuos en quienes reaparece el cuadro. También se puede utilizar, para evitar que se acumule el líquido, la instilación de fármacos esclerosantes en el interior del pericardio.

PERICARDITIS OBSTRUCTIVA CRÓNICA

La entidad mencionada es consecuencia de la cicatrización de pericarditis fibrinosa o serofibrinosa aguda o la resorción del derrame pericárdico crónico, seguida de obliteración de la cavidad pericárdica, con la formación de tejido de granulación; este último poco a poco se contrae y forma una cicatriz firme que rodea con fuerza el corazón y que puede calcificarse. En los países en desarrollo en que prevalece el trastorno, un elevado porcentaje de casos proviene de la tuberculosis que en la actualidad es poco frecuente en Norteamérica. La pericarditis obstructiva crónica puede desarrollarse después de pericarditis idiopática, viral o aguda o recidivante, de traumatismo de un coágulo sanguíneo organizado o de cirugía de cualquier tipo en el corazón, o ser consecuencia de radiación en el mediastino, infección purulenta, histoplasmosis, enfermedades neoplásicas (en particular cánceres de mama, pulmón y linfoma), artritis reumatoide, SLE o insuficiencia renal crónica tratada por diálisis a largo plazo. En muchos enfermos no se conoce el origen de la enfermedad pericárdica y en ellos, el fenómeno desencadenante posiblemente fue un episodio asintomático u olvidado de pericarditis viral, aguda o idiopática.

La irregularidad fisiológica básica en individuos con pericarditis constrictiva crónica es la incapacidad de los ventrículos para llenarse, por las limitaciones impuestas por el pericardio engrosado y rígido. El llenado ventricular se entorpece en los comienzos de la diástole, pero disminuye de manera repentina cuando se llega al límite elástico del pericardio, en tanto que en el caso del taponamiento cardiaco el llenado ventricular se entorpece durante toda la diástole. En las dos entidades, disminuyen los volúmenes telediastólico y ventricular sistólico y también las presiones te-

lediastólicas en ambos ventrículos y la presión media en aurículas, venas pulmonares, y las venas de la circulación general aumentan a un nivel general (es decir, en un tramo de 5 mmHg de la otra). A pesar de los cambios hemodinámicos en cuestión, la función sistólica puede ser normal o con perturbación leve. Sin embargo, en casos avanzados el proceso fibrótico se extiende a veces al miocardio y origina cicatrices y atrofia en él y en tal situación la congestión venosa puede provenir de la combinación de efectos de lesiones en pericardio y miocardio.

En la pericarditis constrictiva, los pulsos de la presión auricular derecha e izquierda tienen un contorno en M y los descensos *x* y *y* son notables. El descenso *y* que no aparece o disminuye en el taponamiento cardiaco es la deflexión más notable en la pericarditis constrictiva; éste refleja el llenado rápido e inmediato de los ventrículos. El descenso *y* se interrumpe por un incremento rápido en la presión auricular durante los comienzos de la diástole, en que el llenado ventricular se entorpece por el pericardio constrictivo. Estos cambios característicos se transmiten a las venas yugulares, vasos en los que se puede reconocer por medio de inspección. En la pericarditis constrictiva los pulsos de la presión ventricular en los dos ventrículos muestra el signo característico de "raíz cuadrada" durante la diástole. Dichos cambios hemodinámicos, a pesar de ser característicos, no son patognomónicos de la pericarditis constrictiva y también se pueden observar en miocardiopatías restrictivas (**cap. 287**, cuadro 287-2).

DATOS CLÍNICOS Y ESTUDIOS DE LABORATORIO

Es frecuente observar debilidad, fatiga, incremento ponderal, mayor circunferencia abdominal y molestias del vientre, así como edema. El aspecto de la persona es de enfermedad crónica, y en casos avanzados se pueden detectar anasarca, atrofia muscular de fibra estriada y caquexia. Es frecuente la disnea con el ejercicio y a veces surge ortopnea, aunque por lo común no es grave. En contadas ocasiones hay insuficiencia aguda del ventrículo izquierdo (edema pulmonar agudo). Las venas cervicales están distendidas y pueden mostrar el mismo estado incluso después de administración intensiva de diuréticos, y la presión venosa posiblemente no disminuya durante la inspiración (*signo de Kussmaul*); el signo anterior es frecuente en la pericarditis crónica, pero también puede presentarse en la estenosis tricuspídea, infarto del ventrículo derecho y la miocardiopatía restrictiva.

La presión del pulso es normal o disminuida. Alrededor de 33% de los pacientes tiene pulso paradójico. La hepatomegalia congestiva es intensa y puede deteriorar la función hepática y originar ictericia; la ascitis es común y por lo regular más notable que el edema en zonas declive. El pulso apical disminuye y puede mostrar retracción en la sístole (*signo de Broadbent*). Los ruidos cardiacos se perciben como si estuvieran distantes; suele identificarse netamente un tercer ruido (p. ej., un golpeteo pericárdico que aparece en la punta del corazón, 0.09 a 0.12 s después del cierre de la válvula aórtica) con interrupción repentina del llenado ventricular.

En el *ECG* a menudo se observa bajo voltaje de los complejos QRS y aplanamiento o inversión difusa de las ondas T. En cerca de 33% de los pacientes, se observa fibrilación ventricular. En las *radiografías de tórax* se advierte que la silueta cardiaca es normal o un poco agrandada. La calcificación pericárdica es más frecuente en la pericarditis tuberculosa. Sin embargo, también puede haber constricción del pericardio sin que exista constricción y esta última puede presentarse sin calcificación.

En la medida en que los signos físicos comunes de cardiopatías (soplos, cardiomegalia) tal vez sean poco manifiestos o falten en la pericarditis constrictiva crónica, en la hepatomegalia o en la distensión del hígado acompañada de ictericia y ascitis resistente puede originar un diagnóstico equivocado de cirrosis hepática. El error mencionado se evita si se revisan las venas del cuello y se identifica su distensión.

De manera típica, la *ecocardiografía transtorácica* muestra engrosamiento del pericardio, engrosamiento de la vena cava inferior y de venas hepáticas e interrupción repentina del llenado ventricular en los comienzos de la diástole con función sistólica ventricular normal y aplanamiento de la pared posterior del ventrículo izquierdo. En la ecocardiografía Doppler se advierte un perfil característico de la velocidad de flujo transvalvular. Durante la inspiración se observa una disminución excesiva en la velocidad del flujo sanguíneo en las venas pulmonares y a través de la válvula mitral, y un desplazamiento del tabique interventricular a la izquierda, y ocurre lo contrario durante la espiración. La velocidad de flujo diastólico en la vena cava inferior y el interior de la aurícula derecha y a través de la válvula tricúspide aumenta en una forma excesiva durante la inspiración y disminuye durante la espiración (fig. 288-4). Sin embargo, los trazos ecocardiográficos no permiten descartar de manera definitiva el diagnóstico de pericarditis restrictiva. La CT y la MRI **(fig. 288-5)** son más precisas que la ecocardiografía para confirmar o descartar la presencia de engrosamiento de pericardio.

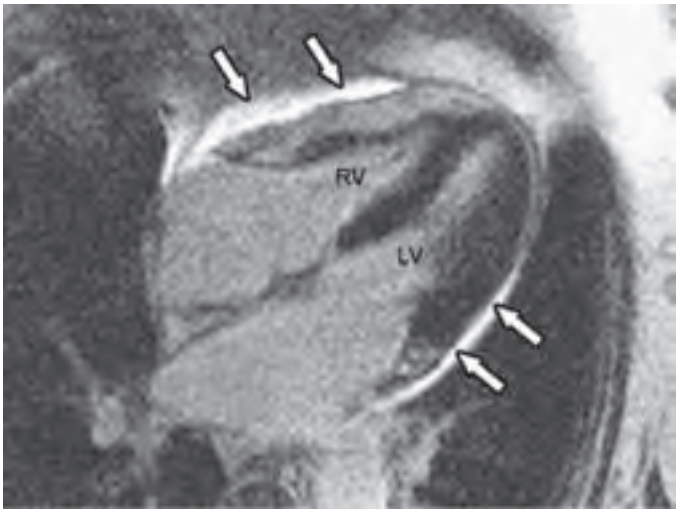


FIGURA 288-5. Resonancia magnética en imágenes en el caso de pericarditis constrictiva crónica. Las ***flechas*** señalan el pericardio engrosado que muestra contraste tardío después del uso de gadolinio, signo característico de inflamación intensa. LV, ventrículo izquierdo; RV, ventrículo derecho. *(Tomado de RY Kwong: Cardiovascular magnetic resonance imaging, en RO Bonow et al. [eds]: Braunwald´s Heart Disease 9th ed. Philadelphia: Elsevier, 2012; con autorización.)*

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A semejanza de la pericarditis constrictiva crónica, la cardiopatía pulmonar **(cap. 279)** puede acompañarse de hipertensión venosa intensa a nivel sistémico, pero escasa congestión pulmonar; por lo común no hay cardiomegalia y puede desarrollarse el pulso paradójico. Sin embargo, en caso de haber corazón pulmonar suele manifestarse la neumopatía avanzada del parénquima y la presión venosa *disminuye* durante la inspiración (p. ej., el signo de Kussmaul es negativo). La *estenosis tricuspídea* **(cap. 283)** también puede remedar la pericarditis constrictiva crónica; pueden ser igualmente notables la hepatomegalia congestiva, esplenomegalia, ascitis y distensión venosa. Sin embargo, en la estenosis tricuspídea por lo regular se detecta un soplo característico y el soplo de la estenosis mitral acompañante.

La pericarditis constrictiva se puede corregir por medios quirúrgicos, razón por la cual es importante diferenciar la forma crónica de la misma de la miocardiopatía restrictiva **(cap. 287)**, que presenta anomalías funcionales similares (es decir, restricción del llenado ventricular). Los signos de la diferenciación se resumen en el cuadro 288-2. Cuando la persona muestra insuficiencia congestiva cardiaca, incapacitante y poco sensible, y tiene cualquiera de los signos de la cardiopatía constrictiva, habrá que practicar ecocardiografía Doppler para el registro de los efectos que tiene la respiración en el flujo transvalvular y también realizar MRI o CT para identificar o descartar pericarditis constrictiva, porque esta última suele ser corregible.

TRATAMIENTO PERICARDITIS CONSTRICTIVA

La ablación del pericardio constituye el único tratamiento definitivo de la pericarditis constrictiva y debe ser lo más completa posible. En la preparación preoperatoria son útiles medidas como la restricción de sodio en alimentos y el uso de diuréticos. Es importante realizar arteriografía coronaria en el preoperatorio en personas mayores de 50 años para descartar alguna arteriopatía coronaria acompañante, no sospechada. Los beneficios obtenidos con la decorticación cardiaca por lo regular son progresivos en un lapso de meses. Los riesgos de la cirugía dependen del grado de penetración del miocardio por parte del proceso fibrótico y de calcificación, la intensidad de la atrofia del miocardio, la extensión de la disfunción secundaria de la función hepática, renal o de ambos órganos y el estado general del paciente. La mortalidad quirúrgica está en límites de 5 a 10% incluso en centros con experiencia

acumulada; los pacientes con la enfermedad más grave son los expuestos al máximo riesgo. En consecuencia, si es posible se realizará el tratamiento quirúrgico en la fecha más pronta posible en el ciclo patológico.

Pericarditis constrictiva con derrame subagudo La forma mencionada de pericardiopatía se caracteriza por la combinación de un derrame a presión en el espacio pericárdico y la constricción del corazón por dicha capa engrosada. Comparte diversos signos con el derrame crónico que origina compresión del corazón y con la constricción pericárdica. Puede ser causado por tuberculosis (véase adelante), ataques múltiples de pericarditis idiopática aguda, radiación, pericarditis traumática, insuficiencia renal, esclerodermia y neoplasia. Se advierte cardiomegalia, en términos generales, y pulso paradójico, así como un descenso notable de *x* (sin un descenso de *y* prominente) en los pulsos de presión venosa yugular y auricular. Después de la pericardiocentesis los signos fisiológicos pueden cambiar y en vez de los del taponamiento cardiaco ser los de constricción pericárdica. Además, puede disminuir la presión intrapericárdica y la venosa central, pero no hasta límites normales. El diagnóstico se puede corroborar por pericardiocentesis, seguida de biopsia del pericardio. El tratamiento eficaz por lo común es la ablación amplia del pericardio visceral y del parietal.

Pericardiopatía tuberculosa Se trata de una infección crónica como causa frecuente de derrame pericárdico crónico, aunque su frecuencia es menor en Norteamérica que en países en desarrollo en que la tuberculosis activa es endémica. El cuadro clínico incluye el de enfermedad crónica de índole general en una persona con derrame pericárdico. Es importante considerar la posibilidad de que exista esta entidad en una persona con tuberculosis identificada, con VIH y con fiebre, dolor retroesternal, pérdida de peso y ensanchamiento de la silueta cardiaca de origen indeterminado. Si no hay certeza de la causa del derrame pericárdico crónico a pesar del análisis detallado del líquido pericárdico (consúltense párrafos anteriores) habrá que practicar una biopsia de pericardio, de preferencia a través de una toracotomía limitada. Si a pesar de todo no se cuenta con pruebas definitivas, pero en la muestra se identifican granulomas con caseificación, está indicada la farmacoterapia antituberculosa (cap. 202).

Si la biopsia indica engrosamiento del pericardio después de dos a cuatro semanas de usar tuberculostáticos, se realizará la pericardiectomía para evitar que se desarrolle constricción. La constricción cardiaca de origen tuberculoso debe tratarse por medios quirúrgicos, manteniendo a la persona con farmacoterapia antituberculosa.

OTROS TRASTORNOS DEL PERICARDIO

Los *quistes pericárdicos* tienen el aspecto de deformidades redondeadas o lobuladas de la silueta cardiaca, más a menudo en el ángulo cardiofrénico derecho. Por lo común no ocasionan síntomas y su importancia clínica principal reside en la posibilidad de confundirse con un tumor; con aneurisma ventricular o con cardiomegalia masiva. Los *tumores* que afectan el pericardio son más bien consecuencia de neoplasias malignas que nacen en el mediastino o lo invaden, incluidos carcinomas de bronquio y mamario, linfoma y melanoma. El mesotelioma es la neoplasia maligna *primaria* más frecuente. El cuadro clínico usual de un cáncer pericárdico es de desarrollo insidioso, a menudo con derrame pericárdico sanguinolento. Se necesita la exploración quirúrgica para confirmar el diagnóstico y emprender el tratamiento definitivo o con mayor frecuencia, paliativo.

289e Tumores y traumatismos cardiacos

Eric H. Awtry, Wilson S. Colucci

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

TUMORES DEL CORAZÓN

TUMORES PRIMARIOS

Los tumores primarios del corazón son poco comunes. Casi 75% de ellos tiene rasgos histológicos benignos y casi todos son mixomas. Los tumores malignos, en su gran mayoría sarcomas, representan 25% de los tumores cardiacos primarios. Todos los tumores cardiacos, cualquiera que sea su tipo patológico, tienen capacidad para causar complicaciones que ponen en peligro la vida. En la actualidad, muchos tumores se curan con cirugía, por lo que el diagnóstico oportuno es obligatorio.

Cuadro clínico Los tumores cardiacos pueden causar una gran variedad de manifestaciones cardiacas y no cardiacas, que dependen en gran medida de la localización y el tamaño del tumor; a menudo son características inespecíficas de formas más frecuentes de enfermedad cardiaca, como dolor torácico, síncope, insuficiencia cardiaca, soplos, arritmias, trastornos en la conducción y derrame pericárdico, con o sin taponamiento. Además, puede haber fenómenos embólicos y síntomas generales.

290e Manifestaciones cardiacas de enfermedades sistémicas

Eric H. Awtry, Wilson S. Colucci

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Los trastornos sistémicos que se acompañan con frecuencia de manifestaciones cardiacas se resumen en este capítulo.

DIABETES MELLITUS

(Véase también el cap. 417) La diabetes mellitus, tipo 1 o 2, constituye por sí sola un factor de riesgo de coronariopatía (CAD, *coronary artery disease*; cap. 291e) y compone entre 14 a 50% de los casos nuevos de enfermedades cardiovasculares. Además, la CAD es la causa más frecuente de fallecimiento en diabéticos adultos. En la población de diabéticos, la incidencia de CAD guarda relación con la duración de la diabetes y el grado de control glucémico, y su patogenia incluye factores como disfunción endotelial, mayor peroxidación de lipoproteínas, incremento de la inflamación, un estado protrombótico y anomalías metabólicas acompañantes.

291e Patogenia, prevención y tratamiento de la aterosclerosis

Peter Libby

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

PATOGENIA

La aterosclerosis sigue siendo la causa principal de muerte y discapacidad prematura en sociedades desarrolladas. Además, las predicciones actuales estiman que para el año 2020 las enfermedades cardiovasculares, en particular la aterosclerosis, serán la primera causa de la carga total de enfermedad. Son muchos los factores de riesgo de tipo general o sistémico que favorecen su desarrollo, pero la enfermedad afecta preferentemente a determinadas regiones de la circulación y produce manifestaciones clínicas singulares que dependen del lecho vascular afectado. La aterosclerosis coronaria suele causar infarto del miocardio **(cap. 295)** y angina de pecho **(cap. 293)**; la del sistema nervioso central se asocia sobre todo a isquemia cerebral transitoria y apoplejía **(cap. 446)**; en la circulación periférica puede desencadenar claudicación intermitente y gangrena y poner en peligro la viabilidad del miembro afectado. La afección del territorio esplácnico es causa de isquemia mesentérica. La aterosclerosis puede dañar directamente el riñón (p. ej., por estenosis de la arteria renal) y, además, el riñón constituye un asiento frecuente de enfermedad ateroembólica **(cap. 301)**.

292e Atlas de aterosclerosis

Peter Libby

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

En los últimos años se han ampliado de manera considerable muchos de los conocimientos de las características biológicas de la aterosclerosis de los seres humanos y los factores de peligro para que surja. La aplicación de la biología vascular a dicha anomalía ha aportado nuevos datos sobre los mecanismos que inducen los fenómenos clínicos. La serie de videos animados incluidos en esta sección ilustra algunos de los conocimientos en evolución sobre los factores de riesgo de aterosclerosis y la fisiopatología de los trastornos clínicos.

Desde hace mucho, la presión arterial se ha identificado como un factor de riesgo importante para que surjan aterosclerosis y trastornos cardiovasculares agudos. La información clínica reciente ha destacado la importancia de la presión diferencial, es decir, la diferencia entre la presión sistólica y la presión diastólica mínima, como indicador pronóstico de riesgo cardiovascular. El videoclip sobre la presión diferencial explica la fisiopatología de esta variable clínica que se mide sin inconvenientes.

293 Cardiopatía isquémica

Elliot M. Antman, Joseph Loscalzo

La *cardiopatía isquémica* (IHD, *ischemic heart disease*) es un trastorno en donde parte del miocardio recibe una cantidad insuficiente de sangre y oxígeno; surge de manera específica cuando hay un desequilibrio entre el aporte de oxígeno y la necesidad de éste por dicha capa muscular. La causa más frecuente de isquemia del miocardio es el ataque aterosclerótico de una arteria epicárdica coronaria (o arterias) que baste para disminuir la circulación sanguínea al miocardio en una región y una perfusión insuficiente de esa capa por parte de la arteria coronaria afectada. En el **capítulo 291e** se exponen la génesis, evolución y tratamiento de la aterosclerosis. Este capítulo se enfoca en las manifestaciones crónicas y tratamiento de la cardiopatía isquémica. En los capítulos siguientes se revisan las fases agudas de la enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA Y TENENCIAS GLOBALES

La IHD causa más muertes y discapacidad y tiene un costo monetario mayor que cualquier otra enfermedad en los países desarrollados. Es la enfermedad más común, grave, crónica y peligrosa en Estados Unidos, donde 13 millones de personas la padecen, más de seis millones sufren de angina de pecho y más de siete millones han padecido un infarto del miocardio (MI, *myocardial infarction*). Guarda relación estrecha con la alimentación rica en grasas y carbohidratos, el tabaquismo y la vida sedentaria **(cap. 291e)**. En Estados Unidos y Europa occidental está aumentando entre los pobres, pero no entre los ricos, en tanto que la prevención primaria ha retrasado esta enfermedad hasta etapas avanzadas de la vida en todos los grupos socioeconómicos. A pesar de estas estadísticas alarmantes, es importante destacar que los datos epidemiológicos indican reducción de defunciones por IHD, de las cuales casi la mitad podría atribuirse a los tratamientos y la otra mitad a la prevención, por una modificación de factores de riesgo.

La obesidad, resistencia a la insulina y diabetes mellitus tipo 2 se están incrementando en frecuencia y son factores de riesgo importantes para la IHD. Dichas tendencias ocurren en el contexto general de crecimiento de la población y como resultado de la prolongación de la edad promedio de la población mundial. Con la urbanización en países con economías nacientes y clase media creciente, se están adoptando elementos de alimentación hipercalórica occidental. Como resultado, están aumentando rápidamente la prevalencia de factores de riesgo de IHD y la prevalencia de IHD misma, de manera que al analizar la carga global de la enfermedad se observa una desviación de enfermedades transmisibles hacia enfermedades no transmisibles. Los subgrupos de población que al parecer se afectan más a menudo son los varones en países del sur de Asia, en particular la India y el cercano Oriente. Ante el pronóstico de incrementos sustanciales de IHD en todo el mundo, es probable que se transforme en la causa más común de fallecimientos a ese nivel para el año 2020.

FISIOPATOLOGÍA

Como elemento básico para el conocimiento de la fisiopatología de la isquemia del miocardio está el concepto de aporte y necesidad de oxígeno de dicha capa. En situaciones normales, en cualquier nivel de necesidad de oxígeno, el miocardio controla el suministro de oxígeno en la sangre para evitar la deficiencia de perfusión de los miocitos y la aparición de isquemia e infarto. Los factores determinantes de la demanda de oxígeno por el miocardio (MVO_2, *myocardial oxygen demand*) son la frecuencia cardiaca y la contractilidad del miocardio, así como la presión sobre la pared del miocardio. Para que el aporte de oxígeno sea suficiente se requiere que la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre sea satisfactoria (lo que depende de la concentración de oxígeno inspirado, la función pulmonar, así como la concentración y función de hemoglobina), además de flujo coronario adecuado. La sangre fluye por las arterias coronarias gracias a un mecanismo fásico y la mayor parte de la corriente se produce durante la diástole. En promedio, 75% de la resistencia coronaria total al flujo tiene lugar en tres grupos de arterias: 1) las grandes arterias epicárdicas (resis-

tencia 1 = R_1); 2) los vasos prearteriolares (R_2), y 3) los capilares arteriolares e intramiocárdicos (R_3). Si no hay obstrucciones ateroscleróticas notables que limiten la corriente, R_1 será insignificante, en tanto que en R_2 y R_3 se encontrará el elemento determinante de la resistencia.

La circulación coronaria normal es dominada y controlada por las necesidades de oxígeno del miocardio. Éstas se satisfacen por la capacidad del lecho vascular coronario de variar en forma considerable su resistencia vascular coronaria (y por consiguiente el flujo sanguíneo), mientras el miocardio extrae un porcentaje alto y relativamente fijo del oxígeno. En condiciones normales, las arteriolas de resistencia intramiocárdicas poseen una inmensa capacidad de dilatación (decremento de R_2 y R_3). Por ejemplo, el ejercicio y el estrés emocional cambian las necesidades de oxígeno, las cuales afectan la resistencia vascular coronaria y de esta forma regulan el aporte de oxígeno y sustratos al miocardio (*regulación metabólica*). Estos mismos vasos también se adaptan a alteraciones fisiológicas de la presión arterial con la finalidad de mantener el flujo coronario en niveles apropiados a las necesidades del miocardio (*autorregulación*).

Al reducir la luz de las arterias coronarias, la aterosclerosis limita el incremento correspondiente de la perfusión cuando aumenta la demanda, como sucede durante el ejercicio o la excitación. Cuando esta obstrucción luminal es pronunciada, disminuye la perfusión del miocardio en estado basal. El flujo coronario también puede verse limitado por trombos, espasmos **(cap. 294)** y, pocas veces, por émbolos coronarios o por el estrechamiento de los orificios coronarios causado por aortitis sifilítica. Las anomalías congénitas, como el origen anómalo de la coronaria descendente anterior izquierda en la arteria pulmonar, pueden asimismo ocasionar isquemia e infarto en la lactancia, pero son causas muy poco comunes en el adulto.

También puede haber isquemia miocárdica cuando aumenta en exceso la demanda de oxígeno y cuando la circulación coronaria es limitada, como ocurre en la hipertrofia ventricular izquierda (LV, *left ventricular*) grave por estenosis aórtica. Este último cuadro puede manifestarse en un inicio como angina casi idéntica a la causada por aterosclerosis coronaria y en gran medida se debe a la isquemia subendocárdica **(cap. 283)**. Cuando disminuye la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre, como sucede en los casos de anemia o en presencia de carboxihemoglobina, muy pocas veces origina isquemia miocárdica por sí misma, aunque en ocasiones reduce el umbral isquémico en pacientes con obstrucción coronaria moderada.

A menudo coexisten dos o más causas de isquemia, como una mayor demanda de oxígeno por hipertrofia ventricular izquierda secundaria a hipertensión y reducción del aporte de oxígeno secundaria a aterosclerosis coronaria y anemia. La constricción anormal o la imposibilidad que muestran los vasos de resistencia coronaria de dilatarse en forma normal también originan isquemia. Cuando surge angina se conoce al trastorno como *angina microvascular*.

ATEROSCLEROSIS CORONARIA

Las coronarias epicárdicas constituyen el sitio principal de la aterosclerosis. Los principales factores de riesgo de aterosclerosis [concentraciones altas de lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low-density lipoprotein*) en plasma, tasas reducidas de lipoproteínas de alta densidad (HDL, *high-density lipoprotein*) en plasma, tabaquismo, hipertensión y diabetes mellitus **(cap. 291e)**] alteran las funciones normales del endotelio vascular. Dichas funciones incluyen el control local del tono vascular, la conservación de una superficie antitrombótica y la disminución de la adherencia y la diapédesis de las células de inflamación. La pérdida de tales defensas causa constricción inapropiada, formación de trombos intraluminales e interacciones anormales entre células hemáticas, en particular monocitos y plaquetas y el endotelio vascular activado. Los cambios funcionales en el entorno vascular culminan en la acumulación de grasa, células de músculo liso, fibroblastos y matriz intercelular debajo de la íntima, que definen la placa aterosclerótica. En lugar de considerar a la esclerosis estrictamente como problema vascular, vale la pena contemplarla en el contexto de alteraciones en la naturaleza de la sangre circulante (hiperglucemia; mayor concentración de colesterol LDL, factor hístico, fibrinógeno, factor de Von Willebrand, factor VII de la coagulación y micropartículas plaquetarias). La combinación de un "vaso vulnerable" en un paciente con "sangre vulnerable" fomenta un estado de hipercoagulación e hiperfibrinólisis. Esto resulta en especial verdadero en pacientes con diabetes mellitus.

La aterosclerosis se forma a distintas velocidades en diferentes segmentos del árbol coronario epicárdico y provoca finalmente reducción segmentaria del área transversal, es decir, formación de la placa. Se observa también que las placas ateroscleróticas aparecen de preferencia en sitios de mayor turbulencia en el flujo coronario, como las ramificaciones en las arterias epicárdicas. Si la estenosis disminuye a la mitad del diámetro de una arteria epicárdica, se limita la capacidad de aumentar el flujo para cubrir la mayor necesidad de oxígeno por el miocardio. Cuando el diámetro se reduce cerca de 80%, la circulación en reposo llega a disminuir; si se reduce aún más el orificio estenosado puede disminuir el flujo coronario de manera notable y causar isquemia miocárdica en reposo con un mínimo de esfuerzo.

La estenosis aterosclerótica segmentaria de las arterias epicárdicas se debe muy a menudo a la formación de una placa, cuya zona que la separa del flujo sanguíneo puede romperse o mostrar erosión. Una vez que el contenido de la placa queda expuesto a la sangre se inician dos alteraciones importantes e interrelacionadas: 1) la activación y la agregación de las plaquetas y 2) la activación de la cascada de coagulación, con lo cual se depositan cordones de fibrina. El trombo, compuesto de agregados plaquetarios y cordones de fibrina, atrapa los eritrocitos y reduce el flujo coronario, lo cual hace que surjan manifestaciones clínicas de isquemia del miocardio.

La localización de la obstrucción influye en la cantidad de miocardio que sufre isquemia y establece así la gravedad de las manifestaciones clínicas. Por tanto, las obstrucciones importantes de los vasos como la coronaria principal izquierda o la porción proximal de la coronaria descendente izquierda anterior son en especial peligrosas. A menudo, la estenosis coronaria crónica y la isquemia miocárdica se asocian al desarrollo de vasos colaterales, sobre todo cuando la estenosis se produce de manera gradual. Cuando están bien desarrollados, estos vasos colaterales pueden proporcionar un flujo sanguíneo suficiente para poder mantener la viabilidad del miocardio en reposo, pero no en situaciones de aumento de la demanda.

Con el agravamiento progresivo de la estenosis en la porción proximal de la arteria epicárdica se dilatan los vasos de resistencia distales (cuando tienen un funcionamiento normal) para aminorar la resistencia vascular y conservar el flujo coronario. En la estenosis proximal se desarrolla un gradiente de presión que disminuye la presión posestenótica. Cuando los vasos de resistencia están dilatados al máximo, el flujo miocárdico depende de la presión en la arteria coronaria distal a la obstrucción. En estas circunstancias, el incremento de la demanda miocárdica de oxígeno por la actividad física, el estrés emocional, taquicardia, o todos ellos, pueden precipitar una isquemia en la región perfundida por la arteria estenótica, que se manifiesta en términos clínicos por angina o cambios electrocardiográficos con depresión del segmento ST. Las modificaciones del calibre de la arteria coronaria estenótica por fenómenos vasomotores fisiológicos, pérdida del control endotelial de la dilatación (como sucede en la aterosclerosis), espasmos patológicos (angina de Prinzmetal) o pequeños tapones plaquetarios pueden alterar también el delicado equilibrio entre el aporte y la necesidad de oxígeno y desencadenar, en última instancia, una isquemia del miocardio.

EFECTOS DE LA ISQUEMIA

Durante los episodios de hipoperfusión causados por aterosclerosis coronaria, la presión miocárdica de oxígeno desciende y puede causar alteraciones transitorias de las funciones mecánica, bioquímica y eléctrica del miocardio **(fig. 293-1)**. La aterosclerosis coronaria es un proceso localizado que casi siempre causa isquemia irregular. Durante la isquemia, perturbaciones regionales de la contractilidad ventricular originan hipocinesia y acinesia segmentarias o en algunos casos, discinesias (protrusión de la pared miocárdica) que disminuyen la función de bomba del miocardio.

El desarrollo brusco de la isquemia grave, como sucede en la oclusión completa o parcial, provoca la interrupción casi instantánea de la contracción y la relajación normales del músculo. La perfusión relativamente deficiente del subendocardio causa isquemia más intensa en esta porción de la pared (comparada con la región subepicárdica). La isquemia de grandes segmentos del ventrículo da lugar a insuficiencia ventricular izquierda transitoria y, si se afectan los músculos papilares, puede ocurrir insuficiencia mitral que complica el episodio. Cuando los episodios isquémicos son transitorios, pueden asociarse con angina de pecho, mientras que si son prolongados pueden ocasionar necrosis y cicatrización del miocardio, con o sin el cuadro clínico de infarto agudo de miocardio **(cap. 295)**.

El fundamento de estas alteraciones mecánicas durante la isquemia consta de una gran variedad de anomalías en el metabolismo, el funcionamiento y la estructura de las células. El miocardio normal metaboliza ácidos grasos y glucosa para formar dióxido de carbono y agua.

Durante la privación de oxígeno, no es posible oxidar ácidos grasos y la glucosa es degradada hasta producir lactato. El pH intracelular disminuye, al igual que los depósitos miocárdicos de fosfato de alta energía, por ejem-

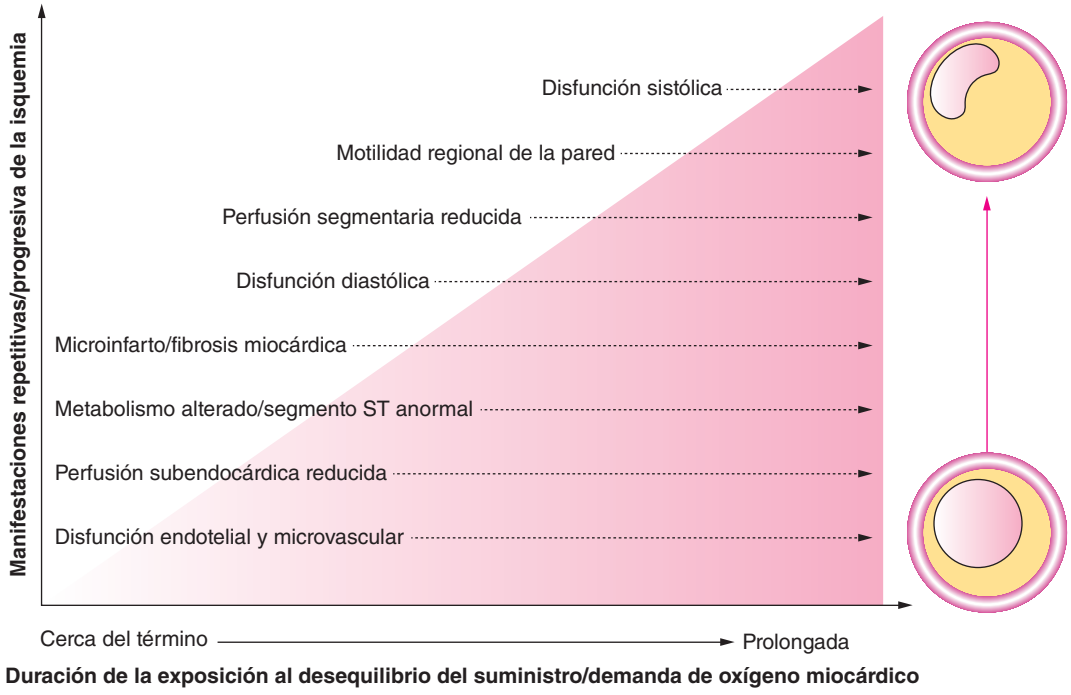


FIGURA 293-1. Secuencia de mecanismos y manifestaciones de la isquemia. *(Modificado de LJ Shaw et al.: J Am Coll Cardiol 54:1561, 2009. Ilustración original de Rob Flewell.)*

plo, trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*) y fosfato de creatina. El funcionamiento anormal de la membrana celular causa salida de potasio y entrada de sodio en los miocitos, así como aumento del calcio citosólico. La gravedad y duración del desequilibrio entre el aporte y la demanda miocárdica de oxígeno define si el daño es reversible (20 min, o menos, de oclusión total en ausencia de colaterales) o permanente, con necrosis miocárdica posterior (>20 min).

La isquemia también causa alteraciones electrocardiográficas (ECG) características, como anomalías de la repolarización, que se manifiestan por inversión de la onda T y, cuando es más grave, desplazamiento del segmento ST (cap. 268). Es posible que la inversión transitoria de la onda T refleje isquemia intramiocárdica que no es transmural; la depresión transitoria del segmento ST suele manifestar isquemia subendocárdica y se piensa que la elevación del segmento mencionado es causada por isquemia transmural más intensa. Otra consecuencia importante de la isquemia miocárdica es la inestabilidad eléctrica, que puede causar taquicardia o fibrilación ventricular (cap. 277). La mayoría de los pacientes que muere en forma súbita por IHD fallece a consecuencia de arritmias ventriculares malignas inducidas por la isquemia (cap. 327).

IHD ASINTOMÁTICA Y SINTOMÁTICA

Si bien la prevalencia está disminuyendo, las autopsias de las víctimas de accidentes y de las guerras en países occidentales, demuestran la presencia de aterosclerosis coronaria desde antes de los 20 años de edad y se observa incluso en adultos que se encontraban asintomáticos en vida. Las pruebas de esfuerzo efectuadas en individuos asintomáticos pueden mostrar signos de isquemia asintomática, es decir, cambios electrocardiográficos inducidos por el ejercicio, que no van acompañados de angina; la angiografía coronaria de estos pacientes a menudo revela placas y obstrucción de la arteria coronaria que no se había identificado antes (cap. 272). En las autopsias de individuos con obstrucción sin antecedentes ni manifestaciones clínicas de isquemia de miocardio a menudo se observan cicatrices macroscópicas de infarto en zonas irrigadas por arterias coronarias lesionadas, con o sin circulación colateral. Según los estudios de poblaciones, es posible que cerca de 25% de los pacientes que sobreviven a un infarto agudo de miocardio no reciban atención médica y estos enfermos tienen el mismo pronóstico grave que los que presentan el síndrome clásico (cap. 295). La muerte súbita, a veces no precedida de episodio clínico alguno, es una forma frecuente de presentación de IHD (cap. 327).

Algunos individuos acuden con el médico por cardiomegalia e insuficiencia cardiaca secundarias a la lesión isquémica del miocardio del ventrículo izquierdo, que no produjo síntomas antes del desarrollo de la insuficiencia cardiaca; este proceso se denomina *miocardiopatía isquémica.* A diferencia de la fase asintomática de la cardiopatía isquémica, la fase sintomática se caracteriza por molestias torácicas causadas por angina o infarto agudo del miocardio (cap. 295). Una vez en la fase sintomática, el enfermo puede presentar un curso estable o progresivo, permanecer asintomático o morir en forma súbita.

ANGINA DE PECHO ESTABLE

Este síndrome clínico episódico se debe a isquemia miocárdica transitoria. En el capítulo 19 se estudian varias enfermedades que ocasionan isquemia miocárdica y también otros muchos cuadros con los que puede confundirse. Los varones constituyen alrededor de 70% de todos los pacientes con angina y este porcentaje todavía se incrementa en individuos <50 años. Sin embargo, es importante destacar que la angina de pecho en las mujeres suele tener un cuadro inicial atípico (véase adelante).

HISTORIA CLÍNICA

El paciente típico con angina es un varón >50 años de edad o una mujer >60 años que se queja de molestia en el tórax, que por lo general describe como sensación de pesantez, opresión, compresión, asfixia o sofocación y rara vez como dolor franco. Cuando se le pide al paciente que ubique esta sensación se toca el esternón, algunas veces con el puño, para indicar que la molestia es opresiva, central y subesternal (signo de Levine). La angina es casi siempre de naturaleza creciente-decreciente, con una duración característica de 2 a 5 min y algunas veces se irradia hacia alguno de los hombros y a ambos brazos, sobre todo hacia las superficies cubitales del antebrazo y la mano. Otras veces se origina o se irradia hacia la espalda, región interescapular, base del cuello, mandíbula, dientes y el epigastrio. Rara vez se ubica debajo de la cicatriz umbilical o por arriba de la mandíbula. Un dato útil cuando se valora a la persona con dolor torácico es el hecho de que la molestia isquémica nacida del miocardio no se irradia a los músculos trapecios; tal perfil de irradiación es más típico de la pericarditis.

A pesar de que de manera típica los episodios de angina son causados por el ejercicio (como los esfuerzos físicos, el ritmo acelerado de vida o la actividad sexual), o emoción (como estrés, ira, miedo o frustración) y ceden con el reposo, también durante este último pueden aparecer (cap. 294) y, asimismo, mientras la persona está en decúbito (angina en decúbito). El enfermo puede despertarse por la noche con las molestias torácicas típicas y disnea. La angina nocturna puede ser causada por taquicardia

episódica, disminución de la oxigenación como los cambios del patrón respiratorio durante el sueño, o por expansión del volumen sanguíneo intratorácico que tiene lugar con el decúbito y que provoca un aumento del tamaño cardiaco (volumen telediastólico), de la tensión parietal y de la necesidad miocárdica de oxígeno, lo que conduce a isquemia e insuficiencia ventricular izquierda transitorias.

El umbral para que aparezca la angina de pecho varía según la hora del día y el estado emocional. No obstante, muchos pacientes manifiestan un umbral fijo para la angina, que ocurre en forma predecible con cierto nivel de actividad, como subir dos tramos de escaleras a paso normal. En estos individuos la estenosis coronaria y el aporte miocárdico de oxígeno son fijos y la isquemia es precipitada cuando aumenta la demanda miocárdica de oxígeno; se dice que tienen *angina de esfuerzo estable*. En otros pacientes el umbral de la angina varía de manera considerable según el día. En ellos, para definir el patrón de la angina es importante tener en cuenta las variaciones en el aporte miocárdico de oxígeno, debidas tal vez a ciertos cambios en el tono vasomotor coronario. Algunos manifiestan síntomas al realizar un ejercicio leve por la mañana (durante una caminata corta o al rasurarse) y a medio día pueden realizar mucho más esfuerzo sin padecer síntomas. La angina también puede ser precipitada por otras tareas menos ordinarias, por una comida pesada, por el contacto con el frío o por una combinación de esos factores.

La angina de esfuerzo casi siempre desaparece con el reposo en un lapso de 1 a 5 min e incluso con mayor rapidez cuando el reposo se combina con nitroglicerina sublingual (véase más adelante). De hecho, el diagnóstico de angina es dudoso cuando la molestia no responde a la combinación de tales medidas. Una forma de expresar la gravedad de la angina es según la clasificación funcional de la *Canadian Cardiac Society* **(cuadro 293-1)**. Su efecto en la capacidad funcional de la persona se describe por medio de la clasificación funcional de la *New York Heart Association* (NYHA) (cuadro 293-1).

CUADRO 293-1 Clasificación de las enfermedades cardiovasculares

Clase	Clasificación funcional de la *New York Heart Association* (NYHA)	Clasificación funcional de la *Canadian Cardiac Society*
I	El paciente tiene cardiopatía pero *no padece* consecuencias que *limiten* su actividad física. La actividad física habitual no origina fatiga excesiva, palpitaciones, disnea ni dolor anginoso	La actividad física habitual, como caminar o subir escaleras, *no causa angina*. La angina aparece con el ejercicio agotador, rápido o duradero, sea en el trabajo o recreativo
II	El paciente tiene cardiopatía que *impone una limitación leve* a su actividad física. Se siente cómodo en el reposo. La actividad habitual no origina fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso	*Limitación leve* de las actividades cotidianas. Incluye caminar o subir con rapidez las escaleras, ascender una colina, caminar o subir escaleras después de ingerir alimentos, en clima frío o con estrés emocional o sólo durante las horas que siguen al despertar matinal. Puede caminar más de dos cuadras en terreno plano y ascender más de un tramo de escaleras con ritmo normal y en circunstancias normales
III	El paciente tiene cardiopatía que impone *limitaciones considerables* a la actividad física. Se siente cómodo en el reposo. La actividad física habitual origina fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso	*Limitación considerable* de las actividades físicas habituales. El sujeto sólo puede caminar una o dos cuadras en terreno plano y ascender más de un tramo de escaleras en circunstancias normales
IV	El paciente tiene cardiopatía que le *impide* realizar actividades físicas sin molestias. Incluso en el reposo pueden surgir síntomas de insuficiencia cardiaca o el síndrome anginoso. Si emprende cualquier actividad física se intensifica la molestia	*Imposibilidad* de realizar cualquier actividad física sin molestias; en el reposo puede aparecer el síndrome anginoso

Fuente: Modificado de L Goldman *et al.*: Circulation 64:1227, 1981.

El dolor agudo y migratorio o el dolor sordo y prolongado, localizados en la región submamaria izquierda, rara vez se deben a isquemia miocárdica. Sin embargo, la angina puede tener una localización atípica y no estar relacionada de manera estricta con factores desencadenantes. Además, estos síntomas pueden exacerbarse y remitir en días, semanas o meses y su aparición puede ser estacional, con predominio en los meses de invierno en los climas templados. Los "equivalentes" anginosos son síntomas de isquemia miocárdica distintos de la angina, como disnea, náusea, fatiga y desmayos; son más frecuentes en ancianos y en diabéticos.

Para reconocer las características de un síndrome inestable más peligroso, como angina de reposo o angina que despierta al paciente del sueño, es importante realizar una anamnesis sistemática. La aterosclerosis coronaria a menudo se acompaña de aterosclerosis en otras arterias, de manera que en el paciente con angina también se deben buscar arteriopatía periférica (claudicación intermitente, **cap. 302**), apoplejía o isquemia cerebral transitoria **(cap. 446)** por medio de la anamnesis y la exploración física. Asimismo, es importante identificar los antecedentes familiares de IHD precoz (en familiares masculinos de primer grado, <55 años de edad y familiares de sexo femenino <65 años) y la presencia de diabetes mellitus, hiperlipidemia, hipertensión, tabaquismo y otros factores de riesgo coronario **(cap. 291e)**.

El antecedente de angina de pecho típica establece el diagnóstico de IHD hasta que se comprueba lo contrario. La combinación de edad avanzada, sexo masculino, etapa posmenopáusica y factores de riesgo de aterosclerosis aumentan la probabilidad de una anomalía coronaria con consecuencias hemodinámicas. Un problema en particular difícil es la valoración y el tratamiento de sujetos que muestran molestias torácicas persistentes de tipo isquémico pero sin obstrucciones en las arterias coronarias epicárdicas, que limitarían el flujo. Esta situación aparece con mayor frecuencia en mujeres que en varones y entre sus posibles causas están: enfermedad coronaria microvascular (detectable con pruebas de reactividad coronaria a fármacos vasoactivos como la adenosina, acetilcolina y nitroglicerina intracoronarias) y la nocicepción cardiaca anormal. El tratamiento de la enfermedad coronaria microvascular debe orientarse a mejorar la función endotelial, e incluye el uso de nitratos, bloqueadores β, antagonistas del calcio, estatinas e inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*). La nocicepción cardiaca anormal es más difícil de tratar y en algunos casos puede mejorar con la administración de imipramina.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Los datos de la exploración física suelen ser normales en sujetos con angina estable, en los periodos en que están asintomáticos. Sin embargo, ante la sospecha de que exista IHD en individuos con diabetes, con enfermedad arterial periférica o con ambas entidades patológicas, los clínicos deben buscar signos de enfermedad aterosclerótica en otros sitios, como un aneurisma en aorta abdominal, soplos en arteria carótida y disminución de los pulsos arteriales en las extremidades pélvicas. La exploración física también debe comprender la búsqueda de signos de factores de riesgo de aterosclerosis como xantelasmas y xantomas **(cap. 291e)**. El clínico también buscará signos de enfermedad arterial periférica al valorar las características del pulso en múltiples sitios y comparar las cifras de presión arterial entre uno y otro brazos y entre éstos y las piernas (índice tobillo/brazo). La exploración del fondo de ojo revela reflejos luminosos acentuados y muescas arteriovenosas como pruebas de hipertensión. Otras veces se observan signos de anemia, problemas tiroideos y manchas de nicotina en los dedos por el tabaquismo.

La palpación revela agrandamiento cardiaco y contracción anormal del impulso cardiaco (acinesia o discinesia ventricular izquierda). La auscultación revela soplos arteriales, un tercer o cuarto ruido cardiaco y un soplo sistólico apical por insuficiencia mitral cuando la isquemia o un infarto previo ha deteriorado la función de los músculos papilares. Estos signos de la auscultación se aprecian mejor con el paciente en decúbito lateral izquierdo. Es importante excluir la posibilidad de estenosis aórtica, insuficiencia aórtica **(cap. 283)**, hipertensión pulmonar **(cap. 304)** y miocardiopatía hipertrófica **(cap. 287)**, puesto que dichas enfermedades pueden causar angina en ausencia de aterosclerosis coronaria. El examen durante la crisis anginosa es útil, ya que la isquemia causa insuficiencia ventricular izquierda transitoria y aparecen un tercer o cuarto ruido cardiaco, discinesia de la punta del corazón, insuficiencia mitral e incluso edema pulmonar. Es poco probable que la isquemia del miocardio ocasione manifestaciones como hiperestesia de la pared torácica, "localización" de la molestia por el simple apoyo de la yema en el tórax o reproducción del dolor con la palpación del tórax. El vientre protuberante también puede indicar que el pa-

ciente tiene síndrome metabólico y que está expuesto a un mayor riesgo de presentar aterosclerosis.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Aunque el diagnóstico de IHD puede establecerse por la anamnesis y exploración física con bastante seguridad, en ocasiones es conveniente realizar una serie de pruebas de laboratorio sencillas. Se estudia la orina para descartar diabetes mellitus y enfermedades renales (como microalbuminuria), ya que ambas pueden acelerar la aterosclerosis. De igual forma, el estudio de la sangre debe comprender la medición de lípidos (colesterol total, lipoproteínas de baja y alta densidades y triglicéridos), glucosa (hemoglobina A_{1c}), creatinina, hematocrito y, si están indicadas por la exploración física, pruebas de función tiroidea. Es importante la radiografía de tórax, ya que puede demostrar las consecuencias de cardiopatía isquémica, es decir, aumento de tamaño del corazón, aneurisma ventricular o signos de insuficiencia cardiaca. Tales signos apoyan el diagnóstico de enfermedad coronaria y son importantes en la valoración del grado de lesión cardiaca y de los efectos del tratamiento de insuficiencia cardiaca. Se cuenta con pruebas de que el incremento en las concentraciones de proteína C-reactiva (CRP, *C-reactive protein*) de alta sensibilidad, específicamente con cifras entre 0 y 3 mg/100 mL, constituye un factor independiente de riesgo de que aparezca IHD y pudiera ser útil en las decisiones terapéuticas respecto a emprender el tratamiento hipolipemiante. El principal beneficio de la CRP de alta sensibilidad es reclasificar el riesgo de IHD en individuos que se asignaron a la categoría "intermedia", con base en los factores tradicionales de riesgo.

ELECTROCARDIOGRAMA

El ECG de 12 derivaciones en reposo es normal en casi 50% de los pacientes con angina de pecho típica, pero algunas veces aparecen signos de un infarto antiguo de miocardio **(cap. 268)**. Ciertas anomalías de la repolarización como cambios del segmento ST y la onda T, hipertrofia ventricular izquierda y alteraciones de la conducción intraventricular del ritmo cardiaco, son sugestivas de cardiopatía isquémica, pero son inespecíficas porque también ocurren en caso de trastornos pericárdicos, miocárdicos y valvulares; en el primer caso son transitorios y aparecen con la angustia, cambios de la postura, ciertos fármacos y enfermedades del esófago. La presencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo (LVH, *left ventricular hypertrophy*) es un signo importante de que existe un mayor riesgo de resultados adversos provenientes de la cardiopatía isquémica. Como aspecto interesante, a pesar de que las alteraciones del ritmo cardiaco y de LVH son indicadores inespecíficos de la génesis de IHD, pudieran ser factores que contribuyan a los episodios de angina en individuos en quienes ha surgido IHD como consecuencia de factores corrientes de riesgo. Los cambios dinámicos del segmento ST y la onda T que acompañan a los episodios anginosos y desaparecen después son más específicos.

PRUEBA DE ESFUERZO

Electrocardiográfica La prueba más utilizada, tanto para el diagnóstico de la IHD como para establecer su pronóstico, consiste en el registro electrocardiográfico de 12 derivaciones antes, durante y después del ejercicio, por lo general en una banda sin fin **(fig. 292-2)**. La prueba consiste en un aumento progresivo de la carga de trabajo externo **(cuadro 293-2)**, mientras se vigilan de forma continua el ECG, los síntomas y la presión arterial en el brazo. La prueba suele interrumpirse ante la aparición de los síntomas de molestias torácicas, disnea importante, mareos, fatiga o depresión del segmento ST >0.2 mV (2 mm), disminución de la presión arterial sistólica >10 mmHg o taquiarritmias ventriculares. La finalidad de esta prueba es descubrir cualquier limitación para realizar esfuerzos, identificar signos electrocardiográficos típicos de isquemia miocárdica y establecer su relación con el dolor torácico. La respuesta isquémica del segmento ST se define como una depresión plana del ST superior a 0.1 mV, por debajo de la línea basal (es decir, el segmento PR) que dura más de 0.08 s (fig. 293-1). No se consideran característicos de isquemia los cambios del segmento ST, consistentes en el ascenso o problemas de la unión y no constituyen una prueba positiva. Aunque deben registrarse las alteraciones de la onda T, los trastornos de la conducción y las arritmias ventriculares que se desarrollan durante el ejercicio, no tienen valor diagnóstico. Las pruebas de esfuerzo negativas en las que no se alcanza la frecuencia cardiaca pretendida (85% de la máxima frecuencia cardiaca para la edad y sexo) se consideran no diagnósticas.

Cuando se interpreta el resultado de la prueba ECG de esfuerzo, se valora en primer lugar la probabilidad de que el enfermo o la población examinados (es decir, probabilidad antes de la prueba) padezcan una enfermedad coronaria (CAD, *coronary artery disease*). En conjunto, el número de resultados falsos positivos o falsos negativos puede sumar la tercera parte del total. No obstante, un resultado positivo en la prueba de esfuerzo indica que la probabilidad de sufrir una enfermedad coronaria es de 98% si se trata de un varón >50 años con antecedentes de angina de pecho que experimenta molestias torácicas a lo largo de la prueba. Esta probabilidad decrece si el enfermo manifiesta dolor atípico o no padece dolor torácico alguno durante la prueba.

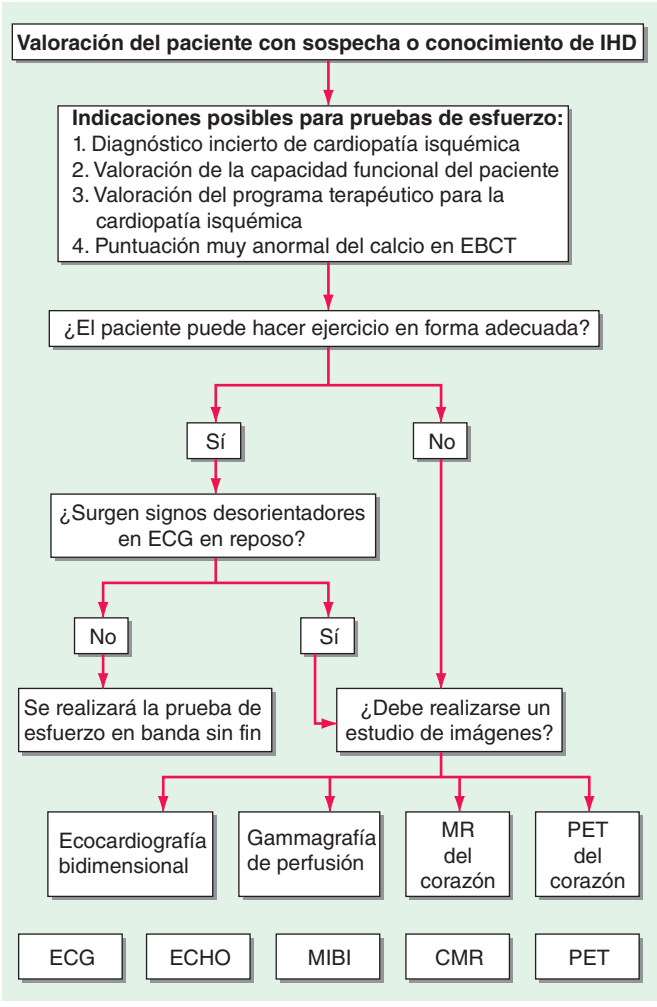
La incidencia de resultados falsos positivos aumenta de modo significativo en todo varón asintomático <40 años de edad o en una mujer premenopáusica sin factores de riesgo de aterosclerosis prematura. De igual modo, aumenta en los enfermos tratados con fármacos cardioactivos, como los digitálicos y antiarrítmicos, o con alteraciones de la conducción intraventricular, anomalías del segmento ST y de la onda T en reposo, hipertrofia del miocardio o concentraciones anormales de potasio en el suero. La enfermedad oclusiva limitada a la arteria coronaria circunfleja puede dar una prueba de esfuerzo falsa negativa porque el ECG de superficie de 12 derivaciones no representa de manera correcta la parte posterior del corazón, perfundida por esta arteria. Como la sensibilidad global de la prueba electrocardiográfica de esfuerzo es de casi 75%, un resultado negativo no excluye una enfermedad coronaria, pero reduce en forma notable la probabilidad de una enfermedad de tres vasos o del tronco principal de la arteria coronaria izquierda.

Durante la prueba de esfuerzo es importante la presencia de un médico. Se debe medir la duración total del ejercicio, los intervalos hasta que empieza el cambio isquémico del segmento ST y el dolor de pecho, el trabajo externo realizado (por lo general se expresa como fase o etapa de ejercicio) y el trabajo cardiaco interno realizado, es decir, por medio del producto de la frecuencia cardiaca-presión arterial. También son importantes la profundidad de la depresión del segmento ST y el tiempo invertido en la recuperación de los cambios electrocardiográficos. Como el riesgo de la prueba de esfuerzo es pequeño pero real (estimado en una complicación letal y dos no letales por cada 10 000 pruebas), debe disponerse de un equipo de reanimación. Las pruebas de esfuerzo modificadas (limitadas por la frecuencia cardiaca más que por los síntomas) pueden realizarse con seguridad incluso seis días después del infarto del miocardio (cuadro 293-2). Las contraindicaciones para la prueba de esfuerzo son la angina en reposo en las últimas 48 h, un ritmo inestable, estenosis aórtica grave, miocarditis aguda, insuficiencia cardiaca no controlada, hipertensión pulmonar y endocarditis infecciosa activa.

La respuesta normal al esfuerzo comprende un aumento progresivo de la frecuencia cardiaca y de la presión arterial. Si la presión arterial no aumenta o si, por el contrario, disminuye con signos de isquemia durante la prueba, se considera un signo importante de mal pronóstico, ya que puede reflejar una disfunción ventricular izquierda global inducida por isquemia. La presencia de dolor o de una importante depresión del segmento ST (>0.2 mV) con una carga de trabajo baja, es decir, antes de completar el estadio II del protocolo de Bruce y una depresión del segmento ST que persista más de 5 min después de terminar el esfuerzo, aumentan la especificidad de la prueba e indican IHD grave, así como un alto riesgo de complicaciones futuras.

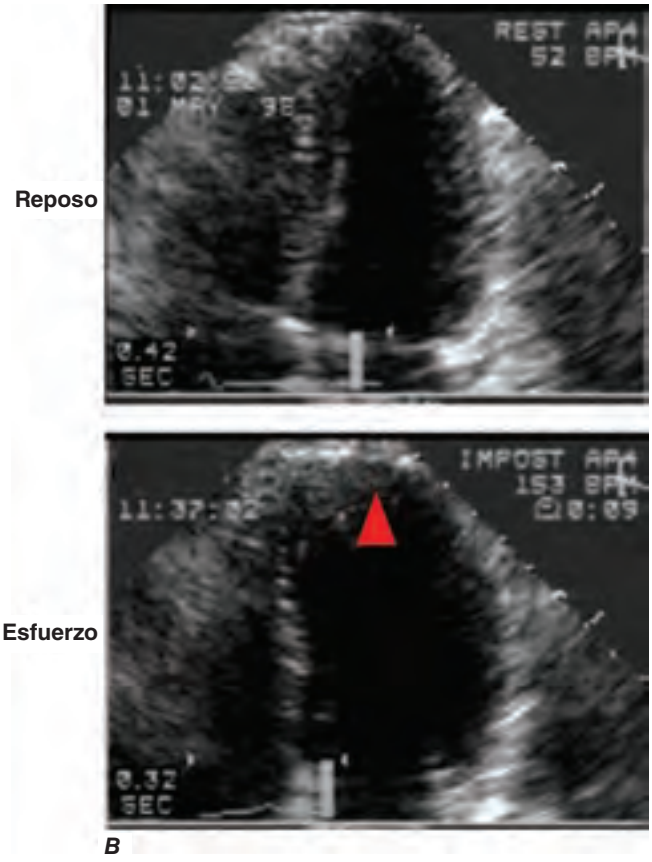
Estudios de imagen del corazón **(Véase también el cap. 270e)** Cuando el ECG con el sujeto en reposo es anormal (p. ej., síndrome de Wolff-Parkinson-White, depresión del segmento ST superior a 1 mm en reposo, bloqueo de rama izquierda, ritmo ventricular), puede aumentarse la información proporcionada por la prueba de esfuerzo haciendo un estudio de imagen con perfusión miocárdica tras la administración intravenosa de un radioisótopo como el talio-201 o tecnecio-99m sestamibi durante el ejercicio (prueba de esfuerzo farmacológica). Datos recientes sugieren también que la tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) (con esfuerzo o estímulo farmacológico) en la que se utiliza el amoniaco-N-13 o el rubidio-82 constituye otra técnica para valorar la perfusión. Las imágenes que se obtienen en cuanto se interrumpe el ejercicio para detectar la isquemia regional se comparan con las obtenidas en reposo con el fin de confirmar la isquemia reversible y las regiones en que persiste la falta de captación, lo cual equivale a un infarto.

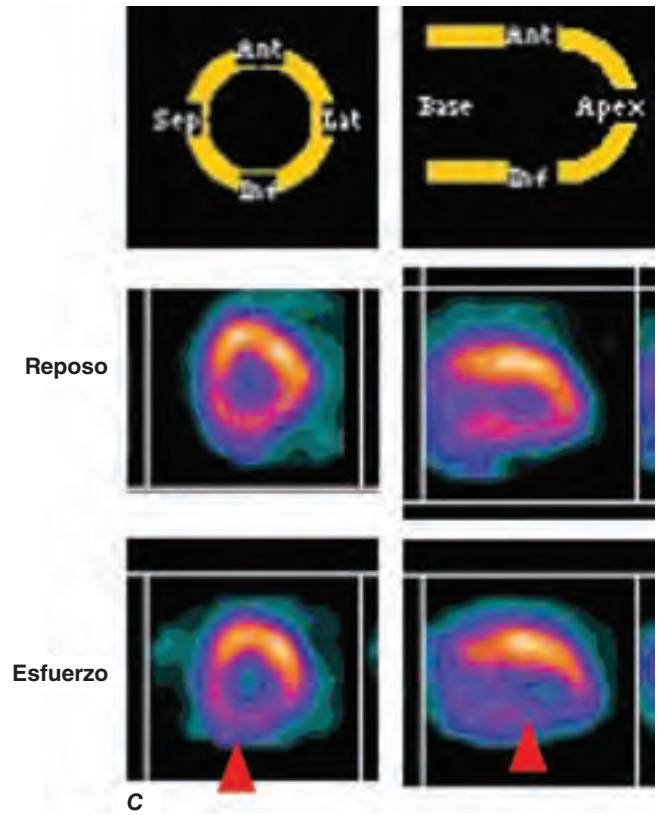
Un número considerable de las personas que precisan pruebas de esfuerzo sin penetración corporal para identificar isquemia miocárdica y aumento del riesgo de complicaciones coronarias no puede hacer ejercicio debido a una enfermedad vascular periférica o musculoesquelética, disnea de esfuerzo o mala condición física. En estas circunstancias, en vez del ejercicio puede administrarse dipiridamol o adenosina para originar un "robo coronario" al incrementar de manera temporal el flujo en segmentos indemnes de los vasos coronarios, a expensas de segmentos afectados.

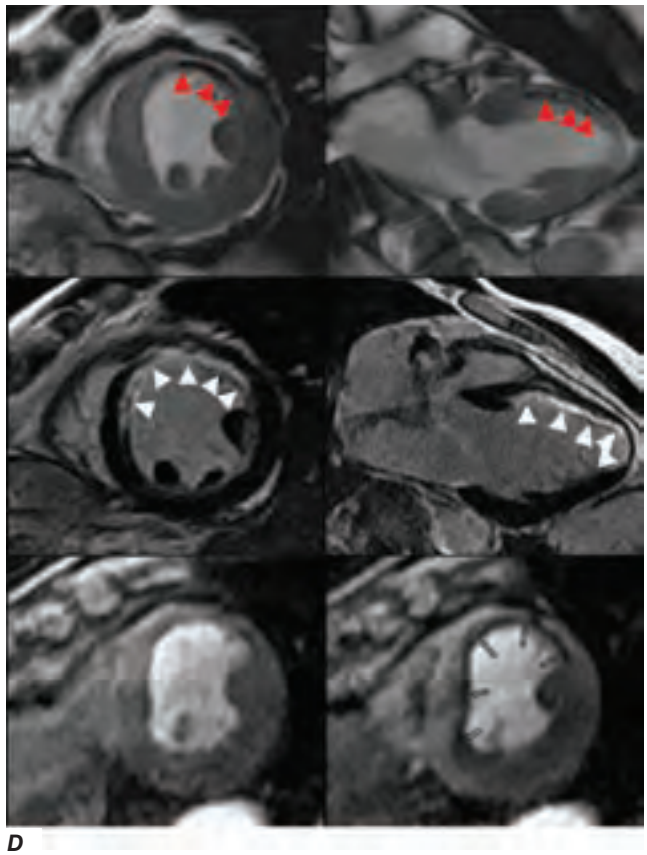


A

FIGURA 293-2. Valoración del paciente con IHD probable o confirmada. En el ***esquema superior*** se muestra un algoritmo para identificar a los pacientes que deben someterse a pruebas de esfuerzo y la ruta para decidir si es suficiente con la banda sin fin habitual con vigilancia electrocardiográfica. Se necesita un estudio de imágenes especializado si la persona no está en condiciones de hacer ejercicio de manera adecuada (se administra un esfuerzo farmacológico) o si surgen rasgos desorientadores en el ECG de reposo (el ejercicio en banda sin fin limitado por los síntomas puede utilizarse para valorar la carga a la circulación coronaria). Los paneles B a E continúan en la siguiente página, son ejemplos de los datos obtenidos con la vigilancia electrocardiográfica y estudios especializados de imágenes. IHD, cardiopatía isquémica, EBCT, tomografía computarizada con haz electrónico; MR, resonancia magnética; PET, tomografía por emisión de positrones; ECHO, ecocardiografía (*echocardiography*); MIBI, isonitrito de metoxiisobutilo (*methoxyisobutyl isonitrite*); CMR, resonancia magnética del corazón. ***A.*** Trazo en la derivacion V_4 en reposo (***panel superior***) y después de 4 min de ejercicio (***panel inferior***). Se advierte una depresión horizontal del segmento ST de 3 mm (0.3 mV) que indica un resultado positivo respecto de isquemia. *[Con autorización de BR Chaitman, en E. Braunwald et al. (eds): Heart Disease, 8th ed. Philadelphia, Saunders, 2008.]* ***B.*** Individuo de 45 años de edad, quien durante el ejercicio (trote) comenzó a experimentar la clásica compresión retroesternal, en quien se practicó una ecografía de esfuerzo. Durante el ejercicio la frecuencia cardiaca aumentó de 52 a 153 lpm. En esa fase hubo dilatación del ventrículo izquierdo y apareció acinesia o discinesia en las porciones septal y apical (***flecha roja***). Los datos indican sin duda una estenosis significativa que limita el flujo en la arteria descendente anterior izquierda en su porción proximal, lo cual se confirmó con una angiografía coronaria. *[Con autorización de SD Solomon, en E. Braunwald et al. (eds): Primary Cardiology, 2d ed. Philadelphia, Saunders, 2003.]* ***C.*** Imágenes de la perfusión del miocardio mediante CT por emisión de fotón único (*single-photon emission computed tomography*, SPECT) durante el esfuerzo y en reposo obtenidas con ^{99m}Tc sestamibi en una persona con dolor retroesternal y disnea de esfuerzo. La imagen muestra un defecto de tamaño mediano y otro grave en la perfusión durante el esfuerzo que abarca las paredes inferolateral y basal inferior, que presentó reversibilidad casi completa y fue congruente con isquemia moderada en el territorio de la arteria coronaria derecha (***flechas rojas***). *(Las imágenes son cortesía del Dr. Marcello Di Carli, Nuclear Medicine Division, Brigham and Women's Hospital Boston, MA.)* ***D.*** Un individuo que había sufrido un infarto del miocardio con anterioridad presentó una molestia retroesternal repetitiva. En la cine-CMR, se identificó una gran zona de acinesia anterior (señalada con las ***flechas*** en las imágenes izquierda y derecha de la parte superior, sólo la imagen sistólica). Esta zona de acinesia fue equiparada con zonas de mayor tamaño de contraste tardío con gadolinio-DTPA que indicaban un gran infarto transmural (***flechas en las imágenes izquierda y derecha medias***). Las imágenes durante el reposo (***imagen izquierda inferior***) y la administración de la adenosina, un vasodilatador (***imagen inferior derecha***) y las imágenes de la perfusión durante el primer paso indicaron que la alteración de la perfusión era reversible y se extendía a la porción inferior del tabique. Más adelante se advirtió que había oclusión de la coronaria descendente anterior izquierda en su porción proximal, con la formación de abundantes colaterales. Este caso ilustra la utilidad de modalidades diferentes en el estudio del CMR para definir la isquemia y el infarto del miocardio. CMR, resonancia magnética del corazón; DTPA, ácido dietilentriaminopentaacético. *(Por cortesía del Dr. Raymond Kwong. Cardiovascular Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)* ***E.*** PET durante esfuerzo y reposo, de perfusión del miocardio, obtenidas con rubidio-82 en un sujeto con dolor retroesternal durante el esfuerzo. Las imágenes señalaron un defecto grande y grave de perfusión en el esfuerzo, que abarcaba la porción media y apical anterior y las paredes anterolateral y anteroseptal y la punta del ventrículo izquierdo y presentó reversibilidad completa, congruente con isquemia extensa y grave en el territorio medio de la coronaria ascendente anterior izquierda (***flechas rojas***). *(Las imágenes son cortesía del Dr. Marcello Di Carli, Nuclear Medicine Division, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA.)*







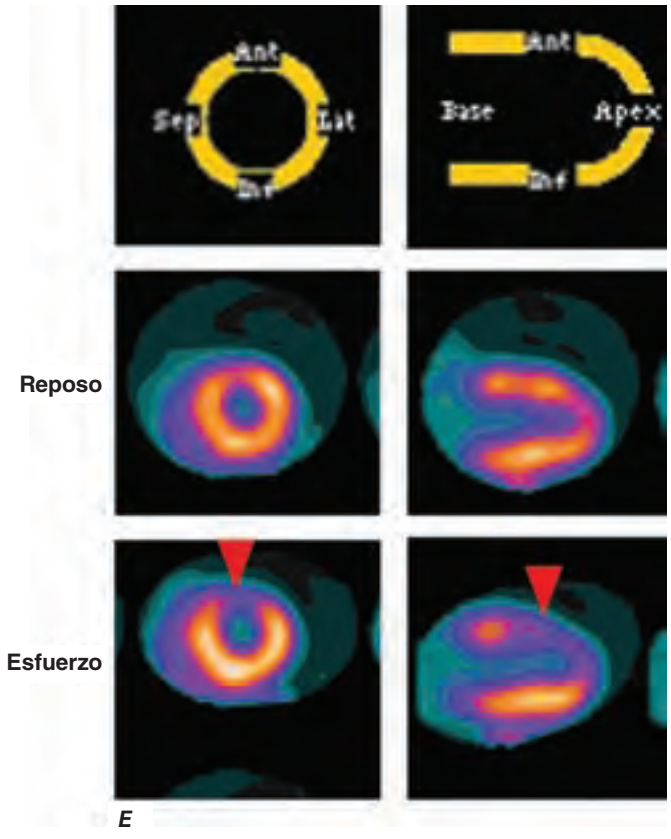


FIGURA 293-2. (*Continuación*)

CUADRO 293-2 Relación de los equivalentes metabólicos (MET) con las etapas en diversos protocolos de prueba

Clase funcional	Estado clínico	Costo de O_2 en mL/kg/min	MET	Protocolos basados en banda sin fin			
				Etapas de BRUCE de 3 min modificadas		Etapas BRUCE de 3 min	
				MPH	% GR	MPH	% GR
NORMAL Y I	PERSONA SANA, DEPENDE DE SU EDAD Y ACTIVIDAD			6.0	22	6.0	22
				5.5	20	5.2	20
				5.0	18	5.0	18
		56.0	16				
		52.5	15				
		49.0	14				
		45.5	13	4.2	16	4.2	16
		42.0	12				
		38.5	11	3.4	14	3.4	14
	PERSONA SANA SEDENTARIA	35.0	10				
		31.5	9				
		28.0	8				
	LIMITACIÓN	24.5	7	2.5	12	2.5	12
II	SINTOMÁTICA	21.0	6				
		17.5	5	1.7	10	1.7	10
III		14.0	4				
		10.5	3	1.7	5		
		7.0	2	1.7	0		
IV		3.5	1				

Abreviaturas: GR, grado, MPH, millas por hora.

Fuente: Con autorización de GF Fletcher *et al.*: Circulation 104:1694, 2001.

Otra opción consiste en aumentar poco a poco el goteo de dobutamina para incrementar la MVO_2. Se dispone de diversos estudios de imagen que se usan junto con estos fármacos estimulantes (fig. 293-2). Se utiliza para detectar la isquemia del miocardio la aparición de un defecto transitorio de perfusión con un núclido como el talio radiactivo o ^{99m}Tc sestamibi.

La ecocardiografía se utiliza para valorar la función del ventrículo izquierdo en sujetos con angina crónica estable y en los que tienen el antecedente de infarto del miocardio, ondas Q patológicas o signos clínicos de insuficiencia cardiaca. La ecocardiografía bidimensional permite valorar las anomalías cinéticas parietales de tipo global y las regionales del ventrículo izquierdo que son transitorias y provienen de isquemia. La ecocardiografía de esfuerzo (ejercicio o dobutamina) puede desenmascarar regiones de acinesia o discinesia no presentes en reposo. La ecocardiografía de esfuerzo, como la prueba radioisotópica de esfuerzo, es más sensible que la prueba electrocardiográfica de esfuerzo para el diagnóstico de enfermedad coronaria. La prueba de esfuerzo con resonancia magnética del corazón (CMR, *cardiac magnetic resonance*) también se está convirtiendo en una alternativa al uso de radionúclidos, PET o los estudios ecocardiográficos de esfuerzo. La prueba de esfuerzo con CMR se realiza con goteo de dobutamina y permite valorar las anomalías de la cinética parietal que acompañan a la isquemia; puede usarse CMR para valorar la perfusión del miocardio y valorar de una manera más completa el ventrículo mediante estudios con múltiples cortes de resonancia magnética (MR, *magnetic resonance*).

Las placas ateroscleróticas se calcifican poco a poco con el transcurso del tiempo y, en términos generales, la calcificación coronaria se agrava con el envejecimiento. Por este motivo, se han creado métodos para detectar el calcio coronario como un índice de la presencia de aterosclerosis coronaria. Dichos métodos incluyen aplicaciones de CT para la obtención rápida de imágenes [haz ultrarrápido o electrónico (EBCT, *electron beam computed tomography*) y multidetector (MDCT, *multidetector computed tomography*)]. El calcio en las arterias coronarias detectado por estas técnicas de imagen a menudo se cuantifica con una puntuación de Agatston, que se basa en el área y la densidad de la calcificación. A pesar de que es alta la exactitud diagnóstica de dicho método imagenológico (sensibilidad, 90 a 94%; especificidad, 95 a 97%; valor predictivo negativo, 93 a 99%), no se ha definido su utilidad en el pronóstico. Por tal razón no hay certidumbre del provecho que generan CT, EBCT y MDCT para la detección y el tratamiento de personas con IHD.

ARTERIOGRAFÍA CORONARIA

(Véase también el cap. 272) Este método de diagnóstico perfila la luz de las coronarias y se utiliza para detectar o excluir obstrucción coronaria grave. Sin embargo, no ofrece información sobre la pared arterial, por lo que con frecuencia no se observa la aterosclerosis pronunciada que no obstruye la luz. Como aspecto destacable, de manera característica las placas ateroscleróticas están dispersas en todo el árbol coronario, se concentran más a menudo en los puntos de bifurcación y "crecen" poco a poco en las capas íntima y media de una arteria coronaria epicárdica, en el comienzo sin disminuir el diámetro interior y originan una prominencia externa de dicho vaso, cuadro conocido como remodelación (cap. 291e). En la etapa ulterior de la enfermedad, la proliferación ininterrumpida hace que se angoste el interior de la arteria.

Indicaciones La arteriografía coronaria está indicada en: 1) pacientes con angina crónica y estable pero con síntomas pronunciados a pesar del tratamiento médico y que son elegibles para someterse a revascularización, esto es, una intervención coronaria percutánea (PCI, *percutaneous coronary intervention*) o un injerto de revascularización coronaria (CABG, *coronary artery bypass grafting*), que también recibe el nombre general de derivación aortocoronaria; 2) individuos con síntomas molestos y dificultades en el diagnóstico, ya que es necesario confirmar o descartar el diagnóstico de IHD; 3) pacientes con angina de pecho posible o conocida que han sobrevivido a un paro cardiaco; 4) enfermos con angina o datos de isquemia en las pruebas sin penetración corporal con datos clínicos o de laboratorio de disfunción ventricular, y 5) pacientes con riesgo de padecer problemas coronarios por sus signos de isquemia pronunciada en las pruebas sin penetración corporal, no obstante la presencia o gravedad de los síntomas (véase más adelante).

Algunos ejemplos de otras indicaciones son:

1. Individuos con dolor retroesternal indicativo de angina de pecho, pero con una prueba de esfuerzo negativa o no diagnóstica y que requiere un diagnóstico definitivo para orientar su tratamiento médico, reducir el estrés psicológico, planificar su carrera o familia o a causa de su seguro médico.
2. Pacientes que han sido hospitalizados en varias ocasiones por sospecha de un síndrome coronario agudo (caps. 294 y 295) pero en los que no se ha podido establecer el diagnóstico y es importante definir la presencia o ausencia de cardiopatía.

3. Individuos con profesiones en las que son responsables de la seguridad de otras personas (p. ej., pilotos, bomberos, policías) con síntomas cuestionables, pruebas sin penetración corporal sospechosas o positivas y en quienes existe duda razonable sobre el estado de sus coronarias.
4. Enfermos con estenosis aórtica o miocardiopatía hipertrófica y angina en quienes el dolor torácico quizás es causado por una IHD.
5. Varones >45 años y mujeres >55 años que se van a someter a cirugía de corazón, como una sustitución o reparación valvular y que manifiestan o no datos de isquemia miocárdica.
6. Pacientes de alto riesgo después de un infarto de miocardio por recidiva de la angina, insuficiencia cardiaca, extrasístoles ventriculares frecuentes o signos de isquemia en la prueba de esfuerzo.
7. Sujetos con angina de pecho, sea cual sea su gravedad, en quienes estudios sin penetración señalan una elevada posibilidad y riesgo de problemas coronarios agudos (rendimiento deficiente para ejercicio o isquemia grave).
8. Pacientes en los que se sospecha un espasmo coronario u otra causa no aterosclerótica de isquemia miocárdica (p. ej., anomalías de las arterias coronarias, enfermedad de Kawasaki).

Otros métodos sin penetración corporal en vez de la arteriografía coronaria diagnóstica son la angiografía con CT y la angiografía por resonancia magnética del corazón **(cap. 270e)**. Con estas nuevas técnicas se puede obtener información de lesiones obstructivas en las arterias epicárdicas, pero no se ha definido con rigor su utilidad precisa en la práctica clínica. Entre los aspectos importantes de su empleo que hay que destacar, están la exposición bastante mayor a la radiación en el caso de la angiografía por CT, en comparación con la arteriografía diagnóstica habitual y las limitaciones de la MR cardiaca, impuestas por el movimiento del corazón durante su ciclo cinético, en particular cuando la frecuencia cardiaca es alta.

PRONÓSTICO

Los principales indicadores del pronóstico en individuos con IHD son la edad, el estado funcional del ventrículo izquierdo, la ubicación y gravedad de la estenosis coronaria y la gravedad o actividad de la isquemia miocárdica. La angina de pecho reciente, la angina inestable **(cap. 294)**, la angina que aparece inmediatamente después del infarto del miocardio, la angina que no responde o responde poco al tratamiento médico o bien se acompaña de síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva indican un mayor riesgo de padecer episodios coronarios adversos. Lo mismo puede decirse de los signos físicos de insuficiencia cardiaca, los episodios de edema pulmonar, el tercer ruido cardiaco transitorio o la insuficiencia mitral y de la evidencia ecocardiográfica, radioisotópica o radiográfica de agrandamiento cardiaco y fracción de expulsión reducida (<0.40).

Lo más importante es que cualesquiera de los signos siguientes durante las pruebas sin penetración corporal indica un riesgo alto de padecer episodios coronarios: incapacidad para realizar ejercicio durante 6 min, esto es, estadio II (protocolo de Bruce) en la prueba de esfuerzo; prueba de esfuerzo fuertemente positiva que muestra isquemia miocárdica con carga de trabajo reducida (depresión del segmento ST ≥0.1 mV antes de terminar la segunda fase; depresión del segmento ST ≥0.2 mV en cualquier fase; depresión del segmento ST durante más de 5 min después de interrumpir el ejercicio; descenso de la presión sistólica >10 mmHg durante el ejercicio; aparición de taquiarritmias ventriculares durante el esfuerzo); la formación de defectos grandes o múltiples de la perfusión o el incremento en la captación pulmonar del radionúclido durante los estudios de imágenes de perfusión con radioisótopos en las pruebas de esfuerzo y una fracción de expulsión del ventrículo izquierdo (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) reducida durante el ejercicio en la ventriculografía con isótopos radiactivos o durante la ecocardiografía de esfuerzo. En cambio, los pacientes que terminan el estadio III del protocolo de Bruce y tienen una gammagrafía de esfuerzo o una ecocardiografía de esfuerzo negativas tienen un riesgo muy bajo de padecer episodios coronarios en el futuro. Otro dato de mal pronóstico es detectar episodios frecuentes de desviación del segmento ST en la vigilancia electrocardiográfica ambulatoria (incluso en ausencia de síntomas).

En el cateterismo cardiaco, las elevaciones de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y del volumen ventricular son, junto a la disminución de la fracción de expulsión, los signos más importantes de disfunción ventricular izquierda y se asocian con mal pronóstico. Los individuos con molestias torácicas pero con una función ventricular izquierda y arterias coronarias normales tienen un pronóstico excelente. Las lesiones obstructivas de la arteria coronaria izquierda (más de la mitad del diámetro interior) o anterior izquierda descendente en sentido proximal al punto de origen de la primera arteria septal, conllevan un mayor riesgo que las lesiones de la coronaria derecha o de la circunfleja izquierda, por el mayor volumen del miocardio en peligro. Las placas ateroscleróticas en las arterias epicárdicas con defectos de fisuras o de llenado denotan todavía un riesgo mayor. Estas lesiones atraviesan las fases de actividad celular inflamatoria, degeneración, inestabilidad endotelial, motilidad vascular anormal, agregación plaquetaria y fisuras o hemorragias; los factores mencionados agravan en forma transitoria la estenosis y ocasionan trombosis, reactividad anormal de la pared vascular o ambos trastornos y con ello exacerban las manifestaciones de la isquemia. Algunos datos que reflejan el avance rápido de las lesiones coronarias son el inicio reciente de los síntomas, la aparición de isquemia pronunciada durante la prueba de esfuerzo (véase antes) y la angina de pecho inestable **(cap. 294)**.

Con cualquier grado de arteriopatía coronaria obstructiva, la mortalidad aumenta de manera considerable cuando se deteriora la función ventricular izquierda; por el contrario, con cualquier grado de funcionamiento del ventrículo izquierdo el pronóstico se modifica de manera importante según la cantidad de miocardio irrigado por los vasos obstruidos. Por tanto, es importante reunir todas las pruebas que demuestren una lesión miocárdica anterior (datos de infarto del miocardio en el ECG, ecocardiografía, imágenes con radioisótopos o ventriculografía izquierda), la función residual del ventrículo izquierdo (fracción de expulsión y motilidad de la pared) y el riesgo de lesiones futuras por episodios coronarios (extensión de la arteriopatía coronaria y gravedad de la isquemia definida con las pruebas de esfuerzo sin penetración corporal). Entre más grande sea la necrosis miocárdica establecida, el corazón tendrá menos capacidad de soportar la lesión adicional y el pronóstico será peor. La estimación de riesgos debe incluir edad, síntomas iniciales, todos los factores de riesgo, signos de arteriopatía, daño cardiaco existente y signos de daño inminente (como isquemia).

Cuanto mayores sean el número y la gravedad de los factores de riesgo de aterosclerosis coronaria (≥75 años de edad o más, dispilidemia, hipertensión, diabetes, obesidad patológica, coexistencia de enfermedad vascular cerebral o periférica, infarto previo del miocardio), el pronóstico del individuo con angina es peor. Existen pruebas de que el incremento de las concentraciones de proteína C reactiva en plasma, la calcificación coronaria extensa identificada en EBCT (véase antes) y el mayor engrosamiento de la íntima de la carótida en la ecografía también denotan un mayor riesgo de sufrir problemas coronarios agudos.

TRATAMIENTO ANGINA DE PECHO ESTABLE

Una vez establecido el diagnóstico de IHD, es necesario valorar individualmente a cada enfermo en aspectos como su grado de comprensión, expectativas y objetivos, control de síntomas y prevención de resultados clínicos adversos como infarto del miocardio y muerte prematura. Se registra de manera cuidadosa el grado de incapacidad del enfermo y estrés físico y emocional que desencadenan la angina, a fin de establecer las metas adecuadas del tratamiento. El plan terapéutico debe consistir en: 1) explicar al paciente el problema y asegurarle que es posible elaborar un plan de tratamiento; 2) identificar y atender los cuadros que agravan el problema; 3) según se necesite, recomendar la realización de adaptaciones de la actividad; 4) corregir los factores de riesgo, lo que disminuirá la aparición de resultados coronarios adversos; 5) administrar farmacoterapia contra la angina, y 6) tener en cuenta la posibilidad de revascularización.

EXPLICACIÓN Y ACTITUD TRANQUILIZADORA

Los pacientes con IHD necesitan entender su enfermedad lo mejor posible y comprender que pueden tener una vida larga y útil aunque padezcan angina de pecho o hayan sufrido un infarto del miocardio del cual se hayan recuperado. Para motivar a los enfermos a reanudar o mantener su actividad y regresar a sus ocupaciones puede ser de gran utilidad mostrar casos de personajes públicos que han vivido con la enfermedad coronaria, así como datos de los estudios nacionales que revelan una mejor evolución. Un programa de rehabilitación planificado puede animar a los pacientes a perder peso corporal, mejorar su tolerancia al ejercicio y controlar de modo más fiable los factores de riesgo.

IDENTIFICACIÓN Y TRATAMIENTO DE LOS FACTORES AGRAVANTES

Ciertas enfermedades que no son primordialmente de naturaleza cardiaca pueden incrementar la demanda de oxígeno o disminuir el aporte de oxígeno al miocardio y precipitar o exacerbar la angina en pacientes con cardiopatía isquémica. La hipertrofia ventricular izquierda, la valvulopatía aórtica y la miocardiopatía hipertrófica pueden causar o contribuir a la angina y deben descartarse o tratarse. La obesidad, hipertensión e hipertiroidismo se tratan en forma enérgica a fin de redu-

cir la frecuencia y gravedad de las crisis de angina. La disminución del aporte de oxígeno al miocardio puede deberse a la reducción de la oxigenación de la sangre (p. ej., en las enfermedades pulmonares o en presencia de carboxihemoglobina por consumo de cigarrillos o cigarros puros) o a la disminución de la capacidad del transporte de oxígeno (p. ej., en la anemia). La corrección de estas posibles alteraciones puede reducir o incluso eliminar los síntomas anginosos.

ADAPTACIÓN DE LA ACTIVIDAD

La isquemia miocárdica es causada por una discrepancia entre la demanda de oxígeno del músculo cardiaco y la capacidad de la circulación coronaria para cubrir esta demanda. La mayoría de los pacientes puede comprender este concepto y utilizarlo para programar de manera racional su actividad. Muchas de las tareas cotidianas que provocan angina se pueden llevar a cabo sin síntomas si se reduce la velocidad con la que se realizan. Estos enfermos deben conocer las variaciones diurnas en su tolerancia a ciertas actividades y reducir sus necesidades energéticas durante la mañana, inmediatamente después de las comidas y durante la época de frío o cuando el clima es destemplado. A fin de evitar el esfuerzo físico o la tensión emocional puede ser necesario recomendar un cambio de empleo o de residencia.

Por lo general, el acondicionamiento físico mejora la tolerancia al esfuerzo en individuos con angina y surte efectos psicológicos beneficiosos considerables. Debe recomendarse de manera enfática un programa regular de ejercicios isotónicos dentro de los límites del umbral anginoso de cada paciente que no exceda 80% de la frecuencia cardiaca que se acompaña de isquemia en la prueba de esfuerzo. De acuerdo con los resultados de esta prueba, es posible conocer el número de equivalentes metabólicos (MET, *metabolic equivalents*) realizado al inicio de la isquemia (cuadro 293-2**)** y elaborar la receta de ejercicios prácticos que permita la realización de las actividades cotidianas que estén por debajo del umbral isquémico **(cuadro 293-3)**.

TRATAMIENTO DE LOS FACTORES DE RIESGO

Los *antecedentes familiares* de IHD prematura constituyen un indicador valioso del riesgo y obligan a buscar los factores corregibles, como hiperlipidemia, hipertensión y diabetes mellitus. La *obesidad* modifica el tratamiento de los demás factores de riesgo e incrementa el riesgo de episodios coronarios adversos; además, suele ir acompañada de otros tres factores de riesgo, hipertensión, diabetes mellitus e hiperlipidemia. El tratamiento de la obesidad y de estos factores de riesgo concomitantes constituye un elemento esencial del plan terapéutico. Una piedra angular del tratamiento de la IHD crónica es la reducción del consumo de los ácidos grasos saturados e insaturados *trans* y de las calorías para lograr un peso corporal óptimo. Es importante insistir en especial en el ejercicio regular constante y pérdida de peso en individuos con síndrome metabólico o con diabetes mellitus franca.

El *tabaquismo* acelera la aterosclerosis coronaria en personas de ambos sexos y de cualquier edad e incrementa el riesgo de trombosis, inestabilidad de las placas, infarto del miocardio y muerte **(cap. 291e)**. Asimismo, la angina se agrava con el aumento de la necesidad de oxígeno del miocardio y la disminución de su aporte. Los estudios sobre la abstinencia del tabaco revelan que ésta mejora de manera considerable el estado de los enfermos, ya que la frecuencia de complicaciones disminuye de modo significativo. El mensaje del médico ha de ser claro, firme y fundamentado en programas dirigidos a fomentar y vigilar la abstinencia **(cap. 470)**. La *hipertensión* **(cap. 298)** se asocia con mayor riesgo de complicaciones clínicas de aterosclerosis coronaria y apoplejía. Además, la hipertrofia ventricular izquierda ocasionada por la hipertensión mantenida agrava la isquemia. Existen pruebas de que el tratamiento prolongado y eficaz de la hipertensión puede reducir el número de complicaciones coronarias.

La diabetes mellitus **(cap. 417)** acelera la aterosclerosis coronaria y periférica y a menudo se asocia a dislipidemias y con mayor riesgo de angina, infarto del miocardio y muerte coronaria súbita. Es esencial el

CUADRO 293-3 Necesidades energéticas para algunas actividades cotidianas

Menos de 3 MET	3-5 MET	5-7 MET	7-9 MET	Más de 9 MET
Cuidado personal				
Lavarse/afeitarse	Limpiar ventanas	Cavar en el jardín en un nivel superficial	Palear de manera intensa	Cargar objetos pesados por escaleras (que pesen más de 45 kg)
Vestirse	Barrer con rastrillo	Cortar césped en terreno plano a mano	Transportar objetos (30-45 kg)	Subir escaleras con rapidez
Realizar tareas domésticas moderadas	Podar césped con máquina	Transportar objetos (15-30 kg)		Palear nieve abundante
Hacer trabajo de escritorio	Hacer y deshacer la cama			
Conducir un vehículo	Transportar objetos (7-15 kg)			
Actividades laborales				
Permanecer sentado (oficinistas/obreros en una cadena de ensamblaje)	Almacenar en alacenas (objetos ligeros)	Hacer carpintería (exteriores)	Cavar fosas (con pico y pala)	Realizar trabajo pesado
Realizar trabajo de escritorio	Hacer soldadura/carpintería sencilla	Palear basura		
Permanecer de pie (empleado de tienda)		Aserrar madera		
Esparcimiento				
Jugar golf (carrito)	Bailar (social)	Jugar tenis (singles)	Remar	Jugar squash
Tejer	Jugar golf (caminata)	Esquiar en nieve en sentido descendente	Realizar alpinismo	Esquiar
	Navegar en velero	Cargar una mochila poco pesada en la espalda		Jugar baloncesto vigoroso
	Jugar tenis (dobles)	Jugar baloncesto		
		Pescar en el río		
Acondicionamiento físico				
Caminar (3 km/h)	Caminar en terreno plano (5-6.5 km/h)	Caminar en terreno plano (7-8 km/h)	Trotar en terreno plano (8 km/h)	Correr (más de 9.5 km/h)
Hacer ejercicio en bicicleta fija	Andar en bicicleta en terreno plano (9.5-13 km/h)	Andar en bicicleta (14.5-16 km/h)	Nadar (nado al *crawl*)	Andar en bicicleta (más de 21 km/h)
Hacer calistenia muy leve	Hacer calistenia ligera	Nadar (nado de pecho)	Podar con máquina	Brincar la cuerda
			Hacer calistenia pesada	Caminar cuesta arriba (8 km/h)
			Andar en bicicleta (19 km/h)	

Abreviaturas: MET, equivalentes metabólicos.

Fuente: Con autorización de WL Haskell: Rehabilitation of the coronary patient, en NK Wenger, HK Hellerstein (eds): *Design and implementation of Cardiac Conditioning Program*. New York, Churchill Livingstone, 1978.

control intensivo de la dislipidemia (las metas son concentraciones de colesterol LDL <70 mg/100 mL) y de la hipertensión (el objetivo de presión arterial es ≤120/80), que a menudo se observa en diabéticos, como se describe a continuación.

DISLIPIDEMIA

Su tratamiento es imprescindible cuando se trata de obtener alivio a largo plazo de la angina, reducir las necesidades de revascularización y disminuir la incidencia de infarto del miocardio y por último la muerte. El control de los lípidos puede lograrse con la combinación de dieta con poco contenido de ácidos grasos saturados, ejercicio y pérdida de peso. A menudo es necesario administrar inhibidores de la reductasa de hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) (estatinas), que pueden reducir el colesterol LDL (25 a 50%), incrementar el colesterol HDL (5 a 9%) y disminuir los triglicéridos (5 a 30%). Se observa un efecto terapéutico potente de las estatinas en la aterosclerosis, en IHD y en los puntos finales, independientemente de las concentraciones de LDL que había antes del tratamiento. Para aumentar el colesterol HDL y reducir los triglicéridos, también pueden utilizarse la niacina o los fibratos **(caps. 291e y 421)**. Los estudios comparativos con esquemas reguladores de lípidos demuestran que los beneficios son equivalentes en varones, mujeres, ancianos, diabéticos e incluso fumadores.

Es muy difícil que el paciente siga las conductas saludables antes descritas y el médico no debe subestimar el enorme esfuerzo necesario para hacer frente a esta dificultad. Muchos pacientes que son dados de baja del hospital con angiopatía coronaria comprobada no reciben tratamiento adecuado para la dislipidemia. Ante el hecho de que el tratamiento de la dislipidemia conlleva importantes beneficios, los médicos deben plantear los esquemas y las vías de tratamiento, vigilar el cumplimiento y realizar visitas de vigilancia regularmente.

REDUCCIÓN DEL RIESGO EN MUJERES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

La incidencia de IHD en premenopáusicas es muy baja, pero después de la menopausia aumentan los factores de riesgo aterógeno (p. ej., se incrementan las LDL y disminuyen las HDL) y la frecuencia de las complicaciones coronarias clínicas se iguala a la de los varones. Las mujeres no abandonan el tabaco con la misma eficacia que los varones. La diabetes mellitus, más común en mujeres, contribuye de manera considerable a la incidencia de IHD clínica y potencia los efectos nocivos de la hipertensión, la hiperlipidemia y el tabaquismo. En general, el cateterismo cardiaco y la revascularización coronaria se aplican menos a las mujeres y en fases más avanzadas y graves de la enfermedad. Las mujeres se benefician en el mismo grado que los varones con reducción del colesterol, tratamiento con bloqueadores β después del infarto y cirugía de revascularización coronaria.

CUADRO 293-4 Nitroglicerina y nitratos para pacientes con cardiopatía isquémica

Presentación del fármaco	Dosis	Esquema
Nitroglicerina[a]		
Pomada	1 a 5 cm	Dos o tres veces al día
Parche transdérmico	0.2 a 0.8 mg/h	C/24 h; se retira al acostarse durante 12 a 14 h
Tabletas sublinguales	0.3 a 0.6 mg	Conforme sea necesario, hasta 3 dosis a intervalos de 5 min
Nebulización	Una o dos aplicaciones con aerosol	Conforme sea necesario, hasta 3 dosis a intervalos de 5 min
Dinitrato de isosorbide[a]		
Oral	10 a 40 mg	Dos o tres veces al dia
Oral de liberación prolongada	80 a 120 mg	Una o dos veces al día (regímenes excéntricos)
Mononitrato de isosorbide		
Oral	20 mg	Cada 12 h (a intervalos de 7-8 h)
Oral de liberación prolongada	30 a 240 mg	Una vez al día

[a] Se recomienda un intervalo de 10-12 h libres de nitrato.

Fuente: Modificado de DA Morrow, WE Boden: Stable ischemic heart disease. En RO Bonow *et al.* (eds): *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 9ª ed. Philadelphia, Saunders, 2012, p. 1224.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los fármacos de uso común en la angina de pecho se resumen en los **cuadros 293-4 a 293-6**. La farmacoterapia para IHD está diseñada para disminuir la frecuencia de episodios anginosos, infarto del miocardio y muerte de origen coronario. Hay un cúmulo de datos de estudios que destacan la importancia de dicho tratamiento médico si se agrega a los comportamientos orientados a la salud, que se revisan en párrafos anteriores. Para obtener el beneficio máximo del tratamiento médico para IHD, es necesario combinar fármacos de clases diferentes y ajustar la dosis con base en el perfil individual de factores de riesgo, síntomas, respuesta hemodinámica y efectos adversos.

NITRATOS

Los nitratos orgánicos son una categoría útil de fármacos para el tratamiento de la angina de pecho (cuadro 293-4). Sus principales mecanismos de acción incluyen la venodilatación sistémica con disminución concomitante del volumen y la presión telediastólica del LV, con lo que disminuye la tensión parietal del miocardio y las necesidades de oxígeno; la dilatación de los vasos epicárdicos y un mayor flujo sanguíneo a los vasos colaterales. Los nitratos orgánicos, cuando se metabolizan liberan óxido nítrico (NO, *nitric oxide*) que se liga a la guanilato ciclasa en las células del músculo liso vascular, lo que incrementa el nivel de monofosfato cíclico de guanosina, que relaja la musculatura vascular. Los nitratos también ejercen una actividad antitrombótica mediante la activación de guanilato ciclasa de las plaquetas, que depende del óxido nítrico y la disminución de la penetración del calcio al interior de las plaquetas y la activación de estas últimas.

La absorción de estos fármacos es más rápida y completa a través de las mucosas. Por tal razón, la nitroglicerina se administra por vía sublingual en comprimidos de 0.4 o 0.6 mg. Los pacientes con angina deben tomar el medicamento para aliviar el dolor y también unos 5 min antes de realizar cualquier esfuerzo que pueda provocar el episodio. Es importante hacer hincapié sobre el valor profiláctico de este fármaco.

Los nitratos mejoran la tolerancia al esfuerzo en los individuos con angina crónica y alivian la isquemia en pacientes con angina inestable y en aquellos con angina de Prinzmetal **(cap. 294)**. Se puede sugerir al paciente que lleve un diario de la angina y el consumo de nitroglicerina para identificar cambios en la frecuencia, gravedad o umbral de la molestia que indiquen angina inestable, infarto inminente o ambos.

Nitratos de acción prolongada Ninguno de éstos es tan eficaz como la nitroglicerina sublingual para el alivio rápido de la angina. Estos preparados pueden ser ingeridos, masticados o administrados en forma de parche o pasta por vía transdérmica (cuadro 293-4). Pueden proporcionar concentraciones plasmáticas eficaces durante 24 h, pero la respuesta terapéutica es muy variable. Se deben probar diferentes preparados, así como la administración durante el día, sólo para aliviar las molestias y evitar los efectos secundarios como cefalea o mareos. Para evitar tales efectos es importante el ajuste individual de la posología. Para disminuir al mínimo los efectos de tolerancia, debe administrarse la dosis mínima eficaz y el paciente debe dejar transcurrir al menos 8 h cada día sin fármaco para restablecer una respuesta útil.

Bloqueadores adrenérgicos β Son un componente importante del tratamiento farmacológico de la angina de pecho (cuadro 293-5). Reducen la demanda de oxígeno del miocardio porque inhiben el aumento de la frecuencia cardiaca, la presión arterial y la contractilidad asociadas a la actividad adrenérgica. El bloqueo β reduce estas variables en grado más notable durante el ejercicio, mientras que sólo causa pequeñas reducciones en reposo. Los bloqueadores β de acción prolongada o las presentaciones de liberación prolongada ofrecen la ventaja de que se administran sólo una vez al día (cuadro 293-5). Sus efectos terapéuticos comprenden el alivio de la angina y la isquemia. Tales fármacos también reducen la mortalidad y los infartos reincidentes, además de ser antihipertensivos de eficacia moderada.

Contraindicaciones relativas al uso de bloqueadores β incluyen el asma y la obstrucción reversible de la vía respiratoria de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, trastornos de la conducción auriculoventricular, bradicardia intensa, fenómeno de Raynaud y antecedentes de depresión. Sus efectos secundarios son fatiga, impotencia, frialdad de las extremidades, claudicación intermitente, bradicardia (a veces grave), trastornos de la conducción, insuficiencia ventricular izquierda, asma bronquial o intensificación de la hipoglucemia produ-

CUADRO 293-5 Propiedades de los bloqueadores β en el empleo clínico para la cardiopatía isquémica

Fármacos	Selectividad	Actividad agonista parcial	Dosis habitual para angina
Acebutolol	β_1	Sí	200-600 mg dos veces al día
Atenolol	β_1	No	50-200 mg/día
Betaxolol	β_1	No	10-20 mg/día
Bisoprolol	β_1	No	10 mg/día
Esmolol (intravenoso)[a]	β_1	No	50-300 μg/kg/min
Labetalol[b]	Ninguna	Sí	200-600 mg dos veces al día
Metoprolol	β_1	No	50-200 mg dos veces al día
Nadolol	Ninguna	No	40-80 mg/día
Nebivolol	β_1 (en dosis pequeñas)	No	5-40 mg/día
Pindolol	Ninguna	Sí	2.5-7.5 mg tres veces al día
Propranolol	Ninguna	No	80-120 mg dos veces al día
Timolol	Ninguna	No	10 mg dos veces al día

Nota: Esta lista de bloqueadores β que pueden utilizarse para el tratamiento de angina de pecho está en orden alfabético. Los medicamentos con los que se ha obtenido la mayor experiencia clínica son atenolol, metoprolol y propranolol. Es preferible recurrir a una presentación de liberación prolongada que se tome una vez al día para que el paciente cumpla mejor con el régimen.

[a] Esmolol es un bloqueador β de acción ultracorta que se administra en goteo intravenoso continuo. La brevedad de su acción lo convierte en un medicamento atractivo para los enfermos con contraindicaciones relativas para el uso de bloqueadores β. [b] El labetalol es un bloqueador α y β combinados.

Fuente: Con autorización de RJ Gibbons *et al.*: J Am Coll Cardiol 41:159, 2003.

cida por los antidiabéticos orales y la insulina. Si aparecen y persisten tales efectos puede ser necesaria la reducción de la dosis e incluso la interrupción del tratamiento. En vista de que la suspensión repentina aumenta la isquemia, hay que interrumpir el tratamiento en forma progresiva a lo largo de dos semanas. Los bloqueadores β con especificidad relativa para los receptores β_1, como metoprolol y atenolol se prefieren en pacientes con obstrucción bronquial leve y diabetes mellitus insulinodependiente.

Antagonistas del calcio (Cuadro 293-6) Son vasodilatadores coronarios que disminuyen, en forma variable y de acuerdo con la dosis, la necesidad de oxígeno por parte del miocardio, la contractilidad de esta capa y la presión arterial; estos efectos farmacológicos en combinación son ventajosos y por tanto dichos fármacos tienen la misma eficacia que los bloqueadores β en el tratamiento de la angina de pecho; están indicados cuando los bloqueadores β están contraindicados, no son tolerados o son ineficaces. Las diferencias en la relación dosis-respuesta sobre la actividad eléctrica cardiaca de la dihidropiridina y otros antagonistas de los canales del calcio provocan que verapamilo y diltiazem causen alteraciones sintomáticas en la conducción cardiaca y bradiarritmias. Ejercen un efecto inotrópico negativo y es posible que agraven la insuficiencia ventricular izquierda, sobre todo en pacientes que también reciben bloqueadores β. Aunque por lo general la combinación de antagonistas del calcio, bloqueadores β y nitratos consiguen resultados satisfactorios, resulta esencial ajustar en forma individual la dosis de estas combinaciones. La angina variable (de Prinzmetal) responde bien en especial a los antagonistas del calcio (en particular a los que pertenecen al grupo de las dihidropiridinas), combinados con los nitratos cuando es necesario **(cap. 294)**.

El verapamilo no se debe administrar de manera habitual junto con bloqueadores β por sus efectos combinados sobre la frecuencia cardiaca y la contractilidad. El diltiazem se puede combinar con bloqueadores β con cautela en pacientes con una función ventricular normal y sin alteraciones de la conducción. La amlodipina y los bloqueadores β poseen acciones complementarias sobre la irrigación coronaria y la demanda miocárdica de oxígeno. Mientras que con la primera se reduce la presión arterial y se dilatan las coronarias, con los segundos se reducen la frecuencia cardiaca y la contractilidad. La amlodipina y los demás antagonistas del calcio de segunda generación (nicardipina, isradipina, nifedipina de acción prolongada y felodipina) son vasodilatadores potentes y útiles en el tratamiento simultáneo de la angina y la hipertensión. Las dihidropiridinas de acción corta se deben evitar por

CUADRO 293-6 Antagonistas de los conductos del calcio para empleo clínico en cardiopatías isquémicas

Fármacos	Dosis habitual	Duración de acción	Efectos adversos
Dihidropiridinas			
Amlodipina	5-10 mg c/24 h	Larga	Cefalea, edema
Felodipina	5-10 mg c/24 h	Larga	Cefalea, edema
Isradipina	2.5-10 mg c/12 h	Mediana	Cefalea, fatiga
Nicardipina	20-40 mg c/8 h	Breve	Cefalea, mareo, rubor, edema
Nifedipina	Liberación inmediata[a] 30-90 mg/día VO	Breve	Hipotensión, mareo, rubor, náusea, estreñimiento, edema
	Liberación lenta: 30-180 mg VO		
Nisoldipina	20-40 mg c/24 h	Breve	Similar a la nifedipina
No dihidropiridínicos			
Diltiazem	Liberación inmediata: 30-80 mg 4 veces al día	Breve	Hipotensión, mareo, rubor, bradicardia, edema
	Liberación lenta: 120-320 mg c/12 h	Larga	
Verapamilo	Liberación inmediata: 80-160 mg c/8 h	Breve	Hipotensión, depresión del miocardio, insuficiencia cardiaca, edema o bradicardia
	Liberación lenta: 120-480 mg c/24 h	Larga	

Nota: Esta lista de antagonistas de los conductos del calcio que pueden utilizarse para el tratamiento de angina de pecho se divide en dos categorías generales, dihidropiridinas y no dihidropiridinas y dentro de cada categoría se han colocado en orden alfabético. Entre las dihidropiridinas se ha acumulado la mayor experiencia clínica con amlodipina y nifedipina. Después del periodo inicial de ajuste de la dosis con una presentación de acción breve, es preferible cambiar a otra de liberación prolongada que pueda administrarse una vez al día para que el paciente mejore el cumplimiento del régimen.

[a] Se acompaña a veces de un mayor peligro de muerte si se administra durante el infarto agudo del miocardio.

Fuente: Con autorización de RJ Gibbons *et al.*: J Am Coll Cardiol 41:159, 2003.

el riesgo de precipitar un infarto, sobre todo en ausencia de bloqueadores beta.

Elección entre bloqueadores β y antagonistas de los conductos del calcio para el tratamiento inicial Se ha demostrado que los bloqueadores β prolongan la esperanza de vida después del infarto agudo del miocardio **(caps. 294 y 295)**, situación que no ocurre con los bloqueadores de los conductos del calcio, razón por lo cual los primeros pudieran ser preferibles en sujetos con angina y daño del ventrículo izquierdo. No obstante, los antagonistas del calcio están indicados en pacientes con lo siguiente: 1) respuesta deficiente a la combinación de bloqueadores β y nitratos; muchos de estos enfermos mejoran con una combinación de un bloqueador β y un antagonista de los conductos del calcio del tipo de las dihidropiridinas; 2) reacciones adversas a los bloqueadores β como depresión, alteraciones sexuales y fatiga; 3) angina y antecedente de asma o neumopatía obstructiva crónica; 4) síndrome de disfunción sinusal o alteraciones importantes de la conducción auriculoventricular; 5) angina de Prinzmetal, o 6) arteriopatía periférica sintomática.

Antiagregantes plaquetarios El ácido acetilsalicílico es un inhibidor irreversible de la actividad de la ciclooxigenasa plaquetaria y, por tanto, interfiere con la activación de las plaquetas. La administración prolongada de 75 a 325 mg por vía oral todos los días reduce los episodios coronarios en los adultos sintomáticos >50 años de edad, los pacientes con angina estable crónica y los enfermos con angina inestable que han sobrevivido a un infarto del miocardio. Se advierte una intensificación de la hemorragia cuando se administra ácido acetilsalicílico a largo plazo, lo cual depende de la dosis. Es preferible recurrir a una presentación con capa entérica, si la dosis se encuentra en el intervalo de 81 a 162 mg/día. Los individuos con cardiopatía isquémica, en ausencia de hemorragia digestiva, alergia o dispepsia, deben recibir este fármaco. El clopidogrel (300 a 600 mg de dosis inicial y 75 mg/día de mantenimiento) es un fármaco que se administra por vía oral y bloquea la agregación plaquetaria mediada por receptores de difosfato de adenosina (ADP, *adenosine diphosphate*). Ofrece los mismos beneficios que el ácido acetilsalicílico, si no es que más, en especial cuando el ácido acetilsalicílico tiene alguno de los efectos secundarios antes enumerados. El clopidogrel en combinación con el ácido acetilsalicílico disminuye los episodios de IHD y las muertes en individuos con síndrome coronario agudo **(cap. 294)** y también aminora el riesgo de que se formen trombos en personas a quienes se colocará una endoprótesis en una arteria coronaria **(cap. 296e)**. Otros antiagregantes plaquetarios que bloquean al receptor plaquetario P2Y12 como prasugrel y ticagrelor, se ha demostrado que son más eficaces que el clopidogrel para evitar los eventos isquémicos después de colocar una endoprótesis por un síndrome coronario agudo pero tienen mayor riesgo hemorrágico. Pese a que se aconseja la combinación de los dos fármacos por al menos un año en sujetos con síndrome coronario agudo y después de la colocación de una endoprótesis impregnada con un fármaco, los estudios no han demostrado beneficio alguno de la adición sistemática del clopidogrel al ácido acetilsalicílico en individuos con IHD estable y crónica.

OTROS TRATAMIENTOS

Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) se han utilizado del manera generalizada en el tratamiento de los supervivientes de infartos del miocardio, pacientes con hipertensión o IHD crónica, incluida la angina de pecho y aquellos con riesgo vascular, como los individuos con diabetes. Los beneficios de los inhibidores de la ACE se advierten de manera particular en sujetos con IHD con mayor riesgo, en particular si padecen diabetes mellitus o disfunción del LV y también en aquellos en quienes no se ha logrado un control adecuado de la presión arterial y el colesterol LDL con bloqueadores β y estatinas. Sin embargo, la administración sistemática de los inhibidores de la ACE a personas con IHD y funcionamiento normal del ventrículo izquierdo y que han alcanzado los objetivos de presión arterial y LDL con otros tratamientos, no disminuirá la frecuencia de episodios agudos y, por consiguiente, no es rentable.

Pese a la administración de nitratos, bloqueadores β o antagonistas del calcio, algunos sujetos con IHD seguirán mostrando crisis de angina y en la actualidad se dispone de otros tratamientos médicos para aplacar sus síntomas. La ranolazina, derivado piperazínico, puede ser útil en enfermos de angina crónica que no mejoran a pesar del tratamiento médico habitual. Se piensa que su acción antianginosa se ejerce por la inhibición de la entrada tardía de sodio al interior de la célula (I_{Na}, *inward sodium current*). Los beneficios de la inhibición de I_{Na} incluyen limitación de la sobrecarga de sodio de los miocitos isquémicos y prevención de la sobrecarga de calcio por medio del intercambiador de sodio y calcio. Los pacientes por lo común toleran bien dosis de 500 a 1 000 mg VO dos veces al día. La ranolazina está contraindicada en personas con deficiencia hepática, con trastornos o fármacos que causan prolongación de QT_c o cuando se utilizan fármacos que inhiben el sistema metabólico CYP3A (como ketoconazol, diltiazem, verapamilo, antibióticos macrólidos, inhibidores de la proteasa de VIH y grandes cantidades de jugo de toronja).

El uso de antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) en personas con IHD puede acompañarse de un mayor riesgo (pequeño pero finito) del infarto de miocardio y muerte. Por tales razones, no deben administrarse en esos pacientes. Si se requieren para el alivio de los síntomas, se deben administrar con ácido acetilsalicílico y hacer lo posible por utilizar un NSAID con el menor riesgo cardiovascular posible, en la menor dosis necesaria y por el periodo más corto.

Otra clase de fármacos abre los conductos del potasio sensibles a ATP en los miocitos, con lo cual disminuye el número de iones de calcio intracelular libres. El principal fármaco de esta categoría es el nicorandil, que de forma típica se administra VO en dosis de 20 mg dos veces al día, para evitar la angina (éste no se distribuye en Estados Unidos, pero se utiliza en otros países).

Angina e insuficiencia cardiaca La insuficiencia ventricular izquierda transitoria con angina se regula con nitratos. En pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva establecida, la presión excesiva de la pared ventricular izquierda aumenta la demanda miocárdica de oxígeno. El tratamiento de la insuficiencia cardiaca con algún inhibidor de la ACE, con diuréticos y digoxina **(cap. 279)** reduce el tamaño del corazón, la presión de la pared y la demanda miocárdica de oxígeno y a su vez, ayuda a reducir la angina y la isquemia. Una vez que disminuyen los signos y síntomas de insuficiencia cardiaca se debe hacer lo posible por administrar bloqueadores β con cautela no sólo para la angina, sino en vista de que los estudios clínicos en la insuficiencia cardiaca han demostrado que la supervivencia mejora en forma considerable. Un lapso de prueba con el bloqueador β esmolol, de acción ultracorta por vía intravenosa, ayuda a definir la inocuidad del bloqueo β en cada paciente. La angina nocturna por lo regular siempre responde al tratamiento de la insuficiencia cardiaca.

En pacientes con cardiopatía isquémica, la combinación de insuficiencia cardiaca y angina es indicativa de pronóstico sombrío y se debe considerar la posibilidad de realizar cateterismo cardiaco y revascularización coronaria.

REVASCULARIZACIÓN CORONARIA

Los estudios clínicos han confirmado que con el diagnóstico inicial de IHD estable, en primer lugar es adecuado comenzar un régimen médico integral, como se describió antes. Habrá que pensar en la revascularización en caso de que existan fases inestables de la enfermedad, síntomas resistentes al tratamiento, isquemia grave o anatomía coronaria de alto riesgo, diabetes y trastornos de la función del ventrículo izquierdo. *La revascularización debe utilizarse junto con la modificación de los factores de riesgo y valoración del tratamiento médico, pero no lo sustituirá*. La **figura 293-3** incluye un algoritmo para integrar el tratamiento médico y las opciones de revascularización en pacientes de IHD.

INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA

(Véase también el cap. 296e) La PCI (*percutaneus coronary intervention*) que comprende la dilatación con globo y que se acompaña a menudo de la colocación de una endoprótesis coronaria se utiliza ampliamente, para lograr la revascularización del miocardio en individuos con IHD sintomática y estenosis de las coronarias epicárdicas que son propicias para dicho procedimiento. Si bien el mejor tratamiento para los pacientes con estenosis de la coronaria principal izquierda y aquellos con arteriopatía coronaria de tres vasos (en especial con diabetes, deterioro de la función del ventrículo izquierdo o ambos) que requieren revascularización es la colocación de un injerto coronario, la intervención coronaria percutánea se utiliza de manera generalizada en individuos con síntomas y datos de isquemia por estenosis de uno o dos vasos e incluso en algunos enfermos con estenosis de tres vasos, porque ofrece más ventajas que la cirugía.

Indicaciones y selección de los pacientes La indicación clínica más frecuente de intervención coronaria percutánea (PCI) es la angina de pecho que aparece a pesar del tratamiento médico, acompañada de datos de isquemia

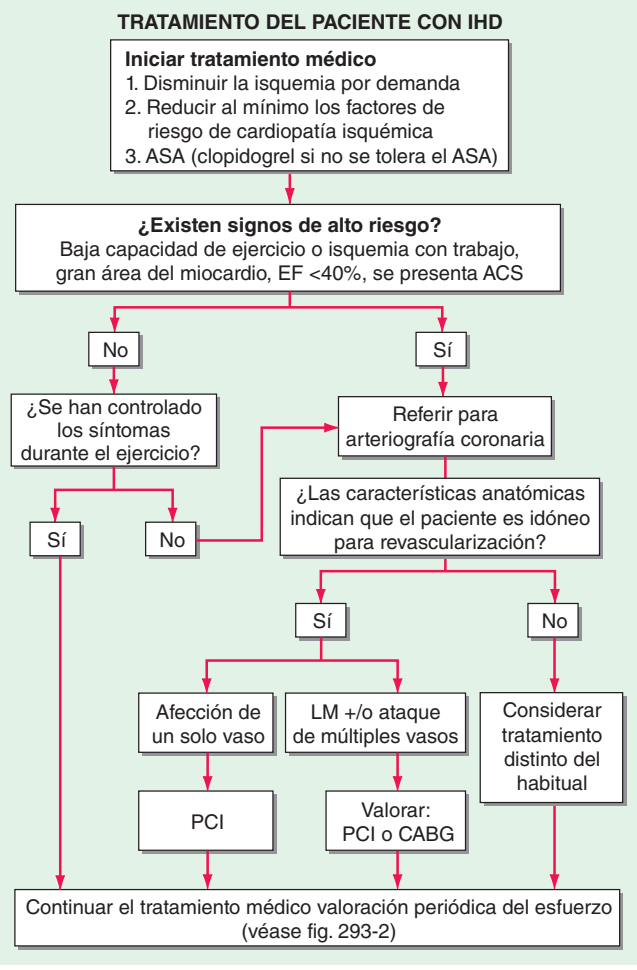


FIGURA 293-3. Algoritmo para el tratamiento de cardiopatía isquémica. Todos los enfermos deben someterse a los elementos básicos del tratamiento médico, señalados en la porción superior del algoritmo. Si ocurren signos de alto riesgo, como los indicados por los antecedentes, los datos de la prueba de esfuerzo y los estudios de imágenes, se realiza una arteriografía coronaria. De acuerdo con el número y el sitio de los vasos afectados y la posibilidad de revascularización, se recurre a la intervención coronaria percutánea (PCI), a la cirugía de derivación arterial coronaria con injerto (CABG) o a tratamientos distintos de los acostumbrados. Consúltese el texto. IHD, cardiopatía isquémica; ASA, ácido acetilsalicílico (*acetylsalicylic acid*); EF, fracción de expulsión (*ejection fraction*); ACS, síndrome coronario agudo (*acute coronary syndrome*); LM, coronaria izquierda (*left main*).

durante la prueba de esfuerzo. La intervención coronaria percutánea es más eficaz que el tratamiento médico para aliviar la angina.

La PCI mejora los resultados en sujetos con angina inestable o cuando se utiliza en etapa temprana en la evolución del infarto del miocardio con choque cardiógeno o sin él. Sin embargo, en individuos cuya angina de esfuerzo es estable, los estudios clínicos han confirmado que la intervención coronaria percutánea no disminuye la frecuencia de muerte o infarto del miocardio, en comparación con el tratamiento médico óptimo. Esta técnica se utiliza como tratamiento de las estenosis de las coronarias y de injertos en pacientes con angina recurrente después de una derivación aortocoronaria.

Riesgos Cuando las estenosis coronarias son aisladas y simétricas es posible tratar dos e incluso tres vasos en forma secuencial. No obstante, es indispensable seleccionar cada caso para evitar un riesgo prohibitivo de complicaciones, que casi siempre se deben a disección o trombosis con oclusión vascular, isquemia incontrolable e insuficiencia ventricular (cap. 296e). Se administra ácido acetilsalicílico VO, un antagonista de P2Y12, y un antitrombótico para reducir la formación de trombos coronarios. La estenosis de la arteria coronaria izquierda casi siempre se considera una contraindicación para realizar la intervención coronaria percutánea; en estos casos debe recurrirse al injerto de revascularización coronaria. Muy pocas veces, como cuando hay riesgos quirúrgicos prohibitivos, cabe pensar en la intervención coronaria percutánea de una arteria coronaria izquierda "no protegida", pero dicha técnica debe realizarla sólo un profesional altamente calificado; es importante destacar que hay diferencias regionales entre un país y otro en el empleo de esta técnica.

Eficacia En >95% de los casos se logra un éxito primario, esto es, una dilatación adecuada (que consiste en incrementar el diámetro luminal >20% dejando un diámetro residual de obstrucción <50%) con alivio de la angina. La estenosis de los vasos dilatados recurre en casi 20% de los casos en los primeros seis meses después de la intervención coronaria percutánea con endoprótesis de metal y puede haber recidiva de la angina dentro de los primeros seis meses en 10% de los casos. Esta complicación es más frecuente en individuos con diabetes mellitus, arterias con calibre más pequeño, dilatación incompleta de la estenosis, obstrucción vascular, estenosis largas, obstrucción de los injertos venosos, dilatación de la coronaria descendente anterior izquierda y estenosis con trombos. En enfermedades de injertos venosos, el éxito ha mejorado con el uso de dispositivos de captura o filtros que evitan las embolias, la isquemia y el infarto.

Es una práctica clínica frecuente administrar de manera indefinida ácido acetilsalicílico y un antagonista de P2Y12 por 30 a 90 días después de colocar una endoprótesis de metal lisa. El ácido acetilsalicílico en combinación con una tienopiridina puede evitar la trombosis coronaria durante la práctica de PCI o poco después de realizada, con colocación de una endoprótesis, pero no hay pruebas de que tales fármacos aminoren la incidencia de nuevas estenosis.

El uso de endoprótesis impregnadas con fármacos, que hacen llegar en forma local fármacos antiproliferativos, permite disminuir a <10% las nuevas estenosis. Los adelantos en la intervención coronaria percutánea, sobre todo la creación de las endoprótesis impregnadas con fármacos, han ampliado en gran medida el empleo de esta opción de revascularización en sujetos con cardiopatía isquémica. Sin embargo, es conveniente destacar que la curación endotelial tardía en la región donde se colocó una endoprótesis impregnada con fármacos también prolonga el periodo durante el cual la persona está en riesgo de sufrir trombosis subaguda de la endoprótesis. En la actualidad se recomienda administrar de manera indefinida ácido acetilsalicílico y un antagonista de P2Y12 todos los días durante al menos un año, después de colocar la endoprótesis impregnada con fármacos. Cuando ocurra algún problema en que sea necesario interrumpir de manera temporal los antiagregantes plaquetarios, se deberán revisar las circunstancias clínicas con el especialista que realizó la intervención coronaria percutánea y elaborar un plan coordinado que reduzca al mínimo el peligro de trombos tardíos en la endoprótesis. Un elemento fundamental de este plan es interrumpir la administración de antiagregantes plaquetarios por el lapso más breve aceptable. El peligro de trombosis de la endoprótesis depende de su calibre y longitud, complejidad de las lesiones, edad, diabetes y técnica. Sin embargo, también son factores de gran importancia el cumplimiento terapéutico doble con antiagregantes plaquetarios por parte del paciente, así como la reactividad individual a la inhibición de trombocitos.

La PCI exitosa logra el alivio eficaz de la angina en >95% de los casos. La mayoría de los pacientes con angiopatía coronaria sintomática que necesitan revascularización se puede tratar por medio de PCI. Una PCI satisfactoria es menos penetrante y costosa que la CABG y permite recortes en el costo *inicial* de la atención. La PCI exitosa evita el riesgo de apoplejía relacionada que puede surgir con la CABG; una reanudación más temprana de las labores y reemprender la vida activa. Sin embargo, con el paso del tiempo disminuyen los beneficios propios en la salud y en la economía tempranos con la práctica de PCI, por la mayor necesidad de vigilancia y de repetir el procedimiento. En la comparación directa hecha en diabéticos o con enfermedad de tres arterias coronarias o de la coronaria izquierda, la CABG fue mejor que la PCI para evitar episodios adversos graves de corazón o de tipo cerebrovascular en un lapso de vigilancia de 12 meses.

DERIVACIÓN AORTOCORONARIA

Durante esta cirugía se realiza la anastomosis de una o ambas arterias mamarias internas o de la arteria radial con la arteria coronaria distal a la lesión obstructiva, éste es el procedimiento preferido. En las obstrucciones adicionales en las que no se puede derivar una arteria, se utiliza un fragmento de vena (por lo general de la safena) para formar un puente entre la aorta y la coronaria distal a la lesión obstructiva.

Aunque algunas de las indicaciones para CABG son controversiales, existen ciertos puntos de consenso:

1. La intervención es relativamente inocua, con una mortalidad <1% cuando se realiza por un equipo quirúrgico experimentado en pacientes sin comorbilidad grave y con funcionamiento normal del ventrículo izquierdo.
2. La mortalidad intraoperatoria y posoperatoria aumenta con el grado de disfunción ventricular, la comorbilidad, edad >80 años y la falta de experiencia del equipo quirúrgico. La eficacia y el riesgo de CABG

varían mucho de acuerdo con la selección de los casos y con la habilidad y experiencia del equipo quirúrgico.

3. Al cabo de un año del posoperatorio, en 10 a 20% de los casos se produce una oclusión de los injertos *venosos*, con una incidencia de 2% anual durante los cinco a siete años siguientes y, a partir de entonces, con una incidencia de 4% anual. La permeabilidad a largo plazo es mucho mayor en los injertos de las arterias mamaria interna y radial que en los de vena safena; en los enfermos con obstrucción de la arteria descendente anterior izquierda, la supervivencia aumenta cuando el injerto se realiza con la arteria mamaria interna o la arteria radial que con la vena safena. El tratamiento meticuloso de los factores de riesgo, sobre todo de la dislipidemia, mejora la permeabilidad del injerto y los resultados.
4. Tras la revascularización completa, la angina desaparece o se amortigua de forma muy significativa en casi 90% de los pacientes. Aunque este efecto suele guardar relación con la permeabilidad del injerto y el restablecimiento del flujo sanguíneo, el alivio del dolor también podría deberse al infarto del segmento isquémico o a un efecto placebo. La angina reaparece a los tres años, pero rara vez es grave en una cuarta parte de los enfermos.
5. La supervivencia mejora con la cirugía en individuos con estenosis de la coronaria principal izquierda y en aquellos con problemas de dos o tres vasos y obstrucción considerable de la porción proximal de la coronaria descendente anterior izquierda. Los beneficios en cuanto a supervivencia son mayores en pacientes con funcionamiento anormal del ventrículo izquierdo (fracción de expulsión <50%). La supervivencia *puede* mejorar también en los siguientes enfermos: a) aquellos con arteriopatía coronaria obstructiva que sobrevivieron a la muerte súbita cardiaca o tuvieron taquicardia ventricular; b) los que se han sometido a una derivación aortocoronaria previa y que tienen estenosis múltiples de los injertos de vena safena, en especial del injerto que irriga a la coronaria descendente anterior izquierda y, c) en el caso de estenosis recurrente después de una intervención coronaria percutánea y con criterios de alto riesgo en las pruebas no cruentas.
6. La CABG con mínima invasión por medio de una toracotomía pequeña y cirugía sin derivación extracorporal disminuye la morbilidad y acorta la convalecencia en sujetos idóneos, pero al parecer no reduce en modo significativo el riesgo de que surja disfunción neurocognitiva después de la cirugía.
7. En sujetos con diabetes mellitus tipo 2 y afectación de múltiples vasos coronarios, la combinación de CABG y tratamiento médico óptimo es mejor que este último solo, para evitar episodios cardiovasculares graves e importantes, beneficio mediado en gran medida por la disminución notable de la frecuencia de MI no letal. Los beneficios de la CABG son en especial manifiestos en diabéticos tratados con una estrategia de sensibilización a la insulina, a diferencia de una estrategia de aporte de la hormona. También se demostró que la CABG es superior a la PCI (incluido el uso de endoprótesis impregnada con un fármaco) para evitar la muerte, infarto del miocardio y revascularización reiterativa en pacientes con diabetes mellitus y IHD múltiple.

Las indicaciones para CABG suelen basarse en la gravedad de los síntomas, la anatomía coronaria y el funcionamiento del ventrículo izquierdo. El paciente elegible ideal es un varón <80 años sin otras enfermedades, con síntomas molestos o incapacitantes que no se controlan de manera adecuada con el tratamiento médico o que no toleran dicho tratamiento, que desean llevar una vida más activa y padecen una estenosis grave de dos o tres arterias coronarias epicárdicas con signos objetivos de isquemia miocárdica como causa de las molestias primordiales. En estos enfermos puede predecirse un gran beneficio sintomático. La insuficiencia cardiaca congestiva, la disfunción del ventrículo izquierdo o ambas, la edad avanzada (>80 años), la repetición de la cirugía, la necesidad de cirugía urgente y la presencia de diabetes se asocian con mayor mortalidad perioperatoria.

La disfunción ventricular izquierda puede deberse a los segmentos no contráctiles o hipocontráctiles que aún son viables pero con isquemia crónica (miocardio en hibernación). Como consecuencia de la reducción prolongada del flujo sanguíneo al miocardio, los segmentos ajustan su función contráctil. Esto se detecta con estudios de la perfusión y del metabolismo del miocardio por medio de radionúclidos, PET, CMR o gammagrafía de fase tardía con talio-201; o bien con la mejoría en la deficiencia funcional regional, provocada por dobutamina en dosis bajas. En tales casos, la revascularización mejora el flujo sanguíneo al miocardio, permite la recuperación del funcionamiento y prolonga la supervivencia.

Elección entre PCI y CABG Para decidir sobre la práctica del método de revascularización hay que recurrir a todas las características clínicas de cada enfermo (p. ej., función de ventrículo izquierdo, diabetes, complejidad de la lesión). Existen varios estudios clínicos con asignación al azar que comparan a la PCI y la CABG en pacientes con arteriopatía coronaria múltiple que son elegibles desde el punto de vista técnico para cualquier procedimiento. La reaparición de angina que obligó a repetir la arteriografía coronaria y la revascularización por estenosis es mayor en caso de intervención coronaria percutánea. Esto se debe a la reaparición de estenosis en el segmento donde se encuentra la endoprótesis (problema resuelto en gran medida con las endoprótesis impregnadas con fármacos) y a la aparición de nuevas estenosis en zonas sin endoprótesis de los vasos coronarios. Se ha planteado que la intervención coronaria percutánea con endoprótesis se centra en las lesiones patógenas, en tanto que un injerto de revascularización al vaso considerado como objetivo también constituye un conducto alrededor de futuras lesiones en sentido proximal a la anastomosis del injerto hacia el vaso original **(fig. 293-4)**. En cambio, la PCI disminuye la tasa de apoplejía.

De acuerdo con las pruebas disponibles, actualmente se recomienda que los pacientes con angina extrema, a pesar de un tratamiento médico óptimo, se sometan a revascularización coronaria. A los individuos con arteriopatía coronaria de uno o dos vasos, funcionamiento ventricular izquierdo normal y lesiones propicias desde el punto de vista anatómico se les aconseja someterse a PCI **(cap. 296e)**. En caso de arteriopatía coronaria de tres vasos (o de dos vasos que incluya la porción proximal de la coronaria descendente izquierda) y deterioro global del funcionamiento ventricular izquierdo (con fracción de expulsión del ventrículo izquierdo <50%) o diabetes mellitus y en aquellos con problemas en la coronaria principal izquierda u otras lesiones que no son adecuadas para las técnicas con catéter será necesaria una CABG como método inicial de revascularización. En vista de la complejidad para tomar decisiones, es deseable tener un equipo multidisciplinario incluyendo un cardiólogo y un cirujano cardiovascular que trabajen en conjunto con el médico de cabecera del paciente, todos los cuales aportan conocimientos mientras valoran las preferencias del paciente antes de decidir la opción de revascularización.

TRATAMIENTOS HETERODOXOS PARA LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

En ocasiones, el médico debe atender a una persona con angina persistente e incapacitante a pesar de administrar el tratamiento máximo tolerado y en quien la revascularización no constituye una opción (p. ej., enfermedad difusa de vasos finos en que es imposible implantar una endoprótesis o encontrar lugares aceptables para la colocación de un injerto de revascularización). En tales casos habrá que pensar en tratamientos distintos de los acostumbrados.

La *contrapulsación externa intensificada* utiliza manguitos neumáticos en las extremidades inferiores para la intensificación diastólica y la descarga sistólica de la presión arterial para disminuir el trabajo del corazón y el consumo de oxígeno, al tiempo que se mejora el flujo sanguíneo coronario. Estudios en seres humanos han demostrado que la aplicación regular de tal técnica mejora la angina, la capacidad de esfuerzo y la perfusión regional del miocardio. Están en fase de estudio activo métodos experimentales como la genoterapia y el uso de células madre.

ISQUEMIA ASINTOMÁTICA

La CAD obstructiva, el infarto agudo del miocardio y la isquemia miocárdica transitoria a menudo no generan síntomas. Durante la vigilancia electrocardiográfica ambulatoria continua, la mayor parte de los sujetos ambulatorios con una típica angina crónica estable tuvo signos objetivos de isquemia del miocardio (depresión del segmento ST) durante episodios de molestias torácicas (retroesternales), en tanto continuaban sus actividades extrahospitalarias. Además, muchos de estos pacientes también tuvieron episodios más frecuentes de isquemia asintomática. Los episodios de isquemia (sintomática y asintomática) durante las actividades cotidianas, al parecer se acompañan de una mayor posibilidad de que surjan episodios coronarios adversos (muerte e infarto del miocardio). Además, los individuos con isquemia asintomática después de un infarto del miocardio, están expuestos a un mayor riesgo de un segundo episodio coronario. El uso extendido del ECG de esfuerzo ha permitido identificar también a algunos de estos pacientes con coronariopatía asintomática que antes no se identificaban. Los estudios longitudinales demuestran que la frecuencia de episodios coronarios es mayor en enfermos asintomáticos con una prueba de esfuerzo positiva.

TRATAMIENTO ISQUEMIA ASINTOMÁTICA

Debe individualizarse el tratamiento de la isquemia asintomática. Después de confirmar que existe una coronariopatía es esencial el tratamiento intensivo de la hipertensión y de la dislipidemia y con él dismi-

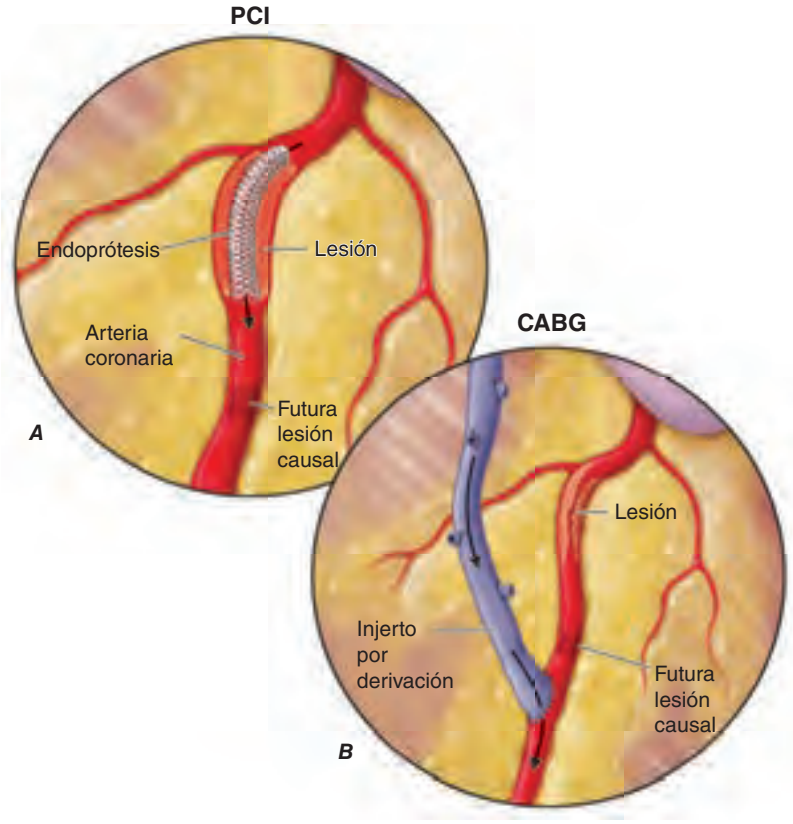


FIGURA 293-4. Diferencia en el tratamiento de la lesión con PCI y CABG. La PCI está orientada a tratar la lesión o lesiones "causantes", en tanto que la CABG se orienta al vaso epicárdico que incluye la lesión o lesiones causantes y futuras lesiones en sentido proximal a la colocación del injerto venoso, diferencia que podría explicar los mejores resultados con esta última técnica (CABG), cuando menos a mediano plazo, en sujetos con enfermedad de múltiples vasos. (*Con autorización de BJ Gersh, RL Frye: N Engl J Med 352:2235, 2005.)*

nuirá el riesgo de infarto y de muerte. El médico debe considerar: 1) el grado de positividad de la prueba de esfuerzo, sobre todo el estadio del ejercicio en el que aparecen los signos electrocardiográficos de isquemia, magnitud y número de los defectos de perfusión de la gammagrafía con talio y cambios electrocardiográficos o ventriculográficos (fracción de expulsión ventricular izquierda) que se producen durante la isquemia, el ejercicio, o ambos; 2) las derivaciones electrocardiográficas que muestran una respuesta positiva; los cambios de las derivaciones precordiales anteriores indican un pronóstico menos favorable que los de las inferiores, y 3) la edad, la profesión y el estado clínico general del paciente.

Muchos expertos aceptarían que un piloto de aeronaves comerciales asintomático de 45 años que muestra notable depresión del segmento ST (0.4 mV) en las derivaciones V_1 y V_4 durante el esfuerzo mínimo, debe ser sometido a arteriografía coronaria, en tanto que un jubilado de 85 años, sedentario y asintomático con una depresión de 0.1 mV del mismo segmento en las derivaciones II y III durante la actividad máxima, no necesita de dicho método. Sin embargo, no hay consenso para la estrategia más adecuada en la mayor parte de los enfermos en quienes priva una situación menos extrema. Se consideran individuos elegibles apropiados para la práctica de CABG, a todo paciente asintomático con isquemia asintomática, arteriopatía coronaria en tres vasos y deficiencia en la función de ventrículo izquierdo.

Se ha demostrado que la erradicación de los factores de riesgo, en particular disminución de las concentraciones de lípidos y control de la presión arterial, como se describe antes, así como el uso de ácido acetilsalicílico, estatinas y bloqueadores β después del infarto, disminuye los episodios agudos graves y mejora los puntos de valoración en pacientes asintomáticos y también en los sintomáticos, con isquemia y CAD corroborada. La administración de bloqueadores β, antagonistas de los conductos del calcio y nitratos de larga acción puede disminuir la incidencia de isquemia sintomática, pero no hay certeza de que sea necesaria dicha estrategia o sea conveniente en individuos que no han mostrado un infarto del miocardio.

294 Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (infarto del miocardio y angina inestable sin elevación del segmento ST)

Christopher P. Cannon, Eugene Braunwald

Las personas con cardiopatía isquémica pertenecen a dos grandes grupos: pacientes de arteriopatía coronaria crónica (CAD, *coronary artery disease*) cuyo cuadro inicial más frecuente es de angina estable (cap. 293) y pacientes de síndromes coronarios agudos (ACS, *acute coronary syndromes*); incluye pacientes de infarto agudo del miocardio con elevación de segmento ST (STEMI, *ST-segment elevation myocardial infarction*) en su primer electrocardiograma (cap. 295) y pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (NSTE-ACS; *non-ST-segment elevation acute coronary syndrome*), y esto incluye personas con infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI; *non-ST-segment elevation myocardial infarction*) quienes por definición muestran manifestaciones de necrosis de miocitos y los que tienen angina inestable (UA) y quienes no la tienen. Al parecer va en aumento la incidencia relativa de NSTEMI, en comparación con STEMI (fig. 294-1). En Estados Unidos cada año se hospitalizan casi 1.1 millón de pacientes de NSTE-ACS en comparación con cerca de 300 000 pacientes de STEMI agudo. Las mujeres comprenden >33% de los pacientes de NSTE-ACS, pero <25% de los pacientes de STEMI.

FISIOPATOLOGÍA

El NSTE-ACS es causado más a menudo por un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno, resultado de la presencia de un trombo

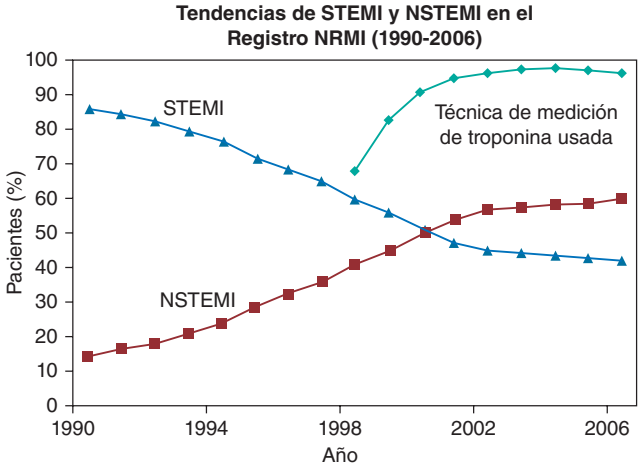


FIGURA 294-1. Tendencias de la incidencia del infarto del miocardio con elevación del segmento ST (STEMI), y sin elevación de dicho segmento (NSTEMI) y frecuencia del uso de la cuantificación de troponina para diagnosticar infarto agudo del miocardio. NRMI, *National Registry of Myocardial Infarction. (Con autorización de N Arora, RG Brindis, CP Cannon: Acute coronary syndrome in North America, en Theroux P [ed]: Acute Coronary Syndromes, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier, 2011.)*

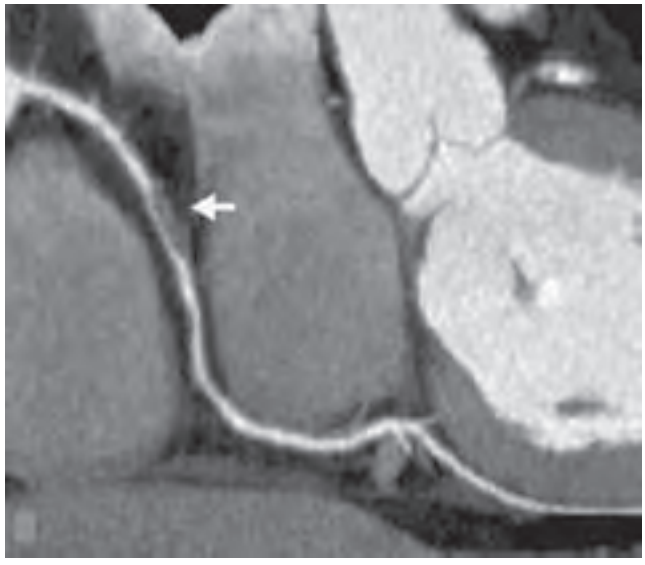


FIGURA 294-2. Angiotomografía computarizada coronaria que muestra una placa obstructiva en la arteria coronaria derecha. *(Con autorización de PJ de Feyter, K Nieman, Multislice computed tomography in acute coronary syndromes, en Theroux P [ed]: Acute Coronary Syndromes, 2nd ed. Philadelphia: Elsevier, 2011.)*

que ocluye parcialmente y que se formó de una placa coronaria aterotrombótica rota o bien del endotelio erosionado de la arteria coronaria.

Puede surgir necrosis miocárdica o isquemia grave como consecuencia de la disminución de la corriente coronaria causada por el trombo y por embolización anterógrada de agregados plaquetarios, restos ateroscleróticos o ambos elementos. Otras causas de NSTE-ACS incluyen: 1) obstrucción dinámica (como espasmo coronario como ocurre en la angina variante de Prinzmetal [véase antes "Angina variante de Prinzmetal"; 2) obstrucción mecánica intensa causada por aterosclerosis coronaria progresiva, y 3) mayor demanda de oxígeno por el miocardio, generado por situaciones como fiebre, taquicardia y tirotoxicosis en presencia de una obstrucción epicárdica fija de coronaria. Pueden participar varios de los factores mencionados.

De los pacientes de NSTE-ACS estudiados en la angiografía, en promedio 10% tuvo estenosis de la coronaria izquierda; 35% CAD de tres vasos; 20%, de dos vasos; 20% de un solo vaso, y 15% al parecer no tuvo estenosis crítica de coronaria epicárdica y algunos de estos últimos pudieran tener obstrucción de la microcirculación coronaria, espasmo o ambos fenómenos. La "lesión directa" causante de la isquemia puede mostrar una estenosis excéntrica con bordes extenuados o "colgantes", y un cuello angosto en la angiografía coronaria. Estudios como la tomografía de coherencia óptica (técnica penetrante), la angiotomografía computarizada de arterias coronarias con medio de contraste (CCTA, *coronary computed tomographic angiography*), una técnica no penetrante (fig. 294-2) señalan que las lesiones "directas" están compuestas de un centro con abundantes lípidos dentro de una capucha fibrosa delgada. Los pacientes de NSTE-ACS a menudo muestran múltiples placas de ese tipo que están en peligro de rotura (placas vulnerables).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Diagnóstico El diagnóstico de NSTE-ACS se basa en gran medida en el cuadro clínico inicial. En forma típica, la molestia retroesternal es intensa y posee al menos uno de tres componentes: 1) aparece en el reposo (o con esfuerzo mínimo) y dura >10 min; 2) su inicio es relativamente reciente (p. ej., en el curso de las dos semanas anteriores), y 3) sigue un patrón en *crescendo* (es decir, es mucho más intenso, duradero o frecuente que episodios previos) o tiene las tres características. El diagnóstico de NSTEMI se confirma si el paciente con tales manifestaciones clínicas presenta signos de necrosis del miocardio tal como se refleja en los niveles anormalmente altos de biomarcadores de necrosis cardiaca (véase adelante).

Anamnesis y exploración física La molestia retroesternal que a menudo tiene la intensidad suficiente para ser descrita como dolor neto típicamente se percibe en la región retroesternal o a veces en el epigastrio e irradia al brazo izquierdo, hombro del mismo lado, cuello o los sitios de consuno. Pueden surgir en vez del dolor retroesternal "equivalentes" anginosos, disnea, molestias epigástricas, náusea o debilidad y al parecer son más frecuentes en mujeres, ancianos y personas con diabetes mellitus. Los datos de la exploración física se asemejan a los del paciente de angina estable (cap. 293) y tal vez no sean destacables. Si la persona muestra una gran área de isquemia del miocardio o NSTEMI grande, entre los signos físicos están diaforesis, piel pálida y fría; taquicardia sinusal, presencia de tercero o cuarto ruido cardiaco (o ambos); estertores en la base pulmonar y en ocasiones hipotensión.

Electrocardiograma La depresión del segmento ST se observa en 20 a 25% de los pacientes; pudiera ser transitoria en individuos sin signos de biomarcadores de necrosis del miocardio, pero puede persistir días en caso de NSTEMI. Los cambios de la onda T son frecuentes pero son signos menos específicos de isquemia, salvo que sean inversiones de onda T nuevas y profundas (≥0.3 mV).

Biomarcadores cardiacos Las personas con NSTEMI tienen niveles más altos de biomarcadores de necrosis como serían troponina I o T del corazón que son los marcadores específicos, sensibles y preferidos de necrosis del miocardio. Una alternativa menos sensible sería la isoforma MB de la creatina cinasa (CK-MB). Los mayores niveles de los marcadores mencionados permiten diferenciar a los pacientes de NSTEMI, de aquellos con UA. Se advierten aumentos y disminuciones temporales características de las concentraciones plasmáticas de tales marcadores y una relación directa entre el grado de incremento y la mortalidad (fig. 294-4*B*). Sin embargo, en personas *sin* el antecedente clínico neto de isquemia del miocardio, se han señalado pequeños incrementos del nivel de troponina cardiaca (cTn) y pueden ser causados por insuficiencia cardiaca congestiva, miocarditis o embolia pulmonar o con el uso de técnicas de gran sensibilidad, como a veces se observa en sujetos netamente normales. Por todo lo expresado en sujetos con el antecedente *poco claro*, los incrementos pequeños de cTn, en particular si son persistentes, posiblemente no confirmen el diagnóstico de ACS.

Con la medición más frecuente y amplia de la troponina, en particular con técnicas muy sensibles, se advierte que una fracción cada vez mayor de pacientes de NSTE-ACS tiene NSTEMI, en tanto que la fracción de pacientes de UA está disminuyendo.

VALORACIÓN DIAGNÓSTICA

Además de la exploración clínica, se utilizan tres instrumentos no penetrantes mayores en la valoración de NSTEMI-ACS: el electrocardiograma (ECG), los biomarcadores cardiacos y las pruebas de esfuerzo. La CCTA constituye una opción adicional de aparición reciente (fig. 294-2). Los objetivos son: 1) identificar o descartar el infarto del miocardio (MI) con el uso de biomarcadores cardiacos, de preferencia cTn; 2) detectar isquemia

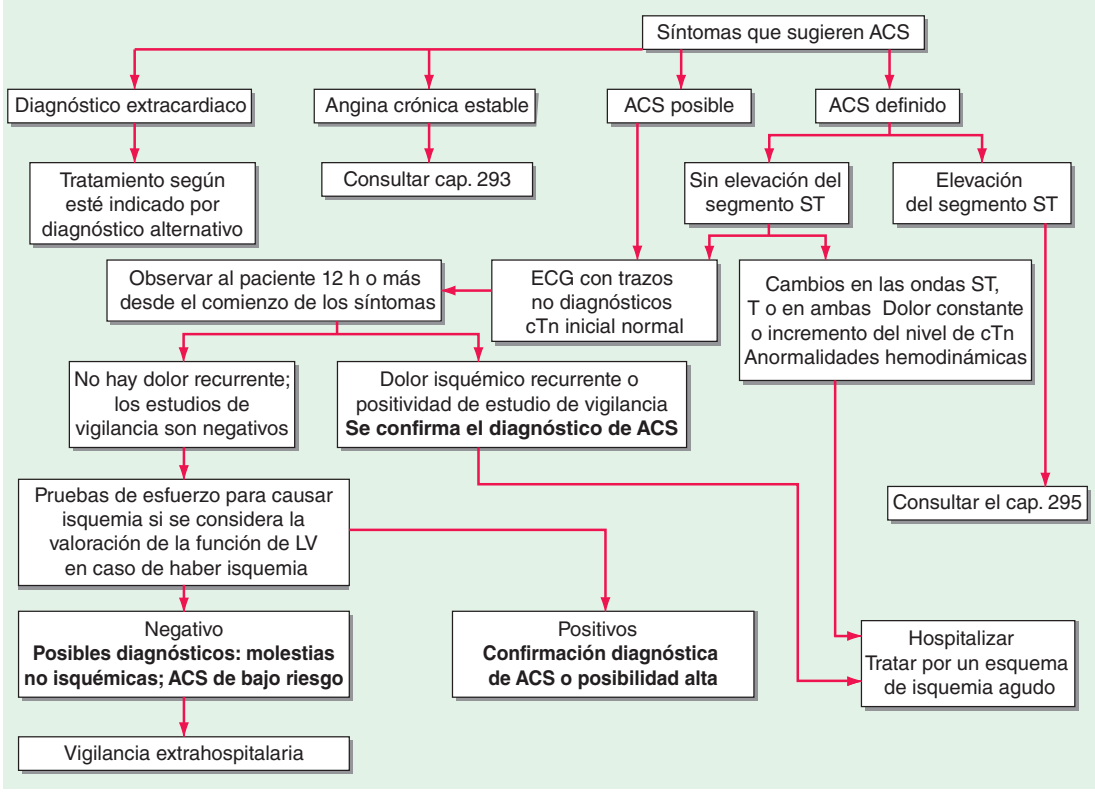


FIGURA 294-3. Algoritmo para la valoración inicial del tratamiento de pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo (ACS). Los estudios de vigilancia denotan desviaciones de ST y elevación de los niveles de troponina.

Abreviaturas: cTn, troponina cardiaca; ECG, electrocardiograma; LV, ventrículo izquierdo. *(Modificado con autorización de JL Anderson et al.: J Am Coll Cardiol 61:e179, 2013.)*

en el reposo (por medio de ECG seriados o continuos), y 3) identificar la obstrucción coronaria significativa en el reposo, con CCTA e isquemia miocárdica en pruebas de esfuerzo (cap. 270e).

Los pacientes con baja probabilidad de isquemia por lo común se tratan con una ruta crítica similar a la utilizada en los servicios de urgencias (fig. 294-3). La valoración de tales pacientes incluye la vigilancia clínica en busca de molestias isquémicas repetitivas y la vigilancia continua de ECG y marcadores cardiacos, que se obtienen típicamente en la primera ocasión y a partir de la presentación inicial a las 4 a 6 y 12 h. Si se advierten nuevas elevaciones en los niveles de los marcadores cardiacos o cambios en ECG, de ondas ST-T, se hospitaliza al paciente. Las personas que siguen sin dolor ni marcadores cardiacos pueden ser sometidas a pruebas de esfuerzo para identificar la presencia de isquemia o CCTA y detectar obstrucción del interior de coronarias (fig. 294-2).

IDENTIFICACIÓN DE RIESGOS

Los individuos con NSTE-ACS corroborado presentan un espectro amplio del riesgo temprano de muerte (30 días) que varía de 1 a 10% y una tasa repetitiva de ACS de 5 a 15%, en el primer año. El riesgo puede valorarse por medio de sistemas cuantitativos para valorar esta variable (riesgo clínico), como el que se elaboró a partir de datos de los *Thrombolysis in Myocardial Infarction Trials* (TIMI) que incluyen siete factores de riesgo independientes (fig. 294-4*A*). Asume importancia especial la presencia de una cTn con elevación anormal y también su nivel máximo que guarda relación o la magnitud del daño del miocardio (figura 294-4*B*). Otros factores de riesgo comprenden diabetes mellitus, disfunción de ventrículo izquierdo, disfunción renal y mayores niveles de péptidos natriuréticos de tipo B y proteína C reactiva. Han tenido aceptación cada vez mayor las estrategias con múltiples marcadores para definir de forma más completa los mecanismos fisiopatológicos prevalentes en un cuadro inicial y estratificar aún más el riesgo del paciente. Los individuos con ACS sin mayores niveles de cTn (que se detectan pocas veces con las nuevas técnicas sensibles a la troponina) se considera que tienen UA y un pronóstico más favorable que los que tienen incrementos de cTn (NSTEMI).

La valoración temprana de riesgos es una medida útil para anticipar el peligro de que reaparezcan problemas cardiacos agudos e identificar pacientes que obtendrían el máximo beneficio de una estrategia penetrante temprana. Por ejemplo, en el estudio TACTICS-TIMI 18, una estrategia penetrante temprana logró una disminución de 40% en problemas cardiacos repetitivos graves en sujetos con mayor nivel de cTn, en tanto que no se observó beneficio alguno en personas sin troponina detectable.

TRATAMIENTO SÍNDROME CORONARIO AGUDO SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST (INFARTO DEL MIOCARDIO Y ANGINA INESTABLE SIN ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST)

TRATAMIENTO MÉDICO

Se coloca a los pacientes en una posición de reposo absoluto con monitoreo ECG continuo para identificar desviación del segmento ST y arritmias cardiacas. Es permisible la ambulación si no surgen recidivas de la isquemia (síntomas o cambios ECG) y tampoco surge un incremento del nivel de biomarcador de necrosis por 12 a 24 h. El tratamiento médico comprende la administración simultánea de fármacos antiisquémicos y antitrombóticos y considerar la revascularización coronaria.

TRATAMIENTO ANTIISQUÉMICO (CUADRO 294-1)

El tratamiento inicial debe incluir reposo absoluto, nitratos, antagonistas adrenérgicos β y oxígeno inhalado, en presencia de hipoxemia.

Nitratos Deben administrarse en primer lugar por vía sublingual por *spray* bucal (0.3 a 0.6 mg) si la persona presenta dolor isquémico. Si la molestia persiste después de tres dosis aplicadas con diferencia de 5 min, se recomienda utilizar nitroglicerina intravenosa (5 a 10 μg/min con el uso de tubos no absorbentes). La velocidad de goteo se puede aumentar a razón de 10 μg/min cada 3 a 5 min hasta que cedan los síntomas, disminuya la presión sistólica a <100 mmHg o la dosis llegue a 200 μg/min. Cabe recurrir a los nitratos tópicos y orales (cap. 293) cuando el dolor haya mostrado resolución o pueden sustituir a la nitro-

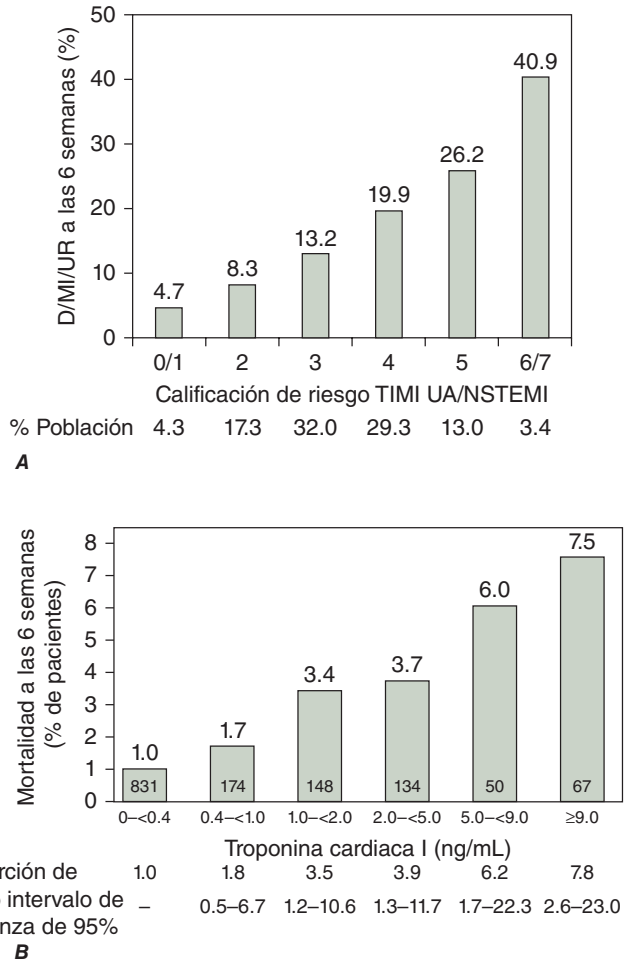


FIGURA 294-4. *A.* Muerte (D), infarto del miocardio (MI) o necesidad de revascularización urgente (UR) a lo largo de seis meses en el estudio Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) en el componente de heparina no fraccionada del estudio TIMI 3B. *(Con autorización de EM Antman et al.: JAMA 284:835, 2000.)* ***B.*** Índice de mortalidad a los 42 días con arreglo a los niveles iniciales de troponina I cardiaco en la investigación TIMI 3B. *(Con autorización de EM Antman et al.: N Engl J Med 335:1342, 1996.)*

glicerina intravenosa cuando no ha habido dolor por 12 a 24 h. Las únicas contraindicaciones absolutas para el uso de nitratos son hipotensión o el uso de sildenafilo u otros inhibidores de 5-fosfodiesterasa en las 24 a 48 h anteriores.

Antagonistas adrenérgicos β y otros fármacos Los bloqueadores β son otros fármacos básicos en el tratamiento antiisquémico. Su uso se puede comenzar por vía IV en personas con isquemia profunda pero esta vía puede estar contraindicada en presencia de insuficiencia cardiaca. Por lo común, se recomienda el bloqueo β con fármacos VO orientado a una frecuencia cardiaca "prefijada" de 50 a 60 lpm. En personas que muestran síntomas o signos ECG persistentes de isquemia después de recibir nitratos y antagonistas β en dosis completas se recomienda la administración de antagonistas de los conductos de calcio de acción bradicárdica como verapamilo o diltiazem, y también en pacientes con contraindicaciones para estos dos fármacos. Los medicamentos adicionales incluyen inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) o en caso de no ser tolerada, antagonistas del receptor de angiotensina. Se ha demostrado que la administración temprana de inhibidores de reductasa de HMG-CoA en forma intensiva (estatínicos) como 80 mg de atorvastatina/d antes de la intervención coronaria percutánea (PCI) y continuado después de ese punto, disminuye la frecuencia de complicaciones de tal técnica y las recidivas de ACS.

TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO (CUADRO 294-2)

Es la segunda opción terapéutica en importancia. Posee dos componentes: fármacos antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes.

Antiagregantes plaquetarios (Cap. 143) El tratamiento inicial debe comenzar con ácido acetilsalicílico, que es un inhibidor de ciclooxigenasa plaquetaria. La dosis inicial típica es de 325 mg/d y después se recomiendan dosis menores (75 a 100 mg/d). Las contraindicaciones incluyen hemorragia activa o intolerancia al fármaco. En 2 a 8% de los pacientes se ha observado "resistencia al ácido acetilsalicílico", pero a menudo ello depende de la falta de cumplimiento de órdenes médicas.

En caso de no haber un gran riesgo de hemorragia los pacientes de NSTE-ACS, independientemente de que se escoja la estrategia penetrante o conservadora (véase adelante) deben recibir un antagonista del receptor $P2Y_{12}$ plaquetario para inhibir la activación de trombocitos. El tienopiridínico clopidogrel es un profármaco inactivo que se transforma en el metabolito activo que bloquea de manera irreversible el receptor $P2Y_{12}$ plaquetario. Cuando se agrega al ácido acetilsalicílico y constituye el llamado tratamiento antiplaquetario doble, confiere, según se ha demostrado disminución relativa de 20% en el riesgo de muerte de origen cardiovascular, MI o apoplejía, en comparación con el ácido acetilsalicílico solo, pero también se acompaña de incremento moderado de hemorragia importante (1% absoluto).

Se ha observado beneficio continuo de la combinación de ácido acetilsalicílico y clopidogrel en pacientes tratados en forma conservadora y en quienes fueron sometidos a PCI; dicho régimen debe continuar durante un año, como mínimo en personas con NSTE-ACS, en particular los que tienen endoprótesis con liberación de fármaco, para evitar la trombosis de la endoprótesis. Se sabe que incluso 33% de los pacientes tiene una respuesta inadecuada a clopidogrel y una proporción sustancial de tales casos depende de una variante genética del sistema de citocromo P450. La variante del gen 2C19 disminuye la conversión del clopidogrel en su metabolito activo lo cual a su vez aminora la inhibición plaquetaria y se acompaña de incrementos en la incidencia de trastornos cardiovasculares adversos. Se debe pensar en inhibidores alternativos de $P2Y_{12}$ como prasugrel o ticagrelor (véase adelante) junto con ácido acetilsalicílico en pacientes de NSTE-ACS que terminan por mostrar un episodio coronario agudo en tanto reciben clopidogrel y ácido acetilsalicílico o que no responden adecuadamente al clopidogrel, tal como se identifica por métodos plaquetarios, genéticos o ambos, aunque la práctica de tales procedimientos no es amplia hoy día.

El prasugrel, otro tienopiridínico, antagonista segundo de $P2Y_{12}$ logra una acción de inicio más rápido y nivel más alto de inhibición plaquetaria que el clopidogrel. En Estados Unidos se aprobó su uso para pacientes de ACS después de angiografía, en que se planificaba PCI. ES necesario administrarlo en una dosis inicial de 60 mg seguida de otra de 10 mg/día incluso por 15 meses. Los datos de la investigación TRITON-TIMI 38 indicaron que en comparación con el clopidogrel, el prasugrel disminuyó significativamente el riesgo de muerte de origen cardiovascular, MI o apoplejía aunque con un incremento en el problema de hemorragia intensa. Hubo disminución de 50% en la frecuencia de trombosis de la endoprótesis; dicho fármaco está contraindicado en personas con el antecedente de apoplejía, ataque isquémico transitorio o riesgo grande de hemorragia. No ha sido eficaz en pacientes tratados con la estrategia conservadora (véase adelante).

El ticagrelor es un inhibidor nuevo, potente, *reversible* de $P2Y_{12}$ plaquetario. En el estudio PLATO se demostró que disminuía el riesgo de muerte de origen cardiovascular, MI o apoplejía en comparación con clopidogrel en pacientes de ACS tratados por estrategia penetrante o conservadora. El fármaco disminuyó la mortalidad pero agravó el riesgo de hemorragia no vinculada con injertos de derivación de arteria coronaria. Después de una dosis inicial de 180 mg se administra en la fase de mantenimiento 90 mg dos veces al día.

Antes de que se contara con antagonistas orales del receptor $P2Y_{12}$ en dichas investigaciones se demostró el beneficio de los inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa por vía intravenosa. Sin embargo, dicho beneficio fue pequeño (es decir, disminución del riesgo de muerte o MI sólo de 10% pero con incremento grave de hemorragia profusa). En dos estudios recientes no se detectó beneficio alguno del comienzo temprano y sistemático con un fármaco de esta categoría, en comparación con su empleo únicamente en pacientes a quienes se practicaría PCI. La adición de tales fármacos al ácido acetilsalicílico y a un inhibidor de $P2Y_{12}$ (triple antiagregante plaquetario) debe reservarse para pacientes inestables con dolor repetitivo en reposo, incremento de cTn y cambios en ECG así como también en pacientes que tienen un trombo coronario manifiesto en la angiografía cuando se les practica PCI.

CUADRO 294-1 Fármacos más usados en el tratamiento médico intensivo de personas con angina inestable e infarto del miocardio sin elevación del segmento ST

Categoría de fármaco	Cuadro clínico	Situaciones en que no deben usarse[a]	Dosis
Nitratos	Administrar por vía sublingual y en caso de persistir los síntomas, por vía IV	Hipotensión	Los nitratos tópicos, VO o bucales son alternativas aceptables para pacientes sin síntomas en evolución o resistentes
		Pacientes que reciben sildenafilo u otro inhibidor de PDE-5	5-10 µg/min en goteo continuo ajustado a 75-100 µg/min hasta que cedan los síntomas o surjan efectos adversos limitantes (cefalea o hipotensión con presión sistólica <90 mmHg o >30% por debajo de los niveles iniciales de presión arterial media si existe hipertensión notable)
Antagonistas β[b]	Angina inestable	Intervalo PR (ECG) <0.24 s Bloqueo auriculoventricular 2° o 3° Frecuencia cardiaca <60 lpm Presión sistólica <90 mmHg Choque Insuficiencia ventricular izquierda Enfermedad reactiva grave de vías respiratorias	Metoprolol, 25-50 mg VO c/6 h Si es necesario y si no existe insuficiencia cardiaca, incremento de 5 mg por administración IV lenta (en un lapso de 1 a 2 min)
Antagonistas de los conductos de calcio	Pacientes con síntomas que no ceden con dosis adecuadas de nitratos y antagonistas β o en pacientes que no toleran dosis adecuadas de uno de los fármacos mencionados o ambos o en individuos con angina variante	Edema pulmonar Signos de disfunción ventricular izquierda (en caso de diltiazem o verapamilo)	Depende del fármaco específico
Sulfato de morfina	Pacientes cuyos síntomas no ceden después de tres tabletas sublinguales seriadas de nitroglicerina o con síntomas que reaparecen pese al tratamiento antiisquémico adecuado	Hipotensión	Dosis IV de 2-5 mg
		Depresión respiratoria Confusión Obnubilación	Se puede repetir cada 5-30 minutos según sea necesario para aliviar los síntomas y conservar la comodidad del paciente

[a] La alergia o la intolerancia previa constituye una contraindicación de todas las categorías de fármacos incluidos en este esquema. [b] La selección de un agente específico no tiene tanta importancia como asegurar que los elegibles adecuados reciban el tratamiento. Si hay dudas en cuanto a intolerancia por alguna neumopatía existente en particular asma, disfunción de ventrículo izquierdo, riesgo de hipotensión o bradicardia intensa en la selección inicial se prefiere un fármaco de acción corta como el propranolol o el metoprolol o el esmolol, agentes de acción ultracorta. Las sibilancias leves o el antecedente de neumopatía obstructiva crónica obligan a emprender un lapso de prueba de un fármaco de acción corta en dosis pequeñas (como 2.5 mg de metoprolol por vía IV; 12.5 mg de metoprolol VO o 25 µg de esmolol/kg de peso por minuto como dosis inicial) y no evitar del todo la administración del antagonista β.

Nota: Algunas de las recomendaciones de esta guía sugieren el uso de agentes para finalidades en dosis diferentes de las especificadas por la FDA. Tales recomendaciones se hacen después de tomar en consideración las preocupaciones en cuanto a indicaciones no aprobadas. Las recomendaciones, cuando se realizan, se basan en datos de investigaciones clínicas más recientes o consenso de expertos. 2°, segundo grado; 3°, tercer grado; ECG, electrocardiograma; IV, intravenoso.

Fuente: Modificado con autorización de J Am Coll Cardiol 61:e179, 2013.

Anticoagulantes (Cap. 143) Se cuenta con cuatro opciones para añadir anticoagulantes a los antiagregantes plaquetarios: 1) heparina no fraccionada (UFH, *unfractionated heparin*), desde hace mucho el elemento básico del tratamiento; 2) enoxaparina, heparina de bajo peso molecular (LMWH; *low-molecular-weight heparin*), que desde hace mucho se sabe es mejor que UFH para disminuir la frecuencia de episodios cardiacos graves repetitivos en especial en pacientes tratados con estrategia conservadora, pero con incremento moderado en el riesgo de hemorragia; 3) bivalirudina, inhibidor directo de trombina cuya eficacia es similar a la de UFH o LMWH, pero que causa menor hemorragia y que se utiliza exactamente antes de PCI, durante ésta o en ambas fases; y 4) el inhibidor del factor Xa directo, fondaparinux, cuya eficacia equivale a la de la enoxaparina pero al parecer conlleva un menor riesgo de hemorragia intensa.

La hemorragia copiosa es la reacción adversa más importante de todos los antitrombóticos que incluyen antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes. Por esa razón se pone atención a las dosis de los antitrombóticos, se considera el peso corporal, la depuración de creatinina y el antecedente de hemorragia excesiva como una forma de disminuir el riesgo de pérdida hemática. Las personas que han presentado una apoplejía están expuestas a un mayor riesgo de hemorragia intracraneal con el uso de antiagregantes plaquetarios potentes y combinaciones de antitrombóticos.

COMPARACIÓN DE ESTRATEGIAS PENETRANTE Y CONSERVADORA

Innumerables investigaciones clínicas han demostrado el beneficio de una estrategia penetrante temprana en pacientes de alto riesgo (es decir, personas con múltiples factores clínicos de riesgo, desviación del segmento ST, positividad de biomarcadores o los tres factores) **(cuadro 294-3)**. En tal estrategia, después de administrar antiisquémicos y antitrombóticos se realiza arteriografía coronaria en término de 48 h del cuadro inicial, seguida de revascularización coronaria (PCI o injerto por derivación de arteria coronaria), según la anatomía de las coronarias. En pacientes de bajo riesgo, los resultados de la estrategia penetrante son similares a los obtenidos con las medidas conservadoras; estas últimas consisten en antiisquémicos y antitrombóticos seguidos de una "espera vigilante" en que se observa con gran detenimiento al paciente y se realiza la arteriografía coronaria sólo en caso de que reaparezca el dolor en el reposo o los cambios del segmento ST, se torna positivo un biomarcador de necrosis o hay manifestaciones de isquemia profunda en pruebas de esfuerzo.

TRATAMIENTO A LARGO PLAZO

La fecha de alta del hospital es un "momento de orientación de enseñanza" para el paciente de NSTE-ACS en el que el médico revisa y lleva a nivel óptimo el régimen médico. El momento básico es la modificación del factor de riesgo y el personal asistencial debe informar al paciente la importancia de dejar el tabaquismo, lograr peso óptimo, hacer ejercicios diariamente, control de presión arterial después de una dieta apropiada, control de la hiperglucemia (en pacientes diabéticos) y el tratamiento de lípidos, tal como se recomienda en personas con angina estable crónica **(cap. 293)**.

CUADRO 294-2 Uso clínico de antitrombóticos

Antiagregantes plaquetarios orales	
Ácido acetilsalicílico	Dosis inicial de 325 mg de presentación no entérica seguida por 75-100 mg/día de una presentación entérica o no entérica
Clopidogrel	Dosis inicial de 300-600 mg seguida de 75 mg/día
Prasugrel	Antes de PCI: dosis inicial de 60 mg seguida de 10 mg/día
Ticagrelor	Dosis inicial de 180 mg seguida de 90 mg dos veces al día
Antiagregantes plaquetarios IV	
Abciximab	Bolo de 0.25 mg/kg de peso seguido por venoclisis de 0.125 µg/kg/min (máximo 10 µg/min) por 12-24 h
Eptifibatido	Bolo de 180 µg/kg seguido 10 min después de un segundo bolo de 180 µg por venoclisis de 2.0 µg/kg de peso/min por 72-96 h siguiendo al primer bolo
Tirofiban	25 µg/kg de peso/min seguido de venoclisis de 0.15 µg/kg/min por 48-96 h
Heparinas[a]	
Heparina no fraccionada (UFH)	[b]Bolo: 70-100 U/kg (máximo, 5 000 U) por vía IV seguido de venoclisis de 12-15 U/kg por h (máxima inicial, 1 000 U/h) ajustado a ACT 250-300 s
Enoxaparina	1 mg/kg de peso por vía SC cada 12 h; antes de la primera dosis se puede usar un bolo IV de 30 mg; el ajuste según funcionamiento renal, a 1 mg/kg una vez al día si la depuración de creatinina <30 cc/min
Fondaparinux	2.5 mg SC diariamente
Bivalirudina	Bolo IV inicial de 0.75 mg/kg y venoclisis de 1.75 mg/kg/h

[a] Además de las incluidas en esta lista se cuenta con otras heparinas de bajo peso molecular.
[b] Si no se planifica el uso del inhibidor de glucoproteína IIb/IIIa.

Abreviaturas: ACT, tiempo de coagulación activado con HemoTec; IV, intravenoso; SC, subcutáneo.

Fuente: Modificado con autorización de J Am Coll Cardiol 61:e179, 2013.

CUADRO 294-3 Recomendaciones de clase I para utilizar una estrategia penetrante temprana en personas con el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST[a]

Indicaciones de clase I (Nivel de prueba: A)
Angina recurrente en reposo/nivel bajo de actividad pese al tratamiento
Incremento de TnT o TnI
Nueva depresión del segmento ST
Síntomas de CHF, estertores, MR
EF <0.40
VT sostenida
PCI <6 meses, CABG previo
Hallazgos de alto riesgo obtenidos de una prueba no penetrante
Inestabilidad hemodinámica
Disfunción renal leve o moderada
Diabetes mellitus
Puntuación de riesgo alto TIMI (>3)[b]

[a] Cualesquiera de las indicaciones de alto riesgo. [b] Consúltese Antman (JAMA 284:835, 2000).

Abreviaturas: CABG, injerto por derivación de arteria coronaria; CHF, insuficiencia congestiva cardiaca; EF, fracción de expulsión; MR, insuficiencia mitral; PCI, intervención coronaria percutánea; TIMI, Trombolíticos en Infarto del Miocardio; TnI, troponina I; TnT, troponina T; VT, taquicardia ventricular.

Fuente: Modificado con autorización de J. Anderson *et al.*: J Am Coll Cardiol 61:e179, 2013.

Hay datos de beneficio con la administración a largo plazo de las cinco categorías de fármacos orientados a componentes diferentes del proceso aterotrombótico. Para estabilización de la placa a largo plazo se recomiendan antagonistas beta, estatínicos (en dosis altas como 80 mg de atorvastatina/día) e inhibidores de la ACE o antagonistas del receptor de angiotensina. En la actualidad se recomienda incorporar antiagregantes plaquetarios como parte de la combinación con dosis bajas de ácido acetilsalicílico (75 a 100 mg/día) y un inhibidor de $P2Y_{12}$ (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) por un año, y después de ese límite se continúa el uso de ácido acetilsalicílico para evitar o disminuir la gravedad de cualquier trombosis que puede ocurrir en caso de romperse la placa.

Los informes indican que las mujeres y las minorías raciales así como los pacientes de NSTE-ACS de alto riesgo que incluyen ancianos y personas con diabetes o nefropatías crónicas, tienen mayor posibilidad de ser sometidos a tratamientos farmacológicos por intervención, basados en pruebas científico estadísticas con resultados clínicos más inadecuados y menor calidad de vida. Se pone especial atención a tales grupos.

ANGINA VARIANTE DE PRINZMETAL

En 1959, Prinzmetal *et al.*, describieron un síndrome de dolor isquémico intenso que por lo común aparecía en el reposo y que se acompañaba de elevación transitoria del segmento ST. La angina variante de Prinzmetal (PVA, *Prinzmetal variant angina*) es causada por el espasmo focal de la arteria coronaria epicárdica y origina isquemia intensa y transitoria del miocardio y en ocasiones infarto. No se ha definido el origen del espasmo pero pudiera depender de hipercontractilidad de fibras lisas de vasos por acción de vasoconstrictores adrenérgicos, leucotrienos o serotonina. Por causas no claras ha disminuido en forma notable la prevalencia de PVA en los últimos decenios.

Manifestaciones clínicas y angiográficas En términos generales, los pacientes con PVA son más jóvenes y tienen menos factores de riesgo coronarios (con la excepción del tabaquismo), que los pacientes de NSTE-ACS. Los datos obtenidos en la exploración del corazón por lo común son poco destacables, en caso de no haber isquemia. El diagnóstico clínico de PVA se corrobora por detección de *elevación* transitoria del segmento ST con el dolor en el reposo. Muchos pacientes muestran también múltiples episodios de elevación asintomática del segmento ST (*isquemia asintomática o silenciosa*). En personas con ataques duraderos hay pequeños incrementos del nivel de troponina.

La angiografía coronaria muestra espasmo coronario transitorio como el signo definitorio diagnóstico de PVA. En casi 50% de los pacientes, se observan placas ateroscleróticas al menos en una arteria coronaria proximal y el espasmo por lo común ocurre en un tramo de 1 cm de la placa. El espasmo focal es más común en la arteria coronaria derecha y puede aparecer en uno o más sitios en una arteria o múltiples arterias de forma simultánea. Se ha utilizado la hiperventilación o la acetilcolina intracoronaria para inducir estenosis coronaria focal en la angiografía o provocar angina en reposo con elevación del segmento ST y corroborar el diagnóstico.

TRATAMIENTO ANGINA VARIANTE DE PRINZMETAL

Los nitratos y los inhibidores de los conductos del calcio son los fármacos principales en el tratamiento. En realidad el ácido acetilsalicílico puede agravar la intensidad de los episodios isquémicos tal vez como consecuencia de la sensibilidad del tono coronario a cambios pequeños en la síntesis de prostaciclina. La respuesta a antagonistas β es variable. La revascularización coronaria es útil en pacientes con lesiones obstructivas circunscritas, que limitan el flujo y fijan proximalmente.

Pronóstico Muchas personas con PVA pasan por una fase activa aguda con episodios frecuentes de angina y crisis cardiacas durante los primeros seis meses después del cuadro inicial. La supervivencia a cinco años es excelente (90 a 95%). Las personas que no tienen obstrucción coronaria fija o que es leve tienden a mostrar una evolución más benigna que los pacientes que tienen lesiones obstructivas graves. El MI no letal aparece incluso en 20% de pacientes a cinco años. Los individuos con PVA que terminan por mostrar arritmias graves durante episodios espontáneos de dolor están expuestos a un mayor riesgo de muerte repentina de origen cardiaco. En casi todos los pacientes que sobreviven el infarto o un periodo inicial de tres a seis meses de episodios frecuentes se advierte una tendencia a la disminución de los síntomas y los episodios cardiacos, con el curso del tiempo.

295 Infarto del miocardio con elevación del segmento ST

Elliott M. Antman, Joseph Loscalzo

El infarto agudo del miocardio (AMI, *acute myocardial infarction*) es una de las entidades diagnosticadas con mayor frecuencia en sujetos hospitalizados en países industrializados. En Estados Unidos, 525 000 pacientes en promedio presentan AMI nuevo y 190 000 infarto recurrente, cada año. Más de la mitad de fallecimientos por AMI ocurren antes de que la persona afectada llegue al hospital. La cifra de mortalidad intrahospitalaria después de internamiento por AMI ha disminuido de 10 a 6%, aproximadamente, en el último decenio. La mortalidad anual después de AMI se acerca a 15%. La mortalidad es cuatro veces mayor en los ancianos (mayores de 75 años) que en pacientes jóvenes.

Cuando se valora por primera vez a la persona con dolor isquémico agudo, el diagnóstico provisional es un síndrome coronario agudo **(fig. 295-1)**. El electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones es un elemento de importancia decisiva en el diagnóstico y clasificación de pacientes, porque está en el centro de la vía de decisiones respecto al tratamiento. Permite diferenciar a los pacientes cuya manifestación inicial es la elevación del segmento ST, de aquellos cuyos síntomas iniciales no incluyen tal elevación. Se obtienen biomarcadores cardiacos séricos para diferenciar entre la angina inestable (UA, *unstable angina*) e infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI, *non-ST-segment myocardial infarction*) y valorar la magnitud del infarto del miocardio con elevación del segmento ST (STEMI, *ST-segment elevation myocardial infarction*). Este capítulo revisa la valoración y el tratamiento de personas con STEMI, en tanto que en el **capítulo 294** se expone lo referente a angina inestable e MI sin elevación del segmento ST.

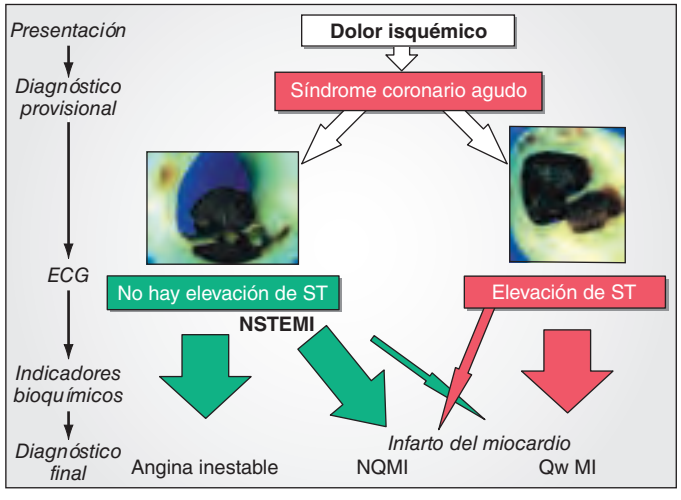


FIGURA 295-1. Síndromes coronarios agudos. Una vez que se ha roto la placa aterosclerótica vulnerable, la persona percibe dolor isquémico que es consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo por la arteria coronaria epicárdica afectada. La disminución del flujo puede ser causada por un trombo que ha ocluido totalmente el vaso (***derecha***) o que lo ha hecho en forma subtotal (***izquierda***). El cuadro inicial del paciente con dolor isquémico puede incluir o no elevación del segmento ST. La mayoría de los pacientes con elevación del segmento ST (***flecha roja grande***) termina por mostrar infarto miocárdico con onda Q (*Q-wave MI*, Qw MI), en tanto que una minoría (***flecha roja pequeña***) presenta un infarto sin onda Q (*non-Q-wave MI*, NQMI). Las personas cuyo cuadro inicial no incluye elevación del segmento ST tienen angina inestable o un infarto sin elevación de ST (NSTEMI) (***flechas verdes grandes***), diferenciación que al final se corrobora por la presencia o ausencia de un marcador cardiaco en suero, como CK-MB, o la detección de una troponina cardiaca en la sangre. La mayoría de los sujetos cuyo cuadro inicial es de NSTEMI al final presentará NQMI en el ECG; pocos enfermos terminan por mostrar Qw MI (***flecha verde pequeña***). Dx diagnóstico; ECG, electrocardiograma; MI, infarto del miocardio. *(Con autorización de CW Hamm et al.: Lancet 358:1533, 2001 y MJ Davies: Heart 83:361, 2000; con autorización de BMJ Publishing Group.)*

FISIOPATOLOGÍA: PARTICIPACIÓN DE LA ROTURA AGUDA DE LA PLACA ATEROSCLERÓTICA

Por lo común, el STEMI surge cuando disminuye de manera repentina el flujo de sangre por las coronarias después que un trombo ocluyó una de estas arterias afectada de aterosclerosis. Las estenosis de arteria coronaria de alto grado y de evolución lenta por lo general no desencadenan STEMI, porque con el tiempo se forma una abundante red de vasos colaterales. En cambio, surge STEMI cuando se forma rápidamente en el sitio de lesión vascular un trombo dentro de una arteria coronaria. La lesión es producida o facilitada por factores como tabaquismo, hipertensión y acumulación de lípidos. En muchos casos aparece STEMI cuando se rompe la superficie de la placa aterosclerótica (y deja al descubierto su contenido y lo expone a la sangre) y en situaciones que facilitan la trombogénesis (locales o generales). En el sitio de rotura de la placa se forma un trombo mural y de este modo se ocluye la arteria coronaria afectada. Los procedimientos histopatológicos señalan que las placas que se rompen con mayor facilidad son las que tienen abundante lípido en su centro y un capuchón fibroso fino **(cap. 291e)**. Después de que en el comienzo se deposita una sola capa de plaquetas en el sitio de la placa rota, algunos agonistas estimulan la activación de los trombocitos (colágena, difosfato de adenosina [ADP, *adenosine diphosphate*], adrenalina, serotonina). Una vez que los agonistas estimularon las plaquetas, se produce y libera tromboxano A_2 (potente vasoconstrictor local), que activa aún más las plaquetas y hay resistencia posible a la fibrinólisis.

Además de la generación del tromboxano A_2, la activación de las plaquetas por acción de agonistas incita un cambio de conformación en el receptor de glucoproteína IIb/IIIa **(cap. 140)**. Dicho receptor, una vez transformado en su estado funcional, muestra una enorme avidez por secuencias de aminoácidos en proteínas adherentes solubles (es decir, integrinas), como fibrinógeno. Dado que esta sustancia es una molécula multivalente, se puede unir a dos plaquetas diferentes en forma simultánea, de tal modo que se producen enlaces cruzados y agregación plaquetaria.

La cascada de la coagulación es activada al quedar expuesto el factor hístico en las células endoteliales lesionadas en el sitio de la placa rota. Hay activación de los factores VII y X, lo que culmina en la conversión de protrombina a trombina y como paso siguiente, la conversión de fibrinógeno en fibrina **(cap. 141)**. En la reacción de amplificación que activa aún más la cascada de coagulación, intervienen la trombina de fase líquida y la ligada a coágulos. Al final, la arteria coronaria afectada queda ocluida por un trombo que contiene agregados plaquetarios y cordones de fibrina.

En casos raros, el STEMI puede provenir de una oclusión de arteria coronaria causada por un émbolo en su interior, por anomalías congénitas, espasmo de dicho vaso y trastornos generalizados de muy diverso tipo (en particular, inflamatorios). El grado de daño del miocardio causado por la oclusión coronaria depende de: 1) el territorio que riega el vaso afectado; 2) el hecho de que haya o no oclusión total de dicho vaso; 3) la duración de la oclusión coronaria; 4) la cantidad de sangre que aportan los vasos colaterales al tejido afectado; 5) la demanda de oxígeno por parte del miocardio, cuyo aporte de sangre se limita de forma repentina; 6) factores naturales que pueden producir lisis temprana y espontánea del trombo que causa la oclusión, y 7) la adecuación del riego al miocardio en la zona infartada cuando se restaura el flujo de sangre en la arteria coronaria epicárdica ocluida.

Los pacientes con mayor peligro de mostrar STEMI son los que tienen múltiples factores de riesgo coronario **(cap. 291e)** y los que tienen angina de pecho inestable o angina variante de Prinzmetal **(cap. 294)**. Entre los trastornos clínicos primarios menos frecuentes que predisponen a la aparición de STEMI se encuentran la hipercoagulabilidad, las enfermedades vasculares del tejido conjuntivo, abuso de cocaína, trombos o tumoraciones intracardiacas que generan émbolos coronarios.

Se han hecho grandes avances en el tratamiento del STEMI, ahora se reconoce que la "cadena de supervivencia" es un sistema bien integrado que inicia con la atención prehospitalaria y se extiende hasta el tratamiento intrahospitalario temprano para poder implementar de manera expedita una estrategia de reperfusión.

CUADRO CLÍNICO INICIAL

Incluso en 50% de los casos parece haber un factor desencadenante antes de que se manifieste STEMI, como el ejercicio vigoroso, el estrés o algún trastorno médico o quirúrgico. El STEMI puede iniciar en cualquier momento del día o de la noche, pero se han señalado variaciones circadianas, de manera que algunos grupos de enfermos muestran el ataque por la mañana, unas cuantas horas después de despertar.

La molestia inicial más frecuente en personas con STEMI es el *dolor*, profundo y visceral; los pacientes usan algunos adjetivos para describirlo

como *sensación de pesantez*, *constrictivo* y *opresivo*, aunque a veces se usan los calificativos de punzante o quemante (cap. 19). Sus características son semejantes a las de la angina de pecho (cap. 293), aunque suele ser más intenso y duradero. En forma típica, el dolor aparece en la zona central del tórax, en el epigastrio o en ambas regiones y a veces irradia a los brazos. Sitios menos comunes de irradiación incluyen el abdomen, espalda, maxilar inferior y cuello. La localización frecuente del dolor detrás del apéndice xifoides y la negación del paciente de que puede tener un ataque al corazón, crea la impresión falsa de que lo que tiene es indigestión. El dolor de STEMI puede irradiar incluso a la nuca pero no por debajo de la cicatriz umbilical; suele acompañarse de debilidad, diaforesis, náusea, vómito, ansiedad y sensación de muerte inminente. Puede comenzar cuando la persona está en reposo, pero si lo hace durante un periodo de ejercicio, no desaparecerá al interrumpir la actividad, a diferencia de lo que ocurre con la angina de pecho.

El dolor de STEMI imita al que aparece en cuadros como pericarditis aguda (cap. 288), embolia pulmonar (cap. 300), disección aórtica aguda (cap. 301), costocondritis y trastornos gastrointestinales. Por tal razón, en el diagnóstico diferencial se consideran dichas entidades. En individuos con STEMI el dolor no se irradia al trapecio, por lo que éste puede ser un signo diferencial útil que sugiere que el diagnóstico exacto es pericarditis. Sin embargo, *el dolor no siempre aparece en individuos con STEMI* y la frecuencia de este cuadro sin dolor es mayor en pacientes con diabetes mellitus y se incrementa con la edad. En el anciano, el STEMI puede manifestarse con falta de aire repentina que evoluciona hasta la aparición de edema pulmonar. Otras manifestaciones iniciales menos frecuentes, con dolor o sin él, incluyen la pérdida repentina del estado de alerta, estado confusional, sensación de debilidad profunda, la aparición de arritmias, manifestaciones de embolia periférica o simplemente hipotensión arterial inexplicada.

DATOS A LA EXPLORACIÓN FÍSICA

Casi todos los enfermos muestran ansiedad e inquietud e intentan sin éxito disminuir el dolor moviéndose en el lecho, cambiando de postura y estirándose. Por lo común presentan palidez, con diaforesis abundante y frialdad de las extremidades. La combinación de dolor retroesternal que persiste más de 30 min y diaforesis sugiere netamente la posibilidad de STEMI. Muchos pacientes tienen frecuencia de pulso y presión arterial normales en la primera hora de aparición de STEMI pero, en promedio, 25% de los individuos con un infarto en la cara anterior tienen manifestaciones de hiperactividad del sistema nervioso simpático (taquicardia, hipertensión o ambas) y hasta la mitad con un infarto en la cara inferior muestran signos de hiperactividad parasimpática (bradicardia, hipotensión o ambas).

La región precordial por lo común no aporta signos notables y a veces es difícil palpar el choque de punta apical. Si surgió un infarto en la pared anterior, puede detectarse en la zona periapical, durante los primeros días del trastorno, pulsación sistólica anormal causada por la distensión y abombamiento discinético del miocardio infartado, para mostrar después resolución. Otros signos físicos de disfunción ventricular comprenden la aparición de cuarto y tercer ruidos cardiacos, menor intensidad del primer ruido y desdoblamiento paradójico del segundo (cap. 267). A veces se identifica un soplo transitorio apical telesistólico o mesosistólico por disfunción del aparato de la válvula mitral. En muchos sujetos con STEMI transmural se percibe un frote pericárdico en algún momento de la evolución del trastorno si se examina frecuentemente al enfermo. El volumen del pulso carotídeo suele disminuir y ello traduce un menor volumen sistólico. A veces se observan en la primera semana después de STEMI incrementos térmicos que llegan a 38°C. La presión arterial es variable; en muchos individuos con infarto transmural la presión sistólica disminuye en promedio 10 a 15 mmHg, de la que había antes del infarto.

RESULTADOS DE LABORATORIO

El STEMI evoluciona y muestra las siguientes partes cronológicas: 1) aguda (de las primeras horas a 7 días); 2) cicatrización en evolución (7 a 28 días), y 3) cicatrización completa (≥29 días).

Al valorar los resultados de los métodos diagnósticos en caso de STEMI, se debe considerar la fase cronológica del propio infarto. Los métodos de laboratorio útiles para confirmar el diagnóstico se dividen en cuatro grupos: 1) ECG; 2) marcadores cardiacos séricos; 3) estudios imagenológicos del corazón, y 4) índices inespecíficos de necrosis e inflamación hística.

ELECTROCARDIOGRAMA

En el capítulo 268 se describen las manifestaciones electrocardiográficas de STEMI. En la fase inicial de la etapa aguda, la oclusión total de una arteria epicárdica produce elevación del segmento ST. Muchos pacientes que tienen como manifestación inicial elevación del segmento ST, evolucionan y al final presentan ondas Q en el ECG. Sin embargo, las ondas Q en las derivaciones que están por arriba de la zona del infarto pueden mostrar variación en su magnitud, e incluso surgir sólo de manera transitoria según el estado de reanudación de la corriente del miocardio isquémico y la restauración de los potenciales transmembrana, con el transcurso del tiempo. Una proporción pequeña de enfermos que en el comienzo tuvieron como manifestación inicial elevación del segmento ST, terminará por mostrar ondas Q, si la obstrucción del trombo no es total, es transitoria o si surge una abundante red de vasos colaterales. En pacientes que acuden con enfermedad isquémica pero *sin* elevación del segmento ST, si se detecta incremento en las concentraciones séricas de un marcador biológico cardiaco (véase adelante), finalmente se establece el diagnóstico de NSTEMI (fig. 295-1). Un número pequeño de individuos con un cuadro inicial sin elevación del segmento ST puede presentar infarto miocárdico con onda Q. Se pensaba que surge MI transmural si el ECG mostraba ondas Q o pérdida de las ondas R y a veces surge infarto que no es transmural si los trazos ECG indican sólo cambios transitorios en el segmento ST y en la onda T. Sin embargo, las correlaciones electrocardiográficas-histopatológicas distan de ser perfectas y en vez de las siglas STEMI y NSTEMI (fig. 295-1), han surgido términos como *MI con onda Q* o *MI sin onda Q*; *MI transmural y no transmural*. Estudios contemporáneos que usan MRI sugieren que el desarrollo de una onda Q en el ECG depende más del volumen del tejido infartado que del carácter transmural del infarto.

BIOMARCADORES CARDIACOS EN SUERO

El tejido miocárdico ya necrótico después de STEMI libera a la sangre grandes cantidades de proteínas llamadas biomarcadores cardiacos. La rapidez de liberación de proteínas específicas difiere según estén dentro de las células y según su peso molecular, así como de la corriente local de sangre y linfa. Es posible detectar los biomarcadores cardiacos en la sangre periférica, una vez que se rebasa la capacidad de los linfáticos del corazón para limpiar el plano intersticial de la zona del infarto y hay derramamiento y paso de ellos a la circulación venosa. El perfil cronológico de la liberación de proteínas asume importancia en el diagnóstico. Los criterios para confirmar AMI exigen que las cifras del biomarcador cardiaco aumenten, disminuyan o muestren ambos fenómenos cuando menos un valor por arriba del percentil 99 del límite de referencia superior correspondiente a personas normales.

La *troponina T cardioespecífica* (cTnT) y la troponina I cardioespecífica (cTnI) muestran secuencias de aminoácidos diferentes de las propias de músculo estriado de tales proteínas. Las diferencias en cuestión permitieron que se crearan técnicas cuantitativas para medir cTnT y cTnI con anticuerpos monoclonales altamente específicos. En circunstancias normales no se detecta cTnT ni cTnI en la sangre de sujetos jóvenes, pero pueden aumentar después de STEMI a niveles varias veces mayores que el límite de referencia superior (el valor más alto que se observa es de 99% de la población de referencia que no presenta infartos del miocardio); la medición de cTnT o cTnI asume enorme utilidad en el diagnóstico y en la actualidad constituyen los marcadores bioquímicos preferidos en casos de infarto del miocardio (fig. 295-2). Gracias a las mejoras en las técnicas cuantitativas de las troponinas cardioespecíficas, es posible hoy día detectar concentraciones <1 ng/L en personas sin dolor retroesternal de tipo isquémico. Las troponinas cardiacas son particularmente útiles si cuando hay la sospecha clínica de lesión de músculo estriado o de MI pequeño que pudieran no alcanzar el límite de detección respecto a mediciones de creatina fosfocinasa (CK, *creatine phosphokinase*) y su isoenzima MD (CK-MB) y en consecuencia, asumen utilidad particular para diferenciar entre UA y NSTEMI. En términos prácticos, las cuantificaciones muy sensibles de troponina tienen una utilidad inmediata menor en personas con STEMI. En las estrategias actuales de reperfusión urgente, se necesita tomar una decisión (basada en gran medida en una combinación de hallazgos clínicos y ECG) antes de que los resultados de los métodos hematológicos hayan sido enviados del laboratorio. Los niveles de cTnI y cTnT pueden permanecer elevados siete a 10 días después de STEMI.

La concentración de creatina fosfocinasa aumenta en término de 4 a 8 h y por lo general se normaliza entre las 48 y 72 h (fig. 295-2). Un inconveniente importante de la medición de CK total es que no es específica de STEMI, dado que dicha cinasa puede aumentar en casos de enfermedad o traumatismos de músculo estriado, incluidas las inyecciones intramuscu-

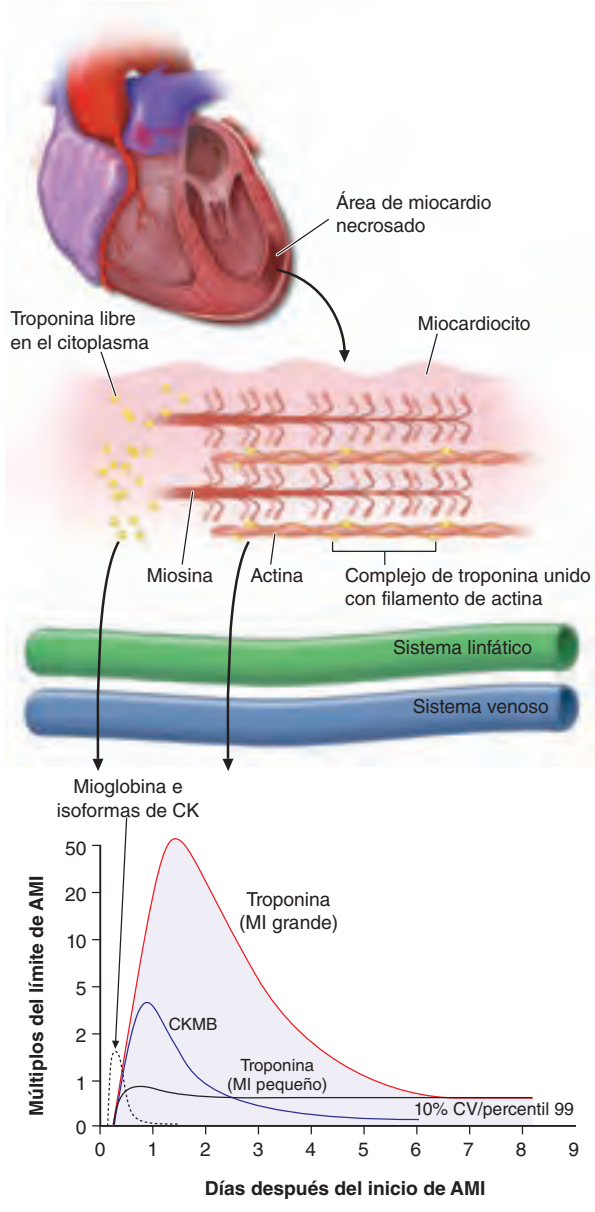


FIGURA 295-2. La zona de miocardio necrosado se muestra en la parte superior de la figura, seguida en la parte intermedia de la misma por un diagrama de un miocardiocito que está en proceso de liberar biomarcadores. Los biomarcadores que se liberan al intersticio primero son eliminados por los linfáticos, luego por derrame al sistema venoso. Después de la interrupción de la membrana sarcolémica del miocardiocito, la reserva citoplásmica de biomarcadores se libera primero (***flecha izquierda en la parte inferior de la figura***). Los marcadores como la mioglobina y las isoformas de CK se liberan con rapidez y la concentración sanguínea pronto se eleva sobre los límites normales; luego continúa una liberación más prolongada de biomarcadores de los miofilamentos que se desintegran y que podría continuar varios días. Las concentraciones de troponina cardiaca se elevan hasta 20 a 50 veces el límite superior de referencia (el percentil 99 de los valores en un grupo testigo de referencia) en pacientes con infarto miocárdico (MI) agudo "típico" y respaldan la necrosis miocárdica suficiente para producir concentraciones anormales de la fracción MB de la creatina cinasa (CK-MB). Ahora, los médicos pueden diagnosticar episodios de microinfarto mediante pruebas sensibles que detectan incrementos de troponina cardiaca sobre el límite de referencia, aunque la concentración de CK-MB permanezca en el intervalo normal de referencia (no se muestra). CV, coeficiente de variación. *(Modificado a partir de EM Antman: Decision making with cardiac troponin tests. N Engl J Med 346:2079, 2002 y AS Jaffe, L Babiun, FS Apple: Biomarkers in acute cardiac disease: The present and the future. J Am Coll Cardiol 48:1, 2006.)*

lares. La isoenzima MB de CK tiene la ventaja, en comparación con la medición de CK total, de que no aparece en concentraciones significativas en tejidos extracardiacos y por ello es mucho más específica. Sin embargo, operaciones en corazón, miocarditis y cardioversión eléctrica pueden causar incremento de las concentraciones séricas de la isoenzima (MB). La proporción (índice relativo) de la masa de CK-MB/actividad de CK de 2.5 o más sugiere (aunque sin capacidad de confirmación diagnóstica) que el incremento de CK-MB provino del miocardio y no del músculo estriado.

Muchos hospitales utilizan cTnT o cTnI y no CK-MB como el marcador cardiaco sérico que se emplea de manera sistemática para el diagnóstico de STEMI, si bien cualquiera de estos analitos es clínicamente aceptable. No es una estrategia rentable la medición de troponina cardioespecífica y de CK-MB en todos los puntos cronológicos en todos los pacientes.

Desde hace mucho se ha reconocido que la cantidad total de proteína liberada guarda relación con la magnitud del infarto, pero la concentración máxima de proteína tiene una relación débil con el tamaño de la zona afectada. La recanalización de una arteria coronaria ocluida (ya sea espontánea, o por medios farmacológicos o mecánicos) en las primeras horas después del STEMI hace que se alcancen más temprano las concentraciones máximas de los biomarcadores (fig. 295-2) por su eliminación rápida desde el intersticio de la zona infartada, lo que pronto rebasa la capacidad linfática para retirar proteínas.

La *reacción inespecífica* a la lesión del miocardio se acompaña de leucocitosis con predominio de polimorfonucleares, que surge en un plazo de horas de haber comenzado el dolor y que persiste tres a siete días; el número de leucocitos suele fluctuar entre 12 000 y 15 000/μL. La tasa de eritrosedimentación aumenta con mayor lentitud que el número de leucocitos, alcanza su máximo en la primera semana y a veces persiste en nivel alto por una o dos semanas.

ESTUDIOS IMAGENOLÓGICOS DE CORAZÓN

Casi siempre aparecen anomalías de la cinética parietal en la *ecocardiografía bidimensional* (cap. 270e). Prácticamente no se puede diferenciar STEMI agudo, de la cicatriz de un viejo infarto o de isquemia aguda y grave por medio de ecocardiografía, pero la facilidad e inocuidad de tal técnica la vuelven atractiva como un instrumento de detección en el departamento de urgencias. Cuando los trazos ECG no son diagnósticos de STEMI, la detección temprana de la presencia o ausencia de anomalías en la cinética parietal por medio de ecocardiografía es útil para orientar las decisiones terapéuticas, es decir si la persona debe someterse a tratamiento de reperfusión [como fibrinólisis o una intervención coronaria percutánea (PCI, *percutaneous coronary intervention*)]. La estimación ecocardiográfica de la función del ventrículo izquierdo (LV, *left ventricle*) es útil en el pronóstico; detectar disminución de tal función constituye una indicación para emprender tratamiento con un inhibidor del sistema de renina-angiotensina-aldosterona. Por medio de ecocardiografía también es posible identificar la presencia de infarto en el ventrículo derecho (RV, *right ventricle*), aneurisma ventricular, derrame pericárdico y un trombo en el LV. Además, la ecocardiografía Doppler es útil en la detección y cuantificación de una comunicación interventricular y de la insuficiencia mitral, dos complicaciones graves de infarto del miocardio con elevación del segmento ST.

Se cuenta con algunas *técnicas imagenológicas con radionúclidos* (cap. 270e) para valorar a personas en quienes se sospecha STEMI. Sin embargo, dichas modalidades se usan con menor frecuencia que la ecocardiografía porque es más difícil aplicarlas y en muchas circunstancias clínicas no tienen sensibilidad ni especificidad. En los estudios de imagen de perfusión con ^{201}Tl o [^{99m}Tc]-sestamibi, los cuales se distribuyen en proporción con el flujo sanguíneo miocárdico y se concentran en el tejido viable (cap. 293), se advierte un defecto ("zona fría") en casi todos los enfermos en las primeras horas de haber sufrido un infarto transmural. Sin embargo, a pesar de que es muy sensible el rastreo gammagráfico de perfusión, no permite diferenciar entre los infartos agudos y las cicatrices crónicas, por lo cual no tiene especificidad en el diagnóstico de infarto *agudo* del miocardio. Por medio de ventriculografía con radionúclidos realizada con eritrocitos marcados con ^{99m}Tc, a menudo se identifican trastornos en la cinética parietal y disminución de la fracción de expulsión ventricular en pacientes con STEMI. Aunque inespecífica, esta técnica es útil para valorar las consecuencias hemodinámicas del infarto y facilitar el diagnóstico de infarto del ventrículo derecho cuando la fracción de expulsión de dicha cavidad disminuye, lo cual se debe a que muchas anomalías cardiacas diferentes del infarto alteran los resultados de la ventriculografía con radionúclidos.

El infarto del miocardio se puede detectar con precisión por medio de MRI cardiaca de alta resolución (cap. 270e) con una técnica de contraste tardío. Se administra un medio de contraste estándar (gadolinio) y se obtienen imágenes después de un lapso de espera de 10 min. En el miocardio normal hay poca penetración de gadolinio porque los miocitos están perfectamente apiñados, pero dicho elemento penetra en la región intercelular expandida en la zona del infarto y se advierte una señal brillante en zonas de infarto, en contraste neto con las áreas oscuras del miocardio normal.

El *Expert Consensus Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction* planteó un conjunto integral de criterios para definir tal problema, que integran los hallazgos clínicos y de laboratorio que se mencionaron en párrafos anteriores (cuadro 295-1) y también una clasifica-

CUADRO 295-1 Definición de infarto del miocardio

Criterios para definir el infarto agudo del miocardio

El término infarto agudo del miocardio (MI) debe utilizarse cuando hay manifestaciones de necrosis del miocardio en una situación clínica compatible con isquemia aguda de dicha capa muscular. En tales situaciones, cualesquiera de los criterios siguientes cumple con las condiciones para establecer el diagnóstico de MI:

- Detección de aumento, disminución (o ambos) de valores de un biomarcador cardiaco (de preferencia troponina cardiaca [cTnT]) en que haya cuando menos un valor por arriba del percentil 99 del límite de referencia superior (URL) y como mínimo, uno de los factores siguientes:
  - Síntomas de isquemia
  - Cambios nuevos o supuestamente nuevos e importantes de la onda T del segmento ST (ST-T), o bloqueo nuevo de la rama izquierda del haz de His (LBBB)
  - Aparición de ondas Q patológicas en el electrocardiograma (ECG)
  - Signos imagenológicos de pérdida reciente de miocardio viable o anomalías cinéticas regionales y nuevas en la pared
  - Identificación de un trombo intracoronario por medio de angiografía o necropsia
- Muerte cardiaca con síntomas que sugieren isquemia del miocardio y cambios supuestamente nuevos ECG isquémicos de LBBB, pero el fallecimiento se produjo antes de que se identificaran los biomarcadores cardiacos o antes de que se advirtiera el incremento de los valores de ellos
- El MI por intervención coronaria percutánea (PCI) se define de forma arbitraria como el incremento de los valores de cTnT (>5 × percentil 99 del URL) en pacientes con cifras basales normales (≤percentil 99 del URL) o un aumento de las cifras de cTn >20% si hay aumento de las cifras basales y son estables o están en fase de disminución. Además, se requieren los puntos i), que son los síntomas que sugieren isquemia del miocardio o ii) cambios isquémicos nuevos de SG o iii) datos angiográficos congruentes con una aplicación técnica o iv) la demostración imagenológica de la pérdida reciente de miocardio viable o una anormalidad nueva en el movimiento regional de la pared
- Trombosis de la endoprótesis que surge con el MI cuando se detecta por medio de angiografía coronaria o la necropsia en una situación de isquemia del miocardio o con el incremento, la disminución (o ambos fenómenos) de los valores del biomarcador cardiaco, que muestran como mínimo un valor por arriba del URL del percentil 99
- Colocación del injerto por derivación de arteria coronaria (CADG), a causa de MI, se define de forma arbitraria por aumento de los valores del biomarcador cardiaco (>10 × percentil 99 del URL) en personas con valores de cTn basales normales (≤percentil 99 del URL). Además, se identifican: i) nuevas ondas Q patológicas o LBBB nuevos, o ii) nuevo injerto corroborado angiográficamente u oclusión reciente en una arteria coronaria original o iii) pruebas imagenológicas de pérdida reciente del miocardio viable o una anormalidad nueva en la cinética parietal regional

Criterios para clasificar un infarto previo del miocardio

Cualesquiera de los criterios que se describieron cumple con el diagnóstico de MI previo:

- Ondas Q patológicas con síntomas (o sin ellos) en caso de no haber causas extraisquémicas
- Pruebas imagenológicas de una región de pérdida de miocardio viable que se adelgazó y no se contrae, en caso de no haber una causa no isquémica
- Hallazgos patológicos de MI previos

Fuente: K Thygesen: Eur Heart J 33:2551, 2012.

CUADRO 295-2 Clasificación del infarto del miocardio

Tipo 1: Infarto espontáneo del miocardio

Infarto espontáneo del miocardio ocasionado por la rotura de una placa aterosclerótica, úlceras, grietas, erosiones o disección y como resultado la aparición de un trombo intraluminal en una o varias de las arterias coronarias, con lo cual disminuye el flujo sanguíneo al miocardio o aparecen émbolos plaquetarios distales, por la necrosis de miocitos resultantes. Es posible que el paciente tenga alguna arteriopatía coronaria grave como trastorno de fondo (CAD), pero en ocasiones, muestra CAD no obstructiva o no la muestra

Tipo 2: Infarto del miocardio secundario a un desequilibrio isquémico

En casos de daño del miocardio con necrosis en que otra entidad diferente de CAD contribuye a un desequilibrio entre el aporte de oxígeno al miocardio, la necesidad de dicho gas, o ambos factores, por ejemplo, disfunción endotelial coronaria, espasmos de arterias coronarias, embolia coronaria, taqui-bradi-arritmias, anemia, insuficiencia respiratoria, hipotensión e hipertensión con hipertrofia de ventrículo izquierdo o sin ella

Tipo 3: Infarto del miocardio que culmina en la muerte cuando no se dispone de valores de biomarcadores

Muerte de origen cardiaco con manifestaciones que sugieren isquemia del miocardio y supuestos cambios isquémicos nuevos en el electrocardiograma (ECG) o un nuevo bloqueo de rama izquierda del haz de His (LBBB), pero el sujeto fallece antes de obtener muestras de sangre o de advertir incremento en un biomarcador cardiaco, o en casos raros, no se reunió sangre para medir los biomarcadores cardiacos

Tipo 4a: Infarto del miocardio vinculado con alguna intervención coronaria percutánea (PCI)

El infarto del miocardio vinculado con PCI ha sido definido de forma arbitraria como el incremento de la cifra de troponina cardiaca (cTn) >5 × percentil 99 del límite de referencia superior (URL) en personas con cifras basales normales (≤percentil 99, URL), o un aumento >20% en la cifra de cTn, si aumentan las cifras basales y son estables o disminuyen. Además, la presencia de: i) síntomas que sugieren isquemia del miocardio; o ii) nuevos cambios ECG isquémicos o LBBB nuevos, o iii) pérdida del libre tránsito, según las imágenes angiográficas, en una gran arteria coronaria o una rama lateral o lentificación persistente o sensación del flujo o embolización, o iv) imágenes que demuestran la pérdida nueva del miocardio viable o alguna anormalidad nueva en el movimiento regional de la pared del ventrículo

Tipo 4b: Infarto del miocardio vinculado con trombosis de la endoprótesis

Este tipo de infarto se detecta por angiografía coronaria o necropsia en el entorno de isquemia del miocardio y con el aumento, la disminución o ambas situaciones, en los valores de biomarcadores cardiacos, cuando menos un valor por arriba del percentil 99 del URL

Tipo 5: Infarto del miocardio vinculado con cirugía de derivación arterial coronaria con injerto (CABG)

Este tipo de infarto ha sido definido de forma arbitraria como el incremento de los valores del biomarcador cardiaco >10 × percentil 99 del URL en pacientes con cifras basales normales de cTn (≤percentil 99 del URL). Además, se requiere la presencia de: i) nuevas ondas Q patológicas o LBBB nuevas; o de ii) oclusión del injerto nuevo, corroborada por angiografía o de las nuevas arterias coronarias originales, o iii) signos imagenológicos de pérdida reciente del miocardio viable o anomalías recientes en la cinética parietal regional

Fuente: K Thygesen: Eur Heart J 33:2551, 2012.

ción de MI en cinco tipos que reflejan las circunstancias clínicas en que pueden ocurrir **(cuadro 295-2)**.

TRATAMIENTO INICIAL

MEDIDAS PREHOSPITALARIAS

El pronóstico en casos de STEMI depende en gran medida de que surjan dos tipos generales de complicaciones: 1) en la conducción eléctrica del corazón (arritmias) y 2) las de tipo mecánico ("falla de la bomba"). Muchas de las muertes por STEMI que ocurren fuera del hospital se deben a la aparición repentina de fibrilación ventricular. La mayor parte de las muertes por tal complicación se producen durante las primeras 24 h de haber comenzado los síntomas y de esa cifra más de la mitad se producen en la primera hora. Por lo expuesto, los principales elementos de la atención prehospitalaria de personas en quienes se sospecha STEMI deben incluir: 1) identificación de los síntomas por parte del paciente y solicitud inmediata de atención médica; 2) disponer a la brevedad de un grupo médico especializado en urgencias, capaz de emprender maniobras de reanimación, incluida la desfibrilación; 3) transporte expedito de la víctima a un hospital que tenga servicio continuo de médicos y enfermeras expertos en el tratamiento de arritmias y que brinde apoyo vital cardiaco avanzado, y 4) emprender inmediatamente la reperfusión **(fig. 295-3)**. El máximo retraso no se produce durante el transporte al hospital, sino más bien entre el inicio del dolor y la decisión del enfermo de solicitar auxilio. Dicho retraso puede acortarse si los profesionales asistenciales orientan y enseñan al público todo lo concerniente a la trascendencia del dolor retroesternal y la importancia de solicitar atención médica temprana. Entre los momentos importantes de orientación para que los médicos revisen los síntomas de STEMI y emprendan un plan adecuado de acción están las visitas seriadas al consultorio por parte de individuos con el antecedente de cardiopatía isquémica o que están en peligro de mostrarla.

Como un fenómeno cada vez más frecuente, el personal experto, dentro de la propia ambulancia, realiza el monitoreo y el tratamiento, lo cual acorta aún más el tiempo entre el inicio del infarto y el tratamiento apropiado. Entre las directrices generales para comenzar el uso de fibrinolíticos antes de llegar el enfermo al hospital, están la capacidad de transmitir ECG de 12 derivaciones para confirmar el diagnóstico, la presencia de paramédicos en la ambulancia, la preparación de estos profesionales para la interpretación del ECG y el tratamiento de STEMI y personal médico que en forma directa ordene y controle y con ello autorice el inicio del tratamiento en el sitio de los hechos.

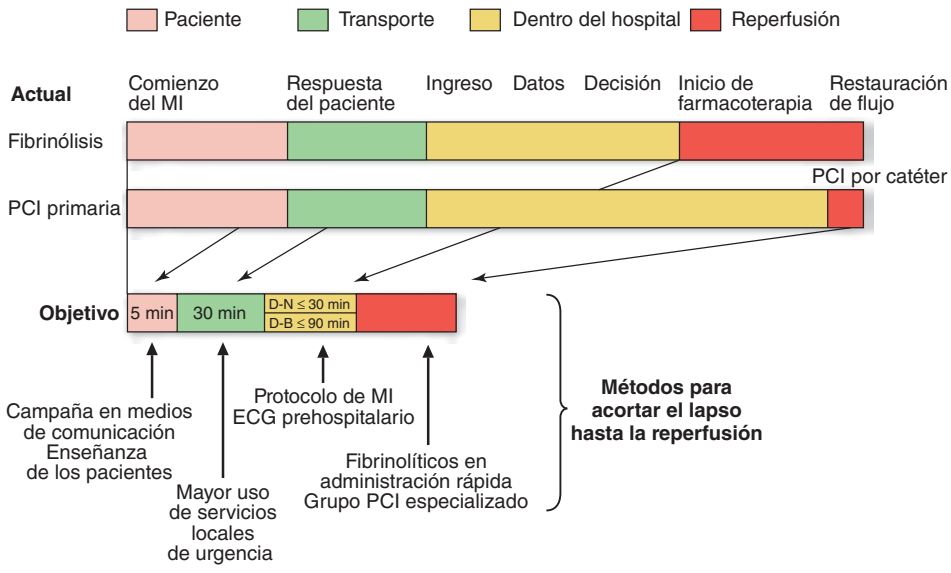


FIGURA 295-3. Componentes principales del retraso cronológico entre el comienzo de los síntomas por infarto del miocardio con elevación del segmento ST y la restauración del flujo en la arteria que aporta sangre a la zona de infarto. La gráfica muestra secuencialmente de izquierda a derecha el momento en que los pacientes identifican sus síntomas y solicitan atención médica, el transporte al hospital, la toma de decisión en el hospital, la aplicación de la estrategia de reperfusión y el restablecimiento del flujo una vez que inició dicha estrategia. El lapso que media hasta el comienzo de la aplicación de fibrinolíticos es el tiempo entre la llegada al hospital y la administración de dichos fármacos (*door-to-needle*, D-N); después de este lapso hay otro necesario para que los fármacos restablezcan el flujo. Se necesita más tiempo para trasladar al paciente al laboratorio de cateterismo para una intervención coronaria percutánea (PCI), lapso denominado "*door-to-balloon*" (D-B), es decir entre la llegada del paciente al hospital y la colocación del globo, pero después de la PCI el restablecimiento del flujo en la arteria epicárdica que llevaba sangre al infarto se produce rápidamente. En la parte inferior se señalan diversos métodos para acortar el lapso hasta la reperfusión, junto con los objetivos buscados en lo que toca a los intervalos de los diversos componentes de la demora. *(Con autorización de CP Cannon et al.: J Thromb Thrombol 1:27, 1994.)*

TRATAMIENTO EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

En el servicio de urgencias, entre los objetivos para el tratamiento de sujetos en quienes se sospecha STEMI, están el control del dolor retroesternal, la identificación rápida de sujetos que son elegibles para revascularización urgente, la selección de enfermos de menor riesgo, para enviarlos al sitio apropiado en el hospital y evitar un alta inapropiada de pacientes con STEMI. Muchos aspectos del tratamiento del infarto comienzan en el servicio de urgencias y continúan en la fase intrahospitalaria de la atención (fig. 295-4). Un objetivo prioritario es acortar el tiempo desde el primer contacto médico hasta el comienzo del tratamiento con reperfusión; lo anterior puede abarcar la transferencia desde una institución que no cuente con PCI, a otra que tenga dichos servicios, con el objetivo de comenzar la PCI en término de 120 minutos a partir del primer contacto médico (fig. 295-4).

El *ácido acetilsalicílico* resulta esencial para tratar a personas en quienes se sospecha STEMI y es eficaz en la vasta gama de síndromes coronarios agudos (fig. 295-1). La absorción (en el vestíbulo de la boca) de un comprimido de 160 a 325 mg masticable, permite en el servicio de urgencias la inhibición rápida de la ciclooxigenasa en las plaquetas, seguida de disminución en los niveles de tromboxano A_2. Esta medida debe continuarse de la administración oral diaria de 75 a 162 mg de ácido acetilsalicílico.

En individuos con saturación de oxígeno arterial normal, la utilidad clínica del oxígeno complementario es limitada, por lo cual no es rentable. Sin embargo, al haber hipoxemia se debe administrar oxígeno por puntas nasales o mascarilla (2 a 4 L/min) en las primeras 6 a 12 h después del infarto; posterior a ese lapso se revalora al enfermo para decidir si persiste la necesidad de la oxigenoterapia.

CONTROL DEL DOLOR

La *nitroglicerina* sublingual puede ser administrada en forma inocua a casi todos los sujetos con STEMI. Se administran incluso tres dosis de 0.4 mg a intervalos de 5 min, en promedio. Dicho fármaco, además de disminuir o abolir el dolor retroesternal, puede disminuir la demanda de oxígeno por el miocardio (al aminorar la precarga) y mejorar el aporte de oxígeno al miocardio (al dilatar los vasos coronarios implicados en el infarto o vasos colaterales). En personas en quienes después de la respuesta favorable inicial a la nitroglicerina sublingual reaparece el dolor retroesternal, en particular si conlleva otros signos de isquemia en evolución como nuevos cambios del segmento ST o de la onda T, se debe pensar en el uso de nitroglicerina por vía intravenosa. Es mejor no recurrir a la administración de nitratos en sujetos cuyo cuadro inicial incluye hipotensión sistólica (<90 mmHg), o en quienes existe la sospecha de infarto del RV sobre bases clínicas (infarto en la cara inferior en ECG, aumento de la presión venosa yugular, pulmones limpios e hipotensión). Tampoco se administran nitratos a sujetos que hayan ingerido sildenafilo, inhibidor de la 5-fosfodiesterasa, contra la disfunción eréctil, en las últimas 24 h, porque puede potenciar los efectos hipotensores de los nitratos. A veces surge una reacción idiosincrásica a tales fármacos que comprende hipotensión extraordinaria y súbita, pero puede corregirse de inmediato con la administración rápida de atropina intravenosa.

La *morfina* es un analgésico muy eficaz contra el dolor que surge en STEMI. Sin embargo, puede disminuir la constricción arteriolar y venosa mediada por impulsos simpáticos y con ello se acumula sangre en la red venosa, lo que puede disminuir el gasto cardiaco y la presión arterial. Tales alteraciones hemodinámicas, por lo común ceden con rapidez si se elevan las extremidades inferiores, pero en algunos pacientes se necesita la expansión de volumen con solución salina intravenosa. El paciente puede mostrar diaforesis y náusea, aunque tales reacciones suelen pasar y sustituirse por una sensación de bienestar al ceder el dolor. La morfina también tiene un efecto vagotónico y puede ocasionar bradicardia o grados avanzados de bloqueo cardiaco, en especial en individuos con infarto posteroinferior. Los efectos adversos mencionados por lo común ceden con la atropina (0.5 mg por vía intravenosa). La morfina se administra de forma sistemática por inyección intravenosa y repetida (cada 5 min) de dosis pequeñas (2 a 4 mg) y no la aplicación subcutánea de un volumen mayor, porque con esta última vía su absorción puede ser impredecible.

Los *bloqueadores adrenérgicos* β intravenosos también son útiles para controlar el dolor de STEMI. Anulan eficazmente el dolor en algunos pacientes, quizás al disminuir la demanda de oxígeno por el miocardio y con ello disminuyen la isquemia. De mayor importancia, hay datos de que los bloqueadores β intravenosos disminuyen el riesgo de reinfarto y de fibrilación auricular (véase "Bloqueadores adrenérgicos beta" más adelante en este capítulo). Sin embargo, es importante la selección de pacientes cuando se considera el uso de bloqueadores β para STEMI. El tratamiento oral con betabloqueadores debe iniciarse en las primeras 24 h en pacientes que no tienen ninguno de los siguientes datos: 1) signos de insuficiencia cardiaca, 2) evidencia de un estado de bajo gasto; 3) riesgo elevado de choque cardiógeno, o 4) otras contraindicaciones relativas para el bloqueo (intervalo PR mayor de 0.24 s, bloqueo cardiaco de segundo o tercer grado, asma activa o enfermedad reactiva de las vías respiratorias). El régimen más empleado consiste en la administración de 5 mg de metoprolol cada 2 a 5 min en un total de tres dosis, en el supuesto de que la persona tenga una frecuencia cardiaca >60 latidos por minuto (lpm), presión sistólica >100 mmHg, intervalo PR <0.24 s y los estertores que no rebasen los 10

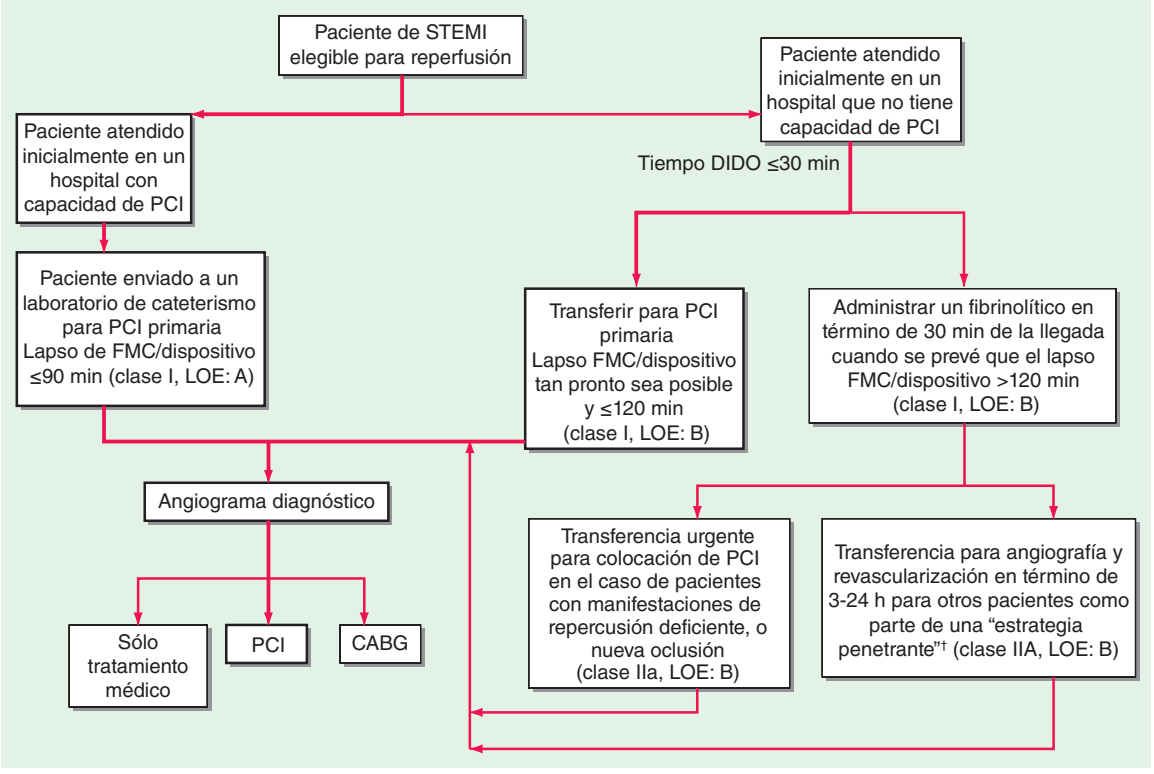


FIGURA 295-4. Tratamiento de reperfusión en pacientes con infarto del miocardio con elevación del segmento ST (STEMI). Las ***flechas gruesas y los cuadritos*** constituyen las estrategias preferidas. La realización de una intervención coronaria percutánea (PCI) depende de la estenosis patológica anatómicamente apropiada. Las personas en choque cardiógeno o insuficiencia cardiaca grave atendidas inicialmente en un hospital que no posean los medios de PCI deben ser transferidas para cateterismo cardiaco y revascularización tan pronto sea posible, sea cual sea el retraso cronológico que medió desde el comienzo del infarto del miocardio (MI) (clase I, LOE: B). † La angiografía y la revascularización no deben realizarse en las primeras 2 a 3 h después de administrar fibrinolíticos. CABG, cirugía de derivación arterial coronaria con injerto; DIDO (*"door- in-door out"*), lapso que media entre la entrada al hospital y el alta; FMC, primer contacto médico; LOE, nivel de evidencia; STEMI, infarto del miocardio con elevación de ST. *(Reproducido con autorización de P O'Gara et al.: Circulation 127:c 3262, 2013.)*

cm desde el diafragma. Quince minutos después de la última dosis intravenosa, se inicia un régimen con la formulación oral de dichos fármacos a razón de 50 mg cada 6 h durante 48 h, seguido de 100 mg cada 12 h.

A diferencia de los bloqueadores β, los antagonistas del calcio tienen escasa utilidad en situaciones agudas y hay indicios de que las dihidropiridinas de acción breve pueden acompañarse de un mayor riesgo de muerte.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

El instrumento básico para la identificación primaria de enfermos y para tomar decisiones en cuanto a la selección, es el electrocardiograma inicial de 12 derivaciones. Si se identifica elevación del segmento ST de 2 mm, como mínimo, en dos derivaciones precordiales contiguas y de 1 mm en dos derivaciones adyacentes de las extremidades, se debe pensar que el paciente es elegible para *tratamiento de reperfusión* (fig. 295-4). Más adelante se expone el proceso de selección de pacientes para someterlos a fibrinólisis, en comparación con PCI primaria (angioplastia o colocación de endoprótesis; cap. 296e). En caso de no haber elevación del segmento ST, no es útil la fibrinólisis e incluso hay datos que sugieren que puede ser dañina.

LIMITACIÓN DEL TAMAÑO DEL INFARTO

Además del sitio de la oclusión, otros factores influyen en el volumen del miocardio que mostrará necrosis a causa de la obstrucción de una arteria coronaria. La zona central del infarto contiene tejido necrótico que se perdió irremisiblemente, pero el destino del miocardio isquémico circundante puede mejorar si se restaura de manera oportuna el riego coronario (penumbra isquémica), si se disminuyen las demandas de oxígeno por el miocardio, se evita la acumulación de metabolitos nocivos y se reduce la acción de mediadores de la lesión por revascularización (como sería la sobrecarga de calcio y los radicales libres de oxígeno). Se sabe que hasta 33% de sujetos con STEMI pueden obtener revascularización *espontánea* de la arteria coronaria que regaba la zona de infarto en un plazo de 24 h y con ello mejora la curación del tejido infartado. La reperfusión por medios farmacológicos (fibrinolíticos) o por PCI, se acelera en la arteria ocluida que lleva sangre a la zona del infarto en personas en quienes al final se produjo trombólisis espontánea y también incrementa en grado importante el número de enfermos en quienes se logra restaurar el flujo de una arteria que llevaba sangre a la zona de infarto. La restauración temprana y oportuna del flujo en la arteria epicárdica que riega la zona del infarto, en combinación con una mejor circulación de la zona distal al miocardio infartado limita el tamaño y el volumen del infarto. La protección del miocardio isquémico al conservar el equilibrio óptimo entre el aporte de oxígeno a dicha capa y la demanda de oxígeno mediante analgesia, tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva (CHF, *congestive heart failure*) y la reducción a un nivel mínimo de la taquicardia y la hipertensión, amplían el intervalo necesario para el salvamento del miocardio, con estrategias de reperfusión.

En casos de STEMI es mejor no utilizar glucocorticoides ni fármacos antiinflamatorios no esteroideos, con excepción del ácido acetilsalicílico; los dos tipos de fármacos pueden entorpecer la curación del infarto y agravar el peligro de rotura del miocardio y si se utilizan, la cicatriz del infarto puede ser mayor; además, incrementan la resistencia vascular coronaria y de esta manera pueden disminuir el flujo de sangre al miocardio isquémico.

INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA PRIMARIA

(Véase también el cap. 296e) La intervención coronaria primaria (PCI), por lo común angioplastia, colocación de endoprótesis, o ambos métodos, sin fibrinólisis previa, técnica denominada *PCI primaria*, es un procedimiento eficaz para restaurar la perfusión en STEMI si se efectúa en forma inmediata (urgencia) en las primeras horas del infarto. Tiene la ventaja de que se puede aplicar a individuos que muestran contraindicaciones para el uso de fibrinolíticos (véase más adelante en este capítulo), pero por lo demás se consideran elegibles para la revascularización. Parece ser más eficaz que la fibrinólisis para canalizar arterias coronarias ocluidas y *cuando la aplican técnicos expertos en centros médicos especializados* conlleva mejores resultados clínicos a corto y largo plazos. En comparación con la fi-

brinólisis, suele preferirse la PCI primaria si hay duda en el diagnóstico, surge choque cardiógeno, se agrava el peligro de hemorragia o han persistido los síntomas 2 a 3 h, como mínimo, cuando el coágulo está más maduro y no hay lisis fácil por acción de fibrinolíticos. Sin embargo, la PCI es una técnica cara en términos de personal especializado e instalaciones y la posibilidad de aplicarla es pequeña, porque se efectúa sólo en unos cuantos hospitales día y noche.

FIBRINÓLISIS

Si no hay contraindicaciones (véase adelante) en circunstancias óptimas, deben administrarse fibrinolíticos en los 30 min de presentación (≤30 min entre la llegada del enfermo y la colocación de venoclisis). Con la fibrinólisis el objetivo principal es restaurar de inmediato el libre tránsito por la arteria coronaria. En Estados Unidos, la *FDA* aprobó fibrinolíticos como el activador de plasminógeno hístico (tPA, *tissue plasminogen activator*), la estreptocinasa, la tenecteplasa (TNK) y la reteplasa (rPA) para uso intravenoso en casos de STEMI. Tales fármacos estimulan la conversión de plasminógeno en plasmina, que ejerce una acción lítica en los trombos de fibrina. Al inicio hubo gran interés para diferenciar entre fármacos más específicos como tPA y otros inespecíficos como la estreptocinasa; sin embargo, en la actualidad se acepta que tales diferencias son sólo relativas, porque con los fármacos mencionados aun así surge algún grado de fibrinólisis sistémica. Las TNK y rPA se denominan *fibrinolíticos de uso inmediato*, porque su administración no necesita venoclisis intravenosa prolongada.

Cuando se hace una valoración angiográfica se describe el flujo sanguíneo en la arteria coronaria afectada gracias a una escala cualitativa sencilla llamada *sistema de gradación de trombólisis en infarto del miocardio* (TIMI, *thrombolysis in myocardial infarction*); los grados denotan, a saber: 0 oclusión total de la arteria relacionada con el tejido infartado; 1 penetración moderada del material de contraste más allá del punto de obstrucción, aunque con falta de sangre en la porción distal del lecho coronario; el grado 2, paso de sangre por todo el vaso del infarto hasta el lecho distal, pero el flujo es tardío y lento en comparación con el de una arteria normal y el 3 el flujo completo dentro del vaso del infarto, con flujo normal. Esto último es el objetivo del tratamiento por revascularización porque la perfusión completa de la arteria coronaria que lleva sangre a la zona del infarto genera resultados mucho mejores en términos de limitar el área de la misma; conservar la función del LV y disminución de las tasas de mortalidad a corto y largo plazos. Métodos adicionales de valoración angiográfica de la eficacia de la fibrinólisis comprenden contar el número de cuadros en el filme de cinerradiografía necesarios para que el colorante fluya desde el origen de la arteria que se distribuye en el infarto hasta un punto de referencia en el lecho vascular distal (*número de cuadros TIMI*) y calcular la rapidez de entrada y salida del material de contraste desde la microvasculatura en la zona del infarto del miocardio (*grado de perfusión del miocardio TIMI*). Dichos métodos tienen una relación mucho más íntima con los resultados después de STEMI, que la técnica más empleada de grado de flujo de trombólisis en infarto del miocardio.

El tPA, la rPA y la TNK (que son los otros activadores de plasminógeno con especificidad relativa por la fibrina), son más eficaces que la estreptocinasa para restaurar la perfusión completa, es decir, el flujo coronario de grado 3 en TIMI y tienen también una pequeña ventaja en cuanto a prolongar la supervivencia. El régimen recomendado con tPA consiste en la administración intravenosa rápida (bolo) de 15 mg, seguidos de 50 mg por la misma vía en los primeros 30 min y a continuación de 35 mg en los 60 min siguientes. La dosis de estreptocinasa es de 1.5 millones de unidades (MU) por vía intravenosa durante 1 h. La rPA se administra en dos aplicaciones rápidas, que consisten en una aplicación de 10 MU por 2 a 3 min, seguida de otra igual 30 min más tarde. La TNK se administra en una sola aplicación IV de 0.53 mg/kg (basada en el peso) en un lapso de 10 s. Además de los agentes fibrinolíticos señalados, en forma típica el restablecimiento farmacológico del flujo sanguíneo implica la administración de antiagregantes plaquetarios y antitrombóticos complementarios, como se revisa más adelante.

Entre las contraindicaciones netas para utilizar fibrinolíticos se encuentran el antecedente de hemorragia vascular cerebral, en cualquier fecha, accidente no hemorrágico u otra crisis vascular cerebral en los últimos 12 meses; hipertensión importante (presión sistólica >180 mmHg, presión diastólica >110 mmHg, medidas de manera fiable) en cualquier momento durante el cuadro agudo inicial, sospecha de disección aórtica y hemorragia interna activa (se descarta la menstruación). La vejez conlleva una mayor frecuencia de complicaciones hemorrágicas, pero el beneficio del uso de fibrinolíticos en los ancianos al parecer justifica su empleo si no existen otras contraindicaciones y el volumen de miocardio en peligro es muy grande.

Entre las *contraindicaciones relativas* para el uso de fibrinolíticos, que obligan a valorar la proporción riesgo-beneficio, están el empleo sistemático de anticoagulantes (razón internacional normalizada ≥2); la práctica reciente de un método con penetración corporal o quirúrgico (antes de dos semanas), o reanimación cardiopulmonar prolongada (que duró >10 min); diátesis hemorrágica identificada, embarazo, un trastorno oftálmico hemorrágico (como retinopatía diabética hemorrágica), ulceropatía péptica activa y el antecedente de hipertensión intensa, controlada en la actualidad de manera adecuada. Ante el riesgo de una reacción alérgica, los enfermos no deben recibir estreptocinasa, si la han recibido en los cinco días a dos años anteriores.

Las *reacciones alérgicas* a la estreptocinasa se observan en casi 2% de quienes la reciben; 4 a 10% presenta un grado pequeño de hipotensión, pero ocurre hipotensión profunda (aunque poco común), junto con las reacciones alérgicas intensas.

La *hemorragia* es la complicación más frecuente y puede convertirse en la más grave. Los episodios hemorrágicos que obligan a transfusión son más comunes cuando los pacientes requieren de métodos con penetración corporal; por tal razón, es importante evitar intervenciones venosas o arteriales innecesarias en quienes reciben trombolíticos. La apoplejía hemorrágica es la complicación más grave y se identifica en casi 0.5 a 0.9% de pacientes que reciben tales fármacos. Dicha cifra aumenta con la senectud y las personas >70 años en promedio presentan el doble de la cifra de hemorragia intracraneal que quienes tienen <65 años. Los datos de estudios "intervencionistas" a gran escala han sugerido que la frecuencia de hemorragia intracraneal con tPA o rPA es levemente mayor que con el uso de estreptocinasa.

ESTRATEGIA INTEGRADA DE REPERFUSIÓN

Ha surgido evidencia que sugiere que la PCI tiene un sitio cada vez más importante en el tratamiento del STEMI. Las estrategias previas que separaban los esquemas farmacológicos y con catéter para la reperfusión ya se sustituyeron con una estrategia integral para clasificar y trasladar a los pacientes con STEMI para someterse a PCI (fig. 295-4). Para lograr el grado de integración necesaria para atención de una persona con STEMI, todas las comunidades deben establecer y conservar un sistema regional de atención de tal problema que incluya valoración y mejoría continua de calidad de los servicios médicos de urgencia y actividades de índole hospitalaria.

Se realizan cateterismo cardiaco y angiografía coronaria después de administrar fibrinolíticos si surgen signos de: 1) ineficacia de la reperfusión (dolor retroesternal persistente y elevación del segmento ST >90 min), situación en la cual habrá que pensar en *PCI de rescate,* o 2) nueva oclusión de arteria coronaria (nueva elevación de los segmentos ST), repetición del dolor retroesternal o ambos factores y la aparición de isquemia repetitiva (como el caso de angina de repetición al inicio de la estancia hospitalaria o pruebas de esfuerzo positivas, antes del alta), situación en la cual se considera *PCI urgente.* Con menor frecuencia se utiliza la angiografía sistemática y *PCI planificada* incluso en personas asintomáticas después de recibir fibrinolíticos, ante los innumerables progresos tecnológicos que se han sucedido en el laboratorio de cateterismo y el número cada vez mayor de intervencionistas expertos. La cirugía de derivación de arteria coronaria se reserva para individuos cuya anatomía de vasos coronarios no es adecuada para PCI, pero en quienes es recomendable la revascularización a causa de la cantidad amplia de miocardio en peligro o por isquemia recurrente.

TRATAMIENTO EN LA FASE HOSPITALARIA

UNIDADES DE CUIDADO CORONARIO

Estas unidades cuentan siempre con un sistema que permite la vigilancia continua del ritmo cardiaco y la vigilancia hemodinámica en cierto tipo de pacientes. A menudo el equipo incluye también desfibriladores, respiradores, marcapasos transtorácicos sin penetración corporal e instrumentos y material para introducir catéteres para marcapasos y catéteres con punta en globo y "dirigidos por el flujo". De igual importancia es la organización de un equipo perfectamente entrenado de enfermeras que identifiquen arritmias; que ajusten la dosis de antiarrítmicos, fármacos vasoactivos y anticoagulantes y que se encarguen de las maniobras de reanimación cardiaca, incluido el electrochoque, cuando sean necesarias.

Los enfermos deben internarse en la unidad de cuidados coronarios en fecha temprana de la evolución de su enfermedad, lapso en que se espera que

obtengan beneficios de las medidas complejas y costosas que se les brinde. La disponibilidad de monitoreo electrocardiográfico y de personal experto fuera de la unidad de cuidados coronarios, ha permitido internar enfermos de menor riesgo (como serían los que no tienen deterioro hemodinámico ni muestran arritmias activas) en "unidades de cuidados intermedios".

La duración de la permanencia en la unidad de cuidados coronarios depende de la necesidad constante de medidas intensivas. Si los fármacos por VO controlan los síntomas, el paciente puede abandonar la unidad de cuidados coronarios; asimismo, los individuos en quienes se ha confirmado STEMI pero que han sido considerados dentro de la categoría de bajo riesgo (no tuvieron infarto previamente ni dolor retroesternal persistente, CHF, hipotensión ni arritmias) pueden ser trasladados de la unidad de cuidados coronarios a otra unidad, sin riesgos, en un plazo de 24 h.

Actividad Los factores que incrementan el trabajo del corazón durante las primeras horas del infarto al parecer amplifican el tamaño de la lesión. En consecuencia, es importante que el individuo con STEMI permanezca en reposo absoluto las primeras 12 h. Sin embargo, en caso de no haber complicaciones se alienta a las personas (bajo supervisión) a que retomen la postura erecta, que cuelguen sus pies en el borde de la cama y se sienten en una silla, durante las primeras 24 h. Tales medidas son beneficiosas desde el punto de vista psicológico y por lo común disminuyen la presión capilar pumonar de enclavamiento. En caso de no haber hipotensión ni otras complicaciones, al cabo de dos o tres días los pacientes deambularán por la habitación, durante periodos largos y más frecuentes y podrán bañarse. Al tercer día después del infarto, el paciente debe prolongar el lapso de ambulación poco a poco hasta alcanzar un objetivo de 185 m por lo menos tres veces al día.

Dieta Ante el riesgo de vómito y broncoaspiración poco después del infarto del miocardio, es importante someter al enfermo a ayuno absoluto o que consuma sólo líquidos claros, en las primeras 4 a 12 h. La dieta típica de la unidad de cuidados coronarios debe aportar ≤30% de las calorías totales en forma de grasa y poseer un contenido de colesterol ≤300 mg/día. Los carbohidratos complejos son los que suministran 50 a 55% del total de calorías. Las raciones no deben ser demasiado grandes y el menú debe enriquecerse con alimentos con abundante potasio, magnesio y fibra vegetal, pero con poco sodio. La diabetes mellitus y la hipertrigliceridemia se tratan mediante restricción de dulces concentrados en la dieta.

Tratamiento intestinal El reposo absoluto y el efecto de los narcóticos usados para aliviar el dolor suelen ocasionar estreñimiento. Se recomienda contar con una silleta portátil (silla retrete) y no un simple cómodo; consumir una dieta rica en fibra vegetal y el empleo diario de un reblandecedor de las heces como el dioctilsulfosuccinato sódico (200 mg/día). Si persiste el estreñimiento a pesar de tales medidas, se administra un laxante. Contrario a lo que se pensaba, la práctica cuidadosa de un tacto rectal en individuos con MI con elevación del segmento ST es una maniobra segura.

Sedación Muchos enfermos necesitan sedación durante su hospitalización, para soportar con tranquilidad el periodo de inactividad forzada. Por lo común son eficaces el diazepam (5 mg), el oxazepam (15 a 30 mg) o el lorazepam (0.5 a 2 mg) tres o cuatro veces al día. Por la noche se puede usar una dosis más de los fármacos mencionados, para lograr el sueño apropiado. Prestar atención a este problema asume importancia especial en los primeros días de estancia en la unidad de cuidados coronarios, en que la vigilancia por 24 h quizás interfiera en el sueño del paciente. Sin embargo, los sedantes no son sustitutivos de un entorno pacífico y tranquilizador. Muchos fármacos utilizados en la unidad de cuidados coronarios, como atropina, antagonistas de receptores H_2 y narcóticos producen estado de confusión, en particular en el anciano; tal efecto no debe confundirse con la agitación y deben revisarse en forma minuciosa los fármacos que recibe el paciente, antes de ordenar en forma arbitraria dosis adicionales de ansiolíticos.

FARMACOTERAPIA

ANTITROMBÓTICOS

El empleo de antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes durante la fase inicial del STEMI se basa en pruebas extensas de laboratorio y clínicas de que la trombosis interviene de forma importante en la patogenia del problema. El objetivo primario de la administración de dichos fármacos es lograr y conservar el flujo sanguíneo adecuado en la arteria que perfunde la zona infartada, en conjunto con estrategias de restablecimiento de la perfusión. Un objetivo secundario es disminuir la tendencia a la trombosis y con ello la posibilidad de que se formen trombos murales o trombosis venosa profunda, ya que cualquiera de los dos cuadros puede causar embolia pulmonar. El grado en que la administración de antiagregantes plaquetarios y antitrombínicos logre estos objetivos determina en parte la eficacia con la que el tratamiento disminuye el riesgo de muerte por MI con elevación del segmento ST.

Como se mencionó antes ("Tratamiento en el servicio de urgencias"), el ácido acetilsalicílico es el antiagregante plaquetario estándar en sujetos con STEMI. Las pruebas de mayor peso de los beneficios de los antiagregantes plaquetarios (en particular ácido acetilsalicílico) en STEMI se obtuvieron en la revisión integral realizada por la *Antiplatelet Trialist's Collaboration*. Se reunieron datos de 20 000 pacientes con MI que participaron en 15 estudios con asignación al azar y se advirtió una disminución relativa de la mortalidad de 27%, desde 14.2% en el grupo testigo hasta 10.4% en los pacientes que recibieron antiagregantes plaquetarios.

Los inhibidores del receptor $P2Y_{12}$ ADP evitan la activación y la agregación de las plaquetas. La adición del inhibidor de P2Y12, clopidogrel, al tratamiento de costumbre a base de ácido acetilsalicílico en sujetos con STEMI, disminuye el riesgo de hechos clínicos agudos (muerte, nuevo infarto o apoplejía) y se ha demostrado que en sujetos que reciben fibrinolíticos evita la nueva oclusión de una arteria que pudo ser canalizada de forma satisfactoria a la zona del infarto. Los nuevos antagonistas del receptor para ADP P2Y12, como prasugrel o ticagrelor, son más eficaces que clopidogrel para evitar las complicaciones isquémicas en pacientes con STEMI que se someten a PCI, pero se acompañan de un mayor riesgo de hemorragia. Los inhibidores del receptor de glucoproteína IIb/IIIa al parecer son útiles para evitar las complicaciones trombóticas en individuos con STEMI a quienes se practicará PCI.

El anticoagulante acostumbrado en la práctica clínica es la heparina no fraccionada (UFH, *unfractionated heparin*). Los datos publicados sugieren que cuando se agrega UFH a un régimen de ácido acetilsalicílico y un trombolítico que no sea específico de fibrina como la estreptocinasa, se obtiene un beneficio adicional en la mortalidad (en promedio se salvan cinco vidas por 1 000 pacientes tratados). Parece que la administración inmediata de UFH por vía IV, además de un régimen de ácido acetilsalicílico y fibrinolíticos con especificidad relativa por la fibrina (tPA, rPA o TNK), es útil para facilitar la trombólisis y lograr la permeabilidad en la arteria que perfunde el infarto. Este efecto se logra a costa de un riesgo levemente mayor de hemorragia. La dosis recomendada de UFH incluye la administración IV directa (bolo) e inicial de 60 U/kg de peso (máximo 4 000 U), seguida de venoclisis inicial de 12 U/kg/h (máximo 1 000 U/h). El tiempo de tromboplastina parcial activado, mientras dura el tratamiento de sostén, debe ser de 1.5 a dos veces la cifra testigo.

Las alternativas a la UFH para la anticoagulación de los pacientes con STEMI son las preparaciones de heparina de bajo peso molecular (LMWH, *low molecular weight heparin*), una versión sintética de la secuencia pentasacárida crítica (fondaparinux) y el antagonista directo de la trombina bivalirudina. Las ventajas de las LMWH incluyen su elevada biodisponibilidad que permite la administración subcutánea, anticoagulación confiable sin vigilancia y mayor actividad anti-Xa:IIa. La enoxaparina reduce mucho los parámetros de valoración compuestos de muerte/reinfarto no letal y muerte/reinfarto no letal/revascularización urgente en comparación con UFH en pacientes con STEMI que recibieron fibrinolíticos. El tratamiento con enoxaparina se relaciona con tasas más altas de hemorragia grave, pero el beneficio clínico neto (un parámetro de valoración compuesto que combina la eficacia y seguridad) aún favorece a la enoxaparina sobre la UFH. Es difícil interpretar los datos sobre fondaparinux por la naturaleza compleja del estudio pivote que lo valora en el STEMI (OASIS-6). Fondaparinux parece superior al placebo en pacientes con STEMI que no recibieron tratamiento de reperfusión, pero su eficacia y seguridad relativas comparadas con UFH no son tan seguras. Debido al riesgo de trombosis del catéter, fondaparinux no debe usarse solo durante la angiografía coronaria y PCI, debe combinarse con otro anticoagulante con actividad antitrombina, como UFH o bivalirudina. Los estudios contemporáneos con bivalirudina usaron un diseño abierto para valorar su eficacia y seguridad en comparación con UFH, más un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa. La bivalirudina se relaciona con una tasa más baja de hemorragia, explicada sobre todo por la reducción en los hematomas ≥5 cm en el sitio de acceso vascular o las transfusiones sanguíneas.

Los individuos cuyo infarto está en plano anterior, que tienen disfunción grave de ventrículo izquierdo, insuficiencia cardiaca congestiva, antecedente de embolia, signos ecocardiográficos bidimensionales de un trombo mural o fibrilación auricular, están expuestos a un mayor peligro de presentar tromboembolia sistémica o pulmonar. En ellos se utilizarán niveles terapéuticos plenos de antitrombínicos (UFH o LMWH) en el periodo de hospitalización, seguidos de warfarina, por al menos tres meses.

BLOQUEADORES ADRENÉRGICOS β

Los beneficios de los bloqueadores β en sujetos con STEMI se dividen en dos grupos, los que se obtienen inmediatamente cuando el fármaco se administra a muy breve plazo (uso inmediato o "agudo") y los que surgen a largo plazo cuando el fármaco se administra para prevención secundaria, después de un infarto. El bloqueo β intravenoso agudo mejora la relación de aporte/demanda de oxígeno por el miocardio, disminuye el dolor, reduce el tamaño del infarto y aminora la incidencia de arritmias ventriculares graves. En individuos que recibieron fibrinolíticos muy poco después de haber comenzado el dolor retroesternal, los bloqueadores β no produjeron mayor disminución de la mortalidad, pero redujeron la isquemia y el infarto repetitivos.

Por tales razones, la administración de un bloqueador β después de STEMI es útil en muchos enfermos (incluidos los tratados con un inhibidor de la ACE excepto en enfermos en quienes está específicamente contraindicado (personas con insuficiencia cardiaca o con disminución grave de la función del LV, bloqueo cardiaco, hipotensión ortostática o antecedente de asma) y quizás en aquellos cuyo excelente pronóstico a largo plazo disminuye de forma notable cualquier beneficio potencial, definido como una tasa esperada de mortalidad <1% por año, sujetos <55 años, personas sin MI previo, aquellas con función ventricular normal y las que no tienen ectopia ventricular compleja y tampoco angina.

INHIBICIÓN DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Los inhibidores de la ACE disminuyen la tasa de mortalidad después de STEMI y los beneficios en este sentido se añaden a los que se obtienen con ácido acetilsalicílico y bloqueadores β. El beneficio máximo se advierte en enfermos de alto riesgo (ancianos o pacientes con infarto en plano anterior, infarto previo o depresión global de la función del LV), pero las pruebas sugieren que se obtiene beneficio a corto plazo cuando se administran inhibidores de la ACE en forma no selectiva a todos los pacientes hemodinámicamente estables con STEMI (es decir, los que tienen presión sistólica >100 mmHg). El mecanismo implica disminución del remodelado ventricular después del infarto (véase adelante "Disfunción ventricular") con reducción ulterior del riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva. La frecuencia de infarto recurrente también puede ser menor en personas tratadas a largo plazo con inhibidores de la ACE después del infarto.

Antes del alta hospitalaria se valora la función del ventrículo izquierdo con algún estudio imagenológico. Se debe continuar la administración indefinida de inhibidores de la ACE en todo sujeto que muestre signos clínicos manifiestos de CHF, en pacientes cuyos estudios imagenológicos indiquen disminución de la función global del LV o una gran anomalía cinética parietal de tipo regional, o en quienes muestren hipertensión.

Es necesario administrar antagonistas de los receptores de angiotensina (ARB, *angiotensin receptor blockers*) a sujetos con STEMI que no toleran inhibidores de la ACE y que tienen signos clínicos, radiológicos o ambos, de insuficiencia cardiaca. El bloqueo a largo plazo de aldosterona se inicia en pacientes con STEMI sin disfunción renal grave (depuración de creatinina ≥2.5 mg/100 mL en varones y ≥2.0 mg/100 mL en mujeres) o hiperpotasemia (potasio ≥5.0 meq/L) que ya reciben dosis terapéuticas de un inhibidor de la ACE, con una fracción de expulsión del LV ≤40% o un cuadro sintomático de insuficiencia cardiaca o diabetes mellitus. Se ha observado que un régimen con varios fármacos que inhiba el sistema renina-angiotensina-aldosterona disminuye la mortalidad por insuficiencia cardiaca o por un problema cardiovascular vinculado con la muerte de origen cardiaco después de STEMI, pero no han sido estudiados en detalle con inhibidores de la ACE en enfermos de infarto del miocardio con elevación del segmento ST.

OTROS FÁRMACOS

Los efectos favorables en el cuadro isquémico y el remodelado ventricular (véase adelante) hicieron que muchos médicos recurrieran al uso sistemático de *nitroglicerina intravenosa* (5 a 10 μg/min como dosis inicial e incluso 200 μg/min durante el tiempo que se conservara la estabilidad hemodinámica) en las primeras 24 a 48 h de haber comenzado el infarto. Sin embargo, los beneficios del uso sistemático de la nitroglicerina intravenosa son menores en la época actual, en que se administran indefectiblemente bloqueadores de receptores adrenérgicos β e inhibidores de la ACE en todo enfermo con MI y elevación del segmento ST.

Los resultados de múltiples estudios con diferentes antagonistas del calcio no han definido la utilidad de estos fármacos en el tratamiento de la mayoría de pacientes con STEMI. Por tanto, no se puede recomendar el empleo sistemático de antagonistas del calcio. Se ha demostrado que el control estricto de la glucemia en diabéticos con STEMI disminuye la mortalidad. Se debe medir el magnesio sérico en todo enfermo en la hospitalización y se corrige cualquier déficit demostrado para reducir al mínimo el riesgo de arritmias.

COMPLICACIONES Y SU TRATAMIENTO

DISFUNCIÓN VENTRICULAR

Después de STEMI, el ventrículo izquierdo pasa por diferentes cambios en su forma, tamaño y espesor en los segmentos infartados y en los no infartados. Este proceso se denomina *remodelado ventricular* y por lo común surge antes de que aparezca CHF clínicamente manifiesta meses o años después del infarto. Poco después de STEMI, comienza a dilatarse el ventrículo izquierdo. A corto plazo, tal situación es consecuencia de la expansión del infarto, que incluye "deslizamiento anormal" de haces musculares, alteración de las células normales del miocardio y pérdida hística dentro de la zona necrótica, todo lo cual ocasiona un adelgazamiento y elongación desproporcionados de la zona del infarto. Más adelante, también se alargan los segmentos no infartados. El agrandamiento global de la cavidad depende del tamaño y sitio del infarto; la dilatación es mayor luego de infarto de la punta del ventrículo izquierdo, que origina mayor deficiencia hemodinámica, una frecuencia mayor de insuficiencia cardiaca y peor pronóstico. La dilatación progresiva y sus consecuencias clínicas se pueden disminuir por la administración de inhibidores de la ACE y otros vasodilatadores (como los nitratos). En sujetos con una fracción de expulsión <40%, ya sea que exista o no insuficiencia cardiaca, habrá que administrar inhibidores de la ACE o ARB (véase antes "Inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona").

VALORACIÓN HEMODINÁMICA

La falla de la bomba es la causa primaria de muerte hospitalaria por STEMI. La magnitud de la necrosis isquémica guarda relación precisa con el grado de fracaso de la bomba y con la mortalidad, tanto en fase temprana (en un plazo de 10 días del infarto) como tardía. Los signos clínicos más comunes son estertores pulmonares y tercero (S_3) y cuarto (S_4) ruidos cardiacos (galope). También se observa con frecuencia congestión pulmonar en las radiografías de tórax. Los signos hemodinámicos característicos son los incrementos de la presión de llenado del ventrículo izquierdo y de la presión de la arteria pulmonar, pero ambos pueden ser consecuencia de una menor distensibilidad ventricular (insuficiencia diastólica), de disminución del volumen sistólico con dilatación cardiaca secundaria (insuficiencia sistólica) o de ambos (cap. 279).

La clasificación propuesta originalmente por Killip divide a los pacientes en cuatro grupos: clase I, en que no hay signos de congestión pulmonar o venosa; clase II, insuficiencia cardiaca moderada, que se manifiesta por estertores en ambas bases pulmonares, tercer ruido (galope), taquipnea o signos de insuficiencia cardiaca derecha, incluida congestión venosa y hepática; clase III, insuficiencia cardiaca intensa y edema pulmonar, y clase IV, choque con presión sistólica <90 mmHg y signos de vasoconstricción y cianosis periféricas, confusión mental y oliguria. Cuando en 1967 se planteó esta clasificación, el índice previsible de mortalidad hospitalaria en individuos en estas clases era el siguiente: clase I, 0 a 5%; clase II, 10 a 20%; clase III, 35 a 45%, y clase IV, 85 a 95%. Con los adelantos terapéuticos, la tasa de mortalidad en cada clase disminuyó posiblemente 33 a 50 por ciento.

Surgen signos hemodinámicos de función anormal del ventrículo izquierdo cuando en 20 a 25% del mismo hay deficiencia grave de la contracción. El infarto ≥40% del ventrículo izquierdo por lo común causa estado de choque cardiógeno (cap. 326). La colocación de un catéter con globo de flotación (Swan-Ganz) en la arteria pulmonar permite la medición seriada de la presión de llenado del ventrículo izquierdo; esta técnica es útil en pacientes que muestran hipotensión o signos clínicos de CHF. Es posible valorar el gasto cardiaco por medio de un catéter en la arteria pulmonar. Si se agrega monitorización de la presión endoarterial, será factible calcular la resistencia vascular sistémica como factor orientador para ajustar la administración de vasopresores y vasodilatadores. Algunas personas con STEMI muestran aumento notable de las presiones de llenado del LV (>22 mmHg) e índices cardiacos normales [2.6 a 3.6 L/(min/m^2)], en tanto que otras tienen presiones relativamente bajas de llenado de dicha cavidad (<15 mmHg) y disminución de los índices cardiacos. El primer grupo de pacientes suele beneficiarse de los diuréticos, en tanto que el segundo mejora con expansión de volumen.

HIPOVOLEMIA

Es un trastorno de corrección fácil que puede contribuir a la hipotensión y al colapso vascular que aparecen con STEMI en algunos enfermos. Puede ser consecuencia del uso de diuréticos, de un menor consumo de líquidos en las primeras etapas de la enfermedad o de vómito que surgieron con el

dolor o los fármacos. En consecuencia, se debe identificar y corregir la hipovolemia en personas con STEMI e hipotensión, antes de comenzar formas más potentes de tratamiento. La presión venosa central refleja la presión de llenado del ventrículo derecho más que la del ventrículo izquierdo y constituye una guía inadecuada ajustar el volumen sanguíneo, porque la función del LV casi siempre está mucho más alterada que la del ventrículo derecho en personas con STEMI. La presión de llenado óptima del LV o la presión de enclavamiento de la arteria pulmonar puede variar mucho de un paciente a otro. Es importante alcanzar el nivel ideal de cada enfermo (por lo común cercano a 20 mmHg) mediante la administración cauta de soluciones durante la vigilancia cuidadosa de la oxigenación y del gasto cardiaco. Al final, el gasto cardiaco alcanza una fase estable y cualquier incremento de la presión de llenado del LV sólo agrava los síntomas congestivos y disminuye la oxigenación sistémica, sin aumentar la presión arterial.

TRATAMIENTO INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA

El tratamiento de la CHF que acompaña al STEMI es semejante al de la insuficiencia cardiaca aguda que es consecuencia de otras formas de cardiopatía (evitar la hipoxemia, administrar diuréticos, disminución de la poscarga y apoyo con inotrópicos) **(cap. 279)**, excepto que no son importantes los beneficios de los digitálicos en sujetos con STEMI. En cambio, los diuréticos son bastante eficaces porque disminuyen la congestión pulmonar en presencia de insuficiencia sistólica, diastólica o de ambas. La presión de llenado del LV disminuye y mejora la ortopnea y la disnea después de la administración intravenosa de furosemida u otros diuréticos con acción en el asa de Henle. Sin embargo, tales fármacos deben usarse con cautela porque pueden causar diuresis masiva con disminución asociada del volumen plasmático, del gasto cardiaco, de la presión arterial general y por consiguiente, del riego coronario. Cabe recurrir a los nitratos en diversas presentaciones para disminuir la precarga y los síntomas congestivos. Productos como el dinitrato de isosorbida oral, la pomada de nitroglicerina o la nitroglicerina en presentación intravenosa, tienen la ventaja, en comparación con los diuréticos, de disminuir la precarga por venodilatación, sin disminuir el volumen plasmático total. Además, los nitratos pueden mejorar la distensibilidad ventricular en caso de existir isquemia, ya que esta última hace que aumente la presión de llenado del LV. Los vasodilatadores deben utilizarse con precaución para evitar hipotensión profunda. Como ya se mencionó, los inhibidores de la ACE constituyen una clase ideal de fármacos para combatir la disfunción ventricular después de STEMI, en particular a largo plazo. (Véase antes "Inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona".)

ESTADO DE CHOQUE CARDIÓGENO

La reperfusión expedita, los esfuerzos por disminuir el tamaño del infarto y el tratamiento inmediato de la isquemia en evolución y de otras complicaciones del MI al parecer han disminuido la incidencia de choque cardiógeno, de 20 a 7% en promedio. Sólo 10% de los pacientes en estado de choque se encuentra en admisión, en tanto que 90% lo presenta en la etapa de hospitalización. En forma típica, las personas que terminan por mostrar choque cardiógeno tienen afección intensa de múltiples arterias coronarias, con signos de necrosis "fragmentaria" o de "interfase" que se desplaza hacia afuera desde la zona original del infarto. **La valoración y el tratamiento del choque cardiógeno y de la insuficiencia impelente grave después de STEMI se exponen en detalle en el capítulo 326.**

INFARTO DEL VENTRÍCULO DERECHO

En promedio, 33% de personas con infarto inferoposterior presenta al menos un grado mínimo de necrosis del ventrículo derecho (RV). Algún paciente ocasional con infarto inferoposterior en ventrículo izquierdo también tiene infarto extenso en RV y pacientes ocasionales tienen como cuadro inicial infarto limitado predominantemente en ventrículo derecho. El infarto en el RV de alcance clínico causa signos de insuficiencia grave del RV [distensión de vena yugular, signo de Kussmaul, hepatomegalia **(cap. 267)**], con o sin hipotensión. En personas con infarto de ventrículo derecho, a menudo surgen en las primeras 24 h elevaciones del segmento ST en las derivaciones ECG precordiales del lado derecho, en particular la derivación V_4R. La ecocardiografía bidimensional suele resultar útil para identificar el grado de disfunción del RV. El cateterismo de la mitad derecha del corazón suele señalar un perfil hemodinámico particular y característico que se asemeja al del taponamiento cardiaco o al de la pericarditis constrictiva (descenso muy pronunciado de la onda "y" de aurícula derecha y disminución diastólica temprana y estabilización de las ondas del ventrículo derecho) **(cap. 288)**. El tratamiento consiste en la expansión de volumen para conservar en niveles apropiados la precarga del ventrículo derecho y de esfuerzos por mejorar la función y rendimiento del ventrículo izquierdo, con disminución concurrente de la presión de enclavamiento de la arteria pulmonar.

ARRITMIAS

(Véanse también los caps. 274 y 276) La incidencia de arritmias luego de STEMI es mayor en personas que son atendidas muy poco después de haber comenzado sus síntomas. Los mecanismos que explican las arritmias después de infartos incluyen un desequilibrio del sistema nervioso autónomo, perturbaciones de electrolitos, isquemia y disminución de la conducción en zonas de miocardio isquémico. Una arritmia puede ser corregida de manera satisfactoria si en el momento en que surge se cuenta con personal capacitado y con el equipo apropiado. Muchas muertes por arritmias se producen en las primeras horas después de un infarto, razón por la cual la eficacia del tratamiento guarda relación directa con la rapidez con la que el paciente es atendido. El tratamiento inmediato de las arritmias constituye un adelanto relevante en la asistencia del MI con elevación del segmento ST.

Latidos prematuros ventriculares En casi todas las personas con STEMI se observan despolarizaciones prematuras ventriculares, esporádicas y poco frecuentes y no necesitan tratamiento. En el pasado se utilizaban de forma sistemática antiarrítmicos contra las extrasístoles ventriculares diastólicas tempranas, multifocales y frecuentes (llamadas arritmias "premonitorias") para disminuir el riesgo de que surgieran taquicardia y fibrilación ventriculares, pero la farmacoterapia se reserva ahora para pacientes con arritmias ventriculares sostenidas. La administración profiláctica de antiarrítmicos (lidocaína intravenosa en fase temprana o fármacos orales más tarde), está contraindicada en casos de latidos prematuros ventriculares si no hay taquiarritmias ventriculares de alcance clínico, ya que dicha medida en realidad puede incrementar la tasa de mortalidad. Los bloqueadores adrenérgicos β son eficaces para anular la actividad ectópica ventricular en sujetos con STEMI y para evitar la fibrilación ventricular. Como se describió antes (véase "Bloqueadores adrenérgicos β") se utilizan de manera sistemática en pacientes sin contraindicaciones. Además, la hipopotasemia y la hipomagnesemia son factores de riesgo de fibrilación ventricular en sujetos con STEMI; es importante ajustar la concentración de potasio sérico a casi 4.5 mmol/L y la de magnesio a 2.0 mmol/L.

Taquicardia y fibrilación ventriculares Después de las primeras 24 h del STEMI puede surgir taquicardia y fibrilación ventriculares sin arritmias "premonitorias". La frecuencia con que surge fibrilación ventricular puede disminuir con la administración profiláctica de lidocaína intravenosa. Sin embargo, esta práctica no ha reducido la mortalidad global por STEMI. De hecho, la lidocaína, además de causar posibles complicaciones extracardiacas, puede predisponer a un riesgo excesivo de bradicardia y asistolia. Por tales razones y con el tratamiento más temprano de la isquemia activa, el uso más frecuente de bloqueadores β y los buenos resultados casi invariables de la cardioversión o la desfibrilación eléctrica, *ya no se recomienda* utilizar en forma sistemática los antiarrítmicos con fin profiláctico.

La taquicardia ventricular sostenida, tolerada adecuadamente en su aspecto hemodinámico, debe tratarse con un régimen intravenoso de amiodarona (administración de 150 mg en un lapso de 10 min, seguido de venoclisis de 1.0 mg/min por 6 h, para continuar con 0.5 mg/min); o procainamida (administración de 15 mg/kg en un lapso de 20 a 30 min; goteo intravenoso lento de 1 a 4 mg/min); si con las medidas anteriores no cesa de inmediato el trastorno se recurre a la electroversión **(cap. 276)**. Se utiliza inmediatamente una descarga no sincronizada de 200 a 300 J (forma de onda monofásica; casi 50% de estas energías con formas de ondas bifásicas) en personas que muestran fibrilación ventricular o cuando la taquicardia ventricular causa deterioro hemodinámico. La taquicardia o la fibrilación ventricular que no desaparecen con el electrochoque quizá muestren mayor reactividad después de tratar al paciente con epinefrina (1 mg por vía IV o 10 mL de una solución a 1:10 000 por vía intracardiaca) o amiodarona (administración rápida de 75 a 150 mg).

A veces en personas con STEMI surgen arritmias ventriculares que comprenden la forma poco común de taquicardia ventricular denominada taquicardia ventricular polimorfa **(caps. 276 y 277)**, a causa de otros problemas simultáneos (como hipoxia, hipopotasemia u otros trastornos de electrolitos) o por los efectos tóxicos de algún fármaco que reciba el pa-

ciente (como digoxina o quinidina). Siempre se investigarán las causas secundarias de ese tipo.

Pese al aumento en la mortalidad hospitalaria, la supervivencia a largo plazo es satisfactoria en pacientes que sobreviven al alta hospitalaria después de fibrilación ventricular *primaria*, es decir, fibrilación ventricular que constituye una reacción primaria a la isquemia aguda en las primeras 48 h y que no conlleva factores predisponentes como CHF, choque, bloqueo de rama del haz de His o aneurisma ventricular. Tal resultado difiere notablemente del mal pronóstico en sujetos que terminan por mostrar fibrilación ventricular que es *consecuencia* de un fallo grave de la bomba. En individuos que presentan taquicardia o fibrilación ventricular en etapa tardía de su evolución hospitalaria (después de las primeras 48 h), la mortalidad aumenta tanto en los estudios de vigilancia hospitalarios como en los estudios a largo plazo. Se debe pensar en la práctica de estudios electrofisiológicos y la implantación de un cardioconvertidor/desfibrilador (ICD, *implantation of a cardioverter/defibrillator*) en tales enfermos **(cap. 276)**. Un aspecto más difícil es la prevención de la muerte cardiaca repentina por fibrilación ventricular tardía después de STEMI en individuos que no presentaron taquiarritmias ventriculares sostenidas durante la primera hospitalización. La **figura 295-5** es un algoritmo para la selección de enfermos en quienes está justificada la implantación profiláctica de un cardioconvertidor/desfibrilador.

Ritmo idioventricular acelerado El AIVR (*accelerated idioventricular rhythm* , "taquicardia ventricular lenta"), un ritmo ventricular con una frecuencia de 60 a 100 lpm, a menudo ocurre en forma transitoria durante el tratamiento fibrinolítico al momento de la reperfusión. Por lo general, el AIVR, ya sea que se relacione con el tratamiento fibrinolítico o se presente en forma espontánea, es benigno y no presagia el desarrollo de la taquicardia ventricular típica. Muchos episodios de AIVR no necesitan tratamiento si se vigila con gran cuidado al enfermo, porque muy pocas veces el cuadro degenera en una arritmia más grave.

Arritmias supraventriculares La más común de éstas es la taquicardia sinusal; si surge por otra causa (como anemia, fiebre, insuficiencia cardiaca o algún trastorno metabólico) se trata en primer lugar el problema primario. Sin embargo, si al parecer proviene de hiperestimulación simpática (p. ej., como parte de un estado hiperdinámico), está indicado el uso de un bloqueador β. Otras arritmias frecuentes en este grupo son el aleteo y la fibrilación auriculares, que suelen ser consecuencia de insuficiencia del ventrículo izquierdo. La digoxina por lo general es el fármaco más indicado para tratar las arritmias supraventriculares en caso de existir insuficiencia cardiaca; de no existir esta última, otros fármacos útiles para controlar la frecuencia ventricular son los bloqueadores β, el verapamilo o el diltiazem, que también son útiles para controlar la isquemia. Si persiste por más de 2 h el ritmo anormal con una frecuencia ventricular >120 lpm o si la taquicardia induce la aparición de insuficiencia cardiaca, estado de choque o isquemia (manifestada por dolor recurrente o cambios ECG), se utiliza un electrochoque sincronizado (100 a 200 J, forma de onda monofásica).

Los ritmos acelerados de unión tienen diversas causas, pero pueden aparecer en sujetos con infarto inferoposterior. Es necesario descartar el exceso de digitálicos. En algunos individuos con deterioro muy grave de la función del LV, si se pierde la sístole auricular perfectamente cronometrada, disminuye en grado extraordinario el gasto cardiaco. En tales casos conviene la electroestimulación auricular derecha o del seno coronario.

Bradicardia sinusal El tratamiento de la bradicardia sinusal conviene en caso de que el deterioro hemodinámico sea consecuencia de la lentificación del ritmo cardiaco. La atropina es el fármaco cardioacelerador más útil y se administra, al inicio, por vía intravenosa en dosis de 0.5 mg. Si la frecuencia es <50 a 60 lpm pueden administrarse dosis adicionales de 0.2 mg hasta un total de 2.0 mg. La bradicardia que persiste a pesar del uso de atropina (<40 lpm) puede tratarse con electroestimulación. Es importante no usar isoproterenol.

Trastornos de la conducción auriculoventricular e intraventricular **(Véase también el cap. 274)** La tasa de mortalidad hospitalaria y la que se observa después del alta en personas con bloqueo auriculoventricular (AV, *auriculoventricular*) completo que surge junto con infarto anterior, es notablemente mayor que la de individuos que terminan por mostrar bloqueo AV con infarto de la cara inferior del corazón. Tal diferencia depende del hecho de que el bloqueo cardiaco en este último tipo de infarto suele ser consecuencia de la hipertonía vagal, de la liberación de adenosina o de ambos factores y, por consiguiente, es transitorio. En el infarto de la pared anterior, el bloqueo por lo común depende de la disfunción isquémica del sistema de conducción, que suele acompañar a la necrosis extensa del miocardio.

La electroestimulación temporal constituye un medio eficaz de aumentar la frecuencia cardiaca de personas con bradicardia causada por bloqueo AV. Sin embargo, este aumento puede tener sólo escasa trascendencia en el pronóstico de pacientes con infarto de la pared anterior y bloqueo cardiaco completo, en quienes el gran tamaño del infarto constituye el factor determinante en el pronóstico y los resultados. Aunque debe realizarse si mejora la hemodinámica. La electroestimulación externa parece ser beneficiosa en individuos con infarto inferoposterior que tienen bloqueo completo vinculado con insuficiencia cardiaca, hipotensión, bradicardia intensa o notable actividad ectópica ventricular. Un subgrupo de estos pacientes, los que muestran infarto del ventrículo derecho, prácticamente no reaccionan a la estimulación eléctrica de dicho ventrículo porque han perdido la contribución auricular al llenado ventricular. Esos pacientes pueden requerir electroestimulación seriada de doble cavidad (auriculoventricular).

Los electrodos externos sin penetración corporal para la aplicación de estímulos eléctricos deben colocarse en una modalidad "sobre demanda" en el caso de individuos con bradicardia sinusal (<50 lpm) que no mejora con la farmacoterapia; en el bloqueo AV de segundo grado Mobitz II; en el bloqueo de tercer grado o en el bloqueo de ambas ramas del haz de His (es decir bloqueo de la rama derecha y además bloqueo del fascículo anterior izquierdo). Los estudios retrospectivos han sugerido que la electroestimulación permanente puede disminuir el riesgo permanente de muerte súbita por bradiarritmias en el paciente ocasional que termina por mostrar una combinación de bloqueos bifascicular y transitorio de tercer grado durante la fase aguda del infarto del miocardio.

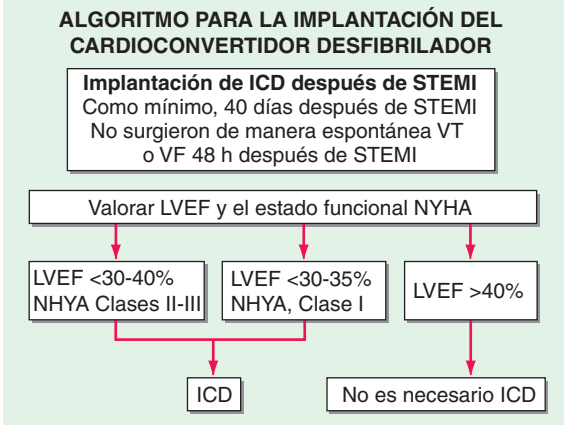


FIGURA 295-5. Algoritmo para valorar la necesidad de implantar un cardioconvertidor/desfibrilador. El tratamiento apropiado se escoge con base en la medición de la fracción de expulsión de ventrículo izquierdo y la valoración de la clase funcional de la *New York Heart Association*. Los pacientes con disminución de la función ventricular izquierda durante 40 días, como mínimo, después de infarto del miocardio con elevación del segmento ST (STEMI) son referidos para colocación de un cardioconvertidor/desfibrilador implantable (ICD) si la fracción de expulsión de ventrículo izquierdo (LVEF) es <30-40% y pertenecen a las clases II y III de la NYHA o LVEF es <30-35% y pertenecen al estado funcional clase I de la NYHA. A los pacientes con conservación de la función ventricular izquierda (LVEF >40%), no se les coloca ICD, sea cual sea la clase funcional de la NYHA. Todos los pacientes deben recibir tratamiento médico después de STEMI. VF, fibrilación ventricular; VT, taquicardia ventricular. *(Adaptado a partir de datos incluidos en DP Zipes et al.: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhytmias and the prevention of sudden cardiac death; a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines [Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhytmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death]. J Am Coll Cardiol 48 :1064, 2006.)*

OTRAS COMPLICACIONES

Dolor torácico recurrente La isquemia repetitiva o persistente suele orientar por anticipado respecto a la extensión del infarto original o la aparición de un nuevo infarto en una zona nueva del miocardio y se acompaña de una tasa de mortalidad después de STEMI, casi del triple; por esa razón, se envía a todo individuo con los síntomas mencionados para la realización de arteriografía coronaria inmediata y revascularización mecánica. Una alternativa en vez de la revascularización temprana es la administración de un fibrinolítico.

Pericarditis (Véase también el cap. 288) En individuos con STEMI transmural que afecta el epicardio, es común detectar frotes pericárdicos, dolor en esa capa o ambos signos; tal complicación por lo general se trata con 650 mg de ácido acetilsalicílico, cuatro veces al día. Es importante diagnosticar con precisión el dolor torácico de la pericarditis, porque si no se identifica puede originar el diagnóstico erróneo de dolor isquémico recurrente o extensión del infarto y como consecuencia, emprender el uso inapropiado de anticoagulantes, nitratos, bloqueadores β o arteriografía coronaria. Cuando aparece, pueden ser útiles los señalamientos de que el dolor irradia a uno u otro músculo trapecio, porque el perfil de molestia mencionado es típico de la pericarditis, pero rara vez se produce con el dolor isquémico. Los anticoagulantes pueden causar taponamiento en presencia de pericarditis aguda (se manifiesta por dolor o frote persistente) y por consiguiente no deben utilizarse, a menos que exista una indicación de gran peso.

Tromboembolia La tromboembolia clínicamente manifiesta complica el STEMI en 10% de los casos, en promedio, pero se identifican lesiones embólicas en 20% de las necropsias, lo cual sugiere que tal trastorno suele ser asintomático. Se considera que la tromboembolia es causa importante que contribuye a la muerte en 25% de sujetos con STEMI que fallece después de ser hospitalizados. Los émbolos arteriales nacen de trombos murales en el LV, en tanto que muchos de los trombos pulmonares surgen en las venas de las extremidades inferiores.

En forma típica, la tromboembolia surge junto con grandes infartos (en particular los anteriores), CHF y un trombo en un ventrículo izquierdo detectado por ecocardiografía. La incidencia de embolia arterial por un coágulo que nació en el ventrículo en el sitio del infarto es baja pero real. Por medio de ecocardiografía bidimensional se identifican trombos en el LV en cerca de 33% de los sujetos con infarto de la pared anterior, pero tal detección ocurre con menor frecuencia en casos de infarto inferior o posterior. El cuadro inicial de la embolia arterial suele ser el de una complicación importante como la hemiparesia cuando hay afección de la circulación cerebral, o hipertensión si hay deterioro de la circulación renal. Si se ha demostrado claramente la presencia de un trombo en estudios electrocardiográficos o por otras técnicas o cuando se identifica una gran zona de anormalidad de la cinética mural regional, incluso sin que se advierta un trombo mural (detectable) se inicia el uso de anticoagulantes de acción sistémica (si no hay contraindicaciones) porque la incidencia de complicaciones embólicas al parecer disminuye de manera extraordinaria con las medidas terapéuticas mencionadas. Se desconoce la duración apropiada de tal tratamiento, pero quizá sea prudente por tres a seis meses.

Aneurisma en ventrículo izquierdo A menudo se usa el término *aneurisma ventricular* para describir la *discinesia* o un movimiento paradójico, expansivo y local de la pared del miocardio. Las fibras de dicha capa, que funcionan de manera normal, deben acortarse más para conservar el volumen sistólico y el gasto cardiaco en individuos con un aneurisma ventricular; si no se hace, disminuye la función ventricular global. Los aneurismas verdaderos están compuestos de tejido cicatrizal y no predisponen ni conllevan rotura cardiaca.

Las complicaciones de un aneurisma en el LV suelen manifestarse semanas o meses después de un STEMI; comprenden por lo regular CHF, embolia arterial y arritmias ventriculares. Los aneurismas apicales son los más comunes y pueden detectarse con facilidad en la exploración clínica. El signo físico de máximo valor es un impulso apical doble, difuso o desplazado. Los aneurismas ventriculares se identifican fácilmente en la ecocardiografía bidimensional, que también puede señalar la presencia de un trombo mural dentro del aneurisma.

En raras ocasiones, la rotura del miocardio puede ser contenida por una zona local de pericardio, junto con un trombo que se ha organizado y un hematoma. Con el paso del tiempo, dicho *pseudoaneurisma* se agranda y conserva la comunicación con la cavidad del LV a través de un cuello estrecho. Un pseudoaneurisma a menudo se rompe de manera espontánea, razón por la cual debe repararse por medios quirúrgicos, si se identifica.

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGOS DESPUÉS DE INFARTO Y TRATAMIENTO

Se han identificado muchos factores clínicos que conllevan un incremento del riesgo cardiovascular después de la recuperación inicial de un STEMI. Algunos de los factores más importantes en ese sentido incluyen isquemia persistente (espontánea o provocada), disminución de la fracción de expulsión de ventrículo izquierdo (<40%), estertores por encima de las bases de los pulmones identificados en la exploración física, o congestión en los campos pulmonares en las radiografías de tórax, así como arritmias ventriculares sintomáticas. Otras manifestaciones que conllevan un mayor riesgo son haber sufrido un infarto del miocardio, tener >75 años de edad, diabetes mellitus, taquicardia sinusal duradera, hipotensión, cambios del segmento ST en reposo sin angina de pecho ("isquemia silenciosa"), ECG anormal con señales promedio, obstrucción del tránsito de una arteria coronaria vinculada con el infarto (si se efectúa angiografía) y bloqueo cardiaco avanzado y persistente, o una nueva anomalía de conducción intraventricular en el trazo ECG. El tratamiento se individualiza según la importancia relativa que tenga el riesgo o los riesgos existentes.

El objetivo de evitar nuevos infartos y la muerte después que la persona se ha recuperado de un STEMI, ha sido punto de partida de estrategias para valorar los riesgos después del infarto. En pacientes estables, puede realizarse la prueba de esfuerzo con ejercicio submáximo antes de dar de alta al enfermo, para detectar isquemia residual y ectopia ventricular y proporcionar al enfermo directrices para ejercitarse en el periodo de recuperación temprana. Como otra posibilidad o como elemento adicional, cuatro a seis semanas después del infarto puede realizarse una prueba de esfuerzo con ejercicio máximo (limitada por síntomas). La valoración de la función del ventrículo izquierdo (LV) por lo común también está justificada. La identificación de una fracción menor de expulsión del LV por medio de ecocardiografía o ventriculografía con radionúclidos permite identificar a individuos que deben recibir fármacos para inhibir el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Se considera el riesgo elevado de que reaparezca infarto del miocardio o que el paciente muera de una arritmia (fig. 295-5) en todo sujeto en quien se indujo angina con cargas relativamente pequeñas, en algunos con un gran defecto reversible en los métodos imagenológicos de perfusión o disminución de la fracción de expulsión, en los que tienen isquemia demostrable y en aquellos en quienes el ejercicio desencadena arritmias ventriculares sintomáticas. En esos pacientes se recomienda realizar cateterismo cardiaco con angiografía coronaria, valoración electrofisiológica con penetración corporal o ambas técnicas.

Las pruebas ergométricas o de esfuerzo también son útiles para elaborar una prescripción individualizada de ejercicio, que puede ser mucho más intenso en individuos que lo toleran sin que aparezca alguno de los signos adversos mencionados. Además, la prueba de esfuerzo antes de dar de alta al paciente puede brindar beneficio psicológico importante y reforzar la confianza al demostrar una tolerancia razonable al ejercicio.

En muchos hospitales, se inicia un programa de rehabilitación cardiovascular con ejercicio progresivo y se continúa una vez que el enfermo está en su hogar. En circunstancias óptimas, los programas de ese tipo deberían incluir un componente educativo que informara a los pacientes de aspectos de su enfermedad y de los factores de riesgo.

La hospitalización usual en un caso de STEMI no complicado es alrededor de cinco días. El paciente puede pasar el resto de la convalecencia en su domicilio. En las dos primeras semanas habrá que instarlo a que incremente su actividad caminando por casa y al aire libre, si el clima lo permite. En dicho periodo, puede reanudar sus actividades sexuales normales. Después de dos semanas, el médico debe regular la actividad del paciente con base en la tolerancia al ejercicio. Casi todos los enfermos podrán reanudar sus labores en un plazo de dos a cuatro semanas.

PROFILAXIA SECUNDARIA

Algunas medidas preventivas secundarias son las que, por lo menos en parte, han disminuido las tasas de mortalidad y morbilidad a largo plazo después de STEMI. La administración prolongada de un antiagregante plaquetario (por lo común ácido acetilsalicílico) después de STEMI se relaciona con reducción de 25% de riesgo de infarto recurrente, apoplejía o mortalidad cardiovascular (36 acontecimientos menos por cada 1 000 pacientes tratados). Otro antiagregante plaquetario que puede utilizarse para la prevención secundaria en quienes no toleran el ácido acetilsalicílico es el clopidogrel (75 mg diario, por VO). Los individuos con insuficiencia cardiaca clínicamente manifiesta, los que muestran disminución moderada de la fracción de expulsión global o quienes tienen una gran anomalía regional de la cinética parietal, deben utilizar por tiempo indefinido inhibidores de la ACE o ARB y en pacientes apropiados, antagonista de aldosterona, para evitar el retraso en el remodelado ventricular y que reaparezcan las crisis isquémicas.

El empleo común de bloqueadores β por vía oral al menos por dos años después de STEMI, se ve respaldado por los resultados de estudios en que los testigos recibieron placebo y que fueron realizados adecuadamente.

Las pruebas sugieren que la warfarina disminuye el riesgo de muerte tardía y la incidencia de nuevos infartos después de STEMI. La mayoría de médicos receta de manera sistemática ácido acetilsalicílico en todo indivi-

duo sin contraindicaciones y añade warfarina para aquellos que están expuestos a mayor riesgo de embolia (véase antes "Tromboembolia"). Algunas investigaciones sugieren que en pacientes <75 años una dosis pequeña de ácido acetilsalicílico (75 a 81 mg/día), en combinación con warfarina, administrada para obtener una razón internacional normalizada (INR, *international normalized ratio*) >2.0, es más eficaz que el ácido acetilsalicílico solo para evitar el infarto del miocardio recurrente y la apoplejía embólica.

No obstante, dicha combinación de antitrombóticos tiene poca aceptación clínica, por el mayor riesgo de hemorragia y porque muy a menudo el paciente abandona el uso de warfarina. Surge un mayor riesgo de hemorragia cuando se agrega warfarina al tratamiento antiplaquetario doble (ácido acetilsalicílico y clopidogrel). Sin embargo, el individuo en quien se ha implantado una endoprótesis y tiene alguna indicación para el uso de anticoagulantes, debe recibir el tratamiento antiplaquetario doble en combinación con warfarina, así como un inhibidor de la bomba de protones para llevar al mínimo el riesgo de hemorragia gastrointestinal; se miden de forma regular las concentraciones de hemoglobina y se realiza prueba hemática en heces durante el tiempo en que reciban combinación de antitrombóticos.

Por último, se informan al paciente los factores de riesgo de la *aterosclerosis* **(cap. 265e)** y, en la medida de lo posible, modificarlos positivamente.

296e Intervenciones coronarias percutáneas y otros métodos intervencionistas

David P. Faxon, Deepak L. Bhatt

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Andreas Gruentzig en 1977 practicó por primera vez la angioplastia coronaria transluminal percutánea (PTCA, *percutaneous transluminal coronary angioplasty*) como sustitutivo de la cirugía de derivación coronaria. Charles Dotter en 1964 demostró originalmente el concepto de dilatación percutánea de los vasos periféricos. La creación de un catéter fino con globo inelástico por parte de Gruentzig permitió ampliar la técnica y usarla en vasos periféricos y coronarios de menor calibre. La experiencia inicial con vasos coronarios se circunscribió a un pequeño porcentaje de personas cuya enfermedad coronaria afectaba una sola arteria y en el caso de lesiones proximales definidas y ello se debió a limitaciones técnicas del equipo. Los progresos de la tecnología y una mayor experiencia por parte del operador hicieron que el procedimiento se utilizara con frecuencia cada vez mayor en pacientes con lesiones más complejas y afectación de varias coronarias. Uno de los grandes progresos en este terreno fue la introducción de endoprótesis coronarias en 1994, dispositivos que disminuyeron la frecuencia de complicaciones agudas y redujeron en 50% el problema grave de reaparición de la estenosis. Hubo una disminución todavía mayor en la frecuencia de estenosis con la introducción de endoprótesis con impregnación de fármacos, en 2003. Estas endoprótesis tenían una cubierta de polímero sobre el dispositivo metálico, impregnada con fármacos antiproliferativos que liberaban poco a poco fármacos de modo directo en la placa, en el transcurso de meses. La intervención coronaria percutánea (PCI, *percutaneous coronary intervention*) es el método más frecuente de revascularización que se realiza en Estados Unidos y la frecuencia con que se practica es casi del doble de la frecuencia de la cirugía de derivación arterial coronaria: casi 600 000 pacientes al año.

En Estados Unidos la cardiología intervencionista es una disciplina separada de la cardiología y para obtener la certificación se necesita que el candidato destine un año como becario de cardiología intervencionista después de tres años como becario en cardiología general. La disciplina también se ha ampliado para incluir intervenciones en cardiopatías estructurales como sería el tratamiento de cardiopatías congénitas y valvulopatías cardiacas; también incluye intervenciones para tratar vasculopatías periféricas que incluyen lesiones ateroscleróticas y no ateroscleróticas en las circulaciones carotídea, renal, aórtica y periférica.

297e Atlas de revascularización percutánea

Jane A. Leopold, Deepak L. Bhatt, David P. Faxon

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

La intervención coronaria percutánea (PCI, *percutaneous coronary intervention*) es el método de revascularización coronaria más usado en todo el mundo **(cap. 296e)**. Se aplica en la actualidad a individuos con angina estable, síndromes coronarios agudos, incluidos angina inestable e infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (NSTEMI, *non-ST-segment elevation myocardial infarction*) y como estrategia terapéutica primaria en individuos con infarto del miocardio con elevación del segmento ST (STEMI). La PCI también se aplica a personas que tienen afectación de uno o varios vasos.

En este capítulo se ilustra el empleo de PCI en diversas situaciones clínicas y anatómicas frecuentes, como la oclusión total crónica de una arteria coronaria; enfermedad en bifurcaciones; STEMI agudo; enfermedad en injerto de vena safena; coronariopatía izquierda; afectación de múltiples vasos y trombosis en la endoprótesis. Además, se expondrá el uso de técnicas quirúrgicas para tratar cardiopatías estructurales, que incluyen cierre de la comunicación interauricular (ASD, *atrial septal defect*) y el remplazo de valvuloplastia aórtica con catéter (TAVR, *transcatheter aortic valve replacement*).

298 Vasculopatía hipertensiva

Theodore A. Kotchen

La hipertensión es una de las principales enfermedades en seres humanos a nivel general. En todo el mundo, cada año causa 7.6 millones de fallecimientos (13 a 15% del total); en el año 2001 se le atribuyeron casi 92 millones de años-vida de discapacidad. Duplica el riesgo de enfermedades cardiovasculares, que incluyen cardiopatía coronaria (CHD), insuficiencia congestiva cardiaca (CHF), enfermedad cerebrovascular isquémica y hemorrágica, insuficiencia renal y arteriopatía periférica. Suele acompañarse de otros factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares e incrementa la carga total de los factores de riesgo. El tratamiento antihipertensivo aminora claramente los riesgos de enfermedad cardiovascular y renal, pero grandes segmentos de la población de hipertensos no reciben tratamiento o son tratados de manera inadecuada.

EPIDEMIOLOGÍA

Factores como las cifras de presión arterial, el incremento de la presión arterial relacionado con la edad y la prevalencia de hipertensión, varían con el país y la subpoblación dentro del mismo. La hipertensión está presente en todas las poblaciones, salvo en un pequeño número de sujetos que viven en países desarrollados. En sociedades industrializadas, la presión arterial aumenta en forma lenta y sostenida en los primeros dos decenios de la vida. En niños y adolescentes acompaña al crecimiento y la maduración. La presión arterial aumenta en forma gradual con el transcurso del tiempo en niños, adolescentes y adultos jóvenes. En Estados Unidos, la presión arterial sistólica promedio es mayor en varones que en mujeres en los comienzos de la edad adulta, aunque en sujetos de mayor edad, el ritmo de incremento de la presión arterial relacionado con el envejecimiento es más marcado en mujeres. En consecuencia, en personas de 60 años y mayores, las tensiones sistólicas son mayores en mujeres que en varones. En adultos, la presión diastólica también aumenta en forma progresiva hasta que la persona alcanza unos 55 años, límite a partir del cual tiende a disminuir. La consecuencia es que se ensancha la presión diferencial o del pulso (diferencia entre la presión arterial sistólica y diastólica) después de los 60 años.

En Estados Unidos, con base en los resultados de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), casi 30% de los adultos (prevalencia ajustada a edad), lo que equivale como mínimo a 65 millones de

personas, sufren hipertensión (definida por cualesquiera de los siguientes elementos: presión sistólica ≥140 mmHg; presión diastólica ≥90 mmHg, y tratamiento con antihipertensivos). La prevalencia de hipertensión es de 33.5% en sujetos de raza negra sin ascendientes latinoamericanos; de 28.9% en sujetos caucásicos sin ascendientes latinoamericanos, y de 20.7% en descendientes de latinoamericanos. La posibilidad de hipertensión aumenta con el envejecimiento y en sujetos que tienen ≥60 años, la prevalencia es de 65.4%. Datos recientes sugieren que la prevalencia de hipertensión en Estados Unidos posiblemente vaya al alza, tal vez como consecuencia de la mayor frecuencia de obesidad en ese país. La prevalencia de hipertensión y las cifras de mortalidad por accidente cerebrovascular (apoplejía) son mayores en la zona sureste de Estados Unidos, que en otras regiones. En los estadounidenses de raza negra, el incremento de la presión arterial surge en fecha más temprana, suele ser más intenso y causa tasas más altas de mortalidad y morbilidad por apoplejía, hipertrofia de ventrículo izquierdo, CHF y nefropatía terminal (ESRD), que en estadounidenses de raza blanca.

Los factores ambientales y genéticos pueden contribuir a las variaciones regionales y raciales en la presión arterial y la prevalencia de la hipertensión. Los datos de estudios de sociedades sometidas a aculturación y de migrantes que se desplazaron a un entorno más urbanizado, indican que el ambiente influye profundamente sobre la presión arterial. La obesidad y el sobrepeso constituyen factores importantes e independientes del riesgo de sufrir hipertensión. Se ha calculado que 60% de los hipertensos tiene sobrepeso >20%. Entre las poblaciones, la prevalencia de hipertensión está vinculada con la ingestión de cloruro de sodio en los alimentos, de manera que cuando es elevada, intensifica el incremento de la presión arterial con el paso del tiempo y con el envejecimiento. El consumo de bajas cantidades de calcio y potasio en los alimentos también puede contribuir al riesgo de hipertensión.

La relación de sodio/potasio en orina (índice del consumo de ambos iones) se correlaciona en una forma mucho más neta con la presión arterial, que la medición de uno u otro ion por separado. También contribuyen a la hipertensión el consumo del alcohol, los estreses psicosociales y la escasa actividad física.

Los estudios hechos sobre adopción, gemelos y vida familiar corroboran un notable componente hereditario de los niveles de la presión arterial y la hipertensión. Las investigaciones familiares en que se controló a un solo entorno común indicaron que las capacidades hereditarias sobre presión arterial estaban en límites de 15 a 35%. En estudios hechos en gemelos, las estimaciones del factor hereditario de la presión arterial son de 60% en varones y de 30 a 40% en mujeres. La hipertensión arterial antes de los 55 años se observa con una frecuencia 3.8 veces mayor en personas con antecedente familiar positivo de hipertensión. Sin embargo, hasta la fecha, solamente una fracción de las estimaciones grandes de posibilidad de herencia es explicada por determinantes genéticos específicos.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS

En formas mendelianas raras de hipertensión (cuadro 298-5) se han identificado variantes genéticas específicas, pero estas últimas no son aplicables a la mayoría de enfermos (>98%) de hipertensión esencial. En casi todas las personas es posible que la hipertensión constituya un trastorno poligénico en que la combinación de los genes actúa concertadamente con la exposición ambiental, para hacer sólo una pequeña contribución a la presión arterial. Aún más, subgéneros de genes pueden causar fenotipos diferentes vinculados con la hipertensión, como el caso de la obesidad, dislipidemia y resistencia a la insulina.

Se han utilizado varias estrategias en la búsqueda de genes específicos vinculados con la hipertensión. Los modelos animales (que incluyen ratas con crianza selectiva y cepas congénicas de tales animales) constituyen una estrategia de gran peso para valorar los *loci* génicos que guardan alguna relación con la hipertensión. Las estrategias cartográficas comparativas permiten identificar regiones genómicas sinténicas entre los genomas murinos y de humanos que pudieran participar en la regulación de la presión arterial. En estudios de asociación se compararon en algunos sujetos hipertensos y testigos normotensos, alelos diferentes (o combinaciones de alelos en *loci* diferentes) de genes o regiones cromosómicas específicas probablemente involucradas. Pruebas actuales sugieren que los genes que codifican componentes del sistema renina-angiotensina-aldosterona junto con polimorfismos del angiotensinógeno y de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) pudieran intervenir en la hipertensión y en la sensibilidad de la presión arterial al cloruro de sodio de los alimentos. Según se piensa, el gen de la aducina alfa, o la mayor absorción de sodio por túbulos renales y las variantes de dicho gen pudieran vincularse con la hipertensión y con la sensibilidad de la presión arterial al cloruro de sodio. Otros genes que quizás intervienen en la hipertensión son los que codifican el receptor AT_1, la aldosterona sintasa, péptido natriurético auricular y los receptores adrenérgicos β_2. Estudios del vínculo al nivel del genoma comprenden marcadores de rastreo rápido de todo el genoma para identificar *loci* (no genes específicos) que se relacionan con algún rasgo observable (como la presión arterial) o una enfermedad particular. La estrategia anterior ha sido facilitada por la disponibilidad de matrices multigénicas y el *International HapMap*. No se han podido duplicar los resultados de estudios de genes elegibles y, a diferencia de otras enfermedades poligénicas, los estudios de asociación a nivel del genoma han tenido pocos resultados satisfactorios para identificar los determinantes genéticos de la hipertensión.

Las pruebas preliminares sugieren que también pueden existir determinantes genéticos del daño a un órgano efector, atribuibles a la hipertensión. Estudios en familias señalan notable posibilidad de heredar una masa ventricular izquierda particular y se advierte considerable variación individual en las respuestas del corazón a la hipertensión. Estudios en familias y variaciones en los genes elegibles vinculados con daño de riñones sugieren que los factores genéticos también pueden contribuir a la nefropatía hipertensiva. Algunas variantes genéticas específicas han sido vinculadas con CHD y la apoplejía.

Es posible que en el futuro se puedan identificar con análisis de DNA los riesgos de cada persona de sufrir hipertensión y el daño a órganos efectores, así como identificar a quienes responderán a clases específicas de antihipertensores. Sin embargo, con la excepción de las raras enfermedades hipertensivas monógenas, todavía no hay certidumbre de las variantes genéticas que ocasionan hipertensión y falta identificar las fases intermedias por las cuales las variantes modifican la presión arterial.

MECANISMOS DE LA HIPERTENSIÓN

Para plantear datos básicos que permitan entender la patogenia y las opciones terapéuticas de trastornos hipertensivos, es de utilidad conocer factores que intervienen en la regulación de la presión arterial normal y elevada. Los dos factores determinantes de la presión mencionada son el gasto cardiaco y la resistencia periférica **(fig. 298-1)**. El primer factor (gasto) depende del volumen sistólico y la frecuencia cardiaca; el volumen sistólico depende de la contractilidad del miocardio y de la magnitud del compartimiento vascular. El segundo o resistencia periférica es regido por los cambios funcionales y anatómicos en las arterias de fino calibre (diámetro interior, 100 a 400 μm) y arteriolas.

VOLUMEN INTRAVASCULAR

El sodio es un ion predominantemente extracelular y un determinante primario del volumen extracelular. Cuando el consumo de cloruro de sodio rebasa la capacidad de los riñones para excretar sodio, en el comienzo se expande el volumen intravascular y aumenta el gasto cardiaco. Sin embargo, muchos lechos vasculares tienen la capacidad de autorregular su flujo sanguíneo y si es necesario conservar de manera constante dicho flujo, incluso si aumenta la presión arterial, deberá aumentar la resistencia dentro de ese lecho, con base en la ecuación siguiente:

$$\text{Flujo sanguíneo} = \frac{\text{presión a través del lecho vascular}}{\text{resistencia vascular}}$$

El incremento inicial de la presión arterial en respuesta a la expansión del volumen vascular pudiera provenir del aumento del gasto cardiaco; sin embargo, con el paso del tiempo, aumenta la resistencia periférica y el gasto cardiaco se revierte y se orienta a lo normal. No hay certeza de que dicha sucesión teórica de fenómenos suceda en la patogenia de la hipertensión. Un dato claro es que el cloruro de sodio activará diversos mecanismos nerviosos, endocrinos, paracrinos y vasculares y todos ellos tienen la capacidad de incrementar la presión arterial. El efecto del sodio en la presión

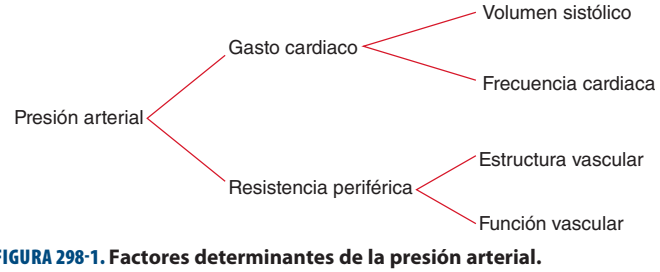


FIGURA 298-1. Factores determinantes de la presión arterial.

arterial proviene del hecho de que dicho ion está combinado con cloruro, en tanto que las sales de sodio sin cloruro ejercen mínimo o nulo efecto en la presión arterial. Conforme aumenta la presión arterial en respuesta al consumo de grandes cantidades de cloruro de sodio, se incrementa la excreción del sodio por orina y se conserva el equilibrio de sodio a expensas de un incremento de la presión arterial. El mecanismo de dicho fenómeno de "presión arterial-natriuresis" pudiera comprender un incremento sutil de la filtración glomerular, disminución de la capacidad de absorción de los túbulos renales y posiblemente elementos hormonales como el factor natriurético auricular. En personas con menor capacidad de excretar sodio, se necesitan incrementos mayores de la presión arterial para lograr la natriuresis y el equilibrio de dicho ion.

La hipertensión que depende del cloruro de sodio puede ser consecuencia de la menor capacidad del riñón para excretar sodio, por una nefropatía intrínseca o por la mayor producción de una hormona que retenga sodio (mineralocorticoide) que resulta en una mayor resorción de dicho ion en los túbulos renales. La resorción del sodio por dichas estructuras también puede aumentar cuando se intensifica la actividad nerviosa al riñón. En cada una de las situaciones anteriores puede ser necesaria una presión arterial mayor para alcanzar el equilibrio de sodio. Al contrario, los trastornos con pérdida de sodio se acompañan de cifras más bajas en la presión arterial. La ESRD es un ejemplo extremo de hipertensión que depende del volumen. En casi 80% de tales pacientes es posible controlar el volumen vascular y la hipertensión, con diálisis adecuada; en otro 20%, el mecanismo de la hipertensión proviene de una mayor actividad del sistema de renina-angiotensina y es posible que reaccione y mejore con el antagonismo farmacológico de dicho sistema.

SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Los reflejos adrenérgicos modulan la presión arterial a breve plazo y la función adrenérgica, concertadamente con factores hormonales y volumétricos y contribuyen a la regulación a largo plazo de la presión arterial. La noradrenalina, adrenalina y dopamina intervienen en forma importante en la regulación cardiovascular tónica y fásica.

Las actividades de los receptores adrenérgicos son mediadas por proteínas reguladoras de la unión con el nucleótido guanosina (proteínas G) y por concentraciones intracelulares del segundo mensajero en etapas siguientes. Además de la afinidad y el número de receptores, la reactividad fisiológica a las catecolaminas puede ser modificada por la eficiencia del acoplamiento receptor/efector en un sitio "distal" respecto a la unión con el receptor. Los sitios de los receptores son relativamente específicos, para la sustancia transmisora y para la respuesta que la ocupación del sitio receptor desencadena. Con base en sus características fisiológicas y farmacológicas se ha dividido a los receptores adrenérgicos en dos tipos principales: α y β. Los tipos anteriores se han diferenciado, todavía más, en receptores α_1, α_2, β_1 y β_2. Por medio de estudios recientes de clonación molecular se han identificado más subtipos. Los receptores α son ocupados y activados con mayor avidez por la noradrenalina que por la adrenalina y la situación contraria es válida en el caso de los receptores β. Los receptores α_1 están situados en las células postsinápticas en el músculo liso y desencadenan vasoconstricción. Los receptores α_2 están en las membranas presinápticas de terminaciones de nervios posganglionares que sintetizan noradrenalina. Los receptores α_2, cuando son activados por las catecolaminas, actúan como controladores de retroalimentación negativa, que inhibe la mayor liberación de noradrenalina. En los riñones, la activación de los receptores adrenérgicos α_1 intensifica la reabsorción de sodio en los túbulos renales. Clases diferentes de antihipertensores inhiben los receptores α_1 o actúan como agonistas de los receptores α_2 y aminoran las señales simpáticas sistémicas de salida. La activación de los receptores β_1 del miocardio estimula la frecuencia y la potencia de las contracciones del corazón y, como consecuencia, aumenta el gasto cardiaco. La activación del receptor β_1 también estimula la liberación de renina por el riñón. Otra clase de antihipertensores actúan al inhibir los receptores β_1. La activación de los receptores β_2 por parte de la adrenalina relaja el músculo liso de los vasos y los dilata.

Las concentraciones de catecolaminas circulantes pueden modificar el número de receptores adrenérgicos en diversos tejidos. La disminución del número de receptores puede ser consecuencia de los altos niveles sostenidos de catecolaminas y brinda una explicación para la menor reactividad (taquifilaxia) a las catecolaminas. Por ejemplo, a menudo se observa hipotensión ortostática en sujetos con feocromocitoma, tal vez porque no se produce la vasoconstricción inducida por noradrenalina al asumir el sujeto la posición erecta. Por el contrario, cuando disminuye en forma crónica la concentración de sustancias neurotransmisoras, puede aumentar el número de receptores adrenérgicos (regulación ascendente), con lo cual surge una mayor reactividad al neurotransmisor. La administración duradera de fármacos que antagonizan los receptores adrenérgicos puede propiciar regulación ascendente, es decir, que aumente su número; el hecho de no administrar los fármacos comentados puede resultar en una situación de hipersensibilidad temporal a los estímulos simpáticos. Por ejemplo, la clonidina es un antihipertensor que actúa al nivel central como agonista α_2 que inhibe los estímulos simpáticos. Con la interrupción repentina de la administración de dicho antihipertensor se produce a veces hipertensión de rebote, tal vez como consecuencia del incremento del número de los receptores α_1.

Algunos reflejos modulan la presión arterial minuto a minuto. Un barorreflejo arterial es mediado por terminaciones sensitivas sensibles al estiramiento en los senos carotídeos y en el cayado aórtico. La velocidad de descarga de impulsos de tales barorreceptores aumenta con la presión arterial y el efecto neto es una disminución de la estimulación simpática, con lo cual disminuye la presión arterial y se lentifica la frecuencia cardiaca; el anterior es un mecanismo primario para la corrección rápida de las fluctuaciones agudas de la presión arterial que a veces surgen durante cambios posturales, estrés emocional o fisiológico y cambios en el volumen sanguíneo. A pesar de ello, la actividad de dichos barorreceptores disminuye o se adapta a incrementos sostenidos en la presión arterial, al grado de que ellos son reajustados para resistir tensiones mayores. Los individuos con neuropatía del sistema autónomo en que disminuye la función barorrefleja pueden tener tensiones extraordinariamente lábiles con incrementos súbitos episódicos de presión arterial difíciles de controlar, junto con la taquicardia.

En personas con peso normal y en las obesas, la hipertensión suele acompañarse de una mayor generación de impulsos simpáticos. Con base en los registros de actividad nerviosa muscular posganglionar (detectada por un microelectrodo introducido en el nervio ciático poplíteo en la pierna), la estimulación simpática tiende a ser mayor en personas hipertensas que en las normotensas. La estimulación simpática aumenta en la hipertensión vinculada con la obesidad y en la que se relaciona con la apnea obstructiva del sueño. Se ha demostrado que la activación de barorreceptores por estimulación eléctrica de los nervios aferentes al seno carotídeo disminuye la presión arterial en sujetos con hipertensión resistente al tratamiento. Los fármacos que antagonizan el sistema nervioso simpático son potentes antihipertensores, lo cual denota que el sistema nervioso simpático interviene por un mecanismo permisivo (aunque no necesariamente causal) en la perpetuación de la hipertensión arterial.

El feocromocitoma es el ejemplo más notable de hipertensión que depende de la mayor producción de catecolaminas, en este caso por un tumor. La presión arterial también puede disminuir por la ablación operatoria del tumor o por tratamiento farmacológico con un antagonista del receptor α_1 o con un inhibidor de la tirosina hidroxilasa, el paso limítrofe de la biosíntesis de catecolaminas.

SISTEMA DE RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA

Este sistema contribuye a regular la presión arterial más bien por medio de las propiedades vasoconstrictoras de la angiotensina II y las propiedades de retención de sodio, de la aldosterona. La renina es una proteasa de aspartilo sintetizada en la forma de una proenzima inactiva, la prorrenina. Gran parte de la renina en la circulación es sintetizada en las arteriolas renales aferentes. La prorrenina puede ser secretada en forma directa a la circulación o ser activada dentro de las células secretoras y liberada en la forma de renina activa. El plasma humano contiene dos a cinco veces más prorrenina que renina, pero no hay datos de que la primera contribuya a la actividad fisiológica de tal sistema. Se han identificado tres estímulos primarios de la secreción de renina: 1) menor transporte de cloruro de sodio en la región distal de la rama ascendente gruesa del asa de Henle, que está en relación directa con la arteriola aferente correspondiente (mácula densa); 2) disminución de la presión o el estiramiento dentro de la arteriola renal aferente (mecanismo barorreceptor), y 3) estimulación de tipo simpático de las células reninógenas a través de receptores adrenérgicos β_1. En cambio, el aumento del transporte de cloruro de sodio en la porción ascendente gruesa del asa de Henle inhibe la secreción de renina, por un mayor estiramiento dentro de la arteriola aferente renal y por antagonismo de los receptores β_1. Además, la angiotensina II inhibe directamente la secreción de renina, a causa de la acción de los receptores de tipo 1 de angiotensina H en las células yuxtaglomerulares y la secreción de renina aumenta en reacción al antagonismo farmacológico con ACE o antagonistas de receptores de angiotensina II.

La renina activa, una vez liberada en la circulación, desdobla un sustrato, el angiotensinógeno, para formar un decapéptido inactivo, la angiotensina I **(fig. 298-2)**. Una enzima convertidora que se encuentra en la

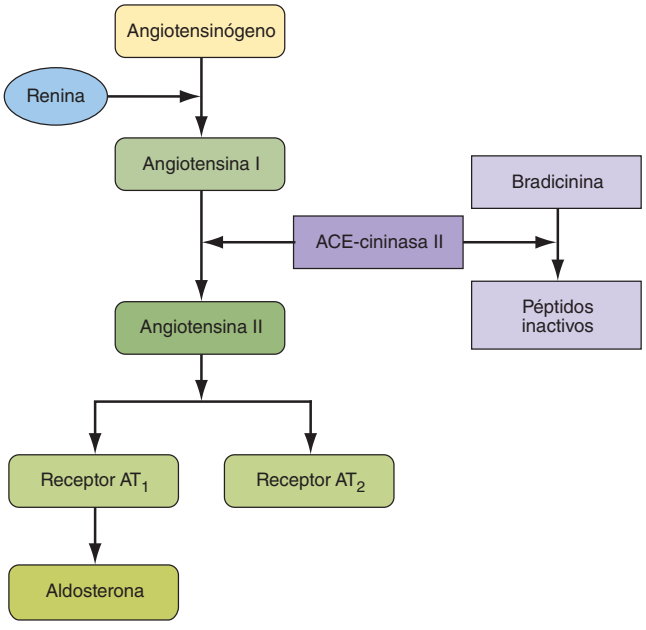


FIGURA 298-2. Eje renina-angiotensina-aldosterona. ACE, Enzima convertidora de angiotensina.

circulación pulmonar (aunque no en forma exclusiva) y que convierte la angiotensina II en el octapéptido activo, angiotensina II, al liberar el péptido histidil-leucina en la terminación carboxilo. La misma enzima convertidora separa otros péptidos que incluyen (y en consecuencia, inactiva) a la bradicinina, un vasodilatador. La angiotensina II, al actuar predominantemente en los receptores de angiotensina II de tipo 1 (AT_1) en las membranas celulares, termina por ser una potente sustancia presora, el principal factor trófico para la secreción de aldosterona por parte de la zona glomerular de las suprarrenales y un mitógeno potente que estimula a las células del músculo liso en vasos y la proliferación de miocitos. La angiotensina II, independientemente de sus efectos hemodinámicos, también interviene en la patogenia de la aterosclerosis, a través de una acción celular directa en la pared vascular.

El receptor de tipo 2 de angiotensina II (AT_2) ejerce efectos funcionales contrarios a los del receptor AT_1. El receptor AT_2 induce vasodilatación, excreción de sodio e inhibición de la proliferación celular y la proliferación de matriz. Datos experimentales sugieren que el receptor AT_2 incrementa la remodelación vascular al estimular la apoptosis de células de músculo liso y contribuye a la regulación de la filtración glomerular. El bloqueo del receptor AT_1 induce incremento de la actividad del receptor AT_2.

Los tumores que secretan renina son ejemplos claros de hipertensión que depende de dicha sustancia. En los riñones, dichas neoplasias incluyen hemangiopericitomas benignos del aparato yuxtaglomerular y, en contadas ocasiones, carcinomas renales que comprenden a los tumores de Wilms. Se han descrito carcinomas reninógenos en los pulmones, hígado, páncreas, colon y suprarrenales. En tales casos, además de la ablación del tumor, el tratamiento de la hipertensión incluye fármacos cuya acción se orienta a inhibir la producción o la acción de la angiotensina II. La hipertensión renovascular es otra forma de incremento tensional mediado por renina. La obstrucción de la arteria renal hace que disminuya la presión de riego en riñones y con ello estimula la secreción de renina. Con el transcurso del tiempo y como consecuencia del daño secundario de riñones, dicha forma de hipertensión puede tornarse menos dependiente de la renina.

El angiotensinógeno, la renina y la angiotensina II también son sintetizados en muchos tejidos en forma local, incluidos el cerebro, hipófisis, aorta, arterias, corazón, suprarrenales, riñones, adipocitos, leucocitos, ovarios, testículos, útero, bazo y la piel. La angiotensina II en los tejidos puede ser formada por la actividad enzimática de la renina o por otras proteasas como tonina, quimasa y catepsina. Además del flujo sanguíneo local regulador, la angiotensina II hística es un mitógeno que estimula la proliferación y contribuye al modelamiento y la reparación. El exceso de dicho compuesto a nivel hístico puede contribuir a la aterosclerosis, la hipertrofia cardiaca y la insuficiencia renal y, en consecuencia, en él pueden actuar fármacos que eviten el daño de órgano efector.

La angiotensina II es el factor trófico primario que regula la síntesis y la secreción de aldosterona en la zona glomerular de la corteza suprarrenal. La síntesis de dicha hormona también depende del potasio y su secreción puede disminuir en sujetos que han perdido potasio. Los incrementos agudos de las concentraciones de ACTH también hacen que aumente la secreción de aldosterona, pero la ACTH no constituye un factor trófico importante para la regulación de dicha hormona a largo plazo.

La aldosterona es un mineralocorticoide potente que incrementa la reabsorción de sodio por parte de los conductos de sodio del epitelio (ENaC) sensibles a amilorida en la superficie apical de las células principales del conducto colector de la corteza renal **(cap. 332e)**. La neutralidad eléctrica se conserva mediante el intercambio de iones de potasio e hidrógeno por sodio. En consecuencia la mayor secreción de aldosterona puede resultar en hipopotasemia y alcalosis.

El cortisol también se une al receptor mineralocorticoide, pero normalmente actúa como un mineralocorticoide menos potente que la aldosterona, porque es convertido en esta última por acción de la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, tipo 2. La cortisona no muestra afinidad por el receptor de mineralocorticoides. Un ejemplo importante de hipertensión mediada por mineralocorticoides es el aldosteronismo primario; en él, la síntesis y liberación de aldosterona por las suprarrenales no depende del sistema renina-angiotensina y la expansión volumétrica resultante suprime la liberación de renina.

Los receptores de mineralocorticoides se expresan en diversos tejidos además de los riñones y la activación de dichos receptores induce alteraciones estructurales y funcionales en el corazón, riñones y vasos sanguíneos, todo lo cual termina en hidrosis del miocardio, nefroesclerosis e inflamación y remodelación vasculares, tal vez como consecuencia del estrés oxidativo. Los efectos anteriores son amplificados por la ingesta grande de cloruro de sodio. En modelos animales, las concentraciones altas de aldosterona circulante estimulan la aparición de fibrosis cardiaca y de hipertrofia del ventrículo izquierdo y la espironolactona (antagonista de aldosterona) impide que surja la fibrosis del miocardio inducida por aldosterona. Los perfiles patológicos de la geometría ventricular izquierda se han vinculado también con incrementos de la concentración plasmática de aldosterona en sujetos hipertensos. En pacientes de CHF, las dosis pequeñas de espironolactona disminuyen 30% el riesgo de insuficiencia cardiaca progresiva y muerte repentina de causas cardiacas. Las concentraciones circulantes elevadas de aldosterona, a causa de un efecto hemodinámico de riñones en sujetos con aldosteronismo primario también pueden causar hiperfiltración glomerular y albuminuria; tales efectos en riñón son reversibles una vez que se eliminan las consecuencias del exceso de aldosterona, por medio de adrenalectomía o por espironolactona.

La mayor actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona no siempre culmina en hipertensión. En reacción a una dieta con poco cloruro de sodio, a causa de la disminución del volumen circulante, es posible conservar la presión arterial y la homeostasis volumétrica por medio de la mayor actividad del sistema mencionado. También se observa aldosteronismo secundario (es decir, concentraciones más elevadas de aldosterona como consecuencia del aumento de la cantidad de renina-angiotensina) en estados de edema como el caso de la insuficiencia cardiaca congestiva y hepatopatías, pero no por hipertensión.

MECANISMOS VASCULARES

El radio interior y la distensibilidad de las arterias de resistencia también constituyen factores determinantes de la presión arterial. La resistencia al flujo varía en sentido inverso a la cuarta potencia del radio y, como consecuencia, disminuciones pequeñas en el diámetro interior incrementan significativamente la resistencia de la arteria. En hipertensos, cambios estructurales, mecánicos o funcionales pueden disminuir el diámetro interior de arterias finas y arteriolas. El término remodelación denota las alteraciones geométricas en la pared del vaso, sin cambios en el volumen interior. La remodelación por hipertrofia (aumento del tamaño de las células y del depósito de matriz intercelular) o eutrofia hace que disminuya el calibre interior del vaso y con ello contribuye a una mayor resistencia periférica. También contribuyen al remodelamiento factores como apoptosis, inflamación mínima y fibrosis vascular. El diámetro interior también guarda relación con la elasticidad del vaso. Los vasos con gran elasticidad dan cabida a un volumen mayor, con un cambio relativamente pequeño en su presión, en tanto que el sistema vascular semirrígido puede hacer que cualquier incremento del volumen, por mínimo que sea, induzca un incremento relativamente grande de la presión arterial.

Los hipertensos pueden mostrar mayor rigidez de arterias, a causa de la arteriosclerosis y tensiones sistólicas altas con ensanchamiento de la presión diferencial como consecuencia de la disminución de la distensibilidad vascular. A causa de la rigidez arterial es posible que las tensiones centrales

(aórtica o carotídea) no correspondan a las tensiones medidas en la arteria humeral. La expulsión de sangre al interior de la aorta desencadena una onda tensional propagada a una velocidad particular. El segmento anterógrado de la onda en movimiento genera otra onda reflejada que cursa el sentido retrógrado hacia la aorta descendente. La presión arterial media depende del gasto cardiaco y de la resistencia periférica, pero la presión diferencial o del pulso es producto de las propiedades funcionales de arterias de grueso calibre y de la amplitud y momento en que surgen las ondas incidentes y reflejadas. La mayor rigidez arterial resulta en aceleración de la velocidad de la onda del pulso tanto en la onda incidente como en la reflejada. Dada la sincronía de tales ondas, aumenta la presión sistólica y disminuye la diastólica aórtica, es decir, se incrementa la presión diferencial. El índice de aumento aórtico, que es una medida de la rigidez arterial, se calcula como la proporción de presión arterial central/presión diferencial. La presión central se puede medir de manera directa al colocar un sensor en la aorta por un método no penetrante mediante sonometría radial, con el uso de dispositivos comerciales. La presión central y el índice de aumento aórtico son elementos de gran peso e independientes de anticipación (predicción) de enfermedad cardiovascular y mortalidad de todas las causas.

El transporte iónico por parte de las células de músculo liso vascular puede contribuir a las anomalías propias de la hipertensión en cuanto al tono y la proliferación vasculares, funciones moduladas por el pH intracelular (pH_i). Participan tres mecanismos de transporte iónico en la regulación del pH: 1) intercambio de iones sodio/hidrógeno; 2) intercambio de HCO_3^-/Cl^- que depende de sodio, y 3) intercambio de HCO_3^-/Cl^- independiente de cationes. Con base en mediciones en tipos celulares que son más accesibles que las células de músculo liso (leucocitos, eritrocitos, plaquetas, músculo estriado), la actividad del intercambiador de Na^+-H^+ aumenta en la hipertensión y ello puede resultar en mayor tono vascular, por dos mecanismos. En primer lugar, la mayor penetración del sodio puede hacer que aumente el tono vascular al activar el intercambio de Na^+/Ca^{2+} y con ello favorecer el incremento del calcio intracelular. En segundo lugar, el pH_i mayor intensifica la sensibilidad del calcio del aparato contráctil y causa un incremento de la contractilidad en relación con una concentración particular de calcio intracelular. Como aspecto adicional, el incremento del intercambio Na^+/H^+ puede estimular la proliferación de células del músculo liso vascular al intensificar la sensibilidad a los mitógenos.

La función del endotelio vascular también modula el tono de vasos; el endotelio vascular sintetiza y libera muy diversas sustancias vasoactivas, que incluyen el óxido nítrico, vasodilatador potente. La vasodilatación que depende del endotelio disminuye en hipertensos; tal deficiencia suele ser valorada por medio de ecografía de alta resolución antes de la fase hiperémica de la reperfusión y después de ella, transcurridos 5 min de isquemia del antebrazo. Otra posibilidad es que la vasodilatación dependiente de endotelio puede ser valorada en respuesta a un vasodilatador endoarterial que depende de endotelio, como la acetilcolina en goteo intravascular. La endotelina es un péptido vasoconstrictor producido por el endotelio y los antagonistas de endotelio que son activos después de ingeridos pueden disminuir la presión arterial en individuos con hipertensión resistente al tratamiento.

En la actualidad se desconoce si las anomalías vasculares del transporte iónico y la función endotelial que surgen con la hipertensión son modificaciones primarias o consecuencias de la mayor presión arterial. Pruebas escasas sugieren que la distensibilidad vascular y la vasodilatación que depende del endotelio pueden mejorar con ejercicios aeróbicos, pérdida de peso y antihipertensores. Queda por dilucidar si tales intervenciones modifican la estructura y rigidez arteriales, por medio de un mecanismo que no depende de la presión arterial y si clases diversas de antihipertensores modifican en forma preferente la estructura y la función vasculares.

CONSECUENCIAS PATOLÓGICAS DE LA HIPERTENSIÓN

La hipertensión es un factor independiente y predisponente de la insuficiencia cardiaca, la arteriopatía coronaria, la apoplejía (accidente cerebrovascular), nefropatías y arteriopatías periféricas (PAD).

CORAZÓN

Las cardiopatías constituyen la causa más común de muerte en los hipertensos. La cardiopatía por hipertensión es el resultado de adaptaciones estructurales y funcionales que culminan en hipertrofia de ventrículo izquierdo, CHF, anormalidades del flujo sanguíneo por arteriopatía coronaria aterosclerótica y enfermedad microvascular, así como arritmias cardiacas.

Los sujetos con hipertrofia del ventrículo izquierdo están expuestos a un mayor peligro de CHD, apoplejía, CHF y de muerte súbita. Por medio del control intensivo de la hipertensión es posible que la hipertrofia de ventrículo izquierdo muestre regresión o se revierta y con ello aminore el riesgo de enfermedad cardiovascular. No se ha dilucidado si clases diferentes de antihipertensores tienen un impacto adicional para aminorar la masa del ventrículo izquierdo, independiente de su efecto antihipertensor.

La insuficiencia congestiva cardiaca pudiera depender de disfunción sistólica, diastólica o una combinación de ambas. Las anomalías de la función diastólica varían desde la cardiopatía asintomática hasta la insuficiencia cardiaca manifiesta y son comunes en los individuos hipertensos. En promedio, 33% de personas con CHF presentan función sistólica normal pero diastólica anormal. La disfunción diastólica es consecuencia temprana de una cardiopatía que depende de la hipertensión y es exacerbada por hipertrofia del ventrículo izquierdo e isquemia. El cateterismo cardiaco permite la valoración más precisa de la función diastólica. Como posibilidad alterna podrá valorarse la función diastólica por medio de algunos métodos no penetrantes que incluyen ecocardiografía y angiografía con radionúclidos.

CEREBRO

La apoplejía (o accidente cerebrovascular) es la segunda causa de muerte más frecuente a nivel mundial; cada año fallecen cinco millones de personas por ella y 15 millones adicionales tienen apoplejía no letal. El factor de mayor peso en el riesgo de que surja la apoplejía es la hipertensión arterial. En promedio, 85% de las apoplejías proviene de infarto y, el resto, de hemorragia intracerebral o subaracnoidea. La incidencia de la apoplejía aumenta progresivamente conforme lo hacen las cifras de presión arterial, en particular la presión sistólica en personas >65 años. El tratamiento de la hipertensión disminuye la incidencia de accidentes isquémicos o hemorrágicos.

La hipertensión también se ha acompañado de deficiencias en las funciones cognitivas en la población de ancianos y estudios longitudinales refuerzan el vínculo entre la hipertensión en la etapa media de la vida y el deterioro cognitivo de la etapa ulterior. La deficiencia cognitiva y la demencia por hipertensión pueden ser consecuencia de un gran infarto causado por oclusión de un vaso "estratégico" de mayor calibre o múltiples infartos lagunares causados por enfermedad oclusiva de vasos finos que culmina en isquemia de la sustancia blanca subcortical. Los datos de algunos estudios en seres humanos sugieren que el tratamiento con antihipertensores brinda efectos beneficiosos en la función cognitiva, si bien sigue siendo un terreno activo de investigación.

El flujo sanguíneo cerebral no cambia dentro de límites amplios de tensiones arteriales (presión media, de 50 a 150 mmHg) y ello se debe a un fenómeno llamado *autorregulación* del flujo sanguíneo. En individuos con el síndrome clínico de hipertensión maligna, la encefalopatía depende de la falla de la autorregulación de la corriente cerebral en el límite superior de lo normal, con lo cual hay vasodilatación y exceso de riego. Los signos y síntomas de encefalopatía por hipertensión también incluyen cefalea intensa, náusea y vómito (a menudo a manera de proyectil), signos neurológicos focales y alteraciones en el estado psíquico. La encefalopatía hipertensiva sin tratamiento puede evolucionar y llegar al estupor, el coma, las convulsiones y la muerte, en término de horas. Es importante diferenciarla de otros síndromes neurológicos que pueden acompañarse de hipertensión como isquemia cerebral, accidente hemorrágico o trombótico, trastornos convulsivos, masas patológicas, hipertensión intracraneal, *delirium tremens*, meningitis, porfiria intermitente aguda, daño postraumático o químico del cerebro y encefalopatía isquémica.

RIÑÓN

Los riñones son órganos que pueden recibir los efectos de la hipertensión y a su vez ser causa de ella. La nefropatía primaria es la causa más común de hipertensión secundaria. Entre los mecanismos de la hipertensión de origen renal están la menor capacidad de los riñones para excretar sodio, la secreción excesiva de renina en relación con el estado volumétrico y la hiperactividad del sistema nervioso simpático. En cambio, la hipertensión es un factor de riesgo de daño renal y de nefropatía terminal. El mayor riesgo vinculado con la hipertensión arterial es gradual, continuo y persistente en toda la distribución de las tensiones arteriales por arriba del nivel óptimo. El riesgo de los riñones al parecer guarda una relación más íntima con la presión sistólica que con la diastólica y los varones de raza negra están más expuestos que los caucásicos al riesgo de presentar ESRD con cualquier cifra de presión arterial.

Las lesiones vasculares ateroscleróticas relacionadas con la hipertensión en el riñón afectan predominantemente arteriolas preglomerulares, con lo cual surgen cambios isquémicos en los glomérulos y estructuras posglomerulares. El daño glomerular también puede ser consecuencia de lesión directa de los capilares glomerulares causada por riego glomerular

excesivo. Los datos de estudios de daño renal por hipertensión, realizados en animales de experimentación, sugieren que la pérdida de la autorregulación del flujo sanguíneo renal al nivel de las arteriolas aferentes hace que se transmita mayor presión al glomérulo desprotegido y como consecuencia hay hiperfiltración, hipertrofia y finalmente esclerosis glomerular segmentaria. Con la lesión renal progresiva se pierde la autorregulación de la corriente sanguínea por riñones y la filtración glomerular, con lo cual surge un umbral menor por parte de la presión arterial para la aparición de daño de riñones y una curva más inclinada entre la presión arterial y el daño renal. El resultado puede ser un círculo vicioso de daño renal y desaparición de nefronas que culmine en hipertensión más intensa, hiperfiltración glomerular y mayor daño en los riñones. El cuadro patológico en los glomérulos evoluciona y llega a la glomerulosclerosis y finalmente los túbulos renales pueden mostrar isquemia y atrofia gradual. La lesión renal que surge en la hipertensión maligna consiste en necrosis fibrinoide de la arteriola aferente que a veces se extiende al interior del glomérulo y puede ocasionar necrosis focal del ovillo glomerular.

En la esfera clínica, la macroalbuminuria (proporción de albúmina/creatinina en una muestra de orina obtenida al azar, >300 mg/g) o microalbuminuria (mismo método, con cifras de 30 a 300 mg/g) son marcadores tempranos de daño renal. También constituyen factores de riesgo para el desarrollo de nefropatía y de enfermedad cardiovascular.

ARTERIAS PERIFÉRICAS

Los vasos sanguíneos, además de contribuir a la patogenia de la hipertensión, pueden recibir los efectos de la enfermedad aterosclerótica que es consecuencia de la hipertensión de larga evolución. En enfermos hipertensos las vasculopatías constituyen un elemento importante para la aparición de enfermedad cerebrovascular, cardiopatías e insuficiencia renal. Además, los hipertensos con arteriopatía de las extremidades pélvicas están expuestos a un mayor riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares. Los individuos con lesiones estenóticas de las extremidades inferiores posiblemente no tengan síntomas, pero uno de los síntomas clásicos de PAD es la claudicación intermitente. El índice tarsal/braquial es un recurso útil para valorar la presión de la enfermedad arterial y se define por la proporción entre la presión sistólica medida en el tarso y en el brazo, por métodos no penetrantes. El índice tarsal/braquial <0.90 se considera confirmatorio del diagnóstico de PAD y depende de la estenosis >50% en uno de los principales vasos de la extremidad pélvica, cuando menos. Algunos estudios sugieren que el índice tarsal/braquial <0.80 proviene de un incremento de la presión arterial, en particular la sistólica.

DEFINICIÓN DE HIPERTENSIÓN

Desde la perspectiva epidemiológica no existe una cifra clara de presión arterial que sirva para definir a la hipertensión. En los adultos, existe un riesgo continuo cada vez mayor de enfermedad cardiovascular, apoplejía y nefropatía, de uno a otro extremos de las tensiones sistólicas y diastólicas. En el llamado *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT), en el que participaron >350 000 varones, se demostró una influencia continua y graduada de las presiones sistólica y diastólica en la mortalidad por CHD, que se extendió incluso a tensiones sistólicas de 120 mmHg. En forma semejante, los resultados de un metaanálisis que abarcó casi un millón de participantes indican que la mortalidad por cardiopatía isquémica, por apoplejía y por otras causas vasculares guarda relación directa con la cifra de presión arterial, que comienza en 115/75 mmHg, sin que haya indicios de un nivel umbral o definitorio. El riesgo de enfermedad cardiovascular se duplica por cada incremento de 20 mmHg en la presión sistólica y de 10 mmHg en la diastólica. En sujetos de mayor edad y ancianos, la presión sistólica y la diferencial son los elementos de mayor peso que permiten anticipar la aparición de enfermedad cardiovascular, en comparación con la presión diastólica.

En la esfera clínica se puede definir a la hipertensión como el nivel de presión arterial en la cual el tratamiento que se emprenda disminuye las cifras de morbilidad y mortalidad por presión arterial. En términos generales, los criterios clínicos actuales para definir la hipertensión se basan en el promedio de dos o más "lecturas" de presión arterial (sujeto sedente) durante dos o más visitas extrahospitalarias. Una clasificación reciente recomienda criterios para definir lo que es presión normal, prehipertensión, hipertensión (etapas I y II) e hipertensión sistólica aislada, situación frecuente en los ancianos **(cuadro 298-1)**. En niños y adolescentes por lo regular se define la hipertensión como la presión sistólica, la diastólica o ambas, que siempre están arriba del percentil 95 correspondiente a edad, género y talla. Se considera que las tensiones entre los percentiles 90 y 95 son prehipertensión y constituyen una indicación para emprender intervenciones en el modo de vida.

CUADRO 298-1 Clasificación de la presión arterial

Clasificación	Presión sistólica, en mmHg	Presión diastólica, en mmHg
Normal	<120	*y* <80
Prehipertensión	120-139	*u* 80-89
Hipertensión en etapa 1	140-159	*o* 90-99
Hipertensión en etapa 2	≥160	*o* ≥100
Hipertensión sistólica aislada	≥140	*y* <90

Fuente: Con autorización de AV Chobanian *et al.*:JAMA 289:2560, 2003.

En términos generales, las cifras de presión medidas en el domicilio y las cifras de tipo ambulatorio promedio durante 24 h son menores que las que se miden en una clínica. Los registros de presión de tipo ambulatorio generan múltiples lecturas durante el día y la noche, razón por la cual constituyen una valoración más completa de la carga que impone la hipertensión a los vasos, en comparación con el número limitado de lecturas en el consultorio. Hay indicios crecientes de que las tensiones medidas en el domicilio, incluidas las que se miden durante 24 h, permiten anticipar con mayor exactitud el daño a órganos efectores respecto a las tensiones medidas en el consultorio. La presión arterial tiende a ser mayor en las primeras horas de la mañana, poco después de despertar la persona, que en otras horas del día. Precisamente en las primeras horas del día también son más frecuentes el infarto del miocardio y la apoplejía (accidente cerebrovascular). Las tensiones medidas durante la noche por lo común son 10 a 20% menores que las del día y la "disminución" tensional nocturna atenuada se acompaña de un mayor riesgo de mostrar enfermedad cardiovascular. Los criterios recomendados para el diagnóstico de hipertensión con base en la medición seriada de la presión arterial durante 24 h son: promedio de presión arterial con sujeto consciente ≥135/85 mmHg y presión arterial con el sujeto dormido ≥120/75 mmHg. Los niveles recién señalados son muy cercanos a la cifra de 140/90 mmHg de la presión medida en una clínica.

Se sabe que 15 a 20% de los sujetos con hipertensión en etapa 1 (como se define en el cuadro 298-1) basada en las mediciones de la presión hechas en el consultorio, tienen cifras promedio de tipo ambulatorio <135/85 mmHg. El fenómeno mencionado que en lengua inglesa recibe el nombre de hipertensión de "bata blanca" (por alusión al gremio médico) también puede acompañarse de un mayor riesgo de daño en órganos efectores, aunque en grado menor que el observado en sujetos con mayores cifras de la presión medida en el consultorio y de tipo ambulatorio. Las personas con la hipertensión de "bata blanca" también están expuestas a un mayor peligro de presentar hipertensión sostenida.

TRASTORNOS CLÍNICOS DE LA HIPERTENSIÓN

Con arreglo a los métodos de selección y definición, en 80 a 95% de los sujetos hipertensos se hace el diagnóstico de "hipertensión esencial". En 5 a 20% de los pacientes hipertensos restantes, se identifica un elemento de fondo "específico" que hace que aumente la presión arterial **(cuadros 298-2 y 298-3)**. En personas con hipertensión "secundaria" se puede advertir con mayor frecuencia un mecanismo específico del incremento tensional.

HIPERTENSIÓN PRIMARIA

La hipertensión primaria tiende a ser de carácter familiar y posiblemente constituya una consecuencia de la interacción entre factores ambientales y genéticos. La prevalencia de esa forma de hipertensión aumenta con la edad (envejecimiento) y personas que de jóvenes tuvieron tensiones arteriales relativamente altas están expuestas a un mayor peligro de hipertensión. Es posible que la hipertensión primaria represente una gama de

CUADRO 298-2 Hipertensión sistólica con presión diferencial (del pulso) amplia

1. Disminución en la distensibilidad vascular (arteriosclerosis)
2. Mayor gasto cardiaco
   a. Reflujo aórtico
   b. Tirotoxicosis
   c. Síndrome de corazón hipercinético
   d. Fiebre
   e. Fístula arteriovenosa
   f. Persistencia del conducto arterioso

CUADRO 298-3 Causas secundarias de hipertensión sistólica y diastólica

Renales	Enfermedades del parénquima renal, quistes renales (que incluyen nefropatía poliquística), tumores de riñones (que incluyen neoplasias secretoras de renina); uropatía obstructiva
Renovasculares	Displasia fibromuscular y trastorno arteriosclerótico
Suprarrenales	Aldosteronismo primario, síndrome de Cushing, deficiencias de 17α-hidroxilasa; 11β-hidroxilasa y 11-hidroxiesteroide deshidrogenasa (por regaliz), feocromocitoma
Coartación de aorta	
Apnea obstructiva del sueño	
Preeclampsia/eclampsia	
Neurógenas	Psicógenas, síndrome diencefálico, disautonomía familiar, polineuritis (por porfiria aguda, saturnismo), hipertensión intracraneal aguda, sección aguda de médula espinal
Endocrina diversa	Hipotiroidismo, hipertiroidismo, hipercalcemia, acromegalia
Fármacos	Estrógenos en dosis altas, corticosteroides, descongestivos, anorexígenos, ciclosporina, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de monoaminooxidasa, eritropoyetina, antiinflamatorios no esteroideos, cocaína
Formas mendelianas de hipertensión	Consúltese el cuadro 298-4

trastornos con fisiopatologías básicas diferentes. En la mayor parte de los individuos con hipertensión establecida es mayor la resistencia periférica y el gasto cardiaco es normal o disminuye; sin embargo, en personas más jóvenes con hipertensión leve o lábil puede aumentar el gasto cardiaco y la resistencia periférica puede ser normal.

Cuando en un gráfico se compara la actividad de renina plasmática (PRA) con la excreción de sodio durante 24 h, 10 a 15% de los hipertensos tiene concentraciones elevadas de PRA y 25% concentraciones bajas. Los pacientes hiperreninémicos pueden tener una forma vasoconstrictora de la hipertensión, en tanto que los hiporreninémicos pueden tener hipertensión que depende del volumen vascular. En sujetos con hipertensión primaria se han descrito vínculos inconstantes entre las concentraciones de aldosterona plasmática y la presión arterial. El vínculo entre dicha hormona y la presión es más notable en estadounidenses de raza negra y la actividad de renina plasmática tiende a ser pequeña en estadounidenses de raza negra hipertensos; ello plantea la posibilidad de que los incrementos sutiles en las concentraciones de aldosterona pudieran contribuir a la hipertensión, cuando menos en algunos grupos de pacientes que no presentan el aldosteronismo primario franco. Aún más, la espironolactona, un antagonista de aldosterona, puede ser particularmente eficaz como antihipertensor en algunos individuos con hipertensión primaria, incluidos algunos con hipertensión resistente al tratamiento.

OBESIDAD Y SÍNDROME METABÓLICO

(Véase también el cap. 422) Existe una asociación perfectamente probada entre la obesidad (índice de masa corporal >30 kg/m^2) y la hipertensión. Aún más, estudios transversales señalan una correlación lineal directa entre el peso corporal (o el índice de masa corporal) y la presión arterial. La grasa de distribución central en el cuerpo constituye un factor determinante de mayor importancia en el incremento tensional respecto de la grasa periférica. En estudios longitudinales se detectó una correlación directa entre el cambio ponderal y las modificaciones de presión arterial. Se supo que 60% de los adultos hipertensos tenía sobrepeso mayor de 20%. Se ha definido que 60 a 70% de la hipertensión en adultos puede ser atribuible directamente a la adiposidad.

La hipertensión y la dislipidemia suelen aparecer juntas y acompañan a la resistencia a la captación de glucosa estimulada por la insulina. Esta coincidencia de factores de riesgo a menudo (pero no invariablemente) acompaña a la obesidad, en particular la del abdomen. La resistencia a la insulina también se acompaña de un desequilibrio desfavorable en la producción endotelial de mediadores que regulan la agregación plaquetaria, la coagulación, la fibrinólisis y el tono vascular. Al coincidir los factores de riesgo anteriores aumenta todavía más el peligro de mortalidad por CHD, apoplejía, diabetes y enfermedades cardiovasculares.

En función a las poblaciones estudiadas y las metodologías usadas para definir la resistencia a la insulina, son resistentes a la hormona casi 25 a 50% de sujetos no obesos, no diabéticos pero hipertensos. Se ha calificado como *síndrome metabólico* al conjunto de elementos como resistencia a la insulina, obesidad abdominal, hipertensión y dislipidemia. Como grupo, también son resistentes a la insulina los parientes de primer grado de sujetos con hipertensión primaria y la hiperinsulinemia (marcador indirecto de la resistencia a la insulina) puede anticipar la aparición final de hipertensión y de enfermedad cardiovascular. El síndrome metabólico en parte es heredado en la forma de un cuadro poligénico, pero la expresión del mismo es modificado por factores ambientales como el grado de actividad física y la dieta. La sensibilidad a la insulina aumenta y la presión arterial disminuye en respuesta al adelgazamiento. La aceptación de que los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular tienden a coincidir dentro de algunas personas conlleva consecuencias importantes para la valoración y el tratamiento de la hipertensión. La valoración de los sujetos hipertensos y personas en peligro de hipertensión debe incluir las cuantificaciones del riesgo global de enfermedades cardiovasculares. En forma similar, la introducción de estrategias para modificar el modo de vida y las farmacoterapias deben abarcar el riesgo global y no simplemente centrarse en la hipertensión.

ENFERMEDADES DEL PARÉNQUIMA RENAL

Prácticamente todos los trastornos de los riñones pueden causar hipertensión (cuadro 298-3) y las nefropatías constituyen las causas más frecuentes de hipertensión secundaria. La hipertensión aparece en >80% de sujetos en insuficiencia renal crónica. En términos generales, la hipertensión es más intensa en glomerulopatías que en enfermedades intersticiales como la pielonefritis crónica. Por lo contrario, la hipertensión puede causar nefroesclerosis y en algunos casos es difícil decidir si el primer trastorno fue la hipertensión o la nefropatía. La proteinuria >1 000 mg/día y un sedimento activo en orina indican nefropatía primaria. En una y otra situaciones los objetivos incluyen controlar la presión arterial y retardar la rapidez de evolución de la disfunción renal.

HIPERTENSIÓN RENOVASCULAR

La hipertensión causada por una lesión oclusiva de una arteria renal, llamada hipertensión renovascular, es una forma potencialmente curable de la hipertensión. En las etapas iniciales, el mecanismo de la hipertensión por lo común depende de la activación del sistema renina-angiotensina. Sin embargo, la actividad de renina y otros componentes del tal sistema puede aumentar sólo de manera transitoria; con el paso del tiempo contribuyen a veces a la hipertensión arterial y el reclutamiento de otros mecanismos que participan en la presión arterial. Dos grupos de pacientes que están en peligro de sufrir este trastorno son los ancianos arterioscleróticos que poseen alguna placa que obstruye la arteria renal, a menudo en su punto de origen, y los individuos con displasia fibromuscular. La aterosclerosis afecta a la gran mayoría de pacientes de hipertensión renovascular. La displasia fibromuscular puede aparecer en cualquier edad, pero muestra una predilección intensa por mujeres caucásicas jóvenes y la prevalencia en ellas es ocho veces mayor que la observada en varones. Se conocen algunas variantes histológicas de la displasia fibromuscular, que incluyen en la capa media, fibroplasia e hiperplasia, fibroplasia en plano perimedial y la que aparece en la capa íntima. La fibroplasia de la capa media es la variante más común y afecta, en promedio, a 66% de los pacientes. Las lesiones de la displasia fibromuscular a menudo son bilaterales y, a diferencia de lo observado con la enfermedad renovascular aterosclerótica, tienden a afectar zonas más distales de la arteria renal.

Algunos datos orientadores de la anamnesis y la exploración física sugieren hipertensión renovascular. Es importante que el clínico piense en la misma entidad en individuos con otras manifestaciones de vasculopatía aterosclerótica. La mejoría con los antihipertensores no descarta la existencia del trastorno, pero entre los elementos que plantean la posibilidad de hipertensión renovascular están hipertensión grave o resistente al tratamiento, pérdida reciente del control de la hipertensión o hipertensión moderadamente intensa de comienzo reciente y deterioro inexplicable de la función renal o de dicha función, que acompañan al uso de un inhibidor de la ACE. En promedio, la mitad de los pacientes de hipertensión renovascular tiene un soplo en el abdomen o en el flanco y éste muy probablemente asume importancia hemodinámica si se lateraliza o extiende durante toda la sístole y llega a la diástole.

Si se controla adecuadamente la presión arterial con un régimen sencillo con antihipertensores y la función renal permanece estable, posiblemente no haya mucho interés en intentar la valoración en busca de estenosis de arteria renal, particularmente en un anciano con enfermedad ateroscleróti-

ca y cuadros intercurrentes. Los individuos con hipertensión de larga evolución, insuficiencia renal avanzada o diabetes mellitus, posiblemente no obtengan tanto beneficio de la reparación vascular renal. Los tratamientos médicos más eficaces incluyen el uso de un inhibidor de la ACE o un bloqueador del receptor de angiotensina II; sin embargo, los fármacos mencionados disminuyen la filtración glomerular en el riñón estenótico, lo cual se debe a dilatación de arteriolas renales eferentes. En presencia de estenosis de ambas arterias renales o estenosis de una de ellas pero que lleva sangre a un riñón solitario, la insuficiencia renal progresiva puede ser consecuencia del uso de tales fármacos. Como aspecto importante, la insuficiencia renal suele ser reversible después de interrumpir el uso del fármaco nocivo.

La práctica de estudios imagenológicos será el paso siguiente en la valoración, si se sospecha estenosis de arteria renal y si el cuadro clínico justifica intervenciones como la angioplastia renal transluminal percutánea (PTRA), la colocación de una endoprótesis vascular o la revascularización quirúrgica renal. Como método de detección sistemática es posible valorar el flujo sanguíneo a través de los riñones y para ello utilizar gammagrafía con radionúclido [^{131}I]-ortoyodohipurato (OIH) o es posible valorar la filtración glomerular con un gammagrama con ácido dietilentriaminopentaacético (DTPA) marcado con ^{99m}Tc antes de administrar captopril o después de utilizar una sola dosis (u otro inhibidor de la ACE). Los datos siguientes son congruentes con la positividad de dichos estudios: 1) menor captación relativa por el riñón afectado que contribuye a <40% de la función renal total; 2) captación tardía en el lado afectado, y 3) desaparición tardía del medio de contraste en el lado afectado. En individuos con función renal normal o casi normal, el renograma normal con captopril descarta esencialmente la estenosis de arteria renal que asuma importancia funcional; sin embargo, su utilidad es escasa en individuos con insuficiencia renal (depuración de creatinina <20 mL/min) o estenosis de arteria renal bilateral. Conviene practicar más estudios de imagen si el gammagrama es positivo. La ecografía Doppler de las arterias renales genera imágenes fiables de la velocidad de flujo por dichos vasos y brinda la oportunidad de rastrear la evolución de una lesión con el transcurso del tiempo. Los estudios por lo común son confirmados en la angiografía, en tanto que los estudios negativos falsos aparecen a menudo particularmente en obesos. La angiografía con resonancia magnética y gadolinio como medio de contraste genera imágenes claras de la zona proximal de la arteria renal, pero tal vez no identifique lesiones distales. Una ventaja es la oportunidad de generar imágenes de las arterias renales con un fármaco que no es nefrotóxico. La arteriografía con medio de contraste sigue siendo el método ideal para valorar e identificar lesiones de la arteria renal. Entre sus riesgos posibles están nefrotoxicidad, particularmente en individuos con diabetes mellitus o con insuficiencia renal preexistentes.

En casi la mitad de los sujetos con enfermedad aterosclerótica se observa a veces algún grado de obstrucción de la arteria renal y se conocen algunas estrategias para valorar la importancia funcional de dicha lesión y así anticipar el efecto de la reparación vascular en el control de la presión arterial y la función de los riñones. Cada estrategia tiene grados variables de sensibilidad y especificidad y un método aislado no es lo bastante fiable para corroborar una relación causal entre una lesión de la arteria renal y la hipertensión. Las arterias funcionalmente importantes por lo común ocluyen más de 70% del diámetro interior de la arteria renal afectada. En la angiografía, la presencia de vasos colaterales hacia el riñón isquémico sugiere una lesión funcionalmente importante. La proporción de renina con predominio en una vena renal (proporción >1.5 del lado afectado/lado contralateral) posee un valor predictivo de 90% en el caso de una lesión que mejoraría con la reparación vascular; sin embargo, la cifra de resultados negativos falsos en el control de la presión arterial es de 50 a 60%. La medición del gradiente tensional a través de la lesión de la arteria renal no anticipa con certidumbre la respuesta a la reparación vascular.

En el análisis final es necesario individualizar para cada enfermo la decisión sobre la reparación vascular, comparándola con el tratamiento médico y el tipo de métodos de reparación. Los sujetos con enfermedad fibromuscular tienen resultados más favorables que los pacientes de lesiones ateroscleróticas, posiblemente por tener menor edad, por ser su hipertensión más breve y mostrar un grado menor de ataque sistémico. Ante la proporción baja de riesgo en comparación con el beneficio y la cifra grande de buenos resultados (mejoría o cura de la hipertensión en 90% de los enfermos y un índice de 10% de reaparición de la estenosis), la PTRA constituirá el tratamiento inicial más indicado en dichos pacientes. Se podrá emprender la revascularización quirúrgica si no se obtienen buenos resultados con PTRA o si existe lesión de una rama. En pacientes ateroscleróticos debe considerarse la reparación vascular si es imposible controlar adecuadamente la presión arterial a pesar del tratamiento médico óptimo o si se deteriora la función renal. Puede preferirse como estrategia inicial la cirugía en sujetos ateroscleróticos de menor edad sin enfermedades intercurrentes; sin embargo, en casi todos los pacientes con dicho problema de fondo, con arreglo al sitio de la lesión, la técnica inicial por utilizar puede ser PTRA, colocación de endoprótesis o ambos procedimientos. Si ambos son ineficaces, puede convenir la revascularización operatoria, si la lesión vascular no puede corregirse con PTRA o una endoprótesis o si, por ejemplo, se necesita una operación de la aorta en forma simultánea para reparar un aneurisma. Está en marcha el estudio clínico con asignación al azar, de tipo prospectivo, auspiciado por los *National Institutes of Health* en Estados Unidos, que compara el tratamiento médico solo con el tratamiento médico más endoprótesis de arteria renal, en lo que se refiere al estudio *Cardiovascular Outcomes for Renal Atherosclerotic Lesions* (CORAL).

ALDOSTERONISMO PRIMARIO

La producción excesiva de aldosterona causada por aldosteronismo primario es una forma potencialmente curable de hipertensión. En sujetos con dicho trastorno primario, la mayor producción de aldosterona no depende del sistema de renina-angiotensina y las consecuencias son retención de sodio, hipertensión, hipopotasemia y disminución de PRA. La prevalencia notificada de dicho trastorno varía <2% a casi 15% de los hipertensos. En parte, dicha variación depende de la intensidad de los métodos de detección inicial y de los criterios para corroborar el diagnóstico.

La anamnesis y la exploración física aportan datos escasos en relación con el diagnóstico. En términos generales, la edad que tiene el sujeto para la fecha del diagnóstico se sitúa entre el tercero y el quinto decenios de la vida. La hipertensión por lo común es leve o moderada pero a veces puede ser intensa; hay que pensar en la presencia de aldosteronismo primario en todo sujeto con hipertensión resistente al tratamiento. El incremento tensional en tales pacientes puede acompañarse de intolerancia a la glucosa. Muchos individuos son asintomáticos, aunque en ocasiones pueden aparecer como consecuencia de la alcalosis hipopotasémica poliuria, polidipsia, paresia o debilidad muscular. La aldosterona es una hormona que retiene sodio, pero los pacientes de aldosteronismo primario rara vez tienen edema. La disfunción renal y la enfermedad cardiovascular aumentan notablemente en sujetos con aldosteronismo primario, en comparación con quienes tienen hipertensión primaria.

En un individuo hipertenso con hipopotasemia no provocada (es decir, sin relación con los diuréticos, con vómitos o diarrea), la prevalencia de aldosteronismo primario fluctúa en 40 a 50%. En personas que reciben diuréticos, el nivel de potasio sérico <3.1 mmol/L (<3.1 meq/L) también plantea la posibilidad de aldosteronismo primario; sin embargo, la concentración de potasio constituye una prueba insensible e inespecífica de detección inicial. El potasio sérico es normal en casi 25% de los pacientes que más tarde tienen como hecho comprobado un adenoma productor de aldosterona y porcentajes elevados de individuos con el aldosteronismo primario por otras causas no cursan con hipopotasemia. Como dato adicional, la hipertensión hipopotasémica puede ser consecuencia del aldosteronismo secundario, otros trastornos hipertensivos inducidos por mineralocorticoides y feocromocitoma.

La proporción entre la aldosterona y la actividad de renina, ambas en plasma (PA/PRA), es un método útil de detección sistemática. Las mediciones mencionadas se practican de preferencia en pacientes ambulatorios y por la mañana. Se ha reportado que la proporción >30:1, junto con la concentración de aldosterona plasmática >555 pmol/L (>20 ng/100 mL), posee una sensibilidad de 90% y una especificidad de 91% de que se trate de un adenoma productor de aldosterona. En una serie publicada por la *Mayo Clinic*, la presencia de un adenoma productor de aldosterona se confirmó más adelante por cirugía en >90% de hipertensos con una proporción PA/PRA ≥20 y una concentración de aldosterona plasmática ≥415 pmol/L (≥15 ng/100 mL). Sin embargo, existen algunas restricciones para interpretar dicha proporción. La cifra umbral o limítrofe que califica a una proporción como "alta" depende del laboratorio y de la técnica de cuantificación. La presencia de cualquier antihipertensor puede alterar la proporción (los antagonistas de aldosterona, antagonistas de los receptores de angiotensina y los inhibidores de la ACE pueden incrementar la concentración de renina, en tanto que los antagonistas de aldosterona pueden hacer lo mismo con esta última hormona). Las recomendaciones actuales incluyen interrumpir el uso de antagonistas de la aldosterona cuando menos cuatro a seis semanas antes de hacer tales mediciones. La biosíntesis de la aldosterona depende de potasio, razón por la cual es necesario corregir la *hipopotasemia* con complementos ingeridos de dicho ion antes de las mediciones seriadas. Salvo las precauciones anteriores, se ha señalado que la proporción es útil como método de detección sistemática en mediciones hechas en pacientes que ingieren sus antihipertensores usuales. La mayor proporción en caso de no haber concentraciones altas de aldosterona plas-

mática es muchísimo menos específica como indicadora de aldosteronismo primario, porque muchos individuos con hipertensión primaria tienen concentraciones pequeñas de renina en tal situación, particularmente afroestadounidenses y ancianos. En pacientes de insuficiencia renal la proporción también puede aumentar a causa de la disminución de la eliminación de aldosterona. En enfermos con incrementos de la proporción PA/PRA se puede confirmar el diagnóstico de aldosteronismo primario al demostrar que no hay supresión de la aldosterona plasmática a <277 pmol/L (<10 ng/100 mL) después de la venoclisis de 2 L de solución salina isotónica durante 4 h; no constituyen un factor determinante las cifras de aldosterona plasmática después de la venoclisis mencionada, entre 138 y 277 pmol/L (5 a 10 ng/100 mL). Otros estudios confirmatorios incluyen el hecho de no haber supresión de aldosterona (con base en criterios específicos de pruebas) en reacción a la ingestión de una carga de cloruro de sodio, fludrocortisona o captopril.

Algunas anormalidades esporádicas y familiares de suprarrenales culminan a veces en la aparición del síndrome de aldosteronismo primario y el tratamiento apropiado depende de la causa específica. Los dos orígenes más frecuentes del aldosteronismo primario esporádico son un adenoma productor de aldosterona de hiperplasia de ambas suprarrenales. En conjunto, abarcan >90% de todos los pacientes de aldosteronismo primario. La neoplasia casi siempre es unilateral y suele medir <3 cm de diámetro. La mayor parte del resto de los pacientes tiene hiperplasia corticosuprarrenal bilateral (hiperaldosteronismo idiopático). En contadas ocasiones, el aldosteronismo primario puede ser causado por un carcinoma suprarrenal o un cáncer ectópico como el adenoblastoma ovárico. Casi todos los carcinomas productores de aldosterona, a diferencia de los adenomas y la hiperplasia suprarrenales generan cantidades excesivas de otros esteroides suprarrenales además de la aldosterona. Las diferencias funcionales en la secreción hormonal pueden ser útiles para confirmar el diagnóstico diferencial de adenoma en comparación con hiperplasia. La biosíntesis de aldosterona reacciona en mayor grado a la administración de ACTH en personas con adenoma y en mayor grado a la angiotensina en pacientes con hiperplasia. En consecuencia, los individuos con adenoma tienden a mostrar mayores concentraciones de aldosterona plasmática en las primeras horas de la mañana, concentración que disminuye en el transcurso del día y refleja el ritmo diurno de la síntesis de ACTH, en tanto que la aldosterona plasmática tiende a incrementar por la posición erecta (bipediación) en pacientes de hiperplasia, lo cual refleja la respuesta postural normal del eje de renina/angiotensina/aldosterona. Sin embargo, se advierte traslape en la capacidad de tales mediciones para diferenciar entre adenoma e hiperplasia. Las formas familiares raras de aldosteronismo primario incluyen la forma primaria remediable con glucocorticoides y el aldosteronismo familiar de tipos II y III. Los estudios genéticos pueden ser útiles en el diagnóstico de estos trastornos familiares.

Es importante practicar CT de suprarrenales en todo individuo diagnosticado con aldosteronismo primario. Por medio de CT de alta resolución es posible identificar tumores incluso de 0.3 cm y muestra positividad en relación con un tumor suprarrenal 90% de las veces. Si no se obtienen resultados diagnósticos con la tomografía comentada es posible detectar el adenoma por un gammagrama suprarrenal yodometil-19-norcolesterol marcado con 6 β-[^{131}I] después de la prueba de supresión con dexametasona (0.5 mg cada 6 h durante siete días); sin embargo, la técnica en cuestión tiene menor sensibilidad en adenomas <1.5 cm.

La medición de la aldosterona plasmática en las muestras de sangre venosa de ambas suprarrenales, si la realiza un radiólogo experto, es el método más preciso para diferenciar entre las formas unilateral y bilateral de aldosteronismo primario. La sensibilidad y la especificidad de la obtención de muestras venosas de suprarrenales (95 y 100%, respectivamente), para detectar hipersecreción unilateral de aldosterona, son mejores que las de CT de suprarrenales; las cifras de buenos resultados van de 90 a 96% y las de complicaciones, <2.5%. Un protocolo muy utilizado comprende la obtención de muestras para medir concentraciones de aldosterona y cortisol en respuesta a la estimulación con ACTH. Si la proporción de aldosterona ipsolateral/contralateral es >4 con concentraciones de cortisol simétricas después de estimulación con ACTH, la situación denotará producción de aldosterona en una suprarrenal.

En términos generales, la hipertensión mejora con la cirugía en sujetos con adenoma, pero no en pacientes con hiperplasia suprarrenal bilateral. Con la suprarrenalectomía unilateral, que suele realizarse por medio de laparoscopia, se logra curación en 40 a 70% de sujetos con un adenoma. En ese lapso hay que hacer mediciones seriadas de la concentración de potasio; la hiperpotasemia se tratará con diuréticos potasémicos y con fludrocortisona, si es necesario. Los individuos con hiperplasia bilateral deben recibir tratamiento médico. El régimen medicamentoso para ellos y para sujetos con un adenoma no elegibles para cirugía, debe incluir un antagonista de aldosterona y, si es necesario, otros diuréticos que ahorren potasio.

El hiperaldosteronismo remediable con glucocorticoides es un trastorno autosómico dominante monogénico raro que se caracteriza por hipertensión moderada o intensa, que aparece a menudo desde temprana edad. Los pacientes suelen tener un antecedente familiar de accidente hemorrágico desde edad temprana. La hipopotasemia por lo común es mínima o no aparece. En circunstancias normales, la angiotensina II estimula la producción de aldosterona por la zona glomerular de las suprarrenales en tanto que la ACTH estimula la producción de cortisol en la zona fasciculada. A causa de un gen quimérico en el cromosoma 8, la ACTH también regula la secreción de aldosterona por la zona fasciculada en individuos con hiperaldosteronismo remediable con glucocorticoides. La consecuencia es la producción excesiva de aldosterona y esteroides híbridos en la zona fasciculada (18-hidroxicortisol y 18-oxocortisol) a causa de la oxidación del cortisol. El diagnóstico se confirma por índice de excreción de tales esteroides híbridos en orina 20 a 30 veces de lo normal, o por métodos genéticos directos. En el aspecto terapéutico, la supresión de ACTH con dosis pequeñas de glucocorticoides corrige el hiperaldosteronismo, la hipertensión y la hipopotasemia . Los antagonistas de aldosterona también constituyen opciones terapéuticas. Los individuos con los aldosteronismos familiares de tipos II y III son tratados con dichos antagonistas o sometidos a adrenalectomía.

SÍNDROME DE CUSHING

(Véase también el cap. 406) El síndrome de Cushing proviene de la producción excesiva de cortisol, por la secreción de ACTH en exceso (por un tumor hipofisario u otra neoplasia ectópica) o la producción suprarrenal de cortisol que no depende de ACTH. La hipertensión se observa en 75 a 80% de sujetos con el síndrome mencionado. El mecanismo por el que surge la hipertensión puede depender de la estimulación de los receptores de mineralocorticoides por el cortisol y una mayor secreción de otros esteroides suprarrenales. Si se funda la sospecha clínica en características fenotípicas en sujetos que no reciben glucocorticoides exógenos, se podrán emprender métodos de detección sistemática en el laboratorio, con medición de los índices de excreción de cortisol libre en la orina, o en orina de 24 h, o una prueba de supresión nocturna con dexametasona. Se necesita la valoración más detallada para confirmar el diagnóstico e identificar el origen específico del síndrome de Cushing. El tratamiento adecuado depende de la causa.

FEOCROMOCITOMA

(Véase también el cap. 407) Los tumores secretores de catecolaminas están situados en la médula suprarrenal (feocromocitoma) o en tejido paraganglionar extrasuprarrenal (paraganglioma) y son la causa de hipertensión en 0.05% de pacientes, aproximadamente. En caso de no detectar el feocromocitoma, pueden surgir consecuencias cardiovasculares letales. Las manifestaciones clínicas que incluyen hipertensión, provienen más bien del incremento de la concentración de catecolaminas circulantes, si bien algunos de los tumores pueden secretar otras sustancias vasoactivas. En un porcentaje pequeño de pacientes la adrenalina es la catecolamina predominante que secreta el tumor y el cuadro inicial en ellos incluye hipotensión y no hipertensión. La sospecha inicial del diagnóstico se basa en los síntomas, el vínculo de feocromocitoma con otros trastornos o ambos elementos (cuadro 298-4). En promedio, 20% de los feocromocitomas son de tipo familiar, heredados por un mecanismo autosómico dominante. Los feocromocitomas hereditarios pueden acompañar a otros trastornos como neoplasia endocrina múltiple (MEN) de tipos 2A y 2B; enfermedad de Von Hippel-Lindau y neurofibromatosis (cuadro 298-4). Cada uno de los síndromes anteriores proviene de mutaciones específicas e identificables de la línea germinal. Como aspecto adicional, las mutaciones de los genes de succinato deshidrogenasa acompañan al síndrome de paraganglioma que suelen caracterizarse por paragangliomas de cabeza y cuello. Los métodos de laboratorio consisten en la medición de catecolaminas en orina y plasma, por ejemplo la excreción de metanefrina en orina de 24 h o metanefrinas plasmáticas libres fraccionadas. La medición en orina es menos sensible pero más específica. Los estudios de detección genética se practican para valorar pacientes y parientes en quienes se sospecha la existencia de un feocromocitoma, vinculado con un síndrome familiar. La extirpación quirúrgica es el tratamiento definitivo del feocromocitoma y culmina en la curación en aproximadamente 90% de los pacientes.

CAUSAS DIVERSAS DE HIPERTENSIÓN

Independientemente de la obesidad, surge hipertensión en >50% de individuos con *apnea hípnica obstructiva.* La intensidad de la hipertensión guarda relación con la de la apnea hípnica. En promedio, 70% de las per-

CUADRO 298-4 Formas mendelianas raras de hipertensión

Enfermedad	Fenotipo	Causa genética
Hiperaldosteronismo remediable con glucocorticoides	Autosómico dominante Hipopotasemia ausente o leve	Gen de 11β-hidroxilasa/aldosterona quimérico en el cromosoma 8
Deficiencia de 17α-hidroxilasa	Recesivo autosómico Varones: pseudohermafroditismo Mujeres: amenorrea primaria; ausencia de características sexuales secundarias	Mutaciones aleatorias del gen *CYP17* en el cromosoma 10
Deficiencia de 11β-hidroxilasa	Recesivo autosómico Masculinización	Mutaciones del gen *CYP11B1* en el cromosoma 8q21-q22
Deficiencia de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (síndrome aparente de exceso de mineralocorticoides)	Recesiva autosómica Hipopotasemia, hiporreninemia e hipoaldesteronemia	Mutaciones en el gen de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa
Síndrome de Liddle	Autosómico dominante Hipopotasemia , hiporreninemia e hipoaldosteronemia	Mutación de los genes *SCNN1B* y *SCNN1C* de las subunidades de los conductos de sodio epitelial
Pseudohipoaldosteronismo de tipo II (síndrome de Gordon)	Autosómico dominante Hiperpotasemia con filtración glomerular normal	Ligamiento con cromosomas 1q31-q42 y 17p11-q21
Hipertensión exacerbada en el embarazo	Autosómico dominante Hipertensión intensa en los comienzos del embarazo	Mutación de codón con sentido alterado, con sustitución de serina en el codón 810 (MR_{L810}) por leucina
Nefropatía poliquística	Autosómico dominante Grandes riñones quísticos, insuficiencia renal, quistes en hígado, aneurismas en cerebro y valvulopatía cardiaca	Mutaciones en el gen *PKD1* en el cromosoma 16 y en el gen *PKD2* en el cromosoma 4
Feocromocitoma	Autosómico dominante a) Neoplasia endocrina múltiple, de tipo 2A Carcinoma medular de tiroides, hiperparatiroidismo b) Neoplasia endocrina múltiple, de tipo 2B Carcinoma de médula tiroidea, neuromas de mucosas, engrosamiento de nervios corneales, ganglioneuromatosis de tubo digestivo, complexión marfanoide c) Enfermedad de Von Hippel-Lindau Angiomas retinianos, hemangioblastomas del cerebelo y la médula espinal, carcinoma de células renales d) Neurofibromatosis de tipo 1 Neurofibromas múltiples, manchas café con leche	a) Mutaciones en el protooncogén *RET* b) Mutaciones en el protooncogén *RET* c) Mutaciones del gen oncosupresor *VHL* d) Mutaciones en el gen oncosupresor *NF-1*

sonas con apnea hípnica obstructiva son obesas. Hay que pensar en la hipertensión vinculada con la apnea hípnica obstructiva en pacientes que muestran hipertensión farmacorresistente y los que tienen el antecedente de roncar. El diagnóstico se confirma por polisomnografía. En obesos el adelgazamiento puede aliviar o curar la apnea hípnica y la hipertensión acompañante. Un tratamiento eficaz contra la apnea hípnica obstructiva es la presión positiva continua de vías respiratorias o la presión positiva en dos niveles de la misma vía (CPAP).

Con el uso de CPAP, los sujetos con hipertensión resistente al tratamiento pueden reaccionar mejor a los antihipertensores.

El *estrechamiento* o *coartación de la aorta* es la causa cardiovascular congénita más frecuente de hipertensión **(cap. 282)**. La incidencia del trastorno es de uno a ocho casos por 1 000 nacidos vivos. Por lo regular es esporádica, pero afecta a 35% de niños con síndrome de Turner. Incluso si en la lactancia se corrige quirúrgicamente la lesión anatómica, 30% de sujetos termina por mostrar hipertensión y están en peligro de presentar arteriopatía coronaria acelerada y trastornos cerebrovasculares agudos. Los sujetos con lesiones menos graves tal vez se diagnostiquen en la etapa de adultos jóvenes. Los signos físicos incluyen disminución o retardo de los pulsos femorales y un gradiente de presión sistólica entre el brazo derecho y los miembros pélvicos y, con base en el sitio de la coartación, entre los brazos derecho e izquierdo. Puede percibirse en la zona interescapular izquierda un soplo sistólico de expulsión. El diagnóstico se confirma en ocasiones por radiografías de tórax y ecocardiografía transesofágica. Entre las opciones terapéuticas están la reparación operatoria y la angioplastia con globo, con colocación de una endoprótesis intravascular o sin ella. Más adelante, la esperanza normal de vida no se cumple en muchos pacientes, pues pueden mostrar hipertensión persistente y morir por cardiopatía isquémica, hemorragia cerebral o un aneurisma aórtico.

Algunas endocrinopatías adicionales como la *tiroidopatía* y la *acromegalia* causan hipertensión. La de tipo diastólico leve puede ser consecuencia de hipotiroidismo, en tanto que el hipertiroidismo puede causar hipertensión sistólica. La *hipercalcemia* de cualquier origen y de ellos el más frecuente es el hiperparatiroidismo primario, puede culminar en hipertensión. El alza tensional también puede provenir del consumo de diversos *fármacos* obtenidos sin o con receta médica.

HIPERTENSIÓN MONÓGENA

Además del aldosteronismo primario corregible con glucocorticoides, se han identificado diversas formas graves de hipertensión monogénica (cuadro 298-4). Se pueden detectar por sus fenotipos característicos y en muchos casos el diagnóstico se puede confirmar por análisis genético. Algunos defectos hereditarios en la biosíntesis y metabolismo de esteroides suprarrenales culminan en hipertensión e hipopotasemia inducidas por mineralocorticoides. En personas con deficiencia de 17α-hidroxilasa, disminuye la síntesis de hormonas sexuales y de cortisol **(fig. 298-3)**. En consecuencia, las personas con este problema no muestran maduración sexual; el cuadro inicial en varones es el pseudohermafroditismo y, en mujeres, amenorrea primaria y ausencia de características sexuales secundarias. Dado que disminuye la retroalimentación negativa inducida por cortisol en la producción de ACTH por la hipófisis, aumenta la síntesis de esteroides suprarrenales estimulada por ACTH en sentido proximal al bloqueo enzimático. La hipertensión y la hipopotasemia son consecuencia de la síntesis mayor de mineralocorticoides en sentido proximal al bloqueo enzimático, en particular la desoxicorticosterona. La mayor producción de esteroides y en consecuencia, la hipertensión, pueden ser tratadas con dosis pequeñas de glucocorticoides. La deficiencia de 11β-hidroxilasa causa un síndrome suprarrenogenital con retención de sodio que afecta a 1 de cada 100 000 nacidos vivos. El defecto enzimático mencionado hace que disminuya la síntesis de cortisol o aumente la de mineralocorticoides (como desoxicorticosterona) y haya una desviación de la biosíntesis de esteroides que pasa a la vía de los andrógenos. En su forma grave, el síndrome puede aparecer desde etapa temprana de la vida, incluido el periodo neonatal, con virilización y genitales ambiguos en niñas y agrandamiento del pene en varones, o en niños de mayor edad, pubertad precoz y talla corta. Las manifestaciones iniciales cuando el trastorno se identifica por primera vez en la adolescencia o comienzos de la vida adulta son acné, hirsutismo e irregularidades

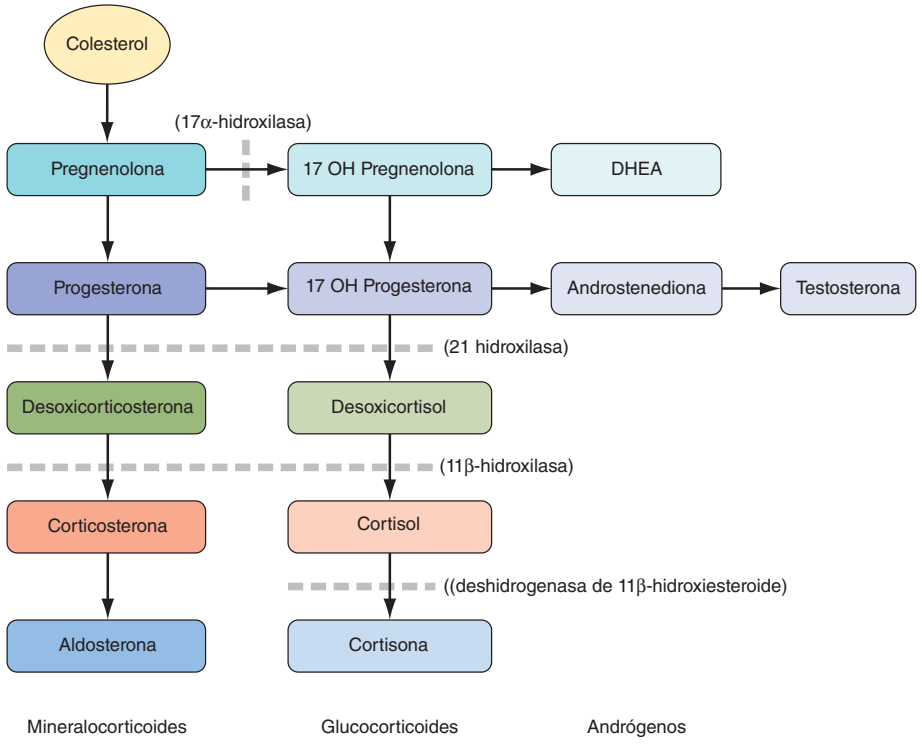


FIGURA 298-3. Defectos de enzimas en suprarrenales. DHEA, Dihidroepiandrosterona.

menstruales en mujeres. La hipertensión es menos frecuente en las formas de comienzo tardío. Los pacientes con deficiencia de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tienen menor capacidad de metabolizar el cortisol hasta la forma de su metabolito inactivo, cortisona y la hipertensión depende de la activación de los receptores de mineralocorticoides por parte del cortisol. El defecto mencionado puede heredarse o adquirirse, como en el caso de ácido glicirricínico presente en el regaliz. La misma sustancia está en la pasta de algunas marcas de tabaco para mascar. El defecto en el síndrome de Liddle (caps. 63 y 406) es consecuencia de la activación constitucional de los conductos del sodio de epitelio sensibles a amilorida, en la zona distal del túbulo renal, con lo cual es excesiva la absorción de sodio; el síndrome mejora con la amilorida. La hipertensión exacerbada en el embarazo (cap. 8) proviene de la activación del receptor de mineralocorticoide, por la progesterona.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Hipertensión

ANAMNESIS

La valoración inicial de un hipertenso debe incluir la anamnesis y la exploración física completas para confirmar el diagnóstico de hipertensión, identificar otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y causas secundarias de hipertensión, detectar consecuencias cardiovasculares de la hipertensión y otras enfermedades intercurrentes, valorar el modo de vida proveniente de la presión arterial y conocer las posibilidades de intervención.

Muchos sujetos hipertensos no presentan manifestaciones específicas atribuibles al incremento tensional. La cefalea, aunque es considerada popularmente como una manifestación de incremento de la presión arterial, aparece por lo común sólo en individuos con hipertensión intensa. De manera característica por la mañana surge una "cefalea por hipertensión" en la región occipital. Otras manifestaciones inespecíficas que podrían vincularse con el incremento tensional son mareos, palpitaciones, fatiga fácil e impotencia. Al parecer los síntomas por lo común provienen de enfermedad cardiovascular hipertensiva o de manifestación de hipertensión secundaria. El cuadro 298-5 incluye características sobresalientes que hay que buscar al interrogar al enfermo hipertenso.

MEDICIÓN DE LA PRESIÓN ARTERIAL

Las mediciones fiables dependen de la atención que se preste a detalles de la técnica y a características de la cuantificación. Aspectos esenciales son la preparación adecuada de los observadores, la colocación precisa del paciente y la selección de la anchura y longitud del manguito. Normas recientes que evitan el empleo del mercurio por posibles problemas de toxicidad han hecho que las mediciones en el consultorio se realicen con esfigmomanómetros aneroides o con aparatos oscilométricos. Es necesario calibrar periódicamente dichos instrumentos y confirmar su precisión. Antes de comenzar a medir la presión arterial la persona debe estar sentada tranquilamente en una silla (no en la mesa de exploraciones) con los pies apoyados en el suelo, durante cinco minutos en un entorno tranquilo y privado, con temperatura ambiental cómoda. Se harán en esa posición como mínimo, dos mediciones. El centro del manguito debe estar a nivel del corazón y la anchura del mismo debe ser como mínimo 40% de la superficie del brazo; la longitud del manguito y su cubierta deben rodear como mínimo 80% de la circunferencia del brazo. Es importante prestar atención a la colocación del manguito y del estetoscopio y la velocidad con que se desinfla el manguito (2 mmHg/s). La presión sistólica es el primero de al menos dos ruidos regulares de Korotkoff de "percusión" y la presión diastólica es el punto en que se perciben los últimos ruidos constantes de Korotkoff. En la práctica común, el diagnóstico de hipertensión por lo común se fundamenta en mediciones en el consultorio con el sujeto sedente.

CUADRO 298-5 Aspectos sobresalientes en la anamnesis del enfermo

Duración de la hipertensión
Tratamientos previos: respuestas y efectos adversos
Antecedentes familiares de hipertensión y enfermedades cardiovasculares
Antecedentes alimentarios y psicosociales
Otros factores de riesgo: cambios de peso, dislipidemia, tabaquismo, diabetes e inactividad física
Manifestaciones de hipertensión secundaria: antecedentes de nefropatías; cambio de aspecto; debilidad muscular; crisis de diaforesis, palpitaciones, temblores; sueño errático, ronquidos, somnolencia diurna; síntomas de hipotiroidismo o hipertiroidismo; uso de fármacos que pueden intensificar la presión arterial
Manifestaciones de daño de órganos efectores: antecedente de ataque isquémico transitorio, apoplejía, ceguera transitoria; angina, infarto del miocardio, insuficiencia congestiva cardiaca; función sexual
Otros cuadros coexistentes

Abreviatura: TIA, isquemia cerebral transitoria

Los monitores ambulatorios actuales están totalmente automatizados, utilizan la técnica oscilométrica y de manera típica están programados para hacer lecturas cada 15 a 30 min. La medición seriada de la presión arterial a nivel ambulatorio durante 24 h permite anticipar con mayor precisión el riesgo de enfermedades cardiovasculares, que las mediciones hechas en el consultorio. Sin embargo, la vigilancia ambulatoria por lo común no se utiliza sistemáticamente en la práctica clínica y suele reservarse para individuos en quienes se sospecha hipertensión ficticia o de bata blanca. En Estados Unidos el *Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (JNC 7) ha recomendado la vigilancia ambulatoria para casos de resistencia al tratamiento, hipotensión sintomática, insuficiencia del sistema autónomo e hipertensión episódica.

EXPLORACIÓN FÍSICA

En primer lugar el explorador se percatará de la complexión corporal, que incluya peso y talla. En el estudio inicial habrá que medir la presión arterial en los dos brazos y de preferencia en las posiciones de decúbito, sedente y de pie, para detectar hipotensión postural. Incluso si el pulso femoral es normal a la palpación, habrá que medir la presión arterial cuando menos una vez en las extremidades pélvicas en sujetos en quienes se identifica hipertensión antes de los 30 años de edad. También se registra la frecuencia cardiaca. Los sujetos hipertensos tienen una mayor prevalencia de fibrilación auricular. Es importante palpar el cuello en busca de agrandamiento de la glándula tiroides y también se valorará a los pacientes en busca de signos de hipotiroidismo e hipertiroidismo. La revisión de los vasos sanguíneos aporta datos de alguna vasculopatía primaria y debe incluir el examen del fondo de ojo, auscultación en busca de soplos en las arterias carótida y femoral y palpación de los pulsos femoral y pedio. La retina es el único tejido en el cual se pueden explorar directamente las arterias y las arteriolas. Conforme se intensifican la hipertensión y la enfermedad aterosclerótica, los cambios progresivos en el fondo de ojo comprenden intensificación del reflejo luminoso arteriolar, defectos en los cruces arteriovenosos, hemorragia y exudados y en sujetos con hipertensión maligna, papiledema. La exploración del corazón puede detectar el segundo ruido intenso por cierre de la válvula aórtica y el cuarto ruido de galope atribuido a la contracción auricular contra un ventrículo izquierdo poco distensible. La hipertrofia del ventrículo izquierdo se puede detectar por el impulso apical intensificado, sostenido y desplazado hacia afuera. El soplo abdominal, en particular el que se lateraliza y se extiende y abarca toda la sístole y parte de la diástole, plantea la posibilidad de hipertensión renovascular. Los riñones de individuos con nefropatía poliquística pueden ser palpados a través del abdomen. La exploración física también incluirá la valoración en busca de signos de insuficiencia cardiaca congestiva y un examen neurológico.

MÉTODOS DE LABORATORIO

El cuadro 298-6 incluye los métodos recomendados de laboratorio en la valoración inicial de pacientes hipertensos. Después de que se comienza a utilizar un nuevo antihipertensivo habrá que repetir las mediciones de la función renal, de electrolitos séricos, glucosa con sujeto en ayunas y lípidos y tal esquema se repetirá cada año o con mayor frecuencia si así está indicado clínicamente. Los estudios más extensos de laboratorio convienen en sujetos con hipertensión al parecer farmacorresistente o cuando la valoración clínica sugiere una forma secundaria de hipertensión.

CUADRO 298-6 Estudios básicos de laboratorio para la valoración inicial

Órgano o sistema	Prueba
Riñones	Análisis microscópico de orina, excreción de albúmina, BUN sérico/creatinina sérica o ambos
Endocrino	Sodio, potasio y calcio séricos ¿TSH?
Metabolismo	Glucemia con sujeto en ayunas, colesterol total, colesterol de HDL y LDL (a menudo por computadora), triglicéridos
Otros	Valor hematocrito, electrocardiograma

Abreviaturas: BUN, Nitrógeno ureico en sangre; HDL, lipoproteína de densidad alta; LDL, lipoproteína de densidad baja; TSH, hormona tiroestimulante.

TRATAMIENTO HIPERTENSIÓN

MODIFICACIONES EN EL ESTILO DE VIDA

La práctica de estilos o modos de vida que influyen positivamente en la presión arterial tiene trascendencia en la prevención y el tratamiento de la hipertensión. Se recomienda realizar modificaciones en el estilo de vida orientadas a la salud en personas con prehipertensión y como complemento de la farmacoterapia en sujetos hipertensos. Tales intervenciones deben orientarse a superar el riesgo global de enfermedad cardiovascular. La trascendencia que tienen las intervenciones o modificaciones del modo de vida en la presión arterial es más notable en personas hipertensas, pero en investigaciones a corto plazo se ha demostrado que el adelgazamiento y la disminución del consumo de cloruro de sodio en los alimentos evitan la aparición de hipertensión. En hipertensos, incluso si con las intervenciones no se disminuye en grado suficiente la presión arterial como para evitar la farmacoterapia, puede ser menor el número de fármacos o dosis necesarias para el control de la presión arterial. Las modificaciones alimentarias que disminuyen de manera eficaz la presión arterial son el adelgazamiento, la disminución del consumo de cloruro de sodio, mayor consumo de potasio, la moderación del consumo de alcohol y un perfil alimentario global sano **(cuadro 298-7)**.

La prevención y el tratamiento de la obesidad son importantes para disminuir los riesgos de hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares. En investigaciones a corto plazo incluso las disminuciones leves de peso pueden hacer que disminuya la presión arterial y aumente la sensibilidad a la insulina. Se han observado disminuciones promedio en la presión arterial de 6.3/3.1 mmHg con una disminución en el peso corporal medio de 9.2 kg. Las actividades físicas regulares facilitan la pérdida ponderal, disminuyen la presión arterial y aminoran el riesgo global de enfermedades cardiovasculares. La presión arterial puede disminuir con 30 min de actividad física moderadamente intensa como sería la marcha persistente activa seis a siete días a la semana o con entrenamientos menos frecuentes pero más intensos.

Hay gran variabilidad individual en la sensibilidad de la presión arterial al cloruro de sodio y pudiera tener origen genético. Con base en resultados de metaanálisis, disminuir la presión arterial al limitar el consumo diario de cloruro de sodio a 4.4 a 7.4 g (75-125 meq) permitió disminuciones de la presión arterial de 3.7 a 4.9/0.9 a 2.9 mmHg en hipertensos y disminuciones menores en personas normotensas. Se ha demostrado que disminuir el consumo de cloruro de sodio con los alimentos aminora el riesgo de trastornos cardiovasculares agudos, a largo plazo, en adultos con prehipertensión. Algunas investigaciones clínicas con asignación al azar, prospectivas y por largo tiempo, han señalado que la disminución en la ingesta de cloruro de sodio hace que disminuya la incidencia de problemas cardiovasculares agudos. En términos generales se recomienda disminuir la ingesta de sal de mesa para evitar y tratar hipertensión, pero la restricción demasiado estricta de cloruro de sodio puede tener resultados adversos en el árbol cardiovascular en diabéticos y en personas con CHF tratados intensivamente con diuréticos. El complemento a base de potasio y calcio ha generado efectos inconstantes y de poca importancia contra la hipertensión, independientemente de la presión arterial, el potasio como complemento se puede acompañar en disminución de la mortalidad por enfermedad cerebrovascular. El consumo de tres o más copas de bebidas alcohólicas al día (una copa corriente contiene en promedio 14 g de etanol) se

CUADRO 298-7 Modificaciones en el modo de vida para controlar la hipertensión

Disminución de peso	Alcanzar y conservar BMI <25 kg/m^2
Disminución de sal de mesa en los alimentos	<6 g de NaCl/día
Adaptar el plan dietético de tipo DASH	Dieta con abundantes frutas, verduras y productos lácteos con poca grasa y un menor contenido de grasas saturadas y totales
Moderación del consumo de bebidas alcohólicas	Para sujetos que consumen alcohol, es importante que ingieran ≤2 copas/día en varones y ≤1 copa/día en mujeres
Actividad física	Actividad aeróbica regular como la marcha acelerada y constante durante 30 minutos/día

Abreviaturas: BMI, Índice de masa corporal; DASH, Estrategias Alimentarias para Interrumpir la Hipertensión (estudio).

acompaña de mayores tensiones arteriales y la disminución del consumo de dichas bebidas se vincula con disminución de la presión arterial. En personas con nefropatía avanzada, la restricción de proteínas en alimentos pudiera tener un efecto pequeño para aplacar el daño renal al aminorar la transmisión intrarrenal de la presión arterial sistémica.

Los datos de la investigación *Dietary Approaches to Stop Hypertension* (DASH) demostraron convincentemente que el consumo de una dieta con abundantes frutas, verduras y productos lácteos con poca grasa, durante un lapso de ocho semanas disminuyó la presión arterial de sujetos con tensiones en la franja alta de lo normal o con hipertensión leve. La disminución del consumo diario de cloruro de sodio a <6 g (100 meq) intensificó el efecto de la dieta en la presión arterial. Las frutas y las verduras son fuentes de abundante potasio, magnesio y fibra vegetal y los productos lácteos constituyen una fuente importante de calcio.

FARMACOTERAPIA

La farmacoterapia es recomendable en personas con tensiones arteriales ≥140/90 mmHg. El grado de beneficio obtenido de tales fármacos depende de la magnitud de la disminución de la presión arterial. La disminución de 10 a 12 mmHg de la presión sistólica y de 5 a 6 mmHg en la diastólica confiere las disminuciones relativas de riesgo de 35 a 40% para el caso de la apoplejía y 12 a 16% para la cardiopatía congestiva en término de cinco años de haber comenzado el tratamiento. Disminuyó a la mitad el riesgo de insuficiencia cardiaca. El control de la hipertensión constituye la intervención aislada más eficaz para lentificar la evolución de nefropatía crónica por hipertensión.

Se advierte notable variación en las respuestas individuales a clases diferentes de antihipertensivos y la magnitud de la respuesta a cualquier agente aislado pudiera quedar frenada por la activación de mecanismos contrarreguladores. Muchos de los productos disponibles disminuyen 7 a 13 mmHg de la presión sistólica y 4 a 8 mmHg la presión diastólica, después de corregir el efecto placebo. Con mayor frecuencia, se necesitan combinaciones de fármacos que posean mecanismos antihipertensores complementarios para lograr la disminución de la presión arterial como objetivo. La selección de los antihipertensores y combinaciones de los mismos deben individualizarse y tomar en consideración edad, intensidad de la hipertensión, otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, cuadros intercurrentes y consideraciones prácticas respecto a costos, efectos adversos y frecuencia de dosificación **(cuadro 298-8)**.

Diuréticos Las dosis pequeñas de diuréticos tiazídicos suelen utilizarse solos o en combinación con otros antihipertensores. Las tiazidas inhiben la bomba de sodio/cloruro en la porción distal del túbulo contorneado y con ello intensifican la excreción de sodio. A largo plazo también actúan como vasodilatadores. Son fármacos inocuos, eficaces, baratos y disminuyen la frecuencia de problemas clínicos agudos. Generan efectos hipotensores adicionales cuando se combinan con bloqueadores β, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACEI) o antagonistas del receptor de angiotensina (ARB). A diferencia de ello, es menos eficaz la adición de un diurético a un bloqueador de conductos del calcio. Las dosis usuales de hidroclorotiazida varían de 6.25 a 50 mg/día. Ante la mayor incidencia de efectos metabólicos adversos (hipopotasemia, resistencia a la insulina y mayor nivel de colesterol), por lo regular no se recomiendan dosis mayores. La clortalidona es un diurético con estructura similar a la de la hidroclorotiazida, y a semejanza de esta última, bloquea el cotransporte de sodio y cloruro en la porción inicial del túbulo distal. Sin embargo, la clortalidona tiene una semivida más larga (40 a 60 h, en comparación con 9 a 15 h) y una potencia antihipertensora 1.5 a 2.0 veces de la hidroclorotiazida. Con la clortalidona también es mayor la pérdida de potasio. La amilorida y el triamtereno, dos diuréticos ahorradores de potasio, actúan al inhibir los conductos de sodio epiteliales en la zona distal de la nefrona. Ambos fármacos son antihipertensores débiles, pero pueden utilizarse en combinación con una tiazida para proteger de la hipopotasemia. El sitio principal en que actúan los diuréticos con acción en asa de Henle es el cotransportador de Na^+-K^+-$2Cl^-$ en la porción ascendente gruesa del asa mencionada. Los diuréticos con acción en dicha asa por lo común se reservan para sujetos hipertensos con disminución de la filtración glomerular [que se refleja en cifras de creatinina sérica >220 μmol/L (>2.5 mg/100 mL)], insuficiencia congestiva cardiaca o retención de sodio y edema de otras causas, como la administración de un vasodilatador potente como el minoxidilo.

Antagonistas del sistema de renina-angiotensina Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina disminuyen la producción de angiotensina II, incrementan las concentraciones de bradicinina y aminoran la actividad del sistema nervioso simpático. Los bloqueadores de receptores de angiotensina (ARB) generan el bloqueo selectivo de los receptores AT_1 y el efecto de la angiotensina II en los receptores AT_2 no bloqueados puede intensificar su acción hipotensora. Los dos tipos de fármacos son eficaces como antihipertensores y pueden utilizarse solos o en combinación con diuréticos, antagonistas de calcio y bloqueadores α. Los ACEI y ARB mejoran la acción de la insulina y aplacan los efectos adversos de los diuréticos en el metabolismo de glucosa. La trascendencia global en la incidencia de diabetes es pequeña, en comparación con el amlodipino (un antagonista de calcio), pero se ha demostrado que el valsartán (un ARB) aminora el riesgo de que surja diabetes en sujetos hipertensos de alto riesgo. Las combinaciones de los dos tipos de fármacos son menos eficaces para disminuir la presión arterial, que lo que se observa cuando uno u otro tipo de fármacos se combinan con otros medicamentos. En sujetos con vasculopatía o con riesgo grande de diabetes, la combinación de los dos tipos de fármacos ha causado un número mayor de trastornos adversos (como muerte de origen cardiovascular, infarto del miocardio, apoplejía y hospitalización por insuficiencia cardiaca), sin aumento en los beneficios.

Las reacciones adversas de ACEI y ARB incluyen insuficiencia funcional de riñones a causa de dilatación de la arteriola eferente, en un órgano con una lesión estenótica de la arteria renal. Otros cuadros predisponentes que se añaden a la insuficiencia renal inducida por tales fármacos comprenden deshidratación, insuficiencia cardiaca congestiva y el consumo de antiinflamatorios no esteroideos. En alrededor de 15% de los pacientes aparece tos seca y se detecta angioedema en <1% de personas que reciben ACEI. Este último trastorno aparece más a menudo en individuos de origen asiático y más frecuentemente en estadounidenses de raza negra que en personas caucásicas. Otro efecto adverso ocasional de los ACEI y ARB es la hiperpotasemia por hipoaldosteronismo.

En fechas recientes se introdujo en la práctica clínica para tratar la hipertensión, el uso de inhibidores directos de renina, otra opción para bloquear el sistema de renina-angiotensina. El bloqueo del sistema de renina-angiotensina es más completo con los inhibidores de la renina que con ACEI o ARB. El aliskiren es el primero de una categoría de inhibidores competitivos no péptidos orales, de la actividad enzimática de la renina. La administración de aliskiren en monoterapia al parecer tiene la misma eficacia de los ACEI o ARB para disminuir la presión arterial, pero no es más eficaz. Es posible alcanzar disminuciones mayores de la presión cuando se combina el aliskiren con un diurético tiazídico o antagonistas del calcio. En la actualidad se considera que el aliskiren no es un antihipertensor de primera línea.

Antagonistas de aldosterona La espironolactona es un antagonista no selectivo de aldosterona que puede utilizarse solo o en combinación con un diurético tiazídico. Puede ser particularmente eficaz en sujetos con hipertensión primaria hiporreninémica, hipertensión resistente al tratamiento y aldosteronismo primario. En personas con CHF, la espironolactona en dosis pequeñas aminora la tasa de mortalidad y las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca cuando se agrega al tratamiento corriente a base de ACEI, digoxina y diuréticos con acción en asa de Henle. La espironolactona se une a los receptores de progesterona y de andrógenos, razón por la cual sus efectos adversos pueden ser ginecomastia, impotencia y anormalidades menstruales. La eplerenona es un nuevo fármaco que no ocasiona dichos efectos, pues es un antagonista selectivo de aldosterona.

Bloqueadores β Los antagonistas del receptor adrenérgico β disminuyen la presión arterial al aminorar el gasto cardiaco, por lentificación de la frecuencia cardiaca y disminución de la contractilidad. Otros mecanismos propuestos por los cuales los bloqueadores β disminuyen la presión arterial incluyen un efecto en el SNC e inhibición de la liberación de renina. Los fármacos de esta categoría son particularmente eficaces en hipertensos con taquicardia y su potencia hipotensora es intensificada si se administran junto con un diurético. En dosis pequeñas, algunos bloqueadores β inhiben de manera selectiva los receptores β_1 cardiacos y ejercen menor influencia en los receptores β_2 en las células de músculo liso de bronquios y vasos; sin embargo, al parecer no existe diferencia en la potencia antihipertensora de bloqueadores β cardioselectivos y no selectivos. Los bloqueadores β poseen actividad simpaticomimética intrínseca, de la cual no se sabe si constituye una ventaja o desventaja global en el tratamiento cardiológico. Los bloqueadores β sin actividad simpaticomimética disminuyen la cifra de muerte súbita, mortalidad global e infarto recurrente del miocardio. En personas con CHF se ha demostrado que los bloqueadores β disminu-

CUADRO 298-8 Ejemplo de fármacos orales utilizados para tratar la hipertensión

Clase de fármacos	Ejemplos	Dosis diaria total usual[a] (frecuencia de administración/día)	Otras indicaciones	Contraindicaciones/ aspectos de cautela
Diuréticos				
Tiazidas	Hidroclorotiazida	6.25-50 mg (1-2)		Diabetes, dislipidemia, hiperuricemia, gota, hipopotasemia
	Clortalidona	25-50 mg (1)		
Diuréticos con acción en asa de Henle	Furosemida	40-80 mg (2-3)	CHF por disfunción sistólica, insuficiencia renal	Diabetes, dislipidemia, hiperuricemia, gota, hipopotasemia
	Ácido etacrínico	50-100 mg (2-3)		
Antagonistas de aldosterona	Espironolactona	25-100 mg (1-2)	CHF por disfunción sistólica, aldosteronismo primario	Insuficiencia renal, hiperpotasemia
	Eplerenona	50-100 mg (1-2)		
Diuréticos que retienen potasio	Amilorida	5-10 mg (1-2)		Insuficiencia renal, hiperpotasemia
	Triamtereno	50-100 mg (1-2)		
Bloqueadores β				Asma, EPOC, bloqueo cardiaco de segundo o tercer grado, síndrome de disfunción sinusal
Cardioselectivos	Atenolol	25-100 mg (1)	Angina, CHF por disfunción sistólica, estado ulterior al infarto del miocardio, taquicardia sinusal, taquiarritmias ventriculares	
	Metaprolol	25-100 mg (1-2)		
No selectivos	Propranolol	40-160 mg (2)		
	Propranolol LA	60-180 (1)		
Acción α/β combinadas	Labetalol	200-800 mg (2)	¿Después de infarto de miocardio? CHF	
	Carvedilol	12.5-50 mg (2)		
Antagonistas α				
Selectivos	Prazosina	2-20 mg (2-3)	Prostatismo	
	Doxazosina	1-16 mg (1)		
	Terazosina	1-10 mg (1-2)		
No selectivos	Fenoxibenzamina	20-120 mg (2-3)	Feocromocitoma	
Simpaticolíticos				
Con acción central	Clonidina	0.1-0.6 mg (2)		
	Clonidina en parche	0.1-0.3 mg (1/semana)		
	Metildopa	250-1 000 mg (2)		
	Reserpina	0.05-0.25 mg (1)		
	Guanfacina	0.5-2 mg (1)		
Inhibidores de la ACE	Captopril	25-200 mg (2)	Estado ulterior a infarto del miocardio, síndromes coronarios, CHF con fracción pequeña de expulsión, nefropatía	Insuficiencia renal aguda, estenosis de ambas arterias renales, embarazo, hiperpotasemia
	Lisinopril	10-40 mg (1)		
	Ramipril	2.5-20 mg (1-2)		
Antagonistas de angiotensina II	Losartán	25-100 mg (1-2)	CHF con fracción pequeña de expulsión, nefropatía, tos por inhibidor de ACE	Insuficiencia renal, estenosis de ambas arterias renales, embarazo, hiperpotasemia
	Valsartán	80-320 mg (1)		
	Candesartán	2-32 mg (1-2)		
Inhibidores de renina	Aliskiren	150-300 mg (1)	Nefropatía diabética	Embarazo
Antagonistas de calcio				
Dihidropiridina	Nifedipino (larga acción)	30-60 mg (1)		
No dihidropiridínicos	Verapamilo (larga acción)	120-360 mg (1-2)	Estado ulterior a infarto del miocardio, taquicardias supraventriculares, angina	Bloqueo cardiaco de segundo o tercer grado
	Diltiazem (larga acción)	180-420 mg (1)		
Vasodilatadores directos	Hidralazina	25-100 mg (2)		Arteriopatía coronaria grave
	Minoxidilo	2.5-80 mg (1-2)		

[a] Al comenzar el tratamiento es preferible usar dosis menores en ancianos y combinaciones escogidas de antihipertensores.

Abreviaturas: ACE, Enzima convertidora de angiotensina; CHF, insuficiencia congestiva cardiaca; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

yen los riesgos de hospitalización y mortalidad. En forma global, con los antagonistas β se obtiene menor protección contra puntos finales cardiovasculares y cerebrovasculares y algunos de los inhibidores de esta categoría pueden tener menor efecto en la presión aórtica central en comparación con otras clases de antihipertensores. Sin embargo, los antagonistas β siguen siendo un tratamiento apropiado en hipertensos que también tienen cardiopatías y cuadros afines intercurrentes. El carvedilol y el labetalol bloquean los receptores β y los receptores adrenérgicos α periféricos. No hay certeza de las posibles ventajas de combinar los bloqueos adrenérgicos β y α en el tratamiento de la hipertensión. El nebivolol constituye otra clase de antagonistas β cardioselectivos que poseen además acciones vasodilatadoras, causadas por la intensificación de la actividad del óxido nítrico. No se sabe si tal facultad confiere mayor eficacia clínica.

Bloqueadores adrenérgicos α Los antagonistas selectivos de receptores adrenérgicos α a nivel postsináptico disminuyen la presión arterial al aminorar la resistencia vascular periférica. Son antihipertensores eficaces que se pueden utilizar solos o en combinación con otros fármacos. Sin embargo, en estudios hechos en hipertensos, el bloqueo α no disminuyó la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares ni brindó toda la protección necesaria contra CHF como lo hicieron otras clases de antihipertensores. Los fármacos de esta categoría también son eficaces para tratar síntomas de la zona inferior de vías urinarias en varones con

hipertrofia prostática. Los antagonistas de receptores adrenérgicos α no selectivos se unen a los receptores postsinápticos y presinápticos y se utilizan predominantemente para el tratamiento de sujetos con feocromocitoma.

Simpaticolíticos Los agonistas α_2 simpáticos con acción central disminuyen la resistencia periférica al inhibir la estimulación simpática centrífuga. Pueden ser particularmente útiles en sujetos con neuropatía del sistema autónomo, que muestran amplias variaciones en la presión arterial por desnervación de barorreceptores. Entre sus efectos molestos están somnolencia, xerostomía y cuando se abandona su uso, hipertensión de rebote. Los simpaticolíticos periféricos disminuyen la resistencia periférica y la constricción venosa al agotar la noradrenalina en la terminación nerviosa. Pueden ser antihipertensores eficaces, pero su utilidad es frenada por manifestaciones como la hipotensión ortostática, la disfunción sexual e innumerables interacciones medicamentosas. La hipertensión de rebote es otro problema que surge al interrumpir repentinamente el uso de fármacos con una semivida breve.

Antagonistas de los conductos del calcio Los antagonistas de calcio disminuyen la resistencia vascular al bloquear el conducto L, lo cual aminora la concentración intracelular de calcio y también la vasoconstricción; se trata de un grupo heterogéneo de fármacos que incluye algunas de las tres clases siguientes: fenilalquilaminas (verapamilo); benzotiazepinas (diltiazem) y 1,4-dihidropiridinas (productos similares al nifedipino). Solos o en combinación con otros fármacos (como ACEI, bloqueadores β y bloqueadores adrenérgicos α_1), los antagonistas del calcio disminuyen eficazmente la presión arterial; sin embargo, no se sabe si la adición de un diurético a un antagonista del calcio permite una disminución todavía mayor de la presión arterial. Los efectos adversos como hiperemia, cefalea y edema con la dihidropiridina, dependen de su potencia como dilatadores arteriolares; el edema surge por un incremento en los gradientes de presión transcapilares y no por la retención neta de sodio y agua.

Vasodilatadores directos Los compuestos de esta categoría disminuyen la resistencia periférica y de manera concomitante activan mecanismos que "defienden" la presión arterial, en particular el sistema nervioso simpático, el sistema de renina-angiotensina-aldosterona y la retención de sodio. Por lo común no se les considera fármacos de primera línea, pero son más eficaces si se añaden a una combinación que incluya un diurético y un antagonista β. La hidralazina es un potente vasodilatador directo con acciones antioxidantes y de intensificación del óxido nítrico y el minoxidilo es un fármaco particularmente potente que se usa muy a menudo en sujetos con insuficiencia renal, resistentes a todos los demás fármacos. La hidralazina puede inducir un síndrome similar al lupus y entre los efectos adversos del minoxidilo están hipertricosis y derrame pericárdico. Se puede utilizar el nitroprusiato por vía endovenosa para tratar la hipertensión maligna y la insuficiencia mortal del ventrículo izquierdo, que acompaña al incremento de la presión arterial.

COMPARACIONES ENTRE LOS ANTIHIPERTENSORES

Con base en los resultados agrupados de estudios en humanos, los metaanálisis de la eficacia de clases diversas de antihipertensores sugieren que son equivalentes esencialmente los efectos hipotensores de las seis clases siguientes cuando se utilizan solos: diuréticos tiazídicos, bloqueadores β, ACEI, ARB, antagonistas del calcio y bloqueadores α_1. En promedio, las dosis ordinarias de casi todos los antihipertensores disminuyen 8 a 10/4 a 7 mmHg la presión arterial; sin embargo, a veces hay diferencias en la reactividad, entre los subgrupos. Los pacientes más jóvenes pueden tener mayor respuesta a los bloqueadores β y los ACEI, en tanto que quienes tienen más de 50 años pueden tener una mayor reactividad a los diuréticos y los antagonistas del calcio. Se advierte una relación limitada entre la renina plasmática y la respuesta de la presión arterial. Los sujetos con hipertensión hiperreninémica pueden reaccionar en grado mayor a los ACEI y ARB que a otras clases de fármacos, en tanto que los pacientes con hipertensión hiporreninémica reaccionan más a los diuréticos y los antagonistas del calcio. Los estadounidenses de raza negra hipertensos tienden a mostrar hiporreninemia y necesitar dosis mayores de ACEI y ARB que los sujetos caucásicos para el control óptimo de la presión arterial, aunque dicha diferencia queda abolida cuando se combinan los fármacos mencionados con un diurético. Los bloqueadores β al parecer también son menos eficaces que los diuréticos tiazídicos en estadounidenses de raza negra respecto de personas que no pertenecen a esa etnia. Los estudios farmacogenéticos incipientes que utilizaban la estrategia de un gen "elegible" o candidato o rastreos a nivel de genoma han señalado vínculos de los polimorfismos génicos con la reactividad de la presión arterial a antihipertensores específicos. Sin embargo, los efectos notificados por lo regular han sido demasiado pequeños como para modificar las decisiones clínicas y tendrían que confirmarse los polimorfismos vinculados. En la actualidad, en términos prácticos, la presencia de entidades intercurrentes suele influir en la selección de los antihipertensores.

Los datos de un metaanálisis reciente que incluyó más de 30 investigaciones con asignación al azar de antihipertensores señalaron que para una disminución particular de la presión arterial, las principales clases de fármacos al parecer generaron efectos netos globales similares en los trastornos cardiovasculares totales de tipo agudo. En hipertensos no diabéticos y en los diabéticos, en casi todos los estudios no se demostraron diferencias significativas en los puntos finales cardiovasculares con diferentes regímenes medicamentosos, en la medida en que se lograran disminuciones equivalentes de la presión arterial. Por ejemplo, en el estudio *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT) se demostró que la cifra de fallecimientos por cardiopatía coronaria y la aparición de infarto del miocardio no letal, así como la mortalidad global, eran prácticamente idénticas en hipertensos tratados con ACEI (lisinopril), un diurético (clortalidona), o un antagonista del calcio (amlodipino).

Sin embargo, en algunos grupos específicos de enfermos los ACEI pueden tener ventajas particulares además del control de la presión arterial, para disminuir los puntos finales cardiovasculares y renales. Los ACEI y ARB disminuyen la presión intraglomerular y la proteinuria, pero pueden retrasar la evolución de la insuficiencia renal, situación que no es explicada del todo por sus efectos hipotensores, en nefrópatas diabéticos y no diabéticos. En sujetos con diabetes tipo 2, la administración de ACEI, que es un ARB o el aliskiren disminuyen la proteinuria y retrasan la evolución de la nefropatía. En modelos experimentales de hipertensión y diabetes, la protección de los riñones lograda con aliskiren fue similar a la obtenida con ACEI y ARB. Sin embargo, en sujetos con diabetes tipo 2 no se obtuvo protección adicional al agregar el aliskiren a un ACEI contra las enfermedades cardiovasculares y renales y pudiera vincularse con resultados más adversos. En estadounidenses de raza negra con nefropatías vinculadas con la hipertensión, los ACEI tal vez hayan sido más eficaces que los bloqueadores β o los antagonistas de los conductos del calcio del grupo de las dihidropiridinas para lentificar el deterioro de la filtración glomerular (aunque no lo evita). El efecto renoprotector de dichos antagonistas de renina-angiotensina, en comparación con otros antihipertensores, es menos manifiesto si las tensiones arteriales son más bajas. En muchos sujetos con hipertensión e insuficiencia cardiaca causada por disfunción sistólica, diastólica o de ambos tipos, se recomienda emplear diuréticos, ACEI o ARB y bloqueadores β para mejorar la supervivencia. Independientemente de la presión arterial en sujetos hipertensos y normotensos los ACEI atenúan la aparición de hipertrofia de ventrículo izquierdo, mejoran el cuadro sintomático y el riesgo de muerte por CHF y disminuyen las cifras de morbilidad y mortalidad después de infarto del miocardio. Con el empleo de los ARB se han observado beneficios similares en los índices de morbilidad y mortalidad en personas con CHF. Con ACEI se obtiene mayor protección coronaria que con los antagonistas de los conductos del calcio, en tanto que estos últimos brindan una mayor protección contra la apoplejía, que los ACEI o los bloqueadores β. Los resultados de un gran estudio prospectivo doble ciego en seres humanos [*Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension* (Estudio ACCOMPLISH)] indicaron que la combinación de ACEI (benazepril) y un antagonista del calcio (amlodipino) fue mejor que la combinación de ACEI y un diurético (hidroclorotiazida) para disminuir el riesgo de trastornos cardiovasculares agudos y muerte en sujetos de alto riesgo con hipertensión. Sin embargo, en fecha reciente se señaló que la combinación de ACEI y un diurético permite lograr disminuciones todavía mayores en aspectos como la morbilidad y la mortalidad en personas muy ancianas.

Según reportes después de una apoplejía, la combinación de un ACEI y un diurético, pero no con ARB, aminora la tasa de apoplejías repetitivas. Algunas de las diferencias mencionadas pudieran reflejar desigualdades en el diseño de la investigación, de los grupos de pacientes o en ambos factores. En fecha reciente se reavivó el interés por dos tratamientos antihipertensores no farmacológicos que interrumpen la corriente nerviosa simpática: 1) activación de barorreflejos carotídeos como un dispositivo que estimula eléctricamente el seno carotídeo; 2) ablación por radiofrecuencia endovascular de los nervios simpáticos renales. La desnervación renal es una técnica con penetración mínima,

en tanto que la estimulación de barorreceptores carotídeos constituye un método quirúrgico que por lo regular se practica bajo anestesia general y que comprende la implantación de electrodos en las arterias carótidas derecha e izquierda. Las dos intervenciones inhiben los impulsos simpáticos y disminuyen la presión arterial al incrementar la capacidad del riñón para excretar sodio y disminuir la liberación de renina. Muy probablemente la activación sostenida del barorreflejo disminuye la presión arterial también por otros mecanismos. Es escasa la experiencia clínica con las intervenciones mencionadas. A corto plazo en 75 a 80% de los pacientes disminuye la presión arterial y la magnitud de la disminución arterial es semejante con los dos métodos. Hasta la fecha, se han observado los resultados más impresionantes en personas con hipertensión "resistente" y pacientes con hipertensión vinculada con la obesidad. Mientras llegan los resultados de investigaciones clínicas multicéntricas de largo plazo para valorar la eficacia e inocuidad de los dos métodos, queda por verse si tales intervenciones serán adoptadas en la práctica clínica.

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSOR

Con base en datos de investigaciones clínicas se alcanza la máxima protección contra puntos finales cardiovasculares combinados, con cifras <135 a 140 mmHg para la presión sistólica, y <80 a 85 mmHg para la diastólica. Sin embargo, el tratamiento no disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular al nivel de personas no hipertensas. En diabéticos, el control eficaz de la presión arterial aminorará el riesgo de problemas cardiovasculares agudos y la muerte y también el de la enfermedad microvascular (nefropatía, retinopatía). Las directrices para control de la hipertensión han recomendado objetivos tensionales más intensivos (como las cifras <130/80 mmHg) de presión medida en el consultorio o la clínica) en el caso de diabéticos, en personas con CHD, nefropatía crónica o factores de riesgo adicionales de enfermedad cardiovascular. Datos recientes sugieren que los objetivos francamente excesivos para control tensional pueden ser desventajosos sobre todo en pacientes de alto riesgo. Por ejemplo en hipertensos con diabetes y arteriopatía coronaria el "control estricto" de la presión sistólica (<130 mmHg) no se acompaña de mejoría en los puntos finales cardiovasculares. El concepto de "curva J" sugiere que el riesgo de problemas cardiovasculares agudos aumenta si la presión arterial es ajustada de manera rigurosa a la alta o a la baja. En teoría, las tensiones que son demasiado bajas pueden rebasar la capacidad de autorregulación de la corriente sanguínea del cerebro, las coronarias y los riñones. Se cuenta con algunos datos de investigaciones clínicas recientes con asignación al azar, en cuanto a la relación en forma de J entre la presión arterial y los puntos finales cardiovasculares (incluyen la mortalidad de todas las cosas) en pacientes de alto riesgo. En consecuencia hay que tener gran cautela cuando se intente disminuir la presión arterial a <130/80 mmHg en sujetos con diabetes, CHD y otros pacientes de alto riesgo, en individuos con insuficiencia renal crónica, que puede hacer un pequeño incremento no progresivo en la concentración de creatinina sérica, elemento que refleja una respuesta hemodinámica y no un daño renal estructural que denota disminución de la presión intraglomerular. Tampoco se permitirá que el control de la presión arterial se deteriore para evitar tan sólo el incremento pequeño del nivel de creatinina. En ancianos que tienen hipertensión sistólica aislada, la disminución ulterior de la presión diastólica no causará daños. Sin embargo, es escasa la información sobre la proporción de riesgo/beneficios de tratamiento antihipertensor en personas >80 años de vida, y en esta población, tal vez sea adecuada la disminución gradual de la presión hasta un nivel menos intensivo en cuanto al objetivo.

Para alcanzar los objetivos recomendados de la presión arterial, la mayor parte de hipertensos necesitará recibir más de un fármaco. A menudo se necesitan tres o más en personas con diabetes e insuficiencia renal. En el caso de muchos fármacos, la disminución de la presión arterial con la mitad de las dosis corrientes es cercana a 20% en comparación con las dosis ordinarias. Las combinaciones adecuadas de fármacos con dichas dosis menores pudieran tener efectos aditivos o casi aditivos en la presión arterial con una incidencia menor de efectos adversos.

El término *hipertensión resistente al tratamiento* denota la que surge en individuos con tensiones persistentemente >140/90 mmHg a pesar de recibir tres o más antihipertensores que incluyen un diurético. La hipertensión resistente al tratamiento o difícil de controlar es más frecuente en sujetos >60 años que en personas más jóvenes. Dicha forma de hipertensión puede depender de "pseudorresistencia" (cifras altas medidas en el consultorio y bajas en el hogar), incumplimiento del tratamiento, causas identificables de hipertensión (que incluyen obesidad e ingestión excesiva de alcohol) y el consumo de cualquier tipo de fármacos que se obtienen sin receta o con receta (cuadro 298-3). En contadas ocasiones, en ancianos la pseudohipertensión puede depender de la incapacidad de medir con precisión la presión arterial en arterias gravemente escleróticas; dicho problema lo sugiere el hecho de que persista el pulso radial palpable a pesar de la oclusión de la arteria humeral por el manguito (maniobra de Osler). La presión real se puede conocer por medición endoarterial directa. La valoración de sujetos con hipertensión resistente al tratamiento deberá incluir la medición seriada de la misma en el hogar, para saber si las tensiones medidas en el consultorio representan la presión usual. Habrá que hacer una valoración más extensa en busca de una forma secundaria de hipertensión si no se vislumbra otra explicación de la resistencia tensional.

URGENCIAS POR HIPERTENSIÓN

Es posible que ante la gran disponibilidad de antihipertensores en Estados Unidos haya disminuido el número de personas cuyo cuadro inicial eran "niveles críticos" de la presión arterial. Muchos sujetos que muestran hipertensión intensa desde el comienzo, de hecho tienen hipertensión crónica y en caso de no haber daño agudo de un órgano terminal, la disminución repentina de la presión arterial se acompaña a veces de complicaciones graves y es mejor no intentarla. El elemento clave para obtener buenos resultados en el tratamiento de hipertensión intensa es diferenciar las crisis de hipertensión, de las urgencias por ella. El elemento que rige la rapidez con la que debe disminuir la presión arterial es el grado de daño en un órgano terminal y no el solo nivel tensional. Los **cuadros 298-9 y 298-10** incluyen diversas urgencias por hipertensión y tratamiento recomendados.

La *hipertensión maligna* es un síndrome en el cual aumenta repentinamente la presión arterial en un sujeto con hipertensión "de fondo" o vinculado con el comienzo súbito de hipertensión en un sujeto que era normotenso. No tiene tanta importancia el nivel absoluto de la presión como la rapidez con que aumenta. En el cuadro histopatológico el síndrome incluye vasculitis necrosante difusa, trombos arteriolares y depósito de fibrina en paredes de arteriolas. Se ha observado necrosis fibrinoide en arteriolas de riñones, cerebro, retina y otros órganos. Desde el punto de vista clínico el síndrome se identifica por la retinopatía progresiva (espasmo arteriolar, hemorragias, exudados y papiledema), deterioro de la función renal con proteinuria, anemia hemolítica microangiopática y encefalopatía. En los pacientes con tal problema la anamnesis debe incluir preguntas del empleo de inhibidores de monoaminooxidasa y estupefacientes (como cocaína o anfetaminas).

Es necesario disminuir rápidamente la presión arterial en sujetos con encefalopatía por hipertensión, pero las medidas francamente intensivas conllevan riesgos inherentes. En hipertensos, los límites superior e inferior de la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral se desplazan a niveles más altos de presión arterial y por ello la disminución rápida de los niveles tensionales por debajo del límite inferior de la autorregulación puede desencadenar isquemia o infarto cerebral como consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo cerebral. Con las medidas francamente intensivas también pueden disminuir el flujo sanguíneo

CUADRO 298-9 Fármacos parenterales preferidos en urgencias hipertensivas escogidas

Encefalopatía hipertensiva	Nitroprusiato, nicardipino, labetalol
Hipertensión maligna (cuando está indicado el tratamiento por vía IV)	Labetalol, nicardipino, nitroprusiato, enalaprilat
Apoplejía	Nicardipino, labetalol, nitroprusiato
Infarto del miocardio/angina inestable	Nitroglicerina, nicardipino, labetalol, esmolol
Insuficiencia ventricular izquierda aguda	Nitroglicerina, enalaprilat, diuréticos con acción en asa de Henle
Disección de aorta	Nitroprusiato, esmolol, labetalol
Crisis adrenérgica	Fentolamina, nitroprusiato
Hipertensión posoperatoria	Nitroglicerina, nitroprusiato, labetalol, nicardipino
Preeclampsia/eclampsia del embarazo	Hidralazina, labetalol, nicardipino

Fuente: Con autorización de DG Vidt, en S. Oparil, MA Weber (eds): *Hypertension*, 2a ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2005.

CUADRO 298-10 Dosis intravenosas usuales de antihipertensores utilizados en urgencias hipertensivas[a]

Antihipertensor	Dosis intravenosas
Nitroprusiato	Inicial: 0.3 (μg/kg)/min; usual: 2-4 (μg/kg)/min; máxima: 10 (μg/kg)/min durante 10 min
Nicardipino	Inicial: 5 mg/h; hacer ajustes de 2.5 mg/h a intervalos de 5-15 min; dosis máxima, 15 mg/h
Labetalol	2 mg/min hasta 300 mg o 20 mg en un lapso de 2 min, para seguir con 40-80 mg a intervalos de 10 min hasta un total de 300 mg
Enalaprilat	Usual: 0.625-1.25 mg en un plazo de 5 min cada 6-8 h; dosis máxima: 5 mg/dosis
Esmolol	Inicial: 80-500 μg/kg en un lapso de 1 min para seguir con 50-300 (μg/kg)/min
Fentolamina	Bolo de 5-15 mg
Nitroglicerina	Inicial: 5 μg/min para hacer ajustes de 5 μg/min a intervalos de 3-5 min; si no surge respuesta con 20 μg/min, cabe recurrir a incrementos de 10-20 μg/min
Hidralazina	10-50 mg a intervalos de 30 min

[a] Se necesita la medición constante de la presión arterial. Se comenzará con la dosis más baja. Las dosis e intervalos de administración ulteriores se ajustarán con arreglo a la respuesta tensional y la duración de acción del fármaco específico.

renal o coronario. El objetivo inicial del tratamiento es disminuir la presión arterial media, en no más de 25%, en término de minutos a 2 h o a una presión arterial en límites de 160/100 a 110 mmHg. Lo anterior se logra con nitroprusiato por vía IV, vasodilatador de acción breve cuya acción comienza en forma rápida y permite el control minuto a minuto de la presión arterial. Otros fármacos eficaces para tratar la encefalopatía mencionada son el labetalol y el nicardipino parenterales.

En sujetos con hipertensión maligna sin encefalopatía ni otro trastorno catastrófico es preferible disminuir la presión en el curso de horas o más y no en minutos; dicho objetivo se puede alcanzar con eficacia, con dosis frecuentes iniciales de fármacos orales de acción breve como captopril, clonidina y labetalol.

Después de apoplejía trombótica o hemorrágica (accidente cerebrovascular) a menudo se observan incrementos pasajeros y agudos de la presión arterial que duran días o semanas. En el tejido cerebral isquémico se deteriora la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral y se necesitan mayores tensiones arteriales para conservar dicho flujo. No se han definido en sujetos con trastornos cerebrovasculares agudos las cifras prefijadas específicas de presión arterial, pero es mejor evitar las disminuciones excesivas en tal variable. Al disponer con mayor facilidad de mejores métodos para medir el flujo sanguíneo cerebral (con tecnología CT), están en marcha estudios para valorar los efectos de clases diferentes de antihipertensores en la presión arterial y el flujo sanguíneo cerebral después de una apoplejía aguda. En la actualidad, en ausencia de otras indicaciones para usar tratamiento de casos agudos, en sujetos con infarto cerebral elegibles para recibir trombolíticos, un lineamiento recomendado es emprender el uso de antihipertensivos solamente en sujetos con una presión sistólica >220 mmHg u otra diastólica >130 mmHg. Si se utilizan trombolíticos, el objetivo tensional recomendado sería una cifra <185 mmHg para la sistólica y <110 mmHg para la diastólica. En personas con apoplejía hemorrágica los lineamientos sugeridos para emprender el uso de antihipertensivos son: presión sistólica >180 mmHg o diastólica >130 mmHg. No hay consenso respecto al tratamiento de la hipertensión después de hemorragia subaracnoidea. La disminución de la causa de la presión arterial conviene si la presión media es >130 mmHg.

Además del feocromocitoma, las crisis adrenérgicas por exceso de catecolaminas pudieran provenir de dosis excesivas de cocaína o anfetaminas, abstención de clonidina, lesiones agudas de médula espinal y la interacción de compuestos con tiramina e inhibidores de la monoaminooxidasa. En estos pacientes hay que recurrir a la fentolamina o al nitroprusiato.

El tratamiento de la hipertensión en pacientes de disección aórtica aguda se expone en el capítulo 301 y el de la hipertensión en embarazadas, en el capítulo 8.

299 Enfermedad renovascular

Sthephen C. Textor

Los vasos de los riñones tienen una complejidad extraordinaria que incluye el flujo arteriolar abundante a la corteza, más allá de las exigencias metabólicas, compatible con su función primaria de órgano de filtración. La circulación posglomerular después de llevar sangre a los glomérulos corticales se distribuye en segmentos medulares más profundos que se encargan del transporte de solutos que depende de energía, en múltiples niveles del túbulo renal. Dichos vasos posglomerulares transportan menos sangre, y el consumo mayor de oxígeno hace que las regiones más profundas de la médula estén al borde de la hipoxemia. Los trastornos vasculares que a menudo amenazan el riego sanguíneo de los riñones incluyen aterosclerosis de grandes vasos, enfermedades fibromusculares y cuadros embólicos. **La lesión microvascular, que incluye trastornos inflamatorios y hematológicos primarios se describe en el capítulo 341.**

El endotelio de capilares glomerulares comparte la susceptibilidad al estrés oxidativo, el daño tensional y la inflamación, con otros territorios vasculares. Las cifras de excreción de albúmina por orina (UAE, *urinary albumin excretion*) reflejan trastornos ateroscleróticos sistémicos. Las concentraciones mayores de UAE pueden aparecer antes de que surjan problemas cardiovasculares. La UAE y el riesgo de trastornos cardiovasculares disminuyen con las medidas farmacoterápicas como el uso de estatínicos. Estudios experimentales demuestran cambios funcionales y rarefacción de vasos finos de los riñones en situaciones de aterosclerosis acelerada, disminución de las tensiones de riego proximal o ambos factores, cuando hay trastornos de vasos de grueso calibre **(fig. 299-1)**.

ENFERMEDAD MACROVASCULAR

Los trastornos oclusivos de las arterias renales, vasos de grueso calibre, son consecuencia de compresión intrínseca de las mismas, displasia fibromuscular y muy a menudo trastornos ateroscleróticos. Cualquier cuadro que disminuya la tensión de riego del riñón activará mecanismos tendentes a restaurar las tensiones renales a expensas de que surja hipertensión sistémica. La restauración de las tensiones de riego puede revertir dichas vías, y por ello se considera a la estenosis de la arteria renal como una causa "secundaria" tratable y específica de hipertensión.

La estenosis de la arteria renal es frecuente y a menudo sólo genera efectos hemodinámicos leves. Se ha señalado displasia fibromuscular (FMD, *fibromuscular dysplasia*) en 3 a 5% de sujetos normales que acuden como posibles donantes de riñones, sin hipertensión. En el comienzo puede manifestarse por medio de signos clínicos de hipertensión en personas jóvenes (de 15 a 50 años), a menudo mujeres. La FMD no amenaza la función renal, pero a veces causa oclusión total y puede asociarse con aneurismas de la arteria renal. La estenosis aterosclerótica de la arteria renal (ARAS) es frecuente en la población general (6.8% de una muestra de extracción comunitaria de personas mayores de 65 años) y la prevalencia aumenta con la edad y en pacientes con otras entidades vasculares como arteriopatía coronaria (18 a 23%), afectación aórtica periférica o enfermedad de extremidades inferiores (o ambas entidades) (>30%). Sin tratamiento, la ARAS evoluciona hasta llegar a cerca de 50% de los casos en un lapso quinquenal, a veces hasta la oclusión total. El tratamiento intensivo de la presión arterial y la administración de estatínicos al parecer lentifican el trastorno, mejoran las cifras y con ello el pronóstico clínico.

Los niveles críticos de estenosis llevan a disminución de la tensión de riego que activará el sistema de renina-angiotensina, disminuirá la excreción de sodio y activará las vías adrenérgicas simpáticas. Los fenómenos anteriores originan hipertensión sistémica que se caracteriza por dependencia de angiotensina en las etapas iniciales, variabilidad grande de las tensiones, pérdida de los ritmos circadianos de presión arterial (BP) y aceleración del daño de órgano "efector", que incluye hipertrofia de ventrículo izquierdo y fibrosis renal. La hipertensión renovascular se trata con fármacos que bloquean el sistema de renina-angiotensina y otros más que modifican tales vías presoras. También se trata con la restauración del flujo sanguíneo renal por revascularización endovascular o quirúrgica. Casi todos los pacientes necesitan farmacoterapia continua con antihipertensores, porque la sola revascularización rara vez normaliza la BP.

La ARAS y la hipertensión sistémica tienden a afectar tanto a los riñones posestenóticos como el contralateral, lo cual aminora la tasa de filtración glomerular (GFR) global en ARAS. Cuando la función de los riñones es amenazada predominantemente por una enfermedad de grandes vasos, se le califica de nefropatía isquémica. La disminución moderada del flujo

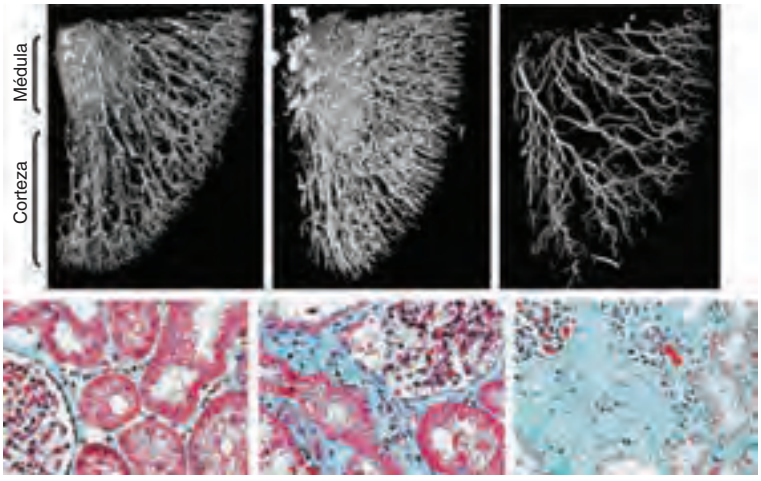


FIGURA 299-1. Ejemplo de imágenes de micro-CT de vasos definidos por cilindros radioopacos inyectados en los vasos renales. Las imágenes ilustran la red capilar cortical densa y compleja que se distribuye en la corteza renal, que puede proliferar o sucumbir a la rarefacción bajo la influencia de la aterosclerosis, enfermedad oclusiva o ambos trastornos. Después de los cambios en el riego sanguíneo hay fibrosis tubulointersticial y pérdida de la función renal.

Abreviaturas: MV, microvascular. *(Con autorización de LO Lerman, AR Chade: Curr Opin Nephrol Hyper 18:160, 2009.)*

sanguíneo que surge y se manifiesta poco a poco se acompaña de disminución de GFR y limitado consumo de oxígeno, con conservación de la oxigenación hística. En consecuencia, la función renal permanece estable durante el lapso de tratamiento médico, a veces durante años. En la enfermedad avanzada surgirá disminución del riego cortical e hipoxia hística franca. A diferencia de la FMD, la ARAS aparece en sujetos con otros factores de riesgo de aterosclerosis y se sobreañade a menudo a la enfermedad preexistente de vasos finos en el riñón, que es consecuencia de hipertensión, envejecimiento y diabetes. Prácticamente 85% de los pacientes en quienes se considera la revascularización renal muestra nefropatía crónica (CKD) de etapas 3 a 5 con GFR menor de 60 mL/min por 1.73 m^2. La presencia de ARAS es un elemento anticipatorio importante de complicaciones y problemas cardiovasculares agudos vinculados con la muerte, independientemente de que se emprenda la revascularización renal.

Las estrategias diagnósticas en el caso de estenosis de arteria renal dependen en parte de los aspectos específicos por abordar. El conocimiento no penetrante de los vasos renales puede lograrse con varias técnicas que se resumen en el **cuadro 299-1**. La activación del sistema renina-angiotensina es una etapa fundamental en la génesis de la hipertensión renovascular, pero es pasajera. En consecuencia, los niveles de actividad de renina están sometidos a factores cronológicos, efectos de fármacos y la ingesta de sodio, y no anticipan de manera precisa la respuesta al tratamiento vascular. En términos generales, las velocidades de la sangre en arteria renal medidas por ecografía Doppler mayor de 200 cm/s por lo común son elementos que anticipan la posibilidad de lesiones hemodinámicamente importantes (oclusión del diámetro del vaso >60%), aunque los estudios de tratamiento exigen que la velocidad rebase los 300 cm/s para evitar estados positivos falsos. El índice de resistencia renal posee utilidad anticipatoria en cuanto a la viabilidad de los riñones. Sin embargo, todavía depende del operador y de la institución que lo practica. La renografía intensificada con captopril tiene un valor predictivo negativo potente cuando es totalmente normal. La angiografía por resonancia magnética (MRA) se utiliza con menos frecuencia, pues el uso de gadolinio como medio de contraste se ha vinculado con fibrosis sistémica nefrógena. Con la CT con medio de contraste con reconstrucción vascular se obtienen excelentes imágenes vasculares y valoración funcional, pero conlleva un pequeño riesgo de efectos tóxicos del medio de contraste.

TRATAMIENTO ESTENOSIS DE LA ARTERIA RENAL

A pesar de que con la restauración del flujo y el riego sanguíneo renales parece que intuitivamente se obtienen beneficios en caso de lesiones ocluyentes muy intensas, la revascularización también conlleva peligros y gastos. Los individuos con FMD por lo común son mujeres más jóvenes que tienen vasos por lo demás normales, y una esperanza de vida larga. Ellas a menudo reaccionan satisfactoriamente a la angioplastia percutánea de arteria renal. Si es posible controlar la BP hasta niveles predeterminados y la función renal sigue estable en personas con ARAS, podría pensarse que es igualmente eficaz el tratamiento médico con vigilancia de la evolución del padecimiento. Las investigaciones

CUADRO 299-1 Resumen de las modalidades de imagen para valorar los vasos de los riñones

Estudios de riego para valorar el flujo sanguíneo diferencial por riñones			
Renografía con captopril y mertiatida de tecnecio-99Tc (^{99m}Tc MAG3)	La disminución de la tensión de filtración (mediada por captopril) amplifica las diferencias en el riego renal	Estudios normales descartan hipertensión renovascular	Limitaciones múltiples en pacientes de aterosclerosis avanzada o creatinina >2.0 mg/100 mL (177 µmol/L)
Estudios vasculares para valorar las arterias renales			
Ecografía dúplex	Muestra las arterias renales y mide la velocidad de flujo como una forma de valorar la intensidad de la estenosis	Método barato que se practica ampliamente	Depende en gran medida de la experiencia del operador; es menos útil que la angiografía penetrante para el diagnóstico de displasia fibromuscular y anormalidades en las arterias renales accesorias
Angiografía por resonancia magnética	Muestra las arterias renales y la aorta perirrenal	Es una técnica no nefrotóxica pero hay dudas de que la toxicidad del gadolinio impida utilizarla en casos en que la GFR es <30 mL/min/1.73 m^2; genera imágenes excelentes	Es una técnica cara: el gadolinio no se usa en caso de insuficiencia renal, porque no visualiza los vasos con endoprótesis
Angiografía por tomografía computarizada	Muestra las arterias renales y la aorta perirrenal	Genera excelentes imágenes; las endoprótesis no causan artefactos	Método caro, se necesita un moderado volumen de medio de contraste y es una técnica potencialmente nefrotóxica
Angiografía endoarterial	Indica el sitio y la gravedad de la lesión vascular	Se considera un "método normativo corriente" para el diagnóstico de trastorno de grandes vasos, y se realiza por lo común al mismo tiempo de una intervención planeada	Método caro; entre los riesgos acompañantes están los ateroémbolos, toxicidad del medio de contraste, complicaciones propias de la técnica como disección

Abreviatura: GFR, tasa de filtración glomerular.

prospectivas hasta el momento no han identificado beneficios de gran peso con técnicas intervencionistas en lo que se refiere a los resultados a corto plazo de BP y la función renal, y todavía no se completan estudios a largo plazo en relación con puntos finales cardiovasculares como enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardiaca congestiva, infarto del miocardio e insuficiencia renal terminal. Las medidas médicas deben incluir bloqueo del sistema de renina-angiotensina, obtención de las cifras "preestablecidas" de BP, interrupción del tabaquismo y uso de estatínicos y de aspirina. La revascularización renal se reserva actualmente para pacientes en quienes es ineficaz el tratamiento médico o para quienes terminan por presentar complicaciones adicionales.

Las técnicas de revascularización renal están en fase de mejoría. Con la experiencia de los operadores, las complicaciones de gran magnitud se producen únicamente en 9% de los casos, en promedio, como son disección de la arteria renal, perforación capsular, hemorragia y a veces enfermedad ateroembólica. Esta última enfermedad, a pesar de que es poco común, puede ser catastrófica y acelerar la hipertensión y la insuficiencia renal, precisamente por fenómenos que buscan evitar la revascularización. El flujo sanguíneo por riñones se restaura mediante endoprótesis endovasculares, pero la recuperación de la función renal es limitada en 25% de los casos, en promedio, sin cambios en la mitad de los casos, y en los demás hay deterioro. Los individuos que pierden rápidamente la función renal, a veces vinculada con la administración de antihipertensores o con enfermedad vascular que afecta la función de toda la masa renal, muestran mayor posibilidad de recuperar su función después de restaurar el flujo sanguíneo. Si la hipertensión no mejora con medidas eficaces, con la revascularización se obtienen beneficios reales. El **cuadro 299-2** resume las directrices aceptadas para considerar la revascularización mencionada.

NEFROPATÍA ATEROEMBÓLICA

Los émbolos a los riñones más a menudo contienen cristales de colesterol que se desprenden de una placa vascular aterosclerótica y se alojan en vasos finos corriente abajo. Casi todos los trastornos ateroembólicos clínicos aparecen después de técnicas angiográficas, a menudo en los vasos coronarios. Se ha planteado que prácticamente todas las técnicas intervencionistas vasculares culminan en fracturas de placas y liberación de microémbolos, pero sólo en una fracción de tales casos aparecen manifestaciones clínicas. La incidencia de ateroémbolos clínicos ha aumentado con la práctica más frecuente de técnicas vasculares y al prolongarse la esperanza de vida. En más de 3% de los ancianos con nefropatía terminal (ESRD, *end-stage renal disease*) se sospecha nefropatía ateroembólica, y es probable que no se le diagnostique con su frecuencia real. Es más común en varones con el antecedente de diabetes, hipertensión y cardiopatía isquémica. Los ateroémbolos en los riñones guardan un vínculo neto con enfermedad aneurismática de aorta y estenosis de arteria renal. Casi todos los casos clínicos pueden vincularse con hechos desencadenantes como angiografía, cirugía vascular, anticoagulación con heparina, administración de trombolíticos o traumatismos. Las manifestaciones clínicas del síndrome por lo común aparecen y evolucionan uno a 14 días después del hecho desencadenante, y semanas después pueden seguir apareciendo. En menos de la mitad de los pacientes se observan manifestaciones embólicas sistémicas como fiebre, dolor abdominal y adelgazamiento, aunque pueden ser más comunes las manifestaciones cutáneas que incluyen *livedo reticularis* y gangrena localizada del primer dedo del pie. Frecuentemente se observan empeoramientos de la hipertensión y deterioro de la función renal, que a veces alcanza una fase maligna. Aparece insuficiencia progresiva renal que obliga a diálisis como medio de apoyo; los casos anteriores suelen aparecer después de un comienzo irregular por muchas semanas y tienen un pronóstico ominoso. Las cifras de mortalidad después de 1 año llegan a 38%, y a pesar de que algunos enfermos al final se recuperan en grado suficiente para no necesitar diálisis, muchos no se recuperan.

CUADRO 299-2 Factores clínicos que favorecen el tratamiento médico y la revascularización o vigilancia en casos de estenosis de arteria renal

Factores que vuelven preferible el tratamiento médico y la revascularización contra la estenosis de arteria renal
• Disminución progresiva de GFR durante el tratamiento de hipertensión sistémica
• No lograr el control adecuado de la presión arterial con tratamiento médico óptimo (sin eficacia médica)
• Disminución rápida o repetitiva de GFR, junto con la disminución de la tensión sistémica
• Disminución de GFR durante la administración de inhibidores de ACE o ARB
• Insuficiencia congestiva cardiaca repetitiva en un paciente en que la adecuación de la función ventricular izquierda no explica una causa
Factores que favorecen el tratamiento médico y la vigilancia de enfermedad de arteria renal
• Presión arterial controlada con función renal estable (como sería insuficiencia renal estable)
• Estenosis estable de arteria renal sin evolución en los estudios de vigilancia (p. ej., ecografía dúplex seriada)
• Edad muy avanzada, limitaciones de la esperanza de vida o ambos factores
• Los cuadros patológicos intercurrentes y extensos que hacen de la revascularización una técnica muy peligrosa
• Riesgo grande de una experiencia previa con enfermedad ateroembólica
• Otras enfermedades concomitantes del parénquima renal que causan disfunción renal progresiva (como nefritis intersticial, nefropatía diabética)

Abreviaturas: ACE, enzima convertidora de angiotensina; ARB, antagonistas de receptores de angiotensina; GFR, tasa de filtración glomerular.

Más allá de las manifestaciones clínicas mencionadas, los datos de estudio de laboratorio incluyen incremento de la creatinina, eosinofilia pasajera (60 a 80%); aceleración de la velocidad de eritrosedimentación, e hipocomplementemia (15%). Es difícil corroborar el diagnóstico y a menudo se logra por exclusión. El diagnóstico definitivo depende de la biopsia de riñón, en que se advierte oclusión de vasos finos con cristales de colesterol que dejan un "intersticio" en el vaso. La imagen histopatológica (biopsia) de individuos a quienes se practicará revascularización quirúrgica de riñón indican que a menudo aparecen émbolos asintomáticos de colesterol antes de realizar cualquier nueva manipulación.

No se dispone de medidas eficaces contra la enfermedad ateroembólica una vez que se manifiesta. Se recomienda interrumpir el uso de anticoagulantes. A veces se logra la recuperación tardía de la función renal después de métodos de apoyo, y la administración de estatínicos puede mejorar el pronóstico. No hay certeza de la utilidad de dispositivos de protección contra émbolos en la circulación renal, y los datos de unos cuantos estudios prospectivos no han demostrado beneficios mayores. Los dispositivos se limitan a la protección distal durante el método endovascular y no brindan protección después de que se retiran los restos embólicos.

NEFROPATÍAS TROMBOEMBÓLICAS

La oclusión trombótica de vasos renales o ramas arteriales puede hacer que disminuya la función renal y surja hipertensión. Es difícil diagnosticar, y a menudo no se le concede gran importancia, el problema, especialmente en ancianos. La trombosis suele aparecer como consecuencia de anormalidades de vasos locales como disección local, traumatismos o vasculitis inflamatoria. Las microdisecciones locales a veces causan áreas irregulares y pasajeras de infartos llamadas "mediólisis arteriolar segmentaria". A pesar de que algunos cuadros de hipercoagulabilidad se manifiestan inicialmente en la forma de trombosis de arteria renal, es una situación rara. El problema también puede provenir de trastornos embólicos a distancia, por ejemplo, la aurícula izquierda en pacientes de fibrilación auricular o émbolos de grasa que provienen de tejido traumatizado, muy a menudo fractura de grandes huesos. La emisión por el corazón incluye vegetaciones de endocarditis bacteriana subaguda. Los émbolos sistémicos a los riñones también pueden provenir de la circulación venosa, en caso de que haya cortocircuito de derecha a izquierda, por ejemplo a través del agujero oval persistente. Las manifestaciones clínicas varían con arreglo a la rapidez de comienzo y la magnitud de la oclusión. La trombosis arterial aguda puede causar dolor del flanco, fiebre, leucocitosis, náusea y vómito. En caso de surgir infarto del riñón aumentarán las concentraciones de enzimas como lactato deshidrogenasa (LDH) a puntos extremos. Si los dos riñones están afectados, la función de ellos se reducirá repentinamente, con disminución de la diuresis. Si el ataque se localiza en un solo órgano, los cambios de la función pueden ser leves. La hipertensión por la liberación repentina de renina desde el tejido isquémico puede surgir rápidamente, en la medida en que persista un poco de tejido viable en el borde alrededor del infarto. Si la zona de infarto se demarca precisamente, el incremento de BP y la actividad de renina podrán mostrar resolución. El diagnóstico de infarto renal se puede corroborar por estudios de imagen vascular como MRI, angiografía de CT o arteriografía **(fig. 299-2)**.

TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS ARTERIAL DE RIÑÓN

Las opciones para intervenir en la oclusión arterial de identificación reciente incluyen reconstrucción quirúrgica, anticoagulantes, administra-

FIGURA 299-2. *A.* Angiograma por CT en que se observa pérdida de la circulación en el polo superior del riñón derecho en una persona con enfermedad fibromuscular y un aneurisma de arteria renal. La activación del sistema de renina-angiotensina causó hipertensión de evolución rápida. ***B.*** Angiograma que muestra estenosis de gran intensidad de arteria renal que afecta el riñón izquierdo. La lesión en cuestión suele ser parte de aterosclerosis generalizada y a veces es una extensión de una placa aórtica. La lesión aparece en personas de mayor edad que tienen desde antes factores de riesgo de aterosclerosis.

ción de trombolíticos, métodos endovasculares y medidas de sostén, en particular antihipertensores. La aplicación de estos métodos depende de la condición global del enfermo, los factores desencadenantes como traumatismo local o enfermedades sistémicas; la magnitud del tejido renal y la función en peligro y la posibilidad de hechos repetitivos en lo futuro. En el caso de enfermedad unilateral (p. ej., disección arterial con trombosis), pueden bastar las medidas de apoyo con anticoagulantes. La oclusión bilateral aguda puede ser catastrófica y causar insuficiencia renal anúrica. Con arreglo al hecho desencadenante, los tratamientos quirúrgicos o con trombolíticos en ocasiones logran restaurar la viabilidad de los riñones.

DAÑO MICROVASCULAR QUE ACOMPAÑA A HIPERTENSIÓN

NEFROESCLEROSIS ARTERIOLAR

Hipertensión "maligna" La presión arterial aumenta con la edad, pero desde hace mucho se ha sabido que en algunas personas surgen y evolucionan rápidamente incrementos progresivos de dicha tensión, con daño de órgano terminal, que incluyen hemorragias retinianas, encefalopatías y disminución de la función de riñones. Por medio del componente de placebo, durante investigaciones comparativas del tratamiento de hipertensión, se identificó la evolución hasta niveles graves en 20% de los sujetos, en un quinquenio. Sin tratamiento, los individuos con daños de órgano "efector", que incluyen papiledema y deterioro de la función renal, presentarán cifras de mortalidad mayores de 50% en un lapso de seis a 12 meses, y con ello, la calificación de maligna. Los estudios *post mortem* en los pacientes con tales problemas identificaron lesiones vasculares llamadas "necrosis fibrinoide" con rotura de la pared del vaso, depósito de material eosinófilo que incluye fibrina, e infiltrado perivascular de células. En las arterias interlobulillares de mayor calibre se identificó una lesión separada, con proliferación hiperplásica de elementos celulares de la pared del vaso, depósitos de colágeno y separación de capas, cuadro denominado lesión en "capas de cebolla". En el caso de muchos de los pacientes, la necrosis fibrinoide culminó en obliteración de los glomérulos y pérdida de las estructuras tubulares. El siguiente paso fue la insuficiencia renal progresiva, y sin diálisis como método de sostén, aumentó la mortalidad temprana en la hipertensión no tratada, de fase maligna. Los cambios vasculares anteriores pudieron presentarse con la lesión de origen tensional por diversas vías de hipertensión, incluida (no exclusivamente) la activación del sistema de renina-angiotensina y vasoespasmo profundo vinculado con liberación de catecolaminas. En ocasiones la lesión del endotelio basta para inducir hemólisis angiopática, que será descrita luego.

Los antihipertensores constituyen los elementos básicos del tratamiento de la hipertensión maligna. Con la disminución eficaz de la tensión, las manifestaciones de lesión vascular que incluyen hemólisis angiopática y disfunción renal, mejorarán con el transcurso del tiempo. Datos de series publicadas antes de que se contara con farmacoterapia sugirieron que las cifras de mortalidad anual rebasaban 90%, pero la sobrevida actual quinquenal excede en 50 por ciento.

La hipertensión maligna es menos común en países del hemisferio occidental, a pesar de que persiste en otras zonas del mundo en que no hay tanta disponibilidad de atención médica ni uso de antihipertensores. Comúnmente surge en pacientes de hipertensión tratada que descuidan la ingestión de medicamentos o que utilizan vasoespásticos como la cocaína. En forma típica, las anormalidades renales por lo común incluyen aumento de la creatinina sérica y a veces hematuria y proteinuria. Los datos bioquímicos pueden abarcar signos de hemólisis (anemia, esquistocitos y reticulocitosis), y los cambios propios de la insuficiencia renal. Existe una mayor posibilidad de que los varones afroestadounidenses terminen por mostrar hipertensión progresiva a muy breve plazo e insuficiencia renal respecto de los sujetos de raza blanca en Estados Unidos. Los polimorfismos genéticos (identificados originalmente como *MYH9*, aunque en la actualidad se considera que son *APON1*), que son comunes en la población afroestadounidense, predisponen a sutiles alteraciones glomerulares esclerosantes focales, y la hipertensión grave surge a edades más tempranas como consecuencia de nefropatía en tales casos.

"Nefroesclerosis por hipertensión" Con base en la experiencia acumulada con la hipertensión maligna y pruebas epidemiológicas que vinculan a la BP con riesgos de insuficiencia renal por largo tiempo, desde hace mucho se ha supuesto que grados menores de hipertensión inducen cambios menos graves pero prevalecientes en los vasos renales y la pérdida de la función renal. Como consecuencia, un segmento importante de pacientes que llegan a ESRD sin diagnóstico etiológico específico termina por ser clasificado bajo "nefroesclerosis hipertensora". Por el estudio patológico se identifica comúnmente el engrosamiento de arteriolas aferentes con depósitos de material eosinófilo homogéneo (arteriolosclerosis hialina) acompañado de angostamiento del calibre interior de vasos. Las manifestaciones clínicas comprenden cambios de vasos retinianos que acompañan a la hipertensión (angostamiento arteriolar y cambios "en cruces vasculares"), hipertrofia ventricular izquierda y aumento de BP. No hay certeza de la importancia de tales cambios vasculares en la función renal. Las muestras *post mortem* y de biopsias obtenidas de donantes normotensos de riñones demuestran cambios similares en los vasos, vinculados con el envejecimiento, dislipidemias e intolerancia a la glucosa. La disminución de la BP no lentifica la evolución de enfermedades renales proteinúricas, y está justificada para que disminuya el riesgo cardiovascular excesivo vinculado con CKD, pero la administración de antihipertensores no altera la evolución de la disfunción renal identificada específicamente como nefroesclerosis hipertensora.

300 Trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar

Samuel Z. Goldhaber

EPIDEMIOLOGÍA

La tromboembolia venosa (VTE, *venous thromboembolism*) comprende la trombosis venosa profunda (DVT, *deep venous thrombosis*) y la embolia pulmonar (PE, *pulmonary embolism*) y ocasiona muerte y discapacidad de origen vascular. En Estados Unidos, el *Surgeon General* estima que cada año en ese país se producen 100 000 a 180 000 fallecimientos por PE y declara que tal trastorno constituye la causa evitable de muerte más común en personas hospitalizadas. Los supervivientes pueden morir por las discapacidades de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica, o a causa del síndrome postrombótico. La primera ocasiona disnea, en particular con el esfuerzo. El síndrome postrombótico (conocido también como *insuficiencia venosa crónica*) daña las válvulas venosas de las extremidades pélvicas y origina edema maleolar o de pantorrillas y dolor sordo en la pierna, en particular si el sujeto está de pie largo tiempo. En su forma más grave, el síndrome postrombótico origina úlceras de la piel **(fig. 300-1)**.

FISIOPATOLOGÍA

Inflamación y activación de plaquetas La tríada de Virchow comprende inflamación, hipercoagulabilidad y daño endotelial; culmina en el reclutamiento de plaquetas activadas que liberan micropartículas y estas últimas contienen mediadores proinflamatorios que se unen a neutrófilos, los estimulan para que liberen su material nuclear y forman redes extracelulares a semejanza de retículos llamados "trampas" extracelulares de neutrófilos. Dichas redes protrombóticas contienen histonas que estimulan la agregación plaquetaria e inducen la generación de trombina que depende de plaquetas. Se forman trombos venosos y se multiplican en el entorno de estasis, baja presión de oxígeno y mayor cantidad de genes proinflamatorios.

Estados protrombóticos Las dos mutaciones genéticas de tipo autosómico dominante más comunes incluyen el factor V de Leiden que origina resistencia al anticoagulante endógeno, la proteína C activada (que inactiva los factores de coagulación V y VIII), y la mutación del gen de protrombina que incrementa la concentración de protrombina en plasma **(caps. 78 y 142)**. La antitrombina y las proteínas C y S, son inhibidores naturales de la coagulación y las deficiencias de las mismas se vinculan con VTE, pero son poco comunes. El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos es la causa más común y adquirida de trombofilia y acompaña a la trombosis venosa o arterial. Otros factores predisponentes frecuentes incluyen cáncer, obesidad, tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, neumopatía obstructiva crónica, nefropatía crónica, transfusión de sangre, viajes largos en aeronaves, contaminación del aire, anticonceptivos orales, embarazo, remplazo hormonal en la menopausia, cirugía y traumatismos.

FIGURA 300-1. Úlceras cutáneas en el maléolo externo, como consecuencia de un síndrome postrombótico de la pierna.

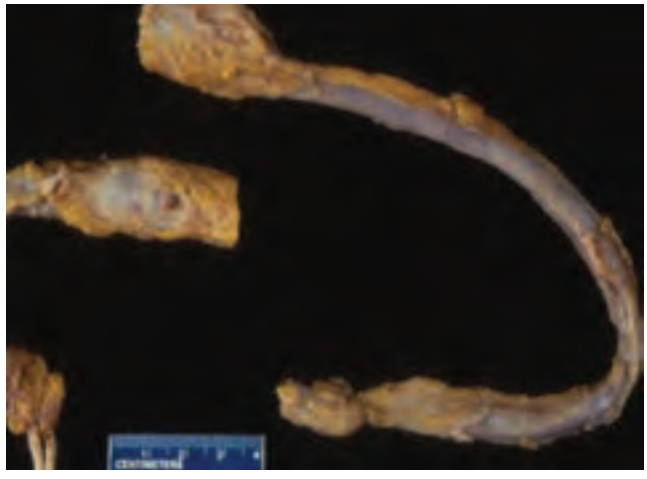


FIGURA 300-2. Trombosis venosa profunda en la necropsia.

Embolización Cuando los trombos venosos profundos **(fig. 300-2)** se desprenden de su sitio de formación, se transforman en émbolos para viajar a la vena cava, a la aurícula y al ventrículo derechos, y alojarse en la circulación arterial pulmonar, y en ella causar PE aguda. Como dato paradójico, tales trombos en ocasiones se transforman en émbolos en la circulación arterial a través del agujero oval persistente o una comunicación interauricular. Muchos pacientes con PE no tienen manifestaciones de DVT porque el coágulo se transformó en émbolo y llegó a los pulmones.

Fisiología Las anomalías más frecuentes del intercambio de gases son la hipoxemia arterial y el incremento del gradiente de la presión de O_2 alveoloarterial, que representa la ineficiencia de la transferencia de O_2 a través de los pulmones. Aumenta el espacio anatómico muerto porque el gas respirado no se incorpora a las unidades de intercambio gaseoso de los pulmones. El espacio muerto fisiológico se incrementa porque la ventilación hasta las unidades de intercambio gaseoso rebasa el flujo sanguíneo venoso a través de los capilares pulmonares.

Otras anomalías fisiopatológicas comprenden:

1. *Mayor resistencia vascular pulmonar* causada por obstrucción vascular o secreción plaquetaria de agentes neurohumorales vasoconstrictores como la serotonina. La liberación de mediadores vasoactivos ocasiona desigualdad de ventilación/perfusión en sitios alejados del émbolo y ello explica la diferencia entre PE pequeña, y el gradiente de O_2 alveoloarterial grande.
2. *Deficiencia del intercambio gaseoso* por el incremento del espacio muerto alveolar a causa de obstrucción vascular, hipoxemia por hipoventilación alveolar en relación con la perfusión del pulmón no obstruido; cortocircuito de derecha a izquierda o disminución de la transferencia de monóxido de carbono por la pérdida de la superficie de intercambio gaseoso.
3. *Hiperventilación alveolar* por la estimulación refleja de receptores irritativos.
4. *Mayor resistencia de vías respiratorias* causada por la constricción de las mismas en sentido distal a los bronquios.
5. *Disminución de la distensibilidad (volumen) pulmonar* causada por edema o hemorragia pulmonar o pérdida de la sustancia tensoactiva (surfactante).

Hipertensión pulmonar, disfunción de ventrículo derecho (RV) y microinfarto del RV La obstrucción de arteria pulmonar hace que aumente la presión de la misma y surja resistencia vascular pulmonar.

Al aumentar la presión parietal de RV surgen dilatación y disfunción de dicho vaso, con la liberación del biomarcador cardiaco, el péptido natriurético cerebral. El tabique interventricular se abomba hacia el ventrículo izquierdo (LV, *left ventricle*) intrínsecamente normal y lo comprime. La disfunción diastólica del LV disminuye la distensibilidad de tal cavidad y afecta su llenado. La mayor presión parietal del RV también comprime la arteria coronaria derecha, limita el aporte de oxígeno al miocardio y desencadena la isquemia de arteria coronaria derecha y el microinfarto del RV con liberación de biomarcadores cardiacos como la troponina. La deficiencia de llenado del LV puede ocasionar disminución del gasto cardiaco de esa cámara y de la presión arterial sistémica, y como consecuencia, hay colapso circulatorio y muerte.

CLASIFICACIÓN DE LA EMBOLIA PULMONAR Y DE LA TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

Embolia pulmonar La **PE masiva** comprende 5 a 10% de los casos y se caracteriza por trombosis extensa que afecta al menos, la mitad de los vasos del pulmón. Los signos definitorios de PE masiva son disnea, síncope, hipotensión y cianosis. El cuadro inicial puede ser el choque cardiógeno y los pacientes fallecen por insuficiencia de múltiples órganos y sistemas. La **PE submasiva** abarca 20 a 25% de los pacientes y se caracteriza por disfunción del RV a pesar de la presión arterial sistémica normal. La combinación de insuficiencia de las cavidades derechas del corazón y la liberación de biomarcadores cardiacos denota una mayor posibilidad de deterioro clínico. La **PE de bajo riesgo** comprende 70 a 75% de los casos, y en tal situación los pacientes muestran un pronóstico excelente.

Trombosis venosa profunda La **DVT de extremidad pélvica** por lo común comienza en la pantorrilla y se propaga en sentido proximal a las venas poplítea, femoral e ilíaca. La DVT de miembros pélvicos tiene una frecuencia 10 veces mayor que la **DVT de extremidad superior** que suele ser desencadenada por la colocación de marcapasos, desfibriladores cardiacos internos y catéteres en vena central a permanencia. La posibilidad de DVT de extremidad superior aumenta conforme lo hace el diámetro del catéter y el número de diámetros interiores. El cuadro inicial de la **trombosis venosa superficial** por lo común incluye eritema, hipersensibilidad al tacto y "cordón palpable". En estos casos el paciente está expuesto al peligro de que la trombosis se extienda al sistema venoso profundo.

DIAGNÓSTICO

Valoración inicial Se conoce a la arteria pulmonar como la "gran simuladora". Su diagnóstico es difícil porque sus síntomas y signos son inespecíficos. La manifestación más frecuente es la disnea no explicada. Cuando ocurre PE oculta, simultáneamente con insuficiencia cardiaca congestiva manifiesta o neumonía, a menudo no se produce la mejoría clínica pese a las medidas médicas corrientes contra la enfermedad concomitante. Tal situación aporta una pista clínica hacia la posible coexistencia con PE.

En el caso de DVT el síntoma más común es un "calambre" en la mitad inferior de la pantorrilla que persiste y se intensifica en el curso de varios días. Los criterios de estratificación puntual permiten estimar la posibilidad clínica de que ocurra DVT y PE (cuadro 300-1). Los individuos con posibilidad baja o moderada de DVT o PE deben ser sometidos a una valoración diagnóstica inicial con la prueba del dímero D sola (véase "Estudios hematológicos") sin métodos de imagen obligatorios (fig. 300-3). Sin embargo, en individuos con una gran posibilidad clínica de VTE se puede omitir la prueba de dímero D y realizar estudios de imagen como la etapa siguiente en el algoritmo diagnóstico.

Pistas clínicas útiles No todos los dolores de piernas son causados por DVT ni todos los casos de disnea lo son por PE (cuadro 300-2). La molestia repentina e intensa de la pantorrilla sugiere la rotura de un quiste de Baker. La fiebre y los escalofríos suelen ser un elemento anticipatorio de la celulitis y no de DVT. En caso de aparecer, el signo clínico consiste sólo en una molestia leve a la palpación en la porción inferior de la pantorrilla. Sin embargo, la DVT masiva suele surgir inicialmente con intensa hinchazón del muslo, dolor a la palpación y eritema. Si hay edema difuso de la extremidad pélvica es poco posible que haya DVT. Es más probable la exacerbación aguda de la insuficiencia venosa por un síndrome postrombótico. La trombosis venosa del brazo puede manifestarse inicialmente por asimetría del hueco supraclavicular o de la circunferencia de los brazos.

El *infarto pulmonar* suele denotar la presencia de PE baja; tal entidad es muy dolorosa porque el trombo se aloja en sentido periférico cerca de la distribución de los nervios pleurales. Las causas de *PE no trombótica* incluyen embolia grasa después de fractura de huesos de la pelvis o huesos largos, embolia tumoral, médula ósea y embolia de aire. La embolia de segmento y de fragmentos óseos aparece después de remplazo total de cadera o de rodilla. Los usuarios de drogas intravenosas se pueden inyectar muy diversas sustancias que se transforman en émbolos, como cabello, talco y algodón. La *embolia de líquido amniótico* aparece cuando se rompen las membranas fetales o hay un desgarro o fuga en el borde placentario.

CUADRO 300-1 Normas de decisión clínica

Probabilidad clínica baja de DVT si la calificación puntual es ≤0; probabilidad moderada si la calificación es de 1 a 2, y alta si es ≥3 puntos

Variable clínica	Calificación de DVT
Cáncer activo	1
Parálisis, paresias o inmovilización reciente en enyesado	1
Reposo absoluto por >3 días; cirugía mayor <12 semanas	1
Dolor a la palpación en la distribución de venas profundas	1
Hinchazón de todo el miembro pélvico	1
Hinchazón unilateral de la pantorrilla >3 cm	1
Edema blanco	1
Venas no varicosas superficiales colaterales	1
Otro diagnóstico cuando menos con la misma posibilidad que DVT	–2

Gran posibilidad clínica de PE si la calificación puntual es >4

Variable clínica	Calificación de PE
Signos y síntomas de DVT	3.0
Otro diagnóstico menos probable que PE	3.0
Frecuencia cardiaca >100 lpm	1.5
Inmovilización >3 días; cirugía en término de 4 semanas	1.5
PE o DVT previas	1.5
Hemoptisis	1.0
Cáncer	1.0

Modalidades diagnósticas no imagenológicas • ***MÉTODOS HEMATOLÓGICOS*** La expresión cuantitativa del *enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA) con dímero D plasmático* aumenta en presencia de DVT o PE por la degradación de fibrina, por acción de la plasmina. La mayor cantidad de dímero D denota trombólisis endógena, aunque a menudo es ineficaz clínicamente. La sensibilidad del dímero D es >80% respecto a DVT (que incluye DVT aislada de pantorrilla) y >95% en PE. El dímero D es menos sensible para detectar DVT que para identificar PE, porque es menor el tamaño del trombo en el caso de DVT. El dímero D normal es un método útil para "descartar" DVT. Sin embargo, la técnica de dímero D es inespecífica. Los niveles aumentan en sujetos con infarto del miocardio, neumonía, septicemia, cáncer y después de operaciones, y en mujeres en el segundo o el tercer trimestre del embarazo. Por todo esto, rara vez es útil el dímero D en pacientes hospitalizados, porque sus niveles ya estaban elevados a menudo por alguna enfermedad sistémica.

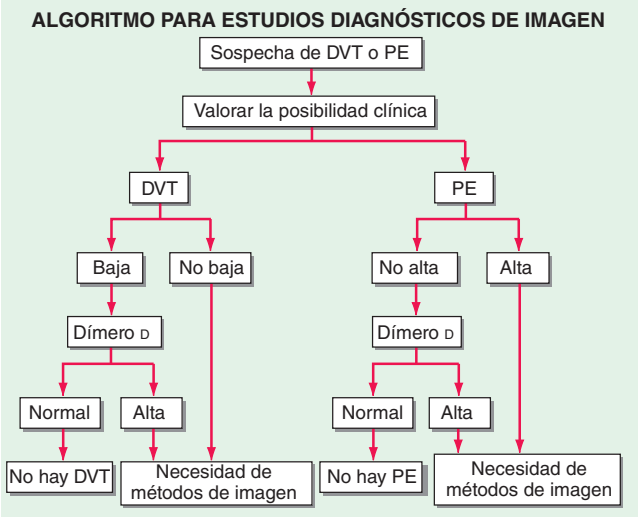


FIGURA 300-3. Algoritmo diagnóstico para seleccionar los estudios de imagen necesarios. Para valorar la posibilidad clínica consúltese el cuadro 300-1.

CUADRO 300-2 Diagnóstico diferencial

DVT
Quiste de Baker roto
Celulitis
Síndrome posflebítico/insuficiencia venosa
PE
Neumonía, asma, neumopatía obstructiva crónica
Insuficiencia congestiva cardiaca
Pericarditis
Pleuritis: "síndrome viral", costocondritis, molestias musculoesqueléticas
Fractura costal, neumotórax
Síndrome coronario agudo
Ansiedad

BIOMARCADORES CARDIACOS ALTOS Las concentraciones de troponina sérica y de proteína que se liga a ácidos grasos (de tipo cardiaco) en plasma, aumentan por microinfarto de RV. La distensión del miocardio hace que se libere el péptido natriurético cerebral o el péptido natriurético proencefálico-NT.

ELECTROCARDIOGRAMA La anomalía citada más a menudo además de la taquicardia sinusal es el signo S1Q3T3: una onda S en la derivación I; una onda Q en la derivación III y una onda T invertida en la derivación III (cap. 268). El signo anterior es relativamente específico, pero insensible. La distensión de RV y la isquemia causan la anomalía más común, que es la inversión de la onda T en derivaciones V_1 a V_4.

Modalidades de imagen sin penetración corporal · ***ECOGRAFÍA VENOSA*** La ecografía del sistema venoso profundo depende de la pérdida de la compresibilidad de vena como el criterio primario de DVT. Cuando se estudia la imagen de una vena normal en corte transversal, fácilmente se colapsa con la presión manual suave que ejerce el transductor ecográfico; esto genera la ilusión de un "parpadeo". En el caso de DVT aguda la vena pierde su capacidad de compresión por la distensión pasiva causada por un trombo agudo. El diagnóstico de DVT aguda es más seguro cuando se visualiza en forma directa el trombo. Su aspecto es homogéneo y su ecogenicidad es baja (fig. 300-4). A menudo la propia vena muestra dilatación leve y tal vez no se detecten conductos colaterales.

La dinámica del flujo venoso se puede estudiar con la técnica Doppler de imagen. En circunstancias normales, la compresión manual de la pantorrilla hace que aumente el perfil de flujo Doppler. La pérdida de la variación normal con la respiración es causada por DVT obstructiva y por cualquier proceso obstructivo dentro de la pelvis. En el caso de pacientes con imágenes ecográficas venosas inadecuadas en cuanto a su aspecto técnico o que no confirman el diagnóstico, el clínico debe considerar otras modalidades de imagen para identificar DVT, como la CT y la MRI.

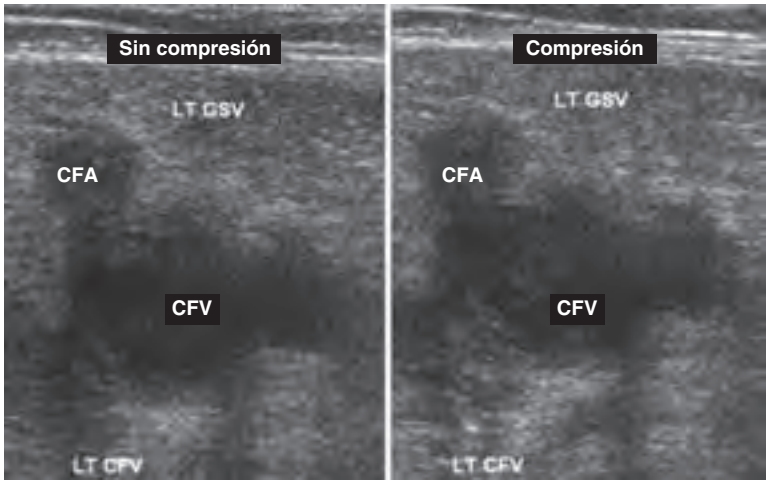


FIGURA 300-4. Ecografía venosa, con compresión de las venas de la pierna y sin ellas. CFA, arteria femoral; CFV, vena femoral; GSV, vena safena externa; LT, izquierda.

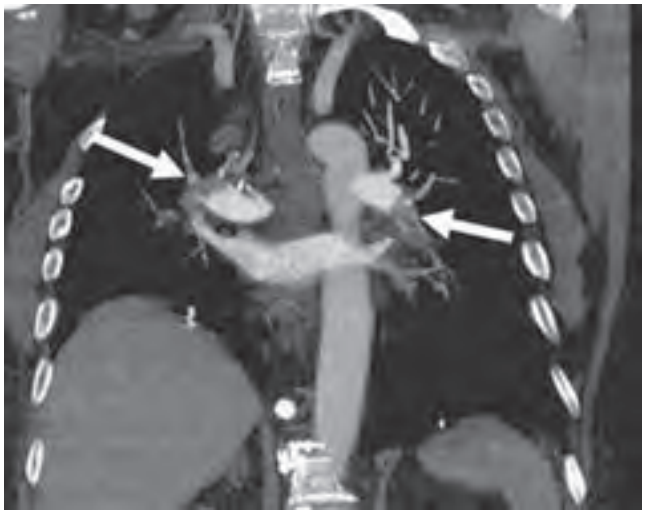


FIGURA 300-5. PE grande proximal y bilateral en la CT de imagen coronal del tórax en un varón de 54 años con cáncer de pulmón y metástasis en cerebro. Presentó sensación opresiva del tórax de inicio repentino y disnea, en su hogar. Se advirtieron defectos de llenado en las arterias pulmonares y segmentarias en ambos lados (***flechas blancas***). Sólo la arteria segmentaria del lóbulo superior izquierdo no tiene trombos.

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX En PE las radiografías de tórax suelen ser normales o casi normales. Entre las anomalías definidas están la oligemia focal (signo de Westermark); densidad cuneiforme periférica por arriba del diafragma (giba de Hampton) y agrandamiento de la arteria pulmonar descendente derecha (signo de Palla).

CT DE TÓRAX La CT de tórax con medio de contraste intravenoso es el método principal de imagen para el diagnóstico de PE (fig. 300-5). La CT en espiral con multidetector en hilera genera todas las imágenes de tórax con ≤1 mm de resolución durante un lapso breve de apnea. Es posible visualizar ramas de sexto orden con una resolución mejor que la de la angiografía corriente penetrante con medio de contraste en pulmones. Por medio de CT se obtiene una excelente imagen tetracameral del corazón. La ventriculomegalia derecha en CT de tórax denota la mayor posibilidad de muerte en los siguientes 30 días, a diferencia de pacientes con PE que tienen tamaño normal de RV. Si se continúa el estudio de imagen por debajo del tórax hasta la rodilla también se puede diagnosticar DVT de pelvis y zona proximal del miembro pélvico por medio de CT. En individuos sin PE, por medio de unas imágenes del parénquima pulmonar se pueden corroborar otras entidades diagnósticas que no se manifiestan en la radiografía de tórax y que explican síntomas y signos actuales como neumonía, enfisema, fibrosis pulmonar, tumoraciones en pulmones y cuadros aórticos patológicos. A veces se diagnostica en forma accidental un cáncer pulmonar en etapas incipientes y asintomáticas.

GAMMAGRAFÍA PULMONAR Ésta se ha convertido en el método de segunda línea para el diagnóstico de PE y se utiliza más bien en pacientes que no toleran el medio de contraste intravenoso. Se inyecta por vía endovenosa y quedan atrapados en el lecho capilar pulmonar pequeños agregados en partículas de albúmina marcados con un radionúclido que emite rayos gamma. El defecto del gammagrama de perfusión denota ausencia o disminución del flujo sanguíneo, posiblemente causado por PE. Los gammagramas de ventilación que se practican con un gas inhalado con radionúclido como el xenón o el kryptón mejoran la especificidad del gammagrama de perfusión. Las anomalías de los gammagramas de ventilación denotan la presencia de un pulmón anormal no ventilado y con ello explicaciones posibles para los defectos de perfusión diferentes de PE aguda como asma y neumopatía obstructiva crónica. Una gran probabilidad de que el gammagrama corresponda a PE se define como el que tiene dos defectos de perfusión segmentaria o más, en presencia de ventilación normal.

El diagnóstico de PE es poco probable en individuos con gammagramas normales o casi normales y su precisión es de 90% en pacientes con gammagramas de alta probabilidad. Por desgracia, muchos pacientes muestran gammagrafías no diagnósticas, y me-

nos de la mitad de los enfermos con PE confirmada angiográficamente tiene un gammagrama de alta probabilidad. Incluso 40% de los pacientes con sospecha clínica alta de PE, pero gammagramas con "probabilidad baja" de hecho presenta PE en la angiografía.

IMÁGENES POR RESONANCIA MAGNÉTICA (MR) (CON MEDIO DE CONTRASTE) Si los datos de la ecografía son equívocos, la venografía por MR con gadolinio como medio de contraste es una modalidad excelente de imagen para diagnosticar DVT. El angiograma pulmonar por MR permite detectar PE grande proximal, pero no es un método fidedigno para identificar PE segmentaria y subsegmentaria de menor volumen.

ECOCARDIOGRAFÍA Éste *no* es un método diagnóstico fiable de imagen para identificar PE aguda porque casi todos los pacientes de PE tienen ecocardiogramas normales. Sin embargo, es un instrumento diagnóstico muy útil para identificar entidades que pueden remedar PE, como el infarto agudo del miocardio, el taponamiento del pericardio y la disección aórtica. Los ecocardiogramas transtorácicos rara vez detectan de manera directa el trombo. El signo indirecto más conocido de PE en la ecocardiografía transtorácica es el signo de McConnell: hipocinesia de la pared libre de RV con movimiento normal o hipercinético del vértice de RV. Es importante considerar también la práctica de ecocardiografía transesofágica si no se cuenta con medios para realizar CT o cuando la persona tiene insuficiencia renal o alergia intensa al medio de contraste que impide administrarlo a pesar del uso previo de fármacos como corticosteroides en altas dosis. Esta técnica permite identificar PE en "silla de montar" en las embolias de arterias pulmonares derechas o izquierdas.

Modalidades diagnósticas penetrantes · ***ANGIOGRAFÍA PULMONAR*** La CT de tórax con medio de contraste (véase antes) ha sustituido prácticamente a la angiografía pulmonar penetrante como método diagnóstico. La técnica con penetración corporal basada en catéter se reserva para pacientes en quienes la CT de tórax ha sido técnicamente insatisfactoria o para pacientes en quienes se planifica un método intervencionista como la trombólisis dirigida por catéter. El diagnóstico definitivo de PE depende de la visualización de un defecto de llenado intraluminal en más de una proyección. Los signos secundarios de PE incluyen oclusión repentina ("corte") de vasos, oligemia o avascularidad segmentarias, una fase arterial duradera con llenado lento o vasos periféricos tortuosos de diámetro cada vez menor.

FLEBOGRAFÍA CON MEDIO DE CONTRASTE La ecografía venosa ha sustituido prácticamente a la flebografía con medio de contraste como método diagnóstico en caso de sospecha de DVT.

Estrategia diagnóstica integrada (Fig. 300-3) Ésta comprende la investigación de DVT y PE sospechadas **(fig. 300-6)**.

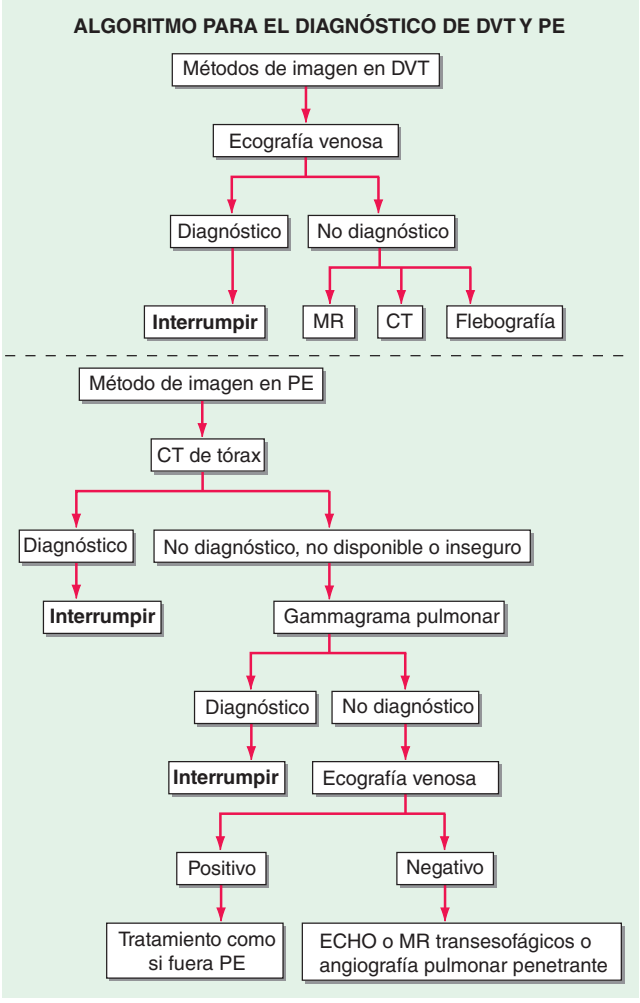


FIGURA 300-6. Métodos de imagen para diagnosticar DVT y PE. ECHO, ecocardiografía.

TRATAMIENTO TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA

TRATAMIENTO PRIMARIO

Comprende la disolución del coágulo con medios farmacomecánicos que suelen incluir trombólisis en dosis baja, dirigida por catéter. Este método se reserva para pacientes con DVT extensa de tipo femoral, iliofemoral o de la extremidad superior. La hipótesis de la vena abierta plantea que las personas que reciben tratamiento primario presentan menor daño de válvulas venosas a largo plazo, con tasas menores de síndrome postrombótico. Dicha hipótesis está en fase de comprobación por medio de una investigación comparativa con asignación al azar auspiciada por el *National Heart, Lung, and Blood Institute* (ATTRACT; NCT00790335).

PREVENCIÓN SECUNDARIA

Los anticoagulantes o la colocación de un filtro en la vena cava inferior constituyen la *prevención secundaria* de VTE. Para disminuir la gravedad del síndrome postrombótico de las piernas, se indican medias compresivas infrarrotulianas y graduadas, de 30 a 40 mmHg por dos años después del episodio de DVT. Se deben sustituir cada tres meses porque pierden elasticidad.

TRATAMIENTO EMBOLIA PULMONAR

ESTRATIFICACIÓN DE RIESGOS

Factores como la inestabilidad hemodinámica, la disfunción de RV en la ecocardiografía, la ventriculomegalia derecha en la CT de tórax o el incremento del nivel de troponina por el microinfarto de RV conllevan un riesgo elevado de resultados clínicos adversos. Si la función del RV es aún normal en un paciente hemodinámicamente estable, es muy posible que sólo con los anticoagulantes se obtengan resultados clínicos satisfactorios **(fig. 300-7)**.

ANTICOAGULANTES

La anticoagulación eficaz es el elemento básico para obtener buenos resultados en el tratamiento de DVT y PE. Se cuenta con tres opciones: 1) la estrategia corriente de tratamiento parenteral "con un lapso intermedio" hasta usar warfarina; 2) el tratamiento parenteral "con lapso

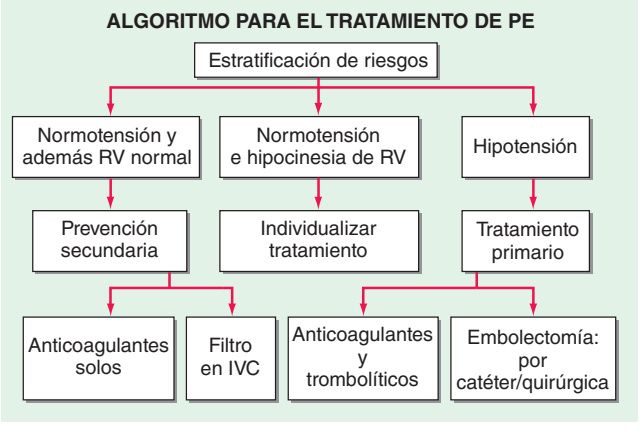


FIGURA 300-7. Tratamiento inmediato de la tromboembolia pulmonar. RV, ventrículo derecho; IVC, vena cava inferior.

CUADRO 300-3 Anticoagulantes en VTE

Anticoagulación inmediata
Heparina no fraccionada en bolo y venoclisis continua para alcanzar aPTT 2 a 3 veces el límite superior de la cifra normal de laboratorio *o*
Enoxaparina, 1 mg/kg de peso dos veces al día, si el paciente tiene función renal normal, *o*
Dalteparina, 200 U/kg de peso una vez al día o 100 U/kg dos veces al día si el paciente tiene función normal *o*
Tinzaparina, 175 U/kg una vez al día si el paciente tiene función normal *o*
Fondaparinux, en dosis basada en peso una vez al día; ajustar en caso de deficiencia de la función normal
Inhibidores directos de trombina: argatroban o bivalirudina
Rivaroxaban, 15 mg dos veces al día por 3 semanas, seguidos de 20 mg una vez al día, con la comida del mediodía
Apixaban (aún no se aprueba su uso en Estados Unidos)
Anticoagulación con warfarina
Se administra el fármaco por 5 a 10 días para alcanzar su eficacia como producto único
(La heparina no fraccionada, la LMWH y fondaparinux son "fármacos de etapa intermedia" eficaces inmediatamente, y se utilizan cuando se comienza el uso de warfarina)
La dosis inicial usual es de 5 mg
Ajustar hasta una cifra buscada de INR de 2.0 a 3.0
Continuar la anticoagulación parenteral por al menos 5 días y hasta que dos cifras seriadas de INR con una diferencia de un día, como mínimo, alcancen los límites prefijados de INR
Anticoagulantes VO nuevos para la anticoagulación extendida después de la anticoagulación parenteral inicial
Edoxaban (su uso no ha sido aprobado)
Dabigatran (su uso no ha sido aprobado)

intermedio" hasta el uso de algún nuevo anticoagulante VO como el dabigatran (inhibidor directo de trombina) o edoxaban (agente contra Xa), o 3) anticoagulantes VO como rivaroxaban o apixaban (ambos son agentes anti-Xa) con una dosis inicial, seguida de otra dosis de sostén como fármaco único sin anticoagulantes parenterales.

Los tres anticoagulantes parenterales heparínicos son: 1) heparina no fraccionada (UFH, *unfractionated heparin*), 2) heparina de bajo peso molecular (LMWH, *low-molecular-weight heparin*) y 3) fondaparinux. En el caso de personas en quienes se sospeche o corrobore la trombocitopenia inducida por heparina, se cuenta con dos inhibidores directos de trombina parenterales: argatroban y bivalirudina **(cuadro 300-3)**.

Heparina no fraccionada La UFH ejerce su acción anticoagulante al unirse a la actividad de la antitrombina y acelerarla y evitar así la formación de trombos adicionales. Se administra en dosis para alcanzar una "meta" del tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT, *activated partial thromboplastin time*) de 60 a 80 s. El nomograma más difundido utiliza un bolo inicial de 80 U/kg seguido de una velocidad inicial de venoclisis de 18 U/kg/h.

La ventaja principal de UFH es su vida media breve, que es en especial útil en personas en quienes se busca el control permanente (hora con hora) de la intensidad de la anticoagulación.

Heparinas de bajo peso molecular Los fragmentos de UFH con ese nombre presentan menos unión a las proteínas plasmáticas y células endoteliales y en consecuencia tienen mayor biodisponibilidad, una respuesta más anticipable a las dosis y una semivida más larga que UFH. No se necesita vigilancia ni ajuste de dosis, salvo que el paciente sea muy obeso o tenga nefropatía crónica.

Fondaparinux Es un pentasacárido contra Xa, se administra sobre bases ponderales una vez al día en inyección subcutánea con una jeringa prepreparada. No se necesita vigilancia por técnicas de laboratorio. El fondaparinux se sintetiza en el laboratorio, y a diferencia de LMWH o UFH no proviene de productos animales, y no causa trombocitopenia inducida por heparina. La dosis se ajusta a la baja en sujetos con disfunción renal.

Warfarina Antagonista de la vitamina K que evita la activación de carboxilación de los factores de coagulación II, VII, IX y X. Para que la warfarina ejerza su efecto plenamente se necesitan al menos cinco días, incluso si el tiempo de protrombina utilizado para monitoreo aumenta con mayor rapidez. Si se inicia el uso de ésta como único fármaco durante una enfermedad trombótica aguda, una exacerbación paradójica de la hipercoagulabilidad incrementa la posibilidad de trombosis. La superposición de UFH, LMWH, fondaparinux o inhibidores directos parenterales de la trombina con la warfarina por cinco días como mínimo anula el efecto procoagulante temprano de la warfarina.

POSOLOGÍA DE LA WARFARINA En un adulto de talla promedio la dosis inicial de la warfarina suele ser de 5 mg. El tiempo de protrombina se estandariza al calcular la razón internacional normalizada (INR, *international normalized ratio*), que valora el efecto anticoagulante de la warfarina **(cap. 78)**. La tasa por alcanzar de INR suele ser 2.5, con límites de 2.0 a 3.0.

La dosis de warfarina por lo común se ajusta en forma empírica para alcanzar la cifra "prefijada" de INR. Es difícil la posología exacta porque cientos de interacciones medicamentosas y de fármacos/alimentos alteran el metabolismo de la warfarina. La edad cada vez mayor y las enfermedades sistémicas disminuyen la dosis necesaria de ésta. Por medio de la farmacogenómica se puede obtener una dosificación inicial más precisa del fármaco. Los alelos de la variante *CYP2C9* impiden la hidroxilación de S-warfarina y de este modo disminuyen las dosis necesarias. Las variantes del gen que codifica el complejo 1 de epóxido reductasa y vitamina K (VKORC1; *vitamin K epoxide reductase complex 1*) permite saber anticipadamente si el paciente requiere dosis pequeñas, moderadas o altas de warfarina.

Las clínicas de anticoagulación centralizadas han mejorado la eficacia y la seguridad de la posología de warfarina. Los pacientes pueden vigilar por sí mismos su INR con un aparato casero que utiliza sangre del pinchazo de dedo y en ocasiones se les puede enseñar a autodosificar su warfarina.

Anticoagulantes VO nuevos Estos anticoagulantes se administran en dosis fijas, logran la anticoagulación eficaz en término de horas de ingeridos, no necesitan vigilancia seriada de la coagulación por métodos de laboratorio y muestran pocas interacciones medicamentosas y de fármacos/alimentos que dificultan la dosificación de la warfarina. En Estados Unidos se ha aprobado el uso de rivaroxaban, inhibidor del factor Xa, para tratar DVT y PE agudas como fármaco único sin un anticoagulante parenteral en "lapso de espera". Es posible que el apixaban sea aprobado en forma similar para usar como producto único VO. Cabe la posibilidad de que también se aprueben para tratar VTE después de un ciclo inicial de anticoagulantes parenterales, productos como dabigatran, inhibidor directo de trombina y el edoxaban, inhibidor del factor Xa.

Complicaciones del uso de anticoagulantes El efecto adverso más grave de los anticoagulantes es la hemorragia. En el caso de la pérdida hemática letal o intracraneal causada por heparina o LMWH se administra sulfato de protamina. La trombocitopenia inducida por heparina es menos frecuente con LMWH, que con UFH. No se cuenta con un fármaco específico de anulación de la hemorragia causada por fondaparinux, los inhibidores directos de trombina o inhibidores del factor Xa.

La hemorragia copiosa por warfarina se trata mejor con un concentrado del complejo de protrombina. En el caso de pérdida hemática grave pero no letal se administra plasma fresco congelado o vitamina K intravenosa. Una opción extraoficial para tratar la hemorragia catastrófica por warfarina es el factor VIIa de coagulación humano obtenido por bioingeniería (rFVIIa), pero es mejor usar el concentrado del complejo protrombínico. La vitamina K por VO es eficaz para tratar hemorragias de poca monta o INR excesivamente alta en caso de no haber hemorragia.

Duración de la anticoagulación En el caso de DVT circunscrita a un brazo o la pantorrilla, provocada por cirugía, traumatismos, estrógeno o la presencia de un catéter permanente en vena central o un marcapasos, por lo común bastan tres meses de anticoagulación. En el caso de un episodio inicial de DVT o PE provocado en la zona proximal de la pierna, se consideran suficientes tres a seis meses a base de anticoagulantes. Para individuos con cáncer y VTE se administra LMWH como fármaco único sin warfarina y se continúa indefinidamente la anticoagulación, salvo que el paciente quede liberado del cáncer.

En personas con VTE no provocada e idiopática la tasa de recidiva es alta una vez que se interrumpe el uso de los anticoagulantes. La VTE que aparece durante largos viajes en aeronave se considera no provocada; ésta puede ser causada por exacerbación de algún estado inflamatorio primario y se le conceptualiza como enfermedad crónica, con

periodo de latencia entre uno y otro periodos de exacerbación y episodios recurrentes. Las guías del *American College of Chest Physicians* recomiendan considerar el uso de anticoagulantes por lapsos indefinidos con INR prefijada entre dos y tres puntos en el caso de pacientes con VTE idiopática. Otra estrategia después de los primeros seis meses con anticoagulantes es disminuir la intensidad de la anticoagulación y reducir los límites "prefijados" de INR, para situarlos entre 1.5 y 2 puntos.

En una actitud diferente de la intuición, la presencia de mutaciones genéticas como la del factor V de Leiden heterocigoto y la mutación del gen de protrombina, al parecer no agravan el riesgo de VTE repetitivo. Sin embargo, en los individuos con el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos se puede justificar por tiempo indefinido el uso de anticoagulantes incluso si la VTE inicial fue inducida por traumatismos o cirugía.

FILTROS EN VENA CAVA INFERIOR (IVC)

Las dos indicaciones principales para colocar el filtro en vena cava inferior son: 1) hemorragia activa que impide el uso de anticoagulantes y 2) trombosis venosa recurrente a pesar de la anticoagulación intensiva. La prevención de PE recurrente en pacientes de insuficiencia de las cavidades derechas del corazón que no son elegibles para recibir fibrinolíticos ni profilaxia en individuos con riesgo muy alto, constituyen indicaciones "menos imperiosas" para colocar filtros. El propio filtro puede fallar al permitir el paso de coágulos de tamaño pequeño a mediano. Los trombos grandes se pueden tornar émbolos y llegar a las arterias pulmonares por venas colaterales que surgen. Una complicación más común es la trombosis de la cava con edema notable de ambas piernas.

Como dato paradójico, al brindar un nido para la formación de un coágulo, los filtros incrementan la frecuencia de DVT, a pesar de que pueden evitar PE (a corto plazo). En la actualidad se pueden colocar filtros "recuperables" en pacientes en quienes se prevé un trastorno hemorrágico temporal o en pacientes con riesgo elevado temporal de PE, como las personas a quienes se practicará cirugía bariátrica y que tienen el antecedente de PE perioperatoria. Los filtros se pueden recuperar incluso varios meses después de colocados, salvo que se forme un trombo y quede atrapado en dicho dispositivo. El filtro recuperable se queda permanentemente si se le deja en su sitio o si por razones técnicas como la formación rápida de endotelio es imposible extraerlo.

TRATAMIENTO DE PE MASIVA

En el caso de pacientes con PE masiva e hipotensión, se debe reponer el volumen sanguíneo con 500 mL de solución salina normal. Se administran cantidades adicionales de soluciones con mucha cautela porque su administración excesiva exacerbará las grandes presiones en la pared del RV, causará isquemia más intensa de dicha cámara y empeorará la insensibilidad y el llenado del LV al desplazar todavía más el tabique interventricular hacia el LV. La dopamina y la dobutamina son inotrópicos de primera línea para tratar el choque por PE. Es importante no imponer demasiadas exigencias para comenzar el uso de dichos presores. A menudo actúa mejor una estrategia de "prueba"; otros agentes que pueden ser eficaces incluyen norepinefrina, vasopresina y fenilefrina.

FIBRINÓLISIS

La administración satisfactoria de fibrinolíticos revierte rápidamente la insuficiencia de las cavidades derechas del corazón y puede disminuir la tasa de muerte y PE repetitiva al: 1) disolver gran parte del trombo que obstruye anatómicamente la arteria pulmonar; 2) impedir la liberación continua de serotonina y otros factores neurohumorales que exacerban la hipertensión de la pulmonar, y 3) lograr la lisis de gran parte del origen del trombo en las venas pélvicas o profundas de la pierna y disminuir así la posibilidad de que reaparezca la PE.

El régimen preferido de fibrinolíticos es de 100 mg del activador de plasminógeno hístico (tPA) obtenido por bioingeniería administrado en goteo intravenoso periférico continuo en un lapso de 2 h. Cuanto más pronto se administre el trombolítico mayor eficacia tendrá. Sin embargo, esa estrategia se utilizará por 14 días, como mínimo, después de ocurrida la PE.

Entre las contraindicaciones para la fibrinólisis están enfermedad intracraneal, cirugía reciente y traumatismo. El índice global de hemorragia mayor se acerca a 10%, incluido un riesgo de 1 a 3% de hemorragia intracraneal. La forma mejor para llevar al mínimo el riesgo de hemorragia es la detección y selección cuidadosa de pacientes en busca de contraindicaciones para recibir fibrinolíticos **(cap. 295)**.

En Estados Unidos, la única indicación aprobada por la FDA para el uso de fibrinolíticos en PE, es este trastorno en forma masiva. En el caso de pacientes con PE submasiva que conserva su presión sistólica pero muestra disfunción moderada o grave de RV, subsiste la controversia en cuanto al uso de fibrinolíticos. En 2014 se publicaron los resultados de un estudio con asignación al azar, multicéntrico de 1 006 pacientes europeos con PE submasiva, y el uso del trombolítico tenecteplasa. En el grupo que recibió tenecteplasa disminuyó a 56% la tasa de muerte o colapso hemodinámico en término de siete días de la asignación al azar. Sin embargo ocurrió apoplejía hemorrágica en 2% de los pacientes de ese grupo, en comparación con 0.2% de individuos tratados con heparina.

TRATAMIENTO DIRIGIDO POR CATÉTER FARMACOMECÁNICO

Muchos pacientes muestran contraindicaciones relativas para el uso de trombolíticos en dosis completas. El tratamiento dirigido por catéter farmacomecánico por lo común combina la fragmentación o pulverización física del trombo con trombolíticos en dosis pequeñas, dirigidos por catéter. Entre las técnicas mecánicas están la maceración por catéter y la embolización intencional del coágulo en un punto más distal; la trombectomía por succión, la hidrólisis reolítica y la trombólisis facilitada por ultrasonido de baja energía. La dosis de alteplasa se puede disminuir extraordinariamente y quedar en límites de 20 a 25 mg en vez de la dosis sistémica intravenosa periférica de 100 mg.

EMBOLECTOMÍA PULMONAR

El riesgo de hemorragia copiosa con fibrinolíticos administrados en forma sistémica ha renovado el interés por la embolectomía quirúrgica, operación que había sido abandonada casi por completo. La referencia rápida del paciente, antes de que comience la insuficiencia irreversible de múltiples órganos y sistemas y la mejoría de la técnica quirúrgica, han culminado en mayor supervivencia.

TROMBOENDARTERECTOMÍA PULMONAR

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica ocurre en 2 a 4% de pacientes con PE aguda. En consecuencia, estos sujetos que tenían inicialmente hipertensión pulmonar (diagnosticada por ecocardiografía Doppler) deben vigilarse alrededor de seis semanas con ecogramas de repetición para saber si se normalizó la presión de arteria pulmonar. Los sujetos con disnea causada por hipertensión pulmonar tromboembólica crónica deben considerarse elegibles para tromboendarterectomía pulmonar, y si se obtienen buenos resultados, puede disminuir en grado importante e incluso curar en ocasiones la hipertensión pulmonar **(cap. 304)**. Para la operación se necesita esternotomía media, circulación extracorporal, hipotermia profunda y periodos de paro de la circulación bajo hipotermia. La tasa de mortalidad en centros con experiencia se acerca a 5%. Los pacientes inoperables se tratan con vasodilatadores pulmonares.

APOYO EMOCIONAL

Los pacientes de VTE pueden sentirse abrumados cuando saben que tienen PE o DVT. Algunos nunca tuvieron enfermedades cardiovasculares graves. Se preguntan si serán capaces de adaptarse a las nuevas limitaciones impuestas por los anticoagulantes. Se preocupan por la salud de su familia y las consecuencias genéticas de la enfermedad. Las personas a quienes se recomienda interrumpir el uso de anticoagulantes pueden sentirse en particular vulnerables ante la posibilidad de que reaparezca VTE. En el *Brigham and Woman Hospital*, un grupo de apoyo de PE facilitado por médicos y enfermeras emprendió el abordaje de estos problemas y se ha reunido cada mes hace más de 20 años.

PREVENCIÓN DE VTE

La prevención de DVT y PE **(cuadro 300-4)** es de máxima importancia porque es difícil detectar VTE, e impone una carga médica y económica profunda. La forma más común de profilaxia intrahospitalaria es el uso de dosis pequeñas de UFH o LMWH. Los sistemas computarizados de recordatorios mejorarán el empleo de medidas preventivas y en el *Brigham and Woman Hospital* han disminuido las tasas de VTE sintomáticas a más de 40%. Se auditan hospitales para asegurar el uso de protocolos de profilaxia y de medidas preventivas. Una consideración importante es la duración de la profilaxia. Estudios grandes, separados, que probaron enoxaparina, apixaban y rivaroxaban no demostraron eficacia y seguridad de la profilaxia extendida en individuos con enfermedad médica después de su alta hospitalaria. Está en marcha un estudio de un anticoagulante VO nuevo, el betrixaban para profilaxia extendida de VTE en pacientes con enfermedad médica.

CUADRO 300-4 Prevención de la tromboembolia venosa en pacientes hospitalizados

Situación clínica	Estrategia profiláctica
Cirugía no ortopédica de alto riesgo	Heparina no fraccionada, 5 000 U por vía subcutánea 2 o 3 veces al día
	Enoxaparina, 40 mg al día
	Dalteparina, 2 500 o 5 000 U al día
Cirugía oncológica que incluya la de cáncer del aparato reproductor femenino	Enoxaparina, 40 mg al día y considerar un mes de profilaxia
Cirugía ortopédica mayor	Warfarina (cifras prefijadas, de INR, 2.0-3.0)
	Enoxaparina, 40 mg al día
	Enoxaparina, 30 mg 2 veces al día
	Dalteparina, 2 500 o 5 000 U al día
	Fondaparinux, 2.5 mg al día
	Rivaroxaban, 10 mg al día
	Ácido acetilsalicílico, 81 a 325 mg al día
	Dabigatran, 220 mg al día (fuera de Estados Unidos)
	Apixaban, 2.5 mg 2 veces al día (fuera de Estados Unidos)
	Compresión neumática intermitente (con profilaxia farmacológica o sin ella)
Sujetos con enfermedad médica, en particular si están inmovilizados, con el antecedente de VTE, con un catéter a permanencia en vena central o con cáncer (pero sin úlcera gastroduodenal activa, hemorragia copiosa en término de 90 días o recuento plaquetario <50 000 trombocitos)	Heparina no fraccionada, 5 000 U 2 o 3 veces al día
	Enoxaparina, 40 mg al día
	Dalteparina, 2 500 o 5 000 U al día
	Fondaparinux, 25 mg al día
Anticoagulantes contraindicados	Dispositivos de compresión neumática intermitente (pero sí es una medida controvertida la eficacia de las medias por compresión graduada en los pacientes médicos)

Las personas a quienes se practica remplazo total de cadera o rodilla o cirugía oncológica se beneficiarán de la profilaxia farmacológica extendida de VTE después de salir del hospital. En el caso de remplazo de cadera o cirugía extensa de cáncer la duración de la profilaxia por lo común es de un mes, como mínimo.

301 Enfermedades de la aorta

Mark A. Creager, Joseph Loscalzo

La aorta es el conducto por el cual la sangre expulsada del ventrículo izquierdo llega al lecho arterial sistémico. En los adultos su diámetro en su origen y en la porción ascendente es de alrededor de 3 cm; en la porción descendente en el tórax es de 2.5 cm, y en el abdomen de 1.8 a 2 cm. La pared de la aorta consiste en una íntima delgada, compuesta de endotelio, tejido conjuntivo subendotelial y una lámina elástica interna; túnica media gruesa integrada por músculo liso y matriz extracelular, y una adventicia compuesta principalmente por tejido conjuntivo que incluye los *vasa vasorum* y los nervios vasculares. Además de ser un conducto para el paso de la sangre, la aorta posee propiedades viscoelásticas y de distensibilidad que le confieren una función amortiguadora; se distiende durante la sístole para que parte del volumen sistólico y la energía elástica quede almacenada, y se retrae y recupera su forma durante la diástole, para que prosiga el flujo de sangre a la periferia. La aorta, al estar expuesta permanentemente a una tensión pulsátil grande y notables fuerzas de cizallamiento, se encuentra en particular predispuesta a padecer lesiones y enfermedades por traumatismos mecánicos. También muestra una mayor predisposición a la rotura, en comparación con lo que se observa en otros vasos, en especial cuando surge una dilatación aneurismática, porque aumenta su tensión parietal, que sigue la ley de Laplace (es decir, es proporcional al producto de la presión y del radio).

ANOMALÍAS CONGÉNITAS DE LA AORTA

Las anomalías de esta categoría por lo común abarcan el cayado aórtico y sus ramas. Si dicha anomalía incluye un anillo alrededor del esófago o la tráquea o por lo demás los comprime, surgen manifestaciones como disfagia, estridor y tos. Las anomalías que se presentan con síntomas incluyen doble cayado, nacimiento de la arteria subclavia derecha en sentido distal al de la subclavia izquierda, y cayado aórtico a la derecha, con una arteria subclavia izquierda aberrante. El divertículo de Kommerell es un resto anatómico del arco aórtico derecho. Muchas de las anomalías congénitas de la aorta no causan síntomas y se detectan durante técnicas con catéter. El diagnóstico de anomalías congénitas sospechadas de la aorta se confirma, de modo característico, por la angiografía por tomografía computarizada (CT) o por resonancia magnética (MR). La cirugía se usa para tratar anomalías sintomáticas.

ANEURISMA DE LA AORTA

Se conoce como *aneurisma* a la dilatación patológica de un segmento de un vaso sanguíneo. El *aneurisma verdadero* abarca las tres capas de la pared vascular y se diferencia de un *pseudoaneurisma* porque están alteradas las capas íntima y media, y el segmento dilatado de la aorta está cubierto sólo por la adventicia y en ocasiones, por un coágulo perivascular. Los aneurismas también se clasifican de acuerdo con su aspecto microscópico. El *aneurisma fusiforme* comprende toda la circunferencia de un segmento del vaso, con lo cual hay una dilatación difusa de la arteria. A diferencia de éste, el *aneurisma sacciforme* afecta sólo una parte de la circunferencia que resulta en una evaginación de la pared vascular. Los aneurismas de la aorta se clasifican también con base en su localización, es decir, abdominales o torácicos. Los que están situados en la aorta torácica descendente por lo común se encuentran muy cerca de los aneurismas interdiafragmáticos y se les conoce como *aneurismas aórticos toracoabdominales.*

ETIOLOGÍA

Los aneurismas de la aorta son consecuencia de trastornos que ocasionan la degradación o la producción anormal de los componentes estructurales de la pared de un vaso, como son elastina y colágeno. Las causas de éstos pueden clasificarse como enfermedades degenerativas, trastornos hereditarios o propios del desarrollo, vasculitis, infecciones y traumatismos **(cuadro 301-1)**. La inflamación, la sobrecarga oxidativa, la proteólisis, y las grandes presiones biomecánicas en la pared contribuyen a procesos degenerativos que caracterizan a casi todos los aneurismas de la aorta abdominal y la torácica descendente; tales situaciones son mediadas por los linfocitos B y T, los macrófagos, por citocinas inflamatorias y metaloproteinasas de matriz que degradan la elastina y el colágeno, y alteran la potencia tensora y la capacidad de la aorta para acomodar o soportar la distensión pulsátil. El cuadro histopatológico propio de tal situación demuestra destrucción de la elastina y el colágeno, disminución de las unidades de músculo liso en la pared vascular, penetración de vasos de neoformación e inflamación. Los factores que intervienen en los aneurismas aórticos degenerativos comprenden envejecimiento, tabaquismo (cigarrillos), hipercolesterolemia, hipertensión y género masculino.

CUADRO 301-1 Enfermedades de la aorta: causas y factores asociados

- Aneurisma aórtico
  - Degenerativos
    - Edad
    - Tabaquismo
    - Hipercolesterolemia
    - Hipertensión
    - Aterosclerosis
  - Genéticos o embrionarios
    - Síndrome de Marfan
    - Síndrome de Loeys-Dietz
    - Síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV
    - Síndrome de Turner
    - Familiar
    - Válvula aórtica bicúspide
  - Disección aórtica crónica
  - Aortitis (véase más adelante)
  - Infecciosos (véase más adelante)
  - Traumáticos
- Síndromes aórticos agudos (disección aórtica, hematoma intramural agudo, úlcera aterosclerótica penetrante)
  - Enfermedades degenerativas (véase antes)
  - Enfermedades genéticas/embrionarias (véase antes)
  - Hipertensión
  - Aortitis (véase más adelante)
  - Embarazo
  - Traumatismo
- Obstrucción aórtica
  - Aterosclerosis
  - Tromboembolia
- Aortitis
  - Vasculitis
    - Arteritis de Takayasu
    - Arteritis de células gigantes
  - Reumáticas
    - Espondiloartropatías ligadas a HLA-B27
    - Síndrome de Behcet
    - Síndrome de Cogan
    - Aortitis idiopática
  - Infecciosas
    - Sífilis
    - Tuberculosis
    - Micóticas (*Salmonella*, estafilocócica, estreptocócica, hongos)

El trastorno más frecuente que se detecta en los aneurismas aórticos degenerativos es la *aterosclerosis*. Muchos sujetos con aneurismas aórticos tienen factores coexistentes de riesgo de aterosclerosis **(cap. 291e)** y también el mismo factor degenerativo en otros vasos sanguíneos.

La *necrosis quística de la capa media* (llamada en el pasado degeneración de la media) es el término histopatológico utilizado para describir la degeneración de las fibras de colágeno y elásticas en la túnica media de la aorta, así como pérdida de células en dicha capa, que son sustituidas por múltiples hendiduras con material mucoide, como los proteoglucanos. La necrosis de la capa media afecta de manera característica la zona proximal de la aorta y causa debilidad y dilatación circunferenciales, además permite que surjan aneurismas fusiformes de la aorta ascendente y los senos de Valsalva. Dicho trastorno es en particular frecuente en sujetos con síndromes de Marfan, Loeys-Dietz y Ehlers-Danlos de tipo IV **(cap. 427)**, hipertensión, válvula bicúspide congénita de la aorta y síndromes familiares de aneurismas en la aorta torácica; a veces surge como una entidad aislada en individuos que no tienen otra enfermedad manifiesta.

En 20% de los pacientes se advierte agrupamiento familiar de los aneurismas aórticos que sugiere una base hereditaria de la enfermedad. En individuos con síndrome de Marfan se detectan mutaciones del gen que codifica la fibrilina-1, componente importante de las microfibrillas extracelulares que son la base de la arquitectura de las fibras elásticas y otros tejidos conjuntivos. La deficiencia de la fibrilina-1 en la matriz extracelular causa envío excesivo de señales por parte del factor transformador de crecimiento β (TGF-β). El síndrome de Loeys-Dietz es causado por mutaciones de los genes que codifican los receptores 1 del TGF-β (*TGFBR1*) y 2 (*TGFBR2*). El incremento de las señales por parte del TGF-β y las mutaciones de *TGFBR1* y *TGFBR2* pueden causar aneurismas de la aorta torácica. También se ha dicho que las mutaciones del procolágeno de tipo III intervienen en el síndrome de Ehlers-Danlos de tipo IV. Las mutaciones de *SMAD3,* que codifica una proteína señalizadora corriente abajo que participa en la unión entre TGF y sus receptores, se han descrito en un síndrome de aneurisma aórtico torácico; anomalías craneofaciales, óseas y cutáneas, y osteoartritis. En algunos pacientes se han encontrado mutaciones de los genes que codifican actina alfa específica de músculo liso (*ACTA2*), cadena pesada 11 de miosina específica de las células de músculo liso (*MHC11*) y cinasa de cadena ligera de miosina (*MYLK*) y mutaciones de *TGFBR2* y *SMAD3*.

Entre las causas infecciosas de los aneurismas de la aorta se encuentran la sífilis, tuberculosis y otras infecciones bacterianas. La *sífilis* **(cap. 206)** es una causa relativamente poco común de aneurisma aórtico. La periaortitis y la mesoaortitis sifilíticas causan daño a las fibras elásticas, con lo cual la pared de la aorta se engruesa y debilita. En promedio, 90% de los aneurismas sifilíticos están situados en la aorta ascendente o el cayado aórtico. En forma típica los *aneurismas tuberculosos* **(cap. 202)** afectan la aorta torácica y son consecuencia de la extensión directa de la infección que viene de los ganglios linfáticos del hilio o de abscesos vecinos y también de siembra bacteriana. La pérdida de la elasticidad de la pared aórtica es consecuencia de la destrucción granulomatosa de la capa media. El *aneurisma micótico* es un cuadro raro que surge como consecuencia de infecciones por estafilococos, estreptococos, *Salmonella* u otras bacterias u hongos en la aorta, por lo común en una placa aterosclerótica. Los aneurismas mencionados por lo regular son sacciformes. Los cultivos de sangre suelen mostrar resultados positivos y revelar la naturaleza del agente infeccioso.

Las vasculitis que se detectan en los aneurismas aórticos comprenden la arteritis de Takayasu y la de células gigantes, que pueden ocasionar aneurismas del cayado y la aorta torácica descendente. Las espondiloartropatías como la espondilitis anquilosante, la artritis reumatoide y la psoriásica, la policondritis recidivante y la artritis reactiva (conocida antes como síndrome de Reiter), se acompañan de dilatación de la aorta ascendente. Los aneurismas aórticos aparecen en sujetos con síndrome de Behçet **(cap. 387)**, el síndrome de Cogan y la enfermedad sistémica relacionada con IgG4. Los aneurismas de esta categoría también son consecuencia de aortitis idiopática. Los *aneurismas postraumáticos* pueden aparecer después de traumatismos torácicos penetrantes o no penetrantes y muy a menudo afectan la aorta torácica descendente, exactamente después del sitio de inserción del ligamento arterioso. Las disecciones crónicas de la aorta conllevan el debilitamiento de la pared de dicho vaso y pueden culminar en la aparición de una dilatación aneurismática.

ANEURISMAS DE LA AORTA TORÁCICA

Las manifestaciones clínicas y la evolución natural de los aneurismas de la aorta torácica dependen del sitio donde se encuentran. La degeneración de la capa media es la alteración más frecuente que surge en los aneurismas de la aorta ascendente, en tanto que la aterosclerosis es el trastorno que más a menudo se detecta en los aneurismas del cayado y la aorta torácica descendente. La rapidez promedio con que se agrandan los aneurismas de la aorta torácica es de 0.1 a 0.2 cm al año. Los aneurismas en dicha zona de la aorta, que aparecen en el síndrome de Marfan o la disección de la aorta, pueden expandirse con mayor rapidez. El riesgo de rotura depende del tamaño del aneurisma y la presencia de síntomas y varía de 2 a 3% por año en el caso de los aneurismas de la aorta torácica <4.0 cm de diámetro a 7% al año para los que tienen >6 cm de diámetro. Muchos de los aneurismas de la aorta torácica son asintomáticos. Sin embargo, la compresión o la erosión de tejido vecino por parte de los aneurismas puede causar síntomas como dolor del tórax, falta de aire, tos, ronquera y disfagia. La dilatación aneurismática de la aorta ascendente puede causar insuficiencia congestiva cardiaca como consecuencia del reflujo aórtico y la compresión de la vena cava superior puede ocasionar congestión de la cabeza, cuello y extremidades inferiores.

El primer estudio que sugiere la presencia del aneurisma de la aorta torácica es la radiografía de tórax **(fig. 301-1)**. Los datos que se observan son ensanchamiento de la sombra mediastínica y desplazamiento o com-

FIGURA 301-1. Radiografía de tórax de un sujeto con aneurisma en la aorta torácica.

presión de la tráquea o el bronquio izquierdo. Puede utilizarse la ecocardiografía, en particular la transesofágica para valorar la zona proximal de la aorta ascendente y la aorta torácica descendente. Métodos sensibles y específicos para valorar los aneurismas de la aorta torácica y afección de ramas (fig. 301-2) son la CT con medio de contraste, la MRI y la aortografía penetrante corriente. En sujetos asintomáticos con aneurismas muy pequeños como para justificar una intervención quirúrgica, se deben realizar estudios sin penetración corporal como CT con medio de contraste o MRI al menos cada seis a 12 meses, para vigilar la expansión de la anormalidad.

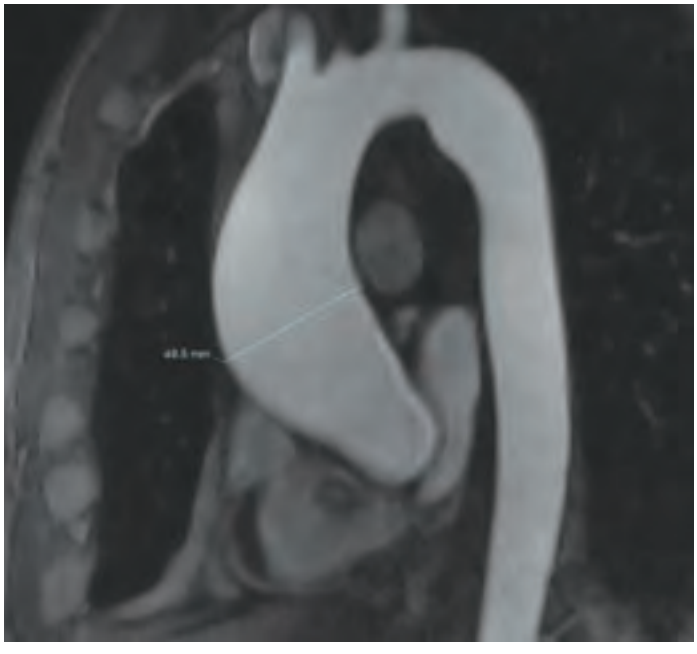


FIGURA 301-2. Angiografía por resonancia magnética que muestra un aneurisma fusiforme de la aorta torácica ascendente. *(Cortesía del Dr. Michael Steigner, Brigham and Women´s Hospital, Boston, MA, con autorización.)*

TRATAMIENTO ANEURISMAS DE LA AORTA TORÁCICA

Se recomienda el uso de los antagonistas adrenérgicos β en pacientes con aneurismas de la aorta torácica, en particular los que tienen síndrome de Marfan, que tienen indicios de dilatación de la base de la aorta, para así lentificar la expansión ulterior. Se deben realizar estrategias médicas adicionales según se necesiten, para controlar la hipertensión. Estudios preliminares recientes señalan que los antagonistas del receptor de angiotensina y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina disminuyen la rapidez de dilatación aórtica en sujetos con síndrome de Marfan, al bloquear las señales que provienen de TGF-β; se encuentran en desarrollo estudios clínicos de puntos finales con dicho tratamiento. La reparación quirúrgica con colocación de una prótesis como injerto está indicada en individuos con aneurismas sintomáticos de la aorta torácica cuando el diámetro de la aorta ascendente es >5.5 cm. Se considera la cirugía en pacientes con síndrome de Marfan o válvula aórtica bicúspide en caso de aneurismas de la aorta torácica ascendente de 4 a 5 cm. La cirugía está indicada para los pacientes con un aneurisma de aorta descendente cuando el diámetro es mayor de 6 cm, mientras que la reparación endovascular constituye una opción cuando el diámetro es mayor de 5.5 cm. También se recomienda la reparación cuando el diámetro del aneurisma ha aumentado más de 1 cm por año.

ANEURISMAS DE LA AORTA ABDOMINAL

Los aneurismas de la aorta abdominal afectan con mayor frecuencia a los varones que a las mujeres y su incidencia aumenta con la edad. Los que tienen ≥4.0 cm pueden afectar a 1 a 2% de varones que tienen más de 50 años de edad. Cuando menos 90% de dichos aneurismas >4.0 cm dependen de enfermedad aterosclerótica y muchos de ellos están por debajo del nivel de las arterias renales. El pronóstico depende del tamaño del aneurisma y la gravedad de enfermedad coronaria coexistente y vasos cerebrales. El riesgo de rotura aumenta con el tamaño del aneurisma: el riesgo a cinco años de aneurismas <5 cm es de 1 a 2%, en tanto que es de 20 a 40% si el aneurisma tiene >5 cm de diámetro. La formación de trombos murales en el interior del aneurisma puede predisponer a embolización periférica.

El aneurisma de la aorta abdominal por lo regular no causa síntomas; por lo común se detecta en la exploración sistemática, en forma de una masa palpable, pulsátil expansiva y no dolorosa al tacto o como un signo accidental observado en las radiografías o las ecografías abdominales realizadas por otras causas. Sin embargo, conforme ellos se expanden pueden producir dolor. Algunos sujetos se quejan de pulsaciones intensas en el abdomen, en tanto que otros perciben el dolor en el tórax, la zona inferior del dorso o el escroto. El dolor del aneurisma puede ser un signo que presagie su rotura y constituye una urgencia médica. Muy a menudo la rotura aguda surge sin signos prodrómicos y dicha complicación siempre es letal. En pocas ocasiones se advierte fuga del aneurisma con dolor espontáneo intenso y a la palpación. El dolor agudo y la hipotensión aparecen cuando hay rotura del aneurisma y obligan a practicar una operación de urgencia. En las radiografías de abdomen se puede demostrar el contorno calcificado del aneurisma; sin embargo, en promedio 25% de dichas anomalías no están calcificadas y no se visualizan en las radiografías. Por medio de la ecografía abdominal se pueden definir las dimensiones transversal y longitudinal de un aneurisma de la aorta abdominal y a veces detectar un trombo mural. La ecografía abdominal es útil para la corroboración seriada del tamaño del aneurisma y se puede usar para identificar a los pacientes en riesgo de desarrollar un aneurisma aórtico. En un estudio grande, la detección sistemática por medio de ecografía en varones de 65 a 74 años se acompañó de disminución del riesgo de muerte por el aneurisma de 42%. Por esa razón, se recomienda la detección sistemática en varones de 65 a 75 años con antecedente de tabaquismo, por medio de ecografía. Además, se considera la práctica de estudios de detección en busca de aneurismas de la aorta abdominal en hermanos o hijos de personas con aneurismas de la aorta abdominal y también en personas con aneurismas de la aorta torácica o arterias periféricas. La CT con medio de contraste y la MRI son métodos precisos sin penetración corporal para identificar el sitio y tamaño de los aneurismas de la aorta abdominal y planificar reparaciones quirúrgicas abiertas o endovasculares (fig. 301-3). La aortografía con medio de contraste es útil para estudiar a sujetos con aneurismas, pero conlleva un riesgo pequeño de complicaciones como hemorragia, reacciones alérgicas y ateroembolia. La presencia de trombos murales reduce el diámetro interno, razón por la cual con la aortografía el diámetro del aneurisma es menor del real.

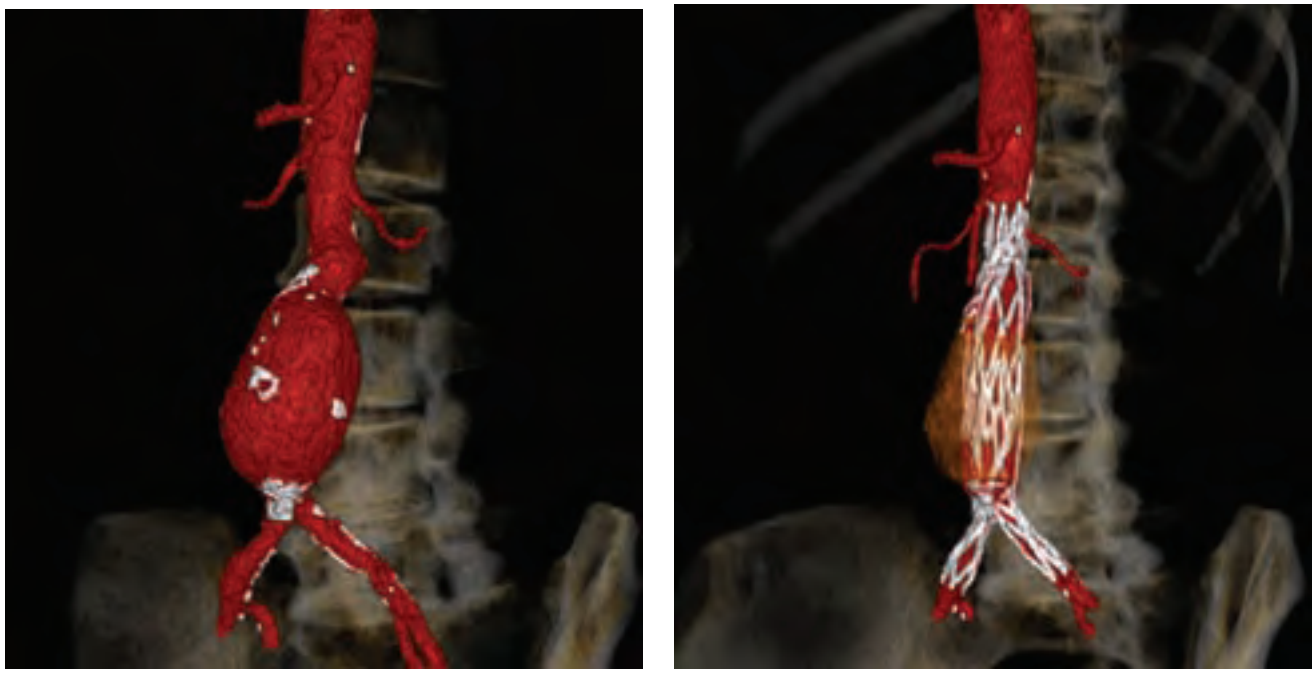


FIGURA 301-3. Angiotomografía computarizada que muestra un aneurisma aórtico abdominal antes (***izquierda***) y después (***derecha***) del tratamiento con un injerto endovascular de la aorta. *(Cortesía de los Dres. Elizabeth George y Frank Rybici, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, con autorización.)*

TRATAMIENTO ANEURISMAS DE LA AORTA ABDOMINAL

En los aneurismas de la aorta abdominal de cualquier tamaño que se expanden con rapidez o que generan síntomas, está indicada la reparación quirúrgica con colocación de una prótesis como injerto, o la inserción de un injerto endovascular en la aorta (fig. 301-3)**.** En el caso de los aneurismas asintomáticos con diámetro ≥5 cm, está indicada la reparación del aneurisma de la aorta abdominal. En estudios con asignación al azar de individuos con aneurismas de la aorta abdominal <5.5 cm, no hubo diferencia en la cifra de mortalidad a largo plazo (cinco a ocho años) entre los enfermos vigilados con ecografía y quienes fueron sometidos a reparación quirúrgica programada. Así, una alternativa a la reparación inmediata es la vigilancia no penetrante de aneurismas que tienen <5 cm. La decisión de practicar una operación abierta o la reparación endovascular se basa en parte en la anatomía vascular y entidades intercurrentes. La reparación endovascular de los aneurismas de la aorta abdominal tiene una cifra de morbilidad menor a corto plazo, pero la mortalidad a largo plazo es similar a la de la reconstrucción quirúrgica abierta. La vigilancia a largo plazo por medio de aortografía con CT o MRI está indicada después de reparación endovascular, a fin de detectar fugas y posible expansión aneurismática. En sujetos elegibles para cirugía, son esenciales las valoraciones preoperatorias y médicas generales (seguidas del tratamiento apropiado de trastornos de complicación). El riesgo de la cirugía se agrava por factores como arteriopatía coronaria preexistente, insuficiencia cardiaca congestiva, neumopatías, diabetes mellitus y senectud. Los antagonistas adrenérgicos β disminuyen la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares perioperatorias. Con la valoración cardiaca preoperatoria y los cuidados posoperatorios, la cifra de mortalidad por cirugía se acerca a 1 a 2%. Después de rotura aguda, la mortalidad por operaciones de urgencia es de 45 a 50%. La reparación endovascular con colocación de una endoprótesis es una estrategia emergente para tratar roturas de aneurismas y puede relacionarse con una tasa de mortalidad baja.

SÍNDROMES AÓRTICOS AGUDOS

Los cuatro síndromes agudos y principales de la aorta son su rotura (que se revisó en párrafos anteriores), la disección aórtica, el hematoma intramural y la úlcera aterosclerótica penetrante. El segundo síndrome es causado por un desgarro circunferencial, o con menor frecuencia, transversal de la íntima; por lo regular aparece en la pared lateral derecha de la aorta ascendente, en que son grandes las fuerzas hidráulicas de cizallamiento. Otro sitio frecuente es la porción torácica descendente, exactamente por debajo del ligamento arterioso. El episodio desencadenante es el desgarro primario de la íntima, con disección secundaria de la capa media o hemorragia de esta última, que diseca la íntima y la desgarra. El flujo pulsátil diseca las láminas elásticas de la aorta y crea un conducto falso. La disección por lo común se propaga en sentido distal hasta la aorta descendente y sus principales ramas, aunque puede hacerlo en sentido proximal. La propagación distal puede ser limitada por la placa aterosclerótica. En algunos casos, ocurre rotura secundaria de la zona distal de la íntima, con lo cual hay una nueva penetración de sangre del conducto falso al verdadero.

Se conocen, como mínimo, dos variantes patológicas y radiológicas importantes de la disección aórtica: hematoma intramural sin colgajo de íntima, y úlcera aterosclerótica penetrante. Se piensa que el hematoma intramural agudo es consecuencia de la rotura de los *vasa vasorum* y pérdida de sangre al interior de la pared de la aorta. Muchos de los hematomas surgen en la porción torácica descendente. Los hematomas intramurales agudos pueden evolucionar y llegar a la disección y la rotura. Las úlceras ateroscleróticas penetrantes son causadas por erosión de una placa que llega hasta la capa media, en donde queda localizada y no se acompaña de propagación extensa. Surgen más bien en las zonas media y distal de la aorta torácica descendente y provienen de enfermedad aterosclerótica extensa. La úlcera causa erosión más allá de la lámina elástica interna, ocasiona un hematoma en la capa media y puede evolucionar hasta formar un aneurisma falso o romperse.

En el caso de las disecciones de la aorta torácica se han elaborado algunos esquemas de clasificación. DeBakey *et al*., clasificaron inicialmente las disecciones como de tipo I, en el cual el desgarro de la íntima surgía en la aorta ascendente pero también abarcaba la descendente; de tipo II, en que la disección se circunscribía a la aorta ascendente, y de tipo III, en que el desgarro de la íntima estaba situado en la aorta descendente con propagación distal de la disección **(fig. 301-4)**. Otra clasificación (Stanford) incluye los tipos A, en que la disección abarca la aorta ascendente (disección proximal) y B, circunscrita a la aorta descendente (disección distal). En lo que se refiere al tratamiento, es más práctica y útil la clasificación de las disecciones aórticas y los hematomas intramurales en tipos A o B, porque los tipos I y II de DeBakey se tratan de forma similar.

Los factores que predisponen a la disección aórtica incluyen a los de la degeneración medial y otros que aumentan la tensión de la pared torácica (cuadro 301-1). En 70% de los pacientes coexiste con hipertensión arterial. La disección de la aorta es la causa principal de morbilidad y mortalidad en sujetos con síndrome de Marfan **(cap. 427)** y también afecta a individuos con síndrome de Ehlers-Danlos. Asimismo, su incidencia aumenta

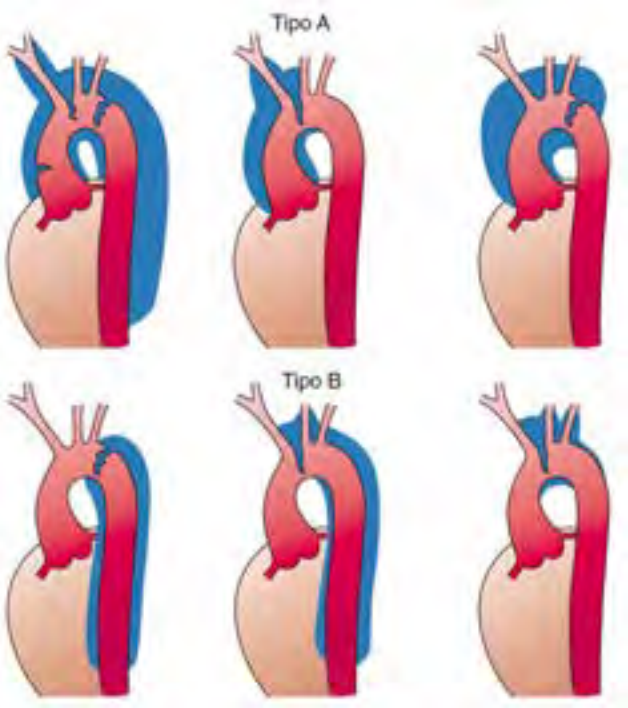


FIGURA 301-4. Clasificaciones de las disecciones en aorta. Clasificación de Stanford: disecciones de tipo A (***arriba***) que abarcan la aorta ascendente, independientemente del sitio del desgarro y la extensión distal; disecciones de tipo B (***abajo***) que abarcan la aorta transversal descendente o ambos sitios, sin afección de la aorta descendente. Clasificación de DeBakey: la disección de tipo I comprende el tramo de la aorta ascendente a la descendente (***arriba, izquierda***); la disección de tipo II se circunscribe a la aorta descendente o la transversa sin afección de la descendente (***arriba, centro + arriba, derecha***); la disección de tipo III abarca solamente la aorta descendente (***abajo, izquierda***). *(Con autorización de DC Miller en RM Doroghazi, EE Slater [eds]: Aortic Dissection, New York, McGraw-Hill 1983.)*

en sujetos con aortitis inflamatoria (como la arteritis de Takayasu y la de células gigantes), anomalías congénitas de la válvula aórtica (como la válvula bicúspide), coartación de la aorta y antecedente de traumatismo aórtico. Además, en mujeres por lo demás sanas, en el tercer trimestre del embarazo aumenta el riesgo de disección. También puede haber disección aórtica como consecuencia del levantamiento de pesas, uso de cocaína y lesiones por desaceleración.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La frecuencia de disección aórtica alcanza su máximo en el sexto y séptimo decenios de la vida. Afecta con mayor frecuencia a varones que a mujeres, con una proporción de 2:1. La presentación de la disección y sus variantes son consecuencias del desgarro de la íntima, el hematoma disecante, la oclusión de arterias afectadas y la compresión de tejidos vecinos. La disección aórtica aguda incluye dolor de inicio súbito **(cap. 19)**, que el enfermo suele describir como muy intenso y con carácter desgarrador que se acompaña de diaforesis. Puede estar localizado en la cara anterior o posterior del tórax, a menudo en la región interescapular y por lo regular migra conforme se propaga la disección. Otros síntomas comprenden, síncope, disnea y debilidad. Las manifestaciones físicas pueden incluir hipertensión o hipotensión, asfigmia, insuficiencia aórtica, edema pulmonar y signos neurológicos por obstrucción de la arteria carótida (hemiplejía, hemianestesia) o isquemia de la médula espinal (paraplejía). Se han observado también isquemia intestinal, hematuria e isquemia del miocardio. Las manifestaciones clínicas mencionadas reflejan las complicaciones que son consecuencia de la disección que ocluye arterias principales. Aún más, la compresión de estructuras vecinas puede causar manifestaciones clínicas (como el caso de los ganglios cervicales superiores, la vena cava superior, los bronquios y el esófago, por la disección en expansión, que causa dilatación aneurismática y que incluye el síndrome de Horner, el de vena cava superior, ronquera, disfagia y disfunción ventilatoria. El hemopericardio y el taponamiento cardiaco pueden complicar una lesión de tipo A con disección retrógrada. La insuficiencia aguda de la válvula aórtica es una complicación importante y frecuente (>50%) de la disección proximal. Es la consecuencia del desgarro circunferencial que ensancha la base de la aorta, o rotura del anillo por el hematoma disecante que desgarra una o dos valvas o las desplaza, por debajo de la línea de cierre. Los signos de insuficiencia aórtica comprenden pulso amplio, ensanchamiento de la presión diferencial, un soplo diastólico que suele irradiar por el borde esternal derecho y manifestaciones de insuficiencia cardiaca congestiva. Las manifestaciones clínicas dependen de la intensidad de la insuficiencia.

En las disecciones que abarcan la aorta ascendente, en las radiografías de tórax suelen identificarse ensanchamiento del mediastino superior. También puede aparecer derrame pleural (por lo común, del lado izquierdo, y de manera típica es serosanguinolento y no denota la rotura acaecida, salvo que se acompañe de hipotensión y disminución de las concentraciones del hematocrito. En disecciones de la aorta torácica descendente, en las radiografías de tórax se puede observar ensanchamiento del mediastino. Además, la aorta descendente puede parecer más ancha que la porción ascendente. En el electrocardiograma no se advierten manifestaciones de isquemia del miocardio, pero es un medio útil para diferenciar entre la disección de la aorta e infarto del miocardio. En contadas ocasiones, la disección abarca el orificio coronario derecho o con menor frecuencia, el izquierdo y causa infarto agudo del miocardio.

El diagnóstico de disección aórtica se corrobora por técnicas sin penetración corporal como ecocardiografía, CT y MRI. La aortografía se utiliza con menor frecuencia ante la precisión de las tres técnicas mencionadas. La ecocardiografía transtorácica se realiza en forma sencilla y rápida y tiene una sensibilidad global de 60 a 85% en lo que se refiere a la disección aórtica. Para el diagnóstico de disecciones en la zona proximal de la aorta ascendente, su sensibilidad rebasa el 80%; es menos útil para identificar disección del cayado y de la aorta torácica descendente. Para la ecocardiografía transesofágica se necesita mayor capacidad del técnico y la colaboración del paciente, pero es muy precisa para identificar las disecciones en la aorta ascendente y la descendente, pero no del cayado; tiene sensibilidad de 98% y especificidad de 90%, en promedio. Con la ecocardiografía también se obtiene información importante sobre la presencia e intensidad de la insuficiencia aórtica y el derrame pericárdico. La CT y la MRI generan una identificación muy precisa del colgajo de la íntima y la magnitud de la disección y afección de arterias de grueso calibre; cada una posee sensibilidad y especificidad >90%. Son útiles para identificar hemorragia intramural y úlceras penetrantes. Con la MRI también se detecta el flujo sanguíneo, dato que puede ser útil para definir la disección anterógrada, en comparación con la retrógrada. La utilidad relativa de la ecocardiografía transesofágica, de CT y de MRI depende del hecho de contar con tales métodos y la experiencia con ellos en instituciones individuales, así como de la estabilidad hemodinámica del paciente; es obvio que la CT y la MRI son menos adecuadas en los enfermos inestables.

TRATAMIENTO DISECCIÓN AÓRTICA

Tan pronto se establece el diagnóstico de disección aórtica se inicia el tratamiento médico y se interna al paciente en una unidad de cuidados intensivos para vigilancia hemodinámica constante. Salvo que haya hipotensión, las medidas mencionadas se orientan a disminuir la contractilidad cardiaca y la presión arterial sistémica y con ello las fuerzas de cizallamiento. En caso de disección aguda se deben administrar por vía parenteral (salvo que estén contraindicados) antagonistas adrenérgicos β, como propranolol, metoprolol o esmolol de acción breve, por vía intravenosa para obtener frecuencia cardiaca de aproximadamente 60 lpm, lo que se obtiene por el goteo intravenoso de nitroprusiato sódico para disminuir la presión sistólica a ≤120 mmHg. También se puede recurrir al labetalol **(cap. 298)** que tiene propiedades antagonistas adrenérgicas β y α como fármaco parenteral en el tratamiento inmediato de la disección.

Si no se utiliza nitroprusiato ni antagonistas adrenérgicos β se podrán utilizar antagonistas de conductos del calcio como el verapamilo y el diltiazem por vía intravenosa. También se considera la adición de un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), como el enalaprilat, junto con un antagonista adrenérgico β. Está contraindicado el uso de un solo vasodilatador directo como la hidralazina, porque los fármacos de este tipo incrementan la fuerza hidráulica de cizallamiento y pueden propagar la disección.

El tratamiento preferido en el caso de disecciones agudas de la aorta ascendente y hematomas intramurales (tipo A) y en disecciones complicadas de tipo B que incluyen las caracterizadas por propagación, deterioro de grandes ramas aórticas, rotura inminente o dolor continuo, es la corrección quirúrgica con carácter de urgencia. La operación

comprende la extirpación del colgajo de íntima, la obliteración del conducto falso y colocación de un injerto de interposición. Si hay rotura de la válvula aórtica se utiliza un conjunto válvula/injerto. Se ha informado mortalidad intrahospitalaria global después del tratamiento quirúrgico de personas con disección aórtica de 15 a 25%. Las principales causas de mortalidad y morbilidad perioperatoria son infartos del miocardio, paraplejía, insuficiencia renal, taponamiento, hemorragia y septicemia. En pacientes elegibles cabe pensar en la colocación de endoprótesis en el interior de la aorta. En sujetos particulares se utilizan otras técnicas transcatéter como la fenestración de colgajos de íntima y la endoprótesis en ramas más angostas, para mejorar el flujo sanguíneo a órganos en una situación hemodinámica difícil. En el caso de disecciones distales y hematomas intramurales (de tipo B), estables y sin complicaciones, se prefiere el tratamiento médico. La tasa de mortalidad intrahospitalaria en enfermos sometidos a tratamiento médico, que tienen disección de tipo B, es de 10 a 20%. Las medidas a largo plazo para personas con disección aórtica y hematomas intramurales (con cirugía o sin ella) consisten en el control de la hipertensión y disminución de la contractilidad cardiaca, con el uso de antagonistas β y además otros antihipertensivos como los inhibidores de la ACE o los antagonistas del calcio. Los pacientes con disección crónica de tipo B y hematomas intramurales deben vigilarse en forma ambulatoria cada seis a 12 meses; son de utilidad la CT o MRI con medios de contraste para identificar la propagación o la expansión. Los sujetos con síndrome de Marfan están expuestos a un riesgo elevado de complicaciones después de la disección. El pronóstico a largo plazo en pacientes con disecciones tratadas suele ser satisfactorio con vigilancia cuidadosa; la tasa de sobrevida a 10 años es de casi 60 por ciento.

ENFERMEDAD ATEROSCLERÓTICA OCLUSIVA CRÓNICA

La aterosclerosis puede afectar la aorta en su segmento torácico y abdominal. La enfermedad oclusiva causada por tal trastorno por lo común se circunscribe a la porción distal de la aorta abdominal por debajo de las arterias renales. A menudo el trastorno se extiende y abarca a las arterias ilíacas **(cap. 302)**. De manera característica, la claudicación abarca los glúteos, muslos y pantorrillas y en varones se acompaña de impotencia (síndrome de Leriche). La intensidad de los síntomas depende de la adecuación de los vasos colaterales. Con flujo sanguíneo colateral suficiente puede haber oclusión completa de la aorta abdominal sin que aparezcan síntomas por isquemia. Los signos físicos comprenden ausencia de pulsos femorales y distales de otro tipo, en ambos lados y la detección de un soplo audible en el abdomen (por lo común a nivel del ombligo) y las arterias femorales primitivas. Se observan atrofia de la piel, pérdida de cabello y frialdad de las extremidades pélvicas. En la isquemia avanzada se identifica rubor en zonas declive y palidez con la elevación de las mismas.

El diagnóstico suele corroborarse por datos de exploración física y métodos sin penetración corporal que incluyen mediciones de la presión arterial de las extremidades inferiores, análisis de la velocidad Doppler, registro volumétrico del pulso y ecografía doble. Los aspectos anatómicos se pueden definir por MRI, CT o angiografía convencional que se realice en forma típica cuando se planifique la revascularización. El tratamiento endovascular por catéter o de tipo operatorio está indicado en individuos con síntomas que limitan su estilo de vida o debilitantes de claudicación y en sujetos con isquemia crítica de extremidades inferiores.

OCLUSIÓN AÓRTICA AGUDA

La oclusión aguda de la zona distal de la aorta abdominal constituye una urgencia médica porque amenaza la viabilidad de las extremidades pélvicas; suele ser consecuencia de un émbolo oclusivo que casi siempre proviene del corazón. En raras ocasiones la oclusión aguda aparece como consecuencia de la trombosis *in situ* de un segmento de la aorta con estrechamiento intenso previo.

El cuadro clínico incluye isquemia aguda de las extremidades pélvicas y las manifestaciones usuales son dolor intenso con el reposo, frialdad y palidez de estas extremidades y la desaparición de pulsos distales en ambos lados. El diagnóstico se establece con rapidez con la MRI, CT o aortografía. En tales casos está indicada la trombectomía o la revascularización como método de urgencia.

AORTITIS

La aortitis, término que denota la enfermedad inflamatoria de la aorta, puede ser causada por inflamación de grandes vasos como las arteritis de Takayasu o de células gigantes, las espondiloartropatías vinculadas con HLA-B27 y las reumáticas, el síndrome de Behçet, las vasculitis por anticuerpos citoplásmicos contra neutrófilos (ANCA), el síndrome de Cogan, infecciones como sífilis, tuberculosis y *Salmonella* o puede acompañarse de fibrosis retroperitoneal. La aortitis puede causar dilatación aneurismática e insuficiencia aórtica, oclusión de la aorta y sus ramas o síndromes aórticos agudos.

ARTERITIS DE TAKAYASU

Esta enfermedad inflamatoria suele afectar la aorta ascendente y el cayado, y obstruir la aorta y sus principales arterias. La arteritis de Takayasu, también se denomina *enfermedad asfígmica*, por la oclusión frecuente de grandes arterias que nacen de la aorta; puede abarcar las porciones descendentes de la aorta torácica y la abdominal y ocluir grandes ramas como las arterias renales. En ocasiones también aparecen aneurismas aórticos. El cuadro histopatológico incluye una panarteritis caracterizada por la presencia de mononucleares, y ocasionalmente células gigantes con hiperplasia extraordinaria de la íntima, engrosamiento de la capa media y la adventicia y en la forma crónica, oclusión fibrótica. Afecta con mayor frecuencia a mujeres jóvenes con ascendencia asiática, pero también afecta a mujeres de otros orígenes geográficos y étnicos y a varones jóvenes. En la fase aguda se manifiesta por fiebre, malestar general, adelgazamiento y otros síntomas sistémicos. Con frecuencia aumenta la tasa de eritrosedimentación y las concentraciones de proteína C reactiva. Las fases crónicas de la enfermedad que muestran actividad intermitente tienen como manifestaciones iniciales las que dependen de la oclusión de una gran arteria, como claudicación de las extremidades superiores, isquemia cerebral y síncope. El cuadro es progresivo y no existe tratamiento definitivo. Se ha señalado que los glucocorticoides y los fármacos inmunodepresores son eficaces en algunos enfermos durante la fase aguda. Se necesita a veces utilizar la circulación extracorporal o técnicas endovasculares si la arteria muestra estenosis crítica.

ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES

(Véase también el cap. 385) La vasculitis de ese tipo afecta a personas ancianas y a mujeres, con mayor frecuencia que a varones, y afecta de manera predominante arterias de calibres grande y mediano. La imagen histopatológica incluye lesiones granulomatosas focales que abarcan toda la pared arterial; a veces se acompaña de polimialgia reumática. Entre las complicaciones importantes de la enfermedad están la obstrucción de arterias de calibre mediano (como las temporales y las oftálmicas) y grandes ramas de la aorta, con la aparición de aortitis e insuficiencia aórtica. El tratamiento temprano con glucocorticoides en dosis altas puede ser eficaz.

AORTITIS REUMÁTICA

Entidades patológicas como la artritis reumatoide **(cap. 380)**, la espondilitis anquilosante **(cap. 384)**, la artritis psoriásica **(cap. 384)**, la artritis reactiva (denominada anteriormente síndrome de Reiter) **(cap. 384)**, la policondritis recidivante y trastornos intestinales inflamatorios, pueden acompañarse de inflamación de la aorta ascendente. Las lesiones inflamatorias suelen abarcar dicha zona de la aorta e incluir los senos de Valsalva, las valvas de la válvula mitral y el miocardio vecino. Las manifestaciones clínicas son aneurisma, insuficiencia aórtica y afección del sistema de conducción cardiaca.

AORTITIS IDIOPÁTICA

La aortitis abdominal idiopática se caracteriza por inflamación de la adventicia y zonas periaórticas, con engrosamiento de la pared aórtica. Se acompaña de aneurismas de la aorta abdominal y fibrosis retroperitoneal idiopática. Al inicio, los pacientes afectados pueden tener síntomas generales imprecisos, fiebre y dolor abdominal. La fibrosis retroperitoneal puede causar obstrucción ureteral e hidronefrosis. La inflamación puede reducirse con glucocorticoides y fármacos inmunodepresores.

AORTITIS INFECCIOSA

La aortitis de este tipo puede ser consecuencia de la invasión directa de la pared de la aorta por patógenos bacterianos como *Staphylococcus, Streptococcus* y *Salmonella* o por hongos. Los microorganismos causan la inflamación al infectar la aorta en sitios de placas ateroscleróticas. Las proteasas bacterianas causan degradación del colágeno y destrucción de la pared de la aorta, que lleva a la formación de aneurismas sacciformes conocidos como aneurismas micóticos, los cuales tienen predilección por la aorta abdominal a nivel suprarrenal. Entre las características patológicas de la

pared aórtica están inflamación aguda y crónica, abscesos, hemorragia y necrosis. Los aneurismas micóticos afectan de manera típica a los ancianos y la frecuencia en varones es tres veces mayor que en mujeres. El cuadro inicial puede incluir fiebre, septicemia y dolor en tórax, dorso o abdomen; en ocasiones el paciente presentó antes un cuadro diarreico. Los cultivos de sangre son positivos en la mayor parte de los enfermos. El uso de CT y MRI es útil para diagnosticar aneurismas micóticos. El tratamiento comprende antibióticos y la extirpación operatoria de la aorta con revascularización de extremidades pélvicas, por medio de la colocación de injertos en el tejido sano.

La aortitis sifilítica es una manifestación tardía de la sífilis **(cap. 206)**, que suele abarcar la zona proximal de la aorta ascendente, en particular la base de la aorta, con lo cual se dilata dicho vaso y se forma un aneurisma. La aortitis de este tipo a veces afecta el cayado o la aorta descendente. Los aneurismas pueden ser sacciformes o fusiformes y por lo regular son asintomáticos, pero la compresión y la erosión en las estructuras vecinas pueden ocasionar algunas manifestaciones; también puede haber rotura.

La lesión inicial es una endoarteritis obliterante de los *vasa vasorum*, en particular de la capa adventicia y constituye una respuesta inflamatoria a la invasión de dicha capa por las espiroquetas. Conforme estas últimas se propagan a la adventicia, la capa media se destruye, por lo común a través de los linfáticos que acompañan a los *vasa vasorum*. La destrucción del colágeno y los tejidos elásticos hace que se dilate la aorta, se formen cicatrices y se calcifiquen. Los cambios mencionados explican la imagen radiográfica característica de calcificación lineal de la aorta ascendente.

La enfermedad se presenta típicamente como una imagen radiográfica que se detecta accidentalmente 15 a 30 años después de la infección original. Las manifestaciones pueden ser consecuencias de la insuficiencia aórtica, estrechamiento de los orificios coronarios por aortitis sifilítica y compresión de estructuras vecinas (como el esófago) por rotura. El diagnóstico se confirma con una prueba serológica como la de reagina plasmática rápida (RPR) o anticuerpos fluorescentes contra treponemas, positivos. El tratamiento incluye penicilina y extirpación y reparación quirúrgicas.

302 Enfermedades arteriales de las extremidades

Mark A. Creager, Joseph Loscalzo

ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA

La arteriopatía periférica (PAD, *peripheral artery disease*) se define como el trastorno clínico con estenosis u oclusión en la aorta o en arterias de las extremidades. La aterosclerosis es la principal causa de PAD en pacientes >40 años de edad. Otras causas incluyen trombosis, embolia, vasculitis, displasia fibromuscular, atrapamiento, enfermedad quística de la adventicia y traumatismos. La mayor prevalencia de PAD por aterosclerosis ocurre en el sexto y séptimo decenios de la vida. Al igual que en pacientes con aterosclerosis de la vasculatura cerebral y coronaria, hay incremento en el riesgo de desarrollar PAD en fumadores y en personas con diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertensión o insuficiencia renal.

Anatomía patológica **(Véase también el cap. 291e)** Las lesiones segmentarias que causan estenosis u oclusión suelen localizarse en los vasos de calibres grande y mediano. La anatomía patológica de las lesiones incluye placas ateroscleróticas con depósito de calcio, adelgazamiento de la capa media, destrucción en placas de las fibras musculares y elásticas, fragmentación de la lámina elástica interna y trombos compuestos de plaquetas y fibrina. Los sitios primarios de afección son la aorta abdominal y las arterias ilíacas (30% de los pacientes sintomáticos), las arterias femorales y poplíteas (80 a 90% de los pacientes) y en los vasos más distales, lo que incluye las arterias tibiales y peroneas (40 a 50% de los pacientes). Las lesiones ateroscleróticas ocurren de manera preferencial en puntos de ramificación arterial, que son los sitios de incremento en la turbulencia con alteración de las fuerzas de corte y lesión de la capa íntima. La afección de la vasculatura distal es más común en individuos de edad avanzada y en pacientes con diabetes mellitus.

Valoración clínica Menos de 50% de los pacientes con PAD tiene síntomas, aunque muchos pueden tener marcha lenta o alterada. El síntoma más común es la claudicación intermitente, que se define como dolor, calambres musculares, parestesias o sensación de fatiga en los músculos; ocurre durante el ejercicio y se alivia con el reposo. El sitio de claudicación se ubica en un punto distal a la ubicación de las lesiones que causan oclusión. Por ejemplo, el dolor de nalgas, cadera, muslo o pantorrilla ocurre en pacientes con enfermedad aortoilíaca, mientras que se desarrolla claudicación de las pantorrillas en pacientes con enfermedad femoro-poplítea. Los síntomas son más comunes en las extremidades inferiores que las superiores por la mayor incidencia de lesiones obstructivas en las primeras. En pacientes con enfermedad arterial oclusiva grave en quienes el flujo sanguíneo en reposo no puede satisfacer las necesidades nutricionales basales de los tejidos, pueden desarrollarse isquemia crítica de las extremidades. Los pacientes refieren dolor en reposo, sensación de frío o parestesias en los pies y dedos de los pies. Con frecuencia, estos síntomas ocurren durante la noche cuando las piernas se encuentran en posición horizontal y mejoran cuando éstas se colocan en posición declive. Con la isquemia grave, puede haber dolor persistente en reposo.

Los datos a la *exploración física*, que son de importancia, incluyen disminución o ausencia de los pulsos en sitios distales a obstrucción, la presencia de soplos sobre arterias estenosadas y atrofia muscular. Con la enfermedad más grave, aparecen signos físicos comunes como pérdida del vello cutáneo, engrosamiento de las uñas, piel lisa y brillante, disminución de la temperatura cutánea, palidez o cianosis. En pacientes con isquemia crítica de las extremidades pueden presentarse úlceras o gangrena. La elevación de las extremidades inferiores y la realización de flexiones repetidas de los músculos de la pantorrilla producen palidez en las plantas de los pies, mientras que puede desarrollarse rubor secundario a hiperemia reactiva cuando las extremidades inferiores se encuentran en posición declive. El tiempo necesario para que se desarrolle rubor o para que las venas de los pies se llenen con sangre cuando las extremidades del paciente son colocadas de una posición elevada a una posición declive tiene relación con la gravedad de la isquemia y con la presencia de vasos colaterales. Los pacientes con isquemia grave pueden desarrollar edema periférico porque mantienen sus extremidades inferiores en posición declive gran parte del tiempo. Puede producirse neuropatía isquémica con parestesias e hiporreflexia.

Prueba sin penetración corporal La anamnesis y la exploración física a menudo son suficientes para establecer el diagnóstico de PAD. La valoración objetiva de la enfermedad y su gravedad se obtiene con técnica sin penetración corporal. La presión arterial puede registrarse sin penetración corporal en las extremidades mediante la colocación del manguito de un esfigmomanómetro en los tobillos y con el empleo de un dispositivo Doppler para auscultar o registrar el flujo sanguíneo en las arterias dorsal del pie y tibial posterior. En condiciones normales, la presión arterial sistólica en las piernas y brazos es similar. La presión en el tobillo puede ser ligeramente más elevada que la presión en el brazo por la amplificación de la onda del pulso. En presencia de estenosis de importancia hemodinámica, la presión arterial sistólica en las extremidades inferiores disminuye. Así, la proporción de las presiones arteriales del tobillo/brazo (que se conoce como *índice tobillo:brazo* o ABI) es de 1.00 a 1.40 en individuos sanos. Los valores de ABI de 0.91 a 0.99 se consideran "limítrofes" y aquellos <0.90 son anormales y establecen el diagnóstico de PAD. Cifras de ABI >1.40 indican arterias no susceptibles de compresión por calcificación vascular.

Otras pruebas sin penetración corporal incluyen mediciones segmentarias de la presión, registros segmentarios del volumen del pulso, ecografía dúplex (que combina el modo de imagen B con análisis de velocidad de flujo Doppler), oximetría transcutánea y pruebas de esfuerzo (por lo general con banda sin fin). La colocación de manguitos neumáticos permite la valoración de la presión sistólica a lo largo de las extremidades inferiores. La presencia de gradientes de presión entre manguitos secuenciales proporciona evidencia de la presencia y ubicación de estenosis de importancia hemodinámica. Además, la amplitud del contorno del volumen del pulso se aplana en presencia de PAD significativa. La ecografía dúplex se utiliza para obtener imágenes y detectar lesiones estenóticas en arterias originales del paciente y en el injerto de derivación.

La prueba en banda sin fin permite que el médico valore de manera objetiva las limitaciones funcionales. La disminución de la ABI inmediatamente después del ejercicio proporciona apoyo adicional para el diagnóstico de PAD en pacientes con síntomas y datos de la exploración física dudosos.

La angiografía por resonancia magnética (MRA, *magnetic resonance angiography*), la angiografía por CT y la angiografía convencional con catéter no deben utilizarse para la valoración sistemática pero se realizan antes de una revascularización potencial **(fig. 302-1)**. Cada prueba es útil para definir la anatomía para colaborar en la planificación de los procedimientos de revascularización endovascular o quirúrgico.

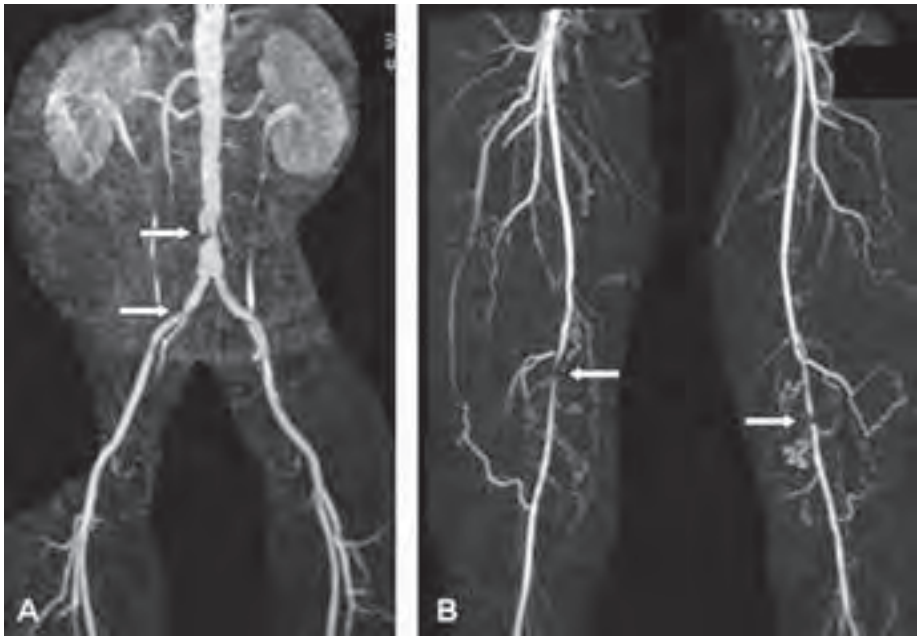


FIGURA 302-1. Angiografía por resonancia magnética de un paciente con claudicación intermitente, que muestra estenosis de la aorta abdominal distal y de la arteria ilíaca común derecha (***A***) y estenosis de las arterias femorales superficiales derecha e izquierda (***B***) *(Cortesía del Dr. Edwin Gravereaux, con autorización.)*

Pronóstico La evolución de pacientes con PAD se ve influida principalmente por la extensión de arteriopatía coronaria y cerebrovascular coexistentes. Casi 30 a 50% de los pacientes con PAD sintomática tiene evidencia de arteriopatía coronaria (CAD, *coronary artery disease*) con base en la presentación clínica y electrocardiograma y más de 50% tiene CAD significativa en una angiografía coronaria. Los pacientes con PAD tienen una tasa de mortalidad a cinco años de 15 a 30% de un incremento de dos a seis veces en el riesgo de muerte por cardiopatía coronaria. Las tasas de mortalidad son más elevadas en aquellos individuos con PAD más grave. Las mediciones de ABI son útiles para detectar PAD y para la identificación de personas con riesgo de eventos aterotrombóticos a futuro. La probabilidad de progresión sintomática de PAD es inferior que la posibilidad de fallecer por CAD. Casi 75 a 80% de los pacientes no diabéticos que se presentan con claudicación leve a moderada permanece con síntomas estables. Es probable que ocurra deterioro en el resto, de los cuales 1 a 2% de los individuos del grupo finalmente desarrollará isquemia crítica de las extremidades cada año. Casi 25 a 30% de los pacientes con isquemia crítica de las extremidades será sometido a amputación en el lapso de un año. El pronóstico empeora en pacientes con tabaquismo continuo o que padecen diabetes mellitus.

TRATAMIENTO ARTERIOPATÍA PERIFÉRICA

Los pacientes con PAD deben recibir tratamientos para reducir el riesgo de eventos cardiovasculares asociados, como infarto miocárdico y muerte y para mejorar los síntomas de las extremidades, evitar la progresión a isquemia crítica de las extremidades y conservar la viabilidad de las mismas. La modificación de los factores de riesgo y el tratamiento con antiagregantes plaquetarios debe iniciarse para mejorar los resultados cardiovasculares. Debe hacerse énfasis en la importancia de interrumpir el tabaquismo. El médico debe asumir una función importante en esta modificación del estilo de vida. La asesoría y la farmacoterapia adyuvante con parches de nicotina, bupropión o vareniclina incrementan las tasas de interrupción del tabaquismo y reducen las recidivas. Es importante controlar la presión arterial en pacientes con hipertensión. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con PAD sintomática. Los bloqueadores adrenérgicos β no empeoran la claudicación y podrían utilizarse en el tratamiento de la hipertensión, en especial en pacientes con CAD existente. Se recomienda el tratamiento de la hipercolesterolemia con estatinas para reducir el riesgo de infarto miocárdico, apoplejía y muerte. Las guías de 2013 ACC/AHA *Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults* recomiendan tratamiento enérgico con estatinas en pacientes con trastornos ateroscleróticos, lo que incluye arteriopatía periférica. Los inhibidores plaquetarios, que incluyen ácido acetilsalicílico y clopidogrel, reducen el riesgo de eventos cardiovasculares adversos en pacientes con aterosclerosis y se recomiendan para pacientes con PAD sintomática, lo que incluye aquellos con claudicación intermitente o isquemia crítica de las extremidades inferiores o bien, antecedente de revascularización de las extremidades inferiores. El tratamiento con antiagregantes plaquetarios dual con ácido acetilsalicílico y clopidogrel no es más eficaz que la administración sola de ácido acetilsalicílico para reducir la morbilidad cardiovascular y las tasas de mortalidad en pacientes con PAD. La anticoagulación con warfarina es tan eficaz como los antiagregantes plaquetarios para prevenir los eventos cardiovasculares adversos, pero causa más hemorragias mayores; por tanto, no está indicada su administración para mejorar los resultados en pacientes con PAD crónica.

Los tratamientos para la claudicación intermitente y la isquemia crítica de las extremidades incluyen medidas de sostén, fármacos, intervenciones no quirúrgicas y cirugía. Las medidas de sostén incluyen atención meticulosa a los pies, que deben mantenerse limpios y protegidos contra la resequedad excesiva con el empleo de cremas humectantes. Se recomienda el uso de calzado bien ajustado y protector para reducir los traumatismos. Se evita el uso de medias elásticas, porque reducen el flujo sanguíneo a la piel. En pacientes con isquemia crítica de las extremidades, la elevación de la cabecera de la cama junto con un dosel sobre los pies puede mejorar la presión de perfusión y aminorar parte del dolor en reposo.

Se debe alentar a los pacientes con claudicación para que realicen ejercicio de manera regular y progresiva a niveles más extenuantes. Un programa de ejercicio supervisado, con sesiones de 30 a 45 min, tres a cinco veces por semana por al menos 12 semanas prolonga la distancia de caminata. Debe informarse a los pacientes que caminen hasta que ocurra claudicación casi máxima y después permanecer en reposo hasta que se resuelvan los síntomas antes de reiniciar la ambulación. El efecto beneficioso de un programa de ejercicio supervisado sobre el desempeño de la marcha en pacientes con claudicación a menudo es similar o mayor al observado después de procedimientos de revascularización. El tratamiento farmacológico de PAD no ha tenido tanto éxito como el tratamiento médico en la arteriopatía coronaria **(cap. 293)**. En particular, los vasodilatadores como grupo farmacológico no han demostrado ser beneficiosos. Durante el ejercicio ocurre vasodilatación periférica en sitios distales a las estenosis arteriales significativas. Como consecuencia, disminuye la presión de perfusión, a menudo a cifras inferiores a las generadas en los tejidos intersticiales por el músculo durante el esfuerzo. Los fármacos como los bloqueadores adrenérgicos α, antagonistas de los conductos del calcio y otros vasodilatadores no han mostrado ser eficaces en pacientes con PAD.

El cilostazol, un inhibidor de la fosfodiesterasa con propiedades vasodilatadoras y antiplaquetarias, incrementa la distancia de claudicación en 40 a 60% y mejora las mediciones de calidad de vida. Se desconoce el mecanismo de acción que explica sus efectos beneficiosos. La pentoxifilina, un derivado sustituido de las xantinas, incrementa el flujo sanguíneo al nivel de la microcirculación y mejora la oxigenación de los tejidos. En varios estudios clínicos con grupo testigo y placebo observaron que la pentoxifilina incrementa la duración del ejercicio en pacientes con claudicación, pero su eficacia no se ha demostrado en todos los estudios clínicos. Las estatinas y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina parecen prometedores para el tratamiento de la claudicación intermitente en los estudios clínicos iniciales, pero se necesitan más estudios para confirmar la eficacia de cada una de las clases farmacológicas. No existe un tratamiento médico definido para la isquemia crítica de las extremidades, aunque varios estudios sugieren que la administración parenteral a largo plazo de prostaglandinas vasodilatadoras disminuye el dolor y facilita la cicatrización de las úlceras. El entusiasmo por el tratamiento con factores de crecimiento angiógeno disminuyó cuando los estudios clínicos de transferencia génica intramuscular de DNA que codifica el factor de crecimiento del endotelio vascular, al factor de crecimiento de los fibroblastos, factor de crecimiento de los hepatocitos o factor 1α inducible por hipoxia no mostraron mejoría en los síntomas ni buenos resultados en pacientes con claudicación intermitente o isquemia crítica de las extremidades. Se están realizando estudios clínicos que valoran la capacidad de las células progenitoras vasculares derivadas de la médula ósea para favorecer la angiogénesis y preservar la viabilidad de las extremidades en pacientes con isquemia crítica.

REVASCULARIZACIÓN

Los procedimientos de revascularización, lo que incluye intervenciones quirúrgicas y con catéter están indicados para pacientes con síntomas incapacitantes, progresivos o graves de claudicación intermitente pese al tratamiento médico y para aquellos con isquemia crítica de las extremidades. La MRA, CTA o angiografía convencional deben realizarse para valorar la anatomía vascular en pacientes en quienes se considera la revascularización. Las intervenciones no quirúrgicas incluyen angiografía transluminal percutánea (PTA) y colocación de endoprótesis **(cap. 296e)**. La PTA y colocación de endoprótesis en las arterias ilíacas se asocian con tasas más elevadas de éxito que la PTA y la colocación de endoprótesis en las arterias femoral y poplítea. Casi 90 a 95% de las PTA en las arterias ilíacas suelen tener éxito al inicio y la tasa de permeabilidad a tres años es >75%. Las tasas de permeabilidad pueden ser más elevadas si se coloca una endoprótesis en la arteria ilíaca. Las tasas iniciales de éxito para la PTA femoropoplítea y para la colocación de endoprótesis son cercanas a 80% con tasas de permeabilidad a tres años de 60%. La tasa de permeabilidad se afecta por la gravedad del tratamiento previo de las estenosis; el pronóstico de las lesiones oclusivas es peor que el de lesiones estenóticas sin oclusión. Se encuentra en investigación la utilidad de las endoprótesis impregnadas con fármacos y los globos cubiertos con fármacos para el tratamiento de PAD.

Se encuentran disponibles varios procedimientos quirúrgicos para el tratamiento de pacientes con arteriopatía aortoilíaca y femoropoplítea. El procedimiento quirúrgico preferido depende de la ubicación y extensión de la obstrucción y del estado médico general del paciente. Los procedimientos quirúrgicos para la enfermedad aortoilíaca incluyen derivación aortobifemoral, derivación axilofemoral, derivación femoro-femoral y endarterectomía aortoilíaca. El procedimiento utilizado más a menudo es la derivación aortobifemoral con injertos de dacrón tejido. La permeabilidad inmediata del injerto se acerca a 99% y las tasas de permeabilidad del injerto a cinco y 10 años en los supervivientes son >90 y 80%, respectivamente. Las complicaciones quirúrgicas incluyen infarto miocárdico y apoplejía, infección del injerto, embolización periférica y disfunción sexual por la interrupción de los nervios del sistema autónomo en la pelvis. La tasa de mortalidad quirúrgica varía de 1 a 3% sobre todo por cardiopatía isquémica.

El tratamiento quirúrgico para la arteriopatía femoropoplítea incluye un injerto de derivación de vena safena autógena invertida *in situ*, la colocación de injertos de politetrafluoroetileno (PTFE) o de otros materiales sintéticos y la tromboendarterectomía. La tasa de mortalidad quirúrgica varía de 1 a 3%. La tasa de permeabilidad a largo plazo depende del tipo de injerto utilizado, de la ubicación de la anastomosis distal, y la permeabilidad de los vasos distales al punto de la anastomosis. La tasa de permeabilidad de los injertos de derivación femoropoplítea con vena safena es de casi 90% a un año y de 70 a 80% a cinco años. La tasa de permeabilidad a cinco años de los injertos de derivación infrapoplítea con vena safena se encuentran en 60 a 70%. En cambio, las tasas de permeabilidad a cinco años de los injertos infrapoplíteos con PTFE son <30 por ciento.

La valoración del riesgo cardiaco preoperatorio puede identificar individuos que están especialmente propensos para experimentar los eventos cardiacos adversos durante el periodo perioperatorio. Los pacientes con angina, antecedente de infarto miocárdico, actividad ectópica ventricular, insuficiencia cardiaca o diabetes se encuentran entre los individuos con mayor riesgo. Las pruebas de esfuerzo con ejercicio en banda sin fin (si es factible), las imágenes de perfusión miocárdica con radionúclidos o la ecocardiografía permiten la estratificación adicional del riesgo en estos pacientes **(cap. 296e)**. Los pacientes con resultados anormales en las pruebas requieren supervisión estrecha y tratamiento auxiliar con fármacos antiisquémicos. Los bloqueadores adrenérgicos β y las estatinas reducen el riesgo de complicaciones cardiovasculares posoperatorias. La angiografía coronaria y la revascularización de las arterias coronarias en comparación con el tratamiento médico óptimo no mejora los resultados en la mayor parte de los pacientes sometidos a cirugía vascular periférica, pero debe considerarse el cateterismo cardiaco en pacientes con angina inestable y angina resistente al tratamiento médico, así como en todos aquellos que se sospecha arteriopatía coronaria de la coronaria izquierda principal o enfermedad de tres vasos.

DISPLASIA FIBROMUSCULAR

Éste es un trastorno hiperplásico que afecta a las arterias de tamaño pequeño y mediano. Predomina en mujeres, por lo general afecta las arterias renal y carotídea pero también puede afectar vasos de las extremidades como las arterias ilíaca y subclavia. La clasificación histológica incluye fibroplasia de la íntima (también clasificada como focal), displasia de la media (multifocal) e hiperplasia de la adventicia. La displasia medial se subdivide en fibroplasia medial, fibroplasia perimedial e hiperplasia de la media. La fibroplasia medial es el tipo más común y se caracteriza por áreas alternantes de capa media adelgazada y puentes fibromusculares. Por lo general se conserva la lámina elástica interna. Las arterias ilíacas son las arterias de las extremidades que probablemente se afectarán más por la displasia fibromuscular. Se identifica en el estudio angiográfico por el aspecto "arrosariado", que es causado por el engrosamiento de los puentes fibromusculares y cultivos con porciones delgadas, menos afectadas de la pared arterial, con manifestaciones clínicas similares a las de aterosclerosis, lo que incluye claudicación y dolor en reposo. La PTA y la reconstrucción quirúrgica han sido beneficiosas en pacientes con síntomas debilitantes o con extremidades en riesgo.

TROMBOANGITIS OBLITERANTE

También conocida como enfermedad de Buerger es un trastorno vascular inflamatorio oclusivo que afecta las arterias y venas de pequeño y mediano calibres en las posiciones distales de las extremidades superiores e inferiores. Los vasos cerebrales, viscerales y coronarios rara vez se afectan. Este trastorno se desarrolla más a menudo en varones <40 años de edad. La prevalencia es más elevada en asiáticos y en individuos con ancestros en Europa oriental. Aunque no se conoce la causa de la tromboangitis obliterante, existe una relación definida entre ésta y el tabaquismo.

En etapas iniciales, los leucocitos polimorfonucleares infiltran las paredes de las arterias y venas de pequeño y mediano calibres. Se conserva la lámina elástica interna y se desarrolla un trombo inflamatorio, celular en la luz vascular. Conforme progresa la enfermedad, células mononucleares, fibroblastos y células gigantes sustituyen a los neutrófilos. Las etapas avanzadas se caracterizan por fibrosis perivascular, trombo organizado y recanalización.

Las características clínicas de la tromboangitis obliterante a menudo incluyen la tríada de claudicación de la extremidad afectada, fenómeno de Raynaud y tromboflebitis migratoria de las venas superficiales. La claudicación por lo general se confina a las pantorrillas y pies o antebrazos y a las manos, porque el trastorno afecta principalmente los vasos distales. En presencia de isquemia grave de los dedos, pueden desarrollarse cambios tróficos de las uñas, ulceraciones dolorosas y gangrena en la punta de los dedos de manos o pies. La exploración física muestra pulsos humerales y poplíteos normales, pero disminución o ausencia de los pulsos radial, cubital o tibial. La MRA, CTA y arteriografía convencional son útiles para establecer el diagnóstico. Son características las lesiones segmentarias lisas, con reducción gradual de la luz en los vasos distales, al igual que los

vasos colaterales en los sitios de oclusión vascular. La enfermedad aterosclerótica proximal suele estar ausente. El diagnóstico puede confirmarse por biopsia excisional y estudio histopatológico del vaso afectado.

No existe tratamiento específico excepto la interrupción del tabaquismo. El pronóstico es peor en individuos que continúan fumando, pero los resultados pueden ser desalentadores incluso en aquellos que han dejado de fumar. La derivación arterial de los grandes vasos puede utilizarse en casos selectos, así como el desbridamiento local, dependiendo de los síntomas y de la gravedad de la isquemia. Los antibióticos pueden ser de utilidad; los anticoagulantes y glucocorticoides no son útiles. Si estas medidas fallan, podría ser necesaria la amputación.

VASCULITIS

Otras vasculítides pueden afectar las arterias que irrigan las extremidades superiores e inferiores. **En el capítulo 385 se revisa la arteritis de Takayasu y la arteritis de células gigantes (temporal)**.

ISQUEMIA AGUDA DE LAS EXTREMIDADES

La isquemia aguda de las extremidades ocurre cuando sobreviene oclusión arterial con interrupción súbita del flujo sanguíneo a una extremidad. La gravedad de la isquemia y la viabilidad de la extremidad dependen de la ubicación y extensión de la oclusión y de la presencia y desarrollo subsiguiente de vasos sanguíneos colaterales. Las causas principales de oclusión arterial aguda incluyen embolia, formación *in situ* de trombos, disección arterial y traumatismos.

Las fuentes más comunes de embolia arterial son el corazón, aorta y grandes arterias. Las enfermedades cardiacas que causan tromboembolia incluyen fibrilación auricular, tanto crónica como paroxística; infarto agudo del miocardio, aneurismas ventriculares, miocardiopatía, endocarditis infecciosa y marántica, trombos relacionados con válvulas cardiacas protésicas y mixoma auricular. La embolia a los vasos distales puede originarse de sitios proximales de aterosclerosis o aneurismas de la aorta y grandes vasos. Con menor frecuencia, sobreviene oclusión arterial paradójica por un trombo venoso que alcanzó la circulación sistémica a través del agujero oval permeable o de otro defecto en el tabique. La embolia arterial tiende a alojarse en las bifurcaciones, porque el calibre de los vasos sanguíneos disminuye en tales sitios; en las extremidades inferiores, los émbolos se alojan más a menudo en la arteria femoral, seguido de la arteria ilíaca, aorta y arterias poplítea y tibioperonea.

La trombosis arterial aguda *in situ* ocurre más a menudo en vasos ateroscleróticos en el sitio de la placa aterosclerótica o aneurismas y en los injertos de derivación arterial. Los traumatismos a una arteria pueden alterar la continuidad del flujo sanguíneo y causar isquemia aguda de las extremidades a través de la formación de un trombo arterial agudo o bien, por rotura de la integridad arterial con extravasación de sangre. La oclusión arterial puede complicar las punciones arteriales y la colocación de catéteres; también puede ser consecuencia de disección arterial sin colgajo si la íntima obstruye la arteria. Causas menos comunes incluyen síndrome de compresión del estrecho torácico superior, que causa oclusión de la arteria subclavia y al tratamiento de la arteria poplítea por la colocación anómala de la cabeza medial de los músculos gemelos. La policitemia y el estado de hipercoagulabilidad **(caps. 131 y 141)** también se asocian con trombosis arterial aguda.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los síntomas de oclusión arterial aguda dependen de la ubicación, duración y gravedad de la obstrucción. A menudo, en la extremidad afectada ocurre dolor intenso, parestesias y disminución de la temperatura en el lapso de 1 h. Puede ocurrir parálisis con la isquemia grave y persistente. Los datos a la exploración física incluyen pérdida de los pulsos distales al sitio de la oclusión, cianosis o palidez, piel marmórea, disminución de la temperatura cutánea, rigidez muscular, pérdida de la sensibilidad, debilidad o ausencia de los reflejos osteotendinosos profundos o combinaciones de estos síntomas. Si ocurre oclusión arterial aguda en presencia de circulación colateral adecuada, como sucede cuando hay oclusión aguda del injerto, los síntomas y las manifestaciones a la exploración pueden ser menos impresionantes. En esta situación, el paciente refiere disminución súbita de la distancia que puede caminar antes de que ocurra la claudicación o bien, refiere la aparición de dolor y parestesias leves. La palidez y disminución de la temperatura son evidentes, pero por lo general se conservan la sensibilidad y las funciones motoras. El diagnóstico de isquemia aguda de las extremidades suele ser aparente desde la presentación clínica. En la mayor parte de las circunstancias, se utilizan MRA, CTA o arteriografía con catéter para confirmar el diagnóstico y demostrar la ubicación y extensión de la oclusión arterial.

TRATAMIENTO ISQUEMIA AGUDA DE LAS EXTREMIDADES

Una vez que se estableció el diagnóstico, el paciente debe ser anticoagulado con heparina intravenosa para evitar la propagación del coágulo. En casos de isquemia grave de inicio reciente, en particular cuando se pone en riesgo la viabilidad de las extremidades, está indicada la intervención inmediata para asegurar la reperfusión. Para restablecer el flujo sanguíneo a la extremidad con isquemia deben realizarse con rapidez trombólisis/trombectomía con catéter, tromboembolectomía quirúrgica y procedimientos de derivación arterial, en particular cuando ocurre oclusión de un vaso sanguíneo proximal de grueso calibre.

El tratamiento trombolítico intraarterial con activador hístico del plasminógeno recombinante, reteplasa o tenecteplasa son más eficaces cuando la oclusión arterial aguda es reciente (<2 semanas) y es causado por un trombo en un vaso aterosclerótico, injerto de derivación arterial o endoprótesis obstruida. El tratamiento trombolítico también está indicado cuando el estado general del paciente contraindica la intervención quirúrgica o cuando ocurre oclusión de los vasos distales de pequeño calibre, con lo que se evita el acceso quirúrgico. Es necesaria la observación meticulosa en busca de complicaciones hemorrágicas durante el tratamiento trombolítico intraarterial. Otro método endovascular para la eliminación del trombo es la trombectomía mecánica percutánea utilizando dispositivos que emplean fuerzas hemodinámicas o canastillas rotatorias para fragmentar y eliminar el coágulo. Estos tratamientos pueden utilizarse solos, pero también se usan en combinación con trombólisis farmacológica. La revascularización quirúrgica se prefiere cuando debe ocurrir el restablecimiento del flujo sanguíneo en <24 h para evitar la pérdida de la extremidad o cuando hay síntomas de oclusión por más de dos semanas. La amputación se realiza cuando la extremidad no está viable, lo que se identifica por pérdida de la sensibilidad, parálisis y ausencia de flujo sanguíneo detectado con Doppler tanto en arterias como en venas.

Si la extremidad no se encuentra en riesgo, métodos más conservadores incluyen la observación y administración de anticoagulantes. La anticoagulación evita el embolismo recurrente y reduce la probabilidad de propagación del trombo; puede iniciarse con heparina intravenosa seguida de warfarina por VO. Las dosis recomendadas son las mismas que las utilizadas para la trombosis venosa profunda **(cap. 300)**. La embolia por endocarditis infecciosa, por la presencia de válvulas cardiacas protésicas o mixoma auricular a menudo requiere intervención quirúrgica para eliminar la causa.

ATEROEMBOLIA

La ateroembolia es otra causa de isquemia de las extremidades inferiores. En tal estado, múltiples depósitos pequeños de fibrina, plaquetas y restos de colesterol producen embolia a lesiones ateroscleróticas proximales o a sitios de aneurismas. Los ateromas aórticos grandes con protrusión son la fuente de émbolos que puede ocasionar isquemia de las extremidades, apoplejía e insuficiencia renal. Puede ocurrir ateroembolia después de procedimientos intraarteriales. Como la ateroembolia a las extremidades tiende a alojarse en los vasos de pequeño calibre de los músculos y piel y podría no causar oclusión de vasos grandes, por lo general pueden palparse los pulsos distales. Los pacientes refieren dolor agudo y a la palpación en el sitio de la embolia. La oclusión vascular digital puede ocasionar isquemia y síndrome de "dedo violáceo"; pueden desarrollarse necrosis y gangrena de los dedos **(fig. 302-2)**. En los sitios de embolia se observan áreas localizadas de dolor a la palpación, palidez y *livedo* reticular (véase más adelante). Las biopsias de piel o músculo pueden demostrar cristales de colesterol.

La isquemia por ateroembolia es notablemente difícil de tratar. Por lo general ni la revascularización quirúrgica ni el tratamiento trombolítico son útiles debido a la multiplicidad, composición y ubicación distal de los émbolos. Existe evidencia limitada de que el tratamiento antitrombótico con inhibidores plaquetarios o anticoagulantes evite la ateroembolia. Las estatinas pueden estabilizar la placa y podrían reducir el riesgo de ateroembolia. Tal vez se necesite intervención quirúrgica para eliminar o evitar el paso a través del vaso aterosclerótico o aneurisma que causa la ateroembolia recurrente.

SÍNDROME DE COMPRESIÓN EN EL ESTRECHO TORÁCICO SUPERIOR

Éste es un complejo sintomático ocasionado por la compresión del haz neurovascular (arteria, vena o nervios) en el estrecho torácico conforme su trayecto cruza el cuello y el hombro. Las costillas cervicales, las anoma-

FIGURA 302-2. Ateroembolia que causa coloración cianótica y necrosis inminente de los dedos de los pies ("síndrome del dedo violáceo").

lías del músculo escaleno anterior, la proximidad de la clavícula a la primera costilla o la inserción anómala del músculo pectoral menor puede comprimir la arteria subclavia, vena subclavia y el plexo braquial conforme dichas estructuras pasan del tórax al brazo.

Dependiendo de las estructuras afectadas, el síndrome de compresión del estrecho torácico superior se divide en las variantes arterial, venosa y neurógena. Los pacientes con compresión neurógena del estrecho torácico superior pueden desarrollar dolor en el brazo y hombro, debilidad y parestesias. Los pacientes con compresión arterial pueden experimentar claudicación, fenómeno de Raynaud e incluso gangrena y pérdida hística isquémica. La compresión venosa puede causar trombosis de la arteria y vena subclavias; esto a menudo se acompaña con el esfuerzo y se conoce como *síndrome de Paget-Schroetter*.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Síndrome de compresión del estrecho torácico superior

El estudio de un paciente con síndrome de compresión del estrecho torácico superior de tipo arterial a menudo es normal a menos que se realicen maniobras de provocación. En ocasiones, hay disminución o ausencia de los pulsos distales y puede ser evidente la isquemia y cianosis de los dedos.

Varias maniobras que apoyan el diagnóstico de síndrome de compresión del estrecho torácico superior de tipo arterial, pueden utilizarse para precipitar los síntomas, para causar un soplo de la arteria subclavia y para disminuir los pulsos de las extremidades superiores. Tales maniobras incluyen las pruebas de abducción y rotación externa, en la cual el brazo afectado se coloca en abducción a 90° y se realiza rotación externa del hombro; la maniobra del escaleno (extensión del cuello y rotación de la cabeza hacia el lado de los síntomas); la maniobra costoclavicular (rotación posterior de los hombros) y la maniobra de hiperabducción (elevación de los brazos a 180°). La radiografía de tórax muestra la presencia de una costilla cervical. La ecografía dúplex, MRA y angiografía con medio de contraste pueden realizarse durante las maniobras de provocación para demostrar la compresión de la arteria subclavia en el estrecho torácico superior. Las pruebas neurofisiológicas, como la electromiografía, estudios de conducción nerviosa y potenciales evocados somatosensitivos pueden ser anormales si hay afección del plexo braquial, pero el diagnóstico de síndrome del estrecho torácico superior de tipo neurógeno no se descarta necesariamente si las pruebas son normales a causa de su baja sensibilidad.

La mayor parte de los pacientes se trata de manera conservadora. Se recomienda que eviten colocarse en las posiciones que causan los síntomas. Muchos pacientes se benefician de ejercicios del cinturón escapular. En ocasiones son necesarios procedimientos quirúrgicos como la ablación de la primera costilla y resección del músculo escaleno anterior para el alivio de los síntomas o para el tratamiento de la isquemia.

ATRAPAMIENTO DE LA ARTERIA POPLÍTEA

Típicamente afecta a varones y mujeres deportistas jóvenes cuando el músculo gemelo o poplíteo comprime la arteria poplítea y causa claudicación intermitente. Pueden ocurrir trombosis, embolia o aneurisma de la arteria poplítea. El examen de los pulsos puede ser normal a menos que se realicen las maniobras de provocación, como la dorsiflexión del tobillo y la flexión plantar. El diagnóstico se confirma por ecografía dúplex, CTA, MRA o angiografía convencional. El tratamiento incluye liberación quirúrgica de la arteria poplítea o reconstrucción vascular.

ANEURISMA DE LA ARTERIA POPLÍTEA

Éstos son los aneurismas más comunes en arterias periféricas. Casi 50% de los casos son bilaterales. Los pacientes con aneurismas de la arteria poplítea a menudo tienen aneurismas de otras arterias, en especial de la aorta. La presentación clínica más común es la isquemia de las extremidades secundaria a trombosis o embolia. La rotura ocurre menos a menudo. Otras complicaciones incluyen compresión de la vena poplítea adyacente o del nervio peroneo. Los aneurismas de la arteria poplítea pueden detectarse por palpación y confirmarse por ecografía dúplex. La reparación está indicada para aneurismas sintomáticos o cuando el diámetro excede 2 a 3 cm a causa del riesgo de trombosis, embolia o rotura.

FÍSTULA ARTERIOVENOSA

La comunicación anómala entre arteria y vena, evitando el paso a través del lecho capilar, puede ser congénita o adquirida. Las fístulas arteriovenosas congénitas son consecuencia de vasos embrionarios persistentes que no se diferencian en arterias y venas; pueden estar relacionadas con marcas de nacimiento, ubicarse en casi todos los órganos corporales y con frecuencia ocurren en extremidades. Las fístulas arteriovenosas adquiridas se crean para proporcionar acceso vascular para hemodiálisis o bien, ocurren como consecuencia de lesiones penetrantes como herida por proyectil de arma de fuego o por instrumento punzocortante o como complicación de cateterismo arterial o disección quirúrgica. Una causa poco común de fístula arteriovenosa es la rotura de un aneurisma arterial en una vena.

Las características clínicas dependen de la ubicación y tamaño de la fístula. Con frecuencia se palpa una tumoración pulsátil y se encuentra un frémito y soplo a lo largo de la sístole y diástole sobre la fístula. Con las fístulas de larga duración, pueden hacerse aparentes las manifestaciones clínicas de insuficiencia venosa crónica, lo que incluye edema periférico, venas varicosas grandes y tortuosas y piel ocre a causa de las elevadas presiones venosas. Pueden observarse datos de isquemia en las porciones distales de la extremidad. La temperatura cutánea es más elevada sobre la fístula arteriovenosa. Las fístulas arteriovenosas grandes pueden ocasionar incremento del gasto cardiaco con cardiomegalia subsiguiente e insuficiencia cardiaca de alto gasto **(cap. 279)**.

El diagnóstico a menudo es evidente en la exploración física. La compresión de una fístula arteriovenosa grande puede causar un reflejo que disminuye la frecuencia cardiaca (signo de Nicoladoni-Branham). La ecografía dúplex puede detectar una fístula arteriovenosa, en especial aquellas que afectan la arteria y vena femorales en el sitio de acceso del catéter. La CT y la angiografía convencional confirman el diagnóstico y son de utilidad para demostrar el tamaño y el sitio de la fístula.

El tratamiento puede incluir cirugía, radioterapia o embolización. Las fístulas arteriovenosas congénitas a menudo son difíciles de tratar porque las comunicaciones pueden ser numerosas y extensas y pueden desarrollarse con frecuencia nuevas comunicaciones después de la ligadura de las más evidentes. Muchas de estas lesiones se tratan mejor de manera conservadora utilizando medias elásticas de sostén a fin de reducir las consecuencias de la hipertensión venosa. En ocasiones se emplea la embolización con material autólogo, como grasa o músculo o bien, agentes hemostáticos como esponjas de gelatina o esfera de silicón para obliterar la fístula. Las fístulas arteriovenosas adquiridas suelen ser susceptibles de tratamiento quirúrgico que incluye la división o ablación de la fístula. En ocasiones es necesario el empleo de material sintético de injerto para restablecer la continuidad de la arteria y vena.

FENÓMENO DE RAYNAUD

Se caracteriza por isquemia digital episódica que se manifiesta clínicamente por desarrollo secuencial de palidez, cianosis y rubor de los dedos de manos o pies después de la exposición al frío y el subsiguiente recalen-

FIGURA 302-3. Enfermedades vasculares relacionadas con la temperatura: (***A***) fenómeno de Raynaud; (***B***) acrocianosis; (***C***) *livedo* reticular; (***D***) sabañón; (***E***) eritromelalgia y (***F***) lesión por congelamiento.

tamiento. La tensión emocional puede precipitar el fenómeno de Raynaud. Los cambios de coloración suelen estar bien delimitados y se confinan a los dedos de manos o pies. Típicamente uno o más dedos tendrán aspecto blanquecino cuando el paciente se expone a un entorno frío o toca un objeto frío (fig. 302-3*A*). La palidez representa la fase isquémica del fenómeno, es consecuencia del vasoespasmo de las arterias de los dedos. Durante la fase isquémica, ocurre dilatación de vénulas y capilares y sobreviene cianosis por la presencia de sangre desoxigenada en tales vasos. La sensación de frío o parestesias de los dedos a menudo acompaña a las fases de palidez y cianosis.

Con el recalentamiento, se resuelve el vasoespasmo digital y se incrementa notablemente el flujo sanguíneo a las arteriolas y capilares dilatados. Esta "hiperemia reactiva" ocasiona el color rojo brillante a los dedos. Además del rubor y del calentamiento, los pacientes experimentan dolor punzante durante la fase de hiperemia. Aunque la respuesta trifásica de color es típica del fenómeno de Raynaud, algunos pacientes pueden desarrollar sólo palidez y cianosis; otros sólo cianosis.

El fenómeno de Raynaud se separa en términos generales en dos categorías: idiopática, lo que se conoce como fenómeno de Raynaud primario y el fenómeno de Raynaud secundario, que se acompaña con otros estados patológicos o causas conocidas de vasoespasmo (cuadro 302-1).

Fenómeno de Raynaud primario Este término se aplica cuando se han descartado otras causas de fenómeno de Raynaud secundario. De los pacientes con dicho trastorno, >50% tiene la forma primaria. Las mujeres se afectan casi cinco veces más que los varones y la edad de presentación suele encontrarse entre los 20 y 40 años de edad. Los dedos de las manos se afectan más a menudo que los dedos de los pies. Los episodios iniciales pueden afectar sólo uno o dos dedos al nivel de las puntas, pero los ataques subsiguientes pueden afectar la totalidad del dedo e incluir todos los dedos de las manos. Los dedos de los pies se afectan en 40% de los pacientes. Aunque el vasoespasmo de los dedos de los pies suele ocurrir en pacientes con síntomas en las manos, también pueden ocurrir de forma aislada. Rara vez se afectan los pabellones auriculares, la punta de la nariz y el pene. El fenómeno de Raynaud ocurre a menudo en pacientes que tienen

CUADRO 302-1 Clasificación del fenómeno de Raynaud

Fenómeno de Raynaud primario o idiopático
Fenómeno de Raynaud secundario
Colagenopatías: esclerodermia, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, dermatomiositis, polimiositis, colagenopatías mixtas, síndrome de Sjögren
Arteriopatías oclusivas: aterosclerosis de las extremidades, tromboangitis obliterante, oclusión arterial aguda, síndrome del estrecho torácico superior
Hipertensión pulmonar
Trastornos neurológicos: enfermedad de discos intervertebrales, siringomielia, tumores de la médula espinal, apoplejía, poliomielitis, síndrome del túnel del carpo, síndrome de dolor regional complejo
Discrasias sanguíneas: aglutininas en frío, crioglobulinemia, criofibrinogenemia, trastornos mieloproliferativos, linfoma linfoplasmocítico
Traumatismos: lesiones por liberación, síndrome del martillo neumático, choque eléctrico, lesiones por frío, empleo de máquinas de escribir, tocar el piano
Fármacos y toxinas: derivados de ergotamina, metisergida, antagonistas de los receptores adrenérgicos β, bleomicina, vinblastina, cisplatino, gemcitabina, cloruro de vinilo

migraña o variantes de angina. Estas asociaciones sugieren que puede haber una causa predisponente común para el vasoespasmo.

Los resultados de la exploración física a menudo son por completo normales; los pulsos radial, cubital y pedio son normales. Los dedos de las manos y pies pueden encontrarse fríos entre los ataques y puede haber sudoración excesiva. El engrosamiento y endurecimiento del tejido subcutáneo de los dedos (esclerodactilia) se desarrolla en 10% de los pacientes. No está indicada la angiografía de los dedos con fines diagnósticos.

En términos generales, los pacientes con enfermedad primaria de Raynaud tienen manifestaciones clínicas leves; <1% de estos pacientes perdió parte de un dedo. Una vez establecido el diagnóstico, la enfermedad mejora de manera espontánea en casi 15% de los pacientes y progresa en casi 30 por ciento.

Causas secundarias de fenómeno de Raynaud Este fenómeno ocurre en 80 a 90% de los pacientes con esclerosis sistémica (esclerodermia) y es el síntoma de presentación en 30% de los casos **(cap. 382)**. Puede ser el único síntoma de esclerodermia por varios años. Las anomalías de los vasos digitales pueden contribuir al desarrollo de fenómeno de Raynaud en este trastorno. Pueden desarrollarse úlceras isquémicas en la punta de los dedos y progresar a gangrena y autoamputación. Casi 20% de los pacientes con lupus eritematoso sistémico (SLE) tiene fenómeno de Raynaud **(cap. 378)**. En ocasiones se desarrolla isquemia persistente de los dedos que puede ocasionar úlceras o gangrena. En los casos más graves, hay oclusión de vasos de pequeño calibre y endarteritis proliferativa. Ocurre fenómeno de Raynaud en casi 30% de los pacientes con dermatomiositis o polimiositis **(cap. 388)**. A menudo se desarrolla en pacientes con artritis reumatoide y puede relacionarse con la proliferación de la íntima que ocurre en las arterias de los dedos.

La aterosclerosis de las extremidades es una causa común de fenómeno de Raynaud en varones >50 años de edad. La tromboangitis obliterante es una causa poco común de dicho fenómeno, pero debe considerarse en varones jóvenes, en particular aquellos que consumen cigarrillos. El desarrollo de palidez inducida por el frío en estos trastornos puede limitarse a uno o dos dedos de la extremidad afectada. En ocasiones el fenómeno de Raynaud puede ocurrir después de oclusión aguda de arterias de tamaño grande y mediano por un trombo o émbolo. La embolización de restos ateroembólicos puede causar isquemia digital. Esto último a menudo afecta uno o dos dedos y no debe confundirse con fenómeno de Raynaud. En pacientes con síndrome de compresión del estrecho torácico superior, el fenómeno de Raynaud puede ser consecuencia de disminución de la presión intravascular, estimulación de fibras simpáticas en el plexo braquial o una combinación de ambos. El fenómeno de Raynaud ocurre en pacientes con hipertensión pulmonar primaria **(cap. 304)**; esto es más que coincidental y puede reflejar una anomalía neurohumoral que afecta las circulaciones pulmonar y de los dedos.

Diversas discrasias sanguíneas pueden asociarse con fenómeno de Raynaud. La precipitación de proteínas plasmáticas inducida por el frío, la hiperviscosidad y la agregación de eritrocitos y plaquetas puede ocurrir en pacientes con aglutininas en frío, crioglobulinemia o criofibrinogenemia. Los síndromes de hiperviscosidad que acompañan los trastornos mieloproliferativos y el linfoma linfoplasmocítico (macroglobulinemia de Waldenström) deben considerarse en la valoración inicial de pacientes con fenómeno de Raynaud.

Este fenómeno ocurre a menudo en pacientes cuyas actividades laborales requieren el uso de herramientas de mano que vibran, como sierras eléctricas o martillos neumáticos. La frecuencia de fenómeno de Raynaud también parece incrementarse en pianistas y operadores de teclados. Las lesiones por choque eléctrico hacia las manos o las lesiones por congelamiento pueden ocasionar desarrollo tardío de fenómeno de Raynaud.

Varios fármacos se han implicado como causa del fenómeno de Raynaud. Éstos incluyen derivados de la ergotamina, metisergida, antagonistas de los receptores adrenérgicos β y quimioterapéuticos como bleomicina, vinblastina, cisplatino y gemcitabina.

TRATAMIENTO FENÓMENO DE RAYNAUD

La mayor parte de los pacientes con fenómeno de Raynaud experimenta episodios leves y poco frecuentes; se debe tranquilizar al paciente e informarle que utilice ropa térmica y evite la exposición innecesaria al frío. Además del uso de guantes, los pacientes deben proteger el tronco, cabeza y pies con ropa térmica para evitar la vasoconstricción refleja inducida por el frío. Está contraindicado el consumo de tabaco.

El tratamiento farmacológico se reserva para casos graves. Los antagonistas de los conductos del calcio del grupo de las dihidropiridinas, como nifedipino, isradipino, felodipino y amlodipino disminuyen la frecuencia y gravedad del fenómeno de Raynaud. El diltiazem puede considerarse, pero es menos eficaz. Los antagonistas postsinápticos de los receptores adrenérgicos α_1 se han utilizado con respuestas favorables; la doxazosina y terazosina también son eficaces. Los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo V como sildenafilo y tadalafilo mejoran los síntomas en pacientes con fenómeno de Raynaud secundario, como ocurre con la esclerosis sistémica. La simpatectomía digital es útil en algunos pacientes que no responden al tratamiento médico.

ACROCIANOSIS

En esta enfermedad, hay vasoconstricción arterial y dilatación secundaria de los capilares y vénulas con cianosis persistente de las manos y con menos frecuencia, de los pies. La cianosis puede intensificarse por la exposición a un entorno frío. La acrocianosis puede clasificarse como primaria o secundaria a una enfermedad subyacente. En la acrocianosis primaria, las mujeres se afectan más a menudo que los varones y la edad de inicio suele ser <30 años. En términos generales, los pacientes cursan asintomáticos pero buscan atención médica por los cambios de coloración. El pronóstico es favorable y no ocurren dolor, úlceras o gangrena. La exploración física revela pulsos normales, cianosis periférica y palmas húmedas **(fig. 302-3*B*)**. *No ocurren* cambios tróficos cutáneos ni ulceraciones. El trastorno puede diferenciarse del fenómeno de Raynaud porque es persistente y no episódico, los cambios de coloración se extienden en sentido proximal desde los dedos y no se observa palidez. La isquemia secundaria a la enfermedad arterial oclusiva puede descartarse por la presencia de pulsos normales. No hay cianosis central ni disminución de la saturación de oxígeno arterial. Debe tranquilizarse a los pacientes y recomendar que utilicen ropa térmica y evitar la exposición al frío. No están indicadas las intervenciones farmacológicas.

La acrocianosis secundaria puede ser consecuencia de hipoxemia, fármacos vasopresores, colagenopatías, ateroembolia, anticuerpos antifosfolípidos, aglutininas en frío o crioglobulinas y se acompaña de anorexia nerviosa y síndrome de taquicardia postural ortostática. El tratamiento se dirige al trastorno subyacente.

LIVEDO RETICULAR

En esta alteración, áreas localizadas de las extremidades desarrollan un aspecto moteado o reticular con cambios de coloración de rojizo a azuloso **(fig. 302-3*C*)**. El aspecto moteado puede ser más prominente después de la exposición al frío. Hay formas primarias y secundarias del *livedo* reticular. La forma primaria o idiopática de este trastorno puede ser benigna o se asocia con ulceraciones. La forma benigna ocurre más a menudo en mujeres que en varones y la edad más común de inicio es la tercera década de la vida. Los pacientes con la forma benigna suelen cursar asintomáticos y buscan atención médica por razones estéticas. Se tranquiliza a estos pacientes y se les recomienda que eviten entornos fríos. No está indicado el tratamiento farmacológico. El *livedo* reticular primario con ulceraciones también se conoce como *atrofia blanquecina en placas*. Las úlceras son dolorosas y pueden tardar meses en cicatrizar. El *livedo* reticular secundario puede ocurrir con ateroembolia (véase antes), SLE y con otras vasculítides, con anticuerpos anticardiolipina, hiperviscosidad, crioglobulinemia y síndrome de Sneddon (apoplejía isquémica con *livedo* reticular). Rara vez ocurren ulceraciones cutáneas.

SABAÑONES

Son un trastorno vasculítico asociado con exposición al frío; se han descrito formas agudas. Se desarrollan lesiones eritematosas elevadas en las porciones inferiores de las piernas y pies en climas fríos **(fig. 302-3*D*)**. Se asocian con prurito y sensación urente y pueden formar vesículas y ulceraciones. El examen histopatológico muestra angiítis caracterizada por proliferación de la íntima e infiltración perivascular de leucocitos mononucleares y polimorfonucleares. Puede haber células gigantes en el tejido subcutáneo. Los pacientes deben evitar la exposición al frío y las pulseras deben mantenerse limpias y protegidas con apósitos estériles. Los fármacos simpaticolíticos y los antagonistas de los conductos del calcio del grupo de las dihidropiridinas son eficaces en algunos pacientes.

ERITROMELALGIA

Se caracteriza por dolor urente y eritema de las extremidades (fig. 302-3*E*). Los pies se afectan más a menudo que las manos y ocurre con mayor frecuencia en varones. La eritromelalgia puede ocurrir a cualquier edad pero es más común en la edad madura. Puede ser primaria (también conocida como eritermalgia) o secundaria. Las mutaciones en el gen *SCN9A*, que codifica los conductos de sodio controlados por voltaje Nav1.7 en los nervios sensitivos y simpáticos se han descrito en las formas hereditarias de eritromelalgia. Las causas más comunes de eritromelalgia secundaria son trastornos mieloproliferativos como policitemia vera y trombocitosis esencial. Causas menos comunes incluyen fármacos como antagonistas de los conductos del calcio, bromocriptina y pergolida, neuropatías, colagenopatías como SLE y síndromes paraneoplásicos. Los pacientes refieren dolor urente en las extremidades que se desencadena por la exposición a un entorno cálido y que se agrava en posiciones declive. Los síntomas se alivian con la exposición del área afectada a aire o agua frío y elevación de la extremidad. La eritromelalgia puede diferenciarse de la isquemia secundaria a arteriopatía periférica porque hay pulsos periféricos. No existe tratamiento específico; el ácido acetilsalicílico puede producir alivio en pacientes con eritromelalgia secundaria a enfermedad mieloproliferativa. El tratamiento de los trastornos asociados en la eritromelalgia secundaria puede ser de utilidad.

LESIONES POR CONGELAMIENTO

En esta alteración, ocurre daño a los tejidos por exposición a un entorno sumamente frío o por contacto directo con objetos muy fríos. Las lesiones hísticas ocurren por congelamiento y vasoconstricción. Las lesiones por congelamiento por lo general afectan las porciones distales de las extremidades con las regiones expuestas de la cara como pabellones auriculares, nariz, barbilla y carrillos. Las lesiones superficiales por congelamiento afectan la piel y el tejido subcutáneo. Los pacientes experimentan dolor o parestesias y la piel tiene un aspecto blanquecino y céreo, después del recalentamiento hay cianosis y eritema, formación de habones, edema y vesículas superficiales. Las lesiones profundas por congelamiento afectan músculo, nervios y vasos sanguíneos profundos. Pueden ocasionar edema de las manos o de los pies, vesículas, ampollas, necrosis hística y gangrena (fig. 302-3*F*).

El tratamiento inicial consiste en recalentamiento, que se realiza en un entorno donde no ocurra la nueva exposición a condiciones de congelamiento. El recalentamiento se logra por la inversión de la parte afectada en un baño de agua a temperatura de 40 a 44°C. Está contraindicada la realización de masajes, la aplicación de agua fría y calor extremo. El área lesionada se limpia con jabón o antisépticos y se aplican apósitos estériles. A menudo se administran analgésicos durante el recalentamiento. Se utilizan antibióticos si hay datos de infección. No se ha establecido la eficacia de los fármacos simpaticolíticos. Después de la recuperación, la extremidad afectada puede mostrar incremento de la sensibilidad al frío.

303 Enfermedad venosa crónica y linfedema

Mark A. Creager, Joseph Loscalzo

ENFERMEDAD VENOSA CRÓNICA

Las enfermedades venosas crónicas varían desde telangiectasias y venas reticulares hasta venas varicosas, insuficiencia venosa crónica con edema, cambios cutáneos y ulceración. Esta sección del capítulo se centra en la identificación y tratamiento de las venas varicosas y la insuficiencia venosa crónica, ya que el internista a menudo encuentra estos problemas. La prevalencia calculada de las venas varicosas en Estados Unidos se aproxima al 15% en varones y 30% en mujeres. La insuficiencia venosa crónica con edema afecta a cerca de 7.5% de los varones y 5% de las mujeres, y la prevalencia aumenta con la edad, de 2% entre los menores de 50 años de edad hasta 10% entre los de 70 años. Cerca de 20% de los pacientes con insuficiencia venosa crónica padece úlceras venosas.

ANATOMÍA VENOSA

Las venas de las extremidades pueden clasificarse como superficiales y profundas. Las venas superficiales se localizan entre la piel y la fascia profunda. En las piernas, las venas profundas incluyen las safenas mayor y menor, así como sus tributarias. La vena safena mayor es la vena más larga del cuerpo; se origina en la cara medial del pie y asciende anterior al maléolo medial y luego por la cara medial de la pantorrilla y muslo; drena en la vena femoral común. La vena safena menor se origina en la cara dorsolateral del pie, asciende posterior al maléolo lateral y por la cara posterolateral de la pantorrilla, y drena en la vena poplítea. Las venas profundas de la pierna acompañan a las arterias principales. Por lo general, en la pantorrilla existen pares de venas peronea, tibial anterior y tibial posterior que convergen para formar la vena poplítea. Las venas tributarias del sóleo drenan en las venas tibial posterior o peronea, y las venas tributarias del gastrocnemio drenan en la vena poplítea. La vena poplítea asciende en el muslo como la vena femoral. De la confluencia de la vena femoral y la vena femoral profunda se forma la vena femoral común, que asciende en la pelvis como la vena ilíaca externa y luego como la vena ilíaca común, que converge con la vena ilíaca común contralateral en la vena cava inferior. Las venas perforantes conectan los sistemas superficial y profundo en múltiples sitios de las piernas, lo que permite que en condiciones normales, la sangre fluya de las venas superficiales a las profundas. En los brazos, las venas superficiales incluyen la basílica, cefálica y cubital mediana, así como sus tributarias. Las venas basílica y cefálica trascurren por las caras medial y lateral del brazo, respectivamente, y se conectan mediante la vena cubital mediana en la fosa antecubital. Las venas profundas de los brazos acompañan a las arterias principales e incluyen las venas radial, cubital, braquial, axilar y subclavia. La vena subclavia converge con la vena yugular interna para formar el tronco braquiocefálico, que se une con su homólogo contralateral para formar la vena cava superior. Hay válvulas bicúspides en todo el sistema venoso para dirigir el flujo de la sangre venosa en sentido central.

Fisiopatología de la enfermedad venosa crónica Las *venas varicosas* son venas superficiales dilatadas, abultadas y tortuosas que miden al menos 3 mm de diámetro. Las venas reticulares más pequeñas y menos tortuosas son venas intradérmicas dilatadas que se ven de color verde azulado, miden 1 a 3 mm de diámetro y no sobresalen en la superficie cutánea. Las telangiectasias, o venas en araña, son pequeñas venas dilatadas que miden <1 mm de diámetro, se localizan cerca de la superficie cutánea y forman patrones lineales, ramificados o en telaraña de color azul, púrpura o rojo.

Las venas varicosas pueden clasificarse como primarias o secundarias. Las venas varicosas primarias se originan en el sistema superficial y se deben a la estructura y función defectuosas de las válvulas de las venas safenas, a la debilidad intrínseca de la pared venosa y a la presión intraluminal alta. Casi la mitad de los pacientes tiene un antecedente familiar de venas varicosas. Otros factores relacionados con las venas varicosas primarias incluyen envejecimiento, embarazo, tratamiento hormonal, obesidad y permanencia prolongada de pie. Las venas varicosas secundarias son resultado de hipertensión venosa, derivada de insuficiencia venosa profunda u obstrucción venosa profunda y venas perforantes incompetentes que permiten el crecimiento de las venas superficiales. Las fístulas arteriovenosas también generan venas varicosas en la extremidad afectada.

La *insuficiencia venosa crónica* es una consecuencia de las venas incompetentes en la que hay hipertensión venosa y extravasación de líquido y elementos sanguíneos al tejido de la extremidad. Puede surgir en pacientes con venas varicosas, pero por lo general se debe a enfermedad de las venas profundas. También se clasifica como primaria o secundaria. La insuficiencia venosa profunda primaria es consecuencia de una alteración estructural o funcional intrínseca en la pared venosa o las válvulas venosas que produce reflujo valvular. La insuficiencia venosa profunda secundaria se debe a la obstrucción o incompetencia valvular por una trombosis venosa profunda previa (cap. 300). La insuficiencia venosa profunda ocurre después de la trombosis venosa profunda, cuando las delicadas hojas de las válvulas se engruesan y contraen, por lo que ya no pueden impedir el flujo retrógrado de sangre; la vena misma se vuelve rígida y de paredes gruesas. Aunque la mayoría de las venas se recanaliza después de un episodio de trombosis, las venas proximales grandes pueden permanecer ocluidas. En las válvulas distales se desarrolla incompetencia secundaria porque las presiones altas distienden la vena y separan las valvas. Otras causas de insuficiencia venosa profunda secundaria son síndrome de May-Turner, en el que la vena ilíaca izquierda experimenta oclusión o estenosis por compresión extrínseca de la arteria ilíaca primitiva derecha superpuesta, fístulas arteriovenosas que producen presión venosa alta,

agenesia o hipoplasia congénita de venas profundas, y malformaciones venosas, como las que se observan en los síndromes de Klippel-Trénaunay-Weber y Parkes-Weber.

Cuadro clínico Los pacientes con varices venosas a menudo permanecen asintomáticos, pero se preocupan por el aspecto estético de sus piernas. La trombosis venosa superficial puede ser un problema recurrente y raras veces la varicosidad se rompe y sangra. Cuando existen, los síntomas de las venas varicosas o la insuficiencia venosa consisten en dolor sordo, sensación pulsátil o pesadez, o sensación de presión en las piernas, por lo general después de permanecer de pie por tiempo prolongado; estas manifestaciones casi siempre se alivian con la elevación de las piernas. Otros síntomas posibles incluyen calambres, ardor, prurito, edema de las piernas y ulceración de la piel.

Las piernas se examinan en posición supina y de pie. La inspección visual y la palpación de las piernas en bipedestación confirman la presencia de las venas varicosas. Hay que observar la localización y extensión de las varices. Puede haber edema, dermatitis por estasis y ulceración cutánea cercana al tobillo en caso de insuficiencia venosa superficial e hipertensión venosa. Los hallazgos de la insuficiencia venosa profunda son aumento del perímetro de la pierna, venas varicosas, edema y cambios cutáneos. El edema, casi siempre blando, puede limitarse a los tobillos, extenderse hasta las rodillas o afectar los muslos, en los casos graves. A veces, con el tiempo el edema se vuelve más indurado. Los hallazgos cutáneos relacionados con la estasis venosa incluyen hiperpigmentación, eritema, eccema, lipodermatoesclerosis, *atrofia blanca* y flebectasia en corona. La lipodermatoesclerosis es la mezcla de induración, depósito de hemosiderina e inflamación, y casi siempre ocurre en la parte inferior de la pierna, justo arriba del tobillo. La atrofia blanca es un parche blanco de tejido cicatricial, a menudo con telangiectasias focales y borde hiperpigmentado; por lo general aparece cerca del maléolo medial. Una flebectasia en corona es un conjunto de venas intradérmicas con patrón en abanico, cercano al tobillo o en el pie. La ulceración cutánea puede ocurrir cerca de los maléolos medial y lateral. La úlcera venosa a menudo es poco profunda y se caracteriza por su borde irregular, tejido de granulación en la base y la presencia de exudado **(fig. 303-1)**.

Con maniobras clínicas se pueden distinguir las venas varicosas primarias de las secundarias causadas por insuficiencia venosa profunda. Sin embargo, con el uso actual de la ecografía venosa (véase adelante), estas maniobras se usan con menor frecuencia. La prueba de Brodie-Trendelenburg permite determinar si las venas varicosas son secundarias a insuficiencia venosa profunda. Con el paciente en posición supina, la pierna se eleva y se permite que las venas se vacíen. Luego se coloca un torniquete en la parte proximal del muslo y se pide al paciente que se ponga de pie. El llenado de las venas varicosas en <30 s indica que las varices se deben a insuficiencia venosa profunda e incompetencia de las venas perforantes. El diagnóstico de venas varicosas primarias con insuficiencia venosa superficial es probable cuando el llenado venoso se observa poco después de retirar el torniquete. La prueba de Perthes valora la posibilidad de obstrucción venosa profunda. Se coloca un torniquete a la mitad del muslo después de que el paciente permanezca de pie y las venas varicosas se llenen. Luego se pide al enfermo que camine 5 min. Si el sistema venoso profundo es permeable y las perforantes son competentes, las venas superficiales inferiores al torniquete se colapsan. Es probable que haya obstrucción venosa profunda si las venas superficiales se distienden más con la marcha.

FIGURA 303-1. Insuficiencia venosa con úlcera venosa activa cerca del maléolo medial. *(Por cortesía del Dr. Steven Dean, con autorización.)*

Diagnóstico diferencial La duración del edema de la pierna ayuda a distinguir la insuficiencia venosa crónica de la trombosis venosa profunda aguda. Como se explica más adelante en este capítulo, el linfedema a menudo se confunde con insuficiencia venosa crónica y ambos pueden ocurrir al mismo tiempo. Deben considerarse y descartarse otros trastornos que producen edema de las piernas cuando se valora a un paciente con supuesta insuficiencia venosa. El edema bilateral de las piernas ocurre en personas con insuficiencia cardiaca congestiva, hipoalbuminemia secundaria a síndrome nefrótico o hepatopatía grave, mixedema por hipotiroidismo o mixedema pretibial derivado de la enfermedad de Graves, así como por fármacos como los antagonistas de los conductos del calcio tipo dihidropiridina y las tiazolidinedionas. Las causas unilaterales de edema de la pierna también incluyen rotura de músculos, hematomas secundarios a un traumatismo y quistes poplíteos. La celulitis puede causar eritema y edema de la extremidad afectada. Las causas de las úlceras en las piernas incluyen enfermedad arterial periférica grave e isquemia crítica de las extremidades; neuropatías, en particular las relacionadas con diabetes; con menor frecuencia, cáncer cutáneo, vasculitis; y rara vez como complicación de la hidroxiurea. La localización y características de las úlceras venosas ayudan a diferenciar las demás causas.

Clasificación de la enfermedad venosa crónica El esquema de clasificación CEAP (clínico, etiológico, anatómico, fisiopatológico) incorpora la variedad de síntomas y signos de la enfermedad venosa crónica para determinar su gravedad. También hace una clasificación amplia de la etiología como congénita, primaria o secundaria; identifica las venas afectadas como superficiales, profundas o perforantes; y clasifica la fisiopatología como reflujo, obstrucción, ambas o ninguna **(cuadro 303-1)**.

Pruebas diagnósticas La principal prueba diagnóstica para valorar a los pacientes con enfermedad venosa crónica es la ecografía doble venosa. Un examen ecográfico doble venoso emplea una combinación de imágenes en modo B y Doppler espectral para detectar la presencia de obstrucción venosa y reflujo venoso en las venas superficiales y profundas. La ecografía Doppler con asistencia de color ayuda a visualizar los patrones de flujo venoso. La obstrucción se diagnostica por la ausencia de flujo, la presencia de un trombo ecógeno dentro de la vena o la falta de colapso de la vena cuando se comprime con el sonógrafo; esto último implica la presencia de un trombo intraluminal. El reflujo venoso se detecta por la reversión prolongada en el sentido del flujo venoso durante la maniobra de Valsalva, sobre todo para la vena femoral común o la unión safenofemoral; también se detecta después de la compresión y liberación de un manguito colocado en la parte de la extremidad distal a la que se examina.

Algunos laboratorios vasculares usan la pletismografía con aire o con anillos de mercurio (*strain-gauge*) para valorar la gravedad del reflujo venoso y los hallazgos complementarios del examen ecográfico venoso. El volumen venoso y el tiempo de llenado venoso se miden cuando las piernas se colocan en declive y después del ejercicio de la pantorrilla para cuantificar la gravedad del reflujo venoso y la eficiencia de la bomba muscular de la pantorrilla para modificar el retorno venoso.

Rara vez se necesita la venografía por resonancia magnética, tomografía computarizada y la convencional para determinar la causa y decidir el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica, a menos que haya sospecha de alguna alteración que amerite intervención. Estas modalidades permiten identificar la obstrucción o estenosis de la vena cava inferior y las venas iliofemorales, como puede ocurrir en pacientes con trombosis venosa profunda proximal previa; oclusión de filtros en la vena cava inferior; compresión extrínseca por tumores, y síndrome de May-Thurner.

CUADRO 303-1 Clasificación CEAP (clínica, etiológica, anatómica, fisiopatológica)

Clasificación clínica	
C0	Sin signos visibles o palpables de enfermedad venosa
C1	Telangiectasias, venas reticulares
C2	Venas varicosas
C3	Edema sin cambios cutáneos
C4	Cambios cutáneos, incluidos pigmentación, eccema, lipodermatoesclerosis y atrofia blanca
C5	Úlcera venosa cicatrizada
C6	Úlcera venosa activa
Clasificación etiológica	
Ec	Congénita
Ep	Primaria
Es	Secundaria (postrombótica)
En	Sin etiología venosa identificada
Clasificación anatómica	
As	Venas superficiales
Ap	Venas perforantes
Ad	Venas profundas
An	Sin localización venosa identificada
Clasificación fisiopatológica	
Pr	Reflujo
Po	Obstrucción
Pr,o	Reflujo y obstrucción
Pn	Sin fisiopatología venosa identificable

Fuente: B Eklöf *et al.*: J Vasc Surg 40:1248, 2004.

TRATAMIENTO ENFERMEDAD VENOSA CRÓNICA

MEDIDAS DE APOYO

Por lo general, las venas varicosas se tratan con medidas conservadoras. Los síntomas a menudo disminuyen cuando se elevan en forma periódica las piernas, se evita estar de pie mucho tiempo y se usan pantimedias elásticas. La compresión externa con medias elásticas o vendajes elásticos contrarresta la presión hidrostática de las venas. Aunque las prendas compresivas mejoran los síntomas, no previenen la progresión de las venas varicosas. Las medias de compresión graduada con presiones de 20 a 30 mmHg son adecuadas para la mayoría de los pacientes con varices venosas simples, aunque a veces se necesitan presiones de 30 a 40 mmHg para aquellos con manifestaciones de insuficiencia venosa, como edema y úlceras.

A los individuos con insuficiencia venosa crónica se les debe recomendar que no permanezcan sentados o de pie por periodos largos; la elevación frecuente de las piernas es útil. El tratamiento de compresión graduada, consistente en medias o vendajes de compresión de varias capas, es el estándar de atención para la insuficiencia venosa crónica avanzada caracterizada por edema, cambios cutáneos o úlceras venosas definidas como clase CEAP C3-C6. Las medias de compresión graduada de 30 a 40 mmHg son más efectivas que las de menor compresión para la cicatrización de las úlceras venosas. La longitud de las medias depende de la distribución del edema. La mayoría de los pacientes tolera mejor las medias hasta la pantorrilla, sobre todo los ancianos; para personas con venas varicosas o edema hasta el muslo, deben considerarse las medias que llegan al muslo o las pantimedias. A los pacientes con sobrepeso u obesos se les debe recomendar que bajen de peso mediante restricción calórica y ejercicio.

Además del vendaje o las medias de compresión, los pacientes con úlceras venosas también pueden tratarse con vendajes absorbentes adhesivos que capten los exudados al tiempo que mantienen un ambiente húmedo. Otros tipos de vendajes son los hidrocoloides (un vendaje adhesivo compuesto de polímeros como la carboximetilcelulosa que absorben exudados y forman un gel), hidrogel (un vendaje no absorbente con >80% de agua o glicerina que humecta las heridas), espuma (un vendaje absorbente formado de polímeros como el poliuretano) y alginato (un vendaje biodegradable absorbente derivado del alga marina), pero hay poca evidencia de que éstos sean más efectivos que los vendajes absorbentes poco adherentes. La elección del vendaje específico depende de la cantidad de secreción, la presencia de infección y la integridad de la piel alrededor de la úlcera. Los antibióticos no están indicados, a menos que la úlcera se infecte. El vendaje de compresión con múltiples capas o la prenda de compresión graduada se colocan sobre el vendaje.

TRATAMIENTO MÉDICO

No hay fármacos aprobados por la FDA de Estados Unidos para el tratamiento de la insuficiencia venosa crónica. Los diuréticos reducen el edema, pero con riesgo de hipovolemia y afectación de la función renal. Pueden usarse esteroides tópicos por un periodo corto para tratar la inflamación relacionada con dermatitis por estasis. Se argumenta que varias plantas medicinales , como el extracto de semilla de castaño de indias (*aescina*); flavonoides, como la diosmina, hesperidina o las dos combinadas como fracción flavonoide purificada micronizada, y el extracto de corteza de pino marino francés (*Pinus pinaster*) tienen propiedades vasoconstrictivas y antiinflamatorias. Aunque los metaanálisis sugieren que la *aescina* reduce el edema, prurito y dolor, y que la fracción flavonoide purificada micronizada junto con el tratamiento compresivo facilita la cicatrización de una úlcera venosa, no hay datos suficientes para recomendar el uso general de estas sustancias en pacientes con insuficiencia venosa crónica.

TRATAMIENTOS INTERVENCIONISTA Y QUIRÚRGICO

Los procedimientos ablativos, como la ablación térmica endovenosa, escleroterapia y cirugía, se usan para tratar las venas varicosas en algunos pacientes con síntomas persistentes, con incompetencia de la vena safena mayor y complicaciones de la insuficiencia venosa, como dermatitis, edema y úlceras. El tratamiento ablativo también está indicado por razones estéticas.

Los procedimientos de ablación térmica endovenosa de las venas safenas consisten en tratamiento de láser endovenoso y ablación por radiofrecuencia. Para tratar la vena safena mayor, se coloca un catéter por vía percutánea y se avanza desde el nivel de la rodilla hasta justo debajo de la unión safenofemoral bajo guía ecográfica. Luego se aplica la energía térmica mientras se retrae el catéter. El calor lesiona el endotelio y la media, e induce trombosis y fibrosis, lo que ocluye la vena. Las tasas de oclusión promedio a uno y cinco años rebasan 90% después del tratamiento de láser endovenoso y son un poco menores después de la ablación con radiofrecuencia. La trombosis venosa profunda de la vena femoral adyacente a la unión safenofemoral es una complicación infrecuente, pero posible, de la ablación térmica endovenosa. Otros efectos adversos de estos procedimientos terapéuticos son dolor, parestesias, equimosis, hematoma e hiperpigmentación.

La escleroterapia es la inyección de una sustancia química en una vena para causar fibrosis y obstrucción. Los fármacos esclerosantes aprobados por la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos son tetradecil sulfato de sodio, polidocanol, morruato de sodio y glicerina. El compuesto esclerosante se administra en forma de líquido o se mezcla con aire o CO_2/O_2 para crear una espuma. Primero se inyecta en la vena safena mayor o en sus tributarias afectadas, a menudo bajo guía ecográfica. Después de terminar el procedimiento se aplican vendajes elásticos o se usan medias compresivas de 30 a 40 mmHg durante una o dos semanas. Las tasas de oclusión promedio luego de uno y cinco años de la escleroterapia son de 81 y 74%, respectivamente. Las complicaciones son infrecuentes e incluyen trombosis venosa profunda, hematomas, daño a los nervios safeno o sural adyacentes e infección. La anafilaxia es una complicación muy rara, pero grave.

Por lo general, el tratamiento quirúrgico implica la ligadura y arrancamiento de las venas safenas mayor y menor. El procedimiento se realiza bajo anestesia general. Se practican incisiones en la ingle y la parte superior de la pantorrilla. La vena safena mayor se liga debajo de la unión safenofemoral y se introduce un alambre en la vena safena mayor que se avanza en sentido distal. La parte proximal de la vena safena mayor se asegura al alambre y se recupera, o sea, se arranca, por

la incisión de la pantorrilla. Casi nunca se realiza el arrancamiento de la vena safena mayor debajo de la rodilla ni el de la vena safena menor por los riesgos respectivos de lesión del nervio safeno y el sural. Las complicaciones de la ligadura y arrancamiento de la vena safena mayor incluyen trombosis venosa profunda, hemorragia, hematoma, infección y lesión de nervios. Las venas varicosas recurren hasta en 50% de los casos a cinco años; se deben a fallas técnicas, insuficiencia venosa profunda e incompetencia de las venas perforantes.

La flebectomía por punción es otro método quirúrgico para las venas varicosas. Se hace una pequeña incisión junto a la vena afectada y se arranca con una pinza o gancho. Este procedimiento puede realizarse junto con la ligadura y el arrancamiento de la vena safena o la ablación térmica. La operación endoscópica subaponeurótica de venas perforantes (SEPS, *subfascial endoscopic perforator surgery*) emplea la endoscopia para identificar y ocluir las venas perforantes incompetentes. También puede realizarse junto con otros procedimientos ablativos.

Las intervenciones endovasculares, derivación quirúrgica y reconstrucción de las válvulas de las venas profundas se realizan cuando es factible en los pacientes con insuficiencia venosa crónica avanzada que no responden a otras medidas terapéuticas. Las intervenciones por catéter, casi siempre con colocación de endoprótesis venosas, pueden considerarse para tratar a algunos pacientes con oclusiones crónicas de las venas ilíacas. Las tasas de éxito terapéutico son >85% en la mayoría de las series, y se logra la permeabilidad de largo plazo en casi 75% de estas personas. La derivación iliocaval, derivación venosa femororilíaca y la derivación venosa con cruce femorofemoral son procedimientos que se usan en ocasiones para tratar la oclusión venosa iliofemoral; la derivación venosa safenopoplítea puede usarse en la obstrucción venosa crónica femoropoplítea. Las tasas de permeabilidad de largo plazo para los procedimientos de derivación venosa casi siempre son >60% y se acompañan de una mejoría en los síntomas. La reconstrucción quirúrgica de las válvulas de las venas profundas y los procedimientos de transferencia valvular se usan para la incompetencia valvular. La valvuloplastia implica el ajuste de la válvula por aposición de las comisuras. En los procedimientos de transferencia valvular, se inserta un segmento de vena con una válvula competente como injerto interpuesto en la vena incompetente. Las venas que pueden usarse incluyen la vena braquial, axilar, la safena adyacente o la femoral profunda. Tanto los procedimientos de valvuloplastia como de transferencia venosa conducen a la curación de las úlceras en la mayoría de los casos, aunque las tasas de éxito son un poco mejores con la valvuloplastia.

Linfedema Es un trastorno crónico causado por el transporte anormal de la linfa y se caracteriza por edema de una o más extremidades y a veces del tronco y genitales. El líquido se acumula en el tejido intersticial cuando hay un desequilibrio entre la producción y la absorción de linfa, un proceso regulado en gran medida por las fuerzas de Starling. La deficiencia, reflujo u obstrucción de los vasos linfáticos altera la capacidad del sistema linfático para reabsorber las proteínas que se filtraron de los vasos sanguíneos, y la carga osmótica del tejido favorece la acumulación intersticial de agua. El linfedema persistente induce respuestas inflamatoria e inmunitaria, caracterizadas por infiltración de células mononucleares, fibroblastos y adipocitos, lo que conduce al depósito adiposo y de colágena en la piel y tejidos subcutáneos.

Anatomía linfática Los capilares linfáticos son tubos con extremo ciego formados por una sola capa de células endoteliales. La membrana basal ausente o con grandes perforaciones de los capilares linfáticos permite el acceso de las proteínas y partículas intersticiales. Los capilares linfáticos se fusionan para formar vasos precolectores microlinfáticos que contienen muy pocas células musculares. Los vasos precolectores drenan en los vasos linfáticos colectores, que están formados por células endoteliales, membrana basal, músculo liso y valvas bivalvas. A su vez, los vasos linfáticos colectores se fusionan para formar conductos linfáticos más grandes. Como en la anatomía venosa, hay vasos linfáticos superficiales y profundos en las piernas que se comunican en los ganglios linfáticos poplíteos e inguinales. Los vasos linfáticos pélvicos drenan en el conducto torácico, que asciende desde el abdomen al tórax y se conecta con el tronco braquiocefálico izquierdo. La linfa se impulsa en dirección central mediante la actividad contráctil fásica del músculo liso linfático y se facilita por las contracciones del músculo esquelético contiguo. La presencia de válvulas linfáticas asegura el flujo unidireccional.

Etiología El linfedema puede clasificarse como primario o secundario (cuadro 303-2). La prevalencia del primero es cercana a 1.15 por 100 000 personas <20 años de edad; afecta más a menudo a las mujeres que a los varones. El linfedema primario puede producirse por agenesia, hipoplasia, hiperplasia u obstrucción de los vasos linfáticos. Hay tres subtipos clínicos: linfedema congénito, que aparece poco después del nacimiento; linfedema precoz, que comienza durante la pubertad, y linfedema tardío, que por lo general comienza después de los 35 años. Las formas familiares del linfedema congénito (enfermedad de Milroy) y el linfedema precoz (enfermedad de Meige) pueden heredarse de manera autosómica dominante con penetrancia variable; las formas recesivas autosómica o ligada a X son menos frecuentes. Se han descrito mutaciones en los genes para la expresión del receptor para el factor de crecimiento endotelial vascular 3 (VEGFR3, *vascular endothelial growth factor receptor*), que es un determinante de la linfogénesis, en pacientes con enfermedad de Milroy. Una mutación en el cromosoma 15q se relaciona con el síndrome colestasis-linfedema.

CUADRO 303-2 Causas de linfedema

Primario
Esporádico (sin causa identificada)
Trastornos genéticos
Enfermedad de Milroy
Enfermedad de Melge
Síndrome de linfedema-distiquiasis
Colestasis-linfedema
Hipotricosis-linfedema-telangiectasia
Síndrome de Turner
Síndrome de Klinefelter
Trisomías 13, 18 o 21
Síndrome de Noonan
Síndrome de Klippel-Trénaunay
Síndrome de Parkes-Weber
Síndrome de Hennekam
Síndrome de uñas amarillas
Síndrome de linfangiectasia intestinal
Linfangiomatosis
Neurofibromatosis tipo 1
Secundario
Infección
Linfangitis bacteriana (*Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus*)
Linfogranuloma venéreo (*Chlamydia trachomatis*)
Filariosis (*Wuchereria bancrofti, Brugia malayi, B. timori*)
Tuberculosis
Infiltración neoplásica de los ganglios linfáticos
Linfoma
Prostático
Otros
Cirugía o radiación de ganglios axilares o inguinales para tratamiento del cáncer
Yatrógeno
División linfática (durante la cirugía de derivación periférica, operación para venas varicosas u obtención de venas safenas)
Diversas
Dermatitis por contacto
Artritis reumatoide
Embarazo
Facticio

Hay informes de una mutación en el gen *FOXC2*, que codifica un factor de transcripción que interactúa con una vía de señalización participante en el desarrollo de los vasos linfáticos, en los individuos con el síndrome de linfedema-distiquiasis, en el que hay linfedema precoz además de una doble hilera de pestañas. Hay descripciones de una mutación en *SOX18*, un factor de transcripción proximal a la diferenciación de las células endoteliales linfáticas en pacientes con linfedema, alopecia y telangiectasias (síndrome de hipotricosis, linfedema, telangiectasia). Los pacientes con aneuploidía cromosómica, como la del síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter o trisomías 18, 13 o 21, pueden padecer linfedema. Las anomalías vasculares sindrómicas relacionadas con linfedema incluyen los síndromes de Klippel-Trénaunay, de Parkes-Weber y de Hennekam. Otros trastornos relacionados con linfedema incluyen el de Noonan, de uñas amarillas, el de linfangiectasia intestinal, la linfangiomatosis y la neurofibromatosis tipo 1.

El linfedema secundario es un trastorno adquirido causado por el daño o la obstrucción de los conductos linfáticos hasta entonces normales. Los episodios recurrentes de linfangitis bacteriana, casi siempre debida a estreptococos, son una causa muy frecuente de linfedema. La causa más frecuente del linfedema secundario en el mundo es la filariosis linfática, que afecta a cerca de 129 millones de niños y adultos en el mundo, y produce linfedema y elefantiasis en 14 millones de las personas afectadas (cap. 258). La linfangitis estreptocócica recurrente puede derivar en linfedema crónico. Otras causas infecciosas son linfogranuloma venéreo y tuberculosis. En países desarrollados, la causa más frecuente de linfedema secundario es la escisión quirúrgica y radiación de los ganglios linfáticos axilares o inguinales para el tratamiento de neoplasias malignas, sarcomas y melanoma maligno. El linfedema del brazo ocurre en 13% de las pacientes con cáncer mamario después de la disección de los ganglios axilares y en 22% después de la cirugía y radioterapia. El linfedema de la pierna afecta a casi 15% de los individuos con cáncer después de la disección de los ganglios linfáticos inguinales. Los tumores como el cáncer prostático y el linfoma también pueden infiltrar y obstruir los vasos linfáticos. Las causas menos frecuentes incluyen dermatitis por contacto, artritis reumatoide, embarazo y linfedema facticio o autoinducido después de la aplicación de torniquetes.

Cuadro clínico Por lo general, el linfedema es un trastorno indoloro, pero los pacientes pueden experimentar una sensación sorda de pesadez crónica en la pierna y casi siempre están preocupados por el aspecto de la misma. Al principio, el linfedema de la extremidad inferior afecta el pie y progresa de manera gradual por la pierna hasta que toda la extremidad está edematosa (fig. 303-2). En las etapas iniciales, el edema es blando y forma un godete con la presión. Con el tiempo, el tejido adiposo subcutáneo se acumula, la extremidad crece más y pierde su contorno normal, los dedos se ven cuadrados. El engrosamiento de la piel se detecta por el signo de Stemmer, que es la incapacidad para elevar la piel en la base de los dedos. "Piel de naranja" es un término usado para describir los hoyuelos en la piel, semejantes a los de la cáscara de la fruta, causados por el linfedema. En las etapas crónicas, el edema ya no forma hoyuelos y la extremidad adquiere una textura leñosa a medida que los tejidos se vuelven indurados y fibróticos. La *International Society of Lymphology* describe cuatro etapas clínicas del linfedema (cuadro 303-3).

Diagnóstico diferencial El linfedema debe distinguirse de otros trastornos que causan edema unilateral de la pierna, como la trombosis venosa profunda y la insuficiencia venosa crónica. En esta última, el edema es más blando y a menudo hay evidencia de dermatitis por estasis, hiperpigmentación y varicosidades venosas superficiales, como se describió antes. Otras causas de edema en la pierna semejantes al linfedema son el mixedema y el lipedema. Por lo general, el lipedema ocurre en mujeres y se debe a la acumulación de tejido adiposo en la pierna desde el muslo al tobillo, sin afectar el pie.

Pruebas diagnósticas La valoración de los pacientes con linfedema debe incluir pruebas diagnósticas que aclaren la causa. La ecografía abdominal y pélvica, y la CT sirven para detectar lesiones obstructivas, como las neoplasias. Las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) de la extremidad afectada pueden revelar un patrón en panal característico del linfedema en el compartimiento epiaponeurótico, además de identificar los conductos y ganglios linfáticos. La linfocentelleografía y la linfangiografía rara vez están indicadas, pero cualquiera de ellas puede usarse para confirmar el diagnóstico o distinguir el linfedema primario del secundario. La linfocentelleografía consiste en inyectar un coloide que contiene tecnecio marcado en el tejido subcutáneo distal de la extremidad afectada, lo que permite obtener una imagen con una cámara centelleográfica para visualizar los vasos y los ganglios linfáticos. Los hallazgos indicativos de linfedema primario incluyen llenado ausente o tardío de los vasos linfáticos, o flujo retrógrado dérmico causado por el reflujo linfático. Los hallazgos del linfedema secundario incluyen dilatación de los vasos linfáticos distal a una zona de obstrucción. En la linfangiografía se inyecta material de contraste con yodo radiactivo en un vaso linfático distal ya aislado y con una cánula instalada. En el linfedema primario, los conductos linfáticos son inexistentes, hipoplásicos o ectásicos. En el secundario, los conductos linfáticos a menudo se ven dilatados debajo del nivel de la obstrucción. La complejidad para la canulación linfática y el riesgo de linfangitis por el medio de contraste limitan la utilidad de la linfangiografía.

A ***B***

FIGURA 303-2. *A.* Linfedema caracterizado por edema de la pierna, sin formación de godete y dedos cuadrados. *(Por cortesía de la Dra. Marie Gerhard-Herman, con autorización.)* ***B.*** Etapa crónica avanzada del linfedema que ilustra el aspecto leñoso de la pierna con acantosis y crecimientos verrugosos. *(Por cortesía del Dr. Jeffrey Olin, con autorización.)*

CUADRO 303-3 Etapas del linfedema

Etapa 0 (o Ia)
Trastorno latente o subclínico sin edema evidente a pesar del transporte linfático alterado. Puede existir por meses o años antes que haya edema manifiesto
Etapa I
Acumulación temprana de líquido con un contenido relativamente alto de proteínas que cede con la elevación de la extremidad. Puede haber signo del godete, así como aumento de las células en proliferación
Etapa II
La elevación de la extremidad rara vez reduce el edema por sí solo y el godete es manifiesto. En la etapa II avanzada, no siempre se observa el signo del godete, ya que hay exceso de grasa y fibrosis
Etapa III
Elefantiasis linfostática, quizá sin godete, con cambios cutáneos atróficos como acantosis, depósito adicional de grasa y fibrosis, así como crecimientos verrugosos

Fuente: Adaptado de 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology: Lymphology 46:1, 2013.

Un nuevo estudio de imágenes ópticas con un pigmento fluorescente cercano al infrarrojo podría permitir obtener imágenes cuantitativas del flujo linfático.

TRATAMIENTO LINFEDEMA

Los pacientes con linfedema de las extremidades inferiores deben mantener un cuidado meticuloso de los pies para prevenir la linfangitis recurrente. La higiene cutánea es importante, y pueden usarse emolientes para prevenir la resequedad. A menudo son útiles los antibióticos profilácticos, y la infección micótica debe tratarse de manera intensiva. Debe recomendarse a los pacientes que realicen una actividad física; la elevación frecuente de la pierna puede reducir el edema. Está indicado el apoyo psicosocial para ayudar a los pacientes a enfrentar la ansiedad o depresión derivadas de la imagen personal, la autoestima, la discapacidad funcional y el temor a perder la extremidad.

La terapia física puede ser útil, incluido el masaje para facilitar el drenaje linfático. El tipo de masaje usado en la fisioterapia descompresiva para el linfedema consiste en compresión leve de la piel de la extremidad afectada para dilatar los conductos linfáticos y aumentar la motilidad de la linfa. Se aplican vendajes compresivos de múltiples capas después de cada sesión de masaje para reducir el edema recurrente. Luego de la reducción óptima del volumen con la fisioterapia descompresiva, se colocan pantimedias de compresión graduada. En ocasiones pueden aplicarse dispositivos de compresión neumática intermitente en casa para facilitar la reducción del edema. Los diuréticos están contraindicados, pueden causar hipovolemia y alteraciones metabólicas.

Puede considerarse la liposucción junto con la fisioterapia descompresiva para tratar el linfedema, sobre todo el posterior a la mastectomía. Rara vez se usan otras intervenciones quirúrgicas y con frecuencia son infructuosas para aminorar el linfedema. Se han practicado procedimientos linfaticovenosos microquirúrgicos para redirigir el flujo linfático de los vasos obstruidos hacia el sistema venoso. En algunos casos graves de linfedema se practican procedimientos reductivos de la extremidad para resecar tejido subcutáneo y piel excesivos, a fin de mejorar la movilidad.

La linfangiogénesis terapéutica se ha estudiado en modelos de roedor de linfedema, pero todavía no en seres humanos. La expresión excesiva del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) C genera nuevos vasos linfáticos y mejora el linfedema en un modelo murino de linfedema primario, y la administración de VEGF-C o VEGF-D estimuló el crecimiento linfático en modelos preclínicos de linfedema posoperatorio. Se necesitan estudios clínicos en pacientes con linfedema para determinar la eficacia del tratamiento de transferencia génica (basado en células) para el linfedema.

304 Hipertensión pulmonar

Aaron B. Waxman, Joseph Loscalzo

La hipertensión pulmonar (PH, *pulmonary hypertension*) es un conjunto de enfermedades que afecta la vasculatura pulmonar y se define como un aumento de la presión arterial (presión arterial pulmonar media >22 mmHg). La hipertensión arterial pulmonar (PAH, *pulmonary arterial hypertension*) es una forma relativamente rara de PH y se manifiesta por disnea, dolor torácico y síncope. Sin tratamiento, la enfermedad conlleva una tasa de mortalidad alta, la causa más frecuente de muerte es la insuficiencia cardiaca derecha descompensada. Ha habido adelantos significativos en la comprensión de la patogenia, diagnóstico y clasificación de la PAH. A pesar de estos avances significativos, todavía hay un retraso importante en el diagnóstico de hasta dos años. En muchos casos, en pacientes cuyo síntoma principal es la disnea de esfuerzo se establece el diagnóstico erróneo de enfermedades más comunes como el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La disponibilidad de fármacos nuevos ha producido un cambio radical en el tratamiento de esta enfermedad, con mejoría significativa en la calidad de vida y la mortalidad. Un retraso en el diagnóstico conlleva un retraso evidente en el inicio del tratamiento adecuado. Los médicos deben estar en condiciones de reconocer los signos y síntomas de la PH y completar un estudio sistemático de los pacientes con sospecha de este diagnóstico. De esta manera, es posible lograr el diagnóstico temprano, el tratamiento oportuno y los mejores resultados.

BIOPATOLOGÍA

Parece que la vasoconstricción, proliferación vascular, trombosis e inflamación son los fenómenos subyacentes al desarrollo de PAH **(fig. 304-1)**. En la PH prolongada, la proliferación de la íntima y la fibrosis, hipertrofia de la túnica media y trombosis *in situ* son los hallazgos patológicos característicos en la vasculatura pulmonar. La remodelación vascular en etapas tempranas se limita a las arterias pulmonares pequeñas. A medida que la enfermedad avanza, la proliferación de la íntima y la remodelación patológica progresan, lo que reduce la distensibilidad y aumenta la elastancia de la vasculatura pulmonar. El resultado es el aumento progresivo de la poscarga ventricular derecha o de la resistencia vascular pulmonar (PVR, *pulmonary vascular resistance*) total, y por tanto, del trabajo ventricular derecho. En sujetos con enfermedad vascular pulmonar grave con aumento significativo de la PVR, a medida que aumenta la PVR en reposo, se produce un incremento correspondiente de la presión arterial pulmonar (PAP) media hasta que se afecta el gasto cardiaco (CO, *cardiac output*) y empieza a descender. Con la disminución del CO, la PAP desciende. Como el CO baja a consecuencia del aumento de la poscarga y decremento de la contractilidad, la taquicardia es una respuesta compensatoria. La taquicardia reduce el tiempo de llenado y por tanto, la precarga, lo que disminuye la fracción del volumen sistólico disponible para distender el árbol vascular pulmonar.

Ya se identificaron anomalías en múltiples vías moleculares y genes que regulan las células endoteliales y musculares lisas de los vasos pulmonares **(cuadro 304-1)**. Estas alteraciones consisten en decremento de la expresión del conducto de potasio regulado por voltaje, mutaciones en el receptor 2 para proteína morfogenética ósea, aumento de la expresión del factor hístico, activación excesiva del transportador de serotonina, activación inducida por hipoxia del factor 1α inducible por hipoxia y activación del factor nuclear de los linfocitos T activados. En consecuencia, disminuye la apoptosis de las células musculares lisas y surgen células endoteliales resistentes a la apoptosis que favorecen su acumulación y pueden ocluir la luz vascular. Además, el depósito de trombina en la vasculatura pulmonar debido al estado protrombótico que se desarrolla como una alteración independiente o como resultado de la disfunción endotelial puede amplificar la proliferación de células vasculares y la arteriopatía obstructiva.

DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN

El diagnóstico de la PH puede pasar inadvertido si no hay un índice de sospecha razonable. La disnea es el síntoma inicial más frecuente, pero está lejos de ser específico del diagnóstico de PH. Los síntomas de PH son graduales y se superponen mucho con muchos otros trastornos, incluidos el asma y otras enfermedades pulmonares y cardiacas. Los síntomas de PH a menudo son inespecíficos y variables. La mayoría de los pacientes se presenta con disnea o fatiga, en tanto que el edema, dolor torácico, presíncope y síncope franco son menos frecuentes y se relacionan con la enfermedad más avanzada. En la exploración puede haber evidencia de insuficiencia ventricular derecha con aumento de la presión venosa yugular, edema de extremidades inferiores y ascitis. Además, la exploración cardiovascular a veces revela un componente P_2 acentuado del segundo ruido cardiaco, presencia de S_3 o S_4 derechos y un soplo holosistólico de insuficiencia tricuspídea. También es importante buscar signos de enfermedades que a menudo concurren con la PH: en algunas neumopatías crónicas se observan dedos hipocráticos; la esclerodactilia y las telangiectasias pueden indicar esclerodermia, y los estertores e hipertensión sistémica pueden ser indicios de insuficiencia cardiaca sistólica o diastólica izquierda.

Una vez que surge la sospecha clínica, es esencial una estrategia sistemática para el diagnóstico y la valoración. Un ecocardiograma con un *estudio de burbuja* (si está indicado) es la principal prueba de detección. La ecocardiografía es importante para el diagnóstico de PH y a menudo es esencial para identificar la causa. Todas las formas de PH pueden acompañarse de hipertrofia y dilatación del ventrículo derecho **(fig. 304-2)** con aumento de la presión sistólica arterial pulmonar calculada. Es posible deducir más información importante sobre causas específicas de la PH,

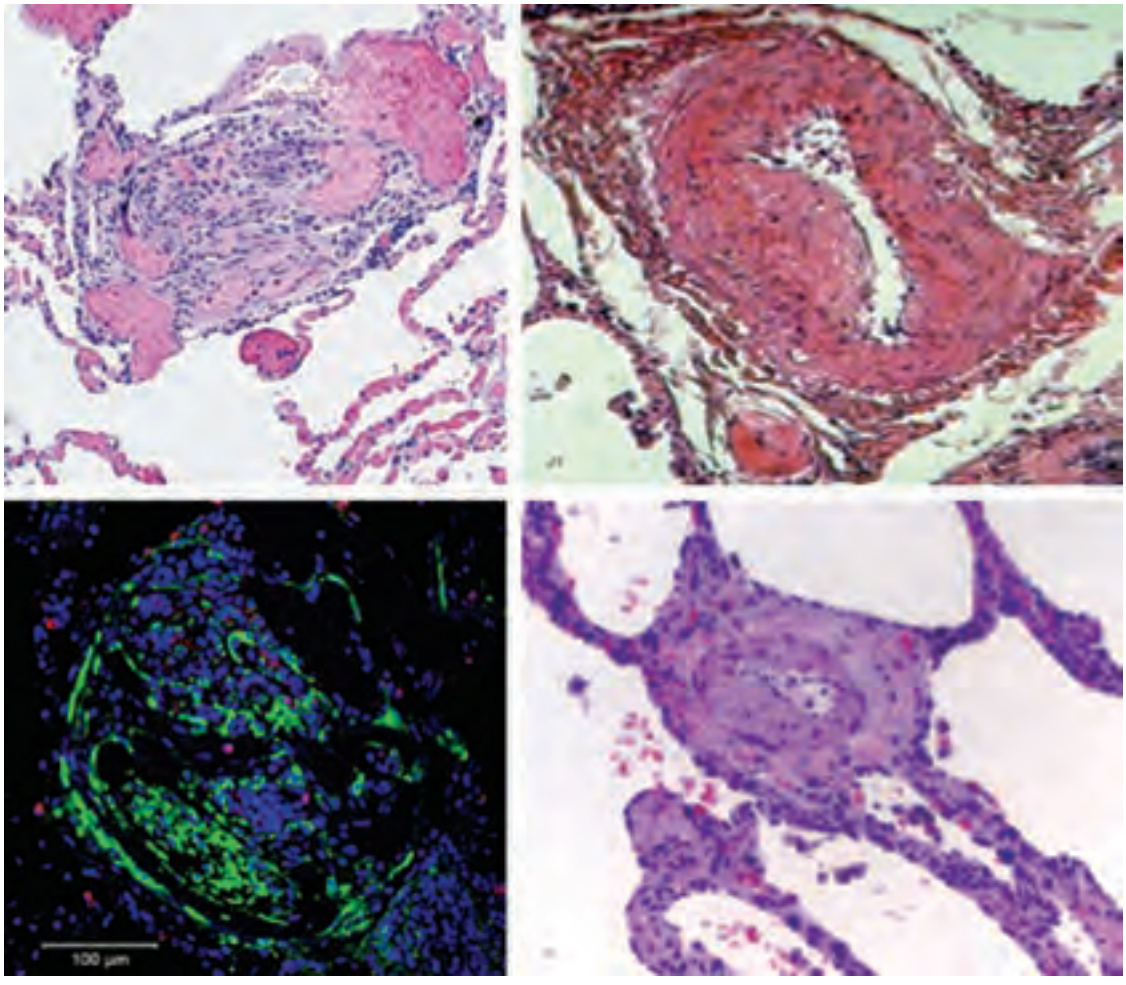


FIGURA 304-1. Las *imágenes de la izquierda* muestran ejemplos de arteriopatía pulmonar plexógena. Son lesiones obstructivas y proliferativas de las pequeñas arterias pulmonares musculares, formadas en parte por células endoteliales con células inflamatorias, miofibroblastos y componentes de tejido conjuntivo intercalados. La imagen ***izquierda inferior*** muestra células en proliferación (células teñidas con rojo PCNA). Las ***imágenes de la derecha*** muestran hipertrofia de la media en las arterias pulmonares musculares. *(Las fotografías de la izquierda son cortesía del Dr. Stephen Archer, Queen´s University School of Medicine, Kingston, Ontario, Canada.)*

como valvulopatía, función ventricular sistólica y diastólica, cortocircuitos intracardiacos y otras enfermedades cardiacas.

Aunque a menudo se discute la exactitud de la ecocardiografía Doppler, un ecocardiograma de alta calidad absolutamente normal elimina la necesidad de una valoración adicional para PH. Un ecocardiograma es una prueba de detección, en tanto la vigilancia hemodinámica con penetración corporal es el método de referencia para el diagnóstico y la valoración de la gravedad de la enfermedad. Después de un ecocardiograma normal todavía puede persistir cierta preocupación por PH; esto es válido sobre todo en presencia de disnea o hipoxemia inexplicables. En estas situaciones, es razonable proceder al cateterismo cardiaco derecho para establecer el diagnóstico definitivo. También, si el paciente tiene una capacidad funcional razonable, una prueba de ejercicio cardiopulmonar puede ayudar a identificar una limitación fisiológica verdadera y a distinguir entre las causas cardiacas y pulmonares de disnea. Si la prueba resulta normal, no hay indicación para un cateterismo cardiaco derecho. Si se identifica una limitación cardiovascular para el ejercicio, debe realizarse el cateterismo cardiaco derecho.

Si el ecocardiograma o la prueba de ejercicio cardiopulmonar (CPET, *cardiopulmonary exercise test*) sugiere PH y el diagnóstico se confirma en el cateterismo, debe hacerse un esfuerzo razonable para identificar la causa porque esto determinará en gran medida el tratamiento. A continuación se describe una estrategia por pasos.

Las imágenes torácicas y las pruebas de función pulmonar son esenciales porque la neumopatía es una causa importante de PH. Un signo de PH que puede ser evidente en la radiografía torácica es el crecimiento de las arterias pulmonares centrales acompañado de "poda vascular", una escasez relativa de vasos periféricos **(fig. 304-3)**. A menudo se observa cardiomegalia, con evidencia específica de crecimiento auricular y ventricular derechos. La radiografía torácica también puede mostrar neumopatía intersticial significativa o sugerir hiperinflación por enfermedad pulmonar obstructiva, que puede ser la causa subyacente o un factor que contribuya a PH. La tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) de alta resolución puede aportar más información útil. Los hallazgos típicos de la PH en la CT son los que se observan en la radiografía torácica: crecimiento de arterias pulmonares **(fig. 304-4)**, poda periférica de los vasos pequeños y crecimiento del ventrículo y la aurícula derechos. Sin embargo, la CT de alta resolución también revela signos de congestión venosa, como infiltrados centrolobulillares en vidrio despulido y engrosamiento de las líneas septales. En ausencia de cardiopatía izquierda, estos hallazgos sugieren enfermedad oclusiva venosa pulmonar, una causa rara de PAH que puede ser muy difícil de diagnosticar.

La angiografía por CT suele usarse para valorar la enfermedad tromboembólica aguda y tiene excelente sensibilidad y especificidad para este fin. El gammagrama de ventilación-perfusión ($\dot{V}/\dot{Q}$) suele usarse como estudio de detección por su elevada sensibilidad y porque permite calificar a los pacientes para la intervención quirúrgica. La importancia de los angiogramas por CT en el diagnóstico de la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica CTEPH (*chronic thromboembolism pulmonary hypertension*) todavía es motivo de controversia, incluso con el advenimiento de la CT espiral. Aunque un gammagrama $\dot{V}/\dot{Q}$ negativo descarta CTEPH, algunos casos pueden pasar inadvertidos en la angiografía por CT.

Las pruebas de función pulmonar son un elemento importante de la valoración. Aunque una reducción aislada de la DL_{CO} (capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono) es el hallazgo típico de PAH, los resultados de las pruebas de función pulmonar también pueden sugerir neumopatías restrictivas u obstructivas como causa de la disnea o PH. La prueba de marcha en 6 min también es importante para valorar el grado de hipoxemia y limitación con el esfuerzo, así como para vigilar la progresión y respuesta al tratamiento.

CUADRO 304-1 Componentes de la patogenia de la hipertensión arterial pulmonar

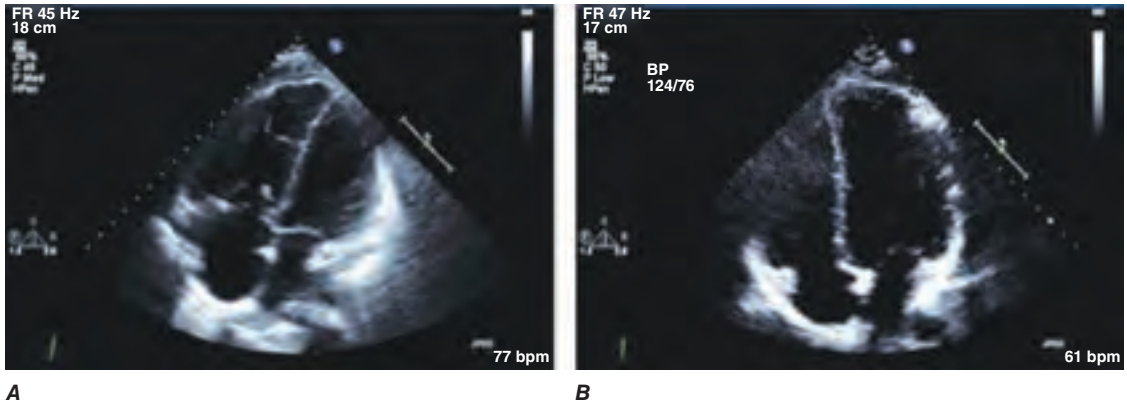
Alteraciones en los reguladores de la proliferación
• Factores de crecimiento
• Factor de crecimiento derivado de las plaquetas
• Factor de crecimiento de fibroblastos
• Factor de crecimiento endotelial vascular
• Factor de crecimiento epidérmico
• Factor de crecimiento transformador β (TGF-β)
• Proteína morfogenética ósea
• Factores de transcripción
• Metaloproteinasas de la matriz
• Citocinas
• Quimiocinas
• Mitocondrias
Alteraciones en los mediadores inflamatorios
• Alteración de subtipos de linfocitos T
• Monocitos y macrófagos
• Interleucina (IL) 1β
• IL-6
• MCP-1
• RANTES
• Fractalcina
Alteraciones en el tono vascular
• Endotelina
• Óxido nítrico
• Serotonina
• Prostaglandina
• Conductos de K^+
• Conductos de Ca^{2+}
Remodelación inducida por hipoxia
• HIF-1α
• ROS
• Mitocondrias
Señalización de TGF-β
• BMPR2
• ALK1
• Endoglina
• Smad9
• TGF-β1

Abreviaturas: PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; EGF, factor de crecimiento epidérmico; FGF, factor de crecimiento derivado del feto; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular; MCP-1, proteína 1 quimiotáctica de monocitos; IL, interleucina.

La respiración alterada durante el sueño es otra causa relevante de PH, pero el estudio del sueño sólo es necesario cuando los antecedentes del paciente lo indican. La pérdida de saturación nocturna es un hallazgo frecuente en la PH, incluso en ausencia de respiración alterada durante el sueño. Por tanto, en todos los pacientes debe realizarse una oximetría nocturna de detección, sin importar si existen los síntomas típicos de apnea obstructiva durante el sueño o el síndrome de obesidad e hipoventilación. Dentro de las pruebas de laboratorio importantes para la detección está la prueba de VIH cuando hay indicación clínica. Además, a todos los pacientes se les debe practicar una prueba de anticuerpos antinucleares, factor reumatoide y anticuerpos scl-70 para detectar las enfermedades reumáticas más frecuentes relacionadas con PH, si hay indicaciones clínicas. Las pruebas de función hepática y las serológicas para hepatitis son importantes para detectar alguna hepatopatía subyacente. Por último, cada vez es más importante la prueba de péptido natriurético cerebral (BNP, *brain natriuretic peptide*) para el diagnóstico y tratamiento de PH. El BNP y el extremo N de su propéptido (NT-proBNP) se relacionan con la función ventricular derecha, gravedad del estado hemodinámico y estado funcional en la PAH.

El cateterismo cardiaco derecho con prueba de vasodilatador pulmonar se mantiene como el método de referencia, tanto para establecer el diagnóstico de PH como para permitir la selección del tratamiento médico apropiado. Para definir PH o PAH precapilar se necesita 1) aumento de la presión arterial media (mPAP ≥25 mmHg); 2) presión capilar pulmonar de enclavamiento (PCWP, *pulmonary capillary wedge pressure*), presión auricular derecha o presión ventricular izquierda telediastólica ≤15 mmHg, y 3) PVR >3 unidades de Wood. La PH poscapilar se distingue de la PH precapilar por una PCWP ≥15 mmHg; además, ésta se divide en pasiva, con un gradiente transpulmonar <12 mmHg, o reactiva, con un gradiente transpulmonar >12 mmHg y PVR alta. En cualquier caso, el CO puede ser normal o bajo.

Los vasodilatadores de corta acción, como el óxido nítrico inhalado, epoprostenol inhalado o la adenosina intravenosa, son los preferibles para la prueba de vasodilatador. Un descenso de la mPAP ≥10 mmHg hasta una cifra absoluta ≥40 mmHg sin descenso del CO se define como una respuesta positiva al vasodilatador pulmonar, y los sujetos con esta respuesta se consideran para el tratamiento prolongado con antagonistas de los conductos del calcio (CCB, *calcium channel blockers*). Menos de 12% de los pacientes se considera vasorreactivo durante la prueba, e incluso menos tienen respuesta de largo plazo a los CCB. El descenso agudo de la PVR y mPAP inducido por el vasodilatador predice una mejor supervivencia de largo plazo, incluso en pacientes no tratados con CCB. La necesidad de mediciones hemodinámicas con penetración corporal para establecer el diagnóstico exacto de PH conlleva un problema adicional cuando se trata de ancianos. Los médicos a menudo se rehúsan a referir a estos pacientes para procedimientos con penetración corporal. Sin embargo, el diagnóstico de PH es cada vez más frecuente en esta población, al menos en parte por la mayor conciencia de esta enfermedad en el anciano y el uso más frecuente de ecocardiogramas de detección. Además, la mayor disponibilidad de opciones terapéuticas orales y menos complicadas ha alentado la referencia de los pacientes ancianos para su valoración y tratamiento.



A ***B***

FIGURA 304-2. ***A.*** Ecocardiograma representativo que muestra la vista apical de cuatro cámaras de un paciente con hipertensión pulmonar que demuestra crecimiento de la aurícula y ventrículo derechos con cierta compresión del lado izquierdo del corazón. ***B.*** Misma vista ecocardiográfica que muestra un ecocardiograma normal.

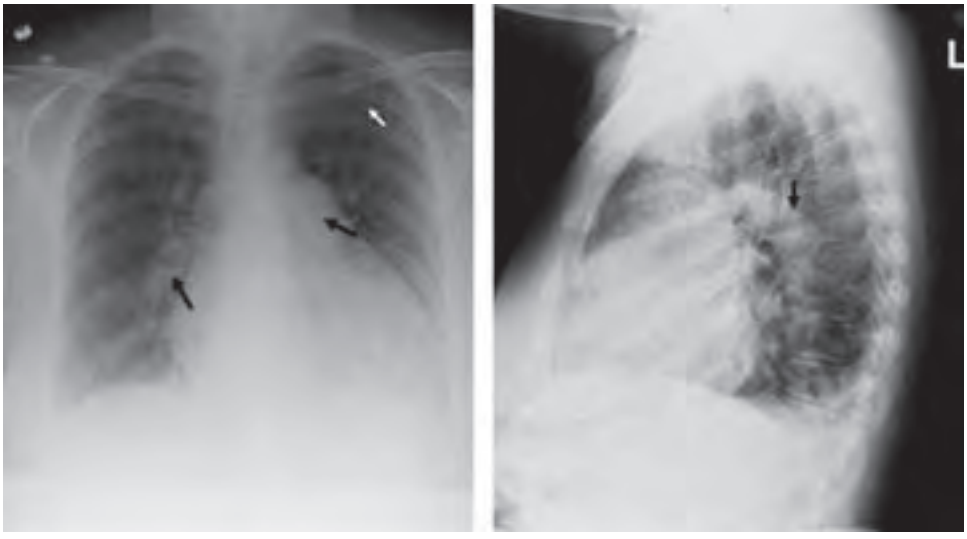


FIGURA 304-3. Radiografía torácica posteroanterior (*izquierda*) y lateral (*derecha*) que muestra aumento de las arterias pulmonares (***flechas negras***) y poda de la vasculatura pulmonar distal (***flecha blanca***), observados a menudo en la hipertensión arterial pulmonar avanzada.

HIPERTENSIÓN PULMONAR COMO ENFERMEDAD CONCOMITANTE

La PAH es sólo una de varias clasificaciones de enfermedad que afecta el lecho vascular pulmonar. Antes, la PH se clasificaba como primaria o secundaria, pero a medida que se conocen mejor las diversas enfermedades que contribuyen, los sistemas de clasificación intentaron agrupar estas enfermedades por sus manifestaciones clínicas para ayudar al diagnóstico. La Organización Mundial de la Salud (OMS) formuló una clasificación clínica de las diversas manifestaciones de la PH, de la cual la PAH es un subgrupo basado en las similitudes en los mecanismos fisiopatológicos y cuadro clínico. La PH es una mezcla diversa de patologías en las que el único elemento unificador es la PAP alta respecto de la presión auricular izquierda. La clasificación de la PH se creó por conveniencia para facilitar los tratamientos nuevos que se prueban en distintos cuadros clínicos; no se basa en las bases moleculares de la patología ni es una guía para las decisiones terapéuticas.

FIGURA 304-4. Tomografía computarizada representativa del tórax que muestra arterias pulmonares principales aumentadas. También hay un patrón en mosaico evidente en ambos pulmones.

El sistema de clasificación actual, revisado por última vez en 2013 durante el *Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension*, reconoce cinco categorías de PH: PAH, PH por cardiopatía izquierda, PH por enfermedad pulmonar crónica, PH relacionada con tromboembolia crónica y un grupo de enfermedades diversas que sólo rara vez causan PH.

Hipertensión arterial pulmonar La PH del grupo I de la OMS, hipertensión arterial pulmonar (PAH, *pulmonary arterial hypertension*), es una causa relativamente rara de PH. La PAH comprende un grupo de enfermedades que inducen remodelación arterial pulmonar precapilar marcada por fibrosis de la íntima, engrosamiento de la media, oclusión arteriolar pulmonar y lesiones plexiformes típicas. La PAH se define como un aumento sostenido de la mPAP en reposo ≥25 mmHg, PVR >240 dinas·s/cm^5 y PCWP o presión ventricular izquierda telediastólica ≤15 mmHg en el cateterismo cardiaco derecho. Con una PCWP normal y una mPAP alta, estas enfermedades tienen un aumento del gradiente transpulmonar (mPAP-PCWP); además, la PVR está elevada.

La hipertensión idiopática de arteria pulmonar (IPAH) es una enfermedad progresiva que conduce a la insuficiencia cardiaca derecha y la muerte. Por lo general se encuentra en mujeres jóvenes. El registro de los *National Institutes of Health*, el primer registro extenso de pacientes con PAH, informó que la edad promedio al momento del diagnóstico era de 36 años, sólo 9% de los pacientes con IPAH tenía >60 años al momento del diagnóstico. Sin embargo, los datos clínicos más recientes sugieren que la demografía de los pacientes está cambiando. En el registro *Pulmonary Hypertension Connection* se observó que la edad promedio del diagnóstico de IPAH era 45 años; 8.5% de los sujetos era >70 años al momento del diagnóstico. Este hallazgo está respaldado por los datos del *Registry to Evaluate Early and Long-Term PAH Disease Management* (REVEAL), la cohorte más grande de PAH hasta ahora, que informó que la edad promedio al hacer el diagnóstico de IPAH fue 44.9 ± 0.6 años.

Otras formas de PAH que ameritan una consideración específica en los enfermos son las relacionadas con VIH, trastornos del tejido conjuntivo e hipertensión portal. Aunque el VIH es una causa rara de PAH, esta forma de PAH es indistinguible de la IPAH y es una causa importante de muerte en la población infectada con VIH. Es importante señalar que no hay correlación entre la etapa de infección por VIH y el desarrollo de PAH.

Entre los trastornos del tejido conjuntivo, la prevalencia de PAH se estableció sólo para la esclerosis sistémica, sobre todo en sujetos con esclerodermia cutánea limitada. Aunque la edad promedio al inicio de la esclerodermia es de 30 a 50 años, al final los sujetos que padecen PAH relacionada con esclerodermia tienden a tener mayor edad al momento del diagnóstico de la esclerodermia. Los resultados de ésta tienen una relación cercana con la aparición de PAH y conllevan un mal pronóstico, aunque los tratamientos modernos han mejorado los resultados.

La hipertensión portopulmonar ocurre en 2 a 10% de los pacientes con hipertensión portal establecida. Su incidencia parece independiente de la causa de hepatopatía y se observa en pacientes con causas no hepáticas de hipertensión portal. Es frecuente que haya un estado circulatorio hiperdinámico, como en la mayoría de los pacientes con hepatopatía avanzada. Sin embargo, la misma remodelación vascular pulmonar observada en otras formas de PAH se encuentra en el lecho vascular pulmonar en la hipertensión portopulmonar. Es importante distinguir este proceso del síndrome hepatopulmonar, que también se manifiesta con disnea e hipoxemia, pero tienen rasgos fisiopatológicos distintos de la hipertensión portopulmonar porque la vasodilatación anormal de la vasculatura pulmonar genera cortocircuitos intrapulmonares.

Hipertensión pulmonar relacionada con cardiopatía izquierda La PH del grupo II de la OMS incluye pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica izquierda, valvulopatía aórtica y mitral e insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión conservada (HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*). La PH puede surgir como resultado de todos estos trastornos. El rasgo distintivo de la PH del grupo II (o sea, PH por cardiopatía izquierda)

es la presión auricular alta con hipertensión venosa pulmonar consecuente. En general, el gradiente transpulmonar y la PVR se mantienen normales. Aunque este fenómeno está bien descrito en la valvulopatía izquierda y la insuficiencia cardiaca sistólica izquierda, los estudios sugieren que la HFpEF conlleva un riesgo general más alto de PH.

Cualquiera que sea la causa de la presión auricular izquierda alta (o sea, insuficiencia cardiaca sistólica o diastólica, o valvulopatía), el aumento de la presión venosa pulmonar conduce de manera indirecta al aumento de la presión arterial pulmonar. La presencia de PH conlleva un mal pronóstico en todas las formas de insuficiencia cardiaca. En particular, la hipertensión venosa pulmonar crónica puede ocasionar vasculopatía arterial pulmonar reactiva, que se manifiesta por un gradiente transpulmonar alto (>12 mmHg) y PVR alta (>3 unidades Wood). En el examen patológico, este proceso se caracteriza por remodelación arteriolar pulmonar con fibrosis de la íntima e hiperplasia de la media, como lo que se observa en la PAH.

Hipertensión pulmonar relacionada con neumopatía La enfermedad pulmonar intrínseca es la segunda causa más frecuente de PH, aunque su prevalencia actual es difícil de confirmar. La PH se observa en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en la neumopatía intersticial. También puede observarse en enfermedades con fisiología mixta, obstructiva y restrictiva: bronquiectasias, fibrosis quística, enfermedad restrictiva obstructiva mixta marcada por fibrosis en las regiones pulmonares inferiores, y enfisema predominante en las zonas pulmonares superiores. Como en los pacientes con cardiopatía izquierda, la PH relacionada con neumopatía crónica casi siempre es moderada; no obstante, algunos de estos pacientes parecen tener una PH "desproporcionada" respecto de la enfermedad pulmonar parenquimatosa, lo que sugiere enfermedad arterial pulmonar intrínseca. Estos individuos casi siempre tienen una PH más grave; los resultados de las pruebas de función pulmonar demuestran una DL_{CO} muy baja.

Si bien se describe PH en la mayoría de las formas de enfermedad pulmonar intersticial, se ha estudiado más en la fibrosis pulmonar idiopática, pero los estudios individuales han sido pequeños. Los datos ecocardiográficos tempranos sugerían que la prevalencia de la PH en las neumopatías intersticiales es alta, pero la vigilancia hemodinámica con penetración corporal sugiere que la incidencia es mucho menor de lo que se pensaba. El diagnóstico de PH conlleva un mal pronóstico en la fibrosis pulmonar.

En el grupo III de la PH también se incluye la respiración alterada durante el sueño. La apnea del sueño se relaciona con PH desde hace tiempo, pero la PH vinculada con la alteración respiratoria durante el sueño suele ser leve.

Hipertensión pulmonar relacionada con enfermedad tromboembólica crónica La PH después de obstrucción tromboembólica crónica de las arterias pulmonares está bien descrita. Se cree que la incidencia de PH después de un solo episodio embólico pulmonar es bastante baja y es probable que aumente después de la embolia recurrente. No se conocen los factores de riesgo para el desarrollo de CTEPH. Muchos pacientes no tienen antecedente de tromboembolia venosa clínica. La patogenia de CTEPH no se conoce bien. La obstrucción de la vasculatura pulmonar proximal es un factor relevante, a menudo el dominante, aunque existe además remodelación vascular pulmonar. Cerca de 10 a 15% de los pacientes padece una enfermedad con muchas similitudes clínicas y patológicas con la PAH después de la extracción del trombo proximal.

OTROS TRASTORNOS QUE AFECTAN LA VASCULATURA PULMONAR

Sarcoidosis Los pacientes con sarcoidosis padecen PH por el compromiso pulmonar. Por consiguiente, los sujetos con sarcoidosis que presentan disnea progresiva y PH necesitan una valoración exhaustiva. Si bien la mayoría de los enfermos con sarcoidosis con PH no responde al tratamiento para PAH, un subgrupo con sarcoidosis y PH grave tiene una respuesta terapéutica provechosa.

Drepanocitosis Las alteraciones del sistema cardiovascular son notorias en el espectro clínico de la drepanocitosis, e incluye PH. La etiología es multifactorial e incluye hemólisis, hipoxemia, tromboembolia, CO alto crónico y hepatopatía crónica. La presencia de PH en los pacientes con drepanocitosis es rara.

Esquistosomosis En todo el mundo, ésta es una de las causas más frecuentes de PH. La PH surge en presencia de enfermedad hepatoesplénica e hipertensión portal. Los estudios sugieren que la inflamación por la infección desencadena los cambios vasculares. El diagnóstico se confirma con el hallazgo de huevecillos del parásito en la orina o heces de pacientes con síntomas, lo cual puede ser difícil de lograr. Se desconoce la eficacia de los tratamientos dirigidos a la PH en estos casos.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE PAH

La PH siempre fue una enfermedad letal sin un tratamiento médico efectivo hasta 1996; sin embargo, desde entonces ha habido un aumento significativo de nuevos tratamientos para la PAH. Hay varios fármacos aprobados para la PAH, como la prostaciclina y análogos de la prostaciclina, inhibidores de la fosfodiesterasa 5, un estimulador de la guanilil ciclasa soluble y antagonistas de los receptores para endotelina, y que han mejorado mucho la perspectiva. Aunque no hay curación para la PAH, la farmacoterapia actual mejora la morbilidad y en algunos casos, la mortalidad.

PROSTANOIDES

En la PAH, la disfunción endotelial y activación plaquetarias producen un desequilibrio en los metabolitos del ácido araquidónico, con descenso de la concentración de prostaciclina y aumento de la de tromboxano A_2. La prostaciclina (PGI_2) activa las vías dependientes de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*) que median la vasodilatación. La PGI_2 también tiene efectos antiproliferativos en el músculo liso vascular e inhibe la agregación plaquetaria. La concentración de la proteína prostaciclina sintasa disminuye en las arterias de pacientes con PAH. Este desequilibrio en los mediadores se corrige con la administración exógena de prostanoides como tratamiento para la PAH avanzada.

El epoprostenol fue el primer prostanoide disponible para el tratamiento de PAH. El epoprostenol administrado en infusión intravenosa continua mejora la capacidad funcional y la supervivencia en la PAH. La eficacia del epoprostenol en pacientes con clases funcionales 3 y 4 de la OMS se demostró en un estudio clínico que mostró mejoría en la calidad de vida, mPAP, PVR, distancia de marcha en 6 min (6MWD, *6-minute walk distance*) y mortalidad. El treprostinilo tiene semivida más prolongada que el epoprostenol (~4 h *vs.* ~6 min), lo que permite la administración subcutánea o IV continua. El treprostinilo mejora la hemodinámica pulmonar, síntomas, capacidad para el ejercicio y supervivencia en la PAH.

Las prostaciclinas inhaladas tienen los efectos beneficiosos de la prostaciclina en infusión sin la inconveniencia y los efectos secundarios (riesgo de infección y reacciones en el sitio de infusión) de los catéteres para la infusión. Tanto el iloprost como el treprostinilo inhalados están aprobados para pacientes con PAH clases 3 y 4 de la OMS. La principal ventaja del treprostinilo es su administración menos frecuente. Las formulaciones inhaladas pueden ser eficaces en pacientes con síntomas moderados con PAH y pueden ser adecuadas cuando se usan combinadas con un fármaco oral. Los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5) (p. ej., sildenafilo) aumentan la concentración de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP, *cyclic guanosine monophosphate*) y activan las vías de señalización dependientes de cGMP que también median la vasodilatación y la inhibición plaquetaria. Por tanto, la adición de un inhibidor de la PDE5 aumenta los beneficios de los prostanoides para la hemodinámica pulmonar y la capacidad funcional en la PAH.

Antagonistas de los receptores para endotelina Los ERA (*endothelin receptor antagonists*) se dirigen contra la endotelina 1 (ET-1), un potente vasoconstrictor endógeno y mitógeno del músculo liso vascular que aumenta en pacientes con PAH. La concentración de endotelina se eleva en coincidencia con el aumento de la PVR y mPAP, y el descenso de CO y 6MWD.

Los ERA bloquean la unión de ET-1 con los receptores para endotelina A (ET-A) o el B (ET-B). Los receptores ET-A que están en las células musculares lisas de la arteria pulmonar median la vasoconstricción. En la vasculatura pulmonar normal, los receptores ET-B se encuentran en las células endoteliales y median la vasodilatación mediante la síntesis de prostaciclina y óxido nítrico, además de la eliminación de ET-1. Tres ERA aprobados en Estados Unidos son bosentán y macitentán, ambos antagonistas no selectivos de los receptores, y ambrisentán, un antagonista selectivo de los receptores ET-A.

Los estudios muestran que tanto bosentán como macitentán mejoran la hemodinámica y la capacidad para el ejercicio, y retrasan el agravamiento clínico. El estudio fase III con asignación al azar y grupo testigo *Bosentan Randomized Trial of Endothelin Antagonist Therapy* (BREATHE)-1 comparó bosentán con placebo y demostró mejoría en los síntomas, 6MWD y

CUADRO 304-2 Tratamientos aprobados por la FDA para la PAH

Nombre genérico	Vía de administración	Clase farmacológica	Indicación
Epoprostenol	IV	Derivado de prostaciclina	Tratamiento de PAH para mejorar la capacidad para el ejercicio
Iloprost	Inhalada	Derivado de prostaciclina	Tratamiento de PAH para mejorar el criterio de valoración compuesto consistente en tolerancia al ejercicio, síntomas (clase NYHA) y falta de deterioro
Treprostinilo	IV o SC	Derivado de prostaciclina	Tratamiento de PAH para disminuir los síntomas relacionados con el ejercicio
Treprostinilo	Inhalada	Derivado de prostaciclina	Tratamiento de PAH para mejorar la capacidad para el ejercicio
Treprostinilo	Oral	Derivado de prostaciclina	Tratamiento de PAH para mejorar la capacidad para el ejercicio
Bosentán	Oral	Antagonista no selectivo del receptor para endotelina	Tratamiento de PAH para mejorar la capacidad para el ejercicio y disminuir el agravamiento clínico
Ambrisentán	Oral	Antagonista de los receptores para endotelina	Tratamiento de la PAH para mejorar la capacidad para el ejercicio y retrasar el agravamiento clínico
Macitentán	Oral	Antagonista no selectivo de la endotelina	Tratamiento de la PAH para mejorar la capacidad para el ejercicio y retrasar el agravamiento clínico
Sildenafilo	Oral	Inhibidor de PDE5	Tratamiento de PAH para mejorar la capacidad para el ejercicio y retrasar el agravamiento clínico
Tadalafilo	Oral	Inhibidor de PDE5	Tratamiento de PAH para mejorar la capacidad para el ejercicio
Riociguat	Oral	Estimulante de la guanilil ciclasa soluble	Tratamiento de PAH para mejorar la capacidad para el ejercicio y retrasar el agravamiento clínico

Abreviaturas: FDA, *Food and Drug Administration* de Estados Unidos; NYHA, *New York Heart Association*; PAH, hipertensión arterial pulmonar; PDE5, fosfodiesterasa-5.

clase funcional de la OMS. El estudio *Endothelin Antagonist Trial in Mildly Symptomatic Pulmonary Arterial Hypertension Patients* (EARLY) comparó bosentán con placebo y demostró mejora en la PVR y 6MWD.

Varios estudios, incluido el estudio fase III con grupo testigo con placebo *Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension-1* (ARIES-1), sugieren que ambrisentán mejora la tolerancia al ejercicio, la clase funcional según la OMS, la hemodinámica y la calidad de vida en pacientes con PAH. No hay datos de estudios clínicos que evalúen si el antagonismo selectivo de los receptores ET-A de ambrisentán tiene alguna ventaja sobre el antagonismo no selectivo de los receptores ET de bosentán.

Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 El óxido nítrico derivado de las células endoteliales activa la guanilil ciclasa, que a su vez genera cGMP en las células musculares lisas y las plaquetas. El cGMP es un segundo mensajero que induce vasodilatación a través de la relajación de las células del músculo liso arterial e inhibe la activación plaquetaria. Las enzimas PDE5 metabolizan el cGMP. Por tanto, los inhibidores de la PCR5 de cGMP prolongan el efecto vasodilatador del óxido nítrico, sobre todo en el lecho arterial pulmonar en el que existen concentraciones altas de cGMP. Por ahora hay dos inhibidores de la PDE5 que se usan en el tratamiento de la PAH, sildenafilo y tadalafilo. Ambos mejoran la hemodinámica y la 6MWD.

En fecha reciente se aprobó el estimulante oral de la gualilil ciclasa soluble, riociguat, para el tratamiento de PAH y CTEPH.

Necesidades no cubiertas y de investigación futura en la hipertensión pulmonar Por ahora sólo hay tres clases de tratamiento para pacientes con PAH, e incluso con el régimen terapéutico, la supervivencia mediana de una persona con PAH es de sólo cinco o seis años **(cuadro 304-2)**. Aunque hay cinco subtipos de PH, los tratamientos aprobados actuales sólo se dirigen a un subtipo. No sólo es necesario ampliar las opciones terapéuticas para los pacientes con PAH, también se necesita crear tratamientos efectivos para todos los sujetos con PH. En parte, la supervivencia limitada es resultado del retraso en el diagnóstico. El mayor conocimiento entre los médicos y los pacientes podría derivar en el diagnóstico más oportuno que influya en la respuesta terapéutica y la supervivencia. La PH debe diagnosticarse a tiempo para poder iniciar el tratamiento lo antes posible. Los enfermos también deben tener la opción de ser referidos a un centro especializado dedicado al tratamiento de pacientes con enfermedad vascular pulmonar, lo que asegurará su acceso a la atención más actualizada y multidisciplinaria. Por último, es indispensable que continúen los esfuerzos para elaborar nuevos tratamientos que se dirijan a las vías cada vez más complejas y yuxtapuestas implicadas en las diversas formas de PH.

SECCIÓN 1 DIAGNÓSTICO DE LOS TRASTORNOS RESPIRATORIOS

305 Estudio del paciente con enfermedad del aparato respiratorio

Patricia A. Kritek, Augustine M. K. Choi

La mayor parte de las enfermedades del aparato respiratorio entran en una de tres categorías principales: 1) enfermedades pulmonares obstructivas; 2) trastornos restrictivos, y 3) anomalías vasculares. Las enfermedades pulmonares obstructivas son muy frecuentes y comprenden sobre todo trastornos de las vías respiratorias, como asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), bronquiectasias y bronquiolitis. Las enfermedades que producen fisiopatología restrictiva son las enfermedades pulmonares parenquimatosas, las anomalías de la pared torácica y la pleura, así como la enfermedad neuromuscular. Los trastornos de la vasculatura pulmonar son embolia pulmonar, hipertensión pulmonar y enfermedad pulmonar venooclusiva. Si bien muchas enfermedades específicas entran en estas categorías principales, hay procesos infecciosos y neoplásicos que pueden afectar el aparato respiratorio y producir una multitud de hallazgos patológicos, incluidos los de las tres categorías mencionadas (cuadro 305-1).

Los trastornos también se pueden agrupar por anomalías del intercambio gaseoso, como alteraciones hipóxicas, hipercapnia o combinadas. Sin embargo, muchas neumopatías no manifiestan anomalías del intercambio gaseoso.

Al igual que en casi todas las valoraciones, el estudio del paciente con enfermedad del aparato respiratorio empieza con una anamnesis completa y una exploración física especializada. Muchos pacientes se someterán después a pruebas de función pulmonar, y se obtendrán imágenes torácicas, análisis de sangre y esputo, una variedad de estudios serológicos y microbiológicos, y procedimientos diagnósticos como la broncoscopia. Esta estrategia por etapas se aborda en detalle más adelante.

CUADRO 305-1 Categorías de enfermedad respiratoria

Categorías	Ejemplos
Enfermedad pulmonar obstructiva	Asma
	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)
	Bronquiectasias
	Bronquiolitis
Fisiopatología restrictiva: enfermedad parenquimatosa	Fibrosis pulmonar idiopática (IPF)
	Asbestosis
	Neumonitis intersticial descamativa (DIP)
	Sarcoidosis
Fisiopatología restrictiva: debilidad neuromuscular	Esclerosis lateral amiotrófica (ALS)
	Síndrome de Guillain-Barré
Fisiopatología restrictiva: enfermedad pleural/de pared torácica	Cifoescoliosis
	Espondilitis anquilosante
	Derrame pleural crónico
Enfermedad pulmonar vascular	Embolia pulmonar
	Hipertensión arterial pulmonar (PAH)
Neoplasia maligna	Carcinoma broncógeno (microcítico y no microcítico)
	Enfermedad metastásica
Enfermedades infecciosas	Neumonía
	Bronquitis
	Traqueítis

ANAMNESIS

Disnea y tos Los síntomas cardinales de la enfermedad respiratoria son la disnea y la tos (caps. 47e y 48). La disnea tiene muchas causas y algunas no se deben de forma predominante a la patología pulmonar. Las palabras que el paciente utiliza para describir la falta de aliento pueden sugerir ciertas etiologías de la disnea. Los individuos con enfermedad pulmonar obstructiva a menudo se quejan de "opresión en el pecho" o de "imposibilidad para hacer respiraciones profundas", en tanto que los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva refieren más bien "falta de aire" o sensación de sofocación.

El tiempo de inicio y la duración de la disnea ayudan a establecer la etiología. La falta de aliento aguda se asocia en general con cambios fisiológicos repentinos, como edema de laringe, broncoespasmo, infarto del miocardio, embolia pulmonar o neumotórax. Los enfermos con EPOC y fibrosis pulmonar idiopática (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*) experimentan una progresión gradual de la disnea de esfuerzo, marcada con exacerbaciones agudas de falta de aliento. Por el contrario, la mayoría de los asmáticos tiene una respiración normal la mayor parte del tiempo y presenta episodios recurrentes de disnea, casi siempre asociados a desencadenantes específicos, como una infección de las vías respiratorias altas o exposición a alérgenos.

El interrogatorio específico debe centrarse en los factores que incitan la disnea, así como en acciones que ayuden a resolver la falta de aliento del paciente. El asma suele exacerbarse con factores desencadenantes específicos, aunque lo mismo puede decirse de la EPOC. Muchos individuos con neumopatías refieren disnea con el esfuerzo. Determinar cuánta actividad ocasiona la falta de aire permite al médico calcular el nivel de discapacidad del enfermo. Muchos enfermos adaptan su nivel de actividad en función de la limitación progresiva. Por esta razón es importante, sobre todo en los ancianos, describir las actividades que realizan y cómo han cambiado con el tiempo. La disnea de esfuerzo es a menudo un síntoma temprano de enfermedad pulmonar o cardiaca subyacente y exige una valoración completa.

La tos en general indica enfermedad del aparato respiratorio. El médico debe preguntar cuánto dura la tos, si se acompaña o no de producción de esputo y si hay algún desencadenante específico que la induzca. Una tos aguda productora de flema es a menudo un síntoma de infección del aparato respiratorio, como procesos que afectan las vías respiratorias altas (p. ej., sinusitis, traqueítis), las vías respiratorias bajas (p. ej., bronquitis, bronquiectasias) y el parénquima pulmonar (p. ej., neumonía). Se debe determinar tanto la cantidad como la calidad del esputo, incluso si tiene rastros de sangre o si es francamente hemático. La hemoptisis exige valoración, como se describe en el capítulo 48.

La tos crónica (definida como persistente >8 semanas) se asocia con frecuencia a enfermedades pulmonares obstructivas, en particular asma y bronquitis crónica, así como enfermedades "no respiratorias", como reflujo gastroesofágico y escurrimiento posnasal. Las enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas, en especial la fibrosis pulmonar idiopática, a menudo se presentan con tos persistente no productiva. Al igual que la disnea, no todas las causas de tos tienen un origen respiratorio y en la valoración se debe considerar un amplio diferencial que incluya enfermedades cardiacas y gastrointestinales, así como causas psicógenas.

Otros síntomas Los pacientes con enfermedad respiratoria pueden quejarse de sibilancias, lo que sugiere enfermedad de vías respiratorias, en particular asma. La hemoptisis puede ser síntoma de una variedad de neumopatías, como infecciones de vías respiratorias, carcinoma broncógeno y embolia pulmonar. Además, a menudo se piensa también que el dolor o incomodidad en el pecho es de origen respiratorio. Como el parénquima pulmonar no está inervado con fibras sensibles al dolor, el dolor torácico derivado de trastornos respiratorios suele deberse a enfermedades de la pleura parietal (p. ej., neumotórax), o a enfermedades pulmonares vasculares (p. ej., hipertensión pulmonar). Como muchas enfermedades pulmonares pueden producir presión en las cavidades derechas del corazón, los pacientes pueden presentar también síntomas de cardiopatía pulmonar, como meteorismo o distensión abdominal y edema del pie (cap. 279).

Antecedentes adicionales La anamnesis exhaustiva de antecedentes sociales es esencial de la valoración de pacientes con enfermedad respiratoria. A todos los enfermos se les debe preguntar si fuman o han fumado, pues este hábito se asocia a muchas enfermedades del aparato respiratorio, entre las que destaca la EPOC y el cáncer pulmonar broncógeno, pero también una variedad de enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas [p. ej., neumonitis intersticial descamativa e histiocitosis pulmonar de células de Langerhans]. En la mayor parte de trastornos, cuanto mayor la duración e intensidad de exposición al humo de cigarrillo mayor el riesgo de enfermedad. Hay cada vez más datos de que el "tabaquismo pasivo" es también un factor de riesgo para la patología del aparato respiratorio; por esta razón, se debe preguntar a los pacientes si los padres, el cónyuge o las personas con las que vive fuman. Se debe explorar la posible exposición a inhalaciones, incluyendo las laborales (p. ej., asbesto, humo de madera) y las asociadas al esparcimiento (p. ej., excremento de palomas mascotas) (cap. 311). Los viajes predisponen a ciertas infecciones del aparato respiratorio, en especial al riesgo de tuberculosis. Se debe explorar la posibilidad de haber estado expuesto a hongos que se encuentran en regiones geográficas o climas específicos (p. ej., *Histoplasma capsulatum*).

La fiebre y los escalofríos, como síntomas acompañantes, deben despertar la sospecha de que el problema tiene origen infeccioso, tanto en pulmones como a nivel sistémico. La revisión integral y completa de órganos y sistemas puede sugerir una enfermedad reumatológica o autoinmunitaria, cuyas manifestaciones iniciales se sitúen en vías respiratorias. Habrá que formular preguntas específicas sobre artralgias o hinchazones, erupciones, xeroftalmía, xerostomía o síntomas generales. Además, los carcinomas de diversas fuentes primarias envían metástasis al pulmón y causan síntomas respiratorios. Por último, el tratamiento de otros padecimientos, como radiación y fármacos, puede producir enfermedades del tórax.

Exploración física A menudo, el médico sospecha de una enfermedad respiratoria por los signos vitales del paciente. La frecuencia respiratoria suele ofrecer mucha información, sea elevada (taquipnea) o disminuida (hipopnea). Además, debe medirse la oximetría de pulso, ya que muchos individuos con enfermedad respiratoria tienen hipoxemia, bien sea en reposo o con esfuerzo. La estructura clásica de la exploración del aparato respiratorio sigue este orden: inspección, percusión, palpación y auscultación, como se describe más adelante. Sin embargo, con mucha frecuencia los hallazgos de la auscultación hacen que el médico realice de nuevo percusión o palpación para esclarecerlos.

El primer paso de la exploración física es la inspección. Las personas con alguna enfermedad respiratoria pueden estar en una situación desesperada, y a menudo están utilizando los músculos accesorios de la respiración. La cifoescoliosis grave ocasiona fisiopatología restrictiva. La imposibilidad de terminar una frase en la conversación suele ser signo de discapacidad grave y justifica una valoración expedita del paciente.

La percusión del tórax sirve para corroborar las excursiones del diafragma y el tamaño de los pulmones. Si se capta apagamiento de los ruidos pulmonares, la percusión permite distinguir entre derrames pleurales (matidez a la percusión), y neumotórax (nota hiperresonante).

La palpación tiene poca utilidad en la exploración de vías respiratorias. Permite demostrar la presencia de aire subcutáneo en caso de barotraumatismo. Se puede usar como valoración complementaria para saber si una zona de disminución de los ruidos respiratorios proviene de consolidación (mayor frémito táctil) o derrame pleural (menor frémito táctil).

La mayor parte de las manifestaciones de enfermedad respiratoria se presenta como anomalías en la auscultación. Las sibilancias son una manifestación de la obstrucción de vías respiratorias. Si bien con mucha frecuencia es una manifestación de asma, el edema peribronquial dentro de un cuadro de insuficiencia cardiaca congestiva, también puede producir sibilancias difusas, como cualquier otro proceso que causa estenosis de las vías respiratorias pequeñas. Por esta razón, los médicos deben tener cuidado de no atribuir todas las sibilancias al asma.

Los roncus son una manifestación de obstrucción de las vías respiratorias de tamaño medio, muy a menudo con secreciones. En un cuadro agudo, esto puede ser un signo de bronquitis viral o bacteriana. Los roncus crónicos sugieren bronquiectasias o EPOC. El estridor, una sibilancia inspiratoria focal aguda que se escucha casi siempre por encima del cuello, es una manifestación de obstrucción de vías respiratorias altas y debe motivar una valoración expedita rápida del paciente, ya que puede preceder a la obstrucción completa de las vías respiratorias altas y a insuficiencia respiratoria.

Las crepitaciones o estertores son, en general, signo de enfermedad alveolar. Hay una variedad de procesos que llenan los alvéolos de líquido y producen crepitaciones. La neumonía puede causar crepitaciones focales. El edema pulmonar está asociado a crepitaciones, en general más prominentes en las bases. Es interesante que las enfermedades que producen fibrosis del intersticio (p. ej., fibrosis idiopática pulmonar) también producen crepitaciones que con frecuencia suenan como un velcro que se separa. Si bien algunos médicos distinguen entre crepitaciones "húmedas" y "secas", no se ha demostrado que ésta sea una forma confiable de diferenciar las causas de la enfermedad respiratoria.

Un modo de ayudar a distinguir entre crepitaciones asociadas a líquido alveolar y las asociadas a fibrosis intersticial es valorar en busca de egofonía. La egofonía es la auscultación del sonido "AH" en vez de "EEE" cuando el paciente emite "EEE". Este cambio de nota se debe a la transmisión anormal del sonido a través del pulmón consolidado y se observa en la neumonía, pero no en la IPF. De igual modo, las áreas de llenado alveolar tienen aumento de la *pectoriloquia* cuando se susurra, así como la transmisión de sonidos de las vías respiratorias más grandes (es decir, ruidos respiratorios bronquiales en una zona pulmonar en la que se esperan ruidos respiratorios vesiculares).

La ausencia o la disminución de ruidos respiratorios también permite determinar la etiología de la enfermedad respiratoria. Los pacientes con enfisema tienen a menudo un tórax silencioso, con ruidos respiratorios disminuidos de forma difusa. Un neumotórax o derrame pleural se pueden presentar con un área carente de ruidos respiratorios.

Otros sistemas El edema del pie, si es simétrico, puede sugerir cardiopatía pulmonar, y si es asimétrico puede deberse a trombosis venosa profunda y embolia pulmonar asociada. La distensión venosa yugular también puede ser un signo de sobrecarga de volumen relacionada con insuficiencia cardiaca derecha. El *pulso paradójico* es un signo ominoso en un paciente con enfermedad pulmonar obstructiva, ya que se asocia a presiones intratorácicas (pleurales) negativas muy importantes necesarias para la ventilación, y a insuficiencia respiratoria inminente.

Como se señaló antes, la enfermedad reumatológica puede manifestarse sobre todo como neumopatía. Debido a esta asociación, se debe poner especial atención a la exploración de articulaciones y piel. Se pueden observar dedos hipocráticos en muchas enfermedades pulmonares, como fibrosis quística, IPF y cáncer pulmonar. La cianosis se observa en trastornos respiratorios hipoxémicos que dan como resultado >5 g/100 mL de desoxihemoglobina.

VALORACIÓN DIAGNÓSTICA

La secuencia de estudios depende del diagnóstico diferencial del médico, que es determinado por la anamnesis y la exploración física. Los síntomas respiratorios agudos a menudo se valoran con pruebas múltiples obtenidas al mismo tiempo con el fin de diagnosticar cuanto antes cualquier enfermedad que ponga en peligro la vida (p. ej., embolia pulmonar o neumonía multilobular). Por el contrario, la disnea crónica y la tos pueden valorarse con más tiempo y por etapas.

Prueba de función pulmonar (Cap. 307) La prueba inicial de función pulmonar que se obtiene es la espirometría. Este estudio sirve para valorar una fisiopatología obstructiva, como la que se observa en asma, EPOC y bronquiectasias. Una disminución del volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1)/capacidad vital forzada (FVC) (que a menudo se define como <70% del valor predicho) constituye diagnóstico de obstrucción. Además de medir el FEV_1 y la FVC, el médico debe examinar todo el ciclo flujo-volumen. Una meseta en las curvas inspiratorias o espiratorias sugiere obstrucción de vías respiratorias grandes en ubicaciones extratorácicas e intratorácicas, respectivamente.

Cuando la espirometría muestra disminuciones simétricas en el FEV_1 y la FVC se justifica la realización de más pruebas, como la medición de volumen pulmonar y la capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (D_LCO, *diffusion capacity of the lung for carbon monoxide*). Una capacidad pulmonar total <80% del valor predicho para la edad, raza, género y estatura del paciente, define una fisiopatología restrictiva. La restricción puede ser producida por enfermedad parenquimatosa, debilidad neuromuscular, o enfermedades pleurales o de la pared torácica. Una restricción con alteración del intercambio gaseoso como lo indica una D_LCO disminuida, sugiere enfermedad pulmonar parenquimatosa. Otras pruebas, como la presión espiratoria máxima y la presión inspiratoria máxima, pueden ayudar a diagnosticar debilidad neuromuscular. Una espirometría normal, volúmenes pulmonares normales y una D_LCO baja deben orientar hacia una valoración más amplia en busca de enfermedad pulmonar vascular.

La prueba de gases en sangre arterial a menudo permite valorar la enfermedad respiratoria. La hipoxemia, si bien suele ser evidente en la oxi-

metría de pulso, se puede valorar mejor con la medición de la PO_2 arterial y el cálculo de la diferencia de tensión de oxígeno entre el gas alveolar y la sangre arterial [(A-a)DO_2]. Pacientes con enfermedades que causan un desequilibrio de la ventilación-perfusión o un cortocircuito tienen un (A-a) DO_2 aumentado en reposo. Las pruebas de gas en sangre arterial también permiten medir la PCO_2 arterial. La hipercapnia puede acompañar a la obstrucción grave de las vías respiratorias (como en la EPOC) o a la restricción progresiva de funciones, como en sujetos con debilidad neuromuscular.

Estudios de imágenes del tórax (Cap. 308e) En la mayoría de los pacientes con enfermedad del aparato respiratorio deben obtenerse imágenes torácicas como parte de su valoración inicial. Los médicos deben empezar, en general, con una placa torácica simple, de preferencia posteroanterior (PA), y tomas laterales. Varios hallazgos, entre ellos opacidades del parénquima, borramiento de los ángulos costofrénicos, tumoraciones y pérdida de volumen, pueden ser muy útiles para determinar una etiología. Sin embargo, en muchas enfermedades del aparato respiratorio, en particular las de las vías respiratorias y la vasculatura pulmonar, la placa torácica es normal.

A menudo la CT de tórax se realiza después y permite una mejor definición de procesos parenquimatosos, enfermedad pleural, tumoraciones o nódulos y de las vías respiratorias mayores. Si se administra con contraste, la vasculatura pulmonar puede valorarse con particular utilidad para la determinación de embolia pulmonar. El contraste intravenoso también permite definir los ganglios linfáticos con mayor detalle.

OTROS ESTUDIOS

Si el médico lo considera necesario, se pueden realizar otros estudios. La preocupación por las vías respiratorias mayores hace necesaria una broncoscopia. Este procedimiento puede servir también para obtener una muestra del espacio alveolar con un lavado broncoalveolar (BAL, *bronchoalveolar lavage*) o para obtener biopsias no quirúrgicas de pulmón. Las pruebas sanguíneas pueden incluir una valoración de estados hipercoagulables en caso de enfermedad pulmonar vascular, pruebas serológicas para enfermedad infecciosa o reumatológica o evaluación de marcadores inflamatorios o recuentos leucocíticos (p. ej., eosinófilos). A veces es conveniente el estudio del esputo para detectar células cancerosas o microorganismos. A menudo se obtiene un ecocardiograma para valorar la función cardiaca derecha e izquierda. Por último, a veces se necesita una biopsia quirúrgica del pulmón para diagnosticar ciertas enfermedades del aparato respiratorio. Todos estos estudios deben guiarse por los antecedentes, la exploración física, las pruebas de función pulmonar y las imágenes torácicas.

306e Trastornos de la función respiratoria

Edward T. Naureckas, Julian Solway

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Las principales funciones del sistema respiratorio, oxigenar la sangre y eliminar el dióxido de carbono, requieren un contacto virtual entre la sangre y al aire fresco, lo que facilita la difusión de los gases respiratorios entre la sangre y el gas. Este proceso ocurre en los alvéolos pulmonares, donde la sangre que fluye por los capilares de la pared alveolar está separada del gas alveolar por una membrana en extremo delgada de células endoteliales y epiteliales aplanadas a través de las cuales los gases difunden y se equilibran. El flujo sanguíneo a través de los pulmones es unidireccional por una vía vascular continua a lo largo de la cual la sangre venosa absorbe oxígeno y pierde CO_2 al gas inspirado. En cambio, la vía del flujo de aire llega a un espacio muerto en las paredes alveolares; por tanto, el espacio alveolar debe ventilarse en forma de oleadas, con entrada de gas fresco y salida del gas alveolar en alternancia periódica según la frecuencia respiratoria (RR, *respiratory rate*). A fin de proporcionar una enorme superficie alveolar (casi siempre 70 m^2) para la difusión sangre-gas en el volumen modesto de la cavidad torácica (casi siempre 7 L), la naturaleza distribuyó el flujo sanguíneo y la ventilación en millones de diminutos alvéolos mediante ramificación en múltiples generaciones de arterias pulmonares y vías respiratorias bronquiales. Como consecuencia de las variaciones en las longitudes y calibres de los tubos en estas vías, y por efecto de la gravedad, fluctuaciones en la presión de ventilación corriente y las limitaciones anatómicas de la pared torácica, los alvéolos tienen ventilación y perfusión relativas variadas. No es sorprendente que para que el pulmón sea más eficiente en el intercambio gaseoso, la ventilación con gas fresco de un alvéolo determinado deba equipararse con su perfusión.

307 Procedimientos diagnósticos en las enfermedades respiratorias

Anne L. Fuhlbrigge, Augustine M.K. Choi

Las modalidades diagnósticas disponibles para valorar al paciente con sospecha o diagnóstico de enfermedad del aparato respiratorio incluyen los estudios de imagen y las técnicas para obtener muestras biológicas, algunas de las cuales consisten en la visualización directa de parte del aparato respiratorio. Los métodos para describir los cambios funcionales que se desarrollan a consecuencia de la enfermedad, como las pruebas de función pulmonar y las mediciones del intercambio de gases, se analizan en el capítulo 306e.

ESTUDIOS DE IMAGEN

RADIOGRAFÍAS HABITUALES

Las radiografías habituales de tórax, que por lo general incluyen placas simples con proyecciones posteroanterior (PA) y lateral, constituyen una parte integral de la valoración diagnóstica de las enfermedades que afectan al parénquima pulmonar, la pleura y, en menor grado, las vías respiratorias y el mediastino (caps. 305 y 308e). Las proyecciones en decúbito lateral ayudan, con frecuencia, a determinar si las anomalías de la pleura representan líquido libre, en tanto las proyecciones apicales con lordosis en muchas ocasiones permiten visualizar las afectaciones en los ápices pulmonares con más detalle que la placa PA estándar. Es frecuente usar un equipo portátil en pacientes con enfermedad aguda que no pueden transportarse al área de radiología o no pueden mantenerse de pie, pero los resultados son más difíciles de interpretar, a causa de varias limitaciones: 1) se obtiene una sola proyección anteroposterior (AP); 2) existe variabilidad en cuanto a la sobreexposición o subexposición de la placa; 3) hay una distancia focal menor entre el individuo y el dispositivo, que impide la obtención de imágenes bien definidas de los bordes, y permite la pérdida de detalles finos, y 4) la silueta cardiaca se magnifica, a la vez que otras estructuras anteriores, por efecto de la proyección AP. Los patrones radiográficos comunes y sus correlaciones clínicas se revisan en el capítulo 308e.

Los adelantos en la tecnología computacional han permitido la creación de radiología digital o computarizada, con varios beneficios: 1) disponibilidad inmediata de las imágenes; 2) notable análisis después de procesamiento, para mejorar la información diagnóstica, y 3) capacidad de almacenar las imágenes en medios electrónicos y transferirlas dentro de los sistemas asistenciales o entre ellos.

ECOGRAFÍA

La ecografía diagnóstica produce imágenes a partir de los ecos o el reflejo del rayo de ecografía procedente de las superficies de contacto entre tejidos con propiedades acústicas distintas. La ecografía no es ionizante y es inocua en embarazadas y niños. Es capaz de detectar y ubicar anomalías de la pleura, y constituye una opción rápida y eficaz para guiar la obtención de biopsia percutánea con aguja de las lesiones que afectan la periferia pulmonar, la pleura o la pared torácica. La ecografía también permite identificar las tabicaciones en las acumulaciones loculadas y puede facilitar la colocación de una aguja para obtener una muestra del líquido pleural (es decir, para la toracocentesis), lo que mejora el desempeño y la seguridad del procedimiento. Su disponibilidad para procedimientos a la cabecera del paciente la hace valiosa en el ámbito de cuidados intensivos. Las imágenes en tiempo real pueden utilizarse para valorar el movimiento del diafragma. Puesto que la energía de la ecografía se disipa con rapidez en el aire, no es útil para valorar el parénquima pulmonar y no puede uti-

lizarse si alguna porción de pulmón ventilado se ubica entre el transductor de la ecografía y la anomalía de interés.

La ecografía endobronquial, que consiste en pasar un transductor a través del broncoscopio, es un complemento valioso de la broncoscopia porque permite la identificación y la localización de las lesiones patológicas adyacentes a las paredes de las vías respiratorias o en el mediastino.

TÉCNICAS DE MEDICINA NUCLEAR

La obtención de imágenes nucleares se logra mediante la captación selectiva de distintos compuestos en los órganos del cuerpo. En las imágenes torácicas, estos compuestos se concentran por uno de tres mecanismos: acumulación en la sangre o compartimentación (p. ej., dentro del corazón), incorporación fisiológica (p. ej., hueso o tiroides) y bloqueo capilar (p. ej., gammagrafía pulmonar). Los isótopos radiactivos pueden administrarse por vía IV o inhalación, o una combinación de ambas. Cuando se aplican por vía IV, los macroagregados de albúmina marcados con tecnecio-99m (^{99m}Tc) quedan alojados en los capilares pulmonares; la distribución del radioisótopo atrapado corresponde a la distribución del flujo sanguíneo. Si se inhala, el gas xenón radiomarcado puede utilizarse para mostrar la distribución de la ventilación. Mediante estas técnicas, era común obtener gammagrafías pulmonares de ventilación-perfusión para la valoración de la embolia pulmonar. La tromboembolia pulmonar genera una o más regiones de desequilibrio entre ventilación-perfusión (es decir, regiones en las cuales existe un defecto de la perfusión en la distribución de un vaso, y que no se acompaña de un defecto correspondiente en la ventilación **[cap. 300]**). Sin embargo, con los adelantos de las técnicas de CT, las imágenes centellográficas se sustituyeron en gran medida por la angiotomografía computarizada en individuos con sospecha de embolia pulmonar.

Otra aplicación común de las gammagrafías de ventilación-perfusión se encuentra en los pacientes con alteraciones de la función pulmonar, en quienes se está valorando alguna resección del órgano. Muchos pacientes con carcinoma broncógeno presentan enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y esto hace cuestionar la viabilidad de resección pulmonar en ellos. La ubicación de los isótopos puede aprovecharse para valorar la distribución regional del flujo sanguíneo y la ventilación, y permitir al médico valorar el grado de función pulmonar posquirúrgica.

TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA

La CT ofrece varias ventajas respecto de la radiografía simple de tórax **(figs. 307-1*A* y *B*, y 307-2*A* y *B*; véanse también las figs. 315-3, 315-4 y 322-4)**. En primer lugar, el uso de imágenes de cortes transversales permite identificar las densidades que pudieran encontrarse superpuestas en las radiografías simples. En segundo lugar, la CT es mucho más conveniente que los estudios radiográficos habituales para definir las características de densidad hística, lo que permite reconocer diferencias sutiles de densidad entre las estructuras adyacentes y aportar una valoración precisa del tamaño de las lesiones.

La CT es en particular valiosa para valorar la enfermedad en el hilio y el mediastino (que con frecuencia tiene poca definición en la radiografía simple), para identificar y analizar las características de las afectaciones adyacentes a la pared torácica o la columna vertebral (lo que incluye las pleuropatías), y también para identificar las regiones con densidad grasa o calcificación dentro de los nódulos pulmonares (fig. 307-2). Su utilidad en la valoración de la enfermedad en el mediastino ha convertido a la CT en un recurso importante para la estadificación del cáncer pulmonar **(cap. 107)**. Si, además, se utiliza material de contraste, la CT también permite distinguir las estructuras vasculares de las de otros tipos, lo que es muy importante para distinguir los ganglios linfáticos y las tumoraciones de las estructuras vasculares, en especial en el mediastino, así como los trastornos vasculares como la embolia pulmonar.

En la CT de alta resolución (HRCT, *high resolution* CT), el grosor de cada corte transversal es de entre 1 y 2 mm, más que los 7 a 10 mm habituales de la CT convencional. El detalle visible en las imágenes de HRCT permite un reconocimiento más preciso de las afectaciones sutiles del parénquima y las vías respiratorias, el engrosamiento de los tabiques interlobulillares, las opacidades en vidrio esmerilado, los ganglios pequeños, y también el engrosamiento anómalo o la dilatación de las vías respiratorias que se observan en las bronquiectasias. Mediante la HRCT, se reconocen patrones característicos en muchas neumopatías intersticiales, como el carcinoma linfangítico, la fibrosis pulmonar idiopática, la sarcoidosis y el granuloma eosinófilo. Sin embargo, es motivo de debate determinar en cuáles situaciones la presencia de un patrón característico en la HRCT descarta la necesidad de obtener tejido pulmonar para confirmar el diagnóstico.

A

B

FIGURA 307-1. Radiografía (*A*) y CT (*B*) del tórax de un paciente con enfisema. El grado y la distribución del enfisema no se aprecian bien en la placa simple, pero se observan con claridad en el corte de CT.

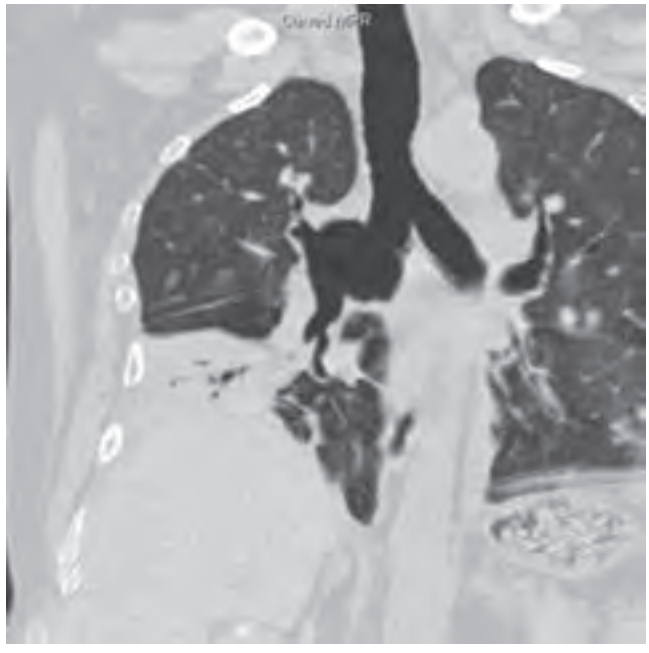
CT helicoidal y CT detectores múltiples La tomografía helicoidal es la técnica corriente para realizar CT torácica. Este tipo de tecnología permite la obtención más rápida de imágenes con mayor contraste y colimación más delgada. Las imágenes se generan durante una sola maniobra apneica, lo que permite menores artefactos cinéticos y la reunión de datos continuos de un gran volumen pulmonar, en comparación con CT corriente. Los datos de este método de imagen se pueden reconstruir en los planos coronal o sagital **(fig. 307-3*A*)**, así como la tradicional proyección transversal.

El perfeccionamiento adicional de la tecnología de los detectores permitió la fabricación de aparatos de barrido con detectores adicionales a lo largo del eje de escaneo (eje *z*). Esta técnica, denominada tomografía computarizada de multidetección (MDCT, *multidetector* CT), permite obtener cortes múltiples en un solo giro, que son más delgados y pueden generarse en un lapso más corto. Esto permite una resolución más precisa e incrementa la posibilidad de reconstruir imágenes. Con los adelantos tecnoló-

A

B

FIGURA 307-2. Radiografía (*A*) y CT (*B*) del tórax que revelan la existencia de una tumoración en el lóbulo inferior derecho. La tumoración no se aprecia con detalle en la radiografía simple por las estructuras del hilio y una adenopatía calcificada preexistente. La CT es superior a la radiografía simple para la detección de densidades anómalas en el mediastino y para la diferenciación de las tumoraciones respecto de las estructuras vasculares adyacentes.



A

B

FIGURA 307-3. CT espiral con reconstrucción de imágenes en planos distintos al transversal. CT espiral en un paciente con trasplante pulmonar con dehiscencia y aneurisma subsecuente de la anastomosis. Las imágenes de CT se reconstruyeron para obtener una proyección sagital (***A***), y mediante sustracción digital para visualizar sólo imágenes de las vías respiratorias (***B***), que revelan la ubicación exacta y la extensión de la anomalía.

gicos, se ha ido aumentando el número de detectores (en la actualidad, hasta 64) para producir imágenes finales más claras. La MDCT permite periodos más cortos de retención de aire, que resultan convenientes para todos los pacientes, pero en especial para niños, ancianos y enfermos en estado crítico. Sin embargo, debe señalarse que no obstante las ventajas de la MDCT, la dosis de radiación que aplica es más alta que la de la CT de detector único, y debe tenerse en cuenta.

En la MDCT, los detectores adicionales distribuidos a lo largo del eje *z* permiten optimizar el aprovechamiento del bolo de contraste. Además, como el periodo de retención del aire es más corto por el menor tiempo de barrido, y como la resolución es mejor, se obtienen mejores imágenes de la vasculatura pulmonar y se pueden detectar émbolos segmentarios y subsegmentarios. La angiografía pulmonar mediante CT (CTPA, CT *pulmonary angiography*) también permite la detección simultánea de anomalías del parénquima, que pudieran contribuir a las manifestaciones clínicas del paciente. Como consecuencia de estas ventajas y de su disponibilidad más amplia, la CTPA se transformó con rapidez en la prueba de elección para muchos médicos durante la valoración de la embolia pulmonar; se considera que su exactitud es idéntica a la de la angiografía pulmonar, y se relaciona con menos riesgos.

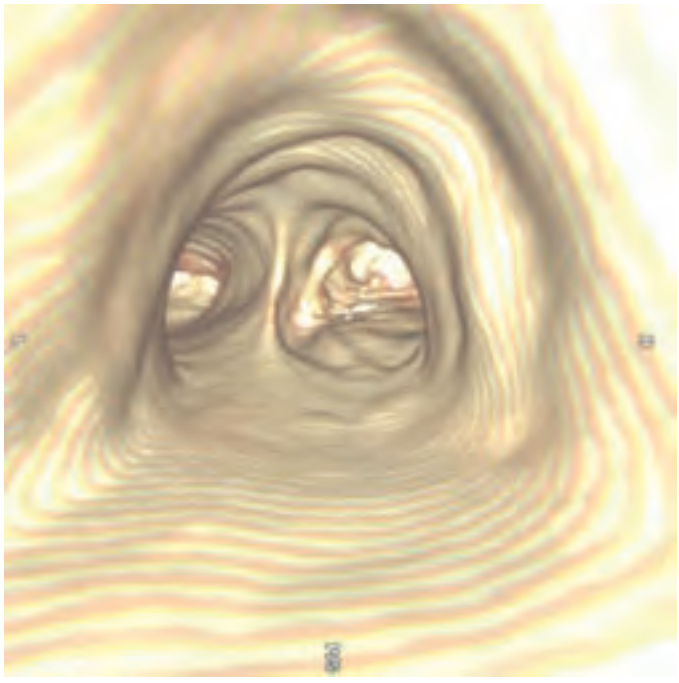


FIGURA 307-4. Imagen broncoscópica virtual de la tráquea. La vista proyectada sería la obtenida con la tráquea en dirección hacia la carina. A partir de esta última, se advierte la bifurcación de los dos bronquios, izquierdo y derecho.

BRONCOSCOPIA VIRTUAL

La imagen tridimensional (3D) del tórax que se obtiene con la MDCT puede almacenarse por medios digitales, reanalizarse y mostrarse por medio de reconstrucciones 3D de las vías respiratorias, hasta la generación sexta o séptima. Con estas reconstrucciones generadas mediante computadora, es posible llevar a cabo una broncoscopia "virtual" **(fig. 307-4)**. Se propone que la broncoscopia virtual se utilice como complemento de la técnica tradicional en distintas situaciones clínicas: puede permitir una valoración exacta de la extensión y la longitud de la estenosis en cualquier conducto respiratorio, incluidas las vías distales al estrechamiento; puede aportar información útil sobre la relación que existe entre la anomalía de la vía respiratoria y las estructuras adyacentes del mediastino; también ayuda a planificar con anticipación la broncoscopia terapéutica, con el objetivo de asegurar que se disponga del equipo apropiado para el procedimiento.

La broncoscopia virtual puede usarse en la delimitación del área periférica del pulmón para cirugía endobronquial de disminución del volumen, que se practica en el tratamiento del enfisema pulmonar. La extensión del enfisema en cada región segmentaria, junto con otros detalles anatómicos, puede facilitar la elección de los subsegmentos más propicios. Sin embargo, los programas informáticos para la generación de imágenes broncoscópicas virtuales se encuentran en las primeras etapas de desarrollo, por lo que sus usos y repercusiones potenciales en la atención del paciente aún se desconocen. Los sistemas de broncoscopia por desplazamiento electromagnético (EMN o ENB, *electromagnetic navigational bronchoscopy*) que utilizan la broncoscopia virtual, han sido creados para la orientación precisa hacia las lesiones de la periferia de los pulmones, con empleo de una tecnología semejante al sistema de posicionamiento global de automóviles (GPS, *global positioning system*).

TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES

La PET (*positron emission tomography*) se utiliza con frecuencia para identificar lesiones malignas en el pulmón, por la mayor captación y metabolismo de la glucosa que las caracteriza. La técnica consiste en la inyección de un análogo radiomarcado de la glucosa, [^{18}F]-fluoro-2-desoxiglucosa (FDG, *fluoro-2-deoxyglucose*), que capta las células malignas con actividad metabólica. Sin embargo, la FDG queda atrapada dentro de la célula tras la fosforilación, y el [^{18}F] inestable se degrada por la emisión de positrones, proceso que puede detectar una cámara de PET especializada o una cámara gamma que se haya adaptado para generar imágenes de los radionúclidos que liberan positrones. Esta técnica se ha utilizado para la valoración de nódulos pulmonares aislados y para la estadificación del cáncer pulmonar. Se confirma o excluye la afectación de los ganglios linfáticos del mediastino y se puede identificar la enfermedad extratorácica. La mala definición anatómica de las imágenes de los estudios con radionúclidos mejoró con el desarrollo de imágenes híbridas que permiten la superposición de las obtenidas mediante medicina nuclear y la CT, técnica que se conoce como mapeo funcional-anatómico. Las técnicas híbridas PET-CT aportan imágenes que ayudan a identificar la correspondencia entre la actividad metabólica anómala y las estructuras anatómicas que se visualizan en la CT y aportan diagnósticos más exactos que los dos estudios realizados en forma independiente. La FDG-PET permite diferenciar las lesiones benignas de las malignas de apenas 1 cm. Sin embargo, pueden generarse datos negativos falsos en lesiones con actividad metabólica baja, como los tumores carcinoides y los carcinomas de células bronquioalveolares, o en lesiones <1 cm en las que no se alcanza el umbral de actividad metabólica de las células malignas necesario para establecer un diagnóstico con la PET. Pudieran observarse resultados positivos falsos por efecto de la captación de la FDG en condiciones inflamatorias, como la neumonía y las enfermedades granulomatosas.

IMÁGENES POR RESONANCIA MAGNÉTICA

La función de la MRI (*magnetic resonance imaging*) en la valoración de las patologías del aparato respiratorio no está tan bien definida como la de la CT. La resonancia magnética (MR, *magnetic resonance*) permite una resolución espacial menor y ofrece menos detalle del parénquima pulmonar, y por estas razones en la actualidad no se considera un sustituto de la CT para la obtención de imágenes del tórax. Sin embargo, el uso de gas hiperpolarizado combinado con la MR condujo al uso de la técnica para obtener imágenes con fines de investigación de los pulmones, en particular en la neumopatía obstructiva.

Además, el estudio realizado durante la inspiración y la espiración genera información dinámica sobre la función pulmonar. Se debe resaltar que los estudios de MR son difíciles de realizar en varios subgrupos de pacientes. En los individuos que no pueden mantenerse quietos o recostarse sobre la espalda pueden generarse imágenes de baja calidad; para algunas pruebas es necesario que los individuos retengan el aire inhalado durante 15 a 25 s con el objetivo de obtener imágenes apropiadas. La MRI suele evitarse en pacientes inestables, con mala ventilación o ambas situaciones, así como en quienes presentan traumatismo grave, por los riesgos que plantea el ambiente de la MR y la dificultad para vigilar a los pacientes dentro del cuarto de la MR. La presencia de cuerpos extraños metálicos, marcapasos y clips para aneurismas intracraneales también impide el uso de la MRI.

Una ventaja de la MR es que usa la radiación electromagnética no ionizante. Además, la MR permite distinguir las estructuras vasculares de las de otros tipos sin necesidad de utilizar contraste. Los vasos sanguíneos se aprecian como estructuras tubulares huecas, puesto que la sangre que fluye no genera una señal para la MRI. En consecuencia, la MR puede resultar útil para identificar los émbolos pulmonares, definir lesiones aórticas como los aneurismas o la disección, y otras anomalías vasculares **(fig. 307-5)** si el uso de la radiación y el medio de contraste IV no son posibles. Puede administrarse gadolinio como sustancia de contraste intravascular para la angiografía por MR (MRA, MR *angiography*); sin embargo, sincronizar la adquisición de los datos con el bolo arterial máximo es una de las principales dificultades de esta técnica; el flujo del medio de contraste procedente del sitio de inyección periférica hacia el vaso de interés se modifica por diversos factores, como la frecuencia cardiaca, el volumen sistólico y la presencia de lesiones estenóticas proximales.

ANGIOGRAFÍA PULMONAR

El sistema arterial pulmonar puede visualizarse con la angiografía pulmonar, en la cual el medio de contraste radioopaco se inyecta por un catéter insertado en la arteria pulmonar. Cuando se realiza en pacientes con embolia pulmonar, la angiografía muestra los efectos del trombo intravascular, ya sea un defecto en la luz de un vaso (defecto de llenado) o su terminación abrupta (corte). Otras indicaciones menos frecuentes para la angiografía pulmonar incluyen la confirmación de una malformación arteriovenosa pulmonar y la valoración de la invasión arterial de una neoplasia. Los riesgos que se relacionan con la arteriografía moderna son muy pocos y en general despiertan más preocupación en los individuos con hipertensión pulmonar grave o nefropatía crónica. Con los adelantos de la CT, la angio-

FIGURA 307-5. Angiografía por resonancia magnética del árbol vascular de un paciente después de trasplante pulmonar. Imagen detallada de los vasos que se puede obtener con técnicas de sustracción digital. Después del trasplante se observa anastomosis venosa y arterial en el lado derecho; se identifica un estrechamiento moderado en el sitio de la anastomosis; se le considera dentro de los límites normales y no sugiere obstrucción.

grafía por MDCT está sustituyendo a la de tipo tradicional para el diagnóstico de la embolia pulmonar.

TÉCNICAS MÉDICAS PARA LA OBTENCIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS

OBTENCIÓN DEL ESPUTO

El esputo puede obtenerse ya sea mediante expectoración espontánea o tras la inhalación de un aerosol irritante, como la solución salina hipertónica. La *inducción de la expectoración* se utiliza ya sea porque el esputo no se produce de forma espontánea o porque se espera un resultado más apropiado en relación con ciertos tipos de signos. Ya que el esputo está constituido sobre todo por secreciones procedentes del árbol traqueobronquial más que de las vías respiratorias altas, el signo de macrófagos alveolares y otras células inflamatorias coincide con la obtención de una muestra proveniente de las vías respiratorias bajas, en tanto la presencia de células epiteliales planas en una muestra de "esputo" revela su contaminación con secreciones provenientes de las vías respiratorias altas.

Además de utilizarse para realizar una tinción de Gram habitual para patógenos bacterianos y cultivo, el esputo puede procesarse para detectar diversos patógenos, lo que incluye su tinción y cultivo a fin de buscar micobacterias u hongos, el cultivo de virus y la tinción para identificación de *Pneumocystis jiroveci*. En el caso específico del esputo que se obtiene para la valoración de una neumonía por *P. jiroveci*, por ejemplo, el esputo debe obtenerse mediante inducción y no mediante expectoración espontánea, y debe recurrirse a una tinción inmunofluorescente que permita identificar a los microorganismos. En ciertos casos, las tinciones y los cultivos tradicionales también se complementan en la actualidad con técnicas inmunitarias y métodos de biología molecular, lo que incluye la amplificación mediante reacción en cadena de la polimerasa y el uso de sondas de DNA. La tinción citológica tradicional de Papanicolaou aplicada al esputo con el objetivo de revelar la existencia de células malignas, permite una valoración sin penetración corporal en caso de sospecha de cáncer pulmonar.

ASPIRACIÓN PERCUTÁNEA CON AGUJA (TRANSTORÁCICA)

La técnica presente comprende la inserción de una aguja a través de la pared del tórax y de ahí a una lesión pulmonar, para aspirar u obtener una muestra cilíndrica fina de tejido, y someterla a análisis citológico o histológico. La aspiración puede llevarse a cabo para establecer un diagnóstico, descomprimir o drenar una acumulación líquida. El procedimiento suele realizarse con la guía de CT o ecografía, que facilita la colocación de la aguja y asegura su ubicación dentro de la lesión. El riesgo potencial con este procedimiento (hemorragia intrapulmonar o generación de un neumotórax con colapso del pulmón subyacente) en manos experimentadas suele ser aceptable en vista de la información que se obtiene. Sin embargo, una limitación de la técnica deriva del error de muestreo por el tamaño pequeño de la muestra hística. Por eso, los datos adicionales al diagnóstico citológico o microbiológico específico tienen poco valor clínico.

TORACOCENTESIS

La toma de muestra de líquido pleural mediante toracocentesis se lleva a cabo a menudo con fines diagnósticos o, en el caso de un derrame grande, para aliviar la disnea. La obtención de muestras diagnósticas, ya sea mediante aspiración con aguja a ciegas o con ecografía como guía, permite la obtención de líquido para los estudios microbiológicos y citológicos. El análisis de la composición celular y de los elementos del líquido obtenido, permite clasificar el derrame y facilitar el diagnóstico y tratamiento (cap. 316).

BRONCOSCOPIA

La broncoscopia es el proceso de visualización directa del árbol traqueobronquial. Si bien la broncoscopia se realiza en la actualidad casi de manera exclusiva con instrumentos flexibles de fibra óptica, la broncoscopia rígida, que por lo general se lleva a cabo en un quirófano con un paciente bajo anestesia general, aún tiene lugar en circunstancias específicas, en especial porque cuenta con un canal de succión más amplio y por el hecho de que el individuo puede recibir ventilación por el canal del broncoscopio. Estas situaciones incluyen la recuperación de un cuerpo extraño y la succión en caso de hemorragia masiva, casos en los cuales el canal de succión estrecho del broncoscopio flexible pudiera resultar insuficiente.

BRONCOSCOPIA FLEXIBLE DE FIBRA ÓPTICA

Este procedimiento ambulatorio suele realizarse con el individuo consciente y bajo sedación (sedación consciente). El broncoscopio se introduce ya sea por la boca o la nariz, se pasa entre las cuerdas vocales y de ahí hacia la tráquea. La capacidad para volver a flexionar el aparato hace posible la visualización de casi todas las vías respiratorias hasta el nivel de los bronquios subsegmentarios. El broncoscopista puede identificar la patología endobronquial, entre la que se encuentran tumores, granulomas, bronquitis, cuerpos extraños y sitios de hemorragia. Es posible tomar muestras de las lesiones de las vías respiratorias con distintos métodos, como el lavado, el cepillado y la biopsia. El lavado implica la instilación de solución salina estéril por un canal del broncoscopio sobre la superficie de la lesión. Una parte del líquido se obtiene mediante succión a través del broncoscopio, y el material que se recupera puede analizarse en búsqueda de células (citología) o microorganismos (mediante tinciones y cultivos ordinarios). El cepillado o la biopsia de la superficie de la lesión, mediante un cepillo pequeño o unas pinzas para biopsia fijas al extremo de un cable largo que se inserta a través de un canal del broncoscopio, permite la recuperación de material celular o tejido, con el objetivo de analizarlo con técnicas citológicas o histopatológicas habituales.

El broncoscopio puede utilizarse para tomar muestras de material no sólo de las regiones que pueden visualizarse en forma directa (es decir, las vías respiratorias), sino también del parénquima pulmonar distal. Una vez acuñado el broncoscopio en una vía respiratoria subsegmentaria, es posible instilar una parte de solución salina estéril a través del aparato, lo que permite la obtención de muestras de células y microorganismos que provienen incluso de los espacios alveolares. Este procedimiento, que se denomina lavado bronquioalveolar, es muy útil para la recuperación de microorganismos como *P. jiroveci*.

El cepillado y la biopsia del parénquima pulmonar en regiones distales también pueden llevarse a cabo con los mismos instrumentos que se utilizan para el muestreo endobronquial. Estos instrumentos pueden pasarse a través del equipo hasta las vías respiratorias finas, donde penetran la pared de la vía respiratoria y hacen posible la toma de biopsias del tejido alveolar peribronquial. Este procedimiento, que se denomina biopsia transbronquial, se utiliza cuando existe enfermedad en cierta medida difusa, o una lesión localizada de tamaño apropiado. Con la ayuda de las imágenes fluoroscópicas, el broncoscopista puede determinar no sólo si el instrumento se encuentra en el área de la anomalía y en qué momento, sino también la proximidad del mismo a la superficie pleural. Si las pinzas se ubican en un sitio demasiado cercano a la superficie de la pleura, existe el riesgo de lesionar su hoja visceral y producir un neumotórax; otra posible complicación de la biopsia transbronquial es la hemorragia pulmonar. La incidencia de estas complicaciones es muy baja.

ASPIRACIÓN TRANSBRONQUIAL CON AGUJA

Otro procedimiento consiste en el uso de una aguja hueca que se pasa por el broncoscopio para tomar muestras del tejido adyacente a la tráquea o a algún bronquio grande. La aguja atraviesa la pared de la vía respiratoria (transbronquial), y es posible aspirar material celular de lesiones tumorales o adenomegalias, por lo general con el objetivo de identificar células malignas. La mediastinoscopia se ha considerado el método de referencia para la estadificación en el mediastino; sin embargo, la aspiración transbronquial con aguja (TBNA, *transbronchial needle aspiration*) permite la toma de muestras de los pulmones y los ganglios linfáticos circundantes sin necesidad de recurrir a la cirugía o a la anestesia general.

ECOGRAFÍA ENDOBRONQUIAL-ASPIRACIÓN TRANSBRONQUIAL CON AGUJA

Se lograron nuevos adelantos en la técnica de TBNA tras el desarrollo de la ecografía endobronquial (EBUS, *endobronchial ultrasound*). La tecnología recurre a un broncoscopio ultrasónico que se ajusta a una sonda que permite la aspiración con aguja de los ganglios mediastínicos e hiliares, guiada con imágenes de ecografía en tiempo real. Con EBUS se pueden obtener muestras de ganglios linfáticos y de masas en mediastino bajo visión directa, para identificar y localizar mejor las alteraciones peribronquiales y mediastínicas, y permitir el acceso a zonas de difícil vista y ganglios de menor tamaño en las maniobras de estadificación de cánceres. Las EBUS-TBNA pueden brindar acceso a las mismas estaciones de ganglios linfáticos paratraqueales y subcarinales, del mismo modo que se logra con la mediastinoscopia, pero va más allá de los ganglios linfáticos hiliares (niveles 10 y 11). La utilidad de la EBUS para indicaciones clínicas distintas de las del cáncer pulmonar está mejorando y se ha recomendado su uso en la valoración de masas mediastínicas de origen desconocido, de forma oportuna en el diagnóstico.

NUEVAS TÉCNICAS BRONCOSCÓPICAS

Las técnicas nuevas que utilizan la broncoscopia incluyen la modalidad de video/autofluorescencia (AFB, *autofluorescence bronchoscopy*), la de imagen de banda estrecha (NBI, *narrow band imaging*), la modalidad por coherencia óptica (OCT, *optic coherence tomography*) y la endomicroscopia con empleo de la microscopia confocal de láser por fluorescencia (CFM, *confocal fluorescent laser microscopy)*. La AFB usa el broncoscopio con una fuente luminosa adicional para detectar personas de alto riesgo e identificar lesiones premalignas (displasias de vías respiratorias) y carcinoma *in situ*. La NBI aprovecha la mayor absorción de longitudes de onda azules y verdes por parte de la hemoglobina, para realzar la visibilidad de los vasos de la mucosa y diferenciar entre lesiones inflamatorias de la mucosa y las malignas. La CFM utiliza un láser azul para inducir fluorescencia; su alto grado de resolución permite obtener una proyección en tiempo real del tejido vivo, con una resolución casi histológica. La OCT usa una fuente luminosa casi infrarroja y tiene ventajas de resolución espacial respecto a CT e MRI. Su penetración de la pared de las vías respiratorias es tres veces mayor que con la CFM, y es menos susceptible de mostrar artefactos por movimiento, como las pulsaciones cardiacas y excursiones de la respiración. Sin embargo, se requiere de valoración minuciosa antes de que los métodos mencionados encuentren su sitio entre las estrategias de valoración del cáncer pulmonar incipiente y otras neumopatías.

BRONCOSCOPIA TERAPÉUTICA

El broncoscopio ofrece la posibilidad tanto de aplicar tratamientos como de establecer diagnósticos. Una de las funciones centrales del especialista en neumología intervencionista (IP, *interventional pulmonology*) es la realización de la broncoscopia terapéutica. Por ejemplo, un cuerpo extraño aspirado puede recuperarse con el uso de un instrumento que se pasa por el broncoscopio (ya sea flexible o rígido), y la hemorragia puede controlarse por medio de un catéter con globo que se introduce de manera similar. Entre las técnicas intervencionistas más recientes que se llevan a cabo por medio de un broncoscopio están las que permiten establecer y mantener la permeabilidad de las vías respiratorias que presentan oclusión parcial o total, en especial por tumores. Estas técnicas incluyen la terapia láser, la crioterapia, la coagulación con plasma de argón, la electrocauterización, la broncoplastia y la dilatación con globo, así como la colocación de endoprótesis. Muchos especialistas en IP también recibieron capacitación para realizar traqueotomías percutáneas.

TORACOSCOPIA MÉDICA

La toracoscopia médica (o pleuroscopia) se centra en el diagnóstico de los problemas que afectan a la pleura. El procedimiento se lleva a cabo con un pleuroscopio convencional rígido o semirrígido (con diseño semejante al del broncoscopio que permite al operador inspeccionar la superficie pleural, tomar muestras y drenar líquido pleural u obtener piezas para biopsias dirigidas de la pleura parietal). La toracoscopia médica puede llevarse a cabo en el área de endoscopia o en un quirófano, con el paciente bajo sedación consciente y anestesia local. Por el contrario, para la cirugía torácica asistida por video (VATS, *videoassisted thoracoscopic surgery*) es indispensable la anestesia general y sólo se practica en un quirófano. Una indicación diagnóstica frecuente de la toracoscopia médica es la valoración de un derrame pleural o la obtención de una pieza para biopsia en caso de sospecha de carcinomatosis de la pleura parietal. También puede aplicarse para colocar una sonda pleural bajo guía visual, o realizar una pleurodesis química o con talco, intervención terapéutica que pretende evitar la recurrencia del derrame pleural (por lo general maligno) o del neumotórax.

La mayor disponibilidad de las técnicas broncoscópicas y pleuroscópicas avanzadas ha impulsado la creación de especializaciones en IP. Esta última técnica se puede definir como "el arte y la ciencia de la medicina en cuanto a métodos de diagnóstico y tratamiento penetrantes, que requieren preparación y experiencia adicionales, mayores que las necesarias en programas tradicionales de neumología". Los médicos preparados en IP realizan métodos alternativos respecto a la cirugía, en trastornos y problemas torácicos diversos.

TÉCNICAS QUIRÚRGICAS PARA LA OBTENCIÓN DE MUESTRAS BIOLÓGICAS

La valoración y el diagnóstico de los trastornos del tórax suelen implicar la colaboración entre neumólogos y cirujanos de tórax. Si bien es el cirujano de tórax quien realiza los procedimientos como la mediastinoscopia, la VATS y la toracotomía, muchas técnicas de penetración mínima pueden realizarlas tanto neumólogos como cirujanos de tórax.

MEDIASTINOSCOPIA Y MEDIASTINOTOMÍA

La estadificación correcta del cáncer pulmonar es fundamental para determinar el régimen terapéutico. Si bien los estudios de CT y PET ayudan a determinar el tamaño y la naturaleza de los ganglios linfáticos del mediastino como parte de la estadificación del cáncer pulmonar, la biopsia hística y el análisis histopatológico con frecuencia son determinantes para el diagnóstico de las tumoraciones mediastínicas o las adenomegalias mediastínicas. Los dos procedimientos quirúrgicos principales para la obtención de muestras de tumoraciones o ganglios mediastínicos son la mediastinoscopia (por vía supraesternal) y la mediastinotomía (por vía paraesternal). Los dos procedimientos se llevan a cabo con anestesia general y quedan a cargo de un cirujano calificado. En el caso de mediastinoscopia supraesternal, se introduce un mediastinoscopio rígido al nivel de la escotadura supraesternal y se hace avanzar hacia el mediastino, justo por delante de la tráquea. Es posible obtener tejido con las pinzas para biopsia que se pasan por el instrumento, y tomar muestras de tumoraciones o ganglios que se ubican en posición paratraqueal o pretraqueal (niveles 2R, 2L, 3, 4R y 4L). No es posible llegar a los ganglios linfáticos aortopulmonares por esta vía, por lo que las muestras se obtienen con frecuencia a través de una mediastinotomía paraesternal (procedimiento de Chamberlain). Esta estrategia implica la realización de una incisión paraesternal y la disección hasta alcanzar la tumoración o el ganglio para obtener la pieza de biopsia.

Una alternativa a la cirugía es el uso del broncoscopio para llevar a cabo una TBNA, y obtener tejido del mediastino y, cuando se combina con la EBUS, tener acceso a las mismas estaciones ganglionares que la mediastinoscopia, pero también puede extenderse hasta los ganglios linfáticos del hilio (niveles 10 y 11). Por último, la ecografía endoscópica (EUS)-aspiración con aguja fina (FNA) es un segundo procedimiento que complementa a la EBUS-FNA para la estadificación del cáncer pulmonar. La EUS-FNA se lleva a cabo por la vía del esófago y es ideal para obtener muestras de los ganglios linfáticos en el mediastino posterior (niveles 7, 8 y 9). Puesto que la ecografía no es posible en estructuras llenas de aire, el área que se ubica justo por delante de la tráquea no puede valorarse con exactitud y constituye un "punto ciego" para la EUS-FNA. Sin embargo, la EBUS-FNA permite visualizar los ganglios linfáticos anteriores y complementa a la EUS-FNA. La técnica en que se combinan EUS-FNA y EBUS-FNA se está convirtiendo en una alternativa a la cirugía para la estadificación del mediastino en las neoplasias torácicas.

CIRUGÍA TORÁCICA ASISTIDA CON VIDEO

La VATS se ha vuelto la técnica corriente para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades pleurales y del parénquima pulmonar. Este procedimien-

to se lleva a cabo en el quirófano; se utiliza la ventilación de un solo pulmón mediante intubación endotraqueal con sonda de doble luz y consiste en el paso de un endoscopio rígido con una lente distal por un trócar que se inserta en la pleura.

Aparece una imagen de alta calidad en un monitor, lo que permite al cirujano manipular los instrumentos que introduce en el espacio pleural a través de distintas incisiones intercostales pequeñas. Con estos instrumentos, el cirujano puede obtener piezas para biopsia de la pleura bajo visión directa. Además, este procedimiento se utiliza ahora con frecuencia para obtener piezas de biopsia del tejido pulmonar periférico, o para extirpar nódulos periféricos tanto con fines diagnósticos como terapéuticos. Este procedimiento con mucho menos penetración corporal sustituyó en gran medida a la obtención de pieza para biopsia "a pulmón abierto" tradicional, que se realizaba mediante toracotomía. La decisión de usar la técnica VATS o realizar una toracotomía abierta la toma el cirujano, y depende de la posibilidad de que el paciente tolere la ventilación de un solo pulmón que se necesita para permitir la visualización adecuada del órgano. Con los nuevos adelantos en la instrumentación y una mayor experiencia, la VATS puede utilizarse para llevar a cabo procedimientos que antes requerían toracotomía, como la biopsia pulmonar con engrapado, la resección de nódulos pulmonares, la lobectomía, la neumonectomía, la ventana pericárdica u otros procedimientos quirúrgicos torácicos ordinarios, pero con penetración corporal mínima.

TORACOTOMÍA

Si bien en muchas ocasiones es sustituida por la VATS, la toracotomía sigue siendo una opción para la toma de muestras diagnósticas del tejido pulmonar. Es la técnica que permite obtener la mayor cantidad de tejido y puede utilizarse para obtener piezas de biopsia o extirpar lesiones demasiado profundas o que se ubican en cercanía extrema a estructuras vitales para extraerlas mediante VATS. La elección entre VATS y toracotomía depende del caso específico.

308e Atlas de imágenes torácicas

Patricia A. Kritek, John J. Reilly, Jr.

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

El atlas de imágenes del tórax es un conjunto interesante de radiografías y tomografías computarizadas (CT, *computed tomograms*) de dicha zona anatómica. Las interpretaciones de las imágenes buscan ilustrar signos específicos e importantes. El texto complementario sólo sirve para orientar en la valoración de las imágenes, aunque su carácter no es explicativo en detalle.

SECCIÓN 2 ENFERMEDADES DEL APARATO RESPIRATORIO

309 Asma

Peter J. Barnes

El asma es un síndrome que se caracteriza por la obstrucción de las vías respiratorias, la cual varía mucho, tanto de manera espontánea como cuando se administra tratamiento. En los asmáticos se observa un tipo especial de inflamación de las vías respiratorias que los hace más sensibles a diversos elementos desencadenantes que ocasionan una estenosis excesiva, con la disminución consecuente del flujo de aire, y con ello, la aparición de sibilancias y disnea sintomáticas. El estrechamiento de las vías respiratorias por lo regular es reversible, pero en algunas personas con asma crónica la obstrucción es irreversible. Factores como la prevalencia global cada vez mayor del asma, la gran preocupación que significa para los pacientes y los altos costos de atención de la salud, han impulsado la realización de investigaciones extensas sobre sus mecanismos fisiopatológicos y su tratamiento.

PREVALENCIA

El asma es una de las enfermedades crónicas más frecuentes del mundo y afecta a cerca de 300 millones de personas. En los últimos 30 años ha aumentado la prevalencia de esta enfermedad en los países industrializados, pero ahora parece que se ha estabilizado, con una frecuencia de alrededor de 10 a 12% en adultos y de 15% en niños. En los países en vías de desarrollo, donde la prevalencia era mucho menor, se ha observado un incremento, al parecer relacionado con la mayor urbanización. En el mismo lapso ha aumentado también la prevalencia de la atopia y otros cuadros alérgicos, lo cual sugiere que quizá las causas del incremento son generalizadas y no circunscritas a los pulmones. Muchos asmáticos en países desarrollados muestran atopia, con sensibilización alérgica al ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus* en el polvo casero y otros alérgenos ambientales, como pieles de animales y polen.

El asma aparece a cualquier edad y la frecuencia máxima se ubica a los tres años. En los niños, la frecuencia es dos veces mayor en los varones que en las mujeres, y en la vida adulta es similar en ambos sexos. Los estudios a largo plazo en que se han vigilado personas desde la niñez hasta los 40 años de edad señalan que muchos niños con asma dejan de mostrar síntomas durante la adolescencia, pero el problema reaparece en algún momento de la vida adulta, sobre todo cuando los síntomas fueron persistentes y el asma más grave. Los adultos asmáticos, incluidos aquellos en los que el problema comenzó durante la madurez, rara vez dejan de mostrar síntomas de manera definitiva. La intensidad del asma no varía mucho en el mismo paciente; los sujetos con asma leve pocas veces evolucionan a un cuadro más grave, en tanto que los que padecen asma grave en general manifestaron el mismo grado de enfermedad desde el inicio.

Los fallecimientos por asma son poco comunes y su frecuencia ha descendido en forma continua en muchos países desarrollados en los últimos 10 años. El aumento en la mortalidad por asma que se observó en algunos países durante la década de 1960 estuvo muy ligado al uso extendido de agonistas adrenérgicos β_2 de acción corta (como tratamiento de rescate), pero ahora hay pruebas de peso de que el empleo más generalizado de corticosteroides inhalados (ICS, *inhaled corticosteroids*) en individuos con asma persistente ha sido la causa de la reducción reciente en la mortalidad. Algunos de los principales factores de riesgo de muerte por asma son: el tratamiento inadecuado de la enfermedad con el uso frecuente de broncodilatadores inhalados; el incumplimiento del tratamiento con ICS y las hospitalizaciones previas en casos de asma casi letal.

Ha sido difícil llegar a un consenso sobre la definición de asma, pero hay suficiente acuerdo sobre la descripción del síndrome clínico y el cuadro histopatológico. Mientras no se tengan mayores conocimientos de los mecanismos causales será difícil contar con una definición exacta.

FACTORES DE RIESGO Y DESENCADENANTES

El asma es un trastorno heterogéneo en el que guardan relación mutua factores genéticos y ambientales. También se han identificado ciertos factores de riesgo que predisponen al asma (cuadro 309-1); es importante diferenciarlos de los elementos desencadenantes, que son factores ambientales que empeoran el asma en personas con la enfermedad establecida.

Atopia La atopia es el principal factor de riesgo para padecer asma, y las personas no atópicas tienen un riesgo muy bajo de presentar la enfermedad. Los asmáticos por lo común padecen otras enfermedades atópicas, en particular rinitis alérgica, que puede identificarse en >80% de ellos, y dermatitis atópica (eccema). En países desarrollados se puede identificar atopia en 40 a 50% de la población, pero sólo una proporción de tales individuos termina por ser asmáticos. Esta observación sugiere que hay

CUADRO 309-1 Factores de riesgo y elementos desencadenantes del asma

Factores endógenos	Factores ambientales
Predisposición genética	Alérgenos en espacios cerrados
Atopia	Alérgenos en espacios abiertos
Hipersensibilidad de las vías respiratorias	Sensibilizantes de origen laboral
Género	Tabaquismo pasivo
Etnia	Infecciones de vías respiratorias
Obesidad	Alimentación
Infecciones virales a edad muy temprana	Acetaminofeno (paracetamol)
Elementos desencadenantes	
Alérgenos	
Infecciones virales de las vías respiratorias altas	
Ejercicio e hiperventilación	
Aire frío	
Dióxido de azufre y gases irritantes	
Fármacos (bloqueadores β, ácido acetilsalicílico)	
Estrés	
Irritantes (aerosoles domésticos y humos de pinturas)	

otros factores ambientales o genéticos que predisponen a la aparición de asma en personas atópicas. Los alérgenos que ocasionan la sensibilización por lo regular son proteínas con actividad de proteasa y los más comunes son los provenientes de ácaros del polvo doméstico, pelos y piel de gatos y perros, cucarachas (en las zonas muy pobladas de las ciudades grandes), pólenes de hierbas y árboles y roedores (en trabajadores de laboratorio). La atopia proviene de la producción del anticuerpo IgE específico, regida por mecanismos genéticos, y muchos pacientes tienen el antecedente familiar de enfermedades alérgicas.

Predisposición genética La aparición del asma en familias y el alto grado de concordancia respecto de la enfermedad en gemelos idénticos denotan una predisposición genética; sin embargo, no se ha definido si los genes que predisponen al trastorno son similares o se agregan a los genes que predisponen a la atopia. Es probable que genes diferentes también contribuyan de manera específica al asma, y hay cada vez más pruebas de que la gravedad del trastorno depende también de mecanismos genéticos. Los estudios de detección genética con el análisis clásico de ligamiento y los polimorfismos de nucleótidos aislados respecto de varios genes candidatos denotan que el asma es un trastorno poligénico y que cada gen identificado ejerce un efecto pequeño que, en general, no puede replicarse en poblaciones diferentes. La observación anterior sugiere que la interacción de muchos genes es importante y que pueden diferir en poblaciones distintas. Los datos más constantes han sido asociaciones con polimorfismos de genes en el cromosoma 5q, que incluyen los linfocitos T2 colaboradores (T *helper* 2, T_H2) y las interleucinas (IL)-4, IL-5, IL-9 e IL-13, que guardan relación con la atopia. Hay cada vez más pruebas de una interacción compleja entre los polimorfismos genéticos y factores ambientales, lo cual obligará a realizar estudios poblacionales muy grandes para dilucidar el problema. También se han identificado por clonación posicional genes nuevos vinculados con el asma, incluidos *ADAM-33* y DPP-10, pero no se sabe a ciencia cierta su participación en la patogenia del trastorno. En estudios recientes de asociación de todo el genoma se identificaron más genes nuevos, aunque, otra vez, su importancia funcional todavía no se conoce bien. Los polimorfismos genéticos también pueden ser importantes para determinar la respuesta al tratamiento del asma. Por ejemplo, la variante Arg-Gly-16 en el receptor β_2 se ha relacionado con disminución de la respuesta a los agonistas β_2, y las repeticiones de una secuencia de reconocimiento Sp1 en la región promotora de la 5-lipooxigenasa pueden modificar la respuesta a los antileucotrienos. Sin embargo, estos efectos son pequeños e inconstantes, y todavía no repercuten en el tratamiento del asma.

Es posible que los factores ambientales en los primeros años de la vida sean los que determinen qué personas atópicas se volverán asmáticas. La prevalencia cada vez mayor de la enfermedad, sobre todo en países en desarrollo, en las últimas décadas, también denota la importancia de la interacción de mecanismos ambientales con la predisposición genética.

Infecciones Si bien las infecciones virales (en particular por rinovirus) son desencadenantes frecuentes de exacerbaciones asmáticas, no se sabe si intervienen como factores causales. Se advierte un vínculo entre la infección por virus sincicial respiratorio en la lactancia y la aparición del asma, pero es difícil dilucidar la patogenia específica, porque tal infección es muy frecuente en niños. Se ha dicho que bacterias atípicas, como *Mycoplasma* y *Chlamydophila*, intervienen en los mecanismos del asma grave, pero hasta la fecha los datos de una relación verdadera no son convincentes.

La observación de que la sensibilización alérgica y el asma eran menos frecuentes en niños con hermanos de mayor edad hizo pensar, en un principio, que los niveles menores de infección podrían ser un factor que incrementaba los riesgos de asma en las sociedades prósperas. Esta "hipótesis de higiene" planteó que la ausencia de infecciones en los comienzos de la niñez conservaba el sesgo de linfocitos T_H2 al nacer, en tanto que la exposición a infecciones y a endotoxinas originaba un cambio hacia una respuesta inmunitaria predominantemente protectora de T_H1. Los niños criados en granjas expuestos a un nivel mayor de endotoxinas tuvieron menor propensión a presentar sensibilización alérgica que los que fueron criados en granjas de ganado vacuno. La infección por parásitos intestinales, como las uncinarias, podría vincularse, también, con un menor riesgo de asma. La hipótesis de la higiene tiene un importante respaldo epidemiológico, pero no explica el incremento correspondiente de enfermedades inducidas por T_H1, como la diabetes mellitus, en el mismo lapso.

Alimentación La importancia de los factores alimentarios es motivo de controversia. Varios estudios de observación han indicado que las dietas con pocos antioxidantes como vitaminas C y A, magnesio, selenio y grasas poliinsaturadas omega-3 (aceite de pescado) o bien con abundante sodio y grasas poliinsaturadas omega-6, se acompañan de un mayor riesgo de padecer asma. La deficiencia de vitamina D puede también predisponer a la aparición del asma. Sin embargo, los datos obtenidos en estudios de intervención no han reforzado la importancia de tales factores alimentarios. La obesidad también es un factor de riesgo independiente en el asma, sobre todo en mujeres, pero se desconocen los mecanismos por los que actúa.

Contaminación atmosférica Es posible que los contaminantes del aire, como el dióxido de azufre, el ozono y las partículas de diésel, desencadenen síntomas asmáticos, pero la participación de los diversos contaminantes atmosféricos en el origen de la enfermedad es poco menos que incierta. Muchas de las pruebas no confirman la importancia de la contaminación del aire puesto que el asma no es más frecuente en las ciudades con una contaminación por tránsito elevada que en zonas rurales, donde hay poca contaminación. El asma mostró una prevalencia mucho menor en Alemania oriental que en la zona occidental, a pesar de una contaminación atmosférica mucho mayor, pero después de la reunificación de las dos Alemanias estas diferencias disminuyeron a medida que aumentó la capacidad económica del lado oriental. La contaminación del aire en espacios cerrados puede ser más importante si hay contacto con los óxidos de nitrógeno que despiden las estufas para cocinar o exposición pasiva al humo de cigarrillo. Hay algunas pruebas que señalan que el tabaquismo materno aumenta el riesgo asmático, pero es difícil separar este factor del mayor riesgo de padecer infecciones respiratorias.

Alérgenos Los alérgenos inhalados son los elementos desencadenantes más comunes de las manifestaciones asmáticas y también se ha dicho que participan en la sensibilización alérgica. La exposición a los ácaros del polvo doméstico desde la niñez es un factor de riesgo de sensibilización alérgica y asma, pero el hecho de evitar de manera estricta los alérgenos no ha demostrado que disminuya el riesgo asmático. Se ha dicho que el mayor número de ácaros del polvo doméstico que hay en las casas alfombradas, con poca ventilación y calefacción central, favorece la mayor prevalencia de asma en los países desarrollados. También las mascotas domésticas, en especial los gatos, han sido vinculadas con la sensibilización alérgica, pero tal vez el contacto temprano con estos animales en el hogar brinde protección por la inducción de tolerancia.

Exposición laboral El asma de origen laboral es relativamente frecuente y puede afectar incluso a 10% de adultos jóvenes. Se han identificado más de 300 elementos sensibilizantes. Sustancias como el diisocianato de tolueno y el anhídrido trimetílico provocan sensibilización independiente de la atopia. Algunas personas están expuestas a los alérgenos en su sitio de trabajo, como los alérgenos de animales pequeños en el caso de los empleados de laboratorio y la amilasa de hongos en la harina de trigo en las panaderías. Debe sospecharse asma de origen laboral cuando los síntomas mejoran durante los fines de semana y las vacaciones.

Obesidad El asma aparece con mayor frecuencia en obesos (índice de masa corporal >30 kg/m^2) y suele ser más difícil de controlar. Si bien hay

de por medio factores mecánicos, también podría relacionarse con la presencia de adipocinas proinflamatorias y disminución de los niveles de adipocinas antiinflamatorias que provienen de los depósitos de grasa.

Otros factores Se ha dicho que hay otros factores que intervienen en la etiología del asma, como la menor edad de la gestante, la duración de la lactancia, la premadurez y el bajo peso al nacer, así como la inactividad, pero es muy probable que no contribuyan al incremento global reciente de la prevalencia de la enfermedad. También se ha detectado un vínculo con el consumo de acetaminofeno (paracetamol) en la infancia, que puede estar relacionado con el incremento del estrés oxidativo.

Asma intrínseca Una minoría de asmáticos (alrededor de 10%) muestra resultados negativos en las pruebas cutáneas con alérgenos inhalados comunes y concentraciones séricas normales de IgE. Estos pacientes, con asma no atópica o intrínseca, por lo regular presentan enfermedad de comienzo tardío (asma del adulto), suelen tener también pólipos nasales y a veces son sensibles al ácido acetilsalicílico. Por lo regular tienen asma persistente más grave. Se sabe poco del mecanismo que interviene, pero la inmunopatología de biopsias bronquiales y esputo parece ser idéntica a la del asma atópica. Datos recientes demuestran una mayor producción local de IgE en las vías respiratorias, lo cual sugiere que tal vez tengan los mismos mecanismos mediados por IgE; se ha dicho que intervienen las enterotoxinas estafilocócicas que actúan como "superantígenos".

Elementos desencadenantes del asma Son varios los factores que desencadenan la estenosis de las vías respiratorias, las sibilancias y la disnea en asmáticos. Si bien antes se pensaba que era necesario evitar estos estímulos, en la actualidad se considera que cuando éstos desencadenan el asma es simplemente porque no está bien controlada, y constituye un indicador de la necesidad de incrementar el tratamiento de control (preventivo).

ALÉRGENOS Los alérgenos inhalados activan los mastocitos con IgE fijada, lo que conduce directamente a la liberación inmediata de mediadores broncoconstrictores, con los cuales surge la respuesta temprana que es revertida por los broncodilatadores. A menudo, después de los estímulos alergénicos experimentales viene una respuesta tardía cuando aparece edema de vías respiratorias, y una respuesta inflamatoria aguda con incremento del número de eosinófilos y neutrófilos que no es muy reversible con los broncodilatadores. Los alérgenos que con mayor frecuencia inducen el asma son especies de *Dermatophagoides*, y la exposición experimental ocasiona síntomas crónicos de poca intensidad que corresponden a la forma perenne. Otros alérgenos que no tienen carácter estacional son los que provienen de gatos y demás mascotas domésticas, y también de cucarachas. Otros alérgenos, como pólenes de pasto, ambrosía, polen de árboles y esporas fúngicas, son estacionales. Los pólenes por lo común originan rinitis alérgica y no asma, pero en las tormentas los granos de polen se rompen y las partículas que salen pueden desencadenar exacerbaciones asmáticas graves ("asmas de las tormentas").

INFECCIONES VIRALES Las infecciones virales de las vías respiratorias altas por rinovirus, virus sincicial respiratorio y coronavirus, entre otros, constituyen el factor que con más frecuencia desencadena exacerbaciones agudas graves y pueden invadir células epiteliales de las vías respiratorias bajas y altas. No se conoce en detalle el mecanismo por el cual estos virus originan exacerbaciones, pero se observa un incremento de la inflamación de estas vías cuando el número de eosinófilos y neutrófilos es mayor. Hay datos de una menor producción de interferones tipo 1 en las células epiteliales de asmáticos, lo que aumenta la susceptibilidad a padecer dichas infecciones virales y una respuesta inflamatoria más intensa.

FÁRMACOS Algunos fármacos pueden desencadenar asma. Los bloqueadores adrenérgicos β por lo regular empeoran de manera aguda la enfermedad, y su uso puede ser letal. No se conocen con certeza los mecanismos por los que actúan, pero es probable que estén mediados por el incremento de la broncoconstricción colinérgica. Es indispensable no administrar ningún bloqueador β, e inclusive los bloqueadores β_2 selectivos o la aplicación tópica pueden ser peligrosos (como gotas oftálmicas con timolol). En teoría, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina pueden ser nocivos porque inhiben la degradación de cininas, que son broncoconstrictoras. Sin embargo, rara vez empeoran el asma, y la tos característica no es más frecuente en asmáticos que en no asmáticos. El ácido acetilsalicílico puede empeorar el asma en algunas personas (el asma sensible al ácido acetilsalicílico se expone más adelante en el apartado de "Consideraciones especiales").

EJERCICIO El ejercicio es un desencadenante frecuente del asma, en particular en niños. El mecanismo guarda relación con la hiperventilación que origina mayor osmolalidad en el líquido que reviste las vías respiratorias, y desencadena la liberación de mediadores de mastocitos, lo cual culmina en broncoconstricción. El asma inducida por ejercicio (EIA, *exercise-induced asthma*) habitualmente comienza cuando se ha terminado el ejercicio y muestra resolución espontánea en 30 min. Esta forma de asma es peor en climas secos y fríos, que en climas cálidos y húmedos. Por tanto, es más frecuente en actividades deportivas como las carreras a campo traviesa en clima frío, el esquí alpino y el hockey sobre hielo, que en la natación. Se puede evitar con la administración previa de bloqueadores β_2 y antileucotrienos, pero se previene mejor con la administración periódica de corticosteroides inhalados, que disminuyen la población de mastocitos superficiales indispensables para que surja esta respuesta.

FACTORES FÍSICOS El aire frío y la hiperventilación pueden desencadenar asma por los mismos mecanismos que intervienen en el ejercicio. La risa puede ser también un elemento desencadenante. Muchos pacientes señalan que su asma se agrava en clima cálido y cuando cambian las condiciones climáticas. Algunos asmáticos empeoran al entrar en contacto con perfumes muy intensos, pero no hay certeza del mecanismo de tal respuesta.

ALIMENTOS Y DIETA Hay pocas pruebas de que las reacciones alérgicas a alimentos incrementen los síntomas asmáticos, a pesar de que muchos pacientes creen que sus molestias son inducidas por componentes particulares de algunos alimentos. Con las dietas de exclusión no se ha logrado disminuir la frecuencia de los episodios. Algunos alimentos, como los mariscos y las nueces, pueden inducir reacciones anafilácticas que pudieran incluir las sibilancias. En algunos sujetos con asma inducida por ácido acetilsalicílico, una dieta sin salicilatos puede ser conveniente, pero es difícil perseverar en ella. Algunos aditivos de alimentos pueden desencadenar asma; el metabisulfito que se utiliza como conservador puede inducir la enfermedad por la liberación del gas bióxido de azufre en el estómago. Se pensaba que la tartrazina, un colorante amarillo, inducía asma, pero son pocas las pruebas convincentes al respecto.

CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA El incremento de los niveles de bióxido de azufre, ozono y óxido de nitrógeno en el ambiente se vinculan con el agravamiento de los síntomas asmáticos.

FACTORES LABORALES Algunas sustancias presentes en el lugar de trabajo pueden actuar como sensibilizantes, como se señaló en párrafos anteriores, pero también pueden actuar como factores desencadenantes de síntomas de asma. El asma laboral se caracteriza porque los síntomas aparecen en el sitio de trabajo y desaparecen en fines de semana y días festivos. Si en las seis semanas siguientes a la aparición de síntomas se aleja a la persona de la exposición, por lo común hay recuperación completa. Los síntomas más persistentes ocasionan cambios irreversibles en las vías respiratorias, y por eso son importantes la detección y la profilaxia oportunas.

HORMONAS En la fase premenstrual de algunas mujeres se agrava el asma y, en ocasiones, es muy grave. No se conocen en detalle los mecanismos, pero probablemente tienen que ver con una disminución de la progesterona, y los casos graves mejoran con la administración de dosis altas de dicha hormona o factores liberadores de gonadotropina. La tirotoxicosis y el hipotiroidismo empeoran ambos el asma, aunque no se conocen sus mecanismos.

REFLUJO GASTROESOFÁGICO Éste es frecuente en asmáticos porque se agrava con los broncodilatadores. Si bien el reflujo del ácido puede desencadenar la broncoconstricción refleja, rara vez ocasiona síntomas de asma, y el tratamiento del reflujo por lo común no aminora los síntomas del asma en muchos de los pacientes.

ESTRÉS Muchos asmáticos señalan que sus síntomas empeoran con el estrés. Los factores psicológicos pueden inducir la broncoconstricción por medio de las vías reflejas colinérgicas. Resulta paradójico que el estrés muy intenso, como en el caso del duelo, por lo regular no agrava los síntomas asmáticos, e incluso en algunos casos puede mejorarlo.

FISIOPATOLOGÍA

El asma se acompaña de inflamación crónica específica de la mucosa de las vías respiratorias bajas. Una de las finalidades básicas del tratamiento es atenuar dicha inflamación.

Patología El cuadro histopatológico del asma se conoce gracias a la exploración de los pulmones en la necropsia de individuos que fallecieron por esta enfermedad y también a biopsias bronquiales de individuos con asma leve. La mucosa respiratoria es infiltrada por eosinófilos y linfocitos

T activados y hay activación de los mastocitos de la mucosa. La magnitud de la inflamación no es proporcional a la intensidad de la enfermedad e incluso se observa en sujetos atópicos sin síntomas de asma. La inflamación suele disminuir si se administran ICS. También hay cambios estructurales en las vías respiratorias (descritos como remodelación). Un signo característico es el engrosamiento de la membrana basal por almacenamiento de colágeno en el plano subepitelial. Este signo también aparece en individuos con bronquitis eosinofílica que se manifiesta en un principio con tos, pero que no tienen asma y, por tanto, es posible que constituya un indicador de la inflamación eosinófila en las vías respiratorias puesto que los eosinófilos liberan mediadores fibrógenos. El epitelio se desprende con facilidad o es friable y la adhesión a la pared de las vías respiratorias es menor, con mayor número de células epiteliales en la capa interna. La propia pared de la vía respiratoria puede mostrar engrosamiento y edema, sobre todo en el asma letal. Otro signo frecuente en este último caso es la obstrucción de las vías respiratorias por un tapón de moco compuesto de glucoproteínas del moco secretado por las células caliciformes y proteínas plasmáticas provenientes de los vasos bronquiales (fig. 309-1). Asimismo, se advierten vasodilatación e incremento del número de vasos sanguíneos (angiogénesis). La observación directa con una broncoscopia indica que puede haber estenosis, enrojecimiento y edema de las vías respiratorias. Los aspectos histopatológicos del asma tienen como característica notable su uniformidad en tipos diferentes de la enfermedad, como la atópica, no atópica, de origen laboral, sensible al ácido acetilsalicílico e infantil. Los cambios histopatológicos se observan en todas las vías respiratorias, pero no se extienden al parénquima pulmonar; las vías más finas se inflaman sobre todo en los sujetos con asma grave. La afectación de dichas vías puede ser irregular y dispersa, dato congruente con los signos broncográficos de estenosis desigual de las vías respiratorias.

FIGURA 309-1. Imagen histopatológica de una vía respiratoria fina en el asma letal. El interior de dicha vía está ocluido por un tapón de moco, hay metaplasia de células caliciformes y la pared de la vía está engrosada con aumento del espesor de la membrana basal y el músculo liso. *(Cortesía del Dr. J. Hogg, University of British Columbia.)*

Inflamación de las vías respiratorias Se observa inflamación en la mucosa respiratoria desde la tráquea hasta los bronquiolos terminales, pero predomina en los bronquios (vías respiratorias cartilaginosas). Sin embargo, aún no se conoce la manera como interactúan las células inflamatorias ni cómo el fenómeno en cuestión se traduce y transforma en los síntomas del asma (fig. 309-2). Hay bastantes pruebas que demuestran que el signo específico de inflamación de las vías respiratorias en el asma se acompaña de hiperreactividad de las vías respiratorias (AHR, *airway hyperresponsiveness*), que es la anomalía funcional de la enfermedad y que guarda una relación directa con la obstrucción variable del flujo de aire. El patrón de la inflamación en el asma es igual al de las enfermedades alérgicas, donde aparecen células inflamatorias similares a las observadas en la mucosa nasal en la rinitis. Sin embargo, en el asma intrínseca se identifica un patrón prácticamente idéntico de inflamación, si bien quizá refleja la producción local y no general de la IgE. Los cambios inflamatorios agudos en el asma han recibido especial atención, pero se trata de un cuadro crónico donde la inflamación persiste durante varios años en muchos enfermos. Los mecanismos que intervienen en la persistencia de la inflamación en el asma no se conocen con detalle. A este estado inflamatorio crónico se superponen los episodios inflamatorios agudos que corresponden a las exacerbaciones del asma. Si bien el patrón frecuente de inflamación en el asma se caracteriza por infiltración de eosinófilos, algunos pacientes con la forma grave muestran un patrón de inflamación neutrófila que es menos sensible a los corticosteroides. Sin embargo, se sabe que innumerables células inflamatorias intervienen en el asma, pero no hay una célula clave predominante (fig. 309-3).

MASTOCITOS Estas células son importantes para desencadenar las respuestas broncoconstrictoras agudas a alérgenos y otros estímulos de acción indirecta como el ejercicio y la hiperventilación (por medio de la osmolalidad o cambios térmicos) y la niebla. Se observan mastocitos activados en la superficie de las vías respiratorias en pacientes con asma, y también en la capa de músculo liso de las vías respiratorias, en tanto no se observan en sujetos normales o en personas con bronquitis eosinófila. Los mastocitos son activados por alérgenos mediante un mecanismo que depende de IgE y la unión de esta inmunoglobulina específica a los mastocitos los hace más sensibles a la activación por estímulos físicos, como la osmolalidad. Estudios clínicos con anticuerpos anti-IgE humanizados han destacado la importancia de la IgE en la fisiopatología del asma; dichos anticuerpos inhiben los efectos mediados por IgE, aminoran los síntomas de la enfermedad y reducen las exacerbaciones. No obstante, hay incertidumbre respecto de la participación de los mastocitos en los fenómenos inflamatorios alérgicos a más largo plazo. Los mastocitos liberan mediadores broncoconstrictores como histamina, prostaglandina D_2, y cisteinil-leucotrienos, pero también algunas citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento y neurotrofinas.

MACRÓFAGOS Y CÉLULAS DENDRÍTICAS Los macrófagos, que provienen de los monocitos sanguíneos, pueden pasar a las vías respiratorias en el asma y son activados por los alérgenos a través de receptores IgE de poca afinidad (Fc_eRII). Los macrófagos pueden desencadenar un tipo de respuesta inflamatoria mediante la liberación de algún tipo o patrón de citocinas, pero esas células también liberan mediadores antiinflamatorios, como IL-10, por lo que no se conoce su participación definitiva en el asma. Las células dendríticas son células similares a macrófagos especializados en el epitelio de las vías respiratorias, donde son las principales células presentadoras de antígeno. Las células dendríticas captan alérgenos, los preparan hasta que adquieren la forma de péptidos y emigran a los ganglios linfáticos locales, donde presentan dichos péptidos alergénicos a los linfocitos T no comprometidos para que programen la producción de linfocitos T con especificidad para ciertos alérgenos. Las células dendríticas inmaduras de las vías respiratorias estimulan la diferenciación de linfocitos T_H2 y necesitan citocinas como IL-12 y factor de necrosis tumoral α (TNF-α, *tumor necrosis factor*-α) para estimular la respuesta normalmente predominante de T_H1. La citocina linfopoyetina del estroma del timo (TSLP, *thymic stromal lymphopoietin*), que se libera de las células epiteliales en los pacientes con asma, instruye a las células dendríticas para que liberen quimiocinas que atraen a los linfocitos T_H2 hacia las vías respiratorias.

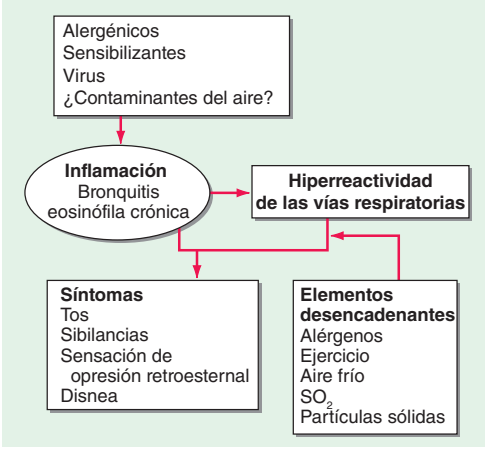


FIGURA 309-2. Inflamación de las vías respiratorias de los asmáticos que origina hiperreactividad y síntomas de las vías respiratorias. SO_2, dióxido de azufre.

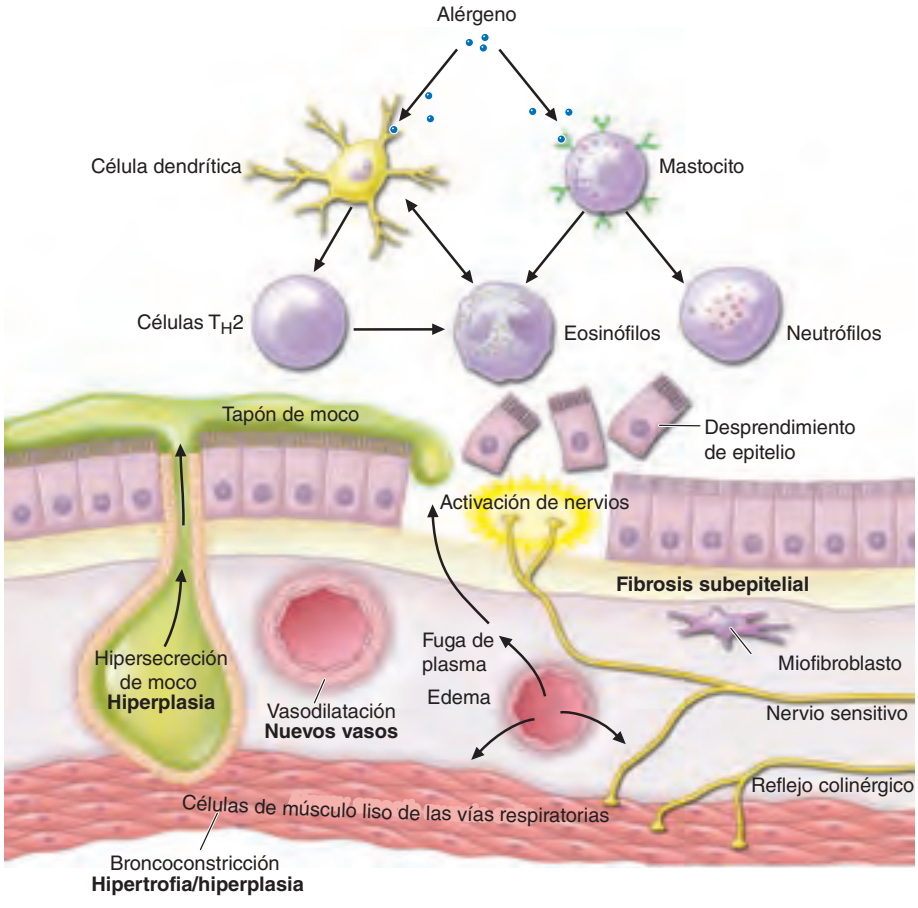


FIGURA 309-3. El mecanismo fisiopatológico del asma es complejo y participan varias células inflamatorias que interactúan, lo cual culmina en los efectos inflamatorios agudos y crónicos en las vías respiratorias.

síntesis de IgE. En fecha reciente, las biopsias bronquiales han demostrado la preponderancia de los linfocitos T CD4+ citolíticos naturales que expresan niveles altos de IL-4. Los linfocitos T reguladores intervienen como factores que rigen la expresión de otros linfocitos T y hay pruebas de reducción en un subgrupo preciso de linfocitos T reguladores (CD4+CD25+) en el asma, que se vinculan con un mayor número de linfocitos T_H2. En fecha reciente se identificó que los linfocitos T innatos (ILC2) sin receptores de linfocitos T liberaban citocinas T_H2 y que eran regulados por citocinas epiteliales, como IL-25 e IL-33.

CÉLULAS ESTRUCTURALES Las células estructurales de las vías respiratorias, como células epiteliales, fibroblastos y células de músculo liso, también son una fuente importante de mediadores inflamatorios, como citocinas y lípidos mediadores, en el asma. Por tal razón, dado que el número de células estructurales rebasa con mucho el de células inflamatorias, quizá se transforman en la fuente principal de mediadores que incitan la inflamación crónica de las vías respiratorias de los asmáticos. Además, es probable que las células epiteliales tengan una importancia decisiva en la traducción de las señales ambientales inhaladas en una respuesta inflamatoria de las vías respiratorias y son, tal vez, las principales destinatarias de la acción de los corticosteroides inhalados.

Mediadores de la inflamación Se ha dicho que en el asma intervienen muchos mediadores diferentes y que éstos ejercen efectos diversos en las vías respiratorias que explican los signos histopatológicos de la enfermedad (fig. 309-4). Mediadores como la histamina, la prostaglandina D_2 y los cisteinil-leucotrienos contraen a las fibras de músculo liso de las vías respiratorias, acentúan la permeabilidad microvascular, incrementan la secreción de moco y atraen a otras células inflamatorias. Cada mediador ejerce muchos efectos, por eso no se ha definido la participación de cada uno en la fisiopatología del asma. Si bien por el gran número de mediadores que hay es poco probable que con impedir la síntesis o la acción de un solo mediador se tenga un impacto importante sobre el asma clínica, varios estudios clínicos recientes con antileucotrienos sugieren que los cisteinil-leucotrienos tienen un efecto importante en términos clínicos.

CITOCINAS Numerosas citocinas regulan la inflamación crónica del asma. Las citocinas de T_H2, que son las interleucinas 4, 5 y 13, median la inflamación alérgica, en tanto que las citocinas proinflamatorias, como el TNF-α y la interleucina 1β, amplifican la respuesta inflamatoria e intervienen en la forma más grave de la enfermedad. La linfopoyetina del estroma del timo es una citocina inicial en la cascada inflamatoria liberada en las célu-

EOSINÓFILOS La infiltración eosinófila es un signo característico de las vías respiratorias en los asmáticos. La inhalación del alérgeno provoca un aumento extraordinario del número de eosinófilos activados en las vías respiratorias en el momento de la reacción tardía. Estas células intervienen en la aparición de la hiperreactividad de las vías respiratorias por medio de la liberación de proteínas básicas y radicales libres provenientes del oxígeno. El reclutamiento de los eosinófilos consiste en la adhesión de estas células a las del endotelio vascular en las vías respiratorias, por la interacción entre moléculas de adhesión, migración al interior de la submucosa bajo la dirección de las quimiocinas y su activación ulterior y supervivencia prolongada. El bloqueo de los anticuerpos contra IL-5 reduce de manera profunda y duradera el número de los eosinófilos circulantes y en el esputo, pero no interviene en la disminución de AHR ni en la de los síntomas del asma, aunque en sujetos seleccionados con eosinófilos de vías respiratorias resistentes a los esteroides se observa una reducción de las exacerbaciones. Los eosinófilos son importantes en la liberación de factores de crecimiento que intervienen en la remodelación de las vías respiratorias y en las exacerbaciones, pero probablemente no en la hiperreactividad de las vías respiratorias (AHR).

NEUTRÓFILOS Se observa un mayor número de neutrófilos activados en el esputo y las vías respiratorias de algunos individuos con asma grave y durante las exacerbaciones, a pesar de que algunas personas incluso con asma leve o moderada tienen predominio de estas células. Hasta la fecha no se conoce la participación de los neutrófilos en el asma resistente a los efectos antiinflamatorios de los corticosteroides.

LINFOCITOS T Los linfocitos T tienen una función muy importante en la coordinación de la respuesta inflamatoria en el asma por medio de la liberación de citocinas específicas, lo que permite el reclutamiento y supervivencia de eosinófilos, y en la conservación de la población de mastocitos en las vías respiratorias. El sistema inmunitario "virgen" y el sistema inmunitario de los asmáticos son obligados a expresar el fenotipo T_H2, en tanto que en las vías respiratorias normales predominan los linfocitos T_H1. Las células T_H2, mediante la IL-5, se vinculan con la inflamación eosinófila y, mediante la liberación de IL-4 e IL-13, se acompañan de una mayor

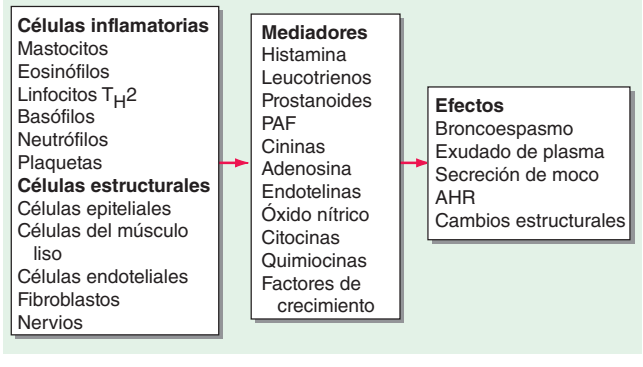


FIGURA 309-4. En el asma intervienen innumerables células y mediadores y originan efectos diversos en las vías respiratorias. AHR, hiperreactividad de las vías respiratorias (*airway hyperresponsiveness*); PAF, factor activador de plaquetas (*platelet activating factor*).

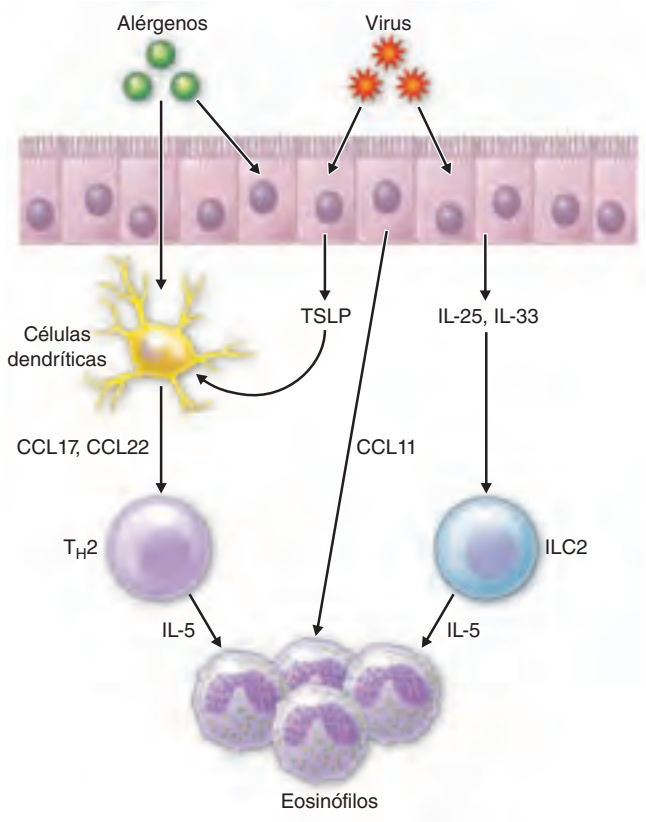


FIGURA 309-5. Linfocitos T en el asma. El alérgeno interactúa con las células dendríticas y secreta linfopoyetina por estimulación del timo (TSLP), que estimula a las células dendríticas activadas para que liberen las quimiocinas CCL17 y CCL22, que atraen linfocitos T2 colaboradores (T_H2). Los alérgenos y las infecciones virales pueden secretar interleucinas (IL)-25 y -33 que reclutan y activan células linfoides innatas tipo 2 (ILC2). Tanto los linfocitos T_H2 como ILC2 secretan IL-5, y las células epiteliales secretan CCL11 (eotaxina) que, en conjunto, inducen el reclutamiento de eosinófilos al interior de las vías respiratorias.

las epiteliales de los asmáticos que regula de manera concertada la liberación de quimiocinas, que selectivamente atraen linfocitos T_H2. Algunas citocinas, como IL-10 e IL-12, son antiinflamatorias y a veces hay deficiencia de ellas en el asma.

QUIMIOCINAS Estas sustancias intervienen en la atracción de las células inflamatorias procedentes de la circulación bronquial y su ingreso al interior de las vías respiratorias. La eotaxina (CCL11) atrae de manera selectiva a los neutrófilos a través de CCR3 y es expresada por las células epiteliales de los asmáticos, en tanto que CCL17 (quimiocina del timo y de activación regulada [TARC, *thymus and activation-regulated chemokine*]) y CCL22 (quimiocina derivada de los macrófagos [MDC, *macrophage-derived chemokine*]) que provienen de las células epiteliales atraen a los linfocitos T_H2 por medio de CCR4 **(fig. 309-5)**.

ESTRÉS OXIDATIVO Las células inflamatorias activadas, como los macrófagos y eosinófilos, generan especies reactivas de oxígeno. Este fenómeno se comprueba por la mayor concentración de 8-isoprostano (producto del ácido araquidónico oxidado) en el material condensado del aire exhalado y el incremento del etano (producto de la peroxidación de lípidos) en el aire espirado de los asmáticos. El estrés oxidativo pronunciado guarda una relación directa con la gravedad de la enfermedad, quizás amplifica la respuesta inflamatoria y puede reducir la sensibilidad a los corticosteroides.

ÓXIDO NÍTRICO El óxido nítrico (NO, *nitric oxide*) es producido por células diversas en las vías respiratorias gracias a la acción de las NO sintasas, en particular las del epitelio de dichas vías y los macrófagos. El nivel de NO en el aire espirado de los asmáticos es mayor de lo normal y depende de la inflamación de tipo eosinófilo. Es posible que el incremento de NO contribuya a la vasodilatación bronquial observada en el asma. El NO espirado fraccionario (F_ENO) se ha utilizado cada vez más para el diagnóstico y la vigilancia seriada de la inflamación en el asma, si bien no se le utiliza en forma sistemática en la práctica clínica.

FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN En las vías respiratorias de los asmáticos hay activación de los factores de transcripción proinflamatorios, el factor nuclear κB (NFκB, *nuclear factor* κB) y la proteína 1 activadora (AP 1, *activator protein* 1) y conciertan la expresión de múltiples genes que intervienen en la inflamación. Otros factores de transcripción más específicos que intervienen son el factor nuclear de linfocitos T activados y GATA-3 que regulan la expresión de las citocinas T_H2 en los linfocitos T.

Efectos de la inflamación La respuesta inflamatoria crónica produce algunos efectos en las células destinatarias de las vías respiratorias, de los cuales surgen los cambios fisiopatológicos característicos propios del asma. Es posible considerar al asma como una enfermedad en la que hay una inflamación y una reparación continuas que tienen lugar de manera simultánea, aunque muy a menudo la relación entre los procesos inflamatorios crónicos y los síntomas de la enfermedad es confusa.

EPITELIO DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS El desprendimiento del epitelio de las vías respiratorias pudiera ser un factor importante que contribuya a AHR y explicaría la forma en que algunos mecanismos como la exposición al ozono, infecciones virales, sensibilizantes químicos y exposición a alérgenos contribuyen a su génesis, dado que todos estos estímulos pueden culminar en rotura del epitelio. El daño epitelial puede contribuir a AHR en diversas formas, que comprenden la pérdida de su función de barrera que permite la penetración de alérgenos; la pérdida de enzimas (como la neuropeptidasa neutra) que normalmente degradan los mediadores inflamatorios; la desaparición de un factor relajante (el llamado factor relajante derivado de epitelio), y la exposición de nervios sensitivos, que pudiera culminar en efectos neurales reflejos en las vías respiratorias.

FIBROSIS En todos los asmáticos al parecer la membrana basal está engrosada a causa de fibrosis subepitelial con almacenamiento de colágeno tipos III y V por debajo de la verdadera membrana basal y que se acompaña de infiltración por eosinófilos, tal vez por medio de la liberación de mediadores profibróticos, como el factor transformador de crecimiento β. Las manipulaciones mecánicas alteran el fenotipo de las células epiteliales de las vías respiratorias, en una forma profibrótica. En individuos más graves se observa también fibrosis en el interior de la pared de las vías respiratorias, que pudiera contribuir a su estenosis irreversible.

MÚSCULO LISO DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS El músculo liso bronquial *in vitro* obtenido de los asmáticos por lo común no muestra una mayor sensibilidad a los constrictores. También se ha señalado la disminución de la sensibilidad a los agonistas β en bronquios de cadáveres o extirpados por medios quirúrgicos de los asmáticos, aunque no disminuye el número de receptores β, lo cual sugiere que dichos receptores no están acoplados. Es posible que dichas anomalías en el músculo liso bronquial sean consecuencia del proceso inflamatorio crónico. Los mediadores de inflamación pueden modular los conductos iónicos que sirven para regular el potencial de membrana en reposo de las células de músculo liso de las vías respiratorias, y con ello alterar el nivel de excitabilidad de las mismas. En las vías respiratorias de los asmáticos se advierten también la hipertrofia e hiperplasia características del músculo liso bronquial, que quizá sea el resultado de la estimulación de las células de músculo liso de las vías respiratorias por varios factores de crecimiento, como el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) o la endotelina 1, liberada en las células inflamatorias o epiteliales.

RESPUESTAS VASCULARES En el asma aumenta el flujo sanguíneo en la mucosa de las vías respiratorias, lo que puede contribuir a la estenosis de las vías respiratorias. Se advierte un incremento del número de vasos sanguíneos en las vías respiratorias de los asmáticos como consecuencia de angiogénesis en respuesta a factores de crecimiento, en particular el factor de crecimiento del endotelio vascular. En el asma se observa derrame microvascular de las venillas poscapilares en respuesta a mediadores inflamatorios, de todo lo cual surge edema de las vías respiratorias y exudado de plasma al interior de estas vías.

HIPERSECRECIÓN MUCOSA La secreción excesiva de moco contribuye a los tapones viscosos que obstruyen las vías respiratorias de los asmáticos, en particular en el asma letal. Se ha demostrado que hay hiperplasia de las glándulas submucosas confinadas a las grandes vías respiratorias y de un número mayor de células caliciformes epiteliales. Las IL-4 e IL-13 inducen la hipersecreción de moco en modelos experimentales de asma.

REGULACIÓN NEUROLÓGICA Hay varios defectos en la regulación del sistema nervioso autónomo que pueden contribuir a AHR en el asma, pero es posible que sean consecuencia de la enfermedad y no un defecto primario. Las vías colinérgicas, por medio de la liberación de acetilcolina que actúa en los receptores muscarínicos, ocasionan broncoconstricción y probable-

mente se activen por algún mecanismo reflejo del asma. Los mediadores de la inflamación activan a los nervios sensitivos, con la consecuente broncoconstricción colinérgica refleja o la liberación de neuropéptidos inflamatorios. Los productos inflamatorios también sensibilizan a las terminaciones sensitivas en el epitelio respiratorio, al grado que los nervios se tornan hiperalgésicos. Las neurotrofinas, liberadas por diversos tipos celulares en los tejidos periféricos, provocan la proliferación y sensibilización de los nervios sensitivos de las vías respiratorias. Estos nervios también liberan neurotransmisores, como la sustancia P, que tiene efectos inflamatorios.

Remodelación de las vías respiratorias En el asma se identifican de modo característico algunos cambios en la estructura de las vías respiratorias que provocan estenosis irreversible. En varios estudios de población se ha observado un mayor deterioro de la función pulmonar con el paso del tiempo en los asmáticos que en las personas sanas; sin embargo, muchos pacientes con asma conservan su función pulmonar normal o casi normal durante toda la vida si reciben el tratamiento apropiado.

El deterioro acelerado de la función pulmonar es menos frecuente y aparece en los individuos con la forma más grave de la enfermedad. Hay algunos datos que indican que la administración oportuna de ICS puede reducir el deterioro de la función pulmonar. Los cambios estructurales característicos son aumento del músculo liso de las vías respiratorias, fibrosis, angiogénesis e hiperplasia de la capa mucosa.

Fisiología La limitación del flujo de aire se debe sobre todo a la broncoconstricción, pero también contribuyen otros factores como el edema de la pared bronquial, la congestión vascular y la obstrucción de luz por secreción. Esto ocasiona reducción del volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1, *forced expiratory volume in 1 s*), la proporción entre FEV_1/capacidad espiratoria forzada (FVC, *forced vital capacity*) y el flujo espiratorio máximo (PEF, *peak expiratory flow*), así como un aumento de la resistencia de las vías respiratorias. El cierre temprano de las vías respiratorias periféricas origina hiperinsuflación pulmonar (atrapamiento de aire) y aumento del volumen residual, en particular durante las exacerbaciones agudas. En el asma más grave, la ventilación reducida y el aumento de la irrigación pulmonar culminan en desigualdad entre ventilación, irrigación e hiperemia bronquial. La insuficiencia respiratoria es poco frecuente, incluso en individuos con asma grave, y la PCO_2 arterial tiende a ser baja por la hiperventilación.

Hiperreactividad de las vías respiratorias La AHR (*airway hyperresponsiveness*) es la anomalía funcional característica del asma y describe la respuesta broncoconstrictora excesiva a múltiples elementos inhalados desencadenantes que quizá no tendrían efecto alguno en las vías respiratorias normales. La AHR guarda relación con la frecuencia de los síntomas asmáticos; por tal razón, uno de los objetivos más importantes del tratamiento es disminuir la AHR. La hiperreactividad broncoconstrictora surge con los broncoconstrictores *directos* como histamina y metacolina, que contraen el músculo liso del aparato respiratorio, pero también surge de modo característico con muchos estímulos *indirectos* que liberan sustancias broncoconstrictoras de los mastocitos o activan reflejos nerviosos sensitivos. Muchos factores que desencadenan los síntomas asmáticos al parecer actúan de modo indirecto, como alérgenos, ejercicio, hiperventilación, niebla (por activación de los mastocitos), polvos irritantes y dióxido de azufre (por reflejos colinérgicos).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas característicos del asma son sibilancias, disnea y tos, los cuales varían tanto espontáneamente como con el tratamiento. Las manifestaciones a menudo empeoran durante la noche y es típico que el individuo despierte muy temprano en la mañana. El paciente puede señalar dificultad para llenar de aire los pulmones. En algunos sujetos aumenta la producción de moco, que es espeso, pegajoso y difícil de expectorar. Con frecuencia se acompaña de hiperventilación y empleo de los músculos accesorios de la respiración. Antes de la crisis a veces surgen algunos síntomas (prodrómicos) como prurito debajo de la quijada, molestias interescapulares o un miedo inexplicable (muerte inminente).

Los signos físicos típicos son los estertores secos en todo el tórax durante la inspiración y, en mayor medida, durante la espiración, acompañados en ocasiones de hiperinsuflación. Algunos pacientes, en particular niños, tienen como manifestación inicial tos predominantemente no productiva (asma de la variedad tusígena). El asma controlada no suele acompañarse de signos físicos anormales.

DIAGNÓSTICO

En general, el diagnóstico de asma se establece con base en los síntomas de obstrucción respiratoria variable e intermitente, pero suele confirmarse con estudios objetivos de la función pulmonar.

Pruebas de función pulmonar La espirometría simple permite confirmar la limitación del flujo de aire por el FEV_1 reducido y la reducción del cociente FEV_1/FVC y el PEF (fig. 309-6). La reversibilidad se demuestra con un incremento >12% y 200 mL en FEV_1 15 min después de inhalar un bloqueador β_2 de acción breve o, en algunos pacientes, por un lapso de dos a cuatro semanas de prueba con glucocorticoides orales (30 a 40 mg de prednisona o prednisolona al día). El cálculo del PEF dos veces al día confirma en ocasiones las variaciones diurnas de la obstrucción del flujo de aire. Las curvas de flujo-volumen muestran disminución tanto del flujo pico como del flujo espiratorio máximos. Rara vez se necesitan más pruebas de la función pulmonar, pero la pletismografía corporal indica mayor resistencia de las vías respiratorias y a veces incremento de la capacidad pulmonar total y el volumen residual. La difusión de gases por lo regular es normal, pero en algunos enfermos aumenta un poco la transferencia de gases.

Sensibilidad de las vías respiratorias Lo habitual es medir la AHR con un estímulo de metacolina o histamina, calculando la concentración estimulante que reduce 20% el FEV_1 (PC_{20}). Este método rara vez es útil en la práctica clínica, pero se puede utilizar en el diagnóstico diferencial de la tos crónica y cuando hay duda en el diagnóstico de los casos con pruebas de la función pulmonar normales. Algunas veces se realizan pruebas ergométricas o de esfuerzo para demostrar la broncoconstricción después de ejercicio si existe antecedente predominante de EIA. Rara vez es necesario recurrir al estímulo con alérgeno y sólo lo hará un especialista, si se identifican sustancias específicas del entorno laboral.

Pruebas hematológicas No suelen arrojar datos útiles. En algunos pacientes se miden la IgE total en suero y además IgE específicas contra alérgenos inhalados (pruebas de radioalergoabsorbencia [RAST, *radioallergosorbent tests*]).

Estudios de imagen La radiografía de tórax suele ser normal, pero en los individuos más graves puede mostrar hiperinsuflación pulmonar. Durante las exacerbaciones se observan manifestaciones de neumotórax. Las sombras pulmonares suelen denotar neumonía o infiltrados eosinófilos en los pacientes con aspergilosis broncopulmonar. La tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) de alta resolución exhibe áreas de bronquiectasia en las personas con asma grave y puede haber engrosamiento de las paredes bronquiales, pero estos cambios no son patognomónicos del asma.

Pruebas cutáneas Las pruebas de punción para identificar a los alérgenos inhalados comunes (ácaros domésticos del polvo, pelo de gato, polen de gramíneas) arrojan resultados positivos en el asma alérgica y negativos en el asma intrínseca, pero no ayudan a establecer el diagnóstico. Las respuestas cutáneas positivas ayudan a persuadir a la persona para que inicie las medidas necesarias para evitar los alérgenos.

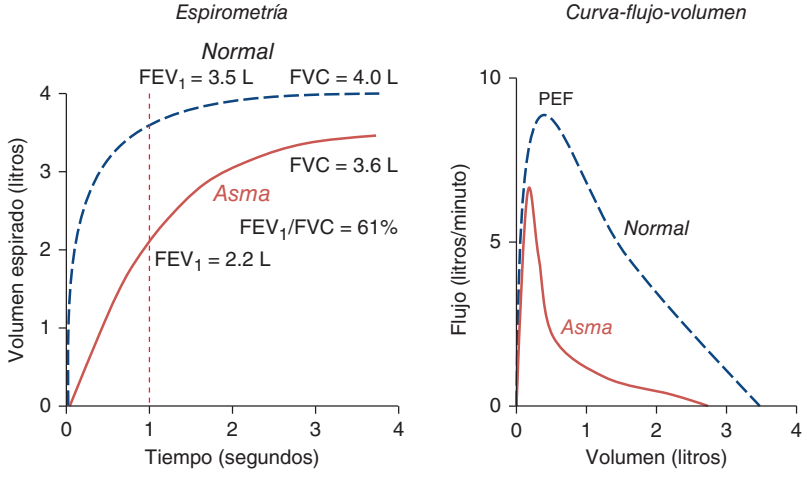


FIGURA 309-6. Espirometria y curva de flujo/volumen en asmáticos en comparación con sujetos normales. Se advierte disminución del volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1), pero la reducción de la capacidad vital forzada (FVC) es menor, por lo que la proporción FEV_1/FVC se reduce (<70%). La curva de flujo/volumen muestra disminución del flujo espiratorio máximo y un aspecto "festoneado" típico, que denota obstrucción generalizada del flujo de aire.

Óxido nítrico exhalado El NO exhalado se utiliza en la actualidad como una prueba sin penetración corporal para cuantificar la inflamación de las vías respiratorias. Las cifras altas características del asma se reducen con la administración de ICS, de manera que ésta puede constituir una prueba de que el paciente cumple con el tratamiento. También puede servir para demostrar si el tratamiento antiinflamatorio es insuficiente y para disminuir de manera gradual los corticosteroides inhalados. Sin embargo, estudios en pacientes no escogidos no han demostrado en forma convincente mejoría de los resultados clínicos, y pudiera ser necesario seleccionar enfermos con control deficiente.

Diagnóstico diferencial En general, no es difícil distinguir entre el asma y otros cuadros que originan sibilancias y disnea. La obstrucción de las vías respiratorias altas por un tumor o edema laríngeo puede parecer un cuadro grave de asma, pero en un principio se acompaña de un estridor localizado en las grandes vías respiratorias. El diagnóstico se confirma con una curva de flujo-volumen que indica flujos inspiratorio y espiratorio reducidos y con una broncoscopia que muestra el sitio de la estenosis de las vías altas. Las sibilancias persistentes en una zona específica del tórax pueden denotar la presencia de obstrucción endobronquial con un cuerpo extraño. La insuficiencia ventricular izquierda simula en ocasiones las sibilancias del asma, pero se acompaña además de crepitaciones en las bases pulmonares. La disfunción de las cuerdas vocales puede confundirse con asma y se piensa que constituye un síndrome de conversión histérica.

Las neumonías eosinófilas y la vasculitis sistémica, que abarca el síndrome de Churg-Strauss y la poliarteritis nudosa, se acompañan en ocasiones de sibilancias. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se distingue con facilidad del asma porque sus síntomas son poco variables, nunca ceden del todo y son mucho menos reversibles (o nada) con los broncodilatadores. Cerca de 10% de los sujetos con EPOC manifiesta signos de asma, con eosinofilia en el esputo y reacción a los corticosteroides orales; algunos de estos pacientes padecen ambas enfermedades.

TRATAMIENTO ASMA

El tratamiento del asma es directo y la mayoría de los enfermos en la actualidad recibe un tratamiento eficaz e inocuo de manos de un internista. El tratamiento tiene varios objetivos **(cuadro 309-2)**. Se ha concedido gran importancia a la farmacoterapia, pero también se han seguido varias estrategias no farmacológicas. Los principales fármacos antiasmáticos se dividen en broncodilatadores, que logran el alivio rápido de los síntomas porque relajan el músculo liso de las vías respiratorias, y los controladores, que inhiben los mecanismos inflamatorios básicos.

TRATAMIENTO CON BRONCODILATADORES

Los fármacos de esta categoría actúan más bien en el músculo liso de las vías respiratorias para eliminar la broncoconstricción propia del asma; con ello se obtiene alivio rápido de los síntomas, pero su efecto sobre el mecanismo inflamatorio primario es mínimo o nulo. Por tal razón, no bastan estos fármacos para controlar el asma en los individuos con síntomas persistentes. En la actualidad se utilizan tres clases de broncodilatadores: agonistas adrenérgicos β_2, anticolinérgicos y teofilina; de ellos, con mucho, los más eficaces son los agonistas β_2.

Agonistas β_2 Estos fármacos activan a los receptores adrenérgicos β_2 que se expresan con abundancia en las vías respiratorias. Estos receptores están acoplados mediante una proteína G estimuladora a la adenililciclasa, con lo cual aumenta el monofosfato de adenosina (AMP, *adenosine monophosphate*) cíclico intracelular, que libera a su vez las células del músculo liso e inhibe algunas células inflamatorias, en particular los mastocitos.

CUADRO 309-2 Objetivos del tratamiento contra el asma

- Síntomas crónicos mínimos (idealmente sin síntomas), incluso durante la noche
- Exacerbaciones mínimas (poco frecuentes)
- No acudir al servicio de urgencias
- Uso mínimo de agonistas β_2 necesarios (lo ideal es que no se necesiten)
- Ninguna restricción de actividades, ni tampoco del ejercicio
- Variación circadiana de PEF <20%
- Flujo espiratorio máximo (PEF) (casi) normal
- Efectos secundarios mínimos de los fármacos (o ninguno)

MECANISMO DE ACCIÓN La acción principal de los agonistas β_2 es relajar en todo el árbol respiratorio a las células del músculo liso y actuar como antagonistas funcionales, lo que revierte y evita la contracción de dichas células inducida por los broncoconstrictores conocidos. Esta acción generalizada explica su gran eficacia como broncodilatadores en el asma. También hay otros efectos no broncodilatadores que son útiles en clínica, como la inhibición de la liberación de mediadores de mastocitos, la reducción del exudado plasmático y la inhibición de la activación de nervios sensitivos. Las células inflamatorias expresan pocos receptores β_2, pero éstos son regulados por disminución gracias a la activación de agonistas β_2 de modo que, a diferencia de los corticosteroides, no ejercen efectos sobre las células inflamatorias de las vías respiratorias y no disminuyen la hiperreactividad en ellas.

USO CLÍNICO En general, los agonistas β_2 se administran por inhalación para atenuar sus efectos secundarios. Los agonistas β_2 de acción corta (SABA, *short-acting* β_2 *agonists*), como el albuterol y la terbutalina, tienen duración de 3 a 6 h. La broncodilatación comienza en forma rápida, por lo que se utilizan por razón necesaria hasta lograr el alivio sintomático. El empleo de dosis cada vez mayores de SABA indica que no se ha controlado el asma. Los fármacos también ayudan a evitar EIA si la persona los recibe antes de hacer ejercicio. Los SABA se administran en grandes dosis por medio de nebulización o con un inhalador con dosímetro y un espaciador. Los agonistas β_2 de acción prolongada (LABA, *long-acting* β_2 *agonists*) comprenden al salmeterol y formoterol, tienen una duración de más de 12 h y se administran dos veces al día por inhalación; indacaterol se administra una vez al día. Los LABA han sustituido a los SABA en el tratamiento cotidiano, pero los primeros no deben administrarse en ausencia de corticosteroides inhalados, puesto que no reducen la inflamación subyacente. Sin embargo, mejoran el control del asma y atenúan las exacerbaciones cuando se combinan con corticosteroides, lo que permite regular la enfermedad con dosis menores de corticosteroides. Esta observación ha incrementado el empleo de inhaladores con combinaciones fijas que contienen un corticosteroide y un LABA, lo que permite controlar de forma eficaz la enfermedad.

EFECTOS SECUNDARIOS Los agonistas β_2 inhalados carecen de efectos secundarios importantes. Los efectos secundarios más frecuentes son el temblor muscular y las palpitaciones, sobre todo en ancianos. También disminuye un poco el potasio en plasma porque el músculo estriado capta mayor cantidad de este mineral, pero no suele originar un problema clínico.

TOLERANCIA La tolerancia constituye un problema potencial con cualquier agonista usado por largo tiempo pero, aun cuando los receptores β_2 descienden, la respuesta broncodilatadora no disminuye gracias a la gran reserva de receptores en las células de músculo liso del árbol bronquial. Por el contrario, los mastocitos adquieren tolerancia rápidamente, lo que se puede evitar con la administración simultánea de corticosteroides inhalados.

INOCUIDAD La inocuidad de los agonistas β_2 es un tema de gran importancia. Se ha establecido que existe una relación entre la mortalidad por asma y la cantidad de SABA administrada, pero el análisis cuidadoso demuestra que el mayor uso de SABA como técnica de rescate es reflejo de un mal control del asma, lo cual constituye un factor de riesgo de mortalidad en el asmático. El pequeño aumento observado en la mortalidad por el uso de LABA se debe a que no se administran los corticosteroides inhalados en forma simultánea, ya que los LABA no eliminan la inflamación primaria. Esto destaca la importancia de utilizar siempre corticosteroides inhalados cuando se administra LABA, lo que se logra de manera más cómoda con un inhalador combinado.

Anticolinérgicos Los antagonistas de los receptores muscarínicos, como el bromuro de ipratropio, evitan la broncoconstricción inducida por los nervios colinérgicos y la secreción de moco. Son mucho menos eficaces que los agonistas β_2 como antiasmáticos puesto que inhiben sólo el componente reflejo colinérgico de la broncoconstricción, en tanto que los agonistas β_2 impiden que actúen todos los mecanismos broncoconstrictores. Los anticolinérgicos, incluido el bromuro de tiotropio que se administra una vez al día, pueden servir de broncodilatadores adicionales en el asma que no se controla con las combinaciones de ICS y LABA. Se pueden administrar dosis altas con el nebulizador para tratar el asma grave y aguda, pero sólo después de los agonistas β_2 porque la broncodilatación comienza con mayor lentitud.

Los efectos secundarios no suelen plantear un problema grave puesto que la absorción por vía general es nula o mínima. El principal efecto secundario es la xerostomía, y en ancianos se observan retención urinaria y glaucoma.

Teofilina La teofilina se utilizaba de manera generalizada como broncodilatador oral hace varios años, en especial por ser un fármaco barato. En la actualidad, se ha dejado de utilizar por sus efectos secundarios tan frecuentes y por la aparición de los agonistas β_2 inhalados, que son mucho más eficaces como broncodilatadores. El efecto broncodilatador proviene de la inhibición de las fosfodiesterasas en las células de músculo liso del árbol bronquial, que aumenta la concentración de AMP cíclico, pero las dosis necesarias para producir broncodilatación suelen originar efectos secundarios mediados más bien por la inhibición de las fosfodiesterasas. Hay cada vez más pruebas de que la teofilina en dosis menores posee efectos antiinflamatorios, que posiblemente son mediados por diferentes mecanismos moleculares. La teofilina activa la enzima nuclear esencial histona desacetilasa-2 (HDH2, *histone deacetylase-2),* que es un mecanismo indispensable para la interrupción de la acción de los genes inflamatorios activados y, en consecuencia, disminuye la insensibilidad a los corticosteroides en el asma grave.

USO CLÍNICO La teofilina oral suele administrarse como preparado de liberación lenta una o dos veces al día, porque así se logran concentraciones plasmáticas más estables que con los comprimidos regulares. Se puede utilizar también como broncodilatador adicional en individuos con asma grave cuando se necesitan concentraciones plasmáticas de 10 a 20 mg/L, si bien dichas concentraciones suelen originar efectos secundarios. Las dosis bajas de teofilina, con las que se obtienen concentraciones plasmáticas de 5 a 10 mg/L, tienen efectos aditivos a los de los corticosteroides inhalados y son en particular útiles en los individuos con asma grave. Por tal razón, el hecho de no administrar teofilina a tales pacientes puede ocasionar un gran deterioro en el control de su enfermedad. El fármaco se tolera bien con dosis bajas. Antes se utilizaba una presentación intravenosa (sal soluble de teofilina) para tratar el asma grave, pero en la actualidad ha sido sustituida en gran medida por los SABA inhalados, que son más eficaces y tienen menos efectos secundarios. En ocasiones la aminofilina se administra (por goteo IV lento) en individuos con exacerbaciones graves, resistentes a grandes dosis de agonistas β_2 de acción breve.

EFECTOS SECUNDARIOS La teofilina oral se absorbe de modo satisfactorio y se inactiva en gran medida en el hígado. Sus efectos secundarios dependen de la concentración plasmática; en algunos casos es conveniente medir el fármaco en plasma para determinar la dosis correcta. Los efectos secundarios más comunes, como náusea, vómito y cefalea, son producidos por la inhibición de la fosfodiesterasa. También puede haber diuresis y palpitaciones, y cuando se utilizan grandes concentraciones aparecen arritmias cardiacas, convulsiones epilépticas y muerte por antagonismo del receptor de adenosina. Los efectos secundarios dependen de la concentración plasmática del fármaco y son raros cuando estas concentraciones son menores de 10 mg/L. El fármaco es metabolizado por el citocromo P450 (CYP450) en el hígado, y por eso las concentraciones plasmáticas del mismo pueden aumentar con la acción de fármacos que bloquean dicho citocromo, como la eritromicina y el alopurinol. Otros fármacos también reducen la depuración mediante otros mecanismos que conducen a un incremento de la concentración plasmática **(cuadro 309-3)**.

CUADRO 309-3 Factores que modifican la depuración de teofilina

Incremento de la depuración
• Inducción de enzimas (rifampicina, fenobarbital, etanol)
• Tabaquismo (tabaco o marihuana)
• Dieta rica en proteínas y con pocos carbohidratos
• Carne asada
• Niñez
Disminución de la depuración
• Inhibición de enzimas (por cimetidina, eritromicina, ciprofloxacina, alopurinol, zileuton, zafirlukast)
• Insuficiencia cardiaca congestiva
• Hepatopatía
• Neumonía
• Infección viral y vacunación
• Dieta rica en carbohidratos
• Senectud

TRATAMIENTOS CON CONTROLADORES

Corticosteroides inhalados (ICS) Los ICS son con mucho los controladores más eficaces del asma y su empleo oportuno ha revolucionado el tratamiento antiasmático.

MECANISMO DE ACCIÓN Los ICS son los antiinflamatorios contra el asma más eficaces porque disminuyen el número de células inflamatorias y también su activación en el árbol bronquial. Los ICS disminuyen el número de neutrófilos en las vías respiratorias y en el esputo y también el número de linfocitos T activados y mastocitos de superficie en la mucosa de las vías respiratorias. Es posible que estos efectos expliquen la disminución de la hiperreactividad de las vías respiratorias cuando se administran por largo tiempo los ICS.

Los mecanismos moleculares de acción de los corticosteroides incluyen algunos efectos en el proceso inflamatorio. El principal efecto es anular la transcripción de múltiples genes activados que codifican proteínas de inflamación como las citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión y enzimas de tipo inflamatorio. Este efecto comprende varios mecanismos como la inhibición de los factores de transcripción NFκB, pero un mecanismo importante es el reclutamiento de HDAC2 para el complejo de gen de inflamación que revierte la acetilación de histona asociada a la mayor transcripción génica. Los corticosteroides también activan los genes antiinflamatorios, como el de la proteína cinasa activada por mitógenos fosfatasa-1 e intensifican la expresión de los receptores β_2. Gran parte de los efectos secundarios metabólicos y endocrinos de los corticosteroides también son mediados por la activación de transcripción.

USO CLÍNICO Los corticosteroides inhalados son, con mucho, los controladores más eficaces del asma y ayudan a combatir la enfermedad de cualquier gravedad y duración. Los ICS por lo común se aplican dos veces al día, pero a veces son eficaces sólo una vez en el caso de que los síntomas no sean intensos. Estos fármacos mejoran de modo rápido los síntomas del asma y, en cuestión de días, mejora la función pulmonar. También son eficaces para evitar los síntomas como EIA y las exacerbaciones nocturnas y las graves. Los ICS disminuyen la AHR, pero se necesita que transcurran varios meses con su administración para lograr la mejoría máxima. El empleo temprano de ICS al parecer evita cambios irreversibles en la función de las vías respiratorias que surgen con el asma crónica. La interrupción de los corticosteroides origina un deterioro lento del control de la enfermedad, lo que indica que suprimen la inflamación y los síntomas, pero no curan el problema básico. En la actualidad son los fármacos de primera línea en individuos con asma persistente, pero en caso de que no se controlen los síntomas con dosis bajas por lo regular se agrega un agonista β_2 de acción prolongada en la fase siguiente.

EFECTOS SECUNDARIOS Los efectos secundarios locales incluyen ronquera (disfonía) y candidosis bucal, cuya frecuencia puede disminuir con un dispositivo espaciador de gran volumen. Ha habido preocupación por los efectos secundarios sistémicos de la absorción en los pulmones, pero en innumerables estudios se ha demostrado que los corticosteroides originan mínimos efectos sistémicos **(fig. 309-7)**. Con las dosis máximas recomendadas puede haber moderada supresión de las concentraciones de cortisol en plasma y orina, pero no hay pruebas convincentes de que su uso prolongado retrase el crecimiento en niños o cause osteoporosis en adultos. Por tal razón, el control eficaz del asma por medio de ICS disminuye el número de ciclos de corticosteroides sistémicos necesarios, y así aminora la exposición general a este tipo de fármacos.

Corticosteroides sistémicos La hidrocortisona o la metilprednisolona se administra por vía IV para tratar el asma grave y aguda, aunque algunos estudios indican que los preparados orales tienen la misma eficacia y son más fáciles de administrar. Se administra un ciclo de corticosteroides orales (por lo común prednisona o prednisolona a razón de 30 a 45 mg una vez al día durante cinco a 10 días) para combatir las exacerbaciones agudas de la enfermedad y no es necesario disminuir de manera gradual la dosis. Cerca de 1% de los asmáticos necesita dosis de sostén de los preparados orales: es importante fijar la dosis mínima necesaria para mantener el control. Los efectos secundarios generales constituyen un problema importante, como obesidad troncal, formación fácil de equimosis, osteoporosis, diabetes, hipertensión, úlceras gástricas, miopatía proximal, depresión y cataratas. Ante estas dificul-

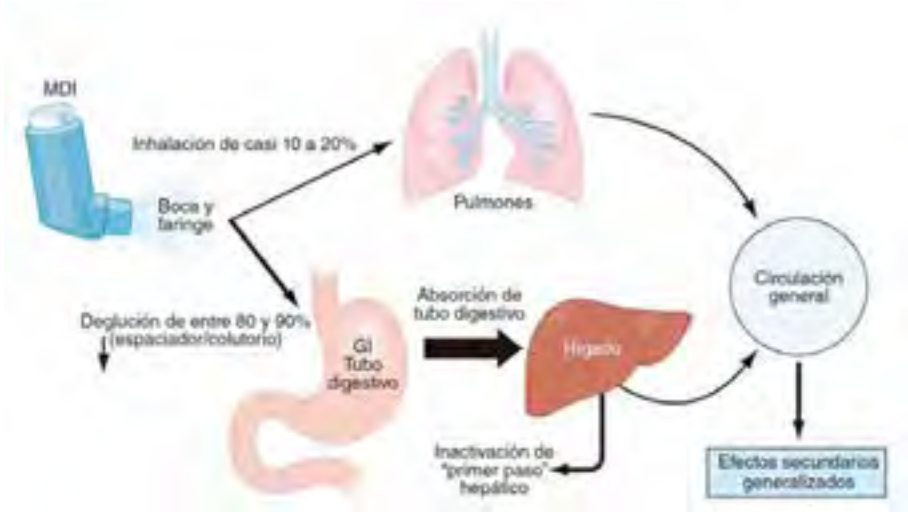


FIGURA 309-7. Farmacocinética de los corticosteroides inhalados. GI, tubo digestivo (*gastrointestinal*); MDI, inhalador con dosímetro (*metered-dose inhaler*).

tades, se puede pensar en la posibilidad de administrar algún tratamiento que necesite de menos esteroides. Si el tratamiento de sostén con los productos orales es imprescindible, es importante medir de manera seriada la densidad ósea para iniciar las medidas preventivas con bisfosfonatos o estrógenos en las posmenopáusicas con disminución de la densidad ósea. El acetónido de triamcinolona intramuscular es un preparado de liberación prolongada que a veces se utiliza en individuos que no cumplen con el tratamiento, pero la miopatía proximal constituye un problema grave.

Antileucotrienos Los cisteinil-leucotrienos son broncoconstrictores potentes que originan aumento de la permeabilidad capilar y acentúan la inflamación eosinófila por la activación de los receptores cys-LT_1. Estos mediadores de la inflamación son producidos sobre todo por los mastocitos y, en menor medida, por los eosinófilos en el asma. Los antileucotrienos como montelukast y zafirlukast bloquean estos receptores y ocasionan un modesto beneficio clínico en el asma. Son menos eficaces que los corticosteroides inhalados para el control de la enfermedad y ejercen menos efectos sobre la inflamación del árbol bronquial, pero son útiles como tratamiento complementario en algunos sujetos en quienes no se logra control con dosis bajas de corticosteroides inhalados (aunque son menos eficaces que los LABA). Estos fármacos se administran por vía oral una o dos veces al día y son tolerados sin grandes problemas. Algunos sujetos muestran una mejor respuesta que otros a los antileucotrienos, lo que no ha sido vinculado de manera convincente con diferencias genómicas en la vía de leucotrienos.

Cromonas El cromolín y el nedocromil sódicos son controladores de asma que al parecer inhiben la activación de los mastocitos y nervios sensitivos y por ello logran bloquear el asma inducida por algún elemento desencadenante como el ejercicio, y los síntomas inducidos por alérgenos y dióxido de azufre. Las cromonas son poco útiles en el tratamiento a largo plazo del asma por su acción tan corta (hay que administrarlas como mínimo cuatro veces al día por inhalación). Son inocuas y a pesar de que han tenido enorme aceptación en el tratamiento del asma de niños, en la actualidad se prefieren los ICS en dosis bajas porque son más eficaces y tienen un perfil de inocuidad probado.

Tratamientos para reducir los esteroides Con el fin de reducir la dosis necesaria de corticosteroides orales en personas con asma grave y efectos secundarios importantes se han administrado varios tratamientos con inmunomoduladores. Se han utilizado con este fin metotrexato, ciclosporina A, azatioprinas, sales de oro y gammaglobulina intravenosa, pero con ninguno de ellos se han logrado beneficios a largo plazo y cada uno se acompaña de un riesgo relativamente alto de ocasionar efectos secundarios.

Anti-IgE El omalizumab es un anticuerpo bloqueador que neutraliza la IgE circulante sin unirse a la IgE unida a las células; de este modo inhibe las reacciones mediadas por IgE. Se ha demostrado que este tratamiento reduce el número de exacerbaciones en individuos con asma grave y mejora el control de la enfermedad. Sin embargo, su costo es alto y sólo se utiliza en determinados pacientes sin control pese a las dosis máximas de fármacos inhalados e IgE circulante dentro de límites específicos. Hay que emprender un tratamiento de prueba durante tres a cuatro meses para demostrar algún beneficio objetivo. El omalizumab por lo común se aplica por vía subcutánea cada dos a cuatro semanas y al parecer no conlleva efectos secundarios notables, aunque en ocasiones excepcionales se observa anafilaxia.

Inmunoterapia La inmunoterapia específica con extractos inyectados de pólenes o ácaros del polvo doméstico no ha sido muy eficaz para controlar el asma y puede originar anafilaxia. Sus efectos secundarios disminuyen si se administran por la vía sublingual. No se recomienda en muchos de los protocolos antiasmáticos porque no hay pruebas de su eficacia clínica.

Otros tratamientos Los tratamientos no farmacológicos, como acupuntura, quiropraxia, control de respiración, yoga y espeleoterapia, han tenido gran aceptación en algunos pacientes. Sin embargo, estudios con grupo testigo sugieren que carecen de eficacia y es imposible recomendarlos. A pesar de todo, no originan efectos nocivos y se pueden utilizar mientras dure el tratamiento conservador.

Tratamientos futuros Ha sido difícil descubrir nuevos fármacos, en especial debido a que los corticosteroides y agonistas β_2 son muy eficaces en la mayoría de los asmáticos. Sin embargo, se necesita contar con nuevos tratamientos para los sujetos con asma resistente que muestran efectos secundarios con los corticosteroides administrados por vía sistémica. Los antagonistas de mediadores específicos tienen escaso o nulo beneficio en la enfermedad, aparte de los antileucotrienos, cuyo efecto es bastante débil, lo que quizá refleja el hecho de que participen múltiples mediadores. El bloqueo de los anticuerpos contra IL-5 podría reducir las exacerbaciones en pacientes muy específicos que presentan eosinófilos en el esputo a pesar de la administración de dosis altas de corticosteroides, en tanto los anticuerpos contra TNF-α no son eficaces en el asma grave. Los nuevos antiinflamatorios que se encuentran en fase de desarrollo y de estudios clínicos son los inhibidores de la fosfodiesterasa-4, NFκB y p38 MAP cinasa. Sin embargo, es posible que tales fármacos, que actúan en las vías de transducción de señales comunes para muchas células, tengan efectos secundarios molestos que obliguen a administrarlos por inhalación. La inmunoterapia más eficaz y segura con fragmentos del péptido de los alérgenos de los linfocitos T o la vacuna con DNA se están investigando. También se están evaluando algunos productos bacterianos como oligonucleótidos CpG, que estimulan la inmunidad por medio de T_H1 o linfocitos T reguladores.

TRATAMIENTO DEL ASMA CRÓNICA

El tratamiento a largo plazo del asma tiene varias finalidades (cuadro 309-2). Es importante corroborar de manera objetiva el diagnóstico por medio de espirometría o mediciones del flujo espiratorio máximo (PEF) en casa. Es importante evitar el contacto con los elementos desencadenantes del asma como alérgenos o sustancias del entorno laboral, en tanto que otros, como el ejercicio y la niebla, que originan síntomas transitorios constituyen un signo de que es necesario aumentar el tratamiento con controladores. Es importante valorar si los síntomas del

CUADRO 309-4 Control del asma

Características	Control total (todos los elementos siguientes)	Control parcial	Sin control
Síntomas diurnos	Ninguno (≤2/semana)	>2/semana	Tres o más características de la forma con control parcial
Restricción de actividades	Ninguna	Cualquiera	
Síntomas nocturnos/despertamiento	Ninguna	Cualquiera	
Necesidad de un tratamiento para alivio/ rescate	Ninguna (≤2/semana)	>2/semana	
Función pulmonar (PEF o FEV_1)	Normal	<80% del valor pronosticado o la mejor cifra personal (si se conoce)	

Abreviaturas: FEV_1, volumen espiratorio forzado en 1 s; PEF, flujo espiratorio máximo.

asma están controlados, el despertar nocturno, si necesita inhaladores de alivio, si puede realizar sus actividades y si la función pulmonar es adecuada **(cuadro 309-4)**. También es importante el costo de los fármacos y evitar los efectos secundarios. Se cuenta con varios cuestionarios validados para cuantificar el control del asma, el llamado *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ) y la prueba *Asthma Control Test* (ACT).

Tratamiento gradual En el caso del asma leve intermitente, lo único que se necesita es administrar un agonista β_2 de acción breve **(fig. 309-8)**. Sin embargo, el empleo de un fármaco paliativo más de tres veces por semana denota la necesidad de utilizar un controlador de manera periódica. El tratamiento más indicado en todos los pacientes consiste en la administración de corticosteroides inhalados dos veces al día. Por lo general se comienza con una dosis intermedia (200 µg dos veces al día de dipropionato de beclometasona [BDP, *beclomethasone dipropionate*] o un equivalente) y se reduce la dosis si después de 90 días los síntomas disminuyen. De no lograr el control, se agrega un LABA. Lo más cómodo es cambiar a un inhalador combinado. La dosis del fármaco controlador debe ajustarse en estos casos, a juzgar por la necesidad de utilizar el inhalador como técnica de rescate. También se pueden administrar dosis bajas de teofilina o un antileucotrieno, pero son menos eficaces que los LABA. En personas con asma grave también es útil la teofilina oral en dosis bajas, y cuando hay estenosis irreversible del árbol bronquial es conveniente probar el bromuro de tiotropio, anticolinérgico de acción prolongada. Si la enfermedad no responde pese a la aplicación de los fármacos en sus dosis máximas recomendadas, es importante corroborar si el paciente cumple con el tratamiento y conoce la técnica para usar el inhalador. En dichos enfermos se necesitan algunas dosis de sostén de un corticosteroide oral y habrá que administrar la dosis mínima con que se logre el control. En los asmáticos que dependen de los esteroides y no responden al tratamiento se puede intentar el omalizumab. Una vez controlada la enfermedad es importante disminuir poco a poco las dosis para llegar a la óptima que anule los síntomas.

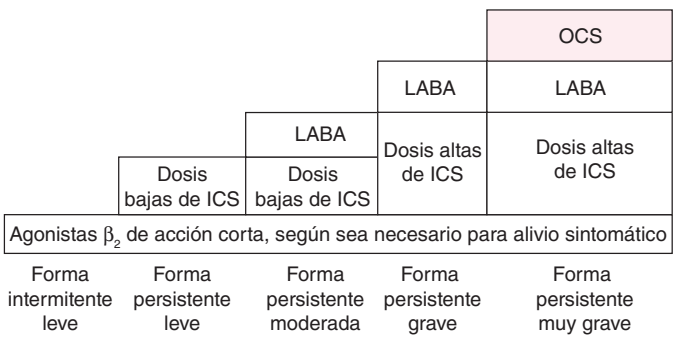


FIGURA 309-8. Estrategia escalonada en el tratamiento contra el asma según la gravedad de la enfermedad y la posibilidad de controlar los síntomas. ICS, corticosteroide inhalado; LABA, agonistas β_2 de larga acción; OCS, corticosteroides orales (*oral corticosteroid*).

Enseñanza Los asmáticos deben saber utilizar sus fármacos y conocer la diferencia entre un producto que alivia y otro que es controlador. Con la enseñanza se puede mejorar el cumplimiento del tratamiento, en particular con los corticosteroides inhalados. A todos los pacientes se les debe enseñar la forma correcta de usar sus inhaladores. En particular deben saber cómo identificar el agravamiento de su enfermedad y cómo aumentar su tratamiento. Se ha demostrado que los planes de acción entregados por escrito disminuyen las hospitalizaciones y las complicaciones en adultos y niños, y se recomiendan en particular en sujetos con enfermedad inestable que muestran exacerbaciones frecuentes.

ASMA GRAVE AGUDA

Los pacientes temen que la enfermedad se agrave y estas exacerbaciones pueden poner en peligro la vida. Uno de los principales objetivos del uso de un controlador es evitarlas; en este sentido la combinación de ICS y de inhaladores es muy eficaz.

Manifestaciones clínicas Los pacientes se percatan del aumento de la opresión retroesternal, las sibilancias y la disnea, que a menudo no se alivian con el inhalador. En las exacerbaciones graves, el individuo puede quedar prácticamente sin aire, al grado de no poder terminar las frases, y también puede mostrar cianosis. En la exploración por lo regular se advierte hiperventilación e hiperinflación y taquicardia. Puede haber pulso paradójico, aunque rara vez es un signo clínico útil. Se advierte disminución extraordinaria de las cifras obtenidas por espirometría y en PEF. Los gases en sangre arterial en el aire muestran hipoxia y PCO_2, a menudo baja por la hiperventilación. La PCO_2 normal o en aumento constituye un indicador de que es inminente la insuficiencia respiratoria y obliga a emprender vigilancia y tratamiento inmediatos. Los signos radiográficos del tórax por lo regular no son útiles, pero pueden indicar la presencia de neumonía o neumotórax.

TRATAMIENTO ASMA AGUDA Y GRAVE

Es necesario administrar por mascarilla oxígeno en concentraciones altas para que la saturación del gas sea >90%. El elemento fundamental del tratamiento lo constituyen dosis altas de SABA, de acción breve por nebulización o por un inhalador con dosímetro y espaciador. En personas muy graves con inminente insuficiencia respiratoria se pueden administrar agonistas β_2 por vía IV. Se puede agregar un anticolinérgico nebulizado si no se obtiene una respuesta satisfactoria con los solos agonistas β_2 porque se logran efectos aditivos. En sujetos resistentes a productos inhalados puede ser eficaz el goteo IV lento de aminofilina, pero es importante vigilar sus concentraciones en sangre, en especial si la persona ha recibido teofilina oral. También se ha demostrado que es eficaz el sulfato de magnesio por vía IV o por nebulización cuando se agrega a los agonistas β_2 inhalados, y es tolerado en forma relativamente adecuada, pero no se recomienda para uso sistemático. Puede estar indicada la intubación con fines profilácticos en caso de inminencia de la insuficiencia respiratoria cuando la $PaCO_2$ es normal o aumenta. En individuos con insuficiencia respiratoria se necesita la intubación y la ventilación artificial. Dichos pacientes pueden beneficiarse de algún anestésico como el halotano si no han mejorado con los broncodilatadores habituales. Nunca se administrarán sedantes, porque pueden deprimir la ventilación. Los antibióticos tampoco se emplearán de modo sistemático, salvo que existan signos de neumonía.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Asma resistente al tratamiento Es fácil controlar a la mayoría de los asmáticos con el fármaco adecuado, pero es difícil el control en una proporción pequeña de ellos (cerca de 5 a 10%), a pesar de la inhalación máxima de fármacos. Algunos de los pacientes necesitarán tratamiento de sostén con corticosteroides orales. En estos casos, es importante investigar y corregir cualquier mecanismo que pudiera agravar el asma. Se conocen dos cuadros principales de asma difícil: algunos individuos muestran síntomas persistentes y función pulmonar deficiente a pesar del tratamiento apropiado, en tanto que otros pueden tener función pulmonar normal o casi normal, pero exacerbaciones graves intermitentes (a veces letales).

MECANISMOS La causa más frecuente del control inadecuado del asma es el incumplimiento del tratamiento, en particular los corticosteroides inhala-

dos. Es posible que los pacientes no cumplan con el tratamiento de los corticosteroides inhalados porque no obtienen un beneficio clínico inmediato o se preocupan por sus efectos secundarios. Es difícil vigilar si el paciente cumple con la administración de corticosteroides inhalados, porque no hay mediciones útiles del plasma que puedan realizarse, pero se puede identificar el problema si se mide la excreción fraccionada de NO inducida (F_ENO). La tasa de cumplimiento puede mejorar si se administra ICS en combinación con LABA, que permite el alivio de síntomas. Se puede medir el cumplimiento del tratamiento oral por la supresión del cortisol plasmático y la obtención de la concentración calculada de prednisona/prednisolona en el plasma. Se conocen factores que dificultan el control del asma, como la exposición a niveles ambientales grandes de alérgenos o factores laborales no identificados. La rinosinusitis grave puede dificultar el control del asma; hay que tratar de manera intensiva cualquier enfermedad de las vías respiratorias altas. El asma puede empeorar con algunos productos como los bloqueadores adrenérgicos β, el ácido acetilsalicílico y otros inhibidores de la ciclooxigenasa (COX). Algunas mujeres tienen un empeoramiento grave premenstrual de su enfermedad que no mejora con corticosteroides y obliga a administrar progesterona o factores liberadores de gonadotropina. Unas cuantas enfermedades sistémicas dificultan el control del asma, pero el hipertiroidismo y el hipotiroidismo pueden agravar los síntomas y hay que identificar tales problemas si se sospecha su presencia.

Estudios de biopsia bronquial en asma resistente al tratamiento pueden mostrar el típico patrón eosinófilo de inflamación, en tanto que en otros predomina el patrón neutrófilo. Puede haber incremento del número de linfocitos T_H1, linfocitos T_H17 y de linfocitos CD8 en el asma leve y una mayor expresión de TNF-α. En estos pacientes es frecuente observar cambios estructurales en el árbol bronquial que incluyen fibrosis, angiogénesis y engrosamiento de la capa de músculo liso en dicho árbol.

Asma resistente a corticosteroides Algunos asmáticos tienen una respuesta inadecuada a los corticosteroides y muestran diversas anomalías moleculares que entorpecen la acción antiinflamatoria de ellos. La resistencia completa a dichos fármacos es muy rara y afecta a menos de una persona en 1 000 pacientes. Se define porque no hay reacción a una dosis alta de prednisona/prednisolona orales (40 mg al día más de dos semanas), idealmente en un periodo de dos semanas y con ajuste de placebo. Una situación más frecuente es la menor sensibilidad a los corticosteroides cuando el control de la enfermedad obliga usar las presentaciones orales (asma dependiente de corticosteroides). En todos los individuos con mala respuesta a estos fármacos, se advierte disminución de la respuesta de monocitos y linfocitos circulantes a los efectos antiinflamatorios de los corticosteroides *in vitro* y menor palidez cutánea en reacción a los corticosteroides tópicos. Se han descrito algunos mecanismos que incluyen exceso de AP-1, factor de transcripción, incremento en la forma con dehiscencia alternativa del receptor GR-β de glucocorticoide, un patrón anormal de la acetilación de histona en respuesta a los corticosteroides, un defecto en la producción de IL-10 y una menor actividad de histona desacetilasa (como ocurre en EPOC). Estas observaciones sugieren que es posible que existan mecanismos heterogéneos de resistencia a tales fármacos y no se sabe si dichos mecanismos dependen de factores genéticos.

Asma lábil Algunos sujetos muestran variaciones caóticas en su función pulmonar a pesar de recibir fármacos apropiados. Algunos tienen un cuadro persistente de variabilidad y a veces necesitan corticosteroides orales o en ocasiones el goteo IV continuo de agonistas β_2 (asma lábil de tipo 1), en tanto que otros por lo regular tienen función pulmonar normal o casi normal, pero disminuciones impredecibles y repentinas de la función de tales órganos que pueden culminar en el fallecimiento (asma lábil de tipo 2). Es difícil tratar a estos últimos pacientes porque no reaccionan de manera satisfactoria a los corticosteroides y el empeoramiento del asma no se revierte con los broncodilatadores inhalados. El fármaco más eficaz es la epinefrina subcutánea, lo cual sugiere que es posible que el agravamiento constituya una reacción anafiláctica localizada en el árbol bronquial, en zonas con edema. En algunos de los pacientes puede haber alergia a alimentos específicos. Habrá que enseñar a tales personas a administrarse por sí mismas epinefrina y portar un indicador de alerta de tipo médico.

TRATAMIENTO ASMA RESISTENTE

Esta clase de asma es difícil de controlar, por definición. Es importante corroborar que el enfermo cumple con el tratamiento y usa en forma correcta los inhaladores, e identificar y eliminar cualquier elemento desencadenante oculto. En algunos enfermos son útiles dosis pequeñas de teofilina, y se ha observado que al interrumpir su uso se empeoran los síntomas en muchos pacientes. Muchos de estos enfermos necesitarán dosis de corticosteroides orales como tratamiento de sostén y habrá que determinar la dosis mínima con la que se logre un control satisfactorio por medio del ajuste cuidadoso de las dosis. Rara vez son eficaces los tratamientos para reducir los esteroides. En algunos sujetos con asma alérgica es eficaz el omalizumab, en particular si hay exacerbaciones frecuentes. El tratamiento con anti-TNF no es eficaz en el asma grave y no debe usarse. En algunos pacientes es conveniente el goteo IV de agonistas β_2. Se necesitan nuevos fármacos para tales enfermos, que en la actualidad consumen un volumen desproporcionado de atención y costo médicos.

Asma sensible a ácido acetilsalicílico Una pequeña proporción de asmáticos (cerca de 1 a 5%) empeora con el ácido acetilsalicílico y otros inhibidores de la COX, situación que surge con mayor frecuencia en individuos con la forma grave y en otros con hospitalizaciones frecuentes. El asma sensible a ácido acetilsalicílico es un subtipo muy bien definido de la enfermedad que a menudo es antecedido por rinitis perenne y pólipos nasales en sujetos no atópicos con la forma de la enfermedad de comienzo tardío. El ácido acetilsalicílico, incluso en dosis pequeñas, suele desencadenar rinorrea, irritación conjuntival, hiperemia facial y sibilancias. Existe una predisposición genética a la mayor producción de cisteinil-leucotrienos con polimorfismo funcional de *cis*-leucotrienos C_4 sintasa. El asma es desencadenada por inhibidores de la COX, pero persiste incluso cuando no se usan. Los inhibidores no selectivos de la COX no se utilizarán en absoluto, pero los de tipo selectivo COX2 al parecer son inocuos cuando se necesita un analgésico antiinflamatorio. El asma sensible a ácido acetilsalicílico suele mejorar con la administración habitual de un corticosteroide inhalado. En tales enfermos deben ser eficaces los antileucotrienos, pero no son más eficaces que en el asma alérgica. A veces se necesita la desensibilización de ácido acetilsalicílico, pero tal tarea la emprenderán sólo centros especializados.

Asma en el anciano El asma puede comenzar a cualquier edad, incluida la senectud. Los principios del tratamiento son iguales que en cualquier otro asmático, pero a veces constituyen un problema los efectos secundarios de los tratamientos que incluyen temblor muscular con los agonistas β_2 y más efectos secundarios sistémicos con los corticosteroides inhalados. En el grupo de ancianos son más frecuentes los trastornos coexistentes y hay que considerar las interacciones con fármacos como bloqueadores β_2, inhibidores de la COX y fármacos que pudieran afectar el metabolismo de teofilina. Hay una mayor frecuencia de EPOC en ancianos y puede coexistir con asma. Un lapso de prueba de corticosteroides orales llega a ser muy útil para corroborar la sensibilidad del asma a los esteroides.

Embarazo Cerca de 33% de la asmática embarazada mejora durante la gestación, otro 33% muestra deterioro y 33% restante no presenta cambios. Es importante conservar el control satisfactorio de la enfermedad porque si es deficiente pudiera tener efectos nocivos en el desarrollo del feto. El cumplimiento del tratamiento puede constituir un problema porque suele haber preocupación por los efectos de los antiasmáticos en el desarrollo del producto. Los fármacos utilizados durante muchos años para combatir el asma han sido inocuos y sin capacidad teratógena; incluyen agonistas β_2 de acción breve, ICS y teofilina; hay menor información respecto de la seguridad de las nuevas clases de fármacos como LABA, antileucotrienos y anti-IgE. Si se necesita un corticosteroide oral será mejor usar prednisona y no prednisolona porque el hígado del feto no la transforma en prednisolona activa, lo cual protege al producto de los efectos generalizados del corticosteroide. En el caso de mujeres que utilizan estos fármacos no hay contraindicación para la lactancia.

Tabaquismo Cerca de 20% de los asmáticos fuma, lo cual pudiera empeorar la enfermedad en varias formas. Los asmáticos fumadores tienen la enfermedad en su forma más grave, necesitan con mayor frecuencia hospitalizaciones, presentan un deterioro más rápido de la función pulmonar y están expuestos a un mayor peligro de fallecer por asma, que los asmáticos que no fuman. Hay pruebas de que el tabaquismo interfiere en las acciones antiinflamatorias de los corticosteroides porque disminuye el nivel de HDAC2, y obliga a usar dosis más altas para controlar la enfermedad. El abandono del tabaquismo mejora la función pulmonar y revierte la resistencia a esteroides; por eso hay que recurrir a buenas estrategias para dejar de fumar. En las fases iniciales de la suspensión del tabaco algunos pacientes señalan un agravamiento temporal del asma, tal vez debido a que se pierde el efecto broncodilatador del óxido nítrico del humo del cigarrillo.

Cirugía Si el asma está controlada en forma satisfactoria no existe contraindicación para la anestesia general y la intubación. Los individuos que

reciben corticosteroides orales mostrarán supresión suprarrenal y es necesario aumentar la dosis del fármaco oral de inmediato antes de la operación. También recibirán dosis de refuerzos de corticosteroides orales antes de la operación los sujetos con FEV_1 <80% de sus niveles normales. Las dosis altas de mantenimiento de corticosteroides pudieran constituir contraindicación para operar, porque aumentan los peligros de infección y retrasan la cicatrización de heridas.

Aspergilosis broncopulmonar La aspergilosis broncopulmonar (BPA, *bronchopulmonary aspergillosis*) es rara y es consecuencia de la reacción alérgica de los pulmones a las esporas de *Aspergillus fumigatus* inhaladas y a veces de otras especies de *Aspergillus*. Siempre es positiva la prueba de punción a *A. fumigatus,* en tanto que las precipitinas séricas de *Aspergillus* están en concentraciones bajas o no se detectan. Habitualmente, se advierten infiltrados eosinófilos pasajeros en los pulmones, en particular en los lóbulos superiores. A medida que las vías respiratorias son bloqueadas por tapones mucoides con abundantes eosinófilos, los individuos pueden expectorar tapones pardos y mostrar hemoptisis. La BPA puede originar bronquiectasia que afecta en particular la porción central del árbol bronquial si no es suprimida por corticosteroides. El asma es controlada en la forma habitual por ICS, pero es necesario emprender un ciclo de corticosteroides orales si hay algún signo de empeoramiento o se identifican en las radiografías opacidades pulmonares. Es conveniente la administración del antimicótico oral itraconazol para evitar exacerbaciones.

310 Neumonitis por hipersensibilidad e infiltrados pulmonares con eosinofilia

Praveen Akuthota, Michael E. Wechsler

NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

INTRODUCCIÓN Y DEFINICIÓN

La neumonitis por hipersensibilidad (HP, *hypersensitivity pneumonitis*), conocida también como alveolitis alérgica extrínseca, es una neumopatía que proviene de exposición por inhalación a diversos antígenos, que culmina en una respuesta inflamatoria de los alvéolos y vías respiratorias finas. Las manifestaciones generalizadas como fiebre y fatiga acompañan a los síntomas del aparato respiratorio. La sensibilización a un antígeno inhalado, como se manifiesta por la presencia de anticuerpos circulantes específicos de tipo IgG, es necesaria para la génesis de HP, pero la sola sensibilización no basta como característica definitoria, porque muchas personas sensibilizadas no terminan por presentar HP. La incidencia y la prevalencia de HP son variables y dependen de la geografía, la ocupación, pasatiempos y el entorno de la cohorte estudiada. Un fenómeno no explicado es la disminución del riesgo que presentan los fumadores, de mostrar HP.

ANTÍGENOS LESIVOS

La HP puede ser causada por un gran número de posibles antígenos inhalados lesivos (cuadro 310-1). Los antígenos y las situaciones ambientales heterogéneas descritas y vinculadas con HP han originado una lista cada vez más amplia de nombres aplicados a formas específicas de HP. Se ha achacado a antígenos derivados de hongos, bacterias, micobacterias, proteínas de pájaros y sustancias químicas, ser la causa de HP.

Las categorías de individuos expuestos al riesgo particular de exposición a antígenos en Estados Unidos incluyen granjeros, propietarios de pájaros y aves, trabajadores industriales y usuarios de instalaciones que usan agua caliente. El llamado pulmón de granjero surge como consecuencia de exposición a una de las fuentes posibles de antígenos bacterianos o micóticos como granos, heno con mohos o materiales en silos. Entre los posibles antígenos nocivos están los actinomicetos termófilos o especies de *Aspergillus*. El llamado pulmón de criador de pájaros (también calificado con los nombres que corresponden a las aves específicas) es una entidad que debe ser considerada en individuos que señalan el antecedente de criar pájaros en su hogar y que es desencadenado por la exposición a antígenos provenientes de plumas, excrementos y proteínas séricas. La exposición laboral a los pájaros también puede ocasionar HP, como se advierte en el pulmón del criador de aves de corral. El pulmón de trabajador de industria química es

CUADRO 310-1 Ejemplos de neumonitis por hipersensibilidad

Enfermedad	Antígeno	Origen
Cultivo/Preparación de alimentos		
Pulmón de granjero	Actinomicetos termófilos (como *Saccharopolyspora rectivirgula*); hongos	Granos, heno con mohos, material en silos
Bagazosis	Actinomicetos termófilos	Caña de azúcar
Pulmón del lavador de quesos	*Penicillum casei; Aspergillus clavatus*	Quesos
Pulmón del cafetalero	Polvo de café en grano	Granos de café
Pulmón del trabajador de malta	Especies de *Aspergillus*	Cebada
Pulmón del molinero	*Sitophilus granarius* (gusano del trigo)	Harina de trigo
Pulmón del cultivador de setas	Actinomices termófilo; esporas de setas	Setas
Pulmón del recolector de patatas	Actinomicetos termófilos; especies de *Aspergillus*	Heno mohoso alrededor de las patatas
Pulmón del cultivador de tabaco	Especies de *Aspergillus*	Tabaco
Pulmón del vitivinocultor	*Botrytis cinerea*	Uvas
Pájaros y otros animales		
Pulmón del criador de pájaros (recibe nombre según los pájaros específicos a que está expuesto)	Proteínas provenientes de periquitos, palomas, periquitos australianos	Plumas de pájaros, excrementos y proteínas del suero
Fiebre de patos	Plumas y proteínas del suero de patos	Patos
Pulmón del trabajador de harina de pescado	Polvo de harina de pescado	Harina de pescado
Pulmón del peletero	Polvo de pieles de animales	Pieles de animales
Pulmón del trabajador de laboratorio	Orina, suero o piel de ratas	Ratas de laboratorio
Pulmón del paciente que inhala extracto de hipófisis	Proteínas animales	Polvo de hipófisis de origen bovino y porcino
Pulmón del criador de aves de corral	Proteínas del suero de pollos	Pollos
Enfermedad de manipulación de pavos	Proteínas del suero de pavos	Pavos
Otras exposiciones laborales y ambientales		
Pulmón del trabajador en la industria química	Isocianatos	Espuma de poliuretano, barnices, latas
Pulmón del trabajador de detergentes	Enzimas de *Bacillus subtilis*	Detergente
Pulmón del trabajador de instalaciones con agua caliente	Especies de *Cladosporium;* complejo de *Mycobacterium avium*	Agua contaminada, moho en el techo
Fiebre de humidificación (y pulmón por aire acondicionado)	Diversos microorganismos que incluyen *Aureobasidium pullulans; Candida albicans;* actinomicetos termófilos; especies de *Mycobacterium; Klebsiella oxytoca; Naegleria gruberi*	Humidificadores y acondicionadores de aire (agua contaminada)
Pulmón del operador de aparatos	Especies de *Pseudomonas y de micobacterias*	Líquido de labrar metales
Pulmón del usuario de sauna	Especies de *Aureobasidium;* otros antígenos	Agua de sauna
Suberosis	*Penicillium glabrum; Chrysonilia sitophila*	Polvo de corcho
Neumonitis de tipo estival	*Trichosporon cutaneum*	Ácaros del polvo casero; excremento de aves
Pulmón de maderero	Especies de *Alternaria; Bacillus subtilis*	Polvos de roble, cedro, pino y caoba

inducido por la exposición a antígenos químicos laborales como el diisocianato de difenilmetano y el diisocianato de tolueno. Las micobacterias pueden causar HP y no infección franca, fenómeno observado en el pulmón de usuarios de agua caliente y en HP causada por líquidos de metalurgia.

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología de HP no se ha dilucidado en detalle a nivel inmunológico, aunque se ha confirmado que la HP es una entidad mediada por mecanismos inmunitarios que se producen en reacción a antígenos inhalados que son lo suficientemente pequeños como para depositarse en la porción distal de las vías respiratorias y los alvéolos. Desde la perspectiva de los linfocitos se ha definido a la HP como un trastorno con características inflamatorias T_H1. Sin embargo, datos recientes sugieren que subgrupos de linfocitos T_H17 pudieran participar también en la patogenia de la enfermedad. La presencia de anticuerpos de tipo IgG desencadenantes contra antígenos específicos en HP sugiere una participación decisiva de la inmunidad adaptativa en la fisiopatología de HP, pero también hacen una contribución importante los mecanismos inmunitarios innatos; lo anterior se esclarece por la observación de que en HP se activan los receptores tipo Toll y las proteínas señalizadoras anterógradas como MyD88. No se ha definido una base genética neta en el caso de HP, pero en cohortes específicas se han observado polimorfismos en genes que participan en el procesamiento y presentación de antígenos, que incluyen TAP1 y el complejo de histocompatibilidad mayor de tipo II.

CUADRO CLÍNICO INICIAL

Ante la heterogeneidad que priva entre los pacientes, la variabilidad en los antígenos nocivos y las diferencias en la intensidad y la duración de la exposición a ellos, el cuadro inicial de HP es variable, como consecuencia. Las categorías en cuestión no son del todo satisfactorias para captar tal variabilidad, pero por costumbre se ha subdivido a la HP en formas *agudas, subagudas* y *crónicas*. La HP aguda suele manifestarse en forma intrínseca 4 a 8 h después de la exposición al antígeno desencadenante, y a menudo su naturaleza es intensa. Los síntomas de orden sistémico que incluyen fiebre, escalofríos y malestar general son notables, y se acompañan de disnea. Dichas manifestaciones muestran resolución en término de horas o días si no persiste la exposición al antígeno nocivo. En el caso de HP subaguda que es consecuencia de la exposición constante al antígeno, en forma típica, el comienzo de los síntomas respiratorios y de orden sistémico es más gradual y se manifiesta en el transcurso de semanas. Un cuadro inicial semejante puede observarse como culminación de episodios intermitentes de HP aguda. La deficiencia respiratoria puede ser muy grave, pero las medidas para evitar el antígeno permiten esperar, en términos generales, la resolución de los síntomas, aunque con mayor lentitud, en el orden de semanas o meses, en comparación con lo que se observa en caso de HP aguda. El cuadro inicial de HP crónica puede comenzar todavía más lentamente en comparación con HP subaguda, con disnea progresiva, tos, fatiga, pérdida de peso e hipocratismo digital. El comienzo insidioso de los síntomas y el hecho de que a menudo no se detecta un episodio previo de HP aguda hacen muy difícil el diagnóstico de HP crónica. A diferencia de otras formas de HP, puede haber un componente irreversible de la perturbación respiratoria que no mejora con la eliminación del antígeno causal, del entorno del paciente. La evolución patológica de la insuficiencia respiratoria hipoxémica puede reflejar la que se observa en la fibrosis pulmonar idiopática (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*). La neumopatía fibrótica es un signo posible de HP crónica por la exposición a antígenos de pájaros, en tanto que en el pulmón de granjero se observa un fenotipo enfisematoso.

Las categorías de HP aguda, subaguda y crónica no bastan del todo para clasificar a la HP. El llamado *HP Study Group* observó en un análisis de conjuntos, que una cohorte de pacientes de HP se podría describir mejor en forma bipartita, es decir, un grupo presentaría los signos y síntomas sistémicos repetitivos, y el otro signos respiratorios más intensos.

Un dato que concuerda con la variabilidad del cuadro inicial de HP es la diversidad de los resultados. La HP que no ha evolucionado hasta llegar a la neumopatía crónica tiene puntos finales más favorables con una posible resolución, si se logra evitar la exposición al antígeno. Sin embargo, la HP crónica que culmina en fibrosis pulmonar tiene un pronóstico más insatisfactorio en el caso de pacientes que de forma crónica tienen el pulmón de criador de palomas, y en ellos se ha demostrado una cifra de mortalidad similar a la que priva en IPF.

DIAGNÓSTICO

No se cuenta con un conjunto de criterios aceptados de forma unánime para confirmar el diagnóstico de HP, pero este último depende predominantemente de corroborar el antecedente de exposición a un antígeno nocivo, que guardó correlación con síntomas respiratorios y sistémicos. Es importante obtener datos laborales y de exposición doméstica cuidadosos, por medio de anamnesis, y complementarlos si es necesario, por una visita del clínico al entorno laboral u hogareño. Averiguaciones específicas serán influidas por aspectos geográficos y la ocupación del paciente. Cuando se sospecha la existencia de HP con base en datos de la anamnesis, las investigaciones adicionales tienen como objetivo confirmar una respuesta inmunológica o fisiológica a la exposición de antígenos por inhalación, y para ello se recurrirá a estudios de imagen de tórax, pruebas de función pulmonar, estudios serológicos, broncoscopia y en ocasiones, biopsia de pulmón.

Estudios de imagen de tórax Los datos de las radiografías de tórax en casos de HP son inespecíficos e incluso sin anomalías discernibles. En casos de HP aguda y subaguda, los signos pueden ser transitorios e incluir opacidades micronodulares imprecisas u opacidades alveolares en "vidrio esmerilado". Los datos en las radiografías de tórax terminarán por mostrar resolución cuando se aleja a la persona del antígeno nocivo, aunque la duración de la resolución es variable. En el caso de HP crónica, las anomalías observadas en la radiografía de tórax a menudo tienen naturaleza más bien fibrótica y puede ser difícil diferenciarlas de las observadas en IPF.

Al poder contar de manera amplia con la CT de alta resolución (HRCT, *high-resolution computed tomography*), dicha modalidad se ha vuelto un componente común en los estudios diagnósticos para identificar HP. Los datos de HRCT pueden ser normales en las formas agudas de HP, pero ello quizás se explique mejor por la falta de correlación cronológica entre la exposición al antígeno nocivo y el momento en que se practicó la técnica de imágenes. Como aspecto adicional, ante la naturaleza transitoria de HP aguda, no siempre se practica HRCT. En las formas subagudas de la enfermedad son características las opacidades alveolares en vidrio esmerilado, y también la presencia de nódulos centrilobulillares. En las imágenes tomadas con la persona en espiración se pueden identificar áreas de atrapamiento de aire que posiblemente se produzcan por la afectación de vías respiratorias finas **(fig. 310-1)**. En HP crónica se observan también cambios reticulares y bronquiectasia por tracción. En casos avanzados se identifica a veces trama subpleural semejante a la observada en IPF, aunque a diferencia de esta última a menudo están indemnes las bases de los pulmones.

Pruebas de función pulmonar (PFT) En HP, las pruebas de función pulmonar pueden ser restrictivas u obstructivas de manera que el perfil de cambio de ellas no es útil para corroborar el diagnóstico de HP. Sin embargo, la práctica de PFT es útil para definir el deterioro fisiológico de un paciente individual y para calibrar la respuesta a medidas como evitar el antígeno, administrar corticosteroides o emprender ambas medidas. Puede haber deficiencia notable de la capacidad de difusión del monóxido de carbono, en particular en casos de HP crónica con cambios fibróticos en el parénquima pulmonar.

Precipitinas séricas La cuantificación de anticuerpos de tipo IgG desencadenantes contra antígenos específicos, puede ser un complemento útil en el diagnóstico de HP. Sin embargo, la presencia de una respuesta inmunológica por sí sola no basta para corroborar el diagnóstico, porque muchas personas asintomáticas con concentraciones elevadas de exposición al antígeno pueden presentar precipitinas séricas, como se ha observado en

FIGURA 310-1. CT de tórax de un paciente con neumonitis por hipersensibilidad subaguda en el cual en ambos pulmones se identificaron regiones dispersas de infiltrados en "vidrio esmerilado" con una distribución en mosaico congruente con atrapamiento de aire. El paciente en este caso tuvo pulmón del criador de pájaros. *(Cortesía de TJ Gross; con autorización.)*

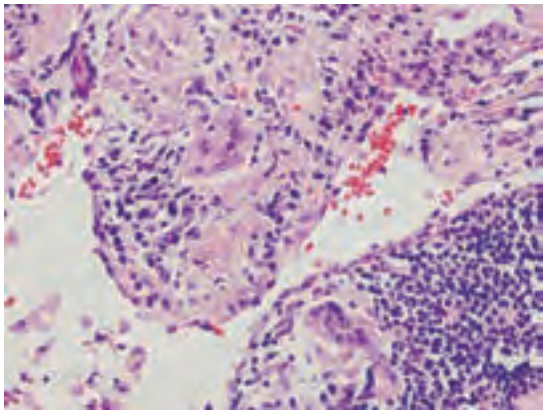


FIGURA 310-2. Biopsia de pulmón de material obtenido en forma abierta de un paciente con neumonitis por hipersensibilidad subaguda en que se advierte un granuloma no necrosante laxo compuesto de histiocitos y células gigantes multinucleadas. También se identifica infiltrado inflamatorio peribronquial compuesto de adipocitos y plasmacitos. *(Cortesía de TJ Gross; con autorización.)*

granjeros y criadores de palomas. También hay que destacar que los conjuntos de medios y pruebas que buscan precipitinas séricas específicas generan con frecuencia resultados negativos falsos, porque representan una proporción extraordinariamente limitada del universo de antígenos nocivos posibles del entorno.

Broncoscopia La broncoscopia con lavado broncoalveolar (BAL, *bronchoalveolar lavage*) puede utilizarse en la valoración inicial de HP. La linfocitosis en BAL, a pesar de que no constituye un signo específico, es útil como dato característico de HP. Sin embargo, en fumadores activos, no hay que imponer demasiadas condiciones para la identificación de la linfocitosis en BAL, porque el tabaquismo puede hacer que los porcentajes de linfocitos sean menores. Muchos casos de HP muestran una proporción de linfocitos CD4+/CD8+ menor de la unidad, pero una vez más, no constituye un signo específico y tiene escasa utilidad en el diagnóstico de HP.

Biopsia de pulmón Es posible obtener muestras hísticas por medio de broncoscopia y para ello extraer las muestras por una técnica transbronquial, o muestras con mayor conservación de su estructura y para ello utilizar la estrategia quirúrgica (toracoscopia asistida por video o una técnica abierta). Al igual que ocurre con el BAL, no son absolutamente necesarias las muestras histológicas para confirmar el diagnóstico de HP, pero son útiles dentro del contexto clínico preciso y correcto. Un signo histológico común en la HP es la presencia de granulomas no caseosos en la vecindad de vías respiratorias finas **(fig. 310-2)**. A diferencia de lo observado en la sarcoidosis pulmonar en la cual están bien definidos los granulomas no caseosos, los granulomas presentes en HP son laxos y poco definidos en sus características. Dentro de los espacios alveolares y en el plano intersticial se observa un infiltrado celular mixto con predominio de linfocitos, cuya distribución suele ser irregular. También se observa a menudo bronquiolitis con la presencia de exudado organizado. También puede haber fibrosis, en particular si la enfermedad evoluciona y llega a su forma crónica. Los cambios fibróticos pueden ser focales, pero a veces son difusos e intensos con un entramado en casos avanzados, semejante al que se observa en IPF.

Regla anticipatoria clínica El *HP Study Group* publicó una regla de anticipación clínica para predecir la presencia de HP, aunque no se trata de un conjunto de criterios diagnósticos validados. En ella se identificaron seis elementos de predicción estadísticamente significativos de HP y el de mayor peso fue la exposición a un antígeno que causaba de forma definitiva HP. Otros criterios de anticipación fueron la presencia de precipitinas séricas, síntomas repetitivos, manifestaciones que se desarrollaron 4 a 8 h después de la exposición al antígeno, estertores en la inspiración y pérdida de peso.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Diferenciar HP de otras entidades que ocasionan una constelación similar de manifestaciones respiratorias y sistémicas obliga a tener una sospecha más aguda con base en la obtención de datos de anamnesis, de posible exposición al antígeno nocivo. Los cuadros iniciales de HP aguda o subaguda pueden tomarse de manera errónea por infecciones de vías respiratorias. En caso de enfermedad crónica, es importante diferenciar HP de la neumopatía intersticial, como IPF o neumonitis intersticial inespecífica (NSIP, *nonspecific interstitial pneumonitis*); ello puede ser una tarea difícil incluso si se tiene material de biopsia pulmonar. Ante la presencia de infiltrados pulmonares y granulomas no caseosos en la biopsia, hay que pensar también en sarcoidosis e incluirla en el diagnóstico diferencial de HP. Sin embargo, a diferencia de lo observado en HP, la adenopatía hiliar puede ser un signo notable en las radiografías de tórax, puede haber afectación de órganos extrapulmonares, y los granulomas no caseosos en las muestras estudiadas con técnicas histopatológicas tienden a estar perfectamente formados. Es posible hacer el diagnóstico equivocado de HP en el caso de otros síndromes por inhalación, como el de polvos tóxicos orgánicos (OTDS, *organic toxic dust syndrome*). Dicho síndrome surge con la exposición a polvos orgánicos, incluidos los conocidos por granos o materiales con moho guardados en silos, pero ninguno de los dos síndromes necesita sensibilización previa a antígeno ni se caracteriza por positividad de precipitinas en suero.

TRATAMIENTO NEUMONITIS POR HIPERSENSIBILIDAD

El elemento básico del tratamiento de HP es evitar el antígeno. Hay que obtener datos cuidadosos de antecedentes de exposición, en un intento de identificar el posible antígeno nocivo, y también el sitio en que estuvo expuesto el paciente. Una vez identificados los dos factores anteriores se harán intentos de modificar el entorno, para llevar al mínimo la exposición del paciente, y ello se logra con medidas como la eliminación de aves y pájaros, limpieza y eliminación de mohos y mejoría de la ventilación. Se utilizará equipo protector personal que incluye respiradores y cascos ventilados, pero es posible que las personas sensibilizadas no obtengan con ello protección adecuada. En algunos casos se necesita el alejamiento absoluto de los entornos específicos, aunque tal recomendación debe ser compensada con los efectos en el modo de vida de la persona o su ocupación. Es frecuente en el caso de pacientes de HP por exposición a aves caseras, su poco deseo de desterrarlas del hogar.

La HP aguda suele ser una enfermedad autorremitente después de una exposición poco intensa a un antígeno nocivo, y por ello, no suele ser necesaria la farmacoterapia. Sin embargo, en las formas llamadas subaguda y crónica de la enfermedad, son útiles los glucocorticoides. En individuos con síntomas particularmente intensos como consecuencia de HP subaguda tal vez no baste evitar el antígeno después de confirmar el diagnóstico. Los glucocorticoides no modifican los resultados a largo plazo en tales pacientes, pero aceleran la resolución de los síntomas. Se advierte notable variación en la estrategia de la glucocorticoterapia por parte de clínicos individuales, pero es posible iniciar la administración de prednisona a razón de 0.5 a 1 mg/kg de peso corporal ideal, al día (que no rebase los 60 mg/día o el equivalente de otros glucocorticoides), en el transcurso de una a dos semanas, para seguir con una etapa de disminución progresiva en las dos a seis semanas siguientes. En HP crónica, cabe recurrir a una etapa similar de prueba con corticosteroides, aunque el componente variable de afectación fibrótica puede ser irreversible.

GENERALIDADES

Conforme la lista de antígeno se torna cada vez más amplia y también las exposiciones vinculadas con la génesis de HP lo sugieren, las poblaciones expuestas al riesgo de presentar tal trastorno mostrarán variación global, con base en situaciones específicas de factores laborales, de recreo y entorno locales. Entre los ejemplos específicos de HP limitada geográficamente están la neumonitis de verano y se observa en Japón, y la suberosis en trabajadores del corcho en Portugal y España.

INFILTRADOS PULMONARES CON EOSINOFILIA

Los eosinófilos son células que por lo general forman parte de los pulmones, pero existen algunos síndromes eosinófilos en tales órganos que se caracterizan por infiltrados en ellos, que se detectan en las imágenes, junto con un número mayor de tales células en el tejido pulmonar, el esputo, el líquido de BAL o en los tres elementos, y como consecuencia, se intensifican los síntomas de tipo respiratorio, y aumenta la posibilidad de manifestaciones sistémicas. El eosinófilo tiene una función tan importante en cada uno de los síndromes, que suele ser difícil diferenciar entre uno y otro, pero se advierten notables diferencias clínicas y patológicas, y también discrepancias en el pronóstico y los paradigmas terapéuticos.

CLASIFICACIÓN DE LOS INFILTRADOS PULMONARES CON EOSINOFILIA Y ESTRATEGIA GENERAL

Se conocen tantas entidades que se acompañan de infiltrados pulmonares con eosinofilia, que la primera condición para clasificar los síndromes eo-

CUADRO 310-2 Infiltrados pulmonares con eosinofilia

Trastornos eosinófilos primarios de pulmón
Neumonía eosinófila aguda
Neumonía eosinófila crónica
Granulomatosis eosinófila con poliangitis (síndrome de Churg-Strauss)
Síndrome hipereosinófilo
Trastornos pulmonares de causa conocida que se acompañan de eosinofilia
Asma y bronquitis eosinófila
Aspergilosis broncopulmonar alérgica
Granulomatosis broncocéntrica
Reacción de fármacos/toxinas
Infección (cuadro 310-4)
Parasitosis/helmintiosis
Infección no parasitaria
Neumopatía acompañada de eosinofilia
Neumonía organizativa criptógena
Neumonitis por hipersensibilidad
Fibrosis pulmonar idiopática
Granulomatosis pulmonar con células de Langerhans
Neoplasias malignas con eosinofilia
Leucemia
Linfoma
Cáncer de pulmón
Adenocarcinomas de diversos órganos
Carcinoma espinocelular o escamoso de diversos órganos
Enfermedad sistémica acompañada de eosinofilia
Neumonitis posradiación
Artritis reumatoide
Sarcoidosis
Síndrome de Sjögren

sinófilos pulmonares es diferenciar entre los trastornos eosinófilos primarios de pulmones y los que se acompañan de eosinofilia como consecuencia de una causa específica, como alguna reacción medicamentosa, una infección, un cáncer u otro cuadro pulmonar como el asma. El **cuadro 310-2** lista trastornos eosinófilos pulmonares primarios y secundarios.

En cada paciente asume importancia máxima la anamnesis detallada, y ella permitirá dilucidar la identidad del cuadro primario o básico. Detalles en relación con el comienzo, la evolución cronológica y factores desencadenantes de síntomas específicos son útiles para discernir la posibilidad de un diagnóstico u otro. También aportan datos útiles en la anamnesis, las exposiciones farmacológica, laboral y ambiental, y son de máxima importancia datos de índole familiar y de viajes. Además de detalles en cuanto a los senos paranasales y pulmones, es importante investigar las manifestaciones sistémicas y detectar signos físicos de afectación cardiaca, de tubo digestivo, sistema nervioso, piel y aparato genitourinario, que pueden aportar pistas en cuanto a la presencia de entidades específicas. Una vez conocidos los detalles de la anamnesis y la exploración física, pueden ser útiles algunas pruebas de laboratorio (que incluyen la medición de eosinófilos en la sangre, cultivos y marcadores de inflamación), como la espirometría y estudios radiográficos de imagen para diferenciar entre diversas entidades. Sin embargo, a menudo se necesita BAL, y muestras de biopsia transbronquial u obtenida con pulmón abierto. En muchos casos, pueden ser útiles el tejido de biopsia o estudios diagnósticos no penetrantes de otros órganos (como ecocardiografía, electromiograma, o biopsia de médula ósea).

FISIOPATOLOGÍA

En lo que toca a su distribución histopatológica, los síndromes eosinófilos primarios se caracterizan por infiltración hística por los eosinófilos (fig. 310-2). En la granulomatosis eosinófila con poliangitis (EGPA, *eosinophilic granulomatosis with polyangiitis*), en los pulmones pueden surgir granulomas extravasculares y vasculitis necrosante, y también en el corazón, la piel, los músculos, el hígado, el bazo y los riñones, y puede acompañarse de necrosis fibrinoide y trombosis.

Se desconoce el origen exacto de los diversos síndromes eosinófilos pulmonares; sin embargo, se piensa que ellos son consecuencia de regulación errónea de la eosinofilopoyesis o de un proceso autoinmunitario, a causa de la intensidad de los signos alérgicos y la presencia de complejos inmunitarios, la inmunidad mediada por linfocitos T llevada al máximo y la alteración de la inmunidad humoral, tal como se manifiesta por incremento de los niveles de IgE y de factor reumatoide. Ante su participación integral en la eosinofilopoyesis, se ha planteado la hipótesis de que la interleucina 5 (IL-5) interviene en la causa, y están en fase de investigación intentos de bloquear la acción de tal citocina. En cerca de la mitad de los pacientes de EGPA se detectan anticuerpos citoplásmicos contra neutrófilos (ANCA, *antineutrophil cytoplasmic antibodies*); es posible que la unión de ANCA a las paredes vasculares contribuya a la inflamación y daño de los vasos, así como en la quimiotaxia de células inflamatorias.

CUADRO 310-3 Criterios para el diagnóstico de neumonía eosinófila aguda

Enfermedad febril aguda con manifestaciones respiratorias que ha durado <1 mes
Insuficiencia respiratoria hipoxémica
Infiltrados pulmonares difusos en radiografías de tórax
Eosinofilia en líquido de lavado bronquiolar >25%
Ausencia de parasitosis, micosis u otras infecciones
Ausencia de drogas o fármacos que causen eosinofilia pulmonar
Respuesta clínica rápida a los corticosteroides
No surge recidiva después de interrumpir el uso de corticosteroides

NEUMONÍA EOSINÓFILA AGUDA

Esta clase de neumonía se caracteriza por fiebres, insuficiencia respiratoria aguda que obliga a veces a usar ventilación mecánica, e infiltrados difusos en pulmones con eosinófilos, en individuos que habían estado sanos **(cuadro 310-3)**.

Cuadro clínico y etiología En la etapa inicial, la neumonía eosinófila aguda suele ser tomada de manera errónea por lesión pulmonar o síndrome de insuficiencia respiratoria, ambos agudos (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*), hasta que se realiza BAL y se advierte que hay >25% de eosinófilos. Las manifestaciones predominantes de la neumonía eosinófila aguda son tos, disnea, malestar general, mialgias, sudoración nocturna y dolor pleurítico, pero los datos de exploración física incluyen fiebres altas, estertores en bases pulmonares y roncus con la espiración forzada. La neumonía eosinófila aguda afecta más a menudo a varones de 20 a 40 años sin el antecedente de asma. No se ha identificado una causa neta, pero algunos señalamientos de casos la han vinculado con el comienzo reciente de tabaquismo o la exposición a otros estímulos ambientales que incluyen polvo de renovaciones bajo techo.

Además de los antecedentes sugerentes, el elemento clave para confirmar el diagnóstico de neumonía eosinófila aguda es la presencia >25% de eosinófilos en el líquido de BAL. La biopsia de pulmón indica infiltración eosinófila con daño alveolar difuso organizado y agudo, pero por lo común no se necesita la obtención de tejido para corroborar el diagnóstico. El cuadro inicial incluye leucocitosis importante, pero a diferencia de otros síndromes eosinófilos pulmonares, la neumonía eosinófila aguda a menudo no se acompaña de eosinofilia periférica en la etapa inicial. Sin embargo, siete a 30 días a partir del comienzo de la enfermedad suele producirse eosinofilia periférica con un número medio de eosinófilos de 1 700 células. Aumentan las cifras de la velocidad de eritrosedimentación (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*), proteína C reactiva y niveles de IgE, pero son inespecíficos, en tanto que casi siempre es normal la HRCT con zonas de opacidad reticular o de cristal esmerilado irregulares y bilaterales, y pequeños derrames pleurales incluso en 66% de los pacientes. El líquido pleural se caracteriza por pH alto con notable eosinofilia.

Evolución clínica y respuesta al tratamiento Algunos pacientes mejoran de modo espontáneo, pero muchos necesitan internarse en una unidad de cuidados intensivos y recibir apoyo respiratorio por métodos penetrantes (intubación) o ventilación mecánica no penetrante. Sin embargo, el elemento que diferencia la neumonía eosinófila aguda de otras entidades en que hay lesión pulmonar aguda y también otros síndromes eosinófilos pulmonares, es la ausencia de disfunción de órganos o la insuficiencia de múltiples sistemas u órganos, salvo la insuficiencia respiratoria. Uno de los signos característicos de la neumonía eosinófila aguda es la gran frecuencia con que se logra reactividad a los corticosteroides y el pronóstico excelente. Otro signo definitorio de la neumonía eosinófila aguda es la recuperación clínica y radiográfica completa sin que reaparezca el cuadro

ni queden secuelas en casi todos los pacientes, en término de semanas de haber comenzado el tratamiento.

NEUMONÍA EOSINÓFILA CRÓNICA

A diferencia de la neumonía eosinófila aguda, la forma crónica es un síndrome más indolente que se caracteriza por infiltrado en pulmones y eosinofilia en tejidos y sangre. Gran parte de los pacientes son mujeres no fumadoras con una media de edad de 45 años, y pacientes que por lo común no terminan por mostrar insuficiencia respiratoria aguda e hipoxemia notable que se detecta en la neumonía eosinófila aguda. En forma semejante a lo observado en EGPA, la mayor parte de los enfermos tiene asma y otros antecedentes de alergias.

El cuadro inicial es de una enfermedad subaguda que abarca semanas o meses, con tos, febrículas, disnea progresiva, pérdida de peso, sibilancias, malestar general y sudaciones nocturnas y en la imagen radiográfica, opacidades migratorias periféricas o pleurales en ambos pulmones. Esta imagen de "edema fotográfico negativo pulmonar" en las radiografías de tórax y CT de esta zona es un signo patognomónico de neumonía eosinófila crónica, y menos de 25% de los pacientes muestra tal manifestación. Otros signos radiográficos incluyen atelectasia, derrames pleurales, linfadenopatía y engrosamiento de la línea del tabique.

Alrededor de 90% de los pacientes muestra eosinofilia periférica con un recuento medio de eosinófilos mayor de 30% del número total de leucocitos. La eosinofilia detectada en BAL también es un signo diferencial importante con un número medio de eosinófilos medido en BAL cercano a 60%. La eosinofilia en zonas periféricas y en BAL reacciona definitivamente a la corticoterapia. Otros datos de estudios de laboratorios que señalan neumonía eosinófila crónica incluyen incremento de la ESR, de proteína C reactiva, de plaquetas y de IgE. A menudo no se necesita la obtención de material de biopsia de pulmón para corroborar el diagnóstico, pero el estudio histopatológico puede señalar acumulación de eosinófilos e histiocitos en el parénquima y el intersticio pulmonares, así como neumonía organizativa criptógena, pero con fibrosis mínima. Las manifestaciones extrapulmonares son poco comunes, pero se han señalado artralgias, neumopatía y manifestaciones cutáneas y del tubo digestivo; su presencia puede sugerir EGPA o un síndrome hipereosinófilo. Otra semejanza es la respuesta rápida de la corticoterapia con resolución acelerada de la eosinofilia periférica y la de BAL, y mejoría sintomática. No obstante, a diferencia de la neumonía eosinófila aguda, más de 50% de los pacientes recae y a veces se necesitan ciclos prolongados de corticosteroides durante meses o años.

GRANULOMATOSIS EOSINÓFILA CON POLIANGITIS (EGPA)

El cuadro en cuestión, conocido en épocas pasadas como angitis alérgica granulomatosa o síndrome de Churg-Strauss, se caracteriza por vasculitis eosinófila que puede afectar múltiples órganos y sistemas, incluidos los pulmones, el corazón, la piel, el tubo digestivo o el sistema nervioso. La EGPA se caracteriza por eosinofilia periférica y pulmonar con infiltrados en la imagen radiográfica, pero los signos primarios que diferencian a la EGPA de otros síndromes eosinófilos pulmonares incluyen la presencia de vasculitis eosinófila en el marco de asma y la afectación de múltiples órganos terminales (signo que comparte con el síndrome hipereosinófilo). A pesar de que se le consideraba una entidad bastante rara, en los últimos años al parecer se ha observado un aumento en la incidencia de la enfermedad, particularmente vinculada con diversos tratamientos antiasmáticos.

Los signos primarios de EGPA incluyen asma, eosinofilia periférica, neuropatía, infiltrados pulmonares, anormalidad de senos paranasales y la presencia de vasculitis eosinófila. Se presenta de forma típica en varias fases. La fase prodrómica se caracteriza por asma y rinitis alérgica y suele comenzar cuando la persona tiene 20 a 39 años; por lo general persiste durante varios años. La fase de infiltración eosinófila se caracteriza por eosinofilia periférica e infiltración de tejidos por eosinófilos en diversos órganos como son los pulmones y el tubo digestivo. La tercera fase es la vasculítica, y puede acompañarse de signos y síntomas de orden general como fiebre, pérdida de peso, malestar general y fatiga. La media de edad en el momento del diagnóstico es 48 años con límites de 14 a 74 años; el lapso promedio que media entre el diagnóstico de asma y la vasculitis es de nueve años.

De forma similar a lo observado en otros síndromes eosinófilos pulmonares, las manifestaciones de orden general son muy frecuentes en la EGPA e incluyen pérdida de peso de 5.4 a 10.8 kg y mialgias difusas y poliartralgias migratorias. Puede desarrollarse miositis y manifestaciones de vasculitis en biopsias de músculo. A diferencia de las neumonías eosinófilas, la EGPA afecta muchos órganos y sistemas, incluidos los pulmones, la piel, los nervios, el corazón, el tubo digestivo y los riñones.

Síntomas y manifestaciones clínicas • ***RESPIRATORIOS*** Casi todos los pacientes de EGPA tienen asma que surge en etapas tardías de la vida y en personas sin el antecedente familiar de atopia. El asma suele ser muy intensa y se necesitan con frecuencia corticosteroides orales para controlar los síntomas, pero pueden suprimir las manifestaciones vasculíticas. Además de los síntomas más comunes como tos, disnea, sinusitis y rinitis alérgica, también pueden observarse hemorragia alveolar y hemoptisis.

SISTEMA NERVIOSO Más de 75% de pacientes de EGPA presenta manifestaciones neurológicas. La mononeuritis múltiple por lo común afecta el medio ciático poplíteo externo, pero también puede abarcar los nervios cubital, radial, ciático poplíteo interno y a veces pares craneales. Pueden surgir también hemorragia e infarto cerebrales y son causas importantes de muerte. A pesar del tratamiento, las secuelas neurológicas a menudo no muestran resolución total.

PIEL En promedio, la mitad de los pacientes de EGPA termina por mostrar manifestaciones dermatológicas; incluyen púrpura palpable, nódulos cutáneos, erupciones urticarianas y livedo.

CARDIOVASCULARES En la biopsia o en la necropsia se identifican a veces granulomas, vasculitis y daño extenso del miocardio, y se detecta miocardiopatía e insuficiencia cardiaca incluso en la mitad de los pacientes, pero a menudo son parcialmente reversibles, como mínimo. También pueden presentarse pericarditis aguda, pericarditis constrictiva e infarto del miocardio y otros cambios electrocardiográficos. El corazón es el órgano primario afectado en EGPA y la afectación de dicha víscera suele conllevar un pronóstico peor.

GASTROINTESTINALES Los síntomas del tubo digestivo son frecuentes en EGPA y por lo general representan una gastroenteritis eosinófila caracterizada por dolor abdominal, diarrea, hemorragia en el tubo digestivo y colitis. Se han señalado en relación con EGPA isquemia intestinal, pancreatitis y colecistitis y por lo común conllevan un peor pronóstico.

RIÑONES La afectación de riñones es más frecuente de lo que se pensaba, y en promedio, 25% de los pacientes tiene algún grado de ataque de tales órganos; las alteraciones pueden incluir proteinuria, glomerulonefritis, insuficiencia renal y en contadas ocasiones infarto de los riñones.

Anomalías de laboratorio La eosinofilia sistémica es el dato definitorio observado en estudios de laboratorio en personas con EGPA y refleja la posible participación patógena del eosinófilo en este trastorno. Uno de los signos definitorios de la enfermedad es la eosinofilia superior a 10% y puede llegar a 75% del recuento leucocítico en sangre periférica. Se desarrolla en el momento del diagnóstico en más de 80% de los pacientes, pero puede reaccionar con rapidez (a menudo en término de 24 h), al comenzar la corticoterapia sistémica. Incluso en presencia de eosinofilia sistémica puede haber eosinofilia hística.

Los ANCA, a pesar de que no son específicos de EGPA, se presentan incluso en 66% de los pacientes, y con mayor frecuencia muestran un perfil de tinción perinuclear. En individuos con EGPA pueden desarrollarse anomalías inespecíficas en datos de laboratorio e incluyen un incremento extraordinario de ESR, anemia normocrómica normocítica, incremento del nivel de IgE; hipergammaglobulinemia, positividad de factor reumatoide y de anticuerpos antinucleares (ANA, *antinuclear antibodies*). El estudio de BAL suele indicar eosinofilia notable, pero también este signo se observa en otras neumopatías eosinófilas. De forma similar, las PFT suelen revelar un defecto obstructivo semejante al observado en el asma.

Signos radiográficos Las anormalidades en las radiografías de tórax son extraordinariamente comunes en la EGPA y consisten en infiltrados irregulares, no segmentarios y bilaterales que suelen ser migratorios y tener un aspecto intersticial o alveolar. Se pueden observar también afectación reticulonodular y nodular sin cavitación, y también derrames pleurales y adenopatía hiliar. Los signos más comunes en CT incluyen opacidades bilaterales en vidrio esmerilado y consolidación alveolar con predominancia subpleural. Otros signos en CT comprenden engrosamiento de la pared bronquial, hiperinflación, engrosamiento de tabiques interlobulillares, linfadenomegalia y derrames pericárdico y pleural. La angiografía puede utilizarse con fin diagnóstico y en ella observarse signos de vasculitis en las coronarias, el sistema nervioso central y los vasos periféricos.

Tratamiento y pronóstico de EGPA En muchos de los pacientes a quienes se diagnostica EGPA, en etapa anterior se había diagnosticado asma, rinitis y

sinusitis, y recibían corticosteroides inhalados o sistémicos. Los productos mencionados también constituyen el tratamiento inicial más indicado en sujetos con EGPA, razón por la cual el comienzo de tal forma terapéutica en pacientes de EGPA que tienen asma grave puede retrasar el diagnóstico de EGPA, porque a veces quedan disimulados los signos de vasculitis. Los corticosteroides alteran de forma impresionante la evolución de la EGPA: incluso la mitad de personas no tratadas termina por fallecer en término de 90 días del diagnóstico, en tanto que los pacientes tratados muestran una supervivencia sexenal superior a 70%. Entre las causas comunes de muerte están insuficiencia cardiaca, hemorragia cerebral, insuficiencia renal y hemorragia en el tubo digestivo. Datos recientes sugieren que se puede obtener la remisión clínica en más de 90% de los pacientes tratados; en promedio, 25% de tales pacientes puede mostrar recidiva a menudo en la fase de disminución progresiva de las dosis de corticosteroides con un recuento de eosinófilos cada vez mayor, como signo que anticipa la recidiva. La afectación del miocardio, tubo digestivo y riñones conlleva un mal pronóstico. En tales casos, suele estar justificado el tratamiento con dosis mayores de corticosteroides o la adición de fármacos citotóxicos como la ciclofosfamida. La cifra de supervivencia no difiere entre las personas tratadas y las no tratadas con ciclofosfamida, y el uso de este fármaco se acompaña de una menor incidencia de recidiva y una mejor respuesta clínica al tratamiento. Otros fármacos que se han utilizado con buenos resultados en el tratamiento de EGPA comprenden azatioprina, metotrexato, concentrado de globulina gamma intravenosa e interferón alfa. No se ha demostrado que la plasmaféresis logre algún beneficio adicional. Estudios recientes que exploraron la eficacia de medidas contra IL-5 han aportado datos promisorios.

SÍNDROMES HIPEREOSINÓFILOS

Los HES (*hypereosinophilic syndromes*) constituyen un grupo heterogéneo de entidades patológicas que se manifiestan por eosinofilia persistente >1 500 eosinófilos/μL, acompañada de daño o disfunción de órgano terminal, en ausencia de causas secundarias de eosinofilia. Además de los síndromes de tipo familiar, indefinidos o por traslape con criterios incompletos, los subtipos predominantes de HES son las variantes mieloproliferativa y linfocítica. La primera puede subdividirse en tres grupos: 1) leucemia eosinófila crónica con anormalidades citogenéticas demostrables, células madre en la extensión periférica o ambos elementos; 2) HES vinculados con el receptor alfa del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRα, *platelet-derived growth factor receptor* α) atribuidos a una proteína de fusión de tirosina cinasa activada constitutivamente (Fip1L1-PDGFRα) por deleción cromosómica en 4q12; la variante en cuestión suele reaccionar al imatinib, y 3) la variante con negatividad de FIP1, que se vincula con eosinofilia clonal y cuando menos cuatro de los elementos siguientes: eosinófilos periféricos displásicos, hipervitaminosis B_{12}, incremento de la triptasa, anemia, trombocitopenia, esplenomegalia, celularidad de médula ósea >80%, mastocitos fusiformes y mielofibrosis.

Manifestaciones extrapulmonares de HES El HES, más frecuente en varones que en mujeres, afecta entre los 20 y los 50 años y se caracteriza por afectación extrapulmonar notable que comprende infiltración del corazón, tubo digestivo, riñones, hígado, articulaciones y piel. La afectación del corazón comprende miocarditis, fibrosis endomiocárdica o ambos trastornos, y también miocardiopatía restrictiva.

Manifestaciones pulmonares de HES El HES, de forma similar a lo observado en otros síndromes eosinófilos pulmonares, se manifiesta por niveles grandes de eosinofilia en sangre, BAL y tejidos. La afectación de pulmones se observa en 40% de estos pacientes y se caracteriza por tos y disnea, y también infiltrados en pulmones. Tal vez sea difícil identificar los infiltrados pulmonares y los derrames observados en las radiografías de tórax, y diferenciarlos del edema pulmonar que es resultado de afectación cardiaca, pero los signos en CT incluyen infiltrados intersticiales, opacidades en vidrio esmerilado y nódulos pequeños. De forma típica, el HES no se acompaña de ANCA ni incremento del nivel de IgE.

Evolución y respuesta al tratamiento A diferencia de otros síndromes eosinófilos pulmonares, menos de la mitad de los pacientes con este tipo de HES mejora con los corticosteroides como tratamiento de primera línea. Otras opciones terapéuticas comprenden hidroxiurea, ciclosporina e interferón, pero el imatinib, inhibidor de la tirosina cinasa ha surgido como una elección terapéutica importante para pacientes con la variante mieloproliferativa. El tratamiento contra IL-5 con mepolizumab también es promisorio para pacientes, y está en fase de investigación.

ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA

La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA, *allergic bronchopulmonary aspergillosis*) es una neumopatía eosinófila que surge en reacción a la sensibilización alérgica a antígenos de especies de hongos *Aspergillus*. El cuadro inicial predominante de ABPA es el fenotipo asmático que suele acompañarse de tos con expulsión de tapones de moco pardusco. ABPA también ha sido descrita en detalle como complicación de la fibrosis quística. La investigación para detectar ABPA puede ser beneficiosa en pacientes a quienes se ha planteado el diagnóstico de asma, pero que han resultado insensibles a los tratamientos usuales. La ABPA es un diagnóstico peculiar diferente del asma simple que se caracteriza por eosinofilia periférica notable y mayores niveles circulantes de IgE (>417 UI/mL). Para corroborar el diagnóstico de ABPA suele ser necesario comprobar la sensibilidad a los antígenos de *Aspergillus* por reactividad y cutirreacción, positividad de precipitinas séricas contra *Aspergillus*, medición directa de IgG e IgE específicas circulantes contra *Aspergillus* o los tres elementos de consuno. La bronquiectasia central se describe como un signo clásico en estudios radiográficos de tórax en ABPA, pero no es necesaria para corroborar el diagnóstico. Otros datos posibles en los estudios de imagen torácicos comprenden infiltrados irregulares y manifestaciones y tapones de moco.

Los glucocorticoides sistémicos pueden utilizarse en el tratamiento de ABPA persistentemente sintomática a pesar del uso de fármacos inhalados contra el asma. Los ciclos de glucocorticoides deben disminuirse de manera progresiva en lapsos de tres a seis meses y su uso debe compararse contra los riesgos de la corticoterapia prolongada. Los antimicóticos como el fluconazol y el voriconazol en ciclos de cuatro meses aminoran el estímulo antigénico en ABPA y en consecuencia modulan la actividad patológica en pacientes selectos. Se ha descrito el uso de anticuerpos monoclonales contra IgE (omalizumab) para tratar ABPA grave, de forma particular en individuos con ABPA como complicación de la fibrosis quística.

Los síndromes similares a ABPA se han señalado como consecuencia de sensibilización a algunos hongos de especies diferentes de *Aspergillus*. Sin embargo, tales entidades son mucho más raras que la ABPA, que puede surgir en una proporción importante de individuos con asma resistente.

CUADROS INFECCIOSOS

Las causas infecciosas de la eosinofilia pulmonar provienen en gran medida del ataque de helmintos y asume importancia particular en la valoración de la eosinofilia pulmonar en entornos tropicales y en países en desarrollo **(cuadro 310-4)**. Los trastornos infecciosos en cuestión también pueden afectar viajeros recientes que regresan de regiones endémicas. El síndrome de Löffler comprende los infiltrados pulmonares transitorios con eosinofilia que surge en reacción al paso de helmintos a través de los pulmones, muy a menudo larvas de especies de *Ascaris* (vermes redon-

CUADRO 310-4 Causas infecciosas de eosinofilia pulmonar

Síndrome de Löffler
Ascaris
Anquilostoma
Esquistosomosis
Gran número de parásitos
Estrongiloidosis
Penetración pulmonar directa
Paragonimiasis
Larva migratoria visceral
Respuesta inmunológica a organismos en pulmones
Filariosis
Dirofilariosis
Enfermedad quística
Echinococcus
Cisticercosis
Otros cuadros no parasitarios
Coccidiodomicosis
Basidiobolomicosis
Paracoccidioidomicosis
Tuberculosis

Fuente: Adaptado con autorización de P Akuthota, PF Weller: Clin Microbiol Rev. 25:649, 2012.

dos). En términos generales, los síntomas son autorremitentes y pueden incluir disnea, tos, sibilancias y hemoptisis. El síndrome de Löffler también puede presentarse en respuesta a anquilostomiasis con ataque de *Ancylostoma duodenale* o *Necator americanus*. La infección crónica por *Strongyloides stercoralis* puede ocasionar síntomas recidivantes de vías respiratorias con eosinofilia periférica entre una y otra exacerbaciones. En hospedadores con deficiencia inmunitaria (que incluyen personas que reciben glucocorticoides), un síndrome de hiperinfección grave que puede ser mortal es resultado de la infección por *Strongyloides*. La paragonimiasis, la filariosis y la larva visceral migratoria causan también eosinofilia pulmonar.

FÁRMACOS Y TOXINAS

Se ha vinculado a un gran número de fármacos con el desarrollo de infiltrados pulmonares con eosinofilia periférica. En consecuencia, es necesario incluir siempre la reacción medicamentosa entre las entidades del diagnóstico diferencial de eosinofilia pulmonar. La lista de fármacos que pueden ocasionar eosinofilia pulmonar está en constante aumento, pero los que más a menudo la causan incluyen antiinflamatorios no esteroideos y antibióticos sistémicos, en específico nitrofurantoína. Como aspecto adicional, exposiciones ambientales diversas y múltiples como las que ocurren con metales en partículas, picaduras de escorpiones (alacranes) y drogas por inhalación de las que se abusan, también pueden ocasionar eosinofilia pulmonar. La radioterapia contra el cáncer mamario se ha vinculado con infiltración pulmonar eosinófila, también. El elemento básico del tratamiento es eliminar la exposición patógena, aunque a veces se necesitan glucocorticoides y las manifestaciones respiratorias son graves.

GENERALIDADES

En Estados Unidos, las neumonías eosinófilas farmacoinducidas constituyen la causa más frecuente de infiltrados pulmonares eosinófilos. El antecedente o la certidumbre de viajes recientes o migración deben obligar a pensar en los trastornos por parásitos. La eosinofilia tropical suele producirse por filariosis; sin embargo, las neumonías eosinófilas también se presentan con otros parásitos como especies de *Ascaris, Ancylostoma, Toxocara* y *Strongyloides stercoralis*. La eosinofilia tropical por *Wuchereria bancrofti* o *Wuchereria malayi* acaece más comúnmente en el sur de Asia, en África o Sudamérica y es tratada satisfactoriamente con dietilcarbamazina. En Estados Unidos, *Strongyloides* es endémico en la región sureste y de los Montes Apalaches.

Agradecimientos

Los autores agradecen las contribuciones de la Dra. Alicia K. Gerke y el Dr. Gary W. Hunninghake en el capítulo de la edición anterior de esta obra.

311 Neumopatías de origen laboral y ambiental

John R. Balmes, Frank E. Speizer

Las neumopatías de causa laboral y ambiental son difíciles de distinguir de aquellas que no se originan en el ambiente. Casi todos los tipos principales de neumopatía pueden producirse por factores o sustancias ambientales, y la enfermedad relacionada con el medio tiene casi siempre una manifestación clínica indistinguible de la que no se debe a este tipo de factores. Además, el origen de muchas enfermedades puede ser multifactorial; los factores laborales y ambientales pueden interactuar con otros (como el tabaquismo y el riesgo genético). Con frecuencia, sólo después de integrar de manera cuidadosa los antecedentes relativos al contacto con estos factores puede identificarse la exposición ambiental, laboral o general subyacente.

¿Por qué es importante establecer si el origen es laboral o ambiental? Porque determina en gran medida el tratamiento y el pronóstico del paciente. Por ejemplo, los individuos con asma laboral o neumonitis por hipersensibilidad muchas veces no pueden controlarse de manera adecuada sin que se elimine la exposición a la sustancia lesiva. La determinación de la causa puede tener repercusiones legales y financieras importantes para el paciente que ya no puede desempeñarse en su empleo habitual. También es posible identificar la enfermedad en otras personas expuestas o impedir que la adquieran. Además, es posible detectar nuevas sustancias vinculadas con la enfermedad (p. ej., el pulmón del trabajador del relleno de nailon y la bronquiolitis obliterante inducida por diacetilo).

Si bien se desconoce la proporción exacta de personas que padecen la enfermedad pulmonar por factores laborales y ambientales, el número de individuos en riesgo es alto. Por ejemplo, se calcula que 15 a 20% de los numerosos casos de asma y de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) en el adulto se deben a factores laborales.

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

La anamnesis del paciente tiene importancia primordial para valorar las posibles exposiciones profesionales o ambientales. La investigación sobre prácticas específicas del trabajo debe incluir preguntas sobre contaminantes específicos, presencia de polvo visible, olores químicos, uso de dispositivos de protección respiratoria, tamaño y ventilación de la zona de trabajo y casos posibles de otros trabajadores que sufran síntomas similares. La relación temporal entre la exposición laboral y los síntomas puede ofrecer indicios sobre una enfermedad del trabajo. Además, al paciente se le debe interrogar sobre otras fuentes de exposición a sustancias potencialmente tóxicas, como pasatiempos, características del hogar, tabaquismo secundario y proximidad a lugares de intenso tránsito o instalaciones industriales. También es necesario considerar la exposición a tóxicos potenciales a corto y largo plazos que tuviera el sujeto desde mucho tiempo antes.

Los trabajadores estadounidenses tienen el derecho de recibir información sobre los riesgos potenciales de su lugar de trabajo, de acuerdo con los reglamentos federales de la *Occupational Safety and Health Administration* (OSHA). Los patrones deben anotar en las fichas técnicas sobre seguridad de los materiales la información específica de las sustancias peligrosas potenciales que contienen los productos utilizados y entregarla a los empleados, así como proporcionar capacitación acerca del uso de equipo protector y procedimientos de control ambiental. Sin embargo, la introducción de procesos o compuestos químicos nuevos puede cambiar en gran medida la exposición y con frecuencia sólo el empleado de la línea de producción está enterado del cambio. Para los médicos que atienden a trabajadores de una industria en particular, puede ser muy instructiva la visita a los lugares de trabajo. En caso contrario, los empleados pueden exigir inspecciones de la OSHA. Si se dispone de datos confiables de muestras ambientales, es posible usar dicha información para valorar la exposición del paciente. Muchas de las enfermedades crónicas son consecuencia de la exposición ocurrida durante años, por lo cual es preciso combinar las mediciones ambientales actuales, con antecedentes y datos laborales para obtener estimaciones de la exposición previa.

PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR Y ESTUDIOS DE IMAGEN DE TÓRAX

Las exposiciones a polvos inorgánicos y orgánicos pueden producir neumopatía intersticial, que se manifiesta con un patrón restrictivo y reduce la capacidad de difusión **(cap. 306e)**. Asimismo, la exposición a diversos polvos orgánicos o sustancias químicas puede ocasionar asma ocupacional o EPOC, que se caracteriza por obstrucción de las vías respiratorias. La determinación del cambio en el volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1, *forced expiratory volume in 1 s*) antes y después de un turno de trabajo puede servir para detectar una respuesta broncoconstrictiva o inflamatoria aguda.

La radiografía torácica permite detectar y vigilar la respuesta pulmonar a polvos minerales, determinados metales y polvos orgánicos que pueden causar neumonitis por hipersensibilidad. La *International Classification of Radiographs of Pneumoconiosis* de la *International Labour Organisation* (ILO) clasifica las radiografías torácicas de acuerdo con el carácter y el tamaño de las opacidades observadas y la magnitud de la afectación del parénquima. En general, se reconocen pequeñas opacidades redondeadas en la silicosis o la neumoconiosis de los carboneros y se identifican pequeñas opacidades lineales en la asbestosis. El sistema de la ILO, aunque de utilidad para estudios epidemiológicos y la detección sistemática de un gran número de trabajadores, resulta problemático cuando se aplica a la radiografía torácica de un solo trabajador. En el caso de los polvos que provocan opacidades redondeadas, el grado de afectación en la radiografía torácica puede ser extenso, en tanto que el funcionamiento pulmonar revela sólo alteraciones mínimas. En cambio, en la neumoconiosis que produce opacidades lineales e irregulares, como las identificadas en la asbestosis, la radiografía puede subestimar la gravedad de la alteración hasta una etapa relativamente tardía de la enfermedad. En el individuo con un antecedente de contacto con asbesto, la CT estándar es más sensible para detectar el engrosamiento pleural y la CT de alta resolución (HRCT, *high-resolution computed tomography*) detecta mejor la asbestosis.

Otros procedimientos que ayudan a identificar la importancia de la exposición a contaminantes ambientales en la etiología de neumopatías son la prueba de punción cutánea o el anticuerpo IgE específico para reconocer indicios de hipersensibilidad inmediata a sustancias que pueden precipitar asma laboral (antígenos de harina en panaderos); títulos de anticuerpo IgG específico para sustancias capaces de causar neumonitis por hipersensibilidad (antígenos de paloma en criadores de aves), y análisis de respuestas inmunitarias específicas mediadas por células (pruebas de proliferación de linfocitos con berilio en trabajadores de plantas nucleares o pruebas cutáneas de tuberculina en profesionales de atención a la salud). Algunas veces se necesita un estudio broncoscópico para obtener muestras de tejido pulmonar para biopsia transbronquial a fin de establecer un diagnóstico histológico (beriliosis crónica). En ocasiones excepcionales se necesita una cirugía toracoscópica asistida con video para obtener una muestra de mayor tamaño de tejido pulmonar con objeto de determinar el diagnóstico específico de neumopatía desencadenada por factores ambientales (neumonitis por hipersensibilidad o neumonitis intersticial de células gigantes debida a exposición a cobalto).

DETERMINANTES DE LA EXPOSICIÓN POR INHALACIÓN

Las características químicas y físicas de los agentes inhalados influyen en la dosis y el "depósito" en el aparato respiratorio. Los gases hidrosolubles como el amoniaco y el ácido sulfúrico se absorben en la capa líquida que reviste las zonas alta y proximal de las vías respiratorias, y tienden a activar respuestas irritantes y vasoconstrictoras. A diferencia de ello, el dióxido de nitrógeno y el fosgeno, que son menos hidrosolubles, pueden penetrar en los bronquiolos y los alvéolos en cantidades suficientes para producir neumonitis química aguda.

También debe considerarse el tamaño de las partículas contaminantes en el aire. Las partículas >10 a 15 µm de diámetro, debido a sus velocidades de sedimentación en el aire, no penetran más allá de la nasofaringe. Las partículas <10 µm de tamaño se depositan debajo de la laringe. Estas partículas se dividen en fracciones de tres tamaños con base en sus características, como dimensiones y orígenes. Las partículas de 2.5 a 10 µm (fracción gruesa) contienen elementos de la corteza terrestre, como sílice, aluminio y hierro. Estas partículas se depositan sobre todo en localizaciones más o menos altas del árbol traqueobronquial. Aunque la masa total de una muestra ambiental depende de estas partículas respirables de mayor tamaño, el número de partículas, y por tanto la superficie sobre la que estas sustancias potencialmente tóxicas puede depositarse y llegar a las vías respiratorias inferiores, está condicionada por las partículas <2.5 µm (modo de fracción fina). Estas partículas finas se producen sobre todo por el consumo de combustibles fósiles o por los procesos industriales de altas temperaturas que generan productos de condensación a partir de gases, humos o vapores. Las partículas más pequeñas, las que tienen un tamaño <0.1 µm, son representativas de la fracción ultrafina y son las más numerosas; tienden a conservarse en el aire corriente y a depositarse en el pulmón sólo al azar al entrar en contacto con las paredes alveolares. Sin embargo, cuando se depositan, las partículas con este tamaño aproximado pueden pasar a la circulación y ser conducidas hacia otros órganos. Las tecnologías nuevas generan partículas de este tamaño (nanopartículas) que tienen muchas aplicaciones comerciales. Además del tamaño de las partículas y la solubilidad de los gases, la composición química real, las propiedades mecánicas y la inmunogenicidad o infecciosidad del material inhalado determinan en gran medida la naturaleza de las enfermedades que aparecen en las personas expuestas.

EXPOSICIONES LABORALES Y NEUMOPATÍAS

En el cuadro 311-1 se indican categorías generales de exposición en el sitio de trabajo, así como las enfermedades relacionadas con la exposición crónica en estas industrias.

ENFERMEDADES POR ASBESTO

El término genérico *asbesto* se aplica a varios silicatos minerales distintos, entre ellos crisolita, amosita, antofilita y crocidolita. Además de los trabajadores que participaban en la fabricación de productos de asbesto (minería, molienda y manufactura), muchos otros dedicados a la fabricación naval y la construcción, entre los que se encuentran los fontaneros y los fabricantes de calderas, tenían exposición laboral debido a que el asbesto se usó de manera generalizada durante el siglo xx por sus propiedades de aislamiento térmico y eléctrico. El asbesto también se empleaba para la manufactura de textiles resistentes al fuego, en el cemento y las losetas para piso, y en materiales para fricción tales como los revestimientos para frenos y embragues.

CUADRO 311-1 Categoría de exposición laboral y trastornos respiratorios relacionados

Exposición a contaminantes en el trabajo	Características de la respuesta respiratoria	Comentario
Polvos inorgánicos		
Asbestos: minería, procesamiento, construcción, reparación de buques	Fibrosis (asbestosis), enfermedad pleural, cáncer, mesotelioma	Prácticamente toda actividad minera nueva y construcción con asbestos que se lleva a cabo en los países en vías de desarrollo
Sílice: minería, corte de piedras, limpieza con chorro de arena, excavación	Fibrosis (silicosis), PMF, cáncer, tuberculosis, EPOC	Mejor protección en Estados Unidos, riesgo persistente en los países en desarrollo
Polvo de carbón: minería	Fibrosis (neumoconiosis de los carboneros), PMF, EPOC	El riesgo persiste en algunas regiones de Estados Unidos, y está en aumento en países donde se abren nuevas minas
Berilio: procesamiento de aleaciones para las industrias de alta tecnología	Neumonitis aguda (rara), enfermedad granulomatosa crónica, cáncer pulmonar (muy sospechado)	Persiste el riesgo en industrias con tecnología de punta
Otros metales: aluminio, cromo, cobalto, níquel, titanio, tungsteno, carburo o "metal pesado" (contiene cobalto)	Gran variedad de trastornos, desde neumonitis aguda hasta cáncer pulmonar y asma	Aparecen nuevas enfermedades con el desarrollo de nuevos procesos
Polvos orgánicos		
Polvo común: molinos, procesamiento	Bisinosis (un síndrome asmatiforme), bronquitis crónica, EPOC	Riesgo creciente en países en vías de desarrollo con disminución en Estados Unidos conforme se desplazan los trabajos al extranjero
Polvo de granos: sustancias elevadoras, trabajadores de muelles, molinos, panaderos	Asma, bronquitis crónica, EPOC	El riesgo se desplazó más al grupo de trabajadores inmigrantes
Otros polvos agrícolas: esporas de hongos, productos vegetales, fragmentos de insectos, pasta de animales, heces de aves y roedores, endotoxinas, microorganismos, pólenes	Neumonitis por hipersensibilidad (pulmón del granjero), asma, bronquitis crónica	Importante en el grupo de trabajadores inmigrantes, pero también resultado de la contaminación en interiores
Sustancias químicas toxicas: gran variedad de industrias; véase cuadro 311-2	Asma, bronquitis crónica, EPOC, neumonitis por hipersensibilidad, neumoconiosis y cáncer	Reducción del riesgo con el reconocimiento de los peligros; riesgo creciente para los países en vías de desarrollo donde el control de las prácticas de trabajo es menos estricto
Otras sustancias ambientales respiratorias: derivados de uranio y radón, humo de tabaco ambiental, hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH), combustibles de biomasa, humos de diésel, emanaciones de soldadura, maderas o productos para acabado de madera	Los cálculos varían hasta 10% de todas las neoplasias pulmonares malignas; además, bronquitis crónica, EPOC y fibrosis	Las exposiciones en el hogar son importantes, en los países en vías de desarrollo las tasas de enfermedad son tan altas o más altas en mujeres que en los varones

Abreviaturas: PMF, fibrosis masiva progresiva; EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

No sólo las personas que manipulan de forma directa el material están expuestas al asbesto. Se han identificado casos de enfermedades relacionadas con el asbesto en individuos que sólo tienen una exposición circunstancial, como los pintores o electricistas que trabajan junto a un obrero aislado en un astillero. La exposición en la comunidad ha sido resultado del empleo de residuos de minas o laminadoras que contienen asbesto, como superficies de carreteras y materiales para patios de recreo (p. ej., en Libby, Montana, un sitio donde se ubicaba una mina de vermiculita y en la cual el mineral estaba contaminado con asbesto). Por último, la exposición también puede deberse a alteraciones del asbesto natural (p. ej., cuando se amplió la zona residencial en las colinas de las montañas de la sierra de California).

En el mundo desarrollado, el asbesto se sustituyó en gran medida por fibras minerales sintéticas, como la fibra de vidrio y las fibras cerámicas refractarias, pero aún se utiliza mucho en los países en desarrollo. Los efectos principales sobre la salud de la exposición al asbesto son la fibrosis pleural y pulmonar, las neoplasias malignas del aparato respiratorio y el mesotelioma pleural y peritoneal.

La *asbestosis* es una neumopatía fibrosante intersticial difusa que tiene relación directa con la intensidad y la duración de la exposición. La enfermedad se parece a otras formas de fibrosis intersticial difusa **(cap. 315)**. Por lo general, la exposición ha ocurrido durante por lo menos 10 años antes que se manifieste la enfermedad. Los mecanismos por los cuales las fibras de asbesto inducen fibrosis pulmonar no se comprenden del todo, pero se sabe que incluyen una lesión oxidativa secundaria a la generación de especies reactivas de oxígeno por los metales en transición que se ubican en la superficie de las fibras, y también por células que participan en la fagocitosis.

La exposición ocurrida a los asbestos se manifiesta de modo específico por la presencia de placas pleurales en las radiografías, que se caracterizan por el engrosamiento o la calcificación de la pleura parietal, en particular en la porción inferior de los campos pulmonares, el diafragma y el borde cardiaco. Sin manifestaciones adicionales, las placas pleurales indican que hubo tan sólo exposición, pero no afectación pulmonar. Los derrames pleurales benignos también son posibles. De manera característica, el líquido es un exudado seroso o sanguinolento. El derrame puede evolucionar con lentitud o experimentar resolución espontánea.

Las opacidades irregulares o lineales se observan casi siempre por primera vez en los campos pulmonares inferiores y son los signos radiográficos torácicos característicos de la asbestosis. Se reconoce algunas veces un borde cardiaco impreciso o la imagen de "vidrio esmerilado" en los campos pulmonares. En la HRCT se pueden reconocer cambios de líneas curvas subpleurales de 5 a 10 mm de longitud que aparecen en sentido paralelo a la superficie pleural **(fig. 311-1)**.

En la asbestosis, las pruebas de función pulmonar revelan un patrón restrictivo, con disminución tanto de los volúmenes pulmonares como de la capacidad de difusión. También puede haber signos de obstrucción leve del flujo del aire (debido a la fibrosis peribronquiolar).

Dado que no se dispone de tratamiento específico para los pacientes con asbestosis, la asistencia de apoyo es la misma que la instituida en todo enfermo con fibrosis intersticial difusa por cualquier causa. En general, los casos recién diagnosticados son consecuencia de la exposición ocurrida muchos años antes.

El *cáncer pulmonar* **(cap. 107)** es la tumoración más frecuente relacionada con la exposición al asbesto. La frecuencia excesiva de esta neoplasia (todos los tipos histológicos) en trabajadores del asbesto conlleva una latencia mínima de 15 a 19 años entre la primera exposición y el desarrollo de la enfermedad. Las personas con mayor exposición tienen más riesgo de esta enfermedad. Además, el tabaquismo y la exposición al asbesto interactúan y ello produce un riesgo mayor del previsto por el efecto aditivo de cada uno.

Los *mesoteliomas* **(cap. 316)**, pleurales y peritoneales, también se vinculan con la exposición al asbesto. A diferencia del cáncer de pulmón, no parece haber alguna relación con el tabaquismo. Se han vinculado con el mesotelioma exposiciones relativamente cortas, ≤1 a 2 años, que sucedieron hasta 40 años antes del desarrollo del tumor (lo que indica la importancia de obtener una anamnesis completa de las exposiciones). Si bien el riesgo de mesotelioma es mucho menor que el de cáncer pulmonar en obreros expuestos al asbesto, en Estados Unidos se comunicaron más de 2 000 casos por año a principio del siglo XXI.

Puesto que los estudios epidemiológicos han mostrado que >80% de los mesoteliomas se relaciona con la exposición al asbesto, la demostración de esta lesión en un trabajador con exposición laboral o ambiental da derecho a exigir compensación económica.

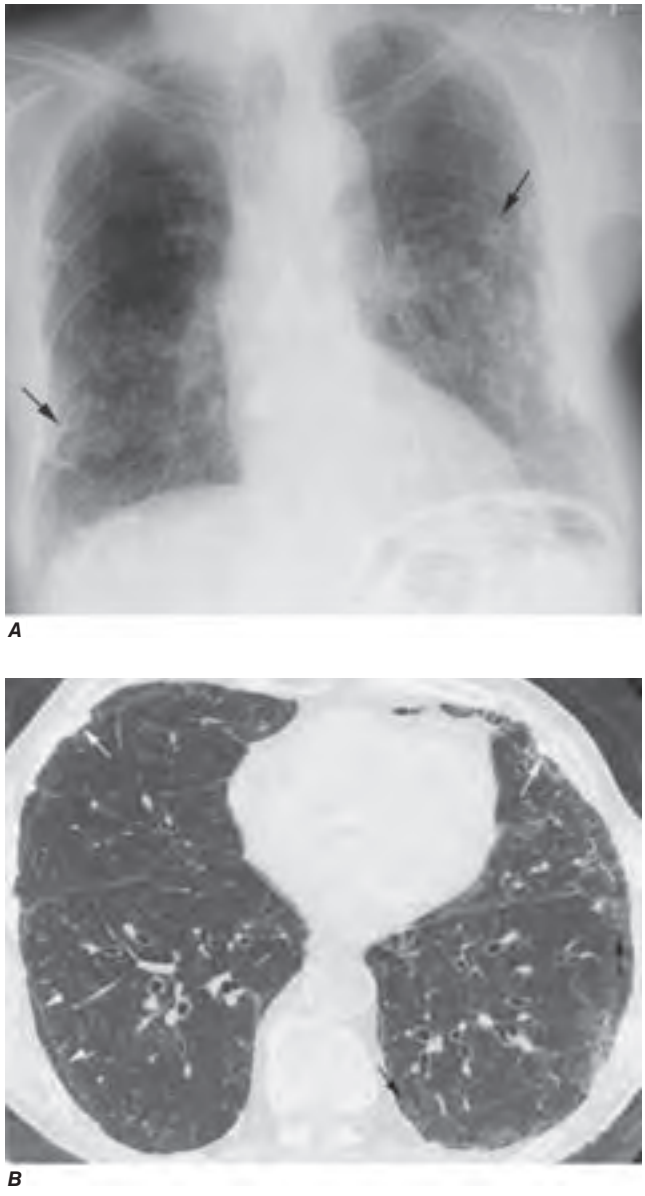


FIGURA 311-1. Asbestosis. ***A.*** Radiografía torácica frontal que muestra placas pleurales calcificadas bilaterales consistentes con enfermedad pleural relacionada con asbesto. Se observan en ambos lóbulos inferiores anomalías lineales y reticulares mal definidas. ***B.*** Tomografía computarizada axial de gran resolución del tórax obtenida a través de las bases pulmonares, la cual muestra reticulación subpleural en ambos lados (***flechas negras***) que representan neumopatía fibrótica debida a asbestosis. También se observan líneas subpleurales (***puntas de flecha***), características aunque no específicas de la asbestosis. Las placas pleurales calcificadas representan enfermedad pleural relacionada con asbesto (***flechas blancas***) que también son ostensibles.

SILICOSIS

A pesar de representar uno de los riesgos pulmonares de origen laboral más antiguos, el *sílice libre* (SiO_2) o cuarzo cristalino, constituye todavía una importante causa de enfermedad. Las ocupaciones con un riesgo de exposición más alto son la minería, el corte de la piedra, las industrias abrasivas, como la fabricación de piedra, ladrillo, cristal y cemento, las fundiciones, el empaquetamiento de la harina de sílice y las canteras, en especial las de granito. Lo más frecuente es que la fibrosis pulmonar progresiva (silicosis) guarde relación con la dosis y ocurra después de años de exposición.

Los trabajadores expuestos a los chorros de arena en espacios confinados, los que construyen túneles en rocas con gran contenido de cuarzo (15 a 25%) o los que trabajan en la fabricación de pastas abrasivas pueden presentar una silicosis aguda en menos de 10 meses de exposición. Las manifestaciones clínicas y patológicas de la silicosis aguda son similares a

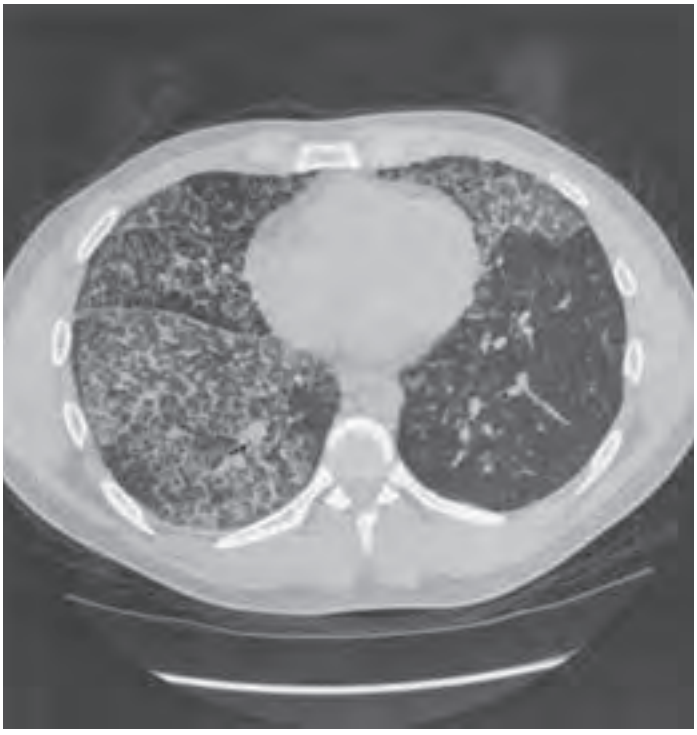


FIGURA 311-2. Silicosis aguda. La tomografía computarizada de gran resolución muestra múltiples nódulos pequeños consistentes con silicosis, pero también densidades difusas en vidrio esmerilado con engrosamiento de los tabiques intralobulillares e interlobulillares, lo que produce formas poligonales. A esto se le conoce como "pavimento loco".

las de la proteinosis alveolar pulmonar (cap. 315). La radiografía torácica muestra infiltración miliar profusa o consolidación y hay una imagen característica en la tomografía computarizada de gran resolución que se conoce como "pavimento loco" (fig. 311-2). La enfermedad es muy grave y avanza incluso si se interrumpe la exposición al contaminante. El lavado pulmonar completo suministra alivio sintomático y reduce la rapidez de la evolución.

En el caso de exposición menos intensa, a largo plazo, aparecen pequeñas opacidades redondeadas en los lóbulos superiores en la radiografía torácica después de 15 a 20 años de exposición (*silicosis simple*). La calcificación de los ganglios hiliares ocurre hasta en 20% de los casos y proyecta una imagen de "cascarón" característica. Se identifican nódulos silicóticos más fácil por medio de la HRCT (fig. 311-3). La fibrosis nodular puede avanzar aun cuando no haya una exposición adicional, con coalescencia y formación de conglomerados no segmentarios de tumoraciones irregulares >1 cm de diámetro (*silicosis complicada*). Estas tumoraciones adquieren un gran tamaño y cuando ocurre esto se aplica el término *fibrosis masiva progresiva* (PMF, *progressive massive fibrosis*). La alteración funcional importante con componentes restrictivos y obstructivos se relaciona con PMF.

Debido a que el sílice es citotóxico para los macrófagos alveolares, los pacientes con silicosis muestran un mayor riesgo de adquirir infecciones pulmonares que afectan a estas células como una defensa primaria (*Mycobacterium tuberculosis*, micobacterias atípicas y hongos). Dado el mayor riesgo de tuberculosis activa, en estos pacientes el tratamiento de la tuberculosis latente es más prolongado. Otra posible complicación clínica de la silicosis son los trastornos autoinmunitarios del tejido conjuntivo, como artritis reumatoide y esclerodermia. Además, hay suficientes datos epidemiológicos para que la *International Agency for Research on Cancer* considere el silicio como un probable carcinógeno pulmonar.

Otros silicatos menos riesgosos son greda, caolín, mica, tierras de diatomeas, gel de sílice, esteatita y polvos de carbonatos y cemento. Se presupone que la fibrosis de los trabajadores expuestos a estas sustancias guarda relación con el contenido de sílice libre de estos polvos o, en el caso de las sustancias que no contienen sílice libre, con las grandes concentraciones de polvo a las que están sometidos dichos trabajadores. Algunos silicatos, entre ellos el *talco* y la *vermiculita*, pueden estar contaminados con asbestos. La exposición prolongada a dichos silicatos puede vincularse con fibrosis de pulmones o pleura, cáncer de pulmón y mesotelioma.

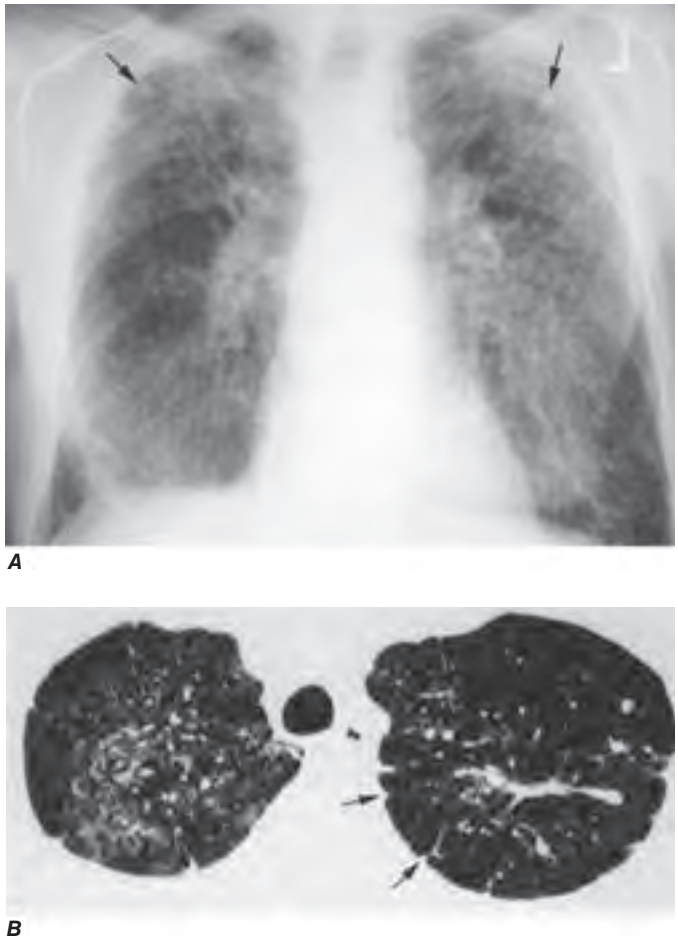


FIGURA 311-3. Silicosis crónica. *A.* Radiografía torácica frontal en un paciente con silicosis que muestra nódulos de tamaño variable y mal definidos (***flechas***) con predominio en los lóbulos superiores. ***B.*** Imagen de tomografía computarizada axial del tórax a través de los vértices pulmonares, la cual muestra múltiples nódulos pequeños, más acentuados en el lóbulo superior derecho. Varios nódulos tienen una ubicación subpleural (***flechas***).

NEUMOCONIOSIS DE LOS MINEROS DEL CARBÓN

La exposición al *polvo del carbón* en el trabajo puede producir la neumoconiosis de los mineros del carbón (CWP, *coal worker's pneumoconiosis*), que tiene una enorme importancia social, económica y médica en todos los países en los cuales las minas de carbón son una industria importante. La CWP simple se identifica con radiografías en casi 10% de todos los mineros y hasta en 50% de los mineros de las minas de antracita expuestos durante más de 20 años al carbón. La prevalencia de esta enfermedad es más baja en los trabajadores de las minas de carbón bituminoso.

Con la exposición prolongada al polvo de carbón (es decir, durante 15 a 20 años) se forman pequeñas opacidades redondeadas que son similares a las observadas en la silicosis. Al igual que en esta última enfermedad, estos nódulos (*CWP simple*) no se acompañan casi nunca de alteraciones pulmonares. Además de CWP, el polvo de carbón mineral puede ocasionar bronquitis crónica y EPOC (cap. 314). Los efectos de este polvo se agregan a los del tabaquismo.

La *antracosis pulmonar complicada* se manifiesta por la aparición de nódulos en las radiografías torácicas con diámetro ≥1 cm, por lo general circunscritos a la mitad superior de los pulmones. Al igual que en la silicosis, el trastorno avanza a fibrosis masiva progresiva que se acompaña de deficiencias graves en el funcionamiento pulmonar y se relaciona con mortalidad prematura. A pesar del mejoramiento de la tecnología para la protección de los mineros del carbón, en Estados Unidos aún se presentan casos de PMF con alarmante frecuencia.

El *síndrome de Caplan* (cap. 380), descrito de modo inicial en los mineros del carbón pero después observado en pacientes con silicosis, consiste en artritis reumatoide seropositiva con nódulos neumoconiósicos característicos. El sílice tiene propiedades inmunocomplementarias y a menudo se presenta en el polvo de carbón antracítico.

BERILIOSIS CRÓNICA

El *berilio* es un metal liviano con fuerza tensora, buena conductividad eléctrica y valioso para controlar las reacciones nucleares gracias a su capacidad para secuestrar neutrones. Si bien el berilio produce una neumonitis aguda, es mucho más frecuente que provoque una enfermedad inflamatoria granulomatosa crónica similar a la sarcoidosis (cap. 390). A menos que se investigue de manera específica la exposición a contaminantes en el trabajo, como el berilio en las fábricas de aleaciones, cerámica o electrónica de alta tecnología, en un paciente con sarcoidosis se soslaya la relación etiológica con la exposición al contaminante ambiental. Lo que distingue a la beriliosis crónica (CBD, *chronic beryllium disease*) de la sarcoidosis son los datos de reacción inmunitaria mediada por células específicas (es decir, hipersensibilidad tardía) al berilio.

La prueba que proporciona estos datos es la de proliferación de berilio en el linfocito (BeLPT, *beryllium lymphocyte proliferation test*). Esta prueba utiliza la proliferación *in vitro* de los linfocitos de la sangre o del lavado broncoalveolar en presencia de sales de berilio en comparación con la de las células no estimuladas. La proliferación se determina por medio de la captación de timidina radiomarcada por el linfocito.

Los datos en las imágenes torácicas son similares a los de la sarcoidosis (nódulos en las líneas septales), salvo porque la adenopatía hiliar es un poco menos frecuente. Al igual que la sarcoidosis, los resultados en las pruebas de funcionamiento pulmonar muestran deficiencias ventilatorias restrictivas u obstructivas o de ambos tipos a la vez y una disminución de la capacidad de difusión. En las primeras etapas de la enfermedad, tanto los estudios de imágenes del tórax como las pruebas de funcionamiento pulmonar son normales. Por lo general se necesita estudio broncoscópico con endoscopio de fibra óptica y biopsia pulmonar transbronquial para establecer el diagnóstico de beriliosis crónica. En un individuo sensibilizado al berilio, la observación de granulomas no caseificantes o infiltración monocítica en el tejido pulmonar permite documentar el diagnóstico. La acumulación de linfocitos T CD4+ específicos para berilio se presenta en la inflamación granulomatosa que se observa en la biopsia pulmonar. La susceptibilidad a la CBD guarda relación cercana con los alelos del antígeno leucocítico humano DP (HLA-DP, *human leukocyte antigen DP*), que tienen un ácido glutámico en la posición 69 de la cadena β.

OTROS METALES

El aluminio y el dióxido de titanio se relacionan muy pocas veces con una reacción sarcoidea en el tejido pulmonar. La exposición al polvo que contiene carburo de tungsteno, también conocido como "metal duro", puede precipitar una neumonitis intersticial de células gigantes. El cobalto es un componente del carburo de tungsteno y es la probable sustancia causal de la neumonitis intersticial y el asma laboral que pueden presentarse. La exposición más frecuente al carburo de tungsteno se presenta en la manufactura de herramientas y colorantes, hojas de sierras y barrenas de fresa. El pulido con diamante también implica la exposición al polvo de cobalto. En los pacientes con neumopatía intersticial, siempre debe investigarse la exposición a emanaciones o polvos de metal. En especial cuando es probable un diagnóstico de sarcoidosis, debe considerarse siempre una posible beriliosis crónica.

OTROS POLVOS INORGÁNICOS

La mayor parte de los polvos inorgánicos descritos hasta ahora tiene una relación con la producción de manchas de polvo o cambios fibróticos intersticiales en el pulmón. Otros polvos inorgánicos y orgánicos (véanse categorías en el cuadro 311-1), así como algunos de los polvos antes descritos, guardan relación con la hipersecreción crónica de moco (bronquitis crónica), con o sin reducción de las tasas de flujo exhalatorio. El tabaquismo de cigarrillos es la principal causa de estos trastornos y todo esfuerzo por atribuir algún componente de la enfermedad a las exposiciones laborales y ambientales debe tomar en cuenta el tabaquismo de cigarrillos. La mayor parte de los estudios sugiere un efecto aditivo de la exposición al polvo y al tabaquismo. El tipo de efecto del polvo irritante es similar al del humo del cigarrillo, lo que sugiere que la inflamación de las vías respiratorias de pequeño calibre es el sitio inicial de la respuesta patológica en esos casos y la exposición persistente lleva a una bronquitis crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

POLVOS ORGÁNICOS

Algunas enfermedades específicas vinculadas con polvos orgánicos se estudian con detalle en los capítulos sobre asma (cap. 309) y neumonitis por hipersensibilidad (cap. 310). Muchas de estas enfermedades tienen un nombre específico que depende de la circunstancia en que aparecen, por ejemplo pulmón del granjero, enfermedad del trabajador de la malta o enfermedad del cultivador de hongos. Con frecuencia, la mejor demostración del diagnóstico es la relación temporal entre la aparición de los síntomas y la exposición. Se han separado tres grupos de enfermedades profesionales con fines descriptivos, dado que representan a la mayor proporción de trabajadores afectados.

Polvo de algodón (bisinosis) Los trabajadores que tienen exposición laboral al polvo del algodón (y también al polvo del lino, cáñamo o yute), durante la producción de hilos para textiles y cordeles, se encuentran en riesgo de padecer un síndrome similar al asma que se denomina bisinosis. La exposición ocurre a lo largo de todo el proceso de producción, pero es más pronunciada durante las actividades de manufactura relacionadas con el tratamiento del algodón antes del hilado, es decir, secado, mezclado y cardado (extensión de las fibras). El riesgo de bisinosis se relaciona con el polvo del algodón y las cantidades de endotoxinas en el lugar de trabajo.

La bisinosis se caracteriza en clínica por sensación de opresión torácica ocasional (etapa incipiente) y después constante (etapa tardía), a finales del primer día de la semana laboral ("opresión pectoral del lunes"). Los trabajadores expuestos pueden mostrar disminución notable del FEV_1 en el curso del cambio de turno del lunes. De modo inicial, los síntomas no reaparecen en los días subsiguientes, pero en 10 a 25% de los trabajadores el trastorno puede ser progresivo y la opresión reaparece o persiste durante toda la semana laboral. Después de >10 años de exposición existe mayor posibilidad de que los trabajadores con síntomas repetitivos muestren un perfil obstructivo en las pruebas de función pulmonar. En fumadores se observan los grados mayores de afectación.

Las cifras de polvo pueden controlarse mediante el uso de campanas de extracción, intensificación general de la ventilación y procesos de humectación, pero al parecer se necesita el equipo de protección respiratoria durante ciertas operaciones. Un requerimiento de la OSHA es la vigilancia espirométrica periódica de la función pulmonar en los trabajadores expuestos al polvo de algodón, antes y después de cada turno laboral. Todos los trabajadores con síntomas persistentes o reducción significativa de la función pulmonar deben transferirse a áreas con menos riesgo de exposición.

Polvo de cereales Muchos campesinos y personas que trabajan en los centros de almacenamiento de granos de todo el mundo se encuentran expuestos a sus polvos. La presentación de una enfermedad obstructiva en las vías respiratorias en los trabajadores expuestos a los polvos de granos es casi idéntica a la observada en los fumadores, es decir, tos persistente, hipersecreción mucosa, sibilancias y disnea durante el ejercicio, y reducción del FEV_1 y la relación FEV_1/FVC (capacidad vital forzada, *forced vital capacity*; cap. 306e).

Las concentraciones de polvo en los silos con elevador varían demasiado, pero parecen ser >10 000 μg/m^3 con muchas partículas en los límites respirables. El efecto de la exposición al polvo de cereales es aditivo al del tabaco y casi 50% de los trabajadores fumadores presenta síntomas. Los obreros fumadores expuestos al polvo de grano tienen más posibilidades de presentar deficiencias obstructivas en la ventilación en las pruebas de funcionamiento pulmonar. Al igual que en la bisinosis, la endotoxina es importante en la bronquitis crónica provocada por el polvo de grano y la EPOC.

Pulmón de granjero Este proceso se debe a la exposición a heno mohoso que contiene esporas de actinomicetos termófilos que producen una neumonitis por hipersensibilidad (cap. 310). El paciente con la forma aguda de la enfermedad presenta, 4 a 8 h después de la exposición fiebre, escalofrío, malestar general, tos y disnea sin sibilancias. Es evidente que los antecedentes de la exposición son esenciales para distinguir la enfermedad de los síntomas similares que aparecen en la gripe o la neumonía. En la forma crónica de la enfermedad, son importantes los antecedentes de crisis repetidas tras exposiciones similares, para distinguir este síndrome de otras causas de fibrosis local, como por la sarcoidosis.

Una gran variedad de polvos orgánicos se vincula con neumonitis por hipersensibilidad (cap. 310). En los individuos que presentan este trastorno hay que investigar de forma específica y cuidadosa su profesión, aficiones y exposiciones domésticas que, en gran parte de los casos, revelan el origen de la sustancia causal.

SUSTANCIAS QUÍMICAS TÓXICAS

La exposición a sustancias químicas tóxicas que afectan al pulmón se produce en forma de vapores y gases. En muchos accidentes, la víctima queda atrapada en un espacio cerrado en el que los gases se acumulan hasta concentraciones tóxicas. Además del efecto tóxico específico, la víctima sufre muchas veces el efecto de una anoxia grave y sostenida, que puede tener una importancia esencial en las posibilidades de recuperación.

El cuadro 311-2 relaciona diversos tóxicos químicos que pueden producir reacciones pulmonares agudas, algunas veces con riesgo vital. Todas estas

CUADRO 311-2 Algunas sustancias químicas tóxicas comunes que afectan al pulmón

Sustancia(s)	Algunas exposiciones a contaminantes	Efectos agudos por la exposición en alto grado o accidental	Efectos crónicos de la exposición relativamente baja
Ácido, emanaciones de: H_2SO_4, HNO_3	Manufactura de fertilizantes, compuestos orgánicos clorados, colorantes, explosivos, productos de hule, grabado de metal, plásticos	Irritación de mucosa, seguida de neumonitis química dos a tres días después	Bronquitis y signos de reducción leve en la función pulmonar en niños con exposición residencial de por vida a altas concentraciones
Acroleína y otros aldehídos	Productos secundarios de plásticos quemados, maderas, humo de tabaco	Irritante de mucosa, disminución de la función pulmonar	Irritación de vías respiratorias altas
Aluros y sales de ácido (Cl, Br, F)	Blanqueamiento en la industria de pulpa, papel, textil; manufactura de compuestos químicos; caucho sintético, plásticos, desinfectante, combustible de cohetes, gasolina	Irritación de mucosas, edema pulmonar; reducción de la FVC 1 a 2 años después de la exposición	Irritación de las mucosas, epistaxis, traqueobronquitis
Amoniaco	Refrigeración; refinería de petróleo; manufactura de fertilizantes, explosivos, plásticos y otras sustancias químicas	Igual que para los humos de ácido, pero se han informado también bronquiectasias	Irritación de vías respiratorias altas, bronquitis crónica
Anhídridos	Manufactura de ésteres de resina, resinas de poliéster, adhesivos termoactivados	Irritación nasal, tos	Asma, bronquitis crónica, neumonitis por hipersensibilidad
Cadmio, humos de	Fundición, soldadura, producción de baterías	Irritante de mucosa, síndrome de dificultad respiratoria aguda	Enfermedad pulmonar obstructiva cronica
Formaldehído	Fabricación de resinas, cueros, caucho, metales y maderas; trabajadores de laboratorio, embalsamadores; emisión de aislamiento de espuma de uretano	Igual que para los humos de ácido	Cáncer nasofaríngeo
Fosgeno	Compuestos orgánicos, metalurgia, volatilización de compuestos que contienen cloro	Aparición tardía de bronquiolitis y edema pulmonar	Bronquitis crónica
Hidrógeno, sulfuro de	Productos secundarios de muchos procesos industriales, aceite, otros procesos y almacenamiento de petróleo	Aumento en la frecuencia respiratoria seguido de paro respiratorio, acidosis láctica, edema pulmonar y muerte	Irritación conjuntival, bronquitis crónica, neumonitis recurrente
Isocianatos (TDI, HDI, MDI)	Producción de espumas de poliuretano, plásticos, adhesivos, recubrimiento de superficies	Irritación de la mucosa, disnea, tos, sibilancias, edema pulmonar	Irritación respiratoria alta, tos, asma, neumonitis por hipersensibilidad, atenuación de la función pulmonar
Nitrógeno, dióxido de	Ensilaje, grabado de metal, explosivos, combustibles de cohetes, soldadura, producto secundario de combustibles fósiles quemados	Tos, disnea, edema pulmonar pueden retrasarse cuatro a 12 h; posible resultado de exposición aguda; bronquiolitis obliterante en dos a cuatro semanas	Enfisema en animales, ¿bronquitis crónica relacionada con atenuación de la función pulmonar en niños con exposición residencial constante?
Ozono	Soldadura de arco, blanqueamiento con harinas, desodorización, emisiones de equipo de fotocopiado, contaminantes de aire fotoquímicos	Mucosa irritada, hemorragia y edema pulmonar, disminución transitoria de la función pulmonar en niños y adultos y mayor hospitalización con exposición a niebla de verano	Mortalidad cardiopulmonar excesiva
Sulfuro, dióxido de	Manufactura de ácido sulfúrico, blanqueadores, recubrimiento de metales no ferrosos, procesamiento de alimento, refrigerantes, quemadura de combustibles fósiles, industria de la pulpa de madera	Irritante de mucosas, epistaxis, broncoespasmo (sobre todo en sujetos con asma)	Bronquitis crónica

Abreviaturas: HDI, diisocianato de hexametileno; MDI, difenildiisocianato de metileno; TDI, diisocianato de tolueno.

sustancias en concentraciones suficientes han demostrado, al menos en estudios con animales, que afectan las vías respiratorias bajas y alteran la estructura alveolar, tanto en la exposición aguda como en la crónica. Algunas de ellas se pueden generar en forma aguda en el ambiente (véase más adelante).

Los bomberos y las víctimas del fuego están sometidos al riesgo de la *inhalación de humo*, una causa importante de insuficiencia cardiorrespiratoria aguda. La inhalación del humo mata a más individuos que las lesiones térmicas. La intoxicación por monóxido de carbono, con la consiguiente y grave hipoxemia, puede poner en riesgo la vida (cap. 473e). Al valorar la inhalación de humo de las víctimas deben considerarse los materiales sintéticos (plásticos, poliuretanos) que liberan otras sustancias tóxicas al quemarse (como cianuro o ácido clorhídrico). Las víctimas pueden sufrir cierto grado de inflamación de las vías respiratorias bajas, con o sin edema pulmonar.

La exposición a determinadas sustancias de bajo peso molecular y a reactivos que se utilizan en la fabricación de polímeros sintéticos, pinturas y recubrimientos (*diisocianatos* en poliuretanos; *aminas aromáticas* y *anhídridos ácidos* en las resinas) supone un riesgo elevado de asma laboral. Si bien el asma laboral se manifiesta en clínica como si hubiera ocurrido una sensibilización, hay escasos datos indicativos de que intervenga un mecanismo regulado por anticuerpo IgE. También se han descrito reacciones semejantes a la neumonitis por hipersensibilidad en los trabajadores expuestos a diisocianato y anhídrido de ácido.

Los fluoropolímeros, como el teflón, que a temperaturas normales no producen reacción, al calentarse se volatizan. Las sustancias inhaladas precipitan un síndrome característico de fiebre, escalofrío, malestar o algunas veces sibilancias leves que llevan al diagnóstico de *fiebre por emanaciones de polímero.* Un síndrome pseudogripal similar que cede en forma espontánea (*fiebre por emanaciones de metales*) se debe a la exposición aguda al humo que contiene óxido de cinc, casi siempre por soldadura de acero galvanizado. El síndrome comienza varias horas después del trabajo y se resuelve en un lapso de 24 h, para reanudarse cuando se repite la exposición.

Otras dos sustancias se han relacionado en fecha reciente con neumopatía intersticial potencialmente grave. La exposición en el trabajo al mechón de nailon ha desencadenado una bronquiolitis linfocítica y los obreros expuestos al diacetilo utilizado para producir saborizante de "mantequilla" en la manufactura de palomitas de maíz para hornos de microondas han desarrollado bronquiolitis obliterante (cap. 315).

Desastre del *World Trade Center* Una consecuencia del ataque terrorista al *World Trade Center* (WTC) el 11 de septiembre de 2001 fue la exposición relativamente intensa de un gran número de bomberos y otros rescatadores al polvo que se generó por el colapso de los edificios. La vigilancia ambiental y la descripción química del polvo del WTC revelaron una gran variedad de componentes potencialmente tóxicos, aunque la mayor parte del polvo era cemento pulverizado. Tal vez debido a la gran alcalinidad del polvo del WTC, se produjo un grado notable de accesos de tos, sibilancias y flemas en los bomberos y las cuadrillas de limpieza. En los residentes locales también aparecieron tos de inicio reciente y síndromes de sibilancias. La exposición más intensa al WTC en los bomberos de la ciudad de Nueva York se acompañó de deterioro acelerado de la función pulmonar en los doce meses que siguieron al desastre. En fecha reciente ha surgido preocupación en cuanto al riesgo de neumopatía intersticial, en particular la de naturaleza granulomatosa.

CARCINÓGENOS RESPIRATORIOS DE ORIGEN LABORAL

Se calcula que las exposiciones laborales generan 10% de todos los casos de cáncer pulmonar. Además del asbesto, otros carcinógenos respiratorios

comprobados o probables son el acrilonitrilo, los compuestos arsenicales, el berilio, el biclorometiléter, el cromo (hexavalente), el formaldehído (nasal), el isopropanol (senos paranasales), el gas mostaza, el carbonilo de níquel (niquelado), los hidrocarburos aromáticos (emisiones del horno de coque y gases de escape del diésel), inhalación pasiva del humo del cigarro, sílice (tanto la extracción como el procesamiento), talco (posible contaminación con asbesto durante la extracción y la molienda), cloruro de vinilo (sarcoma), madera (sólo cáncer nasal) y uranio. Los trabajadores que presentan riesgo de cáncer pulmonar por radiación no sólo incluyen a aquellos que participan en la extracción y el procesamiento del uranio, sino también los que se encuentran expuestos en operaciones de minería subterránea de otros minerales, en las que las formaciones rocosas pueden emitir derivados del radón.

VALORACIÓN DE LA DISCAPACIDAD

El término *discapacidad* se utiliza para describir la disminución de la capacidad de trabajo a consecuencia de los efectos de un trastorno médico. Por lo general, los clínicos deben valorar las disfunciones fisiológicas, o *alteraciones*, pero la calificación de la discapacidad también incluye factores no médicos, como el grado de formación y la capacidad del individuo para obtener trabajo. El esquema de calificación de la discapacidad difiere según sea el organismo que otorga la indemnización. Por ejemplo, la *Social Security Administration* de Estados Unidos exige que un individuo no esté en condiciones de efectuar ningún tipo de trabajo (es decir, discapacidad *total*) para que pueda recibir pagos en sustitución de su ingreso. Muchos sistemas de compensación de los trabajadores en las entidades federativas permiten pagos por discapacidad *parcial.* En el esquema de la seguridad social no se efectúa una determinación de la causa, en tanto que en los sistemas de indemnización de los trabajadores debe establecerse la relación con el trabajo.

Para la invalidez respiratoria se utilizan pruebas de funcionamiento pulmonar en reposo (espirometría y capacidad de difusión) como recurso de valoración inicial y se emplean las pruebas de ejercicio cardiopulmonar (para valorar el consumo máximo de oxígeno) cuando los resultados de las pruebas en reposo no guardan relación con los síntomas del paciente. La prueba de provocación con metacolina (para valorar la reactividad de las vías respiratorias) también es útil en pacientes asmáticos que tienen una espirometría normal en el momento de la valoración. Algunos organismos encargados de las indemnizaciones (p. ej., la Seguridad Social) han proscrito los esquemas de clasificación de la discapacidad con base en los resultados de las pruebas de funcionamiento pulmonar. Cuando no se prohíbe un esquema específico, se utilizan los *Guidelines of the American Medical Association*.

EXPOSICIÓN A CONTAMINANTES AMBIENTALES GENERALES

CONTAMINACIÓN DEL AIRE EXTERIOR

En 1971, el gobierno de Estados Unidos estableció normas nacionales de calidad del aire para diversos contaminantes que se consideraban causantes de un exceso de enfermedades cardiorrespiratorias. Se cuenta con normas primarias reguladas por la *Environmental Protection Agency* (EPA) designadas para proteger la salud pública con un margen adecuado de seguridad en lo referente a dióxido de sulfuro, partículas de materia, dióxido de nitrógeno, ozono, plomo y monóxido de carbono. Las normas para cada uno de estos contaminantes se actualizan con regularidad a través de un proceso de análisis extenso realizado por la EPA. (Véanse detalles sobre las normas actuales en: *http://www.epa.gov/air/criteria.html*).

Los contaminantes se generan por fuentes fijas (centrales eléctricas y complejos industriales) y móviles (automóviles) y ninguno de ellos aparece de forma aislada. Además, los contaminantes pueden cambiar por reacción química después de su emisión. Por ejemplo, las sustancias reductoras, como el dióxido de azufre y las partículas sólidas de las centrales térmicas, pueden reaccionar en el aire para formar sulfatos ácidos y aerosoles, precursores de la lluvia ácida que pueden transportarse a grandes distancias en la atmósfera. El óxido de nitrógeno y los oxidantes del escape de los automóviles pueden reaccionar con la luz solar y producir ozono. Aunque en un principio era un problema restringido a Los Ángeles, la polución fotoquímica derivada (*smog*) es un problema bien conocido en todo el territorio de Estados Unidos y muchos otros países. En extensos estudios de la población se han documentado los efectos agudos y crónicos de la exposición a estos contaminantes.

Los síntomas y las enfermedades relacionadas con la contaminación del aire son los mismos que los trastornos que a menudo se vinculan con el tabaquismo de cigarrillos. Además, la atenuación de la función pulmonar y el asma se han relacionado con la exposición crónica a cantidades apenas un poco altas de gases y partículas respirables relacionadas con el tránsito. Múltiples estudios de series temporales y basados en la población de las ciudades han demostrado un uso excesivo de los servicios de salud por asma y otros trastornos cardiopulmonares, así como de las tasas de mortalidad. Los estudios de cohortes que comparan ciudades con cifras elevadas relativas de exposición a partículas con comunidades menos contaminadas sugieren tasas mayores de morbilidad y mortalidad por afectaciones cardiopulmonares en quienes residen por tiempo prolongado en las primeras. Los datos epidemiológicos sólidos que indican que la materia particular fina constituye un factor de riesgo para la morbilidad y la mortalidad cardiovasculares propiciaron la realización de investigaciones toxicológicas de los mecanismos subyacentes. La inhalación de partículas finas derivadas de la combustión podría generar estrés oxidativo, al que siguen la lesión y la inflamación locales de los pulmones, que a su vez desencadenan respuestas autonómicas e inflamatorias sistémicas capaces de producir disfunción o lesión endotelial. Los datos de las investigaciones recientes sobre los efectos que tienen los contaminantes aéreos sobre la salud condujeron, en Estados Unidos, a la elaboración de estándares de calidad del aire ambiental más estrictos para el ozono, los óxidos de nitrógeno y las partículas, así como a un mayor énfasis en la difusión pública de alertas de contaminación que motiven a los individuos con deterioro cardiopulmonar importante a permanecer en interiores durante los periodos de contaminación intensa.

EXPOSICIÓN EN INTERIORES

Es necesario tener en cuenta el humo del tabaco ambiental **(cap. 470)**, el gas radón, el humo de madera y otras sustancias biológicas generadas en interiores. Diversos estudios han demostrado que la cantidad de partículas respirables en una casa guarda una relación directa con el número de fumadores de cigarrillos que viven en ella. Se han observado más casos de prevalencia de enfermedades respiratorias y grados reducidos de funcionamiento pulmonar determinados con espirometría simple en niños de padres que fuman. Algunos metaanálisis recientes del cáncer pulmonar y enfermedades cardiopulmonares, en los que se combinan datos de los mejores estudios sobre exposición ambiental al humo del tabaco, sugieren un incremento casi de 25% del riesgo relativo de cada trastorno, aun después del ajuste para los principales factores potenciales de confusión.

La exposición al *gas radón* en los hogares es un factor de riesgo de cáncer de pulmón. El producto principal del radón (radón-222) es un gas que procede de la serie de desintegración del uranio-238 y el precursor inmediato es el radio-226. La cantidad de radio en los materiales de la tierra determina la cantidad de gas radón que se emite. Puede haber cantidades relacionadas con un exceso de cáncer de pulmón hasta en 10% de los hogares en Estados Unidos. Cuando residen fumadores en el domicilio, el problema potencial es aún mayor, ya que el tamaño de las moléculas de radón les permite unirse con facilidad a las partículas de humo inhaladas. Por fortuna, existen medios técnicos para determinar y reducir los grados de la exposición al radón.

Otras exposiciones que tienen lugar en interiores y que son motivo de preocupación son los aerosoles biológicos que contienen material antigénico (hongos, cucarachas, ácaros del polvo y caspa de mascotas) y se vinculan con un aumento del riesgo de atopia y asma. Las sustancias químicas en interiores incluyen los productos concentrados de limpieza (blanqueadores, amoniaco), formaldehído, perfumes, pesticidas y los óxidos de nitrógeno provenientes de los aparatos domésticos de gas. Las reacciones inespecíficas relacionadas con el "síndrome de edificación sellada", quizá mejor denominado como "enfermedad relacionada con la edificación", en el que no se ha referido una sustancia específica, han consistido en una gran diversidad de quejas, entre ellas síntomas respiratorios, que se alivian sólo con evitar la exposición a la instalación. La importancia del "olfato" y otros estímulos sensitivos en la inducción de estas respuestas psicológicas o físicas potencialmente incapacitante no se conoce, ni tampoco las consecuencias a largo plazo de estas exposiciones ambientales.

CONSIDERACIONES GLOBALES

La exposición en interiores a *humo de biomasa* (madera, estiércol, residuos de cosechas, carbón vegetal) se calcula que es la causa >4% de la pérdida de años de vida ajustados en función de la discapacidad (DALY, *disability-adjusted life-years*), causada por infecciones agudas de la zona baja del aparato respiratorio, EPOC y cáncer pulmonar en mujeres y enfermedades cardiovasculares en varones; dicha "carga" patológica hace que la exposición en interiores al humo de la biomasa constituya el principal riesgo ambiental de afectación de la salud y que, en forma global, ocupe el tercer lugar entre los factores más importantes de riesgo.

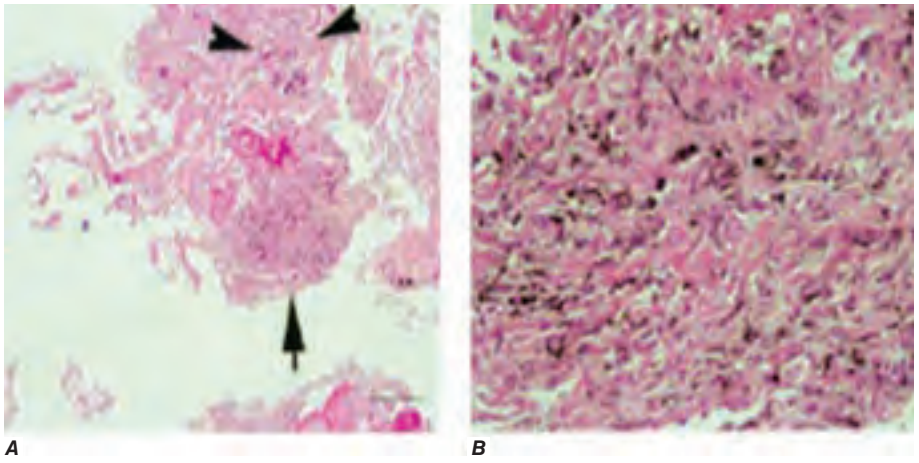


FIGURA 311-4. Características histopatológicas de la neumopatía intersticial provocada por humo de biomasa. *A.* Se observa la acumulación de pigmento antracítico en los tabiques alveolares (***puntas de flecha***) y en una mancha de polvo pigmentado (***flecha única***). ***B.*** Una microfotografía de gran resolución contiene una mezcla de fibroblastos y macrófagos impregnados de carbón.

Casi la mitad de la población del mundo utiliza combustible de biomasa para cocinar, calentar u hornear. Esto ocurre de manera predominante en áreas rurales de los países en vías de desarrollo. Dado que muchas familias queman combustible de biomasa en hornos abiertos, que son muy ineficientes y dentro de hogares con ventilación deficiente, las mujeres y los niños pequeños están expuestos todos los días a grandes cantidades de humo. En estos hogares se ha comunicado que las concentraciones medias en 24 h de partículas de materia fina, un componente del humo de la biomasa, son de dos a 30 veces más altos que los *National Ambient Air Quality Standards* establecidos por la U.S. EPA.

Los estudios epidemiológicos han demostrado de forma consistente relaciones entre la exposición al humo de biomasa y la bronquitis crónica y la EPOC, con cocientes de probabilidades que fluctúan entre 3 y 10 y que aumentan conforme se prolongan las exposiciones. Además de la exposición laboral común al humo de biomasa de las mujeres de los países en vías de desarrollo, los varones de estas naciones también pueden tener exposición laboral. Debido al aumento de la migración procedente de los países en vías de desarrollo hacia Estados Unidos, deben tenerse en cuenta los efectos respiratorios crónicos de la exposición al humo de biomasa, que también incluyen neumopatía intersticial (fig. 311-4). Comienzan a surgir datos de que las estufas mejoradas con chimenea pueden reducir la incidencia de enfermedad respiratoria inducida por el humo de la biomasa, tanto en niños como en mujeres.

312 Bronquiectasias

Rebecca M. Baron, Miriam Baron Barshak

Bronquiectasia se refiere a la dilatación irreversible de la vía respiratoria con compromiso pulmonar focal o difuso y que por lo general se clasifica como cilíndrica o tubular (la forma más frecuente), varicosa o quística.

ETIOLOGÍA

Las bronquiectasias pueden formarse por causas infecciosas o no infecciosas (cuadro 312-1). Los indicios de la etiología subyacente a menudo se obtienen del patrón de daño pulmonar. La *bronquiectasia focal* se refiere a los cambios bronquiectásicos en una zona localizada del pulmón y pueden ser consecuencia de la obstrucción extrínseca (p. ej., por compresión por linfadenopatía adyacente o un tumor parenquimatoso) o intrínseca (p. ej., por un tumor en la vía respiratoria, un cuerpo extraño aspirado, una vía respiratoria cicatrizada/estenósica o atresia bronquial por subdesarrollo congénito de las vías respiratorias). Las *bronquiectasias difusas* se caracterizan por cambios bronquiectásicos generalizados derivados de un proceso patológico sistémico o infeccioso.

La afectación más grave en las regiones pulmonares superiores es muy frecuente en la fibrosis quística (CF, *cystic fibrosis*) y también se observa en la fibrosis posradiación; corresponde a la región pulmonar que abarcó el puerto de radiación. Las bronquiectasias con afectación predominante de los campos pulmonares inferiores casi siempre se deben a aspiración recurrente crónica (p. ej., por trastornos de la motilidad esofágica como los ocurridos en la esclerodermia), enfermedad pulmonar fibrótica en etapa terminal (p. ej., bronquiectasias por tracción debida a fibrosis pulmonar idiopática) o por infecciones recurrentes secundarias a inmunodepresión (p. ej., hipogammaglobulinemia). Las bronquiectasias producidas por infección con micobacterias no tuberculosas (NTM, *nontuberculous mycobacteria*), por lo general el complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*

CUADRO 312-1 Principales causas de bronquiectasia y estudios propuestos

Patrón de compromiso pulmonar	Etiología por categoría (ejemplos)	Estudio
Focal	Obstrucción (cuerpo extraño aspirado, masa tumoral)	Imágenes torácicas (radiografía o tomografía computarizada), broncoscopia
Difuso	Infección (bacteriana, micobacterias no tuberculosas)	Tinción de Gram/cultivo de esputo: tinciones/cultivos para bacilos acidorresistentes y hongos. Si no se identifican patógenos, considerar broncoscopia con lavado broncoalveolar
	Inmunodeficiencia (hipogammaglobulinemia, infección por VIH, bronquiolitis obliterante después de trasplante pulmonar)	Biometría hemática completa con recuento diferencial; cuantificación de inmunoglobulina; prueba para VIH
	Causas genéticas (fibrosis quística, síndrome de Kartagener, deficiencia de antitripsina α_1)	Medición de cloro en sudor (para fibrosis quística), concentración de antitripsina α_1; cepillado/biopsia nasal o de vías respiratorias (para síndrome de cilios discinéticos/inmóviles); pruebas genéticas
	Causas autoinmunitarias o reumatológicas (artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, enfermedad intestinal inflamatoria), enfermedad inmunitaria (aspergilosis broncopulmonar alérgica)	Exploración clínica con examen articular cuidadoso, pruebas serológicas (p. ej., factor reumatoide). Considerar estudio para aspergilosis broncopulmonar alérgica, sobre todo en pacientes con asma resistente[a]
	Aspiración recurrente	Prueba de función deglutoria y fuerza neuromuscular general
	Diversos (síndrome de uñas amarillas, bronquiectasia por tracción secundaria a fibrosis posradiación o fibrosis pulmonar idiopática)	Guiada por las condiciones clínicas
	Idiopática	Exclusión de otras causas

[a] Prueba cutánea para reactividad contra *Aspergillus*; medición de precipitinas séricas de IgE, eosinófilos séricos, etcétera.

(MAC), a menudo afectan la parte intermedia de los campos pulmonares. Las causas congénitas de la bronquiectasia con compromiso predominante en la parte intermedia de los campos pulmonares incluyen el síndrome de cilios discinéticos/inmóviles. Por último, la afectación predominante de las vías respiratorias centrales se relaciona con la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA, *allergic bronchopulmonary aspergillosis*), en la que la reacción inmunitaria a *Aspergillus* daña la pared bronquial. Las causas congénitas de bronquiectasias de predominio en las vías respiratorias centrales secundarias a la deficiencia de cartílago incluyen la traqueobroncomegalia (síndrome de Mounier-Kuhn) y el síndrome de Williams-Campbell.

En muchos casos no se identifica la causa de la bronquiectasia. En las series de casos, hasta 25 a 50% de los pacientes referidos por bronquiectasias tiene enfermedad idiopática.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia general publicada de bronquiectasias en Estados Unidos aumentó en fecha reciente, pero la epidemiología de este trastorno varía mucho con la causa subyacente. Por ejemplo, los pacientes que nacen con CF a menudo desarrollan bronquiectasias clínicas importantes durante la adolescencia tardía o el principio de la edad adulta, aunque también existen formas de presentación atípica de CF en adultos >30 o 40 años de edad. Por el contrario, las bronquiectasias producidas por infección con MAC casi siempre afectan a mujeres no fumadoras >50 años de edad. En general, la incidencia de bronquiectasias aumenta con la edad. Este problema es más frecuente en mujeres que en varones.

En áreas con prevalencia alta de tuberculosis, las bronquiectasias son más frecuentes como secuela de la infección granulomatosa. Las bronquiectasias focales pueden formarse por la compresión extrínseca de las vías respiratorias por los ganglios linfáticos granulomatosos crecidos, o por el desarrollo de obstrucción intrínseca debida a la erosión de un ganglio linfático calcificado a través de la pared de las vías respiratorias (p. ej., broncolitiasis). Sobre todo en la tuberculosis reactivada, la destrucción parenquimatosa por la infección puede generar zonas con bronquiectasias más difusas. Aparte de los casos vinculados con la tuberculosis, hay informes de una mayor incidencia de bronquiectasias ajenas a la CF causadas por un mecanismo desconocido y que representan un problema significativo en países en vías de desarrollo. Se ha sugerido que la incidencia alta de desnutrición en ciertas regiones predispone a la disfunción inmunitaria y al desarrollo de bronquiectasias.

PATOGENIA Y PATOLOGÍA

El mecanismo citado más a menudo para la bronquiectasia infecciosa es la "hipótesis del círculo vicioso", en el que la susceptibilidad a la infección y la limpieza mucociliar deficiente permiten la colonización del árbol bronquial. Algunos microorganismos, como *Pseudomonas aeruginosa*, tienen una propensión particular a colonizar las vías respiratorias dañadas y evadir los mecanismos de defensa del hospedador. El deterioro de la depuración mucociliar puede ser resultado de trastornos hereditarios como CF o síndrome de cilios discinéticos, y se ha propuesto que una sola infección grave (p. ej., neumonía por *Bordetella pertussis* o *Mycoplasma pneumoniae*) puede causar daño grave a las vías respiratorias y mala limpieza de las secreciones. La presencia de microbios induce la inflamación crónica, con el daño consecuente a la pared de las vías respiratorias, alteración continua de la limpieza de secreciones y microbios y propagación constante del ciclo infección-inflamación. Además, se ha propuesto que los mediadores liberados por las bacterias interfieren en la limpieza mucociliar.

Los estudios clásicos de la patología de la bronquiectasia de la década de 1950 demostraron inflamación significativa de la pared de las vías respiratorias pequeñas y destrucción de la pared de las vías respiratorias más grandes, además de dilatación, con pérdida de la elastina, músculo liso y cartílago. Se propuso que las células inflamatorias en las vías respiratorias pequeñas liberan proteasas y otros mediadores, como las especies reactivas de oxígeno y citocinas proinflamatorias, que dañan las paredes de las vías respiratorias más grandes. Asimismo, el proceso inflamatorio continuo en las vías respiratorias más pequeñas obstruye el flujo del aire. Se cree que las antiproteasas, como la antitripsina α_1, tienen una función importante en la neutralización de los efectos dañinos de la elastasa neutrofílica y en la intensificación de la destrucción bacteriana. Se han observado bronquiectasias y enfisema en pacientes con deficiencia de antitripsina α_1.

Los mecanismos propuestos para las bronquiectasias no infecciosas incluyen reacciones inmunitarias que dañan la pared bronquial (p. ej., las relacionadas con trastornos autoinmunitarios sistémicos, como el síndrome de Sjögren y la artritis reumatoide). Las *bronquiectasias por tracción* se refieren a las vías respiratorias dilatadas por la distorsión parenquimatosa como resultado de la fibrosis pulmonar (p. ej., fibrosis posradiación o fibrosis pulmonar idiopática).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico más frecuente es la tos productiva persistente con generación constante de esputo espeso y adherente. Los hallazgos físicos a menudo consisten en estertores y sibilancias en la auscultación pulmonar, y algunos pacientes con bronquiectasias tienen dedos hipocráticos. A menudo se detecta obstrucción leve a moderada del flujo de aire en las pruebas de función pulmonar, superpuesta con las manifestaciones de otros trastornos, como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Las exacerbaciones agudas de las bronquiectasias casi siempre se manifiestan por cambios en las características del esputo, con aumento en el volumen y purulencia. Sin embargo, es probable que no se observen los signos y síntomas típicos de la infección pulmonar, como fiebre e infiltrados nuevos.

DIAGNÓSTICO

Por lo general, el diagnóstico se basa en el cuadro clínico que consiste en tos persistente y producción de esputo, acompañados de características radiográficas consistentes. Si bien las radiografías torácicas carecen de sensibilidad, la presencia de "rieles de tranvía" indicativa de vías respiratorias dilatadas, es consistente con la bronquiectasia. La tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) es más específica para las bronquiectasias, y es el estudio de imagen de elección para confirmar el diagnóstico. Los hallazgos de la CT incluyen dilatación de las vías respiratorias (detectada como "rieles de tranvía" paralelos o el "signo del anillo de sello", una zona transversal de la vía respiratoria con diámetro al menos 1.5 veces mayor que el del vaso adyacente), falta de estrechamiento gradual de los bronquios (incluida la presencia de estructuras tubulares a 1 cm de la superficie pleural), engrosamiento de la pared bronquial en las vías respiratorias dilatadas, secreciones espesas (p. ej., patrón de "árbol en capullo") o quistes que surgen de la pared bronquial (muy pronunciados en la bronquiectasia quística, fig. 312-1).

ESTUDIO DEL PACIENTE
Bronquiectasia

La valoración de un paciente con bronquiectasia comprende la historia clínica, imágenes torácicas y estudios complementarios para identificar la causa subyacente. En la valoración de bronquiectasias focales casi siempre es indispensable la broncoscopia para descartar la obstrucción de las vías respiratorias por alguna tumoración subyacente o cuerpo extraño. El estudio para bronquiectasias difusas incluye análisis de las principales causas (cuadro 312-1), con atención inicial en descartar CF. Las pruebas de función pulmonar son un elemento importante de la valoración funcional del paciente.

FIGURA 312-1. Imagen representativa por tomografía computarizada (CT) de bronquiectasias graves. La CT de este paciente muestra muchas vías respiratorias muy dilatadas, tanto en sentido longitudinal (***punta de flecha***) como en sentido transversal (***flecha***).

TRATAMIENTO BRONQUIECTASIA

El tratamiento de la bronquiectasia infecciosa se centra en controlar la infección activa y en mejorar la limpieza de secreciones y la higiene bronquial para disminuir la cantidad de microbios en las vías respiratorias y así reducir al mínimo el riesgo de infecciones repetidas.

TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO

En las exacerbaciones agudas deben administrarse antibióticos dirigidos contra el patógeno causal o supuesto (*Haemophilus influenzae* y *P. aeruginosa* se aíslan a menudo), casi siempre por un mínimo de siete a 10 días, y quizá hasta 14. Las decisiones terapéuticas para la infección por NTM pueden ser difíciles, ya que estos microorganismos pueden ser colonizadores, además de patógenos, y a menudo no se tolera el tratamiento prolongado. Las guías de consenso recomiendan que se consideren los criterios diagnósticos para la infección clínica verdadera con NTM en pacientes con síntomas y hallazgos radiográficos de neumopatía que tengan al menos dos muestras de esputo positivas en cultivo; al menos una muestra positiva de líquido de lavado broncoalveolar (BAL, *bronchoalveolar lavage*) en cultivo; una muestra de biopsia que muestre rasgos histopatológicos de infección por NTM (p. ej., granuloma o una tinción positiva para bacilos acidorresistentes), junto con un cultivo de esputo positivo; o una muestra de líquido pleural (o una muestra de otro sitio no pulmonar estéril) positiva en el cultivo. Las cepas de MAC son los patógenos de NTM más frecuentes y el régimen recomendado para pacientes sin VIH incluye un macrólido combinado con rifampicina y etambutol. Las guías de consenso también recomiendan una prueba de susceptibilidad a macrólidos para los aislados de MAC con relevancia clínica.

HIGIENE BRONQUIAL

De entre las numerosas técnicas usadas para mejorar la limpieza de secreciones en la bronquiectasia están la hidratación y administración de mucolíticos, administración de broncodilatadores y compuestos hiperosmolares en aerosol (p. ej., solución salina hipertónica) y fisioterapia torácica (p. ej., drenaje postural, percusión torácica mecánica usual mediante palmadas en el tórax o uso de dispositivos como una válvula unidireccional oscilatoria para presión espiratoria positiva o un chaleco de oscilación de la pared torácica de alta frecuencia). La rehabilitación pulmonar y un programa regular de ejercicio ayudan a la eliminación de secreciones, además de influir en otros aspectos de las bronquiectasias, como mejorar la capacidad para el ejercicio y la calidad de vida. El mucolítico dornasa (DNasa) se recomienda como medida habitual en la bronquiectasia relacionada con CF, pero no en la que no está relacionada con CF, debido a la preocupación sobre la falta de eficacia y el posible daño en la población sin CF.

TRATAMIENTO ANTIINFLAMATORIO

Se ha propuesto que el control de la respuesta inflamatoria puede ser conveniente en la bronquiectasia; estudios a pequeña escala han aportado evidencia de que se alivia la disnea, se reduce la necesidad de agonistas β inhalados y se disminuye la producción de esputo con glucocorticoides inhalados. Sin embargo, no se han observado diferencias significativas en la función pulmonar ni en la tasa de exacerbaciones de la bronquiectasia. Deben tenerse muy en cuenta los riesgos de la inmunodepresión y la supresión suprarrenal cuando se administra tratamiento antiinflamatorio en la bronquiectasia infecciosa. No obstante, la administración de glucocorticoides orales/sistémicos puede ser importante en la bronquiectasia por ciertas causas, como ABPA, o en bronquiectasias no infecciosas secundarias a enfermedades subyacentes, en particular aquellas en las que parece haber un trastorno autoinmunitario (p. ej., artritis reumatoide o síndrome de Sjögren). Los pacientes con ABPA también pueden beneficiarse de un curso prolongado del antimicótico itraconazol.

CASOS RESISTENTES AL TRATAMIENTO

En algunos casos puede considerarse la cirugía, con resección de una región focal de supuración. En algunos casos avanzados se considera el trasplante pulmonar.

COMPLICACIONES

En los casos más graves de bronquiectasia infecciosa, las infecciones recurrentes y los cursos repetidos de antibióticos pueden conducir a resistencia microbiana a los antibióticos. En algunos casos son indispensables combinaciones de antibióticos que tengan su propio perfil de toxicidad independiente, para tratar microorganismos resistentes.

Las infecciones recurrentes pueden lesionar los vasos mucosos superficiales, con hemorragia y, en casos graves, hemoptisis que pone en peligro la vida. El tratamiento de la hemoptisis masiva casi siempre implica intubación para estabilizar al paciente, identificación de la fuente hemorrágica y protección del pulmón no sangrante. A veces, el control de la hemorragia exige embolización arterial bronquial y, en casos graves, cirugía.

PRONÓSTICO

Los resultados de la bronquiectasia varían mucho según la etiología subyacente, también influyen la frecuencia de las exacerbaciones y (en casos infecciosos) los patógenos específicos implicados. En un estudio, la disminución de la función pulmonar en pacientes con bronquiectasias sin CF fue similar a la de individuos con EPOC, con descenso del volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1) de 50 a 55 mL por año, a diferencia de 20 a 30 mL por año en los controles sanos.

PREVENCIÓN

La corrección de alguna inmunodeficiencia subyacente (p. ej., administración de gammaglobulina a pacientes con deficiencia de inmunoglobulinas) y la vacunación de individuos con trastornos respiratorios crónicos (p. ej., vacunas de influenza y neumococo) reducen el riesgo de infecciones recurrentes. A las personas que fuman se les debe ofrecer asesoría para que abandonen el hábito.

Se ha propuesto que después de la resolución de una infección aguda en pacientes con recurrencias (p. ej., ≥3 episodios por año) se administren antibióticos supresores que disminuyan al mínimo la carga microbiana y reduzcan la frecuencia de exacerbaciones, aunque existe un menor consenso al respecto en las bronquiectasias no vinculadas con CF que en pacientes con bronquiectasias por CF. Los posibles regímenes supresores son 1) un antibiótico oral (p. ej., ciprofloxacina) todos los días durante una o dos semanas al mes; 2) un esquema alternado de antibióticos orales (para reducir al mínimo el riesgo de desarrollo de resistencia); 3) administración de un antibiótico macrólido (véase más adelante) todos los días o tres veces por semana (los posibles mecanismos del beneficio tienen que ver con propiedades no antibióticas, como sus efectos antiinflamatorios y reducción de las biopelículas de bacilos gramnegativos); 4) inhalación de antibióticos en aerosol (p. ej., solución inhalable de tobramicina) en algunos pacientes con un esquema alternado (p. ej., 30 días con fármaco y 30 días sin él), con la finalidad de disminuir la cantidad de microbios sin inducir los efectos secundarios del fármaco sistémico, y 5) administración intermitente de antibióticos IV ("limpiezas") en pacientes con bronquiectasias más graves o patógenos resistentes. Respecto del tratamiento con macrólidos (punto 3 anterior), en fecha reciente se publicaron varios estudios doble ciego, con asignación al azar y grupo testigo tratado con placebo, en bronquiectasias sin relación con CF; estos estudios apoyan el beneficio de los macrólidos de largo plazo (seis a 12 meses de azitromicina o eritromicina) porque reducen las tasas de exacerbaciones de las bronquiectasias, la producción de moco y el deterioro de la función pulmonar. Sin embargo, dos de estos estudios también informaron un aumento en la resistencia a macrólidos en patógenos comensales, lo que aminora el entusiasmo por el uso universal de macrólidos en esta situación y genera la pregunta de si habría algunos pacientes seleccionados con bronquiectasias sin CF con mayor morbilidad en los que los beneficios del uso prolongado de macrólidos superarían los riesgos del surgimiento de resistencia antibiótica. En particular, una preocupación importante es la aparición de NTM resistentes a macrólidos, lo que dificultaría mucho más el tratamiento de ese patógeno. Por tanto, se recomienda descartar la infección por NTM antes de considerar el tratamiento prolongado con NTM.

Además, la atención consistente y continua en la higiene bronquial puede favorecer la limpieza de secreciones y reducir la carga microbiana en las vías respiratorias.

313 Fibrosis quística

Eric J. Sorscher

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La fibrosis quística (CF, *cystic fibrosis*) es una exocrinopatía recesiva autosómica que afecta diversos tejidos epiteliales. El producto génico que causa CF (el regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística [CFTR]) actúa como un conducto aniónico en las membranas plasmáticas apicales (luminales) de las células epiteliales, y regula el volumen y la composición de la secreción exocrina. Los conocimientos cada vez más amplios y complejos de la genética molecular del CFTR y la bioquímica de proteínas de membrana han facilitado la identificación de fármacos contra CF, y diversas sustancias nuevas están en fase de estudio en seres humanos.

Manifestaciones de vías respiratorias La morbilidad y la mortalidad mayores que surgen con CF pueden atribuirse al deterioro de la función respiratoria, que se caracteriza por la presencia de abundantes secreciones hiperviscosas y adherentes que obstruyen las vías respiratorias de calibre pequeño y mediano. Es muy difícil la expulsión de secreciones de las vías respiratorias en CF y la flora bacteriana compleja que incluye *Stapylococcus aureus, Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa* (entre otros patógenos), se identifica sistemáticamente en cultivos del esputo de CF. La inflamación pulmonar consistente en un entorno en que el moco está espeso y hay infección bacteriana crónica culmina en daño colateral de tejidos y agrava todavía más el deterioro de la función respiratoria. Los microorganismos como *P. aeruginosa* poseen un mecanismo estereotípico de patogenia; un hecho centinela y la colonización precoz suelen causar la infección pulmonar permanente por parte de la misma cepa genética. En el curso de muchos años, *P. aeruginosa* se desarrolla en los pulmones de CF para adoptar un fenotipo mucoide (atribuible a la liberación de un exoproducto de alginato) que le confiere ventajas selectivas respecto a los patógenos, y un mal pronóstico para el hospedador. La infección por otras bacterias como *Burkholderia cepacia* también denota un pronóstico pulmonar menos favorable. Las estrategias para erradicar los microorganismos como *P. aeruginosa* en el comienzo de la cascada patógena han sido fructíferas, y según expertos, mejoran significativamente el pronóstico si se les practica en forma sostenida.

Signos pancreáticos El nombre completo de la enfermedad, *fibrosis quística del páncreas*, denota la profunda destrucción histica de la porción exocrina del páncreas, y como resultado el desarrollo de cicatrices fibróticas, grasa como tejido de sustitución, o ambos fenómenos, proliferación quística, desaparición del tejido acinar y desaparición de la estructura normal del páncreas. Al igual que ocurre en el pulmón, las secreciones exocrinas firmes (a menudo denominadas *concreciones*) obstruyen los conductos pancreáticos y deterioran la producción y el flujo de enzimas digestivas al duodeno. Las secuelas de la insuficiencia pancreática exocrina incluyen absorción insuficiente crónica, retraso del crecimiento, hipovitaminosis liposoluble, altos niveles de tripsinógeno inmunorreactivo en suero (una prueba diagnóstica utilizada en la detección sistemática neonatal) y la pérdida de masa celular de los islotes de Langerhans. La diabetes mellitus relacionada con la CF se manifiesta en más de 30% de los adultos con la enfermedad y es probablemente multifactorial en su naturaleza (atribuible a la destrucción progresiva del páncreas endocrino, resistencia a la insulina por cortisol y otros factores).

Daños diversos a los órganos Al igual que en la fibrosis quística del pulmón y el páncreas, las secreciones espesas y adherentes deterioran otros tejidos exocrinos. En las piezas patológicas suelen observarse obstrucción de los conductos biliares intrahepáticos y fibrosis del parénquima, y se advierte cirrosis multilobulillar en 4 a 15% de individuos con CF e insuficiencia hepática notable como manifestación resultante en adultos. Es difícil la excreción del contenido del intestino (luz), lo cual ocasiona íleo meconial (cuadro inicial en 10 a 20% de los neonatos con CF), o un síndrome obstructivo de la porción distal de intestino en personas de mayor edad. Los varones de manera típica presentan involución completa del conducto deferente e infecundidad (a pesar de que su espermatogénesis es funcional), y en promedio, 99% de los que tienen CF son infecundos. No se conoce a detalle el origen de este defecto anatómico impresionante en el aparato genitourinario del varón, pero podría representar una anormalidad del desarrollo que es consecuencia de obstrucción secretora del conducto deferente. Las anormalidades en las secreciones del aparato reproductor de la mujer posiblemente contribuyan a una mayor incidencia de infecundidad en las que tienen CF. En muchos de los sujetos con CF hay signos radiográficos de sinusitis y se vincula con patógenos similares a los identificados en la zona baja de vías respiratorias, lo cual sugiere que los senos paranasales podrían actuar como un reservorio para la siembra de bacterias.

PATOGENIA

Regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) Es una proteína integral de membrana que actúa como un conducto aniónico epitelial. La molécula compuesta de alrededor de 1 480 aminoácidos codifica un conducto pasivo para el transporte de cloruro a través de las membranas plasmáticas de los tejidos epiteliales, con dirección del flujo iónico que depende de la fuerza impulsora electroquímica. La regulación del CFTR incluye la conformación cíclica entre la configuración abierta y la cerrada, y aumenta por hidrólisis de trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*). El flujo aniónico mediado por CFTR no comprende el transporte activo contra un gradiente de concentración, pero utiliza la energía generada por la hidrólisis de ATP como signo básico de la mecanoquímica y la regulación de conductos iónicos.

El CFTR está situado en las membranas plasmáticas apicales de células epiteliales acinares y de otro tipo, en las cuales regula el grado y la composición de la secreción por parte de las glándulas exocrinas. En innumerables epitelios, la liberación de cloruro y bicarbonato sigue de forma pasiva por el flujo de agua, lo cual permite la movilización y eliminación de los productos exocrinos. A lo largo de toda la mucosa respiratoria se necesita CFTR para que la capa de líquido periciliar alcance la profundidad suficiente (PCL, *periciliary fluid layer*), que permita la extensión normal de los cilios y el transporte mucociliar. Las células de vías respiratorias con deficiencias de CFTR muestran depleción de PCL, lo cual ocasiona colapso de cilios e incapacidad para eliminar el moco suprayacente **(video 313-1)**. En las glándulas submucosas de las vías respiratorias hay excreción muy grande de CFTR en los acinos, y muchos participan en la formación de moco y extrusión de la secreción glandular en la superficie de las vías respiratorias **(fig. 313-1)**. En otras glándulas exocrinas caracterizadas por abolición del transporte de moco (como en los acinos y conductos pancreáticos, conductillos biliares e interior del intestino) se ha dicho que participan mecanismos patógenos similares. En los tejidos mencionados, se piensa que una fuerza impulsora de la secreción de cloruro apical/bicarbonato o ambas sustancias induce la liberación de líquido y electrolitos mediados por CFTR al interior del intestino lo cual confiere una reología propia de mucinas y otros productos exocrinos. La ineficacia del mecanismo en cuestión altera la hidratación normal y el transporte de la secreción glandular y se le considera ampliamente como la causa proximal de obstrucción de conductillos con lesión histica concomitante.

Inflamación y remodelación pulmonares Las vías respiratorias en CF se caracterizan por una respuesta inflamatoria neutrófila irreversible y muy lesiva, con liberación de proteasas y oxidantes que culmina en la remodelación de las vías respiratorias y bronquiectasia. La inflamación pulmonar intensa es inducida en gran medida por una infección crónica del aparato respiratorio. Los macrófagos que residen en los pulmones de una persona con CF elaboran intensamente citocinas proinflamatorias que contribuyen a una reactividad inmunitaria innata y adaptativa. Según informes, las irregularidades en la composición de líquido que reviste la superficie de las vías respiratorias y que dependen de CFTR (como pH) contribuyen a la menor capacidad bactericida en los pulmones con CF. Un área importante (y un tema) de investigación lo constituye la participación del CFTR como mediador directo de la reactividad inflamatoria, del remodelamiento pulmonar o de ambos factores.

GENÉTICA MOLECULAR

La identificación de las secuencias de DNA por el gen *CFTR* de pacientes a nivel mundial (y otros estudios) ha indicado cerca de 2 000 variantes alélicas; sin embargo, en promedio, se han definido con precisión sólo 10% de ellas como mutaciones patógenas. Constituye una tarea formidable diferenciar las transversiones de un solo nucleótido u otros polimorfismos con importancia causal. El recurso CFTR2 (*www.cftr2.org/*) delinea las variantes génicas con una participación etiológica neta.

Los defectos del CFTR que desencadenan enfermedad suelen subdividirse con base en submecanismos moleculares. Por ejemplo, la mutación frecuente F508del (la nomenclatura indica la omisión de un solo residuo fenilalanínico [F] en posición 508 del CFTR) origina una anormalidad de plegado reconocida por las vías de control de calidad celulares. El CFTR que codifica F508del conserva de manera parcial la función de conductos iónicos, pero surge detención de la maduración proteínica en el retículo endoplásmico y no llega CFTR al sitio que ocuparía en la membrana plasmática.

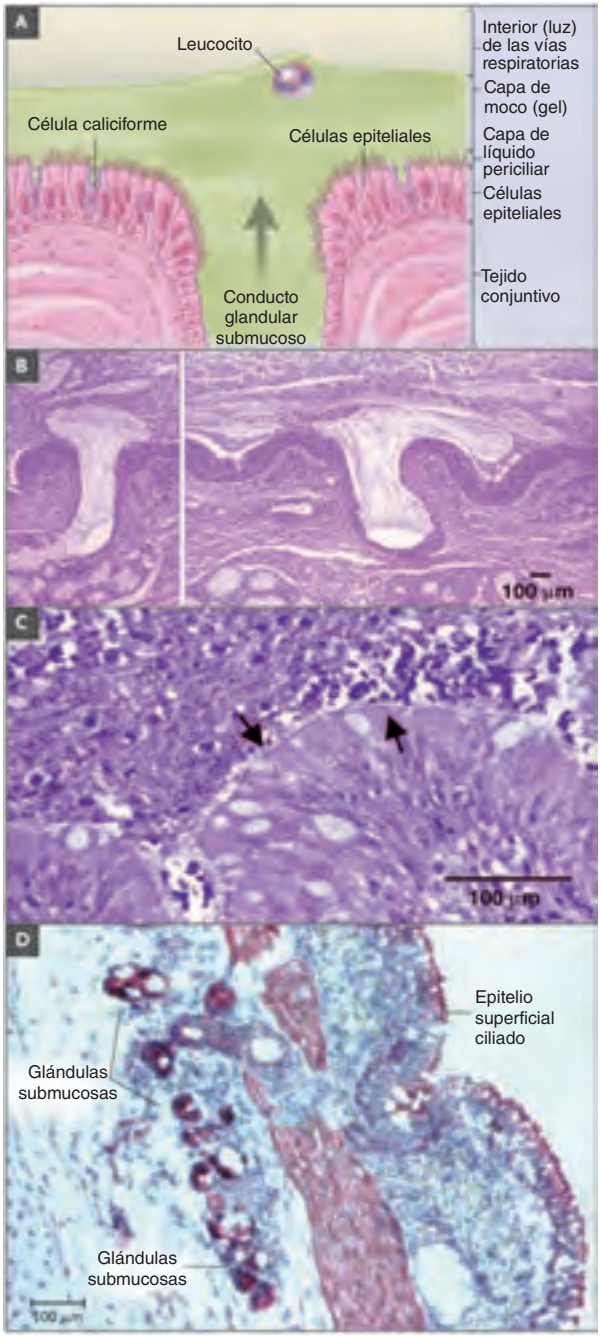


FIGURA 313-1. Extrusión de la secreción mucosa en la superficie epitelial de vías respiratorias en caso de fibrosis quística. ***A.*** Esquema del epitelio superficial y estructura glandular de apoyo de las vías respiratorias del ser humano. ***B.*** Glándulas submucosas de una persona con fibrosis quística, llenas de mocos y restos mucopurulentos que están por encima de la superficie de dichas vías que oculta esencialmente el epitelio. ***C.*** Amplificación importante del tapón de moco adherido ávidamente a la superficie de la vía respiratoria en que las ***flechas*** señalan el límite entre las secreciones infectadas y las inflamadas y el epitelio subyacente al cual se adhieren las secreciones. (Las muestras de ***B*** y ***C*** fueron teñidas con hematoxilina y eosina, y se modificaron los colores para destacar las estructuras.) Las secreciones infectadas obstruyen las vías respiratorias, y con el paso del tiempo deforman impresionantemente la estructura normal del pulmón. ***D.*** CFTR se expresa en el epitelio superficial y células serosas en la base de las glándulas submucosas, en una muestra de pulmón de cerdo, como lo señala la tinción oscura, lo cual denota unión por medio de anticuerpos del CFTR a estructuras epiteliales (detección de aminoetilcarbazol de la peroxidasa de rábano picante con tinción diferencial a base de hematoxilina). *(Tomado de SM Rowe, S Miller, EJ Sorscher: N Engl J Med 352:1992, 2005.)*

En vez de ello, se desvía la ruta del F508del de CFTR y experimenta degradación en el retículo endoplásmico por intervención del proteasoma. Las mutaciones del CFTR que interrumpen la maduración proteínica han recibido el nombre de defectos de clase II, y por mucho, constituyen las alteraciones genéticas más comunes. F508del explica, en promedio, 70% de los alelos de *CFTR* defectuosos en Estados Unidos, país en que 90% de las personas con CF, aproximadamente, tienen como mínimo una mutación de F508del.

Otros defectos génicos incluyen los de los conductos iónicos del CFTR biodestinados de manera apropiada a la superficie de la célula apical, pero que no pueden abrirse, regular, ni ejercer ambas funciones. Las proteínas de tales conductos incluyen G551D (sustitución de glicina por ácido aspártico en la posición 551 del CFTR) que origina una incapacidad para transportar Cl^- o HCO_3^- en presencia de ATP (anomalía de clase III). Las personas que tienen como mínimo un alelo G551D, representan 4 a 5% de pacientes de CF en Estados Unidos. Los alelos finalizadores del gen *CFTR* como G542X, R553X y W1282X (el codón de terminación prematura sustituye a glicina, arginina y triptófano en posiciones 542, 553 o 1282, de forma respectiva), son parte de los defectos comunes de clase I, además de grandes deleciones u otras roturas importantes del gen. Por ejemplo, la mutación W1282X prevalece en personas de ascendencia asquenazí y es un genotipo de CF predominante en Israel. Entre las categorías adicionales de mutación del CFTR están los defectos en el poro del conducto iónico (clase IV), el empalme del RNA (clase V), y el mayor recambio por membrana plasmática (clase VI) **(fig. 313-2)**.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de CF se basa en parte en manifestaciones clínicas, antecedentes familiares y positividad de la detección del trastorno en la fase neonatal. El análisis de la mutación del gen *CFTR*, junto con la medición de electrolitos del sudor, constituye un método diagnóstico indispensable. De manera típica, la valoración basada en DNA identifica innumerables mutaciones patógenas; los conjuntos que identifican 20 a 80 defectos génicos pueden realizarse de fuentes comerciales. En casos difíciles, puede practicarse la definición de secuencias exónicas completas del CFTR, con el análisis de las uniones de empalme y elementos reguladores fundamentales. La

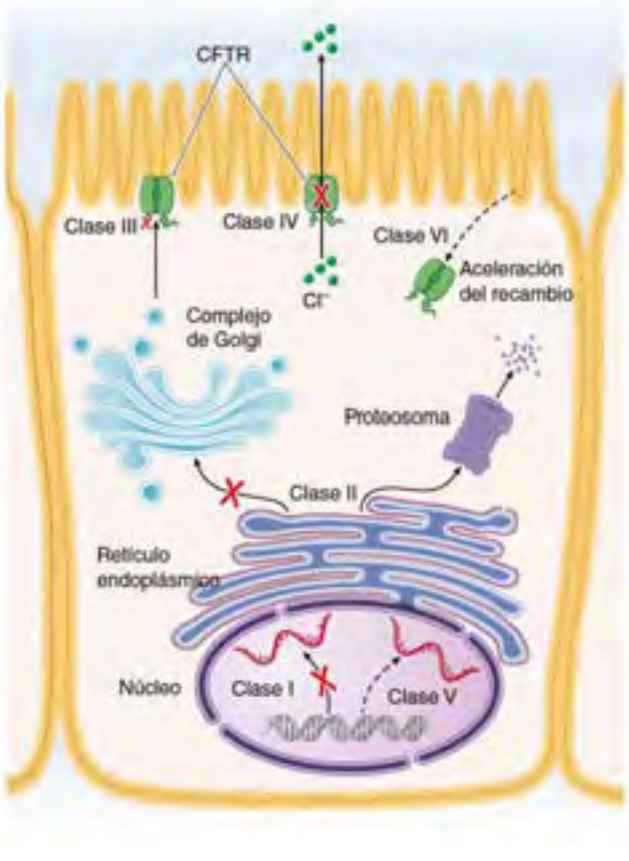


FIGURA 313-2. Categorías de las mutaciones del CFTR. Las clases de defectos en el gen (*CFTR*) incluyen la ausencias de síntesis (clase I); maduración defectuosa de proteínas y degradación prematura (clase II); abertura/regulación desordenadas, como el caso de la menor unión e hidrólisis del trifosfato de adenosina (ATP); conductancia defectuosa por el poro del conducto iónico (clase IV); disminución del número de transcriptos del *CFTR* por una anomalía, un promotor o empalme (clase V), y recambio acelerado desde la superficie celular (clase VI). *(Tomado de SM Rowe, S Miller, EJ Sorscher: N Engl J Med 352:1992, 2005.)*

medición de electrolitos en el sudor después de la iontoforesis con pilocarpina, constituye una cuantificación diagnóstica invaluable, y se observan niveles de cloruro extraordinariamente altos de CF, en comparación con los individuos sin fibrosis quística. El resultado de la prueba del sudor es muy específico y constituyó el elemento básico del diagnóstico durante el decenio anterior al de la práctica y difusión del método de genotipificación del CFTR. Como aspecto notable, la hiperviscosidad del sudor ecrino no constituye un signo clínico de la enfermedad. Los conductos sudoríparos actúan para reabsorber cloruro de la secreción primaria del sudor, producida por el ovillo glandular. La función deficiente del CFTR hace que disminuya la captación de cloruro desde el interior de los conductos y el sudor salga por la piel en concentraciones extraordinariamente grandes de dicho ion. En la situación poco común en que no son concluyentes el genotipo del CFTR ni los electrolitos en sudor, la medición *in vivo* del transporte iónico por las vías nasales servirá como un método específico para identificar CF y lo utilizan diversos centros especializados. Por ejemplo, la separación alta de la carga transepitelial (que depende de sodio) a través del epitelio de vías respiratorias y el hecho de que no exista secreción de cloruro que depende de isoproterenol (por medio del CFTR), constituyen signos bioeléctricos altamente específicos de la enfermedad. Las mediciones de la actividad del CFTR en fragmentos de la mucosa rectal extirpados para estudio histopatológico, también son algunas de las técnicas por practicar.

COMPLEJIDAD DEL FENOTIPO DE CF

De manera clásica, la CF se manifiesta en la niñez con signos como tos crónica productiva, absorción defectuosa que incluye esteatorrea y retraso del crecimiento. La enfermedad afecta más frecuentemente a personas caucásicas (en promedio, 1 caso por 3 300 neonatos vivos) y es menos frecuente entre individuos de raza negra (1 caso, aproximadamente, en 15 000 neonatos) o poblaciones asiáticas (1 caso, en promedio en 33 000 recién nacidos). Algunos defectos "graves" que anulan o entorpecen la actividad del CFTR (incluidos F508del, G551D y alelos truncados), permiten anticipar el desarrollo de insuficiencia pancreática que se manifiesta en 80 a 90% de las personas con CF. A pesar de estas escasas correlaciones genotípicas/fenotípicas específicas, el genotipo, en términos generales, es un elemento que no permite anticipar de manera satisfactoria el pronóstico global de las vías respiratorias.

Se ha descrito toda una gama de enfermedades vinculadas con el CFTR con características que se asemejan a las de CF clásica. Además de la afectación de múltiples órganos, las llamadas formas incompletas como la ausencia bilateral congénita aislada del conducto deferente o la pancreatitis (sin signos de otros órganos o sistemas), guardan un vínculo neto con mutaciones de *CFTR*, cuando menos en un alelo. A pesar de que la CF es una enfermedad monogénica clásica, se ha apreciado con frecuencia cada vez mayor la importancia de modificadores distintos del gen *CFTR* y las proteínas que regulan los flujos iónicos, las vías inflamatorias y el remodelamiento de vías respiratorias como elementos que influyen en la evolución clínica. Por ejemplo, la magnitud de la reabsorción transepitelial de sodio en las vías en caso de CF, que permite controlar la profundidad de líquido periciliar y su composición, recibe la influencia neta del CFTR y constituye una molécula en que es factible la intervención patológica.

TERAPÉUTICA ORIENTADA A SECUELAS DE CF

Las medidas extrahospitalarias corrientes en caso de CF son intensivas, y hay tratamientos que incluyen enzimas pancreáticas exógenas que el paciente ingiere con las comidas; complementos nutricionales, antiinflamatorios, broncodilatadores y la administración periódica o a largo plazo de antibióticos orales o en aerosol (p. ej., como tratamiento de sostén en pacientes con ataque de *P. aeruginosa*). Se aplican sistemáticamente aerosoles con DNAsa obtenida por bioingeniería (cordones degradados de DNA que contribuyen a la viscosidad del moco), y solución salina hipertónica nebulizada (aumenta la profundidad de la PCL, activa la eliminación mucociliar y moviliza las secreciones espesas de vías respiratorias). La fisioterapia de vías respiratorias practicada varias veces al día es una técnica corriente para inducir la eliminación de moco en esas estructuras. En personas con mayor edad con CF, la absorción deficiente, la inflamación crónica y las anomalías endocrinas originarán deficiente mineralización ósea que obliga a la administración de vitamina D, calcio y a otras medidas. El tiempo, la complejidad y los costos de la atención hogareña son considerables e imponen una carga extraordinaria a los pacientes y sus familias.

La exacerbación intensa del trastorno en las vías respiratorias se trata comúnmente con hospitalización para fisioterapia neumológica frecuente y antibioticoterapia parenteral dirigida contra bacterias patógenas muy activas (frecuentemente con múltiples resistencias). Por la intervención intensiva en estas situaciones se podrá restaurar un gran componente de la función pulmonar, pero la pérdida constante y acumulativa de las reservas pulmonares refleja la evolución natural del trastorno. Entre los indicadores de mal pronóstico están el cultivo de esputo en que se identifica *B. cepacia, P. aeruginosa* mucoide o micobacterias atípicas cuya presencia es vigilada rigurosamente en la población de pacientes de CF. Se ha observado una incidencia cada vez mayor de *S. aureus* resistente a meticilina, aunque no se conoce en detalle la importancia clínica de tal hecho. La protección típica intrahospitalaria con antibióticos incluye combinaciones farmacológicas como la de un aminoglucósido y un β-lactámico incluso durante 14 días. En tal situación suele obtenerse, entre los ocho y 10 días, mejoría máxima de la función pulmonar. Muchas familias se deciden por la antibioticoterapia en el hogar, y se necesitan más estudios para valorar combinaciones farmacológicas específicas, duración del tratamiento y comparaciones del tratamiento hogareño y del intrahospitalario. Otras de las secuelas respiratorias de CF que obligan a veces a la hospitalización incluyen hemoptisis y neumotórax. En 5%, aproximadamente, de personas con la enfermedad, hay hipersensibilidad a *Aspergillus (*aspergilosis broncopulmonar alérgica) y debe sospecharse su presencia en caso de no haber respuesta de las medidas terapéuticas corrientes.

El trasplante pulmonar sigue siendo una opción terapéutica viable en el caso de insuficiencia pulmonar terminal por CF, con cifras quinquenales de supervivencia posoperatoria en el orden de 50 a 60%. Escoger la fecha óptima para la cirugía constituye un problema trascendental, en particular porque el pronóstico global de individuos con neumopatía grave a veces es difícil de establecer, y la mortalidad vinculada con el trasplante es importante (cifras de supervivencia anual aproximadamente de 80%). A menudo se utiliza como umbral para ser incorporado en las listas de personas que esperan trasplante, el volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1) menor de 30% del calculado, a pesar de que es muy largo el periodo de espera para contar con pulmones de donantes sanos. Con base en los resultados y escasa disponibilidad de pulmones de donantes sanos, muchos pacientes de CF y su familia descartan esta opción.

MODULACIÓN DEL CFTR

Potenciación de la regulación del CFTR mutante Intentos masivos orientados al análisis farmacológico por cribado químico ultrarrápido de colecciones grandes de compuestos (que contienen millones de productos individuales) han permitido identificar estrategias nuevas y promisorias de tratamiento de CF. Por ejemplo, el ivacaftor, compuesto aprobado, que potencia de forma sólida la abertura de conductos del CFTR y estimula el transporte iónico. Dicho fármaco supera el defecto de abertura del CFTR de G551D y las personas que portan tal mutación muestran una mejoría impresionante en la función pulmonar, incremento ponderal y otros parámetros clínicos después de unas cuantas semanas de administración oral. Como un aspecto notable, mejoran de forma significativa con este tratamiento las cifras de cloruro del sudor en pacientes con CFTR de G551D. En épocas pasadas, ninguna intervención clínica normalizó el cloruro del sudor en el caso de CF. Están en marcha estudios a largo plazo del medicamento en personas con CFTR de G551D. Se ha considerado al ivacaftor como el primer elemento de una nueva serie de fármacos contra CF orientados para el tratamiento de las causas más fundamentales de la enfermedad.

Corrección de la anomalía del procesamiento de F508del La obtención de fármacos nuevos que actúan en defectos específicos del CFTR en el plegamiento y maduración de proteínas ha sido el punto de partida de estudios clínicos del rescate de F508del en combinación con ivacaftor. Las llamadas moléculas "correctoras" (diferentes de los "potenciadores" de la abertura del CFTR como el ivacaftor) identificadas gracias a búsqueda sistemática en la colección de compuestos, son útiles para inducir la localización de la proteína F508del en la superficie celular. En los primeros estudios en seres humanos se obtuvo mejoría significativa de la función pulmonar de sujetos homocigotos con F508del, con la combinación de un potenciador/corrector y están en fase de valoración varias moléculas idóneas para este fin.

Tratamientos moleculares personalizados El advenimiento de moduladores con impacto clínico potente ha despertado nuevo optimismo en la atención de pacientes de CF. Las intervenciones futuras seguramente se adaptarán a anomalías genotípicas específicas. Las campañas de identificación de fármacos y otros programas de investigación han identificado productos capaces de suprimir los alelos de interrupción del CFTR, con aumento de la actividad potenciadora e inducción de la corrección F508del. Los intentos de aplicar tales compuestos en una forma que beneficie a sujetos con CF que portan una sola copia de F508del (es decir con una mutación distinta o inusual del *CFTR* en el segundo alelo) comprenden una prioridad esencial en el futuro. Los progresos en el descubrimiento de fármacos contra CF son emblemáticos acerca de lo que podrá lograrse con otras

enfermedades genéticas refractarias, con empleo de una estrategia basada en mecanismos moleculares y la detección en la colección de compuestos sin sesgos.

MEJORÍA CUALITATIVA EN CF QUE INCLUYE ASPECTOS GLOBALES DE LA SALUD

Como resultado directo de los progresos en investigación básica, los nuevos tratamientos han transformado a la fibrosis quística, de una enfermedad que de manera típica culminaba en la muerte al inicio de la niñez, a otra con supervivencia frecuente hasta el cuarto decenio de la vida. Se ha podido advertir con claridad cada vez mayor qué estrategias específicas en el tratamiento del enfermo tienen influencia enorme en el pronóstico global. Por ejemplo, la estandarización de la intervención clínica en Estados Unidos ha generado beneficios extraordinarios en la población de sujetos con CF. En la actualidad, se han establecido medidas definidas para la atención extrahospitalaria que incluyen condiciones límite para la hospitalización, antibioticoterapia, guías nutricionales, periodicidad de los métodos diagnósticos y otros parámetros clínicos. Tales recomendaciones terapéuticas se han estandarizado en los 110 centros especializados de CF (aproximadamente) y 55 programas afiliados, en Estados Unidos. La iniciativa ha mejorado los puntos finales como incremento ponderal, índice de masa corporal y función pulmonar. Es posible obtener información de protocolos estandarizados de CF (www.cff.org/treaments/cfcareguidelines/) o en diversas revisiones excelentes.

La detección sistemática de CF en los recién nacidos es una práctica universal en Estados Unidos, en muchas de las provincias de Canadá, Australia, Nueva Zelandia y en gran parte de Europa, y facilitará la intervención oportuna contra tal enfermedad. Con base en datos que indican que los tratamientos nutricionales inmediatos y otros son beneficiosos, se espera que el diagnóstico de los recién nacidos induzca notablemente la promoción de salud en la población con CF. Se ha tornado imperativa la exportación de medidas de control de calidad y nuevos tratamientos a nivel mundial. Por ejemplo, la mediana de supervivencia de personas con CF es menor de 20 años en gran parte de Centroamérica y Sudamérica (en comparación con 40 años, aproximadamente en Estados Unidos y Canadá), y se espera que los intentos de aplicar las medidas actuales a poblaciones de pacientes con diagnóstico y atención menores de los estándares mejoren los resultados y mitiguen las diferencias respecto a la atención de CF en el futuro.

VIDEO 313-1. Secuencias de video iniciales que describen el establecimiento de la capa de líquido periciliar normal que recubre el epitelio superficial de vías respiratorias en que las esferas representan los iones de cloruro y de bicarbonato secretadas a través del CFTR y a través de la superficie respiratoria apical (mucosa). Secuencias ulteriores de video señalan la imposibilidad del transporte iónico del CFTR y la depleción resultante de la capa periciliar, el aplanamiento de cilios contra la superficie mucosa y la acumulación de moco dentro de la vía respiratoria, con la infección bacteriana resultante. *(Video cortesía de Cystic Fibrotic Foundation.)*

314 Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

John J. Reilly, Jr., Edwin K. Silverman, Steven D. Shapiro

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se define como un estado caracterizado por una limitación del flujo de aire que no es del todo reversible (*http://www.goldcopd.com/*). La EPOC incluye al *enfisema*, un cuadro que se define en términos anatómicos y que se caracteriza por destrucción y ensanchamiento de los alvéolos pulmonares; *bronquitis crónica*, un cuadro que se define en términos clínicos por tos crónica productiva; y *enfermedad de las vías respiratorias finas*, en la que se estrechan los bronquiolos. La EPOC se presenta sólo si hay una obstrucción prolongada del flujo de aire; la bronquitis crónica *sin* obstrucción *no* se incluye en la EPOC.

La EPOC es la tercera causa de muerte en Estados Unidos y afecta a >10 millones de personas. También es una afección que adquiere cada vez más importancia en todo el mundo como problema de salud pública. Se calcula que esta neumopatía pasará del sexto al tercer lugar como la causa más frecuente de muerte en todo el mundo en 2020.

PATOGENIA

La limitación del flujo de aire, que constituye el principal cambio funcional de la EPOC, es consecuencia de obstrucción de las vías respiratorias finas y enfisema. Como se describe más adelante, las vías finas pueden estrecharse por presencia de células (hiperplasia y acumulación), moco y fibrosis. Debe señalarse que la activación del factor transformador del crecimiento β (TGF-β, *transforming growth factor* β) contribuye a la fibrosis de las vías respiratorias, en tanto que su ausencia puede propiciar la inflamación del parénquima y el enfisema. Debido en gran medida a la mayor similitud de los espacios aéreos de los animales y los humanos, se dispone de más información de los mecanismos que participan en el enfisema que de la obstrucción de vías respiratorias finas.

La patogenia del enfisema se puede clasificar en cuatro fenómenos interrelacionados (**fig. 314-1**): 1) exposición crónica al humo del tabaco que produce inflamación y atracción de células inmunitarias a los espacios aéreos terminales del pulmón; 2) dichas células inflamatorias liberan proteinasas elastolíticas que dañan la matriz extracelular de los pulmones; 3) muerte de la estructura celular (células endoteliales y epiteliales) por el estrés oxidativo y pérdida de unión a la matriz celular; 4) reparación ineficaz de la elastina y tal vez de otros componentes de la matriz extracelular que produce mayor tamaño de los espacios aéreos, lo que define al enfisema pulmonar.

HIPÓTESIS DE ELASTASA:ANTIELASTASA

La elastina es el principal componente de las fibras elásticas y un componente muy estable de la matriz extracelular, fundamental para la integridad de las vías respiratorias de pequeño calibre y el parénquima pulmonar. La hipótesis de elastasa:antielastasa propuesta a mediados de la década de 1960 establece que el equilibrio entre las enzimas que degradan a la elastina y sus inhibidores determina la susceptibilidad de los pulmones a la destrucción, lo que produce aumento de tamaño de los espacios aéreos. Esta hipótesis se basa en la observación clínica de que los pacientes con deficiencia genética de antitripsina α_1 (α_1AT), el inhibidor de la elastasa de neutrófilos de serina proteinasa, están en riesgo mayor de enfisema y que la instilación de elastasas, incluida la elastasa de neutrófilos en animales de experimentación, produce enfisema. La hipótesis de elastasa:antielastasa es todavía el mecanismo prevalente para el desarrollo de enfisema. Sin embargo, después se identificó una compleja red de células inmunitarias e inflamatorias y otras proteinasas que favorecen el enfisema.

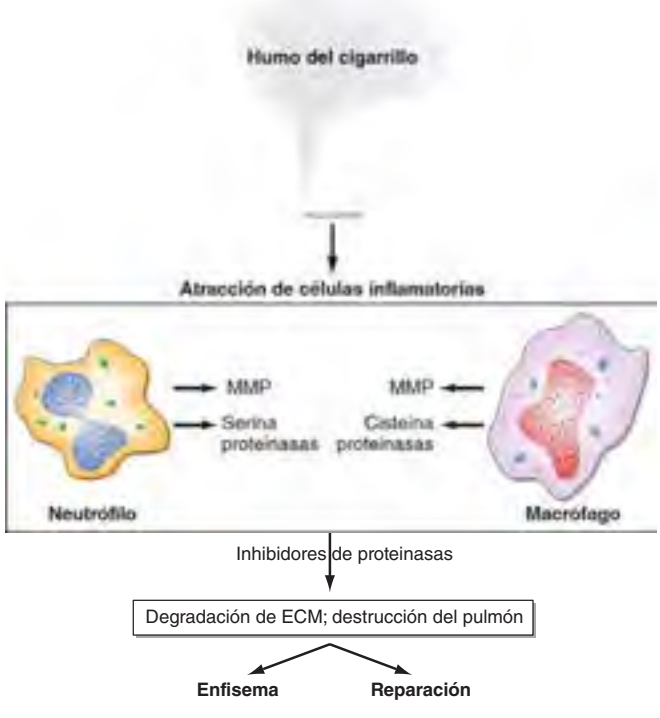


FIGURA 314-1. Patogenia del enfisema. Con la exposición al humo del cigarrillo durante mucho tiempo, se produce una atracción de células inflamatorias en el pulmón; éstas liberan más proteinasas que inhibidores y, si la reparación es anormal, ello culmina en la destrucción de espacios aéreos y en un agrandamiento de las zonas de enfisema. ECM, matriz extracelular; MMP, metaloproteinasa de la matriz.

INFLAMACIÓN Y PROTEÓLISIS DE LA MATRIZ EXTRACELULAR

Los macrófagos y las células epiteliales se activan con la exposición a oxidantes provenientes del humo del cigarrillo, con lo cual se producen proteinasas y quimiocinas que atraen a otras células inflamatorias e inmunitarias. Un mecanismo para la activación de los macrófagos tiene lugar mediante la inactivación inducida por oxidantes de la desacetilasa tipo 2 de las histonas, lo cual altera el equilibrio hacia la acetilación o la pérdida de cromatina, con exposición de los factores nucleares κB con la transcripción resultante de la metaloproteinasa de la matriz, las citocinas proinflamatorias como la interleucina 8 (IL-8) y el factor de necrosis tumoral α (TNF-α); esto conduce a la atracción de neutrófilos. También se observa atracción de los linfocitos T CD8+ en respuesta al humo del cigarrillo y la liberación de proteínas inducibles por interferón 10 (IP-10, CXCL-7), lo que a su vez favorece la producción de elastasa por los macrófagos (metaloproteinasa de la matriz 12 [MMP-12, *matrix metalloproteinase 12*]). Las metaloproteinasas de la matriz y las proteinasas de serina, en especial la elastasa de neutrófilos, trabajan en conjunto para degradar al inhibidor de las otras, lo que provoca destrucción pulmonar. Los productos del desdoblamiento proteolítico de la elastina también actúan como quimiocinas de los macrófagos y ello promueve esta asa de retroalimentación positiva destructiva.

Los mecanismos autoinmunitarios pueden estimular la progresión de la enfermedad. En los pacientes se observa incremento de los linfocitos B y los folículos linfoides, en particular en quienes tienen enfermedad avanzada. También se han observado anticuerpos contra fragmentos de la elastina; se han detectado autoanticuerpos tipo IgG que muestran avidez por el epitelio pulmonar y tienen potencial para mediar la citotoxicidad.

La pérdida de movilidad de los cilios del epitelio de las vías respiratorias inducida por el humo del cigarrillo y la fagocitosis de macrófagos alterada predisponen a las infecciones bacterianas con neutrofilia. En la neumopatía de etapa terminal, mucho después de la interrupción del tabaquismo, aún existe una reacción inflamatoria notable, lo que sugiere que los mecanismos de inflamación inducidos por el humo del cigarrillo inician la enfermedad por un mecanismo diferente de la inflamación persistente después de la interrupción del tabaquismo.

Muerte celular La muerte estructural de la célula mediada por oxidantes del humo del cigarrillo se produce por diversos mecanismos, entre ellos la inhibición de rt801 de la molécula efectora de rapamicina en mamíferos (mTOR) que culmina en la muerte celular y también en inflamación y proteólisis. La afectación de mTOR y otros marcadores de envejecimiento ha derivado en el concepto reciente de que el enfisema se asemeja al envejecimiento prematuro de los pulmones. La captación de las células apoptóticas por los macrófagos produce factores de crecimiento y atenúa la inflamación, lo que favorece la reparación pulmonar. El humo del tabaco interfiere con la captación de las células apoptóticas por los macrófagos, lo que limita la reparación.

Reparación ineficaz La capacidad del pulmón adulto para reparar los alvéolos dañados parece limitada. Es poco probable que pueda reiniciarse el proceso de tabicación encargado de la génesis de los alvéolos durante el desarrollo pulmonar. La capacidad de las células madre para repoblar el pulmón se encuentra en investigación activa. En apariencia, es difícil para el ser humano adulto restaurar en su totalidad una matriz extracelular apropiada, en especial las fibras elásticas funcionales.

PATOLOGÍA

La exposición al humo del tabaco puede afectar a las vías respiratorias grandes, finas (≤2 mm de diámetro) y alvéolos. Los cambios en las grandes vías originan tos y esputo, en tanto que los de las vías de menor calibre y los alvéolos causan alteraciones funcionales. Pueden coexistir en casi todos los individuos con EPOC un enfisema y alteraciones de las vías menores; no obstante, no parecen estar mecánicamente relacionados uno con otro y las contribuciones de cada elemento de la obstrucción varían de una persona a otra.

VÍAS RESPIRATORIAS DE CALIBRE GRUESO

Fumar cigarrillos produce con frecuencia un agrandamiento de las glándulas mucosas e hiperplasia de las células caliciformes, lo que desencadena tos y producción de moco que definen la bronquitis crónica, pero tales anomalías no se vinculan con la limitación del flujo de aire. Las células caliciformes, además de aumentar su cantidad, también incrementan su extensión en todo el árbol bronquial. Los bronquios muestran metaplasia pavimentosa que predispone a la carcinogénesis y afecta la acción limpiadora mucociliar. Si bien no es tan evidente como en el asma, los individuos pueden tener hipertrofia del músculo de fibra lisa e hiperreactividad bronquial, lo que causa limitación del flujo de aire. La penetración de neutrófilos se ha vinculado con el esputo purulento en las infecciones de vías respiratorias altas. La elastasa de los neutrófilos, al margen de su actividad proteolítica, constituye uno de los secretagogos más potentes identificados.

VÍAS RESPIRATORIAS DE MENOR CALIBRE

El sitio principal en que aumenta la resistencia en casi todas las personas con EPOC son las vías respiratorias ≤2 mm de diámetro. Entre los cambios celulares característicos figura la metaplasia de células caliciformes, con la sustitución de las células claras que secretan factor tensioactivo. También se observa una hipertrofia del músculo de fibra lisa. Estas anomalías pueden estrechar el calibre interior, al producir un exceso de moco, edema e infiltración celular. La disminución del factor tensioactivo puede intensificar la tensión superficial en la interfaz aire-tejido y predispone a la estenosis o el colapso de las vías respiratorias. La bronquiolitis respiratoria con infiltración de mononucleares inflamatorios, que se acumulan en la porción distal de los tejidos de dichas vías, puede destruir por proteólisis las fibras elásticas de los bronquiolos y los conductos alveolares, donde las fibras se concentran para formar anillos alrededor del sitio de entrada de los alvéolos. Antes del comienzo de la destrucción enfisematosa hay estrechamiento y oclusión de las vías respiratorias de menor calibre.

PARÉNQUIMA PULMONAR

El enfisema se caracteriza por la destrucción de los espacios en que se produce el intercambio de gases, es decir, los bronquiolos respiratorios, los conductos alveolares y los alvéolos. Las paredes se perforan y luego se obliteran al coalescer muchos espacios aislados para formar otros anormales de mayor volumen. Los macrófagos se acumulan en los bronquiolos respiratorios en los fumadores jóvenes. El líquido del lavado broncoalveolar de muchas personas contiene unas cinco veces más macrófagos que el obtenido de individuos que no fuman. En el líquido de lavado de los fumadores, los macrófagos comprenden >95% del total de células sanguíneas y neutrófilos, que prácticamente no se identifican en el líquido de lavado de las personas no fumadoras (comprenden 1 a 2% de las células). También aumenta el número de linfocitos T, sobre todo los CD8+, en el espacio alveolar de los fumadores.

El enfisema se clasifica en tipos patológicos bien definidos, de los cuales los más importantes son el centroacinar y el panacinar. El *centroacinar*, que es el que surge con mayor frecuencia en los casos de tabaquismo, se caracteriza por un agrandamiento de los espacios aéreos que al principio se origina en los bronquiolos respiratorios. El enfisema centroacinar es más notable en los lóbulos superiores y los segmentos superiores de los lóbulos inferiores, y casi siempre es muy focal. El *enfisema panacinar* se refiere a un agrandamiento anormal de espacios aéreos distribuidos de manera uniforme dentro de las unidades acinares y entre ellas. Este tipo de enfisema se observa en individuos con deficiencia de α_1AT y muestra predilección por los lóbulos inferiores.

FISIOPATOLOGÍA

El signo típico de la EPOC es una disminución persistente del flujo espiratorio forzado. También se observan incrementos del volumen residual y del cociente volumen residual/capacidad pulmonar total, una distribución desigual de la ventilación y desigualdad en el cociente ventilación-riego.

OBSTRUCCIÓN DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

La limitación del flujo de aire, conocida también como obstrucción aérea, se cuantifica por lo regular con espirometría, en la que se efectúan maniobras espiratorias forzadas después de que el paciente inhala hasta llegar a la capacidad pulmonar. Los parámetros básicos obtenidos de la espirometría incluyen el volumen de aire expulsado en el primer segundo de la maniobra espiratoria forzada (FEV_1) y el volumen total de aire espirado durante la maniobra espirométrica total (capacidad vital forzada [FVC]). Los pacientes con obstrucción del flujo de aire vinculada con EPOC muestran una menor relación de FEV_1/FVC crónica. A diferencia del asma, la disminución del FEV_1 en la EPOC rara vez muestra grandes respuestas a los broncodilatadores inhalados, aunque es frecuente lograr mejoría incluso en 15% de los casos. Los asmáticos también pueden mostrar obstrucción crónica del flujo de aire (no del todo reversible).

El flujo durante la espiración forzada es resultado del equilibrio entre la retracción elástica de los pulmones en apoyo del flujo y la resistencia de las vías respiratorias que lo limitan. En los pulmones normales, y también en los afectados por la EPOC, el flujo espiratorio máximo disminuye confor-

me se vacían los pulmones, dado que el parénquima tiene cada vez menos retracción elástica y se reduce el área transversal de las vías respiratorias, de tal modo que aumenta la resistencia al flujo de aire. La disminución del flujo que coincide con la reducción del volumen pulmonar se advierte con facilidad en el componente espiratorio de la curva de flujo-volumen. En las etapas iniciales de la EPOC, la alteración del flujo de aire se detecta sólo cuando los volúmenes pulmonares son equivalentes a la capacidad residual funcional o menores (cercanos al volumen residual) y la parte inferior de la rama descendente de la curva de flujo-volumen tiene una configuración excavada. En la etapa más avanzada, toda la curva muestra un flujo espiratorio menor de lo normal.

HIPERINSUFLACIÓN

Los volúmenes pulmonares se valoran de manera habitual con las pruebas de función pulmonar. En la EPOC hay a menudo "atrapamiento de aire" (incremento del volumen residual y el cociente entre el volumen residual y la capacidad pulmonar total) e hiperinsuflación progresiva (mayor capacidad pulmonar total) en las etapas tardías de la enfermedad. La hiperinsuflación del tórax durante la fase ventilatoria conserva el flujo espiratorio máximo, dado que al aumentar el volumen pulmonar se eleva la presión de la retracción elástica y se ensanchan las vías respiratorias, de tal forma que disminuye la resistencia aérea.

Pese a que compensa la obstrucción de las vías respiratorias, la hiperinsuflación puede desplazar el diafragma hacia abajo hasta asumir una posición aplanada, con diversos efectos adversos. En primer lugar, al disminuir la zona de aposición entre el diafragma y la pared del abdomen, la presión abdominal positiva durante la inspiración no se aplica con la misma eficacia a la pared del tórax, lo que frena el movimiento de la caja torácica y disminuye la inspiración. En segundo lugar, las fibras musculares del diafragma aplanado son más cortas que las de la cúpula curva normal, por lo cual son menos capaces de generar presiones inspiratorias en comparación con lo normal. En tercer lugar, el diafragma aplanado (que tiene un mayor radio de curvatura, r) debe generar una tensión mayor (t) para producir la tensión transpulmonar (p) necesaria para la ventilación; esto se deriva de la ley de Laplace, $p = 2t/r$. Además, como la caja torácica se distiende más allá de su volumen normal de reposo, durante la fase ventilatoria los músculos inspiratorios deben esforzarse para superar la resistencia de dicha caja a la mayor insuflación, en vez de obtener el apoyo normal de la pared torácica al retraerse hacia fuera y alcanzar su volumen de reposo.

INTERCAMBIO DE GASES

Se advierte una enorme variación en las relaciones entre el FEV_1 y otras anomalías funcionales de la EPOC, pero aun así se pueden hacer algunas generalizaciones. Por lo general, la Pao_2 permanece cerca de lo normal hasta que el FEV_1 disminuye casi 50% del valor previsto, e incluso valores mucho menores de FEV_1 se pueden acompañar de una Pao_2 normal, por lo menos en el reposo. No cabe esperar una elevación de la $Paco_2$ hasta que el FEV_1 es <25% del valor previsto, e incluso en tal situación quizá no surja. La hipertensión pulmonar de gravedad suficiente para causar una cardiopatía pulmonar e insuficiencia del ventrículo derecho por EPOC surge sólo en los individuos que muestran una disminución marcada del FEV_1 (<25% de la cifra prevista) junto con hipoxemia crónica (Pao_2 <55 mmHg); no obstante, información reciente sugiere que algunos pacientes desarrollan hipertensión arterial grave independiente de la gravedad de la EPOC (cap. 304).

Signos característicos de la EPOC son la ventilación dispar y la desigualdad entre la ventilación y el riego sanguíneo, lo cual refleja la naturaleza heterogénea del cuadro patológico dentro de las vías respiratorias y el parénquima pulmonar. Los estudios fisiológicos señalan la existencia de compartimientos parenquimatosos múltiples con distintas tasas de ventilación, debido a diferencias regionales de distensibilidad y resistencia de la vía respiratoria. La desigualdad entre ventilación y riego sanguíneo explica, en esencia, la disminución de la PaO_2 que se observa en la EPOC; los cortocircuitos son mínimos. El dato anterior explica la eficacia de los incrementos pequeños de oxígeno inspirado para resolver la hipoxemia causada por la EPOC y, con ello, la necesidad de considerar otros problemas diferentes de la EPOC si es difícil corregir la hipoxemia con cantidades pequeñas de oxígeno complementario.

FACTORES DE RIESGO

TABAQUISMO

En 1964, el *Advisory Committee to the Surgeon General of the United States* concluyó que fumar cigarrillos constituía un grave factor de riesgo de muerte por bronquitis crónica y enfisema. Estudios longitudinales posteriores señalaron un descenso acelerado del FEV_1, en una relación dosis-respuesta con el hecho de fumar cigarrillos, lo que se expresa de manera habitual en cajetillas-año (el producto de multiplicar el promedio de cajetillas consumidas al día por el total de años de tabaquismo). Dicha relación dosis-respuesta entre la menor función pulmonar y la intensidad del tabaquismo explica la mayor prevalencia de EPOC a medida que la persona envejece. La cifra histórica mayor de tabaquismo en los varones quizás explique la mayor prevalencia de EPOC entre ellos; sin embargo, la prevalencia de la enfermedad en las mujeres ha aumentado en los últimos 50 años, al reducirse la diferencia de las tasas de tabaquismo entre ambos sexos.

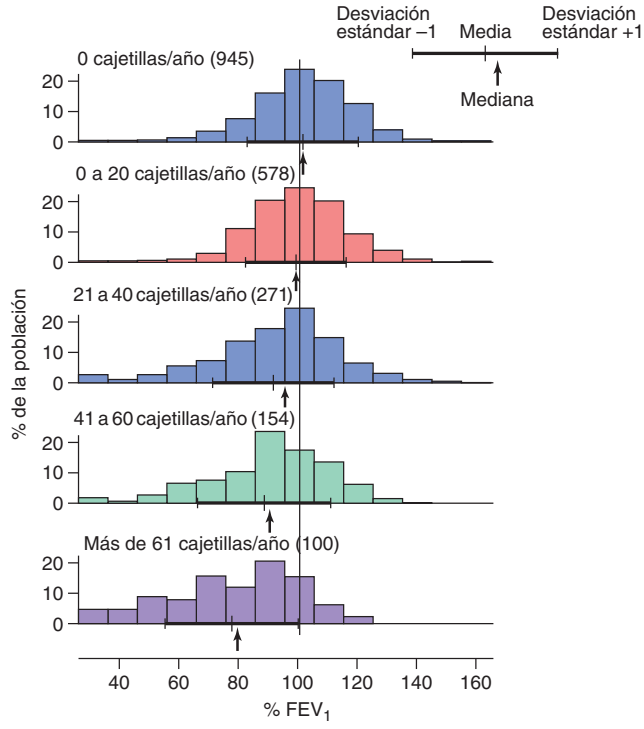


FIGURA 314-2. Distribuciones del volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1) en una muestra de la población general estratificada según el número de cajetillas/año. Por cada grupo de fumadores de cigarrillos se muestran las medias, las medianas y la desviación estándar ±1 del FEV_1 porcentual pronosticado. Se identificó una relación dosis-respuesta entre la intensidad del tabaquismo y el FEV_1, pero también se observó una enorme variabilidad en la función pulmonar de un sujeto a otro con antecedentes semejantes de tabaquismo. *(Tomado con autorización de R Burrows et al: Am Rev Respir Dis 115:95, 1977.)*

Se ha probado sin duda alguna que existe una relación causal entre fumar cigarrillos y la aparición de EPOC, pero se identifica una enorme variabilidad en la reacción al tabaquismo. El elemento más relevante que predice el FEV_1 es el número de cajetillas de cigarrillos al año (fig. 314-2), pero sólo 15% de la variabilidad del FEV_1 se explica por dicho parámetro (cajetillas-año). Este dato sugiere que hay otros factores ambientales, genéticos o de ambos tipos que contribuyen al efecto del tabaquismo sobre la génesis de la obstrucción del flujo de aire.

Si bien fumar cigarros puros y tabaco de pipa también puede vincularse con la aparición de la EPOC, las pruebas de dicho vínculo tienen menor peso, lo cual quizá dependa de la menor dosis de productos secundarios inhalados en estos tipos de tabaquismo.

REACTIVIDAD DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS Y EPOC

Uno de los signos definitorios del asma (cap. 309) es la tendencia de la broncoconstricción a intensificarse por reacción a diversos estímulos exógenos, como la metacolina y la histamina. Sin embargo, muchas personas con EPOC comparten uno de los signos de hiperreactividad de las vías respiratorias. La notable coincidencia que presentan los asmáticos y los individuos con EPOC en cuanto a reactividad, obstrucción del flujo respiratorio y síntomas pulmonares condujo a plantear la hipótesis holandesa: el asma, la bronquitis crónica y el enfisema son variantes del mismo cuadro básico, moduladas por factores ambientales y genéticos para producir entidades patológicamente diferentes. Por otro lado, la hipótesis británica señala que el asma y la EPOC son enfermedades en esencia distintas: la primera se considera en gran medida un fenómeno alérgico, en tanto que la segunda es consecuencia de una inflamación y una lesión vinculadas

con el humo del tabaco. Para corroborar la validez de una u otra hipótesis es necesario identificar los factores genéticos predisponentes del asma, la EPOC o ambas entidades, y también las interacciones entre estos factores genéticos postulados y los factores de riesgo ambientales.

Los estudios longitudinales que compararon la reactividad de las vías respiratorias al comienzo del estudio con la disminución ulterior de la función pulmonar han señalado que la hiperreactividad es sin duda un importante elemento para pronosticar el deterioro posterior de esta función. En consecuencia, la hiperreactividad es un factor de riesgo de EPOC.

INFECCIONES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

La trascendencia que tienen las infecciones de las vías respiratorias del adulto en el deterioro de la función pulmonar es objeto de controversia, pero casi nunca se reconocen disminuciones de consideración de la función pulmonar a largo plazo después de un episodio de bronquitis o neumonía. Ha sido difícil determinar si los efectos de las enfermedades de las vías respiratorias en los niños influyen en la aparición ulterior de EPOC, lo cual se debe a la escasez de datos suficientes procedentes de estudios longitudinales. Por tanto, a pesar de que las infecciones de las vías respiratorias son causas importantes de exacerbaciones de la EPOC, aún no se ha demostrado que exista alguna relación entre las infecciones de vías respiratorias de adultos y niños, y la génesis y evolución de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

EXPOSICIÓN LABORAL

Se ha sugerido que los incrementos de los síntomas de vías respiratorias y la frecuencia de obstrucciones del flujo de aire podrían deberse a una exposición generalizada a polvos en el centro de trabajo. También se ha sostenido que entre los factores de riesgo para la aparición de una obstrucción aérea a largo plazo destacan algunas exposiciones específicas de determinados trabajos, como la extracción de carbón y oro en minas, y el polvo de algodón en fábricas. Sin embargo, a pesar de que las personas no fumadoras que tenían tales ocupaciones mostraron al final reducciones moderadas del FEV_1, la importancia de la exposición a polvos como factor de riesgo independiente del tabaquismo para la aparición de EPOC es incierta para la mayor parte de estas exposiciones. No obstante, en un estudio reciente se observó que la exposición al polvo de las minas de carbón constituye un factor de riesgo significativo para fumadores y no fumadores. En la mayor parte de los casos es probable que estas exposiciones laborales modifiquen en menor grado el riesgo de EPOC que el tabaquismo.

CONTAMINACIÓN ATMOSFÉRICA

Algunos investigadores han señalado que los síntomas de vías respiratorias se intensifican en los habitantes de zonas urbanas, en comparación con los residentes de zonas rurales, lo cual depende quizá de la mayor contaminación del medio urbano. Sin embargo, tampoco se ha probado la relación de la contaminación del aire con la obstrucción crónica del flujo en las vías respiratorias. La exposición prolongada al humo producido por la combustión de biomasa (un modo común de cocinar en algunos países) también parece ser un factor de riesgo significativo para EPOC entre mujeres en dichos países. Pese a ello, en la mayor parte de las poblaciones la contaminación ambiental es un factor de riesgo mucho menos importante para EPOC que el tabaquismo.

EXPOSICIÓN PASIVA O SECUNDARIA AL HUMO DEL TABACO

La exposición de los niños al tabaquismo de la madre produce una reducción considerable del crecimiento pulmonar. La exposición del feto a dicho humo también contribuye a reducir de manera notable la función pulmonar posnatal. La exposición pasiva al humo de tabaco se ha vinculado con disminuciones de la función pulmonar, pero no es seguro que este factor de riesgo sea importante en la génesis del marcado descenso de la función pulmonar que aparece en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS

Fumar cigarrillos constituye el principal factor ambiental de riesgo de que surja una EPOC, pero la aparición de obstrucción del flujo de aire es muy variable entre los fumadores. Un factor de riesgo de EPOC que se ha demostrado, y que es de origen genético, es el déficit notorio de antitripsina α_1 (α_1AT), y cada vez es mayor la cantidad de datos de que también existen otros determinantes genéticos.

Deficiencia de antitripsina α_1 Se han descrito muchas variantes del *locus* inhibidor de la proteasa (*protease inhibitor*, PI o SERPINA1) que codifica a la α_1AT. El alelo común M se vincula con valores normales de α_1AT. El alelo S, que se relaciona con una disminución leve de las cifras de α_1AT, y el alelo Z, que se acompaña de una disminución extrema de α_1AT, también surgen con frecuencias >1% en casi todas las poblaciones de raza blanca. Son raros los individuos que heredan alelos nulos causantes de falta de producción de α_1AT por un conjunto heterogéneo de mutaciones. Se denomina Pi^Z a las personas con dos alelos Z o uno Z y otro nulo, lo que constituye la forma más frecuente de deficiencia grave de antitripsina α_1.

Sólo 1% de las personas con EPOC hereda la deficiencia marcada de α_1AT, pero estos pacientes demuestran que los factores genéticos influyen de manera profunda en la predisposición a que aparezca la EPOC. Los pacientes Pi^Z desarrollan una EPOC de comienzo temprano, pero el sesgo de identificación de las series de individuos Pi^Z publicadas (que incluyen casi siempre a muchos sujetos Pi^Z en quienes se hicieron pruebas para reconocer la deficiencia de α_1AT porque tenían EPOC) indica que la fracción de personas Pi^Z que desarrollan al final EPOC y la distribución por edades de comienzo de la neumopatía obstructiva en estos sujetos se desconocen. Alrededor de 1 de cada 3 000 personas hereda la deficiencia marcada de α_1AT en Estados Unidos, aunque sólo se ha identificado a una pequeña minoría de estos individuos. Las pruebas de laboratorio clínico utilizadas más a menudo para reconocer la deficiencia de α_1AT es la medición de las concentraciones sérica de la enzima con estudios inmunológicos (véase "Datos de laboratorio").

El notable porcentaje de variabilidad que presenta la función pulmonar en las personas Pi^Z se explica por el tabaquismo; los fumadores con una deficiencia notoria de α_1AT son más propensos a la EPOC desde etapas muy tempranas de su vida. Sin embargo, no en todos los individuos Pi^Z, ni siquiera entre los fumadores y exfumadores, se desarrolla una EPOC. En las personas no fumadoras de tipo Pi^Z se ha observado una enorme variabilidad en la génesis de la obstrucción del flujo de aire. El asma y el género masculino también parecen incrementar el riesgo de EPOC. Es posible que contribuyan a tal variabilidad otros factores genéticos, ambientales, o de ambos tipos.

Se cuenta con un tratamiento específico en forma de "intensificación" de la α_1AT contra la deficiencia marcada de dicha enzima, que se administra en forma semanal en goteo IV (véase "Tratamiento" más adelante).

El riesgo de neumopatía en las personas heterocigotas Pi^{MZ} con concentraciones séricas intermedias de α_1AT (alrededor de 60% de los valores de Pi^{MM}) es motivo de controversia. Los datos de algunos estudios poblacionales grandes han sugerido que los sujetos Pi^{MZ} están expuestos a un riesgo un poco mayor de presentar obstrucción de las vías respiratorias, pero aún no es claro si todas las personas Pi^{MZ} tienen o no un riesgo más alto de EPOC, o si un subgrupo de individuos de iguales características está expuesto a un riesgo mucho mayor de esta neumopatía por otros factores genéticos o ambientales.

Otros factores de riesgo genético Los estudios de mediciones de la función pulmonar en muestras de la población general han sugerido que hay factores genéticos diferentes del tipo PI que influyen en la variación de la función pulmonar. También se ha demostrado agregación de casos de obstrucción de vías respiratorias en las familias de las personas con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Algunos estudios de relación han comparado la distribución de variantes en los genes al parecer referidos en la génesis de la EPOC entre individuos con esta neumopatía y testigos. Sin embargo, los resultados han sido muy inconstantes, muchas veces porque los protocolos carecen de potencia estadística. No obstante, en un estudio reciente de relación que incluyó a 8 300 pacientes y a siete cohortes independientes se observó que un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP) alélico menor del *MMP12* (rs2276109), que se relaciona con disminución de la expresión de la MMP12, tiene un efecto positivo sobre la función pulmonar en los niños con asma y los fumadores adultos. Los estudios recientes de relación genómica han identificado algunos *loci* de susceptibilidad para mostrar EPOC que incluyen una región cercana al gen de la proteína interactuante erizo (*HHIP, hedgehog interacting protein*) en el cromosoma 4, un conjunto de genes en el cromosoma 15 (incluidos los componentes del receptor acetilcolínico nicotínico), y una región dentro del gen de función desconocida (*FAM13A*). Se ha identificado un SNP retrógrado regulador a partir del gen *HHIP* como una posible variante funcional; no se han reconocido de forma definitiva los determinantes genéticos específicos de las otras regiones genómicas.

EVOLUCIÓN NATURAL

Los efectos del humo del tabaco sobre la función pulmonar parecen depender de la intensidad de la exposición al tabaquismo, la cronología de esta exposición durante el crecimiento y la función basal pulmonar de la persona; otros factores ambientales pueden tener efectos similares. Casi

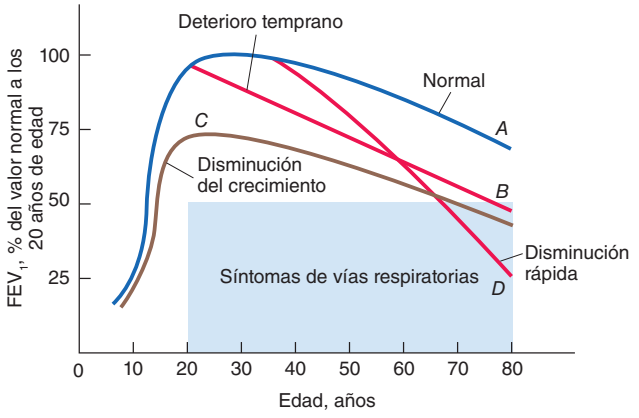


FIGURA 314-3. Curvas hipotéticas de seguimiento del FEV_1 durante toda la vida. El perfil normal de crecimiento y disminución de la función con la edad se muestra en la curva *A*. Puede surgir una disminución relevante del FEV_1 (<65% del valor esperado a los 20 años de edad) a partir de un ritmo normal de disminución después de haber disminuido la fase de crecimiento de la función pulmonar (curva *C*); comienzo temprano de la disminución de la función pulmonar después del crecimiento normal (curva *B*) o reducción acelerada después del crecimiento normal (curva *D*). *(Tomado con autorización de B Rijcken: Doctoral dissertation, p. 133, University of Groningen, 1991.)*

todos los individuos tienen un incremento constante de esta función con el crecimiento desde la niñez y la adolescencia, para seguir con una disminución gradual con el envejecimiento. Al parecer, los sujetos se sitúan dentro del cuartil de la función pulmonar con base en factores ambientales y genéticos que los colocan en categorías diferentes. El riesgo de que al final muera una persona por EPOC tiene una relación estrecha con los valores menores de FEV_1. En la figura 314-3 se incluye una gráfica de la evolución natural de la EPOC en función de las influencias que reciben las curvas de seguimiento del FEV_1. El sujeto puede morir o quedar discapacitado por una EPOC como resultado del ritmo normal de disminución después de una menor fase de crecimiento (curva *C*), un comienzo temprano de la atenuación de la función pulmonar luego de crecimiento normal (curva *B*) o una reducción acelerada después del crecimiento normal (curva *D*). La rapidez con que decrece la función pulmonar puede modificarse al cambiar las exposiciones ambientales (p. ej., abandonar el tabaquismo); el efecto es más beneficioso cuando se deja de fumar a edades más tempranas respecto de cuando ocurre la cesación después de haber disminuido en forma notoria la función pulmonar. Es posible que haya factores genéticos que contribuyan al grado de función pulmonar alcanzado durante el crecimiento y también al ritmo de disminución de la respuesta al tabaquismo y tal vez también a otros factores ambientales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

ANAMNESIS

Los tres síntomas más frecuentes de la EPOC son tos, producción de esputo y disnea con el ejercicio. Muchos sujetos muestran los tres signos durante meses o años antes de consultar al médico. La aparición y evolución de la obstrucción del flujo de aire constituyen procesos graduales, pero muchas personas señalan la fecha de inicio de la enfermedad y lo atribuyen a una afección aguda o una exacerbación. No obstante, la anamnesis cuidadosa suele revelar la presencia de signos y síntomas antes de la exacerbación aguda. La aparición de disnea con el ejercicio, descrita a menudo como un mayor esfuerzo para respirar, pesadez, falta de aire o jadeos, puede evolucionar de manera gradual. Se le identifica mejor gracias a un interrogatorio cuidadoso orientado hacia las actividades físicas típicas y hacia la forma en que ha cambiado la capacidad del sujeto para realizarlas. Son muy difíciles en individuos con EPOC las actividades que incluyen un trabajo intenso de los brazos, sobre todo a nivel del hombro o por encima de él. Por el contrario, el individuo tolera mejor las actividades que le permiten usar los brazos por debajo del hombro y los músculos accesorios de la respiración. Son ejemplos empujar un carrito de la compra o caminar sobre una banda sin fin. Conforme se agrava la EPOC, el signo principal es la disnea cada vez más intensa con el ejercicio, con una disminución creciente de las actividades vocacionales y no vocacionales. En las etapas más avanzadas, a la persona le falta aire para efectuar las actividades más sencillas de la vida diaria.

Junto con el empeoramiento de la obstrucción del flujo de aire se presenta una mayor frecuencia de exacerbaciones (descritas más adelante). También puede observarse hipoxemia en reposo, lo cual obliga a utilizar oxígeno complementario.

SIGNOS FÍSICOS

En las etapas iniciales de la EPOC, los datos de la exploración física pueden ser del todo normales. Los fumadores persistentes pueden mostrar signos de tabaquismo activo, incluidos olor a nicotina o manchas de nicotina en las uñas de los dedos. En las personas con enfermedad más grave destaca en la exploración física una prolongación de la fase espiratoria y sibilancias en dicha fase. Además, entre los signos de hiperinsuflación figuran el "tórax en tonel" con mayores volúmenes pulmonares y disminución de la excursión del diafragma, que se identifica en la percusión. En caso de obstrucción muy grave del flujo de aire se advierte el empleo de los músculos accesorios de la respiración y el sujeto se sienta en la típica postura en "trípode" para facilitar la acción de los esternocleidomastoideos, los escalenos y los músculos intercostales. Es posible la cianosis, que se observa en los labios y los lechos ungueales.

El conocimiento tradicional indica que los pacientes con predominio de enfisema, a los cuales se conoce como "resopladores rosados", son delgados, no presentan cianosis en reposo y utilizan en forma notable los músculos accesorios, mientras que los pacientes con bronquitis son más propensos a la obesidad y la cianosis ("obesos cianóticos"); no obstante, la evidencia muestra que la mayoría de los enfermos tiene manifestaciones de bronquitis y enfisema y mediante la exploración física no es posible diferenciar de manera confiable las dos enfermedades.

La afección avanzada se acompaña de consunción generalizada con reducción de peso notable, disminución de la masa de ambos músculos temporales y pérdida difusa del tejido adiposo subcutáneo. Este síndrome se vincula con ingestión de alimentos insuficiente y mayores cantidades de citocinas inflamatorias (TNF-α). Dicha consunción es un factor independiente de mal pronóstico de la EPOC. Algunos pacientes en fases avanzadas presentan un desplazamiento paradójico de la parrilla costal hacia dentro con cada inspiración (signo de Hoover), lo cual se debe a una alteración del vector de la contracción diafragmática sobre la caja torácica a consecuencia de la hiperinsuflación crónica.

Pocas veces surgen signos de insuficiencia manifiesta de las cavidades derechas del corazón, el llamado *corazón pulmonar*, desde que se cuenta con oxígeno complementario.

El hipocratismo digital no es un signo de EPOC y su aparición debe llevar al médico a identificar sus causas. En esta población, el cáncer pulmonar es la explicación más probable de hipocratismo digital de aparición reciente.

DATOS DE LABORATORIO

El signo determinante de la EPOC es la obstrucción del flujo de aire (descrita con anterioridad). Las pruebas de función pulmonar indican la presencia de este trastorno, con una disminución del FEV_1 y FEV_1/FVC (cap. 306e). Al empeorar la enfermedad pueden aumentar los volúmenes pulmonares y los parámetros como las capacidades pulmonar total y residual funcional y el volumen residual. Las personas con enfisema pueden mostrar una menor capacidad de difusión, lo que refleja la destrucción del parénquima típica de la enfermedad. El grado de obstrucción del flujo de aire de las vías respiratorias es un factor pronóstico importante en el caso de la EPOC y en él se basa la clasificación de la *Global Initiative for Lung Disease* (GOLD) (cuadro 314-1). En fechas reciente se ha demostrado que un índice multifactorial que incorpora la obstrucción de las vías respiratorias, tolerancia al ejercicio, disnea e índice de masa corporal permite establecer un mejor pronóstico de la tasa de mortalidad que la función pulmonar

CUADRO 314-1 Criterios de la GOLD de intensidad de la obstrucción del flujo de aire en la EPOC

Etapa de la GOLD	Intensidad	Datos de espirometría
I	Leve	FEV_1/FVC <0.7 y FEV_1 ≥80% de la cifra prevista
II	Moderada	FEV_1/FVC <0.7 y FEV_1 ≥50%, pero <80% de la cifra prevista
III	Intensa	FEV_1/FVC <0.7 y FEV_1 ≥30%, pero <50% de la cifra prevista
IV	Muy intensa	FEV_1/FVC <0.7 y FEV_1 <30% de la cifra prevista

Abreviaturas: EPOC, enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GOLD, *Global Initiative for Lung Disease*

Fuente: Con autorización de Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD 2014, © Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Disponible en: http://www.goldcopd.org.

FIGURA 314-4. CT de tórax de un paciente con EPOC sometido a trasplante pulmonar izquierdo. Obsérvese la reducción del tejido parenquimatoso en el pulmón derecho (***lado izquierdo en la fotografía***) en comparación con el pulmón izquierdo, lo que representa destrucción enfisematosa del pulmón y desplazamiento del mediastino a la izquierda que indica hiperinsuflación.

sola. En el año 2011, la GOLD agregó un sistema de clasificación adicional que incorporó antecedentes de síntomas y exacerbación, pero no se ha definido la utilidad de tal sistema.

La medición de gases en sangre arterial y la oximetría pueden detectar la hipoxemia durante el reposo o el ejercicio. El estado de los gases en sangre arterial aporta otros datos sobre la ventilación alveolar y el estado acidobásico, al medir la P_{CO_2} y el pH arteriales. El cambio de pH con la P_{CO_2} es de 0.08 unidades/10 mmHg en la forma aguda y 0.03 unidades/10 mmHg en la crónica. Por tanto, conocer el pH arterial permite confirmar la insuficiencia ventilatoria, que se define como una P_{CO_2} >45 mmHg, en los cuadros agudos y crónicos. La medición de gases en sangre arterial es un componente importante de la valoración de las personas con síntomas iniciales de exacerbación. El aumento del hematocrito sugiere la presencia de hipoxemia crónica al igual que los signos de hipertrofia del ventrículo derecho.

Los estudios radiográficos ayudan a clasificar el tipo de EPOC. Signos como ampollas claras, borramiento de la trama vascular y del parénquima o hiperlucidez sugieren la presencia de enfisema. Los mayores volúmenes pulmonares y el aplanamiento del diafragma indican hiperinsuflación, pero no aportan datos sobre la duración de los cambios (cronicidad). El método definitivo para confirmar la presencia o ausencia de enfisema es la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) **(fig. 314-4)**. Desde el punto de vista práctico, este método influye poco en el tratamiento de la EPOC, excepto en las personas que consideran la cirugía para tratar la enfermedad (véase más adelante) y en la detección del cáncer.

Lineamientos recientes sugieren la realización de pruebas en busca de deficiencia de α_1AT en todos los sujetos con EPOC y asma con obstrucción crónica del flujo de aire. La medición de las concentraciones séricas de α_1AT es una prueba inicial razonable. Para sujetos con concentraciones bajas de α_1AT, el diagnóstico definitivo de deficiencia de la enzima exige la determinación del tipo de inhibidor (PI). Esto se realiza por lo regular mediante un enfoque isoeléctrico del suero, lo que refleja el genotipo en el *locus* PI respecto de los alelos comunes y también muchos de los alelos PI raros. La identificación del genotipo molecular de DNA se puede realizar en los alelos PI comunes (M, S y Z).

TRATAMIENTO ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

EPOC ESTABLE

Sólo tres intervenciones han demostrado influir en la evolución de pacientes con EPOC: interrupción del tabaquismo, oxigenoterapia en individuos con hipoxemia crónica y cirugía de reducción de volumen pulmonar en pacientes seleccionados con enfisema. Hasta ahora existe evidencia sugestiva, pero no definitiva, de que el uso de glucocorticoides inhalados puede modificar las tasas de mortalidad (pero no la función pulmonar). Todos los tratamientos actuales se orientan a mejorar los síntomas y reducir la frecuencia y la intensidad de las exacerbaciones. Para la administración de dichos tratamientos es necesario valorar los síntomas, los posibles riesgos y costos, así como los beneficios de las medidas terapéuticas. Después se efectúa una valoración de la respuesta al tratamiento y se decide continuarlo o no.

FARMACOTERAPIA

Cesación del tabaquismo (Véase también el cap. 470) Se ha demostrado que los fumadores de mediana edad que abandonaron el tabaquismo experimentan una mejoría extraordinaria en el ritmo de deterioro de su función pulmonar y vuelven a mostrar cambios anuales semejantes a los de los sujetos que no fumaban. En consecuencia, todo individuo con EPOC debe dejar de fumar y conocer los beneficios de ello. Un cúmulo crecientede datos demuestra que combinar la farmacoterapia con las medidas de apoyo habituales mejora en grado considerable la probabilidad de que el sujeto deje de fumar. Se conocen tres fármacos empleados para tratar el problema: el bupropión; el tratamiento de sustitución con nicotina disponible como goma de mascar, parche transdérmico, pastilla, inhalador y aerosol nasal; y la vareniclina, un receptor agonista/antagonista del ácido nicotínico. El *U.S. Surgeon General* recomienda la administración de estos fármacos a todo fumador que desea dejar este hábito, si no existe contraindicación alguna.

Broncodilatadores En términos generales, estos fármacos se emplean para mejorar los síntomas en los sujetos con EPOC. Es preferible la vía nasal para la administración porque es menor la incidencia de efectos secundarios, en comparación con lo observado con el empleo de la vía parenteral.

Anticolinérgicos El bromuro de ipratropio mejora los síntomas y produce una mejoría aguda del FEV_1. Se ha demostrado que el tiotropio, un anticolinérgico de acción prolongada, mejora los síntomas y reduce las exacerbaciones. Los estudios con ipratropio y tiotropio no han podido demostrar que éstos influyan sobre la velocidad de declinación del FEV_1. En un estudio clínico grande con asignación al azar se observó una tendencia decreciente de la tasa de mortalidad entre los pacientes que recibieron tiotropio, si bien no alcanzó significación estadística. Los efectos secundarios son menores y, en los individuos sintomáticos con EPOC, se recomienda un periodo de prueba con anticolinérgicos inhalados. Los análisis retrospectivos recientes plantearon la posibilidad de que el uso de anticolinérgicos se acompañaría de un número mayor de problemas cardiovasculares graves en la población con EPOC; lo anterior no se demostró en una investigación grande con asignación al azar prospectiva con tiotropio.

Agonistas β Estos fármacos proporcionan beneficios sintomáticos. Los efectos secundarios principales son el temblor y la taquicardia. Los agonistas β inhalados de larga acción, como el salmeterol o formoterol, suministran beneficios similares a los del bromuro de ipratropio. Su uso es más cómodo que el de los fármacos de acción más breve. Se ha demostrado que la adición de un agonista β a un anticolinérgico inhalado aumenta los beneficios. Un informe reciente sobre asma sugiere que los pacientes que utilizan agonistas β de acción prolongada (en particular estadounidenses de raza negra), sin el uso simultáneo de corticosteroides inhalados, representan mayor riesgo de muerte por causas respiratorias. Es poco clara la aplicabilidad de estos datos a pacientes con EPOC.

Glucocorticoides inhalados Aunque investigaciones recientes han demostrado un aparente beneficio del uso habitual de glucocorticoides inhalados sobre el ritmo de deterioro de la función pulmonar, otros protocolos con asignación al azar y bien diseñados no lo han hecho. Entre los enfermos estudiados se incluyen los que tuvieron obstrucción leve o grave del flujo de aire, los fumadores actuales y los que habían abandonado el tabaquismo. Los individuos con una respuesta aguda notable a los agonistas β inhalados se excluyeron de las investigaciones, lo cual puede impedir la generalización de los hallazgos. Su uso se ha relacionado con el incremento de las tasas de candidosis bucofaríngea e incremento de la tasa de pérdida de la densidad mineral ósea. Algunos análisis señalan que los glucocorticoides inhalados reducen la frecuencia de exacerbaciones en casi 25%. El efecto de los corticoste-

roides inhalados sobre las tasas de mortalidad en la EPOC es motivo de controversia. Un metaanálisis y varios estudios retrospectivos sugieren cierto beneficio en cuanto a la mortalidad, pero en un estudio con asignación al azar publicado en fecha reciente se observaron diferencias en la tasa de mortalidad que se aproximaron a la significación estadística. Debe considerarse un estudio de glucocorticoides inhalados en individuos con exacerbaciones frecuentes, definidas como dos o más por año, y en personas que tienen un grado notable de reversibilidad inmediata de la reacción a los broncodilatadores inhalados.

Corticosteroides orales No es recomendable administrar glucocorticoides orales durante mucho tiempo en el tratamiento de la EPOC, ya que el cociente beneficios/riesgos de estos fármacos no es satisfactorio. El empleo prolongado de glucocorticoides orales implica efectos secundarios importantes, como osteoporosis, aumento de peso, cataratas, intolerancia a la glucosa y un mayor peligro de infecciones. Un estudio reciente demostró que las personas que redujeron de modo gradual las dosis bajas de prednisona que recibían desde tiempo atrás (alrededor de 10 mg/día) no presentaron reacciones adversas en aspectos como la frecuencia de exacerbaciones, la calidad de vida o la función pulmonar. Cuando se interrumpió el uso de dichos fármacos, la persona perdió casi 4.5 kg de peso.

Teofilina La teofilina produce incrementos pequeños de las tasas de flujo espiratorio y la capacidad vital, y una mejoría leve de los valores arteriales de oxígeno y dióxido de carbono en las personas con EPOC moderada o intensa. Un efecto secundario frecuente es la náusea y también se han comunicado taquicardias y temblores. Lo habitual es vigilar las concentraciones sanguíneas de teofilina para reducir al mínimo la toxicidad. El roflumilast, un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), reduce la frecuencia de exacerbaciones en pacientes de EPOC con bronquitis crónica y el antecedente de exacerbaciones; son escasos sus efectos en la obstrucción del flujo aéreo y los síntomas.

Antibióticos Como se describe más adelante, existen datos sólidos de que la infección bacteriana es un elemento desencadenante en una fracción sustancial de las exacerbaciones. Los primeros estudios de los antibióticos profilácticos o supresores, administrados en forma estacional o todo el año, no demostraron un efecto positivo en la frecuencia de exacerbaciones. En fecha reciente, un protocolo clínico con asignación al azar de azitromicina, elegida por sus propiedades antiinflamatorias y antimicrobianas y administrada diariamente a sujetos con antecedente de exacerbación en los seis meses anteriores, demostró disminución de la frecuencia de exacerbaciones y un lapso mayor antes de la primera exacerbación en la cohorte tratada con dicho macrólido (tasa de riesgo, 0.73).

Oxígeno El oxígeno complementario ha sido el único elemento terapéutico que ha reducido la mortalidad en los sujetos con EPOC. En las personas con hipoxemia en reposo (saturación de O_2 en reposo ≤88 o <90% con signos de hipertensión pulmonar o insuficiencia cardiaca derecha) se ha demostrado que el uso de oxígeno influye de manera decisiva en las tasas de mortalidad. Los pacientes que satisfacen estos criterios deben continuar con oxígeno complementario porque los beneficios en la mortalidad son proporcionales al número de horas/día de oxígeno utilizado. Están disponibles varios sistemas de administración, entre ellos los portátiles, en los que la persona puede transportar consigo el equipo para tener movilidad fuera de su hogar.

El oxígeno complementario se administra a individuos con hipoxemia por ejercicio o de tipo nocturno. La base teórica para su uso en esa forma y en estos trastornos es firme en términos fisiológicos, aunque sus beneficios no se han comprobado lo suficiente.

Otros fármacos Se ha administrado *N*-acetilcisteína en pacientes con EPOC por sus propiedades mucolíticas y antioxidantes. Un estudio clínico prospectivo no observó beneficio con respecto a la reducción de la función pulmonar o la prevención de las exacerbaciones. Para personas con deficiencia grave de α_1AT se cuenta con un método de administración IV para reforzar la cifra de esta enzima. A pesar del tratamiento térmico del producto y del hecho de que no se han publicado casos de infección viral con su empleo, se recomienda vacunar al sujeto contra la hepatitis B antes del tratamiento de refuerzo. Se ha demostrado la eficacia bioquímica de esta modalidad de refuerzo, pero los datos de un ensayo comparativo con asignación al azar no demostraron que fuera eficaz para atenuar el deterioro de la función pulmonar. Para utilizar el tratamiento de refuerzo con α_1AT, el valor sérico de la enzima debe ser <11 μM (alrededor de 50 mg/100 mL). De manera característica pueden utilizarla las personas Pi^Z, aunque otros tipos poco frecuentes con deficiencia grave (p. ej., cero-cero) también podrían recibirla. Sólo una parte de los individuos con deficiencia considerable de α_1AT termina por mostrar una EPOC, razón por la cual no se recomienda el tratamiento de refuerzo a las personas con deficiencia grave de esta enzima que tienen una función pulmonar y una CT de tórax normales.

TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS

Medidas médicas generales Es importante aplicar cada año la vacuna contra la gripe (influenza) a toda persona con EPOC. También se ha recomendado la vacuna neumocócica polivalente, aunque no son definitivas las pruebas de su eficacia en estos pacientes. En cuanto a la vacunación contra *Bordetella pertussis* se han emitido recomendaciones similares y limitaciones de pruebas.

Rehabilitación pulmonar Es un programa terapéutico que incorpora la enseñanza y el condicionamiento cardiovascular. En el caso de la EPOC, se ha demostrado que la rehabilitación pulmonar mejora la calidad de vida (en relación con la salud), la disnea y la capacidad de ejercicio. También se ha demostrado que disminuye la frecuencia de hospitalización, en un lapso de seis a 12 meses.

Operaciones para disminuir el volumen pulmonar La cirugía de disminución del volumen pulmonar (LVRS, *lung volume reduction surgery*) en los sujetos con enfisema se practicó por primera vez con beneficio mínimo en la década de 1950 y se utilizó otra vez en la de 1990. Se descarta a los pacientes con enfermedad grave de la pleura (presión sistólica en la arteria pulmonar >45 mmHg), desacondicionamiento extremo, insuficiencia cardiaca congestiva y otros cuadros coexistentes graves. Las personas con un FEV_1 <20% del previsto y con enfisema de distribución difusa en la CT o un DL_{CO} <20% de la cifra predicha tienen una mayor tasa de mortalidad después de la intervención, por lo que no son elegibles para las operaciones de disminución del volumen pulmonar.

En Estados Unidos, el estudio del *National Emphysema Treatment* demostró que la LVRS reduce la mortalidad y alivia los síntomas en algunos enfisematosos. Entre las características importantes para el pronóstico se encuentran la distribución anatómica del enfisema y la capacidad de hacer ejercicio después de la rehabilitación. Las personas cuyo enfisema predomina en los lóbulos superiores y que tienen una pequeña capacidad de ejercicio después de la rehabilitación, tienden más a beneficiarse de las operaciones para reducir el volumen pulmonar.

Trasplante de pulmón **(Véase también el cap. 320e)** La EPOC constituye la única indicación prioritaria del trasplante de pulmón (fig. 314-4). Las recomendaciones actuales para practicar esta intervención establecen que los individuos tengan una discapacidad profunda a pesar de usar el máximo tratamiento médico y que no padezcan otros trastornos coexistentes, como hepatopatías, nefropatías o cardiopatías. A diferencia de la LVRS, no constituyen contraindicaciones para el trasplante de pulmón factores como la distribución anatómica del enfisema y la presencia de hipertensión pulmonar.

EXACERBACIONES DE LA EPOC

Las exacerbaciones son un signo importante del curso natural de la EPOC. Son episodios que incluyen intensificación de la disnea y la tos, así como cambios en el volumen y las características del esputo. Se acompañan algunas veces de otros signos de enfermedad, como fiebre, mialgias o faringitis. La calidad de vida en relación con la salud, tal y como la evalúan los propios pacientes, tiene mayor relación con la frecuencia de exacerbaciones respecto del grado de obstrucción del flujo de aire. Los análisis económicos han indicado que >70% de los gastos de atención de la salud causados por la EPOC se debe a las visitas al servicio de urgencias y la atención hospitalaria; ello equivale a >10 000 millones de dólares cada año en Estados Unidos. La frecuencia de exacerbaciones se incrementa conforme se intensifica la obstrucción del flujo de aire; los individuos con obstrucción moderada o grave (etapas III y IV de la GOLD; cuadro 314-1) muestran de una a tres crisis al año. Sin embargo, algunos individuos con obstrucción grave del flujo del aire no presentan exacerbaciones frecuentes; el antecedente de exacerbaciones constituye un factor de predicción importante de exacerbaciones futuras. En fecha reciente, la mayor proporción del diámetro de la arteria pulmonar/aorta en CT de tórax se vinculó con un mayor riesgo de exacerbaciones de EPOC.

La atención del sujeto que presenta una exacerbación consiste en valorar la gravedad del padecimiento y los componentes agudo y crónico, intentar identificar el factor desencadenante de la exacerbación e instituir un tratamiento.

Causas desencadenantes y medidas que reducen la frecuencia de exacerbaciones Estímulos diversos pueden converger en la vía final común de la inflamación de las vías respiratorias y la intensificación de los síntomas que caracteriza a las exacerbaciones de la EPOC. Datos de estudios sugieren que la adquisición de la nueva cepa de bacterias agrava el riesgo cercano de exacerbación y que la infección bacteriana/sobreinfección participa en más de 50% de las exacerbaciones.

En cerca de 33% de las exacerbaciones de esta neumopatía se identifican infecciones virales de vías respiratorias. En una minoría considerable de los casos (20 a 35%) no se identifica ningún factor desencadenante específico.

No se ha estudiado en detalle la utilidad de los antiinflamatorios para reducir la frecuencia de exacerbaciones. Para tal fin, no se recomienda administrar glucocorticoides orales a largo plazo. Los mismos fármacos, pero inhalados, reducen la frecuencia de exacerbaciones en 25 a 30% en algunos estudios. Debe considerarse el uso de glucocorticoides inhalados en los individuos con exacerbaciones frecuentes o pacientes con algún componente asmático, es decir, una reversibilidad notoria de las pruebas de función pulmonar o una mejoría sintomática extraordinaria después de usar broncodilatadores inhalados. Se han notificado reducciones similares con el tratamiento anticolinérgico y con los agonistas β de acción prolongada. Se ha demostrado que la vacuna contra la gripe reduce la frecuencia de las exacerbaciones en pacientes con EPOC. La administración diaria de azitromicina a personas con EPOC y antecedentes de exacerbaciones redujo la frecuencia de estas últimas, como se describió ya.

Valoración del paciente El médico debe definir la gravedad de la exacerbación y la intensidad de la EPOC preexistente. Cuanto mayor sea la gravedad de cualquiera de los dos componentes, mayor será la posibilidad de necesitar hospitalizar al paciente. La anamnesis debe incluir una cuantificación del grado de disnea, para lo cual el enfermo debe señalar si le falta el aire durante las actividades de la vida diaria y las tareas normales. También es preciso preguntar acerca de la presencia de fiebre, cambios en las características del esputo, contacto con algún enfermo y otros síntomas concurrentes, como náusea, vómito, diarrea, mialgias y escalofrío. Asimismo, se obtiene información importante al interrogar sobre la frecuencia y la intensidad de las exacerbaciones previas.

En la exploración física se incorpora la valoración del grado de deterioro funcional del sujeto. Es necesario conceder atención específica a manifestaciones como la taquicardia, la taquipnea, el uso de los músculos accesorios de la respiración, los signos de cianosis peribucal o periférica, la capacidad de emitir frases completas habladas y el estado psíquico del enfermo. En la exploración de tórax se dilucida la presencia o ausencia de signos focales, la magnitud del desplazamiento de aire, la presencia o no de sibilancias, existencia de alguna asimetría al explorar la caja torácica indicativa de obstrucción de las grandes vías respiratorias o un neumotórax que simule una exacerbación, y la presencia o ausencia de movimientos paradójicos en la pared abdominal.

Las personas con EPOC grave primaria y disfunción moderada o grave, o las que muestren signos focalizados, deben someterse a la práctica de una radiografía de tórax. En esta situación clínica, cerca de 25% de las imágenes obtenidas con este método resulta anormal y los datos más frecuentes son la neumonía y la insuficiencia cardiaca congestiva. Es importante medir los gases en sangre arterial en todo individuo con EPOC avanzada y antecedentes de hipercapnia, personas con cambios del estado psíquico (confusión, somnolencia) y pacientes con angustia o discapacidad extrema. La presencia de hipercapnia, que se define como una P_{CO_2} >45 mmHg, tiene una enorme trascendencia para el tratamiento (véase más adelante). A diferencia de su utilidad en el tratamiento de las exacerbaciones del asma, no se ha demostrado que la medición de la función pulmonar ayude a establecer el diagnóstico o el tratamiento de las exacerbaciones de la EPOC.

No hay lineamientos definitivos en cuanto a la necesidad de tratar las exacerbaciones en el sujeto hospitalizado. Debe hospitalizarse a los individuos con acidosis respiratoria e hipercapnia, hipoxemia considerable o una enfermedad subyacente grave, y a los que tengan una situación personal que no permita la observación cuidadosa ni la administración del tratamiento instituido.

EXACERBACIONES AGUDAS

Broncodilatadores En condiciones normales, al paciente se le trata con un agonista β inhalado, a menudo con la adición de un anticolinérgico; uno y otro tipos de fármacos se pueden administrar de modo separado o simultáneo y su frecuencia de administración depende de la gravedad de la exacerbación. El tratamiento inicial incluye nebulizaciones porque tal modalidad es más fácil de practicar en los ancianos o en los que tienen insuficiencia respiratoria. Sin embargo, se ha demostrado que resulta eficaz la conversión a los inhaladores con dosímetro, si implica una formación y preparación de los enfermos y del personal de atención de la salud. Esta medida representa beneficios económicos importantes y permite una transición más fácil a la atención ambulatoria. Cabe pensar en la adición de metilxantinas (como teofilina) a dicho régimen, aunque no se cuenta con pruebas convincentes de su eficacia. Si se agregan, es preciso vigilar las concentraciones séricas de dichos compuestos para tratar de reducir al mínimo sus efectos tóxicos.

Antibióticos Las personas con EPOC muestran colonización por posibles patógenos de vías respiratorias y casi siempre es difícil identificar de modo concluyente que alguna especie concreta de bacteria sea la causante de un problema clínico en particular. Entre las bacterias señaladas como causa de exacerbaciones de la EPOC figuran *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*. Además, en 5 a 10% de las exacerbaciones se detecta *Mycoplasma pneumoniae* o *Chlamydia pneumoniae*. La selección de un antibiótico se basa en los perfiles locales de sensibilidad de los patógenos y en el cuadro clínico del enfermo. Muchos médicos tratan a los enfermos que experimentan exacerbaciones moderadas o graves con antibióticos, incluso sin que existan datos que señalen la participación de un patógeno específico.

Glucocorticoides En los sujetos hospitalizados se ha demostrado que los glucocorticoides acortan la permanencia hospitalaria, aceleran la recuperación y reducen la posibilidad de exacerbaciones o recidivas ulteriores en un lapso incluso de seis meses. Un estudio señaló que dos semanas de glucocorticoides producen beneficios casi idénticos a los logrados con ocho semanas de administración de estos preparados. Los lineamientos de la GOLD recomiendan 30 a 40 mg de prednisolona oral o su equivalente en un lapso de 10 a 14 días. La hiperglucemia, sobre todo en los individuos con diagnóstico confirmado de diabetes, es la complicación inmediata notificada con mayor frecuencia con los glucocorticoides.

Oxígeno Es importante administrar O_2 complementario para que la saturación arterial sea ≥90%. El impulso respiratorio por hipoxia interviene poco en los individuos con EPOC. Algunos estudios han demostrado que, en los sujetos con hipercapnia aguda y crónica, la administración de O_2 complementario no disminuye la ventilación por minuto. En algunos pacientes, este tratamiento incrementa en cierta medida la P_{CO_2} arterial, sobre todo al modificar las relaciones de ventilación-perfusión dentro del pulmón; esta situación no debe constituir ningún obstáculo para que los médicos aporten el oxígeno necesario para corregir la hipoxemia.

Apoyo mecánico ventilatorio El inicio de la ventilación con presión positiva sin penetración corporal (NIPPV, *noninvasive positive-pressure ventilation*) en los pacientes con insuficiencia respiratoria, definida como una Pa_{CO_2} >45 mmHg, reduce de manera significativa la tasa de mortalidad, la necesidad de intubación, las complicaciones del tratamiento y la duración de la estancia hospitalaria. Entre las contraindicaciones de la NIPPV se hallan la inestabilidad cardiovascular, la perturbación del estado psíquico o la incapacidad de cooperar, las secreciones abundantes o la incapacidad de eliminarlas, las anomalías o los traumatismos craneofaciales que impidan el ajuste eficaz de una mascarilla, la obesidad extrema y las quemaduras graves.

La ventilación mecánica con penetración corporal (convencional) mediante una sonda endotraqueal está indicada en los pacientes con insuficiencia respiratoria grave a pesar del tratamiento inicial, la hipoxemia potencialmente letal, la hipercapnia grave o la acidosis, el deterioro notorio del estado psíquico, el paro respiratorio, la inestabilidad hemodinámica y otras complicaciones. El objetivo de la ventilación mecánica es corregir estas afectaciones. Entre los factores que deben considerarse durante el apoyo mecánico de la ventilación deben considerarse la necesidad de proporcionar un tiempo espiratorio suficiente a los individuos con obstrucción grave del flujo de aire y la presencia de una auto-PEEP (presión positiva al final de la espiración [*positive end-expiratory pressure*]), lo que puede obligarles a realizar notables esfuerzos para desencadenar cada respiración cuando la ventilación se halla en la modalidad de ventilación a demanda. La mortalidad de los pacientes que necesitan apoyo mecánico ventilatorio es de 17 a 30% en cada hospitalización. En los pacientes >65 años de edad ingresados en unidades de cuidados intensivos, la tasa de mortalidad se duplica hasta llegar a 60% en el año siguiente, se necesite o no ventilación mecánica.

315 Neumopatías intersticiales

Talmadge E. King, Jr.

Los pacientes con neumopatías intersticiales (ILD, *interstitial lung diseases*) solicitan atención médica principalmente por disnea de esfuerzo progresiva o con una tos no productiva persistente. Algunas veces se acompañan de hemoptisis, sibilancias y dolor torácico. A menudo, la presencia de opacidades intersticiales en la radiografía torácica orienta el procedimiento diagnóstico hacia una de las ILD.

Las ILD constan de un gran número de enfermedades que afectan al parénquima del pulmón (alvéolos, epitelio alveolar, endotelio capilar y espacios entre estas estructuras), así como los tejidos perivasculares y linfáticos. Este grupo heterogéneo de trastornos se clasifica en conjunto por sus manifestaciones clínicas, radiográficas, fisiológicas o patológicas similares. Se trata de padecimientos que suelen tener una morbilidad y mortalidad considerables y no existe consenso sobre el mejor tratamiento para la mayor parte de ellos.

Las ILD son difíciles de clasificar, ya que se conocen más de 200 enfermedades que se caracterizan por una afección difusa del parénquima pulmonar, como enfermedad primaria o como parte importante de un proceso multiorgánico, como puede suceder en las colagenopatías (CTD, *connective tissue diseases*). Un criterio de utilidad para la clasificación consiste en separar a las ILD en dos grupos con base en la histopatología principal subyacente: 1) las que se acompañan de inflamación y fibrosis predominantes y 2) las que se caracterizan por reacciones granulomatosas en las zonas intersticiales o vasculares **(cuadro 315-1)**. Cada uno de estos grupos se puede subclasificar a su vez según se conozca o no la causa. Para cada ILD puede haber una fase aguda y también suele haber una crónica. Pocas veces son recurrentes, con intervalos de enfermedad subclínica.

La sarcoidosis **(cap. 390)**, la fibrosis idiopática pulmonar (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*) y la fibrosis pulmonar acompañada de CTD **(caps. 378, 382, 388 y 427)** son las ILD más comunes de etiología desconocida. Entre las ILD de causa conocida, el mayor grupo es el de las exposiciones laborales y ambientales, especialmente la inhalación de polvos inorgánicos, orgánicos y varios humos o gases **(cap. 311)**. Para establecer el diagnóstico se necesita un enfoque multidisciplinario que obligue a la comunicación estrecha entre el clínico, el radiólogo, y cuando así convenga, el patólogo. Los estudios con tomografía computarizada de alta resolución (HRCT, *high-resolution computed tomography*) mejoran la precisión diagnóstica y en muchos casos podrían eliminar la necesidad de analizar los tejidos, en especial en la IPF. Para otras variantes, el análisis del tejido, que suele obtenerse mediante biopsia pulmonar toracoscópica, resulta crítico para confirmar el diagnóstico.

CUADRO 315-1 Principales categorías de las neumopatías inflamatorias alveolares e intersticiales

Respuesta pulmonar: alveolitis, inflamación intersticial y fibrosis	
Causa conocida	
Asbesto	Secuela del síndrome apneico del adulto
Humos, gases	Relacionadas con el tabaquismo
Fármacos (antibióticos, amiodarona, oro) y quimioterapia	Neumonía intersticial descamativa
Radiación	Bronquiolitis relacionada con la neumopatía intersticial
Neumonía por aspiración	Granulomatosis de células de Langerhans pulmonar
Causa desconocida	
Neumonías intersticiales idiopáticas	Proteinosis pulmonar alveolar
Fibrosis pulmonar idiopática (neumonía intersticial ordinaria)	Trastornos infiltrativos linfocíticos (neumonitis intersticial linfocítica acompañada de una colagenopatía)
Neumonía intersticial aguda	Neumonías eosinófilas
Neumonía organizativa criptógena (bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa)	Linfangioleiomiomatosis
Neumonía intersticial inespecífica	Enfermedades hereditarias
Neumonía intersticial linfocítica idiopática	Esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de Gaucher, síndrome de Hermansky-Pudlak
Entidades raras y poco definidas	
Fibroelastosis pleuroparenquimatosa idiopática	
Neumonía fibrosa y organizada aguda	
Perfiles bronquiolocéntricos de neumonía intersticial	
Colagenopatías	Enfermedades digestivas o hepáticas (enfermedad de Crohn, cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica activa, colitis ulcerosa)
Lupus eritematoso diseminado, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, esclerosis generalizada, síndrome de Sjögren, polimiositis-dermatomiositis	
Síndromes de hemorragia pulmonar	Enfermedad del injerto contra hospedador (trasplante de médula ósea; trasplante de órganos sólidos)
Síndrome de Goodpasture, hemosiderosis pulmonar idiopática, capilaritis pulmonar aislada	
Amiloidosis	
Respuesta pulmonar: granulomatosa	
Causa conocida	
Neumonitis por hipersensibilidad (polvos orgánicos)	Polvos inorgánicos: silicato de berilio
Causa desconocida	
Sarcoidosis	Granulomatosis broncocéntrica
Vasculitis granulomatosa	Granulomatosis linfomatoide
Granulomatosis de Wegener	
Granulomatosis eosinofílica con poliangitis (Churg-Strauss)	

PATOGENIA

Las ILD son trastornos no neoplásicos, que no se producen por microorganismos infecciosos identificados. Se desconoce el camino (o caminos) exacto(s) desde la lesión hasta la fibrosis. Si bien existen numerosos elementos desencadenantes de la lesión, las respuestas inmunopatógenas del tejido pulmonar son limitadas y los mecanismos de reparación tienen rasgos comunes **(fig. 315-1)**.

Como se mencionó antes, los dos modelos histopatológicos principales son el granulomatoso y el caracterizado por inflamación y fibrosis.

Neumopatía granulomatosa Esta enfermedad se caracteriza por una acumulación de linfocitos T, macrófagos y células epitelioides organizadas en estructuras definidas (granulomas) en el parénquima pulmonar. Las lesiones granulomatosas pueden avanzar hasta degenerar en fibrosis. Muchos pacientes con neumopatía granulomatosa no presentan alteraciones graves de la función pulmonar o, cuando tienen síntomas, mejoran después del tratamiento. El diagnóstico diferencial principal se establece entre la sarcoidosis **(cap. 390)** y la neumonitis por hipersensibilidad **(cap. 310)**.

Inflamación y fibrosis La agresión inicial es una lesión de la superficie epitelial que produce inflamación en los espacios aéreos y las paredes alveolares. Si la enfermedad se vuelve crónica, la inflamación se extiende a las porciones adyacentes del intersticio y los vasos, y a veces se forma fibrosis intersticial. Los modelos histopatológicos más importantes en las ILD son: neumonía intersticial común (UIP, *usual interstitial pneumonia*), neumonía intersticial inespecífica, bronquiolitis respiratoria/neumonía intersticial descamativa, neumonía organizativa, lesión alveolar difusa (aguda u organizativa), y neumonía intersticial linfocítica. La formación de cicatrices irreversibles (fibrosis) en las paredes alveolares, las vías respiratorias o los vasos constituyen el resultado más temido de todas esas afecciones, ya que suele ser progresiva y origina alteraciones importantes de la función respiratoria y el intercambio gaseoso.

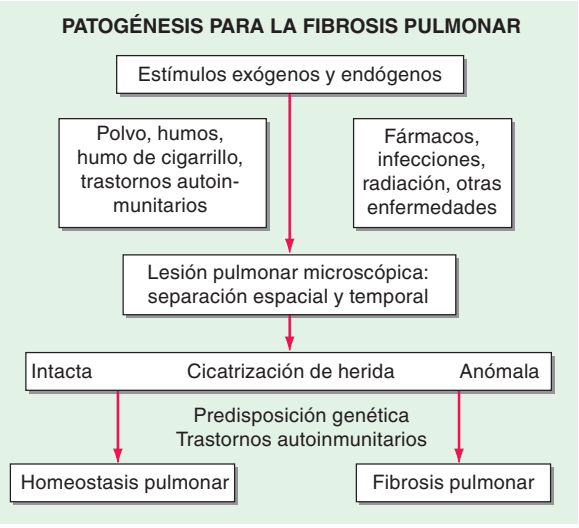


FIGURA 315-1. Mecanismo patógeno propuesto para la fibrosis pulmonar. El pulmón naturalmente está expuesto a sufrir lesiones iterativas por diversos estímulos exógenos y endógenos. Varios factores locales y generales (p. ej., fibroblastos, fibrocitos de la circulación, quimiocinas, factores de crecimiento y factores de la coagulación) contribuyen a la cicatrización del tejido y la recuperación funcional. La falta de regulación de esta red intrincada por una predisposición genética, trastornos autoinmunitarios o enfermedades superpuestas origina una cicatrización anómala, lo cual tiene como resultado fibrosis pulmonar. Otro mecanismo es el agotamiento de los mecanismos de reparación incluso intactos, lo que desencadena fibrosis pulmonar. *(De S. Garantziotis, et al.: J Clin Invest 114:319, 2004.)*

ANTECEDENTES

Duración de la enfermedad La *presentación aguda* (días a semanas), aunque es poco frecuente, acompaña a las alergias (fármacos, hongos, helmintos), neumonía intersticial aguda (AIP, *acute interstitial pneumonia*), neumonía eosinófila y neumonitis por hipersensibilidad. Estas enfermedades pueden confundirse con neumonías atípicas debido a las condensaciones alveolares difusas en la radiografía. La *presentación subaguda* (semanas a meses) ocurre en todas las ILD, pero se observa especialmente en la sarcoidosis, las ILD medicamentosas, los síndromes de hemorragia alveolar, la neumonía organizativa criptógena (COP, *cryptogenic organizing pneumonia*) y la neumonía inmunológica aguda que complica al lupus eritematoso diseminado (SLE, *systemic lupus erythematosus*) o la polimiositis. En gran parte de las ILD los síntomas y signos son *crónicos* (meses o años). Algunos ejemplos son IPF, sarcoidosis, histiocitosis pulmonar de células de Langerhans (PLCH, *pulmonary Langerhans cell histiocytosis*), neumoconiosis y las CTD. Las *presentaciones episódicas* son raras y comprenden neumonía eosinófila, neumonitis por hipersensibilidad, COP, vasculitis, hemorragia pulmonar y síndrome de Churg-Strauss.

Edad La mayoría de los pacientes con sarcoidosis, ILD acompañada de CTD, linfangioleiomiomatosis (LAM), PLCH, formas heredadas de ILD (IPF familiar, enfermedad de Gaucher, síndrome de Hermansky-Pudlak) tiene entre 20 y 40 años de edad. La mayoría de los pacientes con IPF son mayores de 60 años.

Género La LAM y la complicación pulmonar de la esclerosis tuberosa son exclusivas de las premenopáusicas. También la ILD en el síndrome de Hermansky-Pudlak y en las CTD es más común en las mujeres; una excepción es la ILD en la artritis reumatoide (RA, *rheumatoid arthritis*), que es más común en varones. También la IPF es más frecuente en varones. Debido a la exposición laboral, las neumoconiosis son más frecuentes en ellos.

Antecedentes familiares La fibrosis pulmonar familiar se relaciona con mutaciones en el gen de la proteína C del fármaco tensioactivo, el gen de la proteína A2 del tensioactivo, la telomerasa transcriptasa reversa (*TERT*), el componente RNA de la telomerasa (*TERC*) y el promotor de un gen de la mucina (*MUC5B*). La fibrosis pulmonar familiar se caracteriza por varios modelos de neumonía intersticial, que incluyen la neumonía intersticial inespecífica, la neumonía intersticial descamativa y la UIP. Edad avanzada, sexo masculino y antecedente de tabaquismo se identifican como factores de riesgo para la fibrosis pulmonar familiar. Es posible identificar una distribución familiar (con una pauta autosómica dominante) en la esclerosis tuberosa y la neurofibromatosis. La acumulación en familias se hace cada vez más evidente en la sarcoidosis. Se encuentran identificados los genes codificadores de varias ILD raras, como la microlitiasis alveolar, la enfermedad de Gaucher, el síndrome de Hermansky-Pudlak y la enfermedad de Niemann-Pick, junto con los genes para la homeostasis del fármaco tensioactivo en la proteinosis alveolar pulmonar, y para el control del crecimiento y la diferenciación celulares en la LAM.

Antecedentes de tabaquismo Entre 66 y 75% de los pacientes con IPF tienen antecedente de tabaquismo. Los pacientes con PLCH, bronquiolitis respiratoria/neumonía intersticial descamativa (DIP), síndrome de Goodpasture, bronquiolitis respiratorias y proteinosis alveolopulmonar casi siempre han sido o son fumadores.

Antecedentes laborales y ambientales Debe obtenerse un listado cronológico estricto de los empleos durante toda la vida del paciente, incluidas las exposiciones específicas y conocidas. En el caso de la neumonitis por hipersensibilidad **(fig. 310-1)**, los síntomas respiratorios, la fiebre, los escalofríos y la radiografía torácica anormal suelen relacionarse de manera temporal con una afición (enfermedad del criador de palomas) o con el lugar de trabajo (pulmón de granjero) **(cap. 310)**. Los síntomas a menudo disminuyen o desaparecen una vez que el paciente abandona el lugar de exposición durante varios días; del mismo modo, los síntomas pueden reaparecer al volver al lugar de exposición.

Otros antecedentes importantes Las infecciones parasitarias pueden provocar eosinofilia pulmonar y por ello deben obtenerse los antecedentes de viajes en los pacientes con sospecha o diagnóstico de ILD. En todos los pacientes con ILD es importante obtener cualquier antecedente de algún factor de riesgo para VIH, puesto que puede haber varios procesos en el momento de la presentación inicial o durante el curso clínico, por ejemplo, infección por VIH, neumonía organizativa, AIP, neumonitis intersticial linfocítica o hemorragia alveolar difusa.

Síntomas y signos respiratorios La disnea es una queja frecuente e importante en los pacientes con ILD, en particular en las neumonías intersticiales idiopáticas, neumonitis por hipersensibilidad, COP, sarcoidosis, neumonías eosinófilas y PLCH. Algunos pacientes, en particular los que padecen sarcoidosis, silicosis, PLCH, neumonitis por hipersensibilidad, neumonía lipoide o linfangitis carcinomatosa, exhiben un daño parenquimatoso extenso en la radiografía, sin disnea significativa, especialmente al principio de la enfermedad. Las sibilancias son una manifestación poco frecuente de la ILD, pero se describen en pacientes con neumonía eosinófila crónica, síndrome de Churg-Strauss, bronquiolitis respiratoria y sarcoidosis. En la mayor parte de los casos de ILD es raro encontrar dolor torácico importante desde el punto de vista clínico. Sin embargo, la sarcoidosis a menudo se acompaña de dolor subesternal. El aumento repentino de la disnea, sobre todo si se acompaña de dolor torácico agudo, puede indicar un neumotórax espontáneo, que se produce en la PLCH, la esclerosis tuberosa, la LAM y la neurofibromatosis. La hemoptisis y los esputos sanguinolentos son manifestaciones raras de la ILD, pero pueden verse en los síndromes de hemorragia alveolar difusa (DAH, *diffuse alveolar hemorrhage*), LAM, esclerosis tuberosa y vasculitis granulomatosa. La astenia y la pérdida de peso son comunes en todas las ILD.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Los datos no suelen ser específicos. Por lo general, la exploración física revela taquipnea y estertores secos bibasilares al final de la inspiración, comunes en muchas formas de ILD acompañadas de inflamación, pero menos probables en las neumopatías granulomatosas. Algunas veces se presentan crepitantes en ausencia de anomalías en la radiografía torácica. En los pacientes con bronquiolitis se escuchan estertores secos de tono alto al final de la inspiración. El examen cardiaco suele ser normal, con excepción de la fase media o final de la enfermedad, cuando se manifiestan la hipertensión pulmonar y la cardiopatía pulmonar **(cap. 304)**. En algunos pacientes con enfermedad avanzada hay cianosis e hipocratismo digital.

EXÁMENES DE LABORATORIO

En algunos pacientes se identifican anticuerpos antinucleares y antiinmunoglobulinas (factores reumatoides), incluso en ausencia de una CTD definida. Un signo inespecífico común en las ILD es la lactato deshidrogenasa (LDH, *lactate dehydrogenase*) elevada. La sarcoidosis a menudo se acompaña de enzima convertidora de la angiotensina sérica elevada. Las

precipitinas séricas confirman la exposición cuando se sospecha de neumonitis por hipersensibilidad, aunque no son diagnósticas de la enfermedad. Los anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos o contra la membrana basal son útiles cuando se sospecha de vasculitis. El electrocardiograma suele ser normal, a menos que exista hipertensión pulmonar; en ese caso, muestra desviación del eje hacia la derecha o hipertrofia ventricular derecha, o agrandamiento auricular derecho o hipertrofia. La ecocardiografía también revela dilatación ventricular derecha, hipertrofia en presencia de hipertensión pulmonar o ambas.

ESTUDIOS RADIOGRÁFICOS DE TÓRAX

Radiografía de tórax En ocasiones el primer indicio de una ILD surge a partir de una radiografía de tórax anormal, que por lo general revela una alteración tipo reticular bibasal. Otras veces produce un llenado alveolar tipo nodular o mixto y un aumento de la trama reticular. Un subgrupo de ILD muestra opacidades nodulares con predilección por las zonas pulmonares superiores (sarcoidosis, PLCH, neumonitis por hipersensibilidad crónica, silicosis, beriliosis, artritis reumatoide [forma nodular necrobiótica], espondilitis anquilosante). La radiografía de tórax no se correlaciona con la fase clínica o histopatológica de la enfermedad. El dato radiográfico de "panal de abeja" coincide con los signos patológicos de espacios quísticos pequeños y fibrosis progresiva; cuando está presente, anuncia un mal pronóstico. En la mayor parte de los casos la radiografía de tórax es inespecífica y no suele permitir un diagnóstico concreto.

Tomografía computarizada de alta resolución La HRCT es mejor que la radiografía simple de tórax para la detección inmediata y la confirmación de una posible ILD **(fig. 315-2)**. Además, permite valorar mejor la magnitud y distribución de la enfermedad y es especialmente útil para estudiar a los pacientes con radiografías normales. Las enfermedades concomitantes se reconocen mejor en la HRCT, por ejemplo, adenopatía mediastínica, carcinoma o enfisema. En el marco clínico apropiado, la HRCT es característica suficiente para evitar la necesidad de realizar una biopsia pulmonar en la IPF, sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad, asbestosis, linfangitis carcinomatosa y PLCH. Cuando se necesita una biopsia pulmonar, la HRCT es útil para definir el área más apropiada para obtener las muestras.

PRUEBAS DE LA FUNCIÓN PULMONAR

Espirometría y volúmenes pulmonares La medición de la función pulmonar es importante para valorar la magnitud del problema pulmonar en los pacientes con ILD. La mayor parte de las ILD provocan un defecto restrictivo con reducción de la capacidad pulmonar total (TLC, *total lung capacity*), la capacidad funcional residual y el volumen residual **(cap. 306e)**. El volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV_1, *forced expiratory volume in 1 s*) y la capacidad vital forzada (FVC, *forced vital capacity*) están reducidos, pero esos cambios son consecuencia de la TLC reducida. La relación FEV_1/FVC suele ser normal o aumentada. Los volúmenes pulmonares disminuyen al empeorar la rigidez del pulmón con el avance de la enfermedad. Unos cuantos trastornos (raros en la sarcoidosis y la neumonitis por hipersensibilidad pero comunes en la esclerosis tuberosa y la LAM) originan opacidades intersticiales en la radiografía y obstrucción a la circulación de aire en las pruebas de la función pulmonar. Además, estas pruebas son útiles para determinar el pronóstico en los pacientes con neumonía intersticial idiopática, sobre todo fibrosis pulmonar idiopática o neumonía intersticial inespecífica (NSIP, *nonspecific interstitial pneumonia*).

Capacidad de difusión La capacidad de difusión del monóxido de carbono en el pulmón (DL_{CO}, *diffusing capacity of the lung for carbon monoxide*) es un dato común pero inespecífico en la mayor parte de las ILD. Esta reducción se debe en parte a la desaparición de los capilares alveolares pero, sobre todo, al desequilibrio de la relación ventilación-perfusión ($\dot{V}/\dot{Q}$). Las zonas pulmonares con menor distensibilidad, por fibrosis o infiltración celular, se encuentran mal ventiladas pero poseen una circulación sanguínea adecuada y la ventilación-perfusión en estas regiones actúa como una verdadera mezcla venosa. La magnitud de la reducción de la DL_{CO} no coincide con la fase de la enfermedad.

Gasometría arterial La gasometría arterial en reposo puede ser normal o revelar hipoxemia (secundaria a un desequilibrio de la ventilación y la perfusión) y alcalosis respiratoria. Una presión arterial de O_2 normal (o saturación por oximetría) en reposo no excluye la posibilidad de hipoxemia pronunciada durante el ejercicio o el sueño. La retención de dióxido de carbono (CO_2) es poco frecuente y suele ser una manifestación de la fase terminal de la enfermedad.

PRUEBAS CARDIOPULMONARES DE ESFUERZO

No siempre existe hipoxemia en reposo y la hipoxemia grave inducida por el ejercicio puede pasar desapercibida, de manera que es útil realizar pruebas de esfuerzo midiendo al mismo tiempo los gases en sangre arterial para detectar anomalías del intercambio gaseoso. La presencia de desaturación del oxígeno arterial, la imposibilidad para reducir el espacio muerto con el ejercicio (es decir, una relación V_D/V_T elevada **[cap. 306e]**) y la taquipnea excesiva con una menor incorporación del volumen corriente, proporcionan información útil acerca de las anomalías fisiológicas y la magnitud de la enfermedad. La valoración cronológica del intercambio gaseoso en reposo y con el ejercicio es un método excelente para el seguimiento de la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, sobre todo en los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática. Cada vez se utiliza más la prueba de la marcha durante 6 min para valorar de manera global la capacidad submáxima de ejercicio en los pacientes con ILD. La distancia de la marcha y la desaturación de oxígeno tienden a correlacionarse con la función pulmonar inicial del paciente y refleja el curso clínico del paciente.

BRONCOSCOPIA DE FIBRA ÓPTICA Y LAVADO BRONCOALVEOLAR (BAL)

En ciertas enfermedades (p. ej., sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad, DAH, cáncer, proteinosis alveolar), el análisis del líquido obtenido por lavado broncoalveolar (BAL, *bronchoalveolar lavage*) es de utilidad para reducir las posibilidades del diagnóstico diferencial entre varios tipos de ILD **(cuadro 315-2)**. Todavía no se define la aplicación del BAL para definir la etapa de la enfermedad y valorar la respuesta al tratamiento y está por demostrarse su utilidad en la valoración clínica y el tratamiento.

EXAMEN HÍSTICO Y CELULAR

La biopsia pulmonar es el método más eficaz para confirmar el diagnóstico y valorar la actividad de la enfermedad. Los datos permiten detectar un daño más tratable de lo sospechado en un principio, en particular la neumonitis por hipersensibilidad crónica, COP, ILD acompañada de bronquiolitis respiratoria o sarcoidosis. La biopsia se debe llevar a cabo antes de iniciar el tratamiento. Un diagnóstico definitivo evita la confusión y la ansiedad posteriores en el curso clínico, cuando el paciente no responde al tratamiento o sufre efectos secundarios graves con él.

La broncoscopia de fibra óptica con muchas biopsias transbronquiales (cuatro a ocho muestras de biopsia) suele ser el procedimiento inicial más adecuado, en particular cuando se sospeche sarcoidosis, linfangitis carcinomatosa, neumonía eosinófila, síndrome de Goodpasture o infección. Si no se establece el diagnóstico específico por biopsia transbronquial, está indicada la biopsia pulmonar quirúrgica con cirugía asistida por video o toracotomía abierta. Deben obtenerse biopsias de tamaño adecuado en distintos puntos, por lo general de los dos lóbulos. Entre las contraindica-

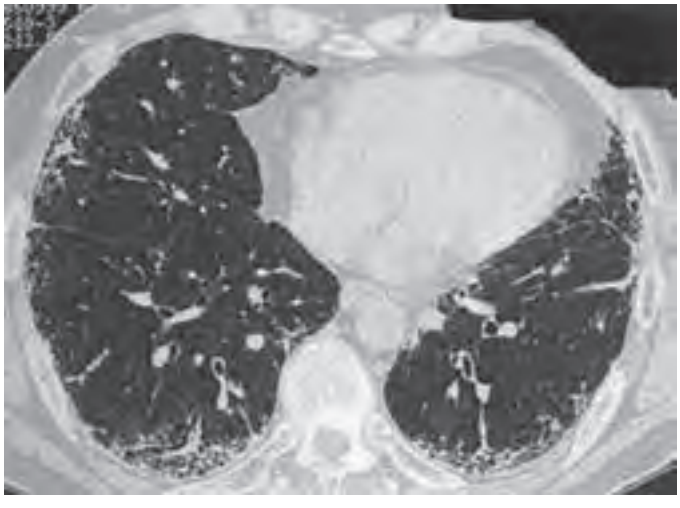


FIGURA 315-2. Fibrosis pulmonar idiopática. Esta imagen de tomografía computarizada de alta resolución (HRCT) muestra una anormalidad reticular periférica bibasal predominante con bronquiectasia por tracción y patrón en panal de abejas. La biopsia pulmonar puso de manifiesto las características típicas de la neumonía intersticial ordinaria.

CUADRO 315-2 Utilidad diagnóstica del lavado broncoalveolar en las neumopatías intersticiales

Trastorno	Signos en el lavado broncoalveolar
Sarcoidosis	Linfocitosis; un cociente CD4:CD8 >3.5 es muy específico del diagnóstico
Neumonitis por hipersensibilidad	Linfocitosis intensa >50%
Neumonía organizativa	Macrófagos espumosos; es característico un modelo mixto de hipercelularidad; disminución del cociente CD4:CD8
Neumopatía eosinófila	Eosinófilos >25%
Hemorragia alveolar difusa	Macrófagos cargados de hemosiderina; eritrocitos
Lesión alveolar difusa, lesión medicamentosa	Neumocitos tipo II hiperplásicos atípicos
Infecciones oportunistas	*Pneumocystis carinii*, hongos, células transformadas por citomegalovirus
Carcinomatosis linfangítica, carcinoma de células alveolares, linfoma pulmonar	Células malignas
Proteinosis alveolar	Liquido lechoso, macrófagos espumosos y material intraalveolar lipoproteináceo (positivo para la tinción con ácido peryódico de Schiff)
Neumonía lipoidea	Glóbulos de grasa en macrófagos
Histiocitosis de células de Langerhans pulmonares	Aumento de CD1+ mas células de Langerhans, examen con microscopio electrónico que muestra gránulo de Birbeck en macrófago obtenido de lavado (costoso y difícil de realizar)
Neumopatía por asbesto	Partículas de polvo, cuerpos ferruginosos
Beriliosis	Prueba de transformación de linfocito con berilio positiva
Silicosis	Partículas de polvo en el examen con microscopio de luz polarizada
Lipoidosis	Acumulación de lipopigmento específico en macrófagos alveolares

ciones relativas de la biopsia pulmonar se incluyen la enfermedad cardiovascular grave, la configuración en forma de panal de abeja y otras pruebas radiográficas de enfermedad difusa terminal, disfunción pulmonar grave u otros riesgos quirúrgicos importantes, especialmente en los ancianos.

TRATAMIENTO NEUMOPATÍA INTERSTICIAL

Aunque el curso de la ILD es variable, la progresión es frecuente y a menudo insidiosa. Deben considerarse de manera cuidadosa todas las posibilidades de tratamiento. Dado que el tratamiento no invierte la fibrosis, sus objetivos principales son eliminar la causa, cuando se conoce, y su identificación precoz, así como la supresión agresiva del proceso inflamatorio agudo y crónico, al reducir el daño pulmonar posterior. Debe tratarse la hipoxemia (Pao_2 <55 mmHg) en reposo o en ejercicio con oxígeno complementario. Puede ser necesario el tratamiento de la cardiopatía pulmonar al tiempo que la enfermedad avanza **(caps. 280 y 304)**. Se demostró que la rehabilitación pulmonar mejora la calidad de vida en los pacientes con ILD.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los glucocorticoides son la base del tratamiento para suprimir la alveolitis presente en la ILD, pero el índice de éxitos es bajo. No se han realizado ensayos clínicos en grupos testigo con placebo de los glucocorticoides en la ILD, por lo que no existen pruebas directas de que los esteroides mejoren la supervivencia en muchas de las enfermedades para las que se usan con frecuencia. Se recomienda el tratamiento con glucocorticoides para los pacientes sintomáticos con ILD, neumonía intersticial idiopática, neumonía eosinófila, COP, CTD, sarcoidosis, hipersensibilidad a la neumonitis, exposiciones a polvo inorgánico, neumonitis de radiación aguda, DAH e ILD inducida por fármacos. En la enfermedad por polvo orgánico se recomiendan los glucocorticoides tanto para la fase crónica como para la aguda.

Se desconoce la dosis óptima y la duración adecuada de los glucocorticoides en el tratamiento de la mayor parte de las ILD. Una dosis inicial frecuente de prednisona es 0.5 a 1 mg/kg por vía oral una vez al día (sobre la base del peso magro del paciente). Esta dosis se mantiene durante cuatro a 12 semanas y entonces vuelve a valorarse al paciente. Si se encuentra estable o ha mejorado se reduce la dosis a 0.25 a 0.5 mg/kg y se mantiene en ese nivel otras cuatro a 12 semanas, dependiendo del curso de la enfermedad. La reducción rápida de la dosis o un tratamiento más corto pueden dar lugar a recurrencia. Si la situación del paciente sigue empeorando con los glucocorticoides, suele añadirse un segundo fármaco (véase después) y se rebaja la dosis de prednisona o se mantiene en 0.25 mg/kg/día.

En la IPF, la vasculitis, esclerosis sistémica progresiva y otras ILD se han probado con éxito variable la ciclofosfamida y la azatioprina (1 a 2 mg diarios/kg de peso corporal magro), y micofenolato mofetilo, con o sin glucocorticoides. Una respuesta objetiva suele necesitar de ocho a 12 semanas. En las situaciones en las que estos fármacos fracasan o no se toleran, se han probado otros como el metotrexato y la ciclosporina. Sin embargo, su participación en el tratamiento de las ILD está por demostrarse.

Muchos casos de ILD son crónicos e irreversibles a pesar del tratamiento antes descrito, de manera que se debe considerar la posibilidad de un trasplante de pulmón **(cap. 320e)**.

FORMAS INDIVIDUALES DE ILD

FIBROSIS IDIOPÁTICA PULMONAR

La fibrosis idiopática pulmonar (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*) es la variedad más frecuente de neumonía intersticial idiopática. En la valoración de los pacientes que llegan ante el médico con ILD, un paso importante es distinguir a la IPF de otras formas de fibrosis pulmonar. La respuesta de la IPF al tratamiento es deficiente y su pronóstico es sombrío.

Manifestaciones clínicas Durante la exploración física pueden encontrarse disnea de esfuerzo, tos no productiva y estertores inspiratorios con hipocratismo digital o sin éste. La HRCT pone típicamente de manifiesto opacidades reticulares subpleurales predominantemente basales, que suelen acompañarse de bronquiectasias por tracción y patrón en panal de abejas (fig. 315-2). El modelo UIP definido en HRCT es muy preciso en cuanto a que denota la presencia de UIP en la biopsia quirúrgica de pulmón. Los datos atípicos que deben sugerir otro diagnóstico incluyen imágenes anormales extensas en vidrio esmerilado, opacidades nodulares, predominio en las zonas superiores o medias y linfadenopatía hiliar o mediastínica prominente. Las pruebas de la función pulmonar suelen revelar una configuración distintiva, reducción de la DL_{CO}, e hipoxemia arterial que aumenta o se desencadena con el ejercicio.

Datos histopatológicos La confirmación del modelo de neumonía intersticial ordinaria (UIP) en el examen histológico es esencial para establecer este diagnóstico. Las biopsias transbronquiales no suelen ser de utilidad y casi siempre se necesita llevar a cabo una biopsia quirúrgica. La mejor indicación histológica y el principal criterio diagnóstico de UIP es un aspecto heterogéneo con poca ampliación y zonas alternadas de pulmón sano, inflamación intersticial, focos de fibroblastos proliferantes, fibrosis de colágeno denso y cambios en panal. Estos cambios histológicos son más pronunciados en el parénquima periférico subpleural. La inflamación intersticial suele ser en forma de remiendos y consta de un infiltrado linfoplasmocítico en el tabique alveolar acompañado de hiperplasia de neumocitos tipo 2. Las zonas fibróticas están formadas en su mayoría por colágeno denso, aunque un dato constante son los focos dispersos de fibroblastos proliferantes. La magnitud de la proliferación fibroblástica es predictiva del avance de la enfermedad. Las zonas con cambios en panal de abejas están compuestas por espacios aéreos fibróticos quísticos revestidos con frecuencia por un epitelio bronquiolar y llenos de mucina. En la etapa crónica de varios trastornos específicos como neumoconiosis (p. ej., asbestosis), lesión por radiación, determinadas neumopatías provocadas por medicamentos (p. ej., nitrofurantoína), broncoaspiración crónica, sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad crónica, neumonía eosinófila organizada crónica e histiocitosis pulmonar de células de Langerhans (PLCH, *pulmonary Langerhans cell histiocytosis*) se observa un modelo fibrótico con algunas características similares a UIP. Con frecuencia estas situaciones se acompañan de otras características histopatológicas, lo que permite distinguir a estas lesiones del modelo similar a la UIP. En consecuencia, el término *UIP* se utiliza en los pacientes en quienes la lesión es idiopática y no se relaciona con otro trastorno.

TRATAMIENTO ASPECTOS DEL MANEJO EN LOS PACIENTES CON IPF

Los pacientes con IPF que no reciben tratamiento muestran avance progresivo de la enfermedad y tienen una tasa de mortalidad alta. No existe un tratamiento efectivo contra la IPF. La talidomida parece mejorar la tos en sujetos con IPF. La microaspiración crónica secundaria al reflujo gastroesofágico pudiera tener alguna participación en la patogenia y la evolución natural de la IPF. El tratamiento del reflujo gastroesofágico (GER, *gastroesophageal reflux*) puede ser beneficioso en IPF. En pacientes con tal trastorno, se incrementan los riesgos de hospitalización y muerte en el tratamiento con un tratamiento trifarmacológico a base de prednisona, azatioprina y *N*-acetilcisteína (NAC) o warfarina (en pacientes de IPF que no poseen otras indicaciones para recibir anticoagulantes).

Los pacientes con IPF y enfisema concomitante (fibrosis pulmonar y enfisema combinados [CPFE, *combined pulmonary fibrosis and emphysema*]) son más propensos a necesitar oxigenoterapia a largo plazo y presentar hipertensión pulmonar y pueden tener un resultado sombrío que aquellos sin enfisema.

Los pacientes con IPF pueden presentar deterioro agudo secundario a infecciones, embolia pulmonar o neumotórax. La insuficiencia cardiaca y la cardiopatía isquémica son problemas comunes en pacientes con IPF, y generan casi una tercera parte de las muertes. Estos pacientes también experimentan con frecuencia una fase acelerada de declinación clínica rápida que se relaciona con pronóstico malo (que se denominan exacerbaciones agudas de la IPF). Estas exacerbaciones agudas se definen por la intensificación de la disnea en el transcurso de algunos días y hasta cuatro semanas, el desarrollo de una anomalía difusa nueva en vidrio molido, una consolidación sobrepuesta a un modelo reticular o en panal congruente con una configuración de UIP, o ambas, la intensificación de la hipoxemia y la ausencia de neumonía infecciosa, insuficiencia cardiaca y septicemia. La frecuencia de estas exacerbaciones agudas varía entre 10 y 57%, lo que en apariencia depende de la duración del seguimiento. Durante estos cuadros, la configuración histopatológica de daño alveolar difuso muchas veces se sobrepone a una base de UIP. No se ha encontrado que algún tratamiento resulte efectivo para el control de las exacerbaciones agudas de la IPF. Es frecuente que se requiera ventilación mecánica, pero no suele tener buenos resultados, y hasta tres cuartas partes de los pacientes hospitalizados mueren. Entre los que sobreviven, es común la recurrencia de la exacerbación aguda, que suele resultar letal en ese momento.

Es importante referir de inmediato a los pacientes para que se les practique trasplante de pulmón, dada la imprevisibilidad de evolución de la enfermedad (p. ej., exacerbaciones agudas) **(cap. 320e)**.

NEUMONÍA INTERSTICIAL INESPECÍFICA (NSIP)

Este trastorno define un subgrupo de neumonías intersticiales idiopáticas que pueden distinguirse clínica y patológicamente de la UIP, DIP, AIP y COP idiopática. Es importante que muchos casos con este cuadro histopatológico se presenten en el contexto de un trastorno subyacente, como una CTD, una ILD medicamentosa o una neumonitis por hipersensibilidad crónica.

Manifestaciones clínicas Los pacientes con NSIP idiopática tienen características clínicas, serológicas, radiográficas y patológicas que sugieren con intensidad una enfermedad autoinmunitaria, y que cumplen los criterios de una CTD inespecífica. La NSIP idiopática es un proceso restrictivo subagudo con una presentación similar a la fibrosis pulmonar idiopática pero por lo general a una edad más joven, de manera usual en mujeres que nunca han fumado. A menudo se relaciona con una enfermedad febril. La HRCT muestra opacidades subpleurales bilaterales de aspecto de vidrio esmerilado, que a menudo se acompañan de una pérdida del volumen del lóbulo inferior **(fig. 315-3)**. Pueden presentarse zonas de consolidación del espacio aéreo en placas y anormalidades reticulares, pero es raro que se produzca un defecto en forma de panal de abeja.

Signos histológicos Las características histopatológicas fundamentales de la NSIP son la uniformidad de la afección intersticial en el corte de biopsia y ésta puede ser celular o fibrosante de forma predominante. Es menor la heterogeneidad temporal y espacial que en la neumonía intersticial habitual y se observa defecto en panal de abeja mínimo o nulo. La variante celular es rara.

FIGURA 315-3. Neumonía intersticial inespecífica. Imagen de CT de alta resolución a través de los planos pulmonares más bajos que muestra pérdida de volumen con anormalidad en vidrio esmerilado extensa, anormalidad reticular y bronquiectasia por tracción. Está indemne el tejido pulmonar inmediatamente adyacente a la pleura. El estudio histológico demostró una combinación de inflamación y fibrosis leve.

Tratamiento La mayoría de los pacientes con NSIP tiene un buen pronóstico (una tasa de mortalidad a cinco años estimada en <15%) y la mayoría muestra mejoría tras el tratamiento con glucocorticoides, que a menudo se utilizan en combinación con azatioprina o micofenolato mofetilo.

NEUMONÍA INTERSTICIAL AGUDA (SÍNDROME DE HAMMAN-RICH)

Manifestaciones clínicas La AIP es una forma rara y fulminante caracterizada por lesiones alveolares difusas en la biopsia pulmonar. La mayoría de los pacientes tiene más de 40 años. El cuadro clínico de la AIP es similar al síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*) **(cap. 322)** y probablemente corresponde al subtipo de casos de ARDS idiopático. Su presentación en personas sanas con anterioridad suele ser brusca. Antes de su manifestación a menudo es precedida por un cuadro prodrómico que suele durar siete a 14 días. Con frecuencia se acompaña de fiebre, tos y disnea. En la radiografía de tórax se observa opacificación bilateral y difusa del espacio aéreo. Los barridos de HRCT muestran zonas bilaterales, irregulares y simétricas en vidrio esmerilado. Pueden observarse también áreas bilaterales de consolidación y una distribución subpleural predominante. Se puede observar una distribución subpleural predominante.

Signos histológicos El diagnóstico de AIP exige la presencia de ARDS clínico idiopático y la confirmación patológica de lesión alveolar difusa. Por tanto, es necesaria la biopsia pulmonar para confirmar el diagnóstico.

Tratamiento La mayoría de los pacientes tiene hipoxemia moderada a grave y presentan insuficiencia respiratoria. Casi siempre necesitan ventilación mecánica. Los índices de mortalidad son altos (>60%) y la mayoría de los pacientes muere dentro de los primeros seis meses después de iniciado el cuadro. Se han descrito recidivas. Sin embargo, los que se recuperan suelen tener una mejoría sustancial de la función pulmonar. El tratamiento principal es de apoyo y no se ha definido si los glucocorticoides son eficaces.

NEUMONÍA ORGANIZATIVA CRIPTÓGENA

Manifestaciones clínicas La COP es un síndrome clínico-patológico de causa desconocida. Se presenta de ordinario en el quinto o sexto decenio de la vida, en forma de una gripe con tos, fiebre, malestar general, fatiga y pérdida de peso. En el examen se auscultan estertores inspiratorios. La función pulmonar suele estar alterada, con defecto restrictivo e hipoxemia arterial como síntomas más comunes. Las manifestaciones radiográficas son claras y revelan opacidades alveolares bilaterales, irregulares o difusas, en presencia de un volumen pulmonar normal. Son comunes las opacidades pulmonares recurrentes y migratorias. La HRCT muestra consolidación del espacio aéreo, condensaciones en vidrio esmerilado o nodulares pequeñas y engrosamiento y dilatación de la pared bronquial. Estos cambios son más frecuentes en la periferia y la zona basal.

Signos histológicos La biopsia de pulmón exhibe tejido de granulación dentro de las vías respiratorias pequeñas, los conductos alveolares y los espacios aéreos con inflamación crónica en los alvéolos circundantes. Los focos de neumonía organizativa representan una reacción inespecífica a la lesión pulmonar que acompaña a otros procesos patológicos o como componente de otros trastornos pulmonares primarios (p. ej., criptococosis, granulomatosis con poliangitis [de Wegener], linfoma, neumonitis por hipersensibilidad y neumonía eosinófila). En consecuencia, el médico debe valorar de nuevo y con cuidado a cualquier paciente con esta lesión histopatológica para excluir esas posibilidades.

Tratamiento La administración de glucocorticoides induce la recuperación clínica en 66% de los pacientes. Unos cuantos sujetos muestran evoluciones muy rápidas hasta llegar a la muerte, a pesar de tales fármacos.

ILD POR TABAQUISMO

Neumonía intersticial descamativa • ***MANIFESTACIONES CLÍNICAS*** La DIP es una entidad clínica y patológica poco frecuente pero bien diferenciada que se observa exclusivamente en los fumadores de cigarrillos. La principal característica histológica es la acumulación extensa de macrófagos en los espacios intraalveolares con fibrosis intersticial mínima. La incidencia máxima se da en el cuarto y quinto decenios de la vida. La mayoría de los pacientes manifiesta disnea y tos. Las pruebas de la función pulmonar muestran un patrón restrictivo con DL_{CO} reducida e hipoxemia arterial. La radiografía de tórax y la HRCT suelen revelar opacidades difusas.

SIGNOS HISTOLÓGICOS El signo definitorio de DIP es la acumulación difusa y uniforme de macrófagos en los espacios alveolares; tales células pueden contener pigmento dorado, pardo o negro del humo del tabaco. Puede haber engrosamiento leve de las paredes alveolares por fibrosis e infiltración con escasas células de inflamación.

TRATAMIENTO Es importante diagnosticar esta enfermedad, puesto que tiene un mejor pronóstico (índice de supervivencia aproximado de 70% a los 10 años) y responde mejor a la interrupción del tabaquismo. No hay datos claros que señalen que los glucocorticoides generalizados son eficaces en la DIP.

Neumopatía intersticial por bronquiolitis respiratoria • ***MANIFESTACIONES CLÍNICAS*** La neumopatía intersticial por bronquiolitis respiratoria (RB-ILD, *respiratory bronchiolitis-associated ILD*) se considera como un subgrupo de DIP y se caracteriza por la acumulación de macrófagos en los alvéolos peribronquiales. El cuadro clínico es similar al de la neumonía intersticial descamativa. A menudo se auscultan estertores en el examen torácico y se prolongan durante toda la inspiración; a veces se continúan hasta la exhalación. El proceso patológico se visualiza mejor en la HRCT pulmonar, la cual muestra engrosamiento de la pared bronquial, nódulos centrolobulillares, opacidades en vidrio esmerilado y enfisema con atrapamiento de aire. Se advierte una gran diversidad de signos de CT en fumadores asintomáticos (y en ancianos asintomáticos) que no necesariamente representan enfermedad clínicamente importante.

SIGNOS HISTOLÓGICOS Incluyen acumulación alveolar de macrófagos en los bronquiolos respiratorios con variable infiltrado de células de inflamación, de forma crónica en las paredes bronquiolares y de alvéolos vecinos, y en ocasiones fibrosis septal alveolar peribronquial. En el parénquima pulmonar se advierte a veces enfisema por tabaquismo.

TRATAMIENTO La RB-ILD al parecer muestra resolución en muchos de los enfermos una vez que dejan de fumar.

Histiocitosis pulmonar de células de Langerhans • ***MANIFESTACIONES CLÍNICAS*** La PLCH es una neumopatía difusa y poco frecuente que se encuentra ligada al tabaco y que afecta de manera principal a los varones entre los 20 y 40 años. El cuadro clínico varía desde un estado asintomático hasta una enfermedad de avance rápido. Las manifestaciones clínicas más comunes son tos, disnea, dolor torácico, pérdida de peso y fiebre. En cerca de 25% de los pacientes aparece neumotórax. La hemoptisis y la diabetes insípida son manifestaciones poco frecuentes. Los rasgos radiográficos varían con la fase de la enfermedad. La combinación de nódulos mal definidos o estrellados (de 2 a 10 mm de diámetro), opacidades reticulares o nodulares, quistes en los campos superiores y de formas raras, conservación del volumen pulmonar y una distribución que respeta los ángulos costofrénicos son características de la PLCH. La HRCT que revela una combinación de nódulos y quistes de pared delgada es prácticamente diagnóstica de PLCH. La anomalía más frecuente de la función pulmonar es una reducción marcada de la DL_{CO}, aunque puede haber distintos grados de enfermedad restrictiva, limitación del flujo de aire y menor capacidad para el ejercicio.

SIGNOS HISTOLÓGICOS El dato histopatológico característico en la PLCH es la presencia de lesiones esclerosantes nodulares que contienen células de Langerhans y se acompañan de infiltrados celulares mixtos. Las lesiones nodulares no están bien definidas y se distribuyen de forma bronquiolocéntrica con un parénquima pulmonar normal interpuesto. A medida que avanza la enfermedad, la fibrosis evoluciona y abarca al tejido pulmonar adyacente, lo cual desencadena el crecimiento del espacio aéreo que rodea a la cicatriz y contribuye a los cambios quísticos concomitantes.

TRATAMIENTO La interrupción del tabaquismo es clave, con lo que una tercera parte de los pacientes tiene mejoría clínica. En la mayoría de los pacientes con PLCH la enfermedad es persistente o progresiva. Alrededor de 10% de los pacientes muere por insuficiencia respiratoria.

ILD ACOMPAÑADA DE TRASTORNOS DEL TEJIDO CONJUNTIVO

En cualquier paciente con ILD es necesario investigar la presencia de datos clínicos indicativos de CTD (dolor musculoesquelético, debilidad, fatiga, fiebre, dolor o inflamación articular, fotosensibilidad, fenómeno de Raynaud, pleuritis, sequedad ocular, sequedad de boca). Las CTD a menudo son difíciles de excluir puesto que las manifestaciones pulmonares en ocasiones preceden varios meses o años a las manifestaciones generalizadas más típicas. La forma más común de afección pulmonar es la neumonía intersticial con modelo histopatológico inespecífico. Sin embargo, en la mayor parte de las CTD es difícil determinar la naturaleza precisa de la afección pulmonar por la frecuencia tan elevada de complicaciones pulmonares producidas por la disfunción esofágica que acompaña a la enfermedad (y que predispone a la aspiración e infecciones secundarias), la debilidad de los músculos respiratorios (atelectasias e infecciones secundarias), los efectos secundarios del tratamiento (infecciones oportunistas) y las neoplasias agregadas. En la mayor parte de los casos de CTD, con excepción de la esclerosis sistémica progresiva, los fármacos recomendados de manera inicial contra ILD comprenden glucocorticoides orales, a menudo con algún fármaco inmunodepresor (por lo común ciclofosfamida oral o intravenosa o azatioprina por vía oral), o micofenolato mofetilo.

Esclerosis generalizada progresiva • ***MANIFESTACIONES CLÍNICAS*** **(Véase también el cap. 382)** Casi 50% de los pacientes con esclerosis sistémica progresiva (PSS, *progressive systemic sclerosis*) exhibe datos clínicos de ILD y 75% muestra datos anatomopatológicos. Las pruebas de la función pulmonar muestran una configuración restrictiva con alteración de la capacidad difusora, con frecuencia antes de que se produzcan datos clínicos o radiográficos de neumopatía. Los signos de HRCT de neumopatía en PSS varían desde la atenuación predominante en cristal esmerilado hasta un perfil reticular predominante, y en su mayor parte son semejantes a los de NSIP idiopáticos.

SIGNOS HISTOLÓGICOS La NSIP es el perfil histopatológico en muchos de los enfermos (cerca de 75%); el perfil UIP es raro (<10%).

TRATAMIENTO Es semejante al que se hace en la NSIP idiopática. La UIP en caso de PSS tiene un mejor pronóstico que la IPF. El régimen inicial más usado incluye dosis bajas de glucocorticoides y un inmunodepresor por lo común ciclofosfamida oral o en dosis grandes intermitentes. No hay datos convincentes que demuestren que el tratamiento anterior es eficaz y hay duda de que el riesgo de crisis renales aumente de manera sustancial con los corticosteroides. La vasculopatía pulmonar, sola o junto con fibrosis pulmonar, pleuritis o neumonitis recidivante por broncoaspiración es fuertemente insensible a las modalidades actuales de tratamiento.

Artritis reumatoide • ***MANIFESTACIONES CLÍNICAS*** **(Véase también el cap. 380)** La ILD acompañada de artritis reumatoide (RA, *rheumatoid arthritis*) es más común en varones. Algunas de las manifestaciones pulmonares de RA son irritación pleural con o sin derrame, ILD hasta en 20% de los casos, nódulos necrobióticos (nódulos reumatoides intrapulmonares no neumoconióticos) con o sin cavitación, síndrome de Caplan (neumoconiosis reumatoide), hipertensión pulmonar secundaria a vasculitis pulmonar reumatoide, neumonía organizativa y obstrucción de las vías respiratorias altas debida a la artritis cricoaritenoide.

SIGNOS HISTOLÓGICOS Se conocen dos perfiles histopatológicos primarios de ILD observados en individuos con ILD acompañada de RA: modelos de NSIP y UIP.

TRATAMIENTO Son escasos los datos en favor del tratamiento de ILD en RA. Si se necesita el tratamiento inicial de ILD reumatoide se hace de forma típica con glucocorticoides orales, que deben someterse a prueba durante uno a tres meses. El beneficio posible de productos contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α, *tumor necrosis factor* α) se ha cuestionado por problemas del desarrollo rápido y a veces mortal de neumopatías en personas con ILD acompañada de RA tratadas con medios contra TNF-α.

Lupus eritematoso diseminado • ***MANIFESTACIONES CLÍNICAS*** **(Véase también el cap. 378)** La neumopatía es una complicación común del lupus eritematoso diseminado (SLE, *systemic lupus erythematosus*). La pleuritis con o sin derrame es la manifestación pulmonar más frecuente. Otras manifestaciones pulmonares son: atelectasias, disfunción diafragmática con pérdida de volúmenes pulmonares, neumopatía vascular, hemorragia pulmonar, edema pulmonar urémico, neumonía infecciosa y neumonía organizativa. La neumonitis lúpica aguda es rara y se caracteriza por capilaritis pulmonar que produce hemorragia alveolar. La ILD progresiva crónica también es rara (<10%). Es importante excluir la posibilidad de una infección pulmonar. Aunque no siempre se manifiesta, se detecta la presencia de una complicación pleuropulmonar en un paciente con SLE en las pruebas de la función pulmonar, en especial la DL_{CO}.

SIGNOS HISTOLÓGICOS Los perfiles patológicos más comunes observados son NSIP, UIP, LIP y a veces neumonía organizativa y amiloidosis.

TRATAMIENTO No se han publicado datos de investigaciones comparativas del tratamiento de ILD en SLE. Las medidas terapéuticas comprenden el uso de un glucocorticoide, solo o con mayor frecuencia, en combinación con un fármaco inmunomodulador adicional.

Polimiositis y dermatomiositis (PM/DM) • ***MANIFESTACIONES CLÍNICAS*** **(Véase también el cap. 388)** Alrededor de 10% de los pacientes con PM y DM padece de ILD. Desde el punto de vista radiográfico se observan opacidades difusas reticulares y nodulares con o sin componente alveolar con predilección por la zona basal (patrón NSIP). La ILD es más frecuente en el subgrupo de pacientes con anticuerpos anti-Jo-1 que se dirigen contra la histidilo tRNA sintasa. Puede haber debilidad de los músculos respiratorios, lo cual contribuye a la neumonía por aspiración. Cuando es rápidamente progresiva y se caracteriza por daño alveolar difuso, puede causar insuficiencia respiratoria.

SIGNOS HISTOLÓGICOS La NSIP predomina en relación con UIP, neumonía organizativa u otros perfiles de neumonía intersticial.

TRATAMIENTO No se conoce un tratamiento óptimo. Las medidas iniciales más usadas incluyen glucocorticoides orales. En caso de enfermedad fulminante se necesita a veces metilprednisolona intravenosa en dosis altas (1.0 g/d) durante tres a cinco días.

Síndrome de Sjögren • ***MANIFESTACIONES CLÍNICAS*** **(Véase también el cap. 383)** La sequedad general y la falta de secreción de las vías respiratorias constituyen el origen de los problemas principales de ronquera, tos y bronquitis.

SIGNOS HISTOLÓGICOS Con frecuencia es necesaria la biopsia pulmonar para establecer un diagnóstico pulmonar preciso. Es más común la NSIP fibrótica. Esta enfermedad se acompaña de neumonitis linfocítica intersticial, linfoma, pseudolinfoma, bronquiolitis y bronquiolitis obliterante.

TRATAMIENTO Se han utilizado glucocorticoides para tratar la ILD acompañada de síndrome de Sjögren con cierto éxito clínico.

ILD FARMACOLÓGICA

Manifestaciones clínicas Son muchas las clases de fármacos con potencial para inducir una ILD difusa, que casi siempre se manifiesta por disnea de esfuerzo y tos no productiva. Es necesaria una anamnesis detallada de los medicamentos que ha consumido el paciente para identificar este tipo de enfermedad, incluidos los que no necesitan receta, las gotas nasales oleosas y los productos derivados del petróleo (aceite mineral). En gran parte de los casos se desconoce la patogenia, aunque es probable una combinación de efectos tóxicos directos del fármaco (o su metabolito) y los sucesos indirectos inflamatorios e inmunológicos. La presentación de la enfermedad puede ser brusca y fulminante o bien gradual a lo largo de varias semanas o meses. Es posible haber consumido el fármaco durante varios años antes de que se desarrolle una reacción (p. ej., amiodarona) o bien la neumopatía se presenta semanas o años después de interrumpir el fármaco (p. ej., carmustina). La magnitud y la gravedad de la enfermedad suelen ser directamente proporcionales a la dosis.

Signos histológicos La distribución de las lesiones en el pulmón varían ampliamente y dependen del agente.

Tratamiento Consiste en interrumpir el posible fármaco causativo y aplicar medidas de apoyo.

NEUMONÍA EOSINÓFILA

(Véase el cap. 310)

PROTEINOSIS ALVEOLAR PULMONAR (PAP)

Manifestaciones clínicas Aunque no es una ILD estricta, la proteinosis alveolar pulmonar (PAP, *pulmonary alveolar proteinosis*) se parece y por eso se considera una de ellas. Se ha propuesto que un defecto de la función macrofágica, concretamente la incapacidad de procesar los tensioactivos, quizá participa en la patogenia de la PAP. Ésta es una enfermedad autoinmunitaria con un anticuerpo neutralizante del isotipo de inmunoglobulina G contra el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony stimulating factor*). Esos signos indican que la neutralización de la bioactividad del GM-CSF por el anticuerpo provoca disfunción de los macrófagos alveolares y una reducción de la depuración de los tensioactivos. Son tres las clases definidas de PAP: adquirida (>90% de todos los casos), congénita y secundaria. La *PAP congénita* se transmite de manera autosómica recesiva y se debe a homocigosidad para una modificación de cambio de estructura (121ins2) en el gen *SP-B*, que da por resultado inestabilidad del mRNA SP-B, reducción en la concentración de proteínas y *trastornos secundarios del procesamiento SP-C*. La *PAP secundaria* es rara en los adultos y se debe a intolerancia a la proteína lisinúrica, silicosis aguda y otros síndromes por inhalación, trastornos por inmunodeficiencia, cáncer (casi exclusivamente hematopoyético) y trastornos hematopoyéticos.

De manera característica, se manifiesta entre los 30 y 50 años de edad y predomina en varones. El cuadro clínico suele ser gradual y se manifiesta por disnea de esfuerzo progresiva, fatiga, pérdida de peso y febrícula. A menudo se acompaña de tos no productiva, pero puede haber expectoración de material gelatinoso fibroso. Con frecuencia, también se acompaña de policitemia, hiperglobulinemia gamma y elevación de lactato deshidrogenasa (LDH, *lactate dehydrogenase*). En la PAP se han encontrado concentraciones séricas notablemente elevadas de proteínas tensioactivas A y D. En ausencia de alguna afección que genere PAP secundaria, la cuantificación sérica elevada de anticuerpos contra GM-CSF cuenta con sensibilidad y especificidad altas para el diagnóstico de PAP adquirida. Las concentraciones de anticuerpos contra GM-CSF en el líquido del BAL guardan una correlación más precisa con la intensidad de la PAP que las concentraciones séricas. En las radiografías, las opacidades alveolares simétricas bilaterales situadas en el centro de las zonas pulmonares media e inferior dan lugar a una distribución en "ala de murciélago". La HRCT revela una opacificación tipo de vidrio esmerilado en las estructuras intralobulares engrosadas y tabiques interlobulares.

Hallazgos histológicos La enfermedad difusa mencionada se caracteriza por la acumulación de un material lipoproteináceo amorfo, que se tiñe con el ácido peryódico de Schiff en una zona distal de alvéolos. Es escasa o nula la inflamación pulmonar y no se pierde la estructura básica de los pulmones.

Tratamiento Los lavados de pulmón por medio de un tubo endotraqueal de doble luz proporcionan alivio a muchos pacientes con disnea o hipoxemia progresiva y también proporcionan beneficios prolongados.

LINFANGIOLEIOMIOMATOSIS PULMONAR

Manifestaciones clínicas La linfangioleiomiomatosis pulmonar (LAM, *lymphangioleiomyomatosis*) es un cuadro raro que afecta premenopáusicas y es necesario sospechar su desarrollo en mujeres jóvenes con "enfisema", neumotórax recidivante o derrames pleurales quilosos. A menudo se les diagnostica de manera errónea y se les califica de asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Las personas caucásicas son afectadas con mucho mayor frecuencia que los miembros de otros grupos raciales. La enfermedad se acelera durante el embarazo y cede después de ovariectomía. Manifestaciones comunes en el comienzo son disnea, tos y dolor torácico. La hemoptisis puede ser mortal. En la mitad de los pacientes se observa neumotórax espontáneo que a veces es bilateral y obliga a pleuro-

desis. También en personas con LAM es frecuente observar meningiomas y angiomiolipomas renales (hamartomas), que son signos característicos en el trastorno genético esclerosis tuberosa. Otras complicaciones son quilotórax, quiloperitoneo (ascitis quilosa), quiluria y quilopericardio. En las pruebas de función pulmonar se detecta a menudo un perfil obstructivo o mixto obstructivo-restrictivo y el intercambio de gases suele ser anormal. HRCT muestra quistes de pared delgada rodeados por pulmón normal, sin predominio zonal.

Signos histológicos En la imagen patológica, la LAM se caracteriza por la proliferación de músculo liso intersticial atípico en pulmones y formación de quistes. Los miocitos de fibra lisa de aspecto inmaduro reaccionan con anticuerpo monoclonal HMB45 que reconoce una glucoproteína de 100-kDa (gp100) que se presenta en principio en células de melanoma de seres humanos.

Tratamiento La progresión es frecuente y la mediana de supervivencia es de ocho a 10 años a partir del diagnóstico. Ningún tratamiento brinda beneficio probado en LAM. Al parecer, un fármaco activo contra LAM es el sirolimús, blanco de la rapamicina en los mamíferos (mTOR, *mammalian target of rapamycin*); después de 12 meses estabilizó la función pulmonar (FVC, FEV_1 y la capacidad residual funcional), y se acompañó de una disminución de los síntomas y mejoría en la calidad de vida. En el grupo que recibió sirolimús fueron más comunes efectos secundarios (como mucositis, diarrea, náusea, hipercolesterolemia, erupción acneiforme y edema periférico), pero no aumento de la frecuencia de reacciones secundarias graves. Se vigiló a los sujetos que no recibieron sirolimús durante 12 meses adicionales y en ese lapso disminuyó la función pulmonar con el mismo ritmo que el observado en el grupo placebo. Se han usado progesterona y análogos de hormona liberadora de hormona luteinizante. No se recomienda ya la ovariectomía y hay que interrumpir el uso de productos que contengan estrógeno. El trasplante de pulmón constituye la única esperanza de cura a pesar de señalamientos de enfermedad recidivante en el pulmón trasplantado.

SÍNDROME DE ILD CON HEMORRAGIA ALVEOLAR DIFUSA

Manifestaciones clínicas El comienzo clínico suele ser repentino e incluye tos, fiebre y disnea. Como manifestación inicial a veces se advierte disfunción respiratoria grave que obliga a recurrir al apoyo ventilatorio. A pesar de que se espera el desarrollo de hemoptisis, es posible que no surja en el momento del cuadro inicial en 33% de los casos. En sujetos sin hemoptisis, orientan hacia el diagnóstico la presencia de nuevas opacidades alveolares, disminución del nivel de hemoglobina y un líquido de BAL hemorrágico. Los signos de la radiografía de tórax son inespecíficos y en ellos a menudo se advierten nuevas opacidades irregulares o alveolares difusas. Los episodios repetitivos de DAH pueden culminar en fibrosis pulmonar, con lo cual se producen opacidades intersticiales en la radiografía de tórax. Es frecuente que aumente el número de leucocitos y disminuya el valor hematocrito. También puede haber signos de deficiencia de la función renal causada por glomerulonefritis necrosante segmentaria focal a menudo con formación de cuerpos semilunares. Puede haber grados diversos de hipoxemia a veces con la suficiente intensidad para obligar a emprender medidas de apoyo ventilatorio. Puede aumentar la DL_{CO}, a consecuencia del aumento de la hemoglobina dentro del compartimiento alveolar.

Signos histológicos La lesión de arteriolas, venillas y capilares del tabique alveolar (pared alveolar o intersticial) puede ocasionar hemoptisis que es consecuencia de rotura de la membrana basal alveolar-capilar. Lo anterior ocasiona pérdida de sangre al interior de espacios alveolares que caracteriza a la DAH. La capilaritis pulmonar por infiltración de neutrófilos en los tabiques alveolares puede ocasionar necrosis de ellos, pérdida de la integridad estructural capilar y paso de eritrocitos al espacio alveolar. En ocasiones se observan necrosis fibrinoide del plano intersticial y eritrocitos dentro del espacio mencionado. A veces también se observa hemorragia pulmonar blanda (p. ej., DAH sin inflamación de las estructuras alveolares).

La valoración de los tejidos pulmonares o renales por medio de técnicas de inmunofluorescencia denota ausencia de complejos inmunitarios (pauci-inmunitarios) en la granulomatosis, con poliangitis (Wegener), poliangitis microscópica, glomerulonefritis oligoinmunitaria y capilaritis pulmonar aislada. En CTD, en particular SLE, se produce una distribución granulosa y en el síndrome de Goodpasture se identifica un depósito lineal característico. En la púrpura de Henoch-Schönlein se desarrolla el depósito granuloso de complejos inmunitarios que contienen IgA.

Tratamiento El fármaco básico para tratar DAH que acompaña a la vasculitis sistémica, CTD, síndrome de Goodpasture y capilaritis pulmonar aislada, es la metilprednisolona IV a razón de 0.5 a 2 g al día en fracciones incluso durante cinco días, a la que seguirá una fase de disminución gradual de la dosis hasta llegar a la fase de sostén con un preparado oral. Es importante comenzar a muy breve plazo el tratamiento particularmente en casos en que surgió insuficiencia renal, porque el comienzo precoz genera las mayores posibilidades de conservar la función renal. La decisión de comenzar de forma aguda otras medidas inmunodepresoras (ciclofosfamida o azatioprina) depende de la intensidad de la enfermedad.

Síndrome de Goodpasture • ***MANIFESTACIONES CLÍNICAS*** En la mayoría de los pacientes con esta enfermedad existe una hemorragia pulmonar y glomerulonefritis. Se acompaña de autoanticuerpos contra la membrana basal glomerular renal y alveolar pulmonar. Este síndrome puede presentarse y recurrir como la DAH sin glomerulonefritis concomitante. En ese caso, suele estar ausente el anticuerpo circulante contra la membrana basal y el único modo de establecer el diagnóstico es demostrar la inmunofluorescencia lineal en el tejido pulmonar.

SIGNOS HISTOLÓGICOS La histología subyacente puede ser una hemorragia leve o una DAH acompañada de capilaritis.

TRATAMIENTO Se ha recomendado la plasmaféresis como tratamiento auxiliar.

TRASTORNOS HEREDITARIOS QUE ACOMPAÑAN A LA ILD

Las opacidades pulmonares y los síntomas respiratorios característicos de la ILD pueden presentarse en algunos miembros de la familia y en varias enfermedades hereditarias como facomatosis, esclerosis tuberosa y neurofibromatosis (cap. 118), así como las enfermedades de almacenamiento lisosómicas, enfermedad de Niemann-Pick y enfermedad de Gaucher (cap. 432e). El síndrome de Hermansky-Pudlak es un trastorno autosómico recesivo que se acompaña de colitis granulomatosa e ILD. Se caracteriza por albinismo oculocutáneo, diátesis hemorrágica secundaria a disfunción plaquetaria y acumulación de cromolípido, material lipofuscínico que se encuentra en las células del sistema reticuloendotelial. En la biopsia de pulmón se descubre una configuración fibrótica, pero los macrófagos alveolares pueden contener inclusiones citoplásmicas de tipo ceroide.

ILD CON RESPUESTA GRANULOMATOSA EN EL TEJIDO PULMONAR O LAS ESTRUCTURAS VASCULARES

La inhalación de polvos orgánicos, que causan una neumonitis por hipersensibilidad, o de polvos inorgánicos como el sílice, que provocan una reacción inflamatoria granulomatosa que origina ILD, constituye la causa de ciertas enfermedades de etiología conocida (cuadro 315-1) que se tratan en los capítulos 310 y 311. La sarcoidosis (cap. 390) es una de las principales enfermedades granulomatosas de causa desconocida en que la ILD es un aspecto importante.

Vasculitis granulomatosa (Véase también el cap. 385) Se caracteriza por vasculitis pulmonar (es decir, inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos) con formación de granulomas asociados (es decir, infiltrados de linfocitos, células plasmáticas, células epitelioides o histiocitos, con o sin células gigantes multinucleadas, a veces con necrosis hística). Casi siempre son los pulmones los que se encuentran afectados, aunque puede estarlo cualquier sistema orgánico. La granulomatosis de Wegener, la angiítis y la granulomatosis alérgicas (síndrome de Churg-Strauss) dañan principalmente al pulmón, pero se acompañan también de vasculitis generalizada. Algunas de las vasculitis granulomatosas que suelen limitarse al pulmón son la granulomatosis sarcoidea necrosante, la angiítis y la granulomatosis linfocítica benigna. La infección granulomatosa y la vasculitis pulmonar por material embólico irritante (como el talco) son causas importantes conocidas de vasculitis pulmonar.

TRASTORNOS INFILTRANTES LINFOCÍTICOS

Este grupo de trastornos exhibe infiltración de linfocitos y células plasmáticas en el parénquima pulmonar. Los trastornos son benignos o pueden comportarse como linfomas de grado bajo. Comprenden a la linfadenopatía angioinmunoblástica con disproteinemia, trastorno linfoproliferativo poco frecuente caracterizado por linfadenopatía difusa, fiebre, hepatoesplenomegalia y anemia hemolítica que en ocasiones se acompaña de ILD.

Neumonitis intersticial linfocítica Esta forma rara de ILD ocurre en los adultos, algunos de los cuales padecen una enfermedad autoinmunitaria o disproteinemia. Se han encontrado algunos casos acompañados de síndrome de Sjögren e infección por VIH.

Granulomatosis linfomatoide • ***MANIFESTACIONES CLÍNICAS*** El cuadro inicial de la granulomatosis linfomatoide pulmonar afecta predominantemente a varones de 30 a 50 años, aunque la enfermedad puede surgir en cualquier edad. No se conocen los efectos de la raza y la geografía en la incidencia de esta entidad, aunque en países del hemisferio occidental se ha notificado una cifra mayor de esa entidad diagnóstica. A pesar de que puede afectar a casi todos los órganos, más a menudo ataca a los pulmones (>90%), la piel y el sistema nervioso central. Los síntomas y signos iniciales más comunes comprenden tos, fiebre, erupciones/nódulos, malestar general, pérdida de peso, anormalidades neurológicas, disnea y dolor retroesternal.

SIGNOS HISTOLÓGICOS El trastorno de origen desconocido que afecta múltiples órganos y sistemas es un linfoma angiocéntrico maligno (linfocito T) caracterizado por un infiltrado linfoide polimorfo, angiítis y granulomatosis.

TRATAMIENTO La evolución clínica de la granulomatosis linfomatoide varía desde remisión sin tratamiento hasta la muerte por linfoma maligno en término de 24 meses. La estrategia terapéutica escogida se basará en la presencia de los síntomas, el antecedente de utilizar un fármaco desencadenante, la magnitud de la afectación extrapulmonar y la valoración cuidadosa del grado histopatológico de la lesión. Se recomienda referir al paciente a un hematooncólogo, para consulta.

GRANULOMATOSIS BRONCOCÉNTRICA

Manifestaciones clínicas Más que referirse a una entidad clínica concreta, granulomatosis broncocéntrica (BG, *bronchocentric granulomatosis*) es un término histológico descriptivo que hace referencia a una respuesta patológica inespecífica frente a una variedad de lesiones de las vías respiratorias. Hay datos que indican que la BG se debe a una reacción de hipersensibilidad a *Aspergillus* u otros hongos en los pacientes con asma. Cerca de la mitad de los pacientes descritos padece asma crónica con sibilancias agudas y eosinofilia periférica. En los pacientes con asma, la BG representa probablemente una manifestación patológica de la aspergilosis broncopulmonar alérgica o de otra micosis alérgica. En los pacientes sin asma, la BG se ha vinculado con artritis reumatoide y diversas infecciones, entre ellas tuberculosis, equinococosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis y nocardiosis. La radiografía de tórax revela lesiones nodulares irregulares o masivas con márgenes mal definidos, que suelen ser unilaterales y solitarias, por lo general en los lóbulos superiores.

Signos histológicos La granulomatosis broncocéntrica se caracteriza por inflamación granulomatosa necrosante peribronquial y peribronquiolar. La destrucción de las paredes de vías respiratorias y el parénquima vecino hace que se sustituya la mucosa y la submucosa por histiocitos en empalizada, epitelioides y multinucleados. De forma típica, la granulomatosis broncocéntrica no afecta las arterias pulmonares.

Tratamiento Los glucocorticoides son el tratamiento más adecuado, frecuentemente con resultados excelentes, aunque puede haber recurrencias cuando se rebaja o interrumpe la dosis.

CONSIDERACIONES MUNDIALES

Los datos epidemiológicos que describen la prevalencia o incidencia de neuropatía intersticial en la población general son muy limitados. Con pocas excepciones, por ejemplo, la sarcoidosis y la exposición a determinados factores laborales y ambientales, al parecer no hay diferencias significativas en la prevalencia o la incidencia de ILD en las diversas poblaciones. Para las sarcoidosis existen diferencias ambientales, raciales y genéticas importantes (cap. 390).

316 Trastornos de la pleura

Richard W. Light

DERRAME PLEURAL

El espacio pleural se encuentra entre el pulmón y la pared torácica y casi siempre contiene una capa muy fina de líquido que sirve de sistema de acoplamiento. Un derrame pleural supone un exceso de líquido en el espacio pleural.

Etiología El líquido pleural se acumula cuando su formación sobrepasa la absorción. Normalmente el líquido penetra en el espacio pleural desde los capilares de la pleura parietal y sale por los linfáticos situados en ella. También puede entrar en dicho espacio procedente de los compartimientos intersticiales del pulmón a través de la pleura visceral o desde la cavidad peritoneal, por los pequeños orificios del diafragma. Los linfáticos son capaces de absorber 20 veces más líquido del que se forma de modo habitual. Por tanto, un derrame pleural aparece cuando existe exceso de formación de líquido (desde la pleura parietal, los espacios intersticiales del pulmón o la cavidad peritoneal) o cuando disminuye su resorción por los linfáticos.

Estrategia diagnóstica El paciente con sospecha de un derrame pleural se somete a estudios de imágenes de tórax para diagnosticar la magnitud. La ecografía de tórax ha sustituido a la radiografía en decúbito lateral para valorar una sospecha de esta entidad patológica y guiar la toracocentesis. Ante un derrame pleural, se debe hacer lo posible por definir la causa **(fig. 316-1)**. El primer paso es establecer si el derrame es trasudado o exudado. Se produce un *derrame pleural trasudativo* cuando se alteran los *factores generales* que influyen en la formación y la absorción del líquido pleural. Las causas principales de los derrames pleurales trasudativos en Estados Unidos son insuficiencia ventricular izquierda y cirrosis. Un *derrame pleural exudativo* surge cuando los *factores locales* que influyen en la formación y la absorción de líquido pleural se alteran. Las causas principales de este tipo de derrame incluyen neumonía bacteriana, neoplasias, infección viral y embolia pulmonar. La razón principal para establecer esa diferenciación es que están indicados procedimientos diagnósticos adicionales para conocer la causa de la enfermedad local en el caso de los derrames exudativos.

Los derrames exudativos y trasudativos se diferencian cuando se mide la actividad de la lactato deshidrogenasa (LDH, *lactate dehydrogenase*) y la concentración de proteínas en el líquido pleural. Los derrames pleurales exudativos satisfacen al menos uno de los siguientes criterios, mientras que los trasudativos no cumplen ninguno:

1. Proteínas de líquido pleural/proteínas séricas >0.5.
2. LDH del líquido pleural/LDH sérica >0.6.
3. LDH del líquido pleural >66% del límite superior normal para el suero.

Estos criterios hacen que se identifiquen de manera errónea cerca de 25% de los trasudados como exudados. Si se satisface uno o más de los criterios exudativos y se considera, desde el punto de vista clínico, que el paciente experimenta un trastorno productor de derrame trasudativo, debe medirse la diferencia entre las concentraciones de albúmina en suero y el líquido pleural. Si este gradiente es >31 g/L (3.1 g/100 mL), puede ignorarse la categorización exudativa basada en los criterios mencionados porque casi todos estos pacientes tienen un derrame pleural trasudativo.

Cuando un sujeto manifiesta esta clase de derrame, deben obtenerse las siguientes pruebas del líquido pleural: descripción del líquido, concentración de glucosa, recuento celular diferencial, estudios microbiológicos y citología.

Derrame por insuficiencia cardiaca La causa más común del derrame pleural es la insuficiencia ventricular izquierda. El derrame se debe al aumento de salida del líquido de los espacios intersticiales pulmonares, en parte a través de la pleura visceral. Esto supera la capacidad de los linfáticos de la pleura parietal para eliminar el líquido. En pacientes con insuficiencia cardiaca, debe llevarse a cabo una toracocentesis diagnóstica en los derrames que no son bilaterales y de tamaño comparable, si la persona se encuentra febril o presenta dolor pleurítico, para confirmar que se trata de un trasu-

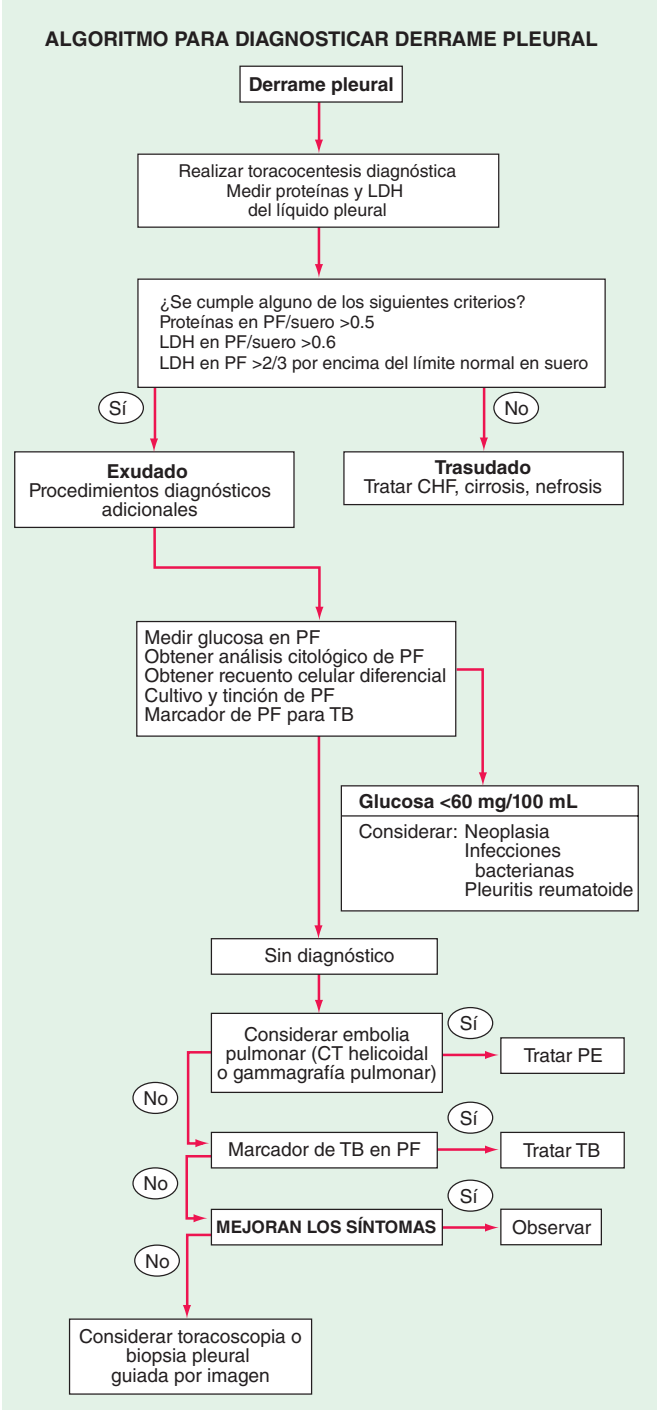


FIGURA 316-1. Criterio para el diagnóstico de los derrames pleurales. CHF (*congestive heart failure*), insuficiencia cardiaca congestiva; CT, tomografía computarizada; LDH, lactato deshidrogenasa; PE (*pulmonary embolism*) embolia pulmonar; PF (*pleural fluid*), líquido pleural; TB, tuberculosis.

dado. De otra manera, se procede a tratar la insuficiencia cardiaca. Cuando el derrame persiste a pesar del tratamiento con diuréticos, se realiza una toracocentesis. Una concentración de péptido natriurético procerebral N-terminal (NT-proBNP, *N-terminal pro-brain natriuretic peptide*) en líquido pleural >1 500 pg/mL prácticamente es diagnóstica de un derrame secundario a insuficiencia cardiaca congestiva.

Hidrotórax hepático Los derrames pleurales tienen lugar en casi 5% de los pacientes con cirrosis y ascitis. El mecanismo dominante es el movimiento directo del líquido peritoneal a través de los pequeños orificios del diafragma hacia el espacio pleural. El derrame suele producirse en el lado derecho y con frecuencia es lo bastante importante como para generar disnea grave.

Derrame paraneumónico Éste se vincula con neumonía bacteriana, abscesos pulmonares o bronquiectasias y quizá constituye el derrame pleural exudativo más frecuente en Estados Unidos. Desde un punto de vista macroscópico, el *empiema* es un derrame purulento.

Los pacientes con neumonía bacteriana aeróbica y derrame pleural presentan un cuadro agudo, con fiebre, dolor torácico, expectoración y leucocitosis. En las infecciones anaerobias, aparece una enfermedad subaguda con pérdida de peso, leucocitosis activa, anemia leve y antecedentes de algún factor que predispone a la aspiración.

La posibilidad de un derrame paraneumónico debe considerarse siempre que se valore a un paciente con neumonía bacteriana. El líquido pleural libre puede demostrarse con una radiografía en decúbito lateral del lado afectado, tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) torácica o ecografía. Si el líquido libre separa el pulmón de la pared torácica más de 10 mm en la radiografía en decúbito, debe realizarse una toracocentesis terapéutica. Los criterios para efectuar un procedimiento más invasor que la toracocentesis (por orden de importancia creciente) son los siguientes:

1. Líquido pleural loculado.
2. Líquido pleural con pH <7.20.
3. Glucosa del líquido pleural <3.3 mmol/L (<60 mg/100 mL).
4. Tinción de Gram o cultivo del líquido pleural positivo.
5. Presencia de pus en el espacio pleural.

Si recurre la acumulación de líquido después de la toracocentesis terapéutica inicial y se presenta alguna de las características antes mencionadas, se lleva a cabo otra toracocentesis. Cuando el líquido no puede extraerse por completo mediante una toracocentesis terapéutica, se valora la inserción de un tubo pleural y la instilación de un fibrinolítico (p. ej., 10 mg de activador de plasminógeno hístico) y desoxirribonucleasa (5 mg) o se efectúa una toracoscopia para la liberación de adherencias. Ha de considerarse la decorticación cuando estas medidas son ineficaces.

Derrame consecutivo a neoplasia Éste constituye el segundo tipo más común de derrame pleural exudativo. Los tres tumores que causan alrededor de 75% de los derrames pleurales neoplásicos son carcinoma pulmonar, carcinoma de mama y linfoma. La mayoría de los pacientes se queja de disnea, con frecuencia desproporcionada para el tamaño del derrame. El líquido pleural es un exudado y su concentración de glucosa puede reducirse cuando la carga tumoral en el espacio pleural es alta.

El diagnóstico suele establecerse mediante análisis citológico del líquido pleural. Si se sospecha neoplasia, la toracoscopia es la mejor opción cuando el estudio citológico inicial es negativo. En el momento de la toracoscopia, se instila talco o una sustancia similar en el espacio pleural para realizar una pleurodesis. Si la toracoscopia no estuviera disponible, se hace una biopsia con aguja guiada con CT de la pleura o los ganglios. En la mayoría de los pacientes con derrame pleural neoplásico, se tratan los síntomas, ya que la presencia del derrame indica una enfermedad diseminada y la mayor parte de las neoplasias relacionadas con derrames pleurales no se cura con quimioterapia. El único síntoma atribuible al propio derrame es la disnea. Si la disnea impide una vida normal y si se elimina con una toracocentesis terapéutica, se considera una de las siguientes acciones: 1) inserción de un tubo pequeño a permanencia o 2) toracostomía con catéter e instilación de un esclerosante, como doxiciclina, en dosis de 500 mg.

Mesotelioma Los mesoteliomas malignos son tumores primarios originados de las células mesoteliales que recubren las cavidades pleurales. La mayor parte se relaciona con exposición al asbesto. Los pacientes con mesotelioma presentan dolor torácico y disnea. La radiografía del tórax revela un derrame pleural, engrosamiento pleural generalizado y retracción del hemitórax. El diagnóstico se establece casi siempre con biopsia con aguja guiada por imágenes o toracoscopia.

Derrame secundario a embolia pulmonar El trastorno que suele pasar más desapercibido en el diagnóstico diferencial de un derrame pleural no diagnosticado es la embolia pulmonar. La disnea es el síntoma más común. El líquido pleural suele ser exudativo, aunque también trasudativo. El diagnóstico se establece mediante CT helicoidal o arteriografía pulmonar (cap. 300). El tratamiento del derrame pleural secundario a una embolia pulmonar es el mismo que para cualquier paciente con émbolos pulmonares. Si aquél aumenta de tamaño después de la anticoagulación, quizás ocurra otra complicación, como hemotórax o infección pleural.

Pleuritis tuberculosa (Véase también el cap. 202) En muchas partes del mundo, la causa más frecuente de derrame pleural exudativo es la tuberculosis (TB), pero en Estados Unidos ésta es relativamente rara. Se cree que los derrames pleurales tuberculosos se deben sobre todo a una reacción de hipersensibilidad a la proteína tuberculosa en el espacio pleural. Los pacientes con pleuritis tuberculosa presentan fiebre, pérdida de peso, disnea, dolor torácico pleurítico o cualquier combinación de los anteriores. El líquido pleural es un exudado en el que predominan los linfocitos pequeños. El diagnóstico se establece al demostrar concentraciones altas de indicadores de TB en el líquido pleural (adenosina desaminasa >40 UI/L, interferón γ >140 pg/mL). Otra alternativa es el cultivo del líquido pleural, la biopsia con aguja de la pleura o la toracoscopia. El tratamiento recomendado para la TB pleural y pulmonar es idéntico (cap. 202).

Derrame secundario a infección viral Las infecciones virales probablemente causen un porcentaje importante de derrames pleurales exudativos no diagnosticados. En muchas series, el diagnóstico no se establece en alrededor de 20% de estos derrames, los cuales desaparecen de manera espontánea sin dejar secuelas a largo plazo. En estos derrames, lo importante es no hacer daño en el intento por establecer un diagnóstico para el derrame de causa desconocida, en particular si hay mejoría clínica.

Quilotórax Éste se produce cuando el conducto torácico se rompe y se acumula quilo en el espacio pleural. La causa más frecuente es un traumatismo (casi siempre de tipo quirúrgico), pero también puede deberse a tumores en el mediastino. En el quilotórax, se observa disnea y, en la radiografía de tórax, un amplio derrame pleural. La toracocentesis revela un líquido lechoso y el análisis bioquímico una concentración de triglicéridos >1.2 mmol/L (110 mg/100 mL). En el quilotórax sin traumatismo previo, se realiza una linfangiografía y una CT del mediastino para valorar adenopatías. El tratamiento de elección en la mayor parte de los quilotórax es la inserción de un tubo de pleurostomía y la administración de octreótido. Si fracasan estas medidas, se coloca una derivación pleuroperitoneal, a menos que el paciente tenga ascitis quilosa. Un tratamiento alternativo es la ligadura del conducto torácico. Los enfermos con quilotórax no deben ser objeto de toracostomía con tubo por periodos prolongados o drenaje mediante tubo de pleurostomía, en virtud de que esto desencadena desnutrición e inmunodepresión.

Hemotórax En una toracocentesis, cuando se descubre un líquido pleural sanguinolento, debe obtenerse hematocrito. Si éste es >50% en comparación con el de la sangre periférica, el sujeto tiene un hemotórax. La mayor parte de éstos se debe a traumatismos; otras causas son rotura de un vaso o un tumor. Casi todos los pacientes con hemotórax deben tratarse con un tubo de toracostomía, que permite cuantificar de manera continua la hemorragia. Si ésta procede de una laceración de la pleura, es probable que la aposición de las dos superficies pleurales detenga la hemorragia. Si la hemorragia pleural supera los 200 mL/h habrá que pensar en una toracotomía.

Otras causas de derrame pleural Hay muchos otros orígenes de derrame pleural (cuadro 316-1). Los rasgos esenciales de algunas de esas anomalías son: si la concentración de amilasa en el líquido pleural es alta, es probable el diagnóstico de rotura esofágica o enfermedad pancreática. Si el paciente está febril, tiene predominio de polimorfonucleares en el líquido pleural y no presenta alteraciones del parénquima pulmonar, debe pensarse en un absceso intraabdominal.

El diagnóstico de un derrame pleural por asbestos se consigue por exclusión. Los tumores benignos de ovarios pueden generar ascitis y un derrame pleural (síndrome de Meigs), lo mismo que el síndrome de hiperestimulación ovárica. Algunos fármacos pueden originar un derrame pleural; el líquido producido quizá sea eosinófilo. Después de la cirugía de derivación coronaria es frecuente que se produzca un derrame pleural. Los derrames en las primeras semanas son del lado izquierdo y serohemáticos, con gran número de eosinófilos y mejoran con una o dos toracocentesis terapéuticas. Aquellos que surgen después de las primeras semanas son del lado izquierdo y de color amarillo claro, tienen predominio de linfocitos pequeños y tendencia a recurrir. Otras situaciones que causan derrames pleurales abarcan cirugía abdominal, escleroterapia endoscópica de varices, radioterapia, trasplante de hígado o pulmón o la colocación intravascular de vías centrales.

CUADRO 316-1 Diagnóstico diferencial de los derrames pleurales

Derrames pleurales trasudativos

1. Insuficiencia cardiaca congestiva
2. Cirrosis
3. Síndrome nefrótico
4. Diálisis peritoneal
5. Obstrucción de la vena cava superior
6. Mixedema
7. Urinotórax

Derrames pleurales exudativos

1. Enfermedades neoplásicas
   a. Enfermedad metastásica
   b. Mesotelioma
2. Enfermedades infecciosas
   a. Infecciones bacterianas
   b. Tuberculosis
   c. Micosis
   d. Infecciones virales
   e. Parasitosis
3. Embolia pulmonar
4. Enfermedad del aparato digestivo
   a. Perforación esofágica
   b. Enfermedad pancreática
   c. Abscesos intraabdominales
   d. Hernia diafragmática
   e. Tras la cirugía abdominal
   f. Escleroterapia de varices esofágicas
   g. Tras el trasplante hepático
5. Colagenopatías vasculares
   a. Pleuritis reumatoide
   b. Lupus eritematoso sistémico
   c. Lupus causado por fármacos
   d. Linfadenopatía inmunoblástica
   e. Síndrome de Sjögren
   f. Granulomatosis con poliangitis (de Wegener)
   g. Síndrome de Churg-Strauss
6. Cirugía de derivación posarterial coronaria
7. Exposición al asbesto
8. Sarcoidosis
9. Uremia
10. Síndrome de Meigs
11. Síndrome de las uñas amarillas
12. Pleuropatía generada por fármacos
    a. Nitrofurantoína
    b. Dantroleno
    c. Metisergida
    d. Bromocriptina
    e. Procarbazina
    f. Amiodarona
    g. Dasatinib
13. Pulmón atrapado
14. Radioterapia
15. Síndrome posterior a lesión cardiaca
16. Hemotórax
17. Lesión yatrógena
18. Síndrome de hiperestimulación ovárica
19. Enfermedad pericárdica
20. Quilotórax

NEUMOTÓRAX

El neumotórax es la presencia de gas en el espacio pleural. Un *neumotórax espontáneo* es el que se produce sin antecedente de traumatismo torácico. El *neumotórax espontáneo primario* surge en ausencia de neumopatía subyacente, mientras que el *secundario* se relaciona con anomalía pulmonar. Un *neumotórax traumático* se debe a lesiones torácicas, que pueden ser penetrantes o no. Un *neumotórax a tensión* es el que tiene presión positiva en el espacio pleural durante todo el ciclo respiratorio.

Neumotórax espontáneo primario Suele deberse a la rotura de ampollas pleurales apicales, espacios quísticos pequeños que se encuentran dentro o inmediatamente debajo de la pleura visceral. El neumotórax espontáneo primario es casi exclusivo en fumadores, lo cual indica que esos pacientes tienen una neumopatía subclínica. Casi 50% de los sujetos con neumotórax espontáneo primario inicial tiene una recurrencia. El tratamiento para el neumotórax espontáneo primario es la aspiración simple. Si el pulmón no se expande con ésta, o si el paciente tiene un neumotórax recurrente, está indicada la toracoscopia con colocación de grapas en las ampollas y abrasión pleural. La toracoscopia o toracotomía con abrasión pleural tiene éxito en casi 100% de los casos en la prevención de recurrencias.

Neumotórax secundario La mayor parte de los neumotórax espontáneos secundarios se debe a enfermedad pulmonar obstructiva, pero se han notificado en casi todos los trastornos pulmonares. El neumotórax en pacientes con neumopatía representa un riesgo mayor para la vida que en individuos normales, por efecto de la falta de reserva pulmonar de los primeros. Casi todos los neumotórax secundarios se tratan mediante toracostomía con tubo, así como por medio de toracoscopia o toracotomía con colocación de grapas en las ampollas y abrasión pleural. Si el paciente no está apto para la intervención quirúrgica o se rehúsa a ella, entonces se intenta la pleurodesis con inyección intrapleural de un esclerosante, como la doxiciclina.

Neumotórax traumático La causa puede ser un traumatismo torácico penetrante o no penetrante y el tratamiento es la toracostomía con drenaje, excepto cuando la lesión sea muy pequeña. Si hay un hemoneumotórax, se coloca un tubo torácico en la parte superior del hemitórax para evacuar el aire y otro en la parte inferior para drenar la sangre. El neumotórax yatrógeno es un tipo de neumotórax traumático cada vez más común. Las causas principales son aspiración con aguja transtorácica, toracocentesis e inserción de catéteres intravenosos centrales. La mayor parte se trata con oxígeno complementario o aspiración, pero si esto no da resultado, se lleva a cabo una toracostomía con tubo.

Neumotórax a tensión Este trastorno suele originarse durante la ventilación mecánica o con los esfuerzos de reanimación. La presión pleural positiva es un riesgo para la vida, ya que la ventilación está gravemente dañada y la presión positiva se transmite al mediastino, lo cual da lugar a decremento del retorno venoso al corazón y gasto cardiaco reducido.

La dificultad de la ventilación durante la reanimación o las presiones inspiratorias máximas aumentadas en el curso de la ventilación mecánica indican este diagnóstico. Éste se establece cuando se encuentra un hemitórax agrandado sin ruidos respiratorios y desviación del mediastino al lado contralateral. El neumotórax a tensión debe tratarse como una urgencia médica. Si no se alivia la presión en el espacio pleural es probable que el paciente muera por gasto cardiaco inadecuado o hipoxemia marcada. Se inserta una aguja gruesa dentro del espacio pleural a través del segundo espacio intercostal. Si después de la inserción de la aguja salen por ella grandes cantidades de gas, se confirma el diagnóstico. La aguja debe dejarse en su sitio hasta poder instalar un tubo de toracostomía.

317 Trastornos del mediastino

Richard W. Light

El mediastino es la región que se encuentra entre las cavidades pleurales. Se divide en tres compartimientos **(cuadro 317-1)**. El *mediastino anterior*, que abarca desde el esternón anterior hasta el pericardio y, por detrás, hasta los vasos braquiocefálicos; contiene el timo, los ganglios linfáticos anteriores y las venas y las arterias mamarias internas. El *mediastino medio* se encuentra entre el anterior y el posterior y contiene corazón, arcos ascendentes y descendentes de la aorta, vena cava, arterias y venas braquiocefálicas, nervios diafragmáticos, tráquea, bronquios principales y sus ganglios linfáticos contiguos, así como arterias y venas pulmonares. El *mediastino posterior* está unido al pericardio y la tráquea por delante y a la columna vertebral por detrás. Contiene aorta torácica descendente, esófago, conducto torácico, venas ácigos y hemiácigos y el grupo posterior de ganglios linfáticos mediastínicos.

TUMORACIONES MEDIASTÍNICAS

El primer paso para valorar una masa en el mediastino es situarla en uno de los tres compartimientos mediastínicos, ya que cada uno presenta lesiones características diferentes (cuadro 317-1). Las lesiones más comunes del mediastino anterior son timomas, linfomas, teratomas y tumoraciones tiroideas. Las lesiones más frecuentes del mediastino medio comprenden las neoplasias vasculares, el aumento de tamaño de los ganglios linfáticos por metástasis o la enfermedad granulomatosa y los quistes pleuropericárdicos y broncógenos. En el mediastino posterior, se encuentran tumores neurógenos, meningoceles, meningomieloceles, quistes gastroentéricos y divertículos esofágicos.

La CT de barrido es la técnica más valiosa para valorar las tumoraciones mediastínicas y es el único método de imagen que debe realizarse en gran parte de los casos. Los estudios del aparato digestivo con bario están indicados en muchos pacientes con lesiones mediastínicas posteriores, ya que las hernias, los divertículos y la acalasia se diagnostican con facilidad de ese modo. Una gammagrafía con ^{131}I puede establecer de modo eficaz el diagnóstico de bocio intratorácico.

Puede obtenerse un diagnóstico definitivo con mediastinoscopia o mediastinotomía en muchos pacientes con tumoraciones en los compartimientos mediastínicos anterior y medio. Es posible establecer un diagnóstico sin toracotomía mediante una biopsia percutánea con aspiración con aguja fina o biopsia transesofágica endoscópica o endobronquial con control ecográfico de masas mediastínicas en gran parte de los casos. Otras alternativas para establecer el diagnóstico son toracoscopia asistida por video. En muchos casos, puede establecerse el diagnóstico y extirparse la tumoración mediastínica con esta última técnica.

MEDIASTINITIS AGUDA

Gran parte de los casos de mediastinitis aguda se debe a perforación del esófago o se produce después de una esternotomía media en la cirugía cardiaca. Los pacientes con rotura de esófago son enfermos agudos con dolor torácico y disnea debido a la infección mediastínica. La rotura de esófago puede ocurrir espontáneamente o como complicación de la esofagoscopia o la inserción de una sonda de Blakemore. El tratamiento más adecuado es la exploración del mediastino con la reparación primaria del desgarro esofágico y drenaje del espacio pleural y el mediastino.

La incidencia de mediastinitis después de una esternotomía media es de 0.4 a 5.0%. Los pacientes acuden de forma habitual con drenaje de la herida. Otros cuadros iniciales incluyen septicemia o mediastino ensanchado. El diagnóstico suele establecerse con aspiración mediastínica con aguja. El tratamiento comprende drenaje inmediato, desbridamiento y antibioticoterapia parenteral, pero la mortalidad es aún >20 por ciento.

MEDIASTINITIS CRÓNICA

El espectro de la mediastinitis crónica va desde la inflamación granulomatosa de los ganglios linfáticos del mediastino a la mediastinitis fibrosante. La mayor parte de los casos se debe a tuberculosis o histoplasmosis, pero a veces la causa corresponde a sarcoidosis, silicosis y otras micosis. Los pacientes con mediastinitis granulomatosa casi nunca manifiestan síntomas.

CUADRO 317-1 Los tres compartimientos del mediastino

	Compartimiento anterior	Compartimiento medio	Compartimiento posterior
Límites anatómicos	Manubrio y esternón en la parte anterior; pericardio, aorta y vasos braquicefálicos en la parte posterior	Mediatino anterior en la parte anterior; mediastino posterior en la región posterior	Pericardio y tráquea en la parte anterior; columna vertebral en la parte posterior
Contenido	Timo, ganglios linfáticos mediastínicos anteriores, arterias y venas mamarias internas	Pericardio, corazón, arco aórtico ascendente y cayado transversal de la aorta, venas cavas superior e inferior, arterias y venas braquiocefálicas, nervios frénicos, tráquea y bronquio principal, así como sus ganglios linfáticos contiguos, arterias y venas pulmonares	Aorta torácica descendente, esófago, conducto torácico, venas ácigos y hemiácigos, cadenas simpáticas y grupo posterior de ganglios linfáticos mediastínicos
Anomalías frecuentes	Timoma, linfomas, teratomas, neoplasias, tumores tiroideos, tumores mesenquimatosos, hiperplasia gigante de los ganglios linfáticos, hernia a través del agujero de Morgagni	Hipertrofia metastásica de los ganglios linfáticos, hipertrofia granulomatosa de los ganglios linfáticos, quiste pleuropericárdicos, quistes broncógenos, tumores de origen vascular	Tumores neurógenos, meningocele, meningomielocele, quistes gastroentéricos, divertículos esofágicos, hernia a través del agujero de Bochdalek, hematopoyesis extramedular

Aquellos con mediastinitis fibrosante suelen presentar signos de compresión de alguna estructura mediastínica, como la vena cava superior o las vías respiratorias altas, parálisis del nervio frénico o del laríngeo recurrente u obstrucción de la arteria pulmonar o las venas pulmonares proximales. Aparte del tratamiento antituberculoso para la mediastinitis tuberculosa, no se ha demostrado ninguna medida terapéutica eficaz contra la fibrosis mediastínica.

NEUMOMEDIASTINO

En esta anomalía, existe gas en los intersticios del mediastino. Las tres causas principales son: 1) rotura alveolar con paso de aire hacia el mediastino; 2) perforación o rotura del esófago, la tráquea o los bronquios principales, y 3) introducción de aire desde el cuello o el abdomen hacia el mediastino. Lo característico es un dolor intenso subesternal con o sin radiación hacia el cuello y los brazos. La exploración física suele revelar enfisema subcutáneo en la escotadura supraesternal y *signo de Hamman*, que es un crujido o clic sincrónico (chasquido sincrónico) con el latido del corazón y que se escucha mejor en el lado izquierdo en decúbito. El diagnóstico se confirma con una radiografía de tórax. No requiere tratamiento, pero el aire mediastínico se absorbe más de prisa cuando el paciente inspira concentraciones altas de oxígeno. Si las estructuras mediastínicas están comprimidas, la compresión puede aliviarse mediante aspiración con aguja.

318 Trastornos de la ventilación

John F. McConville, Babak Mokhlesi, Julian Solway

DEFINICIÓN Y FISIOLOGÍA

En el sujeto sano y a nivel del mar, la presión parcial arterial de dióxido de carbono ($Paco_2$) se conserva entre 37 y 43 mmHg. Todos los trastornos de la ventilación ocasionan valores anormales de la $Paco_2$. En este capítulo, se revisan los trastornos ventilatorios crónicos.

La producción incesante de Co_2 a partir del metabolismo celular obliga a su eliminación eficaz por parte del aparato respiratorio. La relación entre la producción de Co_2 y la $Paco_2$ se describe mediante la ecuación: $Paco_2 = (k)(\dot{V}co_2)/\dot{V}A$, donde $\dot{V}co_2$ representa la producción de dióxido de carbono, k es una constante y $\dot{V}A$ es la ventilación con gas alveolar reciente **(cap. 306e)**. La $\dot{V}A$ se puede calcular en la forma de ventilación por minuto × (1 – Vd/Vt), donde la fracción Vd/Vt del espacio muerto representa la porción de la ventilación que permanece dentro de las vías de conducción de aire, al terminar la inspiración, razón por la cual no interviene ni contribuye a la respiración alveolar. Todas las anomalías de la $Paco_2$, de forma intrínseca, deben reflejar la alteración de Co_2, la ventilación por minuto o la fracción del espacio muerto.

Las enfermedades que alteran la $\dot{V}co_2$ suelen ser agudas (p. ej., septicemia, quemaduras o hiperpirexia) y, en otros capítulos u obras, se revisan sus contribuciones a las anormalidades respiratorias, la insuficiencia respiratoria o a ambos factores. De modo característico, los trastornos respiratorios crónicos comprenden valores inapropiados de ventilación por minuto o aumento en la fracción de espacio muerto. Definir tales padecimientos obliga a revisar el ciclo respiratorio normal.

El ciclo espontáneo de inspiración y espiración se genera de manera automática en el tronco encefálico. En ese sentido, asumen importancia particular dos grupos de neuronas situadas en el bulbo raquídeo: el grupo respiratorio dorsal (DRG, *dorsal respiratory group*) y la columna respiratoria ventral (VRC, *ventral respiratory column*). Las neuronas de ambos grupos tienen proyecciones amplias que incluyen las descendentes en la médula contralateral, en la cual realizan muchas funciones. Inician la actividad del nervio frénico y el diafragma, se proyectan a grupos de músculos de la zona superior de las vías respiratorias, y las neuronas respiratorias espinales inervan los músculos intercostales y abdominales que participan en la respiración normal. El DRG actúa como el sitio de integración inicial de muchos de los nervios aferentes que transmiten información sobre la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial (Pao_2), la $Paco_2$, el pH y la presión arterial, desde los quimiorreceptores y barorreceptores carotídeos y aórticos al sistema nervioso central (SNC). Además, el nervio neumogástrico transmite al DRG información de los barorreceptores y los receptores yuxtapulmonares-capilares en el parénquima pulmonar y la pared del tórax. El ritmo de la respiración se origina en el interior de la VRC y también en el grupo respiratorio parafacial (pFRG, *parafacial respiratory group*) de situación más rostral, que asume importancia particular para la generación de la espiración activa. Una zona importante en particular dentro de la VRC es el llamado complejo pre-Bötzinger, encargada de producir varias formas de actividad inspiratoria, y la lesión de tal complejo culmina en la interrupción completa de la respiración. Los estímulos nerviosos generados por dichas redes respiratorias de origen medular pueden suprimirse o aumentarse de modo voluntario a través de estímulos que llegan de centros encefálicos superiores del sistema nervioso autónomo. En el sueño normal, la respuesta a la hipercapnia y la hipoxemia disminuye mucho, con lo cual surge la hipoventilación nocturna mínima, que se corrige al despertar.

Una vez que los músculos de la bomba respiratoria reciben impulsos nerviosos, el intercambio normal de gases necesita de una potencia adecuada de los músculos de la respiración para superar las cargas elásticas y de resistencia que muestra el aparato respiratorio **(fig. 318-1*A*, cap. 306e)**. En el sujeto sano, la fuerza de los músculos respiratorios logra fácilmente tal función y la respiración normal continúa de modo indefinido. La disminución del impulso respiratorio o la capacidad neuromuscular, o el incremento sustancial de la carga respiratoria puede reducir la respiración por minuto, lo cual ocasiona hipercapnia **(fig. 318-1*B*)**. De manera alternativa, si a la potencia de los músculos de la respiración normal se acopla el impulso respiratorio excesivo, surgirá hiperventilación alveolar y, con ella, hipocapnia **(fig. 318-1*C*)**.

HIPOVENTILACIÓN

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las enfermedades que disminuyen la ventilación por minuto o aumentan el espacio muerto se dividen en cuatro categorías principales: las del parénquima pulmonar y de la pared del tórax; la neumopatía con trastornos hípnicos, las enfermedades neuromusculares y las anomalías del impulso respiratorio (fig. 318-1B). Las manifestaciones clínicas de los síndromes de hipoventilación son inespecíficas **(cuadro 318-1)** y varían con arreglo a la intensidad de dicha deficiencia, la rapidez con que surge hipercapnia, el

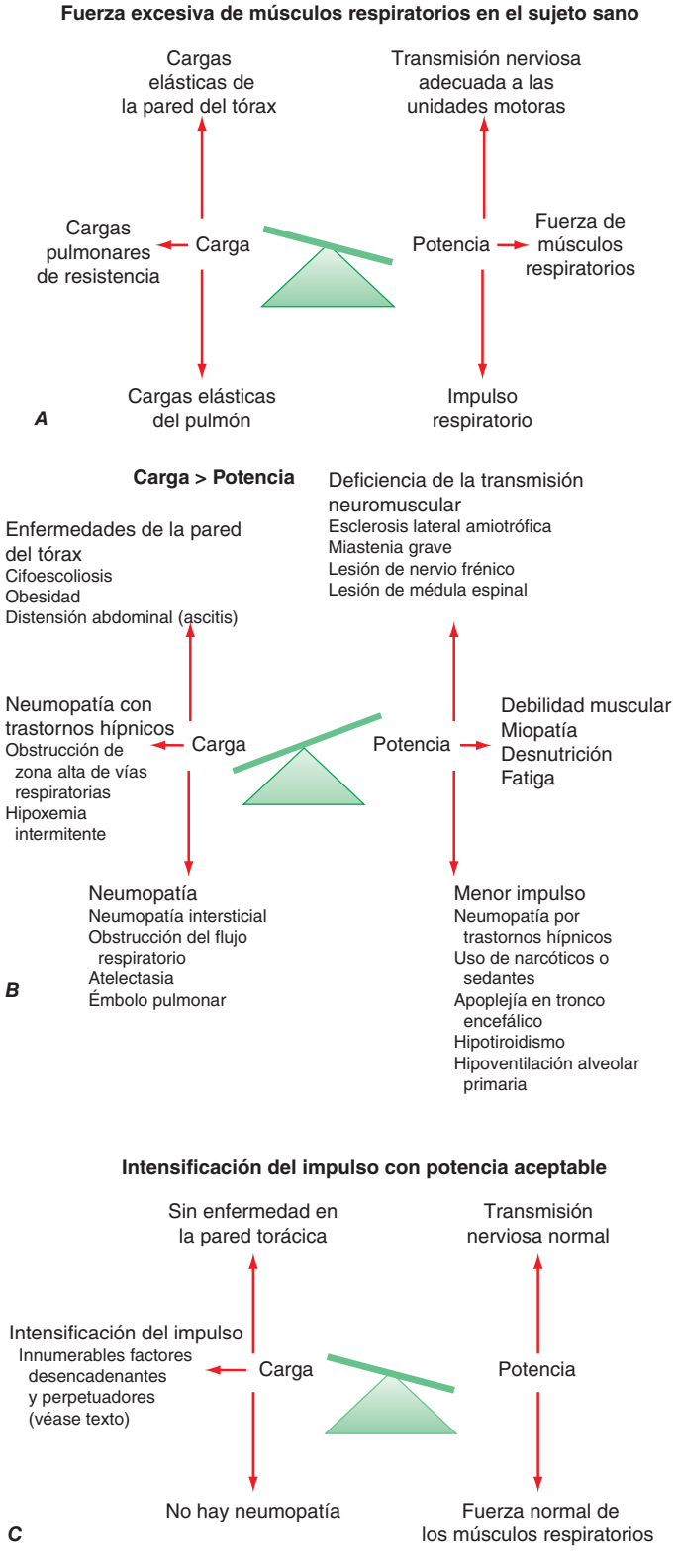


FIGURA 318-1. Ejemplos de equilibrio entre la fuerza del aparato respiratorio y las cargas. *A.* Exceso de fuerza de músculos respiratorios en sujetos sanos. ***B.*** Carga mayor que la potencia. ***C.*** Mayor impulso con potencia aceptable.

grado de compensación de la acidosis respiratoria y el trastorno primario. De forma típica, el cuadro inicial en sujetos con enfermedades del parénquima pulmonar o de la pared del tórax incluye disnea y menor tolerancia al esfuerzo. Los signos definitorios de las neumopatías obstructivas como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) son los episodios de disnea intensificada y producción de esputo, en tanto que en el caso de neumopatías intersticiales es frecuente observar disnea y tos progresivas. La somnolencia diurna excesiva, sueño irregular y deficiente y ronquidos resultan frecuentes en sujetos con la neumopatía con trastornos hípnicos. Las perturbaciones del sueño y la ortopnea también se han descrito como

CUADRO 318-1 Signos y síntomas de la hipoventilación

Disnea durante actividades de la vida diaria
Ortopnea en enfermedades que afectan la función del diafragma
Sueño deficiente
Hipersomnolencia diurna
Cefaleas matinales tempranas
Tos deficiente en enfermedades neuromusculares

parte de los trastornos neuromusculares. Conforme evoluciona la debilidad neuromuscular, los músculos que intervienen en la respiración, los cuales incluyen el diafragma, están en una situación de desventaja mecánica en el decúbito dorsal, por el desplazamiento del contenido abdominal en sentido ascendente. La ortopnea de reciente aparición suele ser signo de generación de fuerza reducida de los músculos de la respiración. Sin embargo, más a menudo surgen debilidad de extremidades o síntomas bulbares antes de que lo hagan las alteraciones del sueño en las enfermedades neuromusculares, como en la esclerosis lateral amiotrófica (ALS, *amyotrophic lateral sclerosis*) o en la distrofia muscular. Las personas con trastornos en el impulso respiratorio tienen manifestaciones prácticamente idénticas a las observadas con otras causas de hipoventilación crónica.

La evolución clínica de sujetos con hipoventilación crónica por enfermedades neuromusculares o de la pared del tórax sigue una sucesión característica: una fase asintomática en que son normales la Pa_{O_2} y la Pa_{CO_2} diurnas, seguida de hipoventilación nocturna, en el comienzo durante el sueño de movimiento ocular rápido (REM, *rapid eye movement*) y, más tarde, en el sueño de movimientos oculares no rápidos (NREM, *non-rapid eye movement*). Por último, si disminuye todavía más la capacidad vital, aparece hipercapnia durante las horas diurnas. En ocasiones, los síntomas surgen en cualquier punto cronológico de la evolución y por lo regular dependen de la rapidez con que se deteriora la función de los músculos respiratorios. Sea cual sea la causa, el signo definitorio de todos los síndromes de hipoventilación alveolar es el aumento de la P_{CO_2} alveolar (PA_{CO_2}, *alveolar* P_{CO_2}) y, como consecuencia, de la Pa_{CO_2}. Al final, la acidosis respiratoria resultante origina un incremento compensador en la concentración de bicarbonato plasmático. El aumento de la PA_{CO_2} produce una disminución obligatoria en la PA_{O_2} que suele culminar en hipoxemia y, si es grave, se manifiesta clínicamente como cianosis, la cual estimula la eritropoyesis, que a su vez causa la eritrocitosis secundaria. La combinación de hipoxemia e hipercapnia crónicas también puede producir vasoconstricción pulmonar y al final aparece hipertensión de la pulmonar, hipertrofia del ventrículo derecho e insuficiencia de las cavidades derechas del corazón.

DIAGNÓSTICO

El incremento del bicarbonato plasmático sin afectación volumétrica sugiere hipoventilación. La medición de gases de sangre arterial en que se corrobore el aumento de la Pa_{CO_2} y el pH normal confirma que se trata de hipoventilación alveolar crónica. La valoración ulterior para identificar una causa debe centrarse desde sus inicios en dilucidar si el paciente tiene una neumopatía o anomalías de la pared del tórax. Basta la práctica de exploración física, procedimientos de imágenes (radiografías de tórax, tomografía computarizada o ambas técnicas) y pruebas de función pulmonar para identificar la mayor parte de los trastornos pulmonares y de la pared del tórax que culminan en hipercapnia. Cuando estas valoraciones no son concluyentes, el médico debe buscar síndrome de hipoventilación por obesidad (OHS, *obesity hypoventilation syndrome*), que es el trastorno más frecuente del sueño que provoca hipoventilación crónica y se acompaña de forma típica de apnea obstructiva del sueño (OSA, *obstructive sleep apnea*). Se han diseñado varias herramientas para identificar a los pacientes con riesgo de padecer OSA. El Cuestionario de Berlín ha sido validado en centros de atención primaria y detecta a sujetos con posibilidad de padecer OSA. La llamada calificación de Epworth de somnolencia (ESS, *Epworth sleepiness scale*) y el cuestionario *STOP-Bang* no se han validado en centros de atención extrahospitalaria, pero su uso es rápido y fácil. La ESS mide la somnolencia en horas diurnas, con una calificación ≥10 y que identifica personas en quienes se justifican nuevos estudios. La encuesta *STOP-Bang* se ha utilizado en clínicas prequirúrgicas con objeto de detectar sujetos en peligro de mostrar OSA. En dicha población, su sensibilidad es de 93% y, su valor predictivo negativo, de 90 por ciento.

Si el respirador (pulmones, vías respiratorias y pared del tórax) no es el origen de la hipercapnia crónica, el clínico debe orientar su atención a

trastornos del impulso respiratorio y de tipo neuromuscular. En los primeros, se advierte un incremento atenuado de la ventilación por minuto en reacción al aumento de Co_2, la disminución de O_2 o ambas modificaciones. Las enfermedades de esta categoría son difíciles de diagnosticar y hay que sospechar su presencia cuando se advierte que los individuos con hipercapnia son normales en aspectos como fuerza de los músculos respiratorios, función pulmonar y diferencia de Po_2 alveoloarterial. La hipoventilación es más intensa durante el sueño en sujetos con alteraciones del impulso respiratorio y, en la polisomnografía, suelen detectarse apneas centrales, hipopneas o hipoventilación. En ocasiones, métodos de imágenes del cerebro, como CT o MRI, permiten identificar anomalías estructurales en la protuberancia o el bulbo raquídeo, que culminan en hipoventilación. El uso de narcóticos a largo plazo o de hipotiroidismo notable deprimen el impulso respiratorio de origen central y ocasionan también hipercapnia crónica.

La debilidad de los músculos de la respiración tiene que ser muy intensa para que disminuyan los volúmenes pulmonares y aparezca hipercapnia. De forma característica, en la exploración física se advierte menor fuerza de grupos importantes de músculos antes de que surja hipercapnia. Cabe medir las presiones inspiratoria y espiratoria máximas o la capacidad vital forzada (FVC, *forced vital capacity*) para vigilar de forma seriada la afectación de los músculos de la respiración en enfermedades con debilidad progresiva de los mismos. Los pacientes en esta categoría también están expuestos a mayor riesgo de neumopatía con trastornos hípnicos, que incluyen hipopneas, apneas centrales y obstructivas e hipoxemia. La oximetría y la polisomnografía nocturnas son útiles para definir de manera más detallada las hipnopatías en esta población de pacientes.

TRATAMIENTO HIPOVENTILACIÓN

La ventilación nocturna con presión positiva sin penetración corporal (NIPPV, *nocturnal noninvasive positive-pressure ventilation*) se ha utilizado con buenos resultados para tratar la hipoventilación y las apneas de tipo central y obstructivo en trastornos neuromusculares y de la pared del tórax. La NIPPV mejora la hipercapnia diurna, prolonga la supervivencia y mejora la calidad de vida en aspectos de la salud cuando se corrobora hipercapnia diurna. Las guías de la ALS recomiendan practicar NIPPV si hay síntomas de hipoventilación y está presente alguno de los criterios siguientes: $Paco_2$ ≥45 mmHg; oximetría nocturna que señale saturación de oxígeno ≤88% durante 5 min consecutivos; presión inspiratoria máxima <60 cmH_2O y FVC <50% del valor anticipado; o presión de inhalación nasal <40 cmH_2O. Sin embargo, no se cuenta con pruebas concluyentes que apoyen la utilización de NIPPV como método anticipatorio en sujetos con trastornos neuromusculares y de la pared del tórax que presentan hipercapnia nocturna, pero no diurna. No obstante, en algún momento se necesita iniciar, en el caso de enfermedades neuromusculares progresivas, la ventilación de tiempo completo con las modalidades controladas por presión o con un volumen prefijado. No hay tantas pruebas que orienten en la selección de la fecha o el momento de tomar tal decisión, pero situaciones frecuentes que obligan a emprender el apoyo ventilatorio de tiempo completo son la insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica y las infecciones torácicas vinculadas con la tos ineficaz.

El tratamiento de la hipoventilación crónica por enfermedades pulmonares o neuromusculares debe orientarse al problema primario. No se ha estudiado lo suficiente el uso de sustancias farmacológicas que estimulan la respiración, como la medroxiprogesterona y la acetazolamida, en casos de hipoventilación crónica y es importante que no sustituyan al tratamiento del cuadro patológico primario. Sea cual sea la causa, es necesario corregir la alcalosis metabólica excesiva, porque las concentraciones de bicarbonato plasmático que aumentan de modo desproporcionado en relación con el grado de acidosis respiratoria crónica pueden causar hipoventilación adicional. Cuando así convenga, la administración de complementos de oxígeno es eficaz para aplacar la hipoxemia, la policitemia y la hipertensión pulmonar. Sin embargo, en algunos sujetos, la complementación con oxígeno puede empeorar la hipercapnia.

La estimulación eléctrica del nervio frénico o del diafragma es una modalidad posible de utilizar en sujetos con hipoventilación por lesiones altas en la médula cervical o problemas del impulso respiratorio. Es importante que antes de la implantación quirúrgica se efectúen estudios de conducción nerviosa, para asegurar que la función de ambos nervios frénicos es normal. Series con unos cuantos casos muestran que la estimulación diafragmática eficaz quizá mejore la calidad de vida en esos pacientes.

SÍNDROMES DE HIPOVENTILACIÓN

SÍNDROME DE HIPOVENTILACIÓN POR OBESIDAD

Para plantear el diagnóstico del OHS, se necesita: índice de masa corporal (BMI, *body mass index*) ≥30 kg/m^2 e hipoventilación alveolar crónica diurna definida por elementos, como $Paco_2$ ≥45 mmHg a nivel del mar en ausencia de otras causas conocidas de hipercapnia. En prácticamente 90% de los casos, la respiración con trastornos hípnicos asume la forma de OSA. Los datos de algunos estudios internacionales en poblaciones diferentes confirman que la prevalencia global del síndrome de apnea hípnica obstructiva, definida por un índice de hipopnea apneica ≥5 y somnolencia diurna, es de 3 a 4% en varones y de 2% en mujeres, ambos en etapa media de la vida. Por todo lo comentado, la población en peligro de presentar OHS sigue en aumento conforme persista a nivel mundial la epidemia de obesidad. Se han realizado estudios de prevalencia de OHS basados en poblaciones, pero algunos estimados sugieren que en Estados Unidos puede haber unos 500 000 individuos con OHS.

Algunos estudios indican que la obesidad excesiva (BMI >40 kg/m^2) y OSA pronunciada (AHI >30 eventos por hora) son factores de riesgo de OHS. La patogenia de la hipoventilación en estos pacientes es resultado de variables fisiológicas incluidas OSA, mayor trabajo para respirar, músculos de la respiración deficientes, desequilibrio entre ventilación y perfusión, y depresión de la respuesta central a la hipoxemia e hipercapnia. Estas anomalías del impulso respiratorio central mejoran con el tratamiento, lo cual indica que la respuesta respiratoria reducida es consecuencia en lugar de causa del OHS. El tratamiento de este último es similar al de OSA: bajar de peso y NIPPV nocturna. Hay datos que demuestran que sólo bajar de peso reduce la $Paco_2$ en los sujetos con OHS. Sin embargo, el tratamiento con NIPPV no se debe diferir mientras el paciente intenta adelgazar. La presión positiva continua de las vías respiratorias (CPAP, *continuous positive airway pressure*) mejora la hipercapnia y la hipoxemia diurnas en más de 50% de los pacientes con OHS y OSA concomitante. Cuando la hipercapnia persiste después de varias semanas de CPAP y con vigilancia del cumplimiento terapéutico, se contempla con seriedad la posibilidad de aplicar NIPPV con presión positiva de doble nivel. Los individuos con OHS sin datos de OSA empiezan con presión positiva de dos niveles, al igual que los pacientes con OHS descompensada aguda desde el principio. Por último, es importante corregir de forma intensiva las demás enfermedades que alteran la respiración, como la neumopatía obstructiva crónica, al mismo tiempo que el OHS.

SÍNDROME DE HIPOVENTILACIÓN CENTRAL

El síndrome mencionado aparece en etapas ulteriores de la vida o en el periodo neonatal, en que se le ha llamado con frecuencia "la maldición de Ondina" o síndrome de hipoventilación central congénita (CCHS, *congenital central hypoventilation syndrome*). Se ha dicho que en la patogenia de este síndrome intervienen las alteraciones en el gen que codifica PHOX2b, factor transcripcional que interviene en el desarrollo neuronal. Sea cual sea la edad de comienzo en estos pacientes, falta la respuesta respiratoria a la hipoxia o la hipercapnia, y muestran $Paco_2$ con incremento leve durante la fase de vigilia y el aumento notable de $Paco_2$ durante la fase del sueño NREM. Como dato interesante, los pacientes de esta categoría pueden aumentar su ventilación y "normalizar" la $Paco_2$ durante el ejercicio. Necesitan de manera típica como tratamiento NIPPV o ventilación mecánica y debe recordarse que son elegibles para estimulación eléctrica del nervio frénico o del diafragma en centros con expertos.

HIPERVENTILACIÓN

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La hiperventilación se define como la ventilación que rebasa las necesidades metabólicas (generación de Co_2) y que ocasiona disminución de $Paco_2$. No se conoce en detalle el mecanismo fisiológico de sujetos con hiperventilación crónica y tampoco hay un cuadro inicial característico. Las manifestaciones incluyen disnea, parestesias, tetania, cefaleas, mareos, alteraciones visuales y dolor retroesternal atípico. Los síntomas pueden ser muy heterogéneos, al grado que los pacientes con este problema crónico plantean un reto a la habilidad del personal de atención de la salud, que incluye internistas, neurólogos, psicólogos, psiquiatras y neumólogos.

Es útil concebir la hiperventilación como producto de factores que la desencadenan y la perpetúan. Algunos investigadores piensan que un tras-

torno inicial hace que aumente la ventilación alveolar y disminuya la $Paco_2$ a casi 20 mmHg. Las manifestaciones siguientes quizá sean alarmantes e incluyen dolor torácico, disnea, parestesias o alteraciones del estado de conciencia. El incremento resultante del volumen por minuto para aplacar los síntomas agudos sólo los exacerba, al grado que el enfermo y el personal médico los atribuyen de manera errónea a enfermedades cardiopulmonares. La valoración infructuosa en busca de causas del trastorno en cuestión ocasiona sólo ansiedad y temor de más episodios en el paciente. Es necesario destacar que **los trastornos de ansiedad y las crisis de pánico no equivalen a hiperventilación**. La ansiedad puede ser un factor desencadenante y perpetuador en la patogenia de la hiperventilación crónica, pero no constituye un elemento necesario para la aparición de hipocapnia crónica.

DIAGNÓSTICO

Los síntomas respiratorios que surgen con la hiperventilación aguda pueden ser la manifestación inicial de enfermedades de orden general como la cetoacidosis diabética. Es importante descartar las causas de hiperventilación aguda antes de pensar en la entidad diagnóstica de hiperventilación crónica. Para confirmar la hiperventilación crónica, se necesita el estudio de muestras seriadas de gases en sangre arterial en que se advierta alcalosis respiratoria compensada, pH casi normal, $Paco_2$ baja y también una concentración disminuida de bicarbonato calculada. Es importante corroborar la presencia de otras causas de alcalosis respiratoria, como asma leve, y tratarlas antes de pensar en la hiperventilación crónica. El clínico debe tener la fuerte sospecha en tal situación, porque es difícil detectar en la exploración física el aumento de la ventilación por minuto. Una vez confirmado el diagnóstico de hiperventilación crónica, basta un incremento sostenido de 10% en la ventilación alveolar para perpetuar la hipocapnia, aumento que se puede obtener con cambios leves en las características de la respiración, como suspiros ocasionales o bostezos dos o tres veces por minuto.

TRATAMIENTO HIPERVENTILACIÓN

Se han publicado pocos estudios terapéuticos y comparativos de buena calidad sobre la hiperventilación crónica, por su carácter heterogéneo y por no contar con un proceso diagnóstico aceptado de forma unánime. Los médicos suelen dedicar mucho tiempo a detectar factores desencadenantes, descartar otras entidades patológicas y comentar las preocupaciones y los miedos del paciente. En algunos enfermos, tal vez sea muy útil hablar con el sujeto para tranquilizarle y hacer comentarios francos en cuanto a tal manifestación. La identificación y la eliminación de hábitos que preservan la hipocapnia, como los bostezos frecuentes o los suspiros, pueden servir. Algunos datos sugieren que los ejercicios respiratorios y la rehabilitación diafragmática son beneficiosos en algunos pacientes. Son pocas las pruebas para utilizar fármacos que traten la hiperventilación. Los antagonistas β quizá sean eficaces en personas con síntomas mediados por mecanismos simpáticos, como palpitaciones y temblores.

Agradecimiento

Los autores agradecen a Eliot A. Phillipson las versiones anteriores de este capítulo y a Jan-Marino Ramírez sus críticas fundadas y sugerencias útiles.

319 Apnea del sueño

Andrew Welman, Susan Redline

El síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño (OSAHS, *obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome*) y de apnea del sueño central (CSA, *central sleep apnea*) se clasifican dentro de las trastornos de la respiración que ocurren durante el sueño. El OSAHS y la CSA comparten ciertos factores de riesgo y bases fisiológicas, pero además poseen características singulares. Cada trastorno se acompaña de respiración irregular durante el sueño y de un sueño desordenado, y cada diagnóstico requiere de una historia clínica detallada, exploración física minuciosa y pruebas fisiológicas. El OSAHS, que es el trastorno más frecuente, provoca somnolencia diurna, trastorna el funcionamiento diario y constituye un factor importante que contribuye a las enfermedades cardiovasculares en los adultos y los problemas conductuales en los niños. La CSA es menos frecuente y a veces se combina con apnea obstructiva del sueño, otras veces es un trastorno primario y otras más es secundario a otra enfermedad o fármaco. La CSA altera el intercambio nocturno de gases y tiene como resultado insomnio o somnolencia excesiva.

SÍNDROME DE APNEA/HIPOPNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO (OSAHS)

Definición El OSAHS se define con base en los síntomas nocturnos y diurnos además de los datos de los estudios del sueño. Para confirmar el diagnóstico es necesario que el paciente tenga: 1) síntomas de alteraciones nocturnas de la respiración (ronquidos, resoplidos o pausas de la respiración durante el sueño) o somnolencia o fatiga diurnas no obstante suficientes oportunidades para dormir y que no se pueden explicar por medio de otros problemas médicos; y 2) cinco o más episodios de apnea o hipopnea obstructivas por hora de sueño (el índice de apnea/hipopnea [AHI] se calcula al dividir el número de episodios entre el número de horas de sueño) documentados durante un estudio del sueño. También se diagnostica OSAHS en ausencia de síntomas cuando el AHI es mayor de 15. Cada episodio de apnea o hipopnea representa una disminución de cuando menos 10 s en la respiración. El OSAHS a menudo se identifica cuando se acompaña de una caída ≥3% en la saturación de oxígeno y un despertar cortical cerebral, o ambos. La magnitud del OSAHS depende de la frecuencia de las alteraciones de la respiración (AHI), la magnitud de la desaturación de oxígeno durante los episodios respiratorios, la duración de las apneas e hipopneas, el grado de fragmentación del sueño y el nivel de somnolencia diurna.

Fisiopatología Durante la inspiración, la presión intraluminal faríngea se torna más negativa, creando una fuerza de "succión". La faringe carece de hueso o cartílago, por lo que su permeabilidad depende de la influencia estabilizadora de los músculos dilatadores de la faringe. Si bien estos músculos se activan de manera continua durante la vigilia, la potencia muscular disminuye al inicio del sueño. En los pacientes con un conducto plegable, la potencia neuromuscular reducida tiene como resultado episodios transitorios de colapso faríngeo (que se manifiestan en forma de "apnea") o casi colapso (que se manifiesta en forma de "hipopnea"). Los episodios de colapso se interrumpen cuando se activan los reflejos respiratorios, lo que provoca el despertar y estimula una mayor actividad neuromuscular con la que se abre el conducto. El conducto se colapsa en distintos niveles: paladar blando (el más frecuente), base de la lengua, paredes laterales faríngeas y epiglotis, o ambos (fig. 319-1). Muchas veces el OSAHS es más pronunciado durante el sueño REM (movimientos oculares rápidos), cuando la actividad neuromuscular de los músculos esqueléticos es especialmente reducida en decúbito por la fuerza de la gravedad.

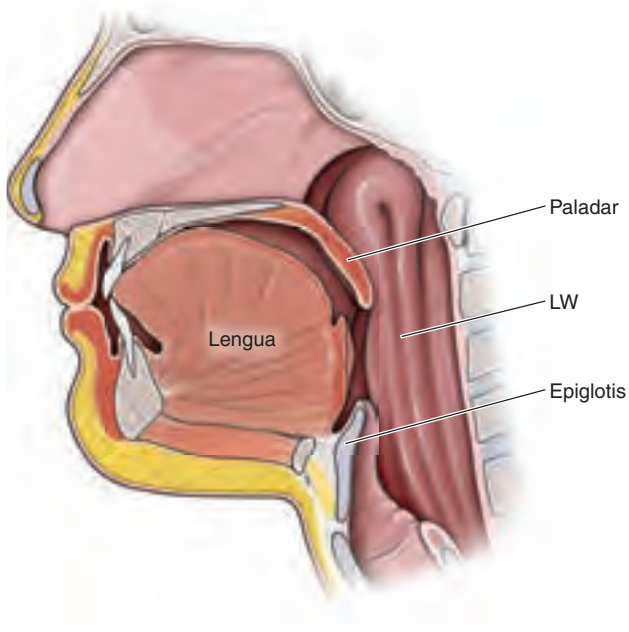


FIGURA 319-1. Sitios más frecuentes donde se colapsan las vías respiratorias. Por ejemplo, el paladar, lengua y epiglotis (Ep) o ambos, muchas veces se desplazan en sentido posterior y las paredes laterales de la faringe (LW) se colapsan.

Las personas con una luz faríngea pequeña necesitan una inervación neuromuscular relativamente abundante para mantener la permeabilidad durante la vigilia y por tanto su conducto tiende a ser en exceso plegable durante el sueño. La luz del conducto también disminuye cuando crecen las estructuras que constan de tejidos blandos (lengua, paladar y úvula) por el depósito de grasa, la mayor cantidad de tejido linfoide o ciertas variaciones genéticas. Determinados factores craneofaciales, como la retroposición mandibular o la micrognatia, que reflejan variaciones genéticas o influencias embrionarias, también reducen las dimensiones de la luz. Además, los volúmenes pulmonares influyen en la tracción caudal sobre la faringe y por tanto en la rigidez de la pared faríngea. De esta manera, el volumen pulmonar reducido en decúbito, que es en especial pronunciado en los obesos, contribuye al colapso. El alto grado de resistencia nasal (p. ej., por desviación del tabique nasal o por la presencia de pólipos) contribuye al colapso faríngeo al incrementar la presión negativa de succión intraluminal. La resistencia nasal de alto grado también ocasiona que se abra la boca durante el sueño, lo que rompe el sello entre la lengua y los dientes, y permite que la lengua caiga hacia la parte posterior obstruyendo las vías respiratorias.

La activación de los músculos de la faringe está ligada en forma integral al impulso respiratorio. Por tanto, los factores vinculados a la regulación de la respiración, especialmente la sensibilidad respiratoria, el umbral para despertar y las respuestas neuromusculares al CO_2, contribuyen a la patogenia del OSAHS. La acumulación de CO_2 durante el sueño activa tanto al diafragma como a los músculos faríngeos, que aumentan la rigidez de las vías respiratorias altas y contrarrestan la presión de succión de la inspiración y mantienen la permeabilidad de las vías respiratorias hasta cierto punto que depende de la predisposición anatómica al colapso. Sin embargo, puede haber colapso faríngeo cuando el sistema de regulación de la respiración es demasiado sensible al CO_2, lo que tiene como resultado fluctuaciones amplias en la respiración y el impulso respiratorio y en la inestabilidad de las vías respiratorias altas. Además, al aumentar la concentración de CO_2 durante el sueño, el sistema nervioso central "despierta", provocando que el individuo pase de un sueño más profundo a uno más ligero o incluso al despertar. El umbral bajo para despertar (es decir, la persona despierta con una concentración reducida de CO_2 o con un impulso respiratorio leve) evita el proceso de compensación de los músculos faríngeos gobernada por CO_2 e impide la estabilización del conducto respiratorio. Por el contrario, el umbral alto para despertar evita la interrupción adecuada de las apneas, prolongando la duración de la apnea y la magnitud de la desaturación de oxihemoglobina. Por último, cualquier alteración en la capacidad compensadora de los músculos durante el sueño contribuye al colapso de la faringe. Las contribuciones relativas de los factores de riesgo varían en los individuos. En la actualidad, se están investigando de forma activa estrategias para medir estos factores en la clínica, lo que mejoraría las acciones terapéuticas "personalizadas".

Factores de riesgo y prevalencia Los factores de riesgo principales de los OSAHS son obesidad y sexo masculino. Otros factores de riesgo son retrognatia y micrognatia, antecedentes familiares positivos de OSAHS, síndromes genéticos que reducen la luz de las vías respiratorias altas (p. ej., síndrome de Down, síndrome de Treacher-Collins), hipertrofia adenoamigdalina (especialmente en niños), menopausia (en mujeres) y diversos síndromes endocrinos (p. ej., acromegalia, hipotiroidismo).

Entre 40 y 60% de los casos de OSAHS se atribuyen a un peso excesivo. La obesidad predispone al OSAHS por el efecto estenosante que tiene la grasa de las vías respiratorias sobre la luz faríngea. Además, la obesidad reduce la elasticidad de la pared torácica y disminuye los volúmenes pulmonares, lo que resulta en la pérdida de la tracción caudal sobre las estructuras de las vías respiratorias altas. Los obesos tienen un riesgo cuatro veces mayor de padecer OSAHS que sus contrapartes de peso normal. El aumento de 10% en el peso se acompaña de un incremento mayor de 30% en el AHI. Incluso el aumento o disminución moderado de peso repercute en el riesgo y gravedad del OSAHS. Sin embargo, la ausencia de obesidad no excluye la posibilidad del diagnóstico.

La prevalencia del OSAHS es entre dos y cuatro veces mayor en los varones que en las mujeres. Los factores que predisponen a los varones a padecer OSAHS son patrones androides de obesidad (que tiene como resultado el depósito de grasa alrededor de las vías respiratorias altas) y la longitud relativa de la faringe, que exacerba su potencial plegable. Las mujeres premenopáusicas se encuentran relativamente protegidas contra el OSAHS por la influencia de las hormonas sexuales sobre el impulso respiratorio. La reducción de las diferencias durante la senectud se acompaña de una mayor prevalencia de OSAHS en las mujeres después de la menopausia.

Las variaciones de la morfología craneofacial que reducen el tamaño del espacio posterior de las vías respiratorias aumenta el riesgo de OSAHS. La contribución de las características estructurales de los tejidos duros al OSAHS es más evidente en los pacientes no obesos. La identificación de ciertas características como retrognatia repercute en el tratamiento.

El OSAHS tiene una base genética considerable, demostrada por la gran agregación familiar y heredabilidad. Para el familiar de primer grado de un paciente con OSAHS, el cociente de posibilidades de padecer el síndrome es cerca de dos veces mayor que el de una persona sin un familiar enfermo.

La prevalencia del OSAHS varía con la edad, de 2 a 15% entre los adultos maduros a más de 20% entre los ancianos. En los niños de tres a ocho años de edad se observa un pico por hipertrofia linfoide; una vez que las vías respiratorias crecen y el tejido linfoide sufre regresión en los años siguientes, la prevalencia desciende. Así, conforme aumenta la prevalencia de la obesidad durante la madurez y las mujeres entran en la menopausia, el OSAHS aumenta de nuevo.

La prevalencia de OSAHS es elevada en pacientes con diabetes o hipertensión. Asimismo, las personas de ascendencia asiática tienen mayor riesgo de padecer OSAHS con un índice de masa corporal relativamente reducido, quizá por la influencia de ciertos factores de riesgo craneofaciales que reducen la luz de la nasofaringe. En Estados Unidos, los individuos de raza negra, en particular niños y adultos jóvenes, tienen mayor riesgo de padecer OSAHS que sus contrapartes caucásicas. En la mayoría de los adultos con OSAHS este trastorno no se diagnostica.

Causas de la enfermedad Por lo general, es difícil identificar el momento preciso en que empieza el OSAHS. Muchas personas roncan durante años, a menudo desde la infancia, antes de identificar el OSAHS. Otras veces, el aumento de peso precipita la intensificación de los síntomas, lo que provoca que el paciente busque una valoración. Otras veces la magnitud del OSAHS disminuye al bajar de peso, en especial después de una cirugía bariátrica. Es raro observar que el AHI aumente o disminuya de forma pronunciada a menos que haya cambios en el peso.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño (OSAHS)

Se debe considerar la valoración de un paciente cuando existen síntomas de OSAHS y uno o más factores de riesgo. Lo mismo sucede en los pacientes que manifiestan síntomas que concuerdan con OSAHS y tienen riesgo de padecer morbilidad que acompaña a este síndrome como hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad cardiaca o apoplejía.

SÍNTOMAS Y ANAMNESIS

Siempre que sea posible, se debe obtener una historia clínica del sueño en presencia de la persona con la que duerme el paciente. La queja más frecuente son los ronquidos, pero su ausencia no excluye la posibilidad del diagnóstico, ya que puede haber colapso faríngeo sin vibración del tejido. Otras veces manifiestan jadeos o resoplidos durante el sueño, los que reflejan la interrupción de cada apnea con la abertura repentina de las vías respiratorias. Es rara la disnea, y su ausencia por lo general permite distinguir al OSAHS de la disnea paroxística nocturna, asma nocturna o reflujo de ácido con laringoespasmo. Muchos pacientes también describen despertares frecuentes o interrupciones del sueño, que son más comunes en las mujeres y adultos mayores. El síntoma diurno más frecuente es la somnolencia. Este síntoma muchas veces es difícil de desencadenar y de distinguir de la fatiga por ejercicio, la falta de condición física y el malestar general. Al contrario de la somnolencia verdadera, estos síntomas por lo general mejoran con el reposo. Otros síntomas son xerostomía, acidez estomacal nocturna, diaforesis en tórax y cuello, nicturia, cefaleas matutinas, dificultad para concentrarse, irritabilidad y cambios en el estado de ánimo. Existen varios cuestionarios para valorar la frecuencia de los ronquidos, las apneas que el propio paciente notifica y la sonmolencia diurna que facilitan la detección del OSAHS. El potencial predictivo de un cuestionario aumenta si se toma en consideración el género del paciente o la presencia de algún factor de riesgo como obesidad o hipertensión.

SIGNOS FÍSICOS

Los signos físicos a menudo reflejan los factores causales del trastorno además de otras comorbilidades, en especial vasculopatía. En la exploración física, muchos pacientes exhiben hipertensión y obesidad regional (central) que se caracteriza por una gran circunferencia abdominal y del cuello. La orofaringe revela un orificio pequeño con amontona-

miento por la lengua hipertrófica, el paladar blando en posición inferior con una úvula voluminosa, amígdalas grandes, paladar con arco elevado y micro/retrognatia, o ambas. La resistencia nasal elevada aumenta la plegabilidad faríngea, por lo que es importante inspeccionar la cavidad nasal en busca de pólipos, desviación del tabique nasal y otros signos de obstrucción. Los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen mayor riesgo de padecer tanto OSAHS como CSA, por lo que es necesario llevar a cabo una exploración cardiaca detallada para detectar una posible disfunción cardiaca del lado derecho o izquierdo. Los signos de cardiopatía pulmonar sugieren OSAHS pronunciado o un trastorno cardiopulmonar concomitante. También se necesita una valoración neurológica para buscar ciertas enfermedades, como trastornos neuromusculares y apoplejía, que aumentan el riesgo de padecer OSAHS.

DATOS DE LABORATORIO

Datos diagnósticos Los síntomas y signos no pronostican con precisión la magnitud de los trastornos de la respiración ligados al sueño, por lo que para diagnosticar el OSAHS y establecer su magnitud es necesario medir en forma objetiva la respiración durante el sueño. El método de referencia para el diagnóstico de OSAHS es la polisomnografía nocturna (PSG, *polysomnogram*). Cuando el resultado de la PSG es negativo, se descarta la posibilidad de OSAHS con excepción de ciertas circunstancias, por ejemplo, con un sueño REM insuficiente o sueño en posición de decúbito. Los estudios del sueño en casa que registran unos cuantos canales respiratorios y cardiacos, se utilizan con frecuencia como medida rentable para diagnosticar a los pacientes sin comorbilidades significativas y que tienen una probabilidad alta antes del estudio de padecer OSAHS. Sin embargo, muchos estudios caseros tienen resultados negativos falsos cuando no se calcula con precisión el intervalo del sueño; en estos casos se necesitan otros estudios.

La información fisiológica principal que se recoge durante un estudio del sueño para diagosticar OSAHS comprende medidas de la respiración (cambios del flujo de aire, fluctuaciones respiratorias), oxigenación (saturación de oxígeno en la hemoglobina), posición corporal y ritmo cardiaco. Además, la PSG y algunos estudios del sueño caseros miden la continuidad del sueño y las fases del mismo (por medio de electroencefalografía, electromiografía de mentón y electrooculografía), los movimientos de las extremidades (por medio de sensores en las piernas) y la intensidad de los ronquidos. Esta información se utiliza para medir la frecuencia y subtipos de los episodios respiratorios irregulares durante el sueño, además de los cambios concomitantes en la saturación de oxígeno, despertares y distribuciones de las fases del sueño, además de que permiten definir la distribución de los estadios respiratorios. En los **cuadros 319-1** y **319-2** se definen los episodios respiratorios que se califican y las guías de gravedad utilizadas durante un estudio del sueño. En la **figura 319-2** se muestran ejemplos de acontecimientos respiratorios vinculados al sueño. El informe típico de un estudio del sueño ofrece información cuantitativa, como el AHI y el perfil de saturación de oxígeno a lo largo de la noche (promedio, nadir, hora cuando los niveles son más bajos). Otras veces también incluyen el índice de alteración respiratoria, que incluye el número de despertares ligados al esfuerzo respiratorio además del número de apneas e hipopneas. Asimismo, la PSG de laboratorio mide la latencia del sueño (intervalo que transcurre desde que "se apagan las luces" hasta que empieza el sueño), la eficacia del sueño (porcentaje de tiempo que transcurre dormido en relación con el tiempo que transcurre en la cama), índice de despertares (número de despertares corticales por hora de sueño), intervalo entre cada fase del sueño e índice de movimientos periódicos de las extremidades. La magnitud del OSAHS se clasifica también según el grado de fragmentación del sueño en relación con las alteraciones de la respiración. Las medidas principales son la frecuencia de los microdespertares corticales o despertares por hora de sueño, reducción en la continuidad del sueño (sueño menos eficaz), reducción del intervalo que transcurre en una fase más profunda del sueño (fase N3 y sueño REM) e incremento o aumento del sueño ligero (fase N1). La detección de despertares autónomos, como picos de la presión arterial, cambios de la frecuencia cardiaca y anormalidades del ritmo cardiaco, también ofrece información importante sobre la magnitud del OSAHS.

Otros datos de laboratorio Es posible utilizar diversos estudios de imágenes, como radiografía cefalométrica, MRI, CT y endoscopia con fibra óptica para identificar ciertos factores de riesgo anatómicos para padecer OSAHS. A veces las pruebas cardiacas ofrecen datos sobre una alteración en la función ventricular sistólica o diastólica, o de una estructura cardiaca anómala. A menudo, la presión arterial muestra un patrón "sin descensos" (ausencia del descenso típico de 10 mmHg de la presión arterial durante el sueño). La gasometría arterial durante el periodo de vigilia casi siempre es normal. La presencia de hipoxemia o hipercapnia durante la vigilia sugiere neumopatía concomitante o síndrome de hipoventilación. Muchos pacientes con hipoxemia nocturna pronunciada exhiben una hemoglobina elevada. Para medir la somnolencia y ayudar a distinguir al OSAHS de la narcolepsia es útil llevar a cabo una prueba múltiple de latencia del sueño o una prueba de mantenimiento de la vigilia.

Consecuencias sobre la salud y comorbilidades El OSAHS contribuye a diversas enfermedades cardiacas, metabólicas y apoplejía, además de muerte prematura. Constituye la causa médica más frecuente de somnolencia diurna y repercute de forma negativa sobre la calidad de vida. Este espectro tan amplio de efectos sobre la salud se atribuye al impacto que tiene la fragmentación del sueño, el despertar cortical y la hipoxemia intermitente sobre las funciones vascular, cardiaca, metabólica y neurológica. Los acontecimientos respiratorios ligados al OSAHS estimulan una actividad excesiva simpática, que provoca picos de la presión arterial durante el sueño, lesión endotelial e hipertensión tanto nocturna como diurna. La hipoxemia vinculada al OSAHS estimula además la liberación de proteínas de fase aguda y especies de oxígeno reactivo que exacerban la resistencia insulínica y la lipólisis, lo que provoca un estado protrombótico y proinflamatorio. El esfuerzo inspiratorio contra un conducto obstruido genera grandes cambios intratorácicos de la presión negativa, lo que altera la precarga y poscarga cardiacas y resulta en remodelación cardiaca y disminución de la función del mismo órgano. Además, la hipoxemia y el desequilibrio simpático-parasimpático provocan remodelación eléctrica del corazón y daño o lesión de los miocitos.

HIPERTENSIÓN El OSAHS eleva la presión arterial hasta un rango prehipertensivo o hipertensivo, aumenta la prevalencia del patrón nocturno sin descensos de la presión arterial y aumenta el riesgo de hipertensión resistente. Las elevaciones de la presión arterial son secundarias a una mayor activación del sistema nervioso simpático, además de alteraciones en el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el balance hídrico. Se ha demostrado que el tratamiento del OSAHS con presión positiva continua de las vías respiratorias (CPAP, *continuous positive airway pressure*) reduce la presión arterial ambulatoria de 24 h. Aunque la repercusión global de la CPAP sobre la presión arterial es relativamente moderada (promedio 2

CUADRO 319-1 Definiciones de los acontecimientos respiratorios

- *Apnea:* interrupción del flujo de aire durante ≥10 s durante el sueño, acompañada de:
  - esfuerzo respiratorio persistente (apneas obstructivas, fig. 319-2*A*) *o*
  - ausencia de esfuerzo respiratorio (apneas de origen central, fig. 319-2*B*)
- *Hipopnea:* reducción ≥30% del flujo de aire por lo menos durante 10 s durante el sueño que se acompaña de una desaturación ≥3% o un despertar (fig. 319-2*C*)
- *Despertar relacionado con el esfuerzo respiratorio (RERA):* respiración parcialmente obstruida que no satisface los criterios de hipopnea, pero que ofrece datos de un mayor esfuerzo inspiratorio (por lo general por medio del monitoreo de la presión pleural) interrumpida por un despertar (fig. 319-2*D*)
- *Respiración limitada por el flujo:* respiración parcialmente obstruida, de manera típica dentro de una hipopnea o RERA, que se identifica por una curva "ahuecada" o aplanada del flujo inspiratorio **(fig. 319-3)**

CUADRO 319-2 Síndrome de apnea/hipopnea obstructiva del sueño (OSAHS): medición y escala de gravedad

- Índice de *apnea/hipopnea (AHI):*[a] número de apneas más hipopneas por hora de sueño
- Índice de trastorno respiratorio *(RDI):* número de apneas e hipopneas más RERA por hora de sueño
- *OSAHS leve:* de 5 a 14 AHI por hora
- *OSAHS moderada:* de 15 a 29 AHI por hora
- *OSAHS grave:* ≥30 AHI por hora

[a] Cada nivel de AHI se puede valorar más a fondo según el grado de somnolencia e hipoxemia concomitante.

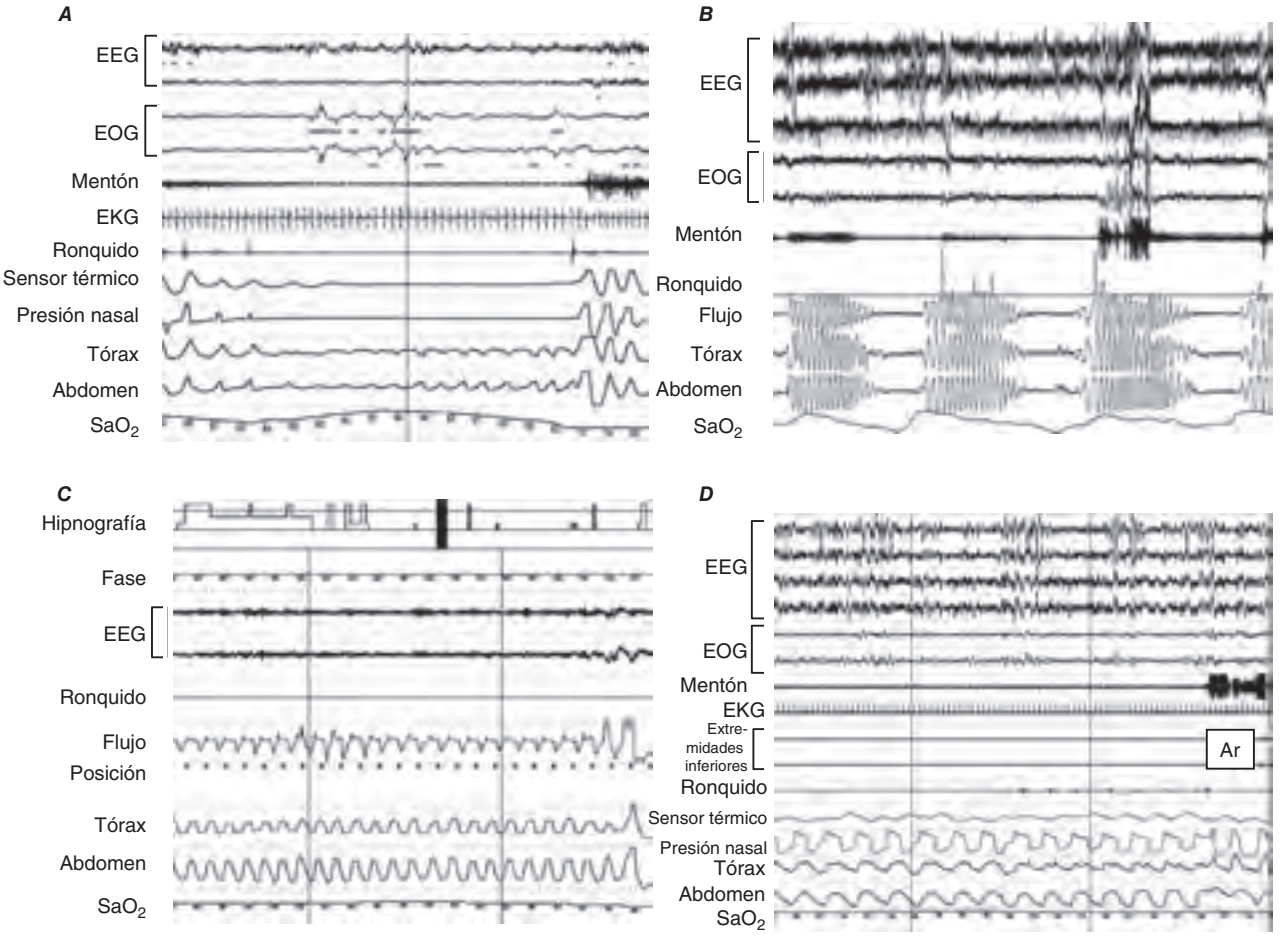


FIGURA 319-2. ***A.*** Apnea obstructiva. Falta de flujo de aire durante 30 s, tal y como se observa en la presión nasal y el flujo que se mide con un sensor térmico. Se debe notar la presencia de movimientos torácicos-abdominales, que indican un esfuerzo respiratorio contra una vía respiratoria obstructiva. ***B.*** Apnea central en un paciente con respiración de Cheyne-Stokes por insuficiencia cardiaca congestiva. Los trazos planos de tórax-abdomen indican la ausencia de esfuerzo inspiratorio durante las apneas centrales ***C.*** Hipopnea. La obstrucción parcial del conducto faríngeo limita la respiración, provocando desaturación (descenso leve en este paciente, de 93 a 90%) y un despertar. ***D.*** Despertar relacionado con el esfuerzo respiratorio (RERA). La reducción mínima del flujo es interrumpida por un despertar (AR) sin desaturación y esto constituye un RERA. EEG, electroencefalograma; EOG, electrooculograma; EKG, electrocardiograma.

a 4 mmHg), se observan más mejoras entre los pacientes con un AHI elevado y somnolencia.

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES, METABÓLICAS Y APOPLEJÍA Una de las consecuencias más graves del OSAHS sobre la salud es su repercusión en las funciones cardiaca y metabólica. Los datos epidemiológicos indican que el OSAHS aumenta de forma considerable el riesgo de coronariopatía, insuficiencia cardiaca con o sin una fracción de expulsión reducida, arritmias auriculares y ventriculares, aterosclerosis y coronariopatía, apoplejía y diabetes. Se ha demostrado que el tratamiento del OSAHS reduce varios marcadores de riesgo cardiovascular, mejora la resistencia de la insulina, disminuye las recurrencias de fibrilación auricular y mejora varios resultados en los pacientes con problema cardiovascular activo. Se están llevando a cabo estudios clínicos a gran escala para valorar la repercusión del tratamiento del OSAHS al reducir la frecuencia de episodios cardiacos y prolongar la supervivencia de los pacientes con problemas cardiacos.

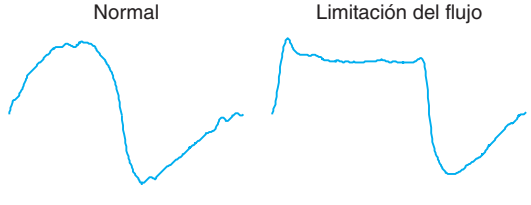


FIGURA 319-3. Ejemplo de limitación del flujo. El patrón del flujo inspiratorio cuando las vías respiratorias son permeables es redondo con picos en la parte central. Por el contrario, cuando existe obstrucción parcial del conducto respiratorio se observa un pico precoz seguido de un aplanamiento a la mitad de la inspiración, con lo que se obtiene un aspecto ahuecado.

SOMNOLENCIA Más de 50% de los pacientes con OSAHS moderado o pronunciado manifiestan somnolencia diurna. Los pacientes con síntomas de OSAHS tienen un riesgo dos veces mayor de sufrir accidentes laborales. Los individuos con un AHI elevado sufren hasta siete veces más accidentes automovilísticos que las personas con un AHI normal. En los estudios clínicos de grupos testigo con asignación al azar se ha demostrado que el tratamiento del OSAHS con CPAP nasal alivia la somnolencia, que se mide por medio de cuestionarios o pruebas objetivas. Sin embargo, el grado de mejoría es muy variable. La somnolencia residual es secundaria a muchos factores, incluidos un cumplimiento terapéutico subóptimo, intervalo insuficiente de sueño, otros trastornos del sueño o daño hipóxico previo en las áreas del cerebro que participan en el estado de alerta. El tejido adiposo visceral, que es mayor en los pacientes con OSAHS, libera citocinas somnógenas que contribuyen a la somnolencia. Por tanto, incluso después del tratamiento, es importante valorar y vigilar a los pacientes en busca de somnolencia residual y juzgar la necesidad de mejorar el cumplimiento terapéutico, los patrones del sueño o identificar otros trastornos que contribuyen a la somnolencia.

CALIDAD DE VIDA Y ESTADO DE ÁNIMO Muchos pacientes con OSAHS tienen una menor calidad de vida por problemas de la salud, principalmente en las subescalas física y de vitalidad. El tratamiento con CPAP a menudo mejora estos resultados que valora el propio paciente. Estos pacientes manifiestan con frecuencia depresión, en específico de síntomas de depresión somática (irritabilidad, fatiga, falta de energía).

TRATAMIENTO SÍNDROME DE APNEA/HIPOPNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO (OSAHS)

Es necesario seguir una estrategia integral para el tratamiento del OSAHS con el fin de reducir los factores de riesgo y las comorbilidades. El médico debe identificar y abordar los factores del estilo de vida y conductuales, además de las comorbilidades que exacerban el OSAHS. Según sea necesario, la meta del tratamiento debe ser bajar de peso; mejorar la duración del sueño (de 7 a 9 h); regular el horario del sueño (acostarse y despertar a horas similares durante la semana); alentar al paciente para que evite dormir en decúbito; corregir las alergias nasales; aumentar la actividad física; eliminar el consumo de alcohol 3 h antes de acostarse, y utilizar al mínimo sedantes. Es importante aconsejar a estos pacientes que eviten conducir somnolientos.

El tratamiento médico tradicional con más pruebas de eficacia es la CPAP. Se administra a través de una mascarilla nasal o nasobucal y funciona como férula mecánica para mantener el conducto abierto durante el sueño. Para establecer la presión ideal que reduce el número de apneas/hipopneas durante el sueño, mejora el intercambio de gases y reduce los despertares, es necesario llevar a cabo un estudio nocturno de CPAP, que se realiza en un laboratorio o con un aparato portátil. La tasa de cumplimiento terapéutico con la CPAP es muy variable (promedio de 50 a 80%) y mejora cuando el equipo de médicos tiene experiencia y resuelve los efectos secundarios (cuadro 319-3). A pesar de las limitaciones de la CPAP, en los estudios con grupo testigo se ha demostrado su efecto benéfico sobre la presión arterial, el estado de alerta, el estado de ánimo y la sensibilidad insulínica. Los estudios sin grupo testigo también indican que tiene efectos favorables sobre la función cardiovascular, la fracción de expulsión cardiaca, la recurrencia de la fibrilación auricular y el riesgo de mortalidad.

Los dispositivos orales para el OSAHS funcionan al desplazar la mandíbula hacia adelante y abrir de esta manera el conducto respiratorio una vez que la mandíbula y la lengua avanzan. Por lo general, estos dispositivos funcionan mejor cuando se hacen a la medida; la adaptación máxima muchas veces tarda varias semanas. Los estudios de eficacia demuestran que estos estudios reducen el AHI ≥50% en 66% de los individuos, pero estos datos se basan en gran parte en pacientes con OSAHS leve. Dos efectos secundarios de los dispositivos orales son dolor de la articulación temporomandibular y desplazamiento de los dientes. Los dispositivos orales son más útiles en el tratamiento de pacientes con OSAHS leve o individuos que no toleran la CPAP. Sin embargo, puesto que el cumplimiento terapéutico con los dispositivos orales a veces es mayor que el cumplimiento con la CPAP, estos dispositivos se están investigando para el tratamiento de los casos más graves.

La cirugía de las vías respiratorias altas para el OSAHS es menos efectiva que la CPAP y casi siempre se reserva para el tratamiento de pacientes que roncan, padecen OSAHS leve y no toleran la CPAP. La cirugía más frecuente es la úvulo-palato-faringoplastia (extirpación de la úvula y borde del paladar blando) y, aunque los resultados varían, tiene un índice de éxito similar o ligeramente menor que el del tratamiento con los dispositivos orales. En los casos de OSAHS más grave y en los obesos, la cirugía de las vías respiratorias altas es menos efectiva. El índice de éxito es mayor cuando la cirugía abarca varios niveles (más de un sitio/estructura) y la lleva a cabo un cirujano experimentado, pero la selección de los pacientes constituye un factor importante supeditado a la elección de las áreas sometidas a resección quirúrgica. La cirugía bariátrica constituye una opción para los pacientes obesos con OSAHS y mejora no sólo ese síndrome sino otras enfermedades ligadas a la obesidad. Otras técnicas que reducen los ronquidos pero tienen efectos mínimos en el OSAHS son la inyección del paladar blando (que provoca rigidez), ablación con radiofrecuencia, úvulo-palato-plastia con láser e implantes palatinos.

El oxígeno complementario mejora la saturación de oxígeno, pero no se ha demostrado que mejore los síntomas del OSAHS ni el AHI.

APNEA DEL SUEÑO DE ORIGEN CENTRAL

La CSA, que es menos frecuente que el OSAHS, puede aislarse pero por lo general coexiste con otros acontecimientos obstructivos en forma de apneas "mixtas". La CSA a menudo es secundaria a una mayor sensibilidad a la PCO_2, que provoca un patrón de respiración inestable manifestado en forma de hiperventilación alternada con apnea. Otra causa que contribuye es el retraso prolongado de la circulación entre los capilares pulmonares y los quimiorreceptores carotídeos; por tanto, los individuos con insuficiencia cardiaca congestiva tienen riesgo de padecer CSA. Con un retraso prolongado de la circulación, surge un patrón de la respiración creciente-decreciente conocido como *respiración de Cheyne-Stokes* (**fig. 319-2*B***). Otros factores de riesgo para la CSA son los opiáceos (que al parecer tienen un efecto supeditado a la dosis sobre la CSA) y la hipoxia (p. ej., respirar a gran altura). En ciertas personas, la CPAP, en especial a una presión elevada, induce apnea central; esta situación se denomina *apnea compleja del sueño*. En raras ocasiones la CSA es secundaria a una quimiosensibilidad amortiguada por una anomalía congénita (síndrome de hipoventilación central congénita) o factores adquiridos. El tratamiento de la CSA es difícil y depende de la causa de fondo. Algunos datos sugieren que el oxígeno complementario reduce la frecuencia de las apneas centrales, especialmente en pacientes con hipoxemia. La respiración de Cheyne-Stokes se trata al mejorar el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y, en algunos casos, con CPAP con o sin oxígeno complementario. La *servoventilación adaptativa*, tipo de apoyo respiratorio que cambia de manera dinámica el nivel de apoyo inspiratorio durante los periodos de apnea e hipopnea, reduce las grandes fluctuaciones de la PCO_2 que provocan apnea central y en ocasiones es efectiva para el tratamiento de la CSA.

CUADRO 319-3 Efectos secundarios de la presión positiva continua (CPAP) y su tratamiento

Efecto secundario	Tratamiento
Congestión nasal	Humidificación tibia, aerosol nasal con solución salina/esteroides
Claustrofobia	Cambiar la interfase de la mascarilla (p. ej., por puntas nasales), fomentar la adaptación (p. ej., practicar respirando con CPAP mientras permanece despierto)
Dificultad para exhalar	Reducir de forma temporal la presión, proporcionar presión positiva en dos niveles
Equimosis en la eminencia nasal	Cambiar la interfase de la mascarilla, proporcionar protectores acojinados
Aerofagia	Administrar antiácidos

320e Trasplante pulmonar

Elbert P. Trulock

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

El trasplante pulmonar es un método terapéutico para muchos pacientes con neumopatía no maligna, en etapa terminal; prolonga la supervivencia y mejora la calidad de vida en receptores elegidos de manera apropiada. Desde el año 1985 se han registrado más de 40 000 procedimientos en todo el mundo y desde el año 2009 se han reportado más de 3 000 trasplantes cada año.

SECCIÓN 1 CUIDADOS INTENSIVOS RESPIRATORIOS

321 Valoración del paciente con enfermedad grave

John P. Kress, Jesse B. Hall

La atención de los pacientes en estado crítico exige el conocimiento profundo de los mecanismos fisiopatológicos y se orienta primero a la reanimación de personas con deterioro funcional extremo. Dicha reanimación suele ser rápida y quizá se haya iniciado sin conocer a detalle antecedentes médicos del enfermo. Mientras se estabiliza a la persona, los intensivistas intentan obtener información médica para complementar la valoración en tiempo real del estado fisiológico y trastornos del paciente. Los intensivistas cuentan con innumerables medios para la valoración precisa de los aspectos fisiopatológicos y para el apoyo de la insuficiencia incipiente de diversos órganos; así aprovechan la oportunidad para diagnosticar y tratar los cuadros primarios en un paciente ya estabilizado. Por todo lo expresado, en la ICU se utilizan muy a menudo intervenciones penetrantes como la ventilación mecánica y el tratamiento de remplazo renal, así como medios para diagnóstico, como las vías venosas centrales y los catéteres en la arteria pulmonar. Es decisivo valorar los riesgos y beneficios de tales intervenciones terapéuticas intensivas, a menudo con penetración corporal a fin de garantizar un desenlace óptimo para el paciente. No obstante, los intensivistas deben reconocer cuándo las posibilidades de recuperación de los pacientes son remotas o imposibles y hacer lo posible por asesorar y brindar comodidad a los individuos moribundos y sus familiares cercanos. Los médicos que atienden a pacientes en estado crítico a menudo deben reorientar las metas de la asistencia y en vez de enfocarse a la reanimación y a la curación, se orientarán a lograr la comodidad del enfermo cuando no es posible resolver una enfermedad subyacente.

VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD

En la ICU las enfermedades se clasifican frecuentemente con arreglo a su gravedad. Se han elaborado innumerables sistemas cuantitativos de la gravedad de la enfermedad (SOI) y en los últimos 30 años se han validado. Los sistemas cuantitativos anteriores han sido aceptados como medios para valorar las poblaciones de sujetos en estado crítico, pero no hay certeza de su utilidad para anticipar los resultados de los pacientes individuales. Los sistemas de cuantificación de SOI son importantes para definir las poblaciones de personas en estado crítico, y permiten la comparación eficaz de grupos de pacientes que participan en investigaciones clínicas. Los investigadores, al corroborar un supuesto beneficio del tratamiento, deben confiar en que los grupos diferentes que participan en la investigación tienen grados similares de gravedad. Las calificaciones de dichos sistemas también son útiles para orientar en las normas administrativas de hospitales y permitir la asignación de recursos en aspectos como las atenciones de enfermería y complementarias, y auxiliar en verificaciones de calidad de la asistencia brindada en la ICU, en el transcurso del tiempo. Las validaciones del sistema cuantitativo se basan en el supuesto de que la edad, las enfermedades médicas crónicas y las desviaciones a partir de los parámetros normales o fisiológicos se acompañan de incremento en las cifras de mortalidad. Todos los sistemas cuantitativos existentes de este tipo se han obtenido de pacientes internados y atendidos en la ICU.

Es imposible utilizar los sistemas cuantitativos de SOI para anticipar la sobrevida de pacientes individuales. No se cuenta con sistemas establecidos de este tipo destinados a orientar las decisiones de los clínicos en cuanto a criterios para internamientos en ICU, aunque están en fase de perfeccionamiento los modelos en esa categoría. Sobre tal base, es imposible recomendar el uso de los sistemas mencionados para orientar el tratamiento y las decisiones clínicas. En vez de ellos, habrá que utilizar tales instrumentos como la fuente de datos importantes que complementen las decisiones clínicas directas al enfermo.

Los sistemas cuantitativos más utilizados son la valoración aguda y crónica de las funciones y la salud (APACHE) y calificación fisiológica aguda simplificada (SAPS, *Simplified Acute Physiology Score*).

SISTEMA DE CUANTIFICACIÓN APACHE II

APACHE II es el sistema cuantitativo de gravedad de las enfermedades más utilizado en Estados Unidos. Variables como la edad, el tipo de internamiento en la ICU (p. ej., cómo sería después de una operación planeada, en comparación con intervenciones no quirúrgicas o después de operaciones de urgencia); la puntuación de un problema crónico de salud y 12 variables funcionales más (la peor de cada una en las primeras 24 h de internamiento en ICU), se incluyen para obtener una puntuación general. La mortalidad intrahospitalaria anticipable se calcula a partir de una fórmula que toma en consideración factores como la puntuación APACHE II; la necesidad de cirugía de urgencia, así como una categoría diagnóstica ponderada específica de la enfermedad **(cuadro 321-1)**. La relación entre la calificación APACHE II y la mortalidad se ilustra en la **figura 321-1**. Ya se publicaron las versiones actualizadas del sistema de calificación APACHE (APACHE III y APACHE IV).

SISTEMAS DE CALIFICACIÓN SAPS

La calificación SAPS II, utilizada con más frecuencia en Europa, se derivó de una manera similar a las calificaciones APACHE. Esta calificación no es específica de una enfermedad sino más bien incorpora tres variables patológicas subyacentes (sida, cáncer metastásico y cáncer hematológico). En 2005 se elaboró la SAPS III que utiliza una ventana de 1 h y no de 24 h para medir las desviaciones fisiológicas y cuantificarlas.

ESTADO DE CHOQUE

Véase también el capítulo 324.

VALORACIÓN INICIAL

El choque, un cuadro frecuente que obliga al internamiento en ICU o que ocurre en el curso de una enfermedad crítica, se define por la presencia de deficiencia de perfusión de múltiples sistemas y órganos terminales. Las manifestaciones clínicas incluyen disminución de la presión arterial media (MAP), taquicardia, taquipnea, frialdad de piel y extremidades, alteración aguda del estado psíquico y oliguria. Por lo común hay hipotensión, aunque no surge siempre. El resultado final de la deficiencia de riego de múltiples órganos es la hipoxia hística, que a menudo se manifiesta clínicamente por acidosis láctica. Puesto que la presión arterial media es el producto del gasto cardiaco (CO) y la resistencia vascular sistémica (SVR), la disminución de la presión arterial puede ser efecto de la disminución del gasto cardiaco o SVR. Sobre tal base, una vez que se piensa en la posibilidad de choque, la valoración inicial del sujeto hipotenso debe incluir un estudio temprano y directo (en la cabecera del enfermo), que abarque la adecuación del gasto cardiaco **(fig. 321-2)**. Los signos clínicos de *disminución* del gasto cardiaco incluyen angostamiento de la tensión diferencial (marcador que guarda relación con el volumen sistólico), y frialdad de extremidades por retraso y lentitud del llenado capilar. Los signos de *incremento* del gasto cardiaco incluyen ensanchamiento de la presión diferencial (en particular con disminución de la presión diastólica), calor de las extremidades y pulsos saltones y llenado capilar rápido. Si la persona hipotensa tiene signos clínicos de incremento del gasto cardiaco, se podrá deducir que la caída de la presión arterial es consecuencia de un decremento de la SVR.

En hipotensos con manifestaciones clínicas de disminución del gasto cardiaco conviene valorar el estado volumétrico intravascular y cardiaco. El sujeto hipotenso que muestra disminución de los volúmenes intravascular y cardiaco puede tener antecedentes que sugieran hemorragia u otras pérdidas de volumen (como vómito, diarrea, poliuria). El clínico suele buscar datos de disminución de la tensión venosa yugular (JVP), pero las mediciones estáticas de la tensión en la aurícula derecha no permiten anticipar con certidumbre la reactividad a la fluidoterapia; los *cambios* en la tensión de dicha cámara, en función de la respiración espontánea, constituyen un mejor elemento de participación de la reactividad del sujeto a la carga volémica o del tratamiento con líquidos **(fig. 321-3)**. Algunos pacientes con estado de choque que responde a los líquidos (p. ej., hipovolémico) también manifiestan cambios pronunciados de la tensión diferencial como función de la respiración durante la respiración artificial con

CUADRO 321-1 Cálculo de la evaluación funcional aguda y crónica de la salud II (APACHE II)[a]

Puntuación funcional aguda

Variable	*4*	*3*	*2*	*1*	*0*	*1*	*2*	*3*	*4*
Temperatura rectal en grados centígrados	≥41	39.0-40.9		38.5-38.9	36.0-38.4	34.0-35.9	32.0-33.9	30.0-31.9	≤29.9
Presión arterial media (mmHg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Frecuencia cardiaca	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39
Frecuencia respiratoria	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
pH arterial	≥7.70	7.60-7.69		7.50-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Oxigenación									
Si FIo_2 >0.5, usar (A-a)Do_2	≥500	350-499	200-349		<200				
Si FIo_2 >0.5, usar Pao_2					>70	61-70		55-60	<55
Sodio sérico, meq/L	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Potasio sérico, meq/L	≥7.0	6.0-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3.0-3.4	2.5-2.9		<25
Creatinina sérica, mg/100 mL	≥3.5	2.0-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Valor hematocrito	≥60		50-59.9	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Recuento leucocítico, 10^3/mL	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1

Puntuación del coma de Glasgow[b,c]

Abertura de párpados	*Expresión verbal (sujeto no intubado)*	*Expresión verbal (sujeto intubado)*	*Actividad motora*
4: Espontánea	5: Orientado y habla	5: Parece capaz de hablar	6: Obedece órdenes verbales
3: Con estímulos verbales	4: Desorientado y habla	3: Capacidad de hablar dudosa	5: Localiza el dolor
2: Con estímulos dolorosos	3: Palabras inapropiadas	1: Por lo común no hay reacción	4: Retirada ante un estímulo doloroso
1: Falta de respuesta	2: Sonidos incomprensibles		3: Postura de descorticación
	1: No hay respuesta		2: Postura de descerebración
			1: No hay respuesta

Puntos asignados a la edad y a las enfermedades crónicas

Edad, en años	*Puntuación*
<45	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
≥75	6

Salud a largo plazo (antecedentes de trastornos crónicos)[d]	*Puntuación*
Ninguno	0
Si el paciente fue hospitalizado después de una operación planeada	2
Si el paciente fue hospitalizado después de una operación de urgencia o por alguna causa diferente de la cirugía planeada	5

[a] APACHE II es la suma de las puntuaciones funcionales agudas (signos vitales como oxigenación y datos de estudio de laboratorio), de la puntuación del coma de Glasgow, la edad y puntos de la salud a largo plazo. Hay que utilizar los valores peores de las primeras 24 h de estancia del sujeto en la unidad de cuidados intensivos. [b] La puntuación del coma de Glasgow = puntuación de abertura de parpados + expresión verbal (sujeto intubado o no intubado) + puntuación motora. [c] En el caso de los componentes del coma de Glasgow de una puntuación funcional aguda, se restan 15 puntuaciones del coma de Glasgow para obtener los puntos asignados. [d] Hígado: cirrosis con hipertensión o encefalopatía porta; cardiovascular: angina de clase IV (en el reposo o con mínimas actividades de cuidado personal); pulmones: hipoxemia o hipercapnia crónica, policitemia, dependencia del respirador; riñones: diálisis peritoneal o hemodiálisis por largo tiempo; sistema inmunitario: hospedador con deficiencia inmunitaria.

Abreviaturas: (A-a) Do_2, diferencia de oxígeno alveoloarterial; FIo_2, fracción de oxígeno inspirado; Pao_2 tensión parcial de oxígeno; WBC, recuento leucocítico.

presión positiva (fig. 321-4). El paciente hipotenso con un mayor estado volumétrico intravascular y cardiaco puede tener el tercero y cuarto ruidos cardiacos de galope solos o en combinación en la exploración de la zona precordial, mayor presión venosa yugular, edema de las extremidades y estertores en la auscultación de los campos pulmonares. En las radiografías de tórax se pueden observar cardiomegalia, ensanchamiento del pedículo vascular, líneas B de Kerley y edema pulmonar. También se observan a veces dolor precordial y cambios electrocardiográficos compatibles con isquemia (cap. 326).

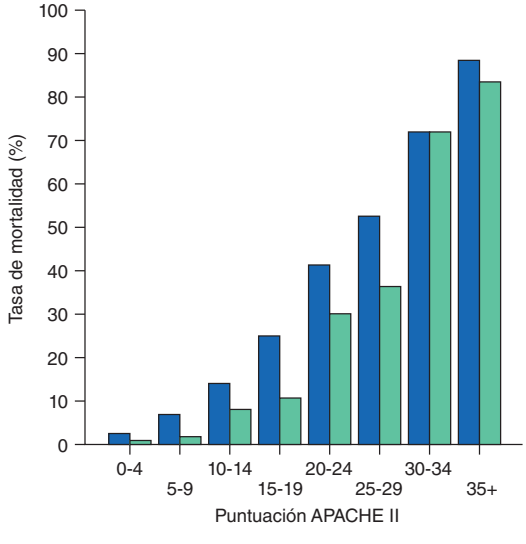


FIGURA 321-1. Curva de mortalidad según APACHE II. (***Barras azules***), causas no operatorias; (***barras verdes***), causas posoperatorias.

En hipotensos con manifestaciones clínicas de incremento del gasto cardiaco, conviene buscar causas de disminución de la SVR; el origen más frecuente de la hipertensión con gasto cardiaco alto es la septicemia (cap. 325). Otras causas incluyen insuficiencia hepática, pancreatitis grave, quemaduras y otros traumatismos que desencadenan el síndrome de reacción inflamatoria sistémica (SIRS), anafilaxia, tirotoxicosis y cortocircuitos arteriovenosos periféricos.

En resumen, las tres categorías más frecuentes de estado de choque son hipovolémico, cardiógeno y de alto gasto cardiaco con disminución de la resistencia vascular periférica (hipotensión de gasto elevado). Ciertamente estas categorías pueden imbricarse y presentarse en forma simultánea (p. ej., choque hipovolémico y séptico, choque séptico y cardiógeno).

Es importante que la valoración inicial del sujeto en estado de choque dure sólo pocos minutos. Esta importancia reside en que se podrán emprender maniobras de reanimación temprana e intensiva, basadas en la valoración inicial, en particular ante el hecho de que algunos datos recientes sugieren que la reanimación temprana en casos de los choques séptico y cardiógeno podría mejorar la supervivencia (véase más adelante). Si la valoración inicial directa genera datos equívocos o desorientadores, cabrá recurrir a evaluaciones más objetivas como la ecocardiografía, el cateterismo venoso central o de la arteria pulmonar o ambos procedimientos. El objetivo de la reanimación temprana es recuperar el riego hístico apropiado, para evitar la lesión de los órganos terminales o reducirla al mínimo.

APOYO VENTILATORIO MECÁNICO

(Véase también el cap. 323) En la reanimación inicial del individuo en estado de choque hay que cumplir los principios del apoyo cardiaco vital

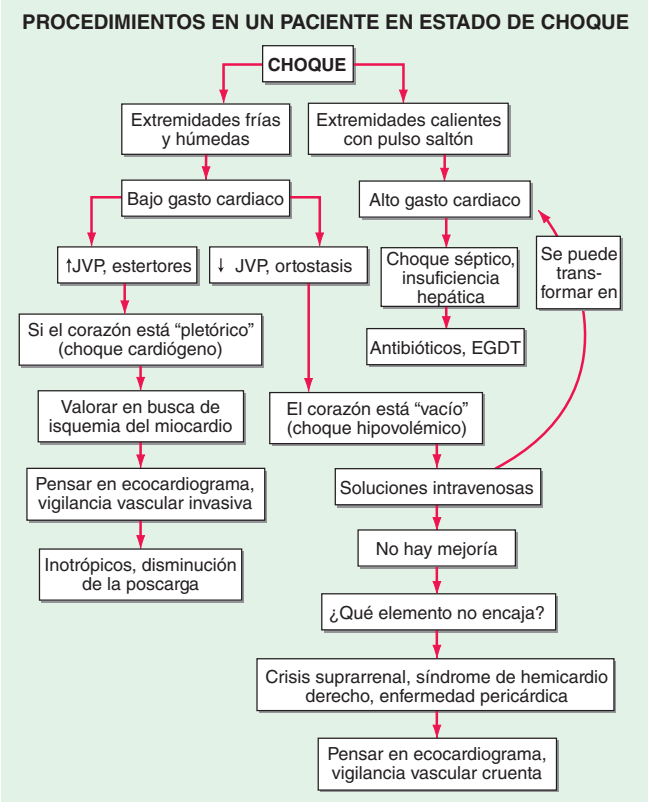


FIGURA 321-2. Estrategias para atender al sujeto en estado de choque. EGDT, tratamiento temprano orientado a objetivos; JVP, pulso venoso yugular.

avanzado. Los sujetos en estado de choque pueden estar hiporrefléxicos y no tener los reflejos protectores de las vías respiratorias, razón por la cual en la fase de reanimación es indispensable la valoración temprana de las vías respiratorias. A menudo se necesitan intubación inicial y ventilación mecánica. Entre las causas para emprender las dos técnicas mencionadas están la insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda y la insuficiencia ventilatoria, que a menudo acompañan al estado de choque. La insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda se presenta en pacientes con choque cardiógeno y edema pulmonar **(cap. 326)** lo mismo que en aquellos con neumonía o síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*) **(caps. 322 y 325)**.

La insuficiencia ventilatoria suele ser consecuencia de una mayor "carga" en el aparato respiratorio, en la forma de acidosis metabólica aguda (frecuentemente) o disminución de la distensibilidad de los pulmones por edema en ellos.

Otra razón para practicar la intubación y la ventilación mecánica tempranas es el riego deficiente de los músculos que intervienen en la respiración, como parte del cuadro de estado de choque. En condiciones normales, los músculos comentados reciben un pequeñísimo porcentaje del gasto cardiaco. Sin embargo, en las personas con estado de choque por disfunción respiratoria por las razones expuestas, puede aumentar 10 veces o más el porcentaje del gasto cardiaco destinado a los músculos en cuestión. La producción de ácido láctico por actividad ineficiente de los músculos que intervienen en la respiración impone una sobrecarga adicional a la ventilación.

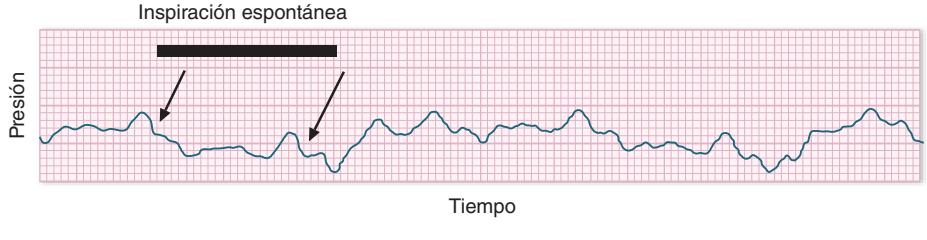


FIGURA 321-3. Cambio de la presión de la aurícula derecha durante la respiración espontánea en un paciente con estado de choque cuyo gasto cardiaco aumenta en respuesta a la administración IV de líquidos. La presión de la aurícula derecha desciende de 7 a 4 mmHg. La ***línea horizontal*** señala la duración de la inspiración espontánea.

La ventilación mecánica puede librar al paciente del trabajo de la respiración y permitir la redistribución del gasto cardiaco limitado a otros órganos vitales. Los enfermos muestran insuficiencia respiratoria con incapacidad de emitir frases completas, el empleo de los músculos accesorios de la respiración, la actividad paradójica de los músculos abdominales, una taquipnea extrema (más de 40 rpm) o una lentificación de la frecuencia respiratoria a pesar de la mayor necesidad de respirar. Cuando se usa la ventilación mecánica en los pacientes en estado de choque, un objetivo importante es que los parámetros de funcionamiento (controles) asuman todo el trabajo de la respiración o la mayor parte de él, lo cual facilitará un estado donde el trabajo de los músculos de la respiración será mínimo. Al emprender la ventilación mecánica en casos de estado de choque, a menudo hay un empeoramiento de la presión arterial media; entre las razones de tal fenómeno están el impedimento del retorno de sangre venosa con la ventilación a presión positiva; la disminución de la secreción de catecolaminas una vez que cede el estrés propio de la insuficiencia respiratoria y el uso de fármacos para facilitar la intubación endotraqueal (como barbitúricos, benzodiacepinas y opiáceos). Sobre tal base, es importante prever la posibilidad de que surja hipotensión durante la intubación endotraqueal. Muchos de los pacientes de este tipo pueden reaccionar a la fluidoterapia y por ello hay que considerar la posibilidad de administrarles por vía IV soluciones volumétricas. La figura 321-2 resume el diagnóstico y el tratamiento de diferentes tipos de choque. **Para un comentario más detallado de las formas individuales del choque, véanse los capítulos 324 a 326.**

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA

La insuficiencia respiratoria es una de las causas más comunes por las que los pacientes son internados en ICU. En algunas de las unidades en cuestión, 75% o más de los enfermos necesita ventilación mecánica durante su permanencia en ellas. La insuficiencia comentada se puede clasificar de forma mecánica, según las perturbaciones fisiopatológicas de la función respiratoria.

TIPO I: INSUFICIENCIA RESPIRATORIA HIPOXÉMICA AGUDA

Surge cuando hay inundación alveolar y los consiguientes cortocircuitos intrapulmonares. La inundación puede ser consecuencia de edema pulmonar, neumonía o hemorragia alveolar. El edema pulmonar se puede clasificar según surja por mayores presiones intravasculares, como se observa en la insuficiencia cardiaca y en la sobrecarga volumétrica intravascular o ARDS ("edema pulmonar de baja presión"; **cap. 322**). Este síndrome se define por la aparición aguda (≤1 semana) de opacidades en ambos lados de las imágenes del tórax, que no se explican del todo por la insuficiencia cardiaca o sobrecarga hídrica y fisiología de cortocircuito, en que se necesita presión positiva al final de la espiración (PEEP; *positive end-expiratory pressure*). La insuficiencia respiratoria de tipo I aparece en situaciones clínicas como infecciones (septicemia), broncoaspiración de material gástrico, neumonitis, ahogamiento casi consumado, transfusiones múltiples de sangre y pancreatitis. Por lo regular la tasa de mortalidad en personas con ARDS era muy grande (50 a 70%), aunque las modificaciones en la asistencia médica han permitido que las cifras mencionadas se acerquen a 30% (véase más abajo).

Por muchos años, los médicos han sospechado que la ventilación mecánica de los pacientes con lesión pulmonar aguda y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda puede diseminar la lesión pulmonar. El colapso y la reabertura en forma cíclica de los alvéolos es en parte la causa de este fenómeno. Según se observa en la **figura 321-5**, la relación presión-volumen del pulmón en el síndrome de insuficiencia respiratoria aguda es no lineal. Los alvéolos se colapsan a volúmenes pulmonares muy bajos. Estudios en animales han sugerido que la distensión y sobredistensión de alvéolos lesionados durante la ventilación mecánica lesionan más el pulmón. La preocupación acerca de esta sobredistensión alveolar, denominada "*volutraumatismo*" *provocado por el respirador*, fue motivo de que se realizara un ensayo prospectivo multicéntrico y aleatorizado en el que se compararon las modalidades de tratamiento tradicionales con las que incluían respirador en la lesión pulmonar aguda y en el ARDS (volumen corriente elevado, 12 mL/kg de peso corporal ideal) con un volumen corriente bajo (6 mL/kg de peso corporal ideal). Este estudio demostró una reducción formidable en la mortalidad en el grupo que recibió volumen corriente bajo (31 contra 39.8%). Además, un plan de restitución "conservador de líquidos" [para mantener

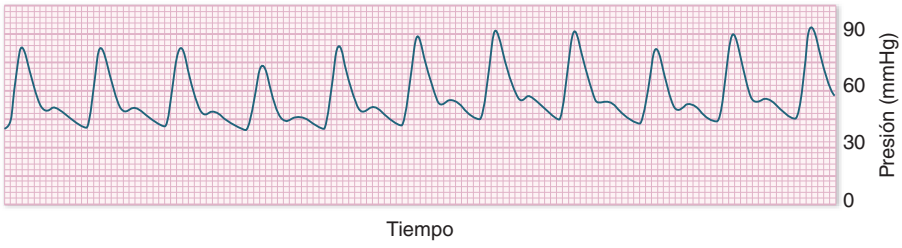


FIGURA 321-4. Cambio de la presión diferencial durante la respiración artificial en un paciente con estado de choque en el que el gasto cardiaco mejorará en respuesta a la administración IV de líquidos. La presión diferencial (presión arterial sistólica menos diastólica) cambia durante la respiración mecánica en un paciente con choque séptico.

una CVP (presión venosa central) relativamente baja o una PCWP (presión pulmonar de enclavamiento) baja] conllevan la necesidad de menos días de ventilación mecánica en comparación con un plan de tratamiento de "restitución liberal de líquidos" (para mantener una presión venosa central relativamente elevada o PCWP de la misma magnitud) en pacientes con lesión pulmonar aguda y síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA TIPO II

Este tipo de insuficiencia respiratoria ocurre como resultado de la hipoventilación alveolar y conlleva la imposibilidad de eliminar eficazmente el dióxido de carbono. Los mecanismos mediante los cuales ocurre esto se clasifican en tres tipos: alteraciones en el impulso para respirar originado en el SNC, alteraciones en la fuerza con deficiencia de la función neuromuscular en el sistema respiratorio y aumento en la carga ejercida sobre el sistema respiratorio. Entre los factores que aplacan el impulso respiratorio en el SNC están la sobredosis de fármacos, la lesión del tallo encefálico, la respiración perturbada por trastornos del sueño y el hipotiroidismo. La menor potencia puede depender del deterioro de la transmisión neuromuscular (en el caso de la miastenia grave, el síndrome de Guillain-Barré, la esclerosis lateral amiotrófica) o la debilidad de músculos de la respiración (como miopatía, perturbaciones de los electrolitos y fatiga).

La sobrecarga global del aparato respiratorio se clasifica en varias cargas resistentes (p. ej., broncoespasmo), cargas debidas a distensibilidad pulmonar (p. ej., edema alveolar, atelectasia, auto-PEEP, véase después en el presente capítulo); debida a menor distensibilidad de la jaula torácica (neumotórax, derrame pleural, distensión abdominal) y vinculada al incremento de la ventilación por minuto (como en el caso de la embolia pulmonar con una mayor fracción de espacio muerto; septicemia).

Los elementos fundamentales del tratamiento de la insuficiencia respiratoria de tipo II son aquellos orientados a revertir las causas básicas de tal ineficacia ventilatoria. A veces se utiliza para estabilizar a los enfermos la ventilación no penetrante con presión positiva, con el uso de un ventilador mecánico y una mascarilla perfectamente ajustada que cubra la cara o las vías nasales, y librar así al enfermo de la intubación endotraqueal. Esta técnica ha sido beneficiosa para tratar a personas con exacerbaciones de neumopatía obstructiva crónica. No se han hecho estudios suficientes de esta forma de ventilación no penetrante en otros tipos de insuficiencia ventilatoria, aunque a pesar de todo se puede intentar su uso en caso de no haber contraindicaciones (inestabilidad hemodinámica, incapacidad de proteger las vías respiratorias, paro respiratorio).

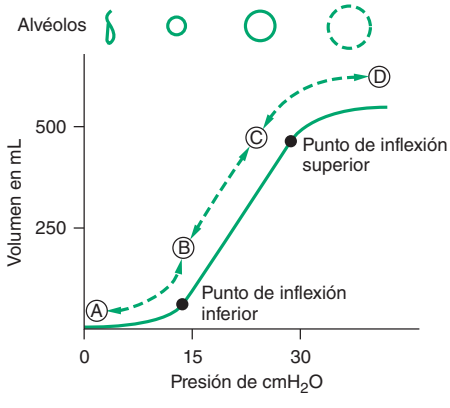


FIGURA 321-5. Relación presión-volumen de una persona con ARDS. En el punto de inflexión más bajo comienzan a abrirse los alvéolos colapsados y cambia la distensibilidad pulmonar. En el punto de inflexión superior, los alvéolos muestran una distensión excesiva. En la porción superior se señalan la forma y el tamaño de los alvéolos.

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA DE TIPO III

Este tipo se observa como consecuencia de la atelectasia pulmonar. Tal alteración surge muy a menudo en el periodo perioperatorio, por lo cual ha recibido el nombre de *insuficiencia respiratoria perioperatoria*. Después de la anestesia general, la disminución de la capacidad residual funcional causa colapso de las unidades pulmonares que están en el plano más inferior. La atelectasia se puede tratar con cambios frecuentes de posición, fisioterapia torácica, colocación de la persona en posición erecta y el control intensivo del dolor en la incisión, en el abdomen o en ambos sitios. Cabe utilizar la ventilación no penetrante con presión positiva para revertir la atelectasia regional.

INSUFICIENCIA RESPIRATORIA DE TIPO IV

La forma expuesta surge por deficiente riego de los músculos de la respiración en individuos en estado de choque. En circunstancias normales, dichos músculos consumen menos de 5% del gasto cardiaco total y del aporte de oxígeno. Las personas en estado de choque suelen sufrir disfunción ventilatoria por edema pulmonar (p. ej., pacientes en choque cardiógeno), acidosis láctica y anemia. En tal situación, incluso 40% del gasto cardiaco puede distribuirse a estos músculos. La intubación y la ventilación mecánica permitirán redistribuir el gasto, alejándolo de los músculos de la respiración y devolviéndolo a los órganos vitales, en el lapso en que se trata el estado de choque.

ATENCIÓN AL PACIENTE CON VENTILACIÓN MECÁNICA

(Véase también el cap. 323) Si bien es indispensable un conocimiento minucioso de la fisiopatología de la insuficiencia respiratoria para poder optimizar la asistencia al paciente, el reconocimiento de la disponibilidad de éste para liberarse de la ventilación mecánica también reviste importancia. Diversos estudios han demostrado que el someter a los enfermos a pruebas de respiración espontánea diariamente permite identificar a los que están listos para la extubación. Por consiguiente, todos los pacientes intubados con ventilación mecánica habrán de someterse a una valoración diaria del funcionamiento respiratorio. Si la oxigenación se encuentra estable (es decir, Pao_2/FIo_2 >200 y PEEP ≤5 cmH_2O), están intactos los reflejos respiratorios y la tos, y no se están administrando vasopresores o sedantes, el paciente ha pasado la prueba de detección sistemática y se someterá a un ensayo de respiración espontánea. Este intento consiste en un periodo de respiración a través de una cánula endotraqueal sin apoyo del respirador [tanto CPAP (presión positiva continua de las vías respiratorias) de 5 cmH_2O, como con un sistema de respiración con tubo en T abierto] durante 30 a 120 min. La prueba de respiración espontánea se declara fallida y se suspende si ocurre *alguno* de los siguientes datos: 1) frecuencia respiratoria >35/min durante >5 min, 2) saturación de O_2 de <90%, 3) frecuencia cardiaca >140/min o un aumento o disminución de 20% respecto del valor de referencia, 4) tensión arterial sistólica <90 o >180 mmHg, 5) aumento de la ansiedad o la diaforesis. Si, al final de la prueba de respiración espontánea, ninguno de los episodios anteriores ha ocurrido y el cociente de frecuencia respiratoria y volumen corriente en litros (f/V_T) es <105, se podrá extubar al paciente. Tales enfoques a la atención al paciente basados en protocolo pueden tener una repercusión importante en la duración de la ventilación mecánica y la duración del ingreso en la ICU. A pesar de tal enfoque cuidadoso para apartar al paciente de la ventilación mecánica, hasta 10% de los enfermos presenta dificultad respiratoria tras la extubación y pueden requerir reanudación de la ventilación mecánica. Muchos de estos pacientes necesitarán reintubación. Un estudio reciente sugirió que el empleo de la ventilación incruenta en sujetos en quienes fracasó la extubación se acompaña de peores resultados en comparación con la reintubación inmediata.

Los individuos conectados a un ventilador mecánico a menudo necesitan sedantes y analgésicos. Los opiáceos son los agentes fundamentales para lograr la analgesia en los individuos ventilados mecánicamente. Una vez asegurado el control apropiado del dolor, entre las indicaciones adicionales para sedar a estos pacientes están: ansiólisis, tratamiento de la disnea subjetiva; psicosis; facilitar la asistencia de enfermería; disminuir la hiperactividad del sistema autónomo que puede desencadenar la isquemia del miocardio, y aminorar el consumo total de oxígeno (Vo_2).

A veces hay que usar agentes de bloqueo neuromuscular para facilitar la ventilación mecánica en individuos con asincronía notable con el ventilador a pesar de una sedación óptima, en particular en caso de ARDS grave. El empleo de los neurobloqueadores puede causar debilidad prolongada, una miopatía denominada *síndrome posparalítico*. En consecuencia, se usan como último recurso, cuando con la sedación intensiva no se logra la sincronía entre el paciente y el ventilador. Causan parálisis farmacológica sin alterar el estado psíquico, razón por la cual es indispensable producir amnesia inducida por sedantes cuando se administren los agentes antes mencionados.

La amnesia se puede obtener con bastante seguridad con el uso de benzodiacepinas, el lorazepam o el midazolam o con el propofol, anestésico intravenoso. Fuera del marco de la parálisis farmacológica, son pocos los datos que refuerzan la idea de que es indispensable la amnesia en todos los individuos que necesitan intubación y ventilación mecánica. En personas en estado crítico se pueden acumular los sedantes y los opiáceos administrados por largo tiempo, porque hay función deficiente del hígado y de los riñones. La estrategia basada en protocolos para sedar a sujetos mecánicamente ventilados, con interrupción diaria del uso de sedantes por goteo, evita la acumulación excesiva de fármacos y acorta el lapso de la ventilación mecánica y la permanencia del sujeto en la unidad de cuidados intensivos.

INSUFICIENCIA DE MÚLTIPLES ÓRGANOS Y SISTEMAS

Se trata de un problema frecuente en las enfermedades críticas. Se define por la presencia simultánea de disfunciones fisiológicas, insuficiencia de dos órganos o más, o los dos factores en conjunto. De manera típica, todo lo anterior se observa en casos de septicemia grave, estado de choque de cualquier tipo, cuadros inflamatorios graves como las pancreatitis y traumatismos. La insuficiencia de múltiples órganos y sistemas aparece a menudo en la ICU y constituye un testimonio de la capacidad actual de estabilizar y apoyar a un solo órgano insuficiente. La posibilidad de tratar la insuficiencia de un solo órgano de manera intensa (como sería el caso de ventilación mecánica o el remplazo renal en la insuficiencia renal aguda) ha disminuido enormemente las cifras de mortalidad temprana en enfermedades críticas. En contados casos, el individuo en estado crítico muere en las etapas iniciales de la reanimación, así que muchos fallecen por la enfermedad crítica en etapas ulteriores de su permanencia en la ICU una vez estabilizado el problema inicial.

Hay controversia respecto a las definiciones específicas de insuficiencia de órganos, pero son válidos algunos principios generales que rigen al síndrome de insuficiencia de múltiples órganos y sistemas. En primer lugar, la insuficiencia mencionada, sea cual sea la forma en que se la defina, debe persistir más allá de 24 h. En segundo lugar, aumenta el peligro de muerte conforme el individuo comienza a mostrar insuficiencias de otros órganos. En tercer lugar, el pronóstico empeora con la mayor duración de la insuficiencia de órganos. Las observaciones continúan vigentes en diversos medios de cuidados intensivos (médicos y quirúrgicos). El SIRS es la base común de la insuficiencia de múltiples órganos y sistemas. A pesar de que la infección es causa frecuente del síndrome mencionado, algunos desencadenantes "estériles", como las pancreatitis, los traumatismos y las quemaduras, suelen ser el punto de partida de la insuficiencia múltiple comentada.

VIGILANCIA SERIADA EN ICU

Las insuficiencias respiratoria y circulatoria surgen a menudo en personas en estado crítico, razón por la cual se emprende a menudo en la ICU la vigilancia seriada de los aparatos respiratorio y cardiovascular. Una maniobra habitual en las enfermedades muy graves es la valoración del intercambio de gases respiratorios. La pauta más valiosa sigue siendo el análisis de gases en sangre arterial, en que se miden directamente pH, PaO_2, PCO_2 y saturación de oxígeno. Con este análisis es posible evaluar de modo directo las dos funciones principales de los pulmones, que son la oxigenación de sangre arterial y la eliminación de CO_2. En realidad, se puede conocer el pH de la sangre, que tiene un efecto importantísimo en el impulso ventilatorio, por obtención de muestras de sangre arterial. Las maniobras de muestreo de la sangre suelen ser inocuas, aunque pueden ser dolorosas y no siempre aportan datos ininterrumpidos y en forma sistemática a los clínicos. Ante las limitaciones comentadas, en las unidades de cuidado intensivo suelen utilizarse métodos incruentos para la vigilancia seriada de la función respiratoria.

OXIMETRÍA DE PULSOS

La oximetría constituye el método sin penetración corporal más utilizado para vigilar la función respiratoria. La técnica en cuestión se basa en las diferencias en las propiedades absorbentes de la hemoglobina oxigenada y de la desoxigenada. La oxihemoglobina, en longitudes de onda de 660 nm, refleja la luz con mayor eficacia que la desoxihemoglobina, en tanto que ocurre el fenómeno contrario con el espectro infrarrojo (940 nm). El oxímetro de pulsos hace pasar las dos longitudes de onda de la luz a través de un dedo con riego sanguíneo (como los de la mano) y registra la intensidad relativa de la transmisión lumínica con las dos longitudes de onda. A partir de esta información puede inferirse el porcentaje relativo de oxihemoglobina. Las pulsaciones arteriales originan cambios fásicos de la intensidad de la luz transmitida, razón por la cual el oxímetro de pulsos está diseñado para detectar sólo la luz de intensidades alternantes y ello permite diferenciar las saturaciones de la sangre arterial y venosa.

MECÁNICA DEL APARATO RESPIRATORIO

Se mide durante la ventilación mecánica (cap. 323). Cuando se usan modalidades de ventilación controladas por volumen, es posible medir fácilmente las presiones concomitantes de las vías respiratorias. La presión máxima de dichas vías se origina en dos variables: la resistencia de vías respiratorias y la distensibilidad del aparato respiratorio. Al final de la inspiración, el flujo en esta fase se interrumpe de manera pasajera; dicha pausa teleinspiratoria (*presión estable* o *en meseta*) es una medición estática y en ella influye sólo la distensibilidad del aparato respiratorio y no la resistencia de las vías respiratorias. Por tanto, durante la ventilación controlada por volumen, la diferencia entre las presiones máxima (resistencia de vías respiratorias + distensibilidad del aparato respiratorio) y meseta (distensibilidad sola del aparato respiratorio) permite una evaluación cuantitativa de la resistencia de las vías comentadas. Sobre tal base, durante la ventilación controlada por volumen, el paciente que presenta incrementos en la resistencia de vías respiratorias (como el asmático) muestra de manera típica mayores presiones máximas de dichas vías y también un gradiente anormalmente alto entre las presiones máxima y en meseta (por lo regular >15 cmH_2O) a un flujo inspiratorio de 1 L/s. La distensibilidad del sistema respiratorio se define por el cambio en la presión del sistema respiratorio por unidad de cambio en el volumen.

El sistema respiratorio puede dividirse también en dos componentes: los pulmones y la pared torácica. En condiciones normales, su distensibilidad es de casi 100 mL/cmH_2O. Los procesos fisiopatológicos como los derrames pleurales, el neumotórax o el aumento en el perímetro abdominal a causa de ascitis u obesidad, reducen la distensibilidad de la pared torácica. La distensibilidad pulmonar se ve reducida en caso de neumonía, edema pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial o auto-PEEP. Por consiguiente, es típico que los pacientes con anormalidades en la distensibilidad del sistema respiratorio (pulmones, pared torácica, o ambos a la vez) presenten elevación en las presiones respiratorias pico *y* en meseta pero un gradiente normal entre estas dos presiones respiratorias. La auto-PEEP se presenta cuando es insuficiente el tiempo para vaciar los alvéolos antes del siguiente ciclo inspiratorio. Puesto que los alvéolos no se han descomprimido por completo, la presión alveolar se mantiene positiva al final de la espiración (*capacidad residual funcional*). Este fenómeno ocurre más a menudo debido a la estenosis crítica de las vías respiratorias distales en procesos patológicos como asma y neumopatía obstructiva crónica. La auto-PEEP con la sobredistensión alveolar resultante puede causar disminución en la distensibilidad pulmonar, lo que se refleja en un aumento anormal en las presiones respiratorias de meseta. Los respiradores mecánicos modernos permiten visualizar las cifras de presión y flujo durante los ciclos respiratorios, lo cual permite detectar problemas como asincronía entre el paciente y el ventilador, obstrucción del flujo de aire y auto-PEEP (fig. 321-6).

ESTADO DE LA CIRCULACIÓN

El aporte de oxígeno (Qo_2) es una función del CO y del contenido de O_2 en la sangre arterial (Cao_2). El Cao_2 está determinado por la concentración de hemoglobina, la saturación de hemoglobina en sangre arterial y el oxígeno disuelto no unido a la hemoglobina. En adultos normales:

$$\begin{aligned} Qo_2 &= 50\ dL/min \times [1.39 \times 15\ g/100\ mL\ (\text{concentración de hemoglobina}) \\ &\quad \times 1.0\ (\%\ \text{de saturación de hemoglobina}) + 0.0031 \times 100\ (Pao_2)] \\ &= 50\ dL/min\ (CO) \times 21.6\ mL\ de\ O_2 \times 100\ mL\ de\ sangre\ (Cao_2) \\ &= 1\ 058\ mL\ de\ O_2\ por\ minuto \end{aligned}$$

Resulta evidente que la mayor parte del oxígeno que llega a los tejidos está unido a la hemoglobina y que el oxígeno disuelto (Pao_2) contribuye muy escasamente al contenido de oxígeno en la sangre arterial o al aporte de oxígeno. En condiciones normales, el contenido de O_2 en sangre venosa mixta ($C\bar{v}o_2$) es de 15.76 mL/dL, ya que la sangre venosa mixta tiene una saturación de 75%. Por tanto, el cociente de extracción de tejido normal para el oxígeno es de $Cao_2 - C\bar{v}o_2/Cao_2$ (21.16 − 15/21.16) o aproximadamente 25%. Un catéter en la arteria pulmonar permite determinaciones de aporte de O_2 y del cociente de extracción de oxígeno.

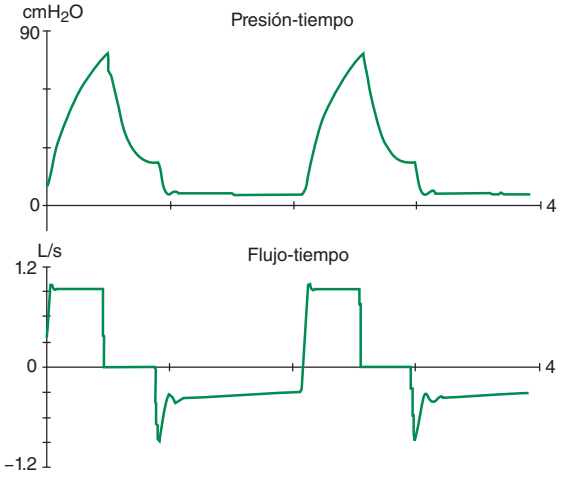


FIGURA 321-6. Aumento de la resistencia de las vías respiratorias con auto-PEEP. El ***trazado superior*** (presión respiratoria en función del tiempo) demuestra una gran diferencia entre la presión respiratoria máxima (80 cmH_2O) y la presión respiratoria en meseta (20 cmH_2O). El ***trazado inferior*** (flujo en función del tiempo) demuestra el flujo de aire durante toda la exhalación (que se refleja por el trazado de flujo en la porción negativa de la abscisa) que persiste hasta el siguiente esfuerzo inspiratorio.

La saturación de oxígeno de la sangre venosa mixta permite valorar el riego hístico global. La disminución de la saturación comentada puede provenir de situaciones como insuficiencia del gasto cardiaco, disminución de la concentración de hemoglobina, merma de la saturación de O_2 arterial o de los tres factores de consumo. El consumo anormalmente alto de oxígeno (Vo_2) hará que disminuya la saturación de oxígeno en la sangre venosa mixta si no aumenta concomitantemente el aporte de dicho gas. El incremento anormal en el Vo_2 por los tejidos periféricos se debe a múltiples problemas como fiebre, agitación, escalofríos o tirotoxicosis.

El catéter de la arteria pulmonar se diseñó originalmente como instrumento para guiar el tratamiento en el infarto agudo del miocardio, pero en la actualidad se utiliza en la ICU para valorar y tratar diversas enfermedades como ARDS, choque séptico, insuficiencia cardiaca congestiva e insuficiencia renal aguda. No se ha aceptado como método para reducir la mortalidad ni morbilidad en ningún caso. Por tanto, no está indicado en forma sistemática para valorar el estado de la circulación en los pacientes más críticos.

Las mediciones estáticas de los parámetros circulatorios (p. ej., CVP, PCWP) no ofrecen información confiable sobre el estado de la circulación en los pacientes graves. Por el contrario, las mediciones dinámicas sobre la repercusión de la respiración en la circulación son más confiables para pronosticar la respuesta del paciente a los líquidos IV. Si la CVP disminuye >1 mmHg durante la inspiración en el paciente con respiración espontánea, significa que el gasto cardiaco aumentará después de administrar líquidos IV. Asimismo, si la tensión diferencial cambia durante la ventilación mecánica, pronostica que el gasto cardiaco aumentará después de administrar líquidos IV en los pacientes con choque séptico.

PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES DE ENFERMEDADES CRÍTICAS

SEPTICEMIA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS DE ENFERMOS EN ESTADO CRÍTICO

(Véase también el cap. 325) La infección o septicemia, definida como la presencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, *systemic inflammatory response syndrome*), dentro del marco de una infección corroborada o sospechada, constituye un problema grave en la atención en sujetos en estado crítico, pues a menudo evoluciona hasta llegar a la septicemia profunda, con insuficiencia de uno o más órganos. La septicemia es la causa principal de muerte en ICU no coronarias en Estados Unidos y se prevé que la tasa de casos aumente conforme la población envejezca, y un mayor porcentaje de personas sea vulnerable a infecciones.

INFECCIONES NOSOCOMIALES EN ICU

Muchas intervenciones terapéuticas en las ICU son cruentas y predisponen a los enfermos a las complicaciones infecciosas; las intervenciones en cuestión incluyen intubación endotraqueal, colocación de catéteres a permanencia en vasos, catéteres vesicales transuretrales y otros tubos, catéteres o sondas colocados en cavidades corporales estériles (como serían el tubo de toracostomía y las sondas percutáneas para drenaje intraabdominal). Cuanto más tiempo estén los dispositivos mencionados en su sitio, mayor propensión habrá a que surjan infecciones. Por ejemplo, la neumonía vinculada con el uso de un ventilador guarda relación neta con la duración de la intubación y la ventilación mecánica; por la razón comentada, un aspecto importante de las medidas preventivas es la extracción oportuna de los dispositivos penetrantes tan pronto ya no sean necesarios. En la ICU es frecuente que proliferen microorganismos resistentes a múltiples fármacos.

La erradicación de la infección es un aspecto de máxima trascendencia en ICU. Los paquetes asistenciales que incluyen medidas como el lavado frecuente de manos, son eficaces, pero por lo común no se utilizan con la frecuencia debida. Se usan comúnmente otros componentes de los paquetes como el aislamiento protector de pacientes colonizados o infectados por microorganismos farmacorresistentes. Supuestamente las ondas endotraqueales recubiertas de plata disminuyen la incidencia de neumonía causada por el uso del ventilador. Los estudios que valoraron estrategias multifacéticas con base en pruebas científicas para disminuir las infecciones hematógenas por catéteres han señalado mejoría en los resultados si hay cumplimiento estricto de procedimientos como el lavado de manos, precauciones de barrera durante la instrucción del catéter o sonda, preparación de la piel con clorhexidina, evitar el uso de vasos femorales para introducción de catéter, y extracción oportuna del tubo mencionado.

TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA (DVT)

(Véase también el cap. 300) Todos los enfermos atendidos en ICU están expuestos al gran peligro de las complicaciones comentadas, por la tendencia que muestran a la inmovilidad. En consecuencia, todos ellos deben recibir alguna forma de profilaxia contra la DVT. Las medidas preventivas que se utilizan con más frecuencia son las inyecciones subcutáneas de heparina en dosis bajas y los dispositivos de compresión sucesiva para las extremidades inferiores. Los estudios de observación refieren una frecuencia alarmante en la presentación de trombosis venosa profunda pese al empleo de estos esquemas profilácticos estándar. La profilaxia con heparina puede causar trombocitopenia inducida por heparina (HIT), otra complicación intrahospitalaria relativamente común en pacientes con enfermedades críticas.

Las heparinas de bajo peso molecular, como la enoxaparina, son más eficaces que la heparina no fraccionada para la profilaxia de la DVT en pacientes con riesgo elevado, como los que se someten a intervenciones ortopédicas, y tienen una menor frecuencia de HIT. El fondaparinux, un inhibidor selectivo del factor Xa, es incluso más eficaz que la enoxaparina en pacientes ortopédicos con riesgo elevado.

ÚLCERAS POR ESTRÉS

Las medidas profilácticas contra las úlceras mencionadas se efectúan a menudo en casi todas las ICU. En forma típica, se usan antagonistas de los receptores histamínicos-2 o inhibidores de la bomba de protones. Los datos disponibles sugieren que los sujetos de alto riesgo, como los que están con coagulopatía, en estado de choque o en insuficiencia respiratoria y que necesitan de la ventilación mecánica, se benefician de las medidas preventivas comentadas.

NUTRICIÓN Y CONTROL DE LA GLUCEMIA

Se trata de aspectos importantes en los pacientes con enfermedades críticas que pueden acompañarse de insuficiencia respiratoria, alteraciones en la cicatrización de la herida y respuesta inmunitaria disfuncional. La alimentación enteral en las primeras etapas es razonable, aunque no se dispone de datos que sugieran que esto mejore el pronóstico para el paciente en sí. Ciertamente, la alimentación enteral, si es posible, es preferible a la nutrición parenteral, la cual se acompaña de múltiples complicaciones entre las que se incluyen hiperglucemia, esteatosis hepática, colestasis y septicemia. Si se necesita la alimentación parenteral para complementar la enteral, el hecho de retrasar dicha intervención hasta el día 8 de ICU mejoró la recuperación; con ello surgió un número menor de complicaciones vinculadas con la atención en la unidad mencionada.

Otro tema controvertido en los cuidados intensivos es la regulación estricta de la glucosa. En un estudio se observó una menor mortalidad al normalizar de manera agresiva la glucemia en un gran grupo de pacientes quirúrgicos de la ICU, pero la información más reciente indica que la regulación estricta de la glucosa en una gran población de pacientes tanto médicos como quirúrgicos en la ICU aumenta la mortalidad.

DEBILIDAD ADQUIRIDA EN LA ICU

A menudo se presenta en pacientes que sobreviven a enfermedades críticas. Es muy común en los enfermos con síndrome de respuesta inflamatoria generalizada, septicemia o ambos trastornos a la vez. Se han descrito tanto neuropatías como miopatías, más a menudo después de alrededor de una semana en la ICU. No están bien dilucidados los mecanismos inherentes a los síndromes de debilidad adquirida en la ICU. La insulinoterapia intensi-

va reduce la polineuropatía que ocurre en la enfermedad crítica. Un estudio reciente sobre terapia física y ocupacional muy tempranas en pacientes en estado crítico conectados a un respirador mecánico publicó que la independencia funcional mejora considerablemente cuando se abandona el hospital, además de que disminuye la permanencia del respirador y el delirio.

ANEMIA

Investigaciones han indicado que muchos de los pacientes atendidos en ICU tienen anemia como resultado de la inflamación crónica. La flebotomía es una medida que también contribuye a la anemia en tal unidad. Los datos de un gran estudio multicéntrico en que participaron pacientes de diferentes entornos en ICU rebatió la noción corriente de que se necesita un nivel de hemoglobina de 100 g/L (10 g/100 mL) en sujetos en estado crítico, y se observaron resultados similares en personas cuya cifra límite para emprender la transfusión fue de 7 g/L. La transfusión de eritrocitos se acompaña de deterioro de la función inmunitaria y un mayor riesgo de infecciones, así como ARDS y sobrecarga volumétrica, elementos que pudieran explicar los hallazgos de dicha investigación. En fecha reciente, la estrategia conservadora de transfusiones mejoró la supervivencia en individuos con hemorragia activa de la zona alta de vías gastrointestinales.

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA

(Véase también el cap. 334) Ocurre en un porcentaje relevante de individuos en estado crítico. La causa más común es la necrosis tubular aguda, desencadenada a menudo por la deficiencia de riego sanguíneo, por la presencia de agentes nefrotóxicos o ambos factores a la vez. En la actualidad no se dispone de fármacos para evitar la lesión de los riñones en los cuadros críticos. Los estudios han demostrado convincentemente que la dopamina en dosis pequeñas *no* protegía de la lesión aguda a los riñones.

DISFUNCIÓN NEUROLÓGICA DE PACIENTES EN ESTADO CRÍTICO

DELIRIO

(Véanse también los caps. 34 y 328) El delirio se define por: 1) comienzo agudo de cambios o fluctuaciones del estado psíquico; 2) falta de atención; 3) desorganización de las ideas, y 4) alteración del nivel de conciencia (es decir, diferente del estado de alerta). Se ha informado que ocurren cuadros confusionales en muchos individuos internados en la ICU bajo ventilación mecánica. Se cuenta con los métodos *Confusion Assessment Method* o *Intensive Care Delirium Screening Checklist* validados para investigar la presencia de estados confusionales en las personas en estado crítico. En la valoración en cuestión se pide a los enfermos que contesten preguntas sencillas y realicen tareas simples que la enfermera puede completar a la cabecera. Las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial de los cuadros confusionales del paciente de ICU son múltiples y comprenden infecciones de diversos tipos (incluida la septicemia), fármacos (sedantes y analgésicos), abstinencia de fármacos, perturbaciones metabólicas y de electrolitos, cuadros patológicos intracraneales (como el accidente cerebrovascular y la hemorragia intracraneal), convulsiones, hipoxia, crisis hipertensivas, estado de choque e hipovitaminosis (en particular de tiamina). Los pacientes con delirio en la ICU tienen una estancia hospitalaria más prolongada, pasan más tiempo conectados al respirador artificial, padecen más deterioro cognitivo una vez que abandonan el hospital y tienen una mayor mortalidad a seis meses. Las acciones para reducir el delirio de la ICU son limitadas. La administración del sedante dexmedetomidina redujo más el delirio de la ICU que el midazolam. Además, como ya se mencionó en la sección sobre "Debilidad adquirida en la ICU", las terapias física y ocupacional precoces en los pacientes conectados a un respirador artificial también reducen el delirio.

LESIÓN CEREBRAL ANÓXICA

(Véase también el cap. 330) El cuadro mencionado es frecuente después de un paro cardiaco y suele causar lesión grave y permanente del encéfalo en sobrevivientes. Se ha demostrado mejoría en el pronóstico neurológico con el enfriamiento activo de los enfermos después del paro cardiaco. Por la razón señalada, todo individuo que sea llevado a ICU después de sufrir un paro circulatorio por fibrilación ventricular o taquicardia ventricular asfígmica, debe ser enfriado activamente por medio de mantas de enfriamiento y compresas heladas hasta alcanzar una temperatura central de 32 a 34 grados centígrados.

APOPLEJÍA

(Véase también el cap. 446) Ésta es causa frecuente de trastornos neurológicos muy graves. La hipertensión debe corregirse con gran cuidado, porque cualquier disminución repentina de la presión arterial puede acompañarse de agravamiento de la isquemia y de la lesión encefálica. La apoplejía isquémica aguda tratada con activador de plasminógeno hístico (tPA, *tissue plasminogen activator*) tendrá un mejor pronóstico neurológico si el tratamiento se emprende en un plazo de 3 h de haber comenzado los síntomas. Sin embargo, la tasa de mortalidad no mejoró cuando se compararon tPA y placebo, a pesar de la mejoría en los resultados neurológicos. El riesgo de hemorragia cerebral es significativamente mayor en personas que reciben tPA. Si la administración de dicho activador de plasminógeno se hace después de 3 h de haber comenzado los síntomas, no se obtiene beneficio alguno. No se ha demostrado convincentemente que la heparina mejore los resultados y puntos finales en sujetos con accidente isquémico agudo cerebral. La craniectomía descompresora es una técnica operatoria que aminora la hipertensión intracraneal en el marco de lesiones encefálicas expansivas o hinchazón del cerebro por apoplejía. Los datos publicados sugieren que tal procedimiento puede mejorar la sobrevida en pacientes escogidos (≤55 años de edad), aunque a costa de un incremento en la discapacidad en algunas personas.

HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

(Véase también el cap. 446) La hemorragia en cuestión puede ser consecuencia de la rotura de un aneurisma y suele complicarse por espasmo de los vasos cerebrales, nueva hemorragia e hidrocefalia. El espasmo vascular se detecta por medio de Doppler transcraneal o angiografía cerebral; se trata de manera típica con la nimodipina, un antagonista de los conductos del calcio, por medio de la administración intensiva de soluciones intravenosas y con medidas orientadas a incrementar la presión arterial, típicamente con vasoactivos como la fenilefrina. Se utilizan las soluciones intravenosas y los productos vasoactivos (terapia hipervolémica hipertensiva) para corregir el espasmo de los vasos cerebrales. Se ha recomendado la colocación de clips de los aneurismas o dispositivos helicoidales intravasculares, como método quirúrgico temprano para evitar las complicaciones propias de las nuevas hemorragias. La hidrocefalia, que es prevista por lo común por un menor nivel de conciencia, obliga a veces a drenaje por ventriculostomía.

ESTADO EPILÉPTICO

(Véase también el cap. 445) La actividad convulsiva recurrente o incesante constituye una urgencia médica. Se necesita interrumpirla para evitar lesiones irreversibles en el sistema nervioso. El lorazepam es la benzodiacepina más eficaz para combatir el estado epiléptico y es el fármaco más indicado para controlar de manera inmediata el cuadro convulsivo. Deben administrarse junto con ella fenilhidantoína o fosfofenilhidantoína, porque el lorazepam tiene una semivida breve. Habría que reservar otros fármacos, como la gabapentina, la carbamacepina y el fenobarbital, para personas con contraindicaciones para el uso de fenilhidantoína (como alergia o embarazo) o persistencia de las convulsiones a pesar del uso de este último barbitúrico.

MUERTE CEREBRAL

(Véase también el cap. 330) El fallecimiento de personas en estado crítico suele atribuirse a la interrupción irreversible de la función circulatoria y respiratoria, pero el diagnóstico de muerte también se puede fundar en la sensación irreversible de todas las funciones del cerebro en su totalidad incluido el tallo encefálico, incluso si permanecen intactas en el marco del apoyo artificial de la vida, las funciones circulatoria y respiratoria. El planteamiento de tal diagnóstico obliga a demostrar la desaparición de la función cerebral (ninguna respuesta a estímulos externos) y las funciones del tronco encefálico (como pupilas no reactivas, desaparición de movimientos oculares en respuesta a la flexión de la cabeza hacia un lado o el lavado de conductos auditivos con agua helada, la prueba positiva de apnea [no hay impulso para respirar]). Es importante que la desaparición de la función cerebral tenga una causa corroborada que sea permanente sin posibilidad de recuperación. Es necesario descartar otras situaciones como el efecto de sedantes, hipotermia, hipoxemia, parálisis neuromuscular e hipotensión profunda. Si no hay certeza del origen del coma, habrá que emprender estudios de la corriente sanguínea cerebral y electroencefalografía.

INTERRUPCIÓN Y OMISIÓN DE LA ATENCIÓN MÉDICA

(Véase también el cap. 10) En las ICU muy a menudo se toman decisiones para interrumpir o no emprender medidas asistenciales. En Estados Unidos, el *Task Force on Ethics of the Society of Critical Care Medicine* publicó una declaración de consenso en el sentido de que será éticamente acertado y racional interrumpir o no emprender medidas de asistencia si el paciente o un tercero (representante) plantea tal solicitud, o no se alcanzan, según el médico, los objetivos del tratamiento. Está justificado utilizar todos los tratamientos médicos con arreglo a los beneficios de ellos esperados, pero la pérdida de tal esperanza justifica la interrupción u omisión del tratamiento en cuestión. Estas dos acciones se consideran fundamentalmente similares. La estipulación básica derivada del señalamiento del grupo de trabajo es que resulta necesario respetar los deseos del paciente informado sobre tratamientos para conservar la vida. Como elemento implícito de tal declaración está la necesi-

dad de que el paciente reciba información completa y exacta respecto a la factibilidad y los resultados previstos de los diversos tratamientos.

Es responsabilidad del médico y de otros profesionales asistenciales informar al enfermo, a terceros (o a ambos) encargados de decidir. Si el paciente o su representante desean cierta terapia que el médico tratante considera inútil, el médico no está obligado desde el punto de vista ético a proporcionar ese tratamiento. Más bien habrá que hacer arreglos para llevar al enfermo a que lo atienda otro profesional asistencial. No se sabe si la decisión de retirar el soporte de vida deba estar a cargo del médico o del representante del paciente. En un estudio reciente se observó que más de 50% de los representantes prefiere recibir la recomendación del médico. Los profesionales de la atención de enfermos en estado crítico deben reunirse en forma regular con sus pacientes, sus representantes o ambos, para dialogar acerca del pronóstico cuando se piense en cualquiera de las dos posibilidades comentadas. Después de un consenso entre los prestadores de servicio sobre la interrupción u omisión de medidas asistenciales, la decisión deberá exponerse al paciente, a su representante o a ambos. Si se ha llegado a la decisión de interrumpir o no emprender un tratamiento, deberá prestarse una atención minuciosa e intensiva a la necesidad de analgésicos y ansiolíticos.

322 Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda

Bruce D. Levy, Augustine M. K. Choi

El síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*), llamado también síndrome de dificultad respiratoria o síndrome apneico, es un cuadro clínico de disnea intensa de comienzo rápido, hipoxemia e infiltrados pulmonares difusos que culminan en insuficiencia respiratoria. El ARDS es causado por la lesión difusa en los pulmones, proveniente de muchos trastornos médicos y quirúrgicos subyacentes. La lesión del pulmón puede ser directa, como sería la ocurrida al inhalar gases tóxicos, o indirecta, como en la septicemia (cuadro 322-1). El cuadro clínico del ARDS se expone en el cuadro 322-2. Con arreglo al consenso de expertos, el ARDS se define por medio de tres categorías basadas en los grados de hipoxemia (cuadro 322-2), y tales fases de ARDS leve, moderada y grave conllevan riesgo de mortalidad, y se vinculan con la duración de la ventilación mecánica en los sobrevivientes.

Se ha calculado que la incidencia anual de ALI y ARDS en Estados Unidos es hasta de 60 casos por 100 000 habitantes, respectivamente. En promedio, 10% de todas las personas internadas en unidades de cuidados intensivos (ICU, *intensive care unit*) tiene insuficiencia respiratoria aguda y aproximadamente 20% de ese grupo de pacientes cumple los criterios de ALI o síndrome apneico agudo.

ETIOLOGÍA

Muchas enfermedades médicas y quirúrgicas han sido vinculadas con la aparición de ALI y ARDS, pero más de 80% de los casos han sido causados por un número relativamente pequeño de trastornos clínicos, en particular el síndrome de sepsis grave, la neumonía bacteriana (alrededor de 40 a 50%) o ambos trastornos; traumatismos; transfusiones múltiples; broncoaspiración de contenido gástrico, y sobredosis de fármacos. En sujetos con traumatismos, los cuadros quirúrgicos señalados con mayor frecuencia en el ARDS han sido contusión pulmonar, fracturas de múltiples huesos y traumatismos de la pared torácica o tórax flácido, en tanto que son causas más bien raras el traumatismo craneoencefálico, el casi ahogamiento, la inhalación de tóxicos y las quemaduras. Los riesgos de que surja un ARDS aumentan en personas que tienen más de un trastorno médico o quirúrgico predisponente.

CUADRO 322-1 Trastornos clínicos que suelen vincularse con ARDS

Lesión pulmonar directa	Lesión indirecta
Neumonía	Septicemia
Broncoaspiración del contenido estomacal	Traumatismo grave
Contusión pulmonar	Fracturas de varios huesos
Casi ahogamiento	Tórax flácido
Lesión por inhalación de tóxicos	Traumatismo craneoencefálico
	Quemaduras
	Transfusiones múltiples
	Sobredosis de fármacos
	Pancreatitis
	Cortocircuito poscardiopulmonar

CUADRO 322-2 Criterios para diagnosticar ARDS

Gravedad: oxigenación	Comienzo	Signos en la radiografía de tórax	Ausencia de hipertensión de aurícula izquierda
Leve: 200 mmHg <Pao_2/Flo_2 ≤300 mmHg	Agudo	Infiltrados alveolares Intersticiales o bilaterales	PCWP ≤18 mmHg *o* ningún signo clínico de mayor tensión en aurícula izquierda
Moderada: 100 mmHg <Pao_2/Flo_2 ≤200 mmHg			
Intensa: Pao_2/Flo_2 ≤100 mmHg			

Abreviaturas: ARDS, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda; Pao_2, presión parcial de O_2 arterial; Flo_2, fracción inspirada de O_2; PCWP (*pulmonary capillary wedge pressure*), presión de enclavamiento pulmonar.

Se ha intentado vincular otras variables clínicas con la aparición de ARDS; éstas incluyen senectud, abuso de alcohol por largo tiempo, acidosis metabólica y gravedad de enfermedades críticas. Los individuos traumatizados con una puntuación de APACHE II (evaluación funcional aguda y crónica de la salud [*acute physiology and chronic health evaluation*]) de 16 puntos o más (cap. 321) tienen un peligro 2.5 veces mayor de desarrollar ARDS y aquellos con una puntuación mayor de 20 muestran una incidencia tres veces mayor de ARDS que quienes tienen puntuaciones de 9 o menos en APACHE II.

EVOLUCIÓN CLÍNICA Y FISIOPATOLOGÍA

La evolución natural del ARDS se caracteriza por tres fases: exudativa, proliferativa y fibrótica y cada una posee signos clínicos y patológicos característicos (fig. 322-1).

Fase exudativa En la fase mencionada (fig. 322-2) surge la lesión de las células del endotelio alveolocapilar y de los neumocitos de tipo I (células del epitelio alveolar), con lo cual se pierde la barrera alveolar normalmente impermeable a líquidos y macromoléculas. Se acumula en los espacios intersticial y alveolar líquido de edema con abundantes proteínas. En el pulmón, en esta fase aguda se advierten concentraciones notables de citocinas (como las IL-1 y 8 y TNFα) y mediadores lípidos (como el leucotrieno B_4). Por reacción a los mediadores proinflamatorios se desplazan los leucocitos (en particular los neutrófilos) al interior del plano intersticial pulmonar y los alvéolos. Además, las proteínas plasmáticas condensadas se acumulan en los espacios aéreos, junto con restos celulares y el agente tensioactivo disfuncional para formar espirales de membrana hialina. La lesión de los vasos pulmonares también aparece tempranamente en el ARDS y se advierte obstrucción vascular por microtrombos y proliferación fibrocelular (fig. 322-3).

El edema en los alvéolos abarca predominantemente las zonas *en declive* o más inferiores del pulmón, por lo cual disminuye la aireación y se desarrolla atelectasia. El colapso de grandes zonas de la mitad inferior del pulmón reduce extraordinariamente la distensibilidad de dicho órgano. Como consecuencia, aparecen cortocircuitos intrapulmonares e hipoxemia y se intensifica el trabajo de la respiración, todo lo cual culmina en disnea. Las alteraciones fisiopatológicas en los espacios alveolares se ven

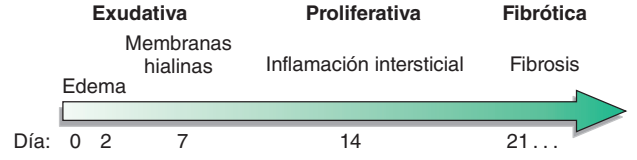


FIGURA 322-1. Esquema de la evolución cronológica en relación con la aparición y resolución del ARDS. La fase exudativa tiene como característica notable el edema alveolar temprano y el infiltrado con neutrófilos abundantes en los pulmones, con la formación ulterior de membranas hialinas por daño alveolar difuso. En un plazo de siete días aparece la fase proliferativa, con notable inflamación intersticial y cambios fibróticos tempranos. Unas tres semanas después de la lesión inicial, algunos pacientes comienzan la fase fibrótica, en donde hay fibrosis importante y formación de bulas (vesículas).

FIGURA 322-2. Radiografía anteroposterior de tórax representativa de la fase exudativa del ARDS, en donde se observan infiltrados intersticiales y alveolares difusos, difíciles de diferenciar de la insuficiencia del ventrículo izquierdo.

exacerbadas por la oclusión de vasos muy finos, lo cual hace que disminuya la corriente arterial a las porciones ventiladas de los pulmones, aumente el espacio muerto y surja hipertensión pulmonar. Por tanto, además de la hipoxemia intensa, un signo notable al principio del ARDS es la hipercapnia que es consecuencia de aumento del espacio muerto pulmonar.

La fase exudativa comprende los primeros siete días de la enfermedad después de la exposición a un factor desencadenante de ARDS, y el paciente comienza a mostrar síntomas del aparato respiratorio. Dichas manifestaciones, a pesar de que suelen surgir en un plazo de 12 a 36 h de actuar el elemento nocivo inicial, pueden no hacerlo antes de cinco a siete días. Aparecen disnea, con sensación de respiración superficial y rápida, e incapacidad para captar suficiente aire. La taquipnea y el mayor trabajo de la respiración culminan a menudo en fatiga de músculos respiratorios y, al final, en insuficiencia respiratoria. Las cifras obtenidas de estudios de laboratorio por lo común son inespecíficas y sólo indican predominantemente algún trastorno clínico subyacente. Las radiografías de tórax suelen revelar la presencia de opacidades alveolares y en el plano intersticial, que abarcan por lo menos tres cuartas partes de los campos pulmonares (fig. 322-2). Los signos radiográficos mencionados, a pesar de ser característicos de ARDS, no son específicos y son prácticamente idénticos de los del edema pulmonar cardiógeno **(cap. 326)**. Sin embargo, a diferencia de este último, en la radiografía de tórax del ARDS rara vez se advierten cardiomegalia, derrames pleurales o redistribución vascular pulmonar. La tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) de tórax en el ARDS indica heterogeneidad extensa de la afección del pulmón **(fig. 322-4)**.

Las manifestaciones iniciales de ARDS y ALI son inespecíficas y, por tal razón, hay que pensar en otras entidades patológicas. En el diagnóstico diferencial del ARDS, los trastornos que con mayor frecuencia se incluyen son el edema pulmonar cardiógeno, la neumonía difusa y hemorragia alveolar. Entidades menos frecuentes por considerar comprenden neumopatías intersticiales agudas [como la neumonitis intersticial aguda **(cap. 315)**], las lesiones inmunitarias agudas [como la neumonitis por hipersensibilidad **(cap. 310)**], la lesión por toxinas (como la neumonitis posradiación; **cap. 263**) y el edema pulmonar neurógeno **(cap. 47e)**.

Fase proliferativa La fase en cuestión por lo común dura del día siete al 21. Casi todos los enfermos se recuperan en breve plazo y en tal fase quedan liberados del ventilador mecánico. A pesar de esa mejoría, muchos aún presentan disnea, taquipnea e hipoxemia. Algunos terminan por mos-

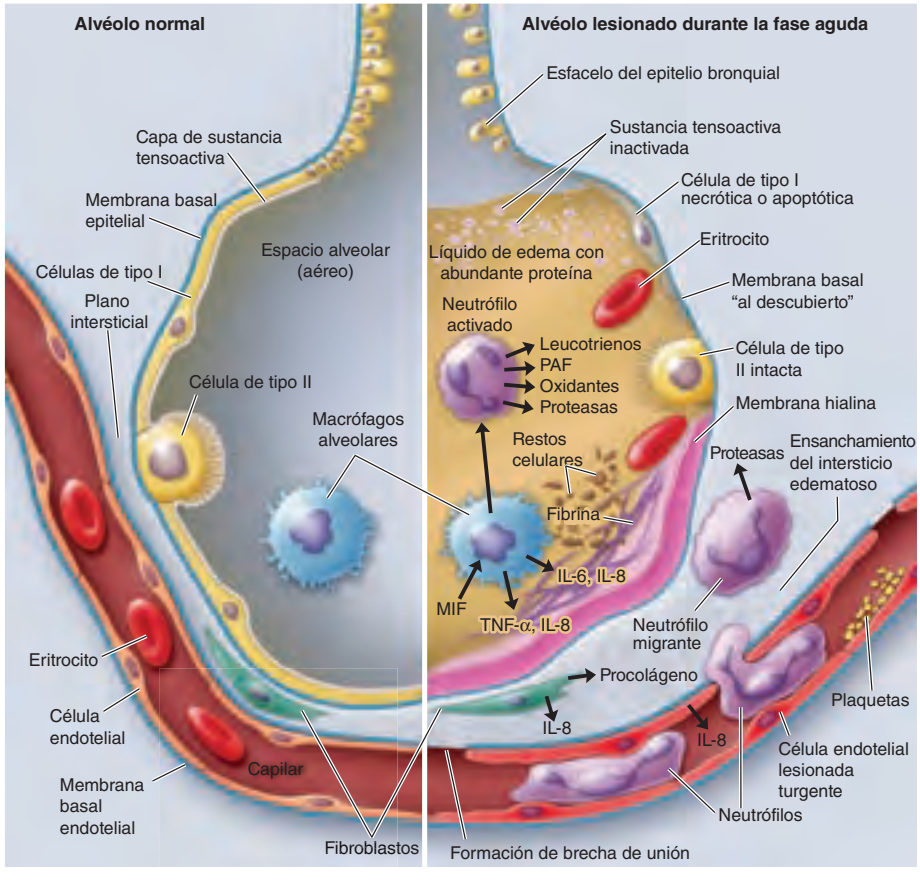


FIGURA 322-3. Alvéolo normal (*izquierda*) y el alvéolo lesionado en la fase aguda de la lesión pulmonar aguda y del ARDS (*derecha*). En la fase aguda del síndrome (***derecha***) se advierte esfacelo de las células epiteliales bronquiales y alveolares con la formación de membranas hialinas con abundante proteína en la membrana basal al descubierto. En este esquema los neutrófilos se adhieren al endotelio capilar dañado y migran a través del plano intersticial al interior del espacio aéreo lleno con líquido de edema que tiene abundante proteína. Dentro del espacio aéreo, un macrófago alveolar secreta citocinas (es decir, interleucinas 1, 6, 8, 10 (IL-1-6-8-10) y el TNF-α, que actúan en forma local para estimular la quimiotaxia y activar los neutrófilos. Los macrófagos también secretan otras citocinas que incluyen IL-1, 6, 8 y 10. IL-1 estimula también la producción de matriz extracelular por parte de los fibroblastos. Los neutrófilos liberan oxidantes, proteasas, leucotrienos y otras moléculas proinflamatorias, como el PAF. En el entorno alveolar se identifican también otros mediadores inflamatorios que incluyen el antagonista del receptor de IL-1, el receptor soluble de TNF-α, autoanticuerpos contra IL-8 y citocinas, IL-10 e IL-11 (no se muestran). La penetración del líquido de edema con abundante proteína en el alvéolo culmina en la inactivación de la sustancia tensoactiva. MIF, factor inhibidor de macrófagos. *(Con autorización de LB Ware, MA Matthay: N Engl J Med 342:1334, 2000.)*

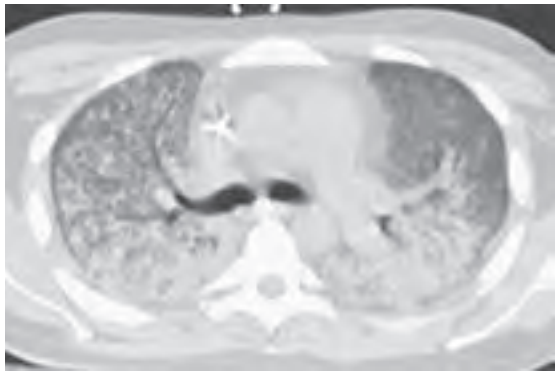


FIGURA 322-4. CT representativa del tórax durante la fase exudativa del ARDS, en la cual predominan el edema alveolar en *zonas declive* y la atelectasia.

trar una lesión progresiva de los pulmones y los comienzos de la fibrosis pulmonar durante esta fase proliferativa. En la imagen histológica es común advertir los primeros signos de resolución en esta fase con el comienzo de la reparación pulmonar, la organización de exudados alveolares y un cambio en la identidad de los leucocitos infiltrados, es decir, en lugar de neutrófilos predominan los linfocitos en los pulmones. Como parte del cuadro de reparación hay proliferación de los neumocitos de tipo II en la membrana basal alveolar; estas células epiteliales especializadas sintetizan el nuevo agente tensioactivo y se diferencian y transforman en neumocitos de tipo I.

Fase fibrótica Muchas personas con ARDS recuperan la función pulmonar de tres a cuatro semanas después de actuar el elemento lesivo en los pulmones, pero inician una fase fibrótica que requiere a veces de apoyo con ventilador mecánico, oxígeno suplementario o ambas medidas por largo tiempo. En lo que toca a la imagen histológica, el edema alveolar y los exudados inflamatorios de fases anteriores se transforman en fibrosis extensa de los conductos y del plano intersticial. La arquitectura de los acinos se altera extraordinariamente, lo cual proporciona cambios enfisematoides, con grandes ampollas. La fibroproliferación de la íntima en la microcirculación pulmonar hace que surjan oclusión vascular e hipertensión pulmonar en forma progresiva. Las consecuencias funcionales incluyen un mayor peligro de neumotórax, disminución de la distensibilidad pulmonar y un mayor espacio muerto de los pulmones. Las personas en esta fase tardía sufren una importante carga de morbilidad excesiva. Los datos de biopsia pulmonar propios de la fibrosis en cualquier fase del ARDS conllevan un incremento de la mortalidad.

TRATAMIENTO SÍNDROME DE INSUFICIENCIA RESPIRATORIA AGUDA

PRINCIPIOS GENERALES

La disminución reciente de las cifras de mortalidad por ARDS en gran parte ha sido consecuencia de los adelantos generales de la atención de enfermos en estado crítico **(cap. 321)**. Sobre tal base, la asistencia de los pacientes mencionados obliga a prestar atención minuciosa a: 1) la identificación y el tratamiento de cuadros médicos y quirúrgicos primarios (como septicemia, aspiración, traumatismo); 2) reducción al mínimo de procedimientos de diversa índole y sus complicaciones; 3) medidas profilácticas contra la tromboembolia venosa, hemorragia de vías gastrointestinales e infecciones en catéteres en vena central; 4) identificación inmediata de infecciones de tipo nosocomial, y 5) nutrición adecuada.

MANEJO DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA

(Véase también el cap. 323) Los pacientes que cumplen con los criterios para el diagnóstico de ARDS a menudo se fatigan por la mayor carga de la respiración y la hipoxemia progresiva, requiriendo ventilación mecánica como apoyo.

Lesión pulmonar inducida por el ventilador La ventilación mecánica, a pesar de que llega a salvar la vida, también puede agravar una lesión pulmonar. Modelos experimentales han demostrado que la lesión con esas características (por ventilador) al parecer necesita de dos fenómenos: distensión alveolar excesiva y repetida y colapso repetitivo de alvéolos. El ARDS, que se advierte con toda nitidez en la CT de tórax (fig. 322-4), es un cuadro heterogéneo que afecta predominantemente a las zonas declive (inferiores) del pulmón, con relativa indemnidad de otras. Dada la diferencia de distensibilidad, los esfuerzos por insuflar a todo el pulmón consolidado pueden culminar en una distensión excesiva y lesión de las zonas más "normales" de dicho órgano. La lesión inducida por el ventilador se demuestra en modelos experimentales de ALI y la ventilación con un gran volumen ventilatorio origina lesión alveolar sinérgica adicional.

En un estudio a gran escala, comparativo y con asignación aleatoria, auspiciado en Estados Unidos por los *National Institutes of Health* y realizado por *ARDS Network*, se compararon la ventilación con volumen bajo (6 mL/kg de peso corporal previsto) con la que usaría el volumen ventilatorio habitual (12 mL/kg de peso corporal predecible). En los pacientes que recibieron un volumen ventilatorio pequeño, la cifra de mortalidad fue bastante menor (31%) que en aquellos que recibieron el volumen convencional (40%). Dicha mejoría en la sobrevida representa hasta hoy el beneficio más sustancial demostrado en cuanto a la mortalidad por ARDS entre todas las intervenciones terapéuticas en dicho síndrome.

Prevención del colapso alveolar En el ARDS, la presencia de líquido alveolar e intersticial y la pérdida del agente tensioactivo pueden causar una reducción extraordinaria de la distensibilidad pulmonar. Sin incremento de la presión teleespiratoria, puede ocurrir en esa fase de la espiración un notable colapso alveolar con disminución de la oxigenación. En casi todas las situaciones clínicas, la presión positiva teleespiratoria (PEEP, *positive end-expiratory pressure*) se establece de manera empírica para llevar al mínimo la F_{IO_2} y al máximo la Pa_{O_2} (presión arterial parcial de oxígeno). Con los ventiladores actuales es posible elaborar una curva de presión-volumen estática para el aparato respiratorio. El punto inferior de inflexión de la curva representa la abertura de los alvéolos (o "reclutamiento"). En teoría, la presión en tal punto (12 a 15 mmHg en ARDS) sería la "PEEP óptima" para el reclutamiento alveolar. El ajuste de la PEEP al punto inferior de inflexión de la curva de presión/volumen estático, según esta hipótesis, es la que conservaría abiertos los alvéolos (los pulmones) y así mejoraría la oxigenación y protegería al sujeto de la lesión de dichos órganos. Existen tres grandes estudios clínicos aleatorizados en los que se investigó la utilidad de las estrategias con PEEP para mantener despejado al pulmón. En los tres la función pulmonar mejoró pero no se observaron diferencias en la mortalidad. Hasta que no se obtenga más información sobre la utilidad clínica de la PEEP se recomienda programarla para reducir la F_{IO_2} y aumentar la Pa_{O_2} **(cap. 323)**. En algunos pacientes vale la pena medir la presión esofágica para calcular la presión transpulmonar y decidir la PEEP óptima.

La oxigenación también se podrá mejorar si se aumenta la presión media de vías respiratorias con una "ventilación por razón inversa". En la técnica en cuestión se alarga el tiempo de inspiración (*I*) de modo que sea más largo que el de espiración (*E*) (*I*:*E* >1:1). Al acortarse el lapso para espirar, la hiperinflación dinámica hace que aumente la presión teleespiratoria en forma similar a PEEP "prescrita por ventilador". Esta modalidad de ventilación tiene la ventaja de mejorar la oxigenación con menores presiones máximas, en comparación con la ventilación convencional. La ventilación por razón inversa puede mejorar la oxigenación y disminuir la F_{IO_2} a 0.60 o menos, para evitar los posibles efectos tóxicos del oxígeno, pero no se ha demostrado beneficio alguno en las cifras de mortalidad del síndrome apneico agudo. Las maniobras de reclutamiento que aumentan pasajeramente la PEEP para "reclutar" al pulmón atelectásico también aumentan la oxigenación, pero todavía no se establecen sus beneficios respecto a la mortalidad.

En varios ensayos aleatorizados, la ventilación mecánica en posición prona mejoró la oxigenación arterial, pero sigue siendo incierto su efecto en la sobrevida y en otros desenlaces clínicos de importancia. Además, salvo que el personal de cuidados intensivos tenga experiencia en la técnica de colocar al individuo en tal posición (sobre su vientre), puede ser peligroso cambiar de posición a los pacientes en estado crítico, porque de manera accidental puede desalojarse la sonda endotraqueal, perderse los catéteres en vena central, o causar lesión por aparatos ortopédicos.

OTRAS ESTRATEGIAS DE VENTILACIÓN MECÁNICA

Se han estudiado en individuos con ARDS otras estrategias de ventilación mecánica que utilizan equipos especializados y los resultados han sido ambiguos o desalentadores en los adultos; incluye la ventilación de alta frecuencia (HFV, *high-frequency ventilation*), es decir, la ventilación con cifras respiratorias extraordinariamente altas (5 a 20 ciclos/s) y volúmenes ventilatorios pequeños (1 a 2 mL/kg de peso). Tampoco el tratamiento de reposición pulmonar con oxigenación con membrana extracorporal (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*), con la

que se logra un beneficio neto en la supervivencia en el síndrome apneico del neonato (membranas hialinas), ha brindado beneficio alguno en la sobrevida de adultos con ARDS.

Se han obtenido datos preliminares promisorios sobre la función pulmonar de enfermos con ARDS de investigaciones en marcha sobre la ventilación parcial con líquidos (PLV, *partial liquid ventilation*) con perfluorocarbono, un líquido inerte de alta densidad que solubiliza fácilmente el oxígeno y el dióxido de carbono, pero no han revelado beneficio alguno para la sobrevida.

Todavía son incompletos los datos que apoyan la eficacia de terapéuticas "coadyuvantes" con ventilador (como serían PEEP alta, ventilación con razón inversa, colocación del sujeto en decúbito ventral, HFV, ECMO y PLV) y, por tal razón, estas modalidades se aplican como rescate, no como tratamientos primarios.

TRATAMIENTO CON LÍQUIDOS

(Véase también el cap. 321) La mayor permeabilidad de vasos pulmonares que ocasiona la aparición de edema intersticial y alveolar con líquido rico en proteínas es el signo central del ARDS. Además, la solución de continuidad de la integridad vascular intensifica el incremento normal del agua extravascular de pulmones, que se advierte cuando asciende la presión en la aurícula izquierda. La conservación de la presión de llenado en valores normales o bajos de aurícula izquierda lleva al mínimo la posibilidad de edema pulmonar e impide nuevos decrementos de la oxigenación arterial y la distensibilidad de pulmones, mejora la mecánica pulmonar, acorta la permanencia en la ICU y también la duración de la ventilación mecánica y conlleva menor mortalidad. Por tanto, un aspecto importante del tratamiento de ARDS son las maniobras intensivas para disminuir las presiones de llenado de la aurícula izquierda por medio de restricción de líquidos y uso de diuréticos, limitadas sólo por elementos como la hipotensión y la deficiencia de riego de órganos vitales, como los riñones.

BLOQUEO NEUROMUSCULAR

En ARDS grave, no basta la sola sedación para lograr la sincronía entre el paciente y el ventilador necesaria para la ventilación neuroprotectora; el problema clínico mencionado fue abordado en fecha reciente en una investigación multicéntrica con asignación al azar, en que los testigos recibieron placebo, y se emprendió bloqueo neuromuscular temprano con besilato de cisatracurio durante 48 h. En ARDS grave el bloqueo neuromuscular temprano mejoró la cifras de supervivencia y de días sin unión al ventilador, sin aumentar las cifras de paresias adquiridas en ICU. Los datos promisorios anteriores orientan hacia la administración temprana de bloqueantes neuromusculares, si es necesario, para facilitar la ventilación mecánica en casos de ARDS profundo; sin embargo, es necesario que los resultados anteriores se repitan antes de la aplicación amplia en la práctica clínica.

GLUCOCORTICOIDES

Se han hecho múltiples intentos para tratar con glucocorticoides las variedades temprana y tardía de ARDS, en un intento de aminorar la inflamación pulmonar que puede ser perjudicial. Pocos estudios han indicado beneficio alguno. Los datos actuales *no* refuerzan el empleo de dosis grandes de glucocorticoides en la atención de pacientes de ARDS.

OTROS TRATAMIENTOS

Los resultados de investigaciones clínicas de reposición de sustancia tensoactiva y otros múltiples tratamientos médicos no han sido alentadores. La inhalación de óxido nítrico y de epoprostenol sódico han mejorado pasajeramente la oxigenación, pero no prolongan la sobrevida ni acortan el tiempo en que está unido el sujeto al ventilador mecánico.

RECOMENDACIONES

Se han emprendido innumerables estudios en seres humanos para mejorar los resultados de los pacientes con ARDS; en casi ninguno de ellos se ha logrado modificar la evolución natural de la enfermedad. Si bien los resultados de los ensayos clínicos a gran escala deben aplicarse con criterio a pacientes *individuales*, en el **cuadro 322-3** se resumen las recomendaciones basadas en datos científicos, y en la **figura 322-5** se presenta un algoritmo para las metas terapéuticas iniciales y sus límites en el tratamiento del ARDS.

CUADRO 322-3 Recomendaciones basadas en evidencia para emprender tratamientos en el ARDS

Tratamiento	Recomendación[a]
Ventilacion mecánica	
Volumen ventilatorio bajo	A
Minimizar presiones de llenado de la aurícula izquierda	B
PEEP alta o "pulmón abierto"	C
Decúbito ventral	C
Maniobras de reclutamiento	C
Ventilación de alta frecuencia	D
ECMO	C
Bloqueo neuromuscular temprano	A
Glucocorticoides	D
Reposición de agente tensioactivo, óxido nítrico inhalado, epoprostenol inhalado y otros antiinflamatorios (como ketoconazol, PGE_1, NSAID)	D

[a] A, el tratamiento recomendado se basa en pruebas clínicas de gran peso obtenidas de estudios clínicos con asignación aleatoria; B, el tratamiento recomendado se basa en datos clínicos sugestivos, pero escasos; C, se recomienda sólo como tratamiento alternativo sobre la base de indicios indeterminados; D, no es recomendable, al haber pruebas clínicas que no corroboran la eficacia de esa modalidad terapéutica.

Abreviaturas: ARDS, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda; PEEP, presión teleespiratoria positiva; ECMO, oxigenación con membrana extracorporal; PGE_1, prostaglandina E_1; NSAID (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), antiinflamatorios no esteroideos.

PRONÓSTICO

Mortalidad Las tasas recientes de mortalidad estimada en ARDS varían de 41 a 65%. Se advierte una variabilidad importante, pero existe una tendencia clara hacia la mejora de los resultados de los casos de ARDS. Como aspecto de interés, la mortalidad por ARDS se ha atribuido en gran medida a causas extrapulmonares, en las que la septicemia y la insuficiencia extrapulmonar de algunos órganos han causado más de 80% de los fallecimientos. Por tanto, es posible que la mejoría en la supervivencia sea consecuencia de adelantos en la atención de los pacientes con septicemia/infección y en la de los que tienen insuficiencia de múltiples órganos **(cap. 321)**.

Los factores de mayor riesgo para ARDS no son pulmonares. La senectud es un factor importante de riesgo y la cifra de mortalidad aumenta en forma sustancial en los sujetos mayores de 75 años (alrededor de 60%), en comparación con los menores de 45 años (casi 20%). Asimismo, las personas mayores de 60 años que tienen ARDS y septicemia muestran un incremento tres veces mayor en la cifra de mortalidad, en comparación con quienes tienen edades menores. Otro factor más de riesgo de aumento de la mortalidad es la disfunción preexistente de órganos causada por enfermedades médicas crónicas. En particular, se han vinculado con dicho incremento entidades como las hepatopatías crónicas, la cirrosis, el abuso de alcohol por largo tiempo, la inmunodepresión mantenida, la septicemia, las nefropatías crónicas y la insuficiencia extrapulmonar de órganos y las mayores puntuaciones de APACHE III **(cap. 321)**. Los individuos con

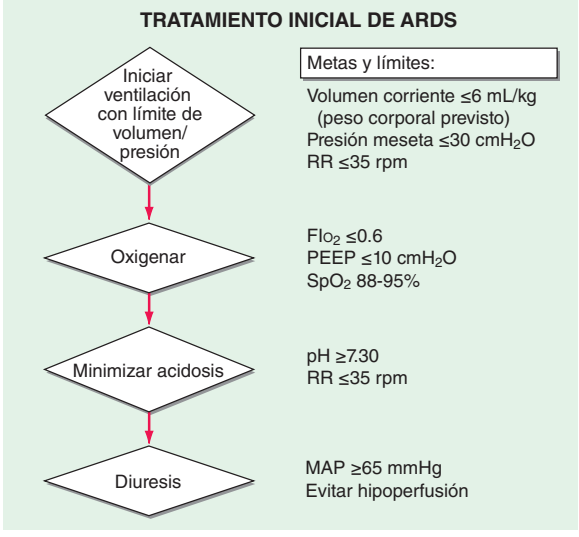


FIGURA 322-5. Algoritmo para el tratamiento inicial del ARDS. Los ensayos clínicos han proporcionado metas terapéuticas fundamentadas para un enfoque por pasos en la ventilación mecánica incipiente, oxigenación, corrección de la acidosis y la diuresis en los pacientes en estado crítico con ARDS. FIo_2, porcentaje de O_2 inspirado; MAP, tensión arterial media; PBW, peso corporal calculado; PEEP, tensión teleespiratoria positiva; RR, frecuencia respiratoria; SpO_2, saturación de oxihemoglobina arterial medida por oximetría de pulsos.

ARDS causado por lesión directa de los pulmones (incluidas neumonía, contusión pulmonar y broncoaspiración; cuadro 322-1) tienen un incremento casi del doble de la mortalidad, en comparación con los que presentan causas indirectas de lesión pulmonar, mientras que los pacientes quirúrgicos y traumatizados con ARDS, en particular los que no recibieron una lesión directa de los pulmones, tienen una cifra de supervivencia mayor que otros individuos con ARDS.

El incremento temprano (en término de 24 h de la atención inicial) en el espacio muerto pulmonar (>0.60), y la hipoxemia arterial intensa (Pao_2/Fio_2, <100 mmHg) anticipan un mayor riesgo de mortalidad por ARDS. Sin embargo, el valor adicional para anticipar la mortalidad por ARDS es sorprendentemente pequeño en relación con otras medidas de la intensidad de la lesión pulmonar, que incluyen el nivel de PEEP (≥10 cm H_2O); la distensibilidad del aparato respiratorio (≤40 mL/cm H_2O), la extensión de los infiltrados alveolares en la radiografía de tórax y el volumen espiratorio corregido por minuto (≥10 L/min).

Recuperación funcional de los sobrevivientes de ARDS Es frecuente que las personas con ARDS presenten insuficiencia respiratoria duradera y dependan, para sobrevivir, de la ventilación mecánica, aunque hay testimonios de que gracias a las fuerzas regeneradoras del pulmón, la mayoría de los pacientes recupera una función pulmonar casi normal. Los afectados por lo regular recobran la función pulmonar máxima en un plazo de seis meses. Un año después de la desintubación endotraqueal, más de 33% de quienes sobreviven a un ARDS tienen cifras de espirometría y de capacidad de difusión normales. Muchos de los pacientes restantes muestran sólo anormalidades leves de su función pulmonar. A diferencia del peligro de muerte, la recuperación de la función de los pulmones guarda un vínculo neto con la magnitud de la lesión de tales órganos al principio del ARDS. Factores que se vinculan con el empeoramiento de la función pulmonar en la fase de recuperación son distensibilidad estática pequeña de vías respiratorias, concentraciones altas de PEEP necesaria, lapsos más largos en que se necesita la ventilación mecánica y puntuaciones altas de lesión pulmonar. Como punto por destacar cuando se valora la función física cinco años después de ARDS, suele corroborarse la limitación en el ejercicio y la menor calidad física de vida, a pesar de que la función de pulmones sea normal o casi normal. Al atender a los sobrevivientes de ARDS, es importante percatarse de la posibilidad de una notable carga de problemas psicológicos en los pacientes y parientes que los cuidan, que incluyen cifras notables de depresión y del trastorno de estrés postraumático.

SITIOS WEB

ARDS Support Center for patient-oriented education: www.ards.org NHLBI *ARDS Clinical Trials Information:* www.ardsnet.org
ARDS Foundation: www.ardsusa.org

Agradecimiento
Los autores agradecen la contribución a este capítulo del autor anterior, el Dr. Steven D. Shapiro.

323 Apoyo ventilatorio mecánico

Bartolome R. Celli

APOYO VENTILATORIO MECÁNICO

La ventilación mecánica se utiliza para ayudar o sustituir a la respiración espontánea. Se implementa con dispositivos especiales que ayudan a la función ventilatoria y mejoran la oxigenación por medio de la aplicación de gas con un gran contenido de oxígeno y presión positiva. La indicación principal para instituir la ventilación mecánica es la insuficiencia respiratoria, de la que existen dos tipos básicos: 1) *hipoxémica*, que se caracteriza por una saturación arterial de O_2 (Sao_2) <90% no obstante una mayor fracción de O_2 inspirado y casi siempre es resultado de un desequilibrio de ventilación/perfusión o cortocircuito, y 2) *hipercárbica*, que se caracteriza por elevación de la presión parcial de bióxido de carbono arterial (PCO_2) (por lo general por arriba de 50 mmHg) resultado de enfermedades que reducen la ventilación por minuto o aumentan el espacio muerto fisiológico de manera tal que la ventilación alveolar es insuficiente para satisfacer las demandas metabólicas. Cuando la insuficiencia respiratoria es crónica, ninguna de las dos variedades se trata en forma obligatoria con ventilación mecánica, pero cuando es aguda la ventilación mecánica salva la vida.

INDICACIONES

Las razones más frecuentes para establecer la ventilación mecánica son insuficiencia respiratoria aguda con hipoxemia (síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, insuficiencia cardiaca con edema pulmonar, neumonía, septicemia, complicaciones de cirugía y traumatismo), que representa alrededor de 65% de los pacientes, e insuficiencia ventilatoria hipercápnica, como el coma (15%), exacerbaciones de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (13%) y enfermedades neuromusculares (5%). Los objetivos primarios de la ventilación mecánica son disminuir el trabajo respiratorio, con lo que se evita la fatiga de los músculos respiratorios, y revertir la hipoxemia y acidosis respiratoria progresiva que ponen en peligro la vida.

En algunos casos, la ventilación mecánica se usa como adjunto a otras formas de tratamiento, como cuando se usa para reducir el flujo sanguíneo cerebral en pacientes con hipertensión intracraneal. La ventilación mecánica también se usa a menudo junto con la intubación endotraqueal para prevenir la aspiración del contenido gástrico en pacientes inestables durante el lavado gástrico ante la sospecha de sobredosis farmacológica o durante la endoscopia gastrointestinal. En enfermos graves, a veces están indicadas la intubación y ventilación mecánica antes de realizar procedimientos diagnósticos o terapéuticos esenciales, si parece que pudiera ocurrir insuficiencia respiratoria durante esas maniobras.

TIPOS DE VENTILACIÓN MECÁNICA

Existen dos métodos básicos de ventilación mecánica: ventilación sin penetración corporal (NIV, *noninvasive ventilation*) y ventilación con penetración corporal o mecánica convencional (MV, *mechanical ventilation*).

Ventilación sin penetración corporal La NIV ha ganado más aceptación porque es efectiva en ciertas condiciones, como la insuficiencia respiratoria aguda o crónica, y se relaciona con menos complicaciones, como neumonía y traumatismo traqueolaríngeo. La NIV casi siempre se aplica con una mascarilla bien ajustada o mascarilla nasal similar a las que suelen usarse para el tratamiento de la apnea durante el sueño. La ventilación sin penetración corporal tiene efectividad comprobada en pacientes con insuficiencia respiratoria por exacerbaciones agudas de la EPOC; por lo general se implementa mediante ventilación con presión positiva en la vía respiratoria de dos niveles o ventilación con apoyo de presión. En los dos modos se aplica en la mascarilla una presión positiva predeterminada durante la inspiración y una presión más baja durante la espiración. Los dos modos son tolerables para las personas conscientes y optimizan la sincronía entre el paciente y el ventilador. La principal limitación para su aplicación amplia es la intolerancia del enfermo debido a que la mascarilla muy ajustada que se requiere para la NIV puede causar molestia física y emocional. Además, la NIV ha tenido poco éxito en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica, para los que la intubación endotraqueal y la MV convencional se mantienen como el método ventilatorio de elección.

El principal grupo de pacientes que se benefician con una prueba terapéutica de NIV es el de quienes padecen exacerbaciones agudas de EPOC que causan acidosis respiratoria (pH <7.35). La experiencia de varios estudios aleatorizados bien realizados mostró que en personas con insuficiencia respiratoria caracterizada por pH sanguíneo entre 7.25 y 7.35, la NIV se relaciona con tasas bajas de falla (15 a 20%) y buenos resultados (tasa de intubación, duración de la estancia en cuidados intensivos y en algunas series, tasa de mortalidad). En enfermos más graves con pH <7.25, la tasa de NIV mantiene una relación inversa con la gravedad de la acidosis respiratoria, con mayor tasa de fallas conforme desciende el pH. En personas con acidosis más ligera (pH >7.35), la NIV no es mejor que el tratamiento convencional, que incluye administración controlada de oxígeno y tratamiento farmacológico para las exacerbaciones de EPOC (corticosteroides sistémicos, broncodilatadores y, en caso necesario, antibióticos).

A pesar de sus resultados benignos, la NIV no es útil en la mayor parte de casos con insuficiencia respiratoria y está contraindicada en sujetos con los trastornos listados en el **cuadro 323-1**. La experiencia muestra que la NIV puede retrasar el apoyo ventilatorio salvador de la vida en esos casos; en realidad causa aspiración o hipoventilación. Una vez que se inicia la NIV, el paciente debe mantenerse bajo vigilancia; un descenso en la frecuencia respiratoria y la disminución del uso de los músculos accesorios (escaleno, esternocleidomastoideo e intercostales) son indicadores clínicos de beneficio terapéutico adecuado. Es preciso medir los gases sanguíneos arteriales al menos unas horas después de iniciar el tratamiento a fin de asegurar que la NIV tiene el efecto deseado y que es seguro continuar

CUADRO 323-1 Contraindicaciones para la ventilación sin penetración corporal

Paro cardiaco o respiratorio
Encefalopatía grave
Hemorragia gastrointestinal grave
Inestabilidad hemodinámica
Angina inestable e infarto miocárdico
Cirugía o traumatismo facial
Obstrucción de la vía respiratoria superior
Alto riesgo de aspiración o incapacidad para proteger la vía respiratoria
Incapacidad para eliminar secreciones

su aplicación. La falta de beneficio en ese marco temporal debe alertar al médico sobre la posible necesidad de MV convencional.

Ventilación mecánica convencional La ventilación mecánica convencional se emprende una vez que se introduce una cánula con manguito en la tráquea para permitir la aplicación de gas acondicionado (tibio, oxigenado y húmedo) a las vías respiratorias y pulmones con una presión superior a la atmosférica. Debe tenerse gran cuidado durante la intubación para evitar la hipoxia que dañe el cerebro. En algunos pacientes la intubación puede lograrse sin sedación adicional. En la mayoría de las personas, la sedación ligera facilita el procedimiento. Los opiáceos y benzodiacepinas son opciones adecuadas, pero pueden tener un efecto adverso en la hemodinámica de personas con función cardiaca deprimida o resistencia vascular sistémica baja. La morfina puede inducir la liberación de histamina de los mastocitos, lo cual agrava el broncoespasmo en pacientes asmáticos; fentanilo, sufentanilo y alfentanilo son alternativas aceptables. La ketamina puede elevar la presión arterial sistémica y se ha vinculado con respuestas alucinatorias. Los fármacos de acción más corta, etomidato y propofol se han utilizado tanto para la inducción como para el mantenimiento de la anestesia en pacientes ventilados, puesto que tienen menos efectos hemodinámicos adversos pero son más caros que los medicamentos más antiguos. Es importante tener cuidado de evitar la parálisis neuromuscular durante la intubación de los pacientes con insuficiencia renal, síndrome de lisis tumoral, lesiones por aplastamiento, enfermedades que se acompañan de hiperpotasemia y síndromes de distrofia muscular; especialmente se deben evitar los fármacos cuyo mecanismo de acción comprende despolarización en la unión neuromuscular, como cloruro de succinilcolina.

PRINCIPIOS DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA

Una vez que el paciente está intubado, los principios básicos para aplicación de MV son *optimizar la oxigenación al tiempo que se evita la lesión pulmonar inducida por ventilador (*VILI, *ventilator-induced lung injury) por estiramiento excesivo y colapso/reincorporación.* Este concepto, que se ilustra en la **figura 323-1**, ha ganado aceptación por la importante prueba empírica y experimental que vincula las presiones en vías respiratorias y volúmenes elevados, y el estiramiento pulmonar excesivo con colapso/reincorporación con los resultados deficientes (barotraumatismo y traumatismo por volumen). Aunque es deseable la normalización del pH mediante la eliminación del CO_2, el riesgo de daño pulmonar relacionado con el volumen alto y las presiones elevadas necesarias para alcanzar este objetivo ha derivado en la aceptación de la hipercapnia permisiva. Esta estrategia es bien tolerada cuando se tiene cuidado de evitar la acidosis excesiva mediante la amortiguación del pH.

MODOS DE VENTILACIÓN

Modo se refiere a la manera en que se aplican, controlan y limitan las respiraciones con el ventilador. El *desencadenante*, ya sea un esfuerzo inspiratorio o una señal regulada por el tiempo, define lo que el ventilador percibe para iniciar una respiración asistida. *Ciclo* se refiere a los factores que determinan el final de la inspiración. Por ejemplo, en la ventilación con ciclos por volumen, la inspiración termina cuando se aplica un volumen de ventilación pulmonar determinado. Otras formas de regulación del ciclo incluyen el ciclo por presión y el ciclo por tiempo. Los *factores limitantes* son valores especificados por el operador, como la presión en la vía respiratoria, que vigilan los transductores internos del circuito ventilatorio durante todo el ciclo respiratorio; si se rebasan los valores especificados, se termina el flujo inspiratorio y el circuito ventilatorio se ventila a la presión atmosférica o a la presión positiva teleespiratoria (PEEP). La mayoría de los pacientes se mantiene con ventilación de control y asistencia, ventilación obligatoria intermitente o ventilación con apoyo de presión; estos dos modos a menudo se usan en forma simultánea **(cuadro 323-2)**.

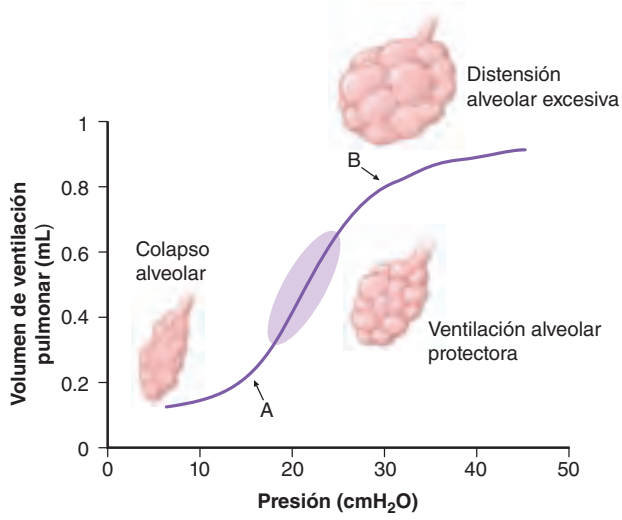


FIGURA 323-1. Curva de presión-volumen pulmonar hipotética en un paciente con MV. Los alvéolos tienden a cerrarse si la presión de distensión cae por debajo del punto de inflexión (***A***), mientras que experimentan estiramiento excesivo si la presión dentro de ellos es mayor que el punto de inflexión superior (***B***). El colapso y la abertura de los alvéolos ventilados se relacionan con resultados deficientes en pacientes con insuficiencia respiratoria aguda. La ventilación protectora con un volumen de ventilación pulmonar más bajo (6 mL/kg de peso corporal ideal) y el mantenimiento de la presión positiva teleespiratoria para prevenir el estiramiento excesivo y el colapso/abertura de los alvéolos ha mejorado la sobrevida de pacientes con ventilación mecánica.

Ventilación asistida-controlada (ACMV) Es el modo de ventilación más frecuente. El ciclo inspiratorio se inicia por el esfuerzo inspiratorio del paciente o, si no se detecta alguno en una ventana temporal especificada, por una señal del temporizador dentro del ventilador. Cada respiración aplicada, ya sea iniciada por el paciente o por el temporizador, consiste en el volumen de ventilación especificado por el operador. La frecuencia ventilatoria depende del paciente o de la frecuencia de respaldo especificada por el operador, la que sea más alta. La ACMV se usa a menudo para iniciar la ventilación mecánica porque asegura la ventilación por minuto de respaldo en ausencia de un impulso respiratorio intacto, además permite la sincronización del ciclo del ventilador con el esfuerzo inspiratorio del paciente.

Es posible que surjan problemas con la ACMV en pacientes con taquipnea por factores no respiratorios o no metabólicos, como la ansiedad, dolor e irritación de la vía respiratoria. Puede producirse alcalemia respiratoria, lo cual desencadena mioclono o convulsiones. La hiperinflación dinámica que eleva las presiones intratorácicas (la llamada auto-PEEP) puede ocurrir si la mecánica respiratoria del individuo es tal que no haya tiempo suficiente para la espiración completa entre los ciclos inspiratorios. La auto-PEEP puede limitar el retorno venoso, disminuir el gasto cardiaco y aumentar las presiones en la vía respiratoria, lo que predispone al barotraumatismo.

Ventilación obligatoria intermitente (IMV) En la IMV (*intermittent mandatory ventilation*) el operador ajusta el número de respiraciones obligatorias de volumen fijo que el ventilador debe aplicar. Entre esas respiraciones el paciente puede respirar espontáneamente. En la ventilación obligatoria intermitente sincronizada (SIMV), la más usual, las respiraciones obligatorias se aplican en sincronía con los esfuerzos inspiratorios del enfermo a una frecuencia determinada por el operador. Si el paciente no inicia una respiración, el ventilador aplica una respiración con un volumen fijo de ventilación pulmonar y reajusta el temporizador interno para el siguiente ciclo inspiratorio. La SIMV difiere de la ACMV en que sólo el número predeterminado de respiraciones es asistido por el ventilador.

La SIMV permite que las personas con impulso respiratorio intacto ejerciten los músculos ventilatorios entre las respiraciones asistidas, lo que la hace útil para pacientes intubados con apoyo ventilatorio y los que están en proceso de separación del ventilador. La SIMV puede ser difícil de usar en pacientes con taquipnea porque es probable que intenten espirar durante el ciclo inspiratorio programado en el ventilador. Cuando esto ocurre, es factible que la presión en la vía respiratoria rebase el límite de presión inspiratoria, la respiración asistida por el ventilador se aborta y el volumen

CUADRO 323-2 Características de las formas más usuales de ventilación mecánica

Modo ventilatorio	Variables ajustadas por el usuario (independientes)	Variables vigiladas por el usuario (dependientes)	Límite para activar el ciclo	Ventajas	Desventajas
ACMV (ventilación asistida-controlada)	Volumen de ventilación pulmonar Frecuencia ventilatoria F_{IO_2} Nivel de PEEP Límite de presión	Presiones máxima, media y meseta en la vía respiratoria VE ABG Proporción I/E	Esfuerzo del paciente Temporizador Límite de presión	Control del paciente Ventilación garantizada	Posibilidad de hiperventilar Barotraumatismo y traumatismo por volumen Cada respiración efectiva genera un volumen del ventilador
IMV (ventilación obligatoria intermitente)	Volumen de ventilación pulmonar Frecuencia obligatoria del ventilador F_{IO_2} Nivel de PEEP Límite de presión El paciente puede respirar en forma espontánea entre las respiraciones	Presiones máxima, media y meseta en la vía respiratoria VE ABG Proporción I/E	Esfuerzo del paciente Temporizador Límite de presión	Control del paciente Comodidad por respiraciones espontáneas Ventilación garantizada	Posible falta de sincronía Potencial hipoventilación
PSV (ventilación con apoyo de presión)	Nivel de presión inspiratoria F_{IO_2} Nivel de PEEP Límite de presión	Volumen de ventilación pulmonar Frecuencia respiratoria VE ABG	Límite de presión Flujo inspiratorio	Control del paciente Comodidad Asegura la sincronía	Sin respaldo de temporizador Posible hipoventilación
NIV (ventilación sin penetración corporal)	Nivel de presión inspiratoria y espiratoria F_{IO_2}	Volumen de ventilación pulmonar Frecuencia respiratoria VE ABG	Límite de presión Flujo inspiratorio	Control del paciente	La interfase con la mascarilla puede causar molestia y equimosis facial Son frecuentes las fugas Hipoventilación

Abreviaturas: ABG, gases sanguíneos arteriales; F_{IO_2}, fracción de oxígeno inspirada; PEEP, presión positiva teleespiratoria; I/E, proporción entre el tiempo inspiratorio y el espiratorio; VE, ventilación por minuto.

por minuto disminuye por debajo del programado por el operador. En esta situación, si la taquipnea es respuesta a acidosis respiratoria o metabólica, un cambio en la ACMV aumenta la ventilación por minuto y ayuda a normalizar el pH mientras se evalúa y trata el proceso subyacente.

Ventilación con apoyo de presión (PSV, *pressure-support ventilation*) Esta forma de ventilación la inicia el paciente, los ciclos son fijos y está limitada por presión. Proporciona asistencia graduada y difiere de las otras dos modalidades en que el operador ajusta el nivel de presión (en lugar del volumen) para aumentar todo esfuerzo respiratorio espontáneo. El nivel de presión se ajusta mediante observación de la frecuencia respiratoria del individuo. Durante la PSV, la inspiración se termina cuando el flujo aéreo inspiratorio cae debajo de cierto nivel; en la mayor parte de los ventiladores, esta velocidad de flujo no puede ser ajustada por el operador. Cuando se usa PSV, los enfermos reciben asistencia ventilatoria sólo cuando el ventilador detecta un esfuerzo inspiratorio. Con frecuencia la PSV se usa combinada con SIMV para asegurar el respaldo de ciclos regulados por volumen para pacientes con impulso respiratorio disminuido. La PSV es tolerable para la mayoría de las personas que están en proceso de separación del ventilador; los parámetros de la PSV pueden ajustarse para brindar apoyo ventilatorio completo o casi completo y pueden reducirse para dejar una carga cada vez mayor a los músculos respiratorios.

Otros métodos de ventilación Existen otros modos de ventilación, cada uno con su propio acrónimo y modificaciones específicas de la manera y duración de la presión que se aplica a las vías respiratorias y pulmones y de la interacción entre la ayuda mecánica que ofrece el ventilador y el esfuerzo respiratorio del paciente. Su aplicación en la insuficiencia respiratoria aguda es limitada, pero los modos siguientes se han utilizado con distintos grados de entusiasmo y adopción.

VENTILACIÓN CON CONTROL POR PRESIÓN (PCV) Forma de ventilación activada por tiempo, tiene ciclos regulados por tiempo y está limitada por la presión. En la fase inspiratoria se impone una presión específica en la abertura de la vía respiratoria durante toda la inspiración. Como la presión inspiratoria en la vía respiratoria está especificada por el operador, el volumen de ventilación pulmonar y la velocidad del flujo inspiratorio son variables *dependientes*, no *independientes*, y no están determinadas por el operador. La PCV es la modalidad ventilatoria preferida para pacientes en los que se desea regular la presión máxima en la vía respiratoria, como aquellos con barotraumatismo previo o los que se sometieron a una operación torácica, en los que deben limitarse las fuerzas en cizalla sobre una línea de sutura reciente. Cuando se usa la PCV, la ventilación por minuto se altera a través de cambios en la frecuencia o en el valor del control de la presión, lo cual cambia el volumen de ventilación pulmonar.

VENTILACIÓN CON PROPORCIÓN INVERTIDA (IRV) Es una variante de la PCV que incorpora el uso de un tiempo inspiratorio prolongado con acortamiento apropiado del tiempo espiratorio. Se ha usado en personas con insuficiencia respiratoria hipoxémica grave. Esta estrategia aumenta las presiones de distensión sin incrementar las presiones máximas en las vías respiratorias. Está diseñada para actuar con la PEEP para abrir los alvéolos colapsados y mejorar la oxigenación, aunque no existen datos concluyentes en estudios clínicos indicativos de que la IRV mejore los resultados.

PRESIÓN POSITIVA CONTINUA DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS (CPAP) Éste no es un modo ventilatorio de apoyo real porque toda la ventilación ocurre por los esfuerzos respiratorios del individuo. El ventilador proporciona gas fresco al circuito respiratorio con cada inspiración del paciente y ajusta el circuito a una presión constante especificada por el operador. La CPAP se usa para valorar la posibilidad de extubación en pacientes que se separaron con éxito del ventilador y requieren poco apoyo de éste, y para pacientes con función respiratoria intacta que necesitan la cánula endotraqueal para proteger la vía respiratoria.

Estrategias ventilatorias no convencionales Se han evaluado varias estrategias ventilatorias no convencionales para conocer su capacidad de mejorar la oxigenación y reducir las tasas de mortalidad en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica avanzada. Estas estrategias incluyen la ventilación oscilatoria de alta frecuencia (HFOV, *high-frequency oscillatory ventilation*), ventilación con liberación de presión en la vía respiratoria (APRV, *airway pressure release ventilation*), oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO, *extracorporeal membrane oxygenation*) y ventilación parcial con líquidos (PLV, *partial liquid ventilation*) que emplea perfluorocarbonos. Aunque los reportes de casos y los pequeños estudios de cohorte no controlados muestran beneficios, los estudios controlados no

aleatorizados no han podido demostrar mejoras congruentes con los resultados con ninguna de estas estrategias. En un estudio clínico aleatorizado reciente de ECMO se demostraron resultados positivos, pero la técnica sigue siendo controversial puesto que en los estudios más antiguos no se pudieron demostrar resultados positivos. En la actualidad estas estrategias se deben considerar como técnicas de "rescate" en pacientes con hipoxemia rebelde al tratamiento convencional. También se ha explorado la posición prona de los pacientes con hipoxemia resistente al tratamiento puesto que, teóricamente, esta posición mejora la relación ventilación-perfusión. Varios estudios clínicos aleatorizados en pacientes con lesión pulmonar aguda no demostraron ninguna ventaja de sobrevida con la posición prona a pesar de demostrar ciertos beneficios fisiológicos transitorios. La administración de óxido nítrico, que tiene efectos broncodilatadores y vasodilatadores pulmonares cuando se administra a través de las vías respiratorias y mejora la oxigenación arterial en muchos pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica avanzada, tampoco mejoró los desenlaces en estos pacientes con daño pulmonar agudo.

El diseño de nuevos modos de ventilación refleja la intención de mejorar la sincronía entre el paciente y el ventilador (que es uno de los problemas prácticos principales durante la MV) al permitir al paciente disparar el ventilador con su propio esfuerzo, incorporando al mismo tiempo algoritmos de flujo que interrumpen los ciclos una vez que se alcanzan ciertos criterios; esta estrategia ha mejorado sobremanera el bienestar del paciente. Se han desarrollado nuevos modos de ventilación que no sólo sincronizan el tiempo, sino también los niveles de asistencia para equipararse con el esfuerzo del individuo. La ventilación con asistencia proporcional (PAV) y la ventilación con asistencia ventilatoria ajustada por mecanismos neurales (NAV) son dos modalidades diseñadas para aplicar respiraciones asistidas mediante algoritmos que incorporan no sólo la presión, volumen y tiempo, sino la resistencia respiratoria general y la distensibilidad, en el caso de la PAV, o la activación neural del diafragma en caso de la NAV. Aunque estas modalidades logran una mejor sincronía entre el individuo y el ventilador, su aplicación práctica en el tratamiento cotidiano de los enfermos con MV requiere aún más estudio.

ESTRATEGIA VENTILATORIA PROTECTORA

Cualquiera que sea el modo de MV que se use, los datos de varios estudios controlados en sujetos con insuficiencia respiratoria aguda indican que el uso de una estrategia ventilatoria protectora guiada por los principios descritos más adelante y resumidos en la figura 323-1 es segura, y ofrece la mejor oportunidad de obtener un buen resultado: 1) ajustar un volumen de ventilación pulmonar cercano a 6 L/kg del peso corporal ideal. 2) Prevenir la presión en meseta (presión estática en la vía respiratoria al final de la inspiración) mayor de 30 cmH_2O. 3) Usar la menor fracción posible de oxígeno inspirado (F_{IO_2}) para mantener una Sao_2 ≥90%. 4) Ajustar la PEEP para mantener la permeabilidad alveolar al tiempo que se previene la distensión excesiva y el cierre/reapertura. Con la aplicación de estas técnicas, la tasa de mortalidad entre pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda ha disminuido a casi 30% desde cerca de 50% que existía hace 10 años.

MANEJO DEL PACIENTE

Una vez que en el enfermo se estabilizó el intercambio gaseoso, se inicia el tratamiento definitivo para el trastorno subyacente causante de la insuficiencia respiratoria. Las modificaciones subsiguientes en el manejo del ventilador deben ser paralelas a los cambios en el estado clínico del paciente. Conforme se nota una mejoría en la función respiratoria, la mayor prioridad es reducir el nivel de apoyo del ventilador mecánico. Los sujetos con apoyo ventilatorio completo deben vigilarse a menudo con la finalidad de cambiar a un modo que permita la separación gradual del ventilador lo más pronto posible. Los protocolos y lineamientos que puede aplicar el personal paramédico cuando los médicos no están disponibles son valiosos para acortar el tiempo de uso del ventilador y de permanencia en la ICU, con muy buenos resultados. Los pacientes cuya condición se deteriora después de iniciar el apoyo ventilatorio tal vez necesiten aumento en el O_2, PEEP o una de las modalidades alternativas de ventilación.

APOYO GENERAL DURANTE LA VENTILACIÓN

Por lo general, los pacientes en los que se inicia ventilación mecánica requieren sedación y analgesia para mantener un nivel de comodidad aceptable. A menudo, esto consiste en una combinación de una benzodiacepina y un opiáceo administrados por vía intravenosa. Los fármacos que se usan con frecuencia en esta situación incluyen lorazepam, midazolam, diazepam, morfina y fentanilo. Debe evitarse la sedación excesiva en la ICU. En realidad, estudios recientes que evalúan el efecto de la interrupción diaria de la sedación en pacientes con mejoría del estado ventilatorio muestran que esto acorta el tiempo con ventilador y la estancia en la unidad de cuidados intensivos.

Los pacientes inmovilizados en la ICU que tienen apoyo ventilatorio mecánico corren un riesgo más alto de trombosis venosa profunda y úlceras por decúbito. Para prevenir la trombosis venosa, con frecuencia se prescribe profilaxia en forma de heparina subcutánea y botas de compresión neumática. La heparina de bajo peso molecular parece tener la misma efectividad en estos casos. A fin de prevenir las úlceras por decúbito, se realizan cambios frecuentes en la posición corporal y se utilizan cubiertas suaves para el colchón y colchones de aire. Está indicada la profilaxia contra la lesión difusa de la mucosa gastrointestinal en pacientes con MV. Se han usado antagonistas del receptor para histamina (H_2), antiácidos y citoprotectores, como sucralfato; parece que son efectivos. Siempre que sea posible, debe iniciarse y mantenerse el apoyo nutricional por alimentación intestinal a través de sonda nasogástrica u orogástrica. Es frecuente el vaciamiento gástrico retrasado en pacientes graves que reciben sedantes, pero a menudo responde a fármacos que favorecen la motilidad, como metoclopramida. La nutrición parenteral es una alternativa a la vía intestinal, en pacientes con trastorno gastrointestinal grave que requieren MV prolongada.

COMPLICACIONES DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA

La intubación endotraqueal y la ventilación mecánica tienen efectos directos e indirectos en los pulmones y vías respiratorias superiores, en el sistema cardiovascular y en el sistema digestivo. Las complicaciones pulmonares incluyen barotraumatismo, neumonía intrahospitalaria, toxicidad por oxígeno, estenosis traqueal y pérdida de condicionamiento de los músculos respiratorios. El barotraumatismo y el volutraumatismo distienden y rompen el tejido pulmonar, lo que en la clínica puede manifestarse por enfisema intersticial, neumomediastino, enfisema subcutáneo o neumotórax; puede inducir la liberación de citocinas de los tejidos distendidos, lo que favorece aún más la lesión de los mismos. El neumotórax con consecuencias clínicas requiere toracostomía con sonda. Los pacientes intubados tienen un riesgo elevado de VAP como resultado de la aspiración desde las vías respiratorias superiores a través de pequeñas fugas alrededor del manguito de la cánula endotraqueal; los microorganismos causantes más frecuentes son *Pseudomonas aeruginosa*, bacilos entéricos gramnegativos y *Staphylococcus aureus*. Como este trastorno se relaciona con tasas de mortalidad elevada, se recomienda el inicio temprano de un régimen antibiótico empírico dirigido contra los patógenos probables. La *hipotensión* causada por las elevadas presiones intratorácicas con disminución del retorno venoso casi siempre responde a la reposición de volumen. En pacientes considerados en insuficiencia respiratoria por edema alveolar, pero que no tienen un origen cardiaco o pulmonar claro del edema, la vigilancia hemodinámica con un catéter arterial pulmonar puede ayudar a aclarar la causa del edema. Los efectos gastrointestinales de la ventilación con presión positiva incluyen ulceración por estrés y colestasis leve a moderada.

SEPARACIÓN GRADUAL DE LA VENTILACIÓN MECÁNICA

Decidir la separación Es importante considerar la suspensión de la ventilación mecánica una vez que la enfermedad respiratoria empieza a revertir. Aunque se han explorado las capacidades predictivas de múltiples variables clínicas y fisiológicas, el consenso de grupo de trabajo enfocado en la separación del ventilador incluye las recomendaciones siguientes: 1) lesión pulmonar estable/en resolución; 2) intercambio gaseoso adecuado con PEEP/F_{IO_2} bajas (<8 cmH_2O) y F_{IO_2} (<0.5); 3) variables hemodinámicas estables (no se usan vasopresores), y 4) el paciente es capaz de iniciar respiraciones espontáneas. Esta "detección" debe hacerse al menos una vez al día. Si el sujeto parece capaz de iniciar la separación gradual del ventilador, la recomendación del grupo de trabajo es realizar una prueba de respiración espontánea (SBT, *spontaneous breathing trial*) porque varios estudios aleatorizados apoyan el valor de esta estrategia **(fig. 323-2)**. La SBT incluye una valoración integral del paciente durante la respiración espontánea con poco o ningún apoyo del ventilador. Por lo general, la SBT se implementa con una pieza en T y CPAP de 1 a 5 cmH_2O, o una pieza en T con 5 a 7 cmH_2O, o con PSV del ventilador para contrarrestar la resistencia de la cánula endotraqueal. Una vez que se determina que el paciente puede respirar en forma espontánea, debe tomarse una decisión sobre el retiro de la vía aérea artificial. Esto sólo debe hacerse cuando se concluya que el enfermo es capaz de proteger la vía respiratoria; que puede toser y eliminar secreciones, y que está lo bastante alerta para seguir órdenes. Además, deben considerarse otros factores, como la posible dificultad en el remplazo de la cánula si se anticipa esa posibilidad. De sospechar dificultad para

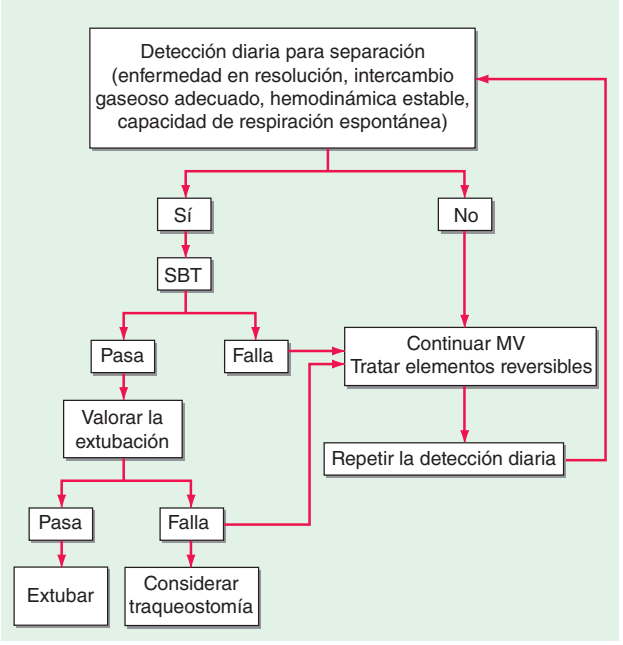


FIGURA 323-2. Diagrama de flujo que guía la estrategia diaria para tratar pacientes considerados para la separación gradual del ventilador. Si falla el intento de extubación, debe considerarse la traqueostomía. SBT, prueba de respiración espontánea.

manejo de la vía respiratoria superior, algunos internistas sugieren una evaluación con la prueba de "fuga del manguito" (valoración de la presencia de desplazamiento de aire alrededor del manguito desinflado de la cánula endotraqueal. A pesar de la aplicación de todos estos métodos, ~10 a 15% de los pacientes extubados requiere una nueva intubación. Varios estudios sugieren que puede usarse la NIV para evitar una segunda intubación; esto ha tenido utilidad especial en pacientes con insuficiencia respiratoria secundaria a exacerbación de la EPOC. En este grupo, se han obtenido buenos resultados con la extubación más temprana con el uso de NIV profiláctica. Por ahora, no está indicado el uso de NIV para facilitar la separación gradual del ventilador en sujetos con otras causas de insuficiencia respiratoria.

Ventilación mecánica prolongada y traqueostomía Entre 5 y 13% de los pacientes con MV necesita MV prolongada (>21 días). En estos casos, el personal de cuidados intensivos debe decidir si realiza una traqueostomía y en qué momento la practica. Esta decisión se basa en las características individuales según los riesgos y beneficios de la traqueostomía y la intubación prolongada, así como en las preferencias del paciente y los resultados clínicos anticipados. La traqueostomía se considera más cómoda, requiere menos sedación, representa una vía aérea más segura y parece reducir el tiempo de la separación gradual. Sin embargo, la traqueostomía conlleva el riesgo de complicaciones, que ocurren en 5 a 40% de los procedimientos. Éstas incluyen hemorragia, paro cardiopulmonar, hipoxia por pérdida de la vía respiratoria, daño estructural, neumotórax posoperatorio, neumomediastino e infección de la herida. En pacientes con traqueostomía prolongada, las complicaciones complejas incluyen estenosis traqueal, granulación y erosión del tronco arterial braquiocefálico. En general se acepta que si un paciente necesita MV durante más de 10 a 14 días, está indicada la traqueostomía y debe planearse en las condiciones óptimas. El que se realice en la cama o como procedimiento quirúrgico depende de los recursos y experiencia locales. Cerca de 5 a 10% de los pacientes parece incapaz de separarse del ventilador en la ICU. Estas personas podrían beneficiarse con la transferencia a unidades especiales en las que una estrategia multidisciplinaria logra hasta 30% de la separación gradual exitosa del ventilador. Esta estrategia incluye optimización nutricional, terapia física con rehabilitación y métodos más lentos para la separación del ventilador, incluida SIMV con PSV. Desafortunadamente, cerca de 2% de los pacientes ventilados al final es incapaz de separarse del ventilador y se vuelven dependientes del apoyo ventilatorio para mantener la vida. La mayoría de estas personas permanece en instituciones de cuidados crónicos, aunque algunos con un fuerte respaldo social, económico y familiar pueden llevar una vida plena con ventilación mecánica en casa.

SECCIÓN 2 ESTADO DE CHOQUE Y PARO CARDIACO

324 Tratamiento del paciente en estado de choque

Ronald V. Maier

El *estado de choque* es un síndrome clínico que se produce como resultado de perfusión inadecuada de los tejidos. Con independencia de la causa, el desequilibrio entre el aporte y las necesidades de oxígeno y sustratos inducido por la hipoperfusión provoca disfunción celular. El daño celular que genera el aporte insuficiente de oxígeno y sustratos también induce la producción y liberación de modelos moleculares asociados a la lesión (DAMP, *damage-associated molecular patterns* o "señales de peligro") y mediadores inflamatorios que reducen aún más la perfusión por cambios funcionales y estructurales en la microvasculatura. Esto lleva a un círculo vicioso, en el cual el trastorno de la perfusión causa la lesión celular provocada por una mala distribución del flujo sanguíneo, lo cual dificulta aún más la perfusión celular; esta última es la causa de la insuficiencia de múltiples órganos (MOF, *multiple organ failure*) y, si no se interrumpe el proceso, de la muerte. Las manifestaciones clínicas del estado de choque son consecuencia, en parte, de las respuestas neuroendocrinas simpáticas a la hipoperfusión, así como de la alteración de la función orgánica que induce la grave disfunción celular (fig. 324-1).

Cuando es muy intenso o persistente, el aporte insuficiente de oxígeno lleva a lesión celular irreversible y sólo el restablecimiento rápido del suministro de oxígeno puede frenar la progresión del estado de choque. Por tanto, la estrategia terapéutica fundamental es reconocer a tiempo el estado de choque manifiesto o inminente e intervenir de forma inmediata para restablecer la perfusión. Esto a menudo requiere la expansión o el restablecimiento del volumen sanguíneo. Es imprescindible controlar a la vez cualquier proceso patológico desencadenante (p. ej., una hemorragia persistente, un trastorno de la función cardiaca o una infección).

El estado de choque clínico suele acompañarse de hipotensión, es decir, una presión arterial media (MAP, *mean arterial pressure*) <60 mmHg en personas previamente normotensas. Se han diseñado muchos sistemas de clasificación en un intento por sintetizar los procesos, en apariencia diferentes, que llevan al estado de choque. Desde el punto de vista clínico puede ser difícil ajustarse de manera estricta a la clasificación, porque en un determinado paciente es frecuente que se combinen dos o más causas de estado de choque, pero la clasificación que se muestra en el cuadro 324-1 constituye un punto de referencia útil para analizar y describir los procesos de base.

PATOGENIA Y RESPUESTA ORGÁNICA

MICROCIRCULACIÓN

Normalmente cuando desciende el gasto cardiaco, aumenta la resistencia vascular sistémica para mantener un nivel de presión sistémica suficiente que permita la perfusión del corazón y el cerebro a expensas de otros tejidos, en particular de los músculos, la piel y el tubo digestivo. La resistencia vascular sistémica está determinada de modo fundamental por el diámetro de la luz de las arteriolas. El metabolismo del corazón y el cerebro es elevado y, sus reservas de energía, escasas. Estos órganos dependen del aporte continuo de oxígeno y nutrientes y no toleran la isquemia pronunciada más allá de un periodo breve (minutos). La autorregulación (es de-

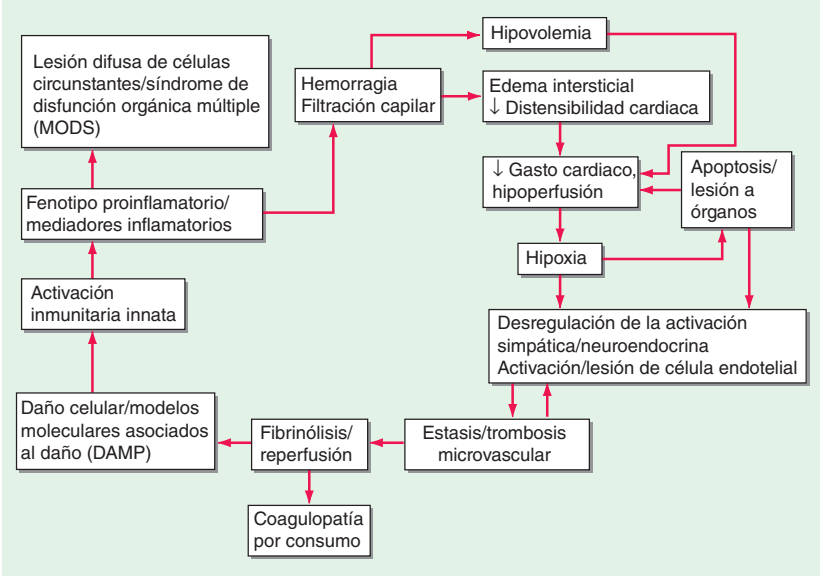


FIGURA 324-1. Círculo vicioso desencadenado por el estado de choque.

cir, conservar el riego a lo largo de una gama muy amplia de presiones de perfusión) es fundamental para la perfusión cerebral y coronaria, no obstante una hipotensión acentuada. Sin embargo, cuando la MAP desciende a ≤60 mmHg, el riego de estos órganos falla y su función se deteriora.

El músculo liso arteriolar posee receptores adrenérgicos α y β. Los receptores α_1 son mediadores de la vasoconstricción, mientras que los β_2 son vasodilatadores. Las fibras eferentes simpáticas liberan noradrenalina, que actúa de manera primaria sobre los receptores α_1 en una de las respuestas compensadoras fundamentales para la disminución de la presión de perfusión. Otras sustancias vasoconstrictoras que se liberan en gran parte de las modalidades del estado de choque son angiotensina II, vasopresina, endotelina 1 y tromboxano A_2. La médula suprarrenal libera noradrenalina y adrenalina, y se elevan las concentraciones de estas dos sustancias en la sangre. Los vasodilatadores circulantes en el estado de choque comprenden la prostaciclina (prostaglandina [PG] I_2), el óxido nítrico (NO, *nitric oxide*) y, lo que es más importante, productos del metabolismo local, como adenosina, que adaptan el flujo a las necesidades metabólicas del tejido. La perfusión local está determinada por el equilibrio entre estas diversas influencias vasoconstrictoras y vasodilatadoras que actúan sobre la microcirculación.

El transporte a las células depende del flujo microcirculatorio, la permeabilidad capilar, así como de la difusión de oxígeno, el dióxido de carbono, los nutrientes y los productos del metabolismo a través del intersticio y del intercambio de estos productos por las membranas celulares. El trastorno de la microcirculación, que es esencial en las respuestas fisiopatológicas de las fases tardías de todas las formas del estado de choque, conlleva la alteración del metabolismo celular, causante en último término de la insuficiencia de órganos.

La respuesta endógena a la hipovolemia leve o moderada consiste en un intento por restablecer el volumen intravascular a través de alteraciones de la presión hidrostática y la osmolaridad. La constricción de las arteriolas provoca reducciones de la presión hidrostática capilar y del número de lechos capilares perfundidos, lo cual limita la superficie capilar a través de la cual se genera la filtración. Cuando esta última está disminuida, mientras permanece constante o se eleva la presión oncótica intravascular, se produce una reabsorción neta de líquido al lecho vascular, de acuerdo con la ley de Starling del intercambio de líquidos entre los capilares y el intersticio. Los cambios metabólicos (incluidas hiperglucemia y elevación de los productos de la glucólisis, la lipólisis y la proteólisis) incrementan la osmolaridad extracelular, lo cual genera un gradiente osmótico que incrementa los volúmenes intersticial e intravascular a expensas del volumen intracelular.

CUADRO 324-1 Clasificación del estado de choque

Hipovolémico	Séptico
Traumático	Hiperdinámico (incipiente)
Cardiógeno	Hipodinámico (tardío)
Intrínseco	Neurógeno
Compresivo	Por insuficiencia suprarrenal

RESPUESTAS CELULARES

El transporte intersticial de nutrientes está alterado, lo que induce una disminución de los depósitos intracelulares de fosfatos de alta energía. La disfunción mitocondrial y el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa son las causas más probables de la disminución de las cantidades de ATP. La consecuencia es una acumulación de hidrogeniones, lactato y otros productos del metabolismo anaerobio. A medida que progresa el estado de choque, estos metabolitos vasodilatadores desbordan el tono vasomotor, lo cual provoca mayor hipotensión e hipoperfusión. Se cree que la disfunción de las membranas celulares constituye una vía fisiopatológica terminal en las diferentes modalidades del estado de choque. Se produce un descenso del potencial transmembrana celular normal, con incremento vinculado de sodio y agua intracelulares, que causan una hinchazón de las células, lo cual provoca mayor interferencia en la perfusión microvascular. En un episodio preterminal, se altera la homeostasis del calcio a través de los conductos de la membrana, se acumula el calcio a nivel intracelular y se presenta también hipocalcemia. También hay evidencia de una apoptosis (muerte celular programada) extendida, pero selectiva, lo que contribuye a la insuficiencia orgánica e inmunitaria.

RESPUESTA NEUROENDOCRINA

La hipovolemia, la hipotensión y la hipoxia son detectadas por diversos barorreceptores y quimiorreceptores que contribuyen a la respuesta autónoma destinada a restablecer el volumen sanguíneo, mantener la perfusión central y movilizar los sustratos metabólicos. La hipotensión desinhibe el centro vasomotor, con lo cual aumenta el estímulo adrenérgico y disminuye la actividad vagal. La liberación de noradrenalina desde las neuronas adrenérgicas induce vasoconstricción periférica y esplácnica, lo cual contribuye a preservar la perfusión de los órganos centrales, mientras que la actividad vagal reducida acelera la frecuencia cardiaca y aumenta el gasto cardiaco. Se sabe también que cuando la actividad vagal se pierde, aumenta la respuesta inflamatoria inmunitaria innata. Los efectos de la adrenalina circulante liberada por la médula suprarrenal durante el estado de choque son en gran parte metabólicos, causando glucogenólisis y gluconeogénesis con liberación reducida de insulina pancreática. Sin embargo, la adrenalina también impide la producción y la liberación de mediadores inflamatorios al estimular a los receptores adrenérgicos β de las células inmunitarias innatas.

El dolor intenso y otras tensiones provocan liberación hipotalámica de ACTH. Ésta estimula la secreción de cortisol que contribuye a reducir la captación periférica de glucosa y aminoácidos, aumenta la lipólisis e incrementa la gluconeogénesis. La mayor secreción pancreática de glucagon durante el estrés acelera la gluconeogénesis hepática y eleva aún más la glucemia. Estas acciones hormonales actúan de manera sinérgica para elevar la glucemia tanto para el metabolismo selectivo de los tejidos como para conservar el volumen sanguíneo. Muchos pacientes en estado crítico tienen una concentración reducida de cortisol plasmático y una respuesta deficiente al estímulo con ACTH, lo cual está ligado a menor supervivencia. La importancia de la respuesta del cortisol al estrés se ilustra por el colapso circulatorio profundo que ocurre en los pacientes con insuficiencia corticosuprarrenal (cap. 406).

En respuesta a la descarga adrenérgica y a la disminución de la perfusión del aparato yuxtaglomerular del riñón, se incrementa la liberación de renina. La renina induce la formación de angiotensina I, que luego se convierte en angiotensina II, un vasoconstrictor de gran potencia y que además estimula la liberación de aldosterona por la corteza suprarrenal y de vasopresina por la neurohipófisis. La aldosterona contribuye a preservar el volumen intravascular al promover la reabsorción tubular renal de sodio, con eliminación de un bajo volumen de orina concentrada, desprovista de sodio. La vasopresina tiene una acción directa sobre el músculo liso vascular, lo cual contribuye a la vasoconstricción y actúa sobre los túbulos renales distales facilitando la reabsorción de agua.

RESPUESTA CARDIOVASCULAR

En el control del volumen sistólico, tres variables tienen una importancia esencial: el llenado ventricular (precarga), resistencia a la expulsión ventricular (poscarga) y contractilidad miocárdica (cap. 265e). El gasto cardiaco, principal determinante de la perfusión hística, es el producto del volumen sistólico por la frecuencia cardiaca. La hipovolemia induce disminución de la precarga ventricular, que a su vez reduce el volumen sistólico. El aumento de la frecuencia cardiaca es un mecanismo útil, aunque limitado, de compensación para mantener el gasto cardiaco. Es frecuente una disminución de la distensibilidad miocárdica inducida por el estado de choque, que reduce el volumen telediastólico y, por tanto, el volumen sistólico, a cualquier nivel de presión de llenado ventricular. El restablecimiento del volumen intravascular puede normalizar el volumen sistólico, pero sólo a presiones diastólicas elevadas. El aumento en las presiones diastólicas también estimula la liberación de péptido natriurético cerebral (BNP) para secretar sodio y equilibrar el volumen que alivie la presión ejercida sobre el corazón. Las concentraciones de BNP se correlacionan con el desenlace después de un estrés grave. Además, la septicemia, la isquemia, el infarto del miocardio, el traumatismo grave de los tejidos, la hipotermia, la anestesia general, la hipotensión prolongada y la acidemia pueden alterar la contractilidad miocárdica y reducir el volumen sistólico a cualquier volumen telediastólico ventricular. La resistencia vascular sistémica, que se encuentra aumentada en la mayor parte de las modalidades del estado de choque, influye de manera poderosa en la expulsión ventricular. Sin embargo, la resistencia disminuye al principio de la fase hiperdinámica del estado de choque séptico (cap. 325) o neurógeno, situación que permite desde el principio la conservación o la elevación del gasto cardiaco.

El sistema venoso contiene casi 66% del volumen sanguíneo circulante total, en su mayor parte en las venas pequeñas y sirve como reservorio dinámico para la autoinfusión de sangre. La constricción venosa activa como consecuencia de la actividad adrenérgica α es un mecanismo importante de compensación para la conservación del retorno venoso y, por consiguiente, del llenado ventricular durante el estado de choque. Por otra parte, la dilatación venosa, como la que se produce en el estado de choque neurógeno, disminuye el llenado ventricular y, como consecuencia, el volumen sistólico y el gasto cardiaco.

RESPUESTA PULMONAR

La respuesta del lecho vascular pulmonar al estado de choque es paralela a la del lecho vascular sistémico y el incremento relativo de la resistencia vascular pulmonar, principalmente durante el estado de choque séptico, algunas veces es mayor que el de la resistencia vascular sistémica, lo cual ocasiona insuficiencia cardiaca derecha. La taquipnea inducida por el estado de choque reduce el volumen de ventilación pulmonar y aumenta tanto el espacio muerto como la respiración por minuto. La hipoxia relativa con taquipnea ulterior induce alcalosis respiratoria. El decúbito y la limitación involuntaria de la ventilación consecutiva al dolor reducen la capacidad residual funcional, lo cual facilita la formación de atelectasias. Se sabe que el estado de choque y, de manera específica, la generación de radicales oxidativos inducidos por la reanimación, constituyen una causa importante de daño pulmonar agudo y ulterior (ARDS; cap. 322). Estos trastornos se caracterizan por edema pulmonar no cardiógeno originado por lesión difusa del endotelio capilar pulmonar y del epitelio alveolar, hipoxemia e infiltrados pulmonares difusos bilaterales. La hipoxemia es consecuencia de la perfusión de alvéolos hipoventilados o carentes de ventilación. La pérdida de sustancia tensioactiva y de volumen pulmonar combinada con aumento del edema intersticial y alveolar disminuye la distensibilidad pulmonar. El trabajo respiratorio y las necesidades de oxígeno de los músculos respiratorios son mayores.

RESPUESTA RENAL

La insuficiencia renal aguda (cap. 334), una complicación grave del estado de choque y de la hipoperfusión, es menos frecuente que en el pasado, gracias a la reposición enérgica y temprana de volumen. Hoy día, es mucho más frecuente que la necrosis tubular aguda resulte de las interacciones entre el estado de choque, la septicemia, la administración de sustancias nefrotóxicas (como aminoglucósidos y medios de contraste angiográficos) y rabdomiólisis; esta última puede ser especialmente grave en el traumatismo de los músculos estriados (del aparato locomotor). La respuesta fisiológica renal a la hipoperfusión es la conservación de agua y sal. Además de disminuir el flujo sanguíneo renal, el aumento de la resistencia arteriolar aferente explica la reducción del índice de filtración glomerular (GFR) que, junto con el incremento de aldosterona y vasopresina, ocasionan disminución de la diuresis. La lesión tóxica genera necrosis del epitelio tubular y obstrucción tubular por detritos celulares con retrodifusión del filtrado. El agotamiento de los depósitos renales de ATP que se produce con la hipoperfusión renal prolongada se relaciona con el posterior trastorno de la función renal.

TRASTORNOS METABÓLICOS

En el transcurso del estado de choque, se produce una alteración de los ciclos normales del metabolismo de los carbohidratos, los lípidos y las proteínas. A través del ciclo del ácido cítrico, la alanina, junto con el lactato (el cual se genera en la periferia a partir del piruvato si hay privación de oxígeno) facilitan la producción hepática de glucosa. Con la menor disponibilidad de oxígeno, la degradación de la glucosa a piruvato y, en última instancia, a lactato, representa una forma poco eficaz de uso de los sustratos, con una mínima producción neta de energía. Es preferible una proporción elevada entre lactato y piruvato plasmático, al lactato aislado como medida del metabolismo anaerobio y que refleja una perfusión hística deficiente. La eliminación mermada de triglicéridos exógenos combinada con mayor lipogénesis hepática incrementa de modo considerable la concentración sérica de triglicéridos. El catabolismo de las proteínas como sustrato energético aumenta, el equilibrio del nitrógeno es negativo y, si este proceso se prolonga, se produce un desgaste muscular pronunciado.

RESPUESTAS INFLAMATORIAS

La activación de la red extensa de sistemas mediadores proinflamatorios a través del sistema inmunitario innato contribuye de manera notable al avance del estado de choque y al desarrollo de lesión, falla e insuficiencia de múltiples órganos (fig. 324-2). En los individuos que sobreviven a la anomalía aguda, se produce una respuesta contrarreguladora endógena prolongada para "apagar" o equilibrar la respuesta proinflamatoria excesiva. Si el equilibrio se restablece, el paciente sale adelante. Si la respuesta es excesiva, se suprimen la inmunidad de adaptación y el enfermo estará predispuesto a padecer infecciones hospitalarias secundarias, que despiertan la respuesta inflamatoria y provocan MOF tardía.

Durante el estado de choque y el daño hístico, se activan mediadores humorales múltiples. La secuencia del complemento, que se activa a través de las vías tanto clásica como alterna, genera anafilatoxinas C3a y C5a (cap. 372e). La fijación directa del complemento a los tejidos dañados degenera en un complejo de ataque C5-C9, lo cual lesiona aún más a las células. La activación de la secuencia de la coagulación (cap. 141) provoca trombosis microvascular con fibrinólisis ulterior, lo cual induce episodios repetidos de isquemia y reperfusión. Los componentes del sistema de la coagulación (p. ej., trombina) son mediadores proinflamatorios potentes que inducen la expresión de moléculas de adherencia en las células endoteliales y la activación de los neutrófilos, situación que origina daño microvascular. Además, la coagulación activa la secuencia (cascada) de calicreína-cininógeno, lo que contribuye a la hipotensión.

Los eicosanoides son productos vasoactivos e inmunorreguladores del metabolismo del ácido araquidónico que comprenden las prostaglandinas (PG) y el tromboxano A_2, derivados de la ciclooxigenasa, así como los leucotrienos y las lipoxinas, derivados de la lipooxigenasa. El tromboxano A_2 es un potente vasoconstrictor que contribuye a la hipertensión pulmonar y a la necrosis tubular aguda del estado de choque. La PGI_2 y la PGE_2 son vasodilatadores potentes que facilitan la permeabilidad capilar y la formación de edema. Los leucotrienos de cisteinilo LTC_4 y LTD_4 son mediadores fundamentales de las secuelas vasculares de la anafilaxia, así como de los estados de estado de choque provocados por la septicemia o la lesión de los tejidos. El LTB_4 es una poderosa quimiotaxina y un secretagogo que estimula la formación de radicales reactivos del oxígeno. El factor activador plaquetario, un mediador fosfolipídico con enlaces éter y que contiene araquidonilo, causa vasoconstricción pulmonar, broncoconstricción, vasodilatación sistémica, aumento de la permeabilidad capilar y estimulación de macrófagos y neutrófilos para producir concentraciones mayores de mediadores de la inflamación.

El factor α de necrosis tumoral (TNF-α), generado por los macrófagos activados, reproduce componentes numerosos del estado de choque, incluidos hipotensión, acidosis láctica e insuficiencia respiratoria. La interleucina 1β (IL-1β), originalmente descrita como "pirógeno endógeno" y producido por los macrófagos fijos en los tejidos, es fundamental para la respuesta inflamatoria. Ambos se elevan mucho inmediatamente después de un traumatismo y el estado de choque. La IL-6, también generada principalmente por los macrófagos, tiene una respuesta máxima ligeramente

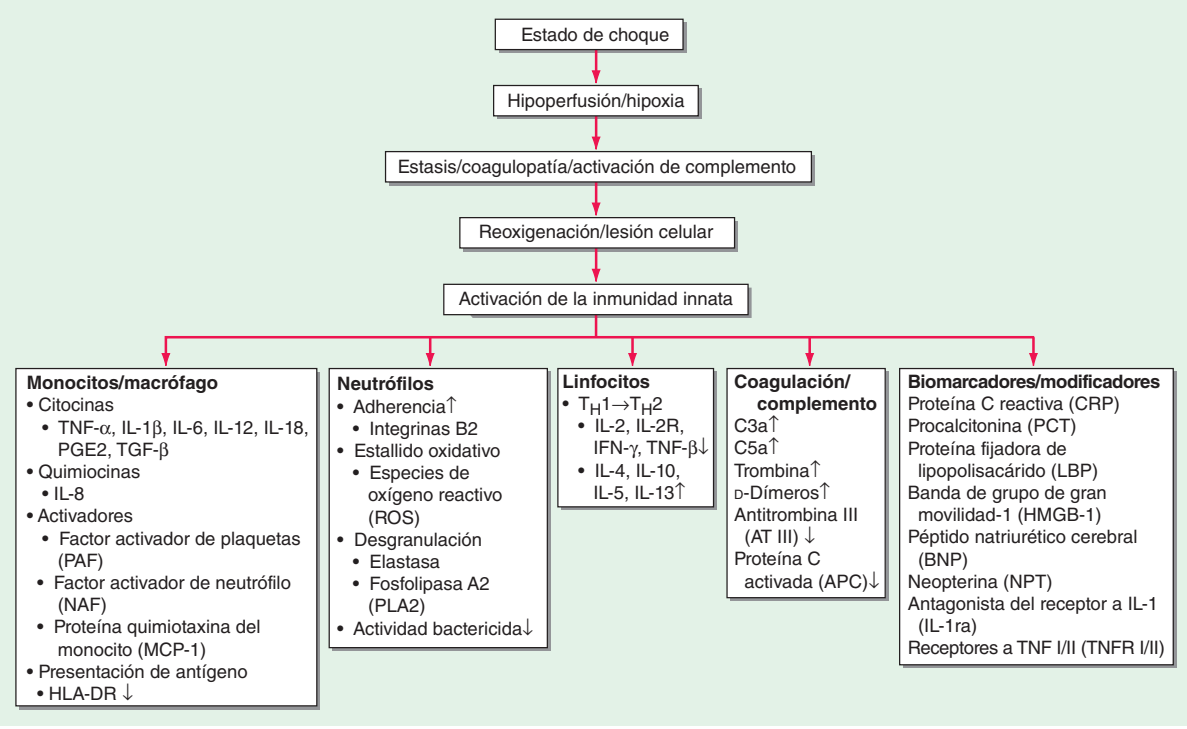


FIGURA 324-2. Un esquema de la respuesta inmunoinflamatoria del hospedador al estado de choque. IFN, interferón; IL, interleucina; PG, prostaglandina; TGF, factor de crecimiento tumoral; TNF, factor de necrosis tumoral.

más tardía, pero constituye el mejor elemento predictivo aislado de una recuperación prolongada y de MOF después del estado de choque. Las quimiocinas, como IL-8, son quimiotácticos potentes de neutrófilos y activadores que aumentan las moléculas de adherencia del neutrófilo para mejorar la agregación, la adherencia y la lesión del endotelio vascular. De manera normal, el endotelio genera una concentración reducida de NO, pero la respuesta inflamatoria estimula la isoforma inducible de óxido nítrico (iNOS), que se expresa de manera excesiva, generando radicales libres derivados de nitrosilo y oxígeno que son nocivos y contribuyen a la respuesta cardiovascular hiperdinámica y el daño de los tejidos en la septicemia.

Numerosas células inflamatorias, incluidos los neutrófilos, los macrófagos y las plaquetas, participan en el daño inducido por inflamación. La marginación de los neutrófilos activados en la microcirculación, constituye un dato patológico frecuente en el estado de choque que origina una lesión secundaria a la de la liberación de radicales de oxígeno nocivos, lipasas, principalmente PLA_2 y proteasas. La liberación de una concentración elevada de productos intermedios/especies de oxígeno reactivo (ROI/ROS) consume rápidamente los antioxidantes esenciales endógenos y genera lesión por radicales de oxígeno difusos. Los intentos más recientes para contener la lesión por isquemia-reperfusión comprenden el tratamiento con monóxido de carbono, sulfuro de hidrógeno y otras sustancias con la finalidad de reducir el estrés oxidativo. Los macrófagos fijos en los tejidos originan casi todos los mediadores importantes de la respuesta inflamatoria y organizan la evolución y la duración de la respuesta inflamatoria. Uno de los orígenes principales de la activación de monocitos-macrófagos son los receptores tipo *Toll* (TLR) de la membrana altamente conservados que reconocen DAMP como HMGB-1 y los modelos moleculares asociados a microorganismos patógenos (PAMP, *pathogen-associated molecular patterns*), como las endotoxinas liberadas después de la lesión hística y producidas por los microorganismos patógenos, respectivamente. Al parecer los TLR también son importantes en la inflamación crónica de la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y el rechazo de trasplantes. La variabilidad de las respuestas individuales es una predisposición genética que, en parte, es consecutiva a variantes de secuencias genéticas que repercuten en la función y la producción de diversos mediadores inflamatorios.

TRATAMIENTO ESTADO DE CHOQUE

VIGILANCIA

La atención de los pacientes en estado de choque debe realizarse en una ICU. Es necesaria la valoración cuidadosa y continua del estado fisiológico. Se deben vigilar de manera continua la presión arterial, a través de un catéter permanente, el pulso y la frecuencia respiratoria; debe colocarse una sonda de Foley para el control de la diuresis y valorar con frecuencia el estado mental. A los pacientes sedados se les permitirá despertar ("descanso de fármaco") a diario para valorar el estado neurológico y abreviar la duración del apoyo con el respirador.

Todavía hay polémica sobre las indicaciones para el empleo del catéter en la arteria pulmonar (PAC, catéter de Swan-Ganz) dirigido por flujo en la ICU. Un análisis reciente de Cochrane demostró que el PAC no modifica la mortalidad, estancia hospitalaria ni costo para los adultos en la ICU. La mayoría de los pacientes internados en la ICU puede tratarse sin riesgo sin el uso de un PAC. Sin embargo, en los enfermos con hemorragia constante de importancia, desplazamiento de líquido y disfunción cardiaca subyacente, un PAC es de utilidad, el cual se coloca por vía percutánea a través de la vena subclavia o la yugular, atravesando la circulación venosa central y las cavidades cardiacas derechas hasta la arteria pulmonar. Este catéter dispone de una boca proximal en la aurícula derecha y una distal en la arteria pulmonar para facilitar la infusión de fármacos y medir el gasto cardiaco. Se miden las presiones en la aurícula derecha y en la arteria pulmonar, y la presión capilar pulmonar de enclavamiento (PCWP, *pulmonary capillary wedge pressure*) sirve como aproximación a la presión en la aurícula izquierda. Los parámetros hemodinámicos normales se muestran en los **cuadros 272-2 y 324-2**.

El gasto cardiaco se mide por termodilución y se pueden emplear termistores de alta resolución para calcular el volumen telediastólico del ventrículo derecho con el fin de vigilar aún más la respuesta de las cavidades cardiacas derechas a la reanimación con líquidos. El PAC con una boca de oximetría tiene la ventaja adicional de permitir la vigilancia en línea de la saturación de oxígeno en sangre venosa mezclada, un índice importante de la perfusión hística. Las resistencias vasculares sistémica y pulmonar se calculan como el cociente del descenso de presión a través de estos lechos vasculares con respecto al gasto cardiaco **(cap. 272)**. Las mediciones del contenido de oxígeno en sangre arterial y venosa, unidas al gasto cardiaco y a la concentración de hemoglobina, permiten calcular el aporte, el consumo y el cociente de extracción de oxígeno **(cuadro 324-3)**. En el **cuadro 324-4**, se muestran los modelos hemodinámicos vinculados con las diversas modalidades del estado de choque.

En la reanimación del estado de choque es fundamental restablecer rápidamente la perfusión hística y optimizar el suministro de oxígeno, la hemodinámica y la función cardiaca. Un objetivo razonable del tra-

CUADRO 324-2 Parámetros hemodinámicos normales

Parámetro	Cálculo	Valores normales
Gasto cardiaco (CO)	SV × HR	4-8 L/min
Índice cardiaco (CI)	CO/BSA	2.6-4.2 (L/min)/m^2
Volumen sistólico (SV)	CO/HR	50-100 mL/latido
Resistencia vascular sistémica (SVR)	([MAP − RAP]/CO) × 80	700-1 600 dinas · s/cm^5
Resistencia vascular pulmonar (PVR)	([PAP_m − PCWP]/CO) × 80	20-130 dinas · s/cm^5
Trabajo sistólico de ventrículo izquierdo (LVSW)	SV(MAP − PCWP) × 0.0136	60-80 g-m/latido
Trabajo sistólico de ventrículo derecho (RVSW)	SV(PAP_m − RAP)	10-15 g-m/latido

Abreviaturas: HR, frecuencia cardiaca; BSA, área de superficie corporal; MAP, presión arterial media; RAP, presión de aurícula derecha; PAP_m, presión de arteria pulmonar media; PCWP, presión capilar pulmonar de enclavamiento; CO, gasto cardiaco; CI, índice cardiaco; SV, volumen sistólico; SVR, resistencia vascular sistémica; PVR, resistencia vascular pulmonar; LVSW, trabajo sistólico de ventrículo izquierdo; RVSW, trabajo sistólico de ventrículo derecho.

tamiento es normalizar la saturación de oxígeno en sangre venosa mezclada y el cociente arteriovenoso de extracción de oxígeno. Para facilitar el aporte de oxígeno, es factible aumentar la masa eritrocítica, la saturación arterial de oxígeno y el gasto cardiaco, de manera aislada o simultánea. El aumento de aporte de oxígeno que no se acompaña de incremento del consumo implica que su disponibilidad es adecuada y que su consumo no depende del flujo. Por el contrario, la elevación en el consumo de oxígeno con un mayor aporte significa que su suministro era insuficiente. Sin embargo, es necesario tener cuidado durante la interpretación por la relación existente entre un mayor suministro de oxígeno, el trabajo cardiaco y el consumo de oxígeno. Cuando la resistencia vascular general disminuye al mismo tiempo que se incrementa el gasto cardiaco significa que la vasoconstricción compensadora se está invirtiendo conforme mejora la perfusión hística. Al establecer la expansión paso a paso del volumen sanguíneo sobre el rendimiento cardiaco, es posible identificar la precarga ideal (ley de Starling). En la **figura 324-3** se muestra un algoritmo para la reanimación del paciente en estado de choque.

CUADRO 324-3 Cálculos para el transporte de oxígeno

Parámetro	Cálculo	Valores normales
Capacidad oxífora de la hemoglobina		1.39 mL/g
Concentración de O_2 en plasma		PO_2 × 0.0031
Concentración de O_2 arterial (Cao_2)	1.39 Sao_2 + 0.0031 Pao_2	20 vol%
Concentración de O_2 venosa (Cvo_2)	1.39 Svo_2 + 0.0031 Pvo_2	15.5 vol%
Diferencia de O_2 arteriovenosa (Cao_2 − Cvo_2)	1.39 (Sao_2 − Svo_2) + 0.0031 (Pao_2 × Pvo_2)	3.5 vol%
Suministro de oxígeno (Do_2)	Cao_2 × CO (L/min) 10 (100 mL/L) 1.39 Sao_2 × CO × 10	800-1 600 mL/min
Captación de oxigeno (Vo_2)	(Cao_2 − Cvo_2) × CO × 10 1.39 (Sao_2 − Svo_2) × CO × 10	150-400 mL/min
Índice de suministro de oxígeno (Do_2I)	Do_2/BSA	520-720 (mL/min)/m^2
Índice de captación de oxígeno (Vo_2I)	Vo_2/BSA	115-165 (mL/min)/m^2
Razón de extracción de oxígeno (O_2ER)	[1 − (Vo_2/Do_2)] × 100	22-32%

Abreviaturas: BSA, superficie corporal; CO, gasto cardiaco; Po_2, presión parcial de oxígeno; Pao_2, presión parcial de oxígeno en sangre arterial; Pvo_2, presión parcial de oxígeno en sangre venosa; Sao_2, saturación de hemoglobina con O_2 en sangre arterial; Cvo_2, saturación de hemoglobina con O_2 en sangre venosa.

CUADRO 324-4 Características fisiológicas de las diversas modalidades del estado de choque

Modalidad	CVP y PCWP	Gasto cardiaco	Resistencia vascular sistémica	Saturación de O_2 en sangre venosa
Hipovolémico	↓	↓	↑	↓
Cardiógeno	↑	↓	↑	↓
Séptico				
Hiperdinámico	↓↑	↑	↓	↑
Hipodinámico	↓↑	↓	↑	↓↑
Traumático	↓	↓↑	↑↓	↓
Neurógeno	↓	↓	↓	↓
Hiposuprarrenal	↓	↓	=↓	↓

Abreviaturas: CVP, presión venosa central; PCWP, presión capilar pulmonar de enclavamiento.

MODALIDADES ESPECÍFICAS DE ESTADO DE CHOQUE

ESTADO DE CHOQUE HIPOVOLÉMICO

Éste constituye la variedad más frecuente y se debe a la merma de la masa eritrocítica y plasma por una hemorragia o la reducción del volumen plasmático aislado por secuestro de líquido extravascular o por pérdidas insensibles, urinarias o digestivas. La respuesta fisiológica normal a la hipovolemia es mantener la perfusión de cerebro y corazón mientras se hace lo posible por restablecer el volumen sanguíneo circulante efectivo. Se observa aumento de la actividad simpática, hiperventilación, colapso de los vasos de capacitancia venosa, liberación de hormonas de estrés y expansión del volumen intravascular mediante el reclutamiento de líquido intersticial e intracelular, así como reducción de la diuresis.

La hipovolemia leve (≤20% del volumen sanguíneo) provoca taquicardia leve con relativamente pocos signos externos, en especial en el paciente joven que reposa en decúbito dorsal **(cuadro 324-5)**. Con la hipovolemia moderada (~20 a 40% de la volemia) el enfermo presenta ansiedad creciente y taquicardia; aunque se puede mantener una presión arterial normal en decúbito dorsal, tal vez se observe una importante hipotensión postural y taquicardia. Si la hipovolemia es intensa (≥40% de la volemia) aparecen los signos clásicos de estado de choque; la presión arterial desciende y se torna inestable incluso en decúbito dorsal y el paciente manifiesta taquicardia, oliguria, agitación o confusión acentuada. La perfusión del SNC se mantiene bien hasta que el estado de choque se agrava. Por tanto, el embotamiento mental es un signo clínico ominoso. La transición de un estado de choque hipovolémico leve a uno grave puede ser gradual o muy rápida. Si no se corrige pronto el estado de choque, en especial en los pacientes de edad avanzada y en sujetos con enfermedades relacionadas, la muerte es inminente. Es estrecho el margen temporal entre las alteraciones del estado de choque grave que pueden corregirse con una reanimación aguda y las propias de la descompensación progresiva y la lesión celular irreversible.

Diagnóstico El estado de choque hipovolémico se diagnostica con facilidad cuando existen signos de inestabilidad hemodinámica y hay indicios del origen de la disminución de volumen. El diagnóstico resulta más difícil cuando la fuente de la hemorragia permanece oculta, como en el tubo digestivo, o cuando sólo hay disminución del volumen plasmático. Después de una hemorragia aguda, los valores de hemoglobina y de hematocrito no se modifican hasta que se han producido los desplazamientos de líquido compensadores o se han administrado líquidos exógenos. Por tanto, un hematocrito inicial normal no excluye una pérdida de sangre importante. Las pérdidas de plasma provocan hemoconcentración y, la pérdida de agua libre, hipernatriemia. Estos datos deben sugerir la presencia de hipovolemia.

Es indispensable distinguir entre estado de choque hipovolémico y estado de choque cardiógeno **(cap. 326)** puesto que, si bien ambos responden inicialmente al volumen, el tratamiento definitivo es muy distinto. Ambas variedades se acompañan de gasto cardiaco reducido y una respuesta simpática compensadora caracterizada por taquicardia y elevación de la resistencia vascular sistémica. No obstante, los signos en el estado de choque cardiógeno de distensión venosa yugular, estertores y galope de S_3 lo diferencian del estado de choque hipovolémico y significa que la expansión constante del volumen es peligrosa puesto que puede causar disfunción ulterior de los órganos.

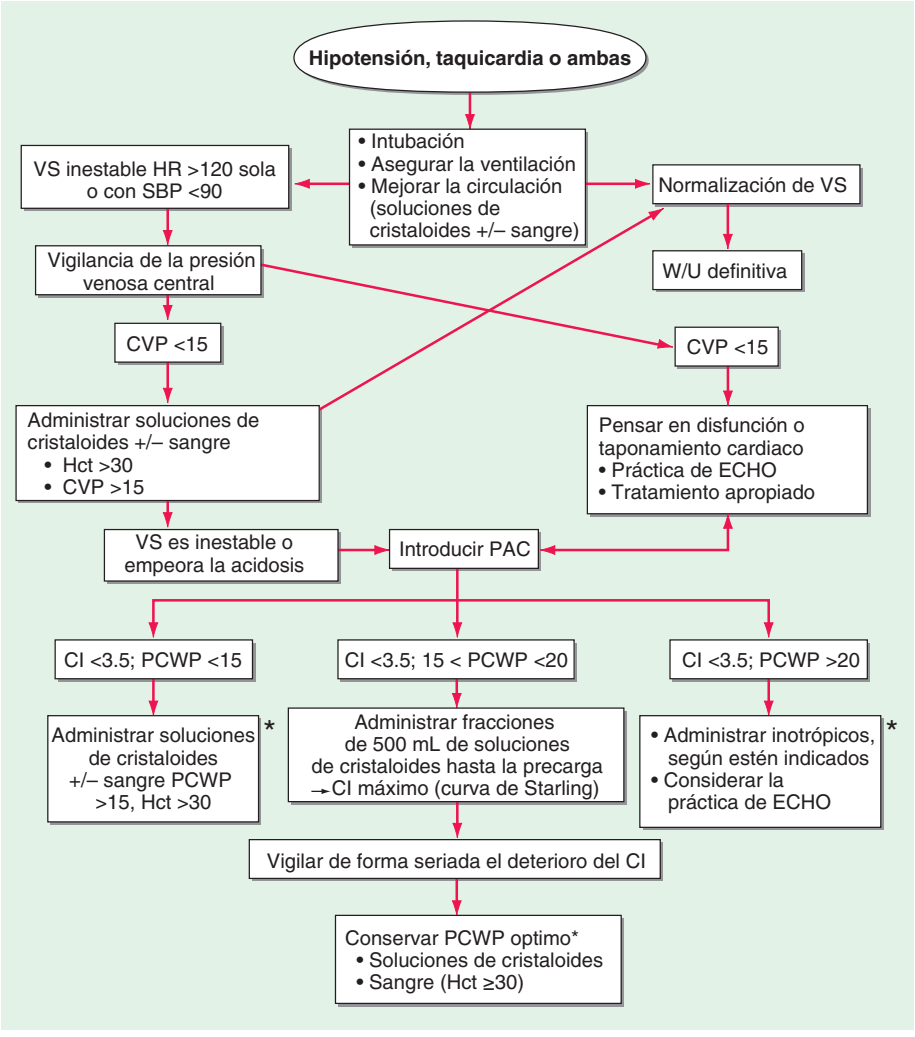


FIGURA 324-3. Algoritmo para la reanimación del paciente en estado de choque. * Vigile la Svo_2, el SVRI y el RVEDVI como indicadores adicionales de la perfusión y la hipovolemia. Considere la posibilidad de CI ajustado según la edad. CI, índice cardiaco en (L/min)/m^2; CVP, presión venosa central; ECHO, ecocardiografía; Hct, hematocrito; HR, frecuencia cardiaca; PAC, catéter en la arteria pulmonar; PCWP, presión capilar pulmonar de enclavamiento en mmHg; RVEDVI, índice de volumen telediastólico del ventrículo derecho; SBP, presión sistólica; SVo_2, saturación de hemoglobina con O_2 en sangre venosa; SVRI, índice de resistencia vascular general; VS, signos vitales; W/U, investigación.

TRATAMIENTO ESTADO DE CHOQUE HIPOVOLÉMICO

Para la reanimación inicial, se requiere una reexpansión rápida del volumen intravascular circulante y las acciones necesarias para contener las mermas en curso. De acuerdo con la Ley de Starling **(cap. 265e)**, el volumen por latido y el gasto cardiaco se elevan al aumentar la precarga. Después de la reanimación, la elasticidad de los ventrículos permanece reducida puesto que aumenta el líquido intersticial en el miocardio. Por consiguiente, a menudo se necesitan presiones elevadas de llenado para preservar el rendimiento ventricular.

CUADRO 324-5 Estado de choque hipovolémico

Leve (<20% del volumen sanguíneo)	Moderado (20 a 40% del volumen sanguíneo)	Grave (>40% del volumen sanguíneo)
Frialdad de extremidades	Cuadro clínico igual y además:	Cuadro clínico inicial igual y además:
Prolongación del tiempo de llenado capilar	Taquicardia	Inestabilidad hemodinámica
Diaforesis	Taquipnea	Taquicardia intensa
Colapso de venas	Oliguria	Hipotensión
Ansiedad	Cambios posturales	Deterioro del estado psíquico (coma)

La restitución de volumen se instituye al administrar con rapidez solución salina isotónica (con cuidado de evitar una acidosis hiperclorémica al faltar el amortiguamiento del bicarbonato y al sustituir un exceso de cloruro) o alguna otra solución salina equilibrada, como la de Ringer con lactato (teniendo en cuenta la presencia de potasio y la posibilidad de disfunción renal), a través de un catéter intravenoso grande. Es variable la información, principalmente sobre la lesión por traumatismo craneoencefálico (TBI), acerca de los beneficios que aportan las pequeñas cantidades de solución salina hipertónica para restablecer con mayor rapidez la presión arterial, pero dicha información tiende a demostrar mejor supervivencia supuestamente a causa de la inmunomodulación. Tampoco se ha demostrado un beneficio claro del coloide y, en los pacientes traumatizados, su administración se acompaña de mayor mortalidad, principalmente en pacientes con TBI. El suministrar 2 a 3 L de solución salina a lo largo de 20 a 30 min debe restablecer los parámetros hemodinámicos normales. La inestabilidad hemodinámica es prueba de que el estado de choque no se ha revertido, hay hemorragia en curso o ambas situaciones a la vez, o bien hay alguna otra pérdida de volumen. La hemorragia continua, con una concentración de hemoglobina que desciende hasta ≤100 g/L (10 g/100 mL) requiere una transfusión de sangre, de preferencia de banco, recientemente cruzada (<14 días). Estos pacientes suelen padecer alguna coagulopatía por deficiencia de los factores de la coagulación en los cristaloides y los concentrados de eritrocitos (PRBC) de banco de sangre. Al parecer la supervivencia mejora si se proporciona de manera temprana algún componente hemático durante las transfusiones masivas (plasma fresco congelado [FPP, *fresh-frozen plasma*] y plaquetas)

en una proporción cercana de 1:1 de PRBC/FFP. En las urgencias extremas, se pueden utilizar PRBC específicos para el grupo sanguíneo O negativo. Después de una hipovolemia intensa o prolongada, muchas veces es necesario suministrar algún inotrópico, como norepinefrina, vasopresina o dopamina para mantener la función ventricular, *pero sólo después* de haber restablecido el volumen sanguíneo. Si se aumenta la vasoconstricción periférica sin haber sustituido lo suficiente el volumen sanguíneo, se desgastan los tejidos y aparece insuficiencia orgánica. Una vez que la hemorragia se contiene y el paciente se ha estabilizado, las transfusiones de sangre se detienen a menos que la hemoglobina se encuentre <~7 g/100 mL. Los estudios han demostrado que la supervivencia es más prolongada en quienes reciben este protocolo restrictivo de transfusiones sanguíneas.

Para una reanimación correcta, también es necesario proporcionar apoyo respiratorio. En todos los casos, se administra oxígeno complementario y muchas veces se requiere intubar para conservar la oxigenación arterial. Después de la reanimación en un estado de choque hemorrágico aislado, por lo general el daño de órganos terminales es menor que después de un estado de choque séptico o traumático. Quizá la razón es la ausencia de una activación masiva de la respuesta inmunitaria inflamatoria innata con el daño y la insuficiencia inespecífica de varios órganos.

ESTADO DE CHOQUE TRAUMÁTICO

El estado de choque consecutivo a un traumatismo es, en gran parte, a causa de una hemorragia. Sin embargo, incluso después de contener el sangrado, estos pacientes siguen perdiendo volumen plasmático hacia el intersticio de los tejidos dañados. Esta pérdida de líquido consta de respuestas inflamatorias inducidas por la lesión, las cuales contribuyen al daño secundario de la microcirculación. Los DAMP liberados del tejido lesionado inducen mediadores proinflamatorios que son reconocidos por los receptores altamente conservados de la membrana de la familia de los TLR (véase antes "Respuestas inflamatorias"). Estos receptores en las células del sistema inmunitario innato, principalmente los monocitos circulantes, los macrófagos fijos en tejidos y las células dendríticas, constituyen activadores potentes de un fenotipo proinflamatorio excesivo en respuesta al daño celular. Esto causa una lesión secundaria de los tejidos y mala distribución de la circulación, lo cual acentúa la isquemia hística y causa insuficiencia de múltiples órganos. Además, la lesión estructural directa de corazón, tórax o cabeza también contribuye al estado de choque. Por ejemplo, el taponamiento pericárdico o el neumotórax por tensión reducen el llenado ventricular, mientras que la contusión miocárdica deprime la contractilidad del miocardio.

TRATAMIENTO ESTADO DE CHOQUE TRAUMÁTICO

Cuando es imposible mantener la presión sistólica ≥90 mmHg después de una hipovolemia por un traumatismo, la mortalidad es hasta de ~50%. Para evitar esta descompensación de los mecanismos hemostáticos, es necesario instituir el tratamiento de inmediato.

Dentro del tratamiento inicial del paciente lesionado grave, es importante estar pendiente del "ABC" (*airway, breathing and circulation*) de la reanimación: asegurar la permeabilidad de las vías respiratorias, una respiración adecuada y establecer un volumen sanguíneo suficiente para la circulación. La hemorragia activa se contiene de inmediato. Asimismo, las fracturas se estabilizan lo más pronto posible, los tejidos desvitalizados o contaminados se desbridan y los hematomas se evacuan, medidas que reducen la respuesta inflamatoria ulterior a la agresión inicial y llevan al mínimo la liberación de DAMP en los tejidos dañados, con lesión difusa de los órganos. De igual modo, los antioxidantes endógenos complementarios reducen la insuficiencia orgánica y la mortalidad ulteriores.

ESTADO DE CHOQUE CARDIÓGENO

Véase el capítulo 326.

ESTADO DE CHOQUE CARDIÓGENO COMPRESIVO

Con la compresión extrínseca, el corazón y las estructuras circundantes pierden elasticidad y, por tanto, las presiones normales de llenado generan un llenado diastólico y un volumen sistólico deficientes. La sangre o el líquido dentro del saco pericárdico poco elástico generan taponamiento **(cap. 288)**. Cualquier causa que eleve la presión intratorácica, como un neumotórax por tensión, herniación de las vísceras abdominales a través de una hernia diafragmática o una presión positiva excesiva en el respirador originan estado de choque cardiógeno compresivo, lo cual impide al mismo tiempo el retorno venoso y la precarga. Si bien al principio responde al aumento de la presión de llenado cuando el volumen se expande, conforme la compresión se incrementa, el estado de choque cardiógeno recurre. La ventana de oportunidad que se obtiene con la carga de volumen es muy breve antes de que recurra el estado de choque irreversible. En estos casos, el diagnóstico y las acciones deben ser de urgencia.

Por lo general, el diagnóstico de estado de choque cardiógeno compresivo se basa en los signos, las radiografías de tórax y la ecocardiografía. Este diagnóstico es más difícil de establecer cuando hay un traumatismo con hipovolemia y compresión cardiaca simultáneas. El dato clásico de taponamiento pericárdico comprende la tríada de hipotensión, distensión de las venas del cuello y ruidos cardiacos amortiguados **(cap. 288)**. Este tipo de choque algunas veces se acompaña de pulso paradójico (es decir, reducción de la presión sistólica >10 mmHg durante la inspiración). Este diagnóstico se confirma por medio de una ecocardiografía y el tratamiento consiste en realizar una pericardiocentesis de inmediato o una ventana pericárdica subxifoidea. El neumotórax por tensión provoca reducción ipsolateral de los ruidos respiratorios, desviación de la tráquea hacia el lado contrario del hemitórax enfermo y distensión venosa yugular. Algunos datos radiográficos son aumento del volumen intratorácico, depresión del diafragma en el hemitórax afectado y desviación del mediastino hacia el lado contralateral. Es importante descomprimir el tórax de inmediato con base en los signos, sin esperar la radiografía de tórax. La salida de aire y el restablecimiento de la dinámica cardiovascular normal son tanto diagnósticos como terapéuticos.

ESTADO DE CHOQUE SÉPTICO

Véase el capítulo 325.

ESTADO DE CHOQUE NEURÓGENO

La interrupción de los impulsos vasomotores simpáticos después de una lesión medular alta, desplazamiento accidental de la anestesia raquídea en sentido cefálico o un traumatismo craneoencefálico devastador generan estado de choque neurógeno. Además de la dilatación arteriolar, la dilatación venosa causa encharcamiento en el sistema venoso, lo cual reduce el retorno venoso y el gasto cardiaco. Las extremidades son calientes, a diferencia de lo que sucede durante el enfriamiento inducido por vasoconstricción simpática en el estado de choque hipovolémico o cardiógeno. El tratamiento implica afrontar de manera simultánea la hipovolemia relativa y la pérdida del tono vasomotor. Se requerirían cantidades excesivas de líquido para restablecer la normalidad hemodinámica. Una vez que se ha descartado hemorragia, tal vez se necesite noradrenalina o un fármaco adrenérgico α puro (fenilefrina) para aumentar la resistencia vascular y mantener una presión arterial media que sea adecuada.

ESTADO DE CHOQUE HIPOSUPRARRENAL

(Véase también el cap. 406) La respuesta normal del hospedador al estrés por una enfermedad, una intervención quirúrgica o un traumatismo requiere aumento de la secreción de cortisol por las glándulas suprarrenales hasta concentraciones mayores a las necesarias en condiciones normales. El estado de choque hiposuprarrenal se produce en situaciones en las que una insuficiencia suprarrenal no detectada complica la respuesta del hospedador al estrés inducido por una enfermedad aguda o una intervención importante. Se puede producir insuficiencia corticosuprarrenal como consecuencia de la administración crónica de dosis altas de glucocorticoides exógenos. Además, estudios recientes han demostrado que las estancias prolongadas en situación crítica en una ICU pueden inducir un estado hiposuprarrenal relativo. Otras causas menos frecuentes son insuficiencia suprarrenal consecutiva a atrofia idiopática, uso de etomidato para intubar, tuberculosis, metástasis, hemorragia bilateral y amiloidosis. El estado de choque generado por insuficiencia suprarrenal se caracteriza por un decremento de la resistencia vascular sistémica, hipovolemia y disminución del gasto cardiaco. El diagnóstico de insuficiencia suprarrenal se puede establecer mediante una prueba de estimulación con hormona adrenocorticotrópica (ACTH).

TRATAMIENTO ESTADO DE CHOQUE POR INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

En el paciente con inestabilidad hemodinámica persistente, se administra fosfato sódico de dexametasona en dosis de 4 mg por vía intravenosa. Es preferible este fármaco cuando se requiere el tratamiento empírico en virtud de que, a diferencia de la hidrocortisona, no interfiere en la prueba de estimulación de la ACTH. Si se establece el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal absoluta o relativa, según se muestra por la falta de respuesta a la estimulación con corticotropina (cortisol ≤9 µg/100 mL de cambio después de la estimulación), el paciente tiene un riesgo reducido de defunción si se trata con hidrocortisona, en dosis de 100 mg cada 6 a 8 h y se ajusta de modo gradual a medida que el paciente logra la estabilidad hemodinámica. Se requiere restitución simultánea de volumen y apoyo con fármaco vasopresor. No está clara la necesidad del uso simultáneo de mineralocorticoide.

TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS

Las aminas simpaticomiméticas dobutamina, dopamina y norepinefrina se utilizan ampliamente en el tratamiento de todas las formas de estado de choque. La dobutamina es cardiotónica con la reducción simultánea de la poscarga y, por tanto, la minimización del consumo cardiaco de oxígeno aumenta a medida que se incrementa el gasto cardiaco. La dopamina es un cardiotónico y cronótropo que también apoya la resistencia vascular en los pacientes cuya presión arterial no tolerará la dilatación vascular periférica. La noradrenalina apoya principalmente la presión arterial a través de la vasoconstricción e incrementa el consumo de oxígeno por el miocardio, en tanto que impone a los tejidos con riego sanguíneo limitado, como las extremidades y los órganos esplácnicos, riesgo de necrosis, pero también es cardiotónica sin ser cronótropa. Cada vez se utiliza más la arginina-vasopresina (ADH) para aumentar la poscarga; asimismo, ésta quizá protege mejor el riego de los órganos vitales y previene la vasodilatación patológica.

RECALENTAMIENTO

La hipotermia es una consecuencia adversa frecuente de la administración masiva de volumen **(cap. 478e)**. El suministro de una gran cantidad de hemoderivados refrigerados y soluciones cristaloides a temperatura ambiental reduce rápidamente la temperatura central cuando el líquido no pasa por un calentador. La hipotermia deprime la contractilidad cardiaca, lo cual reduce el gasto cardiaco y el aporte y la utilización de oxígeno. La hipotermia, en especial con temperaturas <35°C, altera de manera directa la coagulación, y a veces provoca una coagulopatía importante. El calentamiento rápido a >35°C disminuye de modo notable la necesidad de hemoderivados y mejora la función cardiaca. El método más eficaz de recalentamiento son los calentadores externos de contracorriente a través de una canalización de la arteria y la vena femorales. Este proceso no requiere bomba y puede recalentar 30 a 35°C en 30 a 60 min.

325 Septicemia y estado de choque séptico

Robert S. Munford

DEFINICIONES

(Cuadro 325-1) Los animales elaboran respuestas tanto circunscritas como generalizadas contra los microorganismos que atraviesan sus barreras epiteliales y penetran en los tejidos profundos. Los signos cardinales de la respuesta generalizada, a menudo llamados en conjunto *síndrome de respuesta inflamatoria sistémica* (SIRS, *systemic inflammatory response syndrome*), son fiebre o hipotermia, leucocitosis o leucopenia, taquipnea y taquicardia.

Hasta la fecha, las tentativas para concebir definiciones precisas para la reacción generalizada nociva a la infección ("septicemia") no han generado especificidad útil desde el punto de vista clínico, en parte porque las respuestas generalizadas a infección, traumatismos y otras tensiones fisiológicas importantes son muy similares. Por lo regular, cuando se comprueba o sospecha fuertemente una causa infecciosa y la respuesta provoca hipofunción de órganos no infectados, se debe utilizar el término *septicemia*. El término *choque séptico* se refiere a la septicemia acompañada de hipotensión que no se puede corregir con líquidos.

CUADRO 325-1 Definiciones utilizadas para describir el estado del paciente séptico

Bacteriemia	Presencia de bacterias en sangre, demostrada por hemocultivos positivos
Signos de posible respuesta generalizada nociva	Dos o más de las siguientes: 1) fiebre (temperatura bucal >38°C) o hipotermia (<36°C); 2) taquipnea (>24 respiraciones/min); 3) taquicardia (frecuencia cardiaca >90 latidos/min); 4) leucocitosis (>12 000/µL), leucopenia (<4 000/µL) o >10% bandas
Septicemia (septicemia grave)	Respuesta nociva del hospedador a la infección; reacción generalizada a una infección comprobada o sospechosa y cierto grado de hipofunción de algún órgano; por ejemplo: 1. *Cardiovascular:* presión sistólica ≤90 mmHg o presión media ≤70 mmHg que responde a la administración de líquidos IV 2. *Renal:* gasto urinario <0.5 mL/kg/h durante una hora, no obstante la reanimación adecuada con líquidos 3. *Respiratorio:* Pao_2/Fio_2 ≤250 o, cuando el pulmón es el único órgano disfuncional, ≤200 4. *Hemáticos:* recuento plaquetario <80 000/µL o reducción de 50% en dicho recuento desde la cifra más alta en los últimos 3 días 5. *Acidosis metabólica inexplicable:* pH ≤7.30 o déficit de bases ≥5.0 meq/L y lactato plasmático >1.5 veces el límite superior normal del laboratorio de referencia
Choque séptico	Septicemia con hipotensión (presión sistólica <90 mmHg o 40 mmHg menor que la presión arterial normal del paciente) por lo menos durante una hora no obstante la administración suficiente de líquidos[a] *o* Necesidad de vasopresores para mantener la presión sistólica ≥90 mmHg o la presión media ≥70 mmHg
Choque séptico resistente	Choque séptico que se prolonga durante más de una hora y no responde a los líquidos ni presores

[a] La reanimación con líquidos se considera adecuada cuando la presión de enclavamiento de la arteria pulmonar es ≥12 mmHg o la presión venosa central es ≥8 mmHg.

ETIOLOGÍA

La reacción generalizada a cualquier tipo de microorganismo en ocasiones es nociva. No es indispensable la invasión microbiana de la circulación puesto que la inflamación circunscrita también desencadena disfunción de órganos a distancia e hipotensión. De hecho, los hemocultivos revelan bacterias u hongos sólo en alrededor de 20 a 40% de los casos de septicemia y en 40 a 70% de los sujetos con choque séptico. En un estudio de prevalencia de 14 414 pacientes en unidades de cuidados intensivos (ICU, *intensive care unit*) de 75 países en 2007, 51% de los sujetos se consideró infectado. La más frecuente fue la infección respiratoria (64%). Se obtuvieron resultados microbiológicos positivos en 70% de los individuos considerados infectados; de las cepas aisladas, 62% correspondió a bacterias gramnegativas (las más frecuentes fueron *Pseudomonas* y *Escherichia coli*); 47%, a grampositivas (principalmente *Staphylococcus aureus*), y 19% a hongos (*Candida*). Esta distribución es similar a la que se publicó 10 años antes en ocho hospitales académicos de Estados Unidos **(cuadro 325-2)**. En los pacientes con hemocultivo negativo, la causa a menudo se establece al cultivar o examinar bajo microscopio el material infectado de un sitio; también se utiliza la identificación específica del DNA o el RNA microbiano en muestras de sangre o tejido. En algunas series de casos, la mayoría de los pacientes con cuadro clínico de septicemia o choque séptico no mostró información microbiológica.

CUADRO 325-2 Microorganismos presentes en un episodio de septicemia grave en ocho centros médicos académicos

Microorganismo	Episodios con infección hematógena (%) (*n* = 436)	Episodios con infección demostrada, pero sin infección hematógena (%) (*n* = 430)	Total de episodios (%) (*n* = 866)
Bacterias gramnegativas[a]	35	44	40
Bacterias grampositivas[b]	40	24	31
Hongos	7	5	6
Polimicrobiana	11	21	16
Microorganismos patógenos clásicos[c]	<5	<5	<5

[a] Enterobacterias, *Pseudomonas, Haemophilus*, otras bacterias gramnegativas. [b] *Staphylococcus aureus*, estafilococo coagulasa negativo, enterococos, *Streptococcus pneumoniae,* otros estreptococos, otras bacterias grampositivas. [c] Como *Neisseria meningitidis, S. pneumoniae, Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pyogenes.*

Fuente: Adaptado de KE Sands *et al.:* JAMA 278:234, 1997.

EPIDEMIOLOGÍA

La septicemia grave contribuye a >200 000 muertes anuales en Estados Unidos. La frecuencia de septicemia grave y estado de choque séptico ha aumentado en los últimos 30 años y hoy día el número anual de casos es >750 000 (aproximadamente tres por 1 000 habitantes). Cerca de 33% de los casos ocurre en pacientes con otras enfermedades graves. La frecuencia y la mortalidad vinculadas con la septicemia se incrementan con la edad y los trastornos concomitantes. La frecuencia progresiva de septicemia grave en Estados Unidos se atribuye a la población cada vez más senil, la mayor longevidad de los sujetos con enfermedades crónicas y la frecuencia relativamente alta con la que los pacientes con sida padecen septicemia. También contribuyen el uso extendido de inmunodepresores, los catéteres a permanencia y los dispositivos mecánicos. En el estudio internacional de prevalencia en la ICU antes mencionado, la mortalidad entre los pacientes infectados (33%) fue mucho mayor que la de los no infectados (15%).

Las infecciones bacterianas invasoras constituyen causas importantes de muerte en todo el mundo, principalmente en niños pequeños. Por ejemplo, en el África subsahariana, la búsqueda escrupulosa de hemocultivos positivos demostró que la bacteriemia extrahospitalaria corresponde por lo menos a 25% de las muertes de niños mayores de un año de edad. Las bacterias que se aislaron con más frecuencia fueron *Salmonella* distinta a las de tifoidea, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Escherichia coli.* Muchos niños con bacteriemia padecían sida o se encontraban sumamente desnutridos.

FISIOPATOLOGÍA

En la mayor parte de los casos de septicemia grave, ésta es desencadenada por bacterias u hongos que de manera normal no causan enfermedades generalizadas en las personas sin anomalías inmunitarias (cuadro 325-2). Para sobrevivir en el cuerpo humano, estos microorganismos a menudo explotan deficiencias en las defensas del hospedador, de un catéter a permanencia o algún otro material extraño o de los catéteres utilizados para drenar líquido que se obstruyen. Por el contrario, los microorganismos patógenos esquivan las defensas innatas puesto que: 1) carecen de moléculas que puedan reconocer los receptores del hospedador (véase adelante) o 2) elaboran toxinas u otros factores de virulencia. En ambos casos, el organismo construye una reacción inflamatoria vigorosa que tiene como resultado septicemia grave sin aniquilar a los invasores. Otras veces la respuesta séptica es inducida por exotoxinas microbianas que actúan como superantígenos (p. ej., toxina 1 del síndrome de estado de choque tóxico; **cap. 172**) así como por muchos virus patógenos.

Mecanismos del hospedador para detectar microorganismos Los animales poseen mecanismos notablemente sensibles para reconocer y responder a las moléculas microbianas muy conservadas. El ejemplo mejor estudiado es el reconocimiento del fragmento lipídico A de los lipopolisacáridos (LPS, también llamado *endotoxina*; **cap. 145e**). Una proteína del hospedador (proteína fijadora de LPS) se une al lípido A y transfiere el LPS al CD14 en la superficie de monocitos, macrófagos y neutrófilos. A continuación, se traslada el LPS a MD-2, el cual se encuentra unido al receptor tipo Toll (TLR, *Toll-like receptor*) 4 para formar un complejo molecular que traslada la señal de reconocimiento de LPS hacia el interior de la célula. Esta señal desencadena rápidamente la producción y la liberación de mediadores, como el factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*; véase más adelante), que amplifican la señal de los LPS y la transmiten a otras células y tejidos. El péptido glucano y los lipopéptidos bacterianos desencadenan respuestas en animales que por lo general son similares a las que causan los LPS; si bien estas moléculas pueden transferirse por medio de CD14, actúan de manera recíproca con TLR distintos. El poseer numerosos complejos de receptores basados en los TLR (hasta ahora se han identificado 10 de ellos en el ser humano) permite que los animales reconozcan muchas moléculas microbianas conservadas; otros comprenden lipopéptidos (TLR2/1, TLR2/6), flagelina (TLR5), secuencias submetiladas de DNA CpG (TLR9), RNA monocatenario (TLR7, 8) y RNA bicatenario (TLR3). La capacidad que poseen algunos TLR para funcionar como receptores de ligandos del hospedador (p. ej., hialuronidasas, heparansulfato, ácidos grasos saturados, caja 1 del grupo de alta movilidad) despierta la posibilidad de que también participen en la producción de estados no infecciosos similares a la septicemia. Otras proteínas que reconocen patrones del hospedador, y que son importantes para detectar la invasión microbiana, comprenden las proteínas intracelulares NOD1 y NOD2, las cuales reconocen fragmentos de peptidoglucano bacteriano; inflamasoma, que percibe a algunos microorganismos patógenos y produce interleucina (IL) 1β e IL-18; componentes incipientes del complemento (principalmente de la vía alterna), así como la lectina y la proteína C reactiva fijadora de manosa, que activan la vía clásica del complemento, y dectina 1 y receptor 3 del complemento, que perciben el glucano β de los hongos.

La propiedad del hospedador de reconocer ciertas moléculas microbianas influye tanto en el poder de sus propias defensas como en la patogenia de la septicemia grave. Por ejemplo, MD-2-TLR4 detecta mejor los LPS con un fragmento lipídico A hexacilo bifosforilado (es decir, uno con dos fosfatos y seis cadenas grasas acilo). La mayor parte de las bacterias aerobias comensales y anaerobias facultativas gramnegativas que generan septicemia grave y estado de choque (incluidas *E. coli*, *Klebsiella* y *Enterobacter*) elabora esta estructura de lípido A. Cuando invaden al hospedador humano, casi siempre se confinan al tejido subepitelial gracias a una respuesta inflamatoria circunscrita. La bacteriemia, cuando ocurre, es intermitente y escasa, puesto que las bacterias se eliminan de la circulación por las células de Kupffer que expresan TLR4 y los macrófagos esplénicos. Estos comensales de las mucosas al parecer inducen septicemia grave, casi siempre al desencadenar inflamación pronunciada local en lugar de hacerlo en el torrente sanguíneo. Una excepción es *Neisseria meningitidis*, cuyo LPS hexacilo al parecer evita ser reconocido por el hospedador gracias a su cápsula de polisacáridos. Esta protección permite al meningococo desplazarse sin ser detectado desde la mucosa nasofaríngea hasta la circulación, donde infecta a las células del epitelio vascular y libera grandes cantidades de endotoxina y DNA. Sin embargo, cuando el hospedador reconoce al lípido A, ello repercute en la patogenia puesto que se aislaron meningococos productores de LPS pentacilo en la sangre de pacientes con coagulopatía menos grave en comparación con la observada en sujetos cuyas cepas aisladas producían lípido A hexacilo; también se ha encontrado LPS de *N. meningitidis* hipoacetilado en varias cepas aisladas de personas con meningococemia crónica. Por el contrario, MD-2-TLR4 casi no reconoce a las bacterias gramnegativas que elaboran lípido A con menos de seis cadenas acilo (*Yersinia pestis*, *Francisella tularensis*, *Vibrio vulnificus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Burkholderia pseudomallei*, entre otras). Cuando estas bacterias penetran en el organismo, al principio propician una inflamación relativamente reducida. Si desencadenan una septicemia grave, por lo regular se multiplican hasta lograr una gran densidad en tejidos y sangre. La importancia que tiene el reconocimiento del LPS para la patogenia de la enfermedad se demostró al producir una cepa virulenta de *Y. pestis*, que elabora LPS tetracilo a 37°C para generar LPS hexacilo; a diferencia de su precursor virulento, la cepa mutante estimula inflamación local y se elimina rápidamente de los tejidos. Estos datos se reprodujeron de forma subsiguiente en *F. tularensis*. Por lo menos para una clase extensa

de microorganismos (bacterias aerobias gramnegativas), la patogenia de la septicemia depende de que el hospedador reconozca la principal molécula de señales de la bacteria, el LPS.

Respuestas circunscritas y sistémicas del hospedador a los microorganismos invasores Una vez que los fagocitos reconocen las moléculas microbianas, empieza la producción o la liberación o ambas de numerosas moléculas en el hospedador (citocinas, quimiocinas, prostanoides, lecucotrienos y otras) que aumentan la circulación hacia el tejido infectado (*rubor*) y la permeabilidad de los vasos locales (*tumor*), atraen neutrófilos hasta el sitio de la infección (*calor*) y despiertan *dolor*. Estas reacciones son elementos familiares de la inflamación local, que es el mecanismo inmunitario innato del cuerpo para eliminar a los microorganismos invasores. Las respuestas sistémicas se activan mediante comunicación nerviosa o humoral o ambas con el hipotálamo y el tallo cerebral; estas respuestas acentúan las defensas locales al aumentar la circulación del área infectada, el número de neutrófilos circulantes y la concentración sanguínea de numerosas moléculas (como las proteínas de reconocimiento microbiano antes descritas) que tienen funciones antiinfecciosas.

CITOCINAS Y OTROS MEDIADORES Las citocinas tienen efectos endocrinos, paracrinos y autocrinos **(cap. 372e)**. El TNF-α estimula a los leucocitos y las células del endotelio vascular para que liberen otras citocinas (así como más TNF-α) con objeto de expresar las moléculas de la superficie celular que acentúan la adherencia entre neutrófilos y células endoteliales en los sitios de infección, y aumentar la producción de prostaglandinas y leucotrieno. Si bien la concentración sanguínea de TNF-α no se incrementa en los individuos con infecciones circunscritas, sí lo hace en la mayoría de los pacientes con septicemia grave o choque séptico. Además, la administración intravenosa de TNF-α genera fiebre, taquicardia, hipotensión y otras respuestas. En animales, las dosis mayores de TNF-α inducen estado de choque y muerte.

El TNF-α es un mediador central, pero únicamente es una de las muchas moléculas proinflamatorias que contribuyen a las defensas innatas del hospedador. Las quimiocinas, principalmente interleucina (IL) 8 e IL-17, atraen a los neutrófilos circulantes hacia el punto de la infección. La IL-1β muestra muchas de las actividades del TNF-α. El TNF-α, la IL-1β, el interferón (IFN) γ, la IL-12, la IL-17 y otras citocinas proinflamatorias probablemente actúan de forma recíproca y sinérgica unas con otras y con otros mediadores. Estas interacciones no lineales y múltiples dificultan la interpretación de la función de cada mediador en los tejidos y la sangre.

FACTORES DE LA COAGULACIÓN La trombosis intravascular, signo de la respuesta inflamatoria circunscrita, ayuda a separar a los microorganismos invasores y a evitar la diseminación de la infección y la inflamación hacia otros tejidos. La IL-6 y otros mediadores fomentan la coagulación intravascular al principio, al favorecer la expresión de los monocitos sanguíneos y las células del endotelio vascular de factor hístico **(cap. 78)**. Cuando dicho factor se expresa en las superficies celulares, se fija al factor VIIa para formar un complejo activo que convierte a los factores X y IX en sus formas activas desde el punto de vista enzimático. El resultado es la activación de las vías tanto extrínseca como intrínseca de la coagulación, lo cual culmina en la generación de fibrina. Asimismo, la coagulación se favorece a través de la función deficiente de la vía inhibidora de la proteína C-proteína S y la reducción de antitrombina y proteínas C y S, mientras que la fibrinólisis se previene mediante la mayor concentración plasmática de inhibidor 1 del activador del plasminógeno. Por tanto, hay tendencia hacia el depósito intravascular de fibrina, trombosis y hemorragia; esta tendencia es más evidente en los pacientes con infecciones del endotelio intravascular, como meningococemia **(cap. 180)**. Los datos señalan que uno de los factores que desencadena la coagulación intravascular corresponde a las micropartículas que se expresan en el factor hístico y se derivan de los leucocitos. Durante la septicemia, se lleva a cabo la activación del sistema de contacto que contribuye más a la hipotensión que a la coagulación intravascular diseminada (DIC, *disseminated intravascular coagulation*).

Las *trampas extracelulares de neutrófilos* (NET, *neutrophil extracelular traps*) se producen cuando los neutrófilos, estimulados por los agonistas microbianos, o IL-8, liberan gránulos de proteínas y cromatina para formar una matriz fibrilar extracelular. Las NET aniquilan bacterias y hongos con gránulos proteínicos antimicrobianos (p. ej., elastasa) e histonas. Se ha publicado que se forman NET en los sinusoides hepáticos de animales a los que se inyectan grandes cantidades de LPS y las plaquetas también inducen la formación de NET sin aniquilar neutrófilos. Se ha propuesto que las NET participan en la hipofunción de los órganos durante la septicemia, pero no se ha comprobado.

MECANISMOS DE REGULACIÓN Existen mecanismos complicados de regulación que operan tanto en los puntos locales de inflamación como en el compartimiento sistémico.

Mecanismos circunscritos de regulación Cuando el hospedador reconoce a los microorganismos invasores en los tejidos subepiteliales, se desencadenan diversas respuestas inmunitarias que aniquilan rápidamente al invasor y después disminuyen para permitir la recuperación de los tejidos. Las fuerzas que "apagan el fuego" y limpian el "campo de batalla" comprenden moléculas que neutralizan o desactivan las señales microbianas. Algunas de estas moléculas son factores intracelulares (p. ej., supresor de la señal 3 de las citocinas y cinasa 3 relacionada con el receptor de IL-1) que reducen la producción de los mediadores proinflamatorios en neutrófilos y macrófagos; citocinas antiinflamatorias (IL-10, IL-4), y moléculas derivadas de ácidos grasos poliinsaturados esenciales (lipoxinas, resolvinas y protectinas) que fomentan el restablecimiento de los tejidos. Algunas veces es necesaria la desactivación enzimática de las moléculas de señales microbianas (p. ej., LPS) para restablecer la homeostasis; se ha demostrado que una enzima leucocítica, la aciloxiacilhidrolasa, previene la inflamación prolongada al desactivar el LPS en ratones.

Mecanismos sistémicos de regulación El aparato de señales que relaciona el reconocimiento microbiano con las respuestas celulares en los tejidos es menos activo en la sangre. Por ejemplo, la proteína fijadora de LPS participa al reconocer la presencia de LPS y, en el plasma, también evita las señales de éstos al transferir las moléculas de LPS hacia partículas de las lipoproteínas plasmáticas que secuestran el fragmento de lípido A de manera que no pueda actuar de forma recíproca con las células. A las concentraciones altas encontradas en sangre, la proteína fijadora de LPS también inhibe las respuestas de los monocitos a éste y la forma soluble (circulante) de CD14 despoja al LPS que se ha adherido a la superficie de los monocitos.

Las respuestas sistémicas a la infección reducen las reacciones celulares a las moléculas microbianas. Las concentraciones circulantes de cortisol y citocinas antiinflamatorias (p. ej., IL-6 e IL-10) aumenta incluso en los pacientes con infecciones leves. Los glucocorticoides inhiben la síntesis de citocinas en los monocitos *in vitro*; el aumento del cortisol sanguíneo al principio de la respuesta generalizada supuestamente tiene una función inhibidora similar. La adrenalina evita la respuesta del TNF-α a la endotoxina en los seres humanos y al mismo tiempo aumenta y acelera la liberación de IL-10; la prostaglandina E_2 tiene un efecto similar de "reprogramación" sobre las reacciones de los monocitos circulantes al LPS y otros agonistas bacterianos. El cortisol, la adrenalina, la IL-10 y la proteína C reactiva reducen el potencial que poseen los neutrófilos para adherirse al endotelio vascular, lo cual favorece su separación y contribuye de esta manera a la leucocitosis mientras al mismo tiempo previene la adherencia entre neutrófilos y células endoteliales en los órganos no inflamados. Los estudios en roedores han encontrado que la síntesis de citocinas de los macrófagos es inhibida por la acetilcolina producida por los linfocitos T CD4+ secretores de colina acetiltransferasa en respuesta al estímulo de la noradrenalina, mientras que los linfocitos B productores de acetilcolina reducen la infiltración de neutrófilos en los tejidos. De esta manera, varios indicios sugieren que las respuestas neuroendocrinas del cuerpo a la lesión y la infección normalmente previenen la inflamación en los órganos lejanos al sitio de la infección. También hay datos que demuestran que estas respuestas quizá son inmunodepresoras.

La IL-6 desempeña una función importante en el compartimiento sistémico. Muchos tipos de células la liberan y constituye un estímulo importante para el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales; es la principal citocina procoagulante y el inductor más importante de la respuesta de fase aguda, que aumenta la concentración sanguínea de numerosas moléculas con acciones antiinfecciosas, procoagulantes o antiinflamatorias. Por lo general, la concentración sanguínea de antagonistas de los receptores de IL-1 es mayor que la de la IL-1β circulante, por ejemplo, y este exceso inhibe la fijación de la IL-1β a sus receptores. La concentración aumentada de receptores de TNF soluble neutraliza al TNF-α que penetra en la circulación. Otras proteínas de la fase aguda son los inhibidores de la proteasa o antioxidantes; éstos neutralizan moléculas potencialmente nocivas que se liberan de los neutrófilos y otras células inflamatorias. La mayor producción hepática de hepcidina (en gran parte estimulada por IL-6) fomenta el secuestro de hierro en los hepatocitos, las células epiteliales intestinales y los eritrocitos; esta acción reduce la captación de hierro por los microorganismos invasores y contribuye al mismo tiempo a la anemia normocítica y normocrómica que acompaña a la inflamación.

Por tanto, es posible concluir que las respuestas tanto circunscritas como generalizadas contra los microorganismos infecciosos benefician al

hospedador. La mayor parte de estas respuestas y las moléculas encargadas de las mismas se han conservado durante la evolución animal, por lo que seguramente son de adaptación. Sin embargo, aún se debe investigar la manera en que contribuyen a su letalidad (es decir, se tornan inadaptados) en el estudio de la septicemia.

Disfunción orgánica y estado de choque Conforme aumentan las respuestas del organismo a la infección, la mezcla de citocinas circulantes y otras moléculas se torna compleja: se ha observado una concentración sanguínea alta >60 moléculas en los pacientes con choque séptico. La concentración de moléculas proinflamatorias y antiinflamatorias es alta, pero al parecer el equilibrio mediador neto en el plasma de estos pacientes tan graves es antiinflamatorio. Por ejemplo, los leucocitos sanguíneos de los sujetos con septicemia grave a menudo responden muy poco a los agonistas como LPS. En la septicemia grave, la persistencia de esta respuesta leucocítica reducida se ha vinculado con mayor riesgo de muerte; hoy día, el bioindicador más predictivo es la reducción de la expresión de moléculas HLA-DR (clase II) en las superficies de los monocitos circulantes, respuesta que al parecer es inducida por cortisol o IL-10 o ambos al mismo tiempo. También contribuyen al estado inmunodepresor la apoptosis de los linfocitos B, las células dendríticas foliculares y los linfocitos T CD4+.

LESIÓN ENDOTELIAL En vista de la función tan importante del endotelio vascular al regular el tono vascular, la permeabilidad vascular y la coagulación, muchos investigadores prefieren considerar que el mecanismo principal para la insuficiencia de múltiples órganos es la lesión endotelial vascular diseminada. En conformidad con esta idea, en un estudio se encontró gran número de células endoteliales vasculares en la sangre periférica de los pacientes sépticos. Quizá los mediadores leucocíticos y los trombos de plaquetas-leucocitos-fibrina contribuyen al daño vascular, pero el endotelio vascular también participa de manera activa. Diversos factores, como el TNF-α, estimulan a las células endoteliales vasculares para que produzcan y liberen citocinas, moléculas procoagulantes, factor activador de plaquetas, óxido nítrico y otros mediadores. Además, las moléculas de adherencia celular favorecen la unión de los neutrófilos a las células endoteliales. Estas respuestas atraen fagocitos hacia los puntos infectados y movilizan sus recursos antimicrobianos, pero la activación de dichas células también estimula la permeabilidad vascular, la trombosis microvascular, la DIC y la hipotensión.

Se reduce la oxigenación de los tejidos conforme el número de capilares funcionales disminuye a causa de obstrucción de la luz por el edema de las células endoteliales, menor capacidad de los eritrocitos circulantes para deformarse, trombos de leucocitos-plaquetas-fibrina o compresión consecutiva al líquido de edema. Por otro lado, los estudios con imágenes espectrales de polarización ortogonal de la microcirculación de la lengua demostraron que las anomalías del flujo capilar generadas por la septicemia se invierten al aplicar acetilcolina a la superficie de la lengua o con nitroprusiato intravenoso; estas observaciones sugieren que el llenado capilar deficiente se debe a una anomalía neuroendocrina. La utilización de oxígeno en los tejidos también se deteriora por los cambios (quizá por el óxido nítrico) que reducen la fosforilación oxidativa y la producción de ATP, al aumentar al mismo tiempo la glucólisis. La acumulación local de ácido láctico, consecuencia de la mayor glucólisis, disminuye el pH extracelular y contribuye al decremento del metabolismo celular que se observa en los tejidos enfermos.

Resulta sorprendente observar que los órganos "sépticos" hipofuncionales casi siempre tienen aspecto normal durante la necropsia. Se observa escasa necrosis o trombosis y la apoptosis se confina en gran parte a los órganos linfoides del aparato digestivo. Además, si el paciente se recupera, la función de los órganos se restablece. Esto sugiere que la disfunción orgánica durante la septicemia grave tiene una base principalmente bioquímica, no estructural.

ESTADO DE CHOQUE SÉPTICO La característica principal de este último es la reducción de la resistencia vascular periférica, no obstante las catecolaminas vasopresoras aumentadas. Antes de la fase vasodilatadora, muchos pacientes experimentan un periodo durante el cual disminuye el aporte de oxígeno a los tejidos por depresión miocárdica, hipovolemia y otros factores. Durante esta fase "hipodinámica", se incrementa la concentración sanguínea de lactato y se reduce la saturación venosa central de oxígeno. Después de administrar líquidos, aparece la fase vasodilatadora hiperdinámica durante la cual el gasto cardiaco es normal (o incluso alto) y el consumo de oxígeno disminuye, no obstante un aporte suficiente de dicho gas. La concentración sanguínea de lactato es normal o alta y la normalización de la saturación venosa central de oxígeno refleja un mejor aporte de oxígeno o un cortocircuito de izquierda a derecha.

Las moléculas hipotensoras principales son óxido nítrico, endorfina β, bradicinina, factor activador de plaquetas y prostaciclina. En animales, las sustancias que inhiben la síntesis o la acción de cada uno de los mediadores ayudan a prevenir o invertir el choque endotóxico. Sin embargo, en los estudios clínicos, ni el antagonista de los receptores de factor activador de plaquetas ni los antagonistas de la bradicinina mejoraron la supervivencia entre los pacientes en choque séptico, y el inhibidor de la óxido nítrico sintetasa, el HCl de L-N^G-metilarginina, en realidad aumentó la tasa de mortalidad.

Septicemia grave: ¿una sola patogenia? En determinados casos, las bacterias circulantes y sus productos desencadenan casi de modo indudable la disfunción de múltiples órganos y la hipotensión, al estimular de manera directa las respuestas inflamatorias de la vasculatura. Por ejemplo, en los pacientes con meningococemia fulminante, la mortalidad es directamente proporcional a la concentración sanguínea de endotoxina y DNA bacteriano, así como con la DIC (cap. 180). En la mayoría de los individuos con infecciones por otras bacterias gramnegativas, por el contrario, las bacterias circulantes o las moléculas bacterianas reflejan una infección descontrolada en un tejido circunscrito y con muy pocas consecuencias directas en los órganos lejanos. En estos sujetos, los mediadores inflamatorios o las señales neurológicas locales constituyen el factor desencadenante principal de la septicemia grave y el choque séptico. En una serie grande de personas con hemocultivos positivos, el riesgo de padecer septicemia grave dependió en gran parte del sitio de la infección primaria: la bacteriemia de origen pulmonar o abdominal demostró ocho veces más probabilidad de producir septicemia grave que la bacteriemia de origen urinario, incluso después de ajustar para la edad, el tipo de bacteria aislada en la sangre y otros factores. La tercera patogenia corresponde a la septicemia grave por *Staphylococcus aureus* o *Streptococcus pyogenes* productores de superantígeno; la activación de los linfocitos T generada por estas toxinas origina un perfil de citocinas muy distinto al que desencadenan las bacterias gramnegativas. Otras pruebas sobre la existencia de vías patogénicas adicionales provienen de las observaciones de que el patrón de expresión del mRNA en los leucocitos de sangre periférica de niños con septicemia difiere del de los virus y los grampositivos y gramnegativos.

Por consiguiente, la patogenia de la septicemia grave varía según el microorganismo causal, la capacidad que tienen los mecanismos de defensa del hospedador para detectarla, el sitio de infección primaria, la presencia o la ausencia de anomalías inmunitarias y el estado fisiológico previo del hospedador. Quizá también son importantes ciertos factores genéticos pero, aunque se han estudiado de forma exhaustiva, sólo unos cuantos polimorfismos alélicos se han vinculado con la gravedad de la septicemia en más de uno o dos análisis. Se necesitan más estudios sobre este tema.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones de la respuesta séptica se superponen con los signos y los síntomas de la enfermedad de fondo y la infección primaria. La velocidad con la que evoluciona la septicemia grave difiere en cada paciente y el cuadro clínico varía en cada individuo. Por ejemplo, algunos individuos con septicemia se encuentran normotérmicos o hipotérmicos; la ausencia de fiebre es frecuente en recién nacidos, sujetos de edad avanzada y personas con uremia o alcoholismo.

A menudo el primer signo de una respuesta séptica es la hiperventilación. Hay desorientación, confusión y otras manifestaciones de encefalopatía, principalmente en pacientes de edad avanzada y aquellos con deficiencias neurológicas preexistentes. Los signos neurológicos focales son raros, pero las anomalías focales previas se acentúan.

La hipotensión y la DIC predisponen a la acrocianosis y la necrosis isquémica de los tejidos periféricos, principalmente los dedos. Cuando una bacteria hematógena o un hongo contamina la piel o los tejidos blandos subyacentes, aparece celulitis, pústulas, ampollas o lesiones hemorrágicas. Las toxinas bacterianas también se distribuyen por vía hematógena, lo cual desencadena reacciones cutáneas difusas. En ocasiones, algunas lesiones cutáneas sugieren microorganismos patógenos específicos. Cuando la septicemia se acompaña de petequias cutáneas o púrpura, se sospecha de *N. meningitidis* o, con menos frecuencia, *H. influenzae* (véase también la fig, 25e-42); en el paciente mordido por una garrapata en un área endémica, las lesiones petequiales también sugieren rickettsiosis exantemática americana (véase también la fig, 211-1). Una lesión cutánea hallada casi de forma exclusiva en pacientes neutropénicos es el ectima gangrenoso, por lo regular debido a *P. aeruginosa*. Ésta es una lesión ampollar rodeada de edema con hemorragia central y necrosis (véase también la fig, 189-1). El análisis histopatológico muestra bacterias en y alrededor de la pared de un vaso pequeño, con una respuesta neutrófila reducida. Las lesiones hemorrágicas

o ampollares, en un enfermo septicémico que comió ostiones crudos poco tiempo antes, sugieren bacteriemia por *V. vulnificus*, mientras que estas lesiones en un paciente que sufrió una mordedura de perro reciente indican infección hematógena por *Capnocytophaga canimorsus* o *C. cynodegmi*. La eritroderma generalizada en el individuo septicémico señala hacia síndrome de estado de choque tóxico por *S. aureus* o *S. pyogenes*.

Las manifestaciones digestivas, como náusea, vómito, diarrea e íleo sugieren gastroenteritis aguda. Las úlceras por estrés provocan hemorragia digestiva alta. En ocasiones, la ictericia colestásica con bilirrubinas séricas altas (principalmente la conjugada) y el incremento de la fosfatasa alcalina preceden a otros signos de septicemia. Al parecer en la mayor parte de los casos se trata de disfunción hepatocelular o canalicular y los resultados de las pruebas de la función hepática se normalizan una vez que se cura la infección. La hipotensión prolongada o pronunciada causa lesión hepática aguda o necrosis intestinal isquémica.

Muchos tejidos son incapaces de extraer oxígeno de modo normal de la sangre, de manera que mantienen un metabolismo anaerobio pese a la saturación de oxígeno en sangre venosa mixta casi normal. La concentración sanguínea de lactato se incrementa desde el principio por la glucólisis ascendente y la eliminación deficiente del lactato y el piruvato resultante a través de hígado y riñones. A menudo la glucemia aumenta, sobre todo en pacientes con diabetes, pero en ocasiones la gluconeogénesis deficiente y la liberación excesiva de insulina provocan hipoglucemia. La respuesta de la fase aguda estimulada por las citocinas inhibe la síntesis de transtiretina, lo cual fomenta al mismo tiempo la producción de proteína C reactiva, fibrinógeno y componentes del complemento. Casi siempre se acelera el catabolismo de las proteínas. La albúmina sérica disminuye como resultado de una menor síntesis hepática y el desplazamiento de la albúmina hacia los espacios intersticiales.

COMPLICACIONES PRINCIPALES

Complicaciones cardiopulmonares La desigualdad entre ventilación y perfusión provoca un decremento de la Po_2 arterial al principio de la evolución. El daño epitelial alveolar y la permeabilidad capilar ascendente tienen como resultado mayor contenido de agua pulmonar, que disminuye la elasticidad pulmonar e interfiere con el intercambio de oxígeno. En ausencia de neumonía o insuficiencia cardiaca, los infiltrados pulmonares difusos progresivos y la hipoxemia arterial que se observan en la primera semana después de una afectación conocida indican síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*) leve (200 mmHg $<Pao_2/FIo_2 \leq 300$ mmHg), ARDS moderado (100 mmHg $<Pao_2/FIo_2 \leq 200$ mmHg) o ARDS grave ($Pao_2/FIo_2 \leq 100$ mmHg).

Aproximadamente 50% de los pacientes con septicemia grave o estado de choque séptico manifiesta lesión pulmonar aguda o ARDS. La fatiga de los músculos respiratorios exacerba la hipoxemia y la hipercapnia. Cuando la presión capilar pulmonar de enclavamiento se incrementa (>18 mmHg), significa sobrecarga hídrica o insuficiencia cardiaca en lugar de ARDS. La neumonía por virus o *Pneumocystis* es idéntica al ARDS desde el punto de vista clínico.

Por lo general, la hipotensión originada por septicemia (véase antes "Estado de choque séptico") al principio es resultado de una distribución desigual generalizada del flujo y el volumen sanguíneo y de una hipovolemia que es consecutiva, por lo menos en parte, al escape capilar difuso del líquido intravascular. Otros factores que disminuyen el volumen intravascular efectivo son deshidratación por otra enfermedad previa o pérdida insensible de líquido, vómito, diarrea o poliuria. Al principio del choque séptico, la resistencia vascular sistémica se incrementa y el gasto cardiaco es reducido. Por el contrario, una vez que se restablece el volumen, el gasto cardiaco aumenta y la resistencia vascular sistémica se reduce. De hecho, el gasto cardiaco normal o alto y la resistencia vascular sistémica disminuida distinguen al choque séptico de los estados de choque cardiógeno, extracardiaco obstructivo e hipovolémico; otras enfermedades que originan esta combinación son anafilaxia, beriberi, cirrosis y sobredosis de nitroprusiato o narcóticos.

La función cardiaca deprimida, que se manifiesta por aumento de los volúmenes telediastólico y ventricular sistólico con disminución de la fracción de expulsión, aparece en las primeras 24 h en la mayoría de los pacientes con septicemia grave. El gasto cardiaco se mantiene no obstante la fracción de expulsión reducida puesto que la dilatación ventricular permite un volumen sistólico normal. En los pacientes que sobreviven, la función miocárdica se restablece en los siguientes días. Si bien la disfunción miocárdica contribuye a la hipotensión, la hipotensión resistente casi siempre se debe a una resistencia vascular sistémica reducida y, la muerte, al estado de choque persistente o insuficiencia de múltiples órganos, en lugar de la disfunción cardiaca misma.

Insuficiencia suprarrenal En el paciente grave, muchas veces es difícil diagnosticar insuficiencia suprarrenal. El cortisol plasmático ≤15 μg/mL (≤10 μg/mL cuando la albuminemia es <2.5 mg/100 mL) indica insuficiencia suprarrenal (producción insuficiente de cortisol), pero muchos expertos consideran hoy día que la prueba de estimulación con ACTH carece de utilidad para detectar una deficiencia menos pronunciada de corticosteroides en los pacientes graves. Se propuso el concepto de insuficiencia de corticosteroides relacionada con enfermedad grave (CIRCI, *critical illness-related corticosteroid insufficiency*) para comprender los mecanismos distintos que generan una actividad desproporcionada de los corticosteroides para la gravedad del padecimiento. La CIRCI algunas veces se origina del daño estructural de la glándula suprarrenal, pero por lo general es resultado de la disfunción reversible del eje hipotálamo-hipófisis o de la resistencia de los tejidos a los corticosteroides por anomalías de los receptores de glucocorticoides o una mayor conversión de cortisol en cortisona. El signo principal de la CIRCI es hipotensión resistente a la sustitución de líquidos que requiere presores. Las características clásicas de insuficiencia suprarrenal, como hiponatremia e hiperpotasemia, suelen estar ausentes; otras, como eosinofilia e hipoglucemia moderada, se observan en ocasiones. Las causas específicas comprenden bacteriemia fulminante por *N. meningitidis*, tuberculosis diseminada, sida (con citomegalovirus, *Mycobacterium avium-intracellulare* o *Histoplama capsulatum*) o uso previo de fármacos que reducen la producción de glucocorticoides, como glucocorticoides, megestrol, etomidato o ketoconazol.

Complicaciones renales A menudo se observan oliguria, azotemia, proteinuria y cilindros urinarios inespecíficos. Muchos pacientes manifiestan poliuria excesiva; la hiperglucemia exacerba esta tendencia. La mayor parte de los casos de insuficiencia renal se debe a hipovolemia, hipotensión arterial o fármacos tóxicos, si bien algunos individuos padecen glomerulonefritis, necrosis cortical renal o nefritis intersticial. Muchas veces la lesión renal farmacológica se complica con el tratamiento, principalmente cuando el sujeto hipotenso recibe aminoglucósidos. La septicemia hospitalaria después de una lesión renal aguda tiene mortalidad alta.

Coagulopatía Entre 10 y 30% de los pacientes manifiesta trombocitopenia, pero el mecanismo de fondo se desconoce. El recuento plaquetario casi siempre es muy reducido (<50 000/μL en los pacientes con DIC; este recuento disminuido refleja el daño endotelial difuso o una trombosis microvascular, aunque se han observado trombos rara vez en la biopsia de los órganos sépticos.

Complicaciones neurológicas El delirio (encefalopatía aguda) es a menudo una manifestación temprana de la septicemia. Según sean los criterios utilizados para el diagnóstico, se observa en 10 a 70% de los pacientes sépticos en algún momento durante la estancia hospitalaria. Cuando la enfermedad séptica se prolonga varias semanas o meses, la polineuropatía "de la enfermedad grave" impide desconectar el respirador mecánico y provoca debilidad motora distal. Los estudios electrofisiológicos son diagnósticos. Es importante descartar la posibilidad de síndrome de Guillian-Barré, alteraciones metabólicas y actividad de toxinas. Los estudios más recientes demuestran que los pacientes que sobreviven a una septicemia grave padecen pérdida cognitiva de largo plazo.

Inmunodepresión Los pacientes con septicemia grave a menudo padecen inmunodepresión profunda. Algunas manifestaciones abarcan reacciones de hipersensibilidad tardía contra antígenos frecuentes, imposibilidad para contener la infección primaria y mayor riesgo de infecciones secundarias (p. ej., por oportunistas, como *Stenotrophomonas maltophilia, Acinetobacter calcoaceticus-baumannii* y *Candida albicans*). Cerca de 33% de los pacientes padece reactivación del virus de herpes simple, virus de varicela-zóster o citomegalovirus; se cree que este último contribuye al resultado adverso en algunos casos.

RESULTADOS DE LABORATORIO

Algunas de las primeras anomalías en la respuesta séptica son leucocitosis con desviación hacia la izquierda, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia y proteinuria. En ocasiones, éstas se acompañan de leucopenia. Los neutrófilos contienen gránulos tóxicos, cuerpos de Döhle o vacuolas citoplásmicas. Conforme la respuesta séptica se intensifica, la tromboci-

topenia empeora (a menudo con prolongación del tiempo de protrombina, decremento del fibrinógeno y presencia de dímeros D que sugieren DIC), la azotemia y la hiperbilirrubinemia se acentúan y la concentración de aminotransferasa aumenta. La hemólisis activa sugiere bacteriemia por *Clostridium*, paludismo, una reacción farmacológica o DIC; en este último caso, en el frotis sanguíneo se observan cambios microangiopáticos.

Al principio de la septicemia, la hiperventilación induce una alcalosis respiratoria. La fatiga de los músculos respiratorios y la acumulación de lactato provocan acidosis metabólica (con mayor desequilibrio aniónico). El análisis de los gases arteriales revela hipoxemia que al principio se corrige con oxígeno complementario, pero más tarde es resistente a la inhalación de oxígeno al 100%, situación que indica un cortocircuito de izquierda a derecha. En algunos casos, la radiografía de tórax es normal y, en otros, muestra datos de neumonía de fondo, sobrecarga de volumen o infiltrados difusos por ARDS. La electrocardiografía revela taquicardia sinusal o anomalías inespecíficas de la onda ST-T.

La mayoría de los diabéticos con septicemia padece hiperglucemia. Muchas infecciones graves precipitan una cetoacidosis diabética que exacerba la hipotensión (cap. 417). La hipoglucemia es inusual y puede indicar insuficiencia suprarrenal. La concentración sérica de albúmina desciende conforme la septicemia persiste. Es raro observar hipocalcemia.

DIAGNÓSTICO

No se cuenta con una prueba diagnóstica específica de la respuesta séptica. Los signos sensibles para el diagnóstico cuando se sospecha infección o septicemia comprobada comprenden fiebre o hipotermia, taquipnea, taquicardia y leucocitosis o leucopenia (cuadro 325-1); también la presencia de alteraciones mentales, trombocitopenia, incremento del lactato sanguíneo, alcalosis respiratoria o hipotensión sugieren el diagnóstico. Sin embargo, la respuesta séptica es variable. En un estudio, 36% de los pacientes con septicemia grave tenía temperatura normal, en 40% la frecuencia respiratoria era normal, en 10% la frecuencia del pulso no estaba alterada y 33% mostraba leucocitos normales. Además, las respuestas sistémicas de los pacientes no infectados con otras enfermedades, muchas veces son similares a las características de la septicemia. Ejemplos abarcan pancreatitis, quemaduras, traumatismos, insuficiencia suprarrenal, embolia pulmonar, aneurisma aórtico disecante o roto, infarto del miocardio, hemorragia oculta, taponamiento cardiaco, síndrome posderivación cardiopulmonar, anafilaxia, acidosis láctica por un tumor y uso excesivo de fármacos.

Para el diagnóstico causal definitivo es necesario aislar al microorganismo en la sangre o algún otro punto infeccioso. Se obtienen por lo menos dos muestras sanguíneas (de dos venipunciones) para el cultivo; en el paciente con un catéter a permanencia, se obtiene una muestra de cada luz del catéter y otra por medio de venipunción. En muchos casos, el hemocultivo es negativo, lo cual refleja administración previa de antibióticos, presencia de algún microorganismo persistente o de crecimiento lento o ausencia de invasión microbiana en el torrente sanguíneo. En estos casos, la tinción de Gram y el cultivo del material que se obtiene a partir del sitio primario de infección o de las lesiones cutáneas infectadas ayudan a establecer la causa microbiana. También es definitiva la presencia de DNA del microorganismo en la sangre periférica o las muestras de tejido por medio de reacción en cadena de polimerasa. La piel y las mucosas se analizan de forma escrupulosa y en varias ocasiones en busca de lesiones que proporcionen información diagnóstica. En los casos de bacteriemia abrumadora (p. ej., septicemia neumocócica en un individuo con esplenectomía; meningococemia fulminante o infección por *V. vulnificus*, *B. pseudomallei* o *Y. pestis*), los microorganismos se observan como una capa leucocítica en el frotis de sangre periférica.

TRATAMIENTO SEPTICEMIA GRAVE Y ESTADO DE CHOQUE SÉPTICO

El tratamiento de los pacientes con sospecha de septicemia debe ser inmediato. Esta tarea deben llevarla a cabo personas con experiencia en el cuidado del paciente con trastorno agudo. Para que el tratamiento sea exitoso, se necesitan medidas de urgencia que traten la infección, apoyos hemodinámico y respiratorio y eliminar a los microorganismos causales. Estas medidas se instituyen durante la primera hora después de haber valorado al paciente con septicemia grave o choque séptico. Por tanto, es fundamental efectuar de manera rápida una valoración y un diagnóstico.

ANTIMICROBIANOS

Éstos se proporcionan tan pronto como se obtienen las muestras de sangre y otros tejidos para cultivo. En una gran revisión retrospectiva de pacientes en estado de choque séptico, se observó que el intervalo entre el inicio de la hipotensión y la administración del antimicrobiano adecuado constituyó el factor principal para el desenlace; si se retrasaba incluso una hora, la supervivencia era menor. Asimismo, la aplicación de antimicrobianos inadecuados, con base en la susceptibilidad microbiana local y las normas publicadas para el tratamiento empírico (véase más adelante), también tuvo como resultado una supervivencia cinco veces menor, incluso entre los sujetos con cultivos negativos.

Por consiguiente, es importante instituir de inmediato el tratamiento empírico con antimicrobianos que sea efectivo contra bacterias tanto grampositivas como gramnegativas **(cuadro 325-3)**. Se administra la dosis máxima recomendada del antibiótico por vía intravenosa, con los ajustes necesarios cuando la función renal es deficiente. Tiene importancia tomar en consideración la información disponible sobre los patrones de susceptibilidad a los antimicrobianos entre las cepas extrahospitalarias de bacterias aisladas, del hospital y del paciente. Una vez que se obtiene el resultado del cultivo, el régimen se simplifica puesto que casi siempre basta con un solo antimicrobiano contra el microorganismo patógeno conocido. Los metaanálisis concluyen que, con una excepción, los antimicrobianos combinados no son mejores que la monoterapia en el tratamiento de la bacteriemia por gramnegativos; la excepción es la monoterapia con aminoglucósidos contra *P. aeruginosa* que es menos eficaz que la combinación de un aminoglucósido con un lactámico β contra *Pseudomonas*. Debe considerarse la posibilidad de proporcionar tratamiento antimicótico cuando el paciente con septicemia ya está recibiendo antibióticos de amplio espectro o alimentación parenteral, pero ha permanecido neutropénico durante cinco días o más y tiene un catéter venoso central o se le ha hospitalizado en la ICU por un periodo prolongado. El régimen elegido se valora a diario con el propósito de conseguir la eficacia máxima con la mínima resistencia, así como con los menores efectos adversos y costos.

La mayoría de los pacientes necesita antibióticos por lo menos durante una semana. La duración del tratamiento depende de diversos factores, como sitio de la infección, drenaje quirúrgico, enfermedad de fondo y susceptibilidad antimicrobiana de la cepa aislada. La ausencia de un microorganismo patógeno identificado no necesariamente significa que se debe suspender el tratamiento, puesto que el régimen "adecuado" es benéfico en los casos con cultivo tanto positivo como negativo.

SUPRESIÓN DE LA FUENTE INFECCIOSA

Es indispensable suprimir o drenar la fuente de infección. En una serie, se encontró un foco de infección en casi 80% de los pacientes quirúrgicos en cuidados críticos que murieron por septicemia grave o choque séptico. Por este motivo es necesario buscar de manera escrupulosa los puntos de infección oculta, principalmente en pulmones, abdomen y aparato genitourinario. Los catéteres intravenosos o arteriales a permanencia se extraen y la punta se frota en una laminilla con agar sangre para realizar un cultivo cuantitativo; después de instituir los antimicrobianos, se introduce un catéter nuevo en otro sitio. La sonda de Foley y las sondas de drenaje se sustituyen. También se descarta la posibilidad de sinusitis paranasal (a menudo causada por bacterias gramnegativas) cuando el individuo ha sido intubado por vía nasal o tenga una sonda de alimentación o nasogástrica. Incluso en los sujetos sin anomalías en la radiografía de tórax, la CT en ocasiones revela alteraciones parenquimatosas, mediastínicas o pleurales. En el enfermo neutropénico, se buscan puntos cutáneos de hipersensibilidad y eritema, principalmente en la región perianal. En los individuos con úlcera por decúbito sacra o isquiática es importante excluir la posibilidad de acumulación de pus en la pelvis u otros tejidos blandos por medio de CT o imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*). En los pacientes con septicemia grave proveniente del aparato genitourinario, se obtiene una ecografía o una CT para descartar la posibilidad de obstrucción ureteral, absceso perinéfrico o absceso renal. Las imágenes ecográficas o de la CT de la parte superior del abdomen revelan datos de colecistitis, dilatación de los conductos biliares y acumulación de pus en el hígado, el espacio subfrénico o el bazo.

CUADRO 325-3 Tratamiento antimicrobiano inicial de la septicemia grave sin origen evidente en adultos con función renal normal

Estado clínico	Regímenes antimicrobianos (tratamiento intravenoso)
Adulto sin anomalías inmunitarias	Los numerosos regímenes aceptables comprenden: 1) piperacilina-tazobactam (3.375 g c/4-6 h); 2) imipenem-cilastatina (0.5 g c/6 h), ertapenem (1 g c/24 h) o meropenem (1 g c/8 h), o 3) cefepima (2 g c/12 h). En caso de alergia a los lactámicos β, administrar ciprofloxacina (400 mg c/12 h) o levofloxacina (500-750 mg c/12 h) más clindamicina (600 mg c/8 h). Se debe agregar vancomicina (15 mg/kg c/12 h) a cada uno de los regímenes anteriores
Neutropenia (<500 neutrófilos/μL)	Los regímenes comprenden: 1) imipenem-cilastatina (0.5 g c/6 h) o meropenem (1 g c/8 h) o cefepima (2 g c/8 h); 2) piperacilina-tazobactam (3.375 g c/4 h) más tobramicina (5-7 mg/kg c/24 h). Se agrega vancomicina (15 mg/kg c/12 h) en los pacientes con un catéter vascular, en los que han recibido profilaxia con quinolona o quimioterapia intensiva que haya generado daño de las mucosas; si se sospecha de estafilococo; si en el hospital la frecuencia de infecciones por MRSA es alta; cuando existe una frecuencia extrahospitalaria aumentada de cepas aisladas de MRSA; en el paciente hipotenso o el que ha estado recibiendo antibióticos de amplio espectro, o permanece febril 5 días después del inicio del tratamiento antibacteriano empírico, se agrega régimen antimicótico empírico con una equinocandina (para caspofungina: una dosis de carga de 70 mg, luego 50 mg diarios), voriconazol (6 mg/kg c/12 h, 2 dosis, luego 3 mg/kg c/12 h) o una presentación lipídica de anfotericina B
Esplenectomía	Cefotaxima (2 g c/6-8 h) o ceftriaxona (2 g c/12 h). Si la frecuencia local de neumococo resistente a cefalosporina es alta, agregar vancomicina. Si el paciente es alérgico a los lactámicos β, administrar vancomicina (15 mg/kg c/12 h) con moxifloxacina (400 mg c/24 h) o levofloxacina (750 mg c/24 h)
Usuario de drogas intravenosas	Vancomicina (15 mg/kg c/12 h) es esencial
Sida	Cefepima sola (2 g c/8 h) o piperacilina-tazobactam (3.375 g c/4 h) más tobramicina (5-7 mg/kg c/24 h). Si hay alergia a los lactámicos β, administrar ciprofloxacina (400 mg c/12 h) o levofloxacina (750 mg c/12 h) más vancomicina (15 mg/kg c/12 h) con tobramicina

Abreviaturas: MRSA, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

Fuente: Adaptado parcialmente de DN Gilbert *et al.*: *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy,* 43rd ed, 2013.

APOYOS HEMODINÁMICO, RESPIRATORIO Y METABÓLICO

Las metas principales son restablecer el aporte suficiente de oxígeno y los sustratos a los tejidos con la mayor rapidez posible, así como mejorar el aprovechamiento de oxígeno en los tejidos y el metabolismo celular. Por consiguiente, es fundamental la perfusión de los órganos. La calidad de la circulación se valora al medir la presión arterial y al vigilar parámetros, como actividad mental, gasto urinario y perfusión cutánea. También son útiles los índices indirectos del aporte y el consumo de oxígeno, como saturación de oxígeno venoso central. Para corregir la hipotensión, al principio se administran líquidos intravenosos, primero con 1 a 2 L de solución salina normal a lo largo de 1 o 2 h. Para evitar el edema pulmonar, la presión venosa central debe permanecer en 8 a 12 cmH_2O. El gasto urinario ha de permanecer >0.5 mL/kg/h con la administración de líquidos de forma continua; en caso necesario, se agrega algún diurético como furosemida. En casi 33% de los pacientes, la hipotensión y la hipoperfusión de los órganos responden a la reanimación con líquidos; una meta razonable es conservar la presión arterial media >65 mmHg (presión sistólica >90 mmHg). Cuando es imposible cumplir estas metas con el suministro de volumen, está indicado recurrir al tratamiento con vasopresores **(cap. 326)**. Se utilizan dosis ajustadas de norepinefrina o dopamina a través de un catéter central. Cuando la disfunción miocárdica provoca incremento de las presiones de llenado y gasto cardiaco reducido, se recomienda el uso de inotrópicos con dobutamina. Rara vez se utiliza dopamina.

En pacientes con choque séptico, la concentración plasmática de vasopresina se incrementa de manera transitoria, pero luego disminuye de forma notable. Los primeros estudios revelaron que una solución con vasopresina invierte el choque séptico en algunos individuos, al reducir o eliminar la necesidad de administrar catecolaminas presoras. Al parecer la vasopresina es útil en quienes necesitan menos norepinefrina, pero al parecer su utilidad en el tratamiento del choque séptico es mínima.

En individuos con hipotensión que no responden a los líquidos, se contempla la posibilidad de utilizar CIRCI (véase "Insuficiencia suprarrenal"). Si mejoran en las primeras 24 a 48 h, se suministra hidrocortisona (50 mg IV cada 6 h) y la mayoría de los expertos prolonga el tratamiento con hidrocortisona durante cinco a siete días antes de empezar a reducirlo de forma gradual para suspenderlo posteriormente. El metaanálisis de los estudios clínicos más recientes concluye que la hidrocortisona acelera la recuperación del estado de choque séptico sin prolongar la supervivencia a largo plazo.

El respirador está indicado en caso de hipoxemia progresiva, hipercapnia, deterioro neurológico o insuficiencia de los músculos respiratorios. La taquipnea sostenida (frecuencia respiratoria >30/min) a menudo indica colapso respiratorio inminente; en estos casos, el paciente se conecta a un respirador para asegurar la oxigenación adecuada, desviar sangre de los músculos de la respiración, prevenir la aspiración del contenido bucofaríngeo y reducir la poscarga cardiaca. Los resultados de los estudios más recientes hablan a favor de un volumen corriente disminuido (6 mL/kg de peso corporal ideal o hasta 4 mL/kg si la presión es >30 cmH_2O). Los individuos conectados a un respirador necesitan sedación escrupulosa con interrupciones diarias; la elevación de la cabecera ayuda a prevenir la neumonía hospitalaria. La profilaxia contra las úlceras por estrés con algún antagonista de los receptores histaminérgicos H_2 reduce el riesgo de hemorragia digestiva en estos pacientes.

Por lo general, se recomienda administrar transfusiones de concentrados eritrocíticos cuando la hemoglobina disminuye a ≤7 g/100 mL y la concentración ideal en adultos es de 9 g/100 mL. Para el tratamiento de la anemia que acompaña a la septicemia, no se utiliza eritropoyetina. Algunas veces se administra bicarbonato para contrarrestar la acidosis metabólica pronunciada (pH arterial <7.2), pero no se ha demostrado que mejore la hemodinámica ni la respuesta a las hormonas vasopresoras. La DIC, cuando se complica con una hemorragia abundante, se corrige al transfundir plasma fresco congelado y plaquetas. Es fundamental tratar de manera adecuada la infección de fondo para invertir tanto la acidosis como la DIC. Los pacientes hipercatabólicos con insuficiencia renal aguda mejoran con hemodiálisis intermitente o hemofiltración venovenosa continua.

APOYO GENERAL

En individuos con septicemia grave prolongada (es decir, con duración mayor de dos o tres días), los complementos alimenticios reducen la repercusión del hipercatabolismo proteínico; los indicios existentes, los cuales son insuficientes, favorecen la vía del tubo digestivo. En los pacientes sin hemorragia activa o coagulopatía, está indicado el uso de heparina profiláctica para prevenir las trombosis venosas profundas; cuando la heparina está contraindicada, se utilizan medias compresivas o un dispositivo de compresión intermitente. Asimismo, la recuperación se acelera al prevenir cualquier laceración cutánea, infección hospitalaria y úlceras por estrés.

En varios estudios clínicos comparativos, se ha valorado la contribución de la regulación constante de la glucemia para la recuperación de una enfermedad grave. Los metaanálisis de estos estudios clínicos concluyen que el uso de insulina para reducir la glucemia de 100 a 120 mg/100 mL quizás es nociva y no prolonga la supervivencia. En el presente, la mayoría de los expertos recomienda utilizar insulina sólo cuando es necesaria para mantener la glucemia por debajo de 180 mg/100 mL. Los pacientes que reciben insulina intravenosa se deben vigilar con frecuencia (cada 1 a 2 h) en busca de hipoglucemia.

OTRAS MEDIDAS

No obstante el tratamiento agudo, muchos pacientes con septicemia grave o choque séptico mueren. Se han estudiado numerosas acciones que supuestamente prolongan la supervivencia entre los enfermos con septicemia grave. La lista incluye proteínas que neutralizan endotoxinas, inhibidores de la ciclooxigenasa u óxido nítrico sintetasa, anticoagulantes, inmunoglobulinas policlonales, glucocorticoides, una emulsión de fosfolípidos y antagonistas del TNF-α, IL-2, factor activador de plaquetas y bradicinina. Por desgracia, ninguna de estas sustancias ha prolongado la supervivencia entre los sujetos con septicemia grave o choque séptico en más de un estudio clínico comparativo con placebo, con asignación al azar y de gran escala. Muchos factores contribuyen a que estos procesos no puedan reproducirse, incluidos: 1) heterogeneidad de las poblaciones de sujetos estudiados, sitio primario de la infección, enfermedades de fondo y microorganismos causales, y 2) naturaleza del tratamiento "tradicional". Un ejemplo notable de este problema es el que se observó en un estudio clínico sobre un inhibidor de la vía de los factores hísticos. Si bien al parecer el fármaco había prolongado la supervivencia después de estudiar a 722 pacientes (p = .006), no sucedió lo mismo en los siguientes 1 032 sujetos y el resultado global fue negativo. Esta discrepancia demuestra que los resultados de un estudio clínico no siempre aplican en todos los individuos, incluso en una población de personas seleccionada de manera escrupulosa; también sugiere que, por lo menos, las acciones contra la septicemia deben demostrar una supervivencia notoriamente más prolongada en varios estudios clínicos con asignación al azar y comparativos con placebo, antes de aceptarlas como práctica clínica sistemática. En un intento importante por reducir la heterogeneidad de los pacientes en los estudios clínicos, los expertos sugieren realizar cambios que limiten estas investigaciones clínicas a los sujetos con enfermedades de fondo similares (p. ej., traumatismo importante) e infecciones causales semejantes (p. ej., neumonía). Otros investigadores utilizan biomarcadores específicos, como la concentración de IL-6 en sangre o la expresión de HLA-DR en los monocitos de sangre periférica, para identificar a los pacientes que probablemente obtengan más beneficios de ciertas acciones.

El primer fármaco aprobado por la FDA de Estados Unidos para el tratamiento de personas con septicemia grave o estado de choque séptico fue la proteína C activada (aPC, *activated protein C*) recombinante. Se aprobó con base en los resultados de un solo estudio clínico comparativo y con asignación al azar en el que se administró el fármaco en las primeras 24 h después de iniciada la disfunción orgánica por septicemia; la supervivencia a 28 días fue mucho más prolongada entre los individuos que recibieron aPC y que se encontraban graves (calificación de APACHE II, ≥25) antes de recibir la proteína que entre los testigos que recibieron placebo. En los estudios clínicos ulteriores, no se ha demostrado beneficio del tratamiento con APC en los pacientes menos graves (puntuación de APACHE II, <25) o en los niños y, 10 años después de haber sido aprobado por la FDA, el fármaco se retiró del comercio cuando en un estudio clínico europeo no se confirmó su eficacia en adultos con septicemia. Los medicamentos que se están analizando o se van a valorar en estudios clínicos son inmunoglobulina intravenosa, una columna de hemofiltración de polimixina B y un factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, que supuestamente restablece la inmunocompetencia de los monocitos en los pacientes con inmunodepresión por septicemia.

En un análisis retrospectivo escrupuloso, se observó que la eficacia aparente de los tratamientos estudiados hasta ahora contra la septicemia ha sido mejor entre los pacientes con mayor riesgo de morir antes de las medidas terapéuticas; por el contrario, la aplicación de muchos de estos fármacos aumenta la tasa de mortalidad entre los sujetos que se encuentran menos graves. La neutralización de uno de los muchos mediadores ayuda a los enfermos graves, mientras que desequilibrar los mediadores es nocivo para los sujetos cuyos mecanismos de defensa funcionan bien. Este análisis sugiere que la reanimación temprana e intensiva mejora la supervivencia entre los pacientes muy enfermos, pero será más difícil obtener beneficios adicionales con otros tratamientos; es decir, será más problemático demostrar que la adición de otros fármacos mejora el estado del sujeto, o sea, de más grave a menos grave.

CAMPAÑA PARA SOBREVIVIR A LA SEPTICEMIA

Hay un consorcio internacional que sugiere "agrupar" diversas maniobras terapéuticas y formar con ellas una sola estrategia algorítmica como modelo de atención de la septicemia grave. En teoría, esta estrategia mejoraría la atención al enumerar medidas que al parecer ofrecen los mayores beneficios, como la administración rápida del antimicrobiano correcto, líquidos y apoyo de la presión arterial. Tres de los elementos clave del algoritmo inicial al final se retiraron por falta de datos sólidos; lo que es más, los beneficios de los grupos actuales de septicemia no se han establecido en los estudios clínicos comparativos y con asignación al azar, lo cual con seguridad suscita cautela.

PRONÓSTICO

Entre 20 y 35% de los pacientes con septicemia grave y entre 40 y 60% de aquéllos en estado de choque séptico mueren en los primeros 30 días. Otros fallecen en los siguientes seis meses. El deceso tardío a menudo es resultado de una infección mal contenida, inmunodepresión, complicaciones de cuidados agudos, insuficiencia de múltiples órganos o la enfermedad de fondo. La mortalidad es similar para las septicemias graves con cultivo positivo o con cultivo negativo. Los sistemas para clasificar el pronóstico, como APACHE II, indican que tomar en consideración diversos factores, como edad del paciente, enfermedad de fondo y otras variables, ayuda a calcular el riesgo de morir por septicemia grave. Quizá los factores de riesgo más importantes son edad y salud previa **(fig. 325-1)**. En los pacientes sin antecedente de morbilidad conocido, la mortalidad sigue siendo <10% hasta el cuarto decenio de la vida, después de lo cual aumenta de forma gradual hasta ser >35% en los sujetos de edad muy avanzada. La muerte es mucho más probable en los pacientes sépticos con alguna enfermedad previa. El choque séptico también es otro factor que pronostica fallecimiento a corto y largo plazos. El deterioro cognitivo a veces es significativo en los sobrevivientes, principalmente en los ancianos.

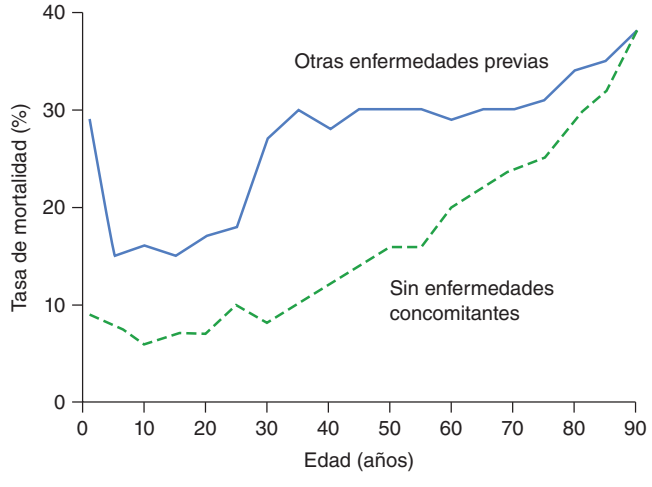


FIGURA 325-1. Influencia de la edad y la salud deficiente en el desenlace de la septicemia grave. Con el tratamiento moderno, <10% de los individuos jóvenes y previamente sanos (<35 años de edad) muere por septicemia grave; posteriormente la mortalidad aumenta con lentitud desde la madurez hasta la senectud. Los microorganismos causales que se aíslan con mayor frecuencia en los pacientes que fallecen son *Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes, S. pneumoniae* y *Neisseria meningitidis*. Los individuos con otras enfermedades previas tienen mayor riesgo de fallecer por septicemia grave a cualquier edad. En estos casos, los microorganismos causales más frecuentes son *S. aureus, Pseudomonas aeruginosa,* diversas enterobacterias, enterococos u hongos. *(Adaptado de DC Angus et al.: Crit Care Med 29:1303, 2001.)*

PROFILAXIA

La mejor oportunidad para reducir la morbilidad y la mortalidad por septicemia grave es la que ofrece la prevención. En los países desarrollados, la mayor parte de los episodios de septicemia grave y choque séptico es complicación de una infección hospitalaria. Estos casos se previenen al reducir el número de procedimientos con penetración corporal que se lleven a cabo, lo cual limita el uso (y la duración) de los catéteres vasculares y las sondas vesicales, con decremento de la frecuencia y la duración de la neutropenia acentuada (<500 neutrófilos/μL), y con tratamiento más intensivo de las infecciones hospitalarias circunscritas. También se debe evitar el uso indiscriminado de antibióticos y glucocorticoides, y utilizar las mejores medidas para contener infecciones **(cap. 168)**. Los estudios indican que entre 50 y 70% de los pacientes con septicemia grave o estado de choque séptico hospitalario ha experimentado una fase menos grave de la respuesta séptica o, por lo menos, un día previo en el hospital. Se necesitan más estudios para identificar a los sujetos con mayor riesgo y crear fármacos complementarios que ayuden a modular la respuesta séptica antes de la disfunción orgánica o la hipotensión.

326 Estado de choque cardiógeno y edema pulmonar

Judith S. Hochman, David H. Ingbar

El estado de choque cardiógeno y el edema pulmonar son entidades clínicas que pueden causar la muerte y deben tratarse como urgencias médicas. La causa más frecuente de uno y otro es la disfunción grave del ventrículo izquierdo (LV, *left ventricular*) que origina congestión pulmonar, deficiencia de riego sistémico o una combinación de ambas **(fig. 326-1)**. **Los aspectos fisiopatológicos del edema pulmonar y el estado de choque se exponen en los capítulos 47e y 324, respectivamente.**

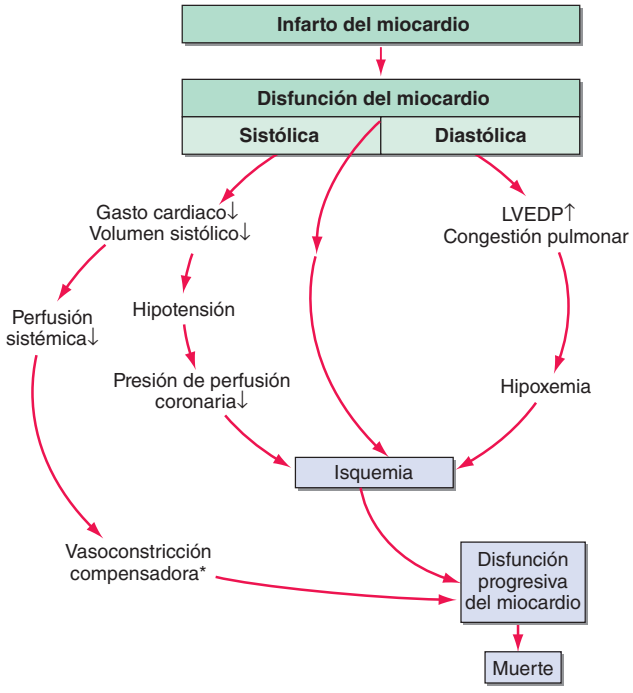


FIGURA 326-1. Fisiopatología del estado de choque cardiógeno. Las disfunciones sistólica y diastólica del miocardio originan disminución del gasto cardiaco y, a menudo, congestión pulmonar. Surge deficiencia de la circulación sistémica y coronaria que genera isquemia progresiva. Se activan diversos mecanismos de compensación en un intento por "apoyar" la circulación, pero pueden transformarse en otros de adaptación deficiente y empeorar la hemodinámica. * La liberación de citocinas inflamatorias después de infarto del miocardio puede originar expresión inducible de óxido nítrico (NO, *nitric oxide*), exceso del mismo y vasodilatación inapropiada. El cuadro anterior disminuye todavía más la perfusión sistémica y coronaria. Aparece un círculo vicioso de disfunción progresiva del miocardio que culmina en la muerte si no se interrumpe. LVEDP, presión telediastólica de ventrículo izquierdo (*left ventricular end-diastolic pressure*). *(Con autorización de SM Hollenberg et al.: An Intern Med 131:47, 1999.)*

ESTADO DE CHOQUE CARDIÓGENO

El estado de choque cardiógeno (CS, *cardiogenic shock*) se caracteriza por la deficiencia del riego sanguíneo sistémico, por disminución profunda del índice cardiaco (CI, *cardiac index*) (<2.2 [L/min]/m^2) e hipotensión sistólica sostenida (<90 mmHg), a pesar de una alta presión de llenado (presión capilar pulmonar de enclavamiento [PCWP, *pulmonary capillary wedge pressure*] >18 mmHg). Su aparición conlleva tasas de mortalidad en enfermos hospitalizados >50%. Las principales causas del estado de choque cardiógeno se incluyen en el **cuadro 326-1**. La insuficiencia circulatoria por disfunción cardiaca es consecutiva a insuficiencia miocárdica primaria, casi siempre por un infarto agudo del miocardio (MI, *myocardial infarction*) **(cap. 295)** y con menos frecuencia por miocardiopatía o miocarditis **(cap. 287)**, taponamiento cardiaco **(cap. 288)** o valvulopatía cardiaca crítica **(cap. 283)**.

Incidencia La frecuencia de CS como complicación del infarto agudo del miocardio era de 20% en el decenio de 1960, permaneció en casi 8% por más de 20 años y disminuyó a 5 a 7% en el primer decenio de este milenio, en gran parte por el uso cada vez más frecuente de la reperfusión inmediata en el MI agudo. El choque es más común en el infarto de miocardio con elevación del segmento ST (STEMI, *ST-segment elevation myocardial infarction*) que en el MI sin dicha elevación **(cap. 295)**.

La insuficiencia del LV origina alrededor de 80% de los casos de CS como complicación de MI agudos. El resto de ellos se debe a insuficiencia mitral (MR, *mitral regurgitation*) intensa y aguda, rotura del tabique interventricular (VSR, *ventricular septal rupture*), insuficiencia del ventrículo derecho (RV, *right ventricular*) predominante y rotura parietal libre o taponamiento.

Fisiopatología El estado de choque cardiógeno se caracteriza por un círculo vicioso en que la depresión de la contractilidad del miocardio (casi siempre por isquemia) hace que disminuya el gasto cardiaco y la presión arterial (BP, *blood pressure*), lo cual a su vez origina deficiencia de riego del miocardio y agravamiento de la isquemia y la depresión del gasto cardiaco (fig. 326-1). La disfunción sistólica disminuye el volumen sistólico y, junto con la alteración diastólica, se genera aumento de la presión telediastólica del LV y la PCWP y surja así congestión pulmonar. La disminución del riego coronario empeora la isquemia y aparece disfunción progresiva del miocardio, así como deterioro cada vez más rápido y grave que, sin corrección, suele culminar en la muerte. El síndrome de reacción inflamatoria sistémica puede acompañar a los infartos de gran magnitud y el estado de choque. Las citocinas inflamatorias, la óxido nítrico sintasa inducible y el exceso de óxido nítrico y peroxinitritos pueden contribuir a la generación de CS, al igual que lo hacen en otras formas de estado de choque **(cap. 324)**. La acidosis láctica por perfusión sanguínea deficiente de los tejidos e hipoxemia debida al edema pulmonar puede obedecer a una insuficiencia de bomba y luego contribuir al ciclo vicioso al agravar la isquemia miocárdica y la hipotensión. La acidosis profunda aminora la eficacia de las catecolaminas endógenas y exógenas. Las taquiarritmias ventriculares o auriculares resistentes y sostenidas originan o exacerban el CS.

Características del paciente El riesgo de padecer CS como complicación del MI aumenta con edad avanzada, género femenino, MI previo, diabetes, MI de cara anterior y estenosis coronaria extensa. El choque que acompaña al primer MI de cara inferior obliga a buscar una causa mecánica. El CS es inusual en ausencia de estenosis apretada, como se observa en la insuflación con globo apical del LV y miocardiopatía de Takotsubo.

Aspectos cronológicos El estado de choque se detecta en el momento de la hospitalización sólo en 25% de pacientes con CS como complicación de MI; otro 25% lo presenta en las primeras 6 h de haber comenzado el infarto. En otro 25%, aparece en algún momento del primer día. El comienzo ulterior de CS puede depender de un nuevo infarto, expansión notable de la zona infartada o una complicación mecánica.

Diagnóstico El tratamiento de sostén, dada la inestabilidad hemodinámica de estos enfermos, debe emprenderse al unísono con la valoración diagnóstica **(fig. 326-2)**. Es importante que la anamnesis y la exploración física estén "enfocadas" a la situación; que se envíen al laboratorio muestras de sangre y se haga un electrocardiograma (ECG) y una radiografía de tórax.

CUADRO 326-1 Causas del estado de choque cardiógeno (CS)[a] y edema pulmonar cardiógeno

Causas de choque cardiógeno o edema pulmonar
Infarto o isquemia aguda del miocardio
Insuficiencia del LV
Rotura del tabique interventricular
Rotura de músculo papilar y cuerdas tendinosas (MR grave)
Rotura de la pared libre del ventrículo, con taponamiento subagudo
Otros trastornos que complican grandes MI
Hemorragia
Infección
Exceso de cardiotónicos negativos o vasodilatadores
Haber tenido una valvulopatía cardiaca
Hiperglucemia y cetoacidosis
Estado ulterior a paro cardiaco
Estado ulterior a cardiotomía
Taquiarritmia sostenida resistente
Miocarditis fulminante aguda
Miocardiopatía en etapa terminal
Insuflación con globo apical del LV
Miocardiopatía de Takotsubo
Miocardiopatía hipertrófica y notable obstrucción del infundíbulo de salida
Disección aórtica con insuficiencia aórtica o taponamiento
Valvulopatía cardiaca grave
Estenosis aórtica o mitral aguda
Insuficiencia aórtica o mitral aguda y grave
Estados tóxicos y metabólicos
Sobredosis de antagonistas β o de los conductos del calcio
Otras causas de estado de choque cardiógeno[b]
Insuficiencia del RV causada por:
Infarto agudo del miocardio
Corazón pulmonar agudo
Bradiarritmias sostenidas y resistentes
Taponamiento pericárdico
Causas tóxicas y metabólicas
Acidosis o hipoxemia intensa

[a] Se enumeran las causas de CS. La mayor parte de ellas puede generar edema pulmonar en vez de estado de choque o edema pulmonar con CS. [b] Estos factores originan CS, pero no edema pulmonar.

Abreviaturas: LV, ventrículo izquierdo; MI, infarto del miocardio; MR, insuficiencia de la mitral; RV, ventrículo derecho.

La ecocardiografía es un elemento diagnóstico muy útil en quienes se sospecha choque cardiógeno.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS La mayoría de los pacientes manifiesta disnea, ansiedad y diaforesis y muchas veces alteraciones mentales. El pulso es débil y rápido, a menudo en el rango de 90 a 110 latidos por minuto o se acompaña de bradicardia pronunciada por un bloqueo de alto grado. La presión sistólica es reducida (<90 o ≥30 mmHg por debajo de la basal) con una presión diferencial estrecha (<30 mmHg), pero en ocasiones la presión arterial se mantiene por una resistencia vascular sistémica muy alta. Otras veces se acompaña de taquipnea, respiración de Cheyne-Stokes y distensión venosa yugular. Es típico encontrar un pulso apical débil y S_1 suave, que en ocasiones se acompaña de galope S_3. La MR y la VSR agudas y pronunciadas casi siempre se relacionan con soplos sistólicos característicos **(cap. 295)**. En la mayoría de los pacientes con insuficiencia del LV, se auscultan estertores. La oliguria es una característica frecuente.

DATOS DE LABORATORIO De manera típica, hay incremento del recuento de leucocitos con desviación a la izquierda. La función renal es estable al inicio, pero poco a poco aumentan las concentraciones de nitrógeno ureico y creatinina en sangre. Puede haber incremento importante de las concentraciones de transaminasas hepáticas, por la circulación hepática deficiente. El ácido láctico se incrementa. Los gases arteriales muestran hipoxemia y acidosis metabólica con desequilibrio aniónico, que se compensa con alcalosis respiratoria. Los marcadores cardiacos, creatina fosfocinasa y su fracción MB, así como las troponinas I y T se incrementan de manera considerable.

ELECTROCARDIOGRAMA En el CS por infarto agudo del miocardio con insuficiencia del LV, por lo regular se detectan ondas Q, elevación del segmento ST >2 mm en múltiples derivaciones o bloqueo de rama izquierda del haz de His. Más de 50% de los infartos que conllevan estado de choque están en la pared anterior. La isquemia global por estenosis grave de la coronaria izquierda casi siempre concurre con depresiones intensas del segmento ST (p. ej., >3 mm) en múltiples derivaciones.

RADIOGRAFÍA DE TÓRAX Ésta por lo general muestra congestión vascular pulmonar y a menudo edema pulmonar, pero tales signos quizá no aparezcan hasta en 33% de los enfermos. La silueta del corazón (tamaño) suele ser normal si el CS es consecuencia de un primer MI, pero hay cardiomegalia cuando en fechas pasadas hubo un MI.

ECOCARDIOGRAMA En personas en quienes se sospecha choque cardiógeno es importante practicar de inmediato un ecocardiograma bidimensional con sistema Doppler en color **(cap. 270e)** para identificar su origen. El "mapeo" Doppler demuestra un cortocircuito de izquierda a derecha en individuos con VSR y la intensidad de MR cuando surge esta última. Puede identificarse la disección en la zona proximal de la aorta con insuficiencia o taponamiento de ese gran vaso o haber signos de embolia pulmonar **(cap. 300)**.

CATETERISMO DE ARTERIA PULMONAR El uso de catéteres de Swan-Ganz en individuos en choque cardiógeno definido o sospechado **(caps. 272 y 321)** es controversial. Por lo general, dicho catéter se recomienda para medir las presiones de llenado y el gasto cardiaco con la finalidad de confirmar el diagnóstico y administrar la cantidad ideal de líquidos intravenosos, inotrópicos y vasopresores en caso de estado de choque persistente **(cuadro 326-2)**. La saturación de O_2 en muestras de sangre de aurícula derecha, RV y arteria pulmonar permite descartar un cortocircuito de izquierda a derecha. En el CS, las saturaciones venosas mixtas de O_2 reducidas y las diferencias arteriovenosas (AV) de O_2 altas reflejan el CI bajo y la extracción fraccionada aumentada de O_2.

Sin embargo, cuando el CS se acompaña de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, las diferencias AV de O_2 no se incrementan **(cap. 324)**. La PCWP aumenta. Sin embargo, la administración de aminas simpatomiméticas restablece estas medidas y la presión arterial. La resistencia vascular sistémica se encuentra reducida, normal o alta en el CS. Cuando las presiones de llenado del lado derecho y del izquierdo son iguales (aurícula derecha y PCWP) significa que la causa del CS es taponamiento cardiaco **(cap. 288)**.

CATETERISMO DE CAVIDADES IZQUIERDAS DEL CORAZÓN Y ANGIOGRAFÍA CORONARIA La presión del LV y la definición de la anatomía coronaria ofrecen información de gran utilidad, por lo que está indicado investigarlas en la mayoría de los pacientes con CS como complicación de un MI. El cateterismo cardiaco se lleva a cabo si se cuenta con un plan y la posibilidad de realizar intervenciones coronarias de inmediato (véase más adelante) o cuando ha sido imposible establecer el diagnóstico definitivo por medio de otros procedimientos.

TRATAMIENTO INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO

MEDIDAS GENERALES

(Fig. 326-2) Además del tratamiento tradicional de este tipo de infarto **(cap. 295)**, el objetivo del tratamiento inicial es mantener una perfusión adecuada tanto sistémica como coronaria al incrementar la BP con vasopresores y al ajustar el volumen para alcanzar una presión de llenado del LV ideal. Las variaciones entre los pacientes son considerables, pero las cifras que casi siempre se acompañan de una perfusión adecuada corresponden a una BP sistólica aproximada de 90 mmHg o una presión arterial media >60 mmHg y PCWP >20 mmHg. Se corrigen tanto la hipoxemia como la acidosis; la mayoría de los pacientes necesita apoyo de la ventilación (véase más adelante "Edema pulmonar"). Los inotrópicos negativos se suspenden y se ajustan las dosis de los fármacos que se eliminan por vía renal. La hiperglucemia se regula con insulina. Algunas bradiarritmias obligan a colocar un marcapasos transvenoso. La taquicardia ventricular recurrente o la fibrilación auricular rápida algunas veces requieren tratamiento inmediato **(cap. 276)**.

VASOPRESORES

En los pacientes con CS, es posible utilizar diversos fármacos intravenosos para aumentar la BP y el gasto cardiaco. Todos ellos tienen desventajas importantes y no se ha demostrado que alguno modifique el

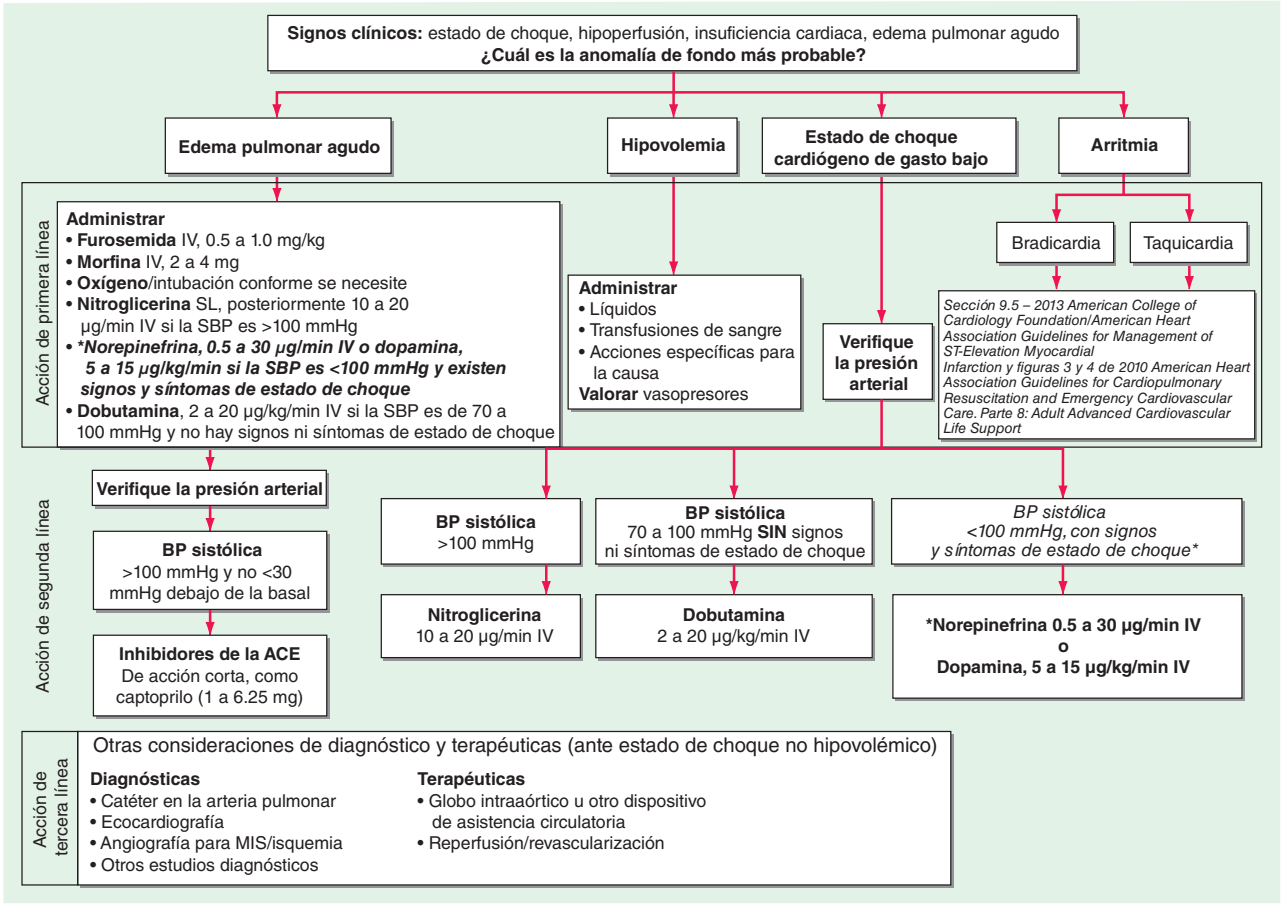


FIGURA 326-2. Tratamiento de urgencia de los pacientes en estado de choque cardiógeno, edema pulmonar agudo o ambos a la vez. * Furosemida: <0.5 mg/kg para el edema pulmonar agudo recién iniciado sin hipervolemia; 1 mg/kg para la sobrecarga de volumen aguda a crónica y la insuficiencia renal. † Para el tratamiento de la bradicardia y la taquicardia, véanse **capítulos 274 y 276**. Para mayor información consultar la Sección 9.5 de *2013 American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Guidelines for Management of ST-Elevation Myocardial Infarction* y las figuras 3 y 4 de *2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Part 8: Adult Advanced Cardiovascular Life Support*. * Indica modificación de las normas publicadas. ACE, enzima convertidora de angiotensina; BP, presión arterial; MI, infarto del miocardio. *(Modificado de Guidelines 2000 for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care, Part 7: The era of reperfusion: Section 1: Acute coronary syndromes [acute myocardial infarction]. The American Heart Association en colaboración con International Liason Committee on Resuscitation. Circulation 102:172, 2000.)*

resultado en los individuos en choque establecido. La *norepinefrina* es un vasoconstrictor potente y estimulante inotrópico que se utiliza en los sujetos con CS. Como tratamiento de primera elección, la norepinefrina mostró pocos efectos secundarios, incluidas arritmias, en comparación con la dopamina en los estudios con asignación al azar de pacientes en estado de choque circulatorio por diversas causas. No prolongó la supervivencia más que la dopamina, pero su inocuidad relativa sugiere que la norepinefrina constituye un tratamiento vasopresor inicial razonable. La dosis de inicio de norepinefrina es de 2 a 4 µg/min y se ajusta en sentido ascendente conforme se necesite. Cuando es imposible conservar la perfusión o la presión sistólica >90 mmHg con una dosis de 15 µg/min, es poco probable que una dosis mayor logre ese objetivo.

La *dopamina* posee acciones hemodinámicas variables según la dosis; con una cantidad reducida (≤2 µg/kg/min), dilata el lecho vascular renal, aunque no se han demostrado de manera concluyente sus beneficios a estas dosis tan pequeñas; en cantidades moderadas (2 a 10 µg/kg/min), tiene efectos cronotrópicos e inotrópicos positivos como resultado del estímulo de los receptores adrenérgicos β. Con dosis mayores, surge un efecto vasoconstrictor por estimulación de los receptores α. Su administración se comienza a una velocidad de goteo de 2 a 5 µg/kg/min y dicha dosis aumenta cada 2 a 5 min hasta un máximo de 20 a 50 µg/kg/min. La *dobutamina* es una amina simpatomimética sintética que tiene acción cardiotónica y mínima actividad cronotrópica si se usa en dosis bajas (2.5 µg/kg/min), pero si se utilizan dosis más altas ejerce actividad cronotrópica moderada. La dosis usual llega a 10 µg/kg/min, pero su actividad vasodilatadora impide proporcionarla cuando se busca un efecto vasoconstrictor.

APOYO MECÁNICO DE LA CIRCULACIÓN

Los dispositivos utilizados para dar apoyo a la circulación se introducen por vía percutánea o quirúrgica y se emplean para ofrecer apoyo a los ventrículos izquierdo, derecho o ambos. La oxigenación con membrana extracorpórea venoarterial (VA ECMO, *venoarterial extracorporeal membrane oxygenation*) (bomba combinada con oxigenador) se utiliza cuando la insuficiencia biventricular se acompaña de insuficiencia respiratoria. Hay dispositivos percutáneos temporales que se utilizan mientras se introduce un aparato permanente por vía quirúrgica en un paciente hospitalizado o cuando se desconoce el estado neurológico. El aparato más utilizado es un dispositivo de bombeo con globo intraaórtico (IABP, *intraaortic balloon pump*), que se introduce en la aorta a través de la arteria femoral y ofrece apoyo hemodinámico temporal. Sin embargo, el uso sistemático de IABP combinado con revascularización expedita (principalmente por medio de una intervención coronaria percutánea [PCI, *percutaneous coronary intervention*]) no redujo la mortalidad a 30 días en el estudio clínico de IABP-SHOCK II. Si bien otros aparatos percutáneos como la VA ECMO ofrecen mejor apoyo hemodinámico en comparación con el IABP, sus efectos sobre los desenlaces clínicos se desconocen. Los dispositivos que se introducen por vía quirúrgica ofrecen apoyo a la circulación mientras se consigue el corazón para los sujetos elegibles para un trasplante o como tratamiento de destino **(cap. 281)**. Estos dispositivos de apoyo se deben utilizar de forma selectiva en los pacientes adecuados en consulta con especialistas en insuficiencia cardiaca avanzada.

REPERFUSIÓN Y REVASCULARIZACIÓN

Reanudar pronto el flujo de sangre en la arteria que irriga la zona de infarto es esencial en el tratamiento del CS y, de hecho, es el elemento fundamental de las medidas terapéuticas. En Estados Unidos, el estudio SHOCK con asignación al azar demostró que fue posible salvar 132 vidas por 1 000 pacientes tratados con revascularización temprana a base de PCI o cirugía de derivación coronaria con injerto (CABG, *coronary artery bypass grafting*) en comparación con el apoyo médico inicial que incluía IABP con fibrinolíticos, seguido de revascularización tardía.

CUADRO 326-2 Modelos hemodinámicos[a]

	RA (mmHg)	RVS (mmHg)	RVD (mmHg)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PCW (mmHg)	CI (L/min)/m^2	SVR (dinas • s)/cm^5
Valores normales	<6	<25	0-12	<25	0-12	<6-12	≥2.5	(800-1 600)
MI sin edema pulmonar[b]	–	–	–	–	–	~13 (5-18)	~2.7 (2.2-4.3)	–
Edema pulmonar	↔↑	↔↑	↔↑	↑	↑	↑	↔↓	↑
Estado de choque cardiógeno								
Insuficiencia del LV	↔↑	↔↑	↔↑	↔↑	↑	↑	↓	↔↑
Insuficiencia del RV[c]	↑	↓↔↑[d]	↑	↓↔↑[d]	↔↓↑[d]	↓↔↑[d]	↓	↑
Taponamiento cardiaco	↑	↔↑	↑	↔↑	↔↑	↔↑	↓	↑
Insuficiencia mitral aguda	↔↑	↑	↔↑	↑	↑	↑	↔↓	↔↑
Rotura del tabique interventricular	↑	↔↑	↑	↔↑	↔↑	↔↑	↑PBF ↓SBF	↔↑
Estado de choque hipovolémico	↓	↔↓	↔↓	↓	↓	↓	↓	↑
Estado de choque séptico	↓	↔↓	↔↓	↓	↓	↓	↑	↓

[a] Se advierte notable variación de un paciente a otro. La presión puede normalizarse si es pequeño el gasto cardiaco. [b] Forrester *et al.* clasificaron a los pacientes con MI no reperfundidos en cuatro subgrupos hemodinámicos. (Con autorización de Forrester JS *et al.*: N Engl J Med 295:1356, 1976.) Se muestran PCWP y CI en un subgrupo de pacientes clínicamente estables. Las cifras entre paréntesis representan límites. [c] "Insuficiencia aislada" o predominante en ventrículo derecho (RV). [d] PCW y la arteria pulmonar (PA) pueden aumentar en la insuficiencia del RV después de "carga" volumétrica, a causa de dilatación del RV y cortocircuito de derecha a izquierda a través del tabique interventricular, con lo cual surge disminución del llenado del LV. Cuando existe insuficiencia de ambos ventrículos, las características son semejantes a las observadas en la insuficiencia del LV.

Abreviaturas: CI, índice cardiaco; MI, infarto del miocardio; P/SBF, flujo sanguíneo pulmonar/sistémico; PAS/D, sistólico/diastólico de la arteria pulmonar; PCW, presión capilar pulmonar de enclavamiento; RA, aurícula derecha; RVS/D, diastólica/sistólica del ventrículo derecho; SVR, resistencia vascular sistémica.

Fuente: Cuadro preparado con el apoyo de Krishnan Ramanathan, MD.

El beneficio se observa en todos los estratos de riesgo y persiste hasta por 11 años después del MI. La revascularización en etapa temprana con PCI o CABG es una recomendación en los pacientes elegibles para atención radical.

Pronóstico Dentro de este trastorno de alto riesgo, se advierten muy diversas tasas de fallecimiento "previsible" con base en la edad, la intensidad de las anomalías hemodinámicas, la gravedad de las manifestaciones clínicas de perfusión deficiente y la práctica de la revascularización temprana.

ESTADO DE CHOQUE CONSECUTIVO A INFARTO DE VENTRÍCULO DERECHO

La hipotensión transitoria es frecuente en personas con infarto de RV y de la cara inferior (cap. 295), pero el choque cardiógeno persistente causado por insuficiencia del RV constituye sólo 3% de los casos de CS como complicación de infarto. Los signos sobresalientes del CS generado en el infarto de RV son ausencia de congestión pulmonar, presión alta en la aurícula derecha (que puede observarse sólo después de la carga volumétrica), dilatación y disfunción del RV y función de LV con disminución leve o moderada, así como predominio de oclusión de un solo vaso en la zona proximal de la coronaria derecha. El tratamiento comprende la administración de soluciones IV para llevar a nivel óptimo la presión de la aurícula derecha (10 a 15 mmHg); evitar el exceso de líquidos que originan desplazamiento del tabique interventricular hacia el LV; aminas simpatomiméticas, y restablecimiento temprano de la corriente por la arteria que abastece la zona del infarto.

INSUFICIENCIA DE LA VÁLVULA MITRAL

(Véase también el cap. 295) La insuficiencia de la mitral (MR, *mitral regurgitation*) aguda y grave complica a veces el MI y origina choque cardiógeno, edema pulmonar o ambas entidades patológicas. Esta complicación suele aparecer el primer día, y el segundo periodo de peligro máximo se advierte unos días después. El diagnóstico se confirma por ecocardiografía Doppler. Se recomienda la estabilización rápida con IABP y administración de dobutamina según se necesite para incrementar el gasto cardiaco. Disminuir la carga contra la cual se contrae en su acción impelente el ventrículo izquierdo (poscarga) disminuye el volumen de flujo de sangre que refluye al interior de la aurícula izquierda. La cirugía de válvula mitral es el tratamiento definitivo y hay que efectuarla desde el inicio de la evolución en pacientes elegibles.

ROTURA DEL TABIQUE INTERVENTRICULAR

(Véase también el cap. 295) Por medio de la ecocardiografía Doppler se demuestra el cortocircuito de sangre del ventrículo izquierdo al derecho y también con ella se observa el orificio en el tabique interventricular. El momento oportuno para intervenir y el tratamiento son semejantes a los de la MR con apoyo de IABP y corrección quirúrgica en pacientes elegibles.

ROTURA DE LA PARED LIBRE

La rotura del miocardio es una complicación notable del MI con elevación del segmento ST que surge con mayor frecuencia en la primera semana de haber comenzado los síntomas; su frecuencia aumenta con la edad del enfermo. El cuadro clínico se caracteriza por desaparición del pulso, la presión arterial y lipotimias, pero con ritmo sinusal en el ECG (actividad eléctrica sin pulso) por taponamiento cardiaco (cap. 288). La rotura de la pared libre también provoca CS por un taponamiento subagudo cuando el pericardio sella de modo temporal el sitio de rotura. El tratamiento es la reparación quirúrgica definitiva.

MIOCARDITIS FULMINANTE AGUDA

(Véase también el cap. 287) En ocasiones, la miocarditis simula un MI con desviación del segmento ST o bloqueo de rama del haz de His en el ECG y elevación pronunciada de los marcadores cardiacos. La miocarditis aguda provoca CS en un pequeño número de casos. Estos pacientes son más jóvenes en comparación con aquellos que padecen CS por MI agudo y no suelen manifestar el dolor precordial isquémico típico. La ecocardiografía muestra la disfunción global del LV. El tratamiento inicial es el mismo que el del CS como complicación del MI agudo (fig. 326-2), pero sin revascularización coronaria. Se recomienda la biopsia endomiocárdica para establecer el diagnóstico y la necesidad de inmunodepresores para ciertas enfermedades, como miocarditis de células gigantes. El CS resistente se trata con dispositivos de apoyo con o sin ECMO.

EDEMA PULMONAR

Las causas y los aspectos fisiopatológicos del edema pulmonar se revisan en el capítulo 47e.

Diagnóstico Por lo general, el edema pulmonar agudo tiene como manifestaciones iniciales el comienzo rápido o el agravamiento de la disnea con el sujeto en reposo, taquipnea, taquicardia o hipoxemia grave. Las sibilancias y el *roncus* a causa de compresión de aire por el manguito peribronquial resultan audibles. Casi siempre surge hipertensión, originada por la liberación endógena de catecolaminas.

Suele ser difícil diferenciar entre las causas cardiógenas y las no cardiógenas del edema pulmonar agudo. Por medio de *ecocardiografía* con sistema Doppler de color es posible identificar disfunción ventricular sistólica y diastólica y lesiones valvulares. La aparición de edema pulmonar acompañado de elevación electrocardiográfica del segmento ST y ondas Q "en evolución" suele confirmar el diagnóstico de MI agudo y constituyen elementos para emprender de inmediato el cumplimiento de protocolos contra el MI y procedimientos de reperfusión arterial coronaria (cap. 295). Las concentraciones muy altas de péptido natriurético cerebral apoyan que la insuficiencia cardiaca es la causa de la disnea aguda con edema pulmonar (cap. 279).

El uso de un *catéter de Swan-Ganz* permite medir la PCWP y es un medio útil para diferenciar entre las causas cardiógenas (con presión alta) y no cardiógenas (con presión normal) del edema pulmonar. El cateterismo de arteria pulmonar es conveniente si no se conoce el origen del edema pulmonar, si éste es resistente al tratamiento o conlleva hipotensión. Los datos derivados de la utilización de un catéter a menudo alteran el plan terapéutico, pero no se ha demostrado alguna repercusión en la mortalidad.

TRATAMIENTO EDEMA PULMONAR

El tratamiento del edema pulmonar depende de la causa. En vista de la naturaleza aguda y letal de este trastorno, es necesario tomar medidas inmediatas para proteger la circulación, el intercambio de gases y la mecánica pulmonar. De manera simultánea, es importante corregir las enfermedades que a menudo complican al edema pulmonar, como infecciones, acidemia, anemia e insuficiencia renal aguda.

APOYO DE LA OXIGENACIÓN Y LA VENTILACIÓN

Los pacientes con edema pulmonar cardiógeno agudo suelen tener una causa identificable de la insuficiencia aguda de LV, como arritmias, isquemia o descompensación del miocardio (cap. 279), que es posible combatir pronto y con ello mejorar el intercambio de gases. A diferencia de lo comentado, el edema no cardiógeno muestra involución mucho más lenta y casi todos los enfermos necesitan ventilación mecánica.

Oxigenoterapia El apoyo de la oxigenación resulta esencial para que lleguen cantidades suficientes de oxígeno a tejidos periféricos, incluido el corazón.

Ventilación con presión positiva El edema pulmonar aumenta el trabajo de la respiración y la necesidad de O_2 para este trabajo, lo cual impone un esfuerzo fisiológico considerable al corazón. Cuando la oxigenación o la ventilación son insuficientes, no obstante el suministro de O_2 complementario, se administra ventilación con presión positiva a través de una mascarilla facial o nasal o por intubación endotraqueal. La ventilación sin penetración corporal (cap. 323) permite a los músculos respiratorios reposar, mejora la oxigenación y la función cardiaca y reduce la necesidad de intubar. En los casos resistentes, la ventilación mecánica atenúa el trabajo de la respiración mejor que la ventilación sin penetración corporal. La ventilación mecánica con presión positiva al final de la espiración tiene efectos benéficos múltiples sobre el edema pulmonar: 1) disminuye tanto la precarga como la poscarga, lo cual mejora la función cardiaca; 2) distribuye el agua pulmonar al desplazarla del espacio intraalveolar hacia el extraalveolar, donde el líquido interfiere menos con el intercambio de gases, y 3) aumenta el volumen pulmonar para evitar las atelectasias.

REDUCCIÓN DE LA PRECARGA

En la mayor parte de los edemas pulmonares, la cantidad de agua pulmonar extravascular depende de la PCWP y el volumen intravascular.

Diuréticos Los "diuréticos de asa" furosemida, bumetanida y torsemida son eficaces en la mayor parte de los edemas pulmonares, incluso en presencia de hipoalbuminemia, hiponatremia o hipocloremia. La furosemida también es un venodilatador que reduce rápidamente la precarga, antes de la diuresis y, por tanto, es el diurético de elección. La dosis inicial de furosemida es ≤0.5 mg/kg, pero en los pacientes con insuficiencia renal, uso crónico de diuréticos, hipervolemia o después de que fracasa una dosis menor, se utilizan dosis mayores (1 mg/kg).

Nitratos La nitroglicerina y el dinitrato de isosorbida actúan principalmente como dilatadores venosos, pero también tienen propiedades vasodilatadoras coronarias. Actúan con rapidez y eficacia a través de diversas vías de administración. La nitroglicerina sublingual (0.4 mg por tres cada 5 min) es el tratamiento de primera elección para el edema pulmonar cardiógeno agudo. Cuando el edema pulmonar persiste en ausencia de hipotensión, después de la nitroglicerina sublingual, se aplica nitroglicerina por vía IV, empezando con 5 a 10 µg/min. El nitroprusiato IV (0.1 a 5 µg/kg/min) es un vasodilatador tanto venoso como arterial potente; es útil en los pacientes con edema pulmonar e hipertensión, pero no se recomienda en caso de hipoperfusión coronaria. Es necesario vigilar al paciente de manera continua y ajustar la dosis con un catéter arterial para medir de modo constante la presión arterial.

Morfina Se administra por vía IV rápida a razón de 2 a 4 mg; es un venodilatador transitorio que disminuye la precarga y al mismo tiempo corrige la disnea y la ansiedad. Tales efectos pueden aplacar el estrés, disminuir las concentraciones de catecolaminas, la taquicardia y la poscarga ventricular en individuos con edema pulmonar e hipertensión sistémica.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) disminuyen la poscarga y la precarga y son recomendables en sujetos hipertensos. Puede usarse una dosis pequeña de un fármaco de acción breve, como medida inicial, para seguir con dosis orales crecientes. En el MI agudo con insuficiencia cardiaca, los inhibidores de la ACE reducen la mortalidad a corto y largo plazos.

Otros fármacos que disminuyen la precarga El péptido natriurético cerebral, obtenido por biotecnología y aplicado por vía IV (nesiritida) es un vasodilatador potente con propiedades diuréticas que resulta eficaz para combatir el edema pulmonar. Este fármaco sólo se utiliza en sujetos resistentes al tratamiento y no es recomendable en caso de isquemia o MI.

Métodos físicos Los pacientes no hipotensos se deben mantener sentados con las piernas suspendidas a un lado de la cama.

Inótropos e inodilatadores Las aminas simpatomiméticas dopamina o dobutamina (véase antes) son cardiotónicos poderosos. Los inhibidores de la fosfodiesterasa 3 del grupo de la dipiridina (inodilatadores), como la milrinona (en dosis de 50 µg/kg seguidos de 0.25 a 0.75 µg/kg/min), estimulan la contractilidad miocárdica y a la vez favorecen la vasodilatación periférica y pulmonar. Estos fármacos están indicados en pacientes con edema pulmonar cardiógeno y disfunción grave del LV.

Glucósidos digitálicos Rara vez se utilizan hoy día, aunque fueron el pilar del tratamiento, por su acción cardiotónica (cap. 279). Sin embargo, pueden resultar útiles para controlar la frecuencia ventricular en sujetos con fibrilación auricular rápida o "flúter" y disfunción del LV, ya que no poseen los efectos cardiotónicos negativos de otros medicamentos que inhiben la conducción del nodo auriculoventricular.

Bombeo con globo intraaórtico El IABP u otros dispositivos que apoyan al LV (cap. 281) ayudan a aliviar el edema pulmonar cardiógeno y están indicados cuando el edema pulmonar resistente es resultado de las causas descritas en la sección sobre CS, en especial como preparación para la reparación quirúrgica.

Tratamiento de taquiarritmias: resincronización auriculoventricular (Véase también el cap. 277) La taquicardia sinusal o la fibrilación auricular suele ser consecuencia de aumento de la presión en la aurícula izquierda y de estimulación simpática. La propia taquicardia también limita el tiempo de llenado del LV y aumenta más la presión en la aurícula izquierda. El alivio de la congestión pulmonar lentifica el ritmo sinusal o la respuesta ventricular en la fibrilación auricular, pero una taquiarritmia primaria obliga a usar cardioversión. En sujetos con disminución de la función del LV y sin contracción auricular o con ausencia de contracción auriculoventricular sincronizada, habrá que pensar en la colocación de un marcapasos auriculoventricular secuencial (cap. 274).

Estímulo para la eliminación del líquido alveolar Existen diversos fármacos que estimulan el transporte de iones epiteliales alveolares y aumentan la eliminación de solutos y agua alveolares, pero hasta ahora no se ha demostrado en estudios clínicos que esta estrategia ofrezca beneficios.

CONSIDERACIONES ESPECIALES

Peligro de estado de choque cardiógeno yatrógeno En el tratamiento del edema pulmonar, los vasodilatadores disminuyen la presión arterial y, sobre todo si se usan en combinación, su uso puede culminar en hipotensión, riego deficiente de coronarias y estado de choque (fig. 326-1). En general, los pacientes con una respuesta *hipertensora* al edema pulmonar toleran y se benefician de estos fármacos. En sujetos normotensos, habrá que usar de forma seriada dosis pequeñas de compuestos únicos, según se necesite.

Síndrome coronario agudo (Véase también el cap. 295) El STEMI agudo complicado con edema pulmonar conlleva mortalidad intrahospitalaria del orden de 20 a 40%. Después de la estabilización inmediata, habrá que restablecer muy rápido la corriente por la coronaria. Si es factible, se prefiere la PCI primaria; otra posibilidad es la administración de un fibrinolítico. También están indicadas la angiografía coronaria temprana y la revascularización por PCI o CABG en personas con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Estos dispositivos deben utilizarse de manera selectiva tal como se hace para el edema pulmonar resistente.

Oxigenación con membrana extracorpórea En el edema agudo, grave y no cardiógeno, con una causa potencialmente reversible, es posible usar ECMO como medida temporal para lograr un intercambio de gases adecuado. En estos casos, por lo general se utiliza la ECMO venovenosa.

Tipos poco comunes de edema Causas específicas de edema pulmonar suelen requerir tratamiento específico. Tal vez sobrevenga edema pulmonar por reexpansión, tras la eliminación de aire o líquido que ha estado en el espacio pleural por algún tiempo. Estos pacientes presentan hipotensión u oliguria como resultado de los desplazamientos rápidos de líquido hacia el pulmón. Están contraindicados los diuréticos y reducir la precarga; con frecuencia es necesario restituir el volumen intravascular mientras se protegen la oxigenación y el intercambio de gases.

El edema pulmonar por grandes alturas a menudo se previene con dexametasona, antagonistas de los conductos del calcio o agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada administrados por inhalación. El tratamiento incluye descenso de la altitud, reposo en cama, oxígeno y, si es factible, óxido nítrico inhalado; la nifedipina también resulta eficaz.

En el edema pulmonar debido a obstrucción de las vías respiratorias altas, es fundamental reconocer la causa obstructiva, ya que el tratamiento consistirá entonces en aliviar o derivar la obstrucción.

327 Colapso cardiovascular, paro cardiaco y muerte cardiaca súbita

Robert J. Myerburg, Agustín Castellanos

GENERALIDADES Y DEFINICIONES

La muerte cardiaca súbita (SCD, *sudden cardiac death*) se define como el *fallecimiento natural por causas cardiacas* de una persona en la que se identificó o no una cardiopatía, pero en quien fueron *inesperados* el momento y el mecanismo del deceso. En la situación de SCD, el término "súbito" se define con base en propósitos clínicos y epidemiológicos como *una hora o menos* entre un cambio del estado clínico que presagiaba el comienzo de un cuadro clínico terminal y el paro cardiaco propiamente dicho. Una excepción sería el fallecimiento sin testigos o no presenciado, en el cual el patólogo puede ampliar la definición del marco cronológico a 24 h desde el último momento en que se corroboró que la víctima estaba viva y estable.

Otra excepción es el intervalo variable entre el paro cardiaco y la muerte biológica como resultado de intervenciones extrahospitalarias, después de las cuales las víctimas permanecen vivas desde el punto de vista biológico durante varios días o incluso semanas después de un paro cardiaco que ha provocado daño irreversible del sistema nervioso central. Las confusiones en cuanto a los términos se pueden evitar al apegarse de manera estricta a las definiciones de colapso cardiovascular, paro cardiaco y muerte (cuadro 327-1). El paro cardiaco a menudo es potencialmente reversible con acciones apropiadas y oportunas, pero la muerte es un acontecimiento absoluto e irreversible desde el punto de vista biológico, legal y literal. Es posible diferir la muerte biológica con ciertas acciones, pero el suceso fisiopatológico relevante sigue siendo el paro cardiaco repentino e inesperado. Por tanto, para fines de estadística, las muertes que ocurren durante una hospitalización o en los primeros 30 días después de un paro cardiaco con reanimación, cuentan como muertes súbitas.

La mayor parte de las muertes naturales se origina de trastornos cardiacos. Sin embargo, es frecuente que no se identifiquen las cardiopatías ocultas o de fondo (a veces en etapa avanzada) antes del hecho definitivo. Como consecuencia, incluso 66% de todas las SCD aparecen como primera expresión clínica de una enfermedad que no se había diagnosticado o en pacientes con una cardiopatía corroborada, cuya magnitud sugería bajo riesgo. Se destacan las dimensiones de la muerte *cardiaca* súbita como problema de salud pública dada la estimación de que alrededor de 50% de todas las muertes de origen cardiaco es repentino e inesperado y comprende el total de casos de SCD que, según cálculos, varían de <200 000 a >450 000 fallecimientos cada año en Estados Unidos. La SCD es consecuencia directa del paro cardiaco que, si se atiende de forma inmediata, puede ser reversible. Desde que se cuenta con técnicas de reanimación y de rescate en situaciones de urgencia para tratar a víctimas de paro cardiaco extrahospitalario, el cual en el pasado siempre era letal, el conocimiento del problema de SCD conlleva importancia tanto clínica como práctica.

DEFINICIÓN CLÍNICA DE LAS MODALIDADES DEL COLAPSO CARDIOVASCULAR

En general, el término *colapso cardiovascular* denota la disminución o la pérdida del flujo sanguíneo cerebral en grado suficiente para conservar el estado de conciencia, producido por la disfunción aguda del corazón, los vasos periféricos o de ambos. Aquél puede originarse de un síncope vasodepresor (síncope vasovagal, hipotensión postural con síncope, síncope neurocardiógeno; cap. 27), bradicardia intensa transitoria o paro cardiaco; este último se diferencia de las formas transitorias de colapso cardiovascular en que casi siempre necesita una intervención idónea para restaurar el flujo sanguíneo espontáneo. A diferencia de ello, el síncope vasodepresor y otros trastornos sincopales bradiarrítmicos primarios son transitorios y no amenazan la vida, con recuperación espontánea del estado de conciencia.

En el pasado, el mecanismo eléctrico más frecuente del paro cardiaco era la fibrilación ventricular (VF, *ventricular fibrillation*) o la taquicardia ventricular sostenida sin pulso (PVT, *pulseless sustained ventricular tachycardia*). Éstos eran los ritmos iniciales registrados en 60 a 80% de los paros cardiacos, pero la VF era, por mucho, la más frecuente de ellas. Otro 20 a 30% se producía a partir de bradiarritmias persistentes graves, asistolia y actividad eléctrica sin pulso (PEA [*pulseless electrical activity*], actividad eléctrica organizada, excesivamente lenta sin respuesta mecánica, antes llamada disociación electromecánica [EMD, *electromechanical dissociation*]). Hoy día, la asistolia constituye el mecanismo que con mayor frecuencia se registra en el contacto inicial (45 a 50% de los casos. La PEA corresponde a 20 a 25% y la VF a 25 a 35%. Es indudable que una proporción considerable de los casos de asistolia empezaron como VF y degeneraron en asistolia por el intervalo prolongado de la respuesta, pero hay datos que sugieren una reducción absoluta de la VF. Los estados de bajo gasto cardiaco agudo que son repentinos también se manifiestan en clínica como paro cardiaco. Estas causas hemodinámicas comprenden embolias pulmonares agudas masivas, hemorragia interna por un aneurisma aórtico roto, anafilaxia intensa y rotura cardiaca con taponamiento después de un infarto del miocardio (MI, *myocardial infarction*).

ETIOLOGÍA, FACTORES DESENCADENANTES Y EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

Los estudios clínicos, epidemiológicos y patológicos han generado información de las *anomalías estructurales* "de fondo" o primarias en víctimas de SCD y han identificado subgrupos expuestos al gran peligro de presentar dicho trastorno. Además, los estudios de fisiología clínica han comenzado a hallar los *factores funcionales transitorios* que pueden transformar una antigua alteración estructural oculta de estable a inestable y culminar en paro cardiaco (cuadro 327-2).

Los trastornos cardiacos constituyen las causas más frecuentes de muerte *natural súbita*. Después de una incidencia máxima inicial ("pico") de fallecimiento repentino entre el nacimiento y los seis meses de edad (síndrome de muerte súbita de lactantes [SIDS, *sudden infant death syndrome*]), la incidencia de muerte súbita disminuye de forma neta y permanece en un nivel bajo en la infancia y la adolescencia. En adolescentes y adultos jóvenes, la incidencia de SCD es de un caso por 100 000 personas por año. Dicha cifra comienza a aumentar en adultos después de los 30 años de vida, para llegar a un segundo máximo entre los 45 y los 75 años, en que se acerca a uno a dos casos por 1 000 personas por año en la población de adultos no seleccionados. Sumar años dentro de los límites anteriores se acompaña de un riesgo cada vez mayor de muerte *cardiaca*

CUADRO 327-1 Diferencia entre colapso cardiovascular, paro cardiaco y muerte

Nombre	Definición	Elementos de comprobación	Mecanismos
Colapso cardiovascular	Desaparición repentina del flujo efectivo de sangre, por factores cardiacos, vasculares periféricos o de ambos tipos, que pueden mostrar reversión espontánea (p. ej., síncope neurocardiógeno o síncope vasovagal) o que necesitan intervenciones (p. ej., paro cardiaco)	Término inespecífico: incluye el paro cardiaco y sus consecuencias y episodios transitorios que de modo característico muestran reversión espontánea	Igual que en el caso de "paro cardiaco", a los que se agrega el síndrome vasodepresor u otras causas de interrupción transitoria del flujo sanguíneo
Paro cardiaco	Interrupción repentina de la función mecánica del corazón que puede ser reversible si se emprende de inmediato una intervención, pero que culminará en la muerte en caso de no realizarla	Rara vez hay reversión espontánea; la posibilidad de obtener buenos resultados con la intervención depende del mecanismo del paro, el entorno clínico y la recuperación inmediata de la circulación	Fibrilación y taquicardia ventriculares, asistolia, bradicardia, actividad eléctrica organizada (asfígmica), factores mecánicos no cardiacos (p. ej., embolia pulmonar)
Muerte cardiaca súbita	Interrupción repentina e irreversible de todas las funciones biológicas	Ninguno	

Fuente: Modificado de RJ Myerburg, A Castellanos: Cardiac arrest and sudden cardiac death, en P Libby *et al.* (eds): *Braunwald's Heart Disease*, 8th ed. Philadelphia, Saunders, 2008.

CUADRO 327-2 Paro cardiaco y muerte cardiaca súbita

Sustratos estructurales y causas

I. Cardiopatía coronaria
  A. Anomalías de las coronarias
    1. Lesiones ateroscleróticas crónicas
    2. Lesiones agudas (activas) (grietas en placas, agregación plaquetaria y trombosis aguda)
    3. Características anatómicas anómalas de las coronarias
  B. Infarto del miocardio
    1. Cicatrizado
    2. Agudo
II. Hipertrofia del miocardio
  A. Secundaria
  B. Miocardiopatía hipertrófica
    1. Obstructiva
    2. No obstructiva
III. Miocardiopatía dilatada (miopatía primaria)
IV. Trastornos inflamatorios e infiltrativos
  A. Miocarditis
  B. Enfermedades inflamatorias no infecciosas
  C. Enfermedades infiltrativas
V. Valvulopatías cardiacas
VI. Anomalías electrofisiológicas, estructurales
  A. Vías anómalas en el síndrome de Wolff-Parkinson-White
  B. Enfermedad del sistema de conducción
VII. Trastornos hereditarios que se acompañan de alteraciones electrofisiológicas (síndromes de QT largo congénito; displasia ventricular derecha; síndrome de Brugada, taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica, etcétera)

Activadores de la expresión del paro cardiaco

I. Alteraciones del flujo coronario
  A. Isquemia transitoria
  B. Reperfusión después de isquemia
II. Estados de bajo gasto cardiaco
  A. Insuficiencia cardiaca
    1. Crónica
    2. Descompensación aguda
  B. Estado de choque
III. Anomalías metabólicas sistémicas
  A. Desequilibrio de electrolitos (como hipopotasemia)
  B. Hipoxemia, acidosis
IV. Trastornos neurológicos
  A. Fluctuaciones del sistema autónomo: centrales, neurales o humorales
  B. Función de receptores
V. Respuestas tóxicas
  A. Efectos de fármacos proarrítmicos
  B. Cardiotoxinas (p. ej., intoxicación por cocaína o digitálicos)
  C. Interacciones farmacológicas

súbita (fig. 327-1*A*). Del año a los 13 años de vida, sólo uno de cada cinco fallecimientos *naturales* súbitos proviene de factores cardiacos. Entre los 14 y los 21 años de edad, la proporción aumenta a 30% y llega a 88% en sujetos en la etapa media de la vida y las personas de edad avanzada.

Los varones y las mujeres jóvenes y en etapa media de la vida tienen susceptibilidad diferente a mostrar SCD, pero las diferencias de género disminuyen al final conforme la persona tiene más edad. La diferencia en el riesgo de SCD corresponde con las diferencias de riesgo propios de cada edad, en lo que se refiere a otras manifestaciones de cardiopatía coronaria (CHD, *coronary heart disease*), entre varones y mujeres. Conforme disminuye y queda anulada la diferencia de géneros en lo que se refiere a las manifestaciones de CHD entre los 60 y 89 años de vida, es cada vez menor el riesgo "excesivo" de SCD. A pesar de la incidencia menor en mujeres más jóvenes, influyen enormemente en la frecuencia del trastorno factores de riesgo coronario, como tabaquismo (cigarrillos), diabetes, hiperlipidemia e hipertensión y la SCD sigue siendo un problema clínico y epidemiológico importante. La incidencia de SCD en la población americana de raza negra al parecer es mayor que la que priva en la población caucásica por razones sin dilucidar.

Diversos *factores genéticos* contribuyen al riesgo de adquirir CHD y se está explorando una base genética para su expresión como SCD. La hipótesis genética que explica por lo menos parte del riesgo de padecer SCD se respalda en datos que sugieren una predisposición familiar a manifestar SCD como forma específica de expresión de la CHD. El antecedente de SCD en los padres como primer acontecimiento cardiaco aumenta la probabilidad de que un episodio coronario agudo en los hijos se exprese de la misma manera. En varios síndromes menos frecuentes, como miocardiopatía hipertrófica, síndromes congénitos de intervalo QT largo, displasia ventricular derecha y síndrome de bloqueo de la rama derecha del haz de His con elevación no isquémica del segmento ST (síndrome de Brugada) y otros síndromes más raros, no existe un riesgo hereditario específico de arritmias ventriculares y SCD (cap. 277).

En el cuadro 327-2, se enumeran los sustratos estructurales etiológicos y los factores funcionales que contribuyen a la expresión del síndrome de SCD.

En el ámbito mundial y en especial en países occidentales, la cardiopatía coronaria aterosclerótica es la anomalía estructural más común vinculada con SCD en personas en etapa media de la vida y de edad avanzada. Incluso 80% de todos los casos de SCD en Estados Unidos proviene de las consecuencias de la aterosclerosis coronaria. Las miocardiopatías no isquémicas (las dilatadas y las hipertróficas en conjunto; cap. 273e) comprenden otro 10 a 15% de las SCD y las de orígenes diversos y restantes originan sólo 5 a 10% de todas las SCD. Los síndromes de arritmia hereditaria (véase antes y cuadro 327-2) son causas en proporción más habituales en adolescentes y adultos jóvenes. En lo que toca a algunos de los síndromes mencionados, como la miocardiopatía hipertrófica (cap. 287), el riesgo de SCD aumenta de modo notable después de que comienza la pubertad.

La isquemia transitoria en el miocardio con cicatrices o hipertrófico, con alteraciones hemodinámicas e hidroelectrolíticas, las fluctuaciones en la actividad del sistema nervioso y los cambios electrofisiológicos transitorios causados por fármacos y otras sustancias (p. ej., proarrítmicos), según algunas autoridades, son los mecanismos encargados de la transición de la estabilidad a la inestabilidad electrofisiológica. Además, el reinicio (reperfusión) del flujo por el miocardio isquémico puede ocasionar inestabilidad electrofisiológica y arritmias transitorias.

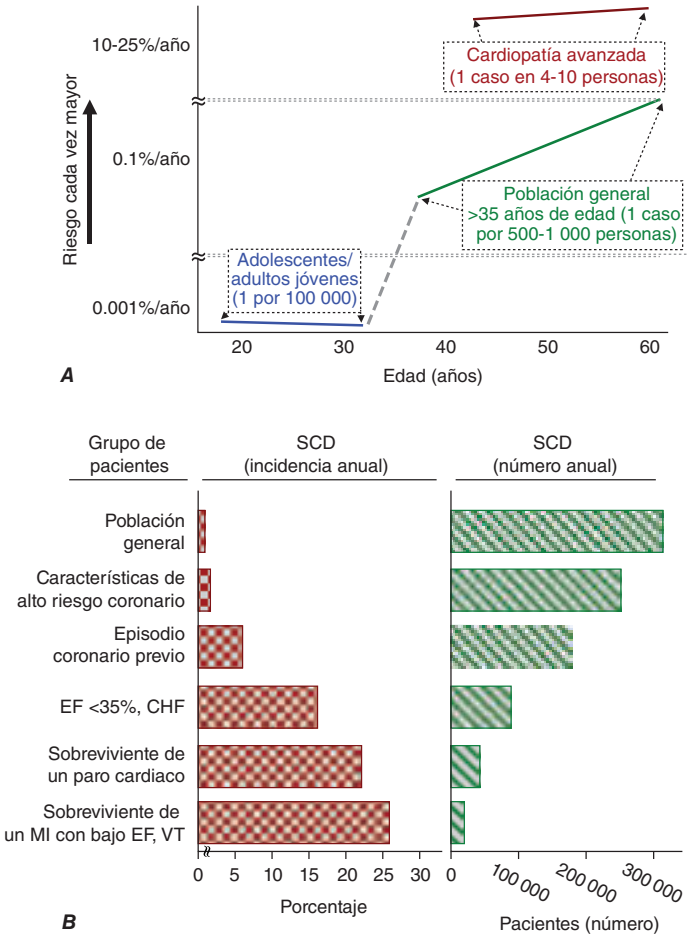


FIGURA 327-1. El ***conjunto A*** señala el riesgo de muerte cardiaca súbita (SCD) de acuerdo con la edad. En el caso de la población general ≥35 años de edad, el riesgo de SCD es de 0.1 a 0.2% por año (un caso por 500 a 1 000 personas). En la población general de adolescentes y adultos <30 años de vida, el riesgo global de SCD es de un caso por 100 000 personas o 0.001% por año. El riesgo de SCD aumenta de manera notable después de los 35 años de vida. El índice máximo de incremento se localiza entre los 40 y los 65 años de edad (el eje vertical es discontinuo). En personas que tienen más de 30 años de vida con cardiopatía estructural avanzada y marcadores de gran riesgo de paro cardiaco, la tasa de episodios graves puede rebasar 25% por año y disminuye el riesgo propio de las edades. *(Modificado de RJ Myerburg, A Castellanos: Cardiac arrest and sudden cardiac death, in P Libby et al. [eds]: Braunwald's Heart Disease, 8th ed. Philadelphia, Saunders, 2008.)* El ***conjunto B*** muestra la incidencia de SCD en subgrupos de población y la relación del total del número de episodios graves por año, con las cifras de incidencia. Se presentan aproximaciones de los números de incidencia de subgrupo y el conjunto poblacional relacionado del cual se obtuvieron. En promedio, 50% de todas las muertes de origen cardiaco son súbitas e inesperadas. Las barras de incidencia a la izquierda ("porcentaje/año") indican el porcentaje aproximado de muertes súbitas y no súbitas en cada uno de los subgrupos poblacionales indicados, que van desde el porcentaje más bajo en poblaciones de adultos no seleccionadas (0.1 a 2% por año) hasta el máximo porcentaje en sujetos con disfunción ventricular izquierda grave e insuficiencia cardiaca (en promedio, 25% por año). Las barras de la derecha indican el número total de episodios por año en cada uno de los grupos, con el tamaño del efecto de la población de cada subgrupo. Las categorías de riesgo máximo identifican la cantidad más pequeña del total de episodios anuales y la categoría de la mínima incidencia explica el número más grande de episodios por año. CHF, insuficiencia cardiaca congestiva; EF, fracción de expulsión; MI, infarto del miocardio; VT, taquicardia ventricular. *(Según RJ Myerburg et al. Circulation 85:2, 1992.)*

ESTUDIOS HISTOPATOLÓGICOS

Los datos obtenidos en necropsias de víctimas de SCD corresponden a las observaciones clínicas, en lo que toca a la prevalencia de CHD como principal factor estructural etiológico. Más de 80% de las víctimas de SCD presenta signos patológicos de CHD. La imagen histopatológica suele incluir una combinación de aterosclerosis extensa y antigua de las coronarias epicárdicas, así como lesiones inestables en coronarias que incluyen permutaciones de placas erosionadas, agrietadas o rotas; agregados plaquetarios; hemorragia, trombosis o todas las manifestaciones anteriores. Se sabe que incluso 70 a 75% de varones que fallecieron de manera súbita, tenía desde antes MI cicatrizados, en tanto que sólo 20 a 30% presentaba un MI agudo reciente, a pesar de la prevalencia de placas y trombos inestables; esto último sugiere que el mecanismo desencadenante quizá sea la isquemia transitoria. La hipertrofia regional o global de ventrículo izquierdo (LV, *left ventricular*) suele coexistir con el antecedente de MI.

ANTICIPACIÓN Y PREVENCIÓN DEL PARO CARDIACO Y DE MUERTE CARDIACA SÚBITA

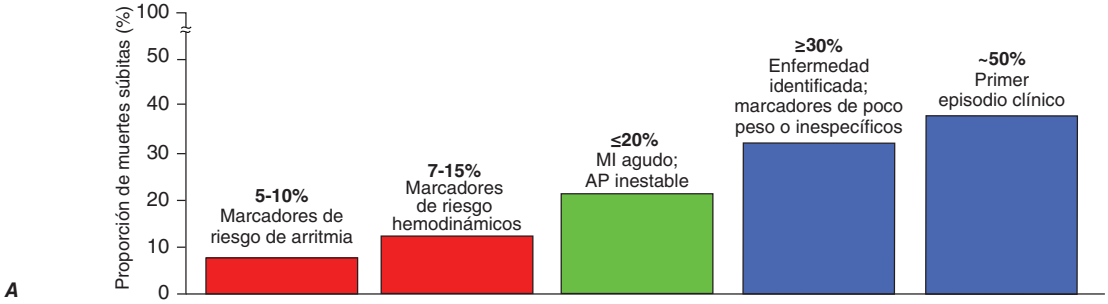
La SCD causa casi 50% de las muertes cardiovasculares. Como se muestra en la **figura 327-1*B***, los subgrupos con riesgo muy alto constan de poblaciones con mayor riesgo de paro cardiaco o SCD, con mejor predicción individual, pero la representación de estos subgrupos en la carga global de población de SCD es pequeña. Esto se expresa en el número absoluto de episodios ("acontecimientos por año"), a diferencia del porcentaje por año en este subgrupo. Para lograr mayor efecto en la población, es necesario prevenir de manera efectiva las enfermedades de fondo y crear nuevas sondas epidemiológicas y clínicas que permitan pronosticar mejor el riesgo individual, al identificar subgrupos específicos de alto riesgo dentro de la población general.

Las estrategias para anticipar y evitar la SCD se clasifican en primarias y secundarias. La *profilaxia primaria* denota el intento de identificar personas individuales con el riesgo específico de presentar SCD y emprender estrategias preventivas. La *prevención secundaria* incluye medidas que se inician para evitar el paro cardiaco repetitivo o la muerte en sujetos que han vivido después de un paro.

La eficacia de las estrategias de prevención primaria que suelen utilizarse depende de la magnitud del riesgo en los subgrupos de población. La incidencia anual de SCD en la población de adultos no seleccionados se limita a un caso por 1 000 personas de la población, por año (fig. 327-1) y alrededor de 50% de todas las SCD por coronariopatía surge como la primera manifestación clínica de la enfermedad **(fig. 327-2*A*)**, razón por la cual las únicas estrategias prácticas son establecer las características del riesgo de que surja CHD y el control de ellas **(fig. 327-2*B*)**. Los factores de riesgo a largo plazo de mayor peso incluyen edad, tabaquismo (cigarrillos), mayores concentraciones de colesterol sérico, diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipertrofia de LV y anomalías inespecíficas en el electrocardiograma. Se han agregado a las clasificaciones de riesgo los marcadores de inflamación (p. ej., las concentraciones de proteína C reactiva) que pueden anticipar la desestabilización de placas. La presencia de múltiples factores de riesgo hace que poco a poco aumente la incidencia, pero no en grado suficiente o específico para justificar la práctica de tratamientos orientados contra arritmias potencialmente letales (fig. 327-1*A*). Sin embargo, los estudios recientes que sugieren una concentración familiar de la SCD ligada a un primer síndrome coronario agudo ofrecen la esperanza de conocer muy pronto los marcadores genéticos para el riesgo específico.

Después de identificar en un paciente la coronariopatía, es posible contar con más estrategias para definir los riesgos (fig. 327-2*B*), pero la mayor parte de los casos de SCD aparece en grandes grupos no seleccionados y no en los subgrupos de alto riesgo específicos que sobresalen en poblaciones con enfermedad corroborada (compárense los episodios agudos por año, con el porcentaje anual en la fig. 327-1*B*). Después de un episodio cardiovascular grave, como los síndromes coronarios agudos, la insuficiencia cardiaca de comienzo reciente y vivir después de un paro cardiaco extrahospitalario, el máximo riesgo de muerte se manifiesta en los primeros seis a ocho meses después del episodio, para seguir una etapa estable, orientada al riesgo "basal" o inicial que depende de la magnitud y la extensión de la enfermedad primaria. Sin embargo, muchos de los decesos tempranos no son súbitos y ello diluye el posible beneficio de estrategias orientadas de manera específica contra SCD. Por lo señalado, a pesar de que la administración de antagonistas β después de MI genera un beneficio identificable en la SCD temprana y el riesgo de muerte no súbita, no se ha observado un beneficio total en la mortalidad con el uso de desfibriladores cardioversores implantables (ICD, *implantable cardioverter defibrillators*) poco después de ocurrido un MI.

En individuos en las fases aguda, de convalecencia y crónicas del MI **(cap. 295)**, se identifican subgrupos con riesgo absoluto alto de SCD. En la fase aguda, el posible riesgo de paro cardiaco desde el comienzo, pasando por las primeras 48 h, puede llegar a 15%, pero ahora se ha informado en el intervalo de 2.3 a 4.4% debido a la conciencia temprana del significado de los síntomas y la disponibilidad de medidas de revascularización de



B

Factores por considerar	*Ejemplos*	*Objetivos*	*Susceptibilidad*
• Factores de riesgo de ASHD • Detección anatómica • Marcadores clínicos	• Índice de riesgo Framingham • Métodos de CT • EF; angiografía • AM; EPS • Antecedente de insuficiencia cardiaca	• Anticipar la evolución de la enfermedad • Identificar CAD • Definir la magnitud de la enfermedad	• Muy poca • Moderada respecto de la estructura anatómica • Grande en cuanto a la magnitud de la enfermedad; variable en cuanto a la especificidad del riesgo
• Elementos que anticipan el riesgo transitorio	• EP y variaciones hemodinámicas • Fluctuaciones del sistema autónomo • Elementos anticipadores de isquemia • Características familiares/genéticas	• Identificar marcadores de arritmia • Definir subgrupos de alto riesgo • Marcadores clínicos de inestabilidad • Cuantificar los elementos inductores de la actividad autónoma • Anticipar la inestabilidad de las placas	• Susceptibilidad pequeña o intermedia como instrumento de detección • Susceptibilidad grande respecto de grupos específicos
• Elementos que anticipan riesgo individual		• Predecir el riesgo específico de SCD antes de que la enfermedad se exprese	• Se desconoce su valor como elemento de predicción primaria • No se saben; algunas medidas son útiles (?) • Se desconoce; puede ser muy grande • Gran posibilidad para diseñar caracterizaciones en lo futuro

FIGURA 327-2. Subgrupos de población, elementos anticipadores de riesgo y distribución de las muertes cardiacas súbitas (SCD) con arreglo a las circunstancias clínicas. *A.* El subgrupo poblacional con marcadores de alto riesgo de arritmias junto con una baja fracción de expulsión es un grupo que está expuesto a riesgo alto de SCD, pero comprende <10% del total de SCD (carga) atribuible a coronariopatía. A diferencia de ello, 50% de todas las víctimas de SCD manifiesta un cuadro inicial de esta entidad patológica como la primera y única manifestación de la enfermedad de fondo o tiene trastorno identificado, y hasta 30% muestra afectación conocida, pero se considera que el riesgo es relativamente pequeño porque no existen marcadores de alto riesgo. ***B.*** Es difícil establecer un perfil de riesgos para la anticipación y la prevención de SCD. Surgen las cifras absolutas máximas de episodios en la población general que puede tener factores de riesgo de cardiopatía coronaria o expresiones de enfermedad que no permiten anticipar un gran riesgo; ello origina poca susceptibilidad para anticipar y evitar SCD. Las nuevas estrategias que incluyen el modelado epidemiológico de factores transitorios de riesgo y métodos de anticipar el riesgo de cada paciente permiten albergar esperanzas de que se logre mayor susceptibilidad en lo futuro. AM (*ambulatory monitoring*), vigilancia ambulatoria; AP, angina de pecho; ASHD (*arteriosclerotic heart disease*), cardiopatía arteriosclerótica; CAD (*coronary artery disease*), arteriopatía coronaria; EF, fracción de expulsión; EP, electrofisiológico; EPS (*electrophysiologic study*), estudio electrofisiológico; MI, infarto del miocardio. *(Con autorización de RJ Myerburg: J Cardiovasc Electrophysiol 2001; 12:369-381.)*

urgencia. No obstante, los sujetos que viven después de VF de fase aguda, no están expuestos a un riesgo permanente de repetir el paro cardiaco, en la serie "correspondiente" a dicho episodio. En la fase de convalecencia después de MI (tres días a seis semanas en promedio), la aparición de un episodio de taquicardia ventricular (VT, *ventricular tachycardia*) sostenida o VF que suele acompañar a un gran infarto, anticipa el riesgo de fallecer >25% a los 12 meses, según la evolución natural. Por lo menos 50% de los fallecimientos es súbito y la cifra en cuestión puede disminuir si se emprenden técnicas de intervención intensivas.

Durante la fase crónica del MI, es posible que diversos factores permitan anticipar el riesgo a largo plazo de la mortalidad total y la correspondiente a SCD (fig. 327-2*B*). El factor más importante relacionado con SCD y muerte no súbita es la magnitud del daño del miocardio, ocurrido como consecuencia del MI agudo; ello se cuantifica por la magnitud de la disminución de la fracción de expulsión (EF, *ejection fraction*), la aparición de insuficiencia cardiaca o ambos factores. Algunos estudios han demostrado que las arritmias ventriculares identificadas por medio de vigilancia extrahospitalaria contribuyen de manera notable a dicho riesgo, en particular en sujetos con una EF <40%. Además, un elemento anticipatorio importante del riesgo de SCD es la inducibilidad de VT o VF durante los estudios electrofisiológicos de sujetos que tienen arritmias ventriculares "ambientales" (extrasístoles ventriculares prematuras [PVC, *premature ventricular contractions*] y VT no sostenida) y la EF <35%. Se considera que los pacientes de este subgrupo son elegibles para el uso de ICD (véase más adelante). Los riesgos disminuyen de forma neta si la EF es >35% después de MI y el hecho de que no haya arritmias "ambientales"; por lo contrario, tal situación alcanza niveles altos con EF <30% incluso sin los marcadores de arritmias ambientales.

Las miocardiopatías (dilatada e hipertrófica, cap. 287) ocupan el segundo lugar en la categoría de enfermedades vinculadas con el riesgo de SCD (cuadro 327-2). Se han identificado algunos factores de riesgo, relacionados en gran medida con la extensión de la enfermedad, presencia de insuficiencia cardiaca, arritmias ventriculares corroboradas y síntomas de arritmias. Entre las causas menos frecuentes de SCD están las valvulopatías cardiacas (en particular, de la válvula aórtica) y los trastornos inflamatorios e infiltrantes del miocardio; entre estos últimos están la miocarditis viral, la sarcoidosis y la amiloidosis.

En adolescentes y adultos jóvenes, han recibido atención como causas importantes de SCD los trastornos hereditarios raros, como miocardiopatía hipertrófica, síndromes de intervalo QT largo, displasia ventricular derecha y síndrome de Brugada así como miocarditis aguda y otras afectaciones menos comunes. Entre el subgrupo de deportistas jóvenes de alto rendimiento, la frecuencia de SCD es mayor que en la población general de adolescentes y jóvenes, quizá hasta de uno en 75 000 a 100 000. La causa más frecuente en Estados Unidos es la miocardiopatía hipertrófica (cap. 287).

Las estrategias de *prevención secundaria* deben aplicarse a las personas que han sobrevivido el paro cardiaco que no dependió de un MI agudo ni otros factores de riesgo transitorio controlables (p. ej., el caso de exposiciones a fármacos y desequilibrios corregibles de electrolitos). La aparición de afectación de múltiples coronarias y la miocardiopatía dilatada, en particular con disminución notable de la EF del LV, anticipa un riesgo alto de recurrencia de SCD o paro cardiaco y son indicaciones de intervención específica, como los ICD (véase más adelante). La presencia de arritmias letales con síndrome de QT largo o displasia ventricular derecha también se acompaña de incremento de los riesgos de SCD.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL PARO CARDIACO

PRÓDROMO, COMIENZO, PARO Y MUERTE

Es posible que días o meses antes de que ocurra la SCD, aparezcan signos anticipatorios, como intensificación de la angina, disnea, palpitaciones, fatiga fácil y otras manifestaciones inespecíficas. Sin embargo, los *síntomas prodrómicos* mencionados suelen anticipar cualquier episodio cardiaco de gran magnitud, pero no son específicos para predecir SCD.

Se define el *comienzo de la transición clínica* que culmina en el paro cardiaco como el cambio agudo en el estado cardiovascular que antecede al paro, incluso una hora. Si el inicio es instantáneo o súbito, la probabilidad de que el paro provenga del corazón es >95%. Los trazos electrocardiográficos (ECG) continuos, obtenidos de forma fortuita en el comienzo del paro cardiaco, suelen demostrar cambios en la actividad eléctrica del corazón en los minutos o las horas que anteceden al episodio. Se observa una tendencia a la aceleración de la frecuencia cardiaca y también al progreso, hasta llegar a grados avanzados de PVC para evolucionar minutos u horas antes del episodio.

La probabilidad de obtener buenos resultados con la reanimación en caso de paro cardiaco se relaciona con el intervalo que medió desde el comienzo de la pérdida de circulación hasta el regreso de la circulación espontánea (ROSC, *return of spontaneous circulation*), el sitio en el cual se produjo el episodio agudo, el mecanismo (VF, VT, PEA o asistolia) y el estado clínico del paciente antes del paro cardiaco. El ROSC y las tasas de supervivencia como consecuencia de la desfibrilación disminuyen de forma casi lineal desde el primer minuto hasta el décimo. Después de 5 min, las tasas de supervivencia no son mejores que 25 a 30% observadas en el entorno extrahospitalario sin reanimación cardiopulmonar (CPR, *cardiopulmonary resuscitation*). Los medios o las situaciones en que es posible iniciar de inmediato la CPR, seguida de desfibrilación inmediata, mejoran las posibilidades de éxito. Los resultados obtenidos en unidades de cuidados intensivos y en otros entornos hospitalarios recibe influencia definitiva del estado clínico que tenía el enfermo. Los resultados inmediatos son buenos en el caso del paro cardiaco que surge en la unidad de cuidados intensivos en presencia de un episodio cardiaco agudo o anomalías metabólicas transitorias, pero la supervivencia en enfermos con cardiopatía crónica avanzada o enfermedades extracardiacas avanzadas (p. ej., insuficiencia renal, neumonía, septicemia, diabetes o cáncer) es pequeña y no mucho mayor en el entorno hospitalario comparada con la del extrahospitalario. La supervivencia después de un paro cardiaco inesperado en zonas sin vigilancia en un hospital, no es mucho mejor que la que corresponde a la de los paros extrahospitalarios "presenciados o vigilados". Desde que funcionan los sistemas de respuesta extrahospitalaria, ha mejorado la supervivencia del paro cardiaco fuera del nosocomio, aunque todavía sigue en cifras reducidas en muchas circunstancias. Las probabilidades de supervivencia en sitios públicos rebasaron a las que corresponden al entorno hogareño, donde ocurre la mayor parte de los paros cardiacos.

La tasa de buenos resultados de la reanimación inicial y la supervivencia hasta el egreso hospitalario después de un paro cardiaco extrahospitalario dependen netamente del mecanismo del episodio agudo. Cuando el mecanismo incluye VT asfígmica, el pronóstico es el mejor; en cuanto a buenos resultados, ocupa el siguiente lugar la fibrilación ventricular (VF), y la asistolia y la PEA, ahora los mecanismos más comunes, generan estadísticas de resultados desalentadores. La senectud también influye de manera adversa en las posibilidades de obtener buenos desenlaces con la reanimación.

La probabilidad de que el paro cardiaco *evolucione a muerte biológica* depende de su mecanismo y del intervalo que transcurre antes de las intervenciones. La VF sin CPR en los primeros cuatro a seis minutos tiene mal pronóstico por el daño cerebral secundario a pesar de una desfibrilación correcta. La CPR oportuna que ejecuta un espectador (apoyo básico vital; véase más adelante) mejora el pronóstico en cualquier momento, en especial cuando se lleva a cabo una desfibrilación exitosa. Sin embargo, hay unos cuantos sobrevivientes entre sujetos que no recibieron apoyo vital en los primeros ocho minutos. Las valoraciones del uso de desfibriladores externos automáticos (AED, *automatic external defibrillators*) en las comunidades (p. ej., vehículos policiacos, edificios grandes, aeropuertos y estadios) están empezando a generar datos alentadores, pero la información obtenida sobre el uso casero ha sido menos importante.

La muerte durante la hospitalización después de haber practicado de manera adecuada la reanimación en un paro cardiaco guarda relación sustancial con la gravedad del daño del sistema nervioso central. La encefalopatía por anoxia y las infecciones ulteriores a la dependencia duradera del respirador explican 60% de los fallecimientos. Otro 30% acaece como consecuencia de estados de gasto cardiaco bajo que no mejoran con las intervenciones. La causa menos frecuente de muerte que causa sólo 10% de los fallecimientos hospitalarios corresponde a las arritmias repetitivas.

En el marco de un MI agudo (cap. 295) es importante diferenciar entre paros cardiacos primario y secundario. El *paro primario* es el que aparece sin inestabilidad hemodinámica y, el *secundario*, el que ocurre en individuos en quienes antes del paro predominan las anomalías hemodinámicas en el cuadro clínico. En el paro cardiaco primario durante MI agudo en un sujeto con vigilancia, la tasa de buenos resultados de la reanimación inmediata debe rebasar 90%. A diferencia de ello, incluso 70% de sujetos con paro secundario ha fallecido inmediatamente después de la hospitalización o durante la misma.

TRATAMIENTO PARO CARDIACO

La persona que muestra un colapso súbito recibe tratamiento en cinco etapas: 1) valoración inicial y medidas de apoyo básico vital, si se confirma el paro; 2) desfibrilación en accesos públicos (si se cuenta con ella); 3) medidas de apoyo vital avanzado; 4) atención después de la reanimación, y 5) tratamiento a largo plazo. La respuesta inicial, que incluye la confirmación de la ausencia de circulación, seguida por medidas de apoyo vital básico y desfibrilación en accesos públicos, pueden realizarla médicos, enfermeras, paramédicos o legos preparados y entrenados.

VALORACIÓN INICIAL Y APOYO VITAL BÁSICO

La confirmación de que se ha producido un colapso súbito con pérdida de la conciencia (LOC, *loss of consciousness*) se debe a que el paro cardiaco comprende observaciones inmediatas del estado de conciencia, los movimientos respiratorios, el color de la piel y la presencia o la ausencia de pulsos de las arterias carótidas o femorales. En cuanto a las personas legas que auxilian, no se recomienda que valoren el pulso. Tan pronto se sospecha, confirma o incluso si se piensa que es inminente el paro cardiaco, habrá que llamar, como prioridad inmediata, al sistema de atención de la salud de urgencia (en Estados Unidos, el 911). Al contar con los AED que los auxiliadores legos pueden utilizar con facilidad en una urgencia, la "respuesta" ha evolucionado un estadio más (véase más adelante).

Después de una LOC repentina es importante cuidar la función respiratoria. La respiración o la taquipnea disminuyen la probabilidad de un paro cardiaco luego de una LOC, pero los movimientos respiratorios jadeantes persisten durante un paro cardiaco verdadero y su presencia no debe disuadir las respuestas adecuadas. De hecho, el jadeo continuo se considera un signo de buen pronóstico para un desenlace exitoso. También es importante buscar estridor pronunciado con pulso persistente como señal de aspiración de un cuerpo extraño o alimento. Cuando éste es el caso, la maniobra de Heimlich (véase más adelante) expulsa el objeto sólido. El golpe precordial con el puño cerrado sobre la unión de los tercios medio e inferior del esternón invierte en ocasiones la VT o la VF, pero existe la probabilidad de convertir la VT en VF. Por consiguiente, se recomienda utilizar golpes precordiales como técnica de apoyo vital únicamente cuando se tienen a la mano un monitor y un desfibrilador. La aplicación conservadora de esta técnica sigue siendo un tema de discusión.

La tercera acción en la "respuesta" inicial asistencial es conseguir el libre tránsito de las vías respiratorias. La cabeza se gira hacia atrás en extensión y el mentón se eleva de tal forma que sea posible explorar la bucofaringe con objeto de conseguir el tránsito de aire. Habrá que extraer prótesis dentales o cuerpos extraños y aplicar la maniobra de Heimlich si hay razones para sospechar que en la bucofaringe se aloja un cuerpo extraño. Si se sospecha que el paro respiratorio fue lo que desencadenó el paro cardiaco, se aplica un segundo "golpe" precordial después de eliminar obstáculos de la vía respiratoria.

El apoyo vital básico, conocido mejor como CPR, tiene la finalidad de mantener la perfusión de los órganos hasta instituir acciones más definitivas. El elemento inicial y principal de la CPR es preservar la perfusión hasta restablecer la circulación espontánea. Las compresiones torácicas mantienen la función de bomba al llenar y vaciar de forma secuencial las cavidades cardiacas, mientras las válvulas íntegras mantienen la circulación anterógrada de la sangre. La palma de una mano se coloca sobre el tercio inferior del esternón mientras la región tenar de la otra mano descansa sobre el dorso de la porción inferior de la mano. El esternón se comprime con los brazos rectos a una velocidad de 100 veces por minuto. La fuerza que se aplica al esternón debe ser suficiente para hundirlo 4 a 5 cm y la relajación es rápida.

Hasta hace poco, los pulmones se ventilaban con respiración boca a boca en ausencia de equipo específico para rescate (p. ej., cánulas bucofaríngeas de plástico, obturadores esofágicos, mascarilla con ambú). Sin embargo, se ha demostrado que las compresiones torácicas continuas (CPR "únicamente con las manos") tienen mejor resultado que el apoyo de la ventilación durante la misma. Las compresiones se interrumpen sólo para suministrar descargas con un AED, cuando se cuenta con él, y se dejan transcurrir dos minutos de CPR entre cada descarga.

DESFIBRILACIÓN EXTERNA AUTOMATIZADA

Hoy día, se cuenta con AED para que lo utilicen los auxiliadores no profesionales, como bomberos que no son paramédicos, miembros de la policía, conductores de ambulancia, guardias entrenados de seguridad y legos con mínimo entrenamiento o sin él; tal progreso ha agregado otro nivel de respuesta al "paradigma" del paro cardiaco. Estudios diversos han demostrado que el uso de AED por auxiliadores no especializados en sistemas de respuesta estratégica y por los legos de acceso al público pueden mejorar las tasas de supervivencia en el paro cardiaco. La rapidez con la que se logra la desfibrilación y cardioversión es un elemento importante para una reanimación exitosa, tanto para ROSC como para proteger el sistema nervioso central. Mientras se carga el desfibrilador, se aplican compresiones torácicas. Tan pronto como se establece el diagnóstico de VF o VT, se debe suministrar un choque con una longitud de onda bifásica de 150 a 200 J (360 J cuando se utiliza un aparato con longitud de onda monofásica). Si han transcurrido cinco minutos entre el colapso y el primer contacto con la víctima, existen indicios que demuestran que 60 a 90 s de CPR antes del primer choque mejoran la probabilidad de supervivencia sin daño neurológico. Cuando el choque inicial no invierte la VT o la VF de manera correcta, se reanudan las compresiones torácicas a una velocidad de 100/min durante dos minutos y luego se suministra un segundo choque. Ya no se recomienda aplicar choques múltiples secuenciales para interrumpir lo menos posible las compresiones torácicas. Esta secuencia se prolonga hasta conseguir personal capacitado y equipado para apoyo vital avanzado, aunque no hay suficientes datos que confirmen que los choques y las compresiones torácicas inviertan la VF una vez que fracasan tres descargas.

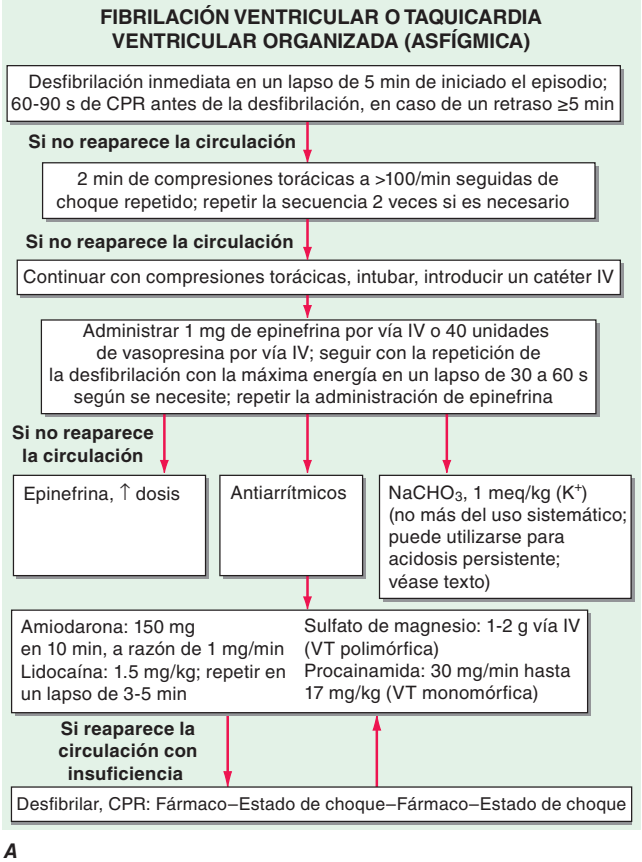
APOYO CARDIACO VITAL AVANZADO

Con el ACLS (*Advanced Cardiac Life Support*) se busca obtener ventilación adecuada, controlar las arritmias, estabilizar la presión arterial y el gasto cardiaco y restaurar el flujo sanguíneo a los órganos. Entre las actividades que se realizan para alcanzar tales objetivos están: 1) desfibrilación-cardioversión-estimulación cronotrópica externa (o estas dos últimas); 2) intubación con una sonda endotraqueal, y 3) introducción de un catéter intravenoso.

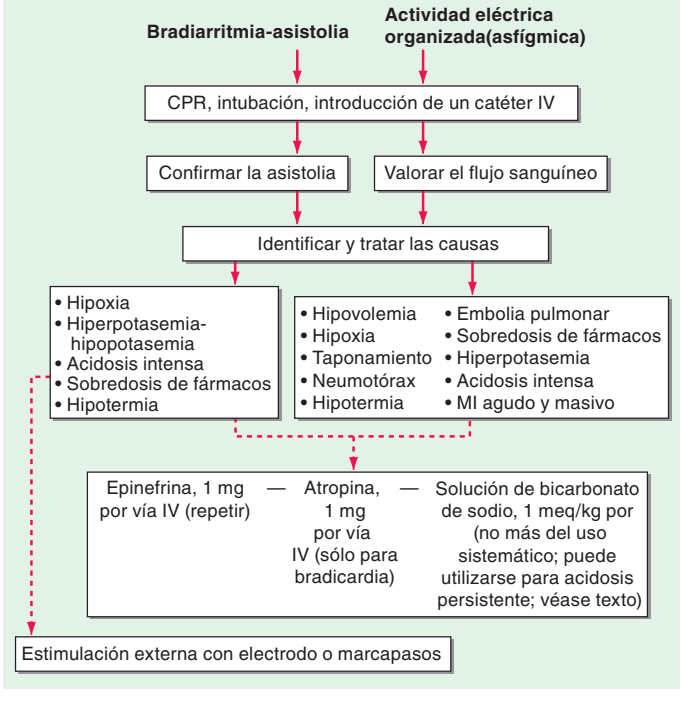
Al igual que en el apoyo vital básico, el hincapié principal durante el ACLS es reducir al mínimo las interrupciones de las compresiones torácicas hasta lograr la ROSC. Después de dos o tres intentos fallidos con el desfibrilador, se administra 1 mg intravenoso de epinefrina y se desfibrila de nuevo. Esta dosis se repite a intervalos de tres a cinco minutos **(fig. 327-3*A*)**. Algunos autores sugieren utilizar vasopresina (una sola dosis de 40 U por vía IV en lugar de epinefrina).

Si el sujeto no ha recuperado totalmente el estado de conciencia después de la reversión o si han sido ineficaces dos o tres intentos, habrá que emprender la intubación inmediata, la ventilación y la medición de gases en sangre arterial. Con la ventilación a base de O_2 (aire ambiente si no se cuenta de inmediato con el oxígeno), se puede revertir a breve plazo la hipoxemia y la acidosis. Se recomienda ahora la capnografía de la forma de onda cuantitativa para confirmar o vigilar la colocación de la sonda endotraqueal. Si persiste la acidosis después de desfibrilación e intubación correctas, o si hubo acidosis antes del paro, habrá que administrar solución de 1 meq de $NaHCO_3$/kg en el comienzo y agregar 50% de la dosis, que se repite cada 10 a 15 min. Sin embargo, tal maniobra no debe utilizarse de manera sistemática.

Después de no obtener buenos resultados con los intentos de desfibrilación o si persiste o reaparece la inestabilidad eléctrica, habrá que administrar antiarrítmicos. La amiodarona intravenosa ha surgido como el fármaco inicial más indicado (150 mg en un lapso de 10 min seguidos



A



B

FIGURA 327-3. ***A.*** El algoritmo de la fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sin pulso empieza con un primer intento de desfibrilarla. Cuando el primer choque no restablece el pulso, se lleva a cabo reanimación cardiopulmonar (CPR, compresiones torácicas) durante dos minutos, seguida de otro choque. Después de tres secuencias se agrega epinefrina y luego antiarrítmicos al protocolo. Véase el texto para mayores detalles. ***B.*** Los algoritmos para bradiarritmia/asistolia (***izquierda***) o actividad eléctrica sin pulso (***derecha***) se basan inicialmente en apoyo vital continuo para buscar causas reversibles. El tratamiento ulterior es inespecífico y tiene una tasa muy reducida de éxito. Véase el texto para mayores detalles. IV, intravenoso; MI, infarto del miocardio; VT, taquicardia ventricular.

de 1 mg/min incluso hasta seis horas y 0.5 mg/min a partir de ese momento) (fig. 327-3*A*). En el caso de paro cardiaco causado por VF en la fase inicial de un síndrome coronario agudo, se puede aplicar por vía IV directa (bolo), 1 mg/kg de peso de lidocaína, como alternativa y se repite dicha dosis en un lapso de dos minutos. Este fármaco también puede probarse en sujetos en quienes fue ineficaz la amiodarona. Hoy día, en tal situación, rara vez se utiliza la procainamida IV (velocidad inicial de goteo, 100 mg/5 min hasta una dosis total de 500 a 800 mg seguida por infusión continua a razón de 2 a 5 mg/min), pero cabe probar tal procedimiento si persisten las arritmias en una situación hemodinámica estable. El gluconato de calcio IV ya no se considera inocuo ni necesario para la administración sistemática, por lo cual se le utiliza sólo en quienes se sabe que la hiperpotasemia aguda constituyó el elemento que indujo VF resistente en presencia de hipocalcemia identificada o en pacientes que han recibido dosis tóxicas de los antagonistas de los conductos del calcio.

El tratamiento del paro cardiaco por bradiarritmias o asistolia (B/A [*B/A cardiac arrest*]) es diferente **(fig. 327-3*B*)**. Es indispensable intubar de inmediato al enfermo, perseverar en los intentos con CPR y buscar el control de la hipoxemia y la acidosis e identificar otras causas revertibles. Es posible administrar epinefrina por vía IV o intraósea. La atropina ya no se considera efectiva para la asistolia o la PEA, pero se utiliza en casos de bradiarritmia. También se cuenta con marcapasos externos que se aplican para establecer un ritmo regular cuando la atropina fracasa en una bradiarritmia, pero hoy día los cronotrópicos IV se consideran una opción igual de eficaz.

Los buenos resultados pueden ser notables cuando el paro B/A proviene de infarto agudo en la zona inferior de la pared del miocardio o por obstrucción corregible de vías respiratorias o depresión respiratoria causada por fármacos o con los intentos inmediatos de reanimación. En el caso de la obstrucción aguda de vías respiratorias, se obtienen buenos resultados con la extracción inmediata de cuerpos extraños por medio de la maniobra de Heimlich o en sujetos hospitalizados por intubación y aspiración de las secreciones que obstruyen tales vías. En general, el pronóstico es totalmente sombrío en esta modalidad de paro cardiaco, pero por otras causas, como las cardiopatías o los trastornos no cardiacos, todos en etapa terminal. El tratamiento de PEA es semejante al que se utiliza en las bradiarritmias, pero los resultados son infructuosos.

SÍNDROME POSTERIOR AL PARO CARDIACO Y CUIDADOS DESPUÉS DE LA REANIMACIÓN

Una vez que se restablece la circulación estable de forma espontánea o asistida, se atienden los elementos diagnósticos y terapéuticos del síndrome posterior al paro cardiaco. Esta clasificación reciente surgió al organizar los elementos de la lesión después del paro cardiaco con un espectro multidisciplinario. Los cuatro componentes del síndrome posterior al paro cardiaco son lesión cerebral, disfunción miocárdica, respuestas generalizadas a la isquemia-reperfusión, y contención de los factores precipitantes persistentes. El objetivo terapéutico es mantener un estado estable tanto eléctrico como hemodinámico y del sistema nervioso central.

Los cuidados ulteriores a la reanimación dependen de la circunstancia clínica específica. La más apremiante es la presencia de encefalopatía anóxica, que constituye un factor predictivo poderoso de muerte intrahospitalaria y discapacidad posterior al paro. En las víctimas que reciben reanimación después de un paro cardiaco, está indicado aplicar hipotermia terapéutica leve cuando hay estabilidad hemodinámica, pero persiste el coma. La temperatura corporal central se reduce a 32 a 34°C por medio de diversas técnicas (externas o internas [centrales] o ambas) tan pronto como sea práctico después de la reanimación y se mantiene durante un mínimo de 12 a 24 h. Al reducir los requerimientos metabólicos y el edema cerebral, esta intervención aumenta la probabilidad de supervivencia con un mejor resultado neurológico.

La *VF primaria* en el MI agudo (sin un estado de gasto cardiaco bajo) **(cap. 295)** por lo general responde bien a las técnicas de apoyo vital y se controla de manera fácil después del episodio inicial. Dentro del hospital, no suele ser necesario aplicar apoyo respiratorio, o se utiliza durante un lapso corto y la hemodinamia se estabiliza con rapidez después de la desfibrilación o la cardioversión. En la *VF secundaria,* durante un MI agudo (acontecimiento en el que ciertas anomalías hemodinámicas predisponen a una arritmia potencialmente letal), los esfuerzos de reanimación son menos eficaces y, en los pacientes que se logra la reanimación, la tasa de recurrencias es alta. El cuadro clínico y el resultado son dominados por inestabilidad hemodinámica y la posibilidad de regular esta disfunción. En los pacientes con dicha inestabilidad, a menudo se observan bradiarritmias, asístole y PEA.

El desenlace después de un paro cardiaco hospitalario, que surgió por enfermedades extracardiacas, es por completo inadecuado y, en los escasos pacientes que han sido reanimados de manera correcta, la evolución después de la reanimación depende de la naturaleza del padecimiento de fondo. En grupo, los enfermos de cáncer terminal, insuficiencia renal, enfermedad aguda del sistema nervioso central e infecciones descontroladas tienen una supervivencia <10% después del paro cardiaco en el interior del hospital. Algunas excepciones importantes son los sujetos con obstrucción transitoria de vías respiratorias, alteraciones de electrolitos, efectos proarrítmicos de fármacos y algunas metabolopatías graves y, de todos éstos, muchos brindan posibilidades adecuadas de supervivencia si se inician de manera expedita las medidas de reanimación y estabilización mientras se corrigen las anomalías transitorias.

TRATAMIENTO A LARGO PLAZO DESPUÉS DE SOBREVIVIR AL PARO CARDIACO EXTRAHOSPITALARIO

Los pacientes que sobreviven a un paro cardiaco sin tener daño irreversible del sistema nervioso central y que alcanzan la estabilidad hemodinámica deben ser objeto de pruebas diagnósticas para definir las intervenciones terapéuticas apropiadas, en relación con su tratamiento a largo plazo. Esta estrategia intensiva se sustenta en el hecho de que la supervivencia después de un paro cardiaco extrahospitalario es seguida de una mortalidad de 10 a 25% en los primeros dos años después del episodio y se han publicado datos que sugieren que los beneficios de la supervivencia importantes se logran con el uso "prescrito" de un ICD.

Entre quienes se identificó que la elevación aguda del segmento ST, el MI o la isquemia miocárdica transitoria irreversible constituyeron los mecanismos específicos que desencadenaron el paro cardiaco extrahospitalario, el tratamiento se rigió en parte por la naturaleza transitoria del riesgo de arritmia letal durante el síndrome coronario agudo (ACS, *acute coronary syndrome*) y, por otro lado, por la extensión del daño permanente que se generó en el miocardio. El paro durante la fase isquémica aguda no constituye una indicación para colocar ICD, pero quienes sobreviven dicho paro que no provino de ACS, sí obtienen mejoría. Además, los enfermos que viven después de un MI con una fracción de expulsión <30 a 35% al parecer se benefician de los ICD.

En el caso de sujetos con paro cardiaco que, en opinión de los expertos, provino de un mecanismo isquémico transitorio tratable, en particular con EF mayores, suele aceptarse para el tratamiento a largo plazo, técnicas como intervención por catéter, tratamiento quirúrgico, fármacos antiisquémicos o estas dos últimas modalidades en combinación.

Se considera elegibles para ICD los sujetos que sobreviven el paro cardiaco causado por otras categorías de enfermedades, como la miocardiopatía hipertrófica o dilatada y los raros trastornos hereditarios (p. ej., displasia ventricular derecha, síndrome de QT largo, síndrome de Brugada, VT polimórfico catecolaminérgico o la llamada VF idiopática).

PREVENCIÓN DE LA MUERTE CARDIACA SÚBITA EN INDIVIDUOS DE ALTO RIESGO SIN PARO CARDIACO PREVIO

Los expertos consideran elegibles para la colocación de ICD, ≥40 días después del MI, a los pacientes que han superado la fase del infarto con EF <35% y otros marcadores de riesgo, como arritmias ventriculares ambientales, taquiarritmias ventriculares generadas en el laboratorio de electrofisiología y el antecedente de insuficiencia cardiaca. En algunas investigaciones clínicas, se han observado beneficios en la mortalidad total en los límites de una disminución de 20 a 35%, en un plazo de dos a cinco años. Los datos de un estudio sugirieron que la EF <30% constituía un marcador suficiente de riesgo para orientar en la obtención de beneficio con ICD y, en el otro, se demostró mejoría en sujetos en la clase funcional 2 o 3 de insuficiencia cardiaca y fracciones de expulsión ≤35%, de manera independiente del origen (isquémico o no isquémico) o en presencia de arritmias ambientales o provocadas **(caps. 277 y 279)**. Para los pacientes con insuficiencia cardiaca recién diagnosticada y EF <35%, la demora necesaria entre el diagnóstico, la institución del tratamiento médico y la implantación ulterior de un ICD es de 90 días. En general, se observa un gradiente cada vez mayor de mejorías del ICD cuando la EF es menor que las indicaciones mínimas. Sin embargo, los sujetos con EF muy reducidas (p. ej., <20%) obtienen menos beneficios.

En general, las decisiones respecto de la prevención primaria en trastornos diferentes de la coronariopatía y la miocardiopatía dilatada tienen como fundamento datos de observación y criterios basados en valoraciones clínicas. Los estudios clínicos con testigos han aportado datos respaldados por pruebas científicas de que en estos subgrupos de población más pequeños no se cuenta con ICD. En general, en el caso de los raros trastornos mencionados, es posible utilizar, como indicadores para implantar ICD, los signos que indiquen el riesgo de arritmias, por ejemplo síncope, taquiarritmias ventriculares corroboradas, paro cardiaco yugulado o el antecedente familiar de SCD prematura en algunas situaciones y otros marcadores clínicos o ECG.

SECCIÓN 3 CUIDADOS INTENSIVOS EN NEUROLOGÍA

328 Coma

Allan H. Ropper

El estado de coma constituye uno de los problemas más frecuentes y sorprendentes en la medicina general. Es la causa de una fracción notable de admisiones en pabellones y servicios de urgencias y aparece en cualquiera de los servicios hospitalarios. El coma requiere atención inmediata y también, para iniciar su tratamiento, una estrategia organizada.

Se conocen innumerables situaciones en que disminuye el estado de vigilia y la forma más profunda corresponde al *coma*, definido como el estado profundo similar al sueño, del cual es imposible despertar a la persona. El término *estupor* señala un grado mayor de recuperación del estado de conciencia en que el paciente puede despertar de manera transitoria por la acción de estímulos vigorosos, que se acompaña de un comportamiento motor que intenta evitar los estímulos desagradables o lesivos. La *somnolencia*, de todos conocida, remeda al sueño superficial y se caracteriza porque la persona puede despertarse fácilmente y, por lapsos breves, continúa el estado de vigilia. La somnolencia y el estupor suelen acompañarse de algún grado de confusión **(cap. 34)**. Es preferible hacer una descripción precisa del nivel del estado de vigilia y del tipo de respuestas desencadenadas por algunos estímulos, tal como se observa de forma directa en el cuerpo del paciente y no usar términos ambiguos, como letargia, semicoma u obnubilación.

Dada su importancia especial, se analizan por separado otras entidades patológicas que hacen que la persona no reaccione y que, por consiguiente, remedan al coma. El estado vegetativo se refiere al paciente que ha emergido de un coma y tiene aspecto despierto pero no responde. En tal estado, la persona puede tener abiertos los párpados y así parecer que se encuentra despierto. No se pierden las funciones respiratoria ni del sistema autónomo. Persisten funciones, como bostezar, toser, deglutir, así como movimientos de extremidades y cabeza y el individuo puede seguir con la vista los objetos que se le presentan, pero son escasas (si las hay) las reacciones notables al entorno externo e interno; en esencia, se trata de un "coma en vigilia". El término *vegetativo* es desafortunado porque se presta a interpretaciones erróneas. Siempre hay signos acompañantes que denotan daño extenso de ambos hemisferios cerebrales, por ejemplo, las posturas de extremidades en los estados de descerebración o decorticación y la falta de respuestas a los estímulos visuales (véase más adelante). En el estado de conciencia mínima, muy similar pero menos intenso, el paciente genera comportamientos vocales o motores rudimentarios, a menudo espontáneos, pero algunos en reacción al tacto, los estímulos visuales o las órdenes. Algunas de las causas más frecuentes del estado vegetativo o el de conciencia mínima son el paro cardiaco con deficiencia de perfusión cerebral y las lesiones craneoencefálicas **(caps. 327 y 330)**. Es muy desalentador el pronóstico en lo que se refiere a recuperar las facultades mentales una vez que se instaló el estado vegetativo durante varios meses y, después de un año, las posibilidades son nulas; para tal situación, se ha acuñado el término *estado vegetativo persistente*. Muchos de los informes de recuperación notable, si se investigan con detenimiento, al final cumplieron con las normas usuales del pronóstico, pero se ha sabido de casos raros en que el enfermo se recuperó de un cuadro gravemente invalidante y de casos muy ocasionales de niños, que incluso recobraron un mejor estado. La posibilidad de atribuir de forma incorrecta conductas peculiares a pacientes en estados vegetativo y de conciencia mínima crea problemas excesivos de angustia. Por otra parte, el problema de si estos pacientes carecen de cualquier capacidad cognitiva se ha reabierto en estudios de imágenes funcionales que han demostrado, en una pequeña proporción de casos postraumáticos, activación cerebral importante en respuesta a estímulos verbales y de otro tipo.

Además de las entidades patológicas mencionadas, algunos síndromes que disminuyen el estado de vigilia se interpretan con facilidad de modo erróneo como estupor o coma. El término *mutismo acinético* se refiere a un estado de vigilia parcial o completo en que la persona puede tener impresiones y pensamientos, tal como lo demuestra después cuando recuerda y repasa los hechos, pero prácticamente queda inmóvil y muda. El cuadro clínico anterior es consecuencia de daño de las regiones de núcleos talámicos mediales o de los lóbulos frontales (en particular, aquéllas situadas en un plano profundo o en las superficies orbitofrontales) o de hidrocefalia extrema. El término abulia describe una modalidad más leve de mutismo acinético que se caracteriza por lentitud psíquica y física y menor capacidad de emprender actividades; suele ser también la consecuencia del daño de los lóbulos frontales y sus conexiones **(cap. 36)**.

La *catatonia* es un curioso síndrome de hipomovilidad y mutismo que aparece como parte de psicosis muy intensas, por lo común esquizofrenia o depresión profunda. Los sujetos catatónicos realizan pocos movimientos voluntarios o reactivos, aunque ellos parpadean, degluten y al parecer no se sienten angustiados. A pesar de todo, se detectan signos de que el paciente reacciona aunque el explorador necesita mucho ingenio para demostrarlo. Por ejemplo, hay resistencia activa a la elevación de los párpados, el parpadeo aparece en reacción a amenazas visuales y los ojos se mueven de modo concomitante con la rotación de la cabeza, movimientos que no son congruentes con la presencia de una lesión cerebral que ocasione la falta de reactividad. En la catatonia, un signo característico, pero no invariable es que las extremidades conserven sus posiciones en las que las colocó el explorador ("flexibilidad cérea" o catalepsia). Después de la recuperación, suele haber algún recuerdo de los hechos que acaecieron en el estupor catatónico. La catatonia muestra semejanza superficial con el mutismo acinético, pero no hay signos clínicos de daño cerebral como se manifestaría por signos de Babinski e hipertonía de las extremidades. Más adelante se señala el problema especial del coma en la muerte cerebral.

El estado de "enclaustramiento" describe otro tipo de pseudocoma en que el individuo despierto no cuenta con recursos para generar palabras o movimientos voluntarios, pero conserva los movimientos verticales voluntarios de los ojos y la elevación de los párpados, lo cual le permite emitir señales de que tiene despejada su mente. Las pupilas muestran reactividad normal; las personas con dichas características se comunican por escrito y para ello se valen del código Morse. La causa usual es un infarto o la hemorragia de la zona ventral de la protuberancia que "interrumpe" todas las vías motoras descendentes (corticoespinales y corticobulbares). Surge un estado de "despertamiento" similar, pero desaferenciado, como consecuencia de la parálisis total de los músculos en los casos graves del síndrome de Guillain-Barré **(cap. 460)**, neuropatía de enfermedades muy graves (críticas) **(cap. 330)**, así como bloqueo neuromuscular farmacológico.

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL COMA

A casi todos los casos de disminución de la vigilia, es posible atribuirles anomalías generalizadas de los hemisferios cerebrales o menor actividad del sistema de alerta especial talamocortical llamado *sistema de activación reticular* (RAS, *reticular activating system*). Se necesita que éste funcione de manera adecuada, que posea proyecciones ascendentes hasta la corteza y que esta última también funcione, para conservar el estado de vigilia y la coherencia de las ideas. De ello se desprende que las causas principales del coma sean: 1) lesiones que afectan el RAS en la zona superior del mesencéfalo o sus proyecciones; 2) destrucción de grandes zonas de ambos hemisferios cerebrales, y 3) supresión de la función reticulocerebral por acción de fármacos u otras sustancias, toxinas o trastornos metabólicos, como hipoglucemia, anoxia, uremia e insuficiencia hepática.

En muchos casos, la cercanía del RAS con estructuras mesencefálicas que controlan la función pupilar y los movimientos oculares permite la

localización clínica de la causa del coma. La midriasis pupilar con la pérdida del reflejo fotomotor y la desaparición de los movimientos verticales y de aducción de los ojos sugieren que la lesión se localiza en la zona superior del tallo encefálico, donde residen los núcleos que apoyan a estas funciones. Por lo contrario, si se conserva el reflejo fotomotor y también los movimientos oculares, la lesión no se hallará en la zona mencionada y denotará que el coma proviene de lesiones estructurales extensas o supresión metabólica de los hemisferios cerebrales.

Coma por tumoraciones y hernias cerebrales Además de la restricción fija del cráneo, la cavidad craneal se separa en compartimientos por pliegues de duramadre. La hoz del cerebro separa los dos hemisferios cerebrales y la tienda del cerebelo hace lo mismo con las fosas anterior y posterior. El término hernia se refiere al desplazamiento del tejido encefálico por un tumor que lo cubre o se encuentra adyacente en un compartimiento que normalmente no ocupa. El coma y muchos de los signos que lo acompañan se atribuyen a estas desviaciones de tejidos y varios datos clínicos son característicos de ciertas configuraciones de las hernias (fig. 328-1). De base, éstos son signos "falsos de localización" puesto que se derivan de la compresión de estructuras cerebrales a distancia a causa de un tumor.

En la hernia más frecuente, el tejido encefálico se desplaza del compartimiento supratentorial al infratentorial a través del agujero del tentorio; ésta se denomina hernia transtentorial. El término hernia transtentorial uncal se refiere al choque de la circunvolución temporal medial anterior (uncus) contra el orificio tentorial por delante y a un lado del mesencéfalo (fig 328-1*A*). El uncus comprime al III par durante su trayecto por el espacio subaracnoideo, lo cual provoca dilatación de la pupila ipsolateral (las fibras que ayudan a la función pupilar parasimpática se ubican principalmente en el nervio). El coma ulterior se genera a partir de la compresión del mesencéfalo contra el borde tentorial opuesto, por la circunvolución parahipocámpica desplazada (fig. 328-2). En ocasiones, el desplazamiento lateral del mesencéfalo comprime el pedículo cerebral opuesto contra el borde tentorial, lo cual produce signo de Babinski y hemiparesia contralateral a la hemiparesia generada por el tumor (signo de Kernohan-Woltman). Otras veces la hernia comprime las arterias cerebrales anterior y posterior cuando éstas pasan por los repliegues tentoriales, con el infarto cerebral resultante. Las distorsiones a veces atrapan porciones del sistema ventricular, lo cual provoca hidrocefalia.

El término hernia transtentorial central se refiere al desplazamiento de las estructuras del tálamo en sentido inferior, a través del orificio tentorial, con compresión de la parte superior del mesencéfalo (fig. 328-1*B*). Los signos principales incluyen miosis pupilar y sopor, a diferencia de la pupila midriática unilateral en el síndrome del uncus. Tanto las hernias uncales como centrales provocan compresión del tallo cerebral, con daño inicial del mesencéfalo, luego de la protuberancia y, al final, del bulbo raquídeo. El resultado es una secuencia aproximada de signos neurológicos que corresponden a cada nivel afectado. Otras modalidades de hernia son la que atraviesa la hoz del cerebro (desplazamiento de la circunvolución del cíngulo debajo de la hoz y a través de la línea media) (fig. 328-1*C*) y la hernia por el agujero occipital (desplazamiento descendente de las amígdalas cerebelosas a través del agujero occipital) (fig. 328-1*D*), que origina compresión del bulbo raquídeo, paro respiratorio y muerte.

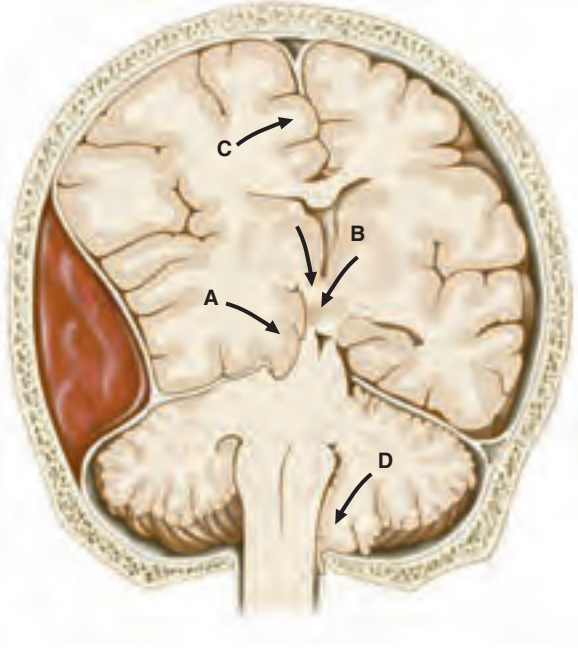


FIGURA 328-1. Tipos de hernias cerebrales: (***A***) Del gancho del hipotálamo; (***B***) central; (***C***) a través de la hoz del cerebro; (***D***) del agujero occipital.

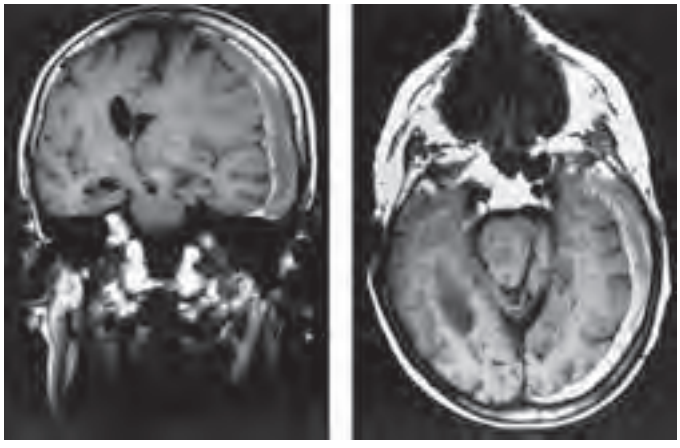


FIGURA 328-2. Imágenes por resonancia magnética coronales (*A*) y axiales (*B*) de un sujeto estuporoso con parálisis del III par craneal como consecuencia de un gran hematoma subdural del lado izquierdo (la imagen es de un reborde gris blanquecino). La porción superior del mesencéfalo y las regiones talámicas inferiores están comprimidas y desplazadas en sentido horizontal, lejos de la masa y se advierte una gran hernia transtentorial de estructuras del lóbulo occipital, que incluye en sentido anterior el gancho del hipotálamo. Se ha agrandado el ventrículo lateral en sentido contrario al hematoma, como consecuencia de la compresión del tercer ventrículo.

No siempre se detecta una relación directa entre las configuraciones de la hernia transtentorial y el coma. Tal vez aparezcan somnolencia y estupor con el desplazamiento horizontal moderado del diencéfalo (tálamo) antes que se manifieste en toda su magnitud la hernia transtentorial y ese desplazamiento lateral o hacia afuera se puede cuantificar en las imágenes axiales de tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) y de resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) (fig. 328-2). En el caso de las tumoraciones de evolución aguda, el desplazamiento horizontal de la calcificación pineal en un tramo de 3 a 5 mm que suele acompañarse de somnolencia; si se desplaza 6 a 8 mm, aparece estupor y si el tramo rebasa los 9 mm, surge coma. La intrusión del lóbulo temporal medial en la escotadura tentorial también se observa en las MRI y la CT en forma de obliteración de la cisterna que rodea la porción superior del tallo encefálico.

Coma por metabolopatías Muchas anomalías metabólicas de orden general causan coma al interrumpir el aporte de sustratos calóricos (p. ej., oxígeno, glucosa) o al alterar la excitabilidad neuronal (intoxicación por fármacos, sustancias ilícitas o alcohol, anestesia y epilepsia). Las mismas alteraciones metabólicas que generan el coma, en sus modalidades menos intensas, pueden causar un estado de confusión agudo. Por todo lo expuesto, en las encefalopatías metabólicas se advierte un continuo entre la disminución del estado de conciencia hasta llegar al coma.

Las neuronas cerebrales dependen totalmente del flujo sanguíneo cerebral (CBF, *cerebral blood flow*) y del aporte de oxígeno y glucosa. El CBF es de unos 75 mL por 100 g/min en la sustancia gris y de 30 mL por 100 g/min en la sustancia blanca (media, 55 mL por 100 g/min); el consumo de oxígeno es de 3.5 mL por 100 g/min y, la utilización de glucosa, de 5 mg por 100 g/min. Las reservas cerebrales de glucosa aportan elementos energéticos para que los tejidos conserven su vitalidad unos 2 min después de que cesa la corriente sanguínea y las reservas de oxígeno duran 8 a 10 s después de tal interrupción. Si la hipoxia y la isquemia se producen de modo simultáneo, se agota con mayor rapidez la reserva de glucosa. En tales circunstancias, el ritmo electroencefalográfico (EEG) muestra alentamiento difuso, el cual es típico de las encefalopatías metabólicas y, al empeorar la situación de aporte de sustrato, cesa finalmente toda actividad eléctrica del cerebro.

A diferencia de la hipoxia-isquemia que termina por destruir las neuronas, muchas metabolopatías, como hipoglucemia, hiponatremia, hiperos-

molaridad, hipercapnia, hipercalcemia e insuficiencias hepática y renal, ocasionan sólo cambios neuropatológicos de poca monta. No se conocen en detalle las causas de que los trastornos en cuestión originen efectos reversibles, pero esto quizá sea consecuencia de la disminución del aporte de sustratos energéticos, cambios en los flujos de iones a través de las membranas neuronales y anomalías de neurotransmisores. Por ejemplo, la gran concentración de amoniaco en el coma de origen hepático interfiere en el metabolismo energético del cerebro y en la bomba de ATPasa, sodio y potasio; incrementa el número y el tamaño de los astrocitos y hace que aumenten las concentraciones de productos potencialmente tóxicos del metabolismo del amoniaco; también puede alterar los neurotransmisores, que incluyen la producción de alguna de estas sustancias supuestamente "falsas" que muestran actividad en los sitios de los receptores. Además de la hiperamonemia, no se sabe cuál de los mecanismos en cuestión asume importancia crítica. También se desconoce el mecanismo por el cual aparece la encefalopatía propia de la insuficiencia renal. A diferencia del amoniaco, la urea no tiene efectos tóxicos en el sistema nervioso central (SNC) y, para explicar la encefalopatía, se ha planteado un origen multifactorial que incluye mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica a sustancias tóxicas, como los ácidos orgánicos, así como un incremento del contenido de calcio en el cerebro y de fosfato en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

Los grandes desplazamientos en el equilibrio de sodio y agua cerebrales suelen acompañarse de coma y convulsiones; los cambios mencionados en la osmolaridad surgen de trastornos clínicos de orden general como son la cetoacidosis diabética, el estado hiperosmolar no cetósico y la hiponatremia de cualquier causa (p. ej., la intoxicación hídrica, la secreción excesiva de hormona antidiurética y los péptidos natriuréticos auriculares). Las concentraciones de sodio <125 mmol/L ocasionan confusión y las <115 mmol/L se acompañan de coma y convulsiones. En el coma hiperosmolar, la osmolaridad sérica suele ser >350 mosmol/L. La hipercapnia deprime el estado de conciencia en proporción al incremento de la prensión del dióxido de carbono (CO_2) en sangre. En todas las encefalopatías metabólicas mencionadas, el grado de cambios neurológicos depende en gran medida de la rapidez con que se suceden los cambios en el suero. La fisiopatología de otras encefalopatías metabólicas, como las consecutivas a hipercalcemia, hipotiroidismo, hipovitaminosis B_{12} e hipotermia, no se conocen bien, pero deben reflejar alteraciones en los procesos bioquímicos del SNC, la función de las membranas o los neurotransmisores.

Coma epiléptico Las convulsiones eléctricas generalizadas se acompañan de coma, incluso en ausencia de convulsiones motoras (estado epiléptico no convulsivo). El coma que desaparece por sí solo y surge después de una crisis epiléptica, el llamado estado posparoxístico, puede provenir del agotamiento de las reservas energéticas o de los efectos de moléculas con acción tóxica local, que son productos o consecuencias de las crisis mencionadas. En dicho estado, surge un cuadro de alentamiento generalizado y continuo de la actividad electroencefalográfica de fondo, semejante al que se observa en otras encefalopatías metabólicas.

Coma de origen tóxico (incluido el fármaco inducido) La clase de encefalopatía que antes se ha señalado es, en gran medida, reversible y no deja daños residuales, a condición de que no haya habido insuficiencia cardiorrespiratoria. Muchos fármacos y toxinas pueden deprimir la función del sistema nervioso. Algunos producen coma al afectar los núcleos del tallo encefálico (incluido el de RAS) y la corteza cerebral. La combinación de signos corticales y del tallo encefálico, la cual aparece en algunas situaciones de sobredosis de fármacos o sustancias ilícitas, puede propiciar el diagnóstico inexacto de enfermedad estructural del tallo mencionado. La sobredosis de fármacos con acción atropínica origina signos, como midriasis, taquicardia y sequedad de la piel; la dosis excesiva de opiáceos produce miosis en que las pupilas tienen <1 mm de diámetro.

Coma por lesión generalizada de los hemisferios cerebrales Esta categoría, que abarca diversos trastornos sin vínculo alguno, es consecuencia de daño estructural generalizado del cerebro, con lo cual simula una metabolopatía de la corteza. Es probable que el más conocido sea la hipoxia-isquemia, en la cual desde el comienzo es imposible distinguir los efectos reversibles agudos de la deficiencia de perfusión y la privación de oxígeno del cerebro, de los efectos ulteriores del daño neuronal anóxico. Las enfermedades que obstruyen vasos sanguíneos pequeños en el cerebro originan daño cerebral diseminado similar; algunos ejemplos son el paludismo cerebral, la púrpura trombocitopénica trombótica y la hiperviscosidad. Asimismo, el daño difuso de la materia blanca por un traumatismo craneoencefálico o una enfermedad desmielinizante inflamatoria genera un síndrome de coma similar.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Coma

En el capítulo 329e, se presenta un video con la exploración física del paciente comatoso.

Antes del estudio neurológico es importante atender cualquier problema respiratorio y cardiovascular. En la mayor parte de los casos, es posible diferir la valoración médica completa, con excepción de los signos vitales, el fondo de ojo y la exploración de la rigidez de nuca, hasta que la investigación neurológica haya establecido la gravedad y la naturaleza del coma. **En el capítulo 457e, se describe el estudio del paciente con coma por traumatismo craneoencefálico.**

ANAMNESIS

La causa del coma a menudo es evidente de inmediato, por ejemplo en caso de traumatismo, paro cardiaco o ingestión de fármacos ante un testigo. En el resto de los casos, los puntos siguientes son útiles: 1) circunstancias y rapidez con que evolucionaron los síntomas neurológicos; 2) síntomas previos (confusión, debilidad, cefalea, fiebre, convulsiones, mareo, diplopía o vómito); 3) uso de medicamentos, sustancias ilícitas o alcohol, y 4) padecimiento crónico de riñón, hígado, pulmón, corazón u otro órgano. Siempre que sea posible, es importante llevar a cabo un interrogatorio dirigido a familiares, observadores y personal de la ambulancia en la escena, ya sea en persona o por teléfono.

EXPLORACIÓN FÍSICA

La fiebre sugiere infección generalizada, meningitis bacteriana, encefalitis, insolación, síndrome neuroléptico maligno, hipertermia maligna por anestésicos o intoxicación por anticolinérgicos. Rara vez la fiebre se atribuye a una lesión que ha alterado los centros hipotalámicos que regulan la temperatura ("fiebre central"). Después de convulsiones muy intensas, puede haber hipertermia leve. La hipotermia aparece con la exposición al entorno; la intoxicación por bebidas alcohólicas, barbitúricos, sedantes o fenotiazina; hipoglucemia; insuficiencia circulatoria periférica o por hipotiroidismo extremo. La propia hipotermia ocasiona coma sólo cuando la temperatura es <31°C. La taquipnea quizás indique acidosis sistémica o neumonía o, en contadas ocasiones, infiltración del encéfalo por linfoma. Las características respiratorias aberrantes que manifiestan trastornos del tallo encefálico se exponen en los párrafos siguientes. La hipertensión extrema sugiere encefalopatía hipertensora o hemorragia cerebral o lesión craneoencefálica. La hipotensión es característica del coma por intoxicación con alcohol o barbitúricos, hemorragia interna, infarto del miocardio, septicemia, hipotiroidismo profundo o crisis addisoniana. En la exploración del fondo de ojo (fundoscópico), se detecta hemorragia subaracnoidea (hemorragia subhialoidea); encefalopatía hipertensora (exudados, hemorragias, cambios en el cruce de vasos, papiledema) e incremento de la presión intracraneal (ICP, *intracranial pressure*) (papiledema). Las petequias en la piel sugieren púrpura trombocitopénica trombótica, púrpura, meningococemia o diátesis hemorrágica que se acompaña de hemorragia intracerebral. La cianosis y la coloración rojiza o anémica de la piel constituyen otros datos que indican que la causa del coma es de origen general o por intoxicación con monóxido de carbono.

EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

En primer lugar, es necesario observar al paciente sin intervención del examinador. Signos, como revolverse en el lecho, tratar de alcanzar la cara con las manos, cruzar las piernas, bostezar, deglutir, toser o gemir, reflejan un estado somnoliento muy cercano al de la vigilia normal. La ausencia de movimientos incesantes en un lado o detectar un miembro pélvico girado hacia fuera sugieren hemiplejía. Los movimientos de contracción intermitente de un pie, dedos de las manos o músculos de la cara quizá sean el único signo de actividad convulsiva. El mioclono multifocal casi siempre denota un trastorno metabólico, en particular uremia, anoxia, intoxicación por fármacos (en particular litio o haloperidol) o enfermedad por priones **(cap. 453e)**. En el sujeto aletargado o confuso, la asterixis bilateral es un signo preciso de encefalopatía metabólica o intoxicación por fármacos.

El término *rigidez de decorticación* o *de descerebración* describe los movimientos estereotípicos de miembros superiores e inferiores que surgen de manera espontánea o que son producto de la estimulación sensitiva. La flexión de los codos y las muñecas y la supinación del brazo (postura de decorticación) sugieren daño bilateral en sentido rostral al mesencéfalo, en tanto que la extensión de codos y las muñecas y la

pronación (postura de descerebración) significa lesión de los fascículos motores en el mesencéfalo o el diencéfalo caudal. La combinación menos frecuente de extensión de miembro superior con flexión de la extremidad inferior o flacidez de miembros inferiores proviene de lesiones de la protuberancia. Los conceptos anteriores se han adaptado de datos de investigaciones en animales y no se pueden aplicar con precisión a los seres humanos en coma. De hecho, los trastornos agudos y generalizados de cualquier tipo, sea cual sea su sitio, con frecuencia causan extensión de extremidades y, con el paso del tiempo, casi todas las posturas extensoras se transforman en flexoras de manera predominante.

NIVEL DE VIGILIA

El operador utiliza la sucesión de estímulos cada vez más intensos para valorar el "umbral" o nivel de vigilia y la respuesta motora en cada mitad del cuerpo. Los resultados de dicha valoración pueden variar de un minuto a otro y son más útiles las exploraciones seriadas. Estimular las fosas nasales con una "mecha" de algodón constituye un estímulo moderado para el despertamiento y, salvo los pacientes en estupor profundo y coma, todos "alejan" la cabeza del estímulo y muestran algún grado de despertamiento. Si la persona con la mano trata de alejar el estímulo molesto, ello equivale a que hay un grado todavía mayor de reactividad. La presión en los nudillos o prominencias óseas y la estimulación con un alfiler (pinchazo) constituyen formas más humanas de aplicar estímulos nocivos; el pellizco de la piel origina equimosis de feo aspecto y casi nunca es necesario, pero puede ser útil para desencadenar los movimientos de retiro por abducción (alejamiento) de las extremidades. Los cambios posturales en reacción a estímulos nocivos denotan daño grave del sistema corticoespinal, en tanto el movimiento de evitación-abducción de una extremidad por lo común es voluntario y significa que dicho sistema se encuentra intacto. Los cambios de posición pueden ser unilaterales y coexistir con movimientos voluntarios de las extremidades y ello manifiesta daño incompleto del sistema motor.

REFLEJOS DEL TRONCO ENCEFÁLICO

La valoración de la función de esta estructura es esencial para localizar la lesión que ocasionó el coma **(fig. 328-3)**. Los reflejos del tronco encefálico que pueden analizarse son el diámetro pupilar y la reacción fotomotora; los movimientos espontáneos y la reacción fotomotora; los movimientos espontáneos y provocados de los ojos; las respuestas corneales y las características de las respiraciones. Por lo regular, el coma proviene de la afectación de ambos hemisferios cerebrales cuando no se pierden las actividades del tronco encefálico, en particular las respuestas pupilares y los movimientos oculares. Sin embargo, la presencia de signos anormales del tronco mencionado no siempre denota que la lesión primaria se encuentra en él, porque tumoraciones en los hemisferios pueden ocasionar alteraciones secundarias en el tronco a causa de hernia transtentorial.

Signos pupilares Se exploran las reacciones pupilares con un haz de luz brillante y difuso (no con el oftalmoscopio, el cual ilumina sólo una pequeña parte de la retina). La presencia de pupilas que tienen entre 2.5 y 5 mm de diámetro, que son reactivas y redondas esencialmente, descarta daño del mesencéfalo de tipo primario o como consecuencia de compresión. La respuesta fotomotora puede ser difícil de identificar en pupilas que tienen <2 mm de diámetro y las luces ambientales brillantes "disminuyen" la reactividad pupilar. Una pupila agrandada y con poca reactividad (>6 mm) significa compresión o distensión del lll par craneal por los efectos de una masa cerebral en un plano más alto. Es posible observar ensanchamiento de la pupila en sentido contralateral a una masa hemisférica, pero es un signo poco frecuente. La pupila oval o levemente excéntrica constituye un dato de transición que acompaña a la compresión inicial del mesencéfalo y el lll par. El signo pupilar extremo que incluye la dilatación y la falta de reactividad de ambas pupilas denota daño grave del mesencéfalo, por lo regular producto de compresión por parte de una tumoración supratentorial. Entre las causas engañosas de midriasis están la ingestión de anticolinérgicos, la aplicación de gotas oftálmicas midriáticasy el traumatismo directo de los ojos.

En el coma, la miosis unilateral se ha atribuido a disfunción de las fibras eferentes simpáticas que se originan en la parte posterior del hipotálamo y que descienden en el techo del tronco encefálico hasta la médula cervical. Por esa causa, tiene escasa utilidad "localizadora", aunque es un signo ocasional en individuos con gran hemorragia cerebral que afecta el tálamo. En las encefalopatías metabólicas o en lesiones

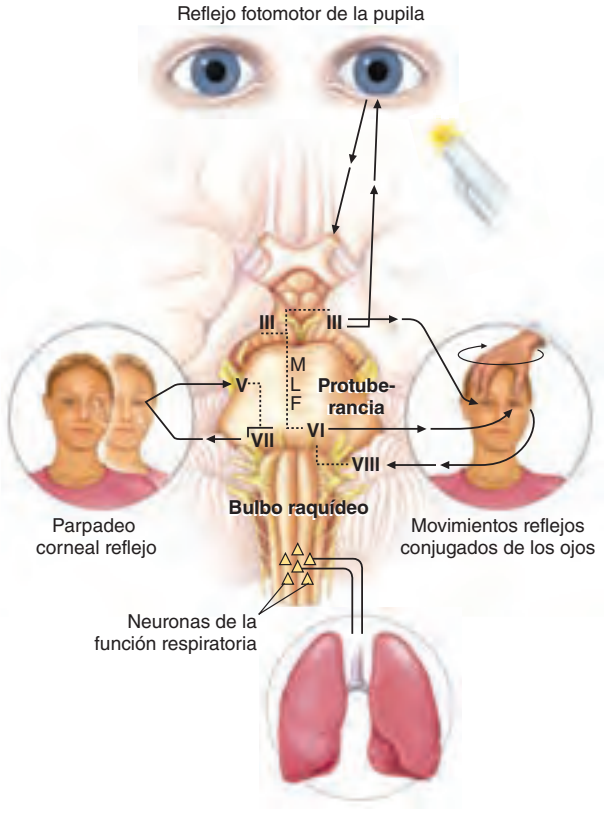


FIGURA 328-3. Exploración de los reflejos del tronco encefálico en caso de coma. Se valora la función del mesencéfalo y del III par craneal, por medio de la reacción fotomotora de la pupila, la función protuberancial por los movimientos espontáneos y los reflejos de los ojos y las respuestas corneales, así como la función bulbar por reacciones respiratorias y faríngeas. Los movimientos conjugados reflejos y horizontales de los ojos dependen del fascículo longitudinal medial (MLF, *medial longitudinal fasciculus*) que conecta los núcleos del VI par y del III par contralaterales. La rotación de la cabeza (reflejo oculocefálico) o la estimulación calórica de los laberintos (reflejo oculovestibular) provocan movimientos oculares contraversivos (véase texto en busca de detalles).

profundas de ambos hemisferios, como la hidrocefalia o la hemorragia talámica, se observan pupilas mióticas y pequeñas en ambos lados (1 a 2.5 mm), pero no al grado de la miosis extrema o pupilas puntiformes. Pupilas reactivas todavía más pequeñas (<1 mm) caracterizan a la sobredosis de narcóticos o de barbitúricos, pero también pueden observarse en casos de hemorragia extensa de la protuberancia. La respuesta a la naloxona y la presencia de movimientos oculares reflejos (véase más adelante) es un signo útil para diferenciar tales entidades patológicas.

Movimientos oculares En primer lugar, se revisan los ojos al elevar los párpados y percatarse de la posición en reposo y los movimientos espontáneos de los globos oculares. El tono palpebral, que se valora al elevar los párpados y percibir su resistencia a las maniobras de abertura y también la rapidez del cierre, disminuye de modo progresivo conforme evoluciona la ausencia de reactividad. La divergencia horizontal de los ojos en el reposo es normal en el sujeto adormilado. Al profundizarse el coma, los ejes oculares recuperan su paralelismo.

A menudo, los movimientos oculares espontáneos en el coma asumen la forma de "giros" horizontales conjugados; el signo anterior solo descarta la presencia de daño en el mesencéfalo y la protuberancia y posee la misma importancia que los movimientos reflejos normales de los ojos (véase más adelante). La desviación conjugada horizontal del ojo hacia un lado indica daño de la protuberancia del lado contrario o, como otra posibilidad, hacia el lóbulo frontal del mismo lado. Este dato se resume en el dicho siguiente: *el ojo mira hacia el sentido de una lesión encefálica y se aleja del mismo en caso de una lesión del tallo encefálico.* Las crisis convulsivas también "arrastran" a los ojos hacia un lado, pero por lo regular a tal signo se sobreañaden movimientos clónicos de los globos oculares. En ocasiones, los ojos, de manera paradójica, se alejan del lado de una lesión hemisférica profunda ("movimiento equivocado"). Los globos oculares se dirigen hacia abajo y adentro en el caso de las lesiones talámicas y de la zona superior del

mesencéfalo, lo cual de manera típica corresponde a hemorragia del tálamo. El llamado movimiento de "*bobbing*" de los ojos incluye el desplazamiento súbito y rápido y el movimiento ascendente lento de los ojos, acompañado de ausencia de movimientos horizontales y es un signo que confirma la existencia de daño en ambas partes de la protuberancia, por lo común proveniente de trombosis del tronco basilar. El llamado "*dipping*" ocular ("inmersión") es un desplazamiento descendente lento y arrítmico, seguido de un desplazamiento ascendente más rápido en sujetos con mirada horizontal refleja normal y denota daño anóxico difuso de la corteza cerebral.

Los reflejos oculocefálicos inducidos al mover la cabeza de un lado a otro o en sentido vertical y la observación de los movimientos oculares en la dirección contraria a la del movimiento cefálico dependen de la integridad de los núcleos oculomotores (del III par) y sus fascículos de interconexión que van del mesencéfalo a la protuberancia y el bulbo raquídeo (fig. 328-3). Los movimientos que en algunos tratados se han llamado de manera inapropiada "ojos de muñeca" (que describen con mayor precisión la elevación refleja de los párpados al flexionarse el cuello), normalmente están suprimidos en el sujeto en estado consciente. Por tanto, la posibilidad de inducirlos refleja una influencia cortical reducida sobre el tronco encefálico y las vías íntegras del mismo, lo cual indica que el coma se genera a partir de una lesión o disfunción de los hemisferios cerebrales. La situación opuesta, ausencia de los movimientos oculares reflejos, casi siempre significa lesión en el tallo encefálico como resultado de la sobredosis de ciertas sustancias. En este caso, el tamaño de la pupila y la reacción normal a la luz permiten distinguir la mayor parte de los comas por fármacos de una lesión estructural del tronco encefálico.

La estimulación térmica o "calórica" del aparato vestibular (respuesta oculovestibular) es un elemento estimulador más intenso para que surjan los reflejos oculocefálicos, pero aporta de modo esencial la misma información. La prueba se realiza al irrigar el conducto auditivo externo con agua fría con el propósito de inducir corrientes de convección en los laberintos. Después de un lapso breve de latencia, el resultado es la desviación tónica de los dos ojos hacia el lado en que se aplicó el agua fría y el nistagmo en la dirección contraria. En lengua inglesa, se han elaborado acrónimos para recordar a los estudiantes la dirección del nistagmo, es decir, con agua fría la orientación se produce hacia el lado contrario y con agua caliente hacia el mismo lado. La desaparición de los movimientos oculares conjugados inducidos significa daño del tallo encefálico. El nistagmo de "corrección" indica que funcionan los lóbulos frontales y que están conectados al tallo encefálico; por tal motivo, surge la posibilidad de que el coma sea catatónico o de origen histérico.

Al tocar la córnea con un filamento de algodón, es normal observar una respuesta que comprende cierre breve en ambos párpados. El reflejo corneal depende de la integridad de las vías protuberanciales entre el V (aferente) y VII (eferente) pares craneales; junto con los movimientos oculares reflejos, aquél es un método útil para valorar la función protuberancial. Los fármacos que deprimen el SNC disminuyen o eliminan las respuestas corneales poco después de la parálisis de los movimientos reflejos de los ojos, pero antes de que las pupilas dejen de reaccionar a la luz. La respuesta corneal (y la faríngea) puede desaparecer un tiempo en el lado de la hemiplejía aguda.

Características respiratorias Éstas tienen menor utilidad para la localización, en comparación con otros signos del tallo encefálico. La respiración superficial, lenta pero regular, sugiere depresión metabólica o de origen farmacológico. La respiración de Cheyne-Stokes en su forma cíclica clásica, que termina con un periodo breve de apnea, es sinónimo de daño de ambos hemisferios o supresión metabólica y casi siempre acompaña al coma superficial. Por lo general, la respiración rápida y profunda (de Kussmaul) representa la existencia de acidosis metabólica, pero también puede aparecer en el caso de lesiones pontomesencefálicas. Los jadeos agónicos son resultado de la lesión de la porción baja del tallo cerebral (bulbo raquídeo) y se reconocen como patrón respiratorio terminal de una lesión cerebral grave. Se han descrito otras variaciones cíclicas de la respiración, pero son menos importantes.

ESTUDIOS DE LABORATORIO E IMÁGENES

Los estudios más útiles para el diagnóstico de coma son el análisis químico toxicológico de sangre y orina, la CT o la MRI de cráneo, el EEG y pruebas del LCR. Los gases arteriales son útiles en los pacientes con neumopatía y desequilibrio acidobásico. Las alteraciones metabólicas más frecuentes en clínica se detectan al medir electrolitos, glucosa, calcio, osmolaridad y función renal (nitrógeno ureico sanguíneo) y hepática (NH_3). Se necesita el análisis toxicológico en cualquier caso de coma agudo y profundo en situaciones en que no hay certeza inmediata del diagnóstico. Sin embargo, la presencia de sustancias o toxinas exógenas, en particular el alcohol, no descarta la posibilidad de que existan otros factores, sobre todo el traumatismo craneoencefálico, que también contribuyen al estado clínico. La concentración de etanol a razón de 43 mmol/L (0.2 g/100 mL), en sujetos no habituados, por lo regular disminuye y entorpece la actividad psíquica; la concentración >65 mmol/L (0.3 g/100 mL) se acompaña de estupor. La aparición de tolerancia puede hacer que el alcohólico crónico permanezca consciente incluso con concentraciones >87 mmol/L (0.4 g/100 mL) en sangre.

La facilidad de practicar CT y MRI ha orientado la atención hacia causas del coma que se pueden detectar con tales métodos (p. ej., hemorragias, tumores o hidrocefalia). No se pueden practicar en primer término tales investigaciones, aunque en ocasiones su realización es expedita, porque muchos casos de coma (y confusión) tienen causas metabólicas o tóxicas. Además, es erróneo suponer que los resultados normales en la CT descartan la existencia de una lesión anatómica como origen del coma. Algunas de las entidades patológicas que quizá no se detecten son: infarto de ambos hemisferios cerebrales, infarto agudo del tronco encefálico, encefalitis, meningitis, corte mecánico de axones como consecuencia de traumatismo craneoencefálico no penetrante, trombosis del seno longitudinal y hematoma subdural con la misma densidad del tejido cerebral vecino. A pesar de ello, si se duda del origen del coma, habrá que practicar un estudio de imágenes.

El EEG **(cap. 442e)** es un recurso útil en el caso de estados metabólicos o farmacoinducidos, pero rara vez corrobora el diagnóstico. Sin embargo, es el estudio fundamental para diagnosticar coma consecutivo a crisis sin convulsiones que no se han diagnosticado y muestra patrones más o menos característicos de encefalitis por virus del herpes y enfermedad por priones (de Creutzfeldt-Jakob). Además, el EEG es útil en la identificación de la actividad de fondo lenta, manifestación de la magnitud de una encefalopatía. El predominio del alentamiento con voltaje alto (ondas δ o trifásico) en las regiones frontales es un signo típico del coma metabólico, como en el caso de la insuficiencia hepática; la actividad generalizada rápida (β) denota la intervención de sedantes (p. ej., benzodiacepinas o barbitúricos). La característica especial de "coma α", definido por actividad generalizada variable de 8 a 12 Hz, se asemeja de modo superficial al ritmo α normal de la vigilia, pero a diferencia de la actividad α normal, no se altera con estímulos ambientales. El coma α es consecuencia de daño protuberancial o cortical difuso y conlleva mal pronóstico. La actividad α normal en el EEG, suprimida al estimular al paciente, también orienta al clínico hacia la presencia de un síndrome de desaferenciación o hacia la histeria o la catatonia. El uso de mayor importancia de los registros EEG en el coma es descubrir descargas epilépticas que no se habían manifestado de manera clínica.

La punción lumbar se practica con menor frecuencia que en épocas pasadas para el diagnóstico de coma, porque por medio de los estudios de neuroimagen se descarta de manera eficaz la presencia de hemorragias intracerebral y subaracnoidea extensa. Sin embargo, sigue siendo indispensable el estudio del LCR en el diagnóstico de meningitis y encefalitis. En el caso de personas con alteración del estado de conciencia, casi siempre se recomienda practicar un estudio de imágenes antes de la punción lumbar, con el propósito de descartar la presencia de una gran masa intracraneal. Antes de emprender estudios de imágenes, si se sospecha meningitis **(cap. 164)**, habrá que practicar cultivos de sangre y administrar antibióticos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DEL COMA

(Cuadro 328-1) Es posible dividir las causas del coma en tres categorías amplias: las que no tienen signos neurológicos focales (p. ej., encefalopatías metabólicas o de tipo tóxico); síndromes de meningitis caracterizados por fiebre o rigidez del cuello y un exceso de células en el líquido cefalorraquídeo (p. ej., meningitis bacteriana, hemorragia subaracnoidea, encefalitis) y entidades patológicas que se acompañan de notables signos focales (p. ej., apoplejía y hemorragia cerebral). Entre los cuadros clínicos que originan coma repentino están ingestión de fármacos, hemorragia cerebral, traumatismos, paro cardiaco, epilepsia y oclusión de la arteria basilar por embolia. El coma que surge de manera subaguda por lo común proviene de algún trastorno médico o neurológico preexistente o, con menor frecuencia, como consecuencia del edema cerebral causado por una masa, por ejemplo un tumor o un infarto encefálico.

El diagnóstico de coma por vasculopatía cerebral en ocasiones es difícil **(cap. 446)**. Las enfermedades más frecuentes son: 1) hemorragia de ganglios basales y tálamo (aguda pero no instantánea, que inicia con vómito, cefalea, hemiplejía y signos oculares característicos); 2) hemorragia pon-

CUADRO 328-1 Diagnóstico diferencial del coma

1. Enfermedades que no causan signos neurológicos focales ni de lateralización, por lo general con funciones normales del tallo encefálico; los signos de la CT y el contenido de células del LCR son normales
   a. Intoxicaciones: alcohol, sedantes, opiáceos, etcétera
   b. Trastornos metabólicos: anoxia, hiponatremia, hipernatremia, hipercalcemia, acidosis diabética, hiperglucemia hiperosmolar no cetósica, hipoglucemia, uremia, coma de origen hepático, hipercarbia, crisis addisoniana, estado de hipotiroidismo e hipertiroidismo, deficiencia nutricional profunda
   c. Infecciones sistémicas graves: neumonía, septicemia, fiebre tifoidea, paludismo, síndrome de Waterhouse-Friderichsen
   d. Estado de choque de cualquier causa
   e. Estados ulteriores, estado epiléptico, estado epiléptico sin convulsiones
   f. Encefalopatía hipertensora, eclampsia
   g. Hipertermia o hipotermia profunda
   h. Concusión
   i. Hidrocefalia aguda
2. Enfermedades que ocasionan irritación meníngea, con fiebre o sin ella y con un recuento excesivo de leucocitos o eritrocitos en LCR, casi siempre sin signos cerebrales o del tallo encefálico de tipo focal o de lateralización; en la CT o la MRI, no se detecta alguna masa patológica
   a. Hemorragia subaracnoidea por rotura de aneurisma, malformación arteriovenosa y traumatismo
   b. Meningitis bacteriana aguda
   c. Encefalitis viral
   d. Diversas entidades patológicas: embolia grasa o de colesterol, meningitis carcinomatosa o linfomatosa y otros padecimientos
3. Enfermedades que ocasionan signos focales del tallo encefálico o lateralizadores del cerebro con cambios en LCR o sin ellos; CT y MRI son anormales
   a. Hemorragia hemisférica (de ganglios basales o tálamo) o infarto (el gran territorio de la arteria cerebral media) con compresión secundaria del tallo encefálico
   b. Infarto del tallo encefálico por trombosis o embolia del tronco basilar
   c. Absceso cerebral, empiema subdural
   d. Hemorragia epidural y subdural, contusión cerebral
   e. Tumor cerebral con edema periférico
   f. Hemorragia e infarto cerebeloso y protuberancial
   g. Daño traumático generalizado del cerebro
   h. Coma metabólico (véase antes) con daño focal preexistente
   i. Diversos: trombosis de vena cortical, encefalitis por herpes simple, émbolos cerebrales múltiples por endocarditis bacteriana, leucoencefalitis hemorrágica aguda, encefalomielitis diseminada aguda (posinfecciosa), púrpura trombocitopénica trombótica, vasculitis cerebral, gliomatosis cerebral, apoplejía hipofisiaria, linfoma intravascular y otras entidades patológicas

Abreviaturas: CT, tomografía computarizada; LCR, líquido cefalorraquídeo; MRI, imágenes por resonancia magnética.

tina (inicio repentino con pupilas puntiformes, ausencia de movimientos oculares reflejos y respuestas corneales, movimientos intermitentes y de descenso de los globos oculares, postura anormal e hiperventilación); 3) hemorragia cerebelosa (cefalea occipital, vómito, paresia de la mirada e incapacidad para ponerse de pie y caminar); 4) trombosis de la arteria basilar (pródromos neurológicos o episodios de advertencia, diplopía, disartria, vómito, anomalías de los movimientos oculares y la respuesta corneal y paresia asimétrica de las extremidades), y 5) hemorragia subaracnoidea (inicio súbito después de cefalea intensa y repentina y vómito). La apoplejía más frecuente, el infarto en el territorio de la arteria cerebral media, no provoca coma sino edema alrededor de los infartos grandes que se expande a lo largo de varios días, lo cual provoca coma por efecto de masa.

Muchas enfermedades intracraneales, principalmente hemorragia subaracnoidea, se acompañan de síndrome de hidrocefalia aguda. Éste se caracteriza por cefalea y algunas veces vómito que degenera rápidamente en coma con postura extensora de las extremidades, signos de Babinski bilateral, pupilas pequeñas no reactivas y movimientos oculocefálicos deficientes en dirección vertical.

Por lo general es posible establecer la causa del coma sin estudios de imágenes, pero cuando la anamnesis y la exploración física no indican la causa es necesario obtener CT o MRI. En ocasiones, los estudios de imágenes provocan confusión, como sucede cuando se detecta un hematoma subdural pequeño o una apoplejía antigua pero el coma del paciente se debe a una intoxicación.

MUERTE CEREBRAL

Se trata de un estado de suspensión irreversible de la función cerebral que conserva la actividad cardiaca y las funciones respiratoria y somática por medios artificiales. Es el único tipo de daño cerebral que se reconoce como equivalente de la muerte. Ya se han establecido criterios para el diagnóstico de muerte cerebral y es importante apegarse a los estándares respaldados por la comunidad médica local. Los criterios ideales son sencillos, se pueden valorar en la cabecera de la cama del paciente y no permiten error diagnóstico. Contienen tres elementos esenciales: 1) destrucción cortical diseminada que se expresa como coma profundo y ausencia de respuesta de cualquier estímulo; 2) daño generalizado del tallo cerebral que se demuestra por ausencia de reacción pupilar luminosa y pérdida de los reflejos oculovestibulares y corneales, y 3) destrucción del bulbo raquídeo, el cual se manifiesta por apnea completa e irreversible. La frecuencia cardiaca no varía y tampoco se acelera con atropina. Suele identificarse diabetes insípida o tal vez surja únicamente después que han transcurrido horas o días de que aparecieron los otros signos clínicos de muerte cerebral. Por lo regular, las pupilas están "entreabiertas" pero pueden observarse ensanchadas; a pesar de ello, no deben ser pequeñas ni mióticas. No es condición que exista la desaparición de los reflejos tendinosos profundos, porque la médula espinal no pierde sus funciones. Casi nunca se identifican los signos de Babinski y la reacción del dedo grueso suele ser flexora.

Para demostrar que la apnea proviene de daño bulbar irreversible, se necesita que la Pco_2 sea lo bastante alta para estimular la respiración durante un lapso de prueba de respiración espontánea. La *prueba de la apnea* se puede realizar sin riesgo con el uso de oxigenación por difusión antes de separar al sujeto del respirador; ello se logra con la administración previa de oxígeno puro (100%), que se conserva durante la prueba al administrar dicho gas por medio de una cánula traqueal. La presión de CO_2 aumenta alrededor de 0.3 a 0.4 kPa/min (2 a 3 mmHg/min) durante la apnea. Al finalizar el periodo de observación (que de modo corriente es de varios minutos), la Pco_2 arterial debe ser como mínimo >6.6 a 8.0 kPa (50 a 60 mmHg) para que la prueba sea válida. Se confirma la existencia de apnea si no se observa algún esfuerzo respiratorio lo suficientemente alto en presencia de Pco_2. En circunstancias especiales, se utilizan otras técnicas, que incluyen la administración de CO_2 para acelerar la prueba. La prueba de apnea por lo general se interrumpe y surge inestabilidad cardiovascular grave.

Cabe utilizar un trazo EEG isoeléctrico como método confirmatorio de que existe daño cerebral total. También se pueden incluir estudios, como el gammagrama cerebral con radionúclidos, la angiografía cerebral o las mediciones de Doppler transcraneal para demostrar la ausencia de CBF, pero no se ha definido una correlación extensa con cambios patológicos.

Es importante descartar la posibilidad de depresión provocada por fármacos o hipotérmica profunda, del sistema nervioso, y conviene contar con algún periodo de observación que suele ser de seis a 24 h, lapso en el cual persisten los signos clínicos de muerte cerebral. Es recomendable diferir durante 24 h, como mínimo, la práctica de pruebas clínicas si un paro cardiaco ocasionó la muerte cerebral o si se desconoce la enfermedad que produjo tal problema.

En la sociedad occidental ya se acepta desconectar el respirador de un paciente con muerte cerebral para donar sus órganos, pero a menudo surgen problemas como consecuencia de la mala comunicación y la preparación deficiente de los familiares por parte del médico. La práctica médica razonable, en circunstancias óptimas con la aceptación de la familia, permite interrumpir los medios de apoyo o dar el egreso de la unidad de cuidados intensivos a pacientes que no tienen muerte cerebral, pero que a pesar de todo, su situación neurológica es desesperanzada.

TRATAMIENTO COMA

El objetivo inmediato en el sujeto comatoso es evitar que se agrave el daño del sistema nervioso. Hay que corregir a muy breve plazo problemas, como hipotensión, hipoglucemia, hipercalcemia, hipoxia, hipercapnia e hipertermia. Basta contar con una sonda o cánula bucofaríngea para que la faringe quede permeable en un sujeto somnoliento que respira de forma normal. La intubación traqueal está indicada si persiste apnea, obstrucción de las vías respiratorias altas, hipoventilación o vómito o si hay posibilidad de que el individuo broncoaspire por el coma. Se necesita ventilación mecánica si surge hipoventilación o es necesario inducir hipocapnia, para así disminuir la ICP. Hay que contar con accesos intravenosos y se administran naloxona y soluciones de dextrosa si entre las posibilidades están la sobredosis de narcóticos o la hipoglucemia; se utiliza tiamina junto con glucosa para no desencadenar la enfermedad de Wernicke en sujetos desnutridos. Si se sospecha trombosis del tronco basilar con isquemia del tronco encefálico, suele utilizarse heparina por vía IV o un trombolítico después de descartar hemorragia cerebral por algún estudio de neuroimagen. Con fi-

sostigmina es posible "despertar" a los sujetos que recibieron una sobredosis de anticolinérgicos, pero se utiliza sólo con vigilancia cuidadosa; muchos médicos piensan que sólo se puede usar dicho fármaco para combatir las arritmias cardiacas que surgen con la sobredosis de anticolinérgicos. La utilización de antagonistas de benzodiacepinas brinda alguna posibilidad de mejoría después de sobredosis de soporíferos y conlleva beneficio transitorio en el caso de la encefalopatía de origen hepático. Otros comas tóxicos o por fármacos tienen tratamientos específicos, como fomepizol para la ingestión de etilenglicol.

Es importante vigilar con enorme cuidado la administración de soluciones hipotónicas en caso de trastornos agudos y graves del cerebro, por la posibilidad de agravar el edema cerebral. También habrá que prestar atención especial a las lesiones de la médula cervical, en particular antes de intentar la intubación o valorar las respuestas oculocefálicas. La fiebre y el meningismo denotan la necesidad urgente de estudiar el LCR para diagnosticar meningitis. Si se retrasa la punción lumbar en un caso de sospecha de meningitis, es posible administrar un antibiótico, como una cefalosporina de tercera generación, de preferencia después de efectuar cultivos de sangre. **En el capítulo 330, se expone el tratamiento de la hipertensión intracraneal.**

PRONÓSTICO

El personal de atención a la salud busca por todos los medios impedir los resultados atormentadores del paciente que queda en estado de invalidez profunda o vegetativo. Los niños y los adultos jóvenes a veces tienen signos clínicos tempranos ominosos, como reflejos anormales del tronco encefálico y aun así se recuperan; es prudente adoptar una actitud contemporizadora al plantear algún pronóstico en este grupo de pacientes. El coma metabólico tiene un pronóstico mucho mejor que el de origen traumático. Habrá que considerar como aproximaciones todos los sistemas para plantear y estimar el pronóstico; asimismo los juicios de valor médico deben atemperarse por factores, como edad, trastornos sistémicos primarios y estado médico general. En un intento por reunir información pronóstica de grandes cantidades de sujetos con lesión craneoencefálica, se elaboró la escala del coma de Glasgow; con bases empíricas, ésta tiene utilidad predictiva en el caso de traumatismo craneoencefálico **(cuadro 457e-2)**. En el coma de tipo anóxico y metabólico, se ha demostrado el valor predictivo de los signos clínicos o las respuestas pupilares y motoras después de uno, tres y siete días. Otros estudios sugieren que la desaparición de respuestas corneales quizá posea la máxima utilidad para la discriminación. La desaparición de las ondas corticales de los potenciales somatosensitivos provocados también ha resultado ser un indicador fiable de mal pronóstico en el coma de cualquier causa.

Ya se ha mencionado el mal pronóstico del estado vegetativo prolongado, pero las publicaciones recientes de que un pequeño número de estos pacientes muestra activación cortical constante en la MRI funcional como respuesta a ciertos estímulos ha empezado a modificar la percepción del posible ambiente mental interno de estas personas. Tales hallazgos no cambian el mal pronóstico. Por ejemplo, en una serie, cerca de 10% de los sujetos en estado vegetativo después de un traumatismo craneoencefálico activó su lóbulo frontal o temporal cuando el médico les pidió que imaginaran ciertas tareas visuoespaciales. En un caso fue posible establecer una variedad rudimentaria de comunicación. También se conocen publicaciones en pacientes excepcionales que han mejorado la función cognitiva cuando se les implantan electrodos que estimulan el tálamo. Sin embargo, es aconsejable evitar las generalizaciones a partir de estos datos.

329e Exploración del paciente comatoso

S. Andrew Josephson

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Este capítulo consta de un video que ilustra la exploración física del paciente comatoso. Se muestran las técnicas adecuadas y se complementan con la descripción de la interpretación de los signos y su importancia para el tratamiento. También contiene un resumen del coma y sus bases anatómicas.

330 Cuidados intensivos neurológicos, incluidas encefalopatía hipóxica-isquémica y hemorragia subaracnoidea

J. Claude Hemphill III, Wade S. Smith, Daryl R. Gress

Las enfermedades neurológicas potencialmente mortales pueden producirse a causa de un trastorno primario que afecte a cualquier región del neuroeje o como consecuencia de un trastorno sistémico, como una insuficiencia hepática, insuficiencia de múltiples órganos o un paro cardiaco **(cuadro 330-1)**. Los cuidados intensivos neurológicos persiguen la conservación del tejido nervioso y la prevención del daño cerebral consecutivo a isquemia, edema, hernia y presión intracraneal (ICP, *intracranial pressure*) elevada. El tratamiento de otros sistemas orgánicos se realiza al mismo tiempo y es posible que deba modificarse para conservar el enfoque general en los trastornos neurológicos.

FISIOPATOLOGÍA

Edema cerebral La hinchazón o el edema del tejido cerebral se genera en muchos tipos de daño cerebral. Los dos principales tipos de edema son el angiógeno y el citotóxico. El *edema angiógeno* hace referencia al paso de líquido y de sales hacia el cerebro a través de una barrera hematoencefálica (BBB, *blood-brain barrier*) insuficiente. En los vasos cerebrales normales, las uniones endoteliales herméticas que se establecen con los astrocitos crean una barrera impermeable, la BBB, a través de la cual el acceso al espacio intersticial cerebral depende de mecanismos específicos de transporte. La BBB puede verse afectada en la isquemia, los traumatismos, las infecciones y las alteraciones metabólicas. El *edema angiógeno* es resultado de la permeabilidad anómala de la BBB y se forma con rapidez después de una lesión. El *edema citotóxico* es resultado del edema celular, la rotura de la membrana y, por último, la muerte celular. Desde el punto de vista clínico, el edema cerebral notable casi siempre representa una combinación de edemas angiógenos y citotóxicos. El edema provoca elevación de la ICP, desviación de los tejidos y desplazamiento o hernia del encéfalo por procesos focales **(cap. 328)**. Estos desplazamientos pueden dañar los tejidos por las fuerzas mecánicas de tracción y de compresión, así como por la isquemia originada por alteración de la perfusión que genera el aumento de la presión intracraneal.

Cascada isquémica y daño celular Si el aporte de sustratos, en particular oxígeno y glucosa, no es adecuado para conservar la función celular, se activan reacciones bioquímicas interrelacionadas, lo cual se conoce como *cascada isquémica* **(fig. 446-2)**. La liberación de los aminoácidos excitadores, en particular el glutamato, hace que penetren en la célula iones de calcio y sodio, y alteren su homeostasis. La mayor concentración de calcio intracelular puede activar las proteasas y las lipasas que a su vez originarán peroxidación de lípidos y daño a la membrana celular mediado por radicales libres. El paso siguiente es el edema citotóxico y al final la célula morirá por necrosis y surgirá infarto hístico. La vía mencionada, que culmina en la muerte de la célula, es un elemento común de la apoplejía isquémica, la isquemia cerebral global y el daño encefálico traumático.

La *penumbra* denota el tejido encefálico isquémico en que no se ha generado aún el infarto irreversible y la región puede salvarse si hay reversión de la isquemia. Los factores que pueden exacerbar una lesión isquémica del encéfalo incluyen hipotensión e hipoxia sistémicas, que disminuyen todavía más el aporte de sustratos al tejido encefálico vulnerable, así como fiebre, convulsiones e hiperglucemia, que pueden intensificar el metabolismo celular y anular los fenómenos compensadores. En el aspecto clínico, se conoce a tales problemas como *lesiones encefálicas secundarias* porque pueden exacerbar la lesión cerebral primaria. Los objetivos fundamentales del tratamiento son la prevención, la identificación y la corrección de las lesiones encefálicas secundarias.

Otra vía por la que sucede la lesión celular es la *apoptosis*; ésta entraña la muerte celular programada que puede ocurrir en el marco de la apoplejía isquémica, la isquemia cerebral global, la lesión encefálica traumática y posiblemente la hemorragia intracerebral. La muerte celular programada se distingue desde el punto de vista histológico de la muerte celular necrótica isquémica y es regulada por un grupo distinto de vías bioquímicas; la apoptosis no se acompaña de edema cerebral y por tanto no suele obser-

CUADRO 330-1 Trastornos neurológicos en enfermedades críticas

Sitio en el neuroeje	Síndrome
Sistema nervioso central	
Encéfalo: hemisferios cerebrales	Encefalopatía global
	Delirio
	Septicemia
	Insuficiencia de órganos: hígado, riñones
	Relacionada con fármacos: antihipertensores, sedantes, hipnóticos, analgésicos, antagonistas H_2
	Sobredosis de fármacos
	Alteraciones de electrolitos: hiponatremia; hipoglucemia
	Hipotensión/deficiencia de riego
	Hipoxia
	Meningitis
	Hemorragia subaracnoidea
	Enfermedad de Wernicke
	Convulsiones: estado posictal o no convulsivo
	Encefalopatía hipertensiva
	Hipotiroidismo: mixedema
	Deficiencias focales
	Apoplejía
	Tumor
	Absceso, empiema subdural
	Hemorragia intraparenquimatosa Hematoma subdural-epidural
Tronco encefálico/ cerebelo	Efecto expansivo (de masa) y compresión
	Trombosis de la arteria basilar Hemorragia dentro del parénquima
	Mielinólisis protuberencial central
Médula espinal	Efecto expansivo (de masa) y compresión
	Hernia discal
	Hematoma epidural
	Isquemia: hipotensión-embolia
	Empiema subdural
	Traumatismo
	Mielitis
Sistema de nervios periféricos	
Nervios periféricos	
Axón	Polineuropatía de enfermedades críticas
	Posible complicación del uso de antagonistas neuromusculares
	Trastornos metabólicos, uremia: hiperglucemia
	Efectos de fármacos: antineoplásicos y antirretrovirales
Padecimientos desmielinizantes	Síndrome de Guillain-Barré Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica
Unión neuromuscular	Efecto persistente del bloqueo neuromuscular
	Efectos de fármacos: aminoglucósidos
	Miastenia grave, síndrome de Lambert-Eaton, botulismo
Músculos	Miopatía de enfermedad grave
	Miopatía caquéctica
	Miopatía necrosante aguda
	Miopatía de filamentos gruesos
	Alteraciones electrolíticas: hipopotasemia/hiperpotasemia, hipofosfatemia
	Rabdomiólisis

varse en las imágenes del encéfalo. En la actualidad, las acciones para evitar y tratar la muerte celular programada son menos nítidas que las de la isquemia. **La excitotoxicidad y los mecanismos de muerte celular se exponen con mayor detalle en el capítulo 444e.**

Perfusión y autorregulación cerebrales El tejido cerebral requiere una perfusión constante para asegurar un aporte adecuado de sustratos. La respuesta hemodinámica del cerebro tiene la capacidad de mantener la perfusión en un amplio intervalo de presiones arteriales sistémicas. La presión de perfusión cerebral (CPP, *cerebral perfusion pressure*), definida como la presión arterial media (MAP, *mean arterial pressure*) menos la ICP, proporciona el impulso necesario para preservar la circulación en los lechos capilares encefálicos. La *autorregulación* se refiere a la respuesta fisiológica en la que el flujo sanguíneo cerebral (CBF, *cerebral brain flow*) se regula mediante cambios en la resistencia vascular cerebral con el propósito de conservar la perfusión ante una gran variedad de fluctuaciones fisiológicas, como activación neuronal o cambios en la función hemodinámica. Si la presión arterial sistémica desciende de manera súbita, la perfusión cerebral se conserva mediante la dilatación de las arteriolas cerebrales; de igual manera, hay vasoconstricción arteriolar cuando la presión sistémica es alta para evitar la hiperperfusión, lo cual permite una perfusión bastante constante en un intervalo amplio de presiones sanguíneas sistémicas **(fig. 330-1)**. En los límites extremos de la MAP o de la CPP (tanto bajos como altos), el flujo depende directamente de la presión de perfusión. Estos cambios autorreguladores se producen en la microcirculación y están mediados por vasos que escapan a la resolución de una angiografía cerebral. El CBF también se ve muy afectado por el pH y por la $Paco_2$. El CBF aumenta con la hipercapnia y la acidosis, y disminuye con la hipocapnia y la alcalosis debido a los cambios relacionados con el pH en la resistencia vascular cerebral. Éste es el fundamento del uso de la hiperventilación para disminuir la ICP, lo cual se consigue mediante una reducción tanto del CBF como del volumen sanguíneo intracraneal. La autorregulación cerebral es fundamental para mantener la homeostasis encefálica y puede verse alterada de manera focal e impredecible en procesos como los traumatismos craneoencefálicos y en la isquemia cerebral focal grave.

Líquido cefalorraquídeo y presión intracraneal El contenido craneal está constituido en su mayoría por el encéfalo, el líquido cefalorraquídeo (LCR) y sangre. El LCR se produce principalmente en los plexos coroideos de cada ventrículo lateral, sale del cerebro a través de los agujeros de Luschka y de Magendie y discurre sobre la corteza cerebral para absorberse por el sistema venoso a lo largo del seno longitudinal superior. En los adultos, los ventrículos y el espacio que rodea el cerebro y la médula espinal contienen cerca de 150 mL de LCR y el volumen sanguíneo cerebral comprende una cantidad similar. El cráneo ofrece una excelente protección al encéfalo, pero determina que se tolere muy mal un aumento de volumen. Los incrementos notables del volumen pueden llegar a provocar aumento de la ICP. La obstrucción del flujo del LCR, el edema del tejido cerebral o el aumento de volumen que supone la presencia de un tumor o de un hematoma pueden elevar la ICP. El aumento de esta última disminuye la perfusión cerebral y puede provocar isquemia de los tejidos. La isquemia, a su vez, quizás origine vasodilatación a través de los mecanismos de autorregulación para restablecer la perfusión cerebral. Sin embargo, la vasodilatación también incrementa el volumen sanguíneo cerebral, que a su vez

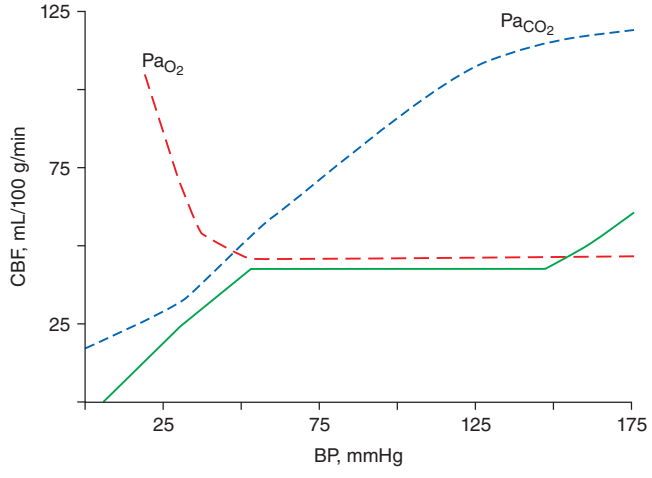


FIGURA 330-1. Autorregulación del flujo sanguíneo cerebral (*línea continua*). La perfusión cerebral es constante en un amplio intervalo de cifras de presión arterial sistémica. La perfusión aumenta en presencia de hipoxia o hipercapnia. PB, presión arterial; CBF, flujo sanguíneo cerebral. *(Con autorización de HM Shapiro: Anesthesiology 43:447, 1975. Copyright 1975, Lippincott Company.)*

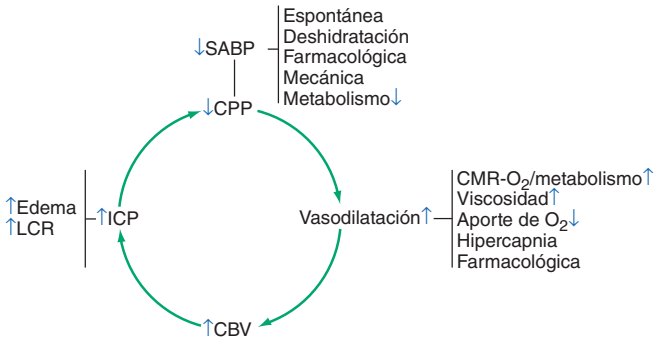


FIGURA 330-2. Isquemia y vasodilatación. La disminución de la presión de riego cerebral (CPP) intensifica la isquemia, la vasodilatación y la presión intracraneal (ICP) y disminuye todavía más la CPP, círculo que origina intensificación del daño neurológico. CBV, volumen sanguíneo cerebral (*cerebral blood volume*); CMR, tasa de metabolismo cerebral (*cerebral metabolic rate*); LCR, líquido cefalorraquídeo; SABP, presión arterial sistólica (*systolic arterial blood pressure*). *(Con autorización de MJ Rosner et al.: J Neurosurg 83:949, 1995.)*

eleva la ICP, disminuye el CPP e intensifica aún más la isquemia **(fig. 330-2)**. Este círculo vicioso se produce con frecuencia en los traumatismos craneoencefálicos, las hemorragias intracerebrales masivas y los grandes infartos hemisféricos, acompañándose de un considerable desplazamiento de los tejidos.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Disfunción grave del sistema nervioso central

Los pacientes en situación crítica que sufren disfunción grave del sistema nervioso central (SNC) requieren una rápida valoración e intervención para limitar los daños cerebrales primario y secundario. La valoración neurológica inicial debería realizarse al mismo tiempo que se estabilizan los parámetros respiratorios, cardiacos y hemodinámicos básicos. Existen obstáculos importantes para la valoración neurológica en la unidad de cuidados intensivos, como la intubación endotraqueal y el empleo de sedantes o relajantes para facilitar los procedimientos.

Es frecuente que los pacientes en situación crítica tengan alterado el nivel del estado de conciencia. Por tanto, el primer objetivo es determinar si la causa de la disfunción es un proceso difuso, casi siempre metabólico, o si depende de fenómenos focales, por lo regular estructurales. Ejemplos de trastornos difusos son las encefalopatías metabólicas por insuficiencia de algún órgano, sobredosis de fármacos o hipoxia-isquemia. Los procesos focales comprenden las apoplejías isquémicas y hemorrágicas, así como traumatismos craneoencefálicos, sobre todo los que se acompañan de hematomas intracraneales. Como estas dos categorías de padecimientos tienen causas, tratamientos y pronósticos muy distintos, el primer objetivo es distinguirlos de manera rápida y precisa. **El tratamiento del paciente en estado de coma se expone en el capítulo 328; las causas se enumeran en el cuadro 328-1.**

En la exploración neurológica de pacientes que sufren encefalopatía metabólica, pueden encontrarse pequeñas deficiencias focales. Sin embargo, los signos focales destacados, como asimetría pupilar, hemiparesia, parálisis de la mirada o paraplejía, deben alertar al médico sobre la posibilidad de una lesión estructural. A todos los individuos con disminución del nivel del estado de conciencia vinculada con datos de focalización, debería realizárseles de forma urgente un estudio de neuroimagen, al igual que a todo paciente en estado de coma de causa desconocida. La tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) probablemente es la prueba inicial más adecuada porque puede realizarse con rapidez en pacientes en situación crítica y permite ver la presencia de hemorragias, hidrocefalia o desplazamiento del tejido cerebral. Las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) pueden proporcionar información más específica en algunas situaciones, como en la apoplejía aguda (imágenes ponderadas por difusión [DWI, *diffusion-weighted imaging*]) y en trombosis de los senos venosos cerebrales (venografía por resonancia magnética [MRV, *magnetic resonance venography*]). Cualquier dato de la anamnesis o de la exploración que sugiera un traumatismo debe alertar al médico sobre la posibilidad de una lesión de la columna cervical e indica la necesidad de realizar radiografías simples, MRI o CT.

La isquemia aguda del tronco del encéfalo por trombosis de la arteria basilar provoca episodios cortos de postura extensora espontánea que superficialmente simula convulsiones generalizadas. Ante un coma repentino acompañado de estos movimientos e irregularidades de los pares craneales, es necesario realizar un estudio de imágenes de urgencia. La CT de cráneo sin medio de contraste revela una arteria basilar hiperdensa que indica la presencia de un trombo vascular y la angiografía por CT o MR posterior permite valorar la permeabilidad de la arteria basilar.

Otras pruebas diagnósticas deben utilizarse en circunstancias específicas, por lo general cuando los estudios de neuroimagen no demuestran la presencia de ninguna lesión estructural y la causa de la alteración del nivel del estado de conciencia queda sin aclarar. El electroencefalograma (EEG) puede ser importante en la valoración de los pacientes en estado crítico con una disfunción cerebral grave. El EEG de las encefalopatías pone de manifiesto alentamiento típico generalizado. Una de las indicaciones más importantes del EEG es la de ayudar a descartar la presencia de convulsiones inadvertidas, sobre todo de un estado epiléptico no convulsivo. Las convulsiones sin tratar continuas o muy frecuentes pueden producir daño neuronal, lo cual hace que en este grupo de pacientes sea muy importante el diagnóstico y el tratamiento de las convulsiones. La punción lumbar (LP, *lumbar puncture*) puede ser necesaria para excluir procesos infecciosos o inflamatorios, y la presencia de un aumento de la presión de abertura tal vez constituya una pista importante de la existencia de trombosis de los senos venosos. En pacientes en estado de coma o con encefalopatía grave es preferible realizar un estudio de neuroimagen antes de la LP. Si se sospecha meningitis bacteriana, puede realizarse una punción lumbar y comenzar un tratamiento empírico con antibióticos antes de completar el estudio. El análisis habitual de laboratorio del paciente en estado crítico debe incluir electrolitos séricos (sobre todo sodio y calcio), glucosa, pruebas de función renal y hepática, una biometría hemática completa y un estudio de coagulación. En pacientes con encefalopatía de causa desconocida, han de llevarse a cabo análisis de sangre y orina para detectar sustancias tóxicas. El EEG, la punción lumbar y otras pruebas específicas de laboratorio son más útiles cuando se desconoce el mecanismo de la alteración del nivel del estado de conciencia; no se realizan de forma habitual en casos claros de apoplejía o de traumatismo craneoencefálico.

En determinados pacientes, el control de la presión intracraneal (ICP) resulta de gran utilidad. En general, los pacientes considerados para vigilancia de la ICP son aquellos que sufren procesos neurológicos primarios, como apoplejía o traumatismos craneoencefálicos, que no están en una situación terminal y que corren un riesgo importante de sufrir daño cerebral consecutivo al aumento de la ICP y a la disminución de la CPP. Entre estos sujetos se encuentran los que han sufrido traumatismos craneoencefálicos graves que originan estado de coma (calificación en la *Glasgow Coma Scale* [GCS] de ocho o menor **[cuadro 457e-2]**); los que tienen un gran desplazamiento cerebral producido por apoplejías isquémicas o hemorrágicas supratentoriales; así como aquellos con hidrocefalia generada por una hemorragia subaracnoidea (SAH, *subarachnoid hemorrhage*), hemorragia intraventricular o apoplejía de la fosa posterior. Otro trastorno en el que el control de la ICP puede aportar información importante es la insuficiencia hepática fulminante, en la cual el aumento de la ICP puede tratarse con barbitúricos o, en último caso, con trasplante hepático. En general, se prefiere la ventriculostomía a los dispositivos de vigilancia de la ICP que se colocan en el parénquima cerebral, porque la ventriculostomía permite drenar LCR como forma de tratamiento de la hipertensión intracraneal. Sin embargo, los dispositivos de vigilancia de la ICP intraparenquimatosos son más adecuados en pacientes que tienen edema cerebral difuso y ventrículos pequeños (lo cual puede dificultar la ventriculostomía) o cualquier grado de coagulopatía (en cuyo caso la ventriculostomía conlleva mayor riesgo de complicaciones hemorrágicas) **(fig. 330-3)**.

Tratamiento de la hipertensión intracraneal Esta última puede producirse en diversos trastornos, como traumatismos craneales, hemorragias intracerebrales, hemorragia subaracnoidea con hidrocefalia e insuficiencia hepática fulminante. Como el volumen del LCR y la sangre pueden redistribuirse en un principio, cuando se produce la hiperten-

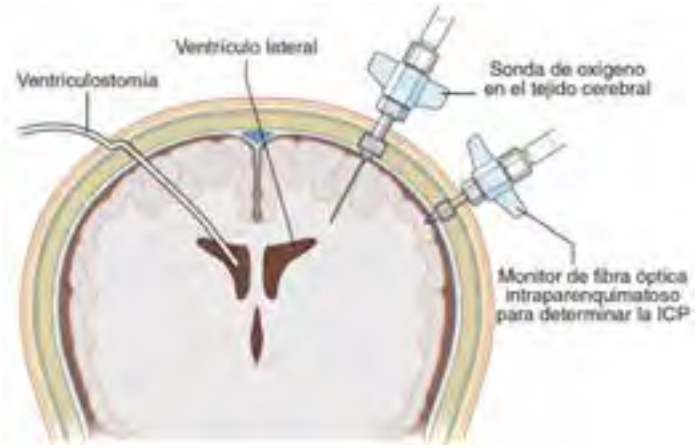


FIGURA 330-3. Presión intracraneal y vigilancia del oxígeno en los tejidos cerebrales. Una ventriculostomía permite el drenaje del líquido cefalorraquídeo para tratar la hipertensión intracraneal (ICP). Los dispositivos de fibra óptica para vigilar la ICP y el oxígeno en los tejidos cerebrales por lo general se fijan con un perno de tornillo en el cráneo. Se pueden colocar sondas de flujo sanguíneo cerebral y microdiálisis (no mostrada) de una manera similar a la sonda de oxígeno en el tejido cerebral.

sión intracraneal, la distensibilidad intracraneal ya está muy afectada. En esta etapa, todo aumento pequeño en el volumen del LCR, la sangre intravascular, el edema o una lesión expansiva originan un incremento importante en la presión intracraneal y una disminución en el riego sanguíneo cerebral. Éste es un mecanismo fundamental del daño cerebral isquémico secundario y constituye una urgencia que requiere tratamiento inmediato. En general, la ICP debe mantenerse en valores <20 mmHg y la CPP en cifras ≥60 mmHg.

Las intervenciones para disminuir la presión intracraneal se basan de manera ideal en el mecanismo fundamental que generó la elevación en dicha presión (cuadro 330-2). Por ejemplo, en una hidrocefalia debida a SAH, la causa principal del aumento de la presión intracraneal es la alteración del drenaje del LCR. En esta situación, es probable que este drenaje sea suficiente y lo más apropiado. En caso de traumatismo cefálico y apoplejía, la principal causa es el edema citotóxico y una medida oportuna adecuada es el uso de fármacos osmóticos, como manitol o solución salina hipertónica. Como se ha descrito antes, el aumento de la ICP puede producir isquemia hística y, si la autorregulación cerebral está intacta, la vasodilatación resultante puede acabar empeorando la isquemia. De modo paradójico, la administración de fármacos vasopresores para aumentar la presión arterial media realmente puede disminuir la ICP y mejorar la perfusión, lo cual hace posible la vasoconstricción autorreguladora a medida que remite la isquemia, con disminución, en última instancia, del volumen de sangre intracraneal.

Los signos tempranos de aumento de la ICP son la somnolencia y la disminución del estado de conciencia. Los estudios de neuroimagen pueden demostrar la presencia de edema y de efecto de masa. Debe evitarse la administración de líquidos intravenosos hipotónicos y se recomienda la elevación de la cabecera de la cama. Los pacientes deben vigilarse con atención porque corren riesgo de aspiración y puede afectarse la vía respiratoria a medida que disminuye el estado de conciencia. El estado de coma y el cambio de tamaño de una pupila son signos tardíos y exigen una intervención inmediata. El tratamiento de la hipertensión intracraneal se consigue con más rapidez mediante la intubación y la hiperventilación, que provocan vasoconstricción y disminuyen el volumen sanguíneo cerebral. Para no inducir o empeorar la isquemia cerebral lo ideal es hiperventilar durante periodos cortos hasta instituir un tratamiento definitivo. Además, los efectos de la hiperventilación sobre la ICP son cortos y casi siempre duran unas cuantas horas por la capacidad amortiguadora del intersticio encefálico; cuando se suspende de manera repentina la ICP se eleva en forma de rebote. Conforme el estado de conciencia desciende a coma, disminuye la posibilidad de vigilar el estado neurológico del paciente por medio de la exploración física y cada vez es más importante medir la ICP. Si el drenaje de la ventriculostomía está colocado de modo correcto, es posible extraer LCR directamente para disminuir la ICP. Por último, en ocasiones se utilizan los barbitúricos en dosis altas o la hipotermia para tratar la hipertensión intracraneal resistente, aunque estos tratamientos tienen efectos secundarios importantes y no se ha demostrado que mejoren el pronóstico.

Lesiones encefálicas secundarias Las personas con lesiones encefálicas primarias, provenientes de traumatismo o apoplejías, están expuestas al grave peligro de sufrir lesión isquémica cerebral secundaria. Las lesiones de ese tipo pueden constituir un factor determinante y decisivo del pronóstico insatisfactorio y, por esa razón, las estrategias para llevar al mínimo ese tipo de lesiones secundarias constituyen parte integral del cuidado intensivo de todos los sujetos en estado crítico. El incremento de la ICP puede ocasionar isquemia secundaria, pero muchas de las lesiones encefálicas secundarias son mediadas por otros trastornos clínicos que exacerban la cascada isquémica desencadenada por la lesión primaria. Por lo general, los episodios de lesión cerebral no se relacionan con agravación neurológica aparente. Por el contrario, originan una lesión acumulativa que limita la recuperación final, lo cual se manifiesta por una tasa de mortalidad más alta o peor resultado funcional de largo plazo. Por tal motivo, las estrategias clínicas comprenden la medición minuciosa y frecuente de los signos vitales y la intervención oportuna para evitar la isquemia secundaria. Es de máxima trascendencia evitar la hipotensión y la hipoxia, porque incluso lapsos de hipotensión importante (presión sistólica <90 mmHg) que duren incluso 10 min, influyen de forma adversa en los resultados después de lesión traumática del encéfalo. Incluso en sujetos con apoplejía o traumatismo craneoencefálico que no necesitan vigilancia de la ICP, se requiere atención muy minuciosa al riego cerebral adecuado. La hipoxia sola (saturación de oxígeno medida con oximetría de pulso <90%) o en combinación con hipotensión, también puede ocasionar daño encefálico secundario. De modo semejante, la fiebre y la hiperglucemia empeoran la isquemia experimental y se acompañan de empeoramiento del pronóstico clínico después de apoplejía y traumatismo craneoencefálico. Está justificada la corrección aguda de la fiebre, con normotermia como objetivo y casi siempre se obtiene con antipiréticos y mantas frescas. Se está investigando la utilidad de dispositivos más nuevos para el control de la temperatura superficial o intravascular en el tratamiento de la fiebre resistente. Conviene utilizar insulina intravenosa para eliminar la hiperglucemia, maniobra que permite una mejor regulación de las concentraciones de glucosa sanguínea, en lu-

CUADRO 330-2 Enfoque por pasos en el tratamiento de la hipertensión intracraneal (ICP)[a]

Se inserta un dispositivo para vigilancia de la ICP-ventriculostomía para compararlo con un dispositivo en el parénquima

Para una ICP >20-25 mmHg durante más de 5 min:

1. Se eleva la cabecera del enfermo; posición de la cabeza en la línea media
2. Se drena el LCR a través de una ventriculostomía (si está colocada)
3. Osmoterapia: manitol, 25-100 g c/24 h según se requiera (se conserva la osmolalidad sérica en <320 mosmol) o solución salina hipertónica (30 mL, de un bolo IV de NaCl al 23.4%)
4. Glucocorticoides: dexametasona, 4 mg c/6 h para el edema vasógeno por tumor, absceso (se evitan glucocorticoides en el traumatismo craneal, apoplejía isquémica y hemorrágica)
5. Sedación (p. ej., morfina, propofol o midazolam); se añaden relajantes neuromusculares si es necesario (el paciente requerirá intubación endotraqueal y ventilación mecánica en este momento, si no antes)
6. Hiperventilacion: para una $PaCO_2$ de 30-35 mmHg (*short-term use or skip this step*)
7. Tratamiento con vasopresores: fenilefrina, dopamina o norepinefrina para mantener una MAP adecuada que asegure una CPP ≥60 mmHg (se conserva la euvolemia para minimizar los efectos generales perjudiciales de los vasopresores). La CCP ideal se ajusta en cada paciente según su estado de autorregulación
8. Contemplar la posibilidad de otros tratamientos para la ICP elevada refractaria
   a. Craniectomía descompresiva
   b. Dosis elevadas de barbitúricos ("coma por pentobarbital")
   c. Hipotermia a 33°C

[a] En el algoritmo del tratamiento de la ICP se contempla la posibilidad de repetir la tomografía computarizada de cráneo para identificar tumores que se puedan evacuar por vía quirúrgica. Es posible alterar el orden de los pasos con base en el tratamiento dirigido hacia la causa específica de la ICP elevada.

Abreviaturas: CPP, presión de perfusión cerebral; LCR, líquido cefalorraquídeo; MAP, presión arterial media; $PaCO_2$, presión parcial arterial de dióxido de carbono.

gar de la insulina subcutánea. Un objetivo razonable es mantener la glucosa sérica <10.0 mmol/L (<180 mg/100 mL), aunque los episodios de hipoglucemia parecen igual de nocivos y aún se desconocen los objetivos óptimos. El tratamiento de la lesión encefálica secundaria puede mejorar todavía más con el uso de nuevos métodos de vigilancia sistemática del encéfalo que permiten la valoración ininterrumpida de la presión de oxígeno en tejido encefálico, el CBF y el metabolismo (por la microdiálisis).

TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL QUE PRECISAN CUIDADOS INTENSIVOS

ENCEFALOPATÍA HIPÓXICA-ISQUÉMICA

Este trastorno es secundario a la falta de oxígeno en el cerebro por hipotensión extrema (hipoxia-isquemia) o hipoxia por insuficiencia respiratoria. Algunas causas son infarto del miocardio, paro cardiaco, choque, asfixia, parálisis de la respiración e intoxicación por monóxido de carbono o cianuro. En determinados casos, predomina la hipoxia. La intoxicación por monóxido de carbono y cianuro se denomina *hipoxia histotóxica* puesto que provoca deterioro directo de la cadena respiratoria.

Manifestaciones clínicas La hipoxia pura leve, como la que provocan las grandes alturas, genera insensatez, falta de atención, incoordinación motriz y, en ocasiones, euforia. Sin embargo, en la hipoxia-isquemia, como sucede en el paro circulatorio, se pierde el conocimiento en cuestión de segundos. Si la circulación se restablece en los primeros 3 a 5 min, el paciente se recupera por completo, pero si la hipoxia-isquemia dura más de 3 a 5 min, queda algún grado de daño cerebral permanente. Con excepción de los casos extremos, a veces es difícil confirmar el grado preciso de hipoxia-isquemia y muchos pacientes tienen una recuperación relativamente completa después de 8 a 10 min de isquemia cerebral general. El cerebro tolera mejor la hipoxia pura que la hipoxia-isquemia. Por ejemplo, un Pao_2 puede tolerar hasta 20 mmHg (2.7 kPa) cuando la hipoxia es gradual y se mantiene la presión arterial, pero una circulación cerebral muy reducida o ausente provoca daño permanente.

La exploración física en distintos momentos después del episodio hipóxico-isquémico (principalmente paro cardiaco) ayuda a confirmar el pronóstico neurológico a largo plazo. Este pronóstico es mejor para los pacientes con una función íntegra del tronco del encéfalo, que se traduce en respuesta pupilar luminosa normal y reflejos oculocefálico (ojos de muñeca), oculovestibular (calórico) y corneal íntegros. La ausencia de estos reflejos y la presencia de pupilas dilatadas persistentes que no reaccionan a la luz constituyen signos graves de pronóstico. La ausencia de reflejo pupilar luminoso o la respuesta motora extensora o ausente al dolor tres días después de la lesión se acompaña de grandes probabilidades de un resultado favorable después de un coma hipóxico-isquémico, con excepción de los pacientes con alteraciones metabólicas y los que han recibido tratamiento con dosis elevadas de barbitúricos o hipotermia, que confunden la interpretación de estos signos. Desde el punto de vista electrofisiológico, la ausencia bilateral del componente N20 del potencial evocado somatosensitivo (SSEP, *somatosensory evoked potential*) los primeros días también es un signo de mal pronóstico. La elevación sérica acentuada (>33 μg/L) del marcador bioquímico enolasa específica de neurona (NSE, *neuron-specific enolase*) indica daño cerebral después de la reanimación de un paro cardiaco y pronostica un desenlace sombrío. Sin embargo, en la actualidad, en ocasiones es difícil obtener el valor de SSEP y NSE de forma oportuna, puesto que el análisis de SSEP requiere de pericia en la interpretación y las medidas de NSE aún no se han estandarizado. Los estudios más recientes sugieren que la administración de hipotermia leve después de un paro cardiaco (véase "Tratamiento") repercute en los momentos en que estos factores predictivos clínicos y electrofisiológicos sean confiables para identificar a los pacientes con pocas probabilidades de tener una recuperación clínica satisfactoria. Por ejemplo, el índice positivo falso de pronosticar de forma incorrecta un desenlace neurológico sombrío alcanza hasta 21% (intervalo de confianza [CI] de 95%, 8 a 43%) para los pacientes tratados con hipotermia leve que exhiben durante tres días una función motora caracterizada por postura extensora. Las consecuencias a largo plazo de una encefalopatía hipóxica-isquémica comprenden estado de coma o vegetativo persistente (cap. 328), demencia, agnosia visual (cap. 36), parkinsonismo, coreoatetosis, ataxia cerebelosa, mioclono, convulsiones y un estado amnésico, que puede ser consecuencia de un daño selectivo del hipocampo.

Análisis histopatológicos Los principales datos histológicos son la presencia de una extensa necrosis cortical laminar multifocal o difusa (fig. 330-4) y la afectación casi invariable del hipocampo. Las neuronas CA1 del hipocampo son vulnerables incluso a cortos episodios de hipoxia-isquemia, lo cual explica tal vez por qué pueden producirse deficiencias selectivas y persistentes de memoria después de un breve paro cardiaco. Tal vez aparezcan pequeñas áreas dispersas de infarto o de pérdida neuronal en los núcleos basales, en el hipotálamo o en el tronco del encéfalo. En algunos casos, la presencia de una extensa cicatrización talámica bilateral puede afectar las vías talámicas y extratalámicas que intervienen en la conservación del estado de alerta, lo cual puede ser la base anatomopatológica del estado vegetativo persistente. Una modalidad específica de encefalopatía hipóxica-isquémica, conocida como infartos de la zona marginal, se produce en las áreas distales situadas entre las principales arterias cerebrales y puede originar deficiencias cognitivas, como la agnosia visual y pérdida de fuerza que afecta más a los grupos musculares proximales que a los distales.

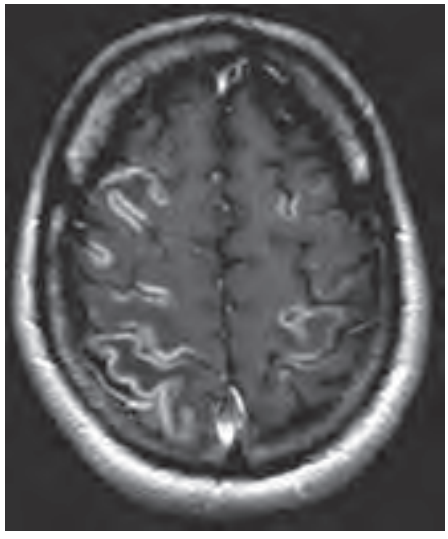


FIGURA 330-4. Necrosis laminar cortical en la encefalopatía hipóxica-isquémica. La imagen por resonancia magnética con imágenes ponderadas por difusión, con tiempo de recuperación T1, después de administrar medio de contraste, señala mayor contraste cortical en una distribución en territorios limítrofes, compatible con la necrosis laminar.

Diagnóstico Se basa en el antecedente de un episodio hipóxico-isquémico, como un paro cardiaco. Suele ser necesario que se produzca una presión arterial sistólica <70 mmHg o una Pao_2 <40 mmHg, pues ambos niveles absolutos, así como la duración de la exposición a la hipoxia, son determinantes importantes del daño celular. La intoxicación por monóxido de carbono puede confirmarse al medir las concentraciones de carboxihemoglobina y aquélla se sugiere por una coloración rojo cereza de la presión venosa y de la piel, aunque esto último es un dato clínico inconsistente.

TRATAMIENTO ENCEFALOPATÍA HIPÓXICA-ISQUÉMICA

El tratamiento debe dirigirse a la recuperación de la función cardiorrespiratoria normal. Esto comprende asegurar una vía respiratoria permeable y una adecuada oxigenación y ventilación, así como restablecer el riego cerebral, ya sea mediante reanimación cardiorrespiratoria, administración de líquidos y fármacos vasopresores o implantación de marcapasos. La hipotermia puede frenar la cascada de daño neuronal y posee notables propiedades neuroprotectoras en modelos experimentales de daño encefálico. En dos estudios clínicos, la hipotermia leve (33°C) mejoró los resultados funcionales en individuos en estado de coma después de reanimación por paro cardiaco. El tratamiento se emprendió luego de unos minutos de la reanimación cardiaca y se continuó 12 h en un estudio y 24 h en el otro. Entre las complicaciones posibles de la hipotermia con propósito terapéutico están la coagulopatía y el mayor peligro de infección. Con base en estos estudios, el *International Liaison Committee on Resuscitation* emitió la siguiente declaración: "a los pacientes adultos inconscientes con circulación espontánea después de un paro cardiaco extrahospitalario, se les enfriará a una temperatura de 32 a 34°C durante 12 a 24 h cuando el ritmo inicial fue la fibrilación ventricular. Este tipo de enfriamiento es favorecedor para otros ritmos o el paro cardiaco intrahospitalario".

La intoxicación grave por monóxido de carbono puede tratarse con oxígeno hiperbárico. Los antiepilépticos quizá sean necesarios para controlar las convulsiones, pero no suelen administrarse de forma preventiva. Las mioclonías poshipóxicas pueden responder a la ingestión de clonazepam en dosis de 1.5 a 10 mg/día o de valproato en dosis de 300 a 1 200 mg/día en varias dosis. El estado epiléptico mioclónico en las 24 h siguientes a un paro circulatorio primario casi siempre conlleva un pronóstico muy malo, aunque se controlen las convulsiones.

La intoxicación por monóxido de carbono o por cianuro puede producir también encefalopatía retrasada. Cuando el paciente recupera el estado de conciencia por primera vez, no se aprecia una afectación clínica importante, pero más tarde puede surgir un síndrome parkinsoniano caracterizado por la presencia de acinesia y rigidez, pero sin temblor. Los síntomas pueden empeorar durante meses, y acompañarse de signos cada vez más claros en la CT y en la MRI de lesión en los núcleos basales.

ENCEFALOPATÍAS METABÓLICAS

Muchos individuos con enfermedades graves ingresados en la unidad de cuidados intensivos (ICU, *intensive care unit*) presentan alteración del estado mental, que puede describirse como confusión, delirio, desorientación o encefalopatía. Los pacientes de mayor edad son especialmente vulnerables a presentar delirio, un estado de confusión caracterizado por trastornos de la percepción, alucinaciones frecuentes, ideas delirantes y trastornos del sueño. Este cuadro clínico suele atribuirse a los efectos de los fármacos, la carencia de sueño, el dolor y la ansiedad. La presencia de delirio se relaciona con peores resultados en sujetos graves, incluso en aquellos sin anomalías identificables en el sistema nervioso central, como apoplejía o traumatismo encefálico. En estos pacientes, a menudo la causa del delirio es multifactorial, resultado de disfunción orgánica, septicemia y sobre todo el uso de fármacos para tratar el dolor, la agitación o la ansiedad. Con frecuencia, los enfermos graves se tratan con diversos sedantes y analgésicos que incluyen opiáceos, benzodiacepinas, neurolépticos y sedantes-anestésicos, como propofol. Los estudios recientes sugieren que en pacientes graves que requieren sedación, el uso del agonista α_2 de acción central dexmedetomidina reduce el delirio y acorta la duración de la ventilación mecánica, en comparación con el uso de benzodiacepinas, como lorazepam o midazolam. La presencia de familiares en la ICU también ayuda a calmar u orientar a los pacientes agitados; en casos graves, son útiles las dosis bajas de neurolépticos (p. ej., haloperidol 0.5 a 1 mg). Las estrategias actuales se enfocan en limitar el uso de sedantes cuando es posible hacerlo de forma segura.

En la ICU predominan varias causas metabólicas del nivel de alteración del estado de conciencia. La encefalopatía hiperbárica puede manifestarse con cefalea, confusión, estupor o coma. El síndrome por hipoventilación ocurre más a menudo en pacientes con antecedente de retención crónica de CO_2 y reciben oxigenoterapia por enfisema o enfermedad pulmonar crónica **(cap. 318)**. La $Paco_2$ alta que causa narcosis por CO_2 puede tener un efecto anestésico directo y la vasodilatación cerebral por el aumento de la $Paco_2$ alta puede elevar la ICP. La presencia de asterixis sugiere encefalopatía hepática y puede ocurrir en la insuficiencia hepática crónica o la insuficiencia hepática fulminante aguda. Tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia causan encefalopatía, al igual que la hipernatremia y la hiponatremia. Las manifestaciones distintivas de la encefalopatía aguda de Wernicke son confusión, movimientos oculares irregulares y ataxia de la marcha (véase adelante).

ENCEFALOPATÍA RELACIONADA CON SEPTICEMIA

Patogenia En pacientes con septicemia, la respuesta sistémica a los agentes infecciosos induce la liberación de mediadores inflamatorios circulantes que parecen contribuir a la encefalopatía. Una enfermedad grave, junto con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, *systemic inflammatory response syndrome*), puede conducir a la insuficiencia de múltiples órganos. Este síndrome tal vez ocurra en presencia de septicemia aparente, quemaduras graves o traumatismo, incluso sin que se identifique con certeza un agente infeccioso. Muchos pacientes con enfermedades graves, septicemia o SIRS generan encefalopatía sin una explicación evidente. Este trastorno recibe el nombre general de *encefalopatía relacionada con septicemia*. Todavía se desconocen los mediadores específicos que causan la disfunción neurológica, pero está claro que la encefalopatía no es sólo resultado de los trastornos metabólicos por la falla de múltiples órganos. Se cree que las citocinas, el factor de necrosis tumoral, la interleucina (IL)-1, la IL-2 y la IL-6 participan en este síndrome.

Diagnóstico La encefalopatía relacionada con septicemia se manifiesta como disfunción cerebral difusa sin datos focales prominentes. Son típicas la confusión, la desorientación, la agitación y las fluctuaciones en el estado de alerta. En los casos más graves, sobre todo si hay alteración hemodinámica, es más notorio el descenso de dicho estado, lo cual en ocasiones llega al estado de coma. Es posible encontrar hiperreflexia y signos de liberación frontal, como los reflejos de prensión y de hociqueo **(cap. 36)**. También puede haber movimientos irregulares, como mioclono, temblor o asterixis. La encefalopatía relacionada con septicemia es muy frecuente, ocurre en la mayoría de los enfermos con septicemia e insuficiencia de múltiples órganos. El diagnóstico a menudo es difícil de confirmar debido a las múltiples causas posibles de disfunción neurológica en los pacientes graves; es necesario descartar orígenes estructurales, metabólicos, tóxicos e infecciosos (p. ej., meningitis o encefalitis). La tasa de mortalidad de los enfermos con encefalopatía relacionada con septicemia lo bastante grave para generar coma es de alrededor de 50%, aunque esto refleja sobre todo la gravedad de la enfermedad subyacente y no es resultado directo de la encefalopatía. Los enfermos que mueren por infección grave o choque séptico a veces tienen concentraciones elevadas del biomarcador sérico de lesión cerebral S-100β, así como signos neuropatológicos de apoptosis neuronal y lesión cerebral isquémica. El tratamiento satisfactorio de la enfermedad grave subyacente casi siempre mejora la encefalopatía. Sin embargo, aunque es raro observar una discapacidad grave del estado vegetativo crónico o el estado de conciencia mínima, en algunos sobrevivientes se diagnostica cada vez con mayor frecuencia disfunción cognitiva prolongada similar a la demencia desde el punto de vista clínico.

MIELINÓLISIS PROTUBERANCIAL CENTRAL

De manera normal, este trastorno se desarrolla de forma notable como tetraplejía y parálisis pseudobulbar. Los factores predisponentes comprenden enfermedades médicas subyacentes o carencias nutricionales graves; gran parte de los casos se vincula con la corrección rápida de una hiponatremia o de estados hiperosmolares. La anatomía patológica consiste en la presencia de desmielinización sin inflamación en la base de la protuberancia, con una relativa conservación de los axones y de las células nerviosas. La MRI es útil para establecer el diagnóstico **(fig. 330-5)** y puede identificar también modalidades parciales que se manifiestan por confusión, disartria y alteraciones de la mirada conjugada sin tetraplejía o con ella. En ocasiones, surgen casos de lesiones fuera del tronco del encéfalo. La guía terapéutica para la supresión de la hiponatremia grave debe recordar que esta corrección tiene que efectuarse de manera gradual, por ejemplo, <10 mmol/L (10 mEq/L) en las primeras 24 h y 20 mmol/L (20 mEq/L) a las 48 h.

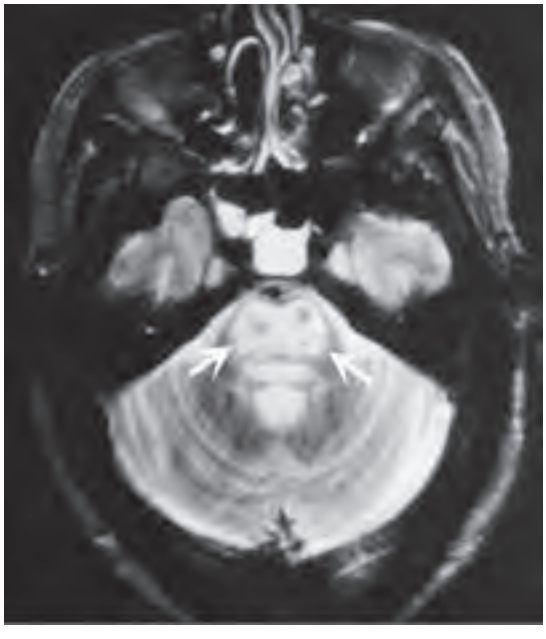


FIGURA 330-5. Mielinólisis protuberancial central. Imagen de rastreo por resonancia magnética axil, con tiempo de recuperación T2, a través de la protuberancia, que indica la presencia de un área simétrica de intensidad alta alterada de las señales dentro de la base de la protuberancia (***flechas***).

ENFERMEDAD DE WERNICKE

Este padecimiento es un trastorno frecuente y evitable debido a una deficiencia de tiamina (cap. 96e). En Estados Unidos, la mayor parte de los casos se presenta en alcohólicos, pero también se encuentran en riesgo los pacientes con desnutrición consecutiva a hiperemesis, inanición, diálisis renal, cáncer, sida o, en raras ocasiones, intervenciones quirúrgicas gástricas. La tríada clínica característica consiste en oftalmoplejía, ataxia y confusión. Sin embargo, sólo 33% de los pacientes con enfermedad de Wernicke aguda presenta esta tríada clínica clásica. La mayoría de los enfermos está profundamente desorientada e indiferente, aunque en algunas ocasiones se observa un delirio agitado en relación con la abstinencia de alcohol. Si no se trata la enfermedad, el estupor lleva al estado de coma y éste a la muerte. Las anomalías oculomotoras consisten en un nistagmo horizontal en la mirada lateral, parálisis del recto externo (por lo general, bilateral), parálisis de la mirada conjugada y, casi nunca, ptosis. La ataxia de la marcha resulta probablemente de una combinación de polineuropatía, afectación cerebelosa y paresia vestibular. Las pupilas no suelen afectarse, aunque pueden volverse mióticas si progresa el trastorno.

La enfermedad de Wernicke suele vincularse con otras deficiencias, como polineuropatía. En raras ocasiones, quizá se produzca ambliopía o mielopatía. La taquicardia y la hipotensión postural pueden guardar relación con una disfunción del sistema nervioso autónomo o con un beriberi cardiovascular coexistente. Al cabo de unas horas de administrar la tiamina, los pacientes que se recuperan muestran mejoría de las parálisis oculares, pero el nistagmo horizontal puede persistir. La ataxia mejora con más lentitud que las alteraciones oculomotoras. Aproximadamente 50% de los pacientes se recupera de manera incompleta y presenta una marcha lenta, tambaleante y con aumento de la base de sustentación, así como incapacidad para caminar en tándem. La apatía, la somnolencia y la confusión mejoran de manera más gradual. A medida que estos síntomas remiten, tal vez se haga más evidente un estado amnésico con alteración de la memoria reciente y del aprendizaje (*psicosis de Korsakoff*). La psicosis de Korsakoff suele persistir y el estado mental residual se caracteriza por lagunas en la memoria, confabulación y alteraciones en la secuenciación temporal.

Análisis histopatológico Las lesiones periventriculares rodean el tercer ventrículo, el acueducto y el cuarto ventrículo, con hemorragias petequiales en casos agudos ocasionales y atrofia de los cuerpos mamilares en la mayor parte de los casos crónicos. Con frecuencia existen proliferación endotelial, desmielinización y cierta pérdida neuronal. Estas alteraciones pueden detectarse mediante MRI (fig. 330-6). La anomalía amnésica guarda relación con la presencia de lesiones en los núcleos dorsales internos del tálamo.

Patogenia La tiamina es un cofactor de varias enzimas, como la transcetolasa, la piruvato deshidrogenasa y la cetoglutarato α deshidrogenasa. La carencia de tiamina produce disminución difusa de la utilización cerebral de la glucosa y provoca daño mitocondrial. Debido a la alteración de la actividad de la cetoglutarato α deshidrogenasa se genera una acumulación de glutamato, lo cual, unido a la deficiencia energética, puede provocar daño celular excitotóxico.

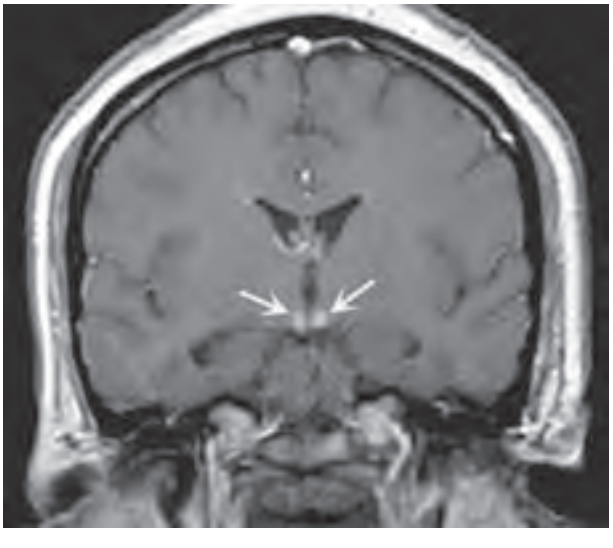


FIGURA 330-6. Enfermedad de Wernicke. La imagen coronal por resonancia magnética con imágenes ponderadas por difusión, con tiempo de recuperación T1, después de administrar material de contraste, indica mayor contraste alterado de los cuerpos mamilares (***flechas***), que es un signo típico de la encefalopatía aguda de Wernicke.

TRATAMIENTO **ENFERMEDAD DE WERNICKE**

La enfermedad de Wernicke es una urgencia médica y requiere la administración inmediata de tiamina, en dosis de 100 mg por vía intravenosa o intramuscular. Esta dosis debe mantenerse diario hasta que el paciente reanude una dieta normal y debe inyectarse antes de suministrar cualquier solución glucosada intravenosa. Algunos proponen aplicar dosis mayores de 100 mg cada 6 h o más. La administración de glucosa puede precipitar una enfermedad de Wernicke en un paciente no afectado con anterioridad o dar lugar a empeoramiento rápido de una modalidad inicial de la enfermedad. Por esta razón, debería administrarse tiamina a todos los pacientes alcohólicos que precisen glucosa parenteral.

TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO QUE REQUIEREN CUIDADOS INTENSIVOS

Las enfermedades críticas con trastornos del sistema nervioso periférico (SNP) surgen en dos contextos: 1) enfermedades neurológicas primarias que necesitan cuidados intensivos, como la intubación y la ventilación mecánica, y 2) manifestaciones del SNP consecutivas a enfermedades sistémicas críticas, que casi siempre se vinculan con insuficiencia de múltiples órganos. El primer grupo incluye las polineuropatías agudas, como el síndrome de Guillain-Barré (cap. 460); las enfermedades de la unión neuromuscular, como la miastenia grave (cap. 461) y el botulismo (cap. 178); así como las enfermedades musculares primarias, como la polimiositis (cap. 462e). Esta última puede ser consecuencia tanto de la propia enfermedad sistémica como de los tratamientos.

Los principios generales de valoración respiratoria en pacientes con afectación del SNP, independientemente de su causa, comprenden la valoración de la mecánica respiratoria, como la fuerza inspiratoria máxima (MIF, *maximal inspiratory force*) y la capacidad vital (VC, *vital capacity*) y la valoración de la fuerza de la musculatura bulbar. Sin importar la causa de la debilidad, debe considerarse la intubación endotraqueal cuando la MIF desciende a <25 cmH_2O o la VC es <1 L. También, los individuos con debilidad grave del paladar quizá requieran intubación endotraqueal para evitar la obstrucción aguda de la vía respiratoria alta o la aspiración recurrente. Se usa la gasometría arterial y la saturación percutánea de oxígeno en el seguimiento de los pacientes con una posible afectación respiratoria por disfunción del SNP; sin embargo, la intubación y la ventilación mecánica deberían llevarse a cabo mucho tiempo después de que disminuya la saturación de oxígeno o de que se produzca retención de CO_2 por la hipoventilación. La ventilación mecánica sin penetración corporal se considerará en un inicio en vez de la intubación endotraqueal, pero en general es insuficiente en los pacientes con debilidad bulbar grave o insuficiencia respiratoria con hipercapnia. **En el capítulo 323, se describen los principios de la ventilación mecánica.**

NEUROPATÍA

Aunque la disfunción neurológica más evidente de los pacientes en estado crítico puede ser la encefalopatía, la disfunción del SNP también es muy frecuente. De modo normal, se desarrolla en sujetos con enfermedades críticas prolongadas que duran varias semanas y que evolucionan con septicemia; desde el punto de vista clínico, debe sospecharse cuando hay dificultades para liberar al paciente de la ventilación mecánica, a pesar de haber mejorado de la enfermedad subyacente y de la septicemia. La *polineuropatía del enfermo crítico* hace referencia a la complicación más frecuente del SNP relacionada con enfermedades graves; en el contexto de los padecimientos críticos prolongados, surge septicemia e insuficiencia de múltiples órganos. Las manifestaciones neurológicas comprenden pérdida de fuerza generalizada, disminución de los reflejos y merma distal de la sensibilidad. Los estudios electrofisiológicos demuestran la presencia de una neuropatía axonal sensitivomotora, difusa y simétrica, mientras que los estudios anatomopatológicos confirman la degeneración axonal. No está claro cuál es el mecanismo exacto que produce la polineuropatía del enfermo crítico, pero se cree que intervienen factores circulantes, como las citocinas, que se vinculan con la septicemia y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Se ha informado que hasta 70% de los pacientes con septicemia sufre algún grado de neuropatía, aunque muchos menos tienen un síndrome clínico lo suficientemente intenso para originar una debilidad de la musculatura res-

piratoria que exija ventilación mecánica prolongada o que impida prescindir de ella. Al parecer, el control estricto de la glucemia con infusiones de insulina disminuye el riesgo de la polineuropatía que acompaña a la enfermedad grave. Por lo demás, el tratamiento es de apoyo, con intervención específica dirigida al tratamiento de la enfermedad subyacente. Aunque suelen verse recuperaciones espontáneas, la evolución puede prolongarse durante semanas o meses y precisa de apoyo ventilatorio y cuidados prolongados aunque ya se haya curado la enfermedad grave subyacente.

TRASTORNOS DE LA TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR

En los pacientes gravemente enfermos, una anomalía en la transmisión neuromuscular quizá sea la causa de pérdida de fuerza. El botulismo (cap. 178) se adquiere al ingerir toxina botulínica en alimentos mal almacenados o bien se origina a partir de un absceso anaerobio por *Clostridium botulinum* (botulismo de las heridas). Los lactantes manifiestan debilidad generalizada por infección intestinal por *Clostridium*, en particular cuando se alimentan con miel. Los primeros signos de botulismo alimentario son diplopía y disfagia. El tratamiento básicamente es paliativo, pero la aplicación de antitoxina desde el principio limita la duración del bloqueo neuromuscular. Los cuidados generales en la ICU son similares a los de los pacientes con síndrome de Guillain-Barré o miastenia grave, concentrándose en evitar la formación de úlceras en los puntos de presión, tromboprofilaxia venosa profunda y prevención de infecciones. Es importante notificar de inmediato a las autoridades de salud pública cuando se confirma el diagnóstico para evitar otros casos por alimentos contaminados o para eliminar el origen del botulismo de una herida (como inyección de drogas).

En los pacientes débiles internados en la ICU se debe descartar la posibilidad de miastenia grave no diagnosticada (cap. 461); sin embargo, la debilidad persistente secundaria a una transmisión deficiente en la unión neuromuscular casi siempre es secundaria a la administración de fármacos. Diversos medicamentos alteran la transmisión neuromuscular; entre ellos se encuentran los antibióticos, sobre todo los aminoglucósidos y los antagonistas β. En la ICU, una causa frecuente la constituyen los antagonistas neuromusculares no despolarizantes (nd-NMBA, *non depolarizing neuromuscular blocking agents*), también conocidos como relajantes musculares. En este grupo se encuentran fármacos, como pancuronio, vecuronio, rocuronio, atracurio y cisatracurio. Suelen utilizarse para facilitar la ventilación mecánica u otras técnicas de cuidados intensivos, pero con su uso prolongado el bloqueo neuromuscular persistente puede producir pérdida de fuerza, que tal vez se prolongue por horas o días después de suspender el fármaco. Los factores de riesgo para presentar este efecto prolongado de los antagonistas neuromusculares son el género femenino, la acidosis metabólica y la insuficiencia renal.

El bloqueo neuromuscular prolongado no parece ocasionar un daño permanente al SNP. Una vez que se suspenden los fármacos, se recupera por completo la fuerza, aunque esto puede tardar unos días. En general, deberían emplearse las dosis mínimas de antagonistas neuromusculares que permitan conseguir el efecto deseado y, cuando se utilicen estos fármacos en la ICU, tendría que emplearse un estimulador del nervio periférico para controlar la función de la unión neuromuscular.

MIOPATÍA

Los pacientes graves, en especial los que presentan septicemia, sufren a menudo debilidad y desgaste muscular, casi siempre a pesar de una nutrición en apariencia adecuada. El término *miopatía de la enfermedad grave* es una expresión general que describe a varios trastornos musculares observados en los pacientes graves. Se supone que surge una miopatía catabólica como resultado de factores múltiples como cortisol elevado, mayor liberación de catecolaminas y otros factores circulantes inducidos por el SIRS. En este síndrome, conocido como *miopatía caquéctica*, la concentración de creatina-cinasa sérica y la electromiografía (EMG) son normales. La biopsia de músculo exhibe atrofia de las fibras tipo II. Ante una septicemia profunda, también se observa necrosis panfascicular de las fibras musculares. Esta *miopatía necrosante aguda de cuidados intensivos* es menos frecuente y se caracteriza en la clínica por debilidad progresiva que degenera a lo largo de unos cuantos días. En ocasiones se acompaña de elevación de la creatina-cinasa sérica y mioglobina urinaria. Tanto el EMG como la biopsia muscular son normales al principio, pero al final exhiben actividad espontánea anómala y necrosis panfascicular con reacción inflamatoria concomitante. Puede haber rabdomiólisis aguda por ingestión de alcohol o síndromes compartimentales.

Cuando se utilizan glucocorticoides y nd-NMBA puede haber *miopatía de filamento grueso*. El contexto más frecuente en el que se observa esta alteración es el paciente asmático que necesita dosis elevadas de glucocorticoides y nd-NMBA para facilitar el uso del respirador. Esta alteración muscular no es secundaria a la acción prolongada de los nd-NMBA en la unión neuromuscular, sino que es una miopatía real con daño muscular; en ocasiones, se ha descrito con dosis elevadas de glucocorticoides o con septicemia. Desde el punto de vista clínico este síndrome suele diagnosticarse cuando es imposible desconectar al paciente del respirador no obstante la resolución del problema pulmonar primario. Desde el punto de vista patológico se observa pérdida de los filamentos gruesos (de miosina). La miopatía de filamentos gruesos de las enfermedades graves tiene un buen pronóstico. Si el paciente sobrevive a la enfermedad crítica subyacente, la miopatía mejora de forma invariable y los pacientes suelen volver a su situación normal. Sin embargo, como este síndrome es la consecuencia de una verdadera lesión del músculo, no un bloqueo prolongado de la unión neuromuscular, el proceso puede durar semanas o meses y, durante todo ese tiempo, quizá sea necesaria la traqueostomía con apoyo respiratorio prolongado. Algunos pacientes tienen debilidad residual a largo plazo, con atrofia y fatiga que limita la ambulación. Hoy día, se desconoce la forma de impedir esta complicación miopática, excepto al evitar el uso de los nd-NMBA, una estrategia no siempre posible. El control del nervio periférico con un estimulador puede ayudar a evitar el uso excesivo de estos fármacos. Sin embargo, este método previene con mayor probabilidad la complicación del bloqueo prolongado de la unión neuromuscular que es la miopatía.

HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

La hemorragia subaracnoidea (SAH) impone al encéfalo un estado crítico por las lesiones cerebrales tanto primarias como secundarias. Con excepción del traumatismo craneal, la causa más común de hemorragia subaracnoidea es la rotura de un aneurisma sacular. Otras fuentes incluyen hemorragia por una malformación vascular (malformación arteriovenosa o fístula arterial-venosa dural) y la extensión hacia el espacio subaracnoideo a partir de una hemorragia intracerebral primaria. Algunas hemorragias subaracnoideas idiopáticas se ubican en las cisternas perimesencefálicas y tienen un buen pronóstico; tal vez su origen es venoso o capilar y en estos casos la angiografía no revela alguna anomalía.

ANEURISMAS SACULARES

En los estudios angiográficos y las necropsias, se ha observado que alrededor de 2% de los adultos posee aneurismas intracraneales, lo cual origina una prevalencia de 4 millones de personas en Estados Unidos; estos aneurismas se rompen y causan una hemorragia subaracnoidea en 25 000 a 30 000 pacientes cada año. En el caso del sujeto que llega aún vivo al hospital, la tasa de mortalidad en los siguientes 30 días es de casi 45%. De los que sobreviven, más de la mitad queda con deficiencias neurológicas importantes como resultado de la hemorragia inicial, del vasoespasmo cerebral con infarto o la hidrocefalia. Si el paciente sobrevive pero el aneurisma no se oblitera, la tasa de una nueva hemorragia se acerca a 20% en las primeras dos semanas, 30% en el primer mes y 3% en los 12 meses siguientes. Ante estas cifras alarmantes, el principal objetivo terapéutico es evitar las complicaciones iniciales y previsibles de la hemorragia subaracnoidea.

Los aneurismas que no se han roto y son asintomáticos son menos peligrosos que un aneurisma desgarrado recientemente. El índice anual de riesgo de desgarro para aneurismas <10 mm es de casi 0.1% y el de los aneurismas ≥10 mm es de cerca de 0.5 a 1%. La morbilidad quirúrgica sobrepasa con mucho estas cifras. Debido al periodo más prolongado de exposición al riesgo de desgarro, los pacientes más jóvenes con aneurisma >10 mm de diámetro se benefician del tratamiento profiláctico. Al igual que con el tratamiento de la estenosis carotídea asintomática, esta relación entre el riesgo y el beneficio depende en alto grado de la frecuencia de complicaciones de las medidas terapéuticas.

Los aneurismas gigantes, que son los que miden >2.5 cm de diámetro, se presentan en las mismas ubicaciones (véase más adelante) como los de menor tamaño y corresponden a 5% de todos los casos. Las tres ubicaciones más frecuentes son la porción terminal de la arteria carótida interna, la bifurcación de la arteria cerebral media (MCA, *middle cerebral artery*) y la parte superior de la arteria basilar. Su riesgo de desgarro es de alrededor de 6% en el primer año después de su diagnóstico, pero pueden permanecer del mismo tamaño por tiempo indefinido. Suelen producir síntomas por la compresión del parénquima cerebral o los pares craneales adyacentes.

Los aneurismas micóticos se sitúan lejos de la primera bifurcación de las principales arterias del polígono de Willis. La causa en la mayor parte de los casos es un émbolo infectado por una endocarditis bacteriana; los aneurismas micóticos provocan degeneración séptica de las arterias con la consiguiente dilatación y rotura. No se sabe si estas lesiones se deben buscar y reparar antes de su rotura o si se debe dejar que cicatricen de forma espontánea con ayuda de los antibióticos.

Fisiopatología Los aneurismas saculares se forman en la bifurcación de las arterias de gran calibre situadas en la base cerebral; se rompen hacia el espacio subaracnoideo de las cisternas basales y, con frecuencia, hacia el parénquima cerebral adyacente. Casi 85% de estos aneurismas se produce en la circulación anterior, sobre todo en el polígono de Willis. Alrededor de 20% de los pacientes presenta aneurismas múltiples, muchos de ellos con una ubicación bilateral idéntica. A medida que el aneurisma crece, se le moldea un cuello y una zona con forma de cúpula. La longitud del cuello y el tamaño de la cúpula varían de modo considerable y éstos son factores de gran importancia al planear la obliteración quirúrgica o la embolización endovascular del aneurisma. La lámina elástica interna de la arteria desaparece en la base del cuello. La capa media se adelgaza y las fibras musculares lisas se sustituyen por tejido conjuntivo. En la zona del desgarro (por lo general, a nivel de la cúpula), la pared se adelgaza y la laceración que causa la hemorragia suele medir ≤0.5 mm de longitud. El tamaño y el sitio del aneurisma son factores importantes para pronosticar el peligro de que se rompa; los que miden >7 mm de diámetro y los que se ubican en la parte superior del tronco basilar y el nacimiento de la arteria comunicante posterior son los que tienen mayor riesgo de romperse.

Manifestaciones clínicas La mayoría de los aneurismas intracraneales sin romper es asintomática. Los síntomas casi siempre se deben a la rotura y la SAH subsiguiente, aunque algunos aneurismas no rotos generan un efecto de tumoración sobre nervios craneales o el parénquima cerebral. En el momento en que se rompe el aneurisma y se presenta la SAH, se eleva de manera repentina la presión intracraneal, lo cual explica la pérdida transitoria del estado de conciencia que se observa en 50% de los pacientes. Antes de perder el estado de conciencia, algunos sujetos manifiestan un periodo corto de cefalea intensa, pero la mayoría de ellos se queja al inicio de cefalea al despertar. En 10% de los casos, la hemorragia de origen aneurismático es tal que provoca pérdida del estado de conciencia durante varios días. En alrededor de 45% de los casos, la primera manifestación es cefalea intensa al hacer ejercicio. El paciente con frecuencia llama a la cefalea "la peor cefalea de mi vida"; sin embargo, la característica más importante es su instauración súbita. En ocasiones, los desgarros se manifiestan al principio por cefalea moderada o un cambio en las características usuales del dolor de cabeza. La cefalea suele ser generalizada y se acompaña de rigidez de cuello y vómito.

La cefalea repentina sin síntomas constituye la manifestación principal de un aneurisma roto, pero a veces también se acompaña de deficiencias lógicas circunscritas. Los aneurismas de la arteria comunicante anterior o de la bifurcación de la MCA pueden romperse hacia el cerebro o al espacio subdural, donde forman un hematoma de tamaño suficiente para producir un efecto de tumoración. Las deficiencias consecuentes incluyen hemiparesia, afasia y abulia.

En ocasiones, los síntomas prodrómicos sugieren la ubicación del aneurisma que está creciendo de modo gradual y que todavía no se rompe. Una parálisis del III par craneal, sobre todo cuando se acompaña de dilatación pupilar, pérdida del reflejo luminoso pupilar ipsolateral (pero conservando el contralateral) y dolor focal por encima o por detrás del globo ocular, sugieren la posibilidad de un aneurisma expansivo en la unión de la arteria comunicante posterior con la carótida interna. La parálisis del VI par indica la presencia de un aneurisma en el seno cavernoso y los defectos del campo visual sugieren un aneurisma carotídeo supraclinoideo expansivo o de la arteria cerebral anterior (cap. 446). El dolor occipital y cervical posterior indica presencia de un aneurisma de la arteria cerebelosa posteroinferior o anteroinferior. El dolor del globo ocular o por detrás del mismo y en la parte baja de la sien puede deberse a un aneurisma expansivo de la MCA. La cefalea de trueno es una variedad de jaqueca que simula una hemorragia subaracnoidea. Antes de concluir que la persona con dolor intenso y repentino padece de jaqueca de trueno es necesario realizar pruebas complementarias para identificar el aneurisma o alguna otra anomalía intracraneal.

Algunos aneurismas sufren desgarros pequeños que originan derrames minúsculos de sangre hacia el espacio subaracnoideo, las denominadas *extravasaciones de aviso* o *centinelas*. Los cuadros de cefalea súbita e inexplicable en cualquier ubicación despiertan la sospecha de una SAH, que se debe investigar puesto que en ocasiones degenera en hemorragia mayor.

Las manifestaciones clínicas iniciales de la SAH suelen clasificarse por grados al utilizar los esquemas de clasificación de Hunt-Hess o de las *World Federation of Neurosurgical Societies* (cuadro 330-3). En el caso de los aneurismas rotos, el pronóstico para los buenos resultados disminuye conforme aumenta el grado. Por ejemplo, es inusual que un paciente con grado 1 de la clasificación de Hunt-Hess fallezca si se trata el aneurisma, pero la tasa de mortalidad para los grados 4 y 5 llega hasta 80 por ciento.

CUADRO 330-3 Escalas para la estratificación de la hemorragia subaracnoidea por grados

Grado	Escala de Hunt-Hess	Escala de las *World Federation of Neurosurgical Societies* (WFNS)
1	Cefalea leve, estado mental normal, no hay datos en pares craneales o motores	Calificación GCS* 15, sin deficiencias motoras
2	Cefalea grave, estado mental normal, puede haber deficiencia de pares craneales	Calificación GCS 13-14, sin deficiencias motoras
3	Somnolencia, confusión, puede haber deficiencia de pares craneales o motriz leve	Calificación GCS, 13-14, con deficiencias motoras
4	Estupor, deficiencia motora moderada a grave, puede haber postura refleja intermitente	Calificación GCS 7-12, con o sin deficiencias motoras
5	Coma, postura refleja o flacidez	Calificación GCS 3-6, con o sin deficiencias motoras

[a] Escala del coma de Glasgow: véase **cuadro 457e-1**.

Deficiencias neurológicas tardías Hay cuatro causas principales para éstas: una rotura recurrente, hidrocefalia, vasoespasmo e hiponatremia.

1. *Rotura recurrente.* La frecuencia de ésta durante el primer mes después de una hemorragia subaracnoidea es de casi 30%, con un máximo más grande a los siete días. Su mortalidad es de 60% y su pronóstico es sombrío. El tratamiento inmediato elimina este riesgo.
2. *Hidrocefalia.* La hidrocefalia aguda puede ocasionar estupor y coma y es susceptible de mitigarse con la colocación de un drenaje ventricular externo. Más a menudo, la hidrocefalia subaguda se forma en el transcurso de varios días o semanas y origina somnolencia o lentitud mental (abulia) progresiva con incontinencia. Para diferenciar la hidrocefalia del vasoespasmo se utilizan la CT, el Doppler transcraneal (TCD, *transcranial Doppler*) o la angiografía convencional por rayos X. La hidrocefalia puede desaparecer de manera espontánea o por medio de un drenaje ventricular temporal. Algunos enfermos muestran un cuadro clínico de hidrocefalia crónica después de varias semanas o meses de la hemorragia subaracnoidea, que clínicamente se manifiesta por dificultad en la marcha, incontinencia y lentitud mental. Otros signos leves abarcan falta de iniciativa en la conversación o incapacidad para recuperar la independencia.
3. *Vasoespasmo*. La constricción de las arterias en la base del encéfalo después de una hemorragia subaracnoidea origina isquemia e infarto sintomáticos en cerca de 30% de los pacientes y constituye la causa principal de las complicaciones tardías y la muerte. Los signos de isquemia se desarrollan entre cuatro y 14 días después de la hemorragia, más a menudo a los siete días. La intensidad y la distribución del espasmo vascular son los factores que definen si se produce o no un infarto.
4. Se considera que el vasoespasmo tardío es resultado de los efectos directos de la sangre coagulada y sus productos de degradación sobre las arterias en el espacio subaracnoideo. En general, cuanta más sangre rodee a las arterias, mayor será la probabilidad de que se produzcan vasoespasmos sintomáticos. El espasmo de las grandes arterias origina síntomas atribuibles a la zona vascular correspondiente (cap. 446). Cualquiera de los síntomas focales antes mencionados puede presentarse de forma repentina al principio, fluctuar o manifestarse en el curso de varios días. En casi todos los casos, se advierte un deterioro del estado mental antes de surgir el espasmo focal.
5. El vasoespasmo se identifica con facilidad en la angiografía convencional con rayos X, pero este procedimiento con penetración corporal es costoso y conlleva riesgos de padecer apoplejías y otras complicaciones. La TCD se basa en el principio de que la velocidad del flujo sanguíneo dentro de una arteria aumenta conforme se reduce el diámetro de la luz. La sonda se dirige a lo largo de la arteria cerebral media, la arteria cerebral anterior (ACA, *anterior cerebral artery*) proximal, la carótida terminal y las arterias vertebral y basilar diariamente o en días alternos, lo cual permite identificar con precisión el vasoespasmo e iniciar el tratamiento para evitar la isquemia cerebral (véase más adelante). La angiografía por CT es otro método que permite identificar de manera confiable el vasoespasmo.
6. El edema cerebral grave en los pacientes con un infarto consecutivo a un vasoespasmo eleva la ICP lo suficiente como para reducir la presión de perfusión cerebral. El tratamiento incluye manitol, hiperventilación y hemicraneotomía; la hipotermia moderada también es importante.
7. *Hiponatremia.* La hiponatremia puede ser intensa y sobrevenir con rapidez en las primeras dos semanas después de la hemorragia subarac-

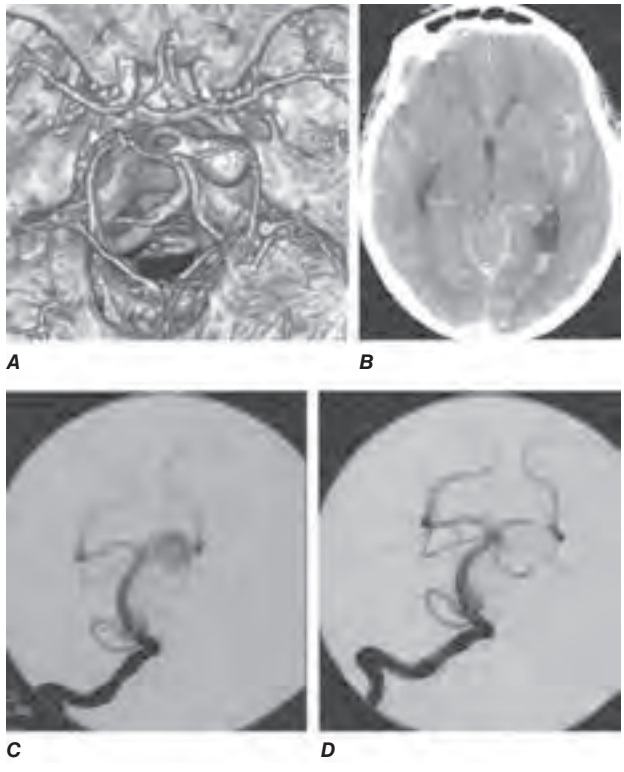


FIGURA 330-7. Hemorragia subaracnoidea. ***A.*** La angiografía por tomografía computarizada (CT) indicó la presencia de un aneurisma en la arteria cerebelosa superior izquierda. ***B.*** La CT sin medio de contraste a nivel del tercer ventrículo mostró la presencia de sangre en el plano subaracnoideo en la cisura izquierda de Silvio (***zona brillante***) y dentro del ventrículo lateral izquierdo. ***C.*** Angiograma corriente anteroposterior de la arteria vertebral derecha y el tronco basilar, donde se identifica el gran aneurisma. ***D.*** Angiograma corriente después de embolización del aneurisma con una espiral, en el cual la porción principal o el cuerpo del aneurisma está lleno de platino que se introdujo a través de un microcatéter que se hizo pasar desde la arteria femoral hasta el cuello del aneurisma.

noidea. Ocurre tanto natriuresis como hipovolemia con la hemorragia subaracnoidea, de manera que los pacientes se tornan hiponatrémicos e hipovolémicos. Tanto el péptido natriurético auricular, como el péptido natriurético cerebral son importantes para producir este "síndrome de pérdida de sal cerebral". De manera característica, se despeja en el lapso de una a dos semanas y, en caso de SAH, no se tratará con restricción de agua, ya que esto aumenta el riesgo de apoplejía (véase más adelante).

Estudios de laboratorio e imágenes (Fig. 330-7) El dato clave de un aneurisma roto es la presencia de sangre en el LCR. En más de 95% de los casos, se acumula suficiente sangre para observarla en la CT de alta calidad y sin medio de contraste realizada en un plazo de 72 h. Si las imágenes de la CT no permiten diagnosticar una hemorragia subaracnoidea ni dejan ver una lesión tumoral ni una hidrocefalia obstructiva, se debe realizar una punción lumbar para demostrar la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo. Pasadas seis a 12 h de la hemorragia subaracnoidea (SAH), la lisis de los eritrocitos y la consiguiente conversión de la hemoglobina en bilirrubina tiñe el LCR de color amarillo. Esta xantocromía del LCR alcanza su máxima intensidad a las 48 h y persiste durante una a cuatro semanas, según la cantidad de sangre existente en el espacio subaracnoideo.

La extensión y la ubicación de la hemorragia subaracnoidea en la CT ayudan a confirmar al aneurisma subyacente, identificar la causa de la deficiencia neurológica y a pronosticar la posibilidad de un vasoespasmo tardío. Cuando la CT inicial muestra la presencia en las cisternas basales de hematomas subaracnoideos >5 × 3 mm o cuando se desarrollan cúmulos de sangre >1 mm de espesor en los surcos de la corteza cerebral, la frecuencia de vasoespasmo cerebral sintomático en los territorios de las arterias cerebrales media y anterior es muy elevada. La CT no permite pronosticar de manera confiable el desarrollo de un vasoespasmo en las arterias vertebrales, basilares o cerebrales posteriores.

La punción lumbar previa a la CT sólo está indicada cuando esta técnica radiográfica no se puede realizar en el momento en que debe descartarse una SAH. Una vez que se sospecha el diagnóstico de hemorragia por rotura de un aneurisma sacular, se realiza una angiografía convencional de los cuatro vasos (ambas carótidas y ambas vertebrales) para ubicar el aneurisma, definir sus detalles anatómicos y delimitar la presencia de otros aneurismas íntegros (**fig. 330-7*C***). En algunos centros, el aneurisma roto se trata mediante técnicas endovasculares al momento de la angiografía inicial como una manera de facilitar el tratamiento y minimizar el número de procedimientos con penetración corporal. La angiografía con CT es un método alternativo para localizar el aneurisma y es suficiente para planear el tratamiento definitivo.

La vigilancia estrecha (diaria o dos veces por día) de electrolitos es importante en virtud de que la hiponatremia puede presentarse con rapidez durante las primeras dos semanas después de la SAH (véase antes).

El electrocardiograma (ECG) muestra cambios del segmento ST y la onda T similares a los que se observan en la isquemia cardiaca. El complejo QRS prolongado, el intervalo QT prolongado y las ondas T acuminadas o con inversión profunda son consecuencia de la hemorragia intracraneal. Se ha demostrado que después de una SAH, algunas veces se desarrollan lesiones estructurales del miocardio generadas por las catecolaminas circulantes, lo cual ocasiona una miocardiopatía reversible suficiente para causar un estado de choque o insuficiencia cardiaca congestiva. La ecocardiografía revela una imagen de anomalías regionales en el movimiento de la pared que siguen la distribución de los nervios simpáticos más que las arterias coronarias principales y que no afecta relativamente el ápice de la pared ventricular. Los nervios simpáticos en sí al parecer se lesionan por la toxicidad directa de la liberación excesiva de catecolaminas. Es común una elevación asintomática en las concentraciones de troponina. Rara vez se observan arritmias ventriculares graves en el paciente hospitalizado.

TRATAMIENTO HEMORRAGIA SUBARACNOIDEA

La reparación precoz de un aneurisma evita su ruptura y permite la aplicación inocua de técnicas que mejoran la irrigación (p. ej., hipertensión inducida) en caso de un vasoespasmo sintomático. El neurocirujano puede "engrapar" el aneurisma o bien el cirujano endovascular "coloca espirales". En la reparación quirúrgica se coloca una grapa de metal a través del cuello del aneurisma, con lo que se elimina de inmediato el riesgo de otra hemorragia. Para este método es necesario realizar una craneotomía y retracción del cerebro, que se acompañan de morbilidad neurológica. En las técnicas endovasculares se colocan pequeñas espirales de platino, o algún otro material embólico dentro del aneurisma a través de un catéter que se introduce desde la arteria femoral. El aneurisma se llena bien para facilitar la trombosis y con el tiempo se forma una pared que lo separa de la circulación (**fig. 330-7*D***). Existen dos estudios clínicos prospectivos con asignación al azar de cirugía frente al tratamiento endovascular de los aneurismas rotos: el primero fue el *International Subarachnoid Aneurysm Trial* (ISAT), que se interrumpió cuando 24% de los pacientes tratados por medio de cirugía endovascular había muerto o eran dependientes un año después frente a 31% de los pacientes tratados con cirugía, con una reducción relativa significativa de 23%. Después de cinco años, el riesgo de morir era menor en el grupo endovascular, pero la proporción de sobrevivientes independientes era igual en ambos grupos. El riesgo de una nueva hemorragia era reducido, pero más frecuente en el grupo endovascular. Estos resultados que se inclinan por el tratamiento endovascular a un año, fueron confirmados en otro estudio clínico, pero las diferencias en cuanto al desenlace funcional ya no fueron significativas a tres años. Algunos aneurismas tienen una morfología que no se puede corregir con tratamiento endovascular, por lo que la cirugía sigue siendo una opción terapéutica importante. Es probable que los centros que combinan la experiencia endovascular y la neuroquirúrgica ofrezcan los mejores resultados; hay datos confiables indicativos de que los centros especializados en tratamiento de aneurismas tienen mejores tasas de mortalidad.

El tratamiento médico de la SAH consiste en proteger las vías respiratorias, normalizar la presión arterial antes y después de corregir el aneurisma, evitar una hemorragia nueva antes del tratamiento, eliminar el vasoespasmo, tratar la hidrocefalia, combatir la hiponatremia, limitar los traumatismos cerebrales secundarios y evitar las embolias pulmonares.

Después de la rotura de un aneurisma, quizás se desarrolle hipertensión intracraneal como consecuencia de la sangre acumulada en el espacio subaracnoideo o el parénquima cerebral, por una hidrocefalia aguda o por la pérdida de la autorregulación vascular. Los pacientes estuporosos se someterán a ventriculostomía de urgencia para medir la ICP y tratar la hipertensión intracraneal a fin de evitar la isquemia cerebral. Pueden emplearse también, si son necesarios, los tratamien-

tos dirigidos a combatir la hipertensión intracraneal, como la osmoterapia o la sedación. La ICP alta que no responde al tratamiento es un signo de mal pronóstico.

Antes de llevar a cabo el tratamiento definitivo de un aneurisma roto, es necesario mantener una presión de perfusión cerebral adecuada, con lo cual se evita la elevación excesiva de la presión arterial. En el paciente alerta vale la pena reducir la presión sistólica por debajo de 160 mmHg con nicardipina, labetalol o esmolol. Si el nivel del estado de conciencia es reducido, se mide la IPC por medio de la presión de perfusión cerebral ideal de 60 a 70 mmHg. En caso de cefalea o cervicalgia intensa, se receta sedación leve y analgésicos. Es importante evitar la sedación extrema puesto que ésta eclipsa la posibilidad de detectar cambios clínicos en el estado neurológico. También es necesario asegurar una buena hidratación, puesto que la hipovolemia predispone a la isquemia cerebral.

Las convulsiones son infrecuentes en etapas iniciales de la rotura aneurismática. Es probable que los temblores, sacudidas y postura en extensión que a menudo acompañan la pérdida del estado de conciencia en la SAH se deban al aumento súbito de la ICP, no a una convulsión. Sin embargo, a veces se usan anticonvulsivos profilácticos, ya que en teoría una convulsión podría causar una nueva hemorragia.

Los glucocorticoides son útiles para reducir la cefalea y el dolor de cuello consecutivos a la irritación que provoca la sangre en el espacio subaracnoideo. No se ha confirmado si reducen el edema cerebral, si tienen una función neuroprotectora o si disminuyen la lesión vascular, por lo cual no se recomienda su uso sistemático.

Los antifibrinolíticos no se prescriben, pero pueden considerarse en pacientes en quienes el tratamiento del aneurisma no puede llevarse a cabo de inmediato. Estos fármacos reducen la frecuencia de nueva rotura aneurismática, pero aumentan la frecuencia de infarto cerebral tardío y trombosis venosa profunda (DVT, *deep vein thrombosis*). Varios estudios recientes sugieren que la aplicación más corta (hasta que el aneurisma se corrige o durante los primeros tres días) disminuye la rotura y es más inocua que lo que suponen los estudios preliminares en tratamientos más prolongados.

El vasoespasmo sigue siendo la causa principal de complicaciones y muerte después de una hemorragia subaracnoidea aneurismática. El tratamiento con nimodipina, antagonista de los conductos del calcio (60 mg por vía oral cada 4 h) mejora los resultados, quizás al evitar la lesión isquémica y no al reducir el peligro de vasoespasmo. Dicho fármaco provoca hipotensión pronunciada en algunos pacientes, que acentúa la isquemia cerebral en los individuos con vasoespasmo. Otro método terapéutico para el vasoespasmo cerebral sintomático es elevar la presión de riego cerebral, al incrementar la presión arterial media por administración de expansores de volumen plasmático y de vasopresores, casi siempre fenilefrina o noradrenalina. En muchos pacientes, el incremento de la presión de perfusión mejora los síntomas, aunque la presión arterial elevada conlleva el riesgo de provocar una nueva hemorragia en el caso de los aneurismas no tratados. El tratamiento con hipertensión provocada e hipervolemia casi siempre requiere vigilancia de las presiones arterial y venosa central; es mejor la infusión de vasopresores a través de un catéter venoso central. La expansión del volumen ayuda a evitar la hipotensión y aumenta el gasto cardiaco.

Si el vasoespasmo sintomático persiste pese al tratamiento médico correcto, se planteará la conveniencia de administrar papaverina intraarterial y de realizar una angioplastia intraarterial percutánea. Al parecer, la vasodilatación que ocurre después de la angioplastia es permanente, lo cual permite retirar antes el tratamiento hipertensivo. Los vasodilatadores (verapamilo y nicardipina) no duran más de 24 h; por ello, es probable que se necesiten tratamientos múltiples hasta la reabsorción de la sangre subaracnoidea. Aunque la papaverina intraarterial es un vasodilatador eficaz, hay evidencia de que puede ser neurotóxica, por lo cual casi nunca se usa.

La hidrocefalia aguda origina estupor o coma; algunas veces desaparece de manera espontánea, pero otras es necesario realizar un drenaje ventricular temporal. En caso de hidrocefalia crónica, el tratamiento más indicado es la colocación de una derivación ventricular.

La restricción libre de agua está contraindicada en los pacientes con SAH y riesgo de padecer vasoespasmo por el peligro de ocasionar hipovolemia e hipotensión, lo cual desencadenaría una isquemia cerebral. En muchos pacientes, la hiponatremia persiste a pesar de las soluciones parenterales utilizadas, como la solución salina fisiológica. La hiponatremia a menudo mejora con la ingestión de complementos de cloruro de sodio al mismo tiempo que la solución salina normal, pero en ocasiones es necesario administrar solución salina hipertónica. Es importante no corregir con demasiada celeridad la concentración de sodio en los pacientes con hiponatremia pronunciada de varios días de duración, por el peligro de originar una mielinólisis protuberancial central.

En todos los pacientes, se aplican medias de compresión neumática para evitar la embolia pulmonar. La heparina no fraccionada por vía subcutánea para la profilaxia de la trombosis venosa profunda puede iniciarse de inmediato después del tratamiento endovascular y a los pocos días después de la craneotomía y el grapado quirúrgico, lo cual es un auxiliar de utilidad para las medias de compresión neumática. El tratamiento de la embolia pulmonar depende de si se ha tratado el aneurisma y de si el paciente se sometió o no a una craneotomía. Está contraindicado el tratamiento anticoagulante general en pacientes con aneurismas rotos o no tratados y es una contraindicación relativa durante varios días después de craneotomía, ya que puede retrasar la trombosis de un aneurisma al cual se aplicó una espiral. En caso de DVT o PE en los primeros días después de la craneotomía, se contempla la posibilidad de colocar un filtro en la vena cava inferior para evitar más embolias pulmonares, aunque después de un tratamiento endovascular satisfactorio se prefiere la anticoagulación general con heparina.

SECCIÓN 4 URGENCIAS ONCOLÓGICAS

331 Urgencias oncológicas

Rasim Gucalp, Janice Dutcher

Las situaciones de urgencia que presentan los pacientes con cáncer pueden dividirse en tres grupos: compresión u obstrucción producida por una lesión que ocupa espacio, trastornos metabólicos u hormonales (síndromes paraneoplásicos, cap. 121) y complicaciones generadas por los efectos del tratamiento.

URGENCIAS ONCOLÓGICAS ESTRUCTURALES-OBSTRUCTIVAS

SÍNDROME DE LA VENA CAVA SUPERIOR

El síndrome de la vena cava superior (SVCS, *superior vena cava syndrome*) es un cuadro clínico que resulta de la obstrucción de la vena cava superior (SVC, *superior vena cava*) y que se manifiesta por una disminución intensa del retorno venoso procedente de la cabeza, el cuello y las extremidades superiores. Los tumores malignos, como el cáncer de pulmón, los linfomas y los tumores metastásicos, son causa de la mayor parte de los casos de SVCS. Con el uso creciente de dispositivos intravasculares (p. ej., catéteres permanentes para acceso venoso central, derivaciones de marcapasos-desfibrilador), la prevalencia de causas benignas de SVCS va en aumento, lo cual constituye al menos 40% de los casos. El cáncer pulmonar, sobre todo de los tipos microcítico y de células epidermoides, causa cerca de 85% de todos los casos de origen oncológico. En adultos jóvenes, el linfoma maligno es la principal fuente de SVCS. El linfoma de Hodgkin afecta el mediastino con mayor frecuencia que otros linfomas, pero rara vez origina SVCS. Cuando se identifica este síndrome en un varón joven con un tumor mediastínico, el diagnóstico diferencial es entre linfoma y tumor de células germinales mediastínico primario. Las metástasis mediastínicas, como las de carcinomas testicular y mamario, conforman un pequeño porcentaje de los casos. Otras causas incluyen tumores benignos, aneurisma aórtico, tiromegalia, trombosis y mediastinitis fibrosante por radiación previa, histoplasmosis o síndrome de Behçet. El SVCS como manifestación inicial del síndrome de Behçet puede ser resultado de la inflamación de la SVC debida a trombosis.

Por lo general, los pacientes con SVCS se presentan con aumento de volumen en el cuello y la cara (sobre todo alrededor de los ojos), disnea y

tos. Otros síntomas incluyen ronquera, edema lingual, cefalea, congestión nasal, epistaxis, hemoptisis, disfagia, dolor, mareo, síncope y letargo. La inclinación hacia delante y la posición en decúbito pueden agravar los síntomas. Los signos físicos característicos son dilatación de las venas cervicales; aumento en el número de venas colaterales en la pared anterior del tórax; cianosis; así como edema de la cara, las extremidades superiores y el pecho. La hinchazón y la plétora faciales muestran exacerbación típica en decúbito. Los casos más graves incluyen proptosis, edema lingual y laríngeo y obnubilación. El cuadro clínico es más ligero si la obstrucción se sitúa por arriba de la vena ácigos. Los síntomas casi siempre son progresivos, pero en algunos casos mejoran conforme se genera la circulación colateral.

Aunque los signos y los síntomas de edema cerebral y laríngeo son inusuales, se vinculan con un peor pronóstico y ameritan valoración urgente. Es más probable que las convulsiones se relacionen con metástasis cerebrales que con edema cerebral debido a la oclusión venosa. Los pacientes con cáncer pulmonar microcítico y SVCS tienen mayor incidencia de metástasis cerebrales que aquéllos sin este síndrome.

Los síntomas cardiorrespiratorios en reposo, en especial con cambios posturales, indican obstrucción notable respiratoria y vascular, así como reserva fisiológica limitada. Es posible que haya paro cardiaco o insuficiencia respiratoria, sobre todo en los enfermos que reciben sedantes o se someten a anestesia general.

En casos raros, surgen varices esofágicas; se trata de varices "hacia abajo", según el sentido del flujo sanguíneo cefálico a caudal (en contraste con las varices "hacia arriba" relacionadas con el flujo en sentido caudal a cefálico, debidas a hipertensión portal). Si la obstrucción de la SVC es proximal a la vena ácigos, las varices se producen a todo lo largo del esófago. La hemorragia por varices puede ser una complicación tardía del SVCS crónico.

La obstrucción de la vena cava superior puede originar edema en ambas mamas con aumento de volumen en ellas. La dilatación de una mama puede observarse como resultado de bloqueo de la vena axilar o subclavia.

El diagnóstico de SVCS es clínico. El dato radiográfico torácico más notable es el ensanchamiento del mediastino superior, más a menudo del lado derecho. Sólo existe derrame pleural en 25% de los casos, con frecuencia del lado derecho. La mayoría de estos derrames es de tipo exudativo, en ocasiones quiloso. Sin embargo, una radiografía de tórax normal sigue siendo compatible con el diagnóstico de este proceso si existen otros datos característicos de éste. La CT ofrece las imágenes anatómicas más fidedignas del mediastino. El diagnóstico de SVCS requiere el dato de una opacificación atenuada o nula de las estructuras venosas centrales junto a una abundante circulación venosa colateral. La MRI no tiene ventajas sobre la CT. Un médico experto puede recurrir a técnicas con penetración corporal, como la broncoscopia, la biopsia percutánea, la mediastinoscopia e incluso la toracotomía, sin gran riesgo de hemorragia. Se puede corroborar el diagnóstico de manera segura mediante aspiración con aguja guiada por ecografía endobronquial o esofágica. En los pacientes con diagnóstico previo de neoplasia maligna no suelen necesitarse técnicas diagnósticas minuciosas complementarias y puede emprenderse el tratamiento apropiado después de efectuar una CT torácica. Cuando no hay antecedentes de neoplasia maligna, una valoración es absolutamente necesaria para descartar las causas benignas de este síndrome, así como para confirmar un diagnóstico específico que permita aplicar el tratamiento apropiado.

TRATAMIENTO SÍNDROME DE LA VENA CAVA SUPERIOR

La obstrucción de la tráquea es la única complicación capaz de poner en peligro la vida cuando hay una tumefacción o tumor en el mediastino superior. Toda obstrucción de las vías respiratorias altas necesita tratamiento urgente. Los diuréticos, aunados a una alimentación con poca sal, la elevación de la cabeza y el oxígeno pueden aliviar los síntomas de forma transitoria. Los glucocorticoides quizá sean útiles para disminuir el volumen de las masas del linfoma, pero no lo son en los casos de cáncer pulmonar.

La radioterapia es el tratamiento básico en el SVCS debido a un cáncer pulmonar no microcítico y a otros tumores sólidos metastásicos. La quimioterapia resulta eficaz cuando el tumor de base del SVCS es carcinoma pulmonar microcítico, linfoma o tumor de células germinales. Después del tratamiento inicial, en 10 a 30% de los pacientes se produce recurrencia del SVCS; esto puede paliarse con el empleo de endoprótesis intravasculares autoexpandibles **(fig. 331-1)**. En ocasiones, los pacientes con síntomas intensos necesitan la colocación inmediata de endoprótesis; sin embargo, un incremento rápido del retorno venoso tras la colocación de la endoprótesis tal vez desencadene insuficiencia cardiaca y edema pulmonar. Otras complicaciones de este procedimiento incluyen hematoma en el sitio de inserción, perforación de SVC, desplazamiento de la endoprótesis que termina en el ventrículo derecho, fractura del dispositivo y embolia pulmonar. Con la cirugía se obtiene alivio inmediato en pacientes con un cuadro benigno de origen.

La mayoría de los pacientes mejora, aunque esto puede deberse a la presencia de una circulación colateral suficiente. La mortalidad vinculada al SVCS no depende de la obstrucción de la cava, sino de la causa subyacente.

SÍNDROME DE VENA CAVA SUPERIOR Y CATÉTERES VENOSOS CENTRALES EN ADULTOS

El empleo prolongado de catéteres venosos centrales se ha convertido en una práctica médica habitual en los pacientes con cáncer. Esto puede dar lugar a una trombosis de los grandes vasos. En tales casos, la retirada del catéter debe combinarse con un tratamiento anticoagulante para evitar las embolias. En estas circunstancias, si se diagnostica de forma inmediata un SVCS, es posible tratarlo de manera adecuada con fibrinolíticos sin necesidad de retirar el catéter. No se recomienda el uso habitual de dosis bajas de warfarina o heparina de bajo peso molecular para evitar la trombosis relacionada con los catéteres permanentes para acceso venoso central en pacientes con cáncer.

DERRAME Y TAPONAMIENTO PERICÁRDICOS

Se encuentran procesos pericárdicos malignos en 5 a 10% de las necropsias de los individuos con cáncer, sobre todo en el cáncer de pulmón y de mama, las leucemias y los linfomas. Sin embargo, el taponamiento cardiaco es raro como primera manifestación de una neoplasia extratorácica. En 50% de los pacientes con cáncer y síntomas de afección pericárdica, la causa no es maligna, pero puede relacionarse con radiación, pericarditis inducida por fármacos, hipotiroidismo, pericarditis idiopática, infecciones o enfermedades autoinmunitarias. Se han descrito dos clases de pericarditis por radiación: una modalidad inflamatoria aguda con derrame, que se presenta en los meses siguientes a la radiación y que suele desaparecer de manera espontánea, así como una pericarditis crónica con derrame, la cual quizá se manifieste hasta 20 años después de la radioterapia y que conlleva engrosamiento pericárdico.

La mayoría de los pacientes con metástasis pericárdicas no tiene síntomas, pero cuando éstos se presentan los más frecuentes son: disnea, tos, dolor precordial, ortopnea y debilidad. Los signos exploratorios más habituales son: derrame pleural, taquicardia sinusal, distensión de las venas yugulares, hepatomegalia, edema periférico y cianosis. En la afección no maligna del pericardio, son menos habituales ciertos datos de valor diagnóstico relativamente específico, como el pulso paradójico, tonos cardiacos apagados, pulso alternante (ondas pulsátiles cuya amplitud varía entre un máximo y un mínimo en latidos consecutivos) y un frote pericárdico. En la radiografía de tórax y en el electrocardiograma (ECG), se descubren alteraciones en 90% de los casos, pero 50% de las veces son inespecíficas. La técnica diagnóstica más útil es la ecocardiografía. El líquido pericárdico puede ser seroso, serosanguinolento o hemorrágico y el estudio citológico del mismo proporciona el diagnóstico en la mayoría de los pacientes. Las mediciones de marcadores tumorales en el líquido pericárdico no son útiles en el diagnóstico de metástasis en dicho líquido. Por medio de la pericardioscopia (no disponible de manera general) con toma de material de biopsia en puntos específicos del pericardio y el epicardio, se puede diferenciar la afectación neoplásica y la benigna del pericardio. La mejor confirmación diagnóstica se logra con la combinación de citología, biopsia de pericardio y epicardio, y pericardioscopia guiada. Los signos de la CT, como el engrosamiento irregular del pericardio y la linfadenopatía mediastínica, indican que se trata de un derrame pericárdico canceroso. Los sujetos con cáncer y derrame pericárdico que muestra células neoplásicas en el estudio citológico tienen una supervivencia muy corta, cercana a las siete semanas.

TRATAMIENTO DERRAME/TAPONAMIENTO PERICÁRDICO

Tratamientos eficaces son la pericardiocentesis con introducción de fármacos esclerosantes o sin ellos, la creación de una comunicación pericárdica, la pericardiectomía, la radiación del corazón, o la quimioterapia sistémica. El taponamiento pericárdico agudo con inestabilidad hemodinámica que puede ser mortal obliga al drenaje inmediato del líquido, problema que puede resolverse a muy corto plazo con la pericardiocentesis. La cifra de recidiva después de drenaje percutáneo con

A

B

C

FIGURA 331-1. Síndrome de la vena cava superior (SVCS). ***A.*** Radiografías de tórax de un varón de 59 años de edad con SVCS recurrente producido por un carcinoma pulmonar no microcítico que muestra un tumor paratraqueal derecho con derrame pleural derecho. ***B.*** Tomografía computarizada del mismo paciente que muestra la obstrucción de la vena cava superior (SVC) con trombosis (***flecha***) causada por el cáncer de pulmón (***cuadro negro***), así como las colaterales (***puntas de flecha***). ***C.*** Angioplastia con globo (***punta de flecha***) con endoprótesis de pared (***flecha***) en el mismo paciente.

catéter se acerca al 20%. La escleroterapia (administración de bleomicina, mitomicina C o tetraciclina en el pericardio) puede disminuir la recidiva. Como otra posibilidad, se puede realizar en 45 min bajo anestesia local la pericardiotomía subxifoidea. La penetración pericárdica por toracoscopia se utiliza cuando existen causas benignas; sin embargo, 60% de los derrames malignos reaparece después de esta técnica. En un subgrupo de pacientes, como aspecto paradójico, el drenaje del derrame pericárdico siguió al empeoramiento de la inestabilidad hemodinámica. Tal situación, llamada "síndrome posoperatorio de bajo gasto cardiaco", se desarrolló incluso en 10% de personas en quienes se practicó drenaje quirúrgico, lo cual conllevó acortamiento de la supervivencia.

OBSTRUCCIÓN INTESTINAL

La obstrucción intestinal y su recurrencia, constituyen problemas frecuentes en personas con cáncer avanzado, en particular en el carcinoma colorrectal o el ovárico. Sin embargo, otras neoplasias como las pulmonares o mamarias y el melanoma, envían metástasis al interior del abdomen, lo que origina obstrucción intestinal. Las metástasis provenientes de neoplasias colorrectal, ovárica, pancreática, gástrica y a veces de la mama, originan carcinomatosis peritoneal, con infiltración del epiplón en la superficie peritoneal, lo cual limita la motilidad de intestinos. Por lo general, la obstrucción ocurre en múltiples sitios en la carcinomatosis peritoneal. El melanoma afecta de preferencia el intestino delgado; la implicación puede ser aislada y la ablación del segmento afectado tal vez prolongue la supervivencia. La pseudoobstrucción intestinal se debe a la infiltración del mesenterio o de la musculatura intestinal por el tumor, a la afectación del plexo celiaco o a una neuropatía paraneoplásica en los pacientes con cáncer pulmonar microcítico. La neuropatía paraneoplásica se vincula con anticuerpos IgG que reaccionan con las neuronas en los plexos mientéricos y de la submucosa del yeyuno y el estómago. El cáncer de ovario puede dar lugar a una auténtica obstrucción de la luz o a una pseudoobstrucción secundaria a la invasión de toda la circunferencia de un segmento del intestino, que actúa al impedir el avance de las contracciones peristálticas.

La obstrucción suele comenzar de manera insidiosa. El síntoma más frecuente es el dolor, por lo común de tipo cólico. También puede haber dolor producido por la distensión abdominal, las masas tumorales o la hepatomegalia. El vómito quizá sea intermitente o continuo. Los pacientes con obstrucción completa suelen tener estreñimiento. La exploración física a veces muestra distensión con timpanismo, ascitis, peristaltismo visible, ruidos de tono agudo y masas tumorales. En las radiografías simples de abdomen en bipedestación, es posible observar múltiples niveles hidroaéreos y dilataciones del intestino delgado o del grueso. Se considera como urgencia quirúrgica, una dilatación aguda del ciego >12 a 14 cm, dadas las grandes posibilidades de que sufra una rotura. La CT es útil para definir la magnitud de la enfermedad y la naturaleza exacta de la obstrucción, y diferenciar las causas benignas y malignas, en individuos sometidos a intervenciones quirúrgicas contra cánceres. La obstrucción de origen canceroso se denota por una masa en el sitio de la obstrucción o de la cirugía previa, adenopatía o una zona de transición repentina y engrosamiento irregular del intestino en el sitio de la obstrucción. Hay mayor posibilidad de que la obstrucción sea benigna cuando la CT indique cambios en vasos mesentéricos, un gran volumen de líquido de ascitis y una zona de transición uniforme, así como engrosamiento uniforme del intestino en el sitio de la obstrucción. En pacientes de difícil diagnóstico con síntomas obstructivos, en particular la obstrucción bien definida del intestino delgado (SBO, *low-grade small-bowel obstruction*), la enteroclisis por CT permite confirmar el diagnóstico al señalar la distensión de las asas de intestino delgado. Con esta técnica, se administra el medio de contraste hidrosoluble a través de una sonda mesentérica al duodeno y a la zona proximal del intestino delgado para después realizar imágenes por CT. El pronóstico en el sujeto con cáncer que muestra obstrucción intestinal es insatisfactorio y la mediana de supervivencia es de tres a cuatro meses. Se sabe que 25 a 30% de los pacientes tendrá obstrucción intestinal por causas diferentes del cáncer. Una de las causas benignas comunes son las adherencias por cirugías previas. Otra causa reversible es el íleo adinámico inducido por alcaloides de la vinca, narcóticos y otros fármacos.

TRATAMIENTO OBSTRUCCIÓN INTESTINAL

El tratamiento de la obstrucción intestinal para personas con cánceres avanzados depende de la extensión y magnitud de la neoplasia primaria, las opciones de nuevo tratamiento antineoplásico, esperanza calculada de vida, estado funcional de grandes órganos y la magnitud de la obstrucción. El tratamiento inicial debe incluir la valoración quirúrgica. Con la cirugía no siempre se obtienen buenos resultados y puede originar mayores complicaciones, con un índice importante de mortalidad (10 a 20%). En algunos casos, es posible diagnosticar y tratar la

obstrucción intestinal cancerosa por medio de laparoscopia. Las endoprótesis metálicas autoexpansivas colocadas en el píloro, el duodeno, la zona proximal del yeyuno, el colon o el recto, pueden paliar síntomas de obstrucción en esos sitios, sin recurrir a cirugía mayor. Los pacientes en quienes el cáncer intraabdominal está en fase avanzada deben someterse a un ciclo a largo plazo de medidas conservadoras que incluyan descompresión nasogástrica. Otra opción para paliar la náusea y el vómito es la colocación de una sonda por gastrostomía quirúrgica o endoscópica percutánea llamada "gastrostomía por respiradero". El tratamiento a base de antieméticos, antiespasmódicos y analgésicos, permite que los pacientes permanezcan fuera del hospital. Con el octreótido se pueden aliviar síntomas obstructivos, aunque inhibe la secreción del tubo digestivo. Los glucocorticoides poseen efectos antiinflamatorios que son útiles a veces para la resolución de la obstrucción mencionada. También poseen efectos antieméticos.

OBSTRUCCIÓN URINARIA

Puede presentarse obstrucción urinaria en los pacientes con neoplasias malignas prostáticas y ginecológicas, en particular en el carcinoma de cuello uterino o en las metástasis de distinta procedencia, como los carcinomas de mama, estómago, pulmón, colon y páncreas y linfomas. La radioterapia de los tumores de la pelvis puede producir fibrosis seguida de obstrucción ureteral. La obstrucción del cuello de la vejiga suele deberse al cáncer prostático o del cuello uterino, y puede ocasionar hidronefrosis bilateral seguida de insuficiencia renal.

El dolor en un flanco abdominal es el síntoma más frecuente. La infección persistente de las vías urinarias, una proteinuria prolongada o una hematuria en un paciente con cáncer deben hacer que el médico sospeche la posibilidad de una obstrucción ureteral. Puede haber anuria completa, la cual alterna con poliuria o la una y la otra. Si la concentración sérica de creatinina se eleva de un modo lento pero continuo, es preciso valorar de inmediato al paciente. El método más inocuo y económico para diagnosticar una hidronefrosis es la exploración ecográfica de los riñones. La función de un riñón obstruido se puede analizar por medio de gammagrafía. En la CT es posible identificar el punto de obstrucción y también un tumor o adenopatía retroperitoneal.

TRATAMIENTO OBSTRUCCIÓN URINARIA

La obstrucción que conlleva dolor en el flanco, septicemia o formación de fístula, constituye indicación para la realización inmediata de una derivación paliativa del flujo de orina. Cabe colocar, bajo anestesia local, endoprótesis internas en los uréteres. La nefrostomía percutánea constituye otra opción para el drenaje. La práctica de una nefrostomía se acompaña de una cifra importante de pielonefritis. En el caso de obstrucción del cuello vesical por cáncer cabe recurrir a la cistostomía suprapúbica para drenaje de orina. Es importante comparar la realización de una intervención intensiva con métodos penetrantes para mejorar la obstrucción, con la posibilidad de una respuesta antitumoral y valorar la capacidad de revertir la insuficiencia renal.

OBSTRUCCIÓN BILIAR MALIGNA

Este problema clínico frecuente puede deberse a un carcinoma primario del páncreas, la ampolla de Vater, las vías biliares o el hígado, o a metástasis ganglionares periductales o implantes metastásicos en el parénquima hepático. Los tumores metastásicos que producen obstrucción biliar con mayor frecuencia son los de estómago, colon, mama y pulmón. Los síntomas habituales abarcan ictericia, heces poco pigmentadas, orina oscura, prurito y pérdida de peso por malabsorción. Es inusual que la obstrucción biliar maligna origine dolor e infección secundaria. Se puede descubrir la ubicación y la naturaleza de la obstrucción biliar mediante ecografía, CT o colangiografía percutánea transhepática o endoscópica retrógrada.

TRATAMIENTO OBSTRUCCIÓN BILIAR MALIGNA

Sólo está indicada una intervención paliativa en los pacientes con prurito incapacitante resistente al tratamiento médico, con malabsorción grave o con una infección. La obstrucción se puede aliviar al colocar una endoprótesis bajo control radiográfico, mediante una derivación quirúrgica o por medio de radioterapia con o sin quimioterapia. El método elegido debe basarse en la localización de la obstrucción (proximal o distal), la clase de tumor (radiosensible, quimiosensible o ni una ni otra cosa) y el estado general del paciente. Si no hay prurito, la obstrucción biliar puede ser una causa de muerte en gran parte asintomática.

COMPRESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL

La compresión maligna de médula espinal (MSCC, *malignant spinal cord compression*) se define como una compresión de la médula espinal o de la cauda equina o de ambas a la vez, por una masa tumoral extradural. El dato radiográfico mínimo de una compresión medular es la hendidura de la duramadre a la altura del área donde se generan las manifestaciones clínicas. La compresión de la médula espinal se presenta en 5 a 10% de los pacientes con cáncer. El tumor epidural es la primera manifestación de cáncer en cerca de 10% de los casos. El cáncer subyacente suele identificarse durante la valoración inicial; el cáncer pulmonar es la causa más común de compresión maligna de médula espinal.

Las metástasis tumorales afectan la columna vertebral con mayor frecuencia que otras partes del esqueleto. Las principales neoplasias causales son el cáncer de pulmón, mama y próstata. El mieloma múltiple también tiene una alta incidencia de afección de la columna vertebral. Linfomas, melanoma, cáncer de células renales y tumores genitourinarios también generan compresión medular. La localización más frecuente es la región dorsal (70%), seguida de las vértebras lumbosacras (20%) y las cervicales (10%). En los pacientes con cánceres de mama y de próstata, es frecuente que haya focos metastásicos en muchos puntos de la columna. La lesión de la médula espinal se produce cuando las metástasis situadas en un cuerpo vertebral o un pedículo crecen y comprimen la duramadre subyacente. Otra causa de compresión medular es la propagación directa de una lesión paravertebral a través del agujero intervertebral. Estos casos suelen deberse a linfomas, mielomas o neoplasias pediátricas. Son raras las metástasis del parénquima medular originadas por diseminación hematógena. Es posible encontrar metástasis intramedulares en cáncer pulmonar, mamario, renal, melanoma y linfoma; a menudo se relacionan con metástasis cerebrales y enfermedad leptomeníngea.

Los tumores extradurales en expansión originan lesión por varios mecanismos. La obstrucción del plexo venoso epidural ocasiona edema. La producción local de citocinas inflamatorias intensifica el flujo de sangre y la formación de edema. La compresión aminora el flujo, con la consecuente isquemia. La producción de factor de crecimiento endotelial vascular se relaciona con hipoxia de la médula espinal y se ha implicado como una posible causa de daño después de una lesión de la médula espinal.

El primer síntoma que suelen presentar los pacientes con compresión de la médula espinal es un dolor espontáneo y provocado que se limita a la espalda, el cual se presenta por afectación de las vértebras generada por el tumor. El dolor suele preceder en días o meses al desarrollo de otros signos neurológicos. Se acentúa con los movimientos y la tos o el estornudo. Es posible distinguir el dolor de una discopatía porque empeora cuando el paciente se encuentra en decúbito. El dolor radicular es menos frecuente que el dolor limitado a la espalda y suele producirse más tarde. El dolor radicular de la región cervical o lumbosacra puede ser unilateral o bilateral. El dolor radicular debido a la compresión de las raíces dorsales suele ser bilateral y los pacientes lo describen como una sensación de opresión o constricción en banda o cinturón que rodea el tórax o el abdomen. En condiciones normales, el dolor radicular cervical se irradia hacia la extremidad superior; en la región lumbar, lo hace hacia las extremidades inferiores. Uno de los signos iniciales de la compresión medular puede ser el de *Lhermitte*, que es una sensación eléctrica o de hormigueo que recorre el dorso, los miembros superiores e inferiores, al flexionar o extender el cuello. La pérdida del control rectal o vesical tal vez sea el síntoma inicial, aunque suele desarrollarse en etapa tardía de la evolución clínica. Algunos pacientes ocasionales se presentan con ataxia de la marcha sin alteración motora ni sensitiva debido a la afectación del haz espinocerebeloso.

En la exploración física, el dolor desencadenado por la elevación de una extremidad inferior estirada, la flexión del cuello o la percusión de las vértebras puede ayudar a definir el nivel de la compresión medular. Los pacientes presentan falta de sensibilidad y parestesias en los miembros o el tronco. La pérdida de la sensibilidad al pinchazo es tan frecuente como la pérdida de la sensibilidad vibratoria o de posición. El límite superior de la zona de anestesia suele estar una o dos vértebras por debajo del lugar de la compresión. Los signos motores consisten en debilidad, espasticidad y dificultad para estirar los músculos. Un reflejo plantar en extensión indica una compresión importante. Los reflejos tendinosos profundos pueden hallarse exaltados. La pérdida de la fuerza y de la sensibilidad suelen preceder a los trastornos del esfínter. Los pacientes con padecimientos funcionales de la inervación autónoma a veces tienen disminución del tono del

esfínter anal y la sensibilidad perineal, así como distensión vesical. Si no hay reflejos bulbocavernoso o de cierre anal, se confirma la anomalía medular. En los casos dudosos, quizá resulte útil medir el volumen urinario residual después de la micción. Un volumen residual >150 mL sugiere un trastorno funcional de la vejiga. Los trastornos del sistema nervioso autónomo constituyen un factor pronóstico desfavorable. En los pacientes cuyos síntomas neurológicos empeoran de modo progresivo, hay que realizar exploraciones neurológicas frecuentes y aplicar pronto medidas terapéuticas. Otras enfermedades que pueden remedar la compresión de la médula son el colapso de vértebras osteoporóticas, discopatías, abscesos piógenos o tuberculosis vertebral, mielopatía por radiación, leptomeningitis neoplásica, tumores benignos, hematoma epidural y lipomatosis medular.

El *síndrome de cola de caballo* se caracteriza por lumbalgia, disminución de la sensación en la región de las nalgas; parte posterior y superior de los muslos; zona perineal en la distribución de "silla de montar"; disfunción rectal y vesical; impotencia sexual; arreflexia bulbocavernosa, rotuliana y aquiliana; así como grado variable de debilidad en las extremidades inferiores. Esto refleja compresión de las raíces nerviosas a medida que forman la cola de caballo después que salen de la médula espinal. La mayor parte de los tumores de la cola de caballo son primarios y nacen de la neuroglía de la vaina nerviosa; son muy raras las metástasis.

Los pacientes con diagnóstico de cáncer que presentan dolor de espalda deben valorarse a la brevedad posible en busca de compresión medular **(fig. 331-2)**. El tratamiento suele tener más éxito si se inicia cuando los pacientes pueden caminar y conservan todavía el control esfinteriano. Debe realizarse una exploración neurológica y obtenerse radiografías de la columna vertebral. Cuando se observa una compresión medular, se inicia la administración inmediata de dexametasona (6 mg por vía IV c/6 h).

La erosión de los pedículos (signo de "vértebra tuerta") es el primer dato radiográfico de tumor vertebral. Otras lesiones radiográficas son el aumento de la distancia entre los pedículos, las destrucciones de las vértebras, las lesiones líticas o escleróticas, los cuerpos vertebrales festoneados y el colapso de los cuerpos vertebrales. El aplastamiento vertebral no es un indicador fiel de la existencia de un tumor; cerca de 20% de los casos de compresión vertebral no se debe a un cáncer, en particular en personas de edad avanzada y posmenopáusicas. Además, las radiografías simples de columna vertebral de aspecto normal no excluyen un cáncer. No se conoce bien la utilidad de la gammagrafía ósea en el diagnóstico de una compresión medular; es un método sensible, pero menos específico que las radiografías de columna vertebral.

El procedimiento de elección es la MRI de la médula completa. En 25% de los sujetos con compresión medular, se identifican múltiples metástasis epidurales y su presencia influye en los planes terapéuticos. En las imágenes potenciadas en T1, se obtiene un buen contraste entre la médula, el líquido cefalorraquídeo y las lesiones extradurales. Gracias a su sensibilidad para demostrar la sustitución de la médula ósea por el tumor, la MRI permite comprobar qué partes de una vértebra están afectadas por el tumor. Estas imágenes también hacen posible observar las masas extradurales intrarraquídeas que comprimen la médula. Las imágenes potenciadas en T2 son más útiles para demostrar las lesiones intramedulares. La MRI con contraste de gadolinio puede ayudar a caracterizar y delimitar los tumores intramedulares. Se ha comprobado que la MRI es tan buena o mejor que la mielografía combinada con una CT posmielografía para diagnosticar las metástasis epidurales acompañadas de compresión medular. La mielografía debe usarse sólo cuando no se obtienen buenas MRI o es imposible llevar a cabo una MRI de inmediato. La CT combinada con la mielografía aumenta la detección de pequeñas zonas de destrucción medular.

En los pacientes con compresión de la médula espinal y un tumor primario desconocido, unas técnicas complementarias sencillas, como la radiografía de tórax, la mamografía, la medición del antígeno prostático específico y una CT abdominal, suelen descubrir la neoplasia causal.

TRATAMIENTO COMPRESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL

El tratamiento de los pacientes con compresión de la médula espinal tiene como finalidad aliviar el dolor y recuperar la función neurológica (fig. 331-2). El tratamiento de MSCC obliga a seguir una estrategia multidisciplinaria.

El tratamiento inicial más apropiado suele ser la radioterapia más glucocorticoides. Setenta y cinco por ciento de los pacientes tratados con ambos recursos conserva la ambulación, mientras que sólo 10% de quienes ya están parapléjicos volverá a caminar. Las indicaciones para efectuar una intervención quirúrgica incluyen una causa desconocida, el fracaso de la radioterapia, un tumor radiorresistente (p. ej., melanoma o carcinoma renal), una fractura o luxación patológica y los síntomas neurológicos que evolucionan de forma rápida. La laminectomía se lleva a cabo para el diagnóstico histológico y para resecar los depósitos epidurales situados en la parte posterior cuando no están afectados los cuerpos vertebrales. Dado que la mayor parte de los casos de compresión epidural de la médula espinal se debe a enfermedades extradurales

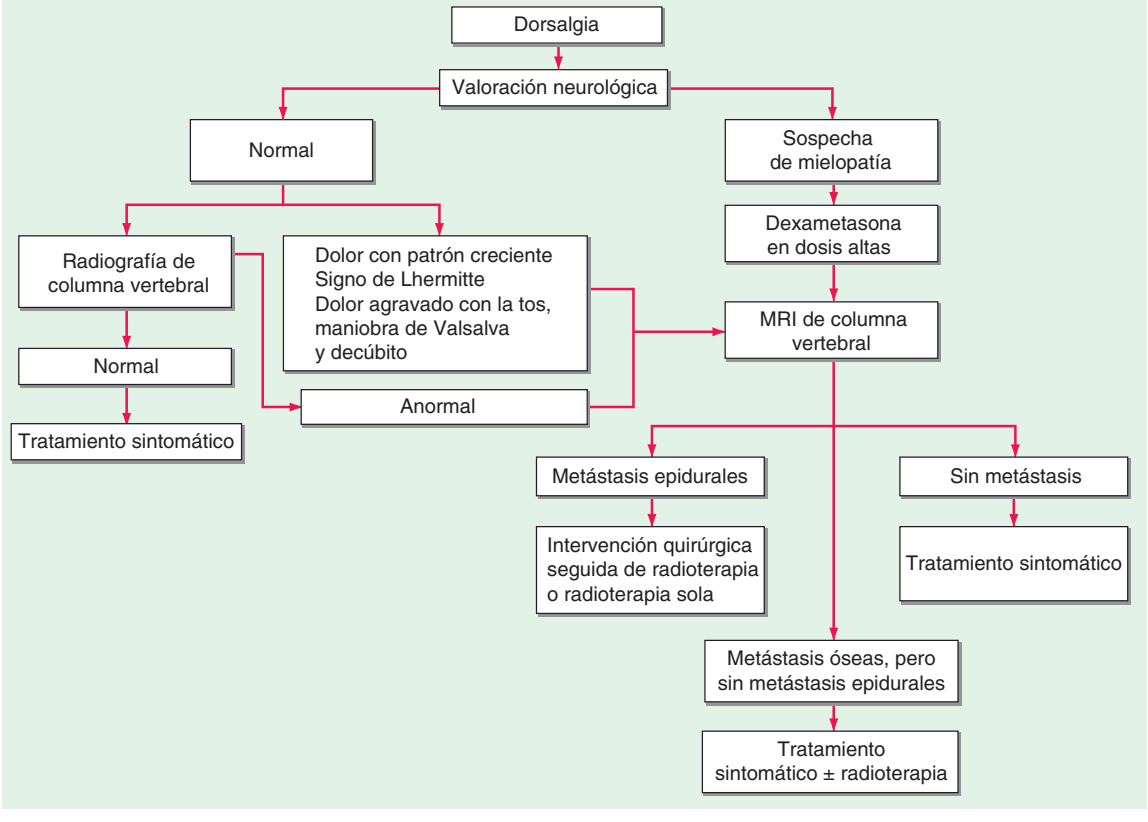


FIGURA 331-2. Tratamiento de pacientes con cáncer y dorsalgia.

anteriores o anterolaterales, la resección de la parte anterior del cuerpo vertebral junto con el tumor, seguida de estabilización de la columna vertebral, ha permitido lograr resultados satisfactorios. Un estudio con asignación al azar demostró que los sujetos que eran objeto de una intervención quirúrgica seguida de radioterapia (en un término de 14 días) retenían la capacidad para ambular por un periodo notablemente más prolongado que los tratados con radioterapia sola. Los sujetos atendidos mediante intervención quirúrgica también conservaron la continencia y la función neurológica por un periodo sumamente más prolongado que los sujetos del grupo que recibió radioterapia. La duración de la supervivencia no tuvo significancia diferente en los dos grupos, si bien se observó una tendencia hacia una supervivencia más prolongada en el grupo que recibió tratamiento quirúrgico. Se criticó en cierto grado el estudio por los resultados más desfavorables que los esperados en los individuos que no se sometieron a tratamiento quirúrgico. Los beneficios de la cirugía en comparación con la radioterapia disminuyen en pacientes que tienen más de 65 años de vida. Sin embargo, es necesario valorar al enfermo para practicar cirugía si hay una expectativa de vida de más de tres meses. La radioterapia corriente es útil, después de cirugía. La quimioterapia puede ser eficaz en personas con tumores quimiosensibles, sometidas a quimioterapia en la misma región y que no son elegibles para cirugía. Muchos de los sujetos con cáncer de próstata que desarrollan compresión medular, ya se han tratado con hormonoterapia. No obstante, para los varones que no han experimentado lo anterior, la privación de andrógeno se combina con cirugía y radioterapia. Los pacientes que en fecha previa recibieron radioterapia contra MSCC con progresión tumoral dentro del campo pueden tratarse con nueva radiación si no son elegibles para cirugía.

Los pacientes con tumores metastásicos vertebrales podrían beneficiarse con la vertebroplastia o la cifoplastia percutánea, inyección de cemento acrílico en una vértebra colapsada para estabilizar la fractura. Con frecuencia se logra paliar el dolor y se han observado efectos antitumorales locales. El escape de cemento puede causar síntomas en casi 10% de los sujetos. Los bisfosfonatos ayudan a evitar la compresión espinal en personas con anomalía ósea.

Las características histológicas del tumor constituyen un factor importante tanto para la recuperación como para la supervivencia. Un comienzo rápido y un avance acelerado son signos de mal pronóstico.

HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL

Alrededor de 25% de los pacientes con cáncer fallece por metástasis intracraneales. Los tumores malignos que más veces generan metástasis en el cerebro son los cánceres de pulmón y mama, así como el melanoma. Las metástasis cerebrales se dan sobre todo cuando el proceso tumoral está diseminado y es frecuente que causen síntomas importantes, incapacidad y muerte precoz. La presentación inicial de las metástasis cerebrales de un cáncer primario previamente desconocido es común. El cáncer pulmonar con mucha frecuencia es el tumor maligno primario. La CT de abdomen y tórax, y la MRI nuclear del cerebro como estudios diagnósticos iniciales, permiten identificar un sitio de biopsia en la mayoría de los pacientes.

Los signos y los síntomas de las metástasis cerebrales son similares a los de otras lesiones expansivas intracraneales: cefalea, náusea, vómito, cambios conductuales, convulsiones y trastornos neurológicos locales progresivos. En ocasiones, el comienzo es súbito, semejante a una apoplejía, con aparición repentina de cefaleas, náusea, vómito y signos de deficiencia neurológica. Este cuadro clínico suele deberse a las hemorragias en el interior de las metástasis. El melanoma, los tumores de células germinales y el cáncer renal tienen una incidencia particularmente alta de hemorragia intracraneal. La masa tumoral y el edema circundante pueden obstruir la circulación del líquido cefalorraquídeo y generar hidrocefalia. Los pacientes con hipertensión intracraneal quizá tengan edema de papila, con trastornos visuales y rigidez de nuca. Conforme el tumor se agranda, el tejido cerebral se desplaza a través de las aberturas craneales fijas, lo cual produce diversos síndromes de herniación.

La CT y la MRI son igual de valiosas para diagnosticar las metástasis cerebrales. Como técnica de detección selectiva, debe emplearse la CT con contraste. La CT puede mostrar las metástasis cerebrales bajo la forma de múltiples lesiones que captan medio de contraste, de tamaño variable, rodeadas por zonas bien diferenciadas que corresponden a edema. Si hay una sola lesión o si no hay metástasis visibles en la CT realzada con contraste, debe obtenerse una MRI cerebral. La MRI realzada con gadolinio es más sensible que la CT para descubrir lesiones pequeñas, en particular del tronco encefálico o del cerebelo.

Se ha informado hipertensión intracraneal ("pseudotumor cerebral") consecutiva al tratamiento con tretinoína.

TRATAMIENTO **HIPERTENSIÓN INTRACRANEAL**

La dexametasona es el mejor tratamiento inicial en todos los pacientes con síntomas de metástasis cerebrales. Cuando hay muchas lesiones, el paciente debe someterse a radiación cerebral total. A los individuos con una sola metástasis cuyo proceso tumoral extracraneal está controlado, se les puede extirpar quirúrgicamente la masa tumoral intracerebral y a continuación aplicar radioterapia holocraneal, en particular si tienen <60 años de edad. Los tumores radiorresistentes, si es posible, deben extirparse. La radiocirugía estereotáctica (SRS, *stereotactic radiosurgery*) se recomienda para sujetos que tienen un número escaso de metástasis cerebrales (una a cuatro), que tienen una forma estable de enfermedad sistémica u opciones razonables del tratamiento sistémico y en el caso de pacientes que también tienen un corto número de lesiones metastásicas en las que ha sido ineficaz la radioterapia de todo el cerebro. Con un bisturí gamma o un acelerador lineal, con los haces pequeños, múltiples y colimados de radiación ionizante es posible destruir las lesiones identificadas en MRI. Algunas personas con hipertensión intracraneal acompañada de hidrocefalia pueden beneficiarse de la colocación de una derivación. Si con medidas médicas no se revierte el deterioro neurológico, puede ser necesaria la ventriculotomía para extraer líquido cefalorraquídeo (LCR) o una craneotomía para extraer tumores o hematomas.

MENINGITIS NEOPLÁSICA

El tumor que afecta las leptomeninges es una complicación de las neoplasias primarias del sistema nervioso central (SNC) y tumores que envían metástasis a dicho sistema. Se calcula que su incidencia es de 3 a 8% de pacientes con cáncer. Las causas más comunes son melanoma, cáncer de mama y pulmón, linfoma (incluido el que se presenta en el sida) y la leucemia aguda. Las metástasis dentro del parénquima cerebral, sincrónicas se identifican en 11 a 31% de pacientes de meningitis neoplásicas. La siembra en leptomeninges es frecuente en quienes se extraerán las metástasis cerebrales, o en aquellos que reciben radioterapia estereotáctica por metástasis en el encéfalo.

Es frecuente que los enfermos acudan con signos y síntomas neurológicos multifocales, como cefalea, alteraciones de la marcha, trastornos mentales, náusea, vómito, convulsiones, dolor de espalda o radicular, así como debilidad de las extremidades. Los signos cutáneos comprenden parálisis de los pares craneales, debilidad de las extremidades, parestesia y disminución de los reflejos osteotendinosos.

El diagnóstico se realiza al demostrar la presencia de células malignas en el LCR; sin embargo, hasta 40% de los pacientes puede tener resultados negativos falsos en la citología. Casi siempre existe mayor concentración de proteínas en el LCR (con excepción de la leucemia de linfocitos T del adulto relacionada con virus linfotrópico de linfocitos T humanos de tipo 1 [HTLV-1, *human T-cell lymphotropic virus 1*]). En los pacientes con signos y síntomas neurológicos congruentes con una meningitis neoplásica con citología del LCR negativa, pero aumento de la concentración de proteínas en el LCR, se debe repetir la citología hasta tres veces antes de excluir el diagnóstico. Entre los signos de la MRI que señalan meningitis neoplásica están la intensificación de la imagen de las leptomeninges, del plano subependimario, de la duramadre o de los pares craneales, lesiones cerebrales superficiales; nódulos intradurales e hidrocefalia comunicante. Un componente necesario de la valoración de la meningitis neoplásica no leucémica es el estudio de la médula espinal por resonancia magnética, porque alrededor de 20% de los enfermos tiene anomalías medulares, como los nódulos intradurales con mayor contraste, que constituyen un signo diagnóstico de la afectación de las leptomeninges. Las lesiones de la cola de caballo son frecuentes, pero en cualquier punto pueden surgir lesiones en el conducto raquídeo. La utilidad de MRI en el diagnóstico de enfermedad leptomeníngea se limita a pacientes con cánceres hematopoyéticos. Los estudios de flujo de LCR con radionúclidos se encuentran alterados hasta en 70% de sujetos con trastornos, como meningitis neoplásica, obstrucción del infundíbulo ventricular, flujo alterado en el conducto raquídeo o disminución de la corriente en las convexidades de los hemisferios cerebrales y pueden afectar la distribución de antineoplásicos intratecales, con lo cual disminuye la eficacia de los mismos o incrementan sus reacciones tóxicas. La radioterapia puede corregir las alteraciones del flujo de LCR antes de utilizar la quimioterapia intratecal. La meningitis neoplásica también desencadena hipertensión intracraneal e hi-

drocefalia. La inserción de una derivación ventriculoperitoneal permite atenuar los síntomas en estos pacientes de manera eficaz.

El desarrollo de meningitis neoplásica se produce por lo general con un cáncer descontrolado fuera del SNC; así, el pronóstico es malo (mediana de supervivencia de 10 a 12 semanas). No obstante, el tratamiento de la meningitis neoplásica quizá tenga éxito para aliviar los síntomas y detener su extensión por el sistema nervioso central.

TRATAMIENTO **MENINGITIS NEOPLÁSICA**

Se administra quimioterapia intratecal, por lo general metotrexato, citarabina o tiotepa, a través de punción lumbar o de un depósito o reservorio intraventricular (de Ommaya). Un preparado de liberación prolongada de citarabina posee una semivida más prolongada y es más eficaz que los preparados habituales. De los tumores sólidos, el que mejor responde al tratamiento es el cáncer de mama. Los inhibidores de tirosina cinasa (TKI, *tyrosine-kinase inhibitors*) del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) pueden ser eficaces en individuos que tienen un cáncer diferente del microcítico pulmonar, con mutaciones del EGFR y afectación leptomeníngea. Los pacientes con meningitis neoplásica por una leucemia aguda o un linfoma pueden curarse de su enfermedad del SNC si es posible eliminar la enfermedad general.

CONVULSIONES

Las convulsiones de los pacientes con cáncer tal vez se deban al propio tumor, trastornos metabólicos, lesiones por radiación, infartos cerebrales, encefalopatías relacionadas con la quimioterapia o infecciones del SNC. El desarrollo de metástasis en este último es la causa más frecuente de convulsiones en los pacientes con cáncer. Sin embargo, las convulsiones se observan con mayor frecuencia en el caso de los tumores encefálicos primarios que en el de lesiones metastásicas en el encéfalo. En 6 a 29% de los pacientes, las convulsiones son el primer síntoma de una metástasis cerebral. Alrededor de 10% de los sujetos con metástasis del SNC acaba por presentar convulsiones. Los tumores que afectan los lóbulos frontal, temporal y parietal causan convulsiones con mayor frecuencia que las lesiones occipitales. La presencia de tumores frontales genera convulsiones precoces y la presencia de síntomas hemisféricos aumenta el riesgo de convulsiones. Las convulsiones precoces y tardías son infrecuentes en personas con lesiones en la fosa posterior y en la silla turca; son habituales en aquellos con metástasis de melanoma en el SNC y tumores cerebrales primarios bien diferenciados. En casos muy raros, los fármacos citotóxicos, como etopósido, busulfán, ifosfamida y clorambucilo, causan convulsiones. Otra causa de esto relacionada con el tratamiento farmacológico es el síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (RPLS, *reversible posterior leukoencephalopathy syndrome*). Este síndrome en contadas ocasiones se produce por la administración de cisplatino, 5-fluorouracilo, bleomicina, vinblastina, vincristina, etopósido, paclitaxel, ifosfamida, ciclofosfamida, doxorrubicina, citarabina, metotrexato, oxaliplatino, ciclosporina, tacrolimús e inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular como bevacizumab, aflibercept, sunitinib, sorafenib, pazopanib y axitinib. El RPLS ocurre en pacientes que se someten a alotrasplante de células madre o trasplante de órgano sólido. El RPLS se caracteriza por cefalea, alteración del conocimiento, convulsiones generalizadas, perturbaciones de la vista, hipertensión y edema angiógeno de la sustancia blanca cerebral posterior, identificado por CT/MRI. Las convulsiones pueden comenzar en forma focal, pero de manera típica son generalizadas.

TRATAMIENTO **CONVULSIONES**

Las personas en quienes se ha demostrado la existencia de convulsiones por metástasis en SNC deben recibir anticonvulsivos como el difenilhidantoinato o el levetiracetam, y de no ser eficaces, se puede agregar ácido valproico. No se recomienda usar los anticonvulsivos con fin profiláctico. Después de craneotomía es importante interrumpir el uso de antiepilépticos profilácticos durante la primera semana después de la cirugía. Casi todos los antiepilépticos, incluido el difenilhidantoinato, inducen la actividad del citocromo P450 (CYP450) que altera el metabolismo de muchos antineoplásicos como irinotecán, taxanos y etopósidos, además de fármacos con acción molecular, como imatinib, gefitinib, erlotinib, tipifarnib, sorafenib, sunitinib, temsirolimús, everolimús y vemurafenib. El levetiracetam y el topiramato son anticonvulsivos que no se metabolizan en el sistema CYP450 del hígado y no alteran el metabolismo de antineoplásicos, razón por la cual se han vuelto los fármacos de elección. El control de las convulsiones puede mejorar con la ablación quirúrgica y otros tratamientos antitumorales como la radioterapia y la quimioterapia.

LEUCOSTASIS PULMONAR E INTRACEREBRAL

La hiperleucocitosis y el síndrome de leucostasis relacionada, constituyen una complicación que puede ser mortal de la leucemia aguda (en particular la mieloide) y se desarrollan en ocasiones cuando el recuento de blastocitos periféricos >100 000 células/mL. La frecuencia de hiperleucocitosis es de 5 a 13% en la leucemia mieloide aguda (AML, *acute myelocytic leukemia*) y de 10 a 30% en la leucemia linfoide aguda; sin embargo, la leucostasis es rara en la leucemia linfoide. Como el recuento tan grande de blastos aumenta la viscosidad de la sangre, el torrente sanguíneo se lentifica por la presencia de cúmulos de células tumorales, y las células leucémicas mieloides primitivas pueden invadir el endotelio y originar hemorragias. El encéfalo y los pulmones son los órganos más afectados. Las personas con leucostasis encefálica pueden mostrar estupor, cefalea, mareos, acúfenos, alteraciones de la vista, confusión, coma y muerte repentina. En la exploración se identifican a veces papiledema, distensión de la vena retiniana, hemorragias en retina y deficiencia focal. La aplicación de 600 cGy de radiación a todo el cerebro protege de tal complicación, para después emprender con rapidez el tratamiento antileucémico. Con 3 a 5 g de hidroxiurea se aminora de forma oportuna el recuento elevado de blastocitos, mientras el diagnóstico exacto se realiza. La leucostasis pulmonar puede presentarse por medio de insuficiencia respiratoria e hipoxemia, y evolucionar a insuficiencia respiratoria. Los signos en la radiografía de tórax pueden ser normales, pero por lo común se producen infiltrados intersticiales o alveolares. La hiperleucocitosis rara vez ocasiona isquemia aguda de extremidad inferior, trombosis de vena renal, isquemia del miocardio, obstrucción intestinal y priapismo. Los resultados de la gasometría arterial deben interpretarse con cautela. El consumo rápido del oxígeno plasmático por el número tan elevado de leucocitos puede ocasionar un resultado bajo falso de la presión arterial de oxígeno. La oximetría del pulso es la forma más precisa para valorar la oxigenación en pacientes con hiperleucocitosis. La leucoféresis ayuda a disminuir la cantidad de blastocitos circulantes. El tratamiento de la leucemia puede producir hemorragia pulmonar por lisis de los blastocitos en los pulmones, lo que se conoce como *neumopatía por lisis de células leucémicas*. La disminución del volumen intravascular y las transfusiones sanguíneas innecesarias aumentan la viscosidad sanguínea y agravan el síndrome de leucostasis. Muy raras veces este trastorno es una característica de los recuentos elevados de leucocitos relacionados con leucemia linfoide crónica o mieloide crónica.

Cuando la leucemia promielocítica aguda se trata con fármacos que inducen la diferenciación, como la tretinoína y el trióxido de arsénico, puede haber leucostasis cerebral o pulmonar si las células tumorales se diferencian en neutrófilos maduros. Esta complicación puede evitarse casi siempre si se usa quimioterapia citotóxica junto con los inductores de la diferenciación.

HEMOPTISIS

La hemoptisis puede ser consecuencia de trastornos no malignos, pero el cáncer pulmonar produce un alto porcentaje de los casos. Hasta 20% de los pacientes con cáncer pulmonar tiene hemoptisis en algún momento de la evolución. Las metástasis endobronquiales de tumores carcinoides, cáncer mamario, cáncer de colon, cáncer renal y melanoma también originan hemoptisis. A menudo es difícil calcular el volumen de la hemorragia. La hemoptisis masiva se define por la pérdida >200 a 600 mL de sangre en 24 h. Sin embargo, toda hemoptisis habrá de considerarse masiva si pone en riesgo la vida del paciente. Cuando ocurre dificultad respiratoria, se tratará de manera urgente la hemoptisis. Las prioridades iniciales estriban en mantener la vía respiratoria permeable, optimizar la oxigenación y estabilizar el estado hemodinámico. Si se conoce el lado de la hemorragia habrá que colocar al paciente en decúbito lateral, de modo que el punto hemorrágico quede en plano inferior para evitar la aspiración en el pulmón indemne; se administrará oxígeno complementario. Si persiste la hemorragia de forma considerable o hay obstrucción de la ventilación, habrá que intubar al paciente y realizar broncoscopia con suma urgencia. En caso de detectar el sitio hemorrágico, se emprenderá un método quirúrgico definitivo o se tratará la lesión con un láser de neodimio-itrio-aluminio-granate (Nd:YAG): *neodymium:yttrium-aluminum-garnet*, coagulación de plasma de argón o electrocauterio. En pacientes estables, la angiografía con CT y multidetector definen las arterias bronquiales y extrabronquiales sistémicas, con lo que se identifica el origen de la hemorragia y las alteraciones primarias, con gran sensibilidad. La hemoptisis masiva por lo común proviene de la circulación

bronquial a gran presión. Como método definido de primera línea para corregir la hemoptisis se considera a la embolización de la arteria bronquial, con lo que se puede controlar la hemorragia intensa en 75 a 90% de los pacientes, lo cual permite la realización inocua de una técnica quirúrgica definitiva.

La embolización sin cirugía definitiva se relaciona con recidiva de la crisis hemorrágica en 20 a 50% de los pacientes. La hemoptisis recidivante por lo común reacciona con un segundo método de embolización. Después de dicho procedimiento, a veces surge un síndrome caracterizado por dolor pleurítico, fiebre, disfagia y leucocitosis, que dura cinco a siete días y muestra resolución con medidas sintomáticas. Las complicaciones raras incluyen la necrosis de pared de bronquios o esófago, el infarto de miocardio y el infarto de médula espinal. La cirugía como una estrategia de salvamento está indicada después de ineficacia de la embolización, y conlleva una mayor cifra de supervivencia si se realiza en una situación no urgente.

La hemorragia pulmonar con hemoptisis o sin ella en caso de cánceres hematológicos suele vincularse con infecciones micóticas, en particular con especies de *Aspergillu* sp. Una vez que muestra resolución la granulocitopenia, los infiltrados pulmonares en la aspergilosis pueden ocasionar cavidades y también hemoptisis masiva. Es necesario corregir la trombocitopenia y los defectos de coagulación, en la medida de lo posible. Se recomienda la valoración quirúrgica para personas con lesiones cavitadas por aspergilosis.

El bevacizumab, anticuerpo contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor)* que inhibe la angiogénesis, se ha vinculado con hemoptisis mortal en personas que tienen cáncer pulmonar no microcítico, particularmente con estructura de células pavimentosas. Los pacientes de cáncer pulmonar no microcítico y lesiones cavitadas o que con anterioridad tuvieron hemoptisis (≥2.5 mL) en los últimos 90 días, están expuestos a un mayor riesgo de hemorragia pulmonar.

OBSTRUCCIÓN DE VÍAS RESPIRATORIAS

El término *obstrucción de vías respiratorias* se refiere al bloqueo a nivel de bronquios principales o por arriba de los mismos. Puede ser consecuencia de la proliferación neoplásica intraluminal o de compresión extrínseca de las vías mencionadas. La causa más común de obstrucción cancerosa de la zona alta de las vías respiratorias es la invasión de un tumor primario vecino, muy a menudo cáncer de pulmón, seguido en frecuencia por cánceres de esófago, tiroides y mediastino, incluidos los linfomas. Los tumores primarios extratorácicos como los riñones, colon o mama originan obstrucción de vías respiratorias, por metástasis en ganglios linfáticos endobronquiales, mediastínicos o de ambos sitios. El cuadro inicial incluye disnea, hemoptisis, estridores, sibilancias, tos resistente, neumonía posobstructiva o ronquera. Por medio de radiografías de tórax se demuestran lesiones obstructivas. Las CT indican la extensión del tumor. Se puede tener alivio temporal con oxígeno humidificado y frío, glucocorticoides y ventilación con una muestra de helio y oxígeno (Heliox). Si la obstrucción está situada en sentido proximal a la laringe, se puede practicar una traqueostomía de salvamento. En caso de estar en un punto más distal, en particular las lesiones intrínsecas que obstruyen de manera completa las vías respiratorias, se puede obtener alivio inmediato en muchos de los pacientes con broncoscopia acompañada de citorreducción mecánica y dilatación o tratamientos por ablación, que incluyen láser, tratamiento fotodinámico, coagulación con plasma de argón, electrocauterio o una endoprótesis **(fig. 331-3)**. Sin embargo, estas vías también pueden tener mejor tránsito de aire con la radioterapia (aplicación de haz externo o braquiterapia) aplicada junto con glucocorticoides. La compresión extrínseca sintomática puede ser paliada por la endoprótesis. Los sujetos con tumores primarios de vías respiratorias, como el carcinoma epidermoide, el tumor carcinoide, el carcinoma adenocístico o el cáncer pulmonar no microcítico, deben someterse a intervención quirúrgica.

URGENCIAS METABÓLICAS

HIPERCALCEMIA

La hipercalcemia es el síndrome paraneoplásico más habitual. **La patogenia y el tratamiento de este trastorno se exponen de forma completa en los capítulos 121 y 424.**

SÍNDROME DE SECRECIÓN INAPROPIADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA

La hiponatremia es una anomalía frecuente de electrolitos en pacientes cancerosos y el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH, *syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*) es la causa más habitual de la disminución del sodio entre tales enfermos. **El SIADH se expone de manera completa en los capítulos 121 y 401e.**

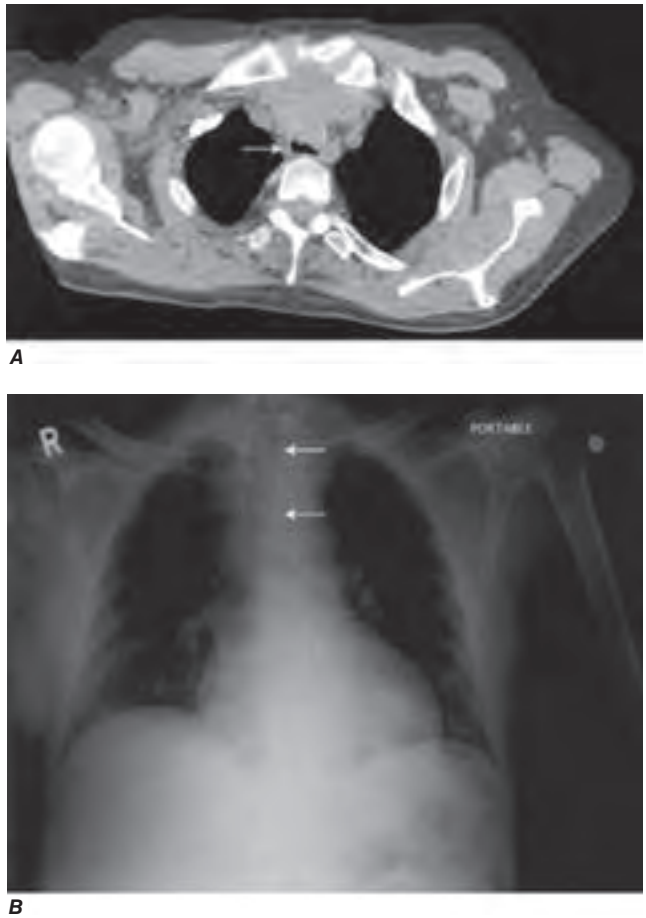


FIGURA 331-3. Obstrucción respiratoria. *A.* Tomografía computarizada (CT) de un varón de 62 años de edad con obstrucción traqueal causada por carcinoma renal que muestra una masa paratraqueal con invasión y obstrucción traqueal (***flecha***). ***B.*** Radiografía torácica del mismo paciente después de colocarle una endoprótesis (***flechas***).

ACIDOSIS LÁCTICA

La acidosis láctica es una complicación metabólica inusual y potencialmente letal del cáncer. La acidosis láctica relacionada con septicemia e insuficiencia circulatoria es un fenómeno casi terminal frecuente en muchos cánceres. La acidosis láctica en ausencia de hipoxemia puede ocurrir en pacientes con leucemia, linfoma o tumores sólidos. En algunos casos también puede estar presente la hipoglucemia. A menudo hay alteración tumoral extensa del hígado. La mayoría de las veces, el metabolismo disminuido y el aumento en la síntesis tumoral contribuyen a la acumulación de lactato. La expresión excesiva en las células tumorales de ciertas enzimas glucolíticas y la disfunción mitocondrial contribuyen a su intensa producción de lactato. Las personas con VIH tienen un riesgo elevado de generar linfoma agudo; la acidosis láctica que se observa en estos enfermos puede ser resultado del crecimiento rápido del tumor o de la toxicidad de los inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa. Los síntomas de acidosis láctica incluyen taquipnea, taquicardia, cambio en el estado mental y hepatomegalia. La concentración sérica de ácido láctico puede llegar a 10 a 20 mmol/L (90 a 180 mg/100 mL). El tratamiento se enfoca en la enfermedad subyacente. *El peligro de la acidosis láctica radica en la acidosis, no en el lactato*. Debe agregarse bicarbonato de sodio si la acidosis es muy grave o si la producción de iones de hidrógeno es muy rápida y descontrolada. Otras opciones terapéuticas incluyen métodos de depuración extrarrenal, como hemodiálisis o sustitución de tiamina. El pronóstico es insatisfactorio, sea cual sea el tratamiento planteado.

HIPOGLUCEMIA

En ocasiones, se observa hipoglucemia persistente en tumores que no son insulinomas pancreáticos. Se trata, en general, de tumores voluminosos, muchas veces de origen mesenquimatoso o de hepatomas o tumores corticosuprarrenales. Las neoplasias mesenquimatosas suelen encontrarse en el retroperitoneo o en el tórax. En estos pacientes se desarrolla obnubilación, confusión mental y alteraciones conductuales durante el periodo de absorción, el cual precede a veces el diagnóstico del tumor. A menudo, tales tu-

mores secretan el factor de crecimiento similar a insulina tipo II (IGF-II, *insulin-like growth factor II*), sintetizado de manera incompleta, hormona capaz de activar los receptores de insulina y originar hipoglucemia. Los tumores que secretan IGF-II grande procesado de manera incompleta se caracterizan por un incremento en el cociente IGF-II a IGF-I, supresión de las concentraciones de insulina y de péptido C, y concentraciones inadecuadamente bajas de hormona del crecimiento e hidroxibutirato β. Pocas veces, la hipoglucemia se origina de la secreción de insulina por parte de un carcinoma diferente del de células insulares del páncreas. La presencia de una disfunción hepática por las metástasis hepáticas y el aumento del consumo de glucosa por el tumor pueden contribuir a la hipoglucemia. Si el tumor no puede extirparse, el tratamiento de la hipoglucemia en general es sintomático, con administración de glucosa, glucocorticoides o glucagon.

La hipoglucemia puede ser un artificio; la leucocitosis extrema de la leucemia, las enfermedades mieloproliferativas, las reacciones leucemoides y el tratamiento con factor estimulador de colonias pueden aumentar el consumo de glucosa en el tubo de análisis después de la extracción, lo cual provoca una pseudohipoglucemia.

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

En los pacientes con cáncer, la insuficiencia suprarrenal puede pasar inadvertida porque los síntomas, como náusea, vómito, anorexia e hipotensión ortostática, son inespecíficos y pueden atribuirse de manera errónea al empeoramiento del cáncer o a su tratamiento. En los individuos con cáncer, quizás se produzca insuficiencia suprarrenal primaria debida a la invasión de ambas glándulas por metástasis (del cáncer de pulmón, mama, colon, riñón o linfoma), la extirpación de ambas glándulas o la necrosis hemorrágica de éstas, vinculada con septicemia o con tratamiento anticoagulante. Se observa menor síntesis de esteroides suprarrenales en los enfermos con cáncer tratados con mitotano, ketoconazol, aminoglutetimida, así como en los pacientes que reducen de forma rápida las dosis de glucocorticoides. Rara vez, la invasión metastásica provoca insuficiencia suprarrenal como primera manifestación de una neoplasia oculta. En las necropsias de hasta 5% de los sujetos con cáncer se encuentran metástasis en la hipófisis o el hipotálamo, pero es inusual que haya también insuficiencia suprarrenal secundaria. Por otra parte, el ipilimumab, un anticuerpo contra CTLA-4 que se utiliza en el tratamiento del melanoma maligno, puede originar cuadros autoinmunitarios que incluyan enterocolitis similar a la autoinmunitaria, hipofisitis y hepatitis. La hipofisitis autoinmunitaria puede surgir con cefalea, defectos campimétricos de la vista, y deficiencias de hormonas hipofisarias que se manifiestan por hipopituitarismo, insuficiencia suprarrenal (incluidas crisis suprarrenales) o hipotiroidismo. Los síntomas de hipofisitis por anti-CTLA-4 surgen, en promedio, seis a 12 semanas después de haber comenzado el tratamiento. Los fármacos más adecuados para tratar los efectos tóxicos autoinmunitarios graves son los glucocorticoides. Casi todos los pacientes de hipofisitis mejoran cuando se interrumpe el uso del ipilimumab y se administran glucocorticoides, en cuestión de días. Sin embargo, la disfunción hipofisaria puede mostrar resolución o ser permanente y obligar a tratamiento a largo plazo y reposición tiroidea y de testosterona. La enfermedad de Addison periférica también se observa con los anticuerpos contra CTLA-4. El acetato de megestrol, que se utiliza para combatir el cáncer y la caquexia relacionada con infección por VIH, puede suprimir las concentraciones plasmáticas de cortisol y hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*). Los pacientes que lo reciben pueden presentar insuficiencia suprarrenal e incluso quienes tienen disfunción suprarrenal asintomática tal vez tengan una reserva deficiente de dicha glándula en caso de mostrar enfermedad muy grave. Un hecho que resulta paradójico es que algunos pacientes generan síndrome de Cushing o hiperglucemia, o ambos por la actividad parecida a la del glucocorticoide del acetato de megestrol. La radiación craneal para tumores cerebrales en la infancia puede afectar el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, lo cual causa insuficiencia suprarrenal secundaria.

La insuficiencia suprarrenal aguda quizá sea letal. El tratamiento de la sospecha de crisis suprarrenal se inicia después de obtener la muestra para medir las concentraciones séricas de cortisol y ACTH (cap. 406).

URGENCIAS RELACIONADAS CON EL TRATAMIENTO

SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

El síndrome de lisis tumoral (TLS, *tumoral lysis syndrome*) se caracteriza por hiperuricemia, hiperpotasemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia y se produce por la destrucción de una gran cantidad de células neoplásicas de rápida proliferación. También puede haber acidosis; es frecuente la insuficiencia renal aguda.

Con mucha frecuencia, el TLS se debe al tratamiento del linfoma de Burkitt, la leucemia linfoblástica aguda y otros linfomas de proliferación rápida, aunque también puede observarse en leucemias crónicas y, raras veces, con tumores sólidos. Este síndrome se ha identificado en pacientes con leucemia linfocítica crónica después del tratamiento con nucleósidos, como la fludarabina. El TLS se ha observado con la administración de glucocorticoides, fármacos hormonales, como letrozol y tamoxifeno, lo mismo que con anticuerpos monoclonales, como el rituximab y gemtuzumab. Este síndrome suele desarrollarse durante la administración de la quimioterapia o poco tiempo después (uno a cinco días). Rara vez la necrosis espontánea de una neoplasia maligna produce este síndrome.

Durante la quimioterapia, tal vez se origine hiperuricemia, ya que un tratamiento eficaz apresura la destrucción de las células malignas y da lugar a una elevación de las concentraciones séricas de ácido úrico de manera consecutiva al recambio de los ácidos nucleicos. Debido a la acidez local del medio, el ácido úrico puede precipitarse en los túbulos, la médula y los tubos colectores del riñón, lo cual provoca insuficiencia renal. La acidosis láctica y la deshidratación pueden favorecer la precipitación del ácido úrico en los túbulos renales. La presencia de cristales de ácido úrico en la orina es una prueba sólida de la nefropatía por ácido úrico. El cociente entre el ácido úrico urinario y la creatinina urinaria es mayor de uno en los pacientes con nefropatía hiperuricémica aguda y menor de uno en los pacientes con insuficiencia renal debida a otras causas.

La hiperfosfatemia, que puede deberse a la liberación de las reservas de fosfatos intracelulares durante la lisis de las células tumorales, produce de manera recíproca un descenso del calcio sérico, que da lugar a irritabilidad neuromuscular intensa y tetania. El depósito de fosfato cálcico en el riñón y la hiperfosfatemia pueden producir insuficiencia renal. El potasio es el principal catión intracelular y la destrucción masiva de las células malignas quizá genere hiperpotasemia. En los pacientes con insuficiencia renal, la hiperpotasemia pronto puede poner en riesgo la vida, ya que es capaz de causar arritmias ventriculares y muerte súbita.

La posibilidad de que se presente un TLS en los individuos con linfoma de Burkitt depende de la carga tumoral y el estado de la función renal. La hiperuricemia y la actividad alta de lactato deshidrogenasa (LDH [*lactate dehydrogenase*] >1 500 U/L), dos factores que muestran paralelismo con la carga tumoral total, también guardan relación con el riesgo de desarrollo del TLS. En los pacientes que corren ese riesgo, los estudios previos al tratamiento deben incluir biometría hemática completa, datos de la bioquímica sanguínea y un análisis de orina. Unos recuentos altos de leucocitos y plaquetas pueden elevar de manera artificial los valores del potasio ("pseudohiperpotasemia") debido a la lisis de estas células después de extraer la sangre. En estos casos, debe vigilarse el potasio plasmático en lugar del potasio sérico. En la pseudohiperpotasemia, no hay alteraciones electrocardiográficas. En los pacientes con una función renal alterada en situación basal, ha de realizarse una exploración de los riñones y la región retroperitoneal por ecografía, CT o ambas técnicas, para descartar uropatía obstructiva. La diuresis debe vigilarse de modo constante.

TRATAMIENTO SÍNDROME DE LISIS TUMORAL

Los elementos más importantes en el tratamiento del síndrome son la identificación del riesgo y las medidas preventivas (fig. 331-4). Las medidas preventivas más frecuentes son la administración de alopurinol, la alcalinización de la orina y la hidratación intensiva. La alcalinización de la orina con bicarbonato de sodio es un punto controvertido. Incrementa la solubilidad del ácido úrico, pero aminora la del fosfato de calcio. En caso de utilizarla, se le interrumpirá cuando se desarrolle hiperfosfatemia. Se puede administrar alopurinol intravenoso en personas que no toleran la presentación oral. En algunos casos, no disminuyen los niveles de ácido úrico en grado suficiente con la estrategia preventiva habitual. En tales situaciones es eficaz la rasburicasa (urato oxidasa obtenida por bioingeniería), sobre todo en caso de haber insuficiencia renal. La urato oxidasa no se presenta en los primates y cataliza la conversión del ácido úrico poco soluble hasta forma de alantoína muy soluble. La rasburicasa actúa con rapidez y disminuye en cuestión de horas los niveles de ácido úrico; sin embargo, puede originar reacciones de hipersensibilidad como broncoespasmo, hipoxemia e hipotensión. También se administra dicho fármaco a pacientes de alto riesgo, para evitar TLS. La rasburicasa está contraindicada en individuos con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa que no pueden degradar el peróxido de hidrógeno, producto terminal de la reacción de urato oxidasa. Se sabe que la rasburicasa causa degradación enzimática *ex vivo* del ácido úrico en tubos de ensayo a temperatura ambiente;

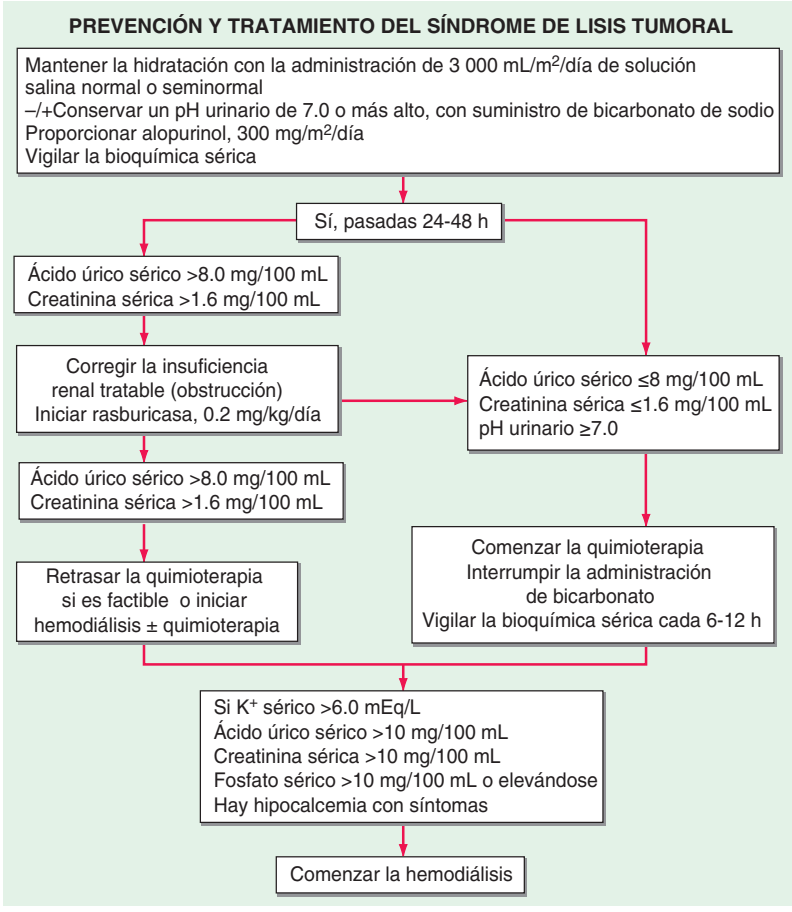


FIGURA 331-4. Tratamiento de los pacientes con riesgo alto de síndrome de la lisis tumoral. * Véase texto.

ello origina falsas concentraciones de ácido úrico bajo durante la vigilancia por medio de estudios seriados de laboratorio en sujetos con TLS. Es importante enfriar de manera inmediata las muestras para desactivar la urato oxidasa. A pesar de la profilaxia intensiva, puede presentarse el TLS o la insuficiencia renal oligúrica o anúrica, o todas. Debe tenerse cuidado de evitar la agravación de la hipocalcemia sintomática mediante la inducción de alcalosis durante la infusión de bicarbonato. La administración de bicarbonato de sodio también puede inducir la precipitación urinaria de fosfato de calcio, que es menos soluble en pH alcalino. A menudo es necesaria la diálisis, la cual debe considerarse en etapas iniciales de la evolución; se prefiere la hemodiálisis. La hemofiltración es un método gradual y continuo para eliminar los productos celulares y el líquido. El pronóstico es excelente y la función renal se recupera cuando la concentración de ácido úrico disminuye a ≤10 mg/100 mL.

REACCIONES A LA INFUSIÓN DE ANTICUERPOS HUMANOS

La infusión inicial de anticuerpos humanos o humanizados (p. ej., rituximab, gemtuzumab, trastuzumab, alemtuzumab, panitumumab, brentuximab vedotin) causa fiebre, escalofrío, náusea, astenia y cefalea hasta en 50% de los pacientes. En 1% de los enfermos, se observa broncoespasmo e hipotensión. Las manifestaciones graves son inusuales; incluyen infiltrados pulmonares, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda y choque cardiógeno. Las manifestaciones de laboratorio incluyen aumento de la concentración de aminotransferasa hepática, trombocitopenia y prolongación del tiempo de protrombina. Se cree que la patogenia radica en la activación de procesos efectores inmunitarios (células y complemento) y liberación de citocinas inflamatorias, como factor de necrosis tumoral α, interferón gamma, interleucina 6 e interleucina 10 (síndrome por liberación de citocina [CRS, *cytokine release syndrome*]). Aunque no se conocen en detalle los orígenes, se piensa que el CRS proviene de la activación de diversos tipos celulares, incluidos monocitos/macrófagos y linfocitos T y B. Se han producido reacciones graves con rituximab cuando hay grandes cantidades (>50 × 10^9 linfocitos) de células circulantes que portan el antígeno afectado (CD20) y se acompañan de un descenso rápido en las células tumorales circulantes, evidencia electrolítica leve de TLS y, en casos muy infrecuentes, la muerte. Además, puede haber aumento en las concentraciones de enzimas hepáticas, dímero D y LDH, así como prolongación del tiempo de protrombina. La difenhidramina, la hidrocortisona y el acetaminofeno (paracetamol) a menudo previenen o suprimen los síntomas relacionados con la infusión. Si se presentan, se detiene la infusión y se reinicia a la mitad de la velocidad inicial una vez que los síntomas desaparezcan. El CRS grave a veces amerita apoyo intensivo por síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (ARDS, *acute respiratory distress syndrome*) e hipotensión resistente al tratamiento.

SÍNDROME HEMOLÍTICO URÉMICO

El síndrome hemolítico-urémico (HUS, *hemolytic-uremic syndrome*) y con menor frecuencia la púrpura trombocitopénica trombótica (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*) (cap. 341) ocurren en raras ocasiones después de la administración de fármacos antineoplásicos, incluidos mitomicina, cisplatino, bleomicina y gemcitabina, y con inhibidores de VEGF. Tales padecimientos se observan más a menudo en personas con carcinoma gástrico, pulmonar, colorrectal, pancreático y mamario. En una serie, 35% de los pacientes no tenía manifestaciones del cáncer en el momento de producirse estos síndromes. También se ha publicado la presencia de HUS y TTP como una complicación poco frecuente, pero en ocasiones letal, del trasplante de médula ósea.

El HUS suele comenzar cuatro a ocho semanas después de la última dosis de quimioterapia, pero no es raro que se descubra varios meses después. El HUS se caracteriza por anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia e insuficiencia renal. Otros síntomas y signos frecuentes al comienzo son: disnea, debilidad, fatiga, oliguria y púrpura. Es frecuente el desarrollo de hipertensión arterial y de edema pulmonar. Después de una transfusión de sangre, es posible observar hipertensión grave, edema pulmonar y empeoramiento rápido de la hemólisis y la función renal. Las manifestaciones cardiacas son: arritmias auriculares, frote pericárdico y derrame pericárdico. En los pacientes tratados con bleomicina, se ha descrito el fenómeno de Raynaud como parte de este síndrome.

Entre los datos de laboratorio destacan anemia intensa a moderada vinculada con la fragmentación de eritrocitos y múltiples esquistocitos en el frotis de sangre periférica. Otros signos de hemólisis son: reticulocitosis, descenso de la haptoglobina en plasma y valores altos de LDH. La concentración de bilirrubina sérica suele resultar normal o ligeramente alta. La prueba de Coombs es negativa. El recuento leucocítico suele resultar normal y casi siempre hay trombocitopenia (<100 000/μL). La mayor parte de los pacientes tiene características de la coagulación normales, aunque en algunos se encuentran ligeros aumentos del tiempo de trombina y de los productos de la degradación de fibrina. La concentración de creatinina sérica está elevada al comienzo y sigue un perfil de empeoramiento subagudo en las semanas que siguen a la hiperazoemia inicial. En el análisis de orina hay hematuria, proteinuria y cilindros granulosos o hialinos; puede haber inmunocomplejos circulantes.

La lesión anatomopatológica básica parece consistir en el depósito de fibrina en las paredes de los capilares y las arteriolas, depósitos que son similares a los observados en el HUS debido a otras causas. Estas alteraciones de la microcirculación afectan por lo general los riñones y es raro que se desarrollen en otros órganos. No se conoce en detalle la patogenia de HUS vinculado con el tratamiento antineoplásico, pero es probable que el factor más importante sea el daño endotelial. Las formas primarias de HUS/TTP provienen de una disminución de las modificaciones del factor de Von Willebrand por una proteasa llamada ADAMTS13.

Las cifras de morbilidad son elevadas y muchos de los pacientes fallecen en término de meses. No existe consenso en cuanto a tratamiento óptimo de HUS inducido por quimioterapia. Entre las modalidades terapéuticas contra HUS/TTP están la eliminación de complejos inmunitarios (plasmaféresis, inmunoadsorción o exsanguinotransfusión); la administración de antiplaquetarios/anticoagulantes, tratamientos inmunodepresores y plasmaféresis, con los cuales se han obtenido grados diversos de buenos resultados. El pronóstico con la plasmaféresis suele ser insatisfactorio, al igual que ocurre con muchos de los demás casos de TTP secundarios. El rituximab se utiliza con buenos resultados en sujetos con HUS inducido por quimioterapia y también de TTP con deficiencia de ADAMTS13.

NEUTROPENIA E INFECCIONES

Éstas siguen siendo las complicaciones habituales más graves del tratamiento del cáncer y se estudian con detalle en el capítulo 104.

INFILTRADOS PULMONARES

Los pacientes con cáncer en las radiografías de tórax pueden presentar disnea vinculada con infiltrados pulmonares difusos. Tales infiltrados suelen deberse al empeoramiento de la neoplasia subyacente, los efectos tóxicos derivados del tratamiento, las infecciones y las enfermedades sin relación. La causa puede ser multifactorial, pero lo más habitual es que dichos efectos sean consecutivos al tratamiento. Se ha descrito infiltración pulmonar neoplásica en las leucemias, los linfomas, el cáncer de mama y otros tumores sólidos. Los linfáticos pulmonares pueden afectarse difusamente por la neoplasia (carcinomatosis linfangítica pulmonar), lo que origina un aumento de la trama intersticial en la radiografía de tórax. El paciente suele estar algo disneico al principio, pero en un plazo de semanas surge rápidamente insuficiencia respiratoria. En algunos casos, la disnea precede a las alteraciones de la radiografía de tórax y conlleva tos sin expectoración. Este cuadro es característico de los tumores sólidos. En los pacientes con leucemia es frecuente una infiltración neoplásica microscópica difusa de distribución peribronquial y peribronquiolar, aunque puede ser asintomática. Sin embargo, algunos pacientes muestran infiltrados intersticiales difusos, un síndrome de bloqueo alveolocapilar y un cuadro clínico de dificultad respiratoria. En estos casos, los síntomas pueden aliviarse con glucocorticoides, pero debe iniciarse de inmediato la quimioterapia específica.

Diversos fármacos citotóxicos pueden causar daño pulmonar; algunos de ellos son bleomicina, metotrexato, busulfán, nitrosoureas, gemcitabina, mitomicina, vinorelbina, docetaxel, paclitaxel, fludarabina, pentostatina e ifosfamida. Las manifestaciones más frecuentes son neumonitis intersticial, alveolitis y fibrosis pulmonar. Algunos fármacos citotóxicos, como el metotrexato y la procarbazina, pueden generar una reacción de hipersensibilidad aguda. El arabinósido de citosina puede vincularse con un edema pulmonar no cardiógeno. Cuando se administran muchos fármacos citotóxicos, así como radioterapia, y hay lesiones pulmonares previas, los efectos tóxicos sobre el pulmón pueden ser más intensos. La administración de oxígeno tal vez acentúe los efectos nocivos de los fármacos y las lesiones por radiación. Los pacientes deben tratarse siempre con la fracción de oxígeno inspirado (F_{IO_2}, *fraction of inspired oxygen*) mínima suficiente para mantener la saturación de la hemoglobina.

El inicio de los síntomas puede ser inconstante o poco evidente, con disnea, tos sin expectoración y taquicardia. Es posible detectar estertores crepitantes en ambas bases, crepitaciones al final de la inspiración, fiebre y cianosis. En la radiografía de tórax, por lo general se observa un modelo intersticial y, a veces, intraalveolar, más intenso en las bases pulmonares y en ocasiones simétrico. Puede producirse un pequeño derrame. Siempre hay hipoxemia con disminución de la capacidad de difusión del monóxido de carbono. Los glucocorticoides pueden ser útiles en los pacientes cuyos efectos tóxicos pulmonares se relacionan con la radioterapia o con la quimioterapia. El tratamiento, por lo demás, es complementario.

Los fármacos dirigidos a moléculas efectoras específicas, imatinib, erlotinib y gefitinib son potentes inhibidores de las tirosina cinasas; producen neumopatía intersticial. En el caso de gefitinib, la fibrosis persistente, el estado de desempeño deficiente y la radioterapia torácica previa constituyen factores de riesgo independientes; dicha complicación tiene una elevada tasa de mortalidad. En Japón, la incidencia de enfermedad pulmonar intersticial causada por gefitinib fue cercana a 4.5%, comparada con 0.5% en Estados Unidos. El temsirolimús y el everolimús, ésteres derivados de la rapamicina, son fármacos que bloquean los efectos del blanco de la rapamicina en los mamíferos (mTOR, *mammalian target of rapamycin*), enzima que interviene de manera importante en la regulación de la síntesis de proteínas que controlan la división celular. Puede ocasionar opacidades en vidrio esmerilado en el pulmón, con enfermedad intersticial difusa o sin ella, y consolidación del parénquima pulmonar. Las personas pueden estar asintomáticas y tener solamente signos radiológicos, o pueden mostrar síntomas, como tos, disnea, con hipoxemia o sin ella; en ocasiones el cuadro inicial incluye manifestaciones sistémicas como fiebre y fatiga. En pacientes japoneses al parecer también es mayor la incidencia de neumonitis intersticial inducida por everolimús. El tratamiento incluye disminución de la dosis o interrupción del uso del fármaco, o en algunos casos el uso adicional de glucocorticoides.

La neumonitis después de radiación, con fibrosis o sin ella, es un efecto secundario de relativa frecuencia de la radioterapia de tórax. Puede ser aguda o crónica. La toxicidad pulmonar inducida por radiación está en función del volumen radiado de tejido pulmonar, dosis por fracción y dosis de radiación. Cuanto mayor sea el campo radiado de los pulmones mayor será el riesgo de neumonitis por radiación. La toxicidad pulmonar se agrava con el uso simultáneo de quimiorradiación, en particular regímenes que incluyen paclitaxel. La neumonitis por radiación suele presentarse desde dos hasta seis meses después de concluida la radioterapia. El cuadro clínico, cuya gravedad varía, comprende disnea, tos con escasa expectoración, febrícula y un infiltrado inicialmente borroso en la radiografía de tórax. Por lo general, este infiltrado y la lesión hística se circunscriben al campo irradiado. En algunos casos, los pacientes presentan en seguida un infiltrado alveolar irregular con broncogramas aéreos que pueden evolucionar hacia la insuficiencia respiratoria aguda y que, a veces, es letal. Para establecer el diagnóstico, quizá se requiera una biopsia pulmonar. Los infiltrados asintomáticos descubiertos de modo casual después de la radioterapia no necesitan tratamiento. Sin embargo, debe administrarse prednisona a los pacientes con fiebre u otros síntomas. Las dosis se van reduciendo de forma paulatina una vez que desaparece la neumonitis por radiación, ya que la interrupción súbita de los glucocorticoides puede causar una exacerbación del proceso. La fibrosis por radiación tardía puede presentarse años después de la radioterapia y viene marcada por el desarrollo de disnea de esfuerzo. Suele ser leve, pero puede empeorar hasta causar insuficiencia respiratoria crónica. El tratamiento es complementario.

La neumonitis por radiación clásica que causa fibrosis pulmonar se debe a la producción de citocinas locales inducida por la radiación en la zona expuesta; estas citocinas incluyen factor β de crecimiento derivado de plaquetas, factor de necrosis tumoral, interleucinas y factor transformador de crecimiento β. En 10% de los pacientes, se produce una neumonitis por radiación esporádica de mecanismo inmunitario; una alveolitis bilateral mediada por linfocitos T produce infiltrados fuera del campo de radiación. Esta modalidad de neumonitis por radiación suele curarse sin secuelas.

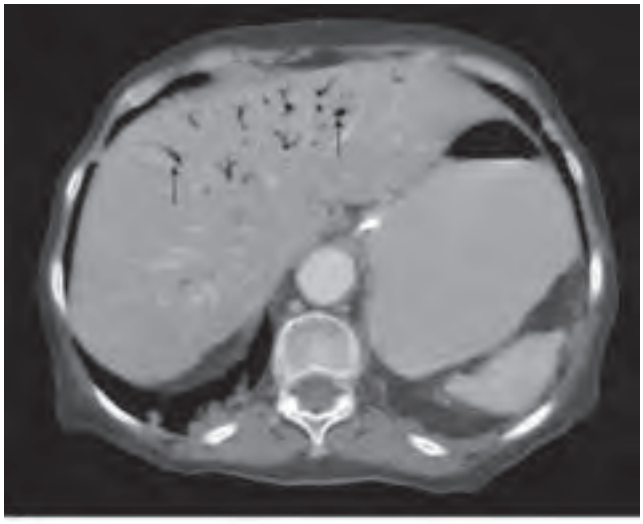
La neumonía es un trastorno frecuente en los pacientes sometidos a tratamientos contra el cáncer. La neumonía bacteriana suele producir un infiltrado local en la radiografía de tórax. El tratamiento debe acomodarse al microorganismo causal. Cuando se desarrolla un infiltrado intersticial difuso en un sujeto con fiebre, el diagnóstico diferencial debe ser tan amplio, que incluya neumonía debida a infecciones por *Pneumocystis carinii*, infecciones virales que incluyan citomegalovirus, adenovirus, virus del herpes simple, herpes zóster, virus sincitial respiratorio o la debida a microorganismos patógenos intracelulares, como *Mycoplasma* y *Legionella*; los efectos secundarios de los compuestos citotóxicos o de la radioterapia; avance del tumor; neumonitis inespecífica y micosis. La detección de microorganismos patógenos oportunistas en las infecciones pulmonares todavía constituye un desafío. Las herramientas diagnósticas incluyen radiografías torácicas, CT, broncoscopia con lavado broncoalveolar, citología con cepillo, biopsia transbronquial, aspiración con aguja fina y biopsia pulmonar abierta. Además del cultivo, el estudio del líquido de lavado broncoalveolar para detección de *P. carinii* mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) y prueba de galactomanano mejora la eficacia diagnóstica. Los pacientes con cáncer que tienen neutropenia, fiebre e infiltrados locales en la radiografía torácica deben tratarse con antibióticos de amplio espectro, para comenzar. Un infiltrado focal nuevo o persistente que no responde a los antibióticos de amplio espectro se contrapondría al inicio del tratamiento antimicótico empírico. Cuando se presentan infiltrados bilaterales difusos en pacientes con neutropenia febril, se inician los antibióticos de amplio espectro más trimetoprim-sulfametoxazol, con o sin eritromicina. Además, en algunas circunstancias, se requiere un antiviral, por ejemplo en pacientes que han recibido alotrasplante de células madre hematopoyéticas. Si el paciente no mejora en cuatro días, la mejor opción es una biopsia de pulmón a cielo abierto. Cuando el individuo no es elegible para la intervención quirúrgica, se puede realizar una broncoscopia y un lavado broncoalveolar.

En los pacientes afebriles con infiltrados pulmonares, ha de llevarse a cabo un diagnóstico diferencial con la insuficiencia cardiaca y las embolias pulmonares múltiples.

ENTEROCOLITIS NEUTROPÉNICA

La *enterocolitis neutropénica* (tiflitis) consiste en la inflamación y la necrosis del ciego y el colon adyacente, un proceso que puede complicar el tratamiento de la leucemia aguda. No obstante, es susceptible de afectar cualquier segmento del tubo digestivo, incluido el intestino delgado, el apéndice y el colon. Esta complicación también se ha observado en pacientes con otras formas de cáncer tratadas con taxanos, 5-fluorouracilo, irinotecán, vinorelbina, cisplatino, carboplatino, y en quienes reciben do-

A



B

FIGURA 331-5. CT abdominal en una mujer de 72 años de edad con enterocolitis neutropénica consecutiva a quimioterapia. *A.* Puede verse aire en la vena mesentérica inferior (***flecha***) y en la pared intestinal con neumatosis intestinal. ***B.*** CT de la parte superior del abdomen que demuestra aire en la vena porta (***flechas***).

sis altas de quimioterapia (fig. 331-5). También se ha señalado su presencia en personas con sida, anemia aplásica, neutropenia cíclica, reacciones medicamentosas por idiosincrasia que incluyen antibióticos, y tratamientos inmunodepresores. La persona muestra dolor en el cuadrante inferior derecho del abdomen, con hiperestesia de rebote, distensión y gran tensión del abdomen en un marco de fiebre y neutropenia. Son frecuentes la diarrea acuosa (que contiene segmentos de mucosa esfacelada), la bacteriemia, y también hemorragias. Las radiografías simples de abdomen por lo común son poco útiles en el diagnóstico; la CT puede mostrar notable engrosamiento de la pared intestinal en particular en el ciego, con edema de la pared del intestino, adherencias mesentéricas y ascitis, y puede ser útil para diferenciar la colitis neutropénica, de otros trastornos abdominales como apendicitis, diverticulitis y colitis por *Clostridium difficile* en esta población de alto riesgo. Las personas cuyo espesor de la pared intestinal >10 mm en la ecografía, tienen mayores cifras de mortalidad. Sin embargo, el engrosamiento mencionado es mucho más notable en individuos con colitis por *C. difficile.* Un signo más específico es la neumatosis intestinal y se desarrolla sólo en casos de enterocolitis neutropénica e isquemia. La afectación combinada del yeyunoíleon y del colon sugiere el diagnóstico de enterocolitis neutropénica. El proceso se puede revertir con la administración rápida de antibióticos de amplio espectro, reposo intestinal y aspiración nasogástrica. El pronóstico mejora de manera drástica con el uso de factores de crecimiento mieloide. La intervención quirúrgica se utiliza sólo en casos graves de enterocolitis neutropénica con evidencia de perforación, peritonitis, gangrena intestinal o hemorragia del tubo digestivo, a pesar de la supresión de cualquier coagulopatía.

La frecuencia de la colitis por *C. difficile* está aumentando. Nuevas cepas de este microorganismo producen unas 20 veces más de toxina A y B en comparación con las cepas estudiadas con anterioridad. El riesgo de contraer *C. difficile* también aumenta con la quimioterapia. Cuando no se puede descartar colitis pseudomembranosa, se añade un antibióticos eficaz contra *C. difficile*.

CISTITIS HEMORRÁGICA

Este trastorno puede presentarse en los pacientes tratados con ciclofosfamida o ifosfamida. Ambos fármacos, al metabolizarse, se convierten en acroleína, una sustancia química muy irritante que se elimina por la orina. Una exposición prolongada o unas concentraciones altas pueden causar irritación y hemorragias de la vejiga. Los síntomas consisten en hematuria macroscópica, polaquiuria, escozor, urgencia, incontinencia y nicturia. El mejor tratamiento es la prevención. Si se mantiene un flujo urinario alto, la exposición puede ser mínima. Además, el 2-mercaptoetanosulfonato (mesna) desintoxica los metabolitos y puede inyectarse junto con los fármacos causales. Por lo general, el mesna se administra tres veces el mismo día que la ifosfamida, en dosis que equivalen cada una a 20% de la dosis total de ifosfamida. Si se desarrolla cistitis hemorrágica, puede ser suficiente mantener un flujo urinario alto como medida de apoyo. Cuando el tratamiento conservador es ineficaz, la hemorragia se detiene casi siempre al irrigar la vejiga con una solución de formalina al 0.37 a 0.74% durante 10 min. También es eficaz la *N*-acetilcisteína para irrigar la vejiga. Las prostaglandinas (carboprost) pueden inhibir la evolución. En casos extremos, quizá se necesite ligar las arterias hipogástricas, desviar la orina o la cistectomía.

La cistitis hemorrágica también se observa en individuos que han recibido trasplante de médula ósea (BMT, *bone marrow transplantation*). En esos casos, la cistitis hemorrágica de comienzo precoz proviene de fármacos incluidos en el tratamiento (como la ciclofosfamida) y la de comienzo tardío suele deberse al virus BKV de polioma o al adenovirus de tipo 11. La carga de BKV en la orina por sí sola o en combinación con enfermedad aguda de injerto contra hospedador se correlaciona con la presencia de cistitis hemorrágica. Los virus causales por lo común se detectan con métodos diagnósticos basados en la PCR. Las medidas contra la cistitis hemorrágica viral suelen ser de apoyo e incluyen la mayor disminución posible de las dosis de inmunosupresores. No se cuenta con un tratamiento antiviral aprobado, aunque hay informes de que cidofovir fue eficaz en una pequeña serie. Se ha utilizado con buenos resultados la oxigenoterapia hiperbárica en pacientes con cistitis hemorrágica vinculada con BKV e inducida por ciclofosfamida durante el trasplante de células madre hematopoyéticas, y también en la cistitis hemorrágica después de radiación.

REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD A SUSTANCIAS ANTINEOPLÁSICAS

Muchos antineoplásicos producen reacción de hipersensibilidad (HSR, *hypersensitivity reaction*). Estas reacciones son imprevisibles y pueden ser potencialmente letales. Casi todas ellas se presentan durante la administración parenteral de fármacos, pero al cabo de algunas horas. Los medicamentos que con más frecuencia se relacionan con reacciones de hipersensibilidad son: taxanos; compuestos que contienen platino; asparaginasa; etopósido y fármacos biológicos, como rituximab, bevacizumab, trastuzumab, gemtuzumab, cetuximab, así como alemtuzumab. Las reacciones de hipersensibilidad aguda a determinados medicamentos, como los taxanos, se presentan durante la administración de la primera o la segunda dosis. Las reacciones de hipersensibilidad por compuestos que contienen platino ocurren tras la administración prolongada. Las pruebas cutáneas permiten identificar a los pacientes con alto riesgo de reacciones de hipersensibilidad después de la administración de carboplatino. El tratamiento preliminar con antagonistas de los receptores a las histaminas H_1 y H_2 y glucocorticoides disminuye la frecuencia de la reacción de hipersensibilidad a los taxanos, en particular al paclitaxel. Pese al tratamiento farmacológico preliminar, de todas formas se presentan las respuestas de hipersensibilidad. En tales casos, cabe intentar con gran cautela la desensibilización rápida en una unidad de cuidados intensivos o la repetición del tratamiento, pero a veces se necesita recurrir a fármacos alternativos. Los pacientes elegibles para desensibilización incluyen los que tienen hipersensibilidad leve o intensa de tipo I, con reacciones mediadas por mastocitos y las que dependen de IgE acaecen durante la venoclisis con antineoplásicos o muy poco después.

332e Biología celular y molecular de los riñones

Alfred L. George, Jr., Eric G. Neilson

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

El riñón es uno de los órganos con más diferenciación en el organismo. Al terminar el desarrollo embrionario, casi 30 tipos distintos de células forman una multitud de capilares de filtración y nefronas segmentadas cubiertas por un intersticio dinámico. Esta diversidad celular modula diversos procesos fisiológicos complejos. Funciones endocrinas, regulación de la presión arterial y la hemodinámica intraglomerular, transporte de solutos y agua, equilibrio ácido-base, y eliminación de metabolitos de fármacos se logran por efecto de mecanismos intrincados de respuesta renal. Esta diversidad fisiológica depende del maravilloso ingenio estructural de la nefrona, que evolucionó al tiempo que los organismos complejos salieron del agua para vivir sobre la tierra.

333e Adaptación del riñón a la lesión

Joseph V. Bonventre

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Hace muchos años, Claude Bernard (1878) introdujo los conceptos de *medio externo* (el ambiente donde vive un organismo) y *medio interno* (ambiente en el que viven los tejidos de un organismo). Sostuvo que el medio interno varía muy poco y que existen mecanismos vitales que funcionan para mantenerlo constante. Más tarde, Walter B. Cannon amplió estos conceptos al reconocer que la constancia del estado interno, denominado *estado homeostático*, era evidencia de los mecanismos fisiológicos que actúan para mantener esta variabilidad mínima. En los animales superiores, el plasma mantiene una notable composición constante, en cada individuo y entre los individuos. Los riñones tienen una función vital en esta constancia; cambian la composición de la orina para mantener los electrolitos y el balance acidobásico, y producen hormonas que mantienen constantes la hemoglobina sanguínea y el metabolismo mineral. Cuando el riñón se daña, el resto de la masa funcional responde e intenta mantener el medio interno. Resulta notable lo bien que las nefronas residuales pueden realizar esta tarea, de manera que en muchos casos la homeostasis se mantiene hasta que la tasa de filtración glomerular (GFR, *glomerular filtration rate*) cae a niveles muy bajos. En ese momento, el tejido funcional ya no es capaz de compensar. En este capítulo se discuten varias adaptaciones compensatorias de los riñones como respuesta a la lesión en un intento por protegerse a sí mismo y proteger el medio interno. Sin embargo, un tema relevante es que estos procesos adaptativos a menudo son anómalos e incrementan la disfunción renal, lo que facilita un proceso de retroalimentación positiva inherentemente inestable.

334 Lesión aguda renal

Sushrut S. Waikar, Joseph V. Bonventre

La lesión renal aguda (AKI, *acute kidney injury*), conocida antes como insuficiencia renal aguda, se caracteriza por la deficiencia repentina de la función renal que origina la retención de productos nitrogenados y otros desechos que en circunstancias normales son eliminados por los riñones. La AKI no constituye una sola enfermedad, más bien denota un grupo heterogéneo de cuadros que comparten manifestaciones diagnósticas: específicamente, incremento de la concentración de nitrógeno ureico sanguíneo (BUN, *blood urea nitrogen*), incremento de la concentración plasmática o sérica de creatinina (SCr, *serum creatinine*) o ambos factores, que se acompaña a menudo por disminución del volumen de orina. Es importante reconocer que la AKI es un diagnóstico clínico, no uno estructural. Un paciente puede tener AKI sin lesión del parénquima renal. La gravedad de AKI puede variar de un cuadro asintomático con cambios transitorios en los parámetros de laboratorio de la tasa de filtración glomerular (GFR, *glomerular filtration rate*) a alteraciones sobreagudas que culminan rápidamente en la muerte, en la regulación efectiva del volumen circulante y en la composición de electrolitos y acidobásica del plasma.

EPIDEMIOLOGÍA

AKI es una complicación en 5 a 7% de las hospitalizaciones en unidades de atención aguda y hasta 30% de admisiones en la unidad de cuidados intensivos. Esta lesión renal también es una complicación médica importante en países desarrollados, en particular en el marco de enfermedades diarreicas o infecciosas, como el paludismo y la leptospirosis, y desastres naturales como los terremotos. En Estados Unidos, desde 1988 la incidencia de AKI ha aumentado más de cuatro veces y se ha calculado que tiene una incidencia anual de 500 casos por 1 000 personas, cifra mayor que la incidencia anual de apoplejía. AKI se vincula con un riesgo mucho mayor de muerte en sujetos hospitalizados, en particular los internados en la ICU en que las tasas de mortalidad intrahospitalaria pueden rebasar 50%. AKI aumenta el riesgo de aparición o agravación de nefropatía crónica. Los pacientes que sobreviven y se recuperan de un episodio de AKI grave y necesitan diálisis, tienen mayor riesgo de padecer después nefropatía en etapa terminal que amerite diálisis. La AKI puede adquirirse en el hospital o de un modo extrahospitalario. Las causas frecuentes de AKI extrahospitalaria son hipovolemia, efectos adversos de fármacos y obstrucción de vías urinarias. Las situaciones clínicas más frecuentes de la AKI hospitalaria son septicemia, procedimientos quirúrgicos mayores, enfermedad grave que incluye insuficiencia cardiaca o hepática, administración de medio de contraste yodado y administración de fármacos nefrotóxicos.

AKI EN PAÍSES EN DESARROLLO

La AKI también es una complicación médica grave en países en vías de desarrollo, donde las características epidemiológicas difieren de las de países desarrollados por las diferencias demográficas, económicas, geográficas y de la carga de morbilidad concomitante. Algunas manifestaciones de AKI son frecuentes en ambos tipos, en particular desde que los centros urbanos de algunos países pobres se asemejan cada vez más a los del mundo desarrollado, pero muchas causas de AKI muestran especificidad de región como serían los cuadros tóxicos causados por mordedura de víboras, por arañas, orugas y abejas; causas infecciosas como paludismo y leptospirosis y lesiones por aplastamiento y rabdomiólisis resultante, como consecuencia de terremotos.

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Por costumbre se han dividido las causas de AKI en tres categorías generales: hiperazoemia prerrenal; enfermedad intrínseca del parénquima renal y obstrucción posrenal (fig. 334-1).

HIPERAZOEMIA PRERRENAL

El término proviene de las raíces griegas "hiper" que denota superioridad o exceso, "azo" que significa nitrógeno y "-emia", sangre, y constituye la forma más común de AKI. Denota el incremento de la concentración de creatinina sérica o de nitrógeno ureico sanguíneo, por el flujo plasmático

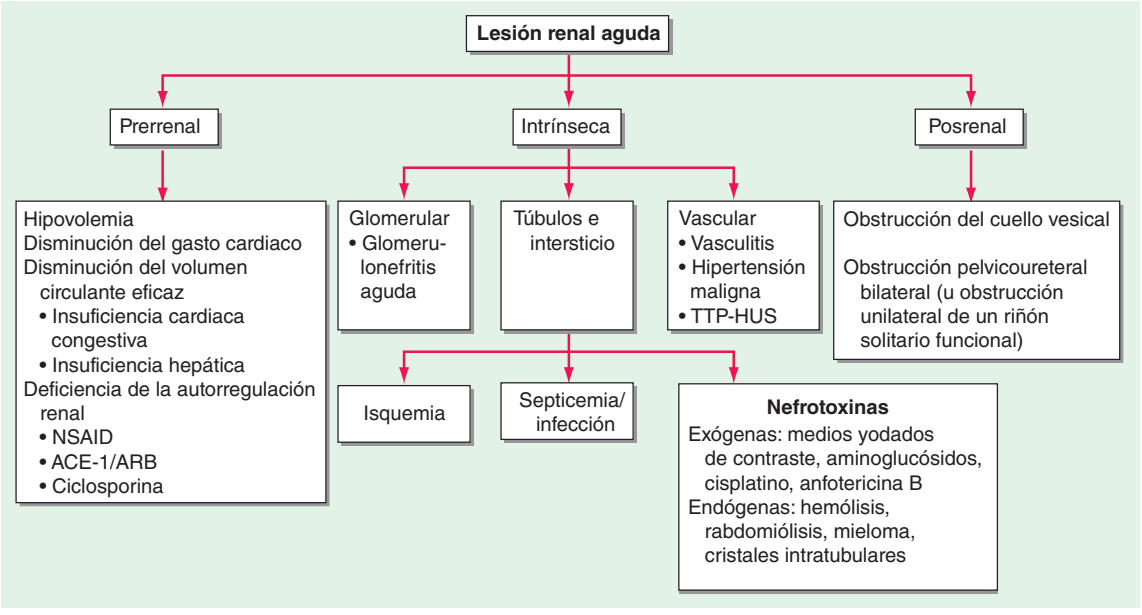


FIGURA 334-1. Clasificación de las causas principales de AKI. ACE-1, enzima 1 convertidora de angiotensina; ARB, antagonista del receptor de angiotensina; NSAID, antiinflamatorios no esteroideos; TTP-HUS, púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome urémico hemolítico.

renal insuficiente y por la presión hidrostática intraglomerular que no basta para apoyar la filtración glomerular normal. Los cuadros clínicos más frecuentes que se acompañan de hiperazoemia prerrenal son hipovolemia, disminución del gasto cardiaco y fármacos que interfieren en las respuestas autorreguladoras renales, como antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) e inhibidores de la angiotensina II **(fig. 334-2)**. La hiperazoemia prerrenal puede coexistir con otras formas de AKI intrínsecas. Los lapsos prolongados de esta hiperazoemia pueden ocasionar daño isquémico, denominado a menudo necrosis tubular aguda (ATN, *acute tubular necrosis*). Por definición, la hiperazoemia prerrenal no comprende daño del parénquima renal y se puede revertir con rapidez una vez que se restaure la hemodinámica intraglomerular.

La GFR normal se conserva en parte por la resistencia relativa de las arteriolas renales aferentes y eferentes, que son las que gobiernan el flujo plasmático por el glomérulo y el gradiente de tensión hidráulica transcapilar que impulsa la ultrafiltración glomerular. La hipovolemia y las disminuciones mínimas del gasto cardiaco inducen cambios fisiológicos renales compensadores. El flujo sanguíneo renal representa 20% del gasto cardiaco, por lo que, como una respuesta homeostática a la disminución del volumen circulante eficaz o el gasto cardiaco, hay constricción de vasos renales y resorción de sodio y agua para conservar la presión arterial e incrementar el volumen intramuscular y así conservar la perfusión a los vasos cerebrales y coronarios. Los mediadores de esta respuesta son angiotensina II, noradrenalina y vasopresina (llamada también hormona antidiurética). La filtración glomerular se puede conservar a pesar de que disminuya el flujo sanguíneo renal por la constricción de vasos renales eferentes mediada por angiotensina II, que conserva la tensión hidrostática capilar glomerular más cerca de lo normal y de este modo evita disminuciones importantes de la filtración glomerular si no es excesiva la disminución del flujo sanguíneo renal.

Además, un reflejo miógeno en la arteriola aferente permite la dilatación en el marco de tensión baja de perfusión, lo que conserva la perfusión glomerular. La biosíntesis intrarrenal de prostaglandinas vasodilatadoras (prostaciclina, prostaglandina E), calicreína y cininas y posiblemente óxido nítrico (NO) también intensifican la respuesta a la tensión baja de perfusión renal. La autorregulación también se realiza por retroalimentación tubuloglomerular en la cual las disminuciones de la llegada de solutos a la mácula densa (células especializadas dentro del túbulo proximal) induce la dilatación de la arteriola aferente yuxtapuesta para conservar la perfusión glomerular, mecanismo mediado en parte por el óxido nítrico. Sin embargo, estos mecanismos contrarreguladores tienen un límite en su capacidad para conservar la filtración glomerular, en un entorno de hipotensión sistémica. Incluso en adultos sanos, una vez que la presión sistólica disminuye a <80 mmHg suele quedar anulada la autorregulación renal.

Diversos factores son los que rigen el vigor de la respuesta autorreguladora y, en consecuencia, el peligro de hiperazoemia prerrenal. La aterosclerosis, la hipertensión prolongada y la senectud culminan en hialinosis e hiperplasia de la miointima, lo cual ocasiona estenosis estructural de las arteriolas intrarrenales y una menor capacidad de dilatación de vasos renales aferentes. En las nefropatías crónicas, la dilatación de vasos renales aferentes pudiera actuar a su máxima capacidad para también llevar a plano máximo la filtración glomerular en respuesta a la disminución de la masa funcional renal. Algunos fármacos alteran los cambios compensadores inducidos para conservar la GFR. Los NSAID inhiben la producción renal de prostaglandinas y limitan la dilatación de vasos renales aferentes. Los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) y los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARB, *angiotensin receptor blockers*) limitan la constricción de vasos renales eferentes, efecto particularmente intenso en sujetos con estenosis de ambas arterias renales o de una sola (en el caso de un solo riñón funcional), porque la constricción de vasos renales eferentes se necesita para conservar la GFR a causa de la disminución de la perfusión renal. La combinación de antiinflamatorios no esteroideos con inhibidores de ACE o ARB conlleva un riesgo muy alto de hiperazoemia prerrenal.

Muchas personas con cirrosis avanzada muestran un perfil hemodinámico peculiar que se asemeja al de la hiperazoemia prerrenal a pesar de que su volumen corporal total muestra sobrecarga. La resistencia vascular sistémica disminuye en forma extraordinaria por dilatación arterial primaria en la circulación esplácnica, lo cual culmina en activación de respuestas vasoconstrictoras similares a las observadas en la hipovolemia. AKI es una complicación común en dicha situación y puede ser inducida por agotamiento volumétrico y peritonitis bacteriana espontánea. Surge un mal pronóstico particularmente en el caso del síndrome hepatorrenal tipo 1 en el cual AKI persiste sin otra causa que la explique (como infección, choque o fármacos nefrotóxicos) a pesar de la sustitución volumétrica y de la interrupción de diuréticos. El síndrome hepatorrenal tipo 2 es una forma menos grave que se caracteriza más bien por ascitis resistente al tratamiento.

AKI INTRÍNSECA

Las causas más frecuentes de AKI intrínseca son septicemia, isquemia y nefrotoxinas, endógenas y exógenas **(fig. 334-3)**. En muchos casos, la hiperazoemia prerrenal evoluciona y llega al daño tubular. A pesar de que se le clasificó clásicamente como "necrosis tubular aguda", en términos generales no se ha obtenido confirmación de la necrosis tubular en biopsias de seres humanos en caso de septicemia e isquemia; sobre tal base, pudieran asumir mayor importancia en la fisiopatología cuadros como inflamación, apoptosis y alteración de la perfusión regional. Otras causas de AKI intrínseca son menos frecuentes y se pueden definir anatómicamente por el sitio principal de daño del parénquima renal: glomérulos, plano tubulointersticial y vasos.

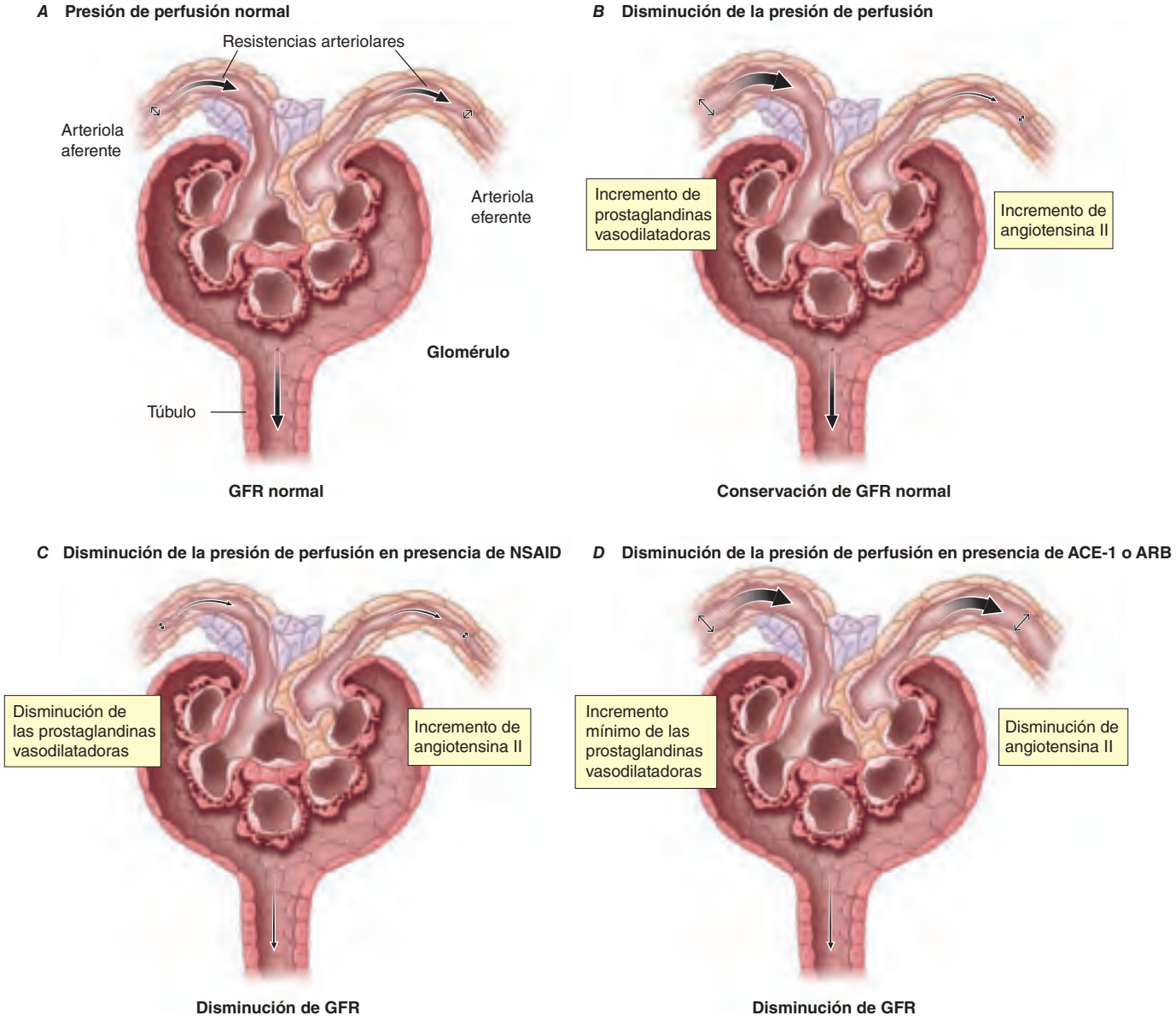


FIGURA 334-2. Mecanismos intrarrenales para autorregulación de la tasa de filtración glomerular (GFR) en una situación en que disminuyó la presión de perfusión y la GFR por la acción de fármacos. *A.* Indica la situación normal del glomérulo y la filtración glomerular normal. ***B.*** Señala la disminución de la presión de perfusión dentro de límites autorreguladores. La presión capilar glomerular normal se conserva gracias a la vasodilatación aferente y la vasoconstricción eferente. ***C.*** Presenta la disminución de la presión de perfusión, por acción de un antiinflamatorio no esteroideo (NSAID). La desaparición de las prostaglandinas vasodilatadores intensifica la resistencia de vasos aferentes, lo cual hace que disminuya la presión capilar glomerular por debajo de las cifras normales y también disminuya la GFR. ***D.*** Presenta la disminución de la presión de perfusión con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE-1) o un antagonista del receptor de angiotensina (ARB). La desaparición de la acción de la angiotensina II aminora la resistencia eferente, lo cual hace que la presión capilar glomerular disminuya por debajo de las cifras normales y también lo haga la GFR. *(Con autorización de N Engl J Med 2007; 357:797-805.)*

AKI POR SEPTICEMIA

En Estados Unidos cada año se manifiestan más de 700 000 casos de septicemia. AKI complica más de la mitad de los casos de septicemia grave y aumenta enormemente el peligro de muerte. La septicemia también es causa muy importante de AKI en países pobres. La disminución de la filtración glomerular con la septicemia surge a veces incluso sin que exista hipotensión franca, aunque muchos casos de AKI grave aparecen típicamente en el entorno del colapso hemodinámico que exige apoyo vasopresor. A pesar de que sin duda se identifica daño tubular vinculado con AKI en la septicemia, como se manifiesta por la presencia de restos celulares en túbulos y cilindros en la orina, los datos de necropsias en riñones de personas con septicemia grave sugieren que habría que considerar en la fisiopatología de AKI inducida por septicemia factores como inflamación y edema intersticial.

Los efectos hemodinámicos de la septicemia (que provienen de la dilatación arterial generalizada), mediada en parte por citocinas que incrementan la expresión de la sintasa inducible de óxido nítrico en los vasos, puede ocasionar disminución de la filtración glomerular. Es posible que los mecanismos que operen sea el exceso de dilatación de la arteriola eferente, en particular en los comienzos de la evolución de la septicemia, o vasoconstricción renal por la activación del sistema nervioso simpático, el sistema de renina-angiotensina-aldosterona, vasopresina y endotelina. La septicemia puede ocasionar daño endotelial que origina trombosis microvascular, activación de especies reactivas de oxígeno y adhesión y migración leucocítica, factores todos que pueden dañar las células tubulares de los riñones.

AKI POR ISQUEMIA

Los riñones sanos reciben 20% del gasto cardiaco y explican 10% del consumo de oxígeno con el sujeto en reposo a pesar de que su masa es apenas sólo 0.5% de la masa corporal de una persona. Los riñones también son el sitio de una de las regiones más hipóxicas del organismo, que es la médula renal. La porción externa de dicha capa es muy vulnerable al daño isquémico, por la arquitectura de los vasos sanguíneos que aportan oxígeno y nutrientes a los túbulos. Las interacciones leucocitos-endotelio intensificadas en los vasos finos culminan en inflamación y disminución de la co-

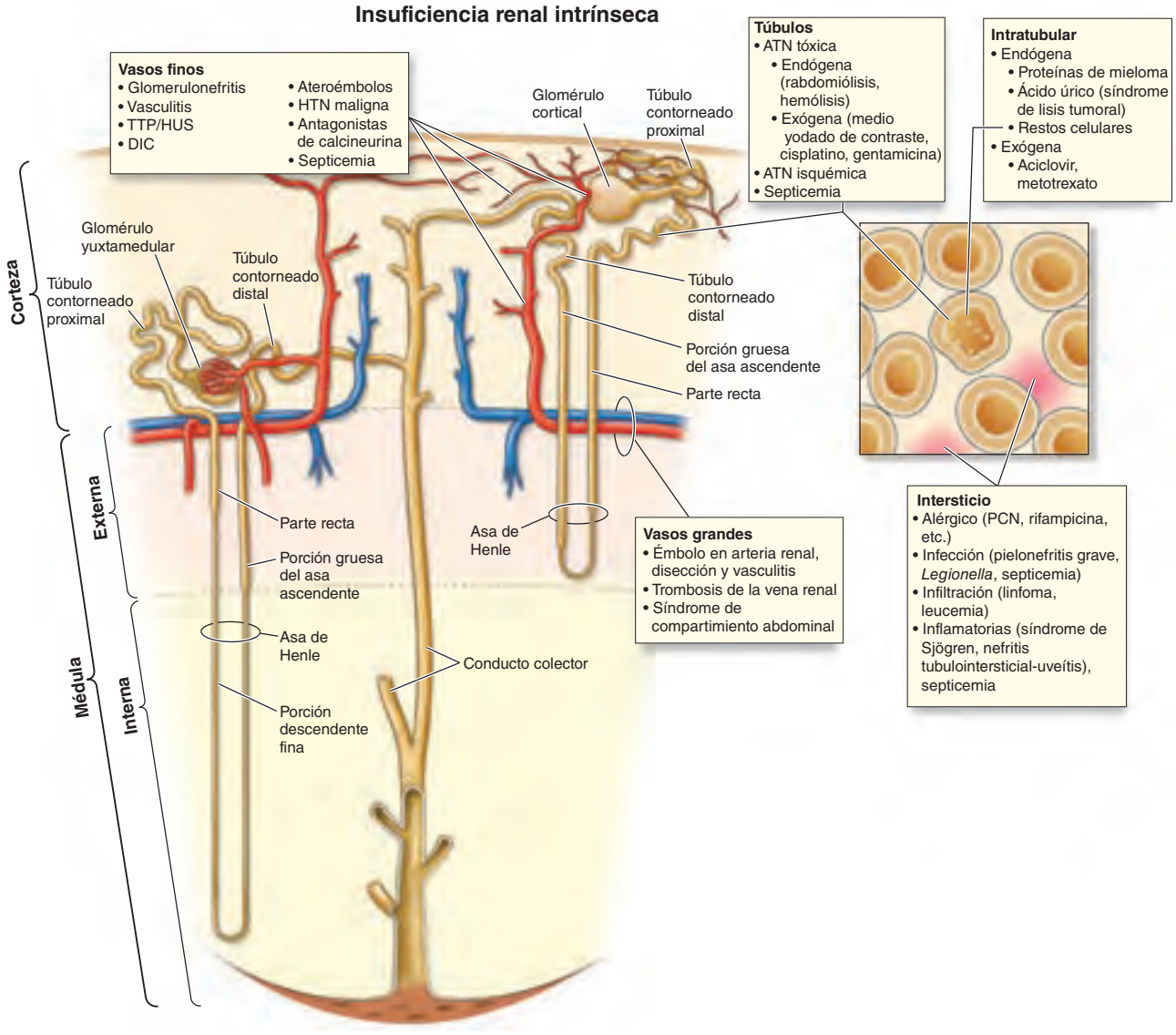


FIGURA 334-3. Causas principales de la lesión renal aguda intrínseca. ATN, necrosis tubular aguda; DIC, coagulación intravascular diseminada; HTN, nefropatía hipertensora; MTX, metotrexato; PCN, penicilina; TTP/HUS, púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome urémico hemolítico; TINU, nefritis-uveítis tubulointersticial.

rriente sanguínea local al segmento metabólicamente muy activo S3 del túbulo proximal, que depende del metabolismo oxidativo para su supervivencia. La sola isquemia en un riñón normal por lo común no basta para causar AKI grave, como lo demuestra el riesgo relativamente pequeño de AKI grave, incluso después de interrupción total del flujo sanguíneo renal durante el pinzamiento de la aorta, por arriba de los riñones o en casos de paro cardiaco. A nivel clínico, AKI suele surgir cuando aparece isquemia en el contexto de una reserva renal limitada (como el caso de una nefropatía crónica o ancianidad) o factores lesivos coexistentes con septicemia, fármacos vasoactivos o nefrotóxicos, rabdomiólisis y estados de inflamación sistémica, que aparecen en casos de quemaduras y pancreatitis. La hiperazoemia prerrenal y AKI vinculada a la isquemia constituyen un continuo de las manifestaciones de la hipoperfusión renal. La vasoconstricción preglomerular persistente puede ser una causa de fondo frecuente en la disminución de la filtración glomerular que surge con AKI; entre los factores que parecen ocasionar la vasoconstricción están la activación de la retroalimentación tubuloglomerular por una mayor llegada de solutos a la mácula densa después de daño del túbulo proximal; intensificación del tono vascular basal y de la reactividad a los vasoconstrictores y una mayor reactividad a vasodilatadores. Otros factores que contribuyen a la disminución de la filtración glomerular comprenden la fuga retrógrada de filtrado por el epitelio tubular isquémico y desnudo y la obstrucción mecánica de túbulos, por restos celulares necróticos (fig. 334-4).

AKI en el posoperatorio La AKI causada por isquemia constituye una complicación grave en el posoperatorio en particular después de grandes operaciones que entrañan hemorragia importante e hipotensión transoperatoria. Las técnicas que con mayor frecuencia se acompañan de AKI son la cirugía de corazón con circulación extracorporal (en particular en la combinación de métodos en válvulas y derivaciones), técnicas vasculares con pinzamiento transversal de la aorta y procedimientos intraperitoneales. AKI grave que obliga a diálisis aparece en cerca de 1% de los métodos quirúrgicos en corazón y vasos. El riesgo de AKI grave no ha sido estudiado en detalle en lo que se refiere a métodos intraperitoneales mayores, pero al parecer es de magnitud similar. Entre los factores de riesgo comunes en caso de AKI posoperatoria están nefropatía crónica de fondo, senectud, diabetes mellitus, insuficiencia congestiva cardiaca y métodos de urgencia. La fisiopatología de AKI después de operaciones en corazón es multifactorial. Los principales factores de riesgo de AKI son frecuentes en la población que se somete a intervenciones cardiacas. El uso de nefrotóxicos, como los medios de contraste yodados para estudios de imagen del corazón antes de la cirugía pueden agravar el riesgo de que surja AKI. La circulación extrapulmonar es una situación hemodinámica peculiar que se caracteriza por flujo no pulsátil y exposición de la circulación a circuitos extracorporales. La duración larga de tal técnica constituye un factor de riesgo de AKI. Además del daño isquémico por la hipoperfusión prolongada, la circulación extracorporal puede ocasionar AKI por mecanismos que incluyen activación de leucocitos y procesos inflamatorios por los circuitos extracorporales; hemólisis con nefropatía resultante por pigmentos (véase adelante) y daño aórtico con ateroémbolos resultantes. AKI por enfermedad ateroembólica, que también aparece después del cateterismo percutáneo de la aorta o, de manera espontánea, depende de la

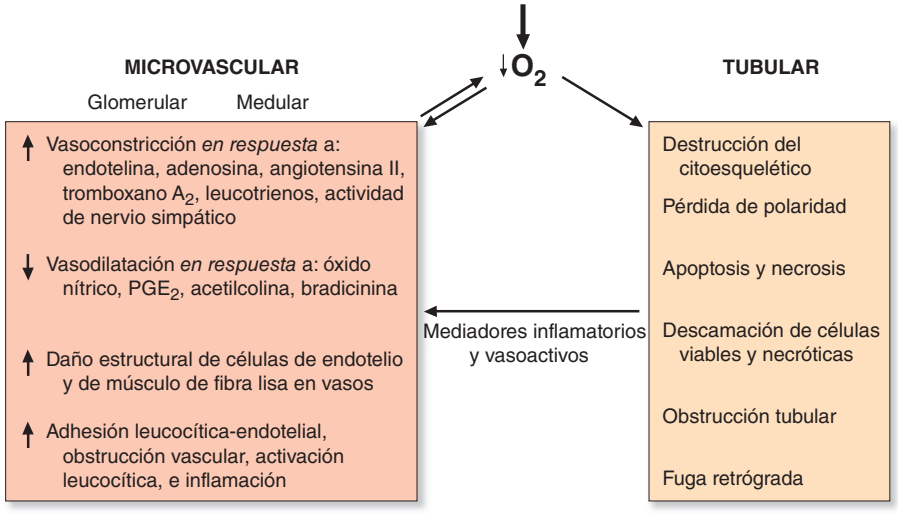


FIGURA 334-4. Fenómenos microvasculares y tubulares interactuantes que contribuyen a la fisiopatología de la lesión renal aguda por isquemia. PGE_2, prostaglandina E_2. *(Con autorización de JV Bonventre, JM Weinberg: J Am Soc Nephrol 14:2199, 2003.)*

embolización por cristales de colesterol que origina oclusión parcial o total de múltiples arterias finas dentro de los riñones. Con el paso del tiempo la reacción de cuerpo extraño puede originar proliferación de la íntima, formación de células gigantes y mayor angostamiento de los vasos, lo que explica el deterioro subagudo en términos generales (en un lapso de semanas y no de días) de la función renal.

Quemaduras y pancreatitis aguda Las pérdidas extensas de líquidos en su paso a los compartimientos extravasculares del cuerpo son muy frecuentes en casos de quemaduras graves y pancreatitis aguda. AKI es una complicación ominosa de las quemaduras y afecta a 25% de personas que tienen quemada más de 10% de la superficie corporal total. Además de la hipovolemia intensa que origina disminución del gasto cardiaco e intensificación de la activación neurohormonal, las quemaduras y la pancreatitis aguda originan inflamación no regulada y un mayor riesgo de septicemia y de lesión pulmonar aguda, cuadros que pueden facilitar la aparición y la evolución de AKI. Las personas a quienes se administran líquidos en forma masiva por traumatismos, quemaduras y pancreatitis aguda también terminan por mostrar el síndrome del compartimiento abdominal en que las presiones intraabdominales extraordinariamente grandes, que suelen rebasar 20 mmHg, comprimen la vena renal y disminuyen la filtración glomerular.

Enfermedades de vasos finos que culminan en isquemia Las causas microvasculares de AKI comprenden las microangiopatías trombóticas [síndrome de anticuerpos contra fosfolípidos; nefritis posradiación; nefroesclerosis maligna y púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome urémico hemolítico (TTP-HUS, *thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome*)], esclerodermia y enfermedad ateroembólica. Entre las enfermedades de vasos de gran calibre, que acompañan a AKI, están disección de arteria renal, tromboembolia, trombosis y compresión o trombosis de la vena renal.

AKI POR NEFROTOXINAS

El riñón tiene una susceptibilidad muy alta a la toxicidad por la perfusión sanguínea extraordinariamente grande y la concentración de sustancias circulantes en la nefrona, donde se resorbe agua en el intersticio medular; todo lo anterior hace que las células tubulares, intersticiales y endoteliales queden expuestas a grandes concentraciones de toxinas. La lesión nefrotóxica aparece en reacción a diversos fármacos de estructuras diversas, sustancias endógenas y exposiciones a factores ambientales. Todas las estructuras de los riñones son vulnerables al daño por sustancias tóxicas, incluidos los túbulos, el intersticio, los vasos y el sistema colector. Al igual que ocurre con otras formas de AKI, entre los factores de riesgo de nefrotoxidad están senectud, nefropatía crónica (CKD, *chronic kidney disease*) e hiperazoemia prerrenal. La hipoalbuminemia también agrava el riesgo de que surjan algunas formas de AKI por nefrotoxinas, causada por las concentraciones mayores del fármaco libre en la circulación.

Medios de contraste Los medios yodados de contraste utilizados para obtener imágenes del aparato cardiovascular y la tomografía computarizada constituyen una causa importante de AKI. El riesgo de que surja tal complicación es insignificante en personas con función renal normal, pero se agrava de manera extraordinaria en caso de una nefropatía crónica, en particular la de origen diabético. La evolución clínica más frecuente de la nefropatía por medio de contraste se caracteriza por incremento del nivel de depuración de creatinina y comienza 24 a 48 h después de la exposición, alcanza el máximo en término de tres a cinco días y muestra resolución en un plazo de una semana. La AKI más grave que obliga a usar diálisis es poco común, excepto en el caso de que haya existido desde antes una nefropatía crónica, a menudo acompañada de insuficiencia congestiva cardiaca u otras causas coexistentes de AKI vinculada con isquemia. En este sentido son muy susceptibles las personas con mieloma múltiple y nefropatía. Trastornos frecuentes son la excreción fraccionada baja de sodio y el sedimento de orina relativamente benigno sin manifestaciones de necrosis tubular (véase después). Según se piensa, la nefropatía por medio de contraste aparece cuando se combinan varios factores, como: 1) hipoxia en la capa externa de la médula renal por perturbaciones en microcirculación renal y oclusión de vasos finos; 2) daño citotóxico de los túbulos directamente o por la generación de radicales de oxígeno libre, en particular cuando aumenta mucho la concentración del fármaco de contraste dentro del túbulo, y 3) obstrucción tubular transitoria con precipitación del medio de contraste. Otros fármacos de tipo diagnóstico a los que se les ha achacado ocasionar AKI son gadolinio en dosis altas utilizado en la resonancia magnética y las soluciones orales de fosfato de sodio que se han usado como purgantes.

Antibióticos Algunos antimicrobianos suelen ocasionar AKI. Los *aminoglucósidos* y la *anfotericina B* causan necrosis tubular. La AKI no oligúrica (sin que disminuya notablemente el volumen de orina), acompaña a 10 a 30% de los ciclos a base de antibióticos aminoglucósidos, incluso si las concentraciones plasmáticas están dentro de los límites terapéuticos. Los aminoglucósidos se filtran libremente a través del glomérulo y luego se acumulan en el interior de la corteza renal, sitio en que sus concentraciones pueden rebasar enormemente las del plasma. De modo típico AKI se manifiesta después de cinco a siete días de tratamiento e incluso puede surgir después de que se interrumpió el antibiótico. Un signo frecuente es la hipomagnesemia.

La anfotericina B origina vasoconstricción renal porque aumenta la retroalimentación tubuloglomerular y también por la toxicidad tubular directa, en la que intervienen las especies de oxígeno reactivas. La nefrotoxicidad por la anfotericina B depende de su dosis y la duración de empleo; dicho antibiótico se liga al colesterol de la membrana del túbulo y se introduce por los poros. Entre las manifestaciones clínicas de la nefrotoxicidad por anfotericina B están poliuria, hipomagnesemia, hipocalcemia y acidosis metabólica sin desequilibrio aniónico.

La *vancomicina* a veces ocasiona AKI, en particular cuando las concentraciones mínimas están elevadas, aunque no se ha corroborado de manera definitiva que exista una relación causal entre el antibiótico y la lesión renal. El *aciclovir* se precipita en los túbulos y ocasiona AKI al obstruirlos, en particular cuando se administra en un bolo IV en dosis altas (500 mg/m^2), o dentro del marco de la hipovolemia. A fármacos como *foscarnet, pentamidina, tenofovir* y *cidofovir* (antimicrobianos que se utilizan poco), a menudo se les vincula con AKI a causa de toxicidad tubular. La AKI como consecuencia de nefritis intersticial aguda surge a veces como consecuencia del uso de algunos antibióticos como *penicilinas, cefalosporinas, quinolonas, sulfonamidas* y *rifampicina*.

Quimioterapéuticos El *cisplatino* y el *carboplatino* se acumulan en la zona proximal de los túbulos y causan necrosis y apoptosis. Los regímenes de hidratación intensiva han disminuido la incidencia de la nefrotoxicidad por cisplatino, pero sigue siendo una complicación que limita el uso de determinadas dosis. La *ifosfamida* puede ocasionar cistitis hemorrágica y toxicidad tubular que se manifiesta por acidosis tubular renal tipo II (síndrome de Fanconi), poliuria, hipopotasemia y una disminución moderada de la filtración glomerular. Fármacos contra la angiogénesis, como *bevacizumab*, pueden causar proteinuria e hipertensión, por el daño de los vasos finos del glomérulo (microangiopatía trombótica). Otros antineoplásicos como la mitomicina C y la gemcitabina pueden ocasionar microangiopatía trombótica y, como consecuencia, AKI.

Ingestión de productos tóxicos El etilenglicol, que es componente del líquido anticongelante para automóviles, se metaboliza hasta la forma de ácido oxálico, glicolaldehído y glioxilato, que pueden causar AKI, por lesión tubular directa. El dietilenglicol es una sustancia industrial que ha originado brotes de AKI grave en diversos países por adulteración de preparados farmacéuticos. Según se piensa, el metabolito ácido 2-hidroxietoxiacético (HEAA, *2-hydroxyethoxyacetic acid*) es el causante del daño tubular. La combinación de alimentos por melamina ha originado nefrolitiasis y AKI, por obstrucción intratubular o tal vez por efectos tóxicos directos en túbulos. Se observó que la planta aristoloquia era la causa de la "nefropatía por té chino" y "la nefropatía de los Balcanes" por contaminación de plantas medicinales o cultivos. Es muy probable que cada día sea más grande la lista de toxinas ambientales, lo que contribuirá a un conocimiento más amplio de las enfermedades que habían sido catalogadas como "idiopáticas" de tipo tubulointersticial crónico, diagnóstico frecuente en países desarrollados y en desarrollo.

Toxinas endógenas AKI puede ser causada por diversos compuestos endógenos, como mioglobina, hemoglobina, ácido úrico y cadenas ligeras de mieloma. La mioglobina por lo regular es liberada de miocitos lesionados y la hemoglobina, surge durante la hemólisis masiva que culmina en la nefropatía por pigmento. La rabdomiólisis puede ser consecuencia de aplastamiento traumático, de isquemia muscular durante cirugía vascular u ortopédica, de compresión durante el coma o inmovilización, actividad convulsiva prolongada, ejercicio excesivo, insolación o hipertermia maligna, infecciones, metabolopatías (como hipofosfatemia, hipotiroidismo grave) y miopatías (farmacoinducidas, metabólicas o inflamatorias). Entre los factores patógenos para que surja AKI están vasoconstricción intrarrenal, toxicidad directa en la zona proximal de túbulos y obstrucción mecánica del interior de la zona distal de la nefrona cuando se precipitan la mioglobina o la hemoglobina con la proteína de Tamm-Horsfall (uromodulina, la proteína que más se observa en la orina y producida en la porción ascendente gruesa del asa de Henle), proceso inducido por la orina ácida. El síndrome de lisis tumoral puede surgir después de comenzar la administración de citotóxicos en sujetos con linfomas de alta malignidad y leucemia linfoblástica aguda; la liberación masiva de ácido úrico (cuando las concentraciones séricas suelen ser >15 mg/100 mL) hace que se precipite dicho ácido de los túbulos renales y surja AKI **(cap. 331)**. Otras manifestaciones del síndrome de lisis tumoral son hiperpotasemia e hiperfosfatemia. El síndrome de lisis tumoral a veces surge de modo espontáneo o al tratar tumores sólidos o mieloma múltiple. Las cadenas ligeras del mieloma también ocasionan AKI por toxicidad tubular directa y al unirse a la proteína de Tamm-Horsfall para formar cilindros obstructivos intratubulares. La hipercalcemia, que también aparece en el mieloma múltiple, puede ocasionar AKI por vasoconstricción renal intensa y agotamiento volumétrico.

Enfermedad tubulointersticial aguda alérgica y otras causas de AKI intrínseca Muchas de las causas isquémicas y tóxicas de AKI descritas originan enfermedad tubulointersticial, pero muchos fármacos también intervienen en la génesis de una respuesta alérgica caracterizada por un infiltrado de células inflamatorias y a menudo eosinofilia periférica y urinaria. AKI puede ser causada por infecciones y enfermedades infiltrantes graves. Los trastornos de los glomérulos o los vasos renales pueden originar AKI al disminuir la corriente sanguínea en el interior del riñón. La glomerulonefritis y la vasculitis son causas menos frecuentes de AKI. Es muy importante reconocer estas enfermedades temprano porque exigen tratamiento oportuno con inmunodepresores o plasmaféresis.

LESIÓN RENAL AGUDA DE TIPO POSRENAL

(Véase también el cap. 343) AKI posrenal aparece cuando hay bloqueo agudo, parcial o total de la corriente de orina que normalmente es unidireccional, lo cual hace que aumente la presión hidrostática retrógrada y que surja interferencia en la filtración glomerular. La obstrucción de la corriente de orina puede deberse a alteraciones funcionales o estructurales en cualquier sitio entre la pelvis renal y el orificio de la uretra **(fig. 334-5)**. La

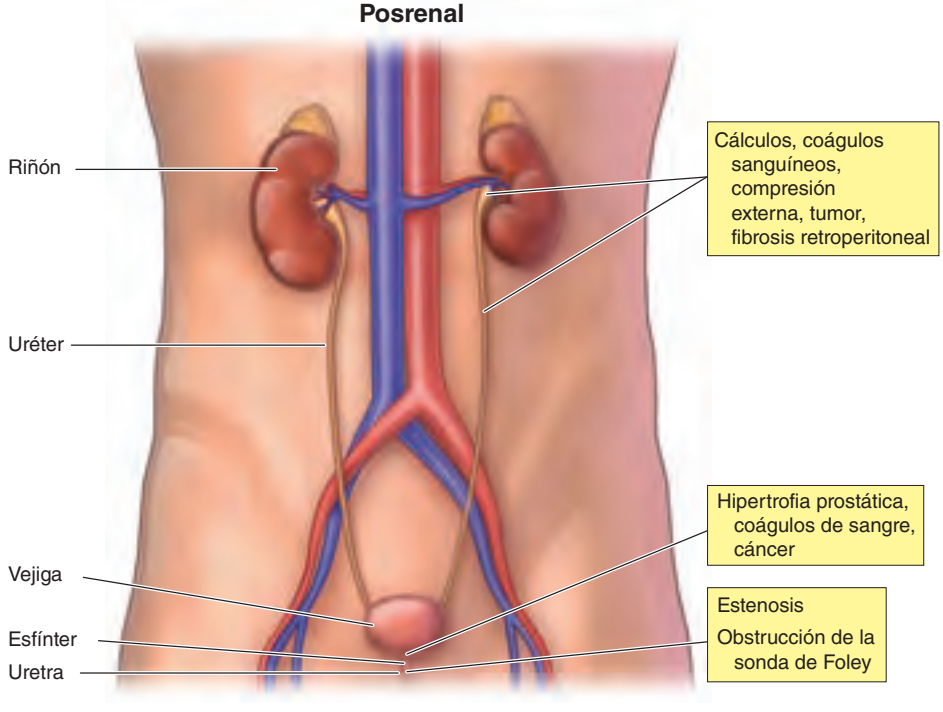


FIGURA 334-5. Sitios anatómicos y causas de obstrucción que desembocan en la AKI aguda posrenal.

rapidez con que fluye normalmente la orina no descarta una obstrucción parcial porque la filtración glomerular en circunstancias fisiológicas es dos órdenes de magnitud mayor que la velocidad con que fluye la orina. Para que aparezca AKI en sujetos sanos, la obstrucción debe afectar los dos riñones salvo que sólo uno sea funcional, situación en la cual la obstrucción unilateral originará AKI. La obstrucción en un lado puede originar AKI en el marco de CKD de fondo y grave o en casos raros de vasoespasmo reflejo del riñón contralateral. La obstrucción del cuello de la vejiga es una causa frecuente de AKI posrenal y puede ser causada por trastornos de la próstata (como hipertrofia benigna o cáncer de dicha glándula), vejiga neurógena o administración de anticolinérgicos. La obstrucción de las sondas de Foley origina AKI posrenal si no se identifica y corrige. Otras causas de obstrucción de las vías urinarias bajas son coágulos de sangre, cálculos y estenosis uretrales. La obstrucción de uréteres surge por un bloqueo intraluminal (por cálculos, coágulos de sangre, papilas renales esfaceladas); infiltración de la pared de los uréteres (como el caso de las neoplasias), o compresión externa (como la fibrosis retroperitoneal, neoplasias, abscesos o daño inadvertido durante alguna operación quirúrgica). Los aspectos fisiopatológicos de AKI posrenal comprenden las alteraciones hemodinámicas inducidas por el incremento repentino de las presiones intratubulares. Después de un periodo inicial de hiperemia por dilatación arteriolar aferente, hay constricción de vasos intrarrenales, que surge por la generación de angiotensina II, tromboxano A2 y vasopresina y una menor producción de óxido nítrico. La disminución de la filtración glomerular proviene de la poca perfusión a los glomérulos y posiblemente cambios en el coeficiente de ultrafiltración glomerular.

VALORACIÓN DIAGNÓSTICA (CUADRO 334-1)

Es posible deducir que hay AKI por el incremento de la concentración de creatinina sérica. AKI se define por el aumento de 0.3 mg/100 mL en 48 h o menos 50% más de la cifra basal en un lapso de una semana, o disminución del volumen de orina a 0.5 mL/kg de peso por hora, por lapsos mayores de 6 h. Es importante reconocer que según esta definición, algunos sujetos con AKI no tendrán lesión tubular ni glomerular (p. ej., hiperazoemia prerrenal). Es importante diferenciar entre AKI y las nefropatías crónicas, para el diagnóstico y el tratamiento apropiados. La diferencia es directa cuando se cuenta con la cifra basal reciente de la concentración de creatinina sérica, pero es más difícil en muchos casos en que se desconoce tal cifra. En dichas situaciones es posible obtener datos que sugieren la nefropatía crónica, de los estudios radiológicos (como el caso de riñones pequeños y contraídos con angostamiento cortical en la ecografía de los riñones o signos de osteodistrofia renal) o de estudios de laboratorio como la anemia normocítica o el hiperparatiroidismo secundario con hiperfosfatemia e hipocalcemia, compatibles con CKD. Sin embargo, ninguna batería de pruebas podrá descartar AKI sobreañadida a CKD, porque AKI es una complicación frecuente en sujetos con CKD, lo cual complica todavía más esta diferenciación. El incremento importante y persistente de la concentración de creatinina sérica en estudios de sangre seriados es prueba indiscutible de AKI. Una vez que se corrobora el diagnóstico, habrá que identificar su causa.

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Por medio del contexto clínico, la anamnesis cuidadosa y la exploración física minuciosa se podrán descartar casi todas las entidades del diagnóstico diferencial que causan AKI. Habrá que sospechar hiperazoemia prerrenal si la persona presenta vómitos, diarrea, glucosuria que originó poliuria y el consumo de fármacos que incluyen diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de ACE y ARB. Signos físicos de hipotensión ortostática, taquicardia, disminución de la presión venosa yugular y de la turgencia cutánea, así como sequedad de las mucosas, son elementos que a menudo se identifican en la hiperazoemia prerrenal. El antecedente de enfermedad de próstata, nefrolitiasis, un cáncer pélvico o paraaórtico sugerirían la posibilidad de AKI posrenal. El hecho de que aparezcan o no síntomas en fecha temprana durante la obstrucción de las vías urinarias depende del sitio en que está la obstrucción. El dolor de tipo cólico en el flanco que irradia a la ingle sugiere obstrucción aguda de uréteres. En la afectación de la próstata se observan nicturia, polaquiuria o dificultad para comenzar la micción. La sensación de plétora abdominal y el dolor suprapúbico acompañan a veces a la nefromegalia masiva. Para el diagnóstico definitivo de obstrucción se necesitan procedimientos radiológicos.

En la valoración de una persona con AKI es indispensable la revisión cuidadosa de los fármacos que recibe. No solamente ellos son la causa frecuente de AKI, sino también hay que ajustar las dosis de los fármacos administrados, en lo que corresponde a la filtración glomerular estimada. Las reacciones idiosincrásicas a muy diversos medicamentos pueden culminar en nefritis intersticial alérgica que puede acompañarse de fiebre, artralgias y una erupción eritematosa pruriginosa. Sin embargo, el hecho de que no aparezcan manifestaciones sistémicas de hipersensibilidad, no descarta el diagnóstico de nefritis intersticial.

La AKI acompañada de púrpura palpable, hemorragia pulmonar o sinusitis, plantea la posibilidad de vasculitis sistémica, con glomerulonefritis. La enfermedad ateroembólica se acompaña a veces de livedo reticular y otros signos de embolia de las extremidades inferiores. El hecho de que el abdomen esté tenso debe inducir al médico a pensar en un síndrome agudo de compartimiento abdominal que obliga a medir la presión intravesical. Los signos de isquemia de extremidades pueden orientar hacia el diagnóstico de rabdomiólisis.

SIGNOS EN ORINA

La anuria completa en el comienzo de la evolución de AKI es poco común, excepto en las situaciones siguientes: obstrucción completa de vías urinarias; oclusión de arteria renal; choque séptico sobreagudo; isquemia grave (a menudo con necrosis cortical), o glomerulonefritis proliferativa grave o vasculitis. La disminución en la diuresis (se define a la oliguria como <400 mL/24 h) suele denotar AKI más grave (es decir disminución de la tasa de filtración glomerular) que cuando se conserva la diuresis. La oliguria conlleva pronóstico clínico peor. La diuresis persistente se observa en la diabetes insípida nefrógena que es característica de la obstrucción vieja de vías urinarias, de enfermedad tubulointersticial o la nefrotoxicidad por cisplatino o aminoglucósidos, entre otras causas. La orina roja o parda puede surgir con hematuria manifiesta o sin ella; si el color persiste en la capa sobrenadante después de centrifugación, habrá que sospechar nefropatía por pigmento (hemoglobina o mioglobina) por rabdomiólisis o hemólisis.

Los datos del examen general de orina y del estudio de la sedimentación de dicho líquido son de enorme utilidad, pero necesitan correlación clínica porque su sensibilidad y especificidad en términos generales son escasos (fig. 334-6) (cap. 62e). Si no hay proteinuria preexistente por CKD, la AKI derivada de isquemia o nefrotoxinas causa proteinuria leve (<1 g/día). La proteinuria de mayor intensidad en casos de AKI sugiere daño de la barrera de ultrafiltración glomerular o la excreción de cadenas ligeras de mieloma; este último trastorno no es detectado con las tiras corrientes colorimétricas en orina (que detectan albúmina) y en tal caso se necesita recurrir al método con ácido sulfosalicílico o a inmunoelectroforesis. Los ateroémbolos originan proteinuria de grado variable. En ocasiones se identifica en la glomerulonefritis, la vasculitis o la nefritis intersticial (en particular por NSAID) proteinuria extraordinariamente intensa ("límites nefróticos" >3.5 g/día). AKI también complica algunos casos de enfermedad con cambios mínimos, lo que es causa del síndrome nefrótico (cap. 332e). Si con la tira colorimétrica se detecta hemoglobina pero se advierten escasos eritrocitos en el sedimento de la orina, habrá que sospechar en tal situación rabdomiólisis o hemólisis.

La hiperazoemia prerrenal puede presentarse con cilindros hialinos o un estudio del sedimento urinario sin datos extraordinarios. La AKI posrenal también origina a veces que el sedimento no tenga manifestaciones destacables pero pueden identificarse hematuria y piuria según el origen de la obstrucción. AKI por ATN causada por daño isquémico, septicemia y algunas nefrotoxinas genera hallazgos característicos en el sedimento de la orina: cilindros granulosos pigmentados "pardo terroso" y cilindros tubulares de células epiteliales. Sin embargo, los signos anteriores posiblemente no aparezcan en >20% de los casos. La glomerulonefritis puede originar eritrocitos dismórficos o cilindros eritrocíticos. La nefritis intersticial puede originar cilindros leucocíticos. Los signos del sedimento de orina muestran algunos puntos comunes con lo observado con la glomerulonefritis y la nefritis intersticial y no siempre es posible establecer el diagnóstico sólo con los datos del sedimento de orina. La presencia de eosinófilos en la orina tiene poca utilidad dentro del diagnóstico diferencial; su presencia se puede identificar en la nefritis intersticial, la pielonefritis, la cistitis, la enfermedad ateroembólica o la glomerulonefritis. La cristaluria puede ser importante en el diagnóstico. Detectar cristales de oxalato en AKI debe obligar a la práctica inmediata de la búsqueda de signos de toxicidad por etilenglicol. En el síndrome de lisis tumoral a veces se detectan abundantes cristales de ácido úrico.

DATOS DE LOS ESTUDIOS DE SANGRE

Algunas formas de AKI se acompañan de perfiles característicos en el incremento y la disminución de la creatinina sérica. En forma típica, la hiperazoemia prerrenal origina incrementos menores de creatinina, que vuelven al nivel basal cuando hay mejoría del estado hemodinámico. La

CUADRO 334-1 Causas principales, manifestaciones clínicas y estudios para el diagnóstico de lesión renal aguda intrínseca y prerrenal

Etiología	Manifestaciones clínicas	Datos de laboratorio	Comentarios
Hiperazoemia prerrenal	Antecedente de ingestión insuficiente de líquidos o pérdida de ellos (hemorragia, diarrea, vómito, secuestro en el espacio extravascular); uso de NSAID/ACE-1/ARB; insuficiencia cardiaca; signos de agotamiento volumétrico (taquicardia, hipotensión absoluta o postural; presión menor en vena yugular, sequedad de membranas mucosas), disminución del volumen circulatorio eficaz (cirrosis, insuficiencia cardiaca)	Proporción BUN/creatinina por arriba de 20; FeNa <1%; cilindros hialinos en el sedimento urinario; densidad de la orina >1.018; osmolalidad de orina >500 mosm/kg	Disminución FeNa; es posible que no se identifique densidad ni osmolalidad mayores en la orina en el entorno de CKD o con el uso de diuréticos; el incremento de BUN que no guarda proporción con la creatinina como otra posibilidad puede indicar hemorragia de tubo digestivo alto o intensificación de la catabolia. Orienta más hacia el diagnóstico la respuesta a la restauración de la hemodinámica
AKI por septicemia	Septicemia, síndrome de septicemia o choque séptico. No siempre se identifica hipotensión manifiesta en AKI leve o moderada	Positividad del cultivo de líquidos corporales normalmente estériles; el sedimento de orina suele incluir cilindros granulosos y cilindros de células epiteliales del túbulo renal	FeNa puede ser pequeña (<1%), particularmente en los comienzos del ciclo; pero por lo regular >1% y la osmolalidad <500 mosm/kg
AKI por isquemia	Hipotensión sistémica que a menudo se sobreañade a la septicemia, razones de limitación de la reserva renal como ancianidad o ambas causas, CKD	El sedimento de orina suele contener cilindros granulosos y cilindros de células epiteliales de túbulos renales. FeNa típicamente <1%	
AKI por nefrotoxinas: endógena			
Rabdomiólisis	Lesiones traumáticas por aplastamiento, convulsiones e inmovilización	Incremento del nivel de mioglobina y creatina cinasa; positividad del hemo en análisis de orina con escasos eritrocitos	FeNa puede ser pequeña (<1%)
Hemólisis	Transfusión sanguínea reciente con reacción a ella	Anemia, mayor nivel de LDH y disminución de la haptoglobina	FeNa puede ser pequeña (<1%); se hará una valoración en busca de una reacción transfusional
Lisis tumoral	Quimioterapia reciente	Hiperfosfatemia, hipocalcemia, hiperuricemia	
Mieloma múltiple	Tener >60 años; síntomas generales y dolor en huesos	Pico monoclonal en la electroforesis de orina o suero; pequeño desequilibrio aniónico	La biopsia de médula ósea puede corroborar el diagnóstico
AKI por nefrotoxinas: exógena			
Nefropatía por medio de contraste	Exposición a medio de contraste yodado	La evolución característica es el aumento en SCr en 1-2 días, con nivel máximo en 3-5 días, recuperación en 7 días	La FeNa puede ser baja (<1%)
Lesión tubular	Antibióticos aminoglucósidos, tenofovir, zoledronato, etilenglicol, ácido aristolóquico y melamina (por nombrar algunos)	El sedimento de orina suele incluir cilindros granulosos y de células epiteliales de túbulos renales. En forma típica FeNa >1%	Puede ser oligúrica o no
Nefritis intersticial	Exposición reciente a fármacos; la persona puede mostrar fiebre y artralgias con erupciones	Eosinofilia, piuria estéril; a menudo no hay oliguria	Los eosinófilos en orina tienen escasa precisión en el diagnóstico; por lo regular no hay signos sistémicos de una reacción medicamentosa; la biopsia de riñón puede ser útil
Otras causas de AKI intrínseca			
Glomerulonefritis/vasculitis	Las características variables **(cap. 338)** incluyen erupciones cutáneas, artralgias, sinusitis (enfermedad AGBM); hemorragia pulmonar (AGBM, ANCA, lupus), infección reciente de la piel o una faringitis (cuadro posestreptocócico)	ANA, ANCA, anticuerpo contra AGBM, serologías de hepatitis, crioglobulinas, cultivos de sangre, menores concentraciones del complemento, cuantificación de ASO (las anomalías de dichas pruebas dependen de su origen)	Se necesita a veces la biopsia de riñón
Nefritis intersticial	Entre las causas que no dependen de fármacos están el síndrome de nefritis tubulointersticial-uveítis (TINU) y la infección por *Legionella*	Eosinofilia, piuria estéril y a menudo cuadro no oligúrico	La presencia de eosinófilos en orina tiene escasa precisión diagnóstica; se puede necesitar la biopsia de riñón
TTP/HUS	Anomalías neurológicas o AKI; enfermedad diarreica reciente, uso de inhibidores de calcineurina; embarazo o posparto; espontáneo	Esquistocitos en el frotis de sangre periférica, incremento de LDH, anemia, trombocitopenia	El "HUS típico" se refiere a AKI con pródromo diarreico, a menudo por toxina Shiga liberada por *Escherichia coli* u otra bacteria; el "HUS atípico" se debe a la regulación anormal hereditaria o adquirida del complemento. "TTP-HUS" se refiere a casos esporádicos en adultos. El diagnóstico puede incluir detección de la actividad de ADAMT13, *E. coli* productora de toxina Shiga, evaluación genética de proteínas reguladoras del complemento y biopsia renal
Enfermedad ateroembólica	Manipulación reciente de la aorta u otros grandes vasos; puede aparecer de manera espontánea o después de consumo de anticoagulantes; placas en retina, púrpura palpable; livedo reticular, hemorragia de tubo digestivo	Hipocomplentemia, eosinofiluria (variable), grados variables de proteinuria	La biopsia de piel o riñones puede corroborar el diagnóstico
AKI posrenal	Antecedente de cálculos renales, enfermedad de la próstata, sonda vesical obstruida, neoplasia retroperitoneal o pélvica	No se conocen signos específicos salvo AKI; puede haber piuria o hematuria	Estudios de imagen a base de tomografía computarizada o ecografía

Abreviaturas: ACE-1, enzima convertidora de angiotensina 1; AGBM, anticuerpo contra membrana basal del glomérulo; AKI, lesión renal aguda; ANA, anticuerpo antinuclear; ANCA, anticuerpo citoplásmico contra neutrófilos; ARB, bloqueador de receptor de angiotensina; ASO, antiestreptolisina O; BUN, nitrógeno ureico sanguíneo; CKD, nefropatía crónica; FeNa, excreción fraccionada de sodio; GI, gastrointestinal; LDH, lactato deshidrogenasa; NSAID, antiinflamatorio no esteroideo; TTP/HUS, púrpura trombocitopénica trombótica/síndrome urémico hemolítico.

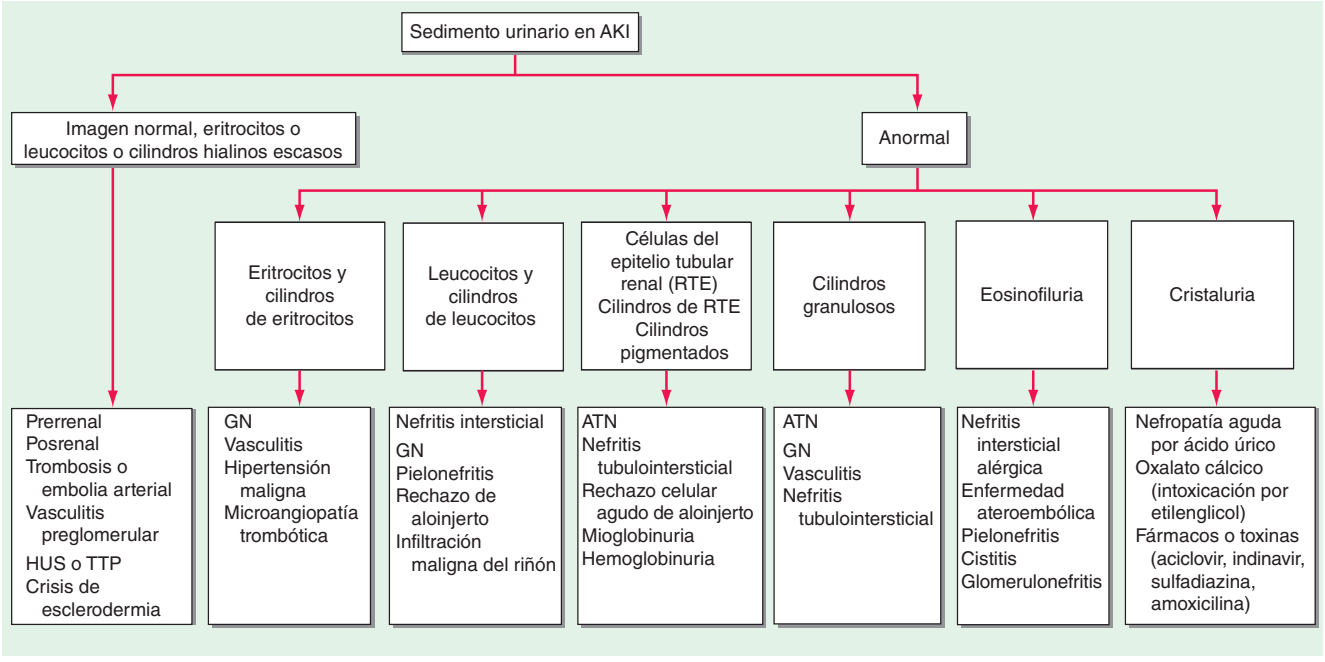


FIGURA 334-6. Interpretación de los hallazgos en el sedimento urinario en caso de lesión renal aguda (AKI). GN, glomerulonefritis; RTE, epitelio tubular renal. *(Con autorización de L Yang, JV Bonventre: Diagnosis and clinical evaluation of acute kidney injury; ATN, necrosis tubular aguda; HUS, síndrome urémico hemolítico; TTP, púrpura trombocitopénica trombótica. En Comprehensive Nephrology. 4th ed. J Floege et al. (eds), Philadelphia, Elsevier, 2010.)*

nefropatía por medio de contraste hace que aumente el nivel de SCr en 24 a 48 h, llegue al máximo en un lapso de tres a cinco días y muestre resolución en cinco a siete días. En comparación con tal entidad, la enfermedad ateroembólica suele manifestarse por incrementos más bien subagudos de la creatinina, a pesar de que en tal situación puede surgir AKI grave con incrementos rápidos de SCr. En el caso de muchas de las toxinas de células epiteliales como los antibióticos aminoglucósidos y cisplatino, de manera característica el incremento del nivel de SCr se retrasa de tres a cinco días a dos semanas después de la exposición inicial.

La biometría hemática completa puede aportar datos de utilidad en el diagnóstico. La anemia es frecuente en AKI y por lo regular su causa es multifactorial. No depende del efecto de AKI sola en la producción de eritrocitos porque tal efecto aislado necesita más tiempo para manifestarse. La eosinofilia periférica acompaña a veces a la nefritis intersticial, la enfermedad ateroembólica, la poliarteritis nudosa y la vasculitis de Churg-Strauss. La anemia intensa sin que exista hemorragia puede indicar la presencia de hemólisis, mieloma múltiple o microangiopatía trombótica (como el síndrome hemolítico-urémico o la púrpura trombocitopénica trombótica). Otros signos de estudios de laboratorio que señalan la presencia de microangiopatía trombótica son trombocitopenia, esquistocitos en el frotis de sangre periférica, incremento del nivel de lactato deshidrogenasa y bajo contenido de haptoglobina. La valoración de pacientes con sospecha de TTP-HUS comprende la medición de la concentración de proteasa que divide el factor de Von Willebrand (ADAMTS13) y prueba para *Escherichia coli* productora de toxina Shiga. El "HUS atípico" constituye la mayoría de los casos de HUS en adultos; la prueba genética es importante porque se calcula que 60 a 70% de los individuos con HUS tienen mutaciones en los genes que codifican las proteínas que regulan la vía alternativa del complemento.

AKI a menudo ocasiona hiperpotasemia, hiperfosfatemia e hipocalcemia. Sin embargo, la hiperfosfatemia importante, junto con la hipocalcemia, sugiere rabdomiólisis o el síndrome de lisis tumoral. En la rabdomiólisis aumentan las concentraciones de creatina fosfocinasa y ácido úrico sérico, en tanto que en el síndrome de lisis tumoral, las concentraciones de creatina cinasa son normales o muestran un incremento mínimo y hay aumento extraordinario del nivel de ácido úrico sérico. El desequilibrio aniónico puede incrementarse con uremia de cualquier origen, como fosfatos, y puratos, sulfatos y uratos. El incremento simultáneo del desequilibrio aniónico y el desequilibrio osmolal puede sugerir intoxicación por etilenglicol, que también puede ocasionar cristaluria de oxalato. El desequilibrio aniónico bajo aporta un dato hacia el diagnóstico de mieloma múltiple por la presencia de proteínas catiónicas no cuantificadas. Las biometrías hemáticas ayudan a establecer el diagnóstico de glomerulonefritis y vasculitis e incluyen disminución de las concentraciones de complemento y cuantificaciones altas de anticuerpos antinucleares (ANA, *antinuclear antibodies*); anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA, *antineutrophilic cytoplasmic antibodies*), anticuerpos contra la membrana basal glomerular (AGBM, *antiglomerular basement membrane*) y crioglobulinas.

ÍNDICES DE INSUFICIENCIA RENAL

Se han utilizado algunos índices para diferenciar entre la hiperazoemia prerrenal y AKI intrínseca cuando los túbulos no funcionan correctamente. La disminución del flujo tubular y un mayor reciclado de urea que se observan en la hiperazoemia prerrenal pueden ocasionar un incremento desproporcionado de BUN en comparación con lo que se observa con la creatinina. Sin embargo, no hay que olvidar otras causas de incremento desproporcionado de BUN, como hemorragia de tubo digestivo alto, hiperalimentación, mayor catabolia hística y glucocorticoides.

La excreción fraccionada de sodio (FeNa) es la porción de la carga de sodio filtrada que los túbulos reabsorben y es un índice de la capacidad de los riñones para reabsorberlo, así como los factores endógenos y exógenos administrados que alteran la resorción tubular. Tal excreción en sí depende de la ingestión de sodio, del volumen intravascular efectivo, de la filtración glomerular y de que estén intactos los mecanismos de resorción tubular. En el caso de la hiperazoemia prerrenal, la FeNa puede estar por debajo de 1%, lo cual sugiere una reabsorción tubular ávida del sodio. En individuos con CKD, se puede observar una FeNa muy por encima de 1%, a pesar del estado prerrenal. FeNa también puede rebasar 1% a pesar de hipovolemia causada por diuréticos. Las cifras bajas de FeNa suelen surgir en la glomerulonefritis (y otros trastornos) y, en consecuencia, es mejor no aceptar tal dato confiadamente como prueba de hiperazoemia prerrenal. Por todo lo expuesto, la cifra baja de FeNa sugiere que hay un consumo eficaz del volumen intravascular, aunque no equivale con certeza a ella y no deberá ser utilizada como única información que oriente en la administración de líquidos. La reacción de la micción a la administración de soluciones de cristaloides o coloides puede tener utilidad diagnóstica y terapéutica en la hiperazoemia prerrenal. En caso de AKI de origen isquémico, la cifra de FeNa suele rebasar 1%, y ello se debe al daño tubular y la incapacidad resultante para reabsorber sodio. Sin embargo, algunas causas de AKI por isquemia y por nefrotoxinas pueden tener como manifestación inicial la cifra de FeNa por debajo de 1% e incluye la septicemia (a menudo en el comienzo de la evolución), la rabdomiólisis y la nefropatía por medio de contraste.

La capacidad de los riñones para concentrar la orina depende de muchos factores y en particular de la función tubular satisfactoria en múltiples regiones de dichas vísceras. En la persona que no recibe diuréticos y cuya función renal basal es satisfactoria, la osmolalidad de la orina puede ser >500 mosm/kg de peso en la hiperazoemia prerrenal, dato compatible con un gradiente medular intacto y mayores concentraciones de vasopresina sérica que origina reabsorción de agua, con lo cual la orina se concentra. Sin

embargo, en ancianos y personas con CKD puede haber defectos de concentración iniciales, de modo que la cifra de osmolalidad urinaria no resulta fiable en muchos casos. La pérdida de la capacidad de concentración es frecuente en AKI séptica o isquémica, con lo cual la osmolalidad de la orina disminuye a menos de 350 mosm/kg, aunque no es un hallazgo específico.

VALORACIÓN RADIOLÓGICA

En el diagnóstico diferencial de AKI hay que incluir siempre la posibilidad de AKI posrenal porque el tratamiento suele generar buenos resultados si se instituye en forma temprana. El simple sondeo vesical puede descartar la posibilidad de obstrucción uretral. Se realizarán estudios de imagen de las vías urinarias con ecografía renal o tomografía computarizada para buscar alguna obstrucción en sujetos con AKI, salvo que se advierta otro diagnóstico. Entre los signos de obstrucción están la dilatación del sistema colector y la hidroureteronefrosis. Puede observarse obstrucción sin anomalías radiológicas en casos de agotamiento volumétrico, fibrosis retroperitoneal, encapsulación con el tumor y también en la fase temprana de la obstrucción. Si persiste un alto índice de sospecha de obstrucción a pesar de que las imágenes sean normales, habrá que practicar la pielografía anterógrada o retrógrada. Los estudios de imagen también aportan otros datos útiles respecto del tamaño del riñón y su carácter ecógeno, lo cual ayudará a diferenciar entre las formas agudas y crónicas de nefropatía. La nefromegalia observada en estos estudios sugiere la posibilidad de nefropatía diabética, nefropatía por VIH, enfermedades infiltrantes o, en ocasiones, nefritis intersticial aguda. Los estudios de imagen de vasos pueden ser útiles si se sospecha obstrucción venosa o arterial, pero deben tenerse en cuenta los riesgos de la administración de medio de contraste. Será mejor no realizar resonancia magnética con fármacos de contraste a base de gadolinio en casos de AKI grave por la posibilidad de inducir fibrosis nefrógena, una complicación rara pero grave que surge más a menudo en sujetos con nefropatía terminal.

BIOPSIA DE RIÑÓN

Si con base en el contexto clínico, datos de exploración física, de estudios de laboratorio y valoración radiológica no se identifica la causa de AKI, habrá que pensar en la biopsia de riñón. Los resultados de esta técnica pueden aportar información diagnóstica y pronóstica definitiva respecto de las formas aguda y crónica de la nefropatía. El método se utiliza muy a menudo en AKI cuando el médico sospecha que no son posibles la hiperazoemia prerrenal, la AKI posrenal y la AKI isquémica o nefrotóxica, y habrá que pensar en otras entidades diagnósticas como glomerulonefritis, vasculitis, nefritis intersticial, riñón con mieloma, HUS y TTP y disfunción del aloinjerto. La toma de tejido renal para biopsia se acompaña del riesgo de hemorragia que puede ser grave y poner en peligro la vida y la viabilidad del riñón en sujetos con trombocitopenia o una coagulopatía.

BIOMARCADORES NUEVOS

El nivel de nitrógeno ureico sanguíneo y de creatinina constituyen biomarcadores funcionales de la filtración glomerular y no de daño hístico; por tal razón quizá no sean tan útiles en el diagnóstico de lesión real del parénquima renal. Las dos variables también aumentan con lentitud relativa después de daño renal. Se han estudiado nuevos biomarcadores de lesión renal y son muy promisorios para el diagnóstico temprano y exacto de AKI. La *molécula-1 de lesión renal (KIM-1, kidney injury molecule-1*) es una proteína transmembranaria de tipo 1 expresada en forma abundante en células de la porción proximal del túbulo, lesionadas por isquemia o nefrotoxinas como el cisplatino. KIM-1 no se expresa en cantidades apreciables si no hay lesión tubular ni en tejidos extrarrenales; su importancia funcional es que confiere propiedades fagocíticas a las células tubulares y les permite que eliminen restos celulares del interior de los túbulos después de lesión renal. La KIM-1 también puede detectarse en la orina poco después de ocurrida una lesión isquémica o nefrotóxica y por esa razón se puede cuantificar fácilmente como biomarcador en la situación clínica. La *lipocalina vinculada con la gelatinasa de neutrófilos (NGAL, neutrophil gelatinase associated lipocalin*) (conocida también como lipocalina-2 o siderocalina) es otro biomarcador importante que permite identificar AKI. La NGAL se identificó por primera vez como proteína en gránulos de neutrófilos de seres humanos. NGAL se une a complejos sideróforos y hierro y puede tener efectos histoprotectores en el túbulo proximal. Después de inflamación y de lesión renal aumenta de manera extraordinaria la cantidad de NGAL y se detecta en el plasma y en la orina en término de 2 h de AKI vinculada con la circulación extracorporal. Otros posibles biomarcadores de AKI son la interleucina (IL) 18, una citocina proinflamatoria que puede mediar la lesión tubular proximal isquémica, y la proteína de unión con ácido graso de tipo L, que se expresa en células tubulares proximales isquémicas y puede tener un efecto protector renal porque se une con ácidos grasos libres y productos de la peroxidación de lípidos. Varios biomarcadores más están en investigación para la identificación temprana y exacta de AKI, así como para la estratificación del riesgo a fin de identificar personas con riesgo alto. El uso óptimo de los biomarcadores nuevos de AKI en situaciones clínicas es un área de investigación continua.

COMPLICACIONES

El riñón es un órgano indispensable en el control homeostático del estado volumétrico, la presión arterial, la composición de electrolitos del plasma y el equilibrio acidobásico, y también para la excreción de productos nitrogenados y de desecho de otro tipo. Por todo lo expuesto, son proteiformes las complicaciones que surgen con AKI y dependen de la gravedad de AKI y otros cuadros coexistentes. La AKI leve o moderada puede ser por completo asintomática, en particular en los comienzos de su evolución.

UREMIA

Un signo definitorio de la AKI es la acumulación de productos nitrogenados de desecho, que se manifiestan por una mayor concentración de BUN. El propio BUN plantea poca toxicidad directa en concentraciones menores de 100 mg/100 mL. En concentraciones mayores pueden surgir cambios del estado mental y complicaciones hemorrágicas. Otras toxinas que el riñón elimina bajo condiciones normales pueden ser las que causen el complejo sintomático conocido como uremia. Se han identificado definitivamente otras pocas toxinas urémicas posibles. La correlación que guardan las concentraciones de BUN y SCr y síntomas urémicos es muy variable y ello se debe en parte a diferencias en las tasas de generación de urea y creatinina de una persona a otra.

HIPERVOLEMIA E HIPOVOLEMIA

La expansión del volumen extracelular es una complicación grave de AKI oligúrica y la anúrica, al disminuir la excreción de sodio y de agua. Los resultados pueden ser aumento de peso, edema en zonas declives, mayor presión venosa yugular y edema pulmonar; este último puede ser letal. El edema pulmonar también aparece por sobrecarga volumétrica y hemorragia en síndromes pulmonares/renales. La AKI también puede inducir o exacerbar la lesión pulmonar aguda que se caracteriza por mayor permeabilidad vascular e infiltración del parénquima pulmonar por células de inflamación. La recuperación en casos de AKI en ocasiones se acompaña de poliuria; si ésta no es tratada, puede causar consumo volumétrico notable. La fase poliúrica de la recuperación puede deberse a la diuresis osmótica por urea retenida y otros productos de desecho, así como retraso de la recuperación de las funciones de reabsorción tubular.

HIPONATREMIA

La administración excesiva de soluciones hipotónicas de cristaloides o isotónicas glucosadas puede ocasionar hipoosmolalidad e hiponatremia, las cuales, si son graves, originan anomalías neurológicas, incluidas convulsiones.

HIPERPOTASEMIA

Las anomalías en la composición de electrolitos del plasma pueden ser leves o amenazar la vida. A menudo la hiperpotasemia constituye la complicación más temible de AKI; la de grado intenso es particularmente frecuente en la rabdomiólisis, la hemólisis y el síndrome de lisis tumoral, por liberación del potasio del interior de las células lesionadas. El potasio altera el potencial de membrana de células y tejidos cardiacos y neuromusculares. La debilidad muscular puede ser una manifestación de hiperpotasemia. Su complicación más grave proviene de sus efectos en la conducción cardiaca, que culminan en arritmias que pueden ser letales.

ACIDOSIS

La acidosis metabólica que suele acompañarse de incremento del desequilibrio aniónico es frecuente en AKI y complica todavía más el equilibrio acidobásico y de potasio en personas con otras causas de acidosis e incluyen septicemia, cetoacidosis diabética o acidosis respiratoria.

HIPERFOSFATEMIA E HIPOCALCEMIA

La AKI puede ocasionar hiperfosfatemia, particularmente en sujetos con una intensa catabolia o en aquellos con AKI por rabdomiólisis, hemólisis o síndrome de lisis tumoral. El depósito metastásico de fosfato de calcio puede causar hipocalcemia. La hipocalcemia relacionada con AKI también puede ser resultado de los trastornos en el eje de vitamina D-hormona paratiroidea-factor 23 de crecimiento de fibroblastos. La hipocalcemia suele ser asintomática; a veces origina parestesias peribucales, calambres

musculares, convulsiones, espasmos carpopedales y, en el electrocardiograma, prolongación del intervalo QT. Es necesario corregir las concentraciones de calcio por el grado de hipoalbuminemia, si la hubiere, o valorar en forma seriada las concentraciones de calcio ionizado. La hipocalcemia leve y asintomática no necesita tratamiento.

HEMORRAGIAS

Las complicaciones hematológicas de AKI comprenden anemia y hemorragia, y ambos cuadros son exacerbados por entidades patológicas coexistentes como la septicemia, las hepatopatías y la coagulación intravascular diseminada. Los efectos hematológicos directos de la uremia por AKI incluyen disminución de la eritropoyesis y disfunción plaquetaria.

INFECCIONES

Las infecciones constituyen un factor desencadenante frecuente de AKI y también son una complicación temible de AKI. En la nefropatía terminal se ha descrito la disminución de la inmunidad del hospedador y pudiera ser un factor que intervenga en AKI grave.

COMPLICACIONES CARDIACAS

Las principales complicaciones cardiacas de AKI son arritmias, pericarditis y derrame pericárdico.

DESNUTRICIÓN

La AKI es un cuadro hipercatabólico grave y, por tanto, una complicación grave es la desnutrición.

TRATAMIENTO LESIÓN RENAL AGUDA

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

El tratamiento de personas con AKI o el riesgo de presentarla varía con la causa primaria **(cuadro 334-2)**. Hay algunos principios que son válidos para todas las formas de la enfermedad. Son de máxima importancia factores como la optimización de la hemodinámica, la corrección de desequilibrios hidroelectrolíticos, la interrupción de fármacos nefrotóxicos y el ajuste de dosis de los medicamentos administrados. En el caso de algunas causas frecuentes de AKI, como septicemia y ATN isquémica, no se cuenta con tratamiento específico alguno una vez consumada la lesión, pero se necesita prestar atención meticulosa para el apoyo clínico del paciente hasta que la AKI (si existe) desaparece. El riñón posee una extraordinaria capacidad de regeneración incluso después de AKI grave que obligó a diálisis. Sin embargo, muchos enfermos con AKI no se recuperan plenamente y terminan por ser dependientes de la diálisis. Cada vez es más evidente que la AKI predispone a la progresión acelerada de CKD, y ésta es un factor de riesgo importante para AKI.

Hiperazoemia prerrenal La prevención y el tratamiento de la hiperazoemia prerrenal obligan a optimizar la perfusión por riñones. La composición de los líquidos de sustitución debe centrarse en el tipo de líquidos perdidos. La pérdida aguda y grave de sangre debe ser tratada con concentrados eritrocíticos. Se recurrirá en casos de hemorragia menos grave o pérdida del plasma en el caso de quemaduras y pancreatitis a soluciones isotónicas de cristaloides, de coloides o de ambos tipos. Las soluciones de hidroxietilalmidón aumentan el riesgo de AKI grave y están contraindicadas. Las soluciones de cristaloides son menos caras y tal vez tengan igual eficacia que las de coloides. Se ha señalado que los cristaloides son preferibles a la albúmina en casos de lesión cerebral traumática. Conviene utilizar la solución isotónica de cristaloides (como la solución salina a 0.9%) o de coloides para reanimación volumétrica en la hipovolemia profunda, en tanto que bastaría la solución hipotónica de cristaloides (como la solución salina a 0.45%) en la hipovolemia menos grave. La administración excesiva de cloro en solución salina a 0.9% puede ocasionar acidosis metabólica hiperclorémica y afectar la GFR. Deben administrarse soluciones que contengan bicarbonato (p. ej., dextrosa en agua con 150 meq de bicarbonato de sodio), si hay preocupación de que surja acidosis metabólica.

Para llevar a nivel óptimo la función cardiaca en caso de AKI se necesita el empleo de inotrópicos, sustancias que disminuyan la precarga y la poscarga, fármacos antiarrítmicos y dispositivos mecánicos como bombeo con globo intraaórtico. Se necesita en ocasiones la vigilancia hemodinámica con penetración corporal para orientar el tratamiento.

Cirrosis y síndrome hepatorrenal La administración de líquidos en sujetos con cirrosis, ascitis y AKI es compleja ante la dificultad frecuente de valorar con certeza el estado volumétrico intravascular. La administración de soluciones intravenosas como reposición volumétrica puede ser necesaria para fines diagnósticos y terapéuticos. Sin embargo, la administración volumétrica excesiva puede empeorar la ascitis y deteriorar la función pulmonar en el marco del síndrome hepatorrenal o de AKI, a causa de la peritonitis bacteriana espontánea sobreañadida. Por medio del cultivo de líquido ascítico se descartará la posibilidad de

CUADRO 334-2 Tratamiento de lesión renal aguda

Aspectos generales

1. Optimización de la hemodinámica general y de la renal con administración de líquidos y uso juicioso de vasopresores
2. Eliminación de los nefrotóxicos (como inhibidores de ACE, ARB, NSAID, aminoglucósidos), en la medida de lo posible
3. Emprender el tratamiento de sustitución de la función renal, si así conviene

Aspectos específicos

1. Especificidad de nefrotoxinas
   a. Rabdomiólisis: pensar en la diuresis alcalina forzada
   b. Síndrome de lisis tumoral: alopurinol o rasburicasa
2. Sobrecarga volumétrica
   a. Restricción de sodio y agua
   b. Diuréticos
   c. Ultrafiltración
3. Hiponatremia
   a. Restricción del ingreso enteral de agua libre, llevar al mínimo las soluciones intravenosas hipotónicas, incluidas las que tienen dextrosa
   b. Rara vez es necesaria la solución salina hipertónica en AKI. Casi nunca se necesitan antagonistas de vaspresina
4. Hiperpotasemia
   a. Restricción del ingreso de potasio con los alimentos
   b. Interrupción de diuréticos que ahorran potasio, inhibidores de ACE, ARB, NSAID
   c. Uso de diuréticos con acción en asa de Henle para estimular la pérdida urinaria de potasio
   d. Resina con intercambio iónico que se ligue a potasio (sulfonato de poliestireno sódico)
   e. Insulina (10 unidades de la insulina ordinaria) y glucosa (50 mL de solución glucosada a 50%) para inducir la penetración de potasio al interior de la célula
   f. Agonistas beta inhalados para inducir la penetración de potasio al interior de la célula
   g. Gluconato o cloruro de calcio (1 g) para estabilizar el miocardio
5. Acidosis metabólica
   a. Bicarbonato de sodio en solución (si el pH <7.2 para conservar el nivel de bicarbonato sérico >15 mmol/L)
   b. Administración de otros productos con carácter básico como THAM
   c. Estrategias de depuración extrarrenal
6. Hiperfosfatemia
   a. Restricción de la ingestión de fosfatos con los alimentos
   b. Fármacos que se ligan a fosfatos (acetato de calcio, clorhidrato de sevelamer, hidróxido de aluminio, junto con los alimentos)
7. Hipocalcemia
   a. Carbonato o gluconato de calcio si existen síntomas
8. Hipermagnesemia
   a. Interrumpir los antiácidos que contengan magnesio
9. Hiperuricemia
   a. Por lo regular no se necesita el tratamiento inmediato e intensivo salvo en caso del síndrome de lisis tumoral (véase párrafos anteriores)
10. Nutrición
    a. Ingestión suficiente de proteínas y calorías (20-30 kcal/kg al día) para evitar el balance negativo del nitrógeno. La nutrición debe suministrarse por vía enteral, de ser posible
11. Dosificación de fármacos
    a. Atención cuidadosa a las dosis y frecuencia de administración de fármacos; ajustar según el grado de insuficiencia renal
    b. Obsérvese que la concentración de creatinina sérica puede sobrestimar la función renal en el estado no estable, característico de los pacientes con AKI

Abreviaturas: ACE, enzima convertidora de angiotensina; ARB, antagonista de los receptores de angiotensina; NSAID, antiinflamatorios no esteroideos; THAM, trometamina.

peritonitis. La albúmina puede evitar AKI en sujetos tratados con antibióticos contra la peritonitis bacteriana espontánea. El tratamiento definitivo del síndrome hepatorrenal es el trasplante ortotópico de hígado. Entre los tratamientos temporales que han sido promisorios están la administración de terlipresina (análogo de vasopresina), combinaciones de octreótido (análogo somatostatínico) con midodrina (agonista adrenérgico α_1) y norepinefrina, en combinación con albúmina intravenosa (25 a 50 g al día hasta un máximo de 100 g/día).

AKI intrínseca Se han estudiado algunos fármacos, pero no han brindado beneficio alguno en el tratamiento de la lesión tubular aguda de origen isquémico; incluyen el péptido natriurético auricular, la dopamina en dosis bajas, antagonistas de endotelina, diuréticos con acción en asa de Henle, antagonistas de los conductos del calcio, antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa, análogos de prostaglandinas, antioxidantes, anticuerpos contra las moléculas de adhesión leucocítica y el factor insuliniforme de crecimiento y otros más. En muchos estudios han participado pacientes de AKI establecida y grave y es posible que se haya emprendido el tratamiento en fecha muy tardía. Los nuevos biomarcadores de lesión renal pueden brindar la oportunidad de poner a prueba fármacos de fase más temprana de AKI.

La AKI por glomerulonefritis o vasculitis aguda puede mejorar con inmunodepresores o plasmaféresis **(cap. 332e)**. La nefritis intersticial alérgica por fármacos obliga a interrumpir el medicamento causal. Se han usado glucocorticoides pero no se han sometido a prueba en investigación con asignación al azar, en casos en que persiste o empeora AKI a pesar de interrumpir el fármaco sospechoso. La AKI causada por esclerodermia (crisis renal esclerodérmica) debe ser tratada con inhibidores de ACE. El TTP-HUS idiopático es una urgencia médica y debe tratarse pronto con plasmaféresis. El bloqueo farmacológico de la activación del complemento puede ser efectivo en el HUS atípico.

La sustitución volumétrica temprana e intensiva es indispensable en sujetos con rabdomiólisis que necesitan unos 10 L de solución al día. Pueden ser beneficiosas las soluciones alcalinas (como 75 mmol de bicarbonato de sodio agregado a solución salina a 0.45%) para evitar el daño tubular y la formación de cilindros, pero conlleva el riesgo de que se agrave la hipocalcemia. Los diuréticos podrán utilizarse si es adecuada la sustitución de líquidos, pero no permite lograr tasas de diuresis de 200 a 300 mL/h. No se cuenta con tratamiento específico contra AKI establecida en la rabdomiólisis, salvo la diálisis en casos graves o medidas generales de sostén para conservar el equilibrio hidroelectrolítico y la perfusión hística. Habrá que prestar mucha atención al estado del calcio y del fosfato, por la precipitación en el tejido lesionado y su liberación cuando este último cura.

AKI posrenal La identificación y la corrección inmediata de la obstrucción de vías urinarias pueden prevenir la aparición de daño estructural permanente inducido por estasis de la orina. El sitio de la obstrucción es el que rige la estrategia terapéutica. El sondeo transuretral o suprapúbico de la vejiga quizá sea todo lo que se necesite en el comienzo en el caso de estenosis uretrales o deficiencia funcional de la vejiga. La obstrucción de uréteres puede ser tratada con la colocación por vía percutánea, de una sonda de nefrostomía o una endoprótesis ureteral. Después de eliminar la obstrucción suele haber diuresis adecuada durante varios días. En casos raros, persiste la poliuria intensa por disfunción tubular y obliga a veces a la administración ininterrumpida de soluciones intravenosas y electrolitos durante un lapso particular.

MEDIDAS DE SOSTÉN

Administración de líquidos La hipervolemia en casos de AKI oligúrica o anúrica puede ser letal, a causa del edema pulmonar agudo, en particular por el hecho de que muchos enfermos también tienen alguna neumopatía y es posible que AKI incremente la permeabilidad de vasos pulmonares. Es necesario restringir la administración de líquidos y sodio y utilizar diuréticos para incrementar la tasa de flujo urinario. No hay pruebas de que el incremento intrínseco de la diuresis mejore la evolución natural de AKI, pero los diuréticos pueden ayudar a evitar la necesidad de diálisis en algunos casos. En situaciones graves de sobrecarga volumétrica se puede administrar la furosemida en inyección en bolo (200 mg) seguida de venoclisis (10 a 40 mg/h) con un diurético tiazídico o sin él. En la insuficiencia cardiaca descompensada, se observó que el tratamiento diurético escalonado es superior a la ultrafiltración para conservar la función renal. Es importante interrumpir la administración de este último si no se obtiene una respuesta. La dopamina en dosis bajas a veces incrementa de manera transitoria la excreción renal de sodio y agua en los estados prerrenales, pero en estudios clínicos no se ha demostrado beneficio alguno en sujetos con AKI intrínseca. Ante el peligro de arritmias y posible isquemia intestinal, se ha planteado que los riesgos de la dopamina pueden rebasar los beneficios en el tratamiento o la prevención de AKI.

Anomalías de electrolitos y acidobásicas **El tratamiento de las disnatremia y la hiperpotasemia se describe en el capítulo 63.** La acidosis metabólica no se trata salvo que sea grave (pH <7.20 y nivel del bicarbonato sérico <15 mmol/L). La acidosis puede ser tratada por medio de soluciones de bicarbonato sódico por vía oral o intravenosa **(cap. 66)**, pero es importante que la corrección no sea excesiva, por la posibilidad de alcalosis metabólica, hipocalcemia, hipopotasemia y sobrecarga volumétrica. La hiperfosfatemia es frecuente en AKI; por lo regular puede ser tratada si se limita la absorción intestinal de fosfato con ligadores de fosfato (carbonato o acetato de calcio; sevelamer o hidróxido de aluminio). La hipocalcemia no suele necesitar tratamiento, a menos que haya síntomas. Cuando hay hipoalbuminemia, debe vigilarse el calcio ionizado, no el calcio total.

Desnutrición La consunción energética de proteínas es frecuente en AKI, en particular en el marco de falla de múltiples órganos. La nutrición inadecuada puede ocasionar cetoacidosis por inanición y catabolia proteínica. La nutrición excesiva puede aumentar la generación de nitrógeno residual y agravar la hiperazoemia. Para la nutrición parenteral total se necesitan grandes volúmenes de soluciones, lo que puede complicar los intentos de control volumétrico. Según las guías de *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), los pacientes con AKI deben obtener una ingestión energética total de 20 a 30 kcal/kg al día. El consumo de proteína debe variar según la gravedad de la AKI: 0.8 a 1.0 g/kg al día en AKI no catabólica sin necesidad de diálisis; 1.0 a 1.5 g/kg al día en pacientes con diálisis, y hasta un máximo de 1.7 g/kg al día si el metabolismo es hipercatabólico y se mantiene un tratamiento de sustitución continua de la función renal. Los oligoelementos y las vitaminas hidrosolubles también deben complementarse en pacientes con AKI tratados con diálisis y tratamiento de sustitución continua de la función renal.

Anemia La anemia que surge en AKI suele ser multifactorial y no mejora con estimulantes de la eritropoyesis, por su comienzo tardío de acción y la presencia de resistencia de médula ósea en sujetos en estado crítico. La hemorragia por uremia puede mejorar con la desmopresina o los estrógenos, pero a veces obliga a usar diálisis en el caso de uremia prolongada o grave. Se necesita la profilaxis de trastornos gastrointestinales, y para ello se utilizan inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de los receptores histamínicos H_2. La profilaxia de la tromboembolia venosa es importante y hay que adaptarla a la situación clínica; las heparinas de bajo peso molecular y los inhibidores del factor Xa tienen una farmacocinética impredecible en casos de AKI grave y es mejor no usarlos.

Indicaciones y modalidades de diálisis **(Véase también el cap. 336)** La diálisis está indicada si con las medidas médicas no se controla la sobrecarga volumétrica, la hiperpotasemia, la acidosis, en el caso de la ingestión de algunos tóxicos y si surgen complicaciones graves de la uremia (asterixis, frote o derrame pericárdicos, encefalopatía, hemorragia por uremia). La fecha de emprender la diálisis sigue siendo motivo de debate. Si se comienza en fecha tardía conlleva el riesgo de complicaciones volumétricas, de electrolitos y metabólicas evitables de AKI. Por otra parte, si se comienza en fecha muy temprana a veces se expone innecesariamente al paciente a las molestias de la colocación de catéteres intravenosos y práctica de métodos invasores con los riesgos de infección, hemorragia, complicaciones de métodos e hipotensión que conlleva. El comienzo de la diálisis no debe retrasarse hasta que surjan las complicaciones letales de la insuficiencia renal. Muchos nefrólogos comienzan la diálisis sobre bases empíricas contra AKI si BUN rebasa un determinado valor (p. ej., 100 mg/100 mL) en personas sin signos clínicos de que se recuperará la función renal. Las modalidades disponibles de tratamiento de sustitución de la función renal en caso de AKI obligan a tener acceso a la cavidad peritoneal (en el caso de diálisis peritoneal) o a vasos de gran calibre (para hemodiálisis, hemofiltración u otras técnicas híbridas). Los solutos pequeños se extraen a través de una membrana semipermeable, contra su gradiente de concentración (eliminación "por difusión") o en el sentido de desplazamiento del agua plasmática ("eliminación por convección"). La selección de una u otra suele ser dictada por la disponibilidad inmediata de tecnología y la experiencia del personal médico. La diálisis peritoneal se realiza por

un catéter intraperitoneal temporal. En Estados Unidos pocas veces se utiliza en AKI de adultos, pero a nivel internacional ha tenido gran aceptación, en particular si no se dispone de la tecnología de hemodiálisis. La solución del dializado se instila al interior de la cavidad peritoneal y a intervalos regulares se le extrae para lograr la eliminación por difusión y por convección de solutos a través de la membrana peritoneal; la ultrafiltración de agua se obtiene por la presencia de un gradiente osmótico a uno y otro lados de la membrana peritoneal, causado típicamente por las concentraciones altas de dextrosa en el líquido de diálisis. Por ser una técnica continua, suele tolerarse mejor que los métodos intermitentes, como la hemodiálisis, en enfermos hipotensos. La diálisis peritoneal tal vez no baste en el caso de pacientes hipercatabólicos; ello se debe a las limitaciones inherentes de la eficacia de dicho método.

La hemodiálisis se ha empleado de manera intermitente o continua y se realiza por medio de eliminación por convección, por difusión o una combinación de las dos. Los vasos en los cuales se penetra son las venas femoral, yugular interna o subclavia. La hemodiálisis es un método intermitente que extrae solutos por medio de la eliminación por difusión y convección. La hemodiálisis se practica durante 3 a 4 h al día, tres o cuatro veces por semana y es la forma más frecuente de depuración extrarrenal en casos de AKI. Una de las principales complicaciones de la hemodiálisis es la hipotensión, particularmente en el sujeto en estado crítico.

En los comienzos de la década de 1980 se crearon los métodos intravasculares continuos para tratar a pacientes hemodinámicamente inestables sin inducir desplazamiento rápido de volumen, osmolaridad y electrolitos que eran característicos de la hemodiálisis intermitente. El llamado tratamiento de sustitución continua de la función renal (CRRT, *continuous renal replacement therapy*) se realiza mediante la eliminación por convección [hemofiltración venovenosa continua (CVVH, *continuous venovenous hemofiltration*)] en que se hacen pasar a fuerza por la membrana semipermeable grandes volúmenes de agua plasmática (y solutos que la acompañan) por medio de la presión hidrostática; después el agua plasmática es sustituida por una solución de cristaloides fisiológica. El CRRT también se puede realizar por la llamada eliminación por difusión [hemodiálisis venovenosa continua (CVVHD, *continuous venovenous hemodialysis*)], tecnología similar a la hemodiálisis, excepto que el volumen y la velocidad de los flujos de sangre y líquido de diálisis son menores. El tratamiento híbrido combina la eliminación por difusión y por convección [hemodiafiltración venovenosa continua (CVVHDF, *continuous venovenous hemodiafiltration*)]. Para alcanzar algunas de las ventajas de CRRT sin la necesidad de que durante 24 h se necesite personal para vigilar al enfermo, se ha introducido una nueva forma de tratamiento llamada diálisis lenta de poca eficiencia (SLED, *slow low-efficiency dialysis*) o diálisis diaria extendida (EDD, *extended dialy dialysis*). En este tratamiento los flujos de sangre y de líquido de diálisis son mayores que en CVVHD, pero el lapso en que se realiza el método se disminuye a 12 h o menos.

La magnitud óptima (dosis) de la diálisis en caso de AKI no se ha establecido. Con la hemodiálisis intermitente diaria y CRRT en dosis altas no se logra una ventaja demostrable en la sobrevida o la recuperación renal, pero hay que tener mucho cuidado para evitar el tratamiento insuficiente. No se ha demostrado en algunos estudios que los tratamientos continuos sean mejores que los intermitentes. Si se cuenta con CRRT, suele preferirse en el caso de individuos con inestabilidad hemodinámica grave, edema cerebral o una sobrecarga volumétrica notable.

RESULTADOS Y PRONÓSTICO

La génesis de AKI se acompaña de un riesgo mucho mayor de muerte intrahospitalaria y a largo plazo, una duración mayor de permanencia en la institución y costos mayores. La hiperazoemia prerrenal, con excepción de los síndromes cardiorrenal y hepatorrenal y la hiperazoemia posrenal conllevan un mejor pronóstico que muchos casos de AKI intrínseca. Los riñones se pueden recuperar después de AKI grave que obligó a diálisis. Las personas que sobreviven un episodio de AKI que necesitan diálisis temporal, no obstante, están expuestas a un riesgo muy grave de CKD progresiva e incluso 10% terminará por mostrar nefropatía terminal. Es prudente que un nefrólogo, después del alta, se encargue de atender y supervisar la prevención secundaria intensiva de enfermedades de los riñones. Los sujetos con AKI tienen mayor propensión a fallecer en forma prematura después de que son dados de alta del hospital, e incluso después de haber recuperado su función renal.

335 Nefropatía crónica

Joanne M. Bargman, Karl Skorecki

Las nefropatías crónicas (CKD, *chronic kidney disease*) son enfermedades con diferentes procesos fisiopatológicos que se acompañan de anomalías de la función renal y deterioro progresivo de la tasa de filtración glomerular (GFR, *glomerular filtration rate*). La **figura 335-1** presenta una clasificación recién actualizada en la que se estratifican las etapas de la CKD por GFR calculada y grado de albuminuria para predecir el riesgo de progresión de la CKD. Antes, la CKD se estadificaba sólo por la GFR. Sin embargo, el riesgo de agravación de la función renal tiene una relación cercana con la magnitud de la albuminuria, por lo que se incorporó en la clasificación.

Los procesos fisiopatológicos, adaptaciones, cuadros clínicos, valoración e intervenciones terapéuticas relacionadas con la CKD serán el tema central de este capítulo. El término desalentador *nefropatía en etapa terminal* representa una etapa de la CKD en la que la acumulación de toxinas, líquido y electrolitos que los riñones excretan en condiciones normales causa el *síndrome urémico*. Este síndrome conduce a la muerte, a menos que las toxinas se eliminen con tratamiento de sustitución de la función renal, con diálisis o trasplante renal. Estas intervenciones se revisan en los **capítulos 336 y 337**. En este capítulo, la *nefropatía en etapa terminal* se sustituye por el término *CKD etapa 5*.

FISIOPATOLOGÍA DE LAS NEFROPATÍAS CRÓNICAS

La fisiopatología de la CKD comprende dos conjuntos amplios de mecanismos lesivos: 1) mecanismos desencadenantes que son específicos de la causa principal (como complejos inmunitarios y mediadores de inflamación en algunos tipos de glomerulonefritis o exposición a toxinas en algunas enfermedades tubulointersticiales renales) y 2) un grupo de mecanismos progresivos que incluyen hiperfiltración e hipertrofia de las nefronas viables restantes, que son consecuencia frecuente de la disminución permanente de la masa renal, independientemente de la causa fundamental **(cap. 333e)**. Las respuestas a la disminución del número de nefronas son mediadas por hormonas vasoactivas, citocinas y factores de crecimiento. Al final, estas adaptaciones de corto plazo de hipertrofia e hiperfiltración se vuelven una adaptación anómala, ya que la presión y flujo altos dentro de la nefrona predisponen a la distorsión de la estructura glomerular, la disfunción de los podocitos y la alteración de la barrera filtrante que conducen a esclerosis y deterioro de las nefronas restantes **(fig. 335-2)**. La mayor actividad intrarrenal del eje renina-angiotensina (RAS) al parecer contribuye a la hiperfiltración inicial adaptativa y más adelante a la hipertrofia y a la esclerosis "inadaptativas". Este proceso explica el que la disminución de la masa renal por una lesión aislada pudiera culminar en un deterioro progresivo de la función renal, con el paso de muchos años **(fig. 335-3)**.

ETAPAS DE LA CKD E IDENTIFICACIÓN DE POBLACIONES EN RIESGO

Es importante identificar los factores que agravan el riesgo de la CKD, incluso en sujetos con filtración glomerular normal. Los factores de riesgo incluyen hipertensión, *diabetes mellitus*, enfermedades autoinmunitarias, senectud, ascendientes africanos, antecedentes familiares de nefropatía, un episodio previo de insuficiencia renal aguda, la presencia de proteinuria, anomalías del sedimento urinario o anomalías estructurales de las vías urinarias.

Muchas formas hereditarias de CKD tienen un patrón de herencia mendeliano, a menudo como parte de un síndrome sistémico; la más frecuente en esta categoría es la enfermedad de riñón poliquístico autosómica dominante. Además, la investigación más reciente en el campo de la genética de la predisposición a padecer las enfermedades complejas más frecuentes **(cap. 82)** ha revelado variantes en la secuencia del DNA en diversos *loci* genéticos vinculados con las variedades más frecuentes de CKD. Un ejemplo notable es la presencia de versiones alélicas del gen *APOL1* de ascendencia entre la población de África occidental, que contribuye a la mayor frecuencia de ciertas causas comunes de CKD (p. ej., glomeruloesclerosis segmentaria focal) entre los africanos e hispanoestadounidenses. La prevalencia en las poblaciones del oeste de África parecen haber desarrollado una adaptación evolutiva que confiere protección contra patógenos tropicales. Como en otras enfermedades frecuentes con un componente hereditario, se requiere un desencadenante ambiental (como un virus patógeno) para transformar el riesgo genético en enfermedad.

Pronóstico de CKD por categorías de GFR y albuminuria: KDIGO 2012

Descripción y rango de las categorías de GFR (mL/min/1.73 m²)				Descripción e intervalos de las categorías de albuminuria persistente		
				A1	A2	A3
				Normal a aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
	G1	Normal o alta	≥90			
	G2	Disminución leve	60-89			
	G3a	Disminución leve a moderada	45-59			
	G3b	Disminución moderada a grave	30-44			
	G4	Disminución grave	15-29			
	G5	Insuficiencia renal	<15			

FIGURA 335-1. Clasificación de *Kidney Disease Improving Global Outcome* (KDIGO) de nefropatía crónica (CKD). La graduación de color de verde a rojo corresponde al aumento del riesgo y la progresión de la CKD. GFR, tasa de filtración glomerular. *(Reproducido con autorización de Kidney Int Suppl 3:5-14, 2013.)*

Para estadificar la CKD es necesario calcular la GFR en lugar de depender de la concentración sérica de creatinina (cuadro 335-1). Muchos laboratorios clínicos notifican GFR estimada o "e-GFR" y utilizan una de las ecuaciones.

La disminución anual media de la filtración glomerular con el paso del tiempo, que parte de una cifra máxima (en promedio 120 mL/min por 1.73 m^2) y que se observa en el tercer decenio de la vida, es de casi 1 mL/min por año por 1.73 m^2, y alcanza una media de 70 mL/min por 1.73 m^2 a los 70 años. Aunque la GFR disminuye con el envejecimiento, una GFR menor significa una pérdida real de función renal, con todas las repercusiones que se aplican a la etapa correspondiente de la CKD. La filtración media es menor en mujeres que en varones. Por ejemplo, una mujer después de los 80 años, cuya creatinina sérica es normal, puede tener filtración glomerular de 50 mL/min por 1.73 m^2. Por ello, incluso un leve aumento de la concentración de creatinina sérica [p. ej., 130 μmol/L (1.5 mg/100 mL)] suele denotar una disminución sustancial de la filtración glomerular en muchas personas.

Las ecuaciones para calcular la GFR sólo son válidas si el paciente se encuentra estable; es decir, si la creatinina sérica no aumenta ni desciende en cuestión de días.

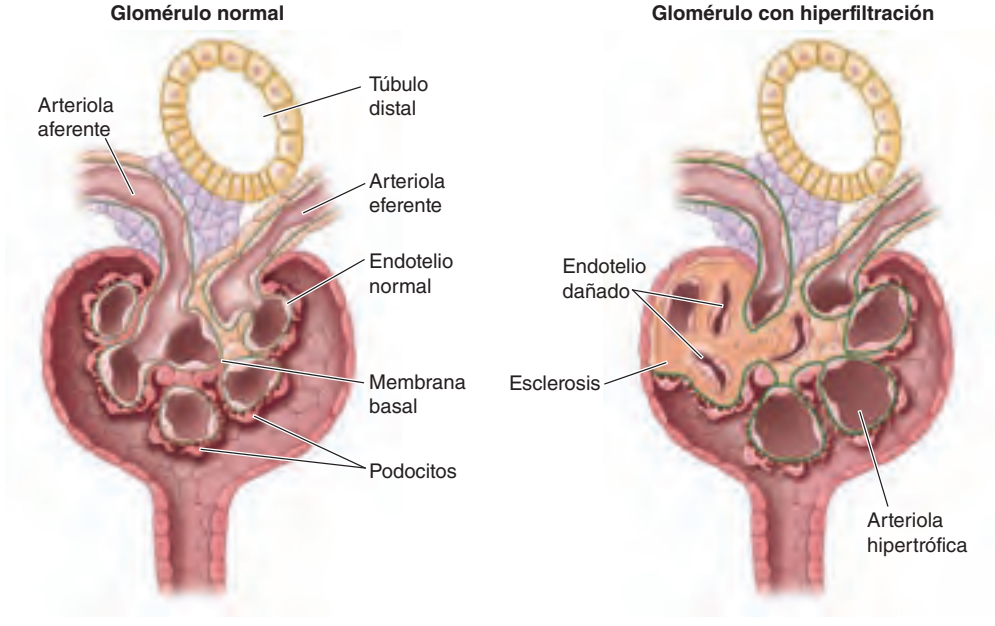


FIGURA 335-2. *Izquierda:* esquema de la estructura glomerular normal. ***Derecha:*** cambios glomerulares secundarios con reducción del número de nefronas; incluye crecimiento de la luz de los capilares y adherencias focales, consideradas consecuencia de la hiperfiltración e hipertrofia compensatorias de las nefronas restantes. *(Modificado a partir de JR Ingelfinger: N Engl J Med 348:99, 2003.)*

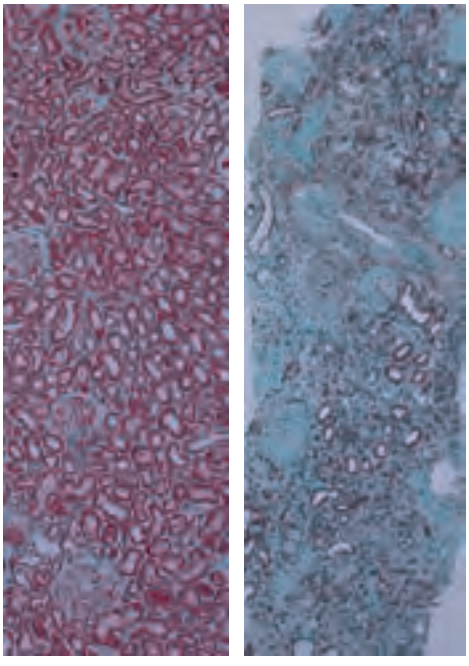


FIGURA 335-3. ***Izquierda:*** microfotografía de bajo poder de un riñón sano; se observan los glomérulos normales y tubulointersticio sano sin fibrosis. ***Derecha:*** microfotografía de bajo poder de riñón con enfermedad crónica; muestra esclerosis de varios glomérulos y fibrosis tubulointersticial pronunciada. *(Tricromo de Masson, amplificación ×40. Las laminillas son cortesía del fallecido Dr. Andrew Herzenberg.)*

La cuantificación de la albuminuria también permite valorar de manera seriada la lesión de las nefronas y la respuesta al tratamiento en muchas formas de CKD, en particular las glomerulopatías crónicas. El estándar para medir la albuminuria es la cuantificación exacta en orina de 24 h, pero la cuantificación de la relación albúmina/creatinina en la primera muestra de la mañana (sin horario fijo) suele ser más práctica en la realidad y muestra una buena correlación, pero no perfecta, con las cifras obtenidas en la orina de 24 h. La *microalbuminuria* (fig. 335-1 etapa A2) denota la excreción de cantidades de albúmina muy pequeñas para que las detecte la tira colorimétrica o las mediciones habituales de proteínas en orina. Es un método satisfactorio para la detección inicial de nefropatía y pudiera ser, en términos generales, un marcador que detecte la presencia de enfermedad microvascular. Si se advierte una gran cantidad de albúmina excretada, no hay justificación para realizar ninguna prueba que mida la microalbuminuria.

Las etapas 1 y 2 de la CKD habitualmente no se acompañan de síntomas que surgen del deterioro de la filtración glomerular. Si la disminución de la filtración evoluciona y llega a los estadios 3 y 4, son más notables las complicaciones de CKD manifestadas clínicamente y por medio de laboratorio. Hay afectación de casi todos los órganos y sistemas, pero las complicaciones más manifiestas son anemia y fatiga fácil, anorexia con malnutrición progresiva; anomalías en el calcio, fósforo y hormonas que regulan minerales como $1,25(OH)_2D_3$ (calcitriol), así como hormona paratiroidea (PTH, *parathyroid hormone*) y factor 23 de crecimiento de fibroblastos (FGF-23), así como anomalías en la homeostasis del sodio, potasio, agua y equilibrio aciobásico. Muchos pacientes, en especial los ancianos, exhiben una cifra de e-GFR compatible con CKD en estadios 2 o 3. Sin embargo, la mayoría de estos pacientes no demuestra deterioro ulterior de la función renal. Se le aconseja al médico general que verifique de nuevo la función renal y, si permanece estable sin proteinuria, el paciente recibe tratamiento. No obstante, cuando se documenta deterioro de la GFR e hipertensión descontrolada o proteinuria, el enfermo se refiere con el nefrólogo. Si la enfermedad evoluciona hasta la etapa 5 de la CKD, se acumulan las toxinas al grado en que la persona suele presentar perturbación extraordinaria de sus actividades de la vida diaria, bienestar, estado nutricional y hemostasia de agua y electrolitos, todo lo que al final causa el *síndrome urémico*.

ETIOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA

Con datos de encuestas poblacionales se ha calculado que al menos 6% de la población de adultos estadounidenses tiene nefropatía crónica en las etapas 1 y 2. Un subgrupo no determinado de este conjunto evolucionará a etapas más avanzadas de nefropatía. Se sabe que otro 4.5% de la población estadounidense tiene CKD en etapas 3 y 4. En el **cuadro 335-2** se enumeran las cinco categorías más frecuentes de causas de CKD, que componen en conjunto más de 90% de los casos de CKD en el mundo. La contribución relativa de cada categoría varía con la región geográfica. La causa más frecuente de CKD en Norteamérica y Europa es la nefropatía diabética, casi siempre secundaria a *diabetes mellitus* tipo 2. Los pacientes con diagnóstico reciente de CKD a menudo también padecen hipertensión. En ausencia de evidencia manifiesta de una anomalía glomerular primaria o nefropatía tubulointersticial, la CKD se atribuye a hipertensión. Sin embargo, ahora se sabe que estos individuos se clasifican en dos categorías. La primera comprende a los pacientes con glomerulopatía primaria silenciosa, como glomeruloesclerosis segmentaria focal, sin manifestaciones nefróticas o nefríticas manifiestas de glomerulopatía **(cap. 338)**. La segunda comprende a los pacientes en los que la nefroesclerosis progresiva con hipertensión constituye la manifestación de una enfermedad vascular generalizada que a menudo abarca a los vasos pequeños del corazón y encéfalo. Esta última combinación es muy frecuente en los ancianos, en los que una causa de CKD que se diagnostica poco es la isquemia renal crónica. La mayor incidencia de CKD en los ancianos ha sido atribuida en parte a la menor mortalidad por complicaciones cardiacas y cerebrales de enfermedad vascular aterosclerótica en ellos, de forma que un mayor segmento de la población termina por manifestar el componente renal de la vasculopatía generalizada. A pesar de lo expuesto hay que advertir que, como un fenómeno cada vez más abrumador, la mayoría de los sujetos en etapas iniciales de su nefropatía terminará por fallecer por las consecuencias cardiovasculares y vasculares cerebrales de la vasculopatía, antes de que su problema renal evolucione a las etapas más avanzadas de CKD. En la actualidad se acepta que la etapa incipiente de CKD que se manifiesta por albuminuria e incluso por una disminución leve de GFR, constituye un factor importante de riesgo de que surjan enfermedades cardiovasculares.

FISIOPATOLOGÍA Y BIOQUÍMICA DE LA UREMIA

Si bien las concentraciones de urea y creatinina en suero se utilizan para evaluar la capacidad excretora renal, la acumulación de estas dos moléculas no ocasiona los muchos síntomas y signos que caracterizan al síndrome urémico en la insuficiencia renal avanzada. Se ha dicho que en el síndrome

CUADRO 335-1 Ecuaciones recomendadas para estimar la tasa de filtración glomerular (GFR) con el uso de la concentración de creatinina sérica (S_{cr}), edad, género, raza y peso corporal

1. Ecuación incluida en el *Modification of Diet in Renal Disease Study*
GFR estimada (mL/min por 1.73 m^2) = $1.86 \times (S_{Cr})^{-1.154} \times (\text{edad})^{-0.203}$
Multiplicar por 0.742 en mujeres
Multiplicar por 1.21 en el caso de afroestadounidenses
2. Ecuación CKD-EPI
GFR = $141 \times \min(S_{Cr}/\kappa, 1)^{\alpha} \times \max(S_{Cr}/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{\text{edad}}$
Multiplicar por 1.018 para mujeres
Multiplicar por 1.159 para sujetos de origen africano
En la que S_{Cr} es la creatinina sérica en mg/100 mL, κ es 0.7 para mujeres y 0.9 para varones; α es −0.329 para mujeres y −0.411 para varones; min indica el mínimo de S_{Cr}/κ o 1; y max indica el máximo de S_{Cr}/κ o 1

Abreviatura: CKD-EPI, *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*.

CUADRO 335-2 Causas principales de CKD*

- Glomerulopatía diabética
- Glomerulonefritis
- CKD relacionada con hipertensión (incluye enfermedad renal vascular e isquémica y enfermedad glomerular primaria con hipertensión relacionada)
- Enfermedad de riñón poliquístico autosómica dominante
- Otras nefropatías quísticas y tubulointersticiales

* La contribución relativa de cada categoría varía con la región geográfica.

urémico participan cientos de toxinas que se acumulan por la insuficiencia renal; incluyen compuestos hidrosolubles, hidrófobos, unidos a proteínas, con cargas eléctricas y también sin ellas. Algunas otras categorías de productos nitrogenados de excreción son los compuestos de guanida, uratos e hipuratos, productos del metabolismo de ácido nucleico, poliaminas, mioinositol, fenoles, benzoatos e indoles. Por esto, habría que considerar las concentraciones plasmáticas de urea y creatinina como marcadores indirectos de cuantificación fácil aunque incompleta de estos compuestos y la cuantificación seriada de las concentraciones de urea y creatinina en la persona con disminución de la función renal constituye una simplificación excesiva y equívoca del estado urémico.

El síndrome urémico y las manifestaciones clínicas que surgen en la disfunción renal avanzada, abarcan algo más que la insuficiencia excretora renal. También hay deficiencia de diversas funciones metabólicas y endocrinas que normalmente realizan estos órganos, todo lo que culmina en anemia, malnutrición y metabolismo anormal de carbohidratos, grasas y proteínas. Además, con la insuficiencia renal cambian las concentraciones plasmáticas de muchas hormonas, como PTH, FGF-23, insulina, glucagón, hormonas esteroideas, incluidas vitamina D y hormonas sexuales, y prolactina, como consecuencia de retención en orina, menor degradación o regulación anormal. Por último, la disfunción renal progresiva se acompaña de empeoramiento de la inflamación sistémica. Se detectan mayores concentraciones de proteína C reactiva y de otros reactivos de fase aguda, mientras que con la deficiencia renal progresiva disminuyen las concentraciones de los llamados reactivos negativos de fase aguda como la albúmina y la fetuína. Por eso, la deficiencia renal es importante en el *síndrome de malnutrición-inflamación-aterosclerosis/calcificación*, que contribuye a su vez a la aceleración de las vasculopatías y otras enfermedades coexistentes provenientes de la nefropatía avanzada.

En resumen, los aspectos fisiopatológicos del síndrome urémico se pueden dividir en manifestaciones en tres esferas: 1) las que son consecuencia de la acumulación de toxinas que son excretadas normalmente por los riñones e incluyen productos del metabolismo de proteínas; 2) las que son consecuencia de la desaparición de otras funciones renales como la homeostasis de líquidos y electrolitos y la regulación hormonal, y 3) la inflamación sistémica progresiva y sus consecuencias vasculares y nutricionales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE LA NEFROPATÍA CRÓNICA Y LA UREMIA

La uremia causa perturbaciones en la función de todos los órganos y sistemas del cuerpo. La diálisis a largo plazo reduce la incidencia y la gravedad de muchas de las perturbaciones, al grado que en las circunstancias actuales asistenciales han desaparecido en gran medida las manifestaciones francas y floridas de la uremia. Sin embargo, incluso la mejor diálisis no es totalmente eficaz, ya que algunas perturbaciones que son consecuencia de la deficiente función renal no mejoran con este método.

TRASTORNOS DE LÍQUIDOS, ELECTROLITOS Y ACIDOBÁSICOS

Homeostasis de sodio y agua En muchos sujetos con CKD estable aumenta muy poco el contenido corporal total de sodio y agua, aunque quizás ello no se pueda identificar en la exploración clínica. La función renal normal garantiza que la resorción tubular del sodio y agua filtrados está compensada, al grado que la excreción urinaria equivale a la ingestión neta de los dos elementos. Muchas formas de nefropatía, como la glomerulonefritis, alteran el equilibrio glomerulotubular al grado que el sodio ingerido con los alimentos rebasa al que es excretado por la orina, de modo que este mineral es retenido y con ello surge expansión del volumen del líquido extracelular (ECFV, *extracellular fluid volume*), misma que puede contribuir a la hipertensión que en forma intrínseca acelera la lesión de las nefronas. Siempre y cuando el ingreso de agua no rebase la capacidad de excreción, la expansión del ECFV será isotónica y el individuo mostrará una concentración plasmática normal de sodio (cap. 333e). En sujetos con CKD no suele observarse hiponatremia, pero cuando surge, mejora con la restricción hídrica. Si el paciente muestra manifestaciones de expansión del ECFV (edema periférico, a veces hipertensión que no mejora con tratamiento), habrá que orientarlo para que restrinja el consumo de sal de mesa. Los diuréticos tiazídicos tienen poca utilidad en la CKD de etapas 3 a 5, al grado que quizá se necesite administrar también diuréticos con acción en el asa de Henle, como furosemida, bumetamida o torsemida. La resistencia a los diuréticos con acción en el asa de Henle en la insuficiencia renal obliga a veces a administrar dosis mayores de las necesarias en sujetos con función renal casi normal. La combinación de diuréticos con acción en el asa de Henle y la metolazona, que inhibe el cotransportador de cloruro de sodio en el túbulo contorneado distal, puede favorecer la excreción renal de sodio. La resistencia constante a los diuréticos, con la aparición de edema e hipertensión resistentes en la fase avanzada de la CKD puede ser indicación para iniciar la diálisis.

Además de los problemas en la excreción de sodio y agua, algunas personas con CKD tienen, más bien, una menor conservación renal de ambas sustancias. Cuando está presente alguna causa extrarrenal de pérdida de líquidos, como las que ocurren por el aparato digestivo (GI), fácilmente hay agotamiento del ECFV, porque el riñón en etapa de disfunción pierde la capacidad de recuperar adecuadamente el sodio filtrado. Además, el referido agotamiento, por pérdidas gastrointestinales o por la administración excesiva de diuréticos, puede deteriorar aún más la función renal sobre bases "prerrenales" y propiciará una insuficiencia aguda sobreañadida a la crónica y con ello uremia manifiesta. En esta situación, la sustitución volumétrica cauta con solución salina normal puede normalizar el ECFV y restaurar la función renal al estado que tenía, sin necesidad de diálisis.

Homeostasis de potasio En la CKD, la disminución de la GFR no se acompaña necesariamente de una disminución correspondiente en la excreción urinaria de potasio, que es mediada predominantemente por los fenómenos secretorios en los segmentos distales de la nefrona, dependientes de la aldosterona. Otro mecanismo de defensa contra la retención de potasio en estos pacientes es su mayor excreción por el aparato digestivo. A pesar de las dos respuestas homeostáticas, algunos factores pueden desencadenar hiperpotasemia, como una mayor ingestión de potasio de alimentos, mayor catabolia de proteínas, hemólisis, hemorragia, transfusión de eritrocitos almacenados y acidosis metabólica. Además, muchos fármacos inhiben la excreción renal de potasio, lo que conduce a hiperpotasemia. Los fármacos más importantes en este sentido son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), los antagonistas de los receptores de angiotensina (ARB, *angiotensin receptor blockers*), la espironolactona y otros diuréticos que ahorran potasio como amilorida, eplerenona y triamtereno.

Algunas causas de CKD pueden vincularse con la perturbación más temprana y grave de los mecanismos de secreción de potasio en la porción distal de la nefrona, que no tiene proporción con el deterioro de la filtración glomerular. Dichas causas incluyen situaciones relacionadas con el hipoaldosteronismo hiporreninémico como diabetes y nefropatías, que afectan preferentemente la porción distal de la nefrona, como la uropatía obstructiva y la nefropatía drepanocítica.

La hipopotasemia no es frecuente en la CKD y por lo general refleja una disminución extraordinaria en la ingestión de potasio de los alimentos, en particular la que surge junto con las dosis excesivas de diuréticos o las pérdidas concomitantes por el aparato digestivo. Por eso, hay que revalorar constantemente, conforme disminuye la filtración glomerular, el empleo de complementos de potasio y diuréticos que ahorran este mineral.

Acidosis metabólica La acidosis metabólica es una perturbación frecuente en casos de CKD avanzada. La mayoría de los enfermos seguirá acidificando la orina, pero generan menos amoniaco y, por consiguiente, no excretan la cantidad normal de protones en combinación con este amortiguador urinario. En caso de surgir hiperpotasemia, disminuye todavía más la producción de amoniaco. La combinación de hiperpotasemia y acidosis metabólica hiperclorémica suele observarse, incluso en fases más tempranas de CKD (fases 1-3) en individuos con nefropatía diabética o en aquellos en que predomina enfermedad tubulointersticial o uropatía obstructiva; se trata de una acidosis metabólica sin desequilibrio aniónica.

Al empeorar la función renal, la excreción total neta de ácidos por orina suele limitarse de 30 a 40 mmol y en esta situación los aniones de los ácidos orgánicos retenidos pueden originar acidosis metabólica con desequilibrio aniónico; por esta razón, la acidosis metabólica sin desequilibrio aniónico que aparece en las primeras etapas de la CKD puede complicarse por la adición de otra con desequilibrio aniónico, conforme evoluciona la CKD. En muchos enfermos la acidosis metabólica es leve; el pH rara vez es <7.35 y se le corrige a menudo con complementos orales de bicarbonato de sodio. Los estudios en animales y seres humanos han sugerido que incluso grados leves de acidosis metabólica pueden acompañar a la aparición de catabolia de proteínas. La complementación con álcalis puede atenuar el estado catabólico y posiblemente reduce la progresión de la CKD y se recomienda si la concentración sérica de bicarbonato desciende a menos de 20 a 23 mmol/L. La carga concomitante de sodio obliga a vigilar el estado volumétrico y la posibilidad de administrar diuréticos.

TRATAMIENTO TRASTORNOS DE LÍQUIDOS, ELECTROLITOS Y ACIDOBÁSICOS

Los ajustes en la ingestión de cloruro de sodio en alimentos y el empleo de diuréticos con acción en el asa de Henle, a veces en combinación con metolazona, son medidas que en ocasiones se necesitan para conservar la euvolemia. A diferencia de ello, la restricción excesiva de sal de mesa o el abuso de diuréticos puede ocasionar depleción del ECFV y desencadenar un deterioro mayor en la filtración glomerular. El paciente con pérdida de sodio puede necesitar alimentos con abundante sodio o sal de mesa como complemento. La restricción de agua está indicada sólo si surge el problema de hiponatremia. La expansión de ECFV intratable, a pesar de la restricción de sal y el tratamiento diurético, puede ser indicación para iniciar el tratamiento de sustitución de la función renal. La hiperpotasemia a menudo responde a la restricción dietética de potasio, el uso de diuréticos perdedores de potasio y la interrupción de complementos de potasio (incluidas las fuentes ocultas, como los sustitutos de sal) y los fármacos que inducen retención de potasio (en particular los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [ACE, *angiotensin-converting enzyme*] o los antagonistas de los receptores de angiotensina [ARB, *angiotensin receptor blockers*]). Los diuréticos caliuréticos favorecen la excreción urinaria de potasio, en tanto que resinas unidoras de potasio, como el resonio cálcico o el poliestireno sódico, estimulan la pérdida de este mineral por el aparato digestivo y a veces disminuyen la incidencia de hiperpotasemia en sujetos con CKD. La hiperpotasemia resistente es indicación (poco común) para pensar en la institución de diálisis en un sujeto con CKD. La acidosis tubular renal y la acidosis metabólica con desequilibrio aniónico, que es consecuencia de ella en casos de CKD progresiva, reaccionará con complementos de álcalis, de modo típico con bicarbonato sódico. Estudios recientes sugieren que esta sustitución debe considerarse si la concentración sérica de bicarbonato disminuye a 20 a 23 mmol/L para evitar la catabolia proteínica que se observa incluso con grados pequeños de acidosis metabólica.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL CALCIO Y EL FOSFATO

Las complicaciones principales de las anomalías del metabolismo de calcio y fosfato en las nefropatías crónicas se observan en el esqueleto, el lecho vascular y a veces hay afectación grave de las partes blandas extraóseas. Es probable que tengan una relación mutua los trastornos del recambio óseo y los de la calcificación de vasos y partes blandas (fig. 335-3).

Manifestaciones óseas de la CKD Los principales trastornos de las osteopatías se clasifican en los que se acompañan de un gran recambio óseo con mayores concentraciones de PTH (incluidos la osteítis fibrosa quística, que es la lesión clásica del hiperparatiroidismo secundario) y el recambio óseo reducido, con concentraciones menores o normales de PTH (osteopatía adinámica y osteomalacia).

Los aspectos fisiopatológicos del hiperparatiroidismo secundario y la osteopatía con recambio alto, que es su consecuencia, provienen de anomalías del metabolismo de minerales, por lo siguiente: 1) disminución de la filtración glomerular, con lo que hay una menor excreción de fosfato y como consecuencia, retención de este producto; 2) el fosfato retenido estimula la mayor síntesis de PTH y proliferación de la masa de las glándulas paratiroides, y 3) menores concentraciones de calcio ionizado que es consecuencia de la disminución en la producción de calcitriol renal en fase de disfunción y deficiencia, así como retención de fosfato que también estimula la retención de PTH. Las concentraciones reducidas de calcitriol contribuyen al hiperparatiroidismo porque ocasionan hipocalcemia y también por un efecto directo en la transcripción del gen de la hormona paratiroidea. Estos cambios empiezan a presentarse cuando la GFR desciende por debajo de 60 mL/min.

El factor 23 de crecimiento de fibroblastos (FGF-23) forma parte de una familia de fosfatoninas que fomentan la excreción renal de fosfato. Los estudios más recientes demuestran que la concentración de esta hormona, secretada por los osteocitos, aumenta al principio de la CKD. Defiende al fósforo sérico normal cuando menos de tres formas: 1) al aumentar la excreción renal de fosfato; 2) estimular la PTH, que también aumenta la excreción renal de fosfato y 3) suprimir la formación de $1,25(OH)_2D_3$, lo que reduce la absorción de fósforo en el aparato digestivo. Es interesante señalar que la concentración elevada de FGF-23 es también un factor de riesgo independiente de hipertrofia ventricular izquierda y mortalidad en los pacientes sometidos a diálisis. Además, la concentración alta de FGF-23 indica la necesidad de una intervención terapéutica (p. ej., limitación de fosfatos) incluso cuando la concentración sérica de fosfato se encuentra dentro de límites normales.

Calcinosis tumoral en un paciente con diálisis

FIGURA 335-4. Calcinosis tumoral. Este paciente se mantuvo con hemodiálisis muchos años, pero no seguía la dieta con restricción de fósforo ni el uso de compuestos para unión con fósforo. Tenía hiperfosfatemia grave crónica. Tenía una tumoración dolorosa creciente en el brazo, con calcificación extensa.

El hiperparatiroidismo estimula el recambio óseo y origina osteítis fibrosa quística. La imagen histológica del hueso señala la presencia de osteoide anormal, fibrosis ósea y, en estados avanzados, de la médula ósea, así como formación de quistes óseos, con elementos hemorrágicos, de forma que su color es pardo, por lo que se le conoce como *tumor pardo*. Las manifestaciones clínicas del hiperparatiroidismo grave incluyen dolor y fragilidad ósea; tumores pardos y síndromes raros de compresión causados por estos tumores, así como resistencia a la eritropoyetina que depende en parte de la fibrosis de la médula ósea. Además, la PTH es una toxina urémica y sus concentraciones altas se acompañan de debilidad muscular, fibrosis del miocardio y síntomas generales inespecíficos.

La osteopatía con bajo recambio puede agruparse en dos categorías: enfermedad ósea adinámica y osteomalacia. La osteopatía adinámica ha aumentado su prevalencia, en particular en diabéticos y en ancianos. Se caracteriza por disminución en el volumen y en la mineralización ósea y puede ser consecuencia de la supresión excesiva de la producción de PTH, inflamación crónica, o ambas. Esto último puede ser consecuencia del empleo de preparados de vitamina D o de la exposición excesiva a calcio en forma de sustancias ligadoras de fosfato que lo contienen o soluciones con abundante calcio para diálisis. Algunas complicaciones de la osteopatía adinámica son la mayor incidencia de fracturas y una mayor calcificación de vasos y miocardio. En ocasiones, el calcio se precipita en los tejidos blandos y forma grandes concreciones llamadas "calcinosis tumoral" **(fig. 335-4)**.

Calcio, fósforo y aparato cardiovascular Algunos datos epidemiológicos recientes indicaron un vínculo importante entre la hiperfosfatemia y el incremento de la mortalidad por problemas cardiovasculares en individuos en la etapa 5 de la CKD e incluso en sujetos en etapas anteriores. La hiperfosfatemia y la hipercalcemia se acompañan de incremento de la calcificación vascular, pero no se sabe si la mortalidad excesiva es mediada por este mecanismo. Los estudios que han utilizado CT, y rastreo de CT con haz de electrones indican que las personas con CKD tienen calcificación de arterias coronarias e incluso de válvulas cardiacas, que aparecen de magnitud mayor de las observadas en sujetos sin nefropatía. La magnitud de la calcificación es proporcional a la edad y la hiperfosfatemia y también se acompaña de menores concentraciones de PTH y disminución del recambio óseo. Es posible que en sujetos con nefropatía avanzada, el calcio ingerido no se deposite en los huesos con bajo recambio y por ello sea depositado en zonas extraóseas como el lecho vascular y partes blandas. En este sentido es interesante que en la población general exista también un vínculo entre la osteoporosis y la calcificación vascular. Por último, hay pruebas recientes que señalan que la hiperfosfatemia induce un cambio en la expresión génica en células vasculares, hasta que muestran un perfil similar al de los osteoblastos, lo que conduce a calcificación vascular e inclusive osificación.

FIGURA 335-5. Calcifilaxia. Esta paciente con diálisis peritoneal recibía tratamiento crónico con warfarina por fibrilación auricular. Observó un pequeño nódulo doloroso en el abdomen, al que siguió necrosis progresiva de la piel y ulceración de la pared abdominal anterior. Se le trató con oxígeno hiperbárico, tiosulfato intravenoso e interrupción de la warfarina, con resolución lenta de la ulceración.

Otras complicaciones del metabolismo anormal de minerales La calcifilaxia es una enfermedad devastadora que surge casi exclusivamente en individuos con la fase avanzada de la CKD. Es antecedida de livedo reticular y aparecen zonas de necrosis isquémica, en particular en piernas, muslos, abdomen y mamas (fig. 335-5). En el estudio histopatológico se advierten signos de oclusión vascular, que acompañan a la calcificación vascular extensa. Al parecer la incidencia de este problema va en aumento. En un principio se atribuyó a anomalías graves en el control del calcio y el fósforo en sujetos sometidos a diálisis y por lo regular con hiperparatiroidismo avanzado; sin embargo, en fecha más reciente se ha observado calcifilaxia con frecuencia cada vez mayor sin que exista hiperparatiroidismo grave. Se han sugerido otras causas, incluidas la ingestión mayor de calcio en la forma de un ligador de fosfato. La warfarina suele utilizarse en individuos sometidos a diálisis y uno de los efectos de este anticoagulante es disminuir la regeneración de la proteína GLA de la matriz, que depende de vitamina K; esta proteína es importante para evitar la calcificación vascular. Por tanto, la administración de warfarina se ha considerado como factor de riesgo de calcifilaxia, y en caso de que la persona presente el síndrome habrá que interrumpir este fármaco y sustituirlo por otros anticoagulantes.

TRATAMIENTO TRASTORNOS DEL METABOLISMO DEL CALCIO Y EL FOSFATO

La medida óptima para el hiperparatiroidismo secundario y la osteítis fibrosa es la prevención. Una vez que la glándula paratiroides alcanza gran tamaño, es difícil controlar la enfermedad. Hay que prestar atención a la concentración plasmática de fosfato en sujetos con CKD y deben recibir orientación sobre el consumo de una dieta con poco fósforo, así como el uso apropiado de sustancias que se unen al fosfato. Estos últimos deben ser consumidos junto con los alimentos, para formar complejos con el fosfato de la dieta y así limitar su absorción por el aparato digestivo. Ejemplos de productos que se unen a fosfato son el acetato y el carbonato de calcio. Un efecto secundario grave de los productos que se unen a fosfato y que incluyen al calcio, es la acumulación de calcio en todo el organismo y la hipercalcemia, particularmente en sujetos con una osteopatía de bajo recambio. El sevelamer, polímero que no contiene calcio, también actúa como captador de fosfato; no predispone a los pacientes con CKD a hipercalcemia y puede reducir el depósito de calcio en el lecho vascular.

El calcitriol genera un efecto supresor directo en la secreción de PTH y también de manera indirecta al aumentar la concentración de calcio ionizado. Sin embargo, la administración de este producto puede causar hipercalcemia, hiperfosfatemia o ambas, al incrementar la absorción de estos minerales en el aparato digestivo. Se cuenta con algunos análogos del calcitriol (como el paricalcitriol) que suprimen la secreción de PTH y, como consecuencia, disminuye la hipercalcemia coexistente.

Reconocer la importancia del receptor de captación de calcio extracelular ha permitido la obtención de sustancias calcimiméticas que mejoran la sensibilidad de la célula paratiroidea al efecto supresor del calcio; dicha categoría de fármacos origina una disminución de la concentración de PTH y de calcio plasmático en algunos pacientes, que depende de la dosis.

Las recomendaciones actuales de KDOQI señalan la necesidad de una concentración objetivo de PTH entre 150 y 300 pg/mL y admiten que las concentraciones muy reducidas de PTH se acompañan de osteopatía adinámica, que tiene como consecuencias, fracturas y calcificación ectópica.

ANOMALÍAS CARDIOVASCULARES

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la causa principal de morbilidad y mortalidad en sujetos en todas las etapas de CKD. El riesgo cada vez mayor de dichas enfermedades en individuos con CKD en comparación con personas de la población general de edad y género iguales, varía de 10 a 200 veces, según el estadio de la CKD. Se sabe que de 30 a 45% de los individuos que llegan a la etapa 5 de la CKD, tiene ya complicaciones cardiovasculares avanzadas. Como consecuencia, muchos sujetos con nefropatía crónica fallecen por enfermedad cardiovascular (fig. 335-6) incluso antes de haber llegado a la etapa 5. Por eso, la orientación en las primeras etapas de la CKD debe dirigirse a la prevención de complicaciones cardiovasculares.

Enfermedad vascular isquémica La presencia de CKD en cualquier etapa constituye el factor principal de riesgo de enfermedad cardiovascular isquémica, incluidas las de tipo coronario oclusivo, vascular cerebral o vascular periférico. La mayor prevalencia de enfermedad vascular en individuos con CKD proviene de los factores de riesgo tradicionales ("clásicos") y no tradicionales (vinculados con la CKD). Los factores tradicionales comprenden hipertensión, hipervolemia, dislipidemia, hiperactividad simpática e hiperhomocisteinemia. Los factores propios de la CKD comprenden anemia, hiperfosfatemia, hiperparatiroidismo, apnea del sueño e inflamación generalizada. El estado inflamatorio relacionado con la disminución de la función renal se refleja por una mayor concentración de reactivos de la fase aguda circulantes, como las citocinas inflamatorias y la proteína C reactiva, con una disminución correspondiente de los "reactivos negativos de fase aguda", como la albúmina sérica y la fetuína. El estadio inflamatorio al parecer acelera la enfermedad oclusiva vascular y las

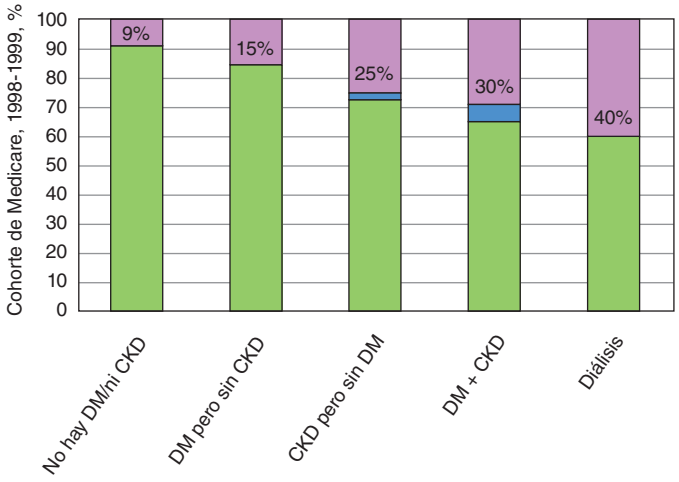


FIGURA 335-6. Sistema de datos renales de Estados Unidos en que se advierte la mayor posibilidad de fallecer antes de comenzar la diálisis o de alcanzar la etapa 5 de la nefropatía crónica (CKD). 1, Muerte; 2, nefropatía terminal (*end-stage renal disease*, ESRD); 3, sin incidentes. DM, *Diabetes mellitus*. *(Adaptado de RN Foley et al.: J Am Soc Nephrol 16:489-95, 2005.)*

concentraciones bajas de fetuína pudieran permitir una calcificación vascular más rápida, en particular en casos de hiperfosfatemia. Otras anomalías observadas en la CKD pueden agravar la isquemia del miocardio e incluyen hipertrofia ventricular izquierda y enfermedad microvascular. Además, la hemodiálisis, con sus episodios concomitantes de hipotensión e hipovolemia, puede agravar todavía más la isquemia coronaria. Sin embargo, es interesante observar que el incremento de mortalidad cardiovascular en los pacientes sometidos a diálisis no es directamente proporcional al infarto agudo del miocardio, sino a la insuficiencia cardiaca congestiva y sus manifestaciones, incluida la muerte súbita.

En la CKD a menudo se observa aumento de la troponina cardiaca sin datos de isquemia aguda. Este incremento complica el diagnóstico de infarto agudo del miocardio en esta población. En algunos casos es necesario medirla en forma seriada y, si la concentración permanece sin cambios, es probable que no exista isquemia aguda del miocardio. Por tanto, los resultados seriados de esta concentración son más informativos que una sola medida alta. Es interesante observar que la concentración elevada constante constituye un factor pronóstico independiente de episodios cardiovasculares adversos en esta población.

Insuficiencia cardiaca La función cardiaca anormal que es consecuencia de la isquemia del miocardio, hipertrofia del ventrículo izquierdo y miocardiopatía franca, en combinación con la retención de sodio y agua que suele observarse en casos de CKD, suele culminar en insuficiencia cardiaca o incluso en episodios de edema pulmonar. La insuficiencia cardiaca puede ser consecuencia de una disfunción diastólica, sistólica o de ambas. En la etapa avanzada de la CKD aparece una forma de edema pulmonar "de baja presión" que se manifiesta por falta de aire y una distribución del líquido de edema alveolar en las radiografías de tórax, en forma de "ala de murciélago". El signo anterior también se observa incluso sin que exista sobrecarga del ECFV y se acompaña de presión capilar pulmonar normal o con mínimo incremento; el proceso ha sido atribuido a una mayor permeabilidad en las membranas capilares alveolares como manifestación del estado urémico y mejora con la diálisis. Otros factores de diálisis relacionados con CKD, incluidos anemia y apnea del sueño, pueden contribuir al riesgo de insuficiencia cardiaca.

Hipertensión e hipertrofia ventricular izquierda La hipertensión es una de las complicaciones más frecuentes de la CKD. Suele aparecer al inicio de la nefropatía y se vincula con resultados adversos, como la aparición de hipertrofia ventricular y una pérdida más rápida de la función renal. Muchos estudios han relacionado la presión arterial y la rapidez de evolución de las nefropatías diabética y no diabética. La hipertrofia del ventrículo izquierdo y la miocardiopatía dilatada son algunos de los factores más importantes de riesgo de complicaciones y muerte de origen cardiovascular en individuos con CKD y, según expertos, pudieran depender en forma primaria, aunque no exclusiva, de la hipertensión sostenida y la sobrecarga en el ECFV. Además, la anemia y la creación de una fístula arteriovenosa para hemodiálisis generan un estado de alto gasto cardiaco y, como consecuencia, insuficiencia cardiaca.

La ausencia de hipertensión puede denotar función deficiente del ventrículo izquierdo. De hecho, en los estudios epidemiológicos de los individuos sometidos a diálisis, la hipotensión arterial en realidad conlleva un pronóstico peor que la sola hipertensión arterial; este mecanismo explica en parte la "causalidad inversa" que se observa en sujetos en diálisis, en los que la presencia de los factores de riesgo tradicional como hipertensión, hiperlipidemia y obesidad conllevan un mejor pronóstico. Como aspecto importante, las observaciones anteriores se han obtenido de estudios transversales en sujetos en etapa tardía de CKD y no deben ser interpretadas como hechos que impidan el tratamiento adecuado de estos factores de riesgo en pacientes con CKD, en particular en sus primeras fases. A diferencia de lo observado en la población general, es posible que en la CKD de etapa tardía, la hipotensión arterial, el menor índice de masa corporal y la hipolipidemia denoten la presencia de un estado de malnutrición-inflamación con mal pronóstico.

El uso de productos eritropoyéticos exógenos puede aumentar la presión arterial y la necesidad de antihipertensivos. La sobrecarga crónica del ECFV también contribuye a la hipertensión y la presión arterial suele mejorar con la restricción del sodio alimentario, el uso de diuréticos y la eliminación de líquidos por medio de la diálisis. Sin embargo, la hipertensión persiste en algunos pacientes, a pesar de la atención cuidadosa que se preste al estado del ECFV, por la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona y otras alteraciones del equilibrio entre vasoconstrictores y vasodilatadores.

TRATAMIENTO ANOMALÍAS CARDIOVASCULARES

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN

El objetivo principal del tratamiento para la hipertensión en la CKD es prevenir las complicaciones no renales de la presión arterial alta, como la enfermedad cardiovascular y la apoplejía. Aunque aún no se comprueba un beneficio claro generalizable en el retraso del avance de la CKD, el beneficio para la salud cardiovascular y neurológica es contundente. En sujetos con CKD que tienen diabetes o proteinuria >1 g/24 h, hay que disminuir la presión arterial a 130/80 mmHg si se puede lograr sin que surjan efectos adversos prohibitivos. La primera medida terapéutica sería la restricción de sodio y el uso de diuréticos. Si no basta el solo tratamiento, la selección de un antihipertensivo será similar a la que se sigue en la población general. Parece que los inhibidores de la ACE y los ARB disminuyen el ritmo de deterioro de la función renal de manera que rebasa la sola reducción de la presión arterial sistémica y que comprende la corrección de la hiperfiltración glomerular y la hipertensión que participa en el avance de la CKD descrito antes. En ocasiones, la introducción de inhibidores de ACE y ARB en realidad puede desencadenar un episodio de lesión renal aguda, sobre todo cuando se usan combinados en pacientes con enfermedad renovascular isquémica. Su uso pudiera complicarse con la aparición de hiperpotasemia. A menudo, el empleo concomitante de un diurético caliurético como la metolazona mejora la excreción de potasio además de incrementar el control de la presión arterial. En muchos pacientes hay que utilizar con cautela, o mejor no usar, los diuréticos que ahorran potasio.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Se dispone de innumerables estrategias para combatir los factores de riesgo tradicionales y no tradicionales en sujetos con CKD. Han sido eficaces en la población general, pero hay pocas pruebas de que producen beneficio en individuos en la fase avanzada de la CKD, en particular en los sometidos a diálisis. Sin duda la hipertensión, las mayores concentraciones séricas de homocisteína y la dislipidemia impulsan el surgimiento de la enfermedad aterosclerótica y son complicaciones tratables de la CKD. La nefropatía complicada por el síndrome nefrótico se acompaña de una concentración de lípidos fuertemente aterógenos e hipercoagulabilidad que agrava el riesgo de vasculopatías oclusivas. La *diabetes mellitus* y la hipertensión son las dos causas más frecuentes de CKD avanzada y por ello no es raro que la enfermedad cardiovascular sea la causa más frecuente de fallecimiento en sujetos sometidos a diálisis. La participación de la "inflamación" puede ser cuantitativamente más importante en personas con nefropatía y el tratamiento de los factores tradicionales de riesgo origina sólo resultados modestos. Sin embargo, la modulación de los factores de riesgo tradicionales quizá constituya el único instrumento terapéutico útil para estos pacientes, por lo menos hasta que se conozcan mejor los detalles sobre la naturaleza de la inflamación en la CKD y su tratamiento.

Es necesario recomendar cambios en el modo de vida, que incluyan la práctica regular de ejercicio. La hiperlipidemia en individuos con CKD debe tratarse de acuerdo con las directrices nacionales. Si no son suficientes las medidas dietéticas, habrá que recurrir a hipolipemiantes como los estatínicos. Una vez más, el empleo de estas sustancias no ha resultado útil en personas con CKD avanzada.

Enfermedad pericárdica El dolor pericárdico que se intensifica con la respiración y se acompaña de un roce, es un signo diagnóstico de pericarditis. Algunas anomalías electrocardiográficas clásicas son depresión del intervalo PR y elevación difusa del segmento ST. La pericarditis se acompaña a veces de derrame pericárdico que se identifica en la ecocardiografía y que en contadas ocasiones culmina en taponamiento. Sin embargo, el derrame puede ser asintomático y aparecer pericarditis sin derrame notable.

La pericarditis se observa en la fase avanzada de la uremia y con el inicio oportuno de la diálisis ha disminuido su frecuencia. Se le observa más a menudo en individuos con diálisis deficiente y que no cumplen con el tratamiento, que en quienes comienzan la diálisis.

TRATAMIENTO ENFERMEDAD PERICÁRDICA

La pericarditis urémica es indicación absoluta para iniciar urgentemente la diálisis o para intensificarla en pacientes que están sometidos a ella. Ante la propensión a la hemorragia en el líquido pericárdico, hay que realizar la hemodiálisis sin heparina. Habrá que llevar a cabo alguna técnica de drenaje pericárdico en quienes presentan derrames pericárdicos repetitivos. Algunas causas no urémicas de pericarditis y derrame son las de tipo viral, canceroso, tuberculoso y autoinmunitario; el problema también se observa después de infarto del miocardio y como complicación del tratamiento con minoxidilo.

ANOMALÍAS HEMATOLÓGICAS

Anemia Se observa anemia normocítica normocrómica desde la CKD de etapa 3 y es un signo casi constante en la etapa 4. La causa primaria en sujetos con CKD es la producción insuficiente de eritropoyetina (EPO) por los riñones afectados. Algunos factores adicionales se muestran en el cuadro 335-3.

La anemia de la CKD tiene consecuencias fisiopatológicas adversas, como suministro y utilización menores de oxígeno en los tejidos, mayor gasto cardiaco, dilatación ventricular e hipertrofia ventricular. Las manifestaciones clínicas incluyen angina, insuficiencia cardiaca, disminución de la agudeza psíquica y de las funciones cognitivas y deterioro de las defensas del hospedador. Además, es probable que la anemia intervenga en el retraso del crecimiento en niños con CKD. A pesar de que en varios estudios sobre CKD se han observado anemia y resistencia a los agentes estimulantes de la eritropoyetina (ESA) exógena combinados con un pronóstico sombrío, se desconoce la contribución relativa al desenlace negativo del hematocrito bajo frente a la inflamación como causa de anemia.

TRATAMIENTO ANEMIA

La posibilidad de contar con ESA humana recombinante es uno de los progresos más significativos en la atención de las nefropatías, desde la introducción de la diálisis y el trasplante renal. El empleo habitual de estos productos ha hecho innecesarias las transfusiones regulares de sangre en individuos anémicos con CKD y así ha disminuido de manera impresionante la incidencia de infecciones por transfusiones y la sobrecarga de hierro. Las transfusiones frecuentes en individuos sometidos a diálisis también han ocasionado la aparición de aloanticuerpos que sensibilizan al enfermo a los antígenos del riñón donado e imponen más problemas al trasplante de este órgano.

Antes de emprender la administración de ESA es importante que haya suficientes reservas de hierro en la médula ósea. El suplemento con este mineral suele ser esencial para asegurar una respuesta adecuada a la eritropoyetina en individuos con CKD, porque la necesidad de hierro por parte de la médula suele rebasar la cantidad del mineral con que se cuenta inmediatamente para eritropoyesis (medida por la situación porcentual de transferrina) y también la cantidad en las reservas de hierro (medida por la ferritina sérica). En el caso del individuo con CKD en quien aún no se inicia diálisis o en el paciente tratado con diálisis peritoneal, hay que intentar los complementos de hierro por vía oral. Si surge intolerancia gastrointestinal, el paciente debe someterse a la administración intravenosa de hierro. Para pacientes con hemodiálisis puede usarse hierro IV durante la diálisis, aunque hay que tener presente que el tratamiento con hierro puede aumentar la susceptibilidad a infecciones bacterianas. Además del hierro habrá que asegurar el aporte adecuado de otros sustratos importantes y cofactores para la eritropoyesis que incluyen vitamina B_{12} y ácido fólico. La anemia resistente a las dosis recomendadas de ESA en el caso de que las reservas de hierro sean adecuadas, quizá sea causada por alguna combinación de los factores siguientes: inflamación aguda o crónica; diálisis inadecuada; hiperparatiroidismo grave, pérdida crónica de sangre o hemólisis; infección crónica o neoplasias malignas. Las transfusiones de sangre pueden contribuir a la supresión de la eritropoyesis en casos de CKD; dado que aumentan el riesgo de hepatitis, de sobrecarga de hierro y sensibilización al riñón en trasplante, es mejor evitarlas, salvo que la anemia no mejore con ESA y el enfermo esté sintomático.

Existen cuando menos tres estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo sobre estimulantes de la eritropoyetina en CKD en los que no ha sido posible demostrar que mejore el resultado cardiovascular con este tratamiento. De hecho, se ha observado que la ESA en la CKD aumenta el riesgo de apoplejía en los pacientes con diabetes tipo 2, incrementa los episodios tromboembólicos y tal vez acelere la necesidad de diálisis. Por tanto, es necesario comparar los beneficios que se traducen en mejoría de los síntomas anémicos frente al riesgo cardiovascular potencial del tratamiento con EPO en la CKD. Se necesitan más estudios, pero se ha demostrado que la normalización completa de la concentración de hemoglobina carece de beneficios en los pacientes con CKD. En la actualidad, la concentración ideal de hemoglobina es de 100 a 115 g/L.

CUADRO 335-3 Causas de anemia en CKD

Deficiencia relativa de eritropoyetina
Acortamiento de la vida de los eritrocitos
Diátesis hemorrágica
Ferropenia
Hiperparatiroidismo/fibrosis de médula ósea
Inflamación crónica
Deficiencia de ácido fólico o de vitamina B_{12}
Hemoglobinopatía
Enfermedades coexistentes: hipotiroidismo/hipertiroidismo, embarazo, enfermedad por VIH, enfermedad autoinmunitaria y fármacos inmunodepresores

Hemostasia anormal Los individuos en las etapas ulteriores de CKD pueden tener prolongación del tiempo de sangrado, menor actividad del factor plaquetario III, anomalías de la agregación y la adherencia plaquetarias y menor consumo de protrombina. Algunas manifestaciones clínicas son una mayor tendencia a la aparición de hemorragias y equimosis, pérdida importante de sangre en incisiones quirúrgicas, menorragia y hemorragia espontánea del aparato digestivo. Como dato interesante, los pacientes con CKD tienen también una mayor susceptibilidad a presentar tromboembolia, en particular si tienen alguna nefropatía que incluya proteinuria en rango nefrótico; este último trastorno origina hipoalbuminemia y pérdida renal de factores anticoagulantes, lo cual pudiera culminar en un estado trombofílico.

TRATAMIENTO HEMOSTASIA ANORMAL

El tiempo anormal de hemorragia y las coagulopatías en individuos con insuficiencia renal pueden corregirse en forma temporal con desmopresina (DDAVP), crioprecipitado, estrógenos conjugados aplicados por vía IV, transfusiones sanguíneas y aplicación de ESA. La diálisis a menudo corregirá la prolongación del tiempo de sangrado.

Dada la coexistencia de trastornos hemorrágicos y la propensión a la trombosis en los pacientes con CKD, quizá no sea pertinente el uso de anticoagulantes que tienen un perfil de riesgo/beneficio favorable en la población general. Un ejemplo sería el uso de warfarina contra la fibrilación auricular: la decisión de usar el anticoagulante debe basarse en las características individuales del sujeto con nefropatía crónica.

A veces no se podrán utilizar anticoagulantes como la heparina de bajo peso molecular y fraccionada o se ajustarán sus dosis en estos pacientes y, en la medida de lo posible, se harán cuantificaciones seriadas de la actividad del factor Xa. Suele ser más prudente utilizar heparina corriente de alto peso molecular en dosis ajustadas al tiempo de tromboplastina parcial, en sujetos hospitalizados, en vez de warfarina como anticoagulante. Todas las nuevas clases de anticoagulantes orales se eliminan en parte por vía renal y es necesario ajustar la dosis si la GFR está disminuida (cap. 143).

ANOMALÍAS NEUROMUSCULARES

Algunas complicaciones perfectamente identificadas de la CKD son las anomalías del sistema nervioso central (SNC) y periférico y la neuropatía autonómica, así como otras en la estructura y la función de músculos. Las manifestaciones clínicas sutiles de la enfermedad neuromuscular de origen urémico por lo general se evidencian desde la etapa 3 de la CKD. Las manifestaciones tempranas de las complicaciones en el sistema nervioso central incluyen perturbaciones leves de la memoria y la concentración y

alteraciones del sueño. En etapas ulteriores se observa irritabilidad neuromuscular, que incluye hipo, calambres y fasciculaciones o contracciones musculares. En la insuficiencia renal avanzada y no tratada aparecen asterixis, mioclono, convulsiones y coma.

La neuropatía nerviosa periférica por lo general se manifiesta clínicamente después de llegar a la etapa 4 de la CKD, pero desde antes aparecen signos electrofisiológicos e histológicos de ella. Al inicio, hay mayor afectación de los nervios sensitivos que de los motores, de las extremidades inferiores que de las superiores y de las zonas distales de las extremidades que de las proximales. El "síndrome de piernas inquietas" se caracteriza por sensaciones imprecisas de molestias a veces debilitantes de las piernas y los pies, que ceden con el movimiento frecuente de las mismas. Si no se inicia la diálisis inmediatamente después de que surjan las anomalías sensitivas, aparecerá afectación motora, incluida debilidad muscular. Los signos de neuropatía periférica sin otra causa (como *diabetes mellitus*) constituyen una indicación firme para buscar el trasplante renal. Muchas de las complicaciones mostrarán resolución con la diálisis, aunque a veces persisten las alteraciones inespecíficas sutiles.

ANOMALÍAS NUTRICIONALES Y DEL APARATO DIGESTIVO

El *hedor urémico*, un olor a orina en el aliento, proviene de la degradación de la urea en amoniaco en la saliva y a menudo se acompaña de una sensación metálica desagradable (disgeusia). En individuos urémicos pueden surgir complicaciones en cualquier parte del aparato digestivo como gastritis, enfermedad péptica y ulceraciones de la mucosa y culminan a veces en dolor abdominal, náusea, vómito y hemorragia de tubo digestivo. El sujeto fácilmente presenta estreñimiento, que puede empeorar con la administración de complementos de calcio y hierro. La retención de las toxinas urémicas también puede ocasionar anorexia, náusea y vómito.

La restricción de proteínas puede ayudar a reducir la náusea y el vómito; sin embargo, puede hacer que el individuo tenga el riesgo de malnutrición y, en la medida de lo posible, se realizará sólo con consulta con un nutriólogo titulado especializado en el tratamiento de pacientes con CKD. La malnutrición proteínico-calórica, consecuencia de la ingestión insuficiente de proteínas y elementos calóricos, es frecuente en la CKD avanzada y suele ser indicación para iniciar el tratamiento de sustitución de la función renal. La acidosis metabólica y la activación de citocinas inflamatorias estimulan la catabolia de proteínas. La valoración en busca de malnutrición proteínico-calórica debe comenzar desde la etapa 3 de la CKD. Algunos índices son útiles para este fin; incluyen antecedentes alimentarios: diario de alimentación y valoración global subjetiva; peso corporal del sujeto sin edema; concentración de albúmina sérica y cuantificaciones del nitrógeno proteínico en orina. La absorciometría dual con rayos X se utiliza de manera generalizada para calcular la masa corporal magra, en comparación con el ECFV. Algunos medios complementarios son los signos clínicos como el espesor del pliegue cutáneo, la medición del perímetro de los músculos en la zona media del brazo y otros métodos de laboratorio como las concentraciones de prealbúmina y colesterol en suero. Las guías nutricionales para sujetos con CKD se resumen en la sección de "Tratamiento".

TRASTORNOS ENDOCRINOS-METABÓLICOS

En la nefropatía crónica se altera el metabolismo de la glucosa y se manifiesta por ser más lenta la disminución de la glucemia después que el sujeto recibe una carga de este carbohidrato. Sin embargo, la glucemia del sujeto en ayunas suele ser normal o muestra incremento leve y la intolerancia mínima a la glucosa no necesita de tratamiento específico. El riñón contribuye a la eliminación de la insulina desde la circulación y por eso las concentraciones plasmáticas de esta hormona muestran incremento leve o moderado en muchos sujetos urémicos en estado de ayuno y en el posprandial. Ante la degradación menor de insulina por el riñón, los individuos que reciben esta hormona pueden necesitar la disminución progresiva de sus dosis conforme empeore la función renal. Es importante disminuir la dosis de muchos hipoglucemiantes, incluidas las gliptinas, en el caso de insuficiencia renal y algunos como la metformina están contraindicados si la filtración glomerular está en un nivel menor de la mitad de lo normal.

En las mujeres con CKD disminuyen las concentraciones de estrógeno y es frecuente observar anomalías menstruales e incapacidad para llevar el embarazo al término. Cuando la filtración glomerular ha disminuido a cerca de 40 mL/min se advierte una tasa alta de aborto espontáneo y sólo alrededor de 20% de los embarazos llega al término. La gestación puede acelerar la evolución de la nefropatía. Las mujeres con CKD que contemplan la posibilidad de un embarazo deben consultar inicialmente al nefrólogo y además al obstetra especializado en embarazo de alto riesgo. Los varones con CKD tienen menores concentraciones plasmáticas de testosterona y a veces hay disfunción sexual y oligospermia. La maduración sexual puede retrasarse o disminuir en adolescentes con CKD, incluso en los sometidos a diálisis. Muchas de estas anomalías mejoran o se corrigen con la diálisis intensiva o con el trasplante renal llevado a buen término.

ANOMALÍAS DE LA PIEL

Las anomalías de la piel son prevalentes en la CKD progresiva. El prurito es muy frecuente. En la CKD avanzada, incluso en sujetos con diálisis, hay mayor pigmentación cutánea que, según expertos, refleja el depósito de metabolitos pigmentados retenidos o *urocromos*. Muchas de las anomalías de la piel mejoran con la diálisis, pero el prurito suele persistir. Los primeros pasos del tratamiento consisten en descartar dermatosis de otro origen, como la escabiosis, y controlar la concentración de fosfato. Se ha señalado mejoría con el uso de humectantes locales, glucocorticoides tópicos de acción poco intensa, antihistamínicos por vía oral y radiación ultravioleta.

En fecha reciente se ha señalado un trastorno de la piel llamado *dermopatía fibrótica nefrógena* que consiste en una induración subcutánea progresiva, particularmente en brazos y piernas. El trastorno es semejante al escleromixedema y se observa en individuos con CKD, que se han sometido a una resonancia magnética con gadolinio como medio de contraste. Las recomendaciones actuales de que los pacientes con CKD en estadio 3 (GFR de 30 a 59 mL/min) deben recibir la menor cantidad posible de gadolinio y aquellos con CKD en estadios 4 a 5 (GFR <30 mL/min) deberán evitar el gadolinio, a menos que sea necesario desde el punto de vista médico. Al parecer, un factor de riesgo es la presencia de una hepatopatía simultánea. Sin embargo, a ningún paciente se le deben negar los estudios de imagen, fundamentales para el manejo médico y, en estos casos, la eliminación rápida del gadolinio por medio de hemodiálisis (incluso en los enfermos que aún no reciben un trasplante de riñón) poco después del estudio mitiga esta complicación que puede ser devastadora.

VALORACIÓN Y TRATAMIENTO DE INDIVIDUOS CON CKD

ESTRATEGIA INICIAL

Anamnesis y exploración física El paciente por lo general no muestra síntomas ni signos manifiestos de nefropatía, hasta que aparece la insuficiencia renal. De esta manera, el diagnóstico suele causar sorpresa al enfermo y puede ser causa de escepticismo y rechazo. Algunos aspectos de la anamnesis, propios de la nefropatía, son el antecedente de hipertensión (que puede causar CKD o quizá reflejarla), *diabetes mellitus*, anomalías de los análisis de orina y problemas con embarazos como preeclampsia o abortos de pocas semanas. Hay que buscar a propósito antecedentes de consumo de fármacos o drogas, ya que el individuo no siempre informa el consumo de analgésicos. Otros fármacos son antiinflamatorios no esteroideos, sales de oro, penicilamina, antimicrobianos, antirretrovirales, inhibidores de la bomba de protones, catárticos intestinales con fosfato y litio, así como contacto previo con medios de contraste radiográficos. Al valorar el síndrome urémico se debe interrogar sobre el apetito, pérdida de peso, náusea, hipo, edema periférico, calambres musculares, prurito y piernas inquietas. También se buscan antecedentes familiares de nefropatía, además de valorar las manifestaciones en otros órganos y aparatos como anomalías auditivas, visuales, tegumentarias y otras que permitan establecer el diagnóstico de una variedad hereditaria de CKD (p. ej., síndromes de Alport o Fabry, cistinuria) o bien el contacto ambiental compartido a diversas sustancias nefrotóxicas (p. ej., metales pesados, ácido aristolóquico). Es importante señalar que en las familias se observan a menudo conglomerados de CKD, en ocasiones de causas distintas.

La exploración física debe centrarse en la presión arterial y el daño por hipertensión en órganos terminales. Por esta razón se realizarán exámenes de fondo de ojo y exploración del área precordial (impulso de ventrículo izquierdo, cuarto ruido cardiaco). El examen de fondo de ojo es importante en el diabético y hay que buscar signos de retinopatía que suelen acompañar a la nefropatía. Otras manifestaciones de CKD en la exploración física comprenden edema y polineuropatía sensitiva. Detectar asterixis o un roce pericárdico no atribuibles a otras causas suele denotar la presencia del síndrome urémico.

Estudios de laboratorio Éstos deben orientarse a la búsqueda de signos del factor causal o del proceso patológico que agrava el problema y también el grado de daño renal y sus consecuencias. En toda persona >35 años con CKD no explicada se realizará electroforesis de proteínas en suero y orina, especialmente si existe anemia y una mayor concentración sérica de calcio

o incluso si es inadecuadamente normal, en casos de insuficiencia renal manifiesta. Debe valorarse en presencia de glomerulonefritis, enfermedades autoinmunitarias como lupus e infección subyacente como hepatitis B y C e infección por VIH. Es importante hacer cuantificaciones seriadas de la función renal para conocer la rapidez con que sucede el deterioro renal y asegurar que la enfermedad es verdaderamente crónica y no subaguda, y con ello, potencialmente reversible. También se medirán las concentraciones de calcio, fósforo y PTH en suero, en busca de osteopatía metabólica. Se hará también cuantificación de la concentración de hemoglobina, hierro, vitamina B_{12} y ácido fólico. El estudio de la orina de 24 h puede ser útil, porque la excreción de proteínas que rebase los 300 mg es indicación para administrar inhibidores de la ACE o antagonistas de los receptores de angiotensina.

Estudios de imagen El estudio más útil de esta categoría es la ecografía, que verifica la existencia de los dos riñones, señala si son simétricos, permite una estimación de su tamaño y descarta tumoraciones y signos de obstrucción. Se necesita que transcurra tiempo para que los riñones se contraigan como consecuencia de enfermedad crónica y por ello la detección de riñones pequeños refuerza el diagnóstico de CKD crónica, con un componente irreversible de cicatrización. Si el tamaño de los riñones es normal, es posible que la nefropatía sea aguda o subaguda. Las excepciones son la nefropatía diabética (que desde el inicio de la enfermedad aumenta el tamaño de los riñones incluso antes de que aparezca CKD con pérdida de la filtración glomerular), amiloidosis y nefropatía por VIH en que el tamaño renal puede ser normal aun en casos de CKD. La nefropatía poliquística que ha alcanzado algún grado de insuficiencia de estos órganos, casi siempre aparecerá con nefromegalia y múltiples quistes (cap. 339). La diferencia >1 cm en la longitud renal sugiere una anomalía unilateral del desarrollo, trastornos patológicos o enfermedad renovascular con insuficiencia arterial que afecta un riñón en mayor grado que el otro. Hay que plantear el diagnóstico de enfermedad renovascular por medio de técnicas diferentes que incluyen ecografía Doppler, estudios de medicina nuclear, CT o imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*). Si se sospecha de nefropatía por reflujo (infecciones repetitivas de vías urinarias en niños, asimetría del tamaño renal con cicatrices en sus polos) se debe realizar un cistograma miccional. Sin embargo, en muchos casos, cuando aparece la CKD, el paciente ha mostrado resolución en el reflujo e incluso si persisten los fenómenos de reparación, no mejorará la función renal. Los estudios radiográficos con medio de contraste no son particularmente útiles en la investigación de CKD. Es mejor no utilizar medios de contraste intravenosos o endoarteriales en la medida de lo posible, en el sujeto con CKD, en particular en casos de nefropatía diabética, por el riesgo de que surja insuficiencia renal inducida por estas sustancias. Si es inevitable, algunas medidas precautorias son evitar la hipovolemia en el momento en que el sujeto está expuesto al material de contraste, usar la mínima dosis de material de contraste y seleccionar el medio de contraste radiográfico que posea la menor capacidad nefrotóxica. Otras medidas que al parecer atenúan la hipofunción renal inducida por medio de contraste son la administración de soluciones de bicarbonato de sodio y *N*-acetilcisteína.

Biopsia renal Si ambos riñones son pequeños, no conviene obtener material de biopsia porque: 1) es un procedimiento técnicamente difícil y conlleva la mayor posibilidad de originar hemorragia y otras consecuencias adversas; 2) por lo general hay tantas cicatrices que quizá no se identifique el trastorno principal primario, y 3) ha pasado el margen de oportunidad para emprender el tratamiento específico contra la enfermedad. Otras contraindicaciones de la biopsia renal incluyen hipertensión no controlada, infección activa de vías urinarias, diátesis hemorrágica y obesidad patológica. La técnica preferida es la biopsia percutánea guiada por ecografía, pero a veces se necesita una vía de acceso quirúrgica o laparoscópica, en particular en el sujeto con un solo riñón, en que son de máxima importancia la visualización directa y detener la hemorragia. En el sujeto con CKD en quien es necesario obtener una biopsia (como la sospecha de un proceso activo concomitante o sobreañadido como la nefritis intersticial o la pérdida acelerada de la filtración glomerular), hay que medir el tiempo de sangrado y, si se encuentra prolongado, se administrará desmopresina inmediatamente antes del procedimiento.

Antes de la biopsia renal se puede realizar un ciclo breve de hemodiálisis (sin heparina) para normalizar el tiempo de sangrado.

COMPROBACIÓN DEL DIAGNÓSTICO Y CAUSA DE LA CKD

La medida diagnóstica inicial más importante es distinguir una CKD nueva de la insuficiencia renal aguda o subaguda, ya que estas últimas dos pueden responder al tratamiento enfocado. Son particularmente útiles en este sentido las cuantificaciones previas de la concentración de creatinina plasmática. Los valores normales en meses o años recientes sugieren que la disfunción renal pudiera ser aguda y, por ende, reversible, de lo que podría apreciarse en la realidad. A diferencia de ello, la mayor concentración de creatinina plasmática en el pasado sugiere que la nefropatía tiene una evolución crónica. Incluso si hay datos de carácter crónico, existe la posibilidad de un trastorno agudo sobreañadido, como la depleción del ECFV, agregado al problema crónico. Si los datos de la anamnesis sugieren manifestaciones sistémicas múltiples de inicio reciente (como fiebre, poliartritis y erupciones) se debe suponer que la insuficiencia renal es parte de una enfermedad sistémica aguda.

En los inicios de la CKD (etapas 1 a 3) es posible tomar una biopsia, pero no siempre está indicada. Por ejemplo, en una persona con antecedente de *diabetes mellitus* de tipo 1 durante 15 a 20 años, con retinopatía, proteinuria dentro del rango nefrótico y ausencia de hematuria, es muy factible el diagnóstico de nefropatía diabética y no se necesita tejido para biopsia. Sin embargo, si se detectara algún otro signo que no sea típico de la nefropatía diabética, como hematuria o cilindros de leucocitos, o ausencia de retinopatía diabética, pudiera existir otra enfermedad y conviene realizar biopsia.

Cuando no se tiene un diagnóstico clínico, la biopsia renal quizá pueda ser el último recurso para identificar la causa en casos de CKD incipiente. Sin embargo, como se señaló en párrafos anteriores, una vez que ha avanzado la CKD y los riñones tienen cicatrices y son pequeños, tiene escasa utilidad corroborar un diagnóstico específico y conlleva notables riesgos. Las pruebas genéticas tienen un repertorio cada vez mayor de estudios diagnósticos, ya que los patrones de lesión y las anomalías morfológicas renales a menudo reflejan mecanismos causales superpuestos cuyos orígenes a veces se atribuyen a factores genéticos predisponentes o causales.

TRATAMIENTO NEFROPATÍA CRÓNICA

En otras partes de este texto se señalan los tratamientos orientados contra causas específicas de CKD. Éstas comprenden, entre otras, la regulación de la *diabetes mellitus*, fármacos inmunodepresores para glomerulonefritis y tratamientos nuevos para retrasar la citogénesis en la poliquistosis renal. El mejor momento para iniciarlos, específicos e inespecíficos, por lo general es antes de que haya un deterioro cuantificable de la filtración glomerular y con toda certeza antes que se establezca CKD. Es útil medir en forma seriada y expresar en gráficas la rapidez de disminución de la GFR en todos los pacientes. Cualquier aceleración en el deterioro obligará a identificar trastornos agudos o subagudos sobreañadidos que pudieran ser reversibles como agotamiento del ECFV, hipertensión no controlada, infección de vías urinarias, uropatía obstructiva reciente, exposición a sustancias nefrotóxicas [como antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal antiinflammatory drugs*) o medios de contraste radiográficos] y reactivación o exacerbación de la enfermedad original como lupus o vasculitis.

DISMINUCIÓN DE LA PROGRESIÓN DE LA CKD

Se observan variaciones en el ritmo de deterioro de la GFR en sujetos con CKD. Sin embargo, hay que pensar en las siguientes acciones en un intento de estabilizar el deterioro de la función renal o retrasarlo.

Reducción de la hipertensión intraglomerular y proteinuria La presión de filtración intraglomerular aumenta y se desarrolla hipertrofia glomerular como respuesta al número reducido de nefronas por diferentes nefropatías. Esta respuesta es una desadaptación, puesto que fomenta el deterioro constante de la función renal a pesar de haber tratado o resuelto el problema inicial. Para reducir la velocidad con que avanza la CKD es importante regular la hipertensión tanto arterial como glomerular. La hipertensión aumenta la proteinuria al incrementar la circulación de proteínas por los capilares glomerulares. A la inversa, el efecto renoprotector de los antihipertensivos se mide por la reducción ulterior de la proteinuria. Por tanto, mientras más efectivo es determinado tratamiento para reducir la excreción de proteínas, mayor será la protección que confiere contra el deterioro de la GFR. Esta observación constituye la base de la norma terapéutica que establece la cifra de 130/80 mmHg como la presión arterial ideal en los pacientes con CKD proteinúrica.

Los inhibidores de ACE y ARB, inhiben la vasoconstricción inducida por angiotensina de las arteriolas eferentes en la microcirculación glo-

merular. Esta inhibición provoca reducción de la presión de filtración intraglomerular y de la proteinuria. En varios estudios clínicos comparativos se ha demostrado que estos fármacos son efectivos para reducir la velocidad con que avanza la insuficiencia renal en los pacientes con CKD tanto diabética como no diabética avanzada. El avance lento de la CKD está ligado a la reducción de la proteinuria. En ausencia de una respuesta antiproteinúrica con cualquiera de estos fármacos aislados, se considera la posibilidad de administrar tratamiento combinado con un inhibidor de ACE y un ARB. Esta combinación reduce la proteinuria más que cualquiera de estos fármacos en forma aislada. Si la reducción de la proteinuria bastara para mejorar el resultado renal, la combinación sería ventajosa. Sin embargo, hay mayor incidencia de lesión renal aguda y episodios cardiacos adversos con este tratamiento combinado. Por consiguiente, no se sabe si es posible recomendar en forma sistemática la combinación de un inhibidor de ACE con un ARB. Los efectos secundarios de estos fármacos comprenden tos y angioedema con los inhibidores de ACE y anafilaxia e hiperpotasemia con cualquiera de ellos. El aumento progresivo de la creatinina sérica con estos fármacos sugiere la presencia de enfermedad renovascular en las arterias grandes o pequeñas. Estos efectos secundarios obligan a administrar antihipertensivos de segunda línea en lugar de inhibidores de ACE o ARB. Entre los antagonistas de los conductos del calcio, el diltiazem y el verapamilo tienen mejores efectos antiproteinúricos y renoprotectores que las dihidropiridinas. Se deben considerar cuando menos dos categorías de respuesta: una en la que el avance se acompaña de hipertensión general e intraglomerular y proteinuria (p. ej., nefropatía diabética, glomerulopatías) donde los fármacos de primera elección son los inhibidores de ACE y los ARB, y otra en la que la proteinuria es leve o ausente al principio (p. ej., poliquistosis renal del adulto y otras enfermedades tubulointersticiales), donde la contribución de la hipertensión intraglomerular es menor y se pueden utilizar otros antihipertensivos para regular la hipertensión arterial.

REDUCCIÓN DE LA VELOCIDAD CON QUE AVANZA LA NEFROPATÍA DIABÉTICA
Capítulo 418

TRATAMIENTO DE OTRAS COMPLICACIONES DE LA NEFROPATÍA CRÓNICA

Ajuste de la dosis de fármacos Si bien la dosis inicial de muchos fármacos no se altera por la CKD porque no se utiliza la eliminación renal, sí es necesario hacer ajustes en las dosis de mantenimiento de muchos de ellos. En el caso de sustancias en que >70% de la excreción es extrarrenal, como sería la que efectúa el hígado, quizá no se necesite ajustar la dosis. Algunos de los fármacos que es mejor no utilizar son metformina, meperidina e hipoglucemiantes orales, que son eliminados por vía renal. Tampoco habrá que usar NSAID por el riesgo de que empeore todavía más la función renal. Se puede necesitar la disminución de dosis o cambio en el intervalo entre una y otra dosis en el caso de muchos antibióticos, antihipertensivos y antiarrítmicos. Existen varias bases de datos en línea para ajustar la dosis de los fármacos según el estadio de la CKD o la GFR (p. ej., http://www.globalrph.com/renaldosing2.htm). Es importante evitar los medios de contraste nefrotóxicos y el gadolinio o, como ya se describió, utilizarlos con apego a las normas estrictas si es médicamente necesario.

PREPARACIÓN PARA EL TRASPLANTE Rrenal (Véase también el cap. 337)

A veces se logra por medio de la restricción de proteínas el alivio temporal de síntomas y signos de uremia inminente como anorexia, náusea, vómito, laxitud y prurito. Sin embargo, esta medida conlleva el riesgo de que aparezca malnutrición proteínico-calórica y por ello hay que planear el tratamiento a más largo plazo.

El comienzo de la diálisis como método de mantenimiento y el trasplante renal han prolongado la vida de cientos de miles de pacientes con CKD en todo el mundo. Algunas indicaciones claras para realizar el trasplante renal en individuos con CKD son pericarditis, encefalopatía, calambres musculares de difícil control, anorexia y náusea no atribuible a causas reversibles como enfermedad ulcerosa péptica, signos de malnutrición y anomalías hidroelectrolíticas, en particular hiperpotasemia o sobrecarga de ECFV, que son resistentes a otras medidas.

Recomendaciones para el momento óptimo del trasplante renal Ante la variabilidad de los síntomas urémicos y de la función renal de un paciente a otro, no se recomienda asignar una cifra arbitraria de nitrógeno ureico de creatinina para iniciar la diálisis. Aún más, el enfermo puede estar acostumbrado a la uremia crónica y negar algunos síntomas, sólo para advertir que se sentirá mejor con la diálisis y en retrospectiva reconocer que antes de emprenderla su situación y modo de vida eran insatisfactorios.

Algunos estudios publicados sugirieron que el inicio de la diálisis antes de que comenzaran los síntomas y signos graves de uremia se acompañaba de prolongación de la sobrevida. Esto condujo al concepto de "comienzo sano", congruente con el criterio de que es mejor que los enfermos se sientan siempre bien y no permitir que se sientan mal con la uremia, antes de regresarlos a un estado de mejor salud, con la diálisis. Si bien los estudios recientes no han confirmado el vínculo de la diálisis iniciada en fecha temprana con la mejoría en la sobrevida, esta estrategia tiene algunas ventajas para algunos pacientes. De manera práctica, la preparación anticipada puede ayudar a evitar problemas con la propia diálisis (como el funcionamiento inadecuado de la fístula para la hemodiálisis o del catéter de diálisis peritoneal) y así evitar las complicaciones de recurrir a la colocación de un acceso temporal para hemodiálisis con sus riesgos coexistentes, como septicemia, hemorragia y trombosis, y la relación con la mortalidad.

Enseñanza del enfermo La preparación social, psicológica y física para la transición a las medidas de trasplante renal y la selección de la modalidad inicial óptima, se logran mejor en forma gradual, con la intervención de un grupo multidisciplinario. Junto con las medidas conservadoras expuestas en las secciones anteriores, es importante preparar a los pacientes por medio de un programa educativo intensivo, que les explique la posibilidad de realizar el trasplante renal y las otras formas de tratamiento. Cuanto más sepa el enfermo sobre la hemodiálisis (hecha en algún centro idóneo y en su hogar), la diálisis peritoneal y el trasplante renal, serán más fáciles y más adecuadas sus decisiones. Los sujetos sometidos a programas educativos tienen mayor facilidad para realizar la diálisis en su hogar; esta estrategia beneficia a la sociedad, porque la diálisis domiciliaria es menos cara y se acompaña de una mejor calidad de vida. Los programas educativos se comenzarán en una etapa que no rebase la etapa 4 de la CKD, de manera que la persona posea todavía suficiente función cognitiva para aprender conceptos importantes, hacer elecciones informadas y aplicar medidas preventivas para el tratamiento de sustitución de la función renal.

También es de gran trascendencia explorar la red de apoyo de servicios sociales. En las personas que realicen la diálisis en su hogar o que vayan a ser sometidas a trasplante renal, se emprenderá la orientación y enseñanza temprana a los miembros de la familia para la selección y la preparación de un auxiliar en la diálisis domiciliaria o un donante de riñón que tenga una relación biológica o un vínculo emocional, mucho antes de que comience la insuficiencia renal sintomática.

El trasplante renal (cap. 337) ofrece la mejor posibilidad de una rehabilitación completa, puesto que la diálisis sustituye sólo una pequeña fracción de la función de filtración renal y ninguna de las otras funciones del riñón, incluidos diversos efectos endocrinos y antiinflamatorios. En general, el trasplante de riñón se lleva a cabo después de un periodo de diálisis, aunque también se puede llevar a cabo un trasplante renal preventivo (por lo general de un donante vivo) cuando existe la certeza de que la insuficiencia renal es irreversible.

CONSECUENCIAS PARA LA SALUD A NIVEL MUNDIAL

A diferencia del deterioro natural y la erradicación satisfactoria de muchas infecciones devastadoras, se ha advertido un incremento rápido de la frecuencia de hipertensión y vasculopatías en países en desarrollo. En ellos se ha vuelto cada vez más frecuente la *diabetes mellitus*, quizás en parte por modificaciones en los hábitos de alimentación, menor actividad física y aumento de peso. Por tanto, seguramente habrá un incremento proporcional en el número de casos de vasculopatías y nefropatías. Las dependencias dedicadas a la atención de la salud deben hacer planes para mejorar los métodos de detección oportuna, prevención y planes terapéuticos en dichas naciones y considerar opciones que aumenten la posibilidad de brindar a los enfermos tratamientos de sustitución de la función renal.

336 Diálisis en el tratamiento de la insuficiencia renal

Kathleen D. Liu, Glenn M. Chertow

En ocasiones se requiere diálisis para tratar las nefropatías agudas o crónicas. Los tratamientos de restitución renal continua (CRRT, *continuous renal replacement therapies*) y la diálisis lenta de poca eficiencia (SLED, *show low-efficiency dialysis*) son específicas para el tratamiento de la insuficiencia renal aguda y se exponen en el **capítulo 334**. Estas modalidades se utilizan de manera continua (CRRT) o en sesiones de 6 a 12 h (SLED), a diferencia de las sesiones de 3 a 4 h propias de la hemodiálisis intermitente. **En el capítulo 334 se describen las ventajas y desventajas del CRRT y la SLED.**

La diálisis peritoneal se utiliza rara vez en países desarrollados para tratar la insuficiencia renal aguda, dado que conlleva un mayor riesgo de infecciones y (como se indica más adelante) es menor su capacidad de eliminación por unidad de tiempo. El tema principal de este capítulo es el empleo de la diálisis en nefropatías terminales (ESRD, *end-stage renal disease*) y la peritoneal.

La mayor disponibilidad de la diálisis ha hecho posible prolongar la vida de miles de pacientes con ESRD. Tan sólo en Estados Unidos existen unos 615 000 enfermos de ESRD y la mayoría de ellos requiere diálisis. La incidencia de ESRD es de 357 casos por millón de personas al año. La frecuencia es desproporcionadamente mayor entre los estadounidenses de raza negra (940 por millón de personas al año) en comparación con estadounidenses blancos (280 por millón de individuos al año). En Estados Unidos, la causa principal de ESRD es la *diabetes mellitus*, que representa en la actualidad 45% de los casos de ESRD de nuevo diagnóstico. Más de 30% de los pacientes tienen ESRD atribuida a la hipertensión, aunque no es seguro si en estos casos es la causa o la consecuencia de vasculopatía u otras causas desconocidas de insuficiencia renal. Entre los restantes trastornos importantes causales de ESRD figuran glomerulonefritis, nefropatía poliquística y uropatía obstructiva.

En el mundo entero, los índices de mortalidad de la ESRD tienen su nivel más bajo en Europa y Japón, pero son muy altos en los países en desarrollo, donde es poco factible el uso de diálisis. En Estados Unidos, la mortalidad de pacientes con diálisis ha disminuido un poco, pero aún es en extremo elevada, con una tasa de sobrevida a cinco años cercana a 35 a 40%. Los enfermos mueren más bien por enfermedades cardiovasculares e infecciones (alrededor de 40 y 10% de los fallecimientos, respectivamente). Los elementos más importantes que permiten anticipar la muerte son senectud, sexo masculino, raza distinta de la negra, *diabetes mellitus*, desnutrición y alguna cardiopatía primaria.

OPCIONES TERAPÉUTICAS PARA PACIENTES CON ESRD

Algunos criterios aceptados para iniciar la diálisis de mantenimiento son la presencia de síntomas urémicos, hiperpotasemia que no mejora con medidas conservadoras, persistencia de la expansión volumétrica extracelular a pesar del uso de diuréticos, acidosis resistente a las medidas médicas, diátesis hemorrágica y una depuración de creatinina o filtración glomerular (GFR, *glomerular filtration rate*) <10 mL/min por 1.73 m^2 (véase el **capítulo 335** para las ecuaciones de cálculo). Algunas medidas recomendables son la referencia oportuna a un nefrólogo para la planificación y la creación de un acceso para diálisis, instrucción sobre las opciones de tratamiento en ESRD y tratamiento de las complicaciones de la nefropatía crónica (CKD, *chronic kidney disease*) avanzada, como la hipertensión, anemia, acidosis e hiperparatiroidismo secundario. La información más reciente sugiere que una fracción considerable de los casos de ESRD es secundaria a episodios de insuficiencia renal aguda, sobre todo entre los individuos con CKD subyacente. Además, no hay beneficio alguno de iniciar la diálisis en pacientes asintomáticos con GFR de 10 a 14 mL/min por 1.73 m^2, en comparación con el inicio de la diálisis para los síntomas de uremia.

En la ESRD, las opciones terapéuticas incluyen hemodiálisis (en un hospital o en el hogar), diálisis peritoneal en la forma de diálisis peritoneal ambulatoria continua (CAPD, *continuous ambulatory peritoneal dialysis*) o cíclica continua (CCPD, *continuous cyclic peritoneal dialysis*) o el trasplante renal **(cap. 337)**. A pesar de algunas variaciones geográficas, la hemodiálisis es aún la modalidad terapéutica más frecuente en la ESRD (>90% de los pacientes) en Estados Unidos. A diferencia de la hemodiálisis, la diálisis peritoneal es continua, pero es mucho menos eficiente en términos de eliminación de solutos. No existen estudios clínicos a gran escala que comparen los resultados en individuos asignados en forma aleatoria para someterse a hemodiálisis o diálisis peritoneal, pero en muchos estudios son similares los resultados con ambas formas y la decisión de seleccionar alguna depende casi siempre de preferencias personales y calidad de vida.

HEMODIÁLISIS

La hemodiálisis se basa en los principios de difusión de solutos a través de una membrana semipermeable. El desplazamiento de los productos de desecho metabólicos se efectúa de acuerdo con el gradiente de concentración desde la circulación hasta el dializado (líquido de diálisis). La velocidad del transporte por difusión aumenta en reacción a algunos factores como la magnitud del gradiente de concentración, el área de superficie de la membrana y el coeficiente de transferencia de masa de la membrana. Este último es efecto de la porosidad y el grosor de la membrana, el tamaño de las moléculas de soluto y la situación del flujo en los dos lados de la membrana. Con base en las leyes de difusión, cuanto mayor es la molécula, más lenta es su transferencia a través de la membrana. Una molécula pequeña como la de la urea (60 Da) se elimina en gran cantidad, en tanto que otra mayor como la creatinina (113 Da) lo hace con menor eficiencia. Además de la eliminación por difusión, el desplazamiento de los productos de desecho desde la circulación hasta la solución de diálisis puede ser consecuencia de ultrafiltración. La eliminación por convección se observa por el "arrastre de solvente" en el cual los solutos son "arrastrados" junto con el agua, a través de la membrana semipermeable de diálisis.

DIALIZADOR

La hemodiálisis posee tres componentes esenciales: el dializador, la composición y suministro de la solución de diálisis (dializado) y el sistema de distribución de sangre **(fig. 336-1)**. El dializador incluye un dispositivo de plástico para la fácil perfusión entre los compartimientos de sangre y el dializado a gran velocidad de flujo. El dializador de fibra hueca es el más utilizado en Estados Unidos. Está elaborado con tubos capilares a través de los cuales circula la sangre y el líquido de diálisis lo hace en la cara externa del haz de fibras. La mayor parte de los dializadores que se fabrican ahora en Estados Unidos es "biocompatible" con membranas sintéticas derivadas de polisulfona o compuestos relacionados (a diferencia de las membranas "bioincompatibles" antiguas de celulosa que activan la cascada del complemento). La frecuencia de reprocesamiento y reúso de los hemodializadores y las vías sanguíneas varía en todo el mundo. En general, a medida que el costo de los suministros desechables ha disminuido, su empleo ha aumentado. El formaldehído, ácido peracético-peróxido de hidrógeno, glutaraldehído y la solución de cloro se han utilizado como agentes procesadores.

DIALIZADO

La concentración de potasio de la solución de diálisis puede variar de 0 a 4 mmol/L según sea la concentración del mineral en el plasma antes de iniciar la diálisis. La concentración habitual de calcio en la solución de diálisis es de 1.25 mmol/L (2.5 meq/L), pero en algunas situaciones se necesitan modificaciones (p. ej., mayores concentraciones de calcio en el dializado que pueden utilizarse en sujetos con hipocalcemia vinculada con hiperparatiroidismo secundario o después de paratiroidectomía). La concentración usual de sodio en el dializado es de 136 a 140 mmol/L. En sujetos que presentan a menudo hipotensión durante la sesión de diálisis se emplea el "modelado de sodio" para antagonizar los gradientes osmolares propios de la urea. En el modelado de sodio se disminuye de forma gradual la concentración de éste en el dializado, desde 145 a 155 mmol/L hasta concentraciones isotónicas (136 a 140 mmol/L) al finalizar el tratamiento de diálisis y de manera típica se reducen de modo escalonado o lineal o exponencial. La mayor concentración o modelado de sodio en el dializado predispone a los pacientes a un equilibrio positivo de sodio e incremento de la sed; por tanto, estas medidas para atenuar la hipertensión durante la diálisis son indeseables en los pacientes hipertensos o en los individuos que aumentan mucho de peso durante la diálisis. Los sujetos están expuestos a unos 120 L de agua durante cada sesión de diálisis y por ello el agua utilizada para la solución se somete a filtración, ablandamiento, desionización y por último ósmosis inversa para eliminar contaminantes microbiológicos y los iones en disolución.

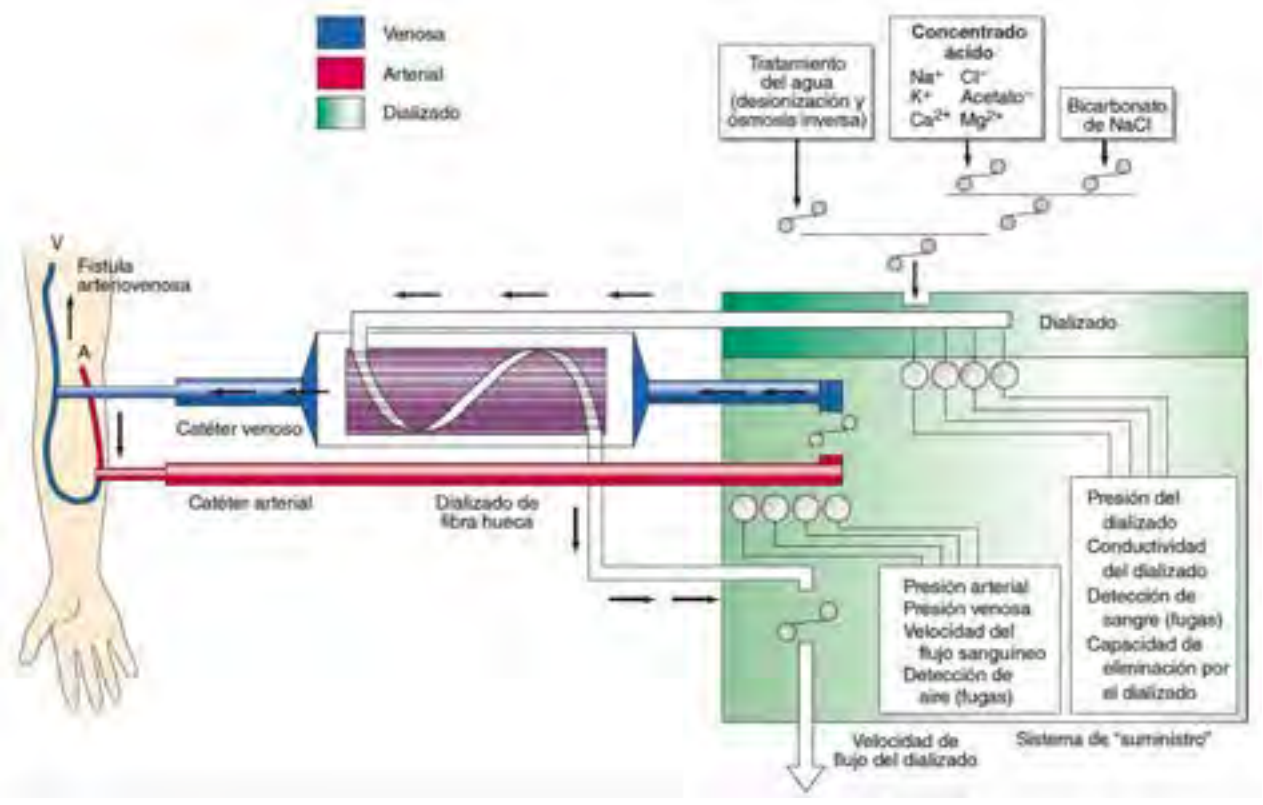


FIGURA 336-1. Esquema de la hemodiálisis. A, arteria; V, vena.

SISTEMA DE SUMINISTRO DE SANGRE

Este sistema se integra con el circuito extracorporal en la diálisis y los accesos para esta técnica. El aparato consiste en una bomba para sangre, el sistema de distribución de la solución para diálisis y diversos monitores de seguridad. La bomba desplaza sangre desde el sitio de acceso, la hace pasar al dializador y la devuelve al paciente. La velocidad de flujo de sangre varía de 250 a 500 mL/min y en gran medida depende del tipo y la integridad del acceso vascular. La presión hidrostática negativa en el lado del líquido de diálisis se puede controlar de tal modo que se logre una eliminación deseable de éste, o *ultrafiltración*. Las membranas del aparato de diálisis poseen diferentes coeficientes de ultrafiltración (p. ej., mL eliminados/min por mmHg); de esta forma, junto con los cambios hidrostáticos, puede variar la eliminación de líquido. El sistema de distribución de la solución de diálisis diluye el dializado concentrado con agua y al mismo tiempo vigila la temperatura, la conductividad y el flujo de la solución.

ACCESO DE LA DIÁLISIS

Con frecuencia se conoce como *acceso* a la fístula, el injerto o el catéter a través del cual se obtiene sangre para hemodiálisis. La fístula creada por la anastomosis de una arteria y una vena (p. ej., la fístula de Brescia-Cimino, en la cual la vena cefálica se anastomosa de modo terminolateral a la arteria radial) produce arterialización de la vena; ello facilita su empleo ulterior para la colocación de grandes agujas (por lo regular de calibre 15) para tener acceso a la circulación. Aunque las fístulas tienen una duración mayor para el acceso de cualquier diálisis, se realiza en pocos pacientes en Estados Unidos. A muchos enfermos se les coloca un injerto arteriovenoso (interposición de material de prótesis, casi siempre politetrafluoroetileno, entre una arteria y una vena) o un catéter de diálisis por un túnel. En años recientes, los nefrólogos, los cirujanos vasculares y quienes se encargan de las normas asistenciales en Estados Unidos se han pronunciado por la creación de fístulas arteriovenosas en más pacientes (la iniciativa de "fístula como prioridad"). Por desgracia, incluso si se crean, tal vez las fístulas no maduren en grado suficiente para lograr el acceso fiable a la circulación o pueden presentar trombosis al inicio de su función.

Existe una tendencia a utilizar injertos y catéteres en personas con venas de pequeño calibre o en aquéllas con venas lesionadas por punción repetida o después de una hospitalización larga. La complicación más importante de los injertos arteriovenosos es la trombosis en su interior y con ello la ineficacia del dispositivo, en particular por hiperplasia de la íntima en la anastomosis entre el injerto y la vena receptora. Al ser ineficaces los injertos (o las fístulas) se recurre a la angioplastia orientada por catéter, para dilatar la zona estenótica; la vigilancia seriada de presiones venosas en la diálisis y el flujo de acceso, aunque no se realizan de modo sistemático, pueden ser útiles en la identificación temprana de la insuficiencia inminente y la ineficacia del acceso vascular. Además de la mayor frecuencia de ineficacia para el acceso, los injertos y en particular los catéteres se acompañan de más infecciones que las fístulas.

Los catéteres intravenosos de grueso calibre se emplean a menudo en individuos con nefropatía aguda o crónica. En el caso de personas sometidas a hemodiálisis de mantenimiento, se utilizan con frecuencia los catéteres en túnel (ya sea dos catéteres separados o uno solo con dos conductos) cuando son ineficaces las fístulas y los injertos arteriovenosos o es imposible realizarlos por problemas anatómicos. Se crea un túnel debajo de la piel para el paso del catéter y así se reduce el paso de bacterias desde la superficie cutánea, con lo cual hay menos infecciones respecto de los catéteres temporales que no se introducen por un túnel. Muchos catéteres dentro del túnel se colocan en las venas yugulares internas aunque también se utilizan las venas yugular externa, femoral y subclavia.

En términos generales, los nefrólogos, radiólogos intervencionistas y cirujanos vasculares prefieren no usar las venas subclavias para la colocación del catéter, ya que si bien tienen índices de flujo excelentes, a menudo presentan estenosis y en caso de surgir probablemente impiden de manera permanente el acceso (por fístula o injerto) en la misma extremidad. Las cifras de infección son mayores en el caso de los catéteres en la femoral. En individuos con múltiples complicaciones de accesos vasculares y sin otras opciones para que persistan de forma permanente, el último recurso para la hemodiálisis son los catéteres dentro de túneles. Algunas veces se necesitan las vías de acceso translumbar o transhepática en la vena cava inferior si hay estenosis o trombosis de la vena cava superior u otras venas centrales que reciben sangre de las extremidades superiores.

OBJETIVOS DE LA DIÁLISIS

El procedimiento de hemodiálisis consiste en bombear sangre heparinizada a través del dializador a una velocidad de flujo de 300 a 500 mL/min, mientras el dializado fluye a *contracorriente* a 500 a 800 mL/min. La eficiencia del método depende del flujo de la sangre y del dializado por el aparato y también de las características de este último (p. ej., su eficiencia para eliminar solutos). La *dosis* de la diálisis, que suele definirse como una

derivación o consecuencia de la eliminación fraccionada de urea durante una sola sesión, se rige por la talla del enfermo, la función residual renal, la ingestión de proteínas con alimentos, el grado de anabolia o catabolia y la presencia de trastornos coexistentes.

Desde los estudios de Sargent y Gotch respecto de la cuantificación de la dosis de diálisis, que relaciona la concentración de urea con la morbilidad, en el *National Cooperative Dialysis Study*, se ha medido la llamada dosis *aplicada* de diálisis y se considera como un medio de seguridad de calidad y mejoría. La eliminación fraccionada de nitrógeno ureico y sus derivados, según los expertos, constituye el método habitual por el cual se evalúa la "adecuación de la diálisis"; sin embargo, en un gran estudio clínico multicéntrico aleatorizado (estudio HEMO) no se identificó diferencia en la mortalidad proveniente de una gran diferencia en la depuración de urea. Los objetivos actuales incluyen una relación de disminución de urea (disminución fraccionada del nitrógeno ureico sanguíneo por sesión de hemodiálisis) >65 a 70% y una eliminación indexada de agua corporal por producto cronológico (KT/V) superior a 1.2 o 1.05, según sea que haya "equilibrio" de las concentraciones de urea. En la mayoría de los enfermos en etapa terminal se necesitan entre 9 y 12 h de diálisis semanales, divididas en tres sesiones iguales. Algunos estudios han sugerido que podrían ser benéficas las sesiones más largas (al margen de la depuración de urea), aunque ha habido confusión por diversas características del paciente como su talla corporal y estado nutricional. Es importante individualizar la "dosis" de hemodiálisis; hay que incluir factores diferentes de la concentración de urea sanguínea como la adecuación de la ultrafiltración o la eliminación de líquidos y el control de la hiperpotasemia, hiperfosfatemia y acidosis metabólica. Un estudio clínico reciente con distribución aleatoria (el *Frequent Hemodialysis Network Trial*) demostró un mejor control de la hipertensión e hiperfosfatemia, menor masa ventricular izquierda y mejor salud física informada por el paciente mismo con la hemodiálisis seis veces por semana, en comparación con las tres veces por semana usuales. Un estudio acompañante en el que se comparó la hemodiálisis nocturna frecuente con la hemodiálisis convencional en casa no mostró un efecto significativo en la masa ventricular izquierda ni en la salud informada por los pacientes. Por último, una evaluación del *U.S. Renal Data System* mostró un aumento significativo de la mortalidad y hospitalización por insuficiencia cardiaca después del intervalo más largo entre diálisis que ocurre con el "fin de semana" de diálisis.

COMPLICACIONES DURANTE LA HEMODIÁLISIS

La hipotensión es la complicación aguda más frecuente de la hemodiálisis, en particular en diabéticos. Innumerables factores incrementan al parecer el peligro de que surja y entre ellos figuran la ultrafiltración excesiva con un llenado compensatorio vascular inadecuado, la disminución de las respuestas vasoactivas o del sistema autónomo, los desplazamientos osmolares, "empleo excesivo" de antihipertensivos y menor reserva cardiaca. En sujetos con fístulas e injertos arteriovenosos puede aparecer insuficiencia cardiaca de gasto alto al desviarse la sangre a través del acceso de diálisis; en raras ocasiones, ello obliga a ligar la fístula o el injerto. El acetato posee efectos vasodilatadores y cardiodepresores y por ello su empleo como amortiguador en la solución de diálisis alguna vez fue causa frecuente de hipotensión. Desde la introducción de una solución a base de bicarbonato ha surgido con menor frecuencia la hipotensión durante las sesiones de diálisis. El tratamiento de la hipotensión durante la diálisis consiste en interrumpir la ultrafiltración, administrar 100 a 250 mL de solución salina isotónica o 10 mL de solución salina hipertónica saturada a 23%, o administrar albúmina hiposódica. La hipotensión durante la diálisis suele evitarse con la valoración cuidadosa del peso magro y el modelado de la ultrafiltración; de esta forma se elimina más líquido al inicio de la sesión y no al finalizar. Entre algunas maniobras adicionales se hallan la práctica de ultrafiltración seriada, seguida de diálisis; enfriar la solución de diálisis durante la sesión, y evitar el uso de metales pesados durante la diálisis. La midrodina es un presor adrenérgico α_1 selectivo que utilizan algunos médicos, pero no existen suficientes datos que demuestren su inocuidad y eficacia para recomendarla en forma sistemática.

Los calambres musculares durante la diálisis también constituyen una complicación. No se ha identificado su origen. Los cambios en la perfusión muscular debidos a la pérdida de volumen demasiado rápida (p. ej., >10 a 12 mL/kg por h) o la reducción planeada hasta un valor menor al peso seco calculado del paciente causan a menudo calambres relacionados con diálisis. Algunas medidas para evitar los calambres son: no extraer tanto volumen durante la diálisis, el perfil de la ultrafiltración y el empleo de modelado de sodio (véase antes).

Se han informado reacciones anafilactoides al dializador, con mayor frecuencia con el uso de membranas de celulosa bioincompatibles. Las reacciones de ese tipo se dividen en dos variedades, A y B. Las de tipo A se atribuyen a una reacción de hipersensibilidad intermedia mediada por IgE al óxido de etileno utilizado en la esterilización de nuevos dializadores; esta reacción surge de manera típica poco después de comenzar el tratamiento (en término de los primeros minutos) y puede culminar en choque anafiláctico si no se interrumpe inmediatamente la sesión. En ocasiones se necesita la administración de corticosteroides o adrenalina si los síntomas son muy intensos. La reacción de tipo B consiste en un conjunto de síntomas de dolor inespecífico del tórax y la espalda y al parecer es consecuencia de activación del complemento y la liberación de citocinas. Los síntomas aparecen de manera característica cuando el ciclo de diálisis tiene algunos minutos de iniciado y remiten al continuar la diálisis.

DIÁLISIS PERITONEAL

En esta variedad de diálisis se introducen en la cavidad peritoneal 1.5 a 3 L de una solución glucosada y se deja en ella un lapso prefijado, por lo regular 2 a 4 h. Tal y como ocurre con la hemodiálisis, los materiales tóxicos se eliminan gracias a una combinación de mecanismos de convección generados a través de la ultrafiltración y eliminación por difusión contra un gradiente de concentración. La eliminación de solutos y agua durante el intercambio por diálisis peritoneal depende del equilibrio entre el desplazamiento del soluto y el agua y su paso a la cavidad peritoneal en contra de la absorción desde la cavidad. La velocidad de difusión disminuye con el tiempo y al final cesa cuando se alcanza un equilibrio entre el plasma y la solución de diálisis. La absorción de solutos y agua desde la cavidad peritoneal se efectúa a través de la membrana peritoneal y de ahí a la circulación capilar del peritoneo y por los linfáticos peritoneales en la circulación linfática. La velocidad del transporte de solutos por peritoneo varía con el enfermo y puede alterarse por la presencia de infección (peritonitis), fármacos y factores físicos como la posición y el ejercicio.

TIPOS DE DIÁLISIS PERITONEAL

La diálisis peritoneal se puede realizar por la variante ambulatoria continua (CAPD), la cíclica continua (CCPD) o por una combinación de ambas. En la primera variante se introduce en forma manual la solución de la diálisis en la cavidad peritoneal durante el día y se cambia tres a cinco veces en ese lapso. La fracción de dializado nocturna se introduce a menudo a la hora de acostarse para que permanezca en la cavidad abdominal durante la noche. En la CCPD, los cambios se realizan en forma automatizada por lo general durante la noche; el individuo está conectado a un ciclador automatizado que se encarga de realizar ciclos de cambio durante el sueño de la persona. El número de ciclos necesario para llevar a nivel óptimo la eliminación de solutos peritoneales varía con las características de la membrana peritoneal; al igual que la hemodiálisis, la eliminación de soluto debe seguirse para asegurar la "adecuación" de la diálisis.

Se pueden obtener soluciones de diálisis peritoneal en volúmenes que en forma típica varían de 1.5 a 3.0 L. La principal diferencia entre el dializado usado para la diálisis peritoneal y la hemodiálisis es que el carácter hipertónico de las soluciones para diálisis peritoneal impulsa la eliminación de solutos y líquido, mientras que la eliminación de solutos en la hemodiálisis depende de los gradientes de concentración, y la eliminación de líquido requiere presión transmembrana. Por lo general, las distintas concentraciones de dextrosa contribuyen a la hipertonicidad del dializado peritoneal. La icodextrina es un carbohidrato no absorbible que puede usarse en lugar de la dextrosa. Los estudios demuestran ultrafiltración más eficiente con soluciones con icodextrina respecto de las que contienen dextrosa. Por lo general, la icodextrina se emplea como "último relleno" para pacientes con CCPD o para la permanencia más prolongada en enfermos con CAPD. Los aditivos que se agregan con mayor frecuencia a las soluciones de diálisis peritoneal son heparina, para evitar la obstrucción del interior del catéter con fibrina, y antibióticos durante un episodio de peritonitis aguda. En diabéticos se puede agregar insulina.

ACCESO A LA CAVIDAD PERITONEAL

El acceso a la cavidad peritoneal se logra por medio de un catéter. Los utilizados para la diálisis de mantenimiento son flexibles, hechos de caucho y silicón, con innumerables orificios laterales en su extremo distal. Por lo general, estos catéteres tienen dos manguitos de dacrón. El tejido cicatricial que rodea al manguito fija el catéter y lo sella e impide que penetren bacterias de la superficie cutánea a la cavidad peritoneal; también evita que salga líquido desde esta cavidad al exterior. Los manguitos se colocan en el plano preperitoneal y se hallan a unos 2 cm desde la superficie de la piel.

La *prueba de equilibrio peritoneal* es una valoración formal de las características de la membrana peritoneal, que refleja los índices de transferencia

de creatinina y glucosa a través de la membrana. Se clasifica a los pacientes en transportadores bajos, dentro del intervalo bajo del promedio, dentro del intervalo alto del promedio y en nivel alto. Los individuos con equilibrio rápido, es decir, los transportadores altos, tienden a absorber más glucosa y, si la solución permanece durante todo el día, pierde eficiencia la ultrafiltración. Los transportadores de ese tipo tienden a perder mayores cantidades de albúmina y otras proteínas por la membrana peritoneal. En términos generales, si el individuo tiene estas características de transporte, necesita intercambios más frecuentes con una permanencia más breve, casi siempre con el empleo obligatorio de un "ciclador" para lograr los objetivos. Los transportadores más lentos (bajos y dentro del intervalo bajo del promedio) tienden a evolucionar de manera satisfactoria con menos recambios. La eficiencia de eliminación de solutos también depende del volumen del dializado introducido. Volúmenes mayores permiten una eliminación mayor de los solutos, en particular en el caso de CAPD en individuos con características de transporte bajas y en el intervalo bajo del promedio.

Tal y como ocurre con la hemodiálisis, se desconoce la "dosis" óptima de diálisis peritoneal. Algunos estudios por observación han sugerido que la mayor velocidad o el índice mayor de eliminación de urea y creatinina (esto último se mide casi siempre en litros por semana) se acompañan de índices menores de mortalidad y menos complicaciones de uremia. Sin embargo, en un estudio clínico aleatorizado (ADEMEX, *Adequacy of Peritoneal Dialysis in Mexico*) no se demostró una disminución significativa de las cifras de mortalidad ni de las complicaciones cuando hubo un incremento relativamente grande de la eliminación de urea. En términos generales, los individuos sometidos a diálisis peritoneal evolucionan de modo satisfactorio si todavía tienen suficiente función renal residual. Las cifras de ineficacia técnica aumentan con los años de práctica de la diálisis y han guardado relación con la pérdida de la función residual, en grado mayor respecto de la pérdida de la capacidad de la membrana peritoneal. En algunos pacientes en quienes la CCPD no logra suficiente eliminación de solutos, cabe adoptar un método híbrido, en el cual se agregan al régimen de CCPD uno o más recambios diarios. La técnica anterior puede mejorar la eliminación de solutos y prolongar la capacidad del enfermo para seguir con la diálisis peritoneal, pero las exigencias que impone este método pueden ser abrumadoras para algunas personas.

COMPLICACIONES DURANTE LA DIÁLISIS PERITONEAL

Las principales complicaciones de la diálisis peritoneal son peritonitis, infecciones no peritoneales que surgen con la presencia del catéter, incremento ponderal y otras complicaciones metabólicas y uremia residual (en particular en sujetos que ya no tienen función renal residual).

En forma típica surge la peritonitis si ha habido alguna alteración en la técnica estéril durante una o más de las sesiones de recambio. La peritonitis se define como un mayor número de leucocitos en el líquido peritoneal (100 células/μL, de las cuales, en promedio, la mitad son polimorfonucleares); estos umbrales son menores que en la peritonitis bacteriana espontánea gracias a la presencia de dextrosa en las soluciones para la diálisis peritoneal y la proliferación bacteriana rápida en este ambiente sin antibioticoterapia. Por lo regular, las manifestaciones iniciales incluyen dolor y enturbiamiento de la solución de diálisis, a menudo con fiebre y otros síntomas generales. Los microorganismos causales más comunes son cocos grampositivos como *Staphylococcus,* lo cual indica que provienen de la piel. Las infecciones por bacilos gramnegativos son menos frecuentes; han surgido micosis e infecciones ocasionales por micobacterias, en particular después de antibioticoterapia. Muchos casos de peritonitis se tratan con antibióticos orales o intraperitoneales, según sea la identidad del microorganismo; muchos individuos con este problema no necesitan hospitalización. En el caso de que la peritonitis se debe a bacilos gramnegativos hidrófilos (como especies de *Pseudomonas*) o levaduras, casi nunca basta la antibioticoterapia y se necesita extraer el catéter para erradicar por completo la infección. Las infecciones no peritoneales que surgen con la presencia del catéter (llamadas a menudo *del túnel*) tienen una intensidad variable. Algunos casos se tratan con antibióticos locales o aplicación de nitrato de plata, pero en otros la gravedad obliga a antibioticoterapia parenteral y eliminación del catéter.

La diálisis peritoneal se acompaña de diversas complicaciones metabólicas. Como ya se ha destacado, la albúmina y otras proteínas se pierden a través de la membrana peritoneal, en forma simultánea con la eliminación de desechos metabólicos. La hipoproteinemia inducida por la diálisis obliga a un ingreso mayor de proteínas con los alimentos, para conservar así el equilibrio nitrogenado. Algunas de las complicaciones frecuentes de la diálisis peritoneal son la hiperglucemia y el incremento ponderal. Cada día se absorben algunos cientos de calorías en la solución glucosada, de acuerdo con la concentración de la solución utilizada. Por esta razón, los individuos sometidos a diálisis peritoneal, y en particular los que tienen *diabetes mellitus*, presentan con facilidad otras complicaciones propias de la resistencia a la insulina, incluida la hipertrigliceridemia. En el lado positivo, la naturaleza continua de la diálisis peritoneal suele permitir un consumo más variado de alimentos, gracias a la eliminación continua de potasio y fósforo, que son los dos componentes importantes de la alimentación cuya acumulación podría ser riesgosa en la nefropatía terminal.

RESULTADOS DE LARGO PLAZO EN LA ESRD

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en pacientes con ESRD. La mortalidad cardiovascular y las tasas de episodios son más altas en pacientes con diálisis después del trasplante, aunque las tasas son altísimas en ambas poblaciones. No está clara la causa subyacente de la enfermedad cardiovascular, pero es probable que se relacione con factores de riesgo compartidos (p. ej., *diabetes mellitus*, hipertensión, enfermedad vascular aterosclerótica y arteriosclerótica), inflamación crónica, cambios masivos en el volumen extracelular (sobre todo con grandes ganancias de peso entre las diálisis), tratamiento inadecuado de la hipertensión, dislipidemia, anemia, calcificación vascular distrófica, hiperhomocisteinemia, y quizás alteraciones de la dinámica cardiovascular durante el tratamiento con diálisis. Pocos estudios se han enfocado en la reducción del riesgo cardiovascular en pacientes con ESRD y ninguno ha mostrado un beneficio consistente. Dos estudios clínicos de estatinas en ESRD demostraron reducciones significativas de la concentración de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL), pero sin reducciones notables de la mortalidad ni episodios cardiovasculares (*Die Deutsche Diabetes Dialyse Studie* [4D] y *A Study to Evaluate the Use of Rosuvastatin in Subjects on Regular Hemodialysis* [AURORA]). El *Study of Heart and Renal Protection* (SHARP), que incluyó a pacientes con CKD que requerían diálisis o no, mostró un descenso de 17% de la tasa de episodios cardiovasculares mayores o muerte cardiovascular con el tratamiento con simvastatina-ezetimiba. La mayoría de los expertos recomienda medidas cardioprotectoras (p. ej., fármacos reductores de lípidos, ácido acetilsalicílico, inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona y antagonistas adrenérgicos β) en pacientes con diálisis con base en su perfil de riesgo cardiovascular, que parece ser más de un orden de magnitud mayor con respecto a las personas sin enfermedad renal. Otras complicaciones de la ESRD incluyen elevada incidencia de infección, debilidad y fragilidad progresivas, desnutrición proteicocalórica y alteración de la función cognitiva.

PERSPECTIVA GLOBAL

La incidencia de ESRD ha aumentado en el plano mundial y la esperanza de vida es más larga y hay una mejor asistencia de enfermedades infecciosas y cardiovasculares. El tratamiento de la fase terminal de la nefropatía varía en grado notable con el país y, dentro de éste, con la región, e influyen en él factores económicos importantes y otros diversos. En términos generales, en los países más pobres se realiza con mayor frecuencia diálisis peritoneal porque es menos costosa y por el mayor costo de establecer unidades de hemodiálisis intrahospitalarias.

337 Trasplante en el tratamiento de la insuficiencia renal

Jamil Azzi, Edgar L. Milford, Mohamed H. Sayegh, Anil Chandraker

El trasplante renal humano es el tratamiento preferido para la insuficiencia renal crónica avanzada. En todo el mundo se han realizado decenas de miles de estos procedimientos con más de 180 000 pacientes con trasplante de riñón funcional en Estados Unidos hoy en día. Cuando al principio, en el decenio de 1960, se utilizaron la azatioprina y prednisona como fármacos inmunodepresores los resultados con donantes familiares compatibles fueron mejores a los de donantes fallecidos: 75 a 90% en comparación con 50 a 60% de tasas de sobrevida del injerto a un año. En los decenios de 1970 y 1980, la tasa de éxito a un año para receptores de trasplante del donante fallecido a un año se incrementó de manera progresiva. A la fecha, la sobrevida a un año con injertos de donantes fallecidos es de 92%, y de 96% con injertos de donante vivo. Aunque ha habido mejoría en la so-

CUADRO 337-1 Definición de los criterios ampliados de donante y de donante cadavérico sin frecuencia cardiaca (donación después de muerte cardiaca)

Criterios ampliados para riñones del donante (ECD)
Donante cadavérico >60 años
Donante cadavérico >50 años e hipertensión y creatinina >1.5 mg/100 mL
Donante cadavérico >50 años e hipertensión, con muerte causada por accidente cerebrovascular (CVA)
Donante cadavérico >50 años y muerte causada por CVA y creatinina >1.5 mg/100 mL
Donación después de muerte cardiaca[a] (DCD)
I: Obtención del órgano después de la defunción
II: Reanimación sin éxito
III: En espera del paro cardiaco
IV: Paro cardiaco después de muerte del tronco del encéfalo
V: Paro cardiaco con el paciente hospitalizado

[a] Los riñones pueden utilizarse para trasplante de las categorías II a V, pero a menudo se utilizan sólo en las categorías III a V. La sobrevida de estos riñones no suele ser inferior a la de riñones de donantes cadavéricos.

Nota: Los riñones pueden originarse de ECD y DCD. Los riñones de ECD han mostrado tener peor sobrevida y existe un periodo de espera más breve para riñones de ECD. En general se utilizan para pacientes cuyos beneficios de ser trasplantado podrían rebasar los riesgos relacionados de utilizar un riñón de ECD.

brevida a largo plazo, no ha sido tan impresionante como la sobrevida a corto plazo y a la fecha la esperanza de vida "promedio" ($t_{1/2}$) de un injerto de donante vivo es de casi 20 años y el injerto de donante fallecido se acerca a 14 años.

Las tasas de mortalidad después de trasplante son más altas en el primer año y las relacionadas con la edad son de 2% para las edades de 18 a 34 años, 3% entre los 35 y 49 años y 6.8% para individuos de ≥50 a 60 años. Estas tasas se comparan favorablemente con las observadas en la población en diálisis crónica, incluso después del ajuste del riesgo para la edad, diabetes y estado cardiovascular. Aunque la pérdida de trasplante renal por rechazo agudo a la fecha es poco común, la mayor parte de los aloinjertos se pierden a tasas variables en un proceso crónico que consiste de fibrosis intersticial, atrofia tubular, vasculopatía y glomerulopatía, patogenia que se comprende de manera incompleta. En términos generales, con el trasplante, la mayoría de los pacientes tiene mejor estilo de vida y mayor esperanza de vida en comparación con aquellos que reciben tratamiento con diálisis.

ACTIVIDAD Y RESULTADOS RECIENTES

En Estados Unidos, en el año 2011 hubo más de 11 835 trasplantes renales de donante fallecido y 5 772 de donante vivo, con una tasa de donantes fallecidos/vivos estable desde hace algunos años. El número de pacientes con nefropatía en etapa terminal (ESRD) se incrementa cada año y siempre hay carencia en el número de donante disponibles. Conforme se incrementa el número de pacientes con nefropatía en etapa terminal, la demanda de trasplantes renales continúa al alza. En el año 2011, hubo 55 371 adultos activos elegibles en lista de espera y se trasplantaron <18 000 pacientes. Este desequilibrio empeorará en los años por venir con incremento en las tasas esperadas de obesidad y diabetes en todo el mundo. En un intento por incrementar la utilización de riñones de donante fallecido y reducir las tasas de desecho de los órganos, se han desarrollado criterios ampliados para los riñones de donante y riñones de donante después de muerte cardiaca (cuadro 337-1). Tales criterios suelen utilizarse para pacientes de edad avanzada que se espera evolucionen mal con tratamiento con diálisis.

En el cuadro 337-2 se presentan los resultados generales del trasplante como la sobrevida de los injertos y de los pacientes. La sobrevida de los injertos a un año, es mayor para los receptores de donante vivos, probablemente porque estos injertos no sufren tanta lesión isquémica. Los fármacos más eficaces utilizados hoy en día para la inmunodepresión han equiparado casi el riesgo de rechazo del injerto en todos los pacientes durante el primer año. Sin embargo, a cinco y 10 años existe una reducción notable en la sobrevida en aquellos con riñones de donante fallecido.

SELECCIÓN DE LOS RECEPTORES

Existen pocas contraindicaciones absolutas para el trasplante renal. El procedimiento de trasplante requiere relativamente poca penetración corporal, ya que el órgano se coloca en la fosa iliaca sin penetrar en la cavidad peritoneal. Los receptores sin complicaciones perioperatorias, a menudo se dan de alta del hospital en excelentes condiciones en los cinco días siguientes a la operación.

Prácticamente todos los pacientes con ESRD que reciben un trasplante tienen una mayor esperanza de vida que aquellos con factores de riesgo compatibles que permanecen en diálisis. Aunque los pacientes diabéticos y los individuos de edad avanzada tienen tasas más elevadas de mortalidad que otros receptores de trasplante, su sobrevida mejora con el trasplante en comparación con aquellos que permanecen en diálisis. Los beneficios globales del trasplante como modalidad terapéutica imponen problemas éticos sustanciales para los creadores de políticas, como el número de riñones de individuos fallecidos disponibles, los cuales son insuficientes para satisfacer las necesidades actuales. El estándar actual de atención es que los pacientes elegibles para trasplante deben tener una esperanza de vida >5 años para ser incluidos en la lista de espera para órganos de donante fallecido; incluso para órganos de donante vivo, tales pacientes deben tener una esperanza de vida >5 años. Se ha establecido este estándar porque los beneficios del trasplante renal sobre la diálisis se observan sólo después del periodo perioperatorio, en el cual la tasa de mortalidad es mayor en pacientes trasplantados que en aquellos con diálisis con perfiles de riesgo comparables.

Todos los individuos elegibles deben someterse a una valoración amplia de riesgo/beneficio antes de ser aprobados para trasplante. En particular, como parte del estudio diagnóstico habitual de estos individuos se realizan los diagnósticos de arteriopatía coronaria susceptible de corrección, presencia de infección latente o de evolución lenta (VIH, hepatitis B o C, tuberculosis) y neoplasias. La mayor parte de los centros hospitalarios en los que se realiza trasplante consideran al sida y a la hepatitis activa como contraindicaciones absolutas para el trasplante por el elevado riesgo de infecciones oportunistas. Algunos centros hospitalarios están realizando trasplantes en individuos con hepatitis e incluso con infección por VIH bajo protocolos estrictos para determinar si los riesgos y beneficios favorecen el trasplante sobre la diálisis.

Entre las escasas contraindicaciones "inmunológicas" absolutas para el trasplante se encuentra la presencia de anticuerpos contra el riñón del donante al momento del trasplante programado, lo que podría causar rechazo hiperagudo. Estos anticuerpos nocivos incluyen anticuerpos naturales contra antígenos de los grupos sanguíneos ABO y anticuerpos contra el antígeno leucocítico humano (HLA) clase I (A, B, C) o clase II (DR). Estos anticuerpos se descartan de manera sistemática con la detección apropiada de la compatibilidad ABO del paciente y con reacciones cruzadas citotóxicas directas de suero del individuo elegible para trasplante con linfocitos del donante.

TIPIFICACIÓN HÍSTICA E INMUNOGENÉTICA CLÍNICA

Un criterio importante para la selección de donante para aloinjerto renal es la compatibilidad de antígenos HLA del complejo génico de histocompatibilidad mayor (cap. 373e). Cada especie de mamífero posee una región cromosómica que codifica los antígenos de trasplante mayores y esta

CUADRO 337-2 Tasas de sobrevida del injerto y de pacientes para riñones trasplantados en Estados Unidos de 1998 a 2008[a]

	Vigilancia a un año		Vigilancia a cinco años		Vigilancia a 10 años	
	Injerto, %	Pacientes, %	Injerto, %	Pacientes, %	Injerto, %	Pacientes, %
Donante cadavérico	92	96	72	84	46	64
Donante vivo	96	99	81	91	59	77

[a] Se incluyen todos los pacientes con trasplantes, y se presentan los datos de sobrevida no ajustados del seguimiento de los periodos de uno, cinco y 10 años para mostrar las tasas de abandono con el tiempo en los dos tipos de donantes de órganos.

Fuente: Datos de las tablas de resumen, 2009 Annual Reports, Scientific Registry of Transplant Recipients.

región que se encuentra en el cromosoma 6 del ser humano se conoce como *HLA*.

Los antígenos HLA clásicamente se han definido por técnicas serológicas, pero cada vez se utilizan con mayor frecuencia métodos para definir secuencias específicas de nucleótidos en el DNA. Otros antígenos "menores" pueden desempeñar funciones cruciales, además de los grupos sanguíneos ABH(O) y los antígenos endoteliales, que no se comparten con los linfocitos. El sistema Rh no se expresa en los injertos de tejidos. La evidencia para la designación de HLA como la región genética que codifica los principales antígenos para el trasplante proviene de la tasa de éxito en donantes vivos relacionados de trasplante renal y de médula ósea, con mejores resultados en gemelos con HLA idéntico. Sin embargo, en 5% de los aloinjertos renales con HLA idéntico ocurre rechazo, a menudo en las primeras semanas después del trasplante. Tales fracasos representan estados de sensibilización previa a antígenos diferentes a HLA. Los antígenos menores diferentes a HLA son relativamente débiles cuando se encuentran al inicio y por tanto, son susceptibles de supresión con el tratamiento inmunodepresor convencional. Sin embargo, una vez que ha ocurrido el cebado, las respuestas secundarias son mucho más resistentes al tratamiento.

SELECCIÓN DEL DONANTE

Pueden ser donantes fallecidos o donantes voluntarios vivos. Cuando el donante es un familiar de primer grado, la tasa de sobrevida de los injertos a un año es 5 a 7% mayor que para aquellos con injertos de donante fallecido. Las tasas de sobrevida a cinco años aún favorecen a los familiares con compatibilidad parcial (incompatibilidad 3/6 HLA) sobre los donantes cadavéricos elegidos al azar. Además, los donantes vivos proporcionan la ventaja de la disponibilidad inmediata. Para los donantes vivos y fallecidos los resultados a cinco años son malos si existe una incompatibilidad completa de HLA (6/6).

La tasa de sobrevida para aloinjertos renales de donantes vivos no relacionados es tan alta como la de los trasplantes renales cadavéricos con HLA perfectamente compatible y comparable con los riñones de un familiar. Estos resultados probablemente sean consecuencia del corto tiempo de isquemia en frío y del cuidado adicional para documentar la función y estado renales del donante antes de realizar el procedimiento con un donante vivo no relacionado. En Estados Unidos es ilegal vender órganos para trasplante.

Los donantes vivos voluntarios deben ser estudiados en busca de cualquier enfermedad que pudiera causar morbilidad y mortalidad después del trasplante. Existen preocupaciones sobre los riesgos potenciales del donante voluntario de riñón de insuficiencia renal prematura después de varios años de incremento del flujo sanguíneo y la hiperfiltración por nefrona en el riñón residual. En la vigilancia de donantes a corto plazo, existen pocos reportes del desarrollo de hipertensión, proteinuria e incluso lesiones de esclerosis focal segmentaria. También se debe considerar el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 1 en un miembro de la familia que es un donante potencial para un paciente con insuficiencia renal por diabetes. Se realiza medición de anticuerpos contra insulina y contra las células de los islotes pancreáticos y deben realizarse pruebas de tolerancia a la glucosa en tales donantes, a fin de descartar un estado prediabético. A los donantes se les realiza arteriografía renal selectiva para descartar la presencia de arterias renales múltiples o anómalas, porque los procedimientos quirúrgicos se dificultan y el tiempo de isquemia del riñón trasplantado es más prolongado cuando existen anomalías vasculares. Los cirujanos de trasplante hoy en día utilizan métodos laparoscópicos para aislar y extirpar el riñón del donante vivo. Esta operación tiene la ventaja de cicatrices quirúrgicas menos evidentes y menor traumatismo a los tejidos, por lo que los donantes sometidos a procedimientos laparoscópicos tienen estancia hospitalaria sustancialmente más breve y menos molestias que aquellos sometidos a cirugía tradicional.

Los donantes cadavéricos no deben padecer enfermedades malignas, hepatitis y VIH por la posible transmisión al receptor, aunque hay interés creciente para realizar trasplante de órganos en individuos positivos para hepatitis C y VIH. Existe incremento en el riesgo de falla del injerto cuando el donante es de edad avanzada o tiene insuficiencia renal y cuando el riñón tiene un periodo prolongado de isquemia y almacenamiento.

En Estados Unidos existe un sistema de coordinación nacional, de apoyo a la ubicación y análisis de resultados para el trasplante renal, conocido como *Organ Procurement Transplant Network*. Es posible extirpar los riñones de donante fallecido y conservarlos hasta por 48 h con perfusión pulsátil en frío o con el lavado y enfriamiento vasculares. Este método permite el tiempo adecuado de resolución de problemas de tipificación, reacciones cruzadas, transporte y selección.

SENSIBILIZACIÓN PREVIA

Una reacción cruzada citotóxica positiva de suero del receptor con linfocitos T del donante indica la presencia de anticuerpos preformados específicos del donante contra anticuerpos HLA clase I y suelen predecir un evento de vasculitis aguda que se conoce como *rechazo hiperagudo*. Este resultado, junto con la incompatibilidad ABO, representan la única contraindicación inmunológica absoluta para el trasplante renal. En fecha reciente, más laboratorios de tipificación de tejidos han cambiado a análisis de compatibilidad basadas en citometría de flujo, la cual detecta la presencia de anticuerpos contra HLA que no se detectan necesariamente en los análisis de reacciones cruzadas citotóxicas y que podría no representar una contraindicación absoluta para el trasplante. Las fuentes conocidas de tal sensibilización son transfusión sanguínea, antecedente de trasplante, embarazo, vacunación e infección. Los pacientes sometidos a diálisis a menudo muestran títulos fluctuantes de anticuerpos y variación en los patrones de especificidad. Al momento de la asignación de un riñón cadavérico, se realizan pruebas cruzadas con al menos una muestra de suero. En consecuencia, se realizan la especificidad de los anticuerpos analizados previamente y de las reacciones cruzadas adicionales. La citometría de flujo detecta la unión de anticuerpos contra HLA del suero del paciente que será sometida a trasplante en los linfocitos del receptor. Esta prueba de alta sensibilidad es útil para evitar el rechazo acelerado y a menudo intratable de los injertos en etapa temprana en pacientes que reciben un segundo o tercer trasplante.

Para los propósitos de las reacciones cruzadas, los linfocitos T del donante, que expresan antígenos de clase I pero no de clase II, se utilizan como objetivo para la detección de anticuerpos contra clase I (HLA-A y B) que se expresan en todas las células nucleadas. Los anticuerpos preformados contra los antígenos de clase II (HLA-DR y DQ) del donante también conllevan un riesgo elevado de pérdida del injerto, en particular en receptores que han sufrido la pérdida temprana de un trasplante renal previo. Los linfocitos B, que expresan antígenos de clases I y II se utilizan como objetivo en estos estudios.

Se han descrito algunos antígenos que no pertenecen a HLA cuya expresión está restringida al endotelio e inmunocitos, pero no se ha establecido bien su relevancia. Un grupo de antígenos de histocompatibilidad menor no desencadenan la producción de anticuerpos y la sensibilización de sus antígenos es detectable sólo por los linfocitos T citotóxicos, un análisis demasiado problemático para su uso sistemático.

La desensibilización antes del trasplante, mediante la reducción de las concentraciones de anticuerpos contra el donante utilizando plasmaféresis y la administración de inmunoglobulinas o bien, ambos métodos, se han utilizado para reducir el riesgo de rechazo hiperagudo después de trasplantes.

INMUNOLOGÍA DEL RECHAZO

Los mecanismos efectores celular y humoral participan en el rechazo al trasplante renal. El rechazo por mecanismos celulares es mediado por linfocitos que responden a los antígenos HLA expresados en el órgano. Los linfocitos CD4+ responden a la incompatibilidad de clase II (HLA-DR) mediante la proliferación y liberación de citocinas proinflamatorias lo que incrementa la respuesta proliferativa del sistema inmunitario. Los precursores de linfocitos citotóxicos CD8+ responden principalmente a los antígenos de clase I (HLA-A y B) y maduran en células efectoras citotóxicas que causan daño orgánico a través del contacto directo y lisis de las células del donante. La activación plena de los linfocitos T requiere que los aloantígenos se unan a los receptores de linfocitos T presentados por moléculas HLA propias o del donante (presentación indirecta y directa, respectivamente), pero también participan moléculas coestimuladoras como CD28 en los linfocitos T y los ligandos CD80 y CD86 en las células presentadoras de antígeno **(fig. 337-1)**. La señalización a través de estas vías induce la activación de la actividad de cinasa de la calcineurina, que a su vez activa los factores de transcripción que ocasionan la regulación ascendente de múltiples genes, lo que incluye el sitio efector de rapamicina (TOR) para inducir la proliferación celular en forma autocrina. Existe evidencia de que los antígenos que no pertenecen a HLA también pueden participar en los episodios de rechazo del trasplante renal. Los receptores que reciben un riñón de gemelos idénticos en HLA pueden tener episodios de rechazo y requieren tratamiento de inmunodepresión de mantenimiento. Se han documentado antígenos diferentes a HLA, como el sistema de antígenos específicos para células endoteliales, polimorfismo limitado y antígenos tubulares, que actúan como objetivo de las respuestas de rechazo humoral o celular, respectivamente.

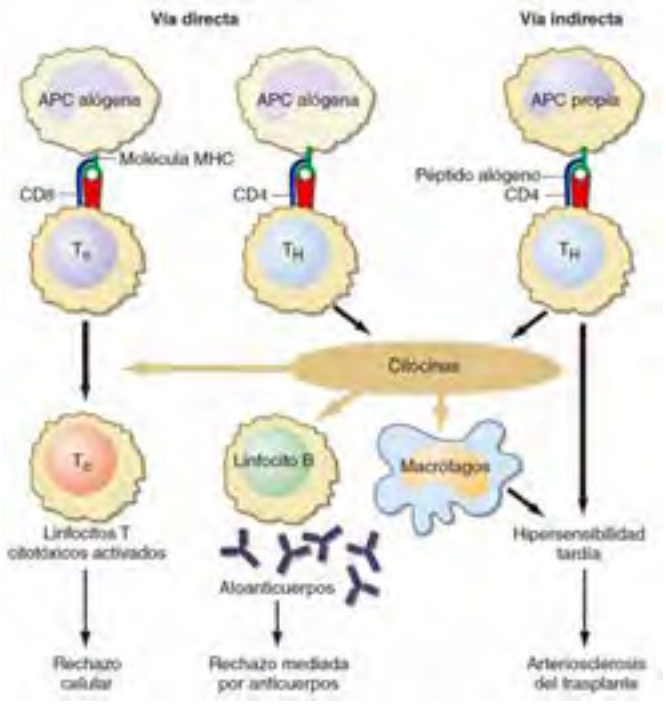


FIGURA 337-1. Reconocimiento de las vías para los antígenos de complejos de histocompatibilidad mayor (MHC). El rechazo del injerto se inicia por los linfocitos T CD4 colaboradores (T_H) que tienen receptores antigénicos que se unen a complejos peptídicos específicos y a moléculas MHC clase II en las células presentadoras de antígeno (APC). En el trasplante, a diferencia de otras respuestas inmunitarias, hay dos grupos de clonas de linfocitos T que participan en el rechazo. En la vía directa, el MHC clase II de las APC alógenas de donante son reconocidas por los linfocitos T_H CD4 que se unen a las moléculas MHC intactas y las células alógenas MHC clase I son reconocidas por los linfocitos T CD8. Estas últimas por lo general proliferan hacia linfocitos T citotóxicos (Tc). En la vía indirecta, las moléculas MHC incompatibles son procesadas a péptidos que son presentados por las partes del receptor. La vía indirecta, pero no la directa, es el proceso fisiológico normal en el reconocimiento de antígenos extraños por los linfocitos T. Una vez que ocurre la activación de los linfocitos T colaboradores, proliferan y por contacto directo y secreción de citocinas, ejercen efectos auxiliadores potentes en los macrófagos, linfocitos T_c y linfocitos B. *(Tomado de MH Sayegh, LH Turka: N Engl J Med, 338:1813, 1998. Copyright 1998, Massachusetts Medical Society. Todos los derechos reservados.)*

TRATAMIENTO INMUNODEPRESOR

El tratamiento inmunodepresor, como se encuentra disponible a la fecha, por lo general suprime todas las respuestas inmunitarias, incluidas aquellas dirigidas contra bacterias, hongos o incluso células tumorales malignas. En términos generales, todos los fármacos de utilidad clínica son más selectivos a las respuestas inmunitarias primarias que a las de memoria. Los fármacos que suprimen la respuesta inmunitaria clásicamente se dividen en fármacos de inducción y de mantenimiento y se revisan en los siguientes párrafos. Los fármacos que a la fecha se utilizan en la clínica se mencionan en el **cuadro 337-3**.

TRATAMIENTO DE INDUCCIÓN

Actualmente, éste se administra a la mayor parte de receptores de trasplante renal en Estados Unidos al momento del trasplante para reducir el riesgo de rechazo agudo temprano y disminuir o eliminar el uso de esteroides o inhibidores de la calcineurina y sus efectos tóxicos asociados. El tratamiento de inducción consiste de anticuerpos que podrían ser monoclonales, policlonales y que pueden ocasionar o no disminución en el número de células.

Fármacos que disminuyen el número de células Los linfocitos humanos periféricos, timocitos o los linfocitos provenientes de fístulas del conducto torácico o del bazo se inyectan en caballos, conejos o cabras para producir suero antilinfocítico, a partir del cual se separa la fracción globulínica, dando origen a globulina antitimocítica. Estos anticuerpos policlonales inducen reducción en el número de linfocitos y pueden pasar varios meses para que se recupere el sistema inmunitario.

Los anticuerpos monoclonales contra subgrupos definidos de linfocitos ofrecen una forma más precisa y estandarizada de tratamiento. Alemtuzumab es una proteína dirigida contra CD52, que tiene distribución amplia en las células inmunitarias como linfocitos B y T, linfocitos citolíticos naturales, macrófagos y algunos granulocitos.

Fármacos que no disminuyen el número de células Otro método de tratamiento más selectivo se dirige a la cadena alfa de 55 kDa del receptor de IL-2, que se expresa en los linfocitos T y que han sufrido activación reciente. Este método se utiliza como profilaxia para el rechazo agudo en el periodo inmediato después del trasplante y es eficaz para reducir la tasa de rechazo agudo temprano con pocos efectos secundarios.

El siguiente paso en la evolución de esta estrategia terapéutica, que ya se ha logrado en el corto plazo en un número pequeño de pacientes compatibles desde el punto de vista inmunitario, consiste en la eliminación de todo el tratamiento inmunodepresor de mantenimiento.

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO

Todos los pacientes sometidos a trasplante renal deben recibir tratamiento inmunodepresor de mantenimiento, excepto los gemelos idénticos. La combinación utilizada más a menudo es el tratamiento triple con prednisona, un inhibidor de la calcineurina y un antimetabolito; los inhibidores de TOR de mamífero (mTOR) pueden sustituir uno de los dos últimos fármacos. En fecha reciente, la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) aprobó un nuevo anticuerpo antagonista coestimulador, belatacept, como una nueva estrategia para prevenir la toxicidad a largo plazo con inhibidores de la calcineurina.

Antimetabolitos La *azatioprina* es un análogo de la mercaptopurina que hace dos decenios era la base del tratamiento inmunodepresor en seres humanos, pero cuyo uso ha disminuido con la aparición de fármacos más eficaces. Este fármaco puede inhibir la síntesis de DNA, RNA o de ambos. La azatioprina se administra en dosis de 1.5 a 2 mg/kg por día. La reducción en la dosis es necesaria porque causa leucopenia y en ocasiones trombocitopenia. Las cantidades excesivas de azatioprina también pueden ocasionar ictericia, anemia y alopecia. Si es esencial administrar de manera simultánea alopurinol, debe reducirse la dosis de azatioprina. Como la inhibición de la xantina oxidasa retrasa su desdoblamiento, debe evitarse esta combinación.

El *micofenolato mofetilo* o el *micofenolato sódico* se metabolizan a ácido micofenólico, que se utiliza en lugar de la azatioprina en la mayor parte de los centros hospitalarios. Tiene un mecanismo de acción similar y toxicidad gastrointestinal leve, pero produce supresión de la médula ósea. Su ventaja es su mayor potencia para evitar o corregir el rechazo.

Esteroides Los *glucocorticoides* son fármacos auxiliares importantes en el tratamiento inmunodepresor. Entre todos los fármacos empleados, la prednisona tiene el efecto más fácil de valorar y en dosis elevadas suele ser eficaz para la corrección del rechazo. En términos generales, se administran 200 a 300 mg de prednisona inmediatamente antes o al momento del trasplante y la dosis se reduce a 30 mg en el lapso de una semana. Los efectos secundarios de los glucocorticoides, en particular la alteración de la cicatrización de las heridas y la predisposición a las infecciones hace deseable la reducción gradual de la dosis tan pronto como sea posible en el periodo posoperatorio inmediato. Muchos centros hospitalarios cuentan con protocolos para la interrupción temprana o incluso evitar la administración de esteroides por los efectos a largo plazo sobre el hueso, piel y metabolismo de la glucosa. Para el tratamiento del rechazo agudo, se administra metilprednisolona en dosis de 0.5 a 1 g por vía IV inmediatamente después del diagnóstico de rechazo, el cual se continúa cada 24 h por tres días. Tales dosis no son eficaces en el rechazo crónico. Los pacientes cuya función renal se encuentra estable después de seis meses o un año, por lo general no requieren dosis elevadas de prednisona; la dosis de mantenimiento es de 5 a 10 mg por día. El principal efecto de los esteroides es la prevención de la liberación de IL-6 e IL-1 por los monocitos y macrófagos.

Inhibidores de la calcineurina La *ciclosporina* es un péptido micótico con actividad inmunodepresora potente. Actúa en la vía de la calcineurina para antagonizar la transcripción de mRNA para IL-2 y de otras citocinas proinflamatorias, con lo que inhibe la proliferación de linfocitos T. Aunque trabaja sola, la ciclosporina es más eficaz en combinación con glucocorticoides y micofenolato. Los resultados clínicos con decenas de miles de trasplantes renales han sido impresionantes. Entre sus efectos tóxicos (nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, hirsutismo, temblor, hiperplasia gingival, diabetes), sólo la nefrotoxicidad es un problema grave de tratamiento y se revisa con mayor detalle más adelante.

El *tacrolimús* (denominado antes como FK506) es un macrólido micótico que tiene el mismo mecanismo de acción que la ciclosporina y el mismo perfil de efectos secundarios; sin embargo, no produce hirsutismo o

CUADRO 337-3 Fármacos inmunodepresores de mantenimiento

Fármaco	Farmacología	Mecanismos	Efectos secundarios
Glucocorticoides	Incremento de la biodisponibilidad con hipoalbuminemia y hepatopatía; por lo general se utiliza prednisona/prednisolona	Se une al receptor citosólico y a las proteínas de golpe de calor. Antagoniza la transcripción de las interleucinas 1, 2, 3, 6, TNF-α e IFN-γ	Hipertensión, intolerancia a la glucosa, Dislipidemia, osteoporosis
Ciclosporina (CsA)	Polipéptido liposoluble, absorción variable, la microemulsión tiene absorción más predecible	Complejo trimolecular con ciclofilina y calcineurina → antagoniza la producción de citocinas (p. ej., IL-2), estimula la producción de TGF-β	Nefrotoxicidad, hipertensión, dislipidemia, intolerancia la glucosa, hirsutismo, hiperplasia gingival
Tacrolimús	Macrólido, se absorbe bien	Complejo trimolecular con FKBP-12 y calcineurina → antagoniza la producción de citocinas (p. ej., IL-2); puede estimular la producción de TGF-β	Similar a CsA, pero es poco común el hirsutismo y la hiperplasia gingival; es más probable la diabetes
Azatioprina	Análogo de la mercaptopurina	Sus metabolitos hepáticos inhiben la síntesis de proteínas	Depresión de la médula ósea (leucocitos >eritrocitos >plaquetas)
Micofenolato sódico/mofetilo	Se metabolizan a ácido micofenólico	Inhiben la síntesis de proteínas a través de la inosina monofosfato deshidrogenasa	Diarrea, dolor abdominal cólico; es poco común la depresión de la médula ósea y el daño hepático relacionados con la dosis
Sirolimús/everolimús	Macrólido, mala biodisponibilidad oral	Forma complejos con FKBP-12 y antagoniza la cinasa p70 S6 en la vía del receptor de IL-2 para la proliferación	Hiperlipidemia, trombocitopenia
Belatacept	Proteína de fusión, inyección intravenosa	Se une a CD80 y CD86, evita la unión a CD 28 y la activación de linfocitos T	Enfermedad linfoproliferativa después de trasplante

Abreviaturas: FKBP-12, proteína 12 que se une a FK506; IFN, interferón; IL, interleucina; TGF, factor transformador del crecimiento; TNF, factor de necrosis tumoral.

hiperplasia gingival. Con el tacrolimús es más común la aparición de *diabetes mellitus de novo*. El fármaco se utilizó por primera vez en el trasplante hepático y puede sustituir por completo a la ciclosporina o como alternativa en pacientes sometidos a trasplante renal cuyo rechazo se controla mal con ciclosporina.

Inhibidores de mTOR El *sirolimús* (antes denominado rapamicina) es otro macrólido micótico con diferente mecanismo de acción; inhibe la vía de señalización del factor de crecimiento de los linfocitos T, evitando la respuesta a IL-2 y otras citocinas. Puede utilizarse sirolimús en combinación con ciclosporina o tacrolimús o con ácido micofenólico para evitar el uso de inhibidores de la calcineurina.

El *everolimús* es otro inhibidor de mTOR con mecanismo de acción similar al sirolimús, pero con mejor biodisponibilidad.

Belatacept Es una proteína de fusión que se une a un ligando coestimulador (CD80 y CD86) presente en las células presentadoras de antígeno, que causa la interrupción de su unión a CD28 en los linfocitos T. Esta inhibición ocasiona anergia de los linfocitos T y apoptosis. La FDA aprobó belatacept para receptores de trasplante renal y se administra una vez al mes en goteo intravenoso.

EVOLUCIÓN CLÍNICA Y TRATAMIENTO DEL RECEPTOR

En las 48 h siguientes a la cirugía debe realizarse hemodiálisis adecuada y cuidar que las concentraciones séricas de potasio no se eleven de manera notable, a fin de evitar la aparición de arritmias cardiacas transoperatorias. La diuresis que a menudo ocurre en el posoperatorio se vigila cuidadosamente. En algunos casos podría ser abundante, lo que refleja la incapacidad de los túbulos isquémicos para regular la excreción de sodio y agua; con grandes volúmenes de orina pueden ocurrir grandes pérdidas de potasio. Los pacientes con uremia más crónica tienen exceso de líquido extracelular y es útil conservar el volumen de líquidos expandido en el periodo posoperatorio inmediato. La necrosis tubular aguda (ATN, *acute tubular necrosis*) por isquemia puede causar oliguria inmediata o puede aparecer después de un periodo corto inicial de función del injerto. La recuperación por lo general ocurre en tres semanas, aunque se han reportado periodos de hasta seis semanas. Es común que se añada necrosis tubular aguda al rechazo y el diagnóstico diferencial puede ser difícil sin biopsia del injerto. El tratamiento con ciclosporina prolonga la ATN y en algunos pacientes no ocurre la diuresis hasta que se reduce la dosis de manera drástica. Muchos centros evitan iniciar la ciclosporina durante los primeros días, utilizando globulina antilinfocítica (LG, *antilymphocyte globulin*) o anticuerpos monoclonales junto con ácido micofenólico y prednisona hasta que se restablece la función renal. En la **figura 337-2** se ilustra un algoritmo seguido por muchos centros de trasplante para el tratamiento temprano después del trasplante de receptores con riesgo alto o bajo de disfunción renal temprana.

EPISODIO DE RECHAZO

El diagnóstico temprano de rechazo permite el inicio oportuno del tratamiento para conservar la función renal y evitar daño irreversible. La evidencia clínica de rechazo rara vez se caracteriza por fiebre, hinchazón y dolor sobre el sitio del aloinjerto. El rechazo puede manifestarse sólo con incremento en las concentraciones séricas de creatinina con o sin reducción en el volumen urinario. El objetivo debe ser descartar otras causas de deterioro funcional.

La ecografía Doppler es útil para detectar los cambios en la vasculatura renal y en el flujo sanguíneo renal. Rara vez ocurre trombosis de la vena renal; puede ser reversible si es causada por factores técnicos y la intervención es oportuna. El diagnóstico ecográfico es el procedimiento preferido para descartar obstrucción urinaria o confirmar la presencia de acumulación perirrenal de orina, sangre o linfa. Un incremento en las concentraciones séricas de creatinina es un marcador tardío de rechazo, pero puede ser el único signo. Son necesarios los nuevos biomarcadores para la detección temprana sin penetración corporal de rechazo del aloinjerto.

Los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimús) tienen un efecto vasoconstrictor de la arteriola aferente en el riñón y pueden producir lesión vascular e intersticial permanentes después del tratamiento sostenido con dosis elevadas. Esta acción causa deterioro en la función renal, la cual es difícil de diferenciar del rechazo sino se realiza una biopsia renal. La fibrosis intersticial, vacuolización tubular isométrica y engrosamiento de las paredes arteriales sugieren este efecto secundario, pero no es diagnóstica. Por tanto, si no se detecta rechazo en la biopsia, la concentración sérica de creatinina puede responder a la reducción en la dosis. Sin embargo, si hay actividad de rechazo en la biopsia, está indicado el tratamiento apropiado. El primer episodio de rechazo suele tratarse con la administración IV de metilprednisolona, 500 a 1 000 mg/día por tres días. La incapacidad para responder es indicación para el tratamiento con anticuerpos, por lo general con globulina antitimocítica.

La evidencia de lesión mediada por anticuerpos se presenta cuando se detecta lesión y depósito del componente c4d del complemento marcado con fluorescencia. Esto suele acompañarse de la detección de anticuerpos en la sangre del receptor. El pronóstico es malo y está indicado el uso intensivo de plasmaféresis, administración de inmunoglobulina, anticuerpos monoclonales contra CD20 (rituximab) dirigidos a los linfocitos B, bortezomib para anticuerpos dirigidos a células plasmáticas y eculizumab para inhibir el complemento.

PROBLEMAS DE TRATAMIENTO

El **cuadro 337-4** muestra el tiempo típico después del trasplante cuando ocurre la mayor parte de las infecciones oportunistas comunes. La profilaxia para el citomegalovirus (CMV) y neumonía por *P. jiroveci* se administra por seis a 12 meses después del trasplante.

Los signos y síntomas de infección pueden ocultarse o distorsionarse. La fiebre sin una causa obvia es común y sólo después de unos cuantos días

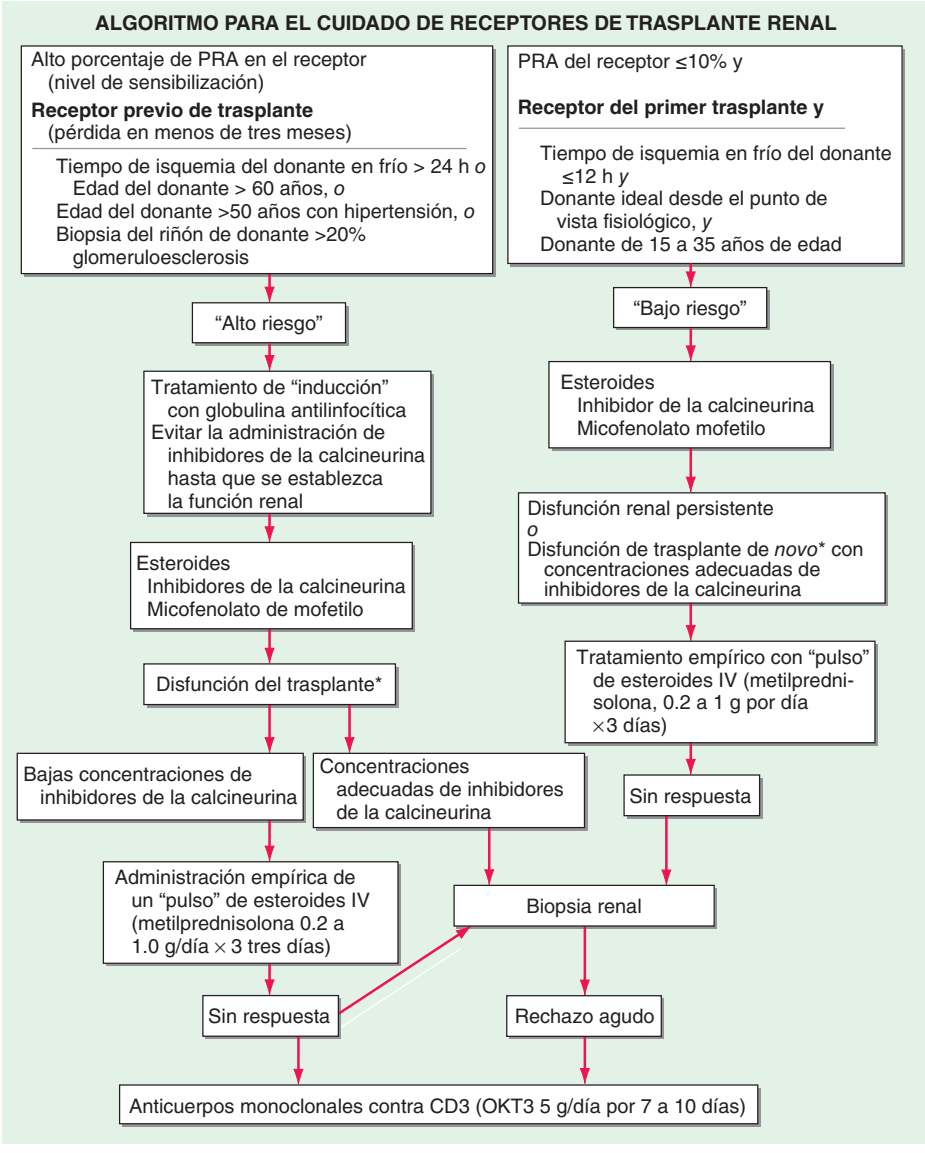


FIGURA 337-2. Algoritmo típico para la atención temprana después del trasplante de pacientes receptores de riñón. Si existen factores de "alto riesgo" para los receptores o donantes, se utiliza un tratamiento más intensivo. Los pacientes de bajo riesgo pueden recibir tratamiento con un régimen inmunodepresor estándar. Los pacientes con alto riesgo de rechazo o disfunción de trasplante por isquemia o nefrotoxicidad a menudo reciben globulina antilinfocítica para proporcionar inmunodepresión temprana más potente o para evitar la nefrotoxicidad por inhibidores de la calcineurina. * Cuando existe disfunción temprana del trasplante, deben descartarse causas prerrenales, constructivas y vasculares por ecografía. El panel de respuesta de anticuerpos (PRA) es la cuantificación de cuántos anticuerpos están presentes en un individuo elegible para trasplante en comparación con el grupo de células que representa la distribución de antígenos en el donante.

CUADRO 337-4 Infecciones oportunistas más comunes en receptores de trasplante renal

Cerca del trasplante (<1 mes)	Tardías (>6 meses)
Infecciones de la herida	*Aspergillus*
Infecciones por virus del herpes	*Nocardia*
Candidosis oral	Virus BK (polioma)
Infección de vías urinarias	Herpes zóster
Tempranas (uno a seis meses)	Hepatitis B
Pneumocystis jiroveci	Hepatitis C
Citomegalovirus	
Legionella	
Listeria	
Hepatitis B	
Hepatitis C	

o semanas puede volverse aparente el origen viral o micótico. Las infecciones bacterianas son más comunes durante el primer mes después del trasplante. Se hace énfasis en la importancia de los hemocultivos en tales pacientes, porque son comunes las infecciones sistémicas sin un origen evidente. De particular riesgo son las lesiones pulmonares de aparición rápida, que pueden ocasionar la muerte en cinco días a partir de su inicio. Cuando las lesiones se tornan aparentes, deben interrumpirse los fármacos inmunodepresores, con excepción de las dosis de mantenimiento de prednisona.

Los procedimientos diagnósticos intensivos, como la biopsia transbronquial y a pulmón abierto, a menudo están indicados. En el caso de infecciones por *P. jiroveci* (cap. 244), el tratamiento preferido consiste en trimetoprim con sulfametoxazol (TMP-SMX); se ha utilizado anfotericina B de manera eficaz en las infecciones micóticas sistémicas. Es muy eficaz la profilaxia contra *P. jiroveci* con dosis diarias o alternas de TMP-SMX en dosis bajas. La afección de la orofaringe con *Candida* (cap. 240) puede tratarse con nistatina local. Las infecciones micóticas invasoras requieren tratamiento con fármacos sistémicos como fluconazol. En infecciones micóticas resistentes al fluconazol puede ser eficaz la anfotericina A en dosis pequeñas (total 300 mg) en un periodo de dos semanas. Los antibióticos macrólidos, en especial ketoconazol y eritromicina y algunos antagonistas de los conductos de calcio (diltiazem, verapamilo) compiten con los inhi-

bidores de calcineurina por el catabolismo en el citocromo P450 y causan aumento de las concentraciones de los fármacos inmunodepresores. Los analépticos, como el difenilhidantoinato y la carbamazepina incrementan el catabolismo, ocasionando dosis bajas. También ocurren infecciones por *Aspergilosis* (cap. 241), *Nocardia* (cap. 199) y en especial por CMV (cap. 219).

El CMV es un DNAvirus común y peligroso en pacientes trasplantados. Por lo general no aparece hasta el final del primer mes después del trasplante. La infección activa por CMV en ocasiones se asocia o se confunde, con episodios de rechazo. Los pacientes con mayor riesgo para enfermedad grave por CMV son aquellos con anticuerpos contra CMV que reciben un injerto de un donante con anticuerpos positivos contra el virus (mortalidad de 15%). El valganciclovir es una forma oral de ganciclovir, es rentable y tiene biodisponibilidad oral, que ha demostrado ser eficaz para la profilaxia y tratamiento de la enfermedad por CMV. El diagnóstico temprano en un paciente con fiebre con sospecha clínica de enfermedad por CMV puede establecerse al determinar la carga viral de CMV en sangre. El incremento de los anticuerpos IgM contra CMV también es diagnóstico. Los cultivos de CMV de sangre pueden ser menos sensibles. La invasión hística de CMV es común en el tubo digestivo y en pulmones. La retinopatía por CMV ocurre de manera tardía en la evolución de la enfermedad, si no se trata. También está indicado el tratamiento de la enfermedad activa por CMV con valganciclovir. En muchos pacientes con respuesta inmunitaria contra CMV, la reactivación viral puede ocurrir con los regímenes mayores de inmunodepresión.

Los virus del grupo del polioma (BK, JC, SV40) son otra clase de DNAvirus que permanecen inactivos en los riñones y que pueden sufrir activación por la inmunodepresión. Cuando ocurre reactivación con BK, hay 50% de probabilidad de fibrosis progresiva y pérdida del injerto en un año por reactivación del virus. El riesgo de infección se asocia con el grado general de inmunodepresión más que con los fármacos inmunodepresores utilizados. La biopsia renal es necesaria para el diagnóstico. Se han observado resultados variables con leflunomida, cidofovir y antibióticos del grupo de las quinolonas (que son eficaces contra la helicasa del polioma), pero es más importante reducir la carga de inmunodepresores.

Las complicaciones del tratamiento con glucocorticoides son bien conocidas, incluyen hemorragia de tubo digestivo, alteración de la cicatrización de las heridas, osteoporosis, *diabetes mellitus*, formación de cataratas y pancreatitis hemorrágica. El tratamiento de la ictericia inexplicada en pacientes sometidos a trasplante incluye la interrupción o reducción de los fármacos inmunodepresores si se sospecha hepatitis o farmacotoxicidad. El tratamiento en tales circunstancias a menudo no ocasiona rechazo del trasplante, al menos por varias semanas. El aciclovir es eficaz en el tratamiento de las infecciones por virus del herpes simple.

LESIONES CRÓNICAS EN RIÑONES TRASPLANTADOS

Aunque la sobrevida del trasplante a un año es excelente, la mayor parte de los receptores experimenta una disminución progresiva en la función renal con el paso del tiempo. La disfunción crónica del trasplante renal puede ser causada por enfermedad recurrente, hipertensión, nefrotoxicidad por ciclosporina o tacrolimús, rechazo inmunitario crónico, glomerulosclerosis focal secundaria o una combinación de estas fisiopatologías. A menudo se encuentran cambios vasculares crónicos con proliferación de la íntima e hipertrofia de la media. El control de la hipertensión sistémica e infrarrenal con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACEI) parece tener influencia beneficiosa en la tasa de progresión de la disfunción crónica del trasplante renal. La biopsia renal puede diferenciar el rechazo celular subagudo de la enfermedad recurrente o de la esclerosis focal secundaria.

CÁNCER

La incidencia de tumores en pacientes con tratamiento de inmunodepresión es de 5 a 6%, casi 100 veces mayor que en la población general de edad similar. Las lesiones más comunes son el cáncer de piel y de los labios y el carcinoma *in situ* del cuello uterino, así como los linfomas, como el linfoma no hodgkiniano. El riesgo se incrementa en proporción con la carga total de inmunodepresores administrados y el tiempo transcurrido desde el trasplante. Es necesaria la vigilancia del cáncer cutáneo y cervicouterino.

OTRAS COMPLICACIONES

Los pacientes de trasplante renal y en diálisis crónica tienen mayor incidencia de muerte por infarto miocárdico y apoplejía que la población general, lo que es en particular cierto en diabéticos. Los factores que contribuyen comprenden el uso de glucocorticoides, de sirolimús y la hipertensión. Los pacientes receptores de trasplante renal tienen mayor prevalencia de arteriopatía coronaria y enfermedad vascular periférica. El porcentaje de defunciones por estas causas se ha incrementado con lentitud al igual que el número de pacientes diabéticos trasplantados y conforme se incrementa el promedio de edad de los receptores de trasplante. Más de 50% de la mortalidad de receptores de trasplantes se atribuye a enfermedades cardiovasculares. Además del control estricto de la presión arterial y de las concentraciones de lípidos en sangre, una parte importante del tratamiento consiste en la vigilancia estrecha de los pacientes para indicaciones de tratamiento médico o intervenciones quirúrgicas adicionales.

La *hipertensión* puede ser causada por 1) la enfermedad del riñón original; 2) actividad de rechazo en el trasplante; 3) estenosis de la arteria renal si se realizó una anastomosis termino-terminal en una rama de la arteria iliaca; 4) toxicidad por inhibidores de la calcineurina, complicación que puede mejorar con la reducción en las dosis. Los inhibidores de la ACE pueden ser útiles, pero al inicio con frecuencia se utilizan antagonistas de los conductos del calcio. Se debe lograr reducir la hipertensión a cifras de 120-130/70-80 mmHg.

La *hipercalcemia* después del trasplante puede indicar incapacidad de las glándulas paratiroides hiperplásicas para presentar regresión. La necrosis aséptica de la cabeza del fémur probablemente se deba a hiperparatiroidismo preexistente con agravamiento del tratamiento con glucocorticoides. Con la mejoría en el tratamiento del metabolismo del calcio y del fósforo durante la diálisis crónica, la incidencia de complicaciones relacionadas con la paratiroides ha disminuido de manera espectacular. La actividad persistente de hiperparatiroidismo puede requerir paratiroidectomía subtotal.

Aunque la mayor parte de los pacientes con trasplante tienen una producción elevada de eritropoyetina y normalización de las concentraciones de hemoglobina, la *anemia* a menudo se atribuye a los fármacos inmunodepresores, que pueden causar depresión de la médula ósea, lo que incluye azatioprina, ácido micofenólico y sirolimús. La hemorragia de tubo digestivo es un efecto secundario común del tratamiento a largo plazo y en dosis elevadas de esteroides. Muchos pacientes trasplantados tienen depuraciones de creatinina de 30 a 50 mL/min y pueden considerarse de forma similar a otros pacientes con insuficiencia renal crónica para el tratamiento de la anemia, lo que incluye la administración de complementos de eritropoyetina.

La *hepatitis crónica*, en particular aquella causada por virus de la hepatitis B puede ser progresiva y letal en término de un decenio. Los pacientes con resultados positivos en las pruebas de antígeno de superficie de la hepatitis B se encuentran en mayor riesgo, según lo indican algunos estudios, al igual que la presencia de virus de la hepatitis C, cuando se inicia un ciclo de tratamiento de inmunodepresión en pacientes con trasplante.

338 Glomerulopatías

Julia B. Lewis, Eric G. Neilson

Los dos riñones del ser humano poseen en promedio 1.8 millones de capilares glomerulares en forma de ovillo. Cada ovillo está dentro del espacio de Bowman. La cápsula que circunscribe este espacio está revestida de células de epitelio parietal que muestran transición hasta la forma de epitelio tubular que integra la nefrona proximal o migra al ovillo para reponer a los podocitos. El ovillo capilar glomerular proviene de una arteria aferente que forma un lecho capilar ramificado dentro de una matriz mesangial (fig. 338-1). La red capilar desemboca en una arteriola eferente que pasa sangre filtrada al interior de capilares peritubulares corticales o a los vasos rectos de la médula renal a los que abastece y cambia a una estructura tubular plegada. Por esto, el ovillo capilar glomerular, que recibe sangre y es drenado por arteriolas, representa un sistema porta arteriolar. Las células endoteliales perforadas están sobre la membrana basal glomerular (GBM, *glomerular basement membrane*) y revisten a los capilares glomerulares. Las prolongaciones delicadas que se extienden desde los podocitos epiteliales, revisten la superficie externa de estos capilares y los podocitos se conectan entre sí por medio de membranas de poros en hendidura que forman una barrera selectiva a la filtración.

Los capilares glomerulares filtran entre 120 y 180 L de agua plasmática al día, que contiene solutos que se reabsorben o descargan por medio de

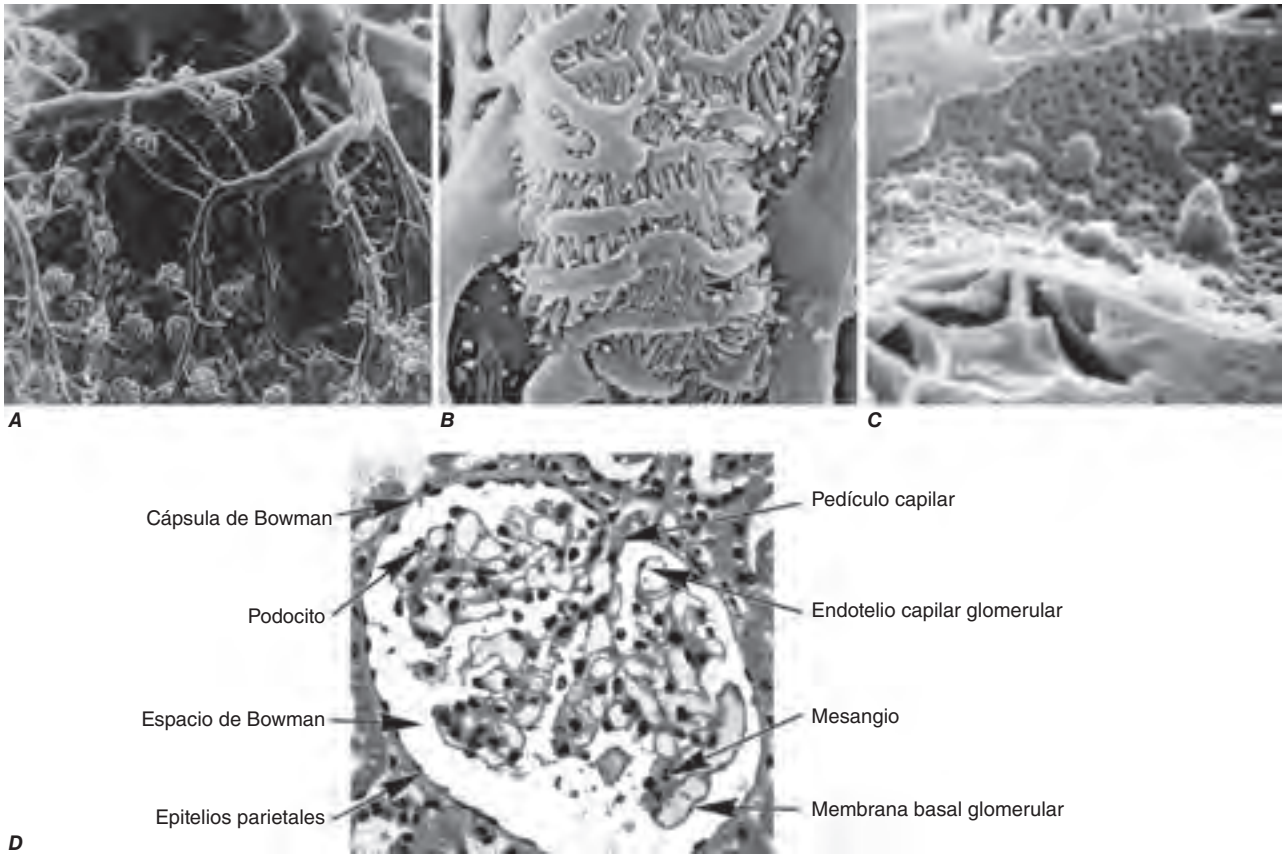


FIGURA 338-1. Estructura glomerular. *A.* Los capilares glomerulares forman una red de arterias, arteriolas renales que desembocan en una arteriola aferente, el lecho capilar glomerular (ovillo) y una arteriola eferente. *(Tomada de VH Gattone II et al.: Hypertension 5:8, 1983.)* ***B.*** Microfotografía electrónica de barrido de podocitos que recubren la cara exterior de los capilares glomerulares (las ***flechas*** señalan los pies de los podocitos). ***C.*** Microfotografía electrónica de barrido de endotelios perforados que recubren los capilares glomerulares. ***D.*** Aspecto de las regiones normales del glomérulo bajo el microscopio de luz. *(A-C: por cortesía del Dr. Vincent Gattone, Indiana University; con autorización.)*

los túbulos. Una barrera fisicoquímica regida por el diámetro del poro y por cargas electrostáticas negativas excluye de la filtración a muchas proteínas grandes y a todas las células. Los mecanismos de filtración y reabsorción son muy complejos en el caso de muchos solutos (cap. 325). Por ejemplo, en el caso de la albúmina sérica, el glomérulo es una barrera imperfecta. La albúmina posee carga negativa, con lo cual tendería a repeler a la GBM de carga negativa, pero sólo tiene un radio físico de 3.6 nm, en tanto que los poros en la membrana basal glomerular y en las membranas con poros en hendidura tienen un radio de 4 nm. En consecuencia, de forma inevitable, cantidades importantes de albúmina cruzan la barrera de filtración para recuperarse por los receptores de megalina y cubilina en el túbulo proximal. Como dato sobresaliente, los seres humanos con nefronas normales no excretan más de 8 a 10 mg de albúmina en la orina diaria, cerca de 20 a 60% del total de proteína excretada. Esta cantidad de albúmina y otras proteínas pueden llegar a niveles importantes (gramos) después de daño glomerular.

La diversidad de enfermedades que afectan el glomérulo es cada vez mayor, porque es posible lesionar los capilares que lo componen, en diversas formas y así generar lesiones distintas y cambios peculiares que se detectan en el análisis de orina. Es posible imponer orden a este tema muy amplio si se agrupan todas las enfermedades mencionadas en un corto número de síndromes clínicos.

PATOGENIA DE LAS GLOMERULOPATÍAS

Se conocen muchas formas de glomerulopatías cuya patogenia depende en forma variable de la presencia de mutaciones genéticas, infecciones, exposición a toxinas, autoinmunidad, aterosclerosis, hipertensión, embolias, trombosis o *diabetes mellitus*. Sin embargo, incluso después de estudios cuidadosos, a menudo se desconoce la causa y por ello la lesión recibe el nombre de *idiopática*. Se mencionan características específicas o peculiares de la patogenia al describir cada una de las glomerulopatías en las secciones correspondientes de este capítulo.

Algunas glomerulopatías son consecuencia de mutaciones genéticas que producen enfermedades en familias o un efecto fundador: el síndrome nefrótico congénito proveniente de mutaciones en *NPHS1* (nefrina) y *NPHS2* (podocina) afecta desde el nacimiento la membrana con poros en hendidura, y las mutaciones en el conducto de cationes *TRPC6* en la vida adulta causan *glomeruloesclerosis segmentaria focal* (FSGS, *focal segmental glomerulosclerosis*); polimorfismos en el gen que codifica la apolipoproteína L1, *APOL1*, constituyen un riesgo importante para casi 70% de los estadounidenses de raza negra con nefropatía en etapa terminal (ESRD, *end-stage renal disease*) no diabética, principalmente FSGS; mutaciones en el factor H del complemento ligadas con *glomerulonefritis membranoproliferativa (MPGN, membranoproliferative glomerulonephritis)* o *síndrome hemolítico-urémico atípico (aHUS, atypical hemolytic uremic síndrome)*, lipodistrofia parcial tipo II por mutaciones en los genes que codifican la lamina A/C, o PPARγ, causan un síndrome metabólico por MPGN, que en ocasiones se acompaña de depósitos densos y factor nefrítico C3; el síndrome de Alport, por mutaciones en los genes que codifican las cadenas α3, α4 o α5 de la colágena de tipo IV, produce *membranas basales dehiscentes* con *glomeruloesclerosis,* y las enfermedades por depósito lisosómico, como la deficiencia de galactosidasa alfa A, que da origen a enfermedad de Fabry y la deficiencia de hidrolasa del ácido *N*-acetilneuramínico, que causa nefrosialidosis y que al final culmina en glomeruloesclerosis segmentaria focal.

La hipertensión y la aterosclerosis causan estrés tensional, isquemia o la presencia de oxidantes lípidos que originan la llamada *glomeruloesclerosis crónica*. La *hipertensión maligna* complica a muy corto plazo la glomeruloesclerosis, con necrosis fibrinoide de arteriolas y glomérulos, microangiopatía trombótica e insuficiencia renal aguda. La *nefropatía diabética* es una lesión esclerótica adquirida, caracterizada por engrosamiento de la membrana basal glomerular como consecuencia de los efectos prolongados de la hiperglucemia, los productos terminales avanzados de la glucosilación y especies de oxígeno reactivas.

La inflamación de los capilares glomerulares se denomina *glomerulonefritis*. Se desconocen gran parte de los antígenos glomerulares o mesangiales que participan en la *glomerulonefritis regulada por mecanismos inmunitarios* (fig. 338-2). Las células mesangiales o del epitelio glomerular pueden dispersarlos o expresar epítopos que simulen otras proteínas inmunógenas provenientes de otros sitios del cuerpo. Las bacterias, los hongos y los virus infectan de manera directa al riñón y así se producen sus

propios antígenos. Las enfermedades autoinmunitarias como la *glomerulonefritis membranosa* idiopática (MGN, *membranous glomerulonephritis*) o MPGN se circunscriben a los riñones, en tanto que los trastornos inflamatorios generalizados como la *nefritis lúpica* o la *granulomatosis con poliangitis (de Wegener)*, afectan los riñones y originan daño glomerular secundario. La *enfermedad contra la membrana basal glomerular* que produce el síndrome de Goodpasture, lesiona primordialmente a los pulmones y los riñones por la limitada distribución del dominio α3 NC1 de la colágena de tipo IV, que es el antígeno al que se dirige la acción de los anticuerpos.

La activación local de receptores tipo Toll en las células glomerulares, el depósito de complejos inmunitarios o la lesión que genera el complemento en las estructuras glomerulares inducen infiltración de mononucleares, que posteriormente causa una respuesta inmunitaria adaptativa atraída hacia los riñones por la liberación local de quimiocinas. Éstas atraen a los neutrófilos, macrófagos y linfocitos T hacia el ovillo glomerular, donde reaccionan con antígenos y epítopos situados en o cerca de las células somáticas o sus estructuras al producir más citocinas y proteasas que dañan al mesangio, capilares y la GBM o ambos. La respuesta inmunitaria adaptativa es similar a la de otros tejidos, pero la activación precoz de los linfocitos T interviene de manera importante en el mecanismo de la glomerulonefritis. Los antígenos presentados por las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*) de clase II a los macrófagos y las células dendríticas, junto con las moléculas de reconocimiento asociativo, intervienen en el repertorio de linfocitos T CD4/8.

Por sí mismos, los mononucleares lesionan el riñón, pero en forma clásica los fenómenos autoinmunitarios que dañan los glomérulos desencadenan una respuesta inmunitaria de tipo humoral. De modo típico, la *glomerulonefritis posestreptocócica*, la *nefritis lúpica* y la *nefritis membranosa* idiopática, tienen como punto de partida depósitos inmunitarios en la membrana basal glomerular, en tanto que en la enfermedad anti-GBM se producen anticuerpos contra esta membrana. Los complejos inmunitarios circulantes preformados se precipitan y depositan en la cara subendotelial de la GBM, mientras que otros depósitos inmunitarios se forman *in situ* en el lado subepitelial; estos últimos se acumulan cuando los autoanticuerpos circulantes detectan a su antígeno atrapado en el borde subepitelial de la GBM. Pueden surgir depósitos inmunitarios en el mesangio glomerular al acumularse complejos circulantes preformados o por las interacciones antígeno-anticuerpo *in situ*. Estos depósitos estimulan la liberación de pro-

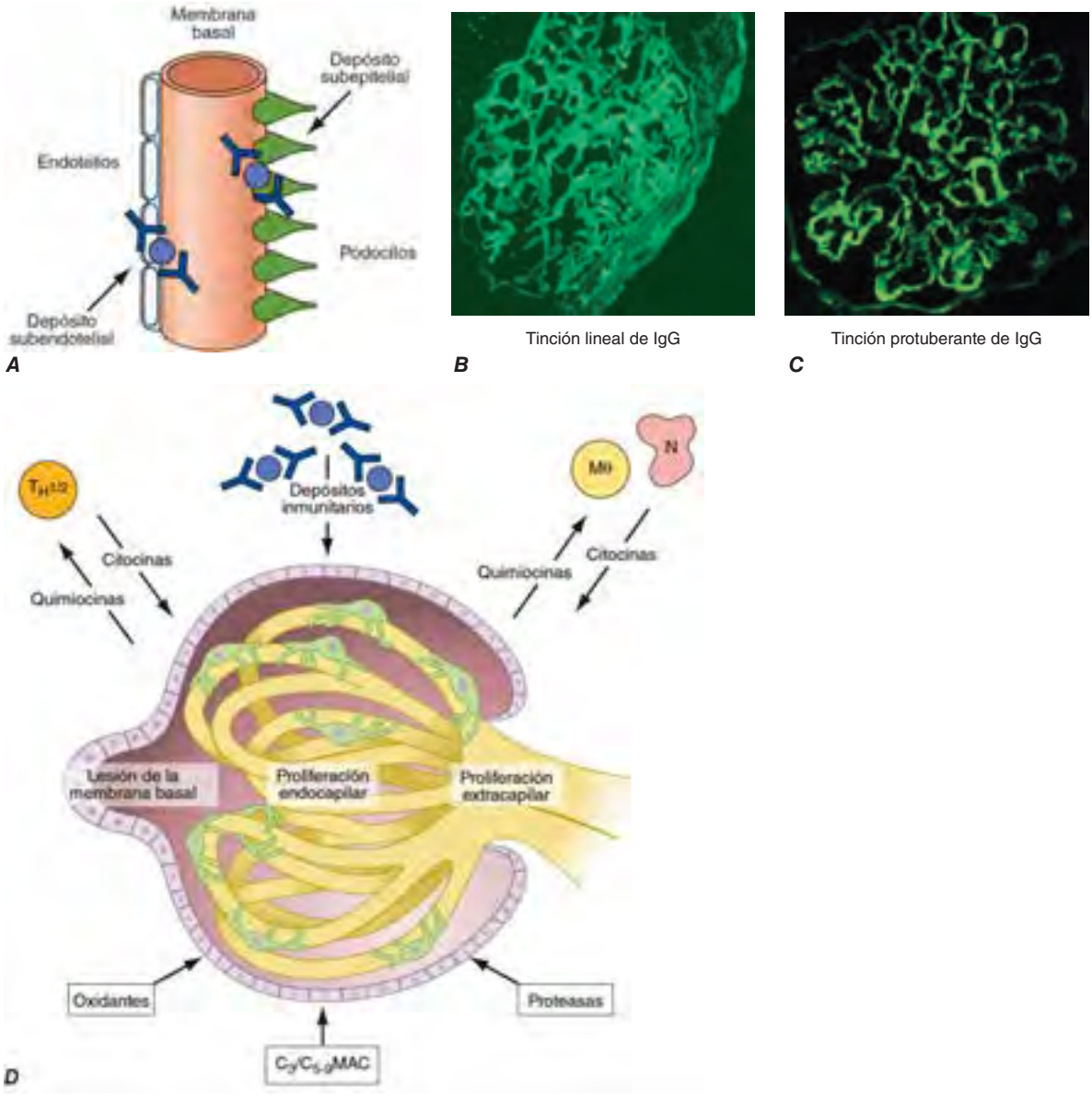


FIGURA 338-2. Lesiones del glomérulo por diversos mecanismos. ***A.*** Los depósitos inmunitarios preformados se precipitan desde la circulación y se acumulan en la membrana basal glomerular (GBM) en el espacio subendotelial o se forman *in situ* en él. ***B.*** Tinción inmunofluorescente de glomérulos con anti-IgG marcada, en donde se advierte la captación lineal en un individuo con enfermedad contra GBM, o los depósitos inmunitarios de un individuo con glomerulonefritis membranosa. ***C.*** Los mecanismos de la lesión glomerular tienen una patogenia compleja. De forma clásica, los depósitos inmunitarios y los de complemento atraen al glomérulo, macrófagos y neutrófilos. También atraen a los linfocitos T que participan en las características de la lesión. ***D.*** Los mediadores de amplificación como los oxidantes provenientes del punto local o las proteasas amplifican dicha inflamación y según el sitio del antígeno efector y los polimorfismos genéticos del hospedador, se lesiona la membrana basal con proliferación endocapilar o extracapilar.

teasas locales y activan la secuencia del complemento, de modo que generan complejos de ataque a base de las fracciones C_{5-9}. Además, los oxidantes locales dañan las estructuras glomerulares, producen proteinuria y borramiento de los podocitos. La superposición de causas o de mecanismos fisiopatológicos puede originar lesiones glomerulares similares y ello sugiere que las respuestas moleculares ulteriores suelen converger hacia vías comunes de lesión.

PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD GLOMERULAR

La glomerulonefritis persistente, que deteriora la función renal, siempre se acompaña de nefritis intersticial, fibrosis renal y atrofia tubular **(fig. 62e-27)**. Sin embargo, un aspecto no manifiesto es que la insuficiencia renal en la glomerulonefritis muestra una correlación histológica neta con el desarrollo de nefritis intersticial y no con el tipo de lesión glomerular desencadenante.

La pérdida de la función renal por daño intersticial se explica de manera hipotética por varios mecanismos. La explicación más sencilla es que como resultado de la inflamación y la fibrosis intersticial la obstrucción tubular bloquea el flujo de orina; de este modo, la obstrucción de los túbulos por restos o por compresión extrínseca hace que las nefronas se queden sin glomérulos. Un segundo mecanismo sugiere que los cambios intersticiales que incluyen edema o fibrosis en este espacio (intersticial) alteran la estructura tubular y vascular, y disminuyen el transporte tubular normal de solutos y agua desde el interior del túbulo hasta el espacio vascular. Esta insuficiencia incrementa el contenido de solutos y agua en el líquido tubular, de manera que se desarrollan isostenuria y poliuria. También son ineficaces los mecanismos adaptativos propios de la retroalimentación tubuloglomerular, con lo cual disminuye la producción de renina del aparato yuxtaglomerular del glomérulo, afectado por la inflamación intersticial. Como consecuencia, disminuye la influencia vasoconstrictora local de la angiotensina II en las arteriolas glomerulares y la filtración es menor, a causa del decremento generalizado en el tono arteriolar. El tercer mecanismo incluye cambios en la resistencia vascular, por el daño de los capilares peritubulares. El volumen transversal de estos capilares disminuye en zonas de inflamación intersticial, edema o fibrosis. Estas alteraciones estructurales en la resistencia vascular afectan la función renal de dos maneras. En primer lugar, las células tubulares muestran gran actividad metabólica y, como consecuencia, la disminución del riego sanguíneo puede causar daño isquémico. En segundo lugar, el bloqueo del flujo arteriolar glomerular de salida aumenta la hipertensión intraglomerular en los glomérulos menos afectados; esta hipertensión selectiva agrava y amplía la *esclerosis mesangial* y la *esclerosis de los glomérulos* menos afectados. Sea cual sea el mecanismo preciso, la *nefritis tubulointersticial aguda* **(fig. 62e-27)** en sus inicios sugiere que la función renal puede recuperarse, en tanto que el desarrollo de *fibrosis intersticial crónica* anticipa la pérdida permanente **(fig. 62e-30)**.

El daño persistente a capilares glomerulares se propaga a la zona tubulointersticial, que se acompaña de proteinuria. Se ha planteado una hipótesis de que las arteriolas eferentes que provienen de los glomérulos inflamados transportan mediadores inflamatorios, en flujo anterógrado y ello origina nefritis intersticial descendente y como consecuencia desarrollo de fibrosis. El filtrado glomerular proveniente de capilares glomerulares lesionados junto a la cápsula de Bowman también puede dirigirse de forma errónea al intersticio periglomerular. Sin embargo, muchos nefrólogos piensan que el filtrado glomerular proteinúrico que forma el líquido tubular, es la vía primaria de lesión tubulointersticial descendente, aunque ninguna de las hipótesis se excluyen mutuamente.

La explicación más sencilla del efecto de la proteinuria en la génesis de la nefritis intersticial es el paso cada vez más intenso de proteínas a la orina, que transportan citocinas y lipoproteínas activadas que generan especies de oxígeno reactivas y con ello desencadenan una secuencia inflamatoria descendente en las células epiteliales que recubren la nefrona tubular y alrededor de las mismas. Estos efectos inducen la infiltración de linfocitos T y macrófagos en los espacios intersticiales y con ello se produce fibrosis y atrofia tubular.

Los túbulos desaparecen después del daño directo a su membrana basal lo que resulta en transiciones epiteliomesenquimatosas que forman más fibroblastos intersticiales en el sitio de la lesión. En esta transición intervienen de forma particularmente activa los factores transformadores de crecimiento beta (TGF-β, *transforming growth factor-beta*), de fibroblastos 2 y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, *platelet-derived growth factor*). En la nefritis persistente se multiplican los fibroblastos y depositan tenascina y una red de fibronectina para la polimerización de nuevas colágenas intersticiales I/III. Estos fenómenos forman tejido cicatricial por un proceso llamado fibrogénesis. En estudios experimentales, el inicio de la fibrogénesis puede ser antagonizado por la proteína 7 morfogenética de hueso y el factor hematopoyético de crecimiento y así no se pierde la estructura tubular. Cuando los fibroblastos superan en número a los factores de sobrevida, entran en apoptosis y la cicatriz permanente en los riñones se torna acelular, lo que culmina en insuficiencia renal irreversible.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Glomerulopatía

HEMATURIA, PROTEINURIA Y PIURIA

Las personas con una glomerulopatía, por lo general muestran hematuria moderada y grados variables de proteinuria. De forma típica, la hematuria es asintomática. Surge la sospecha de que se ha desarrollado, por la presencia incluso de tres a cinco eritrocitos en el sedimento centrifugado de la primera orina de la mañana. El diagnóstico de lesión glomerular quizá no se hace inmediatamente porque los pacientes no se percatan de que tienen *hematuria microscópica* y solamente en contadas ocasiones, con la excepción de la nefropatía por IgA y la enfermedad drepanocítica, se advierte a simple vista. Cuando el médico busca la hematuria microscópica quizás acompañada de proteinuria mínima (<500 mg/24 h) es importante descartar lesiones anatómicas como un cáncer de vías urinarias, de manera particular en ancianos varones. La hematuria microscópica también surge desde el inicio de la hipertrofia prostática benigna, la nefritis intersticial, la necrosis papilar, cálculos renales, nefropatías quísticas y lesiones vasculares renales. Sin embargo, cuando se identifican en el sedimento cilindros eritrocíticos **(fig. 62e-34)** o eritrocitos dismorfos, es posible que haya surgido glomerulonefritis.

La *proteinuria sostenida* en que se expulsan más de 1 a 2 g/24 h también se origina a menudo de alguna glomerulopatía. Las personas con frecuencia no se percatan que tienen proteinuria, salvo que presenten edema o que la orina esté espumosa al expulsarla. Es importante diferenciar la *proteinuria sostenida* respecto de cantidades menores de la llamada *proteinuria benigna* de la población sana **(cuadro 338-1)**; esta última clase de proteinuria no es sostenida y por lo general se expulsa <1 g/24 h y recibe el nombre ocasionalmente de *proteinuria funcional* o *transitoria*. Tal variante de proteinuria se puede explicar por fiebre, ejercicio, obesidad, apnea del sueño, estrés e insuficiencia cardiaca congestiva. La proteinuria que se presenta sólo con la bipedestación recibe el nombre de *ortostática*. A veces la proteinuria aislada que persiste después de varias visitas clínicas se encuentra en varias lesiones glomerulares. La proteinuria en la mayoría de los adultos con una glomerulopatía *no es selectiva* y contiene albúmina y una mezcla de otras proteínas, en tanto que en niños con *enfermedad de cambios mínimos*, la proteinuria es *selectiva* y en gran parte la proteína principal es la albúmina.

CUADRO 338-1 Análisis de orina en busca de albuminuria/proteinuria

	Albúmina en orina de 24 h[a] (mg/24 h)	Proporción albúmina[a]/creatinina (mg/g)	Proteinuria identificada en tira colorimétrica	Proteína en orina de 24 h[b] (mg/24 h)
Normal	8-10	<30	–	<150
Microalbuminuria	30-300	30-300	–/Huellas/1+	–
Proteinuria	>300	>300	Huellas-3+	>150

[a] Albúmina detectada por radioinmunoanálisis. [b] La albúmina comprende de 20 a 60% de la proteína excretada en la orina.

Algunos individuos con glomerulopatía inflamatoria, como la glomerulonefritis estreptocócica aguda o MPGN tienen *piuria*, caracterizada por la presencia de un número importante de leucocitos en la orina; es importante diferenciar este signo respecto de la orina infectada por bacterias.

SÍNDROMES CLÍNICOS

Sobre bases clínicas (cuadro 338-2) es posible identificar algunas formas de daño glomerular en ciertos síndromes particulares. Estos últimos, no obstante, no siempre son excluyentes entre sí. Se conoce como *síndrome nefrítico agudo* al que genera proteinuria de 1 a 2 g/24 h,

CUADRO 338-2 Características de las glomerulonefritis clínicas

Síndromes glomerulares	Proteinuria	Hematuria	Daño vascular
Síndromes nefríticos agudos			
Glomerulonefritis posestreptocócica[a]	+/++	++/+++	–
Endocarditis bacteriana subaguda[a]	+/++	++	–
Nefritis lúpica[a]	+/++	++/+++	+
Glomerulonefritis contra la membrana basal glomerular[a]	++	++/+++	–
Nefropatía por IgA[a]	+/++	+++[c]	–
Inflamación de vasos pequeños por ANCA[a]			
Granulomatosis con poliangitis (Wegener)	+/++	++/+++	++++
Poliangitis microscópica	+/++	++/+++	++++
Síndrome de Churg-Strauss	+/++	++/+++	++++
Púrpura de Henoch-Schönlein[a]	+/++	++/+++	++++
Crioglobulinemia[a]	+/++	++/+++	++++
Glomerulonefritis membranoproliferativa[a]	++	++/+++	–
Glomerulonefritis mesangioproliferativa	+	+/++	–
Síndromes pulmonares-renales			
Síndrome de Goodpasture[a]	++	++/+++	–
Inflamación de vasos pequeños por ANCA[a]			
Granulomatosis con poliangitis (Wegener)	+/++	++/+++	++++
Poliangitis microscópica	+/++	++/+++	++++
Síndrome de Churg-Strauss[a]	+/++	++/+++	++++
Púrpura de Henoch-Schönlein[a]	+/++	++/+++	++++
Crioglobulinemia[a]	+/++	++/+++	++++
Síndromes nefróticos			
Glomerulonefritis con cambios mínimos	++++	–	–
Glomerulosclerosis segmentaria focal	+++/++++	+	–
Glomerulonefritis membranosa	++++	+	–
Nefropatía diabética	++/++++	–/+	–
Amiloidosis de tipos AL y AA	+++/++++	+	+/++
Glomerulonefritis por depósitos de cadenas ligeras	+++	+	–
Enfermedad fibrilar-inmunotactoide	+++/++++	+	+
Enfermedad de Fabry	+	+	–
Síndromes de la membrana basal			
Glomerulonefritis anti-GBM[a]	++	++/+++	–
Síndrome de Alport	++	++	–
Glomerulonefritis por membrana basal delgada	+	++	–
Síndrome onicorrotuliano	++/+++	++	–
Síndromes vasculares glomerulares			
Nefropatía aterosclerótica	+	+	+++
Nefropatía hipertensiva[b]	+/++	+/++	++
Émbolos de colesterol	+/++	++	+++
Drepanocitosis	+/++	+++[c]	+++
Microangiopatías trombóticas	++	++	+++
Síndrome antifosfolípido	++	++	+++
Inflamación de vasos pequeños por ANCA[a]			
Granulomatosis con poliangitis (Wegener)	+/++	++/+++	++++
Poliangitis microscópica	+/++	++/+++	++++
Síndrome de Churg-Strauss	+++	++/+++	++++
Púrpura de Henoch-Schönlein[a]	+/++	++/+++	++++
Crioglobulinemia[a]	+/++	++/+++	++++
Amiloidosis de tipo AL y AA	+++/++++	+	+/++

(*Continúa*)

CUADRO 338-2 Características de las glomerulonefritis clínicas (*Continuación*)

Síndromes por enfermedades infecciosas			
Glomerulonefritis posestreptocócica[a]	+/++	++/+++	–
Endocarditis bacteriana subaguda[a]	+/++	++	–
VIH	+++	+/++	–
Hepatitis B y C	+++	+/++	–
Sífilis	+++	+	–
Lepra	+++	+	–
Paludismo	+++	+/++	–
Esquistosomosis	+++	+/++	–

[a] En ocasiones la sintomatología inicial es la de una glomerulonefritis rápidamente progresiva (RPGN); a veces es llamada glomerulonefritis con cuerpos semilunares.

[b] A veces el cuadro inicial es el de una crisis hipertensiva maligna que origina necrosis fibrinoide agresiva en arteriolas y arterias finas con anemia hemolítica microangiopática.

[c] En ocasiones el cuadro inicial es el de una hematuria franca.

Abreviaturas: ANCA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; AL; amiloide L; AA, amiloide A; GBM, membrana basal glomerular.

hematuria con cilindros eritrocíticos, piuria, hipertensión, retención de líquidos e incremento en la concentración de creatinina sérica, acompañado de disminución de la filtración glomerular. Si la inflamación de los glomérulos evoluciona lentamente la concentración de la creatinina sérica aumentará en el curso de muchas semanas, pero si lo hace de forma rápida, en particular en unos días, la nefritis aguda se denomina *glomerulonefritis de progresión rápida* (RPGN, *rapidly progressive glomerulonephritis*); el término histopatológico *glomerulonefritis semilunar* denota la presencia clínica de RPGN en una persona con la lesión glomerular característica. En caso de que la persona con RPGN muestre en un inicio hemorragia pulmonar por síndrome de Goodpasture, anticuerpos citoplasmáticos contra neutrófilos (ANCA, *antineutrophil cytoplasmic antibodies*), vasculitis microvascular, lupus eritematoso o crioglobulinemia, se diagnostica con *síndrome pulmonar-renal*. El *síndrome nefrótico* comprende el comienzo de proteinuria importante (>3.0 g/24 h), hipertensión, hipercolesterolemia, hipoalbuminemia, edema/anasarca y hematuria microscópica; si se produce proteinuria en grado importante sin manifestaciones clínicas, la patología recibe el nombre de *proteinuria en límites nefróticos*. El índice de filtración glomerular (GFR, *glomerular filtration rate*) en estos pacientes al inicio puede ser normal o en pocas ocasiones mayor de lo normal, pero la hiperfiltración persistente y la desaparición ininterrumpida de nefronas es una enfermedad que evoluciona típicamente en el curso de meses o años. Las personas con *síndrome de membrana basal* tienen alteraciones genéticas en esta estructura (síndrome de Alport) o surge una respuesta autoinmunitaria contra la colágena IV de la membrana (síndrome de Goodpasture) y se acompaña de hematuria microscópica, proteinuria leve o intensa e hipertensión, con incrementos variables en la concentración de creatinina sérica. El *síndrome glomerular-vascular* describe a pacientes con lesión vascular que propicia hematuria y proteinuria moderada. Los sujetos afectados pueden tener vasculitis, microangiopatía trombótica, síndrome antifosfolípidos o, con mayor frecuencia, síntomas generalizados como aterosclerosis, émbolos de colesterol, hipertensión, anemia drepanocítica o un trastorno autoinmunitario. El *síndrome vinculado con enfermedades infecciosas* es muy importante desde la perspectiva internacional. Excepto la endocarditis bacteriana subaguda en el mundo occidental, el paludismo y la esquistosomosis son las causas más frecuentes de glomerulonefritis a nivel mundial y le siguen por frecuencia VIH y hepatitis B y C crónicas. Dichas enfermedades infecciosas generan diversas reacciones inflamatorias en los capilares glomerulares, que van desde el síndrome nefrótico hasta el daño nefrítico agudo y los análisis de orina señalan la combinación de hematuria y proteinuria.

Se conocen seis categorías generales de síndromes que suelen identificarse directamente en el paciente con ayuda de la anamnesis y exploración física, química sanguínea, ecografía renal y análisis de orina. Estos estudios iniciales sugieren otros métodos diagnósticos, por lo general pruebas serológicas en busca de proteínas (antígenos de VIH y de hepatitis B y C); anticuerpos (contra GBM, fosfolípidos, ASO, DNAsa, hialuronidasa, ANCA, DNA, crioglobulinas, VIH y anticuerpos contra hepatitis B y C) o consumo de los componentes del complemento (C_3 y C_4). Los datos de la anamnesis directa y de la exploración física también son útiles para identificar si la glomerulonefritis se circunscribe al riñón (*primaria*) o forma parte de un cuadro generalizado (*secundaria*).

Ante los resultados anómalos del examen general de orina o la creatinina sérica elevada con edema e insuficiencia cardiaca congestiva o sin ellas, el médico debe dilucidar si la glomerulonefritis es *aguda* o *crónica*. La valoración se realiza mejor a través de la anamnesis detallada (el último análisis conocido de orina o de creatinina sérica durante el embarazo o la exploración física para la adquisición de un seguro, signos de infección, consumo de medicamentos o estupefacientes); el tamaño de los riñones en la ecografía y los síntomas en la primera consulta. La glomerulopatía crónica se acompaña desde el principio de volumen renal reducido. Las personas que desarrollan con rapidez insuficiencia renal sufren fatiga y debilidad; se sienten muy mal; a menudo tienen síntomas urémicos que se acompañan de náusea, vómito, retención de líquidos y somnolencia. Sin embargo, la glomerulonefritis primaria que se acompaña en principio de insuficiencia renal y que ha progresado con lentitud, puede ser prácticamente asintomática, al igual que los individuos con glomerulonefritis aguda que no han perdido gran parte de la función renal. Una vez recogida esta información inicial, se sugiere a los pacientes estables desde el punto de vista clínico, con parámetros normales de la coagulación y voluntad para recibir tratamiento, que se sometan a una biopsia renal.

CUADRO HISTOPATOLÓGICO

En el caso de glomerulonefritis, la biopsia renal permite identificar con prontitud el tipo de daño glomerular y a menudo sugiere el tratamiento indicado. El fragmento de tejido se prepara para el estudio microscópico corriente por medio de colorantes como *hematoxilina y eosina* (H&E) para valorar la celularidad y la estructura; *ácido peryódico de Schiff* (PAS, *periodic acid-Schiff*) para teñir las fracciones de carbohidratos en las membranas del ovillo glomerular y los túbulos; *metenamina argéntica de Jones* para destacar la estructura de la membrana basal; *rojo Congo* para identificar depósitos de amiloide y el colorante *tricrómico de Masson* para detectar el depósito de colágena y valorar el grado de glomeruloesclerosis y fibrosis intersticial. Los fragmentos también se preparan para someterlos a inmunofluorescencia directa por medio de anticuerpos conjugados contra IgG, IgM e IgA para detectar depósitos inmunitarios como "empedrados" o anticuerpos de tipo IgG o IgA "lineales" unidos a la membrana basal glomerular; anticuerpos contra proteínas del complemento atrapadas (C_3 y C_4) o anticuerpos específicos contra algún antígeno relevante. Por medio de microscopia electrónica de alta resolución es posible identificar el sitio principal de los depósitos inmunitarios y el estado de la membrana basal.

Es importante valorar por separado cada región de una biopsia renal. Bajo el microscopio de luz se revisan varios glomérulos en forma individual (mínimo 10, aunque lo ideal son 20) en busca de lesiones circunscritas y definibles; cuando el daño abarca menos de 50% se considera *focal* y si comprende más de esa cifra se considera *difuso*. El daño en cada ovillo

glomerular puede ser *segmentario* si abarca parte del ovillo o *global*, si comprende a casi todo el glomérulo. Los glomérulos pueden tener características *proliferativas,* lo que se traduce en hipercelularidad. Cuando proliferan las células en el ovillo capilar, reciben el nombre de *endocapilares* y si la proliferación abarca el espacio de Bowman se denominan *extracapilares*. Se forman *sinequias* cuando los podocitos epiteliales se adhieren a la cápsula de Bowman en un entorno de lesión glomerular; se producen estructuras *semilunares* que en algunos casos son extensiones de las sinequias cuando los cúmulos de fibras celulares/fibrina llenan parcial o totalmente el espacio de Bowman, y glomérulos *escleróticos* con acumulaciones amorfas acelulares de material proteináceo en todo el ovillo con pérdida de los capilares funcionales y el mesangio normal. La *glomeruloesclerosis propia del envejecimiento* es frecuente en los adultos, por lo que es posible calcular el porcentaje de fondo de esclerosis dividiendo la edad del individuo entre dos y restando 10. Por medio de microscopia inmunofluorescente y electrónica es posible identificar la presencia y el sitio de los depósitos inmunitarios *subepiteliales, subendoteliales* o *mesangiales* y la *reduplicación* o *dehiscencia* de la membrana basal. En otras áreas de la biopsia, los vasos que rodean a los glomérulos y los túbulos exhiben *angiopatía, vasculitis, fibrillas* o *trombos*. También es posible estudiar a los túbulos para identificar su proximidad; la separación entre ellos puede ser resultado de edema, pérdida tubular o depósito de colágena como consecuencia de una fibrosis intersticial. Esta última constituye un signo de mal pronóstico de insuficiencia renal irreversible e inexorable.

SÍNDROMES NEFRÍTICOS AGUDOS

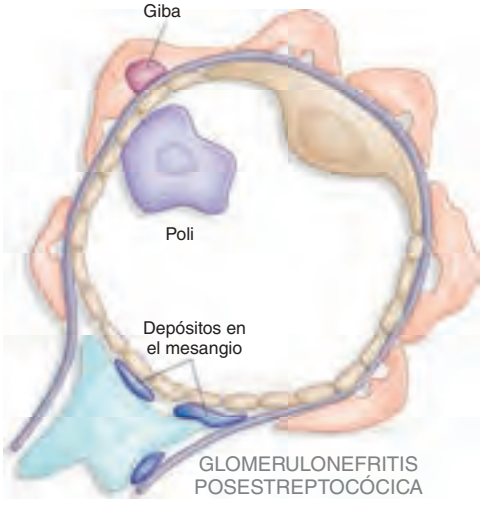
El cuadro clásico inicial de los *síndromes nefríticos agudos* comprende hipertensión, hematuria, cilindros eritrocíticos, piuria y proteinuria leve o moderada. El daño inflamatorio extenso de los glomérulos reduce la filtración glomerular y al final genera síntomas urémicos con retención de sodio y agua, todo lo cual culmina en edema e hipertensión.

GLOMERULONEFRITIS POSESTREPTOCÓCICA

Esta enfermedad es el prototipo de la *glomerulonefritis proliferativa endocapilar aguda*. La frecuencia de esta secuela de la estreptococosis ha disminuido de manera notable en los países industrializados, donde suele ser esporádica. Por lo general, la glomerulonefritis posestreptocócica aguda afecta a niños de dos a 14 años, pero en países en desarrollo es más común en ancianos, sobre todo en relación con afecciones debilitantes. Ataca con mayor frecuencia a varones y su frecuencia entre los familiares o personas que conviven con el paciente alcanza 40%. Antes de la glomerulopatía, el paciente padece infecciones de piel y faringe con estreptococos tipo M particulares (cepas nefritógenas); en el impétigo se identifican los tipos M 47, 49, 55, 2, 60 y 57, y en la faringitis los tipos M 1, 2, 4, 3, 25, 49 y 12. La glomerulonefritis del impétigo estreptocócico se manifiesta entre dos y seis semanas luego de la infección de la piel, y entre una y tres semanas después de la faringitis.

En el caso de glomerulonefritis posestreptocócica la biopsia muestra hipercelularidad de células mesangiales y endoteliales, infiltrados de polimorfonucleares en los glomérulos, depósitos inmunitarios granulosos en el plano subendotelial de IgG, IgM, fracciones C_3, C_4 y $C_{5\text{-}9}$ de complemento y depósitos subepiteliales (con aspecto de "gibas") **(fig. 62e-6) (véase el esquema glomerular 1)**. La glomerulonefritis posestreptocócica es una enfermedad mediada por mecanismos inmunitarios en los que intervienen supuestos antígenos estreptocócicos, complejos inmunitarios circulantes y activación del complemento, junto con una lesión mediada por células. Se han propuesto numerosos antígenos posibles a lo largo de los años; actualmente los que reciben más atención son: una cisteína proteinasa catiónica conocida como exotoxina pirógena estreptocócica B (SPEB, *streptococcal pyrogenic exotoxin B*) generada por medio de la proteólisis de un precursor zimógeno (zSPEB) y NAPlr, que es el receptor de plasmina de la nefritis. Estos dos antígenos poseen afinidad bioquímica por la plasmina, se unen en forma de complejos facilitados por esta relación y ambos activan la vía alterna del complemento. En la biopsia se ha demostrado la presencia de antígeno nefritógeno, SPEB, dentro de las "gibas" subepiteliales.

Esquema glomerular 1



El cuadro clásico inicial comprende nefritis aguda con hematuria, piuria, cilindros eritrocíticos, edema, hipertensión e insuficiencia renal oligúrica, que puede ser lo suficientemente grave para llegar a RPGN. Hasta 50% de los enfermos padecen síntomas generales como cefalea, malestar general, anorexia y dolor en el costado (por edema de la cápsula renal). Se sabe que 5% de los niños y 20% de adultos padecen proteinuria dentro de límites nefróticos. Durante la primera semana después de que se desarrollan los síntomas, 90% de los pacientes habrá disminuido CH_{50} y también se observa una menor concentración de la fracción C_3 con C_4 normal. Asimismo, se han descrito casos con factor reumatoide positivo (30 a 40%), presencia de crioglobulinas y complejos inmunitarios circulantes (60 a 70%) y ANCA contra mieloperoxidasa (10%). En ocasiones, los cultivos en busca de infección estreptocócica son positivos (10 a 70%) pero el diagnóstico se confirma por una mayor concentración de ASO (30%), anti-DNAsa (70%) y anticuerpos contra hialuronidasa (40%). En consecuencia, para el diagnóstico de glomerulonefritis posestreptocócica rara vez se necesita la biopsia renal. Según algunas series, las notificaciones de enfermedad subclínica son cuatro veces más frecuentes que la de nefritis clínica y estos últimos casos se caracterizan por hematuria microscópica asintomática con hipocomplementemia.

El tratamiento comprende medidas generales como regulación de la hipertensión y el edema, y diálisis según sea necesaria. Todos los pacientes y personas que conviven con ellos deben recibir antibioticoterapia contra la infección estreptocócica. No son útiles los productos inmunodepresores incluso en presencia de estructuras semilunares. La glomerulonefritis posestreptocócica recidivante es rara a pesar de las infecciones estreptocócicas repetitivas. Pocos niños mueren en etapas iniciales, a diferencia de los ancianos. En general el pronóstico es satisfactorio y la insuficiencia renal permanente es muy rara, menos de 1% incluso en niños. En los niños, la hematuria y la proteinuria desaparecen entre tres y cuatro semanas después de iniciada la nefritis, pero 3 a 10% de los niños padece hematuria microscópica persistente, proteinuria no nefrótica o hipertensión. El pronóstico en los ancianos es más sombrío con una mayor frecuencia de azoemia (hasta 60%), proteinuria de orden nefrótico y nefropatía terminal.

ENDOCARDITIS BACTERIANA SUBAGUDA

La *glomerulonefritis derivada de la endocarditis* de manera típica es una complicación de la endocarditis bacteriana subaguda, particularmente en personas que durante largo tiempo no han recibido tratamiento, sus hemocultivos son negativos o tienen endocarditis de la mitad derecha del corazón. La glomerulonefritis es poco común en la endocarditis bacteriana aguda, porque se necesitan de 10 a 14 días para que se produzca la lesión regulada por complejos inmunitarios, fecha para la cual la persona ha recibido tratamiento y muy a menudo se le ha practicado cirugía de urgencia. En términos generales, los riñones en la endocarditis bacteriana subaguda tienen hemorragias subcapsulares con una imagen "de picadura de pulgas" y en la biopsia renal se observa proliferación de necrosis focal con abundantes depósitos inmunitarios en mesangio, plano subendotelial y subepitelial, de IgG, IgM y fracción C_3. Al inicio, el individuo muestra síntomas de RPGN, con estructuras semilunares. También se identifican a veces infartos embólicos o abscesos sépticos. La patogenia depende del depósito de complejos inmunitarios circulantes en el riñón, con activación del complemento. La sintomatología inicial es de hematuria macroscópica o microscópica, piuria, proteinuria mínima o con menor frecuencia, RPGN con pérdida rápida de la función renal. A menudo se observa anemia normocítica, aceleración de la velocidad de eritrosedimentación, hipocomplementemia, valores altos del factor reumatoide, crioglobulina de tipo III y complejos inmunitarios circulantes. Al momento del diagnóstico puede haber mayor concentración sérica de creatinina, pero con los tratamientos actuales muy pocas veces el trastorno evoluciona hasta llegar a la

insuficiencia renal crónica. El tratamiento primario incluye erradicar la infección con antibióticos durante cuatro a seis semanas y si este objetivo se logra de manera expedita, el pronóstico de la función renal es satisfactorio. Algunos casos se acompañan de vasculitis por ANCA o se confunden con endocarditis bacteriana subaguda (SBE, *subacute bacterial endocarditis*) que se debe descartar, puesto que el tratamiento es distinto.

En personas con derivaciones ventriculoauriculares y ventriculoperitoneales que tienen infecciones pulmonares, abdominales, del aparato reproductor femenino (pélvicas) o cutáneas y en quienes tienen prótesis vasculares infectadas puede presentarse glomerulonefritis en la forma de infección bacteriana persistente en la sangre. En países desarrollados, un porcentaje significativo de los casos se observa en adultos, sobre todo los inmunodeprimidos, y el organismo predominante es *Staphylococcus*. El cuadro clínico de estos trastornos es variable e incluye proteinuria, hematuria microscópica, insuficiencia renal aguda e hipertensión. La concentración sérica de complemento es baja y puede haber cifras altas de proteína C reactiva, factor reumatoide, anticuerpos antinucleares y crioglobulinas. Las lesiones renales comprenden tres tipos de glomerulonefritis: membranoproliferativa (MPGN), proliferativa difusa (DPGN, *diffuse proliferative glomerulonephritis*) o la mesangioproliferativa; en ocasiones todas culminan en RPGN. El tratamiento se centra en la erradicación de la infección y se trata a casi todos los pacientes como si padecieran endocarditis. El pronóstico es reservado.

NEFRITIS LÚPICA

Esta enfermedad es una complicación grave y frecuente del lupus eritematoso generalizado (SLE, *systemic lupus erythematosus*) y presenta su mayor gravedad en mujeres adolescentes estadounidenses de raza negra. Treinta a 50% de las pacientes muestran datos clínicos de nefropatía para la fecha del diagnóstico y 60% de los adultos y 80% de los niños exhiben alteraciones renales en alguna etapa de la enfermedad. La nefritis lúpica es consecuencia del depósito de complejos inmunitarios circulantes que activan la cascada de complemento lo que provoca una lesión mediada por el complemento, infiltración leucocítica, activación de factores procoagulantes y liberación de diversas citocinas. En la lesión renal también interviene la formación *in situ* de complejos inmunitarios una vez que se adhieren los antígenos nucleares al glomérulo. En algunos pacientes la presencia de anticuerpos antifosfolípidos desencadena una microangiopatía trombótica.

Las manifestaciones clínicas, la evolución de la enfermedad y el tratamiento de la nefritis lúpica son directamente proporcionales al cuadro histopatológico renal. El signo clínico más frecuente de nefropatía es la proteinuria, pero también pueden desarrollarse hematuria, hipertensión, grados diversos de insuficiencia renal y sedimento urinario activo con cilindros eritrocíticos. En la biopsia se identifican graves alteraciones del riñón, incluso sin alteraciones importantes en los análisis de orina, pero muchos nefrólogos no extraen una muestra para biopsia hasta que los análisis muestran las irregularidades correspondientes. Las manifestaciones extrarrenales del lupus son importantes para corroborar el diagnóstico de lupus generalizado puesto que, si bien las anomalías serológicas son frecuentes en la nefritis lúpica, no tienen suficiente peso diagnóstico. Los anticuerpos contra DNA de doble cadena (ds-DNA, *double stranded-DNA*) que fijan complemento indican la presencia de nefropatía. En los pacientes con nefritis lúpica aguda es frecuente observar hipocomplementemia (70 a 90%) y muchas veces el descenso del complemento anuncia una exacerbación. Aunque los biomarcadores urinarios de la nefritis lúpica se hallan en fase de identificación para reconocer exacerbaciones renales, la biopsia renal es el único método fiable para identificar las variantes morfológicas de la nefritis lúpica.

En el taller que la Organización Mundial de la Salud (OMS) organizó en 1974 se definieron algunas características peculiares de la lesión glomerular por lupus; estas normas fueron modificadas en 1982. En 2004, la *International Society of Nephrology* y la *Renal Pathology Society* actualizaron la clasificación. La última versión de las lesiones observadas en la biopsia **(cuadro 338-3)** es la que mejor define las correlaciones clinicopatológicas; aporta información útil para el pronóstico y sienta las bases para las recomendaciones terapéuticas actuales. La nefritis de clase I describe la estructura histológica normal del glomérulo por cualquier técnica o con microscopio de luz, con depósitos mínimos en el mesangio bajo el microscopio electrónico de inmunofluorescencia. La clase II señala la presencia de complejos inmunitarios en el mesangio con *proliferación mesangial*. De manera típica, las lesiones de clases I y II se acompañan de manifestaciones mínimas y de función renal normal; el síndrome nefrótico es raro. Las personas con lesiones circunscritas al mesangio renal tienen un pronóstico excelente y no suelen necesitar tratamiento de su nefritis lúpica.

CUADRO 338-3 Clasificación de la nefritis lúpica

Clase I	Mesangial mínima	Histológica normal con depósitos mesangiales
Clase II	Proliferación mesangial	Hipercelularidad mesangial con expansión de la matriz mesangial
Clase III	Nefritis focal	Proliferación endocapilar ± extracapilar focales, con depósitos inmunitarios subendoteliales focales y expansión mesangial mínima
Clase IV	Nefritis difusa	Proliferación endocapilar ± extracapilar difusa, con depósitos inmunitarios subendoteliales difusos y alteraciones mesangiales
Clase V	Nefritis membranosa	Engrosamiento de la membrana basal con depósitos inmunitarios subendoteliales difusos en el caso de lesiones de clase III o IV y a veces llamada nefritis membranosa y proliferativa mixta
Clase VI	Nefritis esclerótica	Esclerosis global prácticamente en todos los capilares glomerulares

Nota: Revisión de *International Society of Nephrology-Renal Pathology Society Study Group*, 2004.

El tema de la nefritis lúpica se describe bajo el título de síndromes nefríticos agudos por las lesiones proliferativas agresivas y pronunciadas que acompañan a la nefropatía de clases III a V. La clase III describe a las *lesiones focales con proliferación o cicatrices* que a menudo abarcan sólo un segmento del glomérulo **(fig. 62e-12)**. Las lesiones de clase III tienen la evolución más variable. En 25 a 33% de los pacientes se desarrollan hipertensión, sedimento urinario activo y proteinuria ante una proteinuria dentro de límites nefróticos. En 25% de los enfermos se eleva la creatinina sérica. Los sujetos con proliferación mínima que abarca un pequeño porcentaje de los glomérulos reaccionan de forma satisfactoria a la corticoterapia y menos de 5% terminan con insuficiencia renal en un lapso de cinco años. Los individuos con proliferación más pronunciada que abarca un porcentaje mayor de glomérulos tienen un pronóstico más sombrío y menores índices de remisión. El tratamiento de estos pacientes es el mismo que el de los individuos con lesiones de clase IV, dado que algunos nefrólogos piensan que las lesiones de clase III son simplemente la manifestación inicial de la enfermedad de clase IV. Otros piensan que la enfermedad de clase III grave es una lesión aislada que necesita tratamiento. La clase IV comprende las *lesiones proliferativas difusas y globales* que se extienden hasta la mayor parte de los glomérulos. Los individuos con este tipo de lesiones por lo general exhiben una gran concentración de anticuerpos contra DNA, hipocomplementemia, hematuria, cilindros eritrocíticos, proteinuria, hipertensión e hipofunción renal; 50% de los pacientes tienen proteinuria dentro de rangos nefróticos. La función renal de los pacientes con estructuras semilunares en la biopsia se puede deteriorar rápidamente **(fig. 62e-12)**. Sin tratamiento, esta lesión crónica conlleva el peor pronóstico para los riñones. Sin embargo, si con el tratamiento se logra la remisión (definida como la normalización de la función renal y una proteinuria ≤330 mg/100 mL), los resultados renales serán excelentes. Los datos actuales sugieren que la inducción de una remisión por medio de esteroides y ciclofosfamida o micofenolato mofetilo durante dos a seis meses, seguida de una fase de mantenimiento con dosis menores de corticosteroides y micofenolato, equilibra o compensa mejor la posibilidad de obtener una remisión satisfactoria, con los efectos secundarios del tratamiento. No existe consenso en cuanto al empleo de dosis altas de metilprednisolona intravenosa frente a prednisona oral, ni de ciclofosfamida intravenosa mensual frente a ciclofosfamida oral diaria ni de otros inmunodepresores como ciclosporina o belimumab. Por lo general, los nefrólogos evitan administrar durante un tiempo prolongado la ciclofosfamida en los pacientes en edad reproductiva si no han almacenado antes en bancos especializados sus óvulos o espermatozoides.

La lesión de clase V describe los depósitos inmunitarios subepiteliales que asumen una *distribución membranosa*; una subcategoría de las lesiones de clase V es la que se caracteriza por la presencia de lesiones proliferativas y algunas veces ha sido llamada *nefropatía membranosa y proliferativa mixta* **(fig. 62e-11)**; esta categoría de lesión se trata igual que la glomerulonefritis de clase IV. En 60% de los casos el cuadro inicial consta de un síndrome nefrótico o grados menores de proteinuria. Los sujetos con nefritis lúpica de clase V, a semejanza de los pacientes con *nefropatía membranosa idiopática*, tienen predisposición a padecer trombosis de la vena renal u otras complicaciones trombóticas. Unos cuantos pacientes de

la clase V manifiestan en un inicio hipertensión y disfunción renal. En esta categoría de enfermos se han generado datos antagónicos respecto a su evolución clínica, pronóstico y tratamiento, lo cual traduce la heterogeneidad del grupo mencionado. Los sujetos con síndrome nefrótico grave, creatinina sérica muy elevada y una evolución progresiva probablemente obtienen más beneficios de la corticoterapia combinada con otros inmunodepresores. La proteinuria también se atenúa con inhibidores del sistema renina-angiotensina. Los anticuerpos antifosfolípidos presentes en el lupus inducen microtrombosis glomerulares y complican la evolución hasta de 20% de los pacientes con nefritis lúpica. El pronóstico renal es peor incluso con anticoagulantes.

Cualquiera de las lesiones mencionadas puede transformarse, por lo que dichos pacientes deben ser revalorados, incluso repitiendo la biopsia renal. Los pacientes con lupus y lesiones de clase VI tienen una frecuencia mayor de 90% de *glomérulos escleróticos* y nefropatía terminal con fibrosis intersticial. En conjunto, alrededor de 20% de los individuos con nefritis lúpica alcanzarán la etapa final de la enfermedad que obligue a diálisis o trasplante. El lupus generalizado tiende a permanecer latente una vez que existe insuficiencia renal, quizá por el efecto inmunosupresor de la uremia. Sin embargo, los pacientes con nefritis lúpica tienen un aumento marcado en la mortalidad, en comparación con la población general. El trasplante renal en la insuficiencia renal por lupus por lo general se lleva a cabo después de unos seis meses de enfermedad inactiva, con lo cual se obtiene un índice de sobrevida del aloinjerto similar al de los pacientes que reciben un trasplante por otras causas.

GLOMERULONEFRITIS POR ANTICUERPOS ANTIMEMBRANA BASAL DEL GLOMÉRULO

Las personas que generan autoanticuerpos dirigidos contra los antígenos de la membrana basal glomerular a menudo padecen una glomerulonefritis llamada *antimembrana basal del glomérulo (anti-GBM, antiglomerular basement membrane [antibodies])*. Cuando el cuadro inicial comprende hemorragia pulmonar y glomerulonefritis, se habla de *síndrome de Goodpasture*. Los epítopos en los que actúa esta enfermedad autoinmunitaria se ubican en la estructura cuaternaria del dominio α3 NC1 de la colágena IV. En realidad, la enfermedad anti-GBM puede considerarse una "conformeropatía" autoinmunitaria que implica alteración de la estructura cuaternaria del hexámero α 345NC1. Los linfocitos T con restricción de MHC desencadenan la respuesta de autoanticuerpos puesto que los seres humanos no toleran los epítopos creados por dicha estructura cuaternaria. En circunstancias normales, estos epítopos son secuestrados en el hexámero de la colágena IV y quedan expuestos por las infecciones, el tabaquismo, los oxidantes o los solventes. El síndrome de Goodpasture afecta a dos grupos de edad: varones jóvenes mayores de 15 años de edad, y varones y mujeres de 60 a 70 años. En los jóvenes por lo general se manifiesta en forma explosiva con hemoptisis, descenso repentino de la hemoglobina, fiebre, disnea y hematuria. La hemoptisis es más frecuente en los fumadores y los que tienen como manifestación inicial hemorragia pulmonar evolucionan mejor que las personas de mayor edad con una lesión renal asintomática de larga duración; cuando una de las manifestaciones iniciales es oliguria, el pronóstico es particularmente sombrío. Ante la sospecha de síndrome de Goodpasture es necesario realizar de inmediato una biopsia de riñón para confirmar el diagnóstico y valorar el pronóstico. En forma típica, en la biopsia se identifica *necrosis focal o segmentaria* que más tarde, con la destrucción agresiva de los capilares por proliferación celular, culmina en una formación semilunar en el espacio de Bowman **(fig. 62e-14)**. Al evolucionar estas lesiones, en forma concomitante se desarrolla nefritis intersticial con fibrosis y atrofia tubular.

La presencia de anticuerpos anti-GBM y complemento se identifica en la biopsia por medio de una tinción específica para identificar IgG (en raras ocasiones IgA) de inmunofluorescencia lineal. Al buscar anticuerpos anti-GBM en suero es de particular importancia que se utilice solamente al dominio α3 NC1 de la colágena IV como objetivo o sitio de acción; ello se debe a que en los síndromes paraneoplásicos se desarrollan anticuerpos no nefríticos contra el dominio α1 NC1 y es imposible diferenciar esta característica en métodos que utilizan fragmentos de toda la membrana basal como el sitio buscado de unión. Se sabe que entre 10 y 15% de los sueros de individuos con síndrome de Goodpasture contienen también ANCA contra mieloperoxidasa; este subgrupo de individuos muestra una variante con vasculitis y, como dato sorprendente, su pronóstico con el tratamiento es muy satisfactorio. El pronóstico es peor si en la primera consulta se identifican más de 50% de estructuras semilunares en la biopsia renal, si existe fibrosis avanzada, si la creatinina sérica es mayor de 5 a 6 mg/100 mL, si ha surgido oliguria o se requiere diálisis de inmediato. Muchos de estos últimos pacientes, a pesar de que se intenta a menudo la práctica de plasmaféresis y corticoterapia, no mejoran con ella. Las personas con insuficiencia renal avanzada cuyo inicio incluye hemoptisis, deben ser tratadas de la hemorragia pulmonar porque mejora con la plasmaféresis y pueden salvarse. Los individuos tratados que tienen una forma menos grave de la enfermedad mejoran con ocho a 10 tratamientos de plasmaféresis acompañados de prednisona por vía oral y ciclofosfamida en las primeras dos semanas. El trasplante renal es posible, pero ante el peligro de recidiva, la experiencia sugiere que el paciente debe esperar seis meses y hasta que no se detecten en el suero los anticuerpos.

NEFROPATÍA POR IgA

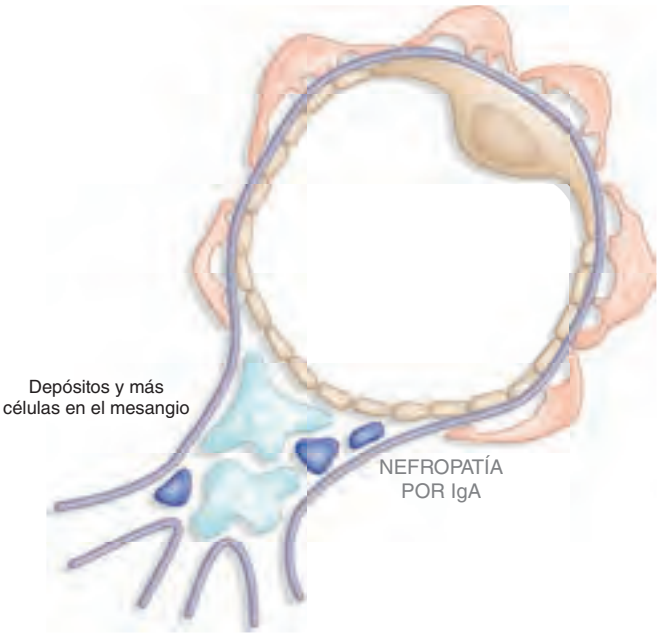
Berger fue el primero en describir la glomerulonefritis que llamó *nefropatía por IgA*. En su forma clásica se caracteriza por hematuria episódica vinculada con el depósito de IgA en el mesangio. La nefropatía por inmunoglobulina A es una de las formas más comunes de glomerulonefritis a nivel mundial. Afecta de manera predominante a varones; su máxima frecuencia se sitúa entre los 20 y los 39 años de edad y rara vez muestra tendencia familiar. Se advierten diferencias geográficas en su prevalencia: en las costas asiáticas y del Pacífico su frecuencia es de 30% y en el sur de Europa 20%, en comparación con una frecuencia menor en el norte de Europa y Estados Unidos. En un principio se planteó la hipótesis que la variación en su detección reflejaba en parte diferencias regionales en la identificación de la hematuria microscópica asintomática o en la frecuencia de biopsias de riñón. Sin embargo, al adquirir mayor uniformidad la atención clínica en la nefrología y que las notificaciones regionales provinieran en gran medida de ciudades mayores, esta variación en la frecuencia muy posiblemente ha reflejado diferencias verdaderas entre grupos raciales y étnicos.

La nefropatía por IgA es una enfermedad básicamente esporádica, pero se ha demostrado cierta predisposición que posee un componente genético dependiente de la geografía y la presencia de "efectos fundadores". Las variedades familiares de nefropatía por IgA son más frecuentes en el norte de Italia y el este de Kentucky. No se ha identificado un solo gen causal. Los datos clínicos y de laboratorio han sugerido grandes semejanzas entre la púrpura de Henoch-Schönlein y la nefropatía por IgA. Esta última se diferencia sobre bases clínicas de la nefropatía por IgA por síntomas generalizados más notables, iniciar a una edad más joven (<20 años), por una infección previa y por molestias abdominales. También se identifican depósitos de IgA en el mesangio glomerular en diversas enfermedades generalizadas, incluida hepatopatía crónica, enfermedad de Crohn, adenocarcinoma del tubo digestivo, bronquiectasia obstructiva crónica, neumonía intersticial idiopática, dermatitis herpetiforme, micosis fungoide, lepra, espondilitis anquilosante, policondritis recidivante y síndrome de Sjögren. El depósito de IgA en estas enfermedades por lo general no se acompaña de inflamación glomerular de importancia clínica ni de disfunción renal y por ello no ha recibido el nombre de nefropatía por inmunoglobulina A.

La nefropatía es una glomerulonefritis regulada por complejos inmunitarios, definida por la presencia de depósitos mesangiales difusos de IgA que suelen acompañarse de hipercelularidad mesangial **(véase esquema glomerular 2)**. Pueden estar distribuidas junto con IgA cadenas ligeras de inmunoglobulina o IgM, IgG y fracción C_3. En forma típica, la IgA depositada en el mesangio es polimérica y de la subclase IgA1, pero no se ha dilucidado su importancia patógena. Se han descrito anomalías en la producción de IgA por parte de los plasmocitos, en particular IgA secretor; en la eliminación de IgA predominantemente por el hígado; en la eliminación de IgA mesangial y los receptores para esta inmunoglobulina y en hechos regulados por el factor de crecimiento y por citocinas. No obstante, en la actualidad, la mejor explicación sobre la patogenia de la nefropatía esporádica por IgA es la presencia de irregularidades en la glucosilación *O* de la región de bisagra de IgA. A pesar de la presencia de mayores concentraciones séricas de IgA en 20 a 50% de los pacientes, del depósito de IgA en la biopsia de piel en 15 a 55% de los enfermos o de los mayores niveles de IgA secretor y de los complejos de IgA-fibronectina, se necesita una biopsia renal para corroborar el diagnóstico. Las características inmunofluorescentes de IgA en la biopsia de riñón es el elemento que define la nefropatía por IgA dentro del contexto clínico apropiado, pero en la microscopia óptica pueden identificarse diversas lesiones histológicas **(fig. 62e-8)** incluido DPGN; *esclerosis segmentaria* y en raras ocasiones *necrosis segmentaria con formación de estructuras semilunares celulares* que se presentan de manera típica en la forma de glomerulonefritis de progresión rápida.

Los dos síntomas iniciales más comunes de la nefropatía por IgA son los episodios recurrentes de hematuria macroscópica durante una infec-

Esquema glomerular 2



ción de vías respiratorias altas a menudo acompañados de proteinuria o hematuria microscópica asintomática persistente. Sin embargo, el síndrome nefrótico es raro. También se desarrolla proteinuria en las últimas etapas de la enfermedad. Unos cuantos pacientes manifiestan insuficiencia renal aguda y un cuadro rápidamente progresivo. La nefropatía por IgA es una enfermedad benigna en la mayoría de los pacientes, y entre 5 y 30% manifiesta remisión completa, mientras que otros padecen hematuria pero conservan su función renal. En unos cuantos pacientes con nefropatía progresiva el avance es lento y se observa insuficiencia renal sólo en 25 a 30% a lo largo de 20 a 25 años. Este riesgo varía de manera considerable en las diversas poblaciones. Los factores de riesgo acumulados para hipofunción renal que se han identificado hasta ahora abarcan menos de 50% de las variaciones observadas en el resultado, pero incluyen hipertensión o proteinuria, ausencia de episodios de hematuria macroscópica, sexo masculino, edad más avanzada al principio y glomerulosclerosis o fibrosis intersticial extensas en la biopsia renal. En varios análisis de poblaciones grandes de pacientes se ha encontrado que la proteinuria que persiste durante seis meses o más tiene el mayor poder predictivo de un resultado renal adverso.

No existe consenso en cuanto al tratamiento óptimo. Los grandes estudios que incluyen a sujetos con múltiples glomerulopatías o los pequeños estudios de individuos con nefropatía por IgA se orientan hacia el empleo de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) en personas con proteinuria o deterioro de la función renal. También se han sugerido en estudios pequeños la práctica de amigdalectomía, la corticoterapia y aceite de pescado para beneficiar a ciertos enfermos que tienen nefropatía por IgA. Los pacientes que presentan síntomas de RPGN, de manera típica reciben corticosteroides, citotóxicos y se someten a plasmaféresis.

VASCULITIS DE VASOS PEQUEÑOS POR ANCA

Un grupo de pacientes con vasculitis de vasos pequeños (arteriolas, capilares, vénulas y rara vez arterias de pequeño calibre) y glomerulonefritis, tienen anticuerpos citoplásmicos contra neutrófilos (ANCA, *antineutrophil cytoplasm antibody*); éstos pertenecen a dos tipos: antiproteinasa 3 (PR3) o antimieloperoxidasa (MPO) (cap. 385). Los ANCA se producen con el auxilio de los linfocitos T y activan leucocitos y monocitos, los cuales de forma conjunta dañan las paredes de los vasos pequeños. La lesión del endotelio también atrae a más leucocitos y extiende la inflamación. La granulomatosis con poliangitis, la poliangitis microscópica y el síndrome de Churg-Strauss pertenecen a esta categoría porque muestran los ANCA y tienen una *glomerulonefritis pauciinmunitaria* con escasos complejos inmunitarios en vasos pequeños y capilares glomerulares. Los sujetos con cuaquiera de las tres enfermedades tienen una combinación de los anticuerpos séricos, pero surgen con mayor frecuencia los anticuerpos contra PR3 en la granulomatosis con poliangitis, y los que actúan contra MPO en la poliangitis microscópica o el síndrome de Churg-Strauss. Cada una de las enfermedades posee características clínicas propias, pero muchos de los signos no anticipan recidiva o progresión y, como grupo, por lo general se tratan de la misma manera. Puesto que la mortalidad es elevada sin tratamiento, casi todos los pacientes reciben tratamiento de urgencia. El tratamiento de inducción comprende alguna combinación de plasmaféresis, metilprednisolona y ciclofosfamida. La inyección mensual intravenosa de ciclofosfamida para inducir la remisión de la vasculitis por ANCA es tan efectiva como la administración diaria por vía oral y tiene menos efectos secundarios acumulados, pero algunas veces aumentan las recidivas. Los esteroides se reducen en forma gradual poco después de que cede la inflamación aguda y los pacientes permanecen con ciclofosfamida o azatioprina durante un año para reducir el riesgo de recidivas. No se ha demostrado el beneficio de usar micofenolato mofetilo o rituximab.

Granulomatosis con poliangitis Las personas con esta enfermedad, cuyas manifestaciones clásicas iniciales son fiebre, rinorrea purulenta, úlceras nasales, dolor sinusal, poliartralgias/artritis, tos, hemoptisis, disnea, hematuria microscópica y proteinuria de 0.5 a 1 g/24 h, tienen en ocasiones púrpura cutánea y mononeuritis múltiple. Los síntomas iniciales sin afección renal reciben el nombre de *granulomatosis con poliangitis limitada*, aunque algunos de los enfermos ulteriormente muestran signos de daño renal. En las radiografías de tórax a menudo se identifican nódulos e infiltrados persistentes, a veces con cavidades. En la biopsia del tejido afectado se identifica inflamación de vasos pequeños (vasculitis) y granulomas no caseosos vecinos. En el estudio histopatológico de riñón durante la enfermedad activa se advierte *glomerulonefritis necrosante segmentaria* sin depósitos inmunitarios (fig. 62e-13). La enfermedad es más frecuente en pacientes expuestos a polvo de silicio y en aquellos con deficiencia de antitripsina α_1, que es un inhibidor de PR3. Es frecuente la recidiva después de lograr la remisión y es más frecuente en pacientes con granulomatosis y poliangitis que en otras vasculitis relacionadas con ANCA, por lo que se requiere una atención diligente de seguimiento. Aunque se relaciona con una mortalidad inaceptablemente alta sin tratamiento, la mayor amenaza para los pacientes, sobre todo los ancianos en el primer año de tratamiento, radica en los efectos adversos, a menudo secundarios al tratamiento, más que a la vasculitis activa.

Poliangitis microscópica Desde el punto de vista clínico, estos pacientes se asemejan un poco a los que tienen glomerulonefritis con poliangitis, excepto que rara vez presentan neumopatía o sinusitis destructiva de importancia. La diferenciación se logra por medio de biopsia, en la cual la vasculitis en la poliangitis microscópica no se acompaña de granulomas. Algunos pacientes también tienen lesión circunscrita a capilares y vénulas.

Síndrome de Churg-Strauss Si la vasculitis de vasos pequeños se acompaña de eosinofilia periférica, púrpura cutánea, mononeuritis, asma y rinitis alérgica, se piensa en el síndrome de Churg-Strauss. El estado alérgico a veces se acompaña de hipergammaglobulinemia, mayores concentraciones de IgE en suero o la presencia del factor reumatoide. La inflamación pulmonar que incluye tos pasajera e infiltrados pulmonares suele anteceder durante años a las manifestaciones generalizadas de la enfermedad; rara vez faltan las manifestaciones pulmonares. Un 33% de los pacientes puede tener derrames pleurales exudativos acompañados de eosinófilos. En la biopsia renal se identifica vasculitis de vasos pequeños, *glomerulonefritis necrosante segmentaria focal*, aunque por lo general no hay eosinófilos ni granulomas. El origen del síndrome es autoinmunitario, pero se desconocen sus factores desencadenantes.

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOPROLIFERATIVA

Esta enfermedad a veces es llamada *glomerulonefritis mesangiocapilar* o *lobular*. Es una glomerulonefritis regulada por mecanismos inmunitarios, que se caracteriza por engrosamiento de la membrana basal glomerular con cambios mesangioproliferativos; 70% de los enfermos muestran hipocomplementemia. La MPGN es rara en estadounidenses de raza negra y el ataque idiopático suele iniciar en la niñez o comienzos de la vida adulta. La entidad se subdivide, según su cuadro patológico, en tipos I, II y III. La *MPGN de tipo I* suele acompañar a la hepatitis C persistente, enfermedades autoinmunitarias como el lupus o la crioglobulinemia o enfermedades neoplásicas (cuadro 338-4). Las *MPGN de tipo II y III* por lo general son idiopáticas, excepto en presencia del factor nefrítico C_3, en la lipodistrofia parcial que produce la enfermedad de tipo II, en la deficiencia del receptor de complemento en la de tipo III o en ambas entidades. Se propuso reclasificar la MPGN como enfermedad mediada por inmunoglobulina (inducida por la vía clásica del complemento) y como enfermedad no mediada por inmunoglobulina (inducida por la vía alternativa del complemento).

CUADRO 338-4 Glomerulonefritis membranoproliferativa

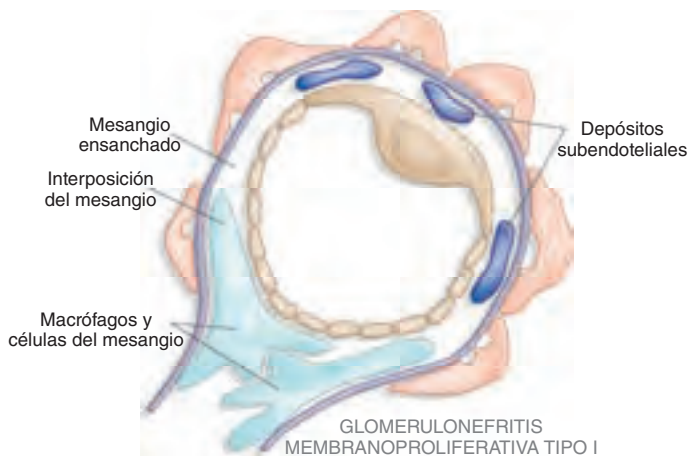
Tipo I (la más común)
Idiopática
Endocarditis bacteriana subaguda
Lupus eritematoso generalizado
Hepatitis C ± crioglobulinemia
Crioglobulinemia mixta
Hepatitis B
Cánceres de pulmón, mama y ovario (germinal)
Tipo II (de depósitos densos)
Idiopática
Por factor nefrítico C_3
Lipodistrofia parcial
Tipo III
Idiopática
Por deficiencia del receptor de complemento

La MPGN de tipo I, que es la más proliferativa de las tres, muestra proliferación mesangial con segmentación lobulillar en la biopsia renal e interposición de mesangio entre la membrana basal capilar y células endoteliales, con lo que surge un doble contorno que ha sido llamado *rieles de vagoneta* **(fig. 62e-9)(véase el esquema glomerular 3)**. En forma típica se advierten depósitos subendoteliales con concentraciones séricas bajas de la fracción C_3, aunque la mitad de los enfermos tiene concentraciones normales de esta fracción y de forma ocasional depósitos intramesangiales. La MPGN de tipo II se caracteriza por disminución en las concentraciones séricas de C_3 y engrosamiento denso de la membrana basal que contiene cintas de depósitos densos y de C_3, por lo cual se le ha llamado a veces *enfermedad de depósitos densos* **(fig. 62e-10)**. En forma clásica, el ovillo glomerular muestra una imagen lobulillar; rara vez se producen los depósitos intramesangiales y por lo general no se detectan depósitos subendoteliales. La proliferación en la MPGN de tipo III es menos frecuente que en los otros dos tipos y suele ser focal; rara vez hay interposición mesangial y los depósitos subepiteliales se desarrollan a lo largo de segmentos ensanchados de la membrana glomerular basal, que tiene un aspecto laminado e irregular.

La MPGN de tipo I es consecuencia del depósito de complejos inmunitarios circulantes en el glomérulo o de su formación *in situ*. Los tipos II y III de la enfermedad pueden provenir de "factores nefríticos", que son autoanticuerpos que estabilizan la convertasa de C_3 y permiten que se active el C_3 sérico. La MPGN también puede producirse por alteraciones adquiridas o genéticas en la vía alternativa del complemento. Los síntomas iniciales de la MPGN incluyen proteinuria, hematuria y piuria (30%), síntomas generales como fatiga y malestar, que son más frecuentes en niños con la enfermedad de tipo I o un cuadro nefrítico agudo con RPGN y deterioro rápido de la función renal hasta en 25% de los pacientes. Es frecuente que haya disminución de las concentraciones séricas de C_3. Cerca de 50% de los enfermos con MPGN terminan por mostrar enfermedad terminal unos 10 años después del diagnóstico y, luego de 20 años, 90% presentan insuficiencia renal. Los elementos que anticipan un mal pronóstico son el síndrome nefrótico, la hipertensión y la insuficiencia renal. En presencia de proteinuria es prudente administrar inhibidores del sistema de renina-angiotensina. No se ha confirmado la necesidad de tratamiento a base de dipiridamol, warfarina o ciclofosfamida y por ello no se recomiendan. Hay algunos datos que refuerzan la eficacia del tratamiento de *MPGN primaria* con corticosteroides, en particular en niños, así como informes de eficacia con plasmaféresis y otros inmunodepresores. Si se encuentran defectos en la vía del complemento, el tratamiento con eculizumab tiene un beneficio hipotético, pero no comprobado.

En la *MPGN secundaria* se obtiene beneficio neto con el tratamiento de la infección, la enfermedad autoinmunitaria o las neoplasias coexistentes. En particular, se usan el interferón pegilado y la ribavirina para reducir la carga viral. Todas las nefropatías primarias pueden reaparecer si la persona recibe un aloinjerto renal, pero se sabe que los sujetos con MPGN están expuestos a un mayor riesgo no sólo de una recurrencia histológica sino también de una recurrencia clínica grave con pérdida de la función del injerto.

Esquema glomerular 3



GLOMERULONEFRITIS MESANGIOPROLIFERATIVA

Esta enfermedad se caracteriza por la expansión del mesangio y a veces se acompaña de hipercelularidad del mismo; por paredes finas y de contorno único de capilares y por depósitos inmunitarios en el mesangio. Puede incluir grados variables de proteinuria y, por lo común, hematuria. La enfermedad mesangioproliferativa puede detectarse en la nefropatía por IgA, el paludismo por *P. falciparum*, la glomerulonefritis posinfecciosa en fase de resolución y la nefritis lúpica de clase II y todas estas entidades tienen una imagen histológica similar. Después de descartar estas entidades secundarias se confirma el diagnóstico de *glomerulonefritis mesangioproliferativa primaria* en menos de 15% de las biopsias renales. En lo que se refiere a la lesión renal regulada por mecanismos inmunitarios, con depósitos de IgM, C1q y C_3, la evolución clínica es variable. Los individuos que tienen sólo hematuria pueden tener una evolución muy benigna y los que muestran proteinuria intensa a veces terminan en insuficiencia renal. No hay acuerdo en cuanto al tratamiento, pero algunos señalamientos clínicos sugieren beneficio con el empleo de inhibidores del sistema de renina-angiotensina, corticoterapia e incluso citotóxicos.

SÍNDROME NEFRÓTICO

Este trastorno comprende de manera clásica proteinuria intensa, hematuria mínima, hipoalbuminemia, hipercolesterolemia, edema e hipertensión. El sujeto con este síndrome, si no se diagnostica ni trata, progresivamente presentará daño que origine disminución de la filtración glomerular e insuficiencia renal. Muchos estudios han señalado que mientras más alta sea la excreción proteínica en la orina de 24 h, más rápido es el deterioro de la GFR.

El tratamiento de las causas del síndrome nefrótico se señala en los apartados de cada enfermedad en los párrafos siguientes. En términos generales, es importante administrar hipolipemiantes a todos los pacientes que tienen hipercolesterolemia resultado del síndrome nefrótico, porque están expuestos a mayor peligro de enfermedad cardiovascular. El edema que es consecuencia de la retención de sodio y agua se controla con el empleo prudente de diuréticos y con medidas para evitar el agotamiento del volumen intravascular. Las complicaciones venosas que surgen a consecuencia del estado de hipercoagulabilidad vinculado con el síndrome nefrótico se tratan con anticoagulantes. La pérdida de algunas proteínas de unión en suero, como la globulina captadora de hormonas tiroideas, altera las pruebas funcionales. Por último, se ha planteado la hipótesis de que la propia proteinuria es nefrotóxica y su tratamiento con inhibidores del sistema de renina-angiotensina permite disminuir la excreción por la orina.

ENFERMEDAD DE CAMBIOS MÍNIMOS

La enfermedad de cambios mínimos (MCD, *minimal change disease*), conocida a veces como *lesión cero*, origina entre 70 y 90% del síndrome nefrótico en niños pero sólo de 10 a 15% en los adultos. Este trastorno suele presentarse como una nefropatía primaria, pero puede acompañarse de otros trastornos como la enfermedad de Hodgkin, alergias o el empleo de antiinflamatorios no esteroideos; la nefritis intersticial grave suele acompañar a casos vinculados con el uso de productos no corticosteroideos. La MCD en la biopsia renal no muestra lesión glomerular obvia en la microscopia óptica y tampoco la presencia de depósitos en la microscopia fluo-

Esquema glomerular 4

rescente y a veces cantidades mínimas de IgM en el mesangio **(fig. 62e-1)** **(véase esquema glomerular 4)**. Sin embargo, por medio de la microscopia electrónica se demuestra siempre un borramiento de los pies en que se apoyan los podocitos epiteliales, con debilitamiento de las membranas con poro hendido. No se ha dilucidado la fisiopatología de esta lesión. Muchos expertos aceptan que hay una citocina circulante quizá vinculada con la respuesta de linfocitos T, que altera la carga capilar y la integridad de los podocitos. Las pruebas de la lesión de tipo inmunitario por citocina son circunstanciales y la sugieren la presencia de alergias previas, alteraciones en la inmunidad de tipo celular durante infecciones virales y la elevada frecuencia de remisiones con los corticosteroides.

El cuadro inicial de MCD incluye el inicio repentino de edema y síndrome nefrítico, acompañados de un sedimento urinario acelular. El promedio de excreción de proteína urinaria informada en 24 h es de 10 g con hipoalbuminemia grave. Algunos signos menos frecuentes son hipertensión (30% en niños, 50% en adultos), hematuria microscópica (20% en niños y 33% en adultos), atopia o síntomas alérgicos (40% en niños, 30% en adultos) y deterioro de la función renal (menos de 5% en niños y 30% en adultos). La insuficiencia renal aguda en los adultos suele provenir del edema intrarrenal (nefrosarca) que mejora con la albúmina intravenosa y los diuréticos. Este padecimiento debe diferenciarse de la insuficiencia renal aguda que es consecuencia de hipovolemia. En los niños, la orina anormal contiene predominantemente albúmina, con cantidades mínimas de proteínas de mayor peso molecular y por ello a veces se le denomina *proteinuria selectiva.* Se ha sabido que incluso 30% de los niños muestran remisión espontánea, pero en la actualidad todos los menores son tratados con corticosteroides y en esta situación solamente a los que no mejoran se les realiza biopsia renal. Los pacientes que reaccionan en forma primaria son aquellos que han tenido remisión completa (<0.2 mg/24 h, de proteinuria) después de un ciclo único de prednisolona; los que dependen de corticosteroides recaen al disminuir la dosis del fármaco. Los pacientes que recaen con frecuencia, es decir, que han tenido dos o más recidivas en los seis meses siguientes a la disminución de las dosis y los pacientes esteroidorresistentes no mejoran con la corticoterapia. Los adultos no se consideran resistentes al tratamiento sino hasta después de cuatro meses de terapia. Se ha observado que 90 a 95% de los niños muestran remisión completa después de ocho semanas de corticoterapia y que 80 a 85% de los adultos alcanzarán la remisión total, pero sólo después de un ciclo más largo que incluye 20 a 24 semanas. Los pacientes que presentan resistencia a los corticosteroides pueden mostrar FSGS en las biopsias de repetición. Algunos expertos han planteado la hipótesis de que si la primera biopsia renal no tiene un segmento de glomérulos más profundos, es posible que no se haga el diagnóstico oportuno preciso de glomeruloesclerosis segmentaria focal.

Las recidivas se observan en 70 a 75% de los niños después de la primera remisión y el hecho de ocurrir en forma precoz anticipa múltiples recidivas ulteriores, así como de las concentraciones basales de proteinuria elevadas. La frecuencia de esta complicación disminuye después de la pubertad, aunque en todos los grupos hay un mayor riesgo de que ocurra luego de la disminución rápida de las dosis de corticosteroides. Las recidivas son menos frecuentes en adultos, pero se vuelven más resistentes a la terapia ulterior. La prednisona es el fármaco de primera elección y se destinan los inmunodepresores de otro tipo como la ciclofosfamida, el clorambucilo y el micofenolato mofetilo para pacientes con recidivas frecuentes, corticodependientes o corticorresistentes. La ciclosporina induce remisiones, pero también al interrumpirla son frecuentes las recidivas. El pronóstico a largo plazo en adultos es menos satisfactorio en casos de insuficiencia renal aguda o de resistencia a corticosteroides.

GLOMERULOESCLEROSIS SEGMENTARIA FOCAL (FSGS)

Esta enfermedad se caracteriza por cicatrices glomerulares segmentarias que abarcan algunos los glomérulos y los signos clínicos en estos casos se manifiestan predominantemente en forma de proteinuria. Después de eliminar las causas secundarias de FSGS **(cuadro 338-5)** los demás pacientes, según los expertos, tienen FSGS. La incidencia de esta enfermedad va en aumento y en la actualidad comprende hasta 33% de los casos de síndrome nefrótico en adultos y 50% de este síndrome en estadounidenses de raza negra, a los que afecta con mayor frecuencia. Es probable que la patogenia de FSGS sea multifactorial y entre sus mecanismos posibles están un factor de permeabilidad circulante regulado por linfocitos T; proliferación celular y síntesis de matriz reguladas por TGF-β y anomalías de podocitos, que dependen de mutaciones genéticas. Los polimorfismos de riesgo en el *locus APOL1* que codifica la apolipoproteína L1 expresada en los podocitos explica con claridad la mayor cantidad de FSGS entre los individuos de raza negra con o sin sida.

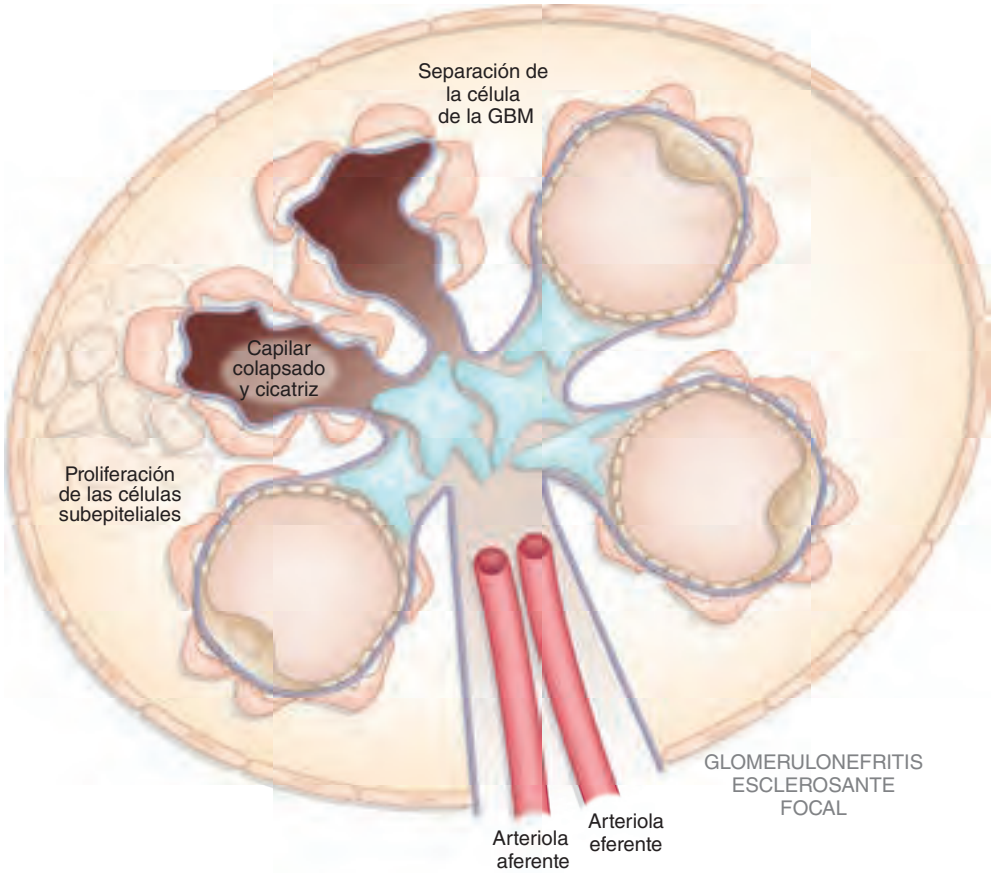
Los cambios patológicos de la FSGS son más notables en los glomérulos situados en la unión corticomedular **(fig. 62e-2)**, de tal manera que si la muestra para biopsia se obtiene de tejido superficial, es posible no identificar las lesiones y ocasionar un diagnóstico erróneo de MCD. Además de las cicatrices focales y segmentarias, se han descrito otras variantes que incluyen lesiones celulares, como el caso de la *hipercelularidad endocapilar* y proteinuria intensa; *glomerulopatía con colapso* y **(fig. 62e-3)**, con colapso glomerular segmentario o global y un deterioro rápido de la función renal; una lesión hiliar **(fig. 62e-4)** o la llamada *lesión de la punta glomerular* **(fig. 62e-5)** que al parecer conlleva un mejor pronóstico. **(Véase el esquema glomerular 5)**.

Los síntomas iniciales de la FSGS incluyen proteinuria, hematuria, hipertensión o insuficiencia renal. Factores como la proteinuria en los límites nefróticos, estadounidenses de raza negra y la insuficiencia renal conllevan un mal pronóstico y 50% de los enfermos terminan en insuficiencia renal en seis a ocho años. La FSGS rara vez muestra remisión espontánea, pero la remisión de la proteinuria inducida por el tratamiento mejora de forma importante el pronóstico. El tratamiento de individuos con *FSGS primaria* incluye inhibidores del sistema de renina-angiotensina. Con base en datos de estudios retrospectivos, los sujetos con proteinu-

CUADRO 338-5 Glomeruloesclerosis segmentaria focal

Glomeruloesclerosis segmentaria focal primaria
Glomeruloesclerosis segmentaria focal secundaria
Virus: VIH/hepatitis B/parvovirus
Nefropatía hipertensiva
Nefropatía por reflujo
Émbolos de colesterol
Fármacos: heroína/analgésicos
Oligomeganefrona
Disgenesia renal
Síndrome de Alport
Drepanocitosis
Linfoma
Nefritis por radiación
Podocitopatías familiares
Mutación de *NPHS1*/nefrina
Mutación de *NPHS2*/podocina
Mutación de *TRPC6*/conductos de cationes
Mutación de *ACTN4*/actinina
Deficiencia de galactosidasa α A/enfermedad de Fabry
Deficiencia de la hidrolasa del ácido *N*-acetilneuramínico/nefrosialidosis

Esquema glomerular 5



ria en límites nefróticos pueden tratarse con corticosteroides, pero su mejoría es mucho menor que la de pacientes de MCD. La proteinuria remite sólo en 20 a 45% de los enfermos que se someten a un ciclo de corticoterapia durante seis a nueve meses. Algunos datos sugieren que el empleo de ciclosporina en individuos que mejoran con corticosteroides es útil para asegurar las remisiones. Con frecuencia se observan recidivas al suspender la ciclosporina, que también provoca en ocasiones deterioro de la función renal por sus efectos nefrotóxicos. Todavía no se establece la función que tienen otras sustancias que suprimen el sistema inmunitario. La FSGS primaria reaparece en 25 a 40% de las personas que han recibido aloinjertos en la enfermedad terminal y en 50% de los casos el injerto deja de ser funcional y se pierde. De modo típico, el tratamiento de *FSGS secundaria* comprende tratar la causa básica y controlar la proteinuria. No son útiles los corticosteroides ni otros inmunodepresores en la FSGS secundaria.

GLOMERULONEFRITIS MEMBRANOSA (MGN)

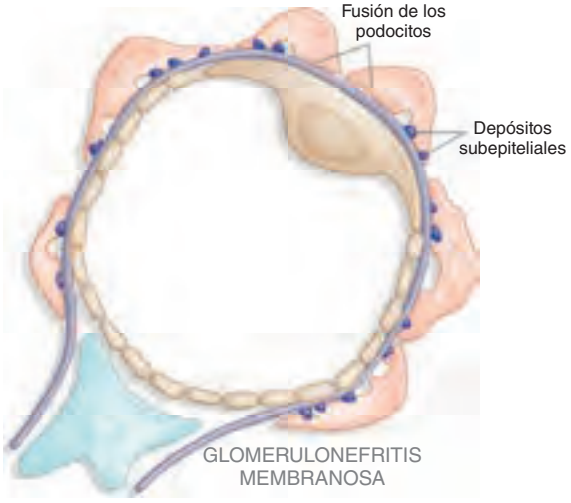
La glomerulonefritis membranosa o *nefropatía membranosa*, como a veces se le denomina, comprende en promedio 30% de los casos de síndrome nefrótico en adultos y su incidencia máxima se alcanza entre los 30 y 50 años; la proporción de varones:mujeres es de 2:1. Es un trastorno raro en la niñez y, con mucho, la causa más frecuente de síndrome nefrótico en los ancianos. En 25 a 30% de los casos, la MGN es consecuencia de un cáncer (tumores sólidos de mama, pulmones o colon); infecciones (hepatitis B, paludismo o esquistosomosis) y cuadros reumatológicos como lupus o en raras ocasiones artritis reumatoide **(cuadro 338-6)**.

En la biopsia renal hecha con microscopia óptica **(fig. 62e-7)** se identifica el engrosamiento uniforme de la membrana basal en todas las asas capilares periféricas; este signo debe diferenciarse del que existe en la diabetes y la amiloidosis. **(Véase el esquema glomerular 6.)** Por inmunofluorescencia se demuestran depósitos granulosos difusos de IgG y C_3 y por microscopia electrónica de forma típica se identifican depósitos subepiteliales electrodensos. Se han descrito diferentes fases (I a V) de las lesiones membranosas progresivas, pero algunos análisis publicados indican que el grado de atrofia tubular o fibrosis intersticial es un elemento que anticipa con mayor fidelidad la progresión y no la etapa de la glomerulopatía. La presencia de depósitos subendoteliales o de inclusiones tubulorreticulares orienta hacia el diagnóstico de nefritis lúpica membranosa, que puede anteceder a las manifestaciones extrarrenales del lupus. Las investigaciones en la nefritis de Heyman, modelo animal de MGN, sugieren que las lesiones glomerulares son consecuencia de la formación *in situ* de complejos inmunitarios con la proteína vinculada al receptor de megalina como el supuesto antígeno. Este antígeno no se encuentra en los podocitos humanos. Se han descrito anticuerpos humanos contra la endopeptidasa neutral expresada por los podocitos en lactantes cuya madre carece de esta proteína. En la mayoría de los adultos, los autoanticuerpos contra el receptor A_2 de la fosfolipasa tipo M (PLA_2R) circulan y se unen con un epítopo conformacional presente en el receptor en los podocitos humanos, lo que genera depósitos *in situ* característicos de la nefropatía membranosa idiopática. Otras enfermedades renales y la nefropatía membranosa secundaria no parecen implicar tales autoanticuerpos; la cantidad de estos autoanticuerpos se ha vinculado con la gravedad de la MGN. Se sabe que 80% de personas con MGN tienen como manifestación inicial un síndrome nefrótico y proteinuria no selectiva. La hematuria microscópica se detecta incluso en la mitad de los pacientes pero parece menos común que en nefropatía

CUADRO 338-6 Glomerulonefritis membranosa

Glomerulonefritis membranosa primaria/idiopática
Glomerulonefritis membranosa secundaria
Infecciones: hepatitis B y C, sífilis, paludismo, esquistosomosis, lepra, filariosis
Cáncer: mama, colon, pulmón, estómago, riñón, esófago o neuroblastoma
Fármacos: sales de oro, mercuriales, penicilamina, antiinflamatorios no esteroideos, probenecid
Enfermedades autoinmunitarias: lupus eritematoso generalizado, artritis reumatoide, cirrosis biliar primaria, dermatitis herpetiforme, penfigoide ampolloso, miastenia grave, síndrome de Sjögren, tiroiditis de Hashimoto
Otras enfermedades generalizadas: síndrome de Fanconi, anemia drepanocítica, diabetes, enfermedad de Crohn, sarcoidosis, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Weber-Christian, hiperplasia angiofolicular de ganglios linfáticos

Esquema glomerular 6



por IgA o FSGS. Se observan remisiones espontáneas en 20 a 33% de los enfermos y a menudo surgen en fase tardía de la evolución, después de años de manifestarse el síndrome nefrótico, el cual dificulta las decisiones terapéuticas. Cerca de 33% de los pacientes siguen mostrando el síndrome nefrótico recidivante, pero conservan su función renal normal y otro 33% de enfermos terminan por mostrar insuficiencia renal o fallecen por las complicaciones del síndrome nefrótico. Los factores que se vinculan con un peor pronóstico incluyen sexo masculino, la senectud, la hipertensión y la persistencia de proteinuria. Las complicaciones trombóticas son un signo de todos los síndromes nefróticos, pero la MGN conlleva los índices más altos de trombosis de la vena renal, embolia pulmonar y trombosis de vena profunda. El uso de anticoagulantes con fines profilácticos es punto de controversia, pero algunos lo han recomendado para personas con proteinuria profunda o duradera, en caso de no haber factores de riesgo de hemorragias.

Además del tratamiento del edema, la dislipidemia y la hipertensión, se recomienda inhibir el sistema de renina-angiotensina. También es recomendable la administración de inmunodepresores en personas con MGN primaria y proteinuria persistente (>3.0 g/24 h). Los inmunodepresores más indicados para la terapia siguen siendo punto de controversia, pero las recomendaciones actuales, basadas en datos de pequeños estudios clínicos, indican que conviene el uso de corticosteroides y ciclofosfamida, clorambucilo, micofenolato mofetilo o ciclosporina. En los pacientes que recaen o no responden a este tratamiento se ha publicado que el rituximab, el anticuerpo anti-CD20 contra los linfocitos B y la hormona adrenocorticotrópica sintética tienen efectos benéficos.

NEFROPATÍA DIABÉTICA

Esta enfermedad es la causa aislada más frecuente de insuficiencia renal crónica en Estados Unidos, es la explicación de que 45% de los pacientes se sometan a trasplante renal y constituye una dificultad que se ha incrementado con rapidez a nivel mundial. Su aumento impresionante refleja el aumento epidémico de anomalías como obesidad, síndrome metabólico y *diabetes mellitus* de tipo 2. En promedio, 40% de los sujetos con diabetes de tipos 1 o 2 terminan por manifestar nefropatía, pero ante la mayor prevalencia de la diabetes de tipo 2 (90%), en comparación con la de tipo 1 (10%), la mayoría de los individuos con la nefropatía diabética tienen enfermedad de tipo 2. Las lesiones renales son más frecuentes en poblaciones de estadounidenses de raza negra, estadounidenses nativos, polinesios y maoríes. Algunos de los factores de riesgo para el desarrollo de nefropatía diabética son hiperglucemia, hipertensión, dislipidemia, tabaquismo y el antecedente familiar de nefropatía diabética, así como polimorfismos genéticos que afectan la actividad del eje de renina-angiotensina-aldosterona.

En el plazo de uno a dos años de haber iniciado, la diabetes clínica provoca cambios morfológicos en los riñones. El engrosamiento de la membrana basal glomerular (GBM) es un indicador sensible de la presencia de diabetes, pero casi no tiene correlación con la existencia o ausencia de nefropatía de importancia clínica. La composición de la GBM se altera de forma notable, con desaparición de las fracciones del heparansulfato que forman la barrera de filtración con carga negativa; este cambio hace que aumente la filtración de proteínas séricas y pasen a la orina, de manera predominante, albúmina con carga negativa. La expansión del mesangio por la acumulación de la matriz extracelular tiene correspondencia con las manifestaciones clínicas de la nefropatía diabética **(véanse las fases en la fig. 62e-20)**. Esta expansión puede vincularse con el desarrollo y evolución de la *esclerosis mesangial*. También algunos pacientes presentan nódulos eosinófilos que se tiñen con PAS^+, patología llamada *glomeruloesclerosis nodular* o *nódulos de Kimmelstiel-Wilson.* En la microscopia de inmunofluorescencia se advierte el depósito inespecífico de IgG (a veces con configuración lineal) o tinción del complemento sin depósitos inmunitarios visibles en la microscopia electrónica. A menudo se advierten cambios vasculares notables en la forma de arteriosclerosis hialina e hipertensiva; ello se acompaña de grados variables de glomeruloesclerosis crónica y cambios tubulointersticiales. En gran medida son idénticas las imágenes histopatológicas a las biopsias renales de sujetos con diabetes de tipos 1 y 2.

Estas modificaciones irregulares son consecuencia de diversos factores propuestos. Múltiples pruebas refuerzan la importancia de los incrementos en la presión capilar glomerular (hipertensión intraglomerular) en las alteraciones de la estructura y la función renales. Todo lo anterior puede explicarse por los efectos directos de la hiperglucemia en el citoesqueleto de actina de las células de músculo liso en el mesangio y los vasos renales, así como los cambios propios de la diabetes en los factores circulantes, como el factor natriurético auricular, la angiotensina II y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF, *insulin-like growth factor*). La hipertensión glomerular sostenida intensifica la producción de matriz, agrava las alteraciones de la GBM con transgresión de la barrera de filtración (y proteinuria como consecuencia) y glomeruloesclerosis. Se han identificado factores que alteran la producción de matriz e incluyen la acumulación de los productos terminales de la glucosilación avanzada, factores circulantes como son la hormona de crecimiento, IGF-I, angiotensina II, factor de crecimiento de tejido conjuntivo, TGF-β y dislipidemia.

La evolución natural de la nefropatía diabética en personas con diabetes de tipos 1 o 2 es semejante. Sin embargo, se puede identificar con facilidad desde el comienzo a la diabetes de tipo 1, situación que no ocurre con la de tipo 2 y por ello la persona en quien se ha hecho el diagnóstico reciente de diabetes de tipo 2 posiblemente ha tenido nefropatía años antes de que sea identificada y los síntomas iniciales corresponden a la *nefropatía diabética avanzada.* Al inicio de la diabetes se desarrollan hipertrofia renal e hiperfiltración glomerular. El grado de este último elemento tiene relación con el riesgo posterior de que surja nefropatía de importancia clínica. En cerca de 40% de los pacientes con diabetes que presentan nefropatía diabética, las primeras manifestaciones incluyen un incremento de la albúmina detectado por radioinmunoanálisis sensible (cuadro 338-1). La albuminuria en los límites de 30 a 300 mg/24 h ha recibido el nombre de *microalbuminuria*; se produce entre cinco y 10 años después de iniciar uno u otro tipo de diabetes. En la actualidad se recomienda buscar microalbuminuria en todo sujeto con enfermedad de tipo 1, cinco años después que se hizo el diagnóstico de diabetes y, a partir de esa fecha, cada año. Debido a que la fecha de inicio de la diabetes de tipo 2 a menudo no se detecta, se debe examinar a los pacientes de tipo 2 en el momento del diagnóstico y, a partir de esa fecha, cada año.

Los individuos que muestran incrementos pequeños de su albuminuria, aumentan su excreción por orina, al grado de que se torna positiva la tira colorimétrica que indica proteinuria (>300 mg de albuminuria), entre cinco a 10 años después del comienzo de este signo. La microalbuminuria constituye un factor potente de riesgo de que surjan problemas cardiovasculares agudos y muerte en individuos con diabetes de tipo 2. Muchos sujetos que la padecen y que tienen microalbuminuria fallecen por problemas cardiovasculares antes de que evolucionen hasta mostrar proteinuria e insuficiencia renal. La proteinuria en la nefropatía diabética franca puede ser variable y lo es de 500 mg a 25 g/24 h y suele acompañarse de síndrome nefrótico. Más de 90% de los individuos con diabetes de tipo 1 y nefropatía tienen retinopatía diabética, de tal forma que el hecho de no detectar la retinopatía en individuos con diabetes de tipo 1 con proteinuria debe obligar al médico a considerar un diagnóstico diferente; solamente 60% de los individuos con diabetes tipo 2 y nefropatía tienen retinopatía diabética. Se advierte una correlación muy significativa entre la presencia de retinopatía y la de los nódulos de Kimmelstiel-Wilson **(fig. 62e-20)**. También, de manera característica, las personas con nefropatía diabética avanzada tienen riñones normales o un poco agrandados, a diferencia de otras glomerulopatías en que disminuye por lo regular el tamaño. Con el empleo de los datos epidemiológicos y clínicos, y en caso de no haber información clínica o serológica que sugiera otra enfermedad, la nefropatía

diabética se diagnostica por lo general sin necesidad de biopsia renal. Después que la proteinuria alcanza 500 mg/24 h, inexorablemente se deteriora la función renal y 50% de los enfermos presentan insuficiencia renal en un plazo de cinco a 10 años. De este modo, desde las primeras etapas de la albuminuria se necesitan de 10 a 20 años para llegar a la nefropatía terminal. No obstante, una vez que se desarrolla la insuficiencia, la sobrevida a pesar de la diálisis se acorta todavía más en los diabéticos en comparación con individuos no diabéticos sometidos a ese método. La sobrevida es mayor en personas con diabetes de tipo 1 que reciben un riñón de un familiar compatible.

Algunas pruebas corroboran de manera significativa los beneficios del control de la glucemia y de la presión arterial, así como la inhibición del sistema de renina-angiotensina para retrasar la evolución de la nefropatía diabética. En diabéticos de tipo 1 el control intensivo de la hiperglucemia impide claramente el desarrollo o la progresión de la nefropatía diabética. Las pruebas de los efectos favorecedores de la regulación intensiva de la glucemia en los pacientes con diabetes tipo 2 son poco concluyentes y los estudios actuales exhiben resultados contradictorios.

En esta población de alto riesgo la regulación de la hipertensión reduce las complicaciones renales y cardiovasculares. La gran mayoría de los pacientes con nefropatía diabética necesita tres o más antihipertensivos para alcanzar esta meta. Se ha demostrado en numerosos estudios clínicos grandes que los fármacos que inhiben al sistema renina-angiotensina, independientemente de sus efectos sobre la presión arterial, detienen el avance de la nefropatía diabética durante las fases tanto incipiente (microalbuminuria) como avanzada (proteinuria con filtración glomerular reducida), aparte de sus efectos sobre la presión arterial. Puesto que la angiotensina II aumenta la resistencia de las arteriolas eferentes y, por tanto, la presión capilar glomerular, un mecanismo fundamental para la eficacia de los inhibidores de ACE o antagonistas de los receptores de angiotensina (ARB, *angiotensin receptor blockers*) es reducir la hipertensión glomerular. En los pacientes con diabetes de tipo 1 de cinco años de duración que manifiestan albuminuria o deterioro de la función renal, se administran inhibidores de ACE. En los pacientes con diabetes tipo 2 y microalbuminuria o proteinuria se administran inhibidores de ACE o ARB. Los datos sugieren un mayor riesgo de efectos secundarios cardiovasculares en algunos pacientes con una combinación de dos fármacos (inhibidores de la ACE, ARB, inhibidores de la renina o antagonistas de la aldosterona) que suprimen varios componentes del sistema renina-angiotensina.

ENFERMEDADES POR DEPÓSITO GLOMERULAR

Las discrasias de plasmocitos en que se producen excesivamente inmunoglobulinas de cadena ligera, a veces culminan en la formación de depósitos en glomérulos y túbulos, y pueden causar proteinuria intensa e insuficiencia renal; esta afirmación también es válida para la acumulación de fragmentos de proteína A de amiloide sérico que se observa en algunas enfermedades inflamatorias. El grupo amplio de trastornos proteinúricos ha recibido el nombre de *enfermedad por depósito glomerular*.

Enfermedad por depósito de cadenas ligeras De manera típica, las características bioquímicas de las cadenas ligeras nefrotóxicas que son producidas por las neoplasias de cadenas ligeras confieren un perfil específico de lesión renal: la *nefropatía por cilindros* **(fig. 62e-17)**, que ocasiona insuficiencia renal pero no proteinuria profunda o amiloidosis, o la *enfermedad por depósitos de cadenas ligeras* **(fig. 62e-16)**, que origina síndrome nefrótico con insuficiencia renal. Estos últimos pacientes producen cadenas ligeras kappa que no poseen las características bioquímicas necesarias para formar fibrillas de amiloide. En vez de ello, se autoaglutinan y forman depósitos granulosos en los capilares glomerulares y el mesangio, la membrana basal de túbulos y la cápsula de Bowman. Si predominan en los glomérulos, se desarrollará el síndrome nefrótico y, en promedio, 70% de enfermos evolucionarán hasta necesitar diálisis. Los depósitos de cadenas ligeras no son fibrilares ni captan el colorante rojo Congo, pero se les detecta con facilidad por medio de anticuerpos contra cadenas ligeras, por el uso de inmunofluorescencia o en la forma de depósitos granulosos en la microscopia electrónica. Es probable que entre los factores que contribuyen a este depósito estén la combinación de reestructuración de cadenas ligeras, propiedades de autoaglutinación con pH neutro y anormalidades metabólicas. El tratamiento para la enfermedad por depósito de cadenas ligeras es el de la enfermedad primaria y si es posible, el trasplante de células madre autólogas.

Amiloidosis renal Casi todos los casos de *amiloidosis renal* son consecuencia de depósitos fibrilares primarios de cadenas ligeras de inmunoglobulinas conocidas como amiloide L (AL, *amyloid L*) o secundarios a depósitos fibrilares de fragmentos proteínicos de amiloide A sérico (AA) **(cap. 137)**. A pesar de que surgen por causas diferentes, su cuadro clínico y fisiopatológico es semejante y por ello se expondrán juntas. Los infiltrados de amiloide en el hígado, corazón, nervios periféricos, túnel carpiano, porción superior de la faringe y riñones, originan miocardiopatía restrictiva, hepatomegalia, macroglosia y proteinuria intensa que a veces se acompaña de trombosis de la vena renal. En la amiloidosis por AL generalizada también llamada *primaria*, el exceso de cadenas ligeras producidas por discrasias de plasmocitos clonales se transforman en fragmentos por acción de macrófagos, para que se autoaglutinen en el pH ácido. Un número desproporcionado de estas cadenas ligeras (75%) pertenecen a la clase *lambda*. En promedio, 10% de estos pacientes tienen mieloma franco con lesiones osteolíticas e infiltración de la médula ósea con >30% de plasmocitos; el síndrome nefrótico es frecuente y aproximadamente 20% de los pacientes evolucionan hasta requerir diálisis. La amiloidosis AA, a veces recibe el nombre de *secundaria* y también afecta los riñones como síndrome nefrótico. Proviene del depósito de láminas con plegamiento beta de la proteína de amiloide A sérica como un reactivo de fase aguda cuya función fisiológica se desconoce. Se ha observado que 40% de las personas con amiloide AA tienen artritis reumatoide y otro 10%, espondilitis anquilosante o artritis psoriásica; el resto proviene de otras causas menos frecuentes. La poliserositis familiar recurrente (FMF, *familial Mediterranean fever*), menos frecuente en países industrializados y más común en regiones mediterráneas, afecta en particular a judíos sefardíes e iraquíes. Es causada por una mutación del gen que codifica la pirina, en tanto que el síndrome de Muckle-Wells, cuadro similar, es producto de una mutación en la criopirina; las dos proteínas son importantes en la apoptosis de leucocitos al inicio de la inflamación; tales proteínas que requieren pirina son parte de una nueva vía denominada *inflamasoma*. Las mutaciones del receptor en el síndrome periódico vinculado con TNFR1 también generan inflamación crónica y amiloidosis secundaria. Los fragmentos de la proteína A de amiloide sérico aumentan y se autoaglutinan al unirse a receptores de productos terminales de la glucación avanzada en el entorno extracelular; es frecuente el síndrome nefrótico y, en promedio, entre 40 y 60% de los pacientes evolucionan hasta necesitar diálisis. Las fibrillas de amiloides AA y AL se detectan con rojo Congo o en mayor detalle en la microscopia electrónica **(fig. 62e-15)**. La nefelometría moderna para medir las cadenas ligeras libres en suero es útil para el diagnóstico y seguimiento del avance. La biopsia hepática o renal confirma el diagnóstico en 90% de los casos si la probabilidad previa a la prueba es grande; el material aspirado de cojincillos de grasa abdominal muestra positividad en 70% de los casos, pero al parecer no alcanza esta cifra si se busca el amiloide AA. Los depósitos de amiloide están distribuidos en vasos sanguíneos y en las regiones mesangiales de los riñones. El tratamiento de la amiloidosis primaria no es particularmente eficaz; el melfalán y el trasplante de células madre hematopoyéticas autólogas pueden retardar el curso de la enfermedad en 30% de los pacientes. La amiloidosis secundaria también es irreversible, salvo que se controle la enfermedad primaria. Es posible que en el futuro se cuente con nuevos fármacos en fase de estudio que alteren la formación de las fibrillas.

Glomerulopatía fibrilar e inmunotactoide Se trata de una enfermedad rara (<1.0% de las biopsias renales) que se caracteriza desde el punto de vista morfológico por acumulación glomerular de fibrillas no ramificadas dispuestas al azar. Algunos autores clasifican a la nefropatía por fibrillas amiloidea y sin amiloide como glomerulopatías fibrilares, reservando el término glomerulopatía inmunotactoide para referirse a la enfermedad fibrilar sin amiloide que no se acompaña de una enfermedad generalizada. Otros autores definen a la glomerulonefritis fibrilar como una enfermedad fibrilar sin amiloide con fibrillas de 12 a 24 nm y a la glomerulonefritis inmunotactoide con fibrillas >30 nm. En cualquier caso, en el mesangio y a lo largo de la pared capilar glomerular se producen depósitos fibrilares/microtubulares de inmunoglobulinas oligoclonales u oligotípicas y complemento. La tinción con rojo Congo es negativa. La causa de esta glomerulopatía "sin amiloide" es básicamente idiopática; se han publicado algunos casos de glomerulonefritis inmunotactoide con leucemia linfocítica crónica o linfoma de linfocitos B. Al parecer, ambas enfermedades se desarrollan en adultos durante la cuarta década de la vida y se acompañan de proteinuria moderada o abundante, hematuria y diversas lesiones histológicas, incluidas DPGN, MPGN, MGN o glomerulonefritis mesangioproliferativa. Casi 50% de los pacientes padece insuficiencia renal en unos cuantos años. No existe consenso sobre el tratamiento de esta enfermedad tan rara. Se ha publicado que recurre después del trasplante renal en unos cuantos casos.

ENFERMEDAD DE FABRY

Esta enfermedad es un error innato ligado a X del metabolismo de la globotriaosilceramida, que es consecuencia de una actividad deficiente de la galactosidasa alfa A lisosómica, con lo cual surge el depósito intracelular excesivo de globotriaosilceramida. Los órganos afectados comprenden el endotelio vascular, el corazón, el encéfalo y los riñones. En su forma clásica, la enfermedad se presenta en la niñez en varones con acroparestesias, angioqueratoma e hipohidrosis. Con el tiempo, los varones manifiestan miocardiopatía, apoplejía y daño renal, y mueren alrededor de los 50 años de edad. A veces, los hemicigotos con mutaciones hipomorfas se afectan entre el cuarto y sexto decenios de edad, con ataque de un solo órgano. En raras ocasiones, los síntomas incluyen ataque leve de un solo órgano, como en el caso de mutaciones de galactosidasa alfa A dominante-negativo o heterocigotas con inactivación desfavorable del X. Unas cuantas mujeres exhiben manifestaciones graves como insuficiencia renal, pero más tarde que los varones. La biopsia renal muestra agrandamiento de las células epiteliales viscerales del glomérulo, llenas de pequeñas vacuolas claras que contienen globotriaosilceramida; también se identifican vacuolas en los epitelios parietal y tubular **(fig. 62e-18)**. Las vacuolas de materiales electrodensos en disposición paralela (cuerpos de cebra) se identifican con facilidad en la microscopia electrónica. Al final, en los glomérulos se desarrolla FSGS. De modo típico, la nefropatía por enfermedad de Fabry surge en el tercer decenio de la vida en forma de proteinuria leve o moderada, a veces con hematuria microscópica o síndrome nefrótico. En el análisis de orina, bajo la luz polarizada se pueden detectar cuerpos grasos ovales y glóbulos glucolípidos birrefringentes (cruz de Malta). Se necesita la biopsia renal para el diagnóstico definitivo. Entre el cuarto o el quinto decenios de la vida el cuadro evoluciona y llega a insuficiencia renal. Se recomienda el tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina. La administración de galactosidasa alfa A obtenida por bioingeniería ha eliminado los depósitos endoteliales microvasculares de globotriaosilceramida de riñones, corazón y piel. En los pacientes con lesiones avanzadas, la enfermedad progresa no obstante el tratamiento enzimático. Las respuestas variables a este tratamiento son secundarias al desarrollo de anticuerpos neutralizantes o diferencias en la captación de la enzima. La sobrevida del injerto y el paciente después de un trasplante renal por enfermedad de Fabry son similares a las de otras causas de nefropatía terminal.

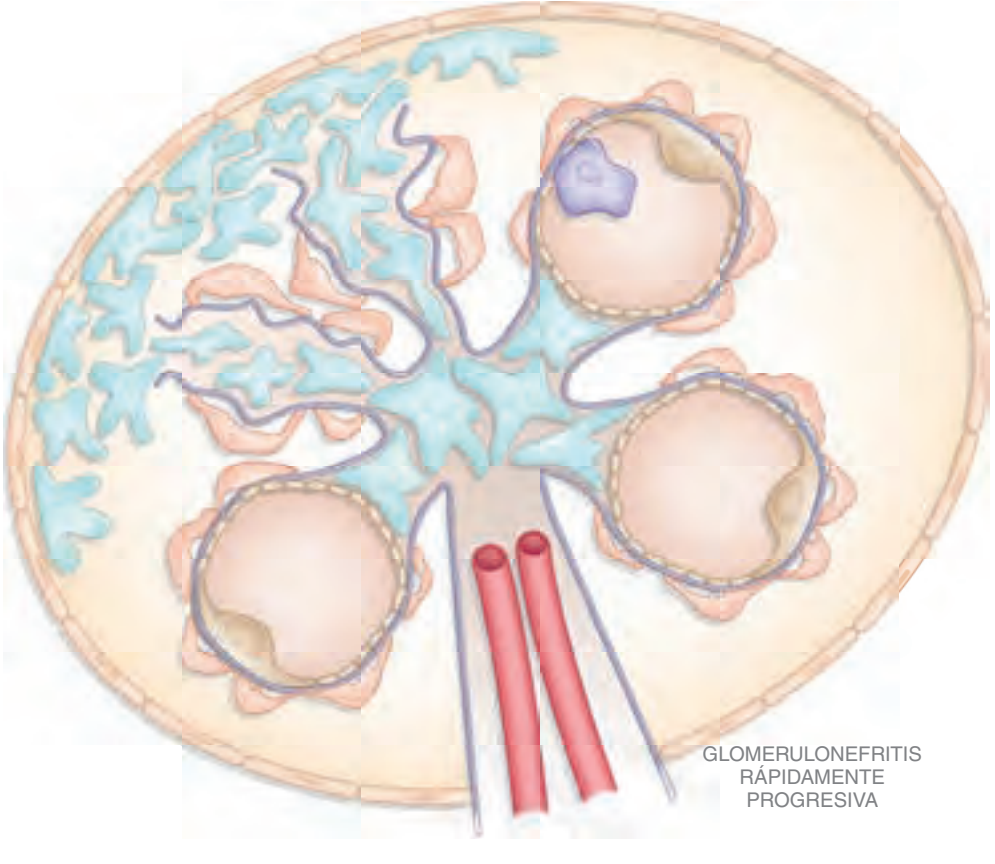
SÍNDROMES PULMONAR-RENAL

Algunas enfermedades se presentan con hemoptisis grave y glomerulonefritis acompañada de insuficiencia renal de grado diverso. Las causas usuales incluyen síndrome de Goodpasture, granulomatosis con poliangitis, poliangitis microscópica, vasculitis de Churg-Strauss y, en raras ocasiones, púrpura de Henoch-Schönlein o crioglobulinemia. Cada una de las enfermedades puede no incluir hemoptisis y se expone en detalle en "Síndromes nefríticos agudos" antes en este capítulo. **(Véase el esquema glomerular 7.)** La hemorragia pulmonar en esta situación es fatal y culmina en intubación de vías respiratorias. La insuficiencia renal aguda obliga a usar diálisis. Al inicio, el diagnóstico es difícil, porque se necesita tiempo para analizar la biopsia y practicar métodos serológicos. La plasmaféresis y el uso de metilprednisolona son medidas empíricas y temporales mientras no se cuente con los resultados de los estudios.

SÍNDROMES DE MEMBRANA BASAL

Todos los epitelios renales, incluidos los podocitos, están sobre membranas basales adosadas a la superficie planar por la imbricación de la colágena IV con lamininas, nidógeno y proteoglucanos sulfatados. Las anormalidades estructurales en la GBM que se acompañan de hematuria son el signo característico de algunas enfermedades familiares en que priva la expresión de los genes de colágena IV. La familia ampliada de la colágena IV contiene seis cadenas, expresadas en tejidos diferentes y en etapas distintas del desarrollo embrionario. En el inicio embriológico del ser humano, todas las membranas basales epiteliales están compuestas de protómeros trihelicoidales interconectados, en la colágena $\alpha1.\alpha1.\alpha2$(IV). Algunos tejidos especializados muestran cambios propios del desarrollo en que sustituyen los protómeros mencionados por la red de colágena $\alpha3.\alpha4.\alpha5$(IV); este cambio se presenta en los riñones (membrana basal de glomérulos y túbulos), pulmones, testículos, cóclea y ojos, en tanto que la red $\alpha5.\alpha5.\alpha6$(IV) se desarrolla en la piel, músculo liso, esófago y en la cápsula de Bowman en los riñones. Esta sustitución ocurre más bien porque la red o trama $\alpha3.\alpha4.\alpha5$(IV) es más resistente a las proteasas y asegura la longevidad estructural de tejidos insustituibles. Cuando las membranas basales son el sitio en que se manifiestan las glomerulopatías, producen proteinuria y hematuria moderada e insuficiencia renal progresiva.

Esquema glomerular 7



ENFERMEDAD ANTI-GBM

La enfermedad autoinmunitaria en la que hay ataque de los anticuerpos contra el dominio α3 NC1 de la colágena IV, produce una *enfermedad anti-GBM* que suele vincularse con RPGN y además (o en vez de ella) un síndrome pulmonar-renal llamado de *Goodpasture*. En el apartado de "Síndromes nefríticos agudos" antes en este capítulo, se expusieron los datos de esta enfermedad.

SÍNDROME DE ALPORT

De forma clásica, las personas con este síndrome muestran hematuria, adelgazamiento y dehiscencia de la membrana basal glomerular, proteinuria leve (<1 a 2 g/24 h) y glomerulosclerosis crónica que culmina en insuficiencia renal acompañada de sordera neurosensorial. En algunos enfermos se desarrolla lenticono de la cápsula anterior del cristalino, retinopatía con puntos y filamentos y en raras ocasiones retraso mental o leiomiomatosis. En promedio, 85% de las personas con este síndrome tienen una herencia ligada a X de las mutaciones de la cadena de colágena α5(IV) en el cromosoma Xq22-24. Las portadoras tienen penetrancia variable, con base en el tipo de mutación o el grado de mosaicismo creado por la inactivación del X. Se sabe que 15% de los enfermos tienen un cuadro recesivo autosómico de las cadenas α3(IV) o α4(IV) del cromosoma 2q35-37. En raras ocasiones, algunos grupos familiares tienen un mecanismo de herencia dominante autosómico, producto de mutaciones dominantes-negativas en las cadenas α3(IV) o α4(IV).

Los árboles familiares (pedigríes) ligados al cromosoma X con este síndrome muestran enorme variación en el índice y frecuencia del daño hístico que culmina en la insuficiencia de un órgano. Cerca de 70% de los pacientes exhibe la variedad juvenil con mutaciones sin sentido o con sentido erróneo, mutaciones con cambio de armazón o grandes supresiones y por lo general padecen insuficiencia renal y sordera sensitivoneural hacia los 30 años de edad. Los pacientes con la variedad de corte y empalme, saltos de exones o mutaciones con sentido erróneo de glicinas helicoidales alfa por lo general se deterioran después de los 30 años de edad (variedad del adulto) con sordera leve o tardía. La sordera avanzada precoz, el lenticono o la proteinuria sugieren un pronóstico más sombrío. Las mujeres con una genealogía ligada a X manifiestan sólo microhematuria, pero hasta 25% de portadores de sexo femenino exhibe manifestaciones renales más graves. La genealogía autosómica recesiva de esta enfermedad se acompaña de manifestaciones graves precoces tanto en varones como en mujeres con padres asintomáticos.

La valoración clínica comprende un examen ocular minucioso y pruebas auditivas. Sin embargo, la ausencia de síntomas extrarrenales no excluye el diagnóstico. Puesto que la colágena α5(IV) se expresa en la piel, algunos pacientes con síndrome de Alport ligado a X se diagnostican por medio de una biopsia de piel que revela la ausencia de la cadena α5(IV) de la colágena en el análisis de inmunofluorescencia. Los pacientes con mutaciones en α3(IV) o α4(IV) requieren una biopsia renal. Pueden usarse pruebas genéticas para el diagnóstico del síndrome de Alport y para demostrar el modo de herencia. En una etapa inicial de la enfermedad, los pacientes con síndrome de Alport casi siempre tienen membranas basales delgadas en la biopsia renal **(fig. 62e-19)** que se engruesa con el tiempo en múltiples láminas que rodean áreas que a menudo contienen gránulos de densidad variable, la llamada membrana basal dividida. En cualquier riñón con síndrome de Alport, existen áreas adelgazadas mezcladas con división de la GBM. Los túbulos se pierden, los glomérulos se cicatrizan y al final el riñón sucumbe a la fibrosis intersticial. Es preciso identificar y vigilar a todos los miembros afectados de una familia con síndrome de Alport ligado a X, incluidas las madres de los varones afectados. El tratamiento primario es el control de la hipertensión arterial y el empleo de inhibidores de la ACE para retrasar la evolución de la nefropatía. Los individuos que reciben un aloinjerto renal por lo general generan anticuerpos contra GBM dirigidos contra los epítopos de colágena que no existen en el riñón nativo, pero es poco común el síndrome de Goodpasture manifiesto y la sobrevida del injerto es satisfactoria.

ENFERMEDAD POR ADELGAZAMIENTO DE LA MEMBRANA BASAL

La enfermedad por adelgazamiento de la membrana basal (TBMD, *thin basement membrane disease*) se caracteriza por hematuria persistente o recurrente y no suele acompañarse de proteinuria, hipertensión, hipofunción renal ni enfermedad extrarrenal. No todos los casos son familiares (quizá por un efecto colonizador) pero por lo general se manifiesta durante la infancia en varios miembros de la familia y también se le conoce como *hematuria familiar benigna*. Algunos casos de TBMD poseen defectos genéticos en la colágena tipo IV pero, a diferencia del síndrome de Alport, se comporta como enfermedad autosómica dominante que en cerca de 40% de las familias segrega con los *loci COL(IV)* α*3/COL(IV)* α*4*. Las mutaciones en estos *loci* tienen como resultado un espectro patológico que varía desde TBMD hasta síndrome de Alport autosómico dominante o recesivo. La GBM exhibe adelgazamiento difuso para la edad del paciente en una biopsia por lo demás normal **(fig. 62e-19)**. La evolución en la mayoría de los pacientes es benigna.

SÍNDROME ONICORROTULIANO

Las personas con este síndrome presentan osteofitos ilíacos en la pelvis y displasia de la porción dorsal de las extremidades, que abarcan rótulas, codos y uñas, y se vincula en forma variable con hipoacusia neurosensorial, glaucoma y anormalidades de la membrana basal glomerular y los podocitos, todo lo cual ocasiona hematuria, proteinuria y FSGS. El síndrome se hereda por mecanismos dominantes autosómicos, con haploinsuficiencia del homeodominio *LIM* del factor de transcripción LMX1B; los árboles genealógicos muestran enorme variabilidad en la penetrancia de todos los componentes de la enfermedad. El LMX1B regula la expresión de genes que codifican las cadenas α3 y α4 de la colágena IV, de la colágena intersticial de tipo III, de la podocina y de CD2AP, con lo cual intervienen en la formación de dehiscencias en las membranas que conectan a los podocitos. Las mutaciones en la región del dominio LIM de *LMX1B* se vinculan con una glomerulopatía, e incluso en 30% de los enfermos surge insuficiencia renal. La proteinuria y la hematuria aisladas se identifican en cualquier momento de la vida, aunque por lo regular surgen en el tercer decenio y, no se sabe por qué, son mucho más comunes en mujeres. En la biopsia renal se identifica un daño lúcido en la lámina densa de la GBM, incremento en las fibrillas de colágena III en los capilares glomerulares y en el mesangio, y lesión de la membrana con poros dehiscentes, con lo cual surge proteinuria intensa muy similar a la que se produce en el síndrome nefrótico congénito. Los individuos con insuficiencia renal evolucionan de modo satisfactorio con el trasplante renal.

SÍNDROMES GLOMERULOVASCULARES

Diversas enfermedades causan el clásico daño vascular de los capilares glomerulares. Muchas de ellas también dañan vasos sanguíneos en cualquier otro sitio del cuerpo. El grupo de enfermedades que se expondrán ocasionan vasculitis, lesión del endotelio renal, trombosis, isquemia y oclusiones provenientes de lípidos (o los últimos cuadros en conjunto).

NEFROPATÍA ATEROSCLERÓTICA

El envejecimiento en los países desarrollados suele acompañarse de la oclusión de vasos coronarios y otros de la circulación general. Las causas incluyen obesidad, resistencia a la insulina, tabaquismo, hipertensión, dietas con abundantes lípidos que se depositan en arterias y arteriolas, que generan inflamación y fibrosis local de vasos pequeños. Si la arteria renal se afecta y daña la microcirculación glomerular, ocasiona *nefroesclerosis crónica*. Las personas con filtración glomerular <60 mL/min tienen un número mayor de problemas cardiovasculares agudos y hospitalizaciones que los que tienen mayores índices de filtración. Algunas enfermedades agresivas de los lípidos aceleran el proceso, pero la mayor parte de las veces la progresión aterosclerótica hasta llegar a la nefroesclerosis crónica, se acompaña de hipertensión de difícil control. En promedio, 10% de los glomérulos muestran normalmente esclerosis a los 40 años, cifra que aumenta a 20% a los 60 años y a 30%, a los 80 años. Los polimorfismos de la *apolipoproteína E* alteran los perfiles de lípidos séricos en los seres humanos; el alelo E4 se acompaña de incrementos en la concentración de colesterol sérico y tiene una relación más íntima con perfiles aterógenos en individuos con insuficiencia renal. Las mutaciones en los alelos E2, en particular en individuos japoneses, producen una alteración renal específica llamada *glomerulopatía por lipoproteínas*, que depende de trombos de lipoproteínas glomerulares y de dilatación capilar.

NEFROESCLEROSIS HIPERTENSIVA

La hipertensión no controlada origina daño renal permanente en cerca de 6% de las personas hipertensas. Se sabe que incluso 27% de los individuos con nefropatía terminal tienen hipertensión como causa primaria. No se ha detectado una correlación neta entre la gravedad o la duración de la hipertensión y el riesgo de daño de órgano terminal, pero la *nefroesclerosis hipertensiva* muestra una frecuencia cinco veces mayor en estadounidenses de raza negra que en caucásicos. Los alelos peligrosos vinculados con *APOL1*, un gen funcional para la apolipoproteína L1 expresado en los podocitos, explican en gran parte el mayor número de pacientes con nefropatía terminal entre los individuos de raza negra. Entre los factores de

riesgo coexistentes para que el problema evolucione hasta la nefropatía terminal están edad, sexo, raza, tabaquismo, hipercolesterolemia, duración de la hipertensión, peso natal bajo y daño renal preexistente. Las biopsias renales de sujetos con hipertensión, microhematuria y proteinuria moderada muestran arteriolosclerosis, nefroesclerosis crónica y necrosis intersticial, en ausencia de depósitos inmunitarios (fig. 62e-21). En la actualidad, con base en datos de anamnesis y exploración física cuidadosas, análisis de orina y algunos métodos serológicos, se puede deducir el diagnóstico de nefroesclerosis crónica sin realizar biopsia. Combatir la hipertensión es la mejor forma de evitar la insuficiencia renal progresiva; casi todas las guías recomiendan disminuir la presión arterial a cifras por debajo de 130/80 mmHg si existe ya diabetes o nefropatía. En el caso de enfermedad renal, en muchos de los pacientes se inicia el tratamiento con dos fármacos, en forma clásica un diurético tiazídico y un inhibidor de la ACE, aunque en muchos casos se necesitan tres medicamentos. Hay pruebas de peso obtenidas de estadounidenses de raza negra con nefroesclerosis hipertensiva de que el tratamiento con un inhibidor de la ACE puede hacer más lento el deterioro de la función renal, independientemente de la presión arterial. Los sujetos con niveles menores de hipertensión por lo general reciben al principio un diurético tiazídico o un inhibidor de la ACE solo. La aceleración maligna de la hipertensión complica la evolución de la nefroesclerosis crónica, particularmente en el marco de la esclerodermia (fig. 62e-24) o del consumo de cocaína. El estrés hemodinámico de la hipertensión maligna causa necrosis fibrinoide de vasos pequeños, microangiopatía trombótica, datos de análisis de orina dentro del rango nefrítico e insuficiencia renal aguda. Cuando existe insuficiencia renal, dolor retroesternal o papiledema, la enfermedad se trata como si fuera una urgencia hipertensiva. La disminución moderada de la presión arterial suele generar una reducción inmediata de la filtración renal glomerular que mejora conforme disminuye el daño vascular y se restaura la autorregulación del tono de los vasos sanguíneos.

ÉMBOLOS DE COLESTEROL

Las personas que envejecen y que tienen complicaciones clínicas de aterosclerosis, muestran paso de cristales de colesterol a la circulación, en forma espontánea o más a menudo, después de una intervención endovascular con manipulación de la aorta o por el uso de anticoagulantes. Los émbolos espontáneos pueden desprenderse en forma inmediata o hacerlo en la modalidad subaguda, prácticamente sin generar manifestaciones. Los émbolos irregulares atrapados en la microcirculación ocasionan daño isquémico que induce una reacción inflamatoria. Según el sitio en que están las placas ateroscleróticas de las que se liberan estos fragmentos de colesterol, es posible que surjan ataques isquémicos transitorios cerebrales; livedo reticular en extremidades inferiores; placas de Hollenhorst en la retina con disminución del campo visual; necrosis de dedos de los pies y lesión aguda de capilares glomerulares que culmina en la *glomeruloesclerosis focal* que a veces propicia hematuria, proteinuria mínima y pérdida de la función renal, todo lo cual evoluciona en forma típica en el curso de unos años. Algunos pacientes tienen fiebre, eosinofilia o eosinofiluria. La biopsia de piel del área afectada puede orientar en el diagnóstico. La fijación hística disuelve el colesterol y por ello el médico de forma típica identifica sólo hendiduras biconvexas residuales en los vasos (fig. 62e-22). No existe tratamiento para revertir las oclusiones embólicas y no son útiles los corticosteroides. Como medida preventiva se recomienda controlar la presión arterial y los lípidos y dejar de fumar.

ENFERMEDAD DREPANOCÍTICA

Las personas con hemoglobina SA por lo general son asintomáticas, pero poco a poco presentan hipostenuria por el infarto subclínico de la médula renal y así quedan predispuestas a la hipovolemia; hay una prevalencia inesperadamente alta de rasgo depranocítico en los pacientes bajo diálisis que son estadounidenses de raza negra. Los sujetos con la drepanocitosis SS homocigota terminan por mostrar enfermedad vasooclusiva crónica en muchos órganos. Los polímeros de la hemoglobina SS desoxigenada deforman a los eritrocitos; éstos se adosan a los endotelios y obstruyen vasos pequeños y así surgen con el tiempo crisis drepanocíticas frecuentes, variables y dolorosas. Las oclusiones de vasos renales originan hipertensión glomerular, FSGS, nefritis intersticial e infarto renal, que causan hipostenuria y hematuria microscópica e incluso macroscópica; algunos individuos también inicialmente presentan MPGN. Es probable que la función renal se sobrestime por el incremento en la secreción tubular de creatinina que se ve en muchos pacientes con células depranocíticas SS. Entre el segundo o el tercer decenios de la vida, la vasooclusión persistente de los riñones ocasiona diversos grados de insuficiencia renal y la culminación en diálisis de algunos pacientes. El tratamiento se orienta a disminuir la frecuencia de las crisis dolorosas y administrar inhibidores de la ACE, con la esperanza de retrasar el deterioro progresivo de la función renal. Se han hecho trasplantes en enfermos con drepanocitosis y la sobrevida del riñón injertado es similar a la observada en estadounidenses de raza negra que reciben órganos en trasplante, por otras causas.

MICROANGIOPATÍAS TROMBÓTICAS

La *púrpura trombocitopénica trombótica* (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*) y el *síndrome hemolítico-urémico* (HUS, *hemolytic-uremic syndrome*) forman parte de una gama de microangiopatías trombóticas. Las dos enfermedades comparten los signos generales de la púrpura trombocitopénica idiopática, como anemia hemolítica, fiebre, insuficiencia renal y alteraciones del sistema nervioso. Cuando los pacientes presentan manifestaciones más constantes de lesión renal, tiende a calificar su problema como HUS. En adultos con enfermedad neurológica, se considera que se trata de TTP. También en ellos se advierte a menudo una mezcla de las dos entidades y es la razón por la cual han sido llamadas TTP/HUS. Al estudiar el tejido renal se advierten signos de *endoteliosis capilar glomerular* que se acompaña de trombos de plaquetas, daño de la pared capilar y formación de fibrina en el interior de los glomérulos y en zonas adjuntas (fig. 62e-23). Los signos histológicos son semejantes a los que se identifican en la preeclampsia/HELLP (síndrome de hemólisis, incremento de enzimas hepáticas y trombocitopenia [*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*]), hipertensión maligna y síndrome antifosfolípido. También se observa TTP/HUS en el embarazo, con el empleo de anticonceptivos orales o quinina; en individuos en quienes se ha trasplantado un riñón y que reciben OKT3 para contrarrestar el rechazo; en personas que reciben ciclosporina y tacrolimús, que son inhibidores de calcineurina o entre quienes reciben los antiplaquetarios ticlopidina y clopidogrel o después de una infección por virus de inmunodeficiencia humana.

No hay consenso respecto al grado en que comparten una vía fisiopatológica final, pero se han identificado de forma general dos grupos de pacientes: HUS en niños, que origina diarrea enterohemorrágica y TTP-HUS en los adultos. La forma que afecta a los niños es causada por la toxina liberada por *Escherichia coli* O157:H7 y a veces por *Shigella dysenteriae.* La toxina de Shiga lesiona directamente el endotelio, los enterocitos y las células renales y causa su apoptosis, aglutinación plaquetaria y hemólisis intravascular al unirse a los receptores glucolípidos (Gb3). Estos últimos abundan más en el endotelio de niños, en comparación con lo observado en adultos. La toxina de Shiga también inhibe la producción endotelial de ADAMTS13. En los casos de tipo familiar de la forma de TTP/HUS del adulto se advierte una deficiencia genética de la metaloproteasa (ADAMTS13) que separa o desdobla los grandes multímeros del factor de Von Willebrand. La ausencia de esta metaloproteasa hace que los grandes multímeros aglutinen las plaquetas y surja hemólisis intravascular. En algunos casos esporádicos de TTP/HUS del adulto se detecta un anticuerpo contra la metaloproteasa, pero no en todos; muchos enfermos también tienen anticuerpos contra el receptor de tromboespondina en algunas células endoteliales, en particular en vasos pequeños o mayores concentraciones del inhibidor del activador de plasminógeno 1 (PAI-1, *plasminogen-activator inhibitor 1*). Algunos niños con deficiencia de las proteínas del complemento expresan HUS atípica (aHUS), que se corrige con un trasplante de hígado. El tratamiento de TTP/HUS del adulto es la plasmaféresis diaria que puede salvar la vida. Este método se utiliza hasta que aumenta el número de plaquetas, pero en individuos que muestran recidiva a veces se necesita continuar su práctica mucho después de que mejoró la cantidad de plaquetas y en algunos pacientes resistentes puede ser útil la plasmaféresis dos veces al día. Muchos sujetos mejoran con dos semanas de plasmaféresis diaria. TTP/HUS suele tener un origen autoinmunitario, pero en personas que reinciden, a veces se puede realizar esplenectomía, usar corticosteroides, inmunodepresores o el anticuerpo contra CD20. Es mejor no administrar antibióticos a los niños con HUS causada por diarrea infecciosa porque estos fármacos, según expertos, aceleran la liberación de la toxina y porque la diarrea desaparece por sí sola. Al parecer en los niños con HUS posdiarreica ninguna acción es mejor que el tratamiento paliativo.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO (CAP. 379)

GENERALIDADES

SÍNDROMES POR ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Diversas enfermedades infecciosas lesionan los capilares glomerulares como parte de una reacción generalizada que origina una respuesta inmunitaria o por infección directa del tejido re-

nal. Las manifestaciones de la respuesta inmunitaria se circunscriben a los glomérulos en forma de depósitos inmunitarios que dañan el riñón y producen proteinuria y hematuria moderadas. Algunas de las enfermedades infecciosas son las causas más frecuentes de glomerulonefritis en muchas partes del mundo.

Glomerulonefritis posestreptocócica Este tipo de glomerulonefritis es una de las complicaciones clásicas de la infección por estreptococos. La información sobre esta enfermedad también es parte de la sección de los síndromes nefríticos agudos en este capítulo.

Endocarditis bacteriana subaguda La lesión renal por una bacteriemia persistente, en ausencia de un cuerpo extraño continuo, sea cual sea su causa, es tratada sobre bases presuncionales, como si la persona tuviera endocarditis. Los datos sobre esta enfermedad se incluyen en los "Síndromes nefríticos agudos" en párrafos anteriores de este capítulo.

Virus de inmunodeficiencia humana La nefropatía es una complicación importante del sida. El riesgo de padecer nefropatía terminal es mucho mayor entre los estadounidenses de raza negra con el VIH que en los caucásicos con esta misma infección. Cerca de 50% de los pacientes con el VIH y trastornos renales exhibe nefropatía asociada al virus de inmunodeficiencia humana (HIVAN, *HIV-associated nephropathy*) en la biopsia. La lesión en la HIVAN es FSGS y revela de forma característica una glomerulopatía colapsada **(fig. 62e-3)** con edema de las células epiteliales viscerales, dilatación microquística de los túbulos renales e inclusión tubuloreticular. Las células epiteliales renales expresan virus VIH multiplicándose, pero las respuestas inmunitarias del hospedador también contribuyen a la patogenia. Se ha observado también MPGN y DPGN, pero principalmente entre los caucásicos y pacientes con hepatitis B o C. De manera similar, se han observado otras lesiones renales como DPGN, nefropatía por IgA y MCD. Algunas veces es necesario examinar una biopsia renal para distinguir entre estas lesiones.

Los pacientes con VIH y FSGS manifiestan proteinuria e hipoalbuminemia de espectro nefrótico, pero a diferencia de los pacientes con otras causas de síndrome nefrótico, no suelen padecer hipertensión, edema o hiperlipidemia. La ecografía renal revela riñones grandes y ecógenos aunque la función renal se deteriora con rapidez en muchos pacientes. El tratamiento con inhibidores del sistema renina-angiotensina reduce la proteinuria. El tratamiento con antirretrovirales beneficia tanto al paciente como al riñón y prolonga la sobrevida de los pacientes con sida y nefropatías crónica (CHD, *chronic kidney disease*) o terminal. En los pacientes con el VIH que aún no reciben tratamiento, la presencia de HIVAN es indicación para empezar. Después de la introducción de los antirretrovirales, la sobrevida de los pacientes con VIH y diálisis se prolongó de manera considerable, alcanzando la de los pacientes sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal. Los trasplantes de riñón en los pacientes con el VIH sin una carga viral detectable o antecedente de infecciones oportunistas tienen una sobrevida más prolongada con diálisis. Después del trasplante, la sobrevida del paciente y el injerto es similar a la de la población general que recibe trasplantes no obstante los rechazos frecuentes.

Hepatitis B y C Los pacientes con esta infección exhiben hematuria microscópica, proteinuria de categoría no nefrótica o nefrótica e hipertensión. Existe una relación estrecha entre la hepatitis B y la poliarteritis y vasculitis nudosas, que se manifiestan en los primeros seis meses después de la infección. Algunas manifestaciones renales son aneurismas de la arteria renal, infartos renales y cicatrices isquémicas. Como otra posibilidad, el estado de portador de hepatitis B puede originar MGN, que es más frecuente en niños que en adultos, o MPGN que es más común en adultos que en niños. La histología renal es prácticamente idéntica a la de la MGN idiopática o a la de la MPGN de tipo I. En los depósitos renales se encuentran antígenos virales. No se cuenta con guías adecuadas sobre el tratamiento, pero en algunos estudios pequeños se han utilizado, con buenos resultados, interferón alfa y lamivudina. Los niños tienen un pronóstico satisfactorio y 60 a 65% de ellos presentan remisión espontánea en término de cuatro años. A diferencia de esto, 30% de los adultos muestran disfunción renal y 10% insuficiencia renal cinco años después del diagnóstico.

Hasta 30% de las personas con la hepatitis C crónica muestran algunas manifestaciones renales. Los síntomas iniciales comprenden crioglobulinemia y síndrome nefrótico, hematuria microscópica, irregularidades en las pruebas de función hepática, menores concentraciones de C_3, anticuerpos contra virus de hepatitis C (HCV, *hepatitis C virus*) y RNA viral en la sangre. Las lesiones renales más observadas en orden decreciente de frecuencia son *glomerulonefritis crioglobulinémica*, *MGN* y *MPGN de tipo I*. El tratamiento con interferón pegilado y ribavirina reduce la carga viral.

Otros virus En ocasiones, otras infecciones virales se acompañan de lesiones glomerulares, aunque no se ha definido su causa y efecto. Estas infecciones y las lesiones glomerulares respectivas incluyen: los virus citomegálicos que producen MPGN; gripe (influenza) y enfermedad anti-GBM; glomerulonefritis proliferativa endocapilar vinculada con sarampión, en que se detecta virus del sarampión en las asas capilares y el mesangio; parvovirus que causa glomerulonefritis proliferativa o mesangioproliferativa leve; parotiditis y glomerulonefritis mesangioproliferativa; virus de Epstein-Barr que produce MPGN, nefritis proliferativa difusa o nefropatía por IgA; dengue hemorrágico que origina glomerulonefritis proliferativa endocapilar y el virus Coxsackie que produce *glomerulonefritis focal* o glomerulonefritis proliferativa difusa.

Sífilis La sífilis secundaria, con eritema y síntomas generales, se desarrolla semanas o meses después de que lo hizo por primera vez el chancro y a veces el síntoma inicial es de un síndrome nefrótico por MGN causado por depósitos inmunitarios subepiteliales que contienen antígenos de treponema. Otras lesiones se han referido también rara vez, incluida la nefritis sifilítica intersticial. El diagnóstico se confirma por pruebas no treponémicas o treponémicas para identificar *Treponema pallidum*. Las lesiones renales mejoran con la administración de penicilina u otro fármaco si la persona es alérgica a ella. Parte importante del tratamiento es la práctica de más estudios para identificar otras enfermedades de transmisión sexual.

Lepra A pesar de programas intensivos de erradicación se sabe que cada año a nivel mundial surgen unos 400 000 casos nuevos de lepra. El diagnóstico se corrobora mejor en personas con múltiples lesiones de la piel, que se acompaña de deficiencias sensitivas en zonas afectadas, usando frotis de material cutáneo en que se identifican infección paucibacilar o multibacilar (criterios de la OMS). La lepra es causada por infección por *Mycobacterium leprae* y se clasifica según los criterios de Ridley-Jopling en varios tipos: tuberculoide, tuberculoide dimorfa o bipolar, dimorfa o bipolar intermedia o lepromatosa dimorfa y lepromatosa. En la lepra, el daño renal depende de la cantidad de bacilos dentro del organismo y el riñón es uno de los órganos efectores durante la colonización esplácnica. En algunas series, todos los casos limítrofes con lepra lepromatosa y tipos lepromatosos tienen algunas formas de afectación renal, incluidos FSGS, glomerulonefritis mesangial proliferativa o amiloidosis renal; son menos frecuentes las lesiones renales de DPGN o MPGN. El tratamiento de la infección puede erradicar la nefropatía.

Paludismo Cada año a nivel mundial se identifican de 300 a 500 millones de casos de paludismo y a menudo hay afección renal. La glomerulonefritis proviene de complejos inmunitarios que contienen antígenos palúdicos implantados en el glomérulo. En el paludismo por *P. falciparum*, la proteinuria leve proviene de depósitos subendoteliales o mesangiales y glomerulonefritis mesangioproliferativa que suele mostrar resolución con el tratamiento. En el paludismo causado por *P. malariae* hay mayor afección de los niños y es más grave la afección del riñón. La proteinuria y la hematuria microscópica transitorias pueden mostrar resolución con el tratamiento de la infección. A pesar de ello, se conoce el síndrome nefrótico resistente que evoluciona hasta llegar a la insuficiencia renal en un lapso de tres a cinco años, ya que menos de 50% de los pacientes mejoran con la corticoterapia. Los sujetos afectados con el síndrome nefrótico muestran engrosamiento de las paredes capilares glomerulares, con depósitos subendoteliales de IgG, IgM y C_3, que se presentan junto con una lesión membranoproliferativa escasa. En forma típica, los raros casos de glomerulonefritis mesangioproliferativa con la infección por *P. vivax* y *P. ovale* siguen una evolución benigna.

Esquistosomosis Esta parasitosis afecta a más de 300 millones de personas a nivel mundial y ataca de manera predominante a las vías urinarias y el tubo digestivo. La afección glomerular varía con la cepa específica del esquistosoma; *Schistosoma mansoni* más a menudo causa enfermedad clínica renal y las lesiones glomerulares se clasifican en cuatro tipos: clase I, de tipo *mesangioproliferativo;* clase II, la *proliferativa extracapilar;* clase III, la *membranoproliferativa;* clase IV, *segmentaria focal* y las lesiones de clase V presentan *amiloidosis*. Las clases I y II por lo general muestran remisión cuando se trata la infección, pero las lesiones de clases III y IV se acompañan de depósitos inmunitarios de IgA y evolucionan a pesar del tratamiento antiparasitario, inmunosupresor o de ambos tipos.

Otros parásitos En ocasiones las infecciones por toxoplasma afectan los riñones. En estos casos, los síntomas iniciales incluyen el síndrome nefrótico y la imagen histológica es de MPGN. Se sabe que 50% de las personas

con leishmaniosis tendrán proteinuria mínima o moderada y hematuria microscópica, aunque raras veces presentan disfunción renal. En la biopsia se han identificado DPGN aguda, MGN y glomerulonefritis mesangioproliferativa. Las filariosis y las triquinosis son efecto de nematodos y se relacionan algunas veces con daño glomerular, que incluye proteinemia, hematuria y lesiones histológicas diversas que muestran resolución una vez que se erradica la infección de manera típica.

339 Enfermedad renal poliquística y otros trastornos hereditarios del crecimiento y desarrollo tubulares

Jing Zhou, Martin R. Pollak

Las enfermedades renales poliquísticas son un grupo de trastornos con rasgos genéticos heterogéneos y una causa principal de insuficiencia renal. La forma autosómica dominante de la enfermedad renal poliquística (ADPKD, *autosomal dominant form of polycystic kidney disease*) es la enfermedad monogénica que con más frecuencia pone en peligro la vida y afecta a 12 millones de personas en todo el mundo. La forma autosómica recesiva de la enfermedad renal poliquística (ARPKD, *autosomal recessive polycystic kidney disease*) es más rara, pero afecta a la población pediátrica. Los quistes renales a menudo se encuentran en una amplia variedad de enfermedades sindromáticas. Estudios recientes muestran que tal vez haya defectos en la estructura o función de los cilios primarios detrás de este grupo de enfermedades genéticas que en conjunto se denominan *ciliopatías* (cuadro 339-1).

ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA DOMINANTE

Etiología y patogenia (fig. 339-1) La ADPKD se caracteriza por la formación progresiva de quistes recubiertos por epitelio en el riñón. Aunque los quistes sólo ocurren en 5% de los túbulos del riñón, el crecimiento de estos quistes al final conduce a la pérdida de los tejidos normales circundantes y pérdida de la función renal. Los defectos celulares en la ADPKD, que se conocen desde hace mucho tiempo, son el aumento de la proliferación celular y la secreción de líquido, decremento de la diferenciación celular y matriz extracelular anormal. La ADPKD se produce por mutaciones en *PKD1* y *PKD2*, que codifican la policistina-1 (PC1) y la policistina-2 (PC2), respectivamente. La PC1 es una proteína grande con 11 pasos transmembranarios que funciona como un receptor acoplado con proteína G. La PC2 es una proteína con seis pasos transmembranarios permeable al calcio que, por su estructura, pertenece a la familia del conducto catiónico de proteína receptora transitoria (TRP, *transient receptor protein*). PC1 y PC2 tienen una expresión amplia en casi todos los tejidos y órganos. La expresión de PC1 es alta durante el desarrollo y baja en el adulto, en tanto que la expresión de PC2 es relativamente constante. PC1 y PC2 se encuentran en el cilio primario, una estructura piliforme presente en la membrana apical de una célula, además de las membranas celulares y las uniones intercelulares de las células epiteliales tubulares. Los defectos en los cilios primarios tienen que ver con una amplia variedad de enfermedades humanas, en conjunto llamadas ciliopatías. El fenotipo más frecuente compartido por muchas ciliopatías es el de quistes renales. PC1 y PC2 se unen entre sí mediante sus colas C terminales respectivas para formar un complejo receptor-conducto y regular la función una de la otra. El complejo proteínico PC1/2 sirve como mecanorreceptor o sensor químico y regula la señalización del calcio y la proteína G. El complejo proteínico PC1/2 también puede regular de manera directa varias funciones celulares, incluso el ciclo celular, el citoesquelético de actina, la polaridad celular planar (PCP) y la migración celular. Este complejo proteínico también participa en la regulación de varias vías de señalización, incluida Wnt, el blanco de rapamicina en los mamíferos (mTOR, *mammalian target of rapamycin*), STAT3, cMET, fosfoinositida 3-cinasa (PI3K)/AKT, receptor

CUADRO 339-1 Enfermedades hereditarias a menudo relacionadas con un fenotípico quístico

Enfermedad	Modo de herencia	Anormalidades renales	Otras características clínicas	Genes
Enfermedad renal poliquística autosómica dominante	AD	Quistes corticales y medulares	Hígado, quistes pancreáticos, hipertensión, hemorragia subaracnoidea	*PKD1, PKD2*
Enfermedad renal poliquística autosómica recesiva	AR	Quistes en túbulo distal y colector	Oligohidramnios si es grave, hipertensión, colangitis ascendente, fibrosis hepática	*PKHD1*
Riñón con médula quística	AD	Riñones pequeños y fibróticos, quistes medulares	En adultos, gota	*MCKD1, MCKD2/UMOD*
Nefronoftisis	AR	Riñones pequeños fibróticos, quistes medulares	Retraso del crecimiento, anemia (pérdida visual, fibrosis hepática, ataxia cerebelosa si se relaciona con otro síndrome)	*NPHP1-4, IQCB1, CEP290, GLIS2, RPGRIP1L, NEK8, SDCCAG8, TMEM67, TTC21B*
Síndrome de Senior-Løken	AR	Quistes renales	Nefronoftisis juvenil, amaurosis de Leber	*NPHP1-6, SDCCAG8*
Amaurosis congénita de Leber	AR	Quistes renales	Daño visual en el primer año de vida, retinopatía pigmentaria	*GUCY2D, RPE65, LCA3-14 (incluido LCA10, CEP290)*
Síndrome de Meckel-Guber	AR	Quistes corticales y medulares	Anomalías del SNC, polidactilia, defectos cardiacos congénitos	*MKS1, TMEM216, TMRM67, CEP290, RPGRIP1L, CC2D2A, B9D1, B9D2, NPH3*
Síndrome de Bardet-Biedl	AR	Quistes renales	Obesidad, polidactilia, retinitis pigmentosa, anosmia, defectos cardiacos congénitos, retraso mental	*BBS1, 2, ARL6, BBS4,5, MKKS, BBS7, TTC8, BBS9, 10, TRIM32, BBS12, MKS1, CEP290, C2ORF86,* modificadores *MKS1, MKS3, CCDC288*
Síndrome oral-facial-digital tipo 1	AR	Quistes renales	Anomalías de la cavidad oral, cara y dedos; anomalías del SNC, nefropatía quística, ligado a X con letalidad masculina, discinesia ciliar primaria	*OFD1*
Displasia craneoectodérmica (síndrome de Sensenbrenner)	AR	Quistes renales	Displasia esquelética, deformidades torácicas, polidactilia, quistes renales, retinitis pigmentosa	*IFT80*
Esclerosis tuberosa	AD	Quistes renales	Angiomiolipomas, carcinoma de células renales, angiofibromas faciales, hamartomas del SNC	*TSC1, TSC2*
Enfermedad de Von Hippel-Lindau	AD	Quistes renales	Carcinoma de células renales, hemangioblastomas del SNC, feocromocitomas	*VHL*

Abreviaturas: AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; SNC, sistema nervioso central.

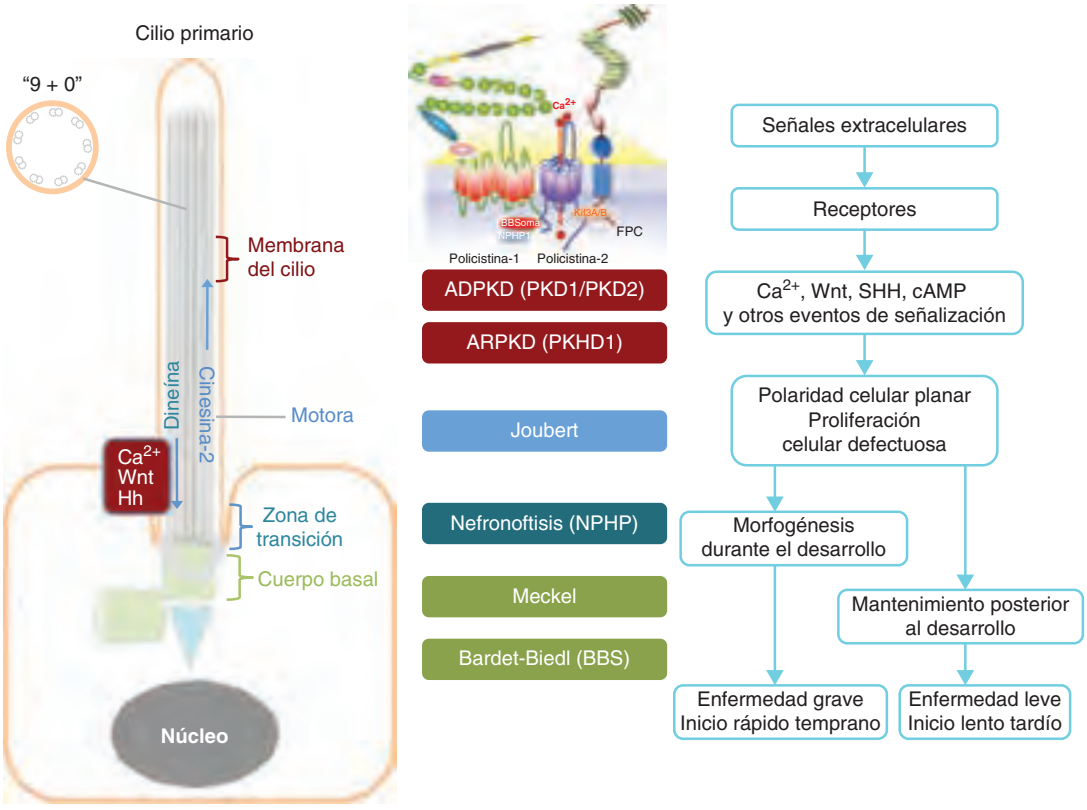


FIGURA 339-1. Esquema del cilio primario y proteínas de la enfermedad renal quística. ***Izquierda.*** Esquema del cilio primario. Los cilios primarios comparten una organización "9 + 0" de parejas de microtúbulos. Las proteínas se transportan al cilio mediante la proteína motora cinesina 2 y se transporta fuera del cilio mediante la dineína. El cilio se conecta con el cuerpo basal mediante la zona de transición. ***Intermedia.*** Topología de las proteínas de la enfermedad renal poliquística autosómica dominante (ADPKD) y la enfermedad renal poliquística autosómica recesiva (ARPKD) policistina-1, policistina-2 y fibrocistina/poliductina (FPC). PC1 también interactúa con otras proteínas, como los componentes del BBSoma y NPHP1. PC2 y FPC interactúan con la cinesina 2 (KIF 3A/B). Localización de las proteínas de la enfermedad en el cilio, la zona de transición y el cuerpo basal se muestran con códigos de color. ***Derecha.*** Posibles mecanismos de la enfermedad debida a eventos de señalización mediados por cilios.

acoplado con proteína G (GPCR) y el receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR, *epidermal growth factor receptor*), además de la localización y actividad de conductancia transmembranaria de fibrosis quística (CFTR, *cystic fibrosis transmembrane conductance*). Una hipótesis es que la pérdida de la función ciliar de PC1 y PC2 reduce la señalización de calcio e induce un aumento subsecuente en la actividad de la adenilil ciclasa y un descenso en la actividad de la fosfodiesterasa, que a su vez, aumenta el AMP cíclico (cAMP) celular. El incremento del cAMP favorece la actividad de la proteína cinasa A, entre otros efectores, y a su vez estimula el crecimiento quístico porque estimula la proliferación y secreción de líquido en las células que recubren el quiste a través de los conductos de cloro y acuaporina en los riñones con ADPKD.

Consideraciones genéticas La ADPKD se hereda como rasgo autosómico dominante con penetrancia completa, pero expresividad variable. Esta enfermedad afecta a todos los grupos étnicos en todo el mundo, con una prevalencia calculada de 1:1 000 a 1:400. Sólo en la mitad de los pacientes con ADPKD se diagnostica la enfermedad en vida. La ADPKD tiene características genéticas heterogéneas. El primer gen de la enfermedad (*PKD1*) se localizó en la región del gen de la globina α en el cromosoma 16p13 en 1985, y el *locus* de un segundo gen (*PKD2*) se localizó en el cromosoma 4q21-q23 en 1993. Las mutaciones en *PKD1* y *PKD2* son la causa de alrededor de 85% y cerca de 15% de los casos de ADPKD, respectivamente. Sin embargo, es probable que los pacientes con mutaciones *PKD2* representen más de 15% porque tienden a tener una enfermedad más leve y, por tanto, pueden quedar sin diagnóstico. La letalidad embrionaria de los ratones con eliminación *Pkd1* y *Pkd2* sugiere que la homocigosidad en los seres humanos puede ser letal, por lo que no se reconoce.

PKD1 está formado por 46 exones que ocupan cerca de 52 kb de DNA genómico. Produce un trascrito de alrededor de 14 kb que codifica PC1, una proteína de unos 4 300 aminoácidos. Una característica del gen *PKD1* es que los tres cuartos 5′ de *PKD1* se duplicó en seis sitios más del cromosoma 16p, y muchos de ellos producen trascritos de mRNA, lo que representa una dificultad mayor para el análisis genético de la región duplicada. *PKD2* es un gen con una sola copia que tiene 15 exones y produce un trascrito de mRNA de unos 5.3 kb que codifica PC2, una proteína de 968 aminoácidos. Se sugirió la presencia de más genes para ADPKD con base en varias familias que no tenían relación con los genes *PKD1* o *PKD2*. Sin embargo, análisis cuidadosos descartaron la existencia de un tercer gen de ADPKD.

En los pacientes con ADPKD, todas las células portan un alelo mutante en la línea germinal de *PKD1* o *PKD2*. Sin embargo, sólo se desarrollan quistes en una pequeña fracción de las nefronas. Se cree que los quistes se originan por el crecimiento clonal de células individuales que recibieron una mutación somática de "segundo golpe" en el alelo "normal" del gen *PKD1* o *PKD2*. Cada vez hay más datos de modelos en ratones que demuestran que una pérdida parcial de la función del segundo alelo de *Pkd1* en un ambiente proliferativo es suficiente para la formación de un quiste, lo que sugiere que se necesita una cantidad crítica de *PKD1* en una célula. La desactivación somática del segundo alelo de *Pkd1* en ratones adultos conduce al inicio de un desarrollo muy lento de quistes en el riñón, pero un "tercer golpe", como otro evento genético o epigenético, la desactivación de un gen supresor del crecimiento, la activación de un gen promotor del crecimiento o un evento como la lesión renal que active el programa de desarrollo, puede inducir la formación rápida de un quiste.

Manifestaciones clínicas La ADPKD se caracteriza por la formación bilateral progresiva de quistes renales. Los quistes renales focales casi siempre se detectan en las personas afectadas antes de los 30 años de edad. Para el quinto decenio de vida, casi siempre hay cientos a miles de quistes en los riñones de la mayoría de los pacientes (fig. 339-2). Los riñones crecidos pueden aumentar cuatro veces de longitud y pesar hasta 20 veces lo normal. Las manifestaciones clínicas de ADPKD son muy variables. Si bien muchos pacientes permanecen asintomáticos hasta el cuarto o quinto decenio de vida y se diagnostican por descubrimientos incidentales de hipertensión o tumoraciones abdominales, el dolor en la espalda o el flanco es un síntoma frecuente en cerca de 60% de los individuos con ADPKD.

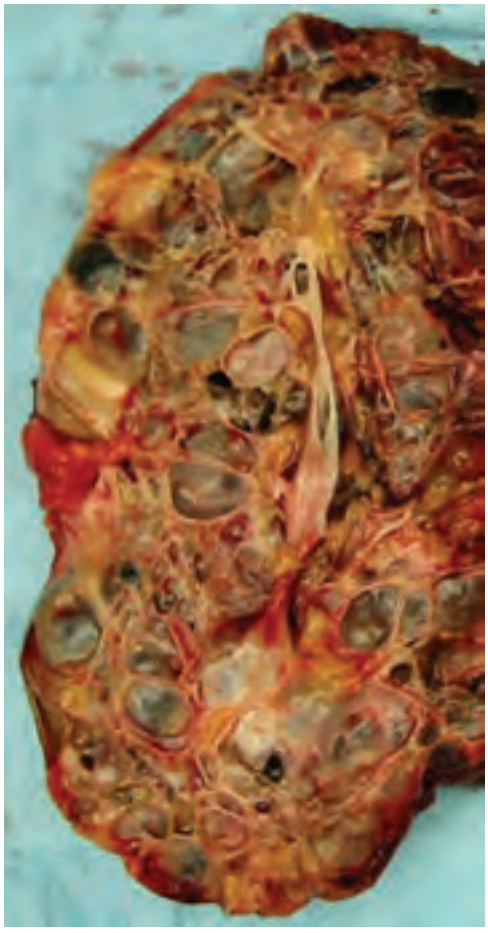


FIGURA 339-2. Fotografía que muestra un riñón de un paciente con enfermedad renal poliquística autosómica dominante. El riñón se cortó para exponer el parénquima y los aspectos internos de los quistes.

El dolor puede deberse a la infección de un quiste renal, hemorragia o nefrolitiasis. La hematuria macroscópica por la rotura de un quiste ocurre en cerca de 40% de los pacientes en algún momento de la enfermedad y muchos de ellos tienen episodios recurrentes. El dolor en el flanco y la hematuria pueden coexistir, si el quiste roto se conecta con el sistema colector. La proteinuria casi siempre es una manifestación menor de ADPKD. La infección es la segunda causa de muerte en los pacientes con esta enfermedad. Hasta la mitad de los sujetos con ADPKD tendrá uno o más episodios de infección renal en su vida. Un quiste infectado y la pielonefritis aguda son las formas más frecuentes de infección, a menudo por bacterias gramnegativas, que se acompañan de fiebre y dolor en el flanco, con o sin bacteriemia. Estas complicaciones y la insuficiencia renal a menudo se relacionan con la anomalía estructural del parénquima renal. Cerca de 20% de los pacientes con ADPKD tiene cálculos renales. A diferencia de la población general, más de la mitad de los cálculos de pacientes con ADPKD se compone de ácido úrico, el resto contiene oxalato cálcico. Los defectos en la acidificación distal, el transporte anormal de amonio, el pH urinario bajo y la hipocitraturia pueden ser importantes en la patogenia de los cálculos renales en este trastorno. El carcinoma de células renales es una complicación rara de ADPKD, sin aumento evidente de la frecuencia con respecto a la población general. Sin embargo, en la ADPKD es más frecuente que estos tumores sean bilaterales desde su presentación, multicéntricos y de tipo sarcomatoide. Las imágenes radiográficas casi nunca permiten distinguir entre la infección y la hemorragia de un quiste por su complejidad. La tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) y las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) a menudo ayudan a distinguir una neoplasia maligna de un quiste complejo. Las complicaciones cardiovasculares son la causa principal de muerte en los pacientes con ADPKD. La hipertensión es frecuente y casi siempre ocurre antes de que disminuya la tasa de filtración glomerular (GFR). La hipertensión es un factor de riesgo para la progresión de la enfermedad cardiovascular y renal en ADPKD. Un dato notable es que algunos pacientes normotensos con ADPKD también tienen hipertrofia ventricular. La hipertensión en esta enfermedad puede ser resultado de la activación aumentada del sistema renina-angiotensina-aldosterona, aumento de la actividad nerviosa simpática y deterioro de la relajación dependiente de la función ciliar endotelial de los pequeños vasos sanguíneos resistentes.

La progresión de la ADPKD tiene una marcada variabilidad interfamiliar e intrafamiliar. La enfermedad puede manifestarse desde el útero, pero la nefropatía en etapa terminal casi siempre ocurre al final de la edad madura. Los factores de riesgo incluyen diagnóstico temprano de ADPKD, hipertensión, hematuria macroscópica, embarazos múltiples y tamaño renal aumentado. La complicación extrarrenal más frecuente son los quistes hepáticos derivados del epitelio biliar. La enfermedad hepática poliquística relacionada con ADPKD es distinta de la enfermedad hepática poliquística autosómica dominante (ADPLD, *autosomal dominant polycystic liver disease*), que se debe a mutaciones al menos en dos genes distintos (*PRKCSH* y *SEC63*), y no evoluciona a la insuficiencia renal. La enfermedad hepática poliquística masiva ocurre casi sólo en mujeres con ADPKD, sobre todo en aquellas con embarazos múltiples.

El aneurisma intracraneal (ICA, *intracranial aneurism*) es cuatro a cinco veces más frecuente en pacientes con ADPKD que en la población general y conlleva una mortalidad alta. Es posible que los productos génicos de la enfermedad PC1 y PC2 sean los causantes directos de los defectos en las células musculares lisas arteriales y los miofibroblastos. Aún se desconocen la naturaleza focal y la evolución natural del ICA en la ADPKD. Un antecedente familiar de ICA es un factor de riesgo para rotura de aneurisma en la ADPKD, pero no está claro si la hipertensión y el tabaquismo son factores de riesgo independientes. Cerca de 20 a 50% de los enfermos puede tener "cefaleas de advertencia" que preceden al episodio de hemorragia subaracnoidea por rotura de un ICA. Casi siempre se usa la CT como primera prueba diagnóstica. Puede usarse la punción lumbar para confirmar el diagnóstico. Todavía no está clara la función de la detección radiográfica del ICA en pacientes asintomáticos con ADPKD. En los individuos con ADPKD y antecedente familiar de ICA se puede realizar una detección de ICA asintomático mediante angiografía por resonancia magnética. Otras anomalías vasculares en pacientes con ADPKD incluyen dolicoectasias arteriales difusas de la circulación cerebral anterior y posterior, lo que predispone a la disección arterial y apoplejía. Existe prolapso valvular mitral hasta en 30% de los individuos con ADPKD y el prolapso de la válvula tricúspide es menos frecuente. Otras anomalías valvulares más frecuentes en pacientes con ADPKD son insuficiencia mitral, aórtica y tricuspídea. La mayoría de los pacientes se encuentra asintomática, aunque algunos evolucionan y necesitan sustitución valvular. Los pacientes con ADPKD también tienen mayor prevalencia de divertículos colónicos y hernias de la pared abdominal.

Diagnóstico Por lo general, el diagnóstico se establece por un antecedente familiar positivo consistente con herencia autosómica dominante y múltiples quistes renales bilaterales. A menudo se usa la ecografía renal para la detección presintomática de sujetos con riesgo y para la valoración de posibles donantes de riñón vivos de familias con ADPKD. La presencia de *al menos dos quistes renales (en uno o ambos lados)* es suficiente para el diagnóstico en personas con riesgo de 15 a 29 años de edad, con una sensibilidad de 96% y especificidad de 100%. Se necesita la presencia de *al menos dos quistes en cada riñón* y la presencia de *al menos cuatro quistes en cada riñón* para el diagnóstico de sujetos con riesgo de 30 a 59 años de edad y de 60 años o más, respectivamente, con una sensibilidad de 100% y especificidad de 100%. Esto se debe a que la frecuencia del desarrollo de quistes simples aumenta con la edad. Por el contrario, en sujetos de 30 a 59 años, la ausencia de *al menos dos quistes en cada riñón*, que se relaciona con una tasa de resultados falsos negativos de 0%, puede servir para descartar la enfermedad. Estos criterios tienen menor sensibilidad en individuos con una mutación *PKD2* por el inicio tardío de ADPKD2. La CT y la MRI T2, con y sin contraste, son más sensibles que la ecografía y pueden detectar quistes de menor tamaño. Sin embargo, una CT expone al paciente a la radiación y al medio de contraste, el cual puede causar reacciones alérgicas graves y nefrotoxicidad en pacientes con insuficiencia renal. La MRI T2, con gadolinio como contraste, produce toxicidad renal mínima y permite detectar quistes de apenas 2 a 3 mm de diámetro. Sin embargo, es posible que la gran mayoría de quistes esté por debajo del límite de detección. Se cuenta con pruebas genéticas por análisis de vinculación y análisis de mutaciones para los casos ambiguos. Debido al tamaño grande del gen *PKD1* y la presencia de múltiples pseudogenes homólogos, el análisis de mutaciones del gen *PKD1* es difícil y costoso. La aplicación de nuevas tecnologías, como la secuenciación de extremos emparejados de siguiente

generación con genotecas mediante la multiplexación de reacciones en cadena de la polimerasa individuales de rangos largos con códigos de barras, puede reducir los costos y mejorar la sensibilidad de las pruebas genéticas clínicas.

TRATAMIENTO ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA DOMINANTE

La *Food and Drug Administration* de Estados Unidos no ha aprobado un tratamiento específico para prevenir el crecimiento de los quistes ni el deterioro de la función renal. Se recomienda el control de la presión sanguínea con un objetivo de 140/90 mmHg, según los lineamientos del octavo informe del *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure* (informe JNC VIII) para reducir las complicaciones cardiovasculares de la ADPKD y la progresión de la enfermedad cardiovascular. El control más riguroso de la presión sanguínea no produce mayores beneficios clínicos. El mantenimiento de una presión sanguínea sistólica deseada de 110 mmHg en pacientes con enfermedad moderada o avanzada podría aumentar el riesgo de progresión de la enfermedad renal porque reduce el flujo sanguíneo renal. Se prefieren los antibióticos liposolubles contra microorganismos entéricos gramnegativos frecuentes, como trimetoprim-sulfametoxazol, quinolonas y cloranfenicol, para la infección de un quiste porque la mayor parte de los quistes renales no tienen que ver con la filtración glomerular y es probable que los antibióticos que pueden penetrar las paredes del quiste sean más efectivos. A menudo se necesitan cuatro a seis semanas de tratamiento. El tratamiento de los cálculos renales en la PDPKD consiste en medidas estándar, como analgésicos para aliviar el dolor e hidratación para asegurar el flujo urinario adecuado. El tratamiento del dolor crónico en el flanco, espalda o abdomen causado por el crecimiento renal puede consistir en medidas farmacológicas (analgésicos narcóticos y no narcóticos) y no farmacológicas (estimulación nerviosa eléctrica transcutánea, acupuntura y biorretroalimentación). En ocasiones es necesaria la descompresión quirúrgica de los quistes. Al final, más de la mitad de los pacientes con ADPKD necesita diálisis peritoneal, hemodiálisis o trasplante renal. La diálisis peritoneal no siempre es suficiente para algunos pacientes con crecimiento masivo de riñones poliquísticos debido al pequeño espacio intraabdominal para el intercambio peritoneal eficiente de líquido y solutos, y la mayor probabilidad de hernia abdominal y dolor de espalda. Los individuos con riñones poliquísticos muy grandes e infección recurrente de quistes renales a veces necesitan nefrectomía previa al trasplante o nefrectomía bilateral para dar espacio al aloinjerto y reducir el dolor.

Las estrategias terapéuticas específicas para ADPKD se centran en reducir el ritmo de progresión de la nefropatía y disminuir el riesgo cardiovascular. Para esto último, la principal estrategia es controlar la presión sanguínea mediante la inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El estudio HALT PKD en proceso se diseñó para evaluar el impacto del bloqueo intensivo del sistema renina-angiotensina-aldosterona y el nivel de control de la presión sanguínea en la nefropatía progresiva. La mayoría de las alternativas se centran en inhibir la proliferación celular y la secreción de líquido para retrasar el avance de la nefropatía. Se han realizado varios estudios clínicos sobre la proliferación celular, algunos con sirolimús y everolimús, inhibidores de la vía de mTOR; OPC31260 y tolvaptán, que inhiben las vías de cAMP mediante el antagonismo de la activación del receptor V2 para vasopresina (V2R) en los túbulos colectores y reducen la proliferación celular al disminuir la concentración renal de cAMP, y análogos de la somatostatina, que disminuyen la cantidad de cAMP al unirse con varios GPCR. Tanto los antagonistas de V2R como los análogos de somatostatina parecen retrasar el deterioro de la función renal, aunque con algunos efectos secundarios como deterioro de la función hepática, polidipsia y diarrea. Una combinación de distintos inhibidores del crecimiento puede intensificar la eficacia y reducir los efectos secundarios. Otros estudios preclínicos en modelos animales incluyen el uso de inhibidores de la tirosincinasa no receptora Src, B-raf, cinasa dependiente de ciclina (CDK), factores de trascripción STAT3 y STAT6 (pirimetamina y leflunomida), receptores purinérgicos, receptor para el factor de crecimiento de hepatocitos y glucosilceramida y agonistas del receptor γ activado por proliferador de peroxisoma (PPARγ) (tiazolidinedionas).

ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA RECESIVA

Consideraciones genéticas La ARPKD es una enfermedad renal hereditaria importante de la infancia, con una prevalencia calculada de 1 en 20 000 nacidos vivos. Se informa una frecuencia de portadores de hasta 1:70. Las mutaciones en un solo gen, *PKHD1*, son la causa de todas las formas clínicas de ARPKD. *PKHD1*, localizado en la región cromosómica humana 6p21.1-6p12.2, es uno de los genes más grandes del genoma, ocupa cerca de 450 kb del DNA y contiene al menos 86 exones. Produce múltiples trascritos con corte y empalme alternados. El trascrito más grande codifica la fibrocistina/poliductina (FPC), que es una proteína integral de la membrana semejante a receptor de 4 075 aminoácidos. FPC tiene una sola región transmembranaria, una región extracelular N-terminal grande y un dominio citoplásmico intracelular corto. La FPC se localiza en los cilios primarios de las células epiteliales de los túbulos colectores corticales y medulares, y en los colangiocitos de los conductos biliares, igual que las policistinas y varias proteínas más de la ciliopatía. La FPC también se expresa en el cuerpo basal y la membrana plasmática. Se supone que el dominio extracelular grande de FPC se une con ligandos aún desconocidos y participa en las interacciones intercelulares y entre la célula y la matriz. La FPC interactúa con la proteína PC2 de la ADPKD y también puede participar en la regulación de la función mecanosensible de los cilios primarios, la señalización del calcio y la PCP, lo que sugiere un mecanismo común subyacente a la citogénesis entre la ADPKD y la ARPKD. La FPC también se encuentra en los centrosomas y el huso mitótico, y es probable que regule la duplicación del centrosoma y el ensamble del huso mitótico durante la división celular. Se ha observado un gran número de mutaciones diversas en *PKHD1* y son únicas de cada familia. Casi todos los pacientes son heterocigotos compuestos para las mutaciones *PKHD1*. Los individuos con dos mutaciones de truncamiento parecen tener un inicio temprano de la enfermedad.

Manifestaciones clínicas La ARPKD clásica casi siempre se diagnostica antes del nacimiento o en el periodo neonatal; se caracteriza por crecimiento marcado de los riñones ecógenos en los fetos afectados. La menor producción fetal de orina puede contribuir a oligohidramnios e hipoplasia pulmonar. Cerca de 30% de los recién nacidos con el trastorno muere poco después del nacimiento por insuficiencia respiratoria. Casi 60% de la mortalidad ocurre en el primer mes de edad. En el grupo con la enfermedad clásica, la mayoría de los pacientes nace con insuficiencia renal y nefropatía en etapa terminal (ESRD, *end-stage renal disease*). Sin embargo, los lactantes a menudo muestran una mejoría transitoria en la GFR; la muerte por insuficiencia renal en esta etapa es rara. Algunos pacientes se diagnostican después de la etapa neonatal y constituyen el grupo de mayor edad. La morbilidad y mortalidad de este grupo a menudo incluye hipertensión sistémica, insuficiencia renal progresiva y manifestaciones hepáticas. Los rasgos característicos de la hepatopatía en la ARPKD son disgenesia biliar por malformación primaria de la placa ductal con fibrosis periportal relacionada, principalmente fibrosis hepática congénita (CHF, *cystic hepatic fibrosis*) y dilatación de los conductos biliares intrahepáticos (enfermedad de Caroli). La CHF y la enfermedad de Caroli pueden causar hipertensión portal con hepatoesplenomegalia, hemorragia por varices y colangitis. Algunos pacientes con el diagnóstico de ARPKD al primer año de edad con nefromegalia tienen un declive lento de la función renal durante 20 años, sólo con crecimiento renal mínimo al llegar a la ESRD y atrofia renal marcada después del trasplante renal. Es probable que la progresión lenta de la nefropatía se deba al aumento de la fibrosis y no al desarrollo de quistes. La hipertensión sistémica es frecuente en todos los pacientes con ARPKD, incluso aquellos con función renal normal.

Diagnóstico Para establecer el diagnóstico pueden usarse ecografía, CT y MRI. La ecografía revela grandes riñones ecógenos con diferenciación corticomedular deficiente. En los casos graves, el diagnóstico puede hacerse en el útero después de las 24 semanas de gestación. Los macroquistes no son frecuentes al nacer en los pacientes con ARPKD. La ausencia de quistes renales en la ecografía de los padres, sobre todo si son >40 años de edad, ayuda a distinguir entre ARPKD y ADPKD en los pacientes de mayor edad. Son útiles la evidencia clínica, de laboratorio o radiográfica de fibrosis hepática, datos patológicos hepáticos que muestran anomalías características de la placa ductal y el antecedente familiar de hermanos afectados o consanguinidad de los padres que sugiere herencia autosómica recesiva. La falta de puntos clave con mutación y la estructura genómica grande y compleja de *PKHD1* dificultan el análisis molecular. Sin embargo, la detección presintomática de otros miembros con riesgo en una familia que ya tiene mutaciones de ARPKD identificadas es sencilla y de bajo costo.

TRATAMIENTO ENFERMEDAD RENAL POLIQUÍSTICA AUTOSÓMICA RECESIVA

No hay un tratamiento específico para ARPKD. La atención neonatal intensiva adecuada, el control de la presión sanguínea, diálisis y trasplante renal prolongan la sobrevida hasta la edad adulta. Las complicaciones de la fibrosis hepática a veces ameritan trasplante hepático. Algunos pacientes con enfermedad de Caroli grave necesitan derivación portosistémica. Los tratamientos futuros podrían centrarse en la alteración de los mecanismos de señalización celular, como se describió antes para ADPKD.

OTRAS ENFERMEDADES CARACTERIZADAS POR QUISTES RENALES GRANDES

ESCLEROSIS TUBEROSA

La esclerosis tuberosa (TS, *tuberous sclerosis*) es un síndrome autosómico dominante poco frecuente causado por mutaciones en uno de dos genes, *TSC1*, que codifica la hamartina, o *TS2*, que codifica la tuberina. Las estimaciones publicadas de la prevalencia varían mucho, pero lo cierto es que ocurre en menos de 1:5 000 nacimientos. Los quistes renales son una manifestación frecuente de este trastorno, al igual que otras dos anomalías del crecimiento renal, el carcinoma de células renales y los angiolipomas renales. La TS es un síndrome que afecta múltiples sistemas orgánicos. Otras características de la TS son crecimientos benignos en el sistema nervioso, ojos, corazón, pulmones, hígado y piel. En esencia, todos los enfermos con TS tienen lesiones cutáneas y un alto porcentaje de los pacientes tiene manifestaciones neurológicas y cognitivas. El gen *TSC2* es adyacente a *PKD1* en el genoma humano. Algunos individuos tienen deleciones en su DNA genómico que desactivan estos dos genes. Estas personas pueden tener manifestaciones de ADPKD y TS.

El hallazgo renal más frecuente en la TS es la presencia de angiomiolipomas. Los crecimientos tienden a ser múltiples y bilaterales. Aunque casi siempre son benignos, pueden sangrar. A menudo se recomienda la extirpación quirúrgica como medida profiláctica en personas con angiomiolipomas >4 cm de diámetro. Los quistes de la TS tienen características radiográficas similares a las observadas en ADPKD. A diferencia de la ADPKD, hay un aumento claro del riesgo de carcinoma de células renales en los pacientes con TS. Se recomienda obtener imágenes periódicas regulares en individuos con TS y afectación renal para detectar la aparición de carcinoma de células renales.

Aunque no es frecuente, la TS puede ocasionar enfermedad renal crónica (CKD, *chronic kidney disease*) importante y evolucionar a la insuficiencia renal en etapa terminal. Los pacientes con TS y CKD casi siempre tienen un sedimento urinario sin rasgos peculiares y proteinuria sólo mínima a leve.

En términos mecanicistas, los productos génicos *TSC1* y *TSC2* tuberina y hamartina tienen interacción física. Este complejo proteínico se localiza en la base de los cilios e inhibe los procesos de señalización intracelular mediados por mTOR, lo que induce crecimiento anormal de varios tejidos. La investigación de los inhibidores de mTOR como tratamiento para la TS está en proceso.

ENFERMEDAD DE VON HIPPEL-LINDAU

La enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL) es un síndrome canceroso hereditario con manifestaciones renales. Es un trastorno autosómico dominante causado por mutaciones en el gen supresor tumoral VHL. VHL se localiza en los cilios primarios y es necesario para la formación de éstos. Como muchos síndromes cancerosos autosómicos dominantes, VHL es recesivo en el plano celular: una mutación somática en el segundo alelo VHL conduce a la pérdida de VHL en la célula y al crecimiento anormal. Las manifestaciones renales de VHL consisten en múltiples quistes renales bilaterales y carcinomas de células renales. Los quistes renales y el carcinoma afectan a la mayoría de los pacientes con esta enfermedad. Las manifestaciones no renales de VHL incluyen feocromocitomas, hemangioblastomas cerebelosos y hemangiomas retinianos.

Se recomienda la detección anual con imágenes renales por CT o MRI para la identificación oportuna de los carcinomas de células renales. Cada vez se usan más las técnicas quirúrgicas ahorradoras de nefronas para extirpar lesiones cancerosas a fin de conservar la función renal.

OTRAS ENFERMEDADES HEREDITARIAS DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO TUBULAR

La ADPKD es por mucho la forma más frecuente de nefropatía unigénica de inicio en el adulto. Los quistes grandes que a veces se observan en la VHL y TS tienen un aspecto similar al de los quistes observados en la ADPKD. Varios trastornos hereditarios más que afectan sobre todo la función de los túbulos y el intersticio renal pueden producir CKD y, al final, nefropatía en etapa terminal en ausencia de grandes quistes derivados de los túbulos.

Las enfermedades hereditarias que afectan el compartimiento tubulointersticial del riñón pueden causar estrés glomerular secundario y glomeruloesclerosis, con cierto grado de proteinuria concomitante. De igual manera, los trastornos de la función glomerular casi siempre conducen a fibrosis intersticial secundaria y atrofia tubular. Por tanto, en términos clínicos no es fácil diferenciar entre una enfermedad genética de los túbulos renales y una enfermedad del glomérulo, sobre todo en ausencia de un fenotipo macroscópico, como los quistes renales grandes.

ENFERMEDAD RENAL QUÍSTICA MEDULAR (NEFROPATÍA INTERSTICIAL AUTOSÓMICA DOMINANTE)

Las enfermedades renales quísticas medulares (MCKD, *medullary cystic kidney diseases*) son trastornos autosómicos dominantes. A pesar de la nosología, no siempre se observan quistes renales. La bibliografía antigua a menudo agrupaba la MCKD junto con los trastornos de inicio en la infancia conocidos como nefronopatías, pero son entidades clínicas y genéticas distintas.

Enfermedad renal quística medular tipo I Los pacientes con MCKD tipo I (MCKD I) tienen mutaciones en el gen 1 para mucina *MUC1*. A diferencia de los pacientes con MCKD tipo II (MCKD II), las personas con MCKD I no tienen concentraciones altas de ácido úrico. Las mutaciones *MUC1* causantes de enfermedad que se han publicado alteran una región repetida en el gen *MUC1*, lo que genera un fragmento "neoproteínico" grande que puede tener efectos tóxicos en el túbulo renal.

En la clínica, los pacientes con MCKD I tienen CKD de progresión lenta en la edad adulta, sólo con aumentos mínimos de proteína urinaria y quistes renales ocasionales en el examen ecográfico. El examen histológico renal muestra fibrosis tubulointersticial y atrofia tubular. Se desconocen los mecanismos por los cuales las mutaciones *MUC1* producen enfermedad renal humana.

Enfermedad renal quística medular tipo II La MCKD II se produce por mutaciones en el gen *UMOD*, que codifica la proteína uromodulina, también llamada proteína de Tamm-Horsfall. La uromodulina también se encuentra en el centrosoma, el huso mitótico y los cilios primarios; se localiza junto con la nefrocistina-1 y KIF3A en los cilios. Las mutaciones *UMOD* también producen trastornos que se conocen como nefropatía juvenil hiperuricémica familiar (HNFJ1, *juvenile hyperuricemic nephropathy*) y enfermedad renal glomeruloquística (GCKD, *glomerulocystic kidney disease*), aunque no está claro si estos nombres diferentes representan trastornos claramente distintos. El término *enfermedad renal relacionada con la uromodulina* (UAKD, *uromodulin-associated kidney disease*) se sugirió como un mejor nombre para la MCKD II y las otras enfermedades relacionadas con *UMOD*. A pesar del nombre, los quistes renales no son una característica frecuente de MCKD II. Debe sospecharse MCKD II ante el cuadro clínico de pacientes con antecedente familiar de nefropatía de inicio tardío, sedimentos urinarios benignos, ausencia de proteinuria significativa e hiperuricemia. Los grandes estudios de relación con el genoma completo sugieren que ciertas variantes frecuentes de secuencias no codificantes en *UMOD* se relacionan con un aumento moderado del riesgo de CKD en la población general.

Otras formas de enfermedad renal tubulointersticial familiar Se identificó un pequeño número de familias con enfermedad renal tubulointersticial autosómica dominante e hiperuricemia que carecen de mutaciones *UMOD*. Algunas de estas familias portan mutaciones que dividen la enfermedad en el gen para renina *REN*. Hay otras familias que carecen de mutaciones en *UMOD, MUC1* o *REN*. Por tanto, las mutaciones en otros genes aún por identificar pueden producir enfermedad renal intersticial similar, con y sin hiperuricemia.

Las biopsias renales en individuos con cualquiera de las diversas formas de MCKD casi siempre tienen fibrosis intersticial. Estas características histológicas no son diagnósticas de una entidad genética particular y el diagnóstico específico debe hacerse por otros medios. Cada vez hay más pruebas genéticas en el entorno clínico para alteraciones en genes específicos.

Los pacientes con enfermedad renal intersticial autosómica dominante; mutaciones *UMOD* o *REN*; o con hiperuricemia y gota deben tratarse de manera semejante a otros con estos hallazgos, con fármacos reductores del ácido úrico, como alopurinol o febuxostat.

NEFRONOFTISIS

Las nefronoftisis son un conjunto grande y creciente de trastornos autosómicos recesivos con rasgos genéticos distintivos, pero relacionados. No debe confundirse con las enfermedades renales quísticas medulares autosómicas dominantes descritas antes, a pesar de la nomenclatura a menudo confusa que se observa en la bibliografía médica antigua. La nefronoftisis es bastante rara, pero es la forma más frecuente de insuficiencia renal infantil hereditaria que amerita tratamiento de sustitución renal.

Como la ADPKD o la ARPKD, las distintas entidades con heterogeneidad genética que se incluyen en la categoría de nefronoftisis (NPHP) son trastornos de la función ciliar. Se han identificado mutaciones en un gran número de genes que causan NPHP con un patrón de herencia autosómica recesiva. Las diversas formas de NPHP comparten características comunes, como la fibrosis tubulointersticial, quistes corticomedulares y CKD progresiva, lo que conduce a insuficiencia renal. La proteinuria está ausente o es leve, y el sedimento urinario no es activo.

La NPHP a menudo se divide en formas infantil, juvenil y del adolescente. La forma juvenil es la más frecuente y casi siempre se debe a mutaciones en el gen *NPKP2*. La forma infantil, por lo general producida por mutaciones en *NPHP2*, se relaciona con insuficiencia renal en etapa terminal durante la infancia temprana. Los pacientes con la forma adolescente de NPHP casi siempre padecen insuficiencia renal en etapa terminal en la edad adulta temprana. Los productos de los genes NPHP se denominan nefrocistinas. Hay informes de *NPHP1* a *NPHP16*; algunos reciben también otros nombres.

La NPHP puede presentarse como un hallazgo aislado o ser parte de varios síndromes multiorgánicos. Una cantidad significativa de pacientes tiene anomalías neurológicas; en algunos enfermos con NPHP hay anomalías óseas y hepáticas. El síndrome de Senior-Løken se define por la presencia de NPHP con retinitis pigmentosa. El síndrome de Joubert se define por los múltiples hallazgos neurológicos, incluso hipoplasia del vermis cerebeloso. Algunas formas de este síndrome con rasgos genéticos heterogéneos incluyen NPHP como componente.

El síndrome multisistémico de Bardet-Biedl (BBS, *Bardet-Biedl syndrome*) se define por un espectro clínico de manifestaciones que incluye obesidad troncal, daño cognitivo, distrofia retiniana, polidactilia, anomalías del desarrollo urogenital y quistes renales. El fenotipo renal es semejante a NPHP, con pequeños quistes derivados de los túbulos, afectación tubulointersticial y a menudo enfermedad glomerular secundaria, además de defectos para la concentración de la orina. Se han clonado 18 genes de BBS. Este síndrome se hereda con patrón autosómico recesivo. Como la ADPKD, ARPKD y NPHP, el BBS es una enfermedad debida a la disfunción ciliar.

Los múltiples genes y productos génicos (nefrocistinas) causantes de la NPHP se expresan en los cilios, cuerpos basales y los centrosomas de las células tubulares renales. Se formuló la hipótesis de que todos los defectos génicos en la NPHP generan un fenotipo porque interfieren en la regulación de la PCP.

No hay pruebas clínicas específicas que definan la NPHP. El diagnóstico genético es posible, pero engorroso debido al gran número de genes causales. No hay tratamientos específicos para la NPHP, más bien se centran en los signos de estas enfermedades, así como en las anomalías sistémicas observadas en todas las CKD. Las personas afectadas con NPHP al final necesitan diálisis crónica o trasplante renal.

NEFRITIS TUBULOINTERSTICIAL CARIOMEGÁLICA

La nefritis intersticial cariomegálica es una forma excepcionalmente rara de nefropatía con insuficiencia renal progresiva de inicio en el adulto. La biopsia renal muestra nefritis tubulointersticial crónica y fibrosis intersticial. Es un trastorno recesivo causado por la herencia de dos copias mutantes del gen *FAN1*, que codifica un componente de un complejo de reparación del DNA. Las personas con dos genes *FAN1* mutantes tienen una sensibilización genética al efecto del daño del DNA. El examen histológico muestra cariomegalia, además de los hallazgos inespecíficos de fibrosis intersticial y atrofia tubular.

RIÑÓN ESPONJOSO MEDULAR

El riñón esponjoso medular (MSK, *medullary sponge kidney*) a menudo se incluye dentro de los trastornos hereditarios del riñón que afectan el crecimiento y desarrollo tubular, aunque por lo general es un hallazgo esporádico, en lugar de un genotipo hereditario. El MSK se debe a la malformación en el desarrollo y dilatación quística de los túbulos colectores renales. Los quistes medulares que se observan en este trastorno son de tamaño muy variable.

Por lo general, el MSK es una entidad benigna. El diagnóstico de MSK a menudo se hace de manera incidental. Antes, el diagnóstico de MSK a menudo se hacía por pielografía intravenosa (IVP, *intravenous pyelography*). La CT, que ha sustituido a las IVP para muchas imágenes renales habituales, no es tan sensible para detectar el MSK.

El MSK se acompaña de una mayor frecuencia de cálculos de fosfato cálcico y oxalato de calcio. Las características del flujo alterado en los túbulos renales pueden conducir al desarrollo de un nido donde se forman cálculos. Los cálculos renales en este grupo se tratan de la misma manera que los cálculos renales en la población general. Los pacientes con MSK a menudo también tienen menor capacidad para concentrar la orina y mayor frecuencia de infecciones urinarias.

ANOMALÍAS CONGÉNITAS DEL RIÑÓN Y LAS VÍAS URINARIAS

Las anomalías estructurales conocidas como anomalías congénitas del riñón y vías urinarias (CAKUT, *congenital abnormalities of the kidney and urinary tract*) son un grupo de trastornos con etiología y fenotípico heterogéneos. Se calcula que existe alguna forma de CAKUT hasta en uno de cada 500 nacidos vivos. Las anomalías específicas clasificadas como parte del espectro CAKUT incluyen hipoplasia renal, agenesia renal, obstrucción de la unión ureteropélvica y reflujo vesicoureteral.

CAKUT puede ser causa de problemas clínicos importantes en adultos y niños. Sin embargo, es un contribuyente principal a la insuficiencia renal en niños y causa más de un tercio de la nefropatía en etapa terminal en este grupo.

Por lo general, CAKUT es un hallazgo esporádico, pero también puede agruparse en familias. Las formas familiares pueden observarse como parte de síndromes multisistémicos del desarrollo. Hay una lista creciente de genes específicos identificados que cuando mutan generan las formas sindromáticas de CAKUT. Por ejemplo, el síndrome braquio-oto-renal, caracterizado por anomalías del desarrollo en cuello, oídos y riñones, se produce por mutaciones en los genes *EYA1* y *SIX1*. Las mutaciones en el gen del factor de trascripción *PAX2* puede causar un síndrome autosómico dominante de coloboma renal, que se caracteriza por malformaciones del nervio óptico y riñones hipoplásicos.

En muchos casos, CAKUT se produce por influencias ambientales, más que por alteraciones genéticas. Por ejemplo, la disgenesia tubular renal, definida por desarrollo tubular anormal, puede ser resultado de la exposición prenatal a inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina.

ENFERMEDAD MITOCONDRIAL

Los trastornos hereditarios del genoma mitocondrial (descritos en otra parte de este texto [cap. 85e]) afectan a menudo la función renal. De los genes implicados en los componentes de codificación de la cadena respiratoria mitocondrial, 13 se localizan en el genoma mitocondrial que se hereda por línea materna. El resto de estos componentes está codificado por el genoma nuclear. Estos defectos de la fosforilación oxidativa pueden afectar múltiples órganos y tejidos.

La enfermedad neuromuscular es una parte reconocida de este fenotipo complejo. La nefropatía ahora se reconoce también como un componente frecuente. La enfermedad tubulointersticial puede detectarse en la biopsia renal y puede haber progresión a la insuficiencia renal. También hay afectación glomerular, manifestada por proteinuria y glomeruloesclerosis. Los cambios en la actividad del túbulo proximal son el fenotipo renal más frecuente. Es posible que los pacientes tengan varios defectos en el transporte tubular proximal, incluido el síndrome de Fanconi. Algunos sujetos también tienen acidosis, raquitismo hipofosfatémico, hipercalciuria, glucosuria y proteinuria tubular. Es frecuente que disminuya la capacidad para concentrar la orina.

CONSIDERACIONES MUNDIALES

Los trastornos descritos antes se encuentran en todo el mundo. Además, una epidemia no reconocida antes de nefropatía está conduciendo a tasas muy altas de insuficiencia renal en y cerca de la costa occidental de Centroamérica. Esta nefropatía mesoamericana es muy frecuente en Nicaragua y El Salvador. Los pacientes con nefropatía

mesoamericana no tienen proteinuria significativa, lo que sugiere que se trata de una enfermedad de los túbulos e intersticio. Se desconoce la causa, pero algunos sugieren que hay una combinación de factores ambientales tóxicos y estrés por calor detrás del desarrollo de esta nefropatía, que tiene un marcado predominio en varones. Sin embargo, el hecho de que en muchas familias un alto porcentaje de varones esté afectado por enfermedad renal sugiere que también podría haber un fuerte componente genético.

340 Enfermedades tubulointersticiales del riñón

Laurence H. Beck, David J. Salant

La inflamación o la fibrosis del intersticio renal y la atrofia del compartimiento tubular son consecuencias frecuentes de enfermedades que afectan los glomérulos o la vasculatura. Sin embargo, hay un grupo de trastornos distintos a estos fenómenos secundarios que afectan sobre todo los túbulos y el intersticio, sin afectar de manera relativa a los glomérulos ni los vasos renales. Por comodidad, estos trastornos se dividen en nefritis tubulointersticial (TIN, *tubulointerstitial nephritis*) aguda y crónica **(cuadro 340-1)**.

La TIN aguda casi siempre se presenta con insuficiencia renal aguda **(cap. 334)**. La naturaleza aguda de este grupo de trastornos puede ser resultado de infiltrados inflamatorios activos que causan edema del tejido, lesión de las células tubulares y alteración del flujo tubular u obstrucción evidente de los túbulos con cilindros, detritos celulares o cristales. En ocasiones, hay dolor en el flanco por la distensión de la cápsula renal. El sedimento urinario a menudo muestra actividad, con leucocitos y cilindros celulares, pero depende de la naturaleza exacta del trastorno en cuestión.

Las manifestaciones clínicas de la TIN crónica son más inconstantes y pueden manifestarse con trastornos en la función tubular, que incluyen poliuria por incapacidad para concentrar la orina (diabetes insípida nefrógena); alteración de la reabsorción tubular proximal que genera manifestaciones del síndrome de Fanconi (glucosuria, fosfaturia, aminoaciduria, hipopotasemia y acidosis tubular renal [RTA, *renal tubular acidosis*] tipo II por bicarbonaturia) o acidosis metabólica sin desequilibrio aniónico e hiperpotasemia (RTA tipo IV) por alteración en la producción de amoniaco e hiperazoemia progresiva (aumento de creatinina y nitrógeno ureico sanguíneo [BUN, *blood urea nitrogen*]). A menudo hay proteinuria moderada (rara vez >2 g/día) atribuible al descenso en la reabsorción tubular de las proteínas filtradas. Sin embargo, puede haber albuminuria de magnitud nefrótica en algunos trastornos por la aparición de glomeruloesclerosis segmentaria focal (FSGS, *focal segmental glomerulosclerosis*) secundaria. La ecografía renal revela cambios de "nefropatía médica", como aumento en los ecos del parénquima renal con pérdida de la diferenciación corticomedular, prominencia de las pirámides renales y cicatrización cortical en algunos trastornos. La característica patológica predominante en la TIN crónica es la fibrosis intersticial con infiltrados mononucleares en parches y atrofia tubular diseminada, dilatación luminal y engrosamiento de la membrana basal tubular. Debido a la naturaleza inespecífica de los cambios histopatológicos, las muestras de biopsia rara vez aportan un diagnóstico específico. Por tanto, el diagnóstico depende del análisis cuidadoso de la anamnesis, la exposición a fármacos o toxinas, los síntomas relacionados y los estudios de imágenes.

NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA

En 1897, Councilman publicó un informe sobre ocho casos de nefritis intersticial aguda (AIN, *acute interstitial nephritis*) en el *Medical and Surgical Reports of the Boston City Hospital*; tres como complicación de escarlatina y dos por difteria. Después, describió la lesión como "una inflamación aguda del riñón caracterizada por presencia de exudado celular y líquido en el tejido intersticial, acompañado, aunque no dependiente de, degeneración del epitelio; el exudado no es purulento y las lesiones pueden ser tanto difusas como focales". En la actualidad, la AIN se detecta mucho más a menudo como reacción alérgica a un fármaco (cuadro 340-1). La AIN mediada por mecanismos inmunitarios también puede ocurrir como parte de un síndrome autoinmunitario conocido, pero en algunos casos no hay una causa identificable a pesar de las manifestaciones que sugieren una causa inmunitaria (cuadro 340-1).

CUADRO 340-1 Clasificación de las causas de enfermedades tubulointersticiales del riñón

Trastornos tubulointersticiales agudos

Nefritis intersticial aguda

Compuestos terapéuticos

- Antibióticos (lactámicos β, sulfonamidas, quinolonas, vancomicina, eritromicina, minociclina, rifampicina, etambutol, aciclovir)
- Antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de COX-2
- Diuréticos (rara vez tiazidas, diuréticos de asa, triamtereno)
- Anticonvulsivos (difenilhidantoinato, valproato, carbamazepina, fenobarbital)
- Diversos (inhibidores de la bomba de protones, antagonistas H_2, captoprilo, mesalazina, indinavir, alopurinol, lenalidomida)

Infección

- Bacterias (*Streptococcus, Staphylococcus, Legionella, Salmonella, Brucella, Yersinia, Corynebacterium diphtheriae*)
- Virus (EBV, CMV, hantavirus, poliomavirus, VIH)
- Diversos (*Leptospira, Rickettsia, Mycoplasma*)

Autoinmunitaria

- Nefritis tubulointersticial con uveítis (TINU)
- Síndrome de Sjögren
- Lupus eritematoso sistémico
- Nefritis intersticial granulomatosa
- Enfermedad sistémica relacionada con IgG4
- Nefritis intersticial autoinmunitaria idiopática

Trastornos obstructivos agudos

- Nefropatía por cadenas ligeras ("riñón de mieloma")
- Nefropatía aguda por fosfato
- Nefropatía aguda por urato

Trastornos tubulointersticiales crónicos

- Reflujo vesicoureteral y nefropatía por reflujo
- Drepanocitosis
- Exposición crónica a toxinas o fármacos
- Analgésicos, sobre todo los que contienen fenacetina
- Litio
- Metales pesados (plomo, cadmio)
- Ácido aristolóquico (nefropatías por plantas medicinales chinas y endémica de los Balcanes)
- Inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, tacrolimús)

Trastornos metabólicos

- Hipercalcemia y nefrocalcinosis
- Hiperuricemia
- Hipopotasemia prolongada
- Hiperoxaluria
- Cistinosis **(cap. 339)**

Trastornos quísticos y hereditarios (cap. 339)

- Nefropatía poliquística
- Nefronoftisis
- Enfermedad quística medular del adulto
- Riñón con médula esponjosa

Diversos

- Envejecimiento
- Glomerulonefritis crónica
- Obstrucción crónica de vías urinarias
- Isquemia y enfermedad vascular
- Nefritis por radiación (infrecuente)

Abreviaturas: CMV, citomegalovirus; COX, ciclooxigenasa; EBV, virus de Epstein-Barr.

NEFRITIS INTERSTICIAL ALÉRGICA

Aunque la AIN demostrada por biopsia constituye no más de alrededor de 15% de los casos de insuficiencia renal aguda sin causa identificable, es probable que esta cifra subestime la incidencia real. Esto se debe a que los posibles fármacos causantes se identifican con mayor frecuencia y se interrumpen de manera empírica en todo paciente en quien aumente la creatinina sérica, sin el beneficio de una biopsia renal para establecer el diagnóstico de nefritis intersticial aguda.

Manifestaciones clínicas El cuadro típico de AIN, es decir, fiebre, exantema, eosinofilia periférica e insuficiencia renal oligúrica después de siete a 10 días de tratamiento con meticilina u otro antibiótico lactámico β, es la excepción, más que la regla. Lo más frecuente es que se encuentre de manera incidental una concentración ascendente de creatinina sérica o síntomas atribuibles a insuficiencia renal aguda (cap. 334). Puede haber reacciones atípicas; en particular AIN inducida por un antiinflamatorio no esteroideo (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drug*), en la que la fiebre, el exantema y la eosinofilia son inusuales, pero la insuficiencia renal aguda con proteinuria importante es frecuente. Es posible observar una modalidad de AIN muy grave y de inicio rápido después de reintroducir la rifampicina luego de un periodo sin el fármaco. Las reacciones más irregulares a los fármacos listados en el cuadro 340-1, causan daño tubulointersticial progresivo. Los ejemplos incluyen inhibidores de la bomba de protones y, raras veces, sulfonamida, derivados del 5-aminosalicilato (mesalazina y sulfasalazina) y antirretrovirales.

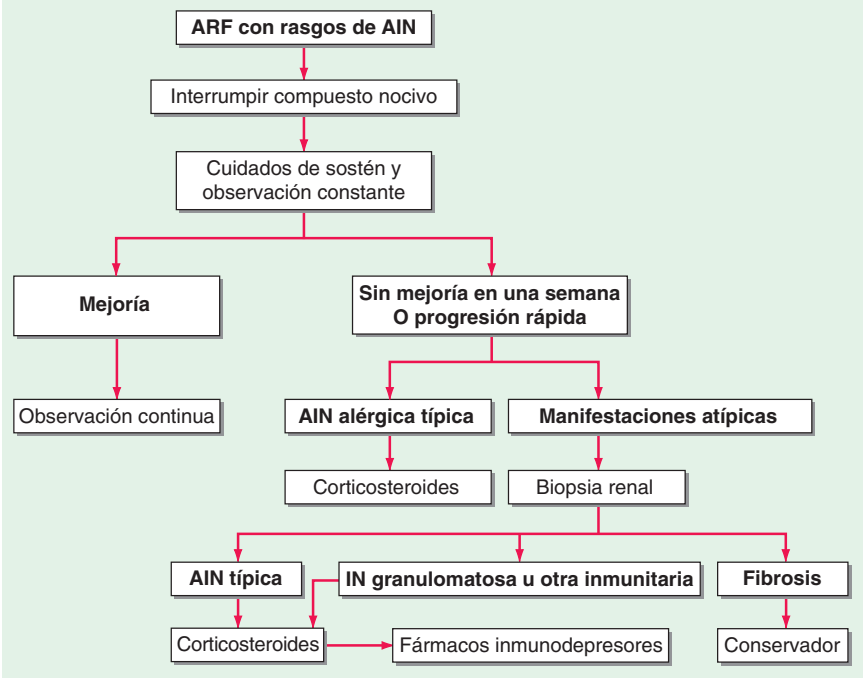


FIGURA 340-1. Algoritmo para el tratamiento de la nefritis intersticial aguda (AIN) alérgica y otras modalidades inmunitarias. ARF, insuficiencia renal aguda; IN, nefritis intersticial. Véase el texto con respecto a los inmunodepresores usados para la AIN resistente o recurrente. *(Modificado de S Reddy, DJ Salant: Ren Fail 20:829, 1998.)*

Diagnóstico El dato de insuficiencia renal aguda inexplicable por otra causa, con o sin oliguria, así como la exposición a un fármaco potencialmente nocivo casi siempre apunta al diagnóstico. La eosinofilia en sangre periférica aporta más evidencia, pero sólo se encuentra en una minoría de sujetos. El examen general de orina revela piuria, con cilindros de leucocitos y hematuria. Los eosinófilos urinarios no son un parámetro sensible ni específico para AIN; por tanto, no se recomienda la prueba. La biopsia renal casi nunca es necesaria para el diagnóstico, pero revela infiltración intersticial y tubular extensa con leucocitos, incluidos eosinófilos.

TRATAMIENTO NEFRITIS INTERSTICIAL ALÉRGICA

Con la interrupción del fármaco nocivo a menudo se revierte la lesión renal. Sin embargo, según la duración de la exposición y el grado de atrofia tubular y fibrosis intersticial que haya ocurrido, es posible que el daño renal no sea reversible del todo. El tratamiento con glucocorticoide puede acelerar la recuperación renal, pero no parece tener un efecto importante en la sobrevida renal de largo plazo. Es mejor reservarlo para los casos con insuficiencia renal grave en los que la diálisis es inminente o cuando la función renal sigue deteriorándose a pesar de la interrupción del fármaco nocivo (fig. 340-1 y cuadro 340-2).

SÍNDROME DE SJÖGREN

Es un trastorno autoinmunitario dirigido sobre todo contra las glándulas exocrinas, en particular las glándulas lagrimales y salivales. Por consiguiente, causa síntomas como sequedad ocular y bucal que constituyen el "síndrome seco" (cap. 383). La nefritis tubulointersticial con predominio de infiltrado linfocítico es la manifestación renal más frecuente del síndrome de Sjögren y puede acompañarse de RTA distal, diabetes insípida nefrógena e insuficiencia renal moderada. El diagnóstico se apoya con un resultado positivo para anticuerpos anti-Ro (SS-A) y anti-La (SS-B) en suero. Un alto porcentaje de enfermos con síndrome de Sjögren también tiene hipogammaglobulinemia policlonal. Al principio, el tratamiento es con glucocorticoides, aunque algunos pacientes necesitan tratamiento de sostén con azatioprina o mofetilo de micofenolato para prevenir la recurrencia (fig. 340-1 y cuadro 340-2).

NEFRITIS TUBULOINTERSTICIAL CON UVEÍTIS

La nefritis tubulointersticial con uveítis (TINU, *tubulointerstitial nephritis with uveitis*) es una enfermedad autoinmunitaria de causa desconocida; constituye <5% de todos los casos de AIN, afecta a las mujeres con una frecuencia mayor que a los varones y la mediana de la edad de inicio es de 15 años. Además de la nefritis intersticial con predominio de linfocitos (fig. 340-2), su característica distintiva es la uveítis anterior dolorosa, a menudo bilateral y que se acompaña de visión borrosa y fotofobia. El diagnóstico suele ser confuso por el hecho de que los síntomas oculares preceden o acompañan a la nefropatía sólo en 33% de los casos. Otras manifestaciones no renales son fiebre, anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal y artralgia. La presencia de estos síntomas y el aumento de creatinina, piuria estéril y proteinuria leve, manifestaciones del síndrome de Fanconi, además del incremento en la velocidad de eritrosedimentación, deben generar la

CUADRO 340-2 Indicaciones para corticosteroides e inmunodepresores en la nefritis intersticial

Indicaciones absolutas
• Síndrome de Sjögren
• Sarcoidosis
• Nefritis intersticial por SLE
• Adultos con TINU
• Nefritis intersticial granulomatosa idiopática y por otras causas
Indicaciones relativas
• AIN idiopática o causada por fármacos con:
Progresión rápida de insuficiencia renal
Infiltrados difusos en la biopsia renal
Necesidad inminente de diálisis
Recuperación tardía
• Niños con TINU
• AIN posinfecciosa con recuperación tardía (¿?)

Abreviaturas: AIN, nefritis intersticial aguda; SLE, lupus eritematoso sistémico; TINU, nefritis tubulointersticial con uveítis.

Fuente: Modificado de S Reddy, DJ Salant. Ren Fail 20:829, 1998.

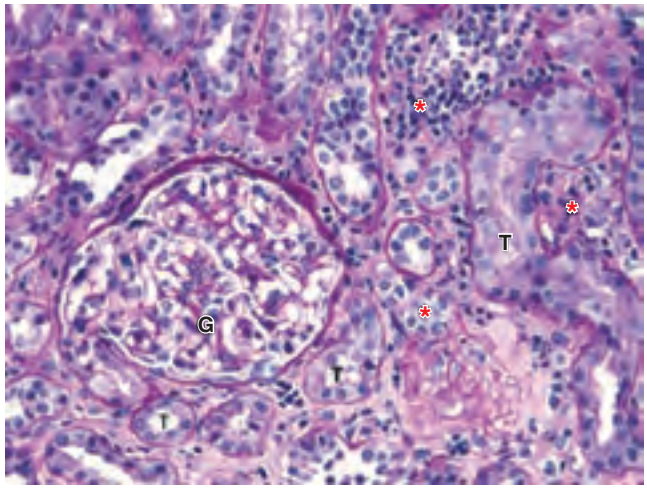


FIGURA 340-2. Nefritis intersticial aguda (AIN) en un paciente que se presentó con iritis aguda, febrícula, velocidad de eritrosedimentación de 103, piuria y cilindros celulares en el examen general de orina, además de creatinina sérica alta nueva de 2.4 mg/100 mL. Tanto la AIN como la iritis mejoraron después de administrar metilprednisolona IV. Esta imagen de la biopsia renal teñida con PAS muestra infiltrado intersticial de células mononucleares (***asteriscos***), edema que separa los túbulos (T) y un glomérulo normal (G). Algunos de los túbulos contienen detritos celulares y células inflamatorias infiltradas. Los datos de esta biopsia son indistinguibles de los que se observarían en caso de AIN inducida por fármacos. PAS, ácido peryódico de Schiff.

sospecha de este trastorno. Por lo general, las pruebas serológicas de las enfermedades autoinmunitarias más frecuentes son negativas y la TINU es un diagnóstico de exclusión después de considerar otras causas de uveítis y nefropatía, como síndrome de Sjögren, enfermedad de Behçet, sarcoidosis y lupus eritematoso sistémico. Las manifestaciones clínicas casi siempre se resuelven en forma espontánea en niños, pero es más probable que tengan una evolución recurrente en los adultos. Por lo regular, las manifestaciones renales y oculares responden bien a los glucocorticoides orales, aunque a veces es necesario el tratamiento de sostén con fármacos, como metotrexato, azatioprina o micofenolato para prevenir las recurrencias (fig. 340-1 y cuadro 340-2).

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

En la mayoría de los casos de nefritis por lupus clase III o IV, existe una reacción inflamatoria intersticial de células mononucleares **(cap. 338)** y es posible identificar depósitos de complejos inmunitarios en las membranas basales tubulares en casi 50% de los casos. Sin embargo, a veces predomina la inflamación tubulointersticial y puede manifestarse con hiperazoemia y RTA tipo IV, en lugar de datos de glomerulonefritis.

NEFRITIS INTERSTICIAL GRANULOMATOSA

Algunos pacientes tienen manifestaciones de AIN, pero con una evolución prolongada y recurrente. La biopsia renal de tales enfermos revela un infiltrado inflamatorio más crónico, con granulomas y células gigantes multinucleadas. Lo más frecuente es que no se identifique una enfermedad relacionada o una causa. Sin embargo, algunos de estos casos tienen, o las generan después, manifestaciones pulmonares, cutáneas o sistémicas de *sarcoidosis*, como la hipercalcemia. La mayoría de los sujetos experimenta cierta mejoría de la función renal si se trata pronto con glucocorticoides, antes del surgimiento de fibrosis intersticial notoria y atrofia tubular (cuadro 340-2). Es probable que se necesiten otros fármacos inmunodepresores en quienes tengan recurrencias frecuentes cuando se interrumpen los esteroides. A veces, los que recaen con frecuencia cuando se interrumpen los esteroides necesitan otros inmunodepresores (fig. 340-1). Es preciso descartar tuberculosis antes de iniciar el tratamiento porque esta infección también es fuente de nefritis intersticial granulomatosa.

ENFERMEDAD SISTÉMICA RELACIONADA CON IgG4

En fecha reciente, se describió una modalidad de AIN caracterizada por infiltrado inflamatorio denso que contiene células plasmáticas que expresan IgG4 como parte de un síndrome conocido como enfermedad sistémica relacionada con IgG4. También hay presencia variable de pancreatitis autoinmunitaria, colangitis esclerosante, fibrosis retroperitoneal y sialadenitis esclerosante crónica (simula síndrome de Sjögren). Las lesiones fibróticas que forman pseudotumores en los órganos afectados pronto sustituyen a los infiltrados inflamatorios iniciales y a menudo derivan en biopsia o extirpación por el temor de una neoplasia maligna. Aunque no se comprende la participación de IgG4 en la patogenia, los glucocorticoides han dado buenos resultados como tratamiento de primera elección en este grupo de trastornos, una vez que se diagnostican de forma correcta.

NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA IDIOPÁTICA

Algunos pacientes tienen manifestaciones clínicas e histológicas típicas de AIN, pero sin evidencia de exposición a fármacos ni manifestaciones clínicas o serológicas de una enfermedad autoinmunitaria. La presencia de algunos casos de autoanticuerpos contra un antígeno tubular, similar al identificado en ratas con una forma inducida de nefritis intersticial, sugiere la participación de una respuesta autoinmunitaria. Como la TINU y la nefritis intersticial granulomatosa, la AIN idiopática responde al tratamiento con glucocorticoides, aunque puede seguir una evolución recurrente que necesita tratamiento de sostén con otro inmunodepresor (fig. 340-1 y cuadro 340-2).

NEFRITIS INTERSTICIAL AGUDA RELACIONADA CON INFECCIÓN

La AIN también puede ocurrir como reacción inflamatoria local a la infección microbiana (cuadro 340-1) y debe distinguirse de la pielonefritis bacteriana aguda **(cap. 162)**. La pielonefritis bacteriana aguda no suele causar insuficiencia renal aguda, a menos que afecte ambos riñones o cause choque séptico. Hoy día, la AIN relacionada con infección casi siempre se observa en pacientes inmunodeprimidos, sobre todo receptores de trasplante renal con reactivación de poliomavirus BK **(caps. 169 y 337)**.

TRASTORNOS POR DEPÓSITOS DE CRISTALES Y TUBULOPATÍAS OBSTRUCTIVAS

Es posible que haya insuficiencia renal aguda cuando se depositan cristales de varios tipos en las células tubulares y el intersticio o cuando obstruyen los túbulos. La insuficiencia renal aguda oligúrica, a menudo acompañada de dolor en el flanco por obstrucción tubular, puede observarse en pacientes tratados con sulfadiazina para toxoplasmosis, indinavir para VIH y aciclovir intravenoso para infecciones graves por virus herpes. El análisis de orina revela cristales de sulfonamida en "gavilla de trigo"; cúmulos individuales o paralelos de cristales de indinavir con forma de aguja, o cristales birrefringentes rojos-verdes de aciclovir con forma de aguja. Este efecto adverso casi siempre se desencadena por hipovolemia y es reversible mediante la reposición con solución salina y la interrupción del fármaco. También hay informes de AIN evidente por depósito de cristales de indinavir, distinta de la enfermedad obstructiva.

La obstrucción tubular aguda también es causa de insuficiencia renal oligúrica en pacientes con *nefropatía aguda por urato*. Casi siempre es resultado de la hiperuricemia grave por síndrome de lisis tumoral en personas con trastornos linfoproliferativos o mieloproliferativos tratados con fármacos citotóxicos, aunque también puede ser espontánea antes de iniciar el tratamiento **(cap. 331)**. La cristalización de ácido úrico en los túbulos y el sistema colector produce obstrucción parcial o completa de los túbulos colectores, la pelvis renal o el uréter. Hay un precipitado denso de cristales birrefringentes de ácido úrico en la orina, casi siempre en presencia de hematuria microscópica o macroscópica. El uso profiláctico de alopurinol reduce el riesgo de nefropatía por ácido úrico, pero no aporta beneficio alguno cuando ya se produjo la lisis tumoral. Una vez que aparece la oliguria, los intentos para aumentar el flujo tubular y la solubilidad del ácido úrico mediante diuresis alcalina tienen cierto beneficio. Sin embargo, casi siempre es necesario el tratamiento de urgencia con hemodiálisis o rasburicasa, una oxidasa de urato recombinante, para disminuir con rapidez la concentración de ácido úrico y restaurar la función renal.

El depósito de cristales de oxalato de calcio en las células tubulares y el intersticio puede causar disfunción renal permanente en pacientes que sobreviven a la intoxicación por etilenglicol, en aquéllos con hiperoxaluria entérica por resección ileal o un procedimiento de derivación en el intestino delgado y en sujetos con hiperoxaluria hereditaria **(cap. 342)**. La *nefropatía aguda por fosfato* es una complicación infrecuente, pero grave, de las preparaciones con fosfato de sodio usadas como laxante o para la preparación intestinal previa a la colonoscopia. Es resultado del depósito de

cristales de fosfato de calcio en los túbulos y el intersticio y ocurre sobre todo en sujetos con daño renal subyacente e hipovolemia. Por consiguiente, estas preparaciones deben evitarse en personas con insuficiencia renal crónica.

NEFROPATÍA POR CILINDROS DE CADENA LIGERA

Los pacientes con mieloma múltiple pueden generar insuficiencia renal aguda en presencia de hipovolemia, infección o hipercalcemia o después de exposición a NSAID o medio de contraste radiográfico. Debe considerarse el diagnóstico de nefropatía por cilindros de cadena ligera (LCCN, *light chain cast nephropathy*), a menudo conocida como *riñón del mieloma*, en pacientes que no se recuperan cuando se corrige el factor desencadenante o en cualquier anciano con insuficiencia renal aguda sin otra explicación.

En este trastorno, las cadenas ligeras de inmunoglobulina monoclonal (proteínas de Bence-Jones) filtradas forman agregados intratubulares con proteína de Tamm-Horsfall en el túbulo distal. Además de obstruir el flujo tubular en las nefronas afectadas, los túbulos inducen una reacción de células gigantes o de cuerpo extraño y pueden causar rotura tubular, lo cual genera fibrosis intersticial **(fig. 340-3)**. Si bien la LCCN casi siempre ocurre en personas con mieloma múltiple diagnosticado y una gran carga plasmática de células, este trastorno también puede considerarse como posible diagnóstico en personas con gammapatía monoclonal conocida, incluso en ausencia de mieloma evidente. Las cadenas ligeras monoclonales filtradas también pueden causar manifestaciones renales menos pronunciadas en ausencia de obstrucción debido a la toxicidad directa de las células tubulares proximales y la formación de cristales intracelulares. Esto podría causar trastornos tubulares aislados, como RTA o el síndrome de Fanconi completo.

Diagnóstico Los indicios clínicos para el diagnóstico incluyen anemia, dolor óseo, hipercalcemia y un desequilibrio aniónico más estrecho de lo normal a causa de hipoalbuminemia e hipergammaglobulinemia. Las tiras reactivas urinarias detectan albúmina, pero no cadenas ligeras de inmunoglobulina. Sin embargo, la detección en el laboratorio de cantidades altas de proteína en una muestra de orina obtenida al azar y el resultado negativo en la tira reactiva son muy indicadoras de que la orina contiene proteína de Bence-Jones. Han de enviarse suero y orina para la electroforesis de proteínas e inmunofijación a fin de detectar e identificar una posible banda monoclonal. Hay un método sensible disponible en clínica para detectar cadenas ligeras libres en orina y suero.

TRATAMIENTO NEFROPATÍA POR CILINDROS DE CADENA LIGERA

Los objetivos terapéuticos son corregir los factores desencadenantes, como hipovolemia e hipercalcemia, interrumpir las sustancias nefrotóxicas y tratar la discrasia subyacente de plasmocitos **(cap. 136)**. La plasmaféresis para eliminar cadenas ligeras tiene valor cuestionable para este tipo de nefropatía.

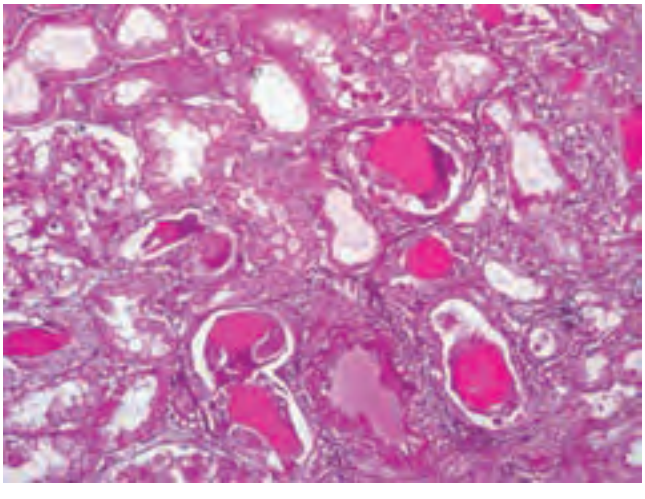


FIGURA 340-3. Aspecto histológico de la nefropatía por cilindros de mieloma. La biopsia renal con tinción de hematoxilina-eosina muestra muchos túbulos atróficos llenos de cilindros eosinofílicos (consistentes en proteínas de Bence-Jones), rodeados por reacción con células gigantes. *(Con autorización y por cortesía del Dr. Michael N. Koss, University of Southern California Keck School of Medicine.)*

INFILTRACIÓN LINFOMATOSA DEL RIÑÓN

La infiltración intersticial con linfocitos B malignos es un dato frecuente en la necropsia de pacientes que mueren por leucemia linfocítica crónica y linfoma no Hodgkin, aunque éste casi siempre es un hallazgo incidental. En raras ocasiones, los infiltrados pueden causar crecimiento masivo de los riñones e insuficiencia renal aguda oligúrica. Las dosis altas de glucocorticoides y la quimioterapia subsiguiente a menudo permiten la recuperación de la función renal, pero el pronóstico en tales casos casi siempre es malo.

ENFERMEDADES TUBULOINTERSTICIALES CRÓNICAS

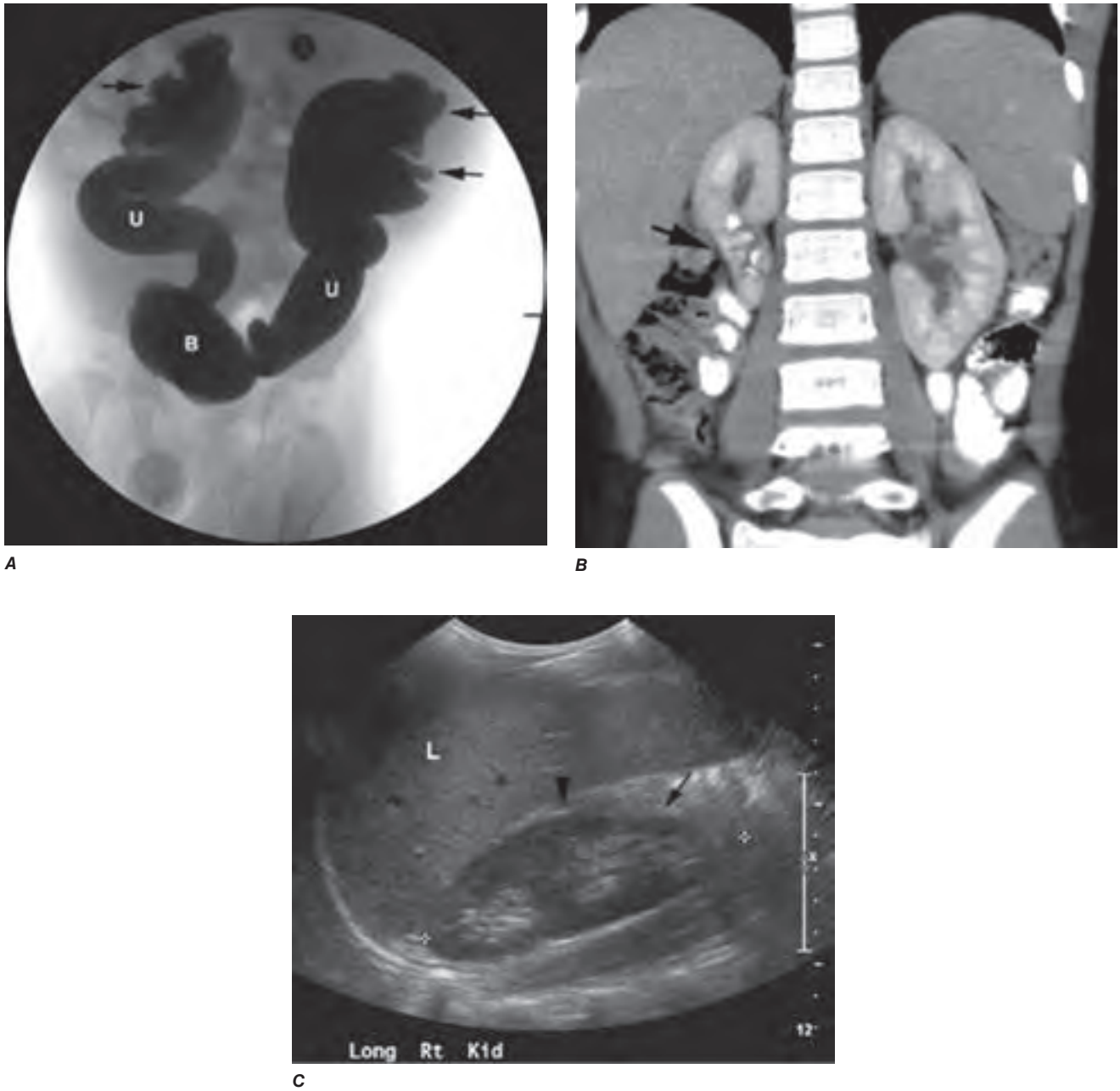
La mejoría en las medidas de salud pública y laboral, junto con la prohibición de analgésicos disponibles en mostrador que contengan fenacetina en Estados Unidos, permitió un descenso drástico en la incidencia de nefritis intersticial crónica (CIN, *chronic interstitial nephritis*) por exposición a metales pesados, en especial plomo y cadmio, y por nefropatía generada por analgésicos. En la actualidad, la CIN suele ser resultado de isquemia renal o una enfermedad glomerular primaria **(cap. 338)**. Otras modalidades importantes de CIN son resultado de anomalías en el desarrollo o de enfermedades hereditarias, como nefropatía por reflujo o nefropatía drepanocítica y es probable que no se descubran hasta la adolescencia o la edad adulta. Si bien es imposible revertir el daño que ya se produjo, en tales casos es posible prevenir el deterioro adicional o, al menos, disminuir la velocidad del mismo mediante el tratamiento de la hipertensión glomerular, un denominador común en el surgimiento de la FSGS secundaria y la pérdida progresiva de las nefronas funcionales. Por tanto, el conocimiento y la detección temprana de pacientes con riesgo podrían impedir que llegaran a la nefropatía en etapa terminal (ESRD, *end-stage renal disease*).

REFLUJO VESICOURETERAL Y NEFROPATÍA POR REFLUJO

La nefropatía por reflujo es consecuencia del reflujo vesicoureteral (VUR, *vesicoureteral reflux*) u otra anomalía urológica en la infancia temprana. Antes se llamaba *pielonefritis crónica* porque se creía que era resultado de infecciones urinarias recurrentes en la infancia. El VUR se produce por el flujo urinario retrógrado anormal desde la vejiga a uno o ambos uréteres y riñones a causa de válvulas ureterovesicales mal situadas e insuficientes **(fig. 340-4)**. Aunque el reflujo estéril de alta presión puede afectar el crecimiento normal de los riñones, cuando se acompaña de infecciones de vías urinarias (UTI, *urinary tract infection*) recurrentes en la infancia temprana, el resultado es la cicatrización intersticial en parches con atrofia tubular. La pérdida de nefronas funcionales da lugar a hipertrofia de los glomérulos restantes y, al final, FSGS secundaria. La nefropatía por reflujo a menudo pasa inadvertida hasta la edad adulta temprana, cuando se detecta nefropatía crónica durante una valoración sistemática o durante el embarazo. Los adultos afectados a menudo permanecen asintomáticos, aunque es posible que refieran el antecedente de enuresis prolongada o UTI recurrentes durante la infancia y que presentan insuficiencia renal variable, hipertensión, proteinuria leve a moderada y sedimento urinario sin datos notables. Cuando están afectados ambos riñones, con frecuencia la enfermedad progresa de manera inexorable durante varios años hasta la nefropatía en etapa terminal, a pesar de la ausencia de infecciones urinarias vigentes o reflujo. La anomalía en un solo riñón puede pasar desapercibida, excepto por la presencia de hipertensión. La ecografía renal en adultos casi siempre muestra riñones pequeños, asimétricos, con márgenes irregulares, corteza adelgazada y regiones de hipertrofia compensadora (fig. 340-4).

TRATAMIENTO REFLUJO VESICOURETERAL Y NEFROPATÍA POR REFLUJO

Está demostrado que conservar la orina estéril en la infancia limita la cicatrización de los riñones. Está indicada la reimplantación quirúrgica de los uréteres en la vejiga para restaurar el buen funcionamiento en niños pequeños con reflujo considerable y persistente, pero no es efi-



A B C

FIGURA 340-4. Radiografías de reflujo vesicoureteral (VUR) y nefropatía por reflujo. *A.* Cistouretrograma por micción en un lactante de siete meses de vida con VUR grave bilateral demostrado por dilatación de los cálices (***flechas***) y uréteres tortuosos dilatados (U) que entran en la vejiga (B). ***B.*** Imagen por CT abdominal (reconstrucción en plano coronal) en un niño que muestra cicatrización grave de la parte inferior del riñón derecho (***flecha***). ***C.*** Ecograma del riñón derecho que muestra pérdida del parénquima en el polo inferior por cicatrización (***flecha***) e hipertrofia de la región media (***punta de flecha***). *(Con autorización y por cortesía del Dr. George Gross, University of Maryland Medical Center.)*

caz ni está indicada en adolescentes o adultos cuando ya existe cicatrización. El control intensivo de la presión arterial con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACEI, *angiotensin-converting enzyme inhibitor*) o un antagonista del receptor para angiotensina (ARB, *angiotensin receptor blocker*) y otros fármacos reduce la proteinuria y puede impedir en forma importante el deterioro adicional de la función renal.

NEFROPATÍA DREPANOCÍTICA

La patogenia y manifestaciones clínicas de la nefropatía drepanocítica se describen en el capítulo 341. Es posible que haya evidencia de lesión tubular en la infancia y adolescencia temprana en forma de poliuria debido a la disminución en la capacidad de concentración o acidosis tubular renal tipo IV, años antes de la pérdida notable de nefronas y proteinuria por FSGS secundaria. La detección temprana de estas anomalías renales leves o de la microalbuminuria en un niño con nefropatía drepanocítica amerita consulta con un nefrólogo o tratamiento con dosis bajas de ACEI. Puede aparecer necrosis papilar por la isquemia ocasionada por la deformación de eritrocitos en drepanocitos en la vasculatura medular, que es hipoxémica e hipertónica, y manifestarse por hematuria macroscópica y obstrucción ureteral por las papilas isquémicas desprendidas (cuadro 340-3).

ANOMALÍAS TUBULOINTERSTICIALES RELACIONADAS CON GLOMERULONEFRITIS

Las glomerulopatías primarias a menudo se acompañan de daño en los túbulos y el intersticio. En ocasiones, esto puede deberse al mismo proceso patológico que afecta glomérulo, túbulos e intersticio, como en el caso del depósito de complejos inmunitarios en la nefritis por lupus. Sin embargo, lo más frecuente es que haya cambios tubulointersticiales como consecuencia de la disfunción glomerular prolongada. Los posibles mecanismos por los que la enfermedad glomerular puede causar lesión tubulointersticial incluyen daño de las células epiteliales mediado por proteinuria, activación de células tubulares por citocinas y complemento y reducción del flujo sanguíneo peritubular que causa isquemia tubulointersticial distal, sobre todo en el caso de glomérulos en desuso por glomerulonefritis grave. En estas circunstancias, a menudo es difícil descubrir la causa inicial de

CUADRO 340-3 Principales causas de necrosis papilar

Nefropatía por analgésicos
Nefropatía drepanocítica
Diabetes con infección de vías urinarias
Consumo prolongado de NSAID (infrecuente)

Abreviatura: NSAID; antiinflamatorios no esteroideos.

la lesión en la biopsia renal cuando el paciente ya presenta nefropatía avanzada.

NEFROPATÍA POR ANALGÉSICO

La nefropatía por analgésico se debe al uso prolongado de preparaciones analgésicas compuestas que contienen fenacetina (prohibida en Estados Unidos desde 1983), ácido acetilsalicílico y cafeína. En su modalidad típica, la nefropatía por analgésico se caracteriza por insuficiencia renal, necrosis papilar **(cuadro 340-3)** atribuible a la supuesta concentración tóxica del fármaco en la médula interna y un conjunto de datos radiográficos que incluyen riñones pequeños y cicatrizados con calcificaciones papilares, visualizadas mejor en la CT **(fig. 340-5)**. También es probable que haya poliuria por incapacidad para la concentración y acidosis metabólica sin ampliación del desequilibrio aniónico por daño tubular. La eliminación de las papilas necróticas desprendidas puede causar hematuria macroscópica y cólico ureteral por la obstrucción. Las personas con nefropatía en etapa terminal generada por analgésico tienen un riesgo de neoplasia maligna urotelial mayor al de los pacientes con insuficiencia renal por otras causas. Estudios recientes de cohorte en individuos con función renal basal normal sugieren que el uso crónico moderado de las preparaciones analgésicas disponibles hoy día en Estados Unidos, incluido paracetamol (acetaminofeno) y NSAID, no parece causar el conjunto de datos conocidos, como nefropatía por analgésicos, aunque las personas con deficiencia de volumen y quienes tienen nefropatía crónica poseen mayor riesgo de toxicidad renal por NSAID. No obstante, se recomienda que los consumidores de grandes dosis de acetaminofeno y NSAID se sometan a estudios de detección de nefropatía.

NEFROPATÍA POR ÁCIDO ARISTOLÓQUICO

En fecha reciente se estableció un vínculo entre dos formas de CIN en apariencia no relacionadas, la nefropatía por plantas medicinales chinas y la nefropatía endémica de los Balcanes: la sustancia etiológica subyacente es el ácido aristolóquico y ahora se denominan en conjunto nefropatía por ácido aristolóquico (AAN, *aristolochic acid nephropathy*). En la nefropatía por plantas medicinales chinas, descrita por primera vez a principio de la década de 1990 en mujeres jóvenes que tomaban preparaciones tradicionales con plantas medicinales chinas como parte de un régimen para pérdida de peso, uno de los compuestos nocivos se identificó como ácido aristolóquico, un carcinógeno conocido de la planta *Aristolochia*. Se han usado múltiples especies de *Aristolochia* en remedios herbolarios tradicionales durante siglos y aún están disponibles a pesar de la prohibición oficial de su uso en muchos países. La evidencia molecular también implicó al ácido aristolóquico en la nefropatía endémica de los Balcanes, una nefritis tubulointersticial crónica observada sobre todo en pueblos localizados en todas las afluentes del río Danubio y descrita por primera vez en la década de 1950. Si bien no se conoce con certeza la vía de exposición exacta, la contaminación de las preparaciones del cereal local con semillas de especies de *Aristolochia* parece la más probable. Después de la exposición prolongada, el ácido aristolóquico produce fibrosis intersticial renal con escasez relativa de infiltrados celulares. El sedimento urinario es blando, con pocos leucocitos y sólo proteinuria leve. La anemia puede ser desproporcionadamente grave con respecto al nivel de disfunción renal. Para establecer el diagnóstico definitivo de AAN se necesitan dos de las tres siguientes características: imagen histológica característica en la biopsia renal, confirmación de la ingestión de ácido aristolóquico y detección de aductos aristolactam-DNA en el riñón o el tejido de las vías urinarias. Estas últimas lesiones representan una firma molecular del daño del DNA causado por el ácido aristolóquico y a menudo consiste en transversiones características A:T a T:A. Debido a esta actividad mutágena, la AAN se acompaña de una incidencia muy alta de neoplasias malignas uroteliales de las vías urinarias altas; el riesgo tiene que ver con la acumulación de dosis. Está indicada la vigilancia con tomografía computarizada, ureteroscopia y citología urinaria, y debe considerarse la nefroureterectomía una vez que el paciente llega a la ESRD.

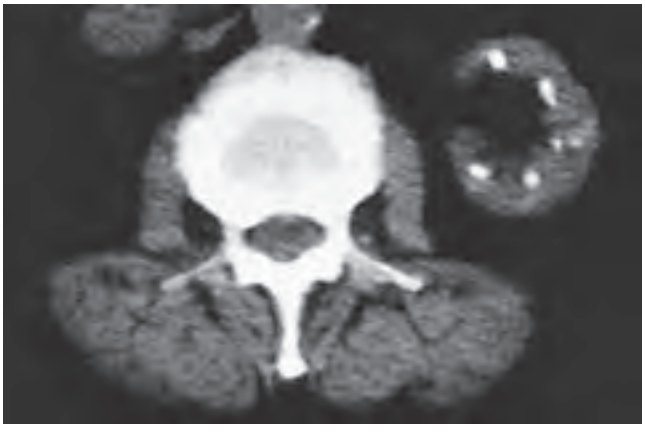


FIGURA 340-5. Aspecto radiográfico de nefropatía por analgésico. Una imagen por CT sin contraste muestra riñón izquierdo atrófico con calcificaciones papilares con patrón en guirnalda. *(Con autorización de Macmillan Publishers, Ltd., MM Elseviers et al., Kidney International 48:1316, 1995.)*

NEFRITIS INTERSTICIAL CARIOMEGÁLICA

La nefritis intersticial cariomegálica es una forma inusual de nefropatía crónica de progresión lenta con proteinuria leve, fibrosis intersticial, atrofia tubular y núcleos con crecimiento extraño en las células epiteliales del túbulo proximal. Se ha vinculado con mutaciones en *FAN1*, una nucleasa que participa en la reparación del DNA, que puede hacer que los portadores de la mutación sean susceptibles a los factores ambientales que dañan el DNA.

NEFROPATÍA POR LITIO

El uso de sales de litio para el tratamiento de la enfermedad maniaco-depresiva puede tener varias secuelas renales, la más frecuente de las cuales es la diabetes insípida nefrógena, manifestada por poliuria y polidipsia. El litio se acumula en las células principales del túbulo colector porque ingresa por los conductos del sodio del epitelio (ENaC), donde inhibe la glucógeno cinasa sintasa 3β y regula a la baja los conductos de agua para acuaporinas, regulados por vasopresina. Con menor frecuencia, la nefritis tubulointersticial crónica aparece después del consumo prolongado de litio (>10 a 20 años) y lo más probable es que ocurra en pacientes con episodios repetidos de concentraciones altas de litio. Los datos en la biopsia renal incluyen fibrosis intersticial y atrofia tubular que no guarda proporción con el grado de glomeruloesclerosis o valvulopatía, infiltrado linfocítico escaso y pequeños quistes o dilatación del túbulo distal y túbulo colector, muy característicos de este trastorno. El grado de fibrosis intersticial se relaciona con la duración y con la dosis acumulada de litio. Las personas con nefropatía por litio casi siempre permanecen asintomáticas, con proteinuria leve, pocos leucocitos urinarios y presión arterial normal. Algunos pacientes generan proteinuria más grave por FSGS secundaria, lo cual contribuye a la pérdida adicional de la función renal.

TRATAMIENTO NEFROPATÍA POR LITIO

La función renal debe vigilarse de manera regular en los pacientes que toman litio y es preciso ser cauteloso en personas con nefropatía subyacente. El uso de amilorida para inhibir la entrada de litio en los ENaC es eficaz para prevenir y tratar la diabetes insípida nefrógena inducida por litio, pero no está claro si previene la CIN inducida por dicho elemento. Una vez que se detecta la nefropatía por litio, la interrupción del fármaco en un intento por detener el deterioro renal adicional puede ser difícil, ya que el litio es un estabilizador eficaz del estado de ánimo que pocas veces pueden sustituir de manera efectiva otros fármacos. Además, a pesar de la interrupción del litio, la nefropatía crónica de estas personas a menudo es irreversible y puede progresar despacio hasta la nefropatía en etapa terminal. La estrategia más prudente es vigilar con frecuencia la concentración de litio y ajustar la dosis para evitar que alcance concentraciones tóxicas (de preferencia

<1 meq/L). Esto es muy importante, ya que el litio se elimina con menor eficacia a medida que disminuye la función renal. En los pacientes con proteinuria notable, debe iniciarse un ACEI o un antagonista del receptor de angiotensina.

NEFROTOXICIDAD DE LOS INHIBIDORES DE CALCINEURINA

Los inmunodepresores inhibidores de la calcineurina (CNI, *calcineurin inhibitor*) ciclosporina y tacrolimús pueden causar lesión renal aguda y crónica. Las modalidades agudas pueden ser consecutivas a causas vasculares, como vasoconstricción, a la aparición de microangiopatía trombótica o a tubulopatía tóxica. La lesión renal crónica inducida por CNI casi siempre se observa en receptores de trasplante de órganos sólidos (incluidos corazón-pulmón e hígado), se manifiesta con un descenso lento, pero irreversible, de la tasa de filtración glomerular, con proteinuria leve e hipertensión arterial. La hiperpotasemia es una complicación relativamente frecuente y se debe, en parte, a la resistencia tubular a la aldosterona. Los cambios histológicos en el tejido renal incluyen fibrosis intersticial en parches y atrofia tubular, a menudo con un patrón "en franjas". Además, la vasculatura intrarrenal con frecuencia muestra hialinosis, y también puede haber glomeruloesclerosis focal. Es posible que existan cambios similares en pacientes que reciben CNI para enfermedades autoinmunitarias, aunque las dosis casi siempre son más bajas en comparación con las utilizadas en el trasplante de órganos. La reducción de la dosis o la omisión de CNI parecen mitigar los cambios tubulointersticiales crónicos, pero aumentan el riesgo de rechazo y pérdida del injerto.

NEFROPATÍA POR METALES PESADOS (PLOMO)

Los metales pesados, como el plomo o el cadmio, pueden causar un proceso tubulointersticial después de la exposición prolongada. Esta enfermedad ya no suele diagnosticarse porque la exposición a metales pesados se ha reducido mucho por los riesgos conocidos del plomo para la salud y su eliminación consecuente de la mayor parte de productos comerciales y combustibles. No obstante, es posible la exposición laboral en personas que trabajan en la fabricación o la destrucción de baterías, eliminación de pintura con plomo o fabricación de aleaciones y equipo eléctrico (cadmio) en países donde la regulación industrial es menos estricta. Además, la ingestión de whisky ilegal destilado en recipientes contaminados con plomo ha sido una de las fuentes más frecuentes de exposición con dicho metal.

Los signos tempranos de intoxicación con plomo son atribuibles a la disfunción tubular proximal, sobre todo hiperuricemia causada por la secreción disminuida de urato. La tríada de "gota saturnina", hipertensión e insuficiencia renal obliga al médico a preguntar de manera específica sobre exposición al plomo. Por desgracia, la valoración de la carga de plomo no es tan sencilla como solicitar una prueba sanguínea; los métodos preferibles incluyen la medición del plomo urinario después de la infusión de un compuesto quelante o mediante fluoroscopia radiográfica del hueso. Varios estudios recientes mostraron una relación entre la exposición crónica a concentraciones bajas de plomo y el descenso en la función renal, aunque cualquiera de estos dos factores podría haber sido el fenómeno primario. En las personas con CIN de origen desconocido y una carga corporal total alta de plomo, el tratamiento quelante repetido reduce la velocidad de deterioro de la función renal.

TRASTORNOS METABÓLICOS

Los trastornos que generan concentraciones demasiado altas o bajas de ciertos electrolitos y productos del metabolismo también pueden causar nefropatía crónica, si no se tratan.

NEFROPATÍA CRÓNICA POR ÁCIDO ÚRICO

En la actualidad, muy pocas veces se observa el conjunto de datos patológicos que corresponde a la *nefropatía por gota*, y tiene más interés histórico que importancia clínica, ya que la gota casi siempre se controla bien con alopurinol y otros fármacos. Sin embargo, cada vez hay más datos de que la hiperuricemia es un factor de riesgo independiente para el surgimiento de nefropatía crónica, tal vez por daño endotelial. Las complejas interacciones de la hiperuricemia, la hipertensión y la insuficiencia renal todavía no se comprenden del todo.

En la actualidad, es más probable encontrar la nefropatía por gota en pacientes con gota tofácea grave e hiperuricemia prolongada consecutivas a un trastorno hereditario en el metabolismo de la purina **(cap. 431e)**. Esto debe distinguirse de la nefropatía hiperuricémica juvenil, una forma de nefropatía quística medular causada por mutaciones en la uromodulina (UMOD) **(cap. 339)**. En el estudio histológico, la característica de la nefropatía gotosa es la presencia de depósitos cristalinos de ácido úrico y sales de urato monosódico en el parénquima renal. Estos depósitos no sólo causan obstrucción intrarrenal, también inducen una respuesta inflamatoria, lo cual genera infiltración linfocítica, reacción de células gigantes a cuerpo extraño y, al final, fibrosis, sobre todo en las regiones medular y papilar del riñón. Como los pacientes con gota a menudo tienen hipertensión e hiperlipidemia, los cambios degenerativos de las arteriolas renales quizá sean un elemento llamativo de las anomalías histológicas, desproporcionados con las otras anomalías morfológicas. En clínica, la nefropatía gotosa es una causa de nefropatía crónica gradual. En la parte temprana de la evolución, la tasa de filtración glomerular puede ser casi normal, muchas veces a pesar de cambios morfológicos en el intersticio medular y cortical, proteinuria y decremento en la capacidad para concentrar la orina. El tratamiento con alopurinol y la alcalinización de la orina casi siempre logran prevenir la nefrolitiasis por ácido úrico y las consecuencias de la litiasis renal consecuente. Sin embargo, la nefropatía gotosa puede ser intratable con esas medidas. Además, no se ha demostrado que el uso de alopurinol en la hiperuricemia asintomática mejore la función renal.

NEFROPATÍA HIPERCALCÉMICA

(Véase también el cap. 424) La hipercalcemia crónica, como la que ocurre en el hiperparatiroidismo primario, la sarcoidosis, el mieloma múltiple, la intoxicación por vitamina D o las metástasis óseas, puede causar enfermedad tubulointersticial e insuficiencia renal progresiva. La lesión inicial es un cambio degenerativo focal en los epitelios renales, sobre todo en los túbulos colectores, los túbulos distales y las asas de Henle. La necrosis de las células tubulares produce obstrucción de la nefrona y estasis de la orina intrarrenal, lo cual favorece la precipitación local de sales de calcio y la infección. Al final hay dilatación y atrofia de los túbulos, además de fibrosis intersticial, infiltración con leucocitos mononucleares y depósito intersticial de calcio (nefrocalcinosis). También puede haber depósito de calcio en los glomérulos y las paredes de las arteriolas renales.

En el cuadro clínico, la alteración más llamativa es la incapacidad para concentrar la orina al máximo debido a la baja respuesta de los túbulos colectores a la vasopresina y al transporte anómalo de sodio y cloro en el asa de Henle. Puede haber descenso en la tasa de filtración glomerular y en el flujo sanguíneo renal, tanto en la hipercalcemia aguda como en la prolongada. Al final, la hipercalcemia descontrolada causa daño tubulointersticial grave e insuficiencia renal manifiesta. Las radiografías abdominales muestran nefrocalcinosis y nefrolitiasis, esta última por la hipercalciuria que a menudo acompaña a la hipercalcemia.

El tratamiento consiste en reducir la concentración sérica de calcio hasta valores normales y corregir la anomalía primaria en el metabolismo del calcio **(cap. 424)**. La disfunción renal de la hipercalcemia aguda quizá sea del todo reversible. Sin embargo, es probable que la insuficiencia renal gradual progresiva causada por hipercalcemia no mejore, incluso con la corrección del trastorno en el calcio.

NEFROPATÍA HIPOPOTASÉMICA

Los pacientes con hipopotasemia prolongada y grave por el abuso crónico de laxantes o diuréticos, el vómito subrepticio o el hiperaldosteronismo primario pueden originar una lesión tubular reversible caracterizada por degeneración vacuolar de las células en los túbulos proximales y distales. Al final puede haber atrofia tubular y dilatación quística acompañadas de fibrosis intersticial, lo cual conduce a nefropatía crónica irreversible. La corrección oportuna de la hipopotasemia previene el avance, pero la hipopotasemia persistente puede causar nefropatía en etapa terminal.

PERSPECTIVA MUNDIAL

Las causas de nefritis intersticial aguda y crónica varían mucho en el mundo. La nefropatía por analgésicos todavía se observa en países donde las preparaciones analgésicas con fenacetina aún están disponibles. Los adulterantes que contienen las plantas medicinales y los medicamentos tradicionales no regulados conllevan el riesgo de nefritis intersticial tóxica, como lo ejemplifica la contaminación con ácido aristolóquico de preparaciones herbales para perder peso. La contaminación de fuentes de alimentos con toxinas, como el brote reciente de nefro-

litiasis e insuficiencia renal aguda por contaminación con melamina de una fórmula láctea infantil, implica un riesgo constante. La exposición a gran escala a ácido aristolóquico todavía es frecuente en muchos países asiáticos, donde es habitual el empleo de la medicina tradicional china. Aunque la exposición industrial a plomo y cadmio ya casi desapareció como causa de nefritis intersticial crónica en países desarrollados, todavía es un riesgo de toxicidad renal en países en los que la exposición está menos controlada. Se siguen describiendo nuevas formas endémicas de nefropatía, como la nefropatía que se observa entre los trabajadores de plantaciones en la costa del Pacífico en Centroamérica, la cual podría relacionarse con la exposición reiterada al calor y la pérdida de líquidos.

341 Lesión vascular del riñón

Nelson Leung, Stephen C. Textor

La circulación renal es compleja y se caracteriza por una red arteriolar con perfusión abundante que llega a las estructuras glomerulares corticales adyacentes a los vasos rectos de menor flujo que descienden a los segmentos medulares. Los trastornos de los vasos grandes, como la estenosis de la arteria renal y la enfermedad aterotrombótica, se describen en otra parte (cap. 354). Este capítulo examina los trastornos primarios de los vasos microscópicos renales, muchos de los cuales se acompañan de trombosis y hemólisis.

MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA

La microangiopatía trombótica (TMA, *thrombotic microangiopathy*) se caracteriza por células endoteliales dañadas que están engrosadas, edematosas o desprendidas, sobre todo de arteriolas y capilares. Las plaquetas y los trombos hialinos que producen oclusión parcial o completa forman parte integral de la histopatología de la TMA. Por lo general, la TMA es resultado de la anemia hemolítica microangiopática (MAHA, *microangiopathic hemolytic anemia*), con sus rasgos típicos de trombocitopenia y esquistocitos. En el riñón, la TMA se caracteriza por células endoteliales edematosas y un patrón membranoproliferativo. Los trombos de fibrina pueden extenderse al polo vascular arteriolar, lo que causa colapso glomerular y, a veces, necrosis cortical. En los riñones que se recuperan de la TMA aguda puede haber glomeruloesclerosis segmentaria focal secundaria. Las enfermedades relacionadas con esta lesión son púrpura trombocitopénica trombótica (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*), síndrome hemolítico-urémico (HUS, *hemolytic-uremic syndrome*), hipertensión maligna, crisis renal por esclerodermia, síndrome antifosfolípido, preeclampsia/síndrome HELLP (hemólisis, aumento de enzimas hepáticas, recuento plaquetario bajo), infección por VIH y nefropatía por radiación.

SÍNDROME HEMOLÍTICO-URÉMICO/PÚRPURA TROMBOCITOPÉNICA TROMBÓTICA

El HUS y la TTP son los prototipos de MAHA. Antes, el HUS y la TTP se distinguían sobre todo por sus diferencias clínicas y epidemiológicas. La TTP es más frecuente en adultos y se pensaba que incluía afectación neurológica con mayor frecuencia. El HUS es más frecuente en niños, sobre todo cuando se relaciona con diarrea hemorrágica. Sin embargo, el HUS atípico (aHUS) puede comenzar en el adulto y las mejores pruebas revelaron que la afectación neurológica es tan frecuente en el HUS como en la TTP. Por consiguiente, el HUS y la TTP ahora deben diferenciarse y tratarse según sus características fisiopatológicas específicas.

Síndrome hemolítico-urémico A grandes rasgos, el HUS se define por la presencia de MAHA y deterioro renal. Se reconocen al menos cuatro variantes. La más frecuente es HUS por *Escherichia coli* productora de toxina Shiga (STEC, *Escherichia coli Shiga toxin-producing*), que también se conoce como D$^+$HUS o HUS por *E. coli* enterohemorrágica (EHEC). La mayoría de los casos se observa en niños <5 años, aunque los adultos también son susceptibles, como lo demuestra el brote de 2011 en el norte de Europa. La diarrea, a menudo sanguinolenta, precede una semana a la MAHA en >80% de los casos. Son frecuentes el dolor abdominal, cólico y vómito, pero casi nunca hay fiebre. Los síntomas neurológicos, como disfasia, hiperreflexia, visión borrosa, deficiencias de memoria, encefalopatía, perseveración y agrafia, aparecen a menudo, sobre todo en adultos. En los casos graves puede haber convulsiones e infarto cerebral. El HUS STEC se debe a las toxinas Shiga (Stx1 y Stx2), también llamadas *verotoxinas*. Estas toxinas son producidas por ciertas cepas de *E. coli* y *Shigella dysenteriae*. En Estados Unidos y Europa, la cepa más frecuente de STEC es O157:H7, pero hay casos de HUS causado por otras cepas (O157/H$^-$, O111:H$^-$, O26:H11/H$^-$, O145:H28 y O104:H4). Después de su ingreso a la circulación, la toxina Shiga se une con el receptor superficial para glucolípidos globotriaosilceramida (Gb3), que se expresa de manera abundante en las células de la microvasculatura renal. Cuando se une, la toxina entra a las células, induce citocinas inflamatorias (interleucina 8 [IL-8], proteína 1 quimiotáctica de monocitos [MCP-1] y factor 1 derivado de células estromales [SDF-1]) y receptores para quimiocina (CXCR4 y CXCR7); esta acción activa la agregación plaquetaria y el proceso microangiopático. *Streptococcus pneumoniae* también puede producir el HUS. Ciertas cepas generan una neuraminidasa que separa las fracciones de ácido N-acetilneuramínico que cubren el antígeno de Thomsen-Freidenreich en las plaquetas y células endoteliales. La exposición de este antígeno que en condiciones normales está oculto a la IgM ya formada produce MAHA grave.

El HUS atípico es resultado de la regulación anormal congénita del complemento. Los sujetos afectados tienen las concentraciones baja de C3 y normal C4 características de la activación de la vía alternativa. La deficiencia de factor H, el defecto más frecuente, se ha vinculado con familias con aHUS. El factor H compite con el factor B para impedir la formación de C3bBb y actúa como cofactor para el factor I, que tiene efecto proteolítico sobre C3b. Se han identificado >70 mutaciones del factor H. Casi todas son mutaciones con cambio de aminoácido que producen anomalías en la región terminal C, lo que afecta su unión con C3b, pero no su concentración. Otras mutaciones ocasionan concentraciones bajas o ausencia completa de la proteína. También se han comunicado deficiencias en otras proteínas reguladoras del complemento, como el factor I, factor B, proteína cofactor de membrana (CD46), C3, proteína 1 relacionada con factor H del complemento (CFHR1), CFHR3, CFHR5 y trombomodulina. Por último, se descubrió una variante autoinmunitaria de aHUS. El HUS tipo DEAP (deficiente en proteína CFHR y positivo para autoanticuerpo contra factor H) ocurre cuando se forma un autoanticuerpo contra el factor H. El DEAP HUS a menudo se relaciona con una deleción de un fragmento de 84 kb del cromosoma que codifica CFHR1 y CFHR3. El autoanticuerpo bloquea la unión del factor H con C3b y la C3 convertasa unida a la superficie.

Púrpura trombocitopénica trombótica Por lo general, la TTP se caracteriza por estos cinco elementos: MAHA, trombocitopenia, síntomas neurológicos, fiebre e insuficiencia renal. La fisiopatología de la TTP implica la acumulación de multímeros ultragrandes de factor de Von Willebrand como resultado de la ausencia o disminución marcada de la actividad (<5-10%) de la proteasa plasmática ADAMTS13, una desintegrina y metaloproteinasa con una fracción de trombospondina tipo 1, miembro 13. Estos multímeros ultragrandes forman coágulos y siegan a los eritrocitos, lo que produce la MAHA. Sin embargo, la ausencia de ADAMTS13 sola no causa TTP por sí misma. A menudo se necesita un desencadenante adicional (como infección, cirugía, pancreatitis o embarazo) para iniciar la TTP clínica.

Los datos del *Oklahoma TTP/HUS Registry* sugieren una incidencia de 11.3 casos/10^6 pacientes en Estados Unidos. La mediana de edad de inicio es 40 años. La incidencia es más de nueve veces mayor entre las personas de raza negra que en las de otra raza. Como la del lupus eritematoso sistémico, la incidencia de TTP es casi tres veces más alta en mujeres que en varones. Sin tratamiento, la TTP tiene una tasa de mortalidad >90%. Incluso con el tratamiento moderno, 20% de los pacientes muere en el primer mes por complicaciones de la trombosis microvascular.

La forma clásica de la TTP es la idiopática, casi siempre resultado de una deficiencia de ADAMTS13. Aunque la TTP siempre se había relacionado con una infección, neoplasia maligna e inflamación intensa (p. ej., pancreatitis), la actividad de ADAMTS13 casi nunca disminuye en estos trastornos. En la TTP idiopática, la formación de un autoanticuerpo contra ADAMTS13 (IgG o IgM) aumenta su depuración o inhibe su actividad. El síndrome de Upshaw-Schülman es un trastorno hereditario caracterizado por deficiencia congénita de ADAMTS13. En estos pacientes, la TTP puede iniciar en las primeras semanas de edad, aunque en algunos casos no se manifiesta hasta que la persona tiene varios años de edad. Se cree que factores ambientales y genéticos influyen en el desarrollo de la TTP. La

transfusión plasmática es una estrategia efectiva de prevención y tratamiento.

La TMA inducida por fármacos es una complicación reconocida del tratamiento con algunos antineoplásicos, inmunodepresores, antiplaquetarios y quinina. Se han descrito dos mecanismos distintos. El daño endotelial (con rasgos patológicos similares a los del HUS) es la principal causa de TMA que surge en relación con los antineoplásicos (p. ej., mitomicina C, gemcitabina) e inmunodepresores (ciclosporina, tacrolimús y sirolimús). Este proceso casi siempre es dependiente de la dosis. Otra posibilidad es que la TMA aparezca como resultado de autoanticuerpos inducidos por fármacos. Es menos probable que esta forma sea dependiente de la dosis y en realidad ocurre después de una sola dosis en pacientes con exposición previa. La ticlopidina causa TTP al inducir un autoanticuerpo contra ADAMTS13, pero la deficiencia de ADAMTS13 se encuentra en menos de la mitad de los pacientes con TTP relacionada con clopidogrel. Parece que la quinina induce autoanticuerpos contra los granulocitos, linfocitos, células endoteliales y los complejos plaquetarios de glucoproteína IbB/IX o IIb/IIIa, pero no contra ADAMTS13. La TTP relacionada con quinina es más frecuente en las mujeres. Hay informes de TMA con fármacos que inhiben el factor de crecimiento endotelial vascular, como bevacizumab; el mecanismo no se comprende del todo.

CUADRO 341-1 Criterios para identificar la lesión renal microangiopática relacionada con trasplante de células madre hematopoyéticas

International Working Group	*Blood and Marrow Transplant Clinical Trials Network Toxicity Committee*
>4% esquistocitos en sangre	Fragmentación de eritrocitos y al menos 2 esquistocitos por campo de gran aumento
Trombocitopenia nueva, prolongada o progresiva	Aumento concurrente en la concentración de LDH sobre el valor basal
Aumento súbito y persistente de la concentración de LDH	Prueba de Coombs directa e indirecta negativa
Descenso de la hemoglobina o aumento en la necesidad de transfusión de eritrocitos	Disfunción renal y neurológica concurrente sin otras explicaciones
Descenso en la concentración de haptoglobina	

Nota: Estas características subrayan la necesidad de identificar las vías de la hemólisis y la trombocitopenia que acompañan el deterioro de la función renal.

Abreviatura: LDH, deshidrogenasa láctica.

TRATAMIENTO HUS/TTP

El tratamiento debe basarse en la fisiopatología. La TTP y el DEAP HUS mediados por autoanticuerpos responden a la plasmaféresis. Además de retirar los autoanticuerpos, el intercambio plasmático con plasma fresco congelado sustituye ADAMTS13. Los intercambios plasmáticos dos veces al día con administración de vincristina y rituximab pueden ser efectivos en los casos resistentes. La infusión de plasma casi siempre es suficiente para sustituir el ADAMTS13 en el síndrome de Upshaw-Schülman. La plasmaféresis debe considerarse si se necesitan volúmenes más grandes. La TMA inducida por fármacos secundaria al daño endotelial casi nunca responde al intercambio plasmático y se trata con la interrupción del fármaco y medidas de apoyo. De igual manera, el STEC HUS debe tratarse con medidas de apoyo. La plasmaféresis no ha sido efectiva. Los fármacos que reducen la motilidad y los antibióticos aumentan la incidencia de HUS en niños, pero en fecha reciente se observó que la azitromicina reduce la duración de la diseminación bacteriana en los adultos. El eculizumab es un anticuerpo monoclonal contra C5 aprobado para el uso en aHUS, para el cual puede ser necesario el tratamiento continuo. Es probable que la infusión o intercambio de plasma sea útil en el aHUS porque sustituye las proteínas reguladoras del complemento. En el HUS relacionado con neuraminidasa deben administrarse antibióticos y eritrocitos lavados; la plasmaféresis puede ser de utilidad. Sin embargo, deben evitarse la transfusión de plasma y sangre entera porque estos productos contienen IgM, que puede agravar la MAHA. Por último, hay informes de deficiencia combinada de factor H y ADAMTS13. Los pacientes afectados casi siempre responden menos a la infusión de plasma, un resultado que ilustra la complejidad del tratamiento de estos casos.

MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA RELACIONADA CON TRASPLANTE DE CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS

La microangiopatía trombótica relacionada con trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT-TMA, *hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy*) surge después del HSCT, con una incidencia de 8.2%. Los factores etiológicos incluyen regímenes de acondicionamiento, inmunodepresión, infecciones y enfermedad injerto contra hospedador. Otros factores de riesgo son sexo femenino e injertos de donantes con discrepancia de antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*). Por lo general, la HSCT-TMA ocurre en los 100 días siguientes al trasplante. El **cuadro 341-1** lista las definiciones de la HSCT-TMA usadas hoy en día para los estudios clínicos. El diagnóstico puede ser difícil, ya que son frecuentes la trombocitopenia, anemia e insuficiencia renal después del HSCT. La tasa de mortalidad de la HSCT-TMA es alta (75% en tres meses). La mayoría de los pacientes tiene >5% de actividad de ADAMTS13 y la plasmaféresis es provechosa en <50% de los casos. Se recomiendan la interrupción de los inhibidores de la calcineurina y su sustitución con daclizumab (anticuerpo contra el receptor para IL-2). El tratamiento con rituximab y defibrotida también puede ser útil.

TMA RELACIONADA CON VIH

La TMA relacionada con VIH es una complicación que se observaba sobre todo antes del uso difundido del tratamiento antirretroviral de alta actividad. Se observa en pacientes con sida avanzado y recuentos bajos de linfocitos T CD4+, aunque puede ser la primera manifestación de la infección por VIH. La presencia de MAHA, trombocitopenia e insuficiencia renal es sugestiva, pero se necesita una biopsia renal para el diagnóstico, ya que otras nefropatías también se relacionan con infección por VIH. La trombocitopenia impide la biopsia en algunos enfermos. Se desconoce el mecanismo de lesión, aunque el VIH puede inducir apoptosis de las células endoteliales. La actividad de ADAMTS13 no se reduce en estos pacientes. La infección concomitante con citomegalovirus es otro factor de riesgo. El tratamiento antiviral efectivo es esencial, en tanto que la plasmaféresis debe limitarse a pacientes con evidencia de TTP.

NEFROPATÍA POR RADIACIÓN

La radiación local o corporal total puede producir lesión microangiopática. El riñón es uno de los órganos más sensibles a la radiación y la lesión puede desarrollarse con tan sólo 4-5 Gy. Dicha lesión se caracteriza por insuficiencia renal, proteinuria e hipertensión, que casi siempre se desarrollan ≥6 meses después de la exposición a la radiación. La biopsia renal revela TMA típica con daño de las células glomerulares, tubulares y vasculares, pero pocas veces hay evidencia sistémica de MAHA. Debido a su alta incidencia después del HSCT alogénico, la nefropatía por radiación a menudo se denomina como *nefropatía por trasplante de médula ósea*. No hay un tratamiento específico, aunque la evidencia obtenida por observación apoya el bloqueo del sistema renina-angiotensina.

ESCLERODERMIA (ESCLEROSIS SISTÉMICA PROGRESIVA)

La nefropatía es frecuente (hasta en 52%) en los pacientes con esclerodermia diseminada; 20% de los casos es resultado directo de una crisis renal esclerodérmica. Otras manifestaciones renales de la esclerodermia incluyen formas de lesión renal aguda transitorias (prerrenales) o relacionadas con medicamentos (p. ej., relacionada con *D*-penicilamina, antiinflamatorios no esteroideos o ciclosporina). La crisis renal esclerodérmica ocurre en 12% de los pacientes con esclerosis sistémica difusa, pero sólo en 2% de aquellos con esclerosis sistémica limitada. La crisis renal esclerodérmica es la manifestación más grave de afectación renal y se caracteriza por hipertensión acelerada, un deterioro rápido de la función renal, proteinuria nefrótica y hematuria. La hipertensión puede acompañarse por retinopatía y encefalopatía. La retención de sal y agua con lesión microvascular puede causar edema pulmonar. Las manifestaciones cardiacas, como miocarditis, pericarditis y arritmias, indican un pronóstico muy sombrío. Aunque la MAHA ocurre en más de la mitad de los pacientes, la coagulopatía es rara.

La lesión renal en la crisis renal esclerodérmica se caracteriza por proliferación de la íntima y media de la arteria arqueada con estenosis luminal. Esta lesión se describe como "piel de cebolla" y puede acompañarse de colapso glomerular por el flujo sanguíneo reducido. En el examen histoló-

gico, la crisis renal esclerodérmica es indistinguible de la hipertensión maligna, con la que puede coexistir. Son frecuentes la necrosis fibrinoide y la trombosis. Antes que se contara con los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), la mortalidad de la crisis renal esclerodérmica era >90% en un mes. La introducción del bloqueo del sistema renina-angiotensina ha reducido la mortalidad a 30% a tres años. Casi dos tercios de los pacientes con crisis renal esclerodérmica necesitan apoyo con diálisis, 50% recupera la función renal (mediana de tiempo, un año). En pacientes con esclerodermia se han descrito glomerulonefritis y vasculitis relacionadas con los anticuerpos citoplásmicos antineutrofílicos y lupus eritematoso sistémico. Se identificó una relación con un patrón punteado de anticuerpos antinucleares y con anticuerpos contra las RNA polimerasas I y III. El anti-U3-RNP permite identificar a pacientes jóvenes con riesgo de crisis renal esclerodérmica. Por el contrario, el anticuerpo anticentromérico es un factor predictivo negativo para este trastorno. Debido a la superposición entre la crisis renal esclerodérmica y otros trastornos autoinmunitarios, se recomienda una biopsia renal en pacientes con afectación renal atípica, sobre todo si no hay hipertensión.

El tratamiento de primera línea consiste en inhibidores de la ACE, a menos que estén contraindicados. El objetivo terapéutico es reducir la presión sanguínea sistólica en 20 mmHg y la diastólica en 10 mmHg cada 24 h hasta que la presión sea normal. Puede usarse un tratamiento antihipertensivo adicional una vez que se llegue a la dosis máxima del inhibidor de la ACE. Tanto los inhibidores de la ACE como los antagonistas del receptor para angiotensina II son efectivos, aunque los datos sugieren que los primeros son superiores. La inhibición de la ACE sola no previene la crisis renal esclerodérmica, pero reduce el impacto de la hipertensión. El iloprost intravenoso se usa en Europa para controlar la presión sanguínea y mejorar la perfusión renal. No se recomienda el trasplante renal durante dos años después del inicio de la diálisis, ya que puede retrasar la recuperación.

SÍNDROME ANTIFOSFOLÍPIDO

(Cap. 379) Éste puede ser primario o secundario al lupus eritematoso sistémico. Se caracteriza por predisposición a la trombosis sistémica (arterial y venosa) y morbilidad fetal mediada por anticuerpos antifosfolípidos, sobre todo anticuerpos contra cardiolipina (IgG, IgM o IgA), anticoagulantes del lupus o anticuerpos contra glucoproteína I β-2 (antiβ2GPI). Los pacientes con anticuerpos contra cardiolipina y antiβ2GPI parecen tener el riesgo más alto de trombosis. El compartimiento vascular dentro del riñón es el principal sitio de afectación renal. Con frecuencia hay arteriosclerosis en las arterias arqueadas e intralobulillares. En las arterias intralobulillares, es frecuente la hiperplasia fibrosa de la íntima, caracterizada por engrosamiento de la íntima secundario a la intensa proliferación celular miofibroblástica con depósito de matriz extracelular, junto con imágenes en piel de cebolla. Hay oclusiones arteriales y arteriolares fibrosas y fibrocelulares en más de dos tercios de las muestras de biopsia. La necrosis cortical y la atrofia cortical focal pueden ser resultado de la oclusión vascular. Es frecuente encontrar TMA en las muestras de biopsia renal, aunque casi nunca se observan los signos de MAHA y consumo plaquetario. La TMA es muy frecuente en la variante catastrófica del síndrome antifosfolípido. En pacientes con síndrome antifosfolípido secundario puede haber otras glomerulopatías, incluida nefropatía membranosa, enfermedad de cambios mínimos, glomeruloesclerosis segmentaria focal y glomerulonefritis pauciinmunitaria en medialuna.

El síndrome antifosfolípido puede afectar vasos grandes y pueden constituir el nido proximal cerca del orificio para la trombosis de la arteria renal. La trombosis de la arteria renal es posible y debe sospecharse en pacientes con anticoagulante del lupus que padecen proteinuria de niveles nefróticos. Es posible la progresión a la nefropatía en etapa terminal, y la trombosis puede formarse en el acceso vascular y los aloinjertos renales. La hipertensión es frecuente. El tratamiento incluye anticoagulación de por vida. Los glucocorticoides pueden ser provechosos en la hipertensión acelerada. La inmunodepresión y la plasmaféresis son útiles en los episodios catastróficos de síndrome antifosfolípido, pero no reducen la trombosis recurrente por sí mismos.

SÍNDROME HELLP

El síndrome HELLP (hemólisis, incremento de enzimas hepáticas, recuento plaquetario bajo) es una complicación peligrosa del embarazo relacionada con lesión microvascular. Ocurre en 0.2 a 0.9% de todos los embarazos y en 10 a 20% de las mujeres con preeclampsia grave; este síndrome conlleva una mortalidad de 7.4 a 34%. Lo más frecuente es que surja en el tercer trimestre, 10% de los casos ocurre antes de la 27a. semana y 30%, después del parto. Aunque hay una marcada relación entre el síndrome HELLP y la preeclampsia, casi 20% de los casos no va precedido por preeclampsia identificada. Los factores de riesgo son placentación anormal, antecedente familiar y cifras altas de mRNA fetal para FLT1 (receptor 1 para el factor de crecimiento endotelial vascular) y endoglina. Las pacientes con síndrome HELLP tienen concentraciones más altas de marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, IL-1Ra e IL-6) y HLA-DR soluble que aquellas con preeclampsia sola.

La mitad de las mujeres con síndrome HELLP sufre insuficiencia renal, aunque la etiología no se comprende bien. Algunos datos sugieren que la insuficiencia renal es resultado de la preeclampsia y la necrosis tubular aguda. Los hallazgos histológicos renales son los de la TMA, con edema de las células endoteliales y oclusión de la luz capilar, pero casi nunca hay trombos luminales. Sin embargo, los trombos se vuelven más frecuentes en la eclampsia y el síndrome HELLP graves. Aunque la insuficiencia renal es frecuente, el órgano que define este síndrome es el hígado. Los hematomas hepáticos subcapsulares a veces producen rotura espontánea del hígado y pueden poner en peligro la vida. Las complicaciones neurológicas, como el infarto cerebral, la hemorragia cerebral y del tronco del encéfalo, y el edema cerebral, son otras complicaciones que ponen en peligro la vida. Las complicaciones no letales incluyen desprendimiento placentario, pérdida permanente de la visión por retinopatía semejante a la de Purtscher (vasculopatía hemorrágica y oclusiva), edema pulmonar, hemorragia y muerte fetal.

El síndrome HELLP y la MAHA comparten muchas características. El diagnóstico del síndrome HELLP se complica por el hecho de que el aHUS y la TTP también pueden desencadenarse con el embarazo. Las pacientes con síndrome antifosfolípido también tienen riesgo alto de síndrome HELLP. Un antecedente de MAHA antes del embarazo tiene valor diagnóstico. El nivel sérico de actividad de ADAMTS13 se reduce en 30 a 60% en el síndrome HELLP, pero no hasta los niveles que se observan en TTP (<5%). La determinación del cociente entre deshidrogenasa láctica y aspartato aminotransferasa puede ser útil; este cociente es de 13:1 en pacientes con síndrome HELLP y preeclampsia, a diferencia de 29:1 en pacientes sin preeclampsia. Otros marcadores, como la antitrombina III (disminuida en síndrome HELLP, pero no en la TTP) y el dímero D (aumentado en el síndrome HELLP, pero no en la TTP), también pueden ser útiles. El síndrome HELLP casi siempre se resuelve de manera espontánea después del parto, aunque un pequeño porcentaje de casos de HELLP ocurre después del parto. Los glucocorticoides disminuyen los marcadores inflamatorios, aunque dos estudios controlados con distribución al azar no demostraron un beneficio sustancial. Debe considerarse la plasmaféresis si la hemólisis no responde a los glucocorticoides y al parto, sobre todo si no se descartó la TTP.

NEFROPATÍA DREPANOCÍTICA

Las complicaciones renales en la drepanocitosis se deben a la oclusión de los vasos rectos en la médula renal. La baja presión parcial de oxígeno y la elevada osmolaridad predisponen a la polimerización de la hemoglobina S y la deformación falciforme de los eritrocitos. Las secuelas incluyen hipostenuria, hematuria y necrosis papilar (que también puede ocurrir en el rasgo falciforme). El riñón responde con aumentos del flujo sanguíneo y la tasa de filtración glomerular mediados por las prostaglandinas. Esta dependencia de las prostaglandinas puede explicar el mayor descenso de la tasa de filtración glomerular con los antiinflamatorios no esteroideos en estos pacientes que en otros. Los glomérulos casi siempre están crecidos. Se cree que la fragmentación intracapilar y la fagocitosis de los eritrocitos falciformes son los causantes de la lesión semejante a la glomerulonefritis membranoproliferativa; en los casos más avanzados se ve glomeruloesclerosis segmentaria focal. Existe proteinuria en 20 a 30% y la proteinuria en el intervalo nefrótico se relaciona con la progresión hacia la insuficiencia renal. Los inhibidores de la ACE reducen la proteinuria, aunque no hay datos sobre la prevención de la insuficiencia renal. Los pacientes con drepanocitosis también son más proclives a la insuficiencia renal aguda. Se cree que la causa refleja la oclusión microvascular relacionada con rabdomiólisis no traumática, fiebre alta, infección y deformación falciforme generalizada. Se observa nefropatía crónica en 12 a 20% de los pacientes. A pesar de la frecuencia de la enfermedad renal, la hipertensión no es frecuente en pacientes con drepanocitosis.

TROMBOSIS DE LA VENA RENAL

La trombosis de la vena renal puede manifestarse con dolor en el flanco, sensibilidad, hematuria, declive rápido de la función renal y proteinuria, o puede ser asintomática. En ocasiones, la trombosis de la vena renal se identifica durante un estudio por embolia pulmonar. Afecta con mayor frecuencia la vena renal izquierda y en dos tercios de los casos la trombosis es bilateral. Las causas pueden dividirse en tres categorías amplias: daño endotelial, estasis venosa e hipercoagulabilidad. La homocistinuria, intervención endovascular y la cirugía pueden causar daño endotelial vascular. La deshidratación, que es más frecuente entre los varones, es causa frecuente de estasis en la población pediátrica. La estasis también puede ser resultado de la compresión y torsión de las venas renales por procesos retroperitoneales, como fibrosis retroperitoneal y neoplasias abdominales. Con síndrome por anticuerpos antifosfolípidos, la trombosis puede ocurrir en toda la circulación renal, incluidas las venas renales. La trombosis venosa renal también puede ser secundaria al síndrome nefrótico, en particular la nefropatía membranosa. Otros estados hipercoagulables que tienen que ver menos con la trombosis de la vena renal son las proteínas C y S, deficiencia de antitrombina, factor V de Leiden, neoplasia maligna diseminada y anticonceptivos orales. El síndrome nefrótico grave también predispone a los pacientes a la trombosis venosa renal.

La detección diagnóstica puede hacerse con ecografía Doppler, que es más sensible que la ecografía simple. La angiografía por CT tiene sensibilidad cercana a 100%. La angiografía por MRI es otra opción, pero es más costosa. El tratamiento para la trombosis de la vena renal consiste en anticoagulación y tratamiento de la causa subyacente. La trombólisis endovascular puede considerarse en los casos graves. En ocasiones puede realizarse la nefrectomía si las complicaciones ponen en peligro la vida. A menudo se usan filtros en la vena cava para prevenir la migración de los trombos.

342 Nefrolitiasis

Gary C. Curhan

La nefrolitiasis o enfermedad por cálculos renales es un trastorno común, doloroso y de alto costo. Cada año, se gastan miles de millones de dólares estadounidenses en actividad relacionada con la nefrolitiasis, aplicándose la mayor parte de los costos en el tratamiento quirúrgico de cálculos existentes. Un cálculo puede formarse por cristalización de factores litógenos en las vías urinarias altas y más tarde puede desplazarse hacia el uréter y causar cólico renal. Aunque la nefrolitiasis rara vez es letal, los pacientes que tienen cólico renal lo reportan como el peor dolor que han experimentado a lo largo de su vida. La evidencia sobre la cual se basan las recomendaciones no son tan fuertes como sería deseable; sin embargo, la mayor parte de los expertos concuerda que puede evitarse la recurrencia de la mayor parte de los cálculos, aunque no de todos, mediante la valoración cuidadosa y con recomendaciones dirigidas. El tratamiento preventivo podría ser de por vida; por tanto, el paciente debe contar con una comprensión a fondo de esta enfermedad y de realizarse ajustes en las intervenciones que sean las apropiadas y aceptables para el paciente.

Existen varios tipos de cálculos renales. Es de importancia clínica identificar el tipo de cálculo, para tener información sobre el pronóstico y selección del régimen profiláctico óptimo. Los más comunes son los cálculos de oxalato de calcio (casi 75%); los de fosfato de calcio (alrededor de 15%), ácido úrico (casi 8%), estruvita (1%) y cisteína (<1%). Muchos cálculos son una mezcla de tipo de cristales (p. ej., oxalato de calcio y fosfato de calcio) y también contienen proteína en la matriz de los cálculos. Rara vez, los cálculos están compuestos de fármacos como aciclovir, indinavir y triamtereno.

Los cálculos infecciosos, si no se tratan de manera apropiada, pueden tener consecuencias devastadoras y ocasionar nefropatía en etapa terminal. Debe enseñarse a los médicos estrategias para prevenir la recurrencia de los cálculos y su morbilidad relacionada.

EPIDEMIOLOGÍA

La nefrolitiasis es una enfermedad global. Los datos sugieren un incremento en la prevalencia, tal vez por la occidentalización de los hábitos del estilo de vida (p. ej., cambios dietéticos, incremento del índice de masa corporal). Los datos de la *National Health and Nutrition Examination Survey* del periodo 2007 a 2010 indican que hasta 19% de los varones y 9% de las mujeres desarrollará al menos un cálculo renal a lo largo de su vida. La prevalencia es casi 50% más baja en individuos de raza negra que en caucásicos. La incidencia de nefrolitiasis (tasa a la cual un individuo previamente no afectado desarrollará su primer cálculo) también varía de acuerdo con la edad, sexo y grupo étnico. Entre los varones caucásicos, la incidencia anual máxima es de casi 3.5 casos/1 000 habitantes hacia los 40 años de edad y disminuye a casi 2 casos/1 000 habitantes para los 70 años de edad. En caucásicas en la cuarta década de la vida, la incidencia anual es de alrededor de 2.5 casos/1 000 habitantes; la cifra disminuye a casi 1.5/1 000 habitantes hacia los 50 años de edad y después de este periodo. Además de los costos médicos relacionados con la nefrolitiasis, ésta tiene un impacto económico sustancial, ya que afecta a menudo a personas en edad laboral. Una vez que un individuo presenta un cálculo renal, es esencial la prevención de las recurrencias. La tasa publicada de recurrencias varía de acuerdo con los métodos de definición y de diagnóstico utilizados. Algunos reportes se basan en eventos sintomáticos y otros se basan en estudios de imagen. La mayor parte de los expertos concuerda en que debe considerarse la evidencia radiográfica de un segundo cálculo para identificar la recurrencia, incluso si el cálculo no ha causado síntomas.

ENFERMEDADES ASOCIADAS

La nefrolitiasis es una enfermedad sistémica. Varias enfermedades predisponen a la formación de cálculos, lo que incluye malabsorción en el tubo digestivo (p. ej., enfermedad de Crohn, cirugía de derivación gástrica), hiperparatiroidismo primario, obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y acidosis tubular renal distal. En individuos con antecedente de nefrolitiasis pueden manifestarse varias enfermedades más, que incluyen hipertensión, gota, colelitiasis, disminución de la densidad mineral ósea y nefropatía crónica.

En individuos con espongiosis de médula renal (MSK, *medullary sponge kidney*), una enfermedad designada por su descripción anatómica, a menudo existen anomalías metabólicas, como incremento de las concentraciones de calcio en orina y bajas concentraciones de citrato en orina, con mayor probabilidad de formar cálculos de fosfato de calcio. La urografía excretora se utiliza con poca frecuencia hoy en día, por lo que el diagnóstico de MSK se ha hecho menos frecuente. Por fortuna, dicho diagnóstico no cambia la valoración con las recomendaciones terapéuticas; por tanto, no es esencial buscar este diagnóstico en casos de nefrolitiasis.

Aunque la nefrolitiasis no causa de manera directa infecciones de vías urinarias (UTI, *upper urinary infection*) altas una UTI en caso de una obstrucción por cálculos urinarios es una urgencia urológica ("pus bajo presión") y es necesaria una intervención urgente para restablecer el drenaje urinario.

PATOGENIA

Al analizar los procesos que participan en la formación de cristales, es útil considerar a la orina como una solución compleja. Es de utilidad en la clínica el concepto de *súper saturación* (el punto en el cual la concentración de un producto excede su capacidad de solubilidad). Sin embargo, aunque la orina en la mayor parte de los individuos se encuentra súper saturada con respecto a uno o más tipos de cristales, la presencia de inhibidores de la cristalización evita que la mayor parte de la población forme cálculos urinarios continuos. En la clínica, el inhibidor más importante de los cálculos con calcio es el citrato en orina. La súper saturación se calcula como una cifra (más que medirse directamente) y no predice de manera perfecta la formación de cálculos, aunque es una guía útil ya que integra múltiples factores que se miden en la orina recolectada en 24 h.

Estudios recientes han cambiado el modelo para el sitio de inicio de formación de los cálculos. Las biopsias renales de individuos con tendencia a formar cálculos han revelado fosfato de calcio en el intersticio renal. Se ha mencionado la hipótesis de que este fosfato de calcio se extiende hacia la papila y causa erosión a través del epitelio papilar, donde proporciona el sitio para el depósito de oxalato de calcio y cristales de fosfato de calcio. La mayor parte de los cálculos de oxalato de calcio crece en el fosfato de calcio en la punta de la papila renal (*placa de Randall*). Así, este proceso de formación de cálculos puede iniciar varios años antes de que el

cálculo se detecte en la clínica. Los procesos que involucran el depósito intersticial se encuentran bajo investigación activa.

FACTORES DE RIESGO

Éstos pueden clasificarse como dietéticos, no dietéticos o urinarios. Estos factores de riesgo varían con base en el tipo de cálculo y sus características clínicas.

Factores de riesgo dietéticos Los pacientes que desarrollan cálculos a menudo modifican su dieta; los estudios que han valorado de manera retrospectiva la dieta se han visto afectados por sesgos. Algunos estudios han examinado la relación entre la dieta y los cambios en la composición litógena de la orina, a menudo utilizando un cálculo de súper saturación. Sin embargo, la composición de la orina no predice perfectamente el riesgo y no todos los componentes que modifican el riesgo se incluyen en el cálculo de la súper saturación. Así, se están realizando estudios prospectivos sobre las asociaciones dietéticas, que analizan la formación real de cálculos como resultado. Los factores dietéticos que se asocian con incremento en el riesgo de nefrolitiasis incluyen proteínas animales, oxalato, sodio, sacarosa y fructosa. Los factores dietéticos relacionados con reducción de riesgo incluyen calcio, potasio y citrato.

CALCIO El calcio dietético requiere atención especial. Aunque en el pasado se ha sospechado que el calcio dietético incrementa el riesgo de formación de cálculos, varios estudios prospectivos observacionales y estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo han demostrado que el consumo más elevado de calcio se relaciona con *disminución* en el riesgo de formación de cálculos. La reducción en el riesgo relacionado con un consumo más elevado de calcio puede deberse a reducción en la absorción intestinal de oxalato dietético, lo que ocasiona disminución de las concentraciones de oxalato en orina. Está contraindicada una dieta con bajo contenido de calcio, ya que se incrementa el riesgo de formación de cálculos y puede contribuir a la disminución de la densidad mineral ósea en individuos con tendencia a la formación de cálculos.

Pese a una biodisponibilidad similar, los complementos de calcio pueden incrementar el riesgo de formación de cálculos. La discrepancia entre los riesgos del calcio dietético y los complementos de calcio pueden deberse al tiempo en el que se consume el calcio complementario o al incremento en el consumo total de calcio, lo que ocasiona excreción de calcio urinario en cifras más elevadas.

OXALATO El oxalato urinario se deriva de producción endógena y de absorción de oxalato dietético. A causa de su biodisponibilidad baja y a menudo variable, gran parte del oxalato en los alimentos podría no absorberse con facilidad. Sin embargo, la absorción puede ser más elevada en individuos que forman cálculos. Estudios observacionales han demostrado que el oxalato dietético es un factor de riesgo débil para la formación de cálculos, pero el oxalato en orina es un factor de riesgo elevado para la formación de cálculos de oxalato de calcio y por tanto, serían beneficiosos los esfuerzos para evitar el consumo de grandes cantidades de oxalato.

OTROS NUTRIENTES Varios nutrientes se han estudiado e implicado en la formación de cálculos. El mayor consumo de proteínas de origen animal puede ocasionar incremento en la excreción de calcio y ácido úrico, así como disminución de la excreción de citrato en orina, factores que incrementan el riesgo de formación de cálculos. El alto contenido de sodio y de sacarosa incrementa la excreción de calcio, independientemente del consumo de dicho mineral. El incremento en el consumo de potasio disminuye la excreción de calcio y muchos alimentos ricos en potasio incrementan la excreción de citrato en orina por su contenido alcalino. Otros factores dietéticos que de manera inconsistente se han asociado con disminución en el riesgo de formación de cálculos incluyen el magnesio y el citrato.

La administración de complementos de vitamina C se asocia con incremento en el riesgo de formación de cálculos de oxalato de calcio, tal vez por el incremento de las concentraciones de oxalato en orina. Así, los individuos que tienden a formar cálculos de oxalato de calcio deben evitar la administración de complementos de vitamina C. Aunque dosis elevadas de vitamina B_6 complementarias pueden ser beneficiosas en pacientes selectos con hiperoxaluria primaria tipo 1, se desconocen los beneficios de la administración de complementos de vitamina B_6 en otros pacientes.

LÍQUIDOS Y BEBIDAS El riesgo de formación de cálculos se incrementa conforme disminuye el volumen urinario. Cuando el gasto urinario es inferior a 1 L/día, el riesgo de formación de cálculos al menos se duplica. El consumo de líquidos es el principal determinante del volumen urinario y se ha demostrado la importancia del consumo de líquidos en la prevención de la formación de cálculos renales en estudios observacionales y en estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo. Los estudios observacionales han encontrado que café, té, cerveza y vino se asocian con disminución en el riesgo de formación de cálculos. El consumo de bebidas carbonatadas endulzadas con azúcar puede incrementar el riesgo.

Factores de riesgo no dietéticos La edad, grupo étnico, tamaño corporal y medio ambiente son factores de riesgo importante para la nefrolitiasis. La incidencia de enfermedad por cálculos renales es más elevada en varones caucásicos de edad madura, pero los cálculos pueden formarse también en lactantes y en individuos de edad avanzada. Existe variabilidad geográfica, con mayor prevalencia en el sudeste de Estados Unidos. El aumento de peso incrementa el riesgo de formación de cálculos y aumenta la prevalencia de nefrolitiasis en Estados Unidos, en parte por el incremento en la prevalencia de la obesidad. Las influencias ambientales y ocupacionales pueden ocasionar disminución del volumen urinario; por ejemplo, factores importantes incluyen trabajar en ambientes cálidos o carecer de acceso al consumo de agua o al baño.

Factores de riesgo urinario • ***VOLUMEN URINARIO*** Como se mencionó, los bajos volúmenes urinarios ocasionan incremento de las concentraciones de factores litógenos, lo que es una situación común y un factor susceptible de modificación. Un estudio clínico con asignación al azar demostró la eficacia de incrementar el consumo de líquidos y aumentar el volumen urinario para reducir el riesgo de recurrencia de cálculos.

CALCIO URINARIO El incremento en la excreción de calcio en orina aumenta la posibilidad de formación de cálculos de oxalato de calcio y fosfato de calcio. Aunque a menudo se utiliza el término *hipercalciuria*, no existe un punto de referencia aceptado que diferencie entre la excreción urinaria de calcio normal y anormal. De hecho, la relación entre el calcio urinario y el riesgo de formación de cálculos parece ser continuo; así, debe evitarse el uso de un umbral arbitrario. Las cifras de excreción de calcio en orina son más elevadas en individuos con antecedente de nefrolitiasis; sin embargo, se comprenden mal los mecanismos. El aumento en la absorción de calcio intestinal es un factor contribuyente importante, mientras que otro factor podría ser el incremento del recambio óseo (con reducción resultante en la densidad mineral ósea). Son poco comunes la pérdida primaria de calcio renal, con disminución de las concentraciones séricas de calcio y el aumento de las concentraciones séricas de hormona paratiroidea (PTH) (con concentraciones normales de 25-hidroxivitamina D).

OXALATO URINARIO El aumento de la excreción urinaria de oxalato incrementa la probabilidad de formación de cálculos de oxalato de calcio. Al igual que para el calcio urinario, no existe una definición para la excreción "anormal" de oxalato en orina que se haya aceptado ampliamente. Dado que la relación entre oxalato urinario y riesgo de formación de cálculos es continua, no es de utilidad la simple dicotomización de la excreción de oxalato urinario para la valoración del riesgo. Las dos fuentes de oxalato urinario son la generación endógena y el consumo dietético. El oxalato dietético es el principal factor y también la fuente que puede ser modificada. El aumento en el consumo de calcio dietético reduce la absorción de oxalato gastrointestinal y por tanto, reduce el oxalato en orina.

CITRATO URINARIO Es un inhibidor natural de los cálculos con calcio; así, la disminución en la excreción de citrato en orina incrementa el riesgo de formación de cálculos. La reabsorción de citrato está influida por el pH intracelular del túbulo proximal. La acidosis metabólica ocasiona reducción en la excreción de citrato al incrementar la reabsorción del citrato filtrado. Sin embargo, una proporción notable de pacientes tiene cifras bajas de citrato en orina por razones que permanecen poco claras.

ÁCIDO ÚRICO EN ORINA El aumento de las concentraciones urinarias de ácido úrico (un factor de riesgo para la formación de cálculos de ácido úrico) se encuentra en individuos con consumo excesivo de purinas y es una enfermedad genética poco común que ocasiona producción excesiva de ácido úrico. Esta característica no parece estar relacionada con el riesgo de formación de cálculos de oxalato de calcio.

pH URINARIO El pH urinario influye en la solubilidad de algunos tipos de cristales. Los cálculos de ácido úrico se forman sólo cuando el pH urinario se encuentra de manera consistente en cifras ≤5.5, mientras que los cálculos de fosfato de calcio tienen mayor probabilidad de formarse con un pH urinario ≥6.5. La cistina es más soluble con un pH urinario elevado. Los cálculos de oxalato de calcio no se ven influidos por el pH urinario.

Factores de riesgo genéticos El riesgo de nefrolitiasis se duplica en individuos con antecedentes familiares de formación de cálculos. Esta asociación probablemente se debe a una combinación de pre-

disposición genética y exposiciones ambientales similares. Varios trastornos monógenos causan nefrolitiasis, pero aún deben determinarse los factores genéticos que contribuyen a las formas comunes de enfermedad por cálculos urinarios.

Los dos trastornos monogénicos más comunes y mejor identificados que ocasionan la formación de cálculos incluyen la hiperoxaluria primaria y la cistinuria. La *hiperoxaluria primaria* es un trastorno autosómico recesivo que causa generación excesiva de oxalato endógeno en el hígado, con la formación subsiguiente de cálculos de oxalato de calcio y depósito de cristales en los órganos. El depósito intraparenquimatoso de oxalato de calcio en el riñón puede ocasionar insuficiencia renal. La *cistinuria* es un trastorno autosómico recesivo que causa reabsorción anormal de aminoácidos dibásicos filtrados. La excreción urinaria excesiva de cistina, sustancia que es muy poco soluble, ocasiona la formación de cálculos de cistina; éstos son visibles en las radiografías simples y a menudo se manifiestan como cálculos coliformes o cálculos bilaterales múltiples. Los episodios repetidos de obstrucción e instrumentación causan daño renal.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Nefrolitiasis

A la fecha, no existen guías de aceptación amplia, basadas en evidencias, para la valoración y tratamiento de la nefrolitiasis. Los métodos estándar en pacientes con presentaciones aguda y crónica pueden guiar de manera razonable la valoración clínica.

Por lo general se requieren semanas a meses (en ocasiones incluso mucho más) para que un cálculo renal aumente de tamaño hasta ser detectable en la clínica. Aunque la eliminación del cálculo es un evento espectacular, la formación y crecimiento de los cálculos suelen ser asintomáticos. Un cálculo puede permanecer en el riñón sin causar signos (p. ej., hematuria) o síntomas (p. ej., dolor) por años o incluso por decenios antes de hacerse aparente. Así, es importante recordar que el inicio de los síntomas, que por lo general se atribuye al desplazamiento de cálculos en el uréter, no mejora la información sobre el sitio en que en realidad se formó el cálculo. Se desconocen los factores que inducen el desplazamiento de los cálculos.

Presentación clínica y diagnóstico diferencial Hay dos presentaciones comunes para los individuos con un evento agudo por cálculos renales: cólico renal y hematuria macroscópica indolora. El cólico renal es un nombre inapropiado, porque el dolor por lo general no cede por completo; más bien, varía su intensidad. Cuando un cálculo se desplaza hacia el uréter, la molestia inicial a menudo es dolor de inicio súbito, unilateral, en el flanco. La intensidad del dolor puede incrementarse con rapidez y no hay factores que lo alivien. Este dolor, que a menudo se acompaña de náuseas y en ocasiones de vómito, puede irradiarse dependiendo de la ubicación del cálculo. Si el cálculo se aloja en la porción superior del uréter, el dolor puede irradiarse en dirección anterior; si el cálculo se ubica en la porción inferior del uréter, el dolor puede irradiarse hacia el testículo ipsolateral en varones o hacia el labio mayor ipsolateral en mujeres. En ocasiones el paciente tiene hematuria macroscópica sin dolor.

Otros diagnósticos pueden confundirse con cólico renal agudo. Si el cálculo se aloja en la unión ureteropélvica derecha, los síntomas pueden simular colecistitis aguda. Si el cálculo obstruye el uréter en un punto donde cruza el borde pélvico derecho, los síntomas pueden simular apendicitis aguda; la obstrucción en el borde pélvico izquierdo puede confundirse con diverticulitis aguda. Si el cálculo se aloja en el uréter en la unión ureterovesical, el paciente puede experimentar urgencia urinaria y polaquiuria. En mujeres, estos síntomas pueden llevar al diagnóstico incorrecto de cistitis bacteriana; la orina contendrá eritrocitos y leucocitos, pero los urocultivos son negativos. Un cálculo que cause obstrucción aunado a infección proximal puede manifestarse como pielonefritis aguda. La infección de vías urinarias aunada a obstrucción ureteral es una urgencia médica que requiere el restablecimiento inmediato del drenaje mediante la colocación de una endoprótesis ureteral o nefrostomía percutánea. Otras enfermedades a considerar en el diagnóstico diferencial incluyen dolor muscular o del esqueleto, *herpes zóster*, úlcera duodenal, aneurisma de aorta abdominal, enfermedades ginecológicas, estenosis del uréter u obstrucción ureteral por factores diferentes a cálculos como coágulos sanguíneos o desprendimiento de una papila. Existen enfermedades extraluminales que pueden ocasionar compresión y obstrucción del uréter; sin embargo, por el inicio gradual, estas enfermedades no suelen manifestarse con cólico renal.

Diagnóstico e intervención La química sanguínea en suero suele ser normal, pero puede haber incremento en el recuento de leucocitos. El examen del sedimento de orina suele mostrar eritrocitos y leucocitos y en ocasiones cristales (fig. 342-1). La ausencia de hematuria no descarta un cálculo, en particular cuando un cálculo obstruyó por completo el flujo de la orina.

El diagnóstico a menudo se establece con base en la anamnesis, exploración física y examen de orina. Así, podría no ser necesario esperar la confirmación radiográfica antes de iniciar el tratamiento de los síntomas. El diagnóstico se confirma con estudios apropiados de imagen, de preferencia CT helicoidal, que tiene elevada sensibilidad, permite la visualización de cálculos de ácido úrico (que suelen considerarse "radiolúcidos") y es posible evitar la administración de medio de contraste radiográfico (fig. 342-2). La CT helicoidal detecta cálculos de hasta 1 mm, que pueden pasarse por alto con otras modalidades de imagen. La CT helicoidal por lo general revela cálculos en el uréter o con evidencia de su paso reciente (p. ej., reforzamiento perinefrítico o hidronefrosis), mientras que en las radiografías simples de abdomen (que incluyen riñón, uréter y vejiga) pueden pasarse por alto los cálculos en el riñón o en el uréter, incluso si son radioopacos y no se proporcionó información sobre la obstrucción. La ecografía abdominal ofrece la ventaja de evitar la radiación y proporciona información so-

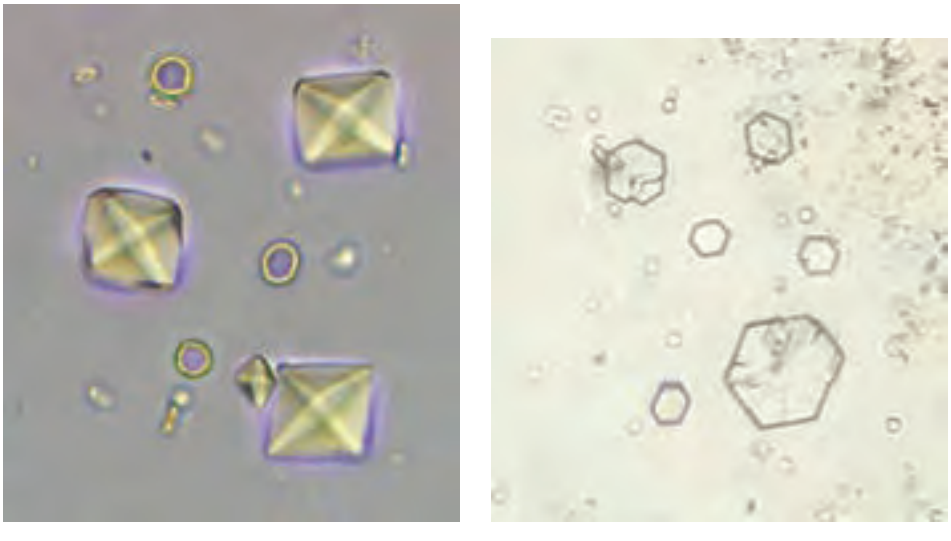


FIGURA 342-1. Sedimento urinario de pacientes con cálculos de oxalato de calcio (*izquierda*) y en un paciente con cálculos de cistina (*derecha*). Los cristales dilatados de oxalato de calcio tienen forma piramidal y los cálculos de cistina adquieren una forma hexagonal. *(Imagen de la izquierda por cortesía del Dr. John Lieske, Mayo Clinic.)*

FIGURA 342-2. CT coronal sin medio de contraste en un paciente que acudió con cólico renal izquierdo. Se observa la presencia de un cálculo que causa obstrucción en la porción distal del uréter izquierdo al nivel de S1, el cual mide 10 mm en su dimensión máxima. Existe hidroureteronefrosis izquierda grave, lo que se asocia con reforzamiento de la grasa perirrenal izquierda. Además, se observa un cálculo renal izquierdo de 6 mm que no causa obstrucción en la región interpolar. *(Imagen cortesía del Dr. Stuart Silverman, Brigham and Women's Hospital.)*

bre la hidronefrosis, pero no suele ser tan sensible como la CT y es posible obtener imágenes sólo del riñón y tal vez del segmento proximal del uréter; la mayor parte de los cálculos ureterales no son detectables por ecografía.

Muchos pacientes que experimentan su primer episodio de cólico renal buscan atención médica de urgencia. Los estudios clínicos con asignación al azar han demostrado que la administración parenteral de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (como ketorolaco) son tan eficaces como los opioides para aliviar los síntomas y se acompañan de menos efectos secundarios. La administración excesiva de líquidos no ha demostrado ser beneficiosa; por tanto, el objetivo debe ser mantener la euvolemia. Si el dolor puede controlarse de manera adecuada y el paciente puede tomar líquidos por VO, puede evitarse la hospitalización. El uso de un bloqueador α puede incrementar la tasa de eliminación espontánea de cálculos.

Debe posponerse la intervención urológica a menos que existan datos de infección de vías urinarias, una baja probabilidad de paso espontáneo del cálculo (p. ej., cálculo que mida ≥6 mm o en presencia de anomalías anatómicas) o dolor intratable. Puede colocarse una endoprótesis en el uréter o por vía cistoscópica, pero este procedimiento suele requerir anestesia general y la endoprótesis puede ser bastante molesta, causar hematuria macroscópica e incrementar el riesgo de infección de vías urinarias.

Si está indicada alguna intervención, la más apropiada se establece con base en el tamaño, ubicación y composición del cálculo; la anatomía de las vías urinarias y la experiencia del urólogo. Una opción con menos penetración corporal, la litotripsia con choque de onda extracorpórea, utiliza ondas de choque generadas fuera del organismo para fragmentar el cálculo. Un acceso endourológico puede eliminar el cálculo mediante extracción con canastilla o fragmentación con láser. La extracción a través de nefrostolitotomía de cálculos más grandes de las vías urinarias superiores, tiene mayor probabilidad de eliminarlos por completo. Los avances en los métodos e instrumentación urológica han eliminado casi por completo la necesidad de procedimientos quirúrgicos abiertos, como la ureterolitotomía o pielolitotomía.

Valoración para la prevención de los cálculos Más de 50% de los individuos que forman cálculos por primera vez presenta recurrencia a 10 años. Está indicada la valoración cuidadosa para identificar factores predisponentes, que pueden modificarse para reducir el riesgo de formación de nuevos cálculos. Es apropiado proceder con la valoración incluso después de la formación del primer cálculo, porque las recurrencias son comunes y suelen ser susceptibles de prevención con modificaciones del estilo de vida de bajo costo o con otros tratamientos.

Anamnesis La anamnesis detallada, obtenida del paciente y de una revisión amplia del expediente médico, debe incluir número y frecuencia de los episodios (para diferenciar el paso de cálculos de la formación de los mismos) y los estudios previos de imagen, intervenciones, valoraciones y tratamientos. La anamnesis debe incluir antecedentes de infecciones de vías urinarias, cirugía bariátrica, gota, hipertensión y diabetes mellitus. El antecedente familiar de cálculos renales puede revelar predisposición genética. Es esencial obtener una lista completa de los fármacos que ha recibido el paciente, lo que incluye los de prescripción y aquellos de venta libre así como complementos de vitaminas y minerales. El interrogatorio por aparatos y sistemas debe dirigirse a la identificación de posibles factores causales relacionados con bajo volumen urinario (p. ej., incremento de las pérdidas insensibles, bajo consumo de líquidos) y malabsorción de tubo digestivo así como saber la frecuencia con que el paciente orina a lo largo del día y de la noche.

Evidencia creciente ha demostrado la participación de la dieta en la formación de cálculos renales. Así, debe realizarse un interrogatorio sobre los antecedentes alimentarios, que incluya información sobre los hábitos dietéticos (comidas y bocadillos), consumo de calcio y de alimentos ricos en oxalato (espinaca, ruibarbo, papa) y consumo de líquidos (las bebidas específicas que suelen consumirse).

Exploración física Valorar el peso corporal, presión arterial, dolor en el ángulo costovertebral y edema de extremidades inferiores así como signos de otras enfermedades sistémicas como hiperparatiroidismo primario y gota.

Exámenes de laboratorio Si no se han medido en fechas recientes, deben cuantificarse las siguientes sustancias: electrolitos (para detectar hipopotasemia no detectada o acidosis tubular renal), creatinina, calcio y ácido úrico. Deben cuantificarse las concentraciones de PTH si está indicado por la presencia de aumento de las concentraciones de calcio en orina o en suero. A menudo se miden las concentraciones de 25-hidroxivitamina D junto con la PTH para investigar una posible elevación secundaria de las concentraciones de PTH en casos de insuficiencia de vitamina B.

El examen de orina, lo que incluye el análisis del sedimento, puede proporcionar información útil. En individuos con cálculos renales residuales asintomáticos, a menudo hay leucocitos y eritrocitos en orina. Si existe la posibilidad de infección, se realiza urocultivo. El examen del sedimento puede revelar cristales (fig. 342-1), que ayudan a identificar el tipo de cálculos y proporcionan información pronóstica, ya que la cristaluria es un factor de riesgo fuerte para la formación de nuevos cálculos.

Los resultados de la recolección de orina de 24 h sirven como base para las recomendaciones terapéuticas. Deben diferirse las recomendaciones de modificación del estilo de vida hasta que se complete la recolección de orina. Como medición inicial, el paciente debe recolectar al menos dos muestras de orina de 24 h mientras consume su dieta habitual, con el consumo habitual de líquido. Deben cuantificarse los siguientes factores: volumen total, calcio, oxalato, citrato, ácido úrico, sodio, potasio, fósforo, pH y creatinina. Cuando se encuentre disponible, también es útil conocer la súper saturación calculada. Existe una variabilidad sustancial de un día al otro en la excreción de 24 h de muchos factores relevantes; por tanto, es importante obtener los resultados de dos recolecciones antes de comprometer al paciente a cambios en el estilo de vida a largo plazo o al consumo de fármacos. La interpretación de los resultados de la recolección de orina de 24 h debe considerar que dichas recolecciones suelen realizarse en días de la semana, cuando el paciente permanece en su domicilio; los hábitos del individuo pueden diferir de manera notable (de manera beneficiosa o nociva) en el trabajo o fuera del hogar. Pruebas especializadas, como la administración de cargas de calcio o la restricción de éste, no se recomiendan ya que no influyen en las recomendaciones clínicas.

El análisis de la composición de los cálculos es esencial si se cuenta con un fragmento de ellos; debe alentarse a los pacientes a recuperar los cálculos eliminados. El tipo de cálculo no puede determinarse con certeza a partir de los resultados de la recolección de orina de 24 h.

Estudios de imagen La prueba diagnóstica ideal es la CT helicoidal sin medio de contraste; si no se realiza durante un episodio agudo, debe considerarse para establecer de manera definitiva la carga inicial de cálculos. Los estudios de imagen subóptimos podrían no detectar cálculos residuales que, si se eliminan más tarde, podrían confundirse con cálculos de formación reciente. En tal caso, un régimen preventivo

puede ser modificado de manera innecesaria como consecuencia de un cálculo preexistente.

Las recomendaciones para los estudios de imagen de vigilancia deben ajustarse al paciente. La CT proporciona la mejor información, pero la dosis de radiación es sustancialmente más elevada que con otras modalidades; por tanto, la CT debe realizarse sólo si los resultados ocasionarán cambios en las recomendaciones clínicas. Aunque son menos sensibles, la ecografía renal y las radiografías simples que incluyan riñón, uréter y vejiga suelen utilizarse para reducir la exposición a la radiación, reconociendo sus limitaciones.

Prevención de la formación de nuevos cálculos Las recomendaciones dependen del tipo de cálculo y del resultado de la valoración metabólica. Una vez que se han descartado posibles causas secundarias de formación de cálculos, susceptibles de corrección (p. ej., hiperparatiroidismo primario), se realizan modificaciones en la composición de la orina para reducir el riesgo de formación de nuevos cálculos. Los elementos presentes en la orina varían de manera continua y el riesgo asociado es continuo; así, no existe un umbral definido. La clasificación de los resultados como "normal" y "anormal" puede causar confusiones y debe evitarse.

Para todos los tipos de cálculos, la dilución de la orina reduce la probabilidad de formación de cálculos. El volumen urinario debe ser de al menos 2 L por día. Por las diferencias en la pérdida insensible de líquidos y el consumo de líquidos de fuentes alimentarias, el consumo total de líquido requerido varía de un individuo a otro. Más que especificar cuánto líquido debe beberse, es de mayor utilidad educar el paciente sobre cuánto líquido *adicional* debe consumir para obtener un volumen urinario deseable en 24 h. Por ejemplo, si el volumen urinario es de 1.5 L/día, debe recomendarse al paciente que beba al menos 500 mL adicionales por día, a fin de alcanzar la cifra ideal de 2 L/día.

RECOMENDACIONES PARA TIPOS ESPECÍFICOS DE CÁLCULOS

Oxalato de calcio Los factores de riesgo para estos cálculos de calcio incluyen concentraciones más elevadas de calcio en orina, mayor concentración de oxalato en orina y cifras más bajas de citrato en orina. Este tipo de cálculo no es sensible al pH en intervalos fisiológicos.

Los individuos con excreción más elevada de calcio en orina tienden a absorber porcentajes más elevados del calcio ingerido. No obstante, la restricción de calcio dietético no es beneficiosa y de hecho, podría ser nociva (véase antes "Factores de riesgo dietéticos"). En estudios clínicos con asignación al azar realizados en varones con cifras elevadas de calcio en orina y formación de cálculos recurrentes de oxalato de calcio, un régimen alimentario que contenga 1 200 mg de calcio y un bajo consumo de sodio y de proteínas animales reduce de manera significativa la formación subsiguiente de cálculos en comparación con aquellos con un régimen dietético con bajo contenido de calcio (400 mg/día). Debe evitarse el consumo excesivo de calcio (>1 200 mg/día).

Los diuréticos tiazídicos, en dosis más elevadas de las empleadas para el tratamiento de la hipertensión, pueden disminuir de manera sustancial la excreción de calcio urinario. Varios estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo han demostrado que tales diuréticos reducen en casi 50% la recurrencia de cálculos de oxalato de calcio. Cuando se prescribe un diurético tiazídico, es esencial la restricción de sodio dietético para obtener la reducción deseada en la excreción de calcio urinario. Los bisfosfonatos pueden reducir dicha excreción en algunos individuos, aunque no existen datos de que este grupo de fármacos disminuya la formación de cálculos; a la fecha, no se recomienda la administración de bisfosfonatos sólo con el fin de evitar la formación de cálculos.

La disminución en el oxalato urinario a su vez reduce la súper saturación de oxalato de calcio. En pacientes con la forma común de nefrolitiasis, se evita la administración de dosis elevadas de complementos de vitamina C porque es la única forma conocida para reducir la producción endógena de oxalato.

El oxalato es un producto del metabolismo terminal; por tanto, cualquier oxalato dietético que se absorba se excretará en la orina. Reducir la absorción de oxalato exógeno involucra dos métodos. En el primero, es prudente evitar el consumo de alimentos que contengan grandes cantidades de oxalato, como espinaca, ruibarbo y papa. Sin embargo, no se ha demostrado que la restricción extrema de oxalato disminuya la recurrencia de formación de cálculos y podría ser nociva para la salud, dado que existen otros beneficios para la salud de muchos otros alimentos que erróneamente se consideran ricos en oxalato. Existe controversia con respecto a la relevancia clínica de la medición del contenido de oxalato en alimentos (p. ej., biodisponibilidad). La absorción de oxalato se reduce por un elevado consumo de oxalato; por tanto, los individuos con oxalato urinario con cifras más elevadas a lo ideal deben asesorarse para que consuman cantidades adecuadas de calcio. La absorción de oxalato puede verse influida por la microbiota intestinal, dependiendo de la presencia de bacterias que desdoblan oxalato. A la fecha, no existen tratamientos disponibles para alterar la microbiota de manera que se obtengan beneficios en la excreción de oxalato urinario a largo plazo.

El citrato es un inhibidor natural de la formación de cálculos de oxalato de calcio y de fosfato de calcio. El consumo de altas cantidades de alimentos ricos en compuestos alcalinos (frutas y hortalizas) puede incrementar el citrato urinario. Para pacientes con bajas concentraciones de citrato en orina en quienes las modificaciones de la dieta no incrementan de manera adecuada el citrato en orina, la adición de compuestos alcalinos complementarios (por lo general citrato de potasio) ocasiona incremento en la excreción de citratos en orina. Las sales de sodio, como el bicarbonato de sodio, aunque tienen éxito para incrementar las concentraciones de citrato en orina, típicamente se evitan por los efectos secundarios del sodio en la excreción de calcio urinario.

Reportes previos sugieren que altas concentraciones de ácido úrico pueden incrementar el riesgo de formación de cálculos de oxalato de calcio, pero estudios más recientes no apoyan esta asociación. Sin embargo, el alopurinol redujo la recurrencia de cálculos en un estudio clínico con asignación al azar y grupo testigo, en pacientes con cálculos de oxalato de calcio y con altas concentraciones de ácido úrico en orina. La falta de asociación entre las concentraciones de ácido úrico y los cálculos de oxalato de calcio sugiere que existen mecanismos diferentes en los beneficios observados con el alopurinol.

Las modificaciones dietéticas adicionales pueden ser beneficiosas para reducir la recurrencia de cálculos. Las restricciones en el consumo de proteína animal no láctea (p. ej., carnes rojas, pollo, mariscos) es un método razonable y puede ocasionar mayor excreción de citrato y menor excreción de calcio. Además, la disminución del consumo de sodio a <2.5 g/día puede disminuir la excreción urinaria de calcio. Debe disminuirse el consumo de sacarosa y fructosa.

Para apegarse a un patrón dietético que es más fácil de manejar para los pacientes que la modificación de nutrientes individuales, la dieta DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) proporciona una opción apropiada y fácilmente disponible. Los estudios clínicos con asignación al azar han demostrado de manera concluyente que la dieta DASH disminuye la presión arterial. A la fecha, sólo se cuenta con datos de estudios observacionales, pero se ha demostrado una asociación fuerte e inversamente proporcional entre la dieta DASH y el riesgo de formación de cálculos.

Fosfato de calcio Los cálculos de fosfato de calcio comparten factores de riesgo con los cálculos de oxalato de calcio, lo que incluye concentraciones más elevadas de calcio en orina y menores concentraciones de citrato urinario, pero existen factores adicionales que requieren atención. Las concentraciones elevadas de fosfato en orina y un pH urinario elevado (típicamente ≥6.5) se asocian con incremento de la probabilidad de formación de cálculos de fosfato de calcio. Los cálculos de fosfato de calcio son más comunes en pacientes con acidosis tubular renal distal e hiperparatiroidismo primario.

No existen estudios clínicos con asignación al azar sobre los cuales hacer recomendaciones preventivas para la formación de cálculos de fosfato de calcio, de forma que las intervenciones se dirigen a la modificación de los factores de riesgo reconocidos. Los diuréticos tiazídicos (con restricción de sodio) pueden utilizarse para reducir el calcio urinario, como se describió antes para los cálculos de oxalato de calcio. En pacientes con bajas concentraciones de citrato en orina, la administración de complementos alcalinos (p. ej., citrato de potasio) puede utilizarse para incrementar estas concentraciones. Sin embargo, debe vigilarse el pH urinario de estos pacientes porque la administración de complementos alcalinos puede incrementar el pH urinario, lo que aumenta el riesgo potencial de formación de cálculos. La reducción en el fosfato dietético puede ser beneficiosa para reducir la excreción de fosfato en orina.

Ácido úrico Los principales factores de riesgo para cálculos de ácido úrico son un pH urinario bajo persistente y elevada excreción de ácido úrico. El pH urinario es la influencia predominante en la solubilidad del ácido úrico; por tanto, la base para la prevención de formación de cálculos de ácido úrico incluye el incremento del pH urinario. La acidificación de la orina es difícil de realizar, pero su alcalinización puede lograrse con facilidad al incrementar el consumo de alimentos ricos en compuestos alcalinos (p. ej., frutas y hortalizas) y reducir el consumo de alimentos que producen ácidos (p. ej., carne animal). Si es necesario, puede utilizarse la administración de complementos con sales de bicarbonato o citrato (de preferencia, citrato de potasio) para alcanzar el pH ideal de 6 a 7 a lo largo del día y de la noche.

La excreción de ácido úrico urinario se determina por la producción del mismo. Éste es el producto terminal del metabolismo de las purinas; así, la disminución en el consumo de alimentos que contienen purinas puede reducir la excreción de ácido úrico urinario. Cabe hacer notar que las concentraciones séricas de ácido úrico dependen de la fracción de excreción del mismo y por tanto, no proporcionan información sobre la excreción de ácido úrico en orina. Por ejemplo, un individuo con producción de grandes cantidades de ácido úrico y excreción fraccional elevada concurrente de ácido úrico tendrá una gran excreción de ácido úrico con concentraciones séricas normales (o incluso baja) de ácido úrico. Si la alcalinización de la orina no es exitosa y las modificaciones dietéticas no reducen lo suficiente la excreción de ácido úrico, entonces el uso de un inhibidor de la xantina oxidasa, como el alopurinol o febuxostat puede reducir la excreción de ácido úrico en 40 a 50%.

Cistina La excreción de cistina no se modifica con facilidad. La restricción de cistina dietética a largo plazo no es factible y es poco probable que tenga éxito; así, el objetivo para la prevención de formación de cálculos de cistina es incrementar la solubilidad de esta sustancia, lo que se logra con farmacoterapia que se une de manera covalente a la cistina (tiopronina y penicilamina) y fármacos que incrementan el pH urinario. La tiopronina es el fármaco preferido por su mejor perfil de efectos secundarios. El fármaco alcalinizante preferido es el citrato de potasio, ya que las sales de sodio pueden incrementar la excreción de cistina. Al igual que con todos los tipos de cálculos, en especial en pacientes con cistinuria, conservar un volumen urinario elevado es un componente esencial del régimen de prevención.

Estruvita Los cálculos de estruvita, también conocidos como cálculos por infección o cálculos de triple fosfato se forman sólo cuando ocurre infección de las vías urinarias altas con bacterias productoras de ureasa, como *Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae* o bacterias del género *Providencia*. La ureasa producida por estas bacterias causa hidrólisis de la urea y puede elevar el pH urinario a cifras suprafisiológicas (>8.0). Los cálculos de estruvita pueden crecer con rapidez y ocupar la pelvis renal (*cálculos coliformes*).

Los cálculos de estruvita requieren la eliminación completa por un urólogo. Puede evitarse la formación de nuevos cálculos mediante la prevención de la infección de vías urinarias. En pacientes con infecciones recurrentes de vías urinarias (p. ej., algunos individuos con alteración quirúrgica del drenaje urinario o lesión de la médula espinal), el ácido acetohidroxámico es un inhibidor de la ureasa cuyo uso puede considerarse; sin embargo, este fármaco debe utilizarse con precaución por sus posibles efectos secundarios.

VIGILANCIA A LARGO PLAZO

En términos generales, los regímenes de prevención descritos no corrigen el proceso fisiopatológico subyacente; deben ser seguidos por los pacientes a lo largo de la vida y es esencial ajustar las recomendaciones de una forma que sea aceptable para el paciente. Como a menudo se olvidan los eventos agudos por cálculos renales y con frecuencia el paciente regresa a sus antiguos hábitos (p. ej., consumo inadecuado de líquidos), es importante la vigilancia a largo plazo para asegurar que se haya implementado un régimen preventivo y que reduzca el riesgo de nueva formación de cálculos.

Deben planificarse estudios de imagen de vigilancia. Muchos pacientes con episodios recurrentes de cólico renal que los lleva a las salas de urgencias a menudo son sometidos a CT de repetición. La CT proporciona la mejor información, pero se acompaña de dosis de radiación sustancialmente más elevadas en comparación con las radiografías simples de abdomen. Los cálculos pequeños pueden pasarse por alto con las radiografías simples de abdomen. El objetivo en la vigilancia a largo plazo debe incluir reducir la exposición a la radiación, lo que debe equilibrarse contra la información diagnóstica obtenida.

343 Obstrucción de vías urinarias

Julian L. Seifter

La obstrucción del flujo de orina, con la estasis consecuente y el aumento de la presión en las vías urinarias, afecta las funciones de los conductos renales y urinarios, lo cual es causa frecuente de nefropatía aguda y crónica (nefropatía obstructiva). Cuando la obstrucción se alivia pronto, las anomalías de la función renal casi siempre desaparecen por completo. Sin embargo, la obstrucción crónica puede originar pérdida permanente de la masa renal (atrofia renal) y de la capacidad excretora, además de aumento de la sensibilidad a la infección local y aparición de cálculos. Por tanto, el diagnóstico y el tratamiento tempranos son esenciales para reducir al mínimo los efectos de la obstrucción que de otra manera serían devastadores para la estructura y la función renales.

ETIOLOGÍA

La obstrucción del flujo urinario puede ser consecuencia del *bloqueo mecánico intrínseco* o *extrínseco*, así como por *alteraciones funcionales* no acompañadas de oclusión fija del sistema de drenaje urinario. La obstrucción mecánica puede ocurrir en cualquier parte del aparato urinario, desde los cálices renales hasta el meato uretral externo. Los sitios de estrechamiento normal, como las uniones ureteropélvica y la ureterovesical, el cuello vesical y el meato uretral, son sitios frecuentes de obstrucción. Cuando esta última es proximal a la vejiga, produce dilatación unilateral del uréter (*hidrouréter*) y del sistema pielocaliceal (*hidronefrosis*); las lesiones en la vejiga o distales a ésta causan afectación bilateral.

En el cuadro 343-1, se listan las formas frecuentes de obstrucción. Las causas pediátricas incluyen *malformaciones congénitas*, como estenosis de la unión ureteropélvica e inserción anómala del uréter en la vejiga, que es el origen más frecuente. El reflujo vesicoureteral en ausencia de infección urinaria u obstrucción del cuello vesical a menudo se resuelve con la edad. La reinserción del uréter en la vejiga está indicada si el reflujo es grave y es improbable la mejoría espontánea, cuando la función renal se deteriora o si recurren las infecciones urinarias a pesar del tratamiento antimicrobiano crónico. El reflujo vesicoureteral puede causar hidronefrosis prenatal y, si es grave, genera infecciones urinarias recurrentes y cicatrización renal en la infancia. Las válvulas uretrales posteriores son la causa más frecuente de hidronefrosis bilateral en los niños varones. En los adultos, la obstrucción de vías urinarias se debe sobre todo a *anomalías adquiridas*; predominan los tumores pélvicos, los cálculos y la estenosis uretral. La li-

CUADRO 343-1 Causas mecánicas frecuentes de obstrucción urinaria

Uréter	Salida vesical	Uretra
Congénitas		
Estenosis u obstrucción de la unión ureteropélvica Estenosis u obstrucción y reflujo en la unión ureterovesical Ureterocele Uréter retrocaval	Obstrucción del cuello vesical Ureterocele	Válvulas uretrales posteriores Válvulas uretrales anteriores Estenosis Estenosis del meato Fimosis
Anomalías intrínsecas adquiridas		
Cálculos Inflamación Infección Traumatismo Papilas desprendidas Tumor Coágulos sanguíneos	Hiperplasia prostática benigna Cáncer prostático Cáncer vesical Cálculos Neuropatía diabética Trastorno de médula espinal Fármacos anticolinérgicos y antagonistas adrenérgicos α	Estenosis Tumor Cálculos Traumatismo Fimosis
Anomalías extrínsecas adquiridas		
Útero gestante Fibrosis retroperitoneal Aneurisma aórtico Leiomiomas uterinos Carcinoma de útero, próstata, vejiga, colon, recto Linfoma Enfermedad inflamatoria pélvica, endometriosis Ligadura quirúrgica accidental	Carcinoma cervicouterino, colónico Traumatismo	Traumatismo

gadura o la lesión del uréter durante procedimientos quirúrgicos pélvicos o colónicos pueden causar hidronefrosis, la cual, cuando es unilateral, puede pasar inadvertida. Asimismo, la uropatía obstructiva quizá sea resultado de una neoplasia extrínseca (carcinoma cervicouterino o colónico) o de trastornos inflamatorios. Los linfomas y los tumores pélvicos o colónicos con afectación retroperitoneal son causas de obstrucción ureteral. Hasta 50% de los varones >40 años puede tener síntomas de las vías urinarias bajas derivados de la hipertrofia prostática benigna, aunque estos síntomas también pueden ocurrir sin obstrucción de la salida vesical.

La *alteración funcional del flujo urinario* ocurre cuando la micción se altera por el control anormal de la micción en los centros pontino o sacro. Puede ser asintomática o acompañarse de síntomas de las vías urinarias bajas, como polaquiuria, urgencia, incontinencia de urgencia y posmiccional, nicturia, pujo para orinar, lentitud del chorro, vacilación o una sensación de vaciamiento incompleto. En la anamnesis debe buscarse un traumatismo, lesión en la espalda, cirugía, diabetes, trastornos neurológicos o psiquiátricos y fármacos. Las causas incluyen vejiga neurógena a menudo con uréter adinámico y reflujo vesicoureteral. En los niños, el reflujo a veces causa hidrouréter e hidronefrosis unilateral o bilateral graves. La retención urinaria puede ser efecto de fármacos adrenérgicos α, anticolinérgicos y opiáceos. La hidronefrosis en el embarazo se debe a los efectos relajantes de la progesterona en el músculo liso de la pelvis renal y a la compresión ureteral por el crecimiento del útero.

Los recursos diagnósticos para identificar la obstrucción anatómica incluyen mediciones del flujo urinario y del volumen residual posterior a la micción. La cistouretroscopia y los estudios urodinámicos pueden reservarse para el paciente sintomático a fin de valorar la fase de llenado (cistometría), la relación presión-volumen de la vejiga, la distensibilidad de la vejiga y la capacidad. El análisis de la presión-flujo permite valorar la contractilidad de la vejiga y la resistencia de la salida vesical durante la micción. La obstrucción vesical se caracteriza por presiones altas en las mujeres, en tanto que en los varones el diagnóstico de obstrucción de la salida vesical se basa en la velocidad del flujo y las presiones durante la micción. El cistouretrograma de micción puede ayudar a valorar el vaciamiento incompleto y las alteraciones en el cuello vesical y la uretra.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología y manifestaciones clínicas de la obstrucción urinaria se resumen en el **cuadro 343-2**. El *dolor*, el síntoma que con más frecuencia lleva al paciente a buscar atención médica, es resultado de la distensión del sistema colector o de la cápsula renal. La intensidad del dolor depende más de la velocidad con la que ocurra la distensión que de la magnitud de la misma. La obstrucción supravesical aguda, como la causada por un cálculo alojado en el uréter **(cap. 342)**, produce un dolor intensísimo conocido como *cólico renal*. El dolor a menudo se irradia a la parte inferior del abdomen, los testículos o los labios de la vagina. Por el contrario, las causas más graduales de la obstrucción, como la estenosis crónica de la unión ureteropélvica, pueden causar poco o ningún dolor y, aun así, generar destrucción total del riñón afectado. El dolor en el flanco que ocurre sólo con la micción, es patognomónico del reflujo vesicoureteral.

CUADRO 343-2 Fisiopatología de la obstrucción ureteral bilateral

Efectos hemodinámicos	Efectos tubulares	Manifestaciones clínicas
Aguda		
Flujo sanguíneo renal ↑ GFR ↓ Flujo sanguíneo medular ↓ Prostaglandinas vasodilatadoras, óxido nítrico ↑	Presiones ureteral y tubular ↑ Reabsorción de Na^+, urea, agua ↑	Dolor (distensión de la cápsula) Hiperazoemia Oliguria o anuria
Crónica		
Flujo sanguíneo renal ↓ GFR ↓↓ Prostaglandinas vasoconstrictoras↑ Producción de renina-angiotensina↑	Osmolalidad medular ↓ Capacidad concentradora ↓ Daño estructural, atrofia parenquimatosa Funciones de transporte para Na^+, K^+, H^+ ↓	Hiperazoemia Hipertensión Poliuria insensible a AVP Natriuresis Acidosis hiperpotasémica, hiperclorémica
Liberación de la obstrucción		
↑ lento en GFR (variable)	Presión tubular ↓ Carga de soluto por nefrona (urea, NaCl) ↑ Presencia de factores natriuréticos	Diuresis posterior a la obstrucción Posibilidad de deficiencia de volumen y desequilibrio electrolítico por las pérdidas de Na^+, K^+, PO_4^{2-}, Mg^{2+} y agua

Abreviaturas: AVP, vasopresina de arginina; GFR, índice de filtración glomerular.

La obstrucción del flujo urinario aumenta la presión hidrostática proximal al sitio de oclusión. Esta acumulación de la presión es la que causa el dolor, la distensión del sistema colector renal y el aumento de la presión intratubular que inicia la disfunción tubular. A medida que la presión hidrostática aumentada se transmite al espacio urinario de los glomérulos, la filtración disminuye o se detiene por completo.

La *hiperazoemia* surge cuando se afecta la función excretora, a menudo en presencia de obstrucción de la salida vesical, obstrucción pélvica renal o ureteral bilateral o afectación unilateral en un paciente con riñón funcional solitario. Debe sospecharse obstrucción bilateral completa cuando la insuficiencia renal aguda se acompaña de anuria. Cualquier sujeto con insuficiencia renal no explicada por otra causa o con antecedente de nefrolitiasis, hematuria, diabetes mellitus, crecimiento prostático, intervención quirúrgica pélvica, traumatismo o tumor debe valorarse en busca de obstrucción urinaria.

En la situación aguda, la obstrucción bilateral parcial puede simular hiperazoemia prerrenal con orina concentrada y retención de sodio. Sin embargo, en caso de obstrucción más prolongada, los síntomas de *poliuria* y *nicturia* a menudo acompañan a la obstrucción urinaria parcial y se deben a la capacidad disminuida para concentrar la orina. La alteración de la reabsorción transcelular de sal en el túbulo proximal, la porción gruesa medular de la rama ascendente del asa de Henle y las células del túbulo colector se debe a la disminución de las proteínas de transporte: adenosina trifosfatasa (ATP-asa) de Na^+ y K^+, el cotransportador de NaK_2Cl (NKCC, *NaK_2Cl cotransporter*) de la parte gruesa de la rama ascendente y el conducto de sodio de epitelio (ENaC, *epithelial sodium channels*) en las células del túbulo colector. Las consecuencias incluyen la incapacidad para producir orina sin sal (natriuresis) y pérdida de la hipertonicidad medular, lo cual genera una alteración en la concentración urinaria. Además de los efectos directos en los mecanismos de transporte renal, el aumento de PGE_2 (por inducción de COX-2), angiotensina II (con su disminución de transportadores de Na^+) y péptido natriurético auricular (ANP, *atrial natriuretic peptide*) (por expansión de volumen en el paciente hiperazoémico) contribuye al decremento de la reabsorción de sal en toda la nefrona.

La regulación anómala de los conductos de agua acuaporina 2 en el túbulo colector contribuye a la poliuria. Por lo general, la alteración no mejora con la administración de vasopresina, por lo cual aquélla es una modalidad de diabetes insípida nefrógena adquirida.

Las fluctuaciones amplias en el gasto urinario de un paciente con hiperazoemia siempre indican la posibilidad de obstrucción urinaria intermitente o parcial. Si el consumo de líquido es insuficiente, quizás haya deshidratación grave e hipernatremia. Sin embargo, como con otras causas de disfunción renal, los excesos en el consumo de sal y agua pueden causar edema e hiponatremia.

La obstrucción urinaria parcial bilateral produce *acidosis tubular renal distal adquirida, hiperpotasemia* y *pérdida renal de sal*. La H^+-ATP-asa, situada en la membrana apical de las células intercaladas del túbulo colector, es crucial para la secreción distal de H^+. En la obstrucción urinaria, se interrumpe el tránsito de las bombas intracelulares de H^+ del citoplasma a la membrana celular. La disminución funcional del ENaC, localizado en la membrana apical de las células principales del túbulo colector vecino, contribuye al decremento de la reabsorción de Na^+ (pérdida de sal), disminución de la electronegatividad de la luz tubular y, por tanto, menor secreción de K^+ por los conductos del potasio (hiperpotasemia) y en la secreción de H^+ mediante las H^+-ATP-asas (acidosis tubular renal [RTA, *renal tubular acidosis*]). Se altera la síntesis de amoniaco en el túbulo proximal, importante para la eliminación de H^+ en forma de NH_4^+. Estas anomalías en la función tubular a menudo se acompañan de daño tubulointersticial renal. La hiperazoemia con hiperpotasemia y acidosis metabólica obliga a considerar pronto la obstrucción urinaria.

El intersticio renal se vuelve edematoso y se infiltra con células inflamatorias mononucleares desde etapas tempranas de la obstrucción urinaria. Más tarde se produce fibrosis intersticial y atrofia de las papilas y la médula, precedentes a estos mismos procesos en la corteza. El aumento de la angiotensina II que se observa en la obstrucción urinaria, contribuye a la

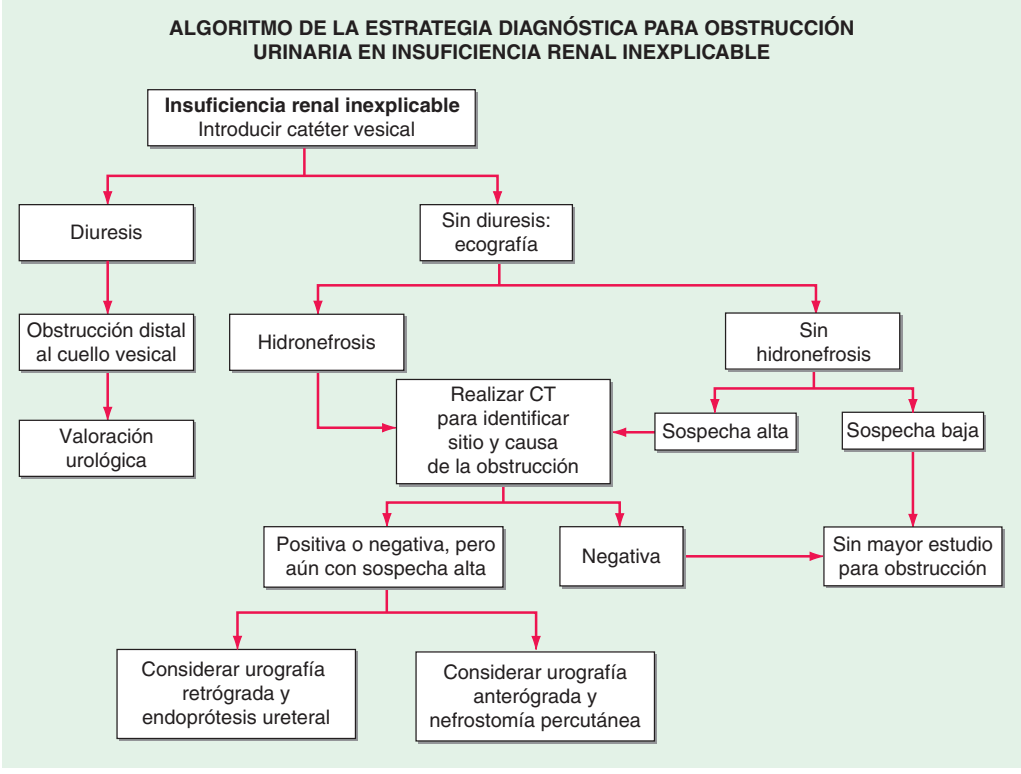


FIGURA 343-1. Estrategia diagnóstica para la obstrucción urinaria en la insuficiencia renal inexplicable. CT, tomografía computarizada.

respuesta inflamatoria y a la acumulación de fibroblastos mediante mecanismos que implican a las citocinas estimulantes de la fibrosis. Con el tiempo, este proceso conduce al daño renal crónico.

Siempre debe considerarse la obstrucción urinaria en pacientes con infecciones urinarias o urolitiasis. La estasis urinaria favorece el crecimiento de microorganismos. Las bacterias que dividen la urea se relacionan con cálculos de fosfato de magnesio y amonio (estruvita). La *hipertensión* es frecuente en la obstrucción unilateral aguda y subaguda, casi siempre como consecuencia del aumento en la liberación de renina por el riñón afectado. La nefropatía crónica por obstrucción urinaria bilateral, casi siempre relacionada con expansión del volumen extracelular, podría causar hipertensión importante. La *eritrocitosis*, una complicación infrecuente de la uropatía obstructiva, se debe al aumento de la producción de eritropoyetina.

DIAGNÓSTICO

Es frecuente un antecedente de dificultad para orinar, dolor, infección o cambio en el volumen urinario. A menudo es posible obtener evidencia de distensión renal o vesical por palpación o percusión abdominal. La exploración rectal y genital cuidadosa permite notar crecimiento o carácter nodular de la próstata; tono alterado del esfínter rectal o un tumor rectal o pélvico.

Es posible que el análisis urinario revele hematuria, piuria y bacteriuria. El sedimento urinario a menudo es normal, incluso si la obstrucción causa hiperazoemia marcada y daño estructural extenso. A veces, la radiografía abdominal muestra nefrocalcinosis o un cálculo radioopaco. Como se indica en la **figura 343-1**, si se sospecha obstrucción urinaria, debe insertarse un catéter vesical. Se emplea la ecografía abdominal para valorar el tamaño de los riñones y la vejiga, así como el contorno pielocaliceal. La ecografía tiene especificidad y sensibilidad cercanas a 90% para la detección de hidronefrosis. Los resultados positivos falsos se relacionan con diuresis, quistes renales o la presencia de una pelvis extrarrenal, una variante congénita normal. La obstrucción congénita de la unión ureteropélvica (UPJ, *ureteropelvic junction*) puede confundirse con enfermedad quística renal. Es posible que no haya hidronefrosis en la ecografía cuando la obstrucción tiene <48 h de evolución o se acompaña de reducción del volumen, cálculos en "astas de ciervo", fibrosis retroperitoneal o enfermedad renal infiltrativa. La ecografía Doppler doble permite detectar el aumento en el índice de resistencia en la obstrucción urinaria.

Los adelantos recientes en la tecnología han creado alternativas al urograma intravenoso que alguna vez fue el estudio estándar para valorar la obstrucción urinaria. En particular, la CT de alta resolución con múltiples filas detectoras tiene ventajas para visualizar el retroperitoneo, además de identificar los sitios intrínsecos y extrínsecos de obstrucción. Las CT sin contraste mejoran la visualización de las vías urinarias en el paciente con daño renal y son más seguras para personas con riesgo de nefropatía por el medio de contraste. La urografía por resonancia magnética es una técnica prometedora, pero por ahora no es mejor que la CT y conlleva el riesgo de ciertas sustancias con gadolinio en pacientes con insuficiencia renal, es decir, fibrosis sistémica nefrógena. El urograma intravenoso permite definir el sitio de obstrucción y demostrar la dilatación de los cálices, la pelvis renal y el uréter distal a la oclusión. Es probable que el uréter se vea tortuoso en la obstrucción crónica. Los gammagramas con radionúclidos permiten valorar las diferencias en la función renal, pero proporcionan menos detalles anatómicos que la CT o la urografía intravenosa (IVU, *intravenous urography*).

Para facilitar la visualización de una lesión sospechada en un uréter o una pelvis renal, debe intentarse la *urografía retrógrada* o *anterógrada*. Estos procedimientos no conllevan el riesgo de insuficiencia renal aguda inducida por el medio de contraste en personas con insuficiencia renal. El acceso retrógrado exige cateterización del uréter afectado bajo control cistoscópico, mientras que la técnica anterógrada implica la colocación percutánea de un catéter hasta la pelvis renal. En tanto la técnica anterógrada podría lograr la descompresión inmediata de una lesión obstructiva unilateral, al principio muchos urólogos intentan la técnica retrógrada, a menos que la cateterización sea infructuosa.

La cistouretrografía por micción es valiosa para el diagnóstico de reflujo vesicoureteral y obstrucciones en el cuello vesical y la uretra. Las imágenes posteriores a la micción revelan orina residual. La visualización endoscópica por parte del urólogo a menudo permite la identificación precisa de lesiones en uretra, próstata, vejiga y orificios ureterales.

TRATAMIENTO OBSTRUCCIÓN URINARIA

La obstrucción urinaria complicada por infección exige alivio inmediato del bloqueo para prevenir la septicemia y el daño renal progresivo. La infección amerita intervención urológica rápida. El drenaje puede hacerse por nefrostomía, ureterostomía o cateterización ureteral, uretral o suprapúbica. A veces es necesario el tratamiento antibiótico prolongado. Las infecciones crónicas o recurrentes en un riñón obstruido con función disminuida podrían necesitar nefrectomía. Cuando no

hay infección, la intervención quirúrgica con frecuencia se retrasa hasta que se recupera el equilibrio acidobásico, de líquidos y electrolitos. No obstante, debe confirmarse el sitio de obstrucción lo antes posible. Por lo general, se recomienda el alivio de la obstrucción en pacientes con retención urinaria, infecciones urinarias recurrentes, dolor persistente o pérdida progresiva de la función renal. La hipertrofia prostática benigna puede tratarse con antagonistas adrenérgicos α e inhibidores de la reductasa-5α. La obstrucción funcional originada por vejiga neurógena puede aliviarse con la combinación de micción frecuente y fármacos colinérgicos.

PRONÓSTICO

Con el alivio de la obstrucción, el pronóstico sobre el retorno de la función renal depende mucho de que haya habido daño renal irreversible. Cuando no se alivia la obstrucción, la evolución depende sobre todo de que la obstrucción sea completa o incompleta, bilateral o unilateral y de la presencia o la ausencia de infección urinaria. La obstrucción completa con infección puede dar como resultado la destrucción total del riñón en unos días. Es posible que se recupere en parte la filtración glomerular luego del alivio completo de la obstrucción de una a dos semanas de duración, pero después de ocho semanas de obstrucción, la recuperación es improbable. En ausencia de evidencia absoluta de irreversibilidad, deben llevarse a cabo todos los esfuerzos necesarios para descomprimir la obstrucción con la esperanza de restaurar la función renal, al menos de forma parcial. Es factible un gammagrama renal con radionúclido realizado después de un periodo prolongado de descompresión para predecir la reversibilidad de la disfunción renal.

DIURESIS POSTERIOR A LA OBSTRUCCIÓN

El alivio de la obstrucción completa bilateral, no unilateral, a menudo causa poliuria, la cual puede ser masiva. La orina casi siempre es hipotónica y quizá contenga grandes cantidades de cloruro de sodio, potasio, fosfato y magnesio. La natriuresis se debe en parte a la excreción de la urea retenida (diuresis osmótica), los factores natriuréticos acumulados durante la uremia y la menor reabsorción de sal y agua hasta el momento en que se restablece el flujo. La urea retenida se excreta con el mejoramiento de la GFR, lo que produce diuresis osmótica y aumenta el volumen urinario de agua sin electrolitos. En la mayoría de los casos, la diuresis produce la excreción *apropiada* de los excesos retenidos de sal y agua. Cuando el volumen y la composición extracelulares se normalizan, la diuresis casi siempre disminuye de forma espontánea. En ocasiones, la expansión yatrógena del volumen extracelular es la causa o mantiene la diuresis observada en el periodo posterior a la obstrucción. La sustitución con líquidos intravenosos en cantidades menores a las pérdidas urinarias casi siempre evita esta complicación. Es necesaria la administración más aguda de líquido en presencia de hipovolemia, hipotensión o trastornos en las concentraciones séricas de electrolitos.

La pérdida de agua sin electrolitos con urea puede causar hipernatremia. Las concentraciones séricas y urinarias de sodio y la osmolalidad deben guiar la sustitución intravenosa apropiada. A menudo es indispensable la sustitución con solución salina a 0.45%. El alivio de la obstrucción puede ir seguido de pérdidas urinarias de sal y agua lo bastante graves para originar deshidratación intensa y colapso vascular. En estos pacientes, la disminución de la capacidad tubular de reabsorción es la causa probable de la diuresis intensa. El tratamiento apropiado en estos pacientes consiste en la administración intravenosa de soluciones con sal para sustituir las deficiencias de sodio y agua.

SECCIÓN 1 ENFERMEDADES DEL TUBO DIGESTIVO

344 Estudio del paciente con enfermedades del tubo digestivo

William L. Hasler, Chung Owyang

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

El tubo digestivo se extiende desde la boca hasta el ano y está compuesto por varios órganos con diferentes funciones. Los órganos se separan por medio de esfínteres engrosados y especializados con control independiente, que ayudan a la división del intestino en compartimientos. La pared intestinal está organizada en capas perfectamente definidas que contribuyen a las actividades funcionales de cada región. La mucosa actúa como una barrera que se opone al contenido de la luz o bien como un lugar de transferencia de líquidos o nutrimentos. El músculo intestinal de fibra lisa junto con el sistema nervioso entérico media la propulsión de una región a la siguiente. Muchos de los órganos de estas vías poseen una capa serosa que, además de tener una función de sostén, permite la penetración de algunas sustancias del exterior.

Las interacciones con otros órganos y sistemas satisfacen las necesidades intestinales y del organismo. Los conductos pancreaticobiliares transportan bilis y enzimas que se vacían en el duodeno. Una abundante red de vasos es modulada por la actividad del tubo digestivo. Los conductos linfáticos participan en las actividades inmunitarias de los intestinos. Los nervios intrínsecos de la pared intestinal permiten el control básico para la propulsión y la regulación de los líquidos. Los estímulos nerviosos extrínsecos efectúan el control voluntario o involuntario en grados que son específicos para cada región intestinal.

FUNCIONES DEL TUBO DIGESTIVO

El tubo digestivo tiene dos funciones básicas: asimilación de nutrimentos y eliminación de sustancias de desecho. La anatomía intestinal está organizada para cumplir con ambas. En la boca se procesa el alimento, mezclado con la amilasa salival, y luego pasa hacia la luz intestinal. El esófago impulsa el bolo alimenticio al estómago y el esfínter inferior esofágico impide que el contenido gástrico refluya hacia la boca. La mucosa esofágica tiene una estructura escamosa protectora que no permite que haya una difusión ni absorción importante. Las actividades propulsoras del esófago son exclusivamente aborales, es decir, impulsan en sentido descendente y contrario a la boca y están coordinadas con la relajación de los esfínteres superior e inferior de dicho órgano durante la deglución.

El estómago continúa la preparación de los alimentos, al triturar y mezclar el bolo con pepsina y ácido. El ácido gástrico también esteriliza la porción superior del intestino. La región proximal de dicho órgano cumple una función de almacenamiento al relajarse y acomodar los alimentos; la porción distal del estómago presenta contracciones fásicas que impulsan los residuos sólidos hasta llevarlos hacia el píloro, donde son impulsados repetidas veces en sentido proximal para mayor mezclado y trituración antes de ser vaciados en el duodeno y, por último, el estómago secreta factor intrínseco para la absorción de la vitamina B_{12}.

El intestino delgado es el encargado de gran parte de la función de absorción de nutrimentos en la zona. La mucosa muestra una estructura vellosa, gracias a la cual se tiene una máxima superficie de absorción, además de poseer enzimas y elementos de transporte especializados. En la porción proximal del duodeno, el alimento triturado en el estómago es mezclado con jugo pancreático y bilis para facilitar su digestión. El jugo pancreático contiene las principales enzimas para digerir carbohidratos, proteínas y grasas y también bicarbonato, con el propósito de optimizar el pH y así activar las enzimas en cuestión. La bilis secretada por el hígado y almacenada en la vesícula biliar es esencial para la digestión de los lípidos en el intestino. El yeyuno, que es la porción proximal, tiene una estructura óptima para la absorción rápida de los nutrimentos degradados y de casi todos los minerales, en tanto que el íleon está mejor adaptado para la absorción de vitamina B_{12} y ácidos biliares. El intestino delgado también participa en la eliminación de desechos. La bilis contiene subproductos de la desintegración de eritrocitos, toxinas, fármacos con o sin modificaciones metabólicas y colesterol. Gracias a la función motora del yeyuno y el íleon, los residuos no digeridos y los enterocitos desprendidos pasan al colon, para seguir transformándose. El intestino delgado termina en la válvula ileocecal, estructura esfinteriana que impide el relujo coloileal y conserva la esterilidad del intestino delgado.

El colon prepara el material de desecho para ser evacuado de forma controlada. La mucosa de dicho órgano deshidrata la materia fecal, de modo que de los 1 000 a 1 500 mL de heces que recibe diariamente del íleon, genera los 100 a 200 mL que son expulsados por el recto. El interior del colon está colonizado por innumerables bacterias que fermentan carbohidratos no digeribles y los ácidos grasos de cadena corta. El tiempo de tránsito en el esófago es de segundos, pero la estancia del bolo en el estómago y después en el intestino delgado va de minutos a horas, en tanto que el desplazamiento por el colon necesita, en muchas personas, del transcurso de 24 h o más. Las características motoras del colon tienen una naturaleza oscilatoria, la cual facilita la deshidratación lenta de los excrementos. La porción proximal del colon logra el mezclado y la absorción de líquidos, en tanto que la porción distal presenta contracciones peristálticas y movimientos en masa que logran la expulsión de las heces. El colon termina en el ano, estructura con control voluntario e involuntario que permite retener el bolo fecal hasta que es expulsado en un medio socialmente apropiado para cada cultura.

MODULACIÓN EXTRÍNSECA DE LA FUNCIÓN INTESTINAL

La función del tubo digestivo es modificada por factores extrínsecos de los intestinos. A diferencia de otros órganos y sistemas, el tubo digestivo está en continuidad física con el entorno externo. De ese modo, siempre están actuando mecanismos de protección contra los efectos nocivos de los alimentos, los fármacos, las toxinas y los microorganismos patógenos que a él llegan. Dentro de los mecanismos inmunitarios de la mucosa están las poblaciones de linfocitos y células plasmáticas permanentes que se ubican en la capa epitelial y la lámina propia, respaldadas por cadenas de ganglios linfáticos que impiden el paso de sustancias nocivas a la circulación. Los péptidos antimicrobianos secretados en las células de Paneth del intestino contribuyen aún más a los mecanismos de defensa contra los microorganismos patógenos en la luz intestinal. Todas las sustancias que se absorben hacia el torrente sanguíneo se filtran a través del hígado por medio de la circulación de la vena porta. En el hígado, muchos fármacos y toxinas se eliminan por medio de diferentes mecanismos. Si bien los nervios intrínsecos controlan la mayor parte de las actividades básicas del intestino, los impulsos nerviosos extrínsecos modulan muchas funciones. Dos actividades que se encuentran bajo el control voluntario son la deglución y la defecación. Muchos de los reflejos del tubo digestivo normales implican vías nerviosas extrínsecas que viajan por los nervios vago y esplácnico. El eje cerebro-tubo digestivo modifica en mayor medida la función en regiones que no se encuentran bajo regulación voluntaria. Por ejemplo, el estrés tiene efectos potentes sobre las funciones motora, secretora y sensitiva del intestino.

DESCRIPCIÓN DE LAS ENFERMEDADES DEL TUBO DIGESTIVO

Dichas enfermedades aparecen como resultado de anomalías que se ubican dentro o fuera del tubo digestivo y varían en cuanto a gravedad desde las que generan síntomas leves y no inducen morbilidad a largo plazo, hasta aquéllas con síntomas resistentes o de desenlaces adversos. Los padecimientos pueden afectar a un solo órgano o mostrar afectación difusa en sitios diversos.

CLASIFICACIÓN DE LAS ENFERMEDADES DEL TUBO DIGESTIVO

Estas enfermedades son manifestaciones de alteraciones de la asimilación de nutrimentos o la evacuación de desechos o de las actividades que dan soporte a estas funciones centrales.

Alteración de la digestión y la absorción Las enfermedades gástricas, intestinales, biliares y pancreáticas pueden alterar la digestión y la absorción. El síndrome de digestión inadecuada del tubo digestivo más frecuente, la deficiencia de lactasa, desencadena la producción de gas y diarrea tras el consumo de productos lácteos y no tiene ningún desenlace adverso. Otras deficiencias enzimáticas intestinales generan síntomas similares tras la ingestión de otros carbohidratos simples. Por el contrario, la celiaquía, el crecimiento bacteriano excesivo, la enteritis infecciosa, la ileítis de Crohn y

el daño por radiación, que modifican la digestión o la absorción de forma más difusa, generan anemia, deshidratación, trastornos electrolíticos o desnutrición. Anomalías de la hipersecreción gástrica, como el síndrome de Zollinger-Ellison, dañan la mucosa intestinal, alteran la activación de las enzimas pancreáticas y aceleran el tránsito por el exceso de ácido gástrico. La obstrucción biliar por estenosis o neoplasias altera la digestión de las grasas. La liberación anómala de enzimas pancreáticas en la pancreatitis crónica o el cáncer pancreático limita la digestión intraluminal y puede conducir a desnutrición.

Alteración de la secreción Algunas enfermedades del tubo digestivo se deben a una mala regulación de la secreción intestinal. La hipersecreción de ácido gástrico se presenta en el síndrome de Zollinger-Ellison, la hiperplasia de células G, el síndrome de antro retenido y en algunos individuos con úlceras duodenales. Por el contrario, los pacientes con gastritis atrófica o anemia perniciosa liberan ácido gástrico escaso o carecen del mismo. Las enfermedades inflamatorias e infecciosas del intestino delgado y el colon desencadenan la pérdida de líquidos por la alteración de la absorción o el aumento de la secreción. Entre los padecimientos hipersecretores del intestino delgado y el colon más frecuentes están las infecciones virales agudas, las crónicas causadas por *Giardia* o criptosporidios, la proliferación bacteriana excesiva en el intestino delgado, la colitis microscópica, la diarrea de los diabéticos y el abuso de algunos laxantes. Causas menos frecuentes son los grandes adenomas vellosos del colon y las neoplasias endocrinas, con producción excesiva de transmisores secretagogos de origen tumoral, como el polipéptido intestinal vasoactivo.

Alteración del tránsito intestinal Las alteraciones en el tránsito intestinal suelen ser consecuencia de obstrucciones mecánicas. La oclusión del esófago casi siempre es resultado de estenosis inducidas por ácido o por una neoplasia. La obstrucción pilórica surge por enfermedad ulcerosa péptica o cáncer gástrico. La obstrucción del intestino delgado suele ser consecuencia de adherencias, pero a veces aparece en la enfermedad de Crohn y en las estenosis inducidas por radiación o fármacos y, con menor frecuencia, por neoplasias malignas. La causa más frecuente de obstrucción colónica es el cáncer del colon, no obstante que en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria, se genera estenosis por inflamación, al igual que tras algunas infecciones, como la diverticulitis o luego de la administración de algunos fármacos.

El retraso de la propulsión también se presenta por la alteración de la función motora. La acalasia se caracteriza por una peristalsis anómala en el cuerpo del esófago y una relajación incompleta del esfínter esofágico inferior. La gastroparesia consiste en el retraso sintomático del vaciamiento gástrico de los alimentos por efecto de la alteración de la motilidad del estómago. La pseudoobstrucción intestinal induce retraso intenso del tránsito en el intestino delgado por alguna lesión de los nervios entéricos o del músculo liso de la víscera. El estreñimiento que se debe al tránsito lento deriva de una propulsión anómala en todo el colon. El estreñimiento también se debe a afectaciones en la vía de salida, como prolapso rectal, intususcepción y alteraciones de la sinergia (una incapacidad para la relajación anal o puborrectal al intentar la defecación).

Los trastornos que consisten en tránsito acelerado son menos comunes que los de tránsito lento. El vaciamiento gástrico rápido se presenta en el síndrome del vaciamiento rápido consecutivo a vagotomía, con hipersecreción gástrica, y, en algunos casos, dispepsia funcional y síndrome de vómito cíclico. Los patrones de motilidad intestinal o colónica acentuada son la causa de la diarrea en el síndrome de intestino irritable. El tránsito acelerado con hiperdefecación se observa en el hipertiroidismo.

Disregulación inmunitaria Muchos trastornos inflamatorios del tubo digestivo son consecuencia de alteraciones en la función inmunitaria de éste. La inflamación de la mucosa en la celiaquía es consecuencia de la ingestión de alimentos que contienen gluten. Algunas personas con alergia alimentaria también muestran poblaciones inmunitarias alteradas. La gastroenteritis eosinófila es un cuadro inflamatorio en que hay importante número de eosinófilos en la mucosa. La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn son trastornos de origen indeterminado que generan daño en la mucosa, en particular en el colon. Las colitis microscópicas, las de tipo linfocítico y colagenoso, presentan infiltrados subepiteliales en el colon, sin daño visible de la mucosa. Bacterias, virus y protozoarios pueden producir ileítis o colitis en algunas poblaciones particulares de enfermos.

Alteración de la circulación sanguínea intestinal Algunas regiones del tubo digestivo están expuestas al riesgo variable de daño isquémico por disminución de la corriente sanguínea. Se sabe de casos raros de gastroparesia que son consecuencia del bloqueo del tronco celiaco y de las arterias mesentéricas superiores. Trastornos más frecuentes son las isquemias intestinales y del colon, que surgen a causa de embolia arterial, trombosis arterial o venosa y deficiencia de riego por deshidratación, septicemia, hemorragia o disminución del gasto cardiaco. Todos aquéllos pueden originar daños en la mucosa, con hemorragia e incluso perforación de la pared intestinal. La isquemia crónica puede ocasionar estenosis intestinal. Algunos casos de enterocolitis originadas por la radiación se caracterizan por disminución del flujo sanguíneo de la mucosa.

Degeneración neoplásica Todos los órganos del aparato digestivo son susceptibles a la degeneración maligna, aunque en diversos grados. En Estados Unidos, el cáncer colorrectal es la neoplasia más frecuente y suele aparecer después de los 50 años de edad. En el mundo, el cáncer gástrico es particularmente prevalente en algunas regiones de Asia. El cáncer esofágico surge con el reflujo crónico de ácido o en personas con el antecedente de abuso de alcohol o tabaco. Las neoplasias de yeyuno e íleon son raras y aparecen vinculadas con algunos padecimientos inflamatorios primarios. Los cánceres de ano se manifiestan en zonas en que hubo inflamación o infección de dicho órgano. Las neoplasias malignas de páncreas y conductos biliares ocasionan dolor intenso, reducción de peso e ictericia y conllevan mal pronóstico. El carcinoma hepatocelular casi siempre nace en el marco de la hepatitis viral crónica o de cirrosis de otros orígenes. La mayor parte de las neoplasias del tubo digestivo muestra características histológicas carcinomatosas; sin embargo, también se observan linfomas y tumores de otros tipos celulares.

Trastornos sin anomalías orgánicas evidentes Los trastornos del tubo digestivo más frecuentes no muestran ninguna anomalía en las pruebas bioquímicas o estructurales e incluyen síndrome de intestino irritable, dispepsia funcional, dolor torácico funcional y pirosis funcional. Estos trastornos muestran afectaciones de la función motora del tubo digestivo; sin embargo, la relevancia patogénica que tienen es incierta. Las respuestas sensitivas viscerales exageradas a la estimulación nociva pueden inducir malestar en estos trastornos. Los síntomas en otros pacientes se deben a la alteración del procesamiento de las sensaciones de dolor visceral en el sistema nervioso central. Algunos pacientes con intestino funcional y síntomas intensos tienen trastornos emocionales importantes durante la realización de las pruebas psicométricas. Las anomalías inmunitarias leves pueden contribuir también a los síntomas funcionales.

Influencia genética Si bien muchos trastornos del tubo digestivo se deben a factores del entorno, otros poseen componentes hereditarios. Los parientes de individuos con enfermedad intestinal inflamatoria presentan predisposición genética a la aparición de la misma. En ciertos trastornos hereditarios, se generan neoplasias colónicas y esofágicas. Se describen algunos síndromes infrecuentes de dismotilidad de origen genético. Incluso se observa mayor incidencia familiar en los trastornos intestinales funcionales, no obstante esto podría ser un comportamiento secundario aprendido de la enfermedad familiar más que un factor hereditario verdadero.

SÍNTOMAS DE LAS ENFERMEDADES DEL TUBO DIGESTIVO

Los síntomas más frecuentes son dolor abdominal, pirosis, náusea y vómito, alteración de la defecación, hemorragia del tubo digestivo e ictericia **(cuadro 344-1)**. Otros signos son disfagia, anorexia, reducción de peso, fatiga y manifestaciones extraintestinales.

Dolor abdominal Este dolor suele surgir en enfermedades del tubo digestivo y en trastornos extraintestinales, como los que afectan al aparato genitourinario, la pared abdominal, el tórax o la columna vertebral. Por lo general, el dolor visceral se localiza en la línea media y su carácter es impreciso, en tanto que el dolor parietal está circunscrito y el enfermo lo describe con precisión. Entre las enfermedades inflamatorias frecuentes que tienen al dolor como componente se encuentran úlcera péptica, apendicitis, diverticulitis, síndrome de colon irritable y enterocolitis infecciosa. Otras causas intraabdominales de dolor son la litiasis biliar y la pancreatitis. Entre los cuadros viscerales no inflamatorios que originan dolor están la isquemia mesentérica y las neoplasias. Las causas más frecuentes de dolor abdominal son el síndrome de intestino irritable y la dispepsia funcional.

Pirosis Este trastorno, que es una sensación ardorosa retroesternal, es notificado de manera intermitente por al menos 40% de la población. En su forma clásica, se piensa que es resultado del reflujo gastroesofágico excesivo de ácido. Sin embargo, algunos pacientes muestran una exposición normal del esófago al ácido y quizá su trastorno provenga de una hipersensibilidad de los nervios que se distribuyen en la mucosa esofágica.

Náusea y vómito Son causados por enfermedades del tubo digestivo, fármacos, toxinas, infecciones agudas y crónicas, trastornos endocrinos, alteraciones laberínticas y enfermedades del sistema nervioso central. Las causas mejor definidas dentro del tubo digestivo son la obstrucción mecánica del yeyuno-íleon; sin embargo, también ocasionan síntomas intensos las alteraciones de la propulsión, como la gastroparesia y la pseudoobstrucción intestinal. La náusea y el vómito también son notificados con frecuencia por pacientes con síndrome de intestino irritable y trastornos funcionales de la parte superior del intestino (incluida náusea idiopática crónica y vómito funcional).

CUADRO 344-1 Causas frecuentes de síntomas comunes del tubo digestivo

Dolor abdominal	Náusea y vómito	Diarrea	Hemorragia de tubo digestivo	Ictericia obstructiva
Apendicitis	Fármacos	Infección	Enfermedad ulcerosa	Cálculos en conductos biliares
Litiasis biliar	Obstrucción de tubo digestivo	Escasa absorción de carbohidratos	Esofagitis	Colangiocarcinoma
Pancreatitis	Trastornos motores	Enteropatía inflamatoria	Varices	Colangitis
Diverticulitis	Trastorno intestinal funcional	Colitis microscópica	Lesiones vasculares	Colangitis esclerosante
Enfermedad ulcerosa	Infección intestinal	Trastorno intestinal funcional	Neoplasias	Estenosis de la ampolla de Vater
Esofagitis	Embarazo	Celiaquía	Divertículos	Carcinoma de la ampolla de Vater
Obstrucción de tubo digestivo	Endocrinopatías	Insuficiencia pancreática	Hemorroides	Pancreatitis
Enfermedad intestinal inflamatoria	Cinetosis	Hipertiroidismo	Grietas o fisuras	Tumor pancreático
Trastorno intestinal funcional	Enfermedades del sistema nervioso central	Isquemia	Enfermedad intestinal inflamatoria	
Vasculopatía		Tumor endocrino	Colitis infecciosa	
Causas ginecológicas				
Cálculos renales				

Alteración de la defecación La alteración de los hábitos intestinales es un síntoma frecuente en casos de enfermedades del tubo digestivo. El estreñimiento se define como la defecación poco frecuente, el esfuerzo con la defecación (pujar), la expulsión de heces duras o una sensación de que fue incompleta la evacuación de heces (tenesmo). Entre las causas del estreñimiento están obstrucciones, trastornos motores del colon, uso de fármacos y endocrinopatías, como el hipotiroidismo y el hiperparatiroidismo. A veces se señala diarrea en forma de defecaciones frecuentes, expulsión de excrementos blandos o acuosos, urgencia para defecar o una sensación de tenesmo. En el diagnóstico diferencial de la diarrea, intervienen innumerables entidades patológicas que incluyen infecciones, trastornos inflamatorios, malabsorción y uso de fármacos. El síndrome de colon irritable origina estreñimiento, diarrea o un cuadro clínico en que alternan uno y otra. En dicho síndrome, es frecuente la expulsión de moco en las heces, en tanto que la expulsión de pus caracteriza a las enfermedades inflamatorias. En casos de malabsorción, aparece esteatorrea.

Hemorragia de tubo digestivo Cualquier porción del tubo digestivo puede sangrar. Con mayor frecuencia, la hemorragia de tubo digestivo alto se manifiesta con melena o hematemesis, en tanto que la de la parte baja origina expulsión de sangre roja viva o excrementos de color rojo oscuro. A pesar de lo mencionado, a veces se expulsa por el recto sangre roja que proviene de zonas altas que sangran con abundancia, en tanto que la pérdida lenta de sangre en el colon ascendente puede ocasionar melena. El cuadro clínico inicial de la hemorragia crónica lenta puede ser el de una anemia ferropénica. Las causas más frecuentes de hemorragia de tubo digestivo alto son las enfermedades ulcerosas, la gastroduodenitis y la esofagitis. Otros orígenes son los relacionados con hipertensión portal, neoplasias, desgarros de la unión gastroesofágica y lesiones vasculares. Las fuentes distales de hemorragia del tubo digestivo que presentan mayor prevalencia son hemorroides, fisuras anales, divertículos, colitis isquémica y malformaciones arteriovenosas. Otras causas son neoplasias, enfermedad intestinal inflamatoria, colitis infecciosa, colitis farmacológica y otras lesiones vasculares.

Ictericia La ictericia es resultado de alguna enfermedad prehepática, intrahepática o poshepática. Entre las causas poshepáticas de la ictericia se encuentran los trastornos biliares, como coledocolitiasis, colangitis aguda, colangitis esclerosante primaria y otras estenosis, así como neoplasias y trastornos pancreáticos, como pancreatitis aguda o crónica, estenosis y tumores malignos.

Otros síntomas Éstos también denotan la presencia de alguna enfermedad del tubo digestivo. La disfagia, la odinofagia y el dolor retroesternal inexplicado sugieren algún trastorno esofágico. El paciente con entidades patológicas esofagofaríngeas señala una sensación de globo, que también se observa en trastornos funcionales del tubo digestivo. La reducción de peso, la anorexia y la fatiga son síntomas inespecíficos de neoplasias malignas, inflamaciones, trastornos motores intestinales y enfermedades pancreáticas, de la mucosa del intestino delgado y de diversos padecimientos psiquiátricos. A veces, el paciente refiere fiebre en caso de enfermedades inflamatorias, pero también las neoplasias malignas pueden generar una respuesta febril. Los trastornos del tubo digestivo originan también síntomas extraintestinales. La enfermedad intestinal inflamatoria se vincula con disfunción hepatobiliar, lesiones cutáneas y oculares, así como artritis. La celiaquía puede aparecer junto con la dermatitis herpetiforme. En ocasiones, la ictericia origina prurito. Por lo contrario, diversas enfermedades sistémicas pueden tener manifestaciones del tubo digestivo. A veces, el lupus sistémico origina isquemia intestinal, con un cuadro inicial de dolor o hemorragia. El estrés sobreagudo o las quemaduras graves pueden ocasionar úlceras gástricas.

VALORACIÓN DEL PACIENTE CON ENFERMEDAD DEL TUBO DIGESTIVO

Esta valoración comienza con la anamnesis y la exploración física minuciosas. En casos específicos, está indicado el estudio subsiguiente con diversos recursos diseñados para analizar la estructura o la función del tubo digestivo. Algunos sujetos presentan signos normales en tales estudios de diagnóstico. En estos casos, se utilizan características sintomáticas validadas para el diagnóstico más firme de un trastorno funcional.

ANAMNESIS

La anamnesis de la persona en quien se sospecha una enfermedad del tubo digestivo posee varios componentes. La fecha en que surgieron los síntomas puede sugerir causas específicas. Los síntomas de duración breve por lo común son consecuencia de infección aguda, exposición a toxinas o inflamación o isquemia de comienzo súbito. Los síntomas que han durado mucho denotan la posibilidad de algún cuadro inflamatorio o neoplásico crónico o de un trastorno funcional. La ingestión de alimentos empeora los síntomas originados por obstrucción mecánica, isquemia, enfermedad intestinal inflamatoria y trastornos funcionales del tubo digestivo. Por lo contrario, el consumo de alimentos o de antiácidos puede aplacar los síntomas de úlcera. Las características y la duración de los síntomas pueden sugerir algunas causas básicas. El dolor de las úlceras surge a intervalos intermitentes que se prolongan durante semanas o meses, en tanto que el de conductos biliares comienza de forma repentina y dura varias horas. El dolor de la inflamación aguda, como en la pancreatitis grave, es intenso y persiste días o semanas. Las comidas inducen diarrea en algunos casos de enfermedad intestinal inflamatoria y en el síndrome de intestino irritable. La defecación alivia el malestar en la enfermedad inflamatoria intestinal y el síndrome de intestino irritable. Los trastornos funcionales del tubo digestivo se exacerban con el estrés. El despertar súbito de un sueño profundo sugiere una causa orgánica más que funcional. La diarrea por malabsorción suele mejorar con el ayuno, en tanto la diarrea secretora persiste aun sin la ingestión de alimentos.

La relación de los síntomas con otros factores reduce la lista de posibilidades diagnósticas. Los síntomas obstructivos relacionados con alguna intervención quirúrgica abdominal previa generan la sospecha de adherencias, en tanto la presencia de heces diarreicas tras la gastrectomía o la extirpación de la vesícula biliar apunta al síndrome de vaciamiento rápido o diarrea poscolecistectomía. El inicio de los síntomas tras un viaje induce a la búsqueda de alguna infección entérica. Los fármacos pueden propiciar dolor, alteración de los hábitos intestinales o hemorragia de tubo digestivo. La hemorragia del tubo digestivo distal puede deberse a neoplasias, divertículos o lesiones vasculares en el paciente anciano o a anomalías anorrectales o enfermedad intestinal inflamatoria en un individuo más joven. La celiaquía tiene prevalencia más alta en individuos con ascendencia del norte de Europa, en tanto la enfermedad intestinal inflamatoria es más frecuente en algunas poblaciones judías. Ciertos antecedentes sexuales pueden generar inquietud en cuanto a la presencia de enfermedades de transmisión sexual o inmunodepresión.

Durante más de 20 años, muchos grupos de trabajo han sido convocados para definir criterios sintomáticos que mejoren el diagnóstico de los trastornos funcionales del tubo digestivo y reduzcan al mínimo el número de métodos diagnósticos innecesarios que podrían practicarse. Los llamados criterios de Roma son los más aceptados y se basan en síntomas. Cuando se compararon con datos de investigaciones estructurales, los criterios de Roma presentaron especificidades diagnósticas >90% en muchos de los trastornos funcionales del tubo digestivo.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Los datos de la exploración física complementan los obtenidos en la anamnesis. Las anomalías de los signos vitales aportan indicios diagnósticos y orientan en cuanto a la necesidad de intervenciones inmediatas. La presencia de fiebre sugiere inflamación o neoplasia. Se observan cambios ortostáticos cuando hay hemorragia abundante, deshidratación, septicemia o alteraciones del sistema nervioso autónomo. Las alteraciones cutáneas, oculares o articulares pueden apuntar a diagnósticos específicos. El estudio del cuello con valoración de la deglución permite saber si hay disfagia. Las manifestaciones iniciales de las enfermedades cardiopulmonares pueden consistir en dolor abdominal o náusea; por esa razón, es importante explorar los pulmones y el corazón. Por medio del tacto vaginal, se puede saber si el dolor abdominal proviene del aparato reproductor de la mujer. En el tacto rectal, es posible identificar sangre, lo cual denota a veces lesión de la mucosa intestinal o neoplasia o una tumoración inflamatoria palpable como en la apendicitis. Las metabolopatías y los trastornos motores del tubo digestivo se acompañan a veces de neuropatía periférica.

La inspección del abdomen puede revelar la presencia de distensión por obstrucción, tumores o ascitis o anomalías vasculares en el caso de algunas hepatopatías. En la pancreatitis grave, aparecen equimosis. En la auscultación, se detectan soplos o roces por vasculopatías o neoplasias hepáticas. El silencio intestinal o ausencia de ruidos es manifestación de íleo adinámico, en tanto que los ruidos de tono alto hiperactivos caracterizan a la obstrucción intestinal. Por medio de la percusión, se valora el tamaño del hígado y también por ella se detecta la matidez cambiante propia de la ascitis. En la palpación, se pueden identificar hepatoesplenomegalia y también tumoraciones neoplásicas o inflamatorias. La exploración abdominal permite valorar el dolor inexplicado. La isquemia intestinal desencadena un dolor intenso espontáneo, pero escaso dolor a la palpación. Algunos individuos con dolor de origen visceral tienen molestias generalizadas, en tanto los que tienen dolor parietal o peritonitis presentan un dolor bien delimitado, a menudo con una actitud involuntaria de defensa, rigidez o rebote. Las personas con dolor musculoesquelético de la pared abdominal pueden presentar exacerbación del dolor a la palpación con las maniobras de Valsalva o con la elevación de la extremidad inferior en extensión.

MÉTODOS PARA LA VALORACIÓN DEL PACIENTE

Los datos de las pruebas de laboratorio y los estudios radiográficos y gammagráficos ayudan a corroborar el diagnóstico cuando se sospecha la presencia de enfermedades del tubo digestivo. El aparato digestivo también puede estudiarse desde el interior, por medio de endoscopias de la porción alta o baja y mediante el análisis del contenido de la luz. Los resultados de dichos métodos pueden complementarse con técnicas histopatológicas en tejidos del tubo digestivo.

Pruebas de laboratorio Algunos métodos de laboratorio elegidos facilitan el diagnóstico de las enfermedades del tubo digestivo. La anemia ferropénica sugiere pérdida de sangre por la mucosa, en tanto que la deficiencia de vitamina B_{12} puede ser consecuencia de alteraciones del yeyuno-íleon, el estómago o el páncreas. Una y otra entidades patológicas pueden ser consecuencia del insuficiente consumo de alimentos. La leucocitosis y el aumento de la velocidad de eritrosedimentación y de la concentración de la proteína C reactiva son propios de los padecimientos inflamatorios, en tanto la leucopenia se detecta en caso de viremia. El vómito o la diarrea intensos desencadenan trastornos electrolíticos, anomalías acidobásicas y aumento de la concentración del nitrógeno ureico sanguíneo. La enfermedad pancreaticobiliar o hepática debe sospecharse ante el incremento de las enzimas pancreáticas o hepáticas. Las pruebas tiroideas, el cortisol y las concentraciones de calcio se solicitan para excluir síntomas del tubo digestivo de origen endocrino. Se piensa en una prueba de embarazo en mujeres con náusea de origen desconocido. Las pruebas serológicas permiten la búsqueda de celiaquía, enfermedad intestinal inflamatoria, trastornos reumáticos (como lupus o esclerodermia) y síndromes paraneoplásicos de dismotilidad. Las concentraciones hormonales se solicitan en caso de sospecha de neoplasia endocrina. Los tumores intraabdominales sintetizan otros marcadores tumorales que incluyen al antígeno carcinoembrionario CA 19-9 y la fetoproteína α. Las pruebas en sangre también permiten vigilar el tratamiento farmacológico en algunas afectaciones, como con las concentraciones de metabolitos de las tiopurinas en la enfermedad intestinal inflamatoria. En algunas circunstancias se obtienen muestras de otros líquidos corporales. El líquido ascítico se analiza para detectar infección, neoplasias malignas o signos de hipertensión portal. El líquido cefalorraquídeo se estudia si se sospecha que el vómito tiene su origen en el sistema nervioso central. En muestras de orina, se llevan a cabo análisis de detección de un tumor carcinoide, una porfiria o una intoxicación por metales pesados.

Contenido luminal Éste se analiza a veces para obtener indicios útiles en el diagnóstico. Las muestras de excremento se cultivan en busca de bacterias patógenas o de leucocitos o parásitos o de antígeno de *Giardia*. El material de aspiración duodenal se estudia en busca de parásitos o se cultiva para identificar una proliferación bacteriana excesiva. La grasa de las heces se cuantifica en casos de posible malabsorción. También en cuadros diarreicos se miden los electrolitos. Se efectúan estudios de detección en busca de laxantes si se sospecha abuso de éstos. También se cuantifica el ácido gástrico para descartar el síndrome de Zollinger-Ellison. Se realizan pruebas de pH esofágico para los síntomas resistentes de reflujo de ácido, en tanto que las técnicas de impedancia permiten valorar el reflujo no ácido. El jugo pancreático se analiza para medir la concentración de enzimas o el contenido de bicarbonato y así descartar la insuficiencia exocrina pancreática.

Endoscopia Es posible valorar el tubo digestivo por medio de la endoscopia y con ella se puede esclarecer el diagnóstico de las causas de hemorragia, dolor, náusea y vómito, reducción de peso, alteraciones de la función intestinal y fiebre. En el **cuadro 344-2**, se incluyen las indicaciones más comunes para practicar los principales métodos endoscópicos. Los que se hacen en la zona alta del tubo digestivo valoran esófago, estómago y duodeno, en tanto que la colonoscopia estudia colon y porción distal del íleon. La endoscopia del tubo digestivo alto es recomendable como el primer método de estudio anatómico en sujetos con hemorragia en dicha zona, sospecha de enfermedad ulcerosa, esofagitis, neoplasia, malabsorción y metaplasia de Barrett, porque es posible observar de manera directa la anomalía y obtener un fragmento para biopsia. La colonoscopia es la técnica más indicada para la detección y la vigilancia de cáncer de colon, así como para el diagnóstico de colitis consecutiva a infección, isquemia, radiación y enfermedad intestinal inflamatoria. Por medio de la sigmoidoscopia, se explora el colon hasta el ángulo esplénico y casi siempre se utiliza para descartar la inflamación o la obstrucción de la zona distal del colon en personas jóvenes que no tienen un peligro notable de cáncer de tal órgano. En el caso de hemorragia de tubo digestivo de difícil diagnóstico originada por malformaciones arteriovenosas o úlceras superficiales, la exploración del intestino delgado se lleva a cabo mediante enteroscopia, endoscopia con cápsula o enteroscopia con doble globo. La endoscopia con cápsula también permite visualizar la enfermedad de Crohn en el intestino delgado en individuos con estudios de bario negativos. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP, *endoscopic retrograde cholangiopancreaticography*) permite establecer el diagnóstico en la enfermedad pancreática y biliar. La ecografía endoscópica ayuda a valorar la extensión de la enfermedad en caso de neoplasias del tubo digestivo, así como para excluir coledocolitiasis, valorar la pancreatitis, drenar los pseudoquistes pancreáticos y estudio de la continuidad anal.

Estudios radiográficos y gammagráficos Por medio de estudios radiográficos, se valora al paciente en busca de enfermedades de estructuras del tubo digestivo y extraluminales. El uso del material de contraste ingerido o aplicado por el recto, como el bario, permite la definición de la mucosa desde el esófago hasta el colon sigmoides y el recto. Mediante la radiografía con medio de contraste, también se pueden analizar el tránsito intestinal y la disfunción del piso pélvico. La deglución de la papilla de bario es el procedimiento inicial usado para valorar la disfagia y así descartar anillos o estenosis leves y buscar acalasia, en tanto que los estudios radiográficos del tubo digestivo con material de contraste en el yeyuno-íleon permiten identificar con certeza tumores intestinales e ileítis de Crohn. Las enemas de contraste se realizan cuando no se obtienen resultados satisfactorios o está contraindicada la colonoscopia. Por medio de la ecografía y la tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) se valoran regiones que no son accesibles al endoscopio o a los estudios con material de contraste, como hígado, páncreas, vesícula biliar, riñones y el plano retroperitoneal. La colonografía con CT y la resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) se están estudiando como alternativa a la exploración colonoscópica en la detección sistemática del cáncer colónico. La MRI permite estudiar los conductos pancreaticobiliares con el propósito de descartar neoplasias, cálculos y colangitis esclerosante, así como el hígado para detectar tumores benignos o malignos. La enterografía especializada mediante CT o MR permite determinar la intensidad de la enfermedad intestinal inflamatoria. La angiografía excluye la isquemia mesentérica e identifica la diseminación de las neoplasias. Las técnicas angiográficas también permiten el acceso al árbol biliar cuando existe ictericia obstructiva. Las técnicas de CT y MR pueden servir para buscar alguna oclusión mesentérica, con lo cual se limita la exposición a los medios de contraste angiográficos. La tomografía por emisión de positrones puede facilitar la distinción de una enfermedad maligna de otra benigna en varios sistemas orgánicos.

Por medio de los gammagramas, se valoran anomalías estructurales y se cuantifica el tránsito luminal. Los gammagramas con radioisótopos para detectar hemorragias localizan los sitios sangrantes en las personas con hemorragia abundante, a fin de orientar el tratamiento con endoscopia, angiografía

CUADRO 344-2 Indicaciones frecuentes para endoscopia

Endoscopia del tubo digestivo alto	Colonoscopia	Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica	Ecografía y endoscopia	Endoscopia con cápsula	Endoscopia con doble globo
Dispepsia a pesar del tratamiento	Detección de cáncer	Ictericia	Estadificación de neoplasias	Hemorragia de tubo digestivo de origen desconocido	Ablación de fuentes de hemorragia en intestino delgado
Dispepsia con signos de enfermedad orgánica	Hemorragia de tubo digestivo bajo	Síntomas después de intervenciones quirúrgicas en conductos biliares	Identificación y biopsia de tumoraciones submucosas	Sospecha de enfermedad de Crohn en el intestino delgado	Biopsia de úlceras o tumores sospechosos en intestino delgado
Vómito resistente al tratamiento	Diarrea	Colangitis	Cálculos en colédoco		
Disfagia	Polipectomía	Pancreatitis por litiasis biliar	Pancreatitis crónica		
Hemorragia de tubo digestivo alto	Obstrucción	Tumor en páncreas, conductos biliares o ampolla de Vater	Drenaje de pseudoquiste		
Anemia	Anomalías radiográficas y de biopsia	Pancreatitis no explicada	Continuidad anal		
Reducción de peso	Vigilancia del cáncer: antecedentes familiares, antecedentes de pólipos o cáncer, colitis	Pancreatitis con dolor persistente			
Malabsorción	Paliación de neoplasias	Fístulas			
Anomalías radiográficas y práctica de biopsia	Extracción de cuerpos extraños	Anomalías radiográficas y de biopsia			
Polipectomía	Colocación de endoprótesis en sitios de estenosis	Drenaje pancreático biliar			
Colocación de gastrostomía		Obtención de muestras de bilis			
Vigilancia de la metaplasia de Barrett		Manometría en esfínter de Oddi			
Paliación de neoplasias					
Obtención de muestras de tejido y líquido duodenal					
Extracción de cuerpos extraños					
Resección endoscópica de la mucosa o ablación de la mucosa displásica de Barrett					
Colocación de endoprótesis en sitios de estenosis					

o intervenciones quirúrgicas. El uso de gammagramas con leucocitos marcados con isótopos radiactivos permite identificar abscesos intraabdominales no detectados en la CT. Los datos de la gammagrafía de los conductos biliares complementan los de la ecografía en la valoración de la colecistitis. La gammagrafía para cuantificar el vaciamiento esofágico y gástrico es una técnica con utilidad probada, en tanto que se usan con menor frecuencia los procedimientos para medir el tránsito por el yeyuno-íleon o el colon.

Estudios histopatológicos Las biopsias de mucosa del intestino obtenidas durante la endoscopia ayudan a confirmar el diagnóstico de enfermedades inflamatorias, infecciosas o neoplásicas. El estudio de fragmentos de recto obtenidos en planos profundos es útil en el diagnóstico histopatológico de la enfermedad de Hirschsprung o la presencia de amiloide. La biopsia hepática está indicada en sujetos con anomalías en los estudios de la función hepática, ictericia inexplicada, después del trasplante de hígado para descartar un rechazo y para definir el grado de inflamación en sujetos con hepatitis viral crónica antes de emprender la administración de antivirales. Los fragmentos obtenidos durante la CT o la ecografía hacen posible la búsqueda de otros trastornos intraabdominales en regiones inaccesibles a la endoscopia.

Estudios funcionales Los métodos para valorar la función del tubo digestivo aportan datos de enorme utilidad cuando con los estudios estructurales no se corrobora el diagnóstico. Además de los análisis de ácido gástrico y función pancreática, las técnicas manométricas regionales permiten la valoración funcional de la actividad motora. La manometría esofágica es útil en casos de sospecha de acalasia, en tanto que la misma técnica permite identificar la pseudoobstrucción en el yeyuno-íleon. En la actualidad, se dispone de una cápsula inalámbrica para valorar la motilidad, con la cual se pretende cuantificar el tránsito y la actividad contráctil del estómago, el intestino delgado y el colon, en una sola prueba. La manometría anorrectal con prueba de expulsión de globo se utiliza en caso de incontinencia de origen indeterminado o estreñimiento por disfunción de la vía de salida. La manometría anorrectal y la electromiografía también hacen posible valorar la función anal en caso de incontinencia fecal. En la manometría de los conductos biliares, se busca identificar la disfunción del esfínter de Oddi, ante un dolor inexplicado de dichos conductos. La determinación de hidrógeno en el aliento mientras el paciente guarda ayuno después de la administración de monosacárido u oligosacárido por vía oral, permite detectar intolerancia a carbohidratos y proliferación bacteriana en el intestino delgado.

TRATAMIENTO ENFERMEDAD DEL TUBO DIGESTIVO

Las opciones terapéuticas dependen de la causa de los síntomas. Los tratamientos actuales incluyen modificaciones de la alimentación, fármacos, técnicas endoscópicas o radiográficas con penetración corporal, intervenciones quirúrgicas y métodos orientados a corregir influencias externas.

MODIFICACIÓN NUTRICIONAL

Las modificaciones alimentarias en caso de enfermedades del tubo digestivo consisten en medidas terapéuticas que sólo aplacan los síntomas, otras que corrigen alteraciones patológicas y aquellas que sustituyen la ingestión normal de alimentos por el uso de fórmulas entéricas o parenterales. Los cambios que mejoran los síntomas pero no revierten una anomalía orgánica son la restricción de lactosa por deficiencia de lactasa, alimentos líquidos en las gastroparesias, restricción de carbohidratos con el síndrome de vaciamiento rápido y alimentación con bajos FODMAP (*fermentable oligo di-monosaccharides and polyols* [oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables]) en el síndrome de intestino irritable. Un ejemplo de modificación que sirve como tratamiento primario para corregir la inflamación de la mucosa es la dieta sin gluten en la celiaquía. Los triglicéridos de cadena media administrados por vía intestinal sustituyen las grasas normales en las personas con síndrome de intestino corto o afectación grave del íleon. La introducción de preparados líquidos por un orificio de gastrostomía se realiza en quienes es muy difícil la deglución segura. La alimentación entérica por un orificio de yeyunostomía es un método por considerar en los síndromes de dismotilidad gástrica que impiden la alimentación por el estómago. La sobrealimentación intravenosa se utiliza en personas con disfunción generalizada del tubo digestivo que no toleran o no pueden mantenerse con nutrición entérica.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Se cuenta con algunos fármacos para combatir las enfermedades del tubo digestivo. Se consumen innumerables recursos de atención de la salud en productos que se adquieren sin prescripción. La medida terapéutica breve o continua utiliza muchas clases de fármacos que se consiguen con prescripción. Han tenido gran aceptación muchísimos tratamientos alternativos para los trastornos del tubo digestivo en los cuales no se obtiene alivio completo con los tratamientos tradicionales.

Fármacos que se venden sin receta Sólo se utilizan para combatir síntomas leves del tubo digestivo. Los antiácidos y los antagonistas de receptores histamínicos H_2 aplacan los síntomas por reflujo gastroesofágico y dispepsia, en tanto que los antiflatulentos y los adsorbentes disminuyen los síntomas originados por los gases. Los inhibidores más potentes de la secreción de ácido, como los antagonistas de la bomba de protones, se venden ahora sin receta para el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD, *gastroesophageal reflux disease*) crónica. Los complementos de fibra, los ablandadores de heces, las enemas y los laxantes se utilizan para tratar el estreñimiento. Los laxantes se catalogan como estimulantes, osmóticos (que incluyen preparaciones isotónicas que contienen polietilenglicol) y carbohidratos con absorción limitada. Los antidiarreicos de venta sin receta incluyen el subsalicilato de bismuto, las combinaciones con caolín pectina y la lo-

peramida. Los complementos de enzimas incluyen píldoras de lactasa para pacientes con intolerancia a la lactosa y galactocinasa α bacteriana para el tratamiento de la flatulencia excesiva. En general, algún proveedor de atención de la salud debe vigilar el uso de cualquier preparación de venta sin receta, si éste excede periodos cortos y persigue el control de síntomas persistentes crónicos.

Fármacos de venta con receta Este tipo de medicamentos para las enfermedades del tubo digestivo constituyen un centro importante de atención para las compañías farmacéuticas. Se recomiendan los supresores potentes de la secreción de ácido, incluidos los fármacos que inhiben la bomba de protones, cuando los de venta sin receta resultan insuficientes para el control del reflujo ácido. En ocasiones excepcionales se utilizan citoprotectores para las úlceras intestinales proximales. Los procinéticos estimulan la propulsión del tubo digestivo en la gastroparesia y la pseudoobstrucción. Los inductores de la secreción se prescriben en caso de estreñimiento resistente a otros fármacos. Los antidiarreicos de venta con receta incluyen opioides, antiespasmódicos anticolinérgicos, tricíclicos, quelantes de ácidos biliares y antagonistas de la serotonina. Los antiespasmódicos y los antidepresivos también son útiles para el tratamiento del dolor abdominal funcional, en tanto los narcóticos se utilizan para el control del dolor en padecimientos orgánicos, como las neoplasias diseminadas y la pancreatitis crónica. Los antieméticos de distintas clases reducen la náusea y el vómito. Las enzimas pancreáticas potentes disminuyen la malabsorción y el dolor causado por la enfermedad pancreática. Los antisecretores, como el octreótido, un análogo de la somatostatina, se utilizan para los trastornos con hipersecreción. Los antimicrobianos se administran en el tratamiento de la enfermedad ulcerosa generada por *Helicobacter pylori*, diarrea infecciosa, diverticulitis, crecimiento excesivo de bacterias intestinales y enfermedad de Crohn. Algunos casos de síndrome de intestino irritable (en especial los que evolucionan con diarrea) responden a los antibióticos no absorbibles. Los antiinflamatorios y los inmunodepresores se usan en la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la colitis microscópica, la celiaquía resistente y la vasculitis intestinal. La quimioterapia con o sin radioterapia se ofrece en caso de neoplasias del tubo digestivo. La mayor parte de los carcinomas del tubo digestivo responde mal a este tipo de tratamiento, en tanto los linfomas pueden curarse con la misma intervención.

Tratamientos alternativos Se comercializan tratamientos alternativos para los síntomas del tubo digestivo específicos. Jengibre, acupresión y acuestimulación se recomiendan para el control de la náusea, en tanto se ha estudiado la piridoxina para el tratamiento de ese síntoma durante el primer trimestre del embarazo. Los probióticos que contienen cultivos bacterianos activos se utilizan como coadyuvantes en algunos casos de diarrea infecciosa o síndrome de intestino irritable. Los probióticos que nutren de manera selectiva a las bacterias benignas ubicadas en la luz intestinal pueden resultar beneficiosos también en los trastornos funcionales. Las preparaciones de enzimas pancreáticas con baja potencia se venden como coadyuvantes generales para la digestión, pero hay pocos datos que respalden su eficacia.

TRATAMIENTOS ENTÉRICOS Y ENDOSCOPIA Y RADIOLOGÍA CON PENETRACIÓN CORPORAL

En el tratamiento de enfermedades del tubo digestivo, a menudo se efectúan intervenciones luminales simples. Con la aspiración por sonda nasogástrica, se descomprime la zona alta del tubo digestivo en caso de íleo adinámico u obstrucción mecánica. El lavado nasogástrico por medio de solución salina o agua en las personas con hemorragia de tubo digestivo alto permite conocer la rapidez con que se pierde sangre y ayuda a evacuar el líquido hemático antes de la endoscopia. Es posible emprender la alimentación entérica por una sonda nasogástrica o nasoentérica. Las enemas alivian la retención fecal o ayudan en la evacuación de gases en caso de pseudoobstrucción colónica aguda. Se puede dejar una sonda rectal colocada para permitir la eliminación del gas en la parte distal del colon en pacientes con pseudoobstrucción colónica y otros trastornos que evolucionan con distensión del colon.

Además de su utilidad diagnóstica, las técnicas endoscópicas pueden usarse con propósitos terapéuticos en algunas situaciones. La aplicación del cauterio detiene la hemorragia proveniente de úlceras, malformaciones vasculares y tumores. La inyección de sustancias vasoconstrictoras o esclerosantes se ha utilizado en el tratamiento de úlceras sangrantes, malformaciones vasculares, varices y hemorroides. La ligadura de varices y hemorroides con bandas elásticas, colocadas mediante endoscopia, detiene la hemorragia de estos sitios, en tanto que pueden usarse grapas colocadas de manera endoscópica para ocluir sitios de hemorragia arterial. Con la endoscopia se pueden extirpar los pólipos o reducir el volumen de las neoplasias que estrechan la luz. En algunos casos, la resección endoscópica de la mucosa y las técnicas con radiofrecuencia permiten la extirpación o la ablación de las lesiones de esófago de Barrett con displasia. La esfinterotomía endoscópica de la ampolla de Vater alivia los síntomas de coledocolitiasis. La dilatación endoscópica o la colocación de endoprótesis metálicas expansibles o de plástico dejan reducir la obstrucción de la luz intestinal y del árbol pancreaticobiliar. En casos de pseudoobstrucción colónica aguda, se utiliza la colonoscopia para eliminar los gases luminales. Por último, la endoscopia suele emplearse para introducir sondas de alimentación.

Las técnicas radiológicas también son útiles en las enfermedades del tubo digestivo. Por medio de embolización o vasoconstricción angiográfica, se detiene la hemorragia en sitios en que es muy difícil la intervención endoscópica. La dilatación o la colocación de endoprótesis con orientación fluoroscópica permite superar las estenosis de la luz. Enemas con material de contraste pueden reducir el vólvulo y evacuar los gases en la pseudoobstrucción colónica aguda. La CT y la ecografía hacen posible drenar acumulaciones de líquido del interior del abdomen y, en muchos casos, ahorran al paciente la práctica de una intervención quirúrgica. Con la colangiografía transhepática percutánea, se alivia la obstrucción de los conductos biliares, cuando está contraindicada la ERCP. La litotripsia fragmenta los cálculos vesiculares en individuos que no son elegibles para intervención quirúrgica. En algunos casos, las técnicas radiológicas ofrecen ventajas sobre la endoscopia, en la selección del lugar para la práctica de una gastrostomía. Por último, pueden colocarse, bajo orientación radiográfica, catéteres en vena central para la nutrición parenteral.

INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

Ésta se utiliza para curar la enfermedad, controlar los síntomas sin lograr la curación, mantener el estado de nutrición o permitir la paliación en caso de neoplasias irresecables. La colitis ulcerosa que no responde a tratamiento, la diverticulitis, la colecistitis, la apendicitis y los abscesos intraabdominales pueden eliminarse mediante cirugía, en tanto para la enfermedad de Crohn sólo es posible el control sintomático sin lograr la curación. La intervención quirúrgica resulta obligada en las complicaciones ulcerosas, como la hemorragia, la obstrucción o la perforación, así como las obstrucciones intestinales que persisten tras las medidas conservadoras. La funduplicatura de la unión gastroesofágica se lleva a cabo en caso de esofagitis ulcerosa intensa o reflujo ácido sintomático resistente a fármacos. La acalasia responde a las cirugías que alivian la presión en el esfínter esofágico inferior. Se han diseñado intervenciones quirúrgicas para tratar trastornos motores, que incluyen la implantación de estimuladores eléctricos en caso de gastroparesia, así como de dispositivos eléctricos y esfínteres artificiales para la incontinencia fecal. En algunos casos se necesita intervención quirúrgica para colocar una sonda de yeyunostomía que permita la alimentación entérica de largo plazo. El momento de la cirugía depende de la situación clínica. En todos los casos, los beneficios de una intervención quirúrgica deben sopesarse contra el potencial de complicaciones posquirúrgicas.

TRATAMIENTO ORIENTADO A INFLUENCIAS EXTERNAS

En algunos trastornos, los síntomas del tubo digestivo mejoran con tratamientos extraintestinales. Se ha demostrado la utilidad en trastornos funcionales de las terapias psicológicas que incluyen psicoterapia, modificación de la conducta, hipnosis y biorretroalimentación. Es probable que esta forma de tratamiento sea conveniente en sujetos con disfunción psicológica importante y en aquellos que casi no responden a tratamientos destinados de manera específica al tubo digestivo.

345 Endoscopia del tubo digestivo

Louis Michel Wong Kee Song, Mark Topazian

La endoscopia del tubo digestivo se intentó durante más de 200 años, pero la introducción de gastroscopios semirrígidos a la mitad del siglo xx marcó el amanecer de la era de la endoscopia moderna. Desde entonces, los rápidos adelantos en la tecnología endoscópica condujeron a cambios notables en el diagnóstico y el tratamiento de muchas enfermedades digestivas. Los instrumentos endoscópicos innovadores y las modalidades endoscópicas terapéuticas siguen ampliando el uso de la endoscopia en la atención

A **B**

FIGURA 345-1. Úlceras duodenales. *A.* Úlcera con base limpia. ***B.*** Úlcera con vaso visible (***flecha***) en un paciente con hemorragia reciente.

del paciente. Los endoscopios flexibles actuales ofrecen imágenes electrónicas de video generadas por un dispositivo de carga acoplada en la punta del endoscopio. El mando del operador permite desviar la punta del endoscopio; una serie de haces de fibra óptica o diodos emisores de luz iluminan la punta del endoscopio, y los distintos canales para trabajar permiten lavar, succionar e introducir instrumentos. Los cambios progresivos en el diámetro y rigidez de los endoscopios han hecho más fácil el procedimiento y mejorado la tolerancia del paciente

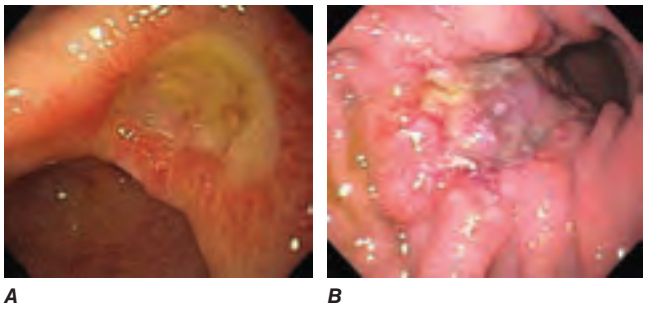
PROCEDIMIENTOS ENDOSCÓPICOS

ENDOSCOPIA DE TUBO DIGESTIVO ALTO

Para la endoscopia de tubo digestivo alto, también denominada esofagogastroduodenoscopia (EGD), se pasa un endoscopio flexible por la boca hacia el esófago, el estómago, el bulbo duodenal y la segunda porción del duodeno. El procedimiento es el método más adecuado para explorar la mucosa del tubo digestivo proximal. Si bien la serie radiográfica gastroduodenal tiene una exactitud similar para el diagnóstico de úlcera duodenal (fig. 345-1), la EGD es mejor para la detección de úlceras gástricas (fig. 345-2) y las lesiones planas de la mucosa, como el esófago de Barrett (fig. 345-3); asimismo, permite la obtención directa de biopsias y el tratamiento endoscópico. En Estados Unidos, se administra sedación intravenosa consciente a la mayor parte de los pacientes para disminuir la ansiedad y el malestar que genera el procedimiento; no obstante, en muchos países la EGD se lleva a cabo de manera sistemática tan sólo con anestesia faríngea tópica. La tolerancia del paciente a la EGD que se realiza sin sedación mejora si se utiliza un endoscopio ultradelgado, de 5 mm de diámetro, que puede pasarse ya sea por la boca o la nariz.

COLONOSCOPIA

Consiste en pasar un colonoscopio flexible por el conducto anal, hacia el recto y el colon. En >95% de los casos, se llega al ciego y a menudo es posible examinar el íleon terminal. La colonoscopia es el método de referencia para las imágenes de la mucosa del colon. La colonoscopia tiene sensibilidad mayor que la enema con bario para la colitis (fig. 345-4), los pólipos (fig. 345-5) y el cáncer (fig. 345-6). La colonografía mediante CT es una técnica que está surgiendo y compite con la colonoscopia en cuanto a la exactitud para detectar los pólipos y el cáncer, aunque puede no ser sensible para la detección de lesiones planas, como los pólipos dentados (fig. 345-7). En Estados Unidos, suele administrarse sedación consciente antes de la colonoscopia, pero en muchos casos con un individuo dispuesto y un técnico hábil se puede hacer el procedimiento sin sedación.



A **B**

FIGURA 345-2. Úlceras gástricas. *A.* Úlcera gástrica benigna. ***B.*** Úlcera gástrica maligna que afecta la curvatura mayor del estómago.

SIGMOIDOSCOPIA FLEXIBLE

La sigmoidoscopia flexible es similar a la colonoscopia, pero sólo visualiza el recto y una porción variable del hemicolon izquierdo, de manera característica hasta 60 cm respecto del borde anal. Este procedimiento produce cólico intestinal, pero es breve y suele realizarse sin sedación. La sigmoidoscopia flexible se aplica sobre todo para la valoración de la diarrea y la hemorragia de la región distal del recto.

ENDOSCOPIA DEL INTESTINO DELGADO

En la actualidad se utilizan tres técnicas para valorar el intestino delgado, con mucha frecuencia en pacientes que presentan una hemorragia con posible origen en el intestino delgado. Para la *endoscopia con cápsula*, el sujeto deglute una cápsula desechable que contiene un chip con cámara fabricada con tecnología CMOS (CMOS, *complementary metal-oxide-silicon*). Se transmiten imágenes fijas a color (fig. 345-8) por vía inalámbrica hacia un receptor, con velocidad de varios cuadros por segundo, hasta que la batería de la cápsula se agota o cuando se elimina al defecar. No obstante que la endoscopia con cápsula permite visualizar una mayor extensión de la mucosa del intestino delgado que el endoscopio convencional, hasta la fecha aquélla es tan sólo un procedimiento diagnóstico.

Para la *enteroscopia de avance* se utiliza un endoscopio largo similar en diseño a un panendoscopio. El enteroscopio se introduce hasta el intestino delgado, en ocasiones con ayuda de una cubierta que le confiere rigidez y se extiende de la boca al intestino delgado. Suele alcanzarse el yeyuno (en su porción proximal o media) y el canal del instrumento permite la obtención de biopsias y el tratamiento endoscópico.

La inserción más profunda en el intestino delgado puede lograrse mediante *enteroscopia con globo único* o *doble* o *enteroscopia espiral* (fig. 345-9). Estos instrumentos permiten que el intestino delgado se pliegue sobre una cubierta tubular (video 346e-1). En la enteroscopia con globo es posible visualizar todo el intestino delgado en algunos pacientes, cuando se utiliza tanto la vía oral como la anal. Pueden tomarse biopsias y aplicarse medidas terapéuticas endoscópicas durante el proceso de visualización del intestino delgado (fig. 345-10).

COLANGIOPANCREATOGRAFÍA RETRÓGRADA ENDOSCÓPICA

Durante la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP, *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*), se introduce un endoscopio con visión lateral por la boca hasta el duodeno, se identifica el ámpula de Vater y con un catéter plástico delgado acanalado, se introduce material de contraste hacia el conducto biliar y el conducto pancreático bajo guía fluoroscópica (fig. 345-11). Si existe indicación, es posible abrir el esfínter de Oddi con la técnica de esfinterotomía endoscópica (fig. 345-12). Es posible recuperar cálculos de los conductos (video 346e-15), realizarse biopsias, dilatarse estenosis o aplicar endoprótesis en ellas (fig. 345-13), así como colocar endoprótesis si hay fuga ductal (fig. 345-14). Es frecuente que se lleve a cabo la ERCP con fines terapéuticos, pero sigue siendo importante para el diagnóstico, en especial en caso de disfunción del esfínter de Oddi y para obtener muestras hísticas del conducto biliar.

ECOGRAFÍA ENDOSCÓPICA

La ecografía endoscópica (EUS, *endoscopic ultrasound*) utiliza transductores ultrasónicos de alta frecuencia que se incorporan en la punta de un endoscopio flexible. Se obtienen imágenes ecográficas de la pared intestinal y los órganos adyacentes, los vasos y los ganglios linfáticos. Al sacrificar la profundidad de la penetración de la ecografía y llevar el transductor ultrasónico cerca del área de interés mediante la endoscopia, se obtienen imágenes de alta resolución. La EUS ofrece la estadificación local preoperatoria más exacta en las neoplasias esofágicas, pancreáticas y rectales (fig. 345-15), pero no detecta las metástasis más distantes. La EUS también resulta eficaz para el diagnóstico de litiasis del conducto biliar, enfermedad de la vesícula biliar, lesiones intestinales submucosas y pancreatitis crónica. Es posible obtener aspiraciones con aguja fina y biopsias profundas de tumoraciones y ganglios linfáticos ubicados en el mediastino posterior, el abdomen, el páncreas, el retroperitoneo y la pelvis mediante guía con EUS (fig. 345-16). Cada vez se realizan más procedimientos terapéuticos por medio de guía con EUS, como drenaje de abscesos, pseudoquistes y necrosis pancreática hacia la luz intestinal (video 346e-2), neurólisis

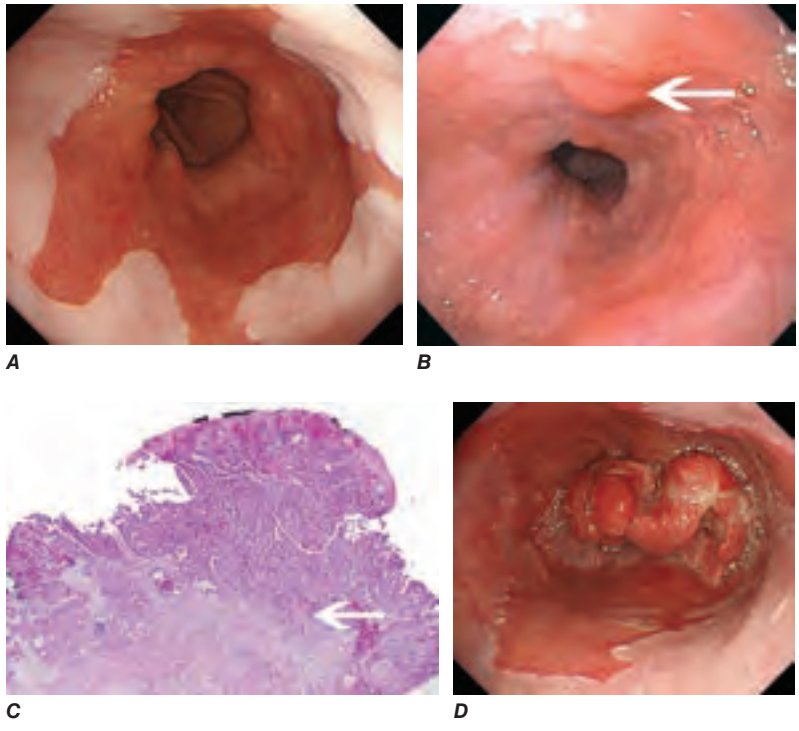


FIGURA 345-3. Esófago de Barrett. ***A.*** Lenguas rosadas de mucosa de Barrett que se extienden en sentido proximal a partir de la unión gastroesofágica. ***B.*** Esófago de Barrett con nódulo sospechoso (***flecha***), el cual se identifica durante un seguimiento endoscópico. ***C.*** Dato histológico de adenocarcinoma intramucoso en el nódulo que se resecó por vía endoscópica. El tumor se extiende dentro de la submucosa esofágica (***flecha***). ***D.*** Esófago de Barrett con adenocarcinoma avanzado local.

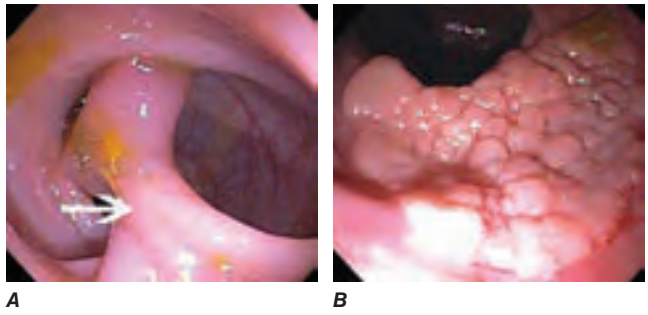


FIGURA 345-5. Pólipos colónicos. ***A.*** Pólipo colónico pedunculado con un tallo grueso que se encuentra cubierto con mucosa normal (***flecha***). ***B.*** Pólipo rectal sésil.

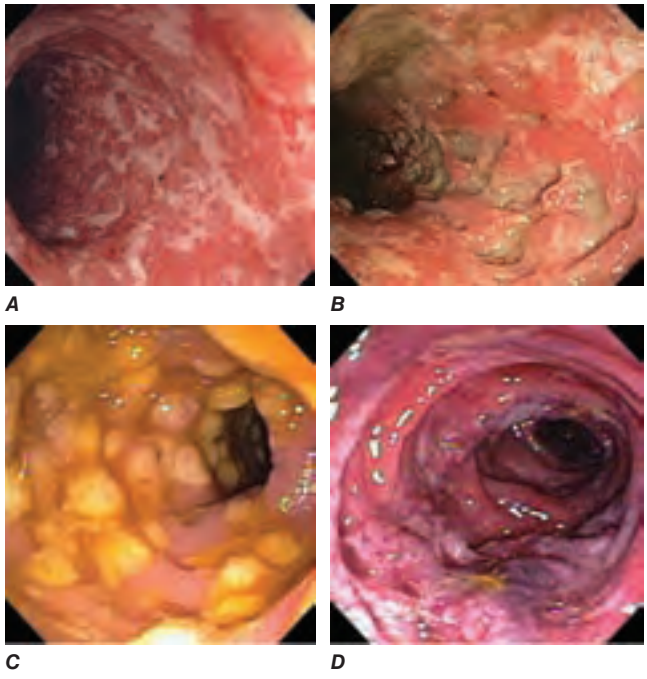
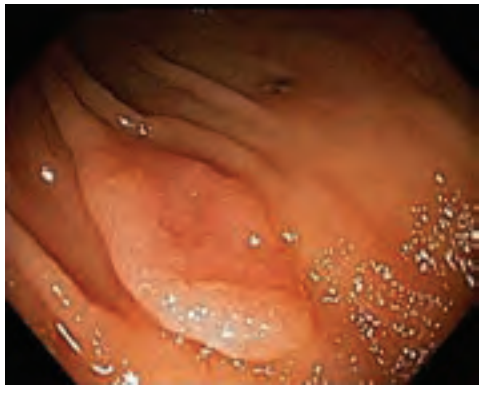
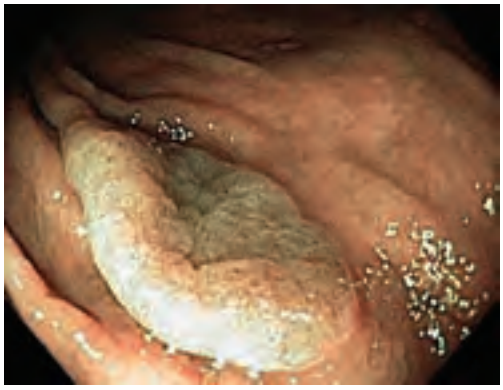


FIGURA 345-4. Causas de colitis. ***A.*** Colitis ulcerosa crónica con ulceraciones y exudados difusos. ***B.*** Colitis de Crohn grave, con úlceras profundas. ***C.*** Colitis pseudomembranosa con pseudomembranas amarillas adherentes. ***D.*** Colitis isquémica con edema en parches de la mucosa, hemorragia subepitelial y cianosis.

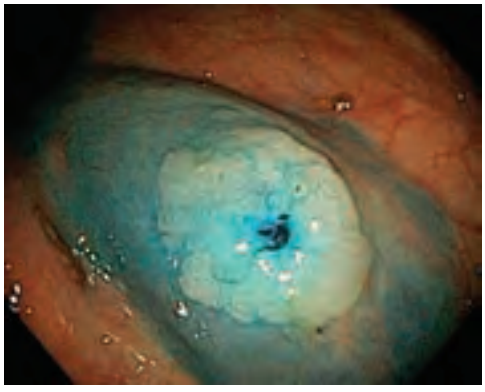
FIGURA 345-6. Adenocarcinoma del colon con crecimiento intraluminal.



A



B



C

FIGURA 345-7. Pólipo dentado plano en el ciego. ***A.*** Aspecto de la lesión en una imagen utilizando luz blanca convencional. ***B.*** Patrones mucosos y límites de la lesión resaltados con una imagen de banda estrecha. ***C.*** Levantamiento submucoso de la lesión con colorante (azul de metileno) inyectado antes de la resección.

del plexo celiaco para el tratamiento del dolor pancreático, ablación con etanol de los tumores neuroendocrinos pancreáticos, tratamiento de las hemorragias de tubo digestivo y drenaje de conductos biliares y pancreáticos obstruidos.

CIRUGÍA ENDOSCÓPICA TRANSLUMINAL A TRAVÉS DE ORIFICIOS NATURALES (NOTES, *NATURAL ORIFICE TRANSLUMINAL ENDOSCOPIC SURGERY*)

La NOTES es un conjunto de métodos endoscópicos que está evolucionando y que consiste en introducir el endoscopio o alguno de sus accesorios dentro o por la pared del tubo digestivo para llevar a cabo intervenciones de tipo diagnóstico o terapéutico. Algunas NOTES, como la gastrostomía endoscópica percutánea (PEG, *percutaneous endoscopic gastrostomy*) o necrosectomía endoscópica de la necrosis pancreática, ya son técnicas clínicas establecidas **(video 346e-2)**; otras, como la miotomía endoscópica *per-oral* (POEM, *per-oral endoscopic myotomy*) y la resección endoscópica de espesor completo de lesiones murales del tubo digestivo **(fig. 345-17, video 346e-3)** están surgiendo como opciones terapéuticas clínicas viables; otras más, como la apendicectomía, colecistectomía y salpingoclasia endoscópicas están progresando y en la actualidad se desconoce su aplicación clínica final. En la actualidad, la NOTES es un área de innovación e investigación endoscópica importante.

FIGURA 345-8. Imagen de endoscopia con cápsula que muestra una ectasia vascular en el yeyuno.

RESECCIÓN ENDOSCÓPICA Y TÉCNICAS PARA CERRAR LAS HERIDAS

La resección mucosa endoscópica (EMR, *endoscopic mucosal resection*) **(video 346e-4)** y la disección submucosa endoscópica (ESD, *endoscopic submucosal dissection*) **(fig. 345-18, video 346e-5)** son dos técnicas muy utilizadas para la resección de neoplasias digestivas benignas y malignas en estadio incipiente. Además de poder obtener muestras más grandes para una valoración histopatológica y un diagnóstico más exactos, estas técnicas son potencialmente curativas para ciertas lesiones displásicas y carcinomas intramucosos focales de esófago, estómago y colon. También

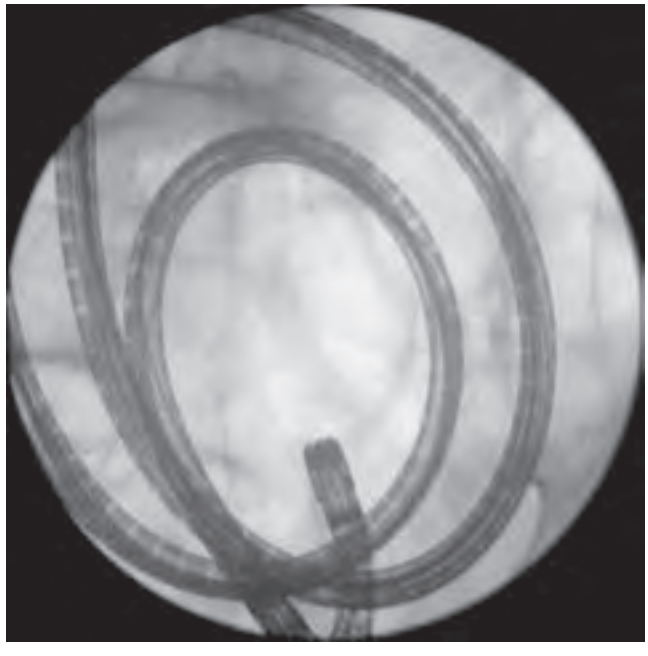


FIGURA 345-9. Radiografía de doble globo enteroscópica dentro del intestino delgado.

FIGURA 345-10. Estenosis proximal del íleon inducida por antiinflamatorios no esteroideos, la cual se diagnostica mediante endoscopia con doble globo. ***A.*** Estenosis ileal que produce síntomas de obstrucción. ***B.*** Dilatación con globo de la estenosis ileal. ***C.*** Aspecto de la estenosis tras la dilatación.

hay dispositivos especiales para cerrar defectos de la EMR y ESD, así como fístulas y perforaciones del tubo digestivo. Durante años se han utilizado clips endoscópicos que se despliegan por el canal de trabajo del endoscopio para el tratamiento de lesiones hemorrágicas, pero la creación de clips más resistentes sobre el endoscopio ha facilitado el cierre endoscópico de las fístulas y perforaciones del tubo digestivo que antes no se podían corregir por esta vía **(video 346e-6)**. También es posible la sutura endoscópica y esta técnica se utiliza para cerrar perforaciones y defectos grandes **(fig. 345-19, video 346e-7)**, fugas en anastomosis y fístulas. Otras indicaciones potenciales de la sutura endoscópica son la fijación de una endoprótesis para evitar su desplazamiento **(fig. 345-20)** y las técnicas bariátricas endoscópicas. Es probable que estas técnicas sean cada vez más importantes para la atención de los pacientes.

RIESGOS DE LA ENDOSCOPIA

Los fármacos que se utilizan para la sedación consciente pueden causar depresión respiratoria o reacciones alérgicas. Todos los procedimientos endoscópicos conllevan cierto riesgo de hemorragia y perforación del tubo digestivo. Estos riesgos son más bien bajos para la panendoscopia y la colonoscopia diagnósticas (<1:1 000 procedimientos), pero alcanzan una proporción de 0.5 a 5% cuando se realizan procedimientos terapéuticos, como EMR y ESD, el control de una hemorragia o la dilatación de una estenosis. La hemorragia y la perforación son infrecuentes con la sigmoidoscopia flexible. Los riesgos de la EUS diagnóstica (sin aspiración con aguja) son similares a los de la panendoscopia diagnóstica.

Muy pocas veces hay complicaciones infecciosas en la mayor parte de los procedimientos endoscópicos. Algunos métodos conllevan una incidencia más alta de bacteriemia posterior y es posible que estén indicados antimicrobianos profilácticos **(cuadro 345-1)**. Para utilizar antitrombóticos antes de una técnica endoscópica se debe tener en cuenta el riesgo hemorrágico del procedimiento, el fármaco y el estado del paciente, como se resume en el **cuadro 345-2**.

La ERCP conlleva otros riesgos. Se presenta pancreatitis en cerca del 5% de los pacientes que se someten a ERCP y hasta en 30% de aquéllos con disfunción del esfínter de Oddi. Los individuos anictéricos jóvenes con conductos normales presentan un riesgo más alto. La pancreatitis generada por ERCP suele ser leve y resolverse en forma espontánea, pero cuando es grave puede ocasionar hospitalización prolongada, intervención quirúrgica, diabetes o la muerte. En 1% de las esfínterotomías endoscópicas se presenta hemorragia. Como consecuencia de una ERCP puede surgir colangitis ascendente, infección de los pseudoquistes, perforación retroperitoneal y formación de abscesos

La colocación de una sonda de gastrostomía percutánea durante la EGD se relaciona con una incidencia de 10 a 15% de complicaciones, las más de las veces infecciones de la herida. Fascitis, neumonía, hemorragia, síndrome de enterramiento del botón interno de la sonda de gastrostomía y lesión colónica pueden ocurrir tras la colocación de la sonda de gastrostomía.

ENDOSCOPIA DE URGENCIA

HEMORRAGIA AGUDA DE TUBO DIGESTIVO

La endoscopia constituye una técnica diagnóstica y terapéutica importante en las personas que presentan hemorragia aguda de tubo digestivo. Dicha hemorragia se detiene de forma espontánea en la mayor parte de los casos, pero algunos de los pacientes tienen hemorragia persistente o recu-

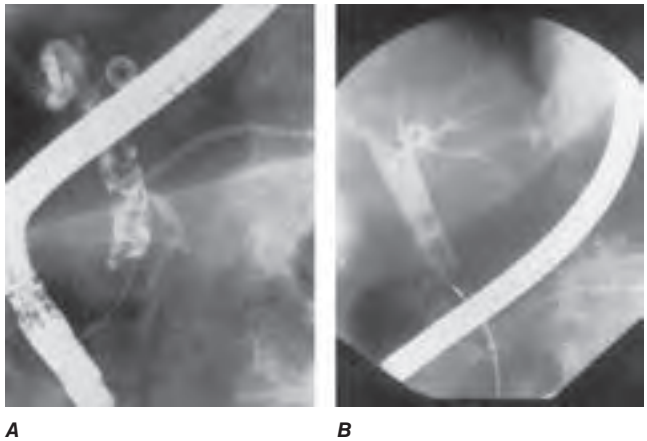


FIGURA 345-11. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica para la detección de cálculos en el conducto biliar y colangitis. ***A.*** Cálculos facetados identificados en el colédoco. ***B.*** Los cálculos se extraen con una canasta de Dormia tras una esfinterotomía endoscópica. Hay un absceso pequeño que se comunica con el conducto hepático izquierdo.

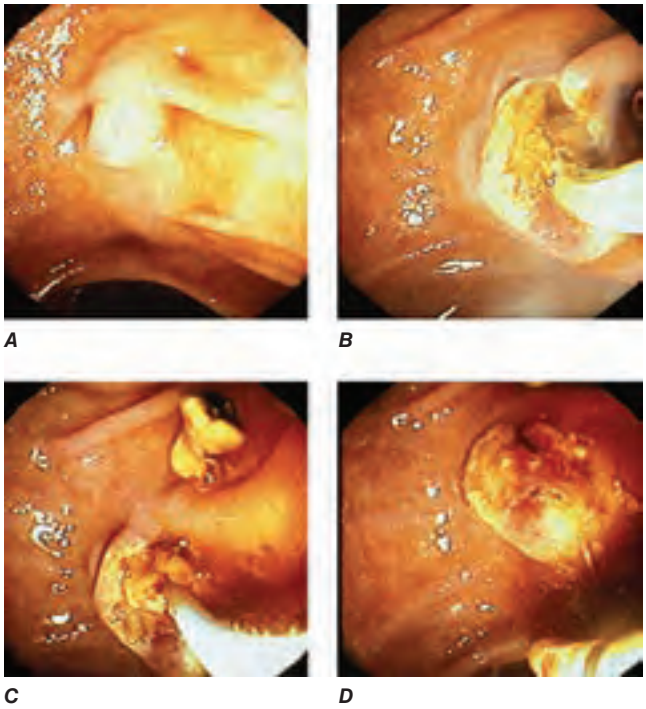


FIGURA 345-12. Esfinterotomía endoscópica. ***A.*** Ampolla de Vater de aspecto normal. ***B.*** Se realiza una esfinterotomía con el electrocauterio. ***C.*** Los cálculos del conducto biliar se extraen con un catéter con globo. ***D.*** Aspecto final de la esfinterotomía.

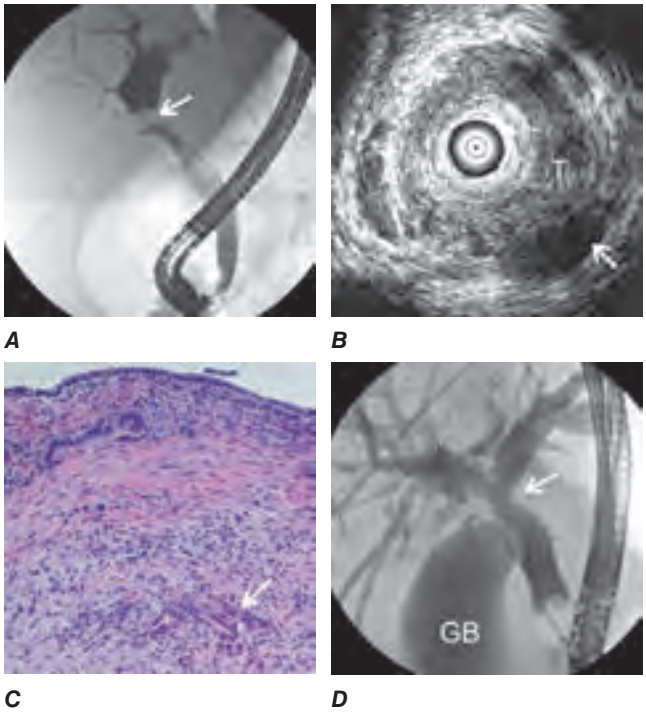


FIGURA 345-13. Diagnóstico, estadificación y tratamiento paliativo endoscópicos de un colangiocarcinoma del hilio hepático. ***A.*** Colangiopacreatografía retrógrada endoscópica (ERCP) en un paciente con ictericia obstructiva, que demuestra una estenosis con aspecto maligno en la confluencia de los conductos biliares, que se extiende hacia los conductos intrahepáticos izquierdo y derecho. ***B.*** Ecografía intraductal de la estenosis biliar, que revela un engrosamiento intenso de la pared del conducto biliar consecutiva a una tumoración (T) y atrapamiento parcial de la arteria hepática (***flecha***). ***C.*** Biopsia intraductal que se obtiene durante la ERCP y en la cual se demuestra la infiltración de células malignas en la submucosa de la pared del conducto biliar (***flecha***). ***D.*** Colocación endoscópica de endoprótesis metálicas autoexpandibles bilaterales (***flecha***) que alivia la obstrucción biliar. GB, vesícula biliar. *(Imagen C cortesía y utilizada con autorización del Dr. Thomas Smyrk.)*

FIGURA 345-14. Fuga biliar (*flecha*) de un conducto de Luschka, tras la colecistectomía laparoscópica. El contraste se fuga desde un conducto intrahepático derecho pequeño hacia la fosa vesical, a partir de la cual fluye hasta la cola de cochino de un catéter de drenaje percutáneo.

rrente, que puede poner en riesgo la vida. Hay factores clínicos que predicen la recurrencia del sangrado y ayudan a identificar a los individuos que tienen más probabilidad de beneficiarse con una endoscopia urgente y la hemostasia endoscópica, angiográfica o quirúrgica.

Valoración inicial Se centra en la magnitud de la hemorragia, con base en la modificación ortostática de los signos vitales, la frecuencia de hematemesis o melena y, en algunos casos, los datos generados en el lavado gástrico. La disminución del hematocrito y la hemoglobina son fenómenos tardíos en la evolución clínica y no constituyen signos confiables de la magnitud de la hemorragia aguda. Esta valoración inicial, que debe llevarse a cabo mucho antes de que se identifique de manera confiable el origen de la hemorragia, permite orientar las medidas de apoyo inmediatas para el paciente, clasificar a los enfermos para determinar quiénes irán a la unidad de cuidados intensivos y programar la endoscopia. La gravedad de la hemorragia inicial constituye la indicación más importante para la endoscopia de urgencia, puesto que una hemorragia intensa inicial incrementa la probabilidad de persistencia o recurrencia del sangrado. En las personas con hipotensión en reposo o cambios ortostáticos de los signos vitales, hematemesis de repetición, aspirado nasogástrico hemorrágico que no se elimina mediante el lavado con volumen alto, al igual que en aquéllos con necesidad de transfusión sanguínea, debe valorarse una endoscopia urgente. Además, los individuos con cirrosis, coagulopatía, insuficiencia respiratoria o renal y los >70 años de edad tienen más probabilidad de presentar hemorragia recurrente importante.

La valoración a la cabecera del paciente también sugiere la ubicación, proximal o distal, de la fuente de hemorragia del tubo digestivo. Más de 90% de los sujetos con melena tiene hemorragia proximal al ligamento de Treitz y cerca de 85% de los individuos con hematoquecia tiene sangrado colónico. La melena puede deberse a una hemorragia del intestino delgado o el hemicolon derecho, en especial en ancianos con tránsito colónico lento. Por el contrario, algunas personas con hematoquecia masiva pueden sangrar de una fuente del tubo digestivo proximal, como una lesión gástrica de Dieulafoy o una úlcera duodenal, con tránsito intestinal rápido. Debe pensarse en una endoscopia proximal temprana en este tipo de pacientes.

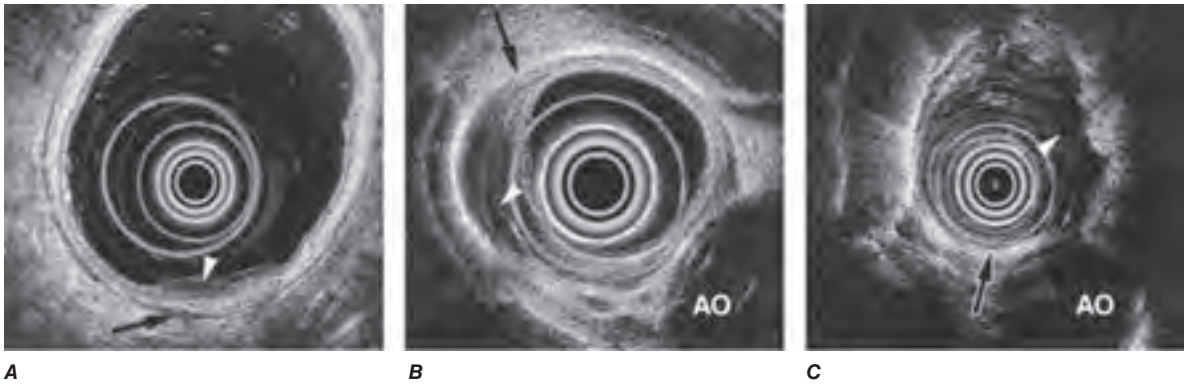
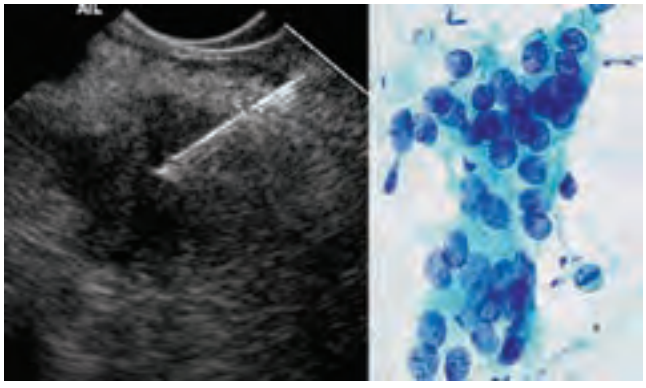


FIGURA 345-15. Estadificación local de los cánceres del tubo digestivo con ecografía endoscópica. En cada ejemplo, la ***cabeza de flecha blanca*** señala la ubicación del tumor primario, en tanto la ***flecha negra*** indica la muscular propia (mp) de la pared intestinal. ***A.*** Cáncer gástrico en estadio T1. El tumor no invade la mp. ***B.*** Cáncer esofágico en estadio T2. El tumor invade la mp. ***C.*** Cáncer esofágico en estadio T3. El tumor se extiende a través de la mp hasta alcanzar el tejido circundante y ejerce presión focal sobre la aorta (AO).



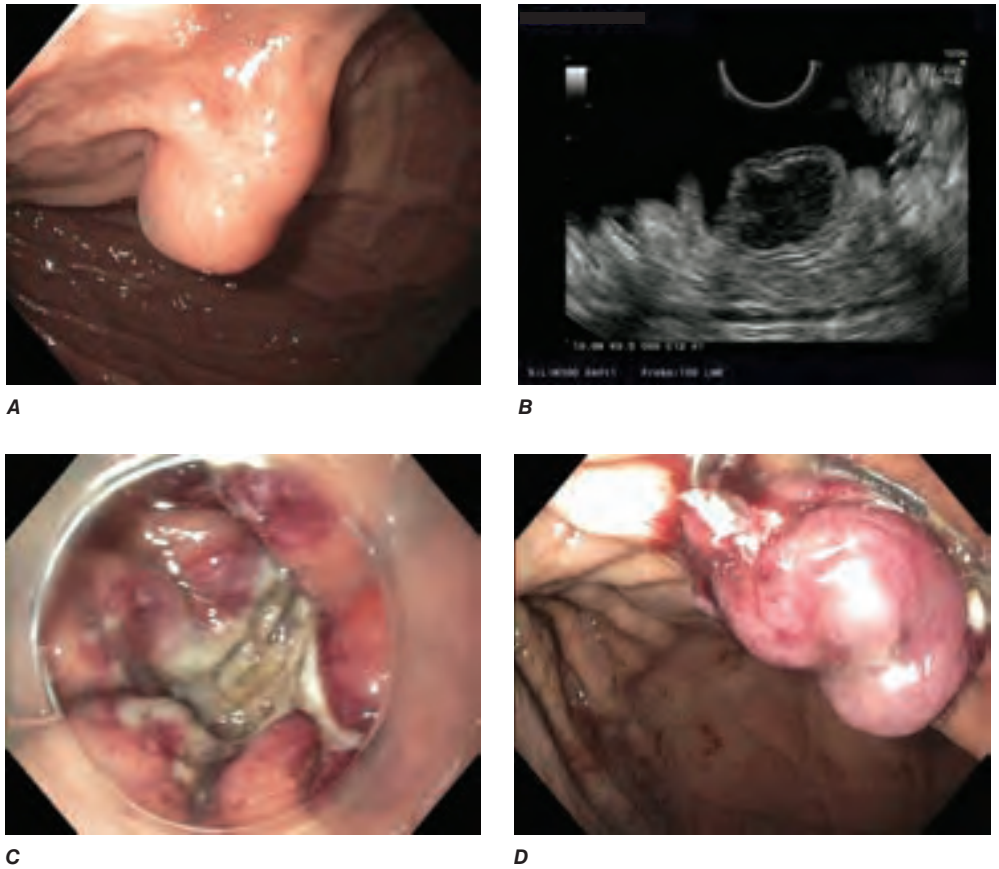
A B

FIGURA 345-16. Aspiración con aguja fina guiada mediante ecografía endoscópica. *A.* Imagen ecográfica de una aguja calibre 22 que se pasa a través de la pared del duodeno y se coloca en posición dentro de una masa hipoecoica en la cabeza del páncreas. ***B.*** Micrografía de las células malignas aspiradas. *(Imagen B cortesía y utilizada con autorización del Dr. Michael R. Henry.)*

La endoscopia debe practicarse una vez que el individuo recibe reanimación con soluciones intravenosas y transfusión, según se necesite. La coagulopatía importante o la trombocitopenia suelen tratarse antes de la endoscopia, porque la corrección de estas anomalías podría eliminar la hemorragia, y las técnicas para la hemostasia endoscópica son limitadas en estos individuos. Las alteraciones metabólicas también deben atenderse. Debe valorarse la intubación endotraqueal para proteger las vías respiratorias antes de llevar a cabo una endoscopia proximal en personas con hematemesis reciente de repetición, encefalopatía, y sospecha de hemorragia varicosa.

La mayor parte de los enfermos con hematoquecia importante puede someterse a una colonoscopia tras un lavado colónico rápido con una solución de polietilenglicol; es posible administrar el líquido para preparación por una sonda nasogástrica. La colonoscopia permite establecer el diagnóstico con más frecuencia que los estudios con radionúclidos o la angiografía en caso de hemorragia del tubo digestivo distal y es posible aplicar un tratamiento endoscópico en algunos individuos. En una minoría de casos, la valoración endoscópica se dificulta por una mala visualización debido a hemorragia abundante persistente con inestabilidad hemodinámica recurrente, y es necesario utilizar otras técnicas (como la angiografía o la colectomía subtotal de urgencia). En estas personas, también debe descartarse una hemorragia masiva cuyo origen sea el tubo digestivo proximal, lo cual debe excluirse con endoscopia proximal. Al comienzo de la evolución de un cuadro de hemorragia rectal masiva, deben visualizarse por vía endoscópica las mucosas del ano y el recto, porque podrían identificarse lesiones sangrantes dentro o cerca del conducto anal, que fueran susceptibles de tratamiento con técnicas hemostáticas endoscópicas o quirúrgicas transanales.

Úlcera péptica El aspecto endoscópico de las úlceras pépticas aporta información pronóstica útil y orienta sobre la necesidad de aplicar tratamientos endoscópicos en individuos con hemorragia aguda **(fig. 345-21)**. Las úlceras con base limpia se relacionan con un riesgo bajo, de entre 3 y 5%, de hemorragia recurrente; los individuos con melena y una úlcera con base limpia suelen darse de alta del servicio de urgencias o del área de endoscopia si son jóvenes, confiables y no padecen otras enfermedades. Las máculas pigmentadas planas y los coágulos adherentes que cubren la base de la úlcera tienen un riesgo de recurrencia de la hemorragia de 10 a 20%, respectivamente. El tratamiento endoscópico suele valorarse en las úlceras con un coágulo adherente. Cuando se observa un tapón plaquetario que protruye por una pared vascular en la base de la úlcera (denominado coágulo centinela o vaso visible), el riesgo de recurrencia de la hemorragia es de 40%. Este dato suele conducir a un tratamiento endoscópico para disminuir la tasa de hemorragia recurrente. En ocasiones, se observa sangrado activo a la presión en una úlcera, lo cual conlleva un riesgo >90% de hemorragia persistente si no se aplican medidas terapéuticas.



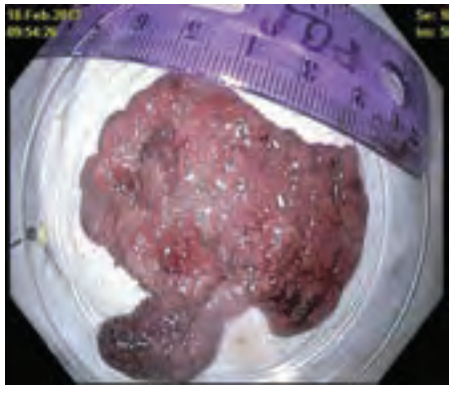
A B C D

FIGURA 345-17. Resección endoscópica de espesor completo de un tumor del estroma digestivo. *A.* Lesión subepitelial en el tercio proximal del estómago. ***B.*** Lesión hipoecoica originada a partir de la cuarta capa (muscular propia) en la ecografía endoscópica. ***C.*** Defecto de la resección de espesor completo. ***D.*** Cierre del defecto utilizando un clip montado sobre el mismo dispositivo.

A

B

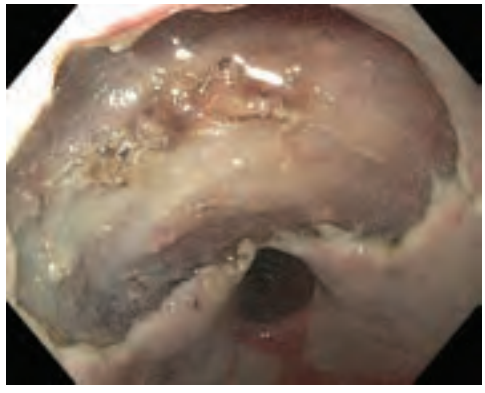
C



D

FIGURA 345-18. Disección endoscópica de la submucosa. ***A.*** Gran adenoma rectal distal plano con lobulación central. ***B.*** Se marca la periferia de la lesión con puntos de coagulación. ***C.*** Defecto rectal después de la disección endoscópica de la submucosa. ***D.*** Pieza extraída en bloque.

A



B

C

D

FIGURA 345-19. Cierre de un gran defecto por medio de sutura endoscópica. ***A.*** Pólipo fibroide inflamatorio ulcerado en el antro. ***B.*** Gran defecto después de la disección submucosa endoscópica de la lesión. ***C.*** Cierre del defecto utilizando suturas endoscópicas (***flechas***). ***D.*** Pieza resecada.

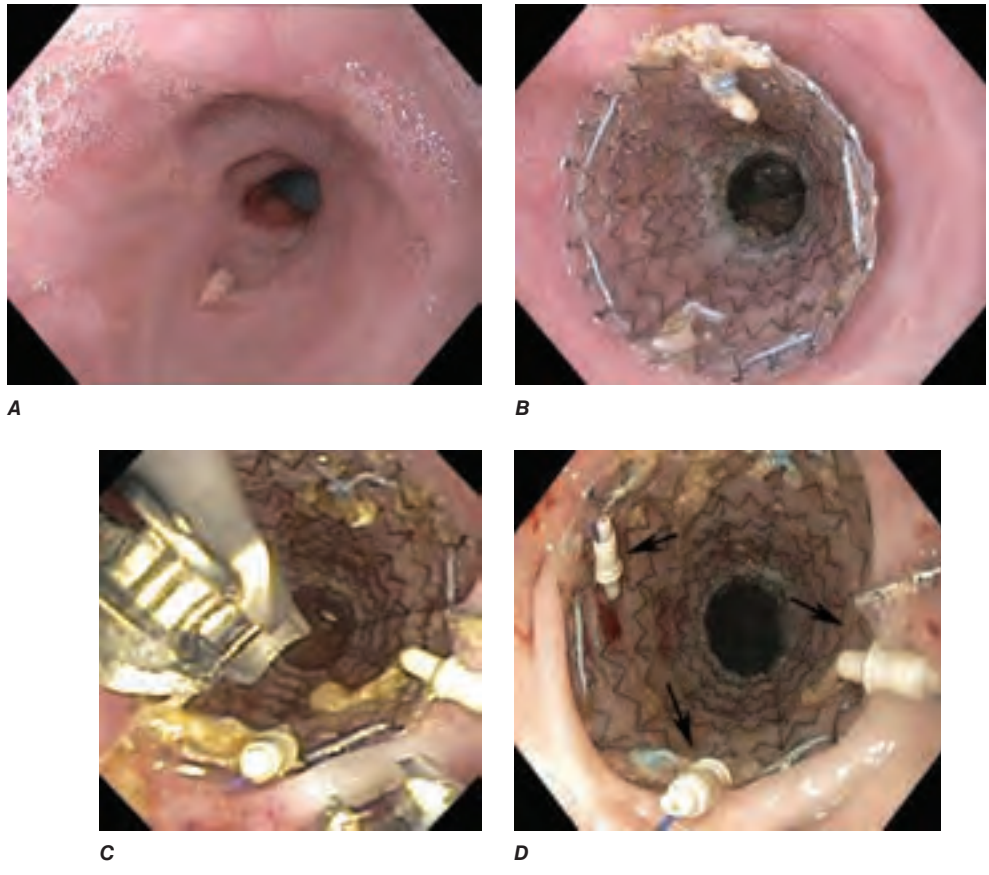


FIGURA 345-20. Prevención del desplazamiento de la endoprótesis utilizando suturas endoscópicas. *A.* Estenosis anastomótica esófago-gástrica resistente a la dilatación con globo. ***B.*** Colocación temporal de una endoprótesis esofágica cubierta. ***C.*** Dispositivo para sutura endoscópica utilizado para fijar la endoprótesis a la pared esofágica. ***D.*** Fijación de la endoprótesis con suturas endoscópicas (***flechas***).

CUADRO 345-1 Profilaxia antibiótica para los procedimientos endoscópicos

Estado del paciente	Procedimiento considerado	Objetivo de la profilaxia	Profilaxia antimicrobiana previa al procedimiento
Cualquier anomalía cardiaca	Cualquier procedimiento endoscópico	Prevención de la endocarditis infecciosa	No hay indicación
Obstrucción de conductos biliares en ausencia de colangitis	ERCP con drenaje completo	Prevención de colangitis	No se recomienda
Obstrucción de conductos biliares en ausencia de colangitis	ERCP con drenaje incompleto anticipado (p. ej., colangitis esclerosante, estenosis del hilio)	Prevención de la colangitis	Se recomienda; continuar con antimicrobianos tras el procedimiento
Acumulación de líquido pancreático estéril (p. ej., pseudoquiste, necrosis), con comunicación con el conducto pancreático	ERCP	Prevención de la infección del quiste	Se recomienda; continuar con antimicrobianos tras el procedimiento
Acumulación de líquido pancreático estéril	Drenaje transmural	Prevención de la infección del quiste	Se recomienda
Lesión sólida en el tubo digestivo alto	EUS-FNA	Prevención de la infección local	No se recomienda[a]
Lesión sólida en el tubo digestivo bajo	EUS-FNA	Prevención de la infección local	Datos insuficientes para hacer una recomendación sólida[b]
Lesiones quísticas en la distribución del tubo digestivo (incluido el mediastino)	EUS-FNA	Prevención de la infección del quiste	Se recomienda
Todos los pacientes	Colocación endoscópica percutánea de sonda de alimentación	Prevención de la infección en torno al estoma	Se recomienda
Cirrosis con hemorragia aguda de tubo digestivo	Se necesita para todos los pacientes, de manera independiente a la realización de procedimientos endoscópicos	Prevención de complicaciones infecciosas y reducción de la mortalidad	Se recomienda desde el ingreso[c]
Injerto vascular sintético y otro tipo de dispositivos cardiovasculares no valvulares	Cualquier procedimiento endoscópico	Prevención de infección del injerto y el dispositivo	No se recomienda[d]
Prótesis articulares	Cualquier procedimiento endoscópico	Prevención de la artritis séptica	No se recomienda[e]

[a] Tasas bajas de bacteriemia e infección local. [b] Los endoscopistas pueden tomar esta decisión de acuerdo con el caso. [c] El riesgo de infección bacteriana que se relaciona con la cirrosis y la hemorragia de tubo digestivo se encuentra bien definido. [d] No se informan casos de infección en relación con la endoscopia. [e] Riesgo muy bajo de infección.

Abreviaturas: ERCP, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; EUS-FNA, ecografía endoscópica con aspiración con aguja fina; GI, gastrointestinal.

Fuente: Adaptado de S Banergee *et al.*: Gastrointest Endosc 67:719, 2008; con autorización de Elsevier.

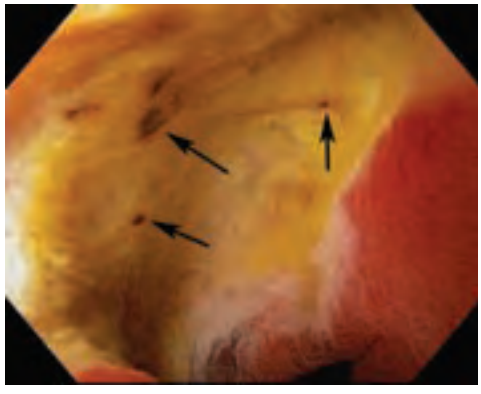
CUADRO 345-2 Manejo de los antitrombóticos antes de los procedimientos endoscópicos

Fármaco	Riesgo hemorrágico del procedimiento	Manejo	Intervalo entre la última dosis y el procedimiento	Comentarios
Warfarina	Bajo[a]	Continuar	N/A	Cerciorarse que el INR no sea supraterapéutico
	Alto[b]	Interrumpir	3 a 7 días (por lo general 5), el INR debe ser <1.5 para el procedimiento	Considerer el tratamiento transitorio con heparina[c]
Anticoagulantes orales nuevos (dabigatran, rivaroxaban, apixaban)	Bajo[d]	Continuar	N/A	
	Alto[b]	Interrumpir	Varía de 1 a 5 días, con el fármaco y la función renal del paciente	El tratamiento transitorio por lo general no es necesario
Heparina	Bajo[a]	Continuar	N/A	
	Alto[b]	Interrumpir	4-6 h para la heparina no fraccionada	Saltarse una dosis si se utiliza heparina de bajo peso molecular
Ácido acetilsalicílico	Cualquiera	Continuar	N/A	El ácido acetilsalicílico de dosis reducida no incrementa de manera importante el riesgo de los procedimientos endoscópicos
Ácido acetilsalicílico con dipiridamol	Bajo[a]	Continuar	N/A	
	Alto[b]	Interrumpir	2-7 días	Pensar en continuar sólo con ácido acetilsalicílico
Tienopiridinas	Bajo[a]	Continuar	N/A	
	Alto[b]	Interrumpir	5 días (clopidogrel o ticagrelor), 7 días (prasugrel), 10 a 14 días (ticlopidina)	Pensar en tratamiento "puente" con ácido acetilsalicílico

[a] Los procedimientos endoscópicos de riesgo bajo comprenden esofagogastroduodenoscopia (EGD) o colonoscopia con o sin biopsia, ecografía endoscópica (EUS) sin aspiración con aguja fina (FNA) y colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP) con cambio de endoprótesis. [b] Los procedimientos endoscópicos de alto riesgo son EGD o colonoscopia con dilatación, polipectomía o ablación térmica; gastrostomía endoscópica percutánea; EUS con FNA, y ERCP con esfinterotomía o drenaje de pseudoquistes. [c] En los pacientes que interrumpen la warfarina y tienen riesgo alto de padecer tromboembolias se puede contemplar el tratamiento "puente" con heparina; esto incluye a los que tienen una sustitución de las válvulas mitral o aórtica con otros factores de riesgo; aquéllos con fibrilación auricular no valvular con antecedente de apoplejía, episodio embólico, trombos cardiacos o calificación $CHADS_2 \geq 4$; y aquellos con tromboembolias venosas en los últimos tres meses o trombofilia grave de fondo.

Fuente: TH Baron *et al.*: N Engl J Med 368:2113, 2013; MA Anderson *et al.*: Gastrointest Endosc 70:1060, 2009; MJ Zuckerman *et al.*: Gastrointest Endosc 61:189, 2005.

A



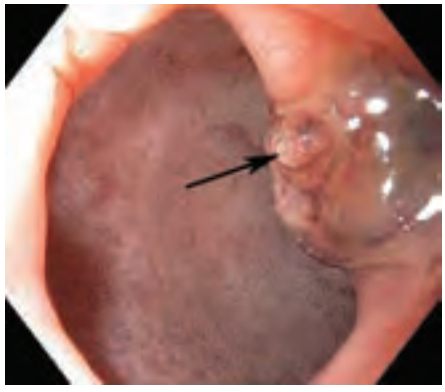
B

C

D

E

FIGURA 345-21. Huellas de hemorragia en úlceras pépticas. *A.* Úlcera del antro gástrico con una base limpia. ***B.*** Úlcera duodenal con manchas pigmentadas planas (***flechas***). ***C.*** Úlcera duodenal con un coágulo pegajoso denso. ***D.*** Úlcera gástrica con una protuberancia pigmentada/vaso visible. ***E.*** Úlcera duodenal con hemorragia activa (***flecha***).



A

B

FIGURA 345-22. Hemostasia endoscópica de una úlcera hemorrágica. *A.* Úlcera en conducto del píloro con un vaso visible (***flecha***). ***B.*** Hemostasia de la úlcera con la colocación de un clip sobre el mismo dispositivo.

El tratamiento endoscópico de las úlceras con características de riesgo alto suele reducir la tasa de recurrencia de la hemorragia hasta 5 a 10%. Se dispone de varias técnicas hemostáticas, como la inyección de epinefrina o un esclerosante dentro y en torno al vaso, la "coagulación por aposición" del vaso en la base de la úlcera mediante una sonda térmica que se presiona contra el sitio de sangrado, la colocación de hemoclips **(fig. 345-22)** o una combinación de estas modalidades **(video 346e-8)**. A la par del tratamiento endoscópico, la administración de un inhibidor de la bomba de protones reduce el riesgo de recurrencia de la hemorragia y mejora la evolución del paciente.

Varices Dos estrategias complementarias guían el tratamiento de las varices sangrantes: las medidas terapéuticas locales de las varices sangrantes y el control de la hipertensión portal subyacente. Los tratamiento locales, como la escleroterapia endoscópica de las varices, la ligadura endoscópica con bandas y el taponamiento con globo con una sonda de Sengstaken-Blakemore, permiten controlar de manera eficaz una hemorragia aguda en la mayor parte de los individuos, aunque las medidas terapéuticas que reducen la presión portal (tratamiento farmacológico, derivaciones quirúrgicas o colocación de derivaciones portosistémicas intrahepáticas mediante guía radiográfica) también desempeñan una función importante.

La ligadura endoscópica de las varices (EVL, *endoscopic variceal ligation*) se encuentra indicada para la prevención de un primer sangrado (profilaxia primaria) de varices esofágicas grandes **(figs. 345-23 y 345-24)**, en particular en personas en quienes los bloqueadores β están contraindicados o no se toleran. La EVL también constituye el tratamiento endoscópico de preferencia para el control de la hemorragia activa de las varices esofágicas, así como para su erradicación subsiguiente (profilaxia secundaria). Durante la EVL, se succiona una varice hacia el interior de un capuchón que se ajusta al extremo del endoscopio, y del capuchón sale una banda de caucho que liga la varice (fig. 345-24, **video 346e-9)**. La EVL controla la hemorragia aguda hasta en 90% de los casos. Son frecuentes las complicaciones de la EVL, como hemorragia ulcerosa posterior al bandeo y estenosis esofágica. La escleroterapia endoscópica de las varices (EVS, *endoscopic variceal sclerotherapy*) consiste en la inyección de una solución

FIGURA 345-23. Varices esofágicas.

esclerosante trombógena en el interior o cerca de las varices esofágicas. La EVS también detiene las hemorragias agudas en la mayoría de los pacientes, pero por lo general se utiliza como tratamiento de rescate cuando falla la ligadura con banda por su mayor tasa de complicaciones frente a la EVL. Estas técnicas se utilizan cuando las varices están sangrando de forma activa durante la endoscopia o (con más frecuencia) cuando son la única fuente identificable de una hemorragia aguda. La hemorragia procedente de varices fúndicas gástricas grandes **(fig. 345-25)** se soluciona mejor con una inyección endoscópica de cianoacrilato ("pegamento"; **video 346e-10**), porque la EVL o la EVS de estas varices se relaciona con una tasa alta de hemorragia recurrente. Entre las complicaciones de la inyección de cianoacrilato están la infección y la embolización del pegamento hacia otros órganos, como pulmones, encéfalo y bazo.

Una vez aplicado el control de la hemorragia aguda, es posible comenzar un ciclo programado de tratamiento endoscópico con el propósito de erradicar las varices esofágicas y prevenir la recurrencia de la hemorragia meses o años después. Sin embargo, esta medida terapéutica de largo plazo

A

B

FIGURA 345-24. Ligadura con banda endoscópica de varices esofágicas. *A.* Grandes varices esofágicas con huellas de hemorragia reciente. ***B.*** Ligadura con banda de las varices.

A

B

FIGURA 345-25. Varices gástricas. ***A.*** Grandes varices en el fondo gástrico. ***B.*** Huellas de hemorragia reciente de las mismas varices gástricas (***flecha***).

tiene menos éxito y previene la recurrencia de la hemorragia en cerca de 50% de los pacientes. Los tratamientos farmacológicos que reducen la presión portal tienen eficacia similar y las dos modalidades pueden combinarse.

Lesión de Dieulafoy Esta lesión, que también se denomina *arteria de calibre persistente*, corresponde a una arteriola de gran calibre que se ubica justo abajo de la mucosa del tubo digestivo y sangra a través de una erosión puntiforme de la mucosa (fig. 345-26). La lesión de Dieulafoy se observa con más frecuencia en la curvatura menor de la porción proximal de la cavidad gástrica, genera una hemorragia arterial importante y puede ser difícil de diagnosticar; es frecuente que sólo se le reconozca cuando se repite la endoscopia por hemorragia recurrente. El tratamiento endoscópico, como la coagulación térmica o la ligadura con banda, suele ser eficaz para el control de la hemorragia y la ablación del vaso subyacente una vez que la lesión se identifica (video 346e-11). Las medidas terapéuticas de rescate, como la embolización angiográfica o la sutura quirúrgica, se tienen en cuenta cuando el tratamiento endoscópico fracasa.

Desgarro de Mallory-Weiss Un desgarro de Mallory-Weiss es una rotura lineal de la mucosa que se ubica en cercanía o a través de la unión gastroesofágica y que con frecuencia se relaciona con arqueo o vómito (fig. 345-27). Cuando el desgarro rompe una arteriola submucosa, puede presentarse hemorragia abundante. La endoscopia es la mejor opción para el diagnóstico y un desgarro con sangrado activo puede atenderse por esta vía mediante inyección de epinefrina, coagulación por aposición, ligadura con banda o colocación de hemoclips (video 346e-12). A diferencia de la úlcera péptica, un desgarro de Mallory-Weiss con un coágulo centinela sin hemorragia en su base rara vez vuelve a sangrar, por lo cual no se necesita tratamiento endoscópico.

Ectasias vasculares Éstas son anomalías vasculares planas de la mucosa, que se diagnostican mejor con endoscopia. Suelen producir hemorragia intestinal lenta y pueden aparecer ya sea de forma esporádica o con un patrón bien definido de distribución (p. ej., ectasia vascular del antro gástrico [GAVE, *gastric antral vascular ectasia*] o "estómago en sandía") (fig. 345-28). Las ectasias vasculares cecales, la GAVE y las ectasias rectales inducidas por radiación responden en muchas ocasiones al tratamiento de ablación endoscópico local, como la coagulación con plasma de argón (video 346e-13). Algunos pacientes con ectasias vasculares difusas en intestino delgado (que se relacionan con la insuficiencia renal crónica y la telangiectasia hemorrágica hereditaria) siguen sangrando a pesar del tratamiento endoscópico de lesiones accesibles por la endoscopia convencional. En estos casos puede ser conveniente la enteroscopia profunda y el tratamiento endoscópico, las medidas farmacológicas con octreótido o estrógenos y progestágenos o la enteroscopia transoperatoria.

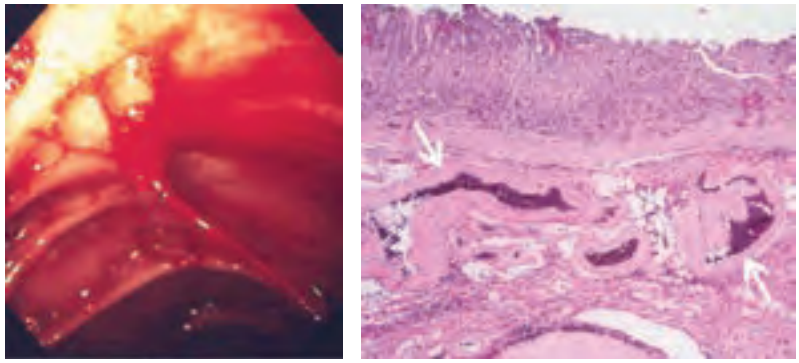
Divertículos colónicos Los divertículos se forman en los sitios en que las arterias nutricias penetran la pared muscular del colon en su camino hacia la mucosa del mismo (fig. 345-29). La arteria que se ubica en la base del divertículo puede sangrar y generar hematoquecia indolora abundante. La colonoscopia se encuentra indicada en personas con hematoquecia y sospecha de hemorragia diverticular, porque tienen que excluirse otras causas de sangrado (como ectasias vasculares, colitis y cáncer de colon). Además, es posible observar y tratar durante la colonoscopia los divertículos con hemorragia activa (fig. 345-30, video 346e-14).

OBSTRUCCIÓN Y PSEUDOOBSTRUCCIÓN DEL TUBO DIGESTIVO

La endoscopia es útil para la valoración y el tratamiento de algunas variantes de obstrucción del tubo digestivo. Una excepción importante es la obstrucción del intestino delgado por adherencias quirúrgicas que casi nunca se diagnostica o trata por medios endoscópicos. La obstrucción y la pseudoobstrucción esofágicas, gastroduodenales y colónicas pueden diagnosticarse y con frecuencia tratarse por vía endoscópica.

Obstrucción esofágica aguda

La obstrucción esofágica por alimentos impactados (fig. 345-31) o algún cuerpo extraño ingerido pueden poner en riesgo la vida y representan una urgencia endoscópica. Si no recibe tratamiento, el paciente puede generar ulceración, isquemia y perforaciones esofágicas. Los sujetos con obstrucción esofágica persistente muchas veces presentan sialorrea y suelen tener incapacidad para deglutir líquidos; la endoscopia constituye la mejor prueba inicial en estos enfermos, porque con frecuencia es posible el retiro endoscópico del material que causa la obstrucción y en muchas ocasiones se puede determinar la presencia de enfermedad esofágica subyacente. Antes de la endoscopia, debe pensarse en radiografías de tórax y cuello en individuos con fiebre, obstrucción de 24 h o más de evolución o ingestión de un objeto cortante, como una espina de pescado. Los estudios radiográficos con contraste interfieren con la endoscopia subsiguiente y no se recomiendan en casi ningún individuo con un cuadro clínico de obstrucción esofágica. En ocasiones, sorbos de una bebida carbonatada, nifedipina o nitratos sublinguales o el glucagon intravenoso pueden eliminar la impacción esofágica de alimentos, pero en la mayor parte de las personas existe un pliegue, un anillo o una estenosis subyacentes y resulta necesaria la extracción endoscópica del bolo de alimento que causa la obstrucción.



A *B*

FIGURA 345-26. Lesión de Dieulafoy. ***A.*** Hemorragia activa yeyunal en una lesión de Dieulafoy. No hay lesión de fondo en la mucosa. ***B.*** Histología de una lesión gástrica de Dieulafoy. Se observa una arteria persistente (***flechas***) en la submucosa gástrica, inmediatamente bajo la mucosa.

FIGURA 345-27. Desgarro de Mallory-Weiss, que se observa en la unión gastroesofágica.

Obstrucción de la salida gástrica Se debe en muchas ocasiones a neoplasias gástricas, duodenales o pancreáticas o a la ulceración péptica crónica con estenosis del píloro (fig. 345-32). Los pacientes vomitan alimentos con digestión parcial muchas horas después de ingerirlos. La descompresión gástrica con una sonda nasogástrica y el lavado subsiguiente para eliminar el material retenido constituyen el primer paso del tratamiento. Si se desea, el diagnóstico puede entonces confirmarse mediante la aplicación de una prueba de carga de solución salina. La endoscopia resulta útil para el diagnóstico y el tratamiento. Los pacientes con estenosis pilórica benigna pueden atenderse mediante dilatación endoscópica con globo del píloro; asimismo, un ciclo de dilatación endoscópica permite el alivio a largo plazo de los síntomas en cerca de 50% de los casos. La obstrucción maligna de la salida gástrica puede aliviarse por medios endoscópicos con la colocación de endoprótesis expansibles (fig. 345-33) en quienes tienen neoplasia maligna inoperable.

Obstrucción y pseudoobstrucción colónicas Ambos padecimientos se presentan con distensión y malestar abdominal, timpanismo y dilatación del colon por gas, visible en la radiografía abdominal simple. El aspecto radiográfico puede ser el característico de una afectación específica, como en el caso del vólvulo del sigmoides (fig. 345-34). Tanto la obstrucción como la pseudoobstrucción estructurales pueden desencadenar una perforación colónica si no reciben tratamiento. La pseudoobstrucción aguda del colon constituye una variante de íleo colónico, que suele atribuirse a trastornos electrolíticos, administración de narcóticos y anticolinérgicos, inmovilidad (tras la intervención quirúrgica) o hemorragia o tumor retroperitoneales. Es frecuente observar varios factores causales. La colonoscopia, la enema con contraste hidrosoluble o la CT sirven para buscar alguna lesión obstructiva y diferenciar la obstrucción de una pseudoobstrucción. Debe pensarse en uno de estos estudios diagnósticos si el paciente no presenta factores de riesgo claros para pseudoobstrucción, si las radiografías no muestran aire en el recto o si el individuo no mejora cuando se atienden las causas subyacentes de la pseudoobstrucción. El riesgo de perforación cecal en la pseudoobstrucción se incrementa cuando el diámetro del ciego excede 12 cm y es posible lograr la descompresión del colon mediante la administración intravenosa de neostigmina o por medios colonoscópicos (fig. 345-35). La mayor parte de los pacientes debe someterse a un tratamiento conservador de prueba (con corrección de los trastornos electrolíticos, eliminación de fármacos lesivos e incremento de la movilización) antes de un procedimiento para descompresión con penetración corporal de la pseudoobstrucción del colon.

La obstrucción del colon constituye una indicación para la intervención de urgencia. Antes era posible llevar a cabo una colostomía de drenaje urgente y una segunda intervención quirúrgica subsiguiente tras la preparación intestinal, con el objetivo de tratar la causa subyacente de la obstrucción. La colocación colonoscópica de una endoprótesis expansible constituye una alternativa para aliviar la obstrucción de origen maligno sin recurrir a una intervención quirúrgica de urgencia, y permitir la preparación intestinal para realizar un procedimiento programado en una sola fase (fig. 345-36, video 346e-15).

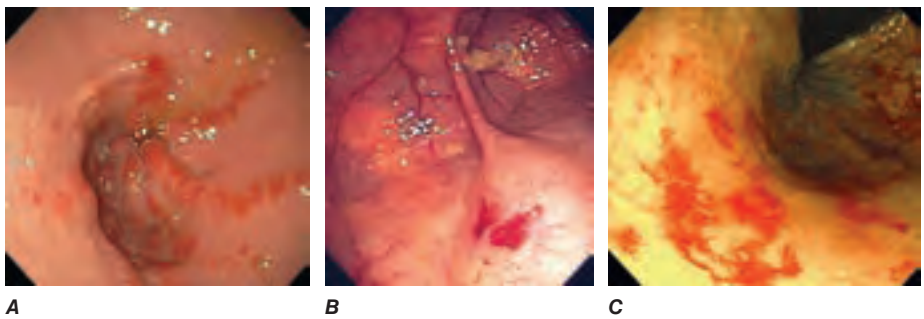
OBSTRUCCIÓN BILIAR AGUDA

El dolor constante e intenso que se presenta cuando un cálculo biliar obstruye de forma aguda el colédoco suele llevar al paciente al hospital. El diagnóstico de litiasis en el conducto biliar se sospecha cuando el sujeto presenta ictericia o cuando las pruebas de función hepática o las concentraciones de las enzimas pancreáticas se encuentran altas en el suero; se confirma mediante EUS, colangiografía con resonancia magnética (MRCP) o colangiografía directa (por vías endoscópica, percutánea o transoperatoria). La ERCP es hoy día uno de los medios principales para el diagnóstico y el tratamiento de la litiasis del colédoco en la mayor parte de los hospitales de Estados Unidos (figs. 345-11 y 345-12).

Estudios de imágenes del conducto biliar En tanto la ecografía abdominal tan sólo identifica una minoría de cálculos en el conducto biliar, la colangiopancreatografía por resonancia magnética (MRCP, *magnetic resonance cholangiopancreatography*) y la EUS tienen una exactitud >90% y desempeñan una función importante en el diagnóstico. Algunos ejemplos de estas modalidades se muestran en la figura 345-37.

Cuando se sospecha litiasis en el conducto biliar y se necesita tratamiento urgente (como en el individuo con ictericia obstructiva y septicemia biliar), la ERCP es el procedimiento de elección porque sigue siendo el método de referencia para el diagnóstico y permite un tratamiento inmediato (video 346e-16). Cuando es relativamente poco probable un cálculo persistente en los conductos biliares (como sucede en el paciente con pancreatitis por cálculos biliares), la ERCP se puede sustituir por un estudio de imagen menos penetrante como EUS, MRCP o colangiografía transoperatoria durante la colecistectomía, con lo que el paciente se evita el riesgo y las molestias de la ERCP.

Colangitis ascendente En casi 70% de los pacientes con colangitis ascendente y septicemia biliar, se detecta la tríada de Charcot de ictericia, dolor abdominal y fiebre. Estos enfermos se atienden de forma inicial con administración de líquidos y antimicrobianos IV. A menudo se lleva a cabo una ecografía abdominal para valorar la existencia de litiasis en la vesícula biliar y dilatación del conducto biliar. Sin embargo, es posible que el conducto biliar no esté dilatado en una fase temprana de la obstrucción biliar aguda. El tratamiento médico suele mejorar el estado clínico del individuo, lo que ofrece un lapso de casi 24 h en el que debe establecerse el drenaje biliar, casi siempre mediante ERCP. Una tardanza indebida puede desencadenar la recrudescencia de la septicemia evidente e incrementar las tasas de morbilidad y mortalidad. Además de la tríada de Charcot, la presencia adicional de estado de choque y confusión (péntada de Reynolds) se vincula con una tasa alta de mortalidad y debe inducir a una intervención urgente para restablecer el drenaje biliar.



A *B* *C*

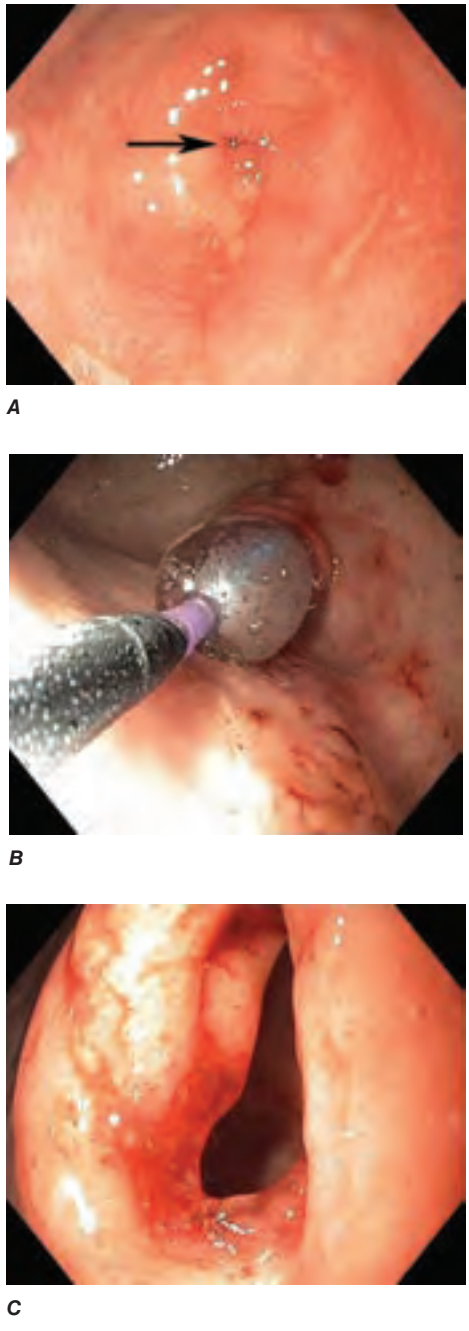
FIGURA 345-28. Ectasias vasculares del tubo digestivo. *A.* Ectasia vascular en el antro gástrico ("estómago en sandía"), que se caracteriza por tiras de ectasias vasculares prominentes, planas o elevadas. ***B.*** Ectasias vasculares en el ciego. ***C.*** Ectasias vasculares inducidas por radiación en el recto, en un paciente sometido a un tratamiento previo por cáncer de próstata.

FIGURA 345-29. Divertículos colónicos.

A ***B***

FIGURA 345-30. Hemorragia diverticular. *A.* Divertículo sigmoideo con hemorragia activa ***B.*** Hemostasia lograda con clips endoscópicos.

FIGURA 345-31. Impacción de alimento (carne) en el esófago.



A ***B*** ***C***

FIGURA 345-32. Obstrucción de la salida gástrica por estenosis pilórica. *A.* Secuelas de una úlcera por antiinflamatorios no esteroideos con estenosis pronunciada del píloro (***flecha***). ***B.*** Dilatación con globo de la estenosis. ***C.*** Aspecto del anillo del píloro después de la dilatación.

Pancreatitis biliar Los cálculos biliares pueden desencadenar pancreatitis aguda cuando pasan por la ampolla de Vater. La pancreatitis consecutiva a litiasis biliar suele implicar el paso de un cálculo hacia el duodeno y sólo cerca de 20% de los pacientes alberga un cálculo en la ampolla o en el colédoco. Es más frecuente encontrar cálculos retenidos en individuos con ictericia, aumento de las enzimas hepáticas en suero tras la hospitalización, pancreatitis grave o colangitis ascendente superpuesta.

La ERCP urgente disminuye la tasa de morbilidad en la pancreatitis generada por litiasis biliar en un subgrupo de pacientes con retención de cálculos en el conducto biliar. No está claro si el beneficio de la ERCP pueda atribuirse en especial al tratamiento y la prevención de la colangitis ascendente o al alivio de la obstrucción del conducto pancreático. La ERCP se justifica al comienzo de la pancreatitis por cálculos biliares si se sospecha colangitis ascendente, sobre todo en un paciente con ictericia. La ERCP urgente también parece beneficiar a los individuos en los que se predice la aparición de una pancreatitis grave mediante la aplicación de un índice clínico de gravedad, como el de Glasgow o el de Ranson. Puesto que el beneficio de la ERCP se restringe a los pacientes con retención de cálculos en el

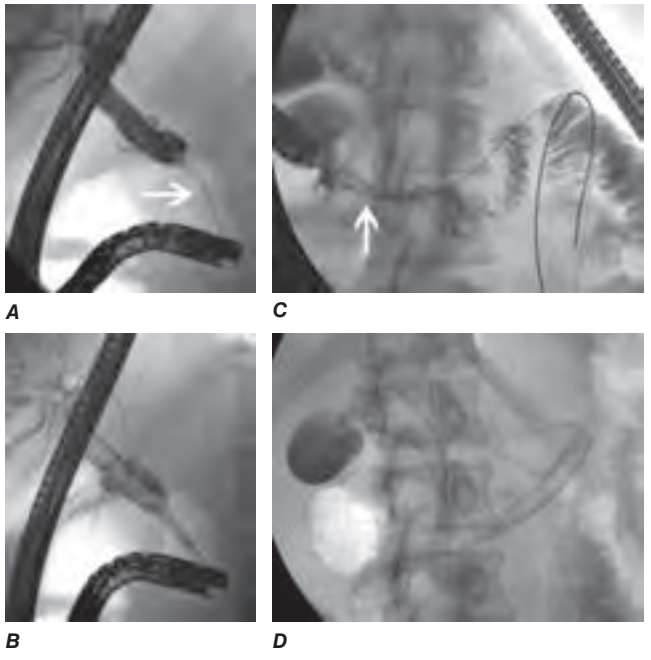


FIGURA 345-33. Endoprótesis metálicas autoexpandibles (SEMS, *self-expanding metal stents*) en conducto biliar y duodeno, para el tratamiento de la obstrucción consecutiva a cáncer pancreático. *A.* Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica que revela una estenosis distal en el conducto biliar (***flecha***). ***B.*** Colocación de una SEMS biliar. ***C.*** Inyección de contraste que demuestra la estenosis duodenal (***flecha***). ***D.*** SEMS biliar y duodenal en posición.

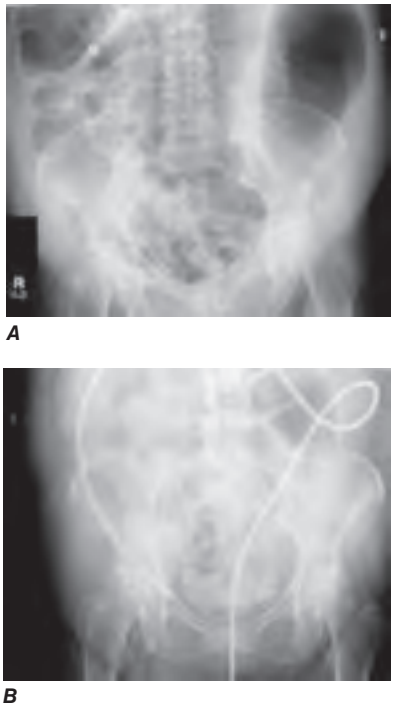


FIGURA 345-35. Pseudoobstrucción aguda del colon. *A.* Dilatación aguda del colon que se presenta en un paciente poco después de una intervención quirúrgica de rodilla. ***B.*** Colocación colonoscópica de una sonda para descompresión, con mejoría notoria de la dilatación del colon.

conducto biliar, una estrategia inicial con MRCP o EUS para el diagnóstico disminuye el uso de ERCP en pancreatitis por cálculos biliares y mejora la evolución clínica porque reduce las complicaciones de esta técnica.

ENDOSCOPIA PROGRAMADA

DISPEPSIA

Es un malestar ardoroso o doloroso crónico o recurrente que se localiza en la parte superior del abdomen y puede deberse a distintos procesos, como reflujo gastroesofágico, enfermedad ulcerosa péptica y "dispepsia no ulcerosa", una categoría heterogénea que incluye trastornos de la motilidad, la susceptibilidad y la somatización. Las neoplasias gástricas y esofágicas son causas menos frecuentes de dispepsia. La anamnesis exhaustiva permite un diagnóstico diferencial exacto de la dispepsia en tan sólo 50% de los casos. En el resto, la endoscopia puede constituir un recurso diagnóstico útil, en especial en los pacientes cuyos síntomas no se eliminan con un tratamiento sintomático empírico de prueba. La endoscopia debe llevarse a cabo desde el inicio en los individuos con dispepsia y datos de alarma, como pérdida de peso o anemia ferropénica.

FIGURA 345-34. Vólvulo sigmoideo con aspecto radiográfico de "tubo interno doblado".

ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Cuando hay síntomas clásicos de reflujo gastroesofágico, como regurgitación y pirosis, suelen ser suficientes el diagnóstico provisional y el tratamiento empírico. La endoscopia constituye una prueba sensible para el diagnóstico de esofagitis (fig. 345-38), pero puede pasar por alto el diagnóstico de enfermedad por reflujo no erosivo (NERD, *nonerosive reflux disease*), puesto que algunos pacientes presentan reflujo sintomático sin esofagitis. La prueba más sensible para el diagnóstico de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD, *gastroesophageal reflux disease*) es la vigilancia extrahospitalaria del pH durante 24 h. La endoscopia está indicada en personas con síntomas de reflujo resistentes al tratamiento antisecretor, en los individuos con síntomas de alarma, como disfagia, pérdida de peso o hemorragia de tubo digestivo y en aquéllos con dispepsia recurrente tras el tratamiento, que no guarda relación clara con el reflujo de acuerdo con las características clínicas. Es posible pensar en la endoscopia en individuos con GERD de larga evolución (≥10 años) con síntomas frecuentes, porque presentan un riesgo seis veces más alto de padecer esófago de Barrett que un individuo con síntomas de reflujo <1 año de evolución. Los individuos con esófago de Barrett (fig. 345-3) suelen someterse a un programa de vigilancia con endoscopia periódica y toma de biopsia, para detectar la displasia o el carcinoma temprano.

Esófago de Barrett Es una metaplasia cilíndrica especializada que sustituye la mucosa plana normal del esófago distal en algunas personas con GERD. El epitelio de Barrett constituye un factor de riesgo importante para el adenocarcinoma esofágico y se detecta con facilidad mediante la endoscopia, por el desplazamiento proximal de la unión escamocolumnar (fig. 345-3). Se debe pensar en un estudio de detección con EGD del esófago de Barrett en pacientes con antecedentes crónicos (>10 años) de síntomas de GERD. La biopsia endoscópica constituye el método de referencia para confirmar el esófago de Barrett y para la displasia o el cáncer que derivan de la mucosa de Barrett.

ÚLCERA PÉPTICA

En general ocasiona dolor o ardor epigástricos, que muchas veces se presentan durante la noche y se alivian con rapidez tras el consumo de alimentos o antiácidos. Si bien la endoscopia es la prueba diagnóstica más

A *B* *C*

FIGURA 345-36. Carcinoma obstructivo de colon. *A.* Adenocarcinoma de colon que provoca estenosis pronunciada de la luz en la porción distal del colon transverso. ***B.*** Colocación endoscópica de una endoprótesis de metal autoexpandible. ***C.*** Radiografía de la endoprótesis expandida a través del tumor obstructivo con una leve estenosis residual (***flecha***).

sensible para la úlcera péptica, no constituye una estrategia rentable en individuos jóvenes con síntomas dispépticos similares a los ulcerosos, a menos que se encuentre disponible a bajo costo. Los pacientes con sospecha de úlcera péptica deben valorarse para descartar infección por *Helicobacter pylori*. La serología (infección previa o activa), las pruebas del aliento con urea marcada (infección activa) y las pruebas en heces constituyen estrategias sin penetración corporal y menos costosas que la endoscopia con toma de biopsia. Los sujetos con síntomas de alarma y aquellos con síntomas persistentes a pesar del tratamiento, deben someterse a endoscopia para excluir una neoplasia gástrica y otras causas.

DISPEPSIA NO ULCEROSA

La dispepsia no ulcerosa puede relacionarse con distensión y, a diferencia de la úlcera péptica, tiende a no remitir y a recurrir. La mayoría de los pacientes describe un alivio marginal con el tratamiento antiácido, procinético y contra *H. pylori* y se le refiere para endoscopia con el objetivo de excluir una úlcera resistente y valorar otras causas. Si bien la endoscopia permite excluir otros diagnósticos, su efecto sobre el tratamiento de los individuos con dispepsia no ulcerosa es limitado.

DISFAGIA

Alrededor de 50% de los pacientes que se presentan con dificultad para deglutir tiene alguna obstrucción mecánica; el resto tiene un trastorno de la motilidad, como acalasia o espasmo esofágico difuso. La anamnesis exhaustiva suele señalar algún diagnóstico provisional y conducir a la aplicación apropiada de pruebas diagnósticas. Las estenosis esofágicas **(fig. 345-39)** de manera característica producen disfagia progresiva, primero a sólidos y luego a líquidos; los trastornos de la motilidad muchas veces generan disfagia intermitente, tanto de sólidos como de líquidos. Algunos trastornos subyacentes cuentan con características clínicas singulares: el anillo de Schatzki **(fig. 345-40)** origina disfagia episódica a los sólidos, que suele ocurrir al comenzar a comer; los trastornos motores bucofaríngeos transcurren de manera característica con dificultad para iniciar la deglución (*disfagia de transferencia*) y reflujo nasal o tos durante la deglución; de igual manera, la acalasia puede producir regurgitación nocturna de los alimentos no digeridos.

Cuando se sospecha obstrucción mecánica, la endoscopia resulta útil como prueba diagnóstica inicial, porque permite la obtención inmediata de muestra para biopsia y la dilatación de las estenosis, las tumoraciones o los anillos. La presencia de bordes lineales y anillos corrugados múltiples diseminados en un esófago con estenosis (*esófago felino*) debe inducir la sospecha de esofagitis eosinofílica, una causa que se reconoce cada vez más en la disfagia recurrente y la impacción de alimentos **(fig. 345-41)**. La introducción a ciegas o forzada del endoscopio puede desencadenar la perforación en pacientes con estenosis del esófago cervical o un divertículo de Zenker, pero la introducción suave de un endoscopio bajo visión directa resulta bastante segura. La endoscopia quizá pase por alto la identificación de una estenosis leve o algún anillo en ciertos pacientes.

Cuando es evidente la disfagia por transferencia o se sospecha un trastorno de la motilidad esofágica, los estudios diagnósticos iniciales más apropiados son la radiografía esofágica o el análisis de deglución con video. Es posible valorar con ellos el mecanismo de deglución bucofaríngeo, la peristalsis esofágica y el esfínter esofágico inferior. En algunos trastornos, también puede resultar importante una manometría esofágica subsiguiente para establecer el diagnóstico.

A *B* *C*

FIGURA 345-37. Métodos de imágenes para el conducto biliar. Las ***flechas*** señalan los cálculos en el conducto biliar. Las ***puntas de flecha*** muestran el colédoco y el ***asterisco*** marca la vena porta. ***A.*** Ecografía endoscópica (EUS). ***B.*** Colangiopancreatografía por resonancia magnética (MRCP). ***C.*** Tomografía computarizada (CT) helicoidal.

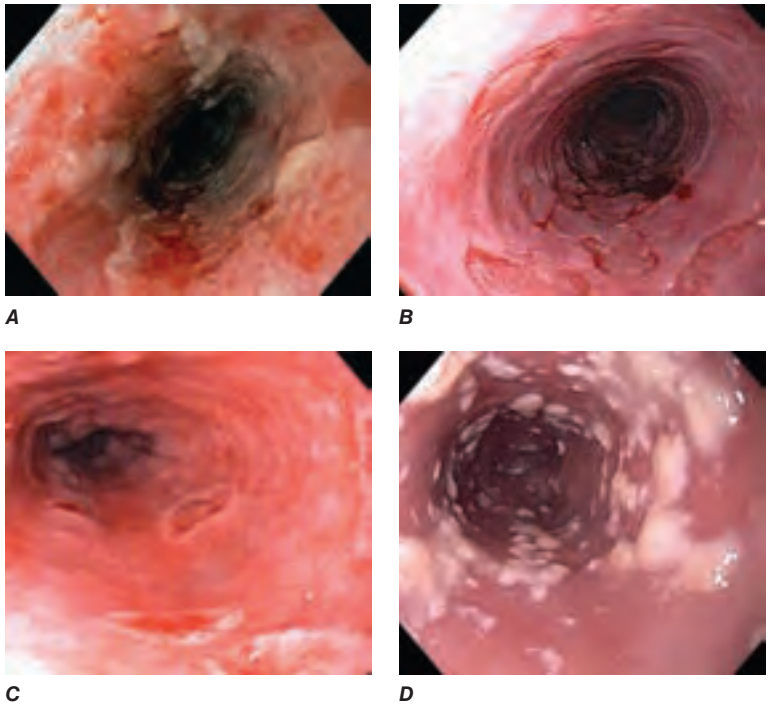


FIGURA 345-38. Causas de esofagitis. ***A.*** Esofagitis grave por reflujo con ulceración y friabilidad de la mucosa. ***B.*** Esofagitis por citomegalovirus. ***C.*** Esofagitis por virus del herpes simple, con ulceraciones superficiales con aspecto en diana. ***D.*** Esofagitis por *Candida* con placas blanquecinas adheridas a la mucosa esofágica.

TRATAMIENTO DE NEOPLASIAS MALIGNAS

La endoscopia es muy importante en el tratamiento de neoplasias malignas del tubo digestivo. Las neoplasias en estadio incipiente circunscritas a las capas superficiales de la mucosa digestiva se pueden eliminar con las técnicas de resección mucosa endoscópica (EMR, *endoscopic mucosal resection*) **(video 346e-4)** o disección submucosa endoscópica (ESD, *endoscopic submucosal dissection*) **(video 346e-5)**. La terapia fotodinámica (PDT, *photodynamic therapy*) y la ablación por radiofrecuencia (RFA, *radiofrequency ablation*) son métodos efectivos para la ablación de la displasia de alta malignidad y el cáncer intramucoso en el esófago de Barrett. Los tumores del estroma gástrico se pueden extraer en bloque por medio de resección endoscópica de espesor total **(video 346e-3)**. En general, las técnicas endoscópicas ofrecen la ventaja de ser métodos terapéuticos con penetración mínima, pero dependen de otras técnicas de imagen (como CT, resonancia magnética [MRI], tomografía con emisión de positrones [PET] y EUS) para excluir la posibilidad de metástasis a distancia o cáncer circunscrito avanzado que se tratarían mejor por medio de cirugía u otros métodos. La decisión de tratar un cáncer digestivo incipiente por vía endoscópica casi siempre se toma en conjunto con un cirujano u oncólogo.

El tratamiento paliativo endoscópico de las neoplasias digestivas alivia los síntomas y en muchos casos prolonga la sobrevida. Es posible aliviar una obstrucción maligna colocando una prótesis por vía endoscópica (figs. 345-13, 345-33 y 345-36; **video 346e-15**) y la hemorragia de tubo digestivo maligna también a menudo se contiene por vía endoscópica. La neurólisis del plexo celiaco mediante guía con EUS muchas veces alivia el dolor del cáncer pancreático.

ANEMIA Y SANGRE OCULTA EN HECES

La anemia ferropénica puede atribuirse a una absorción deficiente de hierro (como en el esprúe celiaco) o, con más frecuencia, a la pérdida hemática crónica. Tiene que sospecharse de hemorragia intestinal en varones y posmenopáusicas con anemia ferropénica, y la colonoscopia está indicada en este tipo de pacientes incluso en ausencia de sangre oculta detectable en heces. Alrededor de 30% de los individuos muestra pólipos colónicos grandes, 10% evoluciona con cáncer colorrectal y otros más tienen lesiones vasculares en el colon. Cuando no se encuentra en el colon una fuente convincente de pérdida de sangre, debe valorarse una panendoscopia; si no se encuentran lesiones, se obtienen biopsias duodenales para excluir esprúe **(fig. 345-42)**. La valoración del intestino delgado por medio de endoscopia con cápsula **(fig. 345-43)**, enterografía con CT o resonancia magnética (MR) o enteroscopia con globo es útil cuando ni la EGD ni la colonoscopia permiten establecer el diagnóstico.

Las pruebas de sangre oculta en heces detectan la hemoglobina o la fracción hemo y tienen la susceptibilidad más alta cuando la hemorragia es colónica, pero también pueden detectar una hemorragia abundante del tubo digestivo proximal. Los pacientes >50 años de edad con sangre oculta en una muestra de heces de aspecto normal deben someterse a colonoscopia para excluir una neoplasia colorrectal. El desempeño diagnóstico es menor que en la anemia ferropénica. La indicación de realizar una panendoscopia también depende de los síntomas del paciente.

El intestino delgado puede ser fuente de hemorragia intestinal crónica, en especial si no hay datos diagnósticos en la colonoscopia y la panendoscopia. La conveniencia de valorar el intestino delgado varía con la situación clínica y adquiere mayor importancia en quienes la hemorragia produce anemia crónica o recurrente. A diferencia del mal desempeño diagnóstico de los estudios radiográficos del intestino delgado, se obtienen resultados positivos en la endoscopia con cápsula en 50 a 70% de los enfermos con sospecha de hemorragia intestinal. El dato hallado con mayor frecuencia corresponde a las ectasias vasculares de la mucosa. La enterografía CT y MR detecta con exactitud tumoraciones del intestino delgado e inflamación y es útil también en la valoración inicial del intestino. Es

FIGURA 345-39. Estenosis esofágica péptica por esofagitis.

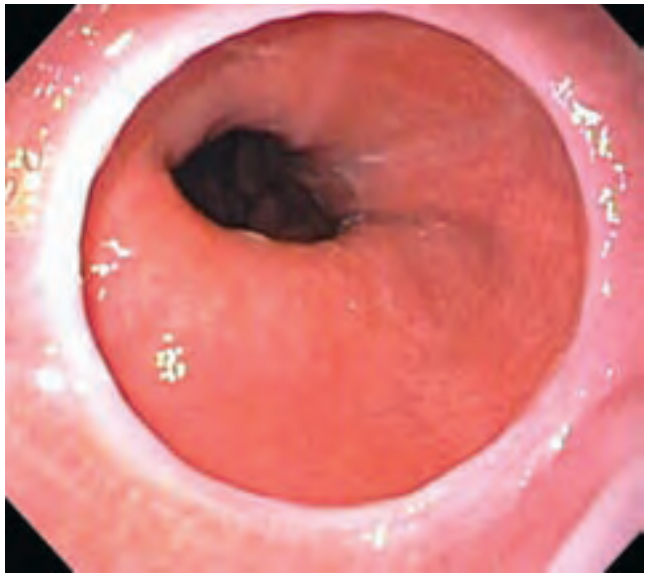


FIGURA 345-40. Anillo de Schatzki en la unión gastroesofágica.

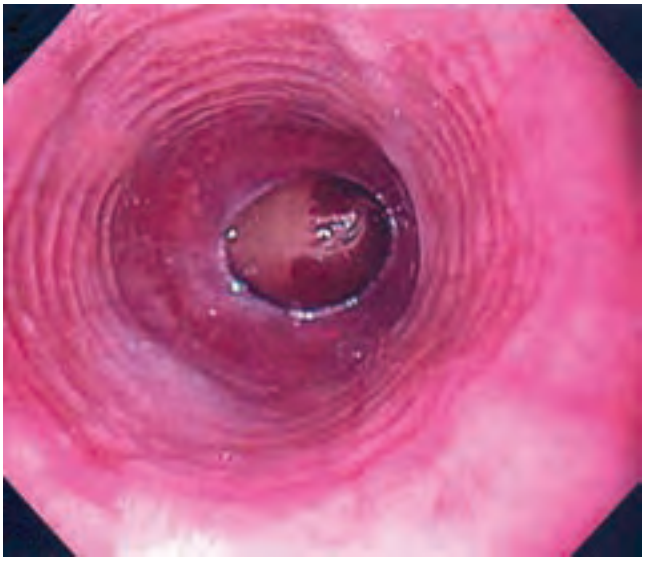


FIGURA 345-41. Esofagitis eosinofílica con anillos circulares múltiples en el esófago, que producen un aspecto corrugado, con una uva impactada en la unión esofagogástrica estrecha. Para establecer este diagnóstico se necesita una biopsia, con un dato histológico >15 a 20 eosinófilos por campo de alto poder.

posible realizar una enteroscopia profunda tras la endoscopia con cápsula para tomar muestra para biopsia de las lesiones o aplicar tratamiento específico, como coagulación con plasma de argón en caso de las ectasias vasculares (fig. 345-44).

DETECCIÓN DE CÁNCER COLORRECTAL

La mayor parte de los cánceres del colon surge de adenomas colónicos preexistentes y el cáncer colorrectal puede prevenirse en gran medida con la detección y la extirpación de los pólipos adenomatosos (video 346e-17). La elección de una estrategia para detección en una persona asintomática depende de los antecedentes personales y familiares. Los individuos con enfermedad intestinal inflamatoria, antecedente de pólipos o cáncer colorrectales, parientes con pólipos adenomatosos o cáncer o con ciertos síndromes de cáncer familiar (fig. 345-45) se encuentran en riesgo más alto de padecer cáncer colorrectal. Por lo general, se considera que un individuo sin estos factores tiene riesgo promedio.

Las estrategias para detección se resumen en el cuadro 345-3. Si bien se demostró que las pruebas de sangre oculta en heces reducen la tasa de mortalidad por cáncer colorrectal, no permiten detectar algunas neoplasias ni muchos pólipos y la visualización directa del colon es una estrategia de detección más eficaz. Pueden utilizarse ya sea la sigmoidoscopia o la

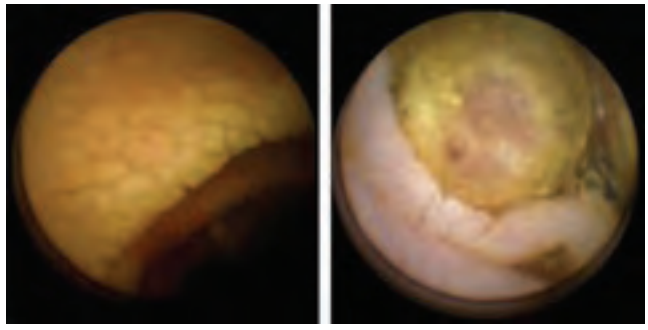
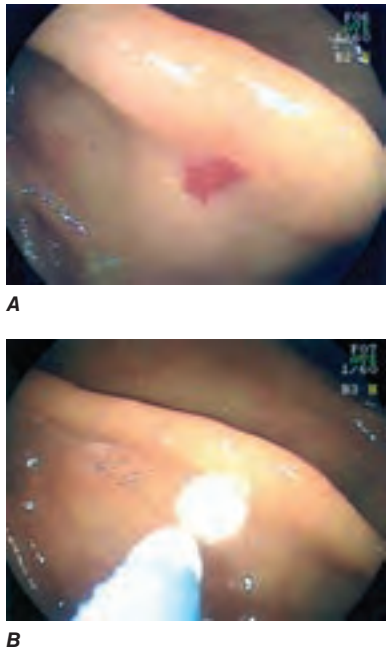


FIGURA 345-43. Imágenes de endoscopia con cápsula de un pliegue festoneado del yeyuno (*izquierda*) y un tumor en el íleon (*derecha*) en un paciente con esprúe celiaco. *(Imágenes cortesía y utilizadas con autorización de la Dra. Elizabeth Rajan.)*



A

B

FIGURA 345-44. *A.* Ectasia vascular en la región media del yeyuno, que se identifica mediante endoscopia con doble globo. ***B.*** Ablación de la ectasia vascular mediante coagulación con plasma de argón.

FIGURA 345-42. Pliegues duodenales festoneados en un paciente con esprúe celiaco.

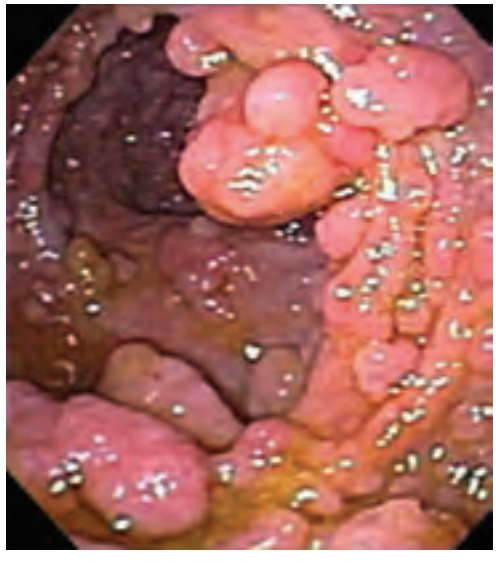


FIGURA 345-45. Pólipos colónicos innumerables de distintos tamaños en un paciente con síndrome de poliposis adenomatosa familiar.

CUADRO 345-3 Estrategias para detección del cáncer colorrectal

	Elecciones y recomendaciones	Comentarios
Pacientes con riesgo promedio		
Individuos asintomáticos ≥50 años de edad (≥45 años en estadounidenses de raza negra)	Colonoscopia cada 10 años[a]	Estrategia de preferencia para la prevención del cáncer
	Prueba inmunoquímica en heces (FIT, *fecal immunochemical test*) anual o prueba para detección de sangre oculta (FOBT), múltiples registros de muestras caseras	Estrategia para detección del cáncer; no permite encontrar muchos pólipos; colonoscopia si son positivos
	Colonografía con CT cada 5 años	Colonoscopia si son positivos
	Sigmoidoscopia flexible cada 5 años	No permite detectar pólipos ni cánceres colónicos proximales
	Enema de bario con doble contraste cada 5 años	Menor sensibilidad que la colonoscopia o la colonografía mediante CT, no detecta algunos cánceres y pólipos
Antecedente personal de poliposis o cáncer colorrectal		
1 o 2 adenomas pequeños (<1 cm) con displasia de bajo grado	Repetir la colonoscopia en 5-10 años	Se asume la resección completa del pólipo; el intervalo puede variar con el historial y los antecedentes familiares
3 a 9 adenomas o cualquier adenoma de alta malignidad	Repetir la colonoscopia en 3 años; colonoscopia subsiguiente con base en los datos hallados	Se asume la resección completa del pólipo
≥10 adenomas	Repetir colonoscopia en <3 años, con base en el juicio clínico	Pensar en el estudio mediante FAP o HNPCC; véanse las recomendaciones más adelante
Extirpación escalonada de un pólipo sésil	Exploración en 2 a 6 meses para verificar la extirpación completa	
Pólipos hiperplásicos pequeños (<1 cm) en sigmoides y recto	Repetir colonoscopia en 10 años	Aquéllos con síndrome de poliposis hiperplásica ameritan un seguimiento más frecuente
Adenoma/pólipo dentado sésil <10 mm, sin displasia	Repetir colonoscopia en 5 años	
Adenoma/pólipo dentado sésil ≥10 mm o con displasia, o pólipo dentado ≥2 cm	Repetir colonoscopia en 3 años	El síndrome de poliposis dentada amerita un seguimiento más frecuente
Pólipo dentado ≥1 cm extirpado parcialmente	Exploración en 2 a 6 meses para verificar la extirpación completa	
Cáncer colónico	Valorar todo el colon en torno al momento de la resección y repetir la colonoscopia en 1 año	Colonoscopia ulterior en 3 años si el examen a un año es normal
Enfermedad intestinal inflamatoria		
Pancolitis ulcerosa o de Crohn de larga evolución (>8 años), o colitis ulcerosa en hemicolon izquierdo con más de 15 años de evolución	Colonoscopia con biopsias cada 1 a 3 años	
Antecedente familiar de poliposis o cáncer colorrectal		
Parientes en primer grado sólo con adenomas tubulares pequeños	Igual que personas con riesgo promedio	
Pariente en primer grado con CRC o adenoma avanzado a los ≥60 años de edad	Colonoscopia cada 10 años a partir de los 40	
Pariente de primer grado con CRC o adenoma avanzado a los <60 años de edad, O dos parientes de primer grado con CRC o adenomas avanzados a cualquier edad	Colonoscopia cada 5 años a partir de los 40 o 10 años antes de la edad a la cual se estableció el diagnóstico en el familiar afectado más joven	
FAP	Sigmoidoscopia o colonoscopia anual, a partir de los 10 o 12 años de edad	Valorar asesoría y estudios genéticos
HNPCC	Colonoscopia cada 2 años a partir de los 20 a 25 años de edad (o 10 antes que el familiar de primer grado afectado) y hasta los 40 años y cada año a partir de entonces	Pensar en el estudio histológico para la detección de inestabilidad microsatelital en muestras tumorales en pacientes que cumplen con los criterios de Bethesda; considerar asesoría y pruebas genéticas

[a] Supone una buena preparación de colon y una exploración completa de ciego. [b] Adenoma de alta malignidad: cualquier adenoma ≥1 cm o que contiene displasia de alto grado o características vellosas.

Abreviaturas: CRC, cáncer colorrectal; FAP, poliposis adenomatosa familiar; HNPCC, cáncer colorrectal hereditario sin poliposis.

Fuente: Adaptado de DA Lieberman *et al.*: Gastroenterology 143:844, 2012; B Levin *et al.*: CA Cancer J Clin 58:130, 2008; American Cancer Society Guidelines (http://www.cancer.org/cancer/colonandrectumcancer/moreinformation/colonandrectumcancerearlydetection/colorectal-cancer-early-detection-acs-recommendations), noviembre 15, 2013.

colonoscopia para la detección del cáncer en individuos asintomáticos con riesgo promedio. La elección de la sigmoidoscopia se basaba en el dato histórico de que la mayor parte de los cánceres colorrectales se generaba en el recto y el hemicolon izquierdo y que los pacientes con tumores colónicos en el lado derecho contaban con pólipos en el hemicolon izquierdo. Sin embargo, en las últimas décadas, la distribución de los cánceres del colon se modificó en Estados Unidos y hay un número proporcional menor de cánceres rectales y en hemicolon izquierdo que en el pasado. Estudios grandes estadounidenses sobre colonoscopia para detección en individuos con riesgo promedio demuestran que los cánceres se distribuyen casi en proporción idéntica entre el hemicolon izquierdo y el derecho; asimismo, 50% de las personas con lesiones en el lado derecho carece de

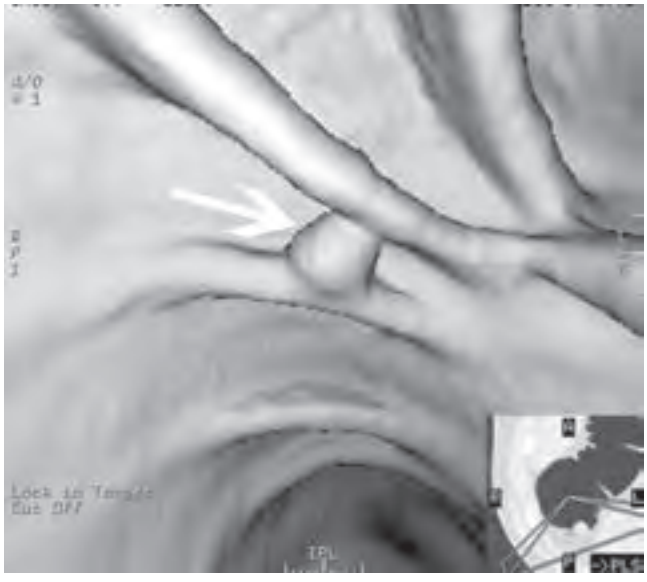


FIGURA 345-46. Imagen de colonoscopia virtual de un pólipo colónico (*flecha*). *(Imagen por cortesía y utilizada con autorización del Dr. Jeff Fidler.)*

pólipos en el hemicolon izquierdo. Así, la visualización de todo el colon parece ser la estrategia óptima para la detección y la prevención del cáncer colorrectal.

La *colonoscopia virtual* (VC, *virtual colonoscopy*) es una técnica radiográfica con la que se obtienen imágenes del colon mediante CT tras la insuflación transrectal de la luz colónica. La reconstrucción computarizada de las imágenes tomográficas genera un "vuelo" virtual por toda la luz del colon, lo cual simula a la colonoscopia (fig. 345-46). Los estudios en que se comparan la colonoscopia virtual y la ordinaria arrojan resultados contradictorios, pero los adelantos técnicos han mejorado las características de desempeño de la VC. El uso de esta última para la detección del cáncer colorrectal podría generalizarse en el futuro, en particular en instituciones con habilidad demostrada para la utilización de la técnica. Los datos hallados durante la colonoscopia virtual con frecuencia hacen necesaria una colonoscopia convencional subsiguiente para confirmación y tratamiento.

DIARREA

La mayor parte de los casos de diarrea es aguda y se resuelve en forma espontánea y se debe a infecciones o uso de fármacos. La diarrea crónica (que persiste >6 semanas) es con más frecuencia consecutiva a un trastorno primario inflamatorio, por malabsorción o de la motilidad; es menos probable que se elimine de manera espontánea y por lo general exige una valoración diagnóstica. Los pacientes con diarrea crónica o diarrea aguda grave de causa desconocida se someten muchas veces a endoscopia si las pruebas en heces son negativas a microorganismos patógenos. La decisión de solicitar estudios endoscópicos depende de la situación clínica.

Las personas con síntomas colónicos y datos como diarrea sanguinolenta, tenesmo, fiebre o leucocitos en heces, suelen someterse a sigmoidoscopia o colonoscopia para identificar una colitis (fig. 345-4). La sigmoidoscopia es una prueba inicial apropiada en casi todos los casos. Por el contrario, los pacientes con síntomas y datos que sugieren enfermedad en el intestino delgado, como aquéllos con heces líquidas abundantes, pérdida de peso importante y malabsorción de hierro, calcio o grasas, pueden someterse a endoscopia proximal con obtención de aspirado duodenal para la identificación de crecimiento bacteriano excesivo, así como biopsias para la valoración de enfermedades de la mucosa, como el esprúe celiaco.

Muchos pacientes con diarrea crónica presentan patrones distintos a los antes descritos. En caso de antecedente crónico de estreñimiento y diarrea alternantes desde el comienzo de la edad adulta, sin datos como sangre en heces o anemia, puede establecerse el diagnóstico de síndrome de intestino irritable sin recurrir a la visualización directa del tubo digestivo. La esteatorrea y el dolor en la parte superior del abdomen pueden inducir a la valoración del páncreas, más que del intestino. Los pacientes con diarrea crónica que no pueden clasificarse con facilidad, en muchas ocasiones son sometidos a colonoscopia inicial para explorar todo el colon y el íleon terminal con el objetivo de identificar alguna enfermedad inflamatoria o neoplasia (fig. 345-47).

FIGURA 345-47. Tumor carcinoide ulcerado en el íleon.

HEMATOQUECIA MENOR

La sangre fresca que se elimina con o sobre heces formadas de color pardo suele ser de origen rectal, anal o sigmoideo distal (fig. 345-48). Los pacientes que presentan incluso cantidades insignificantes de hematoquecia deben estudiarse mediante sigmoidoscopia flexible y anoscopia, con el propósito de excluir pólipos o cáncer en el colon distal. Los individuos que refieren sangre fresca tan sólo en el papel de baño, sin la observación de sangre en el excusado o sobre las heces, suelen tener sangrado de una lesión en el conducto anal. En la mayor parte de estos casos, resultan suficientes para el diagnóstico una inspección externa cuidadosa, un tacto rectal y una proctoscopia con anoscopia.

PANCREATITIS

Alrededor de 20% de los pacientes con pancreatitis carece de una causa identificable tras el estudio clínico habitual (lo cual incluye la revisión del uso de fármacos y el consumo de alcohol, concentraciones séricas de triglicéridos y calcio, ecografía abdominal y CT). La valoración endoscópica permite establecer un diagnóstico específico en casi todos estos individuos; esto con frecuencia modifica la atención clínica. El estudio endoscópico es en particular apropiado si el paciente tiene el antecedente de más de un episodio de pancreatitis.

La microlitiasis (o la presencia de cristales microscópicos en la bilis) es una de las causas principales de pancreatitis aguda de origen antes desconocido y en ocasiones se observa durante la ecografía abdominal como depósito laminar de lodo o cúmulos de material ecógeno flotante en la

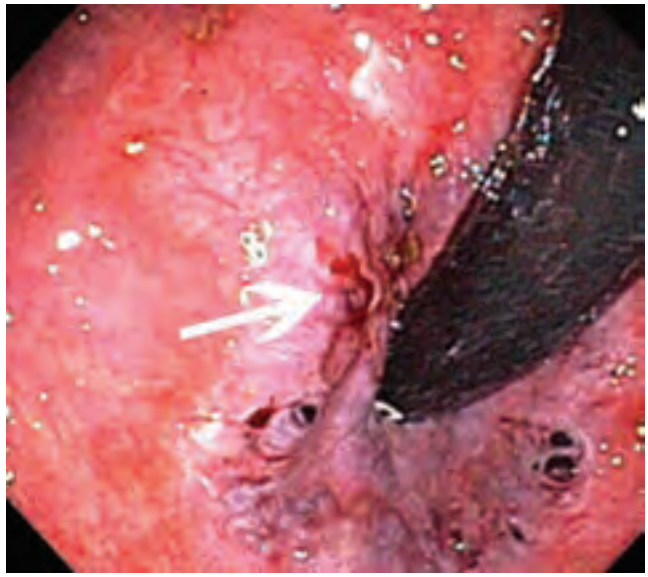


FIGURA 345-48. Hemorroides internas con hemorragia (*flecha*), en una vista mediante retroflexión del recto.

vesícula biliar. Es posible obtener bilis de la vesícula para someterla a análisis microscópico, mediante la administración de un análogo de colecistocinina durante la endoscopia, lo que genera la contracción de la vesícula. La bilis se succiona del duodeno al tiempo que drena de la ampolla de Vater, y la fracción más oscura se analiza en búsqueda de cristales de colesterol o gránulos de bilirrubinato. La combinación de EUS de la vesícula biliar y microscopia de la bilis es quizás el medio con mayor sensibilidad para el diagnóstico de microlitiasis.

La pancreatitis crónica sin detección previa, la neoplasia pancreática o el páncreas diviso pueden diagnosticarse ya sea con ERCP o EUS. La disfunción del esfínter de Oddi o la estenosis es una causa potencial de pancreatitis y puede diagnosticarse con estudios manométricos que se practican durante la ERCP. La pancreatitis autoinmunitaria exige una biopsia pancreática guiada con EUS, para establecer un diagnóstico histológico.

La pancreatitis grave muchas veces desencadena la formación de acumulaciones líquidas en el páncreas. Tanto los pseudoquistes como las áreas de necrosis pancreática confinada pueden drenarse hacia el estómago o el duodeno por vía endoscópica mediante técnicas endoscópicas transpapilares y transmurales. La necrosis pancreática puede tratarse por medio de necrosectomía endoscópica directa **(video 346e-2)**.

ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER

La estadificación local de los cánceres esofágico, gástrico, pancreático, de conductos biliares y del recto puede lograrse mediante EUS (fig. 345-15). La EUS con aspiración con aguja fina (fig. 345-16) permite en el presente la valoración preoperatoria más exacta en el caso de tumores locales y la estadificación ganglionar, pero no detecta casi ninguna de las metástasis a distancia. Los detalles del estadio del tumor local pueden orientar las decisiones terapéuticas, que incluyen la posibilidad de resección y la necesidad de tratamiento neoadyuvante. La EUS con biopsia transesofágica con aguja también permite valorar la presencia de cáncer pulmonar no microcítico en los ganglios mediastínicos.

ENDOSCOPIA DE ACCESO ABIERTO

Es frecuente que los médicos de atención primaria programen de manera directa procedimientos endoscópicos sin obtener antes una interconsulta gastroenterológica, lo cual también se conoce como *endoscopia de acceso abierto*. Cuando las indicaciones para la endoscopia son claras y apropiadas, los riesgos del procedimiento son bajos y el paciente comprende lo que debe esperar, la endoscopia de acceso directo facilita la valoración del enfermo y reduce los costos.

Los individuos que se refieren para una endoscopia de acceso abierto deben contar con una anamnesis clínica y una exploración física recientes, así como una revisión de fármacos. Debe disponerse de una valoración de este tipo cuando el paciente llega al área de endoscopia. Los sujetos con inestabilidad cardiovascular o respiratoria no deben referirse de forma directa para una endoscopia de acceso abierto. Los pacientes con trastornos específicos y que se someterán a determinados procedimientos deben recibir antimicrobianos profilácticos antes de la endoscopia (cuadro 345-1). Además, algunos individuos que reciben anticoagulantes o antiagregantes necesitan un ajuste de tales fármacos antes de la endoscopia, según el riesgo de hemorragia del procedimiento y el riesgo de episodio tromboembólico que conlleva su estado (fig. 345-42).

Entre las indicaciones frecuentes para EGD de acceso abierto se encuentran: dispepsia resistente al tratamiento empírico apropiado, disfagia, hemorragia de tubo digestivo y anorexia o saciedad temprana persistentes. La colonoscopia de acceso abierto se necesita con frecuencia en varones o en posmenopáusicas con anemia ferropénica, en individuos >50 años de edad con sangre oculta en heces, en personas con antecedente de poliposis adenomatosa o cáncer colorrectal y para la detección del cáncer colorrectal. La sigmoidoscopia flexible se lleva a cabo en muchas ocasiones como una técnica de acceso abierto.

Cuando los pacientes se refieren para una colonoscopia de acceso abierto, el médico de atención primaria necesita elegir una opción para la preparación del colon. Entre las preparaciones orales que se usan con frecuencia están la solución de lavado con polietilenglicol, con o sin ácido cítrico. Un régimen con "dosis fraccionadas" mejora la calidad de la preparación del colon. Las preparaciones con fosfato de sodio pueden producir anomalías hidroelectrolíticas y toxicidad renal, en especial en pacientes con insuficiencias renal o cardiaca congestiva, y en >70 años de edad.

346e Videoatlas de endoscopia de tubo digestivo

Louis Michel Wong Kee Song, Mark Topazian

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

La endoscopia de tubo digestivo constituye un método cada vez más importante para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades. Este atlas muestra los signos endoscópicos de diversos trastornos infecciosos, inflamatorios, vasculares y neoplásicos del tubo digestivo. La detección sistemática y la prevención del cáncer constituyen una indicación frecuente para la endoscopia de tubo digestivo, y también se ilustran los cuadros premalignos del esófago de Barrett y pólipos del colon. En los videos se demuestran modalidades endoscópicas de tratamiento de hemorragia de tubo digestivo, pólipos y cálculos biliares. Las imágenes de este atlas se encuentran también en el **capítulo 345** del libro.

347 Enfermedades del esófago

Peter J. Kahrilas, Ikuo Hirano

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL ESÓFAGO

El esófago es un tubo muscular hueco que pasa por el mediastino posterior para unir a la hipofaringe con el estómago, con un esfínter en cada extremo. Su función es transportar alimentos y líquidos entre estos extremos y, el resto del tiempo, se mantiene vacío. La fisiología de la deglución, la motilidad esofágica y la disfagia de los tipos bucal y faríngeo se describen en el **capítulo 53**. Las enfermedades esofágicas pueden manifestarse por disfunción o dolor. Las alteraciones funcionales principales son los trastornos de la deglución y el reflujo gastroesofágico excesivo. El dolor, en ocasiones indistinguible de aquél de origen cardiaco, puede deberse a inflamación, infección, dismotilidad o neoplasia.

SÍNTOMAS DE ENFERMEDAD ESOFÁGICA

La historia clínica sigue siendo un elemento central para la valoración de los síntomas esofágicos. Una anamnesis clínica exhaustiva en muchas ocasiones agiliza el tratamiento. Entre los detalles importantes, se encuentran la ganancia o la pérdida de peso, la hemorragia de tubo digestivo y los hábitos alimentarios, que incluyen el horario de consumo de alimentos, el tabaquismo y el consumo de alcohol. Los síntomas esofágicos principales son pirosis, regurgitación, dolor torácico, disfagia, odinofagia y sensación de distensión.

La *pirosis* (agruras) es el síntoma esofágico más frecuente y se caracteriza por un malestar o sensación ardorosa retroesternal que tiene origen en el epigastrio y puede irradiarse hacia el cuello. La pirosis es un síntoma intermitente, que se experimenta con más frecuencia después de comer, durante el ejercicio y al mantenerse recostado en decúbito. El malestar se alivia al beber agua o tomar un antiácido, pero puede presentarse con frecuencia e interferir con las actividades normales, inclusive el sueño. La relación entre la pirosis y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD, *gastroesophageal reflux disease*) es tan estrecha que el tratamiento empírico de la GERD se ha convertido en una estrategia aceptada. A pesar de esto, el término "agruras" se utiliza muchas veces en forma inapropiada, o se hace referencia al síntoma utilizando otros términos tales como "indigestión" o "eructos", por lo que es importante aclarar el significado que implican.

La *regurgitación* es el retorno sin esfuerzo de los alimentos o los líquidos hacia la faringe, sin acompañarse de náusea o arqueo. Los pacientes refieren la presencia de un líquido ácido o que genera ardor en la garganta o la boca, que también puede contener partículas de alimento no digerido. La flexión, los eructos o las maniobras que incrementan la presión intraabdominal pueden generar regurgitación. El médico necesita discriminar entre regurgitación, vómito y rumiación. Al *vómito* lo precede la náusea y lo acompaña el arqueo. La *rumiación* es un comportamiento en el que se regurgita el alimento deglutido de forma reciente y luego vuelve a deglutirse de manera repetida, hasta por una hora. Si bien hay cierto vínculo entre la rumiación y el retraso mental, el comportamiento también se observa en individuos sin alteraciones, quienes en ocasiones incluso lo encuentran agradable.

El *dolor torácico* es un síntoma esofágico frecuente con características similares al de origen cardiaco, lo cual en ocasiones dificulta su diferenciación. El dolor esofágico suele experimentarse como una sensación de tipo opresivo en la región central del tórax, que se irradia hacia la parte media de la espalda, las extremidades superiores o la mandíbula. La similitud con el dolor de origen cardiaco es posible puesto que los dos órganos comparten un plexo nervioso y las terminales nerviosas de la pared esofágica no discriminan bien entre los estímulos. La distensión o incluso la estimulación química del esófago (p. ej., con ácido) se percibe en muchas ocasiones como dolor torácico. El reflujo gastroesofágico es la causa más frecuente de dolor torácico de origen esofágico.

La *disfagia* esofágica **(cap. 53)** se describe con frecuencia como una sensación de que los alimentos "se adhieren" o incluso se alojan en el tórax. Es indispensable diferenciar la disfagia específica a los alimentos sólidos de la disfagia a líquidos y a sólidos, la disfagia episódica de la constante y la disfagia progresiva de la estática. Si la disfagia ocurre tanto con líquidos como con alimentos sólidos, sugiere la existencia de un trastorno de la motilidad, como acalasia. Por el contrario, la disfagia que sólo se presenta con los alimentos sólidos indica una estenosis, un anillo o un tumor. Debe resaltarse que la percepción de un paciente en cuanto a la ubicación del alimento en el esófago es bastante imprecisa. Alrededor de 30% de las obstrucciones en el esófago distal se refiere como disfagia cervical. En estos casos, la ausencia de los síntomas concomitantes que suelen acompañar a la disfagia bucofaríngea, como aspiración, regurgitación nasofaríngea, tos, sialorrea o afectación neuromuscular evidente, debe sugerir una causa esofágica.

La *odinofagia* es el dolor que puede generarse o exacerbarse con la deglución. Aunque por lo general se considera distinta de la disfagia, la odinofagia a menudo se acompaña de disfagia. La odinofagia es más habitual en la esofagitis por píldoras o infecciosa que en la esofagitis por reflujo y debe obligar a buscar estas entidades patológicas. Cuando la odinofagia ocurre en la GERD, es probable que se relacione con una úlcera esofágica o una erosión profunda.

La *sensación de distensión*, que también se denomina "sensación del globo" o "*globus hystericus*", corresponde a la percepción de una protuberancia o de una impresión de plenitud en la garganta, la cual se percibe de manera independiente a la deglución. Aunque estos pacientes con frecuencia son referidos para valoración de disfagia, la sensación de distensión se alivia en muchas ocasiones con el acto de deglutir. Como lo implica su otro nombre (*globus hystericus*), la sensación de distensión ocurre con frecuencia en casos de ansiedad o en los trastornos obsesivos-compulsivos. La experiencia clínica enseña que con frecuencia este dato puede atribuirse a la GERD.

La *acidez gástrica* es una salivación excesiva que se debe a un reflejo vagal que desencadena la acidificación de la mucosa esofágica. No se trata de un síntoma común. Los individuos afectados describen una sensación desagradable de llenado rápido de la boca con un líquido acuoso salado, muchas veces a la par de la pirosis.

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

ENDOSCOPIA

La endoscopia, que también se conoce como esofagogastroduodenoscopia (EGD), constituye la mejor prueba para valorar el tubo digestivo proximal. Los instrumentos modernos permiten obtener imágenes en color de gran calidad de la luz esofágica, gástrica y duodenal. Los endoscopios también cuentan con un tubo para instrumentación por el cual se introducen pinzas para obtener biopsias, catéteres para inyectar sustancias terapéuticas, dilatadores con globo o instrumentos hemostáticos. Las ventajas fundamentales de la endoscopia respecto de la radiografía con bario son: 1) más sensibilidad para la detección de lesiones de la mucosa; 2) sensibilidad mucho mayor para detectar anomalías que se identifican sobre todo por una coloración anómala, como la metaplasia de Barrett o lesiones vasculares; 3) capacidad para obtener muestras de biopsia para la realización de análisis histológicos de las anomalías sospechosas, y 4) posibilidad de dilatar las estenosis durante la exploración. La desventaja principal de la endoscopia es el costo y la utilización de sedantes o anestésicos.

ESTUDIO RADIOGRÁFICO

La radiografía con contraste del esófago, el estómago y el duodeno puede revelar reflujo del medio de contraste, hernia hiatal, granulaciones de la mucosa, erosiones, ulceraciones y estenosis. La sensibilidad de la radiografía en comparación con la de la endoscopia para la detección de esofagitis varía, según informes, de entre 22 y 95%, y en la esofagitis de mayor gravedad (p. ej., con ulceración o estenosis) las tasas de detección son más altas. Por el contrario, la sensibilidad de la radiografía con bario para encontrar estenosis esofágicas supera la de la endoscopia, en especial cuando el estudio se realiza junto con la deglución de pan empapado con bario o una tableta de bario de 13 mm. Los estudios con bario también aportan una valoración de la función y la morfología del esófago, que quizá la endoscopia no permita. Algunas enfermedades en las que las imágenes radiográficas son complemento de la valoración endoscópica son la fístula traqueoesofágica, las alteraciones posquirúrgicas de la anatomía y la compresión esofágica extrínseca. La patología hipofaríngea y los trastornos del músculo cricofaríngeo pueden apreciarse mejor en el estudio radiográfico que en la endoscopia, en particular si se acompaña de un registro fluoroscópico con video de secuencia rápida. La desventaja principal de la radiografía con bario es que rara vez elimina la necesidad de una endoscopia. Un estudio de este tipo, ya sea positivo o negativo, suele ir seguido de una valoración endoscópica para obtener biopsias, instituir tratamiento o aclarar los datos en el caso de una exploración positiva o para brindar mayor certidumbre cuando los resultados son negativos.

ECOGRAFÍA ENDOSCÓPICA

Los instrumentos para la ecografía endoscópica (EUS, *endoscopic ultrasound*) combinan un endoscopio con un transductor de ecografía, que generan una imagen transmural del tejido que circunda la punta del endoscopio. La ventaja primordial de la EUS respecto de otras técnicas de imágenes radiográficas es que la resolución es mucho mayor por la proximidad del transductor de ecografía al área que se explora. Los instrumentos disponibles pueden obtener imágenes radiales (360 grados, corte transversal) o una imagen lineal curveada que permite guiar la aspiración con aguja fina de las estructuras que se observan, como ganglios linfáticos o tumores. Las aplicaciones esofágicas principales de la EUS son la estadificación del cáncer esofágico, la valoración de la displasia del esófago de Barrett y el estudio de los tumores submucosos.

MANOMETRÍA ESOFÁGICA

La manometría esofágica o prueba de motilidad consiste en la colocación de un catéter sensor de presión dentro del esófago para luego observar la contractilidad tras la realización de degluciones de prueba. Los esfínteres esofágicos superior e inferior se observan como regiones de alta presión que se relajan durante la deglución, en tanto que el esófago interesfintérico muestra contracciones peristálticas. La manometría sirve para diagnosticar trastornos de la motilidad (acalasia, espasmo esofágico difuso) y valorar la integridad peristáltica antes de la intervención quirúrgica de la enfermedad por reflujo. Con los adelantos tecnológicos mejoró la manometría esofágica y se convirtió en una topografía de alta resolución de la presión esofágica **(fig. 347-1)**. La manometría también puede combinarse con vigilancia intraluminal de impedancia. Los registros de impedancia utilizan un catéter con electrodos pareados. Los contenidos luminales del esófago que entran en contacto con los electrodos disminuyen (líquido) o aumentan (aire) la señal de impedancia, lo cual permite detectar el tránsito anterógrado o retrógrado del bolo esofágico.

ESTUDIOS PARA EL REFLUJO

Es frecuente que la GERD se diagnostique en ausencia de esofagitis endoscópica, que normalmente definiría a la enfermedad. Esto ocurre cuando se ha administrado un tratamiento parcial del padecimiento, cuando hay una susceptibilidad anómala de la mucosa esofágica o cuando se carece de explicación evidente. En esta situación, las pruebas para el reflujo pueden demostrar la exposición esofágica excesiva al jugo gástrico que refluye y ello constituye la anomalía fisiológica de la GERD. Esto puede lograrse con un registro extrahospitalario de 24 a 48 h del pH esofágico, ya sea median-

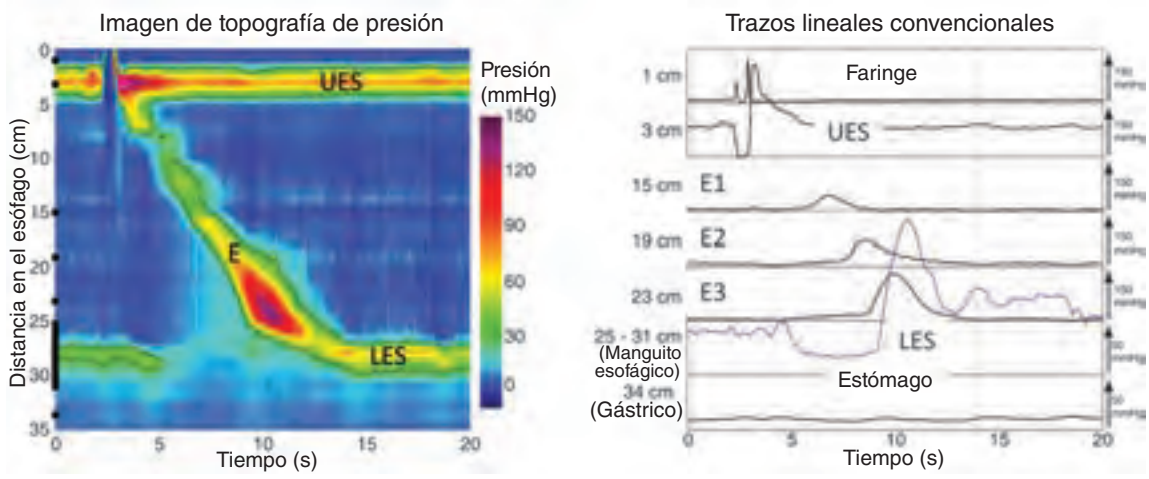


FIGURA 347-1. Topografía de alta resolución de la presión esofágica (*derecha*) y manometría convencional (*izquierda*) de una deglución normal. LES, esfínter esofágico inferior; E, cuerpo del esófago; UES, esfínter esofágico superior.

te el uso de un transmisor inalámbrico susceptible al pH que se ancla a la mucosa esofágica o con un electrodo alámbrico que se introduce por vía transnasal, cuya punta se ubica en el esófago distal. Con cualquiera de los dos métodos, el resultado se expresa como porcentaje del día en que el pH es <4 (lo cual revela reflujo ácido reciente) y los valores >5% corresponden a GERD. Las pruebas para el reflujo resultan útiles cuando hay síntomas atípicos o es imposible explicar una falta de respuesta al tratamiento. La vigilancia intraluminal de la impedancia puede agregarse a la del pH para detectar episodios de reflujo, sin importar si son o no ácidos, lo que tiene el potencial de incrementar la sensibilidad del estudio.

TRASTORNOS ESTRUCTURALES

HERNIA HIATAL

Se trata de una hernia de vísceras, con más frecuencia la cavidad gástrica, hacia el mediastino, a través del hiato esofágico del diafragma. Se distinguen cuatro tipos de hernia hiatal y el tipo I o hernia hiatal deslizante constituye por lo menos 95% de todos los casos. Una hernia hiatal deslizante es aquélla en la cual la unión gastroesofágica y el cardias gástrico se deslizan en dirección cefálica a consecuencia del debilitamiento del ligamento frenoesofágico, que une la unión gastroesofágica al diafragma, en el nivel del hiato. La incidencia de las hernias deslizantes aumenta con la edad. Como su nombre lo indica, las hernias deslizantes se agrandan ante el incremento de la presión intraabdominal, la deglución y la respiración. En términos conceptuales, son consecuencia del desgaste: el aumento de la presión intraabdominal por obesidad central, embarazo, etc., así como factores hereditarios que predisponen a la anomalía. Lo más importante de las hernias deslizantes es la propensión de los individuos afectados a presentar GERD.

Las hernias hiatales de los tipos II, III y IV son subtipos de hernias paraesofágicas en las cuales la hernia hacia el mediastino incluye alguna estructura visceral distinta del cardias gástrico. En las hernias paraesofágicas de los tipos II y III, el fondo gástrico también se hernia y la diferencia consiste en que en la tipo II, la unión gastroesofágica permanece fija en el hiato, en tanto la tipo III es una hernia mixta, deslizante y paraesofágica. En las hernias hiatales del tipo IV, pasan vísceras distintas del estómago al interior del mediastino, con más frecuencia el colon. En las hernias paraesofágicas de los tipos II y III, la cavidad gástrica se invierte al tiempo que se hernia y las hernias paraesofágicas grandes pueden ocasionar la inversión completa de dicha cavidad, el vólvulo gástrico e incluso la estrangulación de la víscera. Debido a este riesgo, es frecuente que se recomiende la reparación quirúrgica en las hernias paraesofágicas grandes.

ANILLOS Y MEMBRANAS

Un anillo mucoso en el esófago inferior, que también se denomina *anillo B*, es un estrechamiento membranoso delgado que se ubica en la unión planocilíndrica de la mucosa (fig. 347-2). Se desconoce su origen, pero los anillos B pueden demostrarse en alrededor de 10 a 15% de las personas y suelen ser asintomáticos. Cuando el diámetro de la luz es <13 mm, los anillos distales suelen relacionarse con disfagia episódica a alimentos sólidos y se denominan *anillos de Schatzki*. En general, los pacientes son >40 años de edad, lo cual coincide más con una causa adquirida y no congénita. El anillo de Schatzki es uno de los orígenes más frecuentes de retención intermitente de alimentos, misma que también se conoce como "síndrome del asadero", porque la carne es una causa típica. Los anillos sintomáticos se tratan con facilidad mediante dilatación.

Las constricciones similares a membranas en la región superior del esófago pueden ser de origen congénito o inflamatorio. Es posible demostrar la existencia de membranas esofágicas cervicales asintomáticas en cerca de 10% de las personas y de forma característica se originan a lo largo de la pared anterior del esófago. Cuando son de tipo circunferencial, pueden producir disfagia intermitente a sólidos, de manera similar a lo que ocurre con los anillos de Schatzki y se controlan de modo semejante, mediante dilatación. La combinación de membranas esofágicas proximales sintomáticas y anemia ferropénica en las mujeres de mediana edad constituye el síndrome de Plummer-Vinson.

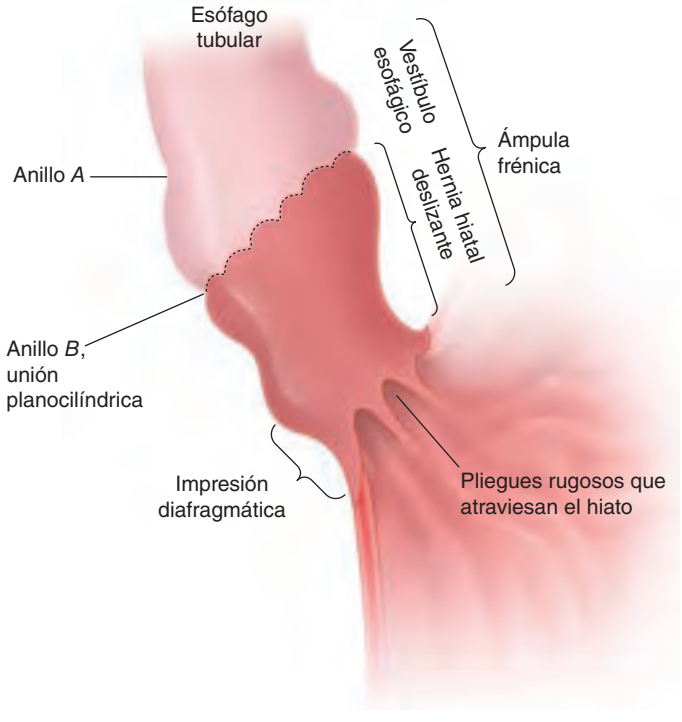
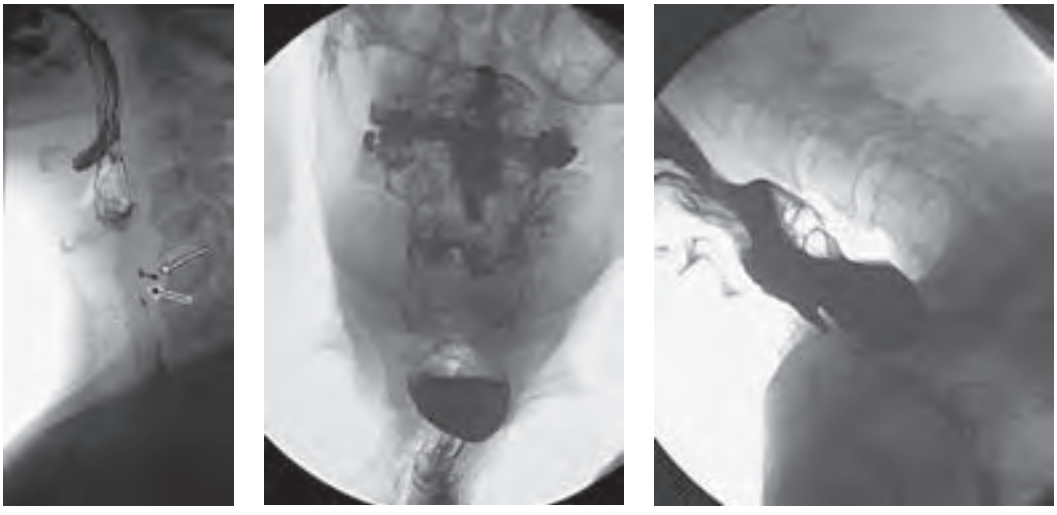


FIGURA 347-2. Anatomía radiográfica de la unión gastroesofágica.



A B C

FIGURA 347-3. Ejemplos de un divertículo de Zenker pequeño (*A*) y grande (*B, C*), que deriva del triángulo de Killian en la región distal de la hipofaringe. Los divertículos más pequeños sólo se hacen evidentes durante la deglución, en tanto los mayores retienen los alimentos y los líquidos.

DIVERTÍCULOS

Los divertículos esofágicos se catalogan de acuerdo con su ubicación y los más comunes son los epifrénicos, los hipofaríngeos (de Zenker) y los medioesofágicos. Los divertículos epifrénicos y de Zenker son divertículos falsos que consisten en la hernia de la mucosa y la submucosa a través de la capa muscular del esófago. Estas lesiones se deben al incremento de la presión intraluminal por una obstrucción distal. En el caso de los divertículos de Zenker, la obstrucción corresponde a una estenosis producida por el músculo cricofaríngeo (esfínter esofágico superior) y la hernia hipofaríngea ocurre las más de las veces en el área natural de resistencia baja que se conoce como *triángulo de Killian* **(fig. 347-3)**. Los divertículos de Zenker pequeños suelen ser asintomáticos, pero cuando aumentan tanto de tamaño que retienen alimentos y saliva pueden vincularse con disfagia, halitosis y aspiración. Su tratamiento consiste en diverticulectomía quirúrgica y miotomía cricofaríngea o en un proceso de marsupialización en el cual se utiliza una engrapadora endoscópica para seccionar el cricofaríngeo.

Los divertículos epifrénicos suelen relacionarse con la acalasia o alguna estenosis esofágica distal. Los divertículos medioesofágicos pueden producirse por tracción procedente de algún punto de inflamación adyacente (de manera característica, tuberculosis), en cuyo caso constituyen divertículos verdaderos que afectan todas las capas de la pared esofágica, o por la pulsión que se vincula con los trastornos motores del esófago. Los divertículos medioesofágicos y epifrénicos suelen ser asintomáticos hasta que crecen tanto que retienen alimentos y originan disfagia y regurgitación. Los síntomas que pueden atribuirse a los divertículos tienden a guardar una relación más cercana con el trastorno esofágico subyacente que con el tamaño de las lesiones. Los divertículos grandes pueden extirparse por vía quirúrgica, en general junto con una miotomía si la causa subyacente es la acalasia. La diverticulosis esofágica intramural difusa es una entidad patológica inusual que surge por la dilatación de los conductos secretores de las glándulas esofágicas de la submucosa **(fig. 347-4)**. La candidosis esofágica y las estenosis esofágicas proximales con frecuencia coexisten con este trastorno.

FIGURA 347-4. Pseudodiverticulosis esofágica intramural relacionada con obstrucción crónica. Las invaginaciones del contraste hacia el interior de la pared esofágica delinean las glándulas esofágicas profundas.

TUMORES

El cáncer esofágico ocurre en cerca de 4.5:100 000 personas en Estados Unidos, con una tasa de mortalidad tan sólo un poco <4.4:100 000. Es casi 10 veces menos común que el cáncer colorrectal, pero causa la muerte a cerca de 25% más de pacientes. Estas estadísticas destacan tanto la rareza como la letalidad del cáncer esofágico. Una tendencia notable es el cambio del tipo de cáncer esofágico dominante epidermoide al adenocarcinoma, el cual tiene una importante relación con la enfermedad por reflujo y la metaplasia de Barrett. Otras diferencias entre los tipos celulares son la predilección del adenocarcinoma por el esófago distal en varones de raza blanca y la ubicación esofágica más proximal del carcinoma epidermoide en varones de raza negra, con factores de riesgo adicionales, como tabaquismo, consumo de alcohol, lesión cáustica e infección por el virus del papiloma humano **(cap. 109)**.

La presentación clásica del cáncer esofágico es la disfagia progresiva con alimentos sólidos y la pérdida de peso. Entre los síntomas relacionados están la odinofagia, la deficiencia de hierro y, en los tumores del tercio medio del esófago, la disfonía consecutiva a la lesión del nervio laríngeo recurrente. Por lo general, se trata de datos de enfermedad invasora local o incluso metastásica, que se manifiesta por fístulas traqueoesofágicas y parálisis de las cuerdas vocales. Aun cuando se detecta como una lesión pequeña, el cáncer esofágico tiene una sobrevida baja porque la abundancia de vasos linfáticos esofágicos permite la metástasis hacia los ganglios linfáticos regionales.

Los tumores esofágicos benignos son infrecuentes y suelen descubrirse de forma incidental. En orden decreciente de frecuencia de presentación, los tipos celulares corresponden a leiomiomas, pólipos fibrovasculares, papilomas escamosos, tumores de células granulosas, lipomas, neurofibromas y pólipos fibroides inflamatorios. Suelen volverse sintomáticos sólo una vez que se relacionan con disfagia y ameritan la extirpación sólo bajo las mismas circunstancias.

ANOMALÍAS CONGÉNITAS

La anomalía esofágica congénita más común es la atresia esofágica, que afecta a alrededor de uno por cada 5 000 nacidos vivos. La atresia puede presentarse ante distintas transformaciones, cuyo denominador común es que durante el desarrollo no se logra la fusión entre el esófago proximal y el distal, y se vincula con una fístula traqueoesofágica, de modo más frecuente con exclusión del segmento distal. También puede observarse una configuración de tipo H, en la cual sí hubo fusión del esófago pero persiste una fístula traqueoesofágica. La atresia esofágica suele reconocerse y corregirse por medios quirúrgicos durante los primeros días de vida. Sus complicaciones posteriores en la vida son la disfagia por estenosis de la anastomosis o la ausencia de peristalsis y reflujo, que puede ser grave. Las anomalías menos frecuentes del desarrollo son la estenosis esofágica congénita, las membranas y las duplicaciones.

La disfagia también puede ser consecuencia de anomalías congénitas que provocan una compresión extrínseca del esófago. En la disfagia lusoria, el esófago se encuentra comprimido por una arteria subclavia derecha aberrante que se desprende de la aorta descendente y pasa por detrás del esófago. También puede haber anillos vasculares que circunden y constriñan al esófago.

La mucosa gástrica heterotópica, que también se conoce como parche esofágico en islote, corresponde a un foco de epitelio de tipo gástrico que se ubica en el esófago cervical proximal; su prevalencia estimada es de 4.5%. Se piensa que el parche en islote se genera por una sustitución incompleta del epitelio estratificado del embrión por epitelio plano. La mayor parte de los parches se mantiene asintomática, pero puede producir ácido porque en su mayoría contiene epitelio gástrico de tipo fúndico, con células parietales.

TRASTORNOS DE LA MOTILIDAD ESOFÁGICA

Los trastornos de la motilidad esofágica son afectaciones que pueden atribuirse a la disfunción neuromuscular del esófago, la cual con frecuencia se vincula con disfagia, dolor torácico o pirosis. Las entidades patológicas principales son acalasia, espasmo esofágico difuso (DES, *difusse esophageal spasm*) y GERD. Los trastornos de la motilidad también pueden deberse a alteraciones patológicas más amplias, como pseudoacalasia, enfermedad de Chagas y escleroderma. En este análisis no se incluyen las enfermedades que afectan la faringe y el esófago proximal, cuya disfunción casi siempre forma parte de un proceso patológico neuromuscular más generalizado.

ACALASIA

Es una enfermedad inusual generada por la pérdida de las células ganglionares del plexo mientérico esofágico, con incidencia poblacional aproximada de 1:100 000 y que suele presentarse entre los 25 y los 60 años de edad. En la enfermedad de larga evolución, se observa aganglionosis. El padecimiento afecta tanto a las neuronas ganglionares excitadoras (colinérgicas), como a las neuronas ganglionares inhibidoras (óxido nítrico). En términos funcionales, las neuronas inhibidoras median la relajación del esfínter esofágico inferior (LES, *lower esophageal sphincter*) para la deglución, así como la propagación secuencial de la peristalsis. Su ausencia conduce a una relajación anómala del LES para la deglución, así como falta de peristalsis. Cada vez hay más datos que indican que la causa definitiva de la degeneración de las células ganglionares en la acalasia es un proceso autoinmunitario que puede atribuirse a una infección latente por el virus del herpes simple tipo 1, combinada con predisposición genética.

La acalasia de larga evolución se caracteriza por una dilatación progresiva y una deformidad sigmoidea del esófago, con hipertrofia del LES. Sus manifestaciones clínicas pueden incluir disfagia, regurgitación, dolor torácico y pérdida de peso. La mayor parte de los individuos refiere disfagia tanto a sólidos como a líquidos. La regurgitación se presenta cuando se retienen alimentos, líquidos y secreciones en el esófago dilatado. Los pacientes con acalasia avanzada se encuentran en mayor riesgo de generar bronquitis, neumonía o absceso pulmonar por la regurgitación y la aspiración crónicas. El dolor torácico es frecuente en una fase temprana de la evolución de la acalasia y se piensa que resulta del espasmo esofágico. Los enfermos describen un dolor retroesternal constrictivo, semejante a la opresión, que en ocasiones se irradia hacia el cuello, las extremidades superiores, la mandíbula y la espalda. De manera paradójica algunas personas refieren pirosis, que puede ser un equivalente al dolor torácico. El tratamiento de la acalasia alivia menos el dolor torácico que la disfagia o la regurgitación.

El diagnóstico diferencial de la acalasia incluye DES, enfermedad de Chagas y pseudoacalasia. La enfermedad de Chagas es endémica en las regiones centrales de Brasil, Venezuela y el norte de Argentina y se transmite por la mordedura de una chinche (besucona), la cual transmite al protozoario *Trypanosoma cruzi*. La fase crónica de la enfermedad surge años después de la infección y es consecuencia de la destrucción de las células ganglionares autónomas en todo el organismo, lo cual abarca las del corazón, el intestino, las vías urinarias y las vías respiratorias. La infiltración tumoral, que se observa con más frecuencia con el carcinoma del fondo gástrico o el esófago distal, puede simular a la acalasia idiopática. Esta "pseudoacalasia" resultante origina hasta 5% de los casos sospechosos y es más probable en pacientes ancianos, con síntomas de inicio súbito (<1 año) y pérdida de peso. Por eso la endoscopia deba formar parte de la valoración de la acalasia. Cuando la sospecha clínica de pseudoacalasia es importante, quizá sean valiosos los estudios de CT o la ecografía endoscópica. En raras ocasiones, la pseudoacalasia se debe a un síndrome paraneoplásico en el cual hay anticuerpos antineuronales circulantes.

La acalasia se diagnostica con un estudio radiográfico con trago de bario, una manometría esofágica o ambos; la endoscopia desempeña una función más bien menor, excepto por la exclusión de la pseudoacalasia. El estudio de deglución de bario muestra un esófago dilatado con vaciamiento deficiente, un nivel hidroaéreo y un estrechamiento progresivo al nivel del LES que confiere al contraste una distribución en pico **(fig. 347-5)**. En ocasiones, es posible observar un divertículo epifrénico. En la acalasia de larga evolución, el esófago puede adquirir una configuración sigmoidea. Los criterios diagnósticos de la acalasia en la manometría esofágica son la relajación inadecuada del LES y la ausencia de peristalsis. La manometría de alta resolución ha permitido algunos avances en este diagnóstico; pueden diferenciarse tres subtipos de acalasia con base en el patrón de presurización del esófago carente de peristalsis **(fig. 347-6)**. Puesto que la manometría identifica la enfermedad temprana, antes de que ocurra la dilatación esofágica y la retención de alimentos, constituye la prueba diagnóstica más sensible.

No se cuenta con estrategia conocida alguna para prevenir o revertir la acalasia. El tratamiento se orienta a reducir la presión del LES, de tal manera que la gravedad y la presurización esofágica faciliten el vaciamiento del esófago. Es raro que se recupere la peristalsis, si es que se restituye. Sin embargo, en muchos casos es posible demostrar después de un tratamiento efectivo, vestigios de peristalsis enmascarados por presurización y dilatación esofágicas antes del tratamiento. La presión del LES se reduce con tratamiento farmacológico, dilatación neumática con balón o miotomía quirúrgica. No hay estudios clínicos grandes con grupo testigo sobre las alternativas terapéuticas y la estrategia terapéutica óptima es motivo de debate. Los tratamientos farmacológicos son poco eficaces, pero muchas veces sirven para ganar tiempo. Se administran nitratos o antagonistas de los conductos del calcio antes de los alimentos y se recomienda precaución por sus efectos sobre la presión arterial. La inyección de toxina botulínica dentro del LES por vía endoscópica inhibe la liberación de acetilcolina de las terminales nerviosas y mejora la disfagia en cerca de 66% de los casos durante por lo menos seis meses. El sildenafilo u otros inhibidores de la fosfodiesterasa disminuyen de manera eficaz la presión del LES, pero algunas cuestiones prácticas limitan su aplicación clínica en la acalasia.

Las únicas medidas terapéuticas con resultados duraderos para la acalasia son la dilatación neumática y la miotomía de Heller. La dilatación neumática, para la cual se informa una eficacia que varía entre 32 y 98%, es una técnica endoscópica que consiste en colocar un dilatador de globo cilíndrico indeformable a lo largo del LES, que se insufla hasta alcanzar un diámetro de entre 3 y 4 cm. La complicación principal es la perforación, cuya incidencia se informa entre 0.5 a 5%. El procedimiento quirúrgico más habitual para la acalasia es la miotomía de Heller por vía laparoscópica, que suele llevarse a cabo junto con algún procedimiento antirreflujo (funduplicatura parcial); se refieren resultados buenos a excelentes en 62 a 100% de los casos. En un estudio clínico con asignación al azar y grupo testigo europeo se demostró una tasa de respuesta equivalente de cerca del 90% tanto para la dilatación neumática como para la miotomía laparoscó-

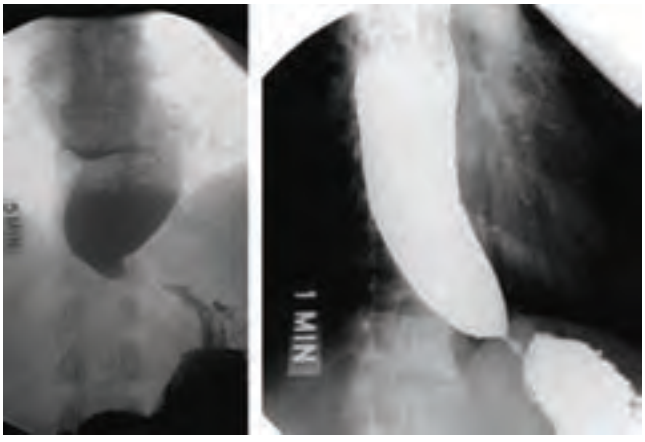


FIGURA 347-5. Acalasia con dilatación esofágica, reducción del calibre en la unión gastroesofágica y un nivel hidroaéreo en el esófago. El ejemplo de la ***izquierda*** muestra la deformidad sigmoidea en un caso muy avanzado.

pica de Heller durante un seguimiento a dos años. En ocasiones, los pacientes con enfermedad avanzada no responden a la dilatación neumática ni a la miotomía de Heller. En estos casos resistentes, una resección esofágica con elevación gástrica o la transposición de un segmento del colon transverso quizá constituyan la única opción a la alimentación mediante gastrostomía.

Se introdujo una estrategia endoscópica para la miotomía de LES conocida como miotomía esofágica transoral. En esta técnica se crea un túnel dentro de la pared esofágica a través del cual se seccionan el músculo circular del LES y el tercio distal del esófago por medio de electrocauterio. Los estudios a corto plazo de su eficacia han sido favorables. Algunas de sus ventajas potenciales respecto de la vía laparoscópica convencional son que se evitan las lesiones quirúrgicas del hiato diafragmático y la recuperación es más rápida.

En la acalasia sin tratamiento o con medidas terapéuticas inadecuadas, la dilatación esofágica predispone a la esofagitis por estasis. La esofagitis por estasis prolongada es la explicación más factible del vínculo que hay entre la acalasia y el cáncer epidermoide esofágico. Los tumores surgen años después de aparecida la acalasia, por lo general cuando hay un esófago muy dilatado y el riesgo general de cáncer epidermoide se incrementa 17 veces en comparación con los testigos.

ESPASMO ESOFÁGICO DIFUSO (DES)

El DES se manifiesta por episodios de disfagia y dolor torácico que pueden atribuirse a contracciones esofágicas anómalas acompañadas de una relajación normal del LES durante la deglución. Aparte de esto, hay poco consenso. La fisiopatología y la evolución natural del DES se encuentran mal definidas. En términos radiográficos, el DES se caracteriza por contracciones terciarias o un "esófago en sacacorchos" (fig. 347-7), pero en muchos casos estas alteraciones corresponden de hecho a la acalasia. En términos manométricos, se proponen diferentes características definitorias, entre las cuales se encuentran la actividad desorganizada ("espástica") del esófago distal, las contracciones espontáneas y repetidas o las contracciones de gran amplitud o prolongadas. El consenso actual, derivado de estudios con manometría de alta resolución, es definir la presencia de contracciones en el tercio distal del esófago con una latencia corta en relación con el intervalo de la contracción faríngea, disfunción que indica déficit de las neuronas del plexo mientérico inhibidor. Cuando se define de esta manera limitada (fig. 347-8), el DES es en realidad mucho menos frecuente que la acalasia.

El dolor torácico esofágico se asemeja mucho a la angina de pecho. Las características que sugieren el origen esofágico son la aparición de dolor no vinculado con el ejercicio, prolongado, que interrumpe el sueño, relacionado con la alimentación y que se alivia con antiácidos, a la vez que se acompaña de pirosis, disfagia o regurgitación. Sin embargo, todas estas características coinciden con el dolor cardiaco, que aún debe constituir el primer diagnóstico diferencial. Por otra parte, incluso dentro de las enfermedades esofágicas, tanto el dolor torácico como la disfagia también son característicos de la esofagitis péptica o infecciosa. Sólo una vez excluidas estas entidades patológicas más frecuentes mediante la valoración o el tratamiento debe buscarse un diagnóstico de DES.

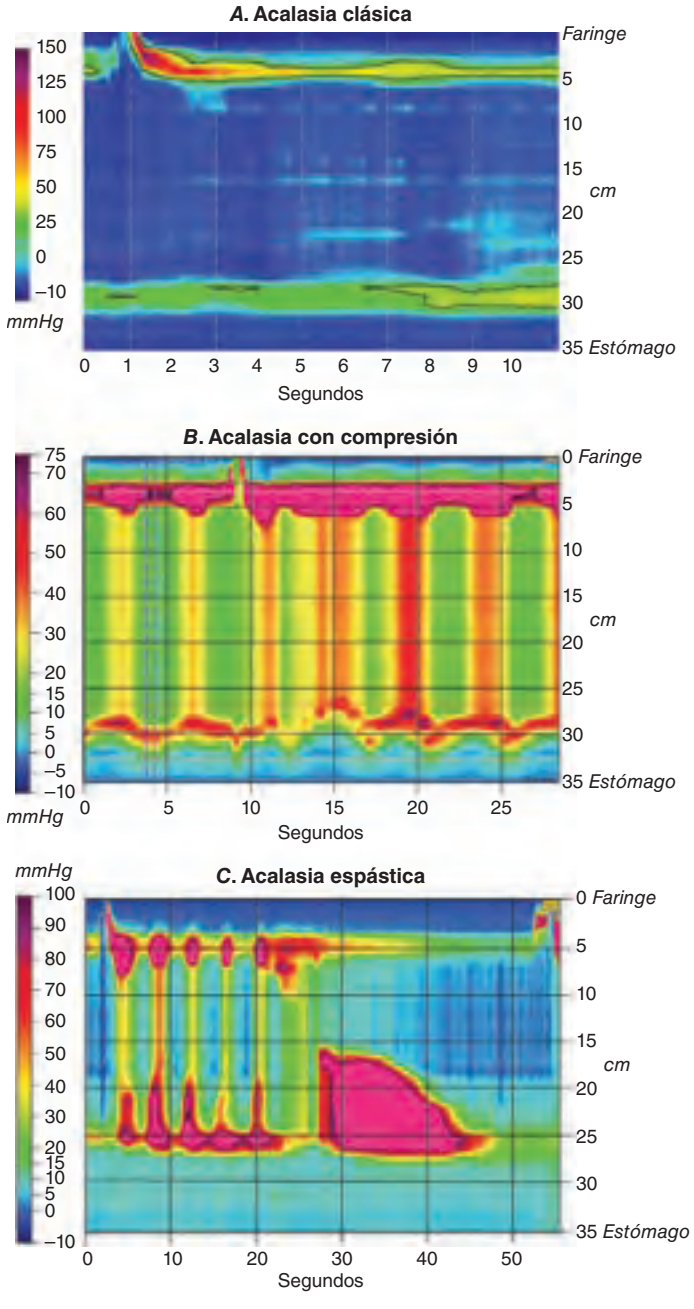


FIGURA 347-6. Tres subtipos de acalasia: clásica (*A*), con compresión esofágica (*B*) y acalasia espástica (*C*), que se identifican mediante topografía de presión. Todas se caracterizan por alteración de la relajación del esfínter esofágico inferior y ausencia de peristalsis. Sin embargo, en la acalasia clásica existe presurización mínima del cuerpo esofágico, en tanto en la acalasia con compresión esofágica se observa presurización sustancial de los líquidos y, en la acalasia espástica, se identifican contracciones esofágicas espásticas.

Si bien los criterios para definirlo son cambiantes, el DES se diagnostica mediante manometría. La endoscopia permite identificar otras lesiones estructurales e inflamatorias que pudieran inducir dolor torácico. En la radiografía, un "esófago en sacacorchos", un "esófago en cuentas de rosario", los pseudodivertículos o el rizamiento esofágico permiten identificar al DES, pero también se observan en la acalasia espástica. Dadas esta vaguedad para la definición de DES y la heterogeneidad de pacientes que se eligen para inclusión en estudios clínicos terapéuticos, no sorprende que los resultados de estos últimos sean decepcionantes. Sólo hay estudios clínicos pequeños sin grupo testigo que refieren respuesta a nitratos, antagonistas de los conductos del calcio, hidralazina, toxina botulínica y ansiolíticos. El único estudio clínico con grupo testigo que mostró eficacia se llevó a cabo con un ansiolítico. El tratamiento quirúrgico (miotomía extensa o incluso esofagectomía) debe valorarse sólo cuando se observa pérdida de peso importante o dolor insoportable. Estas indicaciones son en extremo inusuales.

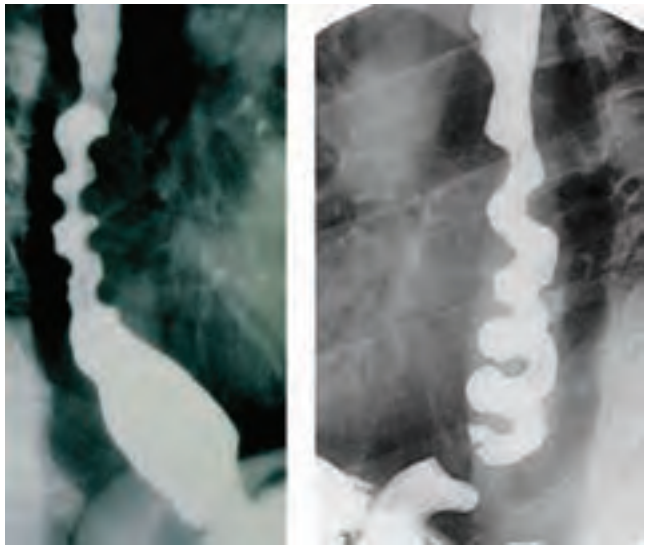


FIGURA 347-7. Espasmo esofágico difuso. El esófago característico "en sacacorchos" deriva de la contracción espástica del músculo circular en la pared esofágica; de manera más precisa, se trata de músculo con disposición helicoidal. Estos datos también son propios de la acalasia espástica.

DATOS MANOMÉTRICOS INESPECÍFICOS

Los estudios manométricos realizados para valorar el dolor torácico o la disfagia refieren con frecuencia anomalías menores (peristalsis hipertensa o hipotensa, hipertensión del LES), que son insuficientes para diagnosticar acalasia o DES. Estos datos tienen significado dudoso. El reflujo y los diagnósticos psiquiátricos, en particular la ansiedad y la depresión, son frecuentes entre estos individuos. En >50% de estas personas, se detecta un umbral de dolor visceral más bajo y síntomas de síndrome de colon irritable. Como consecuencia, el tratamiento de estos enfermos debe dirigirse ya sea contra el trastorno esofágico más frecuente (GERD) o afectaciones más generales, como depresión o neurosis de somatización, las cuales se identifican de manera concomitante.

ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO (GERD)

La concepción actual de GERD es que comprende una familia de padecimientos que tienen en común su origen en el reflujo gastroesofágico, el cual desencadena síntomas problemáticos o manifestaciones potenciales esofágicas y extraesofágicas. Se calcula que 15% de los adultos en Estados Unidos se encuentra afectado por GERD; no obstante, este cálculo se basa tan sólo en la pirosis crónica de notificación espontánea. En relación con el esófago, la variedad de lesiones comprende esofagitis, estenosis, esófago de Barrett y adenocarcinoma **(fig. 347-9)**. Causa inquietud particular la incidencia cada vez mayor del adenocarcinoma esofágico, una tendencia epidemiológica que surge en paralelo a la incidencia creciente de GERD. En 2013, se presentaron alrededor de 8 000 casos de adenocarcinoma esofágico en Estados Unidos (50% de todos los cánceres esofágicos); se calcula que la incidencia de esta enfermedad se incrementó entre dos y seis veces durante los últimos 20 años.

FISIOPATOLOGÍA

El subgrupo de pacientes con GERD mejor definido presenta esofagitis, si bien constituye una minoría en general. La esofagitis aparece cuando el ácido gástrico y la pepsina que refluyen originan necrosis de la mucosa esofágica y generan erosiones y úlceras. Debe señalarse que es normal cierto grado de reflujo gastroesofágico, el cual guarda relación fisiológica con el mecanismo del eructo (relajación transitoria del LES), pero la esofagitis proviene del reflujo excesivo, que muchas veces tiene que ver con que el jugo gástrico que refluye no se elimina bien. Limitar el reflujo al que es fisiológicamente normal depende de la integridad anatómica y fisiológica de la unión esofagogástrica, un esfínter complejo integrado tanto por el LES como por el diafragma crural circundante. Se reconocen tres mecanismos dominantes de incompetencia de la unión esofagogástrica: 1) relajaciones transitorias del LES (un reflejo vagovagal en el cual la relajación del LES se genera por la distensión gástrica); 2) hipotensión del LES, o 3) distorsión anatómica de la unión esofagogástrica, que puede incluir la hernia hiatal. Debe señalarse que el tercer factor, la rotura anatómica de la unión esofagogástrica, tiene tanto importancia en sí mismo como porque interactúa con los dos primeros mecanismos. Las relajaciones transitorias del LES constituyen la fuente de por lo menos 90% del reflujo en sujetos normales o en pacientes con GERD sin hernia hiatal, pero los pacientes con este último trastorno muestran mecanismos con características más heterogéneas. Los factores que tienden a exacerbar el reflujo sin importar el mecanismo son la obesidad abdominal, el embarazo, los estados de hipersecreción gástrica, el retraso del vaciamiento gástrico, la alteración de la peristalsis esofágica y la glotonería.

Después de que tiene lugar el reflujo ácido, la peristalsis retorna el líquido que refluye hacia la cavidad gástrica y la eliminación del ácido se completa mediante el amortiguamiento del ácido residual con el bicarbonato que contiene la saliva que se deglute. Como consecuencia, dos causas del retraso de la eliminación del ácido son la alteración de la peristalsis y la disminución de la salivación. El vaciamiento peristáltico anómalo puede atribuirse a una alteración de la peristalsis o al reflujo superpuesto que se relaciona con la hernia hiatal. Cuando hay reflujo superpuesto, el líquido que se retiene dentro de la hernia hiatal deslizante refluye de nuevo hacia el interior del esófago durante la relajación del LES por la deglución, fenómeno que no tiene lugar en condiciones normales.

El modelo fisiopatológico de la GERD implica que el jugo gástrico lesione el epitelio esofágico. Sin embargo, la hipersecreción de ácido gástrico no suele ser un factor dominante en la aparición de la esofagitis. Una excepción evidente corresponde al síndrome de Zollinger-Ellison, que se relaciona con esofagitis grave en cerca de 50% de los pacientes. Otra excepción se observa en la gastritis crónica por *Helicobacter pylori*, que puede contar con un efecto protector que deriva de la inducción de gastritis atrófica y la disminución concomitante de la acidez. Pepsina, bilis y enzimas pancreáticas mezcladas con las secreciones gástricas también pueden lesionar el epitelio esofágico, pero sus propiedades dañinas pueden aminorarse sin el ambiente ácido o depender de la acidez para su activación. Se justifica prestar atención a la bilis, porque persiste en el líquido que refluye, a pesar de los fármacos para eliminar el ácido. La bilis puede atravesar la membrana celular y causar lesión celular grave en un entorno ácido débil y también está implicada como cofactor en la patogenia de la metaplasia de Barrett y el adenocarcinoma. De ahí que la causticidad del reflujo gástrico no tiene que ver sólo con el ácido clorhídrico.

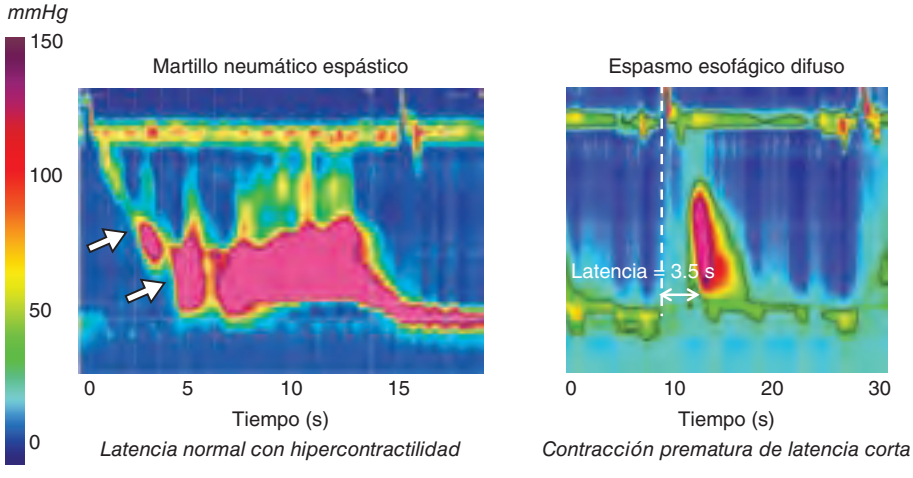


FIGURA 347-8. Topografía de la presión esofágica de las dos variantes principales del espasmo esofágico: martillo neumático espástico (*izquierda*) y espasmo esofágico difuso (*derecha*). El martillo neumático espástico se define por las contracciones en extremo vigorosas y repetitivas, con inicio normal de la peristalsis y latencia normal de la contracción. El espasmo esofágico difuso es similar, pero se define ante todo por una latencia corta (prematura) de la contracción.

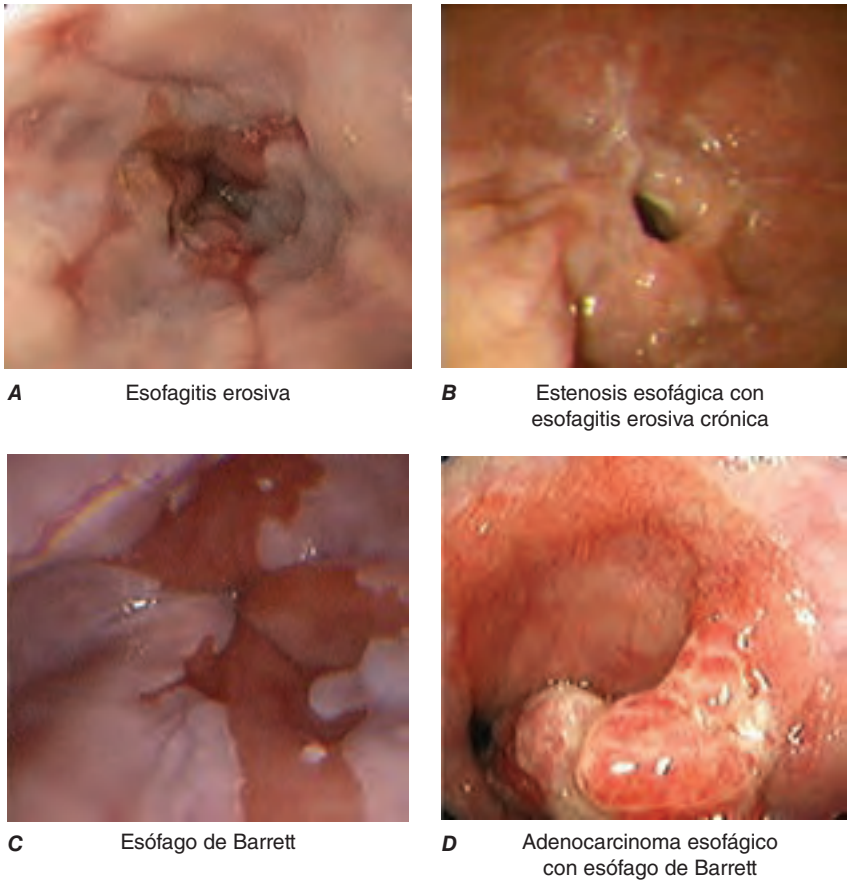


FIGURA 347-9. Aspecto endoscópico de (***A***) la esofagitis péptica, (***B***) una estenosis péptica, (***C***) la metaplasia de Barrett y (***D***) un adenocarcinoma que surge en un área del esófago de Barrett.

SÍNTOMAS

La pirosis y la regurgitación son síntomas típicos de la GERD. Un poco menos frecuentes son la disfagia y el dolor torácico. En cada caso, operan mecanismos potenciales múltiples en la génesis de los síntomas, que superan los conceptos básicos de erosión de la mucosa y activación de los nervios aferentes sensitivos. De manera específica, la hipersensibilidad y el dolor funcional se reconocen cada vez con más frecuencia como factores que generan confusión. No obstante, la estrategia clínica que predomina es la administración de tratamiento empírico con inhibidores del ácido y se reserva la valoración complementaria para quienes no responden. Algunas excepciones importantes son las personas con dolor torácico o disfagia persistente, síntomas que pueden revelar afectaciones más delicadas. En el caso del dolor torácico, debe descartarse de forma cuidadosa la cardiopatía. En el caso de disfagia persistente, el reflujo crónico puede conducir a estenosis péptica o adenocarcinoma, trastornos que se benefician con la detección temprana y la administración del tratamiento específico.

Los síndromes extraesofágicos que muestran una relación establecida con GERD son tos crónica, laringitis, asma y erosión de las piezas dentales. Se ha propuesto que muchas otras afectaciones, entre ellas faringitis, bronquitis crónica, fibrosis pulmonar, sinusitis crónica, arritmias, apnea del sueño y neumonía recurrente por aspiración, tienen una asociación con GERD. Sin embargo, en ambos casos es importante destacar la diferencia entre el término *asociación* y *relación causal*. En muchos casos es probable que los trastornos coexistan porque comparten mecanismos patógenos, más que por una relación causal estricta. Los mecanismos potenciales de las manifestaciones extraesofágicas de GERD son regurgitación con contacto directo entre el líquido que refluye y las estructuras supraesofágicas o aquellos mediados por un reflejo vagovagal, en el que el reflujo origina activación de los nervios aferentes esofágicos que desencadenan reflejos vagales eferentes, como broncoespasmo, tos o arritmias.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Por lo general, los síntomas de GERD son bastante característicos, pero aun así éstos necesitan diferenciarse de los de la esofagitis infecciosa, por píldoras o de tipo eosinofílico, enfermedad ulcerosa péptica, dispepsia, cólico biliar, coronariopatía y trastornos de la motilidad esofágica. Es indispensable descartar con oportunidad la coronariopatía por sus consecuencias letales. Los componentes restantes del diagnóstico diferencial pueden identificarse mediante endoscopia, serie gastrointestinal proximal o ecografía de conductos biliares, según resulte apropiado. Suelen identificarse con facilidad las causas de la esofagitis mediante endoscopia con biopsia de la mucosa, que resulta necesaria para identificar infección o valorar la inflamación eosinofílica. En cuanto al aspecto en la endoscopia, la esofagitis infecciosa es un proceso difuso y tiende a afectar el esófago proximal con frecuencia mucho mayor que la esofagitis por reflujo. Las ulceraciones que se observan en la esofagitis péptica suelen ser solitarias y distales, en tanto las ulceraciones infecciosas son puntiformes y difusas. La esofagitis eosinofílica de manera característica muestra anillos esofágicos múltiples, surcos lineales o exudado puntiforme blanco. Las ulceraciones esofágicas que derivan de la esofagitis por píldoras suelen ser únicas y profundas en sitios de estenosis luminal, en especial cerca de la carina, pero no afectan al esófago distal.

COMPLICACIONES

Las complicaciones de GERD tienen que ver con la esofagitis crónica (hemorragia y estenosis) y con la relación que hay entre la GERD y el adenocarcinoma esofágico. Sin embargo, tanto la esofagitis como las estenosis pépticas son cada vez menos frecuentes desde que se cuenta con los potentes fármacos antisecretores. Por el contrario, la consecuencia histológica más grave de GERD es la metaplasia de Barrett, con el riesgo concomitante de adenocarcinoma esofágico y la incidencia de estas lesiones ha aumentado, no disminuido, en este mismo tiempo. La metaplasia de Barrett, la cual se reconoce en la endoscopia por la presencia de lengüetas mucosas eritematosas que se extienden en sentido proximal desde la unión gastroesofágica (fig. 347-9) o en el estudio histopatológico por el dato de metaplasia del epitelio cilíndrico especializado, se vincula con incremento sustancial del riesgo de adenocarcinoma esofágico.

La metaplasia de Barrett puede evolucionar a adenocarcinoma a través de etapas intermedias de displasia leve o grave **(fig. 347-10)**. Como consecuencia de este riesgo, las áreas en que existe epitelio de Barrett y en especial cualquier región incluida con irregularidad de la mucosa deben someterse a biopsia de forma extensa. Se calcula que la tasa de aparición de cáncer es de 0.1 a 0.3% por año, aunque las imprecisiones en cuanto a definición y extensión de la metaplasia de Barrett necesarias para establecer el diagnóstico, contribuyen a la variabilidad y la inconsistencia de la valoración de este riesgo. El grupo que muestra el riesgo más alto lo conforman los varones obesos de raza blanca en el sexto decenio de la vida. Sin embargo, a pesar de que se practica con frecuencia, la utilidad de la detección endoscópica y los programas de vigilancia que pretenden controlar el riesgo del adenocarcinoma no se han establecido. También debe señalarse que no se cuenta con evidencia importante que confirme que el tratamiento antisecretor agudo o la intervención quirúrgica antirreflujo induzcan la regresión del esófago de Barrett o prevengan el adenocarcinoma.

Si bien el tratamiento del esófago de Barrett sigue siendo motivo de controversia, el dato de displasia en el epitelio de Barrett, en particular grave, obliga a la intervención adicional. Además de la tasa alta de progresión a adenocarcinoma, también hay una prevalencia alta de cáncer concomitante que no se reconoce en la displasia de alta malignidad. A pesar de esto, el tratamiento sigue siendo controvertido. Se han recomendado tanto esofagectomía, como vigilancia endoscópica intensiva y ablación de la mucosa. En la actualidad, la esofagectomía es el tratamiento ideal para la displasia de alta malignidad en personas sanas con riesgo quirúrgico mínimo. Sin embargo, la esofagectomía muestra una mortalidad que varía entre 3 y 10%, así como morbilidad importante. Esta situación, junto con la evidencia creciente de la eficacia del tratamiento endoscópico con instrumentos especiales para ablación mediante radiofrecuencia, conduce a muchos a elegir esta última opción como la estrategia de preferencia.

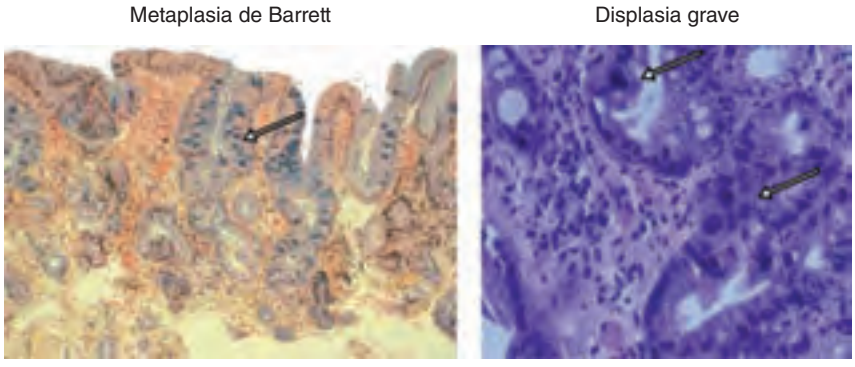


FIGURA 347-10. Estudio histopatológico de la metaplasia de Barrett y de una displasia grave del epitelio de Barrett. H&E, hematoxilina y eosina.

TRATAMIENTO ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO

Las modificaciones del estilo de vida se recomiendan de forma sistemática como medida terapéutica de GERD. En términos generales, pueden clasificarse en tres categorías: 1) evitar los alimentos que reducen la presión del esfínter esofágico inferior, lo cual les convierte en inductores de reflujo (es común que entre otros se incluyan alimentos grasosos, alcohol, menta, pimienta, comida que contenga jitomate [tomates rojos] y quizás el café y el té); 2) evitar los alimentos ácidos que son esencialmente irritantes, y 3) adoptar conductas que lleven al mínimo el reflujo y la pirosis. En general, hay evidencia mínima que respalde la eficacia de estas medidas. Sin embargo, la experiencia clínica indica que algunos subgrupos de pacientes se benefician con recomendaciones específicas que tengan en cuenta sus antecedentes y síntomas particulares. A un individuo con trastorno del sueño por pirosis nocturna quizá le convenga elevar la cabecera de la cama y no consumir alimentos antes de irse a acostar, pero estas recomendaciones resultan superfluas en el paciente que carece de síntomas nocturnos. La recomendación que puede aplicarse de modo más general es la reducción de peso. Si bien sus beneficios en cuanto al reflujo no pueden asegurarse, tanto la relación epidemiológica cercana entre el índice de masa corporal y la GERD, como las ventajas secundarias para la salud de la pérdida de peso son indiscutibles.

La estrategia farmacológica dominante para el tratamiento de la GERD es el uso de inhibidores de la secreción del ácido gástrico y existen datos abundantes que respaldan su eficacia. La disminución de la acidez del jugo gástrico por medios farmacológicos no impide el reflujo, pero mejora los síntomas y permite que la esofagitis sane. La utilidad de los fármacos es paralela a su potencia antisecretora. Los inhibidores de la bomba de protones (PPI, *proton pump inhibitors*) son más eficaces que los antagonistas de los receptores de histamina tipo 2 (H_2RA, *histamine$_2$ receptor antagonists*), en tanto ambos son mejores comparados con el placebo. No hay diferencias importantes entre los PPI y sólo se logra una ganancia moderada si se incrementa su dosis.

Resulta paradójico que la frecuencia y la intensidad con que se percibe la pirosis guarda poca relación con la presencia o la gravedad de la esofagitis. Cuando los tratamientos de la GERD se valoran en función de la curación de la pirosis, tanto la eficacia como las diferencias entre los fármacos se encuentran menos definidas respecto de lo que ocurre con la desaparición objetiva de la esofagitis. Si bien la jerarquía en cuanto a eficacia persiste, las tasas de eficacia que se observan son más bajas y varían mucho, lo cual quizá refleje la heterogeneidad entre pacientes.

Los síntomas de reflujo tienden a ser crónicos, sin importar la existencia de esofagitis. De esta manera, una estrategia de tratamiento común consiste en PPI o H_2RA por tiempo indefinido y según se necesite para el control de síntomas. Los efectos secundarios de las medidas terapéuticas con PPI suelen ser mínimos. Con el tratamiento pueden afectarse la absorción de vitamina B_{12} y hierro, así como incrementarse la susceptibilidad a las infecciones entéricas, en particular la colitis por *Clostridium difficile*. Los estudios de población también indican un riesgo un poco mayor de fracturas óseas con la administración crónica de PPI, lo que sugiere una deficiencia en la absorción de calcio, pero los estudios prospectivos no han corroborado esto. Sin embargo, al igual que con cualquier fármaco, la dosis de PPI se reduce al mínimo necesario para la indicación clínica.

La funduplicatura de Nissen laparoscópica, en la cual la porción proximal del estómago se pliega en torno al esófago distal para crear una barrera antirreflujo, es una alternativa quirúrgica para el tratamiento de la GERD crónica. Igual que con los PPI, la evidencia en cuanto a la utilidad de la funduplicatura es mayor como tratamiento de la esofagitis y los estudios clínicos con grupo testigo sugieren una eficacia similar a la del tratamiento con PPI. Sin embargo, los beneficios de la funduplicatura deben sopesarse contra el potencial de efectos nocivos, lo cual incluye su morbilidad y mortalidad quirúrgicas, la disfagia posoperatoria, la falla o dehiscencia que exige reintervención, la incapacidad para eructar y el incremento de la distensión, la flatulencia y los síntomas intestinales después de la intervención quirúrgica.

ESOFAGITIS EOSINOFÍLICA

La esofagitis eosinofílica (EoE, *eosinophilic esophagitis*) se reconoce cada vez más en adultos y niños en todo el mundo. Los estudios en población abierta sugieren que su prevalencia es 4 a 6 casos por 10 000, con proclividad por varones de raza blanca. La prevalencia creciente de la EoE puede atribuirse a una combinación de mayor incidencia y cada vez más conciencia de la enfermedad. También hay una sobreposición importante cuya causa no se comprende del todo entre la EoE y la GERD, que retrasa o dificulta el diagnóstico del padecimiento en muchos casos.

La EoE se diagnostica con base en la combinación de síntomas esofágicos típicos y biopsias esofágicas de la mucosa que revelan infiltración del epitelio plano con eosinófilos. Entre las causas secundarias de la eosinofilia esofágica se encuentran GERD, hipersensibilidad a fármacos, trastornos del tejido conjuntivo, síndrome hipereosinofílico e infección. La evidencia actual indica que la EoE es un trastorno inmunitario inducido por la sensibilización contra antígenos en individuos susceptibles. Los factores de la alimentación son muy importantes tanto en la patogenia como en el tratamiento de la EoE. También contribuyen algunos aeroalérgenos, pero la evidencia es más débil. La evolución natural de la EoE se desconoce, pero se sabe que existe mayor riesgo de estenosis esofágica paralelo a la duración de la enfermedad sin tratamiento.

Se debe descartar la posibilidad de EoE en niños y adultos con disfagia y alimentos impactados en el esófago. En los preadolescentes, algunos de los síntomas de EoE son dolor torácico abdominal, náusea, vómito y aversión a los alimentos. Otros síntomas de los adultos son dolor torácico atípico y pirosis, en especial pirosis rebelde al tratamiento con PPI. En la mayoría de los pacientes hay antecedentes atópicos de alergia alimentaria, asma, eccema o rinitis alérgica. Hasta en 50% de los casos se demuestra eosinofilia periférica, pero la especificidad de este hallazgo es problemática ante el contexto de atopia concomitante. Los hallazgos endoscópicos característicos en el esófago son pérdida de la trama vascular (edema), anillos esofágicos múltiples, surcos de orientación longitudinal y exudado punteado **(fig. 347-11)**. La confirmación histológica se establece al demostrar eosinofilia en la mucosa esofágica (densidad de eosinófilos ±15 por

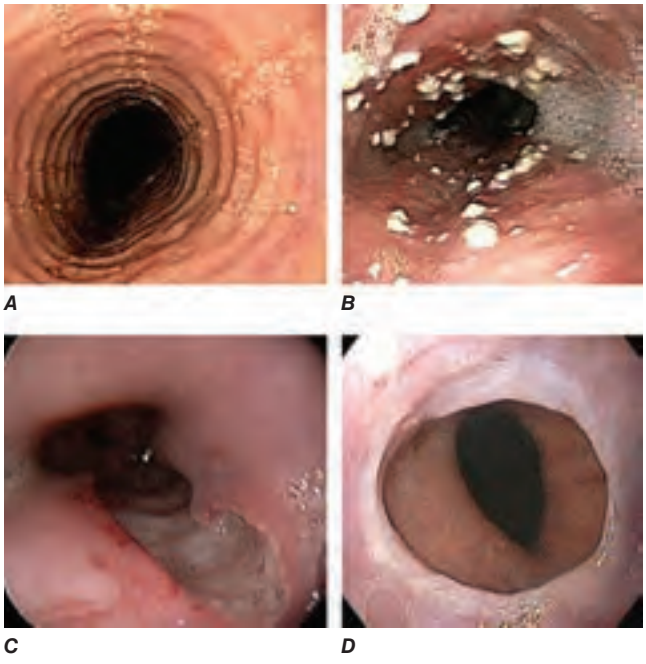


FIGURA 347-11. Características endoscópicas de (***A***) la esofagitis eosinofílica, (***B***) la esofagitis por *Candida*, (***C***) una úlcera gigante relacionada con VIH y (***D***) un anillo de Schatzki.

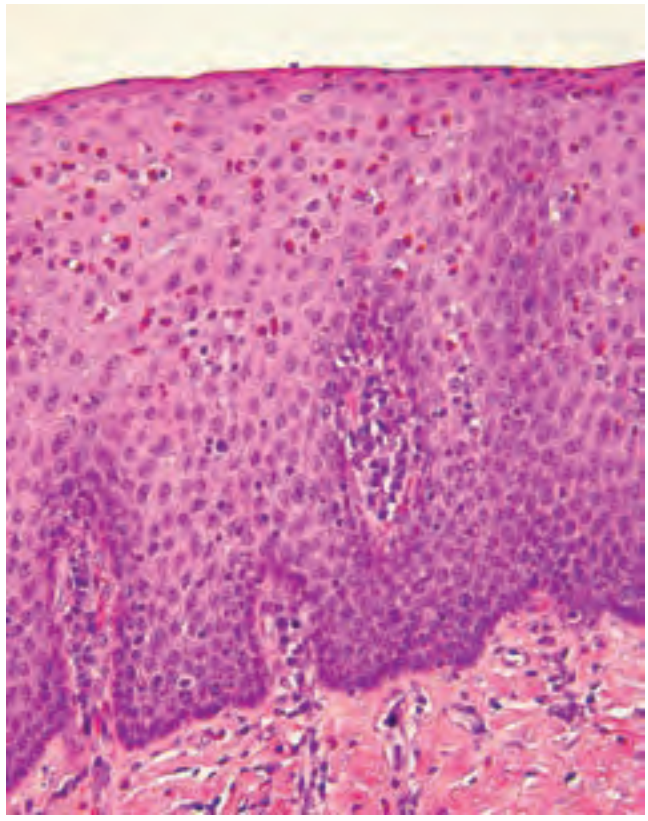


FIGURA 347-12. Histopatología de la esofagitis eosinófila (EoE) que muestra la infiltración del epitelio escamoso esofágico con eosinófilos. También se observa hiperplasia de células basales y fibrosis de la lámina propia. En la enfermedad por reflujo gastroesofágico también se observa inflamación eosinófila.

campo de alto poder (fig. 347-12). Algunas complicaciones de la EoE son estenosis esofágica, esófago de menor calibre, alimentos impactados y perforación esofágica.

Las metas del tratamiento en la EoE son reducir los síntomas y prevenir complicaciones. Una vez que se demuestra eosinofilia esofágica, los pacientes se someten a un régimen de PPI como medida práctica para excluir la posibilidad de que la GERD contribuya a la inflamación de la mucosa esofágica. En 30 a 50% de los casos en que se sospecha EoE se confirma eosinofilia esofágica que responde a los PPI, y que se caracteriza por la eliminación de mucosa eosinófila. Los pacientes con síntomas persistentes e inflamación eosinofílica después del tratamiento con PPI son posibles candidatos para otros tratamientos como dietas de eliminación o glucocorticoides tópicos deglutidos. Las dietas a base de fórmulas elementales son muy efectivas y han sido estudiadas principalmente en niños, pero no tienen muy buen sabor. Llama la atención que las pruebas para diagnosticar alergia con IgE sérica o pruebas cutáneas tienen poca sensibilidad y especificidad para identificar los alimentos que incitan la respuesta inflamatoria esofágica. En los niños con EoE son efectivas las pruebas cutáneas combinadas con parches atópicos, pero necesitan comprobación ulterior. Asimismo, la eliminación empírica de los alimentos alergénicos más comunes (leche, trigo, huevo, soya, nueces y mariscos) seguida de su reintroducción sistemática, ha sido un tratamiento efectivo tanto en niños como adultos con EoE. El objetivo de esta estrategia de eliminación de alimentos es identificar uno o varios alimentos que desencadenan el problema. Los glucocorticoides tópicos deglutidos (propionato de fluticasona o de budesonida) son muy efectivos, pero la enfermedad con frecuencia recurre cuando se interrumpen. Los glucocorticoides sistémicos se reservan para pacientes graves con EoE resistente a tratamientos menos efectivos. Con la dilatación esofágica se logra aliviar la disfagia en individuos con fibroestenosis. Sin embargo, la dilatación se debe considerar en forma conservadora por el riesgo de producir laceraciones o perforaciones murales esofágicas profundas en el esófago rígido que es característico de esta enfermedad.

ESOFAGITIS INFECCIOSA

Con el mayor uso de inmunodepresores para el trasplante de órganos, así como las enfermedades inflamatorias crónicas y la quimioterapia, junto con la epidemia del sida, las infecciones por *Candida*, el virus del herpes y el citomegalovirus (CMV) se han vuelto relativamente frecuentes. Si bien es inusual, la esofagitis infecciosa también se presenta en individuos sin trastornos inmunitarios, en quienes los microorganismos más frecuentes son el virus del herpes simple y *Candida albicans*. Entre los pacientes con sida, la esofagitis infecciosa se hace más frecuente a medida que desciende el recuento de CD4; son muy pocos los casos cuando el recuento de CD4 es >200 y se tornan frecuentes cuando tal cifra es <100. El VIH mismo también puede vincularse con un síndrome de resolución espontánea de ulceración esofágica aguda, con úlceras bucales y exantema maculopapular en el momento de la seroconversión. Además, algunos pacientes con enfermedad avanzada presentan úlceras esofágicas profundas y persistentes que se tratan con glucocorticoides orales o talidomida. Sin embargo, con el uso generalizado de inhibidores de la proteasa, se ha observado una reducción de estas complicaciones del VIH.

Sin importar el microorganismo infectante, la odinofagia es una manifestación característica de la esofagitis infecciosa; disfagia, dolor torácico y hemorragia también son frecuentes. La odinofagia es rara en la esofagitis por reflujo, por lo que su presencia siempre debe despertar la sospecha de que la causa es otra.

ESOFAGITIS POR *CANDIDA*

Normalmente *Candida* se identifica en la faringe, pero puede adquirir cualidades patógenas e inducir esofagitis en un hospedador inmunodeprimido; *C. albicans* es la especie más frecuente. La esofagitis por *Candida* también se observa en la estasis esofágica consecutiva a trastornos motores esofágicos y divertículos. Si hay candidosis bucal, es apropiado el tratamiento empírico pero la coinfección es frecuente y los síntomas persistentes obligan a una endoscopia temprana con obtención de muestra para biopsia, que constituye la valoración diagnóstica más útil. La esofagitis por *Candida* tiene un aspecto característico, con placas blancas friables. En muy pocas ocasiones, la esofagitis por *Candida* se complica con hemorragia, perforación, estenosis o diseminación sistémica. El tratamiento preferido es fluconazol oral (200 a 400 mg el primer día, seguidos de 100 a 200 mg/día) durante 14 a 21 días. Los pacientes resistentes al fluconazol tal vez respondan al itraconazol, voriconazol o posaconazol. También, los pacientes con respuesta deficiente o aquéllos imposibilitados para deglutir fármacos pueden recibir tratamiento con una equinocandina intravenosa (caspofungina, 50 mg/día durante siete a 21 días).

ESOFAGITIS HERPÉTICA

El virus del herpes simple de los tipos 1 y 2 puede generar esofagitis. Algunas veces coexisten vesículas en nariz y labios, las cuales sugieren un origen herpético. El virus de varicela-zóster también causa esofagitis en niños con varicela o adultos con herpes zóster. Los datos endoscópicos característicos consisten en vesículas y ulceraciones pequeñas prominentes. Puesto que las infecciones por herpes simple se limitan al epitelio plano, es muy probable que las biopsias de los bordes de la úlcera revelen los núcleos en "vidrio molido" característicos, los cuerpos de inclusión eosinofílicos de Cowdry tipo A y las células gigantes. El cultivo o los análisis de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) ayudan a identificar las cepas resistentes al aciclovir. En los individuos con buena respuesta inmunitaria se administra aciclovir (200 mg por vía oral cinco veces al día durante siete a 10 días), pero esta enfermedad se resuelve en forma espontánea después de un periodo de una a dos semanas. En los pacientes con inmunodepresión se administra aciclovir (400 mg por vía oral cinco veces al día durante 14 a 21 días), famciclovir (500 mg por vía oral c/8 h) o valaciclovir (1 g por vía oral c/8 h). En los pacientes con odinofagia grave, el aciclovir IV (5 mg/kg c/8 h durante siete a 14 días) reduce esta morbilidad.

CITOMEGALOVIRUS

La esofagitis por CMV sólo se presenta en pacientes con inmunodepresión, en particular los receptores de trasplante. El CMV suele activarse a partir de un estado latente. En los estudios endoscópicos, las lesiones por CMV se observan como úlceras serpiginosas sobre una mucosa por lo demás normal, en particular en la región distal del esófago. Las biopsias de las bases de la úlcera permiten el rendimiento diagnóstico más alto, por el dato de los cuerpos de inclusión nucleares o citoplásmicos grandes patognomónicos. Los métodos inmunohistológicos con anticuerpos monoclonales contra CMV y las pruebas de hibridación *in situ* resultan útiles para el diagnóstico temprano. Hay poca información sobre el tratamiento de la esofagitis por CMV. Los estudios sobre el tratamiento de los problemas digestivos por CMV demuestran la eficacia del ganciclovir (5 mg/kg c/12 h por vía IV) y el foscarnet (90 mg/kg c/12 h por vía IV). También se ha utilizado valganciclovir (900 mg c/12 h), presentación oral de ganciclovir. El tratamiento se prolonga hasta lograr la cicatrización, lo que tarda entre tres y seis semanas. En los casos recurrentes se administra tratamiento de mantenimiento.

TRAUMATISMO MECÁNICO Y LESIÓN YATRÓGENA

PERFORACIÓN ESOFÁGICA

La mayor parte de los casos de perforación esofágica se deben a instrumentación del esófago o traumatismo. También, el vómito o el arqueo forzados pueden inducir una rotura espontánea de la unión gastroesofágica (síndrome de Boerhaave). Es menos frecuente que la esofagitis corrosiva o las neoplasias desencadenen la perforación. La perforación por instrumentos durante la endoscopia o la colocación de una sonda nasogástrica suelen afectar la hipofaringe o la unión gastroesofágica. La perforación también puede ocurrir en el sitio de una estenosis, durante la eliminación endoscópica de una retención alimentaria o la dilatación esofágica. La perforación del esófago desencadena dolor retroesternal de tipo pleurítico, que puede vincularse con neumomediastino o con enfisema subcutáneo. La mediastinitis es una complicación importante de la perforación esofágica y su reconocimiento temprano es esencial para optimizar la evolución. La CT de tórax tiene la sensibilidad más alta para la detección del aire en el mediastino. La perforación esofágica se confirma con un trago de medio de contraste; por lo general, se utiliza diatrizoato de meglumina seguido de bario diluido. El tratamiento consiste en la succión nasogástrica y la administración parenteral de antibióticos de amplio espectro, junto con drenaje quirúrgico temprano y reparación de las fugas no contenidas. El tratamiento conservador con ayuno y administración de antibióticos sin intervención quirúrgica puede resultar apropiado en los casos de perforación instrumental menor que se detecta de forma temprana. La colocación de clips o endoprótesis por vía endoscópica quizás esté indicada en lesiones inoperables, como en el caso de perforaciones yatrógenas o tumores perforados.

DESGARRO DE MALLORY-WEISS

El vómito, el arqueo o la tos vigorosa pueden propiciar un desgarro que no atraviese la pared del esófago en la unión gastroesofágica, el cual es causa frecuente de hemorragia del tubo digestivo proximal. La mayor parte de los pacientes se presenta con hematemesis. El antecedente de vómito puede anticiparse, pero no siempre es evidente. La hemorragia suele interrumpirse de manera espontánea, pero de persistir tal vez responda a la aplicación local de epinefrina o la cauterización, la colocación de clips endoscópicos o la embolización angiográfica. Muy pocas veces se necesita intervención quirúrgica.

ESOFAGITIS POR RADIACIÓN

Esta entidad patológica puede complicar el tratamiento de los cánceres torácicos, en especial de mama y pulmón; el riesgo es proporcional a la dosis de radiación. Los fármacos para radiosensibilización, como doxorrubicina, bleomicina, ciclofosfamida y cisplatino, también aumentan el riesgo. La disfagia y la odinofagia pueden perdurar semanas o meses tras el tratamiento. La mucosa esofágica se observa eritematosa, edematosa y friable. La fibrosis submucosa y los cambios hísticos degenerativos, así como la formación de estenosis, pueden ocurrir años después de la exposición a la radiación. Exponerse a una dosis de radiación >5 000 cGy se vincula con aumento del riesgo de estenosis esofágica. El tratamiento de la esofagitis aguda por radiación es de apoyo. Las estenosis crónicas se tratan con dilatación esofágica.

ESOFAGITIS CORROSIVA

La lesión esofágica por cáusticos debida a la ingestión de álcalis o, con menos frecuencia, ácidos, puede ser de origen accidental o por intento de suicidio. La ausencia de una lesión bucal no excluye la afectación potencial del esófago. Por eso, se recomienda la valoración endoscópica oportuna para valorar y calificar la lesión de la mucosa esofágica. La lesión corrosiva grave puede desencadenar perforación esofágica, hemorragia, estenosis y muerte. No se ha demostrado que los glucocorticoides mejoren la evolución clínica de la esofagitis corrosiva aguda y éstos no se recomiendan. La cicatrización de una lesión cáustica más grave se relaciona a menudo con formación de estenosis intensa y, en muchas ocasiones, se necesita la dilatación repetida.

ESOFAGITIS POR PÍLDORAS

Ocurre cuando una píldora se deglute y no alcanza a transitar por todo el esófago y se aloja en la luz de éste. Por lo general, esto se atribuye a "malos hábitos para la ingestión de píldoras": consumo insuficiente de líquido con la píldora o recostarse de inmediato después de tomarla. El sitio más frecuente donde las tabletas se alojan es la región media del esófago, cerca de su cruce con la aorta o la carina. La compresión extrínseca que generan estas estructuras detiene el desplazamiento de la píldora o la cápsula. Desde su notificación inicial en 1970, se han informado >1 000 casos de esofagitis por píldoras, lo cual sugiere que no se trata de un episodio inusual. Se encuentra implicada gran variedad de fármacos; entre ellos, los más comunes son doxiciclina, tetraciclina, quinidina, difenilhidantoinato, cloruro de potasio, sulfato ferroso, antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) y bisfosfonatos. Sin embargo, casi cualquier píldora puede inducir esofagitis, si se ingiere de manera descuidada.

Los síntomas típicos de la esofagitis por píldoras son dolor torácico y odinofagia de inicio súbito. De manera característica, el dolor surge en un periodo de horas o despierta al individuo. El clásico antecedente de haber ingerido alguna píldora para un padecimiento particular evita la necesidad de realizar pruebas diagnósticas en la mayoría de los pacientes. Cuando se lleva a cabo la endoscopia, se hace evidente una ulceración o inflamación circunscrita. En términos histológicos, resulta típica la inflamación aguda. En ocasiones, las imágenes de CT de tórax revelan un engrosamiento esofágico que coincide con la inflamación transmural. Si bien la anomalía suele desaparecer en algunos días o semanas, los síntomas quizá persistan durante meses y surja estenosis en los casos graves. No se conoce ningún tratamiento específico que acelere el proceso de cicatrización, pero es frecuente que se prescriban antisecretores para eliminar el reflujo concomitante como factor agravante. Cuando la cicatrización genera estenosis, se encuentra indicada la dilatación.

CUERPOS EXTRAÑOS Y RETENCIÓN ALIMENTARIA

Los alimentos o los cuerpos extraños pueden alojarse en el esófago y producir una obstrucción completa, lo cual desencadena incapacidad para

manejar las secreciones (formación de espuma en la boca) y dolor torácico intenso. La retención alimentaria puede presentarse por una estenosis, un carcinoma, un anillo de Schatzki, esofagitis eosinofílica o tan sólo por comer de manera descuidada. Si no se resuelve de forma espontánea, el alimento impactado se retira por vía endoscópica. El uso de enzimas para ablandar la carne y facilitar el paso del bolo alimenticio no se recomienda, por la posibilidad de lesión esofágica. A veces se intenta el tratamiento con glucagon (1 mg IV) antes de usar la extracción endoscópica. Después del tratamiento de urgencia, los pacientes deben valorarse para descartar causas potenciales de la retención e indicar medidas terapéuticas según se necesiten.

MANIFESTACIONES ESOFÁGICAS DE LA ENFERMEDAD SISTÉMICA

ESCLERODERMA Y COLAGENOPATÍAS VASCULARES

El escleroderma esofágico (hipotensión del LES y ausencia de peristalsis esofágica) se describió primero como una manifestación del escleroderma o de otras colagenopatías vasculares y se pensaba que era específico de los mismos. Sin embargo, se demostró después que esta nomenclatura no era precisa y se desechó porque cerca de 50% de los pacientes a los que se aplicaba, no presentaba enfermedad sistémica identificable y con frecuencia la única vinculación identificable correspondía a la enfermedad por reflujo. Cuando se presenta escleroderma esofágico como manifestación de una colagenopatía vascular, los datos histopatológicos corresponden a la infiltración y la destrucción de la muscular propia del esófago, con depósito de colágena y fibrosis. Se desconoce la patogenia de la ausencia de peristalsis y de la hipotensión del LES cuando no existe colagenopatía vascular. De manera independiente a la causa subyacente, las anomalías manométricas predisponen a los pacientes a GERD grave por una función inadecuada de barrera del LES, lo cual se combina con una eliminación esofágica deficiente del ácido que refluye. También puede observarse disfagia, pero por lo general es leve y se soluciona si se come en posición vertical y se consumen líquidos para facilitar el vaciamiento de los sólidos.

ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS

Diferentes trastornos dermatológicos (pénfigo vulgar, penfigoide ampolloso, penfigoide cicatricial, síndrome de Behçet, epidermólisis ampollosa) pueden afectar la bucofaringe y el esófago, en particular en el tercio proximal, con formación de ampollas, vesículas, membranas y estenosis. Suele ser eficaz el tratamiento con glucocorticoides. El liquen plano erosivo, el síndrome de Stevens-Johnson y la enfermedad de injerto contra hospedador también pueden alterar el esófago. La dilatación esofágica quizá sea necesaria para tratar las estenosis.

348 Úlcera péptica y trastornos relacionados

John Del Valle

ÚLCERA PÉPTICA

El dolor epigástrico urente, exacerbado por el ayuno y que mejora con la alimentación, es un complejo sintomático que caracteriza a la úlcera péptica (PUD, *peptic ulcer disease*). Una *úlcera* se define como la pérdida de la integridad de la mucosa del estómago o el duodeno que produce un defecto local o excavación a causa de inflamación activa. Las úlceras se producen en el estómago o el duodeno y con frecuencia son de naturaleza crónica. Los trastornos pépticos son muy comunes en Estados Unidos y afectan a unos cuatro millones de individuos (casos nuevos y recurrencias) al año. La prevalencia de la úlcera péptica a lo largo de la vida en Estados Unidos se aproxima a 12% en varones y 10% en mujeres. La PUD afecta de manera significativa la calidad de vida al alterar el bienestar general del paciente y contribuye en grado sustancial al ausentismo laboral. Además, se calcula que cada año se registran unas 15 000 defunciones como consecuencia de complicaciones de la PUD. El efecto económico de este trastorno común ha sido enorme, con una carga calculada por costos directos e indirectos para la salud de casi 6 000 millones de dólares por año en Estados Unidos, con un gasto de 3 000 millones de dólares por hospitalización y 2 000 millones por visitas a consultorios, con disminución de la productividad y pérdida de días laborales y un costo cercano a 1 000 millones de dólares.

FISIOLOGÍA GÁSTRICA

A pesar de la constante acción que sufre la mucosa gastroduodenal por múltiples agentes nocivos (ácido, pepsina, ácidos biliares, enzimas pancreáticas, fármacos y bacterias), su integridad se conserva gracias a un intrincado sistema que proporciona defensa y reparación de la mucosa.

Anatomía gástrica El epitelio que recubre al estómago está constituido por pliegues que contienen fositas gástricas microscópicas, cada una ramificada a su vez en cuatro o cinco glándulas gástricas formadas por células epiteliales muy especializadas. La composición de las glándulas gástricas varía con su localización anatómica. Las que se encuentran en el cardias comprenden <5% del área glandular gástrica total y contienen células mucosas y endocrinas. Hasta 75% de las glándulas gástricas se encuentra dentro de la mucosa oxíntica y contiene células del cuello mucoso, parietales, principales, endocrinas, enterocromafines y semejantes a las enterocromafines (ECL, *enterochromaffin-like*) (fig. 348-1). Las glándulas pilóricas poseen células mucosas y endocrinas (incluidas las células de gastrina) y se encuentran en el antro.

La célula parietal, también conocida como célula oxíntica, se encuentra de modo habitual en el cuello o istmo o la glándula oxíntica. La célula parietal en reposo o no estimulada muestra tubulovesículas citoplásmicas prominentes y canalículos intracelulares que contienen microvellosidades cortas situadas a lo largo de su superficie apical (fig. 348-2). La H^+,K^+-adenosina trifosfatasa (ATPasa, *adenosine triphosphatase*) se expresa en la membrana tubulovesicular; cuando se estimula la célula, esta membrana, junto con las membranas apicales, se transforma en una densa red de canalículos intracelulares apicales que contienen largas microvellosidades.

FIGURA 348-1. Representación esquemática de la glándula oxíntica gástrica. *(Adaptado de S Ito, RJ Winchester: J Cell Biol 16:541, 1963. doi:10.1083/jcb.16.3.541. © 1963 Ito and Winchester.)*

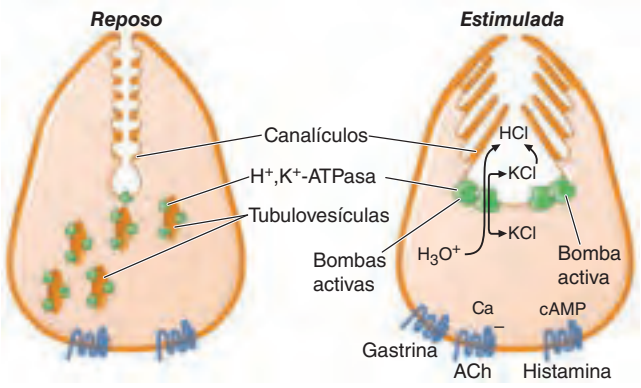


FIGURA 348-2. Célula parietal gástrica sometida a transformación después de ser estimulada por un secretagogo. Ach, acetilcolina; cAMP, monofosfato de adenosina cíclico. *(Adaptado de SJ Hersey, G Sachs: Physiol Rev 75:155, 1995.)*

La secreción ácida, un proceso que requiere un gran consumo de energía, se produce en la superficie de los canalículos apicales. Numerosas mitocondrias (30 a 40% del volumen total de la célula) generan la energía necesaria para la secreción.

Defensa de la mucosa gastroduodenal El epitelio gástrico está sometido a la constante acción de una serie de factores nocivos endógenos, como HCl, pepsinógeno y pepsina y sales biliares. Además, un flujo constante de sustancias exógenas, como fármacos, alcohol y bacterias, se encuentra con la mucosa gástrica. Un intrincado sistema biológico de defensa protege la mucosa de lesiones y permite reparar las que surjan.

El sistema de defensa de la mucosa se puede visualizar como una barrera de tres niveles, compuesta por elementos preepiteliales, epiteliales y subepiteliales **(fig. 348-3)**. La primera línea de defensa es una capa de moco, bicarbonato y fosfolípido, que actúa como barrera fisicoquímica contra múltiples moléculas, incluidos los iones hidrógeno. Las células epiteliales de la superficie gastroduodenal secretan de forma regular el moco, formado sobre todo por agua (95%) y una mezcla de fosfolípidos y glucoproteínas (mucina). El gel mucoso funciona como una capa de agua inmóvil que impide la difusión de iones y moléculas como la pepsina. El bicarbonato, secretado por las células epiteliales de superficie de la mucosa gastroduodenal en el gel mucoso, forma un gradiente de pH que varía entre 1 y 2 a nivel de la superficie de la luz gástrica y alcanza 6 a 7 a lo largo de la superficie celular epitelial.

Las células de la superficie epitelial proporcionan la siguiente línea de defensa mediante diversos factores, como la producción de moco, los transportadores iónicos que mantienen el pH intracelular, así como la generación de bicarbonato y las uniones estrechas intracelulares. Las células epiteliales superficiales generan proteínas de choque térmico que impiden la desnaturalización de las proteínas y protegen a las células de ciertos factores, como aumento de temperatura, agentes citotóxicos o estrés oxidativo. Las células epiteliales también producen péptidos y catelicidinas de la familia del factor trébol, que también participan en la protección y la regeneración de la superficie celular. Si la barrera preepitelial es superada, las células epiteliales gástricas que bordean el lugar de la lesión pueden migrar para restituir una región dañada (*restitución*). Este proceso tiene lugar al margen de la división celular y requiere un flujo sanguíneo ininterrumpido y un pH alcalino en el medio circundante. Diversos factores de crecimiento, como el factor de crecimiento epidérmico (EGF, *epidermal growth factor*), el factor transformador del crecimiento (TGF, *transforming growth factor*) α y el factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF, *fibroblast growth factor*) básico regulan el proceso de restitución. Los defectos de mayor tamaño, que no se pueden reparar de modo eficaz mediante la restitución, exigen proliferación celular. Las prostaglandinas y los factores de crecimiento como EGF y TGF-α regulan la regeneración de las células epiteliales. Al tiempo que se renuevan las células epiteliales, se forman nuevos vasos (*angiogénesis*) dentro del lecho microvascular lesionado. Tanto el FGF como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endotelial growth factor*) son importantes en la regulación de la angiogénesis de la mucosa gástrica.

Un elaborado sistema microvascular en la submucosa gástrica es el componente fundamental del sistema de reparación y defensa epitelial, al proporcionar HCO_3^-, que neutraliza el ácido generado por las células parietales. Además, este lecho microcirculatorio proporciona un aporte adecuado de micronutrimentos y oxígeno, a la vez que elimina los subproductos tóxicos metabólicos.

Las prostaglandinas tienen una función central en el sistema de defensa y reparación del epitelio gástrico **(fig. 348-4)**. La mucosa gástrica contiene abundantes concentraciones de prostaglandinas, que regulan la liberación de bicarbonato y moco en la mucosa, inhiben la secreción de las células parietales y son importantes en el mantenimiento del flujo sanguíneo mucoso y la restitución celular epitelial. Las prostaglandinas se derivan del ácido araquidónico esterificado, que se forma a partir de fosfolípidos (membrana celular) por la acción de la fosfolipasa A_2. Una enzima esencial que controla el paso limitante de la velocidad de la síntesis de prostaglandinas es la ciclooxigenasa (COX), que se presenta en dos isoformas (COX-1, COX-2), cada una de las cuales posee diferentes características con respecto a estructura, distribución en los tejidos y expresión. La COX-1 se expresa en múltiples tejidos del organismo, como estómago, plaquetas, riñones y células endoteliales. Esta isoforma se expresa de manera constitutiva y tiene una función importante en la preservación de la integridad de la función renal, la agregación plaquetaria y la integridad de la mucosa del tubo digestivo. Por el contrario, la expresión de la COX-2 se induce por estímulos inflamatorios y ocurre en macrófagos, leucocitos, fibroblastos y células sinoviales. Los efectos benéficos de los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) sobre la inflamación de los tejidos se debe a la inhibición de la COX-2; en cambio, la toxicidad de estos fármacos (p. ej., ulceración del tubo digestivo y trastorno de la función renal) se relaciona con la inhibición de la isoforma COX-1. Los NSAID muy selectivos para COX-2 quizá proporcionen el efecto benéfico de atenuar la inflamación de los tejidos con mínima toxicidad sobre el tubo digestivo. Los inhibidores selectivos de COX-2 tienen efectos adversos sobre el aparato cardiovascular, con mayor riesgo de infarto del miocardio. Por tanto, la FDA retiró dos de estos fármacos (valdecoxib y rofecoxib) del comercio (véase más adelante).

El óxido nítrico (NO, *nitric oxide*) es importante para mantener la integridad de la mucosa gástrica. La mucosa expresa de forma constitutiva a la enzima NO sintasa que contribuye a la citoprotección al estimular la mucosa gástrica con aumento de la perfusión de la mucosa y la conservación de la función de barrera de las células epiteliales. También colabora con el sistema nervioso central (SNC) y con algunos factores hormonales al regular las defensas de la mucosa a través de vías múltiples (fig. 348-3).

Fisiología de la secreción gástrica Dos sustancias importantes que secreta el estómago son el ácido clorhídrico y el pepsinógeno, los cuales pueden lesionar además la mucosa. Ambos contribuyen a la digestión de proteínas, la absorción de hierro, calcio, magnesio y vitamina B_{12} y la destrucción de las bacterias ingeridas. El ácido se secreta en estado basal y bajo un estímulo. La producción basal de ácido tiene un patrón circadiano y es mayor durante la noche y menor durante la mañana. Los factores principales que contribuyen a la secreción basal de ácido son los estímulos colinérgicos a través del nervio vago y los estímulos histaminérgicos de origen gástrico circunscrito. La secreción estimulada de ácido gástrico tiene tres fases, según sea el sitio donde se origina la señal (cefálica, gástrica e intestinal). La vista, el olfato y el gusto de los alimentos constituyen los componentes de la fase cefálica, que estimulan la secreción gástrica a través del nervio vago. La fase gástrica se activa una vez que el alimento penetra en el estómago. Este componente de la secreción se estimula por nutrientes (aminoácidos y aminas) que activan de forma directa a las células G para que liberen gastrina, que a su vez activa a las células parietales a través de mecanismos directos e indirectos. La distensión de la pared gástrica también provoca liberación de gastrina y producción de ácido. La última fase de la secreción de ácido gástrico empieza cuando el alimento penetra en el intestino; dicha fase se halla bajo regulación de la distensión de la luz y la asimilación de nutrientes. Durante dicha etapa también empiezan a funcionar unas vías que inhiben la generación de ácido gástrico. Las células endocrinas de la mucosa gástrica (células D) producen la hormona digestiva somatostatina en respuesta al HCl. Ésta inhibe la producción de ácido por mecanismos directos (células parietales) e indirectos (menor liberación de histamina desde las células ECL y producción de gastrina desde las células G). Otros factores nerviosos (centrales y periféricos) y humorales (amilina, péptido natriurético auricular [ANP, *atrial natriuretic peptide*], colecistocinina, grelina, interleucina 11 [IL-11], obestatina, secretina y serotonina) también participan para contrarrestar la secreción de ácido. En circunstancias fisiológicas, estas fases son simultáneas. La grelina es una hormona reguladora del apetito que se expresa en las células Gr en el estómago y puede incrementar la secreción de ácido gástrico a través de la estimulación de la liberación de histamina en las células ECL, si bien esto aún no se ha confirmado.

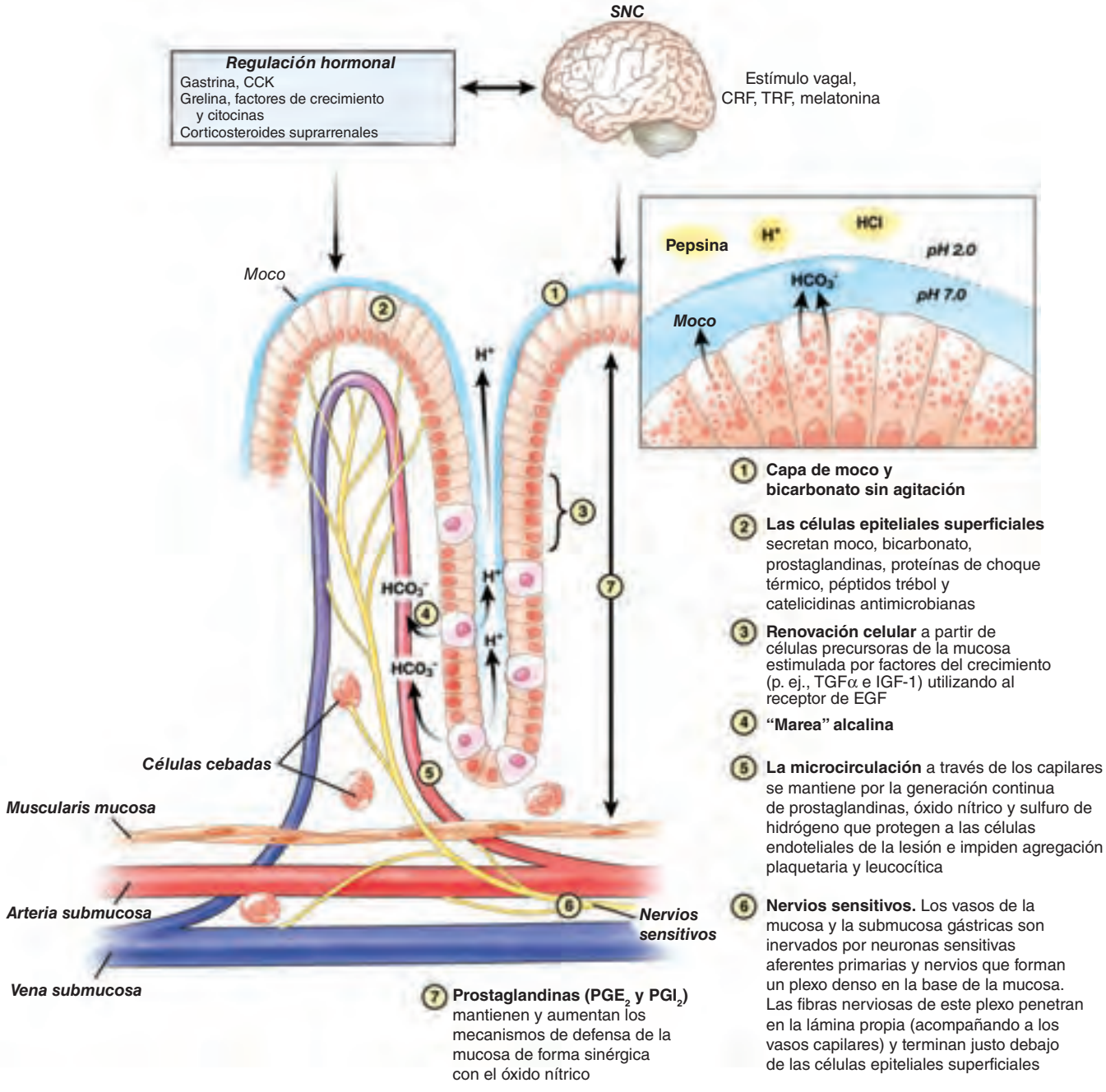


FIGURA 348-3. Componentes que contribuyen a la defensa y la reparación de la mucosa gastroduodenal. CCK, colecistocinina; CRF, factor liberador de corticotropina; EGF, factor de crecimiento epidérmico; HCl, clorhidrato; IGF, factor de crecimiento similar a la insulina; TGF-α, factor transformador del crecimiento α; TRF, factor liberador de tirotropina; SNC, sistema nervioso central. *(Modificado y actualizado a partir de Tarnawski A. Cellular and molecular mechanisms of mucosal defense and repair. En: Yoshikawa T, Arakawa T. Bioregulation and Its Disorders in the Gastrointestinal Tract. Tokio, Japón: Blackwell Science, 1998:3-17.)*

Las células parietales productoras de ácido se ubican en la glándula oxíntica, adyacente a otros elementos celulares (célula ECL, célula D) que son importantes durante la secreción gástrica (fig. 348-5). Esta célula singular también produce factor intrínseco (IF, *intrinsic factor*) e IL-11. La célula parietal expresa receptores para diversos estimulantes de la secreción de ácido, incluidas histamina (H_2), gastrina (colecistocinina B y receptor de gastrina) y acetilcolina (muscarínico, M_3). La unión de la histamina con el receptor de H_2 activa a la adenilatociclasa y aumenta el monofosfato de adenosina (AMP, *adenosine monophosphate*) cíclico. La activación de la gastrina y los receptores muscarínicos tiene como resultado la activación de la vía de señales de la proteína cinasa C/fosfoinositósido. A su vez, cada una de estas vías de señales regula una serie de secuencias descendentes de cinasas que regulan a la bomba secretora de ácido, H^+,K^+-ATPasa. El descubrimiento de que diversos ligandos y sus receptores correspondientes activan a diferentes vías de señales explica la razón del incremento de secreción de ácido cuando se combinan histamina y gastrina o acetilcolina. Lo más importante es que esta observación explica la razón por la cual el bloqueo de un tipo de receptor (H_2) reduce el estímulo para la secreción de ácido a través de sustancias que activan a diversas vías (gastrina, acetilcolina). Las células parietales también expresan receptores de ligandos que inhiben la producción de ácido (prostaglandinas, somatostatina, EGF). Asimismo, la histamina estimula la secreción de ácido gástrico de forma indirecta al estimular al receptor de histamina H_3 en las células D, lo cual impide la liberación de somatostatina.

La enzima H^+,K^+-ATPasa produce la elevada concentración de H^+. Se trata de una proteína unida a membrana compuesta por dos subunidades, α y β. El sitio catalítico activo se encuentra dentro de la subunidad α; la función de la subunidad β todavía no es clara. Esta enzima utiliza energía química del trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*) para transferir iones H^+ del citoplasma de las células parietales a los canalículos secretores, al intercambiarlos por K^+. La H^+,K^+-ATPasa se ubica dentro de los canalículos secretores y en tubulovesículas citoplásmicas no secretoras. Éstas son impermeables al K^+, lo cual produce una bomba inactiva en esta localización. La distribución de las bombas entre las vesículas no secreto-

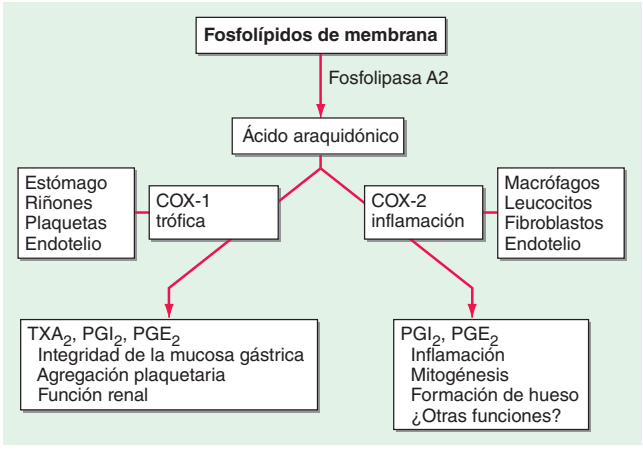


FIGURA 348-4. Representación esquemática de los pasos observados en la síntesis de prostaglandina E_2 (PGE_2) y prostaciclina (PGI_2). Se muestran también las características y la distribución de las enzimas ciclooxigenasa (COX) 1 y 2. TXA_2, tromboxano A_2.

ras y los canalículos secretores varía con la actividad de las células parietales (fig. 348-2). Las bombas de protones se reciclan a la fase inactiva en las vesículas citoplásmicas una vez que cesa la activación de las células parietales. Las proteínas G pequeñas de la familia Rab y las proteínas de membrana portadora secretoras (SCAMPS) probablemente participen en la traslocación de la membrana de las células parietales. Además, la secreción de ácido requiere varios conductos del cloruro y potasio en la membrana de las células parietales apicales y basolaterales.

Las células principales, que se encuentran sobre todo en el fondo gástrico, sintetizan y secretan pepsinógeno, el precursor inactivo de la enzima proteolítica pepsina. El entorno ácido del estómago produce el desdoblamiento de precursores inactivos a pepsina y proporciona un pH bajo (<2) necesario para la actividad de la pepsina. Ésta disminuye de manera significativa hasta un pH de 4, se desactiva de manera irreversible y sufre desnaturalización a un pH ≥7. Muchos de los secretagogos que estimulan la secreción de ácido también activan la liberación de pepsinógeno. Aún debe establecerse la participación precisa de la pepsina en la patogenia de la PUD.

BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LA ÚLCERA PÉPTICA

La PUD incluye las úlceras gástrica y duodenal. Las *úlceras* se definen como roturas en la superficie de la mucosa con un tamaño >5 mm, que abarcan hasta la submucosa. Las úlceras duodenales (DU) y las úlceras gástricas (GU) comparten muchas características comunes en términos patogénicos, diagnósticos y terapéuticos, pero varios factores diferencian a una de la otra. Los factores de riesgo más frecuentes para PUD incluyen *Helicobacter pylori* y NSAID, con una razón de posibilidades calculada en Estados Unidos de 3.7 y 3.3, respectivamente. Los factores de riesgo adicionales (razón de posibilidades) incluyen enfermedad pulmonar obstructiva crónica (2.34), insuficiencia renal crónica (2.29), consumo de tabaco (1.99), anteriores consumidores de tabaco (1.55), edad avanzada (1.67), tres o más visitas al médico en un año (1.49), arteriopatía coronaria (1.46), antecedentes de consumo de alcohol (1.29), estadounidenses de raza negra (1.20), obesidad (1.18) y diabetes (1.13). Más adelante se describen los mecanismos de estos factores de riesgo que causan enfermedad ulcerosa péptica.

Epidemiología • ***ÚLCERAS DUODENALES*** Se calcula que las DU se producen en 6 a 15% de la población occidental. Su incidencia declinó de manera constante de 1960 a 1980 y se ha mantenido estable desde entonces. Las tasas de mortalidad, la necesidad de intervención quirúrgica y las visitas al médico han disminuido >50% durante los últimos 30 años. Las razones de esta reducción en la frecuencia de las DU se relacionan tal vez con el descenso de la frecuencia de *H. pylori*. Antes del descubrimiento de esta bacteria, la evolución natural de la DU estaba marcada por recurrencias constantes después del tratamiento inicial. La erradicación de *H. pylori* ha disminuido en gran medida esta tasa de recurrencias.

ÚLCERAS GÁSTRICAS Las GU tienden a aparecer más tarde en la vida que las duodenales, con un máximo de incidencia durante el sexto decenio de edad. Más de 50% de las GU se produce en varones y son menos frecuentes que las DU, quizás a causa de la mayor probabilidad de que las GU evolucionen de forma asintomática y tan sólo aparezcan cuando se genera una complicación. Los estudios necroscópicos sugieren una incidencia similar para ambos tipos de úlcera.

Histopatología • ***ÚLCERAS DUODENALES*** Las DU aparecen sobre todo en la primera porción del duodeno (>95%) y casi 90% se ubica en los primeros 3 cm siguientes al píloro; casi siempre miden ≤1 cm de diámetro, aunque algunas veces pueden alcanzar 3 a 6 cm (úlcera gigante); están delimitadas con claridad y su profundidad alcanza en ocasiones la *muscularis propria*. La base de la úlcera se forma casi siempre por necrosis eosinófila con fibrosis circundante. Las DU malignas son muy raras.

ÚLCERAS GÁSTRICAS A diferencia de las DU, las GU constituyen algunas veces un cáncer, por lo que debe obtenerse una biopsia en cuanto se descubran. Por lo general, las GU benignas se localizan distales a la unión entre el antro y la mucosa secretora ácida. Las GU benignas son muy raras en el fondo gástrico y tienen similitud histológica con las duodenales. Las benignas causadas con *H. pylori* también se vinculan con gastritis antral. En

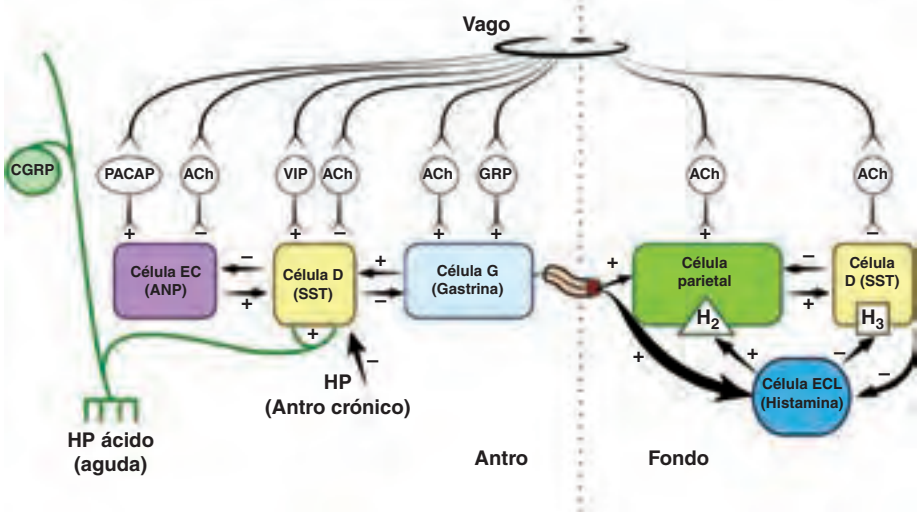


FIGURA 348-5. Regulación de la secreción de ácido gástrico en el ámbito celular. ACh, acetilcolina; ANP, péptido natriurético auricular; CGRP, péptido relacionado con el gen de calcitonina; EC, enterocromafín; ECL, células semejantes a las enterocromafines; GRP, péptido liberador de gastrina; PACAP, péptido activador de la adenilatociclasa hipofisaria; SST, somatostatina; VIP, péptido intestinal vasoactivo.

cambio, las GU relacionadas con NSAID no se acompañan de gastritis activa crónica, pero pueden mostrar evidencia de gastropatía química, por lo regular con hiperplasia foveolar, edema de la lámina propia y regeneración epitelial en ausencia de *H. pylori*. También es posible que las fibras de músculo liso se extiendan hacia las porciones superiores de la mucosa, donde no se encuentran de forma típica.

Fisiopatología · ***ÚLCERAS DUODENALES*** *H. pylori* y NSAID explican la mayor parte de las DU. En los pacientes con DU se han descrito muchas alteraciones de la secreción ácida. Entre ellas, la secreción ácida media basal y nocturna puede hallarse incrementada en los pacientes con DU en comparación con los testigos; no obstante, el grado de superposición entre los individuos con DU y los testigos es considerable. La causa de la alteración de este proceso secretor no es clara, aunque la infección por *H. pylori* podría contribuir a ello. La secreción de bicarbonato está notoriamente reducida en el bulbo duodenal de los enfermos con una DU activa en comparación con los testigos. Una infección por *H. pylori* quizá también posea importancia en este proceso (véase más adelante).

ÚLCERAS GÁSTRICAS Tal y como se observa en las DU, gran parte de las GU se puede atribuir a la infección por *H. pylori* o a una lesión de la mucosa inducida por NSAID. Las GU que aparecen en el área prepilórica o las del cuerpo relacionadas con DU o una cicatriz duodenal tienen patogenia similar a éstas. La secreción de ácido gástrico (basal y estimulada) tiende a ser normal o estar disminuida en los pacientes con GU. Cuando ésta aparece en presencia de concentraciones mínimas de ácido, existe una alteración de los factores de defensa de la mucosa. Las GU se clasifican según sea su ubicación. Las de tipo I aparecen en el cuerpo gástrico y se acompañan a menudo de una producción reducida de ácido gástrico; las de tipo II aparecen en el antro y la cantidad de ácido gástrico es reducida o normal; las de tipo III aparecen a 3 cm del píloro y suelen acompañarse de úlceras duodenales y una producción normal o excesiva de ácido gástrico; asimismo, las de tipo IV surgen en el cardias y se vinculan con hipoproducción de ácido gástrico.

H. PYLORI Y TRASTORNOS PÉPTICOS La infección gástrica por la bacteria *H. pylori* subyace en la mayor parte de los casos de PUD **(cap. 188)**. Este microorganismo también puede ser importante en la aparición de linfomas que se originan en el tejido linfoide relacionado con las mucosas (MALT, *mucosa-associated lymphoid tissue*) y el adenocarcinoma gástrico. Aunque ya se ha determinado la secuencia del genoma completo de *H. pylori*, todavía no es claro de qué forma este microorganismo, que se encuentra en el estómago, produce ulceración del duodeno o si su erradicación disminuirá la incidencia del cáncer gástrico.

La bacteria La bacteria, denominada de forma inicial *Campylobacter pyloridis*, es un microorganismo microaerófilo gramnegativo con forma de bastón que se encuentra de modo habitual en las porciones más profundas del gel de moco que recubre la mucosa gástrica o entre la capa de moco y el epitelio gástrico. Puede fijarse al epitelio gástrico, pero en circunstancias normales no parece invadir las células. Su conformación le permite vivir en el medio agresivo del estómago. Tiene forma de S (~0.5 a 3 µm de tamaño) y contiene múltiples flagelos recubiertos. Al principio, *H. pylori* reside en el antro, pero con el tiempo se desplaza hacia segmentos más proximales del estómago. Es capaz de transformarse en una forma variante cocoide, que representa un estado inactivo que puede facilitar la sobrevida en condiciones adversas. Se ha definido la secuencia del genoma de *H. pylori* (1.65 millones de pares de bases) y codifica a casi 1 500 proteínas. Entre ellas existen factores que son determinantes esenciales de la patogenia mediada por *H. pylori* y la colonización, como proteína de membrana externa (proteínas Hop), ureasa y citotoxina vacuolante (Vac A). Además, la mayor parte de las cepas de *H. pylori* contiene un fragmento genómico que codifica la isla de patogenia cag (cag-PAI, *cag pathogenicity island*). Algunos de los genes que integran la cag-PAI codifican componentes de la isla de secreción tipo IV que transpone Cag A al interior de las células hospedadoras. Una vez dentro de la célula, la Cag A activa fenómenos celulares que son importantes en la proliferación celular y la producción de citocinas. *H. pylori* tiene también una diversidad genética extensa que refuerza su capacidad de promover la enfermedad. La primera etapa en la infección por *H. pylori* depende de la movilidad de la bacteria y su capacidad de producir ureasa. Esta última elabora amoniaco a partir de la urea, fase esencial para alcalinizar el pH del entorno. Otros factores bacterianos son catalasa, lipasa, adhesinas, factor activador de plaquetas y pic B (que induce citocinas). Existen múltiples cepas de *H. pylori* y se caracterizan por su capacidad para expresar varios de los factores (Cag A, Vac A y otros). Es posible que las diferentes enfermedades vinculadas con la infección por *H. pylori* sean atribuibles a cepas distintas de microorganismos con propiedades patógenas específicas.

Epidemiología La prevalencia de *H. pylori* varía en todo el planeta y depende en gran medida del estándar global de vida en cada región. En zonas en desarrollo, 80% de la población puede estar infectada al cumplir 20 años, en tanto que la prevalencia es de 20 a 50% en países industrializados. En cambio, en Estados Unidos los niños raras veces tienen dicho microorganismo. La prevalencia global de *H. pylori* en Estados Unidos se aproxima a 30% y las personas que nacieron antes de 1950 tienen una tasa mayor de infección respecto de quienes nacieron después. Alrededor de 10% de los estadounidenses <30 años de edad está colonizado por la bacteria. La tasa de infección por *H. pylori* en naciones industrializadas ha disminuido en grado sustancial en decenios recientes. El incremento constante de la prevalencia de dicho microorganismo observado conforme envejece la persona se debe en mayor medida a un efecto de cohorte, que refleja una mayor transmisión en un lapso en que las cohortes más tempranas eran los niños. Se ha calculado con modelos matemáticos que la mejoría en la atención de la salud en la segunda mitad del siglo XIX redujo de modo notable la transmisión de *H. pylori*. Además, con la tasa actual de intervención se ha calculado que al final se erradicará dicho microorganismo de Estados Unidos. Dos factores que predisponen a tasas mayores de colonización son estatus socioeconómico bajo y menor nivel educativo. Son estos factores y no la raza los que dan lugar a que la tasa de infección por *H. pylori* en sujetos de raza negra e hispanos duplique la tasa observada en individuos de raza blanca de edad similar. Otros factores de riesgo para desarrollar la infección por el microorganismo son: 1) nacer o vivir en un país pobre; 2) hacinamiento en el hogar; 3) condiciones de vida antihigiénicas; 4) insalubridad de alimentos o agua, y 5) exposición al contenido gástrico de una persona infectada.

La transmisión de *H. pylori* se produce de persona a persona por vía oral o fecal-oral. El riesgo de infección ha decrecido en los países pobres. La tasa de infección en Estados Unidos ha descendido en >50% en comparación con la registrada hace 30 años.

Fisiopatología La infección por *H. pylori* se vincula casi siempre con una gastritis activa crónica, pero sólo 10 a 15% de los individuos infectados manifiesta una úlcera péptica evidente. La razón de esta diferencia se desconoce, pero quizá se debe a una combinación del hospedador y factores de la bacteria, algunos de los cuales se mencionan más adelante. Los estudios iniciales sugieren que >90% de todas las úlceras duodenales estaba vinculado con *H. pylori*, pero la bacteria está presente en sólo 30 a 60% de los individuos que presentan GU y en 50 a 70% de los pacientes con DU. La fisiopatología de las úlceras no relacionadas con *H. pylori* ni con consumo de NSAID (o con el raro síndrome de Zollinger-Ellison [ZES, *Zollinger-Ellison syndrome*]) se ha tornado más relevante conforme se reduce la incidencia del microorganismo, en particular en los países occidentales (véase más adelante).

El resultado final concreto de la infección por *H. pylori* (gastritis, úlcera péptica, linfoma MALT, cáncer de estómago) se determina por una compleja interrelación entre factores del hospedador y la bacteria **(fig. 348-6)**.

1. *Factores bacterianos: H. pylori* facilita su propia estancia gástrica, induce daño de la mucosa y evita las defensas del hospedador. Las diversas cepas de *H. pylori* producen diferentes factores de virulencia. Una región específica del genoma bacteriano, la isla de patogenicidad (cag-PAI), codifica los factores de virulencia Cag A y pic B. Vac A también contribuye a la patogenia, aunque no se codifica en la isla patógena. Estos factores de virulencia, combinados con otros componentes bacterianos, dañan la mucosa, en parte gracias a que tienen como destinatarias las células inmunitarias del hospedador. Por ejemplo, Vac A tiene como destinatarias a las células T CD4 humanas al inhibir su proliferación y, además, alteran la función normal de los linfocitos B y T CD8, los macrófagos y las células cebadas. En estudios múltiples se ha demostrado que las cepas de *H. pylori* que contienen cag-PAI elevan más el riesgo de padecer úlceras pépticas, lesiones gástricas premalignas y cáncer gástrico que las cepas que carecen de cag-PAI. Además, *H. pylori* puede inhibir de manera directa la actividad de H^+,K^+-ATPasa de las células parietales a través de un mecanismo dependiente de Cag A, que explica en parte la baja producción de ácido observada en la infección aguda con el microorganismo. La ureasa permite que las bacterias vivan en el estómago ácido y genera NH_3, que daña a las células epiteliales. Las bacterias liberan factores de superficie que son quimiotácticos para los neutrófilos y monocitos, lo cual a su vez contribuye a la lesión de las células epiteliales (véase más adelante). *H. pylori* produ-

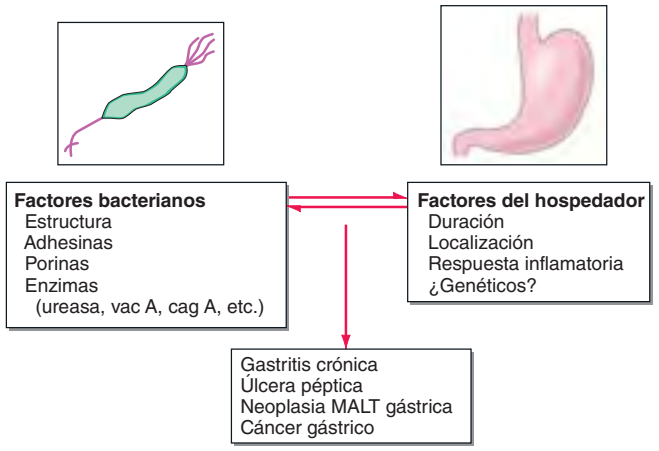


FIGURA 348-6. Bacterias y factores del hospedador importantes en la determinación de la enfermedad del tubo digestivo inducida por *H. pylori*. MALT, tejido linfoide relacionado con las mucosas.

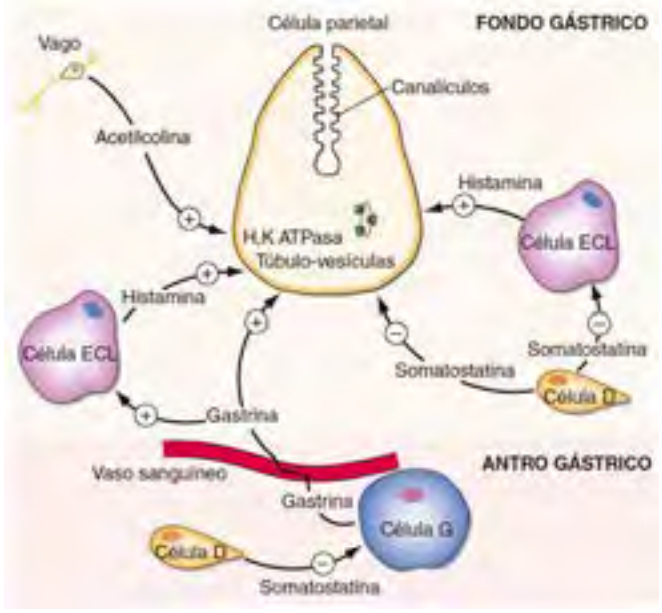


FIGURA 348-7. Resumen de los posibles mecanismos por los cuales *H. pylori* puede producir alteraciones en la secreción gástrica. D, célula de somatostatina; ECL, células semejantes a las enterocromafines; G, célula G. *(Adaptado de J Calam et al.: Gastroenterology 113:543, 1997.)*

ce proteasas y fosfolipasas que degradan al complejo de glucoproteínas y lípidos en el gel de la mucosa, al reducir de esta manera la eficacia de la defensa de primera línea de la mucosa. *H. pylori* genera adhesinas (OMP similar a BabA), que facilitan la adherencia de la bacteria a las células epiteliales gástricas. Si bien el lipopolisacárido (LPS) de las bacterias gramnegativas participa a menudo en la infección, el LPS de *H. pylori* posee una actividad inmunitaria reducida frente a la de otros microorganismos y promueve la inflamación crónica latente.

2. *Factores del hospedador:* los estudios en gemelos sugieren que quizás existe una predisposición genética para la adquisición de *H. pylori*. La respuesta inflamatoria a *H. pylori* comprende atracción de neutrófilos, linfocitos (T y B), macrófagos y células plasmáticas. El microorganismo produce una lesión circunscrita al adherirse a moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*) clase II expresado en las células epiteliales gástricas, lo cual provoca muerte celular (*apoptosis*). Además, las cepas bacterianas que codifican a Cag-PAI introducen Cag A en las células del hospedador, con lesión de más células y activación de vías celulares que participan en la producción de citocinas y la represión de los genes supresores de tumores. El epitelio gástrico de los individuos con *H. pylori* eleva la concentración de varias citocinas, como interleucina (IL) 1α/β, IL-2, IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) α, e interferón (IFN) γ. Asimismo, la infección por *H. pylori* induce una respuesta humoral tanto de la mucosa como generalizada que no permite erradicar a la bacteria sino que daña aún más los compuestos de la célula epitelial. Otros mecanismos por medio de los cuales *H. pylori* afecta a las células epiteliales son: 1) activación de la producción mediada por neutrófilos de oxígeno reactivo o especies de nitrógeno que aumentan el recambio de células epiteliales, y 2) apoptosis por su interacción con los linfocitos T (linfocitos T colaboradores 1 o T_H1) e IFN-γ. Por último, el estómago humano puede colonizarse por microorganismos comensales del hospedador que pueden modificar la probabilidad de lesión de la mucosa mediada por *H. pylori*.

La razón por la cual *H. pylori* causa DU aún se desconoce. Los estudios sugieren que *H. pylori* en las DU es más virulento. Además, ciertos factores bacterianos, como el gen A promotor de DU (*dupA*), se relacionan con estas últimas. Otro factor que tal vez participe corresponde a que la metaplasia gástrica en el duodeno de los pacientes con DU, quizá consecutiva a una mayor exposición al ácido (véase más adelante), permite que *H. pylori* se le una y produzca una lesión circunscrita después de la reacción del hospedador. Otra hipótesis establece que la infección del antro por *H. pylori* eleva la producción de ácido, incrementa el ácido duodenal y daña la mucosa. En los individuos con *H. pylori* aumenta la liberación de gastrina basal y estimulada (alimentos, péptido liberador de gastrina [GRP, *gastrin-releasing peptide*]) y disminuyen las células D secretoras de somatostatina. Es probable que la infección por *H. pylori* induzca mayor secreción de ácido por medio de acciones directas e indirectas de *H. pylori* y diversas citocinas proinflamatorias (IL-8, TNF e IL-1) sobre las células G, D y parietales **(fig. 348-7)**. Por el contrario, las GU se acompañan de pangastritis inducida por *H. pylori* y secreción normal o reducida de ácido gástrico. La infección por *H. pylori* también se ha vinculado con una menor producción de bicarbonato en la mucosa duodenal. Se cuenta con información que apoya y objeta cada una de estas interesantes teorías. Por tanto, todavía se desconoce el mecanismo por medio del cual la infección por *H. pylori* del estómago provoca DU.

En resumen, el efecto final de *H. pylori* sobre el aparato digestivo es variable y depende de diversos factores, microbianos y del hospedador. El tipo y la distribución de la gastritis son directamente proporcionales a la afección gástrica y duodenal final que se observa. De manera específica, la presencia de gastritis, sobre todo del antro, se acompaña de DU; la gastritis que abarca en especial el cuerpo predispone a GU, atrofia gástrica y, al final, carcinoma gástrico **(fig. 348-8)**.

ENFERMEDAD POR NSAID

Epidemiología Los NSAID constituyen un grupo de fármacos utilizados con gran frecuencia en Estados Unidos; en ese país cada año se venden más de 30 000 millones de tabletas de venta libre y más de 100 millones con prescripciones. En realidad, después de la introducción de los inhibidores de COX-2 en el 2000, el número de prescripciones de NSAID fue >111 millones con un costo de 4 800 millones de dólares. Los efectos secundarios farmacológicos y las complicaciones de los NSAID se consideran la toxicidad relacionada con fármacos más común en Estados Unidos. El espectro de la morbilidad por NSAID varía desde náusea y dispepsia (con una prevalencia de 50 a 60%) hasta complicaciones digestivas graves, como úlcera péptica demostrada por medio de endoscopia (15 a 30% de los individuos que consumen NSAID con regularidad) complicada con hemorragia o perforación hasta en 1.5% de los usuarios por año. Se calcula que la hemorragia digestiva por NSAID provoca entre 60 000 y 120 000 hospitalizaciones anuales y la muerte por efectos adversos de los NSAID alcanza hasta 16 000 por año en Estados Unidos. Cerca de 4 a 5% padece úlceras sintomáticas durante el primer año. Por desgracia, los síntomas dispépticos no son directamente proporcionales a la enfermedad inducida por NSAID. Más de 80% de los individuos con complicaciones graves por NSAID no manifestó dispepsia precedente. En vista de la ausencia de signos de alarma, es importante identificar a los pacientes con mayor riesgo de sufrir morbilidad y mortalidad al utilizar NSAID. Incluso 75 mg/día de ácido acetilsalicílico pueden provocar úlceras digestivas graves; por consiguiente, ninguna dosis de NSAID es del todo inocua. En realidad, la incidencia de lesiones de la mucosa (úlceras y erosiones) en personas que consumen dosis bajas de ácido acetilsalicílico (75 a 325 mg) se ha calculado en 8 y hasta 60%. Al parecer, la infección por *H. pylori* incrementa el riesgo de hemorragia gastrointestinal relacionada con úlcera péptica en

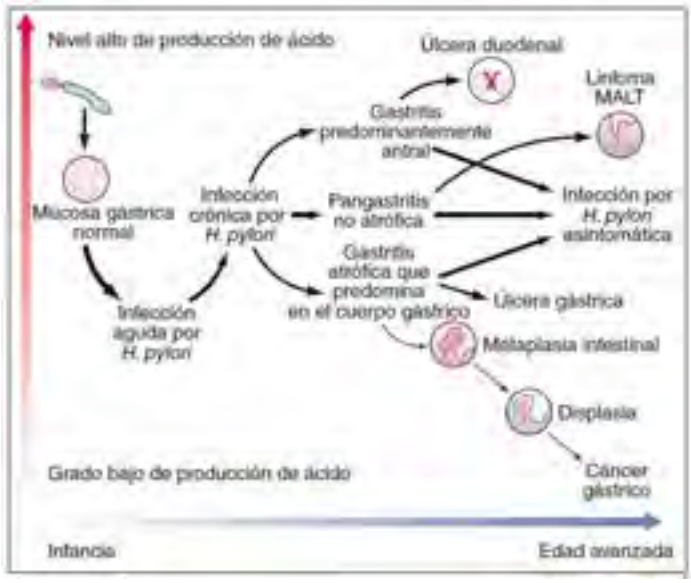


FIGURA 348-8. Evolución natural de la infección por *H. pylori*. MALT, tejido linfoide asociado a las mucosas. *(Con autorización de S Suerbaum, P Michetti: N Engl J Med 347:1175, 2002.)*

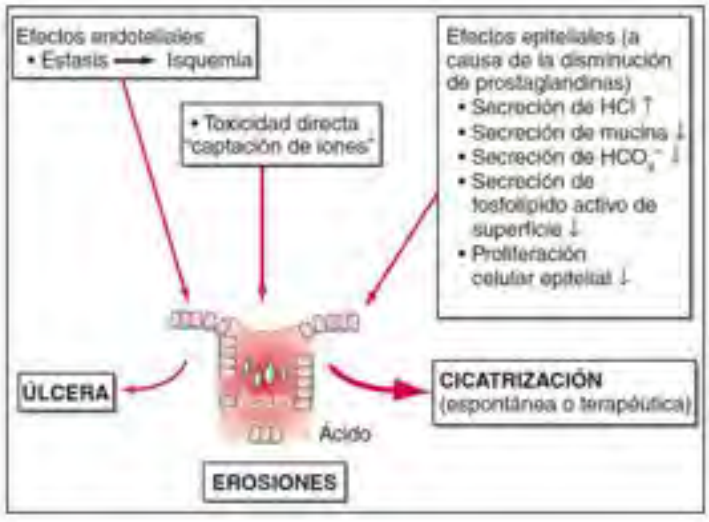


FIGURA 348-9. Mecanismos por los cuales los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) producen lesión de la mucosa. *(Adaptado con autorización de J Scheiman et al.: J Clin Outcomes Management 3:23, 1996. Copyright 2003 Turner White Communications, Inc., www.turner-white.com)*

consumidores crónicos de dosis bajas de ácido acetilsalicílico. Los factores de riesgo establecido incluyen edad avanzada, antecedente de úlcera, administración simultánea de glucocorticoides, dosis elevadas de NSAID, múltiples NSAID, consumo simultáneo de anticoagulantes, clopidogrel y enfermedades multisistémicas o graves. Los posibles factores de riesgo incluyen infección concomitante con *H. pylori*, tabaquismo y consumo de alcohol.

Fisiopatología Las prostaglandinas desempeñan una función crítica en la conservación de la integridad de la mucosa gastroduodenal y su reparación. Por tanto, la interrupción de su síntesis puede afectar las defensas y la reparación de la mucosa, con lo cual se facilita la lesión de la mucosa a través de mecanismos sistémicos. Estudios en animales han demostrado que la adherencia de neutrófilos a la microcirculación gástrica desempeña una función esencial en el inicio de la lesión de la mucosa inducida por NSAID. En la **figura 348-9** se muestra un resumen de vías patogenéticas por medio de las cuales los NSAID administrados por vía sistémica pueden provocar lesión de la mucosa. En varios genes se han encontrado polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), incluidos aquellos que codifican a ciertos tipos del citocromo P450 (véase más adelante), interleucina 1β (*IL-1*β), angiotensinógeno (*AGT*) y polipéptido de transporte de iones orgánicos (*SLCO1B1*), pero estos hallazgos requieren confirmación en estudios mayores.

La lesión de la mucosa es resultado del encuentro tópico con los NSAID. Muchos de estos últimos y el ácido acetilsalicílico son ácidos débiles que permanecen en una forma lipófila no ionizada en el ambiente gástrico. En estas circunstancias, los NSAID se desplazan a través de las membranas lipídicas de las células epiteliales y lesionan a la célula una vez que quedan atrapados en su interior en forma ionizada. Asimismo, tales fármacos tópicos alteran la superficie mucosa, lo que posibilita la retrodifusión de H^+ y pepsina, con lo cual se daña aún más la célula epitelial. Además, las preparaciones amortiguadas o con capa entérica también tienen riesgo de producir úlceras pépticas.

La interrelación entre *H. pylori* y NSAID en la patogenia de la úlcera péptica es compleja. Los metaanálisis apoyan la conclusión de que estos factores agresivos son independientes, así como los factores de riesgo sinérgicos para PUD y sus complicaciones, como hemorragia digestiva. Por ejemplo, la erradicación de *H. pylori* reduce la probabilidad de complicaciones digestivas en los individuos en riesgo hasta el nivel observado en los sujetos con riesgo promedio de padecer complicaciones por NSAID.

FACTORES PATOGÉNICOS INDEPENDIENTES DE H. PYLORI y NSAID EN LA ÚLCERA PÉPTICA Se afirma que el tabaquismo contribuye a la patogenia de la úlcera péptica. Se ha observado que los fumadores tienen úlceras con más frecuencia que los no fumadores y, además, el tabaquismo dificulta la cicatrización, atenúa la respuesta al tratamiento y aumenta las complicaciones de las úlceras, como la perforación. El mecanismo encargado de una mayor diátesis ulcerosa en los fumadores se desconoce. Algunas teorías refieren el vaciamiento gástrico deficiente, la producción reducida de bicarbonato en el tercio proximal del duodeno, el mayor riesgo de padecer infección por *H. pylori* y la generación de radicales libres nocivos para la mucosa inducidos por el cigarrillo. Quizá también haya predisposición genética ulcerosa. Los parientes en primer grado de pacientes con una úlcera duodenal (DU) muestran tres veces más probabilidades de padecer una úlcera; sin embargo, la participación de *H. pylori* en los contactos es muy importante. Otros factores de riesgo genéticos que elevan la posibilidad de enfermar de PUD son el grupo sanguíneo O y el estado no secretor. Sin embargo, *H. pylori* se adhiere de preferencia a los antígenos del grupo O. Se han propuesto factores genéticos adicionales para la predisposición de ciertos individuos a desarrollar enfermedad ulcerosa péptica, hemorragia del tubo digestivo alto, o ambas. De manera específica, los genes que codifican a las enzimas del citocromo P450 que metabolizan los NSAID 2C9 y 2C8 (CYP2C9 y CYP2C8) pueden ser genes susceptibles para la PUD inducida por NSAID, pero por desgracia estos estudios no han sido consistentes para demostrar este nexo. En un protocolo realizado en el Reino Unido, los polimorfismos de *CYP2C19*17* de ganancia de la función se relacionaron con PUD en un grupo de caucásicos, cualquiera que fuera la causa de la úlcera. Estos hallazgos deben confirmarse con estudios más amplios. El estrés psicológico parece contribuir a la PUD, pero los protocolos enfocados en la participación de factores psicológicos en su patogenia han generado resultados inconsistentes. Aunque la PUD se vincula con ciertos rasgos de personalidad (neurosis), los mismos rasgos están presentes en individuos con dispepsia no ulcerosa (NUD) y otros trastornos orgánicos y funcionales.

También se ha considerado que la dieta participa en la génesis de las enfermedades pépticas. Ciertos alimentos y bebidas pueden causar dispepsia, pero no existen estudios convincentes que revelen una relación entre la formación de úlcera y una dieta particular. Los trastornos crónicos específicos que tienen un nexo sólido con PUD incluyen: 1) edad avanzada, 2) enfermedad pulmonar crónica, 3) insuficiencia renal crónica, 4) cirrosis, 5) nefrolitiasis, 6) deficiencia de antitripsina α_1 y 7) mastocitosis sistémica. Los trastornos con posible vinculación incluyen 1) hiperparatiroidismo, 2) arteriopatía coronaria, 3) policitemia vera, 4) pancreatitis crónica, 5) antecedentes de consumo de alcohol, 6) obesidad, 7) grupo afroamericano y 8) tres o más visitas al médico en un año.

Múltiples factores pueden tener importancia en la patogenia de la úlcera péptica. Las dos causas predominantes son infección por *H. pylori* e ingestión de NSAID. La incidencia de úlcera no relacionada con *H. pylori* o NSAID podría estar en aumento. En el **cuadro 348-1** se presentan otras causas menos comunes de PUD. Estos agentes causales deben considerarse conforme decrece la incidencia de infección por *H. pylori*. Al margen de los factores favorecedores o lesivos, las úlceras pépticas surgen como consecuencia de un desequilibrio entre los mecanismos de protección y reparación de la mucosa y los factores agresores. El ácido gástrico tiene una función esencial en la lesión de la mucosa.

CUADRO 348-1 Causas de úlceras no originadas por *Helicobacter pylori* y antiinflamatorios no esteroideos (NSAID)

Patogenia de la enfermedad ulcerosa no relacionada con *Helicobacter pylori* o NSAID
Infección
Citomegalovirus
Virus del herpes simple
Helicobacter heilmannii
Toxinas o fármacos
Bisfosfonatos
Quimioterapia
Clopidogrel
Cocaína
Glucocorticoides (cuando se combinan con NSAID)
Micofenolato de mofetilo
Cloruro de potasio
Diversos
Basofilia en enfermedades mieloproliferativas
Obstrucción duodenal (p. ej., páncreas anular)
Enfermedades infiltrativas
Isquemia
Radioterapia
Infiltración eosinófila
Sarcoidosis
Enfermedad de Crohn
Estados de hipersecreción idiopáticos

Abreviatura: NSAID, antiinflamatorios no esteroideos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Anamnesis El dolor abdominal es común a muchos trastornos digestivos, incluidas la úlcera duodenal y la gástrica, y tiene escaso valor como elemento predictivo de su presencia. Hasta 10% de los pacientes con enfermedad de la mucosa inducida por NSAID tal vez busque consulta médica a causa de una complicación (hemorragia, perforación y obstrucción) sin síntomas previos. A pesar de esta escasa correlación, la anamnesis y la exploración física cuidadosas son componentes esenciales del estudio de un paciente en el que se sospeche una úlcera péptica.

El dolor epigástrico, descrito como urente o lacerante, se puede presentar tanto con la DU y la GU. La molestia también se describe como una sensación dolorosa mal definida o como hambre dolorosa. El patrón típico del dolor de la úlcera duodenal aparece de 90 min a 3 h antes de una comida y a menudo se alivia con antiácidos o alimentos. El dolor que produce al paciente por la noche (entre la medianoche y las 3:00 a.m.) es el síntoma más diferenciador, dado que 66% de los individuos con úlcera duodenal tiene esta molestia. Por desgracia, también está presente en 33% de los sujetos con dispepsia no ulcerosa (véase más adelante). Los pacientes de edad avanzada tienen menos probabilidades de sufrir dolor abdominal como manifestación de PUD y pueden presentarse con complicaciones como úlcera sangrante o perforación. El patrón del dolor en la úlcera gástrica puede ser distinto del de la duodenal, ya que las molestias tal vez se desencadenen con la ingestión de alimentos. La náusea y la pérdida de peso son más frecuentes en los individuos con úlcera gástrica. La endoscopia detecta úlceras en <30% de los enfermos con dispepsia.

Se desconoce el mecanismo que hace posible la aparición del dolor abdominal en los pacientes con úlcera. Entre las posibles explicaciones se encuentran activación inducida por ácido de los receptores químicos del duodeno, aumento de la sensibilidad duodenal a los ácidos biliares y la pepsina o alteración de la motilidad gastroduodenal.

La variación en la intensidad o la distribución del dolor abdominal, así como el inicio de síntomas acompañantes, como náusea, vómito o ambos, pueden ser indicadores de una complicación de la úlcera. La dispepsia que se torna constante, deja de aliviarse con los alimentos o los antiácidos o se irradia a la espalda puede indicar una úlcera penetrante (a páncreas). El inicio súbito de dolor abdominal intenso y generalizado puede ser indicio de perforación. El empeoramiento del dolor con las comidas, la náusea y el vómito de alimento no digerido sugiere una obstrucción del orificio de salida gástrico. Las heces negras o la presencia de "posos de café" en el vómito indican hemorragia.

Exploración física La hiperestesia epigástrica es el dato más frecuente en los pacientes con úlcera gástrica o duodenal. El dolor se sitúa a la derecha de la línea media en 20% de los casos. Por desgracia, el valor predictivo de este dato es relativamente bajo. La exploración física es esencial para detectar signos de complicaciones de la úlcera. La taquicardia y el ortostatismo sugieren deshidratación consecutiva al vómito o una hemorragia digestiva activa. Un abdomen tenso, como una tabla, sugiere perforación. El chapoteo a la sucusión indica líquido retenido en el estómago, lo cual hace pensar en obstrucción del orificio de salida gástrico.

Complicaciones relacionadas con la úlcera péptica • ***HEMORRAGIA DEL TUBO DIGESTIVO*** Ésta es la complicación más frecuente de la úlcera péptica. Se calcula que ocurre hemorragia en 19.4 a 57 por cada 100 000 individuos en la población general o en casi 15% de los pacientes. La hemorragia y las complicaciones de la enfermedad ulcerosa aparecen más a menudo en individuos >60 años de edad. La tasa de mortalidad a 30 días es hasta de 5 a 10%. La mayor incidencia en individuos de edad avanzada se debe quizá a un mayor consumo de NSAID en este grupo de personas. Además, hasta 80% de la mortalidad en la hemorragia relacionada con PUD se debe a causas no hemorrágicas, como falla de múltiples órganos (24%), complicaciones pulmonares (24%) y cáncer (34%).

Alrededor de 20% de los pacientes con hemorragia vinculada con úlcera no presenta signos o síntomas de alarma.

PERFORACIÓN La segunda complicación más común de la úlcera es la perforación, que se notifica en 6 a 7% de los pacientes con PUD, con una tasa prevista de mortalidad a 30 días >20%. Al igual que en el caso de la hemorragia, su incidencia en las personas de edad avanzada parece ser más elevada a causa de un consumo mayor de NSAID. La *penetración* es una forma de perforación en la cual el lecho ulceroso tuneliza hasta un órgano adyacente. Las úlceras duodenales tienden a penetrar en dirección posterior, hacia el páncreas, y causar pancreatitis, mientras que las gástricas lo hacen hacia el lóbulo hepático izquierdo. También se han descrito fístulas gastrocólicas relacionadas con úlceras gástricas.

OBSTRUCCIÓN DEL ORIFICIO DE SALIDA GÁSTRICO La obstrucción del orificio de salida gástrico es la complicación menos frecuente vinculada con la úlcera y surge en 1 o 2% de los enfermos. Un individuo puede presentar una obstrucción relativa originada por la inflamación y el edema provocados por una úlcera situada en la región peripilórica. Este proceso se resuelve con frecuencia cuando la úlcera cicatriza. También es posible que exista una obstrucción mecánica fija consecutiva a la cicatrización en las áreas peripilóricas. En este caso es necesaria la endoscopia para proceder a una dilatación con globo o intervenir de manera quirúrgica. Los signos y los síntomas de obstrucción mecánica pueden aparecer de forma gradual. Saciedad temprana, náusea, vómito, aumento del dolor abdominal posprandial y pérdida de peso deben hacer pensar en una obstrucción del orificio de salida gástrico como posible diagnóstico.

Diagnóstico diferencial La lista de trastornos del tubo digestivo y de otro tipo que pueden simular una úlcera de estómago o duodeno es bastante extensa. El diagnóstico que se establece con mayor frecuencia entre los pacientes atendidos por molestias abdominales superiores es el de dispepsia no ulcerosa (NUD). También conocida como *dispepsia funcional* o *esencial*, la dispepsia no ulcerosa se refiere a un grupo de trastornos heterogéneos caracterizados por dolor abdominal superior sin úlcera. Se ha descrito dispepsia en 30% de la población de Estados Unidos. Hasta 60% de los sujetos que solicitan atención médica por dispepsia presenta un estudio diagnóstico negativo. La causa de NUD no está bien establecida y la posible participación en ella de *H. pylori* todavía no es clara.

Otros procesos patológicos que pueden presentarse con síntomas "tipo úlcera" comprenden tumores digestivos proximales, reflujo gastroesofágico, vasculopatías, enfermedad pancreatobiliar (cólico biliar, pancreatitis crónica) y enfermedad de Crohn gastroduodenal.

Valoración diagnóstica En vista del escaso valor predictivo que tiene el dolor abdominal con respecto a la presencia de una úlcera gastroduodenal y las múltiples enfermedades que pueden tener los mismos síntomas, el médico tiene con frecuencia la necesidad de descartar una úlcera. Para ello es preciso realizar un estudio radiográfico (con bario) o una endoscopia. Sin embargo, un gran porcentaje de pacientes con síntomas sugestivos de enfermedad ulcerosa padece NUD; las pruebas para *H. pylori* y el trata-

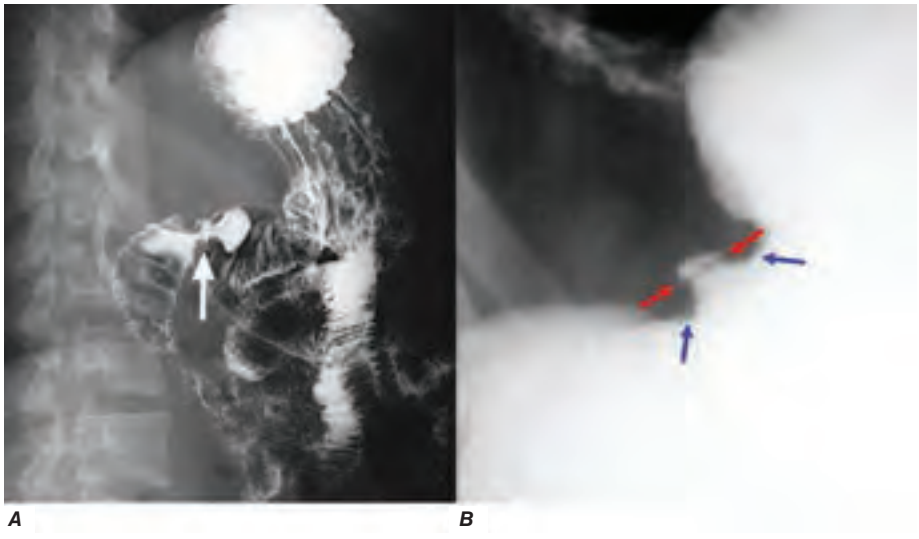


FIGURA 348-10. Estudio con bario que muestra: (***A***) úlcera duodenal benigna; (***B***) úlcera gástrica benigna.

miento con antibióticos (véase más adelante) es apropiado para individuos por lo demás sanos y <45 años de edad antes de iniciar la valoración diagnóstica (cap. 54).

Los estudios con bario del tubo digestivo proximal se utilizan aún con frecuencia como primera prueba diagnóstica del estudio de una úlcera. La sensibilidad de las antiguas papillas de bario de contraste único para identificar una úlcera duodenal alcanza 80%, mientras que las técnicas de doble contraste proporcionan tasas de detección hasta de 90%. Su sensibilidad disminuye en las úlcera pequeñas (<0.5 cm), cuando hay cicatrices previas o en los pacientes posoperatorios. Una DU se observa como un cráter bien delimitado, de modo habitual en el bulbo (fig. 348-10*A*). La presencia de una GU puede manifestar una enfermedad benigna o maligna. De manera característica, la GU benigna aparece como un cráter bien definido con pliegues mucosos radiantes que se originan en el borde de la úlcera (fig. 348-10*B*). Las úlceras >3 cm de tamaño o las que se vinculan con un tumor son casi siempre malignas. Por desgracia, hasta 8% de las GU de aspecto radiográfico benigno es en realidad maligno en la endoscopia o la intervención quirúrgica. Por ello, luego de los estudios radiográficos que demuestran la presencia de una úlcera gástrica es necesario realizar una endoscopia con biopsia.

La endoscopia constituye el medio más sensible y específico de estudiar el tubo digestivo superior (fig. 348-11). Además de permitir la visualización directa de la mucosa, facilita la documentación fotográfica de las anomalías mucosas y hace factibles las biopsias de los tejidos para descartar lesiones malignas (úlceras gástricas) o infección por *H. pylori.* El estudio endoscópico es especialmente útil para identificar lesiones demasiado pequeñas para identificarse en la exploración radiográfica, así como para estudiar alteraciones radiográficas atípicas o determinar si una úlcera es el origen de una hemorragia.

Los métodos para diagnosticar *H. pylori* se delinean en el capítulo 181, pero en este apartado se presenta un resumen (cuadro 348-2). Se han creado diversos métodos de ureasa para biopsia (PyloriTek, CLOtest, Hpfast, Pronto Dry), cuyas sensibilidad y especificidad son >90 a 95%. También se han creado algunos métodos sin penetración corporal para detectar el microorganismo. Tres tipos de estudios utilizados de manera sistemática son los métodos serológicos, la prueba de urea marcada con ^{13}C o ^{14}C en el aliento y el método para detectar antígeno de *H. pylori* (Hp) en las heces. Las pruebas de antígeno de Hp en orina y las pruebas de anticuerpos monoclonales en heces parecen ser promisorias.

En ocasiones deben llevarse a cabo pruebas específicas, como determinación de gastrina sérica y análisis del ácido gástrico, o es necesaria una comida simulada en individuos con úlcera péptica complicada o resistente (véase más adelante "Síndrome de Zollinger-Ellison"). También pueden requerirse pruebas para hallar ácido acetilsalicílico u otros NSAID (en sangre u orina) en pacientes con úlcera péptica resistente negativa para *H. pylori*.

TRATAMIENTO ÚLCERA PÉPTICA

Antes del descubrimiento de *H. pylori*, el tratamiento de la úlcera péptica se centraba en el antiguo adagio de Schwartz: "no hay ácido, no hay úlcera". Aunque la secreción de ácido es todavía importante en la patogenia de la úlcera péptica, hoy día su tratamiento se basa en la erradicación de *H. pylori* y en las medidas terapéuticas o la prevención de la enfermedad inducida por NSAID. En el cuadro 348-3 se resumen los fármacos más empleados en el tratamiento de la úlcera péptica.

FÁRMACOS NEUTRALIZADORES O INHIBIDORES DEL ÁCIDO

Antiácidos Antes de comprender la importancia de la histamina para estimular la actividad de las células parietales, la neutralización de los ácidos secretados por medio de antiácidos constituyó la base del tratamiento de las úlceras pépticas. Sin embargo, en el presente rara vez se usan como fármaco principal, aunque muchos pacientes los consumen con frecuencia para aliviar los síntomas de dispepsia. El preparado más utilizado es la mezcla de hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio. El primero causa algunas veces estreñimiento y disminución de fosfato, mientras que el hidróxido de magnesio puede ablandar las heces. Muchos de los antiácidos de uso habitual tienen una combinación de hidróxido de magnesio y aluminio para evitar estos efectos

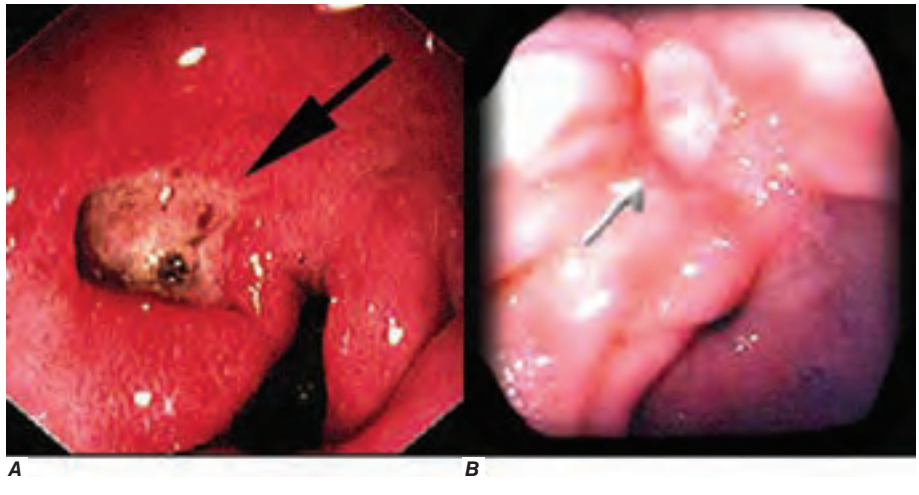


FIGURA 348-11. Endoscopia que demuestra: (***A***) úlcera duodenal benigna; (***B***) úlcera gástrica benigna.

CUADRO 348-2 Métodos de detección para *H. pylori*

Prueba	Sensibilidad/ especificidad, %	Comentarios
Con penetración corporal (se necesita endoscopia y toma de muestra para biopsia)		
Ureasa rápida	80 a 95/95-100	Método sencillo; resultados negativos falsos si en fecha reciente se usaron PPI, antimicrobianos o compuestos de bismuto
Estudio histológico	80 a 90/>95	Requiere preparación histopatológica y tinción; aporta datos histológicos
Cultivo	—/—	Técnica lenta, costosa y que depende de la experiencia; permite conocer la sensibilidad a los antimicrobianos
Método sin penetración corporal		
Serología	>80/>90	Método económico y cómodo; es inútil para la vigilancia temprana
Detección de urea en el aliento	>90/>90	Técnica sencilla y rápida; útil para la vigilancia temprana; produce resultados negativos falsos con el tratamiento reciente (véase el método de ureasa rápida); exposición a radiación en bajas dosis con el método que usa ^{14}C
Antígeno en heces	>90/>90	Barato, cómodo

Abreviatura: PPI, inhibidores de la bomba de protones.

secundarios. Los preparados que contienen magnesio no deben utilizarse en los enfermos con insuficiencia renal crónica por el riesgo de hipermagnesemia y el aluminio puede provocar neurotoxicosis crónica en estos enfermos.

El carbonato cálcico y el bicarbonato sódico son potentes antiácidos con capacidad variable de causar complicaciones. La administración a largo plazo de carbonato de calcio (que se convierte en cloruro de calcio en el estómago) puede ocasionar un síndrome de leche y alcalinos (hipercalcemia, hiperfosfatemia con posible calcinosis renal y avance a insuficiencia renal). El bicarbonato de sodio puede inducir alcalosis diseminada.

CUADRO 348-3 Fármacos utilizados para el tratamiento de la úlcera péptica

Tipo de fármaco o mecanismo	Ejemplos	Dosis
Fármacos supresores del ácido		
Antiácidos	Cualquier marca comercial	100 a 140 meq/L, 1 y 3 h después de las comidas y al acostarse
Antagonistas de los receptores H_2	Cimetidina	400 mg c/12 h
	Ranitidina	300 mg al acostarse
	Famotidina	40 mg al acostarse
	Nizatidina	300 mg al acostarse
Inhibidores de la bomba de protones	Omeprazol	20 mg/día
	Lansoprazol	30 mg/día
	Rabeprazol	20 mg/día
	Pantoprazol	40 mg/día
	Esomeprazol	20 mg/día
	Dexlansoprazol	30 mg/día
Fármacos protectores de la mucosa		
Sucralfato	Sucralfato	1 g c/6 h
Análogos de prostaglandinas	Misoprostol	200 µg c/6 h
Compuestos con bismuto	Subsalicilato de bismuto (BSS)	Véanse los regímenes contra *H. pylori* (cuadro 348-4)

Antagonistas de los receptores H_2 Hoy en día están disponibles cuatro fármacos de este grupo (cimetidina, ranitidina, famotidina y nizatidina) y sus estructuras guardan homología con la histamina. Aunque cada uno tiene diferente potencia, todos inhiben de modo notable la secreción ácida basal y estimulada a grados comparables cuando se utilizan en dosis terapéuticas. Además, se consiguen tasas similares de cicatrización de la úlcera con cada uno de ellos cuando se prescriben en dosis correctas. En el presente, este grupo de fármacos se usa de manera regular para tratar las úlceras activas (durante cuatro a seis semanas) en combinación con los antimicrobianos dirigidos a erradicar *H. pylori* (véase más adelante).

La cimetidina fue el primer antagonista de los receptores H_2 empleado para el tratamiento de la úlcera péptica. La dosis inicial recomendada fue de 300 mg c/6 h. Estudios posteriores han demostrado la eficacia de administrar 800 mg al acostarse para el tratamiento de la úlcera péptica, con tasas de cicatrización que se aproximan a 80% a las cuatro semanas. La cimetidina puede tener efectos secundarios antiandrogénicos leves que causan ginecomastia e impotencia, sobre todo en personas tratadas con dosis altas durante periodos prolongados (meses o años, como en el ZES). Dada la capacidad de la cimetidina de inhibir al citocromo P450, es necesario vigilar de cerca el empleo concomitante de algunos fármacos, como warfarina, fenitoína y teofilina cuando se utilizan a largo plazo. Otros efectos secundarios reversibles y raros descritos con la cimetidina son confusión e incremento de los valores séricos de aminotransferasas, creatinina y prolactina. La ranitidina, famotidina y nizatidina son más potentes que la cimetidina como antagonistas de los receptores H_2. Pueden administrarse una vez al día al acostarse por las noches para la prevención de la úlcera, lo cual se llevaba a cabo más a menudo antes del descubrimiento de *H. pylori* y del perfeccionamiento de los inhibidores de las bombas de protones (PPI, *proton pump inhibitors*). Los pacientes pueden desarrollar tolerancia a los antagonistas de H_2, una situación poco común con los PPI (véase adelante). Las dosis equivalentes de los tres son 300 mg de ranitidina, 40 mg de famotidina y 300 mg de nizatidina.

Otros efectos tóxicos reversibles raros que se han descrito con los antagonistas de los receptores H_2 son pancitopenia, neutropenia, anemia y trombocitopenia, con prevalencia que varía de 0.01 a 0.2%. La cimetidina y la ranitidina (en menor grado) pueden unirse al citocromo P450 hepático, mientras que la nizatidina no lo hace.

Inhibidores de la bomba de protones (H^+,K^+-ATPasa) El omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol y pantoprazol son derivados benzimidazólicos sustituidos, que de forma covalente se unen a la H^+,K^+-ATPasa y la inhiben de manera irreversible. El esomeprazol, el miembro más reciente de esta categoría, es el enantiómero S del omeprazol, que es una mezcla racémica de los isómeros ópticos S y R. El isómero R de lansoprazol, dexlansoprazol, es el PPI aprobado en fecha más reciente para uso clínico. Su ventaja notificada es un sistema dual de liberación, dirigido a mejorar el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD). Son los inhibidores del ácido más potentes disponibles. El omeprazol y lansoprazol son los inhibidores de la bomba de protones (PPI) utilizados por mayor tiempo. Los dos son lábiles a la acción de ácidos y se administran en la forma de gránulos con capa entérica en una cápsula de liberación prolongada que se disuelve en el intestino delgado a pH de 6. El lansoprazol se encuentra disponible en tabletas solubles orales que pueden tomarse con o sin agua, una ventaja para individuos que tienen disfagia notoria. La cinética de absorción es similar a la de las cápsulas. Además, se dispone de una combinación de lansoprazol con naproxeno dirigida a reducir las lesiones del tubo digestivo relacionadas con el consumo de NSAID (véase más adelante). El omeprazol se encuentra disponible en forma de gránulos con cubierta no entérica mezclada con bicarbonato de sodio en un polvo que puede ingerirse o administrarse por sonda nasogástrica. El bicarbonato de sodio tiene dos propósitos: proteger al omeprazol de la degradación por el ácido y favorecer la alcalinización gástrica rápida con la subsiguiente activación de la bomba de protones, lo cual facilita la rápida acción de los PPI. El pantoprazol y rabeprazol se encuentran disponibles como tabletas con cubierta entérica. El primero también está disponible en forma de preparación parenteral para su administración intravenosa. Estos fármacos son compuestos lipófilos; cuando penetran en la célula parietal, son protonados y atrapados en el medio ácido del sistema tubulovesicular y canalicular. Inhiben de forma potente todas las fases de la secreción del ácido gástrico. El comienzo de la acción es rápido, con un efecto inhibidor máximo del ácido entre 2 y 6 h después de la administración y la inhibición dura 72 a 96 h. Con dosis diarias repetidas se observa un efecto inhibidor progre-

sivo del ácido; se suprime la producción de ácido basal y la inducida por secretagogos en >95% después de una semana de tratamiento. La semivida de los PPI es de casi 18 h, por lo cual la secreción gástrica de ácido puede tardar dos a cinco días en recuperar cifras normales una vez que se interrumpe su administración. Dado que es necesario que las bombas estén activadas para que estos fármacos surtan efecto, su eficacia es máxima si se proporcionan antes de una comida (excepto en las fórmulas de liberación inmediata de omeprazol) (p. ej., por la mañana, antes del desayuno). Se ha observado hipergastrinemia leve o moderada en los pacientes que toman estos fármacos. En algunos animales a los que se ha administrado el fármaco durante la fase de desarrollo preclínico se han formado tumores carcinoides. Sin embargo, la extensa experiencia obtenida con seres humanos no ha demostrado la aparición de tales tumores en el estómago. Los valores séricos de gastrina retornan a la normalidad una a dos semanas después de interrumpir el tratamiento. Se ha descrito hipersecreción de ácido gástrico de rebote en los individuos sin *H. pylori* una vez que interrumpen los PPI. Incluso se ha observado después de un ciclo terapéutico relativamente corto (dos meses) y dura hasta dos meses después de suspender el PPI. El mecanismo comprende hiperplasia inducida por gastrina e hipertrofia de las células ECL secretoras de histamina. La importancia clínica de esta observación es que en estas personas los síntomas de reflujo gastroesofágico (GERD) o dispepsia, aumentan al suspender el PPI. Para prevenir este fenómeno, la dosis de PPI se reduce de forma gradual y se cambia por un antagonista de los receptores de H_2. La inflamación inducida por *H. pylori* y la reducción concomitante en la producción de ácido explica la razón por la cual esto no sucede en los pacientes con *H. pylori*. También se inhibe la producción de IF, pero es raro observar anemia por deficiencia de vitamina B_{12}, quizá por los depósitos tan abundantes de esta vitamina. Tal y como ocurre con los fármacos que provocan hipoclorhidria significativa, los PPI interfieren con la absorción de ciertos compuestos, como ketoconazol, ampicilina, hierro y digoxina. Los primeros PPI (omeprazol, lanzoprazol) anulaban al citocromo P450 hepático. Al parecer, rabeprazol, pantoprazol y esomeprazol no interactúan con los fármacos que se metabolizan en el sistema del citocromo P450. La importancia clínica de esta observación todavía se desconoce. Es importante tener cautela al usar teofilina, warfarina, diazepam, atazanavir y fenitoína de manera simultánea con PPI. La supresión prolongada de ácido, sobre todo con los PPI, eleva la frecuencia de neumonía extrahospitalaria y hospitalaria por *Clostridium difficile*. Estas observaciones aún deben confirmarse, pero alertan al médico a tener cuidado al recomendar estos fármacos por largo plazo, en particular en los sujetos de edad avanzada, debido al riesgo de padecer neumonía o infección por *C. difficile*. Un estudio basado en población reveló que el uso prolongado de PPI incrementa la frecuencia de fracturas de cadera en las mujeres de edad avanzada. El riesgo absoluto de fracturarse se mantuvo bajo, pese al incremento observado con la dosis y la duración de la supresión de ácido. El mecanismo de esta observación se desconoce y se debe confirmar antes de emitir recomendaciones para suspender estos fármacos en los pacientes que mejoran con ellos. El uso a largo plazo de PPI se ha referido en el desarrollo de deficiencia de hierro y magnesio, pero los estudios son también limitados y no concluyentes. Los PPI pueden ejercer una acción negativa en el efecto antiplaquetario del clopidogrel. Aunque existe evidencia inconsistente y no definitiva, se ha observado un pequeño incremento de la mortalidad y la tasa de nuevas hospitalizaciones por episodios coronarios en individuos que reciben PPI en forma simultánea con clopidogrel. Más tarde, tres metaanálisis publicaron una correlación inversa entre el uso de clopidogrel y PPI; por tanto, la influencia de esta interacción farmacológica en la mortalidad no se ha establecido con claridad. El mecanismo supone la competición de PPI y clopidogrel por el mismo citocromo P450 (CYP2C19). No es claro si esto es un efecto de clase de los PPI; en apariencia, existe al menos una ventaja teórica del pantoprazol en comparación con otros PPI, pero esto no se ha confirmado. Las interacciones farmacológicas son en particular relevantes en el caso del uso común de ácido acetilsalicílico y clopidogrel para la prevención de episodios coronarios y la eficacia de PPI para prevenir la hemorragia del tubo digestivo en estos individuos. La FDA ha emitido varias recomendaciones en espera de evidencia adicional para dilucidar el efecto del tratamiento de PPI en comparación con el uso del clopidogrel. El personal sanitario debe continuar la prescripción de clopidogrel en pacientes que lo requieren y revalorar la necesidad de iniciar o continuar el tratamiento con PPI. En términos prácticos es preciso considerar algunas recomendaciones: los pacientes que reciban clopidogrel con ácido acetilsalicílico, en especial aquéllos con factores de riesgo gastrointestinal para hemorragia, deben someterse a tratamiento protector gastrointestinal. Aunque se ha considerado opcional el uso de antagonistas H_2 en dosis elevadas, no parecen ser tan eficaces como los PPI. Si se administran PPI, algunos recomiendan suministrarlos con intervalos de al menos 12 h entre los PPI y el clopidogrel para reducir la competencia de estos dos fármacos en el citocromo P450. Una opción es administrar PPI 30 min antes del desayuno y el clopidogrel al momento de acostarse por la noche. Los datos para recomendar un PPI sobre otro son insuficientes. Los pacientes ≥65 años tienen alto riesgo para algunos de los efectos secundarios a largo plazo de los PPI ya mencionados, en parte por la elevada prevalencia de enfermedades crónicas concomitantes. Por tanto es importante elegir de forma cuidadosa a los individuos, en especial entre personas de edad avanzada, que requieren tratamiento con PPI a largo plazo, e interrumpir el tratamiento en los individuos que no lo necesitan.

Se han creado dos nuevas preparaciones de fármacos inhibidores de ácido. El tenatoprazol es un PPI que contiene un anillo de imidazopiridina en lugar del anillo benzimidazólico, lo cual favorece la inhibición irreversible de la bomba de protones. Este fármaco tiene una semivida más prolongada que otros PPI y puede ser benéfico para inhibir la secreción ácida nocturna, lo cual tiene importancia notable en la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD). Una segunda clase de fármaco es un antagonista competitivo de la bomba de potasio-ácido (P-CAB, *potassium-competitive acid pump antagonists*). Estos compuestos inhiben la secreción de ácido gástrico a través de la unión competitiva con el potasio de la H^+,K^+-ATPasa.

CITOPROTECTORES

Sucralfato El sucralfato es un complejo de sal de sacarosa en el que los grupos hidroxilo se han sustituido por hidróxido de aluminio y sulfato. Este compuesto es insoluble en agua, se convierte en una pasta viscosa en el estómago y duodeno, y se une en especial a los puntos de ulceración activa. El sucralfato puede actuar por diversos mecanismos: como barrera fisicoquímica, al promover la acción trófica cuando se une con factores de crecimiento como EGF, al incrementar la síntesis de prostaglandinas, al estimular la secreción de moco y bicarbonato y al favorecer la defensa y la reparación de la mucosa. La toxicosis por este fármaco es rara y el efecto adverso más frecuente es estreñimiento (2 a 3%). Debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal crónica para no causar neurotoxicidad inducida por aluminio. La hipofosfatemia y la formación de bezoar gástrico son otros efectos comunicados de forma ocasional. La dosis habitual de sucralfato es de 1 g c/6 h.

Preparación con bismuto Sir William Osler consideraba que los compuestos de bismuto eran el fármaco de elección para el tratamiento de la úlcera péptica. El resurgimiento del empleo de estos fármacos se debe a sus efectos contra *H. pylori*. El subcitrato coloidal de bismuto (CBS, *colloidal bismuth subcitrate*) y el subsalicilato de bismuto (BSS, *bismuth subsalicylate*) son los preparados más utilizados. Los mecanismos por los cuales estos fármacos inducen la cicatrización de la úlcera no son claros. Los efectos adversos con el empleo a corto plazo incluyen heces oscuras, estreñimiento y oscurecimiento de la lengua. Cuando se consumen a largo plazo, en especial el CBS, que se absorbe con facilidad, pueden producir neurotoxicidad. Estos compuestos son de uso común para el tratamiento de *H. pylori* (véase más adelante).

Análogos de las prostaglandinas Dada su función central en la conservación de la integridad y la reparación de la mucosa, se crearon análogos estables de las prostaglandinas para el tratamiento de la úlcera péptica. Se cree que el mecanismo por el cual este fármaco de absorción rápida ejerce su efecto terapéutico es la preservación de la defensa y la reparación de la mucosa. El efecto tóxico más frecuente de este fármaco es la diarrea (10 a 30% de incidencia). Otros efectos tóxicos importantes son hemorragias y contracciones uterinas; el misoprostol está contraindicado en las mujeres que pueden estar embarazadas y las que están en edad de concebir deben conocer con claridad los posibles efectos tóxicos del fármaco. La dosis terapéutica habitual es de 200 µg c/6 h.

Otros fármacos Con anterioridad se prescribían diversos compuestos, incluidos anticolinérgicos y antidepresivos tricíclicos, para el tratamiento de la úlcera péptica, pero en vista de sus efectos adversos y de la creación de antisecretores potentes, ahora se utilizan muy poco.

TRATAMIENTO DE *H. PYLORI*

El objetivo del médico que trata un individuo con PUD es aliviar los síntomas (dolor o dispepsia), favorecer la cicatrización de la úlcera y prevenir la recurrencia y complicaciones de la úlcera. La gran influencia de la comprensión de la participación de *H. pylori* en la enfermedad péptica ha sido la capacidad de prevenir la recurrencia. La erradicación documentada de *H. pylori* en pacientes con PUD se vincula con una disminución notable de la recurrencia de úlcera a <10 a 20%, en comparación con 59% en pacientes con GU y 67% en individuos con DU cuando no se elimine el microorganismo. La erradicación del patógeno puede ocasionar disminución de la hemorragia ulcerosa recurrente. El efecto de la erradicación en la perforación por úlcera es poco clara.

Se han realizado amplios esfuerzos para determinar cuáles de los múltiples individuos con infección por *H. pylori* deben recibir tratamiento. Diversas conferencias de consenso en todo el mundo han concluido que *H. pylori* debe erradicarse en pacientes con PUD documentada. Esto es cierto cualquiera que sea el tiempo de presentación (primer episodio o no), gravedad de los síntomas, presencia de factores de confusión como la ingestión de NSAID o úlcera en posible remisión. Algunos han recomendado el tratamiento de pacientes con antecedente de PUD documentada con resultados positivos para *H. pylori* en las pruebas serológicas o la prueba del aliento. Casi 50% de los enfermos con linfoma MALT gástrico experimenta remisión completa del tumor en respuesta a la erradicación de *H. pylori*. El *Maastricht IV/Florence Consensus Report* recomienda un intento terapéutico para pacientes con dispepsia no sometida a estudio, si la incidencia local de *H. pylori* es >20%. Además, este informe de consenso recomienda la realización de pruebas y erradicación de *H. pylori* en personas que recibirán NSAID (incluido el ácido acetilsalicílico en dosis bajas) a largo plazo, en particular si existe antecedente de PUD. Estos individuos deben continuar el tratamiento con PPI y la erradicación porque esta última sola no elimina el riesgo de úlceras gastroduodenales en pacientes que ya reciben NSAID a largo plazo. El tratamiento de sujetos con dispepsia no ulcerosa para prevenir el cáncer gástrico o individuos con GERD que requieren supresión de ácido a largo plazo es aún motivo de controversia. Las guías del *American College of Gastroenterology* sugieren la erradicación de *H. pylori* en personas sometidas a resección de cáncer gástrico en etapas tempranas. El *Maastricht IV/Florence Consensus Report* también valoró el tratamiento para *H. pylori* en la prevención del cáncer gástrico y recomendó considerar la erradicación en las siguientes situaciones: familiares de primer grado de miembros de la familia con cáncer gástrico; pacientes con neoplasias gástricas previas tratadas con resección endoscópica o subtotal; individuos con riesgo de gastritis (pangastritis grave o gastritis con predominio del cuerpo) o atrofia grave; sujetos con inhibición del ácido gástrico por más de un año; individuos con factores de riesgo ambientales fuertes para cáncer gástrico (tabaquismo intenso, elevada exposición a polvos, carbón, cuarzo o cemento, o trabajadores de las canteras), y pacientes positivos para *H. pylori* con temor de cáncer gástrico.

Se han valorado múltiples fármacos en el tratamiento de *H. pylori*. No existe uno solo eficaz para la erradicación del microorganismo. El tratamiento combinado por 14 días se acompaña de la mayor eficacia, aunque los regímenes con administración secuencial de antibióticos también parecen promisorios (véase adelante). Un ciclo corto de administración (siete a 10 días), aunque resulta atractivo, no ha demostrado ser tan útil como los esquemas de 14 días. Los fármacos utilizados con mayor frecuencia son amoxicilina, metronidazol, tetraciclina, claritromicina y los compuestos de bismuto.

En el **cuadro 348-4** se muestran los regímenes terapéuticos sugeridos para la erradicación de *H. pylori*. La elección de una de estas combinaciones en particular depende de diversos factores, entre ellos eficacia, tolerancia del paciente, resistencia a alguno de los antimicrobianos y costo. El objetivo del tratamiento inicial de erradicación debe ser la obtención de una tasa de buenos resultados de 85 a 90%. No se recomiendan tratamientos con dos fármacos (PPI más amoxicilina, PPI y claritromicina, ranitidina con citrato de bismuto más claritromicina) porque los estudios han demostrado que las tasas de erradicación son <80 a 85%. La combinación de bismuto, metronidazol y tetraciclina fue el primer esquema de tres fármacos que demostró eficacia contra *H. pylori*. La combinación de dos antimicrobianos con un PPI, un antagonista de H_2 o un compuesto de bismuto tiene tasas de buenos resultados comparables. La adición de un supresor del ácido favorece el alivio rápido de los síntomas y suele potenciar la erradicación de la bacteria.

El tratamiento triple, aunque es eficaz, tiene diversas limitaciones, por ejemplo el riesgo de incumplimiento del paciente y la aparición de efectos secundarios. Se ha intentado resolver el problema del cumplimiento al simplificar la posología, de tal modo que los enfermos pueden tomar el fármaco sólo dos veces al día. Los regímenes más sencillos (con dos compuestos) y más cortos (siete a 10 días) no son tan eficaces como el tratamiento triple durante 14 días. Hoy en día se dispone de dos formulaciones que contienen el tratamiento completo contra *H. pylori*: lansoprazol, claritromicina y amoxicilina y BSS, tetraciclina y metronidazol. El primer grupo de fármacos se administra dos veces al día durante 14 días, mientras que el segundo se proporciona cuatro veces al día junto con un antisecretor (PPI o antagonista de H_2), también por al menos 14 días. El tratamiento triple con claritromicina debe evitarse si la resistencia de *H. pylori* a este fármaco es >15 a 20%.

CUADRO 348-4 Regímenes recomendados para erradicar la infección por *H. pylori*

Fármaco	Dosis
Tratamiento triple	
1. Subsalicilato de bismuto *más*	2 tabletas c/6 h
Metronidazol *más*	250 mg c/6 h
Tetraciclina[a]	500 mg c/6 h
2. Ranitidina o citrato de bismuto *más*	400 mg c/12 h
Tetraciclina *más*	500 mg c/12 h
Claritromicina o metronidazol	500 mg c/12 h
3. Omeprazol (lansoprazol) *más*	20 mg c/12 h (30 mg c/12 h)
Claritromicina *más*	250 o 500 mg c/12 h
Metronidazol[b] *o*	500 mg c/12 h
Amoxicilina[c]	1 g c/12 h
Tratamiento cuádruple	
Omeprazol (lansoprazol)	20 mg (30 mg)/día
Subsalicilato de bismuto	2 tabletas c/6 h
Metronidazol	250 mg c/6 h
Tetraciclina	500 mg c/6 h

[a] Alternativa: utilizar subsalicilato de bismuto (véase el texto). [b] Alternativa: usar lansoprazol, claritromicina y amoxicilina (véase el texto). [c] Emplear metronidazol o amoxicilina, pero no ambos.

Se han notificado efectos secundarios hasta en 20 a 30% de los pacientes que reciben tratamiento triple. El bismuto puede producir heces negruzcas, estreñimiento y oscurecimiento de la lengua. La complicación más temida con la amoxicilina es la colitis pseudomembranosa, que aparece en <1 a 2% de los pacientes. La amoxicilina también puede causar diarrea relacionada con antibióticos, náusea, vómito, exantema cutáneo y reacciones alérgicas. El uso simultáneo de probióticos puede atenuar algunos efectos secundarios de los antibióticos (véase más adelante). Se ha informado que la tetraciclina causa lesiones cutáneas y, muy rara vez, hepatotoxicidad y anafilaxia.

Una preocupación importante al tratar a los pacientes que tal vez no lo necesitan es la posible aparición de cepas resistentes a los antimicrobianos. La incidencia y el tipo de cepas de *H. pylori* resistentes a antimicrobianos varían en todo el mundo. Se han descrito cepas resistentes a metronidazol, claritromicina, amoxicilina y tetraciclina, estas dos últimas con menos frecuencia. Las cepas resistentes a antimicrobianos son la causa más común de fracaso terapéutico en los pacientes que lo cumplen. Por desgracia, las pruebas de resistencia *in vitro* no predicen el resultado en los pacientes. En el caso de *H. pylori*, no se realizan cultivos y antibiograma de manera sistemática. Aunque se ha encontrado resistencia al metronidazol hasta en 30% de las cepas aisladas en Estados Unidos y 80% en los países en desarrollo, el tratamiento triple es eficaz para erradicar el microorganismo en >50% de los sujetos infectados con cepas resistentes. Se observa resistencia a claritromicina en 13% de los individuos en Estados Unidos y resistencia a la amoxicilina <1%; la resistencia al metronidazol y claritromicina se aproxima a 5%.

El hecho que el tratamiento triple no erradique a *H. pylori* casi siempre se debe a la infección por un patógeno resistente. El paso siguiente debe ser el uso de cuatro productos (cuadro 348-4), entre los cuales el metronidazol se sustituye por claritromicina (o viceversa). Se ha utiliza-

do con buenos resultados la combinación de pantoprazol, amoxicilina y rifabutina durante 10 días (tasa de curación de 86%) en personas infectadas por cepas resistentes. Regímenes adicionales para el tratamiento de segunda elección incluyen tratamiento triple basado en levofloxacina (levofloxacina, amoxicilina, PPI) por 10 días y tratamiento triple con furazolidona (furazolidona, amoxicilina, PPI) por 14 días. Por desgracia, no existe un régimen terapéutico de aceptación universal para pacientes que no han tenido respuesta a dos ciclos de antimicrobianos. Si no se logra la erradicación en un sujeto con síntomas, debe valorarse la realización de cultivos y estudios de sensibilidad de los antimicrobianos. Factores adicionales que pueden reducir las tasas de erradicación incluyen el país de origen del paciente (más elevada en el noreste asiático que en otras partes de Asia o Europa) y el tabaquismo. Además, un metaanálisis indica que incluso los regímenes más eficaces (tratamiento cuádruple con PPI, bismuto, tetraciclina y metronidazol y tratamiento triple con PPI, claritromicina y amoxicilina) no erradican por completo al microorganismo (<80%), lo cual subraya la necesidad de establecer medidas terapéuticas más eficaces.

Entre 15 y 25% de los pacientes tratados con un régimen de primera elección puede permanecer infectado por el microorganismo y por tanto se han explorado otros tratamientos. Un método promisorio consiste en el tratamiento secuencial. Los regímenes estudiados consisten en cinco días de amoxicilina y un PPI, seguido por cinco días más de PPI más tinidazol y claritromicina o levofloxacina. Un régimen prometedor que ha mostrado beneficios de menor duración, facilidad de consumo y menos costo es un tratamiento simultáneo de cinco días (PPI c/12 h; amoxicilina, 1 g c/12 h; levofloxacina, 500 mg c/12 h, y tinidazol, 500 mg c/12 h). Los estudios iniciales han demostrado tasas de erradicación >90% con buena tolerancia del paciente. La confirmación de estos resultados y la aplicabilidad de este método deben confirmarse en Estados Unidos, aunque algunos expertos recomiendan abandonar el tratamiento triple basado en claritromicina en Estados Unidos por el tratamiento concomitante o los tratamientos alternativos secuenciales ya mencionados.

Los nuevos métodos sin antibióticos se han explorado en un esfuerzo por mejorar las tasas de erradicación de *H. pylori*. Se ha estudiado el tratamiento previo de los pacientes mediante la administración de *N*-acetilcisteína como mucolítico para destruir la biocapa de *H. pylori*, y por tanto para modificar la resistencia de los antibióticos, pero se necesitan más estudios para confirmar la aplicabilidad de este método. Estudios *in vitro* sugieren que ciertos probióticos como los *Lactobacillus* o sus metabolitos pueden inhibir la proliferación de *H. pylori*. Varios estudios clínicos han intentado la administración de probióticos en un esfuerzo por incrementar la erradicación mediada por antibióticos, con resultados variables. En términos generales, el uso de ciertos probióticos, como *Lactobacillus* spp., *Saccharomyces* spp., *Bifidobacterium* spp. y *Bacillus clausii*, no altera al parecer las tasas de erradicación pero reduce en grado considerable los efectos secundarios relacionados con antibióticos, incluidos náusea, disgeusia, diarrea, molestias abdominales o dolor, lo que incrementa la tolerabilidad a los tratamientos contra *H. pylori*. Se necesitan estudios adicionales para confirmar los beneficios potenciales de los probióticos en este contexto.

La reinfección después de la erradicación exitosa de *H. pylori* es infrecuente en Estados Unidos (<1% por año). Si ocurre infección recurrente en los primeros seis meses después de completar el tratamiento, la explicación más probable es el agravamiento más que la reinfección.

TRATAMIENTO DE LAS LESIONES GÁSTRICAS O DUODENALES RELACIONADAS CON NSAID

Las intervenciones médicas para lesiones de la mucosa relacionadas con NSAID incluyen el tratamiento de una úlcera activa y la prevención primaria de futuras lesiones. Las recomendaciones para el tratamiento y la prevención primaria de lesiones de la mucosa relacionadas con NSAID se enumeran en el **cuadro 348-5**. De manera ideal, el agente lesivo debe interrumpirse en la primera etapa del tratamiento de una úlcera activa inducida por NSAID. Si esto es posible, entonces está indicado el tratamiento con un inhibidor de la producción de ácido (antagonistas H_2, PPI). No siempre es factible la interrupción del tratamiento con NSAID por la gravedad de la afección subyacente del paciente. Sólo los PPI pueden favorecer la cicatrización de úlceras gástricas o duodenales, al margen de que se interrumpan o no los NSAID.

La prevención primaria ha incluido evitar el consumo del fármaco, utilizar su dosis más baja posible, prescribir NSAID que causan en teoría menos lesión, usar los nuevos NSAID tópicos e instituir el tratamiento médico simultáneo para prevenir las lesiones inducidas por NSAID.

CUADRO 348-5 Recomendaciones para el tratamiento de la lesión mucosa inducida por antiinflamatorios no esteroideos (NSAID)

Contexto clínico	Recomendación
Úlcera activa	
Interrupción de NSAID	Antagonista de receptor H_2 o PPI
Continuar con NSAID	PPI
Tratamiento profiláctico	Misoprostol
	PPI
	Inhibidor selectivo de COX-2
Infección por *H. pylori*	Erradicación si hay úlcera activa o existen antecedentes de úlcera péptica

Abreviaturas: COX-2, isoenzima de la ciclooxigenasa; NSAID, antiinflamatorios no esteroideos; PPI, inhibidor de la bomba de protones.

Algunos NSAID no selectivos que tienen menos efectos adversos en el aparato digestivo son el diclofenaco, el aceclofenaco y el ibuprofeno, pero sus efectos benéficos se eliminan cuando se administran dosis mayores. La prevención primaria de ulceración inducida por NSAID puede llevarse a cabo con misoprostol (200 µg c/6 h) o un PPI. Los antagonistas de H_2 en dosis altas (famotidina, 40 mg c/12 h) han sido promisorios para prevenir la ulceración documentada por endoscopia, aunque son mejores los PPI. Los inhibidores muy selectivos de COX-2, celecoxib y rofecoxib, son 100 veces más selectivos para la inhibición de COX-2 que los NSAID estándar, con la producción de lesión de la mucosa gástrica o duodenal comparable a la obtenida con el placebo; su utilización condujo al incremento de los episodios cardiovasculares, lo cual orilló a su retiro del mercado. Se suscitaron precauciones adicionales cuando el estudio CLASS demostró que la ventaja del celecoxib para prevenir las complicaciones del tubo digestivo se compensaba cuando se utiliza de forma simultánea ácido acetilsalicílico en dosis bajas. Por tanto, el tratamiento de protección gástrica es necesario en individuos que toman inhibidores de la COX-2 y emplean profilaxia con ácido acetilsalicílico. Por último, mucho del trabajo realizado para demostrar los beneficios de los inhibidores de la COX-2 y los PPI en la lesión del tubo digestivo se efectuó en personas con riesgo promedio; es poco claro si se consigue el mismo beneficio en individuos con alto riesgo. Por ejemplo, el uso simultáneo de warfarina con inhibidores de la COX-2 se vinculó con tasas más altas de hemorragia del tubo digestivo similares a las observadas en pacientes que tomaban NSAID no selectivos. La combinación de factores, lo cual incluye el retiro de la mayor parte de los inhibidores de la COX-2 del comercio, la observación de que el ácido acetilsalicílico en dosis bajas parece reducir los efectos beneficiosos de los inhibidores selectivos de la COX-2, y el uso creciente del ácido acetilsalicílico para la profilaxia de los episodios cardiovasculares, han alterado de manera notable el tratamiento para protección gástrica durante el consumo de NSAID. El *American College of Gastroenterology* publicó normas sobre la administración de NSAID, las cuales se muestran en el **cuadro 348-6**. Los individuos sin riesgo cardiovascular que no consumen ácido acetilsalicílico y que carecen de riesgo de padecer complicaciones digestivas pueden recibir un NSAID no selectivo sin protección gástrica. En aquéllos sin riesgo cardiovascular, pero con un riesgo potencial elevado (hemorragia digestiva previa u otros factores de riesgo digestivo) de padecer efectos adversos digestivos por NSAID, se prescribe con cautela un inhibidor selectivo de COX-2 combinado con misoprostol o dosis elevadas de un PPI. Los individuos con riesgo digestivo moderado pero sin riesgo cardiovascular reciben un inhibidor de COX-2 solo o con un NSAID no selectivo con misoprostol o un PPI. Los individuos con factores de riesgo cardiovascular que necesitan dosis reducidas de ácido acetilsalicílico y probabilidad reducida de experimentar efectos adversos inducidos por NSAID, reciben un fármaco que no sea NSAID o un NSAID tradicional combinado con protección gástrica. Por último, los individuos con riesgos cardiovascular y digestivo que necesitan ácido acetilsalicílico reciben tratamiento sin NSAID; sin embargo, cuando ésta no es una opción, se les proporciona protección gástrica con algún tipo de NSAID. En cualquier paciente en quien sea posible la prescripción de un tratamiento tradicional prolongado con NSAID, pese a su riesgo, también se debe considerar la posibilidad de solicitar pruebas para detectar *H. pylori* e instituir medidas terapéuticas si el resultado es positivo. Es difícil asegurar el uso de protectores gastrointestinales con NSAID, incluso en enfermos con alto riesgo. Esto se debe en parte a la prescripción insuficiente de los agentes protectores apropiados; en ocasiones, la dificultad se relaciona con el

CUADRO 348-6 Guía para el tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (NSAID)

	Riesgo digestivo por NSAID ausente o reducido	Riesgo digestivo por NSAID
Sin riesgo CV (sin ácido acetilsalicílico)	NSAID tradicionales	Coxib *o* NSAID tradicionales + PPI *o* misoprostol Probable tratamiento sin NSAID
Con riesgo CV (quizás ácido acetilsalicílico)	NSAID tradicionales + PPI *o* misoprostol si el riesgo digestivo requiere protección gástrica	Agregar protector gástrico si se prescribe un NSAID tradicional
	Prever la posibilidad de tratamiento sin NSAID	Quizá tratamiento sin NSAID

Abreviaturas: CV, cardiovascular; PPI, inhibidor de la bomba de protones.

Fuente: Adaptado de AM Fendrick: Am J Manag Care 10:740, 2004. Con autorización de INTELLISPHERE, LLC, Copyright Clearance Center.

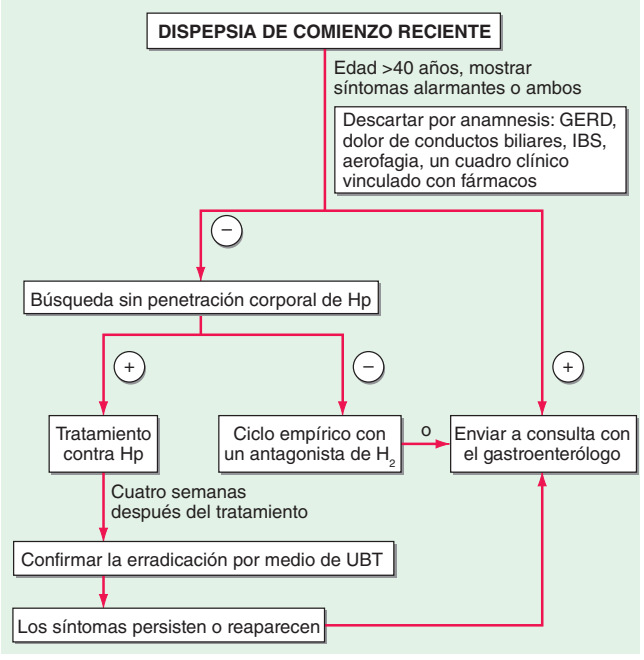


FIGURA 348-12. Visión global de la dispepsia de inicio reciente. GERD, enfermedad por reflujo gastroesofágico; Hp, *Helicobacter pylori*; IBS, síndrome de intestino irritable; UBT, prueba del aliento con urea marcada. *(Adaptado de BS Anand and DY Graham: Endoscopy 31:215, 1999.)*

apego terapéutico del paciente. Esto último puede deberse a olvidos del sujeto para tomar múltiples píldoras o por la preferencia de no tomar píldoras adicionales, sobre todo en ausencia de síntomas gastrointestinales. Hoy en día se encuentran disponibles en el comercio varias píldoras que combinan NSAID con protectores gástricos, incluidos famotidina con doble dosis mezclada con ibuprofeno, diclofenaco con misoprostol y naproxeno con esomeprazol. Aunque los estudios iniciales sugieren mejor apego terapéutico y ventajas en cuanto al costo cuando se toman estos fármacos combinados, no se ha establecido su beneficio clínico en comparación con el uso por separado. Continúan los esfuerzos para desarrollar NSAID más seguros, como NSAID con liberación de NO, NSAID con liberación de sulfuro de hidrógeno, inhibidores duales de COX/5-LOX, profármacos de NSAID o fármacos que pueden secuestrar de manera eficaz los NSAID libres sin interferir con su eficacia.

ATENCIÓN Y TRATAMIENTO: RESUMEN

Todavía perdura la controversia acerca de cuál es la mejor medida en el caso de un paciente que sufre dispepsia **(cap. 54)**. El descubrimiento de *H. pylori* y su función en la patogenia de las úlceras ha añadido una nueva variable a esta ecuación. Con anterioridad, si un paciente <50 años de edad presentaba dispepsia, sin signos ni síntomas alarmantes de una complicación ulcerosa o un tumor maligno, solía recomendarse un tratamiento de prueba con supresión del ácido. Aunque algunos todavía practican esta estrategia, en la **figura 348-12** se muestra la conducta terapéutica que hoy en día cuenta con mayor respaldo. Se solicita la referencia a un gastroenterólogo por la posible necesidad de practicar una endoscopia y para el posible estudio y tratamiento si ésta es negativa.

Una vez que se demuestra la presencia de una úlcera (GU o DU), el punto más importante que debe determinarse es si la producen *H. pylori* o los NSAID. En el primer caso, al margen de que se hayan administrado o no NSAID, se recomienda instituir tratamiento triple durante 14 días, seguido de la administración de fármacos supresores del ácido (antagonistas de H_2, PPI) durante un total de cuatro a seis semanas. Un aspecto aún controversial es la selección de los individuos para confirmar la erradicación de *H. pylori* (desaparición de los microorganismos como mínimo cuatro semanas después de completar la antibioticoterapia). La prueba preferida para documentar la erradicación son los estudios de laboratorio basados en pruebas de antígenos monoclonales en heces o la prueba del aliento con urea marcada (UBT). Los pacientes deben recibir fármacos antisecretores durante la prueba para erradicación de *H. pylori* con UBT o antígenos en heces. Los estudios serológicos son inútiles para demostrar la erradicación del microorganismo patógeno, ya que los títulos de anticuerpos descienden con lentitud y muchas veces son indetectables. Hay dos posibles formas de demostrar la erradicación del agente patógeno: 1) llevar a cabo una prueba de erradicación sólo en los individuos que presentan una evolución complicada, o en pacientes delicados o que presenten enfermedades multisistémicas, y en los que una recurrencia de la úlcera tendría un mal pronóstico, y 2) efectuar la prueba en todos los sujetos para demostrar la erradicación del microorganismo. Algunos autores recomiendan que todos los individuos con enfermedad ulcerosa complicada, o los pacientes debilitados, sean tratados con supresores del ácido a largo plazo, por lo cual la demostración de la erradicación de *H. pylori* pierde interés en este caso. A la vista de las discrepancias que existen en la práctica, es preferible analizar con el paciente las posibles opciones disponibles.

Diversos aspectos diferencian la conducta terapéutica frente a una GU o DU. Las GU, en especial las del cuerpo y el fondo, tienen el riesgo de ser malignas. De modo inicial se deben tomar múltiples biopsias de una úlcera gástrica; incluso si son negativas para células malignas, es necesario repetir la endoscopia a fin de comprobar la cicatrización a las ocho a 12 semanas y efectuar de nueva cuenta biopsias si la úlcera está todavía presente. Alrededor de 70% de las úlceras gástricas en las que se demuestra al final la presencia de un tumor maligno suele mostrar cicatrización notable (aunque en general incompleta). Está indicada la repetición de la endoscopia en pacientes con úlcera duodenal si los síntomas persisten pese al tratamiento médico o si se sospechan complicaciones.

Una gran parte (>90%) de las úlceras gástricas y duodenales cicatriza con el tratamiento convencional señalado. Una úlcera gástrica que no cicatrice después de 12 semanas y una duodenal que no lo haga luego de ocho semanas de tratamiento deben considerarse resistentes. Puesto que se han excluido incumplimiento del paciente y persistencia de la infección por *H. pylori*, es necesario descartar que el sujeto esté consumiendo NSAID, ya sea de forma inadvertida o subrepticia. Además, debe suprimirse el consumo de cigarrillos. En una úlcera gástrica es indispensable excluir de manera meticulosa la presencia de un tumor maligno. A continuación debe concederse atención a los estados de hipersecreción de ácido gástrico, como ZES (véase más adelante "Síndrome de Zollinger-Ellison") o la modalidad idiopática, que puede excluirse con análisis del ácido gástrico. Aunque un subgrupo de pacientes presenta hipersecreción de ácido gástrico de causa poco clara como factor que contribuye a las úlceras resistentes, hay que excluir el síndrome de Zollinger-Ellison (ZES) con una prueba de gastrina en ayuno o de estimulación de secretina (véase más adelante). Más de 90% de las úlceras resistentes (DU y GU) cicatriza después de ocho semanas de tratamiento con dosis más altas de un PPI (omeprazol, 40 mg/día; lansoprazol, 30 a 60 mg/día). Esta dosis mayor es también eficaz para mantener la remisión. En este momento quizá sea necesario empezar a considerar la intervención quirúrgica; no obstante, se deben descartar otras causas inhabituales de úlceras resistentes antes de recomendar la intervención quirúrgica. Las causas infrecuentes de úlceras resistentes que pueden diagnosticarse mediante biopsia gástrica o duodenal incluyen isquemia, enfermedad de Crohn, amiloidosis, sar-

coidosis, linfoma, gastroenteritis eosinófila o infecciones (citomegalovirus [CMV], tuberculosis o sífilis).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La intervención quirúrgica en casos de PUD puede considerarse "planeada" para tratar enfermedad médicamente resistente o una situación de urgencia para combatir alguna complicación de la úlcera. La creación de medidas farmacológica y endoscópica para tratar la enfermedad péptica y sus complicaciones ha reducido de modo sustancial el número de intervenciones quirúrgicas necesarias contra esta enfermedad, con una reducción >90% en la cirugía programada para úlcera en los últimos cuatro decenios. Las úlceras resistentes son en extremo raras, por lo cual la intervención quirúrgica suele ser en general indispensable para tratar las complicaciones relacionadas con la enfermedad ulcerosa.

La hemorragia es la complicación más frecuente de las úlceras y ocurre en casi 15 a 25% de los enfermos. Puede presentarse a cualquier edad, aunque es más común en los pacientes geriátricos (por encima del sexto decenio de la vida). En gran parte de los casos, la hemorragia se interrumpe de manera espontánea, si bien en algunos otros es necesario el tratamiento endoscópico **(cap. 345)**. Los PPI orales y parenterales también reducen la frecuencia de nuevos cuadros de hemorragia ulcerosa en pacientes sometidos a tratamiento endoscópico. Las personas que no reaccionan a la intervención endoscópica o que son resistentes a ella necesitan una intervención quirúrgica (casi 5% de los sujetos que requieren transfusión).

La perforación peritoneal libre se produce en 2 a 3% de los pacientes con úlcera duodenal. Al igual que en el caso de la hemorragia, hasta 10% de estos casos no muestra síntomas previos de úlcera. En 10% de los enfermos con perforación puede surgir hemorragia concomitante, lo cual eleva en grado considerable la mortalidad. La úlcera péptica puede penetrar también en órganos adyacentes, sobre todo en el caso de una úlcera duodenal posterior, que en ocasiones avanza a páncreas, colon, hígado o árbol biliar.

Las úlceras del conducto pilórico o duodenales tal vez produzcan obstrucción del orificio de salida gástrico en 2 a 3% de los pacientes. Esto se debe a la formación de cicatrices crónicas o un trastorno de la motilidad a causa de la inflamación o el edema con espasmo pilórico. Los pacientes manifiestan saciedad temprana, náusea, vómito de alimentos sin digerir y pérdida de peso. El tratamiento conservador con aspiración nasogástrica, hidratación y nutrición intravenosas, así como fármacos antisecretores, está indicado durante siete a 10 días con la esperanza de eliminar una obstrucción funcional. Si persiste la obstrucción mecánica, la endoscopia con dilatación por globo puede ser eficaz. La intervención quirúrgica se propone cuando fracasen todos los tratamientos previos.

INTERVENCIONES QUIRÚRGICAS ESPECÍFICAS PARA LAS ÚLCERAS DUODENALES

El tratamiento quirúrgico está diseñado para disminuir la secreción de ácido gástrico. Las técnicas más utilizadas son: 1) vagotomía y drenaje (mediante piloroplastia, gastroduodenostomía o gastroyeyunostomía); 2) vagotomía supraselectiva (que no precisa un procedimiento de drenaje), y 3) vagotomía con antrectomía. El procedimiento específico realizado depende de las circunstancias: cirugía programada o urgente, grado y extensión de la ulceración duodenal, causa de la úlcera (*H. pylori*, NSAID, cáncer) y la experiencia del cirujano. Además, se ha observado una tendencia notable a la disminución de la necesidad de cirugía en la atención de PUD resistente al tratamiento y, cuando éste es necesario, se prefieren las intervenciones quirúrgicas de mínima penetración corporal y con conservación de la anatomía.

La vagotomía es un componente común de todas las técnicas y su objetivo es reducir la secreción de ácido al eliminar el estímulo colinérgico del estómago. Por desgracia, tanto la vagotomía troncal como la selectiva (que no afecta las ramas celiaca y hepática) producen atonía gástrica a pesar de que reducen con éxito la secreción ácida basal (BAO, *basal acid output*, disminuida en 85%) y la secreción ácida máxima (MAO, *maximal acid output*, reducida en 50%). Por tanto, es necesario realizar una técnica de drenaje mediante piloroplastia o gastroduodenostomía para compensar la alteración de la motilidad gástrica inducida por la vagotomía. Este procedimiento tiene tasa de complicaciones intermedia y tasa de recurrencia de la úlcera de 10%. Para reducir al mínimo esta dismotilidad gástrica se ideó la vagotomía supraselectiva (también conocida como vagotomía de las células parietales, superselectiva o proximal). En esta técnica sólo se seccionan las fibras vagales que inervan la porción del estómago que contiene células parietales, sin afectar así las fibras importantes para regular la motilidad gástrica intacta. Aunque esta técnica produce una disminución inmediata tanto de la BAO como de la secreción ácida estimulada, ambas se recuperan con el tiempo. Después del primer año posoperatorio, la secreción de ácido basal y la estimulada se aproximan a 30 y 50%, respectivamente, de los valores preoperatorios. Las tasas de recurrencia de la úlcera son mayores en casos de vagotomía altamente selectiva (≥10%), si bien las tasas de complicación globales son las más bajas de los tres métodos.

La técnica que proporciona la tasa más baja de recurrencia de la úlcera (1%), aunque también la que produce la tasa más elevada de complicaciones, es la vagotomía (troncal o selectiva) combinada con antrectomía. Esta última se practica para eliminar un estimulante adicional de la secreción de ácido gástrico, la gastrina. Después de la antrectomía se utilizan casi siempre dos tipos de reanastomosis, la gastroduodenostomía (Billroth I) o la gastroyeyunostomía (Billroth II) **(fig. 348-13)**. Es preferible la técnica de Billroth I, pero la presencia de inflamación duodenal intensa o cicatrices residuales puede impedir su realización. Los estudios prospectivos y con asignación al azar confirman que la gastrectomía parcial, seguida de una reconstrucción en Y de Roux, tiene mejores resultados clínicos, endoscópicos e histológicos que la reconstrucción de Billroth II.

De estas técnicas, la única de contexto electivo es la vagotomía altamente selectiva, con excepción de las situaciones en las que las recurrencias ulcerosas son elevadas (úlceras prepilóricas y las que son resistentes al tratamiento médico). En estas circunstancias, se prefiere utilizar la vagotomía y la antrectomía.

Estas técnicas se llevaban a cabo por medio de una laparotomía convencional. El advenimiento de la intervención quirúrgica laparoscópica ha posibilitado efectuar vagotomía altamente selectiva, vagotomía y piloroplastia truncales y vagotomía con antrectomía truncal por esta vía. También ha aumentado el número de laparoscopias para el tratamiento de la úlcera péptica. La reparación laparoscópica de la úlcera péptica perforada es inocua, sencilla para el cirujano experimentado, y se acompaña de menor dolor posquirúrgico, aunque tarda más que la intervención quirúrgica abierta. Tampoco se han observado diferencias de consideración con ambas técnicas en cuanto a las complicaciones ulteriores a la operación o la duración de la hospitalización.

Técnicas quirúrgicas específicas para úlceras gástricas La localización y la presencia de una úlcera duodenal concomitante condicionan la técnica quirúrgica realizada para tratar una úlcera gástrica. La antrectomía (incluida la úlcera) con una anastomosis de Billroth I es el tratamiento de elección de una úlcera antral. Sólo se practica la vagotomía si hay úlcera

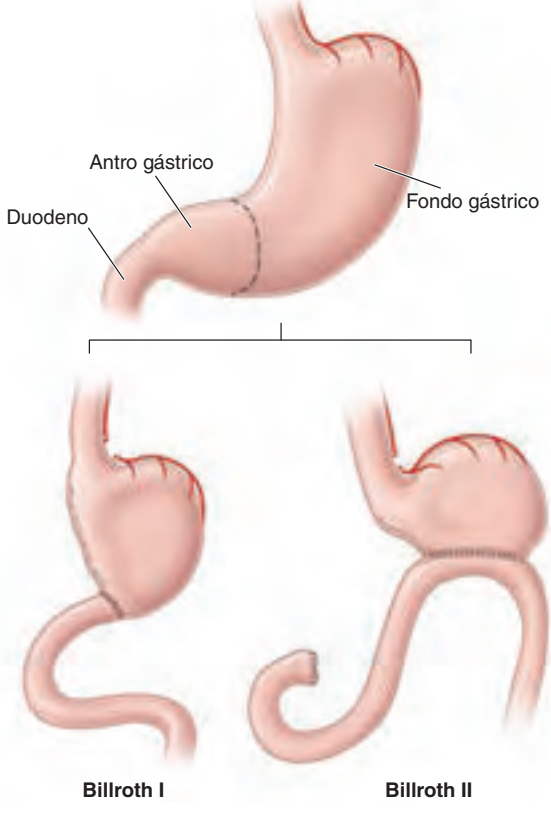


FIGURA 348-13. Representación esquemática de las técnicas de Billroth I y II.

duodenal. Aunque se ha propuesto efectuar una resección de la úlcera con vagotomía y una técnica de drenaje, la mayor incidencia de recurrencia de la úlcera hace que esta medida sea poco aconsejable. Las úlceras localizadas cerca de la unión gastroesofágica pueden necesitar una intervención más radical, como una gastrectomía subtotal con esofagogastroyeyunostomía en Y de Roux (técnica de Csendes). Una intervención quirúrgica menos drástica consiste en llevar a cabo antrectomía, biopsia intraoperatoria de la úlcera y vagotomía (técnica de Kelling-Madlener) y quizá esté indicada en individuos debilitados con úlcera gástrica alta. Con esta técnica, la tasa de recurrencia de la úlcera se aproxima a 30%.

Complicaciones relacionadas con la intervención quirúrgica Las complicaciones observadas después de la cirugía de la PUD se vinculan sobre todo con la extensión de la modificación anatómica realizada. La alteración mínima (vagotomía supraselectiva) se vincula con la tasa más alta de recurrencias de la úlcera y la más baja de trastornos del tubo digestivo. Las técnicas quirúrgicas más radicales presentan una tasa más baja de recurrencias de la úlcera, pero la mayor incidencia de disfunciones del tubo digestivo. En conjunto, la morbilidad y la mortalidad relacionadas con estas técnicas son bastante bajas. La morbilidad vinculada con la vagotomía y la antrectomía o la piloroplastia es ≤5% y la mortalidad se aproxima a 1%. La vagotomía supraselectiva tiene tasas de morbilidad y mortalidad más bajas, de 1 y 0.3%, respectivamente.

Además de las posibles consecuencias tempranas de cualquier intervención quirúrgica intraabdominal (hemorragia, infección, tromboembolia), se pueden producir gastroparesia, goteo del muñón duodenal y obstrucción del asa aferente.

ÚLCERA RECURRENTE El riesgo de recurrencia de la úlcera se relaciona de forma directa con la técnica utilizada. Las que reaparecen después de una resección gástrica parcial tienden a generarse en la anastomosis (úlcera anastomótica o marginal). El dolor abdominal epigástrico es el síntoma de presentación más frecuente (>90%). La intensidad y la duración del dolor tienden a ser más progresivas que las observadas con las úlceras duodenales antes de la intervención quirúrgica.

Las úlceras pueden recurrir por diversas razones, como vagotomía incompleta, drenaje inadecuado, antro retenido y, con menor probabilidad, persistencia o recurrencia de la infección por *H. pylori*. Es preciso excluir el ZES antes de la intervención quirúrgica. El empleo subrepticio de NSAID es una razón de úlceras recurrentes después de la cirugía, en especial si lo que orilló a la intervención inicial fue una úlcera inducida por esos fármacos. Cuando se han excluido *H. pylori* y NSAID como factores etiológicos, es necesario explorar la posibilidad de una vagotomía incompleta o un antro gástrico retenido. En este último caso hay que determinar los valores plasmáticos de gastrina en ayuno. Si están elevados, se debe considerar la posibilidad de antro retenido o ZES (véase más adelante). La vagotomía incompleta puede descartarse sólo con un análisis del ácido gástrico combinado con alimentación simulada. En esta prueba se mide la secreción de ácido gástrico mientras el paciente ve, huele y mastica una comida (sin deglutirla). Con este estudio se valora la fase cefálica de la secreción gástrica, que está mediada por el neumogástrico. Un incremento de la secreción de ácido gástrico como respuesta a la comida simulada es prueba de que el nervio neumogástrico está intacto. Una elevación de las concentraciones de polipéptido pancreático sérico >50% en los 30 min siguientes a una alimentación fingida también sugieren nervio vago intacto.

El tratamiento médico con antagonistas de H_2 hace posible la cicatrización de las úlceras posoperatorias en 70 a 90% de los pacientes. La eficacia de los PPI no está del todo confirmada en este grupo de enfermos, pero se pueden esperar tasas más altas de cicatrización que las obtenidas con los antagonistas de H_2. Tal vez sea necesario repetir la intervención quirúrgica (vagotomía completa, gastrectomía parcial) en un pequeño subgrupo de personas que no responden a un tratamiento médico agudo.

SÍNDROMES DEL ASA AFERENTE Aunque rara vez se ven hoy en día como consecuencia de una menor práctica de la anastomosis de Billroth II, pueden ocurrir dos tipos de síndrome de asa aferente en pacientes sometidos a resección gástrica parcial de este tipo. El más común es la proliferación bacteriana en el asa aferente a causa de la estasis. Los individuos pueden experimentar dolor abdominal posprandial, distensión abdominal y diarrea, acompañados de malabsorción de grasas y vitamina B_{12}. Los casos resistentes a los antimicrobianos pueden requerir la revisión quirúrgica del asa. El otro síndrome del asa aferente, menos común, puede presentarse con dolor abdominal intenso y distensión que aparece 20 a 60 min después de las comidas. Al dolor le siguen con frecuencia náusea y vómito de material con contenido biliar. Tanto el dolor como la distensión pueden mejorar con el vómito. Se presupone que la causa de este cuadro clínico es un drenaje incompleto de la bilis y las secreciones pancreáticas del asa aferente, que está parcialmente obstruida. Los casos resistentes a las medidas dietéticas quizá necesiten revisión quirúrgica o conversión de anastomosis de Billroth II a gastroyeyunostomía en Y de Roux.

SÍNDROME DE VACIAMIENTO GÁSTRICO RÁPIDO Este síndrome consiste en signos y síntomas vasomotores y del tubo digestivo y ocurre en pacientes sometidos a vagotomía y drenaje (en especial con las técnicas de Billroth). Hay dos fases de la evacuación gástrica rápida, la temprana y la tardía. La primera tiene lugar 15 a 30 min después de las comidas y consiste en molestias abdominales tipo cólico, náusea, diarrea, eructos, taquicardia, palpitaciones, diaforesis, mareo ligero y, en raras ocasiones, síncope. Estos signos y síntomas se producen por el rápido vaciamiento de los contenidos gástricos hiperosmolares en el intestino delgado, lo cual propicia la salida de líquido hacia la luz intestinal, con contracción del volumen plasmático y distensión intestinal aguda. Se asume que la liberación de hormonas vasoactivas del tubo digestivo (polipéptido intestinal vasoactivo, neurotensina, motilina) también puede intervenir en este padecimiento.

La fase tardía de la evacuación gástrica rápida se produce por lo general 90 min a 3 h después de las comidas. Durante esta fase predominan los síntomas vasomotores (mareo ligero, diaforesis, palpitaciones, taquicardia y síncope). Se cree que este componente de la evacuación gástrica rápida es consecutivo a la hipoglucemia producida por una liberación excesiva de insulina.

El síndrome de evacuación gástrica rápida es más notorio después de las comidas ricas en carbohidratos simples (en especial sacarosa) y de gran osmolaridad. La ingestión de grandes cantidades de líquidos también puede contribuir a su aparición. Hasta 50% de los pacientes con vagotomía y drenaje puede experimentar estos síntomas en alguna medida. Los signos y los síntomas mejoran con frecuencia con el tiempo, aunque en 1% de los pacientes tal vez se presente un cuadro clínico grave y prolongado.

Las modificaciones dietéticas son la clave del tratamiento de los sujetos con síndrome de evacuación gástrica rápida. La ingestión de comidas en pequeña cantidad y muchas veces al día (seis), compuestas por carbohidratos simples, junto con la eliminación de los líquidos de las comidas, son las medidas más importantes. Este tratamiento dietético se complementa con antidiarreicos y anticolinérgicos. La goma guar y la pectina, que incrementan la viscosidad del contenido intraluminal, pueden ser beneficiosas en personas más sintomáticas. En el tratamiento de las fases tardías del vaciamiento rápido ha sido benéfica la acarbosa, un inhibidor de la glucosidasa α que retrasa la digestión de carbohidratos ingeridos. Asimismo, el análogo de la somatostatina octreótido ha sido útil en los casos resistentes a la dieta. Este fármaco se administra por vía subcutánea (50 μg/8 h), con ajuste de la dosis en función de la respuesta clínica. Una preparación de octreótido de depósito, de acción prolongada, puede administrarse cada 28 días y proporciona alivio sintomático comparable al fármaco de acción corta. Además, los pacientes aumentan de peso y la calidad de vida parece ser mejor con la preparación de acción prolongada.

DIARREA POSVAGOTOMÍA Hasta 10% de los pacientes tal vez solicite atención médica para el tratamiento de la diarrea posvagotomía. Esta complicación se observa con mayor frecuencia después de la vagotomía troncal, practicada rara vez hoy en día. Las personas tal vez se quejen de diarrea intermitente que suele ocurrir 1 o 2 h después de las comidas. En ocasiones, los síntomas son graves y constantes. El cuadro clínico se debe a un trastorno de la motilidad originado por la interrupción de las fibras vagales que inervan el intestino. Otros factores pueden ser decremento de la absorción de nutrimentos (véase más adelante), mayor excreción de ácidos biliares y liberación de factores luminales que favorecen la secreción. La administración de difenoxilato o loperamida es útil con frecuencia para controlar los síntomas. Quizá también sea útil en los casos graves el agente quelante de sales biliares colestiramina. La inversión quirúrgica de un segmento de 10 cm de yeyuno reduce en grado considerable el número de deposiciones en un subgrupo de estos pacientes.

GASTROPATÍA POR REFLUJO BILIAR Un subgrupo de los enfermos sujetos a gastrectomía parcial presenta un cuadro clínico consistente en dolor abdominal, saciedad temprana, náusea y vómito y, como único dato, un eritema mucoso en el estómago restante. El estudio histológico de la mucosa gástrica revela una inflamación mínima, si bien con presencia de

lesión en las células epiteliales. Este padecimiento se clasifica como gastropatía o gastritis por reflujo biliar o alcalino. Aunque se ha referido el reflujo biliar como causa de este trastorno, su mecanismo se desconoce. Los fármacos procinéticos colestiramina y sucralfato han mostrado cierta eficacia terapéutica. Los síntomas graves y resistentes requieren algunas veces la realización de una gammagrafía con ^{99m}Tc-HIDA para demostrar la presencia de reflujo o una prueba de sobrecarga alcalina, en la cual se infunde en el estómago NaOH 0.1 *N*, a fin de reproducir los síntomas del paciente. En los casos graves se ha practicado una derivación quirúrgica de las secreciones pancreatobiliares, para separarlas del estómago restante mediante una gastroyeyunostomía en Y de Roux, utilizando un asa larga de Roux (50 a 60 cm). El vómito biliar mejora, aunque pueden persistir la saciedad temprana y la distensión hasta en 50% de los casos.

MALA DIGESTIÓN Y MALABSORCIÓN Es posible la pérdida de peso hasta en 60% de los pacientes después de llevar a cabo una resección gástrica parcial. Los sujetos pueden experimentar pérdida de peso de 10% del peso corporal, el cual se estabiliza en los tres meses siguientes a la operación. Un componente importante de este adelgazamiento es la disminución de la ingestión. Sin embargo, también puede aparecer esteatorrea leve. Las razones de la mala digestión o la absorción deficiente son descenso de la síntesis de ácido gástrico, vaciamiento rápido del estómago, decremento de la dispersión de los alimentos en el estómago, menor concentración luminal de bilis y respuesta secretora pancreática a la ingestión, así como tránsito intestinal rápido.

Después de la gastrectomía parcial se puede observar descenso de los valores séricos de vitamina B_{12}. Esto casi nunca se debe a déficit del factor intrínseco (IF), dado que en la antrectomía se elimina un número mínimo de células parietales (origen del IF). El decremento de la vitamina B_{12} puede deberse a que las bacterias en proliferación compiten por ella o a que la hipoclorhidria impide separarla de la proteína a la que está unida.

La anemia ferropénica puede ser una consecuencia del trastorno de la absorción del hierro de la dieta en los pacientes con gastroyeyunostomía de Billroth II. La absorción de sales de hierro es normal en estos individuos, por lo cual es de esperar una respuesta favorable al aporte oral de complementos férricos. En estos casos también puede surgir un déficit de folato con anemia concomitante. Tal deficiencia suele ser consecutiva al decremento de la absorción o la ingestión.

La malabsorción de vitamina D y calcio, que produce osteoporosis y osteomalacia, es frecuente después de gastrectomía parcial y gastroyeyunostomía (Billroth II). La osteomalacia puede ocurrir como complicación tardía hasta en 25% de los pacientes sometidos a gastrectomía parcial. Las fracturas óseas son el doble de frecuentes en los varones después de intervención quirúrgica gástrica en comparación con la población testigo. Pueden pasar años antes de que las radiografías demuestren la disminución de la densidad ósea. En los sujetos con osteomalacia es posible identificar elevación de la fosfatasa alcalina, reducción del calcio sérico, dolor óseo y fracturas patológicas. La gran incidencia de estos trastornos en este subgrupo de enfermos justifica tratarlos con vitamina D y complementos de calcio por tiempo indefinido. El tratamiento reviste especial importancia en las mujeres. La deficiencia de cobre también se ha notificado en pacientes sometidos a operaciones que impiden el paso a través del duodeno, sitio donde se absorbe sobre todo el cobre. Los sujetos pueden presentarse con un síndrome poco común que incluye ataxia, mielopatía y neuropatía periférica.

ADENOCARCINOMA GÁSTRICO La incidencia de adenocarcinoma del muñón gástrico se incrementa 15 años después de la resección. Algunos autores han publicado un incremento de cuatro a cinco veces de cáncer gástrico 20 a 25 años después de la resección. La patogenia no es clara, pero puede incluir reflujo alcalino, proliferación bacteriana o hipoclorhidria. No se ha dilucidado la participación de la detección endoscópica y la mayor parte de las guías no recomienda su uso.

COMPLICACIONES ADICIONALES Se ha informado esofagitis por reflujo y mayor incidencia de cálculos biliares y colecistitis en pacientes sometidos a gastrectomía subtotal. Esto último parece deberse a la menor contractilidad de la vesícula biliar relacionada con la vagotomía y la falta de paso de los alimentos a través del duodeno, lo que produce disminución de la liberación posprandial de colecistocinina.

TRASTORNOS RELACIONADOS

SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON

El síndrome de Zollinger-Ellison (ZES) se define por diátesis grave de úlcera péptica secundaria a hipersecreción gástrica de ácido por liberación no regulada de gastrina a partir de tumores endocrinos que se originan en células no β (gastrinomas). Al inicio, el ZES se tipificó como una ulceración agresiva y resistente al tratamiento, en la cual la gastrectomía total proporcionaba la única oportunidad para mejorar la sobrevida. Hoy en día, puede curarse mediante la resección quirúrgica hasta en 40% de los pacientes.

Epidemiología La incidencia de ZES varía de 0.1 a 1% en individuos que se presentan con PUD. Los varones se ven afectados más a menudo que las mujeres y la mayor parte de los casos se diagnostica entre los 30 y 50 años de edad. Los gastrinomas se clasifican como tumores esporádicos (más a menudo) y aquellos relacionados con neoplasia endocrina múltiple (MEN) de tipo 1 (véase más adelante). La amplia disponibilidad y el uso de PPI han originado una disminución de la referencia de pacientes para valoración por gastrinomas, retraso del diagnóstico y más diagnósticos positivos falsos de ZES. En realidad, el diagnóstico puede retrasarse por seis o más años después de la aparición de los síntomas consistentes con ZES.

Fisiopatología La hipergastrinemia surgida a partir de un tumor autónomo es la causa de las manifestaciones clínicas del ZES. La gastrina estimula la secreción de ácido a través de los receptores de gastrina presentes en las células parietales, lo cual da lugar a la liberación de histamina de las células enterocromafines. La gastrina también tiene una acción trófica sobre las células epiteliales gástricas. La hipergastrinemia de larga duración provoca un notable incremento de la secreción de ácido gástrico, tanto por estimulación de las células parietales como por aumento de su masa celular. La elevación de la secreción de ácido gástrico causa úlcera péptica, esofagitis erosiva y diarrea.

Distribución del tumor Los primeros estudios sugerían que la mayor parte de los gastrinomas se producía en el páncreas, pero una cantidad notable de lesiones es extrapancreática. Alrededor de 80% de estos tumores se identifica dentro del hipotético triángulo de los gastrinomas (confluencia de los conductos cístico y colédoco por arriba, unión de la segunda con la tercera porción del duodeno por abajo y unión del cuello y el cuerpo del páncreas medialmente). Los tumores duodenales constituyen las lesiones no pancreáticas más frecuentes; entre 50 y 75% de los gastrinomas se reconocen en esa zona. Los tumores duodenales son pequeños, de lento crecimiento y tienen menos probabilidad de proyectar metástasis que las lesiones pancreáticas. Otras localizaciones extrapancreáticas menos habituales son estómago, huesos, ovarios, corazón, hígado y ganglios linfáticos. Más de 60% de los tumores se consideran malignos y 30 a 50% de los enfermos presenta múltiples lesiones o enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico. Desde el punto de vista histológico, las células productoras de gastrina están bien diferenciadas y expresan marcadores típicos de las neoplasias endocrinas (cromogranina, enolasa neuroespecífica).

Manifestaciones clínicas La hipersecreción de ácido gástrico produce los signos y los síntomas observados en los sujetos con ZES. La úlcera péptica es la manifestación clínica más frecuente y ocurre en >90% de los enfermos con gastrinoma. La presentación inicial y la localización de la úlcera (bulbo duodenal) pueden ser indistinguibles de las propias de la úlcera péptica común. Las situaciones clínicas que deben hacer sospechar la presencia de un gastrinoma son las úlceras de ubicaciones insólitas (segunda parte del duodeno y más abajo), las resistentes al tratamiento médico habitual, las que recurren después de una intervención quirúrgica reductora de la secreción ácida, las que presentan complicaciones evidentes (hemorragia, obstrucción y perforación) o las que ocurren en ausencia de *H. pylori* o ingestión de NSAID. Hay síntomas de origen esofágico hasta en 66% de los pacientes con ZES, con un espectro que varía entre la esofagitis leve y la ulceración manifiesta con estenosis y mucosa de Barrett.

La diarrea es la siguiente manifestación clínica más habitual y aparece hasta en 50% de los individuos; aunque muchas veces ésta se vincula con úlcera péptica, puede presentarse también de manera independiente. La causa de la diarrea es multifactorial y consecuencia de la notable sobrecarga de volumen del intestino delgado, la inactivación de las enzimas pancreáticas por el ácido y la lesión de la superficie del epitelio intestinal por el ácido. La lesión epitelial puede causar mala digestión y malabsorción leves de nutrimentos. La diarrea tiene también un componente secretor producido por el efecto estimulador directo de la gastrina sobre los enterocitos o por la secreción concomitante de otras hormonas por el tumor, como el péptido intestinal vasoactivo.

Los gastrinomas surgen en presencia del síndrome MEN 1 (caps. 113 y 408) en casi 25% de los pacientes. Este trastorno autosómico dominante afecta sobre todo a tres órganos: glándulas paratiroides (80 a 90%), páncreas (40 a 80%) e hipófisis (30 a 60%). El síndrome es efecto de mutaciones desactivadoras del gen supresor de tumores *MEN1*, que se encuentra

en el brazo largo del cromosoma 11q13. El gen codifica a la menina, que tiene una función importante en la replicación del DNA y la regulación de la transcripción. El diagnóstico genético se establece por secuenciación del gen *MEN1*, que puede revelar mutaciones en 70 a 90% de los casos típicos de MEN 1. Una familia puede tener una mutación desconocida, lo cual hace imposible el diagnóstico genético y por tanto ciertos individuos pueden requerir diagnóstico clínico, que depende de la existencia de tumores en dos de tres órganos endocrinos (paratiroides, páncreas/duodeno o hipófisis) o bien de antecedentes familiares de MEN 1 y uno de los tumores en órganos endocrinos. En virtud del efecto estimulador del calcio en la secreción gástrica, el hiperparatiroidismo y la hipercalcemia observados en enfermos con MEN 1 pueden tener un efecto directo en la enfermedad ulcerosa. La resolución de la hipercalcemia por paratiroidectomía reduce la gastrina y la producción de ácido gástrico en personas con gastrinoma. Una característica distintiva adicional en pacientes con ZES y MEN 1 es la elevada incidencia de tumor carcinoide gástrico (en comparación con individuos con gastrinomas esporádicos). El ZES que se presenta y diagnostica en etapas tempranas en sujetos con MEN 1 puede tener una evolución más lenta en comparación con el gastrinoma esporádico. Los gastrinomas tienden a ser más pequeños, múltiples y se ubican en la pared duodenal más a menudo de lo que se observa en personas con ZES esporádico. Establecer el diagnóstico de MEN 1 es crítico a fin de proporcionar asesoramiento genético a los pacientes y sus familiares y también para determinar el método quirúrgico recomendado.

Diagnóstico Las mediciones bioquímicas de secreción de ácido y gastrina en sujetos con sospecha de ZES desempeñan una función importante para establecer este diagnóstico infrecuente. Muchas veces, en casos de sospecha de ZES, se inicia tratamiento con PPI en un esfuerzo por atenuar los síntomas y reducir la probabilidad de complicaciones relacionadas con la exposición al ácido. La presencia de PPI, que disminuye la secreción de ácido y puede elevar las concentraciones de gastrina en ayuno en individuos normales, hace posible establecer el diagnóstico en aquellos individuos con ciertas dificultades para el diagnóstico. Se ha descrito morbilidad significativa relacionada con las diátesis pépticas cuando se interrumpe el tratamiento con PPI en enfermos con gastrinoma; por tanto, está indicada la interrupción sistemática de estos fármacos (véase más adelante). El primer paso en la valoración de un paciente con probable ZES consiste en obtener las concentraciones de gastrina en ayuno. Varios indicios clínicos hacen surgir la sospecha de este diagnóstico, los cuales se muestran en el **cuadro 348-7**. Las concentraciones de gastrina en ayuno obtenidas con métodos fiables suelen ser <150 pg/mL. Una concentración normal de gastrina en ayuno en dos ocasiones separadas, en especial en personas que reciben PPI, prácticamente descarta el diagnóstico. Casi todos los individuos con gastrinoma muestran concentraciones de gastrina >150 a 200 pg/mL. Las mediciones de gastrina en ayuno deben repetirse para confirmar la sospecha clínica. Algunos análisis bioquímicos comerciales utilizados para la medición de gastrina sérica pueden ser imprecisos. La especificidad variable de los anticuerpos utilizados ha registrado resultados positivos y negativos falsos de las concentraciones de gastrina en ayuno, lo que dificulta establecer un diagnóstico preciso de ZES.

Múltiples alteraciones pueden producir incremento de las concentraciones de gastrina en ayuno, la más frecuente de las cuales es la hipoclorhidria gástrica y la aclorhidria, con o sin anemia perniciosa. El ácido gástrico induce inhibición por retroalimentación de la liberación de gastrina. Una menor producción de ácido provoca la falla subsiguiente en la vía inhibidora por retroalimentación, lo que da lugar a hipergastrinemia neta. Las concentraciones de gastrina se hallan elevadas en pacientes que consumen fármacos antisecretores para el tratamiento de los trastornos acidopépticos y dispepsia. La infección por *H. pylori* también produce hipergastrinemia. Causas adicionales del incremento de gastrina incluyen antro gástrico retenido, hiperplasia de células G, obstrucción pilórica, insuficiencia renal, obstrucción masiva de intestino delgado y alteraciones como artritis reumatoide, vitíligo, diabetes mellitus y feocromocitoma. Aunque las concentraciones de gastrina en ayuno >10 veces de lo normal son muy sugestivas de ZES, dos terceras partes de los pacientes muestran concentraciones de gastrina en ayuno que se superponen a las concentraciones registradas en los trastornos más comunes ya mencionados, en especial si el enfermo ha recibido PPI. El efecto de los PPI en las concentraciones de gastrina y la secreción de ácido persiste varios días después de interrumpir los PPI; por tanto, deben interrumpirse al menos siete días antes de la realización de la prueba. Durante este periodo, el paciente debe recibir un antagonista de la histamina H_2, como la famotidina, dos o tres veces por día. Ese tipo de fármaco tiene un efecto más corto en la secreción de gastrina y ácido y debe interrumpirse 24 h antes de cuantificar las concentraciones de gastrina en ayuno para realizar alguna de las pruebas descritas más adelante. El paciente puede ingerir antiácidos al final del día y los suspende unas 12 h antes de efectuar la prueba. Es fundamental considerar las complicaciones relacionadas con la hipersecreción de ácido gástrico durante el periodo en que se interrumpe la administración de PPI.

El siguiente paso para establecer el diagnóstico bioquímico de gastrinoma consiste en valorar la secreción de ácido. No es necesario realizar nada más si se identifica una menor producción de ácido en ausencia de PPI. Puede medirse el pH del líquido gástrico obtenido durante la endoscopia o a través de aspiración nasogástrica; un pH <3 sugiere gastrinoma, pero un pH >3 no es de utilidad para descartar el diagnóstico. En tales situaciones, en las que el pH es >3, debe solicitarse análisis formal del ácido gástrico si dicho estudio está disponible. La producción basal de ácido gástrico normal en pacientes sometidos a cirugía no gástrica suele ser <5 meq/h. Una BAO >15 meq/h en presencia de hipergastrinemia se considera patognomónica de ZES, aunque hasta 12% de los individuos con PUD común puede tener elevación de BAO en un grado menor que puede superponerse a las concentraciones registradas en individuos con ZES. En un esfuerzo por mejorar la sensibilidad y especificidad de los estudios de secreción gástrica se ha utilizado la proporción de BAO/MAO mediante administración intravenosa de pentagastrina como una forma de incrementar al máximo la producción de ácido; una razón BAO/MAO >0.6 es indicativa de ZES. La pentagastrina no se encuentra disponible en Estados Unidos, lo cual hace prácticamente imposible la medición de MAO. Se ha desarrollado un método endoscópico para la cuantificación de la producción de ácido gástrico, pero se requiere validación.

Las pruebas de inducción de gastrina se han creado para intentar distinguir las diferentes causas de hipergastrinemia y son útiles sobre todo en los pacientes con estudios secretores de ácido indeterminados. Estas pruebas son la de estimulación de secretina y el estudio de infusión de calcio. La prueba de inducción de gastrina más sensible y específica para el diagnóstico del gastrinoma es el estudio de secretina. Un incremento de la gastrina ≥120 pg en los 15 min siguientes a la inyección de secretina tiene sensibilidad y especificidad >90% para el ZES. La hipoclorhidria o la aclorhidria inducidas por PPI generan una prueba de secretina positiva falsa, por lo cual es importante interrumpir este fármaco una semana antes de efectuar la prueba.

El estudio con calcio es menos sensible y específico que la prueba de secretina, además de que es más laborioso y tiene más probabilidades de causar efectos secundarios, por lo cual se utiliza rara vez cuando las manifestaciones clínicas del paciente indican ZES, pero el resultado de la prueba de secretina es dudoso.

Localización del tumor Una vez que se ha confirmado el diagnóstico bioquímico de gastrinoma es necesario localizar el tumor. Se han empleado múltiples estudios de imagen en un esfuerzo por mejorar la capacidad de detección del tumor **(cuadro 348-8)**. La amplia gama de susceptibilidades se debe a las tasas variables de éxito alcanzadas por los diferentes grupos de investigadores. La ecografía endoscópica (EUS, *endoscopic ultrasound*) permite obtener imágenes del páncreas con gran resolución (<5 mm). Esta modalidad es de particular utilidad para excluir neoplasias pequeñas en el páncreas y valorar la presencia de ganglios linfáticos circundantes, así como afección vascular, pero no es muy sensible para reconocer lesiones duodenales. Diversos tipos de tumores endocrinos expresan receptores de superficie para la somatostatina. Esto permite ubicar a los gastrinomas al medir la captación de un análogo estable de la somatostatina, el ^{111}In-pentreótido, que tiene sensibilidad y especificidad >85%.

CUADRO 348-7 Cuándo medir la gastrina sérica en ayuno

Úlceras múltiples
Úlceras en sitios poco comunes; cuadro que se acompaña de esofagitis intensa; úlceras resistentes al tratamiento, con recurrencias frecuentes; en caso de no ingerir NSAID o tener infección por *H. pylori*
Individuos con úlceras en espera de una intervención quirúrgica
Antecedente familiar extenso de ulceropatía péptica
Lapso después de operar una úlcera recurrente
Hiperclorhidria basal
Diarrea o esteatorrea no explicada
Hipercalcemia
Antecedente familiar de tumor de islotes pancreáticos, hipófisis o paratiroides
Pliegues gástricos o duodenales prominentes

CUADRO 348-8 Sensibilidad de los estudios de imagen en el síndrome de Zollinger-Ellison

	Sensibilidad (%)	
Estudio	**Gastrinoma primario**	**Gastrinoma metastásico**
Ecografía	21 a 28	14
CT	55 a 70	>85
Angiografía selectiva	35 a 68	33 a 86
Muestra de vena porta	70 a 90	No disponible
SASI	55 a 78	41
MRI	55 a 70	>85
Gammagrafía con octreótido	67 a 86	80 a100
EUS	80 a 100	No disponible

Abreviaturas: CT, tomografía computarizada; EUS, ecografía endoscópica; MRI, imagen por resonancia magnética; gammagrafía con octreótido, exploración con pentreótido marcado con ^{111}In; SASI, inyección arterial selectiva de secretina (*selective arterial secretin injection*).

Hasta 50% de los pacientes presenta enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico. El éxito en el control de la hipersecreción de ácido gástrico ha cambiado el énfasis del tratamiento al conseguir la curación mediante la intervención quirúrgica. La detección del tumor primario y la exclusión de enfermedad metastásica son esenciales ante este cambio en el objetivo terapéutico. Una vez confirmado el diagnóstico bioquímico, es indispensable llevar a cabo primero una tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) abdominal, un estudio de imagen por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) o una gammagrafía con octreótido (si está disponible) para excluir la presencia de metástasis. Además, se ha utilizado el emisor de positrones ^{68}Ga para marcar análogos de somatostatina para la tomografía por emisión de positrones (PET) con cierto éxito. Asimismo, los estudios híbridos que combinan CT con PET también están disponibles en ciertos centros especializados. Una vez que se ha descartado la enfermedad metastásica, un cirujano con experiencia en cirugía endocrina puede intentar la laparotomía exploradora con ecografía transoperatoria o transiluminación. En otros centros hospitalarios se realiza antes de la cirugía una exploración cuidadosa de la región peripancreática con ecografía endoscópica, acompañada por exploración endoscópica del duodeno en busca de tumores primarios. La inyección selectiva arterial de secretina puede ser de utilidad para la localización de tumores en un subgrupo de enfermos. La extensión del diagnóstico y el método quirúrgico debe equilibrarse de forma cuidadosa con las condiciones fisiológicas generales del paciente y la evolución natural de un gastrinoma de lento crecimiento.

TRATAMIENTO SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON

El tratamiento de los tumores endocrinos funcionales está dirigido al alivio de los signos y los síntomas relacionados con la sobreproducción hormonal, la resección curativa del tumor y el intento de controlar el crecimiento de la enfermedad metastásica.

Los PPI son el tratamiento preferido y han disminuido la necesidad de practicar gastrectomía total. Al inicio, las dosis de PPI tienden a ser más altas que las utilizadas para el tratamiento del reflujo gastroesofágico o la úlcera péptica. La dosis inicial de omeprazol, lansoprazol, rabeprazol o esomeprazol debe encontrarse en el límite de 60 mg en dosis divididas en un periodo de 24 h. La dosificación puede ajustarse para lograr una BAO <10 meq/h (durante los efectos farmacológicos) en pacientes no sometidos a intervención quirúrgica y <5 meq/h en personas que han sido objeto con anterioridad de cirugía para reducir la producción de ácido. Los análogos de la somatostatina tienen efectos inhibidores sobre la liberación de gastrina en tumores que poseen receptores e inhiben la secreción de ácido gástrico en cierta medida, pero los PPI tienen la ventaja de reducir la actividad de las células parietales en un menor grado. Pese a esto, el octreótido puede considerarse como tratamiento auxiliar de los PPI en individuos con tumores que expresan receptores de somatostatina y tienen síntomas acidopépticos de difícil control con dosis altas de inhibidores de la bomba de protones.

El propósito final de la intervención quirúrgica es lograr la curación definitiva. Al conocer mejor la distribución del tumor, se han obtenido tasas inmediatas de curación hasta de 60% con intervalos sin cáncer de 10 años incluso de 34% en algunos sujetos con gastrinoma sometidos a cirugía. El resultado positivo depende en gran parte de la experiencia del equipo quirúrgico que trata estos tumores infrecuentes. El tratamiento quirúrgico del gastrinoma en los enfermos con MEN 1 es aún controversial por la dificultad para eliminar la tumoración en estos pacientes. A diferencia de los resultados posoperatorios alentadores observados en los individuos con la variedad esporádica, sólo 6% de los enfermos con MEN 1 carece de este tumor cinco años después de la intervención quirúrgica. Además, a diferencia de los pacientes con ZES esporádico, la evolución clínica de personas con MEN 1 es benigna y rara vez ocasiona mortalidad relacionada con enfermedad, por lo que se recomienda diferir la operación temprana. Algunos grupos sugieren la cirugía sólo si se documenta con claridad la presencia de una lesión, no metastásica, mediante estudios estructurales. Otros autores recomiendan un método más intensivo, en el cual se explora a todos los pacientes sin metástasis hepáticas y todos los tumores detectados en el duodeno se someten a resección; esto se continúa con enucleación de las lesiones en la cabeza pancreática seguida de pancreatectomía distal. Los resultados de los dos métodos no se han definido con claridad. Las intervenciones quirúrgicas laparoscópicas pueden proporcionar un método atractivo en el futuro, pero hasta la fecha parece tener beneficios limitados en sujetos con gastrinoma porque un porcentaje significativo de los tumores puede ser extrapancreático y difícil de localizar con un método laparoscópico. Por último, los pacientes seleccionados para cirugía deben ser individuos cuyo estado de salud les permita tolerar operaciones más agresivas y obtener beneficios a largo plazo de tales intervenciones, a menudo incluso después de 10 años.

El tratamiento de los tumores endocrinos metastásicos es en general todavía deficiente; los gastrinomas no son la excepción. En vista de que en muchos casos el tumor crece de forma inconstante y muchas personas con metástasis permanecen estables durante periodos bastante prolongados, muchos médicos recomiendan evitar el tratamiento dirigido contra el tumor hasta que es imposible detener su avance o aparecen síntomas resistentes a los PPI. Ciertas medidas médicas, como el tratamiento biológico (IFN-α, análogos de la somatostatina de acción prolongada, isótopos radiactivos de receptores peptídicos), la quimioterapia (estreptozotocina, 5-fluorouracilo y doxorrubicina) y la embolización de la arteria hepática tienen efectos adversos considerables sin que la sobrevida se prolongue de manera notable. El ^{111}In-pentetreótido se ha empleado en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos metastásicos; se necesitan todavía más estudios. También se valoran ahora otros tratamientos novedosos, como la ablación con radiofrecuencia o la crioablación de las lesiones hepáticas, así como la aplicación de fármacos que bloquean la vía de receptores de crecimiento endotelial vascular (bevacizumab, sunitinib) o el destinatario mamífero de la rapamicina **(cap. 113)**.

Los tratamientos quirúrgicos que incluyen la citorreducción y el trasplante hepático para metástasis hepáticas han mostrado beneficios limitados.

Las tasas de sobrevida globales a los cinco y 10 años de los pacientes con gastrinoma son de 62 a 75% y 47 a 53%, respectivamente. Los individuos en quienes es posible resecar todo el tumor o en aquellos en que la laparotomía es negativa tienen tasas de sobrevida a cinco y 10 años >90%. Los pacientes en los que se efectúa una resección incompleta del tumor muestran sobrevida a cinco y 10 años de 43 y 25%, respectivamente, mientras que los sujetos que presentan metástasis hepáticas revelan sobrevida <20% a los cinco años. Los indicadores pronósticos favorables son localización de los tumores primarios en la pared duodenal, tumores aislados de los ganglios linfáticos, presencia de MEN 1 y neoplasias indetectables en la exploración quirúrgica. El pronóstico es insatisfactorio en personas cuya enfermedad ha durado menos tiempo, en casos de valores mayores de gastrina (>10 000 pg/mL), presencia de grandes tumoraciones primarias en páncreas (>3 cm de diámetro), diseminación metastásica en ganglios linfáticos, hígado y huesos, así como en el síndrome de Cushing. La proliferación y el crecimiento rápido de las metástasis hepáticas también son un signo que anticipa un resultado malo.

LESIÓN DE LA MUCOSA RELACIONADA CON ESTRÉS

Los pacientes que sufren choque, septicemia, quemaduras masivas, traumatismos graves o traumatismos craneales pueden experimentar alteraciones erosivas agudas de la mucosa gástrica o úlceras manifiestas con hemorragia. Denominadas úlceras o gastritis aguda, estas lesiones se observan más a menudo en las porciones del estómago productoras de ácido (fondo y cuerpo). La presentación más común suele ser la hemorragia digestiva, que puede ser mínima, pero que puede amenazar la vida del paciente. La insuficiencia respiratoria que necesita ventilación mecánica y la

coagulopatía subyacente son factores de riesgo de hemorragia, que tiende a presentarse 48 a 72 h después de la lesión o agresión aguda.

Desde el punto de vista histológico, las lesiones por estrés no contienen inflamación o *H. pylori*, de tal modo que el término "gastritis" es incorrecto. Aunque la elevación de la secreción de ácido gástrico puede identificarse en pacientes con úlceras agudas después del traumatismo cefálico (úlceras de Cushing) y quemaduras graves (úlceras de Curling), la isquemia de la mucosa, la pérdida de las barreras protectoras normales del estómago, la liberación sistémica de citocinas, la baja motilidad del tubo digestivo y la tensión oxidativa también participan de manera notable en la patogenia. El ácido debe contribuir a la lesión en virtud de que se observa una reducción significativa cuando se utilizan inhibidores de ácido como profilaxia para la gastritis por estrés.

La mejoría en el tratamiento general de pacientes en la unidad de cuidados intensivos ha llevado a una reducción significativa de la incidencia de hemorragia gastrointestinal por úlceras por estrés. La disminución calculada de la hemorragia es de 20 a 30% a <5%. Esta mejoría ha suscitado cierta controversia con respecto a la necesidad del tratamiento profiláctico. La elevada mortalidad relacionada con la hemorragia gastrointestinal profusa en clínica inducida por esfuerzo (>40%) y el beneficio limitado del tratamiento médico (endoscópico, angiográfico) y quirúrgico en pacientes con hemorragia que causa compromiso hemodinámico relacionado con úlceras o gastritis por estrés apoyan el uso de medidas preventivas en individuos con alto riesgo (enfermos con ventilación mecánica, coagulopatía, falla de múltiples órganos o quemaduras graves). La conservación de un pH gástrico >3.5 con goteo continuo de antagonistas H_2 o antiácidos líquidos administrados cada dos a tres horas son opciones viables. Es probable que se desarrolle tolerancia a los antagonistas H_2; en consecuencia, la vigilancia cuidadosa del pH gástrico y el ajuste de las dosis son importantes si se utilizan antagonistas H_2. La administración de sucralfato (1 g c/4 a 6 h) ha tenido cierto éxito pero requiere sonda nasogástrica y puede ocasionar estreñimiento o intoxicación por aluminio. El uso del sucralfato en sujetos con intubación endotraqueal se ha vinculado con neumonía por broncoaspiración. Un metaanálisis que comparó los antagonistas H_2 con los PPI para la prevención de las úlceras agudas de importancia clínica y hemorragia gastrointestinal evidente demostró la superioridad de los PPI, sin el incremento del riesgo de infecciones nosocomiales, mayor mortalidad o estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos. Por tanto, los PPI son el tratamiento preferido para la profilaxia en casos de estrés. Los PPI orales son la mejor opción si el enfermo puede tolerar la administración entérica. El pantoprazol se encuentra disponible en forma de preparación intravenosa para individuos sin la posibilidad de administración entérica. Cuando ocurre hemorragia pese a estas medidas, las alternativas incluyen endoscopia, aplicación intraarterial de vasopresina o embolización. Si todas fallan, se considera la intervención quirúrgica. Pueden practicarse la vagotomía y la antrectomía, las cuales constituyen mejores métodos en comparación con la gastrectomía total, dado que esta última tiene una elevada tasa de mortalidad en estas situaciones.

GASTRITIS

El término *gastritis* debe reservarse para la inflamación histológicamente demostrada de la mucosa gástrica. La gastritis no es el eritema mucoso observado durante la endoscopia ni es indistinta del término "dispepsia". Los factores etiológicos que provocan la gastritis son múltiples y heterogéneos. La gastritis se ha clasificado con base en su cronología (aguda o crónica), características histológicas y distribución anatómica o mecanismo patógeno propuesto **(cuadro 348-9)**.

La correlación entre los datos histológicos de la gastritis, el cuadro clínico de dolor abdominal o dispepsia y los datos endoscópicos en la inspección de la mucosa gástrica son escasos. Por tanto, no se puede hablar de manifestaciones clínicas típicas de gastritis.

Gastritis aguda Las causas más frecuentes de gastritis aguda son infecciosas. La infección aguda por *H. pylori* induce gastritis; sin embargo, la gastritis aguda de esta causa no se ha estudiado de manera extensa. Se describe como un padecimiento de presentación súbita con dolor epigástrico, náusea y vómito y los limitados estudios histológicos de la mucosa disponibles demuestran un intenso infiltrado de neutrófilos con edema e hiperemia. Si no se trata, el trastorno avanza a la gastritis crónica. Después de la infección aguda por *H. pylori* quizás aparezca una hipoclorhidria que dure más de un año.

Una infección bacteriana del estómago o gastritis flemonosa es un trastorno raro, aunque potencialmente letal, que se caracteriza por infiltrados inflamatorios agudos intensos y difusos en toda la pared de la cavidad gástrica, en ocasiones acompañados de necrosis. Los pacientes que la presentan con mayor frecuencia son aquellos de edad avanzada, alcohólicos y enfermos con sida. Las posibles causas yatrógenas son polipectomía e inyección de tinta china en la mucosa. Los microorganismos relacionados con esta entidad patológica son estreptococos, estafilococos, *Escherichia coli, Proteus* y *Haemophilus*. El fracaso de las medidas de mantenimiento y el tratamiento antimicrobiano tal vez haga necesaria una gastrectomía.

Otros tipos de gastritis infecciosa surgen en pacientes inmunodeprimidos, como los enfermos con sida, que pueden presentar gastritis por herpes simple o citomegalovirus (CMV). En este último caso se observan inclusiones intranucleares en el estudio histológico.

CUADRO 348-9 Clasificación de las gastritis

- I. Gastritis aguda
  - A. Infección aguda por *H. pylori*
  - B. Otras gastritis infecciosas agudas
    1. Bacteriana (además de *H. pylori*)
    2. *Helicobacter heilmannii*
    3. Flegmonosa
    4. Micobacterias
    5. Sífilis
    6. Virales
    7. Parasitarias
    8. Micóticas
- II. Gastritis atrófica crónica
  - A. Tipo A: autoinmunitaria, predominante en el cuerpo gástrico
  - B. Tipo B: relacionada con *H. pylori*, predominante en el antro gástrico
  - C. Indeterminada
- III. Modalidades poco frecuentes de gastritis
  - A. Linfocítica
  - B. Eosinófila
  - C. Enfermedad de Crohn
  - D. Sarcoidosis
  - E. Gastritis granulomatosa aislada
  - F. Gastritis de cuerpos de Russell

Gastritis crónica Este padecimiento se identifica de modo histológico por un infiltrado celular inflamatorio formado sobre todo por linfocitos y células plasmáticas, con muy escasos neutrófilos. La inflamación suele distribuirse en placas y afecta de modo inicial las porciones superficial y glandular de la mucosa gástrica. Algunas veces, el cuadro avanza a una destrucción glandular más grave, con atrofia y metaplasia. La gastritis crónica se ha clasificado en función de sus características histológicas. Éstas incluyen cambios atróficos superficiales y atrofia gástrica. La relación de gastritis atrófica con el desarrollo de cáncer gástrico ha llevado al desarrollo de marcadores endoscópicos y serológicos de gravedad. Algunos de ellos incluyen inspección macroscópica y clasificación de las anomalías de la mucosa durante la endoscopia habitual, endoscopia con aumento y endoscopia con imágenes de banda estrecha o imágenes con autofluorescencia, así como la medición de varios biomarcadores séricos que incluyen las mediciones de pepsinógenos I y II, gastrina 17 y estudios serológicos contra *H. pylori*. Aún se estudia la utilidad clínica de estas herramientas.

La fase temprana de la gastritis crónica es la *gastritis superficial*. Los cambios inflamatorios se limitan a la lámina propia de la mucosa, con edema e infiltrados celulares que separan las glándulas gástricas intactas. La siguiente etapa es la *gastritis atrófica*. El infiltrado inflamatorio se profundiza en la mucosa, con distorsión y destrucción progresivas de las glándulas. La etapa final de la gastritis crónica es la *atrofia gástrica*. Se pierden las estructuras glandulares y el infiltrado inflamatorio es escaso. En una endoscopia, la mucosa se visualiza muy fina, lo cual permite observar con claridad los vasos sanguíneos subyacentes.

Las glándulas gástricas pueden sufrir una transformación morfológica en la gastritis crónica. La metaplasia intestinal señala la conversión de las glándulas gástricas a un fenotipo de intestino delgado, con glándulas mucosas intestinales que contienen células caliciformes (en copa). Estos cambios metaplásicos pueden variar en cuanto a su distribución, de placas a una extensa afectación del estómago. La metaplasia intestinal es un importante factor predisponente para cáncer gástrico **(cap. 109)**.

La gastritis crónica también se clasifica con base en la localización predominante. El tipo A se refiere a la modalidad principal en el organismo (autoinmunitaria), mientras que el tipo B es la forma de predominio cen-

tral (relacionada con *H. pylori*). Esta clasificación es artificial, dada la dificultad para distinguir estas dos entidades patológicas. Se ha utilizado el término *gastritis AB* para describir un trastorno mixto que afecta el antro y el cuerpo gástricos.

GASTRITIS TIPO A La modalidad menos común de los dos tipos de gastritis afecta en particular al fondo y el cuerpo, sin alterar el antro. De manera tradicional, esta modalidad de gastritis es la que se ha vinculado con la anemia perniciosa **(cap. 128)** en presencia de anticuerpos circulantes contra células parietales y factor intrínseco; por tanto, se denomina también *gastritis autoinmunitaria*. La infección por *H. pylori* puede provocar una gastritis de distribución similar. Las características del cuadro autoinmunitario no están siempre presentes.

Los anticuerpos contra las células parietales se han detectado en >90% de los pacientes con anemia perniciosa y hasta en 50% de los sujetos con gastritis tipo A. Los anticuerpos anticélulas parietales están dirigidos contra la H^+,K^+-ATPasa. Los linfocitos T también intervienen en la lesión de esta forma de gastritis. Un subgrupo de pacientes con infección por *H. pylori* crea anticuerpos contra H^+,K^+-ATPasa, lo cual puede producir el patrón de gastritis atrófica observado en algunos individuos con esta infección. Se cree que el mecanismo incluye la similitud molecular entre LPS de *H. pylori* y H^+,K^+-ATPasa.

Los anticuerpos contra células parietales y la gastritis atrófica se observan en los parientes de los enfermos con anemia perniciosa. Estos anticuerpos están presentes en 20% de los individuos >60 años de edad y en casi 20% de los pacientes con vitíligo y enfermedad de Addison. Alrededor de 50% de los pacientes con anemia perniciosa presenta anticuerpos contra antígenos tiroideos y cerca de 30% de los casos de enfermedad tiroidea tiene anticuerpos circulantes anticélulas parietales. Los anticuerpos antifactor intrínseco son más específicos que los anteriores para la gastritis tipo A y están presentes en casi 40% de los pacientes con anemia perniciosa. Otra característica que apoya la hipótesis de que esta gastritis tiene origen autoinmunitario es la gran incidencia de los haplotipos específicos de histocompatibilidad familiar, como el antígeno leucocítico humano (HLA) B8 y el DR3.

En esta forma de gastritis, el objetivo preferente es la glándula gástrica que contiene las células parietales, lo cual ocasiona aclorhidria. Las células parietales son el origen del factor intrínseco, cuya falta produce déficit de vitamina B_{12} y sus secuelas (anemia megaloblástica, disfunción neurológica).

El ácido gástrico tiene una importante función para inhibir por retroalimentación la liberación de gastrina de las células G. La aclorhidria, junto con el hecho de que la mucosa antral (donde se localizan las células G) no se afecta en esta enfermedad, ocasiona hipergastrinemia. Las concentraciones de gastrina pueden estar muy elevadas (>500 pg/mL) en los pacientes con anemia perniciosa. La hiperplasia de las células enterocromafines, con desarrollo evidente de tumores carcinoides gástricos, puede ser otra consecuencia de los efectos tróficos de la gastrina. La función de la gastrina en el surgimiento de los tumores carcinoides se confirma por el hecho de que la antrectomía provoca la regresión de estas lesiones. La hipergastrinemia con aclorhidria se puede observar también en la gastritis tipo A no relacionada con anemia perniciosa.

GASTRITIS TIPO B Esta gastritis (o de predominio antral) es la modalidad más frecuente de gastritis crónica. Se debe a infección por *H. pylori*. Aunque se ha descrito como "de predominio antral", probablemente esta denominación sea errónea, ya que hay diversos estudios que demuestran el avance de la inflamación hacia el cuerpo y el fondo gástricos en los individuos infectados. La conversión a una pangastritis depende del tiempo; se calcula que se precisan 15 a 20 años. Esta modalidad de gastritis se incrementa con la edad y está presente casi en la totalidad de las personas >70 años de vida. Los datos histológicos mejoran después de erradicar *H. pylori*. El número de microorganismos de esta especie presentes disminuye de manera notable con el avance a atrofia gástrica y el grado de inflamación se corresponde con la cuantía de estos microorganismos. Al principio, cuando los signos son de manera predominante antrales, la cantidad de *H. pylori* es máxima y se observa un denso infiltrado inflamatorio crónico en la lámina propia, acompañado de infiltración celular epitelial con leucocitos polimorfonucleares **(fig. 348-14)**.

La gastritis atrófica multifocal y la atrofia gástrica, con aparición posterior de metaplasias, se han observado en las gastritis crónicas inducidas por *H. pylori*. Esto puede llevar al final a la aparición de un adenocarcinoma gástrico (fig. 348-8; **cap. 109**). La infección por *H. pylori* se considera ahora un factor de riesgo independiente para el cáncer gástrico. Los estudios epidemiológicos realizados en todo el mundo han demostrado una incidencia más alta de infección por *H. pylori* en los pacientes con adenocarcinoma gástrico en comparación con los testigos. La seropositividad para *H. pylori* se vincula con un incremento del riesgo de sufrir cáncer de estómago de tres a seis veces. Este riesgo puede ser hasta de nueve veces después de considerar la falta de exactitud de la prueba serológica en las personas de edad avanzada. Se desconoce el mecanismo por el cual la infección por *H. pylori* genera cáncer, pero parece estar relacionada con inflamación crónica inducida por el microorganismo. La erradicación de *H. pylori* como medida preventiva general para cáncer gástrico se ha sometido a valoración, pero aún no se recomienda.

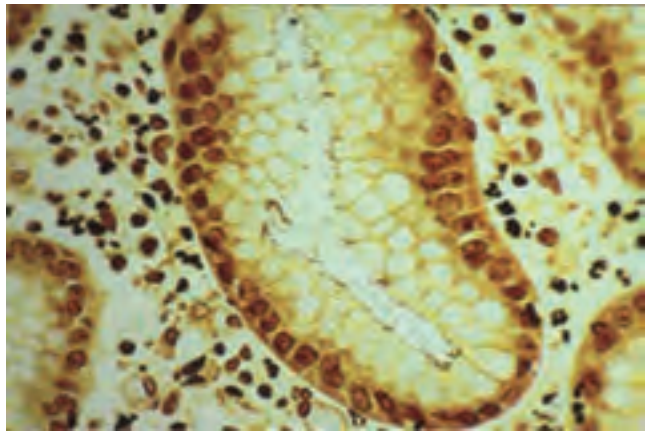


FIGURA 348-14. Gastritis crónica y *H. pylori*. La tinción argéntica de Steiner de la mucosa gástrica superficial muestra abundantes microorganismos en tonalidad oscura que recubren la porción apical de la superficie epitelial. Obsérvese que no hay invasión hística.

La infección por *H. pylori* se vincula también con el surgimiento de linfoma MALT gástrico, que es un linfoma de células B de bajo grado **(cap. 134)**. La estimulación crónica de los linfocitos T provocada por la infección favorece la síntesis de citocinas que propician el crecimiento del tumor de células B. Debe realizarse estadificación del tumor con CT de abdomen y EUS. El crecimiento tumoral depende aún de la presencia de *H. pylori*, de tal modo que la erradicación del agente patógeno se relaciona muchas veces con la regresión completa del tumor. Esta última puede tardar más de un año después de tratar la infección. Estos pacientes deben vigilarse mediante EUS cada dos o tres meses. Si el tumor se estabiliza o disminuye de tamaño, no es necesario ningún otro tratamiento. Si crece, puede haberse transformado en un linfoma B de gran malignidad y, en ese caso, pierde la respuesta a la erradicación de *H. pylori*.

TRATAMIENTO GASTRITIS CRÓNICA

El tratamiento de la gastritis crónica está dirigido a sus secuelas y no a la inflamación subyacente. A los pacientes con anemia perniciosa es necesario administrarles complementos parenterales de vitamina B_{12} a largo plazo. A menudo se recomienda la erradicación de *H. pylori* incluso si no hay PUD ni linfoma MALT de baja malignidad.

Otras modalidades de gastritis La *gastritis linfocítica* se caracteriza desde el punto de vista histológico por una intensa infiltración del epitelio superficial por linfocitos. El proceso infiltrativo se encuentra sobre todo en el cuerpo del estómago y está formado por células T maduras y plasmocitos. Se desconoce la causa de esta forma de gastritis crónica. Se ha descrito en pacientes con esprúe celiaco, aunque se desconoce si existe un factor común vinculado con ambas entidades patológicas. Ningún síntoma específico sugiere la gastritis linfocítica. Algunos pacientes presentan engrosamiento de los pliegues en la endoscopia. Éstos están recubiertos con frecuencia de pequeños nódulos que contienen una depresión o erosión central; esta forma de enfermedad se denomina *gastritis varioliforme*. Es probable que *H. pylori* no tenga una participación importante en la gastritis linfocítica. El tratamiento con glucocorticoides o cromoglicato sódico ha obtenido resultados poco claros.

Un rasgo característico de la *gastritis eosinófila* es la intensa infiltración por eosinófilos de cualquier capa del estómago (mucosa, *muscularis propria* y serosa). Muchas veces, los individuos afectados presentan además eosinofilia circulante y manifestaciones clínicas de alergia generalizada. La

afectación puede variar entre enfermedad gástrica aislada y gastroenteritis eosinófila difusa. Predomina la alteración antral, en cuyo caso se observan en la endoscopia prominentes pliegues edematosos, que pueden provocar obstrucción del orificio de salida. Los pacientes pueden buscar atención a causa de molestias epigástricas, náusea y vómito. El tratamiento con glucocorticoides ha resultado útil.

Diversas enfermedades generales pueden vincularse con *gastritis granulomatosa*. La anomalía gástrica se ha observado en la enfermedad de Crohn y puede variar desde infiltrados granulomatosos que sólo se observan en las biopsias gástricas a ulceración manifiesta con formación de estenosis. La enfermedad de Crohn gástrica casi siempre se relaciona con enfermedad del intestino delgado. Diversas infecciones raras pueden ocasionar gastritis granulomatosa, como histoplasmosis, candidosis, sífilis y tuberculosis. Otras causas inusuales de esta forma de gastritis son sarcoidosis, gastritis granulomatosa idiopática y granulomas eosinófilos que afectan el estómago. Establecer el agente etiológico específico de esta modalidad de gastritis puede resultar difícil y, en ocasiones, es necesario llevar a cabo endoscopias repetidas con biopsia y citología. Algunas veces se requiere incluso una biopsia quirúrgica de todo el grosor de la pared del estómago para excluir la presencia de un tumor maligno.

La gastritis de cuerpos de Russell (RBG) es una lesión de la mucosa de causa desconocida que tiene un aspecto endoscópico pseudotumoral. Desde el punto de vista histológico, se define por la presencia de numerosas células plasmáticas que contienen cuerpos de Russell (RB) que expresan cadenas ligeras kappa y lambda. Sólo se han informado 10 casos y siete de ellos se han relacionado con infección por *H. pylori*. La lesión puede confundirse con un proceso neoplásico, pero es de naturaleza benigna y no se conoce la evolución de estas lesiones. Algunos casos han experimentado resolución de la lesión cuando se erradica *H. pylori*.

ENFERMEDAD DE MÉNÉTRIER

La enfermedad de Ménétrier (MD) es una gastropatía infrecuente que se caracteriza por pliegues mucosos grandes y tortuosos. La enfermedad inicia en promedio a los 40 a 60 años de edad con predominio en varones. El diagnóstico diferencial de pliegues gástricos grandes incluye ZES, cáncer (linfoma, carcinoma infiltrante), causas infecciosas (CMV, histoplasmosis, sífilis, tuberculosis), gastritis polipósica profunda y trastornos infiltrativos como sarcoidosis. La MD se confunde más a menudo con pólipos gástricos múltiples (uso prolongado de PPI) o síndromes de poliposis familiar. Los pliegues mucosos en la MD son con frecuencia más prominentes en el cuerpo y el fondo, sin afectar el antro gástrico. Desde el punto de vista histológico, se observa hiperplasia foveolar masiva (hiperplasia de la superficie y de células mucosas glandulares) y una reducción notable de glándulas oxínticas, células parietales y células principales. Esta hiperplasia produce pliegues evidentes. Las cavidades de las glándulas gástricas se hacen más grandes y se tornan extremadamente dilatadas y tortuosas. Aunque la lámina propia puede contener un infiltrado inflamatorio crónico leve que incluye eosinófilos y células plasmáticas, la MD no se considera una forma de gastritis. La causa de esta manifestación clínica poco habitual en niños es a menudo CMV, pero en adultos se desconoce la causa. Se ha demostrado expresión excesiva del factor de crecimiento TGF-α en pacientes con MD. La expresión excesiva de TGF-α, a su vez, ocasiona estimulación excesiva de la vía de los receptores de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) e incremento de la proliferación de células mucosas y ello produce hiperplasia foveolar.

La presentación clínica en adultos suele ser insidiosa y progresiva. El dolor epigástrico, náusea, vómito, anorexia, edema periférico y pérdida de peso son signos y síntomas en pacientes con MD. Puede ocurrir hemorragia gastrointestinal oculta, pero es poco frecuente la hemorragia evidente y, cuando está presente, es resultado de erosiones superficiales de la mucosa. En realidad, la hemorragia se observa más a menudo en uno de los cuadros comunes que simulan MD, la poliposis gástrica. Alrededor de 20 a 100% de los pacientes (según sea el tiempo de presentación) desarrolla una gastropatía perdedora de proteínas por hipersecreción de moco gástrico acompañada de hipoalbuminemia y edema. La secreción de ácido gástrico suele reducirse o estar ausente por la disminución de las células parietales. Los pliegues gástricos grandes se identifican con facilidad con radiografías (trago de bario) o métodos endoscópicos. Es necesaria la endoscopia con biopsia profunda de la mucosa, de preferencia de espesor completo con técnicas de asa, para establecer el diagnóstico y descartar otras enfermedades que pueden manifestarse de forma similar. Una biopsia no diagnóstica puede orillar a realizar una biopsia de espesor total por medios quirúrgicos con el fin de descartar cáncer. Aunque algunos autores consideran a la MD como una enfermedad premaligna, no se ha definido el riesgo de progresión neoplásica. Como parte de la valoración inicial de pacientes con pliegues gástricos grandes debe incluirse la biometría hemática completa, gastrina sérica, albúmina sérica, CMV y estudios serológicos contra *H. pylori*, así como pruebas de pH en el aspirado gástrico durante la endoscopia, para todo paciente con pliegues gástricos grandes.

TRATAMIENTO **ENFERMEDAD DE MÉNÉTRIER**

El tratamiento médico con fármacos anticolinérgicos, prostaglandinas, PPI, prednisona, análogos de somatostatina (octreótido) y antagonistas de receptores H_2 proporciona resultados variables. Las úlceras deben tratarse con métodos habituales. El descubrimiento de que la MD se relaciona con estimulación excesiva de la vía de EGFR ha llevado al uso exitoso del anticuerpo inhibidor de EGF cetuximab en estos pacientes. De forma específica, cuatro de siete pacientes que completaron un ciclo de tratamiento de un mes con este fármaco mostraron remisión histológica casi completa y mejoría de los síntomas. El cetuximab se considera el tratamiento de primera línea para la MD; la gastrectomía total se reserva para la enfermedad grave con pérdida de proteínas sustancial y persistente pese al tratamiento con este fármaco.

349 Trastornos de la absorción

Henry J. Binder

Los trastornos de la absorción representan una amplia variedad de procesos con múltiples causas y diversas manifestaciones clínicas. Casi todos estos problemas clínicos se relacionan con *decremento* de la absorción intestinal de uno o más nutrientes de la dieta, y con frecuencia se los denomina *síndrome de malabsorción* (absorción deficiente). Este término no es el más correcto, ya que representa un estado fisiopatológico, pero *no* proporciona una explicación etiológica del problema subyacente y por tanto no debe considerarse un diagnóstico final adecuado. Las únicas situaciones clínicas en que la absorción está *incrementada* son la hemocromatosis y la enfermedad de Wilson, en las que aumenta la absorción de hierro y cobre, respectivamente.

La mayor parte de estos trastornos clínicos se acompaña de *esteatorrea*, un incremento de la excreción de grasas en las heces >6% de la ingestión de grasa en la dieta. Algunas alteraciones de la absorción no se vinculan con esteatorrea: el déficit primario de lactasa, que representa una ausencia congénita de la enzima disacaridasa (lactasa) en el borde en cepillo del intestino delgado, causa tan sólo "malabsorción" de lactosa y la anemia perniciosa se acompaña de un notable descenso de la absorción intestinal de cobalamina (vitamina B_{12}) a causa de la ausencia del factor intrínseco de las células parietales gástricas, necesario para la absorción de cobalamina.

Los trastornos de la absorción deben incluirse dentro del diagnóstico diferencial de la diarrea (cap. 55). En primer lugar, la diarrea se relaciona o es consecuencia del descenso de la absorción de uno o más nutrientes de la dieta. La diarrea puede ser secundaria al proceso intestinal causante de la esteatorrea, o a la propia esteatorrea. De este modo, la enfermedad celiaca (véase más adelante) se vincula con extensos cambios morfológicos en la mucosa del intestino delgado y una menor absorción de diversos nutrientes de la dieta; por el contrario, la diarrea de la esteatorrea es el resultado del efecto de los ácidos grasos de la dieta no absorbidos sobre el transporte de iones en el intestino, por lo regular el colon. Por ejemplo, los ácidos oleico y ricinoleico (un ácido graso hidroxilado por bacterias que es también el componente activo del aceite de ricino, un laxante de uso frecuente) inducen la secreción activa de iones Cl en el colon, de modo más probable como consecuencia del incremento del Ca intracelular. Además, la diarrea puede causar una esteatorrea leve (<11 g de excreción de grasas con una ingestión de 100 g de ésta en la dieta). En segundo lugar, la mayoría de los pacientes refiere diarrea, no malabsorción de grasas. En tercer lugar, muchos trastornos intestinales que se presentan con diarrea como síntoma predominante (p. ej., colitis ulcerosa, diarrea del viajero secundaria a la enterotoxina producida por *Escherichia coli*) no implican en todos los casos decremento de la absorción de algún nutrimento de la dieta.

La diarrea es un *síntoma* (cuando el término se utiliza para describir un patrón de evacuación intestinal) que puede reflejar una menor consistencia de las heces, mayor volumen de éstas o incremento del número de evacuaciones, o bien cualquier combinación de estos tres cambios. Por el contrario, la diarrea como *signo* es un aumento cuantitativo del contenido de agua de las heces o un peso >200 a 225 mL o gramos por 24 h cuando se consume una dieta de estilo occidental. Los individuos que consumen una dieta rica en fibra pueden tener un volumen de heces hasta de 400 g/24 h. En consecuencia, el médico debe precisar en cada paciente lo que significa para él diarrea. Casi 10% de los individuos referidos con el gastroenterólogo para valoración adicional de diarrea inexplicada no tiene incremento del agua de las heces, cuando esta variable se determina por medios cuantitativos. Tales enfermos pueden tener evacuaciones pequeñas, frecuentes, con ligera reducción de la consistencia, además de urgencia rectal, lo que sugiere proctitis pero sin incremento del volumen o el peso de las heces.

Es de gran importancia establecer si la diarrea es secundaria a la menor absorción de uno o más nutrientes dietéticos, más que a la secreción de líquidos y electrolitos en el intestino delgado, el colon o ambos. La primera se conoce como *diarrea osmótica*, mientras que la última se denomina *diarrea secretora*. Por desgracia, tanto los elementos secretores como los osmóticos pueden presentarse de forma simultánea en el mismo trastorno; por tanto, esta distinción no siempre es precisa. No obstante, dos estudios pueden ayudar a establecer esta distinción (cuantificación de electrolitos en heces y observación del efecto del ayuno en el volumen de las heces).

La demostración del efecto del ayuno prolongado (>24 h) en el volumen de las heces puede sugerir que un *nutriente en la dieta* es la causa de la diarrea. La diarrea secretora que se relaciona con diarrea del viajero inducida por enterotoxinas no se modifica con el ayuno prolongado, dado que la estimulación de la secreción de líquidos y electrolitos intestinales inducida por enterotoxinas no se altera por el consumo de alimentos. Por el contrario, la diarrea secundaria a malabsorción de lactosa en la deficiencia primaria de lactasa puede interrumpirse durante el ayuno prolongado. En consecuencia, una reducción sustancial del volumen de heces con el ayuno del paciente durante la recolección cuantitativa de heces que dure al menos 24 h es evidencia preliminar de que la diarrea se vincula con malabsorción de un nutriente dietético. La persistencia del volumen de las heces durante el ayuno indica que la diarrea sea probablemente secretora y que la causa *no* es un nutriente de la dieta. Por consiguiente, un secretagogo luminal (p. ej., enterotoxina de *E. coli*) o circulante (péptido intestinal vasoactivo) puede ser la causa de la persistencia inalterada de la diarrea de un sujeto durante el ayuno prolongado. Los efectos observados con el ayuno pueden compararse o relacionarse con las cuantificaciones de electrolitos y osmolalidad en heces.

La medición de electrolitos en heces y su osmolalidad requiere la comparación de las concentraciones de Na^+ y K^+ en el líquido de las heces con la osmolalidad de las heces a fin de determinar la presencia o ausencia de desequilibrio osmótico en heces. Se utiliza la siguiente fórmula:

$$2 \times ([Na^+] \text{ en heces} + [K^+] \text{ en heces}) \leq \text{osmolalidad en heces}$$

La concentración de los cationes se duplica para calcular la de los aniones en heces. La presencia de un desequilibrio osmótico significativo requiere la presencia de una(s) sustancia(s) en heces diferente(s) del sodio/potasio/aniones, lo que podría explicar la diarrea del paciente. De manera original se medía la osmolalidad de las heces, pero casi siempre es mayor de los 290 a 300 mosmol/kg H_2O necesarios, lo que refleja degradación bacteriana de los carbohidratos no absorbidos, ya sea justo antes de la defecación o en el contenedor mientras la muestra se encuentra en espera de análisis químico, incluso cuando las heces se refrigeran. Como resultado, la osmolalidad en heces debe asumirse en 300 mosmol/kg H_2O. Una baja osmolalidad de las heces (<290 mosmol/kg H_2O) refleja la adición de orina diluida o agua, indicativa de acumulación de orina y heces, lo que se conoce como diarrea simulada, una variante del síndrome de Münchausen. Cuando la diferencia calculada con la fórmula es >50, existe un desequilibrio osmótico; su presencia sugiere que la diarrea se debe a un nutriente dietético no absorbido, por ejemplo un ácido graso, un carbohidrato o ambos. Cuando esta diferencia es <25 se presupone que la causa de la diarrea no es un nutrimento de la dieta. Dado que pueden concurrir factores osmóticos (p. ej., malabsorción de un nutrimento) y secretores en la diarrea, esta distinción es algunas veces menos clara con el paciente real respecto de cuando se utiliza como ejemplo en una exposición. De manera ideal, la presencia de un desequilibrio osmótico se relaciona con un notable descenso de la producción de heces durante un ayuno prolongado, mientras que es probable que se vincule con los cuadros de diarrea que no se reducen en grado sustancial durante un periodo de ayuno.

DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN DE NUTRIENTES

La longitud del intestino delgado y el colon se aproxima a 300 y 80 cm, respectivamente. Sin embargo, el área de superficie funcional efectiva es casi 600 veces mayor que la de un tubo hueco debido a pliegues, vellosidades (en el intestino delgado) y microvellosidades. El área de superficie funcional del intestino delgado es un poco mayor que la de una cancha de tenis para dobles. Además de la digestión y absorción de los nutrientes, el epitelio intestinal tiene muchas otras funciones:

1. *Barrera y defensa inmunitaria*. El intestino está expuesto a un gran número de posibles antígenos, microorganismos entéricos e invasores, y es extraordinariamente eficaz para evitar la entrada de casi todos estos agentes. La mucosa intestinal también sintetiza y libera globulina IgA secretora.
2. *Absorción y secreción de líquidos y electrolitos.* El intestino absorbe 7 a 8 L de agua por día, un volumen que incluye el consumo de líquidos en la dieta (1 a 2 L/día) y secreciones salivales, gástrica, pancreática, biliar e intestinal (6 a 7 L/día). Diversos estímulos, en especial bacterias y enterotoxinas bacterianas, inducen la secreción de líquidos y electrolitos que podría provocar diarrea **(cap. 160)**.
3. *Síntesis y secreción de diversas proteínas.* La mucosa intestinal es uno de los principales lugares de producción de proteínas, incluidas las apolipoproteínas.
4. *Producción de diversas aminas y péptidos bioactivos.* El intestino es el órgano endocrino de mayor tamaño de todo el organismo y produce diversas aminas (p. ej., 5-hidroxitriptófano) y péptidos que actúan como mediadores hormonales y paracrinos de la función intestinal.

En términos anatómicos, el intestino delgado y el colon difieren entre sí porque aquél tiene vellosidades y éste carece de ellas, además de que son también funcionalmente distintos porque la digestión y absorción de los nutrientes tiene lugar en el intestino delgado, pero no en el colon. No existen características anatómicas precisas que separen duodeno, yeyuno e íleon, aunque ciertos nutrientes se absorben sólo en áreas específicas del intestino delgado. No obstante, las células vellosas de éste (y las del epitelio superficial del colon) y las células de las criptas presentan características anatómicas y funcionales diferentes. Las células epiteliales intestinales se renuevan de manera continua, de tal modo que las células epiteliales nuevas proliferantes situadas en la base de las criptas se desplazan en 48 a 72 h hasta la punta de las vellosidades (o superficie del colon), donde se localizan las células epiteliales bien desarrolladas con funciones digestivas y de absorción. Este gran ritmo de recambio celular explica la resolución relativamente rápida de las diarreas y otros efectos secundarios sobre el tubo digestivo durante la quimioterapia, ya que se producen con rapidez células nuevas que no han estado expuestas a los agentes tóxicos. Igual importancia tiene el modelo de la separación de la función de las células vellosas o superficiales y las de las criptas. Las enzimas hidrolíticas digestivas están presentes sobre todo en el borde en cepillo de las células epiteliales vellosas. Las funciones de absorción y secreción también son independientes; por su parte, la función de las células vellosas o superficiales, de manera fundamental pero no exclusiva, es la absorción, en tanto que la función secretora está localizada en las criptas del intestino delgado y el colon.

Los nutrientes, minerales y vitaminas se absorben por uno o más mecanismos de transporte activo. Los mecanismos dependen de energía y están mediados por proteínas de transporte de membrana. Estos procesos de transporte dan lugar a un movimiento *neto* de una sustancia contra un gradiente de concentración electroquímico o en ausencia de él. La absorción intestinal de aminoácidos y monosacáridos, por ejemplo la glucosa, es también una forma especializada de transporte activo (*transporte activo secundario*). El movimiento de estos nutrientes transportados de forma activa contra un gradiente de concentración depende del sodio y se debe al gradiente de este ion a través de la membrana apical. La Na^+,K^+-trifosfatasa de adenosina (ATPasa, *adenosine triphosphatase*) mantiene el gradiente de sodio; ésta también se denomina bomba de sodio y se localiza en la membrana basolateral, que expulsa el sodio y mantiene una concentración intracelular baja de este ion, así como un gradiente de sodio en la membrana apical. Como consecuencia de ello, la absorción activa de glucosa y la absorción de Na^+ estimulada por glucosa precisan tanto de la proteína de transporte de la membrana apical, SGLT1, como de la Na^+,K^+-ATPasa basolateral. Además de favorecer la absorción de Na^+, la glucosa estimula la absorción de Na^+ y líquido; este efecto es la base fisiológica de la rehidratación oral para el tratamiento de la diarrea **(cap. 55)**. **En el capítulo 55 se revisan los mecanismos de absorción y secreción de líquidos y electrolitos en el intestino.**

Aunque las células del epitelio intestinal son mediadores cruciales de la absorción de iones y agua, los diversos tipos de células en la lámina propia (p. ej., células cebadas, macrófagos, miofibroblastos) y el sistema nervioso entérico interactúan con el epitelio para regular la función de las células de la mucosa. La función intestinal es consecuencia de respuestas integradas e interacciones de las células del epitelio intestinal y el músculo intestinal.

CIRCULACIÓN ENTEROHEPÁTICA DE ÁCIDOS BILIARES

Los ácidos biliares no están presentes en la dieta, sino que se sintetizan en el hígado por una serie de pasos enzimáticos que representan el catabolismo del colesterol. La interrupción de la circulación enteropática de ácidos biliares puede reducir las concentraciones séricas de colesterol en 10% antes de que se establezca un nuevo estado de equilibrio. Los ácidos biliares pueden ser primarios o secundarios. Los primarios se sintetizan en el hígado a partir del colesterol y los secundarios a partir de los ácidos biliares primarios en el intestino por acción de enzimas bacterianas colónicas. Los dos principales ácidos biliares en seres humanos son el ácido cólico y el ácido quenodesoxicólico; los dos ácidos biliares secundarios más abundantes son los ácidos desoxicólico y litocólico. El hígado sintetiza alrededor de 500 mg de ácidos biliares por día; los ácidos biliares se conjugan con taurina o glicina (para formar ácidos biliares tauroconjugados y glucoconjugados, respectivamente) y se secretan en el duodeno en la bilis. Las funciones principales de los ácidos biliares son: 1) favorecer el flujo de bilis, 2) solubilizar el colesterol y fosfolípidos en la vesícula biliar mediante la formación de micelas mixtas y 3) incrementar la digestión de lípidos dietéticos y su absorción para formar micelas mixtas en la porción proximal del intestino delgado.

Los ácidos biliares se absorben sobre todo por un proceso activo, dependiente de Na^+, que tiene lugar de manera exclusiva en el íleon; en menor grado se absorben por un proceso de transporte no mediado por transportadores en el yeyuno, íleon y colon. Los ácidos biliares conjugados que entran al colon se desconjugan por acción de las enzimas bacterianas del colon. Los ácidos biliares no conjugados se absorben con rapidez por difusión no iónica. Las enzimas bacterianas colónicas también producen deshidroxilación de los ácidos biliares a ácidos biliares secundarios.

Los ácidos biliares que se absorben del intestino regresan al hígado a través de la vena porta y después se excretan de nueva cuenta **(fig. 349-1)**. La síntesis de ácidos biliares se autorregula en gran medida por acción de la enzima 7α-hidroxilasa, la enzima inicial en la degradación del colesterol. Una disminución del volumen de los ácidos biliares que regresan al hígado a partir del intestino se relaciona con incremento de la síntesis de ácidos biliares y el catabolismo de colesterol, lo que contribuye a mantener la reserva de ácidos biliares relativamente constante. Sin embargo, la capacidad de aumentar la síntesis de ácidos biliares se limita a casi 2 a 2.5 veces (véase más adelante). El tamaño de la reserva de ácidos biliares se aproxima a 4 g. Esta reserva circula a través de la circulación enterohepática casi dos veces durante cada comida o seis a ocho veces en un periodo de 24 h. Una cantidad relativamente pequeña de ácidos biliares no se absorbe y se excreta cada día con las heces; esta pérdida fecal es similar a la síntesis hepática de ácidos biliares.

Los defectos en cualquiera de los pasos de la circulación enteropática de ácidos biliares pueden ocasionar reducción de la concentración duodenal de ácidos biliares conjugados, con el consecuente desarrollo de esteatorrea. Por ello, la esteatorrea puede deberse a alteraciones de la síntesis y excreción de los ácidos biliares, en su estado físico en la luz intestinal, o de su reabsorción **(cuadro 349-1)**.

Síntesis El descenso de la síntesis de ácidos biliares y la consiguiente esteatorrea se han demostrado en las hepatopatías crónicas, aunque la esteatorrea no es casi nunca una característica destacada del cuadro clínico de estos pacientes.

Secreción Pese a que la secreción de ácidos biliares puede reducir o desaparecer cuando hay una obstrucción biliar, la esteatorrea rara vez es un problema médico trascendental en estos pacientes. Por el contrario, la cirrosis biliar primaria representa un defecto de la excreción canalicular de los aniones orgánicos, incluidos los ácidos biliares, y no es raro que se vincule con esteatorrea y sus consecuencias, por ejemplo osteopatía crónica. Por tanto, la osteopenia/osteomalacia y otras anomalías óseas crónicas que a menudo se observan en los pacientes con cirrosis biliar primaria y otros síndromes colestásicos son secundarias a la esteatorrea, que provoca malabsorción de calcio y vitamina D, así como los efectos de la colestasis (es decir, ácidos biliares y citocinas inflamatorias).

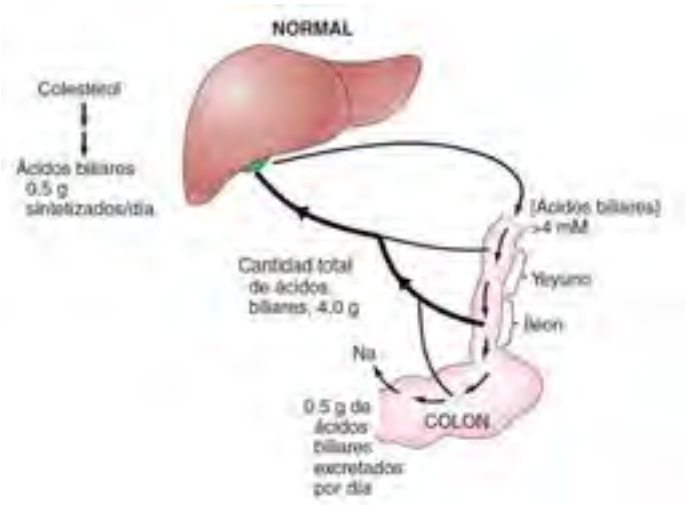


FIGURA 349-1. Representación esquemática de la circulación enterohepática de los ácidos biliares. Se sintetizan a partir del catabolismo del colesterol en el hígado. Se secretan en la bilis y se almacenan en la vesícula biliar entre las comidas y por la noche. La presencia de alimento en el duodeno induce la liberación de colecistocinina, que es un potente estimulante de la contracción vesicular, lo que hace que los ácidos biliares entren en el duodeno. Se absorben en mayor medida por un proceso de transporte dependiente de sodio (Na) localizado sólo en el íleon. Una cantidad relativamente pequeña de ácidos biliares (alrededor de 500 mg) no se absorbe en un periodo de 24 h y se pierde en las heces. Las pérdidas fecales de ácidos biliares se compensan con la síntesis. Por tanto, la cantidad total de ácidos biliares presente en el organismo en cualquier momento es casi de 4 g y circula dos veces durante cada comida o de seis a ocho veces en un periodo de 24 h.

Mantenimiento de los ácidos biliares conjugados En los síndromes de proliferación bacteriana relacionados con diarrea, esteatorrea y anemia macrocítica se observa un incremento en el intestino delgado de la microflora bacteriana colónica. La esteatorrea es consecuencia sobre todo del decremento de los ácidos biliares conjugados secundario a su desconjugación por las bacterias del colon. Otros dos mecanismos complementarios favorecen el trastorno resultante en la formación de micelas: 1) los ácidos biliares no conjugados se absorben con rapidez en el yeyuno por difusión no iónica, lo que induce un descenso de su concentración duodenal, y 2) la concentración micelar crítica (CMC, *critical micellar concentration*) de ácidos biliares no conjugados es más alta que la de conjugados, y los primeros son menos eficaces que los segundos para la formación de micelas.

Reabsorción La disfunción ileal provocada por la enfermedad de Crohn o una resección quirúrgica produce un descenso de la reabsorción de ácidos biliares en el íleon y un *incremento* del paso de ácidos biliares al intestino grueso. Las consecuencias clínicas (diarreas, con o sin esteatorrea) se determinan por el *grado* de disfunción ileal y la *respuesta* de la circulación enterohepática a la pérdida de ácidos biliares **(cuadro 349-2)**. Los pacientes con enfermedad o resección ileal limitada presentan con frecuencia diarrea, aunque no esteatorrea. La diarrea secundaria a la estimulación de la secreción activa de iones cloruro en los ácidos biliares en el colon se conoce como *diarrea por ácidos biliares* o *enteropatía colerética* y responde con rapidez a la colestiramina, una resina fijadora de cationes. No se desarrolla esteatorrea porque la síntesis hepática de ácidos biliares se incrementa para compensar la tasa de pérdida de ácidos biliares en heces, lo que ocasiona la conservación de la reserva de ácidos biliares y las concentraciones intraduodenales de ácidos biliares. Por el contrario, los pacientes con pérdidas mayores por enfermedades ileales o resección intestinal tienen a menudo diarrea y esteatorrea que no responde al tratamiento con colestiramina. En

CUADRO 349-1 Defectos en la circulación enterohepática de ácidos biliares

Proceso	Defecto fisiopatológico	Ejemplo
Síntesis	Disfunción hepática	Cirrosis
Secreción biliar	Disfunción canalicular	Cirrosis biliar primaria
Mantenimiento de los ácidos biliares conjugados	Proliferación bacteriana	Diverticulosis yeyunal
Reabsorción	Disfunción ileal	Enfermedad de Crohn

CUADRO 349-2 Comparación entre la diarrea por ácidos biliares y la secundaria a ácidos grasos

	Diarrea por ácidos biliares	Diarrea por ácidos grasos
Magnitud de la enfermedad ileal	Limitada	Extensa
Absorción ileal de ácidos biliares	Reducida	Reducida
Excreción fecal de ácidos biliares	Aumentada	Aumentada
Pérdida fecal de ácidos biliares compensada por síntesis hepática	Sí	No
Cantidad total de ácidos biliares	Normal	Reducida
Ácidos biliares intraduodenales	Normales	Reducidos
Esteatorrea	No o leve	>20 g
Respuesta a la colestiramina	Sí	No
Respuesta a dieta escasa en grasas	No	Sí

esta situación, la enfermedad ileal se vincula con incremento del volumen de los ácidos biliares que llegan al colon; sin embargo, la síntesis hepática no puede incrementarse lo suficiente para conservar la reserva de ácidos biliares. Como consecuencia, las concentraciones intraduodenales de ácidos biliares se reducen a un punto menor de la CMC y esto provoca alteración de la formación de micelas y esteatorrea. La segunda situación se conoce a menudo como *diarrea por ácidos grasos*. Es posible que la colestiramina no sea eficaz (e incluso puede exacerbar la diarrea por el agotamiento adicional de las concentraciones intraduodenales de ácidos biliares); no obstante, puede ser eficaz una dieta con bajo contenido de grasa para reducir la entrada de ácidos grasos en el colon. Dos características clínicas (la longitud de la resección ileal y el grado de esteatorrea) pueden predecir si un paciente individual responde al tratamiento con colestiramina. Por desgracia, estos factores pronósticos son imperfectos y muchas veces es necesario un ciclo terapéutico con colestiramina para determinar si un paciente individual se beneficia del tratamiento con colestiramina. En el cuadro 349-2 se comparan las características de la diarrea por ácidos biliares (disfunción ileal leve) y las de la diarrea de ácidos grasos (disfunción ileal grave).

La diarrea por ácidos biliares también puede ocurrir en ausencia de inflamación ileal o resección de íleon y se distingue por retención anormal de ^{75}SeHCAT y reducción de la liberación ileal del factor 19 de crecimiento de los fibroblastos, un regulador negativo de la síntesis de ácidos biliares, con un consecuente incremento de la síntesis de ácidos biliares y secreción que excede la absorción de ácidos biliares en el íleon. La diarrea en estos pacientes responde al tratamiento con colestiramina.

LÍPIDOS

La esteatorrea es resultado de uno o más defectos en la digestión y absorción de las grasas de la dieta. La cantidad promedio de grasas ingeridas en Estados Unidos es de casi 120 a 150 g/día y su absorción es lineal con la ingestión. La cantidad total de grasas que se presentan al intestino delgado es considerablemente mayor, ya que por la bilis se secretan cada día grandes cantidades de lípidos (véase antes "Circulación enterohepática de ácidos biliares"). Tres tipos de ácidos grasos componen las grasas: los de cadena larga (LCFA, *long-chain fatty acids*), los de cadena media (MCFA, *medium-chain fatty acids*) y los de cadena corta (SCFA, *short-chain fatty acids*) **(cuadro 349-3)**. La grasa de la dieta está compuesta de forma exclusiva por triglicéridos de cadena larga (LCT, *long-chain triglycerides*), es decir, glicerol unido mediante enlaces éster a tres LCFA. Aunque gran parte de los LCFA de la dieta tiene una longitud de la cadena de carbono de 16 a 18, los ácidos grasos con cadenas de carbono de longitud >12 se metabolizan de la misma forma; los ácidos grasos saturados e insaturados también se tratan de manera idéntica.

La asimilación de los lípidos de la dieta requiere tres procesos integrados: 1) una fase intraluminal o digestiva; 2) una fase mucosa o absortiva, y 3) una fase de envío, o posabsortiva. Una alteración en cualquiera de las fases de este proceso puede provocar esteatorrea **(cuadro 349-4)**. Por tanto, es esencial que cualquier paciente con esteatorrea sea estudiado para identificar el defecto fisiológico específico dentro del proceso total de absorción y digestión de los lípidos, dado que el tratamiento se determina por la causa específica.

La fase digestiva tiene dos componentes, la *lipólisis* y la *formación de micelas*. Aunque los lípidos de la dieta se hallan en forma de LCT, la mucosa intestinal es incapaz de absorber los triglicéridos; antes es necesario hidrolizarlos **(fig. 349-2)**. El paso inicial en la digestión de los lípidos es la

CUADRO 349-3 Comparación de los diferentes tipos de ácidos grasos

	Cadena larga	Cadena media	Cadena corta
Longitud de la cadena de carbonos	>12	8 a 12	<8
Presentes en la dieta	En grandes cantidades	En pequeñas cantidades	No
Origen	En la dieta como triglicéridos	Sólo en pequeñas cantidades en la dieta como triglicéridos	Degradación bacteriana en el colon de carbohidratos absorbidos a ácidos grasos
Sitio principal de absorción	Intestino delgado	Intestino delgado	Colon
Requiere lipólisis pancreática	Sí	No	No
Requiere formación de micelas	Sí	No	No
Presencia en las heces	Mínima	No	Importante

formación de emulsiones de lípidos finamente dispersados, lo cual se consigue mediante la masticación y las contracciones gástricas. La lipólisis, que es la hidrólisis de los triglicéridos a ácidos grasos libres, monoglicéridos y glicerol por medio de la lipasa, inicia en el estómago por la lipasa lingual y gástrica que necesita un pH óptimo de 4.5 a 6. Entre 20 y 30% de la lipólisis total ocurre en el estómago. Este proceso lo completa en el duodeno y el yeyuno proximal la lipasa pancreática, que se inactiva a un pH <7.0. La lipólisis pancreática se potencia en alto grado por la presencia de una segunda enzima pancreática, la colipasa, la cual facilita el movimiento de la lipasa hacia el triglicérido.

La alteración de la lipólisis es una causa de esteatorrea y puede producirse en presencia de insuficiencia pancreática secundaria a pancreatitis crónica en los adultos, o fibrosis quística en los niños y adolescentes. La lipólisis normal se puede mantener con una secreción pancreática máxima de lipasa de casi 5%; por ello, la esteatorrea es una manifestación tardía de estos trastornos. La reducción del pH intraluminal también puede alterar la lipólisis, ya que la lipasa pancreática se inactiva a un pH <7. En consecuencia, cerca de 15% de los pacientes con gastrinoma **(cap. 348)** que presentan un incremento considerable de la secreción de ácido gástrico por la producción ectópica de gastrina (por lo general a partir de un adenoma de las células de los islotes) tiene diarrea, y algunos presentan esteatorrea, que se considera secundaria a la inactivación de la lipasa pancreática por el ácido. De forma similar, los pacientes con pancreatitis crónica (disminución de la secreción de lipasa) sufren con frecuencia una disminución de la secreción de bicarbonato pancreático, que también ocasiona reducción del pH intraduodenal y desactivación de la lipasa pancreática endógena o la lipasa administrada con fines terapéuticos.

CUADRO 349-4 Defectos en la absorción y digestión de lípidos en la esteatorrea

Fase, proceso	Defecto fisiopatológico	Ejemplo
Digestiva		
Formación de lipólisis	Disminución de la secreción de lipasa	Pancreatitis crónica
Formación de micelas	Disminución de ácidos biliares intraduodenales	Véase el cuadro 349-1
Absortiva		
Captación y reesterificación en la mucosa	Disfunción mucosa	Enfermedad celiaca
Posabsortiva		
Formación de quilomicrones	Lipoproteínas β ausentes	Abetalipoproteinemia
Salida del intestino	Linfáticos anormales	Linfangiectasia intestinal

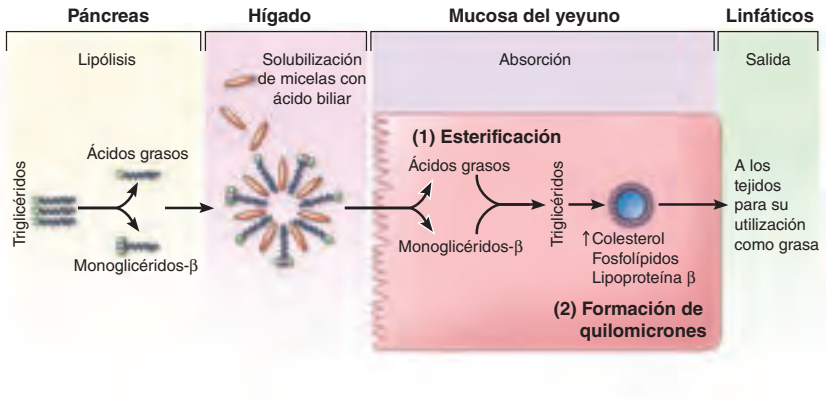


FIGURA 349-2. Representación esquemática de la digestión y absorción de lípidos. Los lípidos de la dieta se hallan en forma de triglicéridos de cadena larga (LCT). El proceso total puede dividirse en: 1) una fase digestiva que comprende la lipólisis y la formación de micelas, y que precisa la presencia de lipasa pancreática y ácidos biliares conjugados, respectivamente, en el duodeno; 2) una fase absortiva de captación mucosa y reesterificación, y 3) una fase posabsortiva que comprende la formación de quilomicrones y su salida desde las células epiteliales intestinales a través de los linfáticos. *(Cortesía de John M. Dietschy, MD; con autorización.)*

La denominada capa de agua tranquila recubre la membrana de las microvellosidades del intestino delgado; se trata de una fase acuosa relativamente estancada que deben atravesar los productos de la lipólisis, en su mayor parte insolubles en agua. Las micelas mixtas hidrosolubles proporcionan el mecanismo para que los productos insolubles en agua de la lipólisis alcancen la membrana plasmática luminal de las células epiteliales vellosas, que es el lugar donde se absorben los lípidos. Las micelas mixtas son agregados moleculares compuestos por ácidos grasos, monoglicéridos, fosfolípidos, colesterol y ácidos biliares conjugados. Se forman cuando la concentración de ácidos biliares conjugados es superior a la CMC, que difiere entre los diferentes ácidos grasos presentes en la luz del intestino delgado. Los ácidos grasos conjugados, sintetizados en el hígado y excretados hacia el duodeno con la bilis, se regulan por la circulación enterohepática (véase antes). La esteatorrea puede deberse a un trastorno del movimiento de los ácidos grasos a través de la capa de agua tranquila en dos situaciones: 1) incremento del grosor relativo de esa capa acuosa, como sucede en los síndromes de proliferación bacteriana (véase más adelante) secundarios a estasis funcional (p. ej., en la esclerodermia), y 2) descenso de la concentración *duodenal* de ácidos biliares conjugados por debajo de su CMC, lo que altera la formación de micelas. De este modo, la esteatorrea puede ser resultado de uno o más defectos en la circulación enterohepática de ácidos biliares.

La captación y reesterificación representan la *fase absortiva* de la digestión-absorción de lípidos. Aunque se ha pensado que la causante podría ser la difusión pasiva, es posible que exista un proceso mediado por transportador en la captación de ácidos grasos y monoglicéridos. Cualquiera que sea el proceso de captación, los ácidos grasos y monoglicéridos son reesterificados por una serie de pasos enzimáticos en el retículo endoplásmico para generar triglicéridos, la forma en que los lípidos salen de la célula epitelial intestinal. Los trastornos de la absorción de lípidos como efecto de inflamación de la mucosa (p. ej., enfermedad celiaca) o resección intestinal también pueden producir esteatorrea.

Los triglicéridos reesterificados precisan de la formación de *quilomicrones* para poder salir de las células epiteliales del intestino delgado y movilizarse al hígado a través de los linfáticos. Los quilomicrones están compuestos por una lipoproteína β y contienen triglicéridos, colesterol, ésteres de colesterol y fosfolípidos; se introducen en los linfáticos y no en la vena porta. Los defectos en la *fase posabsortiva* de la digestión/absorción de lípidos también pueden producir esteatorrea, aunque estos trastornos son raros. La abetalipoproteinemia o acantocitosis es un raro proceso de alteración de la síntesis de lipoproteínas β relacionado con eritrocitos anormales (acantocitos), problemas neurológicos y esteatorrea (cap. 421). En los pacientes con abetalipoproteinemia, la lipólisis, la formación de micelas y la captación de lípidos son normales, pero los triglicéridos reesterificados no pueden salir de las células epiteliales por la falta de producción de quilomicrones. Las muestras para biopsia de intestino delgado obtenidas de estos individuos en estado posprandial revelan células epiteliales de intestino delgado ricas en lípidos que tienen un aspecto del todo normal después de 72 a 96 h de ayuno. De la misma forma, las anomalías de los linfáticos intestinales (p. ej., linfangiectasia intestinal) pueden relacionarse con esteatorrea y pérdida de proteínas (véase más adelante). La esteatorrea puede surgir por defectos en cualquiera de los diversos pasos de la digestión/absorción de lípidos.

El mecanismo de digestión/absorción de lípidos se limita a los lípidos *dietéticos*, que están formados casi de manera exclusiva por LCT (cuadro 349-3). Los triglicéridos de cadena mediana (MCT, *medium-chain triglycerides*), compuestos por ácidos grasos con cadenas de longitud de ocho a 12 carbonos, están presentes en grandes cantidades en el aceite de coco y se utilizan como complemento nutricional. Los MCT pueden digerirse y absorberse por una vía diferente de la que participa en la digestión y absorción de LCT; en algún tiempo, los MCT fueron una promesa para el tratamiento de la esteatorrea de casi todas las causas. Por desgracia, tienen menos eficacia terapéutica de la prevista por razones que no se comprenden por completo y a menudo su uso no se acompaña de incremento del peso corporal.

A diferencia de los LCT, los MCT no requieren lipólisis pancreática ya que se absorben intactos en las células del epitelio intestinal. Además, la formación de micelas no es necesaria para la absorción de MCT (o MCFA, que sufren hidrólisis por acción de la lipasa pancreática). Los MCT se absorben de manera más eficaz que los LCT por las siguientes razones: 1) la tasa de absorción es más elevada para los MCT respecto de los LCFA; 2) después de la absorción, los MCFA no sufren reesterificación; 3) luego de la absorción, los MCT experimentan hidrólisis a MCFA; 4) los MCT no requieren la formación de quilomicrones para salir de las células del epitelio intestinal; 5) la vía de MCT sale a través de la vena porta y no de los linfáticos. Por tanto, la absorción de MCT es mayor que la de LCT en casos de insuficiencia pancreática, alteraciones con menor concentración de ácidos biliares en el duodeno, enfermedades de la mucosa del intestino delgado, abetalipoproteinemia y linfangiectasia intestinal.

Los SCFA no son lípidos dietéticos, sino que se sintetizan por enzimas de bacterias colónicas a partir de carbohidratos no absorbidos y son los aniones que se presentan en mayores concentraciones en las heces (80 a 130 m*M*). Los SCFA presentes en las heces son en particular acetato, propionato y butirato, cuya cadena de carbonos tiene longitudes de 2, 3 y 4, respectivamente. El butirato es el nutriente principal para las células del epitelio colónico y su deficiencia puede relacionarse con uno o más tipos de colitis. Los SCFA conservan calorías y carbohidratos: los carbohidratos que no se absorben por completo en el intestino delgado no lo hacen en el colon por la ausencia de disacaridasas y SGLT1, la proteína transportadora que media la absorción de monosacáridos. Por el contrario, los SCFA se absorben con rapidez y estimulan la absorción colónica de NaCl y agua. La mayor parte de los casos de diarrea relacionada con antibióticos no secundaria a *Clostridium difficile* se debe a supresión de la microbiota colónica por antibióticos, con la consecuente reducción de la producción de SCFA. Dado que *C. difficile* representa 15 a 20% de todos los casos de diarrea vinculada con antibióticos, una disminución relativa de la producción colónica de SCFA probablemente sea la causa de la mayor parte de casos de diarrea por antibióticos.

Las manifestaciones clínicas de esteatorrea son resultado del trastorno subyacente que cause su desarrollo y de la esteatorrea misma. Según sean su grado y la proporción de aporte dietético, la malabsorción significativa de grasa puede provocar pérdida de peso. La esteatorrea por sí sola puede ocasionar la diarrea; si la causa primaria no se ha identificado, una dieta escasa en grasas alivia con frecuencia la diarrea al disminuir su excreción fecal. La esteatorrea se vincula a menudo con un déficit de vitaminas liposolubles, por lo que es necesario utilizar complementos con presentaciones hidrosolubles de estas vitaminas.

Los trastornos de la absorción también se pueden relacionar con malabsorción de otros nutrientes, la mayor parte de las veces carbohidratos, con o sin decremento de la digestión y absorción de lípidos de la dieta. Por tanto, el conocimiento del mecanismo de la digestión y absorción de los carbohidratos, las proteínas y otros minerales y vitaminas es un elemento útil en la valoración de los pacientes con trastorno de la absorción intestinal de nutrientes.

CUADRO 349-5 Déficit primario de lactasa en adultos de grupos étnicos

Grupo étnico	Prevalencia de déficit de lactasa, %
Europeos del norte	5 a 15
Mediterráneos	60 a 85
Africanos de raza negra	85 a 100
Estadounidenses de raza negra	45 a 80
Estadounidenses caucásicos	10 a 25
Indios estadounidenses	50 a 95
Estadounidenses de origen mexicano	40 a 75
Asiáticos	90 a 100

Fuente: Tomado de FJ Simoons: Am J Dig Dis 23:963, 1978.

CARBOHIDRATOS

Los carbohidratos en la dieta están presentes en forma de almidón, disacáridos (sacarosa y lactosa) y glucosa. Se absorben sólo en el intestino delgado y sólo en forma de monosacáridos. Por consiguiente, antes de su absorción, el almidón y los disacáridos deben digerirse hasta monosacáridos por la amilasa pancreática y las disacaridasas del borde en cepillo intestinal. La absorción de monosacáridos se produce mediante un proceso dependiente de Na mediado por la proteína de transporte del borde en cepillo, SGLT1.

La absorción deficiente de lactosa es el único trastorno de importancia clínica de la absorción de los carbohidratos. La lactosa, que es el disacárido presente en la leche, tiene que digerirse por la lactasa del borde en cepillo hasta sus dos monosacáridos constituyentes, glucosa y galactosa. La lactasa está presente en casi todas las especies durante el periodo posnatal, pero desaparece en todo el reino animal, excepto en el ser humano. La actividad de la lactasa persiste en muchos individuos durante toda la vida. Existen dos formas diferentes de déficit de lactasa, el primario y el secundario. En el *déficit primario de lactasa* se observa disminución o ausencia de la enzima, la cual está determinada de forma genética, mientras que el resto de las características de la absorción intestinal y de las enzimas del borde en cepillo es normal. En una serie de grupos no caucásicos, la carencia primaria de lactasa es frecuente en la vida adulta. En realidad, los individuos del norte de Europa y los estadounidenses son los únicos grupos que conservan la actividad de lactasa del intestino delgado a lo largo de la vida adulta. En el **cuadro 349-5** se presenta la incidencia de deficiencia primaria de lactasa de varios grupos étnicos. La persistencia de lactasa en adultos es una anomalía por un defecto en la regulación de su maduración. Por el contrario, el *déficit secundario de lactasa* se produce en relación con enfermedades de la mucosa del intestino delgado que cursan con alteraciones de la estructura y la función de otras enzimas del borde en cepillo y los procesos de transporte. La carencia secundaria de lactasa se observa con frecuencia en la enfermedad celiaca.

Dado que la digestión de la lactosa es el paso más lento en comparación con la absorción de glucosa/galactosa, el déficit de lactasa se vincula con una malabsorción importante de lactosa. Algunos individuos con absorción deficiente de lactosa manifiestan síntomas como diarrea, dolor abdominal, cólicos o flatos. La mayoría de los individuos con déficit primario de lactasa no tiene síntomas. Dado que la intolerancia a la lactosa se puede relacionar con síntomas sugerentes de síndrome de colon irritable, su persistencia en un individuo con intolerancia a la lactosa que mantiene una dieta estricta sin lactosa indica que los síntomas están relacionados con síndrome de colon irritable.

El desarrollo de los síntomas en la intolerancia a la lactosa se vincula con diversos factores:

1. *Cantidad de lactosa en la dieta.*
2. *Velocidad de vaciamiento gástrico.* Los síntomas son más frecuentes cuando el estómago se vacía con rapidez respecto de cuando el vaciamiento es más lento. Por tanto, es más probable que la leche descremada cause síntomas de intolerancia que la leche entera, ya que la velocidad de vaciamiento gástrico de la primera es más rápida. De modo similar, la diarrea que se observa después de gastrectomía subtotal a menudo es consecuencia de intolerancia a la lactosa porque el vaciamiento gástrico se acelera en los pacientes con gastroyeyunostomía.
3. *Tiempo de tránsito en el intestino delgado.* Aunque el intestino delgado y el colon contribuyen al desarrollo de los síntomas, muchos de los que aparecen en la carencia de lactasa están relacionados con la interacción entre las bacterias del colon y la lactosa no absorbida. Un tránsito más rápido en el intestino delgado favorece la aparición de los síntomas.
4. *Compensación en el colon mediante la síntesis de SCFA a partir de la lactosa no absorbida.* La reducción de la microflora del colon, que puede deberse a la administración de antibióticos, también se vincula con un incremento de los síntomas después de la ingestión de lactosa, sobre todo en un individuo con déficit de lactasa.

La malabsorción de glucosa-galactosa o los monosacáridos también puede inducir diarrea y se debe a la ausencia congénita de SGLT1. La diarrea aparece cuando estos individuos ingieren carbohidratos que contienen monosacáridos transportados de manera activa (p. ej., glucosa, galactosa), lo cual no sucede cuando los monosacáridos de la dieta no se transportan por un mecanismo activo (p. ej., fructosa). La proteína de transporte del borde en cepillo GLUT 5 absorbe a la fructosa, un proceso de difusión facilitada que no depende de Na y que se diferencia del de la SGLT1. Por el contrario, algunos individuos experimentan diarrea después de consumir grandes cantidades de sorbitol, un glúcido utilizado en los dulces para diabéticos; la absorción del sorbitol es mínima a causa de la falta de un mecanismo de transporte de absorción intestinal para tal compuesto.

PROTEÍNAS

Las proteínas están presentes en los alimentos casi de modo exclusivo como polipéptidos, por lo que es necesario que se sometan a una extensa hidrólisis hasta dipéptidos, tripéptidos y aminoácidos antes de poder absorberse. La proteólisis ocurre tanto en el estómago como en el intestino delgado; tiene la mediación de la pepsina secretada en forma de pepsinógeno por las células principales gástricas y por el tripsinógeno y otras peptidasas provenientes de las células acinares pancreáticas. Estas proenzimas, el pepsinógeno y el tripsinógeno, deben activarse a pepsina (por la propia pepsina en presencia de pH <5) y tripsina (por la enzima del borde en cepillo intestinal enterocinasa, y con posterioridad por la tripsina). Las proteínas se absorben mediante sistemas de transporte separados para dipéptidos y tripéptidos y para los diferentes tipos de aminoácidos, por ejemplo los neutros y los dibásicos. Los trastornos de la digestión y absorción de proteínas o aminoácidos son raros en clínica, incluso en presencia de extensa inflamación de la mucosa del intestino delgado. No obstante, existen tres raros trastornos genéticos que afectan la digestión/absorción de las proteínas: 1) el *déficit de enterocinasa* se debe a la ausencia de la enzima del borde en cepillo que convierte la proenzima tripsinógeno en tripsina, y se vincula con diarrea, retraso del crecimiento e hipoproteinemia; 2) el *síndrome de Hartnup*, un defecto del transporte de aminoácidos neutros, se caracteriza por un exantema de tipo pelagroide y síntomas neuropsiquiátricos, y 3) la *cistinuria*, un defecto de transporte de los aminoácidos dibásicos, se acompaña de cálculos renales y pancreatitis crónica.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Malabsorción

Las claves proporcionadas por la anamnesis, los síntomas y las observaciones preliminares iniciales tienen valor para limitar las pruebas de laboratorio y los estudios radiológicos extensos, inespecíficos y costosos. Por ejemplo, un médico que valora a un paciente con síntomas indicativos de malabsorción, sometido poco tiempo antes a resección extensa del intestino delgado por una isquemia mesentérica, debe dirigir la valoración inicial casi de modo exclusivo a decidir si un síndrome del intestino corto puede explicar todo el cuadro clínico. De modo similar, el desarrollo de un esquema de deposiciones sugerente de esteatorrea en un paciente con alcoholismo prolongado y pancreatitis crónica debe enfocarse en el estudio de la función del páncreas exocrino.

En la actualidad, pocas veces se observa el cuadro clínico típico de la malabsorción en la mayor parte de Estados Unidos. En consecuencia, las enfermedades de malabsorción deben sospecharse en individuos con signos y síntomas menos graves y con indicios sutiles de malabsorción de un *solo* nutrimento, más que en casos con signos evidentes de malabsorción de múltiples nutrientes.

Aunque la diarrea puede deberse a cambios en los movimientos de líquido y electrolitos en el intestino delgado o el colon, los nutrientes de la dieta se absorben casi por completo en el intestino delgado. Por consiguiente, la demostración de que está disminuida la absorción de un nutrimento de la dieta proporciona una prueba inequívoca de enfermedad del intestino delgado, aunque también pueda existir una disfun-

ción del colon (p. ej., la enfermedad de Crohn puede afectar tanto al intestino delgado como al colon). La absorción de los nutrientes de la dieta puede ser segmentaria o difusa a lo largo de todo el intestino delgado, y es específica de cada localización. Por tanto, por ejemplo, el calcio, hierro y ácido fólico se absorben de forma exclusiva por procesos de transporte activo en el intestino delgado proximal, en particular en el duodeno; por el contrario, los mecanismos de transporte activo para la absorción de cobalamina y ácidos biliares están presentes sólo en el íleon. Por consiguiente, en un individuo al que años atrás se le ha practicado una resección intestinal, y cuyos detalles no se conocen, la presencia de signos de absorción deficiente de calcio, ácido fólico y hierro, pero no de cobalamina, debe llevar al médico a pensar que lo más probable es que se hayan resecado duodeno y yeyuno, pero no íleon.

Algunos nutrientes, como glucosa, aminoácidos y lípidos, se absorben a través de todo el intestino delgado, aunque hay indicios de que su velocidad de absorción es mayor en los segmentos proximales que en los distales. No obstante, después de la resección segmentaria del intestino delgado, los segmentos restantes sufren una "adaptación" morfológica y funcional para favorecer la absorción. Esta adaptación es secundaria a la presencia de nutrientes luminales y a estímulos hormonales, y en los seres humanos puede tardar varios meses en completarse después de la resección. La adaptación es esencial en los individuos que han sufrido una resección masiva del intestino delgado o del colon para posibilitar su sobrevida.

Muchas veces es muy difícil determinar si existe esteatorrea e identificar su causa específica. El estudio de referencia es todavía la determinación cuantitativa y programada de la grasa fecal. Desde un punto de vista práctico, la recolección de heces es invariablemente difícil y a menudo es incompleta, ya que nadie desea manipular las heces. Una prueba cualitativa (tinción de Sudán III) se encuentra disponible desde hace mucho tiempo para documentar el incremento de grasa en heces. Esta prueba es rápida y económica, pero como método cualitativo no establece el grado de malabsorción de grasas y es preferible utilizarla como estudio de detección preliminar. Una gran parte de las pruebas hematológicas, de aliento e isotópicas que se han desarrollado tiene las siguientes limitaciones: 1) no mide de forma directa la absorción de grasas; 2) tiene excelente sensibilidad cuando la esteatorrea es evidente y grave pero escasa sensibilidad cuando la esteatorrea es leve (p. ej., análisis para quimotripsina fecal, elastasa, que pueden permitir distinguir entre las causas pancreáticas y no pancreáticas de la esteatorrea), o 3) no ha sobrevivido a la transición desde el laboratorio de investigación hasta su aplicación comercial.

Sin embargo, los estudios habituales de laboratorio (es decir, biometría hemática completa, tiempo de protrombina, determinación de proteínas en suero, fosfatasa alcalina) pueden sugerir una disminución de nutrientes de la dieta, en especial hierro, folato, cobalamina y vitaminas D y K. Otros estudios adicionales son las determinaciones de los valores séricos de caroteno, colesterol, albúmina, hierro, folato y cobalamina. Las concentraciones séricas de caroteno pueden estar también reducidas si el paciente no come hortalizas frondosas.

Si se sospecha esteatorrea o trastorno de la absorción de otros nutrientes, la anamnesis, las observaciones clínicas y las pruebas de laboratorio pueden ayudar a detectar el déficit de un nutrimento de la dieta, en especial de las vitaminas liposolubles A, D, E o K. De este modo, la presencia de signos de enfermedad metabólica ósea con fosfatasa alcalina elevada o valores séricos de calcio reducidos indicaría malabsorción de vitamina D. El déficit de vitamina K se sospecha por un incremento del tiempo de protrombina en un individuo sin hepatopatía y que no consume anticoagulantes. La anemia macrocítica obliga a identificar una posible malabsorción de cobalamina o ácido fólico. La anemia ferropriva en ausencia de hemorragia oculta del tubo digestivo, ya sea en varones o en mujeres que no están menstruando, requiere una valoración de malabsorción de hierro y descartar enfermedad celiaca, dado que el hierro se absorbe de manera exclusiva en la porción proximal del intestino delgado.

Sin embargo, algunas veces debe llevarse a cabo una recolección cuantitativa de heces con horario (por 72 h), de preferencia mientras el paciente recibe una dieta definida, a fin de determinar el contenido de grasa en heces y establecer el diagnóstico de esteatorrea. La presencia de esteatorrea requiere valoración adicional para identificar el proceso fisiopatológico que causa el defecto de la digestión/absorción de lípidos dietéticos (cuadro 349-4). Otros estudios incluyen la prueba de Schilling **(cap. 350e)**, prueba de D-xilosa, biopsia de la mucosa duodenal, estudio radiológico del intestino delgado y pruebas de función pancreática exocrina.

PRUEBA DE SCHILLING

Esta prueba se realiza para determinar la causa de malabsorción de cobalamina **(cap. 350e)**. La comprensión de la fisiología y fisiopatología de la absorción de cobalamina es de gran utilidad, lo que incrementa la comprensión de aspectos de la función gástrica, pancreática e ileal. Por desgracia, la prueba de Schilling ya no está disponible en el comercio en Estados Unidos desde hace algunos años.

PRUEBA DE D-XILOSA EN ORINA

La prueba de D-xilosa en orina para la absorción de carbohidratos proporciona una valoración de la función de la mucosa de la porción proximal del intestino delgado. La D-xilosa es una pentosa que se absorbe casi de forma exclusiva en la porción proximal del intestino delgado. Por lo general, dicha prueba se realiza mediante la administración de 25 g de D-xilosa y con recolección de orina por 5 h. Una prueba anormal (excreción <4.5 g) refleja en particular enfermedad de la mucosa duodenal/yeyunal. La prueba también puede ser anormal en pacientes con síndrome de asa ciega (sobre todo como consecuencia de una mucosa intestinal anormal), y es posible obtener un resultado positivo falso en pacientes con grandes acumulaciones de líquido en un tercer espacio (es decir, ascitis o líquido pleural). La facilidad para obtener una biopsia de la mucosa del intestino delgado proximal mediante endoscopia y la elevada tasa de negativos falsos de la prueba de la D-xilosa han hecho que disminuya su empleo. Cuando se sospecha una enfermedad de la mucosa intestinal se debe practicar una biopsia.

ESTUDIOS RADIOGRÁFICOS

El estudio radiológico del intestino delgado con medio de contraste de bario (estudio o serie de intestino delgado) proporciona información importante en un paciente en el que se presupone o sospecha malabsorción. Estas pruebas se efectúan casi siempre combinadas con el examen de esófago, estómago y bulbo duodenal, y se administra una cantidad insuficiente de bario para permitir el análisis adecuado de la mucosa del intestino delgado, en especial del íleon; muchos radiólogos especialistas en el aparato digestivo modifican la técnica y realizan una serie de intestino delgado en la que se administra una gran cantidad de bario por vía oral, sin analizar el esófago y el estómago, o mediante un estudio de enteroclisis en el que se introduce una gran cantidad de bario en el duodeno mediante una sonda colocada bajo control fluoroscópico. Además, muchas de las características diagnósticas descritas de modo inicial por los radiólogos para señalar la presencia de una enfermedad del intestino delgado (p. ej., floculación o segmentación) rara vez se visualizan con las suspensiones de bario actuales. En cualquier caso, en manos experimentadas una prueba con contraste de bario aporta todavía información relevante. Por ejemplo, cuando existe afectación extensa de la mucosa, la dilatación del intestino se manifiesta como dilución del bario por el incremento de la secreción de líquido intestinal **(fig. 349-3)**. Un estudio con contraste de bario normal *no* excluye la posibilidad de que exista enfermedad del intestino delgado. Sin embargo, las radiografías de intestino delgado son de utilidad para valorar alteraciones anatómicas, como estenosis y fístulas (como en la enfermedad de Crohn) o síndrome de asa ciega (p. ej., múltiples divertículos yeyunales), y definir la extensión de la resección quirúrgica previa. Otros estudios de imagen para valorar la integridad de la morfología del intestino delgado son la enterografía por CT y la enterografía por resonancia magnética. La endoscopia con cápsula y la enteroscopia con doble globo son dispositivos útiles en la valoración diagnóstica de las enfermedades de intestino delgado.

BIOPSIA DE LA MUCOSA DEL INTESTINO DELGADO

Una biopsia de la mucosa del intestino delgado es esencial como parte del estudio de un paciente con esteatorrea demostrada o diarrea crónica (que dura >3 semanas) **(cap. 55)**. El fácil acceso actual a las técnicas de endoscopia para explorar el estómago y el duodeno ha hecho que se utilicen de manera constante como método preferido para obtener material histológico de la mucosa del intestino delgado proximal. Las principales indicaciones de la biopsia del intestino delgado son estudio de un paciente 1) con sospecha o demostración de esteatorrea, o con

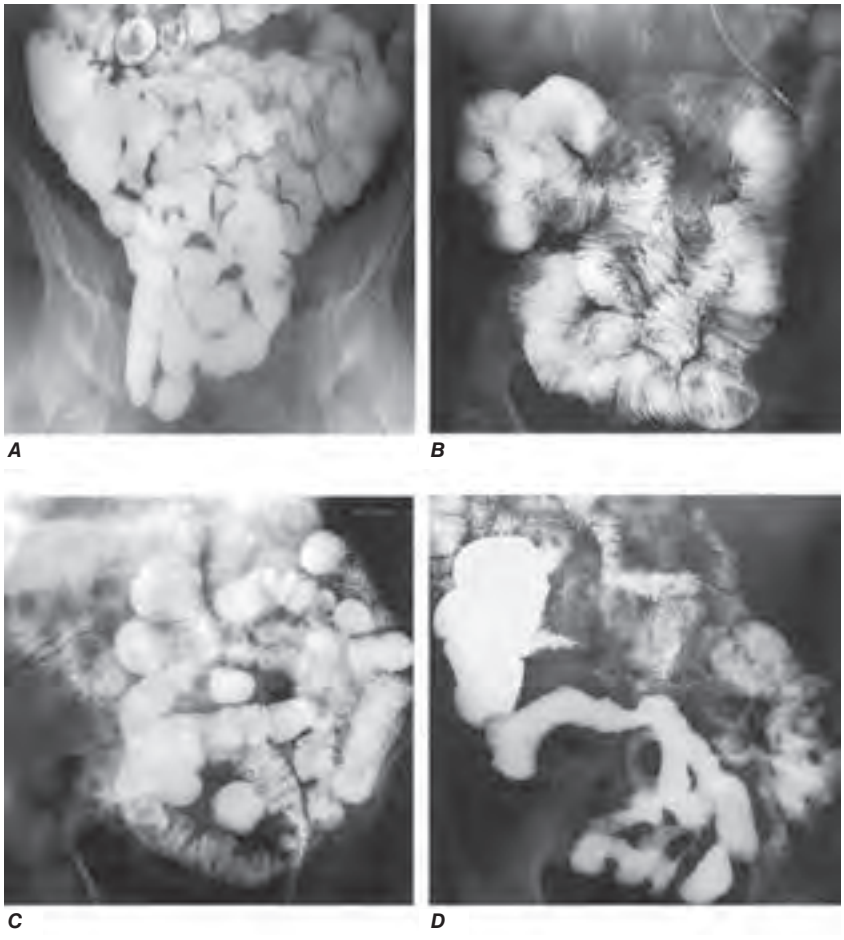


FIGURA 349-3. Radiografía con contraste de bario del intestino delgado. *A.* Individuo normal. ***B.*** Enfermedad celiaca. ***C.*** Diverticulosis yeyunal. ***D.*** Enfermedad de Crohn. *(Cortesía de Morton Burrell, MD, Yale University; con autorización.)*

diarrea crónica, y 2) alteraciones difusas o focales de la mucosa del intestino delgado encontradas en una serie radiológica del intestino delgado. Las lesiones que se observan en la biopsia del intestino delgado se pueden clasificar en tres grupos **(cuadro 349-6)**:

1. *Lesiones difusas específicas.* Son relativamente escasas las enfermedades que se relacionan con alteración de la absorción de nutrientes y que presentan alteraciones histopatológicas específicas de la mucosa del intestino delgado en la biopsia. La *enfermedad de Whipple* se caracteriza por la presencia de macrófagos positivos a la tinción de ácido peryódico de Schiff (PAS, *periodic acid-Schiff*) en la lámina propia, mientras que los bacilos también presentes suelen requerir identificación mediante microscopia electrónica **(fig. 349-4)**. La *abetalipoproteinemia* se distingue por aspecto normal de la mucosa, excepto por la presencia de células absortivas de la mucosa que contienen lípidos en la fase posprandial y que desaparecen después de un periodo prolongado de ingestión libre de grasas o ayuno. El *déficit de inmunoglobulina* se relaciona con diversos datos histopatológicos en la biopsia de la mucosa intestinal. La principal característica es ausencia o reducción considerable del número de células plasmáticas en la lámina propia; la estructura de la mucosa puede ser perfectamente normal o plana, es decir, con atrofia de las vellosidades. Dado que los pacientes con déficit de inmunoglobulinas están infectados a menudo por *Giardia lamblia*, muchas veces son visibles trofozoítos de *Giardia* en la biopsia.
2. *Lesiones específicas en placas.* Diversas enfermedades producen una mucosa anormal en el intestino delgado con una distribución en placas. Como consecuencia, se obtienen muestras de biopsia de forma aleatoria, que en ausencia de anomalías observadas durante la endoscopia pueden no revelar signos diagnósticos. El *linfoma* intestinal se diagnostica en ocasiones a partir de una biopsia de la mucosa al identificar la presencia de células malignas en la lámina propia y la submucosa **(cap. 134)**. La presencia de linfáticos dilatados en la submucosa, y algunas veces también en la lámina propia, indica *linfangiectasia* relacionada con hipoproteinemia secundaria a la pérdida de proteínas en el intestino. La *gastroenteritis eosinófila* representa un grupo heterogéneo de trastornos con diversas presentaciones y síntomas que comparten la presencia de un infiltrado eosinófilo en la lámina propia, con o sin eosinofilia periférica. La naturaleza irregular del infiltrado, así como su presencia en la submucosa, hace que muchas veces no se reconozca este dato histopatológico en la biopsia. Dado que en la *enfermedad de Crohn* la afectación es submucosa, y no siempre continua, la biopsia de la mucosa no es la técnica de elección para diagnosticar la enfermedad de Crohn duodenal **(cap. 351)**. Los depósitos de amiloide pueden identificarse por la tinción con rojo Congo en algunos pacientes con *amiloidosis* que afecta al intestino **(cap. 136)**.
3. *Lesiones inespecíficas y difusas.* La *enfermedad celiaca* se manifiesta por el aspecto característico de la mucosa en la biopsia de mucosa duodenal/porción proximal de yeyuno que *no* es diagnóstica de esta enfermedad. El diagnóstico de enfermedad celiaca se establece por la respuesta clínica, histológica e inmunológica al régimen alimenticio sin gluten. El *esprúe tropical* (véase más adelante) se acompaña de datos histológicos similares a los de la enfermedad celiaca después de tener contacto con el trópico o subtrópico, pero no responde a la limitación del gluten; por lo general, los síntomas mejoran con antibióticos y folato.

En las biopsias de intestino delgado pueden identificarse varios microorganismos, lo que permite establecer un diagnóstico correcto. En ocasiones, la biopsia se realiza de manera específica para diagnosticar una infección (p. ej., enfermedad de Whipple o giardiasis). En la mayor parte de otros casos, la infección se detecta de manera incidental durante el estudio diagnóstico para diarrea o por otros síntomas abdominales.

CUADRO 349-6 Enfermedades que pueden diagnosticarse con biopsias de la mucosa del intestino delgado

Lesiones	Datos fisiopatológicos
Difusas, específicas	
Enfermedad de Whipple	La lámina propia incluye macrófagos que contienen material positivo a la tinción con ácido peryódico de Schiff
Agammaglobulinemia	Ausencia de células plasmáticas; vellosidades normales o ausentes ("mucosa plana")
Abetalipoproteinemia	Vellosidades normales; células epiteliales vacuoladas con grasa en la fase posprandial
Segmentarias específicas	
Linfoma intestinal	Células malignas en lámina propia y submucosa
Linfangiectasia intestinal	Linfáticos dilatados; vellosidades engrosadas
Gastroenteritis eosinófila	Infiltración por eosinófilos de la lámina propia y la mucosa
Amiloidosis	Depósitos de amiloide
Enfermedad de Crohn	Granulomas no caseificantes
Infección por uno o más microorganismos (véase el texto)	Microorganismos específicos
Mastocitosis	Infiltración de la lámina propia por mastocitos
Difusa, inespecífica	
Enfermedad celiaca	Vellosidades cortas o ausentes; infiltrado mononuclear; lesión de células epiteliales; hipertrofia de criptas
Esprúe tropical	Similar a la enfermedad celiaca
Proliferación bacteriana	Lesión segmentaria de las vellosidades; infiltración de linfocitos
Déficit de folato	Vellosidades cortas, disminución de mitosis en las criptas; megalocitosis
Déficit de vitamina B_{12}	Similar al déficit de folato
Enteritis por radiación	Similar al déficit de folato
Síndrome de Zollinger-Ellison	Ulceración y erosión de la mucosa por el ácido
Desnutrición proteínica-calórica	Atrofia de vellosidades; proliferación bacteriana secundaria
Enteritis inducida por fármacos	Datos histológicos variables

Muchas de estas infecciones aparecen en individuos con inmunodepresión y diarrea; los agentes causales incluyen *Cryptosporidium*, *Isospora belli*, microsporidios, *Cyclospora*, *Toxoplasma*, citomegalovirus, adenovirus, *Mycobacterium avium-intracellulare* y *G. lamblia*. En individuos con inmunodepresión, la identificación de *Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus* o *Histoplasma* en la biopsia duodenal refleja casi siempre infección sistémica. Además de la enfermedad múltiple e infecciones en el hospedador con inmunodepresión, la biopsia de intestino delgado rara vez se utiliza como modalidad diagnóstica primaria para infección. Incluso la giardiasis se diagnostica con mayor facilidad con estudios de antígenos en heces y aspiración duodenal, no tanto por biopsia duodenal.

Los pacientes con esteatorrea requieren valoración de la *función exocrina del páncreas*, la cual es anormal a menudo en la pancreatitis crónica. La prueba de secretina reúne las secreciones pancreáticas por intubación duodenal, seguida de administración intravenosa de secretina, y es la única prueba que mide de manera directa la función exocrina del páncreas, pero se encuentra disponible sólo en unos cuantos centros especializados. Los métodos endoscópicos (colangiopancreatografía endoscópica retrógrada, ecografía endoscópica) proporcionan una valoración excelente de la anatomía de los conductos pancreáticos, pero no valoran la función exocrina (cap. 370).

En el cuadro 349-7 se resumen los resultados de las pruebas de D-xilosa, la prueba de Schilling y la biopsia de mucosa del intestino delgado en pacientes con esteatorrea de diversas causas.

ENTIDADES PATOLÓGICAS ESPECÍFICAS

ENFERMEDAD CELIACA

La *enfermedad celiaca* es una causa de malabsorción de uno o más nutrientes. Aunque este trastorno se consideró de forma inicial como una enfermedad particular de caucásicos, en especial de personas descendientes de europeos, observaciones recientes han establecido que es una afección común con manifestaciones proteínicas, distribución mundial y una incidencia calculada en Estados Unidos hasta de 1 caso en 113 personas. Su incidencia se ha incrementado en los últimos 50 años. La enfermedad celiaca tiene muchos otros nombres, entre ellos esprúe no tropical, esprúe celiaco, enfermedad celiaca del adulto y enteropatía sensible al gluten. Se desconoce la causa del padecimiento, si bien son importantes factores ambientales, inmunológicos y genéticos. La enfermedad celiaca se considera la "punta del iceberg" de la enfermedad. Un pequeño número de individuos tiene síntomas y manifestaciones típicas relacionadas con la malabsorción de nutrientes a lo largo de una evolución variada; el inicio de los síntomas puede ocurrir en cualquier momento desde el primer año de vida hasta el octavo decenio de la vida. Un gran número de individuos tiene "enfermedad celiaca atípica" con signos que no tienen relación evidente con la malabsorción intestinal (p. ej., anemia, osteopenia, infecundidad y síntomas neurológicos). Por último, un número incluso mayor de personas sufre "enfermedad celiaca asintomática"; en esencia, no presentan síntomas pese a la histopatología anormal del intestino delgado y los estudios serológicos anormales (véase más adelante).

La característica distintiva de la enfermedad celiaca es una biopsia anormal de intestino delgado (fig. 349-4) y la respuesta del trastorno (incluidos síntomas y cambios histológicos en la biopsia de intestino delgado) con la eliminación del gluten en la dieta. Los cambios histológicos tienen una distribución de proximal a distal en cuanto a su gravedad, lo cual tal vez refleje la exposición de la mucosa intestinal a diversas cantidades de gluten dietético. Los síntomas no se relacionan en todos los casos con los cambios histológicos, en particular porque muchos pacientes con diagnóstico reciente de enfermedad celiaca pueden cursar asintomáticos o presentar sólo síntomas leves (a menudo sin manifestaciones gastrointestinales).

Los síntomas de la enfermedad celiaca pueden aparecer con la introducción de los cereales en la dieta del lactante, aunque con frecuencia se produce una remisión espontánea durante el segundo decenio de la vida que puede ser permanente, o algunas veces es seguida de la reaparición de los síntomas varios años después. En otros pacientes, los síntomas de la afección aparecen por primera vez a cualquier edad durante la vida adulta. En muchos casos son frecuentes las remisiones y exacerbaciones espontáneas. Los síntomas varían desde una grave malabsorción de múltiples nutrientes con diarrea, esteatorrea, pérdida de peso y las consecuencias de la disminución de los nutrientes (es decir, anemia y metabolopatía ósea) hasta la ausencia de cualquier síntoma gastrointestinal, pero con signos de disminución de un único nutrimento (p. ej., déficit de hierro o folato, osteomalacia o edemas por pérdida de proteínas). Se ha identificado a familiares asintomáticos de pacientes con enfermedad celiaca que son portadores de esta enfermedad, mediante biopsia del intestino delgado o estudios serológicos (p. ej., anticuerpos antiendomisiales, transglutaminasa hística [tTG, *tissue transglutaminase*], péptidos de gliadina desaminados). La disponibilidad de estos "estudios serológicos celiacos" ha dado por resultado un incremento sustancial en el diagnóstico de la enfermedad y en la actualidad el diagnóstico se establece sobre todo en los pacientes sin síntomas "típicos" pero que presentan cuadros clínicos atípicos y asintomáticos.

Etiología Se desconoce la causa de la enfermedad celiaca, aunque factores ambientales, genéticos e inmunitarios parecen contribuir a su desarrollo. Un factor *ambiental* es la clara relación de la enfermedad con la gliadina, un compuesto del gluten presente en trigo, cebada y centeno. Tal nexo se demuestra por el efecto favorable de la restricción de gluten en el tratamiento y porque su instilación en el recto y el íleon distal de apariencia normal en pacientes con enfermedad celiaca puede provocar cambios morfológicos en cuestión de horas.

Es fundamental un componente *inmunológico* en la patogenia de la enfermedad celiaca, que comprende reacciones inmunitarias de adaptación e

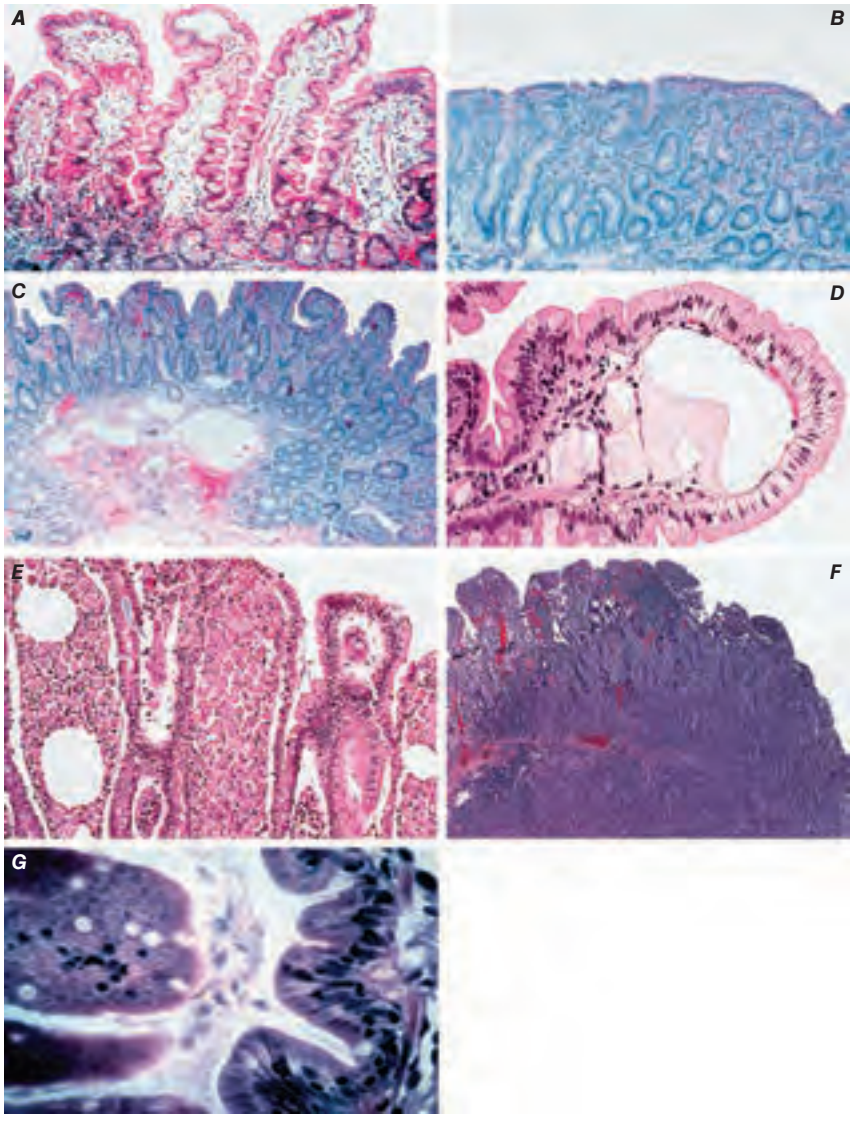


FIGURA 349-4. Biopsias de mucosa del intestino delgado. *A.* Individuo normal. ***B.*** Enfermedad celiaca no tratada. ***C.*** Enfermedad celiaca tratada. ***D.*** Linfangiectasia intestinal. ***E.*** Enfermedad de Whipple. ***F.*** Linfoma. ***G.*** Giardiosis. *(Cortesía de Marie Robert, MD, Yale University; con permiso.)*

innatas. Se acompaña de anticuerpos séricos (IgA antigliadina, antiendomisio y antianticuerpos tTG) pero no se sabe si estos anticuerpos son primarios o secundarios al daño histico. El anticuerpo antiendomisio tiene una sensibilidad de 90 a 95% y una especificidad de 90 a 95%; el antígeno reconocido por el anticuerpo antiendomisial es tTG, que desamina a la gliadina y ésta es presentada a HLA-DQ2 o HLA-DQ8 (véase más adelante). Muchas veces se utilizan estudios de anticuerpos para identificar a los pacientes con enfermedad celiaca; los individuos con estos anticuerpos se someten a una biopsia duodenal. Este autoanticuerpo no se ha vinculado con mecanismo(s) patógeno(s) como causa de la enfermedad celiaca. Sin embargo, es útil para establecer la frecuencia verdadera de la enfermedad en la población general. Un ciclo de tratamiento de cuatro semanas con prednisolona induce remisión en un paciente con enfermedad celiaca que no deja de consumir gluten y convierte la biopsia de duodeno anormal "plana" en una de aspecto más normal. Además, los péptidos de gliadina interactúan con los linfocitos T específicos para gliadina que median la lesión quística que inducen liberación de una o mas citocinas (p. ej., interferón γ) que causan lesión histica.

En la enfermedad celiaca también participan factores *genéticos*. La frecuencia del trastorno sintomático varía en las diversas poblaciones (muy elevada en las personas de raza caucásica, reducida en las de raza negra y asiáticos) y es de 10% en los familiares en primer grado de

CUADRO 349-7 Resultados de estudios diagnósticos en la esteatorrea de diversas causas

	Prueba de D-xilosa	Prueba de Schilling	Biopsia de mucosa duodenal
Pancreatitis crónica	Normal	50% anormal; si es anormal se normaliza con enzimas pancreáticas	Normal
Síndrome de proliferación bacteriana	Normal o sólo ligeramente anormal	Con frecuencia anormal; si es anormal se normaliza después de los antibióticos	Por lo regular normal
Enfermedad ileal	Normal	Anormal	Normal
Enfermedad celiaca	Disminuida	Normal	Anormal: probablemente "plana"
Linfangiectasia intestinal	Normal	Normal	Anormal: "linfáticos dilatados"

los individuos con enfermedad celiaca; sin embargo, los estudios serológicos proporcionan pruebas claras de que existe el padecimiento en todo el mundo. Además, los pacientes con enfermedad celiaca expresan los alelos HLA-DQ2 o HLA-DQ8, pero pocas personas que expresan DQ2/DQ8 desarrollan el trastorno. La ausencia de DQ2/DQ8 excluye el diagnóstico de enfermedad celiaca.

Diagnóstico Se necesita una biopsia de intestino delgado para establecer el diagnóstico de enfermedad celiaca (fig. 349-4). En los pacientes con síntomas y datos de laboratorio sugestivos de malabsorción o deficiencia de algún nutriente y con una prueba positiva de anticuerpos tTG se debe realizar una biopsia. Puesto que el cuadro clínico de la enfermedad celiaca es a menudo sutil, sin datos manifiestos de malabsorción o deficiencia de nutrientes, es importante mantener un umbral relativamente bajo para la indicación de una biopsia. Es más prudente llevar a cabo la biopsia que obtener otra prueba de absorción intestinal, que no permite excluir ni establecer el diagnóstico con certeza.

El diagnóstico requiere la detección de cambios histológicos característicos en la biopsia de intestino delgado, junto con una respuesta clínica e histológica rápida después del inicio de una dieta sin gluten. Si se identifican anticuerpos IgA contra el endomisio o anticuerpos contra tTG, éstos deben desaparecer después del inicio de una dieta sin gluten. Con el incremento del número de pacientes diagnosticados con enfermedad celiaca (sobre todo por estudios serológicos), el espectro de cambios histológicos observado en la biopsia duodenal se ha incrementado e incluye datos que no son tan graves como los cambios habituales observados en la figura 349-4. Los cambios típicos que se observan en la biopsia duodenal/yeyunal se restringen a la mucosa e incluyen 1) incremento del número de linfocitos intraepiteliales; 2) ausencia o disminución de la altura de las vellosidades causantes de un aspecto aplanado e incremento de la proliferación de células de las criptas, lo que da origen a hiperplasia de la cripta y pérdida de las estructuras vellosas con atrofia de las vellosidades, pero no de la mucosa; 3) aspecto cuboidal e identificación de núcleos que ya no están orientados en dirección basal en las células de la superficie epitelial, y 4) mayor número de linfocitos y células plasmáticas en la lámina propia (fig. 349-4*B*). Aunque estas características son comunes de la enfermedad celiaca, *no* son diagnósticas porque puede desarrollarse un aspecto similar en el esprúe tropical, enteritis eosinófila e intolerancia a las proteínas de la leche en niños, y en ocasiones en casos de linfoma, proliferación bacteriana excesiva, enfermedad de Crohn y gastrinoma con hipersecreción de ácido. Sin embargo, un aspecto histológico característico que se torna normal después del inicio de una dieta sin gluten establece el diagnóstico de enfermedad celiaca (fig. 349-4*C*). No es necesaria la administración de gluten, con o sin biopsia adicional de intestino delgado.

Varios pacientes muestran *sensibilidad al gluten*, es decir, presentan síntomas gastrointestinales que responden a la restricción de gluten sin desarrollar el trastorno. Se desconoce la base para la sensibilidad al gluten.

Falta de respuesta a la restricción de gluten La causa más común de síntomas persistentes en pacientes que satisfacen los criterios para el diagnóstico de enfermedad celiaca es *el consumo continuo de gluten*. El gluten se encuentra en muchos productos y deben realizarse esfuerzos significativos para eliminarlo de la dieta. El uso de harina de arroz en lugar de la de trigo es de gran utilidad y varios grupos de apoyo proporcionan ayuda importante a personas con este padecimiento y a sus familiares. Más de 90% de los individuos que tienen datos característicos de enfermedad celiaca responden a la restricción completa de gluten en la dieta. El resto lo constituye un grupo heterogéneo (alteración que también se conoce como *enfermedad celiaca* o *esprúe resistente al tratamiento*) que incluye a algunos pacientes que 1) responden a la restricción de otras proteínas dietéticas (p. ej., soya); 2) reaccionan al tratamiento con glucocorticoides; 3) tienen síntomas transitorios (cuyos datos clínicos y morfológicos desaparecen después de varios meses o años), o 4) no responden a todas las medidas y tienen resultados letales, con o sin complicaciones documentadas de la enfermedad celiaca, como desarrollo de linfoma de linfocitos T o enteropatía autoinmunitaria.

Se han desarrollado métodos terapéuticos que no incluyen una dieta sin gluten y que utilizan peptidasas para desactivar a los péptidos tóxicos de gliadina y moléculas pequeñas y antagonizar la captación de péptidos tóxicos a través de las uniones estrechas del intestino.

Mecanismo de la diarrea La diarrea en la enfermedad celiaca tiene varios mecanismos patogénicos. La diarrea puede ser secundaria a 1) esteatorrea, que es consecuencia sobre todo de los cambios de la función de la mucosa yeyunal; 2) deficiencia secundaria de lactasa, un efecto de los cambios de la función enzimática del borde en cepillo yeyunal; 3) malabsorción de ácidos biliares que da origen a la secreción de líquido inducido por los ácidos biliares en el colon (en casos con enfermedad más extensa que afecta al íleon), y 4) excreción de líquidos endógenos por hiperplasia de las criptas. Los pacientes con enfermedad celiaca y la afección más grave pueden mejorar de manera transitoria con una *restricción dietética en grasa y lactosa* en espera de los efectos plenos de la restricción total de gluten, que constituye el tratamiento primario.

Enfermedades concomitantes La enfermedad celiaca se relaciona con dermatitis herpetiforme (DH), aunque todavía no ha sido posible explicar la causa de este nexo. Los pacientes con DH presentan lesiones papulovesiculares características que responden a la dapsona. Casi todos los sujetos con DH tienen alteraciones histopatológicas en el intestino delgado consistentes con enfermedad celiaca, aunque por lo regular mucho más leves y de distribución menos difusa. La mayoría de los pacientes con DH presenta síntomas digestivos leves o permanece asintomática. Por el contrario, pocos enfermos con enfermedad celiaca tienen dermatitis herpetiforme.

Asimismo, la enfermedad celiaca se acompaña de diabetes mellitus tipo 1; deficiencia de IgA, síndrome de Down y síndrome de Turner. La importancia clínica de la relación existente entre la enfermedad celiaca y la diabetes estriba en que, si bien la diarrea líquida abundante sin evidencia de malabsorción suele diagnosticarse como "diarrea diabética" **(cap. 417)**, se debe realizar un análisis de anticuerpos antiendomisio o una biopsia de intestino delgado para excluir la posibilidad de enfermedad celiaca.

Complicaciones La complicación más importante de la enfermedad celiaca es el desarrollo de un tumor maligno. La incidencia de neoplasias gastrointestinales y no gastrointestinales, así como de linfomas intestinales, se incrementa en individuos con enfermedad celiaca. Por razones desconocidas, la incidencia de linfomas en pacientes con enfermedad celiaca es más alta en Irlanda y el Reino Unido que en Estados Unidos. La posibilidad del linfoma debe tomarse en consideración siempre que un sujeto con enfermedad celiaca deje de evolucionar bien con una dieta sin gluten y de responder a este régimen, o en un paciente con signos clínicos e histopatológicos consistentes con enfermedad celiaca que no responda a la exclusión del gluten de la dieta. Otras complicaciones posibles son el desarrollo de úlceras intestinales independientes del linfoma, el llamado esprúe resistente (véase antes) y el esprúe colagenoso. En el *esprúe colagenoso* existe una capa de material tipo colágena por debajo de la membrana basal; estos pacientes no suelen reaccionar a la exclusión del gluten de la dieta y con frecuencia tienen mal pronóstico.

ESPRÚE TROPICAL

El *esprúe tropical* es un síndrome mal comprendido que afecta tanto a expatriados como a nativos de algunas regiones tropicales (no en todas), y se manifiesta por diarrea crónica, esteatorrea, pérdida de peso y carencias nutricionales, entre las que se incluyen las de folato y cobalamina. Esta enfermedad afecta a 5 a 10% de la población en algunas regiones tropicales.

La diarrea crónica en un medio tropical se debe casi siempre a infecciones producidas por *G. lamblia*, *Yersinia enterocolitica*, *C. difficile*, *Cryptosporidium parvum* y *Cyclospora cayetanensis*. El esprúe tropical no debe considerarse dentro del diagnóstico diferencial mientras no se excluya la presencia de quistes y trofozoítos en tres muestras de heces. **En los capítulos 160, 161 y 226 se exponen las infecciones crónicas del aparato digestivo y la diarrea en pacientes con o sin sida.**

La mucosa del intestino delgado en individuos que viven en zonas tropicales no es idéntica a la de los que residen en climas templados. En residentes de regiones tropicales, las biopsias revelan una modificación leve de la estructura de las vellosidades, con un discreto incremento de las células mononucleares en la lámina propia, en ocasiones tan intenso como el que se observa en la enfermedad celiaca. Estos cambios se observan tanto en residentes nativos como en ex patriados que viven en regiones tropicales, suelen relacionarse con disminuciones moderadas de la función absortiva y se normalizan cuando el individuo se muda o vuelve a una zona templada. Algunos autores han sugerido que los cambios identificados en la enteropatía tropical y en el esprúe tropical representan diferentes grados de un espectro de una sola entidad, aunque no se cuenta con pruebas convincentes que apoyen esta hipótesis.

Etiología El esprúe tropical responde a los antibióticos, por lo cual el consenso señala que quizá es producido por uno o más microorganismos. Sin embargo, se desconocen la causa y patogenia del esprúe tropical. En pri-

mer lugar, su distribución no es uniforme en todas las regiones tropicales; por el contrario, se observa en ubicaciones específicas como el sur de la India, las Filipinas y varias islas del Caribe (p. ej., Puerto Rico, Haití) pero es raro en África, Jamaica o el sureste de Asia. En segundo lugar, algunas personas no manifiestan síntomas de esprúe tropical sino hasta mucho tiempo después de haber abandonado la región endémica. Por esta razón, la enfermedad celiaca (a menudo conocida como esprúe celiaco) se denominó de forma original *esprúe no tropical* para diferenciarlo de la variante tropical. En tercer lugar, se han identificado microorganismos múltiples en la muestra de yeyuno obtenida por aspiración pero la constancia entre los diversos estudios es reducida. En algunos estudios de esprúe tropical se ha observado *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* y *E. coli*, mientras que en otros se identifica una toxina producida por una o más de estas bacterias. En cuarto lugar, la frecuencia del esprúe tropical ha disminuido en grado considerable en los últimos dos o tres decenios, quizá al mejorar la higiene en muchos países tropicales. Algunos autores han conjeturado que esta reducción de la incidencia se debe al empleo más difundido de antibióticos en la diarrea aguda, en especial en viajeros que visitan regiones tropicales desde países templados. En quinto lugar, es necesario dilucidar el significado de la carencia de ácido fólico en la patogenia del esprúe tropical. El ácido fólico se absorbe de forma exclusiva en el duodeno y el yeyuno proximal, y la mayoría de los pacientes con esprúe tropical presenta signos de malabsorción y deficiencia de folato. Aunque el déficit de folato puede provocar cambios en la mucosa del intestino delgado que se corrigen al reponerlo, los primeros estudios que comunicaron que el esprúe tropical podía curarse con ácido fólico no explicaron la "agresión" inicial que era causante de la malabsorción de folato.

El modelo clínico del esprúe tropical varía en diferentes zonas del mundo (p. ej., el de la India difiere del de Puerto Rico). No es raro que los individuos de la India refieran al principio una enteritis aguda antes de sufrir esteatorrea y malabsorción. Por el contrario, los habitantes de Puerto Rico presentan un comienzo más gradual de los síntomas y una respuesta mejor a los antibióticos respecto de la enfermedad producida en otros lugares. Es posible que el esprúe tropical de las diferentes regiones del mundo no sea la misma enfermedad; quizá se trate de entidades clínicas similares con causas diferentes.

Diagnóstico La prueba diagnóstica de elección del esprúe tropical es una biopsia intestinal, que muestra anormalidad de la mucosa en un individuo con diarrea crónica y signos de malabsorción, que reside o ha vivido en fecha reciente en un país tropical. La biopsia del intestino delgado no presenta características patognomónicas de la enfermedad, pero se asemeja a la enfermedad celiaca y algunas veces es indistinguible de ella (fig. 349-4). La biopsia del esprúe tropical presenta menos alteraciones en la estructura de las vellosidades y más infiltrado mononuclear de la lámina propia. Al contrario de lo observado en la enfermedad celiaca, las características histológicas del esprúe tropical están presentes con intensidad similar a lo largo de todo el intestino, y la exclusión del gluten de la dieta no produce mejoría clínica ni histopatológica del cuadro.

TRATAMIENTO ESPRÚE TROPICAL

Los antibióticos de amplio espectro y el ácido fólico son en general curativos, en particular si el paciente abandona el área tropical y no vuelve. Deben administrarse tetraciclinas hasta por seis meses y a menudo producen mejoría en una a dos semanas. El ácido fólico administrado como monoterapia induce una remisión hematológica, así como mejoría del apetito, aumento de peso y algunos cambios morfológicos en la biopsia de intestino delgado. Dada la intensa carencia de folato, por lo general se administra ácido fólico con los antibióticos.

SÍNDROME DE INTESTINO CORTO

Éste es un término descriptivo de los problemas clínicos diversos que aparecen después de la resección de una longitud variable de intestino delgado; o en raras ocasiones es congénito, como la enfermedad de inclusión de microvellosidades. Los factores que determinan el tipo y la magnitud de los síntomas son 1) el segmento específico que se reseca (yeyuno frente a íleon), 2) la longitud del segmento resecado, 3) la integridad de la válvula ileocecal, 4) si también se extirpa una porción de intestino grueso, 5) la enfermedad residual en el intestino delgado o grueso restante (p. ej., enfermedad de Crohn, enfermedad de la arteria mesentérica) y 6) el grado de adaptación del intestino restante. El síndrome del intestino corto puede ocurrir a cualquier edad desde los recién nacidos hasta los ancianos.

En los adultos tres situaciones exigen resecciones intestinales: 1) enfermedad vascular mesentérica, incluidos aterosclerosis, fenómenos trombóticos y vasculitis; 2) enfermedades primarias de mucosa y submucosa, como la enfermedad de Crohn, y 3) intervenciones sin enfermedad previa del intestino delgado, como en caso de traumatismos.

Después de la resección del intestino delgado, el segmento residual experimenta una adaptación estructural y funcional que puede requerir seis a 12 meses. La ingestión ininterrumpida de nutrientes y calorías de los alimentos es necesaria para estimular la adaptación a través del contacto directo con la mucosa intestinal, la liberación de una o más hormonas intestinales y las secreciones pancreáticas y de vías biliares. Por ello es importante conservar la nutrición entérica y la administración de calorías, en particular en los comienzos del posoperatorio, incluso si se realizó una ablación intestinal amplia que obligó a usar nutrición parenteral (PN, *parenteral nutrition*). Durante varios meses no se conoce la capacidad que tienen tales enfermos de absorber nutrientes, sino hasta que se completa la adaptación.

Múltiples factores, además de la ausencia de la mucosa intestinal (necesaria para la absorción de lípidos, líquidos y electrolitos), contribuyen a la diarrea y la esteatorrea de estos pacientes. La resección del íleon, y sobre todo de la válvula ileocecal, conlleva con frecuencia una diarrea más intensa que en la resección yeyunal. Cuando falta parte o la totalidad del íleon, la diarrea puede ser efecto de un incremento del ingreso de sales biliares al colon, lo que estimula la secreción de líquidos y electrolitos. La ausencia de válvula ileocecal induce también decremento del tiempo de tránsito intestinal y proliferación de bacterias procedentes del colon. La presencia del colon (o una gran parte) se vincula con diarrea menos intensa y menor probabilidad de *insuficiencia intestinal* (la incapacidad para conservar el estado nutricional sin nutrición parenteral) como consecuencia de la fermentación de carbohidratos no absorbidos hasta SCFA. Estos últimos se observan en el colon, estimulan la reabsorción de sodio y agua, y mejoran el equilibrio general de líquidos. La intolerancia a la lactosa que aparece como consecuencia de la eliminación de la mucosa que contiene lactasa y de la hipersecreción gástrica también contribuye a la diarrea.

Además de la diarrea, esteatorrea o ambas, se observan varios síntomas no intestinales en algunos pacientes. La frecuencia de cálculos renales de oxalato de calcio se incrementa en grado significativo en pacientes con resección de intestino delgado y colon intacto; este incremento de la frecuencia se debe a la mayor absorción de oxalato en el colon, con *hiperoxaluria entérica* subsiguiente. Los dos posibles mecanismos sugeridos para el incremento de la absorción de oxalato en el colon incluyen: 1) aumento de los ácidos biliares y grasos que acentúa la permeabilidad de la mucosa colónica y da origen a una mayor absorción de oxalato, y 2) aumento de los ácidos grasos que se unen al calcio, lo cual produce una mayor cantidad de oxalato soluble que más tarde se absorbe. Dado que son relativamente pocos los alimentos ricos en oxalato (p. ej., espinacas, ruibarbo, té), la restricción dietética sola no es un tratamiento adecuado. La colestiramina (una resina de unión aniónica) y el calcio han demostrado ser útiles en la reducción de la hiperoxaluria. De modo similar, se observa un incremento de la incidencia de cálculos biliares de colesterol relacionada con una menor cantidad total de ácidos biliares, lo que provoca supersaturación de colesterol en la bilis vesicular. En muchos pacientes hay hipersecreción gástrica de ácido después de la resección de grandes porciones del intestino delgado. La causa no es clara, pero tal vez se relacione con la pérdida de la inhibición hormonal de la secreción de ácido o con el incremento de los valores de gastrina a causa de un menor catabolismo de la gastrina circulante en el intestino delgado. La secreción de ácido gástrico resultante puede ser un factor significativo para la aparición de diarrea y esteatorrea. Un pH reducido en el duodeno puede inactivar la lipasa pancreática o precipitar los ácidos biliares duodenales, lo cual incrementa la esteatorrea, y un aumento de la secreción gástrica puede ocasionar una sobrecarga de volumen relativa, dada la menor capacidad absortiva del intestino delgado. Inhibir la secreción del ácido gástrico con inhibidores de la bomba de protones puede ayudar a reducir la diarrea y la esteatorrea, pero sólo durante los primeros seis meses.

TRATAMIENTO SÍNDROME DE INTESTINO CORTO

El tratamiento del síndrome de intestino corto depende de la gravedad de los síntomas y la capacidad del individuo para mantener el equilibrio calórico y electrolítico sólo con la ingestión oral. El tratamiento

inicial consiste en el empleo prudente de opiáceos (incluida la codeína) para reducir la producción de heces y establecer una dieta eficaz. Si el colon se encuentra *in situ*, la dieta inicial debe ser baja en grasas y rica en carbohidratos con el fin de reducir la diarrea por la estimulación con ácidos grasos de la secreción de líquidos en el colon. Deben intentarse dietas con bajo contenido de MCT (cuadro 349-3) y lactosa y que contengan fibra soluble. En ausencia de válvula ileocecal, debe considerarse y tratarse una posible proliferación excesiva. Si la hipersecreción de ácido gástrico puede contribuir a la diarrea y esteatorrea, puede ser de utilidad el uso de un inhibidor de la bomba de protones. Por lo general, ninguno de estos métodos terapéuticos proporciona una solución instantánea, pero cada una contribuye a la reducción de la diarrea incapacitante.

El estado de vitaminas y minerales del paciente debe vigilarse; debe iniciarse el tratamiento de sustitución, si está indicado. Las vitaminas liposolubles, folato, cobalamina, calcio, hierro, magnesio y cinc son los factores más críticos a vigilar en forma regular. Si estos métodos no tienen éxito, se establece la nutrición parenteral domiciliaria, la cual se continúa por varios años. El trasplante de intestino delgado se ha establecido como un posible método para individuos con resección extensa del intestino que no pueden mantenerse sin nutrición parenteral, es decir, aquéllos con insuficiencia intestinal. Se ha aprobado el uso de un análogo recombinante de péptido 2 parecido a glucagon (GLP-2; teduglutida) para su uso en pacientes con síndrome de intestino corto dependiente de nutrición parenteral, con base en su capacidad para incrementar el crecimiento intestinal y mejorar la absorción.

SÍNDROMES DE PROLIFERACIÓN BACTERIANA

Estos síndromes comprenden un grupo de trastornos que cursan con diarrea, esteatorrea y anemia macrocítica, cuya característica común es la proliferación de las bacterias del colon en el intestino delgado. Esta proliferación bacteriana se debe a la estasis causada por trastornos del peristaltismo (*estasis funcional*), cambios en la anatomía intestinal (*estasis anatómica*) o una comunicación directa entre el intestino delgado y el colon. Estos trastornos también se han denominado *síndrome de intestino estancado* o *síndrome de asa ciega.*

Patogenia Las manifestaciones de los síndromes de proliferación bacteriana son una consecuencia directa de la presencia de cantidades crecientes de flora bacteriana del colon, como *E. coli* o *Bacteroides*, en el intestino delgado. La *anemia macrocítica* se debe al déficit de cobalamina y no de folato. Una gran parte de las bacterias necesita cobalamina para proliferar y a medida que aumenta la concentración bacteriana agotan la relativamente escasa cobalamina ingerida con la dieta. La *esteatorrea* se debe a un trastorno en la formación de micelas como resultado de la baja concentración intraduodenal de ácidos biliares conjugados y la presencia de ácidos biliares no conjugados. Ciertas bacterias, por ejemplo *Bacteroides*, desconjugan a los ácidos biliares conjugados hasta formas no conjugadas. Los ácidos biliares no conjugados se absorben con más rapidez que los ácidos biliares conjugados y, en consecuencia, se reduce la concentración intraduodenal de ácidos biliares. Además, la CMC de los ácidos biliares no conjugados es más alta que la de los conjugados, lo que induce un decremento de la formación de micelas. La *diarrea* se debe, al menos en parte, a la esteatorrea, cuando ésta existe. No obstante, algunos pacientes manifiestan diarrea *sin* esteatorrea y en tal caso se presupone que las bacterias del colon producen una o más enterotoxinas bacterianas que son las causantes de la secreción de líquido y la diarrea.

Etiología La causa de estos diferentes trastornos es la proliferación bacteriana en la luz del intestino delgado a causa de la estasis anatómica o funcional, o de una comunicación entre el intestino delgado, relativamente estéril, y el colon, con sus elevadas concentraciones de bacterias aerobias y anaerobias. Se conocen múltiples ejemplos de estasis *anatómica*: 1) presencia de uno o más divertículos (tanto en el duodeno como en el yeyuno) (fig. 294-3*C*); 2) fístulas y estenosis relacionadas con la enfermedad de Crohn (fig. 349-3*D*); 3) un asa aferente duodenal proximal después de gastrectomía subtotal y gastroyeyunostomía; 4) derivación intestinal, por ejemplo para el tratamiento de la obesidad, y 5) dilatación en el sitio de una anastomosis intestinal previa. Estas alteraciones anatómicas suelen vincularse con la pérdida de la continuidad del peristaltismo propagado en uno o más segmentos del intestino, lo que origina estasis y proliferación bacteriana. Los síndromes de proliferación bacteriana excesiva también ocurren en *ausencia* de un asa anatómica ciega, en caso de estasis *funcional*. Se observan disminución del peristaltismo y proliferación bacteriana en ausencia de un asa ciega en la esclerodermia (enfermedad en la que existe dismotilidad en esófago e intestino delgado) **(cap. 382)**. La estasis funcional y la proliferación bacteriana se pueden vincular también con diabetes mellitus, o producirse en el intestino delgado cuando existe una comunicación directa con el colon, como en la resección ileocolónica, o algunas veces después de realizar una anastomosis enterocólica, que permite la entrada de bacterias en el intestino delgado por la eliminación de la válvula ileocecal.

Diagnóstico Éste se sospecha al observar un valor sérico bajo de cobalamina combinado con uno alto de folato, ya que las bacterias entéricas producen con frecuencia compuestos de folato que se absorben en el duodeno. De manera ideal, los síndromes de proliferación bacteriana excesiva se diagnostican por la demostración de cifras aumentadas de bacterias colónicas aerobias y anaerobias y aspirado yeyunal obtenido por medio de sonda. Sin embargo, estas pruebas especializadas rara vez están disponibles. La prueba de hidrógeno en el aliento con la administración de lactulosa (un disacárido no digerible) se ha utilizado para detectar la proliferación bacteriana excesiva. La prueba de Schilling también permite diagnosticar una proliferación bacteriana excesiva **(cap. 350e)**, pero no se utiliza en forma sistemática. A menudo, el diagnóstico se sospecha por los datos clínicos y se confirma por la respuesta al tratamiento.

TRATAMIENTO SÍNDROME DE PROLIFERACIÓN BACTERIANA

El tratamiento primario debe dirigirse siempre que sea posible a la corrección quirúrgica del asa ciega anatómica. En ausencia de estasis funcional es importante definir las relaciones anatómicas encargadas de la proliferación bacteriana y la estasis. Por ejemplo, la proliferación bacteriana secundaria a estrechamientos, la presencia de uno o más divertículos o un asa aferente proximal se pueden curar al corregir de modo quirúrgico la alteración anatómica. Por el contrario, la estasis funcional de la esclerodermia o ciertas estasis anatómicas (p. ej., los divertículos yeyunales múltiples) no se pueden corregir con cirugía y es necesario tratarlas con antibióticos de amplio espectro. La tetraciclina era el tratamiento inicial de elección; no obstante, debido a la resistencia creciente, se han empleado otros antibióticos, como metronidazol, amoxicilina/ácido clavulánico, rifaximina y cefalosporinas. El antibiótico debe administrarse durante unas tres semanas o hasta la remisión de los síntomas. Si bien la evolución natural de estos trastornos es crónica, no se administran antibióticos de manera continua. Por lo general, los síntomas remiten en las primeras dos a tres semanas de la antibioticoterapia inicial. No es necesario repetir el tratamiento hasta la recidiva de los síntomas. En caso de recurrencias frecuentes, existen diversas modalidades terapéuticas, pero el uso de antibióticos durante una semana por mes, se presenten o no síntomas, es muy eficaz.

Por desgracia, el tratamiento del síndrome de proliferación bacteriana es en esencia empírico, y no existen estudios clínicos sobre los cuales tomar decisiones para elegir un antibiótico específico, la duración del tratamiento o la mejor medida ante las recaídas. La proliferación bacteriana puede ocurrir también como componente de otra afección crónica, como la enfermedad de Crohn, la enteritis por radiación o el síndrome de intestino corto. En estos casos, el tratamiento de la proliferación bacteriana no resuelve el problema subyacente, aunque puede ser muy importante para aliviar los problemas clínicos que produce.

ENFERMEDAD DE WHIPPLE

La enfermedad de Whipple es un trastorno multisistémico crónico que se relaciona con diarrea, esteatorrea, adelgazamiento, artralgias y problemas del sistema nervioso central (SNC) y cardiacos, producida por la bacteria *Tropheryma whipplei*. Mientras no fue posible identificarla mediante la reacción en cadena de la polimerasa, la clave de la enfermedad de Whipple era la presencia de macrófagos positivos a PAS en el intestino delgado (fig. 349-4*E*) y en otros órganos que presentaban signos de enfermedad.

Etiología *T. whipplei*, un bacilo grampositivo pequeño (50 a 500 nm) que se incluye en el grupo de Actinobacteria, tiene baja virulencia pero elevada

capacidad de infección. Los síntomas de enfermedad de Whipple son relativamente mínimos en comparación con la carga bacteriana en múltiples tejidos.

Presentación clínica El inicio de la enfermedad de Whipple es insidioso y se caracteriza por diarrea, esteatorrea, dolor abdominal, pérdida de peso, artropatía migratoria de grandes articulaciones y fiebre, así como síntomas oftalmológicos y del sistema nervioso central. La demencia es un síntoma relativamente tardío y de pronóstico en extremo malo, en especial en pacientes que experimentan recaídas después de la inducción de remisión con antibióticos. Por razones inexplicables, la enfermedad aparece sobre todo en varones caucásicos de edad madura. Por lo general, la esteatorrea en estos individuos se considera secundaria a lesiones de la mucosa del intestino delgado y obstrucción linfática por incremento del número de macrófagos positivos a PAS en la lámina propia del intestino delgado.

Diagnóstico El diagnóstico de enfermedad de Whipple lo sugiere la presencia de una afección multisistémica en un paciente con diarrea y esteatorrea. La biopsia de tejidos de intestino delgado y otros órganos que pueden estar afectados (p. ej., hígado, ganglios linfáticos, corazón, ojos, sistema nervioso central o membranas sinoviales), dados los síntomas del paciente, es la valoración primaria. La presencia de macrófagos positivos a PAS que contienen los característicos bacilos pequeños sugiere el diagnóstico. Sin embargo, los macrófagos con *T. whipplei* pueden confundirse con macrófagos positivos a PAS que contienen complejo de *M. avium*, que pueden ser la causa de diarrea en individuos con sida. La identificación de bacilos de *T. whipplei* fuera de los macrófagos es el indicador más importante de enfermedad activa que su presencia en los macrófagos. En la actualidad es factible el crecimiento de *T. whipplei* en medios de cultivo.

TRATAMIENTO **ENFERMEDAD DE WHIPPLE**

El tratamiento de la enfermedad de Whipple consiste en la administración prolongada de antibióticos. El régimen actual preferido es el trimetoprim-sulfametoxazol de doble dosis por alrededor de un año. Los macrófagos positivos a PAS pueden persistir después del tratamiento exitoso y la presencia del bacilo fuera de los macrófagos indica persistencia de la infección o es un signo temprano de recaída. La recurrencia de la actividad de la enfermedad, en especial la demencia, es un signo pronóstico en extremo adverso y exige utilizar antibióticos que atraviesen la barrera hematoencefálica. Si no se tolera el trimetoprim-sulfametoxazol, la alternativa es el cloranfenicol.

ENTEROPATÍA PERDEDORA DE PROTEÍNAS

La *enteropatía perdedora de proteínas* no es una enfermedad específica, sino que describe a un grupo de trastornos gastrointestinales y no gastrointestinales que cursan con hipoproteinemia y edema en ausencia de proteinuria o defectos de la síntesis proteínica, por ejemplo una hepatopatía crónica. Estas alteraciones se caracterizan por pérdida excesiva de proteínas por el tubo digestivo. En condiciones normales, casi 10% del catabolismo proteínico total ocurre a través del tubo digestivo. Se han obtenido pruebas de un incremento de la pérdida de proteínas por esta vía en más de 65 enfermedades distintas, que en esencia pueden clasificarse en tres grupos: 1) ulceraciones de la mucosa, en las cuales la pérdida de proteínas representa en particular una exudación a través de la mucosa lesionada, por ejemplo en la colitis ulcerosa, los carcinomas gastrointestinales y la úlcera péptica; 2) mucosa no ulcerada pero con lesiones evidentes, de tal manera que la pérdida de proteínas se produce por la alteración de la permeabilidad del epitelio lesionado, por ejemplo en la enfermedad celiaca y la enfermedad de Ménétrier del intestino delgado y el estómago, respectivamente, y 3) disfunción linfática, como efecto de una enfermedad linfática primaria o secundaria a una obstrucción linfática parcial que puede ser resultado de adenomegalia o cardiopatía.

Diagnóstico El diagnóstico de enteropatía perdedora de proteínas lo sugiere la presencia de edemas periféricos y valores séricos bajos de albúmina y globulina en ausencia de enfermedad renal y hepática. Es excepcional que un paciente con enteropatía perdedora de proteínas tenga disminución selectiva *sólo* de albúmina o *sólo* de globulinas. Por tanto, la intensa reducción de la albúmina sérica con globulinas normales no es indicativa de estudio de una posible enteropatía perdedora de proteínas, sino más bien indicio de la presencia de una enfermedad renal o hepática. Asimismo, los valores séricos reducidos de globulinas y normales de albúmina probablemente sean consecuencia de la menor síntesis de globulinas, más que de un incremento de su pérdida a través del intestino. Se ha documentado una mayor pérdida de proteínas hacia el tubo digestivo por la administración de una de varias proteínas radiomarcadas y su cuantificación en heces durante un periodo de 24 a 48 h. Por desgracia, ninguna de estas proteínas radiomarcadas se encuentra disponible para su uso clínico regular. La antitripsina α_1 es una proteína que representa a casi 4% de las proteínas totales en el suero, que es resistente a la proteólisis y que puede utilizarse para detectar la pérdida aumentada de proteínas séricas en el tubo digestivo, pero no para valorar las pérdidas de proteínas gástricas por su degradación en un entorno ácido. La eliminación de antitripsina α_1 se cuantifica por medición del volumen de heces y sus concentraciones plasmáticas y en heces. Además de la pérdida de proteínas por los linfáticos anormales y distendidos, pueden perderse linfocitos a través de los linfáticos, con la consecuente linfopenia relativa. En consecuencia, una linfopenia en un paciente con hipoproteinemia indica mayor pérdida de proteínas hacia el tubo digestivo.

Los pacientes con aumento de la pérdida proteínica por vía gastrointestinal a causa de una obstrucción linfática presentan con frecuencia también esteatorrea y diarrea. La esteatorrea se debe a la alteración del flujo linfático, ya que los quilomicrones con lípidos salen de las células epiteliales intestinales a través de los linfáticos (cuadro 349-4; fig. 349-4). En ausencia de una obstrucción mecánica o anatómica linfática, la disfunción linfática intestinal intrínseca, con o sin disfunción linfática en las extremidades periféricas, se ha denominado *linfangiectasia intestinal*. Asimismo, casi 50% de los individuos con enfermedad linfática periférica intrínseca (enfermedad de Milroy) presenta también linfangiectasia e hipoproteinemia. Aparte de la esteatorrea y el incremento de la pérdida de proteínas, el resto de las funciones absortivas intestinales es normal en este trastorno.

Otras causas En los pacientes que parecen tener una enteropatía perdedora de proteínas idiopática sin ninguna enfermedad gastrointestinal evidente, se debe explorar la presencia de una cardiopatía, en especial una valvulopatía del lado derecho con pericarditis crónica **(caps. 284 y 288)**. En algunas ocasiones, la hipoproteinemia es la única forma de presentación de estos dos tipos de cardiopatía. La enfermedad de Ménétrier (también llamada *gastropatía hipertrófica*) es una entidad poco frecuente que afecta el cuerpo y el fondo del estómago, y se caracteriza por pliegues gástricos grandes, reducción de la secreción ácida del estómago y, en algunas ocasiones, incremento de la pérdida de proteínas por el estómago.

TRATAMIENTO **ENTEROPATÍA PERDEDORA DE PROTEÍNAS**

Dado que la pérdida excesiva de proteínas por el tubo digestivo es casi siempre secundaria a una enfermedad específica, el tratamiento debe dirigirse en particular a la causa subyacente y no a la hipoproteinemia. Por ejemplo, si existe una hipoproteinemia significativa con edema periférico producida por enfermedad celiaca o colitis ulcerosa, el tratamiento inicial debe ser, respectivamente, dieta sin gluten o mesalamina. Cuando el aumento de la pérdida de proteínas se debe a obstrucción linfática, es esencial establecer la causa de esta obstrucción. La radiografía permite identificar la presencia de adenopatías mesentéricas o un linfoma. Asimismo, es importante excluir una cardiopatía como causa de la enteropatía perdedora de proteínas mediante ecocardiografía o, en algunas ocasiones, cateterismo derecho.

El aumento de la pérdida de proteínas que ocurre en la linfangiectasia intestinal es consecuencia de la distensión de los linfáticos en relación con malabsorción de lípidos. La hipoproteinemia se trata con una dieta baja en grasa y la administración de MCT (cuadro 349-3), los cuales no salen de las células epiteliales intestinales por los linfáticos, sino a través de la vena porta.

CUADRO 349-8 Clasificación de los síndromes de malabsorción

- Digestión inadecuada
  - Posgastrectomía[a]
  - Déficit o inactivación de lipasa pancreática
    - Insuficiencia pancreática exocrina
      - Pancreatitis crónica
      - Carcinoma de páncreas
      - Fibrosis quística
      - Insuficiencia pancreática: congénita o adquirida
  - Gastrinoma: inactivación de la lipasa por el ácido
  - Fármacos: orlistat
- Reducción de la concentración intraduodenal de ácido biliar o alteración de la formación de micelas
  - Enfermedad hepática
    - Enfermedad parenquimatosa hepática
    - Hepatopatía colestásica
  - Proliferación bacteriana en el intestino delgado:
    - Estasis anatómica
      - Asa aferente
      - Estasis/asa ciega
      - Asa/estrechamientos/fístulas
    - Estasis funcional
      - Diabetes[a]
      - Esclerodermia[a]
      - Pseudoobstrucción intestinal
  - Interrupción de la circulación enterohepática de sales biliares
    - Reacción ileal
    - Enfermedad de Crohn[a]
  - Fármacos (que se unen a las sales biliares o las precipitan): neomicina, colestiramina, carbonato de calcio
  - Alteración de la absorción mucosa/pérdida o defecto de la mucosa
    - Resección o derivación intestinal[a]
    - Inflamación, infiltración o infecciones:
      - Enfermedad de Crohn[a]
      - Amiloidosis
      - Esclerodermia[a]
      - Linfoma[a]
      - Enteritis eosinófila
      - Mastocitosis
      - Esprúe tropical
      - Enfermedad celiaca
      - Esprue colagenoso
      - Enfermedad de Whipple[a]
      - Enteritis por radiación[a]
      - Déficit de folato y vitamina B_{12}
      - Infecciones: giardiosis
      - Enfermedad de injerto contra hospedador
  - Trastornos genéticos
    - Déficit de disacaridasa
    - Agammaglobulinemia
    - Abetalipoproteinemia
    - Enfermedad de Hartnup
    - Cistinuria
- Alteración del aporte de nutrientes hacia o desde el intestino:
  - Obstrucción linfática
    - Linfoma[a]
    - Linfangiectasia
  - Trastornos circulatorios
    - Insuficiencia cardiaca congestiva
    - Pericarditis constrictiva
    - Aterosclerosis mesentérica
    - Vasculitis
- Trastornos endocrinos y metabólicos
  - Diabetes[a]
  - Hipoparatiroidismo
  - Insuficiencia suprarrenal
  - Hipertiroidismo
  - Síndrome carcinoide

[a] La malabsorción se produce por más de un mecanismo.

CUADRO 349-9 Fisiopatología de las manifestaciones clínicas de los trastornos de malabsorción

Signo o síntoma	Mecanismo
Pérdida de peso/desnutrición	Anorexia, absorción deficiente de nutrientes
Diarrea	Trastorno de la absorción o secreción de agua y electrolitos; secreción de líquido en el colon por ácidos biliares dihidroxilados y ácidos grasos no absorbidos
Flatos	Fermentación bacteriana de carbohidratos no absorbidos
Glositis, queilosis, estomatitis	Déficit de hierro, vitamina B_{12}, folato y vitamina A
Dolor abdominal	Distensión o inflamación intestinales, pancreatitis
Dolor óseo	Absorción deficiente de calcio o vitamina D, carencia de proteínas, osteoporosis
Tetania, parestesias	Absorción deficiente de calcio y magnesio
Debilidad	Anemia, disminución de electrolitos (en particular K^+)
Hiperazoemia, hipotensión	Disminución de líquidos y electrolitos
Amenorrea, disminución de la libido	Pérdida de proteínas y calorías, hipopituitarismo secundario
Anemia	Trastorno de la absorción de hierro, folato, vitamina B_{12}
Hemorragias	Absorción deficiente de vitamina K, hipoprotrombinemia
Ceguera nocturna, xeroftalmía	Absorción deficiente de vitamina A
Neuropatía periférica	Déficit de vitamina B_{12} y tiamina
Dermatitis	Déficit de vitamina A, cinc y ácidos grasos esenciales

RESUMEN

En el cuadro 349-8 se muestra una clasificación fisiopatológica de muchos trastornos que producen malabsorción. En el cuadro 349-9 se resume la fisiopatología de las diversas manifestaciones clínicas de la malabsorción.

350e Prueba de Schilling

Henry J. Binder

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

La prueba de Schilling se realiza para identificar la causa de la absorción deficiente de cobalamina. Por desgracia, en los últimos años, no se ha contado con una versión comercial en Estados Unidos. El conocimiento de la fisiología y la fisiopatología de la absorción de cobalamina es de enorme utilidad para ampliar el entendimiento de algunos aspectos de las funciones del estómago, el páncreas y el íleon, razón por la cual se proporcionan los datos sobre esta prueba como un complemento de la información del capítulo 349. La absorción de cobalamina sigue múltiples fases que incluyen procesos gástricos, pancreáticos e ileales y la prueba de Schilling también se puede usar para valorar la integridad de los órganos que participan en tales procesos (cap. 128).

351 Enfermedad intestinal inflamatoria

Sonia Friedman, Richard S. Blumberg

La enfermedad intestinal inflamatoria (IBD, *inflammatory bowel disease*) es un trastorno inmunitario crónico del intestino. Sus dos tipos principales son la colitis ulcerosa (UC, *ulcerative colitis*) y la enfermedad de Crohn (CD, *Crohn's disease*).

CONSIDERACIONES GLOBALES: EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y prevalencia de la IBD son más elevadas en naciones occidentales, con una incidencia de UC que varía de 0.6 a 24.3 por 100 000 habitantes en Europa, 0 a 19.2 por 100 000 habitantes en Estados Unidos y 0.1 a 6.3 por 100 000 habitantes en el Medio Oriente y Asia, mientras que para la CD la incidencia varía de 0.3 a 12.7 por 100 000 habitantes en Europa, 0 a 20.2 por 100 000 habitantes en Estados Unidos y 0.04 a 5.0 por 100 000 habitantes en el Medio Oriente y Asia **(cuadro 351-1)**. En cuanto a las tasas de prevalencia, se calcula que la UC oscila entre 4.9 y 505 por 100 000 habitantes en Europa, 37.5 y 248.6 por 100 000 habitantes en Estados Unidos y 4.9 y 168.3 por 100 000 habitantes en el Medio Oriente y Asia, en tanto que dichas cifras para CD fluctúan entre 0.6 y 322 por 100 000 habitantes en Europa, 16.7 y 318.5 por 100 000 habitantes en Estados Unidos y 0.88 y 67.9 por 100 000 habitantes en Asia y Medio Oriente. Las tasas más elevadas de incidencia publicadas ocurren en Canadá (19.2 por 100 000 habitantes para la UC y 20.2 por 100 000 habitantes para la CD); casi 0.6% de la población canadiense tiene IBD. Los países del Pacífico, incluidas Nueva Zelanda y Australia, que comparten muchos factores de riesgo ambientales posibles y antecedentes genéticos similares a los del norte de Europa y Estados Unidos, tienen una elevada incidencia de IBD.

En naciones que se han occidentalizado, entre ellas China, Corea del Sur, India, Líbano, Irán, Tailandia y países de las Antillas Francesas y el norte de África, la IBD parece emerger, lo cual destaca la importancia de los factores ambientales en la patogenia de la enfermedad. En Japón, la prevalencia de CD se ha incrementado con rapidez de 2.9 casos por 100 000 habitantes en 1986 a 13.5 por 100 000 habitantes en 1998, mientras que la prevalencia de UC en Corea del Sur se ha cuadruplicado, de 7.6 por 100 000 habitantes en 1997 a 30.9 por 100 000 habitantes en el año 2005. En Hong Kong, la prevalencia de UC casi se ha triplicado de 2.3 en 1997 a 6.3 por 100 000 habitantes en un periodo de nueve años. En Singapur, la prevalencia de CD se incrementó de 1.3 en 1990 a 7.2 por 100 000 habitantes en el año 2004. En China, el número de casos de UC aumentó cuatro veces entre 1981 y 1990 y de 1991 al año 2000.

CUADRO 351-1 Epidemiología de la enfermedad intestinal inflamatoria

	Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
Incidencia (Norteamérica) por persona-años	0 a 19.2 por 100 000	0 a 20.2 por 100 000
Edad de inicio	Segunda a cuarta décadas de la vida y la séptima a la novena	Segunda a cuarta décadas de la vida y la séptima a la novena
Etnicidad	Judíos >caucásicos no judíos >estadounidenses de raza negra >hispanos >asiáticos	
Relación mujeres/varones	0.51 a 1.58	0.34 a 1.65
Tabaquismo	Puede prevenir la enfermedad (razón de probabilidades, 0.58)	Puede causar la enfermedad (razón de probabilidades, 1.76)
Anticonceptivos orales	Sin incremento del riesgo	Razón de probabilidades, 1.4
Apendicectomía	Efecto protector (reducción del riesgo de 13 a 26%)	Sin efecto protector
Gemelos monocigóticos	Concordancia de 6 a 18%	Concordancia de 38 a 58%
Gemelos dicigóticos	Concordancia de 0 a 2%	Concordancia de 4%
Uso de antibióticos en el primer año de vida	2.9 × riesgo de desarrollar IBD en la infancia	

Abreviatura: IBD, enfermedad intestinal inflamatoria.

La mayor migración a sociedades occidentales ha tenido efectos en la incidencia y prevalencia de la IBD. La prevalencia de UC entre individuos provenientes del sur de Asia que emigraron al Reino Unido (RU) fue más elevada en comparación con la población europea del RU (17 casos por 100 000 personas en comparación con siete casos por 100 000). Los pacientes españoles que emigraron al interior de Europa, o bien aquellos que lo hicieron a América Latina, desarrollaron IBD más a menudo que los testigos. Los individuos que se desplazaron de países occidentales y que regresaron a su país de origen también demostraron mayor riesgo de desarrollar IBD.

La incidencia máxima de UC y CD se observa en la segunda a cuarta décadas de la vida; 78% de los estudios de CD y 51% de los de UC informan la incidencia más elevada entre aquellos con 20 y 29 años de edad. Se registra una segunda elevación leve de la incidencia entre la séptima y la novena décadas de la vida. La proporción entre varones y mujeres oscila entre 0.51 y 1.58 para estudios de UC y entre 0.34 y 1.65 para estudios de CD, lo que sugiere que el diagnóstico de IBD no es específico para el género. La mayor incidencia de IBD se encuentra en caucásicos y de origen judío, pero la incidencia de IBD en hispanos y en población asiática se ha incrementado, como se mencionó ya. Las áreas urbanas tienen una mayor prevalencia de IBD que las rurales y las clases socioeconómicas elevadas tienen mayor prevalencia que la clase socioeconómica baja.

Los estudios epidemiológicos han identificado varios factores ambientales potenciales que se relacionan con el riesgo de la enfermedad **(fig. 351-1)**. En la población caucásica, el tabaquismo es un factor de riesgo importante para IBD con efectos contrarios en la UC (razón de probabilidades [OR], 0.58) y CD (OR, 1.76), en tanto que en otros grupos étnicos con diferente susceptibilidad genética, el tabaquismo puede ser de menor importancia. Existe un efecto protector de la apendicectomía previa con apendicitis confirmada (reducción de 13 a 26%), en particular en personas jóvenes para el desarrollo de UC entre diferentes regiones geográficas y poblaciones. Existe un nexo leve con el desarrollo de CD. El consumo de anticonceptivos orales se vincula con riesgo de CD (OR, 1.4). La relación entre consumo de anticonceptivos orales y UC se limita a mujeres con antecedentes de tabaquismo. Existe una vinculación entre la administración de antibióticos y el desarrollo de IBD en la infancia en niños que reciben uno o más antibióticos durante el primer año de vida, los cuales presentan un aumento de 2.9 veces del riesgo de desarrollar IBD durante la infancia. La alimentación al seno materno también puede proteger contra el desarrollo de IBD. Estos factores son consistentes con un rápido aumento de la incidencia de IBD durante la infancia. Estos factores son consistentes con un rápido incremento de la incidencia de IBD detectado en fechas recientes durante la primera década de la vida. La gastroenteritis infecciosa con patógenos (p. ej., *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* spp., *Clostridium difficile*) eleva el riesgo de IBD en dos a tres veces. Las dietas ricas en proteínas animales, azúcares, endulzantes, aceites, pescado, mariscos y grasas dietéticas, en especial ácidos grasos ω-6 y bajo contenido de ácidos grasos ω-3, se han referido en el riesgo mayor de IBD.

La enfermedad inflamatoria intestinal es un padecimiento de índole familiar en 5 a 10% de los pacientes **(fig. 351-2)**; en algunos de ellos, la afección tiene un comienzo temprano, en el primer decenio de la vida y, en el caso de la enfermedad de Crohn, concordancia del sitio anatómico y el tipo clínico dentro de las generaciones familiares. En el resto de los pacientes se observa IBD incluso sin que existan antecedentes familiares al respecto (es decir, casos esporádicos). Si una persona tiene IBD, el riesgo de por vida de que un pariente de primer grado tenga la enfermedad se aproxima a 10%. Si dos progenitores tienen IBD, cada hijo tiene una posibilidad de 36% de afectarse. En estudios en gemelos, 38 a 58% de los gemelos monocigotos muestran concordancia respecto de CD, y 6 a 18%, concordancia en relación con UC, en tanto que 4% de los gemelos dicigotos concuerda en cuanto a CD, y 0 a 2% concuerda con UC en cohortes suecas y danesas. Los riesgos de sufrir IBD son mayores en parientes de primer grado de judíos que en sujetos no judíos: 7.8 contra 5.2%, en el caso de CD, y 4.5 contra 1.6% respecto de la colitis ulcerosa.

CONSIDERACIONES GLOBALES: FENOTIPOS DE IBD

Existen diferencias étnicas en la distribución y conducta de IBD que pueden reflejar variaciones genéticas subyacentes y que tienen implicaciones importantes para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Por ejemplo, los pacientes estadounidenses de raza negra tienen más probabilidad que los caucásicos hispanos de desarrollar CD esofagogastroduodenal, enfermedad colorrectal y perianal y menos probabilidad de padecer afección ileal. También se observa un mayor ries-

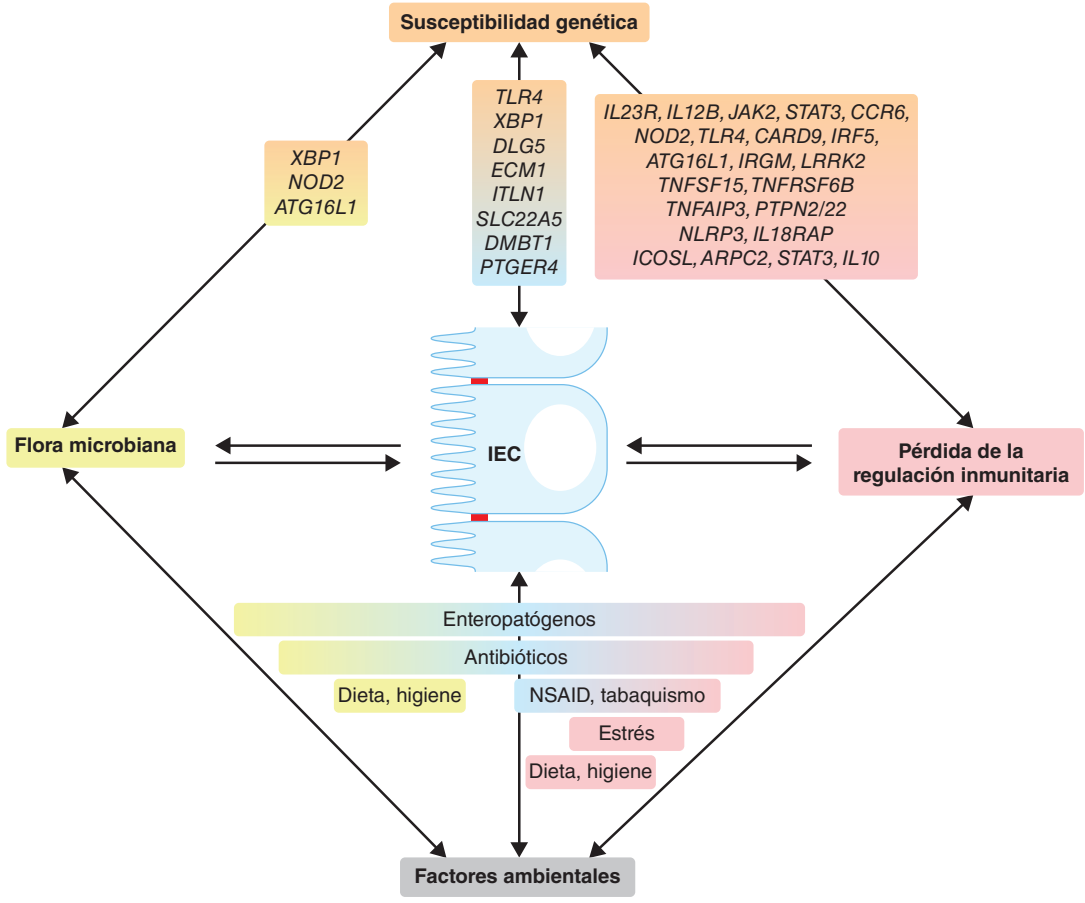


FIGURA 351-1. Patogenia de la enfermedad intestinal inflamatoria (IBD). En la IBD ocurre una pérdida de la regulación tridireccional entre la flora comensal (microbiota), células del epitelio intestinal (IEC) y el sistema inmunitario de la mucosa, lo que ocasiona inflamación crónica. Cada uno de estos tres factores se ve afectado por aspectos genéticos y ambientales que determinan el riesgo de la enfermedad. NSAID, fármacos antiinflamatorios no esteroideos *(Tomado de A Kaser et al.: Annu Rev Immunol 28:573, 2010.)*

go para uveítis y sacroileítis. Los hispanos tienen mayor prevalencia de CD perianal y eritema nudoso y extensión más proximal del trastorno. Se ha notificado CD productora de fístulas en casi 33% de pacientes hispanos y hasta en 25% de estadounidenses de raza negra, así como 50% de asiáticos. Los estadounidenses de raza negra e hispanos con CD, pero no aquellos con UC, tienen baja prevalencia de antecedentes familiares de IBD en comparación con su contraparte caucásica. Existen pocos datos acerca de los aspectos de la enfermedad en hispanos, en relación con la incidencia y prevalencia de IBD en estadounidenses de raza negra y asiáticos con IBD fuera de Asia. Estas variaciones étnicas implican la importancia de diferentes factores genéticos o ambientales, o ambos, en la patogenia de esta alteración.

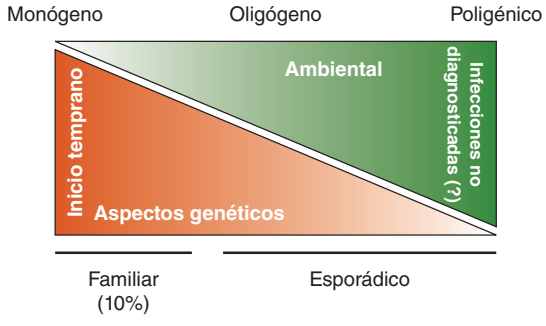


FIGURA 351-2. Modelo para la naturaleza sindromática de la enfermedad intestinal inflamatoria. Factores genéticos y ambientales que influyen de manera variable en el desarrollo y manifestaciones fenotípicas de IBD. En un extremo se ejemplifica la IBD como un trastorno mendeliano simple, como se observa en "la IBD de inicio temprano" por defectos genéticos únicos como *IL10*, *IL10RA* e *IL10RB*; en el otro extremo puede ejemplificarse como se describió para las enfermedades infecciosas emergentes. *(Tomado de A Kaser et al.: Dig Dis 28:395, 2010.)*

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Bajo condiciones fisiológicas, existe una homeostasis normal entre la microbiota comensal, las células epiteliales que recubren el interior del intestino (células epiteliales intestinales [IEC, *intestinal epitelial cells*]) y las células inmunitarias en los tejidos (fig. 351-1). Una hipótesis señala que cada uno de estos tres compartimientos mayores del hospedador funciona en conjunto como un "supraorganismo" integrado (microbiota, IEC y células inmunitarias) que se afectan por factores ambientales específicos (p. ej., tabaquismo, antibióticos, enteropatógenos) y factores genéticos que, en hospedadores susceptibles, alteran la homeostasis de manera interactiva y acumulada, lo cual culmina en un estado crónico de pérdida de la regulación de la inflamación; esto es, la IBD. Aunque la activación crónica del sistema inmunitario de la mucosa puede representar una respuesta apropiada ante agentes infecciosos, la búsqueda de tal microorganismo ha sido infructuosa en casos de IBD. En consecuencia, la IBD se considera hasta la fecha como una reacción inmunitaria inapropiada a la microbiota comensal endógena (autóctona) en el intestino, con o sin algunos componentes autoinmunitarios. Los intestinos sanos, no inflamados, contienen un gran número de células inmunitarias que se hallan en un estado de activación singular, en el cual el intestino está restringido por la respuesta inmunitaria plena a la microbiota comensal y antígenos dietéticos por vías reguladoras muy potentes que funcionan en el sistema inmunitario (p. ej., linfocitos T reguladores que expresan factor de transcripción FoxP3 y suprimen la inflamación). Durante la evolución de infecciones u otros estímulos ambientales en el hospedador sano tiene lugar activación plena del tejido linfoide relacionado con el intestino, pero se sustituye con rapidez por la atenuación de la reacción inmunitaria y la reparación de los tejidos. En la IBD, tal proceso puede no regularse con normalidad.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS

Se conocen las bases genéticas de la IBD a partir de su aparición en el contexto de varios síndromes genéticos y el desarrollo de IBD grave, resistente al tratamiento, en etapas tempranas de la vida en de-

fectos de un solo gen que afectan el sistema inmunitario (cuadro 351-2). Además, la IBD tiene un origen familiar en al menos 10% de los individuos afectados (fig. 351-2). En la mayor parte de los pacientes, la IBD se considera un trastorno poligénico que da origen a múltiples subgrupos clínicos en individuos con UC y CD. Diversos métodos genéticos han dilucidado muchos de los factores genéticos que afectan el riesgo de estas enfermedades, lo que incluye estudios de posibles genes, análisis de asociación y estudios de relación con el genoma completo (GWAS, *genome-wide association studies*) que se enfocan en la identificación de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) del genoma humano que causan enfermedad y, en fechas más recientes, la secuenciación del genoma entero. Los GWAS han identificado hasta la fecha 163 *loci* genéticos, de los cuales 100 se han vinculado con fenotipos de la enfermedad (cuadro 351-3). Los restantes son específicos de CD (30 *loci*) o UC (20 *loci*). Estas similitudes genéticas explican la superposición de inmunopatogenia y las observaciones epidemiológicas de ambas enfermedades en las mismas familias y las respuestas similares a los tratamientos. Como las variantes causales específicas para cada gen o *locus* identificado se desconocen en gran medida, no es claro si las semejanzas en los factores de riesgo genéticos relacionados con CD y UC que se observan se comparten en los planos estructural o funcional. El riesgo conferido por cada gen o *locus* identificado es diferente y casi siempre pequeño, de forma tal que hasta 20% de la variación genética se explica por la información genética disponible. Además, muchos de los factores de riesgo genéticos identificados también se han vinculado con riesgo para otras afecciones inmunitarias, lo cual sugiere una vía inmunogenética relacionada en la patogenia de múltiples trastornos y ello explica respuestas comunes a tipos similares de tratamientos biológicos (p. ej., tratamientos contra el factor de necrosis tumoral) y tal vez por la aparición simultánea de estos trastornos. Las enfermedades y los factores de riesgo genéticos que se comparten con IBD incluyen artritis reumatoide (*TNFAIP3*), psoriasis (*IL23R*, *IL12B*), espondilitis anquilosante (*IL23R*), diabetes mellitus tipo 1 (*IL10*, *PTPN2*), asma (*ORMDL3*) y lupus eritematoso sistémico (*TNFAIP3*, *IL10*), entre otros.

Los factores genéticos definidos hasta la fecha que median el riesgo para IBD han resaltado la importancia de varios mecanismos comunes de la enfermedad (cuadro 351-3). Éstos incluyen los siguientes: genes vinculados con procesos biológicos fundamentales de las células, como el retículo endoplásmico (ER) y la tensión metabólica (p. ej., *XBP1*, *ORMDL3*, *OCTN*), la cual sirve para regular la actividad secretora de las células que participan en respuestas a la microbiota comensal, como las células de Paneth y las células caliciformes y la manera en la cual las células intestinales responden a los productos metabólicos de las bacterias; factores relacionados con la inmunidad innata y la autofagia (p. ej., *NOD2*, *ATG16L1*, *IRGM*, *JAK2*, *STAT3*) que funcionan en las células inmunitarias innatas (del parénquima y hematopoyéticas) para responder y eliminar de manera eficaz a las bacterias, micobacterias y virus; aquellos relacionados con la regulación de la inmunidad adaptativa (p. ej., *IL23R*, *IL12B*, *IL10*, *PTPN2*), que regulan el equilibrio entre las citocinas inflamatorias y antiinflamatorias (reguladoras), y, por último, factores que participan en el desarrollo y resolución de la inflamación (p. ej., *MST1*, *CCR6*, *TNFAIP3*, *PTGER4*) y al final la atracción de leucocitos y la producción de mediadores inflamatorios. Algunos de estos *loci* se relacionan con subtipos específicos de enfermedad, como los de asociación entre los polimorfismos *NOD2* y CD fibroestenosante o *ATG16L1* y enfermedad fistulizante, en especial en el íleon. Sin embargo, aún debe definirse la utilidad clínica de estos factores de riesgo genético para el diagnóstico o para establecer el pronóstico y respuestas terapéuticas.

CUADRO 351-2 Trastornos genéticos primarios relacionados con IBD

Nombre	Relación genética	Fenotipo
Síndrome de Turner	Pérdida parcial o total del cromosoma X	Aparece junto con UC y CD del colon
Hermansky-Pudlak	Cromosoma 10q23 autosómico recesivo	Colitis granulomatosa, albinismo oculocutáneo, disfunción plaquetaria y fibrosis pulmonar
Síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS)	Trastorno recesivo ligado al cromosoma X, pérdida de la función de la proteína WAS	Colitis, inmunodeficiencia, disfunción grave de plaquetas y trombocitopenia
Enfermedad por depósito de glucógeno	Deficiencia de la proteína de transporte de tipo B1 de la glucosa-6-fosfato	Colitis granulomatosa, aparece en la lactancia con hipoglucemia, retraso del crecimiento, hepatomegalia y neutropenia
Poliendocrinopatía por desregulación inmunitaria; enteropatía ligada al cromosoma X (IPEX)	Pérdida del factor de transcripción FoxP3 y la función de linfocitos T reguladores	Enteropatía autoinmunitaria similar a la UC con endocrinopatía (diabetes tipo 1 o tiroiditis neonatal), dermatitis
IBD de comienzo temprano	IL-10 y función de receptor de IL-10 deficiente	IBD grave y resistente desde el inicio de la vida

Abreviaturas: CD, enfermedad de Crohn; IBD, enfermedad intestinal inflamatoria; IL, interleucina; UC, colitis ulcerosa.

MICROBIOTA COMENSAL E IBD

La microbiota comensal endógena del intestino desempeña una función central en la patogenia de la IBD. Los seres humanos nacen estériles y adquieren la microbiota comensal a partir de la madre al atravesar el conducto del parto y más tarde de fuentes ambientales. Una configuración estable hasta de 1 000 especies de bacterias logra una biomasa cercana a 10^{12} unidades formadoras de colonias por gramo de heces hacia los tres años de edad, la cual persiste hasta la vida adulta; cada ser humano posee una combinación singular de especies. Además, el intestino contiene otras formas de vida microbiana que incluye arqueobacterias, virus y protistas. La microbiota se considera un componente crítico y de sostenimiento del microorganismo. El establecimiento y la conservación de la composición de la microbiota intestinal y su función se encuentran bajo control del hospedador (p. ej., respuestas inmunitarias y epiteliales), factores ambientales (p. ej., dieta y antibióticos) y quizá genéticos (p. ej., *NOD2*) (fig. 351-1). A su vez, la microbiota a través de sus componentes estructurales y actividad metabólica tiene influencia importante en las funciones epitelial e inmunitaria del hospedador, que a través de efectos epigenéticos pueden tener consecuencias prolongadas. Durante las etapas tempranas de la vida, cuando se establece la microbiota comensal, estos efectos microbianos en el hospedador pueden tener particular importancia para determinar los factores de riesgo para IBD en etapas avanzadas de la vida. Los componentes específicos de la microbiota pueden favorecer o proteger contra la enfermedad. La microbiota comensal en pacientes con UC y CD es diferente de la de los individuos no afectados, un estado de disbiosis que sugiere la presencia de microorganismos que estimulan la aparición de la enfermedad (p. ej., proteobacterias como *Escherichia coli* enteroinvasora y adherente) entre las cuales la reacción inmunitaria se dirige o se pierde ante microorganismos que pueden ocultar la inflamación (p. ej., Firmicutes como *Faecalibacterium prausnitzii*). Muchos de los cambios de la microbiota comensal ocurren como efecto de la inflamación. Además, los agentes que alteran la microbiota intestinal como el metronidazol, ciprofloxacina y dietas elementales pueden mejorar la CD. Esta última puede responder a la derivación fecal, lo que demuestra la capacidad del contenido luminal de exacerbar la enfermedad.

DEFECTOS DE LA REGULACIÓN INMUNITARIA EN IBD

En circunstancias normales, el sistema inmunitario de las mucosas no reacciona al contenido luminal por la tolerancia bucal (mucosas). Cuando una persona ingiere antígenos solubles, en vez de subcutáneos o intramusculares, se induce una insensibilidad que es específica para cada antígeno. En la inducción de la tolerancia bucal intervienen múltiples mecanismos, como la deleción o anergia de linfocitos T que reaccionan a antígeno o la inducción de los linfocitos T CD4+ que suprimen la inflamación intestinal (p. ej., linfocitos T reguladores que expresan el factor de transcripción FoxP3), que secretan citocinas antiinflamatorias como la interleucina (IL) 10, IL-35 y el factor transformador de crecimiento β (TGF-β, *transforming growth factor β*). Es probable que la tolerancia bucal impida la reacción inmunitaria a antígenos de alimentos y la microbiota comensal de la luz intestinal. En la IBD, no se suprime la inflamación, por lo que se pierde el control de ésta. No se conocen por completo los mecanismos de esta supresión inmunitaria regulada.

En modelos murinos con bloqueo génico ($^{-/-}$) o transgénicos (Tg) de IBD, incluidos aquellos que se dirigen a genes con relación demostrada

CUADRO 351-3 Ejemplos de *loci* genéticos relacionados con CD, UC, o ambas

Cromosoma	Gen putativo	Nombre del gen	Función de la proteína	CD	UC
Estrés y metabolismo de ER					
5q31	*SLC22A5*	Familia 22 de portador de soluto, miembro 5	Transportador de carnitina β	+	
7p21	*AGR2*	Gradiente anterior 2	Estrés de ER	+	+
17q21	*ORMDL3*	Miembro vinculado a orosomucoide 3 similar a 1	Estrés de ER y síntesis de lípidos	+	+
22q12	*XBP1*	Proteína 1 que se une a la homeosecuencia X	Estrés de ER	+	+
1q23	*ITLN1*	Intelectina 1	Unión bacteriana	+	
2q37	*ATG16L1*	Autofagia de ATG16 relacionada con 16 similar a 1	Autofagia	+	
5q33	*IRGM*	Inmunidad relacionada con la familia de GTPasa, M	Autofagia	+	
9p24	*JAK2*	Cinasa Janus 2	Señalización IL-6R y IL-23R	+	+
12q12	*LRRK2*	Repeticiones de cinasa 2 rica en leucina	¿Autofagia?	+	
16q12	*NOD2*	Dominio de oligomerización de unión a nucleótidos que contiene 2	Percepción bacteriana y activación de autofagia	+	
17q21	*STAT3*	Transductor de señales y activador de la transcripción 3	Señalización IL-6R, IL-23R y IL-10R	+	+
Inmunidad adaptativa					
1p31	*IL23R*	Receptor de interleucina 23	Estimulación de células Th17	+	+
1q32	*IL10*	Interleucina 10	Citocina vinculada a Treg		+
5q33	*IL12B*	Interleucina 12B	Cadena de IL-12/IL-23 de IL-12 p40	+	+
18p11	*PTPN2*	Tirosina fosfatasa proteínica, que no pertenece al receptor de tipo 2	Regulación de linfocitos T	+	
Inflamación					
3p21	*MST1*	Estimulación de macrófago 1	Activación de macrófago	+	+
5p13	*PTGER4*	Receptor 4 de prostaglandina E	Receptor de PGE_2	+	+
6q23	*TNFAIP3*	Proteína 3 inducida-alfa del factor de necrosis tumoral (A20)	Regulación del receptor similar a Toll	+	
6q27	*CCR6*	Receptor 6 de quimiocina (motivo C-C)	Migración de célula dendrítica	+	

Abreviaturas: CD, enfermedad de Crohn; ER, retículo endoplásmico; GTPasa, guanosina trifosfatasa; IL, interleucina; PGE_2, prostaglandina E_2, UC, colitis ulcerosa.

Fuente: Con autorización de A Kaser *et al.*: Ann Rev Immunol 28:573,2010; B Khor *et al.*: Nature 474:307, 2011 y L Jostins *et al.*: Nature 491:119, 2012.

con riesgo para enfermedad de seres humanos, han revelado que la deleción de citocinas específicas (p. ej., IL-2, IL-10, TGF-β) o de sus receptores, la deleción de moléculas relacionadas con el reconocimiento de antígenos de linfocitos T (p. ej., receptores de antígenos de linfocitos T) o la interferencia con la función de barrera de IEC y la regulación de las respuestas a bacterias comensales (p. ej., XBP1, N-caderina, glucoproteínas del moco o factor nuclear κB [NF-κB]) ocasionan colitis o enteritis espontáneas. En la mayor parte de las circunstancias, la inflamación intestinal en estos modelos animales requiere la presencia de microbiota comensal. En consecuencia, diversas alteraciones específicas pueden ocasionar activación inmunitaria por microbiota comensal e inflamación dirigida a los intestinos en el ratón. Aún debe definirse cómo se relacionan éstas con la IBD humana, pero son consistentes con respuestas inapropiadas de hospedadores con susceptibilidad genética a la microbiota comensal.

En la vía inflamatoria de UC y CD, que surge tal vez de la predisposición genética, se relaciona con una reacción inmunitaria innata inapropiada y sensibilidad y reactividad inadecuadas a bacterias comensales que secretan mediadores inflamatorios, junto con vías reguladoras inadecuadas que provocan la activación de linfocitos T CD4+ y CD8+ en el epitelio y la lámina propia, que en conjunto secretan cantidades excesivas de citocinas inflamatorias relacionadas con citocinas antiinflamatorias. Algunas citocinas activan a otras células inflamatorias (macrófagos y linfocitos B), mientras que otras más actúan de manera indirecta para atraer otros linfocitos, leucocitos inflamatorios y células mononucleares del torrente sanguíneo hacia el intestino mediante interacciones entre receptores quimiotácticos de leucocitos (p. ej., integrina α4β7) y adresinas en el endotelio vascular (p. ej., MadCAM1). Consistente con esto, la neutralización del factor de necrosis tumoral (TNF) o la integrina α4β7 ha demostrado eficacia terapéutica en la IBD. Los linfocitos T CD4+ colaboradores (T_H) que favorecen la inflamación son los tres principales tipos, todos los cuales se relacionan con colitis en modelos animales y quizá en seres humanos: linfocitos T_H1 (que secretan interferón [IFN] γ), linfocitos T_H2 (que liberan IL-4, IL-5, IL-13) y linfocitos T_H17 (que secretan IL-17, IL-21). Los linfocitos T_H1 inducen la inflamación granulomatosa transmural que simula CD; los linfocitos T_H2 y linfocitos citolíticos naturales relacionados secretores de IL-13 inducen una inflamación de la mucosa superficial que se comporta como UC en modelos en animales; los linfocitos T_H17 pueden activar la atracción de neutrófilos. Sin embargo, la neutralización de citocinas producidas por estas células, como IFN-γ o IL-17, ha mostrado eficacia en estudios clínicos de tratamiento. Cada uno de estos subgrupos de linfocitos T tiene regulación cruzada entre sí. Las vías de la citocinas T_H1 se inician con IL-12, una citocina fundamental en la patogenia de modelos experimentales de inflamación de la mucosa. IL-4 e IL-23, en conjunto con IL-6 y TGF-β, inducen a las células T_H2 y T_H17, respectivamente, mientras que IL-23 inhibe la función supresora de los linfocitos T reguladores. Los macrófagos activados secretan TNF e IL-6. Estas características de la reacción inmunitaria en IBD explican los efectos terapéuticos beneficiosos de los anticuerpos para bloquear las citocinas proinflamatorias o la señalización a través de sus receptores (p. ej., anti-TNF, anti-IL-12, anti-IL-23, anti IL-6 o inhibidores de la cinasa Janus [JAK]) o moléculas relacionadas con el reclutamiento de leucocitos (p. ej., anti-α4β7) o el uso de citocinas que suprimen la inflamación y favorecen la función de los linfocitos T reguladores (p. ej., IL-10) o la función de barrera intestinal, y pueden ser beneficiosos para seres humanos con inflamación intestinal.

CASCADA INFLAMATORIA EN IBD

La respuesta inflamatoria de origen inmunitario, una vez inducida en la IBD por la sensibilidad inmunitaria innata anormal de bacterias, por parte de células del parénquima (p. ej, las células del epitelio intestinal) y células hematopoyéticas (p. ej., las células dendríticas), se perpetúa por la activación de linfocitos T. La respuesta se extiende por la cascada seriada de mediadores inflamatorios, y cada paso puede ser blanco potencial de tratamiento. Las citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 y TNF ejercen efectos diversos en los tejidos. Inducen la fibrogénesis, la producción de colágena, la activación de metaloproteinasas hísticas y la generación de otros mediadores inflamatorios; también activan la cascada de coagulación en vasos sanguíneos locales (p. ej., una mayor producción del factor de Von Willebrand). En circunstancias normales, dichas citocinas se producen en reacción a la infección, pero por lo regular se anulan o inhiben en el momento adecuado para reducir el daño hístico. En la IBD, su actividad no está regulada y se origina un desequilibrio entre los mediadores proinflamatorios y los antiinflamatorios. Los fármacos como los compuestos de ácido 5-aminosalicílico (5-ASA, *5-aminosalicylic acid*) son potentes

inhibidores de estos mediadores inflamatorios mediante la inhibición de factores de transcripción como NF-κB que regulan su expresión.

PATOLOGÍA

COLITIS ULCEROSA: CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS

La colitis ulcerosa es una enfermedad de la mucosa que abarca por lo regular el recto y se extiende en sentido proximal hasta afectar parte o la totalidad del colon. Se ha observado que en 40 a 50% de los pacientes la enfermedad se circunscribe al recto y rectosigmoide; en 30 a 40% de los individuos, la enfermedad rebasa el sigmoide pero no compromete todo el colon, y en 20% la colitis es total. La propagación proximal ocurre en continuidad sin que haya zonas de mucosa indemne. Cuando está afectado todo el colon, la inflamación se extiende 2 a 3 cm en el íleon terminal en 10 a 20% de los casos. Los cambios endoscópicos de la *ileítis por reflujo* son superficiales, leves y de escasa importancia clínica. Si bien las variaciones en la actividad macroscópica pueden sugerir zonas no afectadas, las biopsias de la mucosa con aspecto normal revelan casi siempre anomalías. Por ello es importante obtener fragmentos múltiples para biopsia de mucosa de apariencia sana, en sentido proximal o distal, durante la endoscopia. Un dato importante es que el tratamiento médico eficaz cambia el aspecto de la mucosa al grado de que las zonas no afectadas o todo el colon pueden aparecer normales bajo el microscopio.

La mucosa con inflamación leve muestra eritema y una superficie granulosa fina que se asemeja a la lija. En la enfermedad más grave, la mucosa es hemorrágica, edematosa y está ulcerada **(fig. 351-3)**. En la afección prolongada pueden identificarse pólipos de origen inflamatorio (pseudopólipos) como consecuencia de la regeneración epitelial. La mucosa puede tener aspecto normal en fase de remisión, pero en sujetos que han tenido la enfermedad por muchos años el aspecto es atrófico y sin rasgos característicos, y todo el colon muestra estenosis y acortamiento. Los individuos con enfermedad fulminante pueden padecer colitis tóxica o megacolon, en que la pared intestinal se adelgaza y hay graves úlceras en la mucosa, situación que puede culminar en la perforación.

COLITIS ULCEROSA: CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS

Los datos histológicos guardan relación con la apariencia endoscópica y la evolución clínica de la colitis ulcerosa. El proceso se circunscribe a la mucosa y la submucosa superficial y deja indemnes capas más profundas, excepto en casos de enfermedad fulminante. En la colitis ulcerosa, dos signos histológicos importantes sugieren su carácter crónico y permiten diferenciarla de la colitis infecciosa o aguda que cede por sí sola. En primer lugar, la configuración de las criptas del colon se deforma; las criptas pueden ser bífidas y en escaso número, a menudo con un espacio entre la base de la cripta y la capa muscular de la mucosa. En segundo lugar, algunos enfermos tienen plasmacitos basales y múltiples agregados linfoides basales. Pueden aparecer signos como congestión vascular de la mucosa con edema y hemorragia focal e infiltrado de células inflamatorias, como neutrófilos, linfocitos, plasmacitos y macrófagos. Los neutrófilos invaden el epitelio, por lo general en las criptas, lo que da lugar a criptitis y, al final, abscesos en las criptas **(fig. 351-4)**. Los cambios ileales en individuos con ileítis por reflujo consisten en atrofia de vellosidades y regeneración de criptas con incremento de la inflamación, un mayor número de neutrófilos y mononucleares en la lámina propia, criptitis irregular y abscesos en criptas.

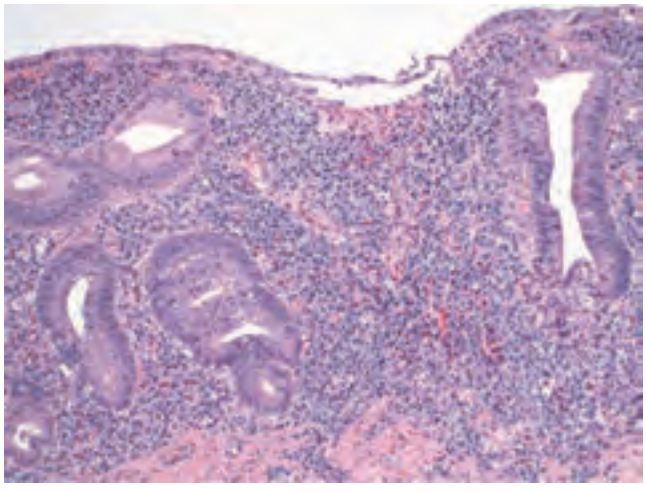


FIGURA 351-4. Vista de la mucosa colónica con resolución media en la colitis ulcerosa que muestra inflamación mixta difusa, linfoplasmacitosis basal, atrofia de criptas e irregularidad y erosión superficial. Estas características son típicas de la colitis ulcerosa activa crónica. *(Con autorización del Dr. R. Odze, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)*

ENFERMEDAD DE CROHN: CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS

La enfermedad de Crohn (CD) puede afectar cualquier parte del tubo digestivo desde la boca hasta el ano. Entre 30 y 40% de los pacientes presenta enfermedad sólo en el intestino delgado, 40 a 55% en el intestino delgado y el colon, y 15 a 25% sólo colitis. En tres cuartas partes de los individuos con afectación del intestino delgado, el íleon terminal está comprometido en 90% de los casos. A diferencia de lo que sucede en la colitis ulcerosa (UC), en la que casi siempre está afectado el recto, dicha región se encuentra a menudo indemne en la CD. La enfermedad de Crohn es segmentaria, con zonas intactas rodeadas de intestino enfermo **(fig. 351-5)**. En un tercio de los enfermos se forman fístulas perirrectales, fisuras, abscesos o estenosis anal, sobre todo en los que tienen afectación del colon. En casos raros, la CD puede abarcar también hígado y páncreas.

A diferencia de la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn es un proceso transmural. En el plano endoscópico, las úlceras superficiales aftosas o pequeñas caracterizan a la enfermedad leve; cuando la afección es más

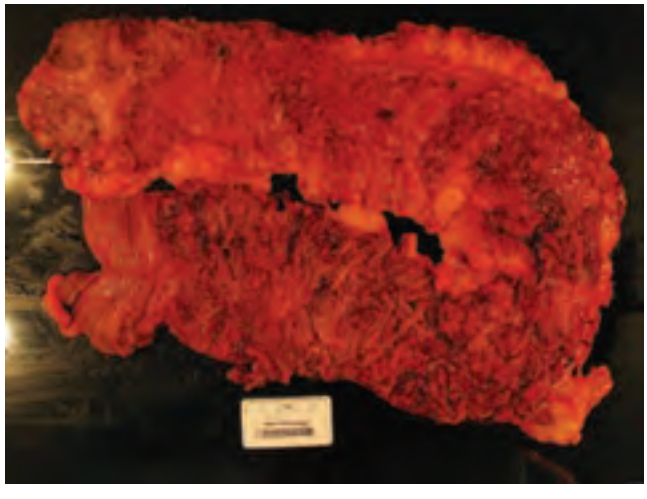


FIGURA 351-3. Colitis ulcerosa. Enfermedad difusa de la mucosa (no segmentaria) con amplias zonas de úlceras. No hay engrosamiento de la pared intestinal ni aspecto en "empedrado". *(Tomado de Dr. R. Odze, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)*

FIGURA 351-5. Enfermedad de Crohn del colon en la que se observa engrosamiento de la pared, con estenosis, úlceras serpiginosas lineales e imagen "en empedrado" de la mucosa. *(Con autorización de Dr. R. Odze, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)*

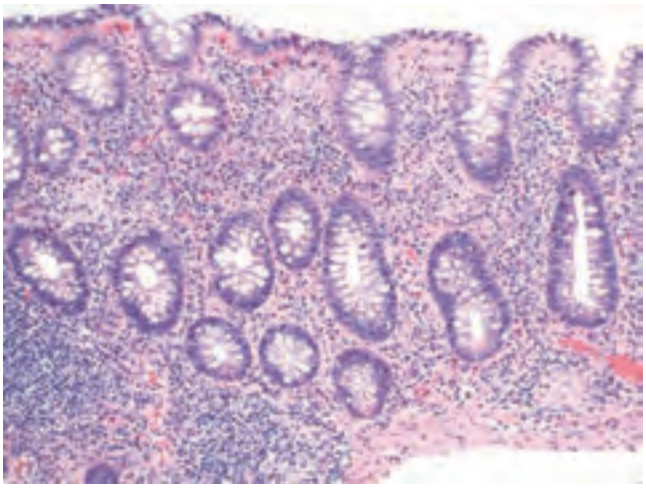


FIGURA 351-6. Vista de la colitis de Crohn con resolución media que muestra inflamación aguda y crónica mixta, atrofia de criptas y múltiples granulomas epitelioides pequeños en la mucosa. *(Con autorización del Dr. R Odze, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)*

activa, las ulceraciones estrelladas se funden en sentido longitudinal y transversal para delimitar islotes de mucosa que a menudo son normales en términos histológicos. Este aspecto es característico de la enfermedad de Crohn, tanto en la endoscopia como en la exploración con bario. Tal y como sucede con la UC, en la enfermedad de Crohn también se pueden formar pseudopólipos.

La CD activa se distingue por inflamación focal y formación de trayectos fistulosos que se resuelven con fibrosis y estenosis del intestino. La pared intestinal aumenta de grosor y se vuelve estrecha y fibrótica, lo que provoca obstrucciones intestinales crónicas y recurrentes. Las proyecciones del mesenterio engrosado encapsulan el intestino ("grasa trepadora"), y la inflamación de la serosa y el mesenterio favorecen las adherencias y la formación de fístulas.

ENFERMEDAD DE CROHN: CARACTERÍSTICAS MICROSCÓPICAS

Las primeras lesiones son úlceras aftoides y abscesos crípticos focales con laxos agregados de macrófagos, que forman granulomas no caseificantes en todas las capas de la pared intestinal (fig. 351-6). Los granulomas pueden verse en ganglios linfáticos, mesenterio, peritoneo, hígado y páncreas. Los granulomas constituyen una manifestación patognomónica de CD, pero rara vez se los identifica en las biopsias de mucosa. El estudio de la pieza quirúrgica extraída señala la presencia de granulomas en cerca de 50% de los casos. Otras características histológicas son los agregados linfoides submucosos o subserosos (en particular fuera de las áreas de ulceración), las zonas respetadas macroscópica y microscópicamente y la inflamación transmural que se acompaña de fisuras que penetran con profundidad en la pared intestinal y algunas veces forman trayectos fistulosos o abscesos locales.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

COLITIS ULCEROSA

Signos y síntomas Los principales síntomas de la UC son diarrea, rectorragia, tenesmo, secreción de moco y dolor abdominal de tipo cólico. La intensidad de los síntomas depende de la extensión de la enfermedad. Aunque en general suele tener una manifestación aguda, los síntomas casi siempre ya han estado presentes durante semanas a meses. En ocasiones, la diarrea y la hemorragia son tan intermitentes y leves, que el paciente no solicita atención médica.

Los enfermos de proctitis suelen arrojar sangre roja no modificada o moco sanguinolento, mezclados con las heces o sobre la superficie de heces formadas normales. También presentan tenesmo, o urgencia con sensación de haber evacuado de manera incompleta, pero rara vez tienen dolor abdominal. Con la proctitis o la proctosigmoiditis, el tránsito proximal se lentifica, lo que puede justificar el estreñimiento que es frecuente en los pacientes con enfermedad distal.

Cuando la enfermedad se extiende más allá del recto, la sangre suele mezclarse con las heces, u ocurre diarrea sanguinolenta. La motilidad del colon se altera con la inflamación y el tránsito por el intestino inflamado es rápido. Cuando la diarrea es grave las deposiciones son líquidas, con sangre, pus y materia fecal. A menudo la diarrea es nocturna o posprandial. Si bien el dolor intenso no es un síntoma destacado, algunos pacientes con enfermedad activa presentan molestias abdominales inferiores vagas o cólicos centrales leves. Los retortijones y el dolor abdominal intensos se pueden vincular con crisis intensas de la enfermedad. Otros síntomas en la enfermedad moderada a grave son anorexia, náusea, vómito, fiebre y pérdida de peso.

CUADRO 351-4 Colitis ulcerosa: presentación de la enfermedad

	Leve	Moderada	Grave
Movimientos intestinales	<4 por día	4 a 6 por día	>6 por día
Sangre en heces	Escasa	Moderada	Intensa
Fiebre	No	Media <37.5°C	Media >37.5°C
Taquicardia	No	<90 de pulso medio	>90 de pulso medio
Anemia	Leve	>75%	≤75%
Velocidad de sedimentación	<30 mm		>30 mm
Aspecto endoscópico	Eritema, disminución del modelo vascular, granulación fina	Eritema intenso, granulación gruesa, ausencia de marcas vasculares, hemorragia de contacto, ausencia de ulceraciones	Hemorragias espontáneas, ulceraciones

Los signos físicos de la proctitis son sensibilidad del conducto anal y presencia de sangre en el tacto rectal. Cuando la enfermedad es más extensa, el paciente tiene dolor con la palpación directa sobre el colon. Los individuos con colitis tóxica presentan dolor intenso y hemorragia, y en el megacolon se produce timpanismo hepático. En ambos casos puede haber signos de peritonitis si ha ocurrido perforación. La clasificación de la actividad de la enfermedad se muestra en el cuadro 351-4.

Datos de laboratorio, endoscópicos y radiográficos La enfermedad activa puede acompañarse de un incremento de los reactivos de fase aguda (proteína C reactiva [CRP, *C-reactive protein*]), recuento plaquetario, velocidad de eritrosedimentación (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*) y disminución de la concentración de hemoglobina. La detección de lactoferrina en heces es un estudio muy sensible y constituye un marcador específico para detectar inflamación intestinal. Las cifras de calprotectina en heces guardan relación con la inflamación histológica, anticipan las recidivas y detectan la inflamación de los fondos de saco rectouterino o rectovesical de los varones. La lactoferrina fecal y la calprotectina se han vuelto parte integral del tratamiento de la IBD y se utilizan a menudo para descartar inflamación activa en el diagnóstico diferencial de síntomas de colon irritable o proliferación bacteriana excesiva.

En sujetos muy graves, la concentración sérica de albúmina decrece con gran rapidez. Puede identificarse leucocitosis, pero no constituye un indicador específico de actividad patológica. La proctitis o la proctosigmoiditis rara vez producen el incremento de la proteína C reactiva. El diagnóstico se basa en los antecedentes del paciente, los síntomas clínicos, la ausencia de bacterias, toxina de *C. difficile,* huevos y parásitos en las heces, el aspecto sigmoidoscópico (fig. 345-4*A*) y la configuración histológica de las muestras de recto o colon para biopsia.

La sigmoidoscopia sirve para valorar la actividad patológica y por lo regular se realiza antes del tratamiento. Si no hay una exacerbación aguda, se recurre a la colonoscopia para valorar la magnitud y la actividad de la enfermedad (fig. 351-7). La enfermedad moderada en el estudio endoscópico se caracteriza por eritema, disminución de la trama vascular y friabilidad leve. La moderada se define por eritema considerable, ausencia del perfil vascular, friabilidad y erosiones, y en la enfermedad grave hay hemorragia y úlceras espontáneas. Las características histológicas cambian con mayor lentitud que las manifestaciones clínicas, pero también sirven para estadificar la actividad de la enfermedad.

El primer cambio radiográfico de la UC en la enema de bario es la granulación fina de la mucosa. A medida que aumenta la gravedad de la anomalía, la mucosa se engrosa de modo gradual y aparecen úlceras superficiales. Las úlceras profundas pueden tener aspecto de "broche de collar", lo que indica que han penetrado en la mucosa. Los pliegues haustrales pueden ser norma-

FIGURA 351-7. Colonoscopia en un caso de colitis ulcerosa aguda: inflamación intensa del colon con eritema, friabilidad y exudados. *(Con autorización del Dr. M. Hamilton, Gastroenterology Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)*

les en los casos leves, pero a medida que avanza la actividad de la afección se tornan edematosos y engrosados. Es posible que se pierda la haustración, en especial en pacientes con enfermedad prolongada. Además, el colon se acorta y estrecha. Los pólipos del colon pueden ser posinflamatorios o pseudopólipos, pólipos adenomatosos o carcinomas.

La tomografía computarizada (CT) o la imagen por resonancia magnética (MRI) no son tan útiles como la endoscopia para establecer el diagnóstico de UC, pero los datos típicos incluyen engrosamiento mural leve (<1.5 cm), densidad heterogénea de la pared, ausencia de engrosamiento de intestino delgado, incremento de la grasa perirrectal y presacra, aspecto de ojo de toro en el recto y adenopatía.

Complicaciones Sólo 15% de los pacientes con UC presenta al principio una enfermedad catastrófica. La hemorragia masiva ocurre con crisis graves de la enfermedad en 1% de los casos, y el tratamiento de ésta en general detiene la hemorragia. No obstante, si el enfermo necesita 6 a 8 U de sangre en 24 a 48 h, está indicado realizar una colectomía. El *megacolon tóxico* se define como un colon transverso con diámetro >6 cm, con pérdida de las haustras en los pacientes con crisis graves de UC. Se produce en 5% de las crisis y puede precipitarse por alteraciones electrolíticas y narcóticos. Alrededor de 50% de las dilataciones agudas se resuelve con tratamiento médico solo, pero es necesario realizar una colectomía de urgencia en los casos que no mejoran. La perforación es la complicación local más peligrosa y los signos físicos de peritonitis no siempre son evidentes, en especial si el paciente recibe tratamiento con glucocorticoides. Aunque la perforación es rara, la tasa de mortalidad como complicación del megacolon tóxico es cercana a 15%. Además, los individuos pueden sufrir colitis tóxica y perforaciones tan graves que éstas se manifiestan antes de la dilatación del colon.

Se presentan estenosis en 5 a 10% de los enfermos y casi siempre representan un problema en la colitis ulcerosa debido a la posibilidad de una neoplasia subyacente. Si bien se pueden formar estenosis benignas por la inflamación y la fibrosis que ocurre en la colitis ulcerosa, las estenosis que son infranqueables con el colonoscopio se consideran malignas hasta demostrar lo contrario. Una estenosis que impide el paso del colonoscopio es una indicación para el tratamiento quirúrgico. Los pacientes con UC presentan algunas veces fisuras anales, abscesos perianales o hemorroides, pero las lesiones perianales extensas deben sugerir más bien la presencia de enfermedad de Crohn.

ENFERMEDAD DE CROHN

Signos y síntomas Aunque la CD casi siempre se manifiesta como una inflamación aguda o crónica del intestino, el proceso inflamatorio evoluciona conforme a uno de los dos siguientes modelos de enfermedad: fibroestenótico-obstructivo o penetrante-fistuloso, cada uno con tratamiento y pronóstico diferentes. La localización de la enfermedad influye también en las manifestaciones clínicas.

ILEOCOLITIS Dado que el sitio más frecuente de la inflamación es el íleon terminal, la presentación típica de la ileocolitis es la de antecedentes crónicos de episodios recurrentes de dolor en el cuadrante inferior derecho con diarrea. Algunas veces la presentación inicial imita una apendicitis aguda, con intenso dolor en el cuadrante inferior derecho, una tumoración palpable, fiebre y leucocitosis. El dolor suele ser cólico; precede a la defecación y se alivia con ella. Por lo regular se observa febrícula. La fiebre con elevaciones sugiere la formación de un absceso abdominal. La pérdida de peso es frecuente (en general de 10 a 20% del peso corporal) como consecuencia de diarrea, anorexia y temor a comer.

En ocasiones se palpa una tumoración inflamatoria en el cuadrante inferior derecho del abdomen. Esta tumoración está compuesta por intestino inflamado, mesenterio adherido e indurado y adenopatías abdominales. Su aumento de tamaño puede provocar obstrucción del uréter derecho o inflamación vesical, que se manifiesta por disuria y fiebre. El edema, y el engrosamiento y la fibrosis de la pared intestinal dentro de la tumoración, crean en la radiografía el "signo de la cuerda" de una luz intestinal estrechada.

La obstrucción intestinal puede adoptar diversas formas. En las primeras etapas de la enfermedad, el edema de la pared intestinal y el espasmo producen obstrucción intermitente y síntomas progresivos de dolor posprandial. Con el transcurso de los años esta inflamación persistente avanza de manera gradual a estrechamiento y estenosis fibrótica. La diarrea disminuye y al final provoca una obstrucción intestinal crónica con estreñimiento. También se producen episodios agudos de obstrucción, desencadenados por la inflamación y el espasmo del intestino, o algunas veces por la impacción de alimento no digerido o fármacos. Estos episodios suelen resolverse con líquidos intravenosos y descompresión gástrica.

La inflamación grave de la región ileocecal puede ocasionar un adelgazamiento localizado de la pared, con microperforaciones y formación de fístulas con las asas adyacentes, la piel o la vejiga urinaria, o bien un absceso mesentérico. De manera característica, las fístulas enterovesicales cursan con disuria o infecciones vesicales recurrentes o, menos a menudo, con neumaturia o fecaluria. Las fístulas enterocutáneas siguen los planos de los tejidos de menor resistencia, y por lo general drenan a través de cicatrices abdominales previas. Las fístulas enterovaginales son raras y se presentan con dispareunia o secreción vaginal indolora y maloliente. Es poco probable que se desarrollen sin una histerectomía previa.

YEYUNOILEÍTIS La enfermedad inflamatoria extensa se vincula con pérdida de la superficie digestiva y absortiva, lo que provoca malabsorción y esteatorrea. También da lugar a deficiencias nutricionales por la ingestión insuficiente y pérdidas entéricas de proteínas y otros nutrientes. La malabsorción intestinal puede provocar anemia, hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, coagulopatía e hiperoxaluria con nefrolitiasis en pacientes con el colon intacto. Muchos enfermos necesitan consumir hierro oral y a menudo intravenoso. Las fracturas vertebrales son efecto de una combinación de deficiencia de vitamina D, hipocalcemia y administración prolongada de glucocorticoides. En enfermedades extensas del segmento yeyunoileal se observa pelagra por deficiencia de niacina y la malabsorción de la vitamina B_{12} puede originar anemia megaloblástica y síntomas neurológicos. Otros nutrientes importantes que deben medirse y sustituirse en caso de deficiencia son el ácido fólico y las vitaminas A, E y K. Las concentraciones de minerales como cinc, selenio, cobre y magnesio suelen ser bajas en personas con inflamación extensa del intestino delgado o resecciones de ese órgano y también hay que sustituirlas. Casi todos los pacientes deben recibir complementos multivitamínicos con calcio y vitamina D todos los días.

La diarrea es característica de la enfermedad activa; entre sus causas se encuentran: 1) proliferación bacteriana en la estasis obstructiva o la fistulización; 2) malabsorción de ácidos biliares a causa de las alteraciones o la resección del íleon terminal, y 3) inflamación intestinal, que reduce la absorción de agua e incrementa la secreción de electrolitos.

COLITIS Y ENFERMEDAD PERIANAL Los pacientes con colitis tienen febrícula, malestar general, diarrea, dolor abdominal, cólico y algunas veces hematoquecia. Las hemorragias macroscópicas producidas por úlceras profundas del colon no son tan frecuentes como en la UC y ocurren en alrededor de la mitad de los pacientes que tienen sólo afectación del colon. Apenas 1 a 2% sufre hemorragias masivas. El dolor se debe al paso de materia fecal por los segmentos estenóticos e inflamados del intestino grueso. La pérdida de la elasticidad rectal es otra causa de diarrea en los pacientes con colitis de Crohn. El megacolon tóxico es infrecuente, pero se ha relacionado con inflamación grave y enfermedad transitoria.

La formación de estenosis ocurre en el colon en 4 a 16% de los pacientes y ocasiona síntomas de obstrucción intestinal. Si el endoscopista no puede franquear una estenosis en la colitis de Crohn, se considera la resección quirúrgica, sobre todo si el enfermo tiene síntomas de obstrucción cróni-

ca. Asimismo, la enfermedad que afecta al colon puede fistulizar estómago o duodeno y provocar vómitos fecaloides, o bien intestino delgado proximal o medio y dar lugar a malabsorción por "cortocircuito" y proliferación bacteriana. Alrededor de 10% de las mujeres con colitis de Crohn presenta una fístula rectovaginal.

La enfermedad perianal afecta a cerca de un tercio de los pacientes con colitis de Crohn y se manifiesta por incontinencia, hemorroides grandes, estenosis anales, fístulas anorrectales y abscesos perirrectales. No todos los pacientes con fístulas perianales presentan signos endoscópicos de inflamación en el colon.

ENFERMEDAD GASTRODUODENAL Los signos y síntomas de la afectación de la porción superior del tubo digestivo son náusea, vómito y dolor epigástrico. Los enfermos suelen tener una gastritis negativa para *Helicobacter pylori*. La segunda porción del duodeno es afectada con mayor frecuencia que el bulbo. Las fístulas que abarcan estómago o duodeno tienen su origen en el intestino delgado o el grueso, y no significan siempre que exista enfermedad en el tubo digestivo superior. Los individuos con enfermedad de Crohn gastroduodenal avanzada pueden sufrir obstrucción crónica del orificio de salida gástrico.

Datos de laboratorio, endoscópicos y radiográficos Las anomalías de laboratorio consisten en aumento de la velocidad de eritrosedimentación y de la proteína C reactiva. En las formas más graves hay también hipoalbuminemia, anemia y leucocitosis.

Entre los datos endoscópicos de CD figuran zona del recto indemne, úlceras aftosas, fístulas y lesiones con zonas sanas. Con la colonoscopia es posible explorar y obtener piezas de biopsia de tumoraciones o estenosis y también para estudio histopatológico del íleon terminal. La endoscopia de la porción superior del tubo digestivo permite identificar la afectación gastroduodenal en individuos con manifestaciones en dicha zona. Las estenosis de íleon o colon pueden dilatarse con globos que se introducen por el colonoscopio. Las estenosis ≤4 cm o las que están en sitios de anastomosis reaccionan mejor a la dilatación endoscópica. La tasa de perforación llega a 10%. Casi todos los endoscopistas dilatan sólo las estenosis fibróticas y no las que tienen zonas de inflamación activa. El estudio con cápsula endoscópica (WCE, *wireless capsule endoscopy*) permite la visualización directa de toda la mucosa del intestino delgado **(fig. 351-8)**. El índice de confirmación diagnóstica para detectar lesiones que sugieren CD activa es mayor con WCE respecto de la enterografía con CT o resonancia magnética (MR) o estudios de tránsito de intestino delgado. La endoscopia con cápsulas endoscópicas no se puede utilizar en estenosis del intestino delgado. La retención de la cápsula se observa en <1% de individuos en quienes se sospecha CD, pero en pacientes con CD establecida las tasas de retención son de 4 a 6%. Es de utilidad la administración de cápsulas de permeabilidad en personas con CD, las cuales empiezan a disolverse 30 h después de su ingestión. Puede obtenerse una radiografía de abdomen unas 30 h después de la ingestión de la cápsula y su identificación en el intestino delgado sugiere estenosis.

FIGURA 351-8. Imagen de cápsula endoscópica en un paciente con enfermedad de Crohn del íleon que muestra ulceraciones y estenosis de la luz intestinal. *(Con autorización del Dr. S Reddy, Gastroenterology Division, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)*

En la CD, los hallazgos radiográficos tempranos en el intestino delgado incluyen engrosamiento de los pliegues y ulceraciones aftosas. En el intestino delgado más a menudo se observa un patrón de "empedrado" por las ulceraciones longitudinales y transversales que a menudo afectan al intestino delgado. En la enfermedad más avanzada pueden detectarse estenosis, fístulas, tumoraciones inflamatorias y abscesos. Los datos macroscópicos tempranos de CD de colon son las úlceras aftosas. Estas úlceras pequeñas son a menudo múltiples y están separadas por mucosa normal interpuesta. A medida que progresa la enfermedad, las aftas aumentan de tamaño, se tornan más profundas y en ocasiones se fusionan una con otra hasta crear úlceras longitudinales, estrelladas, serpiginosas y lineales **(véase también la fig. 345-4*B*)**.

La inflamación transmural de la CD produce disminución del diámetro de la luz y limitación de la distensibilidad. Conforme las úlceras adquieren mayor profundidad, pueden iniciar la formación de fístulas. El signo radiográfico de "la cuerda" representa áreas largas de inflamación y fibrosis circunferenciales, que causan estrechamiento segmentario de la luz. La naturaleza segmentaria de la CD produce intervalos amplios de intestino normal o dilatado entre los segmentos afectados.

Puede realizarse enterografía mediante CT y MRI (CTE o MRE), con medio de contraste por vía bucal o intravenosa, así como enteroclisis. Aunque existen preferencias institucionales que guían la elección de las técnicas, la CTE y MRE tienden a preferirse sobre la enteroclisis por la facilidad de su uso y la preferencia de los pacientes. Aunque ambos métodos, además de la serie de intestino delgado (SBFT, *small-bowel follow-through*), han mostrado precisión similar en la identificación de inflamación activa de intestino delgado, la CTE y MRE han probado ser superiores a la SBFT en la detección de complicaciones extraluminales, lo que incluye fístulas, trayectos fistulosos y abscesos. El uso de CT es más común que el de MRI por la disponibilidad y experiencia institucionales. Sin embargo, se considera que es mejor la MRI porque logra mejor contraste de los tejidos blandos y tiene la ventaja adicional de evitar la exposición a radiaciones ionizantes **(figs. 351-9 y 351-10)**. La falta de radiación ionizante es en particular atractiva en pacientes jóvenes y cuando es necesario obtener imágenes seriadas para vigilar la respuesta al tratamiento. La CTE o la MRE son una prueba de primera línea para la valoración en casos de sospecha de CD y sus complicaciones. La MRI pélvica es superior a la CT para revelar lesiones pélvicas como abscesos isquiorrectales y fístulas perianales **(fig. 351-11)**.

Complicaciones La enfermedad de Crohn es un trastorno transmural, por lo que surgen adherencias en la serosa que permiten la formación directa de fístulas y disminuyen la incidencia de perforación libre. La perforación aparece en 1 a 2% de los casos, por lo regular en el íleon, pero algunas veces en el yeyuno o como complicación del megacolon tóxico. La peritonitis de la perforación libre, en particular en el colon, puede ser letal. En 10 a 30% de sujetos con enfermedad de Crohn surgen abscesos intraabdominales y pélvicos en algún momento de la evolución de la enfermedad. El tratamiento habitual consiste en el drenaje percutáneo del absceso, guiado por CT. A pesar del drenaje adecuado, muchos individuos necesitan extirpación del segmento intestinal afectado. El drenaje percutáneo tiene una tasa muy alta de fracasos en el caso de abscesos de la pared abdominal. La administración de glucocorticoides sistémicos agrava el peligro de abscesos intraabdominales y pélvicos en personas con CD que nunca habían sido operadas. Otras complicaciones son la obstrucción intestinal en 40% de los pacientes, hemorragia masiva, malabsorción y enfermedad perianal grave.

Marcadores serológicos Las manifestaciones y la progresión de la enfermedad son muy variables en los individuos con CD. En algunos aparecen actividad leve y evolucionan en forma satisfactoria con fármacos que suelen ser seguros y poco activos, pero muchos otros presentan enfermedad más grave y en ocasiones sufren complicaciones graves que obligan a realizar una intervención quirúrgica. Con los tratamientos biológicos actuales y en fase de estudio es posible detener la progresión de la enfermedad y ofrecer a los individuos con enfermedad de Crohn moderada o grave una mejor calidad de vida. Los tratamientos biológicos conllevan riesgos potenciales, como infección y neoplasias malignas; en condiciones ideales es deseable identificar en el momento del diagnóstico a los pacientes que necesitan un tratamiento médico más radical. Tal planteamiento también se aplica a los enfermos de colitis ulcerosa.

Se ha descrito a subgrupos de pacientes con diferentes respuestas inmunitarias a antígenos microbianos y a menudo se realizan pruebas serológi-

FIGURA 351-9. Resonancia magnética coronal obtenida con una toma de medio de Fourier con ponderación T2 y saturación de grasa en una mujer embarazada de 27 años de edad (23 semanas de embarazo). La paciente tenía enfermedad de Crohn y recibió tratamiento con 6-mercaptopurina y prednisona. Acudió con dolor abdominal, distensión, vómito y obstrucción de intestino delgado. La imagen revela una estenosis de 7 a 10 cm de longitud en el íleon terminal (***flechas blancas***) que causa obstrucción y dilatación significativa del intestino delgado proximal (***asterisco blanco***). Se observa un feto en el útero (***flechas punteadas***). *(Con autorización de Drs. J.F.B. Chick y P.B. Shyn, Abdominal Imaging and Intervention, Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.)*

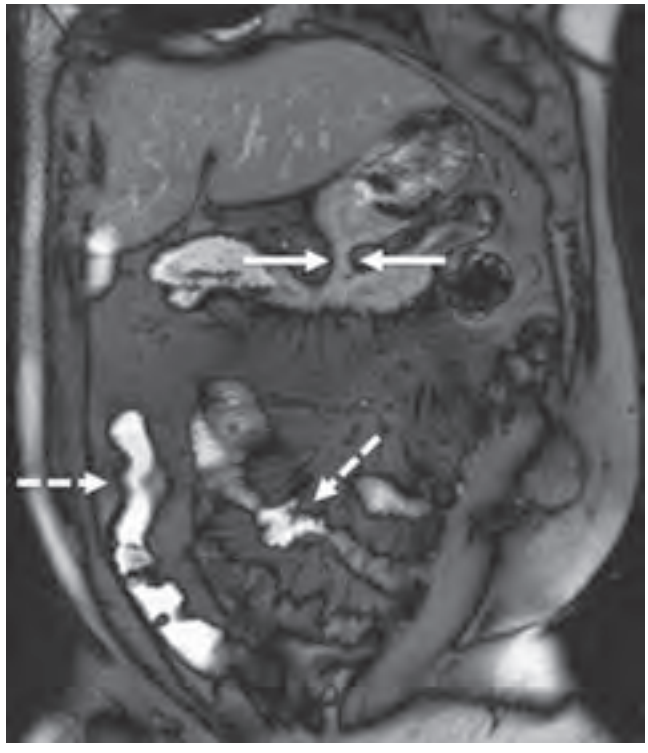


FIGURA 351-10. Corte coronal equilibrado sin precesión, con ponderación T2 y saturación de la grasa que se obtuvo en una hombre de 32 años de edad con enfermedad de Crohn y episodios previos de obstrucción intestinal, fístulas y abscesos. Había recibido tratamiento con 6-mercaptopurina y acudió con distensión abdominal y diarrea. La imagen demostró una nueva fístula gastrocólica (***flechas blancas continuas***). También se observó afección multifocal del intestino delgado y el íleon terminal (***flechas blancas punteadas***). *(Con autorización de Drs. J.F.B. Chick y P.B. Shyn, Abdominal Imaging and Intervention, Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, Massachusetts.)*

cas para anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos perinucleares (pANCA) y anticuerpos contra *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). Por desgracia, estos marcadores serológicos apenas si son útiles para establecer el diagnóstico de UC o CD o anticipar la evolución de la enfermedad. Para obtener buenos resultados en el diagnóstico de IBD y diferenciar entre CD y UC, la eficacia de estos métodos serológicos depende de la prevalencia de IBD en una población específica. La positividad de pANCA se identificó en 60 a 70% de sujetos con UC y en 5 a 10% de quienes tenían CD; 5 a 15% de los parientes de primer grado de enfermos de UC mostró positividad a pANCA, en tanto que sólo 2 a 3% de la población general mostró positividad a dicho anticuerpo. Se han observado anticuerpos contra ASCA en 60 a 70% de sujetos con CD, en 10 a 15% de quienes tienen UC e incluso en 5% de los testigos que no tienen IBD. En una población de pacientes con una prevalencia combinada de UC y CD de 62%, los estudios serológicos para detectar pANCA/ASCA mostraron sensibilidad de 64% y especificidad de 94%. También varían los valores predictivos positivos y negativos (PPV, *positive predictive value*; NPV, *negative predictive value*) en cuanto a pANCA/ASCA, con base en la prevalencia de IBD en una población particular. En el caso de una población de enfermos con prevalencia de 62% de IBD, los PPV fueron de 94% y los NPV de 63 por ciento.

Otras pruebas serológicas incluyen anticuerpos contra la proteína C porina de la membrana externa (OmpC) de *Escherichia coli*, que se encuentran en 55% de los pacientes con CD; los anticuerpos contra el homólogo I_2, un homólogo de familias de factor de transcripción bacteriana por secuencias relacionadas con *Pseudomonas fluorescens* que se encuentran en 50 a 54% de los pacientes con CD, y los anticuerpos contra flagelina (anti-CBir1), que se han identificado en casi 50% de los sujetos con CD.

Los niños con enfermedad de Crohn que muestran positividad a las cuatro respuestas inmunitarias (ASCA+, OmpC+, I_2+ y anticuerpo contra Cbir1+) pueden tener la enfermedad más activa y un lapso más breve hasta llegar al cuadro perforante interno o estenótico. Sin embargo, no se han realizado grandes estudios prospectivos en niños y adultos que comparen con CRP u otros marcadores.

Los factores clínicos descritos en el diagnóstico predicen mejor la evolución natural de la enfermedad de Crohn que los estudios serológicos. Se ha demostrado que la necesidad inicial de emplear glucocorticoides, la edad menor de 40 años al momento de establecer el diagnóstico y la presencia de enfermedad perianal guardan una relación independiente con la posterior CD incapacitante, después de cinco años. Salvo circunstancias

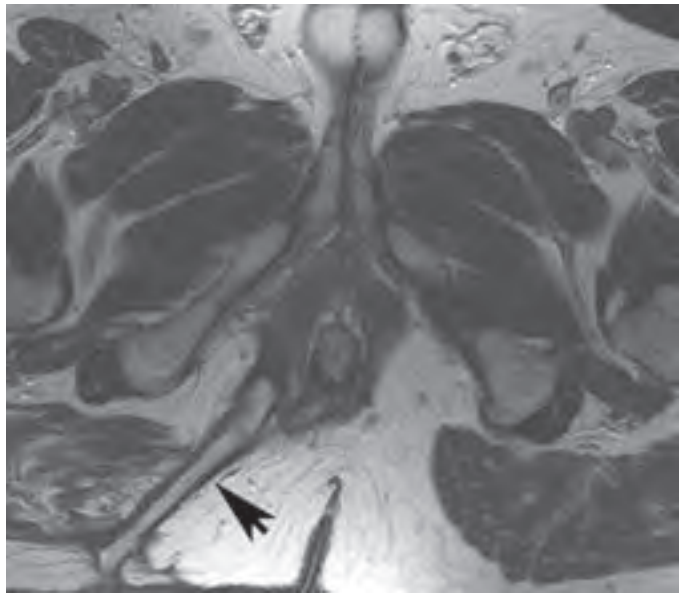


FIGURA 351-11. Imagen por resonancia magnética axial con ponderación en T2 de un varón de 37 años con enfermedad de Crohn; se identifica una fístula perianal lineal llena de líquido (***flecha***) en la fosa isquioanal derecha. *(Con autorización de Dr. K. Mortele, Gastrointestinal Radiology, Department of Radiology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)*

especiales (como antes de considerar la posibilidad de elaborar una anastomosis anoileal [IPAA, *ileoanal pouch anastomosis*] en una persona con colitis indeterminada), los marcadores serológicos poseen sólo mínima utilidad clínica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE UC Y CD

La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn poseen características similares a muchas otras enfermedades. Al no contar con una prueba diagnóstica fundamental, se utiliza una combinación de manifestaciones (cuadro 351-5). Una vez que se establece el diagnóstico de IBD, es imposible en el comienzo distinguir entre UC y CD hasta en 15% de los casos, los cuales se denominan *colitis indeterminada*. Por fortuna, en casi todos los enfermos, la verdadera naturaleza de la colitis primaria u oculta se manifiesta más adelante en la evolución del trastorno. Cerca de 5% (límites, 1 a 20%) de las piezas de resección del colon es difícil de clasificar como afectadas de UC o CD porque sus características histológicas coinciden.

ENFERMEDAD INFECCIOSA

Las infecciones del intestino delgado y el colon pueden simular UC o CD. Sus causas pueden ser bacterias, hongos, virus o protozoarios (cuadro 351-6). La colitis por *Campylobacter* llega a producir un aspecto endoscópico similar al de la UC grave, y en ocasiones provoca la recidiva de una UC previa. *Salmonella* produce diarrea acuosa o sanguinolenta, náusea y vómito. La shigelosis provoca diarrea acuosa, dolor abdominal y fiebre seguidos de tenesmo rectal y el paso de sangre y moco por el recto. Los tres tipos de infecciones suelen remitir de manera espontánea, aunque 1% de los pacientes infectados por *Salmonella* se convierte en portador asintomático. La infección por *Yersinia enterocolitica* ocurre sobre todo en el íleon terminal y provoca ulceraciones de la mucosa, invasión de neutrófilos y engrosamiento de la pared ileal. Otras infecciones bacterianas que pueden simular IBD son la producida por *C. difficile*, que cursa con diarrea acuosa, tenesmo, náusea y vómito, y la secundaria a *E. coli*, tres de cuyos grupos causan algunas veces colitis. Hay cepas de *E. coli* enterohemorrágicas, enteroinvasoras y enteroadherentes, todas las cuales pueden producir diarrea sanguinolenta e hiperestesia abdominal. El diagnóstico de colitis bacteriana se realiza al enviar muestras de heces para cultivo y análisis de toxina de *C. difficile*. La gonorrea, *Chlamydia* y la sífilis también pueden producir proctitis.

La afectación gastrointestinal por micobacterias ocurre sobre todo en pacientes inmunodeprimidos, aunque puede afectar también a individuos con inmunidad normal. Predominan las localizaciones ileal distal y cecal, y los enfermos presentan síntomas de obstrucción del intestino delgado y una tumoración abdominal dolorosa. El diagnóstico se establece de manera directa por colonoscopia con biopsia y cultivo. La infección por el complejo *Mycobacterium avium-intracellulare* se produce en los estadios avanzados de la infección por VIH y en otros estados de inmunodepresión profunda, y suele manifestarse en la forma de infección general con diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso, fiebre y malabsorción. El diagnóstico se establece mediante frotis y cultivo para bacilos acidorresistentes del material de biopsia de la mucosa.

Aunque la mayoría de los pacientes con colitis viral tiene inmunodepresión, las proctitis por citomegalovirus (CMV) y herpes simple pueden presentarse en personas con buena reacción inmunitaria. El CMV se detecta más a menudo en esófago, colon y recto, si bien puede afectar el intestino delgado. Los síntomas consisten en dolor abdominal, diarrea sanguinolenta, fiebre y pérdida de peso. En caso de enfermedad grave son posibles necrosis y perforación. El diagnóstico se determina cuando se identifican las inclusiones intranucleares características en las células de la mucosa en la biopsia. La infección por herpes simple del tubo digestivo está limitada a la bucofaringe, la región anorrectal y el área perianal. Los síntomas consisten en dolor anorrectal, tenesmo, estreñimiento, adenopatías inguinales, dificultad para la micción y parestesias en el sacro. El diagnóstico se establece mediante biopsia rectal con identificación de las inclusiones celulares características y cultivo viral. El VIH puede provocar por sí mismo diarrea, náusea, vómito y anorexia. Las biopsias de intestino delgado muestran atrofia parcial de las vellosidades; también es posible observar proliferación bacteriana y malabsorción de grasas en el intestino delgado.

CUADRO 351-5 Características diferenciales clínicas, endoscópicas y radiológicas

	Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
Clínicas		
Sangre macroscópica en heces	Sí	Ocasional
Moco	Sí	Ocasional
Síntomas generales	Ocasionales	Frecuentes
Dolor	Ocasional	Frecuente
Masa abdominal	Rara	Sí
Afección perineal importante	No	Frecuente
Fístulas	No	Sí
Obstrucción del intestino delgado	No	Frecuente
Obstrucción del colon	Rara	Frecuente
Respuesta a los antibióticos	No	Sí
Recaída después de la cirugía	No	Sí
Endoscópicas		
Recto respetado	Raro	Frecuente
Enfermedad continua	Sí	Ocasional
"Empedrado"	No	Sí
Granulomas en la biopsia	No	Ocasionales
Radiográficas		
Intestino delgado claramente anormal	No	Sí
Íleon terminal anormal	No	Sí
Colitis segmentaria	No	Sí
Colitis asimétrica	No	Sí
Estenosis	Ocasionales	Frecuentes

CUADRO 351-6 Enfermedades que simulan una IBD

Causas infecciosas

Bacterianas	Micobacterias	Virus
Salmonella	Tuberculosis	Citomegalovirus
Shigella	*Mycobacterium avium*	Herpes simple
Escherichia coli toxígena		VIH
Campylobacter	**Parasitarias**	**Hongos**
Yersinia	Amebosis	Histoplasmosis
Clostridium difficile	*Isospora*	*Candida*
Gonorrea	*Trichuris trichiura*	*Aspergillus*
Chlamydia trachomatis	Anquilostomosis	
	Strongyloides	

Causas no infecciosas

Inflamatorias	Neoplásicas	Fármacos y productos químicos
Apendicitis	Linfoma	NSAID
Diverticulitis	Carcinoma metastásico	Fosfosoda
Colitis derivativa	Carcinoma de íleon	Catárticos
Colitis colagenosa/linfocítica	Tumor carcinoide	Oro
Colitis isquémica	Poliposis familiar	Anticonceptivos orales
Colitis/enteritis por radiación		Cocaína
Úlcera rectal solitaria		Ipilimumab
Gastroenteritis eosinófila		Micofenolato de mofetilo
Colitis neutropénica		
Síndrome de Behçet		
Enfermedad de injerto contra hospedador		

Abreviaturas: IBD, enfermedad intestinal inflamatoria; NSAID, fármacos antiinflamatorios no esteroideos; VIH, virus de inmunodeficiencia humana.

Los parásitos protozoarios incluyen *Isospora belli*, que puede provocar infección que se resuelve en forma espontánea en hospedadores sanos, pero causa diarrea acuosa profusa y crónica, y pérdida de peso en los pacientes con sida. *Entamoeba histolytica* o especies relacionadas infectan a cerca de 10% de la población mundial; los síntomas consisten en dolor abdominal, tenesmo, heces blandas frecuentes con sangre y moco, y sensibilidad abdominal. La colonoscopia revela úlceras puntiformes focales con mucosa normal entre ellas; el diagnóstico se realiza por biopsia o determinación de anticuerpos antiamebianos en suero. La colitis amebiana fulminante es rara, pero tiene mortalidad >50%.

Otras infecciones parasitarias que pueden simular IBD son anquilostomosis (*Necator americanus*), tricurosis (*Trichuris trichiura*) y estrongiloidosis (*Strongyloides stercoralis*). En pacientes con inmunodepresión grave es posible identificar *Candida* o *Aspergillus* en la submucosa. La histoplasmosis diseminada puede afectar la zona ileocecal.

ENFERMEDADES NO INFECCIOSAS

La diverticulitis puede confundirse con una enfermedad de Crohn desde los puntos de vista clínico y radiográfico. Ambas enfermedades producen fiebre, dolor abdominal, tumoración abdominal dolorosa, leucocitosis, aumento de la velocidad de eritrosedimentación, obstrucción parcial y fístulas. La enfermedad perianal o la ileítis en series de intestino delgado favorecen el diagnóstico de CD. Asimismo, las alteraciones significativas de la mucosa, visibles en la endoscopia, son más probables en la CD que en la diverticulitis. La recaída endoscópica o clínica después de una resección segmentaria también favorece el diagnóstico de CD. La colitis vinculada con los divertículos es similar a la de la CD, pero las alteraciones de la mucosa se restringen a colon descendente y sigmoide.

La colitis isquémica se confunde muchas veces con una IBD. El proceso isquémico puede ser crónico y difuso como la colitis ulcerosa, o segmentario como la enfermedad de Crohn. La inflamación del colon producida por la isquemia se resuelve con rapidez o puede persistir y provocar cicatrizaciones transmurales y estenosis. Esta enfermedad se debe considerar como una posibilidad diagnóstica en los ancianos después de reparar un aneurisma aórtico abdominal o cuando el paciente presenta un estado de hipercoagulabilidad o un trastorno cardiaco o vascular periférico grave. Los enfermos suelen manifestar dolor de comienzo súbito en el cuadrante inferior izquierdo del abdomen, urgencia para defecar y deposición de sangre roja brillante. El estudio endoscópico demuestra con frecuencia aspecto normal del recto y transición repentina a un área de inflamación en el colon descendente y el ángulo esplénico.

Los efectos de la radioterapia sobre el tubo digestivo pueden ser difíciles de distinguir de una IBD. Los síntomas agudos aparecen entre una y dos semanas después de comenzar la radioterapia. Cuando se irradian el recto y el sigmoide, los pacientes pueden sufrir diarrea mucosa y sanguinolenta y tenesmo, como sucede en la colitis ulcerosa distal. Cuando se afecta el intestino delgado, la diarrea es frecuente. Los síntomas tardíos son malabsorción y pérdida de peso. En ocasiones también ocurren estenosis por obstrucción y proliferación bacteriana. Las fístulas pueden penetrar en la vejiga, la vagina o la pared abdominal. La sigmoidoscopia flexible revela una mucosa granular, friable, con numerosas telangiectasias y en ocasiones úlceras escasas. La biopsia es diagnóstica.

El síndrome de úlcera rectal solitaria es raro y puede confundirse con una IBD. Ocurre en personas de todas las edades y es efecto de un trastorno de la evacuación y una falta de relajación de los músculos puborrectales. Las úlceras solitarias o múltiples pueden deberse a hiperactividad del esfínter anal, elevación de la presión intrarrectal durante la defecación o extracción digital de heces. Los pacientes se quejan de estreñimiento con heces duras acompañadas de sangre y moco. Otros síntomas son dolor abdominal, diarrea, tenesmo y dolor perineal. La úlcera, que mide hasta 5 cm de diámetro, se observa en la cara anterior o anterolateral, 3 a 15 cm del margen anal. La biopsia es diagnóstica.

Diversos tipos de colitis se han vinculado con el empleo de antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), como la colitis *de novo*, la reactivación de una IBD y la proctitis provocada por el empleo de supositorios. La mayoría de los pacientes con colitis relacionada con NSAID tiene diarrea y dolor abdominal, y puede sufrir complicaciones como estenosis, hemorragia, obstrucción, perforación y fístulas. Es esencial suprimir el empleo de estos fármacos y en los casos de IBD reactivada está indicado el tratamiento tradicional.

Se han comunicado complicaciones con los dos fármacos utilizados en el entorno hospitalario que simulan IBD. El primero es ipilimumab, un fármaco que se dirige al antígeno citotóxico de linfocitos T (CTLA-4) y que corrige la inhibición de linfocitos T; se utiliza para el tratamiento del melanoma metastásico; el ipilimumab tiene una incidencia de IBD de 0.0017 casos por 100 personas-años. Por lo general, la colitis inducida por el ipilimumab se trata con glucocorticoides o infliximab. El segundo es el micofenolato de mofetilo (MMF), un fármaco inmunodepresor prescrito para prevenir el rechazo de trasplantes. La colitis relacionada con MMF es común y puede ocurrir en más de 30% de los pacientes que toman el fármaco. El tratamiento consiste en reducción de la dosis o interrupción del fármaco.

COLITIS ATÍPICAS

Las dos colitis atípicas (colitis colagenosa y linfocítica) tienen aspecto endoscópico del todo normal. La colitis colagenosa tiene dos componentes histológicos principales: aumento del depósito de colágena subepitelial y colitis con incremento de los linfocitos intraepiteliales. La proporción entre mujeres y varones es de 9:1 y la mayor parte de los pacientes se presenta en la sexta o séptima décadas de la vida. El principal síntoma es la diarrea crónica acuosa. El tratamiento varía desde la administración de sulfasalazina o mesalamina y difenoxilato con atropina hasta bismuto, budesonida, prednisona o bien azatioprina/6-mercaptopurina para la enfermedad resistente al tratamiento. Los factores de riesgo incluyen tabaquismo, consumo de NSAID, inhibidores de la bomba de protones o bloqueadores β, así como antecedente de enfermedades autoinmunitarias.

La colitis linfocítica tiene características similares a las de la colitis colagenosa, incluidos edad al momento de inicio y manifestaciones clínicas, pero la incidencia es casi igual en varones y mujeres, y no se observan depósitos subepiteliales de colágena en el estudio histopatológico. Sin embargo, los linfocitos intraepiteliales se incrementan. Un factor de riesgo adicional es el uso de sertralina (pero no de bloqueadores β). La frecuencia de enfermedad celiaca aumenta en la colitis linfocítica y fluctúa entre 9 y 27%. Es necesario descartar la enfermedad celiaca en todos los pacientes con colitis linfocítica, en particular cuando la diarrea no responde al tratamiento estándar. El tratamiento es similar al de la colitis colagenosa, con la excepción de la dieta sin gluten para los enfermos que tienen enfermedad celiaca.

La colitis derivativa es un proceso inflamatorio que se origina en segmentos de intestino grueso que son excluidos de la circulación fecal. Por lo regular aparece en individuos con ileostomía o colostomía cuando se ha creado una fístula mucosa o una bolsa de Hartmann. En términos clínicos, los pacientes presentan secreción de moco o sangre por el recto. En la endoscopia se pueden observar eritema, granulación, friabilidad y, en los casos más graves, ulceraciones. La histología muestra zonas de inflamación activa con focos de criptitis y abscesos de las criptas. La estructura de las criptas es normal y esto la diferencia de la UC. Puede ser imposible distinguirla de la CD. Algunas veces resultan útiles las enemas de ácidos grasos de cadena corta, aunque el tratamiento definitivo es la reanastomosis quirúrgica.

MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES

Hasta un tercio de los pacientes con IBD tiene por lo menos una manifestación extraintestinal.

DERMATOLÓGICAS

El eritema nudoso (EN) ocurre hasta en 15% de los sujetos con CD y en 10% de los individuos con UC. Las crisis suelen corresponder con la actividad intestinal; las lesiones cutáneas se desarrollan una vez que aparecen los síntomas intestinales, y con frecuencia el paciente presenta, además, artritis periférica. Las lesiones del EN son nódulos rojos, calientes y tensos, que miden de 1 a 5 cm de diámetro y aparecen en la cara anterior de las extremidades inferiores, los tobillos, las pantorrillas, los muslos y los brazos. El tratamiento es el de la enfermedad subyacente.

La piodermia gangrenosa (PG) se observa en 1 a 12% de los pacientes con UC y es menos frecuente en la enfermedad de Crohn. Aunque ocurre después de establecer el diagnóstico de la IBD, puede aparecer años antes de que se presenten los síntomas intestinales, tiene un curso independiente de la enfermedad intestinal, responde mal a la colectomía e incluso puede desarrollarse años después de la proctocolectomía. Por lo regular se vincula con enfermedad grave. Las lesiones aparecen en la cara dorsal de los pies y las piernas, aunque también pueden surgir en brazos, tórax, estoma o incluso cara. La PG empieza como una pústula que se extiende de manera concéntrica para socavar con rapidez la piel sana. A continuación se ulceran las lesiones, con bordes violáceos rodeados de un anillo de eritema. En el centro contienen tejido necrótico con sangre y exudado. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples y crecer hasta alcanzar los 30 cm. En ocasiones es muy difícil tratar tales lesiones y obligan a utilizar antibióticos y glucocorticoides por vía IV, dapsona, azatioprina, talidomida, ciclosporina IV o infliximab.

Otras manifestaciones dermatológicas son la piodermia vegetante que aparece en áreas intertriginosas, la pioestomatitis vegetante que afecta las membranas mucosas, el síndrome de Sweet, la dermatosis neutrófila y la CD metastásica, un trastorno raro que se caracteriza por la formación de granulomas cutáneos. La psoriasis afecta a 5 a 10% de los pacientes de IBD y no guarda relación con la actividad intestinal congruente con las posibles bases inmunogenéticas que comparten estas enfermedades. Los acrocordones cutáneos perianales se encuentran en 75 a 80% de los pacientes con CD, en especial cuando hay afectación del colon. Las lesiones de la mucosa bucal son comunes en los individuos con CD y raras en los que padecen UC, y consisten en estomatitis aftosa y lesiones en "empedrado" de la mucosa bucal.

REUMATOLÓGICAS

Las artritis periféricas se presentan en 15 a 20% de los pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria, más a menudo con la enfermedad de Crohn, y empeoran con las exacerbaciones de la actividad intestinal. Son asimétricas, poliarticulares y migratorias, y afectan con mayor frecuencia las articulaciones grandes y las extremidades superiores e inferiores. El tratamiento se dirige a reducir la inflamación intestinal. En la UC grave, la colectomía con frecuencia cura la artritis.

La espondilitis anquilosante (AS, *ankylosing spondylitis*) ocurre en 10% de los individuos con IBD y es más frecuente en la CD que en la UC. Alrededor de dos tercios de los pacientes con IBD tienen una prueba de AS positiva para el antígeno HLA-B27. La actividad de la AS no guarda relación con la del intestino y no remite con los glucocorticoides o la colectomía. Por lo general afecta la columna y la pelvis, y produce síntomas de dolor lumbar difuso, dolor en las nalgas y rigidez matutina. Su evolución es continua y progresiva, lo que causa lesiones permanentes y deformidades del esqueleto. El tratamiento contra TNF reduce la inflamación raquídea y mejora el estado funcional y la calidad de vida.

La sacroileítis es simétrica, aparece con igual frecuencia en la UC que en la CD, es muchas veces asintomática, no guarda relación con la actividad intestinal y no siempre avanza a AS. Otras manifestaciones reumáticas incluyen osteoartropatía hipertrófica, osteomielitis pélvica-femoral y policondritis recidivante.

OCULARES

La incidencia de complicaciones oculares en la IBD es de 1 a 10%. Las más frecuentes son conjuntivitis, uveítis-iritis anterior y episcleritis. La uveítis se vincula con la colitis de la UC y la de la CD, puede aparecer durante periodos de remisión y en ocasiones se produce después de la resección del intestino. Los síntomas consisten en dolor ocular, fotofobia, visión borrosa y cefalea. La intervención rápida, algunas veces con glucocorticoides generalizados, es esencial para prevenir la formación de cicatrices y el deterioro de la visión. La episcleritis es un trastorno benigno que se presenta con síntomas de quemazón ocular leve. Aparece en 3 a 4% de los pacientes con IBD, sobre todo en la colitis de Crohn, y se trata con glucocorticoides por vía tópica.

HEPATOBILIARES

La esteatosis hepática es detectable en alrededor de la mitad de las biopsias hepáticas anormales de pacientes con CD y UC; los enfermos suelen tener hepatomegalia. El hígado graso es a menudo consecuencia de la combinación de una enfermedad crónica debilitante, desnutrición y tratamiento con glucocorticoides. La colelitiasis se presenta en 10 a 35% de los pacientes con CD con ileítis o resección ileal. La formación de cálculos biliares se debe a la malabsorción de los ácidos biliares a consecuencia del decremento de la cantidad total de sales biliares y la secreción de bilis litógena.

La colangitis esclerosante primaria (PSC, *primary sclerosing cholangitis*) es una enfermedad caracterizada por inflamación y fibrosis de conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos que culmina con frecuencia en cirrosis de origen biliar e insuficiencia hepática; cerca de 5% de los sujetos con UC tiene PSC, pero 50 a 75% de los individuos con PSC muestra IBD. La PSC es menos frecuente en individuos con CD. A pesar de que se puede identificar después de diagnosticar IBD, la colangitis esclerosante primaria se puede detectar antes o incluso años después de la proctocolectomía. En concordancia con lo anterior, las bases inmunogenéticas de PSC parecen coincidir con UC, pero con algunas diferencias, según estudios de relación con el genoma completo (GWAS, *genome-wide association studies*), a pesar de que en IBD y PSC se advierte positividad a pANCA. Muchos individuos no tienen síntomas en el momento del diagnóstico y cuando los hay consisten en fatiga, ictericia, dolor abdominal, fiebre, anorexia y malestar general. La prueba diagnóstica común de referencia es la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP, *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*), pero también es sensible y específica la colangiopancreatografía con resonancia magnética (MRCP, *magnetic resonance cholangiopancreatography*). Esta última técnica es razonable como método diagnóstico inicial en niños y permite visualizar irregularidades, estenosis multifocales y dilataciones en todos los niveles del árbol biliar. En sujetos con PSC, ERCP y MRCP identifican múltiples estenosis en conductos biliares que alternan con segmentos relativamente normales.

El ácido biliar ursodesoxicólico (ursodiol) puede disminuir las concentraciones de fosfatasa alcalina y aminotransferasa sérica, pero la mejoría histológica ha sido mínima. Con dosis altas (25 a 30 mg/kg/día) es posible reducir el riesgo de displasia colorrectal y cáncer en personas con UC y PSC. La colocación de endoprótesis por endoscopia puede ofrecer alivio y paliación en casos de colestasis secundaria a obstrucción de conductos biliares. Los sujetos con enfermedad sintomática terminan por mostrar cirrosis e insuficiencia hepática en término de cinco a 10 años y al final necesitan trasplante de hígado. Los pacientes con PSC tienen un riesgo permanente de 10 a 15% de presentar colangiocarcinoma y en ellos es imposible el trasplante de hígado. Los individuos con IBD y PSC muestran un mayor riesgo de sufrir cáncer de colon y es importante someterlos a estudios de vigilancia cada año por medio de colonoscopia y biopsia.

Además, la colangiografía arroja resultados normales en un pequeño porcentaje de individuos que tienen una variedad de PSC conocida como *colangitis esclerosante primaria de conductos pequeños*; es probable que tal variedad conocida algunas veces como "pericolangitis" sea una forma de PSC que afecta conductos biliares de calibre pequeño. Sus signos bioquímicos e histológicos son similares a los de la PSC típica. Al parecer tiene un pronóstico mucho mejor que la PSC común, aunque puede evolucionar y convertirse en esta última. La hepatitis granulomatosa y la amiloidosis hepática son manifestaciones extraintestinales de IBD mucho más infrecuentes.

UROLÓGICAS

Las complicaciones genitourinarias más frecuentes son cálculos, obstrucción ureteral y fístulas. La máxima frecuencia de nefrolitiasis (10 a 20%) se registra en pacientes con CD después de la resección del intestino delgado. Los cálculos de oxalato cálcico se forman como consecuencia de la hiperoxaluria, debida al incremento de la absorción de oxalato de la dieta. En condiciones normales, el calcio de la dieta se combina con el oxalato intraluminal para formar sales insolubles de oxalato cálcico, que se eliminan por las heces. Sin embargo, en los individuos con disfunción del íleon, los ácidos grasos no absorbidos se unen al calcio y dejan libre el oxalato. Éste pasa al colon, donde se absorbe con facilidad, en especial cuando hay una inflamación de la mucosa.

OSTEOPATÍAS METABÓLICAS

La disminución de la masa ósea ocurre en 3 a 30% de los pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria. El riesgo aumenta con glucocorticoides, ciclosporina, metotrexato y nutrición parenteral total (TPN, *total parenteral nutrition*). La absorción deficiente y la inflamación mediadas por IL-1, IL-6, TNF y otros mediadores inflamatorios también contribuyen a una baja densidad ósea. Se ha observado un incremento de la incidencia de fracturas de cadera, columna vertebral, muñeca y costillas: 36% en la enfermedad de Crohn y 45% en la colitis ulcerosa. El riesgo absoluto de una fractura osteoporótica es de casi 1% por persona por año. Las tasas de fractura, sobre todo en la columna y la cadera, fueron máximas en los ancianos (>60 años de edad). En un estudio se observó una razón de probabilidades de 1.72 para fracturas vertebrales y de 1.59 para fractura de cadera. La gravedad de la enfermedad predijo el riesgo de una fractura. Sólo 13% de los pacientes con IBD que han sufrido una fractura recibe algún tipo de tratamiento para ella. Hasta 20% de la masa ósea puede perderse por año con el empleo crónico de glucocorticoides. El efecto depende de la dosis. La budesonida también suprime el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y, por tanto, implica el riesgo de causar osteoporosis.

La osteonecrosis se caracteriza por muerte de osteocitos y adipocitos y, con el tiempo, colapso óseo. El dolor se exacerba con el movimiento y el edema de las articulaciones. Afecta las caderas con más frecuencia que las rodillas y hombros, y en una serie 4.3% de los pacientes presentó osteonecrosis al cabo de seis meses de comenzar con glucocorticoides. El diagnóstico se confirma con gammagrafías óseas o MRI y el tratamiento consiste en analgesia, descompresión medular, osteotomía y sustitución articular.

TRASTORNOS TROMBOEMBÓLICOS

Los enfermos de IBD están expuestos a un mayor riesgo de trombosis venosa y arterial incluso si su enfermedad es inactiva. Los factores que explican el estado de hipercoagulabilidad han incluido anomalías de la interacción plaquetaria-endotelial, hiperhomocisteinemia, alteraciones de la cascada de la

coagulación, deterioro de la fibrinólisis, afectación de las microvesículas que transportan el factor hístico, alteración del sistema de coagulación normal por autoanticuerpos, así como una predisposición genética. Se ha observado una gran variedad de vasculitis que afectan vasos de calibres pequeño, mediano y grande.

OTROS TRASTORNOS

Las manifestaciones cardiopulmonares más frecuentes son endocarditis, miocarditis, pleuropericarditis y neumopatía intersticial. La amiloidosis secundaria o reactiva se observa algunas veces en sujetos con IBD prolongada, en particular en individuos con CD. El material amiloide se deposita de forma sistémica y provoca diarrea, estreñimiento e insuficiencia renal. La nefropatía se puede tratar de manera satisfactoria con colquicina. La pancreatitis es una manifestación extraintestinal muy poco frecuente de IBD y es consecuencia de fístulas duodenales; CD ampollar; cálculos vesiculares; PSC; uso de fármacos como 6-mercaptopurina, azatioprina o, en ocasiones excepcionales, fármacos del tipo 5-ASA; pancreatitis autoinmunitaria, y CD primaria del páncreas.

TRATAMIENTO ENFERMEDAD INTESTINAL INFLAMATORIA

FÁRMACOS DE TIPO 5-ASA

El elemento básico del tratamiento para UC leve o moderada es la sulfasalazina y otros productos del tipo de 5-ASA (*5-acetilsalicilic acid*). Dichos fármacos logran inducir y conservar la remisión de la UC. Tienen una función menor en inducir la remisión de la CD, pero imprecisa en la conservación de ésta. Los nuevos preparados de aminosalicilato sin sulfa suministran cantidades mayores del ingrediente farmacológicamente activo, que es la sulfasalazina (5-ASA, mesalamina), al sitio de enteropatía activa, al tiempo que atenúan los efectos tóxicos generales. El receptor γ activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR-γ, *peroxisome proliferator activated receptor γ*) puede mediar la acción terapéutica de 5-ASA al disminuir la localización nuclear de NFκB. Las presentaciones de aminosalicilatos sin sulfa incluyen otros portadores ligados a azo, dímeros de 5-ASA, y tabletas que dependen de pH, y preparados de liberación prolongada y controlada. Cada una de ellas tiene la misma eficacia que la sulfasalazina cuando se utilizan en concentraciones equimolares. En un principio, la *sulfasalazina* se creó para que al desdoblarse tuviera una fracción sulfapiridínica con acción antibacteriana y otra 5-ASA antiinflamatoria que llegara a los tejidos conjuntivos de las articulaciones y la mucosa del colon. Su estructura molecular facilita la distribución al colon porque permite que la molécula intacta pase por el intestino delgado y experimente sólo absorción parcial y que en el colon la degraden las azorreductasas bacterianas que separan el enlace azo que liga las fracciones sulfa y 5-ASA. La sulfasalazina es eficaz contra UC leve o moderada y se administra de modo ocasional en la colitis de Crohn, pero sus numerosos efectos secundarios limitan su empleo. A pesar de ser más eficaz en dosis altas, cuando se administra a razón de 6 u 8 g/día, 30% de los pacientes presenta reacciones alérgicas o efectos secundarios intolerables, como cefalea, anorexia, náusea y vómito atribuibles a la fracción sulfapiridínica. Las reacciones de hipersensibilidad, independientes de las concentraciones de sulfapiridínicos, son erupciones, fiebre, hepatitis, agranulocitosis, neumonitis por hipersensibilidad, pancreatitis, empeoramiento de la colitis y anomalías reversibles de los espermatozoides. La sulfasalazina también puede reducir la absorción de ácido fólico y es importante que los pacientes reciban complementos de dicho ácido.

La *balsalazida* contiene un enlace azo que une la mesalamina a la molécula portadora 4-aminobenzoil-β-alanina y es eficaz en el colon.

La *olsalazina* está compuesta por dos radicales 5-ASA unidos por un enlace azo que se desdobla en el colon por reducción bacteriana y se liberan dos moléculas de 5-ASA. La olsalazina tiene una eficacia similar a la de la sulfasalazina para tratar la UC, pero incluso 17% de los pacientes que la recibe presenta diarrea no sanguinolenta causada por la secreción mayor de líquidos que penetran en el intestino delgado.

La mesalamina con cubierta entérica con 5-ASA se libera en entornos con pH >7. La desintegración y la degradación completa del comprimido se produce en diferentes zonas del intestino que van desde el intestino delgado hasta el ángulo esplénico; tiene un tiempo mayor de permanencia en el estómago cuando se ingiere con la comida. Una forma de la mesalamina se ha retirado en fechas recientes del comercio y se ha sustituido con otra que carece de dibutil ftalato (DBP), un ingrediente inactivo de la cubierta entérica del fármaco retirado. El DBP se ha relacionado con efectos secundarios en el aparato reproductor masculino de animales en dosis muy elevadas. Está disponible en el comercio un fármaco con el mismo compuesto químico en su cubierta, pero las dosis de DBP se encuentran en límites aceptables de toxicidad para el ser humano.

Otra formulación de mesalamina (Multi-Matrix System [MMX]) está diseñada para liberar mesalamina en el colon. La tecnología MMX incorpora mesalamina en una matriz lipófila dentro de una matriz hidrofílica encapsulada en un polímero resistente a la degradación con un pH bajo (<7) para retrasar la liberación a lo largo del colon. El perfil de seguridad parece comparable con otras formulaciones de 5-ASA.

Una formulación más contiene gránulos encapsulados de mesalamina que suministran el fármaco en el íleon terminal y colon a través de un mecanismo de liberación extendida patentado. La cubierta externa se disuelve a un pH >6. Además, hay un centro de matriz polimérica que colabora en la liberación sostenida a lo largo del colon. Como los otros fármacos, se administran una vez al día y se esperan beneficios en cuanto a mejor apego terapéutico en comparación con las dos a cuatro dosis necesarias para otras preparaciones de mesalamina.

Otra preparación más de mesalamina utiliza una cubierta de etilcelulosa para permitir la absorción de agua hacia pequeños lechos que contienen mesalamina. El agua disuelve la 5-ASA, que después se difunde fuera del lecho hacia la luz intestinal. La desintegración de la cápsula ocurre en el estómago. Las microesferas se dispersan a lo largo de todo el tubo digestivo desde el intestino delgado hasta la porción distal del colon en ayuno y después del consumo de alimentos.

Existe una versión encapsulada de la mesalamina utilizada en Europa para la inducción y mantenimiento de la remisión por varios años.

En el **cuadro 351-7** se muestran las dosis apropiadas de compuestos de 5-ASA. Casi 50 a 75% de los pacientes con UC leve a moderada mejoran con dosis de 5-ASA equivalentes a 2 g/día de mesalamina; la respuesta a la dosis continúa hasta al menos 4.8 g/día. Como regla

CUADRO 351-7 Preparados de 5-ASA orales

Fármaco y presentación	Fórmula	Órgano en que actúa	Dosis diarias
Enlace azo			
Sulfasalazina (500 mg)	Sulfapiridina-5-ASA	Colon	3 a 6 g (cuadro agudo) 2 a 4 g (mantenimiento)
Olsalazina (250 mg)	5-ASA-5-ASA	Colon	1 a 3 g
Balsalazida (750 mg)	Aminobenzoil-alanina-5-ASA	Colon	6.75 a 9 g
De liberación prolongada			
Mesalamina (400, 800 mg)	Cubierta externa (pH 7)	Zona distal del íleon-colon	2.4 a 4.8 g (fase aguda) 1.6 a 4.8 g (mantenimiento)
Mesalamina (1.2 g)	Mesalamina MMX (SPD476)	Íleon-colon	2.4 a 4.8 g
Liberación controlada			
Mesalamina (250, 500, 1 000 mg)	Microgránulos con etilcelulosa	Estómago-colon	2 a 4 g (fase aguda) 1.5 a 4 g (mantenimiento)
Liberación prolongada y extendida			
Mesalamina (0.375 g)	Mecanismo de liberación extendida	Íleon-colon	1.5 g (mantenimiento)

general, los fármacos 5-ASA actúan en dos a cuatro semanas. En 50 a 75% de los pacientes con UC, dosis equivalentes de 5-ASA a 1.5 a 4 g/día de mesalamina mantienen la remisión.

Los efectos secundarios más comunes de los fármacos 5-ASA incluyen cefalea, náusea, alopecia y dolor abdominal. Efectos secundarios poco comunes de 5-ASA incluyen daño renal, hematuria, pancreatitis y empeoramiento paradójico de la colitis. Cada año deben verificarse las pruebas de función renal y realizarse examen general de orina.

Las enemas tópicas están compuestas por mesalamina y son eficaces en la UC distal leve a moderada. Se observa respuesta clínica en 80% de los pacientes con UC y colitis distal hasta el ángulo esplénico. El tratamiento combinado con mesalamina por vía bucal y enema es más eficaz que cualquier tratamiento solo para la UC distal y extensa.

Los supositorios están compuestos por mesalamina y son eficaces para el tratamiento de la proctitis.

GLUCOCORTICOIDES

La mayor parte de los pacientes con UC moderada a grave se beneficia de la administración oral o parenteral de glucocorticoides. La prednisona se inicia casi siempre en dosis de 40 a 60 mg/día para la UC activa que no responde al tratamiento con 5-ASA. Los glucocorticoides parenterales pueden administrarse en forma de hidrocortisona, 300 mg/día o metilprednisolona, 40 mg/día. La budesonida es un nuevo glucocorticoide para el tratamiento de UC que se libera por completo en el colon y tiene mínimo o nulo efecto secundario de los glucocorticoides. La dosis es de 9 mg/día durante ocho semanas y no es necesaria la reducción gradual de la dosis. Los glucocorticoides de aplicación tópica también son útiles para la colitis distal y pueden servir como tratamiento coadyuvante en los pacientes con afectación rectal además de enfermedad más proximal. Las enemas o espumas de hidrocortisona controlan la enfermedad activa, aunque todavía no se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de mantenimiento. Estos glucocorticoides se absorben en grado significativo por el recto y pueden provocar supresión suprarrenal si se administran por tiempo prolongado. El tratamiento tópico con 5-ASA es más eficaz que el tratamiento tópico con esteroides en la colitis ulcerosa distal.

Los glucocorticoides son también eficaces para el tratamiento de la CD moderada a grave e inducen una tasa de remisión de 60 a 70%, en comparación con 30% del placebo. Los efectos sistémicos de las presentaciones habituales de glucocorticoides obligaron a elaborar preparados más potentes que se absorben en menor grado y que tienen un metabolismo más intenso de primer paso. Los estudios con budesonida de liberación ileal controlada han tenido resultados casi iguales a los que se logran con la prednisona en casos de CD ileocolónica, con menores efectos corticoideos adversos. La budesonida se utiliza durante dos a tres meses en dosis de 9 mg/día que se disminuyen en forma lenta. La budesonida en dosis de 6 mg/día es eficaz para reducir las tasas de recidiva a los tres a seis meses, pero no a los 12 meses, en pacientes con enfermedad de Crohn con una remisión lograda con fármacos.

Los glucocorticoides no son eficaces en el tratamiento de mantenimiento de la UC ni de CD. Una vez que se ha inducido la remisión clínica se deben retirar de manera gradual según sea la actividad clínica, casi siempre a un ritmo no superior a 5 mg/semana. Por lo regular se pueden reducir hasta los 20 mg/día en cuatro a cinco semanas, aunque algunas veces se necesitan varios meses para interrumpirlos por completo. Los efectos secundarios son numerosos, como retención de líquidos, estrías abdominales, redistribución de grasa, hiperglucemia, cataratas subcapsulares, osteonecrosis, osteoporosis, miopatías, trastornos emocionales y síntomas de supresión. La mayor parte de estos efectos secundarios, además de la osteonecrosis, están relacionados con la dosis y la duración del tratamiento.

ANTIBIÓTICOS

Éstos no son útiles en el tratamiento de la UC activa o quiescente. Sin embargo, la inflamación de la bolsa ileal, que aparece en un tercio de los pacientes con UC después de la colectomía y la anastomosis anoileal, suele responder al tratamiento con metronidazol o ciprofloxacina.

El *metronidazol* es eficaz en la CD activa inflamatoria, fistulosa y perianal, y puede evitar las recaídas después de la resección ileal. La dosis más eficaz es de 15 a 20 mg/kg por día divididos en tres dosis; en general se puede mantener por varios meses. Los efectos secundarios más frecuentes son náusea, sabor metálico y reacciones de tipo disulfiram. Es posible que ocurra neuropatía periférica con la administración prolongada (varios meses), y en raras ocasiones se vuelve permanente a pesar de interrumpir el tratamiento. La *ciprofloxacina* (500 mg dos veces al día) también es beneficiosa para tratar CD inflamatoria, perianal y fistulosa, pero en fecha reciente se la ha vinculado con tendinitis y rotura del tendón de Aquiles. Es posible utilizar ciprofloxacina y metronidazol como antibióticos de primera línea por lapsos breves en caso de CD inflamatoria activa, con fístulas y localización perianal.

AZATIOPRINA Y 6-MERCAPTOPURINA

La azatioprina y la 6-mercaptopurina (6-MP) son análogos de purina utilizados a menudo para tratar la IBD que depende del uso de glucocorticoides. La primera se absorbe en forma rápida y se transforma en 6-MP, que se metaboliza todavía más hasta generar un producto final activo, el ácido tioinosínico, inhibidor de la síntesis de ribonucleótido purínico y la proliferación celular. Los dos fármacos inhiben la reacción inmunitaria. La eficacia se observa desde las tres a cuatro semanas, pero en ocasiones se necesitan cuatro a seis meses. Su cumplimiento puede vigilarse con determinación de los valores de 6-tioguanina y 6-metil-mercaptopurina, un producto final del metabolismo de la 6-MP. La azatioprina (2 a 3 mg/kg/día) y la 6-MP (1 a 1.5 mg/kg/día) se han utilizado con éxito en lugar de los glucocorticoides hasta en dos tercios de los pacientes con UC y CD en los que no había sido posible suprimir los esteroides. Se han empleado como tratamiento de mantenimiento en UC y CD, para el tratamiento de la enfermedad perianal activa y fístulas en casos de CD. Además, azatioprina o 6-MP son eficaces para la profilaxia posoperatoria de CD.

Aunque la azatioprina y la 6-MP se toleran bien, ocurre pancreatitis en 3 a 4% de los pacientes, lo cual se observa por lo general en las primeras semanas de tratamiento y es del todo reversible cuando se interrumpe la administración del fármaco. Otros efectos secundarios incluyen náusea, fiebre, lesiones cutáneas y hepatitis. La supresión de la médula ósea (en particular leucopenia) se vincula con la dosis y a menudo aparece en forma tardía, por lo que se requiere vigilancia regular con biometría hemática completa (CBC). Además, uno de cada 300 individuos carece de tiopurina metiltransferasa, la enzima que participa en el metabolismo del fármaco a los productos terminales inactivos (6-metil mercaptopurina); 11% adicional de la población es heterocigoto con actividad enzimática intermedia. Ambos se acompañan de incremento del riesgo de toxicidad por acumulación de metabolitos activos de 6-tioguanina. Aunque puede realizarse seguimiento de las concentraciones de 6-tioguanina y 6-metil-mercaptopurina para determinar la dosis correcta del fármaco y disminuir la toxicidad, la dosis basada en el peso es una alternativa aceptable. Las biometrías hemáticas completas y las pruebas de función hepática deben vigilarse con frecuencia cualquiera que sea la dosis. Los pacientes con IBD tratados con azatioprina/6-MP tienen un riesgo cuatro veces mayor de presentar linfoma. Este aumento del riesgo puede deberse a los fármacos, la enfermedad subyacente, o ambas cosas a la vez.

METOTREXATO

El metotrexato (MTX) inhibe a la dihidrofolato reductasa, lo que provoca una alteración de la síntesis del DNA. Otras propiedades antiinflamatorias pueden estar relacionadas con el decremento de la producción de IL-1. El MTX intramuscular o subcutáneo (25 mg/semana) es eficaz para inducir la remisión y reducir la dosis de glucocorticoides; una dosis de 15 mg/semana es eficaz como tratamiento de mantenimiento en la CD activa. Los posibles efectos tóxicos de este fármaco son leucopenia y fibrosis hepática, por lo que deben efectuarse biometrías hemáticas completas periódicas y vigilar las enzimas hepáticas. La importancia de la biopsia hepática en los pacientes tratados a largo plazo con MTX no está clara pero es probable que se limite a los enfermos con enzimas hepáticas elevadas. La neumonitis por hipersensibilidad es una complicación rara, aunque grave del tratamiento.

CICLOSPORINA

La ciclosporina (CSA) es un péptido lipofílico con un efecto inhibidor sobre los sistemas inmunitarios celular y humoral. La ciclosporina bloquea la producción de IL-2 por los linfocitos T cooperadores. La ciclosporina se une a la ciclofilina y este complejo inhibe a la calcineurina, una enzima fosfatasa citoplásmica que interviene en la activación de los linfocitos T. La ciclosporina también inhibe en forma indirecta el funcionamiento de linfocitos B al bloquear los linfocitos T cooperadores. Comienza a surtir efecto con más rapidez que la 6-MP y la azatioprina.

La CSA es más eficaz administrada en dosis de 2 a 4 mg/kg/día IV en la UC grave resistente a los glucocorticoides IV, con una tasa de respuesta de 82%. Puede constituir una alternativa a la colectomía. Los resultados a largo plazo con CSA VO no son tan sorprendentes, aunque si el enfermo empezó el tratamiento con 6-MP o azatioprina en egreso

del hospital es posible mantener la remisión. Para la dosis de 2 mg/kg, las concentraciones, determinadas mediante radioinmunoanálisis monoclonal o análisis de cromatografía líquida de gran rendimiento, deben mantenerse entre 150 y 350 ng/mL.

La CSA puede producir efectos tóxicos importantes y es necesario vigilar con frecuencia la función renal. Los efectos secundarios más comunes son hipertensión, hiperplasia gingival, hipertricosis, parestesias, temblores, cefalea y alteraciones de los electrolitos. El incremento de la creatinina obliga a reducir la dosis o suspender el fármaco. Otra posible complicación del tratamiento son las convulsiones, en especial si el sujeto tiene hipomagnesemia o si los valores séricos de colesterol son <3.1 mmol/L (<120 mg/100 mL). Se han descrito infecciones oportunistas, en particular la neumonía por *Pneumocystis carinii*, con el tratamiento inmunodepresor combinado; por este motivo es necesario administrar profilaxia. Se han informado reacciones adversas graves en 15% de enfermos en un estudio grande y consistieron en nefrotoxicidad que no mejoraba con los ajustes posológicos, infecciones graves, convulsiones, anafilaxia y muerte de dos pacientes. Esta elevada incidencia sugiere que se necesita vigilancia muy rigurosa por parte de médicos expertos en centros de atención especializada. Para comparar el tratamiento intravenoso con ciclosporina contra el infliximab se condujo un estudio clínico grande en Europa por parte del grupo GETAID. Los resultados indicaron una respuesta idéntica a siete días entre la ciclosporina en dosis de 2 mg/kg (con dosis ajustadas para lograr concentraciones de 150 a 250 ng/mL) e infliximab (5 mg/kg); en ambos grupos se consiguieron tasas de respuesta de 85%. Se presentaron infecciones graves en cinco de 55 pacientes con ciclosporina y en cuatro de 56 que recibieron infliximab. Las tasas de respuesta fueron similares en ambos grupos al día 98 en individuos tratados con ciclosporina oral en comparación con infliximab con la dosis habitual de inducción y régimen de mantenimiento (40 y 46%, respectivamente). Dado que se demostró eficacia similar de CSA e infliximab en la UC grave, la mayor parte de los médicos confía en el infliximab más que en CSA en estos enfermos.

TACROLIMÚS

El tacrolimús es un antibiótico macrólido con propiedades inmunomoduladoras similares a la CSA. Es 100 veces más potente que la CSA y no depende de la integridad de la mucosa con la presencia de bilis para su absorción. Estas propiedades farmacológicas permiten que el tacrolimús tenga una buena absorción por vía oral, pese a la afectación de la porción proximal del intestino delgado con la enfermedad de Crohn. Se ha demostrado su eficacia en niños con IBD resistente al tratamiento y adultos con compromiso extenso del intestino delgado. También es eficaz en adultos con UC y CD resistentes al tratamiento o dependientes de glucocorticoides, así como en la CD fistulizante y resistente al tratamiento.

TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

Los tratamientos biológicos se reservan por lo regular para individuos con enfermedad moderada a grave con CD que no responden a otros tratamientos. Sin embargo, hoy en día se administra como tratamiento inicial para personas con CD moderada a grave a fin de prevenir complicaciones futuras de la enfermedad. Las personas que reaccionan a los tratamientos biológicos experimentan una mejoría de los síntomas clínicos, tienen una mejor calidad de vida, menos discapacidad, fatiga y depresión, y un número menor de cirugías y hospitalizaciones.

Tratamiento contra el factor de necrosis tumoral El primer producto farmacéutico de tipo biológico aprobado en Estados Unidos para la enfermedad de Crohn fue el *infliximab*, un anticuerpo de tipo IgG1 quimérico contra TNF-α, que en la actualidad también está autorizado para tratar la colitis ulcerosa moderada a muy activa. De los sujetos con CD activa que no mejoran con glucocorticoides, 6-MP o 5-ASA, 65% reacciona al infliximab IV (5 mg/kg) y 33% logra la remisión completa. En el estudio ACCENT I (*A Crohn's Disease Clinical Trial Evaluating Infliximab in a New Long-Term Treatment Regimen*) se valoró el infliximab en un nuevo tratamiento de largo plazo y se observó que de los pacientes que presentaron una respuesta inicial, 40% conservó la remisión durante un año, como mínimo, con la repetición de aplicaciones intravenosas lentas de infliximab cada ocho semanas.

El *infliximab* también es eficaz en la enfermedad de Crohn con fístulas perianales y enterocutáneas resistentes al tratamiento, y en el estudio ACCENT II se obtuvo una tasa de respuesta de 68% (disminución de 50% del material de drenaje de la fístula) y una tasa de remisión completa de 50%. Se necesita repetir la venoclisis, por lo regular cada ocho semanas, para continuar con los beneficios terapéuticos en muchos pacientes.

En el estudio SONIC (*Study of Biologic and Immunomodulator-Naive Patients with Crohn's Disease*) se compararon la combinación de infliximab y azatioprina, el infliximab solo y la azatioprina sola en personas que no habían recibido inmunomoduladores ni fármacos biológicos y que tenían enfermedad de Crohn moderada a grave. A un año, el grupo del infliximab más azatioprina registró una tasa de remisión sin glucocorticoides de 46% en comparación con 35% para el infliximab solo y de 24% para la azatioprina sola. También se observó cicatrización completa de la mucosa en la semana 26 con el tratamiento combinado, ya sea con infliximab o con azatioprina solos (44 contra 30 y 17%). Los efectos secundarios fueron similares entre ambos grupos.

Dos estudios clínicos grandes de infliximab en la UC moderada a grave también mostraron eficacia con una tasa de respuesta de 37 a 49%; casi 20% de los pacientes mantuvo la remisión después de 54 semanas. Las dosificaciones para UC y CD son idénticas, con dosis de inducción a las semanas cero, dos y seis y cada ocho semanas en lo sucesivo. Un estudio similar al SONIC en pacientes con UC moderada a grave. Después de 16 semanas de tratamiento, los enfermos con UC que recibieron azatioprina más infliximab tuvieron una tasa de remisión sin glucocorticoides de 40%, en comparación con 24% (artículo no publicado) y de 22% en aquellos que recibieron azatioprina e infliximab solos, respectivamente. Ésta es evidencia adicional para un tratamiento más intensivo para CD y UC moderadas a graves.

El *adalimumab* es un anticuerpo IgG1 monoclonal humano recombinante que contiene sólo secuencias de péptidos y se inyecta en un plano subcutáneo. El adalimumab se une al TNF y neutraliza su función al bloquear la interacción entre dicho factor y su receptor en la superficie celular. Por tanto, ejerce al parecer un mecanismo de acción similar al del infliximab, pero con menor capacidad inmunógena. En Estados Unidos se ha aprobado el uso del adalimumab para tratar CD moderada a grave. El estudio CHARM (*Crohn's Trial of the Fully Human Adalimumab for Remission Maintenance*) es un estudio del adalimumab administrado para mantenimiento en personas que mejoraron con el tratamiento de inducción de dicho fármaco. En este estudio, cerca de 50% de los pacientes había recibido infliximab con anterioridad. Las tasas de remisión variaron de 42 a 48% en personas que no habían recibido infliximab al año, en comparación con tasas de remisión de 31 a 34% en individuos que habían recibido el infliximab. Otro estudio clínico mostró una tasa de remisión de 21% a cuatro semanas en pacientes que respondieron de modo inicial y después presentaron falla terapéutica al infliximab. En la práctica clínica, la tasa de remisión en personas que reciben adalimumab se eleva con el incremento de la dosis a 40 mg por semana en lugar de cada dos semanas. El adalimumab se ha aprobado para el tratamiento de la UC activa moderada a grave.

Certolizumab pegol es una forma pegilada de la porción Fab de un anticuerpo contra TNF suministrada por vía subcutánea una vez al mes. Su administración subcutánea fue eficaz para la inducción de respuesta clínica en pacientes con CD inflamatoria activa. En el estudio clínico PRECISE II (*Pegylated Antibody Fragment Evaluation in Crohn's Disease*) de tratamiento de mantenimiento con certolizumab en individuos que respondieron a la inducción con dicho fármaco, los resultados fueron similares a los obtenidos en el estudio CHARM. A la semana 26, el subgrupo de pacientes que no habían recibido infliximab tuvo una respuesta de 69% en comparación con 44% en sujetos que ya habían recibido el infliximab.

Golimumab es otro anticuerpo IgG1 por completo humano dirigido contra TNF-α que se ha aprobado en la actualidad para el tratamiento de la UC activa moderada a grave. Todos los pacientes del estudio clínico de golimumab jamás habían estado expuestos al infliximab. Al igual que el adalimumab y el certolizumab, el golimumab se administra por vía subcutánea.

Efectos secundarios de los tratamientos anti-TNF · ***DESARROLLO DE ANTICUERPOS*** El desarrollo de anticuerpos contra infliximab (ATI) se vincula con mayor riesgo de reacciones durante la administración intravenosa y disminución de la respuesta al tratamiento. La práctica actual no incluye administrar el fármaco de acuerdo con las necesidades o en forma episódica en lugar de la administración periódica (cada ocho semanas) porque es más probable que los pacientes desarrollen ATI. En términos generales, los ATI están presentes cuando disminuye la calidad de la respuesta o su duración después de la administración del fármaco. La disminución de los intervalos de dosificación o el incremento de la dosis de 10 mg/kg pueden establecer la eficacia. Existen análisis comerciales para la detección de anticuerpos contra infliximab y adalimumab y las concentraciones de dichos fármacos para establecer el grado óptimo de dosificación. Si un paciente tiene cifras elevadas de ATI y bajas de infliximab,

es mejor cambiar a otro tratamiento contra TNF. La mayor parte de las reacciones agudas a la administración intravenosa pueden tratarse con glucocorticoides y antihistamínicos. Algunas reacciones pueden ser graves y quizá se necesite un cambio en el tratamiento, en especial si los pacientes tienen ATI.

LINFOMA NO HODGKIN El riesgo inicial del linfoma no Hodgkin (NHL, *non-Hodgkin lymphoma*) en pacientes con CD es de 2:10 000, que es ligeramente más elevado respecto de la población general. La azatioprina y la 6-MP o ambas incrementan el riesgo a casi 4:10 000. El riesgo más elevado de NHL relacionado con tiopurinas ocurre en personas >65 años de edad, con riesgo moderado en aquellas de 50 a 65 años de edad. El tratamiento con antagonistas de TNF aumenta el riesgo en casi 6:10 000.

LINFOMA HEPATOESPLÉNICO DE LINFOCITOS T (HSTCL) El HSTCL es casi siempre letal en pacientes con o sin CD. En individuos con CD, los episodios notificados al *Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System* (FDA AERS) y la investigación de informes de casos en PubMed y Embase demostraron un total de 37 casos. Casi 86% de los pacientes correspondía a varones, con una mediana de edad de 26 años. Los enfermos habían padecido CD por una media de 10 años antes del diagnóstico de HSTCL. Se habían empleado 6-MP o azatioprina en 36 casos y otros 28 habían recibido infliximab. De los 28 casos, 27 habían consumido 6-MP o azatioprina. En otro caso había antecedentes de exposición al infliximab y adalimumab.

LESIONES CUTÁNEAS Las lesiones cutáneas psoriasiformes de inicio reciente se desarrollaron en casi 5% de los pacientes con IBD tratados con antagonistas del TNF. Más a menudo, éstas pueden tratarse de manera tópica y rara vez puede interrumpirse, disminuirse o cambiarse el tratamiento con antagonistas de TNF. El riesgo de melanoma se incrementa casi al doble con antagonistas de TNF, pero no con tiopurinas. El riesgo de cáncer cutáneo diferente al melanoma aumenta con la administración de tiopurinas y fármacos biológicos, en especial en periodos de vigilancia de un año o más. Los pacientes con estos fármacos deben someterse a exploración de la piel al menos una vez por año.

INFECCIONES Todos los fármacos antagonistas de TNF se vinculan con riesgo elevado de infecciones, en particular reactivación de tuberculosis latente e infecciones micóticas oportunistas, entre ellas histoplasmosis y coccidioidomicosis diseminadas. Se recomienda que los sujetos reciban una vacuna con derivado proteínico purificado (PPD) o una prueba de QuantiFERON-TB, así como radiografía de tórax antes de iniciar el tratamiento con antagonistas de TNF. Los pacientes >65 años de edad tienen una elevada tasa de infecciones y muerte con infliximab o adalimumab en comparación con aquéllos <65 años.

OTROS Se ha informado la lesión hepática aguda por reactivación del virus de la hepatitis B y por los efectos autoinmunitarios y de la colestasis. Rara vez, el infliximab y otros antagonistas de TNF se han relacionado con neuritis óptica, convulsiones, exacerbación de nuevo inicio de síntomas clínicos y evidencia radiográfica de trastornos desmielinizantes del sistema nervioso central, incluida la esclerosis múltiple. Pueden exacerbarse los síntomas en pacientes con insuficiencia cardiaca con clase funcional III/IV de la *New York Heart Association*.

ANTAGONISTAS DE LAS INTEGRINAS Las integrinas se expresan en la superficie celular de los leucocitos y actúan como mediadores de la adhesión leucocítica al endotelio vascular. La integrina $\alpha 4$ junto con sus subunidades $\beta 1$ o $\beta 7$ interactúan con los ligandos endoteliales conocidos como moléculas de adhesión. La interacción entre $\alpha 4\beta 7$ y la molécula de adhesión celular adresina mucosa (MAdCAM-1) es importante en el tránsito de linfocitos a la mucosa intestinal.

El *natalizumab* es un anticuerpo IgG4 humanizado recombinante dirigido contra la integrina $\alpha 4$ que ha demostrado ser eficaz en la inducción y mantenimiento de pacientes con CD. Se aprobó en febrero de 2008 para el tratamiento de enfermos con CD resistente al tratamiento o que no toleran los antagonistas de TNF. Las tasas de respuesta y remisión a tres meses son de casi 60 y 40%, respectivamente, con tasas de remisión sostenida de casi 40% a 36 semanas.

Se observó un caso de leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*) después de ocho administraciones de natalizumab en 1 043 pacientes en el estudio clínico para CD y dos pacientes desarrollaron PML en protocolos clínicos de esclerosis múltiple después de una mediana de 120 semanas. Hubo 410 casos de PML luego de la comercialización, 408 en individuos con esclerosis múltiple y dos en sujetos con CD. El factor de riesgo más importante para el desarrollo de PML es la exposición al poliomavirus John Cunningham (JC), que se observa en 50 a 55% de la población adulta. Los otros dos factores de riesgo para el desarrollo de PML son una duración prolongada del tratamiento, en especial de más de dos años y tratamiento previo con inmunodepresores. Los individuos con estos tres factores de riesgo tienen un riesgo calculado de 11:1 000.

A principios del año 2012, la FDA aprobó un enzimoinmunoanálisis comercial (ELISA) para búsqueda de anticuerpos contra el virus JC (*Stratify JCV Antibody ELISA*; *Focus Diagnostics, Cypress, CA*). La prueba tiene una precisión de 99% para estratificar el riesgo de PML. Se recomienda que todos los pacientes se analicen antes de iniciar el tratamiento con natalizumab. Los estudios serológicos para el virus JC se miden cada seis meses porque 1 a 2% de los enfermos experimenta seroconversión cada año. Todos los pacientes que reciben natalizumab y sus médicos deben incluirse en el programa de farmacovigilancia TOUCH (*Tysabri Outreach Unified Commitment for Health*). El natalizumab se administra por vía IV en dosis de 300 mg cada cuatro semanas. Se recomienda no utilizarlo en combinación con fármacos inmunodepresores.

El *vedolizumab* es otro inhibidor del tránsito de leucocitos que está indicado para pacientes que tienen respuesta inadecuada o pérdida de ésta, o bien que presentan intolerancia a los antagonistas de TNF o los inmunomoduladores, o en aquellos con respuesta inadecuada o con intolerancia o dependencia demostrada a los glucocorticoides. Es una opción para pacientes con estudios serológicos positivos para JC y no atraviesa la barrera hematoencefálica. El vedolizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido de manera específica contra la integrina $\alpha 4\beta 7$, que tiene la capacidad de producir inmunodepresión selectiva del intestino.

TRATAMIENTOS EN DESARROLLO

El *ustekinumab* es un anticuerpo IgG1 monoclonal por completo humano que antagoniza la actividad biológica de IL-12 e IL-23 a través de su subunidad común p40 al inhibir la interacción de estas citocinas con sus receptores en los linfocitos T, linfocitos citolíticos naturales y células presentadoras de antígeno. En protocolos clínicos demostró eficacia en CD moderada a grave.

El *tofacitinib* es un inhibidor oral de las cinasas Janus 1, 3 y, en menor extensión, la 2. Se espera que antagonicen señales en las que intervienen las citocinas que contienen una cadena γ común, incluidas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21. Estas citocinas son parte integral de la activación, función y proliferación de los linfocitos. Es eficaz en estudios clínicos de UC moderada a grave.

TRATAMIENTOS NUTRICIONALES

Los antígenos de los alimentos pueden estimular la respuesta inmunitaria de la mucosa. Los individuos con enfermedad de Crohn activa mejoran con el reposo intestinal, junto con TPN. El reposo intestinal y la TPN tienen la misma eficacia que los glucocorticoides para inducir la remisión de CD activa, pero no sirven como tratamiento de mantenimiento. La nutrición entérica en la forma de preparados elementales o a base de péptidos es tan eficaz como los glucocorticoides o TPN, pero estas dietas no tienen un sabor agradable. Las dietas entéricas pueden aportar nutrientes al intestino delgado que son vitales para la proliferación celular y no generan las complicaciones de la TPN. A diferencia de la CD, los tratamientos nutricionales no reducen la inflamación en UC. En la **figura 351-12** se muestra el tratamiento médico habitual de UC y CD.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Colitis ulcerosa Cerca de la mitad de sujetos con UC crónica extensa se somete a intervención quirúrgica en los primeros 10 años de su enfermedad. Las indicaciones para realizar cirugía se incluyen en el **cuadro 351-8**. La morbilidad de la proctocolectomía se acerca a 20% si es programada, 30% si es urgencia leve y 40% si se realiza como método de urgencia que pone en peligro la vida. Los riesgos principales son hemorragia, contaminación y septicemia y daño de nervios. La operación más indicada es la IPAA.

La colitis ulcerosa es una enfermedad de la mucosa, por lo que la mucosa del recto puede disecarse y extirparse hasta la línea dentada del ano o unos 2 cm en sentido proximal a dicho sitio anatómico de referencia. El íleon se adapta en la forma de bolsa o depósito que sirve como un neorrecto; dicha bolsa ileal se sutura en forma circunferencial al ano en una técnica terminoterminal. Si se realiza con gran cuidado, esta operación conserva el esfínter anal y se mantiene la continencia fecal. La morbilidad operatoria global es de 10% y la principal complicación es la obstrucción intestinal. La ineficacia de la bolsa obliga a transformar la técnica anterior en una ileostomía permanente, lo que sucede en 5 a 10% de los casos. Por lo regular queda como problema

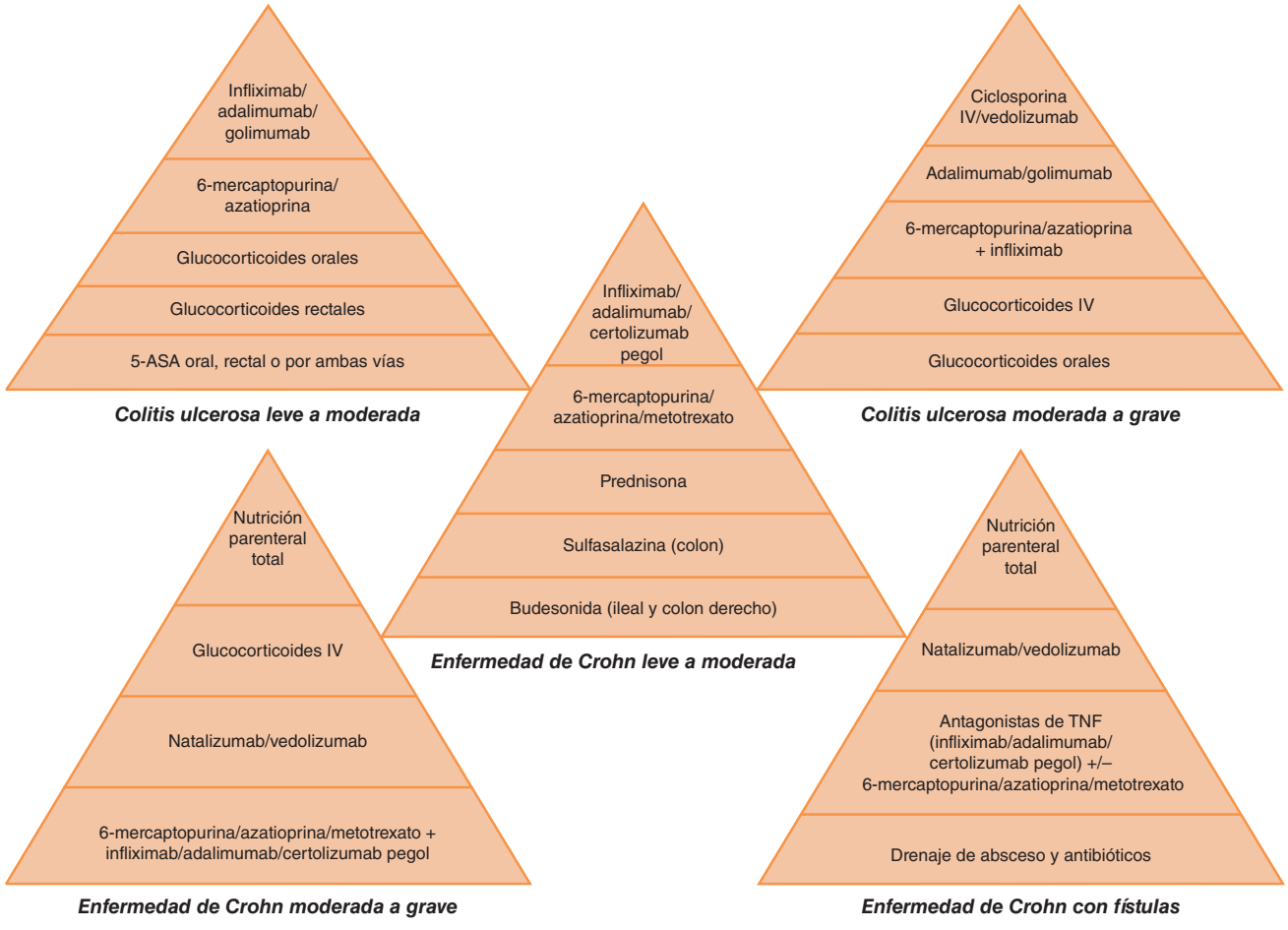


FIGURA 351-12. Tratamiento médico de la IBD. 5-ASA, ácido 5-aminosalicílico; CD, enfermedad de Crohn; UC, colitis ulcerosa.

residual la inflamación moderada de la mucosa rectal, por lo que se necesita vigilancia por endoscopia. Sólo de modo ocasional se ha detectado displasia primaria de la mucosa ileal de la bolsa.

En general, las personas con IPAA tienen seis a 10 defecaciones al día. De acuerdo con los índices validados de calidad de vida, se señala un mejor rendimiento en deportes y actividad sexual respecto de la ileostomía. La complicación más frecuente de la IPAA es la inflamación de la bolsa continente en cerca de 30 a 50% de los individuos con colitis ulcerosa. Este síndrome consiste en incremento de la frecuencia de defecaciones, heces acuosas, cólicos, urgencia para defecar, derrame nocturno de heces, artralgias, malestar y fiebre. Las biopsias de tejido de la bolsa permiten distinguir entre la inflamación verdadera de la bolsa y CD subyacente. La inflamación de la bolsa mejora casi siempre con antibióticos, pero 3 a 5% de los pacientes permanece resistente al tratamiento y puede necesitar glucocorticoides, inmunomoduladores y administración de anticuerpos contra TNF o incluso extracción y eliminación de la bolsa. Un preparado probiótico muy concentrado con cuatro cepas de *Lactobacillus*, tres cepas de *Bifidobacterium* y una cepa de *Streptococcus salivarius* previene el inicio de inflamación de la bolsa cuando se toma todos los días.

CUADRO 351-8 Indicaciones de la cirugía

Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
Enfermedad resistente	De intestino delgado
Enfermedad fulminante	Estenosis y obstrucción que no responden al tratamiento médico
Megacolon tóxico	Hemorragia masiva
Hemorragia cólica masiva	Fístula resistente
Enfermedad extracólica	Absceso
Obstrucción del colon	De colon y recto
Profilaxia de cáncer de colon	Enfermedad intratable
Displasia o cáncer de colon	Enfermedad fulminante
	Enfermedad perianal que no responde al tratamiento médico
	Fístula resistente
	Obstrucción del colon
	Profilaxia del cáncer
	Displasia o cáncer de colon

Enfermedad de Crohn La mayoría de los pacientes con CD precisa al menos una intervención quirúrgica durante su vida. La necesidad de la cirugía se relaciona con la duración de la enfermedad y el lugar afectado. Los individuos con enfermedad en el intestino delgado tienen 80% de probabilidades de necesitar intervención quirúrgica. En los que sólo sufren colitis, el riesgo es de 50%. El tratamiento quirúrgico es una opción sólo cuando la farmacoterapia ha fracasado o las complicaciones obligan a su aplicación. En el cuadro 351-8 se muestran las indicaciones para el tratamiento quirúrgico.

ENFERMEDAD DEL INTESTINO DELGADO Dado que la CD es crónica y recurrente, sin una curación quirúrgica clara, se debe resecar la menor cantidad posible de intestino delgado. Las alternativas quirúrgicas actuales del tratamiento de la CD obstructiva son la resección local del segmento afectado y la estenoplastia. La resección quirúrgica del segmento enfermo es la técnica que se aplica con mayor frecuencia, y en gran parte de los casos es posible realizar una anastomosis primaria para restituir la continuidad. Si se ha resecado ya una buena parte del intestino delgado y las estenosis son cortas, con zonas intermedias de mucosa normal, se debe practicar una estenoplastia para evitar un intestino de longitud funcionalmente insuficiente. El área estenosada se incide en sentido longitudinal y la incisión se sutura de manera transversal, ensanchando así la zona estenótica. Las complicaciones de esta técnica son íleo prolongado, hemorragias, fístulas, abscesos, goteo y reestenosis.

Se han publicado datos de que la mesalamina, los antibióticos nitroimidazólicos, 6-MP/azatioprina, infliximab y adalimumab son todos mejores que el placebo para evitar la reaparición posoperatoria de la enfermedad de Crohn. De esa lista, la menos eficaz es la mesalamina y los efectos secundarios de los antibióticos nitroimidazólicos limitan su uso. Entre los factores de riesgo para la reaparición pronta de la enfermedad figuran tabaquismo, enfermedad penetrante (fístulas internas,

abscesos u otras manifestaciones de penetración de la pared intestinal), recidiva temprana a partir de una operación previa, múltiples operaciones o edad muy temprana al momento de la primera operación. En este grupo de pacientes debe considerarse la administración de un tratamiento posoperatorio intensivo con 6-MP/azatioprina, infliximab o adalimumab. También se recomienda la valoración endoscópica, mediante colonoscopia si es posible, para detectar recurrencia de la enfermedad de Crohn seis meses después de la operación.

ENFERMEDAD COLORRECTAL Un porcentaje cada vez mayor de personas con colitis de Crohn necesita intervención quirúrgica porque su enfermedad no puede tratarse, es fulminante o se localiza en la zona anorrectal. Se dispone de varias alternativas, desde el empleo de ileostomía temporal en asa hasta la extirpación de segmentos del colon afectado o incluso todo el colon y el recto. En individuos con afectación segmentaria se puede practicar la ablación segmentaria del colon con anastomosis primaria. En 20 a 25% de individuos con colitis extensa, el recto queda indemne en grado suficiente para pensar en conservarlo. Muchos cirujanos asumen que la práctica de IPAA está contraindicada en la enfermedad de Crohn por la elevada incidencia de ineficacia de la bolsa. La colostomía por desviación ayuda a curar la enfermedad perianal grave o las fístulas rectovaginales, pero la enfermedad casi siempre reaparece con la reanastomosis. Estos pacientes necesitan a menudo proctocolectomía total e ileostomía.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y EMBARAZO

Las mujeres con UC y CD quiescente tienen tasas de fecundidad normales; las trompas de Falopio pueden mostrar cicatrices por el proceso inflamatorio de CD, en particular en el lado derecho, por la proximidad del íleon terminal. Además, abscesos y fístulas perirrectales, perineales y rectovaginales pueden ocasionar dispareunia. La infecundidad en varones puede provenir del uso de la sulfasalazina, pero se revierte cuando se interrumpe su administración. En mujeres que tienen anastomosis con bolsa ileoanal en J, la mayor parte de los estudios muestra que se reduce la tasa de fecundidad a casi 50 a 80% de lo normal. Esto se debe a la cicatrización u obstrucción de la trompa de Falopio como consecuencia de la inflamación pélvica.

En la UC y CD leves o inactivas, los resultados fetales son casi normales. Se incrementa la tasa de abortos espontáneos, mortinatos y trastornos del desarrollo con el incremento de la actividad de la enfermedad, pero no con los fármacos. La evolución de CD y UC durante el embarazo se correlaciona sobre todo con la actividad de la enfermedad al momento de la concepción. Las pacientes deben mantenerse en remisión por seis meses antes de concebir. La mayor parte de las mujeres con CD puede tener un parto vaginal, pero debe preferirse la operación cesárea para personas con abscesos y fístulas anorrectales y perirrectales para reducir la probabilidad de formación de fístulas o que éstas se extiendan hacia la cicatriz de episiotomía. A menos que se deseen múltiples hijos, las pacientes con UC e IPAA deben considerar la operación cesárea por el riesgo mayor de incontinencia fecal a futuro.

La sulfasalazina, mesalamina y balsalazida son seguras para su uso en el embarazo y durante la lactancia, con el inconveniente de que deben administrarse complementos de folato cuando se administre sulfasalazina. La mesalazina y la olsalazina son fármacos considerados por la FDA como fármacos de clase C en el embarazo y por tanto no se recomienda su uso. Los fármacos tópicos a base de 5-ASA también son seguros en el embarazo y la lactancia. Por lo regular, los glucocorticoides son inocuos durante el embarazo y están indicados en mujeres con actividad moderada a intensa de la enfermedad. La cantidad de glucocorticoides que recibe el lactante por la leche materna es mínima. Los antibióticos más inocuos para utilizar contra la CD en el embarazo, por lapsos breves (semanas, no meses), son ampicilina y cefalosporinas. El metronidazol puede usarse en el segundo o tercer trimestre. La ciprofloxacina origina lesiones de cartílago en animales inmaduros y es mejor no prescribirla porque no se cuenta con datos de sus efectos en el crecimiento y el desarrollo humanos.

La 6-MP y la azatioprina plantean pocos o ningún riesgo durante el embarazo, aunque la experiencia con ellos es escasa. Si a la paciente no se le puede suprimir el tratamiento, o la enfermedad sufre una exacerbación que hace necesario utilizar 6-MP/azatioprina durante la gestación, el tratamiento debe mantenerse con el consentimiento informado de la paciente. La leche materna muestra concentraciones insignificantes de 6-MP/azatioprina cuando se la ha medido en un número reducido de mujeres.

Son pocos los datos sobre CSA en el embarazo. En un número pequeño de pacientes de IBD grave tratadas con CSA IV durante el embarazo fue posible completar en forma satisfactoria 80% de los embarazos sin que surgieran efectos tóxicos renales o malformaciones congénitas. Sin embargo, ante la falta de datos, tal vez sea mejor no utilizar CSA, a menos que la paciente necesite cirugía si no toma CSA.

El metotrexato está contraindicado en el embarazo y la lactancia. En un estudio prospectivo grande no hubo incremento del riesgo de mortinatos o abortos espontáneos con la administración de infliximab, adalimumab o certolizumab, todos estos fármacos de clase B. El infliximab y adalimumab son anticuerpos IgG1 que se transportan de manera activa a través de la placenta a finales del segundo y el tercer trimestres del embarazo. Los recién nacidos pueden tener concentraciones séricas de infliximab y adalimumab hasta los siete meses de edad y debe evitarse la administración de vacunas de microorganismos vivos durante este periodo. El certolizumab cruza la placenta por difusión pasiva y las concentraciones séricas y sanguíneas de cordón son mínimas. Los fármacos antagonistas de TNF son relativamente seguros durante la lactancia. Se ha notificado en leche materna la presencia de concentraciones mínimas de infliximab y adalimumab, pero no de certolizumab. Estas concentraciones no son de importancia clínica. Se recomienda que los fármacos no se cambien durante el embarazo a menos que sea necesario con base en el estado médico de la IBD. El natalizumab se considera un fármaco de clase C porque existen datos limitados durante el embarazo.

La cirugía en UC debe practicarse sólo para indicaciones de urgencia, entre ellas hemorragia grave, perforación y megacolon resistente al tratamiento médico. La colectomía total y la ileostomía conllevan un riesgo de 50% de aborto espontáneo posoperatorio. La mortalidad fetal también es elevada en mujeres que requieren cirugía por CD. Las pacientes con IPAA tienen mayor frecuencia de evacuaciones nocturnas durante el embarazo, lo que se resuelve después del parto. Se ha observado obstrucción transitoria del intestino delgado o íleo hasta en 8% de las pacientes con ileostomía.

CÁNCER EN LA ENFERMEDAD INTESTINAL INFLAMATORIA

COLITIS ULCEROSA

Los pacientes con UC de larga evolución tienen mayor riesgo de desarrollar displasia epitelial colónica y carcinoma **(fig. 351-13)**.

El riesgo de neoplasia en la UC crónica se incrementa con la duración y extensión de la enfermedad. A partir de un metaanálisis grande, el riesgo de cáncer en pacientes con UC se calcula en 2% después de 10 años, 8% luego de 20 años y 18% después de 30 años de enfermedad. Los datos de un programa de 30 años de vigilancia del Reino Unido calculó el riesgo de cáncer anorrectal en 7.7% a 20 años y de 15.8% a 30 años de la afección. Las tasas de cáncer de colon son más elevadas que en la población general y la vigilancia colonoscópica es la norma de atención.

Se recomienda la colonoscopia anual o bienal con múltiples biopsias para pacientes con colitis extensa >8 a 10 años de evolución (con compromiso mayor de una tercera parte del colon) o 12 a 15 años de proctosigmoiditis (menos de una tercera parte pero que afecta no sólo al recto) y se ha utilizado de forma amplia para la detección y vigilancia de la displasia y cáncer subsiguientes. Los factores de riesgo para cáncer en UC incluyen enfermedad de larga duración, enfermedad extensa, antecedentes familiares de cáncer de colon, PSC, estenosis colónica y presencia de pseudopólipos posinflamatorios en la colonoscopia.

ENFERMEDAD DE CROHN

Los factores de riesgo para desarrollar cáncer de colon en la colitis de Crohn son enfermedad extensa de larga duración, segmentos de colon disfuncio-

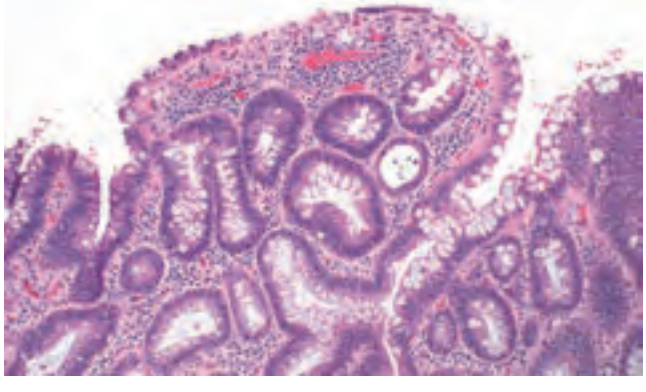


FIGURA 351-13. Vista de displasia leve con resolución media en un paciente con colitis ulcerosa crónica. Las criptas con displasia leve se encuentran interpuestas entre criptas en regeneración. *(Con autorización del Dr. R. Odze, Division of Gastrointestinal Pathology, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts.)*

nalizados, estenosis colónica, PSC y antecedentes familiares de cáncer de colon. Los riesgos de cáncer en CD y UC tal vez sean equivalentes para enfermedad de extensión y duración similares. En el estudio CESAME, un estudio prospectivo, observacional, realizado en Francia que incluyó a un grupo de pacientes con IBD, las tasas uniformadas de incidencia de cáncer colorrectal fueron de 2.2 para todos los pacientes con IBD (intervalo de confianza [CI] de 95%, 1.5 a 3.0; p <0.001) y de 7.0 para pacientes con colitis extensa de larga evolución (enfermedad de Crohn y UC) (95% CI, 4.4 a 10.5; p <0.001). En consecuencia, la misma forma de vigilancia endoscópica empleada para la UC se recomienda para pacientes con colitis de Crohn crónica. Puede usarse un colonoscopio pediátrico para pasar a través de las estenosis estrechas en pacientes con CD, pero debe considerarse la cirugía en personas sintomáticas con estenosis que no pueden franquearse.

TRATAMIENTO DE LA DISPLASIA Y CÁNCER

La displasia puede ser plana o polipoide. Si se encuentra displasia plana de alta malignidad en la vigilancia colonoscópica, el tratamiento habitual es la colectomía para UC y la resección segmentaria o la colectomía para CD. Si se encuentra displasia plana de baja malignidad (fig. 351-13), la mayor parte de los investigadores recomienda la colectomía inmediata. Los adenomas pueden ocurrir de manera simultánea en individuos con UC y CD con colitis crónica y pueden extirparse por vía endoscópica en el caso de que las biopsias de la mucosa circundante se encuentren sin displasia. La colonoscopia con alta definición y gran aumento y los colorantes atomizados han incrementado la tasa de detección de displasias.

Los pacientes con IBD también tienen un riesgo mayor de otras neoplasias malignas. Los individuos con enfermedad de Crohn corren un mayor riesgo de linfoma no Hodgkin, leucemia y síndromes mielodisplásicos. La afectación perianal crónica, grave y complicada en los pacientes con enfermedad de Crohn guarda relación con un riesgo más elevado de cáncer en la parte baja del recto y el conducto anal (cáncer de células escamosas). Si bien el riesgo absoluto de adenocarcinoma del intestino delgado en los sujetos con enfermedad de Crohn es bajo (2.2% a 25 años en un estudio), los pacientes con enfermedad crónica y difusa del intestino delgado deben someterse a detección sistemática.

352 Síndrome de colon irritable

Chung Owyang

El síndrome de colon irritable (IBS, *irritable bowel syndrome*) es un trastorno digestivo caracterizado por alteración de los hábitos intestinales y dolor o malestar abdominales en ausencia de anomalías estructurales detectables. No hay marcadores diagnósticos claros para esta enfermedad, por lo que su diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas. En el año 2006 se revisaron los criterios de Roma II para el diagnóstico de IBS **(cuadro 352-1)**. En todo el mundo, casi 10 a 20% de los adultos y adolescentes tienen síntomas consistentes con IBS y en la mayor parte de los estudios se observa un predominio en mujeres. Los síntomas aparecen y desaparecen con el paso del tiempo y a menudo se superponen con otros trastornos funcionales, como fibromialgias, cefaleas, dorsalgia o síntomas genitourinarios. La gravedad de los síntomas varía y puede alterar de manera significativa la calidad de vida, lo que da origen a altos costos de atención médica. Los adelantos en investigación básica, mecánica y clínica han permitido conocer mejor este trastorno y las causas fisiológicas y psicosociales que lo determinan. Intervienen de manera variable los siguientes factores: alteración de la motilidad gastrointestinal (GI), hiperalgesia visceral, trastornos de la interacción entre encéfalo e intestino, procesamiento anormal en el sistema nervioso central (SNC), episodios autónomos y hormonales, factores genéticos y ambientales y trastornos psicosociales, todos los cuales dependen del individuo. Este progreso puede dar origen a mejores métodos de tratamiento.

CUADRO 352-1 Criterios diagnósticos para el síndrome de colon irritable[a]

Dolor o molestias abdominales recurrentes[b] por al menos tres días por mes en los últimos tres meses relacionados con dos o más de los siguientes datos:

1. Mejoría con la defecación
2. Inicio relacionado con cambios de la frecuencia de las evacuaciones
3. Inicio relacionado con cambio en la forma de las heces (aspecto)

[a] Los criterios se cumplen por al menos tres meses con inicio de los síntomas al menos seis meses antes del diagnóstico. [b] La molestia abdominal indica la sensación incómoda que el paciente no describe como dolor. En estudios clínicos e investigaciones de fisiopatología es necesario como criterio de inclusión que la frecuencia de dolor/molestias abdominales tenga una duración de al menos dos días por semana durante el estudio.

Fuente: Tomado y adaptado de GF Longstreth *et al.*: Gastroenterology 130:1480, 2006.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El IBS es un trastorno que afecta a individuos de todas las edades, aunque la mayoría de los pacientes inicia con síntomas antes de los 45 años de edad. Los individuos de mayor edad tienen menor frecuencia notificada. Se establece el diagnóstico de IBS en mujeres dos o tres veces más que en varones y éstas constituyen hasta 80% de la población con IBS grave. Como se indica en el cuadro 352-1, los síntomas fundamentales para el diagnóstico de IBS son dolor o molestias abdominales. Estos síntomas mejoran con la defecación, o bien pueden relacionarse con cambios de la frecuencia de las evacuaciones o la forma de las heces. El estreñimiento o la diarrea indolora no satisfacen los criterios diagnósticos para clasificar la alteración como IBS. Los síntomas de apoyo que no son parte de los criterios diagnósticos incluyen esfuerzo durante la defecación, urgencia, tenesmo, evacuación de moco y distensión abdominal.

Dolor abdominal Con base en los criterios diagnósticos actuales para IBS, el dolor o molestias abdominales son requisitos para el diagnóstico clínico de IBS. La intensidad y ubicación del dolor abdominal en el IBS son muy variables. Con frecuencia éste es episódico y de tipo cólico, aunque es posible que se superponga a un fondo de molestia constante. Puede ser un dolor tan leve que se pasa por alto o puede interferir con las actividades cotidianas. A pesar de ello, casi nunca se observa desnutrición por consumo insuficiente de calorías en el síndrome de colon irritable. La privación de sueño es también rara porque el dolor abdominal aparece casi siempre durante las horas de vigilia. Sin embargo, los enfermos con IBS intenso suelen despertarse repetidas veces por la noche y en consecuencia el dolor nocturno es un factor poco útil para diferenciar entre la enteropatía orgánica y la funcional. El dolor se exacerba con las comidas o la tensión emocional y se resuelve con la expulsión de gases o excremento. Además, las mujeres con IBS señalan a menudo que sus síntomas empeoran durante las fases premenstrual y menstrual.

Alteración de los hábitos intestinales Ésta es la manifestación clínica más constante del IBS. Las características predominantes son el estreñimiento alternado con diarrea, por lo general con predominio de uno de los dos. Al principio, el estreñimiento es episódico, pero con el tiempo se vuelve continuo y cada vez más intratable con laxantes. Por lo regular, las heces son duras y de calibre estrecho, tal vez como reflejo de la deshidratación excesiva provocada por retención prolongada en el colon y espasmo. La mayoría de los pacientes también experimenta una sensación de evacuación incompleta, lo que produce intentos repetidos de defecación en un corto periodo. Los individuos en quienes el estreñimiento es el síntoma predominante pueden sufrirlo durante semanas o meses, interrumpido por breves lapsos de diarrea. En otros casos es la diarrea el síntoma predominante, en la forma de deposiciones poco voluminosas de heces blandas, casi siempre <200 mL. En el IBS no ocurre diarrea nocturna. La diarrea se puede agravar por el estrés o la comida. Algunas veces, la deposición se acompaña de grandes cantidades de moco. La hemorragia no es característica del IBS, a menos que haya hemorroides, y no se observan malabsorción ni pérdida de peso.

Los subtipos de rasgos intestinales son muy inestables. En poblaciones de pacientes con tasas de prevalencia cercanas a 33% de IBS con predominio de la diarrea (IBS-D), IBS con predominio del estreñimiento (*IBS-constipation*, IBS-C) e IBS mixto (IBS-M), 75% de los pacientes cambió de subtipo y 29% lo hizo entre IBS-C y IBS-D en el lapso de un año. La heterogeneidad y evolución variable de las evacuaciones en el IBS incrementan la dificultad de realizar estudios de fisiopatología y clínicos.

Gas y flatulencia Los pacientes con IBS se quejan a menudo de distensión abdominal e incremento de los eructos o flatulencia, que atribuyen a un aumento del gas intestinal. Aunque algunos enfermos con estos síntomas tienen en realidad mayor cantidad de gas, las determinaciones cuantitativas revelan que la mayoría de quienes expresan este síntoma no genera más cantidad de gas intestinal de la normal. Muchos de los individuos con IBS tienen trastornos del tránsito de cargas de gases intestinales y menor tolerancia a éstas. Además, estos pacientes tienden a experimentar reflujo

de gas desde la porción más distal del intestino hasta la más proximal, lo que podría explicar los eructos.

Algunas personas con meteorismo también presentan distensión visible con aumento del perímetro abdominal. Los dos síntomas son más frecuentes en mujeres y en las personas que tienen calificaciones generales más altas de la *Somatic Symptom Checklist*. Los individuos con el IBS que presentan sólo meteorismo, según algunos estudios, muestran umbrales de dolor y deseos de defecar menores que los sujetos con distensión concomitante, cualesquiera que sean los hábitos intestinales. Cuando se agrupó a las personas por sus umbrales sensitivos, las que mostraban hiposensibilidad tuvieron una frecuencia mucho mayor de distensión que aquellas con hipersensibilidad, situación que se observó más en el subgrupo con estreñimiento; todo lo anterior sugiere que la patogenia del meteorismo y la distensión quizá no sea la misma.

Síntomas de la porción superior del tubo digestivo Se ha observado que 25 a 50% de los enfermos de IBS refieren dispepsia, pirosis, náusea y vómito, lo que sugiere que tal vez estén afectadas otras áreas del intestino además del colon. Los registros ambulatorios prolongados de motilidad de intestino delgado en individuos con IBS muestran una incidencia elevada de anomalías en el intestino delgado durante el periodo diurno o de vigilia; las características motoras nocturnas no fueron diferentes respecto de las de los testigos sanos. Hay una gran superposición entre el cuadro de dispepsia y el de IBS. La prevalencia de IBS es mayor en sujetos con dispepsia (31.7%) que en personas que no señalaron las manifestaciones de este trastorno (7.9%). Por lo contrario, en individuos con IBS, 55.6% indicó tener síntomas de dispepsia. Además, los síntomas funcionales del abdomen cambian con el tiempo; las personas con dispepsia o IBS predominantes pueden fluctuar entre ambos. La prevalencia de trastornos gastrointestinales funcionales es estable con el transcurso del tiempo, pero el cuadro sintomático es muy variable. Muchas veces, cuando los síntomas desaparecen, se debe a que los sujetos los cambian por otros, no a una resolución completa. Por esa razón es concebible que la dispepsia funcional y el IBS constituyan dos manifestaciones de un solo trastorno más amplio del tubo digestivo. Además, los síntomas de IBS prevalecen en sujetos sin cardiopatías pero con dolor torácico, lo cual sugiere la superposición con otros trastornos funcionales de los intestinos.

FISIOPATOLOGÍA

La patogenia del IBS se conoce mal, aunque para explicarla se han propuesto la actividad anormal motora y sensitiva del intestino, una disfunción nerviosa central, trastornos psicológicos, inflamación de la mucosa, tensión y factores luminales.

Anomalías motoras gastrointestinales Los estudios de la actividad mioeléctrica y motora del colon en una situación basal no estimulada no han delineado trastornos constantes en el IBS. En cambio, las alteraciones motoras de dicho órgano son más notables en condiciones de estimulación en el caso de IBS. Las personas con este síndrome pueden presentar mayor actividad motora rectosigmoide incluso 3 h después de consumir una comida. De modo similar, la insuflación de globos intrarrectales en individuos con IBS en quienes predominan la diarrea o el estreñimiento produce notable actividad contráctil desencadenada por la distensión, y dicha actividad puede ser prolongada. Los registros del colon transverso, descendente y sigmoides muestran que el índice de motilidad y la amplitud máxima de las contracciones propagadas de alta amplitud (HAPC, *high-amplitude propagating contractions*) en pacientes con IBS propensos a la diarrea fueron más altos que en los individuos sanos, lo cual se relacionó con tránsito colónico rápido y se acompañó de dolor abdominal.

Hipersensibilidad visceral Al igual que sucede en los estudios de actividad motora, estos pacientes tienen con frecuencia respuestas sensitivas excesivas a los estímulos viscerales. La frecuencia de percepciones de intolerancia a alimentos es cuando menos dos veces mayor en estos pacientes que en la población general. El dolor posprandial se ha vinculado de forma cronológica con la penetración del bolo alimentario en el ciego en 74% de los enfermos. Por otra parte, el ayuno prolongado en sujetos con IBS se acompaña a menudo de notable mejoría de los síntomas. La insuflación de un globo rectal produce sensaciones tanto indoloras como dolorosas con volúmenes más bajos en pacientes con síndrome de colon irritable que en los testigos sanos, sin alterar la tensión rectal, lo que sugiere una disfunción aferente visceral. Estudios similares demuestran hipersensibilidad gástrica y esofágica en personas con dispepsia no ulcerosa y dolor cardiaco no torácico, lo que formula la posibilidad de que todos estos trastornos tengan una base fisiopatológica similar. Los lípidos disminuyen los umbrales en que el sujeto percibe por vez primera gases, molestia y dolor, en caso de IBS. Por consiguiente, los síntomas posprandiales en sujetos con IBS podrían explicarse en parte por un componente sensitivo muy intensificado que depende de algunos nutrimentos en la respuesta gastrocólica. A diferencia de la mayor sensibilidad del intestino, los enfermos con IBS no muestran dicha hipersensibilidad en otros sitios del cuerpo. Por tal razón, las alteraciones de vías aferentes en el IBS muestran al parecer selectividad por la inervación visceral y dejan indemnes vías somáticas. En la actualidad se investigan los mecanismos que explicarían tal hipersensibilidad visceral. Se ha propuesto que estas respuestas excesivas podrían deberse a 1) incremento de la sensibilidad del órgano final, con atracción de nociceptores "silenciosos"; 2) hiperexcitabilidad espinal con activación de óxido nítrico, y quizá también de otros neurotransmisores; 3) regulación endógena (cortical y troncal) de la transmisión nociceptiva caudal, y 4) con el tiempo, posible desarrollo de una hiperalgesia a largo plazo a causa del desarrollo de neuroplasticidad, que provoca cambios permanentes o semipermanentes en las respuestas nerviosas a la estimulación visceral crónica o recurrente **(cuadro 352-2)**.

CUADRO 352-2 Mecanismos propuestos para explicar la hipersensibilidad visceral

Sensibilidad de órgano terminal	Hiperalgesia a largo plazo
Nociceptores "silenciosos"	Regulación cortical tónica
Modulación del SNC	Neuroplasticidad
Corteza	
Tallo encefálico	

Abreviatura: SNC, sistema nervioso central.

Trastornos de la regulación del sistema nervioso central La relación clínica de los trastornos emocionales y el estrés con la exacerbación de los síntomas, así como la respuesta terapéutica a los tratamientos que actúan sobre la corteza cerebral, sugiere de manera clara la participación de factores del SNC en la patogenia del IBS. Los estudios de imagen funcional del encéfalo, como la resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) mostraron que en respuesta a la estimulación colónica distal, la corteza del cíngulo, una región del encéfalo que participa en los procesos de atención y la selección de respuestas, presentó mayor activación en pacientes con IBS. La modulación de esta región se vincula con cambios en la sensación de dolor. Además, los pacientes con IBS muestran también activación preferencial del lóbulo prefrontal, el cual contiene la red de vigilancia en el encéfalo que incrementa el estado de alerta. Esto puede representar una forma de disfunción cerebral que ocasiona mayor percepción del dolor visceral.

Manifestaciones psicológicas anormales Hasta en 80% de los sujetos con IBS se identifican rasgos psiquiátricos anormales, en particular en los atendidos en centros de referencia; sin embargo, no predomina alguna entidad psiquiátrica particular. Muchos de estos enfermos tienen síntomas excesivos en reacción con la distensión visceral, anomalía que persiste incluso después de descartar factores psicológicos.

Los factores psicológicos modifican los umbrales del dolor en sujetos con IBS porque el estrés altera los umbrales sensitivos. Se ha señalado un vínculo entre el abuso sexual o físico previo y la aparición de IBS. El abuso se vinculó con un mayor señalamiento de dolor, angustia psicológica y resultados insatisfactorios en cuanto a la salud. Los estudios de MRI funcional del encéfalo muestran mayor activación de la corteza del cíngulo en sus zonas posterior y mesodorsal, zonas que al parecer intervienen en el procesamiento de las emociones en personas con IBS que tienen el antecedente de abuso sexual.

En consecuencia, los sujetos con IBS muestran a menudo una mayor reactividad motora del colon e intestino delgado a diversos estímulos y alteración de la sensación visceral, que se acompaña de menores umbrales sensitivos; esto podría ser efecto de trastornos de la regulación de los sistemas nervioso central y entérico **(fig. 352-1)**.

IBS posinfeccioso El IBS puede inducirse por infecciones del tubo digestivo. En una investigación de 544 pacientes con gastroenteritis bacteriana confirmada, en 25% surgió con posterioridad IBS. Por el contrario, cerca de 33% de sujetos con IBS tuvo una enfermedad aguda "similar a la gastroenteritis" en el comienzo de su cuadro sintomático crónico de IBS; este grupo de IBS "posinfeccioso" está compuesto más bien por mujeres y afecta a las de menor edad, no a las de mayor. Entre los factores de riesgo para que surja IBS posinfeccioso figuran, en orden de importancia, larga duración de la enfermedad inicial, efectos tóxicos de la cepa bacteriana infectante, tabaquismo, marcadores de inflamación en la mucosa, género femenino, depresión, hipocondriasis y sucesos adversos de la vida en los 90 días anteriores. Una edad >60 años podría proteger a la persona de IBS

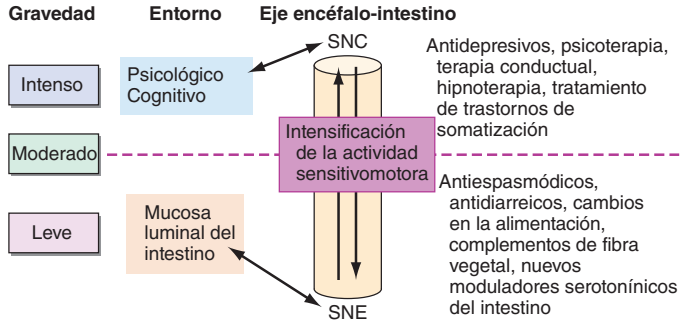


FIGURA 352-1. Objetivos terapéuticos para el síndrome de colon irritable. Las personas con síntomas leves o moderados tienen casi siempre manifestaciones intermitentes que guardan relación con alteraciones de las funciones intestinales. En estos casos, el tratamiento incluye fármacos de acción intestinal, como antiespasmódicos, antidiarreicos, complementos de fibra vegetal y moduladores serotonínicos de intestino. Los individuos con síntomas graves tienen por lo regular dolor constante y problemas psicosociales. Este grupo de pacientes se benefician más de antidepresivos y otros tratamientos psicosociales. SNC, sistema nervioso central; SNE, sistema nervioso entérico.

posinfeccioso, en tanto que la antibioticoterapia se ha vinculado con un agravamiento del riesgo. Los microorganismos que intervinieron en la infección inicial son *Campylobacter*, *Salmonella* y *Shigella*; existe mayor posibilidad de que los pacientes con infección por *Campylobacter* que muestran resultados positivos para una toxina tengan IBS posinfeccioso. El mayor número de células enteroendocrinas de la mucosa del recto, el incremento de la cantidad de linfocitos T y el aumento de la permeabilidad del intestino son cambios agudos después de enteritis por *Campylobacter* que pueden persistir por más de un año y contribuir al IBS posinfeccioso.

Activación inmunitaria e inflamación de la mucosa Algunos sujetos con IBS muestran signos persistentes de inflamación mínima de la mucosa, con participación de linfocitos y mastocitos activados y una mayor expresión de citocinas proinflamatorias. Estas anomalías pueden contribuir a la secreción epitelial anormal y la hipersensibilidad visceral. Muchas pruebas señalan que algunos miembros de la superfamilia de conductos catiónicos de potencial del receptor transitorio (TRP, *transient receptor potential*) como los conductos TRPV1 (vaniloide) son esenciales para el desencadenamiento y la persistencia de la hipersensibilidad visceral. La inflamación de mucosas puede aumentar la expresión de TRPV1 en el sistema nervioso entérico. En el IBS se ha observado una mayor expresión de los conductos TRPV1 en las neuronas sensitivas del intestino, expresión que al parecer guarda relación con la hipersensibilidad visceral y el dolor abdominal. Resulta interesante que estudios en humanos identifiquen una mayor permeabilidad intestinal en personas con IBS-D. El estrés psicológico y la ansiedad intensifican la liberación de citocinas proinflamatorias, lo que a su vez puede alterar la permeabilidad intestinal; se establece así un vínculo funcional entre el estrés psicológico, la activación inmunitaria y la generación de síntomas en pacientes como IBS.

Alteración de la flora intestinal Se ha detectado una elevada prevalencia de proliferación excesiva de bacterias en el intestino delgado en sujetos con IBS, con base en la prueba positiva del hidrógeno de lactulosa en el aliento. Sin embargo, tal hallazgo lo han objetado datos de otros estudios en los que no se reconoció mayor incidencia de proliferación bacteriana excesiva con base en el cultivo de material yeyunal aspirado. Pueden surgir alteraciones en la prueba de H_2 en el aliento, por el tránsito intestinal rápido, lo cual puede ocasionar interpretaciones erróneas. Por tal razón, no hay certeza de la utilidad de pruebas para identificar la proliferación bacteriana excesiva del intestino delgado en personas con IBS.

Los estudios que utilizaron valoraciones independientes de cultivo, como el análisis del gen 16S de rRNA, detectaron diferencias significativas entre el perfil molecular de la microbiota fecal de pacientes de IBS y las de sujetos sanos. Los individuos con IBS tuvieron menores proporciones de los géneros *Bifidobacterium* y *Lactobacillus* y mayores de Firmicutes:Bacteroidetes. Se ha conjeturado que tales cambios pueden deberse al estrés y las dietas. En modelos animales en que se aplicaron tensión en los comienzos de la vida se advirtió una disminución temporal del número de lactobacilos. Por otra parte, Firmicutes es el filo dominante en adultos que consumen una dieta abundante en grasas y proteínas animales. Sin embargo, no hay certeza de que tales cambios en la microbiota fecal sean causales, consecuencia o tan sólo resultado de estreñimiento y diarrea. Además, es necesario determinar la estabilidad de los cambios en la microbiota.

Vías anormales de serotonina Las células enterocromafines que contienen serotonina (5-HT) en el colon aumentan en un subgrupo de pacientes de IBS-D, en comparación con sujetos sanos o pacientes de colitis ulcerosa. Aún más, los valores posprandiales plasmáticos de 5-HT fueron mayores en grado significativo en dicho subgrupo de pacientes, en comparación con los testigos sanos. La serotonina interviene de forma notoria en la regulación de la motilidad de GI y la percepción visceral, razón por la cual su mayor liberación puede propiciar los síntomas posprandiales de estos pacientes y sentar la base teórica para el uso de antagonistas de ella en el tratamiento de este trastorno.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Síndrome de colon irritable

El IBS es un trastorno en el cual no se han identificado alteraciones patognomónicas y por tanto su diagnóstico depende de la identificación de manifestaciones clínicas positivas y la eliminación de otras afecciones orgánicas. Se han elaborado criterios basados en síntomas para diferenciar a sujetos con IBS de aquellos que tienen enfermedades orgánicas e incluyen los criterios de Manning, Roma I, Roma II y Roma III (cuadro 352-1). Los valores diagnósticos de estos criterios se señalan en el **cuadro 352-3**. En un estudio de validación, el rendimiento de los criterios de Roma III no fue tan satisfactorio en comparación con el de los de Roma I y Roma II y todos los criterios estudiados hasta la fecha mostraron valores predictivos positivos <50%, lo cual destaca la necesidad de crear medidas para el diagnóstico de IBS más rentables que las actuales. Para confirmar el diagnóstico son útiles los datos de la anamnesis y la exploración física cuidadosas. Los signos clínicos que sugieren IBS incluyen: repetición del dolor en la mitad abdominal inferior con alteración de los hábitos defecatorios en un lapso sin deterioro progresivo; comienzo de síntomas durante periodos de tensión o alteraciones emocionales; ausencia de otras manifestaciones sistémicas como fiebre y adelgazamiento, y expulsión de pequeños volúmenes de excremento sin signos de sangre.

Por otra parte, la aparición del trastorno por primera vez en la senectud, su curso progresivo desde el comienzo, la diarrea persistente después de 48 h de ayuno y la presencia de diarrea nocturna o esteatorrea se oponen al diagnóstico de IBS.

Dado que la mayor parte de los síntomas de este trastorno (dolor abdominal, flatulencia y alteración del hábito intestinal) corresponde a molestias frecuentes de otros muchos trastornos orgánicos gastrointestinales, la lista de posibles diagnósticos diferenciales es larga. Las características, la localización y el momento en que aparece el dolor son útiles para sugerir un trastorno específico. El dolor debido a IBS que se produce en la región epigástrica o periumbilical debe diferenciarse de enfermedades del árbol biliar, enfermedad ulcerosa péptica, isquemia intestinal y carcinoma de estómago y páncreas. Si el dolor aparece de manera principal en el abdomen inferior es necesario descartar enfer-

CUADRO 352-3 Sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos y negativos, así como razones de verosimilitud positiva y negativa respecto de los criterios de Roma y Manning en el síndrome de colon irritable[a]

	Sensibilidad, % (CI de 95%)	Especificidad, % (CI de 95%)	Valor predictivo positivo, % (CI de 95%)	Valor predictivo negativo, % (CI de 95%)	Razón de verosimilitud positiva (CI de 95%)	Razón de verosimilitud negativa (CI de 95%)
Criterios de Roma III	17.4 (13.9-21.5)	95.6 (94.4-96.5)	49.6 (42.0-58.7)	82.1 (80.0-83.6)	3.92 (2.85-5.38)	0.86 (0.83-0.91)
Criterios de Roma II	23.3 (19.4-27.8)	94.5 (93.2-95.5)	51.7 (44.9-59.5)	82.9 (80.8-84.4)	4.21 (3.20-5.53)	0.81 (0.77-0.86)
Criterios de Roma I	24.3 (20.3-28.8)	93.9 (92.6-95.0)	50.5 (44.0-58.1)	83.0 (80.9-84.4)	4.01 (3.08-5.22)	0.81 (0.76-0.85)
Criterios de Manning (3 criterios)	13.7 (10.6-17.6)	97.1 (96.1-97.8)	54.1 (45.3-64.6)	81.6 (79.6-83.1)	4.66 (3.18-6.82)	0.89 (0.85-0.93)

[a] Se excluyó a las personas que señalaron síntomas alarmantes de la zona baja de vías gastrointestinales, a partir de la definición del síndrome de colon irritable. CI, intervalo de confianza.
Fuente: Adaptado con autorización de AC Ford *et al.*: Gastroenterology 145:1262, 2013.

medad diverticular del colon, enfermedad intestinal inflamatoria (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) y carcinoma de colon. El dolor posprandial acompañado de flatulencia, náusea y vómito sugiere gastroparesia o una obstrucción intestinal parcial. La infestación intestinal por *Giardia lamblia* u otros parásitos puede causar síntomas similares. Cuando la diarrea es el principal síntoma se deben descartar deficiencia de lactasa, abuso de laxantes, malabsorción, esprúe celiaco, hipertiroidismo, enfermedad intestinal inflamatoria y diarrea infecciosa. Por otra parte, el estreñimiento puede ser un efecto secundario de múltiples fármacos, como anticolinérgicos, antihipertensivos y antidepresivos. Las endocrinopatías como hipotiroidismo e hipoparatiroidismo también deben considerarse en el diagnóstico diferencial del estreñimiento, en especial si están presentes otros signos o síntomas generales de estas endocrinopatías. Además, la porfiria aguda intermitente y la intoxicación por plomo pueden tener manifestaciones clínicas similares a las del síndrome de colon irritable, con estreñimiento doloroso como principal síntoma. Estas posibilidades se sospechan por su presentación clínica y se confirman con los análisis de sangre y orina adecuados.

Se necesitan pocos estudios para pacientes con síntomas típicos de IBS y sin manifestaciones clínicas de alarma. Los estudios innecesarios pueden ser costosos e incluso peligrosos. La *American Gastroenterological Association* ha definido factores que deben tenerse en cuenta cuando se seleccione la profundidad de la valoración diagnóstica. Entre éstos se incluyen duración de los síntomas, cambio de éstos con el tiempo, edad y género del paciente, persona que lo remite, estudios diagnósticos previos, antecedentes familiares de neoplasias malignas colorrectales y grado de disfunción psicosocial. De este modo, un individuo joven con síntomas leves precisa un mínimo estudio diagnóstico, mientras que una persona mayor o un individuo con síntomas que progresan con rapidez quizá deban someterse a un estudio más detallado para descartar enfermedades orgánicas. En general, en la mayoría de los pacientes se realiza biometría hemática completa y rectosigmoidoscopia; además, en quienes presentan diarrea es necesario analizar las heces en busca de huevos y parásitos. En los pacientes con diarrea persistente sin respuesta a los antidiarreicos simples puede indicarse una biopsia del colon sigmoide para descartar colitis microscópica. En los individuos >40 años también debe realizarse un enema de bario de aire o una colonoscopia. Si los síntomas principales son diarrea y meteorismo es necesario descartar la posibilidad de deficiencia de lactasa por medio de una prueba de hidrógeno en el aliento o mediante la valoración después de consumir durante tres semanas una dieta sin lactosa. Algunos pacientes con IBS-D pueden padecer esprúe celiaco que no se diagnostica; sus síntomas responden a la dieta sin gluten y la realización de pruebas para su detección en pacientes con IBS puede evitar años de morbilidad y costos relacionados con la atención médica. Estudios de análisis de toma de decisiones muestran que las pruebas serológicas para esprúe celiaco en pacientes con IBS-D tienen un costo aceptable cuando su prevalencia es >1% y es la conducta dominante cuando se encuentra >8%. En los pacientes con síntomas concurrentes de dispepsia puede ser aconsejable realizar una prueba de tránsito gastrointestinal superior o una esofagogastroduodenoscopia. En los pacientes con dolor posprandial en el cuadrante superior derecho se debe efectuar una ecografía para descartar la presencia de colelitiasis. Los datos de laboratorio que hacen poco probable el diagnóstico de IBS son los que indican anemia, velocidad de eritrosedimentación alta, leucocitos o sangre en heces y un volumen de heces >200 a 300 mL/día. Estos datos sugieren otros diagnósticos posibles.

TRATAMIENTO SÍNDROME DE COLON IRRITABLE

ORIENTACIÓN AL PACIENTE Y MODIFICACIONES DE LA DIETA

Tranquilizar al paciente y explicarle con detalle la naturaleza funcional de este trastorno y la manera de evitar los alimentos que lo desencadenen son los primeros pasos importantes para orientarlo e introducir modificaciones en la dieta. Algunas veces, conocer los hábitos alimenticios puede revelar cuáles son las sustancias (como café, disacáridos, leguminosas y col) que agravan los síntomas. El consumo excesivo de fructosa y edulcorantes artificiales, como sorbitol o manitol, puede causar diarrea, distensión abdominal, cólicos o flatulencia. Debe recomendarse un ciclo terapéutico en el que se eliminen los alimentos que parecen producir los síntomas. Sin embargo, los enfermos deben evitar las dietas poco nutritivas. En enfermos con IBS se ha demostrado la utilidad de una dieta con cantidades pequeñas de oligosacáridos, disacáridos y monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP, *fermentable oligosaccharides, disaccharides, monosaccharides, and polyols*) **(cuadro 352-4)**. Los FODMAP casi no se absorben en el intestino delgado y los fermentan las bacterias del colon para producir gases y carbohidratos osmóticamente activos. Estudios clínicos han demostrado que la ingestión de FODMAP, como lactosa, fructosa o sorbitol, solos o en combinación, produce síntomas intestinales como gases y diarrea en sujetos con IBS. Por otra parte, en un protocolo comparativo con asignación al azar se observó que una dieta con pocas cantidades de estos carbohidratos mitigaba los síntomas en sujetos con IBS; esta medida se puede instituir en individuos con IBS en que predomina la diarrea y tienen abundantes gases y timpanismo. Incluso en 75% de los pacientes cabe esperar cumplimiento prolongado.

Sustancias voluminógenas Los regímenes alimentarios ricos en fibra, como el salvado o los coloides hidrófilos, se utilizan a menudo para el tratamiento de IBS. La retención de agua por la fibra puede contribuir a aumentar el volumen de las heces, por la capacidad que tiene tal material inerte de incrementar la expulsión de bacterias en las heces. La fibra también acelera el tránsito por el colon en muchas personas. En pacientes propensos a la diarrea, el tránsito por todo el colon es más rápido que el promedio; sin embargo, la fibra vegetal de alimentos puede retrasar el tránsito. Además, en virtud de sus propiedades hidrófilas, las sustancias voluminógenas fijan agua y evitan por tanto la hidratación o deshidratación excesiva de las heces. Esta última observación puede explicar la experiencia clínica que indica que una dieta con abundante fibra vegetal alivia la diarrea en algunos individuos con IBS. En fecha reciente, los complementos a base de *psyllium* (Plantago) han disminuido

CUADRO 352-4 Algunos alimentos comunes que aportan FODMAP

Tipo de alimento	Fructosa libre	Lactosa	Fructanos	Galactooligosacáridos	Polioles
Frutas	Manzana, cereza, mango, pera, sandía		Durazno, caqui, sandía		Manzana, albaricoque, pera, aguacate, moras, cereza, mandarina, ciruela fresca y pasas
Verduras	Espárragos, alcachofas, guisantes dulces		Alcachofas, betabeles, coles de Bruselas, achicoria, hinojo, ajo, puerro, cebolla, guisantes		Coliflor, setas, guisantes blancos
Granos y cereales			Trigo, centeno, cebada		
Nueces y semillas			Pistaches		
Leche y productos lácteos		Leche, yogur, helados de crema, flanes, quesos tiernos			
Leguminosas			Leguminosas, lentejas, garbanzos	Leguminosas, garbanzos, lentejas	
Otros	Miel de abeja, jarabe de maíz rico en fructosa		Bebidas a base de achicoria		
Aditivos			Inulina, FOS		Sorbitol, manitol, maltitol, xilitol, isomalt

Abreviaturas: FODMAP, oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables; FOS, fructooligosacáridos.

Fuente: Adaptado con autorización de PR Gibson *et al.*: Am J Gastroenterol 107:657, 2012.

la percepción de distensión rectal de los pacientes, lo cual implica que la fibra puede tener un efecto positivo en la función aferente visceral.

Los efectos beneficiosos de la fibra alimentaria en las funciones del colon sugieren que ésta sería un tratamiento eficaz en individuos con IBS, pero los estudios comparativos con fibra alimentaria han arrojado resultados variables. Esto no debe causar sorpresa, ya que el IBS es un trastorno heterogéneo en el cual algunos enfermos tienen estreñimiento y otros diarrea de manera predominante. Muchas investigaciones han identificado incremento del peso de las heces, acortamiento de los tiempos de tránsito por el colon y mejoría del estreñimiento. Otras han destacado los beneficios en individuos en quienes alternan la diarrea y el estreñimiento, con dolor y distensión abdominal; sin embargo, muchos de los estudios no han detectado respuestas en los individuos con IBS en que predominan la diarrea o el dolor. Los diferentes preparados de fibra pueden tener efectos disímiles en síntomas seleccionados del IBS. En una comparación cruzada de diferentes preparados de fibra se observó que *psyllium* produce mejoría más notable en la frecuencia de la defecación y el dolor abdominal que el salvado. Además, los preparados a base de *psyllium* tienden a causar distensión y timpanismo menos intensos. A pesar de los datos equívocos sobre la eficacia, muchos gastroenterólogos consideran que está justificado intentar en individuos con IBS-C el uso de sustancias voluminógenas o hidrófilas. Es importante comenzar el consumo de fibra vegetal insoluble con una dosis indicada y ajustarla con lentitud en cantidades crecientes, según lo tolere el paciente en un lapso de varias semanas hasta alcanzar una dosis de 20 a 30 g de fibra alimentaria y complementaria total al día. Incluso cuando este esquema se utiliza en forma juiciosa, la ingestión de fibra exacerba el timpanismo, la flatulencia, el estreñimiento y la diarrea.

Antiespasmódicos Los médicos han observado que los anticolinérgicos pueden proporcionar un alivio temporal de los síntomas, como los cólicos dolorosos relacionados con los espasmos intestinales. Aunque los estudios clínicos controlados han obtenido resultados variables, los datos apoyan en general el empleo de fármacos anticolinérgicos para el dolor. Un metaanálisis de 26 ensayos clínicos doble ciego con antiespasmódicos en el IBS demostró un mejor resultado en la mejoría global (62%) y la reducción del dolor abdominal (64%) en comparación con el placebo (35 y 45%, respectivamente), lo que sugiere eficacia en algunos pacientes. Los fármacos son más eficaces cuando se prescriben antes del dolor previsible. Los estudios fisiológicos demuestran que los anticolinérgicos inhiben el reflejo gastrocólico; por tanto, para el dolor posprandial es preferible administrar los antiespasmódicos 30 min antes de las comidas, de tal modo que se alcancen concentraciones sanguíneas eficaces poco tiempo antes del momento en que se prevé el inicio del dolor. La mayor parte de los anticolinérgicos contiene alcaloides naturales de la belladona, que pueden producir xerostomía, dificultad urinaria y retención, visión borrosa y mareo. Deben usarse con cautela en ancianos. Algunos médicos prefieren utilizar anticolinérgicos sintéticos, como la diciclomina, que actúan menos sobre las secreciones de las mucosas y, por tanto, producen menos efectos secundarios.

Antidiarreicos Los compuestos a base de opiáceos con acción periférica son los fármacos iniciales más indicados en el IBS en que predomina la diarrea. Los estudios fisiológicos demuestran incremento de las contracciones segmentarias del colon, retraso del tránsito fecal, aumento de las presiones anales y decremento de la percepción rectal con estos fármacos. Cuando la diarrea es grave, en especial en la variante de diarrea indolora del IBS, se pueden prescribir dosis bajas de loperamida, 2 a 4 mg c/4 a 6 h hasta un máximo de 12 g/día. Estos fármacos son menos adictivos que el paregórico, la codeína o la tintura de opio. En general, el intestino no se torna tolerante a los efectos antidiarreicos de los opiáceos y no es necesario incrementar las dosis para mantener su efecto. Estos fármacos son más útiles si se toman antes de los momentos de estrés previsibles que causan la diarrea. Sin embargo, en ocasiones una dosis elevada de loperamida ocasiona cólicos intestinales porque incrementa las contracciones segmentarias del colon. Otro fármaco antidiarreico que puede utilizarse en pacientes con IBS es la colestiramina, una resina fijadora de ácidos biliares.

Antidepresivos Además de mejorar el estado de ánimo, los antidepresivos tienen diversos efectos fisiológicos que pueden ser beneficiosos en el IBS. En los pacientes en que predomina la diarrea, el antidepresivo tricíclico imipramina retrasa la propagación del complejo migratorio motor del tránsito yeyunal, así como el tránsito bucocecal y de todo el intestino, lo que indica que tiene un efecto inhibidor motor. Algunos estudios sugieren, además, que los tricíclicos también pueden modificar la actividad nerviosa aferente visceral.

Varios estudios señalan que los antidepresivos tricíclicos pueden ser eficaces en algunos pacientes con IBS. En un estudio de dos meses de duración con desipramina se observó una mejoría en el dolor abdominal en 86% de los pacientes en comparación con 59% de los que recibieron placebo. Otro estudio de desipramina en 28 pacientes con IBS mostró mejoría de la frecuencia de las evacuaciones, diarrea, dolor y depresión. Cuando se estratificó con base en el síntoma predominante, se identificó mejoría en los pacientes con IBS-D, sin mejoría percibida en pacientes con IBS-C. Los efectos beneficiosos de los compuestos tricíclicos en el tratamiento de IBS parecen ser independientes de sus efectos sobre la depresión. Los beneficios terapéuticos de los síntomas intestinales ocurren con mayor rapidez y con dosis más bajas. La eficacia de los fármacos antidepresivos de otras clases químicas en el tratamiento de IBS no está tan bien valorada. A diferencia de los fármacos tricíclicos, la paroxetina, un fármaco del grupo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*), aceleran el tránsito bucocecal, lo que eleva las posibilidades de que este fármaco sea útil en pacientes con IBS-C. El citalopram es un SSRI que disminuye la percepción de distensión rectal y reduce la magnitud de la respuesta gastrocolónica en voluntarios sanos. Un estudio pequeño de citalopram con grupo testigo con placebo en pacientes con IBS notificó reducciones del dolor. Sin embargo, estos hallazgos no pudieron confirmarse en otro estudio con testigos y asignación al azar, el cual demostró que dosis de 20 mg de citalopram/día durante cuatro semanas no fueron mejores que el placebo para tratar a individuos con IBS que no padecían depresión. Por tal razón, se necesitan confirmaciones adicionales de la eficacia de los SSRI en el tratamiento de IBS.

Tratamiento contra la flatulencia El tratamiento del exceso de gases (meteorismo) rara vez es satisfactorio, excepto cuando hay aerofagia manifiesta o deficiencia de disacaridasa. Es importante recomendar a los pacientes que consuman los alimentos en forma lenta y no mastiquen goma de mascar ni beban bebidas carbonatadas. El meteorismo puede disminuir si mejora un síndrome intestinal intercurrente como IBS o el estreñimiento. Si el meteorismo se acompaña de diarrea que empeora después de ingerir productos lácteos, frutas frescas, verduras o jugos, es conveniente realizar más estudios o probar una dieta de exclusión. Evitar los alimentos fermentables o flatógenos, hacer ejercicio, perder el exceso de peso e ingerir carbón vegetal activado son remedios inocuos, pero su utilidad no se ha demostrado. Los datos sobre el empleo de factores tensioactivos como la simeticona son inconsistentes. Los antibióticos pueden ser útiles en un subgrupo de personas con IBS, cuyo síntoma predominante es el meteorismo. La solución oral de glucosidasa β que se obtiene sin prescripción médica puede reducir la expulsión de gases por el recto sin disminuir el meteorismo y el dolor. Las enzimas pancreáticas mitigan el meteorismo, la generación de gases y la sensación de plétora cuando se ingieren alimentos hipercalóricos y con grasa abundante.

Modulación de la flora intestinal La antibioticoterapia beneficia a un subgrupo de enfermos de IBS. En un estudio doble ciego, controlado con placebo y con asignación al azar, se observó que las dosis de neomicina de 500 mg dos veces al día durante 10 días fueron más eficaces que el placebo para mejorar las calificaciones de los síntomas en enfermos de IBS. La rifaximina, un fármaco oral no absorbible, es el antibiótico mejor estudiado para el tratamiento de IBS. En una investigación doble ciego en que los testigos recibieron placebo, los pacientes que ingirieron rifaximina en una dosis de 550 mg dos veces al día durante dos semanas presentaron mejoría sustancial de los síntomas globales de IBS, en comparación con el placebo. La rifaximina es el único antibiótico que generó un beneficio sostenido y demostrado después de terminar el tratamiento en pacientes de IBS. El fármaco mostró características satisfactorias de seguridad y el perfil de tolerabilidad, en comparación con los antibióticos sistémicos. En la revisión sistemática y el metaanálisis de cinco estudios en sujetos con IBS se reconoció que la rifaximina fue más eficaz que el placebo contra los síntomas y el timpanismo globales (razón de posibilidades de 1.57) con un número necesario para tratar (NNT, *number needed to treat*) de 10.2. El beneficio terapéutico pequeño fue semejante al observado con otras formas terapéuticas instituidas contra el IBS. Sin embargo, no se han acumulado suficientes datos para recomendar el uso sistemático de dicho antibiótico en el tratamiento de IBS.

La alteración de la flora del colon puede contribuir a la patogenia de IBS, razón por la cual ha suscitado gran interés el uso de probióticos para modificar de manera natural dicha flora. En el metaanálisis de 10

investigaciones con probióticos en pacientes de IBS se identificó alivio significativo del dolor y el timpanismo con el uso de *Bifidobacterium breve, B. longum* y *Lactobacillus acidophilus* en comparación con el placebo. Sin embargo, no se advirtieron cambios en la frecuencia de defecación o la consistencia de las heces. Se necesitan estudios a gran escala con pacientes en los que se defina con precisión el fenotipo de IBS para corroborar la eficacia de tales probióticos.

Agonistas y antagonistas de los receptores de serotonina Se han estudiado los antagonistas de los receptores de serotonina como tratamiento contra el IBS-D. La serotonina que actúa en los receptores de 5-HT_3 intensifica la sensibilidad de las neuronas aferentes que provienen del intestino. En los seres humanos, un antagonista de los receptores de 5-HT_3 como el alosetrón disminuye la percepción de la estimulación visceral dolorosa en caso de IBS; también induce la relajación rectal, amplía la distensibilidad del recto y retrasa el tránsito por el colon. Los datos del metaanálisis de 14 investigaciones con testigos y asignación al azar realizados con alosetrón o cilansetrón indicaron que estos antagonistas eran más eficaces que el placebo para obtener mejoría global de los síntomas de IBS, así como alivio del dolor abdominal y las molestias abdominales. Es más probable que estos fármacos ocasionen estreñimiento en personas con IBS, en quienes hay alternancia de diarrea y estreñimiento. Hasta 0.2% de los pacientes que utilizaron el antagonista de 5-HT_3 presentó al final colitis isquémica en comparación con síntomas nulos en el grupo testigo. En la vigilancia posterior del fármaco se identificaron 84 casos de colitis isquémica, incluidos 44 en que fue necesaria la cirugía, y cuatro fallecimientos. Como consecuencia, el fabricante retiró el fármaco del mercado en el año 2000. El alosetrón se introdujo de nueva cuenta bajo los auspicios de un programa reciente de control de riesgos, en el cual los enfermos firman un convenio entre médico y paciente; ello ha limitado su uso en gran medida.

Los nuevos agonistas de los receptores de 5-HT_4 como el tegaserod muestran actividad procinética al estimular el peristaltismo. Este fármaco aceleró el tránsito intestinal y por el colon ascendente en sujetos con IBS y estreñimiento. Estudios clínicos en que participaron >4 000 enfermos de IBS-C notificaron disminuciones en las molestias y mejoría en el estreñimiento y el meteorismo, en comparación con el placebo. El principal efecto secundario fue la diarrea. Sin embargo, el tegaserod también se retiró del mercado; un metaanálisis reveló el incremento de la frecuencia de episodios cardiovasculares graves.

Activadores de los conductos del cloruro La lubiprostona es un ácido graso dicíclico que estimula los conductos del cloruro en la membrana apical de las células del epitelio intestinal. La secreción de cloruro induce el desplazamiento pasivo de sodio y agua al interior del intestino y mejora la función de dicho órgano. La lubiprostona oral fue eficaz para tratar el IBS con predominio de estreñimiento en investigaciones multicéntricas grandes de fases II y III con asignación al azar, doble ciego, en las que los testigos recibieron placebo. Las respuestas fueron mucho mayores en individuos que recibieron 8 μg de lubiprostona dos veces al día durante tres meses respecto de quienes recibieron placebo. En términos generales, el fármaco fue muy bien tolerado. Los principales efectos secundarios son náusea y diarrea. La lubiprostona pertenece a una nueva clase de compuestos para el tratamiento del estreñimiento crónico, con IBS o sin él.

Agonista de la guanilato ciclasa C La linaclotida es un agonista de la guanilato ciclasa C (GC-C, *guanylate cyclase-C*), un péptido de 14 aminoácidos que casi no se absorbe y que se fija a la superficie luminal del epitelio intestinal y activa a GC-C. Tal activación induce la generación del monofosfato de guanosina cíclico (cGMP, *cyclic guanosine monophosphate*) y estimula la secreción de líquido, sodio y bicarbonato. En modelos animales, la linaclotida acelera el tránsito por vía GI y aminora la nocicepción visceral. La acción analgésica de dicho agonista tiene al parecer mediación de cGMP que actúa en fibras de dolor aferentes distribuidas en el aparato digestivo. Una investigación comparativa, doble ciego, de fase III indicó que la administración única de 290 μg diarios de linaclotida mejoró en grado significativo el dolor abdominal, el timpanismo y las defecaciones espontáneas. El único efecto adverso notable de esta conducta fue la diarrea que surgió en 4.5% de los pacientes. En Estados Unidos se ha aprobado el uso de este fármaco para tratar el estreñimiento en pacientes de IBS-C.

RESUMEN

La conducta terapéutica en caso de IBS depende de la gravedad del problema **(cuadro 352-5)**. Casi todos los pacientes con el síndrome muestran manifestaciones poco intensas. Por lo regular reciben atención en servicios de atención primaria, tienen escasas dificultades psicosociales o no las tienen y a menudo no acuden a solicitar asistencia médica. El tratamiento comprende casi siempre enseñanza, tranquilización verbal y modificaciones en la dieta y el modo de vida. Un grupo menor mostró síntomas moderados, por lo regular intermitentes, y se relacionaron con alteraciones de las funciones intestinales, es decir, empeoró el cuadro con el consumo de alimento o el estrés y mejoró con la defecación. En el caso de pacientes de IBS-D, los tratamientos incluyen fármacos enteroactivos, como antiespasmódicos, antidiarreicos, ligadores de ácidos biliares y los nuevos moduladores de serotonina **(cuadro 352-6)**. En el caso de los pacientes de IBS-C, el consumo mayor de fibra insoluble y el uso de productos osmóticos como el polietilenglicol permite alcanzar resultados satisfactorios. Si la persona tiene un cuadro de estreñimiento más grave, cabe considerar el uso de un producto que abra los conductos de cloruro (lubiprostona) o un agonista de GC-C (linaclotida). Si en los pacientes de IBS predominan los gases y el timpanismo con una dieta pobre en FODMAP, se puede obtener alivio significativo. Algunos enfermos se benefician de los probióticos y la administración de rifaximina. Una proporción pequeña de pacientes de IBS tiene síntomas intensos y resistentes y por lo general se refieren a centros especializados y a menudo tienen dolor constante y dificultades psicosociales (fig. 352-1). El último grupo de pacientes se trata mejor con antidepresivos y otras medidas psicológicas (cuadro 352-6).

CUADRO 352-5 Espectro de gravedad del IBS

	Leve	Moderado	Grave
Manifestaciones clínicas			
Prevalencia	70%	25%	5%
Correlación con las funciones intestinales	+++	++	+
Síntomas constantes	0	+	+++
Dificultades psicosociales	0	+	+++
Problemas de atención de la salud	+	++	+++
Tipo de atención	Médico general	Especialista	Referencia a un centro especializado

CUADRO 352-6 Fármacos posibles para un síntoma predominante en el IBS

Síntoma	Fármaco	Dosis
Diarrea	Loperamida	2-4 mg cuando sea necesario/ dosis máxima de 12 g/día
	Colestiramina, resina	4 g con los alimentos
	Alosetrón[a]	0.5-1 mg cada 12 h (para IBS grave, mujeres)
Estreñimiento	Cáscara de *psyllium*	3-4 g c/12 h con los alimentos, después ajustar
	Metilcelulosa	2 g c/12 h con los alimentos, después ajustar
	Policarbofilato cálcico	1 g, 1-4 veces al día
	Lactulosa, jarabe	10-20 g c/12 h
	Sorbitol a 70%	15 mL c/12 h
	Polietilenglicol 3350	17 g en 250 mL de agua una vez al día
	Lubiprostona	24 mg c/12 h
	Hidróxido de magnesio	30-60 mL una vez al día
	Linaclotida	290 μg diarios
Dolor abdominal	Relajantes del músculo liso	1-4 veces al día
	Antidepresivos tricíclicos	Iniciar con 25-50 mg al ir a la cama por las noches y después ajustar la dosis
	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	Iniciar con dosis pequeñas, incrementar según sea necesario
Gases y timpanismo	Dieta baja en FODMAP	
	Probióticos	Diariamente
	Rifaximina	550 mg c/12 h

[a] Disponible sólo en Estados Unidos.

Abreviatura: FODMAP, oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables.

Fuente: Tomado y adaptado de GF Longstreth *et al.*: Gastroenterology 130:1480, 2006.

353 Diverticulosis y trastornos anorrectales frecuentes

Rizwan Ahmed, Susan L. Gearhart

DIVERTICULOSIS

Incidencia y epidemiología En Estados Unidos, casi 70% de la población >80 años de edad padece diverticulosis. Por fortuna, sólo 20% de estos pacientes manifiesta síntomas, 1 a 2% debe internarse y <1% necesita cirugía. La diverticulosis ocupa el quinto lugar de las enfermedades más costosas del aparato digestivo en Estados Unidos. Con anterioridad pasaba inadvertida y la mayoría de los sujetos con la enfermedad tenía una calidad de vida más deficiente y más depresión que sus contrapartes, lo que incrementaba los costos de la atención sanitaria. En el pasado, la diverticulosis estaba confinada a los países desarrollados, pero una vez que las naciones subdesarrolladas adoptaron una alimentación occidentalizada, la diverticulosis aumentó en todo el mundo. Los inmigrantes de Estados Unidos padecen la afección con la misma frecuencia que los nativos estadounidenses. La prevalencia entre varones y mujeres es similar, pero los primeros tienden a manifestarla antes. La edad promedio en que se manifiesta es de 59 años y en fecha reciente ha empezado en poblaciones más jóvenes.

Anatomía y fisiopatología En el intestino se forman dos tipos de divertículos: verdaderos y falsos (o pseudodivertículos). El divertículo verdadero es una hernia como saco de toda la pared intestinal, mientras que en el pseudodivertículo se proyectan sólo la mucosa y submucosa a través de la muscular propia del colon **(fig. 353-1)**. La variedad de divertículo que afecta al colon es el pseudodivertículo. Los divertículos se observan con más frecuencia en el lado izquierdo y colon sigmoides; no se forman en el recto. Sin embargo, en las poblaciones asiáticas, 70% de los divertículos se halla en el colon derecho y el ciego. La *diverticulitis* es la inflamación de un divertículo. Con anterioridad se consideraba en la patogenia de la diverticulosis que la única causa era la alimentación con escasa fibra y la diverticulitis aparecía de modo repentino cuando estos divertículos se obstruían. No obstante, la evidencia indica que la patogenia es más compleja y multifactorial. Los divertículos se forman en el punto donde la arteria nutricia, o *vasa recti*, penetra a través de la capa muscular propia, lo que genera una solución de continuidad de la pared del colon. Es probable que esta limitación anatómica sea consecuencia de la zona de presión relativamente elevada en la porción muscular del colon sigmoides. Por consiguiente, las contracciones de mayor amplitud, combinadas con evacuaciones duras y un gran contenido de grasa en la luz del sigmoides en una región débil de la pared del colon, tienen como resultado la formación de estos divertículos. Como resultado, los *vasa recti* se comprimen o erosionan y provocan una perforación o hemorragia. Se cree que la inflamación crónica menor también participa. Además, al conocer mejor la microbiota intestinal se ha advertido que la disbiosis constituye un aspecto importante de esta enfermedad.

Cuadro inicial, valoración y tratamiento de la hemorragia diverticular La hemorragia de un divertículo de colon es la causa más frecuente de hematoquecia en los pacientes >60 años de edad, pero sólo 20% de los individuos con diverticulosis padece hemorragia digestiva. Los pacientes con más riesgo de sufrir una hemorragia tienden a ser más hipertensos, padecer aterosclerosis y consumir en forma habitual ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos. La mayor parte de las hemorragias se resuelve de forma espontánea con reposo intestinal. El riesgo de padecer una nueva hemorragia a lo largo de la vida es de 25 por ciento.

Para localizar de manera inicial la hemorragia diverticular es necesario realizar una colonoscopia, angiografía por tomografía computarizada (CT) de planos múltiples o gammagrafía con eritrocitos marcados. Si el paciente se encuentra estable, lo mejor consiste en llevar a cabo una angiografía. Si la angiografía mesentérica permite reconocer el sitio de la hemorragia, el vaso se cierra de modo satisfactorio con una espiral en 80% de los casos. Con posterioridad, el enfermo se vigila mediante colonoscopias, cuando es necesario, en busca de signos de isquemia de colon. Otra opción es practicar una resección segmentaria del colon para eliminar el riesgo de una hemorragia ulterior. Este método es más aconsejable en los individuos que reciben anticoagulantes en forma crónica. Sin embargo, con la embolización altamente selectiva con espirales, la tasa de isquemia de colon es <10% y el riesgo de una hemorragia aguda recurrente es <25%. Los resultados a largo plazo (40 meses) indican que más de 50% de los pacientes con hemorragia diverticular aguda tratados con angiografía altamente selectiva se han sometido a un tratamiento definitivo. Otra opción más se basa en administrar una solución selectiva de vasopresina para detener la hemorragia, pero este método se ha vinculado con complicaciones graves, incluidos infarto del miocardio e isquemia intestinal. Además, la hemorragia recurre en 50% de los sujetos cuando se suspende la solución.

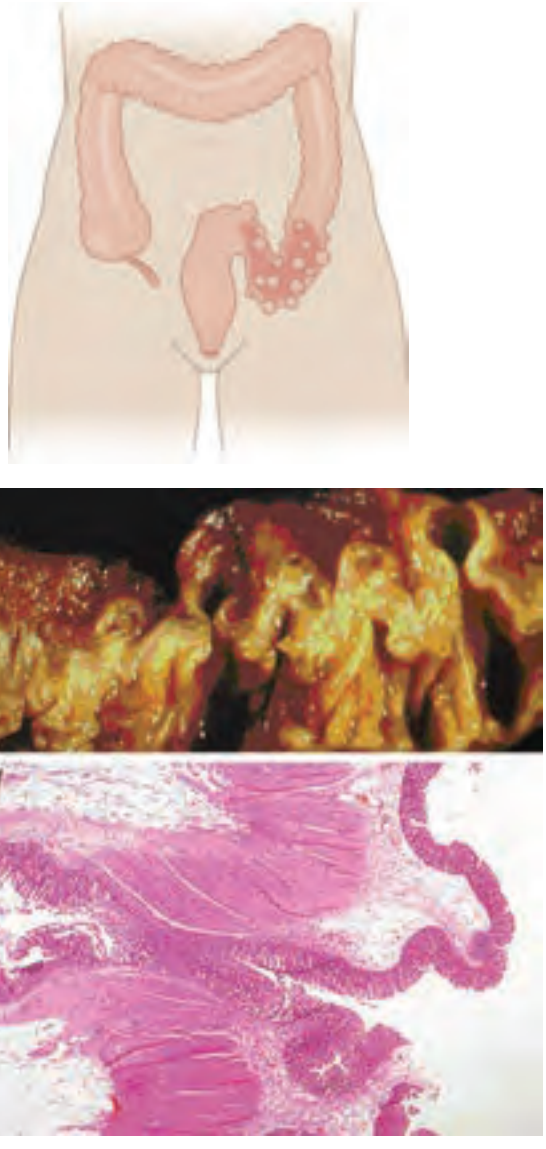


FIGURA 353-1. Vista macroscópica y microscópica de la diverticulosis del sigmoides. Las ***flechas*** señalan un divertículo inflamado con la pared diverticular constituida sólo por mucosa.

En pacientes inestables o que han padecido una hemorragia para requerir seis unidades en las últimas 24 h, hoy en día se recomienda operar. Cuando la hemorragia está circunscrita se lleva a cabo una resección segmentaria. Cuando la hemorragia no se ha identificado en forma definitiva, muchas veces es necesario llevar a cabo una colectomía subtotal. En los individuos sin otras enfermedades graves es posible practicar una resección quirúrgica con anastomosis primaria. En los pacientes que han recibido >10 unidades de sangre se ha registrado una tasa más elevada de filtración anastomótica.

Cuadro inicial, valoración y estadificación de la diverticulitis De modo característico, el cuadro inicial de la diverticulitis aguda sin complicaciones incluye fiebre, anorexia, dolor en el cuadrante inferior izquierdo del vientre y estreñimiento crónico **(cuadro 353-1)**. En <25% de los casos, el cuadro inicial puede ser de peritonitis generalizada, lo cual denota la presencia de perforación en divertículos. Si se formó un absceso pericolónico, la persona puede mostrar distensión abdominal y signos de peritonitis localizada. En los estudios de laboratorio se reconoce leucocitosis. En raras ocasiones, el paciente presenta un nivel hidroaéreo en el cuadrante inferior izquierdo en la radiografía simple de abdomen; se trata de un diver-

CUADRO 353-1 Presentación de la diverticulosis

Diverticulosis no complicada, 75%
Dolor abdominal
Fiebre
Leucocitosis
Anorexia/estreñimiento crónico
Diverticulosis complicada, 25%
Absceso 16%
Perforación 10%
Estenosis 5%
Fístula 2%

tículo gigante del colon sigmoides y se corrige con ablación quirúrgica, para evitar la perforación inminente.

El diagnóstico de diverticulitis se establece mejor con la tomografía computarizada (CT), en la cual se identifican los signos siguientes: divertículos en el colon sigmoides, engrosamiento de la pared del colon >4 mm e inflamación de la grasa periódica ± acumulación de material de contraste o líquido. En 16% de los pacientes se presenta un absceso abdominal. Los síntomas del síndrome de intestino irritable (IBS, *irritable bowel syndrome*) (cap. 352) son similares a los de la diverticulitis. Por tanto, la diverticulitis sospechada que no cumple con los criterios en la CT o que no se acompaña de leucocitosis o fiebre no es una diverticulosis. Otros trastornos que se asemejan a la diverticulosis incluyen quiste ovárico, endometriosis, apendicitis aguda y enfermedad inflamatoria pélvica.

A pesar de que los beneficios de la colonoscopia en la valoración de los pacientes con diverticulosis se han objetado, todavía se considera importante el procedimiento para excluir cáncer colorrectal. La epidemiología paralela del cáncer colorrectal y diverticulosis es lo suficientemente preocupante para realizar una valoración endoscópica antes de la cirugía. Por consiguiente, es necesario efectuar una colonoscopia cada seis semanas después de un episodio de diverticulitis.

La *diverticulosis complicada* se define como una afección que se acompaña de un absceso o perforación y con menos frecuencia de una fístula (cuadro 353-1). La diverticulosis perforada se estadifica mediante el sistema de clasificación de Hinchey (fig. 353-2). Este sistema de estadificación se ideó para predecir los desenlaces subsiguientes al tratamiento quirúrgico de la diverticulosis complicada. En la diverticulosis complicada con formación de fístula, los sitios comunes incluyen fístulas cutáneas, vaginales o vesiculares. Estos trastornos se manifiestan por la eliminación de heces a través de la piel o la vagina o la presencia de aire en el chorro urinario (neumaturia). Las fístulas colovaginales son más comunes en las mujeres que se han sometido a una histerectomía.

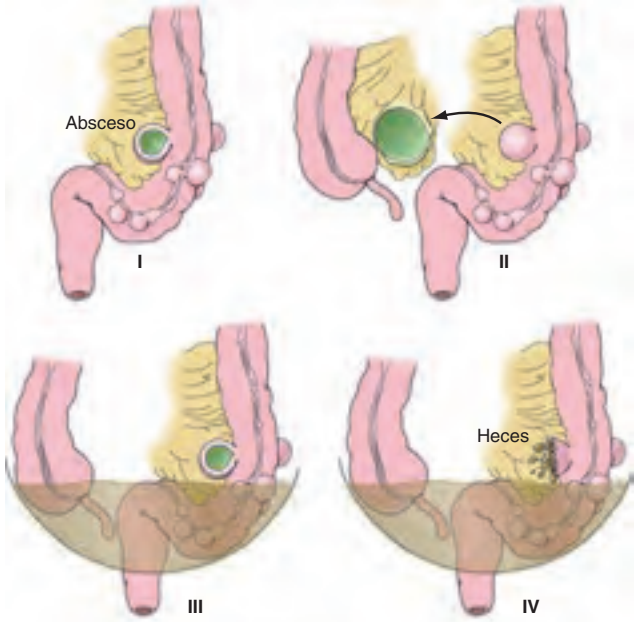


FIGURA 353-2. Clasificación de Hinchey de las diverticulitis. ***Etapa I:*** diverticulitis perforada con absceso paracólico tabicado. ***Etapa II:*** diverticulitis perforada cerrada de modo espontáneo con formación distal de un absceso. ***Etapa III:*** diverticulitis perforada no comunicante, con peritonitis fecal (está obturado el cuello del divertículo y por ello no puede expulsarse libremente el material de contraste en las imágenes radiográficas). ***Etapa IV:*** perforación y comunicación libre con peritoneo, de la cual surge peritonitis fecal.

TRATAMIENTO DIVERTICULOSIS

TRATAMIENTO MÉDICO

La diverticulosis asintomática que se descubre en estudios de imagen o durante una colonoscopia se trata mejor mediante modificaciones de la dieta. Se instruye a los pacientes para que consuman una dieta enriquecida en fibra que incluya 30 g de fibra cada día. Son útiles los productos de fibra complementarios como *psyllium*, policarbófilo de calcio o metilcelulosa. En fumadores aumenta al parecer la incidencia de diverticulosis complicada; por tal motivo, es preciso instar a los pacientes a abstenerse de fumar. La recomendación histórica de no comer nueces no se basa más que en datos anecdóticos.

La diverticulosis sintomática sin complicaciones, cuya presencia se ha confirmado por la existencia de inflamación e infección en el interior del colon, debe tratarse al principio con antibióticos y reposo intestinal. Casi 75% de los sujetos hospitalizados por diverticulitis aguda mejora con tratamiento médico que incluya un régimen antimicrobiano adecuado. La protección recomendada con antimicrobianos comprende trimetoprim/sulfametoxazol o ciprofloxacina y metronidazol que actúen contra bacilos aerobios gramnegativos y bacterias anaerobias. Por desgracia, con los fármacos anteriores no se combate a los enterococos y se recomienda agregar a este régimen ampicilina para pacientes que no mejoran. Como posibilidad adicional, podría ser eficaz la monoterapia con una penicilina de tercera generación o piperacilina por vía IV o la combinación de penicilina/ácido clavulánico VO. El ciclo usual de antibioticoterapia comprende siete a 10 días, si bien este lapso se halla bajo investigación. Es importante que el paciente reciba una dieta limitada mientras cede el dolor.

Una vez que se resuelve la crisis, el tratamiento médico principal de la diverticulosis para prevenir síntomas ha cambiado. Hoy en día, los principales objetivos son la inflamación del colon y la disbiosis, y la diverticulosis se considera una enfermedad intestinal funcional acompañada de inflamación leve. Por tanto, ha ganado aceptación la administración de antiinflamatorios como la mesalazina. Los pacientes que reciben este último experimentan menos recurrencias sintomáticas. Se conducen ahora estudios clínicos con asignación al azar de estos antiinflamatorios.

También son útiles las medidas terapéuticas cuyo objetivo es la disbiosis de la diverticulosis. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en muestras de heces fecales de personas que consumen una alimentación con fibra abundante ha demostrado un contenido bacteriano distinto del de las evacuaciones de los individuos que consumen una alimentación con escasa fibra y grasa abundante. Los gastroenterólogos cada vez utilizan más los probióticos para diversas afecciones intestinales y se ha demostrado que previenen la diverticulitis recurrente. De manera específica, los probióticos que contienen cepas de *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium* son los más favorables. Además, la rifaximina (antibiótico de amplio espectro que no se absorbe bien), frente a la fibra aislada, se acompaña de 30% menos síntomas recurrentes por diverticulosis no complicada.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Los factores de riesgo preoperatorios que influyen en los índices de mortalidad posoperatorios incluyen clase más alta del estado físico en la escala de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA) (cuadro 353-2) e insuficiencia orgánica preexistente. En individuos calificados como de bajo riesgo (P1 y P2 de la ASA) cabe plantear la práctica de cirugía a enfermos que no mejoran con rapidez con las medidas no quirúrgicas. En el caso de diverticulosis sin complicaciones, los estudios señalan que es posible continuar el tratamiento no quirúrgico después de dos crisis, sin que aumente el riesgo de perforación que obligue a practicar colostomía. Sin embargo, en personas sometidas a tratamiento inmunodepresor, en caso de insuficiencia renal crónica o colagenopatías-vasculopatías, se incrementa el riesgo de perforación cinco veces durante las crisis repetitivas. El tratamiento quirúrgico está indicado en todos los pacientes con bajo riesgo quirúrgico y diverticulosis complicada.

CUADRO 353-2 Sistema de clasificación del estado físico de la *American Society of Anesthesiologists*

P1	Paciente sano y normal
P2	Paciente con enfermedad sistémica poco intensa
P3	Paciente con enfermedad sistémica grave
P4	Paciente de enfermedad sistémica grave, que constituye una amenaza constante para la vida
P5	Paciente moribundo, que no sobrevivirá sin la operación
P6	Paciente declarado con muerte cerebral cuyos órganos se extraen para donación

Entre los objetivos del tratamiento quirúrgico de la enfermedad diverticular figuran controlar la septicemia, eliminar complicaciones como fístulas u obstrucción, extirpar el segmento enfermo del colon y restaurar la continuidad intestinal. Aunque tales objetivos deben conseguirse, debe procurarse la disminución de la morbilidad, la duración de la hospitalización y los costos, y maximizar la sobrevida y calidad de vida. En el **cuadro 353-3** se presenta la operación indicada más a menudo con base en la clasificación de Hinchey y la morbilidad y mortalidad previstas. Los objetivos quirúrgicos incluyen la resección del sigmoides afectado hasta el nivel de la unión rectosigmoidea. Si no se efectúa esta operación puede haber recidiva de la enfermedad. Las opciones actuales para la diverticulosis no complicada incluyen una resección sigmoidea abierta o una resección laparoscópica del sigmoides. Los beneficios de la resección laparoscópica respecto de las técnicas quirúrgicas abiertas incluyen el alta más temprana (por lo menos un día), el menor uso de narcótico, menores complicaciones posoperatorias y una reanudación más pronta del trabajo.

Las opciones para el tratamiento quirúrgico de la diverticulosis complicada **(fig. 353-3)** incluyen las siguientes: 1) derivación proximal del contenido fecal con una ileostomía o una colostomía y sutura de un parche de epiplón con drenaje, 2) resección con colostomía y fístula de mucosa o cierre de la parte distal del intestino con la formación de un saco de Hartmann, 3) resección con anastomosis (coloproctostomía) o 4) resección con anastomosis y derivación (coloproctostomía con ileostomía de asa o colostomía). Se han utilizado técnicas laparoscópicas en la diverticulosis complicada; sin embargo, se han comunicado mayores tasas de conversión a operaciones abiertas.

Las personas con enfermedad en las etapas I y II de Hinchey se tratan por medio de drenaje percutáneo, seguido de resección con anastomosis unas seis semanas después. Las normas actuales de la *American Society of Colon and Rectal Surgeons* sugieren, además de administrar antibióticos, realizar el drenaje percutáneo bajo guía por CT del absceso diverticular >3 cm y con una pared definida. Los abscesos que miden <3 cm se resuelven sólo con antibióticos. Las contraindicaciones del drenaje percutáneo son la ausencia de una vía de acceso percutánea, neumoperitoneo y peritonitis fecal. En los pacientes que manifiestan peritonitis generalizada se lleva cabo una cirugía de urgencia y la mayoría necesita una técnica de Hartmann (resección del colon sigmoides con colostomía terminal y muñón rectal). En casos seleccionados es posible considerar medidas no operatorias. En un estudio no aleatorizado, el tratamiento no quirúrgico de abscesos paracólicos aislados (etapa I de Hinchey) se acompañó de una cifra de recidiva de apenas 20% a los dos años. Más de 80% de las personas con abscesos distantes (etapa II de Hinchey) necesitan resección quirúrgica por recurrencia de los síntomas.

La enfermedad en etapa III de Hinchey se trata por medio de un procedimiento de Hartmann o con anastomosis primaria y derivación proximal. Si coexisten otras enfermedades graves que tornen peligrosa la intervención operatoria, se puede efectuar una técnica limitada que comprenda lavado peritoneal transoperatorio (irrigación), colocación de un parche de epiplón suturado sobre la perforación y desviación proximal de la corriente fecal por medio de ileostomía o colostomía del colon transverso. Nunca debe intentarse la práctica de anastomosis en la enfermedad en etapa IV de Hinchey. La estrategia limitada en estos pacientes se acompaña de menor mortalidad.

FIGURA 353-3. Métodos de tratamiento quirúrgico de la diverticulosis complicada. (***1***) Drenaje, colgajo de pedículo de epiplón y derivación proximal. (***2***) Procedimiento de Hartmann. (***3***) Resección sigmoidea con coloproctostomía. (***4***) Resección sigmoidea con coloproctostomía y derivación proximal.

CUADRO 353-3 Resultados del tratamiento quirúrgico de la enfermedad diverticular complicada

Etapa de Hinchey	Método operatorio	Índice (%) de fugas por la anastomosis	Morbilidad global, %
I	Resección con anastomosis primaria, sin estoma de derivación	3.8	22
II	Resección con anastomosis primaria +/– derivación	3.8	30
III	Procedimiento de Hartmann contra colostomía de derivación e injerto de pedículo epiploico	—	Mortalidad de 0 contra 6
IV	Método de Hartmann contra colostomía de derivación e injerto de pedículo epiploico	—	Mortalidad de 6 contra 2

Síntomas recurrentes En 10% de los enfermos reaparecen los síntomas abdominales después de resección quirúrgica de la enfermedad diverticular. La enfermedad recurrente aparece cuando la extirpación quirúrgica fue insuficiente. La retención de un segmento de colon rectosigmoide enfermo genera una incidencia doble de recidivas. La presencia del colon irritable también puede precipitar recidivas sintomáticas. Las personas sometidas a resección quirúrgica por supuesta diverticulitis y síntomas de cólicos abdominales y defecaciones irregulares con expulsión de heces blandas consistentes con colon irritable tienen resultados funcionales más insatisfactorios.

TRASTORNOS COMUNES DE ANO Y RECTO

PROLAPSO RECTAL (PROCIDENCIA)

Incidencia y epidemiología El prolapso rectal es seis veces más frecuente en mujeres que en varones. La incidencia más elevada de prolapso rectal se encuentra en las mujeres >60 años. Las mujeres con dicho trastorno muestran una mayor incidencia de alteraciones del piso pélvico que incluyen incontinencia urinaria, rectocele, cistocele y enterocele. Alrededor de 20%

de los niños con prolapso tiene fibrosis quística. En todo menor con un cuadro inicial de prolapso se practica la prueba de medición de cloruro en el sudor. Otras entidades relacionadas con menor frecuencia comprenden el síndrome de Ehlers-Danlos, el síndrome de úlcera rectal solitaria, el hipotiroidismo congénito, la enfermedad de Hirschsprung, demencia, retraso mental y esquizofrenia.

Anatomía y fisiopatología El prolapso rectal (procidencia) es la protrusión circunferencial de todas las capas de la pared rectal a través del orificio anal. Casi siempre se acompaña de redundancia del colon sigmoides, laxitud pélvica y un saco de Douglas profundo. Al principio se consideraba que el prolapso rectal se debía a una intususcepción rectal interna incipiente, lo cual ocurre en el segmento superior hasta el segmento medio del recto. Se presuponía que éste era el primer paso en una evolución inevitable al prolapso externo de todo el espesor de la pared. Sin embargo, sólo uno de 38 pacientes con prolapso interno vigilados por >5 años sufrió al final prolapso de todas las capas del recto. Otros autores han sugerido que el prolapso con esas características es consecuencia del daño observado en la inervación de los músculos del piso pélvico o los nervios pudendos, por distensión repetida al pujar durante la defecación. La lesión de los nervios pudendos debilitaría los músculos del piso pélvico, incluidos los esfínteres anales externos. La lesión bilateral del nervio pudendo se relaciona en grado más notorio con prolapso e incontinencia que la lesión unilateral.

Presentación y valoración La mayor parte de las molestias del paciente consisten en una masa anal, rectorragia e higiene perianal deficiente. El prolapso del recto se presenta por lo general tras la defecación y se reduce en forma espontánea o exige que el enfermo reduzca el prolapso de forma manual. El estreñimiento se presenta en 30 a 67% de los pacientes con un prolapso rectal. Ocurren grados diferentes de incontinencia fecal en 50 a 70% de los casos. Los sujetos con prolapso rectal interno experimentan de modo inicial síntomas como estreñimiento e incontinencia. Otros datos relacionados son obstrucción del orificio de salida (anismo) en 30%, inercia del colon en 10% y síndrome de úlcera rectal solitaria en 12 por ciento.

La valoración en el consultorio se lleva a cabo mejor después que el paciente ha recibido una enema, lo cual permite la protrusión del prolapso. Es necesario hacer una distinción importante entre el prolapso rectal de espesor completo y el prolapso de la mucosa aislado relacionado con hemorroides **(fig. 353-4)**. El prolapso de la mucosa se reconoce por los surcos radiales más que por los pliegues circunferenciales alrededor del ano y se debe a un aumento de la laxitud del tejido conjuntivo entre la submucosa y el músculo subyacente del conducto anal. La valoración del prolapso también incluye cistoproctografía y colonoscopia. Estos estudios permiten valorar los trastornos concomitantes en el piso pélvico y descartar un cáncer o un pólipo como la punta directriz del prolapso. Si el prolapso se acompaña de estreñimiento crónico, el paciente debe someterse a un proctograma durante la defecación y un estudio de marcadores radiopacos, el cual hace posible determinar si hay anismo o inercia colónica. El anismo es resultado de tratar de defecar contra un piso pélvico cerrado y también se conoce como *músculo puborrectal sin relajación*. Esto puede aparecer cuando no ocurre la horizontalización del recto en la fluoroscopia mientras el paciente trata de defecar. En la inercia colónica, un estudio de marcadores radiopacos revela retención >20% de los marcadores en la radiografía abdominal cinco días después de la deglución. En individuos con incontinencia fecal es preciso realizar una valoración ecográfica y manométrica endoanal que incluya el estudio de los nervios pudendos y los músculos del esfínter anal que ellos inervan antes de intervención quirúrgica para tratar el prolapso (véase "Incontinencia fecal" más adelante).

TRATAMIENTO PROLAPSO RECTAL

Las medidas médicas para tratar el prolapso rectal se limitan e incluyen agentes para dar volumen a las heces o complementos de fibra para facilitar la defecación. El elemento básico del tratamiento es la corrección quirúrgica del prolapso. Por lo regular se utilizan dos vías de acceso, la transabdominal y la transperineal. La práctica de la primera vía se ha acompañado de menores cifras de recidiva, pero la segunda es más útil en algunos individuos que tienen otras enfermedades graves coexistentes.

La vía de acceso transperineal incluye la proctectomía transanal (método de Altmeier), la proctectomía de la mucosa (técnica de Delorme) o la colocación de un alambre de Tirsch que rodee el ano. Con la vía de acceso transperineal se intenta extirpar el recto y el colon sigmoides redundante. La vía transabdominal común incluye sutura sacra o rectopexia con malla (Ripstein) con (Frykman-Goldberg) o sin resección del sigmoides redundante. En términos generales, se reserva la ablación del colon para individuos con estreñimiento y obstrucción rectoanal. La rectopexia ventral es un método efectivo de reparación abdominal del prolapso de todo el espesor que no necesita resección del sigmoides (véase la descripción más adelante). Esta reparación tiene mejores resultados funcionales que otras reparaciones abdominales. En la actualidad es posible llevar a cabo técnicas transabdominales efectivas por vía laparoscópica o, en fecha más reciente, con técnicas robóticas sin mayores recurrencias. La finalidad de la técnica transabdominal es restablecer la anatomía normal al eliminar el intestino redundante y unir de nueva cuenta el tejido de sostén del recto a la fascia presacra. La alternativa final es una proctectomía abdominal con colostomía terminosigmoidea. En caso de inercia total de colon, definida por el antecedente de estreñimiento y una prueba de marcadores radiopacos positiva, se efectúa una colectomía subtotal con anastomosis ileosigmoidea o rectal en el momento de la rectopexia.

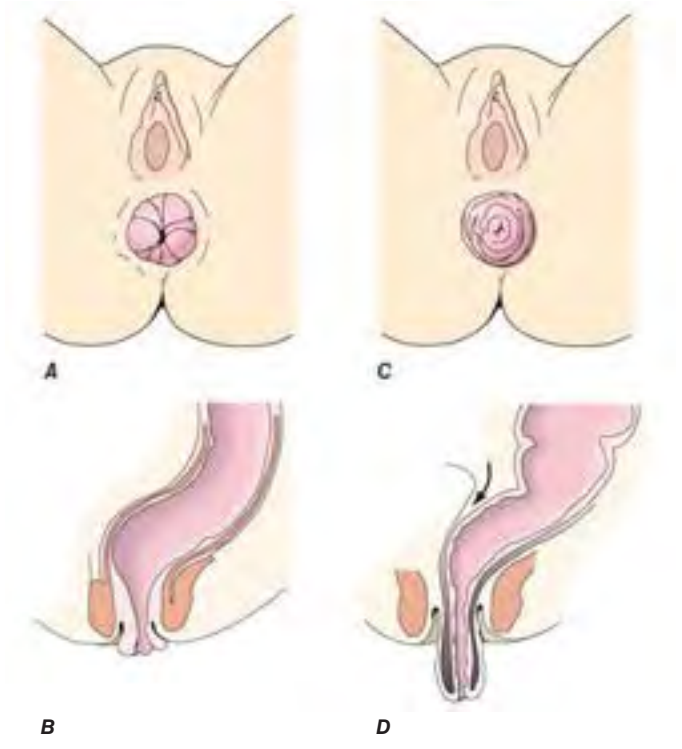


FIGURA 353-4. Magnitud del prolapso rectal. Sólo prolapso de la mucosa (***A, B,*** vista sagital). Prolapso de todas las capas del recto relacionado con redundancia del colon rectosigmoide y fondo de saco de Douglas profundo (***C, D,*** vista sagital).

Con anterioridad, la presencia de un prolapso rectal interno identificado en los estudios imagenológicos se consideraba una enfermedad no quirúrgica y se recomendaba la biorretroalimentación. Sin embargo, sólo 33% de estos pacientes muestra una resolución satisfactoria de los síntomas con la biorretroalimentación. En estos individuos existen dos cirugías que son más efectivas que la biorretroalimentación: la resección rectal transanal con grapa (STARR, *stapled transanal rectal resection*) y rectopexia ventral laparoscópica (LVR, *laparoscopic ventral rectopexy*). La técnica STARR **(fig. 353-5)** se lleva a cabo a través del ano en los pacientes con prolapso interno. A continuación se introduce una engrapadora circular por el ano; el prolapso interno se identifica y se liga con grapas. La LVR **(fig. 353-6)** se realiza a través de la vía abdominal. Se crea un orificio en el peritoneo en el lado izquierdo de la unión rectosigmoidea y este orificio se continúa en sentido inferior por delante del recto hasta el fondo del saco de Douglas. No se lleva a cabo movilización rectal, con lo que se evita la posible lesión de un nervio autónomo. La malla se fija a las porciones anterior y lateral del recto, el fondo de saco vaginal y el promontorio del sacro, lo que posibilita cerrar el tabique rectovaginal y corregir el prolapso interno. En ambos procedimientos, la recurrencia a un año fue reducida (<10%) y los síntomas mejoraron en más de 75% de los pacientes.

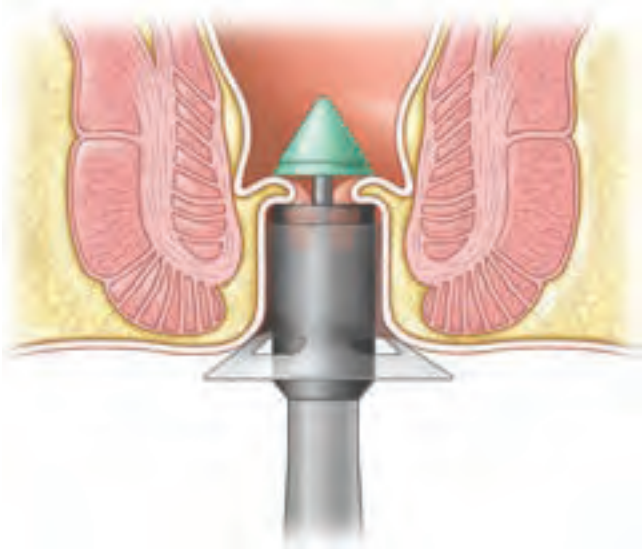


FIGURA 353-5. Resección rectal transanal con engrapadora. Esquema de la colocación del dispositivo de engrapado circular.

CUADRO 353-4 Trastornos médicos que contribuyen a las manifestaciones de la incontinencia fecal

Trastornos neurológicos
• Demencia
• Tumor cerebral
• Apoplejía (accidente cerebrovascular)
• Esclerosis múltiple
• Tabes dorsal
• Lesiones en la cola de caballo
Trastornos musculoesqueléticos
• Miastenia grave
• Miopatías, distrofia muscular
Cuadros diversos
• Hipotiroidismo
• Síndrome de colon irritable
• Diabetes
• Diarrea intensa
• Escleroderma

INCONTINENCIA FECAL

Frecuencia y epidemiología La incontinencia fecal es la evacuación involuntaria de materia fecal cuando menos de un mes de duración en una persona con una edad mínima de cuatro años. La prevalencia de incontinencia fecal en Estados Unidos es de 0.5 a 11%. La mayoría de los pacientes corresponde a mujeres >65 años de edad. La frecuencia de incontinencia es mayor en las mujeres que han tenido hijos. Casi 50% de los pacientes con incontinencia fecal padece también de incontinencia urinaria. La mayor parte de la incontinencia es resultado de una lesión obstétrica del piso pélvico, ya sea durante el embarazo o el parto. Hasta en 32% de las mujeres el esfínter anatómico se lesiona después del parto al margen de la presencia de una lesión visible del peritoneo. Los factores de riesgo en el momento del parto son trabajo de parto prolongado, aplicación de fórceps y necesidad de una episiotomía. Los síntomas de incontinencia se manifiestan hasta 20 años o más después de la lesión obstétrica. En el cuadro 353-4 se mencionan las enfermedades conocidas que contribuyen a la incontinencia fecal.

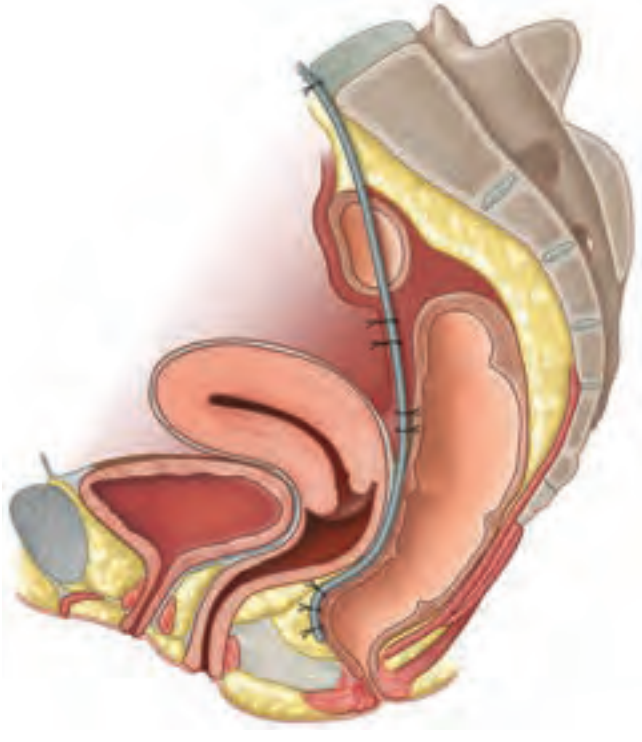


FIGURA 353-6. Rectopexia ventral laparoscópica (LVR). El operador abre el fondo de saco de Douglas y fija la malla a la zona anterolateral del recto, el fondo de saco vaginal y el sacro, y así reduce el prolapso interno y cierra cualquier defecto del tabique rectovaginal. *(Tomado de A D'Hoore et al.: Br J Surg 91:1500, 2004.)*

Anatomía y fisiopatología El esfínter anal está compuesto por un anillo esfinteriano interno y otro externo. El anillo interno está formado por músculo liso y es una continuación de las fibras circulares de la pared del recto. Recibe fibras del plexo mientérico intestinal y por ello se halla bajo control involuntario. El esfínter externo del ano es en realidad una continuación del músculo elevador del ano y se encuentra bajo control voluntario. Recibe inervación motora del nervio pudendo. La lesión obstétrica puede desgarrar las fibras musculares en sentido anterior en el momento del parto; ello produce un defecto anterior manifiesto que se advierte en la ecografía endoanal. La lesión también puede ser consecuencia del estiramiento de los nervios pudendos durante el embarazo o el nacimiento del feto a través del conducto del nacimiento.

Presentación y valoración Los afectados pueden mostrar grados diversos de incontinencia fecal. La menor o de poca intensidad incluye incontinencia para la expulsión de gases y algunas veces derrame de excrementos líquidos. La de tipo mayor incluye la incapacidad frecuente de controlar la expulsión de heces sólidas. Como resultado de la incontinencia fecal, las personas tienen deficiente higiene perianal. Más allá de los problemas inmediatos que surgen con la incontinencia fecal, los enfermos suelen estar retraídos de su entorno y deprimidos. Por esta razón, componentes importantes de la valoración de estos individuos son los índices de calidad de vida.

Para valorar la incontinencia fecal se necesita una historia clínica detallada y una exploración clínica minuciosa con exploración rectal digital (DRE, *digital rectal examination*). El tono débil del esfínter en la DRE y la ausencia de reflejo "de guiño anal" (regulado a nivel de S1) indica disfunción neurógena. Algunas cicatrices perineales representan lesiones quirúrgicas. Otros estudios que son útiles para el diagnóstico de incontinencia fecal son la manometría anal, la latencia motora de nervios terminales pudendos (PNTML, *pudendal nerve terminal motor latency*) y la ecografía endoanal. En los centros especializados en incontinencia fecal existe un laboratorio de fisiología anorrectal en el que se utilizan métodos estandarizados para valorar la fisiología anorrectal. La manometría anorrectal (ARM, *anorectal manometry*) mide las presiones de reposo y durante la contracción del conducto anal con un catéter intraluminal que se llena de agua. Uno de los métodos actuales de ARM es un sistema tridimensional de alta resolución con un dispositivo de perfusión continua de 12 catéteres, que permite la delineación fisiológica de anomalías anatómicas. Los estudios de los nervios pudendos valoran la función de la inervación nerviosa del conducto anal mediante un electrodo digital en este sitio. Las lesiones por distensión de estos nervios tienen como resultado una respuesta tardía del músculo esfinteriano a un estímulo, lo que indica una latencia prolongada. Por último, la ecografía endoanal valora la magnitud de la lesión de los músculos del esfínter antes de la reparación quirúrgica. Por desgracia,

estas investigaciones dependen de cada usuario y en muy pocos estudios se ha demostrado que estas pruebas pronostican el resultado de una cirugía. También se ha empleado la resonancia magnética (MRI) pero no se ha establecido su aplicación sistemática en la incontinencia fecal.

Los trastornos aislados del piso pélvico son raros. La mayoría de los pacientes con incontinencia fecal padece algún grado de incontinencia urinaria. Asimismo, la incontinencia fecal forma parte del espectro del prolapso de órganos pélvicos. Es por esta razón que muchos pacientes manifiestan síntomas de defecación obstruida e incontinencia fecal. Es importante llevar a cabo una valoración detallada por medio de una MRI dinámica o cinedefecografía en busca de otros defectos. La reparación quirúrgica de la incontinencia, sin tomar en consideración otros defectos, reduce el éxito de la intervención.

TRATAMIENTO INCONTINENCIA FECAL

Una de las medidas en el tratamiento médico de la incontinencia fecal es llevar a cabo formas para aumentar el volumen de las evacuaciones, lo que ayuda a incrementar la sensación fecal. Estas medidas comprenden fibra complementaria, loperamida, difenoxilato y enlazadores de ácidos biliares. Estas sustancias endurecen las heces fecales y retrasan la frecuencia de los movimientos intestinales, por lo que son útiles en los pacientes con síntomas mínimos o leves. Además, a estos pacientes se les puede ofrecer un tipo de fisioterapia llamada biorretroalimentación. Este tratamiento ayuda a reforzar el esfínter anal externo y entrena al mismo tiempo al individuo para relajarse con la defecación para evitar un esfuerzo innecesario y lesionar aún más los músculos del esfínter. El éxito de la biorretroalimentación ha sido variable y depende de la motivación del paciente. Cuando menos este método es inocuo y carece de riesgos. La mayoría de los pacientes mejora en cierta medida. Es por esta razón que se le debe incorporar en las primeras recomendaciones de todo enfermo con incontinencia fecal.

El "método ideal" para el tratamiento de la incontinencia fecal con un defecto esfinteriano aislado es la esfinteroplastia por superposición. En ésta, el esfínter anal externo, el tejido cicatricial y el esfínter interno identificado se disecan y se liberan del tejido adiposo y conectivo circundante y a continuación se efectúa una reparación por superposición para reconstruir el anillo muscular y restablecer su función. Los resultados a largo plazo de esta técnica poseen una tasa de fracasos de 50% en los siguientes cinco años. En los pacientes con una latencia prolongada de los nervios motores pudendos, el resultado es más sombrío.

Otras opciones son la neuromodulación sacra, inyecciones de colágena, radiofrecuencia y el esfínter intestinal artificial. La estimulación del nervio sacro y el esfínter intestinal artificial son adaptaciones de técnicas diseñadas para el tratamiento de la incontinencia urinaria. La estimulación del nervio sacro es ideal para los pacientes con un esfínter anal íntegro pero débil. Se coloca un estimulador temporal en el tercer nervio sacro. Cuando los síntomas mejoran cuando menos 50%, se coloca un estimulador permanente bajo la piel. El esfínter intestinal artificial consta de un manguito y un reservorio que permite la insuflación manual del manguito colocado alrededor del ano, lo que incrementa el tono anal. De esta manera el paciente puede cerrar el conducto anal en forma manual hasta que necesita defecar. Los resultados a largo plazo de la estimulación sacra son prometedores, ya que casi 80% de los pacientes manifiesta una reducción mínima de 50% de los episodios de incontinencia. Esta reducción se ha mantenido en los estudios hasta de cinco años. Infortunadamente, el esfínter intestinal artificial tiene una tasa de infección de 30%. Por tanto, la implantación se lleva a cabo con menos frecuencia.

Las inyecciones de colágena se han utilizado durante varios años. En el estudio clínico abierto más grande participaron 115 pacientes con incontinencia que recibieron gel de ácido hialurónico estabilizado no animal (NASHA/DX). En este estudio se les inyectó NASHA/DX en la mucosa anal y se vigilaron durante 12 meses. Los resultados fueron promisorios, puesto que más de 50% logró una reducción mayor de 50% de los episodios de incontinencia y estos resultados se mantuvieron hasta durante dos años. Este método es otra opción menos cruenta para los pacientes con incontinencia fecal.

La radiofrecuencia en el conducto anal en los sujetos con incontinencia fecal ayuda a crear y reestructurar fibras de colágena y proporciona fuerza tensional a los músculos del esfínter. La radiofrecuencia es un método que se realiza en el consultorio bajo sedación. Los resultados han sido variables: entre 20 y 50% de los pacientes manifiesta reducción sostenida de los episodios de incontinencia durante cinco años.

Por último, en la actualidad se prueba la administración de células madre para aumentar el volumen de los músculos del esfínter. Las células madre se obtienen del propio músculo del paciente, se cultivan y luego se implantan en su complejo esfinteriano. El entusiasmo disminuye al considerar los costos y la necesidad de otros procedimientos. Se esperan los resultados de los estudios clínicos.

ENFERMEDAD HEMORROIDAL

Frecuencia y epidemiología Más de un millón de individuos en el mundo occidental padecen hemorroides sintomáticas cada año. La prevalencia de la enfermedad hemorroidal no es selectiva para edad o género. Sin embargo, la edad es un factor de riesgo. La prevalencia de enfermedad hemorroidal es menor en los países subdesarrollados. La alimentación occidental típica con poca fibra y abundante grasa se acompaña de estreñimiento y esfuerzo, con la formación de hemorroides sintomáticas.

Anatomía y fisiopatología Los cojinetes hemorroidales son parte normal del conducto anal. Las estructuras vasculares contenidas en este tejido ayudan a la continencia al prevenir la lesión del músculo del esfínter. Los tres principales complejos hemorroidales que atraviesan el conducto anal son: izquierdo lateral, derecho anterior y derecho posterior. La ingurgitación y el esfuerzo provocan prolapso de este tejido en el conducto anal. Con el tiempo, el sistema anatómico de soporte del complejo hemorroidal se debilita y expone este tejido al segmento externo del conducto anal, donde es propenso a lesionarse. Las hemorroides se clasifican en internas o externas. Estas últimas se originan por debajo de la línea dentada, están cubiertas de epitelio escamoso y se acompañan de un componente interno. Cuando las hemorroides externas se trombosan, son dolorosas. Las hemorroides internas aparecen por arriba de la línea dentada, están cubiertas de mucosa y epitelio de la zona de transición y constituyen la mayor parte de las hemorroides. La clasificación regular de la enfermedad hemorroidal se basa en el descenso desde su ubicación interna normal hasta la posición externa prolapsada **(cuadro 353-5)**.

Presentación y valoración El enfermo acude a menudo al médico por dos razones: hemorragia y protrusión. El dolor es menos frecuente que el provocado por las fisuras anales y, en caso de aparecer, se describe como una molestia sorda por ingurgitación del tejido hemorroidal. El dolor intenso puede indicar trombosis de una hemorroide. La hemorragia de las hemorroides se describe como la expulsión indolora de sangre roja brillante que se observa en el agua del retrete o al limpiarse. Algunos pacientes tienen como cuadro inicial una hemorragia notable que algunas veces causa anemia; sin embargo, hay que descartar la presencia de una neoplasia en el colon en enfermos anémicos. El individuo con un cuadro inicial de una masa prominente refiere incapacidad de mantener la higiene perianal y puede mostrar preocupación por algún cáncer posible.

El diagnóstico de enfermedad hemorroidal se establece en la exploración física. El médico inspecciona la región perianal en busca de signos de

CUADRO 353-5 Estadificación y tratamiento de las hemorroides

Etapa	Descripción de la clasificación	Tratamiento
I	Hipertrofia con hemorragia	Complementos de fibra vegetal Supositorios de cortisona Escleroterapia
II	Protrusión con reducción espontánea	Complementos de fibra vegetal Supositorio de cortisona
III	Protrusión que obliga a la reducción manual	Complementos de fibra vegetal Supositorio de cortisona Colocación de bandas elásticas Hemorroidectomía quirúrgica
IV	Protrusión irreducible	Complementos de fibra Supositorio de cortisona Hemorroidectomía quirúrgica

trombosis o excoriación y después practica un tacto cuidadoso. Al realizar la anoscopia se concede atención particular a la posición conocida de la enfermedad hemorroidal. Se pide a la persona que puje; si le resulta difícil, es posible realizar la maniobra cuando esté sentado en el retrete, notificando al médico el momento en que sobresalen los tejidos. Es importante diferenciar entre la imagen circunferencial de un prolapso de todas las capas del recto y la naturaleza radial de las hemorroides que muestran prolapso (véase antes "Prolapso rectal"). Se definen la etapa y la localización de los complejos hemorroidales.

TRATAMIENTO ENFERMEDAD HEMORROIDAL

El tratamiento de las hemorroides sangrantes se basa en la etapa de la enfermedad (cuadro 353-5). En toda persona que sangra deben considerarse otras causas posibles. En individuos jóvenes sin el antecedente familiar de cáncer colorrectal, la enfermedad hemorroidal puede tratarse de manera inicial y, si persiste la hemorragia, se lleva a cabo un estudio colonoscópico. Los ancianos que no han sido objeto de un estudio de detección en busca de cáncer colorrectal deben someterse a colonoscopia o sigmoidoscopia flexible.

Con raras excepciones, las hemorroides con trombosis aguda pueden resecarse en las primeras 72 h mediante una escisión elíptica. Se indican baños de asiento, consumo de fibra vegetal y ablandadores de heces. Otros métodos terapéuticos de las hemorroides sangrantes son las técnicas de consultorio de ligadura con banda elástica y escleroterapia. La sensibilidad empieza en la línea dentada; por tanto, la ligadura o escleroterapia se pueden llevar a cabo en el consultorio. Las bandas se colocan alrededor del tejido ingurgitado, lo que ocasiona isquemia y fibrosis. Esta medida ayuda a colocar el tejido más proximal en el conducto anal. Algunos pacientes manifiestan dolor sordo durante 24 h después de la ligadura. Durante la escleroterapia, se inyectan 1 o 2 mL de alguna sustancia esclerosante (casi siempre tetradecil sulfato de sodio) con una aguja calibre 25 en la submucosa del complejo hemorroidal. Es importante evitar la inyección en la circunferencia del conducto anal, puesto que puede haber estenosis.

Para el tratamiento quirúrgico de la enfermedad hemorroidal, las técnicas de elección son hemorroidectomía con escisión, desarterialización transhemorroidal (THD, *transhemorrhoidal dearterialization*) o hemorroidectomía con grapas ("procedimiento para prolapso o hemorroides" [PPH]). La eficacia de estos métodos quirúrgicos para el tratamiento de las hemorroides sintomáticas de tercer o cuarto grados es similar. Sin embargo, puesto que en la hemorroidectomía con suturas se elimina el tejido circundante hasta el borde anal, también se extirpan los molestos pólipos anales. La hemorroidectomía con grapas provoca menos molestias; no obstante, esta técnica no permite eliminar los pólipos anales. La THD se lleva a cabo bajo guía ecográfica para ligar los vasos sanguíneos del tejido anal, lo que reduce de esta manera la ingurgitación hemorroidal. No deben efectuarse procedimientos en hemorroides de pacientes inmunodeprimidos o que tienen proctitis activa. Asimismo, la hemorroidectomía de urgencia por hemorroides sangrantes posee una mayor tasa de complicaciones.

Entre las complicaciones agudas que surgen con el tratamiento de las hemorroides figuran dolor, infección, recidiva de la hemorragia y retención de orina. Es preciso tener gran cuidado de colocar de manera adecuada las bandas elásticas y evitar la hidratación excesiva en personas programadas para hemorroidectomía. Entre las complicaciones tardías se encuentran la incontinencia fecal como consecuencia de la lesión del esfínter durante la disección. La estenosis del ano surge algunas veces por escisión excesiva y en ella se pierden los puentes de piel y mucosa necesarios para la nueva epitelización. Por último, puede aparecer un *ectropión* (la mucosa del recto sobresale del conducto anal). Las personas con ectropión refieren "humedad" en el ano como consecuencia de que no pueden evitar la emisión de excremento, una vez que la mucosa rectal queda al descubierto por debajo de la línea dentada.

ABSCESOS ANORRECTALES

Incidencia y epidemiología La aparición de un absceso perianal es más frecuente en varones que en mujeres, en una proporción de 3:1. Su incidencia máxima se localiza entre los decenios tercero a quinto de edad. El dolor perianal por la presencia del absceso es el que origina 15% de las visitas al consultorio del cirujano colorrectal. El trastorno es más prevalente en

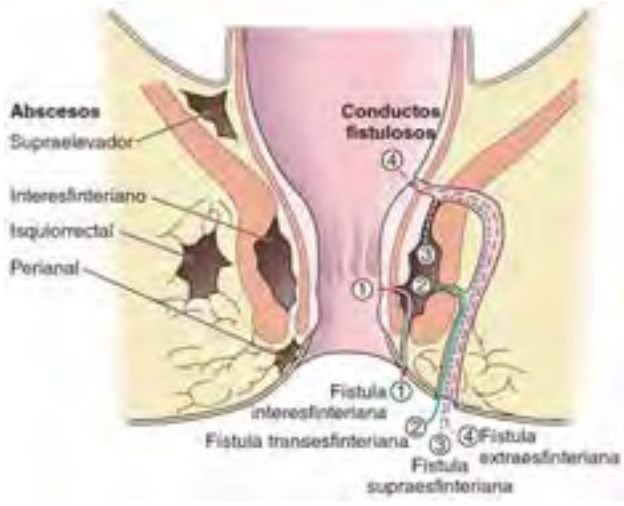


FIGURA 353-7. Localizaciones frecuentes de los abscesos anorrectales (***izquierda***) y las fístulas anales (***derecha***).

inmunodeprimidos como los diabéticos, los que tienen algún trastorno hematológico o enfermedad inflamatoria intestinal y en individuos positivos para VIH. Es necesario pensar en estos trastornos en toda persona que muestre infecciones perianales repetitivas.

Anatomía y fisiopatología Un absceso anorrectal es una cavidad anormal llena de líquido situada en dicha región. La aparición del absceso es consecuencia de la infección de las glándulas que rodean al conducto anal. En circunstancias normales, estas glándulas liberan hacia el conducto un moco que facilita la defecación. Si, de forma accidental, penetra excremento en estas glándulas, se infectan y producen abscesos. Estos últimos se localizan en el área perianal en 40 a 50% de los pacientes; son isquiorrectales en 20 a 25%, interesfinterianos en 2 a 5% y superiores al elevador del ano en 2.5% de los casos **(fig. 353-7)**.

Presentación y valoración El dolor perianal y la fiebre son los signos que definen al absceso. El individuo puede tener dificultad para orinar y expulsa sangre en las heces. El cuadro inicial de un absceso prostático incluye signos similares, como la disuria. Las personas con absceso prostático tienen por lo regular el antecedente de enfermedades recurrentes de transmisión sexual. En la exploración física se advierte con facilidad una zona fluctuante grande. Los datos de los estudios habituales de laboratorio indican leucocitosis. Rara vez se necesitan métodos diagnósticos, salvo en la valoración de un absceso recurrente. La tomografía computarizada o la resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) tienen una exactitud de 80% para identificar el drenaje incompleto. Si hay preocupación por la presencia de enfermedad inflamatoria intestinal, puede realizarse una exploración con un sigmoidoscopio rígido o flexible en el momento de drenar el absceso para valorar la inflamación de la región rectosigmoide. La valoración más completa en busca de enfermedad de Crohn incluye la práctica de una colonoscopia completa y una serie radiográfica de intestino delgado.

TRATAMIENTO ABSCESO ANORRECTAL

Al igual que en cualquier absceso, el método ideal es el drenaje. En ocasiones basta el drenaje en el consultorio de un absceso anorrectal no complicado. Se efectúa una incisión cerca del borde anal y se introduce un dren de Mallenkot dentro de la cavidad del absceso. Para los pacientes con un absceso complicado, diabéticos o inmunodeprimidos, el drenaje se lleva a cabo en el quirófano bajo anestesia. Estos pacientes tienen mayor riesgo de padecer fascitis necrosante. La función de los antibióticos en el tratamiento de los abscesos anorrectales es muy limitada. Los antibióticos se necesitan sólo en los pacientes inmunodeprimidos o con una prótesis valvular cardiaca, prótesis articulares, diabetes o enfermedad inflamatoria intestinal.

FÍSTULA ANAL (*FISTULA IN ANO*)

Incidencia y epidemiología La incidencia y prevalencia de los cuadros fistulosos de la zona perianal corresponden a las del absceso anorrectal (se calcula una cifra de uno en 10 000 individuos). En promedio, 30 a 40% de los abscesos culmina en la aparición de una fístula anal. La mayor parte de ellas tiene origen criptoglandular, pero 10% se relaciona con IBD, tuberculosis, cánceres y radiación.

Anatomía y fisiopatología La fístula del ano se define como la comunicación anormal de una cavidad de absceso con un orificio interno identificable dentro del conducto anal. Dicho orificio se localiza casi siempre al nivel de la línea dentada, donde las glándulas anales penetran en el conducto anal. Las personas que perciben la expulsión continua de material de drenaje después de tratar un absceso perianal tienen con toda probabilidad una fístula anal. Estas fístulas se clasifican según sea su relación con los músculos del esfínter anal: 70% es interesfinteriana, 23% transesfinteriana, 5% supraesfinteriana y 2% extraesfinteriana (fig. 353-7).

Presentación y valoración La persona con una fístula anal refiere que percibe la salida constante de material de drenaje desde la región perianal junto con una masa firme, que se intensifica con la defecación. Es difícil conservar la higiene de dicha zona. La mejor forma de valorar a la persona y detectar una fístula consiste en explorarla bajo anestesia. En el momento de la exploración se practica una anoscopia en busca del orificio interno. La aplicación de peróxido de hidrógeno diluido facilita la identificación del orificio. En vez de la anestesia, también se puede recurrir a la MRI con un electrodo endoanal que identifica el trayecto fistuloso en 80% de los casos. Después de drenar el absceso y colocar una sonda de Mallenkot, conviene practicar un fistulograma a través de ella en busca de algún conducto fistuloso oculto. La regla de Goodsall indica que la fístula externa posterior desemboca en el conducto anal en la línea media posterior y que la anterior lo hace en la cripta más cercana. Las fístulas con orificios de salida situados a >3 cm del borde anal pueden tener una extensión ascendente como complicación y quizá no cumplan con la norma de Goodsall.

TRATAMIENTO FÍSTULA ANAL

La fístula con drenaje recién diagnosticada se trata mejor con la colocación de un sedal, un asa de material de sutura para vasos o seda, colocados a través del trayecto fistuloso para conservar así el conducto abierto y amortiguar la inflamación circundante que surge con el bloqueo repetitivo del conducto anómalo. Una vez que ha disminuido la inflamación es posible identificar la relación exacta del trayecto fistuloso con los esfínteres anales. En los casos de la fístula interesfinteriana y las transesfinterianas bajas (que abarquen menos de la tercera parte del músculo), se realiza una fistulotomía simple sin comprometer la continencia. En la fístula transesfinteriana más alta cabe practicar un colgajo por avance anorrectal, en combinación con drenaje con catéter o uso de fibrina como adhesivo. Los trayectos fistulosos muy largos (>2 cm) y angostos reaccionan mejor con la fibrina, en comparación con los más cortos. En el tratamiento de una fístula simple se ha utilizado la ligadura sencilla del trayecto fistuloso interno (método LIFT, *ligation of the internal fistula tract*) con buenos resultados.

Es importante que los pacientes consuman una dieta que incluya agentes para aumentar el volumen de las heces, analgésicos no narcóticos y baños de asiento después de la operación de la fístula. Entre las complicaciones tempranas de estos métodos se hallan retención de orina y hemorragia; entre las tardías, que son raras (<10%), figuran la incontinencia temporal y la permanente. Después de la fistulotomía, las recurrencias son de 0 a 18%, mientras que tras el colgajo anorrectal y técnica de LIFT las recurrencias son de 20 a 30 por ciento.

FISURA ANAL

Incidencia y epidemiología Las fisuras anales afectan a personas de cualquier edad, pero son más frecuentes entre los decenios tercero a quinto de edad. Constituyen la causa más frecuente de hemorragia rectal en los lactantes. Su prevalencia es igual en mujeres y varones; se relaciona con estreñimiento, diarrea, infecciones causantes, traumatismo perianal y enfermedad de Crohn.

Anatomía y fisiopatología Después de la defecación puede haber traumatismo del conducto anal, en su porción anterior o, con mayor frecuencia, en la posterior. La irritación causada por el traumatismo en dicha estructura eleva la presión en reposo del esfínter interno. Los vasos que irrigan el esfínter y la mucosa del ano penetran en sentido lateral. Por esa razón, el mayor tono del esfínter origina una isquemia relativa en la región de la fisura y dificulta la cicatrización después de la lesión. La fisura que no se encuentra en posición posterior o anterior obliga a considerar otras causas, como tuberculosis, sífilis, enfermedad de Crohn y cánceres.

Presentación y valoración Es fácil diagnosticar una fisura con los datos de la anamnesis sola. El síntoma típico es el dolor vinculado de forma estrecha con la defecación y que no cede. La expulsión de sangre roja brillante en el caso de la fisura es menos abundante que la observada con las hemorroides. En la exploración se advierte que casi todas las fisuras están en posición posterior o anterior. La que se localiza en sentido lateral puede ser preocupante porque quizá su naturaleza no sea tan benigna y obliga a descartar trastornos sistémicos. La fisura crónica se reconoce por la presencia de una papila anal hipertrófica en su extremo proximal y una hemorroide centinela, o bien un colgajo cutáneo en el extremo distal. A menudo se observan dentro de la base de la grieta las fibras circulares del esfínter interno hipertrófico. Si se practica una manometría anal, los signos patognomónicos son el incremento de la presión de reposo y una deformidad "dentada" con contracciones paradójicas de los músculos esfinterianos.

TRATAMIENTO FISURA ANAL

El tratamiento de las fisuras agudas es conservador. En personas estreñidas es posible utilizar ablandadores de heces, aumentar la cantidad de fibra vegetal en la alimentación y usar anestésicos locales, glucocorticoides y baños de asiento; con tales medidas sanan 60 a 90% de ellas. Se considera que una fisura es crónica cuando ha persistido por >6 semanas; en ella pueden probarse modalidades orientadas a reducir la presión de reposo del conducto anal, como el ungüento de nifedipina o nitroglicerina aplicado tres veces al día, y la toxina botulínica de tipo A en dosis incluso de 20 unidades inyectadas en el esfínter interno a cada lado de la fisura. El tratamiento quirúrgico comprende la dilatación anal y la esfinterotomía interna lateral. Por lo general hay que seccionar un tercio del esfínter interno; los músculos se identifican con facilidad porque están hipertrofiados. Las cifras de recidiva después del tratamiento no quirúrgico son altas, pero es mayor el peligro de incontinencia después de la esfinterotomía. La esfinterotomía interna lateral produce más a menudo incontinencia en mujeres.

Agradecimiento

Agradecemos a Cory Sandore las ilustraciones que aportó para este capítulo. el Dr. Gregory Bulkley contribuyó en este apartado en una edición anterior y parte de ese material se ha conservado aquí.

354 Insuficiencia vascular mesentérica

Rizwan Ahmed, Mahmoud Malas

ISQUEMIA INTESTINAL

FRECUENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Cuando la perfusión esplácnica no satisface las demandas metabólicas de los intestinos aparece isquemia intestinal, que tiene como resultado isquemia hística. La isquemia mesentérica tiene una frecuencia de dos a tres individuos por 100 000 y tiende a incrementarse en los ancianos. La demora en el diagnóstico y tratamiento tiene como resultado una mortalidad más elevada, mientras que las intervenciones inmediatas muchas veces salvan la vida. La isquemia intestinal se subclasifica de acuerdo con la causa, la cual determina el tratamiento: 1) isquemia mesentérica oclusiva, 2) isquemia mesentérica no oclusiva y 3) trombosis venosa mesentérica.

Los factores de riesgo para la isquemia mesentérica oclusiva tienen por lo general un inicio repentino y comprenden fibrilación auricular, infarto reciente del miocardio, valvulopatía cardiaca y cateterismo cardiaco o vascular reciente, todos los cuales provocan coágulos embólicos que alcanzan la circulación mesentérica. La isquemia mesentérica no oclusiva, también conocida como "angina intestinal", es casi siempre más insidiosa y más frecuente en ancianos con aterosclerosis. Los individuos con aterosclerosis crónica también pueden sufrir una embolia aguda que produce obstrucción completa. La isquemia mesentérica no obstructiva también se observa en personas que reciben soluciones con dosis elevadas de vasopresores, pacientes con choques cardiógeno o séptico y sujetos con sobredosis de cocaína. La isquemia mesentérica no obstructiva es la enfermedad digestiva más frecuente que complica a la cirugía cardiovascular. La incidencia de colitis isquémica posterior a una reparación electiva de aorta es de 5 a 9% y esta frecuencia se triplica en pacientes sometidos a reparación de urgencia. La trombosis venosa mesentérica es menos frecuente y casi siempre se acompaña de un estado de hipercoagulación con deficiencia de proteína C o S, deficiencia de antitrombina III, policitemia vera y carcinoma.

ANATOMÍA Y FISIOPATOLOGÍA

La perfusión sanguínea de los intestinos se muestra en la **figura 354-1**. Para evitar la lesión por isquemia existen abundantes vasos colaterales entre los principales troncos mesentéricos y ramas de las arcadas mesentéricas. Los vasos colaterales del intestino delgado son abundantes y confluyen con los del duodeno y los del lecho del páncreas. Los que están en las paredes del colon confluyen al nivel del ángulo esplénico y las porciones descendente y sigmoide del colon. Estas zonas, que tienen un riesgo inherente de disminución de flujo sanguíneo, se conocen como *puntos de Griffiths* y *Sudeck*, respectivamente, y son las localizaciones más comunes de la isquemia cólica (fig. 354-1, zona sombreada). La circulación esplácnica recibe hasta 30% del gasto cardiaco. Las respuestas protectoras para evitar la isquemia intestinal comprenden abundantes colaterales, autorregulación del flujo de sangre y capacidad para incrementar la extracción de oxígeno.

La isquemia oclusiva es resultado de disminución o interrupción del flujo sanguíneo por un émbolo o por trombosis progresiva en una gran arteria que lleva sangre al intestino. Los émbolos nacen del corazón en más de 75% de los casos y se alojan sobre todo inmediatamente distales al sitio en que surge la arteria cólica media de la arteria mesentérica superior. Se necesita la trombosis progresiva de al menos dos de los grandes vasos que llevan sangre a los intestinos para que surja la angina intestinal crónica. La isquemia no oclusiva es una constricción excesiva de los vasos mesentéricos (vasoespasmo arteriolar) en reacción a sobrecargas fisiológicas graves como el choque. Sin tratamiento, las úlceras tempranas agudas de la mucosa evolucionan hasta una lesión que abarca todas las capas del intestino. Incluso durante las primeras etapas de la isquemia se observa una traslocación de bacterias a través de la mucosa intestinal, lo que tiene como resultado bacteriemia que puede ocasionar septicemia.

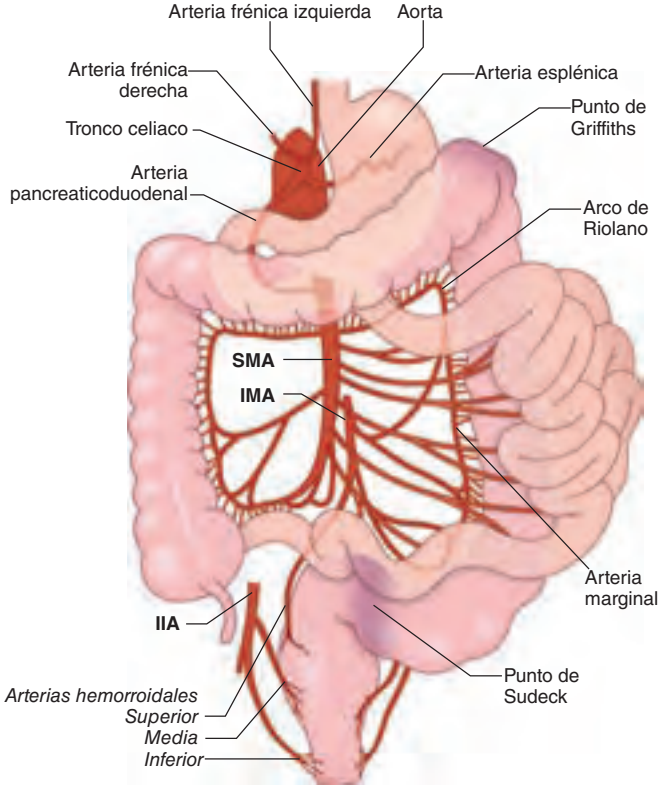


FIGURA 354-1. La perfusión sanguínea de los intestinos procede de la arteria celiaca, las arterias mesentéricas superior (SMA) e inferior (IMA, *inferior mesenteric artery*) y ramas de la arteria iliaca interna (IIA, *internal iliac artery*). Los puntos de Sudeck y Griffiths, señalados por ***zonas sombreadas***, son áreas limítrofes dentro de la red de vasos del colon y localizaciones frecuentes de isquemia.

CUADRO INICIAL, VALORACIÓN Y TRATAMIENTO

El diagnóstico de isquemia intestinal constituye uno de los más difíciles en la práctica clínica. La tasa de mortalidad es mayor a 50%. El indicador más importante de la sobrevida es el diagnóstico y el tratamiento oportunos. En el **cuadro 354-1** se incluye una revisión general del diagnóstico y el tratamiento de cada forma de isquemia intestinal.

La isquemia mesentérica aguda que proviene de un émbolo o una trombosis arterial tiene como manifestación inicial un dolor abdominal agudo e intenso que no cede y que no guarda proporción con los demás signos físicos. Los síntomas acompañantes pueden ser náusea y vómito, diarrea transitoria, anorexia y sangre en los excrementos. Con excepción de la mínima distensión abdominal y de la hipoactividad de los ruidos intestinales, no son muy notorios los signos detectados en la exploración temprana del vientre. Signos ulteriores demostrarán la aparición de peritonitis y colapso cardiovascular. En la valoración de la isquemia intestinal aguda es preciso practicar las pruebas habituales de laboratorio que incluyan biometría hemática completa, química sanguínea, perfil de coagulación, medición de gases en sangre arterial, valores de amilasa, lipasa, ácido láctico, tipo sanguíneo y pruebas cruzadas y enzimas de origen cardiaco. Cualquiera que sea la necesidad de una operación urgente, se recomienda el internamiento inmediato a una cama con monitores o la unidad de cuidados intensivos para administración de líquidos y valoración más minuciosa. Si se piensa en la posibilidad de que exista isquemia intestinal, debe consultarse al servicio quirúrgico. A menudo se decide operar cuando el índice de sospecha es elevado por la historia clínica y exploración clínica pese a los resultados normales en los análisis de laboratorio.

Otras modalidades diagnósticas que son útiles pero que no deben retrasar la práctica de la operación son electrocardiograma (ECG), ecocardiograma, radiografías de abdomen, tomografía computarizada (CT) y angiografía mesentérica. En fechas más recientes, la ecografía dúplex del mesenterio y la espectroscopia de luz visible durante la colonoscopia han demostrado eficacia. En el ECG se puede identificar alguna arritmia que denote el posible sitio de origen de los émbolos. En la radiografía simple de abdomen se reconocen signos como aire intraperitoneal libre, que indica la perforación de una víscera hueca y la necesidad de una exploración quirúrgica de urgencia. Entre los primeros signos de isquemia intestinal que se identifican en las radiografías de abdomen figura el edema parietal intestinal, conocido como "signo de la huella digital". Al evolucionar la isquemia, se identifica aire dentro de la pared intestinal (*neumatosis intestinal*) y dentro del sistema venoso portal. Otros signos posibles son las calcificaciones de la aorta y sus tributarias que reflejan la presencia de enfermedad aterosclerótica. Con la administración de un medio de contraste oral e IV, la angiografía CT dinámica con reconstrucción tridimensional es un método muy sensible para identificar la isquemia intestinal. En la enfermedad embólica aguda es mejor llevar a cabo la angiografía mesentérica durante la operación. Una ecografía dúplex mesentérica que demuestre una alta velocidad máxima de flujo en la arteria mesentérica superior (SMA, *superior mesenteric artery*) posee un valor diagnóstico, cuando es positiva, cercano a 80% para la isquemia mesentérica. Más importante aún, una ecografía dúplex negativa prácticamente descarta el diagnóstico de isquemia mesentérica. Las imágenes dúplex sirven de estudio de detección; se necesitan más investigaciones con angiografía. La limitación principal de la ecografía dúplex es el fenotipo corporal; en los pacientes obesos la utilidad de las imágenes es reducida. Sin embargo, en individuos con un problema crónico, el "miedo a los alimentos" genera menos apetito y por tanto menos grasa abdominal y las imágenes dúplex son claras. Para el diagnóstico de isquemia crónica se pueden utilizar técnicas endoscópicas con espectroscopia de luz visible. Cuando se sospecha isquemia mesentérica de colon, la endoscopia para valorar la flexura es una herramienta diagnóstica excelente en los enfermos con insuficiencia renal crónica que no toleran el medio de contraste intravenoso.

CUADRO 354-1 Resumen del tratamiento de la isquemia intestinal aguda

Cuadro primario	Método esencial para el diagnóstico oportuno	Tratamiento de la causa primaria	Tratamiento de la lesión específica	Tratamiento de consecuencias sistémicas
Isquemia mesentérica arteriooclusiva 1. Embolia arterial	Angiografía por tomografía computarizada (CT) Laparotomía temprana	Anticoagulantes Cardioversión Trombectomía proximal	Laparotomía Embolectomía Derivación vascular Valorar la viabilidad del intestino y extirpar zonas desvitalizadas	Asegurar hidratación Aplicar antibióticos Revertir la acidosis Optimizar el aporte de oxígeno No usar vasoconstrictores
2. Trombosis arterial	Ecografía dúplex Angiografía	Anticoagulantes Hidratación	Método endovascular: trombólisis, angioplastia y endoprótesis Endarterectomía/trombectomía o derivación vascular Valorar la viabilidad del intestino y extirpar zonas desvitalizadas	Administrar antibióticos Revertir la acidosis Optimizar el aporte de oxígeno Apoyar el gasto cardiaco No usar vasoconstrictores
Trombosis mesentérica venosa Trombosis venosa	CT espiral Angiografía con fase venosa	Anticoagulantes Hidratación masiva	Anticoagulantes ± laparotomía/trombectomía/trombólisis dirigida con catéter Valorar la viabilidad del intestino y extirpar las zonas desvitalizadas	Aplicar antibióticos Revertir la acidosis Optimizar el aporte de oxígeno Apoyar el gasto cardiaco No usar vasoconstrictores
Isquemia mesentérica no oclusiva	Vasoespasmo: angiografía Deficiencia de perfusión: CT espiral, o colonoscopia	Asegurar la hidratación Apoyar el gasto cardiaco Evitar el uso de vasoconstrictores	Vasoespasmo Vasodilatadores por vía intraarterial Deficiencia de perfusión Laparotomía tardía Valorar la viabilidad del intestino y extirpar zonas desvitalizadas	Asegurar la hidratación Administrar antibióticos Revertir la acidosis Optimizar el aporte de oxígeno Apoyar el gasto cardiaco No usar vasoconstrictores

Fuente: Tomado con autorización de GB Bulkley, en JL Cameron (ed): *Current Surgical Therapy*, 2a ed. Toronto, BC Decker, 1986.

El estudio ideal para el diagnóstico de obstrucción arterial aguda es la angiografía y el tratamiento es la laparotomía. No se debe diferir la exploración quirúrgica cuando se sospecha isquemia mesentérica oclusiva aguda o cuando existe evidencia de deterioro clínico o peritonitis franca. La finalidad de la exploración quirúrgica es resecar el intestino enfermo y restablecer la irrigación. Se deben explorar los intestinos delgado y grueso desde el ligamento de Treitz. Muchas veces, el patrón de la isquemia intestinal indica el grado de obstrucción arterial. En el caso de obstrucción de la SMA, donde el émbolo yace proximal al origen de la arteria cólica media, se deja la parte proximal del yeyuno aunque el resto del intestino delgado hasta el colon transverso se encuentre isquémico. El tratamiento quirúrgico de la isquemia mesentérica aguda de intestino delgado es la embolectomía por arteriotomía; se efectúa una pequeña incisión en la arteria a través de la cual se extrae el coágulo. Otro método para resolver la trombosis aguda es la trombólisis con angioplastia tras colocar una endoprótesis. Sin embargo, esta técnica se utiliza con mayor frecuencia para la isquemia mesentérica crónica. Ante un resultado poco satisfactorio se establece una derivación entre la aorta o arteria iliaca hasta la SMA.

El cuadro inicial de la isquemia mesentérica que no es oclusiva ni vasoespástica incluye dolor abdominal generalizado, anorexia, sangre en los excrementos y distensión abdominal. A menudo, estos pacientes están obnubilados y quizá los signos físicos no ayuden a establecer el diagnóstico. A fin de corroborar el diagnóstico de isquemia intestinal avanzada se buscan signos como leucocitosis, acidosis metabólica, mayores concentraciones de amilasa o creatina fosfocinasa, acidosis láctica o todos ellos; sin embargo, estos signos quizá no reflejen la presencia de isquemia reversible o necrosis franca. Los marcadores de isquemia intestinal que se hallan en investigación son el D-dímero, la glutatión *S* transferasa, el factor activador de plaquetas (PAF, *platelet-activating factor*) y la cuantificación del pH de la mucosa. Cualquiera que sea la necesidad de una cirugía de urgencia, se recomienda el internamiento inmediato para atención con monitores o en una unidad de cuidados intensivos para administración de líquidos y una valoración más completa. Las primeras manifestaciones de la isquemia intestinal son secuestro de líquido en la pared intestinal, lo que implica una pérdida del volumen intersticial. Se necesita la administración intensiva de líquidos. Para optimizar el aporte de oxígeno se administra oxígeno por vía nasal y transfusiones sanguíneas. Se administran antibióticos de amplio espectro para lograr actividad suficiente contra microorganismos patógenos entéricos, entre los que se incluyen microorganismos gramnegativos y anaerobios. La medición frecuente de los signos vitales, la diuresis, los gases en sangre y las cantidades de lactato son de máxima importancia y también la exploración frecuente del abdomen. Es importante no utilizar fármacos vasoconstrictores y dejar que la sola administración de líquidos conserve la función hemodinámica.

Si se teme una colitis isquémica es necesario realizar una colonoscopia para valorar la integridad de la mucosa del colon. La visualización de la región rectosigmoide señala disminución de la integridad de la mucosa, que se acompaña más a menudo de isquemia mesentérica no oclusiva o algunas veces de enfermedad oclusiva como resultado de la pérdida inmediata del flujo de la arteria mesentérica inferior después de operaciones en la aorta. La clasificación de la isquemia de la mucosa del colon la divide en *leve*, con mínimo eritema de la mucosa, o *moderada*, con úlceras pálidas de la mucosa y manifestaciones de extensión a la capa muscular de la pared intestinal. La colitis isquémica *grave* se manifiesta con úlceras grandes que confieren a la mucosa un color oscuro o verdusco consistente con la necrosis de todas las capas de la pared intestinal. El grado de reversibilidad se puede anticipar por los signos mucosos siguientes: el eritema leve se relaciona con reversibilidad casi completa (100%); el moderado es reversible en casi 50% y la necrosis franca señala la muerte del intestino. La colonoscopia puede realizarse como método de vigilancia para descartar la progresión de la colitis isquémica.

La laparotomía en la isquemia mesentérica no oclusiva está indicada si aparecen signos de peritonitis o empeoran las manifestaciones endoscópicas, o bien si el estado del enfermo no mejora con la administración intensiva de líquidos. El tratamiento óptimo de la colitis isquémica es la ablación del segmento isquémico del intestino y la elaboración de un estoma proximal. Es mejor no realizar la anastomosis primaria en individuos con isquemia intestinal aguda.

La trombosis venosa mesentérica puede tener un inicio gradual o súbito. Entre sus síntomas figuran dolor abdominal impreciso, náusea y vómito. Los datos de la exploración comprenden distensión abdominal con dolor leve o moderado a la palpación y signos de deshidratación. El diagnóstico de trombosis mesentérica se establece a menudo mediante tomografía computarizada espiral del abdomen con medio de contraste por vía oral e IV. Los hallazgos en la angiografía por CT con fase venosa son engrosamiento de la pared intestinal y ascitis. El medio de contraste intravenoso

demuestra una fase arterial tardía y un coágulo en la vena mesentérica superior. La finalidad del tratamiento es mejorar la hemodinamia y corregir las anormalidades electrolíticas con reanimación hídrica masiva. Se instituyen antibióticos por vía intravenosa y anticoagulantes. En caso de llevar a cabo una laparotomía y en presencia de sospecha de trombosis venosa mesentérica, se instituye de inmediato la anticoagulación con heparina y se reseca el intestino enfermo. De las enfermedades intestinales agudas, la insuficiencia venosa mesentérica es la que tiene el mejor pronóstico.

La isquemia intestinal crónica se acompaña de angina intestinal o dolor abdominal posprandial por la necesidad de una mayor circulación intestinal después de las comidas. Estos pacientes manifiestan cólicos y dolor abdominal después de ingerir alimentos. Muchas veces adelgazan y padecen además diarrea crónica. El dolor abdominal sin adelgazamiento no es angina mesentérica crónica. La exploración física identifica con frecuencia a un paciente desnutrido con un soplo abdominal y otras manifestaciones de aterosclerosis. La valoración de los vasos mesentéricos por ecografía dúplex es cada vez más aceptada. Es importante llevarla a cabo en ayuno puesto que la presencia de más gas en el intestino impide observar las anormalidades de la circulación en los vasos o la ausencia de una respuesta vasodilatadora a los alimentos durante la prueba. Esta herramienta se utiliza muchas veces como prueba de detección en pacientes con síntomas sugestivos de isquemia mesentérica crónica. El estudio ideal para confirmar una obstrucción arterial mesentérica es la angiografía mesentérica. Este estudio permite identificar y llevar a cabo acciones para el tratamiento de la aterosclerosis dentro de la luz vascular y además permite valorar la permeabilidad de los vasos mesentéricos restantes. En presencia de insuficiencia renal o alergia al medio de contraste es difícil llevar a cabo la angiografía mesentérica. Cuando está contraindicado administrar medio de contraste, otra opción es la angiografía por resonancia magnética.

Dentro del manejo de la isquemia intestinal crónica es importante el tratamiento médico de la aterosclerosis con ejercicio, suspensión del tabaquismo y administración de antiplaquetarios e hipolipemiantes. Antes de llevar a cabo cualquier acción en una isquemia mesentérica crónica es importante realizar una valoración cardiaca completa. Las técnicas endovasculares más modernas evitan la necesidad de una cirugía en ciertos pacientes. El tratamiento de la isquemia mesentérica crónica es la angioplastia con endoprótesis vascular y tiene una tasa de éxito a largo plazo de 80%. En los pacientes que necesitan una exploración quirúrgica, el método utilizado depende de los resultados de la angiografía mesentérica. Es importante valorar los intestinos delgado y grueso en toda su longitud, de modo inicial en el ligamento de Treitz. La irrigación se restablece durante la laparotomía por medio de una endarterectomía o derivación de los vasos mesentéricos.

En ocasiones es difícil establecer la viabilidad intestinal durante la cirugía en los sujetos con sospecha de isquemia intestinal. Después de la revascularización, se debe observar la pared intestinal en busca de la recuperación del color rosado y la peristalsis. También es posible palpar las arterias mesentéricas principales y aplicar un flujómetro de Doppler en el borde antimesentérico de la pared intestinal, pero ninguno indica en forma definitiva la presencia de viabilidad. En los casos dudosos se administra 1 g de fluoresceína sódica por vía intravenosa y se observa el patrón de reperfusión intestinal bajo luz ultravioleta con una lámpara de Wood común (3 600 A). El área sin fluorescencia >5 mm de diámetro sugiere ausencia de viabilidad. Si la duda persiste, la revaloración entre 24 y 48 h después de la cirugía permite delimitar al intestino no viable. La anastomosis intestinal primaria en los pacientes con intestino isquémico es preocupante, por lo que la reconstrucción intestinal tardía y la reanastomosis se deben diferir hasta la segunda laparotomía exploradora.

Agradecimiento

Agradecemos a Cory Sandore las ilustraciones que proporcionó para este capítulo. Susan Gearhart participó en la elaboración de este capítulo en la 18a. edición.

355 Obstrucción intestinal aguda

Danny O. Jacobs

EPIDEMIOLOGÍA

En las últimas décadas ha disminuido la morbilidad y mortalidad por obstrucción intestinal aguda. No obstante, el diagnóstico aún es difícil y no se ha modificado de manera significativa el tipo de complicaciones que sufre el paciente. La extensión de la obstrucción mecánica típicamente se describe como parcial, grave o completa, lo que suele correlacionarse con el riesgo de complicaciones y con la urgencia con la cual debe corregirse el proceso subyacente. La obstrucción a menudo también se describe como "simple" o "estrangulada" si hay insuficiencia vascular e isquemia intestinal evidentes.

La obstrucción intestinal aguda ocurre por obstrucción *mecánica* o por una anomalía en la motilidad cuando no existe obstrucción. En este último caso, la anomalía se describe como *funcional*. La obstrucción intestinal mecánica puede ser causada por enfermedades extrínsecas, anomalías de la pared intestinal o intraluminales **(cuadro 355-1)**. Cada una de estas amplias categorías incluye muchas enfermedades que pueden impedir la propulsión intestinal. Las enfermedades intrínsecas que pueden causar obstrucción intestinal suelen ser congénitas, inflamatorias, neoplásicas o tener origen traumático, aunque la intususcepción y lesión por radiación también pueden ser una causa. El cáncer primario de intestino delgado rara vez causa obstrucción aguda.

La obstrucción intestinal aguda representa 1 a 3% de todas las hospitalizaciones y casi 25% de todas las hospitalizaciones urgentes al servicio de cirugía general. Casi 80% de los casos afectan al intestino delgado y una tercera parte de los pacientes muestra datos de isquemia significativa. La tasa de mortalidad para pacientes con estrangulamiento que son operados en las primeras 24 a 30 h del inicio de los síntomas suele ser cercana a 8%, pero se triplica después de este periodo.

Las enfermedades extrínsecas más a menudo causan obstrucción mecánica del intestino delgado. En Estados Unidos y Europa, casi todos los casos son ocasionados por adherencias posoperatorias (>50%), carcinomatosis o herniación de la pared abdominal anterior. La carcinomatosis más a menudo se origina por cánceres ováricos, pancreáticos, gástricos o coriónicos, aunque rara vez pueden ocurrir enfermedades de órganos distantes como mama y piel. Las adherencias causan >90% de los casos de obstrucción posoperatoria temprana que requiere reintervención.

Las operaciones de la porción inferior del abdomen, lo que incluye apendicectomía y procedimientos colorrectales y ginecológicos, son en especial propensas a crear adherencias que ocasionan obstrucción intesti-

CUADRO 355-1 Causas más comunes de obstrucción intestinal aguda

Enfermedad extrínseca
Adherencias (en especial por cirugía abdominal previa), hernias internas o externas, neoplasias (lo que incluye carcinomatosis y cáncer extraintestinal, más a menudo de tipo ovárico), endometriosis, abscesos intraperitoneales y esclerosis idiopática
Enfermedad intrínseca
Congénita (p. ej., malrotación, atresia, estenosis, duplicación intestinal, formación de quistes y bandas congénitas, esta última poco común en adultos)
Inflamación (p. ej., enfermedad intestinal inflamatoria, en especial enfermedad de Crohn, pero también diverticulitis, radiación, tuberculosis, linfogranuloma venéreo y esquistosomosis)
Neoplasia (nota: es poco común el cáncer primario de intestino delgado; el cáncer colónico obstructivo puede comportarse como obstrucción de intestino delgado si hay insuficiencia de la válvula ileocecal)
Traumática (p. ej., formación de hematoma, estenosis en anastomosis)
Por otras causas lo que incluye intususcepción (donde el punto de intususcepción suele ser un pólipo o un tumor en adultos), vólvulo, obstrucción duodenal por la arteria mesentérica superior, radiación o lesión isquémica y agangliosis (enfermedad de Hirschsprung)
Anomalías intraluminales
Bezoares, heces, cuerpos extraños lo que incluye bario espeso, cálculos (que alcanzan la luz a través de una fístula colecistoentérica), enterolitos

CUADRO 355-2 Incidencia de la obstrucción aguda de intestino delgado y colon

Causa	Incidencia
Adherencias posoperatorias	>50%
Neoplasias	~20%
Hernias (en especial ventrales o internas, en las cuales se incrementa el riesgo de estrangulamiento)	~10%
Enfermedad intestinal inflamatoria, otras causas de inflamación (la obstrucción puede resolverse si cede la inflamación aguda y el edema)	~5%
Intususcepción, vólvulo y otras enfermedades diversas	<15%

nal (cuadro 355-2). En términos generales, la obstrucción de intestino delgado es un poco más frecuente en mujeres. El riesgo de hernia interna se incrementa con procedimientos abdominales como la cirugía laparoscópica o la derivación gástrica en Y de Roux. Aunque los procedimientos laparoscópicos pueden producir menos adherencias posoperatorias en comparación con la cirugía abierta, no se ha eliminado el riesgo de formación de adherencias que produzcan obstrucción.

En muchos pacientes tratados con éxito por obstrucción de intestino delgado por adherencias, la obstrucción puede recidivar. Las tasas varían de acuerdo a la forma en que ellos reciben el tratamiento inicial. Casi 20% de los pacientes que reciben tratamiento conservador y 5 a 30% de los que se tratan con medios quirúrgicos requerirán nueva hospitalización en un lapso de 10 años.

El vólvulo, que se presenta cuando ocurre una torsión intestinal sobre su eje mesentérico, puede causar obstrucción parcial o completa, e insuficiencia vascular. El colon sigmoides es el afectado más a menudo, y representa casi dos terceras partes de todos los casos de vólvulo y 4% de todos los casos de obstrucciones de colon. El ciego e íleon terminal también pueden sufrir vólvulo por la rotación del ciego. Los factores de riesgo incluyen internamiento en instituciones, la presencia de enfermedades neuropsiquiátricas que requieran fármacos psicotrópicos, estreñimiento crónico y envejecimiento; los pacientes por lo general se presentan en la octava o novena décadas de la vida. El vólvulo de colon es más común en Europa oriental, Rusia y África que en Estados Unidos. Rara vez ocurre por adherencias o hernias que causan obstrucción colónica. El cáncer del colon descendente y recto causa casi dos terceras partes de los casos, seguido por la diverticulitis y el vólvulo.

La obstrucción funcional, también conocida como *íleo* y *pseudoobstrucción* se manifiesta con trastornos de la motilidad que evita que el contenido intestinal sea impulsado en sentido distal y sin la presencia de obstrucción mecánica. El íleo que ocurre después de cirugía intraabdominal más a menudo se identifica por obstrucción funcional del intestino delgado, aunque existen muchas otras causas (cuadro 355-3). Aunque el íleo posoperatorio más a menudo es transitorio, es la razón más común por la cual se retrasa el alta hospitalaria. La pseudoobstrucción del colon, también conocida como síndrome de Ogilvie, es una enfermedad relativamente poco común. Algunos pacientes con dicho síndrome tienen trastornos de la motilidad del colon por anomalías en el sistema nervioso autónomo que pueden ser genéticos.

CUADRO 355-3 Causas más comunes de íleo (trastorno funcional o pseudoobstrucción del intestino)

Procedimientos intraabdominales, lesión de la columna lumbar o procedimientos quirúrgicos en la columna lumbar y pelvis
Anomalías metabólicas o electrolíticas, en especial hipopotasemia e hipomagnesemia, pero también hiponatremia, uremia e hiperglucemia grave
Fármacos como opioides, antihistamínicos y algunos psicotrópicos (p. ej., haloperidol, antidepresivos tricíclicos) y fármacos anticolinérgicos
Isquemia intestinal
Inflamación o hemorragia intraabdominal o retroperitoneal
Neumonía de los lóbulos inferiores
Radiación transoperatoria (probablemente por daño muscular)
Septicemia
Hiperparatiroidismo
Pseudoobstrucción intestinal (síndrome de Ogilvie)
Íleo secundario a miopatías viscerales hereditarias o adquiridas y neuropatías que afectan la coordinación neural miocelular
Algunas colagenopatías como lupus eritematoso sistémico o esclerodermia

FISIOPATOLOGÍA

Las manifestaciones de obstrucción intestinal aguda dependen de la naturaleza de la enfermedad subyacente y de cambios en el flujo sanguíneo (fig. 355-1). El incremento de la contractilidad intestinal, que ocurre en dirección proximal y distal a la obstrucción, es una respuesta característica. Más tarde, la peristalsis intestinal disminuye conforme el intestino o la porción proximal del estómago se dilata en un punto proximal a la obstrucción y se llena con secreciones gastrointestinales y con aire deglutido. Aunque el aire deglutido es el principal factor para la distensión intestinal, también puede acumularse aire intraluminal por fermentación, producción local de dióxido de carbono y alteración de la difusión de gases.

La dilatación intraluminal también incrementa la presión intraluminal. Cuando la presión intraluminal excede la presión venosa, se obstruye el drenaje venoso y linfático. Sobreviene edema y sufre hipoxia la porción proximal del intestino delgado al sitio de la obstrucción. En las 12 h siguientes a la obstrucción puede identificarse necrosis epitelial. Por último, ocurre compromiso de la irrigación arterial que ocasiona isquemia, necrosis de espesor total y perforación. La estasis incrementa el recuento de bacterias en el yeyuno e íleon. Los microorganismos intraluminales cultivados más a menudo incluyen *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis* y *Klebsiella*, las cuales pueden recuperarse de los ganglios linfáticos mesentéricos y de otros sitios más distantes.

Otras manifestaciones dependen del grado de hipovolemia, de la respuesta metabólica del paciente y de la presencia o ausencia de isquemia intestinal asociada. El edema inflamatorio finalmente incrementa la producción de moléculas reactivas de oxígeno y activa a los neutrófilos y macrófagos, los cuales se acumulan en la pared intestinal. Su acumulación, junto con cambios en la inmunidad innata, alteran el proceso secretor y neuromotor. La deshidratación es causada por pérdida de la capacidad de absorción intestinal normal y por acumulación de líquidos en la pared gástrica, intestinal e intraperitoneal.

La anorexia y vómito tienden a incrementar la pérdida de volumen intravascular. En el peor escenario esto se identifica más a menudo después de obstrucción distal con vómito que causa pérdida gástrica de potasio, hidrógeno y cloruro, mientras que la deshidratación estimula la reabsorción de bicarbonato en el túbulo contorneado proximal. La acumulación intraperitoneal de líquido, en especial en pacientes con obstrucción intestinal grave, puede incrementar la presión intraabdominal lo suficiente para desplazar el diafragma y dificultar la ventilación, impedir el retorno venoso sistémico y favorecer la inestabilidad vascular. El compromiso hemodinámico grave puede desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica y fuga microvascular generalizada.

Ocurre obstrucción de asa cerrada cuando hay oclusión de los segmentos proximal y distal de un segmento intestinal, por ejemplo por vólvulo o hernia. Es el precursor más común del estrangulamiento, pero no todas las lesiones de asa cerrada sufren estrangulamiento. El riesgo de insuficiencia vascular, inflamación sistémica, compromiso hemodinámico e isquemia intestinal irreversible es mucho más elevado en pacientes con obstrucción de asa cerrada. Los cambios histopatológicos ocurren con mayor rapidez y está indicada la intervención quirúrgica de urgencia. La isquemia intestinal irreversible progresa a necrosis transmural incluso si se alivia la obstrucción. Es importante recordar que los pacientes con obstrucción colónica distal grave con válvula ileocecal funcional pueden presentarse con obstrucción de asa cerrada. En este último caso, el ciego sufre dilatación progresiva de forma tal que la necrosis isquémica ocasiona perforación cecal. El riesgo es generalmente más elevado cuando el diámetro del ciego es >12 cm, de acuerdo con la ley de Laplace. Los pacientes con obstrucción distal del colon con insuficiencia de la válvula ileocecal se presentan en etapas avanzadas de la evolución de la enfermedad y pueden simular los datos de una obstrucción de la porción distal del intestino delgado.

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

Aunque los signos y síntomas de presentación pueden ser confusos, muchos pacientes con obstrucción aguda pueden diagnosticarse con precisión después de una anamnesis y exploración física cuidadosas. La identifica-

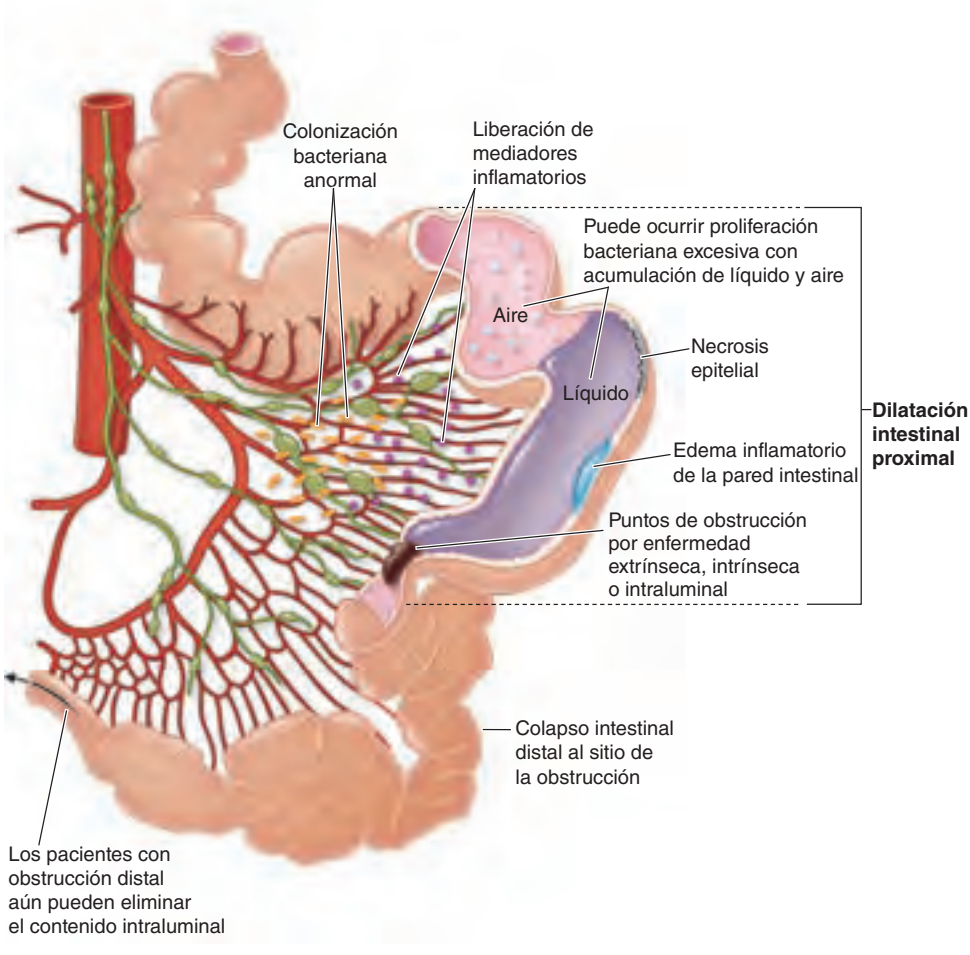


FIGURA 355-1. Cambios fisiopatológicos en la obstrucción de intestino delgado.

ción temprana permite el tratamiento precoz, lo que disminuye el riesgo de progresión de la enfermedad o de otras causas de morbilidad excesiva. La obstrucción del intestino delgado con estrangulación es difícil de diagnosticar con rapidez.

Los signos cardinales incluyen dolor abdominal cólico, distensión abdominal, vómito y obstipación. Se acumula más líquido intraluminal en pacientes con obstrucción distal, lo que por lo general ocasiona mayor distensión, mayor incomodidad y vómito tardío. Este tipo de vómito es fecaloide cuando hay proliferación bacteriana excesiva. Los pacientes con obstrucción más proximal a menudo se presentan con menos distensión abdominal pero vómito más intenso. Los elementos útiles de la anamnesis incluyen antecedentes de cirugía, incluida la herniorrafia, así como antecedentes de cáncer o de enfermedad intestinal inflamatoria.

La mayoría de los pacientes, incluso con obstrucción simple, tienen aspecto de enfermedad grave; pueden tener oliguria, hipotensión y taquicardia por pérdida grave de volumen intravascular. La fiebre es preocupante para el estrangulamiento o para cambios inflamatorios sistémicos. Los ruidos intestinales y la actividad funcional del intestino son difíciles de interpretar. De forma típica, muchos pacientes con obstrucción temprana de intestino delgado tienen ruidos intestinales de tono alto "musical" y borgborismos. En la enfermedad avanzada, los ruidos intestinales pueden estar ausentes o hipoactivos conforme disminuye la actividad peristáltica. Esto contrasta con los datos comunes en pacientes con íleo o con pseudoobstrucción cuando los ruidos intestinales suelen estar ausentes o hipoactivos desde el inicio. Por último, los pacientes con obstrucción parcial pueden continuar evacuando gases y heces y aquellos con obstrucción completa pueden evacuar el contenido intestinal presente en un sitio distal a la obstrucción.

Deben explorarse todas las incisiones quirúrgicas. La presencia de dolor abdominal o de una tumoración inguinal sugiere hernia encarcelada como causa de la obstrucción. El dolor abdominal a la palpación incrementa la preocupación sobre la presencia de complicaciones como isquemia, necrosis o peritonitis. El dolor intenso con localización o signos de irritación peritoneal es sospechoso de obstrucción de asa cerrada o con estrangulamiento. Es importante recordar que el dolor puede estar fuera de proporción con las manifestaciones a la exploración física, simulando los datos de pacientes con isquemia mesentérica aguda. Se somete a todo paciente a exploración rectal. Los pacientes con vólvulo de colon se presentan con las manifestaciones clásicas de obstrucción de asa cerrada: dolor abdominal intenso, vómito y obstipación. Puede ser evidente distensión abdominal asimétrica y una tumoración con timpanismo a la percusión.

Los pacientes con íleo o pseudoobstrucción pueden tener signos y síntomas similares a los de obstrucción intestinal. Aunque es común la distensión abdominal, no suele haber el dolor abdominal cólico típico y los pacientes podrían no presentar náusea o vómito. La eliminación regular y continua de heces o flatos ha ayudado a diferenciar a los pacientes con íleo de aquellos con obstrucción intestinal mecánica completa.

ESTUDIOS DE LABORATORIO Y DE IMAGEN

Las pruebas de laboratorio deben incluir biometría hemática completa y mediciones en suero de electrolitos y creatinina. Las valoraciones seriadas son de utilidad. La hemoconcentración leve con ligera elevación del recuento de leucocitos a menudo ocurre después de la obstrucción intestinal simple. El vómito y deshidratación pueden causar hipopotasemia, hipocloremia, aumento de la relación de nitrógeno ureico sanguíneo/creatinina y alcalosis metabólica. Los pacientes pueden cursar con hiponatremia al momento de la hospitalización porque han intentado rehidratarse con soluciones hipotónicas. Un resultado positivo en heces de guayaco y la anemia ferropriva sugieren cáncer.

Los recuentos elevados de leucocitos con presencia de formas inmaduras por la presencia de acidosis metabólica son motivo de preocupación en casos de pérdida grave de volumen, necrosis isquémica o septicemia. En este momento, no existen pruebas de laboratorio de utilidad especial para identificar obstrucción simple o estrangulada, aunque el incremento en las concentraciones séricas de D-lactato, isoenzimas bb de creatina cinasa o concentraciones de proteínas transportadoras de ácidos grasos intestinales puedan sugerir esto último.

En todos los casos, cuando se consideran las imágenes diagnósticas, es fundamental no retrasar la valoración por el cirujano ni la cirugía cuando

los signos y síntomas del paciente sugieren fuertemente obstrucción intestinal grave o completa o la presencia de compromiso intestinal. Las radiografías simples de abdomen deben incluir proyecciones en posición erecta o transversales, y deben realizarse con rapidez para confirmar la sospecha clínica en 60% de los casos. Es difícil la interpretación inmediatamente después de la operación. Un patrón "escalonado" de niveles hidroaéreos en asa de intestino delgado con un diámetro >2.5 cm con poco o ningún aire en el colon son datos clásicos en pacientes con obstrucción intestinal. Aunque estos datos pueden ser dudosos en algunos pacientes con enfermedad documentada. Se observa poco gas intestinal en pacientes con obstrucción proximal del intestino delgado o en pacientes con luz intestinal llena de líquido. Las radiografías simples de abdomen, en posición de pie en pacientes con obstrucción de colon por lo general muestran dilatación colónica. Los niveles hidroaéreos podrían no ser tan obvios si la válvula ileocecal se encuentra funcional. Aunque puede ser difícil diferenciarlo del íleo, la obstrucción de intestino delgado es más probable cuando se observan niveles hidroaéreos sin distensión colónica significativa. La presencia de aire libre sugiere perforación en pacientes que no se han sometido en fecha reciente a procedimientos quirúrgicos. Pueden observarse cuerpos extraños radiopacos o enterolitos. En pacientes con vólvulo puede observarse una imagen llena de gas con forma de "grano de café" con sombras de dilatación de asas.

Las imágenes más refinadas pueden ser beneficiosas cuando el diagnóstico es poco claro. Se ha utilizado la MRI nuclear para diagnosticar obstrucciones intestinales pequeñas, pero es más costosa y por lo general proporciona menos resolución espacial. La valoración ecográfica es en especial difícil de interpretar pero puede ser sensible y apropiada para valorar a pacientes embarazadas o en quienes podría estar contraindicada o ser inapropiada la exposición a los rayos X.

La tomografía computarizada (CT) es la modalidad de imagen más utilizada. Su sensibilidad para detectar obstrucción intestinal es de casi 95% (78 a 100%) en pacientes con obstrucción grave, con una especificidad de 96% y precisión ≥95%. Su precisión para el diagnóstico de obstrucción de asa cerrada es mucho más baja (60%). En la **figura 355-2** se muestran ejemplos de algunas imágenes por CT. También pueden proporcionar información útil con respecto a la ubicación o identificación de circunstancias particulares en las cuales se requiere la intervención quirúrgica de urgencia. En pacientes con evidencia de medio de contraste en el ciego en 4 a 24 h después de la administración oral, es de esperarse que se mejore la sensibilidad y especificidad (cercana 95% para cada una). Por ejemplo, los estudios con contraste podían demostrar un "pico de loro", un "asa en C" con una deformidad "en espiral" en la CT en el sitio donde ocurre la torsión con obstrucción de la luz cuando hay un vólvulo de colon.

La CT con medio de contraste entérico e IV también puede identificar la isquemia. La alteración en el reforzamiento de la pared intestinal es el dato temprano más específico, pero su sensibilidad es baja. El gas venoso mesentérico, el neumoperitoneo y la neumatosis intestinal son manifestaciones tardías que indican la presencia de necrosis intestinal. La CT después de una enema con medio de contraste hidrosoluble puede ayudar a diferenciar íleo o la pseudoobstrucción de la obstrucción colónica distal en pacientes con datos de distensión colónica y de intestino delgado. La CT con enteroclisis puede identificar con precisión la neoplasia como causa de la obstrucción intestinal. Las enemas con contraste o la colonoscopia casi siempre son necesarios para identificar la causa de obstrucción colónica aguda.

Los estudios con bario suelen estar contraindicados en pacientes con evidencia firme de obstrucción intestinal grave o completa, en especial cuando se presentan de manera aguda. El bario nunca debe administrarse por vía oral a pacientes con posible obstrucción hasta que se haya descartado el diagnóstico. En todos los demás casos, tales estudios sólo deben realizarse en circunstancias excepcionales y con gran precaución porque los pacientes con obstrucción intestinal significativa pueden desarrollar concreciones de bario, lo que actúa como una fuente adicional de obstrucción, y algunos que podrían haberse recuperado necesitarían intervención quirúrgica. La opacificación con bario también puede dar origen a estudios con imágenes transversales o angiografía que no pueden ser interpretadas.

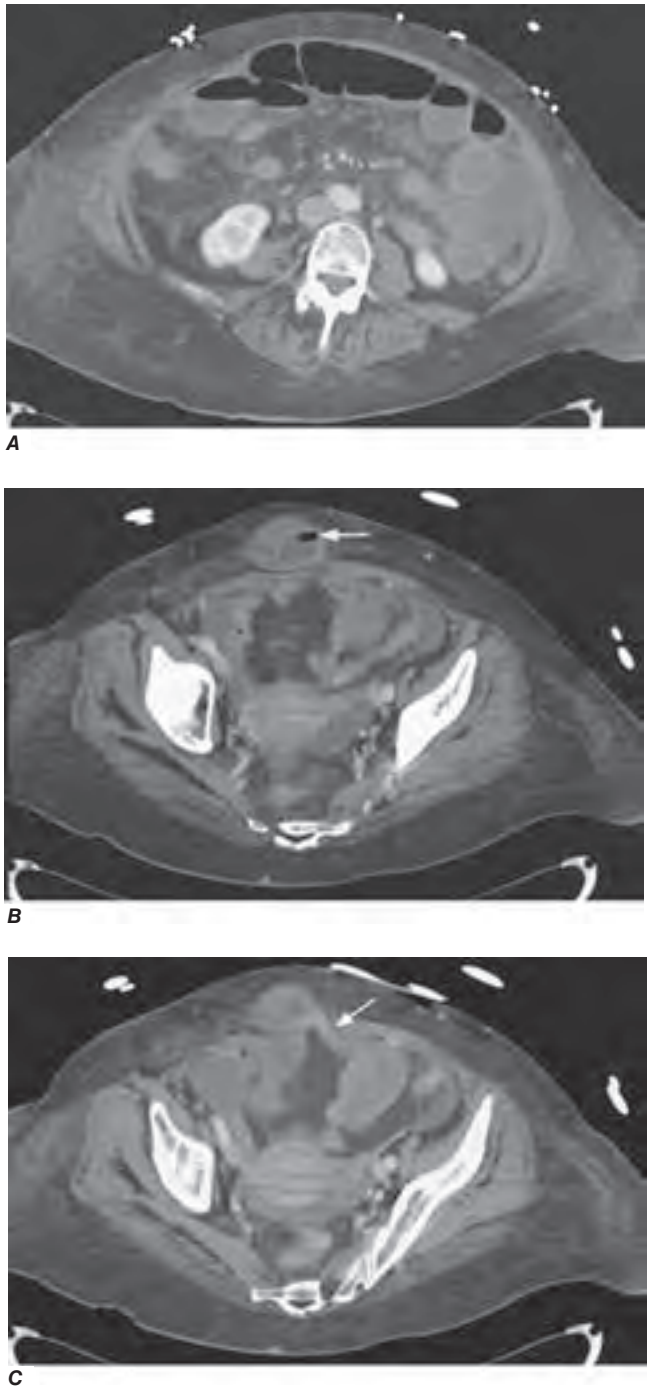


FIGURA 355-2. CT con medio de contraste oral o intravenoso que muestra (***A***) datos de dilatación de intestino delgado con niveles hidroaéreos compatibles con obstrucción de intestino delgado; (***B***) obstrucción parcial de intestino delgado por una hernia ventral encarcelada (***flecha***) y (***C***) descompresión intestinal distal del sitio de la hernia (***flecha***). *(Tomado de W Silen: Acute intestinal obstruction, in DL Longo et al. [eds]: Harrison's Principles of Internal Medicine, 18th ed. New York, McGraw-Hill, 2012.)*

TRATAMIENTO OBSTRUCCIÓN INTESTINAL AGUDA

La mejoría en la comprensión de la fisiopatología de la obstrucción intestinal y la importancia de la reanimación con líquidos, la reposición de electrolitos, descompresión intestinal y uso selecto de antibióticos han contribuido probablemente a la reducción en la mortalidad por obstrucción intestinal aguda. Los pacientes deben estabilizarse tan pronto como sea posible. La aspiración por sonda nasogástrica causa descompresión del estómago, disminuye la distensión adicional por aire deglutido, mejora la comodidad del paciente y reduce el riesgo de broncoaspiración. Se valora el gasto urinario utilizando un catéter de Foley.

En algunos casos, por ejemplo en pacientes con cardiopatías, debe vigilarse la presión venosa central. El uso de antibióticos es motivo de controversia; está indicada la administración profiláctica si es necesaria la cirugía. La obstrucción intestinal completa es indicación para cirugía. La colocación de endoprótesis está indicada y puede ser posible en algunos pacientes con obstrucción grave por cáncer en etapa IV no

susceptible de resección. La colocación de endoprótesis también permite la preparación intestinal para cirugía programada. Como las opciones terapéuticas son tan variables, debe establecerse el diagnóstico preciso tan pronto como sea posible en el preoperatorio.

ÍLEO

Los pacientes con íleo reciben tratamiento de sostén con líquidos intravenosos y descompresión nasogástrica mientras se trata la patología subyacente. El tratamiento farmacológico no ha demostrado eficacia o rentabilidad. Sin embargo, los antagonistas de los receptores opioides μ con actividad en la periferia (p. ej., alvimopan y metilnaltrexona) pueden acelerar la recuperación gastrointestinal en algunos pacientes sometidos a cirugía abdominal.

PSEUDOOBSTRUCCIÓN COLÓNICA (ENFERMEDAD DE OGILVIE)

La neostigmina es un inhibidor de la acetilcolinesterasa que incrementa la actividad colinérgica (parasimpática), que puede estimular la motilidad colónica. Algunos estudios han demostrado que posee eficacia moderada para aliviar la pseudoobstrucción colónica aguda. Es el método terapéutico más común y puede utilizarse cuando se tiene la certeza que no existe obstrucción mecánica. Es necesaria la vigilancia cardiaca y debe disponerse de inmediato de atropina. La administración IV induce defecación y eliminación de flatos en un tiempo de 10 min en la mayor parte de los pacientes que presentan respuesta. La obstrucción simpática con anestesia epidural puede aminorar la pseudoobstrucción en algunos pacientes.

VÓLVULO

En pacientes con vólvulo sigmoideo a menudo es posible la descompresión utilizando una sonda flexible introducida a través de un otoscopio rígido o con sigmoidoscopia flexible. La descompresión exitosa causa liberación súbita de gas en líquido con evidencia de disminución de la distensión abdominal, lo que permite que la corrección definitiva se lleve a cabo de manera programada. El vólvulo cecal más a menudo requiere laparotomía o corrección laparoscópica.

ESTRATEGIAS TRANSOPERATORIAS

Casi 60 a 80% de pacientes selectos con obstrucción intestinal mecánica pueden tratarse de manera exitosa con medios conservadores. La mayor parte de los casos de obstrucción inducida por radiación se trata por medios quirúrgicos, siempre que sea posible. En la mayor parte de los casos, es prudente la valoración por un cirujano general si existe duda sobre obstrucción con estrangulación u otra anomalía que deba corregirse de manera urgente. El deterioro significa la necesidad de intervención. Para ese momento, la decisión de que el paciente continúe con tratamiento no quirúrgico debe basarse sólo en el juicio clínico, aunque como se describe antes, puede ser útil la obtención de estudios de imagen. La frecuencia de las complicaciones mayores después de la operación varía de 12 a 47%, con mayor riesgo en tratamientos con resección y el estado de salud del paciente. El riesgo se incrementa para pacientes con clase III o mayor de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA).

Durante la intervención quirúrgica, la dilatación próximal del sitio de obstrucción con colapso distal es una característica definitoria de obstrucción intestinal. La estrategia transoperatoria depende del problema subyacente y va desde la lisis de adherencias a la resección con o sin estoma de derivación hasta la resección primaria con anastomosis. La resección está indicada cuando existe duda sobre la viabilidad intestinal después del alivio de la obstrucción. Los métodos laparoscópicos son útiles para pacientes con obstrucción temprana cuando no se esperan que existan adherencias extensas. Algunos pacientes con obstrucción grave por enfermedad maligna que no son elegibles para resección pueden beneficiarse de procedimientos de derivación.

INTUSUSCEPCIÓN EN ADULTOS Y CÁLCULO BILIAR

Es prudente la resección primaria. La reducción manual cuidadosa de cualquier asa intestinal afectada puede limitar la cantidad de intestino que debe extirparse. Podría ser necesaria la creación de un estoma proximal si se ve afectado el colon no preparado. Sólo 60% de los pacientes con íleo biliar sufre obstrucción en el íleon. El sitio más común de obstrucción intestinal en pacientes con íleo biliar es el íleon (60%). El cálculo entra al tubo digestivo más a menudo a través de una fístula colecistoduodenal. Por lo general se extrae mediante una enterolitotomía quirúrgica. No se recomienda la atención de la enfermedad vesicular durante una operación urgente.

OBSTRUCCIÓN INTESTINAL POSOPERATORIA

La obstrucción intestinal mecánica posoperatoria temprana es aquella que ocurre en las primeras seis semanas después de la operación. En la mayor parte de los casos son parciales y es de esperarse su resolución espontánea. Tiende a responder y a comportarse de manera diferente a la obstrucción intestinal mecánica clásica y puede ser muy difícil diferenciarla del íleo posoperatorio. Se debe tener un alto índice de sospecha para un sitio de obstrucción definitiva en pacientes sometidos a procedimientos laparoscópicos. Los sujetos que primero presentaron íleo y más tarde desarrollaron síntomas de obstrucción después de un restablecimiento de la función intestinal normal tienen más probabilidad de padecer obstrucción posoperatoria verdadera del intestino delgado. Entre más tiempo tarde en resolverse los síntomas de obstrucción del paciente después de la hospitalización, mayor probabilidad existe de que éste requiera cirugía.

Reconocimiento

Se agradece la sabiduría y experiencia del Dr. William Silen.

356 Apendicitis aguda y peritonitis

Danny O. Jacobs

APENDICITIS AGUDA

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

La apendicitis ocurre más a menudo en sociedades occidentalizadas. Aunque su incidencia ha disminuido por razones desconocidas, la apendicitis aguda es aún la urgencia quirúrgica más común que afecta al abdomen, con una tasa de casi 100 casos por 100 000 personas-años en Europa mientras que en el continente americano es de casi 11 casos por 10 000 personas-años. Casi 9% de los varones y 7% de las mujeres experimentarán un episodio a lo largo de su vida. Las apendicitis ocurren más a menudo entre los 10 y 19 años de edad, aunque la edad promedio al momento del diagnóstico parece incrementarse de manera gradual, al igual que la frecuencia de la enfermedad en estadounidenses de raza negra, asiáticos y estadounidenses nativos. En términos generales, 70% de los pacientes tiene <30 años de edad y en la mayor parte de los casos son varones; la razón varón/mujer es de 1.4:1.

Una de las complicaciones más comunes y la causa más importante de morbilidad y mortalidad excesivas es la perforación, ya sea que se encuentre limitada y localizada o bien, que se extienda a toda la cavidad peritoneal. A diferencia de la tendencia observada para la apendicitis y la apendicectomía, la incidencia de apendicitis perforada (casi 20 casos por 100 000 años-persona) se ha incrementado. Se desconocen las causas de este fenómeno. Casi 20% de los pacientes tiene evidencia de perforación al momento de la presentación, pero el porcentaje de riesgo es mucho más elevado en pacientes <5 años de edad o >65 años.

PATOGENIA DE LA APENDICITIS Y DE LA PERFORACIÓN APENDICULAR

La apendicitis se describió por primera vez en 1886, por Reginald Fitz. Su causa aún no se comprende por completo. Los fecalitos, los residuos alimentarios digeridos de manera incompleta, la hiperplasia linfoide, cicatri-

zación intraluminal, tumores, bacterias, virus y enfermedad intestinal inflamatoria se han relacionado con la inflamación del apéndice y apendicitis.

Aunque no se ha demostrado, la obstrucción de la luz apendicular parece ser un paso importante en el desarrollo de la apendicitis. En algunos casos, la obstrucción causa proliferación bacteriana excesiva y distensión abdominal, lo cual incrementa la presión intraluminal lo que puede inhibir el flujo de linfa y sangre en algunos casos. Más tarde puede ocurrir trombosis vascular y necrosis isquémica con perforación de la porción distal del apéndice. Cualquier perforación que ocurra cerca de la base del apéndice debe hacer surgir la sospecha de otro proceso patológico. La mayor parte de los pacientes que sufrían perforación la presentarán antes de ser valorados por un cirujano.

Los fecalitos apendiculares (apendicolitos) se encuentran en casi 50% de los pacientes con apendicitis gangrenosa con perforación, pero rara vez se identifican en individuos con enfermedad simple. Como se mencionó antes, la incidencia de apendicitis perforada, pero no de apendicitis no complicada, se ha incrementado. La tasa de apendicitis perforada y no perforada tiene correlación en varones, pero no en mujeres. En conjunto estas observaciones sugieren que el proceso fisiopatológico subyacente es diferente y que la apendicitis simple no siempre se perfora. Además, algunos casos de apendicitis aguda simple pueden resolverse de manera espontánea con antibioticoterapia y existe una posibilidad remota de enfermedad recurrente. Se desconoce la frecuencia relativa de estos eventos.

Cuando ocurre perforación, la fuga resultante puede permanecer contenida por el epiplón o por los tejidos circundantes para dar origen a un absceso. La perforación libre por lo general causa peritonitis grave. Estos pacientes también pueden desarrollar trombosis supurativa infecciosa de la vena porta y sus tributarias junto con abscesos intrahepáticos. El pronóstico de los pacientes que desarrollan esta temible complicación es muy malo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los métodos más refinados para el diagnóstico, tratamiento de sostén e intervención quirúrgica probablemente expliquen la notable disminución en el riesgo de mortalidad por apendicitis simple a <1%. Sin embargo, aún es importante identificar a pacientes que podrían tener apendicitis en etapas tan tempranas como sea posible para reducir el riesgo de desarrollar complicaciones. Los pacientes que tienen síntomas por más de 48 h tienen mayor probabilidad de sufrir perforación.

La apendicitis debe incluirse en el diagnóstico diferencial de dolor abdominal para todo paciente de cualquier edad a menos que exista la certeza de que el órgano se extirpó antes **(cuadro 356-1)**.

La ubicación anatómica del apéndice cecal, la cual varía, influye de manera directa la forma en que el paciente busca atención médica. Los sitios donde pueda encontrarse del apéndice varían desde diferencias locales en la forma en que el cuerpo y la punta del apéndice se colocan con respecto a sus inserciones al ciego **(figs. 356-1 y 356-2)**, hasta el sitio donde en realidad está ubicado al apéndice cecal en la cavidad peritoneal, por ejemplo en su ubicación típica en el cuadrante inferior derecho del abdomen, pelvis, flanco derecho, cuadrante superior derecho del abdomen (como puede observarse durante el embarazo) o incluso en el lado izquierdo del abdomen para pacientes con malrotación, con colon muy redundante.

El diagnóstico diferencial de la apendicitis es muy amplio, por lo que puede ser difícil decidir si un paciente tiene apendicitis **(cuadro 356-2)**. Se requiere una anamnesis cuidadosa para detectar síntomas que podrían sugerir diagnósticos alternativos. Los pacientes con apendicitis pueden tener

CUADRO 356-1 Algunas enfermedades que simulan apendicitis

Enfermedad de Crohn	Diverticulitis de Meckel
Colecistitis u otras enfermedades de la vesícula biliar	Mittelschmerz
	Adenitis mesentérica
Diverticulitis	Torsión del epiplón
Embarazo ectópico	Pancreatitis
Endometriosis	Neumonía de lóbulos inferiores
Gastroenteritis o colitis	Enfermedad inflamatoria pélvica
Úlcera gástrica o duodenal	Quiste ovárico roto u otras enfermedades quísticas de los ovarios
Hepatitis	
Enfermedad renal, incluida nefrolitiasis	Obstrucción del intestino delgado
Absceso hepático	Infección de vías urinarias

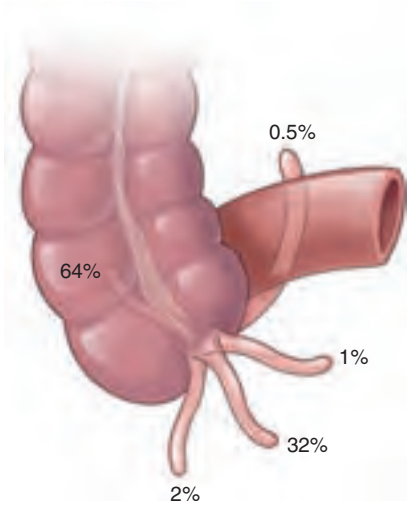


FIGURA 356-1. Variaciones anatómicas regionales del apéndice cecal.

o no molestias abdominales en etapas tempranas de la enfermedad. Además, muchos pacientes podrían no presentarse con los datos clásicos de la anamnesis o exploración física antes descritos.

¿Cuáles son los síntomas clásicos? En primer lugar, ocurren síntomas inespecíficos. Los pacientes pueden observar cambios en el hábito intestinal, malestar y quizá dolor abdominal vago, intermitente, de tipo cólico, en el epigastrio o en la región periumbilical. Más tarde, en 12 a 24 h, el dolor migra hacia el cuadrante inferior derecho del abdomen, donde se torna más agudo y puede ubicarse de manera definitiva a causa de la inflamación transmural cuando el apéndice irrita el peritoneo parietal. La situación del peritoneo parietal puede relacionarse con resistencia muscular localizada. Los pacientes con apendicitis más a menudo reportan que la náusea, si está presente, apareció después del desarrollo de dolor abdominal, lo que puede ayudar a diferenciar a estos pacientes de aquellos con gastroenteritis, por ejemplo, cuando ocurre primero la náusea. El vómito, si se presenta, también ocurre después del inicio del dolor abdominal y por lo general es leve y escaso. Así, deben valorarse con cuidado el mo-

FIGURA 356-2. Ubicación del apéndice y del ciego.

CUADRO 356-2 Frecuencia relativa de síntomas de presentación común

Síntoma	Frecuencia
Dolor abdominal	>95%
Anorexia	>70%
Estreñimiento	4-16%
Diarrea	4-16%
Fiebre	10-20%
Migración del dolor al cuadrante inferior derecho del abdomen	50-60%
Náusea	>65%
Vómito	50-75%

CUADRO 356-4 Signos clásicos de apendicitis en pacientes con dolor abdominal

Maniobra	Hallazgos
Signo de Rovsing	La palpación en el cuadrante inferior izquierdo del abdomen causa dolor en el cuadrante inferior derecho
Signo del obturador	La rotación interna de la cadera causa dolor, lo que sugiere la posibilidad de un apéndice inflamado, ubicado en la pelvis
Signo del iliopsoas	La extensión de la cadera del lado derecho causa dolor sobre la región posterolateral de la cadera, lo que sugiere apendicitis retrocecal

mento de inicio de los síntomas y las características del dolor del paciente y cualquier otro dato asociado. La anorexia es común, de forma que debe cuestionarse el diagnóstico en ausencia de este síntoma.

Llegar al diagnóstico correcto es más difícil cuando el apéndice no se ubica en el cuadrante inferior derecho del abdomen, en mujeres en edad fértil y en niños muy pequeños o pacientes de edad avanzada. Como el diagnóstico diferencial de la apendicitis es amplio, a menudo el aspecto fundamental es decidir si el paciente tiene apendicitis o alguna otra enfermedad que requiera intervención quirúrgica inmediata. Un motivo de preocupación es la probabilidad de que el retraso en el diagnóstico sea mayor si el apéndice tiene una posición anómala. Todos los pacientes deben someterse a tacto rectal. Un apéndice inflamado y ubicado por detrás del ciego o por debajo del borde pélvico puede producir muy poco dolor en la pared abdominal anterior.

Los pacientes con apendicitis pélvica tal vez presenten disuria, polaquiuria, diarrea o tenesmo. Podrían experimentar sólo dolor en la región suprapúbica a la palpación o durante tacto rectal o pélvico. La exploración pélvica en la mujer es obligada para descartar enfermedades del aparato reproductor femenino que causan dolor abdominal y que pueden simular apendicitis como enfermedad pélvica inflamatoria, embarazo ectópico y torsión ováricas. En el **cuadro 356-3** se muestra la frecuencia relativa de algunos síntomas de presentación.

Los pacientes con apendicitis simple normalmente tienen aspecto de padecer sólo una enfermedad leve, con incremento ligero del pulso y de la temperatura por arriba de las cifras normales. El personal sanitario debe estar atento a otros procesos patológicos posibles además de apendicitis o bien, de la presencia de complicaciones como perforación intestinal, formación de flemón o absceso cuando la temperatura sea >38.3°C o si hay escalofrío.

Los pacientes con apendicitis por lo general permanecen inmóviles para evitar la irritación peritoneal causada por el movimiento y podrían reportar cierta molestia cuando el automóvil golpea sobre obstáculos en el trayecto al hospital, al toser, al estornudar o con otras acciones que replican la maniobra de Valsalva. Debe realizarse exploración sistemática y completa del abdomen, iniciando en el área donde el paciente no reporta dolor, si es posible. Por lo general se identifica el punto de dolor máximo en el cuadrante inferior derecho del abdomen o cerca del punto de McBurney, que se ubica a casi una tercera parte de la distancia a lo largo de una línea que se origina en la cresta iliaca anterior y se dirige a la cicatriz umbilical. La presión suave en el cuadrante inferior izquierdo puede desencadenar dolor en el cuadrante inferior derecho del abdomen si el apéndice se ubica en este sitio. Esto se conoce como signo de Rovsing **(cuadro 356-4)**. A menudo se detectan mejor los datos de irritación peritoneal por la percusión suave de la pared abdominal, al sacudir la cama o camilla del paciente o al golpear suavemente los pies.

La presentación y los patrones de dolor atípicos son comunes, en especial en pacientes muy jóvenes o de edad muy avanzada. El diagnóstico de apendicitis en niños es en especial difícil porque tienden a responder de manera espectacular a la estimulación y puede ser difícil obtener una anamnesis adecuada. Además, es importante recordar que en los niños puede encontrarse en epiplón pequeño, lo que hace menos probable que se delimite una perforación apendicular. Es útil observar al niño en un entorno tranquilo.

Los signos y síntomas de apendicitis pueden ser sutiles en personas de edad avanzada y podrían no reaccionar de manera tan enérgica a la apendicitis como las personas más jóvenes. El dolor, si se percibe, podría ser mínimo y podría haberse originado en el cuadrante inferior derecho del abdomen o en otro sitio, donde se ubique el apéndice. Es posible no detectarlo en lo absoluto si es intermitente, podría ser una molestia significativa sólo con la palpación profunda. Los síntomas predominantes pueden ser la náusea, anorexia y vómito. En casos poco comunes los pacientes podían presentarse con signos y síntomas de obstrucción intestinal baja como consecuencia de la inflamación apendicular y la formación de un flemón o absceso.

CUADRO 356-3 Frecuencia relativa de algunos signos de presentación

Signos	Frecuencia (%)
Dolor abdominal	>95%
Dolor a la palpación en el cuadrante inferior derecho del abdomen	>90%
Signo de rebote	30-70%
Dolor durante tacto rectal	30-40%
Dolor a la movilización del cuello uterino	30%
Resistencia muscular	~10%
Signo de psoas	3-5%
Signo del obturador	5-10%
Signo de Rovsing	5%
Tumoración palpable	<5%

PRUEBAS DE LABORATORIO

Estas pruebas no identifican a pacientes con apendicitis, pero son útiles para el diagnóstico diferencial. El recuento de leucocitos se encuentra con elevación leve a moderada en casi 70% de los pacientes con apendicitis simple (con leucocitosis de 10 000 a 18 000 células/μL). En casi 95% de los casos hay una "desviación a la izquierda" hacia los leucocitos polimorfonucleares inmaduros. Puede ser prudente hacer una preparación para detectar drepanocitos en individuos con ancestros de África, España, el Mediterráneo o la India. También deben cuantificarse las concentraciones de amilasa y lipasa.

El examen general de orina está indicado para descartar enfermedades genitourinarias que pueden simular apendicitis aguda, pero pueden encontrarse eritrocitos o leucocitos como manifestación inespecífica. Sin embargo, un apéndice inflamado que presiona sobre el uréter o vejiga puede causar piuria estéril por hematuria. A toda mujer en edad fértil debe solicitarse una prueba de embarazo. Están indicados los cultivos de secreciones cervicouterinas si se sospecha enfermedad inflamatoria pélvica. La anemia y las pruebas de guayaco en heces con resultado positivo deben hacer surgir la sospecha sobre enfermedades o complicaciones, como el cáncer.

ESTUDIOS DE IMAGEN

Las radiografías simples de abdomen rara vez son de utilidad y no se solicitan de manera sistemática a menos que el médico sospeche sobre otras enfermedades como obstrucción intestinal, perforación visceral o litiasis urinaria. Menos de 5% de los pacientes presenta un fecalito radiopaco en el cuadrante inferior derecho del abdomen. La presencia del fecalito no es diagnóstica de apendicitis, aunque su presencia en una ubicación apropiada, donde el paciente refiere el dolor, sugiere la enfermedad.

La eficacia de la ecografía como herramienta diagnóstica depende en gran medida del operador. Aun en manos expertas, podrían observarse en apéndice cecal. Su sensibilidad general es de 0.86 con especificidad de

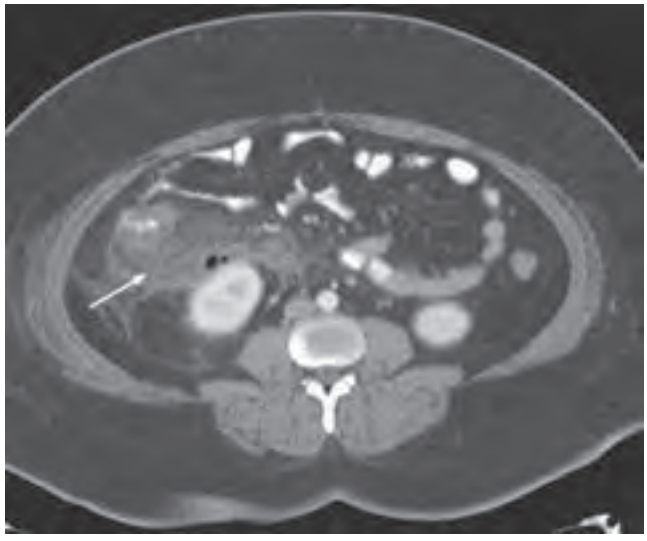


FIGURA 356-3. CT con medio de contraste oral e intravenoso en un caso de apendicitis aguda. Se observa engrosamiento de la pared apendicular y aumento de la densidad periapendicular (***flecha***).

0.81. La ecografía, en especial las técnicas intravaginales, parecen ser de gran utilidad para identificar enfermedades pélvicas en mujeres.

Los datos ecográficos que sugieren la presencia de apendicitis incluyen engrosamiento de la pared, aumento del diámetro apendicular y la presencia de líquido libre.

La sensibilidad y especificidad de la CT son de 0.94 y 0.95, respectivamente. Así, las imágenes por CT, dado su elevado valor predictivo negativo, pueden ser de gran utilidad si existe duda diagnóstica, aunque los estudios realizados en etapas tempranas de la evolución de la enfermedad podrían no reportar datos radiográficos típicos. Los datos sugestivos en la CT incluyen dilatación >6 mm con engrosamiento de la pared, luz apendicular que no se llena con medio de contraste presente en la luz intestinal y tejido graso o aire alrededor del apéndice, lo que sugiere inflamación **(figs. 356-3 y 356-4)**. La presencia de aire luminal o medio de contraste no es consistente con el diagnóstico de apendicitis. Además, la falta de visualización del apéndice es un dato inespecífico que no debe utilizarse para descartar la presencia de inflamación apendicular o periapendicular.

POBLACIONES ESPECIALES DE PACIENTES

La apendicitis es la urgencia quirúrgica extrauterina más común en cirugía general observada durante el embarazo. Los síntomas tempranos, como náusea y anorexia, pueden ser pasados por alto. El diagnóstico de apendicitis en mujeres embarazadas es en especial difícil porque el útero aumentado de tamaño desplaza el apéndice a una posición más elevada sobre el flanco derecho o incluso hasta el cuadrante superior derecho del abdomen o bien, porque el útero gestante puede dificultar la detección de los datos físicos típicos. La ecografía puede facilitar el diagnóstico temprano. Se requiere un elevado índice de sospecha por los efectos de la apendicitis no reconocida y no tratada en el feto. Por ejemplo, la tasa de mortalidad fetal es cuatro veces más elevada (de 5 a 20%) en pacientes con perforación.

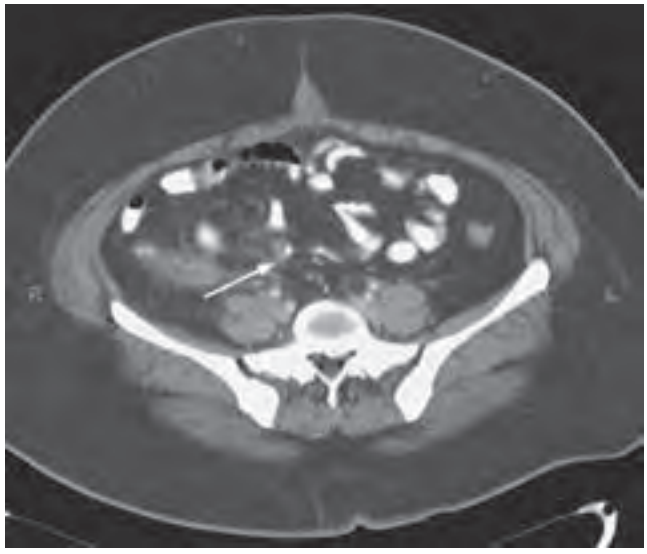


FIGURA 356-4. Fecalito apendicular (*flecha*).

Los pacientes con inmunodepresión pueden presentar sólo dolor leve a la palpación y podrían tener muchos otros procesos patológicos comprendidos en el diagnóstico diferencial, lo que incluye infecciones atípicas por micobacterias, *citomegalovirus* u hongos. La enterocolitis es un motivo de preocupación y puede presentarse en pacientes que tienen dolor abdominal, fiebre y neutropenia por la quimioterapia. La CT puede ser de gran utilidad, aunque es importante no ser demasiado precavido y retrasar la intervención quirúrgica de los pacientes que se cree podrían tener apendicitis, en espera de dicho estudio.

TRATAMIENTO APENDICITIS AGUDA

En ausencia de contraindicaciones, un paciente con datos clínicos sugestivos por la anamnesis y la exploración física con datos de laboratorio que apoyen el diagnóstico deben ser sometidos a apendicectomía de manera urgente. En tal caso, no son necesarios los estudios de imagen. En pacientes en quienes la valoración es sugestiva pero no convincente, son apropiados los estudios de imagen y otros estudios adicionales. La ecografía pélvica está indicada en mujeres en edad fértil. Más tarde, la CT puede indicar con precisión la presencia de apendicitis o de otra enfermedad intraabdominal que sea indicación para cirugía. Siempre que exista duda diagnóstica, es prudente mantener en observación al paciente y repetir la exploración abdominal en un lapso de 6 a 8 h. Cualquier evidencia de progresión de la enfermedad es indicación para intervención quirúrgica. Pueden administrarse analgésicos narcóticos a pacientes con dolor intenso, en especial si se concluyó la exploración abdominal antes de la administración de los fármacos.

Todos los pacientes deben prepararse por completo para cirugía y corregir cualquier anomalía de líquidos y electrolitos. La apendicectomía laparoscópica o abierta son elecciones satisfactorias para pacientes con apendicitis no complicada. El tratamiento de los pacientes que se presentan con una tumoración que sugiere un flemón o absceso puede ser más difícil. Ellos evolucionan mejor con antibióticos de amplio espectro, drenaje si el absceso es >3 cm de diámetro y líquidos parenterales y reposo intestinal si parece haber respuesta al tratamiento conservador. El apéndice puede extirparse con mayor facilidad seis a 12 semanas más tarde, una vez que haya disminuido la inflamación.

La apendicectomía laparoscópica representa casi 60% de las apendicectomías hoy en día. Este procedimiento se asocia con menos dolor posoperatorio y tal vez con menor estancia hospitalaria y restablecimiento más rápido de las actividades cotidianas. Los pacientes sometidos a apendicectomía laparoscópica también parecen tener menos infecciones de las heridas quirúrgicas, aunque puede ser más elevado el riesgo de formación de absceso intraabdominal. El acceso laparoscópico puede utilizarse cuando existe duda sobre el diagnóstico exacto, si se requiere la visualización y exploración de la cavidad abdominal; este acceso facilita la exposición en individuos obesos. Está indicada la exploración meticulosa del abdomen si el apéndice tiene aspecto normal durante la intervención quirúrgica, lo cual probablemente ocurra hasta en 15 a 20% de los casos.

En ausencia de complicaciones, la mayor parte de los pacientes pueden ser dados de alta en 24 a 40 h después de la operación. La complicación posoperatoria más común es la fiebre y leucocitosis. La persistencia de estos datos después del quinto día debe hacer surgir la sospecha de posible absceso intraabdominal. La tasa de mortalidad para la apendicitis no complicada, no perforada, es de 0.1 a 0.5%, lo que se acerca al riesgo de la anestesia general. La tasa de mortalidad por apendicitis perforada o por otras enfermedades complicadas es mucho más elevada, y va desde 3% en la población general hasta 15% en individuos de edad avanzada.

PERITONITIS AGUDA

La peritonitis aguda con la inflamación del peritoneo visceral y parietal, más a menudo se origina, aunque no siempre, por perforación de una víscera hueca. Ésta se conoce como *peritonitis secundaria*, a diferencia de la *peritonitis primaria* o *espontánea*, cuando no puede identificarse una fuen-

te intraabdominal específica. En cualquier caso, la inflamación puede ser localizada o difusa.

ETIOLOGÍA

Microorganismos infecciosos pueden contaminar la cavidad peritoneal después de la contaminación procedente de una víscera hueca, por una herida penetrante de la pared abdominal o por la introducción de un cuerpo extraño como un catéter de diálisis peritoneal que más tarde se infectó. La peritonitis secundaria más a menudo es ocasionada por perforación apendicular, divertículos de colon o perforación gástrica o duodenal. También puede ocurrir como complicación de infarto intestinal, hernias encarceladas, cáncer, enfermedad intestinal inflamatoria, obstrucción intestinal o vólvulo. Las enfermedades que pueden causar peritonitis bacteriana secundaria así como sus mecanismos se enumeran en el cuadro 356-5. Más de 90% de los casos de peritonitis bacteriana espontánea ocurren en pacientes con ascitis o hipoproteinemia (<1 g/L).

La peritonitis aséptica más a menudo es causada por presencia anormal de líquidos fisiológicos como jugo gástrico, bilis, enzimas pancreáticas, sangre u orina. Puede ser causada por los efectos de cuerpos extraños normalmente estériles como compresas quirúrgicas o instrumental. Más rara vez ocurre como complicación de enfermedades sistémicas como lupus eritematoso sistémico, porfiria y fiebre familiar del Mediterráneo. La irritación química causada por ácido gástrico y por enzimas pancreáticas activadas es muy intensa y puede ocurrir infección bacteriana secundaria.

CUADRO 356-5 Enfermedades que causan peritonitis bacteriana secundaria

Perforación intestinal	Perforación o fuga de otros órganos
Apendicitis traumática (contusiones o traumatismo penetrante)	Fuga biliar (p. ej., después de biopsia hepática)
Dehiscencia de anastomosis	Colecistitis
Adherencias	Hemorragias intraperitoneales
Diverticulitis	Pancreatitis
Yatrógena (lo que incluye perforación endoscópica)	Salpingitis
Ingestión de cuerpo extraño	Lesión traumática u otro tipo de rotura de la vejiga
Inflamación	**Pérdida de la integridad del peritoneo**
Intususcepción	Quimioterapia intraperitoneal
Neoplasias	Yatrógena (p. ej., cuerpo extraño posoperatorio
Obstrucción	Absceso perirrenal
Enfermedad ulcerosa péptica	Diálisis peritoneal u otros dispositivos permanentes
Hernia estrangulada	Traumatismos
Vascular (lo que incluye isquemia o embolia)	

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los signos y síntomas cardinales de peritonitis son dolor abdominal agudo, típicamente intenso con dolor a la palpación y fiebre. La manera en que el paciente refiere el dolor depende de su salud general y si la inflamación es difusa o localizada. Las personas de edad avanzada o con inmunodepresión podrían no responder de manera tan enérgica a la irritación. La peritonitis difusa, generalizada, más a menudo se identifica como dolor abdominal difuso a la palpación con resistencia muscular local, rigidez de la pared abdominal y otros datos de irritación del peritoneo parietal. Las manifestaciones físicas pueden identificarse sólo en una región específica del abdomen si el proceso inflamatorio intraperitoneal se limita o permanece contenido en pacientes con apendicitis no complicada o diverticulitis. Los ruidos intestinales suelen estar ausentes o hipoactivos.

La mayor parte de los pacientes se presenta con taquicardia y signos de pérdida de volumen con hipotensión. Las pruebas de laboratorio por lo general revelan leucocitosis significativa y los pacientes podrían tener acidosis grave. Los estudios radiográficos muestran dilatación y edema asociado de la pared intestinal. El aire libre u otros datos de fuga requieren atención y podrían representar una urgencia quirúrgica. En pacientes estables con ascitis está indicada la paracentesis diagnóstica, con realización de pruebas en el líquido para cuantificación de proteínas, lactato deshidrogenasa y medición del recuento celular.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Mientras que la tasa de mortalidad puede ser <10% para pacientes razonablemente sanos con peritonitis localizada relativamente no complicada, se han reportado tasas de mortalidad de >40% para individuos con inmunodepresión o de edad avanzada. El tratamiento exitoso depende de la corrección de cualquier anomalía electrolítica, el restablecimiento del volumen de líquidos y la estabilización del aparato cardiovascular, la antibioticoterapia apropiada y la corrección quirúrgica de cualquier anomalía subyacente.

Reconocimiento

Se agradece la sabiduría y experiencia del Dr. William Silen en esta actualización del capítulo de apendicitis aguda y peritonitis.

SECCIÓN 2 ENFERMEDAD HEPÁTICA Y DEL ÁRBOL BILIAR

357 Estudio del paciente con hepatopatía

Marc G. Ghany, Jay H. Hoofnagle

El diagnóstico exacto de una hepatopatía se puede establecer con una anamnesis cuidadosa, exploración física y algunas pruebas de laboratorio. En ciertas circunstancias, los estudios radiológicos son útiles o incluso diagnósticos. La biopsia hepática sigue siendo el criterio de referencia en el estudio de la hepatopatía, pero ahora es menos necesaria para el diagnóstico que para la determinación del grado y el estadio de la enfermedad. En este capítulo se presentan el diagnóstico y el tratamiento de la hepatopatía, y se revisa en forma breve la estructura y la función del hígado, así como las principales manifestaciones clínicas de la hepatopatía y la aplicación de anamnesis, exploración física, pruebas de laboratorio, estudios radiográficos y biopsia hepática.

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DEL HÍGADO

El hígado es el órgano más grande del organismo, con un peso que oscila entre 1 y 1.5 kg, por lo que representa de 1.5 a 2.5% de la masa corporal magra. Su tamaño y aspecto varían y normalmente se ajustan a la forma general del cuerpo (largo y estrecho o corto y ancho). Este órgano se localiza en el cuadrante superior derecho del abdomen, por debajo de la parrilla costal derecha y apoyado sobre el diafragma, y se proyecta de modo variable en el cuadrante superior izquierdo. Es mantenido en su posición por fijaciones ligamentarias al diafragma, peritoneo, grandes vasos y órganos gastrointestinales superiores. El hígado recibe un doble aporte sanguíneo: cerca de 20% del flujo sanguíneo es sangre rica en oxígeno procedente de la arteria hepática y 80% es sangre rica en nutrimentos que proviene de la vena porta que se origina en estómago, intestino, páncreas y bazo.

Gran parte de las células del hígado son hepatocitos, que constituyen dos tercios de la masa hepática. Las restantes son células de Kupffer (miembros del sistema reticuloendotelial), células estrelladas (de Ito o almacenadoras de grasa), células endoteliales y vasos sanguíneos, células de los conductillos biliares y estructuras de soporte. Observado al microscopio de luz, el hígado aparece bien organizado en lobulillos, con áreas portales en la periferia y venas centrales en el centro de cada lobulillo. Sin embargo, en términos funcionales el hígado está organizado en acinos que reciben sangre de la arteria hepática y de la vena porta procedente de las áreas portales o porta (zona 1), que luego fluye por los sinusoides hasta las venas hepáticas terminales (zona 3); los hepatocitos que están en el área intermedia constituyen la zona 2. La ventaja de considerar al acino como unidad fisiológica del hígado es que ayuda a entender los patrones morfológicos de muchas enfermedades vasculares y biliares, que no se explican con la disposición lobulillar.

Las áreas portales del hígado están formadas por pequeñas venas, arterias y conductos biliares y linfáticos, organizados en un estroma formado por una matriz de soporte y pequeñas cantidades de colágena. La sangre que fluye por las áreas portales es distribuida a través de los sinusoides, pasando de la zona 1 a la zona 3 de los acinos y drenando en las venas hepáticas terminales ("venas centrales"). La bilis secretada fluye en sentido opuesto, en un patrón de contracorriente de la zona 3 a la zona 1. Los sinusoides están tapizados por células endoteliales únicas, las cuales tienen prominentes fenestraciones de tamaño variable, lo que permite el flujo libre de plasma pero no de elementos celulares. Por eso, el plasma puede ponerse en contacto directo con los hepatocitos en el espacio subendotelial de Disse.

Los hepatocitos tienen polaridades diferentes. El lado basolateral de los hepatocitos se alinea en el espacio de Disse y presenta en su superficie gran cantidad de microvellosidades; tiene actividad endocítica y pinocítica con captación pasiva y activa de nutrimentos, proteínas y otras moléculas. El polo apical del hepatocito forma las membranas canaliculares a través de las cuales se secretan los componentes de la bilis. Los canalículos de los hepatocitos forman una fina red, que se funde con los elementos de los conductillos biliares cerca de las áreas portales. En general, las células de Kupffer se sitúan en el interior del espacio vascular sinusoidal y representan el principal grupo de macrófagos fijos en el cuerpo. Las células estrelladas están localizadas en el espacio de Disse, pero no son prominentes a menos que estén activadas y entonces producen colágena y matriz. Los eritrocitos se mantienen en el espacio sinusoidal en tanto que la sangre fluye por los lobulillos, pero los leucocitos pueden migrar a través de las células endoteliales o alrededor de ellas hacia el espacio de Disse y de ahí a las áreas portales, de donde pueden volver a la circulación a través del sistema linfático.

Los hepatocitos desempeñan funciones numerosas y vitales para mantener la homeostasis y la salud. Estas funciones son la síntesis de muchas de las proteínas séricas esenciales (albúmina, proteínas transportadoras, factores de coagulación, muchos factores hormonales y de crecimiento), la producción de bilis y sus transportadores (ácidos biliares, colesterol, lecitina, fosfolípidos), la regulación de los nutrimentos (glucosa, glucógeno, lípidos, colesterol, aminoácidos) y el metabolismo y conjugación de los compuestos lipófilos (bilirrubina, cationes, fármacos) para excretarlos por la bilis o la orina. Medir estas actividades para valorar la función hepática es complicado por la multiplicidad y variabilidad de estas funciones. Las pruebas de "funcionamiento" hepático más utilizadas son las determinaciones séricas de bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina. El valor sérico de bilirrubina representa una medida de la conjugación y excreción hepáticas, en tanto que las concentraciones séricas de albúmina y el tiempo de protrombina miden la síntesis de proteínas. Las alteraciones en cualquiera de estos tres parámetros son típicas de la disfunción hepática. La insuficiencia hepática manifiesta es incompatible con la vida, y las funciones del hígado son demasiado complejas y diversas para poder ser sustituidas por una bomba mecánica, una membrana de diálisis o una infusión de una mezcla de hormonas, proteínas y factores de crecimiento.

HEPATOPATÍAS

Aunque son muchas las causas de hepatopatía **(cuadro 357-1)**, en la clínica por lo general se presentan agrupadas sólo en unos cuantos patrones, que suelen clasificarse como hepatocelulares, colestásicos (obstructivos) o mixtos. En las *enfermedades hepatocelulares* (como las hepatitis virales o la hepatopatía alcohólica) predominan lesión, inflamación y necrosis hepáticas. En las *enfermedades colestásicas* (como colelitiasis, obstrucción maligna, cirrosis biliar primaria o muchas hepatopatías inducidas por fármacos) predominan las características de inhibición del flujo biliar. En la forma mixta se observan signos de lesiones hepatocelular y colestásica (como en las formas colestásicas de la hepatitis viral y en muchos trastornos del hígado inducidos por fármacos). El patrón de inicio y la importancia de los síntomas pueden sugerir con rapidez el diagnóstico, en especial si se tienen en cuenta los principales factores de riesgo, como edad y género del paciente y sus antecedentes de exposición o de conductas de riesgo.

Los síntomas típicos de presentación de la hepatopatía son ictericia, astenia, prurito, dolor en el cuadrante superior derecho, náusea o poco apetito, distensión abdominal y hemorragia intestinal. No obstante, en la actualidad en muchos casos se establece el diagnóstico de hepatopatía antes de que se manifiesten los síntomas porque se observan alteraciones en las pruebas de bioquímica hepática realizadas como parte de la exploración física sistemática o como técnica de detección para donaciones de

CUADRO 357-1 Hepatopatías

- **Hiperbilirrubinemia hereditaria**
  - Síndrome de Gilbert
  - Síndrome de Crigler-Najjar, tipos I y II
  - Síndrome de Dubin-Johnson
  - Síndrome de Rotor
- **Hepatitis virales**
  - Hepatitis A
  - Hepatitis B
  - Hepatitis C
  - Hepatitis D
  - Hepatitis E
  - Otras (hepatitis por virus de Ebstein-Barr [mononucleosis], virus del herpes, adenovirus)
  - Hepatitis criptógena
- **Enfermedades hepáticas inmunitarias y autoinmunitarias**
  - Cirrosis biliar primaria
  - Hepatitis autoinmunitaria
  - Colangitis esclerosante
  - Síndromes de superposición
  - Enfermedad de injerto contra hospedador
  - Rechazo de aloinjerto
- **Hepatopatías genéticas**
  - Déficit de antitripsina α_1
  - Hemocromatosis
  - Enfermedad de Wilson
  - Colestasis intrahepática recurrente benigna
  - Colestasis intrahepática familiar progresiva, tipos I-III
  - Otras (galactosemia, tirosinemia, fibrosis quística, enfermedad de Newman-Pick, enfermedad de Gaucher)
- **Hepatopatía alcohólica**
  - Hígado graso agudo
  - Hepatitis alcohólica aguda
  - Cirrosis de Laënnec
- **Hígado graso no alcohólico**
  - Esteatosis
  - Esteatohepatitis
- **Hígado graso agudo del embarazo**
- **Afectación hepática en enfermedades sistémicas**
  - Sarcoidosis
  - Amiloidosis
  - Enfermedades por almacenamiento de glucógeno
  - Celiaquía
  - Tuberculosis
  - *Mycobacterium avium intracellulare*
- **Síndromes colestásicos**
  - Colestasis posoperatoria benigna
  - Ictericia de la septicemia
  - Nutrición parenteral total: ictericia inducida
  - Colestasis del embarazo
  - Colangitis y colecistitis
  - Obstrucción biliar extrahepática (cálculos, estenosis, cáncer)
  - Atresia biliar
  - Enfermedad de Caroli
  - Criptosporidiosis
- **Hepatopatía inducida por fármacos**
  - Patrones hepatocelulares (isoniazida, paracetamol [acetaminofeno])
  - Patrones colestásicos (metiltestosterona)
  - Patrones mixtos (sulfonamidas, difenilhidantoinato)
  - Esteatosis microvesicular y macrovesicular (metotrexato, fialuridina)
- **Lesión vascular**
  - Enfermedad venooclusiva
  - Síndrome de Budd-Chiari
  - Hepatitis isquémica
  - Congestión pasiva
  - Trombosis de la vena porta
  - Hiperplasia nodular regenerativa
- **Tumoraciones**
  - Carcinoma hepatocelular
  - Colangiocarcinoma
  - Adenoma
  - Hiperplasia nodular focal
  - Tumores metastásicos
  - Abscesos
  - Quistes
  - Hemangioma

sangre, contratación de seguros o solicitudes de empleo. La amplia disponibilidad de pruebas hepáticas hace relativamente sencillo demostrar la presencia de una lesión en el hígado, así como descartarla en alguien en quien se sospeche.

La valoración de los pacientes con hepatopatía debe dirigirse a: 1) establecer el diagnóstico etiológico; 2) determinar la gravedad de la enfermedad (*grado*), y 3) establecer el estadio de la enfermedad (*estadificación*). El *diagnóstico* debe centrarse en el tipo de enfermedad, por ejemplo, lesión hepatocelular, colestásica o mixta, así como en el diagnóstico etiológico específico. El *grado* se refiere a la valoración de la gravedad o actividad de la enfermedad: activa o inactiva y leve, moderada o grave. En la *estadificación* se estima el momento en el curso de la evolución natural de la enfermedad, si es aguda o crónica, precoz o tardía, precirrótica, cirrótica o terminal. El objetivo de este capítulo es introducir los conceptos generales más importantes en la valoración de un paciente con hepatopatía que pueden ayudar a entender los diagnósticos que se exponen en capítulos posteriores.

ANAMNESIS

La anamnesis debe centrarse en los síntomas de la hepatopatía (su naturaleza, patrón de aparición y avance) y en los posibles factores de riesgo. Las manifestaciones de enfermedad hepática pueden ser generales, como astenia, debilidad, náusea, pérdida de apetito y malestar general, o más específicas del hígado, como ictericia, coluria, heces claras, prurito, dolor abdominal y meteorismo. Los síntomas pueden sugerir también la presencia de cirrosis, hepatopatía terminal o complicaciones de la cirrosis, como hipertensión portal. En términos generales, el conjunto de síntomas y su patrón de inicio, más que un síntoma específico, son los que orientan hacia la causa.

La fatiga es el síntoma más frecuente y característico de la hepatopatía. Se describe de forma variable como letargo, debilidad, falta de atención, malestar general, aumento de la necesidad de dormir, falta de resistencia y poca energía. La astenia en la hepatopatía generalmente aparece después de la actividad o el ejercicio y rara vez se presenta o es grave por la mañana luego de un descanso adecuado (fatiga por la tarde en lugar de matinal). La fatiga en la hepatopatía suele ser intermitente y su intensidad varía de una hora a otra y de un día a otro. En algunos pacientes no queda claro si la fatiga se debe a la enfermedad hepática o a otros problemas, como estrés, ansiedad, alteraciones del sueño o una enfermedad concurrente.

La náusea aparece en la hepatopatía más grave y puede acompañar a la fatiga o ser provocada por olores de los alimentos o por la ingestión de comidas grasosas. Puede haber vómito, pero rara vez es persistente o importante. La falta de apetito con pérdida de peso es habitual en las hepatopatías agudas, pero rara en las crónicas, excepto en la cirrosis avanzada. La diarrea es poco frecuente en la enfermedad hepática, excepto cuando hay ictericia grave, en cuyo caso la falta de ácidos biliares en el intestino puede provocar esteatorrea.

La molestia o el dolor en el cuadrante superior derecho ("dolor de hígado") aparece en muchas hepatopatías y suele estar marcado por dolor con la palpación sobre el área hepática. El dolor se origina por la distensión o irritación de la cápsula de Glisson, que rodea el hígado y tiene muchas inervaciones. El dolor intenso es más frecuente en enfermedades de la vesícula biliar, abscesos hepáticos y enfermedad venooclusiva grave, aunque algunas veces acompaña a la hepatitis aguda.

El prurito aparece con la hepatopatía aguda, de manera rápida en el caso de la ictericia obstructiva (producida por obstrucción biliar o por colestasis inducida por fármacos) y algo más tardíamente en la enfermedad hepatocelular (hepatitis aguda). También hay prurito en las hepatopatías crónicas, por lo general en las formas colestásicas, como la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante, en las que muchas veces es el síntoma de presentación, incluso antes que la ictericia. No obstante, puede haber prurito en cualquier hepatopatía, en especial una vez que se ha establecido la cirrosis.

La ictericia es el síntoma fundamental de la hepatopatía y quizás el marcador más fiable de la gravedad. Los pacientes suelen referir un oscurecimiento de la orina antes de que aparezca una ictericia evidente de la esclerótica. La ictericia rara vez es detectable cuando el valor de bilirrubina es <43 µmol/L (2.5 mg/100 mL). Con la colestasis grave ocurre también depuración del color de las heces y esteatorrea. La ictericia con coluria suele indicar hiperbilirrubinemia indirecta (no conjugada) y es típica de la anemia hemolítica y de los trastornos genéticos de la conjugación de la bilirrubina, de los que la forma benigna y más frecuente es el síndrome de Gilbert, y la más rara y grave, el síndrome de Crigler-Najjar. El síndrome de Gilbert afecta hasta a 5% de la población; la ictericia es más notable después del ayuno y con el estrés.

Los principales factores de riesgo de hepatopatía que deben buscarse en la anamnesis son alcohol, fármacos (incluidos plantas medicinales, píldoras anticonceptivas y medicamentos de venta sin receta), hábitos personales, actividad sexual, viajes, exposición a personas ictéricas o con otros factores de riesgo, empleo de drogas inyectadas, cirugía reciente, transfusiones antiguas o recientes de sangre y hemoderivados, ocupación, exposición accidental a sangre o a agujas y antecedentes familiares de hepatopatía.

Para valorar el riesgo de hepatitis aguda, tiene particular importancia una anamnesis cuidadosa de la actividad sexual, en la que se debe incluir el número de parejas sexuales a lo largo de la vida y, en los varones, los antecedentes de relaciones homosexuales. La exposición sexual es una vía frecuente de transmisión de la hepatitis B, aunque rara para la hepatitis C. También es importante el antecedente familiar de hepatitis, hepatopatía y cáncer hepático. Ocurre la transmisión maternofetal en los dos tipos de hepatitis. La transmisión vertical de la hepatitis B puede ahora prevenirse con inmunización pasiva y activa del lactante en el momento del nacimiento. Por el contrario, la transmisión vertical de la hepatitis C es poco frecuente, aunque no hay un solo método confiable para evitarla. La transmisión es más común en madres que también están infectadas con VIH y, asimismo, guarda relación con el trabajo de parto prolongado y difícil, la rotura prematura de membranas y la vigilancia fetal con dispositivos internos. Los antecedentes de drogas inyectadas, incluso en un pasado remoto, son de gran importancia para valorar el riesgo de hepatitis B y C. La inyección de drogas es en la actualidad el factor de riesgo más frecuente de hepatitis C. La transfusión con sangre o hemoderivados ya no es un factor de riesgo importante para la hepatitis viral aguda. Sin embargo, las transfusiones sanguíneas recibidas antes de la introducción de inmunoanálisis enzimáticos sensibles para los anticuerpos del virus de hepatitis C (anti-HCV, *antibody to hepatitis C virus*) en 1992 constituyen un factor de riesgo importante de hepatitis crónica C. Las transfusiones de sangre anteriores a 1986, cuando se introdujo la detección de anticuerpos contra el antígeno central de hepatitis B, son también un factor de riesgo de la hepatitis B. El viaje a una región subdesarrollada del mundo, la exposición a personas con ictericia y la exposición a niños pequeños en guarderías son factores de riesgo para la hepatitis A. Los tatuajes y las perforaciones (factores de riesgo para las hepatitis B y C) y la ingestión de mariscos (factor de riesgo para la hepatitis A) se mencionan muchas veces, pero en realidad son formas poco frecuentes de exposición a las hepatitis adquiridas.

La hepatitis E es una de las causas más frecuentes de ictericia en Asia y África, pero se observa poco en los países desarrollados. En fecha reciente se describieron en países desarrollados, incluido Estados Unidos, casos de hepatitis E sin relación con viajes (*autóctonos*), y al parecer se debieron a cepas del virus de hepatitis E endémicos en ganado porcino y algunos animales salvajes (genotipos 3 y 4). Si bien algunos casos se han relacionado con el consumo de carne de cerdo, venado o jabalí cruda o mal cocida, casi todos los casos de hepatitis E surgen sin exposición identificada, sobre todo en ancianos varones sin los factores de riesgo típicos de la hepatitis viral. La infección por hepatitis E se puede tornar crónica en personas con inmunodepresión (como las que reciben trasplantes o quimioterapia, o pacientes infectados por VIH), en quienes se manifiesta con anomalías de enzimas séricas, en ausencia de marcadores de hepatitis B o C.

Los antecedentes de abuso de alcohol son importantes para valorar la causa de la hepatopatía, al igual que para planificar el tratamiento y las recomendaciones. En Estados Unidos, por ejemplo, al menos 70% de los adultos bebe algo de alcohol, aunque el consumo abundante es menos frecuente; en los estudios de población sólo 5% toma más de dos copas al día y el consumo promedio se sitúa entre 11 y 15 g. La cantidad de alcohol asociada a un incremento de la tasa de hepatopatía alcohólica probablemente sea de más de dos copas (22 a 30 g) al día en las mujeres y tres copas (33 a 45 g) en los varones. La mayoría de los pacientes con cirrosis alcohólica tiene un consumo diario mucho mayor y ha bebido en exceso durante ≥10 años antes de que apareciera la hepatopatía. Para valorar el consumo de alcohol, la anamnesis debe centrarse también en si existe abuso o dependencia. El alcoholismo se define, en general, por los patrones de comportamiento y las consecuencias del consumo de alcohol, no en función de la cantidad de alcohol ingerida. El *abuso* se define por un patrón repetitivo de consumo de alcohol que repercute en las actividades sociales, familiares, laborales o en la salud del individuo. Por su parte, la *dependencia* se define como una conducta de búsqueda de alcohol, a pesar de sus efectos adversos. Muchos alcohólicos muestran tanto dependencia como abuso y la dependencia se considera la forma más grave y avanzada de alcoholismo. Una estrategia de utilidad clínica para diagnosticar dependencia y

CUADRO 357-2 Cuestionario CAGE[a]

Acrónimo	Pregunta
C	¿Ha sentido alguna vez la necesidad de dejar de beber (*Cut*)?
A	¿Le han irritado (*Annoyed*) las críticas de las personas acerca de su modo de beber?
G	¿Se ha sentido alguna vez culpable (*Guilty*) o mal por lo que bebe?
E	¿Ha necesitado tomar una copa al levantarse para calmar los nervios o para quitarse una resaca (*Eyeopener*)?

[a] Una respuesta afirmativa debe despertar sospechas sobre problemas con el alcohol y más de una es clara indicación de que existe abuso o dependencia.

abuso de alcohol es el cuestionario CAGE **(cuadro 357-2)**, que se recomienda aplicar en todas las anamnesis.

Los antecedentes familiares pueden ayudar a valorar la hepatopatía. Las causas familiares de enfermedad hepática son enfermedad de Wilson, hemocromatosis y déficit de antitripsina α_1, y hepatopatías pediátricas hereditarias poco frecuentes, como colestasis intrahepática familiar, colestasis intrahepática recurrente benigna y síndrome de Alagille. La aparición de hepatopatía grave en la infancia o la adolescencia, con antecedentes familiares de enfermedad hepática o trastornos neuropsiquiátricos, debe llevar a investigar una posible enfermedad de Wilson. Antecedentes familiares de cirrosis, diabetes o insuficiencias endocrinas y la aparición de hepatopatía en la edad adulta deben sugerir hemocromatosis y obligan a investigar el estado del hierro. En los pacientes adultos con estudios anormales del hierro se justifica un genotipo del gen *HFE* para buscar las mutaciones C282Y y H63D típicas de la hemocromatosis familiar. En los niños y adolescentes con sobrecarga de hierro, es necesario buscar otras causas de hemocromatosis distintas de *HFE*. Los antecedentes familiares de enfisema deben llevar a investigar los valores de antitripsina α_1 y, si son bajos, el fenotipo del inhibidor de proteasa (Pi).

EXPLORACIÓN FÍSICA

La exploración física rara vez muestra signos de disfunción hepática en un paciente sin síntomas o datos de laboratorio, y pocos signos de hepatopatía son específicos de un diagnóstico. Por ello, la exploración física más que sustituir, complementa otras pruebas diagnósticas. En muchos pacientes, la exploración física es normal a menos que la enfermedad sea aguda o grave y avanzada. En cualquier caso, la exploración física es muy importante porque puede ser la primera prueba que indique insuficiencia hepática, hipertensión portal o descompensación hepática. Además, la exploración física puede revelar signos, vinculados con factores de riesgo o con enfermedades acompañantes, que apunten a un diagnóstico específico.

Los datos físicos típicos de hepatopatía son ictericia, hepatomegalia, hiperestesia hepática, esplenomegalia, hemangiomas aracniformes, eritema palmar y excoriaciones. Los signos de enfermedad avanzada son pérdida de masa muscular, ascitis, edema, dilatación de las venas abdominales, hedor hepático, asterixis, confusión mental, estupor y coma. En varones con cirrosis, en particular la relacionada con el consumo de alcohol, se identifican a veces signos de hiperestrogenemia, como ginecomastia, atrofia testicular y pérdida de la distribución capilar masculina.

La ictericia se aprecia mejor si se explora la esclerótica del ojo bajo luz natural. En individuos de piel clara el color amarillo de la piel puede ser evidente, en tanto que en los sujetos de piel oscura es posible detectar la ictericia en las mucosas debajo de la lengua. La ictericia pocas veces es detectable si la concentración sérica de bilirrubina es <43 µmol/L (2.5 mg/100 mL), aunque sí suele serlo por debajo de este valor durante el periodo de recuperación (por la unión a las proteínas y los tejidos de la bilirrubina conjugada).

Los hemangiomas aracniformes y el eritema plantar se producen tanto en la hepatopatía aguda como en la crónica; estas manifestaciones son muy notorias en las personas con cirrosis, aunque pueden aparecer en individuos normales y son frecuentes durante el embarazo. Los hemangiomas aracniformes son arteriolas superficiales y tortuosas y, a diferencia de las telangiectasias simples, en general se llenan desde el centro hacia la periferia. Aparecen sólo en brazos, cara y parte superior del torso; pueden ser pulsátiles y difíciles de detectar en individuos con piel oscura.

La hepatomegalia no es un signo muy confiable de hepatopatía por la variabilidad del tamaño y forma del hígado y las dificultades físicas para valorar el tamaño hepático por medio de percusión y palpación. La hepatomegalia evidente es típica de cirrosis, enfermedad venooclusiva, metástasis o neoplasias malignas primarias de hígado y hepatitis alcohólica. La valoración cuidadosa del borde hepático también puede mostrar dureza inusual, irregularidad en su superficie o nódulos evidentes. Quizás el dato físico más fiable en la exploración sea la hiperestesia hepática. Es importante que el médico busque con cuidado mediante comparación percusiva de los cuadrantes superiores derecho e izquierdo, molestias cuando el hígado es comprimido o tocado.

La esplenomegalia, que se presenta en muchos trastornos médicos, puede ser un signo físico sutil pero importante en la hepatopatía. La disponibilidad actual de la ecografía para la valoración esplénica permite confirmar el dato físico.

Los signos de hepatopatía avanzada son pérdida de masa muscular y de peso, así como hepatomegalia, hematomas, ascitis y edema. La ascitis se aprecia mejor cuando se intenta detectar la matidez cambiante por medio de percusión. La ecografía permite confirmar la ascitis en los casos dudosos. Los edemas periféricos pueden aparecer con o sin ascitis. En los pacientes con hepatopatía avanzada otros factores que contribuyen con frecuencia al edema son hipoalbuminemia, insuficiencia venosa, insuficiencia cardiaca y fármacos.

La insuficiencia hepática se define como la aparición de signos y síntomas de encefalopatía hepática en la persona con hepatopatía aguda o crónica grave. El primer signo de encefalopatía puede ser sutil e inespecífico: cambios en el patrón de sueño, modificaciones de la personalidad, irritabilidad y torpeza mental. Después aparecen confusión, desorientación, estupor y, finalmente, coma. En la insuficiencia hepática aguda puede haber hiperexcitabilidad y manía. Los datos físicos comprenden asterixis y temblor involuntario del cuerpo y la lengua. El *hedor hepático* hace referencia a un olor un poco dulce y amoniacal que es frecuente en los pacientes con insuficiencia hepática, en especial si hay un cortocircuito portal-venoso o sangre alrededor del hígado. Es necesario excluir otras causas de coma y desorientación, en especial desequilibrios electrolíticos, empleo de sedantes e insuficiencia respiratoria o renal. La aparición de encefalopatía hepática durante la hepatitis aguda es el principal criterio para el diagnóstico de hepatitis fulminante e indica un pronóstico desfavorable. En la hepatopatía crónica, la encefalopatía suele ser desencadenada por una complicación médica, como hemorragia de tubo digestivo, diuresis excesiva, uremia, deshidratación, desequilibrio electrolítico, infección, estreñimiento o empleo de analgésicos narcóticos.

Una medida útil en la encefalopatía hepática es hacer un examen cuidadoso del estado mental y utilizar una prueba de formación de series, que consiste en una serie de 25 círculos numerados que el paciente debe conectar entre sí lo más rápido posible con un lápiz. En condiciones normales, la prueba se realiza en 15 a 30 s y se prolonga en forma considerable en pacientes con encefalopatía hepática precoz. Otras pruebas son dibujar objetos abstractos o comparar una firma con otras previas. Estudios más complejos, por ejemplo la electroencefalografía y los potenciales evocados visuales permiten detectar formas leves de encefalopatía, pero pocas veces son de utilidad clínica.

Otros signos de hepatopatía avanzada son hernia umbilical por ascitis, venas prominentes en el abdomen y *cabeza de medusa*, que son venas colaterales que se irradian desde el ombligo como consecuencia de la recanalización de la vena umbilical. En los pacientes con cirrosis a veces se observa ensanchamiento de la presión diferencial y signos de circulación hiperdinámica como consecuencia de retención de líquido y sodio, aumento del gasto cardiaco y reducción de las resistencias periféricas. Las personas con cirrosis e hipertensión portal prolongadas son propensas a padecer el síndrome hepatopulmonar, definido por la tríada de hepatopatía, hipoxemia y cortocircuitos arteriovenosos pulmonares. Este síndrome se caracteriza por platipnea y ortodesoxia, que representan disnea y desaturación de oxígeno que, de manera paradójica, se presentan cuando el sujeto asume la posición erecta. La medición de la saturación de oxígeno por medio de oximetría de pulso constituye una prueba confiable de la presencia de síndrome hepatopulmonar.

En la hepatopatía son frecuentes diversos trastornos y cambios cutáneos. La hiperpigmentación es típica en las enfermedades colestásicas crónicas avanzadas, como la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante. En estos mismos trastornos, como consecuencia de la retención y el incremento de los valores séricos de lípidos y colesterol se producen xantelasma y xantomas del tendón. En la hemocromatosis, si los valores de hierro permanecen altos durante un periodo prolongado se produce también una pigmentación gris pizarra. Las vasculitis mucocutáneas con púrpura palpable, en especial de las extremidades inferiores, son típicas de la crioglo-

bulinemia de la hepatitis C crónica, pero también pueden ocurrir en la hepatitis B crónica.

Algunos signos físicos apuntan a hepatopatías específicas. Los anillos de Kayser-Fleischer se producen en la enfermedad de Wilson y consisten en un pigmento de cobre color dorado-marrón que se deposita en la membrana de Descemet en la periferia de la córnea; se observa mejor con lámpara de hendidura. La contractura de Dupuytren y el crecimiento de la parótida sugieren alcoholismo crónico y hepatopatía alcohólica. En el hígado metastásico o en el carcinoma hepatocelular primario, los síntomas de caquexia y consunción pueden ser notables, al igual que una hepatomegalia dura o un soplo hepático.

DIAGNÓSTICO DE HEPATOPATÍA

En el **cuadro 357-3** se muestran las causas principales de hepatopatía y los signos diagnósticos básicos, y en la **figura 357-1**, un algoritmo para la valoración del paciente en quien se sospecha enfermedad del hígado. Aspectos específicos del diagnóstico se exponen en capítulos posteriores. Las causas más frecuentes de hepatopatía aguda son hepatitis viral (en particular A, B y C), lesión hepática inducida por fármacos, colangitis y hepatopatía alcohólica. Por lo común es necesaria la biopsia de hígado para el diagnóstico y tratamiento de hepatopatía aguda, y las excepciones son situaciones en que no hay certeza del diagnóstico, a pesar de estudios clínicos y de laboratorio. La biopsia de hígado ayuda a establecer el diagnóstico de hepatopatía inducida por fármacos y hepatitis alcohólica aguda.

Las causas más frecuentes de hepatopatía crónica, en orden general de frecuencia, son hepatitis C crónica, hepatopatía alcohólica, esteatohepatitis no alcohólica, hepatitis B crónica, hepatitis autoinmunitaria, colangitis esclerosante, cirrosis biliar primaria, hemocromatosis y enfermedad de Wilson. El virus de hepatitis E es una causa rara de hepatitis crónica y los casos surgen más a menudo en personas con inmunodeficiencia o inmunodepresión. Para casi ninguna hepatopatía se han elaborado criterios diagnósticos estrictos, pero la biopsia de hígado puede asumir enorme importancia en el diagnóstico de hepatitis autoinmunitaria, cirrosis biliar primaria, esteatohepatitis no alcohólica y alcohólica y enfermedad de Wilson (en este último caso, medir en forma cuantitativa el nivel de cobre en hígado).

CUADRO 357-3 Pruebas diagnósticas importantes en las hepatopatías más frecuentes

Enfermedad	Prueba diagnóstica
Hepatitis A	IgM anti-HAV
Hepatitis B	
Aguda	HBsAg e IgM anti-HBc
Crónica	HBsAg y HBeAg y/o DNA de HBV
Hepatitis C	Anti-HCV y RNA de HCV
Hepatitis D (delta)	HBsAg y anti-HDV
Hepatitis E	IgM anti-HEV y RNA de HVE
Hepatitis autoinmunitaria	ANA o SMA, valores altos de IgG e histología compatible
Cirrosis biliar primaria	Anticuerpos antimitocondriales, valores de IgM altos e histología compatible
Colangitis esclerosante primaria	P-ANCA, colangiografía
Hepatopatía inducida por fármacos	Antecedente de ingestión de fármacos
Hepatopatía alcohólica	Antecedente de consumo excesivo de alcohol e histología compatible
Esteatohepatitis no alcohólica	Datos ecográficos o de CT de hígado graso e histología compatible
Enfermedad por déficit de antitripsina α_1	Valores reducidos de antitripsina α_1, fenotipos PiZZ o PiSZ
Enfermedad de Wilson	Disminución de ceruloplasmina sérica y aumento del cobre hepático
Hemocromatosis	Aumento de la saturación de hierro y la ferritina sérica; pruebas genéticas de mutaciones del gen *HFE*
Cáncer hepatocelular	Valor de fetoproteína α (>500 ng/mL); tumoración en ecografía o CT

Abreviaturas: HAV, HBV, HCV, HDV, HEV: virus de las hepatitis A, B, C, D o E; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; anti-HBc, anticuerpo contra antígeno central de la hepatitis B; HBeAg, antígeno e de la hepatitis B (*hepatitis B e antigen*); ANA, anticuerpos antinucleares (*antinuclear antibodies*); SMA, anticuerpos antimúsculo liso (*smooth-muscle antibody*); P-ANCA, anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos perinuclear.

Pruebas de laboratorio El diagnóstico de hepatopatía se facilita en gran medida con las pruebas sensibles y fiables de función y lesión hepáticas disponibles en la actualidad. Una típica batería de pruebas sanguíneas utilizada como valoración inicial de hepatopatía es la determinación de los valores de alanina y aspartato aminotransferasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina directa y total, albúmina y tiempo de protrombina. En general, el patrón de las anomalías apunta a una enfermedad hepática hepatocelular o colestásica y ayuda a decidir si la alteración es aguda o crónica y si hay cirrosis e insuficiencia hepática. Con base en estos resultados se pueden solicitar otras pruebas diagnósticas. Otras pruebas de laboratorio de gran utilidad son determinación de glutamiltranspeptidasa γ, para establecer si los incrementos de la fosfatasa alcalina se deben a hepatopatía; serología de hepatitis, para definir el tipo de hepatitis viral, y marcadores autoinmunitarios, para diagnosticar cirrosis biliar primaria (anticuerpo antimitocondrial), colangitis esclerosante (anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos perinuclear) y hepatitis autoinmunitaria (anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso y antimicrosomas hepáticos-renales). En el **cuadro 357-3** se enumeran alteraciones de laboratorio y hepatopatías frecuentes.

En el capítulo 358 se resume el uso e interpretación de las pruebas de función hepática.

Diagnóstico por estudios de imagen Se han logrado grandes adelantos en la visualización del hígado, aunque ningún método es tan exacto para demostrar una cirrosis subyacente. De las muchas modalidades para visualizar el hígado, la ecografía, tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) e imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) son las más utilizadas y se complementan entre sí. En general, la ecografía y la CT tienen gran sensibilidad para detectar dilataciones de las vías biliares y son las técnicas de elección para estudiar al paciente en quien se sospeche una ictericia obstructiva. Las tres modalidades permiten detectar hígado graso, cuyo aspecto es brillante en los estudios de imágenes. También se pueden utilizar modificaciones de la CT y MRI para medir la cantidad de grasa hepática, lo que ayuda a vigilar el tratamiento de los pacientes con hígado graso. Los métodos de elección para visualizar el árbol biliar son la colangiopancreatografía por resonancia magnética (MRCP, *magnetic resonance cholangiopancreatography*) y la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP, *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*). La primera posee algunas ventajas en relación con la segunda; no necesita medio de contraste ni aplicación de radiación ionizante, las imágenes se generan con mayor rapidez, depende menos de los operadores y no conlleva el riesgo de pancreatitis. La MRCP es mejor que la ecografía y la CT para detectar coledocolitiasis, aunque es menos específica. La MRCP ayuda al diagnóstico de obstrucción de conductos biliares y anomalías congénitas de estas vías, pero la ERCP es más útil para valorar las lesiones de la ampolla de Vater y la colangitis esclerosante primaria. La ERCP permite visualizar la ampolla y el colédoco y obtener muestras de biopsia en forma directa y también realizar ecografía intraductal. Asimismo, permite realizar diversas técnicas terapéuticas en pacientes con ictericia obstructiva, como esfinterotomía, extracción de cálculos y colocación de catéteres nasobiliares y endoprótesis biliares. La ecografía Doppler y la MRI se utilizan para estudiar la vascularización y la hemodinámica hepática, así como para vigilar las derivaciones vasculares colocadas con técnicas quirúrgicas o radiológicas, como las derivaciones portosistémicas intrahepáticas transyugulares. La CT con multidetector o técnica espiral y la MRI con medio de contraste son los métodos de elección para identificar y valorar tumoraciones en el hígado, estadificar tumores hepáticos y hacer una valoración preoperatoria. En lo que respecta a las tumoraciones, la sensibilidad de los estudios de imágenes hepáticas es cada vez mayor; por desgracia, persiste el problema de la especificidad y a menudo se necesitan dos o incluso tres estudios para confirmar el diagnóstico. En fecha reciente, se aprobó el uso de la elastografía transitoria ecográfica para medir la rigidez del hígado, y así contar con una valoración indirecta de la cirrosis; esta técnica elimina la necesidad de obtener tejido hepático para biopsia si la única indicación es la valoración de la etapa de la enfermedad. Está en fase de valoración la elastografía por resonancia magnética en cuanto a su capacidad de detectar diferentes grados de fibrosis hepática. Están en marcha estudios para conocer si la elastografía del hígado es un instrumento adecuado para vigilar la fibrosis y la evolución de la enfermedad. Por último, las técnicas radiológicas intervencionistas permiten obtener fragmentos de biopsia de lesiones solitarias, la ablación por radiofrecuencia y la quimioembolización de lesiones cancerosas, la colocación de drenes

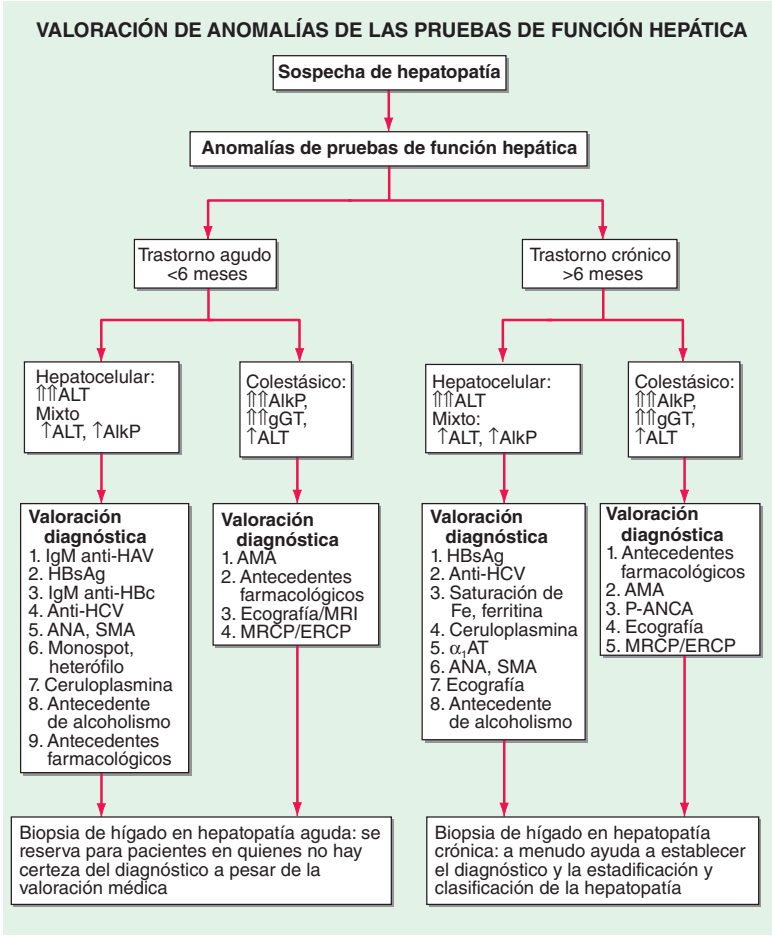


FIGURA 357-1. Algoritmo para valorar resultados anormales de las pruebas de la función hepática. En caso de sospechar hepatopatía, una estrategia adecuada para la valoración sería la práctica inicial de las pruebas habituales de función hepática, como cuantificaciones séricas de bilirrubina, albúmina, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y fosfatasa alcalina (AlkP, *alkaline phosphatase*). Los resultados obtenidos (complementados a veces con la medición de la glutamiltranspeptidasa γ; gGT) determinarán si el perfil de las anomalías es hepatocelular, colestásico o mixto. Además, la duración de los síntomas o las anomalías indicará si la enfermedad es aguda o crónica. Si el trastorno es agudo y si los datos de anamnesis, métodos de laboratorio y estudios de imagen no orientan el diagnóstico, convendrá realizar biopsia de hígado para definir el diagnóstico. Si es crónica, la biopsia de hígado será útil no sólo para el diagnóstico, sino para estadificar la actividad y el estado de evolución de la enfermedad. Esta estrategia se aplica en general a personas sin deficiencias inmunitarias. En caso de pacientes infectados de VIH o que recibieron un trasplante de médula ósea u órgano sólido, la valoración diagnóstica debe incluir la búsqueda de infecciones por microorganismos oportunistas (p. ej., adenovirus, citomegalovirus, *Coccidioides* y virus de la hepatitis E) y también trastornos vasculares inmunitarios (enfermedad venooclusiva, enfermedad de rechazo de injerto contra hospedador). HAV, HCV: virus de hepatitis A o C; HBsAg, antígeno de superficie de hepatitis B; anti-HBc, anticuerpos contra el antígeno central de la hepatitis B; ANA, anticuerpos antinucleares; SMA, anticuerpo contra músculo de fibra lisa; MRI, imágenes por resonancia magnética; MRCP, colangiopancreatografía por resonancia magnética; ERCP, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; α_1AT, antitripsina α_1; AMA, anticuerpo antimitocondrial (*antimitochondrial antibody*); P-ANCA, anticuerpo citoplásmico contra neutrófilos perinuclear.

en abscesos hepáticos, la medición de la tensión portal y la creación de derivaciones vasculares en individuos con hipertensión portal. La modalidad se elige en función de factores como disponibilidad, costo y experiencia del radiólogo con cada técnica.

Biopsia hepática Continúa siendo la piedra angular en la valoración de los pacientes con hepatopatía, en particular con hepatopatías crónicas. En casos seleccionados, la biopsia hepática es necesaria para establecer el diagnóstico, pero casi siempre es más útil para valorar la gravedad (grado) y el estadio de la lesión hepática, predecir el pronóstico y vigilar la respuesta al tratamiento. El tamaño de la biopsia hepática es un factor importante que determina su fiabilidad; se necesitan 1.5 a 2 cm para la valoración exacta de la fibrosis. En lo futuro, los medios sin penetración corporal para valorar la actividad de la enfermedad (estudios sanguíneos) y fibrosis (elastografía y marcadores de fibrosis) sustituirán la biopsia hepática en la valoración de la etapa y el grado de la enfermedad.

DETERMINACIÓN DEL GRADO Y ESTADIFICACIÓN DE LA HEPATOPATÍA

El grado hace referencia a la valoración de la gravedad o actividad de la hepatopatía y la divide en aguda o crónica, activa o inactiva y leve, moderada o grave. La biopsia hepática es el método más exacto para valorar la gravedad, sobre todo en la hepatopatía crónica. Se han utilizado los valores séricos de aminotransferasas como una forma conveniente y sin penetración corporal de vigilar la actividad de la enfermedad, pero no siempre reflejan de manera confiable su gravedad. Por ello, un valor sérico normal de aminotransferasas en pacientes con antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg, *hepatitis B surface antigen*) en suero puede indicar el estado de portador inactivo del HBsAg o reflejar una hepatitis B crónica leve o una hepatitis B con actividad fluctuante. Las pruebas serológicas para el antígeno e de la hepatitis B y para el DNA del virus de la hepatitis B pueden ayudar a aclarar estos diferentes patrones, aunque estos marcadores también pueden fluctuar y cambiar con el tiempo. De modo similar, en la hepatitis C crónica, las aminotransferasas séricas pueden ser normales a pesar de que exista una actividad moderada de la enfermedad. Por último, tanto en la esteatohepatitis alcohólica como en la no alcohólica, las aminotransferasas son poco fiables como reflejo de la gravedad. En estos trastornos la biopsia hepática orienta el tratamiento y las recomendaciones terapéuticas, en particular si el tratamiento es difícil, prolongado y costoso, como sucede en el caso de las hepatitis virales crónicas. De las diversas escalas numéricas bien verificadas para estadificar la actividad de la hepatopatía crónica, las más utilizadas son el índice de actividad histológica y la escala histológica de Ishak.

La biopsia hepática es también el método más exacto para valorar el estadio de la enfermedad como incipiente o avanzada, precirrótica y cirrótica. La estadificación es aplicable sobre todo a las hepatopatías crónicas, en las que es posible el avance a cirrosis y hepatopatía terminal, lo que puede tardar años o décadas. Las manifestaciones clínicas, los estudios bioquímicos y las técnicas de imagen ayudan a determinar el estadio, pero en general sólo son anormales en los estadios intermedios o finales de la cirrosis. Los métodos sin penetración corporal que sugieren la presencia de fibrosis avanzada incluyen incrementos pequeños de la bilirrubina; prolongación del tiempo de protrombina; disminuciones leves de la albúmina sérica, y trombocitopenia moderada (que suele ser el primer signo que denota el agravamiento de la fibrosis). Se han utilizado combinaciones de resultados de análisis de sangre para crear modelos que permitan predecir la hepatopatía avanzada, pero éstos no son tan fiables para utilizarse con regularidad y sólo distinguen la afectación avanzada de la incipiente. En fecha reciente se propuso la elastografía y las pruebas del aliento, sin penetración corporal, con compuestos marcados con ^{13}C para detectar las fases incipientes de fibrosis y disfunción hepática, pero no se ha comprobado su confiabilidad y reproducibilidad. Por consiguiente, por el momento las etapas incipientes de la fibrosis son detectables sólo con biopsia hepática. Para valorar el estadio de la enfermedad, el grado de fibrosis suele usarse como un índice cuantitativo. Este grado suele clasificarse en 0 a 4+ (índice de actividad histológica) o 0 a 6+ (escala de Ishak). La estadificación es importante en mayor medida para el pronóstico y para orientar el tratamiento de las complicaciones. Los pacientes con cirrosis son elegibles para métodos de detección sistemática y vigilancia en busca de varices esofágicas y carcinoma hepatocelular. Los que no tienen cirrosis avanzada no necesitan someterse a detección.

La cirrosis también se puede estadificar en forma clínica. Un sistema fiable es la clasificación modificada de Child-Pugh, que consiste en un sistema de puntuación de 5 a 15: puntuaciones de 5 y 6 corresponden a la clase A de Child-Pugh ("cirrosis compensada"), las puntuaciones de 7 a 9 indican clase B y las puntuaciones de 10 a 15, clase C (cuadro 357-4). Este sistema de puntuación se diseñó en un principio para clasificar a los pacientes en grupos de riesgo antes de cirugía descompresiva portal. El sistema de puntuación de Child-Pugh es un método pronóstico bastante confiable de sobrevida en muchas hepatopatías y predice la probabilidad de complicaciones graves de la cirrosis, como hemorragias por varices y

CUADRO 357-4 Clasificación de Child-Pugh de la cirrosis

Factor	Unidades	Puntuación para la calificación total 1	2	3
Bilirrubina sérica	μmol/L	<34	34-51	>51
	mg/dL	<2.0	2.0-3.0	>3.0
Albúmina sérica	g/L	>35	30-35	<30
	g/dL	>3.5	3.0-3.5	<3.0
Tiempo de protrombina	Segundos que se prolonga	<4	4-6	>6
	INR[a]	<1.7	1.7-2.3	>2.3
Ascitis		Ninguna	Control fácil	Control inadecuado
Encefalopatía de origen hepático		Ninguna	Mínima	Fase avanzada

[a] Razón internacional normalizada.

Nota: La puntuación de Child-Pugh se calcula sumando las puntuaciones de los cinco factores y va de 5 a 15 puntos. La clase de Child-Pugh es A (puntuación de 5 a 6); B (7 a 9), o C (≥10). La descompensación denota la presencia de cirrosis con una puntuación ≥7 de Child-Pugh (clase B). Este nivel ha sido el criterio aceptado para incluir al paciente en la lista de espera de trasplante de hígado.

peritonitis bacteriana espontánea. Este esquema de clasificación se utilizó para valorar el pronóstico en la cirrosis y como criterio estándar para determinar si el paciente era elegible para trasplante de hígado (clase B, Child-Pugh). En fechas recientes ha sido sustituido por el modelo de hepatopatía en etapa terminal (MELD, *model for end-stage liver disease*) para este último propósito. La puntuación MELD es un sistema obtenido en forma prospectiva cuya finalidad es anticipar el pronóstico de individuos con hepatopatía e hipertensión portal. Se calcula a partir de tres variables obtenidas por métodos sin penetración corporal: el tiempo de protrombina expresado como Razón internacional normalizada (INR, *international normalized ratio*) y las concentraciones de bilirrubina y creatinina séricas (http://optn.trasplant.hrsa.gov/resources/MeldPeldCalculator.asp?index=98).

El MELD constituye un procedimiento más objetivo para valorar la gravedad de la enfermedad, tiene menor variación interinstitucional que la puntuación de Child-Pugh y presenta un intervalo más amplio de valores. Se le utiliza en la actualidad para definir las prioridades en la lista de espera de trasplante de hígado en Estados Unidos. PELD (*pediatric end-stage liver disease* [hepatopatía terminal en niños]), que es un sistema similar, se basa en mediciones de bilirrubina, INR, albúmina sérica, edad y estado nutricional, y se utiliza en niños <12 años de edad.

Por eso, la biopsia hepática es útil no sólo para establecer el diagnóstico, sino también para planificar el tratamiento de las hepatopatías crónicas y para determinar el pronóstico. Dado que la biopsia hepática es una técnica con penetración corporal y no carente de complicaciones, sólo debe realizarse cuando vaya a contribuir al tratamiento y a la decisión terapéutica.

ASPECTOS INESPECÍFICOS DEL TRATAMIENTO DE INDIVIDUOS CON HEPATOPATÍA

En capítulos posteriores se consideran aspectos específicos del tratamiento de formas diferentes de hepatopatía aguda o crónica, pero algunos puntos son aplicables por igual a cualquier individuo con hepatopatía; comprenden recomendaciones en cuanto al consumo de bebidas alcohólicas, fármacos, vacunas y vigilancia en busca de las complicaciones de la hepatopatía. La persona con hepatopatía debe consumir muy poco o nada de alcohol. Todos los individuos cuya hepatopatía fue causada por el alcohol, cirróticos y pacientes que reciben tratamiento con interferón contra hepatitis B o C deben abstenerse del consumo de bebidas alcohólicas. En lo que se refiere a inmunizaciones, todo individuo con hepatopatía debe recibir la vacuna contra hepatitis A y los que presenten factores de riesgo, la vacuna contra hepatitis B. También se deben prescribir las vacunas contra gripe (influenza) y neumococos, de conformidad con las recomendaciones de los *Centers for Disease Control and Prevention*. Las personas con hepatopatía deben tener mucho cuidado de no tomar cualquier fármaco, salvo los más necesarios. Los efectos tóxicos inducidos por fármacos en el hígado pueden simular muchas formas de hepatopatía y originar exacerbaciones de hepatitis y cirrosis crónicas; hay que sospechar el efecto de fármacos en cualquier situación en que se desconozca el origen de la exacerbación. Por último, hay que vigilar la aparición de complicaciones de la hepatopatía crónica, como hemorragia de varices y carcinoma hepatocelular. En los cirróticos está justificada la endoscopia de tubo digestivo alto para valorar la presencia de varices y recibirán por tiempo prolongado antagonistas β en caso que se detecten varices de grueso calibre. Sin embargo, en los cirróticos también se justifica la detección y la vigilancia a largo plazo para detectar la aparición de carcinoma hepatocelular. No se ha definido el régimen óptimo de esta vigilancia, pero una estrategia adecuada es realizar ecografía del hígado a intervalos de seis a 12 meses.

358 Estudio de la función hepática

Daniel S. Pratt

Diversas pruebas bioquímicas permiten estudiar y tratar a los pacientes con disfunción hepática. Estas pruebas sirven para: 1) detectar la presencia de hepatopatía; 2) distinguir entre los diferentes tipos de trastornos del hígado; 3) valorar la magnitud de una lesión hepática conocida, y 4) vigilar la respuesta al tratamiento.

Las pruebas hepáticas tienen sus limitaciones. Pueden ser normales en los pacientes con hepatopatías graves y anormales en individuos con trastornos que no afectan el hígado. Rara vez sugieren un diagnóstico específico, más bien hacen pensar en un grupo general de hepatopatías, como la hepatocelular o la colestásica, lo que sirve para dirigir estudios posteriores.

El hígado lleva a cabo miles de funciones bioquímicas, aunque la mayor parte no pueden medirse con facilidad con las pruebas sanguíneas. Las pruebas de laboratorio tan sólo miden algunas de estas funciones. De hecho, muchas de estas pruebas, como las de aminotransferasas o la de fosfatasa alcalina, no miden la función hepática, sino que detectan la presencia de lesión celular hepática o interferencias en el flujo biliar. Por eso, no hay una sola prueba que permita al médico valorar con exactitud la capacidad funcional total del hígado.

Para incrementar tanto la sensibilidad como la especificidad de las pruebas de laboratorio para la detección de hepatopatías, es preferible utilizarlas como una batería. Las más utilizadas en la práctica clínica son las pruebas de bilirrubina, aminotransferasas, fosfatasa alcalina, albúmina y tiempo de protrombina. Cuando más de una de estas pruebas es anormal o cuando la alteración persiste en determinaciones seriadas, la probabilidad de que exista una hepatopatía es alta. Si todos los resultados son normales, la probabilidad de haber pasado por alto una hepatopatía oculta es baja.

Cuando se valora a un paciente con un trastorno hepático es conveniente agrupar estas pruebas en categorías generales, como se describe más adelante.

PRUEBAS BASADAS EN LAS FUNCIONES DE DESINTOXICACIÓN Y EXCRETORA

Bilirrubina sérica (Véase también el cap. 58) La bilirrubina, un producto de la rotura del anillo de porfirina de las proteínas que contienen hemo, se encuentra en la sangre en forma de dos fracciones: conjugada y no conjugada. La fracción no conjugada, también conocida como *fracción indirecta*, es insoluble en agua y se une a la albúmina en sangre. La fracción de bilirrubina conjugada (directa) es hidrosoluble y, por tanto, puede excretarse por el riñón. Cuando se mide por medio de alguna modificación del método original de Van den Bergh, se han informado concentraciones normales de bilirrubina sérica total de 1 a 1.5 mg/100 mL, y 95% de la población sana tiene entre 0.2 y 0.9 mg/100 mL. Si la fracción directa es <15% del total, se considera que toda la bilirrubina es indirecta. El límite superior normal de la bilirrubina conjugada que se informa con más frecuencia es de 0.3 mg/100 mL.

El aumento de la fracción no conjugada de la bilirrubina rara vez se debe a una hepatopatía. Un incremento aislado puede observarse sobre todo en los trastornos hemolíticos y en algunas enfermedades genéticas, como los síndromes de Gilbert y Crigler-Najjar (cap. 58). La hiperbilirrubinemia no conjugada aislada (bilirrubina alta, aunque <15% de la directa) obliga a investigar la presencia de hemólisis (fig. 358-1). En ausencia de hemólisis, una hiperbilirrubinemia no conjugada aislada en un paciente por lo demás sano puede atribuirse a síndrome de Gilbert y no se necesitan más estudios.

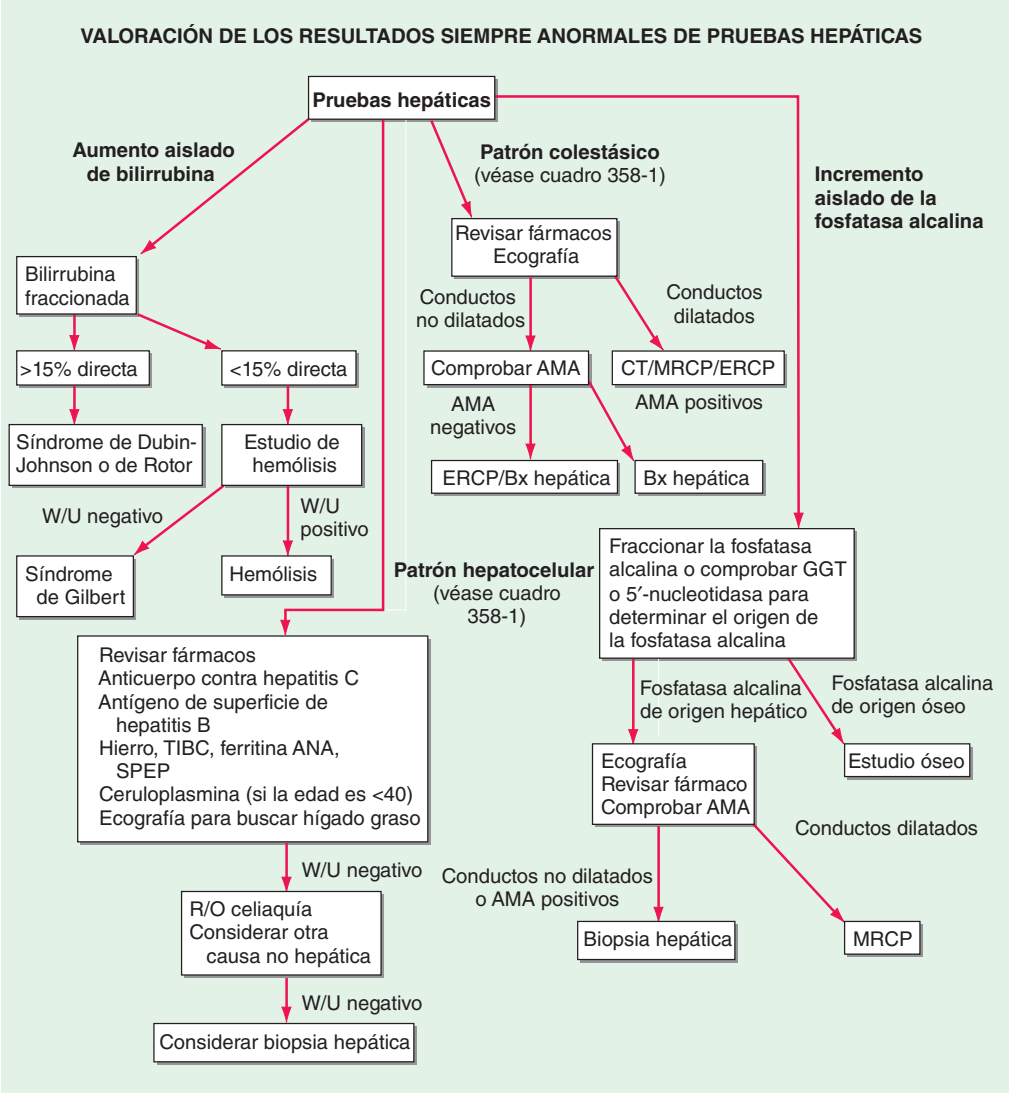


FIGURA 358-1. Algoritmo para valorar los resultados siempre anormales de pruebas hepáticas. AMA, anticuerpo antimitocondrial (*antimitochondrial antibody*); ANA, anticuerpos antinucleares (*antinuclear antibodies*); Bx, biopsia; CT, tomografía computarizada (*computed tomography*); ERCP, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (*endoscopic retrograde cholangiopancreatography*); GGT, glutamiltranspeptidasa γ; MRCP, colangiopancreatografía por resonancia magnética (*magnetic resonance cholangiopancreatography*); R/O, descartar; SPEP, electroforesis de proteínas séricas (*serum protein electrophoresis*); TIBC, capacidad total de captación de hierro (*total iron-binding capacity*); W/U, estudio.

Por el contrario, la hiperbilirrubinemia conjugada casi siempre implica enfermedad hepática o de las vías biliares. El paso que limita la velocidad en el metabolismo de la bilirrubina no es la conjugación, sino el transporte de la bilirrubina conjugada al interior de los canalículos biliares. Por eso, el aumento de la fracción conjugada puede observarse en cualquier tipo de hepatopatía. En muchas de ellas se incrementan tanto la fracción conjugada como la no conjugada. Excepto cuando existe hiperbilirrubinemia no conjugada pura, el fraccionamiento de la bilirrubina rara vez ayuda a determinar la causa de la ictericia.

Si bien el grado de incremento de la bilirrubina sérica no se ha valorado de manera crítica como indicador pronóstico, es importante en diversas enfermedades. En la hepatitis viral, entre más alta es la bilirrubina sérica, mayor es el daño hepatocelular. La bilirrubina sérica total guarda relación con un desenlace sombrío en la hepatitis alcohólica. También constituye un componente fundamental de la calificación del *Model for End Stage Liver Disease* (MELD), recurso utilizado para calcular la sobrevida de los pacientes con hepatopatía terminal y valorar el riesgo quirúrgico de los pacientes con cirrosis. La bilirrubina sérica total alta en un paciente con hepatopatía farmacológica indica un daño más grave.

Bilirrubina urinaria La bilirrubina no conjugada se une siempre a la albúmina sérica y no es filtrada por el riñón. Por tanto, cualquier cantidad de bilirrubina que aparezca en la orina es conjugada; su presencia implica que existe hepatopatía. En teoría, una prueba de orina con tira reactiva puede aportar la misma información que el fraccionamiento de la bilirrubina sérica. Esta prueba tiene exactitud de casi 100%. Las fenotiazinas pueden dar una lectura falsa positiva en la prueba con comprimidos Ictotest. En pacientes que se recuperan de ictericia, la bilirrubina urinaria desaparece antes que la bilirrubina sérica.

Amoniaco sanguíneo El amoniaco es producido por el organismo durante el metabolismo normal de las proteínas y también por las bacterias intestinales, sobre todo las del colon. El hígado es esencial para la desintoxicación de amoniaco, que convierte en urea y se elimina por los riñones. El músculo estriado también participa en la desintoxicación de amoniaco, que se combina con ácido glutámico para formar glutamina. Los pacientes con hepatopatía avanzada por lo general tienen pérdida de masa muscular, lo que tal vez contribuya a su hiperamonemia. Algunos médicos utilizan el amoniaco sanguíneo para detectar encefalopatía o vigilar la función de síntesis hepática, aunque emplearlo para cualquiera de estas indicaciones plantea algunos problemas. Apenas hay relación entre la presencia o el grado de encefalopatía aguda y el incremento del amoniaco sanguíneo; a veces permite identificar hepatopatía oculta en pacientes con trastornos del estado mental. También hay poca relación entre el amoniaco sérico en sangre y la función hepática. El amoniaco puede aumentar en los pacientes con hipertensión portal grave y cortocircuitos portales que evitan el hígado, incluso con una función hepática normal o casi normal. Se ha demostrado que las concentraciones altas de amoniaco en sangre arterial guardan relación con el desenlace en la insuficiencia hepática fulminante.

Enzimas séricas El hígado contiene miles de enzimas, algunas de las cuales están presentes en el suero en concentraciones muy bajas. Estas enzi-

mas no tienen una función conocida en el suero y actúan como otras proteínas séricas. Están distribuidas en el plasma y en el líquido intersticial y presentan semividas características, en general de días. Se sabe muy poco sobre el catabolismo de las enzimas séricas, aunque es probable que sean eliminadas por las células del sistema reticuloendotelial. El incremento de la actividad de una enzima determinada en el suero se considera, sobre todo, un reflejo del incremento de su velocidad de entrada en el suero desde las células hepáticas dañadas.

Las pruebas de enzimas hepáticas se pueden agrupar en tres grupos: 1) enzimas cuyo incremento sérico refleja lesión de los hepatocitos; 2) enzimas cuyo incremento sérico refleja colestasis, y 3) enzimas que no siguen con exactitud ninguno de estos patrones.

ENZIMAS QUE REFLEJAN DAÑO DE LOS HEPATOCITOS Las aminotransferasas (transaminasas) son indicadores sensibles de lesión de los hepatocitos y son muy útiles para detectar enfermedades hepatocelulares agudas, como las hepatitis. Éstas son la aspartato aminotransferasa (AST, *aspartate aminotransferase*) y la alanina aminotransferasa (ALT, *alanine aminotransferase*). La AST se encuentra en hígado, músculo cardiaco, músculo esquelético, riñones, encéfalo, páncreas, pulmones, leucocitos y eritrocitos, en orden decreciente de concentración. La ALT se encuentra sobre todo en el hígado y, por tanto, constituye un indicador más específico de daño hepático. Las aminotransferasas suelen estar presentes en el suero en concentraciones bajas. Estas enzimas son liberadas a la sangre en mayores cantidades cuando se lesiona la membrana del hepatocito, lo que provoca aumento de su permeabilidad. No es necesario que se produzca necrosis de las células hepáticas para que se liberen las aminotransferasas, por lo que hay poca relación entre el grado de lesión de los hepatocitos y el valor de las aminotransferasas. Por ello, su incremento absoluto no tiene ninguna importancia para el pronóstico de trastornos hepatocelulares agudos.

Los límites normales de aminotransferasas varían mucho entre los laboratorios, pero por lo general son de 10 a 40 UI/L. Estas variaciones se deben a razones técnicas; no hay estándares de referencia que permitan establecer el límite superior normal de ALT y AST. Algunos autores recomiendan revisar los límites normales de las aminotransferasas según el género y el índice de masa corporal, pero otros tienen en cuenta los costos potenciales y los beneficios inciertos de este cambio.

Cualquier tipo de lesión de los hepatocitos puede producir incrementos leves de las aminotransferasas séricas. Valores de hasta 300 UI/L son inespecíficos y pueden aparecer en cualquier trastorno hepático. Los aumentos mínimos de ALT en donantes de sangre asintomáticos raras veces indican hepatopatía grave; los estudios han demostrado que la esteatosis hepática es la explicación más probable. Los aumentos pronunciados (es decir, >1 000 UI/L) se producen casi de manera exclusiva en los trastornos donde hay lesión hepatocelular extensa, como: 1) hepatitis virales, 2) lesión hepática isquémica (hipotensión prolongada o insuficiencia cardiaca aguda) o 3) lesiones hepáticas inducidas por toxinas o fármacos.

El patrón de incremento de las aminotransferasas puede ayudar a establecer el diagnóstico. En la mayor parte de los trastornos hepatocelulares agudos la ALT es más alta o igual que la AST. El cociente AST:ALT suele ser <1 en los pacientes con hepatitis viral crónica y esteatosis hepática no alcohólica, pero se ha observado que a medida que aparece cirrosis, esta proporción se incrementa a >1. Una relación AST:ALT >2:1 es sugerente, en tanto que una >3:1 hace muy probable una hepatopatía alcohólica. La AST rara vez supera las 300 UI/L en la hepatopatía alcohólica, en tanto que la ALT con frecuencia es normal. Un valor bajo de ALT en suero se debe al déficit de fosfato de piridoxal inducido por el alcohol.

En la ictericia obstructiva, las aminotransferasas no suelen estar muy altas. Una excepción notable ocurre durante la fase aguda de la obstrucción biliar provocada por el paso de un cálculo al colédoco. En esta situación, las aminotransferasas pueden aumentar por un lapso breve hasta las 1 000 a 2 000 UI/L. Sin embargo, estos valores disminuyen con rapidez y las pruebas de función hepática evolucionan hacia un patrón típico de colestasis.

ENZIMAS QUE REFLEJAN COLESTASIS En la colestasis, las actividades de las enzimas fosfatasa alcalina, 5′-nucleotidasa y glutamiltranspeptidasa γ (GGT, *gamma glutamyl transpeptidase*) suelen aumentar. Las dos primeras se encuentran en la membrana canalicular biliar de los hepatocitos o cerca de ella, en tanto que la GGT se localiza en el retículo endotelial y en las células epiteliales de los conductos biliares. Como reflejo de su localización más difusa en el hígado, el incremento sérico de la GGT es menos específico de colestasis que el de las otras dos enzimas. Algunos han recomendado el empleo de la GGT para identificar a los pacientes que beben alcohol de manera oculta. Su falta de especificidad hace que su aplicación en este contexto sea cuestionable.

La fosfatasa alcalina sérica normal está formada por muchas isoenzimas distintas procedentes de hígado, hueso, placenta y, menos a menudo, intestino delgado. Los pacientes de >60 años de edad pueden tener un aumento leve de la fosfatasa alcalina (1 a 1.5 veces el valor normal), en tanto que los individuos con los grupos sanguíneos O y B a veces presentan incrementos de la fosfatasa alcalina sérica después de ingerir una comida grasosa a causa del paso de la fosfatasa alcalina intestinal a la sangre. También aumenta de manera no patológica en los niños y adolescentes que experimentan crecimiento óseo rápido y en la última etapa de los embarazos normales por el influjo de fosfatasa alcalina placentaria.

El aumento de la fosfatasa alcalina de origen hepático no es por completo específico de colestasis y un incremento inferior a tres veces el valor normal puede observarse en casi cualquier tipo de hepatopatía. Los aumentos superiores a cuatro veces el valor normal se producen sobre todo en individuos con trastornos hepáticos colestásicos, hepatopatías infiltrativas, como neoplasias malignas, y trastornos óseos caracterizados por un rápido recambio de hueso (p. ej., enfermedad de Paget). En las osteopatías el incremento se debe al aumento de las isoenzimas óseas. En las enfermedades hepáticas, el incremento casi siempre es secundario al aumento de la isoenzima hepática.

Si una fosfatasa alcalina sérica alta es el único dato anormal en una persona con aspecto sano o si el grado de aumento es mayor de lo esperado por el contexto clínico, es conveniente identificar el origen de la isoenzima alta (fig. 358-1). Este problema se puede abordar de dos formas. La primera, y la más precisa, es el fraccionamiento de la fosfatasa alcalina por medio de electroforesis. La segunda, la mejor corroborada y que está más disponible, consiste en medir la 5′-nucleotidasa en suero o GGT. Estas enzimas rara vez se incrementan en otros trastornos que no sean las hepatopatías.

En ausencia de ictericia o aminotransferasas altas, un incremento de la fosfatasa alcalina de origen hepático con frecuencia sugiere colestasis temprana y con menor frecuencia, infiltración hepática por tumor o granulomas. Otros trastornos que causan aumentos aislados de la fosfatasa alcalina son enfermedad de Hodgkin, diabetes, hipertiroidismo, insuficiencia cardiaca congestiva y enfermedad intestinal inflamatoria.

El valor sérico de fosfatasa alcalina no ayuda a distinguir entre colestasis intrahepática y extrahepática. En esencia, no hay diferencias entre los valores que se encuentran en la ictericia obstructiva producida por cáncer, un cálculo en el colédoco, colangitis esclerosante o estenosis del conducto biliar. Los valores aumentan de manera similar en los pacientes con colestasis intrahepática producida por hepatitis secundaria a fármacos, cirrosis biliar primaria, rechazo de trasplante hepático y, con mucho menos frecuencia, esteatohepatitis inducida por alcohol. Los valores también están muy altos en los trastornos hepatobiliares que se observan en los pacientes con sida (p. ej., colangiopatía del sida a causa de citomegalovirus o infección por criptosporidiosis y tuberculosis con afectación hepática).

PRUEBAS QUE MIDEN LA FUNCIÓN BIOSINTÉTICA DEL HÍGADO

Albúmina sérica La albúmina sérica se sintetiza casi de manera exclusiva en los hepatocitos. Es una proteína con semivida larga, de 18 a 20 días, y se degrada alrededor de 4% por día. Dado su recambio lento, la albúmina sérica no es un buen indicador de disfunción hepática aguda o leve; en los trastornos hepáticos agudos, como las hepatitis virales, en la hepatotoxicidad producida por fármacos y en la ictericia obstructiva, se observan cambios mínimos de la albúmina sérica. En la hepatitis, los valores de albúmina <3 g/100 mL deben hacer pensar en la posibilidad de hepatopatía crónica. La hipoalbuminemia es más frecuente en los trastornos hepáticos crónicos, como cirrosis, y por lo general refleja lesión hepática grave y descenso de la síntesis de albúmina. La excepción la constituyen los pacientes con ascitis, en quienes la síntesis puede ser normal o incluso incrementarse, pero los valores son bajos por el incremento del volumen de distribución. Sin embargo, la hipoalbuminemia no es específica de hepatopatía y puede producirse en la desnutrición proteínica de cualquier causa, así como en las enteropatías con pérdida de proteínas, el síndrome nefrótico y las infecciones crónicas que se asocian a incrementos prolongados de la interleucina 1 o el factor de necrosis tumoral en suero, que inhiben la síntesis de albúmina. La albúmina sérica no debe utilizarse como prueba de detección en los individuos en quienes no se sospecha hepatopatía. Un estudio clínico de pacientes consecutivos en los que no había indicaciones para medir la albúmina sérica determinó que si bien 12% tenía pruebas anormales, tan sólo se observaron datos de importancia clínica en 0.4% de los casos.

Globulinas séricas Son un grupo de proteínas formadas por globulinas γ (inmunoglobulinas), producidas por los linfocitos B y por globulinas α y β, producidas sobre todo en los hepatocitos. Las gammaglobulinas están altas en las hepatopatías crónicas, como hepatitis crónica y cirrosis. En ésta, el incremento de la concentración sérica de globulina γ se debe a un aumento de la síntesis de anticuerpos, algunos de los cuales están dirigidos contra las bacterias intestinales. Esto se debe a que el hígado cirrótico es incapaz de eliminar los antígenos bacterianos que normalmente llegan al hígado por la circulación hepática.

Los incrementos en la concentración de isotipos específicos de globulinas γ con frecuencia ayudan a detectar determinadas hepatopatías crónicas. Los aumentos policlonales difusos de IgG son frecuentes en la hepatitis autoinmunitaria; los incrementos >100% deben alertar al médico sobre esta posibilidad. El incremento de los valores de IgM es frecuente en la cirrosis biliar primaria, en tanto que la IgA aumenta en la hepatopatía alcohólica.

FACTORES DE LA COAGULACIÓN

Con excepción del factor VIII, que es producido por las células endoteliales vasculares, los factores de la coagulación sanguínea se elaboran de manera exclusiva en los hepatocitos. Sus semividas séricas son mucho más cortas que las de la albúmina, pues oscilan entre 6 h para el factor VII y cinco días para el fibrinógeno. A causa de este rápido recambio, la determinación de los factores de la coagulación es la mejor técnica para medir la función de la síntesis hepática y ayuda tanto a establecer el diagnóstico como a determinar el pronóstico de las hepatopatías parenquimatosas agudas. Para este propósito es útil la determinación del *tiempo de protrombina sérico*, que mide en conjunto los factores II, V, VII y X. La biosíntesis de los factores II, VII, IX y X depende de la vitamina K. La razón internacional normalizada (INR, *international normalized ratio*) permite expresar el grado de anticoagulación durante el tratamiento con warfarina. La INR estandariza el tiempo de protrombina según las características del reactivo de tromboplastina utilizado en cada laboratorio y se expresa en forma de índice internacional de sensibilidad (ISI, *International Sensitivity Index*); por tanto, para calcular la INR se utiliza el ISI.

El tiempo de protrombina puede aumentar en la hepatitis y en la cirrosis, al igual que en los trastornos que provocan un déficit de vitamina K, como la ictericia obstructiva o la malabsorción de grasas de cualquier causa. En las hepatitis virales agudas y en otras hepatopatías agudas y crónicas, una prolongación considerable del tiempo de protrombina (>5 s) por encima del testigo y que no se corrige con la administración parenteral de vitamina K, es un signo de mal pronóstico. La INR, la bilirrubina sérica total y la creatinina forman parte de la calificación MELD, que se utiliza para medir la descompensación hepática y para asignar los órganos para trasplante hepático.

OTRAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Aunque las pruebas pueden guiar al médico hacia un determinado grupo de hepatopatías, para realizar el diagnóstico correcto son necesarias otras pruebas radiográficas y de otro tipo, como se muestra en la figura 358-1. A continuación se revisan las pruebas más utilizadas, así como las que no conllevan penetración corporal y permiten valorar la fibrosis hepática.

Biopsia hepática percutánea La biopsia hepática percutánea es un procedimiento inocuo que se lleva a cabo con facilidad a la cabecera del paciente con anestesia local y guía ecográfica. La biopsia del hígado tiene utilidad demostrada en las siguientes situaciones: 1) enfermedad hepatocelular de causa incierta; 2) hepatitis prolongada con posibilidad de transformación en hepatitis autoinmunitaria; 3) hepatomegalia no explicada; 4) esplenomegalia no explicada; 5) defectos de llenado hepático en las técnicas radiográficas; 6) fiebre de origen desconocido, y 7) estadificación del linfoma maligno. La biopsia hepática es más exacta en los trastornos que producen cambios difusos en todo el hígado y es susceptible de errores de muestreo en los trastornos infiltrativos focales, como las metástasis hepáticas. La biopsia hepática no debe ser la primera técnica diagnóstica en el estudio de la colestasis. Primero es necesario valorar la situación del árbol biliar en busca de signos de obstrucción. Las contraindicaciones para llevar a cabo una biopsia hepática percutánea incluyen ascitis grave y prolongación de la INR. En estas circunstancias se puede realizar la biopsia por medio de una vía de acceso transyugular.

Métodos sin penetración corporal para detectar fibrosis hepática Si bien la biopsia de hígado es la norma para valorar la fibrosis hepática, se han creado métodos sin penetración corporal para medir la fibrosis hepática, y parecen promisorios. Estos métodos comprenden pruebas multiparamétri-

CUADRO 358-1 Patrones de pruebas hepáticas en los trastornos hepatobiliares

Tipo de trastorno	Bilirrubina	Aminotransferasas	Fosfatasa alcalina	Albúmina	Tiempo de protrombina
Hemólisis, síndrome de Gilbert	Normal hasta 86 μmol/L (5 mg/100 mL) 85% por fracciones indirectas Sin bilirrubinuria	Normales	Normal	Normal	Normal
Necrosis hepatocelular aguda (viral y por fármacos, hepatotoxinas, insuficiencia cardiaca aguda)	Ambas fracciones pueden estar aumentadas El pico habitualmente sigue a las aminotransferasas Bilirrubinuria	Aumentadas, a menudo >500 UI, ALT >AST	Normal a <3x aumento normal	Normal	Generalmente normal. Si >5x sobre el control y no se corrige con vitamina K parenteral, sugiere mal pronóstico
Trastornos hepatocelulares crónicos	Ambas tracciones pueden estar altas Bilirrubinuria	Aumentada, pero en general <300 UI	Normal a <3x aumento normal	Con frecuencia disminuida	Con frecuencia prolongado No se corrige con vitamina K parenteral
Hepatitis alcohólica, cirrosis	Ambas fracciones pueden estar altas Bilirrubinuria	AST:ALT >2 sugiere hepatitis o cirrosis alcohólica	Normal a <3x aumento normal	Con frecuencia disminuida	Con frecuencia prolongado No se corrige con vitamina K parenteral
Colestasis intrahepática y extrahepática	Ambas fracciones pueden estar altas	Incremento normal a moderado	Alta, con frecuencia >4x incremento normal	Normal, a menos que sea crónica	Normal Si está prolongado, se corregirá con vitamina K parenteral
(Ictericia obstructiva)	Bilirrubinuria	Muy pocas veces >500 UI		Normal	Normal
Enfermedades infiltrativas (tumor, granulomas); obstrucción parcial de vía biliar	Habitualmente normal	Normal o un poco alta	Alta, a menudo >4x aumento normal Fraccionar o confirmar origen hepático con 5′-nucleotidasa o glutamiltranspeptidasa γ		

cas orientadas a detectar y clasificar en etapas el grado de fibrosis hepática, así como técnicas de imagen. De las pruebas de sangre multiparamétricas, el estudio llamado FibroTest (que se distribuye con el nombre de FibroSure en Estados Unidos) es el que ha recibido las mejores evaluaciones. Este método incorpora haptoglobina, bilirrubina, GGT, apoliproteína A-I y macroglobulina-α2, y se ha observado que tiene valores predictivos positivo y negativo altos para el diagnóstico de fibrosis avanzada en sujetos con hepatitis C, B crónica y hepatopatía alcohólica, así como en individuos que reciben metotrexato contra la psoriasis. La elastografía transitoria (TE), que se comercializa con el nombre de FibroScan, y la elastografía por resonancia magnética (MRE, *magnetic resonance elastography*), han obtenido la aprobación de la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos para utilizarse en la atención de personas con hepatopatía. TE mide sin penetración corporal la rigidez del hígado, por medio de ondas ecográficas; se ha demostrado su exactitud para identificar fibrosis avanzada en personas con hepatitis C crónica, cirrosis biliar primaria, hemocromatosis, esteatosis grasa no alcohólica y hepatitis crónica recurrente después de trasplante de hígado. Se ha observado que MRE es mejor que TE para el establecimiento de etapas de fibrosis hepática en individuos con diversas hepatopatías crónicas, pero se necesita contar con un escáner de resonancia magnética.

Ecografía La ecografía es la primera prueba diagnóstica que debe utilizarse en los pacientes en quienes se sospeche colestasis con base en las pruebas hepáticas, en busca de dilatación de vías biliares intrahepáticas o extrahepáticas o de cálculos. Además, esta técnica revela lesiones expansivas en el interior del hígado, permite al médico distinguir entre lesiones quísticas y tumoraciones sólidas y facilita la realización de biopsias percutáneas. La ecografía con Doppler permite determinar la permeabilidad de la vena porta, la arteria hepática y las venas hepáticas, así como la dirección del flujo sanguíneo. Es la primera prueba que se debe realizar en individuos en quienes se sospeche síndrome de Budd-Chiari.

APLICACIÓN DE LAS PRUEBAS HEPÁTICAS

Por tanto, la mejor manera de mejorar la sensibilidad y la especificidad de las pruebas de laboratorio en la determinación de las hepatopatías es realizar una serie de pruebas que incluya las de aminotransferasas, fosfatasa alcalina, bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina, así como el empleo prudente de las demás pruebas descritas en este capítulo. En el **cuadro 358-1** se muestra cómo los parámetros de las pruebas hepáticas pueden conducir al médico hacia una categoría de enfermedades, a partir de la cual realizar otros estudios. Sin embargo, es importante recordar que ningún grupo de pruebas hepáticas proporcionará necesariamente un diagnóstico. Con frecuencia, para que surja un patrón diagnóstico es necesario repetir estas pruebas en diferentes ocasiones a lo largo de días o semanas. La figura 358-1 es un algoritmo para la valoración de las pruebas hepáticas que siempre son anormales.

CONSIDERACIONES GLOBALES

Los métodos y principios presentados en este capítulo se pueden aplicar en todo el mundo. Las causas de anomalías de las pruebas hepáticas varían con cada región. En los países en desarrollo, las enfermedades infecciosas son más a menudo la causa de las anomalías en las pruebas de función hepática que en las naciones desarrolladas.

Agradecimiento

Este capítulo constituye una versión revisada del que corresponde a la edición anterior, del cual fue coautor Marshall M. Kaplan.

359 Hiperbilirrubinemias

Allan W. Wolkoff

METABOLISMO DE LAS BILIRRUBINAS

Los detalles del metabolismo de la bilirrubina se describen en el **capítulo 58**. Sin embargo, las hiperbilirrubinemias se entienden mejor si se les considera como alteraciones de aspectos específicos del metabolismo y transporte de la bilirrubina, lo que aquí se revisa de manera somera como se ilustra en la **figura 359-1**.

La bilirrubina es el producto final de la degradación del grupo hemo. Se ha observado que de 70 a 90% proviene de la degradación de la hemoglobina de eritrocitos viejos. La bilirrubina producida en la periferia es transportada al hígado en el interior del plasma; aquí, debido a su insolubilidad en soluciones acuosas, está fuertemente unida a la albúmina. En circunstancias normales, los hepatocitos retiran la bilirrubina de manera rápida y eficaz de la circulación. Su transferencia de la sangre a la bilis comprende cuatro fases diferentes, pero interrelacionadas (fig. 359-1):

1. *Captación hepatocelular*: la captación de la bilirrubina por el hepatocito sigue una cinética regulada por el portador. Si bien se han señalado diversos posibles transportadores de bilirrubina, no se ha identificado al verdadero transportador.
2. *Unión intracelular*: dentro del hepatocito, la bilirrubina se mantiene en solución al unirse como ligando no sustrato a varias de las glutatión-S-transferasas, antes denominadas ligandinas.
3. *Conjugación*: la bilirrubina es conjugada con una o dos fracciones de ácido glucurónido por acción de una difosfato de uridina (UDP, *uridine diphosphate*)-glucuronosiltransferasa específica, para formar monoglucurónido y diglucurónido de bilirrubina, respectivamente. En la conjugación se rompe el enlace de hidrógeno interno que reduce la solubilidad de la bilirrubina en las soluciones, y los conjugados de glucurónido resultantes son muy solubles en agua. La conjugación es indispensable para la excreción de bilirrubina a través de la membrana del conductillo hepático y de ahí a la bilis. Las UDP-glucuronosiltransferasas han sido clasificadas en familias génicas con base en el grado de homología entre los mRNA de las diversas isoformas. Las variantes que conjugan la bilirrubina y otros sustratos han sido llamadas familia *UGT1*; son expresadas a partir de un complejo génico único por el uso de un promotor alternativo. Este complejo génico contiene múltiples primeros exones

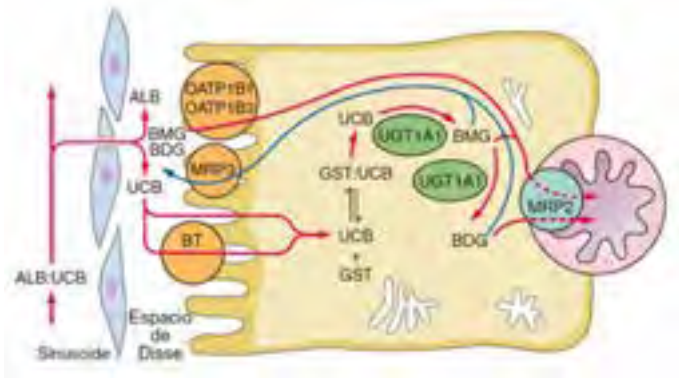


FIGURA 359-1. Transporte hepatocelular de las bilirrubinas. La bilirrubina unida a albúmina en la sangre sinusoidal pasa a través de las células endoteliales fenestradas para alcanzar la superficie del hepatocito y entra en la célula por medio de procesos de difusión facilitada y simple. Dentro de la célula se une a glutatión-S-transferasas y es conjugada por la bilirrubina UDP-glucuronosiltransferasa (UGT1A1) a monoglucurónidos y diglucurónidos, que son transportados en forma activa a través de la membrana canalicular hacia la bilis. Además de esta excreción directa de los glucurónidos de bilirrubina, una parte es transportada al interior de la circulación porta por MRP3 y sometida a recaptación en el interior del hepatocito por OATP1B1 y OATP1B3. ALB, albúmina; BDG, diglucurónido de bilirrubina; BMG, monoglucurónido de bilirrubina; BT, transportador de bilirrubina propuesto; GST, glutatión-S-transferasa; MRP2 y MRP3, proteínas 2 y 3 asociadas a resistencia a múltiples fármacos; OATP1B1 y OATP1B3, proteínas 1B1 y 1B3 de transporte de aniones orgánicos; UCB, bilirrubina no conjugada; UGT1A1, bilirrubina-UDP-glucuronosiltransferasa.

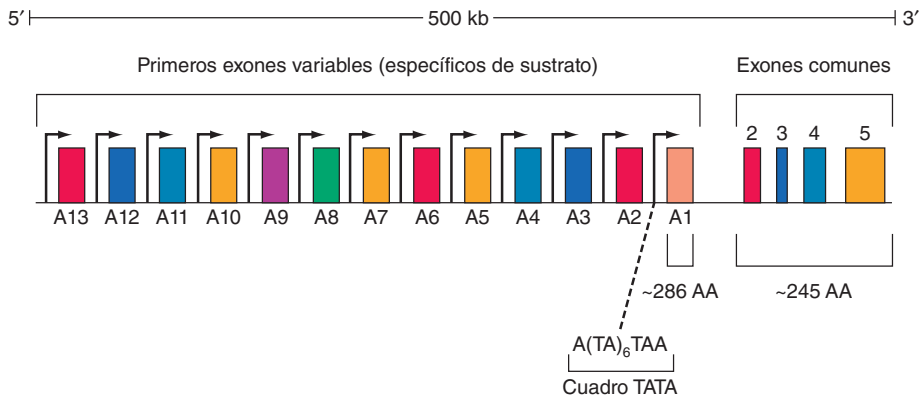


FIGURA 359-2. Organización estructural del complejo génico *UGT1* humano. Este gran complejo en el cromosoma 2 contiene al menos 13 primeros exones específicos de sustrato (A1, A2, etc.). Cuatro de ellos son pseudogenes, por lo que se expresan nueve isoformas de UGT1 con diferentes especificidades de sustrato. Cada exón 1 posee su propio promotor y codifica los casi 286 aminoácidos con especificidad de sustrato en el extremo amino terminal de las diversas isoformas codificadas por *UGT1*, y los exones comunes 2 a 5 que codifican los 245 aminoácidos del extremo carboxilo terminal comunes a todas las isoformas. Los mRNA de las isoformas específicas se ensamblan por empalme de un primer exón particular (como sería el exón A1 específico de bilirrubina) a los exones 2 a 5. El mensaje resultante codifica una enzima completa, en este caso la bilirrubina UDP-glucuronosiltransferasa (UGT1A1). Las mutaciones del primer exón afectan sólo a una isoforma. Las que ocurren en los exones 2 a 5 afectan todas las enzimas codificadas por el complejo UGT1.

específicos de sustrato llamados A1, A2, etc. (fig. 359-2), cada uno de los cuales posee su propio promotor y cada uno codifica la mitad amino terminal de una isoforma específica. Además, se conocen cuatro exones comunes (exones 2 a 5) que codifican la mitad carboxilo terminal compartida por todas las isoformas de *UGT1*. Los diversos primeros exones codifican los sitios específicos de unión del sustrato aglicónico de cada isoforma, en tanto que los exones compartidos codifican el sitio de unión para el donante glúcido, el ácido UDP-glucurónico y el dominio transmembrana. El exón A1 y los cuatro exones comunes, denominados en conjunto gen UGT1A1 (fig. 359-2), codifican la enzima de máxima importancia fisiológica, la bilirrubina UDP-glucuronosiltransferasa (UGT1A1). Un corolario funcional de la organización del gen *UGT1* es que la mutación de uno de los primeros exones modificará sólo una isoforma de enzima. En cambio, la mutación de los exones 2 a 5 alterará todas las isoformas codificadas por el complejo génico *UGT1*.

4. *Excreción por vías biliares*: se pensaba hasta fecha reciente que los monoglucurónidos y los diglucurónidos de bilirrubina se excretaban directamente a través de la membrana plasmática canalicular al interior de los conductillos biliares por un proceso de transporte que dependía de ATP mediado por una proteína de membrana canalicular llamada *proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos* (MRP2, *multidrug resistance-associated protein 2*). Las mutaciones de MRP2 ocasionan el síndrome de Dubin-Johnson (véase adelante). Sin embargo, hay estudios en sujetos con síndrome de Rotor (véase adelante) que señalan que después de la formación, parte de los glucurónidos son transportados a la circulación porta por una proteína de membrana sinusoidal llamada *proteína 3 asociada a resistencia a múltiples fármacos* (MRP3, *multidrug resistance-associated protein 3*) para ser llevados de nuevo al interior del hepatocito por los transportadores sinusoidales de captación de membrana llamados *proteína 1B1 de transporte de aniones orgánicos* (OATP1B1) y OATP1B3.

ASPECTOS EXTRAHEPÁTICOS DE LA ELIMINACIÓN DE LAS BILIRRUBINAS

Bilirrubina en los intestinos Después de su secreción en la bilis, la bilirrubina conjugada llega al duodeno y pasa por el tubo digestivo sin ser reabsorbida por la mucosa intestinal. Una fracción importante es transformada por el metabolismo bacteriano del intestino en urobilinógeno, un compuesto incoloro hidrosoluble. Éste pasa por ciclos enterohepáticos; el que no es captado por el hepatocito llega a la circulación general y una parte de él es eliminada por los riñones. Por lo común la bilirrubina no conjugada no llega al intestino, excepto en los recién nacidos, o por vías alternativas poco conocidas, en casos de hiperbilirrubinemia no conjugada grave (como el síndrome de Crigler-Najjar tipo I [CN-I]). La bilirrubina no conjugada que llega al intestino se reabsorbe de manera parcial, lo que amplifica cualquier hiperbilirrubinemia subyacente. Las publicaciones más recientes indican que la administración de fosfato de calcio con o sin el inhibidor de la lipasa, orlistat, constituye un método eficaz para interrumpir el ciclo enterohepático de la bilirrubina con el propósito de reducir la bilirrubina sérica en estos casos. Si bien administrar orlistat durante cuatro a seis semanas en 16 pacientes con síndrome de Crigler-Najjar redujo entre 10 y 20% la bilirrubina sérica en siete pacientes, el costo y los efectos secundarios (diarrea) contrarrestan los pequeños beneficios que se obtienen con este tratamiento.

Excreción renal de conjugados de bilirrubina La bilirrubina no conjugada no se excreta en la orina porque está unida muy fuertemente a la albúmina para su filtración eficaz por los glomérulos y no hay un mecanismo tubular para su secreción renal. Por el contrario, los conjugados de bilirrubina se filtran con facilidad en el glomérulo y aparecen en la orina en enfermedades que se caracterizan por una mayor cantidad de estos conjugados en la circulación.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LAS BILIRRUBINAS QUE CAUSAN HIPERBILIRRUBINEMIA NO CONJUGADA

MAYOR PRODUCCIÓN DE BILIRRUBINA

Hemólisis La mayor destrucción de eritrocitos hace que aumente el recambio de bilirrubina y surja hiperbilirrubinemia no conjugada; en caso de que la función hepática sea normal, este signo suele ser moderado. En particular, la médula ósea sólo es capaz de incrementar de manera sostenida ocho veces la producción de eritrocitos en reacción a factores hemolíticos de sobrecarga. Por tanto, la sola hemólisis no origina hiperbilirrubinemia sostenida de más de alrededor de 68 µmol/L (4 mg/100 mL). Cifras más altas denotan disfunción hepática concomitante. Cuando la hemólisis es la única alteración en un individuo por lo demás sano, el resultado es una hiperbilirrubinemia no conjugada pura, en la cual la fracción directa medida en un laboratorio clínico típico es ≤15% de la bilirrubina sérica total. En presencia de una enfermedad generalizada, que puede producir cierto grado de disfunción hepática, la hemólisis puede dar lugar a un componente de hiperbilirrubinemia conjugada además de un incremento de la concentración sérica de bilirrubina no conjugada. La hemólisis prolongada provoca la precipitación de sales de bilirrubina en la vesícula o el árbol biliar, lo que induce la formación de cálculos en los que la bilirrubina, más que el colesterol, es el principal componente. Estos cálculos pigmentarios pueden producir colecistitis aguda o crónica, obstrucción biliar o cualquier otra consecuencia sobre el árbol biliar de la enfermedad calculosa.

Eritropoyesis ineficaz Durante la maduración de los eritrocitos se pueden perder cantidades pequeñas de hemoglobina en el momento de la extrusión nuclear y una fracción de los eritrocitos en desarrollo se destruye en el interior de la médula. En condiciones normales, estos procesos generan una pequeña proporción de la bilirrubina producida. En diversos trastornos, como talasemia mayor, anemias megaloblásticas por déficit de folato o vitamina B_{12}, porfiria congénita eritropoyética, intoxicación por plomo y diversas anemias diseritropoyéticas congénitas y adquiridas, la fracción de bilirrubina total producida procedente de la eritropoyesis ineficaz se incrementa y alcanza hasta 70% del total, lo que puede ser suficiente para producir grados leves de hiperbilirrubinemia no conjugada.

Varios La degradación de la hemoglobina de las acumulaciones extravasculares de eritrocitos, como los que se producen en los infartos masivos de tejido o los grandes hematomas, puede provocar hiperbilirrubinemia no conjugada transitoria.

DISMINUCIÓN DE LA DEPURACIÓN HEPÁTICA DE BILIRRUBINA

Menor captación hepática Se piensa que la menor captación hepática de bilirrubina contribuye a la hiperbilirrubinemia no conjugada del síndrome de Gilbert (GS, *Gilbert's syndrome*), aunque no se ha dilucidado la base molecular de esta alteración (véase más adelante). Se ha informado que algunos fármacos inhiben la captación de bilirrubina, como ácido flavaspídico, novobiocina y rifampicina, así como algunos medios de contraste usados en colecistografía. La hiperbilirrubinemia no conjugada resultante cede cuando se interrumpe el medicamento.

Menor conjugación • ***ICTERICIA NEONATAL FISIOLÓGICA*** La bilirrubina producida por el feto es eliminada por la placenta y también por el hígado de la madre. Inmediatamente después del nacimiento, el hígado del recién nacido se encarga de la depuración y eliminación de la bilirrubina. Sin embargo, muchos procesos de la fisiología hepática todavía no están del todo desarrollados en ese momento. Los valores de UGT1A1 son bajos y otras vías de excreción permiten el paso de la bilirrubina no conjugada al intestino. Dado que la microflora intestinal que convierte la bilirrubina en urobilinógeno tampoco está todavía bien desarrollada, se produce una circulación enterohepática de bilirrubina no conjugada. En consecuencia, la mayoría de los recién nacidos experimenta una hiperbilirrubinemia no conjugada leve entre los días dos a cinco después del nacimiento. En general, los valores máximos son <85 a 170 µmol/L (5 a 10 mg/100 mL) y disminuyen hasta llegar a las concentraciones normales del adulto en el transcurso de dos semanas a medida que maduran los mecanismos de eliminación de la bilirrubina. La premadurez, asociada con frecuencia a una inmadurez más profunda de la función hepática y a hemólisis, provoca niveles más altos de hiperbilirrubinemia no conjugada. Un rápido aumento de la concentración de bilirrubina no conjugada o valores absolutos >340 µmol/L (20 mg/100 mL), colocan al lactante en riesgo de kernícterus (encefalopatía bilirrubínica). En estas circunstancias, la bilirrubina cruza la barrera hematoencefálica inmadura y se precipita en los ganglios basales y en otras áreas del encéfalo. Las consecuencias van desde daño neurológico grave hasta la muerte. Las opciones terapéuticas son la fototerapia, que convierte la bilirrubina en fotoisómeros hidrosolubles que se excretan en forma directa en la bilis y la exsanguinotransfusión. Los mecanismos canaliculares encargados de la excreción de bilirrubina también son inmaduros en el momento del nacimiento y en ocasiones su maduración ocurre después de la de la UGT1A1. Esto puede producir hiperbilirrubinemia neonatal conjugada transitoria, en especial en los lactantes con hemólisis.

DEFECTOS ADQUIRIDOS DE LA CONJUGACIÓN En la hepatitis avanzada o la cirrosis se puede observar un decremento leve de la capacidad de conjugación de la bilirrubina. No obstante, en este contexto la conjugación se conserva mejor que otros aspectos de la eliminación de la bilirrubina, como la excreción canalicular. Diversos fármacos, como pregnanediol, novobiocina, cloranfenicol y gentamicina, pueden producir hiperbilirrubinemia no conjugada porque inhiben la actividad de UGT1A1. La conjugación de bilirrubina puede inhibirse con algunos ácidos grasos presentes en la leche materna, pero no en el suero de madres cuyos lactantes tienen hiperbilirrubinemia neonatal excesiva (*ictericia por leche materna*). También, algunos de estos lactantes tienen una mayor circulación enterohepática de bilirrubina. En un estudio reciente se estableció una correlación entre el contenido de factor de crecimiento epidérmico (EGF, *epidermal growth factor*) de la leche materna y el incremento de la bilirrubina en estos lactantes; sin embargo, aún se desconoce la relación entre causa y efecto. La patogenia de la ictericia por leche materna parece ser diferente de la de la hiperbilirrubinemia neonatal familiar transitoria (síndrome de Lucey-Driscoll), en la que hay un inhibidor de UGT1A1 en el suero materno.

DEFECTOS HEREDITARIOS EN LA CONJUGACIÓN DE LA BILIRRUBINA

Se han identificado tres trastornos familiares caracterizados por diferentes grados de hiperbilirrubinemia no conjugada. Las manifestaciones clínicas que definen a cada uno de ellos se exponen más adelante **(cuadro 359-1)**. Aunque se sabe desde hace décadas que estos trastornos reflejan diferentes grados de deficiencia en la capacidad de conjugar la bilirrubina, los adelantos recientes de la biología molecular del complejo génico *UGT1* han aclarado sus interrelaciones y clarificado algunas características que antes eran desconcertantes.

Síndrome de Crigler-Najjar tipo I El CN-I es un trastorno que se caracteriza por una hiperbilirrubinemia no conjugada impresionante de entre 340 y 765 µmol/L (20 a 45 mg/100 mL) que aparece en el periodo neonatal y persiste durante toda la vida. Otras pruebas bioquímicas hepáticas habituales, como las aminotransferasas séricas y la fosfatasa alcalina, son normales, y no hay indicios de hemólisis. La histología hepática es también en esencia normal, excepto en ocasiones por la presencia de cúmulos de bilis en los canalículos. Los glucurónidos de bilirrubina están muy reducidos o ausentes en la bilis y no hay expresión constitutiva detectable de la actividad de UGT1A1 en el tejido hepático. Ni la actividad de UGT1A1 ni la concentración sérica de bilirrubina responden a la administración de fenobarbital o de otros inductores enzimáticos. A falta de conjugación, la bilirrubina no conjugada se acumula en el plasma, del que se elimina en forma muy lenta por otras vías, como el paso directo a la bilis y al intestino delgado. Esto explica la presencia de pequeñas cantidades de urobilinógeno en heces. En la orina no se observa bilirrubina. Descrita por primera vez en 1952, esta enfermedad es rara (con prevalencia estimada de 0.6 a 1.0 por millón). Muchos pacientes proceden de comunidades apartadas en términos geográficos o sociales, donde la consanguinidad es frecuente y el análisis de la genealogía sugiere un patrón de herencia autosómica recesiva. La mayoría de los pacientes (tipo IA) tiene defectos de la conjugación de glucurónidos de diversos sustratos, además de la bilirrubina, como varios fármacos y otros xenobióticos. Estos individuos presentan una mutación en uno de los exones comunes (2 a 5) del gen *UGT1* (fig. 359-2). En un subgrupo más pequeño (tipo IB), el defecto está limitado en gran medida a la conjugación de la bilirrubina, y la mutación causante se sitúa en el exón A1 específico de la bilirrubina. La glucuronidación de estrógenos es regulada por UGT1A1 y es defectuosa en todos los pacientes con

CUADRO 359-1 Principales características diferenciales entre síndromes de Gilbert y de Crigler-Najjar

	Síndrome de Crigler-Najjar		
Características	**Tipo I**	**Tipo II**	**Síndrome de Gilbert**
Bilirrubina sérica total, µmol/L (mg/100 mL)	310-755 (en general >345) (18-45 [comúnmente >20])	100-430 (en general ≤345) (6-25 [en general ≤20])	En general, ≤70 µmol/L (≤4 mg/100 mL) en ausencia de ayuno o hemólisis
Pruebas de función hepática habituales	Normal	Normal	Normal
Respuesta al fenobarbital	Ninguna	Disminuye la bilirrubina >25%	Disminuye la bilirrubina a la normalidad
Kernícterus	Común	Rara	No
Histología hepática	Normal	Normal	En general, normal; aumento del pigmento lipofuscina en algunos casos
Características de la bilis			
Color	Pálida o incolora	Pigmentada	Color negro normal
Fracciones de bilirrubina	>90% no conjugada	Principal fracción (media: 57%) monoconjugados	Principalmente diconjugados, aunque los monoconjugados están altos (media 23%)
Actividad de bilirrubina UDP-glucuronosiltransferasa	Por lo común ausente; vestigios en algunos pacientes	Muy reducida: 0 a 10% de lo normal	Reducida: en general, 10-33% de lo normal
Herencia (todas autosómicas)	Recesiva	Predominantemente recesiva	Mutación promotora: recesiva Mutación de sentido alterado: 7-8 dominantes; 1 se describió como recesiva

CN-I. Se han identificado >30 lesiones genéticas diferentes de *UGT1A1* causantes del CN-I, como deleciones, inserciones, alteraciones en los sitios intrónicos de empalme entre donante y receptor, salto de exones y mutaciones puntuales que introducen codones de interrupción prematura o alteran aminoácidos importantes. La característica común es que todos ellos codifican proteínas sin actividad enzimática de bilirrubina UDP-glucuronosiltransferasa o con actividad mínima.

Antes de que existiera la fototerapia, la mayoría de los pacientes con CN-I moría de *kernícterus* (encefalopatía bilirrubínica) en la lactancia o la infancia temprana. Algunos vivían hasta el principio de la edad adulta sin lesiones neurológicas manifiestas, aunque pruebas más sensibles solían indicar una lesión cerebral leve pero progresiva. Si no se realizaba trasplante hepático, la muerte era el desenlace a causa de una encefalopatía bilirrubínica tardía, con frecuencia después de una enfermedad febril inespecífica. Si bien se ha utilizado el simple trasplante de hepatocitos en un pequeño número de casos de CN-I, el trasplante hepático en las primeras etapas **(cap. 368)** sigue ofreciendo la mejor esperanza para prevenir la lesión encefálica y la muerte.

Síndrome de Crigler-Najjar tipo II (CN-II) En 1962 se identificó este trastorno como una entidad propia, y se caracteriza por hiperbilirrubinemia no conjugada importante, sin anomalías en las demás pruebas hepáticas habituales o estudios histológicos de hígado, ni hemólisis. Se diferencia del CN-I por varias características específicas (cuadro 359-1): 1) aunque hay considerable superposición, las concentraciones medias de bilirrubina son más bajas en el CN-II; 2) por esta razón, el CN-II se asocia pocas veces a kernícterus; 3) la bilis tiene un color intenso y están presentes glucurónidos de bilirrubina, con aumento sorprendente de monoglucurónidos; 4) suele haber UGT1A1 en el hígado en concentraciones reducidas (en general, ≤10% de lo normal), si bien puede ser indetectable con métodos más antiguos o menos sensibles, y 5) aunque casi siempre se detecta durante la lactancia, en algunos casos la hiperbilirrubinemia no se reconoce sino hasta etapas más tardías de la vida y, en un caso, hasta los 34 años de edad. Al igual que en el CN-I, la mayor parte de los casos de CN-II muestra alteraciones en la conjugación de otros compuestos, como salicilamida y mentol, pero a veces el defecto se limita a la bilirrubina. La reducción de las concentraciones séricas de bilirrubina en >25% como respuesta a los inductores enzimáticos como el fenobarbital distingue el CN-II del CN-I, si bien esta respuesta no siempre se obtiene al comienzo de la lactancia y casi nunca se acompaña de una inducción cuantificable de UGT1A1. Las concentraciones de bilirrubina durante la administración de fenobarbital no retornan a la normalidad, sino que suelen mantenerse en el intervalo de 51 a 86 µmol/L (3 a 5 mg/100 mL). Aunque la incidencia de kernícterus en el CN-II es baja, se han producido algunos casos no sólo en lactantes sino también en adolescentes y adultos, con frecuencia en el contexto de enfermedad intercurrente, ayuno o algún otro factor que aumente en forma temporal la concentración sérica de bilirrubina por encima del nivel basal y reduzca las concentraciones séricas de albúmina. Por esta razón, se recomienda de manera generalizada fenobarbital; una sola dosis al momento de acostarse suele ser suficiente para mantener las concentraciones plasmáticas de bilirrubina dentro de límites clínicamente seguros.

Se han identificado >77 mutaciones diferentes en el gen UGT1 como causa de CN-I o CN-II. Se observó que las mutaciones de sentido alterado son más frecuentes en aquellos pacientes con CN-II de lo que se esperaría en este fenotipo menos grave. Su característica común es que codifican bilirrubina UDP-glucuronosiltransferasa con actividad enzimática muy reducida, aunque detectable. El espectro de actividad enzimática residual explica los diferentes niveles de gravedad fenotípica de la hiperbilirrubinemia resultante. El análisis molecular demostró que una gran mayoría de los pacientes con CN-II es homocigota o heterocigota compuesta para las mutaciones CN-II y que los individuos portadores de un alelo mutado y otro completamente normal presentan concentraciones normales de bilirrubina.

Síndrome de Gilbert (GS) Este síndrome se caracteriza por hiperbilirrubinemia no conjugada leve, valores normales de las pruebas hepáticas habituales e histología hepática normal, excepto por un leve incremento del pigmento lipofuscina en algunos pacientes. Las concentraciones séricas de bilirrubina suelen ser <51 µmol/L (<3 mg/100 mL), aunque son frecuentes valores tanto más altos como más bajos. El espectro de la hiperbilirrubinemia se superpone al del CN-II en las concentraciones séricas de bilirrubina 86 a 136 µmol/L (5 a 8 mg/100 mL). En el otro extremo de la escala, no es tan fácil distinguir entre casos leves de síndrome de Gilbert (GS) y un estado normal. Las concentraciones de bilirrubina fluctúan mucho en un mismo individuo y al menos 25% de los pacientes presenta concentraciones temporalmente normales durante un seguimiento prolongado. Las concentraciones más altas se asocian a situaciones de estrés, fatiga, consumo de alcohol, reducción de la ingestión calórica y enfermedades intercurrentes, en tanto que el aumento de la ingestión calórica o la administración de inductores enzimáticos reducen las concentraciones de bilirrubina. El GS suele diagnosticarse en la pubertad o poco después, o en la vida adulta por medio de estudios habituales en los que se incluyen análisis bioquímicos. En general, la actividad de UGT1A1 se reduce a 10 a 35% de lo normal y los pigmentos biliares en la bilis muestran un característico aumento de monoglucurónidos de bilirrubina. Los estudios de cinética de radiobilirrubina indican que en promedio la depuración hepática de bilirrubina se reduce a un tercio de lo normal. La administración de fenobarbital normaliza tanto la concentración sérica de bilirrubina como la depuración hepática. Sin embargo, si la actividad de UGT1A1 no mejora, en muchos casos indica la posible coexistencia de un defecto adicional. El análisis compartimental de los datos de la cinética de la bilirrubina sugiere que los pacientes con GS tienen un defecto tanto en la captación como en la conjugación de bilirrubina. En algunos casos se observan defectos de la captación hepática de otros aniones orgánicos, que al menos en forma parcial comparten un mecanismo de captación con la bilirrubina, como la sulfobromoftaleína y el verde indocianina (ICG, *indocyanine green*). El metabolismo y el transporte de ácidos biliares que no utilizan el mecanismo de captación de la bilirrubina son normales. Se ha informado que la magnitud de los cambios en la concentración plasmática de bilirrubina inducidos por las pruebas de estimulación, como el ayuno de 48 h o la administración IV de ácido nicotínico, permite distinguir entre los pacientes con GS y los individuos normales. Sin embargo, otros estudios contradicen esta afirmación. Además, en términos teóricos, los resultados de estos estudios no ofrecen más información que las simples determinaciones de las concentraciones séricas basales de bilirrubina. Los estudios familiares indican que el GS y las anemias hemolíticas hereditarias, como la esferocitosis hereditaria, el déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y el rasgo talasémico β, se distribuyen de manera independiente. Se cree que los informes de hemólisis hasta en 50% de los pacientes con GS reflejan una mejor detección de casos, ya que los enfermos que comparten estos dos trastornos presentan concentraciones más altas de bilirrubina y es más probable que estén ictéricos que los individuos que sólo tienen uno de los dos defectos.

El GS es frecuente y muchas series sitúan su prevalencia en ≥8%. El predominio masculino sobre el femenino se describe entre 1.5:1 y >7:1. Sin embargo, estas proporciones pueden ser en buena medida artefactos, ya que los varones normales tienen valores medios de bilirrubina más altos que las mujeres normales y el diagnóstico del síndrome de Gilbert con frecuencia se basa en la comparación con los valores normales establecidos para los varones. La gran prevalencia de esta enfermedad en la población general puede explicar la frecuencia descrita de hiperbilirrubinemia no conjugada leve en los receptores de trasplante hepático. En gran parte de los estudios publicados, la distribución, metabolismo y eliminación de casi todos los xenobióticos metabolizados por glucuronidación parecen ser normales en el GS, al igual que el metabolismo oxidativo de fármacos. La principal excepción es el metabolismo del antitumoral irinotecán (CPT-11). Su metabolito activo (SN-38) es glucuronizado de manera específica por la bilirrubina UDP-glucuronosiltransferasa. La administración de CPT-11 a pacientes con GS ha provocado diversos efectos tóxicos, como diarrea resistente al tratamiento y mielosupresión. Algunos artículos sugieren también que la eliminación de mentol, benzoato de estradiol, paracetamol (acetaminofeno), tolbutamida y rifampicina SV puede ser anormal. Aunque algunos de estos estudios han sido criticados y no se han comunicado complicaciones clínicas por el empleo de esas sustancias en estos pacientes, se debe ser prudente al recetarlas (así como cualquier otro fármaco metabolizado principalmente por glucuronidación) a pacientes con GS. También se debe hacer notar que los inhibidores de la proteasa del VIH indinavir y atazanavir **(cap. 226)** inhiben la UGT1A1, lo que produce hiperbilirrubinemia más acentuada en individuos con GS preexistente.

Los primeros estudios de la genealogía en el GS eran congruentes con una herencia autosómica dominante con expresividad variable. Sin embargo, los estudios del gen *UGT1* en esta enfermedad han señalado diversas bases genéticas moleculares para el trastorno fenotípico y distintos tipos de herencia. Los estudios realizados con pacientes europeos y estadounidenses detectaron que la mayoría de los sujetos con GS tenía regiones de codificación normales de UGT1A1, aunque era homocigota para la inserción de un TA extra (es decir, $A[TA]_7TAA$ en lugar de $A[TA]_6TAA$) en la región promotora del primer exón. Esta base genética parece ser necesaria, aunque no suficiente, para la expresión clínica de la enfermedad, ya que 15% de los testigos normales también era homocigoto para esta

variante. Aunque normales conforme a los criterios habituales, estos individuos presentaban concentraciones un poco más altas de bilirrubina que los demás testigos estudiados. Los heterocigotos para esta anomalía tenían concentraciones de bilirrubina idénticas a los homocigotos para el alelo $A[TA]_6TAA$. La prevalencia del alelo $A[TA]_7TAA$ en la población general occidental es de 30%, en cuyo caso 9% sería homocigota. Esta proporción es un poco mayor que la prevalencia de GS en función de parámetros puramente fenotípicos. Se ha sugerido que otras variables, como una hemólisis leve o un defecto en la captación de bilirrubina, podrían estar dentro de los factores que potencian la expresión fenotípica del defecto.

La expresión fenotípica del GS debida sólo a la anomalía del promotor $A[TA]_7TAA$ se hereda como un rasgo autosómico recesivo. Se han identificado varias cohortes de CN-II en las que hay también un alelo que contiene una región codificadora normal, pero una anomalía del promotor $A[TA]_7TAA$. Los heterocigotos para CN-II que tienen el promotor $A[TA]_6TAA$ son fenotípicamente normales, en tanto que los que poseen $A[TA]_7TAA$ expresan el trastorno fenotípico del GS. El GS en estos niños podría ser también el resultado de la homocigosidad para la anomalía del promotor $A[TA]_7TAA$. En individuos japoneses se han observado siete mutaciones diferentes de sentido alterado en el gen *UGT1* que producen GS con patrón de herencia dominante. Otra paciente japonesa con hiperbilirrubinemia no conjugada leve era homocigota para la mutación de sentido alterado en el exón 5. El GS parecía ser recesivo en la familia de esta paciente. Las mutaciones de sentido alterado que provocan GS no se han descrito fuera de determinadas poblaciones asiáticas.

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LAS BILIRRUBINAS QUE CAUSAN HIPERBILIRRUBINEMIA MIXTA O PREDOMINANTEMENTE CONJUGADA

En la hiperbilirrubinemia producida por hepatopatía adquirida (p. ej., hepatitis aguda, cálculos en el colédoco) suele haber incrementos de las concentraciones séricas tanto de bilirrubina conjugada como no conjugada. Aunque la obstrucción del árbol biliar o la lesión colestásica hepatocelular en ocasiones pueden presentarse con una hiperbilirrubinemia predominantemente conjugada, en general no es posible distinguir entre las causas intrahepáticas y las extrahepáticas de la ictericia con base en los valores séricos o las proporciones relativas de bilirrubina no conjugada y conjugada. La principal razón para determinar las cantidades de ambos tipos de bilirrubina en suero es hacer una diferenciación inicial de los trastornos parenquimatosos hepáticos y obstructivos (que cursan con hiperbilirrubinemia mixta conjugada y no conjugada) de los trastornos hereditarios y hemolíticos, antes expuestos, que se asocian a hiperbilirrubinemia no conjugada.

DEFECTOS FAMILIARES DE LA FUNCIÓN EXCRETORA HEPÁTICA

Síndrome de Dubin-Johnson (DJS) Este trastorno benigno, más bien infrecuente, se caracteriza por una hiperbilirrubinemia predominantemente conjugada de baja intensidad **(cuadro 359-2)**. En general, las concentraciones totales de bilirrubina se sitúan entre 34 y 85 µmol/L (2 y 5 mg/100 mL), aunque en algunas ocasiones son normales o alcanzan valores de hasta 340 a 430 µmol/L (20 a 25 mg/100 mL) y pueden fluctuar mucho en cada paciente. El grado de hiperbilirrubinemia puede aumentar por la presencia de enfermedades intercurrentes, la administración de anticonceptivos orales y embarazo. Dado que la hiperbilirrubinemia se debe sobre todo a un incremento de la bilirrubina conjugada, por lo general hay bilirrubinuria. Aparte del incremento de los valores séricos de bilirrubina, el resto de los parámetros bioquímicos hepáticos son normales. La exploración física suele ser normal, excepto por la presencia de ictericia, aunque en ocasiones hay hepatoesplenomegalia.

Los pacientes con DJS suelen estar asintomáticos, aunque algunos refieren síntomas generales vagos. Es común que estos últimos pacientes ya hayan sido sometidos a extensos (y con frecuencia innecesarios) estudios diagnósticos por una ictericia no explicada y sufren gran ansiedad. En las mujeres el trastorno puede ser subclínico hasta que se embarazan o empiezan a tomar anticonceptivos orales, momento en que la hiperbilirrubinemia bioquímica se convierte en ictericia manifiesta. Incluso en estas situaciones son normales el resto de las pruebas de función hepática, incluidas las de fosfatasa alcalina y actividades de transaminasas.

Una característica esencial del DJS es que en los lisosomas de los hepatocitos centrolobulillares se acumula un pigmento granular muy negro. En consecuencia el hígado también puede verse negro a simple vista. Se cree que este pigmento procede de los metabolitos de la adrenalina que no se excretan en forma normal. Puede desaparecer durante los brotes de hepatitis viral, para volver a acumularse poco a poco después de la recuperación.

En el DJS está afectada la excreción biliar de una serie de compuestos aniónicos, como varias sustancias colecistográficas y la sulfobromoftaleína (BSP, *bromsulphalein*), un colorante sintético que se utilizaba antes en una prueba de función hepática. En esta prueba se determinaba la tasa de desaparición de la BSP del plasma después de administrar un bolo IV. La BSP se conjuga con glutatión en el hepatocito; en condiciones normales el conjugado resultante se excreta con rapidez en el canalículo. Los pacientes con DJS muestran un incremento característico de su concentración plasmática 90 min después de la inyección, a causa del reflujo de la BSP conjugada hacia la circulación procedente de los hepatocitos. Colorantes como el verde de indocianina (ICG), que son captados por los hepatocitos pero que no sufren ninguna metabolización antes de su excreción biliar, no muestran este fenómeno de reflujo. Los estudios con infusión continua de BSP sugieren que existe una reducción del tiempo de concentración plasmática máxima ($t_{máx}$) de la excreción biliar. También en este síndrome es normal la eliminación de ácidos biliares, incluida la captación hepatocelular y la excreción biliar. Estos individuos tienen concentraciones séricas y biliares normales de ácidos biliares y no presentan prurito.

Por analogía con lo observado en diversas cepas de ratas mutantes, se ha descubierto que el defecto selectivo en la excreción biliar de los conjugados de bilirrubina y de algunos otros compuestos orgánicos (pero no de los ácidos biliares) que caracteriza al síndrome de DJS en seres humanos, refleja expresiones defectuosas de MRP2, un transportador de membrana canalicular dependiente de ATP. Varias mutaciones diferentes del gen *MRP2* producen el fenotipo de Dubin-Johnson, que tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. Aunque sin duda el MRP2 es importante en la excreción biliar de bilirrubina conjugada, el hecho de que el pigmento

CUADRO 359-2 Principales características diferenciales de trastornos hereditarios en la función de los canalículos biliares

	DJS	Rotor	PFIC1	BRIC1	PFIC2	BRIC2	PFIC3
Gen	*ABCCA*	*SLCO1B1/SLCO1B3*	*ATP8B1*	*ATP8B1*	*ABCB11*	*ABCB11*	*ABCB4*
Proteína	MRP2	OATP1B1/1B3	FIC1	FIC1	BSEP	BSEP	MDR3
Colestasis	No	No	Sí	Episódico	Sí	Episódica	Sí
γ-GT en suero	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	↑↑
Ácidos biliares en suero	Normal	Normal	↑↑	↑↑ durante los episodios	↑↑	↑↑ durante los episodios	↑↑
Manifestaciones clínicas	Hiperbilirrubinemia conjugada leve; por lo demás función hepática normal; pigmento oscuro en el hígado, valores característicos de coproporfirinas urinarias	Hiperbilirrubinemia conjugada leve; por lo demás funcionamiento hepático normal; hígado sin pigmentación anormal	Colestasis grave que inicia en la infancia	Episodios recidivantes de colestasis que inician a cualquier edad	Colestasis grave que inicia en la infancia	Episodios recidivantes de colestasis que inician a cualquier edad	Colestasis grave que inicia en la infancia; disminución de los fosfolípidos biliares

Abreviaturas: BRIC, colestasis intrahepática recurrente benigna; BSEP, proteína excretora de sales biliares; DJS, síndrome de Dubin-Johnson; γ-GT, glutamiltransferasa γ; MRP2, proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos; OATP1A/1B, proteínas 1B1 y 1B3 transportadoras de anión orgánico; PFIC, colestasis intrahepática familiar progresiva; ↑↑, aumentada.

siga excretándose en ausencia del transportador sugiere que otras proteínas transportadoras, todavía desconocidas, intervienen de manera secundaria en este proceso.

Los pacientes con DJS también tienen una anomalía diagnóstica en la eliminación urinaria de coproporfirina. Hay dos isómeros naturales de coproporfirina, I y III. En condiciones normales, cerca de 75% de la coproporfirina en orina es el isómero III. Sin embargo, en la orina de los pacientes con DJS, aunque el contenido total de coproporfirina es normal, >80% es isómero I. Los heterocigotos para el síndrome muestran un patrón intermedio. La base molecular de este fenómeno sigue sin dilucidarse.

Síndrome de Rotor Este trastorno autosómico recesivo benigno es similar en términos clínicos al DJS (cuadro 359-2), aunque se observa todavía con menos frecuencia. Una de las principales diferencias fenotípicas es que el hígado de los pacientes con síndrome de Rotor no presenta aumento de la pigmentación y su aspecto es por completo normal. La única anomalía en las pruebas habituales de laboratorio es un incremento de la bilirrubina sérica total debido a un aumento predominante de la bilirrubina conjugada. Esto se acompaña de bilirrubinuria. Hay otras características que diferencian los síndromes de Rotor y Dubin-Johnson. En el de Rotor, la vesícula biliar suele visualizarse con la colecistografía oral, al contrario de lo que sucede en el síndrome de Dubin-Johnson. El patrón de eliminación urinaria de coproporfirina también es diferente. El del síndrome de Rotor es similar al de muchos trastornos adquiridos de la función hepatobiliar, en los que la coproporfirina I, el principal isómero en la bilis, refluye del hepatocito hacia la circulación y se elimina por la orina. Así, en el síndrome de Rotor, la eliminación urinaria total de coproporfirina está muy incrementada, a diferencia de los valores normales que se observan en el DJS. Aunque la fracción de coproporfirina I está elevada en la orina, suele ser <70% del total, en comparación con ≥80% del DJS. Ambas enfermedades pueden distinguirse también por sus patrones de excreción de BSP. Si bien la depuración de la BSP del plasma en el síndrome de Rotor se retrasa, no hay reflujo de BSP conjugada hacia la circulación como se observa en el DJS. Los análisis cinéticos de los estudios de infusión plasmática de BSP sugieren la presencia de un defecto en el almacenamiento intrahepatocelular de este compuesto. Esto nunca se ha demostrado en forma directa. Estudios recientes indican que las bases moleculares del síndrome de Rotor son consecuencia de la deficiencia simultánea de los transportadores de membrana plasmática OATP1B1 y OATP13, todo lo cual ocasiona menor recaptación de la bilirrubina conjugada que ha sido expulsada por bombeo de la célula al interior de la circulación porta por MRP3 (fig. 359-1).

Colestasis intrahepática recurrente benigna (BRIC) Es un trastorno poco frecuente que se caracteriza por crisis recurrentes de prurito e ictericia. El episodio típico comienza con malestar leve y aumento de los valores séricos de aminotransferasas, seguido en forma rápida de aumento de la fosfatasa alcalina y la bilirrubina conjugada y aparición de ictericia y prurito. Los primeros episodios pueden diagnosticarse en forma errónea como hepatitis viral aguda. Los episodios colestásicos, que pueden comenzar en la infancia o en la vida adulta, tienen duración variable entre varias semanas y algunos meses, después de los cuales la resolución clínica y bioquímica es completa. Los intervalos entre las crisis pueden variar de varios meses a años. Entre los episodios, la exploración física es normal, al igual que los valores séricos de ácidos biliares, bilirrubina, transaminasas y fosfatasa alcalina. El trastorno es familiar y tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. La colestasis intrahepática recurrente benigna (BRIC, *benign recurrent intrahepatic cholestasis*) se considera una enfermedad benigna en tanto que no produce cirrosis ni hepatopatía terminal. Sin embargo, los episodios de ictericia y prurito pueden ser prolongados y debilitantes y muchos pacientes han sido sometidos a trasplante hepático para aliviar los síntomas intratables e incapacitantes. El tratamiento durante el episodio colestásico es sintomático; no hay un tratamiento específico que prevenga o acorte la aparición de los episodios.

En fecha reciente se identificó un gen denominado *FIC1*, que se ha descubierto se encuentra mutado en los pacientes con BRIC. Resulta curioso que este gen se expresa con fuerza en el intestino delgado, pero tan sólo de forma débil en el hígado. La proteína codificada por *FIC1* tiene poca similitud con los genes que son importantes en la excreción canalicular biliar de diversos compuestos. Por el contrario, parece ser miembro de una familia de adenosina trifosfatasa (ATPasa, *adenosine triphosphatase*) de tipo P que transporta aminofosfolípidos de la cara externa a la interna en diversas membranas celulares. No se ha dilucidado la relación que guarda con la biopatología de la enfermedad. Se ha descrito una segunda forma de BRIC genotípicamente idéntica, denominada BRIC tipo 2, que resulta de mutaciones en la proteína excretora de sales biliares (BSEP, *bile salt excretory protein*), la proteína que se encuentra defectuosa en la colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 2 (cuadro 359-2). Se desconoce de qué manera algunas mutaciones en esta proteína producen el fenotipo de BRIC episódico.

Colestasis intrahepática familiar progresiva (FIC) El término colestasis intrahepática familiar (FIC, *familial intrahepatic cholestasis*) progresiva se aplica a tres síndromes fenotípicamente relacionados (cuadro 359-2). El tipo 1 (enfermedad de Byler) se presenta en la lactancia temprana en forma de colestasis que en un principio puede ser episódica. Sin embargo, a diferencia de la BRIC, la enfermedad de Byler progresa a desnutrición, retraso del crecimiento y hepatopatía terminal durante la infancia. Este trastorno es también consecuencia de una mutación en *FIC1*. La relación funcional entre la proteína de FIC1 y la patogenia de la colestasis en estos trastornos se desconoce. Se han descrito otros dos tipos de FIC progresiva (tipos 2 y 3). El tipo 2 se asocia a una mutación en la proteína denominada *hermana de la glucoproteína p*, que es el principal exportador canalicular biliar de ácidos biliares y que ahora se conoce como *proteína excretora de sales biliares*. Como se mencionó con anterioridad, algunas mutaciones de esta proteína tienen relación con BRIC tipo 2, más que con el fenotipo FIC progresivo tipo 2. El tipo 3 se ha asociado a una mutación en MDR3, una proteína que es esencial para la excreción canalicular biliar normal de los fosfolípidos. Aunque los tres tipos de FIC tienen fenotipos clínicos similares, sólo el tipo 3 se vincula con valores séricos altos de glutamiltransferasa γ. Por el contrario, la actividad de esta enzima es normal y sólo se incrementa un poco en la BRIC y en los tipos 1 y 2 de FIC progresiva.

360 Hepatitis viral aguda

Jules L. Dienstag

La hepatitis viral aguda es una infección generalizada que afecta sobre todo al hígado. Casi todos los casos de hepatitis viral aguda son causados por uno de estos cinco microorganismos virales: virus de la hepatitis A (HAV, *hepatitis A virus*), virus de la hepatitis B (HBV, *hepatitis B virus*), virus de la hepatitis C (HCV, *hepatitis C virus*), microorganismo delta asociado al HBV o virus de la hepatitis D (HDV, *hepatitis D virus*) y virus de la hepatitis E (HEV, *hepatitis E virus*). Todos estos virus de hepatitis humana son virus con RNA, salvo el de hepatitis B, que tiene DNA, pero se replica igual que un retrovirus. Aunque se caracterizan por sus propiedades antigénicas y moleculares, en términos clínicos todos los virus de la hepatitis producen enfermedades similares. Éstas oscilan, por una parte, entre la enfermedad asintomática que pasa inadvertida y la infección aguda fulminante y letal en todos los tipos y, por otra, entre las infecciones persistentes subclínicas y la hepatopatía crónica que progresa con rapidez, con cirrosis e incluso carcinoma hepatocelular, frecuente en los tipos transmitidos por vía hematológica (HBV, HCV y HDV).

VIROLOGÍA Y ETIOLOGÍA

Hepatitis A El virus de la hepatitis A es un RNA virus sin envoltura, de 27 nm y resistente al calor, ácido y éter, que se integra dentro del género *Hepatovirus* de la familia picornavirus (**fig. 360-1**). Su virión contiene cuatro polipéptidos en la cápside, denominados VP1 a VP4, que se generan por escisión postraduccional a partir del producto poliproteínico de un genoma de 7 500 nucleótidos. La actividad viral se anula por medio de ebullición durante 1 min, por contacto con formaldehído o cloro o con radiación ultravioleta. A pesar de la variación en la secuencia de nucleótidos de hasta 20% entre las cepas aisladas de HAV, y a pesar de que se reconocen cuatro genotipos que afectan a los seres humanos, todas las cepas de este virus son indistinguibles en términos inmunitarios y pertenecen a un serotipo. La hepatitis A tiene un periodo de incubación aproximado de cuatro semanas. El virus sólo se reproduce en el hígado, pero está presente en hígado, bilis, heces y sangre durante la fase final del periodo de incubación y en la fase presintomática y preictérica de la enfermedad. A pesar de la persistencia del virus en el hígado, su paso a las heces, la viremia y la infecciosidad disminuyen de manera rápida una vez que la ictericia se hace evidente. El HAV puede cultivarse *in vitro* de manera reproducible.

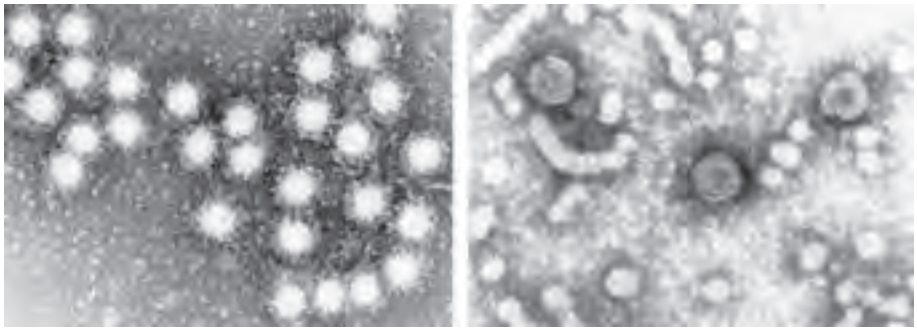


FIGURA 360-1. Microfotografías electrónicas de partículas de virus de la hepatitis A y suero de un paciente con hepatitis B. ***Izquierda:*** partículas de virus de la hepatitis A de 27 nm purificadas de las heces de un paciente con hepatitis A aguda y agregadas por medio de anticuerpos al virus de la hepatitis A. ***Derecha:*** suero concentrado de un paciente con hepatitis B, que demuestra los viriones de 42 nm, con formas tubulares y partículas esféricas de 22 nm de antígeno de superficie de la hepatitis B. 132 000×. (La hepatitis D semeja a los viriones de 42 nm de la hepatitis B pero es más pequeña, 35 a 37 nm; la hepatitis E se asemeja al virus de la hepatitis A pero es un poco más grande, de 32 a 34 nm; se ha visualizado la hepatitis C como una partícula de 55 nm.)

Se pueden detectar anticuerpos contra HAV (anti-HAV) durante la enfermedad aguda, cuando se incrementa la actividad de las aminotransferasas séricas y aún hay virus en las heces. Esta respuesta precoz se debe sobre todo a los anticuerpos de tipo IgM y se mantiene durante varios meses (casi tres) y, raras veces, de seis a 12. Sin embargo, durante la convalecencia los anticuerpos contra HAV que predominan son de tipo IgG (fig. 360-2). Por tanto, el diagnóstico de hepatitis A durante la fase aguda de la enfermedad se basa en la demostración de anti-HAV de tipo IgM. Una vez superada la enfermedad aguda, los anti-HAV de tipo IgG se detectan en forma indefinida y los pacientes con anti-HAV son inmunes a la reinfección. La actividad de anticuerpos neutralizantes es paralela a la aparición de anti-HAV y la IgG contra HAV presente en las inmunoglobulinas se encarga de la protección que éstas confieren contra la infección por HAV.

Hepatitis B El virus de la hepatitis B es un DNA virus con estructura genómica muy compacta; a pesar de su tamaño pequeño, de 3 200 pares de bases dispuestos en forma circular, el DNA del HBV codifica la síntesis de cuatro grupos de productos virales y tiene una compleja estructura multiparticulada. El HBV consigue su economía genómica gracias a una estrategia eficaz de codificación de proteínas por cuatro genes superpuestos: S, C, P y X (fig. 360-3), como se explicará más adelante. Aunque antes se consideraba que el HBV era un virus singular, ahora se incluye dentro de una familia de virus de animales, los hepadnavirus (DNA virus hepatotropos) y se clasifica como hepadnavirus tipo 1. Hay virus similares que infectan algunas especies de marmotas, ardillas terrestres y arbóreas y al pato de Pekín, por citar sólo los más conocidos. Lo mismo que el HBV, todos estos virus muestran las tres variedades morfológicas características, tienen equivalentes de los antígenos de la envoltura y de la nucleocápside del HBV, se multiplican dentro del hígado pero están presentes fuera de él, contienen su propia DNA polimerasa endógena, tienen genomas que en parte son bicatenarios y en parte monocatenarios, se asocian a hepatitis agudas y crónicas, así como a carcinoma hepatocelular, y disponen de una estrategia de multiplicación única entre los DNA virus, pero característica de los retrovirus. En lugar de reproducir en forma directa su DNA a partir de una plantilla de DNA, los hepadnavirus dependen de una transcripción inversa (efectuada por la DNA polimerasa) de una cadena de DNA de polaridad negativa a partir de un RNA pregenómico intermediario. Después, la DNA polimerasa dependiente de DNA transcribe una cadena de DNA de polaridad positiva desde la plantilla de polaridad negativa, y en el núcleo del hepatocito esa cadena positiva es convertida en DNA circular cerrado por un enlace covalente. A su vez, ese DNA circular sirve de plantilla para el RNA mensajero y el RNA pregenómico. Las proteínas virales son traducidas por el RNA mensajero y las proteínas y el genoma son empacados en viriones y secretados fuera del hepatocito. Aunque el HBV es difícil de cultivar *in vitro* según el procedimiento tradicional a partir de muestras clínicas, se ha conseguido transfectar varias líneas celulares con DNA del virus de la hepatitis B. Estas células transfectadas favorecen la reproducción *in vitro* del virus completo, así como de sus proteínas constituyentes.

PROTEÍNAS Y PARTÍCULAS VIRALES De los tres tipos de partículas del HBV (cuadro 360-1), las más abundantes son las partículas de 22 nm, que pueden presentar forma esférica o de filamentos largos; antigénicamente no difieren de la proteína superficial externa o la proteína de la envoltura del HBV, y se considera que representan un exceso de proteína de la envoltura viral. En una proporción en suero 100 o 1 000 veces menor que las esferas y túbulos, se encuentran unas partículas más grandes (de 42 nm), esféricas, con doble envoltura, que son viriones íntegros del HBV (fig. 360-1). La proteína de la envoltura que se expresa en la superficie externa del virión y en las estructuras tubulares y esféricas de menor tamaño se denomina *antígeno de superficie de la hepatitis B* (HBsAg, *hepatitis B surface antigen*). La concentración de HBsAg y de partículas virales en la sangre puede alcanzar 500 µg/mL y 10 trillones de partículas/mL, respectivamente. La proteína de la envoltura o HBsAg es el producto del gen S del virus de la hepatitis B.

Los subdeterminantes de la envoltura de HBsAg son un antígeno común con grupo reactivo, *a*, que comparten todas las partículas HBsAg y uno de varios antígenos con especificidad de subtipo (*d* o *y*, *w* o *r*) y otras especificidades. Los virus de hepatitis B pertenecen por lo menos a uno de ocho subtipos y 10 genotipos (A-J). Es variable la distribución geográfica de genotipos y subtipos: los genotipos A (que corresponden al subtipo *adw*) y D (*ayw*) predominan en Estados Unidos y en Europa, en tanto que

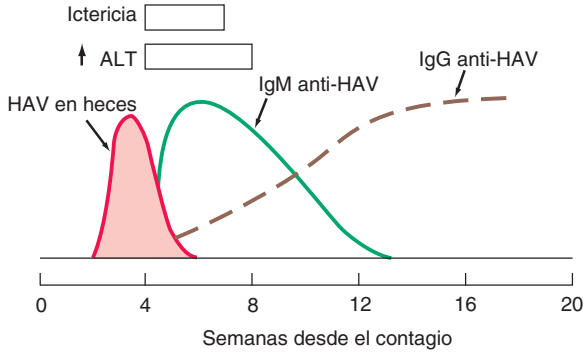


FIGURA 360-2. Esquema de los datos clínicos y de laboratorio típicos de la hepatitis viral A (HAV). ALT, alanina aminotransferasa.

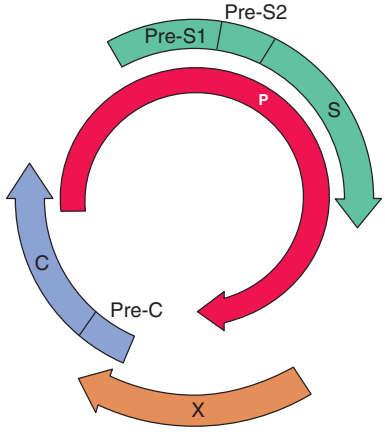


FIGURA 360-3. Estructura genómica compacta del virus de la hepatitis B (HBV). Esta estructura, con genes superpuestos, permite al HBV codificar la síntesis de múltiples proteínas. El gen S codifica la proteína "mayor" de la envoltura, HBsAg. Los genes pre-S1 y pre-S2, situados en dirección 5′ del gen S, se combinan con éste para codificar dos proteínas muy grandes, la proteína "intermedia", producto de pre-S2 + S y la proteína "grande", producto de pre-S1 + pre-S2 + S. El gen de mayor tamaño es el P, que codifica la DNA polimerasa. El gen C codifica dos proteínas de la nucleocápside: HBeAg, una proteína soluble secretada (inicio a partir de la región pre-C del gen) y HBcAg, la proteína intracelular del núcleo (inicio después de pre-C). El gen X codifica la síntesis de HBxAg, que puede transactivar la transcripción de genes virales y celulares; su importancia clínica se desconoce, pero puede contribuir a la carcinogenia al unirse a p53.

CUADRO 360-1 Nomenclatura y características de los virus de hepatitis

Tipo de hepatitis	Partícula viral, nm	Morfología	Genoma[a]	Clasificación	Antígeno(s)	Anticuerpos	Observaciones
HAV	27	Icosaédrico, sin envoltura	RNA de 7.5 kb, lineal, ss, +	Hepatovirus	HAV	Anti-HAV	Excreción temprana por las heces Diagnóstico: IgM contra HAV Infección previa: IgG anti-HAV
HBV	42	Virión de doble capa (superficie y núcleo) esférico	DNA de 3.2 kb circular, ss/ds	Hepadnavirus	HBsAg HBcAg HBeAg	Anti-HBs Anti-HBc Anti-HBe	Virus transmitido por la sangre; estado de portador Diagnóstico fase aguda: HBsAg, IgM contra HBc Diagnóstico fase crónica: IgG contra HBc, HBsAg Marcadores de replicación: HBeAg, DNA del HBV Hígado, linfocitos, otros órganos
	27	"Núcleo" y nucleocápside			HBcAg HBeAg	Anti-HBc Anti-HBe	La nucleocápside contiene DNA y DNA polimerasa; presente en el núcleo de los hepatocitos; el HBcAg no circula; el HBeAg (soluble, no forma partículas) y el DNA del HBV circula: correlación con la infectividad y con viriones completos
	22	Esférico y filamentoso; representa material en exceso de la envoltura viral			HBsAg	Anti-HBs	HBsAg detectable en >95% de los pacientes con hepatitis B aguda; se observa en suero, líquidos corporales y citoplasma de los hepatocitos; el anti-HBs aparece después de la infección: anticuerpo protector
HCV	Cerca de 50-80	Con envoltura	RNA de 9.4 kb, lineal, ss, +	Hepacivirus	HCV C100-3 C33c C22-3 NS5	Anti-HCV	Microorganismo de transmisión sanguínea, antes denominado virus de la hepatitis no A, no B Diagnóstico fase aguda: anti-HCV (C33c, C22-3, NS5), RNA del HCV Diagnóstico fase crónica: anti-HCV (C100-3, C33c, C22-3, NS5) y RNA del HCV; localización citoplásmica en los hepatocitos
HDV	35-37	Partícula híbrida con envoltura de HBsAg y centro del HDV	RNA de 1.7 kb, circular, ss, –	Se parece a los viroides y a los virus satélites de las plantas (género Deltavirus)	HBsAg HDAg	Anti-HBs Anti-HDV	Virus RNA defectuoso, necesita la función auxiliar del HBV (hepadnavirus); el antígeno del HDV está presente en el núcleo de los hepatocitos Diagnóstico: anti-HDV, RNA del HDV; coinfección HBV-HDV; IgM anti-HBc y anti-HDV; sobreinfección por HDV: IgG anti-HBc y anti-HDV
HEV	32-34	Icosaédrico sin envoltura	RNA de 7.6 kb, lineal, ss, +	Hepevirus	HEV	Anti-HEV	Microorganismo de hepatitis de transmisión entérica; raro en Estados Unidos; se detecta en Asia, países mediterráneos y Centroamérica Diagnóstico: IgM-IgG anti-HEV (métodos no siempre disponibles); virus en heces, bilis, citoplasma de los hepatocitos

[a] ss, monocatenario (*single-strand*); ss/ds, parcialmente monocatenario, parcialmente bicatenario (*single-strand/double strand*); –, polaridad negativa; +, polaridad positiva.

Nota: Véase texto para abreviaturas.

los genotipos B (*adw*) y C (*adr*) predominan en Asia. La evolución clínica y el desenlace son independientes del subtipo, pero el genotipo B al parecer ocasiona hepatopatía y cirrosis de evolución menos rápida, y una menor posibilidad de carcinoma hepatocelular, o retraso en su aparición, en comparación con los genotipos C o D. Hay mayor posibilidad de que las personas con el genotipo A eliminen la viremia circulante y alcancen la seroconversión de HBeAg y HBsAg, ambas de manera espontánea y en respuesta a fármacos antivirales. Además, las mutaciones "prenucleares" son favorecidas por determinados genotipos (véase adelante).

En dirección 5′ del gen S se encuentran los genes pre-S (fig. 360-3), que codifican los productos génicos pre-S, entre los que figuran los receptores de superficie del HBV para la albúmina sérica humana polimerizada y para las proteínas de la membrana hepatocítica. La región pre-S en realidad está constituida por dos componentes, pre-S1 y pre-S2. Dependiendo de dónde se inicie el proceso de traducción del gen pueden sintetizarse tres productos diferentes del gen HbsAg. El producto proteínico del gen S es el HbsAg (*proteína mayor*), el producto de la región S más la región adyacente pre-S2 es la *proteína intermedia* y el producto de las regiones pre-S1 más pre-S2 más S es la *proteína grande*. En comparación con las partículas pequeñas, esféricas y tubulares del HBV, el virión completo de 42 nm contiene una mayor proporción de proteína grande. Durante la infección por el HBV se pueden detectar tanto las proteínas pre-S como sus respectivos anticuerpos, y el periodo de antigenemia pre-S parece coincidir con la síntesis de otros marcadores de multiplicación viral, como se explica más adelante. Sin embargo, las proteínas pre-S tienen escasa importancia clínica y no se les incluye en los repertorios habituales de pruebas serológicas.

El virión intacto de 42 nm contiene una partícula interna de la nucleocápside, de 27 nm. La síntesis de las proteínas de la nucleocápside es codificada por el gen C. El antígeno que se expresa en la superficie de la nucleocápside se denomina *antígeno central del virus de la hepatitis B* (HBcAg, *hepatitis B core antigen*), cuyo anticuerpo correspondiente es el anti-HBc. Un tercer antígeno del HBV es el *antígeno e del virus de la hepatitis B* (HbeAg, *hepatitis B e antigen*), una proteína soluble de la nucleocápside que no forma partículas y que difiere en términos inmunitarios del HbcAg, aunque también es un producto del gen C. El gen C tiene dos codones iniciadores, una región precentral y una región central (fig. 360-3). Si la traducción se inicia en la región precentral, el producto proteínico es el HbeAg, que tiene un péptido señalizador que lo fija al retículo endoplásmico liso y permite la secreción del antígeno a la circulación. Si la traducción se inicia en la región central, el producto proteínico es el HbcAg, que carece de péptido señalizador y no se secreta, sino que se ensambla dentro de las partículas de la nucleocápside que se unen al RNA, incorporándolo y que, al final, contienen el DNA del HBV. En la nucleocápside también se acomoda una DNA polimerasa que controla la multiplicación y la reparación del DNA del HBV. Cuando se completa el empaque dentro de las proteínas virales, cesa la síntesis de cadena de polaridad positiva incompleta; este hecho explica la zona discontinua monocatenaria y las variaciones en la longitud de esta zona. Las partículas del HbcAg permanecen en el hepatocito, donde con facilidad se identifican por medio de tinciones histoquímicas y son exportadas tras su encapsulamiento por una envoltura de HbsAg. Por tanto, en el suero no circulan partículas centrales desnudas. La proteína de la nucleocápside que sí se secreta, el HbeAg, constituye un marcador cualitativo conveniente y que se detecta con facilidad de la reproducción del HBV y del grado de infectividad relativa.

Un suero HbsAg-positivo que contenga HbeAg tiene muchas más probabilidades de ser muy infeccioso y de acompañarse de la presencia de viriones de hepatitis B y de DNA del HBV, como se explicará más adelante, que un suero HbeAg-negativo o anti-Hbe-positivo. Por ejemplo, las embarazadas portadoras de HbsAg que son HbeAg-positivas transmiten de manera casi invariable (>90%) la infección por el virus de hepatitis B a sus hijos, en tanto que las mujeres portadoras de HbsAg con anti-Hbe lo hacen en raras ocasiones (10 a 15%).

En los primeros momentos de la evolución de la hepatitis B aguda aparece HbeAg de manera transitoria; su desaparición augura una mejoría clínica y la resolución de la infección. En una infección aguda, la persistencia del HbeAg en el suero durante >3 meses puede indicar que surgirá una infección crónica, en tanto que su presencia durante la hepatitis B crónica tiende a vincularse con reproducción viral activa, infectividad y lesión hepática inflamatoria (excepto durante los primeros decenios después de la infección por HBV adquirida en la etapa perinatal; véase más adelante).

El tercero y más grande de los genes del HBV, el gen P (fig. 360-3), codifica la síntesis de la DNA polimerasa del HBV; como ya se señaló, esta enzima posee actividades de la DNA polimerasa dependiente de DNA y de transcriptasa inversa dependiente del RNA. El cuarto gen es el X, que codifica la síntesis de una proteína pequeña que no forma partículas, *antígeno x de hepatitis B* (*HbxAg, hepatitis B x antigen*) y que es capaz de transactivar la transcripción de genes virales y celulares (fig. 360-3). En el citoplasma, el HbxAg efectúa la liberación de calcio (tal vez de la mitocondria), que activa las vías de transducción de señales que a fin de cuentas estimulan la transcripción inversa del HBV y la replicación del DNA del HBV. Esta transactivación puede intensificar la replicación del HBV, lo cual ocasiona la asociación clínica observada entre la expresión del HbxAg y los anticuerpos contra este antígeno en individuos con hepatitis crónica grave y carcinoma hepatocelular. La actividad transactivadora puede intensificar la transcripción y la replicación de otros virus además del HBV, como el VIH. Los elementos celulares transactivados por X incluyen el gen del interferón γ humano y los genes de histocompatibilidad mayor clase I; es posible que tales efectos contribuyan a la mayor susceptibilidad de los hepatocitos infectados por HBV a la acción de linfocitos T citolíticos. La expresión de X también induce la muerte celular programada (apoptosis). Sin embargo, es escasa la importancia clínica del HBxAg y los estudios de detección no forman parte de la práctica clínica habitual.

MARCADORES SEROLÓGICOS Y VIRALES Después de que una persona se infecta con HBV, el primer marcador viral detectable en el suero en las primeras 12 semanas, por lo general entre las ocho y las 12 semanas, es el HBsAg **(fig. 360-4)**. La presencia de HbsAg circulante precede al aumento de la actividad de aminotransferasas séricas y a los síntomas clínicos por dos a seis semanas y se sigue detectando durante toda la fase ictérica o sintomática de la hepatitis B aguda e incluso después. En los casos típicos, el HbsAg deja de detectarse al cabo de uno o dos meses de la aparición de la ictericia y raras veces persiste >6 meses. Una vez que desaparece el HbsAg, se detecta en el suero el anticuerpo contra HbsAg (anti-HBs), que a partir de entonces persiste de manera indefinida. Dado que el HbcAg está enclaustrado dentro de una envoltura del HbsAg, no se detecta con los métodos habituales en el suero de los pacientes con infección por el HBV. Por otra parte, el anti-HBc es fácil de detectar en el suero al cabo de una a dos semanas de la aparición del HbsAg y semanas o meses antes de que existan concentraciones detectables de anti-HBs. Dado que varía el momento de aparición de anti-HBs después de la infección por HBV, en ocasiones hay un espacio de varias semanas o más entre la desaparición del HbsAg y la aparición de anti-HBs. En este intervalo, el anti-HBc puede constituir el único dato serológico de infección actual o reciente por HBV; de hecho, la sangre con anti-HBc en ausencia de HbsAg o de anti-HBs se ha asociado a la aparición de hepatitis B por transfusión. Sin embargo, debido en parte a que la sensibilidad de los inmunoanálisis para HbsAg y anti-HBs ha mejorado, dicho periodo de intervalo es raro en la actualidad. En algunas personas, transcurridos varios años desde la infección por HBV, el anti-HBc puede persistir en la sangre durante más tiempo que el anti-HBs. Por tanto, la detección aislada de anti-HBc no indica necesariamente reproducción viral activa; la mayor parte de las veces en que se detecta sólo anti-HBc, la infección por HBV ocurrió en un pasado lejano. En raras ocasiones, sin embargo, la presencia aislada de anti-HBc es signo de un nivel bajo de viremia de hepatitis B en el que el HbsAg está por debajo del umbral de detección; a veces el anti-HBc representa una reacción inmunitaria cruzada o positiva falsa. Para distinguir entre infección reciente y antigua por HBV, se determina el tipo de inmunoglobulina que constituye el anti-HBc. El anti-HBc tipo IgM (IgM anti-HBc) predomina más o menos los seis primeros meses después de producida la infección aguda, en tanto que la IgG anti-HBc es el tipo predominante de anti-HBc transcurrido este periodo. Por tanto, los pacientes con hepatitis B actual o reciente, incluidos los que están en la fase de intervalo de anti-HBc, tienen IgM anti-HBc en el suero. En aquellos individuos que se recuperaron de hepatitis B en un pasado lejano y en los portadores de infección crónica por HBV, el anti-HBc es sobre todo de tipo IgG. En raras ocasiones (en ≤1 al 5% de los enfermos con infección aguda por HBV), la concentración de HbsAg resulta demasiado baja para ser detectada; en estos casos, la presencia de IgM anti-HBc sirve para establecer el diagnóstico de hepatitis B aguda. En los pocos enfermos con hepatitis B crónica en los que aparece anti-HBc de forma aislada porque la concentración de HbsAg está por debajo del umbral de sensibilidad de los inmunoanálisis disponibles (portadores de bajo nivel), el anti-HBc es de tipo IgG. En general, en las personas que se han recuperado de hepatitis B persiste la positividad de anti-HBs y anti-HBc en forma indefinida.

La relación temporal entre la aparición de anti-HBs y la resolución de la infección por HBV, junto con la observación de que las personas con anti-HBs en el suero están protegidas contra la reinfección por HBV, sugiere que el *anticuerpo protector es el anti-HBs*. Por tanto, las estrategias de prevención de la infección por HBV se basan en dotar a las personas vulnerables de anti-HBs circulante (véase más adelante). En ocasiones, en casi 10% de los pacientes con hepatitis B crónica se detectan anti-HBs de baja afinidad en concentraciones bajas. Este anticuerpo está dirigido contra un determinante de subtipo diferente del que representa el HbsAg del paciente; se considera que su presencia refleja el estímulo de un clon relacionado de células productoras de anticuerpos, pero carece de importancia clínica y no es un anuncio de la resolución inminente de la hepatitis B. Estos individuos con HbsAg y dichos anti-HBs no neutralizantes se deben clasificar como portadores de una infección de HBV crónica.

El otro marcador serológico fácilmente detectable de la infección por HBV, HbeAg, aparece en forma simultánea con HbsAg o poco después. Su aparición coincide de manera temporal con los altos grados de replicación del virus y refleja la presencia de viriones intactos en la circulación y DNA de HBV detectable (con la notable excepción de pacientes con mutaciones prenucleares que no pueden sintetizar HbeAg [véase más adelante "Variantes moleculares"]). Durante los periodos de máxima replicación también se expresan las proteínas pre-S1 y pre-S2, pero los métodos de detección de estos productos génicos no están disponibles de manera sistemática. En las infecciones por HBV que se resuelven en forma espontánea, el HbeAg deja de detectarse poco tiempo después de que el aumento de la actividad de aminotransferasas alcance el máximo y antes de que desaparezca el HbsAg; a continuación aparece el anti-Hbe, lo que coincide con un periodo de infectividad relativamente más bajo (fig. 360-4). Dado que los marcadores de replicación del HBV aparecen de manera transitoria durante la infección aguda, la determinación de estos marcadores tiene poca utilidad en los casos típicos de infección aguda por HBV. Por el contrario, los marcadores de replicación viral ofrecen información valiosa en los pacientes con infecciones prolongadas.

Si se toma como punto de partida el perfil típico de marcadores de las infecciones agudas por HBV, en la infección crónica el HbsAg continúa detectándose >6 meses, el anti-HBc es sobre todo del tipo IgG y el anti-HBs no se detecta o sólo en concentraciones bajas (véase "Datos de laboratorio") **(fig. 360-5)**. Durante el periodo inicial de la infección crónica

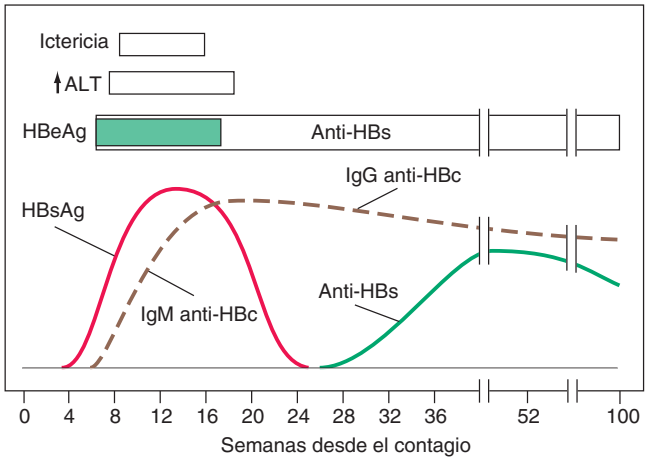


FIGURA 360-4. Esquema de las características clínicas y de laboratorio de la hepatitis B aguda. ALT, alanina aminotransferasa.

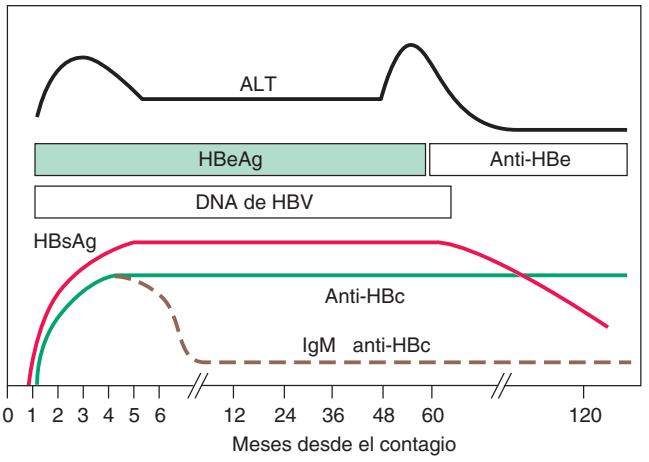


FIGURA 360-5. Esquema de las características de laboratorio típicas de la hepatitis viral B crónica. El HBeAg y el DNA del HBV se pueden detectar en el suero durante la *fase de reproducción* de la infección crónica, que se acompaña de infectividad y lesión hepática. La seroconversión de la fase de replicación a la *fase sin replicación* se produce a una velocidad aproximada de 10% al año y va precedida de un aumento de la actividad de ALT similar a la de la hepatitis aguda; durante la fase sin replicación, la infectividad y el daño hepático son limitados. En la hepatitis B crónica, negativa para HBeAg y asociada a mutaciones en la región precentral del genoma del HBV, la hepatitis B crónica con replicación ocurre sin que haya antígeno e de hepatitis B (HBeAg).

por HBV se puede observar DNA de HBV tanto en el suero como en los núcleos de los hepatocitos, donde está presente en forma libre o episómica. Esta *fase de replicación* relativamente alta de la infección por HBV corresponde al periodo de mayor infectividad y de máxima lesión hepática; el HbeAg es un marcador cualitativo y el DNA del HBV un marcador cuantitativo de esta fase de replicación, durante la cual circulan las tres formas de HBV, incluidos los viriones íntegros. Con el tiempo, dicha fase de replicación de la infección crónica por HBV da cabida a una fase relativamente *sin replicación*. Esto ocurre a una velocidad de cerca de 10% anual y se acompaña de seroconversión del HbeAg-positivo a anti-Hbe-positivo. En la mayor parte de los casos, esta seroconversión coincide con un aumento agudo y transitorio, similar a una hepatitis aguda, de la actividad de las aminotransferasas, que se atribuye a la eliminación regulada por inmunidad celular de los hepatocitos infectados por el virus. En la fase sin replicación de la infección crónica, si se detecta el DNA del HBV en el núcleo de los hepatocitos, suele estar integrado en el genoma del hospedador. En esta fase, sólo circulan formas esféricas y tubulares de HBV, pero *no viriones íntegros*, y el daño hepático tiende a remitir. Muchos de estos pacientes serían clasificados como *portadores asintomáticos de HBV*. En realidad, las designaciones *con replicación y sin replicación* son relativas; aun en la fase sin replicación, puede detectarse replicación del HBV a niveles de cerca $\leq 10^3$ viriones con sondas de amplificación muy sensibles, como la reacción en cadena de polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*); por debajo de este umbral de replicación, la lesión hepática y la infectividad del HBV se limitan a un grado insignificante. Aun así, las distinciones son significativas en términos fisiopatológicos y clínicos. En ocasiones, la infección sin replicación por HBV se convierte de nuevo en infección con replicación. Tales reactivaciones espontáneas se acompañan de la reexpresión del HbeAg y el DNA de HBV y en ocasiones IgM anti-HBc, lo mismo que por exacerbaciones de la lesión hepática. Debido a que pueden reaparecer altos títulos de IgM anti-HBc durante las exacerbaciones agudas de la hepatitis crónica B, no siempre es fiable basarse en la IgM anti-HBc por contraposición a la IgG anti-HBc para distinguir entre la infección por hepatitis B aguda y crónica, respectivamente; en tales casos, es muy útil la anamnesis del paciente para ayudar a distinguir entre la hepatitis B aguda *de novo* y la exacerbación aguda de una infección por hepatitis B crónica.

VARIANTES MOLECULARES Ocurren variaciones en todo el genoma del HBV y las variantes del HBV aisladas en casos clínicos en que no se expresan proteínas virales típicas se han atribuido a mutaciones únicas o múltiples de diversas locaciones génicas. Por ejemplo, se han identificado variantes que carecen de proteínas de la nucleocápside o de la envoltura. Hay dos tipos de mutaciones del HBV que han merecido una atención especial. Una de ellas se identificó por primera vez en los países mediterráneos, en pacientes con una infección crónica grave por HBV y el DNA del virus era detectable, pero tenían anti-Hbe en lugar de HbeAg. Se comprobó que estos individuos estaban infectados por un HBV mutado que albergaba una mutación en la región pre-C que hacía que el virus fuera incapaz de codificar la síntesis de HbeAg. Aunque se conocen varios sitios de posible mutación en la región pre-C, la región del gen C necesaria para que se exprese el HbeAg (véase antes "Virología y etiología"), la más frecuente en estos enfermos es una sustitución de una única base, G por A, en el nucleótido 1 896 del antepenúltimo codón del gen pre-C. Esta sustitución origina el cambio de codón TGG para el triptófano por el codón de detención (TAG), que impide la traducción del HbeAg. Otra mutación en la región promotora central impide que se transcriba la región que codifica la síntesis del HbeAg y da lugar a un fenotipo negativo para el HbeAg. Los pacientes con estas mutaciones en la región precentral y que no pueden secretar HbeAg tienden a padecer una hepatopatía grave que progresa con más rapidez a cirrosis; también pueden identificarse en una fase más tardía de la evolución natural de la hepatitis B crónica, cuando la enfermedad está más avanzada. En un mismo individuo pueden coexistir un HBV "tipo natural" con un HBV con mutaciones en la región precentral o puede emerger un HBV mutado durante la infección por el HBV normal. Además, en Israel y Japón se han producido brotes epidémicos de hepatitis B fulminante atribuidos a una fuente común de infección por un mutante precentral. Sin embargo, en Estados Unidos y en Europa occidental la hepatitis B fulminante se produce en pacientes infectados por el tipo normal de HBV, sin que haya mutantes precentrales, y tanto éstos como otros virus con mutaciones en otras regiones del genoma del HBV aparecen con cierta frecuencia en los enfermos con formas más leves, típicas y de resolución espontánea de infección por HBV. La hepatitis crónica negativa para HbeAg con mutaciones en la región precentral es en la actualidad la forma de hepatitis B más frecuente en países del Mediterráneo y Europa. En Estados Unidos, donde prevalece el genotipo A del HBV (menos propenso a la mutación G1896A), el HBV mutante precentral es mucho menos frecuente; sin embargo, como resultado de la inmigración de Asia y Europa, la proporción de individuos infectados con hepatitis B negativos para HbeAg ha aumentado en Estados Unidos y hoy en día representan alrededor de 30 a 40% de los pacientes con hepatitis B crónica. Es característico de la hepatitis B crónica negativa para HbeAg la menor concentración de DNA de HBV (por lo general $\leq 10^5$ copias/mL) y uno de varios tipos de actividad de aminotransferasa (incrementos persistentes, fluctuaciones periódicas por arriba del límite normal y fluctuaciones periódicas entre el límite normal y el alto).

La segunda variedad importante de mutantes del HBV son los *mutantes de escape*, en los que ocurre la sustitución de un solo aminoácido, arginina por glicina, en la posición 145 del determinante inmunodominante *a*, compartido por todos los subtipos de HbsAg. Esta alteración del HbsAg tiene como consecuencia un cambio crucial en la conformación, que da lugar a la pérdida de la actividad neutralizante del anti-HBs. Este mutante específico HBV/*a* se ha observado en dos situaciones, de inmunización activa y pasiva, en las que la presión inmunitaria humoral puede favorecer una modificación evolutiva ("escape") en el virus en un pequeño número de receptores de vacuna de la hepatitis B que adquieren la infección por HBV a pesar de la aparición previa de anti-HBs neutralizante y en receptores de un trasplante de hígado infectado por HBV que fueron tratados con una preparación muy potente de anti-HBs monoclonal humano. Aunque estas mutaciones no se han observado con frecuencia, el que ocurran hace temer que puedan complicar las estrategias de vacunación y el diagnóstico serológico.

Diferentes tipos de mutaciones surgen durante el tratamiento antiviral de la hepatitis B crónica con análogos nucleosídicos; tal "YMDD" y otras mutaciones similares en el motivo de polimerasa de HBV se describen en el capítulo 362.

LOCALIZACIONES EXTRAHEPÁTICAS Los antígenos de la hepatitis B y el DNA de HBV se han identificado fuera del hígado, en sitios como ganglios linfáticos, médula ósea, linfocitos circulantes, bazo y páncreas. Aunque el virus no parece asociarse a lesión hística en ninguna de estas localizaciones extrahepáticas, se ha aducido su presencia en estos reservorios "remotos" para explicar (pero no es necesario) la recurrencia de la infección por HBV después de un trasplante hepático ortotópico. La importancia clínica de este HBV extrahepático es limitada.

Hepatitis D El microorganismo de la hepatitis delta, HDV, es el único miembro del género *Deltavirus*; es un RNA virus defectuoso que infecta en forma simultánea con HBV y necesita la función cooperadora de este virus (u otro hepadnavirus) para replicarse y expresarse. Un poco más pequeño que el HBV (mide 35 a 37 nm), el HDV es un virus sensible al formol y

tiene estructura híbrida. Su nucleocápside expresa el antígeno de HDV (HDAg), que no muestra analogía con ninguno de los antígenos del HBV y contiene el genoma viral. El núcleo del HDV está "encapsulado" dentro de una envoltura externa del HbsAg que no se diferencia del de HBV, salvo por la proporción de las proteínas mayor, intermedia y grande del HbsAg. El genoma es un RNA pequeño, de una sola cadena, circular, con 1 700 nucleótidos y polaridad negativa que no es homólogo con el DNA del HBV (salvo por una pequeña región del gen de la polimerasa), pero que tiene características y el modelo de círculo giratorio de replicación común a los genomas de los virus satélite vegetales o los viroides. El RNA de HDV contiene muchas áreas de complementariedad interna; por tanto, puede plegarse sobre sí mismo mediante pareamiento de bases internas para formar una estructura cilíndrica, inusual y muy estable que contiene una ribozima muy estable que se divide y liga a sí misma. El RNA del HDV necesita la RNA polimerasa II del hospedador para replicarse en el núcleo del hepatocito, vía la síntesis de RNA dirigida por RNA, por transcripción del RNA genómico en un RNA antigenómico complementario (cadena positiva); a su vez, el RNA antigenómico sirve de plantilla para la síntesis ulterior del RNA genómico. El RNA de HDV sólo tiene un marco de lectura abierto y el HDAg, un producto de la cadena antigenómica, es la única proteína conocida de HDV. El HDAg existe en dos formas: una especie pequeña de 195 aminoácidos que facilita la replicación del RNA del HDV, y una especie grande de 214 aminoácidos que parece suprimir la replicación, pero que es necesaria para el ensamble del antígeno en viriones. Se ha demostrado que los antígenos de HDV se unen en forma directa a la RNA polimerasa II y con ello estimulan la transcripción. Aunque el apoyo funcional del HBV resulta esencial para que se originen los viriones completos de hepatitis D y se produzca el daño hepático, la replicación intracelular del RNA del HDV es posible sin que haya HBV. Se ha descrito la existencia de heterogeneidad genómica en muestras de HDV, pero no se ha señalado que esta diversidad genética tenga algunas consecuencias fisiopatológicas o clínicas. El espectro clínico de la hepatitis D es el mismo de los ocho genotipos identificados, de entre los que predomina el genotipo 1.

El HDV puede infectar a una persona en forma simultánea con HBV (*coinfección*) o sobreinfectar a un individuo que ya está infectado por HBV (*sobreinfección*); cuando la infección por HDV es transmitida por un individuo con un subtipo HbsAg determinado a un receptor positivo para HbsAg que tiene un subtipo diferente, el HDV asume el subtipo de HbsAg del receptor y no el del donante. Dado que el HDV depende por completo del HBV, la duración de la infección por HDV depende de la duración de la infección por HBV (y no puede rebasarla). La replicación de HDV tiende a suprimir la de HBV; en consecuencia, los individuos con hepatitis D muestran menores niveles de replicación de HBV. El antígeno del HDV se expresa sobre todo en los núcleos de los hepatocitos y a veces aparece en el suero. Durante la fase aguda de la infección por HDV predomina el anti-HDV de tipo IgM y pueden transcurrir 30 a 40 días entre la aparición de los síntomas y la detección de anti-HDV. En la infección de curación espontánea, el anti-HDV está presente en títulos bajos y de manera transitoria; raras veces continúa tras la desaparición del HBsAg y del antígeno del HDV. En la infección crónica por HDV, el anti-HDV circula en concentraciones altas y se detectan anti-HDV de tipo IgM e IgG. Durante la replicación del HDV se pueden detectar antígeno del HDV en el hígado y RNA del HDV en el suero y el hígado.

Hepatitis C El virus de hepatitis C, que antes de ser identificado se denominaba "de la hepatitis no A, no B", es un RNA virus de 9 600 nucleótidos, con sentido positivo, monocatenario y lineal, cuyo genoma es semejante en organización al de los flavivirus y pestivirus; el HCV es el único integrante del género *Hepacivirus* en la familia Flaviviridae. El genoma del HCV contiene un solo marco de lectura abierto de gran tamaño (gen) que codifica una poliproteína viral de unos 3 000 aminoácidos, la cual es desdoblada después de la traducción para generar 10 proteínas virales. El extremo 5′ del genoma consiste en una región no traducida (que contiene un sitio de entrada en el ribosoma interno [IRES], *internal ribosomal entry site*) adyacente a los genes para cuatro proteínas estructurales, la proteína central de la nucleocápside, C, y dos envolturas glucoproteínicas, E1 y E2. La región 5′ no traducida y el gen central se conservan en alto grado entre los genotipos, pero las proteínas de membrana son codificadas por la región hipervariable, que varía de una cepa a otra y que permite al virus evadir la contención inmunitaria del hospedador dirigida a las envolturas proteínicas del virus que son accesibles. El extremo 3′ del genoma también incluye una región no traducida y contiene los genes de seis proteínas no estructurales (NS, *nonstructural*) NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B. La p7 es una proteína del conducto iónico en la membrana, necesaria para el ensamblado eficaz y la liberación de HCV. La cisteína proteasa NS2 desdobla NS3 y lo separa de NS2, y la serina proteasa de NS3-4A desdobla todas las proteínas en dirección 3′ a partir de la poliproteína. Entre las proteínas NS que son importantes en la replicación viral están la NS3 helicasa, la serina proteasa NS3-4A, la fosfoproteína NS5A, multifuncional y presente en la membrana, que es un componente esencial de la red membranosa de la replicación viral (junto con NS4B) y la RNA polimerasa que depende de RNA NS5V (**fig. 360-6**). Debido a que HCV no se replica por medio de un producto intermediario de RNA, no se incorpora al genoma del hospedador. HCV tiende a circular en títulos relativamente bajos de 10^3-10^7 viriones/mL, por lo que sigue siendo difícil visualizar las partículas virales de 50 a 80 nm. Aun así, la velocidad de replicación de HCV es muy alta, de 10^{12} viriones al día con una semivida de 2.7 h. El chimpancé es un animal modelo útil, pero difícil de tratar. Si bien no se cuenta con un modelo animal pequeño, reproducible y robusto, se ha documentado la replicación de HCV en un modelo murino inmunodeprimido que contiene trasplantes de hígado humano y en un ratón y una rata transgénicos modelos. Si bien es difícil la replicación *in vitro*, los replicones de líneas celulares derivadas del carcinoma hepatocelular sustentan la replicación de RNA de HCV íntegro, truncado o genéticamente manipulado (pero no viriones intactos); se ha demostrado que las partículas retrovirales de HCV pseudotipificadas e infecciosas generan proteínas funcionales de cubierta. En 2005 se describió en sistemas de cultivo celular la replicación completa de HCV y viriones intactos de 55 nm. La entrada de HCV en el interior del hepatocito se hace por un receptor que no es específico de hígado (CD81) y la claudina-1, proteína hepatoespecífica de unión firme. Una lista cada vez mayor de otros receptores del hospedador a los cuales se fija HCV al penetrar en la célula comprende ocludina, receptores de lipoproteína de baja densidad, glucosaminoglucanos, el receptor B1 con función fagocítica y el receptor del factor de crecimiento epidérmico, entre otros. El HCV, al provenir del mismo mecanismo de ensamblado y secreción de las lipoproteínas de baja densidad y muy baja densidad, es una lipoviropartícula y se disimula como lipoproteína, lo cual puede limitar su visibilidad para el sistema inmunitario adaptativo y explicar su facultad de evadir la contención y eliminación inmunitaria. Después de la penetración del virus y el desprendimiento de su cubierta, comienza la traducción por parte de IRES en la membrana del retículo endoplásmico, y la poliproteína HCV es desdoblada durante la traducción y después de ésta por proteasas celulares del hospedador, así como proteasas NS2-3 y NS3-4A de HCV. Entre los cofactores del hospedador que participan en la replicación de HCV están la ciclofilina A que se liga a NS5A y origina cambios de conformación necesarios para la replicación viral, y MiR-122 microRNA hepatoespecífico del hospedador.

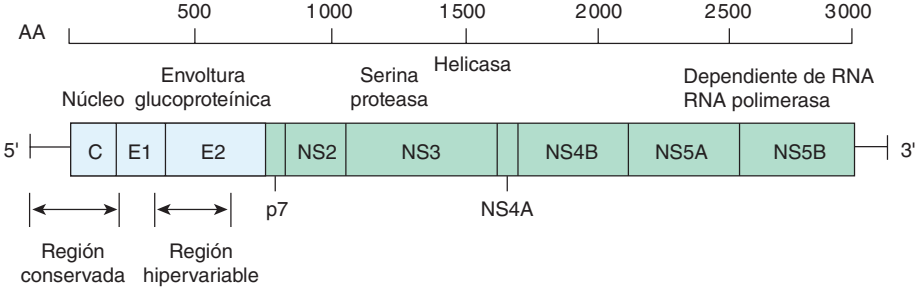


FIGURA 36-6. Organización del genoma del virus de hepatitis C y sus proteínas de 3 000 aminoácidos (AA). Los tres genes estructurales en el extremo 5′ se sitúan en la región central, C, que codifica la nucleocápside y las regiones de la cubierta, E1 y E2, que codifican las glucoproteínas de la cubierta. La región 5′ sin traducir y la región C se conservan de un modo notable entre los microorganismos aislados, en tanto que el dominio E2 de la cubierta contiene la región hipervariable. En el extremo 3′ se observan siete regiones no estructurales (NS): p7, proteína de membrana vecina a las proteínas estructurales que al parecer actúa como conducto iónico; NS2 que codifica una cisteína proteasa; NS3 que codifica una serina proteasa y una RNA helicasa; NS4 y NS4B; NS5A, con su proteína propia de la membrana multifuncional, componente esencial de la red membranosa de replicación viral, y NS5B que codifica una RNA polimerasa que depende de RNA. Después de la traducción de la poliproteína en su totalidad, proteasas del hospedador y virales desdoblan proteínas individuales.

Por medio de secuenciación de nucleótidos se han identificado al menos seis genotipos diferentes del HCV y >50 subtipos. Los genotipos difieren uno de otro en su homología de secuencia en ≥30% y los subtipos lo hacen en cerca de 20%. Como las divergencias entre las cepas del HCV pertenecientes a un genotipo o un subtipo y aislados en un mismo hospedador pueden no ser suficientes para definir un genotipo diferente, estas diferencias intragenotípicas se denominan *cuasiespecies* y difieren en su homología de secuencia tan sólo en un pequeño porcentaje. La diversidad de genotipos y cuasiespecies del HCV, debida a su tasa alta de mutación, interfiere en una inmunidad humoral eficaz. Se ha demostrado la existencia de anticuerpos neutralizantes contra el HCV, pero suelen ser de breve duración y no se ha probado que la infección por HCV induzca inmunidad duradera contra la reinfección por diferentes especímenes virales o incluso por el mismo espécimen. Por tanto, tras la infección aguda por HCV no parece que surja inmunidad *heteróloga* ni *homóloga*. Algunos genotipos del HCV están presentes en todo el mundo, en tanto que otros muestran una mayor limitación geográfica (véase más adelante "Epidemiología y manifestaciones mundiales"). Además, hay diferencias en los genotipos en cuanto a su capacidad de reacción a los antivirales, pero no en su patogenicidad o evolución clínica (excepto el genotipo 3, en el cual la esteatosis hepática y la evolución clínica son más parecidas).

Los inmunoanálisis de tercera generación disponibles en la actualidad, que incorporan proteínas del núcleo, NS3 y regiones NS5, detectan anticuerpos contra HCV durante la infección aguda. El indicador más sensible de la infección por HCV es la presencia de RNA del HCV, para el que se necesita amplificación molecular por medio de PCR o amplificación mediada por transcripción (TMA, *transcription mediated amplification*) (fig. 360-7). Para estandarizar la cuantificación de RNA del HCV en los análisis de laboratorio y comerciales, el RNA del HCV se informa en unidades internacionales (UI) por mililitro; se dispone de análisis cuantitativos con un espectro dinámico amplio que permiten detectar RNA de HCV con una sensibilidad de hasta 5 UI/mL. El RNA de HCV se puede detectar al cabo de pocos días de haber sufrido la exposición al virus, mucho antes de que aparezca el anti-HCV, y tiende a persistir mientras dure la infección por HCV. La utilización de sondas moleculares sensibles para el RNA de HCV ha puesto de manifiesto la existencia del HCV con actividad de replicación en los linfocitos de la sangre periférica de personas infectadas; sin embargo, igual que ocurre con la presencia del HBV en los linfocitos, se ignora la trascendencia clínica de la infección linfocítica por el HCV.

Hepatitis E La hepatitis por HEV, que antes se denominaba *no A, no B, epidémica* o *de transmisión entérica*, es una enfermedad infecciosa transmitida por vía entérica que causa hepatitis primaria con manifestaciones clínicas, sobre todo en India, Asia, África y Centroamérica; en estas zonas geográficas, el HEV es la causa más frecuente de hepatitis aguda; al parecer, 33% de la población mundial se ha infectado. Este microorganismo, que tiene características epidemiológicas que semejan a las de la hepatitis A, es un virus semejante al HAV de 27 a 34 nm, sin membrana, con un genoma de 7 200 nucleótidos, de una sola cadena de RNA de sentido positivo. El HEV tiene tres marcos de lectura (ORF, *open reading frames*) (genes), de los cuales el de mayor tamaño, *ORF1*, codifica la síntesis de proteínas no estructurales que intervienen en la replicación del virus. Un gen de tamaño mediano, *ORF2*, codifica la proteína de la nucleocápside, la principal proteína no estructural, y el gen más pequeño, *ORF3*, codifica una proteína estructural cuya función aún se desconoce. Todas las cepas de HEV al parecer pertenecen a un solo serotipo, pese a la heterogeneidad genómica de hasta 25% y la existencia de cinco genotipos, de los cuales sólo cuatro se han detectado en seres humanos; los genotipos 1 y 2 al parecer son más virulentos, en tanto que los genotipos 3 y 4 son más atenuados y contribuyen a las infecciones asintomáticas. Los reservorios animales contribuyen a perpetuar este virus, más notablemente los cerdos. Sin embargo, no existe homología genómica ni antigénica entre HEV y HAV u otros picornavirus, y HEV, a pesar de que se parece a los calicivirus, es tan diferente de cualquier microorganismo conocido que posee su propia clasificación dentro de un género propio, *Hepevirus* dentro de la familia Hepeviridae. El virus ha sido detectado en heces, bilis e hígado y es excretado en las heces durante la etapa final del periodo de incubación. Es posible detectar tanto IgM anti-HEV durante los comienzos de la infección aguda e IgG anti-HEV predominantemente durante los primeros tres meses. En la actualidad es poca la disponibilidad y confiabilidad de los estudios serológicos/virológicos por infección de HEV, pero se realizan en laboratorios especializados (p. ej., en Estados Unidos, en los *Centers for Disease Control and Prevention*).

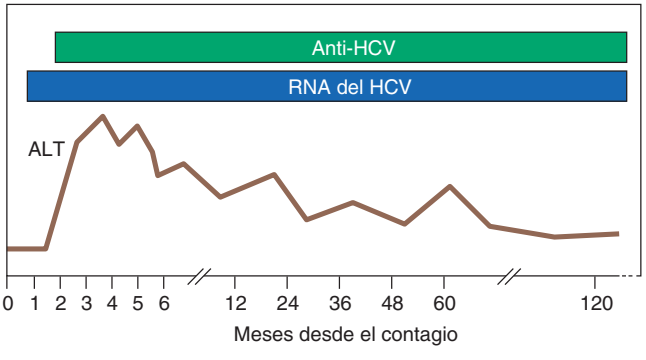


FIGURA 360-7. Esquema de los datos de laboratorio característicos de la hepatitis C aguda que progresa hacia la cronicidad. El RNA del virus de la hepatitis C (HCV) es el dato inicial, que precede al incremento de la alanina aminotransferasa (ALT) y a la aparición de antígeno de anti-HCV.

PATOGENIA

En circunstancias normales, no hay constancia de que ninguno de los virus de la hepatitis sea directamente citopático para los hepatocitos. Los datos disponibles sugieren que las manifestaciones clínicas y la evolución que siguen a la lesión hepática aguda propia de una hepatitis viral son determinadas por las respuestas inmunitarias del hospedador. De las hepatitis virales se ha estudiado en forma más amplia la inmunopatogénesis de las hepatitis B y C.

Hepatitis B En el caso del HBV, la existencia de portadores de hepatitis B inactivos con características histológicas y función hepáticas normales sugiere que el virus no es directamente citopático. El hecho de que pacientes con deficiencias en la inmunocompetencia celular sean más proclives a permanecer infectados en forma crónica que a eliminar el virus, respalda la importancia de las respuestas inmunitarias celulares en la patogenia de la lesión hepática secundaria al HBV. El modelo con mayor base experimental está constituido por linfocitos T citolíticos sensibilizados en forma específica para reconocer antígenos del hospedador y del HBV en la superficie de las células hepáticas. Algunos datos de laboratorio hacen pensar que son proteínas de la nucleocápside (HbcAg y tal vez, HbeAg), presentes en la membrana celular en mínimas cantidades, los antígenos virales blanco que, junto con antígenos del hospedador, inducen a los linfocitos T citolíticos a destruir los hepatocitos infectados por el HBV. Se han invocado diferencias en la intensidad de la respuesta de los linfocitos T citolíticos CD8+; en el nivel de linfocitos T CD4+ auxiliadores con especificidad de HBV; en la atenuación, depleción y agotamiento de linfocitos T específicos de virus; en las mutaciones de escape de epítopo de linfocitos T virales que permiten al virus evadir la contención de los linfocitos T, y en la elaboración de las citocinas antivirales por los linfocitos T, para explicar las diferencias en los desenlaces entre los pacientes que se recuperan tras sufrir una hepatitis aguda y aquellos que progresan hacia una hepatitis crónica, así como las existentes entre los que sufren una hepatitis leve y los afectados por una forma grave (fulminante) de infección aguda por el virus de hepatitis B.

Si bien durante la hepatitis B aguda se produce una intensa reacción de los linfocitos T citolíticos que elimina las células hepáticas infectadas por el virus, en chimpancés infectados de manera experimental se ha observado que >90% del DNA de HBV desaparece del hígado y de la sangre antes de que se produzca la infiltración máxima del hígado por los linfocitos T y antes de que aparezcan la mayor parte de los indicios bioquímicos e histológicos de lesión hepática. Esta observación sugiere que las citocinas inflamatorias, sin importar los mecanismos antivirales citopáticos, participan en la respuesta inmunitaria temprana a la infección por HBV; se ha demostrado que este efecto representa la eliminación de los productos intermedios de la replicación del HBV del citoplasma y del DNA viral circular (cerrado por enlace covalente) del núcleo de los hepatocitos infectados. A su vez, la respuesta inmunitaria innata a la infección por HBV es mediada en gran medida por la citotoxicidad de los linfocitos citolíticos naturales (NK, *natural killer*) activados por citocinas inmunodepresoras (como interleucinas [IL] 10 y el factor de crecimiento transformante [TGF] β), señales reducidas que provienen de la expresión de un receptor inhibidor (p. ej., complejo de histocompatibilidad mayor) o incremento de señales por la activación de la expresión de receptores en los hepatocitos infectados. Además, los linfocitos NK disminuyen el número de linfocitos CD4+ auxiliadores, con lo cual disminuye el número de linfocitos CD8+ y hay agotamiento de la respuesta de linfocitos T con especificidad de virus, contra la infección por HBV. Por último, se considera que las respuestas de linfocitos T citolíticos específicos de HBV-antígeno leucocítico humano

(HLA, *human leukocyte antigen*) del sistema inmunitario adaptativo son las que intervienen en la recuperación después de la infección por HBV.

Continúa el debate sobre la importancia relativa de los factores virales y del hospedador en la patogenia de la lesión hepática asociada al HBV y su evolución. Como ya se dijo, las mutaciones genéticas del HBV en la región precentral se han vinculado con los desenlaces más graves de la infección por HBV (hepatitis crónica grave y hepatitis fulminante), lo que sugiere que, en determinadas circunstancias, el grado de capacidad patógena depende del virus, no del hospedador. El hecho de que la infección concomitante por HDV y HBV se asocie a una lesión hepática más grave que la infección aislada por el HBV y que las células transfectadas *in vitro* con el gen del antígeno del HDV expresen el antígeno del HDV y a continuación sufran necrosis en ausencia de cualquier influencia inmunitaria, son argumentos a favor de un efecto viral sobre la capacidad patógena. Del mismo modo, en los pacientes sometidos a trasplante hepático por infección crónica por HBV en fase terminal, a veces se produce una lesión hepática que progresa con rapidez en el nuevo hígado. Esta evolución clínica se asocia a un aspecto histológico poco habitual del nuevo hígado, la *hepatitis colestática fibrosante* que, desde el punto de vista ultraestructural, representa un rebosamiento celular por cantidades abrumadoras de HbsAg. Esta observación sugiere que, bajo la influencia de los potentes fármacos inmunodepresores necesarios para impedir el rechazo del injerto, el HBV puede tener un efecto citopático directo sobre las células del hígado, independiente del sistema inmunitario.

Aunque no se conoce todavía el mecanismo exacto de la lesión hepática en la infección por HBV, los estudios sobre las proteínas de la nucleocápside han arrojado cierta luz sobre la profunda tolerancia inmunitaria al HBV en los niños nacidos de madres con infección crónica por HBV con tasa alta de replicación (positivas para HbeAg). En ratones transgénicos que expresan el HbeAg, la exposición intrauterina al HbeAg, que es lo suficientemente pequeña como para cruzar la placenta, induce tolerancia en los linfocitos T a las dos proteínas de la nucleocápside. A su vez, esto puede explicar por qué, cuando la infección se produce a una edad tan temprana de la vida, no tiene lugar la eliminación inmunitaria y se origina una infección larvada o indefinida.

Es preciso establecer una distinción importante entre la infección por HBV adquirida al nacimiento, común en zonas endémicas, como el Lejano Oriente, y la infección adquirida en la vida adulta, común en Occidente. La infección en el periodo neonatal tiene relación con la adquisición de tolerancia inmunitaria al HBV, la falta de presentación de una hepatitis aguda, pero el establecimiento casi invariable de infección crónica a menudo de por vida. La infección por HBV adquirida durante el periodo neonatal puede culminar décadas más tarde en cirrosis y carcinoma hepatocelular (véase más adelante "Complicaciones y secuelas"). Por el contrario, cuando la infección por HBV se adquiere durante la adolescencia o las primeras etapas de la vida adulta, la respuesta inmunitaria del hospedador a los hepatocitos infectados por HBV tiende a ser intensa, una enfermedad semejante a la hepatitis aguda es la regla y la falta de recuperación es la excepción. Después de la infección adquirida en la vida adulta, es rara la cronicidad y el riesgo de carcinoma hepatocelular es muy bajo. Con base en estas observaciones, algunos expertos clasifican la infección por HBV en una fase "inmunotolerante", una fase "inmunorreactiva" y una fase inactiva. Esta formulación un poco simplista no es aplicable del todo al adulto típico en Occidente con la hepatitis B aguda que se resuelve en forma espontánea, en quien no ocurre un periodo de tolerancia inmunitaria. Incluso entre aquellos con infección por HBV adquirida durante el periodo neonatal, en quienes la intolerancia inmunitaria se establece en forma definitiva, los brotes intermitentes de actividad necroinflamatoria hepática puntualizan el periodo durante los primeros decenios de vida en el cual la lesión hepática parece encontrarse quiescente (designada por algunos autores como la fase "inmunotolerante"). Además, aun cuando en los decenios ulteriores surja lesión hepática clínicamente manifiesta y fibrosis progresiva (la llamada fase inmunorreactiva o de inmunotolerancia), sigue siendo importante el grado de tolerancia inmunitaria al HBV. Con más exactitud, en los pacientes con infección por HBV adquirida durante la fase neonatal, hay un equilibrio dinámico entre la tolerancia y la intolerancia, cuyo desenlace determina la expresión clínica de la infección crónica. Las personas infectadas en el periodo neonatal tienden a tener un nivel relativamente mayor de tolerancia inmunitaria durante los primeros decenios de edad y un nivel más bajo (aunque rara vez ausente) de tolerancia en decenios de edad más avanzada.

Hepatitis C Las inmunorreacciones celulares y la elaboración por los linfocitos T de citocinas antivirales contribuyen a contener la infección y la patogenia de la lesión hepática asociada a la hepatitis C. El hecho de que HCV tenga tanta eficiencia para evadir tales mecanismos inmunitarios es una demostración de su capacidad tan evolucionada para transgredir las respuestas inmunitarias del hospedador y perturbarlas en múltiples niveles. Después de la exposición a HCV, las células de los hospedadores identifican los motivos de productos virales (receptores de reconocimientos de patrones) que diferencian al virus de "elementos autógenos", con lo cual se pueden elaborar interferones y otras citocinas que activan las respuestas inmunitarias innata y adaptativa. En los pacientes con hepatitis C crónica se ha demostrado la presencia intrahepática de linfocitos T citolíticos restringidos al HLA de clase I dirigidos contra los antígenos de la nucleocápside, la envoltura y la proteína viral no estructural. Sin embargo, estas respuestas de los linfocitos T citolíticos específicas contra el virus no guardan relación con el grado de lesión hepática o con la recuperación. Aun así, ha surgido un consenso que respalda la participación, en la patogenia de la lesión de hígado vinculada con HCV, de los linfocitos T cooperadores CD4+ activados por virus, que a través de las citocinas que elaboran estimulan a los linfocitos T citotóxicos CD8+ específicos de HCV. Estas respuestas al parecer son más fuertes (mayor en número, más diversas en especificidad de antígenos virales, más efectivas en términos funcionales y más duraderas) en sujetos que se recuperan de HCV que en quienes tienen infección crónica. Como factores que contribuyen a la infección crónica están un defecto en la proliferación de CD4+ que origina la contracción rápida de las respuestas a dichos linfocitos, mutaciones en los epítopos virales dirigidos a linfocitos T CD8+ que permiten que HCV escape a los mecanismos inmunitarios de eliminación y el incremento de receptores de inhibidores en linfocitos T agotados y funcionalmente deficientes. Se ha dirigido la atención a la inmunidad adaptativa, pero se ha demostrado que las proteínas de HCV interfieren en la inmunidad innata al bloquear las respuestas de interferón tipo 1 e inhibir la señalización del interferón y las moléculas efectoras en la cascada de señales de este último. Se han vinculado algunos alelos de HLA con la hepatitis C de resolución espontánea, y de ellos el más convincente es el haplotipo CC en el gen *IL28B* que codifica el interferón λ3, componente de una defensa antiviral inmunitaria innata. El vínculo con *IL28B* es todavía más potente cuando se combina con *DQD1*03:01* clase II de HLA. El vínculo entre los polimorfismos que no dependen de CC *IL28B* y el hecho de no eliminar la infección por HCV se ha explicado por una variante de cambio del marco de lectura del cromosoma 19q13.13, en el sentido 5′ de *IL28B,* el polimorfismo ΔG que crea un ORF en el nuevo gen de interferón (*IFN-λ4*) vinculado con una menor capacidad de eliminación de HCV. Otro factor que contribuye a limitar la infección por HCV son los linfocitos NK del sistema inmunitario innato que actúan cuando hay subexpresión de las moléculas clase I de HLA indispensables para que la inmunidad adaptativa cumpla satisfactoriamente su función. La citotoxicidad de linfocitos NK periféricos e intrahepáticos es disfuncional en la infección por HCV persistente. Además de la complejidad de la respuesta inmunitaria, se ha demostrado que el centro de HCV, NS4B y NS5B suprimen la vía del factor nuclear inmunorregulador (NF)-κB, con lo cual disminuyen las proteínas antiapoptóticas y con ello se intensifica la vulnerabilidad a la muerte celular mediada por el factor α de necrosis tumoral (TNF). Se ha demostrado que las personas con hepatitis C y alelos desfavorables *IL280B* (no CC vinculadas con disminución de mecanismos de eliminación de HCV) muestran depresión de la función inmunitaria de linfocitos NK/innata. Es importante señalar que el surgimiento de una diversidad importante de cuasiespecies virales y la variación en la secuencia de HCV permiten al virus evadir los intentos del hospedador de contener la infección por HCV mediante mecanismos inmunitarios humorales y celulares.

Por último, se ha invocado la reactividad cruzada entre los antígenos virales (HCV NS3 y NS5A) y los autoantígenos del hospedador (citocromo P450 2D6) para explicar la relación entre la hepatitis C y un subgrupo de pacientes con hepatitis autoinmunitaria y anticuerpos al antígeno microsómico hepatorrenal (LKM, *liver-kidney microsomal*) (anti-LKM) **(cap. 362)**.

MANIFESTACIONES EXTRAHEPÁTICAS

La lesión hística mediada por inmunocomplejos parece tener un efecto patógeno en las manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis B aguda. El síndrome ocasional prodrómico similar a la enfermedad del suero observado en la hepatitis B aguda al parecer depende del almacenamiento de inmunocomplejos circulantes del HBsAg-anti-HBs en las paredes de vasos sanguíneos de los tejidos, lo cual activa el sistema de complemento y disminuye sus valores séricos.

Los pacientes con hepatitis B crónica pueden sufrir otras enfermedades por inmunocomplejos. A veces se detecta una glomerulonefritis con síndrome nefrótico; en la membrana basal glomerular se han hallado depósitos de HBsAg, inmunoglobulinas y C3. Aunque la vasculitis generalizada (poliarteritis nudosa) ocurre en mucho menos de 1% de los enfermos con infección por el HBV, de 20 a 30% de los individuos con poliarteritis nudosa tienen HBsAg en el suero **(cap. 385)**. En estos pacientes se ha com-

probado que las arteriolas afectadas de mediano y pequeño tamaños contienen HBsAg, inmunoglobulinas y componentes del complemento. Otra manifestación extrahepática de la hepatitis viral, la crioglobulinemia mixta esencial (EMC, *essential mixed cryoglobulinemia*), al principio se consideró asociada a la hepatitis B. Este trastorno se caracteriza en términos clínicos por artritis y vasculitis cutánea (púrpura palpable) y serológicamente por la presencia de inmunocomplejos circulantes capaces de precipitar en frío, que contienen más de un tipo de inmunoglobulina **(caps. 338 y 385)**. Muchos sujetos con el síndrome tienen hepatopatía crónica, pero es poco el vínculo con la infección por HBV; en lugar de ello, una proporción importante muestra infección crónica por HCV, con complejos inmunitarios circulantes que contienen RNA de HCV. Otra manifestación extrahepática identificada de la hepatitis C crónica es glomerulonefritis por inmunocomplejos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las lesiones morfológicas típicas de todos los tipos de hepatitis viral son similares y consisten en infiltrado panlobulillar de células mononucleares, necrosis de hepatocitos, hiperplasia de las células de Kupffer y grados variables de colestasis. Hay regeneración de hepatocitos, que se pone de manifiesto por numerosas figuras de mitosis, células multinucleadas y formación de "rosetas" o "pseudoacinos". El infiltrado mononuclear está constituido sobre todo por linfocitos pequeños, aunque en ocasiones se observan células plasmáticas y eosinófilos. La lesión celular hepática consiste en degeneración y necrosis de los hepatocitos, colapsos celulares, abombamiento de las células y degeneración acidófila de los hepatocitos (que forman los denominados cuerpos de Councilman). En la infección crónica por HBV, pero no en la aguda, pueden observarse hepatocitos grandes con citoplasma de aspecto similar al vidrio esmerilado; se ha comprobado que estas células contienen HBsAg y se les puede identificar histoquímicamente con orceína o fucsina aldehídica. En la hepatitis viral no complicada, la red de reticulina está conservada.

En la hepatitis C, la lesión histológica destaca a menudo por la escasa presencia de inflamación, el marcado incremento de la activación de las células del revestimiento sinusoidal, la existencia de cúmulos linfoides y de grasa (frecuente en el genotipo 3 y ligado al aumento de fibrosis) y a veces, por lesiones de los conductos biliares cuyas células epiteliales parecen estar apiladas sin interrupción de la membrana basal. En la hepatitis D a veces se detecta esteatosis microvesicular. Un dato histológico frecuente en la hepatitis E es la presencia de colestasis importante. También se ha descrito una variante colestásica de hepatitis A aguda que se resuelve de manera muy lenta.

En algunos pacientes con hepatitis aguda se observa una lesión histológica más grave, la *necrosis hepática en puentes*, también denominada *necrosis subaguda* o *confluente* o *hepatitis de interfase*. La formación de "puentes" entre los lóbulos se debe a la desaparición de amplios grupos de células hepáticas, con colapso de la red de reticulina. De manera característica, el puente está formado por retículo condensado, detritos inflamatorios y células hepáticas en degeneración y une entre sí espacios portales adyacentes, espacios portales con venas centrolobulillares o estas venas en sí. Se ha considerado que esta lesión tiene significado pronóstico; muchos de los pacientes en los que se describió por primera vez siguieron una evolución subaguda que terminó en la muerte al cabo de unas semanas o meses con una hepatitis crónica grave o en una cirrosis. Sin embargo, no se ha podido confirmar la asociación entre la necrosis en puentes y un pronóstico sombrío en los pacientes con hepatitis aguda. Por tanto, aunque la presencia de esta lesión en los pacientes con hepatitis crónica posee importancia pronóstica **(cap. 362)**, su demostración durante la hepatitis aguda tiene menos significado y ya no se realizan biopsias hepáticas en forma sistemática para identificar esta lesión en los pacientes con hepatitis aguda. En la *necrosis hepática masiva* (hepatitis fulminante, atrofia aguda amarilla), el dato más llamativo en la necropsia es la presencia de un hígado pequeño, retraído y blando. El estudio histológico pone de manifiesto necrosis masiva y desaparición de hepatocitos en la mayor parte de los lobulillos, con colapso amplio y condensación de la red de reticulina. Si se necesita corroboración histológica en el tratamiento de la hepatitis fulminante o muy grave, se debe obtener tejido para biopsia por la vía transyugular guiada con angiografía, que se puede llevar a cabo incluso en presencia de alguna coagulopatía grave.

Por medio de estudios inmunohistoquímicos y de microscopia electrónica se han localizado HBsAg en el citoplasma y la membrana plasmática de hepatocitos infectados. Por el contrario, el HBcAg predomina en el núcleo, pero en ocasiones se han identificado cantidades pequeñas en el citoplasma y en la membrana celular. El antígeno de HDV se localiza en el núcleo del hepatocito, en tanto que los antígenos de HAV, HCV y HEV se detectan en el citoplasma.

EPIDEMIOLOGÍA Y MANIFESTACIONES MUNDIALES

Antes de que se dispusiera de pruebas serológicas para la identificación de los virus de la hepatitis, todos los casos de hepatitis viral se etiquetaban como hepatitis "sérica" o "infecciosa". Sin embargo, los mecanismos de transmisión se superponen y *la diferenciación clara entre los distintos tipos de hepatitis viral no puede basarse sólo en las características clínicas o epidemiológicas* **(cuadro 360-2)**. La forma más segura de distinguir entre los distintos tipos de hepatitis viral se basa en los análisis serológicos específicos.

Hepatitis A *Este microorganismo se transmite casi en forma exclusiva por la vía fecal oral.* La diseminación del HAV de una persona a otra aumenta con la mala higiene personal y el hacinamiento, y se han detectado brotes epidémicos, así como casos individuales, cuyo origen tiene que ver con alimentos, agua, leche, frambuesas y fresas congeladas, cebollinos importados de México y mariscos. También es frecuente la diseminación intrafamiliar e intrainstitucional. Las primeras observaciones epidemiológicas sugirieron que la hepatitis A se manifiesta más al final del otoño y a comienzos del invierno. En las zonas templadas se han registrado brotes epidémicos cada cinco a 20 años, a medida que emergían nuevos segmentos de población no inmune; sin embargo, en los países desarrollados la incidencia de la hepatitis tipo A está disminuyendo, quizá como consecuencia de la mejoría de las condiciones sanitarias, y ya no se observa este esquema cíclico. No se ha identificado un estado de portador de HAV después de la hepatitis aguda; la perpetuación del virus en la naturaleza depende, al parecer, de la infección subclínica no epidémica y no manifiesta o de la contaminación vinculada con reservorios ambientales.

En la población general, la prevalencia del anti-HAV, un marcador excelente de infección previa por HAV, se incrementa con la edad y el estado socioeconómico bajo. En la década de 1970 se detectaban indicios serológicos de infección previa por HAV en cerca de 40% de la población urbana de Estados Unidos sin que la mayoría de estos sujetos recordara haber padecido una hepatitis sintomática. Sin embargo, en las décadas siguientes la prevalencia de anti-HAV ha ido disminuyendo en Estados Unidos. En países en vías de desarrollo, la exposición, la infección y la consiguiente inmunidad son casi universales en la infancia. Conforme disminuye en los países desarrollados la frecuencia de infecciones subclínicas en la infancia, emerge una cohorte de adultos predispuestos. La hepatitis A tiende a ser más sintomática en los adultos; por tanto, y paradójicamente, a medida que disminuye la frecuencia de la infección por HAV, las enfermedades clínicamente evidentes e incluso graves causadas por él aumentan en la población adulta predispuesta. El viaje a áreas endémicas constituye una fuente habitual de infección en adultos de zonas no endémicas. Otros focos epidemiológicos de infección por HAV identificados en fecha más reciente son las guarderías, las unidades de cuidados intensivos neonatales, los varones que tienen relaciones sexuales con varios varones, los adictos a drogas por vía intravenosa y contactos muy cercanos no vacunados de niños de adopción internacional recién llegados, de los cuales muchos provienen de países con un grado intermedio o alto de endemicidad de hepatitis A. Aunque la hepatitis A se contagia raras veces por la sangre, se han identificado varios brotes en receptores de concentrados de factores de coagulación. En Estados Unidos, la introducción de los programas de vacunación contra la hepatitis A en los niños que radican en estados con alta frecuencia, han logrado una reducción >70% en la incidencia anual de nuevas infecciones por virus de la hepatitis A y ha modificado la prevalencia de nuevas infecciones desde niños hasta adultos jóvenes. En la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) la prevalencia de anti-HAV en la población estadounidense fue de 35%, que representó (en comparación con los datos de la encuesta de 1988/1994), una frecuencia estable de infección e inmunidad natural en adultos >19 años de edad, pero un incremento en la inmunidad inducida por vacuna en el caso de niños de seis a 19 años.

Hepatitis B Se sabe desde hace mucho tiempo que la vía percutánea es una de las más importantes en la transmisión de hepatitis B, pero la denominación anticuada de "hepatitis sérica" no es exacta para el espectro epidemiológico de la infección por HBV que hoy se conoce. Como se verá, gran parte de las hepatitis transmitidas por transfusión sanguínea no son causadas por el HBV; además, en cerca de dos tercios de los pacientes con hepatitis aguda tipo B no hay antecedentes de ninguna exposición percutánea identificable. En la actualidad se acepta que muchos casos de hepatitis tipo B se deben a formas menos evidentes de transmisión no percutánea o percutánea encubierta. Se ha detectado HbsAg en casi todos los líquidos corporales de las personas infectadas y al menos algunos de estos líquidos corporales (en especial semen y saliva) se han revelado infecciosos, aunque menos que el suero, cuando se administran por vía percutánea o

CUADRO 360-2 Manifestaciones clínicas y epidemiológicas de las hepatitis virales

Características	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Incubación (días)	15-45, media 30	30-180, media 60-90	15-160, media 50	30-180, media 60-90	14-60, media 40
Comienzo	Agudo	Gradual o agudo	Gradual	Gradual o agudo	Agudo
Edad más frecuente	Niños, adultos jóvenes	Adultos jóvenes (vía sexual y percutánea), niños de hasta 3-4 años	Cualquier edad, pero más frecuente en adultos	Cualquier edad (como el HBV)	Adultos jóvenes (20-40 años); casos esporádicos: ancianos (>60 años)
Transmisión					
Fecal-oral	+++	–	–	–	+++
Percutánea	Infrecuente	+++	+++	+++	–
Perinatal	–	+++	±[a]	+	–
Sexual	±	++	±[a]	++	–
Clínica					
Gravedad	Leve	A veces grave	Moderada	A veces grave	Leve
Fulminante	0.1%	0.1-1%	0.1%	5-20%[b]	1-2%[e]
Progresión a la cronicidad	No	Ocasional (1-10%) (90% en recién nacidos)	Frecuente (85%)	Frecuente[d]	No[f]
Estado de portador	No	0.1-30%[c]	1.5-3.2%	Variable[g]	No
Cáncer	No	+ (infección neonatal)	+	±	No
Pronóstico	Excelente	Empeora con la edad y la debilidad	Reservado	Agudo, favorable Crónico, adverso	Bueno
Profilaxia	Ig, vacuna inactivada	HBIG, vacuna recombinante	No	Vacuna del HBV (ninguna en portadores de HBV)	Vacuna
Tratamiento	No	Interferón Lamivudina Adefovir Interferón pegilado Entecavir Telbivudina Tenofovir	Interferón pegilado más ribavirina, telaprevir, boceprevir	Interferón pegilado ±	No[h]

[a] Sobre todo con infección simultánea por VIH y con viremia alta en el caso inicial; el riesgo es de alrededor de 5%. [b] Hasta 5% en la coinfección aguda HBV/HDV; hasta 20% en la sobreinfección por HDV de la infección crónica por HBV. [c] Varía mucho en distintas zonas del mundo y en subpoblaciones dentro de cada país; véase el texto. [d] En la coinfección aguda HBV/HDV, la frecuencia de cronicidad es la misma que para HBV; en la sobreinfección por HDV la cronicidad es constante. [e] 10-20% en embarazadas. [f] Excepto como se observa en personas con inmunodepresión que reciben aloinjerto de hígado u otros hospedadores inmunodeprimidos. [g] Es común en países del Mediterráneo, rara en Estados Unidos y Europa Occidental. [h] Informes ocasionales y estudios retrospectivos sugieren que el interferón pegilado y la ribavirina o la combinación de ambos son eficaces para tratar la hepatitis crónica E observada en personas con inmunodepresión.

Abreviatura: HBIG, concentrado inmunoglobulínico de hepatitis B. Véase texto para abreviaturas.

no percutánea a animales de experimentación. Entre las vías no percutáneas de transmisión del HBV se ha demostrado que la oral es una ruta de contagio potencial pero ineficaz. Por otra parte, las dos vías no percutáneas cuyo impacto se considera más importante son el contacto íntimo (en especial si es sexual) y la transmisión perinatal.

En el África subsahariana se considera que el contacto cercano entre los niños pequeños es un factor esencial que contribuye al mantenimiento de la frecuencia de hepatitis B en la población. La transmisión perinatal ocurre en niños nacidos de madres con hepatitis B crónica o (raro) de madres que padecen hepatitis B aguda durante el tercer trimestre del embarazo o en el puerperio inmediato. La transmisión perinatal es rara en Estados Unidos y en Europa occidental, pero muy frecuente en el Lejano Oriente y en los países en desarrollo, donde supone la principal forma de perpetuación del HBV. Aunque no se conoce el modo exacto en que se produce la transmisión perinatal y a pesar de que cerca de 10% de las infecciones puede ser de adquisición intrauterina, los datos epidemiológicos sugieren que la mayor parte de las infecciones se presenta en el momento del parto y no guarda relación con la lactancia materna. La probabilidad de transmisión perinatal del HBV depende de la presencia de HbeAg: 90% de las madres positivas para HbeAg transmite la infección a sus hijos, a diferencia de sólo 10 a 15% de las madres anti-Hbe-positivas. En casi todos los casos, la infección aguda en el recién nacido es asintomática, pero es muy probable que el niño conserve la infección crónica.

Hay >350 a 400 millones de portadores de HbsAg en el mundo, que constituyen el principal reservorio de hepatitis B en la especie humana. La presencia de HbsAg en suero es poco frecuente (0.1 a 0.5%) en las poblaciones normales de Estados Unidos y de Europa occidental; sin embargo, en el Lejano Oriente y en algunos países tropicales se ha observado una prevalencia de 5 a 20%, lo mismo que en las personas con síndrome de Down, lepra lepromatosa, leucemias, enfermedad de Hodgkin o poliarteritis nudosa, pacientes con nefropatías crónicas en tratamiento con hemodiálisis y drogadictos que utilizan agujas.

Otros grupos con tasas altas de infección por el HBV son cónyuges de personas con infección aguda, personas promiscuas (en especial los varones que tienen relaciones sexuales con varones), profesionales dedicados a la atención de la salud que están expuestos a sangre, personas que precisan transfusiones repetidas, en especial de concentrados obtenidos de donaciones múltiples (p. ej., hemofílicos), personas que trabajan o residen en centros para pacientes con deficiencias del desarrollo, presidiarios y, en menor medida, familiares de los pacientes con infección crónica. En los donantes altruistas de sangre, la prevalencia de anti-HBs, que refleja infección previa por el HBV, oscila entre 5 y 10%, pero esta tasa es más alta en estratos de nivel socioeconómico bajo, en ancianos y en personas (incluidas las mencionadas antes) que están expuestas a hemoderivados. Gracias a la detección sistemática del virus en la sangre de donantes que es tan sensible, el riesgo de adquirir infección por HBV a través de una transfusión sanguínea es de uno en 230 000.

La prevalencia de la infección, sus modos de transmisión y la conducta humana cooperan para regular patrones epidemiológicos, distintos en cada región geográfica, de la infección por HBV. En el Lejano Oriente y en África, la hepatitis B es una enfermedad de recién nacidos y niños pequeños que se perpetúa por medio de un ciclo de transmisión materno-neonatal. En Estados Unidos y en Europa occidental, la hepatitis B es, en esencia, una enfermedad de la adolescencia y de las primeras etapas de la vida adulta, periodos de la vida en que suelen ser más frecuentes los contactos sexuales y la exposición percutánea recreacional o laboral. Sin embargo, en cierta medida esta dicotomía entre regiones geográficas con prevalencia alta y con prevalencia baja se ha reducido al mínimo por la migración procedente de zonas con alta prevalencia a otras con prevalencia baja. La introducción de la vacuna contra hepatitis B a principios de la década de 1980 y la adopción

CUADRO 360-3 Poblaciones de alto riesgo para las que se recomienda la detección sistemática de la infección por HBV

- Personas nacidas en países o regiones con prevalencia alta (≥8%) e intermedia (≥2%) de infección por HBV, incluidos inmigrantes y niños adoptados, así como personas nacidas en Estados Unidos que no se vacunaron en la lactancia y cuyos padres inmigraron de regiones con HBV endémica
- Contactos domésticos y sexuales de personas con hepatitis B
- Lactantes nacidos de madres positivas para HBsAg
- Personas que hayan usado drogas inyectadas
- Personas con múltiples contactos sexuales o antecedente de enfermedad de transmisión sexual
- Varones que tienen relaciones sexuales con varones
- Internos de instituciones correccionales
- Personas con cifras altas de alanina aminotransferasa o de aspartato aminotransferasa
- Donantes de sangre, plasma, órganos, tejidos y semen
- Pacientes con infección por HCV o VIH
- Pacientes con hemodiálisis
- Embarazadas
- Personas que son fuente de sangre o líquidos corporales que podrían constituir una indicación para profilaxia después de exposición (p. ej., pinchazo de aguja, exposición de mucosas, violación sexual)
- Personas que necesitan tratamiento inmunodepresor o citotóxico (incluso la administración de fármacos contra el factor α de necrosis tumoral por trastornos reumatológicos o enfermedad intestinal inflamatoria)

de políticas de vacunación universal en la infancia en muchos países ha propiciado un descenso drástico cercano a 90% en la incidencia de nuevas infecciones por HBV en esos países, además de prevenir las terribles consecuencias de la infección crónica, como el carcinoma hepatocelular. Las poblaciones y grupos en los que se recomienda la detección de la infección por HBV se enumeran en el **cuadro 360-3**.

Hepatitis D La infección por HDV tiene distribución mundial, pero existen dos patrones epidemiológicos. En los países mediterráneos (África del norte, Europa del sur y Oriente Medio), la infección por HDV es endémica en los sujetos con hepatitis B y se transmite sobre todo por rutas no percutáneas, en especial el contacto personal íntimo. En zonas no endémicas, como Estados Unidos y norte de Europa, la infección por HDV está restringida a personas con exposición frecuente a sangre y hemoderivados, en particular drogadictos y hemofílicos. La infección por HDV puede ser introducida en una población por drogadictos o por emigración desde zonas endémicas a otras que no lo son. Por tanto, los movimientos migratorios y las conductas humanas que facilitan el contacto percutáneo intervienen de modo importante en la introducción y propagación de la infección por HDV. A veces, la epidemiología migratoria de la hepatitis D se pone de manifiesto a través de brotes explosivos de hepatitis grave, como los que han ocurrido en pueblos remotos de Sudamérica o en algunas ciudades de Estados Unidos. A la larga, estos brotes de hepatitis D (ya sean en coinfección con hepatitis B aguda o por sobreinfección de sujetos ya infectados por HBV) pueden desdibujar los límites entre zonas endémicas y no endémicas. A escala mundial se observa un decremento en la frecuencia de infección por HDV al final de la década de 1990. Incluso en Italia, área endémica de esta forma de hepatitis, las medidas de salud pública introducidas para desterrar la infección por HBV originaron en la década de 1990 un descenso de 1.5%/año en la prevalencia de infección por virus de hepatitis D. Aun así, la frecuencia de la infección por HDV en la primera década del siglo xx no ha descendido por debajo de los niveles alcanzados durante la década de 1990; el reservorio se ha mantenido por los sobrevivientes infectados durante las décadas de 1970 y 1980 y por las personas que han migrado en fecha reciente de países todavía endémicos a países menos endémicos.

Hepatitis C La búsqueda sistemática de HbsAg en donantes de sangre y la eliminación de las donaciones retribuidas de sangre a principios de la década de 1970 redujo la frecuencia de las hepatitis secundarias a transfusiones, pero no las eliminó. Durante esa década, la probabilidad de adquirir hepatitis tras recibir sangre procedente de donantes altruistas analizada para identificar HbsAg era de casi 10% por paciente (hasta 0.9% por unidad transfundida); 90 a 95% de estos casos se clasificaba como hepatitis "no A, no B" con base en criterios de exclusión serológica de las hepatitis A y B. En los pacientes que precisaban transfusión de derivados obtenidos de múltiples donaciones, como concentrados de factores de coagulación, el riesgo era aún mayor, de hasta 20 a 30 por ciento.

Durante la década de 1980, la autoexclusión voluntaria como donantes de sangre de las personas con factores de riesgo para el sida y la introducción del análisis de anti-VIH en los donantes redujo aún más la probabilidad de sufrir una hepatitis secundaria a transfusión hasta límites <5%. A finales de la década de 1980 y comienzos de la de 1990, la aplicación, primero de marcadores indirectos de hepatitis no A no B (aminotransferasa de alanina [ALT, *alanine aminotransferase*] y anti-HBc, que identifican donantes de sangre con mayor probabilidad de transmitir la hepatitis no A no B a los receptores) y después, cuando se descubrió el HCV, de los inmunoanálisis de primera generación para el anti-HCV, redujo aún más la frecuencia de hepatitis por transfusiones. Un análisis prospectivo de la hepatitis secundaria a transfusiones realizado entre 1986 y 1990 puso de manifiesto que la incidencia de hepatitis asociada a transfusión en un hospital universitario urbano había descendido de una tasa inicial de 3.8% por paciente (0.45% por unidad transfundida) hasta 1.5% por paciente (0.19% por unidad) tras introducir los marcadores indirectos y a 0.6% por paciente (0.03% por unidad) tras la aparición de los análisis para el anti-HCV de primera generación. La introducción de los análisis anti-HCV de segunda generación redujo la frecuencia de hepatitis C relacionada con transfusiones a niveles casi imperceptibles, uno en 100 000 y estos logros se complementaron con la aplicación de pruebas de PCR automatizadas en sangre donada para determinar RNA de HCV, lo cual ha traído consigo una disminución del riesgo de la infección con HCV por transfusiones a uno en 2.3 millones de transfusiones.

Además de contagiarse por las transfusiones, la hepatitis C puede transmitirse por otras vías percutáneas, como el uso de drogas por vía intravenosa. Por otra parte, este virus también se contrae por exposición laboral a la sangre y la probabilidad de resultar infectado aumenta en las unidades de hemodiálisis. Aunque la frecuencia de hepatitis C secundaria a transfusión disminuyó gracias al control de los donantes de sangre, la frecuencia mundial de la hepatitis C permaneció estable hasta comienzos de la década de 1990, momento a partir del cual la frecuencia global disminuyó 80%, paralelamente a la disminución del número de casos nuevos entre los adictos a drogas por vía intravenosa. Luego de la eliminación de las unidades de plasma positivas para anti-HCV de la mezcla de sangre de donaciones, se han producido algunos casos esporádicos de hepatitis C en receptores de preparados de inmunoglobulinas (Ig) para uso intravenoso, aunque no intramuscular.

Los datos serológicos de infección por HCV se presentan en 90% de los pacientes con un antecedente de hepatitis relacionada con transfusiones (casi todas ocurrieron antes de 1992, cuando se introdujeron los análisis para detección de HCV de segunda generación); en los hemofílicos y otros pacientes tratados con factores de la coagulación; en los usuarios de drogas intravenosas; en 60 a 70% de los pacientes con hepatitis "no A, no B" esporádicas que carecen de factores de riesgo identificables; en 0.5% de los donantes de sangre voluntarios, y según la encuesta más reciente realizada en Estados Unidos entre 1999 y 2002, en 1.6% de la población general en Estados Unidos, lo que se traduce en 4.1 millones de personas (3.2 millones con viremia), de los cuales la mayoría desconoce que tiene la infección. Aún más, las encuestas poblacionales de ese tipo no incluyen grupos de alto riesgo, como personas en la cárcel y usuarios activos de drogas inyectables, lo cual denota que la prevalencia real es todavía mayor. En muchos países se obtienen frecuencias de infección por HCV similares y se sabe que en todo el mundo hay 170 millones de personas infectadas, pero en algunos países como Egipto hay prevalencias de infección por dicho virus extraordinariamente altas, país en el cual >20% de la población (incluso 50% en personas que nacieron antes de 1960) en algunas ciudades está infectada. La gran frecuencia observada en Egipto es atribuible al equipo contaminado utilizado durante procedimientos médicos y prácticas de inyección riesgosas en las décadas de 1950 a 1980 (durante una campaña para erradicar la esquistosomosis con tártaro emético intravenoso). En Estados Unidos, los estadounidenses de raza negra y los de origen mexicano tienen mayores frecuencias de infección por HCV que los caucásicos. Entre 1988 y 1994, los varones adultos de 30 a 40 años de edad tenían la mayor prevalencia de infección por HCV, pero en una encuesta realizada entre 1999 y 2002, el intervalo de edad con incidencia máxima se había modificado a los de 40 a 49 años. Un aumento en la mortalidad por hepatitis C ha ido en paralelo a esta tendencia temporal; aumentó desde 1995, sobre todo en el grupo de 45 a 65 años de edad. Por eso, pese a una reducción de 80% en las nuevas infecciones por HCV durante la década de 1990, la prevalencia de la infección por HCV en la población fue mantenida por una cohorte envejecida que había adquirido sus infecciones 30 o 40 años antes, durante las décadas de 1960 y 1970, como resultado predominante de la autoinoculación con drogas. A medida que disminuyó la mortalidad por la infección por VIH después de

1999, la mortalidad ajustada a la edad causada por infecciones por HCV rebasó las de la infección por VIH en 2007; >70% de los fallecimientos vinculados con HCV ocurrieron en la cohorte de personas nacidas entre 1945 y 1965, periodo de auge de la natalidad. En comparación con la prevalencia de 1.6% de infección por HCV de la población en general, la prevalencia en la cohorte nacida entre 1945 y 1965 fue de 3.2%, que representó 75% de todas las personas infectadas. En consecuencia, en el año 2012 en Estados Unidos, los *Centers for Disease and Control Prevention* recomendaron someter a pruebas sistemáticas para detectar hepatitis C a toda persona nacida entre 1945 y 1965 sin valoración del riesgo, recomendación que ha sido rentable y que se espera que permita identificar 800 000 personas infectadas. Como se cuenta con tratamiento antiviral muy eficaz, estos estudios de detección podrían prevenir 200 000 casos de cirrosis y 47 000 casos de carcinoma hepatocelular e impedir 120 000 muertes por hepatitis.

La hepatitis C compone 40% de las hepatopatías crónicas, es la indicación más frecuente para trasplante de hígado y se estima que es la causa de 8 000 a 10 000 fallecimientos al año en Estados Unidos. La distribución de los genotipos de HCV varía en las diferentes partes del mundo. En todo el mundo, el genotipo 1 es el más común. En Estados Unidos, el genotipo 1 contribuye con 70% de las infecciones por HCV, en tanto que los genotipos 2 y 3 contribuyen a 30% restante; entre los estadounidenses de raza negra, la frecuencia del genotipo 1 es aún más alta, es decir, de 90%. El genotipo 4 predomina en Egipto; el genotipo 5 está ubicado en Sudáfrica; el genotipo 6 en Hong Kong, y el genotipo 7 en África Central. La mayoría de los donantes asintomáticos de sangre que resultan tener anticuerpos contra HCV y cerca de 20 a 30% de los casos notificados de hepatitis C aguda no corresponden a algún grupo reconocido de riesgo; sin embargo, muchos donantes de sangre con esas características recordaron haber seguido comportamientos de riesgo cuando se les interrogó de manera cuidadosa.

Por ser una infección transmitida por la sangre, el HCV se puede transmitir también por vía sexual y perinatal; sin embargo, ambos modos de transmisión son ineficaces en el caso de la hepatitis C. Aunque de 10 a 15% de los pacientes con hepatitis C aguda refieren un posible contagio sexual, la mayor parte de los estudios no han podido demostrar la transmisión sexual de este microorganismo. La posibilidad de transmisión sexual y perinatal se ha estimado en cerca de 5%, pero en estudios prospectivos parece ser sólo de 1% entre las parejas sexuales de monógamos, tasas muy por debajo de las que se observan en las infecciones por VIH y HBV. Además, la transmisión sexual parece estar limitada a subgrupos como las personas con múltiples parejas sexuales y con enfermedades de transmisión sexual. La lactancia materna no incrementa el riesgo de infección por HCV entre una madre infectada y su hijo. La infección de los trabajadores sociales no es mucho más alta que la de la población general; sin embargo, estos trabajadores tienen más probabilidades de adquirir la infección por punciones accidentales con agujas; la eficacia de esta vía es alrededor de 3%. La infección de los contactos domésticos del paciente también es rara.

Además de las personas nacidas entre 1945 y 1965, en el **cuadro 360-4** se incluyen otros grupos con una mayor frecuencia de infección por HCV. En personas con inmunodepresión posiblemente no se detecten niveles de anticuerpos contra HCV y el diagnóstico puede exigir pruebas de RNA de HCV. Los casos agudos nuevos de hepatitis C son raros, pero los casos diagnosticados en fecha reciente son frecuentes en personas por lo demás normales que tuvieron un lapso breve de experimentación con drogas inyectadas, como se señaló en párrafos anteriores, 30 a 40 años antes. Los casos de ese tipo pasaron inadvertidos durante años hasta que se pudieron identificar gracias a estudios de detección sistemática para exámenes médicos habituales, solicitudes de seguro o intentos de donación de sangre. A pesar de que en forma global ha continuado la disminución de la incidencia anual de nuevas infecciones por HCV, la tasa de nuevas infecciones ha aumentado a partir de 2002 en una nueva cohorte de usuarios jóvenes de drogas inyectables, de 15 a 24 años (que abarcaron más de 66% de todos los casos agudos) quienes, a diferencia de los miembros de antiguas cohortes, no han aprendido a tomar precauciones para evitar infecciones hematógenas.

CUADRO 360-4 Poblaciones de alto riesgo para las que se recomienda la detección sistemática de la infección por HCV

Personas nacidas entre 1945 y 1965
Personas que han usado drogas inyectadas
Pacientes infectados con VIH
Hemofílicos tratados con concentrados de factor de coagulación antes de 1987
Pacientes que han tenido hemodiálisis por tiempo prolongado
Personas con aumento inexplicable de la concentración de aminotransferasa
Personas que recibieron transfusión o trasplante antes de julio de 1992
Receptores de sangre u órganos de un donante positivo para hepatitis C
Niños nacidos de mujeres con hepatitis C
Personal de salud, de seguridad pública o de urgencias médicas después de una lesión por aguja o exposición mucosa a sangre contaminada con HCV
Parejas sexuales de pacientes con hepatitis C

Hepatitis E Este tipo de hepatitis, identificada en India, Asia, África, Oriente Medio y Centroamérica, se parece a la hepatitis A en su mecanismo de diseminación enteral. Los casos que se detectan en forma habitual se producen por contaminación del suministro de agua, como ocurre tras las lluvias monzónicas, pero también ocurren casos esporádicos aislados. Un dato epidemiológico que diferencia al HEV de otros microorganismos de transmisión entérica es la baja frecuencia de la transmisión interpersonal desde los sujetos infectados a los que están en contacto cercano con ellos. Grandes brotes de transmisión hídrica en áreas endémicas han sido vinculados con los genotipos 1 y 2 y se observan en poblaciones que son inmunes a HAV, predominan en adultos jóvenes y explican prevalencias de anticuerpos de 30 a 80%. En zonas no endémicas del mundo, como Estados Unidos, es muy rara la hepatitis E aguda con manifestaciones clínicas, según los datos de la encuesta NHANES de 1988-1994 realizada por el *Public Health Service* de Estados Unidos, y la prevalencia de anti-HEV fue de 21%, lo cual reflejó infecciones subclínicas, e infección por genotipos 3 y 4, predominantemente en varones >60 años de edad. En áreas no endémicas, HEV apenas si explica todos los casos de hepatitis esporádica; sin embargo, en Estados Unidos se han detectado casos importados de áreas endémicas. Los datos refuerzan la posibilidad de un reservorio zoonótico de HEV predominantemente en cerdos, que pudiera explicar gran parte de las infecciones subclínicas en áreas no endémicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO

Síntomas y signos La hepatitis viral aguda aparece tras un periodo de incubación que varía con el virus causal. Por lo general el periodo de incubación de la hepatitis A oscila entre 15 y 45 días (media de cuatro semanas), el de las hepatitis B y D entre 30 y 180 días (media de ocho a 12 semanas), el de la hepatitis C entre 15 y 160 días (media de siete semanas) y el de la hepatitis E entre 14 y 60 días (media de cinco a seis semanas). Los *síntomas prodrómicos* de la hepatitis viral aguda son generales y bastante variables. Los síntomas que indican afectación general, como anorexia, náusea, vómito, fatiga, malestar, artralgias, mialgias, cefalea, fotofobia, faringitis, tos y coriza, pueden preceder en una a dos semanas a la aparición de la ictericia. La náusea y el vómito, así como la anorexia, con frecuencia se acompañan de alteraciones del olfato y el gusto. La fiebre baja, de entre 38 y 39°C, es más frecuente en las hepatitis A y E que en las formas B o C, salvo cuando la hepatitis B va precedida de un síndrome similar a la enfermedad del suero; en raras ocasiones los síntomas generales se acompañan de fiebre de 39.5 a 40°C. El paciente puede observar orina oscura y heces del color de la arcilla uno a cinco días antes de que aparezca clínicamente la ictericia.

Al aparecer la *ictericia clínica* suelen disminuir los síntomas generales prodrómicos, aunque algunos pacientes experimentan una ligera pérdida de peso (de 2.5 a 5 kg) que se mantiene durante toda la fase ictérica. El hígado está agrandado, es doloroso y pueden existir dolor y molestias en el cuadrante superior derecho. En raras ocasiones, los pacientes presentan colestasis que sugiera una obstrucción biliar extrahepática. De 10 a 20% de los pacientes con hepatitis viral presenta esplenomegalia y adenopatías cervicales. También en ocasiones poco comunes durante la fase ictérica aparecen algunas telangiectasias que desaparecen durante la convalecencia. Durante la *fase de recuperación* los síntomas generales ceden, pero aún suelen persistir una hepatomegalia leve y ciertas alteraciones en la bioquímica hepática. La duración de la fase posictérica es variable, entre dos y 12 semanas y en general es mayor en las hepatitis B y C agudas. Es de esperar la recuperación clínica y bioquímica completa uno a dos meses después de todos los casos de hepatitis A y E, y de tres a cuatro meses después del inicio de la ictericia en 75% de los casos de resolución espontánea, no complicados, de hepatitis B y C (en adultos sanos, la hepatitis B aguda cede en forma espontánea en 95 a 99% de los casos, en tanto que la hepatitis C lo hace sólo en cerca de 15%). En los restantes se retrasa la recuperación bioquímica. Una proporción sustancial de pacientes con hepatitis viral nunca experimenta ictericia.

La infección por HDV puede ocurrir en presencia de infección aguda o crónica por HBV; la duración de la infección por el HBV determina la duración de la infección por el HDV. Cuando las infecciones agudas por HBV y HDV se establecen en forma simultánea, las manifestaciones clínicas y bioquímicas pueden no diferir de las de la infección por HBV aislada, aun-

que en ocasiones son más graves. Al contrario de lo que ocurre en los pacientes con infección aguda por HBV, los pacientes con infección *crónica* por HBV pueden mantener de manera indefinida la replicación del HDV, como cuando surge la infección aguda por HBV en presencia de una infección aguda por HBV sin resolver y más a menudo cuando se sobreañade hepatitis D aguda a una hepatitis B crónica primaria. En estos casos, la sobreinfección por HDV se parece a una exacerbación clínica o a un episodio similar a una hepatitis viral aguda en un sujeto que ya está infectado en forma crónica con HBV. La sobreinfección con HDV de un paciente con hepatitis B crónica suele inducir deterioro clínico (véase más adelante).

Los episodios clínicos similares a una hepatitis aguda en las personas con hepatitis B crónica no sólo se deben a sobreinfecciones por otros microorganismos causantes de hepatitis, sino que pueden acompañar la seroconversión espontánea del HbeAg a anti-Hbe o ser consecuencia de una reactivación espontánea, es decir, del retroceso desde una infección sin replicación a otra con replicación. Estas reactivaciones pueden ocurrir también en los pacientes sometidos a inmunodepresión con fines terapéuticos en caso de infección crónica por HBV cuando se interrumpe la administración de los fármacos citotóxicos/inmunodepresores; en estos casos, se considera que la restauración de la competencia inmunitaria permite el restablecimiento de la citólisis regulada por células de los hepatocitos infectados por HBV, que antes estaba inhibida. En ocasiones las exacerbaciones clínicas agudas de hepatitis B crónica representan la aparición de un mutante precentral (véase antes "Virología y etiología") y la evolución ulterior de estos enfermos puede caracterizarse por exacerbaciones periódicas. La quimioterapia con citotóxicos puede reactivar también la hepatitis C crónica, y la administración de productos contra TNF-α puede reactivar los virus de hepatitis B y C.

Datos de laboratorio Las aminotransferasas séricas aspartato aminotransferasa (AST, *aspartate aminotransferase*) y alanina aminotransferasa (ALT) (llamadas antes transaminasa sérica glutámica oxalacética [SGOT, *serum glutamic oxalo-acetic transaminase*] y transaminasa sérica glutámica pirúvica [SGPT, *serum glutamic pyruvic transaminase*]) muestran un incremento variable durante la fase prodrómica de la hepatitis viral aguda que precede al aumento de la concentración de bilirrubina (figs. 360-2 y 360-4). Sin embargo, el incremento de estas enzimas no guarda relación con el grado de lesión hepatocítica. La máxima elevación oscila entre 400 y 4 000 UI o más; estas concentraciones suelen alcanzarse cuando el enfermo presenta ictericia clínicamente evidente y disminuyen de manera progresiva durante la fase de recuperación de la hepatitis aguda. El diagnóstico de hepatitis anictérica se basa en las manifestaciones clínicas y en el aumento de las aminotransferasas.

La ictericia suele apreciarse en la esclerótica o en la piel cuando la concentración sérica de bilirrubina es >43 μmol/L (2.5 mg/100 mL). Cuando aparece ictericia, lo habitual es que la concentración de bilirrubina se incremente hasta límites que fluctúan entre 85 y 340 μmol/L (5 a 20 mg/100 mL). La bilirrubina sérica puede seguir aumentando a pesar de que se inicie un descenso de las concentraciones de aminotransferasas séricas. En la mayor parte de los casos la bilirrubina total se reparte de manera equitativa entre las fracciones conjugada y no conjugada. Las concentraciones de bilirrubina >340 μmol/L (20 mg/100 mL) que persisten durante largo tiempo en el curso de la enfermedad suelen asociarse a formas graves de ésta. Sin embargo, en algunos enfermos con anemia hemolítica subyacente, como los afectados de déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o de drepanocitosis, es frecuente que se detecten concentraciones altas de bilirrubina sérica, debido a la hemólisis sobreañadida. En estos pacientes se han observado concentraciones de bilirrubina >513 μmol/L (30 mg/100 mL), que no implican necesariamente un pronóstico desfavorable.

La neutropenia y la linfopenia son transitorias y van seguidas de linfocitosis relativa. Durante la fase aguda son frecuentes los linfocitos atípicos (entre 2 y 20%). En los pacientes con hepatitis viral aguda es importante determinar el tiempo de protrombina (PT, *prothrombin time*), porque un aumento puede poner de manifiesto un trastorno grave de la función de síntesis, que a su vez indica la existencia de una necrosis hepatocelular extensa e implica un pronóstico peor. A veces puede detectarse un aumento del PT con sólo ligeros aumentos de las concentraciones séricas de aminotransferasas y de bilirrubina. La náusea y el vómito prolongado, la ingestión insuficiente de carbohidratos y las reservas insuficientes de glucógeno hepático son factores que pueden contribuir a la hipoglucemia que se observa en algunos pacientes con hepatitis viral grave. La fosfatasa alcalina sérica puede ser normal o estar sólo un poco alta, en tanto que en la hepatitis viral aguda no complicada es raro que descienda la albúmina sérica. En algunos individuos se ha observado esteatorrea leve y transitoria, así como hematuria microscópica leve y proteinuria mínima.

Durante la hepatitis viral aguda es frecuente un difuso y ligero aumento de la globulina γ. Durante la fase aguda de la hepatitis, las IgG e IgM séricas están aumentadas en alrededor de la tercera parte de los pacientes, aunque el incremento de IgM es más característico de la hepatitis A aguda. Durante el periodo agudo de la hepatitis viral pueden detectarse anticuerpos contra el músculo liso y contra otros elementos celulares y a veces se comprueban títulos bajos de factor reumatoide, anticuerpos antinucleares y anticuerpo heterófilo. En las hepatitis C y D pueden aparecer anticuerpos contra los microsomas hepáticos y renales (anti-LKM, *antibodies to liver kidney microsomes*); sin embargo, la clase de anticuerpos anti-LKM es diferente en cada tipo de hepatitis y en ambos casos también difiere de los que se detectan en la hepatitis crónica autoinmunitaria tipo 2 **(cap. 362)**. Los autoanticuerpos de la hepatitis viral son inespecíficos y pueden aparecer en el curso de otras enfermedades virales y generales. Por el contrario, los anticuerpos específicos de virus, que aparecen durante la infección por virus de hepatitis o después de ésta, son marcadores serológicos con utilidad diagnóstica.

Como ya se dijo, en la actualidad se dispone de pruebas serológicas que permiten establecer el diagnóstico de hepatitis A, B, D y C, pero en la práctica clínica habitual no se dispone de pruebas para detectar el HAV en heces o en suero. Por tanto, el diagnóstico de hepatitis tipo A se basa en la identificación de IgM del anti-HAV durante la fase aguda de la enfermedad (fig. 360-2). En este análisis, el factor reumatoide puede originar falsos positivos.

Se puede diagnosticar una infección por HBV si se detecta HbsAg en el suero. En raras ocasiones, la concentración de HbsAg es demasiado baja para ser detectada durante la infección aguda por HBV, incluso con la actual generación de inmunoanálisis de alta sensibilidad. En estos casos, el diagnóstico puede establecerse por la presencia de IgM del anti-HBc.

El título del HbsAg tiene poca relación con la gravedad clínica de la enfermedad. Es más, puede haber una relación inversa entre la concentración sérica de HbsAg y el grado de lesión hepatocelular. Por ejemplo, los títulos son más altos en pacientes inmunodeprimidos, más bajos en la hepatopatía crónica (aunque más altos en las formas leves de hepatitis crónica que en las graves) y muy bajos en la hepatitis aguda fulminante. Estas observaciones sugieren que, en la hepatitis B, el grado de lesión hepatocelular y la evolución clínica guardan quizá más relación con las variaciones en la respuesta inmunitaria del paciente frente al HBV que con la cantidad de HbsAg circulante. Sin embargo, en las personas con buena respuesta inmunitaria existe una correlación entre los marcadores de *replicación* del HBV y la lesión hepática (véase más adelante).

Otro marcador serológico que puede ser valioso en los individuos con hepatitis B es el HbeAg, que encuentra su principal utilidad clínica como indicador del grado de infectividad. Como el HbeAg está presente de modo constante durante la fase temprana de la hepatitis B aguda, su determinación está indicada sobre todo en el seguimiento de la infección crónica.

En los pacientes con antigenemia de superficie del HBV de duración desconocida (p. ej., donantes de sangre en los que se detecta positividad para HbsAg), la determinación de la IgM del anti-HBc puede ayudar a diferenciar entre una infección aguda o reciente (IgM del anti-HBc positiva) o una infección crónica por HBV (IgM del anti-HBc negativa, IgG del anti-HBc positiva). En los pacientes con títulos altos de factor reumatoide puede haber falsa positividad para IgM del anti-HBc. También puede haber reexpresión de IgM del anti-HBc durante la reactivación aguda de hepatitis B crónica.

En los pacientes con hepatitis B *aguda* es raro detectar anti-HBs en presencia de HbsAg, pero de 10 a 20% de las personas con infección *crónica* por HBV puede tener concentraciones bajas de anti-HBs. Este anticuerpo no está dirigido contra el determinante *a* común de grupo, sino contra el determinante de subtipo heterotípico (p. ej., HbsAg del subtipo *ad* con anti-HBs del subtipo *y*). En casi todos los casos este espectro serológico no puede atribuirse a infección por dos subtipos diferentes del HBV y la presencia de este anticuerpo no puede interpretarse como un anuncio de la depuración inminente del HbsAg. Cuando se detecta este anticuerpo, su presencia carece de importancia clínica conocida (véase antes "Virología y etiología").

Tras la inmunización con la vacuna de la hepatitis B, que está compuesta sólo por HbsAg, el único marcador serológico que aparece es el anti-HBs. El **cuadro 360-5** muestra un resumen de los patrones serológicos que suelen encontrarse en relación con la hepatitis B y sus interpretaciones. Ya se dispone de métodos para detectar DNA del HBV en el hígado y en el suero. Al igual que el HbeAg, el DNA del HBV es un indicador de replicación del HBV, pero los análisis de DNA del HBV son más sensibles y cuantitativos. Los análisis de hibridación de primera generación para DNA del HBV tuvieron una sensibilidad de 10^5 a 10^6 viriones/mL, un umbral relativo por debajo del cual la infectividad y la lesión hepática son limitadas y por lo general no es detectable HbeAg. En la actualidad, los análisis de DNA del HBV se han modificado desde la hibridación insensible hasta los análisis de amplificación, por ejemplo, el análisis basado en la PCR, que permite detectar un mínimo de 10 o 100 viriones/mL; entre los análisis de PCR disponi-

CUADRO 360-5 Características serológicas más frecuentes de la infección por hepatitis B

HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	HBeAg	Anti-HBe	Interpretación
+	–	IgM	+	–	Hepatitis B aguda de alta infectividad[a]
+	–	IgG	+	–	Hepatitis B crónica de alta infectividad
+	–	IgG	–	+	1. Hepatitis B aguda tardía o crónica de baja infectividad
					2. Hepatitis B sin el antígeno HBeAg ("mutante precentral") (crónica o rara vez aguda)
+	+	+	+/–	+/–	1. HBsAg de un subtipo y anti-HBs heterotípica (común)
					2. Proceso de seroconversión de HBsAg a anti-HBs (rara)
–	–	IgM	+/–	+/–	1. Hepatitis B aguda
					2. "Ventana" anti-HBc
–	–	IgG	–	+/–	1. Portador de bajo nivel de hepatitis B
					2. Hepatitis B en el pasado remoto
–	+	IgG	–	+/–	Recuperación de hepatitis B
–	+	–	–	–	1. Inmunización con HBsAg (después de vacunación)
					2. Hepatitis B en el pasado remoto (?)
					3. Resultado positivo falso

[a] IgM contra HBc puede reaparecer durante la reactivación aguda de la hepatitis B crónica.

Nota: Véase texto para abreviaturas.

bles en el comercio, los más útiles son aquellos con una sensibilidad más alta (5 a 10 UI/mL) y el intervalo dinámico más grande (10^0 a 10^9 UI/mL). Con el aumento de la sensibilidad, los análisis de amplificación siguen siendo positivos muy por debajo de los niveles de infectividad y lesión hepática. Estos marcadores ayudan al seguimiento de la replicación del HBV en los pacientes con hepatitis B crónica que reciben quimioterapia antiviral **(cap. 362)**. Excepto en los primeros decenios de la vida después de una infección por HBV adquirida en fase perinatal (véase párrafos anteriores), en adultos con buena función inmunitaria y hepatitis crónica B, hay una correlación general entre el nivel de replicación de HBV, tal como se refleja por el nivel de DNA de HBV sérico y el grado de lesión hepática. Hay un paralelismo entre los títulos altos de DNA del HBV, la expresión marcada de antígenos virales y la actividad necroinflamatoria en el hígado, salvo que una inmunodepresión interfiera en las respuestas de los linfocitos T citolíticos frente a las células infectadas por el virus; la disminución de la replicación del HBV con fármacos antivirales tiende a asociarse a una mejora de la histología hepática. En los pacientes con hepatitis B crónica, la concentración alta de DNA del HBV aumenta el riesgo de cirrosis, descompensación hepática y carcinoma hepatocelular (véase más adelante "Complicaciones y secuelas").

En pacientes con hepatitis C es frecuente el aumento intermitente de las aminotransferasas. Se puede establecer un diagnóstico serológico específico de hepatitis C si se demuestra la presencia de anti-HCV en el suero. Si se utilizan inmunoanálisis de segunda o tercera generación, se puede detectar anti-HCV en la hepatitis C aguda ya durante la fase inicial de aumento de la actividad de las aminotransferasas y continúa siendo detectable después de la recuperación (infrecuente) de la infección crónica y durante ella (común). La falta de especificidad puede ocasionar confusión en los inmunoanálisis para anti-HCV, sobre todo en personas con una baja probabilidad de infección previa, como son los donantes de sangre voluntarios o en personas con factor reumatoide en la circulación, que puede unirse de manera no específica a los reactivos del análisis; en estas circunstancias se puede utilizar análisis para RNA de HCV el cual permitirá distinguir entre las determinaciones positivas verdaderas y las positivas falsas de anti-HCV. Éste es el análisis más sensible para detectar una infección por HCV y constituye la norma para establecer un diagnóstico de hepatitis C. El RNA del HCV puede detectarse ya antes de que se produzca el aumento de la actividad de las aminotransferasas y de la aparición del anti-HCV en los pacientes con hepatitis C aguda. Además, en los individuos con hepatitis C crónica (incluso en algunas personas con pruebas de función hepática normal, es decir, en portadores asintomáticos) el RNA del HCV sigue detectándose por tiempo indefinido, en la mayor parte de las ocasiones de modo continuo y en otras de modo intermitente. En la pequeña minoría de pacientes con hepatitis C carentes de anti-HCV, el diagnóstico puede basarse en la detección de RNA del HCV. Si todos estos análisis son negativos y el paciente presenta hepatitis tras una exposición percutánea a sangre o hemoderivados, se debe sospechar el diagnóstico de hepatitis originada por otro microorganismo aún no identificado.

Para detectar el RNA del HCV se necesitan técnicas de amplificación; hoy en día se dispone de dos. Una es el análisis del DNA complementario de cadena ramificada (bDNA, *branched-chain complementary DNA*), en el que se amplifica la señal de detección (una enzima detectable colorimétricamente unida a una sonda de DNA complementario). La otra técnica consiste en la amplificación del segmento en estudio, es decir, la síntesis de múltiples copias del genoma viral con PCR o amplificación mediada por transcripción (TMA), en el cual el RNA viral es transcrito en forma inversa en DNA complementario, para ser amplificado en ciclos repetidos de síntesis de DNA. Ambos se pueden usar como análisis cuantitativos y como una medida de la "carga viral" relativa; PCR y TMA, con una sensibilidad de 10 a 10^2 UI/mL, son más sensibles que el bDNA, con una sensibilidad de 10^3 UI/mL; se dispone de análisis con un amplio intervalo dinámico (10 a 10^7 UI/mL). La determinación del valor del RNA del HCV no constituye un marcador fiable de la gravedad de la enfermedad ni del pronóstico, pero ayuda a anticipar la capacidad de respuesta relativa a los antivirales. Lo mismo es válido para la cuantificación del genotipo del HCV **(cap. 362)**.

Algunos pacientes con hepatitis C tienen anti-HBc aislado en sangre, algo que pone de manifiesto la frecuencia con que determinados grupos de población están expuestos a diversos microorganismos productores de hepatitis y transmitidos por la sangre. En estos casos, el anti-HBc es casi siempre del tipo IgG y suele indicar una infección por HBV ocurrida en un pasado remoto (DNA de HBV indetectable); esto raras veces constituye una infección actual por HBV con un nivel bajo de viremia.

La existencia de infección por HDV puede establecerse si se demuestra en el hígado el antígeno del HDV o, lo que es más práctico, la seroconversión del anti-HDV (aumento del título o aparición *de novo* de anti-HDV). El antígeno del HDV circulante, también diagnóstico de infección aguda, sólo es detectable, si acaso, durante un breve periodo. Dado que el anti-HDV deja de detectarse una vez que desaparece el HBsAg, es difícil establecer un diagnóstico serológico retrospectivo de infección aguda de resolución espontánea simultánea por HBV y HDV. El diagnóstico oportuno de la infección aguda se puede obstaculizar por el retraso en la aparición de anti-HDV, que quizá sea de hasta 30 o 40 días.

Cuando un paciente con hepatitis aguda tiene HBsAg y anti-HDV en el suero, la determinación del tipo de anti-HBc ayuda a establecer la relación entre las infecciones por HBV y HDV. Aunque la IgM anti-HBc no permite distinguir de manera *absoluta* entre la infección aguda por HBV y la crónica, su presencia es un indicador confiable de infección reciente, y su ausencia, de infección en un pasado remoto. En la infección aguda simultánea por HBV y HDV se detectará IgM del anti-HBc, en tanto que en la infección aguda por HDV sobreañadida a infección crónica por HBV, el anti-HBc será del tipo IgG. Los análisis para detectar RNA del HDV ayudan a establecer si existe replicación activa del HDV y la infectividad relativa.

La evolución serológica/virológica de los episodios durante la hepatitis C aguda es por completo análoga a la observada en la hepatitis A aguda, con dispersión breve de virus por las heces y viremia, y una respuesta temprana de IgM del anti-HEV, que predomina más o menos en los primeros tres meses, pero que termina después de una temporada larga en que se detecta IgG del anti-HEV. En el comercio se dispone de métodos diagnósticos de confiabilidad diversa para identificar hepatitis C, pero se utilizan de manera habitual más bien fuera de Estados Unidos. En este país, los *Centers for Disease Control and Prevention* realizan los métodos serológicos/virológicos diagnósticos, así como otros laboratorios especializados.

Muy pocas veces se necesita o está indicada la biopsia hepática en la hepatitis viral aguda, salvo cuando hay dudas diagnósticas o datos clínicos que indiquen hepatitis crónica.

Para valorar la hepatitis viral aguda se puede aplicar un algoritmo diagnóstico. Un paciente con hepatitis aguda debe someterse a cuatro pruebas serológicas: HbsAg, IgM anti-HAV, IgM anti-HBc y anti-HCV **(cuadro 360-6)**. La presencia de HbsAg, con o sin IgM anti-HBc, indica infección por HBV. Si hay IgM anti-HBc, la infección por HBV es aguda. Si no existe IgM anti-HBc, la infección por HBV se considera crónica. Se puede establecer el diagnóstico de hepatitis B aguda en ausencia de HbsAg si se

CUADRO 360-6 Estudio diagnóstico simplificado en pacientes con hepatitis aguda

Análisis serológicos en el suero del paciente				
HBsAg	IgM anti-HAV	IgM anti-HBc	anti-HCV	Interpretación diagnóstica
+	–	+	–	Hepatitis B aguda
+	–	–	–	Hepatitis B crónica
+	+	–	–	Hepatitis A aguda superpuesta a hepatitis B crónica
+	+	+	–	Hepatitis A y B agudas
–	+	–	–	Hepatitis A aguda
–	+	+	–	Hepatitis A y B agudas (HBsAg por debajo del umbral de detección)
–	–	+	–	Hepatitis B aguda (HBsAg por debajo del umbral de detección)
–	–	–	+	Hepatitis C aguda

Nota: Véase texto para abreviaturas.

detecta IgM anti-HBc. El diagnóstico de hepatitis A aguda se basa en la presencia de IgM anti-HAV. Si la IgM anti-HAV coexiste con HbsAg, puede establecerse el diagnóstico de infección simultánea por HAV y HBV. Si se detecta IgM del anti-HBc (con o sin HbsAg), el paciente padece de manera simultánea hepatitis A y B agudas, en tanto que si no se detecta IgM anti-HBc, el paciente padece una hepatitis A aguda sobreañadida a una infección crónica por HBV. Si se detecta y se confirma la presencia de anti-HCV hay bases para diagnosticar una hepatitis C aguda. En ocasiones, para establecer el diagnóstico es necesario determinar el RNA del HCV o repetir los análisis de anti-HCV durante la enfermedad. La ausencia de cualquier marcador serológico apoya el diagnóstico de hepatitis "no A, no B, no C" si el contexto epidemiológico es el adecuado.

En los pacientes con hepatitis crónica, los análisis iniciales deben ser HbsAg y anti-HCV. La presencia de anti-HCV apoya y la determinación del RNA del HCV confirma el diagnóstico de hepatitis C crónica. Si se establece un diagnóstico serológico de hepatitis B crónica, para valorar el grado de infectividad está indicado realizar análisis de HbeAg y anti-Hbe. La determinación de DNA del HBV en estos pacientes constituye un método más sensible y cuantitativo de valorar la replicación viral y resulta, por tanto, muy útil durante el tratamiento antiviral (cap. 362). En pacientes con hepatitis B crónica, sin HbeAg y actividad normal de aminotransferasa, a menudo se necesitan análisis seriados para distinguir entre la portación inactiva y la hepatitis B crónica negativa para HbeAg con actividad viral y necroinflamatoria fluctuante. En los individuos con hepatitis B, la determinación de anti-HDV parece útil en las siguientes circunstancias: casos graves y fulminantes, casos crónicos graves, casos de exacerbación similar a una hepatitis aguda en los pacientes con hepatitis B crónica, personas con exposiciones percutáneas frecuentes y personas que viven en zonas donde la infección por HDV es endémica.

PRONÓSTICO

Casi todos los pacientes antes sanos con hepatitis A se recuperan por completo sin ninguna secuela clínica. Del mismo modo, en la hepatitis B aguda, de 95 a 99% de los pacientes sigue una evolución favorable y se recuperan por completo. No obstante, hay determinadas manifestaciones clínicas y datos de laboratorio que anuncian una evolución más complicada y prolongada. Los pacientes ancianos y con enfermedades subyacentes graves pueden seguir una evolución prolongada y tienen más probabilidades de sufrir una hepatitis grave. Las manifestaciones clínicas iniciales de ascitis y edema periférico o síntomas de encefalopatía hepática sugieren un mal pronóstico. Además, la prolongación del PT, la concentración baja de albúmina sérica, la hipoglucemia o tasas muy altas de bilirrubina, sugieren afectación hepatocelular grave. Los pacientes con estas características clínicas y de laboratorio necesitan hospitalización inmediata. La mortalidad en las hepatitis A y B es muy baja (cerca de 0.1%), pero aumenta en pacientes ancianos o con enfermedades debilitantes subyacentes. La tasa de mortalidad en individuos con hepatitis B aguda cuya situación clínica exige su ingreso es de 1%. La hepatitis C es menos grave durante la fase aguda que la hepatitis B y la posibilidad de que sea anictérica es mayor; la mortalidad es infrecuente, pero se desconoce su tasa exacta. En epidemias de hepatitis E transmitidas a través del agua en India y en el resto de Asia, la tasa de mortalidad es de 1 a 2% y hasta de 10 a 20% en embarazadas. Como factores que contribuyen a la hepatitis E fulminante en países endémicos están los casos de hepatitis C aguda que se sobreañaden a alguna hepatopatía crónica primaria ("hepatopatía aguda sobre forma crónica").

Los pacientes con hepatitis B y D agudas simultáneas no presentan necesariamente una mayor tasa de mortalidad que los afectados sólo por hepatitis B aguda; sin embargo, en varios brotes epidémicos recientes de infección aguda simultánea por HBV y HDV en drogadictos, la tasa de mortalidad ha sido de cerca de 5% del total de casos. En los casos de sobreinfección por HDV en una persona con hepatitis B crónica, la probabilidad de sufrir una hepatitis fulminante y de morir aumenta en grado considerable. Aunque la tasa de mortalidad de la hepatitis D no se ha definido con exactitud, en brotes epidémicos de sobreinfección grave por HDV de poblaciones concretas con tasa alta de portadores de hepatitis B, la tasa de mortalidad es >20%.

COMPLICACIONES Y SECUELAS

Una pequeña proporción de pacientes con hepatitis A sufre una *recaída de la hepatitis* al cabo de semanas o meses de la recuperación evidente de la hepatitis aguda. Las recaídas se caracterizan por recurrencia de los síntomas, incremento de las aminotransferasas, en ocasiones ictericia y eliminación fecal del HAV. Otra forma poco habitual de hepatitis A es la *hepatitis colestásica*, caracterizada por ictericia colestásica prolongada y prurito. En raras ocasiones las alteraciones en los resultados de las pruebas hepáticas persisten durante muchos meses, incluso >1 año; pero aunque se produzcan estas complicaciones, la hepatitis A es una enfermedad que se resuelve en forma espontánea y no progresa a hepatopatía crónica. Durante la fase prodrómica de la hepatitis B aguda, aparece en 5 a 10% de los individuos un síndrome similar a la enfermedad del suero que se caracteriza por artralgias o artritis, erupción, angioedema y, en raras ocasiones, hematuria y proteinuria. Este síndrome se produce antes de que surja clínicamente la ictericia y con cierta frecuencia se diagnostica de manera errónea como enfermedades reumatológicas. El diagnóstico se establece con la concentración de aminotransferasas séricas, que casi siempre están altas, y el HbsAg en el suero. Como ya se dijo, la EMC es un trastorno por inmunocomplejos que complica la hepatitis C crónica y es parte del espectro de las enfermedades linfoproliferativas por linfocitos B, que en raras situaciones evolucionan hasta transformarse en linfoma de linfocitos B (cap. 134). También se ha concedido atención a los vínculos entre la hepatitis C y los trastornos cutáneos como la porfiria cutánea tardía y el liquen plano. Se desconoce si existe algún mecanismo de tales vínculos. Por último, con respecto a la dependencia de HCV de la secreción de lipoproteína y las vías de ensamble, y de las interacciones de HCV con el metabolismo de la glucosa, la infección por HCV podría complicarse con esteatosis hepática, hipercolesterolemia, resistencia a la insulina (y otras manifestaciones del síndrome metabólico) y diabetes mellitus tipo 2. Tanto la esteatosis hepática como la resistencia a la insulina parecen acelerar la fibrosis hepática y disminuir la capacidad de respuesta al tratamiento antiviral (cap. 362).

La complicación más temible de la hepatitis viral es la *hepatitis fulminante* (necrosis masiva del hígado), que por fortuna es rara. Se observa de manera predominante en las hepatitis B, D y E, pero algunos casos fulminantes raros de hepatitis A ocurren más a menudo en ancianos y en personas con alguna hepatopatía crónica subyacente, que incluye, según algunos informes, hepatitis B y C crónicas. La hepatitis B comprende >50% de los casos de hepatitis fulminante y una proporción considerable de ellos está vinculada con la infección por HDV, y otros casos, con la hepatitis C crónica subyacente. La hepatitis fulminante es rara en la hepatitis C, pero como ya se dijo complica 1 a 2% de todos los casos de hepatitis E y hasta 20% de los casos en embarazadas. Los pacientes suelen presentar signos y síntomas tempranos de encefalopatía hepática que puede desembocar en coma profundo. El hígado suele ser pequeño y el PT está muy aumentado. La combinación de decremento rápido del tamaño del hígado, aumento muy rápido de la concentración de bilirrubina y prolongación marcada del PT, incluso con decremento de la concentración de aminotransferasas, junto con signos clínicos de confusión, desorientación, somnolencia, ascitis y edema, indica que el paciente sufre insuficiencia hepática con encefalopatía. Es frecuente el edema cerebral. Los episodios terminales habituales son compresión del tronco del encéfalo, hemorragia de tubo digestivo, septicemia, insuficiencia respiratoria, colapso cardiovascular e insuficiencia renal. La mortalidad es muy alta (>80% en individuos en coma profundo), pero los enfermos que sobreviven pueden experimentar una recuperación bioquímica e histológica completas. Si se localiza a tiempo un hígado de donante, el trasplante hepático puede salvar la vida a los enfermos con hepatitis fulminante (cap. 368).

Es muy importante documentar la desaparición del HbsAg después de la recuperación clínica aparente de una hepatitis B aguda. Antes de que se dispusiera de métodos de laboratorio adecuados para distinguir entre hepatitis aguda y exacerbaciones agudas de una hepatitis B crónica (*reactivaciones espontáneas*), los datos disponibles sugerían que alrededor de 10% de los pacientes mantenía la positividad del HbsAg durante >6 meses desde el comienzo clínicamente evidente de una hepatitis B aguda. En la mitad de estas personas, en los años siguientes se comprobaba la desaparición del antígeno de la circulación, pero el otro 5% seguía siendo HbsAg positivo de forma crónica. Observaciones más recientes sugieren que la tasa real de infección crónica posterior a una hepatitis B aguda clínicamente manifiesta es de 1% en adultos jóvenes, normales y con buena respuesta inmunitaria. Es posible que las estimaciones más altas de antes hayan estado sesgadas por la inclusión inadvertida de casos de exacerbación aguda en pacientes con infección crónica; estos individuos con positividad crónica para HbsAg antes de sufrir la exacerbación raras veces experimentan tras ella la seroconversión a la negatividad del HbsAg. Sin importar si la tasa de cronicidad es de 10 o 1%, estos pacientes tienen anti-HBc en el suero; el anti-HBs puede no detectarse o detectarse sólo en títulos bajos dirigidos contra el subtipo antigénico de especificidad opuesta (véase antes "Datos de laboratorio"). Estos individuos pueden 1) ser portadores asintomáticos; 2) presentar una hepatitis crónica leve, o 3) padecer una hepatitis moderada a grave, con o sin cirrosis. La probabilidad de convertirse en portador de HbsAg después de haber sufrido una infección aguda por HBV es muy alta en recién nacidos, personas con síndrome de Down, pacientes en hemodiálisis crónica y sujetos inmunodeprimidos, incluidos los infectados por VIH.

La *hepatitis crónica* es una complicación tardía importante de la hepatitis B aguda que se presenta en una pequeña proporción de los pacientes con afectación aguda, pero que es más común en quienes presentan infección crónica sin haber experimentado una enfermedad aguda, como suele ocurrir después de una infección neonatal o de una infección en un hospedador inmunodeprimido **(cap. 362)**. Los datos clínicos y de laboratorio que siguen sugieren la progresión de una hepatitis aguda hacia una hepatitis crónica: 1) ausencia de resolución completa de síntomas clínicos como anorexia, pérdida de peso y fatiga, así como persistencia de hepatomegalia; 2) presencia de necrosis en puentes o multilobulillar en la biopsia hepática, lo que coincide con una hepatitis prolongada y grave; 3) ausencia de normalización completa de aminotransferasas, bilirrubina y globulinas en el suero en los seis a 12 meses que siguen a la enfermedad aguda, y 4) presencia mantenida de HbeAg por >3 meses y de HbsAg durante >6 meses después de iniciada la hepatitis aguda.

Si bien la hepatitis D aguda no aumenta la probabilidad de cronicidad de una hepatitis B aguda simultánea, la hepatitis D puede incrementar la gravedad de la hepatitis B crónica. La sobreinfección por hepatitis D puede transformar una hepatitis B crónica asintomática o leve en una hepatitis crónica grave y progresiva y cirrosis; también puede acelerar la evolución de la hepatitis B crónica. Algunas sobreinfecciones por HDV en pacientes con hepatitis B crónica originan hepatitis fulminante. Como se definió en estudios longitudinales de >30 años, las tasas anuales de cirrosis y carcinoma hepatocelular en sujetos con hepatitis D crónica son de 4 y 2.8%, respectivamente. Aunque las infecciones por HDV y HBV se asocian a hepatopatía grave, en algunos casos sólo producen una hepatitis leve e incluso un estado de portador asintomático, y la enfermedad puede volverse poco activa después de los primeros años de la infección.

Después de infección aguda por HCV, la posibilidad de que persista en la forma de *infección* crónica va de 85 a 90%. Muchos pacientes con hepatitis C crónica no tienen síntomas, pero puede surgir cirrosis hasta en 20% luego de 10 a 20 años de la enfermedad aguda; en algunas series de casos se notificó cirrosis incluso en 50% de los enfermos de hepatitis C crónica. A pesar de que esta última forma de la enfermedad compone al menos 40% de los casos de hepatopatía crónica y de enfermos a quienes se realiza un trasplante de hígado por hepatopatía terminal en Estados Unidos y Europa, en la mayoría de los enfermos de hepatitis C crónica las cifras de morbilidad y mortalidad son limitadas en los primeros 20 años de haber comenzado la infección. Es posible que en la progresión de esta hepatitis influyan genotipos de la hepatitis C, fecha de contagio, duración de la infección, inmunodepresión, consumo excesivo de bebidas alcohólicas como trastorno coexistente, otras infecciones por virus de hepatitis y coinfección por VIH. De hecho, en sujetos con infección por VIH **(cap. 226)** se identifican con frecuencia cada vez mayor casos de hepatitis B y C crónicas de evolución rápida. En cambio, ni HAV ni HEV originan hepatopatía crónica. Sin embargo, se han observado casos de hepatitis E crónica en personas con inmunodepresión que reciben órganos en trasplante, en las que reciben quimioterapia con citotóxicos y en individuos con infección por VIH.

Algunas *complicaciones raras* de la hepatitis viral son pancreatitis, miocarditis, neumonía atípica, anemia aplásica, mielitis transversa y neuropatía periférica. Las personas con hepatitis B crónica, en particular aquellas que adquirieron la infección durante los primeros años de vida y en especial quienes son portadores de HbeAg y altas concentraciones de DNA de HBV, tienen un riesgo alto de padecer carcinoma hepatocelular. El riesgo de carcinoma hepatocelular también se incrementa en los pacientes con hepatitis C crónica, casi de manera exclusiva en individuos con cirrosis y casi siempre después de al menos varias décadas, en general tres, después del comienzo de la enfermedad **(cap. 111)**. En los niños, la hepatitis B cursa en raras ocasiones como una hepatitis anictérica con una erupción papulosa no pruriginosa en cara, nalgas y extremidades, junto con linfadenopatía (acrodermatitis papular de la infancia o síndrome de Gianotti-Crosti).

Raras veces la hepatitis autoinmunitaria **(cap. 362)** es desencadenada por un ataque de hepatitis aguda que cede en forma espontánea, como sucede después de una hepatitis A, B y C agudas.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ciertas enfermedades virales, como la mononucleosis infecciosa o las debidas a citomegalovirus, herpes simple y virus coxsackie, así como la toxoplasmosis, pueden compartir determinadas características clínicas con la hepatitis viral y originar un incremento de las aminotransferasas séricas y, con menor frecuencia, de la concentración de bilirrubina sérica. Análisis como la determinación de anticuerpos heterófilos y las pruebas serológicas para identificar estos microorganismos pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial si las determinaciones de HbsAg, anti-HBc, IgM anti-HAV y anti-HCV son negativas. Casi todas las infecciones virales generales pueden producir aumentos de las aminotransferasas; otras causas raras de lesión hepática que se confunden con hepatitis viral son las infecciones por *Leptospira*, *Candida*, *Brucella*, *Mycobacteria* y *Pneumocystis*. Es muy importante obtener con cuidado los antecedentes de los medicamentos administrados al paciente, puesto que muchos fármacos y algunos anestésicos pueden producir hepatitis aguda o colestasis **(cap. 361)**. La misma importancia tienen los antecedentes inexplicables de "episodios repetidos" de hepatitis aguda, que deben alertar al médico sobre la posibilidad de que el trastorno subyacente sea una hepatitis crónica. También es necesario tener presente la hepatitis alcohólica, aunque las concentraciones de aminotransferasas séricas no suelen estar tan altas y se observan otros estigmas de alcoholismo. La presencia en la biopsia hepática de infiltración grasa, reacción inflamatoria neutrófila y "hialina alcohólica" son datos que apoyan un origen alcohólico de la lesión hepática más que viral. Dado que la hepatitis aguda puede manifestarse con dolor en el cuadrante superior derecho, náusea, vómito, fiebre e ictericia, es frecuente confundirla con colecistitis aguda, coledocolitiasis o colangitis ascendente. Los pacientes con hepatitis aguda toleran mal la cirugía y, por tanto, es importante excluir este diagnóstico, y en casos poco claros, puede ser necesario realizar una biopsia hepática percutánea antes de la laparotomía. En los pacientes ancianos, la hepatitis viral con mucha frecuencia se diagnostica como ictericia obstructiva secundaria a coledocolitiasis o a carcinoma del páncreas. Dado que la hepatitis aguda en el anciano puede ser bastante grave y que la mortalidad operatoria es alta, es necesario realizar un estudio exhaustivo que incluya análisis bioquímicos, estudios radiográficos del árbol biliar e incluso una biopsia hepática para excluir una hepatopatía parenquimatosa primaria. Otra situación clínica que puede simular una hepatitis aguda es la insuficiencia ventricular derecha con congestión hepática pasiva o los síndromes de hipoperfusión, como el que acompaña a choque, hipotensión grave o insuficiencia ventricular izquierda. En esta amplia variedad de trastornos hay que incluir también todos aquellos que interfieren en el retorno venoso al corazón, como el mixoma auricular derecho, la pericarditis constrictiva, la obstrucción de las venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari) o la enfermedad venooclusiva. Las manifestaciones clínicas suelen diferenciar estos trastornos vasculares de la hepatitis viral. Durante el embarazo pueden confundirse con la hepatitis viral el hígado graso agudo del embarazo, la colestasis del embarazo, la eclampsia y el síndrome HELLP (hemólisis, alteración de los análisis hepáticos [*elevated liver tests*] y descenso [*low*] de las plaquetas). En muy raras ocasiones, los tumores con metástasis hepáticas pueden simular una hepatitis viral aguda e incluso fulminante. En ocasiones se confunden con la hepatitis viral aguda trastornos genéticos o metabólicos del hígado (como la enfermedad de Wilson o la deficiencia de antitripsina α_1) y también el hígado graso no alcohólico.

TRATAMIENTO HEPATITIS VIRAL AGUDA

En la hepatitis B, cerca de 99% de los adultos antes sanos que presentan un cuadro clínico evidente de hepatitis aguda se recupera por completo; por tanto, es poco probable que el tratamiento antiviral mejore las tasas de recuperación y no es necesario administrarlo. En casos raros de hepatitis B aguda grave, se ha intentado con éxito el tratamiento con un análogo nucleosídico en las dosis orales usadas para tratar la hepatitis B crónica **(cap. 362)**. Si bien no se han realizado estudios clínicos para documentar la eficacia de este método, la mayoría de los expertos recomienda instaurar tratamiento antiviral con un análogo nucleosídico (entecavir o tenofovir, que son los fármacos más potentes y con menor probabilidad de generar resistencia) contra la hepatitis B aguda y grave, pero no con la forma leve a moderada. El tratamiento debe continuar hasta que hayan transcurrido tres meses de la seroconversión de HBsAg, o seis meses de la seroconversión de HBeAg.

En los casos típicos de hepatitis C aguda, la recuperación es rara y la evolución a hepatitis crónica es la norma; los metaanálisis de pequeños estudios clínicos sugieren que el tratamiento con interferón α (tres millones de unidades por vía subcutánea tres veces por semana) es beneficioso, pues reduce en forma considerable la tasa de cronicidad al inducir respuestas mantenidas en 30 a 70% de los pacientes. En un estudio multicéntrico de 44 sujetos con hepatitis C sintomática aguda en Alemania, la administración intensiva de interferón α (cinco millones de unidades por vía subcutánea todos los días durante cuatro semanas, para seguir con la misma dosis tres veces por semana, otras 20 semanas) en un promedio de tres meses después de la infección, produjo una tasa de respuesta virológica sostenida de 98%. Si bien se recomienda tratar la hepatitis C aguda, todavía no se determina la duración del tratamiento ni el momento para iniciarlo. Muchos expertos optan por el régimen de 24 semanas (comenzando dos a tres meses después del inicio) de interferón pegilado de larga acción más el análogo nucleosídico ribavirina, aunque el beneficio de agregar ribavirina no se ha demostrado (véanse las dosis en el **cap. 362**). Las personas con ictericia y las mujeres tienen más probabilidades de recuperarse de la hepatitis C aguda, y ahora que se han definido marcadores genéticos que se relacionan con la recuperación espontánea (haplotipo CC *IL280B*) y con la persistencia (haplotipos que no pertenecen a CC), estos métodos genéticos permiten valorar la necesidad inmediata de tratar la hepatitis C aguda (mantener muchas exigencias para tratar a personas con CC y muy pocas exigencias para la intervención temprana con genotipos que no corresponden a CC). El tratamiento antiviral basado en inhibidores de proteasa, con telaprevir o boceprevir, que en Estados Unidos ha sido aprobado para tratar la hepatitis C genotipo 1 **(cap. 362)** no ha sido aprobado para tratar la hepatitis C aguda. Además, ante la gran eficacia de los fármacos basados en interferón pegilado contra la hepatitis C aguda, es muy probable que la adición de un inhibidor de proteasa incremente los costos y los efectos secundarios sin mejorar la eficacia. Sin embargo, cuando después de 2014 todos los regímenes antivirales orales de baja resistencia y duración breve sustituyan la norma de atención actual, las nuevas estrategias se aplicarán a la hepatitis C aguda, y existe la posibilidad (en tanto se obtienen los resultados de los estudios clínicos) de que puedan inclusive administrarse inmediatamente después de la exposición (p. ej., laboral) para evitar la infección y el comienzo de la hepatitis. Ante la notable disminución en los últimos 20 años de la frecuencia de hepatitis C aguda, son escasas las oportunidades para identificar y tratar a las personas con dicha forma de hepatitis, salvo en usuarios de drogas inyectables y personal de atención de la salud que tuvo pinchazos con agujas contaminadas con virus de hepatitis C. Después de estos accidentes laborales se comenzará el tratamiento cuando por medio de la cuantificación seriada de incrementos de ALT y la presencia de RNA de HCV se identifique hepatitis C aguda (el riesgo sólo es de cerca de 3%).

Aparte de estas consideraciones terapéuticas específicas, en gran parte de los casos de hepatitis viral aguda típica no suele ser necesario ningún tratamiento específico. Aunque las formas clínicas graves exigen hospitalización, la mayoría de los pacientes no necesita atención hospitalaria. El reposo en cama estricto y prolongado no es esencial para la recuperación total, pero muchos individuos mejoran con una restricción de la actividad física. Es deseable que la dieta sea hipercalórica y dado que muchos pacientes sienten náusea al final del día, el aporte calórico principal se tolera mejor por la mañana. La nutrición intravenosa es necesaria en la fase aguda si el paciente sufre vómito persistente y no puede alimentarse de manera adecuada por vía oral. Hay que evitar los fármacos que causan efectos secundarios como colestasis y aquellos que son metabolizados por el hígado. Si surge prurito intenso es útil la colestiramina, resina que secuestra sales biliares. El tratamiento con glucocorticoides no es de utilidad en la hepatitis viral aguda, ni siquiera en los casos graves que se acompañan de *necrosis en puentes*, y puede ser nocivo e incluso aumentar el riesgo de cronicidad (p. ej., para la hepatitis B aguda).

Casi nunca es necesario el aislamiento físico de los pacientes con hepatitis en una habitación y baño individual, salvo en aquellos casos de hepatitis A o E con incontinencia fecal o de hepatitis B (con o sin hepatitis D concomitante) o C con hemorragia profusa y no controlada. Debido a que la mayoría de los pacientes hospitalizados con hepatitis A no excreta el HAV por las heces o lo hace en muy pequeña cantidad, la posibilidad de que transmitan el HAV durante su hospitalización es baja. Por tanto, las incómodas *precauciones enterales ya no se recomiendan.* Deben utilizarse guantes para manejar los cómodos o la materia fecal de los pacientes con hepatitis A, pero estas precauciones no difieren de las que se recomiendan en todos los individuos hospitalizados. En los pacientes con hepatitis B y C hay que hacer hincapié en las precauciones con la sangre (es decir, usar guantes para evitar el contacto directo con sangre y otros líquidos corporales). No son necesarias las precauciones enterales. Nunca está de más insistir en la importancia de medidas higiénicas sencillas, como lavarse las manos. Las precauciones que se adoptan con todos los pacientes deben aplicarse a los que tienen hepatitis viral. Los pacientes hospitalizados deben ser dados de alta cuando se haya producido una mejoría clínica apreciable, acompañada de un descenso significativo de las cifras de aminotransferasas y de bilirrubina séricas y la normalización del PT. Un aumento leve de las aminotransferasas no contraindica que el paciente reanude de manera gradual su actividad normal.

En la *hepatitis fulminante*, el objetivo del tratamiento es mantener al paciente con vida mediante el control del equilibrio hidroelectrolítico, el apoyo circulatorio y respiratorio, el control de la hemorragia, la corrección de la hipoglucemia y el tratamiento de otras complicaciones del estado de coma, en la esperanza de que se produzca la regeneración y la recuperación del hígado. Se debe restringir el consumo de proteínas y administrar lactulosa o neomicina. Los estudios con grupo testigo han demostrado que el tratamiento con glucocorticoides no es eficaz. Asimismo, la exsanguinotransfusión, plasmaféresis, circulación cruzada, perfusión cruzada de hígado porcino, hemoperfusión y los dispositivos de asistencia hepática extracorporales, no han demostrado mejorar las tasas de sobrevida; sin embargo, los cuidados intensivos minuciosos como la antibioticoterapia profiláctica representan un factor que parece mejorarla. Se recurre al trasplante hepático ortotópico cada vez con más frecuencia, y los resultados son excelentes en pacientes con hepatitis fulminante **(cap. 368)**.

PROFILAXIA

Ya que las posibilidades terapéuticas en la hepatitis viral aguda son limitadas y dado que el tratamiento antiviral de la hepatitis viral crónica es complicado, costoso y no resulta eficaz en todos los enfermos **(cap. 362)**, el énfasis se centra en la prevención mediante inmunización. El planteamiento de la profilaxia es diferente para cada tipo de hepatitis viral. En el pasado, la inmunoprofilaxia se basaba sólo en la inmunización pasiva con preparaciones de globulinas que contenían anticuerpos y que habían sido sometidas a purificación por medio de fraccionamiento con etanol en frío a partir del plasma de centenares de donantes normales. En la actualidad, la inmunización activa con vacunas contra las hepatitis A y B es el método preferido de prevención.

Hepatitis A Se dispone de inmunización pasiva con inmunoglobulina (Ig) y de inmunización activa con una vacuna de virus muertos. Todas las preparaciones de Ig contienen una concentración suficiente de anti-HAV para ser protectoras. Cuando se administra antes de la exposición o durante la fase inicial del periodo de incubación, la Ig previene la hepatitis A clínicamente manifiesta. Para la profilaxia posexposición de contactos cercanos (en el hogar, la actividad sexual o en instituciones) de personas con hepatitis A, se recomienda administrar 0.02 mL/kg lo antes posible después de la exposición; este proceder es eficaz hasta dos semanas después de la exposición. No es necesario establecer una profilaxia para los contactos ocasionales (oficina, fábrica, colegio u hospital), en la mayoría de los ancianos, que probablemente serán inmunes, ni en los portadores conocidos de anti-HAV en suero. En guarderías infantiles, la detección de casos de hepatitis A en los niños o el personal debe estimular la aplicación de inmunoprofilaxia en la guardería y en los familiares de los niños. Cuando

se detecta la mayor parte de los brotes epidémicos de hepatitis A que tienen un mismo origen, el periodo de incubación suele estar demasiado avanzado para que la Ig sea eficaz; sin embargo, la profilaxia puede reducir la frecuencia de casos secundarios. En las personas que viajan a zonas tropicales, países en desarrollo o a otras zonas que no forman parte de las rutas turísticas habituales, antes de que se dispusiera de una vacuna se recomendaba la profilaxia con Ig. Cuando el viaje duraba <3 meses, se administraban 0.02 mL/kg; para viajes más largos, o cuando la residencia se encontraba en estas zonas, se recomendaba una dosis de 0.06 mL/kg cada cuatro a seis meses. La administración de globulina derivada de plasma es inocua; todos los lotes contemporáneos de Ig se someten a procedimientos de inactivación viral y no deben tener RNA de HCV, según lo indiquen los métodos de PCR. La administración intramuscular del lote de Ig no se ha acompañado de transmisión de HBV, HCV ni VIH.

Se ha comprobado que una vacuna inactivada con formol, obtenida de una cepa del HAV atenuada en cultivo de tejidos, es inocua, inmunógena y eficaz para prevenir la hepatitis A. Está aprobado su empleo en personas de al menos un año de edad y parece conferir protección adecuada al cabo de cuatro semanas de la primera dosis. Si puede administrarse al menos cuatro semanas antes de que se vaya a producir una posible exposición, como un viaje a una zona endémica, la vacuna contra la hepatitis A constituye el método de elección para la inmunoprofilaxia *preexposición*. Si el viaje es más inminente, debe administrarse Ig (0.02 mL/kg) en un sitio de inyección distinto, junto con la primera dosis de vacuna. Dado que la vacuna proporciona una protección muy duradera (pueden mantenerse concentraciones protectoras de anti-HAV hasta 20 años después de la vacunación), las personas en riesgo permanente (p. ej., que viajen con frecuencia a áreas endémicas o que residan en ellas durante periodos prolongados) deben vacunarse; la vacuna elimina la necesidad de administrar inyecciones repetidas de Ig. Poco después de su introducción, la vacuna de la hepatitis A se recomendaba en los niños que vivían en comunidades con una alta frecuencia de infección por HAV; en 1999, esta recomendación se amplió e incluyó a todos los niños que vivían en estados, países y comunidades con tasas altas de infección por HAV. Ya desde 2006, el *Advisory Committee on Immunization Practices* del *Public Health Service* de Estados Unidos recomendaba la *vacunación sistemática para la hepatitis A en todos los niños.* Otros pacientes elegibles para recibir la vacuna de la hepatitis A son personal militar, poblaciones con brotes epidémicos cíclicos de hepatitis A (p. ej., los nativos de Alaska), empleados de guarderías infantiles, cuidadores de primates, trabajadores de laboratorio expuestos a la hepatitis A o a muestras de heces, niños de comunidades con gran frecuencia de hepatitis A y pacientes con hepatopatía crónica. Debido al riesgo alto de hepatitis A fulminante (observada en algunas experiencias, pero no confirmada en otras) entre los pacientes con hepatitis C crónica, estas personas son elegibles para vacunación contra la hepatitis A, al igual que aquellas con hepatitis B crónica. También deben vacunarse otras poblaciones con riesgo alto conocido de hepatitis A, como los varones que tienen relaciones sexuales con varones, los consumidores de drogas inyectadas, las personas con trastornos de la coagulación que necesitan administración frecuente de concentrados de factores de coagulación; los individuos que viajan de Estados Unidos a países con nivel endémico intermedio o alto de hepatitis A; profilaxia posterior a la exposición para contactos de pacientes con hepatitis A, y personas que viven en la misma casa, así como otros contactos cercanos de niños adoptados provenientes de países en los que la hepatitis A tiene un carácter endémico alto o moderado. Las recomendaciones de dosis y frecuencia difieren para las dos vacunas aprobadas (cuadro 360-7); todas las inyecciones son intramusculares. Hay informes de que la vacuna contra hepatitis A es eficaz para prevenir los casos secundarios de hepatitis A aguda en una misma familia y en guarderías infantiles, profilaxia. En vista de que con la vacuna se obtiene protección de larga duración y es más sencilla de usar, en 2006 el *Immunization Practices Advisory Committee* del *Public Health Service* de Estados Unidos, se pronunció a favor del uso de la vacuna contra hepatitis A en vez de IG para la profilaxia después de exposición de personas sanas de dos a 40 años de vida; en el caso de personas de menor edad o de mayor edad, en pacientes con inmunodepresión y sujetos con hepatopatía crónica, se continuará el uso de inmunoglobulina concentrada (IG). En Estados Unidos, la mortalidad informada por hepatitis A disminuyó a la vez que se redujo la incidencia anual de infecciones nuevas por la vacunación contra hepatitis A.

CUADRO 360-7 Calendario de vacunación contra hepatitis A

Edad en años	Núm. de dosis	Dosis	Calendario en meses
HAVRIX (GlaxoSmithKline)[a]			
1-18	2	720 ELU[b] (0.5 mL)	0, 6-12
≥19	2	1 440 ELU (1 mL)	0, 6-12
VAQTA (Merck)			
1-18	2	25 unidades (0.5 mL)	0, 6-18
≥19	2	50 unidades (1 mL)	0, 6-18

[a] Una combinación de esta vacuna de hepatitis A y la vacuna de la hepatitis B, TWINRIX, está indicada para la protección simultánea contra estos dos virus en los adultos (edad ≥18 años). Cada dosis de 1.0 mL contiene 720 ELU de vacuna de la hepatitis A y 20 μg de vacuna de la hepatitis B. Estas dosis son recomendadas en los meses cero, uno y seis. [b] Unidades de enzimoinmunoanálisis

Abreviatura: ELU (*enzyme-linked immunoassay units*), unidades de enzimoinmunoanálisis.

Hepatitis B Hasta 1982, la prevención de la hepatitis B consistía en la inmunoprofilaxia pasiva, ya fuera con Ig ordinaria, que tenía un bajo contenido de anti-HBs, o con inmunoglobulina de la hepatitis B (HBIG, *hepatitis B immunoglobulin*), con título alto de anti-HBs. Nunca se ha demostrado, y sigue siendo cuestionable, la eficacia de la Ig ordinaria; se ha puesto incluso en duda la eficacia de la HBIG, demostrada en varios ensayos clínicos, y su contribución parece limitarse a reducir la frecuencia de la *enfermedad* clínica, no a prevenir la *infección.* La primera vacuna para la inmunización activa, que apareció en 1982, se obtuvo a partir de partículas esféricas de 22 nm purificadas no infecciosas de HBsAg, extraídas del plasma de portadores sanos de HBsAg. En 1987, la vacuna obtenida del plasma fue sustituida por una vacuna obtenida por ingeniería genética a partir de una levadura recombinante. Esta última vacuna está formada por partículas de HBsAg no glucosiladas, pero por lo demás indistinguibles del HBsAg natural; en Estados Unidos hay dos vacunas recombinantes autorizadas. Las recomendaciones actuales para su empleo profiláctico pueden dividirse en función de que se apliquen antes o después de la exposición.

La profilaxia contra la hepatitis B *previa a la exposición* en situaciones de exposición frecuente (profesionales dedicados a la atención de la salud que están en riesgo de contacto con sangre; policías preventivos; pacientes y personal de unidades de hemodiálisis; personas que viven o trabajan en instituciones dedicadas a la atención de minusválidos; usuarios de drogas inyectadas; presos con largas condenas de reclusión; personas con múltiples parejas sexuales o que tienen enfermedades de transmisión sexual; varones que tienen relaciones sexuales con varones; enfermos que, como los hemofílicos, necesitan tratamiento prolongado con cantidades altas de hemoderivados; contactos domésticos y sexuales de personas con infección crónica con HBV; personas que viven en zonas endémicas o que viajan con frecuencia a éstas; niños menores de 18 años que no hayan sido vacunados, y niños no vacunados nativos de Alaska o de las islas del Pacífico o que convivan con inmigrantes de la primera generación procedentes de países endémicos; personas nacidas en países con prevalencia ≥2% de infección por HVB; individuos con hepatopatía crónica; sujetos <60 años de edad con diabetes mellitus [los que tengan ≥60 años, a discreción del médico]; individuos con nefropatía terminal; personas con infección por VIH), se recomiendan tres inyecciones IM (en el deltoides, no en el glúteo) de vacuna contra la hepatitis B en los meses cero, uno y seis (en el cuadro 360-8 se resumen otros programas opcionales). El embarazo *no* supone una contraindicación para recibir la vacuna. En zonas poco endémicas para HBV, como Estados Unidos, no se ha demostrado que la estrategia de vacunar a las personas pertenecientes a grupos de alto riesgo sea eficaz, a pesar de que se dispone de vacunas contra la hepatitis B seguras y eficaces. La incidencia de nuevos casos de hepatitis B continúa aumentando en Estados Unidos después de la introducción de las vacunas; <10% de las personas incluidas en los grupos de alto riesgo han sido vacunadas realmente y cerca de 30% de las personas que contrae hepatitis B aguda esporádica no pertenece a ningún grupo de alto riesgo. Por tanto, para influir sobre la frecuencia de la infección por HBV en una zona poco endémica, como Estados Unidos, se aconseja la vacunación universal en la infancia. En los niños no vacunados nacidos después de la implantación de la vacunación universal en la lactancia, se aconseja vacunar al comienzo de la adolescencia, a los 11 o 12 años de edad; esta recomendación se ha extendido y ahora se incluyen a todos los niños no vacunados entre los cero y 19 años. En áreas en que es hiperendémico el HBV, como Asia, la vacunación universal de los niños ha originado una disminución notable (10 a 15 años) en el índice de hepatitis B y sus complicaciones, incluido carcinoma hepatocelular.

Hay dos vacunas recombinantes contra la hepatitis B que son semejantes. Una de ellas contiene 10 μg de HBsAg (Recombivax-HB) y la otra, 20 μg de HBsAg (Engerix-B). Las dosis recomendadas de cada inyección difieren entre ambos preparados (cuadro 360-8). También se dispone de combinaciones de vacuna de la hepatitis B con otras vacunas infantiles (cuadro 360-8).

CUADRO 360-8 Esquemas de vacunación contra la hepatitis B antes de la exposición

Edad en años	Número de dosis	Dosis	Esquema, meses
RECOMBIVAX-HB (Merck)[a]			
Lactantes, niños (<1-10 años)	3	5 µg (0.5 mL)	0, 1-2, 4-6
Adolescentes (11-19 años)	3 o 4	5 µg (0.5 mL)	0-2, 1-4, 4-6 *o* 0, 12, 24 *o* 0, 1, 2, 12
	O		
	2	10 µg (1 mL)	0, 4-6 (edad 11-15)
Adultos (≥20 años)	3	10 µg (1 mL)	0-2, 1-4, 4-6
Pacientes en hemodiálisis[b]			
<20 años	3	5 µg (0.5 mL)	0, 1, 6
≥20 años	3	40 µg (4 mL)	0, 1, 6
ENGERIX-B (GlaxoSmithKline)[c]			
Lactantes, niños (<1-10 años)	3 o 4	10 µg (0.5 mL)	0, 1-2, 4-6 *o* 0, 1, 2, 12
Adolescentes (10-19 años)	3 o 4	10 µg (0.5 mL)	0, 1-2, 4-6 *o* 0, 12, 24 *o* 0, 1, 2, 12
Adultos (≥20 años)	3 o 4	20 µg (1 mL)	0-2, 1-4, 4-6 o 0, 1, 2, 12
Pacientes en hemodiálisis[b]			
<20 años	4	10 µg (0.5 mL)	0, 1, 2, 6
≥20 años	4	40 µg (2 mL)	0, 1, 2, 6

[a] Este laboratorio fabrica una combinación autorizada de vacuna de la hepatitis B y vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo B y *Neisseria meningitidis*, Comvax, para utilizarse en lactantes y niños pequeños. Debe consultarse en el instructivo del producto la dosis y el esquema. [b] Este grupo también incluye otras personas con inmunodepresión. [c] Este laboratorio fabrica dos vacunas de la hepatitis B combinada: 1) Twinrix, vacuna de la hepatitis B recombinante más vacuna de la hepatitis A inactivada, que está indicada para la protección simultánea contra estos dos virus en los adultos (edad ≥18 años). Cada dosis de 1.0 mL contiene 720 ELU de vacuna de la hepatitis A y 20 µg de vacuna de la hepatitis B. Estas dosis se recomiendan en los meses cero, uno y seis. 2) Pediatrix, vacuna de la hepatitis B recombinante más difteria y toxoide tetánico, tos ferina y poliovirus inactivado, está indicada para utilizarse en lactantes y niños pequeños. Debe consultarse en el instructivo del producto dosis y esquemas.

En las personas no vacunadas que se exponen al HBV se recomienda profilaxia *después de la exposición* con una combinación de HBIG (para obtener en forma rápida títulos altos de anti-HBs circulante) y de vacuna contra la hepatitis B (para conseguir una inmunidad duradera y aprovechar la posible eficacia de la vacuna para atenuar la enfermedad clínica si se administra tras el contagio). En el caso de la exposición perinatal de niños nacidos de madres HBsAg-positivas se debe administrar por vía IM una sola dosis de 0.5 mL de HBIG en el muslo *inmediatamente después del nacimiento*, seguida de un ciclo completo con tres inyecciones de vacuna recombinante contra la hepatitis B (véanse antes en este capítulo las dosis), la primera de las cuales se administrará dentro de las primeras 12 h de vida. En las personas que hayan sufrido una inoculación percutánea directa o una exposición transmucosa a sangre o líquidos corporales positivos para HBsAg (p. ej., *punciones accidentales con aguja*, otras inoculaciones a través de una mucosa o ingestión), se administrará lo antes posible una dosis única intramuscular de 0.06 mL/kg de HBIG, seguida de un ciclo completo de vacunación contra la hepatitis B que se iniciará antes de que transcurra una semana. En las personas que hayan sufrido una exposición por *contacto sexual* con un enfermo con hepatitis B aguda, debe administrarse una sola dosis por vía IM de 0.06 mL/kg de HBIG antes de que hayan pasado 14 días desde la exposición, seguida de un ciclo completo de vacunación. Cuando se recomienda aplicar HBIG y vacuna contra la hepatitis B, pueden administrarse al mismo tiempo, pero en distinto sitio. Es recomendable buscar anti-HBs en adultos después de un ciclo de vacunación, para corroborar que poseen inmunidad, pero dado que es casi unánime en lactantes la inmunogenicidad a la vacuna de hepatitis B, no se recomienda buscar anti-HBs después de la vacunación en niños.

No se sabe cuánto dura exactamente la protección de la vacuna contra la hepatitis B; sin embargo, alrededor de 80 o 90% de los sujetos con buena respuesta inmunitaria que han sido vacunados conserva tasas protectoras de anti-HBs durante al menos cinco años, y de 60 a 80% durante 10 años, y se ha corroborado que los anticuerpos protectores persisten al menos 20 años después de la vacunación en la lactancia. Después, incluso si deja de detectarse el anti-HBs, persiste la protección contra la hepatitis B clínicamente manifiesta, contra la antigenemia de superficie de la hepatitis B y contra la infección crónica por HBV. En la actualidad no se recomienda administrar de forma sistemática dosis de *refuerzo*, salvo en las personas inmunodeprimidas en las que no se detecte anti-HBs o en aquellas con buena respuesta inmunitaria que sigan expuestas a posibles inoculaciones con material HBsAg-positivo tras la desaparición de anti-HBs. En concreto, en el caso de los pacientes en hemodiálisis se recomienda la determinación anual de anti-HBs tras la vacunación; se aconseja administrar dosis de refuerzo cuando la concentración de anti-HBs desciende <10 mUI/mL. Como ya se dijo, para personas expuestas al riesgo de sufrir hepatitis A y B, se cuenta con una vacuna combinada que contiene 720 U de enzimoinmunoanálisis de HAV inactivada y 20 µg de HBsAg obtenido por bioingeniería (se aplica en los meses cero, uno y seis).

Hepatitis D La infección por hepatitis D puede prevenirse si se vacuna contra la hepatitis B a las personas predispuestas. No hay un solo producto disponible para realizar inmunoprofilaxia de la sobreinfección por HDV en los portadores de HBsAg; en estos casos se recomienda evitar las exposiciones percutáneas y restringir los contactos íntimos con personas que padezcan la infección por HDV.

Hepatitis C Se ha comprobado que la Ig no previene de manera eficaz la hepatitis C y ya no se recomienda su uso en la profilaxia posterior a la exposición en casos de exposición perinatal, por punción o por vía sexual. Si bien se ha obtenido un prototipo de vacuna que induce anticuerpos contra las proteínas de la envoltura del HCV, actualmente en la práctica no es factible utilizar ninguna vacunación contra la hepatitis C. La heterogeneidad viral marcada por el genotipo y las cuasiespecies, así como la celeridad con que este virus evade los anticuerpos neutralizantes a consecuencia de la rapidez de sus mutaciones, hacen que este virus constituya un objetivo difícil para conseguir la inmunoprofilaxia con una vacuna. Se ha logrado prevenir la hepatitis C asociada a transfusión por medio de una serie de medidas aplicadas a lo largo del tiempo: exclusión de los donantes que venden su sangre y utilización del suministro proporcionado por donantes voluntarios; estudio sistemático de la sangre donada con marcadores sustitutos, como la ALT (que ya no se recomienda) y el anti-HBc, que son marcadores que identifican un segmento de la población de donantes con un riesgo alto de sufrir infecciones de transmisión sanguínea; exclusión de donantes pertenecientes a grupos de alto riesgo de sida y aplicación de pruebas de detección de anti-VIH y análisis cada vez más sensibles para detectar infecciones por HCV.

En ausencia de inmunización activa o pasiva, la prevención de la hepatitis C se basa en cambios de conducta y precauciones que deben seguirse para limitar la exposición a personas infectadas. Las recomendaciones emitidas para identificar a los pacientes con hepatitis clínicamente asintomática como elegibles para recibir tratamiento médico ofrecen el beneficio secundario de que permiten identificar a las personas cuyos contactos podrían estar en riesgo de infectarse. Se ha recomendado un programa para identificar a las personas que fueron transfundidas antes de 1992 con sangre de donantes en los que después se detectó hepatitis C. Además, se recomienda la prueba de anti-HCV para personas que nacieron entre 1945 y 1965, cualquiera que haya recibido una transfusión sanguínea o un órgano trasplantado antes de la introducción de las pruebas de detección de segunda generación en 1992, los que alguna vez consumieron drogas inyectadas (u otras drogas ilegales por vías no inyectadas), los pacientes con diálisis crónica, las personas con trastornos de coagulación que recibieron factores de coagulación preparados antes de 1987 con hemoderivados mezclados, personas con concentraciones altas de aminotransferasa, trabajadores de la salud expuestos a sangre positiva para HCV o agujas contaminadas, receptores de sangre u órganos de un donante positivo para hepatitis C, sujetos infectados con VIH, personal de salud y seguridad pública después de punción con aguja u otra exposición no percutánea a material infectado con HCV, parejas sexuales de pacientes con hepatitis C y niños nacidos de mujeres positivas para HCV (cuadro 360-4).

En el caso de las parejas sexuales monógamas y estables, la transmisión sexual de la hepatitis C es poco probable y no se recomiendan métodos preventivos de barrera. En las personas con múltiples parejas sexuales o con enfermedades de transmisión sexual, el riesgo de adquirir la hepatitis C es mayor, por lo que se recomienda el uso de métodos de barrera (preservativos de látex). Una persona con hepatitis C no debe compartir con sus parejas sexuales y los miembros de su familia instrumentos como navajas de afeitar, cepillos de dientes y cortaúñas. No se recomiendan precauciones especiales en el caso de los niños nacidos de madres con hepatitis C y no es necesario restringir la lactancia materna.

Hepatitis E Aún no se confirma si la IG previene la hepatitis E. Se creó una vacuna del genotipo 1 recombinante segura y eficaz, que protege también contra otros genotipos y está disponible en regiones endémicas, pero no en Estados Unidos.

361 Hepatitis inducida por tóxicos y por fármacos

William M. Lee, Jules L. Dienstag

La lesión hepática es una posible consecuencia de cualquier xenobiótico, lo que incluye toxinas industriales, fármacos y cualquier medicamento complementario y alternativo (CAM, *complementary and alternative medications*). Entre los pacientes con insuficiencia hepática aguda, la causa más común es la lesión hepática inducida por fármacos y la evidencia de hepatotoxicidad detectada durante los estudios clínicos de desarrollo de fármacos, la razón más común por la que estos compuestos no alcanzan el estado de aprobación. La lesión hepática inducida por fármacos requiere de una anamnesis cuidadosa para identificar la exposición a los compuestos químicos utilizados en el trabajo o en el hogar, fármacos de prescripción o de venta sin receta y medicamentos verbales o complementos dietéticos. Los fármacos hepatotóxicos pueden ocasionar lesión directa del hepatocito, por ejemplo a través de radicales libres o compuestos metabólicos intermedios que causan peroxidación de la membrana lipídica y que ocasionan lesión de las células hepáticas. Un fármaco o sus metabolitos pueden activar componentes del sistema inmunitario innato o adaptativo, estimular vías de apoptosis o iniciar la lesión de las vías de expresión de bilis **(fig. 361-1)**. La interferencia con las bombas de los conductos biliares puede permitir que los ácidos biliares endógenos se acumulen, ocasionando lesión hepática. A su vez, tales lesiones secundarias pueden causar necrosis de los hepatocitos, presión de los conductillos biliares, ocasionar colestasis o bloquear las vías de movimiento de lípidos, inhibir la síntesis de proteínas o alterar la oxidación mitocondrial de ácidos grasos, dando origen a acidosis láctica y acumulación intracelular de triglicéridos (que se expresa desde el punto de vista histológico como esteatosis microvesicular). En otros casos, los metabolitos de los fármacos sensibilizan a los hepatocitos a citocinas tóxicas. Las diferencias observadas entre los receptores susceptibles y no susceptibles de fármacos pueden ser atribuibles a haplotipos HLA que determinan la unión de términos relacionados con fármacos en la superficie celular, así como a polimorfismos en la elaboración de citocinas protectoras, que actúan por competencia, como se ha sugerido para la hepatotoxicidad por paracetamol (acetaminofeno) (véase adelante). Los mecanismos inmunitarios pueden incluir linfocitos citotóxicos o citotoxicidad celular mediada por anticuerpos. Además, se ha demostrado la participación de la activación de transportadores nucleares, como el receptor constitutivo de androstano (CAR) o en fechas más recientes, el receptor X de pregnano (PXR) en la inducción de hepatotoxicidad farmacológica.

METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS

La mayor parte de los fármacos, que son insolubles en agua, sufre una serie de pasos metabólicos que culminan en una forma hidrosoluble apropiada para su excreción renal o a través de la bilis. Este proceso inicia con la oxidación o metilación mediada por oxigenasas microsómicas de función mixta, el citocromo P450 (reacción de fase I), seguida por la glucuronidación o sulfatación (reacción de fase II) o bien, la inactivación por glutatión. La mayor parte de la hepatotoxicidad farmacológica es mediada por metabolitos tóxicos de fase I, pero el agotamiento de glutatión, que evita la desactivación de compuestos nocivos por acción de la glutatión *S*-transferasa también puede contribuir.

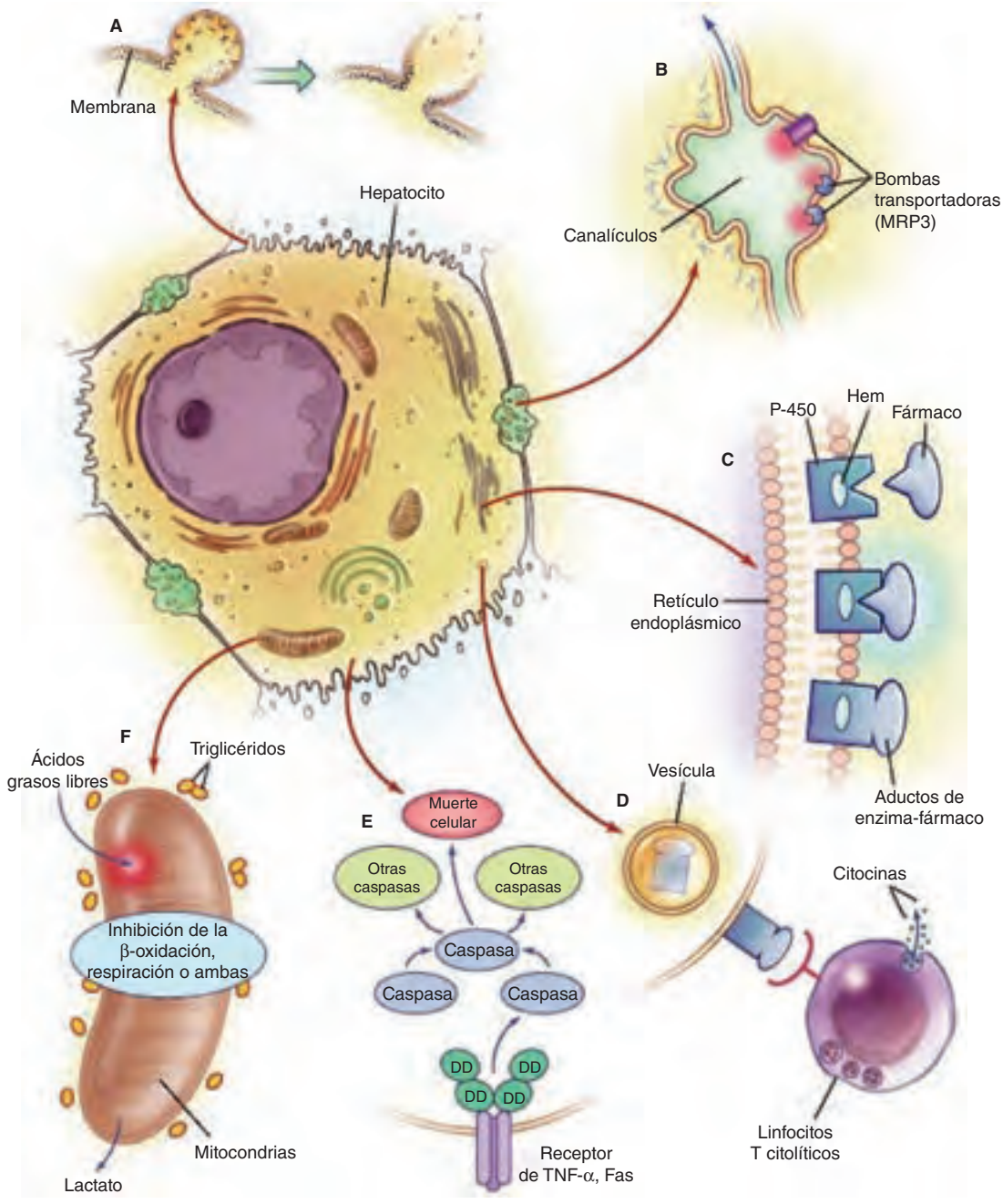
LESIÓN HEPÁTICA CAUSADA POR FÁRMACOS

En general, se han reconocido dos tipos principales de hepatotoxicidad química: 1) toxicidad directa y 2) toxicidad idiosincrásica. Como se muestra en el **cuadro 361-1**, ocurre hepatitis tóxica directa con regularidad predecible en individuos expuestos a una sustancia agresora y de una manera dependiente de la dosis. El periodo latente entre la exposición y la lesión hepática suele ser breve (a menudo varias horas), aunque las manifestaciones clínicas pueden retrasarse por 24 a 48 h. Las sustancias que producen hepatitis tóxica suelen ser venenos sistémicos o son convertidos en el hígado a metabolitos tóxicos. Las hepatotoxinas directas causan anomalías morfológicas que son características razonables y reproducibles para cada toxina. Por ejemplo, el tetracloruro de carbono y el tricloroetileno característicamente producen una necrosis zonal centrolobulillar, mientras que el envenenamiento por fósforo amarillo por lo general causa lesión periportal. Los péptidos hepatotóxicos de *Amanita phalloides* por lo general producen necrosis hepática masiva; la dosis letal de toxina es cercana a 10 mg, que es la cantidad que se encuentra en un hongo venenoso. La lesión hepática, que a menudo sólo es un aspecto de la toxicidad producida por hepatotoxinas directas, puede pasar desapercibida hasta que aparece ictericia.

En las reacciones farmacológicas idiosincrásicas, la aparición de hepatitis es poco común (1 de cada 10^3 a 10^5 pacientes) de manera impredecible; la respuesta no es claramente dependiente de la dosis como la lesión relacionada con hepatotoxinas directas; la lesión hepática puede ocurrir en cualquier momento durante un periodo breve después de la exposición a la sustancia. Datos recientes sugieren que la mayor parte de los agentes causales que producen toxicidad idiosincrásica se administran en dosis diarias que excedan 100 mg, lo que sugiere la participación de la dosis; los fármacos con baja potencia deben administrarse en dosis más elevadas para alcanzar la posibilidad de lograr los "efectos deseados". La adición de la dificultad para predecir o identificar la hepatotoxicidad idiosincrásica a fármacos incluye la aparición de elevaciones leves, transitorias, no progresivas de aminotransferasas séricas, que se resuelve con el uso continuo del fármaco. Tal mecanismo de "adaptación", mecanismo que se desconoce, está bien identificado para fármacos como la isoniazida, valproato, difenilhidantoinato e inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas). Las manifestaciones extrahepáticas de hipersensibilidad como el exantema, artralgias, fiebre, leucocitosis y eosinofilia ocurren en casi 25% de los pacientes con reacciones de hepatotoxicidad idiosincrásica a fármacos, pero son característicos de ciertos fármacos y no de otros. Se ha propuesto que la lesión inmunitaria primaria y la hepatotoxicidad directa se relacionan con diferencias idiosincrásicas en la producción de metabolitos tóxicos, para explicar las reacciones farmacológicas idiosincrásicas. Los datos más actuales parecen implicar una respuesta del sistema inmunitario adaptativo a la formación de compuestos estimuladores inmunitarios que dan origen a la activación metabólica de fase I del fármaco causal. Las diferencias en la susceptibilidad del hospedador pueden ocasionar una cinética variable de la generación de metabolitos tóxicos y polimorfismos genéticos en las vías del metabolismo de fármacos o activación de citocinas; además, ciertos haplotipos HLA se han asociado con la hepatotoxicidad de ciertos fármacos, como amoxicilina-clavulanato y flucloxacilina. Sin embargo, en ocasiones las características clínicas de una reacción alérgica (eosinofilia quística prominente, autoanticuerpos, etc.) son difíciles de ignorar y sugieren la activación de vías de IgE. Se observan unos cuantos casos de hepatotoxicidad farmacológica asociados con autoanticuerpos, lo que incluye una clase de anticuerpos contra los microsomas renales y hepáticos, anti-LKM2, dirigidos contra las enzimas del citocromo P450.

Las reacciones idiosincrásicas ocasionan patrones morfológicos que son más variables que los producidos por toxinas directas; una sustancia a menudo es capaz de causar diversas lesiones, aunque ciertos patrones tienden a predominar. Dependiendo de la sustancia involucrada, puede sobrevenir hepatitis idiosincrásica en un cuadro clínico y morfológico indistinguible del de la hepatitis viral (p. ej., por isoniazida o ciprofloxacina). La denominada lesión hepatocelular es la forma más común, que se caracteriza por necrosis punteada en el lóbulo hepático, predominio de infiltrado linfocítico que es similar al observado en casos de hepatitis aguda A, B o C. La colestasis inducida por fármacos varía de leve a formas crecientemente más graves: 1) colestasis leve con lesión hepatocelular limitada (p. ej., estrógenos, andrógenos con sustitución 17,α); 2) colestasis inflamatoria (p. ej., amoxicilina con clavulanato [el antibiótico implicado más a menudo en los casos de lesión hepática inducida por fármacos], oxacilina, estolato de eritromicina); 3) colangitis esclerosante (p. ej., después de la administración intrahepática de moxonidina, un quimioterapéutico para metástasis hepáticas por carcinoma colónico primario), y 4) desaparición de los conductillos biliares, colestasis "ductopénica", similar a la observada en el rechazo crónico **(cap. 368)** después del trasplante hepático (p. ej., carbamazepina, levofloxacina). Puede ocurrir colestasis por la unión de fármacos a transportadores de la membrana canalicular, acumulación de ácidos biliares tóxicos por insuficiencia de la bomba canalicular o por defectos genéticos en las proteínas transportadoras de los canalículos. Desde el punto de vista clínico, la diferencia entre interacciones hepatocelulares y reacciones de colestasis se indican por medio de un valor R, la proporción entre alanina aminotransferasa (ALT) con fosfatasa alcalina, las cuales se expresan como múltiplos del límite superior normal. Un valor de R >5.0 se asocia con lesión hepatocelular, una cifra de R <2.0 con lesión colestásica y cifras entre 2.0 y 5.0 se relaciona con lesión hepatocelular-colestásica.

Las alteraciones morfológicas también incluyen la formación de puentes de necrosis hepática (p. ej., metildopa) o con menor frecuencia, granulomas hepáticos (p. ej., sulfonamidas). Algunos fármacos ocasionan esteatosis macrovesicular o microvesicular o esteatohepatitis, que en algunos casos se ha relacionado con disfunción mitocondrial y peroxidación lipídica. La hepa-



A. Rotura de la membrana celular.
B. Lesión de los canalículos biliares (alteración de las bombas de transporte).
C. Unión covalente entre P450 y el fármaco (aductos farmacológicos).
D. Aductos farmacológicos dirigidos a los linfocitos T citolíticos/citocinas.
E. Activación de las vías de apoptosis por TNF-α/Fas.
F. Inhibición de la función mitocondrial.

FIGURA 361-1. Mecanismos potenciales de lesión hepática inducida por fármacos. El hepatocito normal puede verse afectado por fármacos a través de (***A***) alteración de la homeostasis intracelular de calcio que conduce a desensamble de fibrillas de actina en la superficie del hepatocito, dando origen a la formación de ampollas en la membrana celular, rotura y lisis celular; (***B***) alteración de los filamentos de actina cerca de los canalículos (porción especializada de la célula que causa la excreción biliar), lo que conduce a pérdida de los procesos vellosos e interrupción de las bombas transportadoras, como la proteína 3 relacionada con resistencia a múltiples fármacos (MRP3), que a su vez evita la expresión de bilirrubinas y otros compuestos orgánicos; (***C***) unión covalente de las enzimas del citocromo P450 que contienen moléculas hem para el fármaco, con lo que se crean aductos no funcionales; (***D***) migración de estos aductos de enzima-fármaco a la superficie celular en las vesículas, para actuar como inmunógenas para el ataque citolítico por los linfocitos T, estimulando una respuesta inmunitaria que involucra a los linfocitos T citolíticos y citocinas; (***E***) activación de las vías apoptóticas por el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) o Fas (DD indica dominio de muerte), desencadenando una cascada de caspasas intercelulares, dando origen a la muerte celular programada, o (***F***) inhibición de la función mitocondrial por un efecto dual en la β-oxidación de las enzimas de la cadena respiratoria, ocasionando falla en el metabolismo de ácidos grasos libres, falta de respiración aerobia y acumulación de lactato y moléculas reactivas de oxígeno (que pueden alterar el DNA mitocondrial). Los metabolitos tóxicos excretados en la bilis pueden dañar el epitelio de los conductos biliares (no se muestra). CTL, linfocitos T citolíticos. *(Reproducido de WM Lee: Drug-induced hepatotoxicity. N Engl J Med 349:474, 2003, con autorización.)*

CUADRO 361-1 Algunas características de la lesión hepática tóxica y farmacoinducida

	Efecto tóxico directo[a]		Idiosincrásico			Otros
Características	Tetracloruro de carbono	Acetaminofeno	Amoxicilina-clavulanato	Isoniazida	Ciprofloxacina	Esteroides estrógenos/andrógenos[a]
Toxicidad predecible y relacionada con la dosis	+	+	0	0	0	+
Periodo de latencia	Breve	Breve	Inicio tardío	Variable	Puede ser breve	Variable
Artralgias, fiebre, exantema, eosinofilia	0	0	0	0	0	0
Morfología hepática	Necrosis, infiltración adiposa	Necrosis centrilobulillar	Hepatocelular mixta/colestásica	Lesión hepatocelular similar a la de la hepatitis viral	Lesión hepatocelular similar a la de la hepatitis viral	Colestasis *sin* inflamación portal

[a] Los fármacos mencionados son ejemplos típicos.

totoxicidad grave relacionada con esteatohepatitis más a menudo es consecuencia de toxicidad mitocondrial, que se reconoce cada vez con mayor frecuencia en pacientes que reciben tratamiento con antirretrovirales con inhibidores de la transcriptasa inversa para infección por VIH (p. ej., zidovudina, didanosina), aunque muchos de estos fármacos se han suspendido por hepatotoxicidad **(cap. 226)**.

En términos generales, la hepatotoxicidad mitocondrial por estos fármacos antirretrovirales es reversible, pero ha ocurrido hepatotoxicidad no reversible, espectacular, relacionada con lesión mitocondrial (inhibición de la polimerasa γ de DNA) que fue la causa de la insuficiencia hepática encontrada durante los estudios clínicos iniciales de la fialuridina, un análogo logrado de las pirimidinas con potente actividad antiviral contra el virus de la hepatitis B. Otro objetivo potencial para la hepatotoxicidad farmacológica idiosincrásica son las células del recubrimiento sinusoidal; cuando estas células se lesionan, por ejemplo como ocurre con los antineoplásicos en dosis elevadas (p. ej., ciclofosfamida, melfalán, busulfán) administrados antes del trasplante de médula ósea, puede sobrevenir enfermedad venooclusiva. La hiperplasia regenerativa nodular, una forma sutil de hipertensión portal, también puede producirse por lesión vascular al endotelio en la vena porta después de quimioterapia sistémica, por ejemplo, con oxaliplatino, como parte de un tratamiento adyuvante para el cáncer de colon.

No todas las reacciones farmacológicas hepáticas adversas pueden clasificarse como tóxicas o idiosincrásicas. Por ejemplo, los anticonceptivos orales, que combinan compuestos estrogénicos y progestacionales pueden ocasionar alteración de las pruebas de función hepática y en ocasiones, impericia; sin embargo, no produce necrosis o cambios adiposos, manifestaciones de hipersensibilidad que suelen estar ausentes; la susceptibilidad al desarrollo de colestasis inducida por anticonceptivos orales parece estar determinada por aspectos genéticos. La colestasis inducida por estrógenos es más común en mujeres con colestasis del embarazo, un trastorno relacionado con defectos genéticos en proteínas transportadoras canaliculares relacionadas con resistencia farmacológica.

Cualquier reacción idiosincrásica que ocurre en <1:10 000 receptores ocasionará que esta lesión pase desapercibida en la mayor parte de los estudios clínicos, la cual incluye a sólo unos cuantos miles de receptores. La U.S. FDA y las compañías farmacológicas han aprendido a buscar indicaciones, incluso sutiles, de toxicidad grave y a vigilar de manera regular el número de sujetos en estudios clínicos en quienes se desarrollan elevaciones de aminotransferasas, como un posible indicador de toxicidad más grave. Incluso más válido como indicador de hepatotoxicidad grave es la aparición de ictericia en pacientes incluidos en un estudio clínico con fármacos, lo que se conoce como "ley de Hy", que recibe su nombre por Hyman Zimmerman, uno de los pioneros en el campo de la hepatotoxicidad farmacológica. Este científico reconoció que si ocurre ictericia durante estudios clínicos de fase III, es mucho más probable la aparición hepática grave, con una proporción de 10:1 entre los casos de ictericia e insuficiencia hepática (10 pacientes con ictericia con un paciente con insuficiencia hepática aguda). Así, encontrar casos de la ley de Hy durante el desarrollo de fármacos a menudo lleva al rechazo de la aprobación, en particular si cualquiera de los sujetos tuvo malos resultados. La troglitazona, antagonista del receptor activado por el proliferador de peroxisomas alfa, fue el primero en su clase de tiazolidinedionas, fármacos sensibilizantes a la insulina. Aunque en retrospectiva, los casos de ictericia de la ley de Hy ocurrieron durante estudios clínicos de fase III, no se identificaron casos de insuficiencia hepática hasta la comercialización del fármaco, lo que resalta la importancia de la vigilancia después de la comercialización con el fin de identificar fármacos tóxicos y favorecer su retiro del mercado. Por fortuna, dicha hepatotoxicidad no es una característica de las tiazolidinedionas de segunda generación como rosiglitazona y pioglitazona; en estudios clínicos, la frecuencia de elevaciones de aminotransferasas en pacientes tratados con estos fármacos no difiere de la de los individuos que recibieron placebo y son extremadamente poco comunes los reportes aislados de lesión hepática en los individuos que recibieron estos fármacos.

En muchos casos es difícil demostrar que un episodio de lesión hepática fue causado por un fármaco en particular. La lesión hepática inducida por fármacos casi siempre es un diagnóstico presuncional y muchos otros trastornos producen características clínico-patológicas similares. Así, podría ser difícil establecer un factor causal y se requiere el análisis de diversas variables para llevar a cierto grado de certeza, lo que incluye la relación temporal (tiempo de inicio, tiempo de resolución), características clínicas y bioquímicas, tipo de lesión (hepatocelular o colestásica), características extrahepáticas, probabilidad de que una sustancia dada se considere la causa con base en registros anteriores y descartar otras causas potenciales. Los sistemas de calificación como el método de valoración de la causalidad de Roussel-Uclaf (RUCAM) aún persiste con cierto grado de falta de certeza y no se adopta ampliamente. A la fecha, la *U.S. Drug-Induced Liver Injury Network* (DILIN) se basa en la opinión estructurada de expertos en un proceso que requiere datos detallados sobre cada caso, una revisión amplia por tres expertos, los cuales llegan a un consenso en una escala de cinco grados de probabilidad (definida, probabilidad alta, probable, posible, poco probable); sin embargo, este método no es práctico para su aplicación clínica sistemática.

En términos generales, la hepatotoxicidad farmacológica no es más frecuente en personas con hepatopatía crónica subyacente, aunque pueden amplificarse la gravedad de los resultados. Las excepciones reportadas incluyen hepatotoxicidad por ácido acetilsalicílico, metotrexato, isoniazida (sólo en ciertas experiencias), tratamiento antirretroviral para infección por VIH y ciertos fármacos como regímenes de preparación para trasplante de médula ósea en presencia de hepatitis C.

TRATAMIENTO ENFERMEDAD HEPÁTICA INDUCIDA POR TÓXICOS Y POR FÁRMACOS

El tratamiento es en gran medida de sostén, con excepción de la hepatotoxicidad por acetaminofeno (véase adelante). En pacientes con hepatitis fulminante por hepatotoxicidad medicamentosa, el trasplante hepático puede salvar la vida **(cap. 368)**. Está indicado suspender el fármaco al primer signo de reacción adversa. Varios estudios han sugerido que ocurren resultados letales con el uso de un fármaco al encontrar síntomas y signos de lesión hepática. En el caso de toxinas directas, la afección hepática no debe desviar la atención en la afección renal o de otros órganos, la cual puede poner en riesgo la supervivencia. En ocasiones se utilizan varios fármacos pero su utilidad es cuestionable; los glucocorticoides para hepatotoxicidad farmacológica con características alérgicas, silibinina para hepatotoxicidad por envenenamiento con hongos; no se ha demostrado la utilidad del ácido ursodesoxicólico para hepatotoxicidad farmacológica con colestasis y no se recomienda.

En el **cuadro 361-2** se enumeran diversas clases de compuestos químicos, con ejemplos del patrón de lesión hepática que producen. Ciertos fármacos parecen causar el desarrollo de lesiones agudas y crónicas. Por

CUADRO 361-2 Principales alteraciones en la morfología hepática producidas por algunos de los fármacos y compuestos químicos utilizados a menudo[a]

Cambio morfológico principal	Tipo de fármaco	Ejemplo
Colestasis	Esteroides anabólicos	Metiltestosterona, muchos otros complementos para fisicoculturismo
	Antibióticos	Estolato de eritromicina, nitrofurantoína, rifampicina, amoxicilina-ácido clavulánico, oxacilina
	Anticonvulsivantes	Carbamazepina
	Antidepresivos	Duloxetina, mirtazapina, antidepresivos tricíclicos
	Antiinflamatorios	Sulindaco
	Antiplaquetarios	Clopidogrel
	Antihipertensivos	Irbesartán, fosinopril
	Antitiroideos	Metimazol
	Antagonistas de los conductos del calcio	Nifedipina, verapamilo
	Inmunodepresores	Ciclosporina
	Hipolipemiantes	Ezetimiba
	Oncoterapéuticos	Esteroides anabólicos, busulfán, tamoxifeno, irinotecán, citarabina, temozolomida
	Anticonceptivos orales	Noretindrel con mestranol
	Hipoglucemiantes orales	Clorpropamida
	Tranquilizantes	Cloropromacina[b]
Hígado graso	Antiarrítmicos	Amiodarona
	Antibióticos	Tetraciclina (IV, dosis elevadas)
	Anticonvulsivantes	Ácido valproico
	Antivirales	Didesoxinucleósidos (p. ej., zidovudina), inhibidores de la proteasa (p. ej., indinavir, ritonavir)
	Oncoterapéuticos	Asparaginasa, metotrexato, tamoxifeno
Hepatitis	Anestésicos	Halotano, fluotano
	Antiandrógenos	Flutamida
	Antibióticos	Isoniazida,[c] rifampicina, nitrofurantoína, telitromicina, minociclina,[d] pirazinamida, trovafloxacino[e]
	Anticonvulsivos	Difenilhidantoinato, carbamazepina, ácido valproico, fenobarbital
	Antidepresivos	Iproniazida, amitriptilina, trazodona, venlafaxina, fluoxetina, paroxetina, duloxetina, sertralina, nefazodona[e]
	Antimicóticos	Ketoconazol, fluconazol, itraconazol
	Antihipertensivos	Metildopa,[c] captoprilo, enalaprilo, lisinopril, losartán
	Antiinflamatorios	Ibuprofeno, indometacina, diclofenaco, sulindaco, bromafenaco
	Antipsicóticos	Risperidona
	Antivirales	Zidovudina, didanosina, estavudina, nevirapina, ritonavir, indinavir, tipranavir, zalcitabina
	Antagonistas de los conductos del calcio	Nifedipina, verapamilo, diltiazem
	Inhibidor de la colinesterasa	Tacrina
	Diurético	Clorotiazida
	Laxantes	Oxifenisatina[c,e]
	Inhibidor de la recaptación de noradrenalina	Atomoxetina
	Hipoglucemiantes orales	Troglitazona,[e] acarbosa
Hepatitis mixta/colestasis	Antibióticos	Amoxicilina-ácido clavulánico, trimetoprim con sulfametoxazol
	Antibacterianos	Clindamicina
	Antimicóticos	Terbinafina
	Antihistamínicos	Ciproheptadina
	Inmunodepresores	Azatioprina
	Hipolipemiantes	Ácido nicotínico, lovastatina, ezetimiba
Tóxica (necrosis)	Analgésicos	Acetaminofeno
	Hidrocarburos	Tetracloruro de carbono
	Metales	Fósforo amarillo
	Setas	*Amanita phalloides*
	Solventes	Dimetilformamida
Granulomas	Antiarrítmicos	Quinidina, diltiazem
	Antibióticos	Sulfonamidas
	Anticonvulsivos	Carbamazepina
	Antiinflamatorios	Fenilbutazona
	Inhibidor de la xantina oxidasa	Alopurinol
Lesión vascular	Quimioterapéuticos	Oxaliplatino, melfalán

[a] Varias sustancias causan más de un tipo de lesión hepática y aparecen en más de una categoría. [b] Rara vez se relaciona con lesiones similares a cirrosis biliar primaria. [c] En ocasiones se asocia con hepatitis crónica con necrosis hepática en puente o bien, con cirrosis. [d] Relacionada con síndrome similar a hepatitis autoinmunitaria. [e] Se retiró del comercio por hepatotoxicidad grave.

ejemplo, la nitrofurantoína, minociclina, hidralazina y metildopa se han asociado con hepatitis crónica moderada a grave con características autoinmunitarias. El metotrexato, tamoxifeno y amiodarona se han implicado en el desarrollo de cirrosis. La hipertensión portal en ausencia de cirrosis puede ocasionar alteraciones en la estructura hepática producida por intoxicación por vitamina A o por arsénico, exposición industrial a cloruro de vinilo o administración de dióxido de torio. Las últimas tres sustancias mencionadas se han asociado con angiosarcoma hepático. Los anticonceptivos orales se han implicado en el desarrollo de adenoma hepático y, con menor frecuencia, de carcinoma hepatocelular y de oclusión de las venas hepáticas (síndrome de Budd-Chiari). Otra lesión poco común, la meiosis hepática (quistes sanguíneos en el hígado) se ha observado en algunos pacientes tratados con esteroides anabólicos o anticonceptivos. La existencia de estos trastornos hepáticos amplía el espectro de lesión hepática inducida por agentes químicos y hace énfasis en la necesidad de una anamnesis meticulosa en todos los pacientes con disfunción hepática. Es de gran utilidad la página electrónica LiverTox, que contiene información actualizada sobre la lesión hepática inducida por fármacos, la cual se encuentra disponible a través del *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* y de la *National Library of Medicine* (www.livertox.nih.gov).

A continuación se mencionan patrones de lesión hepática adversa para algunos agentes prototípicos.

HEPATOTOXICIDAD POR ACETAMINOFENO (TOXICIDAD DIRECTA)

El acetaminofeno representa la causa más prevalente de insuficiencia hepática aguda en el mundo occidental; hasta 72% de los pacientes con hepatotoxicidad por acetaminofeno en Escandinavia (frecuencia un poco inferior en el Reino Unido y Estados Unidos) progresa a encefalopatía y coagulopatía. El acetaminofeno causa necrosis hepática centrolobulillar relacionada con la dosis después de una sola ingestión, ya sea por ingestión intencional con fines suicidas o sobredosis no intencionales por periodos prolongados, cuando se utilizan múltiples preparaciones farmacológicas o cantidades inadecuadas del fármaco por varios días, por ejemplo para el alivio del dolor o de la fiebre. En tales casos, la dosis máxima recomendada de 8 g/día a lo largo de varios días puede ocasionar insuficiencia hepática. El uso de combinaciones de opioides-acetaminofeno parece ser en particular nocivo, porque puede ocurrir habituación a los opioides con incremento gradual en la combinación de opioides-acetaminofeno a lo largo de días o semanas. Una dosis única de 10 a 15 g, en ocasiones cantidades menores, puede producir evidencia clínica de lesión hepática. La enfermedad fulminante y letal suele relacionarse (aunque no de manera invariable) con la ingestión ≥25 g. Las concentraciones en sangre de acetaminofeno se correlacionan con la gravedad de la lesión hepática (concentraciones >300 µg/mL 4 h después de la ingestión indican daño grave; concentraciones <150 µg/mL sugieren que es poco probable la lesión hepática). La náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal y estado de choque son manifestaciones iniciales que ocurren 4 a 12 h después de la ingestión. Luego de 24 a 48 h, cuando ceden estas manifestaciones, se hace aparente la lesión hepática. Las anomalías máximas y la insuficiencia hepática son evidentes después de tres a cinco días de la ingestión y no son raras las concentraciones de aminotransferasas >10 000 UI/L (cifras superiores a las que se observan en pacientes con hepatitis viral). Puede haber insuficiencia renal y lesión miocárdica. Ya sea que durante la anamnesis pueda encontrarse información respecto a la sobredosis, debe sospecharse hepatotoxicidad por acetaminofeno por la presencia de concentraciones sumamente elevadas de aminotransferasas, en asociación con bajas concentraciones de bilirrubinas, combinación que es característica de esta lesión hiperaguda. Las características bioquímicas obligan a una anamnesis cuidadosa si esto es posible; sin embargo, la negación o la alteración del estado mental puede confundir los esfuerzos diagnósticos. En tal situación, es razonable el diagnóstico presuncional y debe iniciarse tratamiento con el antídoto probado, *N*-acetilcisteína, cuyo uso es seguro y ha demostrado eficacia incluso cuando la lesión ya se encuentra en evolución.

El acetaminofeno se metaboliza de manera predominante por reacciones de fase II a metabolitos inocuos de sulfato y glucurónido; sin embargo, una pequeña proporción de éste se metaboliza por reacciones de fase I a metabolitos hepatotóxicos formados por los compuestos originales mediante el citocromo P450 CYP2E1. Este metabolito, *N*-acetil-*p*-benzoquinonaímina (NAPQI), se destoxifica por la unión con glutatión "hepatoprotector" para convertirse en ácido mercaptúrico, el cual se excreta por vía renal. Cuando se forman cantidades excesivas de NAPQI. Cuando las concentraciones de glutatión son bajas, se han agotado y superado las concentraciones de glutatión, ocurre unión covalente a las macromoléculas nucleofílicas del hepatocito formando "aductos" de acetaminofeno-proteínas. Estos aductos, que pueden cuantificarse en suero por cromatografía líquida de alto desempeño, son marcadores diagnósticos promisorios de hepatotoxicidad por acetaminofeno; se encuentran bajo desarrollo análisis de aductos de acetaminofeno-cisteína que podrían realizarse al lado de la cama del paciente. La unión de acetaminofeno a macromoléculas del hepatocito parece ocasionar necrosis hepática; se desconocen la secuencia y mecanismos precisos. La lesión hepática puede potenciarse por la administración previa de alcohol, fenobarbital, isoniazida o de otros fármacos; por enfermedades que estimulan el sistema de oxidasas mixtas o por estados como la inanición (lo que incluye la incapacidad para mantener el consumo oral durante enfermedades febriles graves) lo cual reduce las concentraciones hepáticas de glutatión. El alcohol induce el citocromo P450 CYP2E1; en consecuencia, en individuos con alcoholismo crónico puede producirse un metabolito tóxico de NAPQI después de la ingestión de acetaminofeno, pero aún es motivo de debate la participación del alcohol en la potenciación de la lesión aguda por acetaminofeno. El alcohol también suprime la producción de glutatión hepático. Por tanto, en individuos con alcoholismo crónico, la dosis tóxica de acetaminofeno podría ser de tan sólo 2 g y a los individuos que consumen alcohol debe informárseles de manera específica sobre los peligros de consumir incluso dosis habituales de acetaminofeno. En un estudio realizado en el año 2006, se identificaron elevaciones de aminotransferasas en 31 a 44% de sujetos sanos tratados por 14 días con la dosis máxima recomendada de acetaminofeno, 4 g por día (administrada sola o en combinación de acetaminofeno-opioides); aún debe establecerse la importancia clínica de estos hallazgos, porque se observaron cambios transitorios y no relacionados con incremento en la concentración de bilirrubinas. La infección subyacente por virus de la hepatitis C (HCV) parece relacionarse con incremento en el riesgo de lesión hepática aguda en pacientes hospitalizados por sobredosis de acetaminofeno, pero en términos generales, los individuos con hepatopatía no alcohólica toleran bien las dosis recomendadas de acetaminofeno. El uso de éste en pacientes con cirrosis no se ha relacionado con descompensación hepática. Por otra parte, por la relación entre el consumo de acetaminofeno y la lesión hepática y por el escaso margen de seguridad entre las dosis seguras y tóxicas, la FDA recomendó que la dosis diaria de acetaminofeno se reduzca de 4 a 3 g (o incluso menos en personas que consumen alcohol de manera crónica), que todos los productos que contengan acetaminofeno se etiqueten de manera clara y que se mencione en el empaque la posibilidad de lesión hepática por productos que contengan acetaminofeno. En los productos que tienen acetaminofeno en combinación, el límite del componente de acetaminofeno se ha establecido en 325 mg por tableta como máximo.

TRATAMIENTO SOBREDOSIS DE ACETAMINOFENO

El tratamiento incluye lavado gástrico, medidas de sostén y administración oral de carbón activado o colestiramina para evitar la absorción del fármaco residual. El carbón activado y la colestiramina parecen no ser eficaces si se administran después de 30 min de la ingestión con acetaminofeno; si se utilizan, debe realizarse lavado gástrico antes de administrar otras sustancias por vía oral. La posibilidad de hepatotoxicidad y alto riesgo pueden derivarse de un gráfico de nomograma **(fig. 361-2)**, que se encuentra fácilmente disponible en los servicios de urgencias, en función de las concentraciones plasmáticas de acetaminofeno medidas después de 8 h de la ingestión. En pacientes con concentraciones sanguíneas elevadas de acetaminofeno (>200 µg/mL cuantificadas a las 4 h o >100 µg/mL a 8 h de la ingestión), la administración de *N*-acetilcisteína reduce la gravedad de la necrosis hepática. Este fármaco proporciona un grupo donante sulfhidrilo para reponer el glutatión, el cual es necesario para transformar los metabolitos tóxicos en menos nocivos, que de otra manera se unirían de forma covalente con los enlaces sulfhidrilo a las proteínas celulares, dando origen a la formación de aductos de proteína-metabolitos farmacológicos. El tratamiento debe iniciar en las 8 h siguientes a la ingestión, pero puede ser al menos parcialmente efectivo cuando se administra hasta 24 a 36 h después de la sobredosis. La administración tardía de compuestos de sulfhidrilo es de utilidad incierta. El uso sistemático de *N*-acetilcisteína ha reducido de manera sustancial la aparición de hepatotoxicidad letal por acetaminofeno. La *N*-acetilcisteína puede administrarse por vía oral, pero más a menudo se utiliza como solución IV, con una dosis de carga inicial de 140 mg/kg durante 1 h, seguido de 70 mg/kg cada 4 h por 15 a 20 dosis. Siempre que se encuentre un paciente con posible hepatotoxicidad por acetaminofeno, debe establecerse contacto con el Centro de control local de envenenamientos. El tratamiento puede interrumpirse cuando las concentraciones plasmáticas de acetaminofeno indican que el riesgo de lesión hepática es bajo. Si ocurren signos de insuficiencia hepática (p. ej., ictericia progresiva, coagulopatía, con-

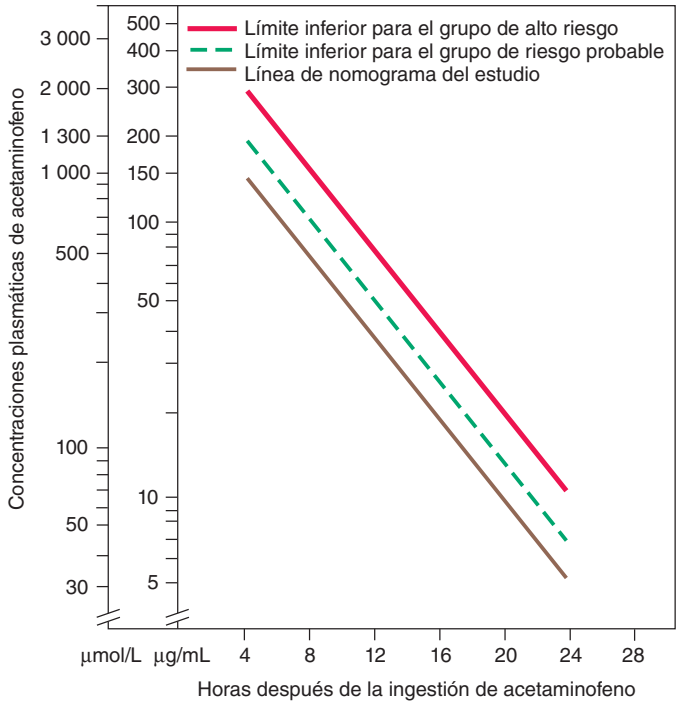


FIGURA 361-2. Nomograma para definir el riesgo de hepatotoxicidad por acetaminofeno, con base en la concentración plasmática inicial del fármaco. *(BH Rumack, H Matthew: Pediatrics 55:871, 1975.)*

fusión) pese al tratamiento con *N*-acetilcisteína por hepatotoxicidad por acetaminofeno, la única opción podría ser el trasplante hepático. La cuantificación de concentraciones de lactato en sangre arterial en etapas tempranas puede diferenciar a los pacientes que probablemente requerirán trasplante hepático (concentraciones de lactato >3.5 mmol/L) de aquellos que sobrevivirán sin trasplante hepático. En casi 75% de los pacientes con lesión grave por acetaminofeno ocurre lesión renal aguda, que casi siempre sucede en forma espontánea.

Los individuos que sobreviven a una sobredosis aguda de acetaminofeno rara vez tienen lesión hepática subsiguiente o secuelas.

HEPATOTOXICIDAD POR ISONIAZIDA (REACCIÓN TÓXICA E IDIOSINCRÁSICA)

La isoniazida (INH) es un fármaco fundamental en la mayor parte de los regímenes profilácticos y terapéuticos contra la tuberculosis, pese a que se ha reconocido desde hace mucho tiempo como una hepatotoxina. En casi 10% de los pacientes tratados con INH ocurre aumento de las concentraciones de aminotransferasas durante las primeras semanas de tratamiento; sin embargo, estas elevaciones ceden de forma espontánea en la mayor parte de los casos leves (cifras de ALT <200 UI/L) y se resuelven pese al uso continuo del fármaco. Esta respuesta adaptativa permite continuar con el fármaco si los síntomas y las elevaciones progresivas de las enzimas no se continúan después de las elevaciones iniciales. La lesión hepática aguda, hepatocelular, inducida por INH es evidente con un periodo de latencia variable de hasta seis meses y es más frecuente en alcohólicos y en pacientes que toman ciertos fármacos, como barbitúricos, rifampicina y pirazinamida. Si se alcanza el umbral clínico de la encefalopatía, es probable que la lesión hepática grave sea letal porque se requiera trasplante hepático. La biopsia hepática revela cambios morfológicos similares a los observados en la hepatitis viral o puentes de necrosis hepática. La lesión hepática sustancial parece estar relacionada con la edad, con incremento importante después de los 35 años de edad; la mayor frecuencia ocurre en pacientes >50 años y es más baja en individuos <20 años. Incluso para pacientes >50 años de edad vigilados cuidadosamente durante el tratamiento, ocurre hepatotoxicidad en sólo 2% de ellos, por debajo del riesgo estimado que se deriva de experiencias previas. La fiebre, exantema, eosinofilia y otras manifestaciones de alergia medicamentosa son claramente poco comunes. En fecha reciente se han detectado anticuerpos contra INH en individuos que reciben isoniazida, pero aún no está claro el vínculo causal con la lesión hepática. Se ha observado un cuadro clínico similar a hepatitis crónica en unos cuantos pacientes. Muchos programas de salud pública que requieren profilaxia con INH por una prueba cutánea de tuberculina positiva o una prueba de Quantiferon incluyen vigilancia mensual de las concentraciones de aminotransferasas, aunque esta práctica ha caído en duda. Es más eficaz para limitar las reacciones graves, alerta a los pacientes sobre síntomas como náusea, fatiga o ictericia, pese a que la mayor parte de la letalidad ocurre con el uso continuo de INH pese a enfermedad clínica aparente.

HEPATOTOXICIDAD POR VALPROATO DE SODIO (REACCIÓN TÓXICA E IDIOSINCRÁSICA)

El valproato de sodio es un anticonvulsivante útil en el tratamiento de las convulsiones de tipo "pequeño mal" y de otros trastornos convulsivos, que se ha relacionado con el desarrollo de toxicidad hepática grave y rara vez con defunciones, sobre todo en niños, pero también en adultos. Entre los niños en lista de espera para trasplante hepático, el valproato es el antiepiléptico implicado más a menudo. Las elevaciones asintomáticas en las concentraciones de aminotransferasas séricas se han reconocido hasta en 45% de los pacientes tratados. Sin embargo, estos cambios "adaptativos" parecen no tener importancia clínica, porque en la mayor parte de los pacientes no se observa hepatotoxicidad mayor pese a la farmacoterapia continua. En pacientes poco comunes en quienes se encuentra ictericia, encefalopatía y datos de insuficiencia hepática, el examen histológico del hígado revela grasa microvesicular y puentes de necrosis hepática, con predominio en la región centrolobulillar. También podría observarse lesión de los conductos biliares. Lo más probable es que el valproato de sodio no sea un hepatotóxico directo, sino que su metabolito, el ácido 4-pentenoico puede causar la lesión hepática. La hepatotoxicidad por valproato es más común en personas con deficiencias enzimáticas mitocondriales y puede aminorarse con la administración de carnitina, sustancia que se agota con la administración de valproato. En fecha reciente la toxicidad por valproato se ha vinculado con haplotipos HLA (*DR4* y *B*1502*) y con mutaciones en la DNA polimerasa mitocondrial del gamma 1.

HEPATOTOXICIDAD POR NITROFURANTOÍNA (REACCIÓN IDIOSINCRÁSICA)

Este antibiótico, utilizado a menudo para infecciones de vías urinarias, puede ocasionar hepatitis aguda con resultados letales o más a menudo, con hepatitis crónica de gravedad variable pero indistinguible de la hepatitis crónica autoinmunitaria. Estos dos escenarios pueden reflejar la frecuencia de uso y reúso del fármaco para el tratamiento de cistitis recurrente en mujeres. Aunque la mayor parte de los agentes tóxicos manifiesta la lesión en los seis meses siguientes a la primera ingestión, la nitrofurantoína puede tener un periodo de latencia mucho más prolongado, quizá en parte por su uso intermitente y recurrente. Los autoanticuerpos contra componentes nucleares, músculo liso y mitocondrias parecen ceder después de la resolución de la infección; sin embargo, podría ser necesaria la administración de glucocorticoides o de otros fármacos inmunodepresores para resolver la lesión autoinmunitaria; podría observarse cirrosis en casos que no se identifican con rapidez. La fibrosis pulmonar intersticial se manifiesta con tos crónica y disnea y se resuelve con la interrupción del fármaco. Los datos histológicos son idénticos a los de la hepatitis autoinmunitaria. Puede observarse un patrón patológico similar con la minociclina que se utiliza de manera repetida para el tratamiento del acné en adolescentes así como con la administración de hidralazina y alfametildopa.

HEPATOTOXICIDAD POR AMOXICILINA CON CLAVULANATO

A la fecha, éste es el fármaco implicado más a menudo en las lesiones hepáticas farmacoinducidas en Estados Unidos y en Europa (cuyo nombre comercial más frecuente es Augmentin); causa un síndrome muy específico de lesión mixta o de predominio colestásico. Como puede ocurrir hepatotoxicidad después del tratamiento con amoxicilina con clavulanato luego de un periodo de latencia relativamente largo, la lesión hepática podría manifestarse al momento de interrumpir el fármaco o después de la suspensión del mismo. La elevada prevalencia de hepatotoxicidad refleja en parte la frecuencia de uso de este fármaco para infecciones de vías respiratorias, lo que incluye neumonía extrahospitalaria. El mecanismo de hepatotoxicidad permanece poco claro, pero la lesión hepática parece ser causada por toxicidad por amoxicilina, que es potenciada en cierta forma por el clavulanato, que por sí mismo parece no ser tóxico. Los síntomas incluyen náusea, anorexia, fatiga e ictericia (que puede ser prolongada) junto con prurito. Son poco comunes las lesiones cutáneas. En ocasiones, la amoxicilina con clavulanato, al igual que otros fármacos hepatotóxicos colestásicos, causa lesión permanente a los conductos biliares de pequeño calibre, por lo que se conoce como "síndrome de desaparición de los conductillos biliares". En dicho síndrome, la lesión hepática al inicio es mínima con excepción de colestasis grave; sin embargo, con el paso del tiempo, las alteraciones histológicas en los conductos biliares son sustituidos por la

falta de conductos identificables y finalmente por la falta de los mismos en biopsias subsiguientes.

HEPATOTOXICIDAD POR DIFENILHIDANTOINATO (REACCIÓN IDIOSINCRÁSICA)

El difenilhidantoinato es la base en el tratamiento de los trastornos convulsivos y en casos poco comunes se ha relacionado con el desarrollo de lesión hepática grave similar a la hepatitis que ocasiona insuficiencia hepática fulminante. En muchos pacientes, la hepatitis se asocia con fiebre, linfadenopatía, lesiones cutáneas (síndrome de Stevens-Johnson o dermatitis exfoliativa), leucocitosis y eosinofilia, lo que sugiere un mecanismo de hipersensibilidad mediado por mecanismos inmunitarios. Pese a estas observaciones, la evidencia sugiere que la idiosincrasia metabólica puede ser la causa de la lesión hepática. En el hígado, el difenilhidantoinato se convierte a metabolitos por acción del citocromo P450, lo que incluye óxidos de hidrocarburos aromáticos (arenos). Estos metabolitos suelen metabolizarse por acción de las epóxido hidrolasas. Un defecto (genético o adquirido) en la actividad de las epóxido hidrolasas podría permitir la unión covalente de óxidos de areno a las macromoléculas hepáticas, lo que ocasiona lesión hepática. La lesión hepática por lo general se manifiesta en los dos primeros meses después de iniciado el tratamiento con difenilhidantoinato. Con la excepción de la abundancia de eosinófilos en el hígado, las manifestaciones clínicas, bioquímicas e histológicas simulan una hepatitis viral. En casos poco comunes, la lesión de los conductos biliares puede ser la característica sobresaliente de la hepatotoxicidad por difenilhidantoinato, con colestasis intrahepática como característica sobresaliente. Las elevaciones asintomáticas de las concentraciones de aminotransferasas y de fosfatasa alcalina se han observado en una proporción cuantificable de pacientes que reciben difenilhidantoinato a largo plazo. Estos cambios hepáticos, según refieren algunos autores, representan las potentes propiedades de inducción enzimática del difenilhidantoinato y que desde el punto de vista histológico se acompañan por hinchazón de los hepatocitos en ausencia de actividad necroinflamatoria o datos de hepatopatía crónica.

HEPATOTOXICIDAD POR AMIODARONA (REACCIÓN TÓXICA E IDIOSINCRÁSICA)

El tratamiento con este potente fármaco antiarrítmico se acompaña en 15 a 50% de los pacientes por elevaciones leves de las aminotransferasas séricas, elevación que puede permanecer estable o disminuir pese a la continuación de este fármaco. Tales anomalías pueden aparecer días o meses después de haber iniciado el tratamiento. Una proporción de aquellos individuos con elevación de las concentraciones de aminotransferasas presenta hepatomegalia detectable y en menos de 5% de los pacientes se desarrolla hepatopatía de importancia clínica. Las características que representan un efecto directo del fármaco en el hígado y que son comunes en la mayor parte de los individuos que reciben el fármaco a largo plazo son fosfolipidosis ultraestructural, no acompañadas de hepatopatía clínica, así como interferencia con la función del metabolismo de otros fármacos en el hígado. El derivado catiónico anfifílico es el principal metabolito de la desetilamiodarona que se acumula en los lisosomas y mitocondrias hepáticos así como en el epitelio de los conductos biliares. Las elevaciones relativamente comunes en las concentraciones de aminotransferasas también se consideran como un efecto hepatotóxico directo predecible y dependiente de la dosis. Por otra parte, en pacientes poco comunes con hepatopatía sintomática, aparente en la clínica, la lesión hepática es similar a la observada en la hepatopatía alcohólica. Esta lesión hepática denominada pseudoalcohólica puede variar desde la esteatosis hasta la infiltración neutrofílica similar a hepatitis alcohólica y cirrosis hialina de Mallory. La microscopia electrónica muestra cuerpos laminares lisosómicos ricos en fosfolípidos, lo que puede ayudar a diferenciar la hepatotoxicidad por amiodarona de la hepatitis alcohólica típica. Esta categoría de lesión hepática parece ser metabólica idiosincrásica que permite que se produzcan metabolitos hepatotóxicos. Rara vez, la lesión hepatocelular idiosincrásica simula una hepatitis viral o bien, ocurre hepatitis colestásica. En ocasiones se han observado granulomas hepáticos. Como la amiodarona tiene una semivida larga, la lesión hepática puede persistir por meses una vez que se interrumpe la administración del fármaco.

HEPATOTOXICIDAD POR ERITROMICINA (REACCIÓN COLESTÁSICA IDIOSINCRÁSICA)

El efecto secundario más importante relacionado con eritromicina, más común en niños que en adultos, es la ocurrencia poco frecuente de reacción colestásica. Aunque la mayor parte de estas reacciones se ha relacionado con el estolato de claritromicina, otros derivados de la eritromicina también pueden causarlas. La reacción por lo general inicia en las primeras dos o tres semanas de tratamiento e incluye náusea, vómito, fiebre, dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, ictericia, leucocitosis y elevación moderada de las concentraciones de aminotransferasas y fosfatasa alcalina. Las manifestaciones clínicas pueden simular colecistitis aguda o meningitis bacteriana. La biopsia hepática revela colestasis variable; la inflamación portal comprende linfocitos, leucocitos polimorfonucleares y eosinófilos así como focos dispersos de necrosis de hepatocitos. Los síntomas y datos de laboratorio suelen ceder en unos cuantos días después de haber suspendido los fármacos y no se ha encontrado evidencia de la enfermedad durante el periodo de vigilancia. Aún es necesario definir el mecanismo preciso de la enfermedad.

HEPATOTOXICIDAD POR ANTICONCEPTIVOS ORALES (REACCIÓN COLESTÁSICA)

Semanas a meses después la administración de combinaciones de esteroides estrógenos y progestágenos en anticonceptivos orales ocasiona colestasis intrahepática con prurito e ictericia en un número pequeño de pacientes. Los sujetos con ictericia idiopática recurrente del embarazo parecen ser especialmente susceptibles a este trastorno. Con la excepción de las pruebas bioquímicas hepáticas, los estudios de laboratorio son normales y no suele haber manifestaciones extrahepáticas de hipersensibilidad. La biopsia hepática revela colestasis con tapones débiles en canalículos dilatados y células hepáticas con tinción muy evidente con bilirrubinas. A diferencia de la colestasis inducida por cloropromazina, no hay inflamación portal. La lesión es reversible al interrumpir la administración del fármaco. Los dos esteroides de este medicamento actúan de manera sinérgica en la función hepática, aunque los estrógenos podrían ser la principal causa. Los anticonceptivos orales están contraindicados en pacientes con antecedente de ictericia recurrente del embarazo. El tratamiento con anticonceptivos orales también se ha relacionado con tumoraciones principalmente benignas y rara vez malignas en el hígado, oclusión de las venas hepáticas y dilatación de los sinusoides periféricos. La hiperplasia nodular focal del hígado es más frecuente en mujeres que consumen anticonceptivos orales.

ESTEROIDES ANABÓLICOS (REACCIÓN COLESTÁSICA)

La forma más común de lesión hepática causada por fármacos complementarios y alternativos es colestasis grave asociada con el uso de esteroides anabólicos por fisicoculturistas. Las sustancias de venta no regulada se adquieren en gimnasios y tiendas de alimentos saludables como complementos dietéticos, los cuales pueden contener esteroides anabólicos y son consumidos por los deportistas para mejorar su desempeño. La ictericia en varones jóvenes que se acompaña de un perfil colestásico, más que de hepatitis, casi de manera invariable apunta al consumo de una sustancia del grupo de los andrógenos. Tales fármacos tienen el potencial de dañar las bombas de transporte de bilis y causar colestasis intensa; el tiempo de inicio es variable y la resolución, que es la regla, puede requerir varias semanas a meses. Al inicio pueden ocurrir anorexia, náusea y malestar general, seguido de prurito en algunos, aunque no en todos los pacientes. Las concentraciones séricas de aminotransferasas suelen encontrarse por debajo de 100 UI/L y las concentraciones de fosfatasa alcalina en suero suelen presentar elevaciones moderadas con concentraciones de bilirrubina que con frecuencia se encuentran por arriba de 342 µmol/L (20 mg/100 mL). El examen del tejido hepático revela colestasis sin inflamación o necrosis sustancial. Los esteroides anabólicos también han sido utilizados en el tratamiento de la insuficiencia de médula ósea. En estos casos se han reportado dilatación de los sinusoides hepáticos y peliosis hepática en pocos pacientes al igual que adenomas hepáticos y carcinoma hepatocelular.

HEPATOTOXICIDAD AL TRIMETOPRIM CON SULFAMETOXAZOL (REACCIÓN IDIOSINCRÁSICA)

Esta combinación de antibióticos se utiliza con frecuencia para infecciones de vías urinarias en personas inmunocompetentes y para la profilaxia de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en individuos con inmunodepresión (pacientes receptores de trasplante o personas con sida). Cada vez con mayor frecuencia, se ha identificado hepatotoxicidad ocasional. Es muy poco probable, pero cuando ocurre, la hepatotoxicidad por trimetoprim con sulfametoxazol tiene un periodo de latencia relativamente uniforme de varias semanas y a menudo se acompaña de eosinofilia, exantema cutáneo y otras características de una reacción de hipersensibilidad. Desde los puntos de vista bioquímico e histológico, predomina la necrosis hepatocelular aguda, pero son bastante frecuentes las características colestásicas. En ocasiones ocurre colestasis y necrosis y, con muy poca frecuencia, se observa un patrón de lesión hepática colangiolítico grave. En la mayor parte de los casos, la lesión hepática cede en forma espontánea, pero se han reportado algunos casos de letalidad. La hepatotoxicidad se atribuye al componente del sulfa-

metoxazol del fármaco y tiene características similares a las que se observan con otras sulfonamidas; puede observarse eosinofilia hística con formación de granulomas. El riesgo de hepatotoxicidad por trimetoprim con sulfametoxazol se incrementa en personas con infección por VIH.

INHIBIDORES DE LA HMG-COA REDUCTASA (ESTATINAS) (REACCIÓN IDIOSINCRÁSICA MIXTA, HEPATOCELULAR Y COLESTÁSICA)

En casi 1 a 2% de los pacientes que toman lovastatina, simvastatina, pravastatina, fluvastatina o algunos de los nuevos fármacos del grupo de las estatinas para el tratamiento de la hipercolesterolemia ocurre elevación asintomática y reversible de la actividad de aminotransferasas (incremento de hasta tres veces). Los cambios histológicos similares a hepatitis aguda, la necrosis centrilobulillar y la colestasis centrilobulillar se han descrito en un número muy pequeño de casos. En una mayor proporción, las elevaciones menores de las aminotransferasas aparecen durante las primeras semanas de tratamiento. La vigilancia cuidadosa y los exámenes de laboratorio pueden diferenciar entre los pacientes con cambios menores y transitorios (que pueden continuar con el tratamiento) de aquellos con cambios más graves y sostenidos (que deben interrumpir el tratamiento). Como las elevaciones significativas de las aminotransferasas son poco comunes después del uso de estatinas y no difieren en los metaanálisis de frecuencia de tales anomalías en los individuos que recibieron placebo, un grupo de expertos en enfermedades hepáticas recomendaron a la *National Lipid Association's Safety Task Force* que no era necesario cuantificar las pruebas de función hepática en pacientes que reciben tratamiento con estatinas y que el tratamiento con éstas no debería interrumpirse en pacientes con elevaciones asintomáticas y aisladas de aminotransferasas durante el tratamiento. La hepatotoxicidad por estatinas no se incrementa en pacientes con hepatitis C crónica, esteatosis hepática u otras hepatopatías subyacentes; las estatinas pueden utilizarse con seguridad en tales pacientes.

NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL (ESTEATOSIS, COLESTASIS)

La nutrición parenteral total (TPN, *total parenteral nutrition*) a menudo se complica con hepatitis colestásica atribuible a esteatosis, colestasis o cálculos biliares (o lodo biliar). La esteatosis o esteatohepatitis puede ser consecuencia del consumo excesivo de calorías provenientes de carbohidratos en esos complementos nutricionales y la forma predominante de hepatopatía relacionada con TPN en adultos. La frecuencia de esta complicación se ha reducido de manera sustancial mediante la introducción de fórmulas de TPN equilibradas que se basan en los lípidos como fuente alternativa de calorías. La colestasis y colelitiasis, que son causadas por la falta de estimulación del flujo y secreción de bilis son consecuencia de la falta de consumo de alimentos por vía oral y la forma predominante de hepatopatía relacionada con TPN en lactantes, en especial en prematuros. A menudo, la colestasis en los recién nacidos es multifactorial, a lo que contribuyen otros factores como septicemia, hipoxemia e hipotensión; en ocasiones, la colestasis inducida por TPN en recién nacidos culmina en hepatopatía crónica e insuficiencia hepática. Cuando las anomalías en las pruebas de función hepática relacionadas con TPN ocurren en adultos, la primera intervención suele ser equilibrar la fórmula de TPN con más lípidos. En recién nacidos con colestasis relacionada con TPN, la adición de alimentación por vía oral puede aminorar el problema. Las intervenciones terapéuticas que sugieren ser beneficiosas, aunque no lo han demostrado, incluyen la administración de colecistocinina, ácido ursodesoxicólico, *S*-adenosil metionina y taurina.

MEDICAMENTOS ALTERNATIVOS Y COMPLEMENTARIOS (HEPATITIS IDIOSINCRÁSICA, ESTEATOSIS)

Los medicamentos herbolarios que no tienen eficacia científica demostrada y que carecen de información de seguridad por agencias reguladoras a la fecha representan más de 20% de las lesiones hepáticas inducidas por fármacos en Estados Unidos. Además de los esteroides anabólicos, la categoría más común de productos dietéticos o herbolarios son las sustancias para perder peso. Incluidos en los remedios herbolarios relacionados con hepatitis tóxica se encuentran Bu Huan, xiao-chai-Hutang, camedrio, chaparral, senna, muérdago, plantas herbáceas del género *Scutellaria*, genciana, consuelda (contiene alcaloides de pirrolizidina), ma huang, polen de abeja, raíz de valeriana, aceite de poleo, kava, celidonia, *Callilepis laureola*, complementos nutricionales herbolarios y tés herbales que contengan *Camellia sinensis* (extracto de té verde). Están bien identificadas las lesiones histológicas similares a hepatitis aguda que ocurren después del uso de Jin Bu Huan: necrosis hepatocelular focal, infiltración mononuclear mixta de la vía portal, necrosis por coagulación, degeneración apoptósica de los hepatocitos, eosinofilia hística y esteatosis microvesicular. Las megadosis de vitamina A pueden lesionar el hígado, así como los alcaloides de pirrolizidina, que a menudo contaminan a las preparaciones herbolarias chinas y que pueden causar lesión venooclusiva que ocasiona obstrucción sinusoidal de la vena hepática. Como algunos medicamentos alternativos inducen toxicidad a través de metabolitos activos, en alcohol y los fármacos que estimulan las enzimas del citocromo P450 pueden incrementar la toxicidad de algunos de estos productos. Por el contrario, algunos fármacos alternativos también estimulan al citocromo P450 y pueden ocasionar o amplificar la toxicidad de hepatotoxinas reconocidas. Dado el uso amplio de preparaciones herbolarias mal definidas, es probable que se encuentre hepatotoxicidad con frecuencia creciente; por tanto, los antecedentes de consumo de fármacos en pacientes con hepatopatía aguda y crónica deben incluir el uso de "medicamentos alternativos" y preparaciones de venta sin receta adquiridas en almacenes de alimentos saludables.

TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL DE GRAN ACTIVIDAD (HAART) PARA INFECCIÓN POR VIH (LESIÓN TÓXICA MITOCONDRIAL, IDIOSINCRÁSICA, ESTEATOSIS; HEPATOCELULAR, COLESTÁSICA Y MIXTA)

El reconocimiento de hepatotoxicidad farmacológica en personas con infección por VIH se complica en esta población por muchas causas alternativas de lesión hepática (hepatitis viral crónica, infiltración adiposa, enfermedades infiltrativas, infecciones micobacterianas, etc.), pero la hepatotoxicidad medicamentosa relacionada con HAART es un tipo emergente común de lesión hepática en personas infectadas con VIH **(cap. 226)**. Aunque ningún fármaco antiviral se ha identificado como una hepatotoxina potente, los regímenes combinados que incluyen inhibidores de la transcriptasa inversa y de la proteasa pueden causar hepatotoxicidad en casi 10% de los pacientes tratados. Los fármacos implicados más a menudo incluyen combinaciones de nucleósidos análogos inhibidores de la transcriptasa inversa como zidovudina, didanosina y, en menor grado, estavudina; los inhibidores de la proteasa ritonavir indinavir (y amprenavir cuando se utiliza en combinación con ritonavir) así como del tipo coronavirus; los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, nevirapina y en menor grado, efavirenz. Estos fármacos causan lesión hepatocelular predominante así como lesión colestásica; el uso prolongado (>6 meses) de inhibidores de la transcriptasa inversa se ha asociado con lesión mitocondrial, esteatosis y acidosis láctica. La hiperbilirrubinemia indirecta es consecuencia de la inhibición directa de la actividad de conjugación de bilirrubinas por acción de la UDP-glucuronosiltransferasa, por lo general sin elevación de la actividad de las aminotransferasas o de la fosfatasa alcalina, ocurre en casi 10% de los pacientes tratados con indinavir, un inhibidor de la proteasa. Diferenciar el impacto de la hepatotoxicidad por HAART en pacientes con VIH y coinfección por virus de la hepatitis es difícil por lo siguiente: 1) las hepatitis B y C pueden afectar la evolución de la infección por VIH y la respuesta al HAART, y 2) el HAART puede tener un impacto en la hepatitis viral crónica. Por ejemplo, la reconstitución inmunitaria con HAART puede ocasionar lesión hepática mediada por mecanismos inmunitarios en pacientes con coinfección con hepatitis B crónica si se interrumpe el tratamiento antiviral para la hepatitis B (p. ej., con lamivudina, un análogo nucleósido) o si surge resistencia al análogo nucleósido. La infección por VIH, en especial con recuentos bajos de linfocitos T CD4+, incrementa la tasa de fibrosis hepática relacionada con hepatitis C crónica y el tratamiento con HAART puede incrementar las concentraciones séricas de aminotransferasas y el RNA de HCV en pacientes con coinfección con hepatitis C. No deben utilizarse didanosina o estavudina en combinación con ribavirina en pacientes con coinfección de VIH/HCV, por el riesgo de toxicidad mitocondrial grave y acidosis láctica.

Reconocimientos

El Dr. Kurt J. Isselbacher, MD, contribuyó en este capítulo en ediciones previas de esta obra.

362 Hepatitis crónica

Julies L. Dienstag

La hepatitis crónica comprende varios trastornos hepáticos de causa y gravedad variables que se caracterizan por inflamación y necrosis hepáticas que persisten durante >6 meses. Las variedades leves no avanzan o lo hacen en forma lenta, en tanto que las más graves se acompañan de cicatrización y organización estructural que, en fases avanzadas, culminan en cirrosis. Se han identificado varios tipos de hepatitis crónica: viral, inducida por fármacos **(cap. 361)** y autoinmunitaria. En muchos casos, los datos clínicos y de laboratorio son insuficientes para clasificar un caso dentro de una de estas tres categorías; se cree que estos casos "idiopáticos" también corresponden al grupo de hepatitis crónica autoinmunitaria. Por último, en algunos sujetos con trastornos hereditarios/metabólicos, como la enfermedad de Wilson (sobrecarga de cobre), deficiencia de antitripsina α_1 **(caps. 365 y 429)**, y en el hígado graso no alcohólico **(cap. 367e)**, se observan signos clínicos y datos de laboratorio propios de la hepatitis crónica, e incluso dichos signos aparecen en algunos sujetos con lesión alcohólica del hígado **(cap. 363)**. Si bien todas las variedades de hepatitis crónica comparten algunas características clínicas, bioquímicas e histopatológicas, las hepatitis crónicas virales y autoinmunitarias difieren entre sí lo suficiente como para describirse por separado. **Véase la descripción de la hepatitis aguda en el capítulo 360.**

CLASIFICACIÓN DE LAS HEPATITIS CRÓNICAS

Éstas comparten una serie de características histopatológicas según el sitio y la extensión de la lesión. La lesión varía desde las formas más leves, antes denominadas *hepatitis crónica persistente* y *hepatitis crónica lobulillar*, hasta la forma más grave, antes conocida como *hepatitis crónica activa*. Cuando se propusieron estas denominaciones se pensaba que eran importantes para el pronóstico, pero las observaciones más recientes lo han puesto en duda. La clasificación de la hepatitis crónica basada en su mayor parte en las características histopatológicas ha sido sustituida por una clasificación más informativa que se basa en una combinación de variables clínicas, serológicas e histológicas. La clasificación de las hepatitis crónicas se basa en: 1) la *causa*, 2) la actividad histológica o *grado* y 3) la magnitud del avance o *estadio*. Por tanto, ni las manifestaciones clínicas ni los rasgos histológicos (para los que se necesita una biopsia hepática) considerados por separado bastan para definir y diferenciar las distintas categorías de hepatitis crónica.

CLASIFICACIÓN SEGÚN SU CAUSA

Las manifestaciones clínicas y serológicas permiten establecer el diagnóstico de *hepatitis viral crónica* causada por virus de hepatitis B, hepatitis B más D o hepatitis C; *hepatitis autoinmunitaria*, que comprende dos subcategorías, I y II (tal vez III), según sus características serológicas; *hepatitis crónica asociada a fármacos*, y una categoría de causa desconocida o *hepatitis crónica criptógena* **(cuadro 362-1)**. Más adelante se describen éstas con más detalle.

CLASIFICACIÓN EN GRADOS

El grado de actividad necroinflamatoria histológica se basa en el examen de la biopsia hepática. Las características histológicas más importantes son el grado de *necrosis periportal* y la rotura de la placa limitante de hepatocitos periportales por células inflamatorias (denominada *necrosis en sacabocados* o *hepatitis de interfaz*); el grado de necrosis confluente que enlaza o forma puentes entre las estructuras vasculares (entre venas porta o, lo que es más importante, entre venas porta y venas centrolobulillares) y que se denomina *necrosis en puentes*; el grado de degeneración y necrosis focal hepatocítica en el seno del lobulillo hepático y el grado de *inflamación portal*. Se han elaborado algunos sistemas cuantitativos en los que se consideran los signos histológicos anteriores, y los más difundidos son el índice de actividad histológica (HAI, *histologic activity index*), utilizado a menudo en Estados Unidos, y el índice METAVIR, que se usa en Europa **(cuadro 362-2)**.

Si se tiene en cuenta la presencia y la intensidad de estos aspectos de la actividad histológica, la hepatitis crónica puede clasificarse como leve, moderada o grave.

CUADRO 362-1 Manifestaciones clínicas y datos de laboratorio de la hepatitis crónica

Tipo de hepatitis	Estudio(s)	Autoanticuerpos	Tratamiento
Hepatitis B crónica	HBsAg, IgG anti-HBc, HBeAg, HBV DNA	Raros	IFN-α, PEG IFN-α Fármacos orales: Primera línea: entecavir, tenofovir Segunda línea: lamivudina, adefovir, telbivudina
Hepatitis C crónica	Anti-HCV, HCV RNA	Anti-LKM1[a]	Combinación de PEG IFN-α y ribavirina Telaprevir[b] Boceprevir[b]
Hepatitis D crónica	Anti-HDV, HDV RNA, HBsAg, IgG anti-HBc	Anti-LKM3	IFN-α, PEG IFN-α[c]
Hepatitis autoinmunitaria	ANA[d] (homogéneos), anti-LKM1 (±), hiperglobulinemia	ANA, anti-LKM1 anti-SLA[e]	Prednisona, azatioprina
Por fármacos	—	Raros	Interrupción del fármaco
Criptógena	Todos negativos	Ninguno	Prednisona (?), azatioprina (?)

[a] Anticuerpos contra microsomas hepáticos renales tipo 1 (hepatitis autoinmunitaria tipo II y algunos casos de hepatitis C). [b] Administrado como combinación triple con PEG IFN y ribavirina. Entre la redacción y la publicación de este capítulo, se aprobaron dos nuevos fármacos para la hepatitis C, simeprevir y sofosbuvir (véase www.hcvguidelines.org). [c] Los estudios clínicos iniciales sugirieron un beneficio con IFN-α; PEG IFN es tanto o más efectivo y ya sustituyó al IFN-α estándar. [d] Anticuerpo antinuclear (hepatitis autoinmunitaria tipo I). [e] Anticuerpos contra el antígeno hepático soluble (hepatitis autoinmunitaria tipo III).

Abreviaturas: HBc, núcleo de hepatitis B (*hepatitis B core*); HBeAg, antígeno e de la hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de la hepatitis B; HBV, virus de hepatitis B; HCV, virus de hepatitis C; HDV, virus de hepatitis D; IFN-α, interferón α; IgG, inmunoglobulina G; LKM, microsoma hepatorrenal; PEG IFN-α, interferón α pegilado; SLA, antígeno hepático soluble (*soluble liver antigen*).

CLASIFICACIÓN EN ESTADIOS

Para establecer el estadio de la hepatitis crónica, que refleja el grado de avance de la enfermedad, se tiene en cuenta el grado de fibrosis. Cuando la fibrosis es tan extensa que los tabiques fibrosos delimitan nódulos de parénquima y alteran la estructura normal del lobulillo hepático, la lesión histológica se define como *cirrosis*. La estadificación se basa en el grado de fibrosis según se clasifica en una escala numérica de 0 a 6 (HAI) o de 0 a 4 (METAVIR) (cuadro 362-2). Se han introducido varias estrategias sin penetración corporal para conocer la etapa histológica hepática, como los biomarcadores séricos de fibrosis y los estudios de imagen para determinar la elasticidad hepática.

HEPATITIS CRÓNICA VIRAL

Ambas formas de hepatitis transmitidas por vía entérica, las hepatitis A y E, se resuelven en forma espontánea y no causan hepatitis crónica (no obstante, hay informes excepcionales de casos en los que la hepatitis A sirve como desencadenante de la hepatitis autoinmunitaria en personas con susceptibilidad genética o en los que la hepatitis E **[cap. 360]** puede causar hepatopatía crónica en hospedadores inmunodeprimidos, como después de trasplante hepático). Por lo contrario, en los pacientes con hepatitis B y C crónicas, así como en los portadores de hepatitis D crónica superpuesta a una hepatitis B crónica, se observa toda la diversidad clinicopatológica de la variedad crónica.

HEPATITIS B CRÓNICA

La probabilidad de que una hepatitis B aguda se convierta en hepatitis crónica varía con la edad. La infección adquirida al nacer es una hepatitis aguda asintomática, pero la probabilidad de que se transforme en infección crónica es de 90%, en tanto que la infección de un adulto joven y con buena respuesta inmunitaria casi siempre causa una hepatitis aguda con manifestaciones clínicas claras pero con riesgo de cronicidad de tan sólo 1%. Sin embargo, la mayor parte de los casos de hepatitis B crónica en adultos se da en pacientes que nunca han padecido un episodio con manifestaciones clínicas de hepatitis viral aguda. La dimensión de la lesión he-

CUADRO 362-2 Grados histológicos y estadificación de la hepatitis crónica

		Índice de actividad histológica (HAI)[a]		METAVIR[b]	
Característica histológica		**Gravedad**	**Calificación**	**Gravedad**	**Calificación**
Actividad necroinflamatoria (grado)					
Necrosis periportal, que comprende necrosis en sacabocados (PN) o necrosis en puentes (BN)		Ninguna	0	Ninguna	0
		Leve	1	Leve	1
		Leve/moderada	2	Moderada	2
		Moderada	3	Grave	3
		Grave	4		
				Puentes de necrosis	Sí
					No
Necrosis intralobulillar	Confluente	—Ninguna	0	Ninguna	0
		—Focal	1	Moderada	1
		—Zona 3 algunos	2	Grave	2
		—Zona 3 la mayoría	3		
		—Zona 3 + BN pocos	4		
		—Zona 3 + BN múltiples	5		
		—Panacinar/multiacinar	6		
	Focal	—Ninguna	0		
		—≤1 foco/10 × campo	1		
		—2-4 focos/10 × campo	2		
		—5-10 focos/10 × campo	3		
		—>10 focos/10 × campo	4		
Inflamación portal		Ninguna	0		
		Leve	1		
		Moderada	2		
		Moderada/intensa	3		
		Intensa	4		
		Total	0-18		A0-A3[c]
Fibrosis (etapa)					
Ninguna			0		F0
Fibrosis portal, algunos			1		F1
Fibrosis portal, la mayoría			2		F1
Puentes de fibrosis, escasos			3		F2
Puentes de fibrosis, muchos			4		F3
Cirrosis incompleta			5		F4
Cirrosis			6		F4
		Total	6		4

[a] Ishak K, Baptista A, Bianchi L. *et al.: Histologic grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 22:696, 1995.* [b] Bedosa P. Poynar T, Fench METAVIR Cooperative Study Group. An algorithm for grading activity in chronic hepatitis C. Hepatology 24;289, 1996.
[c] Grado de necroinflamación: A0, ninguno; A1, leve; A2, moderada; A3, grave.

pática (grado) en los pacientes con hepatitis B crónica es variable y fluctúa desde la ausencia de lesión en los portadores asintomáticos hasta un daño leve o incluso grave. Los datos histológicos en los adultos con hepatitis B crónica son importantes para el pronóstico. En un estudio extenso de pacientes con hepatitis B crónica, los investigadores establecieron que la supervivencia a cinco años era de 97% en las personas con hepatitis persistente (hepatitis crónica leve), de 86% en los pacientes con hepatitis crónica activa (hepatitis crónica moderada o grave) y de sólo 55% en quienes presentaban hepatitis crónica activa con cirrosis posnecrótica. La supervivencia a 15 años en este grupo fue de 77, 66 y 40%, respectivamente. Por otra parte, varios estudios más recientes impiden ser tan optimistas respecto del pronóstico de los pacientes con hepatitis crónica leve: más de 25% de los pacientes que antes se clasificaban como portadores de hepatitis crónica persistente degeneró en variedades más graves de hepatitis crónica y cirrosis durante un seguimiento de uno a 13 años.

En los individuos con hepatitis B crónica, la velocidad de reproducción del virus de hepatitis B (HBV, *hepatitis B virus*) es más importante que las características histológicas. Como se describió en el **capítulo 360**, la infección crónica por HBV no siempre se acompaña de antígeno e de hepatitis B en el suero (HBeAg, *hepatitis B e antigen*) y, en general, en el caso de la hepatitis B crónica con HBeAg y sin HBeAg, la concentración de DNA del HBV guarda relación con la lesión hepática y el riesgo de progresión. En la *hepatitis B crónica con HBeAg* se han reconocido dos fases según el grado relativo de reproducción del HBV. La *fase de replicación* relativa se caracteriza por la presencia en el suero de HBeAg y cifras de DNA de HBV >10^3 a 10^4 UI/mL, a veces >10^9 UI/mL; por la presencia de antígenos de nucleocápside detectables dentro de los hepatocitos (sobre todo antígeno central de hepatitis B [HBcAg]; por su alta infectividad, y por la lesión hepática que causa. En cambio, la *fase* relativa *sin replicación* se caracteriza por la ausencia del marcador sérico ordinario de la replicación del HBV (HBeAg), la aparición de anticuerpos antiHBe, concentraciones de DNA del HBV por debajo de un umbral cercano a 10^3 viriones/mL, la ausencia de HBcAg intrahepatocítico, por ser poco contagiosa y por la lesión hepática mínima. Durante la fase de replicación, la hepatitis crónica tiende a ser más grave, en tanto que en la fase sin replicación es mínima o leve e incluso algunos pacientes son portadores inactivos de hepatitis B. La probabilidad de que un enfermo con hepatitis B crónica con HBeAg experimente conversión espontánea de la fase de replicación relativa a la fase sin replicación es de casi 10% anual. Sin embargo, las diferencias en la replicación de HBV y la categoría histológica no siempre coinciden. En pacientes con infección crónica por HBV reactiva para HBeAg, sobre todo cuando se adquiere al nacer o en la infancia temprana, como se reconoce a menudo en países asiáticos, es frecuente una dicotomía entre los niveles muy altos de replicación de HBV durante los primeros decenios de vida (cuando la tolerancia a HBV del hospedador es relativamente alta) y los niveles insignificantes de lesión hepática. A pesar del carácter relativamente inmediato y en apariencia benigno de la hepatopatía por muchos decenios en esta población, los individuos con infección por HBV adquirida en la infancia son los que al final tienen un mayor riesgo ulterior de padecer cirrosis y carcinoma hepatocelular (HCC, *hepatocellular carcinoma*) **(cap. 111). En el capítulo 360 se muestra un análisis de la patogenia de la lesión hepática en pacientes con hepatitis B crónica.**

La *hepatitis B crónica sin HBeAg*, es decir, la infección crónica por HBV con replicación viral activa, DNA del HBV fácilmente identificable pero sin HBeAg (anticuerpos anti-HBe positivos) es más frecuente que la hepatitis B crónica con HBeAg en los países del Mediterráneo, Europa y Asia (y, de manera correspondiente, de otros genotipos del HBV diferentes al A). Frente a los pacientes con hepatitis B crónica con HBeAg, los sujetos con hepatitis B crónica sin HBeAg tienen concentraciones de DNA del HBV que son varias decenas de unidades menores (no más que 10^5 a 10^6 viriones/mL) que las observadas en el subgrupo positivo para HBeAg. Gran parte de estos casos representa mutaciones prenucleares o del promotor central que se adquieren en una etapa tardía de la evolución natural de la enfermedad (sobre todo de inicio precoz; intervalo de edad de 40 a 55 años, a una edad más avanzada que en la hepatitis B crónica con HBeAg); estas mutaciones impiden la traducción del HBeAg del componente prenuclear del genoma del HBV (mutantes prenucleares) o se caracterizan por el descenso regulado de la transcripción del mRNA prenuclear (mutantes de promotor nuclear; **cap. 360**). Aunque la concentración de DNA del HBV tiende a ser menor que la que se observa en individuos con hepatitis B crónica con HBeAg, los enfermos con hepatitis B crónica sin HBeAg manifiestan una lesión hepática progresiva (complicada por cirrosis y HCC) y experimentan reactivación episódica de la hepatopatía que se refleja en los niveles fluctuantes de la actividad de la aminotransferasa ("exacerbaciones"). La actividad bioquímica e histológica de la infección sin HBeAg tiende a guardar una relación cercana con los grados de replicación del HBV, a diferencia del caso antes mencionado de los pacientes asiáticos con hepatitis B crónica con HBeAg durante los primeros decenios de su infección por HBV. Un aspecto importante que vale la pena reiterar es la observación de que el grado de replicación del HBV es el factor de riesgo más importante para la manifestación

final de cirrosis y HCC en enfermos tanto con HBeAg como sin él. Si bien los niveles de DNA del HBV son menores y pueden suprimirse con mayor facilidad mediante el tratamiento hasta llegar a niveles no detectables en sujetos sin el antígeno HBe de la hepatitis crónica B (en comparación con sujetos que sí lo tienen), es menos factible en los pacientes negativos para HBeAg lograr respuestas sostenidas que permitan interrumpir el uso de los antivirales (véase adelante). Los portadores inactivos son individuos con antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg, *hepatitis B surface antigen*) circulante, concentración sérica normal de aminotransferasa, HBeAg no identificable y DNA del HBV indetectable o $\leq 10^3$ viriones/mL. Estas características serológicas aparecen no sólo en los portadores inactivos, sino también en enfermos con hepatitis B crónica sin HBeAg durante periodos de inactividad relativa; para distinguir entre ambas es necesario realizar un seguimiento bioquímico y virológico durante muchos meses.

Son muchas las *manifestaciones clínicas* de la hepatitis B crónica y van desde la infección asintomática hasta una enfermedad debilitante que degenera incluso en insuficiencia hepática terminal y letal. Como ya se dijo, el comienzo de la enfermedad en la mayoría de los pacientes suele ser gradual, con las muy contadas excepciones en las que la enfermedad crónica representa el fracaso terapéutico de una hepatitis B aguda evidente en términos clínicos. **Las manifestaciones clínicas y los datos de laboratorio que acompañan la conversión de una hepatitis B aguda en la variedad crónica se revisan en el capítulo 360.**

La *fatiga* es un síntoma frecuente y en los casos más graves o avanzados también lo es la ictericia continua o intermitente. Estos enfermos tienen fases intermitentes de ictericia pronunciada, recrudecimiento del malestar general y la anorexia, así como aumento de la fatiga que recuerdan a la hepatitis aguda; estas exacerbaciones aparecen de manera espontánea y a menudo coinciden con signos de reactivación virológica, aceleran la evolución de la lesión hepática y, si se trata de un sujeto con cirrosis establecida, originan descompensación hepática. En la fase terminal de la hepatitis crónica aparecen complicaciones de la cirrosis, como ascitis, edema, varices gastroesofágicas hemorrágicas, encefalopatía hepática, coagulopatía o hiperesplenismo. En ocasiones son estas complicaciones las que llevan al paciente a buscar atención médica por primera vez. Las complicaciones extrahepáticas de la hepatitis B crónica, similares a las que se observan durante la fase prodrómica de la hepatitis B aguda, se asocian al depósito de complejos inmunitarios circulantes formados por antígenos del virus B y sus anticuerpos correspondientes. Estas alteraciones comprenden artralgias y artritis, que son frecuentes, y menos a menudo lesiones purpúreas cutáneas (vasculitis leucocitoclástica), glomerulonefritis por complejos inmunitarios y vasculitis generalizada (poliarteritis nudosa) **(caps. 360 y 385)**.

Los *datos de laboratorio* de la hepatitis B crónica no permiten distinguir bien entre las variedades histológicas más peligrosas y las menos graves. En la variedad B crónica, el aumento de las aminotransferasas suele ser moderado, pero a veces oscila entre 100 y 1 000 U. Lo mismo que en la hepatitis B aguda, la alanina aminotransferasa (ALT, *alanine aminotransferase*) suele aumentar más que la aspartato aminotransferasa (AST, *aspartate aminotransferase*); sin embargo, una vez que se ha establecido la cirrosis, la AST tiende a superar a la ALT. La actividad de la fosfatasa alcalina suele ser normal o tiene un incremento insignificante. En los casos graves se detecta un aumento moderado de la bilirrubina sérica [51.3 a 171 µmol/L (3 a 10 mg/100 mL)]. En los pacientes graves o en fase terminal, hay hipoalbuminemia y prolongación del tiempo de protrombina. Al contrario de lo que sucede en la hepatitis autoinmunitaria, en la hepatitis B crónica es característica la ausencia de hiperglobulinemia y autoanticuerpos circulantes identificables. **Los marcadores virales de la infección crónica por el HBV se describen con detalle en el capítulo 360.**

TRATAMIENTO HEPATITIS B CRÓNICA

Si bien es más probable que la hepatitis B avance a cirrosis cuando es grave que cuando es leve o moderada, todas las variedades de hepatitis B crónica pueden ser progresivas, sobre todo en individuos con replicación activa del HBV. Además, en poblaciones de enfermos de hepatitis B crónica que están en peligro de presentar carcinoma hepatocelular **(cap. 111)**, el riesgo alcanza su nivel máximo en los que tienen replicación ininterrumpida y de alto nivel del HBV, y es menor en personas que tenían en un principio DNA del HBV en nivel alto y que disminuyó en forma espontánea con el paso del tiempo. Por tanto, el tratamiento de la hepatitis B crónica se centra en contener el nivel de replicación del virus. Si bien los estudios clínicos tienden a centrarse en los criterios de valoración clínicos que se alcanzan en uno a dos años (p. ej., supresión de DNA del HBV a niveles no detectables, pérdida de los HBeAg/HBsAg, mejoría en el cuadro histológico y normalización de la ALT), estos logros de corto plazo se traducen en disminución del riesgo de progresión clínica, descompensación hepática y muerte. Hasta la fecha se han autorizado cinco fármacos para tratar la hepatitis B crónica: el interferón (INF) α inyectable; el interferón pegilado [IFN de acción prolongada unido a polietilenglicol (PEG), conocido como PEG IFN], y los fármacos orales lamivudina, adefovir dipivoxilo, entecavir, telbivudina y tenofovir.

El tratamiento antiviral de la hepatitis B ha evolucionado en forma rápida desde mediados de la década de 1990, lo mismo que la sensibilidad de las pruebas para DNA del HBV. Cuando se investigaron el IFN y la lamivudina en estudios clínicos, se midió el DNA del HBV por medio del análisis de hibridación insensible con umbrales de detección de 10^5 a 10^6 viriones/mL; cuando se analizaron en estudios clínicos el adefovir, entecavir, telbivudina, tenofovir y PEG IFN, se midió el DNA del HBV por medio del análisis de amplificación sensible (reacción en cadena de la polimerasa [PCR, *polymerase chain reaction*]) con umbrales de detección de 10^1 a 10^3 viriones/mL. Es útil reconocer estas diferencias cuando se comparan los resultados de los estudios clínicos que establecieron la eficacia de estos tipos de tratamiento (descritos más adelante en orden cronológico de publicación de estos estudios de eficacia).

INTERFERÓN

El IFN-α fue el primer fármaco aprobado para la *hepatitis B crónica*. El interferón ordinario ya no se utiliza para tratar la hepatitis B, pero tiene importancia histórica porque generó conocimientos importantes sobre el tratamiento antiviral en general. En los adultos con buena respuesta inmunitaria que tienen hepatitis B crónica con HBeAg (que tiende a acompañarse de una concentración alta de DNA del HBV [$>10^5$ a 10^6 viriones/mL] y datos histológicos de hepatitis crónica en la biopsia hepática), un esquema de IFN por vía subcutánea durante 16 semanas en una dosis diaria de 5 millones de U o de 10 millones de U tres veces por semana, logra un descenso del HBeAg y del DNA del HBV identificable por medio de hibridación (es decir, una reducción a valores $<10^5$ a 10^6 viriones/mL) en cerca de 30% de los pacientes con una mejoría concomitante en los datos histológicos hepáticos. Se observa seroconversión del HBeAg a anti-HBe en casi 20% y en los primeros estudios el HBsAg desaparecía en alrededor de 8% de los enfermos. Los buenos resultados con el interferón y la seroconversión a menudo se acompañan de un aumento repentino de la actividad de aminotransferasa similar al que se observa en la hepatitis aguda; se dice que la causa es que se estimula a los linfocitos T citolíticos para que fagociten los hepatocitos infectados por HBV. Después de un tratamiento exitoso, rara vez hay recaídas (1 o 2%). La posibilidad de reaccionar al IFN es mayor en los individuos con una menor concentración de DNA del HBV y aumento considerable de ALT. Si bien los niños reaccionan igual que los adultos, la administración de IFN en niños muy pequeños infectados al nacer los resultados son poco satisfactorios. Asimismo, el tratamiento con IFN no ha sido eficaz en sujetos inmunodeprimidos, en asiáticos con incremento mínimo o leve de ALT o en individuos con hepatitis B crónica descompensada (en quienes este tratamiento incluso puede ser nocivo porque algunas veces desencadena descompensación y se acompaña de efectos adversos graves). En los individuos en quienes desaparece el antígeno HBe durante el tratamiento, el seguimiento a largo plazo ha demostrado que 80% termina por perder el antígeno de superficie (HBsAg), es decir, todos los marcadores serológicos de infección, y su ALT se normaliza en un lapso de nueve años después del tratamiento. Además, entre los que mejoran con el interferón se ha corroborado una supervivencia más prolongada sin complicaciones, así como una menor frecuencia de carcinoma hepatocelular, lo que refuerza la conclusión de que el tratamiento con interferón mejora la evolución natural de la hepatitis B crónica.

Los primeros estudios del tratamiento breve con IFN en pacientes con *hepatitis B crónica sin HBeAg* fueron decepcionantes; detenían la replicación del HBV de manera transitoria durante el tratamiento, pero nunca generaban respuestas antivirales sostenidas. Sin embargo, en los estudios siguientes con IFN en sujetos con hepatitis crónica B sin HBeAg, se ha señalado que ciclos más duraderos, incluso de uno y medio años, produjeron remisiones sostenidas corroboradas que duraron varios años, con supresión del DNA del HBV y actividad de aminotransferasa en cerca de 20 por ciento.

Las complicaciones del tratamiento con IFN consisten en un cuadro generalizado similar a gripe; supresión de médula ósea; inestabilidad emocional (irritabilidad, depresión, ansiedad); reacciones autoinmunitarias (en particular tiroiditis autoinmunitaria), y diversos efectos secundarios como alopecia, exantema, diarrea e insensibilidad y hormigueo de las extremidades. Con la posible excepción de la tiroiditis autoinmunitaria, todos estos efectos secundarios son reversibles cuando se disminuye la dosis o se interrumpe el tratamiento.

Si bien el IFN dejó de ser competitivo frente a la nueva generación de antivirales, representó el primer fármaco antiviral con que se obtuvieron buenos resultados y sentó una norma contra la cual se pueden valorar fármacos nuevos, en aspectos como la obtención de respuestas virológicas, serológicas, bioquímicas e histológicas duraderas, consolidación del beneficio virológico y bioquímico en los años siguientes al tratamiento y mejoría en la evolución natural de la hepatitis B crónica. El IFN ordinario ha sido sustituido por PEG IFN de acción prolongada (véase adelante), y las personas que no responden al IFN son tratadas con algunos de los nuevos análogos nucleosídicos orales.

LAMIVUDINA

La lamivudina, un didesoxinucleósido, constituyó el primero de los análogos nucleosídicos en ser aprobado en Estados Unidos; inhibe la actividad de la transcriptasa inversa de VIH y de HBV, y es un fármaco eficaz y potente en sujetos con hepatitis B crónica. Si bien fármacos nuevos y más potentes la han sustituido, la lamivudina todavía se utiliza en regiones del mundo donde aún no se aprueban los fármacos más recientes o son muy costosos. En estudios clínicos realizados en pacientes con hepatitis B crónica con HBeAg, el tratamiento con 100 mg diarios de lamivudina durante 48 a 52 semanas suprimió el DNA del HBV en una mediana de casi 5.5 $\log_{10}$ réplicas/mL y logró concentraciones no identificables, según se determinó por medio de análisis de amplificación de PCR, en cerca de 40% de los casos. El tratamiento redujo el HBeAg en 32 a 33% de los casos; la seroconversión del HBeAg (es decir, la conversión de positivo para HBeAg a positivo para anti-HBe) en 16 a 21%; normalización de la ALT en 40 a 75%; mejora en las características histológicas en 50 a 60%; retraso en la aparición de fibrosis en 20 a 30%, y prevención del avance hacia cirrosis. Se observan respuestas del HBeAg aun en subgrupos que muestran resistencia a IFN (p. ej., aquellos con concentraciones altas de DNA del HBV) o que no respondieron con anterioridad al mismo. De la misma manera que para el tratamiento de la hepatitis B crónica con IFN, los individuos con una actividad de ALT casi normal no tienden a experimentar respuestas del HBeAg (pese a la supresión del DNA del HBV) y aquellos con concentraciones de ALT cinco veces mayores que el límite superior normal pueden esperar tasas de seroconversión del HBeAg a un año de 50 a 60%. En general, la seroconversión del HBeAg se restringe a pacientes que logran la supresión del DNA del HBV a $<10^4$ copias/mL (equivalentes a casi 10^3 UI/mL). Las respuestas del HBeAg inducidas por lamivudina se acompañan de una tasa de seroconversión de HBsAg posterior al tratamiento similar a la obtenida después de respuestas de HBeAg con IFN. Entre los pacientes occidentales que tienen respuestas de HBeAg durante un curso terapéutico de un año y en los que la respuesta se sostiene cuatro a seis meses después del final del tratamiento, la respuesta es duradera en la mayoría de los casos (>80%); por tanto, el logro de una respuesta del HBeAg representa un punto viable para detener el tratamiento. Hay informes de menor durabilidad en pacientes asiáticos; por tanto, para apoyar la durabilidad de las respuestas del HBeAg, los enfermos deben recibir un curso terapéutico de consolidación ≥6 meses en países occidentales y ≥1 año en pacientes asiáticos después de la seroconversión del HBeAg. Es necesario mantener una vigilancia estricta después del tratamiento para identificar pronto la reactivación de HBV y reanudar el tratamiento. Cuando el HBeAg no se modifica con la lamivudina, la tendencia actual es continuar el tratamiento hasta que ocurra una respuesta del HBeAg, pero algunas veces se necesita un tratamiento prolongado para suprimir la replicación del HBV y, a su vez, limitar la lesión hepática; la seroconversión del HBeAg aumenta hasta 50% después de cinco años de tratamiento. El restablecimiento histológico persiste con el tratamiento después del primer año; tras un esquema acumulado de tres años de tratamiento con lamivudina, la actividad necroinflamatoria disminuye en la mayoría de los pacientes y se ha demostrado que incluso la cirrosis retrocede a etapas precirróticas hasta en tres cuartos de los casos.

Durante el primer año de tratamiento con lamivudina, la reducción del HBsAg ha sido mínima y esta observación se considera como una ventaja del IFN frente a la lamivudina; sin embargo, al comparar en forma directa el IFN ordinario y la monoterapia con lamivudina se observó que la reducción de HBsAg era poco frecuente en ambos grupos.

Los estudios en los que se administró lamivudina e IFN combinados no mostraron ninguna ventaja del tratamiento combinado frente a la monoterapia con lamivudina ni en los enfermos que nunca habían recibido tratamiento ni en los que antes no habían respondido al IFN.

En los enfermos con *hepatitis B crónica sin HBeAg*, es decir, en aquellos con mutaciones prenucleares y de promotor nuclear del HBV, el tratamiento con lamivudina durante un año suprime el DNA del HBV y normaliza la ALT en 75% de los pacientes y provoca recuperación histológica en casi dos tercios. Se ha demostrado que el tratamiento suprime la cantidad de DNA del HBV aproximadamente 4.5 $\log_{10}$ copias/mL (los niveles iniciales de DNA del HBV son menores que en sujetos que tienen hepatitis B con HBeAg) y a niveles no detectables en cerca de 70%, de acuerdo con los resultados obtenidos en los análisis sensibles de amplificación de PCR. Si en el comienzo no tienen HBeAg, los pacientes con hepatitis B crónica (negativos para HBeAg) no pueden alcanzar una respuesta de HBeAg, que constituye el momento idóneo para interrumpir el tratamiento en los pacientes que sí tienen HBeAg; de manera casi invariable, la regla es que cuando se interrumpe el tratamiento se reactiva el trastorno. Por tanto, estos pacientes necesitan tratamiento de largo plazo; en años sucesivos aumenta la proporción en que hay supresión de DNA del HBV y ALT normal.

Los efectos secundarios de tipo clínico y de laboratorio que genera la lamivudina son insignificantes, casi idénticos a los observados en quienes reciben placebo. Aun así, es necesario reducir las dosis de dicho fármaco en personas que muestran disminución de la depuración de creatinina. Durante la administración de dicho fármaco, 25% de los pacientes exhibe incremento transitorio de la ALT similar al que se observa durante la administración de IFN y durante las seroconversiones espontáneas del HBeAg a anti-HBe. Estos aumentos de ALT quizá son consecuencia de la reactivación de los linfocitos T citolíticos cuando se suprime la replicación del HBV. Sin embargo, se observan aumentos similares de esta enzima con frecuencia idéntica en quienes reciben placebo, pero los incrementos de ALT que acompañan a la seroconversión del HBeAg se limitan sólo a los sujetos que reciben lamivudina. Cuando se interrumpe la lamivudina un año después de utilizarla, entre 20 y 30% de los pacientes muestra aumentos de dos o tres tantos de ALT, lo cual representa una renovación de la lesión del hepatocito a medida que el HBV se replica de nuevo. Si bien estas exacerbaciones después del tratamiento casi siempre son transitorias y leves, se han observado exacerbaciones pronunciadas en unos cuantos casos, sobre todo en cirróticos, lo que obliga al seguimiento clínico y virológico minucioso y constante después de interrumpir el tratamiento. Varios expertos opinan que no se debe interrumpir el tratamiento en los cirróticos porque las exacerbaciones resultantes pueden desencadenar una descompensación.

La monoterapia a largo plazo con lamivudina se acompaña de mutaciones de metionina a valina (M204V) o de metionina a isoleucina (M204I), principalmente en el aminoácido 204 del motivo tirosina-metionina-aspartato-aspartato (YMDD) de la DNA polimerasa del HBV, de manera análoga a las mutaciones que ocurren en los pacientes con VIH que reciben este fármaco. Durante un año de tratamiento, entre 15 y 30% de los enfermos muestra estas mutaciones de YMDD; la frecuencia aumenta con cada año de tratamiento y alcanza 70% en el quinto año. Al final, las personas con mutantes YMDD experimentan degradación de las respuestas clínicas, bioquímicas e histológicas; por tanto, si el tratamiento se inicia con un solo fármaco como la lamivudina, la aparición de resistencia a ella (que se manifiesta en términos clínicos por el hecho de que los niveles suprimidos de DNA del HBV y de ALT vuelven a ser lo que eran antes del tratamiento) se trata con la adición de otro antiviral al que las variantes de YMDD sean sensibles (como adefovir, tenofovir; véase adelante).

En la actualidad, si bien la lamivudina es muy segura y todavía se utiliza en forma generalizada en otras partes del mundo, en Estados Unidos y Europa ha sido sustituida por otros antivirales más potentes que tienen mejores características de resistencia (véase más adelante en este capítulo); ya no se recomienda como tratamiento de primera línea. No obstante, como primer antiviral oral eficaz contra la hepatitis B, la lamivudina ha demostrado que los inhibidores de la polimerasa producen beneficios virológico, serológico, bioquímico e histológico. Además, está demostrado que la lamivudina es eficaz en el tratamiento de los pacientes con hepatitis B descompensada (en quienes está contraindicado el IFN), en algunos de los cuales mejora la descompensación. Asimismo, en individuos cirróticos o con fibrosis avanzada, se ha comprobado que la lamivudina logra disminuir el riesgo de progresión hacia descompensación hepática y, en cierto grado, el riesgo de carcinoma hepatocelular. En los cinco años siguientes a la introducción en Estados Unidos del tratamiento con lamivudina para hepatitis B, la referencia de pacientes con hepatopatía terminal relacionada con HBV para trasplante hepático se redujo cerca de 30%, lo que respalda aún más el efecto beneficioso del tratamiento antiviral en la evolución natural de la hepatitis B crónica.

La administración de lamivudina sola provoca de manera invariable la aparición rápida de variantes de YMDD en los pacientes con infección por VIH, por lo cual habrá que buscar en todo sujeto con hepatitis B crónica

anticuerpos contra VIH antes del tratamiento; si se identifica esta infección, está contraindicado administrar la lamivudina sola en dosis diaria de 100 mg que se usa contra el HBV. Estos pacientes deben recibir tratamiento contra VIH y HBV, con un régimen farmacológico contra VIH que incluya como mínimo dos fármacos activos contra HBV o que se complemente con ellos; el tratamiento antirretroviral (ART, *antiretroviral therapy*) suele incluir dos fármacos con actividad contra HBV (como tenofovir y emtricitabina), pero si la lamivudina es parte del régimen, la dosis diaria debe ser de 300 mg **(cap. 226)**. No se ha definido la inocuidad de la lamivudina durante el embarazo; sin embargo, no es teratógena en roedores y se ha administrado de manera segura en embarazadas con infección por VIH y también por HBV. Los datos escasos incluso sugieren que la administración de lamivudina en los últimos meses del embarazo a mujeres con una gran carga de virus de hepatitis B en la sangre ($\geq 10^8$ UI/mL) disminuye la posibilidad de transmitir la hepatitis B en la etapa perinatal.

ADEFOVIR DIPIVOXILO

Con una dosis diaria de 10 mg del análogo nucleotídico acíclico adefovir dipivoxilo, que es el profármaco del adefovir, disminuye el DNA del HBV en cerca de 3.5 a 4 $\log_{10}$ copias/mL y tiene la misma eficacia en el tratamiento de sujetos que no recibieron el fármaco y en los que no mejoran con IFN. En la hepatitis B crónica positiva para HBeAg, se demostró que un ciclo de adefovir dipivoxilo de 48 semanas produjo mejoría histológica (y disminuyó la progresión de la fibrosis) y normalización de ALT en poco más de la mitad de los pacientes; seroconversión del HBeAg en 12%; desaparición del HBeAg en 23%, y supresión del DNA del HBV hasta un nivel no detectable en 13 a 21% de los sujetos, de acuerdo con los resultados de la PCR. A semejanza de lo observado con el IFN y la lamivudina, hay mayor posibilidad de que con el adefovir dipivoxilo se alcance una respuesta del HBeAg en sujetos con un nivel inicial alto de ALT (p. ej., en sujetos tratados con adefovir con nivel de ALT >5 veces el límite superior de lo normal), y se produjeron seroconversiones del HBeAg en 25% de los casos. La durabilidad de las respuestas del HBeAg inducidas por adefovir es alta (91% en un estudio); por tanto, es posible confiar en que la respuesta del HBeAg es el momento idóneo para interrumpir el tratamiento con adefovir, después de un periodo de tratamiento de consolidación, como se señaló antes. Si bien son escasos los datos sobre el efecto del tratamiento que rebasa el primer año, las respuestas bioquímicas, serológicas y virológicas mejoran de manera progresiva con la continuación del tratamiento.

En personas con *hepatitis B crónica sin HBeAg*, 48 semanas de administración de 10 mg de adefovir dipivoxilo/día produjeron mejoría histológica en 66% de los enfermos, normalización de ALT en 75% y supresión de los niveles de DNA hasta no ser detectados por medio de PCR en 50 y 66% de los casos. Como ocurrió con la lamivudina, ante la imposibilidad de obtener en este grupo respuestas del HBeAg (momento para interrumpir el tratamiento), cuando se interrumpe la administración de adefovir la infección se reactiva, por lo que es necesario prolongar el tratamiento por tiempo indefinido. Después del primer año, el tratamiento consolida los logros obtenidos durante este lapso; después de cinco años de tratamiento se ha observado mejoría en la inflamación hepática y la resolución de la fibrosis en 75% de los casos; la concentración de ALT fue normal en 70% y no se detectó DNA del HBV en casi 70%. En un estudio, la interrupción de adefovir después de cinco años fue seguida por la supresión sostenida del DNA de HBV y la ALT, pero la mayoría de los pacientes negativos para HBeAg se trata por tiempo indefinido, a menos que se logre la pérdida del HBsAg, aunque esto es muy raro.

El adefovir contiene un enlazador acíclico flexible en lugar del anillo L-nucleósido de la lamivudina y así se evita el bloqueo estérico que originan los aminoácidos mutados. Además, la estructura molecular del adefovir fosforilado es muy similar a la de su sustrato natural; por tanto, las mutaciones para el adefovir también afectarían la unión del sustrato natural, el dATP. Al parecer, éstas son algunas de las razones por las que es menos probable la resistencia al adefovir dipivoxilo que a la lamivudina; durante un año de tratamiento en un estudio clínico no se observó resistencia. Sin embargo, en años siguientes comenzó a surgir resistencia al adefovir [asparagina a treonina en el aminoácido 236 (N236T) y alanina a valina o treonina en el aminoácido 181 (A181V/T), sobre todo], situación que se observó en 2.5% de los pacientes después de dos años, pero en 29% después de cinco años de tratamiento (informado en pacientes sin HBeAg). En individuos infectados en forma simultánea por HBV y VIH y que tienen un recuento normal de linfocitos T CD4+, el adefovir dipivoxilo es eficaz para suprimir de manera sorprendente el HBV (5 $\log_{10}$ en un estudio). Además, es eficaz en HBV por mutantes YMDD resistente a lamivudina y puede administrarse cuando surjan dichas variantes inducidas por lamivudina. Cuando aparece la resistencia a lamivudina, agregar adefovir (conservar la lamivudina para prevenir la aparición de resistencia al adefovir), es mejor que sustituirla por adefovir. Casi siempre, los sujetos con HBV por mutantes contra adefovir reaccionan a la lamivudina (o fármacos más recientes como entecavir, véase adelante). Cuando se estudió el adefovir para tratar la infección por VIH, se necesitaron dosis de 60 a 120 mg para suprimir dicho virus, las cuales tuvieron efectos renales tóxicos. Incluso con dosis de 30 mg/día, en 10% de los pacientes se observan incrementos de creatinina de 44 µmol/L (0.5 mg/100 mL); sin embargo, con la dosis de 10 mg, eficaz contra HBV, rara vez aparecen estos aumentos. En caso de que sí surjan efectos tóxicos en riñones, pocas veces lo hacen antes de los seis a ocho meses de tratamiento. A pesar de que la lesión tubular renal es un posible efecto secundario infrecuente y que se recomienda la medición seriada de creatinina durante la farmacoterapia, el índice terapéutico del adefovir dipivoxilo es alto y los efectos tóxicos renales observados en estudios clínicos con dosis mayores fueron reversibles. En sujetos con nefropatía subyacente, habrá que disminuir la frecuencia de administración del adefovir dipivoxilo a cada 48 h si la depuración de creatinina es de 30 a 49 mL/min; a cada 72 h si es de 10 a 29 mL/min y a una vez por semana, después de diálisis, en sujetos sometidos a hemodiálisis. El adefovir dipivoxilo es un fármaco que se tolera muy bien y los aumentos de ALT durante el tratamiento y después de interrumpirlo son similares a los observados y descritos antes en el renglón de estudios clínicos de la lamivudina. Una ventaja del adefovir es su perfil de resistencia relativamente favorable; sin embargo, no tiene la misma potencia que otros fármacos aprobados, no suprime DNA del HBV con la misma rapidez o uniformidad como lo hacen los demás, es el que tiene menor posibilidad de producir seroconversión de HBeAg, y en 20 a 50% de los pacientes no se logra la reducción de 2 $\log_{10}$ de DNA del HBV ("pacientes que no responden de manera primaria"). Por estas razones, ya no se recomienda como tratamiento de primera línea el adefovir, que ha sido sustituido en individuos que no recibieron antes lamivudina y en quienes son resistentes a ella, por el tenofovir, el análogo nucleotídico más potente y con menor posibilidad de generar resistencia (véase más adelante).

INTERFERÓN PEGILADO

Después de que se demostró la eficacia del PEG IFN de acción prolongada en el tratamiento de la hepatitis C (véase adelante), este fármaco, de uso más cómodo, se estudió en el tratamiento de la hepatitis B crónica. La administración de PEG IFN una vez por semana es más eficaz que la administración más frecuente del IFN ordinario, y se han realizado algunos estudios a gran escala en que se compararon PEG IFN y análogos nucleosídicos orales en individuos con hepatitis B crónica positivos para HBeAg y negativos para HBeAg.

En sujetos con hepatitis B crónica HBeAg-positivos, se realizaron dos estudios a gran escala. Uno evaluó PEG IFN α-2b (100 µg cada semana durante 32 semanas para seguir con 50 µg a la semana por otras 20 semanas hasta un total de 52 semanas, con un grupo de comparación de PGE IFN con lamivudina oral) en 307 sujetos. El otro consistió en la administración de PEG IFN α-2a (180 µg cada semana durante 48 semanas) en 814 enfermos en su mayor parte asiáticos, de los cuales 75% tuvo ALT $\geq 2 \times$ el límite superior de lo normal, con grupos de comparación de lamivudina como fármaco único, y una combinación de PEG IFN más lamivudina. Al finalizar el tratamiento (48 a 52 semanas), en los grupos en que se usó sólo PEG IFN, se produjo desaparición de HBeAg en cerca de 30% de los casos; hubo seroconversión de HBeAg en 22 a 27%; no se pudo detectar DNA del HBV (<400 copias/mL, con PCR) en 10 a 25%; cifras normales de ALT en 34 a 39% y una media de disminución en DNA del HBV de 2 $\log_{10}$ copias/mL (PEG IFN α-2b) a 4.5 $\log_{10}$ copias/mL (PEG IFN α-2a). Seis meses después de concluir el tratamiento con PEG IFN en estos estudios, se observó reducción del HBeAg en cerca de 35%, seroconversión del HBeAg en alrededor de 30%, DNA del HBV no identificable en 7 a 14%, ALT normal en 32 a 41% y reducción media del DNA del HBV de 2 a 2.4 $\log_{10}$ copias/mL. Si bien la combinación de PEG IFN y lamivudina fue superior al final del tratamiento en una o más variables serológicas virológicas o bioquímicas, ni el grupo que recibió la combinación de fármacos (en ambos estudios) ni el grupo de pacientes que recibió sólo lamivudina (en el estudio de PEG IFN α-2a) mostró algún beneficio frente a los grupos que recibieron monoterapia con PEG IFN seis meses después del tratamiento. Asimismo, ocurrió seroconversión para HBsAg en 3 a 7% de los enfermos que recibieron PEG IFN (con o sin lamivudina); algunas de estas seroconversiones se identificaron hacia el final del tratamiento, pero muchas se observaron durante el periodo de seguimiento después del tratamien-

to. La probabilidad de que desaparezca HBeAg en pacientes positivos para HBeAg tratados con PEG IFN tiene que ver con el genotipo HBV A >B >C >D (mostrado para PGE IFN α-2b, pero no para α-2a).

Algunas autoridades en la materia, con base en los resultados anteriores, concluyeron que la administración de PEG IFN solo debía ser el tratamiento más indicado de primera línea en la hepatitis B crónica HBeAg-positiva; sin embargo, se ha puesto en duda dicha conclusión. A pesar de que un ciclo finito de 12 meses con PEG IFN produjo una cifra de respuesta sostenida (seis meses después del tratamiento) mayor que la alcanzada con un nucleósido oral/análogo nucleotídico, la comparación tiene un factor de confusión por el hecho de que los fármacos orales no se interrumpieron al final del primer año. Más bien, administrados por vía oral y sin efectos secundarios, los fármacos orales se extienden de modo indefinido o hasta que aparece una respuesta en HBeAg. La tasa de respuestas del HBeAg después de dos años de recibir por vía oral el análogo nucleosídico es por lo menos tan alta y quizá mayor que la que se alcanza con PEG IFN después de un año; un factor a favor de los fármacos orales es que no se necesitan inyecciones y tampoco hay efectos secundarios difíciles de tolerar; por otra parte, los costos médicos directos e indirectos y las incomodidades son menores. Las respuestas del HBsAg con la administración de PEG IFN aparecen en una proporción tan pequeña de pacientes que es cuestionable someter a todos los enfermos a la administración de PEG IFN por el beneficio mínimo de las respuestas del HBsAg durante el tratamiento o inmediatamente después de realizado en esa minoría minúscula. Además, las respuestas del HBsAg aparecen en una proporción similar de individuos tratados con los análogos nucleosídicos/nucleotídicos de generaciones originales en los años que siguen al tratamiento, y con los nuevos análogos nucleosídicos más potentes, la frecuencia de la desaparición del HBsAg en el primer año de tratamiento es igual a la obtenida con PEG IFN y es rebasada durante el segundo año (véase adelante). Por supuesto, la resistencia no es un problema durante el tratamiento con PEG IFN, pero el riesgo de que aparezca es mucho menor con los fármacos nuevos (≤1% incluso de tres a seis años en pacientes que no habían recibido tratamiento, en los que recibieron entecavir y en los tratados con tenofovir; véase adelante). Por último, el nivel de inhibición del DNA del HBV que se puede lograr con los fármacos nuevos e incluso con la lamivudina, rebasa al que se podía alcanzar con PEG IFN en algunos casos, en varios órdenes de magnitud.

En la hepatitis B crónica sin HBeAg, los datos de un estudio con PEG IFN α-2a (180 μg a la semana durante ocho semanas frente a los grupos de comparación de lamivudina como fármaco único y también el tratamiento combinado) en 564 pacientes, indicó que la administración de PEG IFN solo, al final del tratamiento produjo supresión de DNA del HBV en una media de 4.1 $\log_{10}$ copias/mL, DNA del HBV no detectable (<400 copias/mL según PCR) en 63%; ALT normal en 38% y desaparición de HBsAg en 4% de los casos. Si bien la lamivudina sola y la combinación de ella con PEG IFN fueron superiores al PEG IFN al final del tratamiento, no se advirtió una ventaja evidente de la lamivudina sola o en combinación, en relación con PEG IFN como monoterapia seis meses después del tratamiento (supresión de DNA del HBV en una media de 2.3 $\log_{10}$ copias/mL, DNA del HBV no detectable en 19% y ALT normal en 59% de los casos). En los sujetos que participaron en este estudio vigilados incluso durante cinco años, entre 66% vigilado que había recibido en un principio PEG IFN, 17% conservó la supresión de DNA del HBV a <400 copias/mL, pero sólo en 22% de ese grupo la ALT permaneció normal; la desaparición de HBsAg aumentó poco a poco hasta llegar a 12%. En 50% vigilado que había sido tratado en un principio con lamivudina sola, el DNA del HBV permaneció <400 copias/mL en 7% y la ALT fue normal en 16%; para el quinto año, 3.5% mostró desaparición de HBsAg. Tal como ocurrió con el tratamiento de IFN ordinario en individuos sin HBeAg, mucho después de haber recibido PEG IFN, si bien un pequeño subgrupo conservó sus respuestas, la proporción que obtuvo un beneficio fue muy baja, lo que planteó dudas en cuanto a la utilidad relativa de un periodo finito con PEG IFN en comparación con un ciclo más largo con un análogo nucleosídico oral potente y de poca resistencia en estos pacientes. Además, no se ha confirmado el valor del PEG IFN para la hepatitis B crónica negativa para HBeAg. En el único estudio clínico controlado de PEG IFN para hepatitis B crónica sin HBeAg, se comparó el régimen para hepatitis C de PEG IFN más ribavirina con PEG IFN en monoterapia. En este estudio, la supresión del DNA de HBV (<400 copias/mL) sólo ocurrió en 7.5% de los dos grupos combinados, y ningún sujeto del estudio perdió el HBsAg.

En pacientes tratados con PEG IFN, las respuestas de HBeAg y HBsAg se relacionan con el genotipo CC de *IL28B*, el genotipo favorable identificado en estudios de PEG IFN para la hepatitis C crónica. Además, se demostró que la reducción cuantitativa del HBsAg se relaciona y es predictiva de la respuesta a PEG IFN en la hepatitis B crónica. Si las cifras del HBsAg no descienden en las primeras 12 a 24 semanas, o no llegan a <20 000 UI/mL para la semana 24, es improbable que el tratamiento con PEG IFN sea efectivo y debe interrumpirse.

ENTECAVIR

El entecavir, un inhibidor de polimerasa análogo de la ciclopentilo guanosina, de administración oral, al parecer es el más potente de todos los antivirales contra HBV y comparte con la lamivudina la característica de ser muy bien tolerado. En un estudio de 709 sujetos, en individuos HBeAg-positivos se comparó la ingestión diaria de 0.5 mg de entecavir con la de 100 mg de lamivudina, al día. A las 48 semanas se observó que el entecavir era superior que la lamivudina en lo que se refiere a supresión de DNA del HBV (en una media de 6.9 en comparación con 5.5 $\log_{10}$ copias/mL), porcentaje de DNA del HBV no detectable (<300 copias/mL según PCR), 67 en comparación con 36%; a la mejoría histológica (mejoría en la puntuación de HAI necroinflamatoria ≥2 puntos), 72 frente a 62%, y ALT normal (68 frente a 60%). Con los dos tratamientos, el porcentaje de desaparición de HBeAg fue casi idéntico (22 frente a 20%) y también de seroconversión (21 frente a 18%). En sujetos tratados con entecavir durante 96 semanas, el DNA del HBV fue indetectable de manera acumulada en 80% de ellos (frente a 39% con lamivudina) y se produjeron seroconversiones de HBeAg en 31% de los pacientes (frente a 26% con lamivudina). Después de tres a seis años de entecavir, se han observado seroconversiones de HBeAg en 39 a 44% y desaparición de HBsAg en 5 a 6%. De manera semejante, en un estudio con 638 sujetos, incluidos pacientes sin HBeAg, en la semana 48 con ingestión diaria de 0.5 mg de entecavir los resultados fueron mejores que los obtenidos con 100 mg de lamivudina al día en lo que se refiere a supresión de DNA del HBV (media de 5.0 en comparación con 4.5 $\log_{10}$ copias/mL), y al porcentaje con DNA del HBV detectable (90 frente a 72%); mejoría histológica (70 frente a 61%) y ALT normal (78 frente a 71%). En pacientes que no habían sido tratados, en los que habían recibido entecavir durante 96 semanas de tratamiento no se observaron mutaciones propias de la resistencia y en una cohorte de sujetos tratados incluso durante cinco años, apareció resistencia en 1.2%. Las seroconversiones de HbeAg inducidas con entecavir son tan duraderas como las obtenidas con otros antivirales. Su gran predisposición a no generar resistencia, junto con su gran potencia, hacen del entecavir un fármaco de primera línea para sujetos con hepatitis B crónica.

El entecavir también es eficaz contra las infecciones por HBV resistente a lamivudina. En un estudio de 286 sujetos resistentes a este último fármaco, el entecavir en una dosis diaria alta de 1 mg, fue mejor que la lamivudina, de acuerdo con las mediciones en la semana 48, en lo que se refiere a lograr la supresión de DNA del HBV (con una media de 5.1 en comparación con 0.48 $\log_{10}$ copias/mL); la imposibilidad de detectar DNA del HBV (72 frente a 19%); y la ALT normal (61 frente a 15%); en la desaparición del HBeAg (10 en comparación con 3%), y en la seroconversión del HBeAg (8 en comparación con 3%). Sin embargo, en esta población de pacientes que habían recibido lamivudina, a las 48 semanas apareció resistencia al entecavir en 7% de los enfermos. Para que surja la resistencia al fármaco se necesita una mutación de YMDD y otra mutación más en alguno de otros sitios (p. ej., T184A, S202G/I o M250V), pero se ha registrado incremento progresivo hasta llegar a 43% a los cuatro años, en la resistencia al entecavir en sujetos con hepatitis B crónica resistentes también a la lamivudina; por esa razón, el entecavir no es una opción tan atractiva como adefovir o tenofovir en individuos con hepatitis B resistente a lamivudina.

En los estudios clínicos, entecavir tiene un excelente perfil de seguridad; además, los episodios de ALT durante el tratamiento y después de éste son relativamente infrecuentes y leves en los sujetos tratados con entecavir. Es necesario disminuir sus dosis en individuos con reducción de la depuración de creatinina. El entecavir tiene una actividad antiviral baja contra VIH y no se puede utilizar como fármaco único para combatir la infección por HBV en personas que tienen coinfección con VIH y HBV.

TELBIVUDINA

La telbivudina, un análogo citosínico, tiene eficacia similar a la del entecavir, pero muestra una potencia un poco menor para suprimir DNA del HBV (una mediana de reducción un poco menos profunda de 6.4 $\log_{10}$ en la enfermedad HBeAg positiva; una disminución similar de 5.2 $\log_{10}$ en la enfermedad sin HBeAg). En su estudio de registro, la dosis diaria de 600 mg de telbivudina oral, suprimió DNA del HBV hasta <300 copias/mL en 60% de pacientes HBeAg-positivos y 88% en los HBeAg-negativos; disminución de ALT a niveles normales en 77% de sujetos HBeAg positivos y

74% en los HBeAg-negativos y mejoría del cuadro histológico en 65% de los sujetos HBeAg-positivos y 67% de los HBeAg-negativos. La resistencia a la telbivudina (mutaciones en M204I, y no M204V) fue menos frecuente que la resistencia a la lamivudina al finalizar 12 meses, pero las mutaciones de resistencia después de dos años de tratamiento se observaron incluso en 22% de los enfermos. La telbivudina, aunque en términos generales se tolera muy bien, se ha asociado a una frecuencia baja de incrementos asintomáticos del nivel de creatina cinasa y otra todavía menor de neuropatía periférica; habrá que reducir la frecuencia de administración en sujetos con disminución de la depuración de creatinina. A pesar de que posee una potencia excelente, el perfil inferior de resistencia de la telbivudina ha limitado su atractivo como fármaco; no se recomienda como tratamiento de primera línea ni se utiliza en forma generalizada.

TENOFOVIR

El fumarato de tenofovir disoproxilo, un análogo nucleosídico acíclico y un potente antirretroviral utilizado para combatir la infección por VIH, es similar al adefovir, pero muestra mayor potencia para suprimir DNA del HBV e inducir respuestas del HBeAg; es muy activo contra HBV de tipo natural y también HBV resistente a lamivudina, y también activo en sujetos cuya respuesta al adefovir es lenta o escasa. El tenofovir oral en una sola dosis diaria de 300 mg durante 48 semanas suprimió DNA del HBV en 6.2 $\log_{10}$ [hasta niveles no detectables (<400 copias/mL) en 76% de los enfermos] en pacientes con HBeAg, y 4.6 $\log_{10}$ (hasta niveles no detectables en 93% de los enfermos) en pacientes sin HBeAg; disminuyó ALT hasta niveles normales en 68% de enfermos con HBeAg y en 76% de sujetos sin HBeAg y mejoró el cuadro histológico en 74% de enfermos con HBeAg y en 72% de los enfermos sin HBeAg. En pacientes con HBeAg, las seroconversiones ocurrieron en 21% para el final del año uno, en 27% para el año dos, 24% para el tercer año y 40% para el año cinco con tenofovir; la pérdida de HBsAg se alcanzó en 3% para el final del primer año, en 6% al final del segundo y en 85 para el año cinco. Después de cinco años de tratamiento con tenofovir, 87% de los pacientes tuvo una mejoría histológica, incluso descenso en la calificación de fibrosis (51%) y regresión de la cirrosis (71%). Los perfiles de seguridad a cinco años (toxicidad renal insignificante en 1% y reducción leve de la densidad ósea en cerca de 0.5%) y de resistencia (ningún caso registrado en cinco años) de tenofovir son muy favorables también. Por tanto, tenofovir ha sustituido a adefovir como tratamiento de primera línea para hepatitis B crónica y como fármaco agregado para la hepatitis B crónica resistente a lamivudina. En personas con disminución de la depuración de creatinina habrá que disminuir la frecuencia de administración del tenofovir.

En el cuadro 362-3 se establece una comparación de los seis antivirales que se usan en la actualidad y en la figura 362-1 se incluyen sus potencias relativas para suprimir DNA del HBV.

TRATAMIENTO COMBINADO

Si bien la combinación de lamivudina y PEG IFN suprime mejor el DNA del HBV que la monoterapia con cualquiera de ambos fármacos por

CUADRO 362-3 Comparación de interferón pegilado (PEG IFN), lamivudina, adefovir, entecavir, telbivudina y tenofovir en el tratamiento de hepatitis B crónica[a]

Característica	PEG IFN[b]	Lamivudina	Adefovir	Entecavir	Telbivudina	Tenofovir
Vía de administración	Inyección subcutánea	Oral	Oral	Oral	Oral	Oral
Duración del tratamiento[c]	48-52 semanas	≥52 semanas	≥48 semanas	≥48 semanas	≥52 semanas	≥48 semanas
Tolerancia	Mal tolerado	Bien tolerada	Bien tolerado; se recomienda la medición seriada de la creatinina	Bien tolerado	Se tolera bien	Se tolera bien; se recomienda la medición seriada de creatinina
Seroconversión a HBeAg						
Un año de Rx	18-20%	16-21%	12%	21%	22%	21%
>1 año de Rx	NA	Hasta 50% a 5 años	43% a 3 años[d]	31% a 2 años 44% a 6 años	30% a los 2 años	40% a los 5 años
Reducción de DNA del HBV en $\log_{10}$ (media de copias/mL)						
Con HBeAg	4.5	5.5	Mediana 3.5-5	6.9	6.4	6.2
Sin HBeAg	4.1	4.4-4.7	Mediana 3.5-3.9	5.0	5.2	4.6
PCR negativa para DNA del HBV (<300-400 copias/mL; <1 000 copias/mL para adefovir) al final del año 1						
Con HBeAg	10-25%	36-44%	13-21%	67% (91% a 4 años)	60%	76%
Sin HBeAg	63%	60-73%	48-77%	90%	88%	93%
Normalización de ALT al término del primer año						
Con HBeAg	39%	41-75%	48-61%	68%	77%	68%
Sin HBeAg	34-38%	62-79%	48-77%	78%	74%	76%
Desaparición de HBsAg al término del primer año	3-4%	≤1%	0%	2%	<1%	3%
Primer año	12% al término de cinco años 1 año de Rx	No hay datos	5% a 5 años	6% a los 6 años	No hay datos	8% a los 5 años
Mejoría histológica (reducción ≥2 puntos en HAI) al primer año						
Con HBeAg	38% 6 meses después	49-62%	53-68%	72%	65%	74%
Sin HBeAg	48% 6 meses después	61-66%	64%	70%	67%	72%
Resistencia al tratamiento antiviral	Ninguno	15-30% a un año 70% a 5 años	Ninguno a 1 año 29% a 5 años	≤1% al año[e] 1.2% a los 6 años[e]	Incluso 5% al año Incluso 22% a los 2 años	0% al año 0% hasta el 5o. año
Categoría en embarazo	C	C[f]	C	C	B	B
Costo (dólares estadounidenses) por un año	~18 000	~2 500	~6 500	~8 700[g]	~6 000	~6 000

[a] En general, estas comparaciones están basadas en datos sobre cada fármaco analizado en forma individual comparado con placebo en los estudios clínicos que se realizan para la autorización del medicamento. Debido a que, salvo contadas excepciones, estas comparaciones no se basan en análisis directos de estos fármacos, deben interpretarse con precaución las ventajas y desventajas relativas. [b] Si bien el interferón α ordinario administrado todos los días o tres veces por semana está autorizado como tratamiento de la hepatitis B crónica, ha sido sustituido por el interferón pegilado (PEG IFN), el cual se administra una vez por semana y es más eficaz. El interferón ordinario no ofrece ventajas frente al interferón pegilado. [c] Duración del tratamiento en estudios sobre eficacia clínica; su uso en la práctica es variable. [d] Debido a un error en la asignación al azar generado por la computadora que dio origen a la asignación errónea del fármaco por contraposición al placebo durante el segundo año del tratamiento en el estudio clínico, la frecuencia de seroconversión para HBeAg después del primer año es un estimado (análisis de Kaplan-Meier) basal en el pequeño subgrupo en el que se administró correctamente el adefovir. [e] 7% durante un año de tratamiento (43% al cuarto año) en sujetos resistentes a la lamivudina. [f] A pesar de su designación clase C, la lamivudina tiene un amplio récord de seguridad en el embarazo en mujeres con VIH/sida. [g] Cerca de $17 400 en el caso de pacientes resistentes a lamivudina.

Abreviaturas: ALT, alanina aminotransferasa; HAI, índice de actividad histológica; HBeAg, antígeno e de hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de hepatitis B; HBV, virus de hepatitis B; NA, no aplicable; PEG IFN, interferón pegilado; PCR, reacción en cadena de polimerasa; Rx, tratamiento.

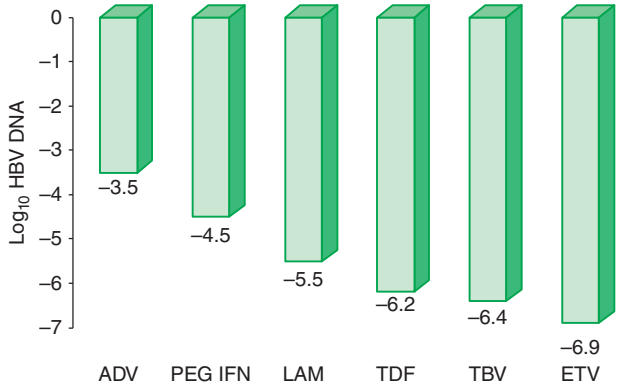


FIGURA 362-1. Potencia relativa de los antivirales contra hepatitis B tal como se refleja por la mediana de disminución de $\log_{10}$ en DNA del HBV en la hepatitis B crónica (HBeAg-positivo). Estos datos se tomaron de informes individuales de estudios grandes de registro, con testigos y asignación al azar, que sirvieron de base para la aprobación de los fármacos. En muchos casos, estos datos no representan comparaciones directas entre los fármacos, porque las poblaciones en estudio fueron diferentes, las variables iniciales de los pacientes no siempre fueron uniformes y también varió la sensibilidad y el intervalo dinámico de los estudios de DNA del HBV que se utilizaron en las investigaciones. ADV, adefovir dipivoxilo; PEG IFN, interferón pegilado α-2a; LAM, lamivudina; TDF, fumarato de tenofovir disoproxilo; TBV, telbivudina; ETV, entecavir.

separado (y tiene menos probabilidades de acompañarse de resistencia a la lamivudina), esta combinación utilizada durante un año no es mejor que el tratamiento con PEG IFN durante el mismo periodo para lograr respuestas persistentes. Hasta el momento, las combinaciones de nucleósidos/nucleótidos orales no han superado la eficacia virológica, serológica o bioquímica del más potente de los fármacos combinados administrados en forma individual. En un estudio de dos años con entecavir y tenofovir combinados frente a entecavir en monoterapia, para un subgrupo pequeño de pacientes con niveles muy altos de DNA de HBV ($\geq 10^8$ UI/mL), la disminución del DNA de HBV a <50 UI/mL fue mayor en el grupo con la combinación (79 contra 62%). Sin embargo, no se observaron diferencias en las respuestas o algún otro criterio de valoración entre los grupos con régimen combinado y con monoterapia, ni siquiera en el subgrupo con cifras altas de DNA de HBV. Por otra parte, la combinación de fármacos que no muestran resistencia cruzada (como lamivudina y adefovir o tenofovir), tiene la posibilidad de disminuir el riesgo, o quizá incluso evitar del todo la aparición de resistencia a fármacos. En lo futuro, es posible que el paradigma terapéutico cambie de la estrategia actual de monoterapia secuencial a un tratamiento combinado de prevención, tal vez no para todos los pacientes, sino para subgrupos (p. ej., enfermos inmunodeprimidos con niveles muy altos de DNA de HBV); sin embargo, es una tarea en extremo difícil de diseñar y llevar a cabo estudios clínicos en que se demuestre que las combinaciones farmacológicas superan la eficacia y el perfil de resistencia del entecavir o tenofovir solos.

ANTIVIRALES Y ESTRATEGIAS NUEVAS

Además de los siete antivirales aprobados en Estados Unidos contra la hepatitis B, se ha observado que con la emtricitabina, un análogo citosínico fluorado muy similar en estructura, eficacia y perfil de resistencia a la lamivudina, no se obtiene ventaja alguna en comparación con esta última. Se ha aprobado la combinación de emtricitabina y tenofovir para tratar la infección por VIH, y es una combinación atractiva contra la hepatitis B; sin embargo, no se ha aprobado la emtricitabina sola ni en combinación para combatir dicha forma de hepatitis. Se han dejado de estudiar algunos antivirales que fueron promisorios en un principio por sus efectos tóxicos (p. ej., la clevudina, que se vinculó a miopatía durante su fase de estudio en seres humanos). Como los antivirales de acción directa han tenido tan buenos resultados en el tratamiento de la hepatitis B crónica, no es probable que estrategias menos convencionales, como la manipulación inmunitaria (p. ej., agonistas de los receptores *Toll*) o genética (p. ej., interferencia del RNA [silenciamiento génico] para reducir la transcripción del DNA de HBV) sean competitivas, a menos que pueda demostrarse que logran una mayor recuperación que los antivirales actuales (seroconversión de HBsAg) de la infección por HBV. Por último, se concedió a la monoterapia importancia inicial en la creación de antivirales contra hepatitis B; no se ha precisado si las combinaciones terapéuticas aportarán eficacia adicional o sinérgica.

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS

Algunas sociedades de expertos y grupos de médicos conocedores han intentado plantear recomendaciones terapéuticas para individuos con hepatitis B crónica; las de mayor autoridad y actualización (y sin el respaldo financiero de compañías farmacéuticas) son las de la *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD) y de la *European Association for the Study of the Liver* (EASL). Las recomendaciones muestran diferencias mínimas, pero ha surgido consenso en relación con muchos de los puntos importantes (**cuadro 362-4**). No se recomienda tratamiento alguno, ni se cuenta con él, para los portadores inactivos de virus de hepatitis B "sin capacidad de replicación" (HBeAg no detectables, con cifras normales de ALT y DNA del HBV $\leq 10^3$ UI/mL corroborado en forma seriada en el transcurso del tiempo). En sujetos con HBeAg detectables y niveles de DNA del HBV $>2 \times 10^4$ UI/mL, la AASLD recomienda tratamiento para personas con niveles de ALT >2 × el límite superior de lo normal. (La EASL recomienda administrar tratamiento a los enfermos HBeAg-positivos, si los niveles de DNA del HBV $>2 \times 10^3$ UI/mL y ALT por arriba del límite superior de lo normal.) En el caso de pacientes con HBeAg y ALT ≤2 × límite superior de lo normal, en quienes las respuestas sostenidas no son probables y que necesitarían tratamiento durante muchos años, no se recomienda en la actualidad el tratamiento antiviral. Este patrón es frecuente en los primeros decenios de la vida entre sujetos asiáticos infectados desde el nacimiento; incluso en este grupo, habría que considerar la posibilidad de emprender tratamiento para quienes tienen >40 años de edad, ALT en un rango del doble al normal o antecedente familiar de carcinoma hepatocelular, en particular si la biopsia hepática indica actividad necroinflamatoria o fibrosis moderada a grave. En este grupo, cuando al final aumenta ALT en etapas posteriores de la vida, habrá que emprender el tratamiento antiviral. En sujetos con hepatitis crónica B sin HBeAg, con ALT >2 × el límite superior de lo normal (por arriba del límite superior de lo normal, según la EASL) y DNA del HBV $>2 \times 10^3$ UI/mL, se recomienda el tratamiento antiviral. Si DNA del HBV es $>2 \times 10^3$ UI/mL y ALT es 1 a >2 × el límite superior de lo normal, debe considerarse la biopsia hepática para llegar a la decisión de administrar tratamiento si la lesión del hígado es importante (en este subgrupo sería recomendable el tratamiento conforme a las guías de la EASL, porque hay incremento de ALT).

En individuos con cirrosis compensada, ante el hecho de que el tratamiento antiviral retrasa la progresión clínica, se recomienda el tratamiento sin importar el estado de HBeAg y de ALT, siempre y cuando se detecte DNA del HBV $>2 \times 10^3$ UI/mL (detectable en cualquier nivel conforme a la EASL); se recomienda la vigilancia seriada sin tratamiento para sujetos con DNA del HBV $<2 \times 10^3$ UI/mL, salvo que haya aumento del nivel de ALT. En el caso de individuos con cirrosis descompensada, se recomienda el tratamiento sin importar el estado serológico y bioquímico, siempre y cuando se detecte DNA del HBV. Es importante valorar a los sujetos con cirrosis descompensada para saber si son elegibles para trasplante de hígado.

De los siete fármacos disponibles para tratar la hepatitis, el PEG IFN ha sustituido al IFN ordinario; el entecavir ha sustituido a la lamivudina y el tenofovir al adefovir. Se recomiendan como tratamiento de primera línea PEG IFN, entecavir o tenofovir (cuadro 362-3). El PEG IFN debe administrarse durante un tiempo finito, alcanza la tasa más alta de respuesta de HBeAg después de un año de tratamiento y no es propicio para mutaciones virales, pero obliga a aplicar inyecciones subcutáneas y se acompaña de incomodidades y de intolerabilidad. Los análogos nucleosídicos orales necesitan ser administrados por largo tiempo en casi todos los pacientes, y cuando se usan solas la lamivudina y la telbivudina, permiten el surgimiento de mutaciones virales, en menor grado con el adefovir, y en casos excepcionales con el entecavir (excepto en sujetos a los que se ha administrado lamivudina) y el tenofovir. Con los fármacos orales no se necesitan inyecciones ni la incómoda vigilancia de laboratorio, se toleran muy bien, mejoran el cuadro histológico en 50 a 90% de los pacientes, suprimen DNA del HBV de manera más profunda que el PEG IFN y son eficaces incluso en sujetos que no mejoran con IFN. Si bien es menos probable que los fármacos orales originen respuestas de HBeAg en el primer año de tratamiento, en comparación con PEG IFN, la administración de fármacos orales tiende a prolongarse después del primer año, y al finalizar el segundo año genera respuestas de HBeAg (e incluso respuestas de HBsAg) similares en frecuencia a las alcanzadas después de un año de PEG IFN (y sin los efectos secundarios acompañantes) (**cuadro 362-5**). El adefovir y el tenofovir son inocuos, pero se recomienda la medición seriada de la creatinina. La experiencia importante acumulada con la lamivudina en embarazadas (véanse párrafos anteriores) no ha identificado ningún caso de teratogenicidad. A

CUADRO 362-4 Recomendaciones para el tratamiento de hepatitis B crónica[a]

Estado del HBeAg	Clínicas	DNA del HBV (UI/mL)	ALT	Recomendación
Positivo para HBeAg	[b]	$>2 \times 10^4$	≤2 × ULN[c,d]	No administrar tratamiento; vigilancia. En sujetos >40 años con el antecedente familiar de carcinoma hepatocelular y en los que la ALT permanece en el extremo superior de los límites dobles, la biopsia hepática ayuda a decidir la administración del tratamiento
	Hepatitis crónica	$>2 \times 10^4$[d]	>2 × ULN[d]	Administrar tratamiento[e]
	Cirrosis compensada	$>2 \times 10^3$	< o >ULN	Administrar tratamiento[e] con fármacos orales pero no con PEG IFN
	Cirrosis descompensada	$<2 \times 10^3$	>ULN	Considerar tratamiento
		Detectable	< o >ULN	Administrar tratamiento[e] con fármacos orales,[g] pero no con PEG IFN; referir al enfermo para trasplante de hígado
		No detectable	< o >ULN	Observar; referir al enfermo para trasplante de hígado
Negativo para HBeAg	[b]	$\leq 2 \times 10^3$	≤ULN	Portador inactivo; no es necesario el tratamiento
	Hepatitis crónica	$>10^3$	1 a >2 × ULN[d]	Considerar la biopsia hepática; administrar tratamiento[h] si en la biopsia se observa inflamación o fibrosis moderada a grave
	Hepatitis crónica	$>10^4$	>2 × ULN[d]	Administrar tratamiento[h,i]
	Cirrosis compensada	$>2 \times 10^3$	< o >ULN	Administrar tratamiento[e] con fármacos orales, pero no con PEG IFN
		$<2 \times 10^3$	>ULN	Considerar el tratamiento[f]
	Cirrosis descompensada	Detectable	< o >ULN	Administrar tratamiento[h] con fármacos orales[g], pero no con PEG IFN; referir al enfermo para trasplante de hígado
		No detectable	< o >ULN	Observar; referir al enfermo para trasplante de hígado

[a] Con base en guías de la práctica señaladas por la *American Association for the Study of Liver Diseases* (AASLD). Excepto cuando se indica en las notas al pie del cuadro, las guías son similares a las publicadas por la *European Association for the Study for Liver* (EASL). [b] La hepatopatía tiende a ser leve o sin actividad clínica; la mayoría de estos pacientes no se somete a biopsia hepática. [c] Este perfil es común en los primeros decenios de vida en enfermos asiáticos infectados desde el nacimiento. [d] Conforme a las guías de la EASL, administrar tratamiento si DNA del HBV es $>2 \times 10^3$ UI/mL y ALT >ULN. [e] Uno de los fármacos orales potentes que tiene menor tendencia a generar resistencia (entecavir o tenofovir) o PEG IFN se puede utilizar como fármaco de primera línea (véase el texto). Estos fármacos orales, pero no PEG IFN, deberán utilizarse en el caso de pacientes resistentes o intolerantes al interferón y con inmunodeficiencia. El PEG IFN se administra cada semana por inyección subcutánea durante un año; los fármacos orales se administran todos los días durante un año como mínimo y se continúa su uso por tiempo indefinido o hasta que se han cumplido por lo menos seis meses como mínimo después de que ocurrió la seroconversión del HBeAg. [f] Conforme a las guías de la EASL, son elegibles para tratamiento los sujetos con cirrosis compensada y DNA del HBV detectable en cualquier nivel, incluso si la ALT es normal. Muchas autoridades en la materia recomendarían el tratamiento indefinido incluso si hay HBeAg después de la seroconversión de dicho antígeno. [g] Si surge resistencia, se puede perder el beneficio antiviral y agravarse el deterioro en la cirrosis descompensada, por lo que se recomienda un régimen que genere poca resistencia, como entecavir o tenofovir solos o en combinación con lamivudina, que muestra mayor tendencia a generar resistencia (o telbivudina) más adefovir. Es urgente la administración del tratamiento. [h] La seroconversión del HBeAg no constituye una opción, por lo que el objetivo del tratamiento es suprimir DNA del HBV y conservar la ALT en límites normales. PEG IFN se administra por inyección subcutánea cada semana durante un año; hay que tener la precaución de esperar un intervalo de seis meses después del tratamiento antes de definir si la respuesta fue sostenida, porque la mayor parte de dichas respuestas se pierde después de esa fecha. Los fármacos orales como entecavir o tenofovir se administran todos los días, casi siempre por tiempo indefinido o hasta que las respuestas virológicas y bioquímicas se acompañen de seroconversión del HBsAg, lo que sucede muy pocas veces. [i] En ancianos y personas con fibrosis avanzada, hay que pensar en disminuir el umbral de DNA del HBV a $>2 \times 10^3$ UI/mL.

Abreviaturas: AASLD, *American Association for the Study of Liver Diseases*; ALT, alanina aminotransferasa; EASL, *European Association for the Study of the Liver*; HBeAg, antígeno e de hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de hepatitis B; HBV, virus de hepatitis B; PEG IFN, interferón pegilado; ULN, límites superiores de lo normal.

pesar de que los interferones al parecer no causan anomalías congénitas, poseen propiedades antiproliferativas y será mejor no usarlos durante el embarazo. La administración de adefovir en embarazadas no se ha vinculado con defectos congénitos; sin embargo, puede haber un mayor riesgo de aborto espontáneo. No se han publicado datos sobre la inocuidad del entecavir durante el embarazo. Datos suficientes en animales y escasos en seres humanos sugieren que la telbivudina y el tenofovir pueden utilizarse con seguridad en el embarazo. En términos generales, quizá con excepción de la lamivudina y mientras no se cuente con más datos, será mejor no utilizar los demás antivirales contra la hepatitis B o hacerlo con extraordinaria cautela durante el embarazo.

Como se señaló antes, algunos médicos prefieren comenzar el tratamiento con PEG IFN, en tanto que otros y también algunos pacientes prefieren los fármacos orales como tratamiento de primera línea. En el caso de cirrosis descompensada, la aparición de resistencia puede deteriorar todavía más la situación y hacer que se pierda la eficacia antiviral. Por tanto, en dicho subgrupo de enfermos es muy bajo el umbral para depender del tratamiento con un perfil de resistencia muy favorable (como el entecavir o el tenofovir) o en combinación. Será mejor no administrar PEG IFN en personas con cirrosis compensada o descompensada.

En los pacientes con hepatitis B crónica terminal que se someten a un trasplante hepático, la infección del hígado trasplantado casi siempre reincide cuando no se da tratamiento antiviral. La mayoría de los pacientes se convierte en portador virémico de alto grado con lesión hepática mínima. Antes de que existiera el tratamiento antiviral, una proporción impredecible experimentaba lesión hepática grave por hepatitis B, en ocasiones por una hepatitis similar a la fulminante y otras veces por la repetición rápida de la hepatitis B crónica grave original (**cap. 360**). Sin embargo, hoy en día la prevención de la hepatitis B recurrente después del trasplante de hígado se logra de manera definitiva con la *combinación* de inmunoglobulina para hepatitis B con uno de los análogos nucleosídicos o nucleotídicos orales (**cap. 368**). Los datos preliminares sugieren que los fármacos orales nuevos, más potentes y con menor tendencia a la resistencia, pueden usarse en lugar de inmunoglobulina para hepatitis B como tratamiento posterior al trasplante.

Los individuos con coinfección por HBV y VIH pueden mostrar hepatopatía progresiva causada por HBV y en ocasiones exacerbación grave de la hepatitis B, la cual es consecuencia de la reconstitución inmunitaria después del tratamiento antirretroviral. Es importante no administrar lamivudina como fármaco único en individuos con estas dos infecciones, porque pronto surge resistencia de VIH y abarca al otro virus. El adefovir se ha utilizado con buenos resultados para combatir la hepatitis B crónica en sujetos infectados por HBV y también VIH, pero ya no se le considera como fármaco de primera línea contra HBV. El entecavir tiene una actividad menor contra VIH y puede ocasionar resistencia del VIH; por eso, será mejor no administrarlo cuando están presentes las infecciones por ambos virus. En Estados Unidos se ha aprobado el tenofovir y su combinación con emtricitabina en un solo comprimido para usar contra VIH, y constituye una combinación excelente para tratar la infección por HBV en sujetos que también están infectados por VIH. En términos generales, incluso en los pacientes con coinfección por HBV y VIH que aún no cumplen los criterios terapéuticos para combatir la infección por VIH, se recomienda tratar las infecciones por ambos virus.

Los sujetos con hepatitis B crónica que se someten a quimioterapia citotóxica para tratar neoplasias malignas, así como los enfermos tratados con fármacos inmunodepresores, anticitosínicos o contra el factor de necrosis tumoral, muestran intensificación de la replicación de HBV y de la expresión viral en la membrana de los hepatocitos durante la quimioterapia, junto con supresión de inmunidad de tipo celular. Una vez que se interrumpe la quimioterapia, estos enfermos están en peligro de que se reactive la hepatitis B, situación que suele ser grave y a veces letal. Dicha reactivación de rebote representa la restauración de la función de los linfocitos T citolíticos contra el órgano blanco enriquecido, en la expresión de HBV. La administración preventiva de lamivudina antes de emprender la quimioterapia disminuye el riesgo de esta reactivación. Los antivirales más recientes y potentes son incluso más

CUADRO 362-5 Comparación entre el interferón pegilado y los análogos nucleosídicos orales en el tratamiento de la hepatitis B crónica

	PEG IFN	Análogos nucleosídicos
Administración	Inyección semanal	Todos los días, orales
Tolerabilidad	Poco tolerado, vigilancia intensiva	Se toleran bien, vigilancia limitada
Duración del tratamiento	Tiempo limitado, 48 semanas	≥1 año; indefinido en muchos pacientes
Media máxima de supresión de DNA del HBV	4.5 $\log_{10}$	6.9 $\log_{10}$
Eficacia si DNA del HBV muestra nivel alto (≥10^9 UI/mL)	No	Sí
Seroconversión de HBeAg		
Durante el primer año de tratamiento	~30%	~20%
Durante >1 año de tratamiento	No aplicable	30% (año 2)-50% (año 5)
Enfermo HBeAg-negativo supresión de DNA del HBV después de tratamiento	17% a los 5 años	7% a los 4 años (lamivudina)
Desaparición de HBsAg		
Durante el primer año de tratamiento	3-4%	0-3%
Durante >1 año de tratamiento	No aplicable	3-6% a los 2 años de tratamiento
Después de un año de tratamiento (sujetos negativos para HBeAg)	12% a los 5 años	3.5% a los 5 años
Resistencia al antiviral	Ninguna	Lamivudina: ~30% al año; ~70% a los 5 años Adefovir: 0% en el primer año; ~30% a los 5 años Telbivudina: incluso 4% el primer año; 22% al segundo año Entecavir: ≤1.2% hasta el sexto año Tenofovir: 0% hasta el quinto año
Uso en cirrosis, trasplantes e inmunodepresión	No	Sí
Costo de un año de tratamiento	++++	+ o ++

Abreviaturas: ABV, virus de hepatitis B; HBeAg, antígeno e de hepatitis B; HBsAg, antígeno de superficie de hepatitis B; UI/mL unidades internacionales por mililitro; PEG IFN, interferón pegilado.

efectivos para prevenir la reactivación de la hepatitis B y conllevan un menor riesgo de resistencia a los antivirales. Se desconoce la duración óptima del tratamiento antiviral después de terminar la quimioterapia, pero se sugieren seis meses en el caso de portadores de hepatitis B inactiva y un tratamiento más largo en pacientes cuyos niveles iniciales del DNA del HBV fueron >2×10^3 UI/mL hasta alcanzar los criterios clínicos de valoración habituales (cuadro 362-4).

HEPATITIS D CRÓNICA (HEPATITIS DELTA)

Algunas veces la hepatitis D crónica es consecutiva a la coinfección aguda por HBV, pero no con más frecuencia que en el caso de la infección aislada por el HBV. Es decir, aunque la coinfección por el virus de hepatitis D (HDV, *hepatitis D virus*) aumenta la gravedad de la hepatitis B aguda, el HDV no aumenta la probabilidad de avanzar a hepatitis B crónica. Sin embargo, cuando ocurre sobreinfección por HDV en una persona con infección crónica previa por HBV, la regla es una infección prolongada por HDV y su consecuencia lógica es el recrudecimiento de la hepatopatía. Salvo por su gravedad, las hepatitis B y D crónicas tienen las mismas manifestaciones clínicas y datos de laboratorio que la hepatitis B. La hepatitis por lo general es crónica y relativamente grave con o sin cirrosis y la excepción es la hepatitis crónica leve. Sin embargo, en ocasiones se observa hepatitis leve y en algunos casos raros se produce un estado de portador inactivo en sujetos con hepatitis B y D crónicas, y observaciones recientes sugieren que la enfermedad puede tornarse poco activa después de varios años de infección. Un dato serológico que distingue a la hepatitis D crónica es la presencia en la circulación de anticuerpos contra los microsomas hepáticos y renales (anti-LKM, *antibodies to liver-kidney microsomes*); sin embargo, los anti-LKM detectados en la hepatitis D se denominan anti-LKM3, están dirigidos contra la difosfato de uridina glucuronosiltransferasa y difieren de los anti-LKM1 que se observan en los pacientes con hepatitis autoinmunitaria y en un subgrupo de enfermos con hepatitis C crónica (véase adelante). **Las manifestaciones clínicas y los datos de laboratorio de la infección crónica por el virus de la hepatitis D (HDV) se revisan en el capítulo 360.**

TRATAMIENTO HEPATITIS D CRÓNICA

El tratamiento no está bien establecido. Los glucocorticoides son ineficaces y no se emplean. Los estudios clínicos preliminares con interferón α sugieren que las dosis habituales administradas durante el tiempo acostumbrado sólo reducen los niveles de RNA del HDV y la actividad de las aminotransferasas mientras dura el tratamiento, pero carecen de efecto sobre la evolución de la enfermedad. Por el contrario, las dosis altas de interferón α (9 millones de U tres veces por semana) durante 12 meses se acompañan del cese persistente de la replicación del HDV y de mejoría clínica hasta en 50% de los casos. Asimismo, se ha observado que la eficacia del tratamiento persiste durante 15 años y que esto conlleva una reducción del grado de necrosis e inflamación hepáticas, resolución de la fibrosis avanzada (mejoramiento de la etapa) y eliminación de RNA del HDV en algunos pacientes. Una estrategia terapéutica sugerida es el IFN en dosis altas y por lo menos durante un año, y en los sujetos que responden, el tratamiento se prolonga hasta la eliminación del RNA de HDV y HBsAg. También se demostró que PEG IFN es eficaz en el tratamiento de hepatitis D (p. ej., después de 48 h de tratamiento, que se asocia con RNA de HDV indetectable, durante al menos 24 semanas posteriores al tratamiento, en 25% de los casos) y es un remplazo más conveniente del IFN estándar. Ninguno de los fármacos antivirales que son análogos nucleosídicos contra la hepatitis B es eficaz en la hepatitis D. En sujetos con hepatopatía terminal que es consecuencia de la hepatitis D crónica, el trasplante de hígado ha sido eficaz. Si en el hígado recién trasplantado reaparece la hepatitis D sin la expresión de la hepatitis B (un perfil serológico poco común en personas con buena respuesta inmunitaria, pero frecuente en individuos con trasplante), será escasa la lesión hepática. De hecho, los resultados de trasplantar el hígado en casos de hepatitis D crónica son mejores de los que se logran con la hepatitis B crónica; en dichos casos, conviene combinar un concentrado inmunoglobulínico contra hepatitis B y un análogo nucleosídico (**cap. 368**).

HEPATITIS C CRÓNICA

Sea cual sea el mecanismo epidemiológico de contagio del virus de hepatitis C (HCV), la hepatitis crónica es el cuadro que sigue a la hepatitis C aguda en 50 a 70% de los casos; la infección crónica es frecuente incluso en sujetos en quienes se normalizan los niveles de aminotransferasas después de la hepatitis C aguda, lo que incrementa la posibilidad de infección crónica por HCV a 85% después de la hepatitis C aguda. Había pocos datos que explicaran las diferencias de hospedadores asociadas a la infección crónica hasta que en fecha reciente se identificó la variación en un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP, *single nucleotide polymorphism*) en el cromosoma 19, *IL28B* (el cual codifica al interferón-λ3), lo que permitió distinguir entre los sujetos que responden y los que no responden a los antivirales (véase adelante). Las mismas variantes guardaron relación con la resolución espontánea después de infección aguda: 53% en el caso del genotipo C/C, 30% en el caso del genotipo C/T, pero sólo 23% en el genotipo T/T. La relación con la eliminación de HCV después de una infección aguda es incluso más fuerte cuando el haplotipo *IL28B* se combina con el haplotipo G/G de un SNP cercano al HLA clase II *DBQ1*03:01*.

En individuos con hepatitis C crónica vigilados durante 20 años, en 20 a 25% de ellos el cuadro progresó a cirrosis. Esto sucede incluso en pacientes con hepatitis crónica relativamente leve en términos clínicos, incluidos los que están asintomáticos, que muestran sólo incrementos mínimos de la actividad de aminotransferasa y en quienes la hepatitis crónica es benigna, en la biopsia de hígado. De hecho, en los grupos de pacientes con hepatitis C crónica compensada (sin complicaciones propias de las hepatopatías crónicas y con una síntesis hepática normal), la prevalencia de cirrosis alcanza hasta 50%. La mayor parte de los casos de hepatitis C se diagnostica en individuos asintomáticos sin antecedente de hepatitis C aguda (p. ej., los que se descubren cuando el sujeto desea donar sangre, adquirir un seguro de vida o se somete a una serie de análisis de rutina). En muchos de estos casos el origen de la infección por HCV se desconoce, aunque en una gran proporción de pacientes es posible establecer el antecedente de exposición percutánea, tan olvidado en el pasado, y es probable que contribuya a la mayor parte de las infecciones; casi todas estas infecciones fueron ad-

quiridas en las décadas de 1960 y 1970, pero recibieron atención clínica varias décadas después.

En cerca de 33% de las personas con hepatitis C crónica, la actividad de la aminotransferasa es normal o casi normal; a pesar de que de 33 a 50% de estos pacientes exhibe hepatitis crónica en la biopsia de hígado, en general la magnitud de la lesión hepática y el estadio de la fibrosis tienden a ser reducidos. En algunos casos la lesión hepática es más grave e incluso puede degenerar en cirrosis, quizá como resultado de la actividad histológica previa. En las personas en quienes persiste la actividad normal de aminotransferasas ≥5 a 10 años, muy pocas veces hay progresión histológica; sin embargo, alrededor de 25% de personas con actividad normal de aminotransferasa experimenta después incrementos de esta variable, y la lesión histológica es progresiva una vez que reaparece la actividad bioquímica anormal. Por tanto, se recomienda el seguimiento clínico constante, incluso en individuos con actividad normal de la aminotransferasa.

Pese a esta tasa tan alta de progresión de la hepatitis C crónica y de que ésta puede degenerar en insuficiencia hepática, el pronóstico a largo plazo en la mayoría de los casos es relativamente benigno. La mortalidad a los 10 y 20 años de los pacientes con hepatitis C crónica por una transfusión no difiere de la que se observa en una población similar de pacientes transfundidos que no sufrieron hepatitis C. Aunque en el grupo de hepatitis es mayor la probabilidad de muerte por insuficiencia hepática y alrededor del 15% de estos enfermos sufre de descompensación hepática en un lapso de 10 años, la mayoría (casi 60%) de los enfermos permanece asintomática y compensadas, sin secuelas clínicas de hepatopatía crónica. En general, las hepatitis C crónicas consideradas como grupo tienden a progresar de manera lenta y gradual en la gran mayoría de los pacientes, pero en 25% de los casos degenera en cirrosis avanzada. De hecho, debido a la prevalencia tan importante de la infección por HCV y a que una parte de los pacientes evoluciona inexorablemente hacia la hepatopatía terminal, la hepatitis C es la indicación más frecuente para el trasplante hepático **(cap. 368)**. En Estados Unidos, la hepatitis C representa hasta 40% de todos los casos de hepatopatía crónica, y para 2007, la mortalidad por hepatitis C rebasaba la causada por VIH/sida. Además, como la prevalencia de la infección por HCV es mucho más alta en la cohorte de *"baby boomers"* nacida entre 1945 y 1965, tres cuartos de las muertes por hepatitis C ocurren en esta cohorte de edad. Es posible que el sesgo de remisión explique los desenlaces más graves descritos en cohortes de pacientes informados por los centros de atención especializada (evolución a 20 años ≥20%), frente a los desenlaces más benignos en cohortes de pacientes vigilados desde el principio de la hepatitis aguda por hemoderivados o identificados en entornos extrahospitalarios (evolución a 20 años de sólo 4 a 7%). Sin embargo, aún no se explican los márgenes tan amplios de la progresión a cirrosis que se han descrito y de 2% en 17 años en una población de mujeres con hepatitis C por inmunoglobulina anti-D contaminada, a 30% en un periodo ≤11 años en receptores de inmunoglobulina intravenosa contaminada.

Se ha publicado que es más probable la progresión de la hepatopatía en pacientes con hepatitis C crónica cuando son ancianos, cuando su duración es más prolongada, su etapa y grado histológico son avanzados, en el genotipo 1, ante una diversidad de cuasiespecies más complejas, cuando se incrementa el hierro hepático, en presencia de trastornos hepáticos concomitantes (hepatopatía alcohólica, hepatitis B crónica, hemocromatosis, deficiencia de antitripsina α_1 y esteatohepatitis), en presencia de infección por VIH y obesidad. Sin embargo, entre las variables la principal es la duración de la infección, y es probable que muchas otras reflejen en cierta medida la duración de la enfermedad (p. ej., la diversidad de las cuasiespecies, la acumulación hepática de hierro). Ninguna otra característica epidemiológica o clínica de la hepatitis C crónica (p. ej., gravedad de la hepatitis aguda, grado de actividad de la aminotransferasa, cantidad de RNA del HCV, presencia o ausencia de ictericia durante la hepatitis aguda) permite predecir el desenlace final. Pese al carácter relativamente benigno de la hepatitis C crónica en muchos pacientes, la cirrosis sucesiva se ha vinculado con la aparición tardía (varias décadas después) de HCC **(cap. 111)**; la tasa anual de HCC en los individuos cirróticos con hepatitis C es de 1 a 4% y ocurre sobre todo en enfermos que han tenido infección por HCV durante ≥30 años.

Quizá el mejor indicador pronóstico en la hepatitis C crónica sean las características histopatológicas del hígado; la velocidad con que aparece la fibrosis hepática puede ser lenta, moderada o rápida. Los pacientes con necrosis e inflamación leve, así como los que presentan fibrosis limitada, tienen un pronóstico excelente y progresión limitada a cirrosis. Por el contrario, en individuos con actividad necroinflamatoria o fibrosis moderada o grave (que comprende puentes o tabiques fibrosos) es muy probable que la infección degenere en cirrosis en el transcurso de 10 a 20 años. El ritmo de progresión de la fibrosis puede acelerarse por factores como la infección concurrente por VIH, otras causas de hepatopatía, consumo excesivo de alcohol y esteatosis hepática. Entre los enfermos con cirrosis compensada por hepatitis C, la supervivencia a 10 años se acerca al 80%; la tasa anual de mortalidad es de 2 a 6%, la de descompensación es de 4 a 5% anual y, como ya se dijo, la de carcinoma hepatocelular de 1 a 4% anual. **En el capítulo 360 se revisan datos sobre la patogenia de la lesión hepática en sujetos con hepatitis C crónica.**

Las *manifestaciones clínicas* de la hepatitis C crónica son semejantes a las descritas antes para la hepatitis B crónica. En términos generales, la fatiga es la manifestación más frecuente y la ictericia es rara. Las complicaciones extrahepáticas mediadas por complejos inmunitarios, propias de la hepatitis C crónica son menos frecuentes que en el caso de la hepatitis B crónica (a pesar de que las técnicas para identificar complejos inmunitarios en sujetos con hepatitis C crónica suelen generar resultados positivos), con la excepción de la crioglobulinemia mixta esencial **(cap. 360)** que se acompaña de vasculitis cutánea y glomerulonefritis membranoproliferativa, así como trastornos linfoproliferativos como el linfoma de linfocitos B y la gammapatía monoclonal no explicada. Además, la hepatitis C crónica ha generado complicaciones extrahepáticas que no guardan relación con la lesión por complejos inmunitarios; entre ellas están el síndrome de Sjögren, el liquen plano, la porfiria cutánea tardía, la diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome metabólico (que comprende resistencia a la insulina y esteatohepatitis).

Los *datos de laboratorio* de la hepatitis C crónica son similares a los que se observan en los pacientes con hepatitis B crónica, pero la concentración de la aminotransferasa tiende a fluctuar más (el perfil característico intermitente de la actividad de la aminotransferasa) y es más baja, sobre todo en individuos con hepatitis de larga evolución. Un dato interesante y que en ocasiones induce a error en los enfermos con hepatitis C crónica es la presencia de autoanticuerpos. En raras ocasiones, los individuos con hepatitis autoinmunitaria (véase más adelante en este capítulo) e hiperglobulinemia exhiben resultados positivos falsos en los inmunoanálisis con anti-HCV. Por otra parte, algunos pacientes con hepatitis C crónica confirmada por métodos serológicos poseen anticuerpos anti-LKM circulantes. Estos anticuerpos son tipo anti-LKM1, como los que se detectan en los individuos con hepatitis autoinmunitaria tipo 2 (véase más adelante en este capítulo) y están dirigidos contra una secuencia de 33 aminoácidos del P450 IID6. La aparición de anti-LKM1 en algunos pacientes con hepatitis C crónica obedece a la analogía parcial de la secuencia entre el epítopo reconocido por los anti-LKM1 y dos segmentos de la poliproteína del HCV. Además, la presencia de este autoanticuerpo en algunos individuos con hepatitis C crónica sugiere que quizá la autoinmunidad contribuye a la patogenia de la hepatitis C crónica.

Los rasgos histopatológicos de la hepatitis C crónica, en especial aquellos que la distinguen de la hepatitis B, se revisan en el capítulo 360.

TRATAMIENTO HEPATITIS C CRÓNICA

El tratamiento de la hepatitis C crónica ha evolucionado en forma sustancial en los últimos 20 años desde que se introdujo el IFN-α para esta indicación. Los recursos terapéuticos han aumentado y ahora incluyen el PEG IFN con ribavirina, y en 2011 se introdujeron los inhibidores de la proteasa telaprevir y boceprevir usados en combinación con PEG IFN y ribavirina en pacientes con el genotipo 1 de HCV. Cuando se aprobó por primera vez, el IFN-α se administraba por inyección subcutánea tres veces por semana durante seis meses, aunque alcanzaba una respuesta virológica sostenida (SVR, *sustained virologic response*) **(fig. 362-2)** (disminución de RNA del HCV a niveles no detectables por la PCR cuando se medían ≥6 meses después de haber terminado el tratamiento) <10%. Al duplicar la duración del tratamiento (sin incrementar la dosis ni cambiar los preparados de IFN) aumentaba la cifra de SVR a cerca de 20%, y al agregar todos los días al régimen de ribavirina un nucleósido guanosínico oral, la tasa de SVR aumentaba a 40%. La ribavirina sola no es eficaz ni disminuye los niveles de RNA del HCV, pero mejora la eficacia de IFN porque disminuye la posibilidad de recidiva virológica una vez que se alcanza la respuesta al final del tratamiento (ETR, *end-treatment response*) (fig. 362-2) (respuesta medida durante el tratamiento y que se conserva hasta el final). Entre los mecanismos planteados para explicar la acción de la ribavirina están una disminución directa sutil de la replicación del HCV; inhibición de la actividad de inosina monofosfato deshidrogenasa (y disminución acompañante de las reservas de guanosina); modulación inmunitaria; inducción de mutación virológica grave, e intensificación de la expresión génica estimulada por interfe-

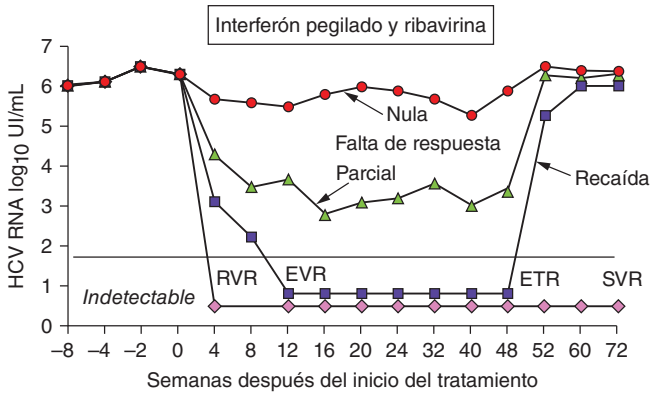


FIGURA 362-2. Clasificación de las respuestas virológicas con base en los resultados durante y después de un curso terapéutico antiviral de 48 semanas de interferón pegilado (PEG IFN) más ribavirina en pacientes con hepatitis C, genotipo 1 o 4 (para los genotipos 2 y 3, el curso debe ser de 24 semanas). Los sujetos sin respuesta pueden clasificarse como sujetos con respuesta nula (reducción del RNA del virus de hepatitis C [HCV] <2 $\log_{10}$ UI/mL) o sujetos con respuesta parcial (reducción de RNA HCV ≥2 $\log_{10}$ UI/mL, pero sin supresión hasta hacerlo indetectable) para la semana 24 de tratamiento. En los sujetos con respuesta, el RNA HCV puede volverse indetectable en cuatro semanas, como se muestra con pruebas de amplificación sensibles (RVR, respuesta virológica rápida); puede disminuir ≥2 $\log_{10}$ UI/mL en 12 semanas (EVR, respuesta virológica temprana; si el RNA HCV es indetectable a las 12 semanas, se designa como EVR "completa"), o al final del tratamiento, 48 semanas (ETR, respuesta al final del tratamiento). En los sujetos con respuesta, si el RNA HCV permanece indetectable por 24 semanas después de la ETR, semana 72, el paciente tiene una respuesta virológica sostenida (SVR), pero si el RNA del HCV se vuelve detectable de nuevo, se considera que el paciente tiene una recaída. En sujetos tratados con un régimen basado en inhibidor de la proteasa se vigilan varios criterios adicionales: 1) entre los tratados con boceprevir, el grado de reducción de RNA del HCV (>1 $\log_{10}$ o ≥1 $\log_{10}$ UI/mL) durante la fase de inicio de cuatro semanas con PEG IFN-ribavirina; 2) durante el tratamiento con boceprevir, RNA del HCV indetectable a la semana 8 (semana 4 del tratamiento triple; RVR), y 3) entre los tratados con telaprevir, RNA del HCV indetectable a las semanas 4 y 12 (RVR extendida). *(Reproducido con autorización, cortesía de Marc G. Ghany, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health y la American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 49:1335, 2009.)*

rón. La administración de interferón origina la activación de la vía de transducción de señales JAK-STAT que culmina en la elaboración intracelular de genes y sus productos proteínicos que poseen propiedades antivirales. Las proteínas de la hepatitis C inhiben la señalización de JAK-STAT en varias fases de toda la vía y el interferón exógeno restaura la expresión de los genes estimulados por interferón, así como sus efectos antivirales.

El tratamiento con la combinación de PEG IFN y ribavirina incrementó el grado de respuesta (frecuencia de SVR) hasta 55% en forma general, >40% en genotipos 1 y 4 y a >80% en genotipos 2 y 3. Aun así, el interferón solo y en combinación con ribavirina han aportado muchos datos importantes en cuanto al tratamiento antiviral contra la hepatitis C crónica. Incluso en ausencia de respuestas bioquímicas y virológicas se observa mejoría histológica en cerca de 75% de los pacientes que recibe tratamiento. A diferencia de lo que ocurre en la hepatitis B, en la hepatitis C crónica las reacciones al tratamiento no se acompañan de incremento transitorio de la aminotransferasa similar al de la hepatitis aguda. Más bien, la ALT disminuye en forma repentina durante el tratamiento. Cerca de 90% de las respuestas virológicas se observa en las primeras 12 semanas del tratamiento y luego son ocasionales. La mayor parte de las recurrencias surge en las 12 semanas que siguen al tratamiento; por tanto, una SVR a la semana 12 después del tratamiento es apenas equivalente a una SVR a las 24 semanas. Las respuestas virológicas sostenidas son muy duraderas; una década después del tratamiento exitoso se ha corroborado que la ALT es normal, el cuadro histológico mejoró, no se detectó RNA del HCV en el suero o el hígado y prácticamente no han aparecido recidivas dos años después de la respuesta sostenida. Por eso, las respuestas virológicas sostenidas a los antivirales en caso de hepatitis C crónica equivalen a la curación.

Las variables del paciente que tienden a correlacionarse con respuesta virológica sostenida al tratamiento con IFN son un genotipo favorable (genotipos 2 y 3 a diferencia de los genotipos 1 y 4), una cifra basal baja de RNA del HCV (<2 millones de copias/mL, que equivalen a < 800 000 UI/mL, el límite actual de cuantificación), hepatitis leve por los datos histológicos y fibrosis mínima, tener <40 años de edad, no ser obeso ni presentar resistencia a la insulina ni diabetes tipo 2. Para pacientes tratados con la combinación IFN-ribavirina, el régimen para aquellos con el genotipo 1 debe durar 48 semanas, en tanto que en sujetos con los genotipos 2 y 3 basta un régimen de 24 semanas (aunque está indicado un ajuste más exacto de la duración de acuerdo con la rapidez de la respuesta o factores relacionados, véase más adelante). La tasa de respuesta en estadounidenses de raza negra es muy baja, por razones que no se conocen bien. Entre los factores que pueden contribuir a la baja respuesta en dichas personas, aunque no la explican del todo, está una mayor proporción del genotipo 1, cinética viral temprana más lenta durante el tratamiento, deterioro de la inmunidad específica contra HCV y, en fecha reciente, diferencias identificadas de tipo genético en el hospedador en los alelos *IL28B*, que se describen más adelante. La tasa de respuesta en personas de origen latino también es baja, a pesar de que la frecuencia del alelo *IL28BC* favorable es tan común en ellos como en sujetos de raza blanca. Además, la posibilidad de respuesta sostenida es mayor si la persona cumple bien con el régimen terapéutico (es decir, si las personas reciben ≥80% de las dosis de IFN y de ribavirina y continúan el tratamiento ≥80% de la duración prevista). Entre las variables que al parecer guardan relación con un mayor grado de respuesta está una duración más corta de la infección; diversidad de cuasiespecies HCV baja; buena respuesta inmunitaria, ausencia de esteatosis hepática y de resistencia a la insulina y niveles bajos de hierro en hígado. Los altos niveles de RNA del HCV, la hepatopatía más avanzada en su estructura histológica y la gran diversidad de cuasiespecies van de la mano con la duración avanzada de la infección, que puede ser la variable clínica más importante que determina el grado de respuesta al IFN. Entonces, lo irónico es que los individuos cuya enfermedad tiene menor posibilidad de progresar son los que tienen *más* posibilidades de mejorar con el IFN y viceversa.

Los cambios genéticos en el virus pudieran explicar las diferencias en el grado de respuesta al tratamiento en algunos enfermos (p. ej., entre los sujetos con genotipo 1b, la respuesta a IFN aumenta en personas con mutaciones por sustitución de aminoácidos en la proteína no estructural del gen 5A). Como se describió antes cuando se abordó la recuperación espontánea de hepatitis C aguda, se ha demostrado que las variantes génicas del interferón descubiertas en fecha reciente en los estudios de asociaciones del genoma completo influyen en gran medida en el grado de respuesta de los sujetos con genotipo 1 a los antivirales. En estudios de enfermos tratados con PEG IFN y ribavirina, las variantes del polimorfismo de un solo nucleótido *IL28B* que codifican IFN-λ3 (IFN de tipo III, cuyos receptores están distribuidos de manera más separada que los receptores de IFN-α y más concentrados en los hepatocitos), guardan relación significativa con la capacidad de respuesta. Los sujetos que son homocigotos para el alelo C en dicho *locus* poseen la máxima posibilidad de alcanzar un SVR cerca de 80%), los homocigotos en relación con el alelo T en dicho *locus* son los que tienen menor posibilidad de alcanzar SVR (cerca de 25%), y los que son heterocigotos en ese *locus* (C/T) muestran un nivel intermedio de capacidad de respuesta (SVR en alrededor de 35%). El hecho de que C/C sea frecuente en blancos de origen europeo e incluso lo sea más en japoneses, pero que sea raro en estadounidenses de raza negra, permite explicar las diferencias en el grado de respuesta observada en estos grupos de población.

Los efectos secundarios del IFN se describieron en la sección sobre tratamiento de la hepatitis B crónica. El más prominente es la hemólisis; es posible predecir que la hemoglobina descenderá hasta 2 o 3 g y el hematocrito entre 5 y 10%. Una fracción pequeña e impredecible de pacientes manifiesta hemólisis pronunciada y profunda que origina anemia sintomática; por eso es importante realizar biometrías hemáticas seriadas y conviene evitar la ribavirina en individuos con anemia, hemoglobinopatías y coronariopatía o enfermedad vascular cerebral, en quienes la anemia puede desencadenar un problema isquémico. Cuando surge anemia sintomática, a veces es necesario disminuir la dosis de ribavirina o agregar eritropoyetina para reforzar los niveles de eritrocitos; se ha demostrado que dicha hormona mejora la calidad de vida del enfermo, pero no la posibilidad de alcanzar SVR. Si se interrumpe el uso de ribavirina durante el tratamiento, las tasas de SVR descienden, pero se conservará el grado de respuesta en la medida que no se interrumpa la ribavirina y la dosis total de dicho antiviral rebase 60% de la dosis planeada. Además, no se utilizará ribavirina (que se excreta por los riñones) en individuos con insuficiencia renal; el fár-

maco es teratógeno, lo que impide su administración en embarazadas y obliga al uso escrupuloso de medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento (también los IFN, por sus propiedades antiproliferativas, están contraindicados durante el embarazo).

La ribavirina provoca también congestión nasal y broncoalveolar, prurito y desencadena gota. La combinación de IFN y ribavirina es más difícil de tolerar que el IFN solo. En un estudio clínico grande en que se utilizó la combinación y se le comparó con la monoterapia, de los que formaron el grupo terapéutico durante un año, 21% de los que recibieron la combinación (pero sólo 14% del grupo con monoterapia) debió interrumpir el tratamiento, en tanto que 26% del grupo que recibió la combinación (sólo 9% del grupo sometido a monoterapia) necesitó una dosis menor.

Los estudios sobre cinética viral demostraron que a pesar de que la semivida del virión en suero es de sólo 2 o 3 h, la concentración del HCV se mantiene por una tasa alta de reproducción de 10^{12} viriones de hepatitis C por día. El IFN-α bloquea la producción de viriones o su liberación, con una eficacia que aumenta cuando se incrementan las dosis del fármaco; además, la tasa calculada de muerte de células infectadas durante la administración de IFN guarda relación inversa con el número de virus; los sujetos con la tasa más rápida de muerte de hepatocitos infectados son los que mayor posibilidad tienen de llegar a niveles de RNA del HCV no detectables a los 90 días; en la práctica, el hecho de no alcanzar una respuesta virológica temprana (EVR, *early virologic response*), que es una disminución ≥2 $\log_{10}$ en el RNA del HCV para la semana 12, anticipa la imposibilidad de obtener SVR después. De igual manera, las personas en quienes en cuatro semanas no se detecta RNA del HCV (es decir, las que logran una respuesta virológica rápida [RVR, *rapid virologic response*]) tienen muchas posibilidades de obtener una respuesta virológica sostenida (fig. 362-2). Por tanto, para lograr la depuración viral rápida del suero y del hígado, se ha recomendado el *tratamiento de inducción con dosis altas*. No obstante, en la práctica la inducción con IFN en dosis altas no ha generado tasas más altas de respuesta sostenida.

En el tratamiento de la hepatitis C crónica los IFN ordinarios han sido sustituidos ahora por los PEG IFN. La eliminación de éstos es hasta siete veces más prolongada que la de los INF ordinarios, es decir, tienen una semivida mucho más prolongada y alcanzan concentraciones duraderas, que permiten administrarlo una vez por semana (en lugar de tres veces). En vez de las concentraciones máximas (y sus efectos secundarios) y las concentraciones mínimas (cuando no se cuenta con el fármaco) que suelen asociarse a la administración frecuente de IFN de acción breve, la administración de los PEG IFN da lugar a concentraciones que son más estables y consistentes en el tiempo. La monoterapia con PEG IFN una vez por semana es dos veces más eficaz que la monoterapia con IFN ordinario y casi tan eficaz como la combinación de IFN ordinario y ribavirina; se toleran casi igual que los interferones ordinarios pero sin la trombocitopenia y leucopenia difíciles de corregir que acompañan a los IFN ordinarios. Durante la mayor parte de la década previa a 2011, cuando se introdujeron los inhibidores de la proteasa para el genotipo 1 del HCV (véase más adelante), el estándar de atención era una combinación de PEG IFN más ribavirina para todos los genotipos de HCV.

Hay dos tipos de PEG IFN, α-2b y α-2a. PEG IFN α-2b consiste en una molécula de PEG lineal de 12 kDa unida a IFN α-2b, en tanto que PEG IFN α-2a consiste en una molécula de PEG ramificada, de 40 kDa, de mayor tamaño, unida a IFN α-2a; ante el mayor tamaño y el menor volumen de distribución extravascular, se puede administrar PEG IFN α-2a con una dosis uniforme, sin importar el peso de la persona, en tanto que la dosis de PEG IFN α-2b, de menor tamaño, que tiene una distribución volumétrica más amplia, debe basarse en el peso del paciente **(cuadro 362-6)**. En el estudio inicial para el registro de la combinación de PEG IFN α-2b y ribavirina, el mejor régimen resultó ser el de 48 semanas con 1.5 μg de PEG IFN/kg de peso una vez a la semana y además 800 mg diarios de ribavirina. Un análisis *post hoc* sugirió que la dosificación de ribavirina basada en el peso habría sido más efectiva que la dosis fija de 800 mg en el estudio (un intervalo más amplio de dosis/peso se aprobó después, véase más adelante). El primer estudio para el registro de la combinación de PEG IFN α-2a y ribavirina, el mejor régimen comprendió 48 semanas con 180 μg de PEG IFN y además 1 000 mg de ribavirina para pacientes que pesaban <75 kg (hasta 1 200 mg para personas que pesaban ≥75 kg). En estos dos estudios se notificaron respuestas virológicas sostenidas de 54 y 56%, respectivamente. En un estudio posterior de la combinación de PEG IFN α-2a más ribavirina, se observó que en individuos con los genotipos 2 y 3, bastaban 24 semanas de tratamiento y una dosis de ribavirina de 800 mg.

CUADRO 362-6 Interferón pegilado α2a y α2b para hepatitis C crónica

	PEG IFN α-2b	PEG IFN α-2a
Tamaño de la molécula de PEG	12 kDa lineal	40 kDa ramificada
Semivida de eliminación	54 h	65 h
Depuración	725 mL/h	60 mL/h
Dosis	1.5 μg/kg (según el peso)	180 μg
Almacenamiento	Temperatura ambiente	Refrigerado
Dosis de ribavirina		
Genotipo 1	800-1 400 mg[a]	1 000-1 200 mg[b]
Genotipo 2/3	800 mg	800 mg
Duración del tratamiento		
Genotipo 1	48 semanas	48 semanas
Genotipo 2/3	48 semanas[c]	24 semanas
Eficacia de la combinación Rx[d]	54%	56%
Genotipo 1	40-42%	41-51%
Genotipo 2/3	82%	76-78%

[a] En el estudio de registro de la combinación de PEG IFN α-2b más ribavirina, el régimen óptimo fue de 1.5 μg de PEG IFN y 800 mg de ribavirina; sin embargo, el análisis *post hoc* de este estudio sugiere que son mejores las dosis más altas de ribavirina. En estudios posteriores de PEG IFN α-2b en sujetos con genotipo 1, se validaron las siguientes dosis diarias de ribavirina: 800 mg para pacientes que pesan <65 kg;1 000 mg para pacientes que pesan >65-85 kg; 1 200 mg para individuos que pesan >85-105 kg, y 1 400 mg para pacientes que pesan >105 kg. [b] 1 000 mg para pacientes que pesan <75 kg; 1 200 mg para pacientes que pesan ≥75 kg. [c] En el estudio de registro de la combinación de PEG IFN α-2b más ribavirina, todos los pacientes recibieron tratamiento durante 48 semanas; sin embargo, datos de otras investigaciones de los interferones ordinarios y el otro PEG IFN demostraron que bastan 24 semanas para sujetos con genotipos 2 y 3. En pacientes con genotipo 3 que muestran fibrosis/cirrosis avanzada, un nivel alto de RNA del HCV o ambos trastornos, es preferible un lapso completo de 48 semanas. [d] Los intentos de comparar los dos preparados de PEG IFN con base en los resultados de estudios clínicos de registro, tienen como factor de confusión las diferencias entre los estudios de los dos fármacos en lo que se refiere a detalles metodológicos (diferencias en las dosis de ribavirina y en los métodos para registrar la depresión, además de otros efectos secundarios) y en la composición de la población del estudio (proporción diferente con fibrosis en puente/cirrosis, proporción proveniente de Estados Unidos de origen internacional; media del peso; proporción con genotipo 1, y proporción con un nivel alto de RNA del HCV). En la comparación directa de los preparados de PEG IFN en la investigación "IDEAL" publicada en 2009, la tolerabilidad y la eficacia de los dos fármacos fueron similares. PEG IFN α-2b se administró en dosis semanal basada en peso, de 1.0 μg/kg o 1.5 μg/kg, y PEG IFN α-2a se administró en una dosis fija semanal de 180 μg. En el caso de PEG IFN α-2b, las dosis diarias de ribavirina con base en el peso del paciente variaron de 800 a 1 400 mg, en función de criterios ponderales (nota *a*, arriba), en tanto que para el PEG IFN α-2a, las dosis diarias de ribavirina calculadas con base en el peso variaron de 1 000 a 1 200 mg (nota *b*, arriba). En cuanto a los dos grupos de estudio de PEG IFN α-2b, las reducciones de las dosis de ribavirina por efectos secundarios del fármaco se hicieron en decrementos de 200 a 400 mg; en cuanto al PEG IFN α-2a, la dosis de ribavirina se redujo a 600 mg por intolerabilidad. Hubo respuestas virológicas sostenidas en 38% de personas del grupo que recibió PGE IFN α-2b en dosis bajas; en 39.8% del grupo que recibió PEG IFN α-2b ordinario en dosis completa, y en 40.9% del grupo que recibió PEG IFN α-2a.

Abreviaturas: PEG, polietilenglicol; RNA del HCV, RNA del virus de hepatitis C.

Entre los tres estudios, en el caso de enfermos del grupo con tratamiento óptimo, las tasas de SVR para los individuos con genotipo 1 fueron de 42 a 51%, y para pacientes con genotipos 2 y 3, las tasas fueron de 76 a 82%. De los genotipos 2 y 3, el genotipo 3 es un poco más resistente y algunos expertos prolongarían el tratamiento durante otras 48 semanas en los pacientes con este genotipo, en especial si tienen fibrosis o cirrosis hepática avanzada, una concentración alta de RNA del HCV o ambos.

En los estudios iniciales para el registro de la combinación de PEG IFN y ribavirina, ambos regímenes combinados se compararon con el de IFN α-2b ordinario y ribavirina. Los efectos secundarios del régimen combinado (PEG IFN α-2b) fueron similares a los obtenidos con el régimen combinado con IFN ordinario; sin embargo, cuando se comparó la combinación del régimen de PEG IFN α-2a con el de IFN α-2b ordinario en combinación, la frecuencia de síntomas gripales y depresión fue menor en el grupo que recibió la combinación con PEG IFN. A pesar de que la aparición de efectos secundarios fue diferente en los estudios de los dos fármacos, cuando se valoró cada uno en relación con IFN α-2b ordinario más ribavirina, al parecer fue mejor tolerada la combinación de PEG IFN α-2a y ribavirina. En un estudio reciente directo de los dos PEG INF (el estudio "IDEAL"), se observó que la eficacia de los dos PEG IFN era similar (se alcanzaba SVR) y también su tolerabilidad, a pesar de que fueron menos frecuentes la cefalea, la náusea, la fiebre,

las mialgias, la depresión y la interrupción del fármaco por cualquier causa en los sujetos tratados con PEG IFN α-2a que con la dosis habitual de PEG IFN α-2b. En dos investigaciones posteriores directas y en una revisión sistemática de estudios con asignación al azar, PEG IFN α-2a fue más eficaz que α-2b (SVR en el genotipo 1-4: 48 a 55% en comparación con 32 a 40%, respectivamente). En investigaciones con PEG IFN α-2b en sujetos con genotipo 1 de HCV, se validaron límites más amplios de dosis de ribavirina diaria basada en el peso: 800 mg para personas que pesaban <65 kg; 1 000 mg para quienes pesaban 65 a 85 kg, 1 200 mg para quienes pesaban >85 a 105 kg y 1 400 mg para los que pesaban >105 kg. Las dosis recomendadas para los dos PEG IFN más ribavirina y otras comparaciones entre los dos tratamientos, se muestran en el cuadro 362-6.

Hasta antes de la introducción de los inhibidores de la proteasa en 2011, a menos que la ribavirina estuviera contraindicada (véase antes), la combinación PEG IFN más ribavirina era el régimen recomendado: 24 semanas para los genotipos 2 y 3, y 48 semanas para el genotipo 1. Para enfermos con los genotipos 1 y 4, el estándar de atención actual incluye inhibidores de la proteasa u otros antivirales de acción directa (véase más adelante). Sin embargo, PEG IFN-ribavirina se mantuvo como el estándar de atención para enfermos con genotipos 2 y 3 hasta finales de 2013. En los sujetos tratados con la combinación PEG IFN-ribavirina, la cuantificación del nivel de RNA HCV a las 12 semanas ayuda a guiar el tratamiento; si para entonces no se ha alcanzado un descenso 2 $\log_{10}$ en el RNA de HCV, la probabilidad de una SVR es insignificante, y el tratamiento adicional es inútil. Si la cifra de RNA de HCV a las 12 semanas ha descendido en 2 $\log_{10}$ (EVR), la probabilidad de alcanzar la SVR al final del tratamiento se aproxima al 66%; si el RNA de HCV es indetectable a las 12 semanas (EVR "completa"), la probabilidad de una SVR rebasa 80% (fig. 362-2). Como la ausencia de EVR es un factor pronóstico tan fuerte de la ausencia de una SVR final, se interrumpe el tratamiento si no se alcanzó un descenso 2 $\log_{10}$ en el RNA de HCV (EVR) a las 12 semanas.

Hay estudios que sugieren que la frecuencia de una SVR con el tratamiento de PEG IFN/ribavirina puede aumentar en sujetos cuyas variables iniciales se contraponían a una respuesta (p. ej., RNA del HCV $>8 \times 10^5$ UI/mL; peso >85 kg) si se aumenta la dosis de PEG IFN (p. ej., hasta llegar a 270 μg de PEG IFN α-2a), dosis de ribavirina de hasta 1 600 mg al día o ambos factores (si era tolerada o se completaba con eritropoyetina) o si se ajusta el tratamiento con base en la respuesta viral para prolongar la duración de la eliminación viral antes de interrumpir el tratamiento; es decir, extender el tratamiento de 48 a 72 semanas en el caso de sujetos con genotipo 1 y una respuesta virológica lenta (es decir, aquellos cuyo RNA del HCV no disminuyó en forma rápida hasta niveles no detectables en término de cuatro semanas [no se produjo la RVR]). Los ajustes del tratamiento basados en la cinética de la disminución de RNA del HCV también se han aplicado para acortar la duración del tratamiento en sujetos con genotipo 1 (y 4). Los resultados de varios estudios clínicos sugieren que en pacientes con genotipo 1 (y 4) que han mostrado una RVR de cuatro semanas (que se observó en ≤20%), en particular en el subgrupo de pacientes con un nivel inicial bajo de RNA del HCV, bastan 24 semanas de tratamiento con PEG IFN y dosis de ribavirina con base en el peso del paciente para lograr tasas de SVR cercanas al 90%, similares a las que se obtienen en dicha cohorte con 48 semanas de tratamiento. Los informes iniciales sugirieron que en el caso de personas con genotipo 2 (y en grado un poco menor el genotipo 3), entre los enfermos con SVR hasta llegar a la situación de no detectar RNA del HCV a la cuarta semana, la duración total del tratamiento necesario para alcanzar SVR pudo ser incluso de 12 a 16 semanas, y un estudio ulterior definitivo de gran magnitud indicó que la frecuencia de recidivas aumentó si se acortaba la duración del tratamiento y que un lapso completo de 24 semanas era mejor para tales genotipos (excepto para la minoría con niveles iniciales muy bajos de RNA del HCV).

Se ha demostrado que en las personas con una infección crónica por HCV se incrementa la mortalidad por trastornos hepáticos. Por otra parte, está demostrado que el tratamiento antiviral exitoso de la hepatitis C crónica que conduce a SVR mejora la supervivencia (y reduce la necesidad de trasplante hepático), disminuye el riesgo de insuficiencia hepática, la muerte por causas hepáticas y la muerte por cualquier causa, retrasa la progresión de la hepatitis crónica C y revierte la fibrosis e incluso la cirrosis. Si bien los buenos resultados del tratamiento disminuyen la mortalidad en cirróticos (y en personas con fibrosis avanzada) y reducen la posibilidad de que surja un carcinoma hepatocelular, persiste el riesgo de descompensación, muerte y cáncer de hígado, aunque en nivel mucho menor, lo cual obliga a continuar la vigilancia clínica y la búsqueda de cáncer después de SVR en cirróticos. Por otra parte, en caso de no haber SVR, el tratamiento con IFN con duración/dosis habituales no disminuye el riesgo de carcinoma hepatocelular. De manera similar, en el caso de personas que no mejoran con la combinación de PEG IFN/ribavirina, tres investigaciones de PEG IFN como forma de mantenimiento a largo plazo, no han señalado ninguna reducción del peligro de progresión histológica o de descompensación clínica, incluida la aparición de carcinoma hepatocelular. En el caso de personas que no mejoraron con PEG IFN/ribavirina y que fueron sometidas a un ciclo completo y adecuado de tratamiento, el beneficio de repetir el tratamiento con dosis mayores o un ciclo más largo del régimen original con PEG IFN o el otro régimen de PEG IFN o con un tipo diferente de preparado de IFN (p. ej., IFN por consenso), fue insignificante en el mejor de los casos. Por fortuna, ahora estos sujetos sin respuesta pueden tratarse con un régimen basado en un inhibidor de la proteasa (véase a continuación).

INHIBIDORES DE LA PROTEASA DE PRIMERA GENERACIÓN (2011-2013)

El genoma RNA del HCV codifica una sola poliproteína que se divide durante y después de la traducción mediante proteasas del hospedador y codificadas por el virus. Una proteasa que participa en la división de la poliproteína viral es una proteína viral NS3-4A con actividad de serina proteasa. Telaprevir y boceprevir son inhibidores de la serina proteasa dirigidos contra NS3-4A. En 2011, la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos aprobó el uso de telaprevir y boceprevir combinados con PEG IFN y ribavirina para el tratamiento de hepatitis C con genotipo 1 en adultos con hepatopatía estable, ya fuera que nunca hubieran sido tratados o que el tratamiento previo hubiera fallado. Como los inhibidores de la proteasa del HCV disponibles en la actualidad no se han estudiado de manera integral en pacientes con genotipos distintos al 1, no se recomienda su empleo en estas poblaciones.

Como la resistencia surge con rapidez, tanto telaprevir como boceprevir tienen que usarse en combinación con un régimen de PEG IFN y ribavirina, nunca solos. En particular, ribavirina parece reducir de manera significativa las tasas de recaída en los regímenes basados en un inhibidor de la proteasa, por lo que es improbable que los sujetos que no pueden tomar o son intolerantes a la ribavirina se beneficien con la adición de estos fármacos. Todos los regímenes actuales con telaprevir y boceprevir consisten en periodos de tratamiento triple (inhibidor de la proteasa más PEG IFN más ribavirina) y periodos de tratamiento doble (PEG IFN más ribavirina). Los regímenes con telaprevir comienzan con 12 semanas de tratamiento triple seguidas de tratamiento doble durante un periodo que depende del estado del RNA del HCV a las semanas 4 y 12 ("tratamiento guiado por respuesta") y el tratamiento previo. Los regímenes basados en boceprevir consisten en un periodo de inicio de cuatro semanas con tratamiento doble (PEG IFN-ribavirina) seguido de tratamiento triple y, en algunos casos, una extensión adicional del tratamiento doble, con duración guiada por la respuesta del RNA del HCV a las semanas 4, 8 y 24, así como del tratamiento previo (**cuadro 362-7**).

Para pacientes con el genotipo 1 del HCV, los inhibidores de la proteasa han mejorado mucho la frecuencia de las RVR y las SVR en comparación con PEG IFN más ribavirina solos. En individuos sin tratamiento previo que reciben telaprevir, se observa una SVR hasta en 79% de los sujetos que recibieron 12 semanas de tratamiento triple seguido de 12 a 36 semanas de tratamiento doble; entre los que tuvieron EVR (RNA de HCV indetectable a las semanas 4 y 12) y se interrumpió el tratamiento guiado por la respuesta a la semana 24 (12 semanas de tratamiento triple, luego 12 semanas de tratamiento doble), la tasa de SVR fue 83 a 89% (92% en un estudio posterior). En los estudios con boceprevir en pacientes sin tratamiento previo, se observó SVR en 59 a 66% de los enfermos, y entre aquellos con RNA de HCV indetectable a las ocho semanas, la tasa de SVR aumentó a 86 a 88 por ciento.

Los inhibidores de la proteasa también se han estudiado en pacientes tratados antes sin éxito con PEG IFN más ribavirina. En estudios con telaprevir, se observó SVR en 83 a 88% de los sujetos que tuvieron una recaída previa, en 54 a 59% de aquellos con respuesta parcial (descenso de RNA de HCV ≥2 $\log_{10}$ UI/mL, pero sin llegar a niveles indetectables) y en 29 a 33% de los sujetos con respuesta nula (descenso de RNA de HCV <2 $\log_{10}$ UI/mL). Con boceprevir, la SVR se alcanzó en 75% de los sujetos con recaída previa y en 40 a 52% de individuos con respuesta parcial previa; las tasas de respuesta en pacientes con respuesta nula son similares a las alcanzadas con un régimen de telaprevir. En un porcentaje importante de sujetos que no responden al inhibidor de la

CUADRO 362-7 Indicaciones y recomendaciones para el tratamiento antiviral de hepatitis C crónica[a]

Indicaciones estándar para el tratamiento

RNA del HCV detectable (con o sin ALT alta)

Fibrosis portal/en puente o hepatitis moderada a grave en la biopsia hepática (la necesidad de una biopsia previa al tratamiento ya no se considera siempre)

Las indicaciones para tratamiento basado en IFN/ribavirina se aplican a adultos y niños de 2-17 años, en los que el tratamiento puede considerarse en dosis reducidas basadas en el peso (véanse los insertos de los productos); no se recomiendan los inhibidores de la proteasa para niños <18 años

Se recomienda repetir el tratamiento

Genotipo 1

Sujetos con recaída, con respuesta parcial o sin respuesta después de un curso de monoterapia estándar con IFN o un régimen combinado estándar de IFN y ribavirina o PEG IFN y ribavirina

Un curso de PEG IFN y ribavirina más inhibidor de la proteasa, como se indica adelante

Genotipos 2, 3 y 4

Sujetos con recaída, con respuesta parcial o sin respuesta después de un curso de monoterapia estándar con IFN o un régimen combinado estándar de IFN y ribavirina

Un curso de PEG IFN más ribavirina

Sujetos sin respuesta a un curso previo de monoterapia con IFN o tratamiento combinado estándar con IFN y ribavirina

Un curso de PEG IFN más ribavirina (es más probable que se alcance una respuesta virológica sostenida en pacientes caucásicos sin tratamiento previo con ribavirina, con cifras bajas iniciales de RNA del HCV, con una reducción ≥2 $\log_{10}$ del RNA del HCV durante el tratamiento previo, con genotipos 2 y 3 y sin reducción de la dosis de ribavirina)

Decisiones terapéuticas antivirales individualizadas

En niños (<18 años) no se recomiendan los inhibidores de la proteasa

Edad >70 años (en estudios con inhibidor de la proteasa, los estudios con telaprevir incluyeron sujetos de 18 a 70 años; los estudios con boceprevir incluyeron pacientes >18 años sin límite superior de edad)

Hepatitis leve en la biopsia hepática

Personas con insuficiencia renal grave (necesitan dosis menores de PEG IFN y ribavirina)

Se recomienda tratamiento de mantenimiento prolongado

Vasculitis cutánea y glomerulonefritis relacionada con hepatitis C crónica

No se recomienda tratamiento de mantenimiento prolongado en sujetos sin respuesta

No se recomienda tratamiento antiviral

Cirrosis descompensada (excepto quizá, en centros de trasplante con experiencia en el incremento graduado, tratamiento en dosis baja para alcanzar RNA del HCV indetectable antes del trasplante; los resultados son mixtos)

Embarazo (la ribavirina es teratógena)

Contraindicaciones para el uso de fármacos antivirales

Regímenes terapéuticos

SIN TRATAMIENTO PREVIO (telaprevir y boceprevir) y RECAÍDAS PREVIAS (telaprevir)

PEG IFN-α2a, 180 μg cada semana más ribavirina según el peso 1 000 mg/día (<75 kg) a 1 200 mg/día (≥75 kg) o

PEG IFN-α2b, 1.5 μg/kg cada semana más ribavirina basada en el peso, 800 mg/día (≤65 kg), 1 000 mg/día (65-85 kg), 1 200 mg/día (85-105 kg) o 1 400 mg/día (>105 kg).

Más tratamiento guiado por la respuesta con un inhibidor de la proteasa, consistente en:

Boceprevir 800 mg c/8 h con alimentos iniciado después de cuatro semanas de tratamiento de inicio con PEG IFN-ribavirina

- Los pacientes con RNA HCV indetectable a las ocho y 24 semanas deben recibir tratamiento triple (PEG IFN, ribavirina, boceprevir) hasta la semana 28 (cuatro semanas de PEG IFN-ribavirina, luego 24 semanas de tratamiento triple). Si el RNA HCV es detectable a las cuatro semanas, la continuación del tratamiento por 48 semanas (cuatro semanas de PEG IFN-ribavirina, luego 44 semanas de tratamiento triple) puede aumentar la tasa de respuesta sostenida
- Los pacientes con RNA del HCV detectable a las ocho semanas e indetectable a las 24 semanas deben recibir tratamiento triple (PEG IFN, ribavirina, boceprevir) hasta la semana 36 (cuatro semanas de PEG IFN-ribavirina, luego 32 semanas de tratamiento triple), seguido de un retorno a PEG IFN-ribavirina por 12 semanas más para una duración total del tratamiento de 48 semanas
- Los pacientes con cirrosis sin tratamiento previo y con RNA del HCV indetectable a las semanas 8 y 24 deben continuar el tratamiento triple (PEG IFN, ribavirina, boceprevir) por 48 semanas (cuatro semanas de PEG IFN-ribavirina, luego 44 semanas del tratamiento triple)
- Reglas de interrupción por inutilidad: RNA HCV ≥100 UI/mL a la semana 12 o cualquier RNA del HCV detectable a la semana 24

o

- Telaprevir 750 mg c/8 h con alimentos grasosos, desde el principio del tratamiento sin inicio con PEG IFN-ribavirina
- Los pacientes con RNA HCV indetectable a las ocho y 24 semanas deben recibir tratamiento triple (PEG IFN, ribavirina, telaprevir) 12 semanas, luego PEG IFN y ribavirina 12 semanas más, para un total de 24 semanas
- Los pacientes con RNA del HCV detectable a las cuatro o 12 semanas e indetectable a las 24 semanas deben recibir tratamiento triple (PEG IFN, ribavirina, telaprevir) 12 semanas, luego PEG IFN-ribavirina 36 semanas más para una duración total de 48 semanas
- Los pacientes con cirrosis sin tratamiento previo y con RNA del HCV indetectable a las semanas 4 y 12 deben recibir tratamiento triple 12 semanas, luego PEG IFN-ribavirina 36 semanas más, para una duración total de 48 semanas
- Reglas de interrupción por inutilidad: RNA del HCV ≥1 000 UI/mL a la semana 4 o 12, o cualquier RNA HCV detectable a la semana 24

CON TRATAMIENTO PREVIO

PEG IFN-α2a, 180 μg cada semana más ribavirina según el peso 1 000 mg/día (<75 kg) a 1 200 mg/día (≥75 kg) o

PEG IFN-α2b, 1.5 μg/kg cada semana más ribavirina basada en el peso, 800 mg/día (≤65 kg), 1 000 mg/día (>65-85 kg), 1 200 mg/día (>85-105 kg) o 1 400 mg/día (>105 kg)

Más un inhibidor de la proteasa, consistente en:

Tratamiento guiado por la respuesta con boceprevir 800 mg c/8 h con alimentos, que se comienza después del tratamiento por cuatro semanas con PEG IFN-ribavirina

- Para sujetos con recaídas previas o respuestas parciales (reducción de RNA HCV ≥2-$\log_{10}$ durante el tratamiento previo), seguir este algoritmo guiado por la respuesta; para sujetos con respuesta nula previa (reducción del RNA del HCV <2-$\log_{10}$ durante el tratamiento previo), se recomienda un curso completo de 48 semanas (cuatro semanas con PEG IFN-ribavirina como inicio, seguido de 44 semanas de tratamiento triple [PEG IFN, ribavirina, boceprevir])

(*Continúa*)

CUADRO 362-7 Indicaciones y recomendaciones para el tratamiento antiviral de hepatitis C crónica[a] (*Continuación*)

- Los pacientes con RNA del HCV indetectable a las 8 y 24 semanas deben recibir tratamiento triple (PEG IFN, ribavirina, boceprevir) hasta la semana 36 (cuatro semanas de PEG IFN-ribavirina, luego 32 semanas de tratamiento triple). Si el RNA del HCV es detectable a las cuatro semanas, continuar el tratamiento 48 semanas (cuatro semanas de PEG IFN-ribavirina, luego 44 semanas de tratamiento triple). Si el RNA del HCV es detectable a las cuatro semanas, la continuación del tratamiento 48 semanas (cuatro semanas de PEG IFN-ribavirina, luego 44 semanas de tratamiento triple) puede aumentar la tasa de respuesta sostenida
- Los pacientes con RNA del HCV detectable a las ocho semanas e indetectable a la semana 24 deben recibir tratamiento triple (PEG IFN, ribavirina, boceprevir) hasta la semana 36 (cuatro semanas de PEG IFN-ribavirina, luego 32 semanas de tratamiento triple), seguido de un retorno a PEG IFN-ribavirina 12 semanas más, para un total de 48 semanas
- Los pacientes con cirrosis con tratamiento previo y con RNA del HCV indetectable a las semanas 8 y 24 deben continuar el tratamiento triple (PEG IFN, ribavirina, boceprevir) 48 semanas (cuatro semanas de PEG IFN-ribavirina, luego 44 semanas del tratamiento triple)
- Reglas de interrupción por inutilidad: RNA HCV ≥100 UI/mL a la semana 12 o cualquier RNA HCV detectable a la semana 24

o

Telaprevir 750 mg c/8 h con alimentos grasosos, desde el principio del tratamiento sin inicio con PEG IFN-ribavirina y sin estrategia guiada por la respuesta; es decir, todos los pacientes reciben un curso completo de 48 semanas, sin importar su respuesta temprana

- Para los sujetos con recaídas previas, seguir las guías anteriores de pacientes sin tratamiento previo
- Los sujetos con respuesta parcial o nula previa deben recibir tratamiento triple (PEG IFN, ribavirina, telaprevir) 12 semanas, luego PEG IFN y ribavirina 36 semanas más, para un total de 48 semanas
- Reglas de interrupción por inutilidad: RNA HCV >1 000 UI/mL a la semana 4 o 12, o cualquier RNA HCV detectable a la semana 24

HCV genotipo 1, pero sin disponibilidad o con contraindicación de inhibidores de la proteasa: 48 semanas de tratamiento

PEG IFN-α2a, 180 μg cada semana más ribavirina según el peso 1 000 mg/día (<75 kg) a 1 200 mg/día (≥75 kg) o

PEG IFN-α2b, 1.5 μg/kg cada semana más ribavirina basada en el peso, 800 mg/día (≤65 kg), 1 000 mg/día (>65-85 kg), 1 200 mg/día (>85-105 kg) o 1 400 mg/día (>105 kg)

HCV genotipo 4: 48 semanas de tratamiento con PEG IFN-ribavirina

PEG IFN-α2a, 180 μg cada semana más ribavirina según el peso 1 000 mg/día (<75 kg) a 1 200 mg/día (≥75 kg) o

PEG IFN-α2b, 1.5 μg/kg cada semana más ribavirina basada en el peso, 800 mg/día (≤65 kg), 1 000 mg/día (>65-85 kg), 1 200 mg/día (>85-105 kg) o 1 400 mg/día (>105 kg).

- El tratamiento debe interrumpirse en pacientes que no alcancen una respuesta virológica temprana a la semana 12
- En los pacientes con respuesta virológica temprana debe repetirse la prueba a la semana 24, y el tratamiento debe interrumpirse si el RNA HCV permanece detectable

HCV genotipos 2 y 3: 24 semanas de tratamiento

PEG IFN-α2a, 180 μg cada semana más ribavirina 800 mg/día, o

PEG IFN-α2b, 1.5 μg/kg cada semana más ribavirina, 800 mg/día (para pacientes con genotipo 3 y fibrosis avanzada o nivel alto de RNA del HCV, es preferible un curso terapéutico de 48 semanas)

Para pacientes infectados con HCV y VIH: 48 semanas, sin importar el genotipo, con PEG IFN-α2a semanal (180 μg) o PEG IFN-α2b semanal (1.5 μg/kg) más una dosis diaria de ribavirina de al menos 600-800 mg, hasta la administración total basada en el peso de 1 000-1 400 mg, si es tolerable. Los inhibidores de la proteasa pueden usarse para el genotipo 1. Sin embargo, debido a las interacciones farmacológicas potenciales entre los inhibidores de la proteasa de HCV y los antirretrovirales para VIH, los inhibidores de la proteasa de HCV deben usarse con cautela en pacientes infectados con HCV y VIH. Si se usan inhibidores de la proteasa, se recomienda un curso completo de 48 semanas sin tratamiento guiado por la respuesta. Para boceprevir, cuatro semanas de PEG IFN-ribavirina como inicio, seguidas de 44 semanas de tratamiento triple (PEG IFN, ribavirina, boceprevir). Para telaprevir, 12 semanas de tratamiento triple (PEG IFN, ribavirina, telaprevir), seguida de 36 semanas de tratamiento con PEG IFN-ribavirina. Las reglas de interrupción por inutilidad son las indicadas antes

Características relacionadas con la disminución de la capacidad de respuesta

Polimorfismo de nucleótido individual (SNP) con alelo T (a diferencia del alelo C) en el *locus IL28B*.

Genotipo 1a (comparado con 1b)

Cifras altas de RNA del HCV (>800 000 UI/mL)[b]

Fibrosis avanzada (fibrosis con puentes, cirrosis)

Enfermedad prolongada

Edad >40 años[b]

Alta diversidad de cuasiespecies de HCV

Inmunodepresión

Grupo étnico estadounidense de raza negra

Grupo étnico latino

Obesidad

Esteatosis hepática

Resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2[b]

Inobservancia (dosis farmacológicas menores y tratamiento de menor duración)

Para boceprevir, reducción <1 $\log_{10}$ del RNA HCV durante el inicio de cuatro semanas con PEG IFN-ribavirina

Para el tratamiento con inhibidor de la proteasa, ausencia de respuesta virológica rápida extendida (eRVR); o sea, RNA del HCV detectable a las semanas 4 y 12 para telaprevir; a las semanas 8 y 24 para boceprevir.

[a] Mientras este capítulo iba a la imprenta, se aprobaron dos fármacos más para la hepatitis C, simeprevir y sofosbuvir. Nuevas recomendaciones surgen con rapidez y sustituyen las recomendaciones de este cuadro; para conocer las recomendaciones terapéuticas actualizadas, visite www.hcvguidelines.org. [b] Influye menos en pacientes tratados con inhibidores de la proteasa.

Abreviaturas: ALT, alanina aminotransferasa; HCV, virus de hepatitis C; PEG IFN, interferón pegilado; UI, unidades internacionales (1 UI/mL equivale a ~2.5 copias/mL).

proteasa pueden identificarse variantes relacionadas con la resistencia, pero estas variantes no están archivadas y el HCV nativo resurge en casi todos los casos luego de 1.5 a 2 años. La tasas de SVR a estos inhibidores de la proteasa son más altas en los sujetos con antecedente de recaída y personas sin tratamiento previo (grupos étnicos blancos >negros), más bajas en los sujetos con respuesta previa, menores aún en pacientes con respuesta nula previa y la más baja se observa en enfermos cirróticos con antecedente de respuesta nula (**fig. 362-3**). Las respuestas a los regímenes triples con inhibidores de la proteasa son más altas en individuos con *IL28B* C que en los que tienen genotipos distintos a C, mayores con HCV genotipo 1b que con genotipo 1a, mayores en etapa de fibrosis menos avanzada que en la más avanzada, en sujetos blancos que en los negros, en los que tienen menor índice de masa corporal (BMI, *body mass index*) que en aquellos con BMI alto; y para boceprevir, mayor con descenso >1 $\log_{10}$ del RNA de HCV durante cuatro semanas de tratamiento de inicio con PEG IFN-ribavirina.

Ambos inhibidores de la proteasa tienen efectos tóxicos potenciales. El telaprevir se asocia a exantema pruriginoso maculopapuloso, a menudo confluente, grave y generalizado (tronco y extremidades) en cerca de 6% de los pacientes. Otros efectos secundarios frecuentes son

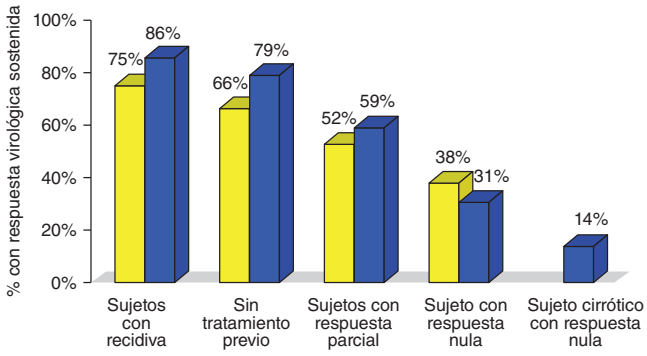


FIGURA 362-3. Eficacia máxima (SVR respuestas virológicas sostenidas) de telaprevir (*barras azules*) y boceprevir (*barras amarillas*) informada en estudios clínicos fase III. *(Figura creada con los datos de Bacon BR et al.: N Engl J Med 364:1207, 2011; Jacobson IM et al.: N Engl J Med 364:2405, 2011; Poordad F et al.: N Engl J Med 364:1195, 2011; Zeuzem S et al.: N Engl J Med 364:2417, 2011; Vierling JM et al.: Hepatology 54 [Suppl 1]:796A, 2011; Ghany MG et al.: Hepatology 54:1433, 2011.)*

prurito, ardor rectal, náusea, diarrea, fatiga y anemia, que puede ser resistente y a veces amerita transfusión. Deben obtenerse biometrías hemáticas completas en la valoración inicial y luego dos, cuatro, ocho y 12 semanas después de iniciar el telaprevir. Hasta la mitad de los enfermos tratados con boceprevir padece anemia, hasta en 30% aparece neutropenia y en 3 a 4% surge trombocitopenia. Es preciso obtener una biometría hemática en la valoración inicial y repetirla a las cuatro, ocho y 12 semanas después de iniciar el boceprevir. Otros efectos secundarios de boceprevir son fatiga, náusea, cefalea, disgeusia (gusto alterado o desagradable), xerostomía, vómito y diarrea.

El uso de los inhibidores de la proteasa se complica aún más por sus múltiples interacciones farmacológicas. Como telaprevir y boceprevir se eliminan por efecto de CYP3A4 y además lo inhiben, estos fármacos no deben administrarse con otros que induzcan CYP3A4 o dependan de esta isoenzima para su eliminación. Debe tenerse cuidado de buscar cualquier interacción potencial entre los inhibidores de la proteasa y otros fármacos que tome el paciente, ya que puede haber episodios adversos graves. Hay un sitio de Internet conveniente para revisar tales interacciones farmacológicas (www.hep-druginteractions.org).

RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS*

Antes del tratamiento debe identificarse el genotipo del HCV, ya que de éste depende la duración del tratamiento e incluso los fármacos que se usen. PEG IFN más ribavirina representan la base del tratamiento de todos los genotipos; los pacientes infectados con el genotipo 1 también deben recibir un inhibidor de la proteasa (telaprevir o boceprevir) cuando se cuenta con ellos y no están contraindicados (cuadro 362-7). Para la infección crónica por el genotipo 1 de HCV, la AASLD y la EASL publicaron las guías terapéuticas en 2011 que reflejan las indicaciones aprobadas por la FDA para los nuevos inhibidores de la proteasa, y en 2012 se publicaron las guías de consenso en el Reino Unido y Francia. Para personas sin tratamiento previo y quienes han tenido recaídas, se recomienda el tratamiento guiado por la respuesta con telaprevir o boceprevir. Para telaprevir, el régimen consiste en 12 semanas de tratamiento triple, seguido de 12 o 36 semanas con PEG-IFN como consolidación, lo que depende de que se cumplan los objetivos de RVR prolongada (RNA del HCV indetectable a las semanas 4 y 12). Para boceprevir, el régimen consiste en un periodo de inicio de cuatro semanas con PEG-IFN-ribavirina, seguido de 24 a 32 semanas de tratamiento triple, lo que depende de que se cumplan los criterios de RNA del HCV (indetectable en las semanas 8 y 24); si hay RNA del HCV detectable a la semana 8, pero indetectable a la semana 24, después de 36 semanas de tratamiento (inicio de cuatro semanas con PEG IFN-ribavirina más 32 semanas de tratamiento triple), se recomiendan 12 semanas más de consolidación con PEG IFN-ribavirina. Para los sujetos que antes tuvieron respuestas parciales o nulas, se recomienda un periodo terapéutico completo de 48 semanas de telaprevir (sin periodo de inicio, ni tratamiento guiado por respuesta); para boceprevir, el periodo de inicio de cuatro semanas con PEG IFN-ribavirina va seguido del tratamiento guiado por respuesta (32 semanas de tratamiento triple si el RNA del HCV es indetectable a las semanas 8 y 24 o si el RNA del HCV todavía es detectable a la semana 8 [pero indetectable a la semana 24], 32 semanas de tratamiento triple seguidas de 12 semanas de consolidación con PEG IFN-ribavirina). Para pacientes cirróticos (y para cualquiera tratado con boceprevir cuyo RNA del HCV no descienda >1 $\log_{10}$ a la semana 4), debe considerarse un curso completo de 48 semanas sin tratamiento guiado por respuesta.

La vigilancia del RNA plasmático de HCV es crucial para valorar la respuesta terapéutica. El objetivo del tratamiento es erradicar el RNA del HCV, lo cual se predice por la ausencia de RNA del HCV mediante PCR seis meses después de interrumpir el tratamiento (SVR). Cuando el tratamiento dependía de PEG IFN-ribavirina, la imposibilidad de lograr un descenso de 2 $\log_{10}$ en el RNA de HCV luego de 12 semanas de tratamiento (EVR) hacía improbable que la continuación del régimen lograra una SVR. Cuando PEG IFN y ribavirina son parte de un régimen con inhibidor de la proteasa, el RNA del HCV debe medirse en la valoración inicial y a las cuatro, ocho (para boceprevir), 12 y 24 semanas para valorar la respuesta terapéutica y decidir la duración del régimen (tratamiento guiado por respuesta), así como 12 y 24 semanas después del tratamiento. Las reglas de interrupción del régimen son importantes para prevenir el surgimiento de resistencia; si el RNA del HCV es >1 000 UI/mL luego de cuatro o 12 semanas de telaprevir (o si aún es detectable a la semana 24), o si el RNA del HCV es ≥100 UI/mL a la semana 12 de boceprevir (o detectable a la semana 24), todo tratamiento debe interrumpirse.

INDICACIONES PARA EL TRATAMIENTO ANTIVIRAL*

Los enfermos de hepatitis C crónica que tienen niveles detectables de RNA del HCV en el suero, sin importar si los niveles de aminotransferasa aumentan o no, y con hepatitis crónica de grado y estadificación al menos moderados (fibrosis porta o en puentes), son elegibles para tratamiento antiviral con PEG IFN y ribavirina. Muchas autoridades en la materia recomiendan administrar 800 mg de ribavirina en individuos con genotipos 2 y 3, para los dos tipos de PEG IFN, y 1 000 a 1 200 mg en un cálculo basado en el peso del enfermo (cuando se utiliza con PEG IFN α-2a), u 800 a 1 400 mg (cuando se utiliza con PEG IFN α-2b) con ribavirina en el caso de individuos con genotipo 1 (y 4), salvo que esté contraindicada la ribavirina (cuadro 362-7). Estas dosis de PEG IFN y ribavirina se usan con inhibidores de la proteasa para pacientes con genotipo 1 (cuadro 362-7). A pesar de que los enfermos con actividad de ALT persistentemente normal tienden a progresar en forma muy lenta, o no hacerlo, en la imagen histológica del hígado, responden a los antivirales tan bien como las personas con incremento de los niveles de ALT; por tanto, si bien la observación sin tratamiento es una opción, estos pacientes son elegibles para recibir antivirales. Como se señaló antes, se ha demostrado que la administración de IFN prolonga la supervivencia y el lapso de supervivencia sin complicaciones, además de retrasar la progresión de la fibrosis (y revertirla).

El genotipo de HCV determina la duración del tratamiento con PEG IFN y ribavirina: 24 semanas para aquellos con genotipos 2 y 3, y 48 semanas para individuos con genotipos 4 y 1 (en pacientes para los que los inhibidores de la proteasa no están disponibles o están contraindicados). Para enfermos con el genotipo 4, el tratamiento debe interrumpirse cuando no se alcance la EVR a la semana 12. En enfermos con los genotipos 2 y 3, lo más efectivo es un curso completo de 24 semanas, aunque la duración debe reducirse a 12 a 16 semanas en personas con genotipo 2, viremia inicial baja y RVR; esto se considera sobre todo cuando no se tolera bien el tratamiento. También, debe pensarse en aumentar la duración a 48 semanas en sujetos con genotipo 3 que tienen fibrosis avanzada o viremia basal elevada. Como se indicó antes, la imposibilidad de lograr un descenso de 2 $\log_{10}$ del RNA del HCV a la semana 12 (EVR) reduce la probabilidad de una SVR. Por tanto, se recomienda cuantificar siempre el RNA del HCV a las 12 semanas (fig. 362-2), el tratamiento puede interrumpirse si no se alcanzó la EVR. Entre los

* Cuando este capítulo iba en camino a la imprenta, se aprobaron dos antivirales más, el simeprevir, un inhibidor de la proteasa de segunda generación, y el sofosbuvir, un análogo nucleosídico inhibidor de la polimerasa, para el tratamiento de hepatitis C. Simeprevir, que es efectivo para el genotipo 1, debe administrarse como los inhibidores de la proteasa de primera generación, durante 12 semanas con PEG IFN y ribavirina, seguido de 12 semanas más con PEG IFN y ribavirina (tratamiento no guiado por la respuesta). El sofosbuvir, de los dos nuevos fármacos, el más conveniente y aplicable, debe administrarse con PEG IFN y ribavirina, pero sólo por 12 semanas a pacientes con genotipos 1, 4-6; para enfermos con los genotipos 2 y 3 no es necesario el PEG IFN. Sofosbuvir más ribavirina se administran durante 12 semanas en el genotipo 2 y 24 semanas en el genotipo 3. El tratamiento antiviral evoluciona con mucha rapidez; para finales de 2014, las combinaciones orales sin interferón (p. ej., sofosbuvir más el inhibidor de NS5A ledipasvir) sustituirán los regímenes terapéuticos previos. Para conocer las recomendaciones terapéuticas actualizadas, favor de consultar HYPERLINK "http://www.hcvguidelines.org" www.hcvguidelines.org

pacientes con genotipo 4 que llegan a la EVR (reducción ≥2 $\log_{10}$ del RNA del HCV), pero con RNA del HCV detectable a la semana 24, es improbable la SVR, y el tratamiento puede interrumpirse. Aunque las tasas de respuesta son más bajas en sujetos con ciertas variables previas al tratamiento, la selección del régimen no debe basarse en síntomas, genotipo, cifra de RNA del HCV, modo de contagio de la hepatitis C o fibrosis hepática avanzada. Los individuos con cirrosis pueden responder y no deben excluirse como elegibles para el tratamiento. Los médicos que atienden a personas tratadas con telaprevir y boceprevir deben explicarles el efecto negativo del genotipo distinto de C *IL28B* y la fibrosis avanzada en el pronóstico.

Los pacientes con recaída o que no respondieron (fig. 362-2) después de un curso de IFN en monoterapia son elegibles para un nuevo tratamiento con PEG IFN más ribavirina (es decir, necesitan un régimen más efectivo), y esta estrategia se mantiene para pacientes con genotipos 2, 3 o 4. Sin embargo, para sujetos con el genotipo 1 está indicada la combinación de inhibidor de la proteasa con PEG IFN y ribavirina. Para personas con los genotipos 2, 3 o 4 que no respondieron a un curso previo de IFN solo, es improbable que un nuevo régimen con IFN en monoterapia o IFN más ribavirina logre una SVR; no obstante, vale la pena hacer una prueba terapéutica con PEG IFN más ribavirina, aunque la SVR se alcanza en <15 a 20% de estos pacientes. Las SVR con la repetición del tratamiento en sujetos que no respondieron son más frecuentes en personas que nunca recibieron ribavirina, en las que tenían genotipos 2 y 3, en sujetos con niveles de RNA del HCV bajos antes del tratamiento y en individuos no cirróticos, pero dichas respuestas son menos frecuentes en estadounidenses de raza negra, en personas que no lograron la disminución sustancial del RNA del HCV durante el ciclo previo de tratamiento (sujetos que no reaccionaron en absoluto, fig. 362-2), y en los que necesitaron disminuciones de las dosis de ribavirina. Algunas estrategias para mejorar la capacidad de respuesta a la combinación de PEG IFN/ribavirina en sujetos que en fechas anteriores no habían reaccionado consisten en prolongar el tratamiento; administrar dosis mayores de PEG IFN, ribavirina o ambos fármacos y cambiar a un preparado de IFN diferente; sin embargo, como se señaló antes, con todas estas estrategias apenas si se obtiene un beneficio mínimo. Debe intentarse el tratamiento con un régimen basado en un inhibidor de la proteasa en pacientes con genotipo 1 que hayan recaído o no hayan respondido a un tratamiento previo con IFN solo o PEG IFN más ribavirina, a menos que estos inhibidores de la proteasa no estén disponibles o estén contraindicados (cuadro 362-7).

El tratamiento inicial con PEG IFN está indicado en personas con hepatitis C aguda; no está demostrado que la ribavirina, que se usa con frecuencia en tales casos, mejore la eficacia con respecto a PEG IFN solo, y los nuevos inhibidores de la proteasa no están aprobados para la hepatitis C aguda (**cap. 360**). En individuos con hepatitis C crónica con rasgos bioquímicos e histológicos leves, la velocidad de progresión es lenta, y es posible la vigilancia sin tratamiento. Sin embargo, estos pacientes responden tan bien a la combinación de PEG IFN más ribavirina o al régimen triple con inhibidor de la proteasa (para genotipo 1) como los sujetos con ALT alta y hepatitis con datos histológicos más graves. Por tanto, en estos casos se debe contemplar la posibilidad de administrar tratamiento con base en una serie de factores como motivación del paciente, genotipo, etapa de la fibrosis, edad y trastornos concomitantes. La biopsia del hígado antes del tratamiento para conocer el grado y la estadificación histológica aporta información importante sobre la evolución pasada de la hepatitis C, tiene valor pronóstico para la evolución futura y permite identificar factores histológicos, como esteatosis y la fase de la fibrosis, que pueden influir en el grado de respuesta al tratamiento. Como el tratamiento ha mejorado para los enfermos con niveles amplios de gravedad histológica y como han tenido gran aceptación los marcadores de estudios de laboratorio sin penetración corporal, así como los estudios de imágenes que guardan relación con la fibrosis, algunas autoridades en la materia, en particular en Europa, han concedido menor importancia e incluso no recomiendan la práctica de biopsias de hígado antes del tratamiento. Por otra parte, se considera que los marcadores séricos de fibrosis no ofrecen la exactitud suficiente y los hallazgos histológicos aportan información pronóstica decisiva para el médico y el paciente. Por ambas razones, a pesar de que todavía no hay consenso en cuanto a la utilidad actual de la biopsia hepática antes del tratamiento, ésta sigue aportando información valiosa y hay que tenerla en cuenta.

Los individuos con cirrosis compensada mejoran con el tratamiento, a pesar de que la posibilidad de lograr una respuesta sostenida es menor que en las personas no cirróticas; además, se ha demostrado que la supervivencia se prolonga después de obtener buenos resultados con los antivirales en los cirróticos. De igual manera, a pesar de que algunos estudios retrospectivos han sugerido que los antivirales en los cirróticos con hepatitis C crónica, sin contar los resultados del tratamiento, disminuyen la frecuencia de HCC, es probable que sea el hecho de que la enfermedad estaba en una etapa menos avanzada en los cirróticos tratados (no el propio tratamiento) (es decir, el sesgo de anticipación diagnóstica), lo que explicó la menor frecuencia de HCC observada en cohortes tratadas, cuyos datos se señalaron en tales informes; los estudios prospectivos que abordan este tema no han demostrado beneficio alguno, salvo que se logra una respuesta virológica sostenida. Los individuos con cirrosis descompensada no son elegibles para tratamiento antiviral con IFN, pero hay que referirlos para trasplante de hígado. Algunos centros dedicados al trasplante de hígado han estudiado el tratamiento con dosis iniciales bajas de antivirales que se incrementan poco a poco en un intento de erradicar la viremia de hepatitis C antes del trasplante; sin embargo, se ha demostrado que esta estrategia disminuye pero no impide el riesgo de reinfección por HCV después del trasplante. Después del trasplante hepático en caso de hepatopatía terminal causada por hepatitis C, la norma es que reaparezca dicha forma de hepatitis, y la enfermedad progresa más rápido que en pacientes con buena respuesta inmunitaria (**cap. 368**). En muchos enfermos no es satisfactorio el tratamiento actual con PEG IFN y ribavirina después del trasplante de hígado, pero los intentos de llevar al mínimo la inmunodepresión son beneficiosos. Las primeras experiencias con un inhibidor de la proteasa son alentadoras, pero la inhibición de CYP3A4 por los inhibidores de la proteasa puede aumentar mucho la concentración de los inmunodepresores inhibidores de la calcineurina (en particular tacrolimús), lo que amerita vigilancia intensiva, que puede ser muy difícil. La vasculitis cutánea y renal de la crioglobulinemia mixta esencial que acompaña al HCV (**cap. 360**) responde al tratamiento antiviral, aunque las respuestas sostenidas son raras después de interrumpir el tratamiento; por tanto, en este grupo se recomienda administrarlo por tiempo prolongado y quizá indefinido (como se informa con el régimen basado en IFN). Algunas publicaciones aisladas sugieren que los antivirales pueden ser eficaces en la porfiria cutánea tardía o el liquen plano que acompaña a la hepatitis C.

En los pacientes con una infección concomitante por HCV/VIH, la hepatitis C es más progresiva y grave que en los que sólo padecen del HCV. Aunque los enfermos con infección concomitante por HCV y VIH responden al tratamiento antiviral de la hepatitis C, no responden tan bien como los que sólo padecen HCV. Los datos de cuatro estudios realizados en Estados Unidos y a nivel internacional con tratamientos antivirales en sujetos con coinfección por HCV/VIH demostraron que la combinación de PEG IFN (α-2a y α-2b) y ribavirina (dosis diarias que fueron desde las dosis fijas de 600 a 800 mg hasta la dosis basada en el peso del paciente, de 1 000 a 1 200 mg) es superior a los regímenes de IFN ordinario; sin embargo, las tasas de SVR fueron menores que las obtenidas en individuos que sólo estaban infectados con HCV y variaron de 14 a 38% en el caso de sujetos con genotipos 1 y 4, y de 44 a 73% en el caso de individuos con genotipos 2 y 3. En los tres estudios más grandes, se administró tratamiento durante 48 semanas completas a todos los enfermos, incluidos los que tenían genotipos 2 y 3. Además, la tolerabilidad de la farmacoterapia fue menor que en los sujetos que sólo tenían infección por HCV; el tratamiento se interrumpió por los efectos secundarios en 12 a 39% de los pacientes que participaron en tales estudios. Con base en estas investigaciones, se recomienda durante cuatro semanas completas, sea cual sea el genotipo del paciente, la administración semanal de PEG IFN, a la que se agregará ribavirina en una dosis diaria de 600 a 800 mg, como mínimo, hasta alcanzar dosis completas basadas en el peso de los sujetos, con las dosis recomendadas para individuos con una sola infección (HCV), si son toleradas. Otra recomendación respecto de las dosis de ribavirina fue la planteada por la *European Consensus Conference*, que consistió en 1 000 a 1 200 mg con base en el peso para los enfermos con genotipos 1 y 4, pero 800 mg para los que tenían los genotipos 2 y 3. Un estudio directo de la combinación de PEG IFN/ribavirina en la coinfección por HCV/VIH demostró una eficacia casi idéntica en términos estadísticos, con los dos tipos de PEG IFN, a pesar de que se detectó una pequeña ventaja del PEG IFN α-2a; en el caso de las dos variedades de PEG IFN (α-2b y 2a), se obtuvo SVR en 28 y 32% de los enfermos, respectivamente, de personas con genotipos 1 y 4, y en 62 en comparación con 71%, respectivamente, de pacientes con genotipos 2 y 3.

Si bien hay pocos datos y aún no existen recomendaciones, los inhibidores de la proteasa pueden usarse para el genotipo 1. Sin embargo,

debido a las interacciones farmacológicas potenciales entre los inhibidores de la proteasa de HCV y los antirretrovirales para VIH (sobre todo los inhibidores de la proteasa para VIH reforzados con ritonavir), los inhibidores de la proteasa de HCV deben usarse con cautela en pacientes infectados con HCV y VIH. Si se administran inhibidores de la proteasa, se recomienda un curso completo de 48 semanas sin tratamiento guiado por la respuesta: para boceprevir, cuatro semanas de inicio con PEG IFN y ribavirina, seguidas de 44 semanas de régimen triple (PEG IFN, ribavirina, boceprevir), y para telaprevir, 12 semanas de régimen triple (PEG IFN, ribavirina, telaprevir) seguidas de 36 semanas de PEG IFN-ribavirina. En los estudios preliminares en pacientes infectados con VIH y HCV, el tratamiento triple con telaprevir (independiente de que se usara tratamiento antirretroviral [sin antirretrovirales, efavirenz-tenofovir-emtricitabina o atazanavir-tenofovir-emtricitabina o lamivudina reforzados con ritonavir]) produjo una SVR en 28 de 38 pacientes (74%), comparado con 10 de 22 pacientes del grupo testigo (45%) tratados con PEG IFN y ribavirina (60 sujetos de estudio). El tratamiento triple con boceprevir (todos recibían tratamiento antirretroviral) produjo SVR en 40 de 64 pacientes (63%), en comparación con 10 de 34 del grupo testigo (29%) tratados con PEG IFN y ribavirina (98 sujetos de estudio). Por eso, aunque con el estándar de atención anterior que consiste en PEG IFN más ribavirina, la probabilidad de SVR es menor en pacientes con VIH y HCV que en los infectados sólo con HCV, con los regímenes basados en un inhibidor de la proteasa las tasas de SVR son semejantes en sujetos infectados con ambos virus y en los infectados sólo con HCV.

En sujetos infectados por HCV/VIH, la ribavirina potencia los efectos tóxicos de la didanosina (p. ej., acidosis láctica) y la lipoatrofia de estavudina, y la zidovudina exacerba la anemia hemolítica que surge con la ribavirina; por tanto, será mejor no administrar estas combinaciones de fármacos.

Los sujetos con el antecedente de uso de drogas inyectables y alcoholismo pueden obtener buenos resultados con el tratamiento contra la hepatitis C crónica, de preferencia junto con programas de terapias contra estupefacientes y alcohol. La ribavirina se excreta por los riñones, por lo que los enfermos con nefropatía terminal, incluidos los que son sometidos a diálisis (que no elimina la ribavirina), no son elegibles para recibir dicho fármaco. Algunos informes sugieren que se puede disminuir la dosis de ribavirina, pero surge anemia con mucha frecuencia y son escasos los datos sobre su eficacia. Si es necesario tratar a individuos con insuficiencia renal (filtración glomerular <60 mL/min), habrá que disminuir la dosis de PEG IFN α-2a de 180 a 135 µg a la semana, y la de PEG IFN α-2b, de 1.5 a 1 µg/kg de peso por semana; en forma similar, también habrá que disminuir la dosis diaria de ribavirina en tal población, a 200 a 800 mg (pero será mejor no administrarla o hacerlo con cautela en dosis muy bajas) si se necesita la hemodiálisis. En esta población de enfermos no se ha definido con certeza cuál es el régimen óptimo ni la eficacia del tratamiento.

ANTIVIRALES NUEVOS*

Hasta la fecha han sido infructuosos los intentos por obtener sucesores de la ribavirina que sean mejor tolerados, o tipos mejorados de IFN α o interferón de acción más larga que el PEG IFN. La demostración de que la capacidad de respuesta al tratamiento antiviral depende de la variación genética en *IL28B*, que codifica el IFN-l (como se indicó antes), aumenta la probabilidad de que el IFN-l pueda ser un IFN efectivo o incluso más efectivo para tratar la hepatitis C. Los estudios iniciales están en progreso, pero los incrementos en la concentración de aminotransferasa en sujetos tratados han despertado preocupaciones y retrasado su producción. Aparte de telaprevir y boceprevir, se investigan otros antivirales directos dirigidos contra la polimerasa, proteasa o NS5A (un componente de la fosfoproteína de membrana del complejo de replicación viral) del HCV, así como fármacos dirigidos contra proteínas codificadas por el hospedador. Entre los antivirales nuevos hay fármacos con mejores perfiles farmacocinéticos y de resistencia, con menor complejidad terapéutica, con actividad en todos los genotipos, menos efectos secundarios y menos interacciones farmacológicas.* El ritmo de los estudios exitosos de todos los regímenes orales se aceleró. Se han evaluado en estudios clínicos todas las combinaciones orales de un inhibidor de la proteasa de segunda generación (asunaprevir) más un inhibidor de NS5A (daclatasvir); de un inhibidor de la uridina nucleósido polimerasa (sofosbuvir)* más ribavirina; de un inhibidor de la polimerasa (sofosbuvir) más un inhibidor de NS5A (ledipasvir o daclatasvir) y ribavirina; y de combinaciones de un inhibidor de la proteasa reforzado con ritonavir (ABT-450) más un inhibidor de la no nucleósido polimerasa (ABT-333) más un inhibidor de NS5A (ABT-267) con o sin ribavirina. Varias de estas combinaciones farmacológicas han alcanzado tasas de SVR >90%, incluso cercanas al 100%, tanto en sujetos sin tratamiento previo como en los ya tratados (incluidos pacientes que no respondieron a inhibidores de la proteasa de primera generación), en todos los genotipos de HCV y sin importar el genotipo *IL28B* del hospedador, y con regímenes de 12 a 24 semanas de duración, incluso más cortos (ocho semanas). Es posible que ya en 2014 o 2015 estas combinaciones de antivirales directos se usen en mezclas farmacológicas que sustituyan por completo los regímenes basados en IFN.

Está menos avanzado el desarrollo de inhibidores de proteínas del hospedador, como los inhibidores orales no inmunodepresores de la ciclofilina A (que interactúa con NS5A durante la replicación del HCV), y los antagonistas no codificantes subcutáneos del micro-RNA 122 expresado en el hígado (que favorece la replicación de HCV). Dado el progreso acelerado de los antivirales orales de acción directa, de alta eficacia y para regímenes breves, es probable que estas otras estrategias no sean prácticas ni competitivas.

HEPATITIS AUTOINMUNITARIA

DEFINICIÓN

Es un trastorno crónico caracterizado por necrosis hepatocelular sostenida e inflamación, por lo general con fibrosis, que tiende a degenerar en cirrosis e insuficiencia hepática. Cuando reúne todos los criterios de gravedad, este tipo de hepatitis crónica alcanza una tasa de mortalidad a seis meses de hasta 40%. Con base en estimaciones actuales de la evolución natural de la hepatitis autoinmunitaria tratada, la supervivencia a 10 años es de 80 a 90% para pacientes tratados y 67% para los no tratados. La importancia de las manifestaciones extrahepáticas de la autoinmunidad, al igual que las anomalías seroinmunitarias de este trastorno, apoyan un proceso inmunitario como base de su patogenia; este concepto se refleja en los calificativos de *hepatitis lupoide* y de *células plasmáticas*. Sin embargo, no siempre aparecen autoanticuerpos ni otras características típicas de la autoinmunidad; es probable que muchas de las categorías más amplias de hepatitis crónica "idiopática" o criptógena, quizá la mayoría, sean de origen autoinmunitario. Los casos en que se ha excluido la posibilidad de un virus hepatotrópico, trastornos metabólicos o genéticos (incluida la esteatosis hepática no alcohólica) y fármacos hepatotóxicos representan una variedad de trastornos hepáticos heterogéneos de origen desconocido, gran parte de los cuales posiblemente corresponden a hepatitis autoinmunitaria.

INMUNOPATOGENIA

La contundencia de las pruebas sugiere que la lesión hepática gradual en individuos con hepatitis autoinmunitaria es resultado de un ataque inmunitario mediado por células y dirigido contra los hepatocitos. Con toda probabilidad, la predisposición a la autoinmunidad es heredada, en tanto que la especificidad hepática de esta lesión se desencadena por factores ambientales (p. ej., químicos, farmacológicos [minociclina] o virales). Por ejemplo, se han comunicado casos de pacientes en que episodios de hepatitis A, B o C aguda al parecer benignos desembocaron en una hepatitis autoinmunitaria, quizá por predisposición genética. Los datos que respaldan la patogenia autoinmunitaria en este tipo de hepatitis son los siguientes: 1) las lesiones histopatológicas hepáticas constan sobre todo de linfocitos T citotóxicos y células plasmáticas; 2) son frecuentes los autoanticuerpos circulantes (antinucleares, antimúsculo liso, antitiroideos, etc.; véase adelante), el factor reumatoide y la hiperglobulinemia; 3) la frecuencia de otras enfermedades autoinmunitarias (como tiroiditis, artritis reumatoide, anemia hemolítica autoinmunitaria, colitis ulcerosa, glomerulonefritis proliferativa, diabetes mellitus juvenil y síndrome de Sjögren) es mayor en los pacientes con hepatitis autoinmunitaria y en sus familiares; 4) en los individuos con hepatitis autoinmunitaria son frecuentes los haplotipos de histocompatibilidad que acompañan a ciertas enfermedades autoinmunitarias, como antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) B1, B8, DR3 y DR4, así como el haplotipo extendido *DRB1*0301* y alelos *DRB1*0401*, y 5) este tipo de hepatitis crónica responde al tratamiento con glucocorticoides e inmunodepresores, que son eficaces en numerosos trastornos autoinmunitarios.

En la patogenia de la hepatitis autoinmunitaria al parecer son importantes los mecanismos de inmunidad celular. Estudios *in vitro* han sugerido que, en los pacientes con esta enfermedad, los linfocitos se sensibilizan frente a proteínas de la membrana de los hepatocitos y destruyen los hepatocitos. Se postula que el mimetismo molecular mediante antígenos de

reacción cruzada que contienen epítopos similares a los antígenos hepáticos activan estos linfocitos T, que infiltran y dañan el hígado. Es probable que también sean importantes las anomalías en la regulación inmunitaria de los linfocitos citotóxicos (alteración de las influencias regulatorias de linfocitos T CD4+ CD25+). Los estudios de predisposición genética a la hepatitis autoinmunitaria demuestran que ciertos haplotipos se relacionan con el trastorno, como se mencionó antes, como los polimorfismos en los antígenos de los linfocitos T citotóxicos (*CTLA-4*) y el factor de necrosis tumoral α (*TNFA*2*). Todavía no se definen del todo los factores desencadenantes precisos, las influencias genéticas y los mecanismos citotóxicos e inmunorreguladores importantes en este tipo de lesión hepática.

Algunos indicios intrigantes sobre la patogenia de la hepatitis autoinmunitaria provienen de la observación de que los autoanticuerpos circulantes son frecuentes en pacientes con este trastorno. Entre los autoanticuerpos descritos en estos casos existen los dirigidos contra el núcleo (llamados anticuerpos antinucleares [ANA], casi siempre con un patrón homogéneo) y contra el músculo liso (los anticuerpos antimúsculo liso, dirigidos contra la actina, vimentina y esqueletina), anticuerpos contra F-actina, anticuerpos contra microsomas hepáticos-renales (anti-LKM, véase más adelante), anticuerpos contra "antígeno hepático soluble" (dirigido contra una proteína supresora de RNA de transferencia uracilo-guanina-adenina), anticuerpos contra actinina α y anticuerpos contra los receptores de asialoglucoproteína hepática específica (o "lectina hepática") y otras proteínas de la membrana del hepatocito. Aunque algunos de esos anticuerpos son marcadores útiles para el diagnóstico, su participación en la patogenia de la hepatitis autoinmunitaria no está establecida.

Se ha comprobado que los mecanismos de inmunidad humoral intervienen en la génesis de las manifestaciones extrahepáticas de la hepatitis autoinmunitaria e idiopática. Las artralgias, artritis, vasculitis cutáneas y glomerulonefritis que ocurren en los pacientes con hepatitis autoinmunitaria parecen ser mediadas por el depósito de inmunocomplejos circulantes en los vasos del tejido afectado, seguido de la activación del complemento, inflamación y lesión hística. Mientras que en las hepatitis viral aguda y crónica se pueden identificar complejos virales antígeno-anticuerpo específicos, en la hepatitis autoinmunitaria no se ha establecido la naturaleza de los inmunocomplejos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Muchas de las *manifestaciones clínicas* de la hepatitis autoinmunitaria son similares a las descritas en la hepatitis viral crónica. El comienzo de la enfermedad puede ser gradual o abrupto; la enfermedad en un principio puede comportarse como una *hepatitis aguda* y confundirse con ella y no son raros los antecedentes de brotes recurrentes que habían sido calificados de hepatitis aguda. En casi un cuarto de los pacientes, el diagnóstico se establece en ausencia de síntomas, con base en las anomalías de las pruebas hepáticas de laboratorio. Un subgrupo de pacientes con hepatitis autoinmunitaria tiene manifestaciones diferentes. Estos enfermos suelen ser mujeres jóvenes o de mediana edad con hiperglobulinemia pronunciada y una concentración alta de ANA circulantes. Éste es el grupo con fenómeno de lupus eritematoso (LE) positivo (hepatitis denominada en un principio "*lupoide*") en el que son frecuentes otras manifestaciones de autoinmunidad. A menudo se acompaña de fatiga, malestar general, anorexia, amenorrea, acné, artralgias e ictericia. Algunas veces aparecen artritis, erupciones maculopapulosas (como vasculitis cutáneas), eritema nudoso, colitis, pleuritis, pericarditis, anemia, hiperazoemia y síndrome seco (queratoconjuntivitis, xerostomía). En otros casos, la causa que obliga al paciente a solicitar atención médica es una complicación de la cirrosis, como ascitis o edema (por hipoalbuminemia), encefalopatía, hiperesplenismo, coagulopatía o varices sangrantes.

La evolución de la hepatitis autoinmunitaria es muy variable. En pacientes con enfermedad leve o lesiones histológicas limitadas (p. ej., necrosis fragmentaria sin puentes), la evolución a cirrosis es limitada, pero incluso en este subgrupo, la vigilancia clínica es importante para detectar la progresión; hasta la mitad de los sujetos sin tratamiento evoluciona a cirrosis en 15 años. En Norteamérica, la cirrosis al momento de la detección es más frecuente en personas de raza negra que en los caucásicos. En los pacientes con una hepatitis autoinmunitaria sintomática y grave (concentración de aminotransferasa 10 veces mayor que lo normal; hiperglobulinemia marcada; lesiones histológicas activas "agresivas", como necrosis en puentes, colapso multilobulillar o cirrosis), la mortalidad a los seis meses sin tratamiento puede alcanzar 40%. Este nivel de gravedad sólo se da en 20% de los casos; la evolución de la enfermedad leve es variable, a veces marcada por remisiones y exacerbaciones espontáneas. Entre los signos que implican un mal pronóstico figuran la presencia de colapso multilobulillar cuando se establece el diagnóstico y la bilirrubina que no desciende al cabo de dos semanas de tratamiento. El paciente muere por insuficiencia hepática, coma hepático, otras complicaciones de la cirrosis (p. ej., hemorragia por varices esofágicas) o una infección intercurrente. En los individuos con cirrosis ya establecida, el carcinoma hepatocelular constituye una complicación tardía **(cap. 111)**.

Los *datos de laboratorio* de la hepatitis autoinmunitaria son similares a los que se observan en la hepatitis viral crónica. Las pruebas de la bioquímica hepática están siempre alteradas, pero no guardan relación con la gravedad clínica o los datos histopatológicos de cada caso concreto. Muchos pacientes con hepatitis autoinmunitaria tienen resultados normales de la bilirrubina sérica, fosfatasa alcalina y globulinas γ, con incremento mínimo de la aminotransferasa. La concentración sérica de AST y ALT es alta y oscila entre 100 y 1 000 U. En los casos graves, la bilirrubina sérica se incrementa un poco [51 a 171 μmol/L (3 a 10 mg/100 mL)]. En los pacientes con hepatitis muy activa o avanzada aparece hipoalbuminemia. La concentración sérica de la fosfatasa alcalina se incrementa un poco o es casi normal. En un pequeño porcentaje de pacientes la actividad de la fosfatasa alcalina aumenta en forma considerable; en dichos pacientes los datos clínicos y de laboratorio se superponen con los de la cirrosis biliar primaria **(cap. 365)**. El tiempo de protrombina con frecuencia se acelera, sobre todo en las fases avanzadas o activas de la enfermedad.

En la hepatitis autoinmunitaria es frecuente encontrar hipergammaglobulinemia (>2.5 g/100 mL), factor reumatoide y, como ya se dijo, autoanticuerpos circulantes. Los más característicos son los ANA, con un patrón de tinción homogéneo. Los anticuerpos antimúsculo liso son menos específicos, pues también se detectan con frecuencia en la hepatitis viral crónica. La gran concentración de gammaglobulinas en la sangre de algunos pacientes con hepatitis autoinmunitaria provoca que reaccionen en forma inespecífica con los inmunoanálisis de fase sólida para detectar anticuerpos virales. Esto ha ocurrido sobre todo en los análisis de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C, como ya se señaló. En la práctica, los estudios de autoanticuerpos en la hepatitis autoinmunitaria han permitido identificar nuevas variedades de esta enfermedad. La *hepatitis autoinmunitaria tipo I* es el síndrome clásico que afecta a mujeres jóvenes y se acompaña de hiperglobulinemia importante, signos lupoides y anticuerpos antinucleares en la circulación, así como los marcadores HLA-DR3 o HLA DR4 (en particular *B8-DRB1*03*). La hepatitis autoinmunitaria tipo 1 también se acompaña de autoanticuerpos contra la actina y anticuerpos citoplásmicos contra neutrófilos perinucleares (pANCA, *perinuclear antineutrophilic cytoplasmic antibodies*) atípicos.

La *hepatitis autoinmunitaria tipo II*, frecuente en los niños y las poblaciones del Mediterráneo, se acompaña de los haplotipos HLA-DRB1 y HLA-DQB1 y está vinculada con los anti-LKM, no con los ANA. De hecho, los anticuerpos anti-LKM representan un grupo heterogéneo de anticuerpos. En la hepatitis autoinmunitaria tipo II el anticuerpo es anti-LKM1 dirigido contra el citocromo P450 2D6. Éste es el mismo anticuerpo anti-LKM que se observa en algunos pacientes con hepatitis C crónica. En la hepatitis farmacológica se encuentran anticuerpos anti-LKM2, y los anti-LKM3 (dirigidos contra las difosfato de uridina glucuroniltransferasas) se observan en pacientes con hepatitis D crónica. Otro autoanticuerpo que se identifica en la *hepatitis autoinmunitaria tipo II* se dirige contra la ciclodesaminasa de formiminotransferasa del citosol hepático (anticitosol hepático 1). Lo que ha generado más controversia es dilucidar si existe o no una tercera categoría de hepatitis autoinmunitaria, la llamada *hepatitis autoinmunitaria tipo III*; los individuos que la tienen no poseen ANA ni anti-LKM1, pero muestran anticuerpos circulantes contra el antígeno soluble hepático/hepático y pancreático. Muchos de los enfermos son del género femenino y tienen manifestaciones clínicas semejantes a las de los individuos con hepatitis autoinmunitaria tipo I y quizá más intensas que las de esta última. Al parecer, la hepatitis autoinmunitaria tipo III no representa una categoría propia, sino que es parte del espectro de la hepatitis autoinmunitaria tipo I, subcategoría que no ha sido aceptada en forma generalizada por expertos internacionales.

Las anomalías histopatológicas de la biopsia hepática son similares a las descritas en la hepatitis viral crónica. Se observa un infiltrado a base de mononucleares que expande la tríada portal y que rebasa la lámina de los hepatocitos periportales hasta penetrar en el parénquima (la llamada *hepatitis de interfaz* o *necrosis segmentaria*) y en la hepatitis autoinmunitaria comprende la presencia de plasmocitos. La actividad necroinflamatoria es el signo que caracteriza al parénquima lobulillar y las pruebas de regeneración hepatocelular se reflejan en la formación de "rosetas", engrosamiento de las láminas de hepatocitos y "pseudolobulillos" regenerativos. Con frecuencia se observa fibrosis septal y fibrosis que forma puentes y cirrosis. En pacientes con hepatitis autoinmunitaria temprana que se manifiesta

como una enfermedad aguda semejante a hepatitis, existen informes de necrosis lobulillar y centrolobulillar, a diferencia de la periportal más frecuente. Rara vez se identifica lesión de los conductos biliares y granulomas; sin embargo, un subgrupo de enfermos con hepatitis autoinmunitaria exhibe signos histológicos, bioquímicos y serológicos que se superponen con los de la cirrosis biliar primaria **(cap. 365)**.

CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO

Un grupo internacional ha propuesto un conjunto de criterios para corroborar el diagnóstico de hepatitis autoinmunitaria. La exclusión de trastornos hepáticos causados por alteraciones genéticas, hepatitis viral, efectos hepatotóxicos de los fármacos y alcoholismo se vincula con criterios de diagnóstico de inclusión como hiperglobulinemia, autoanticuerpos y signos histológicos característicos. Dicho grupo internacional también ha propuesto un sistema integral de calificación diagnóstica que rara vez se necesita en los casos típicos, pero que puede ser de gran utilidad cuando no existen estos rasgos típicos. Los factores que favorecen el diagnóstico son: género femenino; incremento predominante de la aminotransferasa; aumento de las globulinas; presencia de autoanticuerpos antinucleares contra músculo de fibra lisa y LKM1; coexistencia con otras enfermedades autoinmunitarias; signos histológicos característicos (hepatitis de interfaz, plasmocitos y rosetas); marcadores de HLA DR3 o DR4 y respuesta al tratamiento (véase más adelante en este capítulo). Un sistema de calificación más simplificado y más específico se basa en cuatro variables: autoanticuerpos, concentración sérica de IgG, rasgos histológicos típicos o compatibles y ausencia de marcadores de hepatitis viral. Algunos de los elementos que no confirman el diagnóstico son aumento predominante de la fosfatasa alcalina, anticuerpos antimitocondriales, marcadores de hepatitis viral, uso de fármacos hepatotóxicos o abuso de bebidas alcohólicas; cambios biliares histológicos o algunos signos histológicos atípicos como infiltración grasa, sobrecarga de hierro e inclusiones virales.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En sus fases iniciales, la hepatitis crónica es similar a una *hepatitis viral aguda típica* **(cap. 360)**. Sin un estudio histológico es difícil distinguir sólo con base en los criterios clínicos o bioquímicos entre una hepatitis crónica grave y otra variedad más leve. En la adolescencia, la *enfermedad de Wilson* **(caps. 365 y 429)** puede manifestarse con los rasgos propios de una hepatitis crónica mucho antes de que aparezcan las manifestaciones neurológicas y los anillos de Kayser-Fleischer; en este grupo de edad, ceruloplasmina sérica y el cobre sérico y urinario, además de la concentración hepática de cobre, permiten establecer el diagnóstico correcto. La *cirrosis posnecrótica* o *criptógena* y la *cirrosis biliar primaria* **(cap. 365)** comparten manifestaciones clínicas con la hepatitis autoinmunitaria, con la hepatitis alcohólica **(cap. 363)** y la esteatohepatitis no alcohólica **(cap. 367e)**, pero en el comienzo puede mostrar las mismas manifestaciones clínicas que la hepatitis autoinmunitaria. Las valoraciones de anamnesis, bioquímicas, serológicas e histológicas suelen ser suficientes para distinguir entre estas entidades y la hepatitis autoinmunitaria. Por supuesto, la diferenciación entre hepatitis crónica autoinmunitaria ("idiopática") y viral no siempre es sencilla, en especial cuando se detectan anticuerpos antivirales en pacientes con enfermedad autoinmunitaria o cuando aparecen autoanticuerpos en individuos con enfermedad viral. Además, la presencia de alteraciones extrahepáticas como artritis, vasculitis cutánea o pleuritis (por no mencionar la presencia de autoanticuerpos circulantes) provoca cierta confusión con algunas *enfermedades reumáticas* como artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico. Los datos clínicos y bioquímicos de lesión necroinflamatoria progresiva del hígado permiten distinguir la hepatitis crónica de estas otras enfermedades, que no se acompañan de hepatopatía grave. Raras veces, la obstrucción del drenaje venoso hepático (síndrome de Budd-Chiari) se manifiesta con datos indicativos de hepatitis autoinmunitaria, pero la hepatomegalia dolorosa, ascitis y las imágenes vasculares ofrecen los indicios diagnósticos característicos. Otras consideraciones diagnósticas son celiaquía y hepatopatía isquémica, que es fácil de distinguir por los datos clínicos y de laboratorio de la hepatitis autoinmunitaria.

Por último, en ocasiones los signos de hepatitis autoinmunitaria se superponen con los de algunos trastornos biliares autoinmunitarios como cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria **(caps. 365 y 369)** o, incluso en casos más raros, colangitis autoinmunitaria sin anticuerpos antimitocondriales. Estos síndromes que se superponen son difíciles de clasificar y a menudo el factor diferenciador que permite confirmar el diagnóstico es su respuesta al tratamiento.

TRATAMIENTO HEPATITIS AUTOINMUNITARIA

La base del tratamiento de la hepatitis autoinmunitaria son los glucocorticoides. Varios estudios clínicos han demostrado que este tratamiento induce una mejoría sintomática, clínica, bioquímica e histológica y prolonga la supervivencia. En 80% de los pacientes cabe esperar una respuesta terapéutica. Por desgracia, en estudios clínicos no se ha demostrado que el tratamiento prevenga la evolución final a cirrosis. Sin embargo, hay informes de casos de reversión de la fibrosis y la cirrosis en pacientes que responden al tratamiento, y las respuestas terapéuticas rápidas en menos de un año sí se traducen en un decremento de la progresión a la cirrosis. Aunque algunos expertos recomiendan prednisolona, que es el metabolito hepático de la prednisona, esta última tiene la misma eficacia y es la preferida por la mayoría de los autores. El tratamiento puede iniciarse con 20 mg/día, pero en Estados Unidos el esquema más común consiste en una dosis inicial de 60 mg/día. Esta dosis se va reduciendo en forma gradual a lo largo de un mes hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 20 mg/día. Otra opción con la misma eficacia es comenzar con la mitad de la dosis de prednisona (30 mg/día) y azatioprina (50 mg/día). La azatioprina se administra en dosis de 50 mg/día mientras se reduce la prednisona en el transcurso de un mes hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 10 mg/día. La ventaja de este esquema combinado es que se reducen las complicaciones graves del tratamiento con esteroides (que en ocasiones ponen en peligro la vida) de 66 a menos de 20% de los casos a lo largo de los 18 meses previstos de tratamiento. El análisis genético para identificar variantes alélicas de tiopurina *S*-metiltransferasa no se relaciona con citopenias por azatioprina ni con la eficacia, y no se realiza de manera habitual en pacientes con hepatitis autoinmunitaria. En los regímenes combinados, la 6-mercaptopurina puede sustituirse por su profármaco azatioprina, pero muy pocas veces es necesario hacerlo. La azatioprina aislada no induce la remisión, ni tampoco el tratamiento con esteroides en días alternos. La poca experiencia con el budesónido en personas no cirróticas sugiere que este fármaco que no genera un efecto secundario propio de los esteroides puede ser eficaz. Si bien se ha demostrado que su administración es eficaz en el caso de hepatitis autoinmunitaria grave (AST ≥10 veces el límite superior de lo normal o ≥5 veces el límite superior de lo normal junto con un nivel de globulina sérica mayor de dos veces lo normal o incluso que exceda tal límite, junto con necrosis en puentes o multilobulillar en la biopsia de hígado; presencia de síntomas), tal tratamiento no está indicado contra las formas leves de hepatitis crónica ni se ha corroborado su eficacia en casos de hepatitis autoinmunitaria leve o asintomática.

Al cabo de pocos días o semanas de iniciado el tratamiento mejoran la astenia, anorexia, malestar general e ictericia; la mejoría bioquímica comienza en un lapso de varias semanas o meses, con descenso de la bilirrubina y gammaglobulinas séricas y aumento de la albúmina sérica. La concentración sérica de la aminotransferasa suele disminuir pronto, pero el descenso aislado de la AST o la ALT no constituye un indicio confiable de recuperación; la mejoría histológica, caracterizada por disminución del infiltrado mononuclear y de la necrosis hepatocelular, se demora entre seis y 24 meses. Sin embargo, la concentración de la aminotransferasa, interpretada con precaución, es un indicador válido del grado de actividad de la enfermedad y muchos autores no recomiendan las biopsias hepáticas seriadas para confirmar el éxito del tratamiento, modificarlo o interrumpirlo. La rapidez de la respuesta es más frecuente en ancianos (≥69 años) y personas con HLA DBRI*04; las personas que reaccionan de manera rápida a veces evolucionan con menor lentitud hasta mostrar cirrosis y llegar a la necesidad de trasplante de hígado, pero tienen casi la misma posibilidad que los que reaccionan con mayor lentitud, a presentar recaídas después del tratamiento. El tratamiento debe durar al menos 12 a 18 meses. Tras reducirlo en forma gradual hasta su suspensión, la probabilidad de una recaída asciende, como mínimo, a 50%, incluso aunque la histología hepática haya mejorado hasta mostrar sólo hepatitis crónica leve, y la mayoría de los pacientes precisa un tratamiento de mantenimiento indefinido. La administración aislada de azatioprina (2 mg/kg de peso corporal al día) después de interrumpir el tratamiento con prednisona reduce la frecuencia de las recaídas. El mantenimiento prolongado con dosis bajas de prednisona (≤10 mg al día) también mantiene controlada la hepatitis autoinmunitaria, pero el mantenimiento con azatioprina es más efectivo para conservar la remisión.

En los pacientes resistentes a las medidas médicas el tratamiento se refuerza con dosis altas de glucocorticoides como monoterapia (60 mg/

día) o combinados (30 mg/día), y dosis altas de azatioprina (150 mg/día). Después de un mes la dosis de prednisona se reduce 10 mg mensuales y la de azatioprina se reduce 50 mg mensuales hasta alcanzar las dosis de mantenimiento ordinarias finales. Las personas que no mejoran con dicho régimen pueden ser tratadas con ciclosporina, tacrolimús o mofetilo micofenolato; sin embargo, hasta la fecha sólo hay algunas publicaciones esporádicas que respaldan estos métodos. Si el tratamiento médico resulta ineficaz o si la hepatitis crónica evoluciona a cirrosis y se acompaña de complicaciones potencialmente letales por descompensación hepática, la única opción es el trasplante hepático (cap. 368); si la bilirrubina no mejora después de dos semanas de tratamiento se deberá contemplar la posibilidad de un trasplante hepático. La recidiva de la hepatitis autoinmunitaria en el hígado nuevo es rara en la mayor parte de las publicaciones, pero en algunas alcanza hasta 35 a 40 por ciento.

Como todos los pacientes con hepatopatía crónica, los que tienen hepatitis autoinmunitaria deben vacunarse contra hepatitis A y B; lo ideal es que se haga antes de iniciar el tratamiento inmunodepresor, si esto resulta práctico.

Reconocimiento

Kurt J. Isselbacher, MD, contribuyó a este capítulo en ediciones previas del Harrison.

363 Hepatopatía alcohólica

Mark E. Maillard, Michael F. Sorrell

El consumo crónico y excesivo de alcohol es una de las principales causas de enfermedad hepática. La patología de la hepatopatía alcohólica consiste en tres lesiones principales, la lesión progresiva rara vez existe en forma pura: 1) hígado graso, 2) hepatitis alcohólica y 3) cirrosis. El hígado graso existe en >90% de los bebedores cotidianos y los que beben en forma compulsiva. Un porcentaje mucho menor de los bebedores con alcoholismo intenso progresa a hepatitis alcohólica, considerada precursora de cirrosis. El pronóstico de hepatopatía alcohólica grave es funesto; la mortalidad de pacientes con este trastorno concurrente con cirrosis es cercana a 60% a cuatro años. Aunque el alcohol se considera una toxina hepática directa, sólo 10 a 20% de los alcohólicos desarrolla hepatitis alcohólica. Se desconoce la explicación para esta aparente paradoja, pero implica una interacción compleja entre factores facilitadores, como los patrones de ingestión, dieta, obesidad y género. No hay herramientas diagnósticas que permitan predecir la susceptibilidad individual a la hepatopatía alcohólica.

CONSIDERACIONES MUNDIALES

El alcohol es el tercer factor de riesgo más grande para la carga de enfermedad. El consumo dañino del alcohol causa 2.5 millones de muertes cada año. La mayor parte de la mortalidad atribuida al alcohol es secundaria a la cirrosis. La mortalidad por cirrosis va en descenso en la mayoría de los países occidentales, al mismo tiempo que la disminución en el consumo de alcohol, salvo en el Reino Unido, Rusia, Rumania y Hungría. Estos incrementos en la cirrosis y sus complicaciones tienen una relación cercana con el aumento del volumen de alcohol consumido per cápita, sin importar el género.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La cantidad y la duración del consumo de alcohol son los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de hepatopatía alcohólica (cuadro 363-1). Está menos clara la función de las diversas bebidas; o sea, vino, cerveza o destilados, y del patrón de consumo (diario o en episodios compulsivos). El avance después de la etapa de hígado graso parece requerir factores de riesgo adicionales aún por definir. Aunque existen predisposiciones genéticas para el alcoholismo (cap. 467), el género es un determinante sólido para la hepatopatía alcohólica. Las mujeres son más susceptibles a la lesión hepática por alcohol que los varones. Desarrollan enfermedad hepática avanzada con un consumo mucho menor de etanol. En general, el tiempo que tarda en desarrollarse la enfermedad hepática tiene relación directa con la cantidad de alcohol consumido. Para calcular el consumo de alcohol, es útil comprender que una cerveza, 120 mL de vino o 30 mL de destilados con 80% contienen casi 12 g de etanol. El umbral para desarrollar hepatopatía alcohólica es más alto en varones, en tanto las mujeres tienen mayor riesgo de desarrollar grados similares de lesión hepática con un consumo mucho menor. Las diferencias genéricas se deben a efectos aún no comprendidos del estrógeno, la proporción de grasa corporal y el metabolismo gástrico del alcohol. La obesidad, una dieta rica en grasa y el efecto protector del café se han postulado como participantes en el desarrollo del proceso patogénico.

CUADRO 363-1 Factores de riesgo para hepatopatía alcohólica

Factor de riesgo	Comentario
Cantidad	En los varones, 40-80 mg/día de etanol causa hígado graso; 160 g/día por 10-20 años causa hepatitis o cirrosis. Sólo 15% de los alcohólicos desarrolla hepatopatía alcohólica
Género	Las mujeres tienen mayor susceptibilidad a la hepatopatía alcohólica con cantidades >20 g/día; es probable que dos bebidas al día sean seguras
Hepatitis C	La infección por HCV concurrente con hepatopatía alcohólica se relaciona con gravedad a menor edad, cambios histológicos más avanzados y menor supervivencia
Genética	La proteína 3 que contiene dominio de fosfolipasa semejante a patatina (PNPLA3) se relaciona con cirrosis alcohólica
Hígado graso	La lesión alcohólica no requiere desnutrición, pero la obesidad y el hígado graso no alcohólico son factores de riesgo. Los pacientes deben recibir atención vigorosa nutricional de apoyo

La infección crónica con el virus de hepatitis C (HCV, *hepatitis C virus*) (cap. 362) es una morbilidad concomitante relevante en la progresión de la hepatopatía alcohólica a la cirrosis en los bebedores crónicos y excesivos. Incluso el consumo moderado de alcohol de 20 a 50 g al día aumenta el riesgo de cirrosis y cáncer hepatocelular en personas infectadas con HCV. Los pacientes con lesión hepática alcohólica e infección por HCV desarrollan hepatopatía descompensada a una edad más joven y tienen una supervivencia general menor. Es posible que haya aumento en las reservas hepáticas de hierro y rara vez, porfiria cutánea tardía como consecuencia de los procesos nocivos superpuestos secundarios al abuso del alcohol y la infección por HCV. Además, el consumo >50 g al día de etanol en pacientes infectados con HCV reduce la eficacia del tratamiento antiviral basado en interferón.

Se desconoce la patogenia de la lesión hepática alcohólica. La base conceptual actual es que el alcohol actúa como hepatotoxina directa y que la desnutrición no tiene una función relevante. La ingestión de etanol inicia una cascada inflamatoria por su metabolismo hasta acetaldehído, lo que induce diversas respuestas metabólicas. La esteatosis por la lipogénesis, síntesis de ácidos grasos y decremento de la oxidación de los ácidos grasos parece secundaria a los efectos del factor de transcripción regulador del esterol y el receptor α activado por el proliferador del peroxisoma (PPAR-α). La endotoxina proveniente del intestino inicia un proceso patogénico a través del receptor 4 similar a *Toll* y el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) que facilita la apoptosis del hepatocito y la necrosis. La lesión celular y la liberación de endotoxina iniciada por el etanol y sus metabolitos también activan las vías de inmunidad innata y adaptadora que liberan citocinas proinflamatorias (p. ej., TNF-α), quimiocinas e inducen la proliferación de linfocitos T y B. La producción de aductos tóxicos de proteína-aldehído, la generación de equivalentes reductores y la tensión oxidativa también contribuyen a la lesión hepática. Al final, la lesión del hepatocito y la regeneración alterada después del consumo de alcohol se relacionan con la activación de células estelares y producción de colágena, que son los fenómenos clave en la fibrogénesis. La fibrosis resultante del consumo continuo

de alcohol determina el trastorno estructural del hígado y la fisiopatología relacionada.

PATOLOGÍA

El hígado tiene un repertorio limitado de respuestas a la lesión. El hígado graso es la respuesta histológica inicial y más frecuente a los estímulos hepatotóxicos, incluida la ingestión excesiva de alcohol. La acumulación de grasa dentro de los hepatocitos perivenulares coincide con la localización de la deshidrogenasa alcohólica, la principal enzima para el metabolismo del etanol. La ingestión continua de alcohol induce la acumulación de grasa en todo el lobulillo hepático. A pesar del intenso cambio adiposo y distorsión de los hepatocitos con la grasa macrovesicular, el cese del consumo permite la normalización de la estructura hepática y el contenido de grasa. El hígado graso alcohólico siempre se ha considerado completamente benigno, pero similar al espectro de la hepatopatía adiposa no alcohólica (cap. 367e), la aparición de la esteatohepatitis y ciertos rasgos patológicos, como las mitocondrias gigantes, la fibrosis perivenular y la grasa macrovesicular pueden relacionarse con lesión hepática crónica.

La transición del hígado graso a la hepatitis alcohólica es imprecisa. La característica de la hepatitis alcohólica es la lesión del hepatocito caracterizada por degeneración globosa, necrosis irregular, infiltrado polimorfonuclear y fibrosis en el espacio perivenular y perisinusoidal de Disse. A menudo existen cuerpos de Mallory-Denk en los casos avanzados, pero no son específicos ni necesarios para establecer el diagnóstico. Se cree que la hepatitis alcohólica es precursora de la cirrosis. Sin embargo, como con el hígado graso, es reversible cuando se suspende el consumo alcohólico. La cirrosis se encuentra hasta en 50% de los pacientes con hepatitis alcohólica demostrada por biopsia y su regresión es incierta, incluso con la abstención.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones del hígado graso alcohólico son sutiles y por lo general se detectan en una consulta médica por alguna razón al parecer no relacionada. A menudo, el único dato clínico es la hepatomegalia insospechada. En ocasiones, los pacientes con hígado graso se presentan con incomodidad en el cuadrante superior derecho, náusea y raras veces, ictericia. La diferenciación entre el hígado graso alcohólico y el no alcohólico es difícil, a menos que se confirme un antecedente exacto del consumo de etanol. Siempre que exista hígado graso, debe realizarse un interrogatorio minucioso y sensible sobre el consumo de alcohol. Las preguntas validadas estándar detectan los problemas vinculados con el alcohol (cap. 467). La hepatitis alcohólica se relaciona con una amplia variedad de manifestaciones clínicas. La fiebre, nevos en araña, ictericia y dolor abdominal que simula un cuadro de abdomen agudo representan el extremo del espectro, mientras que muchos pacientes se encuentran asintomáticos. Puede haber hipertensión portal, ascitis o hemorragia por varices en ausencia de cirrosis. La detección de las manifestaciones clínicas de la hepatitis alcohólica es central para iniciar un diagnóstico efectivo y apropiado, y una estrategia terapéutica. Es importante reconocer que los pacientes con cirrosis alcohólica a menudo tienen manifestaciones clínicas idénticas a las de la cirrosis por otras causas.

MANIFESTACIONES DE LABORATORIO

Los pacientes con hepatopatía alcohólica a menudo se identifican mediante pruebas de detección rutinarias. Las alteraciones de laboratorio típicas en el hígado graso son inespecíficas e incluyen aumentos modestos de aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT) y γ-glutamil transpeptidasa (GGTP), a menudo acompañados de hipertrigliceridemia e hiperbilirrubinemia. En la hepatitis alcohólica y en contraste con otras causas de hígado graso, la AST y la ALT casi siempre se elevan dos a siete veces. Rara vez son >400 UI y el cociente AST/ALT es >1 (cuadro 363-2). La hiperbilirrubinemia se acompaña de aumentos modestos en la concentración de fosfatasa alcalina. El trastorno de la función sintética de los hepatocitos indica enfermedad más grave. La hipoalbuminemia y la coagulopatía son frecuentes en la lesión hepática avanzada. La ecografía es útil para detectar la infiltración adiposa del hígado y para determinar el tamaño del órgano. La demostración ecográfica de la inversión del flujo en la vena porta, ascitis y colaterales venosos intraabdominales indica lesión hepática grave, con menor probabilidad de reversión completa.

PRONÓSTICO

Los pacientes graves con hepatitis alcohólica tienen tasas de mortalidad a corto plazo (30 días) >50%. La hepatitis alcohólica grave va precedida por coagulopatía (aumento del tiempo de protrombina >5 s), anemia, concentraciones de albúmina sérica <25 g/L (2.5 mg/100 mL), bilirrubina sérica >137 µmol/L (8 mg/100 mL), insuficiencia renal y ascitis. Una función discriminadora calculada en 4.6 X (prolongación del tiempo de protrombina sobre el control [segundos]) + bilirrubina sérica (mg/100 mL) permite identificar a los pacientes con mal pronóstico (función discriminadora >32). Una calificación en el *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) (cap. 368) ≥21 también se relaciona con mortalidad significativa en la hepatitis alcohólica. La presencia de ascitis, hemorragia por varices, encefalopatía profunda o síndrome hepatorrenal predice un pronóstico funesto. La etapa patológica de la lesión puede ser útil para predecir el pronóstico. La biopsia hepática debe realizarse siempre que sea posible para establecer el diagnóstico y guiar las decisiones terapéuticas.

CUADRO 363-2 Diagnóstico de laboratorio de hígado graso alcohólico y hepatitis alcohólica

Prueba	Comentario
AST	Aumenta 2 a 7 veces, <400 UI/L, mayor que ALT
ALT	Aumenta 2 a 7 veces, <400 UI/L
AST/ALT	Casi siempre >1
GGTP	Inespecífico de etanol, fácil de inducir, se eleva en todas las formas de hígado graso
Bilirrubina	Puede aumentar mucho en la hepatitis alcohólica a pesar del incremento modesto de la fosfatasa alcalina.

Abreviaturas: ALT, alanina aminotransferasa; AST, aspartato aminotransferasa; GGTP, γ-glutamil transpeptidasa.

TRATAMIENTO HEPATOPATÍA ALCOHÓLICA

La abstinencia completa de alcohol es la piedra angular del tratamiento. La omisión total del consumo de alcohol se relaciona con mejoría en la supervivencia y la posible reversión de la lesión histológica, cualquiera que sea el cuadro clínico inicial. La referencia de los pacientes a terapeutas con experiencia en alcoholismo o a programas para tratamiento de alcoholismo deben formar parte rutinaria del manejo de pacientes con hepatopatía alcohólica. La atención debe dirigirse a los estados nutricional y psicosocial en los periodos de valoración y tratamiento. Como los datos sugieren que los mecanismos patógenos de la hepatitis alcohólica implican la liberación de citocina y la perpetuación de la lesión por procesos inmunitarios, se ha valorado en forma extensa a los glucocorticoides en el tratamiento del trastorno. Los pacientes con hepatitis alcohólica grave, definida como una función discriminadora >32 o MELD >20, deben recibir 40 mg al día de prednisona, o 32 mg al día de prednisolona por cuatro semanas, seguidos de reducción gradual del esteroide (fig. 363-1). Los criterios de exclusión incluyen hemorragia gastrointestinal activa, insuficiencia renal y pancreatitis. Las mujeres con encefalopatía por hepatitis alcohólica grave son elegibles para los glucocorticoides. Una calificación de Lille >0.45 en http://www.lillemodel.com, emplea las variables anteriores al tratamiento más el cambio en la bilirrubina total al día siete de tratamiento con glucocorticoides para identificar a los pacientes que no responden a éste.

La participación de la expresión de TNF-α y la actividad del receptor en la lesión hepática alcohólica dio lugar al examen de la inhibición del TNF como alternativa a los glucocorticoides para la hepatitis alcohólica grave. El inhibidor inespecífico de TNF pentoxifilina mostró mejoría en la supervivencia como tratamiento de la hepatitis alcohólica grave, sobre todo por la disminución del síndrome hepatorrenal (fig. 363-2). Los anticuerpos monoclonales que neutralizan el TNF-α sérico no deben usarse en la hepatitis alcohólica porque los estudios refieren un aumento en las muertes secundarias a infección e insuficiencia renal.

El trasplante hepático es una indicación aceptada para el tratamiento en algunos pacientes motivados con cirrosis en etapa terminal. Los resultados son iguales o superiores a otras indicaciones para el trasplante. En general, la adecuación del paciente al trasplante debe revalorarse después de un periodo definido de sobriedad. Por lo general, los pacientes con hepatitis alcohólica no son elegibles al trasplante por

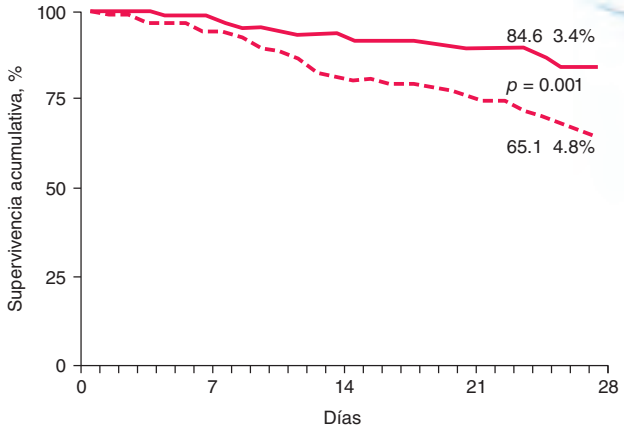


FIGURA 363-1. Efecto del tratamiento con glucocorticoides en la hepatitis alcohólica grave en la supervivencia de corto plazo: el resultado de un metaanálisis de datos individuales de tres estudios. Prednisolona, ***línea continua***; placebo, ***línea punteada***. *(Adaptado a partir de P Marthurin et al.: J Hepatol 36:480, 2002, con autorización de Elsevier Science.)*

el riesgo percibido de mayor mortalidad quirúrgica y las tasas elevadas de recidiva después del trasplante. En fecha reciente, un grupo multidisciplinario europeo publicó excelentes resultados del trasplante a largo plazo en pacientes bien seleccionados con hepatitis alcohólica franca. La aplicación general del trasplante en tales pacientes debe esperar los resultados confirmatorios de otros autores.

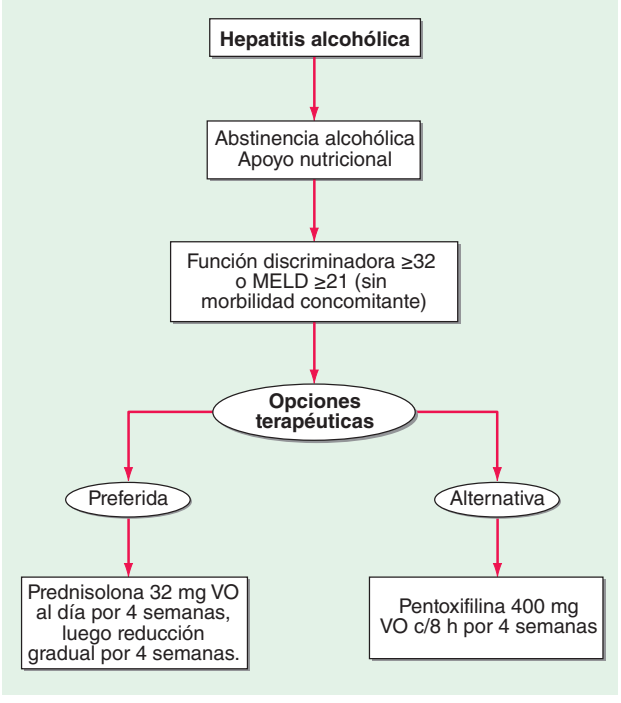


FIGURA 363-2. Algoritmo terapéutico para hepatitis alcohólica. Identificados por una función discriminadora calculada >32 (véase el texto), los pacientes con hepatitis alcohólica grave sin hemorragia gastrointestinal ni infección, serían prospectos para la administración de glucocorticoides o pentoxifilina.

364 Enfermedades por hígado graso no alcohólicas y esteatohepatitis no alcohólica

Manal F. Abdelmalek, Anna Mae Diehl

INCIDENCIA, PREVALENCIA Y EVOLUCIÓN NATURAL

El hígado graso no alcohólico, o esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD, *nonalcoholic fatty liver disease*) es la hepatopatía crónica más frecuente en muchas partes del mundo, incluido Estados Unidos. Los estudios de imágenes abdominales poblacionales demuestran hígado graso al menos en 25% de los adultos estadounidenses. Como la gran mayoría de estas personas niega el consumo de cantidades perjudiciales de alcohol (definidas como más de una bebida al día en mujeres o de dos bebidas al día en varones), se considera que tienen NAFLD. Este trastorno tiene una marcada relación con el sobrepeso/obesidad y la resistencia a la insulina. Sin embargo, también puede ocurrir en individuos delgados y es muy frecuente en los que tienen depósitos adiposos escasos (o sea, lipodistrofia). Al parecer, los factores étnicos o raciales también influyen en la acumulación de grasa en el hígado; la prevalencia documentada de NAFLD es menor en estadounidenses de raza negra (cerca de 25%), más alta en estadounidenses de origen hispano (cerca de 50%) e intermedia en los caucásicos (cerca del 33 por ciento).

La NAFLD abarca un espectro de patología hepática con distintos pronósticos clínicos. La simple acumulación de triglicéridos en el interior de los hepatocitos (esteatosis hepática) es el extremo clínico más benigno del espectro. En el lado contrario, en el extremo clínico más ominoso están la cirrosis **(cap. 365)** y el cáncer hepático primario **(cap. 111)**. El riesgo de desarrollar cirrosis es muy bajo en personas con esteatosis hepática crónica, pero aumenta cuando la esteatosis se complica por la muerte e inflamación importante de los hepatocitos (o sea, esteatohepatitis no alcohólica [NASH, *nonalcoholic steatohepatitis*]). La NASH misma es, también, un trastorno heterogéneo; a veces mejora hacia esteatosis o imagen histológica normal, a veces se mantiene estable por años, pero en ocasiones produce acumulación progresiva de tejido cicatricial fibroso que termina en cirrosis. Una vez que aparece la cirrosis relacionada con NAFLD, la incidencia anual de cáncer hepático primario es de 1 por ciento.

Las imágenes abdominales no permiten determinar cuáles individuos con NAFLD tienen muerte celular e inflamación hepáticas relacionadas (o sea, NASH), y aún no se cuenta con pruebas sanguíneas específicas para diagnosticar NASH. Sin embargo, los estudios poblacionales que han usado la cifra alta de ALT (alanina aminotransferasa) como marcador de lesión hepática indican que cerca de 6 a 8% de los adultos estadounidenses tiene aumento de la ALT sérica que no puede explicarse por el consumo excesivo de alcohol, otras causas conocidas de enfermedad por hígado graso **(cuadro 364-1)**, hepatitis viral o hepatopatías congénitas o inducidas por fármacos. Como la prevalencia de estos aumentos "criptógenos" de ALT se incrementa con el índice de masa corporal, se presume que se deben a NASH. Por tanto, en cualquier momento determinado, la NASH está presente en casi 25% de los individuos con NAFLD (o sea, cerca de 6% de la población general adulta de Estados Unidos tiene NASH). Los estudios transversales más pequeños en los que se realizaron biopsias hepáticas a pacientes con NASH en centros de referencia de tercer nivel demostraron de manera consistente fibrosis avanzada o cirrosis en casi 25% de esas cohortes. Por tanto, por extrapolación se desarrolla cirrosis en casi 6% de las personas con NAFLD (o sea, en casi 1.5-2% de la población estadounidense general). El riesgo de fibrosis hepática avanzada es más alto en personas con NASH >45 a 50 años de edad, en las que tienen sobrepeso u obesidad y en los diabéticos tipo 2.

Para poner estos datos en perspectiva, es conveniente recordar que la prevalencia de la cirrosis relacionada con hepatitis C en Estados Unidos es cercana a 0.5%. Por tanto, la cirrosis por NAFLD es casi tres a cuatro veces más frecuente que la causada por la infección crónica por el virus de hepatitis C. Acorde con estos datos, los expertos pronosticaron que la NAFLD rebasará a la hepatitis C como principal indicación para el trasplante hepático en Estados Unidos en la próxima década. Como ocurre con la cirrosis causada por otras hepatopatías, la causada por NAFLD aumenta el riesgo de cáncer hepático primario. También hay informes de carcinoma hepatocelular y colangiocarcinoma intrahepático (ICC, *intrahepatic cholangiocarcinoma*) en pacientes con NAFLD sin cirrosis, lo que sugiere que la NAFLD misma puede ser un trastorno premaligno. La cirrosis por NAFLD, NASH

CUADRO 364-1 Otras causas de esteatosis hepática

- Hepatopatía alcohólica
- Hepatitis (sobre todo el genotipo 3)
- Defectos congénitos del metabolismo
  - Abetalipoproteinemia
  - Enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol
  - Galactosemia
  - Enfermedad por almacenamiento de glucógeno
  - Intolerancia hereditaria a la fructosa
  - Homocistinuria
  - Deficiencia sistémica de carnitina
  - Tirosinemia
  - Síndrome de Weber-Christian
  - Enfermedad de Wilson
  - Enfermedad de Wolman
- Fármacos **(cuadro 364-2)**
- Diversos
  - Exposición industrial a petroquímicos
  - Enfermedad intestinal inflamatoria
  - Lipodistrofia
  - Crecimiento bacteriano excesivo
  - Inanición
  - Nutrición parenteral
- Procedimientos quirúrgicos
  - Derivación biliopancreática
  - Resección extensa del intestino delgado
  - Derivación gástrica
  - Derivación yeyunoileal
- Síndrome de Reye
- Hígado graso agudo del embarazo
- Síndrome HELLP (anemia hemolítica, aumento de enzimas hepáticas, recuento plaquetario bajo).

y NAFLD no se limita a los adultos. Todas se han documentado en niños. Al igual que en los adultos, la obesidad y la resistencia a la insulina son los principales factores de riesgo para la NAFLD pediátrica. Por tanto, la incidencia y prevalencia crecientes de obesidad infantil sugieren que en el futuro es probable que la NAFLD contribuya aún más a la carga de enfermedad hepática para la sociedad.

PATOGENIA

Los mecanismos subyacentes a la patogenia y progresión de NAFLD no están del todo claros. Los mecanismos más conocidos se refieren a la esteatosis hepática. Está demostrado que se origina cuando los mecanismos de los hepatocitos para la síntesis de triglicéridos (p. ej., captación de lípidos y lipogénesis *de novo*) rebasan los mecanismos para la disposición de triglicéridos (p. ej., degradación metabólica y exportación de lipoproteínas), lo que conduce a la acumulación de grasa (o sea, triglicéridos) en el interior de los hepatocitos. La obesidad estimula la acumulación de triglicéridos en los hepatocitos porque altera la microflora intestinal que tiene más fuentes energéticas de la dieta y porque altera la permeabilidad intestinal. La disminución de la función de la barrera intestinal aumenta la exposición del hígado a los productos provenientes del intestino, que estimulan a las células hepáticas para generar mediadores inflamatorios que inhiben las acciones de la insulina. Los depósitos adiposos de la obesidad también producen un exceso de factores solubles (adipocinas) que inhiben la sensibilidad hística a la insulina. La resistencia a la insulina induce hiperglucemia. Esto estimula al páncreas para producir más insulina a fin de mantener la homeostasis de la glucosa. Sin embargo, la hiperinsulinemia también induce la captación de lípidos, la síntesis de grasa y su almacenamiento. El resultado neto es la acumulación hepática de triglicéridos (o sea, esteatosis).

El triglicérido no es hepatotóxico por sí mismo. Sin embargo, sus precursores (p. ej., ácidos grasos y diacilgliceroles) y subproductos metabólicos (p. ej., especies reactivas de oxígeno) pueden dañar los hepatocitos, lo que se conoce como lipotoxicidad de los hepatocitos. La lipotoxicidad también inicia la generación de otros factores (p. ej., citocinas inflamatorias, mediadores hormonales) que alteran la regulación de los sistemas que mantienen la viabilidad de los hepatocitos en condiciones normales. El resultado neto es más muerte de hepatocitos. A su vez, los hepatocitos que mueren liberan varios factores que activan las respuestas de cicatrización dirigidas a reponer (regenerar) los hepatocitos perdidos. Esta reparación implica la expansión transitoria de otros tipos celulares, como miofibroblastos y células progenitoras, que producen y degradan la matriz, remodelan la vasculatura y generan los hepatocitos sustitutos, además de atraer células inmunitarias que liberan factores moduladores de la lesión y reparación hepáticas. La NASH es la manifestación morfológica de la lipotoxicidad y las respuestas de cicatrización de lesiones resultantes. Como la gravedad y duración de la lesión hepática lipotóxica determinan la intensidad y duración de la reparación, las características histológicas y los resultados de NASH son variables. La cirrosis y el cáncer hepático son resultados potenciales de NASH crónica. La cirrosis se debe a la reparación inútil; o sea, la acumulación progresiva de células de cicatrización de lesiones, matriz fibrosa y vasculatura anormal (cicatrización), en lugar de la reconstrucción/regeneración eficiente del parénquima hepático. Los cánceres hepáticos primarios se desarrollan cuando las células hepáticas con transformación maligna escapan a los mecanismos que controlan el crecimiento regenerativo normal. No se comprenden bien los mecanismos que permiten la reparación inútil (cirrosis) y la carcinogénesis hepática. Como la regeneración hepática normal es un proceso muy complejo, hay múltiples oportunidades para la pérdida de regulación y, por tanto, para la heterogeneidad patológica. Hasta ahora, esta heterogeneidad ha dificultado el desarrollo de pruebas diagnósticas y tratamientos para la reparación hepática defectuosa/mal regulada (o sea, cirrosis y cáncer). Por tanto, las estrategias actuales se centran en evitar la reparación anómala mediante la prevención o reducción de la lesión hepática lipotóxica.

DIAGNÓSTICO

Para diagnosticar NAFLD es necesario demostrar un aumento de grasa hepática en ausencia de niveles peligrosos de consumo de alcohol. Los umbrales de la ingestión potencialmente perjudicial de alcohol se establecieron en más de una bebida al día para mujeres y dos bebidas al día para varones, con base en la evidencia epidemiológica de que la prevalencia de los aumentos de alanina aminotransferasa se incrementa cuando el consumo de alcohol rebasa de manera habitual esos niveles. En esos estudios, una bebida se definió como 10 g de etanol, por lo que equivale a una lata de cerveza, 120 mL de vino o 45 mL (una medida) de bebidas destiladas. Deben descartarse otras causas de acumulación adiposa en el hígado (sobre todo la exposición a ciertos fármacos, **cuadro 364-2**) y lesión hepática (p. ej., hepatitis viral, hepatopatía autoinmunitaria, sobrecarga de hierro o cobre, deficiencia de antitripsina α_1). Por tanto, para establecer el diagnóstico de NAFLD no se necesitan pruebas con penetración corporal, puede hacerse con la anamnesis y la exploración física, imágenes hepáticas (la ecografía es una modalidad de primera línea aceptable; la tomografía computarizada [CT, *computed tomography*] o la imagen por resonancia magnética [MRI, *magnetic resonance imaging*] mejoran la sensibilidad para detección de grasa hepática, pero elevan el costo) y análisis de sangre para descartar otras hepatopatías. Es importante subrayar la posibilidad de que el tamaño del hígado no aumente, y que las pruebas de función hepática (p. ej., bilirrubina, albúmina, tiempo de protrombina) sean del todo normales en personas con NAFLD. Como todavía no hay una prueba sanguínea específica para NAFLD, la confianza en este diagnóstico aumenta con la identificación de los factores de riesgo para NAFLD. Éstos incluyen aumento del índice de masa corporal, resistencia a la insulina o diabetes mellitus tipo 2 y otros parámetros indicativos de síndrome metabólico (p. ej., hipertensión sistémica, dislipidemia, hiperuricemia o gota, enfermedad cardiovascular, **cap. 422**) en el paciente o miembros de su familia.

La determinación de la gravedad de la lesión hepática por NAFLD y la cicatrización relacionada es más difícil (o sea, estadificación de NAFLD) que el mero diagnóstico de NAFLD. Sin embargo, la estadificación es crucial porque es necesaria para definir el pronóstico y, por tanto, hacer las recomendaciones terapéuticas. El objetivo de la estadificación es distinguir a los pacientes con NASH de los que tienen esteatosis simple, e identificar cuáles de los pacientes con NASH tienen fibrosis avanzada. La probabilidad a 10 años de desarrollar morbilidad y mortalidad relacionadas con el hígado en la esteatosis es insignificante, por lo que este subgrupo de pacientes con NAFLD tiende a tratarse de manera conservadora (véase más adelante). Por el contrario, están justificados el seguimiento más intensivo y el tratamiento en pacientes con NASH, y el subgrupo con fibrosis avanzada amerita un estudio más minucioso e intervención, ya que hay un claro aumento del riesgo de morbilidad y mortalidad relacionadas con el hígado a 10 años.

CUADRO 364-2 Fármacos relacionados con esteatosis hepática

- Fármacos citotóxicos y citostáticos
  - L-Asparaginasa
  - Azacitidina
  - Bleomicina
  - Metotrexato
  - Puromicina
  - Tetraciclina
  - Doxiciclina
- Metales
  - Antimonio
  - Sales de bario
  - Cromatos
  - Fósforo
  - Sales raras de número atómico bajo
  - Compuestos de talio
  - Compuestos de uranio
- Otros fármacos y toxinas
  - Amiodarona
  - 4,4′-dietilaminoetoxihexesterol
  - Etionina
  - Bromuro de etilo
  - Estrógenos
  - Glucocorticoides
  - Tratamiento antirretroviral de alta actividad
  - Hidralazina
  - Hipoglicina
  - Orotato
  - Maleato de perhexilina
  - Safrol
  - Tamoxifeno

Las estrategias para la estadificación pueden separarse en pruebas sin penetración corporal (p. ej., análisis sanguíneos, exploración física e imágenes) y técnicas con penetración corporal (p. ej., biopsia hepática). La evidencia de disfunción hepática (p. ej., hiperbilirrubinemia, hipoalbuminemia, prolongación del tiempo de protrombina) o de hipertensión portal (p. ej., trombocitopenia) en las pruebas sanguíneas y los estigmas de hipertensión portal en la exploración física (p. ej., angiomas en araña, eritema palmar, esplenomegalia, ascitis, dedos hipocráticos, encefalopatía) sugieren un diagnóstico de NAFLD avanzada. Sin embargo, en la actualidad la biopsia hepática es el estándar de referencia para establecer la gravedad de la lesión y fibrosis hepáticas porque es más sensible y específica que estas otras pruebas. Aunque implica penetración corporal, la biopsia hepática pocas veces se complica con secuelas graves, como hemorragia considerable, dolor o punción inadvertida de otros órganos; es relativamente segura. Sin embargo, la biopsia conlleva un error potencial de muestreo, a menos que se obtengan cilindros de tejido de 2 cm o más de largo. Además, el examen del tejido en un solo punto temporal no es confiable para determinar si hay regresión o progresión de los procesos patológicos. Por lo general, el riesgo de las biopsias hepáticas en serie en intervalos cortos se considera inaceptable fuera de estudios de investigación. Estas limitaciones de la biopsia hepática han motivado el desarrollo de técnicas sin penetración corporal que permitan estadificar NAFLD. Como ocurre con muchos otros tipos de enfermedades hepáticas crónicas, en la NAFLD la concentración de aminotransferasas séricas (aspartato aminotransferasa [AST] y ALT) no son un reflejo confiable de la gravedad de la lesión celular hepática, la extensión de la muerte celular hepática o la inflamación y fibrosis hepáticas relacionadas. Por tanto, son parámetros imperfectos para determinar cuáles individuos con NAFLD tienen NASH. Esto ha fomentado la investigación para identificar mejores marcadores de la lesión hepática. La concentración sérica de queratina 8 y queratina 18 parecen sustitutos prometedores. Las queratinas 8 y 18 (K8/18) son proteínas del citoesqueleto epitelial que experimentan división durante la muerte celular programada (apoptosis). Las K8/18 divididas y las íntegras se liberan a la sangre con muerte de los hepatocitos, y los estudios sugieren que la concentración sérica de K8/18 es más confiable para distinguir a los individuos con NASH de aquellos con simple esteatosis o hígados normales que las concentraciones de aminotransferasas séricas. Además, parece que las cifras de K8/18 son paralelas a la gravedad de la fibrosis hepática; las concentraciones más altas señalan a los individuos con probabilidad de cicatrización más grave (o sea, fibrosis hepática avanzada o cirrosis). Aunque es prometedora, la prueba para K8/18 todavía no se convierte en una práctica clínica estándar. También se desarrollan otras pruebas sanguíneas e imágenes que cuantifican la fibrosis hepática. En fecha reciente, la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos aprobó una prueba basada en ultrasonido que mide la rigidez hepática como marcador sustituto de la fibrosis (FibroScan®) **(cap. 358)**. Es probable que esta nueva herramienta se utilice de manera seriada para vigilar la progresión y regresión de la fibrosis en pacientes con NAFLD. Ya están próximos los estudios que comparan las características del operador receptor de K8/18 más FibroScan® frente a la biopsia hepática para vigilar la evolución de NAFLD.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE NAFLD

La mayoría de los sujetos con NAFLD permanece asintomática. El diagnóstico a menudo se hace cuando se notan cifras anormales de aminotransferasas hepáticas o manifestaciones de hígado graso en una valoración realizada por otras razones. La NAFLD también puede diagnosticarse durante el estudio del dolor abdominal vago en el cuadrante superior derecho, hepatomegalia o por el aspecto anormal del hígado al momento de una cirugía abdominal. Entre 50 y 90% de los sujetos tiene obesidad. La mayoría de los pacientes con NAFLD también tiene otras manifestaciones de síndrome metabólico **(cap. 422)**. Algunos tienen estigmas de hepatopatía crónica, como angiomas en araña, eritema palmar o esplenomegalia. En una pequeña minoría de pacientes con NAFLD, las complicaciones de la hepatopatía en etapa terminal (p. ej., ictericia, rasgos de hipertensión portal como ascitis, o hemorragia por varices) son los hallazgos iniciales.

La relación de NAFLD con obesidad, diabetes, hipertrigliceridemia, hipertensión y enfermedad cardiovascular es bien conocida. Otras relaciones incluyen fatiga crónica, alteraciones del estado de ánimo, apnea obstructiva del sueño, disfunción tiroidea y síndrome de dolor crónico. La NAFLD es un factor de riesgo independiente para el síndrome metabólico **(cap. 422)**. Los estudios longitudinales sugieren que los pacientes con NASH tienen un riesgo dos o tres veces mayor de padecer síndrome metabólico. De igual manera, los estudios muestran que los individuos con NASH tienen mayor riesgo de sufrir hipertensión y diabetes mellitus. La presencia de NAFLD también tiene una relación independiente con disfunción endotelial, aumento de grosor de la íntima carotídea y el número de placas en las arterias carótidas y coronarias. Estos datos indican que la NAFLD tiene muchos efectos nocivos en la salud en general.

TRATAMIENTO DE LA NAFLD

Puede dividirse en tres componentes: 1) tratamiento específico de la hepatopatía por NAFLD; 2) tratamiento de la morbilidad relacionada con NAFLD, y 3) tratamiento de las complicaciones de la NAFLD avanzada. El análisis siguiente se centra en los tratamientos específicos de NAFLD, con cierta mención de su efecto en la morbilidad principal de NAFLD (resistencia a la insulina/diabetes, obesidad y dislipidemia). El tratamiento de las complicaciones de la NAFLD avanzada incluye el de las complicaciones de la cirrosis e hipertensión portal, incluidos cánceres hepáticos primarios. Las estrategias para alcanzar estos objetivos son similares a las empleadas en otras hepatopatías crónicas y se cubren en otra parte del libro **(caps. 111 y 365)**.

En la actualidad no existen tratamientos aprobados por la FDA para NAFLD. Por tanto, la estrategia actual se centra en mejorar los factores de riesgo para NASH (es decir, obesidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, dislipidemia). Con base en el conocimiento de la evolución natural de NAFLD, sólo los pacientes con NASH o los que tienen manifestaciones de fibrosis hepática en la biopsia se consideran prospectos para tratamiento farmacológico dirigido. Es probable que esta estrategia cambie a medida que se comprenda mejor la fisiopatología de la enfermedad y surjan blancos terapéuticos potenciales.

Dieta y ejercicio Los cambios en el estilo de vida y la dieta son la base para el tratamiento de NAFLD. Muchos estudios indican que la modificación del estilo de vida puede mejorar las aminotransferasas séricas y la esteatosis hepática; la pérdida de al menos 3 a 5% del peso corporal mejora la esteatosis, pero se necesita una pérdida mayor (de hasta 10%) para mejorar la esteatohepatitis. Parecen similares los beneficios de los distintos contenidos de macronutrimentos en la dieta (p. ej., dietas con pocos carbohidratos en comparación con dietas con poca grasa, dietas con grasas saturadas o insaturadas) y las distintas magnitudes de restricción calórica. En los adultos

con NAFLD, los regímenes de ejercicio que mejoran la condición física pueden ser suficientes para reducir la esteatosis hepática, pero todavía se desconoce su efecto en otros aspectos de la histología hepática. Por desgracia, casi ningún paciente con NAFLD logra una pérdida ponderal sostenible. Aunque hay fármacos, como orlistat, topiramato y fentermina, que facilitan la pérdida de peso, su función en el tratamiento de NAFLD todavía es experimental.

Terapias farmacológicas Se han intentado varios fármacos en la investigación y la clínica. No hay un compuesto aprobado por la FDA para el tratamiento de NAFLD. Por tanto, se mantiene como un área de investigación activa. Como la NAFLD tiene una marcada relación con el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2 **(caps. 417 y 418)**, se ha examinado la eficacia de varios fármacos sensibilizadores a la insulina. La *metformina*, un compuesto que mejora la sensibilidad hepática a la insulina, se ha evaluado en varios estudios pequeños abiertos en adultos y en un estudio reciente más grande, prospectivo, con distribución al azar en niños (denominado estudio TONIC). Aunque varios de los estudios de NASH en adultos sugirieron mejoras en las aminotransferasas y la histología hepática, la metformina no mejoró la imagen histológica hepática en el estudio TONIC de niños con NASH. Por tanto, por ahora no se recomienda como tratamiento para NASH. También se han realizado estudios abiertos sin grupo testigo que investigaron el uso de *tiazolidinedionas* (*pioglitazona* y *rosiglitazona*) en adultos con NASH. Esta clase de fármacos mejora la resistencia sistémica a la insulina. Tanto pioglitazona como rosiglitazona redujeron las aminotransferasas y mejoraron algunos de los rasgos histológicos de NASH en pequeños estudios sin grupo testigo. Un extenso estudio clínico con asignación al azar y grupo testigo tratado con placebo patrocinado por los *National Institutes of Health*, el estudio PIVENs (*Pioglitazone vs. Vitamine E vs. Placebo for the Treatment of 247 Nondiabetic Adults with NASH*) demostró que la resolución de la NASH histológica es más frecuente en sujetos tratados con pioglitazona (30 mg/día) que con placebo durante 18 meses (47 *vs*. 21%; $p = 0.001$). Sin embargo, muchos sujetos del grupo con pioglitazona ganaron peso y la fibrosis hepática no mejoró. Además, hay que señalar que no se ha establecido la seguridad y eficacia de largo plazo de las tiazolidinedionas en pacientes con NASH. El seguimiento por cinco años de sujetos tratados con rosiglitazona demostró que no se redujo la fibrosis hepática, y la rosiglitazona se relacionó con aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular en el largo plazo. Por tanto, no se recomienda como tratamiento para NAFLD. Es probable que la pioglitazona sea más segura porque en un metaanálisis reciente se relacionó con menor mortalidad general, infarto del miocardio y apoplejía. Sin embargo, debe tenerse cautela cuando se considere su empleo en pacientes con disfunción miocárdica.

También se han evaluado los *antioxidantes* en el tratamiento de NAFLD porque se cree que el estrés oxidativo contribuye a la patogenia de NASH. La *vitamina E*, un antioxidante barato, pero potente, se ha examinado en varios estudios pequeños con niños y adultos, con resultados variables. En todos esos estudios, la vitamina E fue bien tolerada y la mayoría mostró mejoras modestas en la concentración de aminotransferasas, manifestaciones radiográficas de esteatosis hepática y rasgos histológicos de NASH. La vitamina E (800 UI/día) también se comparó con placebo en los estudios PIVENs y TONIC. En PIVENs, la vitamina E fue el único compuesto que alcanzó el criterio de valoración predeterminado (o sea, mejoría de la esteatohepatitis, inflamación lobulillar y calificación de esteatosis, sin aumento en la calificación de fibrosis). Este criterio de valoración se cumplió en 43% de los pacientes del grupo con vitamina E ($p = 0.001$ *vs*. placebo), en 34% del grupo con pioglitazona ($p = 0.04$ *vs*. placebo) y en 19% del grupo placebo. La vitamina E también mejoró la histología de NASH en pacientes pediátricos con NASH (estudio TONIC). Sin embargo, un estudio poblacional reciente sugirió que el tratamiento prolongado con vitamina E puede aumentar el riesgo de mortalidad cardiovascular. Por tanto, la vitamina E sólo puede considerarse como tratamiento farmacológico de primera línea para pacientes con NASH no diabéticos. Además, debido a sus posibles efectos negativos en la salud cardiovascular, debe tenerse cautela hasta que se defina mejor la relación entre riesgos y beneficios y la eficacia terapéutica de largo plazo de la vitamina E. El ácido ursodesoxicólico (un ácido biliar que mejora ciertas enfermedades colestásicas) y la *betaína* (metabolito de la colina que aumenta la concentración de SAM y reduce el daño oxidativo celular) no ofrecen ningún beneficio histológico en comparación con el placebo en pacientes con NASH. Hay datos experimentales que respaldan el uso de *ácidos grasos omega-3* en la NAFLD, pero un extenso estudio multicéntrico con grupo testigo tratado con placebo no pudo demostrar un beneficio histológico. También hay otros fármacos en evaluación para NAFLD (p. ej., *probióticos, agonistas de los receptores X para farnesoide, compuestos anticitocina, agonistas del péptido semejante a glucagon, antagonistas del dipeptidilo IV*). Sin embargo, no hay datos suficientes que justifiquen su uso como tratamiento para NASH en la práctica clínica estándar.

Las *estatinas* son una clase de compuestos importante en el tratamiento de la dislipidemia y para reducir el riesgo cardiovascular. No hay datos que sugieran que las estatinas causan insuficiencia hepática en pacientes con cualquier hepatopatía crónica, incluida la NAFLD. La incidencia de aumento de las enzimas hepáticas en pacientes con NAFLD que toman estatinas tampoco es distinta a la de controles sanos o pacientes con otras hepatopatías crónicas. Además, varios estudios sugieren que las estatinas mejoran la cifra de aminotransferasas y los rasgos histológicos en pacientes con NASH. Aun así, continúa la renuencia para usar estatinas en pacientes con NAFLD. La falta de evidencia de que estos fármacos dañen el hígado en sujetos con NAFLD, combinada con el riesgo alto de morbilidad y mortalidad cardiovasculares en dichos pacientes, justifica el uso de estatinas para tratar la dislipidemia en pacientes con NAFLD/NASH.

Cirugía bariátrica Si bien existe interés en la cirugía bariátrica como tratamiento para NAFLD, una revisión Cochrane publicada en fecha reciente concluyó que la falta de estudios clínicos con asignación al azar o estudios clínicos adecuados impide la valoración definitiva de los beneficios y daños de la cirugía bariátrica como tratamiento para NASH. La mayor parte de los estudios de cirugía bariátrica muestran que en general es segura para personas con hepatopatía crónica compensada y que mejora la esteatosis hepática y la necroinflamación (o sea, rasgos de NAFLD/NASH), pero los efectos en la fibrosis hepática han sido variables. Persiste la preocupación porque algunos de los estudios prospectivos más grandes sugieren que la fibrosis hepática podría progresar después de la cirugía bariátrica. Por tanto, la revisión Cochrane consideró prematuro recomendar este procedimiento como tratamiento primario para NASH. También hay un acuerdo general en que los pacientes con cirrosis por NAFLD e hipertensión portal deben descartarse como prospectos para la cirugía bariátrica. Sin embargo, debido a la evidencia creciente sobre los beneficios de esta operación en las complicaciones del síndrome metabólico en personas con obesidad resistente, no está contraindicada para los pacientes elegibles con NAFLD o NASH.

Trasplante hepático Los pacientes con NAFLD que llegan a la hepatopatía en etapa terminal deben valorarse para trasplante hepático **(cap. 368)**. En general, los resultados del trasplante hepático en enfermos bien seleccionados con NAFLD son buenos, pero las enfermedades concomitantes vinculadas con NAFLD, como diabetes mellitus, obesidad y enfermedad cardiovascular, a menudo limitan la posibilidad del trasplante. La NAFLD puede recurrir después del trasplante. Los factores de riesgo para la recurrencia o desarrollo nuevo de NAFLD luego del trasplante hepático son múltiples e incluyen hipertrigliceridemia, obesidad, diabetes mellitus y tratamientos inmunodepresores, en particular glucocorticoides.

CONSIDERACIONES DE SALUD MUNDIAL

La epidemia de obesidad es un fenómeno global que crece en forma acelerada. En todo el mundo hay >1 000 millones de adultos con sobrepeso, de los que al menos 300 millones son obesos. Como secuela de la epidemia de obesidad, le siguen muchas enfermedades, incluida NAFLD. Ésta es la hepatopatía más frecuente en países occidentales y la forma de hepatopatía crónica con crecimiento más rápido en todo el mundo. El conocimiento actual sobre la evolución natural de NAFLD se basa sobre todo en estudios de sujetos caucásicos que desarrollaron sobrepeso/obesidad y síndrome metabólico en la edad adulta. Se desconoce el impacto de la epidemia de obesidad infantil en la patogenia/progresión de NAFLD. Los datos nuevos demuestran que la NAFLD avanzada, incluidos cirrosis y cáncer hepático primario, puede surgir en niños, lo que genera la preocupación de que la NAFLD de inicio en la infancia pudiera tener una evolución más agresiva que la forma típica adquirida en el adulto. Algunas de las regiones más pobladas del mundo están en medio de revoluciones industriales y ciertos contaminantes ambientales parecen exacerbar la NAFLD. Algunos estudios también sugieren que el riesgo de cirrosis relacionada con NASH y NAFLD puede ser mayor en ciertos grupos étnicos, como los asiáticos, ciertos hispanos y nativos norteamericanos, y más bajo en otros como los estadounidenses de raza negra, en comparación con los caucásicos. Aunque todas estas variables dificultan los esfuerzos para predecir el impacto neto de esta hepatopatía relacionada con la obesidad, parece probable que la NAFLD permanezca como una causa importante de hepatopatía crónica mundial en el futuro cercano.

365 Cirrosis y sus complicaciones

Bruce R. Bacon

La cirrosis es un trastorno que se define por sus características histopatológicas y tiene muchas manifestaciones y complicaciones clínicas, algunas de las cuales pueden ser letales. En el pasado se consideraba que la cirrosis era irreversible; sin embargo, es evidente que cuando se elimina la agresión fundamental que ha producido la cirrosis, se puede resolver la fibrosis. Esto es más perceptible con el tratamiento satisfactorio de la hepatitis C crónica; sin embargo, la resolución de la fibrosis también se observa en pacientes con hemocromatosis que se han tratado en forma satisfactoria y enfermos con hepatopatía alcohólica que han suspendido el consumo de alcohol.

Sea cual sea la causa de la cirrosis, las características patológicas consisten en la aparición de fibrosis de un grado tal que se produce una distorsión estructural y se forman nódulos de regeneración. Esto da por resultado una disminución de la masa hepatocelular y, por tanto, de la función, lo mismo que alteraciones en el flujo sanguíneo. La estimulación de la fibrosis ocurre cuando se activan las células estrelladas hepáticas, lo cual conlleva la formación de mayores cantidades de colágeno y otros compuestos de la matriz extracelular.

Las manifestaciones clínicas de la cirrosis son resultado de cambios patológicos y reflejan la gravedad de la hepatopatía. La mayoría de los hepatólogos valora el grado y la estadificación de la lesión mediante el análisis de muestras de biopsia hepática. Estos esquemas de clasificación por grados y etapas varían entre los estados patológicos y se han ideado para la mayor parte de los trastornos, como la hepatitis viral crónica, la hepatopatía no alcohólica y la cirrosis biliar primaria. La fibrosis avanzada suele incluir formación de nódulos que se designa como etapa 3 y la cirrosis que se designa como etapa 4. Los pacientes con cirrosis tienen grados variables de compensación en la función hepática y es preciso distinguir entre los que presentan una cirrosis estable y compensada y los que tienen una cirrosis descompensada. Los enfermos que padecen complicaciones de su hepatopatía y que se han descompensado deben considerarse para un trasplante hepático. Para muchas de las complicaciones de la cirrosis se necesitará tratamiento específico. La *hipertensión portal* es una complicación importante de la cirrosis descompensada e interviene en la aparición de la ascitis y la hemorragia por varices esofagogástricas, dos complicaciones que significan una cirrosis descompensada. La disfunción hepatocelular resulta en ictericia, trastornos de la coagulación e hipoalbuminemia y contribuye a la encefalopatía portosistémica. Las complicaciones de la cirrosis son, en esencia, las mismas, sea cual sea la causa. No obstante, es útil clasificar a los pacientes según la causa de su hepatopatía (**cuadro 365-1**); a los enfermos se les divide en los siguientes grupos generales: cirrosis alcohólica, cirrosis debida a hepatitis viral crónica, cirrosis biliar y otras causas menos frecuentes como cirrosis cardiaca, cirrosis criptógena y demás causas diversas.

CIRROSIS ALCOHÓLICA

El consumo crónico y excesivo de bebidas alcohólicas resulta en diferentes tipos de hepatopatía crónica, como la hepatopatía, hepatitis y cirrosis alcohólicas. Asimismo, el consumo excesivo de alcohol contribuye a la lesión hepática en pacientes con otras hepatopatías, como hepatitis C, hemocromatosis y en los enfermos con hígado graso relacionado con la obesidad. El consumo crónico de alcohol produce fibrosis sin que ocurra inflamación o necrosis concomitante. La fibrosis puede ser centrolobulillar, pericelular o periportal. Cuando la fibrosis alcanza cierto grado, se destruye la estructura normal del hígado y se sustituyen los hepatocitos con nódulos regenerativos. En la cirrosis alcohólica, los nódulos generalmente tienen un diámetro <3 mm; esta forma de cirrosis se conoce como *micronodular*. Al suspender el consumo de alcohol se pueden formar nódulos de mayor tamaño, lo que da origen a una cirrosis micronodular y macronodular mixta.

CUADRO 365-1 Causas de cirrosis

Alcoholismo	Cirrosis cardiaca
Hepatitis viral crónica	Hepatopatía metabólica hereditaria
Hepatitis B	Hemocromatosis
Hepatitis C	Enfermedad de Wilson
Hepatitis autoinmunitaria	Deficiencia de antitripsina α_1
Esteatohepatitis no alcohólica	Fibrosis quística
Cirrosis biliar	Cirrosis criptógena
Cirrosis biliar primaria	
Colangitis esclerosante primaria	
Colangiopatía autoinmunitaria	

Patogenia El alcohol es la droga más utilizada en Estados Unidos y más de 66% de los adultos lo consume al menos una vez por año. Alrededor de 30% ha tenido una ingestión alcohólica en el último mes y más de 7% de los adultos consume con regularidad más de dos bebidas por día. Por desgracia, más de 14 millones de adultos en Estados Unidos cumplen con los criterios diagnósticos de abuso o dependencia alcohólica. En el mismo país la hepatopatía crónica es la décima causa más común de defunción en los adultos y la cirrosis alcohólica contribuye con casi 40% de los decesos por cirrosis.

El etanol se absorbe en su mayor parte por el intestino delgado y, en menor grado, por el estómago. La deshidrogenasa de alcohol (ADH) gástrica inicia el metabolismo del alcohol. Tres sistemas enzimáticos realizan el metabolismo hepático del alcohol: ADH citosólica, el sistema microsómico oxidante de etanol (MEOS) y la catalasa peroxisómica. La mayor parte de la oxidación del etanol ocurre por medio de la ADH para formar acetaldehído, el cual es una molécula muy reactiva que puede tener múltiples efectos. Por último, el acetaldehído es metabolizado a acetato por la deshidrogenasa de aldehído (ALDH). La ingestión de etanol incrementa la acumulación intracelular de triglicéridos al aumentar la captación de ácidos grasos y reducir la oxidación de ácidos grasos y la secreción de lipoproteína. Se altera la síntesis de proteína, la glucosilación y la secreción. La lesión oxidativa de las membranas del hepatocito ocurre a consecuencia de la formación de especies de oxígeno reactivo; el acetaldehído es una molécula muy reactiva que se combina con proteínas para formar aductos de proteína y acetaldehído, los cuales interfieren en las actividades enzimáticas específicas, entre las que se incluyen la formación de microtúbulos y el tránsito de proteína hepática. Después de la lesión del hepatocito mediada por acetaldehído, determinadas especies de oxígeno reactivo desencadenan la activación de las células de Kupffer. En consecuencia, se producen citocinas profibrinógenas que inician y perpetúan la activación de la célula estrellada, con la producción resultante de un exceso de colágeno y matriz extracelular. El tejido conjuntivo aparece en las zonas periportales y pericentrales y tarde o temprano conecta las tríadas portales con las venas centrales formando nódulos regenerativos. Se produce una lisis de hepatocitos y con el aumento en la producción y almacenamiento de colágeno, aunado a una destrucción constante del hepatocito, el hígado se contrae y se retrae. En general, este proceso tarda de años a décadas y son necesarias lesiones repetidas.

Manifestaciones clínicas Para establecer el diagnóstico de hepatopatía alcohólica se necesita una anamnesis exacta respecto de la cantidad y duración del consumo de alcohol. Los pacientes con hepatopatía alcohólica presentan síntomas no específicos como dolor vago en el cuadrante superior derecho, fiebre, náusea y vómito, diarrea, anorexia y malestar general. Otra posibilidad es que tengan complicaciones más específicas de la hepatopatía crónica, como son ascitis, edema o hemorragia de la porción superior del tubo digestivo. Muchos casos se descubren en forma incidental en la necropsia o durante una cirugía programada. Otras manifestaciones clínicas comprenden el desarrollo de ictericia o encefalopatía. El inicio súbito de cualquiera de estas complicaciones puede ser el fenómeno que orille al paciente a buscar atención médica. A otros individuos se les detecta la enfermedad en el curso de una valoración de sus estudios de laboratorio sistemáticos. En la exploración física el hígado y el bazo suelen estar aumentados de tamaño y el borde hepático es firme y nodular. Otros datos frecuentes incluyen ictericia de la esclerótica, eritema palmar (**fig. 365-1**), telangiectasias (**fig. 365-2**), crecimiento de la glándula parótida, hipocratismo digital, emaciación muscular o la aparición de edema y ascitis. Los varones pueden tener una disminución del pelo corporal y ginecomastia, lo mismo que atrofia testicular, lo cual es consecuencia de anomalías hormonales o de un efecto tóxico directo del alcohol sobre los testículos. En las mujeres con cirrosis alcohólica avanzada suelen ocurrir irregularidades menstruales y algunas pueden presentar amenorrea. Los cambios suelen revertirse después de suspender el consumo de alcohol.

Los estudios de laboratorio son normales en pacientes con cirrosis alcohólica compensada en fase incipiente. También, en la hepatopatía avanzada suelen presentarse muchas anomalías. Es posible que ocurra anemia

FIGURA 365-1. Eritema palmar. La imagen muestra el eritema palmar en un sujeto con cirrosis alcohólica. Tiene localización periférica en la palma y palidez central.

por hemorragia de tubo digestivo crónica, deficiencias nutricionales o hiperesplenismo causado por la hipertensión portal o como un efecto supresor directo del alcohol sobre la médula ósea. Una forma singular de anemia hemolítica (con células en espolón y acantocitos) denominada *síndrome de Zieve* puede presentarse en individuos con hepatitis alcohólica grave. La cantidad de plaquetas suele estar reducida en las primeras etapas de la enfermedad, lo que refleja la hipertensión portal con hiperesplenismo. La bilirrubina total sérica es normal o está aumentada en caso de enfermedad avanzada. La bilirrubina directa a menudo se encuentra un poco alta en pacientes con bilirrubina total normal, pero es típico que la anomalía evolucione conforme se agrava la enfermedad. Los tiempos de protrombina a menudo están prolongados y por lo general no responden a la administración de vitamina K parenteral. Las concentraciones séricas de sodio suelen ser normales, excepto que los pacientes tengan ascitis, en cuyo caso están reducidas, lo cual en gran parte se debe a la ingestión excesiva de agua libre. Lo habitual es que se incrementen las concentraciones séricas de la alanina y la aspartato aminotransferasas (ALT, *alanine aminotransferase*; AST, *aspartate aminotransferase*), sobre todo en sujetos que continúan bebiendo, situación en que las concentraciones de AST superan las de ALT, por lo común en una proporción de 2:1.

Diagnóstico Se considera que los pacientes que tienen alguna de las manifestaciones clínicas antes mencionadas, datos de la exploración física o estudios de laboratorio, tienen una hepatopatía alcohólica. Sin embargo, para establecer el diagnóstico es necesario saber con toda seguridad que el paciente continúa consumiendo alcohol en forma excesiva. Asimismo, es necesario considerar o descartar otras formas de hepatopatía crónica (p. ej., hepatitis viral crónica o hepatopatías metabólicas o autoinmunitarias) o si ya existe, valorar una relación causal con el consumo de alcohol. La biopsia hepática ayuda a confirmar un diagnóstico, pero por lo general cuando los pacientes presentan hepatitis alcohólica y todavía continúan su hábito alcohólico, se pospone la biopsia hepática hasta que se haya mantenido la abstinencia por lo menos durante seis meses, a fin de determinar si hay una enfermedad residual no reversible.

En los enfermos que han tenido complicaciones de cirrosis y que siguen bebiendo, la supervivencia a cinco años es <50%. En cambio, en los que pueden conservar la abstinencia, el pronóstico es mucho más favorable. En los individuos con hepatopatía avanzada, el pronóstico sigue siendo desfavorable; sin embargo, en los que logran mantenerse abstemios, el trasplante hepático es una opción viable.

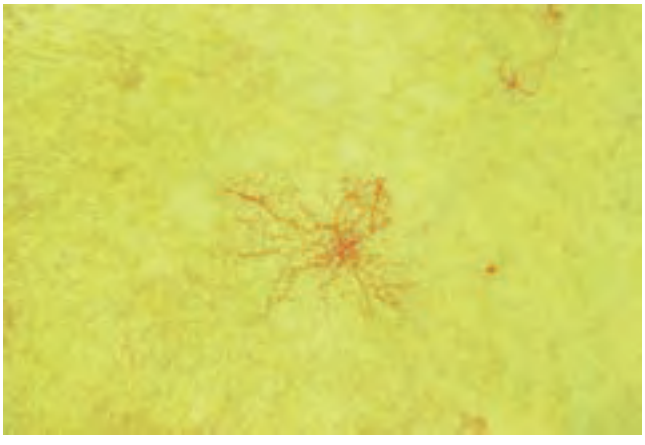


FIGURA 365-2. Telangiectasias aracniformes. La imagen muestra una telangiectasia aracniforme en una persona con cirrosis por hepatitis C. Cuando se comprime la zona central con el dedo y luego se retira, la arteriola se llena desde el centro y se distribuye en sentido periférico.

TRATAMIENTO CIRROSIS ALCOHÓLICA

La abstinencia es parte fundamental del tratamiento de pacientes con hepatopatía alcohólica. Además, los enfermos necesitan un buen estado de nutrición y supervisión médica a largo plazo a fin de tratar las complicaciones subyacentes que puedan presentarse. Complicaciones como la ascitis y el edema, la hemorragia por varices o la encefalopatía portosistémica necesitan atención y tratamiento específicos. En ocasiones, cuando no hay infección, se administran glucocorticoides en pacientes con hepatitis alcohólica grave. Se ha demostrado mejoría de la supervivencia en algunos estudios. El tratamiento se restringe a los individuos con un valor de función discriminante (DF) >32. La DF se calcula como la bilirrubina total sérica más la diferencia en el tiempo de protrombina del paciente en comparación con el testigo (en segundos) multiplicado por 4.6. En los enfermos en quienes este valor es >32 hay una mejor supervivencia a los 28 días con el empleo de glucocorticoides.

Otros tratamientos que se han utilizado son la pentoxifilina oral, que disminuye la producción del factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y otras citocinas proinflamatorias. A diferencia de los glucocorticoides, que se acompañan de complicaciones, la pentoxifilina es relativamente fácil de administrar y tiene escasos efectos secundarios. Se han intentando diversos tratamientos nutricionales con alimentación parenteral o enteral; sin embargo, no está claro si alguna de estas modalidades ha mejorado en grado importante la supervivencia.

En estudios recientes se han utilizado inhibidores del TNF-α administrados por vía parenteral, como infliximab o etanercept. Los primeros resultados no han demostrado efectos secundarios; no obstante, no se observó mejoría en la supervivencia. Se han utilizado esteroides anabólicos, propiltiouracilo, antioxidantes, colquicina y penicilamina pero no muestran alguna ventaja clara y no se recomiendan.

Como se mencionó con anterioridad, la parte fundamental del tratamiento es suspender el consumo de alcohol. Experiencias recientes con fármacos que disminuyen la avidez por el alcohol, como el acamprosato cálcico, han sido favorables. Muchos pacientes pueden tomar otros medicamentos necesarios aun cuando tengan cirrosis. El empleo de paracetamol (acetaminofeno) no suele ser recomendable en pacientes con hepatopatía. Sin embargo, si se consumen no más de 2 g de este fármaco al día, en general no hay problemas.

CIRROSIS POR HEPATITIS VIRAL CRÓNICA B O C

De los pacientes expuestos al virus de la hepatitis C (HCV), alrededor de 80% llega a presentar hepatitis C crónica y de ellos, 20 a 30% padecerá cirrosis en un lapso de 20 a 30 años. Muchos de estos individuos también han consumido bebidas alcohólicas, de manera que se desconoce la verdadera incidencia de la cirrosis debida sólo a hepatitis C. No obstante, ésta representa un número importante de pacientes. Se debe esperar que un porcentaje incluso más alto continúe hasta desarrollar cirrosis en un periodo más largo. En Estados Unidos, se estima que cinco a seis millones de personas han estado expuestas al virus de la hepatitis C, de las cuales unos cuatro millones tienen viremia crónica. En todo el mundo, casi 170 millones de individuos tienen hepatitis C y en algunas zonas del mundo (p. ej., Egipto) llega hasta 15% la población infectada. El virus de la hepatitis C es un virus no citopático y es posible que la lesión hepática sea regulada por factores inmunitarios. El avance de la hepatopatía por hepatitis C crónica se caracteriza por fibrosis de base portal con puentes de fibrosis y formación de nódulos, que culmina tarde o temprano en la aparición de la cirrosis. En la cirrosis debida a hepatitis C crónica, el hígado se encuentra pequeño y retraído y en la biopsia hepática se ven las manifestaciones características de una mezcla de cirrosis micronodular y macronodular. Además del aumento en la fibrosis que se observa en la cirrosis

consecutiva a la hepatitis C se encuentra un infiltrado inflamatorio en zonas portales con hepatitis de la interfaz y en ocasiones lesión e inflamación hepatocelular de los lóbulos. En los individuos con genotipo 3 del HCV, a menudo se presenta esteatosis.

Se observan datos semejantes en sujetos con cirrosis por hepatitis B crónica. De los individuos expuestos al virus de hepatitis B, cerca de 5% padecerá la forma crónica de la enfermedad y alrededor de 20% de ese grupo de enfermos tendrá cirrosis. Las tinciones especiales para los antígenos central de hepatitis B (HBc) y de superficie del mismo virus (HBs) mostrarán resultados positivos, y pueden identificarse hepatocitos en vidrio esmerilado que denotan la presencia del antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg). En Estados Unidos hay cerca de dos millones de portadores de hepatitis B, en tanto que en otras partes del mundo donde el virus de hepatitis B (HBV) es endémico, como Asia, el sureste asiático y países subsaharianos, hasta 15% de la población puede estar infectada y haber adquirido la infección por transmisión vertical al momento de nacer. Por tanto, se considera que hay más de 300 a 400 millones de personas con hepatitis B en todo el mundo. Alrededor de 25% de estas personas a la larga desarrollará cirrosis.

Manifestaciones clínicas y diagnóstico Los pacientes con cirrosis debida a hepatitis C o B crónica presentan los síntomas y signos habituales de la hepatopatía crónica. Son manifestaciones frecuentes: fatiga, malestar, dolor vago en el cuadrante superior derecho y anomalías de laboratorio. Para el diagnóstico es necesaria una valoración de laboratorio meticulosa, que incluye pruebas de RNA del HCV cuantitativas y análisis de genotipo de HCV, o estudios serológicos de la hepatitis B que incluyen HBsAg, anti-HBs, HBeAg (antígeno e de la hepatitis B), anti-HBe y determinación cuantitativa de las concentraciones de DNA del virus de hepatitis B.

TRATAMIENTO

CIRROSIS POR HEPATITIS VIRAL CRÓNICA B O C

El tratamiento de las complicaciones de la cirrosis gira en torno al tratamiento específico de la que se presente, se trate de hemorragia por varices esofágicas, ascitis y edema o encefalopatía. En individuos con hepatitis B crónica, múltiples estudios han demostrado efectos beneficiosos del tratamiento antiviral, el cual es eficaz para la supresión viral, según se manifiesta por una disminución en las concentraciones de DNA del HBV y una mejora en las características histológicas al disminuir la inflamación y la fibrosis. Diversos estudios clínicos y series de casos han demostrado que los pacientes con hepatopatía descompensada pueden compensarse con el tratamiento antiviral orientado contra la hepatitis B. Los fármacos disponibles en la actualidad son lamivudina, adefovir, telbivudina, entecavir y tenofovir. También se puede utilizar interferón α para tratar la hepatitis B, pero no debe administrarse en cirróticos.

El tratamiento de individuos con cirrosis causada por hepatitis C es un poco más difícil, porque no suele ser fácil tratar los efectos secundarios del interferón pegilado y la ribavirina. Las citopenias que limitan las dosis (de plaquetas, leucocitos y eritrocitos) o los efectos secundarios graves pueden obligar a suspender el tratamiento. No obstante, si los pacientes pueden tolerar el tratamiento y éste tiene éxito, el beneficio es mayor y se reduce la evolución de la enfermedad. Estudios recientes han demostrado que si las plaquetas se encuentran en cifras inferiores a 100 000, la albúmina es <3.5 g/100 mL y la calificación *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD) es >10, el riesgo de complicaciones por tratamiento antiviral con interferón es significativo. La aprobación reciente de antivirales de acción directa (DAA, *Direct Acting Antivirals*) ha llevado a mejor eficacia del tratamiento con regímenes que son seguros y bien tolerados.

CIRROSIS POR HEPATITIS AUTOINMUNITARIA E HÍGADO GRASO NO ALCOHÓLICO

Otras causas de cirrosis poshepatítica son la hepatitis autoinmunitaria y la cirrosis consecutiva a esteatohepatitis no alcohólica. Muchos pacientes con hepatitis autoinmunitaria (AIH, *autoimmune hepatitis*) presentan cirrosis ya establecida. Es típico que no se beneficien del tratamiento inmunodepresor con glucocorticoides o azatioprina porque la AIH se ha "extinguido". En estos casos, la biopsia hepática no demuestra un infiltrado inflamatorio importante. Para establecer el diagnóstico se necesitan marcadores inmunitarios positivos como anticuerpo antinuclear (ANA) o anticuerpos contra músculo liso (ASMA, *anti-smooth-muscle antibody*). Cuando los pacientes con AIH presentan cirrosis e inflamación activa acompañada de incremento de las enzimas hepáticas, el empleo de inmunodepresores conlleva un beneficio considerable.

Cada vez es más frecuente que los individuos con esteatohepatitis no alcohólica evolucionen a la cirrosis. Dada la epidemia de obesidad que crece en los países occidentales, se identifica a un número mayor de pacientes con hígado graso no alcohólico (cap. 364). De éstos, un subgrupo importante padece esteatohepatitis no alcohólica y evolucionan a una fibrosis y cirrosis acentuadas. En los últimos años, cada vez se ha reconocido más que muchos enfermos que se consideraban portadores de cirrosis criptógena de hecho tienen esteatohepatitis no alcohólica. A medida que avanza su cirrosis, se tornan catabólicos y luego pierden los signos indicativos de esteatosis que se observan en la biopsia. El tratamiento de las complicaciones de la cirrosis consecutiva a AIH o de la esteatohepatitis no alcohólica es similar al de otras formas de cirrosis.

CIRROSIS BILIAR

La cirrosis biliar tiene características patológicas que son diferentes de la cirrosis alcohólica o de la cirrosis poshepatítica y, sin embargo, las manifestaciones de la hepatopatía terminal son las mismas. La hepatopatía colestásica es resultado de lesiones necroinflamatorias, procesos congénitos o metabólicos o compresión externa de las vías biliares. Por consiguiente, dos categorías reflejan los sitios anatómicos de la retención anormal de bilis: *intrahepática* y *extrahepática*. Es importante la distinción por razones terapéuticas evidentes. La obstrucción extrahepática se beneficia de la descompresión quirúrgica o endoscópica de las vías biliares, en tanto que los procesos colestásicos intrahepáticos no mejorarán con estas intervenciones y necesitan una estrategia diferente.

Las principales causas de los síndromes de colestasis crónica son la cirrosis biliar primaria (PBC), la colangitis autoinmunitaria, la colangitis esclerosante primaria (PSC) y la ductopenia idiopática del adulto. Estos síndromes por lo general se distinguen clínicamente entre sí por las pruebas de anticuerpos, los datos colangiográficos y la presentación clínica. Sin embargo, todos comparten las manifestaciones histopatológicas de la colestasis crónica, como estasis de colato, depósito de cobre, transformación xantomatosa de los hepatocitos y fibrosis biliar irregular. Además, puede haber inflamación portal crónica, actividad de la zona limítrofe e inflamación lobular crónica. La ductopenia es resultado de esta enfermedad progresiva ya que los pacientes desarrollan cirrosis.

CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

La PBC se presenta en casi 100 a 200 individuos por millón y hay una fuerte preponderancia en las mujeres con una mediana de edad de casi 50 años al momento del diagnóstico. Se desconoce la causa de la cirrosis biliar primaria; se caracteriza por inflamación y necrosis portal de los colangiocitos en las vías biliares de calibres pequeño y mediano. Prevalecen las manifestaciones colestásicas y la cirrosis biliar se caracteriza por un incremento en la concentración de bilirrubina e insuficiencia hepática progresiva. El trasplante hepático es el tratamiento indicado en pacientes con cirrosis descompensada debida a PBC. Se han propuesto diversos tratamientos, pero el del ácido ursodesoxicólico (UDCA) es el único aprobado que tiene cierto grado de eficacia, ya que reduce la rapidez de progresión de la enfermedad.

Los anticuerpos antimitocondriales (AMA) se presentan en cerca de 90% de los pacientes con cirrosis biliar primaria. Estos autoanticuerpos reconocen proteínas de la membrana intermitocondrial que son enzimas del complejo de la piruvato deshidrogenasa (PDC, *pyruvate dehydrogenase complex*), el complejo enzimático de la 2-oxoácido deshidrogenasa de cadena ramificada y el complejo de la 2-oxoglutarato deshidrogenasa. La mayor parte se relaciona con la piruvato deshidrogenasa. Estos autoanticuerpos no son patógenos, sino más bien marcadores que ayudan a establecer un diagnóstico de cirrosis biliar primaria.

Anatomía patológica Los análisis histopatológicos de las biopsias hepáticas de pacientes con cirrosis biliar primaria han resultado en la identificación de cuatro etapas distintivas de la enfermedad. La lesión incipiente se denomina *colangitis destructiva no supurante crónica* y es un proceso inflamatorio necrosante de las vías portales. Las vías biliares medianas y pequeñas son infiltradas con linfocitos y experimentan destrucción de los conductos. Puede ocurrir fibrosis leve y a veces estasis biliar. Conforme

avanza, el infiltrado inflamatorio se vuelve menos intenso, pero se reduce el número de vías biliares y hay proliferación de conductillos biliares más pequeños. El aumento de la fibrosis sobreviene con la expansión de la fibrosis periportal hacia la fibrosis conectora. Al final, sobreviene cirrosis, que puede ser micronodular o macronodular.

Manifestaciones clínicas En la actualidad, a la mayoría de los pacientes con cirrosis biliar primaria se les establece el diagnóstico mucho antes de las manifestaciones de la enfermedad terminal y la mayoría de ellos en realidad no presenta síntomas. Cuando ocurren éstos, los más destacados consisten en un grado importante de fatiga desproporcionada a lo que cabría esperar por la gravedad de la hepatopatía o la edad del paciente. Se presenta prurito en cerca de 50% de los enfermos al momento del diagnóstico y llega a ser debilitante. Puede ser intermitente y por lo general es muy molesto por las noches. En algunos casos, el prurito aparece hacia el término del embarazo y hay casos a los que se les ha diagnosticado colestasis gestacional más que cirrosis biliar primaria. El prurito que se presenta antes de la aparición de la ictericia indica enfermedad grave y un pronóstico desfavorable.

La exploración física puede mostrar ictericia y otras complicaciones de la hepatopatía crónica que incluyen hepatomegalia, esplenomegalia, ascitis y edema. Otras manifestaciones que son específicas de la PBC incluyen hiperpigmentación, xantelasma y xantoma, que guardan relación con las alteraciones en el metabolismo del colesterol que se observan en esta enfermedad. La hiperpigmentación se manifiesta en el tronco y en los brazos y se observa en zonas de exfoliación y liquenificación relacionadas con el rascado progresivo a causa del prurito. El dolor óseo resultante de la osteopenia o la osteoporosis a veces se presenta al momento del diagnóstico.

Datos de laboratorio Los datos de laboratorio en la cirrosis biliar primaria muestran anomalías colestásicas en las enzimas hepáticas con elevación en la glutamiltranspeptidasa γ y la fosfatasa alcalina (ALP, *alkaline phosphatase*), junto con aumento leve en las aminotransferasas (ALT y AST). Las inmunoglobulinas casi siempre se incrementan, en particular la IgM. La hiperbilirrubinemia por lo general se presenta una vez que ha aparecido la cirrosis. La trombocitopenia, la leucopenia y la anemia se observan en pacientes con hipertensión portal e hiperesplenismo. La biopsia hepática muestra las manifestaciones antes descritas y resultan evidentes a todo hepatólogo experimentado. Hasta 10% de los individuos con cirrosis biliar primaria característica tendrá manifestaciones de AIH también y se definen como portadores de un síndrome "superpuesto". A estos enfermos se les trata como a los pacientes con cirrosis biliar primaria y pueden evolucionar a la cirrosis con la misma frecuencia que los pacientes típicos con cirrosis biliar primaria. Algunos pacientes también requieren fármacos inmunodepresores.

Diagnóstico La cirrosis biliar primaria habrá de considerarse en los pacientes con anomalías crónicas en las enzimas hepáticas colestáticas. A menudo se presenta en mujeres de mediana edad. Los estudios de anticuerpos antimitocondriales (AMA) son negativos y habrá de recordarse que hasta en 10% de los sujetos con PBC son negativos los AMA. La biopsia hepática es muy importante en estos enfermos con cirrosis biliar primaria negativa para AMA. En los que son negativos para AMA con enzimas hepáticas colestáticas se descartará colangitis esclerosante primaria por medio de una colangiografía.

TRATAMIENTO CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

El tratamiento de las manifestaciones típicas de la cirrosis es diferente para la cirrosis biliar primaria que para otras formas de cirrosis. Se ha demostrado que el ácido ursodesoxicólico mejora las manifestaciones bioquímicas e histológicas de la enfermedad. La mejoría es mayor cuando el tratamiento se inicia en una etapa incipiente; la posibilidad de una mejoría importante con el ácido ursodesoxicólico es reducida en pacientes con cirrosis biliar primaria que presentan manifestaciones de cirrosis. El ácido ursodesoxicólico se administra en dosis de 13 a 15 mg/kg por día; no suele tolerarse bien el fármaco y algunos enfermos tienen prurito que se agrava con el inicio del tratamiento. Una pequeña proporción presentará diarrea o cefalea como efecto secundario del medicamento. Está demostrado que el ácido ursodesoxicólico reduce la velocidad de la progresión de la cirrosis biliar primaria, pero no la resuelve ni cura la enfermedad. Los pacientes con cirrosis biliar primaria necesitan seguimiento a largo plazo por un médico experimentado en la enfermedad. En algunos individuos se considera el trasplante hepático en caso de descompensación hepática.

Los principales síntomas de la PBC son fatiga y prurito y es importante el tratamiento sintomático. Se han intentado diferentes formas de tratar la fatiga, pero ninguna de ellas ha dado resultado; se recomendarán las siestas frecuentes. El prurito se trata con antihistamínicos, antagonistas de receptores opiáceos (naltrexona) y rifampicina. La colestiramina, un fármaco fijador de sales biliares, ha sido de utilidad en algunos pacientes pero es difícil de tomar. Se ha utilizado la plasmaféresis algunas veces en pacientes con prurito intratable grave. Hay una mayor frecuencia de osteopenia y osteoporosis en individuos con hepatopatía colestásica y deben realizarse estudios de la densidad ósea. El tratamiento con un bisfosfonato se instaurará cuando se identifique la enfermedad ósea.

COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

Al igual que en la cirrosis biliar primaria, aún se desconoce la causa de la colangitis esclerosante primaria. Este trastorno es un síndrome colestásico crónico que se caracteriza por inflamación difusa y fibrosis que afecta a todo el árbol biliar y que origina una colestasis crónica. Este proceso patológico tarde o temprano produce obstrucción del árbol biliar intrahepático y extrahepático, lo que desencadena cirrosis biliar, hipertensión portal e insuficiencia hepática. Todavía no se conoce la causa de la colangitis esclerosante primaria pese a muchas investigaciones acerca de los diversos mecanismos relacionados con infecciones bacterianas y virales, toxinas, predisposición genética y mecanismos inmunitarios, todos los cuales han sido postulados como participantes en la patogenia y la progresión de este síndrome.

Los cambios patológicos que se presentan en la PSC muestran proliferación de las vías biliares, lo mismo que ductopenia y colangitis fibrosa (pericolangitis). A menudo, los cambios de la colangitis esclerosante primaria que se observan en la biopsia hepática no son patognomónicos y para establecer el diagnóstico deben obtenerse estudios de imágenes de las vías biliares. A veces se observa fibrosis periductal en piezas de biopsia y es de gran utilidad para establecer el diagnóstico. A medida que progresa la enfermedad, la cirrosis biliar es la manifestación terminal final de la PSC.

Manifestaciones clínicas Las manifestaciones clínicas habituales de la PSC son las que se encuentran en la hepatopatía colestásica y consisten en fatiga, prurito, esteatorrea, deficiencias de vitaminas liposolubles y las consecuencias relacionadas. Al igual que en la PBC, la fatiga es intensa y no específica. El prurito a veces es debilitante y guarda relación con la colestasis. La intensidad del prurito no se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. Se puede presentar osteopatía metabólica, como la que se observa en la PSC y debe tratarse (véase antes en este capítulo).

Datos de laboratorio Es típico que a los pacientes con PSC se les identifique durante el curso de una valoración de las enzimas hepáticas anormales. La mayoría de los enfermos tiene un incremento por lo menos del doble en los valores de ALP y también pueden tener aumento de las aminotransferasas. Las concentraciones de albúmina están reducidas y los tiempos de protrombina prolongados en una proporción sustancial de los casos al momento del diagnóstico. Puede corregirse en cierto grado el tiempo de protrombina prolongado con la vitamina K parenteral. Un pequeño subgrupo de enfermos tiene elevaciones en la aminotransferasa de más de cinco tantos el límite superior de lo normal y, en ocasiones, manifestaciones de hepatitis autoinmunitaria en la biopsia. Se considera que estos individuos tienen un síndrome superpuesto de colangitis esclerosante primaria y hepatitis autoinmunitaria. Los autoanticuerpos a menudo son positivos en pacientes con el síndrome superpuesto, pero es típico que sean negativos en los que sólo tienen colangitis esclerosante primaria. Un autoanticuerpo, el anticuerpo anticitoplasma neutrofílico perinuclear (p-ANCA, *perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody*) es positivo en cerca de 65% de los pacientes con colangitis esclerosante primaria. Más de 50% de los individuos con esta última enfermedad también presenta colitis ulcerosa; por consiguiente, una vez que se establece un diagnóstico de colangitis esclerosante primaria se llevará a cabo la colonoscopia para buscar datos de colitis ulcerosa.

Diagnóstico Para establecer el diagnóstico definitivo de colangitis esclerosante primaria se necesitan estudios colangiográficos. Durante los últimos años, la colangiopancreatografía por resonancia magnética (MRCP, *magnetic resonance cholangiopancreatography*) se ha utilizado como el estudio de imágenes preferible para la valoración inicial. Una vez que se detecta a los pacientes de esta manera, algunos investigadores consideran que también debe realizarse la colangiopancreatografía retrógrada endos-

cópica (ERCP, *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*) para asegurarse de si existe o no una estenosis dominante. Los datos colangiográficos típicos en la colangitis esclerosante primaria son la formación de estenosis multifocales y la formación de cuentas que afectan tanto las vías biliares intrahepáticas como las extrahepáticas. Sin embargo, aunque la afectación puede ser sólo de las vías biliares intrahepáticas o de las extrahepáticas, lo común es que ambas resulten afectadas. Por lo general estas estenosis son cortas y con segmentos interpuestos de vías biliares normales o un poco dilatadas que tienen una distribución difusa y que producen el aspecto típico de rosario. La vesícula biliar y el conducto cístico pueden estar afectados hasta en 15% de los casos. Los pacientes con estenosis difusa de las vías biliares intrahepáticas de grado avanzado tienen un pronóstico global desfavorable. En forma gradual sobreviene cirrosis biliar y los enfermos evolucionan a una hepatopatía descompensada con todas las manifestaciones de la ascitis, la hemorragia por varices esofágicas y la encefalopatía.

TRATAMIENTO **COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA**

No hay un tratamiento específico para la colangitis esclerosante primaria. Un estudio terminado en fechas recientes, con dosis elevadas (20 mg/kg por día) de UDCA encontró que era nocivo. Algunos médicos utilizan UDCA en "dosis PBC" de 13 a 15 mg/kg por día con reportes anecdóticos de mejoría.

La dilatación endoscópica de las estenosis dominantes es de utilidad, pero el tratamiento final es el trasplante hepático. Una complicación temida de la colangitis esclerosante primaria es el desarrollo de colangiocarcinoma, que es una contraindicación relativa para el trasplante hepático. Son frecuentes los síntomas de prurito y el tratamiento es el mencionado con anterioridad para este problema en pacientes con cirrosis biliar primaria (véase antes en este capítulo).

CIRROSIS CARDIACA

Definición Algunos pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva crónica del lado derecho tienen lesiones hepáticas crónicas y cirrosis cardiaca. Ésta es una causa cada vez más rara de hepatopatía crónica dados los adelantos logrados en los pacientes con insuficiencia cardiaca.

Etiología y patología En el caso de la insuficiencia cardiaca derecha prolongada se presenta un aumento en la presión venosa que se transmite por la vena cava inferior y las venas hepáticas a las sinusoides hepáticas, las cuales se dilatan y se congestionan de sangre. El hígado aumenta de tamaño y se edematiza y con la congestión pasiva prolongada y la isquemia relativa a causa de la circulación deficiente, los hepatocitos centrolobulillares experimentan necrosis, lo cual ocasiona una fibrosis pericentral. La fibrosis puede extenderse hacia la periferia del lóbulo hasta que ocurre una fibrosis de distribución similar que causa cirrosis.

Manifestaciones clínicas Es típico que los pacientes tengan signos de CHF y presenten un hígado firme y aumentado de tamaño en la exploración física. Las concentraciones de ALP se incrementan en forma característica y las aminotransferasas pueden estar normales o un poco aumentadas de manera que la AST por lo general está más alta que la ALT. Es poco probable que los pacientes presenten hemorragia por varices o encefalopatía.

Diagnóstico El diagnóstico suele establecerse en una persona con cardiopatía clara que tiene elevación de la ALP y hepatomegalia. La biopsia hepática muestra un patrón de fibrosis que puede reconocer un hepatólogo experimentado. Se puede diferenciar del síndrome de Budd-Chiari al observar la extravasación de eritrocitos en este último síndrome, pero no en la hepatopatía cardiaca. La flebopatía obstructiva también afecta el flujo de salida hepático y tiene manifestaciones características en la biopsia de hígado. La flebopatía obstructiva puede observarse en circunstancias de preparación para el trasplante de médula ósea con radioterapia y quimioterapia; también puede verse con la ingestión de determinadas tisanas, lo mismo que con alcaloides de la pirrolizidina. Es típico que esto se observe en países del Caribe y raras veces en Estados Unidos. El tratamiento se basa en la atención de la cardiopatía subyacente.

OTROS TIPOS DE CIRROSIS

Hay otras causas menos frecuentes de hepatopatía crónica que pueden evolucionar a la cirrosis e incluyen hepatopatías metabólicas hereditarias como la hemocromatosis, la enfermedad de Wilson, la deficiencia de antitripsina α_1 (α_1AT) y la fibrosis quística. En todos estos trastornos, las manifestaciones de la cirrosis son similares, con algunas variaciones menores a las observadas en otros pacientes con otras causas de cirrosis.

La *hemocromatosis* es un trastorno hereditario del metabolismo del hierro que produce un aumento progresivo en el depósito hepático de este metal, lo cual, con el tiempo, desencadena fibrosis portal que progresa a cirrosis, insuficiencia hepática y cáncer hepatocelular. Si bien la frecuencia de hemocromatosis es relativamente común, con una susceptibilidad genética que ocurre en uno de cada 250 individuos, la frecuencia de las manifestaciones terminales debidas a la enfermedad es relativamente baja y menos de 5% de los pacientes que son genotípicamente susceptibles evolucionará a la hepatopatía grave por hemocromatosis. El diagnóstico se establece con los estudios séricos de hierro que muestran un incremento en la saturación de transferrina y un aumento en la concentración de ferritina, aunados a anomalías identificadas por medio del análisis de la mutación de *HFE*. El tratamiento es simple y consiste en flebotomías terapéuticas que se realizan con regularidad.

La *enfermedad de Wilson* es un trastorno hereditario de la homeostasis del cobre con incapacidad para excretar el exceso de cobre, lo que lleva a su acumulación en el hígado. Este trastorno es relativamente raro y afecta a uno de cada 30 000 individuos. Es típico que afecte a adolescentes y adultos jóvenes. El diagnóstico rápido, antes que las manifestaciones terminales se vuelvan irreversibles, puede llevar a una mejoría clínica significativa. Para establecer el diagnóstico es necesario determinar las concentraciones de ceruloplasmina, las cuales se encuentran bajas; las concentraciones de cobre en orina de 24 h, que están altas; los datos típicos en la exploración física, como son los anillos corneales de Kayser-Fleischer y los datos característicos en la biopsia hepática. El tratamiento es con fármacos que producen quelación del cobre.

La *deficiencia de α_1AT* se debe a un trastorno hereditario que produce un plegamiento anormal de la proteína α_1AT, lo que imposibilita la secreción de esta proteína por el hígado. No se sabe cómo la proteína retenida desencadena hepatopatía. Los pacientes con deficiencia de α_1AT con máximo riesgo para padecer hepatopatía crónica tienen el genotipo ZZ, pero sólo 10 a 20% de estos individuos la manifestará. El diagnóstico se establece con la determinación de las concentraciones de α_1AT y el genotipo. En la biopsia de hígado se observan glóbulos característicos resistentes a diastasa que captan el ácido peryódico de Schiff (PAS). El único tratamiento eficaz es el trasplante hepático, que es curativo.

La *fibrosis quística* es un trastorno hereditario raro que afecta a caucásicos que descienden de europeos del norte. Se puede presentar una cirrosis tipo biliar y algunos pacientes obtienen el beneficio del empleo crónico del ácido ursodesoxicólico.

PRINCIPALES COMPLICACIONES DE LA CIRROSIS

La evolución clínica de los pacientes con cirrosis avanzada a menudo se complica por el número de secuelas importantes relacionadas con la enfermedad, sea cual sea la causa fundamental de la hepatopatía. Éstas incluyen hipertensión portal y sus consecuencias de hemorragia por varices gastroesofágicas, esplenomegalia, ascitis, encefalopatía hepática, peritonitis bacteriana espontánea, síndrome hepatorrenal y carcinoma hepatocelular **(cuadro 365-2)**.

HIPERTENSIÓN PORTAL

La *hipertensión portal* se define como la elevación del gradiente de presión venosa hepática a >5 mmHg. La hipertensión portal es causada por una combinación de dos procesos hemodinámicos que ocurren en forma simultánea: 1) un aumento en la resistencia intrahepática al paso del flujo

CUADRO 365-2 Complicaciones de la cirrosis

Hipertensión portal	Coagulopatía
Varices gastroesofágicas	Deficiencia de factor
Gastropatía hipertensiva portal	Fibrinólisis
Esplenomegalia, hiperesplenismo	Trombocitopenia
Ascitis	Osteopatía
Peritonitis bacteriana espontánea	Osteopenia
Síndrome hepatorrenal	Osteoporosis
Tipo 1	Osteomalacia
Tipo 2	Anomalías hematológicas
Encefalopatía hepática	Anemia
Síndrome hepatopulmonar	Hemólisis
Hipertensión portopulmonar	Trombocitopenia
Desnutrición	Neutropenia

sanguíneo a través del hígado como consecuencia de cirrosis y nódulos regenerativos y 2) un incremento del flujo sanguíneo esplácnico consecutivo a vasodilatación en el lecho vascular esplácnico. La hipertensión portal es la causa directa de las dos principales complicaciones de la cirrosis: la hemorragia por varices y la ascitis. La *hemorragia por varices* es un problema inmediato que puede ser letal con una mortalidad de 20 a 30% asociada a cada episodio hemorrágico. El sistema venoso portal normalmente drena la sangre de estómago, intestino, bazo, páncreas y vesícula biliar, en tanto que la vena porta se forma por la confluencia de las venas mesentérica superior y esplénica. La sangre desoxigenada del intestino delgado drena hacia la vena mesentérica superior junto con la sangre de la cabeza del páncreas, el colon ascendente y parte del colon transverso. A la inversa, la vena esplénica drena el bazo y el páncreas y a ella se une la vena mesentérica superior, que trae sangre del colon transverso y de la porción descendente del colon y también de los dos tercios superiores del recto. Por consiguiente, la vena porta normalmente recibe sangre de casi todo el aparato digestivo.

Las causas de la hipertensión portal suelen subclasificarse como prehepáticas, intrahepáticas y posthepáticas **(cuadro 365-3)**. Las causas prehepáticas de la hipertensión portal son las que afectan al sistema venoso portal antes que entre en el hígado; incluyen trombosis de la vena porta y trombosis de la vena esplénica. Las causas posthepáticas comprenden las que afectan las venas hepáticas y el drenaje venoso del corazón; incluyen síndrome de Budd-Chiari, flebopatía obstructiva y congestión cardiaca crónica del lado derecho. Las causas intrahepáticas contribuyen a más de 95% de los casos de hipertensión portal y están representadas por las principales formas de la cirrosis. Las causas intrahepáticas de la hipertensión portal pueden subdividirse en presinusoidales, sinusoidales y postsinusoidales. Estas últimas comprenden enfermedad venooclusiva, en tanto que las presinusoidales comprenden fibrosis hepática congénita y esquistosomosis. Las causas sinusoidales están relacionadas con la cirrosis por diversas causas.

La cirrosis es la causa más frecuente de hipertensión portal en Estados Unidos y se encuentra hipertensión portal de importancia clínica en >60% de los cirróticos. La obstrucción de la vena porta puede ser idiopática o presentarse junto con cirrosis o con infección, pancreatitis o traumatismo abdominal.

Los trastornos de la coagulación que pueden causar trombosis de la vena porta son policitemia verdadera; trombocitosis idiopática; deficiencias en proteína C, proteína S, antitrombina 3 y factor V de Leiden, así como anomalías en el gen que regula la producción de protrombina. Algunos pacientes tienen un trastorno mieloproliferativo que no llega a producir síntomas.

Manifestaciones clínicas Las tres principales complicaciones de la hipertensión portal son las varices gastroesofágicas con hemorragia, ascitis e hiperesplenismo. Por consiguiente, los pacientes pueden presentar hemorragia de la porción superior del tubo digestivo causada por varices esofágicas o gástricas identificadas en el examen endoscópico, con la aparición de ascitis y edema periférico o esplenomegalia y plaquetopenia y leucopenia concomitantes en los estudios de laboratorio sistemáticos.

VARICES ESOFÁGICAS En el último decenio se ha acostumbrado la detección sistemática de varices esofágicas en cirróticos conocidos por medio del examen endoscópico. Estos estudios de detección sistemática han demostrado que cerca de 33% de los pacientes con cirrosis confirmada en el examen histopatológico presenta varices. Entre 5 y 15% de los cirróticos por año padece varices y se estima que gran parte de ellos presentará varices durante su vida. Asimismo, se prevé que alrededor de 33% de los pacientes con varices tendrá hemorragia. Algunos factores anticipan el riesgo de hemorragia, como la intensidad de la cirrosis (clase de Child, calificación de MELD), el punto máximo de la presión en cuña de la vena hepática, el tamaño y ubicación de la varice y algunos estigmas endoscópicos, como los signos de rojo cardenal, manchas hematoquísticas, eritema difuso, color azuloso, manchas rojo cereza o blancas en pezón. Las personas con la forma tensa de la ascitis están expuestas también a un mayor peligro de hemorragia de las varices.

Diagnóstico En los cirróticos en quienes se realiza un seguimiento crónico, la aparición de hipertensión portal suele manifestarse por trombocitopenia, presentación de esplenomegalia o surgimiento de ascitis, encefalopatía o varices esofágicas con o sin hemorragia. En pacientes no diagnosticados con anterioridad, cualesquiera de estas manifestaciones será motivo de valoración adicional para determinar si existe hipertensión portal y hepatopatía. Las varices se identificarán por medio del examen endoscópico. Los estudios de imágenes abdominales, sean CT o MRI, ayudan a demostrar un hígado nodular y encontrar cambios de hipertensión portal con circulación colateral intraabdominal. Si es necesario, se pueden realizar procedimientos de radiología intervencionista para determinar las presiones en cuña y libre de la vena hepática, las cuales permitirán el cálculo del gradiente de presión en cuña a presión libre, el cual es equivalente a la presión portal. El gradiente promedio normal de presiones en cuña libre es de 5 mmHg y los pacientes con un gradiente >12 mmHg corren el riesgo de hemorragia por varices.

CUADRO 365-3 Clasificación de la hipertensión portal

- Prehepática
  - Trombosis de la vena porta
  - Trombosis de la vena esplénica
  - Esplenomegalia masiva (síndrome de Banti)
- Hepática
  - Presinusoidal
    - Esquistosomosis
    - Fibrosis hepática congénita
  - Sinusoidal
    - Cirrosis: muchas causas
    - Hepatitis alcohólica
  - Postsinusoidal
    - Obstrucción sinusoidal hepática (síndrome venooclusivo)
- Posthepática
  - Síndrome de Budd-Chiari
  - Membranas en la vena cava inferior
  - Causas cardiacas
    - Miocardiopatia restrictiva
    - Pericarditis constrictiva
    - Insuficiencia cardiaca congestiva grave

TRATAMIENTO HEMORRAGIA POR VARICES

El tratamiento de la hemorragia por varices como una complicación de la hipertensión portal se divide en dos categorías principales: 1) profilaxia primaria y 2) prevención de la recidiva de la hemorragia una vez que se ha presentado una hemorragia por varices. Para la profilaxia primaria se necesita la detección sistemática por medio de endoscopia de todos los pacientes con cirrosis. Una vez que se identifican las varices con mayor riesgo de sangrar, se puede efectuar la profilaxia primaria con la administración de antagonistas adrenérgicos β no selectivos o por medio de la ligadura de las varices con bandas elásticas. Se han comunicado en la literatura múltiples ensayos clínicos comparativos con placebo sobre el propranolol o el nadolol. Los estudios más rigurosos fueron los que sólo incluyeron a los pacientes con un incremento significativo en las varices o con gradientes de presión de la vena hepática >12 mmHg. Los enfermos tratados con antagonistas adrenérgicos β tienen un menor riesgo de hemorragia por varices que los tratados con placebo en un periodo de uno y dos años de seguimiento. También hay una disminución en la mortalidad relacionada con la hemorragia por varices. Por desgracia, la supervivencia global mejoró en sólo un estudio. Otros estudios han demostrado que el grado de reducción de la presión portal es una característica significativa para determinar el éxito del tratamiento. Por tanto, se ha sugerido que se puede recurrir a las mediciones repetidas de la presión de la vena hepática como guía para la farmacoterapia; sin embargo, esto tiene un costo demasiado elevado. En diversos estudios se ha valorado la ligadura de las varices con bandas elásticas y la escleroterapia de las varices como métodos para efectuar la profilaxia primaria.

La ligadura endoscópica de las varices ha alcanzado un nivel de éxito y comodidad entre la mayoría de los gastroenterólogos que atienden a pacientes con estas complicaciones de la hipertensión portal. Por consiguiente, es recomendable que los cirróticos que se someten a detección sistemática de hipertensión portal y se encuentran con varices de gran tamaño reciban antagonistas adrenérgicos β o profilaxia primaria por medio de ligadura endoscópica de las varices.

La estrategia con los pacientes una vez que han presentado hemorragia por varices consiste primero en tratar la hemorragia aguda, que puede ser letal, y después prevenir una nueva hemorragia. La prevención de la hemorragia adicional suele lograrse con la ligadura de las varices con banda elástica en forma repetida hasta que se obliteren las varices. Para el tratamiento de la hemorragia aguda es necesaria la sustitución de líquido y hemoderivados, así como la prevención de la hemorragia subsiguiente con ligadura endoscópica de las varices.

El tratamiento de la hemorragia aguda por varices implica el empleo de vasoconstrictores, por lo general somatostatina u octreótido. La vasopresina se usaba antes, pero ya no suele emplearse. El taponamiento con globo (sonda de Sengstaken-Blakemore o sonda de Minnesota) se puede utilizar en pacientes que no se someten a tratamiento endoscópico inmediato o que necesitan estabilización previa al tratamiento endoscópico. El control de la hemorragia se logra en la gran parte de los casos; sin embargo, la hemorragia vuelve a presentarse en casi todos los pacientes si no se ha instaurado el tratamiento endoscópico definitivo. El octreótido, un vasoconstrictor esplácnico directo, se administra en dosis de 50 a 100 μg/h en infusión continua. La cirugía endoscópica constituye el tratamiento de primera opción para controlar la hemorragia aguda. Algunos endoscopistas utilizan la escleroterapia como tratamiento inicial, sobre todo cuando la hemorragia es abundante. La ligadura de las varices con banda se utiliza para controlar la hemorragia aguda en >90% de los casos y se repetirá hasta que se haya logrado la obliteración de todas las varices. Cuando las varices esofágicas se extienden hacia la parte proximal del estómago, la ligadura con banda tiene menos éxito. En estas situaciones, cuando la hemorragia continúa procedente de las varices gástricas, se considerará la derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS, *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*). Con esta técnica se crea una derivación portosistémica por medio de un acceso percutáneo utilizando una endoprótesis metálica expansible, que se avanza bajo control angiográfico hasta las venas hepáticas y luego por el parénquima hepático para crear un cortocircuito portocaval directo. Esto ofrece una alternativa al tratamiento quirúrgico de la descompresión aguda de la hipertensión portal. La encefalopatía puede presentarse hasta en 20% de los pacientes después de la TIPS y es muy problemática en ancianos y en los que ya han tenido encefalopatía. La derivación portosistémica intrahepática transyugular se reservará para los individuos en quienes el tratamiento endoscópico o médico no da resultados o en aquellos que representan un riesgo quirúrgico alto. A veces sirve de medida pasajera mientras se realiza el trasplante. La transección esofágica quirúrgica es un procedimiento que raras veces se utiliza y que, en general, se acompaña de un pronóstico desfavorable.

PREVENCIÓN DE LA HEMORRAGIA RECIDIVANTE (FIG. 365-3)

Una vez que los pacientes han presentado una hemorragia aguda y se han tratado de manera satisfactoria, se prestará atención a la prevención de la hemorragia recidivante. Para esto suele necesitarse una ligadura de las varices con banda elástica en forma repetida hasta que se obliteren las varices. La administración de antagonistas adrenérgicos β confiere un beneficio complementario en los pacientes que se están sometiendo de manera recurrente a ligaduras de las varices con banda; sin embargo, una vez que se han obliterado las varices, disminuye la necesidad de antagonistas adrenérgicos β. Pese a la obliteración satisfactoria de las varices, muchos enfermos tendrán gastropatía hipertensiva portal que se complica con hemorragia. Los antagonistas adrenérgicos β no selectivos ayudan a prevenir una nueva hemorragia por gastropatía hipertensiva portal después que se han obliterado las varices.

El procedimiento de derivación portosistémica se realiza con menos frecuencia desde el advenimiento de la TIPS; no obstante, este procedimiento se considerará en los pacientes con una función de síntesis hepática satisfactoria que podrían beneficiarse de una cirugía de descompresión portal.

ESPLENOMEGALIA E HIPERESPLENISMO

La esplenomegalia congestiva es frecuente en pacientes con hipertensión portal. Las manifestaciones clínicas incluyen la presentación de esplenomegalia en la exploración física y la aparición de trombocitopenia y leucopenia en cirróticos. Algunos enfermos tendrán dolor abdominal importante en el cuadrante superior izquierdo o en el lado izquierdo a causa de la esplenomegalia con ingurgitación del bazo. La esplenomegalia por sí misma no suele necesitar tratamiento específico, si bien la esplenectomía se puede realizar en forma satisfactoria en circunstancias muy especiales.

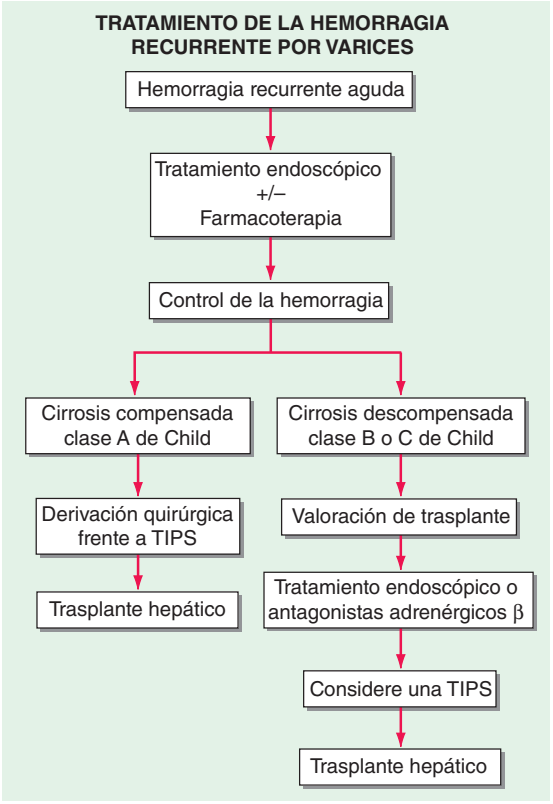


FIGURA 365-3. Tratamiento de la hemorragia recurrente por varices. Este algoritmo describe una estrategia de tratamiento para los pacientes con hemorragias recurrentes por varices esofágicas. En general, el tratamiento inicial consiste en endoscopia, a menudo complementada con farmacoterapia. Con el control de la hemorragia es necesario tomar la decisión respecto de si los pacientes deberán someterse a una derivación quirúrgica o a una TIPS (si corresponden a la clase A de Child) y considerarse para trasplante o si deberán someterse a una TIPS y considerarse para trasplante (si son clase B o C de Child). TIPS, derivación portosistémica intrahepática transyugular.

El hiperesplenismo con la aparición de trombocitopenia es una manifestación frecuente en los cirróticos y suele ser el primer signo de hipertensión portal.

ASCITIS

Definición La ascitis es la acumulación de líquido en la cavidad peritoneal. Con mucho, la causa más frecuente de ascitis es la hipertensión portal relacionada con cirrosis; sin embargo, habrá que recordar que también pueden concurrir las causas malignas o infecciosas de la ascitis y, por supuesto, la diferenciación cuidadosa de otras causas es importante en la atención del paciente.

Patogenia La presencia de hipertensión portal contribuye a la aparición de ascitis en los cirróticos (fig. 365-4). Hay un incremento en la resistencia intrahepática, que produce un aumento de la presión portal, pero también hay vasodilatación del sistema arterial esplácnico, lo cual, a su vez, produce un aumento en la afluencia venosa portal. Estas dos anomalías resultan en un aumento de la producción de linfa esplácnica. Los factores vasodilatadores como el óxido nítrico son causa del efecto vasodilatador. Estos cambios hemodinámicos originan retención de sodio al desencadenar la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la aparición de hiperaldosteronismo. Los efectos renales de un aumento en la aldosterona que conduce a la retención de sodio también contribuyen a la aparición de la ascitis. La retención de sodio produce acumulación de líquido y expansión del volumen de líquido extracelular, lo cual conlleva la formación de edema periférico y ascitis. La retención de sodio es la consecuencia de la respuesta homeostática causada por el llenado insuficiente de la circulación arterial a consecuencia de la vasodilatación arterial en el lecho vascular esplácnico. Debido a que el líquido retenido se está filtrando en forma constante fuera del compartimiento intravascular hacia la cavidad peritoneal, no se logra la sensación de llenado vascular y continúa el proceso. La hipoalbuminemia y la reducción en la presión oncótica plasmática también contribuyen a la difusión de líquido del compartimiento vascular

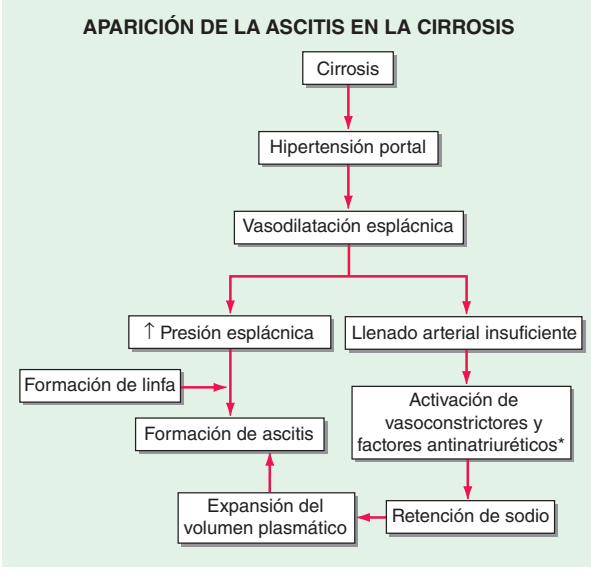


FIGURA 365-4. Aparición de la ascitis en la cirrosis. Este diagrama de flujo ilustra la importancia de la hipertensión portal con la vasodilatación esplácnica en la patogenia de la ascitis. * Factores antinatriuréticos incluyen el sistema renina-angiotensina-aldosterona y el sistema nervioso simpático.

hacia la cavidad peritoneal. La hipoalbuminemia se debe a una merma en la función sintética del hígado cirrótico.

Manifestaciones clínicas En general, los pacientes advierten un incremento del perímetro abdominal que a menudo se acompaña de la aparición de edema periférico. La aparición de ascitis suele ser gradual y es muy sorprendente que algunos enfermos esperen tanto tiempo y se distiendan tanto antes de buscar atención médica. Los pacientes por lo general tienen un mínimo de 1 a 2 L de líquido en el abdomen antes de percatarse que está aumentando su perímetro abdominal. Si el líquido ascítico es masivo se altera la función respiratoria y los individuos refieren disnea. También puede ocurrir hidrotórax hepático en estas circunstancias y contribuir a los síntomas respiratorios. Los pacientes con ascitis masiva a menudo están desnutridos y presentan emaciación muscular y fatiga y debilidad excesivas.

Diagnóstico Se establece por medio de la exploración física y a menudo se complementa con los estudios de imágenes abdominales. Los pacientes tendrán flancos prominentes, pueden tener una onda líquida o presentar matidez cambiante. Para determinar esto, se pide a los enfermos que, desde una posición supina, se volteen sobre su lado izquierdo o derecho, y se observa el movimiento de la matidez con la percusión. Se pueden detectar grados sutiles de ascitis por medio de ecografía o CT. El hidrotórax hepático es más frecuente en el lado derecho e implica una abertura en el diafragma con el flujo libre de líquido ascítico hacia la cavidad torácica.

Cuando los pacientes presentan ascitis por primera vez, se recomienda llevar a cabo una paracentesis diagnóstica a fin de caracterizar el líquido. Esto incluirá la determinación del contenido de proteína total y de albúmina, biometría hemática con diferencial y cultivos. En las condiciones apropiadas se determina la amilasa y se lleva a cabo el estudio citológico. En los cirróticos, la concentración de proteína del líquido ascítico es muy baja y la mayoría de los enfermos tiene una concentración de proteína en líquido ascítico <1 g/100 mL. La creación del gradiente de albúmina entre suero y ascitis (SAAG) ha sustituido la descripción del líquido exudativo o trasudativo. Cuando el gradiente entre la concentración sérica de albúmina y la concentración de albúmina en líquido ascítico es >1.1 g/100 mL, es muy probable que la causa de la ascitis sea la hipertensión portal; esto suele ser el caso en los cirróticos. Cuando el gradiente es <1.1 g/100 mL, se considerarán las causas infecciosas o malignas de la ascitis. Si las concentraciones de proteína en líquido ascítico son muy bajas, los pacientes corren un mayor riesgo de padecer una peritonitis bacteriana espontánea. Una alta concentración de eritrocitos en el líquido ascítico significa una punción traumática, un cáncer hepatocelular o rotura de una varice epiploica. Cuando el nivel absoluto de polimorfonucleares es >250 células/μL, habrá que pensar en la posibilidad de que el líquido ascítico esté infectado. Se deben obtener cultivos del líquido ascítico, y para ello se utiliza la inoculación de medios de cultivo a la cabecera del enfermo.

TRATAMIENTO ASCITIS

Los pacientes con pequeños volúmenes de ascitis por lo general pueden tratarse con restricción de sodio de la dieta. Gran parte de las dietas promedio en Estados Unidos contienen 6 a 8 g de sodio por día y si los pacientes comen en restaurantes o en establecimientos de comida rápida, la cantidad de sodio de su dieta sobrepasa esta cantidad. Por consiguiente, es muy difícil que los enfermos modifiquen sus hábitos alimentarios para ingerir <2 g de sodio por día, que es la cantidad recomendable. Los pacientes a menudo se sorprenden de darse cuenta de la cantidad de sodio que contiene la dieta estándar estadounidense y por consiguiente es importante hacerles llegar folletos didácticos. A menudo, una recomendación sencilla radica en consumir alimentos frescos o congelados, evitar alimentos enlatados o procesados, que por lo general se conservan con sodio. Cuando hay una cantidad moderada de ascitis, por lo general se necesitan diuréticos. Lo habitual es iniciar la espironolactona en dosis de 100 a 200 mg/día en una sola toma y se puede añadir furosemida en dosis de 40 a 80 mg/día, sobre todo en caso de edema periférico. En los enfermos que nunca antes han recibido diuréticos, la ineficacia de las dosis antes mencionadas sugiere que no están cumpliendo con una dieta con restricción de sodio. Si se confirma el cumplimiento de la prescripción y no se está movilizando el líquido ascítico se aumenta la espironolactona a 400 a 600 mg/día y se incrementa la furosemida a 120 a 160 mg/día. Si todavía persiste la ascitis con estas dosis de diuréticos en quienes cumplen con una dieta de poco sodio, entonces se considera que se trata de una *ascitis resistente* y se contemplarán otros tratamientos como paracentesis repetidas de gran volumen o un procedimiento de TIPS (**fig. 365-5**). Estudios recientes han demostrado que este procedimiento, si bien permite controlar la ascitis, no mejora la supervivencia en estos pacientes. Por desgracia, la TIPS suele acompañarse de una mayor frecuencia de encefalopatía hepática y debe considerarse en forma cuidadosa analizando cada caso. El pronóstico en los cirróticos con ascitis es desfavorable y algunos estudios han demostrado que menos de 50% de los pacientes sobrevive dos años después de iniciada la ascitis. Por consiguiente, se considerará el trasplante hepático en los enfermos que comienzan con ascitis.

PERITONITIS BACTERIANA ESPONTÁNEA

La peritonitis bacteriana espontánea es una complicación frecuente y grave de la ascitis que se caracteriza por infección espontánea del líquido ascítico sin un origen intraabdominal. En los cirróticos con ascitis tan grave que necesitan hospitalización, la peritonitis bacteriana espontánea puede presentarse hasta en 30% de los individuos y conllevar una tasa de mortalidad intrahospitalaria de 25%. La traslocación bacteriana es el supuesto

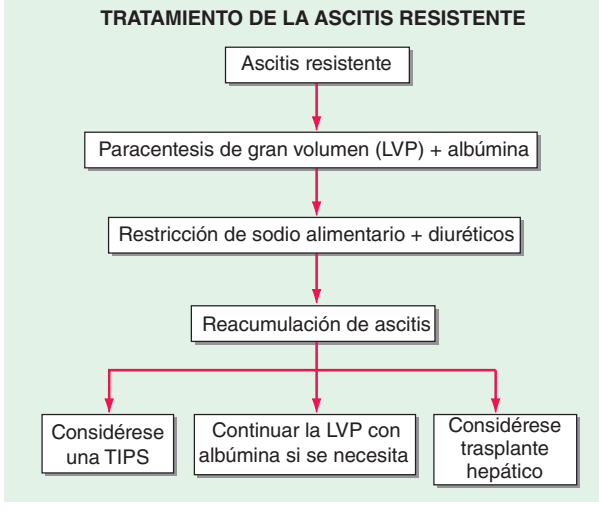


FIGURA 365-5. Tratamiento de la ascitis resistente. De los pacientes que presentan hiperazoemia en el curso de la administración de diuréticos en el tratamiento de su ascitis, algunos necesitarán paracentesis de gran volumen (LVP) repetidas, algunos pueden considerarse para la derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS) y en otros más el trasplante hepático sería una opción adecuada. Todas estas decisiones habrán de individualizarse.

mecanismo del desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea y consiste en que la microflora intestinal atraviesa el intestino hacia los ganglios linfáticos mesentéricos y esto ocasiona bacteriemia y siembra bacteriana en el líquido ascítico. Los microorganismos más comunes son *Escherichia coli* y otras bacterias intestinales; sin embargo, también se encuentran bacterias grampositivas como *Streptococcus viridans, Staphylococcus aureus* y especies del género *Enterococcus*. Si se identifican más de dos microorganismos, se considerará la peritonitis bacteriana secundaria debida a una víscera perforada. El diagnóstico de peritonitis bacteriana espontánea se establece cuando la muestra de líquido tiene un recuento absoluto de neutrófilos >250 células/μL. Se obtendrán cultivos a la cabecera del paciente cuando se obtenga líquido ascítico por medio de punción. Los enfermos con ascitis presentan fiebre, alteraciones en el estado mental, incremento del recuento leucocítico y dolor o malestar abdominal o pueden no presentar alguna de estas manifestaciones. Por tanto, es necesario tener un alto grado de sospecha clínica y las punciones peritoneales son importantes para establecer el diagnóstico. El tratamiento es con una cefalosporina de segunda generación, de manera que la cefotaxima es el antibiótico que se utiliza con más frecuencia. En los pacientes con hemorragia por varices aumenta la frecuencia de peritonitis bacteriana espontánea y se recomienda la profilaxia cuando un enfermo presente hemorragia de la porción superior del tubo digestivo. Asimismo, en los individuos que han tenido uno o varios episodios de peritonitis bacteriana espontánea y que se han recuperado, se utiliza la administración de antibióticos una vez por semana como profilaxia de la recurrencia de peritonitis bacteriana espontánea.

SÍNDROME HEPATORRENAL

El síndrome hepatorrenal es una forma de insuficiencia renal funcional sin patología renal que ocurre en cerca de 10% de los pacientes con cirrosis avanzada o insuficiencia hepática aguda. Se presentan alteraciones notables en la circulación renal arterial en los sujetos con el síndrome hepatorrenal; éstas incluyen un aumento en la resistencia vascular que se acompaña de una reducción en la resistencia vascular periférica. Es probable que la causa de la vasoconstricción renal sea multifactorial y no se ha dilucidado bien. El diagnóstico suele establecerse cuando hay una gran cantidad de ascitis en personas que tienen un aumento progresivo en la creatinina. El síndrome hepatorrenal tipo 1 se caracteriza por una alteración gradual en el funcionamiento renal y una disminución importante de la depuración de creatinina en una a dos semanas después de la presentación. El síndrome hepatorrenal tipo 2 se caracteriza por una disminución en la tasa de filtración glomerular y un incremento en la concentración sérica de creatinina, pero es muy estable y conlleva un mejor pronóstico que el síndrome hepatorrenal tipo 1.

El síndrome hepatorrenal suele presentarse en pacientes con ascitis resistente y es indispensable excluir otras causas de insuficiencia renal aguda. Por desgracia el tratamiento ha sido difícil, y antes se utilizaban dopamina o análogos de la prostaglandina como vasodilatadores renales. Los estudios realizados en forma cuidadosa no han logrado demostrar un beneficio claro con estas estrategias terapéuticas. En la actualidad, los pacientes se tratan con midodrina, un agonista α, junto con octreótido y albúmina intravenosa. El mejor tratamiento para el síndrome hepatorrenal es el trasplante hepático; la recuperación del funcionamiento renal es típica en estas circunstancias. En los sujetos con el síndrome hepatorrenal tipo 1 o tipo 2, el pronóstico es desfavorable, a menos que se lleve a cabo el trasplante en un periodo breve.

ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

La encefalopatía portosistémica es una complicación grave de la hepatopatía crónica y se define en términos generales como una alteración en el estado mental y en el funcionamiento cognitivo que se presenta en pacientes con insuficiencia hepática. En la lesión hepática aguda con insuficiencia hepática fulminante, la aparición de encefalopatía es un requisito para el diagnóstico de una insuficiencia fulminante. La encefalopatía es mucho más frecuente en sujetos con hepatopatía crónica. Las neurotoxinas derivadas del intestino que no son eliminadas por el hígado debido a los cortocircuitos vasculares y la disminución en la masa hepática llegan al encéfalo y ocasionan los síntomas que se conocen como encefalopatía hepática. Es típico observar un incremento de las concentraciones de amoniaco en pacientes con encefalopatía hepática, pero la correlación entre la gravedad de la hepatopatía y la magnitud del aumento de las concentraciones de amoniaco a menudo no es satisfactoria y la mayoría de los hepatólogos no se basa en las concentraciones de amoniaco para establecer un diagnóstico. Otros compuestos y metabolitos que contribuyen a la aparición de encefalopatía son algunos neurotransmisores falsos y mercaptanos.

Manifestaciones clínicas En la insuficiencia hepática aguda, los cambios en el estado mental ocurren en un lapso de semanas a meses. Se observa edema cerebral en estos pacientes, con encefalopatía grave que se acompaña de edema de la sustancia gris. La herniación cerebral es una complicación temida del edema cerebral en la insuficiencia hepática aguda y el tratamiento tiene como propósito disminuir el edema con manitol y la administración prudente de líquidos intravenosos.

Los cirróticos a menudo padecen encefalopatía como resultado de episodios desencadenantes como hipopotasemia, infección, un incremento en la carga de proteína alimentaria o trastornos electrolíticos. Los pacientes pueden estar confusos o mostrar un cambio en la personalidad. De hecho, se muestran muy violentos y difíciles de tratar; también pueden tener mucho sueño y dificultades para despertarse. Debido a que son tan frecuentes los episodios desencadenantes, deben investigarse con sumo cuidado. Si los pacientes tienen ascitis, se efectuará punción para descartar la infección. Se buscarán datos de hemorragia de tubo digestivo y se hidratará en forma apropiada a los enfermos. Los electrólitos deben determinarse y las anomalías corregirse. En los enfermos con encefalopatía, suele haber asterixis. Ésta se desencadena haciendo que el paciente extienda los brazos y doble las muñecas hacia atrás. Con esta maniobra, los individuos con encefalopatía tienen un movimiento súbito de la muñeca hacia adelante. Para esto se necesita que los pacientes cooperen con el médico que los examina y, por supuesto, no se puede realizar en pacientes con encefalopatía grave o que se encuentran en coma hepático.

El diagnóstico de encefalopatía hepática es clínico y un médico experimentado es quien debe reconocer y conjuntar todas las manifestaciones. A menudo, cuando los pacientes tienen encefalopatía por primera vez, no se percatan de lo que transcurre, pero una vez que la han experimentado pueden identificarla y a menudo se automedican para modificar el desarrollo o el agravamiento de la encefalopatía.

TRATAMIENTO ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA

El tratamiento es multifactorial e incluye tratar los factores desencadenantes mencionados con anterioridad. A veces, lo único que se necesita es la hidratación y la corrección del desequilibrio electrolítico. Antes, se consideraba la restricción de la proteína alimentaria en individuos con encefalopatía; sin embargo, se piensa que la repercusión negativa de esta medida en la nutrición global supera el beneficio de tratar la encefalopatía y, por tanto, no es recomendable. Puede obtenerse cierto beneficio si se sustituye la proteína animal con proteína vegetal en algunos pacientes con encefalopatía difícil de tratar. La parte fundamental del tratamiento de la encefalopatía, además de corregir los factores desencadenantes, es la administración de lactulosa, un disacárido no absorbible, que produce acidificación del medio colónico. Sobreviene catarsis, que contribuye a la eliminación de productos de nitrógeno en el intestino causantes del desarrollo de la encefalopatía. La meta del tratamiento con lactulosa es estimular dos a tres deposiciones blandas por día. Se les pide a los pacientes que ajusten la cantidad de lactulosa que ingieren para lograr el efecto adecuado. Los antibióticos que no se absorben bien a menudo se utilizan como fármacos complementarios en pacientes que han tenido dificultades con la lactulosa. La administración de neomicina y metronidazol se ha empleado para reducir los efectos secundarios de cada uno: la neomicina para la insuficiencia renal y la ototoxicidad y el metronidazol por la neuropatía periférica. En fecha más reciente, la rifaximina en dosis de 550 mg dos veces al día ha sido muy eficaz para tratar la encefalopatía, sin los efectos secundarios conocidos de la neomicina o del metronidazol. La complementación con cinc a veces es útil en pacientes con encefalopatía y es relativamente inocua. La aparición de encefalopatía en enfermos con hepatopatía crónica es un signo de pronóstico desfavorable, pero puede tratarse en la mayor parte de los casos.

DESNUTRICIÓN EN LA CIRROSIS

Dado que el hígado interviene sobre todo en la regulación del metabolismo proteínico y energético del organismo, no es de sorprender que los pacientes con hepatopatía avanzada suelan presentar desnutrición. Una vez que los enfermos tienen cirrosis, son más catabólicos y se metaboliza la proteína muscular. Existen múltiples factores que contribuyen a la desnutrición en la cirrosis, como el consumo deficiente de alimentos, las alteraciones en la absorción intestinal de nutrientes y los trastornos en el metabolismo de las proteínas. Los complementos alimenticios en los cirróticos ayudan a evitar el catabolismo.

ANOMALÍAS EN LA COAGULACIÓN

La coagulopatía se presenta en casi todos los cirróticos. Disminuye la síntesis de los factores de la coagulación y se altera la depuración de anticoagulantes. Además, es posible que ocurra trombocitopenia por el hiperesplenismo consecutivo a la hipertensión portal. Los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K son los factores II, VII, IX y X. La vitamina K necesita excreción biliar para su absorción subsiguiente; por tanto, en los individuos con síndromes colestásicos crónicos, a menudo disminuye la absorción de esta vitamina y su administración intravenosa o intramuscular puede corregir de una manera rápida esta anomalía. Es más común que disminuya la síntesis de factores de la coagulación dependientes de la vitamina K debido a una disminución de la masa hepática y, en estas circunstancias, la administración de vitamina K por vía parenteral no mejora los factores de la coagulación ni el tiempo de protrombina. La función plaquetaria suele ser anormal en pacientes con hepatopatía crónica, además de disminuir la concentración a consecuencia del hiperesplenismo.

OSTEOPATÍA EN LA CIRROSIS

La osteoporosis es frecuente en pacientes con hepatopatía colestásica crónica debido a la absorción deficiente de vitamina D y a una disminución en la ingestión de calcio. La tasa de resorción ósea sobrepasa la de formación de hueso nuevo en los cirróticos produciendo una pérdida de hueso. La absorciometría radiográfica con doble energía (DEXA) es un método útil para documentar osteoporosis u osteopenia en pacientes con hepatopatía crónica. Cuando una DEXA muestra disminución de la masa ósea, el tratamiento consistirá en administrar bisfosfonatos que son eficaces para inhibir la resorción ósea y para el tratamiento de la osteoporosis.

ANOMALÍAS HEMATOLÓGICAS EN LA CIRROSIS

Existen múltiples manifestaciones hematológicas en la cirrosis, incluida anemia por diversas causas, como hiperesplenismo, hemólisis, deficiencia de hierro y tal vez deficiencia de folato por desnutrición. La macrocitosis es una anomalía frecuente en la morfología eritrocítica que se observa en pacientes con hepatopatía crónica y puede verse neutropenia como resultado del hiperesplenismo.

366e Atlas de biopsias hepáticas

Jules L. Dienstag, Atul K. Bahn

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Aunque las manifestaciones clínicas y de laboratorio aportan indicios sobre la extensión de los procesos inflamatorios (grado de enfermedad), el grado de cicatrización y distorsión estructural (etapa de la enfermedad) y la naturaleza del proceso patológico, se considera que la biopsia hepática representa el estándar de referencia para valorar el grado de lesión y fibrosis hepáticas. El estudio histopatológico del hígado no sólo es una base para la calificación cuantitativa de la actividad y progresión de la enfermedad, también aporta mucha información cualitativa que puede dirigir e informar el diagnóstico y tratamiento.

367e Enfermedades genéticas, metabólicas e infiltrantes que afectan al hígado

Bruce R. Bacon

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Hay un número de padecimientos hepáticos que se clasifican como trastornos genéticos, metabólicos e infiltrantes. Entre las enfermedades hereditarias se encuentran la hemocromatosis, la enfermedad de Wilson, la deficiencia de antitripsina α_1 (α_1AT, α_1 *antitrypsin*) y la fibrosis quística (CF, *cystic fibrosis*). La hemocromatosis es el trastorno hereditario más común de las poblaciones caucásicas, en las cuales se identifica susceptibilidad genética para la enfermedad en uno de cada 250 individuos. En los últimos 15 años se ha hecho más aparente que la esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD, *nonalcoholic fatty liver disease*) es la causa más común de elevación de enzimas hepáticas en la población estadounidense. Este padecimiento se discute con mayor detalle en el capítulo 364. Los trastornos infiltrantes del hígado son poco frecuentes en términos relativos.

368 Trasplante hepático

Raymond T. Chung, Jules L. Dienstag

El trasplante hepático, que es la sustitución del hígado original enfermo por un órgano sano (aloinjerto), ha progresado desde un procedimiento experimental que se realizaba en individuos muy graves hasta una técnica que salva la vida y que se practica mucho antes de la evolución a hepatopatía terminal. La modalidad más avanzada en términos técnicos y la preferida es el *trasplante ortotópico*, en la cual se extrae el órgano original y se coloca el donado en el mismo sitio anatómico. De manera inicial lo llevaron a cabo en el decenio de 1960 Thomas Starzl en la *University of Colorado* y más tarde en la *University of Pittsburgh* y luego Roy Calne en Cambridge, Inglaterra; el trasplante hepático se efectúa de manera sistemática en todo el mundo. Los buenos resultados, medidos por la supervivencia anual, han mejorado de casi 30% en el decenio de 1970 a >90% hoy en día. Estas posibilidades mayores de prolongar la vida fueron consecuencia de depuraciones de la técnica operatoria, mejoría en la obtención y conservación de órganos, progresos en el tratamiento inmunodepresor y, quizá de mayor trascendencia, la selección del paciente y el momento de la intervención. A pesar de la morbilidad y la mortalidad perioperatorias y los aspectos técnicos y asistenciales del método y sus costos, el trasplante de hígado se ha vuelto el procedimiento de elección en individuos elegibles cuya hepatopatía aguda o crónica es progresiva y letal y que no mejora con tratamiento médico. Con base en el éxito actual, el número de trasplantes hepáticos se ha incrementado cada año; en 2012, 6 256 pacientes recibieron aloinjertos hepáticos en Estados Unidos. Aun así, la demanda de hígados todavía rebasa la disponibilidad. En 2013 había 15 806 pacientes en la lista de espera de trasplante hepático en Estados Unidos. En reacción a esta escasez de órganos, muchos centros de trasplante han comenzado a complementar el injerto de hígado obtenido de cadáver con el injerto de un órgano de donante vivo.

INDICACIONES

Los prospectos potenciales para trasplante hepático son niños y adultos que, en ausencia de contraindicaciones (véase adelante), sufren una enfermedad hepática grave e irreversible para la cual se agotaron o no existen los tratamientos médicos o quirúrgicos alternativos. *El momento de la operación es crucial.* En realidad, se considera que la mejoría en la programación y selección de los pacientes ha contribuido más al éxito del trasplante

hepático desde la década de 1980 en adelante que todos los impresionantes avances técnicos e inmunitarios combinados.

Aunque la enfermedad debe estar avanzada y deben proporcionarse oportunidades de estabilización o recuperación espontánea o inducida por fármacos, el procedimiento debe efectuarse lo bastante temprano para dar al procedimiento quirúrgico una buena oportunidad de éxito. Lo ideal es que el trasplante se considere en pacientes con enfermedad hepática y etapa terminal que experimentan o tuvieron alguna complicación con peligro para la vida por la descompensación hepática o cuya calidad de vida se ha deteriorado hasta grados inaceptables. Pese a que los individuos con cirrosis bien compensada pueden sobrevivir muchos años, muchas personas con hepatopatía crónica casi estable tienen una enfermedad mucho más avanzada de lo que aparentan. Como se explica más adelante, cuanto mejor sea el estado de un paciente antes del trasplante, más alta será la tasa de éxito anticipada. La decisión sobre *cuándo* trasplantar es compleja y requiere el juicio combinado de un equipo experimentado de hepatólogos, cirujanos de trasplante, anestesiólogos y especialistas en servicios de apoyo, además del consentimiento bien informado del paciente y su familia.

TRASPLANTE EN NIÑOS

Las indicaciones del trasplante en la infancia se muestran en el **cuadro 368-1**. La más frecuente es la *atresia biliar*. Los *trastornos hereditarios o genéticos del metabolismo* relacionados con insuficiencia hepática constituyen otra indicación importante de trasplante en niños y adolescentes. En la enfermedad de Crigler-Najjar de tipo I y en determinados trastornos hereditarios del ciclo de la urea o del metabolismo de los aminoácidos o del lactato-piruvato, el trasplante puede ser el único modo de prevenir el deterioro progresivo de la función del sistema nervioso central (SNC), a pesar de que el hígado original sea estructuralmente normal. El trasplante combinado de hígado y corazón ha conseguido mejorías espectaculares de la función cardiaca y las concentraciones de colesterol en niños con hipercolesterolemia homocigótica familiar; se ha realizado con éxito el trasplante combinado de hígado y riñón en pacientes con hiperoxaluria primaria tipo I. En hemofílicos con hepatitis secundaria a transfusiones e insuficiencia hepática, el trasplante hepático ha tenido como consecuencia la normalización de la síntesis del factor VIII.

TRASPLANTE EN ADULTOS

El trasplante hepático está indicado en las *cirrosis* avanzadas de cualquier etiología (cuadro 368-1). En la *colangitis esclerosante* y la *enfermedad de Caroli* (múltiples dilataciones quísticas del árbol biliar intrahepático), las infecciones y sepsis recurrentes, causadas por obstrucción fibrótica e inflamatoria de las vías biliares, pueden ser una indicación de trasplante. Dado que la cirugía previa en la vía biliar puede dificultar el trasplante hepático y constituir una contraindicación relativa para esta intervención, la derivación quirúrgica de las vías biliares ha quedado proscrita en los pacientes con colangitis esclerosante. En individuos sometidos a trasplante por *trombosis de las venas hepáticas* (*síndrome de Budd-Chiari*), es esencial establecer un tratamiento anticoagulante en el posoperatorio; los trastornos mieloproliferativos subyacentes deben tratarse con anterioridad, pero no contraindican el trasplante hepático. Si es posible localizar un donante con rapidez, antes de la aparición de complicaciones que pongan en peligro la vida, incluido el edema cerebral, los pacientes con insuficiencia hepática aguda son aptos para el trasplante. Los sujetos con *cirrosis alcohólica*, *hepatitis viral crónica* y *cánceres hepatocelulares primarios* son los prospectos más frecuentes para trasplante de hígado. Las tres categorías se consideran de riesgo alto, pero es posible plantear y realizar el trasplante en individuos muy bien seleccionados y en la actualidad las indicaciones más comunes para hacerlo son la hepatitis C crónica y la hepatopatía alcohólica, que abarcan 40% de todos los adultos elegibles para este procedimiento. En los pacientes con cirrosis alcohólica se considera una opción adecuada el trasplante si se cumplen los criterios estrictos de abstinencia y reformación; sin embargo, tales criterios no evitan la recidiva hasta en 25% de los pacientes. En casos bien seleccionados, en un número limitado de centros, se ha efectuado con éxito el trasplante para hepatitis alcohólica *aguda*. Sin embargo, como los pacientes con este trastorno todavía son consumidores activos de alcohol y dado que existe la preocupación del abuso continuado del alcohol, la hepatitis alcohólica aguda no es una indicación habitual para el trasplante hepático. En los individuos con hepatitis C crónica, las tasas de sobrevida del aloinjerto y del paciente son equiparables a las de otros subgrupos de enfermos que se han sometido a trasplante; empero, es invariable la recidiva de la infección en el órgano donante, la hepatitis C recidivante tiene una evolución insidiosa, la cirrosis del aloinjerto sobreviene en 20 a 30% a los cinco años, y la cirrosis y la insuficiencia del órgano en una etapa tardía se presentan cada vez con más frecuencia después de los cinco años. Con la introducción de antivirales muy efectivos de acción directa contra el HCV, se prevé una mejoría significativa de los resultados del aloinjerto en los próximos años. En individuos con hepatitis B crónica, y en ausencia de medidas para impedir su recurrencia, la supervivencia después del trasplante disminuye de 10 a 20%; no obstante, el empleo profiláctico del concentrado de inmunoglobulina de hepatitis B (HBIg, *hepatitis B immune globulin*) durante el injerto y después de éste, mejora las posibilidades de buenos resultados hasta un grado similar al observado en aquellos individuos con causas no virales de la descompensación hepática. Los fármacos antivirales orales específicos (p. ej., entecavir, disoproxilo fumarato de tenofovir) **(cap. 362)**, se pueden usar tanto para la profilaxia como para tratar la hepatitis B recidivante, lo que facilita más el tratamiento de los pacientes sometidos a trasplante hepático por hepatitis B en etapa terminal; en la mayoría de los centros de trasplante se utiliza una combinación de HBIg y fármacos antivirales para tratar a los pacientes con hepatitis B. Más adelante se describen con detalle los aspectos relacionados con la recidiva de la enfermedad. Los sujetos con tumores hepatobiliares primarios no metastásicos (carcinoma hepatocelular primario [HCC, *hepatocellular carcinoma*], colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, hemangioendotelioma epitelioide y adenomas hepáticos múltiples o masivos) se han sometido a trasplante hepático; sin embargo, en algunas neoplasias hepatobiliares malignas, la supervivencia global es significativamente más baja que para otras categorías de enfermedades hepáticas. En la mayoría de los centros de trasplante se han comunicado tasas de supervivencia libres de recidiva a cinco años en individuos con carcinoma hepatocelular no resecable por tumores individuales <5 cm de diámetro o por tres o menos lesiones, todas <3 cm, comparables a las observadas en pacientes sometidos a trasplante por indicaciones no malignas. En consecuencia, el trasplante hepático está restringido en la actualidad a los sujetos cuyas neoplasias hepáticas malignas satisfacen estos criterios. Se halla bajo valoración ampliar los criterios para los individuos con carcinoma hepatocelular. Dado que la probabilidad de recidiva del colangiocarcinoma es muy elevada, sólo en algunos pacientes muy seleccionados con enfermedad circunscrita se valora el trasplante después de quimioterapia intensiva y radioterapia.

CUADRO 368-1 Indicaciones para trasplante hepático

Niños	Adultos
Atresia biliar	Cirrosis biliar primaria
Hepatitis neonatal	Cirrosis biliar secundaria
Fibrosis hepática congénita	Colangitis esclerosante primaria
Síndrome de Alagille[a]	Hepatitis autoinmunitaria
Enfermedad de Byler[b]	Enfermedad de Caroli[c]
Déficit de antitripsina α_1	Cirrosis criptógena
Trastornos congénitos del metabolismo	Hepatitis crónica con cirrosis
Enfermedad de Wilson	Trombosis de las venas suprahepáticas
Tirosinemia	Hepatitis fulminante
Enfermedades por almacenamiento de glucógeno	Cirrosis alcohólica Hepatitis viral crónica
Enfermedades por almacenamiento lisosómico	Tumores malignos hepatocelulares primarios
Protoporfiria	Adenomas hepáticos
Enfermedad de Crigler-Najjar de tipo I	Esteatohepatitis no alcohólica
Hipercolesterolemia familiar	Polineuropatía amiloide familiar
Hiperoxaluria primaria de tipo I	
Hemofilia	

[a] Displasia arteriohepática con escasez de conductos biliares y malformaciones congénitas, como estenosis pulmonar. [b] Colestasis intrahepática, insuficiencia hepática progresiva, retraso mental y del crecimiento. [c] Dilataciones quísticas múltiples en los conductos biliares intrahepáticos.

CONTRAINDICACIONES

Las *contraindicaciones absolutas* para el trasplante incluyen enfermedades multiorgánicas potencialmente letales, infecciones bacterianas o micóticas extrahepáticas incontrolables, enfermedades cardiovasculares o pulmonares avanzadas preexistentes, anomalías congénitas múltiples tal vez letales o no corregibles, cáncer metastásico y consumo excesivo de drogas o alcohol **(cuadro 368-2)**. Dado que los pacientes muy bien seleccionados en su sexto o incluso séptimo decenio de vida se han sometido a trasplante con resultados satisfactorios, la edad avanzada ya no se considera en sí misma una contraindicación absoluta; sin embargo, en los individuos de edad más avanzada se lleva a cabo una valoración preoperatoria más minuciosa para descartar cardiopatía isquémica y otros trastornos concomitantes.

CUADRO 368-2 Contraindicaciones para el trasplante hepático

Absolutas	Relativas
Infección extrahepatobiliar no erradicada	Edad >70 años
Septicemia activa no tratada	Operaciones hepatobiliares extensas previas
Anomalías congénitas no corregibles que acortan la vida	Trombosis de vena porta
Toxicomanías o abuso de alcohol	Insuficiencia renal no atribuible a enfermedad hepática
Enfermedad cardiopulmonar avanzada	Cáncer extrahepático previo (excepto cáncer cutáneo no melanomatoso)
Cánceres extrahepatobiliares (excepto cáncer cutáneo no melanomatoso)	Obesidad mórbida
Metástasis cancerosas en el hígado	Desnutrición o consunción intensa
Colangiocarcinoma	Incumplimiento de órdenes médicas
Sida	Seropositividad de VIH con dificultad para controlar la viremia por VIH o CD4 <100/μL
Enfermedades generalizadas letales	Septicemia intrahepática Hipoxemia intensa a consecuencia de cortocircuitos intrapulmonares de derecha a izquierda (PO_2 <50 mmHg) Hipertensión pulmonar grave (presión de la arteria pulmonar media >35 mmHg) Trastorno psíquico no controlado

No obstante, debe considerarse la edad avanzada (>70 años) como una *contraindicación relativa*, esto es, un factor a tomar en cuenta junto con otras contraindicaciones relativas, algunas de las cuales son trombosis de la vena porta, infección por VIH, nefropatía preexistente no relacionada con hepatopatía (que puede ser una consideración inmediata para trasplante combinado de hígado y riñón), septicemia intrahepática o biliar, hipoxemia grave (Po_2 <50 mmHg) como resultado de cortocircuitos intrapulmonares de derecha a izquierda, hipertensión portopulmonar con presiones medias de la arteria pulmonar (>35 mmHg), cirugía hepatobiliar extensa previa, cualquier trastorno psiquiátrico grave no controlado y falta de suficiente apoyo social. Cualesquiera de estas contraindicaciones relativas es insuficiente por sí misma para impedir el trasplante. Por ejemplo, el problema de la trombosis de la vena porta puede superarse si se confecciona un injerto de la vena porta del hígado donante y se trasplanta a la vena mesentérica superior del receptor. Ahora que el tratamiento antirretroviral de alta actividad ha mejorado en grado considerable la supervivencia de personas con infección por VIH **(cap. 226)**, y dado que la hepatopatía en etapa terminal causada por las hepatitis C y B crónicas ha surgido como una fuente importante de morbilidad y mortalidad en la población infectada por VIH, el trasplante hepático se ha realizado con éxito en la actualidad en algunas personas con infección por VIH que tienen un control excelente de la infección por este virus. Algunos pacientes con recuento de linfocitos T CD4+ >100/μL y con supresión farmacológica de la viremia de VIH se someten a trasplante por hepatopatía en etapa terminal. Las personas infectadas con VIH que recibieron aloinjertos hepáticos por hepatopatía en etapa terminal secundaria a hepatitis B crónica logran tasas de supervivencia comparables a las de pacientes sin VIH que se someten al trasplante por la misma indicación. En cambio, la recurrencia del virus de hepatitis C (HCV) en el aloinjerto ha limitado el éxito de largo plazo en individuos con hepatopatía en etapa terminal secundaria a este virus. También en este caso se anticipa que la disponibilidad de antivirales de acción directa contra HCV mejoren de manera significativa los resultados de los aloinjertos.

CONSIDERACIONES TÉCNICAS

SELECCIÓN DEL ÓRGANO DONADO (CADÁVER)

El hígado de un cadáver para trasplante se obtiene sobre todo de personas que han muerto por traumatismo craneoencefálico. Los órganos de este tipo de donantes <60 años son aceptables si cumplen con los criterios siguientes: estabilidad hemodinámica, oxigenación adecuada, ausencia de infección por bacterias u hongos, ausencia de traumatismos abdominales y disfunción hepática y negatividad serológica para virus de hepatitis B y C y VIH. En ocasiones se utiliza el órgano de donantes con hepatitis B y C (p. ej., el caso de receptores que han padecido las dos formas de hepatitis, respectivamente). Rara vez se usa el órgano donado que posee anticuerpos contra el antígeno central de hepatitis B (anti-HBc) y se utiliza si es apremiante la necesidad de contar con él y es posible tratar de manera profiláctica con antivirales a receptores de estos órganos. Se conservan de manera artificial las funciones cardiovasculares y respiratorias hasta que se extrae el hígado. El trasplante de órganos de donantes enfermos que han fallecido por enfermedades cardiacas puede realizarse con buenos resultados cuando se reduce el tiempo de isquemia y se conservan las características histológicas del hígado. Otros aspectos importantes en la selección del donante son la compatibilidad de los grupos sanguíneos ABO y el volumen del órgano, es decir, la comparación entre el donante y el receptor; sin embargo, en situaciones de urgencia o extraordinaria escasez de órganos se pueden emplear hígados con incompatibilidad de ABO o la mitad de la víscera. No se necesita la tipificación hística para la compatibilidad del antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) y la presencia de anticuerpos citotóxicos preformados contra HLA no impide llevar a cabo el trasplante hepático. Después de perfundir con una solución fría de electrolitos, el hígado donado se extrae y se empaca en hielo. El uso de la solución de la *University of Wisconsin* (UW), con abundante lactobionato y rafinosa, ha permitido retardar la crioisquemia hasta 20 h; sin embargo, un límite más razonable puede ser 12 h. Las mejores técnicas para la obtención de múltiples órganos del mismo donante ha ampliado la posibilidad de disponer del hígado, pero todavía la demanda supera por mucho al número de órganos. En la actualidad, todos los hígados donados en Estados Unidos se distribuyen a través de una red nacional de órganos (UNOS, *United Network for Organ Sharing*) para distribuir los órganos disponibles con base en consideraciones regionales y situación aguda del receptor. Los receptores que necesitan cuidados intensivos son los que tienen la prioridad absoluta, pero siguen en evolución las medidas de asignación y distribución que equilibran las urgencias máximas con los mejores resultados en cuanto a la distribución de órganos de cadáveres. La asignación basada en la puntuación de Child-Turcotte-Pugh (CTP), que utiliza cinco variables clínicas (etapa de la encefalopatía, ascitis, bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina) y el tiempo de espera, se ha sustituido por la asignación basada en la simple urgencia, calculada con base en la puntuación del *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD). Esta puntuación se basa en un modelo matemático que incluye bilirrubina, creatinina y tiempo de protrombina expresados en una razón internacional normalizada (INR) **(cuadro 368-3)**. No se toman en consideración el tiempo de espera (excepto como elemento de desempate entre dos receptores con las mismas

CUADRO 368-3 Criterios de la *United Network for Organ Sharing* (UNOS) aplicables a la lista de espera para trasplante hepático

Estado 1	Insuficiencia hepática fulminante (lo que incluye falta de funcionamiento primario del injerto y trombosis de la arteria hepática en los primeros siete días después del trasplante, al igual que enfermedad de Wilson con descompensación aguda)[a]
La calificación del *Model for End-Stage Liver Disease* (MELD), en una escala continua,[b] determina la asignación del resto de los órganos de donante. Este modelo se basa en el siguiente cálculo:	
$3.78 \times \log_e$ bilirrubina (mg/100 mL) ± $11.2 \times \log_e$ razón internacional normalizada (INR) ± $9.57 \times \log_e$ creatinina (mg/100 mL) ± 6.43 (x 0 por hepatopatía alcohólica y colestásica, × 1 por todos los tipos de hepatopatía).[c,d,e]	
Se dispone de cálculos en línea para determinar las calificaciones de MELD, como el siguiente: http://optn.transplant.hrsa.gov/resources/pofessionalresources.asp?index=9.	

[a] En niños <18 años de edad, el estado 1 incluye insuficiencia hepática aguda o crónica más hospitalización en una unidad de cuidados intensivos o metabolopatías. El estado 1 se utiliza en personas con insuficiencia hepática fulminante y supera a la calificación del MELD. [b] La escala del MELD es continua, con 34 grados que fluctúan entre 6 y 40. Por lo general, los órganos de donante no están disponibles, a menos que la calificación del MELD sea >20. [c] Los pacientes con carcinoma hepatocelular en etapa T2 reciben 22 puntos específicos de enfermedad. [d] Incluye la creatinina en virtud de que la función renal es un factor validado para predecir la supervivencia en pacientes con hepatopatía. En adultos sometidos a diálisis dos veces por semana, la creatinina en la ecuación se establece en una cifra de 4 mg/100 mL. [e] En niños <18 años de edad se emplea la escala *Pediatric End-Stage Liver Disease* (PELD). Este parámetro se basa en albúmina, bilirrubina, INR, deficiencia de crecimiento y edad. El estado 1 se retiene.

puntuaciones MELD) ni los resultados después del trasplante, pero se ha demostrado que la puntuación MELD es el mejor elemento predictivo de la mortalidad antes del trasplante, satisface el criterio actual de que las necesidades médicas deben ser el factor determinante y decisivo, y elimina los aspectos subjetivos que conlleva el sistema de puntuación CTP (presencia y grado de ascitis y encefalopatía hepática) y las diferencias en los lapsos de espera en diferentes regiones de Estados Unidos. Los datos recientes indican que los receptores de hígado con calificaciones MELD <15 tuvieron tasas de mortalidad posterior al trasplante más altas que los pacientes con clasificación similar que permanecieron en la lista de espera. Esta observación condujo a la modificación de las disposiciones de la UNOS para asignar los órganos donantes a los pacientes elegibles con calificaciones MELD >15 dentro de la organización de procuración local o regional antes de ofrecer el órgano a pacientes locales con calificaciones <15. Además, para asignar los hígados donantes se toma en cuenta el sodio sérico, otro factor predictivo crucial para la supervivencia entre los sujetos elegibles para trasplante hepático.

La máxima prioridad (estado 1) todavía se reserva para los pacientes con insuficiencia hepática fulminante o injerto con falla primaria. Los pacientes elegibles para trasplante de hígado que tienen carcinoma hepatocelular quizá no tengan descompensación suficiente para competir por un órgano donado, con base en los criterios de urgencia; además, la espera larga de un órgano de cadáver provoca a menudo proliferación del tumor más allá de los límites aceptables para realizar el trasplante; en tal situación se asignan a esos pacientes puntos MELD adicionales (cuadro 368-3). Otras excepciones del MELD en enfermedades específicas incluyen hipertensión portopulmonar, síndrome hepatopulmonar, polineuropatía amiloide familiar, hiperoxaluria primaria (requiere trasplante renal y hepático), hepatopatía de la fibrosis quística y algunos casos muy bien seleccionados de colangiocarcinoma hiliar.

TRASPLANTE DE DONANTE VIVO

Algunas veces, en particular en el caso del trasplante hepático en niños, puede fraccionarse el órgano de cadáver entre dos receptores (un adulto y un niño). Otra alternativa más viable que ha tenido aceptación cada vez mayor consiste en trasplantar el lóbulo derecho del hígado de un adulto sano a otro adulto. El trasplante del lóbulo izquierdo (segmento lateral izquierdo) del donante vivo, que se introdujo en los comienzos de 1990 para aliviar la extraordinaria escasez de órganos donados para niños de corta edad, constituye en la actualidad 33% de todos los trasplantes en niños. Debido a la escasez de órganos de cadáver, se ha considerado cada vez con mayor frecuencia el trasplante de donante vivo con un lóbulo derecho de mayor tamaño en los adultos; no obstante, no es de esperar que el trasplante hepático de donante vivo resuelva la escasez de órganos. En el año 2012 se realizaron 246 de estos procedimientos, lo cual representa sólo alrededor de 4% de todas las operaciones de trasplante hepático efectuadas en Estados Unidos.

El trasplante de un órgano de donante vivo puede acortar el lapso de espera y el tiempo de crioisquemia; se practica en circunstancias planificadas, no en una situación de urgencia y puede salvar la vida en individuos que no pueden esperar un órgano de cadáver. Por supuesto, el aspecto contrario es el riesgo que implica para el donante sano (con una media de 10 semanas de discapacidad médica; complicaciones de vías biliares en casi 5%; complicaciones posoperatorias, como infección de la incisión, obstrucción del intestino delgado y eventraciones en 9 a 19% e incluso la muerte en 0.2 a 0.4% de los donantes), así como la mayor frecuencia de complicaciones de vías biliares (15 a 32%) y vasculares (10%) en el receptor. Los donantes deben participar de manera voluntaria sin necesidad de coerción y el personal del trasplante debe realizar esfuerzos para descartar factores coercitivos sutiles o psicológicos inapropiados, además de informar con cuidado al donante y al receptor los posibles beneficios y riesgos del método. Los donantes deben tener 18 a 60 años de edad; tipo sanguíneo compatible con el del receptor; no mostrar problemas médicos crónicos ni antecedentes de una cirugía abdominal importante; mostrar relación genética o emocional con el receptor y superar una serie de valoraciones clínicas, bioquímicas y serológicas a fin de identificar trastornos médicos que los inhabilitarían. El receptor debe cumplir con los mismos criterios de la UNOS que quienes recibirán el aloinjerto de un cadáver. En este momento se recopilan datos integrales sobre los resultados del trasplante hepático entre dos adultos con donante vivo (www.nih.a2all.org).

TÉCNICA QUIRÚRGICA

La recuperación del hígado natural del receptor es un procedimiento técnico difícil, sobre todo en presencia de hipertensión portal, circulación colateral afectada y varices extensas, y sobre todo en presencia de cicatrización por operaciones abdominales previas. La combinación de hipertensión portal y coagulopatía (tiempo de protrombina prolongado y trombocitopenia) se traduce en elevadas necesidades de transfusión de hemoderivados. Después de disecar la vena porta y las venas cavas inferiores infrahepática y suprahepática, el cirujano diseca la arteria hepática y el colédoco. Como paso siguiente, extrae el hígado original y coloca el órgano donado. Durante la fase anhepática sobreviene coagulopatía, hipoglucemia, hipocalcemia e hipotermia, que debe corregir el equipo de anestesiología. Las anastomosis entre las venas cavas, venas portas, arterias hepáticas y vías biliares se realizan en ese orden; en el caso de los conductos biliares se practica una sutura término-terminal de ambos conductos o, si el conducto biliar del receptor no se puede utilizar para la reconstrucción, como ocurre en la colangitis esclerosante (fig. 368-1), se practica una coledocoyeyunostomía de asa en Y de Roux. Una cirugía habitual de trasplante dura 8 h, pero oscila entre 6 y 18 h. Dada la hemorragia excesiva, en ocasiones se necesitan grandes volúmenes de sangre, hemoderivados y expansores de volumen; las mejorías en la técnica quirúrgica y la experiencia han hecho que disminuyan en gran medida las necesidades de sangre.

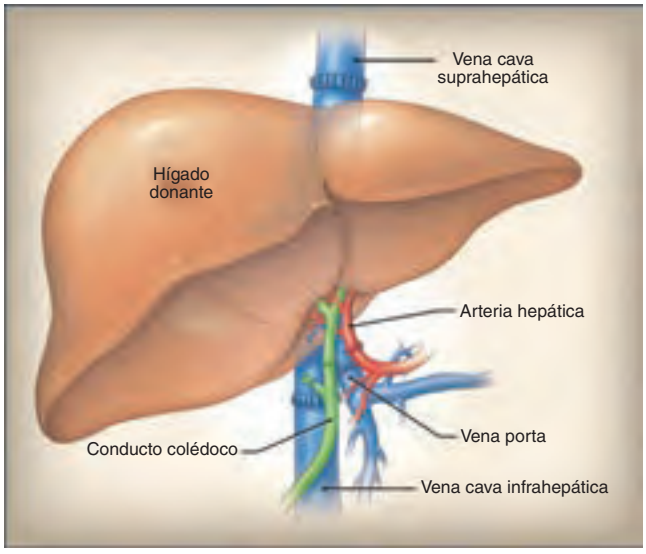


FIGURA 368-1. Anastomosis en el trasplante hepático ortotópico. Las anastomosis se realizan en la secuencia siguiente: 1) vena cava suprahepática e infrahepática; 2) vena porta; 3) arteria hepática, y 4) anastomosis de los conductos colédocos. *(Adaptado a partir de JL Dienstag, AB Cosimi: N Engl J Med 367:1483, 2012.)*

Como se menciona ya, entre las nuevas alternativas del trasplante ortotópico de hígado se incluyen el empleo de un segmento de la glándula, en el cual un órgano donado se divide y se coloca en dos receptores, así como métodos de donantes vivos, en los que se obtienen del donante los lóbulos izquierdo (para niños o adultos pequeños) o derecho (para adultos) para colocarlos en el receptor. En la técnica practicada en adultos, una vez que se extrae del donante el lóbulo derecho se anastomosa la vena hepática derecha del órgano donado al segmento residual del mismo vaso del receptor, seguido de las anastomosis de vena porta y arteria hepática entre el órgano donado y el receptor. Por último, se practican las anastomosis de conductos biliares, conducto a conducto (si se considera una maniobra práctica) o a través de una anastomosis en Y de Roux. El trasplante heterotópico en que el hígado donado se coloca sin extraer el hígado original no ha tenido buenos resultados ni aceptación, excepto en unos cuantos centros. Para apoyar a individuos en estado muy grave hasta contar con un órgano donado idóneo, varios centros de la especialidad estudian métodos de perfusión extracorpórea con cartuchos bioartificiales, elaborados con hepatocitos fijados en sistemas de fibra hueca y que se utilizan como dispositivos de auxilio hepático temporal, pero no se ha definido su eficacia. Para superar la escasez de órganos donados, se investiga el trasplante de hepatocitos y el xenotrasplante con órganos de origen no humano (p. ej., porcinos) modificados de manera genética.

EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO POSOPERATORIO

TRATAMIENTO INMUNODEPRESOR

La disponibilidad de la ciclosporina en 1980 como fármaco inmunodepresor contribuyó en grado considerable al aumento de la supervivencia des-

pués del trasplante hepático. La ciclosporina, un inhibidor de la calcineurina, inhibe la activación temprana de los linfocitos T y actúa de forma específica sobre las funciones de estos linfocitos que derivan de su interacción con su receptor y que utilizan la vía de transducción de señales dependiente del calcio; como consecuencia de ello, la actividad de la ciclosporina suprime la activación del gen de la linfocina y bloquea las interleucinas 2, 3 y 4, el factor de necrosis tumoral α y otras linfocinas. La ciclosporina inhibe también funciones de los linfocitos B. Este proceso ocurre sin afectar a las células de división rápida de la médula ósea, lo que puede relacionarse con la baja frecuencia de infecciones generalizadas tras el trasplante. El efecto secundario más frecuente e importante de la ciclosporina es su nefrotoxicidad. Este fármaco causa una lesión tubular que depende de la dosis e induce vasoespasmo arterial renal directo. Por tanto, es de gran importancia vigilar la función renal para controlar el tratamiento con ciclosporina, lo cual incluso puede ser un indicador más fidedigno que la determinación de las concentraciones sanguíneas del fármaco. La nefrotoxicosis es reversible y puede controlarse al reducir la dosis. Otros efectos adversos del tratamiento con ciclosporina son hipertensión, hiperpotasemia, temblor, hirsutismo, intolerancia a la glucosa e hiperplasia gingival.

El tacrolimús, un antibiótico macrólido tipo lactona aislado del hongo de tierra japonés, *Streptomyces tsukubaensis*, tiene el mismo mecanismo de acción que la ciclosporina, pero es 10 a 100 veces más potente. Al principio se utilizó como tratamiento "de rescate" para pacientes que experimentaban rechazo a pesar del uso de la ciclosporina; se observó que el tacrolimús se acompañaba de menor frecuencia de rechazo a pesar del uso de la ciclosporina; se advirtió además que este fármaco se acompañaba de menor frecuencia de los rechazos agudo y crónico, resistentes al tratamiento. Aunque la supervivencia del paciente y la del injerto son las mismas con ambos compuestos, las ventajas que ofrece el tacrolimús en cuanto a reducir los episodios de rechazo, la necesidad de dosis complementarias de glucocorticoides y el riesgo de infecciones bacterianas o por citomegalovirus (CMV) han simplificado el tratamiento de los pacientes sometidos a trasplante hepático. Además, la absorción oral de tacrolimús es más predecible que la de la ciclosporina, en especial durante el posoperatorio inmediato, cuando la sonda de drenaje en T interfiere con la circulación enterohepática de la ciclosporina. Como consecuencia, el tacrolimús ha sustituido a la ciclosporina en la mayor parte de los centros de trasplante para la inmunodepresión primaria y en muchas instituciones se administra por vía oral desde el principio, sin recurrir a la vía intravenosa. Los centros de trasplante que prefieren la ciclosporina disponen en la actualidad de un nuevo preparado microemulsionado que se absorbe mejor.

Pese a que el tacrolimús es más potente que la ciclosporina, también es más tóxico y las probabilidades de que deba suspenderse por sucesos adversos son mayores; el espectro de toxicidad es similar al de la ciclosporina. Los efectos adversos más habituales son nefrotoxicosis y neurotoxicosis; esta última (temblor, convulsiones, alucinaciones, psicosis, coma) es más frecuente y más grave en individuos tratados con tacrolimús. Ambos fármacos inducen diabetes mellitus, pero este último no provoca hirsutismo ni hiperplasia gingival. Dado que existe superposición entre la toxicidad de la ciclosporina y el tacrolimús, en particular en relación con la nefrotoxicidad, y si se considera que el tacrolimús reduce la eliminación de ciclosporina, no deben administrarse en forma simultánea. Debido a que el 99% del tacrolimús se metaboliza en el hígado, la disfunción hepática reduce su eliminación; en la insuficiencia primaria del injerto (cuando, por razones técnicas o por daño isquémico anterior a su implantación, el órgano trasplantado es defectuoso y no funciona con normalidad desde el principio), la dosis del tacrolimús debe reducirse de manera sustancial, en particular en los niños. Tanto la ciclosporina como el tacrolimús se metabolizan mediante el sistema del citocromo P450 IIIA, por lo que los fármacos inductores de este sistema (p. ej., fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, rifampicina) reducen la concentración disponible de ciclosporina y tacrolimús; y los fármacos que suprimen al citocromo P450 (como eritromicina, fluconazol, ketoconazol, clotrimazol, itraconazol, verapamilo, diltiazem, danazol, metoclopramida, el inhibidor de la proteasa de VIH ritonavir y los inhibidores de la proteasa de HCV telaprevir y boceprevir) aumentan las concentraciones sanguíneas de ciclosporina y tacrolimús. En realidad, algunas veces se usa itraconazol para ayudar a reforzar la concentración del tacrolimús. Al igual que la azatioprina, el tacrolimús y la ciclosporina parecen elevar el riesgo de procesos linfoproliferativos malignos (véase más adelante), que es más probable que ocurran antes con ciclosporina o tacrolimús respecto de la azatioprina. Debido a estos efectos secundarios, para el tratamiento inmunodepresor se prefieren los regímenes de ciclosporina o tacrolimús con prednisona y un antimetabolito (azatioprina o ácido micofenólico), todos en dosis bajas.

El ácido micofenólico, un inhibidor del metabolismo de la purina no nucleosídico obtenido como producto de la fermentación de varias especies de *Penicillium*, es otro inmunodepresor empleado cada vez más en pacientes sometidos a trasplante hepático. Ya se demostró que el micofenolato es mejor que la azatioprina para prevenir el rechazo después de trasplante renal, cuando se usa con otros inmunodepresores comunes, y ya se adoptó su empleo también para el trasplante hepático. Los efectos adversos más frecuentes del micofenolato son la supresión medular y las molestias gastrointestinales.

En pacientes con disfunción renal anterior al trasplante o con deterioro renal transoperatorio o posoperatorio inmediato, tal vez no sea práctico el tratamiento con tacrolimús o ciclosporina; en estas circunstancias, puede ser adecuada la inducción o mantenimiento de la inmunodepresión con globulina antitimocítica (ATG, timoglobulina) o anticuerpos monoclonales contra los linfocitos T (OKT3). El tratamiento con estos fármacos ha sido muy eficaz para revertir el rechazo agudo en el periodo posterior al trasplante y es el tratamiento regular para el rechazo agudo que no responde a los bolos de metilprednisolona. Los datos disponibles apoyan el uso de inducción con timoglobulina para retrasar el uso del inhibidor de la calcineurina (CNI, *calcineurin inhibitor*) y su nefrotoxicidad consecuente. Las infusiones IV de timoglobulina se complican algunas veces con fiebre y escalofrío, que pueden aminorarse con la administración previa de antipiréticos y una dosis baja de glucocorticoides. Es posible que las infusiones de OKT3 se compliquen por fiebre, escalofrío y diarrea o edema pulmonar, el cual puede ser letal. Como el OKT3 es un inmunodepresor potente, también es más probable que su empleo se complique por infecciones oportunistas o trastornos linfoproliferativos; por tanto, debido a la disponibilidad de inmunosupresores alternativos, ahora el OKT3 se utiliza pocas veces.

El sirulimús, un inhibidor del objetivo de la rapamicina en mamíferos (mTOR, *mammalian target of rapamycin*), bloquea los fenómenos finales de la activación de las células T; está aprobado para el trasplante renal, pero no para receptores de trasplante hepático por la relación informada con una mayor frecuencia de trombosis arterial hepática en el mes siguiente al trasplante. En pacientes con nefrotoxicidad por CNI está demostrado que las conversiones a sirolimús son eficaces para prevenir el rechazo, con mejorías acompañantes de la función renal. Debido a sus marcados efectos antiproliferativos, el sirolimús también se ha sugerido como inmunodepresor de utilidad en individuos con antecedentes de neoplasia maligna o cáncer actual, como el HCC. Los efectos secundarios incluyen hiperlipidemia, edema periférico, úlceras bucales y neumonitis intersticial. El everolimús es un derivado hidroxietilo del sirolimús que también ejerce una protección exitosa contra el rechazo agudo cuando se administra junto con dosis bajas de tacrolimús, con menor daño renal en comparación con la administración regular del tacrolimús. El everolimús y el sirolimús comparten un perfil común de episodios adversos, por lo que ninguno de ellos está aprobado para el uso regular en los receptores de aloinjerto hepático.

El principio más importante de la inmunodepresión señala que el método ideal implica un equilibrio entre la inmunodepresión y la competencia inmunitaria. En general, dada la inmunodepresión suficiente, casi siempre es reversible el rechazo agudo del aloinjerto hepático. Por otra parte, el rechazo agudo tratado en forma incompleta predispone a la aparición del rechazo crónico, lo cual pone en riesgo la supervivencia del injerto. Por otro lado, si la dosis acumulada del tratamiento inmunodepresor es demasiado elevada, el paciente puede sucumbir a una infección oportunista. En la hepatitis C, el tratamiento con la administración intermitente de glucocorticoides u OKT3 acelera la hepatitis del aloinjerto recidivante. Para complicar las cosas, el rechazo agudo es difícil de distinguir desde el punto de vista histológico de la hepatitis C recidivante. Por consiguiente, los fármacos inmunodepresores deben utilizarse con cautela, con estricta atención a las consecuencias infecciosas del tratamiento y la confirmación cuidadosa del diagnóstico de rechazo agudo. En este sentido, se ha hecho lo posible por reducir el empleo de glucocorticoides, una parte fundamental de los esquemas de inmunodepresión y en algunos casos se puede lograr la inmunodepresión sin esteroides. Los pacientes que experimentan trasplante hepático por enfermedades autoinmunitarias, cirrosis biliar primaria, hepatitis autoinmunitaria y colangitis esclerosante primaria tienen menos posibilidades de evitar los glucocorticoides.

COMPLICACIONES POSOPERATORIAS

Las complicaciones del trasplante hepático pueden dividirse en hepáticas y no hepáticas **(cuadros 368-4 y 368-5)**. Además, existen complicaciones

posoperatorias inmediatas y tardías. Por lo regular, los sujetos sometidos a trasplante hepático han estado enfermos por periodos prolongados y es probable que estén desnutridos y emaciados. El efecto de tal enfermedad crónica y la falla sistémica múltiple que acompaña a la insuficiencia hepática exigen que la atención se continúe en el periodo posoperatorio. Debido a las pérdidas masivas de líquido y los desplazamientos de líquido que ocurren durante la operación, es probable que persista la sobrecarga de líquidos durante el periodo posoperatorio inmediato, lo que pone a prueba la reserva cardiovascular; este efecto puede amplificarse en presencia de disfunción renal transitoria y aumento de la permeabilidad capilar pulmonar. La vigilancia continua de las funciones cardiovascular y pulmonar; las medidas para mantener la integridad del compartimiento intravascular y para tratar la sobrecarga de volumen extravascular, y la atención escrupulosa a las fuentes y sitios potenciales de infección son primordiales. También es posible la inestabilidad cardiovascular causada por el desequilibrio electrolítico que puede acompañar a la reperfusión del hígado donado, así como por la restauración de la resistencia vascular sistémica después del implante. La función pulmonar puede afectarse todavía más por la parálisis del hemidiafragma derecho secundaria a la lesión del nervio frénico. El estado hiperdinámico con aumento del gasto cardiaco característico de los enfermos con insuficiencia hepática se revierte con rapidez después del trasplante hepático exitoso.

Otras situaciones que requieren control inmediato son las que originan disfunción renal. La hiperazoemia prerrenal, la lesión aguda del riñón secundaria a hipoperfusión (necrosis tubular aguda) y la toxicosis renal por antibióticos, tacrolimús o ciclosporina, son frecuentes en el periodo posoperatorio y en ocasiones requieren diálisis. El síndrome urémico hemolítico puede presentarse con la ciclosporina, el tacrolimús o el OKT3. Algunas veces, la hemorragia intraperitoneal posoperatoria es suficiente para elevar la presión intraabdominal, lo que a su vez reduce la perfusión renal. Este efecto se corrige con rapidez cuando se disminuye la distensión abdominal y se practica una laparotomía exploradora para identificar y ligar el sitio sangrante y eliminar la sangre acumulada en el peritoneo.

Asimismo, es posible que ocurra anemia como consecuencia de hemorragia del tubo digestivo superior o por hemólisis transitoria, que puede ser autoinmunitaria, sobre todo si se trasplanta un hígado del grupo sanguíneo O a un receptor del grupo A o B. Esta anemia hemolítica autoinmunitaria tiene mediación de los linfocitos intrahepáticos del donante que reconocen los antígenos A o B en la sangre del receptor. Dicho proceso es transitorio y se resuelve una vez que el hígado injertado recibe grandes cantidades de linfocitos procedentes de la médula ósea del receptor; la hemólisis puede tratarse con transfusión del grupo sanguíneo O al administrar dosis elevadas de glucocorticoides. También es frecuente detectar trombocitopenia transitoria. La anemia aplásica es un acontecimiento tardío y poco frecuente, pero se ha registrado casi en 30% de los pacientes que reciben trasplante hepático por hepatitis aguda grave de causa desconocida.

Las infecciones bacterianas, micóticas o virales son frecuentes en el posoperatorio y pueden poner en riesgo la vida. Al poco tiempo del trasplante predominan las infecciones posoperatorias habituales (neumonía, infecciones de la herida, derrames intraabdominales, infecciones urinarias e infecciones de catéteres intravenosos) sobre las oportunistas; pueden afectar a las vías biliares y al propio hígado. Una vez transcurrido el primer mes posoperatorio, se pone de relieve el precio que debe pagarse por la inmunodepresión y predominan las infecciones oportunistas: citomegalovirus y virus del herpes, hongos (*Aspergillus*, *Candida*, enfermedad por criptococos), micobacterias (*Pneumocystis*, *Toxoplasma*), así como bacterianas (*Nocardia*, *Legionella* y *Listeria*). En raras ocasiones, las infecciones de aparición temprana se transmiten a través del hígado del donante, ya sea que las padezca el propio donante o se adquieran durante la extracción y manipulación del órgano. Las hepatitis virales *de novo* adquiridas a través del hígado del donante, o de manera excepcional ahora por los hemoderivados transfundidos, aparecen al cabo de los periodos de incubación típicos para los agentes causantes (que superan de forma amplia el mes). Es claro que las infecciones que ocurren en un receptor inmunodeprimido se deben identificar y tratar con prontitud; se administra tratamiento antibiótico profiláctico de manera sistemática en el posoperatorio inmediato. El empleo de trimetoprim-sulfametoxazol reduce la incidencia de neumonía posoperatoria por *Pneumocystis carinii*. La profilaxia antiviral para

CUADRO 368-4 Complicaciones no hepáticas del trasplante de hígado

Sobrecarga de líquidos	
Inestabilidad cardiovascular	Arritmias
	Insuficiencia cardiaca congestiva
	Miocardiopatía
Afección pulmonar	Neumonía
	Permeabilidad de los capilares vasculares pulmonares
	Sobrecarga de líquidos
Disfunción renal	Hiperazoemia prerrenal
	Lesión por hipoperfusión (necrosis tubular aguda)
	Nefrotoxicosis por fármacos
	↓ Perfusión renal secundaria a ↑ presión intraabdominal
Hematológicas	Anemia secundaria a hemorragia gastrointestinal o intraabdominal
	Anemia hemolítica, anemia aplásica
	Trombocitopenia
Infecciones	Bacterianas: infecciones precoces, frecuentes en el posoperatorio
	Micóticas/parasitarias: infecciones oportunistas tardías
	Virales: infecciones oportunistas tardías, recidiva de la hepatitis
Neuropsiquiátricas	Convulsiones
	Encefalopatía metabólica
	Depresión
	Dificultades del ajuste psicosocial
Trastornos del donante	Infecciones
	Tumores
Tumores malignos	Linfoma de linfocitos B (trastornos linfoproliferativos postrasplante)
	Neoplasias *de novo* (en especial carcinoma epidermoide)

CUADRO 368-5 Complicaciones hepáticas del trasplante de hígado

Disfunciones hepáticas frecuentes después de cirugía mayor	
Prehepáticas	Depósitos pigmentados
	Hemólisis
	Acumulaciones de sangre (hematomas, derrames abdominales)
Intrahepáticas	
Precoces	Hepatotoxicosis por fármacos y anestesia
	Hipoperfusión (hipotensión, choque, septicemia)
	Colestasis benigna posoperatoria
Tardías	Hepatitis secundaria a transfusión
	Exacerbación de hepatopatía primaria
Poshepáticas	Obstrucción biliar
	↓ Depuración renal de la bilirrubina conjugada (disfunción renal)
Disfunciones hepáticas exclusivas del trasplante hepático	
Fracaso primario del injerto	
Afección vascular	Obstrucción de la vena porta
	Trombosis de la arteria hepática
	Goteo de las anastomosis con hemorragia intraabdominal
Trastornos de los conductos biliares	Estenosis, obstrucción, goteo
Rechazo	
Recidiva de la hepatopatía primaria	

CMV con ganciclovir debe instituirse en personas con riesgo elevado (p. ej., cuando el órgano del donante seropositivo para CMV se implanta en un receptor seronegativo para CMV).

Las complicaciones neuropsiquiátricas incluyen convulsiones (casi siempre en relación con toxicidad por ciclosporina y tacrolimús), encefalopatía metabólica, depresión y dificultades del ajuste psicosocial. En raras ocasiones se transmiten enfermedades del donante al receptor a través del injerto. Además de las infecciones virales y bacterianas se han registrado casos de tumores malignos procedentes del donante. Las enfermedades linfoproliferativas postrasplante, en especial los linfomas de linfocitos B, son una complicación bien conocida del uso de inmunodepresores, como azatioprina, tacrolimús y ciclosporina (véase antes). Se ha comprobado que el virus de Epstein-Barr contribuye a la génesis de algunos de estos tumores, que pueden reducirse al disminuir el tratamiento inmunodepresor. Las neoplasias nuevas aparecen cada vez con más frecuencia después del trasplante hepático, en particular los carcinomas epidermoides. Se debe llevar a cabo una detección sistemática.

Algunas de las complicaciones de largo plazo del trasplante hepático, atribuibles más bien a fármacos inmunodepresores, son la diabetes mellitus y la osteoporosis (por glucocorticoides e inhibidores de la calcineurina), así como hipertensión, hiperlipidemia e insuficiencia renal crónica (por el uso de ciclosporina y tacrolimús). Un componente común de la atención después del trasplante es la vigilancia seriada y el tratamiento de estos trastornos; en algunos casos mejoran con modificaciones del régimen inmunodepresor, en tanto que en otros es necesario iniciar el tratamiento específico del trastorno. Los datos de una extensa base de datos de Estados Unidos mostró que la prevalencia de insuficiencia renal era de 18% al quinto año y de 25% al décimo después del trasplante hepático. De igual manera, la frecuencia elevada de diabetes, hipertensión, hiperlipidemia, obesidad y síndrome metabólico vuelve a los pacientes susceptibles a la enfermedad cardiovascular después del trasplante hepático; si bien las complicaciones hepáticas explican la mayor parte de la mortalidad después del trasplante, la insuficiencia renal y la enfermedad cardiovascular son las otras causas principales de mortalidad tardía después del trasplante hepático.

COMPLICACIONES HEPÁTICAS

La disfunción hepática que puede ocurrir después de un trasplante del hígado se asemeja a las complicaciones hepáticas que se presentan luego de intervenciones de cirugía mayor abdominal o cardiotorácica. Sin embargo, pueden producirse además complicaciones hepáticas, como fracaso primario del injerto, afección vascular, defecto u obstrucción de la anastomosis biliar y rechazo. Tal y como sucede en otros tipos de cirugía, puede aparecer ictericia posoperatoria por causas prehepáticas, hepáticas y posthepáticas. Las causas *prehepáticas* son las que originan una sobrecarga masiva de pigmento de la hemoglobina procedente de transfusiones, hemólisis, hematomas, equimosis y otras acumulaciones de sangre. La afección *intrahepática precoz* se debe a los efectos de los fármacos hepatotóxicos y la anestesia; a la lesión por hipoperfusión secundaria a hipotensión, septicemia y choque, y a la colestasis benigna posoperatoria. Las causas *intrahepáticas tardías* de afección hepática incluyen exacerbación de la anomalía primaria. Las causas *posthepáticas* de disfunción del hígado son obstrucción biliar y decremento de la eliminación renal de la bilirrubina conjugada. Las complicaciones hepáticas exclusivas del trasplante hepático son fracaso primario del injerto por lesión isquémica del órgano durante su extracción; alteración vascular secundaria a trombosis o estenosis en las anastomosis de la vena porta o la arteria hepática; goteo de las anastomosis vasculares; estenosis, obstrucción o goteo de la anastomosis del conducto biliar común; recidiva del trastorno hepático primario (véase más adelante) y rechazo.

RECHAZO DEL INJERTO

A pesar del empleo de inmunodepresores, el rechazo del hígado trasplantado ocurre aún en la mayoría de los enfermos y comienza después de una o dos semanas tras la intervención. Los signos clínicos que sugieren el rechazo son fiebre, dolor en hipocondrio derecho y decremento del volumen y la concentración de pigmentos de la bilis. Puede aparecer leucocitosis, pero los indicadores más confiables son los aumentos de las concentraciones séricas de bilirrubina y aminotransferasas. Dada la falta de sensibilidad de estos análisis, puede resultar difícil diferenciar entre el rechazo y la obstrucción biliar, el fracaso primario del injerto, la afección vascular, la hepatitis viral, la infección por citomegalovirus, la hepatotoxicosis por fármacos y la recidiva de la enfermedad primaria. La visualización radiográfica de las vías biliares o la biopsia hepática percutánea pueden ayudar a establecer el diagnóstico correcto. Los rasgos morfológicos del rechazo agudo son infiltración portal, lesión de los conductos biliares e inflamación endotelial ("endotelialitis"). Algunos de estos datos se asemejan a los de la enfermedad de injerto contra hospedador, la cirrosis biliar primaria o la hepatitis C recidivante del injerto. En cuanto se sospecha rechazo del trasplante, el tratamiento consiste en metilprednisolona IV en bolos repetidos. Si esto no detiene el rechazo, muchos centros utilizan timoglobulina u OKT3. Se debe tener precaución al tratar el rechazo agudo con la administración intermitente de glucocorticoides u OKT3 en individuos con infección por el virus de la hepatitis C en virtud del alto riesgo de desencadenar una hepatitis C recidivante en el aloinjerto.

El rechazo crónico es una posibilidad evolutiva relativamente rara que puede seguir a brotes repetidos de rechazo agudo u ocurrir sin episodios previos de rechazo. Desde el punto de vista morfológico, el rechazo crónico se caracteriza por colestasis progresiva, necrosis parenquimatosa focal, infiltración por mononucleares, lesiones vasculares (fibrosis de la íntima, células espumosas bajo la íntima, necrosis fibrinoide) y fibrosis. Este proceso puede manifestarse en la forma de ductopenia (síndrome de los conductos biliares evanescentes, que es más común en enfermos sometidos a trasplante de hígado por enfermedad hepática autoinmunitaria). La reversibilidad del rechazo crónico es limitada; en los pacientes con rechazo crónico resistente al tratamiento, el nuevo trasplante ha ofrecido resultados promisorios.

RESULTADOS

SUPERVIVENCIA

La supervivencia de los pacientes sometidos a trasplante hepático ha mejorado de manera gradual desde 1983. Las tasas de supervivencia a un año aumentaron de casi 70% a principios de la década de 1980 hasta 85 a 90% de 2003 a la fecha. En la actualidad, la supervivencia a los cinco años se aproxima a 60%. Un punto importante es la relación entre el estado clínico anterior al trasplante y la evolución. En pacientes sometidos a trasplante de hígado cuando su grado de compensación es alto (p. ej., aún trabajaban o sólo estaban parcialmente incapacitados), lo habitual es que la tasa de supervivencia al año sea >85%. En aquellos cuyo nivel de descompensación obligaba a un tratamiento hospitalario continuo antes del trasplante, la tasa de supervivencia al año es muy cercana a 70%, mientras que en personas tan descompensadas que precisaban apoyo vital en una unidad de cuidados intensivos, la tasa de supervivencia al año fue de casi 50%. Desde que en 2002 la UNOS adoptó el sistema MELD para la asignación de órganos, se ha observado que la supervivencia después del trasplante ha resultado afectada en forma adversa para los receptores potenciales con calificaciones de MELD >25, en los que se considera una enfermedad muy grave. Por consiguiente, cualquiera que sea el esquema de asignación, la elevada gravedad de la enfermedad antes del trasplante se corresponde con una menor supervivencia después de él. Otro aspecto importante al analizar la supervivencia es la distinción entre pacientes de alto y bajo riesgos. En los individuos que no se catalogan como de "alto riesgo" se han registrado tasas de supervivencia de 85 y 80% al cabo de uno y cinco años, respectivamente. Por el contrario, en los sujetos considerados de alto riesgo (cáncer, hepatitis fulminante, edad >65 años, insuficiencia renal adjunta, necesidad de asistencia respiratoria, trombosis de la vena porta o antecedente de cortocircuito portocava o múltiples intervenciones en el hipocondrio derecho), las estadísticas de supervivencia descienden a 60% al año y a 35% a los cinco años. La supervivencia del nuevo trasplante efectuado por fracaso primario del injerto se aproxima a 50%. Las causas de fracaso del trasplante hepático cambian a lo largo del tiempo. Durante los tres primeros meses se debe sobre todo a complicaciones de tipo técnico, infecciones posoperatorias y hemorragias. Transcurrido este plazo, lo más probable es que se deba a infección, rechazo o recidiva de la enfermedad primaria (como tumor o hepatitis viral).

RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD PRIMARIA

Las manifestaciones de hepatitis autoinmunitaria, colangitis esclerosante primaria y cirrosis biliar primaria suelen superponerse a las del rechazo o la lesión de conductos biliares después del trasplante. No se ha dilucidado si la hepatitis autoinmunitaria y la colangitis esclerosante reaparecen después del trasplante de hígado; los datos que apoyan la hepatitis autoinmunitaria recurrente (incluso en 33% de enfermos en algunas series) son más convincentes que los que se han aducido en favor de la colangitis esclerosante recurrente. De modo similar, existen informes de cirrosis biliar primaria recurrente después de trasplante de hígado; no obstante, los signos histológicos de este tipo de cirrosis y el rechazo agudo son prácticamente idénticos

y aparecen con la misma frecuencia en individuos con cirrosis biliar primaria que en sujetos a quienes se practica el trasplante por otras causas.

La presentación de una lesión inflamatoria florida en las vías biliares es muy sugestiva de la recidiva de la cirrosis biliar primaria, pero esta lesión puede observarse en el rechazo agudo. Algunos trastornos hereditarios como enfermedad de Wilson y deficiencia de antitripsina α_1 no han reaparecido después del trasplante; sin embargo, en algunas personas con hemocromatosis se ha observado reaparición de las alteraciones del metabolismo del hierro. Puede resurgir la trombosis de la vena hepática (síndrome de Budd-Chiari); el problema se puede reducir al mínimo si se tratan los trastornos linfoproliferativos primarios y también con el uso de anticoagulantes. Puesto que el colangiocarcinoma experimenta casi siempre recidiva, en la actualidad se ofrece en pocos centros el trasplante a estos pacientes; pese a ello, algunos sujetos muy bien seleccionados con colangiocarcinomas en etapa I o II confirmados durante la cirugía de trasplante hepático, en combinación con quimioterapia y radioterapia neocomplementarias, experimentan pronósticos excelentes. En los enfermos con carcinoma hepatocelular intrahepático que cumplen con los criterios para trasplante, las tasas de supervivencia a uno y cinco años son similares a las observadas en pacientes con enfermedades no malignas sometidos a trasplante hepático. Por último, los trastornos metabólicos como la esteatohepatitis no alcohólica experimentan muchas veces recidiva, en especial si no se altera la predisposición metabólica subyacente. Es frecuente el síndrome metabólico después del trasplante hepático como resultado de la esteatosis hepática no alcohólica recurrente, fármacos inmunodepresores y en pacientes con hepatitis C, en relación con el efecto de la infección por HCV en la resistencia a la insulina, diabetes y esteatosis hepática.

La hepatitis A recurre después del trasplante en casos de hepatitis A fulminante, pero la reinfección aguda no impone secuelas clínicas graves. En la hepatitis B fulminante no es la norma la recurrencia; sin embargo, en ausencia de medidas profilácticas, la hepatitis B recurre casi siempre después del trasplante por hepatitis B crónica terminal. Antes de contar con antivirales profilácticos, el tratamiento inmunodepresor que bastaba para evitar el rechazo de aloinjerto causaba de manera inevitable incrementos extraordinarios del número de partículas virales de hepatitis B, al margen de las cifras anteriores al trasplante. La supervivencia global del injerto y del paciente era muy insatisfactoria y algunos enfermos presentaban reactivación rápida de lesiones graves (hepatitis crónica grave o incluso fulminante) después del trasplante. Antes de estar disponibles los regímenes antivirales, un problema identificado era la *hepatitis colestásica fibrótica*, que era una lesión de rápida evolución acompañada de intensa hiperbilirrubinemia, prolongación sustancial del tiempo de protrombina (sin proporción con los incrementos relativamente pequeños de la actividad de aminotransferasa) e insuficiencia hepática de evolución rápida. Se sugirió que esta lesión representaba un "ahogamiento" del hepatocito por la densidad abrumadora de proteínas del virus de hepatitis B. También se observaban con mayor frecuencia algunas complicaciones como septicemia y pancreatitis en individuos que recibieron hígado en trasplante a causa de hepatitis B antes de la introducción de los antivirales. La aparición de la profilaxia a largo plazo con HBIg revolucionó el trasplante practicado en la hepatitis B crónica. No se ha demostrado que la vacunación preoperatoria contra hepatitis B; el interferón (IFN) preoperatorio o posoperatorio, o la profilaxia corta (≤2 meses) con HBIg sean eficaces. Sin embargo, un análisis retrospectivo de los datos de varios cientos de pacientes europeos vigilados por tres años después del trasplante mostró que la profilaxia prolongada (≥6 meses) con HBIg se relaciona con un menor riesgo de reinfección por HBV, de casi 75 a 35%, y un descenso aproximado de la mortalidad de 50 a 20 por ciento.

Gracias al empleo a largo plazo de la HBIg después del trasplante hepático por hepatitis crónica B, en Estados Unidos también se han observado mejorías similares en la evolución de estos pacientes, con una tasa de supervivencia al año de 75 a 90%. Hoy en día, con la profilaxia con HBIg, la evolución del trasplante hepático por hepatitis crónica B es indistinguible de la evolución del trasplante por otras hepatopatías sin relación con esa infección viral; en esencia, esta medida ha conseguido eliminar todos los problemas médicos específicos del trasplante por hepatitis B crónica. La inmunoprofilaxia pasiva con HBIg se inicia durante la fase anhepática de la intervención y se repite los seis primeros días del posoperatorio, para seguir después con infusiones a intervalos regulares de cuatro a seis semanas o, de forma alternativa, cuando la concentración anti-HBs desciende por debajo de 100 mUI/mL. La disposición actual en la mayoría de los centros es continuar la HBIg por tiempo indefinido, que puede agregar cerca de 20 000 dólares por año al costo de la atención. Algunos centros valoran ahora regímenes que cambian a la administración menos frecuente o la aplicación IM en el periodo postrasplante tardío o, en los pacientes de bajo riesgo, el mantenimiento con tratamiento antiviral solo (véase más adelante). Aun así, algunas veces se produce una infección "intercurrente" por hepatitis B.

La disponibilidad actual de antivirales como lamivudina, adefovir, entecavir y disoproxilo fumarato de tenofovir **(cap. 362)** mejoran aún más el pronóstico del trasplante hepático para hepatitis B crónica. Cuando estos fármacos se administran a sujetos con hepatopatía descompensada, una fracción de ellos mejora en grado suficiente para diferir el inminente trasplante de la glándula. Además, se puede utilizar este fármaco para evitar la recidiva de la infección por HBV cuando se administra *antes* del trasplante, para tratar la hepatitis B que reaparece *después* del injerto, incluidos los individuos que recaen a pesar de la profilaxia con HBIg y para revertir la evolución de la hepatitis colestásica fibrótica por lo demás letal. Las investigaciones en seres humanos han demostrado que el tratamiento antiviral con lamivudina reduce de forma sustancial el grado de réplica del HBV, que en ocasiones culmina en la desaparición del antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg, *hepatitis B surface antigen*); reduce las concentraciones de alanina aminotransferasa (ALT, *alanine aminotransferase*), y mejora las manifestaciones histológicas de necrosis e inflamación. El uso a largo plazo de lamivudina es seguro y eficaz, pero después de algunos meses algunos enfermos desarrollan resistencia al fármaco a consecuencia de mutaciones de YMDD (tirosina-metionina-aspartato-aspartato) **(cap. 362)**. En cerca de 50% de esos pacientes resistentes puede haber deterioro del hígado. Por fortuna se cuenta con el disoproxilo fumarato de tenofovir, que se utiliza para tratar variantes YMDD propias de la lamivudina. De este modo se "rescata" de manera eficaz a enfermos que presentan descompensación hepática después de la recaída a pesar del uso de lamivudina. En la actualidad, muchos de los centros de trasplante de hígado combinan HBIg con lamivudina, adefovir, entecavir o disoproxilo fumarato de tenofovir. En los individuos de bajo riesgo sin viremia de hepatitis B detectable al momento del trasplante, varios estudios clínicos sugirieron que la profilaxia antiviral parece suficiente, sin HBIg, o con un régimen de duración definida de HBIg para prevenir la infección del aloinjerto con HBV. Los esquemas antivirales profilácticos aplicados a pacientes sometidos a trasplante hepático por hepatitis B crónica se usan también para enfermos sin hepatitis B que reciben órganos de donantes con anticuerpos contra el antígeno central de hepatitis B (anti-HBc). Aquellos que recibirán el hígado por la combinación de hepatitis crónica B y D tienen menor posibilidad de presentar lesión recurrente de la glándula que los enfermos a quienes se realiza el trasplante sólo por hepatitis B; aun así, se debe plantear el tratamiento profiláctico ordinario después del trasplante contra hepatitis B a individuos con los dos tipos de virosis.

La indicación más frecuente para el trasplante de hígado es la hepatopatía terminal por hepatitis C crónica, que comprende hasta 40% de todos los procedimientos de trasplante hepático. Se puede corroborar en casi todos los enfermos la reaparición del virus de hepatitis C después del trasplante, si se utilizan marcadores virales de suficiente sensibilidad. Las consecuencias clínicas de la hepatitis C recidivante son limitadas en los primeros cinco años después del trasplante; no obstante, pese a la benignidad clínica relativa de la hepatitis C recidivante en los primeros años después del trasplante hepático y pese a la repercusión insignificante en la supervivencia del paciente durante estos primeros años, los estudios histológicos han documentado la presentación de hepatitis crónica moderada a grave en más de la mitad de los pacientes y cirrosis en casi 20% a los cinco años. La cirrosis en el aloinjerto es todavía más común y ocurre hasta en dos tercios de los enfermos a los cinco años cuando se detecta hepatitis moderada en una biopsia obtenida en el lapso de un año. Por consiguiente, no es sorprendente que en los enfermos sometidos a trasplante por hepatitis C, las tasas de supervivencia del aloinjerto y del paciente disminuyan de manera sustancial entre los cinco y 10 años después del trasplante.

En una proporción de los sujetos, incluso durante el periodo inicial consecutivo al trasplante, la hepatitis C recidivante puede ser tan grave desde los puntos de vista bioquímico e histológico que requiera tratamiento antiviral. El tratamiento con interferón pegilado *suprime* la lesión hepática relacionada con HCV, pero raras veces causa un beneficio *persistente*. Las respuestas virales prolongadas son la excepción y la tolerabilidad reducida es casi siempre el factor que limita la dosis. El tratamiento antiviral combinado en forma preventiva con interferón pegilado y el análogo nucleosídico ribavirina justo después del trasplante no parecen conferir alguna ventaja en comparación con el tratamiento instaurado después que ha ocurrido la hepatitis clínica. Asimismo, si bien en pacientes con hepatopatía descompensada no se recomienda el tratamiento antiviral basado en el interferón, algunos centros han experimentado con el tratamiento antiviral antes del trasplante para tratar de erradicar la replicación del HCV con anterioridad al trasplante; los resultados preliminares son favorables, pero

el tratamiento de los pacientes con hepatopatía en etapa terminal con interferón puede agravar la descompensación hepática y la infección por HCV ha experimentado recidiva después del trasplante en algunos de estos receptores. No se han obtenido buenos resultados en las investigaciones con preparados inmunoglobulínicos de hepatitis C para evitar la reaparición de esta forma de hepatitis después del trasplante de hígado. De igual manera, una prueba terapéutica con dosis alta de anticuerpo monoclonal contra la glucoproteína de la envoltura E2 de HCV retrasó la reaparición de la viremia, pero no la impidió.

Aunque el estándar de atención actual para la hepatitis C en el aloinjerto es con IFN pegilado y ribavirina, en varios estudios se han estudiado la seguridad y eficacia de la adición de los inhibidores de la proteasa de HCV aprobados telaprevir o boceprevir al IFN pegilado y la ribavirina en pacientes infectados con el genotipo 1 y hepatitis C activa. Debido al profundo efecto antagónico de los inhibidores de la proteasa de HCV en el metabolismo de los inhibidores de la calcineurina (elevan la concentración de ciclosporina casi cinco veces y la de tacrolimús 70 veces), es preciso reducir las dosis del inhibidor de la calcineurina hasta cifras seguras en estos pacientes. En un estudio multicéntrico, el tratamiento con un régimen triple basado en telaprevir o boceprevir (con IFN pegilado y ribavirina) alcanzó tasas de eliminación de HCV similares a las logradas en pacientes con hepatitis C crónica que no se habían sometido a trasplante. Infortunadamente, la tolerabilidad de estos regímenes basados en un inhibidor de la proteasa todavía es un problema en esta población, sobre todo en personas con cirrosis del aloinjerto, en las que es mayor la frecuencia de la descompensación hepática. La aprobación de varios nuevos antivirales de acción directa (DAA, *direct-acting antiviral*) y regímenes DAA sin IFN contra HCV tendrá un efecto sustancial en el tratamiento y resultado de la infección por HCV previa y posterior al trasplante. Estas medidas terapéuticas 1) permiten eliminar la viremia en un porcentaje sustancial de sujetos cirróticos descompensados, lo que previene la infección recurrente en el aloinjerto y quizá incluso mejore el estado clínico de estos enfermos, con retraso o eliminación de la necesidad del remplazo hepático, y 2) producen respuestas virológicas sostenidas en una proporción mucho más alta de personas con infección por HCV en el aloinjerto, debido a las mejorías en la eficacia y tolerabilidad del tratamiento antiviral.

Un pequeño número de pacientes sucumbe a la lesión hepática temprana inducida por el HCV, y en raras ocasiones se ha observado un síndrome reminiscente de hepatitis fibrosante colestásica (véase antes). Dado que los pacientes con más episodios de rechazo reciben más tratamiento inmunodepresor, y puesto que éste favorece la replicación del HCV, los sujetos con episodios graves o múltiples de rechazo son los que tienen un mayor riesgo de sufrir una recaída precoz de la hepatitis C después del trasplante. Tanto la carga viral elevada como la edad avanzada del donante se han vinculado con la hepatopatía recidivante provocada por HCV y con una recidiva de la enfermedad más rápida después del trasplante.

Los pacientes que reciben un trasplante hepático por cirrosis alcohólica avanzada corren el riesgo de reanudar su consumo de alcohol tras el trasplante, lo cual supone un riesgo potencial de recurrencia de la lesión hepática alcohólica. En la actualidad, la hepatopatía alcohólica es una de las indicaciones más frecuentes de trasplante hepático (20 a 25% de todos los trasplantes) y gran parte de los centros de trasplante investiga de manera meticulosa a los sujetos elegibles para prever quiénes se mantendrán abstemios. La recidiva es más frecuente en personas cuya abstinencia anterior al trasplante duró <6 meses. En los individuos con cirrosis alcohólica que mantienen la abstinencia puede realizarse el trasplante hepático con éxito y los resultados son comparables a los obtenidos en los demás grupos de pacientes con hepatopatía crónica; para ello es necesario abordar el tratamiento con un equipo interdisciplinario, en el que estén integrados expertos en el consejo sobre adicciones.

CALIDAD DE VIDA DESPUÉS DEL TRASPLANTE

La mayoría de los sujetos que sobreviven a los primeros meses después del trasplante y que escapan del rechazo crónico o de las infecciones incontrolables obtiene una rehabilitación completa. El desajuste psicosocial interfiere en el cumplimiento del tratamiento en un pequeño número de pacientes, pero la mayoría se adapta y sigue los regímenes terapéuticos inmunodepresores, que deben mantenerse por tiempo indefinido. En un estudio, 85% de los pacientes que sobrevivieron al trasplante reanudó actividades remuneradas. En realidad, algunas mujeres se han embarazado y han tenido gestaciones a término después del trasplante, sin que se detecten alteraciones en sus hijos.

369 Enfermedades de la vesícula biliar y las vías biliares

Norton J. Greenberger, Gustav Paumgartner

FISIOLOGÍA DE LA PRODUCCIÓN Y EL FLUJO DE BILIS

SECRECIÓN Y COMPOSICIÓN DE LA BILIS

La bilis formada en los lobulillos hepáticos es segregada en una compleja red de canalículos, conductillos y conductos biliares que discurren al lado de los linfáticos, de las ramas de la vena porta y de la arteria hepática en los espacios portales situados entre los lobulillos hepáticos. Dichos conductos biliares interlobulillares confluyen en otros conductos de mayor calibre, los cuales a su vez se juntan para formar los conductos hepáticos izquierdo y derecho, de cuya unión surge el conducto hepático común. Éste es enlazado por el conducto cístico para dar lugar al colédoco (CBD), que desemboca en el duodeno (a menudo tras haberse unido con el conducto pancreático principal) por la ampolla de Vater.

La bilis hepática es un líquido isotónico cuya composición electrolítica es similar a la del plasma. La composición electrolítica de la bilis vesicular difiere de la de la bilis hepática porque gran parte de los aniones inorgánicos, cloruro y bicarbonato, han sido eliminados por reabsorción a través del epitelio de la vesícula biliar. Como resultado de la reabsorción de agua, la concentración de solutos totales en la bilis aumenta de 3 a 4 g/100 mL en la bilis hepática y 10 a 15 g/100 mL en la vesicular.

Los principales solutos que componen la bilis, según su porcentaje molar, son los ácidos biliares (80%), lecitina y cantidades menores de otros fosfolípidos (16%) y colesterol no esterificado (4%). En el estado litógeno, la cifra de colesterol puede alcanzar 8 a 10%. Otros constituyentes son la bilirrubina conjugada, proteínas (inmunoglobulinas, albúmina, metabolitos de hormonas y otras proteínas metabolizadas en el hígado), electrolitos, moco y a menudo fármacos y sus metabolitos.

La secreción total diaria de bilis hepática es de unos 500 a 600 mL. Muchas sustancias captadas o sintetizadas por los hepatocitos se secretan en los canalículos biliares. La membrana canalicular forma microvellosidades y se asocia a microfilamentos de actina, microtúbulos y otros elementos contráctiles. Antes de su secreción en la bilis, muchas sustancias captadas por los hepatocitos se conjugan, en tanto que otras, como los fosfolípidos, una parte de los ácidos biliares primarios y parte del colesterol, son sintetizados *de novo* en el hepatocito. Hay tres mecanismos importantes para la regulación del flujo biliar: 1) transporte activo de los ácidos biliares de los hepatocitos a los canalículos; 2) transporte activo de otros aniones orgánicos, y 3) secreción colangiocelular. Este último fenómeno es regulado por secretina y depende del monofosfato de adenosina (AMP) cíclico y en última instancia induce la secreción de sodio y bicarbonato al interior del conductillo.

La secreción vectorial activa de los constituyentes biliares procedentes de la sangre porta al interior de los conductillos biliares es impulsada por un conjunto de sistemas de transporte polarizados en los dominios basolateral (sinusoidal) y canalicular de la membrana plasmática del hepatocito. En el ser humano se han clonado dos sistemas de captación de sales biliares por sinusoides, el cotransportador de sodio/taurocolato (NTCP, SLC10A1) y las proteínas que transportan aniones orgánicos (OATP), que también portan diversos aniones orgánicos que no corresponden a sales biliares. Se han identificado varios sistemas de transporte canalicular que dependen de ATP, "bombas de exportación" (proteínas transportadoras de secuencias de aminoácidos que se unen al ATP, también conocidas como transportadores ABC), y de ellos los más importantes son: la bomba de exportación de sales biliares (BSEP, ABCB11); la bomba de exportación de conjugados (MRP2, ABCC2), que regula la excreción canalicular de diversos conjugados anfífilos formados por la conjugación de fase II (monoglucurónidos y diglucurónidos de bilirrubina); la bomba de exportación de múltiples fármacos (MDR1, ABCB1), que actúa en compuestos catiónicos hidrófobos, y la bomba de exportación de fosfolípidos (MDR3, ABCB4). Dos hemitransportadores ABCG5/G8, que actúan en pareja, constituyen el transportador de colesterol y fitosterol canaliculares. La F1C1 (ATP8B1) es una transferasa de aminofosfolípido ("flipasa") esencial para mantener la asimetría del lípido de la membrana canalicular. La membrana de los conductillos también contiene sistemas de transporte independientes de ATP, como la isoforma 2 (AE2, SLC4A2) del intercambiador de aniones Cl/HCO_3 para la secreción de bicarbonato por los conductillos. En el caso de la mayor parte de estos transportadores se han identificado defectos

genéticos que se manifiestan por diversas formas de colestasis o defectos de la excreción de bilis. La F1C1 se encuentra defectuosa en la colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 1 (PFIC1) y en la colestasis intrahepática recurrente benigna tipo 1 (BRIC1) que provoca ablación de todas las demás funciones del transportador que dependen del ATP. La BSEP es defectuosa en PFIC2 y BRIC2. Las mutaciones de MRP2 (ABCC2) producen el síndrome de Dubin-Johnson, una forma hereditaria de hiperbilirrubinemia conjugada **(cap. 359)**. Una MDR3 (ABCB4) defectuosa causa PFIC-3. Los ABCG5/G8, semitransportadores canaliculares del colesterol y otros esteroles neutrales, están defectuosos en la sitosterolemia. El regulador transmembranario de la fibrosis quística (CFTR, ABCC7) situado en las células epiteliales de las vías biliares pero no en las membranas canaliculares, se encuentra defectuoso en la fibrosis quística, lo cual se acompaña de alteraciones en la regulación del pH colangiocelular durante la formación de bilis en los conductillos y hepatopatía colestásica crónica, lo que llega a ser causa de cirrosis biliar.

ÁCIDOS BILIARES

Los ácidos biliares primarios, cólico y quenodesoxicólico (CDCA), se sintetizan en el hígado a partir de colesterol, son conjugados con glicina o taurina y se excretan a la bilis. Los ácidos biliares secundarios, desoxicolato y litocolato, se forman en el colon como metabolitos bacterianos de los ácidos biliares primarios. Sin embargo, el ácido litocólico se absorbe mucho menos en el colon que el ácido desoxicólico. Otro ácido biliar secundario, que se detecta en muy pequeñas cantidades, es el ácido ursodesoxicólico (UDCA), un estereoisómero del quenodesoxicolato. En la bilis normal, la proporción entre conjugados de glicina y taurina es de alrededor de 3:1.

Los ácidos biliares son moléculas parecidas a detergentes que en solución acuosa y por encima de una concentración crítica de alrededor de 2 m*M* forman agregados moleculares denominados *micelas*. El colesterol solo es poco soluble en medios acuosos y su solubilidad en la bilis depende tanto de la concentración de lípidos como de la relación molar porcentual de ácidos biliares y lecitina. Los índices normales de estos componentes favorecen la formación de *micelas mixtas* solubilizadoras, en tanto que los índices anormales favorecen la precipitación de cristales de colesterol en la bilis a través de una fase de cristal líquido intermedio.

Además de facilitar la excreción biliar de colesterol, los ácidos biliares son necesarios para la absorción normal de las grasas alimentarias en el intestino, por medio de un mecanismo de transporte micelar **(cap. 349)**. Los ácidos biliares son también un promotor fisiológico del flujo biliar hepático y un estímulo para el transporte de agua y de electrolitos en el intestino delgado y el colon.

CIRCULACIÓN ENTEROHEPÁTICA

En condiciones normales, el organismo conserva muy bien los ácidos biliares. Los ácidos biliares no conjugados y en menor grado también los conjugados, se absorben por *difusión pasiva* a lo largo de todo el intestino; sin embargo, en términos cuantitativos es mucho más importante para la recirculación de las sales biliares el mecanismo de *transporte activo* de ácidos biliares conjugados en el íleon distal **(cap. 349)**. Los ácidos biliares reabsorbidos penetran en la sangre portal y son captados pronto por los hepatocitos, que los vuelven a conjugar y a excretar a la bilis (circulación enterohepática).

La cantidad total de ácidos biliares en el organismo es de 2 a 4 g. Durante la digestión de una comida, esta dotación sufre al menos uno o más ciclos enterohepáticos, según el volumen y la composición de la comida. En condiciones normales, la reserva de ácidos biliares circula casi cinco a 10 veces al día. En el intestino se absorbe cerca de 95% de los ácidos biliares, de modo que la pérdida fecal de éstos oscila entre 0.2 y 0.4 g/día. En el estado estable esta pérdida fecal se compensa con una síntesis equivalente de ácidos biliares en el hígado, por lo que el contenido corporal total de ácidos biliares permanece estable. Los ácidos biliares en el intestino liberan factor de crecimiento de fibroblastos 19 (FGF19) hacia la circulación, la cual se transporta al hígado donde inhibe la síntesis de ácidos biliares a partir del colesterol mediante la inhibición de la enzima limitante de la velocidad de reacción del citocromo P450 7A1 (CYP7A1) y también favorece la relajación de la vesícula biliar. Aunque la pérdida de sales biliares por las heces suele ser compensada por un aumento de la síntesis hepática, la capacidad máxima de síntesis es de alrededor de 5 g/día, y puede resultar insuficiente para sustituir las reservas de ácidos biliares si existe un trastorno pronunciado de la reabsorción intestinal de sales biliares.

La expresión de los transportadores ABC en la circulación enterohepática y de las enzimas que limitan la velocidad de la síntesis de ácidos biliares y colesterol son reguladas en forma coordinada por receptores nucleares, que constituyen factores de transcripción activados por ligandos. La bomba que exporta sales biliares hepáticas (BSEP, ABCB11) es estimulada por el receptor X farnesoide (FXR), sensor de ácidos biliares que también reprime la síntesis de ácidos biliares. La expresión del transportador de colesterol, ABCG5/G8, es estimulada por el receptor X hepático (LXR), que es un sensor de oxisterol.

FUNCIONES DE LA VESÍCULA BILIAR Y DE LOS ESFÍNTERES

Durante el ayuno, el esfínter de Oddi constituye una zona de resistencia de alta presión al paso de la bilis procedente del conducto colédoco al duodeno. Esta contracción tónica sirve para: 1) impedir el reflujo del contenido duodenal a los conductos biliar y pancreático y 2) permitir que la vesícula se llene de bilis. El principal factor que controla el vaciamiento de la vesícula es la hormona peptídica colecistocinina (CCK), que es liberada por la mucosa duodenal en respuesta a la ingestión de grasas y aminoácidos. Los efectos de la CCK son: 1) contracción potente de la vesícula; 2) disminución de la resistencia del esfínter de Oddi, y 3) estímulo del flujo de bilis al duodeno.

La bilis hepática es "concentrada" en la vesícula por un proceso de absorción de agua y electrolitos a través de la mucosa que consume energía. Casi toda la reserva de ácidos biliares puede estar acumulada en la vesícula tras una noche de ayuno, para ser liberada al duodeno con la primera comida del día. La capacidad normal de la vesícula es de casi 30 mL de bilis.

ENFERMEDADES DE LA VESÍCULA BILIAR

ANOMALÍAS CONGÉNITAS

Las anomalías de las vías biliares se observan con alguna frecuencia e incluyen las que afectan el número, tamaño y forma de la vesícula (agenesia vesicular, duplicaciones, vesícula rudimentaria o "gigante" y divertículos). El *gorro frigio* es una entidad clínicamente inocua en la cual un tabique (o un pliegue) parcial o completo separa el fondo del cuerpo de la vesícula. No son raras las anomalías de la posición o de la suspensión de la vesícula, como su situación a la izquierda o intrahepática, su emplazamiento posterior o la "vesícula flotante". Este último trastorno predispone a la torsión aguda, el vólvulo o la herniación de la vesícula.

CÁLCULOS BILIARES

Epidemiología y patogenia Los cálculos biliares son muy frecuentes en la mayor parte de los países occidentales. La formación de cálculos biliares se incrementa después de los 50 años de edad. En Estados Unidos la tercera versión de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) ha revelado que la prevalencia general de cálculos biliares es de 7.9% en varones y de 16.6% en mujeres. La prevalencia fue elevada en latinoamericanos de origen mexicano (8.9% en varones, 26.7% en mujeres), intermedia en caucásicos no latinoamericanos (8.6% en varones, 16.6% en mujeres) y baja en estadounidenses de raza negra (5.3% en varones, 13.9% en mujeres).

Los cálculos se forman por composición anormal de la bilis. Se dividen en dos tipos principales: cálculos de colesterol y cálculos de pigmento. Los cálculos de colesterol representan más de 90% de todos los cálculos biliares en países occidentales industrializados. Los cálculos biliares de colesterol por lo general contienen >50% de monohidrato de colesterol, además de una mezcla de sales biliares, de pigmentos biliares, proteínas y ácidos grasos. Los cálculos pigmentados constan en su mayor parte de bilirrubinato de calcio; contienen <20% de colesterol y se clasifican en tipos "negros" y "pardos", estos últimos se forman a consecuencia de infecciones biliares crónicas.

CÁLCULOS DE COLESTEROL Y BARRO BILIAR El colesterol es relativamente insoluble en agua y debe experimentar una dispersión acuosa en el seno de las micelas o de las vesículas, para lo cual necesita de la participación de un segundo lípido que lo solubilice. El colesterol y los fosfolípidos son secretados en la bilis en forma de vesículas de capa doble unilaminares, que se convierten en micelas mixtas formadas por ácidos biliares, fosfolípidos y colesterol por la acción de los ácidos biliares. Si existe un exceso de colesterol en proporción con la cantidad de fosfolípidos y ácidos biliares, las vesículas inestables de colesterol permanecen, agregándose en grandes vesículas multilaminares a partir de las cuales precipitan los cristales de colesterol **(fig. 369-1)**.

Hay varios mecanismos importantes en la producción de bilis litógena (formadora de cálculos). El más importante es el incremento de la secreción biliar de colesterol. Esto puede ocurrir en caso de obesidad, síndrome

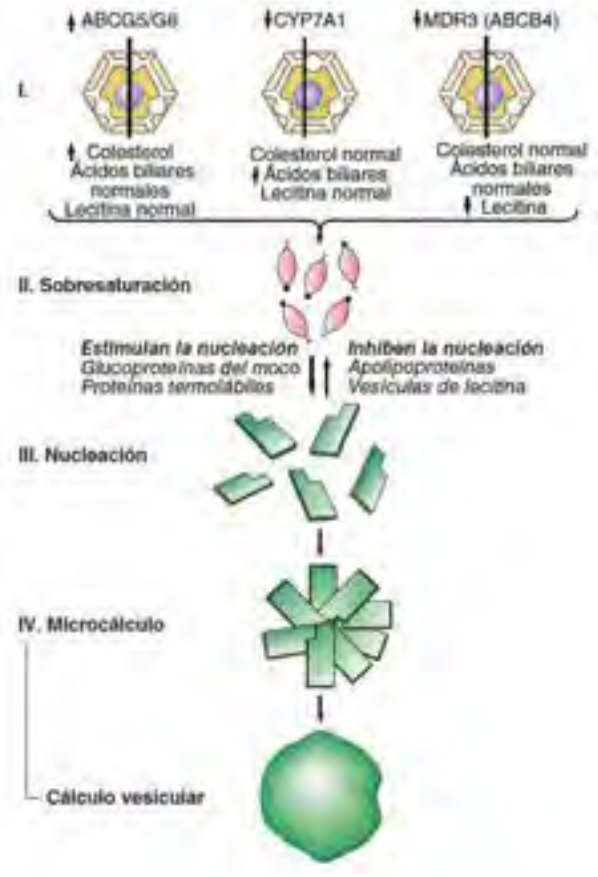


FIGURA 369-1. Esquema de la patogenia de la formación de cálculos vesiculares de colesterol. Las situaciones o factores que aumentan la proporción entre el colesterol por una parte y los ácidos biliares y los fosfolípidos (lecitina) por la otra, facilitan la formación de cálculos. La ABCB4, transportadora de casete que se une a ATP; ABCG5/8, transportador G5/G8 del casete que se une al ATP (ABC); CYP7A1, citocromo P-450 7A1; MDR3, proteína 3 de multirresistencia, también denominada bomba de exportación de fosfolípidos.

metabólico, dietas hipercalóricas y ricas en colesterol o uso de fármacos (p. ej., clofibrato) y puede ser consecuencia de: 1) aumento de la actividad de la reductasa de dehidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA), la enzima que reduce la velocidad de síntesis hepática de colesterol, y de un incremento de la captación hepática de colesterol desde la sangre. En los pacientes con cálculos biliares, el colesterol alimentario *incrementa* la secreción de colesterol biliar. Esto no ocurre en aquellos individuos sin colelitiasis que consumen dietas ricas en colesterol. Además de factores ambientales como dietas ricas en calorías y en colesterol, los factores genéticos desempeñan una función importante en las enfermedades de las vías biliares. Un estudio extenso sobre los cálculos biliares asintomáticos en gemelos suecos proporcionó datos sólidos indicativos de la intervención de factores genéticos en la patogenia de la litiasis biliar. Los factores genéticos representaron 25%, los factores ambientales compartidos 13%, y los factores ambientales individuales 62% de la variación fenotípica entre gemelos monocigotos. Se ha observado polimorfismo de un solo nucleótido del gen que codifica el transportador hepático de colesterol ABCG5/G8 en 21% de los individuos con cálculos biliares, pero sólo en 9% de la población general. Se cree que aumenta la función del transportador de colesterol y contribuye a la hipersecreción del mismo. Se encuentra una alta prevalencia de colelitiasis entre los familiares de primer grado de pacientes que la padecen, así como en ciertos grupos étnicos, como los indios estadounidenses y chilenos y los hispanos chilenos. Se ha identificado un rasgo genético común en estas poblaciones por medio del análisis del DNA mitocondrial. En algunos pacientes se observa a veces menor conversión hepática del colesterol en ácidos biliares, lo cual aumenta la relación litógeno/ácidos biliares. Si bien la mayor parte de los cálculos de colesterol tienen un fundamento poligénico, hay causas monogénicas (mendelianas) raras. En fecha reciente se describió una mutación del gen *CYP7A1* que origina deficiencia de la hidroxilasa de colesterol 7, enzima que cataliza la fase inicial del catabolismo del colesterol y la síntesis de ácidos biliares. El estado homocigoto se acompaña de hipercolesterolemia y cálculos biliares. El fenotipo se expresa en el estado heterocigoto, por lo cual las mutaciones en el gen *CYP7A1* pueden contribuir a la susceptibilidad a la litiasis biliar por colesterol en la población. Las mutaciones en el gen *MDR3* (ABCB4) que codifica la bomba de exportación de fosfolípido en la membrana canalicular del hepatocito pueden originar secreción deficiente de fosfolípidos en la bilis, con lo cual ocurre sobresaturación del colesterol en ella y formación de cálculos de colesterol en la vesícula y en los conductos biliares. Por esta razón, el exceso de colesterol biliar respecto de los ácidos biliares y los fosfolípidos depende en su mayor parte de la hipersecreción del colesterol, pero también puede contribuir la hiposecreción de estos dos elementos (ácidos o fosfolípidos). Otro trastorno más del metabolismo de ácidos biliares que quizá contribuye a la sobresaturación de bilis con colesterol es la mayor conversión de ácido cólico en ácido desoxicólico, con sustitución de la reserva de ácido cólico por una reserva más amplia de ácido desoxicólico. Esto puede ser consecuencia de una mayor deshidroxilación del ácido cólico y una mayor absorción del ácido desoxicólico recién formado. La mayor secreción de desoxicolato se acompaña de hipersecreción de colesterol en la bilis.

Aunque la sobresaturación de colesterol en la bilis es un requisito importante para la formación de cálculos, no basta por sí sola para desencadenar la precipitación del colesterol *in vivo*. La mayoría de las personas con bilis sobresaturada no genera cálculos, porque el tiempo necesario para que los cristales de colesterol sufran nucleación y aumenten de tamaño es mayor que el tiempo que permanece la bilis en la vesícula.

Un importante mecanismo es la *nucleación* de los cristales de colesterol monohidratado, que está muy acelerada en la bilis litógena humana. La nucleación acelerada del colesterol monohidratado en la bilis puede deberse a un *exceso de factores pronucleadores* o a una *deficiencia de factores antinucleadores*. Algunas glucoproteínas mucínicas y no mucínicas parecen actuar como factores pronucleadores, mientras que las apolipoproteínas AI y AII y otras glucoproteínas actúan como factores antinucleadores. Las partículas de pigmento posiblemente participan como factores nucleadores. En un análisis genómico amplio de las concentraciones de bilirrubina sérica, la variante del gen del síndrome de Gilbert de uridina difosfato-glucuroniltransferasa 1 A1 (*UGT1A1*) se asoció con la presencia de enfermedad por cálculos biliares. Como la mayor parte de los cálculos biliares relacionados con la variante *UGT1A1* se relacionó con cálculos de colesterol, esos resultados apuntan a la participación de las partículas de pigmento en la patogenia de los cálculos biliares. Es probable que la nucleación y el crecimiento de los cristales de colesterol monohidratado tengan lugar en el interior de una capa de gel de mucina. La fusión de las vesículas produce cristales líquidos que, a su vez, se nuclean y generan cristales sólidos de colesterol monohidratado. El crecimiento mantenido de los cristales ocurre por nucleación directa de moléculas de colesterol procedentes de las vesículas biliares sobresaturadas, unilaminares o multilaminares.

Un tercer mecanismo importante en la formación de los cálculos de colesterol es la *hipomotilidad de la vesícula biliar*. Si la vesícula vaciara por completo toda la bilis sobresaturada o que contiene cristales, los cálculos no podrían crecer. Un alto porcentaje de pacientes con cálculos biliares presenta alteraciones en el vaciamiento vesicular. Los estudios ecográficos demuestran que estos individuos presentan un mayor volumen vesicular durante el ayuno y también después de una comida de prueba (volumen residual) y que el vaciamiento fraccional después de la estimulación vesicular es menor. La incidencia de cálculos biliares se incrementa en enfermedades relacionadas con vaciamiento infrecuente o alterado de la vesícula biliar como el ayuno, nutrición parenteral o embarazo y en pacientes que utilizan fármacos que inhiben la motilidad de la vesícula biliar.

El barro biliar es un material mucoso espeso que al microscopio presenta cristales de lecitina-colesterol, cristales de monohidrato de colesterol, bilirrubinato cálcico y hebras de mucina o un gel mucoso. Es característico que el barro biliar se disponga como una capa en forma de media luna en la zona más declive de la vesícula y se identifique por generar ecos característicos en la ecografía (véase más adelante en este capítulo). La presencia de barro biliar implica la existencia de dos alteraciones: 1) un trastorno del equilibrio normal entre la secreción vesicular de mucina y su eliminación y 2) nucleación de los solutos biliares. Hay varias observaciones que indican que el barro biliar es un precursor de la litiasis biliar. En un estudio en el cual se realizó un seguimiento prospectivo de 96 pacientes con barro biliar mediante ecografías seriadas, se observó que en 18% el barro biliar desapareció y no reapareció por al menos dos años; en 60% el barro biliar desapareció para reaparecer después; se formaron cálculos biliares en 14% (8% asinto-

máticos, 6% sintomáticos) y 6% experimentó dolor biliar intenso, con o sin pancreatitis aguda. Se realizó colecistectomía en 12 pacientes, en seis por dolor biliar secundario a la colelitiasis y en tres por la presencia de síntomas en sujetos que habían sufrido episodios anteriores de pancreatitis y que tenían barro biliar sin cálculos biliares; la pancreatitis no reapareció en ningún caso después de la colecistectomía. Hay que hacer hincapié en que el barro biliar puede aparecer en relación con trastornos que originen hipomotilidad de la vesícula, como intervenciones quirúrgicas, quemaduras, nutrición parenteral total, embarazo y empleo de anticonceptivos orales, todos los cuales se acompañan de un riesgo mayor de formación de cálculos biliares. Sin embargo, el barro biliar implica sobresaturación de la bilis con colesterol o bilirrubinato de calcio.

Hay otras dos situaciones que se asocian a la formación de cálculos de colesterol o de barro biliar. Son el embarazo y una dieta hipocalórica. Durante la gestación se producen dos cambios fundamentales que contribuyen a crear un "estado colelitógeno": 1) aumento notable de la saturación de colesterol en el tercer trimestre y 2) contracción lenta de la vesícula en respuesta a comidas ordinarias, con lo cual es menor su vaciamiento. La relación causal directa entre el embarazo y estas alteraciones queda refrendada por varios estudios que demuestran la desaparición de éstas después del parto. Durante el embarazo aparece barro biliar en 20 a 30% de las mujeres y cálculos biliares en 5 a 12%. Si bien el barro biliar es un dato frecuente durante la gestación, suele ser asintomático y por lo general desaparece de manera espontánea después del parto. Los cálculos biliares son menos frecuentes y suelen causar cólicos biliares; también pueden desaparecer después del parto, al disolverse en forma espontánea cuando la bilis vuelve a estar insaturada de colesterol en el puerperio.

Cerca de 10 a 20% de las personas que experimenta una reducción rápida del peso corporal inducida por una dieta muy hipocalórica sufre litiasis biliar. En un estudio realizado con 600 pacientes que siguieron una dieta de 520 kcal/día durante 16 semanas, la administración de ácido ursodesoxicólico (UDCA) en dosis de 600 mg/día resultó muy eficaz para prevenir la formación de cálculos biliares; sólo 3% de los que recibieron UDCA presentó cálculos, a diferencia de 28% de los pacientes tratados con placebo. En pacientes con obesidad tratados con banda gástrica, 500 mg/día de UDCA redujeron el riesgo de formación de cálculos biliares de 30 a 8% en un periodo de vigilancia de seis meses.

En resumen, la colelitiasis de colesterol se produce como consecuencia de una serie de trastornos: 1) sobresaturación de la bilis por colesterol; 2) nucleación de colesterol monohidratado con retención posterior de cristales y crecimiento del cálculo, y 3) alteración de la función motora de la vesícula con retraso en su vaciamiento y estasis biliar. En el **cuadro 369-1** se señalan otros factores importantes que predisponen a la formación de cálculos de colesterol.

CÁLCULOS DE PIGMENTO Los cálculos de pigmento negro están compuestos de bilirrubinato cálcico puro o complejos similares a polímeros con calcio y glucoproteínas de mucina. Son más frecuentes en individuos que tienen estados hemolíticos crónicos (con aumento de la bilirrubina conjugada en la bilis), cirrosis hepática, síndrome de Gilbert y fibrosis quística. Los cálculos vesiculares en individuos con enfermedades o extirpación del íleon o derivaciones de este segmento por lo común son también de pigmento negro. La recirculación enterohepática de bilirrubina contribuye a su patogenia. Los cálculos pardos están compuestos de sales de calcio con bilirrubina no conjugada y diversas cantidades de colesterol y proteínas. Son producto de la presencia de mayores cantidades de bilirrubina no conjugada insoluble en la bilis, que se precipita para formar cálculos. La desconjugación del monoglucurónido o el diglucurónido de bilirrubina, ambos compuestos solubles, puede estar regulada por la glucuronidasa β endógena, pero también suele deberse a hidrólisis alcalina espontánea. En ocasiones, la enzima también se genera cuando la bilis está infectada en forma crónica por bacterias y estos cálculos son pardos. La formación de cálculos biliares pigmentarios es muy notoria en personas de origen asiático y con frecuencia se asocia a infecciones del árbol biliar (cuadro 369-1).

Diagnóstico Los métodos disponibles para el diagnóstico de colelitiasis y de otras enfermedades de la vesícula biliar se detallan en el **cuadro 369-2**. La ecografía de la vesícula es un método muy exacto para el diagnóstico de colelitiasis y ha sustituido a la colecistografía oral **(fig. 369-2*A*)**. Es posible identificar con seguridad cálculos biliares de hasta 1.5 mm de diámetro, siempre que se apliquen criterios firmes (p. ej., "sombreado" acústico de las opacidades presentes en el interior de la vesícula que se modifica por efecto de la gravedad cuando el paciente se mueve). En los centros médicos de referencia, las tasas de falsos positivos y de falsos negativos de la ecografía en aquellos pacientes con cálculos biliares oscilan entre 2 y 4 por ciento.

CUADRO 369-1 Factores predisponentes a la formación de cálculos de colesterol y de pigmento

Cálculos de colesterol

1. Factores demográficos/genéticos. Prevalencia más alta en indios estadounidenses, indios chilenos e hispanoamericanos chilenos, originarios de Europa del norte, Norteamérica y Asia; es más baja su frecuencia en Japón; predisposición familiar, aspectos hereditarios
2. Obesidad, síndrome metabólico: reserva y secreción de ácidos biliares normales, pero incremento de la secreción biliar de colesterol
3. Pérdida de peso: movilización del colesterol de los tejidos que lleva a un aumento en la secreción de colesterol mientras disminuye la circulación enterohepática de ácidos biliares
4. Hormonas sexuales femeninas
   a. Los estrógenos estimulan a los receptores de lipoproteína en el hígado, aumentan la captación del colesterol alimentario e incrementan la secreción biliar de colesterol
   b. Los estrógenos naturales, otros estrógenos y los anticonceptivos orales llevan a una disminución en la secreción de sales biliares y una menor conversión de colesterol en ésteres de colesterilo
5. Embarazo: alteración del vaciamiento de la vesícula biliar causado por la progesterona en combinación con influencia de estrógenos, los cuales incrementan la secreción de colesterol biliar
6. Edad creciente: aumento de la secreción biliar de colesterol, disminución del tamaño de la reserva de ácidos biliares, menor secreción de sales biliares
7. Hipomotilidad de la vesícula biliar que causa estasis y formación de barro biliar
   a. Nutrición parenteral prolongada
   b. Ayuno
   c. Embarazo
   d. Fármacos como octreótido
8. Tratamiento con clofibrato: mayor secreción biliar de colesterol
9. Disminución en la secreción de ácidos biliares
   a. Cirrosis biliar primaria
   b. Defecto genético del gen *CYP7A1*
10. Disminución de la secreción de fosfolípido: defecto genético del gen *MDR3*
11. Diversos
    a. Dieta rica en calorías y grasas
    b. Lesiones de la médula espinal

Cálculos de pigmento

1. Factores demográficos/genéticos: Asia, condiciones rurales
2. Hemólisis crónica
3. Cirrosis alcohólica
4. Anemia perniciosa
5. Fibrosis quística
6. Infección crónica de las vías biliares, infecciones parasitarias
7. Edad cada vez mayor
8. Enfermedades ileales, resección ileal o derivación intestinal

El barro biliar es un material de baja actividad ecógena que tiene como característica la formación de una capa en la zona más declive de la vesícula. Esta capa se mueve con los cambios posturales pero no genera sombra acústica; estas dos características diferencian el barro biliar de los cálculos. La ecografía también puede servir para valorar el vaciamiento de la vesícula.

La radiografía simple de abdomen permite detectar cálculos biliares si contienen el suficiente calcio para ser radioopacos (10 a 15% de los cálculos de colesterol y mixtos y alrededor de 50% de los cálculos pigmentarios). La radiografía simple también puede ayudar al diagnóstico de colecistitis enfisematosa, vesícula de porcelana, "leche cálcica" e íleo biliar.

Históricamente, la colecistografía oral fue un método útil para diagnosticar cálculos vesiculares, aunque ha sido sustituida en gran medida por la ecografía y se considera obsoleta. Se puede usar para valorar el libre tránsito en el conducto cístico y el vaciamiento vesicular. Además, por medio de esta técnica se puede definir el tamaño así como el número de los cálculos y al mismo tiempo saber si están calcificados.

CUADRO 369-2 Valoración diagnóstica de la vesícula biliar

Ventajas diagnósticas	Limitaciones diagnósticas	Comentarios
Ecografía de la vesícula biliar		
Rápida	Gas intestinal	Procedimiento de elección para la detección de cálculos
Identificación exacta de los cálculos biliares (>95%)	Obesidad mórbida	
Visión simultánea de la vesícula, hígado, conductos biliares y páncreas	Ascitis	
La gammagrafía "en tiempo real" permite valorar el volumen de la GB y su contractilidad		
No es limitada por la ictericia ni por el embarazo		
Permite detectar cálculos muy pequeños		
Radiografía abdominal simple		
Costo bajo	Diagnósticos positivos relativamente escasos	Datos patognomónicos en: cálculos biliares calcificados
Fácilmente disponible	¿Contraindicada en embarazo?	Bilis caliza, GB en porcelana
		Colecistitis enfisematosa
		Íleo biliar
Exploraciones con radioisótopos (HIDA, DIDA, etc.)		
Identificación exacta de la obstrucción del conducto cístico	¿Contraindicada en embarazo?	Indicada para la confirmación de una sospecha de colecistitis aguda; menos sensible y menos específica en la colecistitis crónica; útil para el diagnóstico de colecistopatía alitiásica, sobre todo si se administra con CCK para valorar el vaciamiento de la vesícula biliar
Valoración simultánea de las vías biliares	Bilirrubina sérica >103-205 μmol/L (6-12 mg/100 mL)	
	Colecistografía de baja resolución	

Abreviaturas: CCK, colecistocinina; GB, vesícula biliar.

Los radiofármacos del tipo de los ácidos iminodiacéticos *N*-conjugados (HIDA, DIDA, DISIDA, etc.) marcados con ^{99m}Tc son extraídos en forma rápida de la sangre y excretados a través del árbol biliar en grandes concentraciones, incluso en presencia de incrementos leves o moderados de bilirrubina sérica. La imposibilidad de rellenar la vesícula aunque se consiga visualizar las vías biliares, puede indicar obstrucción del conducto cístico, colecistitis aguda o crónica o ausencia quirúrgica de la vesícula. Estas pruebas de imagen encuentran su mejor aplicación en el diagnóstico de la colecistitis aguda.

Síntomas de colelitiasis Los cálculos biliares suelen producir síntomas si originan inflamación u obstrucción después de emigrar hasta el conducto cístico o alcanzar el conducto colédoco. El signo más específico de la litiasis vesicular es el cólico biliar, que a menudo es un dolor constante y prolongado (véase más adelante). La obstrucción del conducto cístico o colédoco por un cálculo produce un aumento de la presión intraluminal y distensión de la víscera, que no puede aliviarse por contracciones biliares reiteradas. El dolor visceral resultante suele ser intenso y sostenido o se manifiesta como una sensación de presión en el epigastrio o en el cuadrante superior derecho, que con frecuencia se irradia hacia la región interescapular, la escápula derecha o el hombro.

El cólico vesicular o biliar surge en forma muy repentina y su gran intensidad persiste a veces de 30 min a 5 h, para ceder poco a poco o con rapidez. Es constante y no intermitente, como sugeriría el término *cólico*, que en realidad habría que considerar como un nombre equívoco aunque de uso muy amplio. El episodio de dolor vesicular que persiste más de 5 h debe despertar la sospecha de colecistitis aguda (véase más adelante en este capítulo). Los episodios de dolor vesicular suelen acompañarse de náusea y vómito. El incremento de la bilirrubina sérica, la fosfatasa alcalina o de ambas sugiere la presencia de un cálculo en el colédoco. La fiebre o los escalofríos con dolor vesicular suelen señalar una complicación como colecistitis, pancreatitis o colangitis. Es importante no confundir con este dolor, la presencia de plétora epigástrica vaga, dispepsia, eructos o flatulencia, en particular después de consumir una comida grasosa. Es-

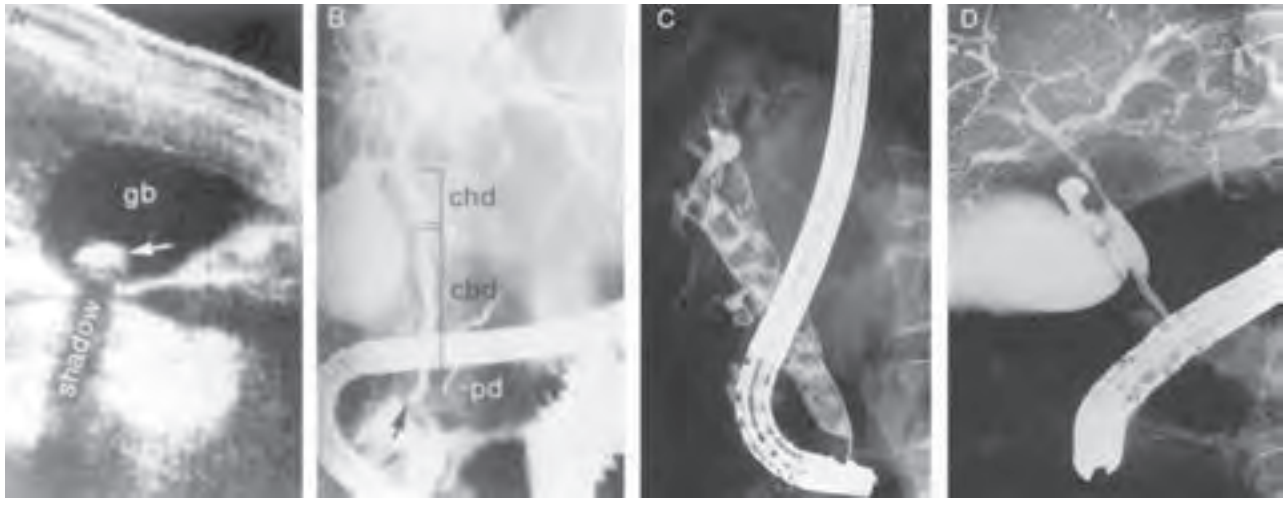


FIGURA 369-2. Ejemplos de estudios ecográficos y radiográficos de las vías biliares. *A.* Ecografía donde se observa distensión de la vesícula que contiene un gran cálculo solitario (***flecha***) que genera una sombra acústica. ***B.*** ERCP en que se identifican rasgos normales de la anatomía de vías biliares. Además del endoscopio y de la gran vesícula vertical llena de material de contraste, se observan el conducto hepático (chd), el colédoco (cbd) y el conducto de Wirsung o pancreático (pd); la ***flecha*** señala la ampolla de Vater. ***C.*** ERC donde se detecta coledocolitiasis. Las vías biliares están dilatadas e incluyen múltiples cálculos radiotransparentes. ***D.*** ERCP que indica colangitis esclerosante. El colédoco presenta zonas con estenosis y angostamientos.

tos síntomas pueden ser referidos por personas con colelitiasis o sin ella, pero no son específicos de los cálculos biliares. El cólico vesicular puede ser desencadenado por el consumo de una comida grasosa, por comer en abundancia después de un ayuno prolongado o por una comida normal; suele ser nocturno y ocurre a las pocas horas de acostarse.

Evolución El descubrimiento de colelitiasis en un paciente asintomático o cuyos síntomas no son atribuibles a la propia colelitiasis es un problema clínico habitual. Alrededor de 60 a 80% de las personas con cálculos biliares asintomáticos permanecen sin síntomas en periodos de vigilancia de hasta 25 años. La probabilidad de desarrollar síntomas en los cinco años siguientes al diagnóstico es de 2 a 4% por año y disminuye en los años sucesivos en 1 a 2%. La incidencia anual de la complicación es de casi 0.1 a 0.3%. Se comprobó que los pacientes que permanecían asintomáticos al cabo de 15 años raras veces presentaban síntomas en el seguimiento posterior y la mayoría de los enfermos que experimentó complicaciones de su colelitiasis presentó síntomas previos de alarma. En diabéticos con cálculos asintomáticos se ha llegado a conclusiones similares. El análisis de decisiones ha sugerido que: 1) el riesgo acumulado de muerte por colelitiasis en la que se mantiene una actitud expectante es bajo y 2) no se recomienda la colecistectomía profiláctica.

Las complicaciones que exigen colecistectomía son mucho más frecuentes en personas con cálculos biliares que han presentado síntomas de cólico biliar. Los pacientes en quienes se detectaron los cálculos en la juventud son más propensos a sufrir síntomas de colelitiasis que aquellos en que el diagnóstico inicial se realizó después de los 60 años. Los sujetos con diabetes mellitus y colecistitis tal vez sean más vulnerables a las complicaciones infecciosas, pero la magnitud del riesgo de complicaciones biliares sépticas en los pacientes diabéticos no está por completo definida.

TRATAMIENTO CÁLCULOS BILIARES

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El riesgo de que aparezcan síntomas o complicaciones que precisen tratamiento quirúrgico es bastante bajo (véase antes) en la mayoría de los pacientes con cálculos biliares asintomáticos. Por tanto, la recomendación de someterse a una colecistectomía en caso de colelitiasis quizá debe basarse en el análisis de tres factores: 1) presencia de síntomas con la frecuencia e intensidad suficientes para interferir en las actividades normales del paciente; 2) la existencia de una complicación previa de colelitiasis, como colecistitis aguda, pancreatitis, fístula biliar, etc., o 3) la existencia de una o más enfermedades que expongan al paciente a un riesgo alto de complicaciones de la colelitiasis (p. ej., vesícula calcificada o de porcelana, o un episodio previo de colecistitis aguda con independencia de la situación sintomática en el momento en que se realiza la valoración). Los pacientes con cálculos muy grandes (>3 cm de diámetro) o los que albergan cálculos en una vesícula con una anomalía congénita, deben considerarse también elegibles para una colecistectomía profiláctica. Aunque la edad temprana es un factor preocupante en sujetos con colelitiasis asintomática, en la actualidad pocos expertos recomendarían la colecistectomía sistemática en todos los pacientes jóvenes con cálculos biliares asintomáticos. La colecistectomía laparoscópica es un método con penetración mínima para extirpar la vesícula y sus cálculos. Debido a que reduce mucho la estancia hospitalaria y a su bajo costo, éste es el método de elección en la mayoría de los enfermos referidos para colecistectomía programada.

A partir de varios estudios que involucran más de 4 000 pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica, surgen los siguientes cuatro puntos clave: 1) se desarrollan complicaciones en aproximadamente 4% de los pacientes, 2) hay conversión a laparotomía abierta en 5% de los casos, 3) la tasa de defunción es notablemente baja (<0.1%) y 4) la tasa de lesiones es baja (0.2 a 0.6%) y es comparable con la que se encuentra en la colecistectomía abierta.

Estos datos indican por qué la colecistectomía laparoscópica se ha convertido en el método de elección para tratar la colelitiasis sintomática.

TRATAMIENTO MÉDICO

En pacientes muy bien seleccionados con vesícula funcional y con cálculos radiotransparentes de diámetro <10 mm puede lograrse una disolución completa en alrededor del 50% de los casos al cabo de seis meses a dos años. Para obtener un buen resultado en un tiempo razonable, este tratamiento debe restringirse para los cálculos radiotransparentes menores de 5 mm de diámetro. La dosis de UDCA debe ser de 10 a 15 mg/kg/día. Los cálculos que miden más de 10 mm rara vez se disuelven. Los cálculos de pigmento no responden al tratamiento con UDCA. Quizá no más de 10% de los pacientes con colelitiasis *sintomática* sea elegible para este tratamiento. En ellos, además, se agrega el frustrante problema de la recidiva de los cálculos (30 a 50% en un seguimiento de tres a cinco años) y el inconveniente de tener que tomar un fármaco costoso hasta por dos años. Las ventajas y el éxito de la colecistectomía laparoscópica han reducido en gran medida la disolución de los cálculos en aquellos pacientes que no desean la cirugía o no son elegibles para someterse a una colecistectomía programada. Sin embargo, los enfermos con cálculos biliares de colesterol que presentan coledocolitiasis recidivante después de una colecistectomía deben recibir tratamiento prolongado con ácido ursodesoxicólico.

COLECISTITIS AGUDA Y CRÓNICA

Colecistitis aguda La inflamación aguda de la pared vesicular suele presentarse tras la obstrucción del conducto cístico por un cálculo. La respuesta inflamatoria puede desencadenarse por tres factores: 1) *inflamación mecánica* producida por el aumento de la presión intraluminal y la distensión, con la subsiguiente isquemia de la mucosa y de la pared vesicular; 2) *inflamación química* originada por la liberación de lisolecitina (debida a la acción de la fosfolipasa sobre la lecitina de la bilis) y por otros factores hísticos locales, y 3) *inflamación bacteriana*, que puede intervenir en 50 a 85% de los pacientes con colecistitis aguda. Los microorganismos identificados con mayor frecuencia en los cultivos de la bilis de estos pacientes son *Escherichia coli* y especies de *Klebsiella*, *Streptococcus* y *Clostridium*.

A menudo, la colecistitis aguda comienza como un cólico biliar que empeora de manera progresiva. Cerca de 60 a 70% de los pacientes refiere haber padecido ataques que se resolvieron de manera espontánea. Conforme avanza el episodio, el dolor de la colecistitis aguda se hace más generalizado y afecta todo el cuadrante superior derecho del abdomen. Como en el cólico biliar, el dolor de la colecistitis puede irradiarse a la zona interescapular, a la escápula derecha o al hombro. A veces se hacen aparentes los signos de inflamación peritoneal, como el incremento del dolor con la percusión o al respirar hondo. El paciente está anoréxico y con frecuencia tiene náusea. El vómito es relativamente frecuente y puede causar síntomas y signos de reducción de volumen vascular y extravascular. La ictericia es poco común al comienzo de la colecistitis aguda, aunque es posible que se presente cuando el edema inflamatorio afecta las vías biliares y los ganglios linfáticos circundantes.

Es característica la fiebre de grado bajo, pero no comunes los escalofríos. La palpación del cuadrante superior derecho es dolorosa casi siempre. En 25 a 50% de los pacientes se palpa una vesícula biliar distendida y dolorosa. La inspiración profunda o la tos mientras se está realizando la palpación subcostal en el cuadrante superior derecho suele aumentar el dolor y detener los movimientos respiratorios (signo de Murphy). Es frecuente que exista signo de rebote localizado en el cuadrante superior derecho, lo mismo que distensión abdominal y disminución de los ruidos intestinales, como consecuencia de íleo paralítico, pero no suele haber signos peritoneales generalizados ni rigidez abdominal, salvo que haya ocurrido perforación.

El diagnóstico de colecistitis aguda suele basarse en una anamnesis característica y en la exploración física. La tríada de dolor en cuadrante superior derecho de comienzo brusco, fiebre y leucocitosis es muy sugerente. Lo habitual es detectar una leucocitosis de 10 000 a 15 000 células/μL con desviación a la izquierda de la fórmula leucocítica. La bilirrubina sérica se incrementa un poco [<85.5 μmol/L (5 mg/100 mL)] en menos de la mitad de los pacientes, mientras que alrededor de 25% muestra ligeras elevaciones de las aminotransferasas séricas (en general, menos de cinco veces el máximo normal). La ecografía muestra cálculos en 90 a 95% de los casos y ayuda a detectar signos de inflamación de la vesícula biliar, algunos de los cuales son engrosamiento de la pared, líquido pericolecístico y dilatación de las vías biliares. La gammagrafía biliar (p. ej., con HIDA) puede confirmar el diagnóstico si se visualiza la vía biliar sin que aparezca la vesícula.

Alrededor de 75% de los pacientes que se someten a tratamiento médico experimenta remisión de los síntomas agudos al cabo de dos a siete días tras la hospitalización. Sin embargo, en 25% restante aparece alguna complicación de la colecistitis a pesar del tratamiento conservador (véase más adelante en este capítulo). En estas circunstancias hay que proceder en forma rápida a la intervención quirúrgica. De 75% de los pacientes con colecistitis aguda que experimentó remisión de los síntomas, alrededor de 25% sufre una remisión de la colecistitis antes de un año y 60% sufrirá al menos un nuevo ataque de colecistitis en los seis años siguientes. En vista

de la evolución de la enfermedad, la colecistitis aguda exige tratamiento quirúrgico precoz siempre que sea posible.

El síndrome de Mirizzi es una complicación rara en la que un cálculo vesicular se impacta en el conducto cístico o el cuello de la vesícula, con lo cual comprime el colédoco, lo obstruye y origina ictericia. En la imagen ecográfica se identifican cálculos que están por fuera del conducto hepático. Por medio de ERCP **(fig. 369-2*B*)**, PTC o MRCP por lo común se podrá demostrar la compresión extrínseca y característica del colédoco. La intervención quirúrgica consiste en extraer el conducto cístico, la vesícula afectada y el cálculo impactado. El diagnóstico preoperatorio del síndrome es importante para no lesionar el colédoco.

COLECISTITIS ALITIÁSICA En 5 a 10% de pacientes con colecistitis aguda no se detecta en la intervención quirúrgica obstrucción alguna del conducto cístico por un cálculo. En más de la mitad de estos casos no se encuentra alguna explicación para esta inflamación alitiásica. Existe un riesgo muy alto de sufrir una colecistitis alitiásica asociada a traumatismos o quemaduras graves, en el puerperio de un parto prolongado o en el posoperatorio de cirugías grandes, ortopédicas o de otro tipo, que no involucren al árbol biliar. Puede complicar periodos de hiperalimentación parenteral prolongados. En algunos de estos enfermos la causa es barro biliar en el conducto cístico. Otros factores desencadenantes son vasculitis, adenocarcinoma obstructivo de la vesícula, diabetes mellitus, torsión de la vesícula, infecciones bacterianas "inusuales" de la vesícula (p. ej., por *Leptospira*, *Streptococcus*, *Salmonella* o *Vibrio cholerae*) e infestaciones parasitarias vesiculares. También se puede observar colecistitis alitiásica en otros procesos generalizados (sarcoidosis, enfermedades cardiovasculares, tuberculosis, sífilis, actinomicosis, etcétera).

Aunque las manifestaciones clínicas de la colecistitis alitiásica son indiferenciables de las de la colecistitis con cálculos, el cuadro de una enfermedad grave subyacente complicada con inflamación aguda de la vesícula es característico de la enfermedad alitiásica. La ecografía, la CT y los estudios con radionúclidos que ponen de manifiesto una vesícula agrandada, tensa y estática, sin ningún cálculo y con vaciamiento deficiente por periodos largos, pueden ayudar a establecer el diagnóstico en algunos casos. La frecuencia de complicaciones en la colecistitis alitiásica es mayor que en la litiásica. El éxito del tratamiento de la colecistitis alitiásica aguda depende sobre todo del diagnóstico y la intervención quirúrgica oportunos, y se debe prestar especial atención a los cuidados posoperatorios.

COLECISTOPATÍA ALITIÁSICA La dismotilidad de la vesícula biliar puede originar dolor recurrente en individuos sin cálculos vesiculares. Se puede utilizar el octapéptido de CCK en goteo intravenoso para medir la fracción de expulsión vesicular durante la gammagrafía vesicular. Los datos quirúrgicos han incluido anomalías como colecistitis crónica, hipertrofia de músculo vesicular, estenosis notable del conducto cístico o estas dos últimas anomalías juntas. Algunos de los pacientes pudieran tener también el antecedente de vesiculopatía. Pueden emplearse los siguientes criterios para identificar a los pacientes con colecistopatía alitiásica: 1) episodios recurrentes de dolor en el cuadrante superior derecho con las características del dolor de origen biliar; 2) gammagrafía vesicular con CCK anormal, con una fracción de eyección vesicular inferior a 40%, y 3) la infusión de CCK provoca la reaparición del dolor en el paciente. Un dato más sería la identificación de una vesícula agrandada en la ecografía. Por último, hay que señalar que la disfunción del esfínter de Oddi puede producir también dolor recurrente en el cuadrante superior derecho y alteraciones en la gammagrafía vesicular con colecistocinina.

COLECISTITIS ENFISEMATOSA Se considera que la denominada colecistitis enfisematosa comienza como una colecistitis aguda (litiásica o alitiásica), seguida de isquemia o gangrena de la pared vesicular y de infección por microorganismos productores de gas. Las bacterias cultivadas con mayor frecuencia en estas circunstancias son anaerobias, como *Clostridium welchii* o *Clostridium perfringens*, y aerobias, como *E. coli*. Esta enfermedad ocurre con mayor frecuencia en varones ancianos y en pacientes con diabetes mellitus. Las manifestaciones clínicas son prácticamente indistinguibles de las de la colecistitis no gaseosa. El diagnóstico suele hacerse por medio de radiografía simple de abdomen, que muestra gas en el interior de la luz vesicular el cual diseca la pared vesicular y forma un anillo gaseoso o bien se extiende hacia los tejidos perivesiculares. La morbimortalidad de la colecistitis enfisematosa es considerable. Es obligado el tratamiento quirúrgico inmediato, junto con la antibioticoterapia adecuada.

Colecistitis crónica La inflamación crónica de la pared vesicular se asocia casi siempre a la presencia de cálculos en la vesícula y se considera una consecuencia de episodios repetidos de colecistitis aguda, subaguda o de la irritación mecánica persistente de la pared vesicular. Se detectan bacterias en la bilis en más de 25% de pacientes con colecistitis crónica. Es probable que la presencia de bilis infectada en un sujeto con colecistitis crónica a quien se practica colecistectomía programada no agrave el riesgo operatorio. La *colecistitis crónica* puede ser asintomática durante años, evolucionar hasta una vesiculopatía sintomática o colecistitis aguda o bien acompañarse de complicaciones en el inicio (véase más adelante en este capítulo).

Complicaciones de la colecistitis · ***EMPIEMA E HIDROPESÍA*** El empiema de la vesícula suele ser consecuencia del avance de la colecistitis aguda con obstrucción persistente del conducto cístico hacia la sobreinfección de la bilis estancada por una bacteria piógena. El cuadro clínico es similar al de la colangitis, con fiebre alta, dolor intenso en el cuadrante superior derecho, leucocitosis marcada y, a menudo, postración. El empiema de la vesícula implica un riesgo alto de septicemia por gramnegativos o perforación vesicular. Debe efectuarse una intervención quirúrgica urgente con la adecuada protección antibiótica en cuanto se sospeche el diagnóstico.

La hidropesía o mucocele vesicular puede deberse también a la obstrucción prolongada del conducto cístico, en general por un cálculo único de gran tamaño. En este caso, la luz de la vesícula obstruida se distiende de manera gradual, ya sea por la acumulación de moco (mucocele) o de un trasudado líquido (hidropesía) producido por las células del epitelio de la mucosa. La exploración física muestra una masa visible, que se palpa con facilidad e indolora, que con frecuencia rebasa el cuadrante superior derecho y llega hasta la fosa ilíaca derecha. El paciente con hidropesía vesicular suele estar asintomático, aunque también puede presentar dolor crónico en el cuadrante superior derecho. Está indicada la colecistectomía puesto que el trastorno puede complicarse con empiema, perforación o gangrena.

GANGRENA Y PERFORACIÓN La gangrena de la vesícula se debe a isquemia de su pared y a necrosis hística completa o en focos. Suele ser consecuencia de distensión acentuada de la vesícula, vasculitis, diabetes mellitus, empiema o torsión que origina oclusión arterial. A menudo la gangrena facilita la perforación de la vesícula, pero esta alteración puede aparecer sobre una colecistitis crónica sin existir signos premonitorios de alarma. Casi siempre las *perforaciones localizadas* son limitadas por el epiplón o por adherencias generadas por episodios recurrentes de inflamación de la vesícula. La sobreinfección bacteriana del contenido extravasado de la vesícula induce la formación de abscesos. El mejor tratamiento en la mayoría de los pacientes es la colecistectomía, pero algunos sujetos graves pueden controlarse con colecistostomía y drenaje del absceso. La *perforación libre* es menos frecuente, pero tiene una tasa de mortalidad cercana al 30%. Estos pacientes pueden experimentar un alivio brusco pero transitorio del dolor en el cuadrante superior derecho cuando se descomprime la vesícula distendida, seguido de signos de peritonitis generalizada.

FORMACIÓN DE FÍSTULAS E ÍLEO BILIAR La inflamación con formación de adherencias puede originar la *fistulización* de un órgano adyacente que se haya adherido a la vesícula. Las fístulas del duodeno son las más frecuentes, seguidas por las que afectan al ángulo hepático del colon, el estómago o el yeyuno, la pared abdominal y la pelvis renal. Se han detectado fístulas bilioentéricas clínicamente "silenciosas" que complican la colecistitis crónica hasta en 5% de los enfermos sometidos a colecistectomía. Las fístulas colecistoentéricas asintomáticas pueden diagnosticarse en ocasiones al detectar gas en el árbol biliar en radiografías simples de abdomen. Los estudios con contraste de bario o la endoscopia del tubo digestivo superior o del colon pueden poner de manifiesto la fístula. El tratamiento en los pacientes sintomáticos suele ser la colecistectomía, con exploración del conducto colédoco y cierre del trayecto fistuloso.

El *íleo biliar* es una obstrucción intestinal mecánica debida al paso de un gran cálculo biliar a la luz intestinal. El cálculo suele penetrar en el duodeno a través de una fístula colecistoentérica establecida a ese nivel. El lugar donde se produce la obstrucción por el cálculo impactado suele ser la válvula ileocecal, siempre que el calibre del intestino delgado sea normal. La mayoría de los pacientes no refiere antecedentes de síntomas biliares ni manifiesta alteraciones sugerentes de colecistitis o fistulización. Se considera que los cálculos grandes (>2.5 cm de diámetro) predisponen a la formación de fístulas debido a la erosión gradual del fondo vesicular. En algunas ocasiones el diagnóstico se confirma por medio de radiografía simple de abdomen (p. ej., en caso de obstrucción de intestino delgado con gas en el árbol biliar y un cálculo biliar calcificado ectópico) o estudio gastrointestinal con bario (fístula colecistoduodenal con obstrucción del intestino delgado a la altura de la válvula ileocecal). La laparotomía con extracción del cálculo (o propulsión de éste hacia el colon) es el procedi-

miento preferido para aliviar la obstrucción. Debe realizarse también la evacuación de los cálculos de gran tamaño que contenga la vesícula. En general, no se debe actuar sobre la vesícula y su conexión con el intestino.

LECHE CÁLCICA Y VESÍCULA DE PORCELANA Pueden segregarse sales de calcio a la luz vesicular en concentración suficiente para que el calcio precipite y se produzca una opacificación difusa e imprecisa de la bilis, o bien un efecto de velo en la radiografía simple de abdomen. Esta alteración, conocida como leche cálcica o bilis calcárea, suele carecer de importancia clínica, pero de detectarse se recomienda realizar una colecistectomía porque la leche cálcica suele depositarse en vesículas hidrópicas. En la alteración denominada *vesícula de porcelana* se puede detectar en la radiografía simple de abdomen el depósito de sales de calcio en el seno de la pared de una vesícula afectada por una inflamación crónica. Se recomienda la colecistectomía en todos los pacientes con vesícula de porcelana porque en un porcentaje alto de casos este dato parece tener relación con el desarrollo posterior de carcinoma de la vesícula biliar.

TRATAMIENTO COLECISTITIS AGUDA

TRATAMIENTO MÉDICO

Aunque la base del tratamiento de la colecistitis aguda y de sus complicaciones sigue siendo la cirugía, puede ser necesario un periodo de estabilización en el hospital antes de llevar a cabo la colecistectomía. Hay que eliminar la ingestión oral y pueden estar indicadas la aspiración nasogástrica, la sustitución de la pérdida de volumen extracelular y la corrección de las alteraciones electrolíticas. La analgesia suele tratarse con meperidina o con NSAID, puesto que estos fármacos parecen producir menos espasmo del esfínter de Oddi que fármacos como la morfina. En general, están indicados los antibióticos IV a los pacientes con colecistitis aguda grave, incluso aunque en las fases iniciales del proceso inflamatorio no se haya producido aún la sobreinfección bacteriana de la bilis. La antibioticoterapia se guía por la identidad de los microorganismos más comunes que quizá intervengan, que son *E. coli*, especies de *Klebsiella* y de *Streptococcus*. Los antibióticos eficaces son ureidopenicilinas como la piperacilina o la mezlocilina, ampicilina-sulbactam, ciprofloxacina, moxifloxacina y las cefalosporinas de la tercera generación. Conviene agregar un fármaco como el metronidazol, que es activo contra anaerobios, si se sospecha colecistitis gangrenosa o enfisematosa. El imipenem/meropenem es un antibiótico parenteral potente que provee una protección de amplio espectro contra bacterias que ocasionan colangitis ascendente. Sin embargo, debe reservarse para las infecciones letales más graves cuando han fracasado otros esquemas (**cap. 186**). Las complicaciones posoperatorias como infección de la herida, formación de absceso o septicemia se reducen en pacientes tratados con antibióticos.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El momento óptimo para la intervención quirúrgica en los pacientes con colecistitis aguda depende de su estabilización. La tendencia predominante es la intervención inmediata, en parte debido a las presiones para reducir la estancia hospitalaria. Tal vez la colecistectomía o la colecistostomía de urgencia son adecuadas en la mayoría de los enfermos en los que existe la sospecha o la certeza de que se ha producido una complicación de la colecistitis aguda, como empiema, colecistitis enfisematosa o perforación. Los pacientes con colecistitis aguda no complicada se someten a una colecistectomía laparoscópica programada lo antes posible, de preferencia en las primeras 42 a 72 h después del diagnóstico. La tasa de complicaciones no aumenta en los pacientes que se someten a una colecistectomía rápida en lugar de una tardía (>6 semanas después del diagnóstico). Es preferible practicar una intervención tardía en: 1) pacientes cuya situación clínica general implique un riesgo inaceptable en caso de cirugía precoz y 2) pacientes en quienes el diagnóstico de colecistitis aguda sea dudoso. La colecistectomía precoz (dentro de las 72 h) es el tratamiento de elección en la mayoría de los enfermos con colecistitis aguda. Las cifras de mortalidad de la colecistectomía de urgencia en la mayor parte de los centros van de 1 a 3%, en tanto que el riesgo de muerte por colecistectomía programada o precoz se aproxima al 0.5% en los pacientes de menos de 60 años. Por supuesto, el riesgo quirúrgico aumenta si existen enfermedades de otros órganos o sistemas relacionados con la edad y en presencia de complicaciones a corto o a largo plazo de la enfermedad vesicular. Los pacientes debilitados o graves con colecistitis deben ser tratados con colecistostomía y colocación de un tubo de drenaje en la vesícula. La colecistectomía programada puede entonces aplazarse.

Complicaciones poscolecistectomía Las complicaciones que aparecen poco después de la colecistectomía son atelectasias y otras alteraciones pulmonares, formación de abscesos (a menudo subfrénicos), hemorragias internas o externas, fístulas bilioentéricas y escapes de bilis. La ictericia puede poner de manifiesto la absorción de la bilis contenida en una acumulación de líquido intraabdominal tras un escape biliar o una obstrucción mecánica del conducto colédoco por un cálculo retenido, coágulos de sangre en su luz o compresión extrínseca.

En términos generales, la colecistectomía es una cirugía muy eficaz que consigue un alivio completo o casi completo de los síntomas preoperatorios en 75 a 90% de los casos. La causa más frecuente de síntomas persistentes después de la colecistectomía es una enfermedad extrabiliar que no había sido detectada (p. ej., esofagitis por reflujo, enfermedad ulcerosa péptica, pancreatitis o más a menudo, síndrome de intestino irritable). Sin embargo, en un pequeño porcentaje de pacientes es una alteración de la vía biliar extrahepática la que ocasiona la persistencia de los síntomas. Estos síndromes poscolecistectomía pueden obedecer a: 1) estenosis biliares; 2) cálculos biliares retenidos; 3) síndrome de muñón del conducto cístico; 4) estenosis o discinesia del esfínter de Oddi, o 5) diarrea o gastritis inducida por sales biliares.

SÍNDROME DE MUÑÓN DEL CONDUCTO CÍSTICO Cuando la colangiografía no mostraba los cálculos retenidos en pacientes sometidos a colecistectomía, era común atribuirlos a una enfermedad en un muñón largo (>1 cm) del conducto cístico (síndrome de muñón del conducto cístico), la presencia de síntomas similares a los del cólico biliar o la colecistitis. Sin embargo, un análisis cuidadoso revela que las alteraciones poscolecistectomía son imputables a otras causas en la mayoría de los pacientes a quienes el complejo sintomático se atribuyó en un principio a la existencia de un muñón largo del conducto cístico. Así, hay que investigar en forma exhaustiva otros factores en la producción de los síntomas poscolecistectomía antes de adscribirlos al síndrome de muñón largo del conducto cístico.

DISFUNCIÓN PAPILAR, ESTENOSIS PAPILAR, ESPASMO DEL ESFÍNTER DE ODDI Y DISCINESIA BILIAR Todas estas alteraciones pueden producir síntomas de cólico biliar acompañados por colecistopatía acalculosa, signos de obstrucción biliar intermitente y recurrente. Se considera que la estenosis papilar se debe a inflamación aguda o crónica de la ampolla de Vater o a hiperplasia glandular del segmento papilar. Se han propuesto cinco criterios para definir la estenosis papilar: 1) dolor de la porción superior del abdomen, en general en cuadrante superior derecho o epigastrio; 2) pruebas hepáticas anormales; 3) dilatación de la vía biliar principal en el estudio con ERCP; 4) retraso (>45 min) en el vaciamiento del material de contraste del conducto biliar, y 5) incremento de la presión basal del esfínter de Oddi, dato cuya importancia puede ser escasa. Una buena alternativa a la ERCP es la colangiografía con resonancia magnética, en especial si la ERCP o la manometría biliar no están disponibles o son de difícil realización. Después de la exclusión de colecistopatía acalculosa, el tratamiento consiste en esfinteroplastia endoscópica o quirúrgica para asegurar la permeabilidad de la porción distal de la vía biliar y de los conductos pancreáticos. Cuantos más criterios de los antes expuestos estén presentes, tanto mayor es la probabilidad de que un paciente tenga un grado de estenosis papilar que justifique su corrección. En general, los factores que se consideran como indicaciones para la esfinterotomía son: 1) duración prolongada de los síntomas; 2) falta de respuesta al tratamiento sintomático; 3) existencia de limitaciones graves, y 4) que el paciente la prefiera a la cirugía (siempre que comprenda con claridad los riesgos de uno y otro métodos).

Los criterios para diagnosticar discinesia del esfínter de Oddi son aún más controvertidos que los de la estenosis papilar. Los posibles mecanismos son espasmo del esfínter, desnervación sensitiva que origina hipertonía y alteraciones en la secuencia o la frecuencia de las ondas de contracción esfinteriana. Cuando un estudio exhaustivo no ha logrado detectar otras causas del dolor y los datos colangiográficos y manométricos sugieren un diagnóstico de discinesia biliar, se ha propuesto el tratamiento médico con nitritos o anticolinérgicos para inducir la relajación farmacológica del esfínter. La EBS o la esfinteroplastia quirúrgica está indicada en los pacientes que no responden a un intento de tratamiento médico de dos o tres meses, en especial si las presiones basales del esfínter de Oddi están elevadas. Esta técnica se ha convertido en el procedimiento de elección para extraer cálculos de la vía biliar y para tratar otros problemas biliares y pancreáticos.

DIARREA Y GASTRITIS INDUCIDAS POR SALES BILIARES Los pacientes sometidos a colecistectomía pueden presentar signos y síntomas de gastritis que se han atribuido a reflujo duodenogástrico de la bilis. Sin embargo, no existen datos seguros de que aumente la incidencia de gastritis biliar con la extirpación quirúrgica de la vesícula. La colecistectomía induce cambios persistentes en el tránsito intestinal, que afectan de manera notable los hábitos intestinales. La colecistectomía acorta el tiempo de tránsito intestinal al acelerar el paso del bolo fecal a través del colon, en especial el ascendente, con lo que se provoca un incremento de la pérdida fecal de ácidos biliares y un cambio de su composición hacia ácidos biliares secundarios que favorecen la aparición de diarrea. La diarrea que es suficientemente intensa (más de tres deposiciones líquidas por día) se puede clasificar como diarrea poscolecistectomía y se observa en 5 a 10% de los pacientes sometidos a esta cirugía de forma programada. El tratamiento con un fármaco secuestrador de ácidos biliares, como la colestiramina, con frecuencia es eficaz para aliviar la diarrea.

COLECISTOSIS HIPERPLÁSICAS

La denominación *colecistosis hiperplásicas* se utiliza para definir un grupo de alteraciones de la vesícula caracterizadas por proliferación excesiva de componentes hísticos normales.

La *adenomiomatosis* se caracteriza por proliferación benigna del epitelio de la superficie vesicular, que muestra combinaciones variables de formaciones glanduloides, senos extramurales, estenosis transversales o formación de nódulos fúndicos ("adenoma" o "adenomioma").

La *colesterolosis* se caracteriza por el depósito anormal de lípidos, en especial ésteres de colesterol, dentro de los macrófagos en la lámina propia de la pared vesicular. En su forma difusa ("vejiga en fresa"), la mucosa vesicular tiene color rojo ladrillo salpicado de manchitas lipídicas de color amarillo intenso. La forma localizada muestra "pólipos colesterólicos" únicos o múltiples, que tachonan la pared vesicular. Existen cálculos vesiculares de colesterol casi en la mitad de los casos. Tanto en la adenomiomatosis como en la colesterolosis está indicada la colecistectomía si son sintomáticas o si hay colelitiasis.

La prevalencia de pólipos vesiculares en la población de adultos es de alrededor de 5% y predomina de manera notable en varones. Se han observado en un lapso quinquenal pocos cambios significativos en sujetos asintomáticos con pólipos vesiculares <10 mm de diámetro. Se recomienda practicar colecistectomía en enfermos sintomáticos y también en pacientes asintomáticos >50 años de edad o en aquellos cuyos pólipos tienen >10 mm de diámetro o se acompañan de cálculos o crecimiento de pólipos en la ecografía seriada.

ENFERMEDADES DE LAS VÍAS BILIARES

ANOMALÍAS CONGÉNITAS

Atresia e hipoplasia biliar Las lesiones atrésicas e hipoplásicas de los conductos biliares extrahepáticos y de los intrahepáticos de mayor calibre son las alteraciones biliares con importancia clínica más frecuentes en la primera infancia. El cuadro clínico es el de una ictericia obstructiva grave durante el primer mes de vida, con heces pálidas. Si se sospecha atresia de vías biliares con base en los datos clínicos, de laboratorio y de los estudios de imagen, el diagnóstico se confirma con la exploración quirúrgica y la colangiografía operatoria. Alrededor de 10% de los casos de atresia biliar son susceptibles de tratamiento con coledocoyeyunostomía en Y de Roux, mientras que en el resto se realiza un procedimiento de Kasai (portoenterostomía hepática) en un intento por restablecer en forma parcial el flujo biliar. La mayoría de los pacientes, incluso aquellos en quienes la anastomosis enterobiliar tuvo éxito, sufre, a la larga, colangitis crónica, fibrosis hepática extensa e hipertensión portal.

Quistes del colédoco El conducto colédoco puede presentar una dilatación quística que afecta su porción libre, lo que origina un quiste, o bien su segmento intraduodenal, que induce la formación de un divertículo. En esta última situación, el reflujo crónico de jugo pancreático hacia el árbol biliar puede producir inflamación y estenosis de los conductos biliares extrahepáticos, algo que resulta en colangitis u obstrucción biliar. Debido a que el proceso puede ser gradual, alrededor de 50% de los pacientes inicia los síntomas después de los 10 años de edad. El diagnóstico puede hacerse por medio de ecografía, CT abdominal, MRC o colangiografía. Sólo la tercera parte de los pacientes muestra la tríada clásica de dolor abdominal, ictericia y tumoración abdominal. La detección ecográfica de un quiste separado de la vesícula debe sugerir el diagnóstico de quiste de colédoco, que puede confirmarse si se demuestra la entrada de los conductos biliares extrahepáticos en el seno del quiste. El tratamiento quirúrgico consiste en la extirpación del "quiste" y en el establecimiento de una anastomosis bilioentérica. Los pacientes con quistes del colédoco corren un gran riesgo de padecer después un colangiocarcinoma.

Ectasia biliar congénita La dilatación de los conductos biliares intrahepáticos puede afectar los conductos biliares de mayor calibre (enfermedad de Caroli), los conductos interlobulillares e intralobulillares (fibrosis hepática congénita), o unos y otros. En la enfermedad de Caroli, las manifestaciones clínicas consisten en colangitis recurrente, formación de abscesos en el seno y alrededor de los conductos afectados y, en algunas ocasiones, formación de cálculos en el interior de los conductos biliares intrahepáticos ectásicos. La ecografía, la resonancia magnética y la tomografía computarizada son de gran utilidad diagnóstica para demostrar dilatación quística de los conductos intrahepáticos. Por lo regular se inicia antibioticoterapia inmediata en un intento de limitar la frecuencia y gravedad de las crisis recurrentes de colangitis. Es muy frecuente que la enfermedad progrese hasta cirrosis biliar secundaria con hipertensión portal, obstrucción biliar extrahepática, colangiocarcinoma o episodios recurrentes de septicemia con formación de absceso en el hígado.

COLEDOCOLITIASIS

Fisiopatología y manifestaciones clínicas El paso de cálculos biliares a la vía biliar ocurre en casi 10 a 15% de los pacientes con colelitiasis. La incidencia de cálculos en la vía biliar común se incrementa conforme avanza la edad del paciente, de forma que hasta 25% de los pacientes de edad avanzada pueden tener un cálculo en el colédoco al momento de la colecistectomía. Los cálculos biliares no detectados permanecen en la vía biliar en 1 a 5% de los pacientes sometidos a colecistectomía. La abrumadora mayor parte de cálculos en la vía biliar son cálculos de colesterol formados en la vesícula biliar, los cuales pasan hacia la vía biliar extrahepática a través del conducto cístico. Los cálculos primarios que se originan *de novo* en los conductos suelen ser cálculos de pigmento pardos que se desarrollan en pacientes con 1) parasitosis hepatobiliar o colangitis crónica, recurrente; 2) anomalías congénitas de la vía biliar (en especial enfermedad de Caroli); 3) dilatación, esclerosis o estenosis de la vía biliar, o 4) un defecto del gen *MDR3* (ABCB4) que conduce a alteración de la secreción de fosfolípidos (bajas concentraciones de colesterol asociado con fosfolípidos que causan colelitiasis). Los cálculos en la vía biliar común pueden cursar asintomáticos por años, pueden ser evacuados de manera espontánea hacia el duodeno o (más a menudo) pueden presentarse con cólico biliar o sus complicaciones.

Complicaciones • ***COLANGITIS*** Ésta puede ser aguda o crónica y sus síntomas se deben a la inflamación, que en general se debe a una obstrucción al menos parcial del flujo de la bilis. En alrededor de 75% de los cultivos de bilis de los pacientes con colangitis aguda se recuperan bacterias al poco tiempo de aparecer los síntomas. La presentación característica de la colangitis aguda consiste en cólico biliar, ictericia y fiebre séptica con escalofríos (tríada de Charcot). Los hemocultivos suelen ser positivos y es típico que haya leucocitosis. La *colangitis aguda no supurativa* es la forma más habitual y puede responder de manera relativamente rápida a las medidas de apoyo y al tratamiento antibiótico. En la *colangitis aguda supurativa*, sin embargo, la presencia de pus a presión en un sistema ductal obstruido por completo origina síntomas de toxicosis grave: estupor, bacteriemia y choque séptico. La respuesta a los antibióticos como tratamiento exclusivo en estas circunstancias es relativamente escasa; con frecuencia aparecen abscesos hepáticos múltiples y la mortalidad se aproxima al 100%, salvo que por medio de endoscopia o cirugía se elimine con rapidez la causa de la obstrucción y se drene la bilis infectada. El tratamiento endoscópico de la colangitis bacteriana es tan eficaz como la intervención quirúrgica. La ERCP con esfinterotomía endoscópica es segura y constituye el procedimiento de primera elección tanto para establecer un diagnóstico definitivo como para proporcionar un tratamiento eficaz.

ICTERICIA OBSTRUCTIVA La obstrucción gradual del conducto colédoco a lo largo de semanas o meses suele producir prurito o ictericia como manifestaciones iniciales, sin que existan síntomas de cólico biliar o de colangitis. Puede aparecer ictericia indolora en pacientes con coledocolitiasis, pero esta manifestación es mucho más característica de la obstrucción biliar secundaria a un tumor maligno de la cabeza del páncreas, los conductos biliares o la ampolla de Vater.

En los pacientes cuya obstrucción biliar es secundaria a coledocolitiasis, a menudo se observa colecistitis crónica litiásica asociada y en esta situación la vesícula biliar es relativamente poco distensible. La ausencia de

una vesícula palpable en la mayoría de los enfermos con obstrucción biliar por cálculos en la vía biliar es la base de la ley de Courvoisier; esto es, que la presencia de una vesícula palpable y agrandada hace pensar que la obstrucción biliar es secundaria a un tumor maligno más que a una enfermedad litiásica. La obstrucción biliar provoca dilatación progresiva de los conductos biliares intrahepáticos conforme aumenta la presión dentro del árbol biliar. El flujo de la bilis hepática se ve interrumpido y la regurgitación de la bilirrubina conjugada a la sangre produce ictericia asociada a orina oscura (bilirrubinuria) y heces poco pigmentadas (acolia).

Se debe sospechar la existencia de cálculos en el conducto colédoco en todo paciente con colecistitis cuya concentración sérica de bilirrubina rebase los 85.5 µmol/L (5 mg/100 mL). La concentración máxima de bilirrubina no suele superar los 256.5 µmol/L (15 mg/100 mL) en individuos con coledocolitiasis, salvo que exista una hepatopatía asociada o algún otro trastorno que favorezca la hiperbilirrubinemia intensa. Concentraciones de bilirrubina sérica ≥342 µmol/L (20 mg/100 mL) deben sugerir la posibilidad de obstrucción neoplásica. La fosfatasa alcalina sérica está alta casi siempre en la obstrucción biliar. Con frecuencia, el aumento de la fosfatasa alcalina precede a la aparición clínica de la ictericia y puede ser la única anomalía en los análisis habituales de función hepática. Las transaminasas pueden elevarse de dos a 10 veces, en especial si la obstrucción ha sido de inicio agudo. Después de eliminar el proceso obstructivo, los incrementos de las aminotransferasas suelen normalizarse de manera rápida, mientras que la concentración sérica de bilirrubina puede tardar de una a dos semanas en llevarlo a cabo. El incremento de la fosfatasa alcalina suele ceder en forma lenta y se mantiene más tiempo que las tasas elevadas de bilirrubina en suero.

PANCREATITIS Las alteraciones del árbol biliar son los procesos detectados con mayor frecuencia en los pacientes con pancreatitis aguda no alcohólica. Los signos bioquímicos de inflamación pancreática complican 15% de los casos de colecistitis aguda y >30% de los de coledocolitiasis; el factor común en ambos casos parece ser el paso de cálculos a través del conducto biliopancreático. Se debe sospechar pancreatitis concomitante en los pacientes con síntomas de colecistitis en los que existe: 1) dolor de espalda o a la izquierda de la línea abdominal media; 2) vómito prolongado con íleo paralítico, o 3) derrame pleural, en especial si es izquierdo. El tratamiento quirúrgico de la litiasis biliar suele acompañarse de la resolución de la pancreatitis.

CIRROSIS BILIAR SECUNDARIA La cirrosis biliar secundaria puede complicar la obstrucción prolongada o intermitente de las vías biliares, haya o no colangitis recurrente. Aunque esta complicación puede apreciarse en pacientes con coledocolitiasis, es más frecuente en casos de obstrucción prolongada por estenosis o neoplasia. Una vez establecida, la cirrosis biliar secundaria puede seguir avanzando aunque se elimine el proceso obstructivo y su progresión a cirrosis hepática grave puede originar hipertensión portal o insuficiencia hepática y muerte. La obstrucción biliar prolongada puede verse complicada también por una deficiencia clínicamente importante de las vitaminas liposolubles A, D, E y K.

Diagnóstico y tratamiento En términos generales, el diagnóstico de coledocolitiasis se establece por medio de una colangiografía **(cuadro 369-3)**, ya sea preoperatoria mediante una ERC **(fig. 369-2*C*)**, o por medio de una MRCP durante la cirugía. Hasta 15% de los pacientes sometidos a colecistectomía tiene cálculos en la vía biliar principal. Cuando se sospechan cálculos en el colédoco antes de la colecistectomía laparoscópica, el método preferido es la ERCP preoperatoria con papilotomía endoscópica y extracción del cálculo. No sólo permite eliminar los cálculos sino también ayuda a definir la anatomía del árbol biliar en relación con el cístico. Los cálculos del colédoco se sospechan en pacientes con litiasis biliar que tienen algunos de los siguientes factores de riesgo: 1) un antecedente de ictericia o pancreatitis, 2) pruebas anormales de funcionamiento hepático y 3) datos ecográficos de dilatación del colédoco o cálculos en el conducto. Como alternativa, cuando la colangiografía transoperatoria revela retención de cálculos, se lleva a cabo la ERCP posoperatoria. Es de esperar que se reduzca más la necesidad de la ERCP preoperatoria a medida que mejoran las técnicas laparoscópicas para la exploración de las vías biliares.

El uso generalizado de la colecistectomía laparoscópica y de la ERCP ha reducido la incidencia de enfermedades complicadas del árbol biliar y la necesidad de realizar coledocolitotomías, así como de drenar por medio de una sonda en T los conductos biliares. La esfinterotomía endoscópica seguida de la salida espontánea o bien de la extracción de los cálculos representa el método de elección en el tratamiento de los pacientes con cálculos en la vía biliar principal, sobre todo en los ancianos o en los de alto riesgo.

TRAUMATISMOS, ESTENOSIS Y HEMOBILIA

Las estenosis benignas de los conductos biliares extrahepáticos son consecuencia de traumatismos quirúrgicos en la mayoría de los casos y acontecen en una de cada 500 colecistectomías. Las estenosis pueden manifestarse como pérdida de bilis o formación de abscesos en el posoperatorio inmediato o como obstrucción biliar o colangitis hasta dos o más años después del traumatismo que las causó. El diagnóstico se efectúa por medio de colangiografía endoscópica o percutánea. El cepillado endoscópico de las estenosis biliares es un método eficaz para establecer la naturaleza de la lesión y es más fiable que la citología biliar aislada. Cuando se obtiene una citología exfoliativa positiva, el diagnóstico de estenosis neoplásica queda confirmado. Este método cobra especial importancia en pacientes con PSC, que están predispuestos a padecer colangiocarcinomas. Normalmente, un cirujano experto logra corregir el trastorno por medio de una anastomosis entre el conducto y el intestino, aunque las tasas de mortalidad por complicaciones quirúrgicas, colangitis recurrente o cirrosis biliar secundaria son elevadas.

La hemobilia puede ser consecuencia de una lesión traumática o quirúrgica del hígado o de las vías biliares, de la rotura intraductal de un absceso hepático o de un aneurisma de la arteria hepática, de la hemorragia de un tumor biliar o hepático, o de complicaciones mecánicas de coledocolitiasis o de parasitosis hepatobiliares. Procedimientos diagnósticos como biopsia hepática o colangiografía percutánea transhepática o la inserción transhepática de un catéter de drenaje biliar, pueden producir también hemobilia. Los pacientes presentan a menudo, con la tríada clásica de cólico biliar, ictericia obstructiva y melena o sangre oculta en heces. El diagnóstico se basa a veces en los signos colangiográficos de coágulos de sangre en el árbol biliar, pero puede ser necesario confirmarlo por medio de una angiografía selectiva. Aunque los casos leves de hemobilia pueden resolverse sin necesidad de cirugía, con frecuencia hay que proceder a la ligadura quirúrgica del vaso sangrante.

COMPRESIÓN EXTRÍNSECA DE LAS VÍAS BILIARES

En ocasiones se puede producir una obstrucción biliar parcial o completa como consecuencia de la compresión extrínseca de las vías biliares. La causa más frecuente de esta modalidad de ictericia obstructiva es el carcinoma de la cabeza del páncreas. También puede producirse obstrucción biliar como complicación de una pancreatitis aguda o crónica o debido a la afectación de los ganglios linfáticos del hilio hepático por un linfoma o un carcinoma metastásico. Este último trastorno debe diferenciarse de la colestasis secundaria a la infiltración tumoral masiva del hígado.

PARASITOSIS HEPATOBILIARES

La infestación del árbol biliar por helmintos adultos o sus huevos puede producir una colangitis piógena crónica recurrente, con o sin abscesos hepáticos múltiples, cálculos biliares u obstrucción biliar. Esta alteración es relativamente rara, pero se observa en habitantes del sur de China y otras zonas del sudeste asiático. Los parásitos más habituales son trematodos, como *Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini* u *Opisthorchis felineus* y *Fasciola hepatica*. El árbol biliar puede verse también afectado por la migración intraductal de individuos adultos de *Ascaris lumbricoides* desde el duodeno o por la rotura dentro de su luz de quistes hidatídicos hepáticos, producidos por variedades de *Echinococcus.* El diagnóstico se establece por medio de colangiografía y por la presencia de los huevos característicos en el análisis de las heces. Cuando hay obstrucción, el tratamiento preferido es la laparotomía bajo cobertura antibiótica, con exploración de la vía biliar principal y un procedimiento de drenaje biliar.

COLANGITIS ESCLEROSANTE

La colangitis esclerosante primaria o idiopática es un trastorno caracterizado por un proceso progresivo de tipo inflamatorio, esclerosante y obliterante que afecta los conductos biliares extrahepáticos o intrahepáticos. La enfermedad ocurre hasta en 75% de los casos asociada a una enfermedad inflamatoria intestinal, en especial colitis ulcerosa. También puede asociarse, aunque raras veces, a síndromes de fibroesclerosis multifocal, como la fibrosis retroperitoneal, mediastínica o periureteral, la tiroiditis de Riedel o el pseudotumor de la órbita.

La colangitis por inmunoglobulina G4 es una enfermedad de las vías biliares descrita en fecha reciente cuya causa se desconoce y se manifiesta por medio de características bioquímicas y colangiográficas idénticas a las de la PSC, a menudo se acompaña de pancreatitis autoinmunitaria y otras

CUADRO 369-3 Valoración diagnóstica de las vías biliares

Ventajas diagnósticas	Limitaciones diagnósticas	Contraindicaciones	Complicaciones	Comentario
Ecografía hepatobiliar				
Rápida Gammagrafía simultánea de la vesícula biliar, el hígado, las vías biliares y el páncreas Identificación precisa de las vías biliares dilatadas No limitada por ictericia o embarazo Control para la biopsia con aguja fina	Gas intestinal Obesidad mórbida Ascitis Bario Obstrucción parcial de las vías biliares Visualización deficiente de la porción distal del colédoco	Ninguna	Ninguna	Procedimiento inicial de elección para investigar posible obstrucción de las vías biliares
Tomografía computarizada				
Gammagrafía simultánea de vesícula biliar, hígado, vías biliares y páncreas Identificación precisa de conductos biliares dilatados y tumoraciones No limitada por ictericia, gas, obesidad o ascitis Imágenes de gran resolución Control para la biopsia con aguja fina	Caquexia extrema Artefacto de movimiento íleo Obstrucción parcial de las vías biliares	Embarazo	Reacción al medio de contraste yodado, si se utiliza	Indicado para valorar tumoraciones hepáticas o pancreáticas Procedimiento de elección en la investigación de posibles obstrucciones biliares si las limitaciones diagnósticas impiden la ecografía hepatobiliar
Colangiopancreatografía con resonancia magnética				
Modalidad útil para visualizar conductos pancreáticos y biliares Tiene una sensibilidad excelente para dilatación de las vías biliares, estenosis biliar y anomalías intraductales Permite identificar dilatación o estenosis del conducto pancreático, estenosis del conducto pancreático y páncreas *divisum*	No permite ofrecer intervención terapéutica Costo alto	Claustrofobia Determinados metales (hierro)	Ninguna	
Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica				
Pancreatografía simultánea Mejor visualización de la porción distal de las vías biliares Citología biliar o pancreática Esfinterotomía endoscópica y extracción de cálculos Manometría biliar	Obstrucción gastroduodenal ¿Anastomosis bilioentérica en Y de Roux?	Embarazo ¿Pancreatitis aguda? ¿Enfermedades cardiopulmonares graves?	Pancreatitis Colangitis, septicemia Pseudoquiste pancreático infectado Perforación (rara) Hipoxemia, aspiración	Colangiografía de elección en: Ninguna dilatación de conductos ¿Enfermedad pancreática, ampollosa o gastroduodenal? Cirugía biliar previa La esfinterotomía endoscópica es una posibilidad de tratamiento
Colangiografía transhepática percutánea				
De gran utilidad cuando las vías biliares están dilatadas Mejor visualización de la parte proximal de las vías biliares Citología/cultivo biliar Drenaje transhepático percutáneo	Conductos no dilatados o escleróticos	Embarazo Coagulopatía no corregible Ascitis masiva ¿Absceso hepático?	Hemorragia Hemobilia Peritonitis biliar Bacteriemia, septicemia	Indicada cuando está contraindicada o fracasa la ERCP
Ecografía endoscópica				
Método más sensible para detectar cálculos en la ampolla de Vater				

Abreviatura: ERCP, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.

enfermedades fibrosantes y se caracteriza por incremento de la IgG4 sérica e infiltración de células plasmáticas con IgG4 en los conductos biliares y tejido hepático. A diferencia de la PSC, no se acompaña de enfermedad inflamatoria intestinal y se sospecha cuando se observa elevación de IgG4 sérica y pancreatitis inexplicable. El tratamiento inicial de elección son los glucocorticoides. Una vez que se suspenden los esteroides, en especial cuando existe una estenosis proximal, la enfermedad a menudo recurre. En algunos casos es necesario prolongar el tratamiento con glucocorticoides, azatioprina, o ambos, después de una recaída o cuando la respuesta es deficiente (cap. 371).

Los pacientes con colangitis esclerosante primaria suelen mostrar síntomas y signos de obstrucción biliar crónica o intermitente, ictericia, prurito, dolor en el cuadrante superior derecho o colangitis aguda. En fases tardías pueden aparecer obstrucción biliar completa, cirrosis biliar secundaria, insuficiencia hepática o hipertensión portal con varices sangrantes. El diagnóstico suele realizarse al detectar estenosis multifocales, difusamente distribuidas, con segmentos intermedios de conductos normales o dilatados, lo que produce en la colangiografía un aspecto de rosario (fig. 369-2*D*). Si se sospecha este trastorno, quizá la técnica colangiográfica de elección sea la ERCP. Una vez establecido el diagnóstico de colangitis esclerosante es necesario investigar la existencia de posibles enfermedades asociadas, en especial de enfermedad intestinal inflamatoria crónica.

En un estudio reciente se describe la evolución natural y el desenlace de 305 pacientes de origen sueco con colangitis esclerosante primaria; 134 (44%) se encontraban asintomáticos en el momento del diagnóstico y, como parece lógico, tuvieron una tasa de sobrevida significativamente más

alta. Los factores independientes predictivos de mal pronóstico fueron edad, concentración de bilirrubina sérica y presencia de cambios histológicos hepáticos. En 24 pacientes (8%) se encontró colangiocarcinoma. La enfermedad intestinal inflamatoria estaba muy asociada a la colangitis esclerosante primaria y su prevalencia en la población de este estudio fue de 81 por ciento.

La PSC de conductos finos se define por la presencia de colestasis crónica y una imagen histológica hepática compatible con PSC, pero con datos normales en el colangiograma. La PSC de conductos finos se detecta en alrededor de 5% de los individuos con PSC y puede representar una etapa más temprana de PSC que conlleva un pronóstico mucho mejor a largo plazo. Sin embargo, la enfermedad puede progresar hasta la forma clásica de PSC, hepatopatía terminal o ambas posibilidades y obligar más adelante a realizar trasplante de hígado.

En individuos con sida es posible demostrar, por medio de colangiopancreatografía, cambios de muy diversa índole en las vías biliares, así como obstrucción de conductos pancreáticos y a veces pancreatitis **(cap. 226)**. Además, las lesiones en las vías biliares en el sida incluyen infección y cambios colangiopancreatográficos semejantes a los de la PSC. Algunos cambios son: 1) ataque difuso exclusivamente de los conductos biliares intrahepáticos; 2) afectación de los conductos intrahepáticos y extrahepáticos por igual; 3) estenosis de la ampolla de Vater; 4) estenosis de la porción intrapancreática del colédoco, y 5) afectación del conducto de Wirsung o pancreático. Los microorganismos infecciosos que participan son *Cryptosporidium*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, citomegalovirus, *Microsporidia* e *Isospora*. Además, hasta en 10% de los enfermos se detecta colecistitis alitiásica. La esfinterotomía por ERCP, aunque a veces conlleva algunos riesgos, permite aplacar de manera considerable el dolor en individuos con estenosis ampollar en el sida. La colangitis esclerosante secundaria puede constituir una complicación a largo plazo de coledocolitiasis, colangiocarcinoma, lesión operatoria o traumática de vías biliares o procesos inflamatorios contiguos.

TRATAMIENTO **COLANGITIS ESCLEROSANTE**

El tratamiento con colestiramina puede ayudar a controlar los síntomas de prurito y los antibióticos son útiles si el cuadro clínico se complica con colangitis. Los complementos de vitamina D y de calcio pueden ayudar a prevenir la pérdida de masa ósea que se observa con frecuencia en los pacientes con colestasis crónicas. No se ha demostrado eficacia con el tratamiento de glucocorticoides, metotrexato y ciclosporina en la PSC. El UDCA en dosis altas (20 mg/kg) mejora las pruebas séricas de función hepática, pero no se ha demostrado su efecto en la sobrevida. En los casos con obstrucción biliar completa o avanzada (estenosis dominante) pueden estar indicadas la dilatación con globo, la colocación de endoprótesis o, muy pocas veces, la intervención quirúrgica. Sólo raras veces está indicada la cirugía. Los intentos de realizar una anastomosis bilioentérica o de colocar una endoprótesis pueden verse complicados por colangitis recurrentes y acelerar, de hecho, el proceso estenosante. El pronóstico es desfavorable, con sobrevida media de nueve a 12 años después de establecer el diagnóstico, sin importar el tratamiento empleado. Hay cuatro variables que predicen la sobrevida en los pacientes con colangitis esclerosante primaria (edad, concentración de bilirrubina sérica, estadio histológico y presencia de esplenomegalia) y que sirven de base para una calificación del nivel de riesgo. La colangitis esclerosante primaria es una de las indicaciones más frecuentes de trasplante hepático.

SECCIÓN 3 TRASTORNOS DEL PÁNCREAS

370 Estudio del paciente con enfermedad pancreática

Darwin L. Conwell, Norton J. Greenberger, Peter A. Banks

GENERALIDADES

Como se señala en el **capítulo 371**, no sólo las manifestaciones clínicas de la pancreatitis, sino también sus causas, son muy variadas. Aunque se reconoce que la pancreatitis a menudo es secundaria al abuso de alcohol y a enfermedades de las vías biliares, también puede ser causada por fármacos, traumatismos e infecciones virales y puede asociarse a trastornos metabólicos y del tejido conjuntivo. Además, en cerca de 30% de los pacientes con pancreatitis aguda y en 25 a 40% de los enfermos con pancreatitis crónica, no se determina la causa.

La incidencia de pancreatitis aguda es de casi cinco a 35/100 000 nuevos casos por año en todo el mundo, con una tasa de mortalidad cercana a 3%. La incidencia de pancreatitis crónica es cercana a cuatro a ocho casos por 100 000 habitantes por año con una prevalencia de 26 a 42 casos por 100 000 habitantes. El número de pacientes hospitalizados que padecieron pancreatitis aguda y crónica en Estados Unidos se ha incrementado en gran medida y, hoy día, se calcula la existencia de 274 119 casos de pancreatitis aguda y 19 724 de pancreatitis crónica. La pancreatitis aguda es el diagnóstico del aparato digestivo más frecuente que requiere hospitalización en Estados Unidos. Se calcula que los costos por las pancreatitis aguda y crónica corresponden a 3 000 millones de dólares por año en cuanto a la atención de la salud. Estos números pueden subestimar la incidencia y la prevalencia verdaderas porque la pancreatitis no alcohólica se ha ignorado en gran medida. En la necropsia, la prevalencia de pancreatitis crónica varía de 0.04 a 5 por ciento.

El diagnóstico de pancreatitis aguda por lo general se define con claridad con base en la combinación de pruebas de laboratorio, estudios de imagen y síntomas clínicos. El diagnóstico de pancreatitis crónica, en especial la enfermedad leve, se ve obstaculizado por la inaccesibilidad relativa del páncreas a la exploración directa y a la falta de especificidad del dolor abdominal relacionado con pancreatitis crónica. Muchos pacientes con esta última no presentan aumento de las concentraciones de amilasa o lipasa. Algunos tienen signos y síntomas de insuficiencia pancreática exocrina, lo cual permite demostrar de manera objetiva una pancreatopatía. Sin embargo, hay una gran reserva funcional exocrina pancreática. Debe afectarse más de 90% del páncreas para que se manifieste la digestión deficiente de grasas y proteínas. Es mucho más probable que las pruebas indirectas sin penetración corporal de la función exocrina pancreática (elastasa en heces) sean anormales en pacientes con pancreatopatía manifiesta (calcificación del páncreas, esteatorrea o diabetes mellitus) que en sujetos con enfermedad oculta. Las pruebas directas, con penetración corporal de la función secretora del páncreas (análisis de secretina), son las más sensibles y específicas para detectar pancreatitis crónica temprana cuando los estudios de imagen son dudosos o normales.

PRUEBAS QUE AYUDAN A ESTABLECER EL DIAGNÓSTICO DE PANCREATOPATÍA

Diversos análisis han sido eficaces para valorar la función pancreática exocrina. En el **cuadro 370-1** y la **figura 370-1**, se presentan ejemplos de pruebas específicas y de su utilidad en el diagnóstico de las pancreatitis aguda y crónica. En la mayor parte de las instituciones, las pruebas de función pancreática se realizan si el diagnóstico de pancreatopatía sigue siendo una posibilidad después de que los estudios sin penetración corporal (ecografía, tomografía computarizada [CT, *computed tomography*], colangiopancreatografía por resonancia magnética [MRCP, *magnetic resonance cholangiopancreatography*]) o las pruebas con penetración corporal (colangiopancreatografía retrógrada endoscópica [ERCP, *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*], ecografía endoscópica [EUS, *endoscopic ultrasonography*]) son normales o no concluyentes. Al respecto, las pruebas con estimulación *directa* del páncreas son las más sensibles.

CUADRO 370-1 Pruebas que ayudan a diagnosticar pancreatitis aguda y crónica y tumores pancreáticos

Prueba	Principio	Comentario
Enzimas pancreáticas en líquidos corporales		
Lipasa sérica	La inflamación del páncreas hace que aumenten los valores de la enzima sérica	Enzima preferida para el diagnóstico de pancreatitis aguda
Amilasa		
1. Suero	La inflamación del páncreas hace que aumenten los valores de las enzimas séricas pancreáticas	Método sencillo; confiable si los resultados de la prueba son tres veces mayores que el límite superior de lo normal
2. Orina	En la pancreatitis aguda, aumenta la eliminación de amilasa por riñones	Uso infrecuente
3. Líquido ascítico	La lesión de la glándula o del conducto pancreático hace que aumente la concentración de amilasa	Puede ayudar a establecer el origen de la ascitis; quizá se encuentren resultados positivos falsos en la obstrucción intestinal y la úlcera perforada; también puede medirse la lipasa
4. Líquido pleural	En la pancreatitis hay derrame pleural exudativo	Resultados positivos falsos con el carcinoma pulmonar y la perforación esofágica
Estudios anatomohistológicos del páncreas		
Métodos radiográficos y con radionúclidos		
1. Radiografías simples de abdomen	Puede ser anormal en pancreatitis aguda y crónica	Casi nunca se usan
2. Serie gastroduodenal		Casi nunca se usan
3. Ecografía	Puede aportar datos de edema, inflamación, calcificación, pseudoquistes y tumoraciones patológicas	Método sencillo, sin penetración corporal; es factible hacer estudios seriados; útil en el diagnóstico de pseudoquiste restringido por la interferencia de gas intestinal
4. Tomografía computarizada (CT)	Permite la visualización detallada del páncreas y estructuras vecinas, acumulación de líquido pancreático, pseudoquiste, grado de necrosis o enfermedad intersticial	Útil en el diagnóstico de calcificación pancreática, dilatación de los conductos del páncreas y tumores de la glándula; con ésta no se puede diferenciar entre las tumoraciones inflamatorias y las neoplásicas
5. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (MRCP)	La técnica tridimensional se ha utilizado para producir imágenes muy útiles del sistema de conductos biliares y pancreáticos por medio de una técnica sin penetración	Ha sustituido en gran medida a la ERCP como método diagnóstico
6. Ecografía endoscópica (EUS)	El transductor de alta frecuencia utilizado en la EUS produce imágenes de muy alta resolución y señala los cambios en el conducto pancreático y el parénquima con mayor detalle	Se puede utilizar para valorar la pancreatitis crónica y el carcinoma pancreático
7. Colangiopancreatografía por resonancia magnética (ERCP)	La canulación del conducto pancreático y el colédoco permite observar la porción ductal del sistema pancreatobiliar	Procedimiento terapéutico inicial; invasor
Biopsia pancreática con guía por ecografía o CT	Biopsia por aspiración percutánea de lesiones formadoras de masa del páncreas	Alta certeza diagnóstica; se evita la laparotomía; puede realizarse con EUS para la valoración de pancreatitis crónica y autoinmunitaria y carcinoma pancreático
Pruebas de función exocrina del páncreas		
Estimulación directa del páncreas con análisis del contenido duodenal		
1. Prueba de secretina	La secretina hace que se genere mayor volumen de jugo pancreático y HCO_3^-; la CCK hace que aumente la secreción de enzimas pancreáticas; la respuesta secretora del páncreas depende de la masa funcional de tejido pancreático	Método lo suficientemente sensible para detectar enfermedad oculta; incluye intubación duodenal y colocación de tubo gastroduodenal para fluoroscopia; no hay una definición precisa de la respuesta enzimática normal. Existe superposición de datos con la pancreatitis crónica; gran capacidad de reserva secretora del páncreas; hoy día se efectúa en sólo unos cuantos centros médicos
2. Prueba de secretina endoscópica	Sustituye la necesidad de colocar un tubo en el duodeno	Lo suficientemente sensible como para detectar enfermedad oculta; evita la necesidad de intubar y realizar una fluoroscopia; se necesita sedación
Medición de productos de digestión intraluminal		
1. Estimación cuantitativa de grasas en las heces	La ausencia de enzimas lipolíticas torna deficiente la digestión de las grasas	Método de referencia y fiable para definir la intensidad de la malabsorción; no diferencia entre digestión y absorción deficientes
Medición de enzimas pancreáticas en heces		
1. Elastasa	Secreción pancreática de enzimas proteolíticas; no se degrada en el intestino	La precisión diagnóstica es mejor si la concentración es <100 μg/g obtenida de heces sólidas

Abreviatura: CCK (*cholecystokinin*), colecistocinina.

Enzimas pancreáticas en líquidos corporales La concentración sérica de amilasa se usa de manera generalizada como prueba de detección sistemática para la pancreatitis aguda en el paciente con dolor abdominal agudo o con dorsalgia. Los valores tres veces mayores que el límite superior normal prácticamente confirman el diagnóstico si se descarta perforación o infarto intestinal. En la pancreatitis aguda, la amilasa sérica suele aumentar en las primeras 24 h del proceso y permanece alta durante tres a siete días. Las concentraciones retornan a la normalidad en siete días, salvo que exista rotura del conducto pancreático, obstrucción de los conductos o formación de un pseudoquiste. Alrededor de 85% de los pacientes con pancreatitis aguda tiene un aumento de amilasa sérica. Los valores son normales si: 1) se retrasa (dos a cinco días) la obtención de muestras de sangre; 2) el trastorno subyacente es una pancreatitis crónica en lugar de una aguda, y 3) hay hipertrigliceridemia. Se ha observado que los sujetos con esta última y pancreatitis comprobada presentan concentraciones bajas falsas de amilasa y de actividad de la lipasa. En ausencia de datos objetivos de pancreatitis en la ecografía abdominal, la CT, la MRCP o la EUS, el incremento moderado de amilasa o lipasa ayuda a establecer el diagnóstico de pancreatitis crónica.

La amilasa sérica aumenta en otras enfermedades **(cuadro 370-2)**, en parte porque esta enzima existe en diversos órganos. Además del páncreas y las glándulas salivales, se observan pequeñas cantidades de amilasa en los tejidos de trompas uterinas, pulmones, tiroides y amígdalas y diversos tumores la generan (carcinomas pulmonar, esofágico, mamario y ovárico). Las mediciones de isoamilasa no distinguen con exactitud el aumento de

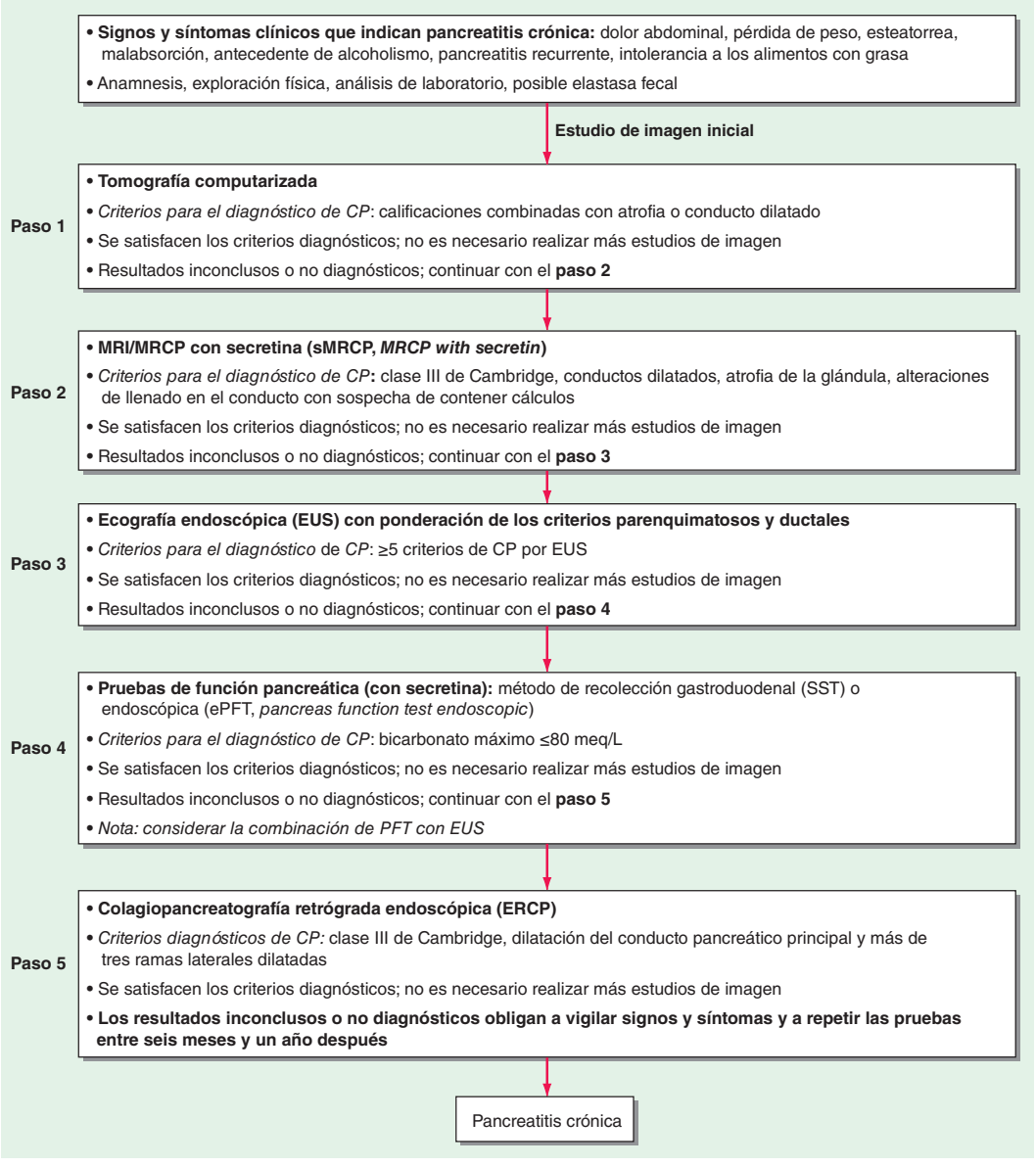


FIGURA 370-1. Estrategia diagnóstica por pasos ante el paciente con sospecha de pancreatitis crónica (CP, *chronic pancreatitis*). La ecografía endoscópica (EUS) y la colangiopancreatografía por resonancia magnética (sMRCP/MRCP) son opciones adecuadas para el diagnóstico en lugar de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP).

las concentraciones sanguíneas de amilasa debido a pancreatitis auténtica, de aquel cuya causa no es de origen pancreático, sobre todo cuando dicha concentración sólo está un poco alta.

En pacientes con hiperamilasemia inexplicada, la medición de macroamilasa puede evitar numerosas pruebas en pacientes con este trastorno poco común.

El incremento de la amilasa en el líquido de ascitis ocurre en la pancreatitis aguda y en: 1) la ascitis por rotura del conducto pancreático principal o un pseudoquiste con escape del contenido, y 2) otros trastornos abdominales que simulan pancreatitis (p. ej., obstrucción intestinal, infarto intestinal y úlcera péptica perforada). Hay un aumento de la amilasa en el líquido pleural en casos de pancreatitis aguda y crónica, carcinoma de pulmón y perforación esofágica. La lipasa puede ser ahora la enzima más indicada para establecer un diagnóstico de pancreatitis aguda. Ningún análisis sanguíneo aislado es fiable para el diagnóstico de pancreatitis aguda en los pacientes con insuficiencia renal. El aumento de las enzimas pancreáticas suele ser menor de tres veces el límite superior normal. Saber si un paciente con insuficiencia renal y dolor abdominal tiene pancreatitis continúa siendo un problema clínico difícil. Un estudio comprobó que en pacientes con disfunción renal, la concentración sérica de amilasa se incrementaba sólo cuando la depuración de creatinina era <0.8 mL/s (<50 mL/min). En tales sujetos, la concentración sérica de amilasa fue de modo invariable <500 UI/L en ausencia de pruebas objetivas de pancreatitis aguda. En ese estudio, las concentraciones séricas de lipasa y tripsina fueron paralelas a los valores de amilasa sérica. Sin olvidar estas limitaciones, la prueba de detección que se recomienda en la pancreatitis aguda en caso de nefropatías es la lipasa sérica.

Estudios relacionados con la estructura del páncreas • ***ESTUDIOS RADIOGRÁFICOS*** La radiografía simple de abdomen, que antes ofrecía información útil en los pacientes con pancreatitis aguda y crónica, ha sido superada por otros estudios de imagen más detallados (ecografía, EUS, CT, MRCP).

La *ecografía* puede aportar información importante en casos de pancreatitis aguda y crónica, calcificación pancreática, pseudoquiste y carcinoma de páncreas. Las imágenes ecográficas pueden indicar edema, inflamación y calcificación (no tan evidente en las radiografías simples de abdomen), así como pseudoquistes, tumoraciones y cálculos biliares. En la pancreatitis aguda, existe un agrandamiento característico del páncreas. La apariencia usual de los pseudoquistes pancreáticos es la de una acumulación de líquido, redondeada y lisa. El carcinoma de páncreas distorsiona los puntos de referencia habituales y las tumoraciones >3 cm suelen detectarse como lesiones sólidas y localizadas. La ecografía suele ser el procedimiento inicial en la mayoría de los pacientes en quienes se sospecha pancreatopatía. No obstante, la obesidad, el exceso de gas intestinal y la realización reciente de exploraciones con bario interfieren en las ecografías.

La *CT* es el mejor método de diagnóstico por imagen para la valoración inicial de un posible trastorno pancreático crónico y de las valoraciones de las complicaciones de la pancreatitis aguda y crónica. Es muy útil en la

CUADRO 370-2 Causas de hiperamilasemia e hiperamilasuria

Pancreatopatías

- I. Pancreatitis
  - A. Aguda
  - B. Crónica: obstrucción de los conductos
  - C. Complicaciones de la pancreatitis
    1. Pseudoquiste pancreático
    2. Ascitis por rotura del conducto pancreático
    3. Necrosis pancreática
- II. Traumatismo pancreático
- III. Carcinoma pancreático

Trastornos no pancreáticos

- I. Insuficiencia renal
- II. Lesiones de las glándulas salivales
  - A. Parotiditis
  - B. Cálculo
  - C. Sialadenitis por radiación
  - D. Cirugía maxilofacial
- III. Hiperamilasemia "tumoral"
  - A. Carcinoma de pulmón, esófago, mama o de ovario
- IV. Macroamilasemia
- V. Quemaduras
- VI. Cetoacidosis diabética
- VII. Embarazo
- VIII. Trasplante renal
- IX. Traumatismo craneoencefálico
- X. Fármacos: opiáceos

Otros trastornos abdominales

- I. Enfermedad de conductos biliares: colecistitis, coledocolitiasis
- II. Enfermedad intraabdominal
  - A. Úlcera péptica perforada o penetrante
  - B. Obstrucción o inflamación intestinal
  - C. Rotura de embarazo ectópico
  - D. Peritonitis
  - E. Aneurisma aórtico
  - F. Hiperamilasemia posoperatoria

detección de acumulaciones agudas de líquido pancreático y peripancreático, lesiones que contienen líquido como pseudoquistes, necrosis separada por una pared, depósitos de calcio **(cap. 371, figs. 371-1, 371-2 y 371-4)** y neoplasias pancreáticas. La pancreatitis aguda se caracteriza por: 1) aumento de tamaño de la silueta pancreática; 2) distorsión del contorno pancreático, y 3) líquido pancreático con coeficientes de atenuación distintos de los del páncreas normal. Se pueden utilizar medios de contraste hidrosolubles para opacificar el estómago y el duodeno durante las CT, con lo cual se logra una mejor delimitación de los diversos órganos y posibles tumoraciones. Las CT dinámicas (con administración IV rápida de material de contraste) ayudan a determinar la extensión de necrosis pancreática y predecir la morbilidad y la mortalidad. La CT proporciona imágenes claras con mucha mayor rapidez y, en esencia, evita artefactos causados por el movimiento del paciente. Si se confirma pancreatitis aguda con análisis serológico y exploración física, la CT en los primeros tres días no se recomienda para evitar su uso excesivo y reducir costos.

La *ecografía endoscópica* (EUS) proporciona imágenes de alta resolución del parénquima y el conducto pancreático por medio de un transductor fijo a un endoscopio que puede colocarse directamente encima de la superficie del páncreas a través del estómago o el duodeno. La EUS y la MRCP han sustituido en gran parte a la ERCP para fines diagnósticos en muchas instituciones. La EUS permite obtener información sobre el conducto pancreático además del parénquima y tiene muy pocas complicaciones, a diferencia de 5 a 10% de la pancreatitis ulterior a ERCP. La EUS también es eficaz en la detección de cálculos del colédoco en la pancreatitis aguda.

Asimismo, las tumoraciones pancreáticas pueden ser objeto de biopsia mediante EUS en casos de sospecha de cáncer pancreático y es posible administrar fármacos para bloquear los nervios a través de inyección con

CUADRO 370-3 Criterios ecosonográficos endoscópicos para el diagnóstico de pancreatitis crónica (criterios = 9)

Ductal	Parenquimatosa
Cálculos	Filamentos ecógenos
Conductos marginales principales hiperecoicos	Focos ecógenos
Conducto principal irregular	Contorno lobular
Dilatación del conducto principal	Quiste
Ramas laterales visibles	

aguja fina por EUS en quienes sufren dolor pancreático por pancreatitis crónica o cáncer. La EUS se ha estudiado como modalidad diagnóstica para casos de pancreatitis crónica. Se han elaborado criterios para anomalías en la EUS en la pancreatopatía crónica grave. Hay un acuerdo general en que la presencia de cinco o más de los nueve criterios enumerados en el **cuadro 370-3** tienen alto valor pronóstico para pancreatitis crónica. Estudios recientes en los que se compara la EUS y la ERCP con la prueba de secretina, en enfermos con dolor abdominal inexplicable y sospecha de pancreatitis crónica, muestran precisión diagnóstica similar en la detección de los cambios iniciales de la pancreatitis crónica. Aún no se ha definido la utilidad exacta de la EUS en comparación con la CT, la ERCP o las pruebas de funcionamiento pancreático en el diagnóstico oportuno de la pancreatitis crónica.

La *MRI* y la *MRCP* se están utilizando para observar los conductos biliares y pancreático, así como el parénquima del páncreas tanto en la pancreatitis aguda como en la crónica. Para las imágenes diagnósticas en esta última, se han utilizado técnicas con eco de espín turbo tridimensional con objeto de generar imágenes de MRCP de alta calidad. Es posible observar el colédoco y el conducto pancreático principal, pero aún se duda de si pueden detectarse cambios de manera uniforme en los conductos secundarios. Estos últimos no se observan en el páncreas normal. La MRCP con secretina se encuentra en investigación, pero ha surgido como un método para valorar los cambios en los conductos. En las imágenes anteroposteriores, aquéllas con ponderación T2 o con acumulación de líquido, se diferencian los restos necróticos de líquido en áreas de necrosis y la ponderación T1 permite diagnosticar hemorragia en un probable pseudoaneurisma roto.

Tanto la EUS como la MRCP han sustituido en gran medida a la ERCP para la valoración diagnóstica de pancreatopatía. A medida que se perfeccionen estas técnicas, serán las pruebas diagnósticas de elección para valorar el conducto pancreático. La ERCP todavía se necesita para el tratamiento de las lesiones de los conductos biliares y pancreático. La ERCP tiene una utilidad principalmente terapéutica una vez que la CT, la EUS o la MRCP han detectado anomalías para las que se necesita un tratamiento endoscópico con penetración. Asimismo, la ERCP ayuda a esclarecer los datos confusos descubiertos con otros estudios de imagen **(véanse también el cap. 371 y la fig. 371-1)**. El carcinoma de páncreas se caracteriza por estenosis u obstrucción del conducto pancreático o del colédoco; ambas suelen presentar alteraciones (signo del conducto doble). En la pancreatitis crónica, las anomalías en la ERCP en el conducto pancreático principal y de sus principales ramas se han definido en la clasificación de Cambridge. La presencia de estenosis e irregularidad de los conductos puede dificultar la diferenciación entre pancreatitis crónica y carcinoma. Es importante tener en cuenta que los cambios de la ERCP interpretados como indicadores de pancreatitis crónica quizá se deban en realidad a los efectos del envejecimiento sobre el conducto pancreático o a secuelas de un episodio reciente de pancreatitis aguda. El envejecimiento puede causar alteraciones ductales importantes, pero no modifica los resultados de las pruebas de función pancreática (es decir, la prueba de la secretina). En la mayor parte de los pacientes, se ha observado incremento de las concentraciones séricas o urinarias de amilasa después de la ERCP y pancreatitis clínica en 5 a 10% de los enfermos. Datos recientes sugieren que la colocación de endoprótesis en el conducto pancreático y la aplicación de indometacina por vía rectal pueden disminuir la incidencia de pancreatitis por ERCP. Este procedimiento rara vez se realiza con fines diagnósticos y debe evitarse en especial en sujetos con alto riesgo.

BIOPSIA PANCREÁTICA CON GUÍA RADIOGRÁFICA La biopsia por aspiración percutánea o una biopsia con aguja gruesa de una tumoración pancreática por lo regular distinguen un proceso inflamatorio de una neoplasia pancreática.

PRUEBAS DE FUNCIÓN PANCREÁTICA EXOCRINA

Las pruebas de función pancreática (cuadro 370-1) se pueden dividir en las siguientes categorías:

1. *Estimulación directa del páncreas* con la administración IV de secretina, seguida de obtención y medición del contenido duodenal.

La prueba de la secretina, utilizada para detectar pancreatopatías difusas, se basa en el principio fisiológico de que la respuesta secretora pancreática guarda una relación directa con la masa funcional de tejido pancreático. En la determinación ordinaria, se administra secretina por vía IV en dosis de 0.2 µg/kg de secretina sintética humana en bolo. Los valores normales de la prueba habitual son: 1) volumen producido >2 mL/kg/h; 2) concentración de bicarbonato (HCO_3^-) >80 mmol/L, y 3) bicarbonato generado >10 mmol/L en 1 h. La medición más reproducible con el mayor nivel de discriminación entre sujetos normales y pacientes con pancreatitis crónica parece ser la concentración máxima de bicarbonato.

Un punto de referencia <80 mmol/L se considera anormal y sugiere anomalías en la función secretora, que se observa más a menudo en casos de pancreatitis crónica en etapas tempranas.

Puede haber disociación entre los resultados del análisis de secretina y otras pruebas de función absortiva. Por ejemplo, los pacientes con pancreatitis crónica suelen tener una producción anormalmente baja de HCO_3^- después de la secretina, pero conservan normal la excreción de grasa fecal. Por tanto, la prueba de secretina mide la capacidad secretora del epitelio de los conductos, mientras que la excreción de grasa fecal refleja de forma indirecta la actividad lipolítica intraluminal. La esteatorrea no aparece sino hasta que las concentraciones de lipasa dentro de la luz disminuyen de manera considerable, lo cual subraya que sólo se necesitan pequeñas cantidades de enzimas para las actividades digestivas intraluminales. Debe señalarse que una prueba de secretina anormal sólo indica que existe una lesión pancreática crónica.

2. *Medición de enzimas pancreáticas en las heces*, como la elastasa

La medición de los *productos intraluminales de la digestión*, es decir, las fibras musculares no digeridas, la grasa en las heces y el nitrógeno fecal, se estudia en el **capítulo 349**. La cantidad de elastasa en heces refleja la producción pancreática de esta enzima proteolítica. La disminución de la actividad de elastasa-1 (FE-1) en heces es una prueba excelente para detectar insuficiencia pancreática exocrina (PEI, *pancreatic exocrine insufficiency*) en pacientes con pancreatitis crónica y fibrosis quística. Las concentraciones de FE-1 >200 µg/g son normales; una concentración de 100 a 200 µg/g se considera mediana, y una <100 µg/g indica PEI grave. Aunque la prueba es simple y no requiere penetración corporal, puede proporcionar resultados positivos falsos y tiene una baja sensibilidad. Las concentraciones fecales <50 µg/g son definitivas para PEI en el caso de que la muestra de heces sea sólida.

En los capítulos 349 y 371 también se describen las pruebas que ayudan a establecer el diagnóstico de la insuficiencia pancreática exocrina y en el diagnóstico diferencial de la malabsorción.

371 Pancreatitis aguda y crónica

Darwin L. Conwell, Peter Banks, Norton J. Greenberger

BIOQUÍMICA Y FISIOLOGÍA DE LA SECRECIÓN EXOCRINA DEL PÁNCREAS

GENERALIDADES

El páncreas secreta diariamente 1 500 a 3 000 mL de líquido alcalino isoosmótico (pH >8) que contiene unas 20 enzimas. Las secreciones de dicha glándula aportan las enzimas y el bicarbonato necesarios para desempeñar la principal actividad digestiva del aparato gastrointestinal y generar un pH óptimo para que tales enzimas funcionen.

REGULACIÓN DE LA SECRECIÓN PANCREÁTICA

La función exocrina del páncreas recibe la influencia de la interacción íntima de los sistemas hormonal y nervioso. El *ácido gástrico* es el estímulo para la liberación de secretina por parte de la mucosa duodenal (células S) que estimula la secreción de agua y electrolitos de las células canaliculares (ductales) del páncreas. La liberación de colecistocinina (CKK) de la mucosa proximal del yeyuno y del duodeno (células de Ito) es desencadenada en gran medida por la acción de ácidos grasos de cadena larga, aminoácidos esenciales (triptófano, fenilalanina, valina, metionina), y el propio ácido estomacal. La CCK induce la secreción de abundantes enzimas por parte de las células acinares del páncreas. El *sistema nervioso parasimpático* (a través del nervio neumogástrico o vago) ejerce control significativo en la secreción pancreática. La secreción inducida por la secretina y CCK depende de las funciones permisivas de las vías aferente y eferente vagales, situación particularmente válida en lo que se refiere a la secreción enzimática, en tanto que la secreción de agua y bicarbonato depende en grado sumo de los efectos hormonales de la secretina y, en grado menor, de CCK. Asimismo, la estimulación vagal se modifica y manifiesta en la liberación del péptido intestinal vasoactivo (VIP, *vasoactive intestinal peptide*), agonista de la secretina. La secreción exocrina del páncreas recibe también la influencia de neuropéptidos inhibidores como la somatostatina, el polipéptido pancreático, el péptido YY, el neuropéptido Y, la encefalina, la pancreastatina, y los péptidos vinculados con el gen de calcitonina, glucagon y alanina. El polipéptido pancreático y el péptido YY actúan fundamentalmente en nervios extrapancreáticos, pero la somatostatina actúa en múltiples sitios. Un neurotransmisor importante es también el óxido nítrico (NO, *nitric oxide*).

SECRECIÓN DE AGUA Y ELECTROLITOS

El bicarbonato es el ion de importancia fisiológica dentro de la secreción pancreática. Las células ductales lo secretan predominantemente al extraerlo del plasma (99%), en mayor grado del que se obtiene del metabolismo intracelular (7%). El bicarbonato llega al interior del conducto (luz) a través del cotransportador de bicarbonato de sodio, y por despolarización causada por la salida de cloruro a través del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). La secretina y el VIP se ligan a la superficie basolateral y hacen que aumente la concentración del segundo mensajero intracelular, el AMP cíclico, que actúa en la superficie apical de las células ductales y con ello se abre el CFTR para inducir la secreción. La CCK, al actuar como neuromodulador, potencia extraordinariamente los efectos estimulantes de la secretina. La acetilcolina también interviene de manera importante en la secreción de células ductales. El bicarbonato intraluminal secretado por las células ductales neutraliza el ácido gástrico y crea el pH adecuado para la actividad de enzimas pancreáticas y sales biliares en el alimento ingerido.

SECRECIÓN DE ENZIMAS

La célula acinar es una estructura muy particularizada y se ocupa de la secreción de enzimas pancreáticas. Las proteínas sintetizadas por el retículo endoplásmico rugoso son procesadas en el aparato de Golgi para biodestinarse al sitio adecuado, sea gránulos de zimógeno, lisosomas u otros compartimientos celulares. Los gránulos de zimógeno migran a la región apical de la célula acinar, en espera de la respuesta estimulante nerviosa u hormonal apropiada. El páncreas secreta enzimas amilolíticas, lipolíticas y proteolíticas al interior de los conductos. Las *enzimas amilolíticas,* como la amilasa, hidrolizan almidón hasta la forma de oligosacáridos y a la del disacárido maltosa. Las *enzimas lipolíticas* incluyen lipasa, fosfolipasa A_2 y colesterol esterasa. Las sales biliares inhiben la lipasa en aislamiento, pero la colipasa, otro constituyente de la secreción pancreática, se une a la lipasa e impide su inhibición. Las sales biliares activan la fosfolipasa A y la colesterol esterasa. Las *enzimas proteolíticas* incluyen las endopeptidasas (tripsina, quimotripsina) que actúan en los enlaces peptídicos internos de proteínas y polipéptidos; exopeptidasas (carboxipeptidasas, aminopeptidasas) que actúan en las terminaciones carboxilo y amino libres de los péptidos, respectivamente, y la elastasa. Las enzimas proteolíticas son secretadas en la forma de precursores zimogénicos inactivos. También hay secreción de ribonucleasas (desoxirribonucleasas, ribonucleasa). La *enterocinasa*, enzima que se identifica en la mucosa duodenal, desdobla el enlace de lisina/isoleucina del triptógeno para formar tripsina. Esta última, a su vez, activa los otros zimógenos proteolíticos y la fosfolipasa A_2 en un fenómeno de cascada. Todas las enzimas pancreáticas actúan dentro de pH óptimos, en límites alcalinos. El sistema nervioso desencadena la secreción de enzimas del páncreas; la estimulación neurológica es colinérgica y comprende la inervación extrínseca por parte del nervio neumogástrico y la inervación ulterior por nervios colinérgicos intrapancreáticos. Los neurotransmisores estimuladores son la acetilcolina y los péptidos liberadores de gastrina; dichos neurotransmisores activan sistemas de segundo mensajero que dependen de calcio y, como resultado, se liberan zimógenos al interior del conducto pancreático o de Wirsung. El VIP aparece en los nervios intrapancreáticos y potencia el efecto de la acetilcolina. A diferencia de lo observado en otras especies, las células acinares de seres

humanos no poseen receptores de CCK. La CCK en concentraciones fisiológicas estimula la secreción pancreática al activar las fibras vagales aferentes e intrapancreáticas.

AUTOPROTECCIÓN DEL PÁNCREAS

El páncreas impide su propia digestión por mecanismos como: 1) el empacado de proteasas pancreáticas en la forma de protoenzimas precursoras; 2) la homeostasis de calcio intracelular (la baja concentración de calcio intracelular en el citosol de la célula acinar induce la destrucción de la tripsina activada espontáneamente); 3) equilibrio acidobásico, y 4) la síntesis de inhibidores de proteasa, protectores (inhibidor tripsínico de secreción pancreática [PSTI] o SPINK1), que se unen e inactivan 20% de la actividad de tripsina intracelular. La quimotripsina C también ejerce lisis de la tripsina y la inactiva. Los inhibidores de proteasa mencionados están presentes en la célula acinar, en las secreciones pancreáticas y en las fracciones plasmáticas de globulinas α_1 y α_2. La pérdida de cualesquiera de los cuatro mecanismos de protección culmina en una activación prematura de las enzimas, la autodigestión y la pancreatitis aguda.

EJE ENTEROPANCREÁTICO E INHIBICIÓN RETROALIMENTARIA

La secreción de enzimas por el páncreas es controlada, cuando menos parcialmente, por un mecanismo de retroalimentación negativa inducida por la presencia de proteasas serínicas activas en el duodeno. Para ilustrar el punto, la perfusión del interior del duodeno con fenilalanina (que estimula la digestión temprana) causa un incremento inmediato en las concentraciones plasmáticas de CCK y también una mayor secreción de quimotripsina y otras enzimas pancreáticas. Sin embargo, la perfusión simultánea con tripsina (que estimula la digestión tardía), aplaca las dos respuestas. Por lo contrario, la perfusión del interior del duodeno con inhibidores proteásicos en realidad causa hipersecreción enzimática. Las pruebas disponibles refuerzan el concepto de que el duodeno contiene un péptido llamado *factor liberador de CCK* (CCK-RF) que participa en la liberación de colecistocinina. Al parecer, las proteasas serínicas inhiben la secreción pancreática al inactivar un péptido liberador de CCK en el interior del intestino delgado. Por consiguiente, el resultado integral de la secreción de bicarbonato y de enzimas depende de un proceso retroalimentario que incluye el bicarbonato y las enzimas pancreáticas. La acidificación del duodeno libera secretina, que estimula las vías vagales y nerviosas de otra índole, para activar las células canaliculares pancreáticas que secretan bicarbonato, sustancia que neutraliza el ácido duodenal; así se completa el bucle retroalimentario. Las proteínas de alimentos se ligan a proteasas, lo cual hace que aumente el nivel del CCK-RF libre. En este punto es liberada la colecistocinina a la sangre en concentraciones fisiológicas, y actúa predominantemente por medio de vías nerviosas (vagales-vagales), lo cual hace que comience la secreción de enzimas pancreáticas mediadas por acetilcolina. El páncreas continúa secretando proteasas, hasta que quedan digeridas las proteínas en el interior del duodeno. En ese punto, la secreción proteásica del páncreas disminuye a concentraciones basales y se completa esta etapa del proceso de retroalimentación.

PANCREATITIS AGUDA

GENERALIDADES

Estimaciones recientes en Estados Unidos del *National Inpatient Sample* indican que la pancreatitis aguda es la entidad gastrointestinal principal más frecuente en hospitalizados. La incidencia del cuadro agudo en cuestión también varía en diferentes países y depende de su causa (como bebidas alcohólicas, cálculos vesiculares, factores metabólicos), y fármacos (**cuadro 371-1**). La incidencia anual varía de 13 a 45/100 000 personas. La pancreatitis aguda es la causa >250 000 hospitalizaciones por año. El promedio de duración de la hospitalización es de cuatro días, con una mediana de costo de 6 096 dólares y una mortalidad de 1%. El costo anual calculado se acerca a 2 600 millones de dólares. Los índices de hospitalización aumentan con la edad, son 88% mayores en personas de raza negra, y son más altos en varones que en mujeres. La cifra ajustada a edades de altas hospitalarias por el diagnóstico de pancreatitis aguda aumentó a 62% entre 1988 y 2004. De 2000 a 2009, la cifra aumentó 30%. Por todo lo expuesto, está en aumento la frecuencia de pancreatitis aguda y es una carga notable en los costos asistenciales y utilización de recursos.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La pancreatitis aguda tiene muchas causas (cuadro 371-1), pero no se han dilucidado en detalle los mecanismos por los cuales los cuadros en cuestión desencadenan la inflamación del páncreas. Los cálculos vesiculares siguen siendo la causa principal de pancreatitis aguda en casi todas las series (30 a 60%). El riesgo de pancreatitis aguda en personas que tienen cuando menos un cálculo vesicular <5 mm de diámetro es cuatro veces mayor que el de pacientes con cálculos de mayor tamaño. El alcohol es la segunda causa más común, propicia 15 a 30% de los casos de esta enfermedad en Estados Unidos. La incidencia de pancreatitis en alcohólicos es sorprendentemente pequeña (5/100 000), lo cual indica que además del volumen de alcohol ingerido, otros factores, como el tabaquismo, modifican la susceptibilidad de la persona a presentar daño pancreático. La pancreatitis aguda aparece en 5 a 10% de pacientes después de ERCP. Se ha demostrado que después de ERCP la frecuencia de pancreatitis disminuye con el uso de una endoprótesis profiláctica en el conducto de Wirsung y la aplicación rectal de NSAID. Entre los factores de riesgo de pancreatitis después de ERCP están esfinterotomía de la papila menor, disfunción del esfínter de Oddi, antecedente de pancreatitis después de ERCP, tener menos de 60 años, más de dos inyecciones de medio de contraste en el conducto de Wirsung, y la preparación y experiencia del endoscopista.

La hipertrigliceridemia es la causa de pancreatitis aguda en 1.3 a 3.8% de los casos; las concentraciones de triglicéridos en suero por lo común son >11.3 mmol/L (>1 000 mg/100 mL). Muchos pacientes con hipertrigliceridemia, cuando son examinados más adelante, muestran signos de una perturbación oculta y básica en el metabolismo de lípidos, quizá sin relación con la pancreatitis. Ellos están predispuestos a presentar episodios repetitivos de pancreatitis. Cualquier factor (como fármacos, drogas, alcohol) que incremente en forma repentina el nivel de triglicéridos séricos puede desencadenar una crisis de pancreatitis aguda. Las personas con deficiencia de apolipoproteína CII muestran una mayor incidencia de pancreatitis; dicha

CUADRO 371-1 Causas de pancreatitis aguda

Causas comunes
Cálculos vesiculares (incluida la microlitiasis)
Alcohol (alcoholismo agudo y crónico)
Hipertrigliceridemia
Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP), en particular después de manometría de vías biliares
Fármacos (azatioprina, 6-mercaptopurina, sulfonamidas, estrógenos, tetraciclina, ácido valproico, fármacos antirretrovirales, ácido 5-aminosalicílico [5-ASA])
Traumatismo (en particular el traumatismo no penetrante del abdomen)
Estado ulterior a operaciones (intervenciones abdominales y no abdominales)
Causas poco comunes
Causas vasculares y vasculitis (estados isquémicos/con deficiencia de riego después de cirugía cardiaca)
Conjuntivopatías y púrpura trombocitopénica trombótica (TTP)
Cáncer del páncreas
Hipercalcemia
Divertículo periampollar
Páncreas *divisum*
Pancreatitis hereditaria
Fibrosis quística
Insuficiencia renal
Infecciones (parotiditis, infección por virus coxsackie o citomegálico, echovirus y parásitos)
Variante autoinmunitaria (p. ej., tipo 1 y tipo 2)
Causas por considerar en pacientes con crisis repetitivas de pancreatitis aguda sin una causa identificada
Enfermedad oculta del árbol biliar o conductos pancreáticos, en particular microlitiasis o sedimentos biliares
Fármacos o drogas
Abuso de alcohol
Metabólicas: hipertrigliceridemia, hipercalcemia
Anatómicas: páncreas *divisum*
Cáncer pancreático
Neoplasia mucinosa papilar intracanalicular (IPMN)
Pancreatitis hereditaria
Fibrosis quística
Variantes autoinmunitarias
Variante idiopática

apolipoproteína activa la lipoproteína lipasa que es importante para eliminar los quilomicrones desde la corriente sanguínea. Los enfermos de diabetes mellitus que han desarrollado cetoacidosis y las pacientes que reciben algunos fármacos como los anticonceptivos ingeribles, también pueden presentar hipertrigliceridemia. En promedio, 0.1 a 2% de casos de pancreatitis aguda provienen de la intervención de fármacos; estos últimos causan pancreatitis por una reacción de hipersensibilidad o por la generación de algún metabolito tóxico, aunque en algunos casos no se sabe cuál de los mecanismos en cuestión interviene (cuadro 371-1).

En lo que se refiere al cuadro histopatológico, las pancreatitis agudas varían desde la *intersticial* (se conserva la circulación sanguínea del páncreas) que por lo común es autorremitente, hasta la *necrosante* (se interrumpe el riego sanguíneo al páncreas), en la cual la magnitud de la necrosis puede guardar relación con la intensidad del ataque y sus complicaciones de orden general. En la actualidad la teoría patogénica aceptada es la autodigestión, y con arreglo a ella, surge la pancreatitis cuando las enzimas proteolíticas (tripsinógeno, quimotripsinógeno, proelastasa y enzimas lipolíticas como la fosfolipasa A_2) son activadas en la célula acinar del páncreas y no en el interior del intestino. Se piensa que diversos factores (como endotoxinas, exotoxinas, infecciones virales, isquemia, estrés oxidativo, calcio lisosómico y traumatismo directo) facilitan la activación prematura de la tripsina. Las enzimas proteolíticas activadas, en particular la tripsina, además de digerir los tejidos pancreáticos y peripancreáticos, activan otras enzimas como la elastasa y la fosfolipasa A_2. También puede haber activación espontánea de la tripsina.

ACTIVACIÓN DE ENZIMAS PANCREÁTICAS EN LA PATOGENIA DE LA PANCREATITIS AGUDA

Estudios recientes han sugerido que la pancreatitis es un cuadro que evoluciona en tres fases. La *fase inicial* se caracteriza por activación de enzimas digestivas intrapancreáticas y daño de células acinares. La activación de la tripsina al parecer es mediada por las hidrolasas lisosómicas como la catepsina B, que se localiza junto con las enzimas digestivas en organelos intracelulares. Hoy día se piensa que el daño de las células acinares es consecuencia de la activación de la tripsina. La *segunda fase* de la pancreatitis comprende la activación, quimioatracción y secuestro de leucocitos y macrófagos en el páncreas, con lo cual se intensifica la reacción inflamatoria en el interior de la glándula. Se ha señalado que la disminución de neutrófilos inducida por administración previa de suero antineutrófilo aplaca la intensidad de la pancreatitis experimental. También hay datos que apoyan el concepto de que los neutrófilos activan el tripsinógeno; de este modo, la activación intrapancreática del tripsinógeno por las células acinares podría ser un proceso bifásico (una fase temprana que no depende de neutrófilos y otra tardía que depende de esta célula). La *tercera fase* de la pancreatitis proviene de los efectos de enzimas proteolíticas y citocinas activadas, liberadas por el páncreas inflamado en órganos distantes. Las enzimas proteolíticas activadas, en particular la tripsina, además de digerir tejidos pancreáticos y peripancreáticos, también excita otras enzimas como la elastasa y la fosfolipasa A_2. Las enzimas y las citocinas ya activas digieren la membrana celular y causan proteólisis, edema, hemorragia intersticial, daño vascular, y necrosis de las variedades coagulativa, grasa y de células del parénquima. La lesión y muerte celulares resultan en liberación de péptidos bradicinínicos, sustancias vasoactivas e histamina, que producirán vasodilatación, mayor permeabilidad vascular y edema con efectos profundos en muchos órganos. Como resultado de esta cascada de efectos locales y a distancia, aparecerán a veces síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), síndrome de dificultad respiratoria aguda (ARDS) e insuficiencia de múltiples órganos.

Diversos factores genéticos intensifican la susceptibilidad, modifican la intensidad o tienen las dos acciones, de generar daño pancreático en la pancreatitis aguda, la recurrente y la crónica. Los principales factores de susceptibilidad genética giran alrededor del control de la actividad de tripsina dentro de la célula acinar pancreática, en parte porque fueron identificados como genes elegibles asociados con el control de la tripsina intrapancreática. Se han identificado cinco variantes genéticas vinculadas con la susceptibilidad a la aparición de pancreatitis. Los genes identificados comprenden: 1) el de tripsinógeno catiónico (*PRSS1*); 2) el inhibidor de tripsina secretora pancreática (*SPINK1*); 3) el regulador de la conductancia transmembranaria de la fibrosis quística (*CFTR*); 4) el de la quimotripsina C (*CTRC*), y 5) el receptor captador de calcio (*CASR*). Están en marcha investigaciones de otras variantes genéticas, y seguramente a la lista anterior se agregarán nuevos genes en lo futuro. Cuando se descubran los genes aparecerán múltiples situaciones médicas, éticas y psicológicas y se recomienda en tal caso el envío a consejeros genéticos.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Dolor abdominal

El *dolor abdominal* es el principal síntoma de la pancreatitis aguda. Varía desde una molestia leve hasta un dolor intenso, constante e incapacitante. En forma característica, el dolor constante y terebrante (perforante) se sitúa en el epigastrio y la región periumbilical y puede radiar al dorso, el tórax, los flancos y la mitad inferior del vientre. Manifestaciones frecuentes son náusea, vómito y distensión abdominal por hipomotilidad gástrica e intestinal y por peritonitis química.

En la *exploración física* por lo común se advierte que el paciente está en una situación de angustia, adolorido y ansioso. Son bastante frecuentes signos como febrícula, taquicardia e hipotensión. Es común que surja choque y puede ser resultado de: 1) hipovolemia, como consecuencia de exudado de proteínas de sangre y plasma al espacio retroperitoneal; 2) mayor formación y liberación de péptidos cinínicos que originan vasodilatación y mayor permeabilidad vascular, y 3) efectos sistémicos de enzimas proteolíticas y lipolíticas liberadas a la circulación. En contadas ocasiones hay ictericia y, al aparecer, por lo común depende del edema de la cabeza del páncreas por compresión, y del segmento intrapancreático del colédoco o paso de un cálculo o arenillas vesiculares. Los nódulos eritematosos en la piel por necrosis de grasa subcutánea pueden aparecer en contadas ocasiones. En 10 a 20% de los pacientes se advierten hallazgos pulmonares que incluyen estertores basales, atelectasia y derrame pleural, y este último ocurre con mayor frecuencia en el lado izquierdo. Aparecen dolor al tacto y rigidez muscular abdominal en grado variable, pero en comparación con el dolor intenso, los signos pueden ser menos impresionantes. También disminuyen o desaparecen los ruidos intestinales. En la mitad superior del abdomen, en etapas ulteriores en la enfermedad (entre la cuarta y sexta semanas) se advierte pancreatomegalia, por la acumulación aguda de líquido, necrosis tabicada o un pseudoquiste. Puede aparecer una coloración azulosa pálida alrededor del ombligo (signo de Cullen) como consecuencia del hemoperitoneo y en los flancos haber zonas de color azuloso-rojizo-violáceo o verde pardusco (signo de Turner), que refleja la catabolia hística de hemoglobina por pancreatitis necrosante intensa con hemorragia.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Las concentraciones de amilasa y lipasa séricas que aumentan tres veces o más en relación con los datos normales, indican prácticamente el diagnóstico si se descartan perforación intestinal, isquemia e infarto. El método preferido es la medición de la lipasa sérica. Sin embargo, hay que destacar que no existe correlación entre la intensidad de la pancreatitis y el grado de incremento de los niveles de lipasa y de amilasa séricas. Después de tres a siete días, incluso con manifestaciones incesantes de pancreatitis, las cifras séricas totales de amilasa tienden a normalizarse. Sin embargo, los niveles de isoamilasa y lipasa pancreáticos pueden permanecer en puntos altos durante siete a 14 días. Hay que observar que los incrementos de amilasa en suero y en orina aparecen en muchas situaciones diferentes de la pancreatitis **(véanse también el cap. 370, y el cuadro 370-2)**. Como aspecto importante, las personas con *acidemia* (pH arterial ≤7.32) pueden presentar incrementos espurios de la amilasa sérica; este dato explica por qué las personas con cetoacidosis diabética pueden mostrar incrementos extraordinarios de la amilasa sérica sin otras manifestaciones de pancreatitis aguda. La actividad de lipasa sérica aumenta en paralelo con la actividad de la amilasa y es más específica que la de esta última. La medición de la lipasa sérica puede ser útil para diferenciar causas pancreáticas de la hiperamilasemia, de las no pancreáticas. La *leucocitosis* (15 000 a 20 000 leucocitos/μL) aparece frecuentemente. Los individuos con la enfermedad más grave pueden tener hemoconcentración con valores de hematocrito >44%, hiperazoemia prerrenal o ambas entidades, con una concentración de BUN >22 mg/100 mL, que es consecuencia de la pérdida de plasma en el espacio retroperitoneal y la cavidad peritoneal.

La *hemoconcentración* puede ser el signo indicador de enfermedad más grave (como necrosis pancreática), en tanto que la hiperazoemia es un factor notable de riesgo de mortalidad. La *hiperglucemia* es frecuente y proviene de múltiples factores como son disminución de la liberación de insulina e incremento de la de glucagon y la mayor generación de glucocorticoides y catecolaminas suprarrenales. La *hipocalcemia* se observa en casi 25% de los pacientes y no se conoce en detalle su patogenia. Estudios tempranos sugirieron que se trastornaba la respuesta de la glándula para-

CUADRO 371-2 Definiciones revisadas del sistema de Atlanta de signos morfológicos de pancreatitis aguda

Signo morfológico	Definición	Criterios de tomografía computarizada
Pancreatitis intersticial	Inflamación aguda del parénquima pancreático y tejidos peripancreáticos sin necrosis hística identificable	Contraste del parénquima pancreático por intervención de un medio intravenoso de contraste No hay signos de necrosis peripancreática
Pancreatitis necrosante	Inflamación que acompaña a la necrosis del parénquima pancreático, necrosis peripancreática o ambas entidades	Ausencia del contraste en el parénquima pancreático por uso de un medio de contraste IV, presencia de signos de necrosis peripancreática o ambos factores (véanse más adelante ANC y WON)
Cúmulos de líquido pancreático agudo	Líquido peripancreático que acompaña a la pancreatitis edematosa intersticial y que no coexiste con necrosis peripancreática. El término es válido sólo para áreas de líquido peripancreático identificadas en las primeras cuatro semanas de haber comenzado la pancreatitis edematosa intersticial y sin las características de un pseudoquiste	El trastorno aparece en el marco de pancreatitis edematosa intersticial Cúmulo homogéneo con densidad de líquido Circunscrito a planos aponeuróticos peripancreáticos normales No hay cápsula parietal definible que rodee el cúmulo Situado junto al páncreas (no hay extensión intrapancreática)
Pseudoquiste pancreático	Cúmulo encapsulado de líquido dentro de una pared inflamatoria definida por lo común fuera del páncreas, con mínima necrosis o sin ella; esta entidad suele aparecer >4 semanas de haber comenzado la pancreatitis edematosa intersticial	Alteración perfectamente circunscrita por lo común redonda u oval Densidad homogénea de líquido No hay un componente que no sea líquido Pared definida, es decir, cúmulo totalmente encapsulado La maduración por lo común necesita >4 a partir de haber comenzado la pancreatitis aguda; aparece después de pancreatitis edematosa intersticial
Cúmulo necrótico agudo (ANC)	Cúmulo que contiene cantidades variables de líquido y tejido necrótico, que surge en la pancreatitis necrosante; la necrosis puede abarcar el parénquima de la glándula, tejidos peripancreáticos o abarcar ambas situaciones	El trastorno aparece solamente en el marco de pancreatitis necrosante aguda Densidad heterogénea y no líquida en grados variables en sitios diferentes (alguno tiene aspecto homogéneo desde el comienzo de la evolución) No hay cápsula parietal definible que rodee el cúmulo Sitio: intrapancreático, extrapancreático o ambos
Necrosis tabicada (WON)	Cúmulo maduro encapsulado de necrosis pancreática, peripancreática o ambas con formación de una pared inflamatoria definida. La WON suele aparecer >4 semanas a partir del inicio de la pancreatitis necrosante	Heterogénea con densidad de líquido y fase no líquida con grados variables de loculaciones (algunas pueden parecer homogéneas) Pared definida, es decir, encapsulación completa Sitio: intrapancreático, extrapancreático o ambos Para la maduración por lo común se necesita el transcurso de cuatro semanas después de haber comenzado la pancreatitis necrosante aguda

Fuente: Modificado con autorización de P Banks *et al.*: Gut 62:102, 2013.

tiroides ante la disminución de calcio sérico, pero observaciones ulteriores no lo han confirmado. En ocasiones hay saponificación intraperitoneal del calcio por acción de ácidos grasos en áreas de necrosis grasa, con disolución o suspensión de grandes cantidades (incluso 6 g) en el líquido ascítico. La "formación de jabón" mencionada también puede ser notable en personas con pancreatitis, hipocalcemia leve y con escasa o nula ascitis manifiesta. La *hiperbilirrubinemia* (bilirrubina sérica >68 mmol o >4.0 mg/100 mL) se observa en alrededor de 10% de los pacientes. Sin embargo, la ictericia es transitoria y las concentraciones de bilirrubina sérica vuelven a lo normal en cuatro a siete días. También hay incremento pasajero de las concentraciones de fosfatasa alcalina y aspartato aminotransferasa, y siguen un trayecto paralelo a las cifras de bilirrubina sérica y pueden orientar hacia la presencia de una enfermedad vesicular o inflamación en la cabeza del páncreas. En 5 a 10% de los pacientes se observa *hipertrigliceridemia* y los niveles de amilasa sérica en tales personas suelen mostrar un carácter normal espurio **(cap. 370)**. En promedio, 5 a 10% de los pacientes tiene *hipoxemia* (PO_2 arterial ≤60 mmHg) que puede anticipar el inicio de ARDS. Por último, el electrocardiograma a veces muestra trazos anormales en la pancreatitis aguda, con trastornos del segmento ST y la onda T, que remedan la isquemia del miocardio.

En la sala de urgencias se recomienda la práctica de una ecografía abdominal como modalidad diagnóstica inicial, y es más útil para identificar litiasis vesicular y valorar la cabeza del páncreas.

Los criterios de Atlanta revisados han destacado con nitidez las características morfológicas de la pancreatitis aguda en una imagen de CT: 1) pancreatitis intersticial; 2) pancreatitis necrosante; 3) cúmulos de líquidos en forma aguda en páncreas; 4) pseudoquiste pancreático; 5) cúmulo necrótico agudo (ANC), y 6) necrosis pancreática tabicada (WONB) **(cuadro 371-2 y fig. 371-1). Los estudios radiológicos útiles en el diagnóstico de pancreatitis aguda se exponen en el capítulo 370 y en el cuadro 370-1.**

DIAGNÓSTICO

La aparición de cualquier dolor intenso y agudo en el abdomen o en el dorso debe sugerir la posibilidad de pancreatitis aguda. El diagnóstico se confirma con dos de los tres criterios siguientes: 1) dolor típico en el epigastrio que a veces irradia al dorso; 2) incremento de tres o más tantos del nivel de lipasa, amilasa sérica, o ambas, y 3) signos confirmatorios de pancreatitis aguda en estudios imagenológicos tomográficos del abdomen. Las personas también tienen náusea, vómito, fiebre, taquicardia y datos anormales en la exploración abdominal. En los estudios de laboratorio se identifica a veces leucocitosis, hipocalcemia e hiperglucemia. Los marcadores de intensidad (aunque no se necesitan para el diagnóstico) pueden incluir la hemoconcentración (hematocrito >44%), hiperazoemia en el internamiento (BUN >22 mg/100 mL), SIRS y signos de insuficiencia de órganos **(cuadro 371-3)**.

En el *diagnóstico diferencial* es necesario incluir las entidades siguientes: 1) perforación de víscera hueca, en particular úlcera péptica; 2) colecistitis aguda y cólico biliar; 3) obstrucción intestinal aguda; 4) oclusión vascular mesentérica; 5) cólico renal; 6) infarto inferior del miocardio; 7) aneurisma aórtico disecante; 8) conjuntivopatías con vasculitis; 9) neumonía, y 10) cetoacidosis diabética. A veces es difícil diferenciar la colecistitis aguda respecto de la pancreatitis aguda, porque en ambos trastornos puede haber elevación de la concentración de amilasa sérica. El dolor que nace de vías biliares se desplaza más hacia el lado derecho o el epigastrio, que el presente en la zona periumbilical o el cuadrante superior izquierdo, y puede ser más intenso; por lo común no hay íleo adinámico. La ecografía es útil para definir el diagnóstico de colelitiasis y colecistitis. La obstrucción intestinal por factores mecánicos se diferencia de la pancreatitis por el antecedente del dolor que se intensifica y que disminuye, por datos de la exploración abdominal y por CT del abdomen, en que se advierten cambios característicos de la obstrucción mecánica. La oclusión vascular mesentérica aguda suele sospecharse en sujetos ancianos débiles con leucocitosis intensa, distensión abdominal y diarrea sanguinolenta, confirmado por CT o angiografía por resonancia magnética. Las vasculitis secundarias del lupus eritematoso sistémico y la poliarteritis nudosa se confunden a veces con la pancreatitis, en particular porque esta última puede surgir como complicación de tales enfermedades. La cetoacidosis diabética suele acompañarse de dolor abdominal e incremento de las concentraciones de amilasa sérica total, y por ello remeda muy íntimamente a la pancreatitis aguda. Sin embargo, en la cetoacidosis no aumenta la concentración de lipasa sérica.

EVOLUCIÓN CLÍNICA, DEFINICIONES Y CLASIFICACIONES

La Clasificación Revisada de Atlanta: 1) define fases de la pancreatitis aguda; 2) define la intensidad de dicho trastorno, y 3) esclarece las definiciones imagenológicas que serán señaladas adelante.

Fases de la pancreatitis aguda Se han definido dos fases de la pancreatitis aguda: temprana (<2 semanas) y tardía (>2 semanas), que describen la evo-

A B C

FIGURA 371-1. Evolución de la pancreatitis aguda según imágenes por CT. *A.* Imagen con contraste del abdomen realizada en el internamiento de una persona con parámetros clínicos y bioquímicos que sugerían pancreatitis aguda. Se destaca el contraste anormal del parénquima pancreático (***flecha***), que sugiere pancreatitis intersticial. ***B.*** Imagen con medio de contraste del abdomen realizada en el mismo paciente seis días después por fiebre persistente y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. En este punto el páncreas muestra notables áreas sin contraste, compatibles con la aparición de necrosis, particularmente en la región del cuerpo y del cuello (***flecha***). Es de notarse que en ninguna de las tomografías iniciales obtenidas dentro de las primeras 48 h de la hospitalización se concedió importancia a la necrosis o no fue identificada. ***C.*** Imagen con medio de contraste del abdomen realizada en el mismo paciente dos meses después del episodio inicial de pancreatitis aguda. La tomografía en este punto demuestra la presencia de un cúmulo de líquidos compatible con necrosis pancreática tabicada (***flecha***). *(Por cortesía y permiso del Dr. KJ Mortele, Brigham and Women's Hospital.)*

lución hospitalaria de la enfermedad. En la *fase temprana* de la pancreatitis aguda que dura una a dos semanas, la intensidad se define por parámetros clínicos y no por signos morfológicos. Casi todos los pacientes presentan el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y en caso de persistir, el paciente está predispuesto a presentar insuficiencia de órganos. Es necesario valorar tres aparatos para definir lo que constituye la insuficiencia: respiratorio, cardiovascular y renal. La insuficiencia se define como una calificación de dos puntos o más en cualesquiera de los tres órganos mencionados, por empleo del sistema cuantitativo Marshall modificado. La insuficiencia persistente de órgano (>48 h) es el signo clínico más importante en lo que se refiere a la intensidad de un episodio de pancreatitis aguda. Se considera como insuficiencia multiorgánica o multisistémica la que afecta más de un órgano. Por lo común no se necesita ni se recomienda CT en las primeras 48 h de hospitalización en caso de pancreatitis aguda.

La *fase tardía* se caracteriza por la evolución lenta y duradera de la enfermedad y porque a veces se necesitan estudios de imagen en busca de complicaciones locales. La insuficiencia persistente de un órgano es el parámetro clínico de intensidad más importante como lo es en la fase temprana. Los pacientes en esta etapa pueden necesitar medidas de apoyo como diálisis renal, ventilación mecánica o nutrición complementaria por vía nasoyeyunal o parenteral. El signo radiográfico de máxima importancia para identificar esta fase es la aparición de pancreatitis necrosante en la CT. La necrosis por lo común prolonga la hospitalización y en caso de infectarse obliga a intervención quirúrgica, endoscópica o percutánea.

CUADRO 371-3 Pancreatitis aguda grave

Factores de riesgo de gravedad
• Edad >60 años
• Obesidad, BMI >30
• Otros cuadros coexistentes (Índice de Comorbilidad de Charlson)
Marcadores de gravedad en el internamiento o en término de 24 h
• SIRS (definido por la presencia de dos criterios o más):
• Temperatura central <36° o >38°C
• Frecuencia cardiaca >90 lpm
• Más de 20 rpm o Pco_2 <32 mmHg
• Recuento leucocítico >12 000 células/μL; <4 000/μL o 10% de formas en banda
• APACHE II
• Hemoconcentración (valor hematocrito >44%)
• BUN en el internamiento (>22 mg/100 mL)
• Calificación de BISAP
• (B) BUN >25 mg/100 mL
• (I) Deterioro (*impaired*) del estado psíquico
• (S) SIRS: ≥2 de 4 presentes
• (A) Edad (*age*) >60 años
• (P) Derrame pleural
• Insuficiencia de órganos (calificación modificada de Marshall)
• Cardiovascular: BP sistólica <90 mmHg; frecuencia cardiaca >130 lpm
• Pulmonares: Pao_2 <60 mmHg
• Riñones: creatinina sérica >2 mg%
Marcadores de intensidad durante la hospitalización
• Insuficiencia persistente de órgano
• Necrosis pancreática

Abreviaturas: APACHE II, *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* II; BMI, índice de masa corporal; BISAP, Índice Directo de Intensidad en la Pancreatitis Aguda; BP, tensión arterial; BUN, nitrógeno ureico sanguíneo; SIRS, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Intensidad de la pancreatitis aguda Se han definido tres clasificaciones de la gravedad: leve, moderadamente grave y grave. La *pancreatitis aguda leve* no presenta complicaciones locales ni insuficiencia de órganos. Casi todos los pacientes con la forma aguda intersticial tienen pancreatitis leve. En la forma aguda leve la enfermedad cede por sí sola de manera espontánea, por lo común en término de tres a siete días después de emprender el tratamiento. Se puede reanudar la ingesta de alimentos si la persona tiene hambre, su función intestinal es normal y no tiene náusea ni vómito. En forma típica, como el alimento inicial, se ha recomendado la dieta clara o líquida total; sin embargo, es razonable el permitir una dieta sólida con poca grasa después de la recuperación de un episodio de pancreatitis aguda leve.

La *pancreatitis aguda moderadamente grave* se caracteriza por insuficiencia pasajera de órganos (muestra resolución en <48 h) o complicaciones locales o sistémicas sin que exista insuficiencia persistente de órganos. En estos casos puede haber o no necrosis, pero a veces surge alguna complicación local como la acumulación de líquido, que obliga a que la hospitalización dure más de una semana.

La *pancreatitis aguda grave* se caracteriza por insuficiencia persistente de órgano (>48 h) que puede ser única o múltiple. Hay que practicar CT o MRI en busca de necrosis, complicaciones, o ambos factores. En caso de haber alguna complicación local, el tratamiento depende de los síntomas clínicos, manifestaciones de infección, madurez del cúmulo de líquido y estabilidad clínica del paciente. No se recomienda administrar antibióticos con fin profiláctico.

Estudios de imagen en la pancreatitis aguda En los estudios de imagen se identifican dos tipos de pancreatitis que son *intersticial* o *necrosante*, con base en las características del páncreas después de estudios con medio de contraste intravenoso. Las imágenes de CT se valoran mejor tres a cinco días dentro de la hospitalización cuando la persona no mejora con las medidas de apoyo, para buscar complicaciones locales como la necrosis. Estudios recientes señalan el uso excesivo de CT en la pancreatitis aguda, y por el hecho de que no es mejor que el juicio clínico en los primeros días de tratamiento del trastorno agudo. Los criterios revisados también defi-

nen la terminología por aplicar a las complicaciones locales y acumulación de líquidos, junto con la plantilla de imágenes por CT para orientar en la notificación de hallazgos. Los signos morfológicos locales se resumen en el cuadro 371-1. La *pancreatitis intersticial* se observa en 90 a 95% de las hospitalizaciones por pancreatitis aguda y se caracteriza por visceromegalia difusa, contraste homogéneo con el medio idóneo y cambios inflamatorios leves o adherencias peripancreáticas. Los síntomas por lo común muestran resolución en término de una semana de la hospitalización. La *pancreatitis necrosante* aparece en 5 a 10% de los internamientos por pancreatitis aguda, y no evoluciona hasta después de transcurridos algunos días de internamiento. Se caracteriza porque el parénquima pancreático no capta el medio de contraste intravenoso y no presenta intensificación, por la presencia de manifestaciones de necrosis peripancreática, o por ambos factores. Con arreglo a los criterios de Atlanta revisados, la evolución natural de la necrosis pancreática y peripancreática es variable, porque el tejido puede seguir siendo sólido o licuarse, permanecer estéril o infectarse y persistir o desaparecer con el transcurso del tiempo. La identificación de complicaciones locales por medio de CT y en particular la necrosis, es de máxima importancia en individuos que no mejoran con medidas terapéuticas porque los pacientes con necrosis infectada y estéril están expuestos al máximo riesgo de morir **(figs. 371-1*B*, 371-2 y 371-3)**. La mediana de prevalencia de insuficiencia de órganos es de 54% en la pancreatitis necrosante; la prevalencia de dicha insuficiencia quizá sea un poco mayor en la necrosis infectada, en comparación con la variante estéril. En el caso de un solo órgano o sistema en insuficiencia, la mortalidad es de 3 a 10%, pero aumenta 47% si son varios los órganos o sistemas en insuficiencia.

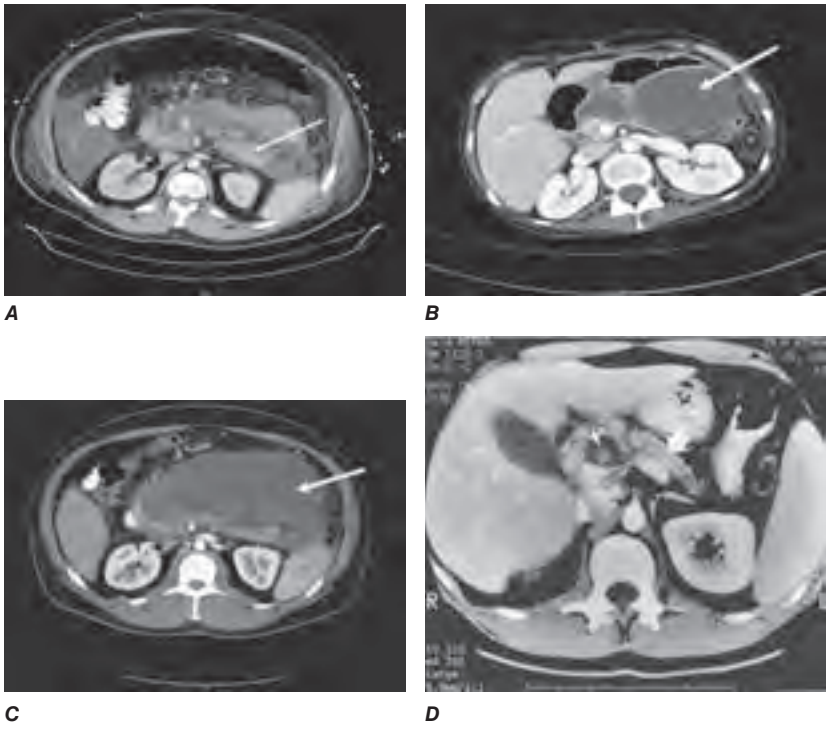


FIGURA 371-2. *A.* Pancreatitis necrosante aguda: imagen por CT. La imagen con medio de contraste indica pancreatitis aguda con necrosis. La ***flecha*** señala el contraste parcial del cuerpo/cola del páncreas rodeado de líquido, con disminución del contraste en el cuello/cuerpo. ***B.*** Cúmulo agudo de líquido: imagen de CT. La tomografía con medio de contraste indica un cúmulo de líquido en el plano retroperitoneal (***flecha***) que comprime el estómago lleno de aire y nace del páncreas, en una persona con pancreatitis necrosante aguda inducida por asparaginasa. ***C.*** Necrosis pancreática tabicada: CT. La tomografía computarizada indica notable necrosis tabicada del páncreas y área peripancreática (***flecha***) en una persona con pancreatitis necrosante. *Adenda:* en años anteriores, es posible que se hayan interpretado erróneamente como pseudoquistes estos hallazgos de CT (figs. 371-2*B* y 371-2*C*). ***D.*** CT espiral que muestra un pseudoquiste (***flecha pequeña***) con un pseudoaneurisma (***área clara en el pseudoquiste***). Se advierte que el conducto de Wirsung (***flecha grande***) es visible a pesar de que el conducto muestra dilatación mínima en la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. (*A, B, C, por cortesía del Dr. KJ Mortele, Brigham and Women's Hospital; D, por cortesía del Dr. PR Ros, Brigham and Women's Hospital.)*

TRATAMIENTO DE LA PANCREATITIS AGUDA

Se describe de manera breve el tratamiento de pacientes de pancreatitis aguda desde el momento del diagnóstico en la sala de urgencias, a la hospitalización inmediata y por último el momento de alta y se destacan las características más notables con base en la gravedad y en las complicaciones. Es importante destacar que 85 a 90% de los casos de pancreatitis aguda son autorremitentes y ceden espontáneamente, por lo común en término de tres a siete días después de comenzar el tratamiento, y no aparecen insuficiencia de órganos ni complicaciones locales.

El tratamiento de la pancreatitis aguda comienza en la sala de urgencias. Una vez confirmado el diagnóstico, se comienza la fluidoterapia intensiva, se administran analgésicos intravenosos, se valora la gravedad e intensidad, y se buscan causas que pudieran trascender en las medidas inmediatas o agudas. Hay que pensar en el internamiento en una sala de cuidados intermedios o cuidados intensivos para los pacientes que no mejoran con la fluidoterapia intensiva en la sala de urgencias, para seguir con dicha fluidoterapia intensiva, el monitoreo hemodinámico y la corrección de la necrosis o la insuficiencia de órganos.

Tratamiento con líquidos y valoración de la respuesta El tratamiento más importante de la pancreatitis aguda es la fluidoterapia intravenosa intensiva y segura. Se hace ayunar en forma absoluta al paciente para que el páncreas

FIGURA 371-3. *A.* Fístula pancreaticopleural: fuga por el conducto pancreático en la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica. Fuga del conducto pancreático (de Wirsung) (***flecha***) demostrada en el momento en que se hizo el pancreatograma retrógrado en una persona con exacerbación aguda de pancreatitis aguda o crónica inducida por alcohol. ***B.*** Fístula pancreaticopleural: CT. CT con medio de contraste (proyección coronal) en que las ***flechas*** demuestran el trayecto fistuloso con interrupción del conducto de Wirsung y fístula pleural pancreática. ***C.*** Fístula pancreaticopleural: radiografía de tórax. Gran derrame pleural en el hemitórax izquierdo por rotura del conducto de Wirsung. El análisis del líquido pleural indicó incremento de la concentración de amilasa. *(Cortesía del Dr. KJ Mortele, Brigham and Women's Hospital.)*

esté inactivo; se administran analgésicos narcóticos por vía endovenosa para aliviar el dolor abdominal y, por medio de una cánula nasal, se administran 2 L de oxígeno complementario.

En el comienzo se administran en bolo las soluciones intravenosas como la de Ringer con lactato o solución salina normal (fisiológica) a razón de 15 a 20 cc/kg de peso (1 050 a 1 400 mL), seguidos por 3 mg/kg de peso por hora (200 a 250 mL/h), para conservar la diuresis en niveles >0.5 cc/kg/h. Cada 6 a 8 h se valorarán los signos vitales, la saturación de oxígeno y cambios de los signos de la exploración física por medio de valoraciones directas. Se ha demostrado que la solución de Ringer con lactato aplaca la inflamación sistémica y pudiera ser una solución de cristaloides mejor que la solución salina normal. Se recomienda la *estrategia de reanimación particularizada* con medición del valor hematocrito y BUN cada 8 a 12 h para asegurar la adecuación de la fluidoterapia y medir en forma seriada la respuesta al tratamiento, en el entendido de que una estrategia menos intensiva en este sentido necesita a veces de las formas menos graves de pancreatitis. El incremento de BUN durante la hospitalización, además de acompañarse de hidratación inadecuada, también se vincula con una cifra mayor de mortalidad intrahospitalaria.

La disminución del valor hematocrito y del BUN en las primeras 12 a 24 h, es una prueba de peso de que se administran líquidos en volumen suficiente. Se continúan las mediciones seriadas y la valoración directa en busca de sobrecarga hídrica y se conservan con el ritmo corriente la velocidad de goteo de soluciones. Se necesitan a veces ajustes en la fluidoterapia en sujetos con trastornos cardiacos, pulmonares o renales. El incremento del valor hematocrito o de BUN durante las mediciones seriadas debe tratarse con un "estímulo" volumétrico repetitivo a base de bolos de 2 L de cristaloides, seguidos por aceleración de la velocidad de administración, a razón de 1.5 mg/kg/h. Si no hay mejoría en los dos parámetros (permanecen altos o no disminuyen) a pesar de esta estimulación con el bolo y el incremento de la velocidad de administración, se recomienda decididamente la transferencia a la unidad de cuidados intensivos para vigilancia hemodinámica seriada.

Valoración de la gravedad y selección hospitalaria En la sala de urgencias se valora la gravedad de la pancreatitis aguda para facilitar la selección y envío a una sala corriente o una unidad intermedia, o el internamiento directo en la unidad de cuidado intensivo. El *Bedside Index of Severity in Acute Pancreatitis* (BISAP) incorpora cinco parámetros clínicos y de laboratorio obtenidos en las primeras 24 h de hospitalización (cuadro 371-3): BUN >25 mg/100 mL; deterioro del estado psíquico (calificación de coma de Glasgow <15), SIRS, edad >60 años e indicio radiográfico de derrame pleural, que pueden ser útiles para cuantificar la gravedad. La presencia de tres o más de los factores mencionados se acompañó de un incremento sustancial en el riesgo de mortalidad intrahospitalaria en personas con pancreatitis aguda. Además, el aumento del valor hematocrito >44% y BUN en el internamiento >22 mg/100 mL se acompañaron de un cuadro más grave y agudo de pancreatitis. Puede ser útil incorporar los índices anteriores con la respuesta global del individuo a la fluidoterapia inicial en la sala de urgencias con la finalidad de seleccionar y asignar a los pacientes al servicio apropiado del hospital para enfermedades agudas.

En términos generales, los individuos con menores calificaciones de BISAP, valor hematocrito y BUN de internamiento tienden a mejorar con las medidas iniciales y son enviados a una sala común hospitalaria para continuar la atención. Si a las 24 h no ha aparecido SIRS, es poco posible que el paciente presente insuficiencia de órgano y necrosis. En estas situaciones, habrá que considerar el envío a una unidad de cuidado intermedio, en caso de contar con ella, a los pacientes que muestran SIRS persistente a las 24 h o cuadros primarios coexistentes (como neumopatía obstructiva crónica, insuficiencia congestiva cardiaca). En los pacientes con calificaciones de BISAP mayores y elevación del valor hematocrito y BUN en el internamiento y que no mejoran con la fluidoterapia inicial y presentan manifestaciones de insuficiencia respiratoria, hipotensión o insuficiencia de órganos, hay que considerar el internamiento directo en la unidad de cuidados intensivos.

Consideraciones especiales con base en la etiología En la sala de urgencias se recomienda la realización de anamnesis cuidadosa, revisión de medicamentos, estudios escogidos de laboratorio (perfil de funcionamiento hepático, triglicéridos séricos, calcio sérico) y una ecografía abdominal para identificar causas que pudieran influir en el tratamiento de la fase aguda. La primera modalidad más indicada de estudio de imagen es la ecografía abdominal y con ello se valorará la vesícula, el colédoco y también la cabeza del páncreas.

PANCREATITIS POR LITIASIS BILIAR Los pacientes con manifestaciones de colangitis ascendente (leucocitosis cada vez mayor, incremento de la concentración de enzimas hepáticas) deben ser sometidos a ERCP en término de 24 a 48 h de internamiento. Los individuos con pancreatitis por litiasis biliar están expuestos a un mayor riesgo de recidiva y hay que prestar consideración a la práctica de colecistectomía durante el mismo internamiento o en un lapso de cuatro a seis semanas después del alta. Una alternativa en pacientes que no son elegibles para cirugía sería realizar una esfinterotomía biliar endoscópica antes del alta.

HIPERTRIGLICERIDEMIA Los triglicéridos séricos >1 000 mg/100 mL son un signo de pancreatitis aguda. Las medidas iniciales pueden incluir insulina, heparina o plasmaféresis. En el caso de tratamiento extrahospitalario se necesita el control de la diabetes en caso de haberla, administración de hipolipemiantes, adelgazamiento y evitar el consumo de fármacos que incrementen las concentraciones de lípidos.

Otras causas posibles que pudieran influir en la atención de fase aguda intrahospitalaria incluyen *hipercalcemia*, *pancreatitis autoinmunitaria*, *pancreatitis después de ERCP* y la *variedad farmacoinducida*. El tratamiento del hiperparatiroidismo o cánceres es eficaz para disminuir la calcemia. La pancreatitis autoinmunitaria reacciona con la corticoterapia. La colocación de una endoprótesis en el conducto de Wirsung y la administración rectal de indometacina son medidas eficaces para disminuir la pancreatitis después de ERCP. Es importante interrumpir el consumo de fármacos que causan la inflamación del páncreas; se ha dicho que en esta situación intervienen múltiples productos, pero solamente 30% han sido probados y estudiados (clase 1A) y tienen participación causal.

Medidas nutricionales Es posible administrar una dieta sólida con poca grasa a personas con pancreatitis aguda leve después que haya cedido el dolor abdominal. Hay que pensar en la nutrición enteral dos a tres días después del internamiento en sujetos con una forma más grave de pancreatitis en vez de nutrición parenteral total (TPN). La alimentación enteral conserva la integridad de la barrera intestinal, limita el cambio de sitio de bacterias, es menos cara y causa menos complicaciones que la TPN. Está en fase de investigación la comparación de alimentación gástrica con la enteral nasoyeyunal.

Tratamiento de complicaciones locales (cuadro 371-4) Los pacientes que presentan signos de deterioro clínico a pesar de la fluidoterapia intensiva y la medición hemodinámica seriada deben ser sometidos a estudios en busca de complicaciones locales que pueden incluir necrosis, formación de pseudoquistes, rotura del conducto de Wirsung, complicaciones vasculares peripancreáticas e infecciones extrapancreáticas. Se recomienda la atención multidisciplinaria por un grupo que incluya especialidades como gastroenterología, cirugía, radiología intervencionista y especialistas en cuidados intensivos, y también habrá que pensar en la posibilidad de transferir al paciente a un centro de pancreatología.

NECROSIS El tratamiento de la necrosis obliga a contar con un grupo multidisciplinario de asistencia. Se hará la aspiración percutánea de la zona necrótica con tinción de Gram y cultivo del material obtenido si hay signos incesantes de infección pancreática posible como leucocitosis sostenida, fiebre o insuficiencia de órgano. En la actualidad no se concede importancia a los *antibióticos con fin profiláctico* en la pancreatitis necrosante. Es razonable comenzar el uso de antibióticos de amplio espectro en una persona cuyo aspecto es de sepsis en tanto se esperan los resultados de la tinción de Gram y los cultivos. Si estos últimos son negativos, se interrumpirá el uso de antibióticos para llevar al mínimo el riesgo de que surjan infecciones sobreañadidas por oportunistas u hongos. En caso de fiebre persistente cada cinco a siete días se repetirá la aspiración con aguja fina y la tinción de Gram, así como el cultivo de la necrosis pancreática. También se considerará la posibilidad de repetir los estudios de imagen como CT o MRI ante cualquier cambio en la evolución clínica para identificar complicaciones (como trombosis, hemorragia, síndrome de compartimiento abdominal).

En términos generales, la *necrosis estéril* suele tratarse con medidas conservadoras salvo que surjan complicaciones. Una vez confirmado el diagnóstico de *necrosis infectada* e identificado algún microorganismo, habrá que emprender el uso de antibióticos particularizados. Hay que pensar en el desbridamiento pancreático y extirpación de zonas necróticas como tratamiento definitivo de la *necrosis infecciosa*, pero la decisión clínica suele incluir la influencia de la respuesta a la antibioticoterapia y el estado clínico global del enfermo. Las complicaciones locales sintomáticas, como se definen en los criterios revisados de Atlanta, pueden obligar a emprender tratamiento definitivo.

CUADRO 371-4 Complicaciones de la pancreatitis aguda

Locales
Necrosis
Estéril
Infectada
Necrosis tabicada
Cúmulos de líquido pancreático
Pseudoquiste pancreático
Interrupción del conducto de Wirsung o ramas secundarias
Ascitis pancreática
Afectación de órganos vecinos por acción de la pancreatitis necrosante
Trombosis de vasos sanguíneos (vena esplénica o porta)
Fístula entérica/pancreática
Infarto intestinal
Ictericia obstructiva
Sistémicas
Pulmonares
Derrame pleural
Atelectasia
Líquido de mediastino
Neumonitis
Síndrome de dificultad respiratoria aguda
Hipoxemia (no identificada)
Cardiovasculares
Hipotensión
Hipovolemia
Cambios inespecíficos en ST-T del electrocardiograma que remeda el infarto del miocardio
Derrame pericárdico
Hematológicos
Coagulación intravascular diseminada
Hemorragia gastrointestinal
Ulceropatía péptica
Gastritis erosiva
Necrosis pancreática hemorrágica con erosión de grandes vasos sanguíneos
Trombosis de vena porta o esplénica; hemorragia de varices
Riñones
Oliguria (<300 mL/día)
Hiperazoemia
Trombosis de arteria, vena renal o ambas
Necrosis tubular aguda
Metabólicas
Hiperglucemia
Hipertrigliceridemia
Hipocalcemia
Encefalopatía
Amaurosis repentina (retinopatía de Purtscher)
Sistema nervioso central
Psicosis
Émbolos de grasa
Necrosis grasa
Tejidos subcutáneos (nódulos eritematosos)
Huesos
Diversos (mediastino, pleura, sistema nervioso)

En algunos centros pancreatológicos se han señalado buenos resultados de una estrategia escalonada (drenaje transgástrico percutáneo o endoscópico, si es necesario, seguido de extirpación abierta de zonas necróticas). Se observó que 33% de los pacientes en que se obtuvieron buenos resultados con la estrategia escalonada no necesitaron cirugía abdominal mayor. En una investigación reciente con asignación al azar se señalaron ventajas de una estrategia endoscópica inicial en comparación con la cirugía inicial con extirpación de zonas necróticas en pacientes escogidos que necesitaban intervención por necrosis tabicada (WON) sintomática. En conjunto, la estrategia más conservadora para tratar la necrosis pancreática infectada ha evolucionado en el transcurso de los años bajo la supervisión minuciosa de un grupo multidisciplinario. Si es posible realizar con seguridad durante cuatro a seis semanas tratamiento conservador, para permitir la resolución de los cúmulos pancreáticos o el "tabicamiento", y la intervención quirúrgica o endoscópica, en términos generales es mucho más segura y tolerada por el paciente.

PSEUDOQUISTES La incidencia de pseudoquistes es pequeña y casi todos los cúmulos agudos muestran resolución con el paso del tiempo. Menos de 10% de los pacientes muestra persistencia de los cúmulos de líquidos después de seis semanas, lo cual cumpliría con la definición de pseudoquiste. Es necesario drenar solamente por medio de cirugía, endoscopia o bien por vía percutánea, los cúmulos sintomáticos.

ROTURA DEL CONDUCTO DE WIRSUNG La rotura del conducto de Wirsung puede manifestarse por síntomas de dolor abdominal cada vez más intenso o falta de aire, bajo condiciones de una acumulación cada vez mayor de líquido. El diagnóstico se confirma por MRCP o por ERCP. La colocación de una endoprótesis pancreática a manera de puente para conectar ambos cabos del conducto, durante al menos seis semanas, tiene una eficacia >90% en la resolución de la fuga. Son menos eficaces las endoprótesis que no actúan como puentes.

COMPLICACIONES PERIVASCULARES Las complicaciones de esta índole pueden incluir *trombosis de la vena esplénica* con varices gástricas y pseudoaneurismas. Las *varices gástricas* sangran menos de 5% de las veces. Se puede diagnosticar cualquier hemorragia letal por una rotura de un *pseudoaneurisma* y tratar con angiografía y embolización mesentérica.

INFECCIONES EXTRAPANCREÁTICAS Las infecciones nosocomiales se manifiestan incluso en 20% de pacientes de pancreatitis aguda. Es importante la vigilancia continua de dichos enfermos en busca de neumonía, infecciones de vías urinarias o de catéteres o sondas en fase de evolución. Son importantes durante la hospitalización los cultivos ininterrumpidos de orina, la vigilancia por medio de radiografías de tórax y el cambio sistemático de catéteres intravenosos.

Medidas de vigilancia Las hospitalizaciones en caso de pancreatitis aguda moderadamente grave y en la forma grave duran semanas o meses y a menudo comprenden un periodo de internamiento en la unidad de cuidado intensivo y rehabilitación extrahospitalaria o de cuidados subagudos de enfermería. En la valoración de vigilancia se tratará de identificar la aparición de diabetes, insuficiencia exocrina, colangitis recurrente o la aparición de cúmulos de líquidos infectados. Como se mencionó se realiza colecistectomía en término de cuatro a seis semanas del alta en caso de ser posible en sujetos con pancreatitis por vesiculopatía calculosa no complicada.

PANCREATITIS RECIDIVANTE

En promedio, 25% de los pacientes que han presentado un ataque de pancreatitis aguda, mostrará una recidiva. Los dos factores causales más comunes son consumo de bebidas alcohólicas y colelitiasis. En sujetos con pancreatitis recidivante sin una causa manifiesta en el diagnóstico diferencial se incorporarán entidades como enfermedad oculta de vías biliares que incluye microlitiasis, hipertrigliceridemia, fármacos, cáncer de páncreas, páncreas *divisum* y fibrosis quística (cuadro 371-1). En una serie de 31 pacientes cuyo diagnóstico inicial fue el de pancreatitis aguda idiopática o recidivante se observó que 23 tenían calculopatía vesicular oculta. De ese modo, en promedio, 66% de pacientes con pancreatitis aguda repetitiva sin una causa manifiesta, en realidad tiene alguna enfermedad calculosa vesicular oculta por microlitiasis. Los defectos genéticos como ocurre en la pancreatitis hereditaria y mutaciones de fibrosis quística pueden causar pancreatitis recidivante. Otras enfermedades del árbol biliar y los conductos pancreáticos que causan pancreatitis aguda son coledococele; tumores de la ampolla de Vater; pancreatitis *divisum*, y cálculos, estenosis y tumores del conducto de Wirsung. Se sabe que 2 a 4% de los pacientes de carcinoma pancreático tendrá como cuadro inicial pancreatitis aguda.

PANCREATITIS EN PERSONAS CON SIDA

La incidencia de pancreatitis aguda ha aumentado en individuos con sida por dos causas: 1) la elevada incidencia de infecciones del páncreas como las causadas por virus citomegálico, *Cryptosporidium* y el complejo de *Mycobacterium avium*, y 2) uso frecuente de fármacos por parte de pacientes de sida como didanosina, pentamidina, trimetoprim-sulfametoxazol, e

inhibidores de proteasa. La incidencia ha disminuido extraordinariamente gracias a los progresos en la terapéutica (cap. 226).

PANCREATITIS CRÓNICA E INSUFICIENCIA EXOCRINA PANCREÁTICA

FISIOPATOLOGÍA

La pancreatitis crónica es un proceso patológico caracterizado por daño irreversible del páncreas, situación distinta de la de cambios reversibles que se observan en la pancreatitis aguda (cuadro 371-4). Apenas se comienzan a esclarecer los fenómenos que desencadenan y perpetúan el proceso inflamatorio en dicha glándula. Sea cual sea el mecanismo lesivo, se ha podido advertir que la activación de células estrelladas que resulta en excreción de citocinas y producción de proteínas de la matriz extracelular es la causa de la inflamación aguda y crónica, y el depósito de colágeno en el páncreas. Sobre tal base, el trastorno se define por la presencia de anormalidades histológicas e incluyen en forma crónica inflamación, fibrosis y destrucción progresiva del tejido exocrino y finalmente el endocrino (atrofia). Se han vinculado diversas causas con la pancreatitis crónica, que causan las manifestaciones cardinales de la enfermedad como dolor abdominal, esteatorrea, adelgazamiento y diabetes mellitus (cuadro 371-5).

Se pensaba que el alcohol era la causa primaria de la pancreatitis crónica, pero otros factores contribuyen también a la enfermedad porque no todos los bebedores consuetudinarios terminan por mostrar una pancreatopatía. Se advierte un vínculo neto entre el tabaquismo y la pancreatitis crónica. El humo del cigarrillo intensifica la susceptibilidad a la autodigestión del páncreas que predispone a la disregulación de la función CFTR de células canaliculares. El tabaquismo es un factor de riesgo independiente pero que depende de dosis, en lo que se refiere a la pancreatitis crónica y la pancreatitis aguda recidivante. Consumir alcohol y fumar tabaco se vincula con fibrosis pancreática, calcificaciones y progresión de la enfermedad.

La identificación reciente de las células estrelladas del páncreas (PSC) ha ampliado los conocimientos sobre las respuestas celulares primarias que explicarían la aparición y el desarrollo de la pancreatitis crónica. De modo específico, se piensa que las PSC intervienen para conservar la arquitectura normal del páncreas, que puede ser modificada a fibrogénesis en caso de pancreatitis crónica. La hipótesis del episodio pancreático agudo centinela (SAPE) describe de manera uniforme los fenómenos en la patogenia de la pancreatitis crónica. Se piensa que el alcohol o estímulos adicionales inducen la destrucción del colágeno normal en el parénquima pancreático, fenómeno mediado por la metaloproteinasa de matriz, lo cual más tarde permitirá la remodelación pancreática. Las citocinas proinflamatorias, el factor α de necrosis tumoral (TNF-α), las interleucinas 1 (IL-1) y 6 (IL-6) y complejos oxidantes, tienen la capacidad de inducir la actividad de PSC y, como consecuencia, habrá síntesis de nuevo colágeno. Además de los estímulos que aportan las citocinas, los oxidantes o los factores de crecimiento, las PSC también poseen una vía autocrina autoactivadora mediada por TGF-β, que podría explicar la evolución en la enfermedad en el caso de la pancreatitis crónica, incluso después de que se eliminan los estímulos nocivos.

CUADRO 371-5 Pancreatitis crónica e insuficiencia exocrina pancreática: sistema de clasificación TIGAR-O

Tóxicas-metabólicas
Alcohólicas
Tabaquismo
Hipercalcemia
Hiperlipidemia
Insuficiencia renal crónica
Fármacos: abuso de fenacetina
Toxinas: compuestos organotínicos (como el dicloruro de dibutilina, DBTC)
Idiopáticos
Comienzo temprano
Comienzo tardío
Tropical
Genéticos
Tripsinógeno catiónico (*PRSS1*)
Gen regulador de conductancia transmembranaria de fibrosis quística (*CFTR*)
Receptor captador de calcio (*CASR*)
Gen de quimotripsina C (*CTRC*)
Gen inhibidor de tripsina secretora pancreática (*SPINK1*)
Autoinmunitarios
Pancreatitis crónica autoinmunitaria tipo 1
Sistémica IgG4
Pancreatitis crónica autoinmunitaria tipo 2
Pancreatitis repetitiva y aguda grave
Posnecrótica (pancreatitis aguda grave)
Pancreatitis aguda repetitiva
Enfermedades vasculares/isquemia
Inducida por radiación
Obstructiva
Páncreas *divisum*
Obstrucción de conducto (p. ej., por un tumor)
Quistes preampollares en la pared duodenal
Cicatrices postraumáticas del conducto pancreático

Abreviaturas: DBTC, dicloruro de dibutilina; TIGAR-O, pancreatitis tóxica-metabólica, idiopática, genética, autoinmunitaria, recurrente y grave aguda, obstructiva.

CONSIDERACIONES ETIOLÓGICAS

Entre adultos en Estados Unidos el alcoholismo es la causa más común de pancreatitis crónica clínicamente manifiesta, en tanto que la fibrosis quística lo es en los niños. Incluso 25% de los adultos estadounidenses con pancreatitis crónica tiene la forma *idiopática*. Investigaciones recientes han señalado que incluso 15% de las personas con dicha forma de pancreatitis pueden mostrar el cuadro inflamatorio por defectos genéticos (cuadro 371-5).

Whitcomb y colaboradores estudiaron algunas familias grandes con pancreatitis crónica hereditaria y pudieron identificar un defecto que altera al gen que codifica el tripsinógeno. También se han descrito otros defectos adicionales de dicho gen; el defecto impide la destrucción de la tripsina activada prematuramente y le confiere resistencia al efecto protector intracelular del inhibidor de tripsina. Se ha planteado la hipótesis de que dicha activación continua de las enzimas digestivas dentro de la glándula culmina en la lesión aguda y, por último, en pancreatitis crónica. Desde el descubrimiento inicial del defecto de mutación *PRSS1* se han detectado otras enfermedades genéticas (cuadro 371-5).

Otros grupos de investigadores han corroborado las mutaciones de *CFTR*. El gen en cuestión actúa como un canal de cloro regulado por AMP cíclico. En personas con fibrosis quística la elevada concentración de macromoléculas bloquea los conductos pancreáticos. Es necesario apreciar, a pesar de todo, que se advierte enorme heterogeneidad en la relación con el defecto del gen *CFTR*. Se han identificado más de 1 000 mutaciones supuestas del gen recién mencionado. Los intentos de dilucidar la relación entre el genotipo y las manifestaciones pancreáticas han sido obstaculizados por el número de mutaciones. La posibilidad de detectar las mutaciones de *CFTR* ha permitido saber que el espectro clínico de la enfermedad es más amplio de lo que se pensó originalmente. Dos estudios han esclarecido el vínculo entre las mutaciones del gen *CFTR* y otra forma monosintomática de la fibrosis quística (p. ej., pancreatitis crónica). Se ha estimado que en personas con pancreatitis idiopática la frecuencia de mutaciones del gen *CFTR* sólo es 11 veces la frecuencia esperada, y la frecuencia de dos alelos mutantes es 80 veces mayor que la frecuencia prevista. En los estudios en cuestión, los pacientes fueron adultos cuando se hizo el diagnóstico de pancreatitis; ninguno tuvo manifestaciones clínicas de neumopatía y los resultados de la prueba del sudor no confirmaron la presencia de fibrosis quística. No hay certeza de la prevalencia de las mutaciones de ese tipo y se necesitan indudablemente más estudios. Además, quedan por dilucidar las consecuencias terapéuticas y pronósticas de estos datos en lo que se refiere al tratamiento de la pancreatitis. Se necesita la vigilancia a largo plazo de los pacientes afectados. Las mutaciones de *CFTR* son frecuentes en la población general. No se sabe si la sola mutación de *CFTR* causará pancreatitis como enfermedad recesiva autosómica. En un estudio se valoró a 39 pacientes de pancreatitis crónica idiopática para calcular el riesgo que conllevaban las mutaciones. Los individuos con dos mutaciones de *CFTR* (heterocigotos compuestos) mostraron función de dicho gen en un nivel que quedó situado en un punto intermedio entre la fibrosis quística típica y los portadores de fibrosis quística, y tuvieron un riesgo 40 veces mayor de presentar pancreatitis. La presencia de una mutación en *SPINK1* de *N34S* incrementó 20 veces más el riesgo. La combinación de dos mutaciones de *CFTR* y una mutación de *SPINK1* de *N34S* agravó 900

veces el riesgo de pancreatitis. El conocimiento de los defectos genéticos y las alteraciones anterógradas en la expresión de proteínas han permitido que se elabore una nueva geneterapia en niños de fibrosis quística que potencia el canal de CFTR y con ello se logra mejoría en la función pulmonar, calidad de vida e incremento ponderal. El cuadro 371-5 incluye causas identificadas de pancreatitis crónica y de insuficiencia exocrina pancreática.

PANCREATITIS AUTOINMUNITARIA (CUADRO 371-6)

La AIP (*autoimmune pancreatitis*) es un trastorno poco frecuente con un origen al parecer autoinmunitario con datos característicos de estudios de laboratorio, histológicos y morfológicos. En la AIP tipo 1, el páncreas muestra afectación como parte de la enfermedad sistémica de IgG4 (cap. 391e) y cumple con los criterios de HISORt que se definen luego. Los signos histopatológicos pancreáticos característicos comprenden infiltrados linfoplasmacíticos, fibrosis laminada y abundantes células IgG4. El tipo 2 de AIP es una pancreatitis ductocéntrica idiopática confirmada histológicamente, con infiltrados granulocíticos de la pared de conductillos (denominados GEL), pero sin células IgG4 positivas y afectación sistémica. La AIP fue descrita inicialmente como una pancreatopatía primaria, pero ahora se acepta que se acompaña de otros trastornos de supuesto origen autoinmunitario y por ello se le ha denominado enfermedad sistémica IgG4 (cap. 391e). Las manifestaciones clínicas incluyen colangitis vinculada con IgG4, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, colitis ulcerosa, fibrosis mediastínica y adenopatía, tiroiditis autoinmunitaria, nefritis tubulointersticial, fibrosis retroperitoneal, periaortitis crónica, sialadenitis esclerosante crónica y enfermedad de Mikulicz. Pocas veces surgen síntomas leves, por lo común dolor abdominal y pancreatitis aguda recidivante. Aún más, la AIP no es una causa frecuente de pancreatitis recidivante idiopática.

También se observan a veces adelgazamiento y diabetes de comienzo reciente. Es frecuente un perfil obstructivo en las pruebas de función hepática (incremento desproporcionado de fosfatasa alcalina sérica y aumento mínimo de aminotransferasa sérica). El incremento de las concentraciones séricas de IgG4 constituye un marcador de la enfermedad, particularmente en poblaciones del hemisferio occidental. La IgG4 sérica normalmente comprende sólo 5 a 6% del total de IgG4 en sujetos sanos, pero aumenta y llega a cifras >280 mg/100 mL en personas con AIP. En los estudios con CT se identifican anormalidades en la mayor parte de los pacientes e incluyen agrandamiento difuso y focal, y un aumento de tamaño preciso de la cabeza del páncreas. En ERCT o MRCP se identifican zonas estenóticas del colédoco en más de 33% de los pacientes de AIP; pueden incluir estenosis del colédoco, estenosis del conducto intrahepático o angostamientos de la zona proximal del colédoco con angostamiento acompañante del segmento pancreático de dicho conducto. Se ha denominado al cuadro anterior colangitis autoinmunitaria por IgG4. Entre los signos histológicos característicos están infiltrados linfoplasmacíticos extensos con fibrosis densa alrededor de conductos pancreáticos y también la presencia de un infiltrado linfoplasmacítico, y el resultado es la flebitis obliterante.

CUADRO 371-6 Signos clínicos de la pancreatitis autoinmunitaria (AIP)

- Síntomas poco intensos, por lo común dolor abdominal, pero sin ataques frecuentes de la pancreatitis aguda
- Hinchazón difusa y pancreatomegalia
- Se sabe que 66% de los pacientes tiene como cuadro inicial ictericia obstructiva o una "masa" en la cabeza del páncreas que tiene apariencia de carcinoma
- Angostamiento irregular difuso del conducto de Wirsung (en MRCP o ERCP)
- Mayores concentraciones de globulinas gamma en suero, en particular IgG4
- Presencia de otros autoanticuerpos (ANA); factor reumatoide (RF)
- El trastorno puede surgir con otras enfermedades autoinmunitarias, síndrome de Sjögren, colangitis esclerosante primaria, colitis ulcerosa o artritis reumatoide
- Cambios en conductos biliares extrapancreáticos como estenosis del colédoco y de conductos intrahepáticos
- Calcificaciones pancreáticas (raras)
- En las biopsias pancreáticas se identifica fibrosis extensa e infiltración linfoplasmacítica
- Los glucocorticoides son eficaces para aplacar los síntomas, disminuir el volumen del páncreas y revertir los cambios histopatológicos

Abreviaturas: ERCP, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; MRCP, colangiopancreatografía por resonancia magnética.

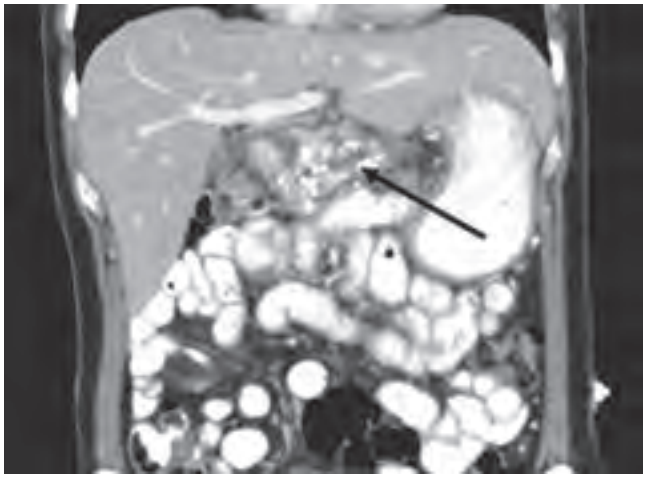
Los criterios "HISORt" de la Clínica Mayo indican que se puede diagnosticar AIP por la presencia de al menos dos de los cinco criterios enumerados a continuación y de donde toman su nombre: 1) *His*tología; 2) estudios de *I*magen; 3) *S*erología (incremento de las concentraciones séricas de IgG4); 4) *O*tros órganos afectados, y 5) *R*espuesta al *t*ratamiento con glucocorticoides con mejoría de las manifestaciones pancreáticas y extrapancreáticas.

Los glucocorticoides han sido eficaces para aliviar los síntomas, disminuir el tamaño del páncreas y revertir las características histopatológicas en individuos con AIP. Los pacientes pueden reaccionar impresionantemente a su administración en un lapso de dos a cuatro semanas. La prednisona por lo común se administra en una dosis inicial de 40 mg/día durante cuatro semanas, para iniciar una etapa de disminución de la dosis diaria a razón de 5 mg/semana, con base en la medición seriada de parámetros clínicos. Entre los parámetros por valorar están alivio de los síntomas, cambios seriados en los estudios imagenológicos de abdomen en el páncreas y los conductos biliares, disminución de la globulina γ sérica y las concentraciones de IgG4, así como mejoría en los estudios de función hepática. La respuesta inadecuada a los glucocorticoides en un lapso de dos a cuatro semanas debe despertar la sospecha de un cáncer de páncreas u otras formas de pancreatitis crónica. Un señalamiento reciente de tipo internacional multicéntrico revisó 1 064 pacientes de AIP. Con los corticosteroides se logró remisión clínica de 99% de personas con el tipo I y en 92% de quienes tenían el tipo II de AIP. Sin embargo, reapareció la enfermedad en 31% de individuos con el tipo I y en 9% de quienes tenían AIP tipo II. Para el tratamiento de recidiva del trastorno en caso de AIP tipo 1, con los glucocorticoides se obtuvieron buenos resultados en 201 de 295 pacientes (68%) y con la azatioprina se obtuvieron resultados satisfactorios en 52 de 58 pacientes (85%). Un corto número de enfermos reaccionó favorablemente a 6-mercaptopurina, rituximab, ciclosporina y ciclofosfamida. Las personas con AIP tipos 1 y 2 reaccionaron muy favorablemente a la corticoterapia inicial. La recidiva fue frecuente en individuos con el trastorno tipo 1, en particular los que tuvieron estenosis de vías biliares. Muchas de las recidivas surgieron cuando se interrumpió el uso de los glucocorticoides. Los pacientes con síntomas rebeldes y estenosis por lo común necesitan medidas inmunomoduladoras, como fue descrito en párrafos anteriores. Pocas veces aparecen cánceres intercríticos después del diagnóstico de AIP.

Características clínicas de la pancreatitis crónica Las personas con dicho trastorno acuden a solicitar atención médica en especial por dos manifestaciones: dolor abdominal o digestión deficiente y pérdida de peso. El dolor puede tener localización, intensidad y frecuencia muy variables; puede ser constante o intermitente con intervalos frecuentes indoloros. El consumo de alimentos puede exacerbarlo y originar temor a los alimentos, con adelgazamiento ulterior. El espectro del dolor abdominal varía desde leve a muy intenso, y una consecuencia frecuente es la dependencia de narcóticos. La digestión deficiente se manifiesta por diarrea crónica, esteatorrea, adelgazamiento y fatiga. Las personas con dolor crónico pueden evolucionar y llegar a la digestión deficiente; en promedio 20% de ellas acudirá por primera vez con manifestaciones de la deficiencia digestiva sin el antecedente de dolor abdominal. Los individuos con pancreatitis crónica presentan morbilidad y mortalidad notables y utilizan los recursos de la sociedad en grado apreciable. A pesar de la esteatorrea, como dato sorprendente muy pocas veces surgen deficiencias clínicamente manifiestas de vitaminas liposolubles. Los signos físicos de estas personas por lo común son poco notables, de tal manera que existe una diferencia entre la intensidad del dolor abdominal y los signos objetivos, que suelen consistir en hiperestesia leve a la palpación.

A diferencia de la pancreatitis aguda, en la variante crónica no hay incremento extraordinario de las concentraciones séricas de amilasa y de lipasa. El incremento de la concentración de bilirrubina y fosfatasa alcalina en suero puede denotar colestasis como consecuencia de estenosis del colédoco, causada por inflamación crónica. En muchos pacientes hay trastorno de la tolerancia a la glucosa con incremento de la glucemia en el ayuno. La elastasa-1 fecal y la arquitectura histológica del intestino delgado son útiles en la valoración de personas en quienes se sospecha esteatorrea pancreática; la concentración de la primera será anormal y la imagen de la segunda será normal en tales pacientes. La disminución de la concentración de elastasa fecal a <100 μg/g de heces sugiere netamente una insuficiencia exocrina pancreática profunda.

La valoración radiográfica de la persona en quien se sospecha pancreatitis crónica varía desde un enfoque no penetrante, a otro más penetrante. Las imágenes de CT abdominal (fig. 371-4*A*,*B*) representan la modalidad inicial más indicada, luego la MRI (fig. 371-4*C*), la ecografía endoscópica y pruebas de función pancreática. Además de descartar la presencia de un



A

B

C

FIGURA 371-4. *A.* Pancreatitis crónica y cálculos pancreáticos: imagen en la tomografía computarizada (CT). En esta tomografía con medio de contraste del abdomen hay signos de atrofia del páncreas con múltiples calcificaciones y cálculos en el parénquima y dilatación del conducto de Wirsung (***flecha***). ***B.*** En esta tomografía con medio de contraste en el abdomen hay signos de atrofia pancreática con múltiples calcificaciones (***flecha***). Se advierte la dilatación extraordinaria del conducto de Wirsung en este corte por el cuerpo y la cola del páncreas (***flechas abiertas***). ***C.*** Pancreatitis crónica en la colangiopancreatografía por resonancia magnética (MRCP): dilatación del conducto de Wirsung con defecto de llenado. Resonancia magnética con medio de contraste de gadolinio/MRCP en que se advierte dilatación del conducto de Wirsung (***flecha***) en pancreatitis crónica con múltiples defectos de llenado que sugieren cálculos del conducto de Wirsung. *(A,C, por cortesía del Dr. KJ Mortele, Brigham and Women's Hospital.)*

pseudoquiste y cáncer pancreático, con la CT se pueden identificar calcificaciones, dilatación de conductos o atrofia de páncreas. La CT y la MRCP abdominales facilitan grandemente el diagnóstico de pancreatopatía, pero el método diagnóstico con la mayor sensibilidad y especificidad es la estimulación hormonal con secretina. Los resultados de dicha prueba se tornan anormales cuando se pierde ≥60% de la función exocrina del páncreas, situación que suele guardar relación precisa con el comienzo del dolor abdominal crónico. No se ha definido la utilidad de la ecografía endoscópica (EUS) para el diagnóstico de la fase temprana de la pancreatitis crónica. En esta enfermedad se han descrito nueve características endosonográficas. Se considera como confirmación diagnóstica de la variante crónica la presencia de cinco o más características. La EUS no tiene la suficiente sensibilidad para detectar la pancreatitis crónica en fase temprana, si se utiliza sola (cap. 370), y puede denotar signos positivos en pacientes que tienen dispepsia e incluso en individuos con envejecimiento normal. Datos recientes sugieren que la EUS se puede combinar con una prueba endoscópica de la función del páncreas (ePFT) durante una sola sesión endoscópica para identificar la pancreatitis crónica en individuos con dolor abdominal por largo tiempo. Las calcificaciones difusas que se identifican en la radiografía simple del abdomen por lo común denotan daño notable del páncreas y constituyen un signo patognomónico de pancreatitis crónica (fig. 371-4*A*). El alcohol es, con mucho, la causa más frecuente de las calcificaciones en el páncreas, pero tales concreciones también pueden aparecer en otras formas de pancreatitis como la hereditaria, la postraumática, la hipercalcémica, la crónica idiopática y la tropical.

Complicaciones de la pancreatitis crónica Éstas son multiformes y se incluyen en el cuadro 371-7. En muchos pacientes hay alteración de la tolerancia a la glucosa, pero son poco comunes la cetoacidosis y el coma, ambos de origen diabético. En forma similar, también es poco frecuente el daño de órgano terminal (retinopatía, neuropatía, nefropatía). La retinopatía no diabética puede depender de hipovitaminosis A, deficiencia de cinc o de ambas. La hemorragia del segmento gastrointestinal puede surgir por úlceras pépticas, gastritis, un pseudoquiste que erosione el duodeno, hemorragia arterial y con paso de sangre al conducto de Wirsung (jugo hemático del páncreas), o rotura de varices como consecuencia de trombosis de vena esplénica por inflamación crónica de la cola del páncreas. Pueden aparecer ictericia, colestasis y cirrosis de vías biliares por la reacción inflamatoria crónica alrededor del segmento intrapancreático del colédoco. Veinte años después del diagnóstico de pancreatitis crónica calcificada, el riesgo acumulativo del carcinoma pancreático es de 4%. Las personas con pancreatitis hereditaria tienen un riesgo 10 veces mayor de presentar cáncer del páncreas.

TRATAMIENTO PANCREATITIS CRÓNICA

ESTEATORREA

Tratar la esteatorrea con enzimas pancreáticas es un método directo, aunque pocas veces se logra la corrección completa de tal manifestación. La administración de enzimas por lo común controla la diarrea y restaura la absorción de grasas a un nivel aceptable, e influye en el incremento ponderal. Por esa razón, el remplazo de enzimas pancreáticas ha sido el elemento terapéutico básico. Al tratar la esteatorrea es importante utilizar una presentación pancreática potente que aporte suficiente lipasa al duodeno para corregir la digestión deficiente y aplacar la esteatorrea. En Estados Unidos, la FDA, en un intento de estandarizar la actividad, la potencia y la biodisponibilidad de enzimas, exige que todos los productos a base de enzimas pancreáticas cumplan con la formulación de una Solicitud de Fármaco Nuevo (NDA), desde abril del 2008. El cuadro 371-8 incluye frecuentemente las presentaciones utilizadas, pero su disponibilidad se basará en el cumplimiento de la norma de la FDA. Datos recientes sugieren que las dosis necesarias deben equivaler a 80 000 a 100 000 unidades de lipasa ingerida durante la comida, para normalizar los parámetros nutricionales en individuos desnutridos con esteatorrea crónica y en algunos casos se necesita la supresión de ácido con inhibidores de la bomba de protones.

CUADRO 371-7 Complicaciones de la pancreatitis crónica

Dolor abdominal crónico	Ictericia
Adicción a narcóticos	Retinopatía
Diabetes mellitus/trastorno de la tolerancia a la glucosa	Estenosis de vías biliares, cirrosis biliar o ambas
Gastroparesia	Pseudoquiste
Absorción deficiente/digestión deficiente	Osteopatía metabólica
	Cáncer pancreático

CUADRO 371-8 Preparados de enzimas pancreáticas (pancrelipasa) aprobados por la FDA

Producto	Contenido enzimático/Unidad de dosis, Unidades de la farmacopea de Estados Unidos		
	Lipasa[a]	Amilasa[a]	Proteasa[a]
Cápsula de liberación inmediata			
Sin capa entérica			
Viokace 10 440	10 440	391 550	39 150
Viokace 20 880	20 880	78 300	78 300
Cápsulas de liberación tardía			
Minimicroesferas con revestimiento entérico			
Creon 3 000	3 000	15 000	9 500
Creon 6 000	6 000	30 000	19 000
Creon 12 000	12 000	60 000	38 000
Creon 24 000	24 000	120 000	76 000
Minitabletas con cubierta entérica			
Ultresa 13 800	13 800	27 600	27 600
Ultresa 20 700	20 700	41 400	41 400
Ultresa 23 000	23 000	46 000	46 000
Cuentas revestidas con capa entérica			
Zenpep 3 000	3 000	16 000	10 000
Zenpep 5 000	5 000	27 000	17 000
Zenpep 10 000	10 000	55 000	34 000
Zenpep 15 000	15 000	82 000	51 000
Zenpep 20 000	20 000	109 000	68 000
Zenpep 25 000	25 000	136 000	85 000
Microtabletas con cubierta entérica			
Pancreaze 4 200	4 200	17 500	10 000
Pancreaze 10 500	10 500	43 750	25 000
Pancreaze 16 800	16 800	70 000	40 000
Pancreaze 21 000	21 000	61 000	37 000
Microesferas con capa entérica y amortiguamiento de bicarbonato			
Pertzye 8 000	8 000	30 250	28 750
Pertzye 16 000	16 000	60 500	57 500

[a] Unidades de la *U.S. Pharmacopeia* (USP) por tableta o cápsula.

Nota: La FDA en Estados Unidos exige a todos los fabricantes de enzimas que envíen una Solicitud de Fármaco Nueva (NDA) en relación a todos los productos de extractos pancreáticos después de revisar datos que indicaron variaciones sustanciales en los productos del mercado. Innumerables fabricantes tienen investigaciones en marcha en busca de aprobación de la FDA para el tratamiento de insuficiencia pancreática exocrina causada por fibrosis quística u otras entidades bajo el rubro de nuevas directrices para este tipo de fármacos (www.fda.gov).

DOLOR ABDOMINAL

El tratamiento del dolor en personas con pancreatitis crónica genera problemas.

Datos de metaanálisis recientes han indicado que no se obtiene beneficio constante de la *administración de enzimas* para aplacar el dolor en la pancreatitis crónica. En algunas personas con la forma idiopática de la enfermedad, el dolor abdominal leve o las molestias pueden mejorar con preparados de enzimas corrientes sin capa entérica que contengan grandes concentraciones de proteasas serínicas. El alivio que experimentan los pacientes en realidad puede provenir de mejoría en la dispepsia por digestión deficiente.

Las gastroparesias también son muy frecuentes en personas con pancreatitis crónica. Es importante identificar y tratar el trastorno con fármacos procinéticos porque la administración de enzimas puede ser ineficaz simplemente porque la dismotilidad gástrica interfiere en el aporte de enzimas y su llegada a la porción superior del intestino. Un estudio prospectivo reciente indicó que la pregabalina atenúa el dolor en la pancreatitis crónica y con ello es posible disminuir el número de analgésicos.

El *tratamiento endoscópico* del dolor de la pancreatitis crónica puede comprender variantes como esfinterotomía, colocación de endoprótesis, extracción de cálculos y drenaje de un pseudoquiste pancreático. El tratamiento orientado al conducto de Wirsung al parecer sería el más adecuado en el marco de una estenosis predominante, en particular si un cálculo en conductos o colédoco ha originado la obstrucción. El uso de endoprótesis endoscópica en el caso de pacientes de dolor crónico pero sin una estenosis predominante no ha sido tema de estudios comparativos. En la actualidad se aprecia que pueden surgir complicaciones notables con la endoprótesis (como hemorragia, colangitis, desplazamiento del dispositivo, pancreatitis y coágulos dentro de la endoprótesis). En personas con afectación del colédoco o del conducto de Wirsung, por lo común proveniente de pancreatitis crónica de origen alcohólico, la descompresión ductal por *métodos quirúrgicos* ha sido la modalidad más indicada. En tales pacientes 80% al parecer logra alivio inmediato; sin embargo, en término de tres años, en la mitad de los enfermos ha reaparecido el dolor. En dos investigaciones prospectivas con asignación al azar en que se compararon el tratamiento endoscópico y el quirúrgico de la pancreatitis crónica, se advirtió que el tratamiento quirúrgico era mejor que el endoscópico para aplacar el dolor y mejorar la calidad de la vida en sujetos escogidos con dilatación de conductos y dolor abdominal; ello sugeriría que las personas con pancreatitis crónica y dilatación de conductos y dolor deben ser candidatas para intervención quirúrgica. No se ha corroborado la utilidad de la colocación de endoprótesis en el preoperatorio, antes de operaciones como elemento anticipatorio de la respuesta.

En sujetos escogidos con pancreatitis crónica y dolor abdominal que no cede con el tratamiento corriente, se ha utilizado el método de Whipple, la pancrecatectomía total y el trasplante de células insulares autólogas. Las personas en que se ha obtenido el máximo beneficio con la pancrecatectomía total han tenido pancreatitis crónica sin operaciones previas en páncreas ni signos de insuficiencia de células insulares. No se ha definido exhaustivamente la utilidad de este método, pero pudiera ser una opción en vez de la cirugía descompresiva de conductos o la ablación pancreática en individuos con enfermedad rebelde y dolorosa de conductos finos, particularmente por el hecho de que las técnicas operatorias corrientes tienden a disminuir el aporte de células insulares. El bloqueo del plexo celiaco no ha resultado en alivio duradero del dolor.

PANCREATITIS HEREDITARIA

La pancreatitis hereditaria es una enfermedad rara que guarda semejanzas con la forma crónica del trastorno, excepto su fecha más temprana de comienzo y por manifestaciones de factores hereditarios. En una búsqueda de todo el genoma en que se utilizó el análisis de ligamiento genético, se identificó el gen de pancreatitis hereditaria en el cromosoma 7. Las mutaciones de los codones iónicos 29 (exon 2) y 122 (exon 3) del gen del tripsinógeno catiónico causan las formas dominantes autosómicas de la pancreatitis hereditaria. Las mutaciones del codón 122 causaron sustitución de la arginina correspondiente por otro aminoácido, por lo común histidina. Tal sustitución elimina un sitio de autodestrucción de tripsina, autoprotector seguro necesario para eliminar dicho aminoácido, que es activado prematuramente dentro de la célula acinar. Estos pacientes muestran ataques repetitivos de dolor abdominal intenso que dura días a semanas. Las concentraciones séricas de amilasa y lipasa pueden aumentar durante los ataques agudos, pero por lo común son normales. Las personas terminan por mostrar calcificaciones pancreáticas, diabetes mellitus y esteatorrea; además, en ellas hay una mayor incidencia de carcinoma pancreático y la cifra acumulativa en este caso llega a 40% a los 70 años de vida. El estudio reciente de la evolución natural de la pancreatitis hereditaria de más de 200 pacientes en Francia indicó que el dolor abdominal comenzó en la niñez a los 10 años; la esteatorrea surgió a los 29 años, la diabetes a los 38 años y el carcinoma pancreático a los 55 años. Los pacientes con tales características suelen necesitar descompresión quirúrgica de conductos para obtener analgesia. Las molestias abdominales en parientes de pacientes con pancreatitis hereditaria deben plantear la duda de pancreatopatía.

El PSTI o SPINK1, es un péptido de 56 aminoácidos que inhibe específicamente la tripsina al bloquear en forma física su sitio activo. SPINK1 actúa como la primera línea de defensa contra el tripsinógeno en la célula acinar activado prematuramente. En fecha reciente se ha demostrado que aumenta extraordinariamente la frecuencia de mutaciones de SPINK1 en personas con pancreatitis crónica idiopática, lo cual sugiere que las mutaciones pudieran vincularse con pancreatitis.

TUMORES ENDOCRINOS PANCREÁTICOS

Los tumores con estas características se estudian en el capítulo 113.

PÁNCREAS ANULAR

Cuando el primordio pancreático ventral no migra adecuadamente para establecer contacto con el primordio dorsal, el resultado puede ser un anillo de tejido pancreático que rodee el duodeno; el páncreas anular de este tipo puede causar obstrucción intestinal en el recién nacido o en el adulto. Años antes de que se identifique el diagnóstico puede haber manifestaciones de plétora posprandial, dolor epigástrico, náusea y vómito. Los hallazgos radiográficos incluyen la dilatación simétrica del segmento proximal del duodeno con protrusión de los recesos en uno y otro lados de la banda anular, borramiento pero no destrucción de la mucosa duodenal, intensificación de los hallazgos en la posición oblicua anterior derecha y ausencia de cambios en las exploraciones repetidas. Las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial son membrana duodenal, tumores del páncreas o el duodeno, úlcera péptica posbulbar, enteritis regional y adherencias. Las personas con páncreas anular tienen una mayor incidencia de pancreatitis y úlcera péptica. Ante las complicaciones mencionadas y otras posibles, el tratamiento es quirúrgico, incluso si el trastorno persistió durante años. El método más indicado es la duodenoyeyunostomía retrocólica, aunque algunos cirujanos se pronuncian por la gastrectomía tipo Billroth II, la gastroenterostomía y la vagotomía.

PÁNCREAS *DIVISUM*

La anomalía mencionada se identifica en 7 a 10% de la población y surge cuando los primordios pancreáticos ventral y dorsal en el embrión no se fusionan, de manera que el drenaje de la glándula se hace más bien por la papila o carúncula accesoria. El páncreas *divisum* es la variante anatómica congénita más frecuente de la glándula del humano. Datos actuales señalan que tal anormalidad no predispone a la aparición de pancreatitis en la mayor parte de las personas que la tienen. Sin embargo, la combinación de páncreas *divisum* y un pequeño orificio accesorio puede originar obstrucción dorsal del conducto. El problema en este caso es identificar a este subgrupo de pacientes con alteraciones del conducto dorsal. La canulación de dicho conducto por medio de ERCP no se practica tan fácilmente como la canulación del conducto ventral. Los individuos con pancreatitis y páncreas *divisum* demostrados por MRCP o ERCP deben ser tratados con medidas conservadoras. En muchos de ellos, la pancreatitis es idiopática, sin relación alguna con el páncreas *divisum*. Está indicada la intervención endoscópica o la quirúrgica solamente si reaparece la pancreatitis y no se identifica otra causa. Si se demuestra la dilatación notable del conducto dorsal, habrá que emprender la descompresión quirúrgica de dicha estructura. Hay que insistir que la imagen del páncreas *divisum* en ERCP/MRCP (es decir, conducto ventral de pequeño calibre con una disposición arborizante) puede ser tomada erróneamente como un conducto de Wirsung obstruido a consecuencia de una lesión expansiva.

MACROAMILASEMIA

Ante macroamilasemia, la amilasa circula por la sangre en forma de un polímero tan grande que no puede ser excretado fácilmente por los riñones. Las personas con tal trastorno presentan incremento de la cifra de amilasa sérica y una concentración baja de amilasa en orina. La presencia de macroamilasemia se corrobora por cromatografía sérica. La prevalencia de ese trastorno es de 1.5% de la población de un hospital general para adultos no alcohólicos. Por lo regular se trata de un hallazgo accidental y no guarda relación con la enfermedad del páncreas u otros órganos. En la actualidad se ha corroborado macrolipasemia en unos cuantos individuos con cirrosis o con linfoma no-Hodgkin. En tales pacientes, el páncreas tuvo aspecto normal en la ecografía y en el estudio CT. Se demostró que la lipasa estaba unida en complejos con la inmunoglobulina A. En consecuencia, hay que pensar en la posibilidad de macroamilasemia y macrolipasemia de consuno en individuos con mayores concentraciones sanguíneas de las dos enzimas.

Agradecimiento

Este capítulo es una versión revisada del que elaboraron los Dres. Norton J. Greenberger, Phillip P. Toskes y Bechien Wu de las ediciones anteriores de esta obra.

SECCIÓN 1 EL SISTEMA INMUNITARIO EN SALUD Y ENFERMEDAD

372e Introducción al sistema inmunitario

Barton F. Haynes, Kelly A. Soderberg, Anthony S. Fauci

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

DEFINICIONES

- *Sistema inmunitario adaptativo:* sistema de respuestas inmunitarias de desarrollo reciente mediado por los linfocitos T y B. Las respuestas inmunitarias que producen estas células se basan en el reconocimiento de antígenos específicos mediante receptores clonotípicos, que son productos de genes que se reordenan durante el desarrollo y en toda la vida del organismo. Entre las células del sistema inmunitario adaptativo se encuentran diversos tipos de células presentadoras de antígenos.
- *Anticuerpos:* moléculas producidas por los linfocitos B que están codificadas por genes que se reordenan durante el desarrollo de estas células. Los anticuerpos están constituidos por las cadenas pesadas y ligeras de las inmunoglobulinas, que a la vez forman el componente central de los receptores de antígenos de los linfocitos B. Los anticuerpos pueden encontrarse como moléculas de reconocimiento de antígenos en la superficie de los linfocitos B o como moléculas secretadas en el plasma y otros líquidos corporales.

373e El complejo mayor de histocompatibilidad

Gerald T. Nepom

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

EL COMPLEJO HLA Y SUS PRODUCTOS

El complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*) del ser humano, que en general se denomina complejo de antígenos leucocíticos humanos (HLA, *human leukocyte antigen*), es una región de 4 megabases (Mb) situada en el cromosoma 6 (6p21.3) que contiene gran cantidad de genes expresados. De estos genes, los más conocidos son los del HLA clases I y II, cuyos productos resultan esenciales para la especificidad inmunitaria y la histocompatibilidad de los trasplantes; desempeñando una función importante en la predisposición a diversas enfermedades autoinmunitarias. Otros muchos genes de la región HLA también son fundamentales para el funcionamiento del sistema inmunitario innato y específico de antígeno. La región HLA se muestra muy conservada con respecto al MHC de otros mamíferos en cuanto a la organización genómica, la secuencia de genes, y la estructura y función de las proteínas.

374 Enfermedades por inmunodeficiencia primaria

Alain Fischer

La inmunidad es un factor intrínseco para la vida y un instrumento importante en la lucha por la sobrevida contra microorganismos patógenos. El sistema inmunitario del ser humano se divide en dos componentes: el innato y el adaptativo **(cap. 372e)**. El sistema innato permite el desencadenamiento rápido de respuestas inflamatorias basadas en el reconocimiento (en la superficie de las células o en su interior) de moléculas expresadas por los microorganismos u otras que actúan como "señales de peligro" liberadas por las células atacadas. Dichas interacciones de receptores/ligandos inducen hechos de señalización que culminan en la inflamación. Prácticamente todo el linaje celular (y no sólo el que participa en la inmunidad) interviene en las respuestas innatas; sin embargo, las células mieloides, como los neutrófilos y los macrófagos, desempeñan una función importante, por su capacidad fagocítica. El sistema adaptativo opera por reconocimiento clonal de antígenos, a lo que sigue la expansión impresionante de células reactivas a ellos y la ejecución de un programa efector inmunitario. Gran parte de las células efectoras mueren con rapidez, en tanto que las llamadas células de memoria persisten. Los linfocitos T y los B reconocen fracciones químicas distintas y ejecutan respuestas inmunitarias adaptativas también peculiares o diferentes, pero estas últimas dependen en gran medida de las primeras para generar inmunidad humoral permanente. Las respuestas adaptativas utilizan componentes del sistema innato; por ejemplo, la capacidad de presentación de antígeno que tienen las células dendríticas permite determinar el tipo de respuesta efectora. No es de sorprender que una serie de mecanismos reguladores controlen las respuestas inmunitarias.

Se han definido cientos de productos génicos como efectores o mediadores del sistema inmunitario **(cap. 372e)**. Siempre que haya deficiencia genética en la expresión o la función de alguno de dichos productos (a condición de que la función no sea redundante), surge una inmunodeficiencia primaria (PID, *primary immunodeficiency*).

Las PID son enfermedades genéticas que surgen de manera predominante por un mecanismo de herencia mendeliana. Se han descrito más de 250 entidades y se han identificado mutaciones nocivas en unos 210 genes. En algunos países, la prevalencia global de PID se ha calculado a razón de cinco casos por 100 000 personas; sin embargo, ante la dificultad para diagnosticar estas enfermedades raras y complejas la cifra anterior quizás es menor de la real. Las PID pueden abarcar todos los aspectos posibles de las respuestas inmunitarias, desde las innatas a las adaptativas, la diferenciación celular y la función y regulación de efectores. Para mayor claridad, las PID deben clasificarse con base en: 1) el brazo del sistema inmunitario defectuoso o deficiente y 2) el mecanismo del defecto (si se conoce). El **cuadro 374-1** clasifica las enfermedades más prevalentes de ese tipo de acuerdo con esta forma de clasificación; sin embargo, no hay que olvidar que la clasificación de dichas enfermedades a veces comprende decisiones arbitrarias por la superposición de datos y en algunos casos la ausencia de ellos.

Las consecuencias de las PID varían ampliamente en función de las moléculas defectuosas; el concepto anterior se traduce en múltiples niveles de vulnerabilidad a la infección por parte de microorganismos patógenos y oportunistas, que van desde la vulnerabilidad extraordinariamente amplia (como en el caso de la inmunodeficiencia combinada grave [SCID, *severe combined immunodeficiency*]) hasta la circunscrita precisamente a un solo microorganismo (como en el caso de la susceptibilidad mendeliana a enfermedades por micobacterias [MSMD, *mendelian susceptibility to mycobacterial disease*]). El sitio en que ocurren las infecciones y los microorganismos causales que intervienen son factores que permiten a los médicos identificar las entidades diagnósticas precisas. Las PID también ocasionan respuestas inmunopatológicas como la alérgica (como en el sín-

CUADRO 374-1 Clasificación de enfermedades por inmunodeficiencia primaria

Deficiencias del sistema inmunitario innato	
• Células fagocíticas:	
– Producción afectada: neutropenia congénita grave (SCN)	
– Asplenia	
– Menor adherencia: deficiencia de la adherencia de leucocitos (LAD)	
– Menor destrucción: enfermedad granulomatosa crónica (CGD)	
• Receptores de inmunidad innata y transducción de señales:	
– Defectos en la señalización del receptor tipo Toll	
– Susceptibilidad mendeliana a enfermedades por micobacterias	
• Deficiencia de complemento:	
– Vías clásica, alternativa y de lectina	
– Fase lítica	
Deficiencias del sistema inmunitario adaptativo	
• Linfocitos T	
– Desarrollo deficiente	Deficiencias inmunitarias combinadas graves (SCID)
	Síndrome de DiGeorge
– Sobrevida, migración y función deficientes	Inmunodeficiencias combinadas
	Síndrome de hiper-IgE (dominante autosómico)
	Deficiencia de DOCK8
	Deficiencia del ligando CD40
	Síndrome de Wiskott-Aldrich
	Ataxia-telangiectasia y otras deficiencias de reparación de DNA
• Linfocitos B	
– Disminución del desarrollo	Agammaglobulinemia XL y AR
– Disminución de la función	Síndrome de hiper-IgM
	Inmunodeficiencia variable común (CVID)
	Deficiencia de IgA
Defectos de la regulación	
• Inmunidad innata	Síndromes autoinflamatorios (no se exponen en este capítulo)
• Inmunidad adaptativa	Colitis grave
	Linfohistiocitosis hemofagocítica (HLH)
	Síndrome de linfoproliferación autoinmunitaria (ALPS)
	Enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias (IPEX, APECED)

Abreviaturas: APECED, poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidosis-distrofia ectodérmica; AR, autosómico recesivo; IPEX, síndrome de enteropatía poliendocrinopática por inmunodisregulación ligada al cromosoma X; XL, ligada al X.

drome de Wiskott-Aldrich), la linfoproliferación y la autoinmunidad. En algunas PID se observan combinaciones de infecciones recidivantes, inflamación y autoinmunidad, y así surgen problemas terapéuticos importantes y obvios. Por último, algunas PID incrementan el riesgo de cánceres, en particular (aunque no exclusivamente) los linfocíticos como el linfoma.

DIAGNÓSTICO DE INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

La manifestación más frecuente que obliga al diagnóstico expedito de una PID es la presencia de infecciones recidivantes o de extraordinaria gravedad. Como se mencionó, las manifestaciones alérgicas o autoinmunitarias repetitivas o recurrentes pueden alertar también al médico hacia la posible presencia de una PID. En tales casos, hay que obtener los antecedentes personales y familiares del paciente de forma detallada. Asume máxima importancia reunir la mayor cantidad de información médica posible de los familiares incluso de varias generaciones de antepasados. Además de la orientación obvia hacia los síntomas primarios, la exploración clínica debe valorar el tamaño de órganos linfoides y si así conviene, identificar los signos característicos de diversos complejos sindromáticos que pueden vincularse con una PID.

La realización de exámenes de laboratorio debe orientarse en cierta medida por los signos clínicos. Las infecciones de las vías respiratorias (bronquios, senos) muy a menudo sugieren una respuesta defectuosa de anticuerpos. En términos generales, las infecciones bacterianas invasoras suelen ser consecuencia de deficiencias de complemento, de defectos de señalización de respuestas inmunitarias innatas, de asplenia y de reacciones defectuosas de anticuerpos. En términos generales, las infecciones por virus, las de tipo recurrente por *Candida* y las causadas por oportunistas suelen sugerir deficiencia de la inmunidad que depende de linfocitos T. Las infecciones cutáneas y los abscesos profundos reflejan de forma predominante defectos innatos (como la enfermedad granulomatosa crónica); sin embargo, también aparecen en el síndrome de hiper-IgE dominante autosómico. El **cuadro 374-2** resume los exámenes de laboratorio más utilizados para diagnosticar una PID. Una vez realizados los métodos mencionados, se practican otros más específicos (en particular los genéticos) para corroborar el diagnóstico definitivo.

Las inmunodeficiencias primarias que se exponen se han agrupado de acuerdo con las células afectadas y los mecanismos participantes (cuadro 374-1, **fig. 374-1**).

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS EN EL SISTEMA INMUNITARIO INNATO

Las inmunodeficiencias de ese tipo son relativamente raras y comprenden en promedio 10% de todas las PID.

NEUTROPENIA CONGÉNITA GRAVE

La neutropenia congénita grave (SCN, *severe congenital neutropenia*) consiste en un grupo de enfermedades hereditarias que se caracterizan por disminución extraordinaria en el número de neutrófilos (<500 polimorfonucleares [PMN]/μL de sangre). El trastorno por lo común se manifiesta desde el nacimiento. La neutropenia de este tipo puede ser cíclica con una periodicidad de tres años y otros síndromes neutropénicos también son intermitentes. El perfil de herencia más frecuente de SCN es el dominante autosómico pero también existen cuadros recesivos autosómicos y recesivos ligados al cromosoma X. Las infecciones bacterianas en la interfase del organismo y el medio exterior (como los orificios, heridas y las vías respiratorias) son manifestaciones comunes. Algunas de las infecciones mencionadas evolucionan con rapidez a través de tejidos blandos, seguida de diseminación al torrente sanguíneo. Como consecuencia surgen infecciones micóticas viscerales graves y uno de los signos definitorios del problema es la ausencia de pus.

El diagnóstico de SCN requiere del estudio de la médula ósea. Muchas de las neutropenias de esta categoría se acompañan de un bloqueo de la granulopoyesis en la fase promielocítica (fig. 374-1). Las neutropenias de esta índole tienen múltiples orígenes y hasta la fecha se han identificado mutaciones en 11 genes diferentes. Muchas de estas mutaciones originan SCN aisladas o particulares, en tanto que otras ocasionan síndromes **(cap. 80)**. Las formas más frecuentes de SCN se originan por la muerte prematura de precursores granulocíticos como se observan en deficiencias de GFI1, HAX1 y elastasa 2 (*ELANE*), esta última abarca la mitad de quienes presentan la SCN. Algunas mutaciones de *ELANE* originan el síndrome de neutropenia cíclica. La mutación con ganancia de función del gen WASP (consúltese la sección sobre el "síndrome de Wiskott-Aldrich" adelante), ocasiona SCN ligada al cromosoma X y también se acompaña de monocitopenia.

Como se mencionó, la SCN expone al paciente a infecciones bacterianas y micóticas diseminadas letales. El tratamiento debe incluir medidas cuidadosas de higiene, en particular en lactantes. En fases ulteriores de la vida es esencial que se sigan cuidados especiales de la boca y la dentadura junto con la prevención de infecciones bacterianas por la administración profiláctica de trimetoprim/sulfametoxazol. La inyección subcutánea del factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF, *granulocyte colony stimulating factor*) (una citocina), por lo común mejora el desarrollo de neutrófilos y así evita la infección en muchas enfermedades con SCN. Sin embargo, habría que hacer dos advertencias: 1) unos cuantos pacientes de SCN con la mutación *ELANE* son resistentes al tratamiento con G-CSF y pueden necesitar tratamiento curativo por trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) y 2) un subgrupo de pacientes tratados con G-CSF que portan las mutaciones *ELANE* están expuestos a un riesgo mayor de presentar leucemia mielógena aguda que se acompaña en muchos casos de mutaciones somáticas de ganancia de función del gen del receptor de G-CSF.

ASPLENIA

La falta primaria del desarrollo del bazo es un trastorno extraordinariamente raro y puede ser de origen sindrómico (como en el síndrome de Ivemark) o aislado, con expresión dominante autosómica; en este último caso se han identificado en fecha reciente mutaciones en el gen de SA de proteína ribo-

CUADRO 374-2 Estudios más usados para diagnosticar una inmunodeficiencia primaria (PID)

Estudio	Información	Enfermedad por PID
• Recuento y morfología de biometría hemática	Recuento de neutrófilos[a] Recuento de linfocitos[a] Eosinofilia Cuerpos de Howell-Jolly	↓Neutropenia congénita grave, ↑↑ LAD ID de linfocitos T WAS, síndrome de hiper-IgE Asplenia
• Radiografías de tórax	Sombra del timo Uniones costocondrales	SCID, síndrome de DiGeorge Deficiencia de adenosina desaminasa
• Radiografías de huesos	Metáfisis	Hipoplasia cartilagocapilar
• Concentraciones de inmunoglobulina sérica	IgG, IgA, IgM IgE	ID de linfocitos B Síndrome de hiper-IgE, WAS, ID de linfocitos T
• Fenotipo de linfocitos	Recuento de linfocitos T, B	ID de linfocitos T, agammaglobulinemia
• Método de fluorescencia con dihidrorrodamina (DHR) Método de azul de nitrotetrazolio (NBT)	Producción de especies reactivas de oxígeno por parte de PMN	Enfermedad granulomatosa crónica
• CH50, AP50	Vías clásica y alternativa del complemento	Deficiencias de complemento
• Ecografía del abdomen	Tamaño del bazo	Asplenia

[a] El recuento normal varía con la edad. Por ejemplo, el recuento de linfocitos se sitúa entre 3 000 y 9 000 células/μL de sangre antes de los tres meses y entre 1 500 y 2 500 células/μL en adultos.

Abreviaturas: ID, inmunodeficiencia; LAD, deficiencia de adherencia leucocítica; PMN, polimorfonucleares; SCID, inmunodeficiencia combinada grave, WAS, síndrome de Wiskott-Aldrich.

sómica. Al no contar con el mecanismo de filtración natural de los microorganismos en la sangre, la ausencia de bazo predispone a las personas afectadas a infecciones fulminantes por bacterias encapsuladas. Muchas de las infecciones suceden en los primeros años de la vida pero también pueden suceder en la vida adulta. El diagnóstico se confirma por ecografía abdominal y la detección de cuerpos de Howell-Jolly en los eritrocitos. Con medidas profilácticas eficaces (como la administración oral de penicilinas dos veces al día y programa de vacunación apropiado) por lo regular se evita la muerte.

DEFICIENCIA DE GATA2

En fecha reciente se describió una inmunodeficiencia que combinaba la monocitopenia y la deficiencia de células dendríticas y linfocitos linfoides (B y citolíticos naturales [NK, *natural killer*]) (DCML), llamada también monocitopenia con infecciones micobacterianas no tuberculosas (mono-MAC) como consecuencia de una mutación dominante en el gen *GATA2*, factor de transcripción que interviene en la hematopoyesis. La entidad mencionada también predispone al desarrollo de linfedema, mielodisplasia y mieloma mieloide agudo. Las infecciones (bacterianas y virales) son mortales, lo cual denota, junto con el riesgo de cáncer, HSCT.

DEFICIENCIA DE LA ADHERENCIA LEUCOCÍTICA (LAD)

La deficiencia de la adherencia leucocítica (LAD, *leucocyte adhesion deficiency*) incluye tres entidades recesivas autosómicas (LAD I, II y III) (cap. 80). El trastornos más frecuente (LAD I) se produce por mutaciones del

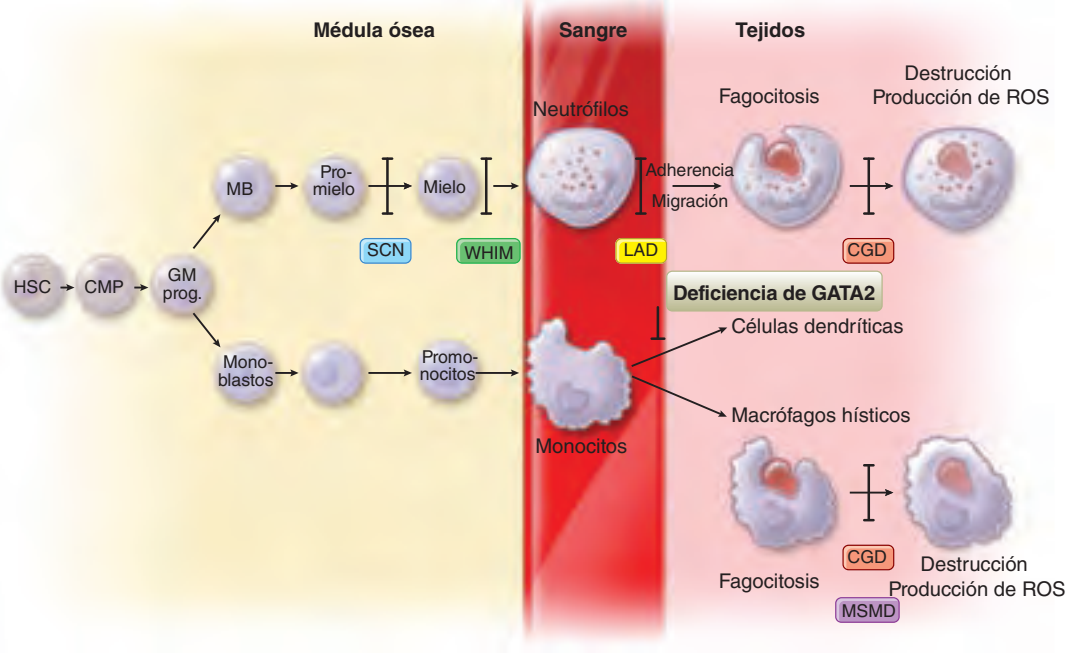


FIGURA 374-1. Diferenciación de células fagocíticas e inmunodeficiencias primarias relacionadas (PID). Las células madre hematopoyéticas (HSC, *hematopoietic stem cells*) se diferencian en progenitoras mieloides comunes (CMP) y más adelante en progenitoras de granulocitos-monocitos (GM-prog.), que a su vez se diferencian en neutrófilos (MB: mieloblastos; Promielo: promielocitos; mielo: mielocitos) o monocitos (monoblastos y promonocitos). Una vez activados, los neutrófilos se adhieren al endotelio vascular, transmigran y fagocitan las partículas o estructuras "blanco". Los radicales libres de oxígeno (ROS) llegan a los fagosomas que contienen el microorganismo. Los macrófagos en los tejidos destruyen los blancos, con el mismo mecanismo. Los macrófagos, después de activarse por el interferón γ (no se señala en este esquema) pueden quedar armados para destruir patógenos intracelulares como las micobacterias. En aras de la sencillez, no se incluyeron todas las etapas de la diferenciación celular. Las abreviaturas de las PID se incluyen en espacios rectangulares colocados en las fases correspondientes de la vía. CGD, enfermedades granulomatosas crónicas; GATA2, factor de trascripción de dedo de cinc; LAD, deficiencias de adherencia leucocítica; MSMD, susceptibilidad mendeliana a enfermedades por micobacterias; SCN, neutropenia congénita grave; WHIM, verrugas, hipogammaglobulinemia, mielocatesis por inmunodeficiencia.

gen de integrina β2; después de la activación leucocítica, las integrinas β2 median la adherencia al endotelio inflamado que expresa ligandos cognados o análogos. LAD III es consecuencia de un defecto en la proteína reguladora (kindlina, conocida también como Fermt 3) que interviene en la activación de la afinidad por ligando de las integrinas β2. LAD II, un trastorno muy raro, es el resultado final de un defecto en el rodamiento de leucocitos mediado por selectina que sucede antes de la unión con integrina β2. Existe un defecto primario en el transportador fucosa de modo que los ligandos de selectina con oligosacáridos están ausentes en este cuadro sindrómico.

En el caso de LAD, ante el hecho de que los neutrófilos no alcanzan los tejidos infectados, la persona se torna susceptible a presentar infecciones bacterianas y micóticas en una forma similar a la que ocurre con pacientes de SCN. La LAD también lentifica la cicatrización de heridas y retrasa el desprendimiento del cordón umbilical. Cabe sospechar el diagnóstico en caso de infecciones cutáneas/hísticas sin pus e hiperleucocitosis masiva (>30 000 leucocitos/μL) en la sangre (predominantemente granulocitos). Las personas con LAD III también terminan por mostrar hemorragias porque no es funcional la integrina β2 en las plaquetas. El diagnóstico se corrobora por el uso de métodos de inmunofluorescencia y funcionales para detectar dicha integrina. Las formas graves de LAD obligan a veces a recurrir al HSCT, aunque en la actualidad se considera la posibilidad de la genoterapia. La deficiencia de gránulos específicos de neutrófilos (un cuadro raro causado por la mutación del gen del factor de transcripción C/EBPα) ocasiona un trastorno con semejanza clínica a LAD.

ENFERMEDADES GRANULOMATOSAS CRÓNICAS

Las enfermedades granulomatosas crónicas (CGD, *chronic granulomatous diseases*) se caracterizan por deficiencia de la destrucción fagocítica de microorganismos por parte de neutrófilos y macrófagos **(cap. 80)**. Su incidencia es de un caso, aproximadamente, por cada 200 000 recién nacidos vivos. En promedio, 70% de los casos proviene de la herencia recesiva ligada al cromosoma X en comparación con la herencia autosómica en 30% restante. Las CGD causan abscesos bacterianos y micóticos profundos en órganos en que abundan los macrófagos, como serían los ganglios linfáticos, el hígado y los pulmones. Son frecuentes las infecciones recidivantes de la piel (como la foliculitis) y pueden plantear de forma oportuna el diagnóstico de CGD. De modo típico, los agentes infecciosos son bacterias catalasa-positivas (como *Staphylococcus aureus y Serratia marcescens*), pero también participan *Burkholderia cepacia*, micobacterias patógenas (en algunas regiones del mundo) y hongos (de forma predominante los filamentosos como *Aspergillus*).

La CGD se origina por la producción deficiente de radicales libres de oxígeno (ROS, *reactive oxygen species*) en la membrana del fagolisosoma después de la fagocitosis de los microorganismos. Es consecuencia de la ausencia de un componente de la NADPH oxidasa (gp91phox o p22phox) o de las proteínas adaptadoras/activadoras acompañantes (p47phox, p67phox o p40phox) que median el transporte de electrones al interior del fagolisosoma para crear ROS al interactuar con el oxígeno. En circunstancias normales estos ROS destruyen directamente los microorganismos fagocitados o pueden incrementar el pH necesario para activar las proteasas fagosómicas que contribuyen a la destrucción microbiana. El diagnóstico de CGD se basa en cuantificaciones de la producción de ROS en neutrófilos y monocitos (cuadro 374-2). Como su nombre lo indica, el CGD también es una enfermedad granulomatosa. Los granulomas con abundantes macrófagos a menudo se presentan en el hígado, el bazo y otros órganos; estos granulomas estériles son los que originan enfermedad por obstrucción (vejiga, píloro y otros órganos), o inflamación (colitis, neumopatía restrictiva).

El tratamiento de infecciones en sujetos con CGD es un proceso complejo. En las infecciones bacterianas suele depender de combinaciones que incluyen antibióticos que penetran en el interior de las células. El tratamiento de las micosis requiere del empleo intensivo y por tiempo prolongado de antimicóticos. Las lesiones inflamatorias/granulomatosas por lo común son sensibles a los glucocorticoides aunque éstos suelen contribuir a la propagación de las infecciones. Por tal razón son necesarias, de forma urgente, nuevas opciones terapéuticas en estas enfermedades de las que poco se sabe.

El tratamiento de la CGD depende más bien de evitar las infecciones. Se ha demostrado con toda certeza que el uso profiláctico de trimetoprim/sulfametoxazol es tolerado de manera satisfactoria y es muy eficaz para disminuir el peligro de infecciones bacterianas. La administración diaria de derivados azólicos (en particular itraconazol), también reduce la frecuencia de complicaciones micóticas. Desde hace mucho se ha sugerido que es útil la administración de interferón γ aunque no hay consenso todavía entre los expertos médicos en lo que toca en este asunto controvertido. Los individuos evolucionan razonablemente bien con la profilaxia y el tratamiento cuidadoso. Sin embargo, algunos terminan por presentar infecciones micóticas graves y persistentes, complicaciones inflamatorias crónicas, o ambos tipos de trastornos que al final obligan a usar HSCT; esto último es una estrategia curativa confirmada contra CGD; sin embargo es importante valorar con gran cuidado la razón de riesgo/beneficio de forma individual. También están en fase de valoración los métodos de la genoterapia.

SUSCEPTIBILIDAD MENDELIANA A ENFERMEDADES POR MICOBACTERIAS (MSMD)

Tales enfermedades se caracterizan por un defecto en el eje de interferón (IFN)-γ/IL-12 (que incluye deficiencias de IL-12p40, el receptor [R] de IL-12 β_1, interferones-γ R_1 y R_2, STAT1, IRF8 e ISG515) que al final afecta la activación de macrófagos que depende de IFN-γ. Se han observado los dos mecanismos de herencia, recesivo y dominante. El signo definitorio de esta PID es la vulnerabilidad específica y selectiva a las micobacterias tuberculosas y no tuberculosas. El fenotipo más intenso (como se observa en la deficiencia completa del receptor de IFN-γ) se caracteriza por la infección diseminada que a veces es letal, incluso si se emprende un tratamiento intensivo y apropiado contra las micobacterias. Además de las infecciones por micobacterias, los enfermos de MSMD (y en particular los que tienen deficiencia de IL-12/IL-12 R) presentan con facilidad infecciones por *Salmonella*. Las MSMD son cuadros muy poco comunes pero se debe pensar en ellos en todo individuo con una infección persistente por micobacterias. El tratamiento con interferón-γ compensa de manera eficaz la deficiencia de IL-12/IL-12 R.

DEFICIENCIAS EN LA VÍA DEL RECEPTOR TIPO TOLL

En un grupo peculiar de pacientes con infecciones de inicio precoz por *Streptococcus pneumoniae* invasores o con menos frecuencia por *Staphylococcus aureus* u otro tipo de microorganismos piógenos, por medio de la detección sistemática en busca de PID no se identifica la causa del defecto en la defensa del hospedador; se ha confirmado que los pacientes de esta categoría portan mutaciones recesivas en los genes que codifican moléculas adaptadoras esenciales (IRAK4 y MYD88) que intervienen en las vías de señalización de la mayor parte de los receptores tipo Toll (TLR, *Toll-like receptors*) conocidos **(cap. 372e)**. Como aspecto destacable, al parecer disminuye la susceptibilidad a la infección después de los primeros años de vida, lo cual constituye una señal de que la inmunidad adaptativa (alguna vez desencadenada por una estimulación microbiana inicial) puede, a partir de ese momento, evitar infecciones recurrentes.

Algunos TLR (TLR-3, -7, -8 y -9) participan en el reconocimiento de RNA y DNA, y por lo común intervienen durante infecciones virales. Se ha descrito una susceptibilidad extraordinariamente específica a la encefalitis por herpes simple en sujetos con deficiencia de Unc93b (molécula vinculada con TLR-3, -7, -8 y -9 necesaria para la localización subcelular precisa); TLR-3, con moléculas de señalización vinculadas TRIF, TBK1 y TRAF3, con lo cual surge una deficiencia en la producción de IFN tipo I. El hecho de que no se hayan identificado otras deficiencias de TLR (a pesar de la búsqueda extensa de individuos con infecciones recurrentes no explicadas) sugiere fuertemente que dichos receptores son funcionalmente redundantes. Las mutaciones hipomorfas en NEMO/IKK-γ (miembro del complejo de NF-κB, activado etapas después en los TLR) ocasionan inmunodeficiencia variable y compleja, y diversas características coexistentes. En esta situación particular se observa a veces susceptibilidad a infecciones piógenas y micobacterianas invasoras.

DEFICIENCIA DE COMPLEMENTO

El sistema de complemento está compuesto de una compleja cascada de proteínas plasmáticas **(cap. 372e)** que culmina en el depósito de fragmentos C3b en la superficie de partículas y la formación de complejos inmunitarios que a su vez inducen la activación de un complejo lítico en la superficie bacteriana. La separación del fragmento C3 es mediada por tres vías: la clásica, la alterna y las vías de lectina. C3b reviste partículas como parte del proceso de opsonización que facilita la fagocitosis después de unirse a receptores cognados o análogos. La deficiencia en cualquier componente de la vía clásica (C1q, C1r, C1s, C4 y C2) predispone a la persona a infecciones bacterianas con invasión hística o que se manifiestan en las vías respiratorias. En forma similar, la deficiencia de C3 o del factor I (proteína que regula el consumo de C3 y que en consecuencia ocasiona su de-

ficiencia al faltar), también ocasiona el mismo tipo de vulnerabilidad a la infección. En fecha reciente se ha señalado que una deficiencia muy poco común de ficolin-3 predispone a sujetos afectados, a infecciones bacterianas. Las deficiencias en la vía alterna (factores D y properdina) se acompañan de infecciones invasoras por *Neisseria*.

Por último, las deficiencias de cualquier componente del complemento que participa en la fase lítica (C5, C6, C7, C8 y en menor magnitud, C9), predispone a individuos afectados, a padecer infecciones sistémicas por *Neisseria*; lo anterior se explica por la participación decisiva del complemento en la lisis de la gruesa pared que tiene este tipo de bacterias.

El diagnóstico de la deficiencia de complemento se basa más bien en la valoración del estado de las vías clásicas y alternas, por medio de cuantificaciones funcionales, es decir los métodos de valoración de CH50 y AP50, de forma respectiva. Cuando hay una deficiencia profunda en cualquiera de las dos vías, el conocimiento del estado de los componentes importantes de esa vía permite llegar a un diagnóstico preciso. Las vacunaciones apropiadas y la administración diaria de penicilina oral son formas eficientes de evitar infecciones recurrentes. Es importante destacar que algunas deficiencias del complemento (en la vía clásica y en la fase lítica) también predisponen a sujetos afectados, a mostrar enfermedades autoinmunitarias (en particular el lupus eritematoso sistémico; cap. 378).

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS DEL SISTEMA ADAPTATIVO

DEFICIENCIAS DE LINFOCITOS T (CUADRO 374-1, FIGS. 374-2 Y 374-3)

Ante la participación fundamental de los linfocitos T en las respuestas adaptativas inmunitarias (cap. 372e), las PID en que participan dichas células por lo común generan graves consecuencias patológicas; ello explica el mal pronóstico general y la necesidad del diagnóstico e intervención oportunos con tratamiento apropiado. Se han descrito algunas vías de diferenciación de los efectores de linfocitos T, y en alguna PID particular pueden estar afectados algunos o todos (fig. 374-2). Se necesita la participación de los linfocitos T CD4+ colaboradores foliculares en los centros germinales para la producción de anticuerpos que depende de los linfocitos T que incluye la generación de anticuerpos de gran afinidad con recambio por clase Ig. Los linfocitos T_H1 CD4+ auxilian (con dependencia de citocinas, y en particular el interferón-γ) a los macrófagos para la destrucción intracelular de diversos microorganismos, incluidas micobacterias y *Salmonella*. Los linfocitos T_H2 CD4+ generan IL-4, IL-5 e IL-13 y con ello reclutan y activan eosinófilos y otras células necesarias para combatir las helmintosis. Los linfocitos T_H17 CD4+ generan citocinas IL-17 e IL-22 que reclutan neutrófilos para llevarlos a la piel y los pulmones, y oponerse a infecciones bacterianas y micóticas. Los linfocitos T CD8+ citotóxicos destruyen células infectadas, en particular en el contexto de infecciones por virus. Además, algunas deficiencias de linfocitos T predisponen a los sujetos afectados a infecciones por *Pneumocystis jiroveci* de pulmones desde los comienzos de la vida y también de infecciones crónicas de intestinos, vías biliares/hígado por *Cryptosporidium* y géneros similares en etapas ulteriores de la vida. Por último, los linfocitos T reguladores, naturales o inducidos son esenciales para el control de la inflamación (en particular la reactividad a bacterias comensales en el intestino), y a autoinmunidad. No se conoce en detalle la participación de otros subgrupos de linfocitos T con diversidad limitada de receptores de tales linfocitos (TCR) (como los linfocitos γδTCR T o los citolíticos naturales [NKT]) en PID; sin embargo, tales subgrupos pueden mostrar deficiencias en el caso de algunas PID y dicho dato a veces contribuye al diagnóstico (p. ej., deficiencia de linfocitos NKT en el síndrome proliferativo ligado al cromosoma X). Las deficiencias de linfocitos T comprenden en promedio 20% de todos los casos de PID.

Inmunodeficiencias combinadas graves Las SCID (*severe combined immunodeficiencies*), constituyen un grupo de PID raras que se caracterizan por un bloqueo profundo en el desarrollo de los linfocitos T y con ello su ausencia completa. El bloqueo del desarrollo siempre es consecuencia de una deficiencia intrínseca. Se ha calculado que la incidencia de SCID es de un caso por 50 000 recién nacidos vivos. Ante la gravedad de la deficiencia de linfocitos T, desde comienzos de la vida se producen las consecuencias clínicas (por lo común en término de tres a seis meses después del nacimiento). Las manifestaciones clínicas más frecuentes son candidosis bucal repetitiva, retraso del crecimiento y diarrea prolongada/neumonitis intersticial aguda o ambas entidades, causadas por *Pneumocystis jiroveci* (aunque la última también se observa en el primer año de vida en niños con deficiencia de linfocitos B). Asimismo surgen graves infecciones por virus o invasoras por bacterias. Los enfermos también pueden presentar complicaciones causadas por infecciones generadas por vacunas con microorganismos vivos (en particular el bacilo de Calmette-Guérin; BCG) que además de ocasionar infección local y regional también originan infección diseminada que se manifiesta por fiebre, esplenomegalia y lesiones cutáneas y líticas de huesos. En el contexto de aceptación de linfocitos T de la madre se observa a veces un exantema exfoliativo de la piel (véase adelante). Cabe sospechar la presencia de SCID con base en los antecedentes personales del enfermo y tal vez el antecedente de fallecimientos en niños de muy corta edad (que sugiere un mecanismo de herencia recesivo o ligado al cromosoma X). La linfocitopenia sugiere fuertemente SCID en más de 90% de los casos (cuadro 316-2). La ausencia de la sombra del timo en una radiografía de tórax sugiere también SCID. El diagnóstico preciso depende de la identificación exacta de diversos linfocitos circulantes de tipo T, B y NK, y sus subgrupos. La linfopenia de linfocitos T puede ser disimulada en algunos pacientes por la presencia de linfocitos T de la madre (transferencia de sangre entre madre y feto) que no se pueden eliminar. A pesar de que el recuento de éstos suele ser pequeño (<500 células/μL de sangre), en algunas circunstancias el recuento alto de linfocitos T

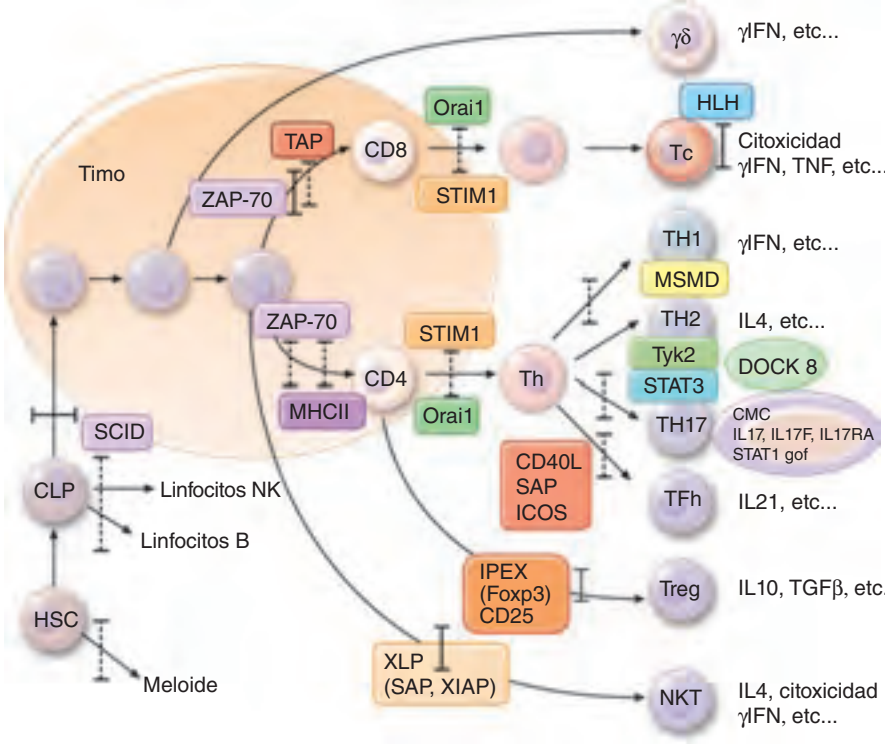


FIGURA 374-2. Diferenciación de linfocitos T, vías efectoras e inmunodeficiencias primarias relacionadas (PID). Las células madre hematopoyéticas (HSC) se diferencian en progenitoras linfoides comunes (CLP), que, a su vez originan los precursores de linfocitos T que migran al timo. Se muestra el desarrollo de los linfocitos T CD4+ y CD8+. Las vías efectoras de linfocitos T conocidas se indican, es decir, células γδ, linfocitos T citotóxicos (Tc), linfocitos T T_H1, T_H2, T_H17, TFh (colaborador folicular) y efectores CD4; linfocitos T reguladores (Treg), y linfocitos citolíticos naturales T (NKT). Las abreviaturas de las PID están dentro de ***espacios rectangulares***. Las ***barras verticales*** indican una deficiencia completa y las ***barras segmentadas*** una deficiencia parcial. SCID, inmunodeficiencia combinada grave; ZAP70, deficiencia proteínica vinculada con zeta; MHCII, deficiencia del complejo de histocompatibilidad mayor clase II; TAP, deficiencias de TAP 1 y 2; Orai1, deficiencias de STIM1; HLH, linfohistiocitosis hematopoyética; MSMD, susceptibilidad mendeliana a enfermedades por micobacterias; Tyk2, forma autosómica recesiva DOCK8 del síndrome de hiper-IgE; STAT3, forma autosómica dominante del síndrome de hiper-IgE; IL17F, IL17RA, STAT1 (gof; ganancia de función), CMC (candidosis mucocutánea crónica), deficiencias de CD40L, ICOS y SAP; IPEX, síndrome de enteropatía poliendocrinopática por inmunodisregulación ligada al X; XLP, síndromes proliferativos ligados al cromosoma X.

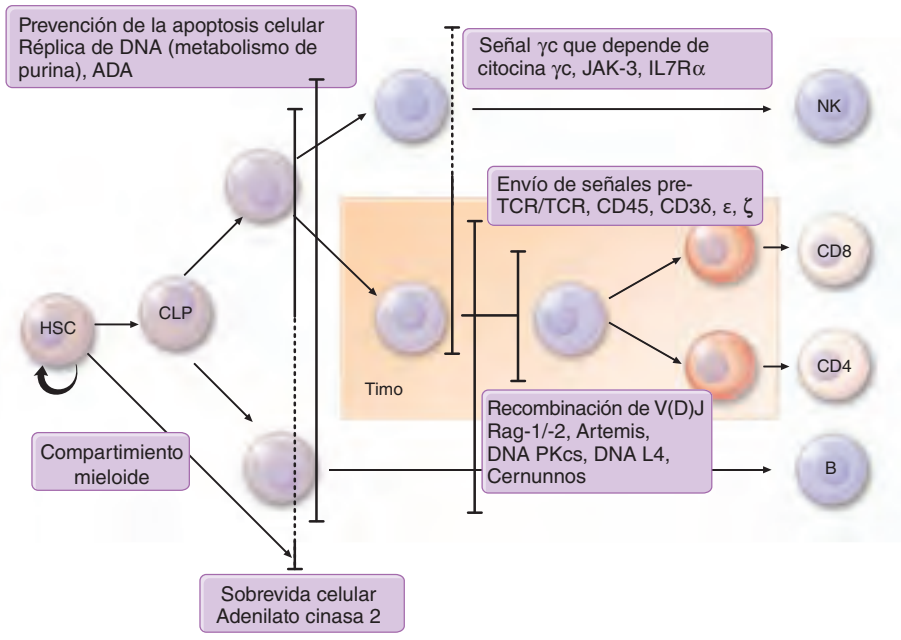


FIGURA 374-3. Diferenciación de linfocitos T e inmunodeficiencias combinadas graves (SCID). Las ***barras verticales*** señalan los seis mecanismos que culminan en SCID. Los nombres de las proteínas deficitarias están señalados en ***rectángulos*** junto a las ***barras verticales***. La ***línea de guiones*** denota que la deficiencia es parcial o que abarca sólo algunas de las inmunodeficiencias indicadas. ADA, deficiencia de adenosina desaminasa; CLP, progenitores linfoides comunes; DNAL4, DNA ligasa 4; HSC, células madre hematopoyéticas; NK, linfocitos citolíticos naturales; TCR, receptor de linfocitos T.

maternos disimula en un inicio la presencia de SCID. Por tal razón, hay que emprender métodos de detección de células maternas con marcadores genéticos adecuados, siempre que sea necesario. Por medio del análisis del perfil de herencia y el fenotipo de linfocitos se puede diferenciar entre las formas de SCID y obtener orientación para seleccionar los métodos diagnósticos moleculares precisos (véase adelante). Hasta la fecha, se han identificado cinco mecanismos causales peculiares de SCID (fig. 374-3).

INMUNODEFICIENCIA CONFINADA GRAVE CAUSADA POR DEFICIENCIA EN LA SEÑALIZACIÓN DE CITOCINAS El fenotipo más frecuente de SCID (que comprende 40 a 50% de los casos), es la ausencia de linfocitos T y NK; dicho resultado es consecuencia de la deficiencia de un receptor común de la cadena γ (γc) que es compartido por varios receptores citocínicos (receptores de IL-2, -4, -7, -9, -15 y -21) o la cinasa vinculada con Jak (JAK) 3 que se liga a la porción citoplásmica del receptor de la cadena γc e induce la transducción de señales después de la unión con la citocina. La forma original de SCID (deficiencia de γc) se hereda por un mecanismo ligado al cromosoma X en tanto que la segunda es de tipo autosómico recesivo. La ausencia de la cadena IL-7Rα (la cual, junto con γc forma el receptor IL-7) induce una deficiencia selectiva de linfocitos T.

DEFICIENCIA DEL METABOLISMO DE PURINAS Se sabe que 10 a 20% de individuos con SCID tiene deficiencia en la adenosina desaminasa (ADA, *adenosine deaminase*), enzima del metabolismo de purinas que desamina la adenosina (ado) y la desoxiadenosina (dAdo). La deficiencia de ADA hace que se acumulen los metabolitos de ado y dAdo lo cual induce la muerte prematura de los linfoblastos. El trastorno ocasiona la ausencia de los linfocitos B, NK y T. En forma típica desde etapas muy tempranas de la vida se manifiesta la expresión clínica de la deficiencia completa de ADA. La ADA es una enzima distribuida muy ampliamente, razón por la cual su deficiencia puede ocasionar displasia ósea con uniones costocondrales y metáfisis anormales (en la mitad de los casos), y defectos neurológicos. La deficiencia muy poco común del nucleósido fosforilasa (PNP) ocasiona una deficiencia profunda pero incompleta de linfocitos T que a menudo acompaña a graves afecciones neurológicas.

REARREGLOS DEFECTUOSOS DE LOS RECEPTORES DE LINFOCITOS T Y B Diversos trastornos de tipo SCID se caracterizan por la deficiencia selectiva de los linfocitos T y B con un mecanismo de herencia autosómico recesivo. Tales trastornos abarcan 20 a 30% de todos los casos de SCID y son consecuencia de mutaciones en los genes que codifican proteínas que median la recombinación de los elementos del gen V(D)J en los genes del receptor de antígenos de linfocitos T y B (necesarios para la generación de la diversidad en el reconocimiento de antígenos). Las deficiencias principales comprenden RAG-1, RAG-2, proteína cinasa que depende de DNA y Artemis. El fenotipo inmunológico menos grave (aunque variable) puede ser consecuencia de otras deficiencias en la misma vía, por ejemplo las deficiencias de DNA ligasa 4 y Cernunnos. Los factores recién mencionados intervienen en la reparación de DNA, y por esa razón dichas deficiencias también originan defectos del desarrollo.

DEFECTOS DE LA SEÑALIZACIÓN DEL RECEPTOR DE LINFOCITOS (PRE-)T Un defecto selectivo de linfocitos T puede ser producto de una serie de deficiencias raras en las moléculas que intervienen en la señalización a través de pre-TCR o TCR; incluyen deficiencias de las subunidades de CD3 vinculadas con (pre)TCR (es decir, CD3δ, ε y ζ) y CD45.

DISGENESIA RETICULAR Es una forma muy rara de SCID que ocasiona deficiencia de linfocitos T y NK con neutropenia intensa y sordera neurosensorial. Es consecuencia de una deficiencia de adenilato cinasa 2.

Los individuos con SCID necesitan cuidados apropiados que incluyan tratamiento antinfeccioso intensivo, reposición de inmunoglobulinas y (si resulta necesario), nutrición parenteral. En muchos casos, el tratamiento curativo se basa en HSCT. En la actualidad, dicha estrategia conlleva una gran posibilidad curativa para sujetos con SCID que por lo demás están en una situación razonablemente satisfactoria. En este sentido, está en fase de investigación la detección neonatal con una muestra de Guthrie basada en la cuantificación de los círculos de escisión de los receptores de linfocitos T (TREC, *T cell receptor excision circles*). Se han señalado buenos resultados con la genoterapia en casos de SCID ligada al cromosoma X (deficiencia de γc) y SCID causada por una deficiencia de ADA, aunque en el tratamiento de la primera enfermedad un problema ha sido el de la toxicidad. Por último, la tercera opción para el tratamiento de la deficiencia de ADA consiste en la sustitución enzimática por una enzima pegilada.

Defectos tímicos Un defecto profundo de linfocitos T también es consecuencia de la deficiencia en el desarrollo del timo como suele observarse en casos raros del síndrome de DiGeorge, un trastorno relativamente frecuente que origina muy diversos defectos del desarrollo. En casi 1% de tales casos falta totalmente el timo, lo cual origina que no haya prácticamente linfocitos T maduros. Sin embargo, se observa expansión de linfocitos T oligoclonales que se acompaña de lesiones cutáneas. El diagnóstico (por empleo de hibridación *in situ* por inmunofluorescencia) se basa en la identificación de una deleción hemicigota en el brazo largo del cromosoma 22. Para recuperar la capacidad de diferenciación de linfocitos T en estos casos, es necesario un injerto de timo. Una causa menos frecuente de la deficiencia del desarrollo del timo es el síndrome CHARGE (coloboma del ojo, anomalías del corazón, atresia de coanas, retraso, anomalías de genitales y oídos) (deficiencia de CHD7). Por último, el defecto muy poco común de "desnudez" se caracteriza por la ausencia de cabello y del timo.

Síndrome de Omenn Consiste en un subgrupo de deficiencia de linfocitos T cuya manifestación inicial es de un fenotipo único, que incluye eritrodermia de comienzo precoz, alopecia, hepatoesplenomegalia y retraso del crecimiento. Los pacientes suelen mostrar abundancia de linfocitos T (linfocitosis), eosinofilia y disminución en el número de linfocitos B. Se ha observado que los linfocitos T de los pacientes muestran poca heterogeneidad de TCR; este síndrome peculiar es la consecuencia de mutaciones hipomorfas en los genes que suelen estar vinculados con SCID como son *RAG-1*, *RAG-2* y con menor frecuencia *Artemis* o *IL-7Rα*. La deficiente homeostasis en la diferenciación de los linfocitos T origina dicha enfermedad que afecta el sistema inmunitario. Los pacientes están en muy débil condición que exige de manera simultánea utilizar tratamiento antiinfeccioso, apoyo nutricional e inmunodepresión. Por medio de HSCT se obtiene la curación.

Defectos funcionales de linfocitos T (fig. 374-2) El subgrupo de PID de linfocitos T con un mecanismo de herencia autosómica se caracteriza por la conservación parcial de la diferenciación de linfocitos T pero deficiente activación, lo cual culmina en una función efectora irregular. Los defectos tienen muchas causas pero todas culminan en la susceptibilidad a mostrar infecciones por virus y gérmenes oportunistas, diarrea crónica y retraso del crecimiento, que comienza desde la niñez. Son necesarias las pruebas fenotípicas cuidadosas y técnicas funcionales *in vitro* para identificar tales enfermedades, y las mejor estudiadas son las siguientes.

DEFICIENCIA DE PROTEÍNA 70 VINCULADA CON ZETA (ZAP70) Esta proteína es reclutada a TCR después de reconocimiento antigénico. La deficiencia de dicha proteína origina en forma típica la ausencia casi completa de linfocitos T CD8+ y a pesar de estar presentes los linfocitos T CD4+ no pueden activarse por estimulación *in vitro* con TCR.

DEFECTOS EN LA SEÑALIZACIÓN DE CALCIO Se ha informado que un número pequeño de pacientes presenta un defecto profundo en la activación *in vitro* de linfocitos T y B como consecuencia de la deficiencia en la penetración del calcio mediada por el receptor antigénico; el defecto se produce por mutación en el gen del conducto de dicho ion (*ORAI-*) o su activador (*STIM-1*). Es importante destacar que estos pacientes presentan con facilidad manifestaciones autoinmunitarias (citopenias) y muestran una enfermedad muscular no progresiva.

DEFICIENCIA DEL ANTÍGENO LEUCOCÍTICO HUMANO (HLA) CLASE II La expresión deficiente de las moléculas de HLA de clase II es el signo definitorio de un grupo de cuatro defectos genéticos recesivos que afectan las moléculas (RFX5, RFXAP, RFXANK y CIITA) que intervienen en la transactivación de los genes que codifican HLA de clase II. Como consecuencia se observan recuentos disminuidos pero variables de linfocitos T CD4+ además de las respuestas deficientes de linfocitos T y B con especificidad de antígeno. Los pacientes de esta categoría son en particular susceptibles a mostrar infecciones por virus herpéticos, adenovirus y enterovirus, así como infecciones intestinales/hepáticas crónicas por *Cryptosporidium*.

DEFICIENCIA DE HLA CLASE I La expresión deficiente de las moléculas que intervienen en la presentación antigénica por parte de moléculas de HLA de clase I (como TAP-1, TAP-2 y Tapasina) hace que disminuya el número de linfocitos T CD8+, se pierda la expresión del antígeno HLA de clase I y surja un fenotipo particular que constituye EPOC y vasculitis intensa.

OTROS DEFECTOS Se han descrito otras PID de linfocitos T y algunas de ellas dependen de un defecto molecular preciso (p. ej., deficiencia de la linfocitocinasa inducible (ITK, *T cell kinase*) por IL-2. Los trastornos en cuestión se caracterizan también por una enorme vulnerabilidad a infecciones como trastornos graves de proliferación de linfocitos B inducida por virus de Epstein-Barr (EBV) y de tipo autoinmunitario dentro de la deficiencia de ITK. Los fenotipos menos intensos surgen en el caso de deficiencias de CD8 y CD3γ.

El HSCT está indicado en casi todas las enfermedades mencionadas, aunque el pronóstico es peor que en el caso de SCID porque muchos enfermos presentan infecciones crónicas para la fecha del diagnóstico. Se necesita a veces inmunodepresión y mieloablación bastante intensivas para obtener la aceptación de células madre alógenas.

Inmunodeficiencias primarias de linfocitos T con defectos en la reparación de DNA El grupo comentado de PID se caracteriza por una combinación de defectos de linfocitos T y B de intensidad variable, junto con diversas características no inmunes que son consecuencia de la fragilidad del DNA. El trastorno autosómico recesivo *ataxia-telangiectasia* (AT) es el cuadro más frecuente dentro de ese grupo. Muestra una incidencia de un caso por 40 000 recién nacidos vivos y origina defectos de linfocitos B (concentraciones bajas de IgA, deficiencia de IgG2 y muy poca producción de anticuerpos), que a menudo obligan a la reposición de inmunoglobulinas. La AT se acompaña de inmunodeficiencia progresiva de linfocitos T y, como su nombre lo sugiere, el signo definitorio del trastorno es la telangiectasia y la ataxia cerebelosa; estas últimas manifestaciones tal vez no se detecten antes de los tres a cuatro años de vida, de tal forma que es importante pensar en la entidad mencionada en niños de poca edad con deficiencia de IgA e infecciones repetitivas y problemáticas. El diagnóstico se basa en el análisis citogenético en que se identifican rearreglos cromosómicos excesivos (casi todos afectan los cromosomas 7 y 14) en los linfocitos. La AT se origina por una mutación en el gen que codifica la proteína ATM, cinasa que tiene una participación importante en la detección y reparación de lesiones de DNA (o muerte celular si las lesiones son numerosas), al inducir diversas vías. De forma general, la AT es una enfermedad progresiva que conlleva un grave riesgo del desarrollo de linfoma, leucemia y en la vida adulta, carcinoma. La variante llamada enfermedad similar a AT se presenta por mutación del gen *MRE11*.

El *síndrome de rotura de Nijmegen* (NBS, *Nijmegen breakage syndrome*) es una entidad menos frecuente que también es producto de la inestabilidad cromosómica (y muestra las mismas anomalías citogenéticas que la AT). El NBS se caracteriza por una inmunodeficiencia combinada grave de linfocitos T y B con un mecanismo de herencia autosómico recesivo. Las personas que la padecen presentan microcefalia y rostro de pájaro, pero no tienen ataxia ni telangiectasia. El riesgo de que surjan cánceres es muy grande. El síndrome en cuestión es consecuencia de la deficiencia de nibrina (NBSI, proteína vinculada con MRE11 y Rad50 que participa en la restricción de las lesiones del DNA), causada por mutaciones hipomorfas.

Las formas graves de *disqueratosis congénita* (conocida también como síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson), combinan una inmunodeficiencia progresiva que incluye ausencia de linfocitos B y NK, insuficiencia progresiva de médula ósea, microcefalia y retraso del crecimiento intrauterino, así como enfermedad de vías gastrointestinales. La enfermedad puede estar ligada al cromosoma X o en contadas ocasiones ser de tipo recesivo autosómico. Se produce por la mutación de genes que codifican proteínas de mantenimiento del telómero, incluida la disquerina (DKC1).

Por último, la *inmunodeficiencia con anomalía centromérica y facial* (ICF, *immunodeficiency with centromeric and facial anomalies*) es un síndrome complejo que se hereda por un mecanismo autosómico recesivo que combina en grado variable una inmunodeficiencia leve de linfocitos T con otra más grave de linfocitos B, rasgos faciales gruesos, enfermedad de tubo digestivo y retraso mental leve. Un signo diagnóstico es la detección por medio del análisis citogenético, de aspectos multirradiales en múltiples cromosomas (más a menudo 1, 9 y 16) que corresponden a una estructura de DNA irregular resultado de la metilación defectuosa de DNA. Es producto de una deficiencia de una DNA metiltransferasa, DNMT3B o ZBTB24.

Inmunodeficiencias primarias de linfocitos T con hiper-IgE Algunas PID de linfocitos T se acompañan de mayores concentraciones séricas de IgE (como ocurre en el síndrome de Omenn). La entidad conocida a veces como *síndrome de hiper-IgE autosómico recesivo*, se caracteriza de forma notable por infecciones bacterianas repetitivas en la piel y vías respiratorias e infecciones cutáneas y de mucosas de gravedad por pox virus y virus de papiloma humano, junto con manifestaciones alérgicas intensas. El recuento de linfocitos T y B es bajo. En un subgrupo de los pacientes se han identificado mutaciones en el gen *DOCK8*. Esta entidad también es indicación de HSCT.

Se sabe de un trastorno afín, muy poco común con un mecanismo de herencia autosómico recesivo que origina una susceptibilidad similar a la infección por diversos microorganismos (véase antes) que incluye micobacterias y, que según señalamientos, es consecuencia de la deficiencia de Tyk-2, una cinasa de la familia JAK que interviene en el envío de señales de muy diferentes receptores citocínicos.

Síndrome de hiper-IgE autosómico dominante (HIES) El *síndrome de hiper-IgE autosómico dominante*, trastorno peculiar, se diagnostica por una combinación de infecciones repetitivas de piel y pulmones que pueden ser complicadas por neumatocele. Las infecciones se producen por bacterias piógenas y hongos. Otras manifestaciones que caracterizan el síndrome de hiper-IgE incluyen dismorfia facial, pérdida defectuosa de dientes primarios, hiperextensibilidad, escoliosis y osteoporosis. En el síndrome es típico el incremento de las concentraciones de IgE séricas. En fecha reciente se ha sabido que los defectos de las respuestas de efectores de T_H17 explican de forma parcial cuando menos los perfiles específicos de susceptibilidad a microorganismos particulares. El trastorno se origina por la mutación heterocigota (dominante) del gen que codifica STAT3, factor de transcripción necesario en diversas vías de señalización después de unirse la citocina a sus receptores (como ocurre con IL-6 y su receptor). También ocasiona la producción de anticuerpos parcialmente defectuosos por un defecto en la señalización de IL-21R. En consecuencia, cabe considerar la sustitución de inmunoglobulina como un elemento preventivo de infecciones bacterianas.

Hipoplasia capilocartilaginosa El trastorno autosómico recesivo *hipoplasia capilocartilaginosa* (CHH, *cartilage hair hypoplasia*) se caracteriza por enanismo acondroplásico, disostosis metafisarias y escasez de cabello, junto con una PID combinada de linfocitos T y B de intensidad muy variable (que va desde la forma casi de SCID hasta defectos inmunitarios de poca importancia clínica). El trastorno predispone a la presencia de eritroblastopenia, autoinmunidad y tumores. Se produce por mutaciones en el gen *RMRP* de RNA que es propio del ribosoma no codificador.

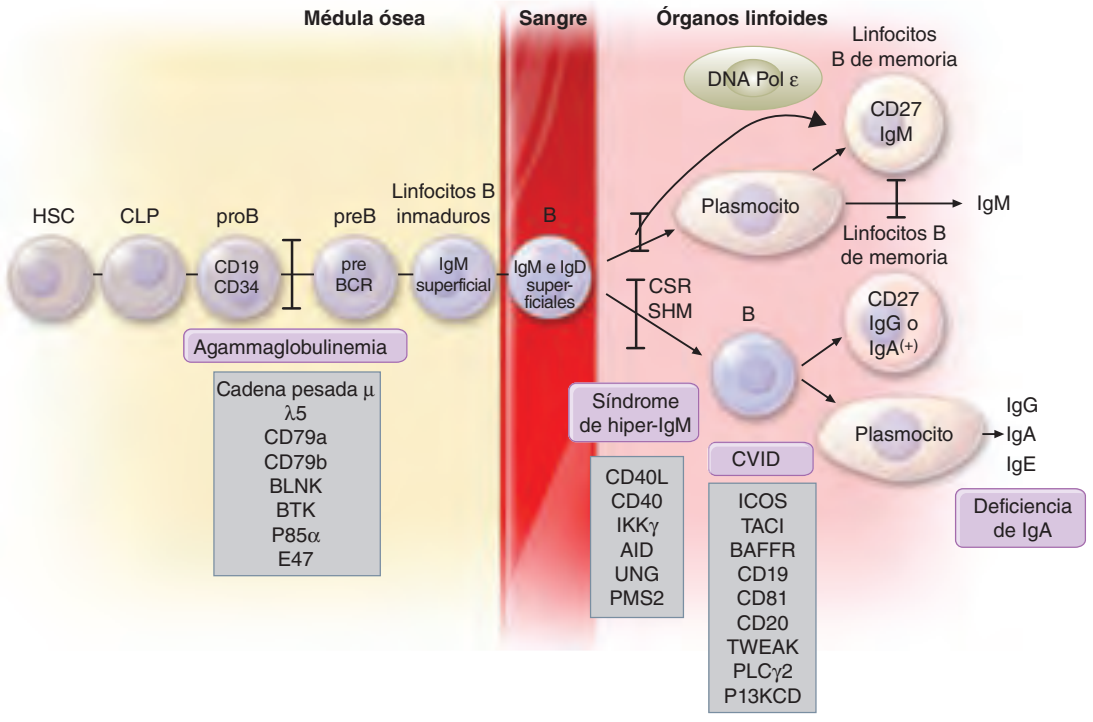


FIGURA 374-4. Diferenciación de linfocitos B e inmunodeficiencias primarias relacionadas (PID). Las células madre hematopoyéticas (HSC) se diferencian en progenitores linfoides comunes (CLP) que originan los linfocitos pre-B. La vía de diferenciación de los linfocitos B pasa por la fase pre-B (expresión de la cadena pesada μ y una cadena ligera sustituta), la etapa de linfocitos B inmaduros (expresión de IgM superficial) y la etapa de linfocitos B maduros (expresión de IgM y de IgD superficiales). Se señalan las principales características fenotípicas de tales células. En órganos linfoides, los linfocitos B se diferencian en plasmocitos y producen IgM o experimentan (en centros germinales) la recombinación por conmutación en clase Ig (CSR) y la mutación somática en la región variable de los genes V (SHM), que permite la selección de anticuerpos de gran afinidad. Los linfocitos B mencionados producen anticuerpos de varios isotipos y generan linfocitos B de memoria. Las PID están indicadas en los ***cuadros violeta***. CVID, inmunodeficiencia variable común.

Deficiencias de CD40 y del ligando CD40 El *síndrome de hiper-IgM* (HIGM, *hyper-IgM syndrome*) es una PID conocida que suele clasificarse como una inmunodeficiencia de linfocitos B (fig. 374-4; véase adelante). Es consecuencia de una deficiencia de la recombinación de recambio de la clase de inmunoglobulina (CSR) en los centros germinativos y origina una deficiencia profunda en la producción de IgG, IgA e IgE (a pesar de que se conserva la producción de IgM). En promedio, la mitad de quienes tienen HIGM también presentan infecciones oportunistas con facilidad, como sería la neumonitis intersticial causada por *Pneumocystis jiroveci* (en niños de corta edad), diarrea prolongada y colangitis causada por *Cryptosporidium*, e infección del cerebro por *Toxoplasma gondii*.

En la mayor parte de los casos, el trastorno se hereda por el mecanismo ligado al cromosoma X el cual se produce por una deficiencia del ligando CD40 (L). El CD40L induce fenómenos de señalización en los linfocitos B que son necesarios para la recombinación de recambio de la clase de inmunoglobulina y la activación adecuada de otras células que expresan CD40 que intervienen en las respuestas inmunitarias innatas contra los microorganismos mencionados. En contadas ocasiones, el trastorno se origina por una deficiencia en el mismo CD40. El mal pronóstico en caso de deficiencias de CD40L y CD40 (en relación con otros trastornos más de HIGM) indica que: 1) se necesita llevar a cabo investigaciones minuciosas en todos los enfermos de HIGM y 2) hay que exponer la necesidad de HSCT que puede ser curativo, en forma individual a cada componente de este grupo de pacientes.

Síndrome de Wiskott-Aldrich El *síndrome de Wiskott-Aldrich* (WAS, *Wiskott-Aldrich syndrome*) es una entidad ligada al cromosoma X, recesiva y compleja cuya incidencia es de un caso por 200 000 recién nacidos vivos. Es causada por las mutaciones del gen *WASP* que afecta no sólo linfocitos T sino también otros subgrupos de estas células, células dendríticas y plaquetas. En forma típica, WAS se caracteriza por mostrar las manifestaciones clínicas siguientes: infecciones bacterianas repetitivas, eccema y hemorragia causada por trombocitopenia. Sin embargo, las manifestaciones comentadas son muy variables, más bien como consecuencia de las innumerables mutaciones *WASP* que se han observado. Las mutaciones cero o nulas predisponen a las personas afectadas a infecciones invasoras y broncopulmonares, otras por virus, eccema intenso y manifestaciones autoinmunitarias; estas últimas comprenden citopenia de elementos figurados de la sangre mediadas por autoanticuerpos, glomerulonefritis, vasculitis de piel y vísceras (incluida la vasculitis cerebral), eritema nudoso y artritis. Otra consecuencia posible de WAS es el linfoma que a veces es inducido por virus (como los de Epstein-Barr o herpéticos que se vinculan con el sarcoma de Kaposi). La trombocitopenia puede ser profunda y complicada por la destrucción periférica de plaquetas que se desarrollan con los trastornos autoinmunitarios. Las mutaciones hipomorfas por lo común culminan en resultados menos intensos, y suelen limitarse a trombocitopenia. Es importante destacar que incluso las personas con trombocitopenia ligada al cromosoma X "aislada" termina por mostrar en etapas ulteriores de la vida enfermedad autoinmunitaria o linfoma intenso. Los resultados de investigaciones inmunitarias no son muy informativos; puede haber una deficiencia relativa de linfocitos T CD8+ acompañada a menudo por bajas concentraciones de IgM séricas y disminución de las respuestas de anticuerpos, a antígenos específicos. Un signo típico son las plaquetas de menor tamaño en el frotis de sangre. El diagnóstico se basa en el análisis de la expresión de la proteína WAS (WASp) en células de la sangre por medio de inmunofluorescencia intracelular. La WASp regula el citoesqueleto de actina y por ello interviene de manera importante en muchas funciones de los linfocitos, incluidas la adherencia y la migración celulares, y la formación de sinapsis entre los linfocitos presentadores de antígeno y las células efectoras. La predisposición a trastornos autoinmunitarios (cuando menos en parte) pudiera depender de una deficiencia de los linfocitos T reguladores. El tratamiento del WAS debe equipararse a la expresión de la intensidad de la enfermedad. Conviene usar antibióticos profilácticos, complementos de inmunoglobulina G (IgG) y tratamiento tópico cuidadoso del eccema. La extirpación del bazo mejora el recuento plaquetario en la mayor parte de los casos, pero se acompaña de un riesgo grave de infecciones (antes y después de HSCT). El alotrasplante de células madre hematopoyéticas es curativo con resultados generales bastante satisfactorios. Se hallan en estudio técnicas de genoterapia. Se señaló un cuadro similar en una niña con deficiencia de la proteína interactuante de Wiskott-Aldrich (WIP, *Wiskott-Aldrich interacting protein*).

Es importante señalar otras PID complejas. La *deficiencia de Sp110* causa una PID de linfocitos T con enfermedad venoocluyente del hígado e hipogammaglobulinemia. La *candidosis mucocutánea crónica* (CMC, *chronic mucocutaneous candidiasis*) probablemente sea una enfermedad heterogénea si se consideran los diferentes perfiles de herencia observados. En al-

gunos casos, la candidosis crónica se acompaña de infecciones broncopulmonares de inicio tardío, bronquiectasia y aneurismas cerebrales. Las formas moderadas de CMC provienen de la autoinmunidad y de deficiencia AIRE (véase adelante). En tal situación, la predisposición a infecciones por *Candida* se acompaña de la detección de autoanticuerpos a citocinas T_H17. En fecha reciente, se han identificado deficiencias en IL-17F y en el receptor A de IL-17, sobre todo, mutaciones de ganancia de la función *STAT1* relacionadas con CMC . En todos los casos, CMC guarda relación con función deficiente de T_H17. La inmunodeficiencia innata de CARD9 también predispone a la infección micótica invasora crónica.

DEFICIENCIAS DE LINFOCITOS B (CUADRO 374-1, FIG. 374-4)

Las deficiencias que afectan de manera predominante a los linfocitos B son las PID más frecuentes y comprenden 60 a 70% de todos los casos. Los linfocitos B sintetizan anticuerpos. En el compartimiento vascular se detectan IgM pentaméricas y también son secretadas en las superficies mucosas. Los anticuerpos de tipo IgG difunden libremente a los espacios extravasculares en tanto que los IgA son producidos y secretados de manera predominante desde tejidos linfoides vinculados con la mucosa. Los isotipos de Ig poseen funciones efectoras particularizadas que incluyen la fagocitosis de microorganismos mediada por el receptor Fc (e indirectamente), la que depende del receptor de C_3, pero comparten la capacidad de reconocer y neutralizar a un patógeno particular. Por tal razón, las deficiencias en la producción de anticuerpos permiten que se establezcan infecciones bacterianas piógenas e invasoras y también infecciones repetitivas de senos paranasales y pulmones (causadas predominantemente por *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis* y con menor frecuencia, bacterias gramnegativas). Sin tratamiento, las infecciones bronquiales recidivantes culminan en bronquiectasia y al final en cardiopatía pulmonar y muerte. También se observan parasitosis como las causadas por *Giargia lamblia* e infecciones bacterianas por *Helicobacter y Campylobacter* del intestino. La producción nula de anticuerpos (que equivaldría a agammaglobulinemia), también predispone a las personas afectadas, a presentar infecciones graves, crónicas y diseminadas por enterovirus, que causarán meningoencefalitis, hepatitis y cuadros similares a la dermatomiositis.

Incluso con las deficiencias más profundas de linfocitos B, rara vez se producen infecciones antes de los seis meses de vida; ello se debe a la protección transitoria que brinda el paso transplacentario de inmunoglobulinas en el último trimestre del embarazo. Por el contrario, un recién nacido no inmunodeficiente desde el punto de vista genético, hijo de una madre con hipogammaglobulinemia, en caso de no haber reposición de Ig de la madre, suele presentar predisposición a infecciones bacterianas graves en el útero y meses después de haber nacido.

El diagnóstico de PID de linfocitos B se basa en la cuantificación de las concentraciones séricas de Ig **(cuadro 316-2)**. La valoración de la producción de anticuerpos después de aplicar la vacuna de toxoide tetánico o los antígenos no conjugados de polisacárido de neumococo también es útil para identificar deficiencias más sutiles. Otro método útil es la identificación del fenotipo de linfocitos B, con las células anamnésicas B con conmutación de μ–δ– CD27+ y sin conmutación (μ+ δ+ CD27+). En sujetos con agammaglobulinemia, la identificación de las células madre precursoras de linfocitos B en médula ósea (fig. 374-4) es útil para confirmar el diagnóstico exacto y orientar en los estudios genéticos que se practicarán.

Agammaglobulinemia La agammaglobulinemia se caracteriza por un defecto profundo en el desarrollo de linfocitos B (<1% del número normal de ellos en la sangre). En casi todos los pacientes se detectan en el suero cantidades muy pequeñas de los isotipos de Ig residuales. En 85% de los casos, la agammaglobulinemia se produce por una mutación del gen *BTK* situado en el cromosoma X. El producto del gen *BTK* es una cinasa que participa en la generación de señales al receptor de (pre) linfocito B, y si hay deficiencia de la cinasa surgirá bloqueo (aunque con fuga) en la fase pre-B a B de los linfocitos (fig. 374-4). Un método diagnóstico útil es detectar *BTK* por medio de inmunofluorescencia intracelular de los monocitos, y la ausencia de dicho gen en individuos con agammaglobulinemia ligada al cromosoma X. No todas las mutaciones del gen *BTK* culminan en agammaglobulinemia, porque algunos pacientes tienen una forma menos intensa de hipogammaglobulinemia y un número pequeño pero detectable de linfocitos B. Es importante no confundir tales casos con la inmunodeficiencia variable común (CVID, véase adelante). En promedio, 10% de los casos de agammaglobulinemia se producen por alteraciones de genes que codifican elementos del receptor pre-célula B, es decir, la cadena pesada μ; la cadena ligera sustitutiva λ5; Igα o Igβ, la proteína de andamiaje BLNK y la subunidad p85 α de la fosfatidilinositol 3 fosfatocinasa (P13K). En 5% de los casos se desconoce el defecto. Es importante destacar que se observa agammaglobulinemia en sujetos con el síndrome ICF, a pesar de que cuentan con recuentos normales de linfocitos B periféricos. Por último, la agammaglobulinemia es manifestación del síndrome mielodisplásico (acompañado de neutropenia o no). El tratamiento de los sujetos agammaglobulinémicos se basa en la reposición de inmunoglobulina (véase adelante). En adultos también se observa hipogammaglobulinemia profunda, relacionados con timoma.

Síndromes de hiper-IgM (HIGM) El síndrome de *hiper-IgM* es una PID rara de linfocitos B que se caracteriza por deficiencia de CSR de Ig. El trastorno causa concentraciones séricas de IgG e IgA muy bajas y concentraciones normales o mayores de IgM. La intensidad clínica es semejante a la que se observa en la agammaglobulinemia, aunque son menos frecuentes los casos de neumopatía crónica y de sinusitis, y también son más bien raras las infecciones por enterovirus. Como se mencionó, el diagnóstico de HIGM entraña la búsqueda sistemática de la deficiencia de CD40L ligada al cromosoma X y la deficiencia autosómica recesiva de CD40 que afecta por igual a los linfocitos B y T. En la mitad de los casos en que hay afectación sólo de linfocitos B, dichos síndromes de HIGM aislados son consecuencia de mutaciones del gen que codifica la desaminasa inducida por activación, proteína que induce CSR en los centros germinales de linfocitos B. Los pacientes con tal trastorno por lo común tienen agrandamiento de órganos linfoides (linfomegalia); en la otra mitad de los casos se desconoce el origen (excepto las raras deficiencias de UNG y PMS2). Aún más, en el síndrome HIGM pueden surgir autoinmunidad mediada por IgM y linfoma. Es interesante destacar que HIGM es consecuencia del síndrome de rubeola fetal, y puede ser un signo inmunitario predominante de otras PID como la inmunodeficiencia acompañada de deficiencia de NEMO vinculada al cromosoma X con hipoplasia anhidrótica ectodérmica y las PID combinadas de linfocitos T y B causadas por defectos de la reparación de DNA, como la AT y la deficiencia Cernunnos.

Inmunodeficiencia variable común (CVID) La CVID constituye una entidad poco precisa que se caracteriza por concentraciones séricas bajas de uno o más isotipos de Ig. Se ha calculado que su prevalencia es de un caso en 20 000 personas. El trastorno se identifica de manera predominante en adultos aunque las manifestaciones clínicas se presentan en fechas más tempranas. La hipogammaglobulinemia proviene de una producción parcialmente deficiente (cuando menos) en respuesta a antígenos vacunales. El número de linfocitos B suele ser normal pero a veces es menor. Además de las infecciones, los sujetos con CVID pueden presentar linfoproliferación (esplenomegalia), lesiones granulomatosas, colitis, enfermedades autoinmunitarias mediadas por anticuerpos y linfoma. En 10% de los casos hay antecedentes familiares. En algunos núcleos familiares se identifica un perfil de herencia dominante neto en tanto que en casos más raros se observa herencia recesiva. En muchos casos no se identifica una causa molecular. En un pequeño número de enfermos en Alemania, se observaron mutaciones en el gen *ICOS* que codifica una proteína de la membrana de linfocitos T que contribuye a la activación y la sobrevida de linfocitos B. En 10% de los individuos con CVID se han identificado mutaciones monoalélicas o bialélicas del gen que codifica TACI (miembro de la familia del receptor de TNF expresado en los linfocitos B). De hecho, las mutaciones TACI heterocigotas corresponden a un factor de susceptibilidad genética porque en 1% de los testigos se detectaron mutaciones heterocigóticas similares. Se observó que el receptor BAFF mostraba defectos en un grupo familiar con CVID, aunque no todos los individuos con la mutación tuvieron CVID.

En fecha reciente, se demostró que un grupo de personas con hipogammaglobulinemia y linfoproliferación presentaban una ganancia dominante de mutaciones funcionales en el gen *PIK3CD* que codifica la forma p110δ de la P13 cinasa. El diagnóstico de CVID debe corroborarse después de descartar la presencia de mutaciones hipomorfas que se acompañan de agammaglobulinemia o defectos más sutiles en linfocitos T, situación que sucede en especial en niños. Es posible que muchos casos de CVID sean resultado de un conjunto de factores y no de un solo defecto genético. En fecha reciente se advirtió que algunos casos aislados de hipogammaglobulinemia estaban vinculados con deficiencias de CD19 y CD81. Los pacientes tuvieron linfocitos B que se identificaron por estudio de tipo de otros marcadores de dichas células. La hipogammaglobulinemia puede acompañarse de neutropenia y linfopenia en caso de verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones y el síndrome de mielocatexis (WHIM) causado por una mutación de *CXCR4* con ganancia de función dominante en la retención celular en médula ósea.

Deficiencias del isotipo Ig selectivo La *deficiencia de IgA* y de CVID representan extremos polares de un espectro clínico que proviene del mismo defecto (o defectos) génicos primarios en un gran subconjunto de tales enfermos. La deficiencia de IgA es la PID más común; puede detectarse en un caso de 600 personas. En casi todas las situaciones es asintomática pero

en algunos individuos surge con un número mayor de infecciones respiratorias agudas y crónicas que pueden culminar en bronquiectasia. Además, durante toda la vida los enfermos tienen mayor susceptibilidad a presentar alergias a fármacos, trastornos atópicos y enfermedades autoinmunitarias. La deficiencia sintomática de IgA probablemente depende de CVID, porque se le identifica en familiares de pacientes de tal enfermedad. Además, la deficiencia de IgA puede evolucionar y llegar a CVID. Por todo ello, es importante medir las concentraciones de Ig séricas en personas con deficiencia de IgA (en particular si las infecciones son frecuentes), a fin de detectar cambios que aceleren el inicio de la reposición con inmunoglobulinas. La deficiencia selectiva de IgG2 (+G4) (que en ocasiones se acompaña de deficiencia de IgA) puede ocasionar infecciones sinopulmonares recidivantes y por ello es importante identificarla en el entorno clínico. Los trastornos no se definen y no se ha encontrado una explicación fisiopatológica.

Deficiencia selectiva de anticuerpos contra antígenos polisacáridos Algunos sujetos con concentraciones séricas de Ig normales fácilmente presentan infecciones por S. *pneumoniae* y *H. influenzae* de vías respiratorias. Se observa producción deficiente de anticuerpos contra antígenos polisacáridos (como los presentes en la pared de *S. pneumoniae*) y probablemente sean la causa. El trastorno pudiera corresponder a un defecto en los linfocitos B de zonas marginales, subpoblación que interviene en respuestas de anticuerpos independientes de T.

Reposición de inmunoglobulina Los anticuerpos IgG tienen una semivida de 21 a 28 días. Por tal razón, la inyección de IgG policlonal derivada del plasma contiene innumerables anticuerpos de gran afinidad que protegen de microorganismos patógenos en individuos con producción deficiente de anticuerpos IgG. Este tratamiento no debe basarse en sólo los datos de estudios de laboratorio (es decir deficiencia de IgG, anticuerpos o de ambos factores), sino que debe orientarse por la presencia o ausencia de infecciones; en otra situación habría que someter a los pacientes a la administración injustificada de concentrados de IgG en goteo endovenoso. La reposición de inmunoglobulina se realiza por vías IV o subcutánea. En el primer caso, se repiten las inyecciones cada tres o cuatro semanas con un nivel residual prefijado de 800 mg/mL en individuos con concentraciones muy bajas de IgG antes del tratamiento. En forma típica, las inyecciones subcutáneas se aplican una vez por semana, aunque su frecuencia se ajusta de acuerdo a cada paciente. Es deseable una concentración mínima de 800 mg/mL. Sea cual sea la vía de administración, el objetivo es disminuir la frecuencia de infecciones de vías respiratorias y evitar enfermedades crónicas de pulmones y senos parafaciales. Las dos vías al parecer son igualmente inocuas y eficaces por lo que se le permite al paciente la selección.

En individuos con neumopatías crónicas también es necesario el drenaje y fisioterapia pulmonares satisfactorios y el uso cíclico de antibióticos. Casi todos los pacientes toleran sin problemas la reposición de inmunoglobulinas aunque en algunos casos se necesita la selección del preparado mejor tolerado. Los preparados de IgG contienen una fracción pequeña de IgA, por tal razón se debe tener cuidado en su uso en sujetos con una capacidad de producción residual de anticuerpos y una deficiencia completa de IgA porque ellos pueden crear anticuerpos contra IgA que desencadenen estado de choque anafiláctico. Tales pacientes deben recibir preparados de IgG sin IgA. La reposición a base de inmunoglobulinas debe continuarse toda la vida y el paciente y su familia deben conocer y dominar a detalle sus fundamentos teóricos y prácticos para garantizar así el cumplimiento estricto necesario para que sea eficaz.

INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS QUE AFECTAN LAS VÍAS REGULADORAS (CUADRO 374-1)

Se ha observado que un número cada vez mayor de PID causa disregulación homeostática del sistema inmunitario, solas o junto con una mayor vulnerabilidad a infecciones. En este capítulo no se revisan los defectos que afectan el sistema innato ni de aquellos síndromes autoinflamatorios. Sin embargo, se describen tres entidades específicas (linfohistiocitosis hemofagocítica, linfoproliferación y autoinmunidad).

LINFOHISTIOCITOSIS HEMOFAGOCÍTICA

La *linfohistiocitosis hemofagocítica* (HLH, *hemophagocytic lymphohistiocytosis*) se caracteriza por una activación incesante de linfocitos T CD8+ y macrófagos que terminan por dañar un órgano (en particular el hígado, la médula ósea y el sistema nervioso central). El síndrome es consecuencia de un grupo amplio de enfermedades hereditarias, las cuales deterioran la acción citotóxica de linfocitos T y NK. Las manifestaciones de HLH suelen ser inducidas por alguna infección viral. El virus de Epstein-Barr es el elemento inductor más frecuente. En formas graves de HLH, la enfermedad puede comenzar en el primer año de vida o incluso desde el nacimiento (casos poco comunes).

El diagnóstico se basa en la identificación de las manifestaciones características de HLH (fiebre, hepatoesplenomegalia, edema, trastornos neurológicos, hemocitopenias, incrementos del nivel de enzimas hepáticas, hipofibrinogenemia, hipertrigliceridemia, mayor cantidad de marcadores de activación de linfocitos T y signos hemofagocíticos en la médula ósea o el líquido cefalorraquídeo). Los datos de cuantificaciones funcionales de exocitosis de gránulos citotóxicos posactivación (fluorescencia de CD107 en la membrana celular) sugieren que HLH es determinada de forma genética. Los cuadros se clasifican en tres subgrupos:

1. HLH familiar con mecanismo de herencia recesivo autosómico, que incluye deficiencia de perforina (30% de los casos) que se identifica al valorar la expresión intracelular de dicha sustancia; deficiencia de Munc13-4 (30% de los casos); deficiencia de sintaxina 11 (10% de los casos); deficiencia de Munc18-2 (20% de ellos) y unos cuantos casos residuales que no tienen un defecto molecular identificado.
2. HLH con albinismo parcial. Se conocen tres entidades en que se combinan HLH y pigmentación anormal en que el estudio del cabello es útil para corroborar el diagnóstico: los síndromes de Chédiak-Higashi, Griscelli y Hermansky Pudlak de tipo II. El primer síndrome también se caracteriza por la presencia de lisosomas gigantes dentro de los leucocitos **(cap. 80)**, además de un trastorno neurológico primario de evolución lenta con el transcurso del tiempo.
3. El síndrome proliferativo ligado al cromosoma X (XLP, X-*linked proliferative syndrome*), se caracteriza en muchos de los enfermos por la inducción de HLH después de infección por EBV, en tanto que otros pacientes terminan por mostrar hipogammaglobulinemia progresiva similar a la que se observa en CVID, algunos linfomas o en ambas entidades. El XLP se produce por una mutación del gen *SH2DIA* que codifica SAP, proteína adaptadora (vinculada con el receptor de familia SLAM). Se han descrito algunas anomalías inmunitarias que incluyen escasa citotoxicidad de linfocitos NK mediada por 2B4; menor diferenciación de células NKT; deficiencias en la apoptosis de linfocitos T inducida por antígeno y deficiencia en la actividad de linfocitos T colaboradores en relación con los linfocitos B. Se ha descrito en fecha reciente un trastorno similar (XLP2) que también está vinculado al cromosoma X e induce HLH (a menudo después de infección por virus de Epstein-Barr), aunque es menos intensa su manifestación clínica. La entidad se acompaña de una deficiencia de la molécula antiapoptótica XIAP. No se ha dilucidado la fisiopatología de XLP2 y su relación con XLP1.

La HLH es una complicación letal y su tratamiento obliga a inmunodepresión intensiva con etopósido citotóxico o con anticuerpos contra linfocitos T. Una vez lograda la remisión, se realiza HSCT porque constituye la única forma de tratamiento curativo.

SÍNDROME LINFOPROLIFERATIVO AUTOINMUNITARIO

El *síndrome linfoproliferativo autoinmunitario* (ALPS, *autoimmune lymphoproliferative syndrome*) se caracteriza por linfoproliferación no maligna de linfocitos T y B que originan esplenomegalia y linfadenomegalias; 70% de los enfermos también tiene manifestaciones autoinmunitarias como las citopenias de ese tipo, síndrome de Guillain-Barré, uveítis y hepatitis **(caps. 79 y 372e)**. Un ciclo definitorio de ALPS es la presencia de linfocitos T CD4–CD8– TCR$\alpha\beta$+ (2 a 50%) en la sangre de personas afectadas. También se detecta a menudo hipergammaglobulinemia que abarca IgG e IgA. El síndrome es causado por un defecto en la apoptosis de linfocitos mediada por Fas, y como consecuencia, se acumulan y median la autoinmunidad. Aún más, el ALPS puede culminar en el desarrollo de neoplasias.

Muchos sujetos tienen una mutación heterocigota en el gen que codifica Fas caracterizado por un mecanismo dominante de herencia y penetrancia variable, según la naturaleza de la mutación. En pacientes que tienen una mutación bialélica de Fas que disminuye notablemente la expresión de proteínas, la función o ambos factores se observa una forma rara y grave de la enfermedad, de inicio precoz. En unos cuantos pacientes de ALPS se han señalado mutaciones en el ligando Fas, las caspasas 10 y 8, y el homólogo del oncogén viral RAS de neuroblastoma (NRAS, *neuroblastoma RAS*). Muchos casos de ALPS no han sido definidos a nivel molecular. El tratamiento del ALPS se basa esencialmente en el uso de fármacos proapoptóticos y es necesario administrarlos con gran cuidado para evitar sus efectos tóxicos.

COLITIS, AUTOINMUNIDAD E INMUNODEFICIENCIAS PRIMARIAS

Algunas PID (muchas de las cuales están vinculadas con linfocitos T) causan inflamación intestinal intensa. El ejemplo prototípico es el *síndrome de enteropatía poliendocrinopática por inmunodisregulación ligada al cromosoma X* (IPEX, *immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked syndrome*) que se caracteriza por enteropatía inflamatoria muy amplia, intolerancia a alimentos, exantema cutáneo, citopenias autoinmunitarias y diabetes. El síndrome se produce por mutaciones con pérdida de función en el gen que codifica el factor de transcripción FOXP3, necesario para la adquisición de la función efectora por parte de linfocitos T reguladores. En casi todos los casos de IPEX hay ausencia de linfocitos T CD4+CD25+ reguladores de la sangre; el trastorno conlleva un mal pronóstico y necesita inmunodepresión intensiva. La única estrategia curativa posible es el HSCT alógeno. Se han descrito síndromes similares a IPEX que no tienen la mutación de FOXP3. En algunos casos se ha detectado deficiencia de CD25. La expresión defectuosa de CD25 también menoscaba la expansión/función de células reguladoras; dicha deficiencia funcional de linfocitos T indica que los pacientes con deficiencia de CD25 están expuestos a un mayor peligro de presentar infecciones por oportunistas. Es importante destacar que se han descrito en otras situaciones de PID, anomalías de los linfocitos T reguladores, como el síndrome de Omenn, las deficiencias de STAT5b y STIM1 (flujo de calcio) y WAS; tales anomalías pueden explicar, cuando menos en parte, la presencia de inflamación y autoinmunidad. Las manifestaciones autoinmunitarias que se observan en una fracción pequeña de sujetos con el síndrome de DiGeorge pueden tener el mismo origen. En fecha reciente se describió enteropatía inflamatoria grave en sujetos con deficiencia del receptor de IL-10 o IL-10.

Una entidad autoinmunitaria propia es la llamada *poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidosis-distrofia ectodérmica* (APECED, *autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dysplasia*), caracterizada por un mecanismo de herencia autosómico recesivo. Consiste en múltiples manifestaciones autoinmunitarias que afectan órganos sólidos, en términos generales y glándulas endocrinas, en particular. La infección leve y crónica por *Candida* suele acompañar al síndrome mencionado. El trastorno proviene de mutaciones en el gen regulador autoinmunitario (*AIRE*, *autoimmune regulator*) y también origina menor expresión tímica de los autoantígenos por parte de células epiteliales medulares y una menor selección negativa de linfocitos T autorreactivos, lo cual culmina en manifestaciones autoinmunitarias.

Se han señalado casos de una combinación de hipogammaglobulinemia, producción de autoanticuerpos, urticaria criógena o granulomas cutáneos, o autoinflamación, y se ha denominado como *deficiencia de anticuerpos vinculada con PLCγ2 y regulación inmunitaria errónea* (PLAID o APLAID).

CONCLUSIÓN

La variedad y complejidad de las manifestaciones clínicas de las diferentes PID denotan fuertemente que es importante tener una percepción muy consciente de tales enfermedades. Por ello, es esencial el diagnóstico oportuno para establecer el régimen terapéutico apropiado. Por todo lo comentado, es importante enviar a todo paciente en quien se sospeche PID a centros clínicos expertos que puedan realizar estudios moleculares y genéticos apropiados. Es necesario el diagnóstico molecular preciso para emprender el tratamiento más adecuado y la asesoría genética y diagnóstica prenatal.

Un factor deficitario que pudiera entorpecer el diagnóstico es la enorme variabilidad que acompaña a muchas PID. La expresión patológica variable puede ser consecuencia de los diversos resultados de mutaciones que surgen con una entidad particular, como lo ejemplifica el síndrome de Wiskott-Aldrich y en menor escala, la agammaglobulinemia ligada al cromosoma X (XLA, X-*linked agammaglobulinemia*). También puede haber efectos de genes modificadores (como también se sospecha XLA) y factores ambientales como las infecciones por virus de Epstein-Barr que pudieran ser el elemento desencadenante de la enfermedad en cuadros linfoproliferativos ligados al cromosoma X (XLP). Además, se ha definido en fecha reciente que las mutaciones somáticas en un gen afectado atenúan el fenotipo de diversas PID de linfocitos T; esto se ha descrito en el caso de SCID ligada al cromosoma X y en el de deficiencias de ADA, RAG, en el modulador esencial NF-κB (NEMO), y más a menudo, en el síndrome de Wiskott-Aldrich. A diferencia de ello, las mutaciones somáticas generan estados patológicos análogos a PID como se ha señalado en algunos casos de ALPS. Por último, los autoanticuerpos que neutralizan citocinas pueden remedar una PID, como se demuestra en el caso del interferón γ.

Aún se desconocen varios aspectos de las PID y no en todos los casos se han identificado mutaciones genéticas (como se ilustra en CVID y deficiencia de IgA). Sin embargo, la compresión de las PID ha alcanzado la etapa en que pueden implementarse métodos científicos para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades.

375e Inmunodeficiencias primarias relacionadas (o secundarias) a otras enfermedades

Alain Fischer

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Hay un número cada vez mayor de trastornos en los que la inmunodeficiencia primaria (PID, *primary immunodeficiency*) se describe como un aspecto de un cuadro mucho más complejo. Es esencial pensar en enfermedades coexistentes cuando se identifica PID como manifestación primaria y, a la inversa, no descuidar las posibles consecuencias patógenas de PID que pudieran ocultarse con otras manifestaciones de un síndrome particular.

SECCIÓN 2 TRASTORNOS DE LA LESIÓN MEDIADA POR MECANISMOS INMUNITARIOS

376 Alergias, anafilaxia y mastocitosis sistémica

Joshua A. Boyce, K. Frank Austen

El término *atopia* implica una tendencia a manifestar asma, rinitis, urticaria y dermatitis atópica, solas o combinadas, en relación con la presencia de IgE para un alérgeno específico. Sin embargo, las personas sin antecedentes atópicos también pueden tener reacciones de hipersensibilidad, en particular urticaria y anafilaxia, vinculadas con la presencia de IgE. Puesto que el mastocito es una célula efectora clave en la rinitis alérgica y el asma, y el efector dominante en la urticaria, anafilaxia y mastocitosis sistémica, se considerarán su biología de desarrollo, vía de activación, perfil del producto y tejidos blanco en la introducción a estos trastornos clínicos.

La unión de IgE con los mastocitos y basófilos, un proceso llamado *sensibilización*, prepara a estas células para la activación subsiguiente con un antígeno específico. El receptor Fc de gran afinidad por la IgE, designado FcεRI, está compuesto por una cadena α, una β y dos γ unidas por un disulfuro, que en conjunto cruzan la membrana plasmática siete veces. La cadena α es la que se une con la IgE, y las cadenas β y γ proporcionan la transducción de la señal que sigue a la agregación de los receptores tetraméricos sensibilizados por el antígeno polimérico. La unión de IgE estabiliza la cadena α en la membrana plasmática, lo que aumenta la densidad de los receptores

FcεRI en la superficie celular al tiempo que sensibiliza a la célula para las respuestas efectoras. Esto explica la relación entre la concentración sérica de IgE y el número de receptores FcεRI detectados en los basófilos circulantes.

La transducción de la señal se inicia mediante la acción de una tirosinacinasa de la familia Src denominada Lyn, que se relaciona de manera constitutiva con la cadena β. Lyn transfosforila las fracciones de activación basadas en el inmunorreceptor canónico para tirosina (ITAM) de las cadenas β y γ del receptor, lo que induce la atracción de más Lyn activa a la cadena β y de la tirosincinasa Syk. Las tirosinas fosforiladas en las ITAM funcionan como sitios de unión para los dos dominios (SH2) de homología *src* en tándem dentro de Syk. Syk activa no sólo la fosfolipasa Cg, que se relaciona con el vinculador de células T activadas en la membrana plasmática, sino también con la fosfatidilinositol 3-cinasa para producir 3,4,5-trifosfato de fosfatidilinositol, que permite que la cinasa Btk de la familia Tec se dirija a la membrana y se active mediante Lyn. Además, la tirosincinasa Fyn de la familia Src se activa después de la agregación de los receptores para IgE y fosforila a la proteína adaptadora Gab2 que intensifica la activación de la fosfatidilinositol 3-cinasa. En realidad, esta información adicional es esencial para la activación de los mastocitos, pero puede inhibirse de manera parcial por Lyn, lo que indica que la magnitud de la activación de los mastocitos está regulada en parte por la acción recíproca entre estas cinasas de la familia Src. La fosforilasa Cγ activada divide los sustratos fosfolipídicos de la membrana para producir 1,4,5-trifosfato de inositol (IP_3) y 1,2-diacilgliceroles (1,2-DAG) para movilizar el calcio intracelular y activar la proteína cinasa C, respectivamente. La abertura subsiguiente de los conductos activados regulados por calcio permite la elevación sostenida del calcio intracelular requerido para atraer proteínas cinasas activadas por mitógeno, ERK, JNK y p38 (serina/treonina cinasas), que generan cascadas para aumentar la liberación del ácido araquidónico y mediar la traslocación nuclear de los factores de trascripción para varias citocinas. La activación dependiente del ion calcio de las fosfolipasas divide fosfolípidos de la membrana para generar lipofosfolípidos que, como el 1,2-DAG, facilita la fusión de la membrana perigranular del gránulo secretor con la membrana celular, un paso que libera los gránulos sin membrana que contienen los mediadores ya formados que ejercen los efectos de los mastocitos.

El gránulo secretor del mastocito humano tiene una estructura cristalina, a diferencia de los mastocitos de especies inferiores. La activación celular dependiente de IgE produce disolución e hinchazón del contenido del gránulo en el primer minuto de alteración del receptor; esta reacción va seguida del ordenamiento de filamentos intermediarios en todo el gránulo hinchado, movimiento del gránulo hacia la superficie de la célula y fusión de la membrana perigranular con la de otros gránulos y el plasmalema para formar conductos extracelulares por los que se liberan mediadores al tiempo que se mantiene la viabilidad celular.

Además de la exocitosis, la agregación de FcεRI inicia dos vías más para la generación de productos con actividad biológica, mediadores lipídicos y citocinas. Los pasos bioquímicos implicados en la expresión de tales citocinas como el factor de necrosis tumoral α (TNF-α), interleucina (IL)-1, IL-6, IL-4, IL-5, IL-13, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), y otros, incluido un conjunto de quimiocinas, que no se han definido de manera específica para los mastocitos. Los estudios con inhibición de la producción de citocinas (IL-1β, TNF-α e IL-6) en mastocitos de ratón mediante ciclosporina o FK506 revelan unión con la inmunofilina específica para el ligando y atenuación de la serina/treonina fosfatasa dependiente del ion calcio y de la calmodulina, la calcineurina.

La generación de un mediador lipídico **(fig. 376-1)** implica la traslocación de la fosfolipasa A_2 citosólica dependiente del ion calcio a la membrana nuclear externa, con la liberación subsecuente de ácido araquidónico para el procesamiento metabólico por distintas vías prostanoides y del leucotrieno. La endoperóxido sintasa-1 constitutiva de prostaglandina (PGHS-1/ciclooxigenasa-1) y la PGHS-2 (ciclooxigenasa-2) inducible *de novo* convierten el ácido araquidónico en los intermediarios secuenciales, prostaglandinas G_2 y H_2. La prostaglandina D_2 (PGD_2) sintasa hematopoyética dependiente de glutatión convierte luego la PGH_2 en PGD_2, el prostanoide predominante de los mastocitos. El receptor DP_1 para PGD_2 se expresa en las plaquetas y células epiteliales, mientras que DP_2 se expresa en los linfocitos T_H2, eosinófilos y basófilos. Los mastocitos también generan tromboxano A_2 (TXA_2), un mediador de vida corta, pero potente, que induce broncoconstricción y activación plaquetaria mediante el receptor para prostanoide T (TP).

Para la biosíntesis del leucotrieno, el ácido araquidónico liberado se metaboliza mediante la 5-lipooxigenasa (5-LO) en presencia de una proteína integral de la membrana nuclear, la proteína activadora de 5-LO (FLAP). La traslocación de 5-LO dependiente del ion calcio a la membrana nuclear convierte el ácido araquidónico en los intermediarios secuenciales ácido 5-hidroperoxieicosatetraenoico (5-HPETE) y leucotrieno (LT) A_4. El LTA_4 se conjuga con glutatión reducido mediante LTC_4 sintasa, una proteína integral de la membrana nuclear homóloga a FLAP. El LTC_4 intercelular se libera mediante un paso exportador de un portador específico para el metabolismo extracelular hasta cisteinileucotrienos adicionales, LTD_4 y LTE_4, mediante la eliminación secuencial de ácido glutámico y glicina. Como alternativa, la LTA_4 hidrolasa citosólica convierte parte del LTA_4 al dihidroxileucotrieno LTB_4, que también se somete a transporte específico. Dos receptores para LTB_4, BLT_1 y BLT_2 median la quimiotaxia de los neutrófilos humanos. Dos receptores para los cisteinileucotrienos, $CysLT_1$ y $CysLT_2$, se encuentran en el músculo liso de las vías respiratorias y la microvasculatura, así como en células hematopoyéticas como los macrófagos, eosinófilos y mastocitos. Mientras que el receptor $CysLT_1$ tiene preferencia por LTD_4 y se bloquea con antagonistas del receptor en la clínica, el receptor $CysLT_2$ responde por igual a LTD_4 y LTC_4, y estos antagonistas no tienen efecto en él; es un regulador negativo de la función del receptor $CysLT_1$. LTD_4, que actúa en los receptores $CysLT_1$, es el broncoconstrictor más potente conocido, mientras que LTE_4 induce un escape vascular y media la atracción de eosinófilos a la mucosa bronquial. Los estudios en ratones con eliminación génica indican la existencia de receptores adicionales para LTE_4. El lisofosfolípido formado durante la liberación de ácido araquidónico de 1-*O*-alquil-2-acil-*sn*-gliceril-3-fosforilcolina puede acetilarse en la segunda posición para formar el factor activador de plaquetas (PAF). En un estudio reciente, la concentración sérica de PAF tuvo una correlación positiva con la gravedad de la anafilaxia al cacahuate, mientras que la concentración de acetilhidrolasa de PAF (una enzima que degrada PAF) tuvo una relación inversa con el mismo resultado.

A diferencia de la mayoría de las otras células originadas en la médula ósea, los mastocitos circulan como progenitores comprometidos que carecen de sus gránulos secretores característicos. Estos progenitores comprometidos expresan *c-kit*, el receptor para el factor de células madre (SCF, *stem cell factor*). A diferencia de la mayor parte de los otros linajes, conservan y aumentan la expresión de *c-kit* con la maduración. La interacción de SCF con *c-kit* es un requerimiento absoluto para el desarrollo de mastocitos hísticos constitutivos que residen en la piel y en sitios del tejido conec-

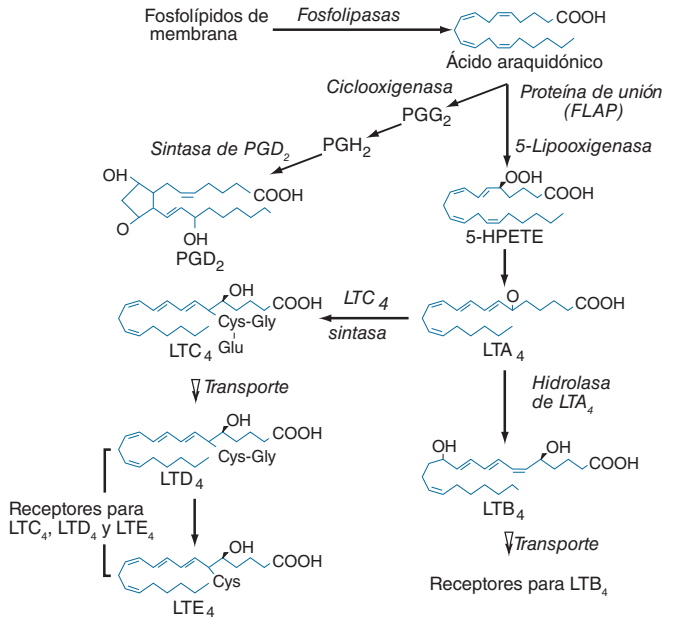


FIGURA 376-1. Vías para la biosíntesis y liberación de mediadores lipídicos derivados de la membrana de los mastocitos. En la vía de la 5-lipooxigenasa, el leucotrieno A_4 (LTA_4) es el intermediario del cual las enzimas de la vía terminal generan los productos finales distintivos, leucotrieno C_4 (LTC_4) y leucotrieno B_4 (LTB_4), que salen de la célula por sistemas de transporte saturables separados. La γ-glutamil transpeptidasa y una dipeptidasa dividen luego el ácido glutámico y la glicina de LTC_4 para formar LTD_4 y LTE_4, respectivamente. El principal producto de los mastocitos del sistema ciclooxigenasa es la PGD_2.

tivo, así como para la acumulación de mastocitos en las superficies mucosas durante las respuestas inmunitarias tipo T_H2. Varias citocinas derivadas de células T (IL-3, IL-4, IL-5 e IL-9) pueden potenciar la proliferación de mastocitos dependiente de SCF y su sobrevida *in vitro* en ratones y humanos. En realidad, los mastocitos están ausentes de la mucosa intestinal en las deficiencias clínicas de células T, pero se encuentran en la submucosa. Con base en la inmunodetección de proteasas neutrales de gránulos secretores, los mastocitos en el parénquima pulmonar y la mucosa intestinal expresan triptasa de manera selectiva, y los de la submucosa intestinal y de las vías respiratorias, espacios perivasculares, piel, ganglios linfáticos y parénquima mamario expresan triptasa, quimasa y carboxipeptidasa A (CPA). En el epitelio mucoso de los asmáticos graves, los mastocitos pueden expresar triptasa y CPA sin quimasa. Los gránulos secretorios de los mastocitos positivos selectivos para triptasa muestran rollos cerrados con una periodicidad sugestiva de una estructura cristalina al microscopio electrónico, mientras que los gránulos secretorios de los mastocitos con múltiples proteasas son pobres en rollos, con una apariencia amorfa o semejante a celosía.

Los mastocitos se distribuyen en las superficies cutánea y mucosa, y en los tejidos submucosos alrededor de las vénulas, y pueden influir en la entrada de sustancias extrañas por su capacidad de respuesta rápida **(fig. 376-2)**. Con la activación por un estímulo específico y la exocitosis de los gránulos secretorios, la histamina e hidrolasas ácidas se solubilizan, mientras que las proteasas neutrales, que son catiónicas, permanecen en su mayor parte unidas con los proteoglucanos aniónicos, heparina y sulfato de condroitina E, con los que funcionan como complejo. La histamina y varios mediadores lipídicos (PGD_2, $LTC_4/D_4/E_4$, PAF) alteran la permeabilidad venular, lo que permite la entrada de proteínas plasmáticas, como complemento e inmunoglobulinas, mientras que LTB_4 media la adhesión de los leucocitos-células endoteliales y la migración dirigida subsiguiente (quimiotaxia). La acumulación de leucocitos y opsoninas plasmáticas facilita la defensa del microambiente. La respuesta inflamatoria también puede ser nociva, como en el asma, en la que la actividad constrictora de los cisteinileucotrienos en el músculo liso es evidente y mucho más potente que la de la histamina.

El componente celular de la respuesta inflamatoria mediada por mastocitos se aumenta y sostiene con citocinas y quimiocinas. La activación de los mastocitos humanos cutáneos *in situ* dependiente de IgE induce la producción y liberación de TNF-α, lo que a su vez induce respuestas de las células endoteliales que favorecen la adhesión leucocítica. De igual manera, la activación de los mastocitos pulmonares humanos purificados o de mastocitos derivados de sangre del cordón y cultivados *in vitro,* conduce a la producción sustancial de citocinas proinflamatorias (TNF-α) e inmunomoduladoras (IL-4, IL-5, IL-13) y quimiocinas. Las muestras de biopsias bronquiales de pacientes con asma revelan que los mastocitos tienen respuesta inmunohistoquímica positiva para IL-4 e IL-5, pero que la localización predominante de IL-4, IL-5 y GM-CSF es en las células T, definidas como T_H2 por su perfil. IL-4 modula el fenotipo de las células T al subtipo T_H2, determina el cambio de isotipo a IgE (igual que IL-13) e incrementa la expresión mediada por FcεRI de las citocinas en los mastocitos, según estudios *in vitro*.

Es posible inducir una fase celular inmediata y tardía de la inflamación alérgica en la piel, nariz o pulmones de algunas personas alérgicas con una exposición local al alérgeno. La fase inmediata en la nariz incluye prurito y secreción acuosa; en los pulmones implica broncoespasmo y secreción de moco, y en la piel incluye una respuesta de ronchas y eritema con prurito. La permeabilidad nasal reducida, la función pulmonar disminuida o el eritema con inflamación en la piel por una respuesta de fase tardía luego de 6 a 8 h se relaciona con hallazgos en la biopsia de células T_H2, eosinófilos, basófilos y algunos neutrófilos infiltrados y activados. La progresión de la activación temprana de los mastocitos a la infiltración celular tardía se ha usado como sustitutivo experimental de la rinitis o el asma. Sin embargo, en el asma existe hiperreactividad intrínseca de las vías respiratorias, independiente de la inflamación relacionada. Además, las respuestas de las fases temprana y tardía (al menos en los pulmones) son mucho más sensibles al bloqueo de la activación de mastocitos dependiente de IgE (o acciones de la histamina y los cisteinileucotrienos) que las exacerbaciones asmáticas espontáneas o causadas por un virus.

La consideración del mecanismo de las enfermedades por hipersensibilidad inmediata en el humano se ha enfocado sobre todo en la identificación dependiente de IgE de sustancias por lo demás inocuas. Una región del cromosoma 5 (5q23-31) contiene genes implicados en el control de las concentraciones de IgE, incluidos IL-4 e IL-13, así como IL-3 e IL-9, que participan en la hiperplasia de mastocitos mucosos, e IL-5 y GM-CSF, que son centrales para el desarrollo de los eosinófilos y su mayor viabilidad hística. Los genes con vínculo a la respuesta IgE específica a alérgenos particulares incluyen los que codifican el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y ciertas cadenas del receptor de células T (TCR-αδ). La complejidad de la atopia y las enfermedades relacionadas incluye la susceptibilidad, gravedad y respuestas terapéuticas, cada una de las cuales está entre las variables separadas moduladas por estímulos inmunitarios innatos y de adaptación.

La inducción de la enfermedad alérgica requiere sensibilización de una persona predispuesta a un alérgeno específico. La mayor propensión para el desarrollo de la alergia atópica ocurre en la infancia y adolescencia temprana. El alérgeno se procesa en las células presentadoras de antígeno del linaje monocítico (sobre todo las células dendríticas) situadas por todo el cuerpo en las superficies de contacto con el ambiente exterior, como la nariz, pulmones, ojos, piel e intestino. Estas células presentadoras de antígeno presentan péptidos portadores de epítopos a través de su MHC a las células T cooperadoras y sus subtipos. La respuesta de las células T depende del reconocimiento del consanguíneo y del microambiente de citocinas proporcionado por las células dendríticas presentadoras de antígeno, en la que IL-4 dirige un subtipo T_H2, el interferón (IFN) γ un perfil T_H1 e IL-6 con el factor de crecimiento transformador β (TGF-β) un subtipo T_H17. Los alérgenos no sólo presentan epítopos antigénicos a través de las células dendríticas, también contienen ligandos para reconocimiento de tipo que facilitan la respuesta inmunitaria mediante el inicio directo de la generación de citocinas a partir de tipos celulares innatos como basófilos, mastocitos, eosinófilos y otros. La respuesta T_H2 se relaciona con activación de células B específicas que también pueden presentar alérgenos o que se transforman en mastocitos para generar anticuerpos. La síntesis y liberación al plasma de la IgE específica para el alérgeno sensibiliza las células portadoras de FcεRI, como los mastocitos y basófilos, los cuales se activan con la exposición al alérgeno específico. En ciertas enfermedades, incluidas las relacionadas con atopia, las poblaciones de monocitos y basófilos pueden expresar un FcεRI trimérico que carece de cadena β, y responder a su agregación. Una clase más recién identificada de células innatas que expresan *c-kit* (llamadas nuocitos, células cooperadoras naturales o células linfoides innatas del grupo 2) pueden generar grandes cantida-

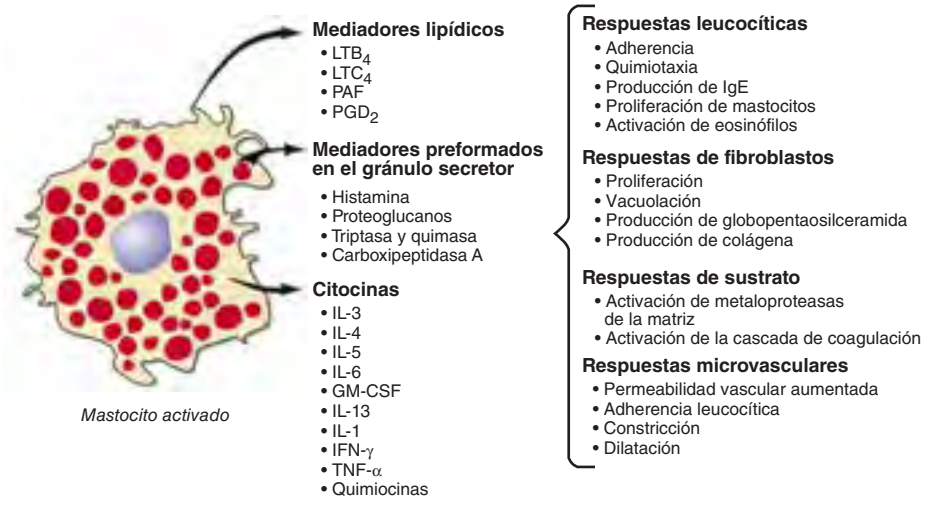


FIGURA 376-2. Los mediadores bioactivos de tres categorías generados por activación dependiente de IgE de mastocitos murinos pueden inducir los efectos frecuentes, pero secuenciales en las células blanco que conducen a las respuestas inflamatorias agudas y sostenidas. GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos; IL, interleucina; IFN, interferón; LT, leucotrieno; PAF, factor activador de plaquetas; PGD_2, prostaglandina D_2; TNF, factor de necrosis tumoral.

des de IL-5 e IL-13 durante las respuestas antihelmínticas, son prominentes en los pólipos nasales de los humanos y bien podrían contribuir a la inflamación en las enfermedades alérgicas.

ANAFILAXIA

DEFINICIÓN

Las respuestas anafilácticas que ponen en peligro la vida de humanos sensibilizados ocurren minutos después de la exposición sistémica al antígeno específico. Se manifiestan por dificultad respiratoria por edema laríngeo y broncoespasmo intenso, a menudo seguidos por colapso vascular o por choque, sin antecedente de dificultad respiratoria. Las manifestaciones cutáneas ejemplificadas por el prurito y urticaria, con o sin angioedema, son características de tales reacciones anafilácticas sistémicas. Las manifestaciones gastrointestinales incluyen náusea, vómito, dolor abdominal cólico y diarrea.

FACTORES PREDISPONENTES Y ETIOLOGÍA

No hay indicio convincente de que la edad, sexo, raza o localización geográfica predispongan a un humano a la anafilaxia, salvo por la exposición a inmunógenos específicos. Según la mayor parte de los estudios, la atopia no predispone a los individuos a la anafilaxia por el tratamiento con penicilina o el veneno de algún insecto, pero es un factor de riesgo para alérgenos en los alimentos o el látex. Sin embargo, los factores de riesgo para un resultado adverso incluyen edad avanzada, uso de bloqueadores β y la presencia de asma preexistente. La anafilaxia grave a himenópteros (casi siempre con hipotensión marcada) puede ser una manifestación inicial de la mastocitosis sistémica subyacente. Además, algunas personas que sufren episodios recurrentes de anafilaxia idiopática tienen mastocitos con morfología anormal en la médula ósea que expresan una forma mutante con actividad constitutiva de *c-kit*, incluso sin indicios de mastocitosis franca.

Los materiales capaces de inducir una reacción anafiláctica sistémica en seres humanos incluyen los siguientes: proteínas heterogéneas en forma de hormonas (insulina, vasopresina, hormona paratiroidea); enzimas (tripsina, quimotripsina, penicilinasa, estreptocinasa); extractos de polen (ambrosía, pasto, árboles); extractos no polínicos (ácaros del polvo; caspa de los gatos, perros, caballos y animales de laboratorio); alimentos (cacahuates, leche, huevos, mariscos, nueces, cereales, frijoles, gelatina en cápsulas); anticuerpos monoclonales; productos relacionados con la ocupación (productos de látex); veneno de himenópteros (avispa amarilla, avispones amarillos y cariblancos, avispa del papel, abeja melífera, hormigas fuego importadas); polisacáridos como dextrano y timerosal como conservador de vacunas; fármacos como protamina; antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, anfotericina B, nitrofurantoína, quinolonas); antineoplásicos (carboplatino, paclitaxel, doxorrubicina); anestésicos locales (procaína, lidocaína); relajantes musculares (suxametonio, galamina, pancuronio); vitaminas (tiamina, ácido fólico); agentes diagnósticos (dehidrocolato de sodio, sulfobromoftaleína); agentes biológicos (omalizumab, rituximab, etanercept), y compuestos relacionados con la actividad profesional (óxido de etileno). Los fármacos actúan como haptenos que forman conjugados inmunitarios con proteínas del hospedador. El hapteno que se conjuga puede ser el compuesto original, un producto de almacenamiento derivado de procesos no enzimáticos o un metabolito formado en el hospedador. Los productos biológicos recombinantes también pueden inducir la formación de IgE contra las proteínas o contra estructuras glucosiladas que sirven como inmunógenos. En fecha más reciente se informaron episodios de anafilaxia por el anticuerpo contra el factor de crecimiento epidérmico cetuximab en relación con títulos altos de IgE sérica contra 1,3-galactosa α, un oligosacárido que se encuentra en ciertas proteínas que no son de primates. Los anticuerpos contra galactosa α también explican algunos episodios de anafilaxia tardía a la carne de res, cordero y puerco.

FISIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES

El tiempo de aparición de síntomas y signos varía con las personas, pero la marca distintiva de la reacción anafiláctica es el inicio de alguna manifestación segundos a minutos después de la introducción del antígeno (excepto por la alergia a la galactosa α), casi siempre por inyección o, menos a menudo, por ingestión. Es posible que haya obstrucción de la vía respiratoria superior, de las inferiores o de ambas. El edema laríngeo puede experimentarse como una "masa" en la faringe, ronquera o estridor, mientras que la obstrucción bronquial se acompaña de una sensación de constricción torácica o sibilancia audible. Los pacientes con asma están predispuestos al compromiso grave de las vías respiratorias bajas y a mayor mortalidad. Puede haber rubor con eritema difuso y sensación de calor. Un rasgo característico es la erupción de ronchas cutáneas discretas y bien delimitadas con bordes eritematosos, elevados y serpiginosos, con centro blanqueado. Estas erupciones urticariales causan prurito intenso y pueden ser localizadas o diseminadas. Pueden confluir para formar ronchas gigantes y pocas veces persisten más de 48 h. También puede haber un proceso cutáneo edematoso más profundo, localizado, que no forma godete, el angioedema. A veces es asintomático, aunque puede producir una sensación ardorosa o punzante. El angioedema de la pared intestinal puede reducir el volumen intravascular lo suficiente para producir colapso cardiovascular.

En los casos letales con obstrucción bronquial crónica, los pulmones muestran hiperinflación marcada en el examen macroscópico y microscópico. Sin embargo, los hallazgos microscópicos en los bronquios se limitan a secreciones luminales, congestión peribronquial, edema submucoso e infiltrado eosinofílico, y el enfisema agudo se atribuye al broncoespasmo intratable que cede con la muerte. El angioedema que causa la muerte por obstrucción mecánica ocurre en la epiglotis y laringe, pero el proceso también resulta palpable en la hipofaringe y, en cierta medida, en la tráquea. En el examen microscópico se observa una separación amplia de las fibras de colágena y los elementos glandulares; también hay congestión vascular e infiltración eosinofílica. Los pacientes que mueren por colapso vascular sin antecedente de hipoxia por insuficiencia respiratoria tienen congestión visceral con pérdida presuntiva de volumen del líquido intravascular. Las alteraciones electrocardiográficas relacionadas, con o sin infarto, en algunos pacientes reflejan un episodio cardiaco primario mediado por mastocitos (que son prominentes cerca de los vasos coronarios), o pueden ser secundarias a un descenso crítico del volumen sanguíneo.

Las manifestaciones de angioedema y urticaria de la anafilaxia se atribuyen a la liberación de histamina endógena. Es probable que participen los cisteinileucotrienos al inducir constricción bronquiolar marcada. El colapso vascular sin dificultad respiratoria como respuesta a la exposición experimental con la picadura de un himenóptero se acompañó de aumentos marcados y prolongados de la histamina sanguínea, además de coagulación intravascular y generación de cinina. El hallazgo de que los pacientes con mastocitosis sistémica y colapso vascular episódico excretan grandes cantidades de metabolitos de PGD_2, además de la histamina, sugiere que la PGD_2 también es importante en las reacciones anafilácticas con hipotensión. Como se indicó, la concentración sérica de PAF se relaciona con la gravedad de la anafilaxia y mantiene una proporción inversa con el nivel constitutivo de acetilhidrolasa implicada en la desactivación de PAF. Es probable que las acciones del conjunto de mediadores derivados de los mastocitos sean aditivas o sinérgicas en los tejidos blanco.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de una reacción anafiláctica depende de un antecedente que revele el inicio de los síntomas y signos minutos después del contacto con el material causante. Es adecuado descartar una reacción compleja inmunitaria mediada por complemento, una respuesta idiosincrática a un antiinflamatorio no esteroideo (NSAID) o el efecto directo de ciertos fármacos o agentes diagnósticos en los mastocitos. La administración intravenosa de un compuesto desgranulador químico de los mastocitos, como los derivados opiáceo y los medios de contraste radiográfico, puede inducir urticaria generalizada, angioedema y una sensación de opresión retroesternal, con o sin broncoconstricción clínica o hipotensión. En la reacción anafiláctica a la transfusión que ocurre en pacientes con deficiencia de IgA, la especificidad causante reside en anticuerpos anti-IgA de tipo IgG o IgE; se supone que el mecanismo de reacción mediado por la IgG anti-IgA es la activación del complemento con participación secundaria de los mastocitos.

La presencia de IgE específica en la sangre de pacientes con anafilaxia sistémica se demostró hace tiempo con la transferencia pasiva del suero por vía intradérmica a un receptor normal, seguida 24 h después de exposición al antígeno en el mismo sitio con desarrollo de una roncha y eritema (*reacción de Prausnitz-Küstner*). En la práctica clínica actual, los inmunoanálisis que emplean antígenos purificados o recombinantes pueden demostrar la presencia de IgE específica en el suero de pacientes con reacciones anafilácticas, y las pruebas cutáneas pueden realizarse después que el paciente se recupere para inducir una reacción local de roncha y eritema como respuesta al supuesto antígeno. Los incrementos en la concentración de triptasa implican activación de los mastocitos en una reacción sistémica y aportan información importante sobre la anafilaxia con episodios de hipotensión durante la anestesia general o cuando el resultado fue letal. Sin

embargo, debido a la semivida corta de la triptasa, es mejor detectar las concentraciones altas en las 4 h siguientes a una reacción sistémica. Además, las reacciones anafilácticas a los alimentos no suelen relacionarse con aumentos de la triptasa sérica.

TRATAMIENTO ANAFILAXIA

La detección temprana de una reacción anafiláctica es obligatoria, ya que la muerte puede ocurrir minutos u horas después de los primeros síntomas. Los síntomas leves como el prurito y la urticaria pueden controlarse con la administración de 0.3 a 0.5 mL de epinefrina al 1:1 000 (1 mg/mL) SC o IM, con dosis repetidas en caso necesario a intervalos de 5 a 20 min en caso de una reacción grave. No usar adrenalina en los primeros 20 min de los síntomas es un factor de riesgo de un resultado adverso en estudios de anafilaxia a alimentos. Si el material antigénico se inyectó en una extremidad, el ritmo de absorción puede reducirse con la aplicación temprana de un torniquete proximal al sitio de la reacción, administración de 0.2 mL de epinefrina al 1:1 000 en el sitio y retiro del aguijón de un insecto, sin comprimirlo, si fuera el caso. Debe iniciarse una infusión IV para establecer una vía de administración de 2.5 mL de epinefrina, diluida al 1:1 000, a intervalos de 5 a 10 min; expansores del volumen como solución salina normal, y vasopresores como dopamina, si hay hipotensión intratable. El remplazo del volumen intravascular debido a la fuga por las vénulas poscapilares a veces requiere varios litros de solución salina. La epínefrina tiene efectos adrenérgicos α y β, lo que causa vasoconstricción, relajación del músculo liso bronquial y atenuación de la permeabilidad venular aumentada. El oxígeno solo por catéter nasal o con albuterol nebulizado puede ser útil, pero ni la intubación endotraqueal ni la traqueostomía son obligadas para suministrar oxígeno en caso de hipoxia progresiva. Los fármacos auxiliares, como el antihistamínico difenhidramina, 50 a 100 mg IM o IV, y aminofilina 0.25 a 0.5 g IV, son adecuados para urticaria-angioedema y broncoespasmo, respectivamente. Los glucocorticoides intravenosos, 0.5 a 1 mg/kg de metilprednisolona, no son efectivos para el episodio agudo, pero pueden aliviar la recurrencia tardía del broncoespasmo, hipotensión o urticaria.

PREVENCIÓN

La prevención de la anafilaxia debe tomar en cuenta la sensibilidad del individuo; la dosis y carácter del agente diagnóstico o terapéutico, y el efecto de la vía de administración en el ritmo de absorción. Los bloqueadores β están relativamente contraindicados en personas con riesgo de reacciones anafilácticas, sobre todo los que son sensibles al veneno de himenópteros o los que reciben inmunoterapia para alergia respiratoria. Si existe un antecedente definitivo de una reacción anafiláctica a un medicamento, es recomendable elegir un fármaco sin relación estructural. Es crucial conocer la reactividad cruzada entre compuestos, ya que por ejemplo, las cefalosporinas tienen una estructura anular que tiene reactividad cruzada con las penicilinas. Cuando se realiza una prueba cutánea, debe hacerse una con pinchazo o arañazo, antes de una prueba intradérmica, ya que ésta conlleva mayor riesgo de causar anafilaxia. Estas pruebas deben realizarse antes de la administración de ciertos materiales con probabilidad de desencadenar reacciones anafilácticas, como extractos alergénicos. Las pruebas cutáneas para antibióticos o antineoplásicos sólo deben realizarse en pacientes con un antecedente clínico positivo consistente con una reacción mediada por IgE y con necesidad inminente del antibiótico en cuestión; las pruebas cutáneas no tienen valor para erupciones no mediadas por IgE. Con respecto a la penicilina, dos tercios de los pacientes con un antecedente de reacción positiva y pruebas cutáneas positivas a bencilpeniciloil-polilisina (BPL) o la mezcla determinante menor (MDM) de productos de bencilpenicilina experimentan reacciones alérgicas con el tratamiento, y estas reacciones casi siempre son de tipo anafiláctico en los pacientes con reactividad al determinante menor. Incluso las personas sin antecedente de reacciones clínicas previas tienen una incidencia de 2 a 6% de pruebas cutáneas positivas a los dos materiales de prueba, y casi 3 de cada 1 000 con antecedente negativo desarrollan anafilaxia ante el tratamiento, con una mortalidad cercana a 1 por 100 000.

Si se requiere un fármaco con riesgo de inducir una respuesta anafiláctica porque no se cuenta con una alternativa sin reacción cruzada, puede hacerse la desensibilización con la mayor parte de los antibióticos y otras clases de fármacos por vía IV, SC o VO. Por lo general, se administran cantidades graduadas del compuesto por la vía elegida comenzando con una dosis menor al umbral para una reacción adversa; luego se duplica cada dosis hasta alcanzar una dosis terapéutica. Debido al riesgo de anafilaxia durante la desensibilización, este procedimiento debe hacerse bajo la supervisión de un especialista y en una institución en la que se tenga el equipo de reanimación dispuesto, con una vía IV instalada. Una vez que se alcanza el estado desensibilizado, es crucial continuar la administración del fármaco a intervalos regulares durante todo el periodo terapéutico para prevenir el restablecimiento de una reserva significativa de células sensibilizadas.

Una forma distinta de protección implica el desarrollo de un anticuerpo bloqueador de clase IgG que proteja contra la anafilaxia inducida por el veneno de himenópteros al interactuar con el antígeno, de manera que llegue menor cantidad a los mastocitos del tejido sensibilizado. El riesgo máximo de reacciones anafilácticas sistémicas en personas con sensibilidad a los himenópteros ocurre cuando una prueba cutánea es positiva. Aunque existe poca reactividad cruzada entre los venenos de la abeja melífera y la avispa amarilla, el grado de reactividad cruzada es alto entre el veneno de la avispa amarilla y el veneno del resto de los véspidos (avispones amarillos o cariblancos y avispas). La prevención incluye la modificación de las actividades al aire libre para evitar los pies descalzos, el uso de artículos de tocador perfumados, comer en áreas atractivas para los insectos, podar setos o pasto y acarrear basura o fruta caída. Como en caso de cualquier sensibilidad anafiláctica, el individuo debe portar un brazalete informativo y tener acceso inmediato a un estuche de epinefrina vigente autoinyectable. La inmunoterapia con veneno por cinco años puede inducir un estado de resistencia a las reacciones por picadura independiente de la concentración sérica de la IgG o IgE específicas. Para niños menores de 10 años de edad con una reacción sistémica limitada a la piel, la probabilidad de progresión a manifestaciones respiratorias o vasculares más graves es baja, por lo que no se recomienda la inmunoterapia.

URTICARIA Y ANGIOEDEMA

DEFINICIÓN

La urticaria y el angioedema pueden aparecer separados o juntos como manifestaciones cutáneas de edema localizado sin godete; puede haber un proceso similar en las superficies mucosas de la vía respiratoria superior y el tubo digestivo. La *urticaria* afecta sólo la parte superficial de la dermis, se manifiesta con ronchas bien circunscritas con borde eritematoso serpiginoso elevado y centro blanqueado, que pueden confluir para volverse ronchas gigantes. El *angioedema* es el edema localizado bien delimitado que afecta capas más profundas de la piel, incluso el tejido subcutáneo, también puede afectar la pared intestinal. Los episodios recurrentes de urticaria o angioedema con menos de seis semanas de duración se consideran agudos, mientras que los ataques que persisten más de ese tiempo se denominan crónicos.

FACTORES PREDISPONENTES Y ETIOLOGÍA

Es probable que la urticaria y el angioedema sean más frecuentes de lo informado por la naturaleza evanescente y autolimitada de estas erupciones, que pocas veces requieren atención médica cuando se limitan a la piel. Aunque las personas de cualquier grupo de edad pueden tener urticaria y angioedema agudos o crónicos, estas lesiones se vuelven más frecuentes después de la adolescencia, la mayor incidencia ocurre en el tercer decenio de edad; en realidad, una encuesta en estudiantes universitarios indicó que 15 a 20% había experimentado una reacción con ronchas pruriginosas.

La clasificación de urticaria-angioedema presentada en el **cuadro 376-1** se enfoca en los distintos mecanismos para causar la enfermedad clínica y puede ser útil para el diagnóstico diferencial; no obstante, la mayor parte de los casos de urticaria crónica es idiopática. La urticaria y el angioedema que ocurren durante la estación apropiada en pacientes con alergia respiratoria estacional o por la exposición a animales o mohos se atribuye a la inhalación o contacto físico con los pólenes, caspa animal y esporas de mohos, respectivamente. Sin embargo, la urticaria y el angioedema secundarios a la inhalación son relativamente infrecuentes en comparación con los ocasionados por la ingestión de frutas frescas, mariscos, pescado, productos lácteos, chocolate, leguminosas, incluidos cacahuates y varios fármacos que pueden producir no sólo un síndrome anafiláctico con molestias gastrointestinales intensas, sino también urticaria sola.

Las causas adicionales incluyen estímulos físicos como frío, calor, rayos solares, ejercicio e irritación mecánica. Las urticarias físicas pueden dis-

CUADRO 376-1 Clasificación de la urticaria y el angioedema

1. **Dependiente de IgE**
   a. Sensibilidad a antígeno específico (pólenes, alimentos, fármacos, hongos, mohos, veneno de himenópteros, helmintos)
   b. Dermografismo físico, frío, solar, por presión, colinérgica
   c. Autoinmunitaria
2. **Mediada por bradicinina**
   a. Angioedema hereditario: deficiencia de inhibidor de C1: nulo (tipo 1) y disfuncional (tipo 2); factor XII mutado (tipo 3)
   b. Angioedema adquirido: deficiencia de inhibidor de C1, anti-idiotipo e inhibidor anti-C1.
   c. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
3. **Mediada por complemento**
   a. Vasculitis necrosante
   b. Enfermedad del suero
   c. Reacciones a productos sanguíneos
4. **No inmunitaria**
   a. Compuestos con liberación directa de mastocitos (opiáceos, curare, D-tubocurarina, medios de contraste radiográfico)
   b. Compuestos que alteran el metabolismo del ácido araquidónico (ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos, pigmentos tipo azo y benzoatos)
5. **Idiopática**

tinguirse por el fenómeno desencadenante y otros aspectos del cuadro clínico. El *dermografismo*, que ocurre en 1 a 4% de la población, se define por la aparición de una ronchа lineal en el sitio de un frote enérgico con un objeto firme o por cualquier configuración apropiada al fenómeno desencadenante **(fig. 376-3)**. La prevalencia del dermografismo alcanza su nivel máximo en el segundo a tercer decenios. No tiene influencia atópica y por lo general tiene una duración menor de cinco años. La *urticaria por presión*, que a menudo acompaña a la urticaria idiopática crónica, se presenta como respuesta a un estímulo sostenido, como un tirante en el hombro o cinturón, correr (pies) o trabajo manual (en las manos). La *urticaria colinérgica* es distintiva, ya que las ronchas pruriginosas son pequeñas (1 a 2 mm) y están rodeadas por un área amplia de eritema; los ataques se inician por fiebre, un baño o ducha calientes, o por ejercicio, y se atribuyen al aumento de la temperatura corporal central. La *anafilaxia inducida por ejercicio* puede desencadenarse por el esfuerzo solo o depender de la ingestión previa de alimento. Existe una relación con la presencia de IgE específica para una gliadina-5α, un componente del trigo. El cuadro clínico puede limitarse a rubor, eritema y urticaria pruriginosa, pero puede progresar a angioedema de la cara, bucofaringe, laringe o intestino, incluso al colapso vascular; se distingue de la urticaria colinérgica porque se manifiesta por ronchas de tamaño convencional y no ocurre con la fiebre o un baño caliente. La *urticaria por frío* se localiza en áreas expuestas a una baja temperatura ambiental u objetos fríos, pero puede progresar al colapso vascular con la inmersión en agua fría (natación). La *urticaria solar* se subdivide en seis grupos por la respuesta a porciones específicas del espectro de luz. El *angioedema vibratorio* puede ocurrir después de años de exposición laboral o puede ser idiopática; a veces se acompaña de urticaria colinérgica. Otras formas raras de alergia física, siempre definidas por el estímulo específico que la inicia, incluyen la *urticaria por calor local*, *urticaria acuagénica* por contacto con agua a cualquier temperatura (a veces relacionada con policitemia vera) y *urticaria de contacto*, por la interacción directa con alguna sustancia química.

El angioedema sin urticaria por la generación de bradicinina ocurre en la deficiencia del inhibidor C1 (C1INH), puede ser congénito como característica autosómica dominante o puede adquirirse por la aparición de un autoanticuerpo. Los inhibidores de la ACE pueden causar un cuadro clínico similar en 0.1 a 0.5% de los pacientes hipertensos debido a la degradación disminuida de bradicinina. Se cree que la urticaria y el angioedema relacionados con la enfermedad del suero típica o con angitis necrosante cutánea hipocomplementémica son enfermedades relacionadas con complejos inmunitarios. Las reacciones farmacológicas a los compuestos liberadores de gránulos de mastocitos y a los NSAID pueden ser sistémicas, semejantes a anafilaxia, o limitadas a sitios cutáneos.

Dermografismo

FIGURA 376-3. Lesión urticarial dermográfica inducida por el frote ligero del antebrazo con el borde de un abatelenguas. La fotografía, tomada después de 2 min, demuestra una reacción prominente de roncha y eritema en forma de una X. *(Tomado de LA Goldsmith et al. [eds]: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 8th ed. New York, McGraw-Hill, 2012. Fotografía proporcionada por Allen P. Kaplan, MD, Medical University of South Carolina.)*

FISIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES

Las erupciones urticariales se distinguen por ser pruriginosas, pueden afectar cualquier área del cuerpo, desde la piel cabelluda a las plantas, y aparecen en grupos de 12 a 36 h de duración, las lesiones antiguas se desvanecen conforme aparecen las nuevas. La mayor parte de las urticarias físicas (por frío, colinérgicas, dermografismo) son una excepción, las lesiones individuales duran menos de 2 h. Los sitios más frecuentes de la urticaria son las extremidades y la cara, el angioedema a menudo es periorbitario y labial. Aunque se autolimita, el angioedema de la vía respiratoria superior puede poner en peligro la vida por obstrucción laríngea, mientras que el compromiso gastrointestinal puede manifestarse por cólico abdominal, con o sin náusea y vómito, y a veces da lugar a una intervención quirúrgica innecesaria. Ni la urticaria ni el angioedema dejan un cambio de coloración residual, a menos que exista un proceso vasculítico subyacente que cause extravasación de eritrocitos.

El examen patológico se caracteriza por edema de la dermis superficial en la urticaria y del tejido subcutáneo y la dermis profunda en el angioedema. Los haces de colágena de las áreas afectadas están muy separados y las vénulas a veces se dilatan. Cualquier infiltrado perivenular consiste en linfocitos, monocitos, eosinófilos y neutrófilos que se encuentran en combinaciones y números variables.

Quizás el ejemplo mejor estudiado de urticaria y angioedema mediados por IgE y mastocitos sea la *urticaria por frío*. Las crioglobulinas o aglutininas en frío existen hasta en 5% de estos pacientes. La inmersión de una extremidad en un baño helado desencadena el angioedema de la parte distal, con urticaria en la zona de interfase con el aire unos minutos después de la exposición. Los exámenes histológicos revelan desgranulación de los mastocitos, con edema relacionado en la dermis y tejido subcutáneo. La concentración plasmática de histamina del efluente venoso de la extremidad expuesta al frío y angioedematosa se aumenta al máximo, pero este incremento no se observa en el plasma del efluente en la extremidad contralateral normal. Se han encontrado cifras altas de histamina en el efluente venoso y en el líquido aspirado de las vesículas en sitios de lesión inducidos de manera experimental en pacientes con dermografismo, urticaria por presión, angioedema vibratorio, urticaria por luz y urticaria por calor. En el análisis ultraestructural, el tipo de la desgranulación de mastocitos en la urticaria por frío se parece a la respuesta mediada por IgE, con dilución del contenido del gránulo, fusión de las membranas perigranular y celular, y liberación del contenido del gránulo, mientras que en una lesión por dermografismo además existe desgranulación zonal superpuesta (fragmentaria). Existen varios reportes de resolución de la urticaria por frío mediante tratamiento con anticuerpo monoclonal contra IgE humana (omalizumab). También se han demostrado incrementos de la histamina plasmática con desgranulación demostrada por biopsia en los ataques ge-

neralizados de *urticaria colinérgica* y *anafilaxia relacionada con ejercicio* desencadenadas de manera experimental en sujetos que se ejercitan en una banda sin fin mientras usan un traje de neopreno. Sin embargo, sólo los sujetos con urticaria colinérgica tienen un descenso concomitante en la función pulmonar.

Hasta 40% de los pacientes con urticaria crónica tiene alguna causa autoinmunitaria para la enfermedad, incluidos anticuerpos contra IgE (5 a 10%) o más a menudo, contra la cadena α de FcεRI (35 a 45%). En estos pacientes, el suero autólogo inyectado en su propia piel puede inducir una reacción de roncha y eritema que implica activación de mastocitos. La presencia de estos anticuerpos también puede reconocerse por su capacidad para liberar histamina o inducir la activación de marcadores como CD63 o CD203 en los basófilos. Se ha observado una relación con los anticuerpos contra la peroxidasa microsómica y la tiroglobulina que se identifican a menudo en la tiroiditis de Hashimoto clínica relevante. Los estudios *in vitro* revelan que estos autoanticuerpos median la desgranulación de los basófilos con intensificación con suero como fuente del fragmento anafilatóxico, C5a.

El angioedema hereditario es una enfermedad autosómica dominante debida a deficiencia de C1INH (tipo 1) en cerca de 85% de los pacientes y a una proteína disfuncional (tipo 2) en el resto. Se ha descrito un tercer tipo de angioedema hereditario en el que la función de C1INH es normal, la lesión causal es una forma mutante del factor XII que conduce a la generación de bradicinina excesiva. En la forma adquirida de la deficiencia de C1INH existe un consumo excesivo por complejos inmunitarios formados entre anticuerpos antiidiotípicos e IgG monoclonal presentados por linfomas de células B, o por un autoanticuerpo dirigido contra C1INH. C1INH bloquea la función catalítica del factor XII activado (factor de Hageman) y de la calicreína, así como de los componentes C1r/C1s de C1. Durante los ataques agudos de angioedema, los pacientes con deficiencia de C1INH tienen cifras elevadas de bradicinina, sobre todo en el efluente venoso de una extremidad afectada, y concentraciones bajas de precalicreína y cininógeno de alto peso molecular, del cual se divide la bradicinina. El descenso paralelo en los sustratos del complemento C4 y C2 refleja la acción de C1 activado durante tales ataques. Los ratones con alteración enfocada del gen para C1INH tienen un aumento crónico en la permeabilidad vascular. La biopatología se agrava con la administración de un inhibidor de la ACE (captopril) y se atenúa con la crianza de la cepa sin C1INH con una cepa nula para receptor de bradicinina 2 (Bk2R). Como la ACE también se describe como una cininasa II, el uso de bloqueadores altera la degradación de bradicinina y explica el angioedema idiosincrático en los pacientes hipertensos con C1INH normal. El angioedema mediado por bradicinina, ya sea causado por inhibidores de ACE o por deficiencia de C1INH, es notable por la ausencia conspicua de urticaria concomitante.

DIAGNÓSTICO

El rápido inicio y la naturaleza autolimitada de la urticaria y el angioedema son características distintivas. Otras características son la aparición de brotes de urticaria en varias etapas de evolución y la distribución asimétrica del angioedema. La urticaria y el angioedema causados por mecanismos dependientes de IgE a menudo se acompañan de antecedentes que implican alérgenos o estímulos físicos específicos, por su incidencia estacional o por la exposición a ciertos ambientes. La reproducción directa de la lesión con estímulos físicos es un dato muy valioso porque a menudo establece la causa de la lesión. El diagnóstico de un alérgeno ambiental basado en la historia clínica puede confirmarse con pruebas cutáneas o pruebas para IgE contra un alérgeno específico en suero. La urticaria y el angioedema mediados por IgE pueden o no relacionarse con un aumento de la IgE total o con eosinofilia periférica. No hay fiebre, leucocitosis ni aumento en la velocidad de eritrosedimentación.

Es necesario que la clasificación de los estados con urticaria y angioedema presentados en el cuadro 376-1 en términos de posibles mecanismos incluya algunos puntos para el diagnóstico diferencial. No existe hipocomplementemia en la enfermedad por mastocitos mediada por IgE y puede reflejar una anormalidad adquirida, casi siempre atribuida a la formación de complejos inmunitarios o a una deficiencia genética o adquirida de C1INH. La urticaria recurrente crónica, por lo general en mujeres, relacionada con artralgias, con velocidad de eritrosedimentación elevada y cifras normales o disminuidas de complemento, sugiere angitis necrosante cutánea subyacente. Por lo general, la urticaria vasculítica persiste más de 72 h, mientras que la urticaria convencional a menudo dura 12 a 36 h. La confirmación depende de una biopsia que revela infiltración celular, detritos nucleares y necrosis fibrinoide de las vénulas. El mismo proceso biopatológico explica la urticaria vinculada con enfermedades como el lupus eritematoso sistémico o la hepatitis viral, con o sin arteritis relacionada. La enfermedad del suero *per se* o una entidad clínica semejante causada por fármacos no sólo incluye urticaria, sino fiebre, linfadenopatía, mialgia y artralgia o artritis. Las reacciones urticariales a los productos sanguíneos o a la administración intravenosa de inmunoglobulina se definen por el evento y casi nunca son progresivas, a menos que el receptor tenga deficiencia de IgA en el primer caso, o que el reactivo esté agregado, en el segundo.

El diagnóstico del angioedema hereditario se sugiere no sólo por el antecedente familiar, sino también por la falta de prurito y de lesiones urticariales, la prominencia de los episodios gastrointestinales recurrentes de cólico y episodios de edema laríngeo. El diagnóstico de laboratorio depende de la demostración de la deficiencia del antígeno C1INH (tipo 1) o de una proteína no funcional (tipo 2) mediante una prueba de inhibición catalítica. Aunque la concentración de C1 es normal, sus sustratos, C4 y C2, muestran una deficiencia crónica y se reducen aún más durante los episodios debido a la activación de C1 adicional. Los pacientes con las formas adquiridas de deficiencia de C1INH tienen las mismas manifestaciones clínicas, pero difieren en la falta de un elemento familiar. Además, su suero muestra función reducida de C1 y proteína C1q, así como de C1INH, C4 y C2. La deficiencia congénita de C1INH y el angioedema inducido por inhibidores de la ACE se acompañan con cifras altas de bradicinina. Por último, el angioedema hereditario tipo 3 se relaciona con concentraciones normales de proteínas del complemento.

La urticaria y el angioedema son distintos de la sensibilidad por contacto, una erupción vascular que progresa al engrosamiento crónico de la piel con la exposición continua al alérgeno. También difieren de la dermatitis atópica, un trastorno que puede manifestarse con eritema, edema, pápulas, vesículas y rezumamiento que avanzan a una fase subaguda y crónica en la que la formación de vesículas es menos marcada o inexistente, y predominan la descamación, formación de fisuras y liquenificación en una distribución que por lo general afecta las superficies flexoras. En la mastocitosis cutánea, las máculas y pápulas pardas rojizas, características de la urticaria pigmentosa, causan escozor con prurito con el traumatismo; en la mastocitosis sistémica, con o sin urticaria pigmentosa, existe rubor sistémico episódico con o sin urticaria, pero sin angioedema.

TRATAMIENTO URTICARIA Y ANGIOEDEMA

La identificación y eliminación subsiguiente de los factores etiológicos representan el programa terapéutico más satisfactorio; esta estrategia es posible en grados variables para las reacciones mediadas por IgE a alérgenos o estímulos físicos. Para la mayor parte de las formas de urticaria, los antihistamínicos H_1, como la clorfeniramina o la difenhidramina, son efectivos para atenuar el escozor y el prurito, pero debido a sus efectos colaterales, casi siempre se usan primero fármacos no sedantes, como loratadina, desloratadina y fexofenadina, o con efecto sedante ligero, como cetirizina o levocetirizina. La ciproheptadina en dosis iniciales de 8 mg con ascenso a 32 mg al día, y en especial la hidroxizina en dosis de iniciales de 40 mg y de hasta 200 mg al día son efectivos cuando los antihistamínicos H_1 fallan. La adición de un antagonista H_2, como cimetidina, ranitidina o famotidina en dosis convencionales puede aumentar el beneficio cuando los antihistamínicos H_1 son insuficientes. La doxepina, un compuesto tricíclico tipo dibenzoxepina con actividad antagonista en los receptores H_1 y H_2, es otra alternativa. Un antagonista del receptor CysLT, como montelukast, 10 mg/día, o zafirlukast, 20 mg dos veces al día, pueden ser adiciones terapéuticas importantes.

Los glucocorticoides tópicos carecen de valor, y por lo general se evitan los glucocorticoides sistémicos en las urticarias idiopática, inducida por alérgeno o físicas debido a su toxicidad prolongada. Los glucocorticoides sistémicos son útiles en el tratamiento de pacientes con urticaria por presión, urticaria vasculítica (sobre todo con prominencia de eosinófilos), angioedema idiopático con o sin urticaria, o urticaria crónica que responde poco al tratamiento convencional. En la urticaria vasculítica persistente, pueden agregarse hidroxicloroquina, dapsona o colquicina al régimen después de hidroxizina y antes o junto con los glucocorticoides sistémicos. La ciclosporina puede ser eficaz para pacientes con urticaria idiopática crónica o autoinmunitaria crónica grave y con escasa respuesta a otras modalidades, o cuando el requerimiento glucocorticoide es excesivo. Para la urticaria crónica inducida por acti-

vación de mastocitos y basófilos mediante autoanticuerpos o para la urticaria por frío, pueden considerarse los anticuerpos monoclonales anti-IgE, como omalizumab.

El tratamiento de la deficiencia congénita de C1INH se simplificó por el hallazgo de que los andrógenos atenuados corrigen el defecto bioquímico y brindan protección profiláctica; su eficacia se atribuye a la producción del gen y una cantidad normales de C1INH suficientes para controlar la activación espontánea de C1. El antifibrinolítico ácido ε-aminocaproico puede usarse para la profilaxia preoperatoria, pero está contraindicado en pacientes con tendencias trombóticas o isquemia debida a aterosclerosis arterial. La infusión de proteína aislada C1INH puede usarse para profilaxia o tratamiento de un ataque agudo; un antagonista del receptor 2 para bradicinina y ecalantida, un inhibidor de la calicreína, que se administra por vía SC, están en valoración para aminorar los ataques. Está indicado el tratamiento de la neoplasia maligna hematológica para la deficiencia adquirida de C1INH.

MASTOCITOSIS SISTÉMICA

DEFINICIÓN

La *mastocitosis sistémica* se define por una expansión clonal de mastocitos que en la mayor parte de los casos es indolora y no maligna. Por lo general, la expansión de los mastocitos se reconoce sólo en la médula ósea y en los sitios de distribución periférica normal de las células, como la piel, mucosa gastrointestinal, hígado y bazo. La mastocitosis ocurre a cualquier edad y tiene una ligera preponderancia en varones. La prevalencia de la mastocitosis sistémica se desconoce, su presencia familiar es rara y no aumenta la atopia.

CLASIFICACIÓN Y FISIOPATOLOGÍA

Una clasificación de consenso para la mastocitosis reconoce la mastocitosis cutánea con variantes y cuatro formas sistémicas **(cuadro 376-2)**. La mastocitosis cutánea es el diagnóstico más frecuente en niños, mientras que la forma designada como *mastocitosis sistémica indolora* (ISM) se encuentra en la mayoría de los adultos; implica que no hay evidencia de un trastorno hematológico relacionado, enfermedad hepática o linfadenopatía, y no se sabe que altere la esperanza de vida. En la *mastocitosis sistémica relacionada con enfermedad de linaje no mastocítico hematológico clonal* (SM-AHNMD), el pronóstico depende de la naturaleza del trastorno relacionado, que puede variar desde dismielopoyesis hasta leucemia. En la *mastocitosis sistémica agresiva* (ASM), la infiltración/proliferación de mastocitos en múltiples órganos, como el hígado, bazo, intestino y hueso, conlleva un mal pronóstico; un subgrupo de pacientes con esta forma tiene eosinofilia prominente con hepatoesplenomegalia y linfadenopatía. La *leucemia mastocítica* (MCL) es la forma más rara de la enfermedad y por ahora, siempre es letal; la sangre periférica contiene mastocitos atípicos circulantes con tinción metacromática. Se reconoce una forma no leucémica de MCL sin mastocitos circulantes cuando el porcentaje de mastocitos inmaduros de grado alto en los frotis de médula rebasan 20% en un área no espicular. El sarcoma mastocítico y los mastocitomas extracutáneos son tumores sólidos de mastocitos con características malignas y benignas, respectivamente.

Una mutación puntual de T por A en el codón 816 de *c-kit* produce una sustitución de ácido aspártico por valina y se encuentra en muchos linajes celulares en pacientes con mastocitosis, es una mutación con ganancia de función. Esta sustitución, así como otras mutaciones raras de *c-kit*, es característica de pacientes con todas las formas de mastocitosis sistémica, pero también se encuentra en algunos niños con mastocitosis cutánea, como podría anticiparse debido a que los mastocitos son un linaje de la médula ósea. El pronóstico para pacientes con mastocitosis cutánea y para casi todos aquellos con ISM es una esperanza de vida normal, mientras que para los pacientes con SM-AHNMD depende del componente no mastocítico. La ASM y la MCL conllevan un peor pronóstico. En los lactantes y niños con manifestaciones cutáneas, o sea, urticaria pigmentosa o lesiones ampollares, casi nunca hay afectación visceral y la resolución es frecuente.

CUADRO 376-2 Clasificación de mastocitosis

Mastocitosis cutánea (CM)
Urticaria pigmentosa (UP)/mastocitosis cutánea maculopapular (MPCM)
Variantes: forma en placa, forma nodular; telangiectasia macular eruptiva persistente (TMEP)
Mastocitoma solitario de la piel
Mastocitosis cutánea difusa
Mastocitosis sistémica indolora (ISM)
Mastocitosis sistémica relacionada con enfermedad de linaje no mastocítico hematológico clonal (SM-AHNMD)
Mastocitosis sistémica agresiva (ASM)
Leucemia mastocítica (MCL)
Sarcoma mastocítico (MCS)
Mastocitoma extracutáneo

Fuente: Modificado a partir de SH Swerdlow *et al.* (eds): *World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics in Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lyon, IARC Press, 2008.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la mastocitosis sistémica, distintas de una complicación leucémica, se deben a la ocupación hística por la masa de mastocitos, la respuesta del tejido a esa masa y la liberación de sustancias bioactivas con efecto local y en sitios distantes. Las manifestaciones inducidas por los fármacos son prurito, rubor, palpitaciones y colapso vascular, molestia gástrica, dolor cólico abdominal inferior y cefalea recurrente. El aumento en la carga celular local se demuestra por las lesiones de urticaria pigmentosa en partes de la piel y puede ser una causa local de dolor óseo y malabsorción. Existen cambios fibróticos mediados por los mastocitos en el hígado, bazo y médula ósea, pero no en el tejido gastrointestinal ni la piel. El análisis inmunofluorescente de la médula ósea y las lesiones cutáneas en la ISM y del bazo, ganglios linfáticos y piel en la ASM reveló sólo un fenotipo de mastocito: células con pocos rollos que expresan triptasa, quimasa y CPA.

Las lesiones cutáneas de la urticaria pigmentosa son máculas o pápulas pardas rojizas que responden al traumatismo con desarrollo de urticaria y eritema (signo de Darier). La incidencia aparente de estas lesiones es ≥80% en pacientes con ISM y <50% en los que tienen SM-AHNMD o ASM. Cerca de 1% de los pacientes con ISM tienen lesiones cutáneas que se ven como máculas bronceadas con eritema en parches llamativo y telangiectasia relacionada (telangiectasia macular eruptiva persistente). En la parte superior del tubo digestivo, los problemas significativos son gastritis y úlcera péptica. En la porción inferior, la presencia de diarrea y dolor abdominal se atribuyen al aumento de la motilidad causado por los mediadores de los mastocitos; este problema puede agravarse por malabsorción, que también puede causar insuficiencia nutricional secundaria y osteomalacia. La fibrosis periportal relacionada con infiltración de mastocitos y prominencia de eosinófilos puede causar hipertensión portal y ascitis. En algunos pacientes, el rubor y el colapso vascular recurrente se agravan mucho por una respuesta idiosincrática a una dosis mínima de NSAID. Los trastornos neuropsiquiátricos se manifiestan como alteración de la memoria reciente, capacidad de atención reducida y cefaleas "semejantes a migraña". Es probable que los pacientes experimenten exacerbación de un signo o síntoma clínico específico con la ingestión de alcohol, cambios de temperatura, uso de narcóticos que interactúan con los mastocitos o la ingestión de NSAID.

DIAGNÓSTICO

Aunque el diagnóstico de mastocitosis casi siempre se sospecha con base en los antecedentes médicos y la exploración física, y puede respaldarse con análisis de laboratorio, sólo puede confirmarse con el diagnóstico hístico. Por convención, el diagnóstico de la mastocitosis sistémica depende mucho de que la biopsia de la médula ósea cumpla un criterio mayor más uno menor o tres menores **(cuadro 376-3)**. La médula ósea proporciona el criterio mayor al demostrar agregados de mastocitos, a menudo con localización paratrabecular y perivascular, con linfocitos y eosinófilos, además del criterio menor de morfología anormal de los mastocitos, un inmunofenotipo anormal en la membrana del mastocito o una mutación en el codón 816 en cualquier tipo celular. La concentración sérica total de triptasa,

CUADRO 376-3 Criterios diagnósticos para mastocitosis sistémica[a]

Mayores: infiltrados densos multifocales de mastocitos en la médula ósea u otros tejidos extracutáneos con confirmación por inmunodetección de triptasa o metacromasia
Menores: morfología anormal de mastocitos con forma en huso o núcleo multilobulado o excéntrico
Fenotipo superficial mastocítico anormal con expresión de CD25 (receptor para IL-2) y CD2, además de C117 (*c-kit*)
Detección de mutación en el codón 816 en células sanguíneas periféricas, células medulares o tejido lesional
Triptasa sérica total >20 ng/mL

[a] El diagnóstico requiere el criterio mayor y uno menor o tres criterios menores.

la recolección de orina de 24 h o ambas, para cuantificar la histamina, metabolitos de histamina o metabolitos de PGD_2, son opciones no cruentas a considerar antes de la biopsia de médula ósea. Las formas pro-β y α de la triptasa se elevan en más de la mitad de los pacientes con mastocitosis sistémica y representan un criterio menor; la forma β procesada del todo ("madura") aumenta en pacientes que experimentan una reacción anafiláctica. Los estudios adicionales dirigidos por el cuadro clínico incluyen densitometría ósea, gammagrama óseo o imágenes esqueléticas; estudios de contraste de la porción superior del tubo digestivo con seguimiento del intestino delgado, CT o endoscopia, así como una evaluación neuropsiquiátrica. La osteoporosis aumenta en la mastocitosis y puede dar lugar a fracturas patológicas.

El diagnóstico diferencial requiere la exclusión de otros trastornos que se manifiestan con rubor. La medición de ácido 5-hidroxiindolacético y metanefrinas en la orina de 24 h debe descartar un tumor carcinoide o un feocromocitoma. En algunos pacientes que se presentan con síntomas de activación recurrente de los mastocitos sin un aumento evidente en la carga de mastocitos en la piel o médula ósea se demuestra que portan mastocitos anormales con marcadores clonales de la mutación D816C en *c-kit* o expresión superficial de CD25. La mayoría de los pacientes con anafilaxia recurrente, incluido el grupo idiopático, se presentan con angioedema o sibilancia, que no son manifestaciones de la mastocitosis sistémica.

TRATAMIENTO MASTOCITOSIS SISTÉMICA

El tratamiento de la mastocitosis sistémica emplea una estrategia por pasos y dirigida por los síntomas y signos que incluye un antihistamínico H_1 para el rubor y prurito; un antihistamínico H_2 o inhibidor de la bomba de protones para corregir la hipersecreción de ácido gástrico; cromoglicato sódico para la diarrea y el dolor abdominal, y ácido acetilsalicílico para el rubor intenso con o sin colapso vascular, a pesar del uso de antihistamínicos H_1 y H_2, a fin de bloquear la síntesis de PGD_2. Los glucocorticoides sistémicos parecen aliviar la malabsorción. Por lo general, el tratamiento citorreductor de mastocitos consistente en IFN-α o cladribina se reserva para las variantes avanzadas no indoloras de mastocitosis sistémica. Su eficacia en la ASM es variable, quizá por las limitaciones en la dosis debida a los efectos colaterales. La quimioterapia es adecuada para las leucemias francas. Se recomienda una prescripción por epinefrina autoinyectable para la mayoría de los pacientes por la incidencia elevada de anafilaxia. Aunque *c-kit* es un receptor con función de tirosincinasa, la mutación con ganancia de función del codón 816 no es susceptible a la inhibición con mesilato de imatinib.

RINITIS ALÉRGICA

DEFINICIÓN

La rinitis alérgica se caracteriza por estornudos, rinorrea, obstrucción nasal; prurito conjuntival, nasal y faríngeo, y lagrimeo, todo con relación temporal con la exposición al alérgeno. Aunque a menudo es estacional porque se desencadena por los pólenes en el aire, puede ser perenne en un ambiente con exposición crónica a los ácaros del polvo doméstico, caspa de animales o productos de insectos. En Norteamérica, la incidencia de rinitis alérgica es cercana a 7%. La prevalencia general en Norteamérica es de casi 20%, con la prevalencia máxima en la infancia y adolescencia, que se aproxima a 40 por ciento.

FACTORES PREDISPONENTES Y ETIOLOGÍA

La rinitis alérgica casi siempre ocurre en personas con atopia, a menudo en relación con dermatitis atópica, alergia alimentaria, urticaria o asma (cap. 309). Hasta 40% de los pacientes con rinitis tiene asma, mientras que ~70% de los sujetos con asma tiene rinitis. Por lo general, los síntomas aparecen antes del cuarto decenio de edad y tienden a disminuir de manera gradual con el envejecimiento, aunque las remisiones espontáneas completas son infrecuentes. Un número relativamente pequeño de hierbas que dependen del viento y no de insectos para su polinización, así como pastos y algunos árboles, producen cantidades suficientes de polen para que las corrientes de aire lo distribuyan y causen rinitis alérgica estacional. Las fechas de polinización de estas especies casi siempre varían poco de un año al otro en un sitio particular, pero pueden ser muy distintos en otro clima. En las zonas templadas de Norteamérica, los árboles casi siempre se polinizan entre marzo y mayo, los pastos en junio y principios de julio, y la ambrosía de mediados de agosto al principio de octubre. Los mohos, que tienen una amplia distribución en la naturaleza porque se encuentran en el suelo o materia orgánica en descomposición, propagan esporas con una pauta dependiente de las condiciones climáticas. La rinitis alérgica perenne ocurre como respuesta a alérgenos presentes todo el año, como la caspa de animales, proteínas derivadas de las cucarachas, esporas de mohos o ácaros del polvo como *Dermatophagoides farinae* y *Dermatophagoides pteronyssinus*. Los ácaros del polvo se alimentan de la piel humana y excretan alérgenos tipo cisteína proteasa en sus heces. Hasta en la mitad de los pacientes con rinitis perenne no es posible demostrar un alérgeno causal definitivo. La capacidad de muchos alérgenos para causar rinitis en lugar de síntomas de las vías respiratorias bajas (sobre todo los pólenes) puede atribuirse a su tamaño grande, 10 a 100 μm, y su retención en la nariz.

FISIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES

Las manifestaciones distintivas de la rinitis alérgica son rinorrea episódica, estornudos, obstrucción nasal con lagrimeo y prurito de la conjuntiva, mucosa nasal y bucofaringe. La mucosa nasal está pálida y cenagosa, la conjuntiva congestionada y edematosa, y en la faringe casi nunca hay hallazgos notables. El edema de los cornetes y la mucosa con obstrucción de los orificios sinusales y de las trompas de Eustaquio desencadena las infecciones secundarias de los senos y el oído medio, respectivamente. Los pólipos nasales, que representan protrusiones mucosas con líquido de edema y cantidades variables de eosinófilos y mastocitos desgranulados, aumentan los síntomas obstructivos y pueden formarse al mismo tiempo en la rinofaringe y los senos paranasales. Sin embargo, la atopia no es un factor de riesgo para los pólipos nasales, que ocurren en presencia de la tríada de intolerancia al ácido acetilsalicílico de rinosinusitis, asma y colonización crónica por estafilococos, lo que produce superantígenos que inducen una respuesta inflamatoria intensa con T_H2.

La nariz tiene una amplia superficie mucosa por los pliegues de los cornetes; su función es ajustar la temperatura y la humedad del aire inhalado, además de filtrar partículas >10 μm, que se adhieren en la cubierta mucosa; la acción ciliar desplaza las partículas atrapadas hacia la faringe. El atrapamiento del polen y la digestión de la cubierta externa mediante las enzimas mucosas, como las lisozimas, liberan alérgenos proteínicos cuyo peso molecular suele ser de 10 000 a 40 000. La interacción inicial ocurre entre el alérgeno y los mastocitos intraepiteliales, y luego afecta los mastocitos perivenulares más profundos, los cuales están sensibilizados con IgE específica. Durante la estación sintomática, cuando las mucosas ya están hinchadas e hiperémicas, existe una reactividad adversa más intensa al polen estacional. Las muestras de biopsia de la mucosa nasal durante la rinitis estacional muestran edema submucoso con infiltración de eosinófilos, junto con algunos basófilos y neutrófilos.

El líquido de la superficie mucosa contiene IgA, presente por su papel secretor, y también IgE, que al parecer llega por difusión desde las células plasmáticas próximas a las superficies mucosas. La IgE se fija a los mastocitos de la mucosa y submucosa, y la intensidad de la respuesta clínica a los alérgenos inhalados tiene relación cuantitativa con la dosis de polen. En personas sensibles, la introducción del alérgeno a la nariz se acompaña de estornudos, congestión y secreción, y el líquido contiene histamina, PGD_2 y leucotrienos. Por tanto, los mastocitos de la mucosa y submucosa nasal

generan y liberan mediadores por reacciones dependientes de IgE capaces de producir edema hístico e infiltración de eosinófilos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la rinitis alérgica estacional depende mucho de un antecedente exacto de la presencia coincidente con la polinización de las hierbas, pastos o árboles causales. El carácter continuo de la rinitis alérgica perenne debido a la contaminación de la casa o lugar de trabajo dificulta el análisis de los antecedentes, pero puede haber variabilidad en los síntomas relacionados con la exposición a la caspa animal, ácaros del polvo, alérgenos de cucarachas, esporas micóticas o alérgenos relacionados con el trabajo, como el látex. Los pacientes con rinitis alérgica a menudo desarrollan el problema en la edad adulta y manifiestan congestión nasal con secreción posnasal, a menudo acompañadas de engrosamiento de las membranas sinusales demostradas en la radiografía. El síndrome de rinitis no alérgica perenne con eosinofilia (NARES, *nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome*) ocurre en los decenios intermedios de la vida y se caracteriza por obstrucción nasal, anosmia, sinusitis crónica e intolerancia frecuente al ácido acetilsalicílico. El término *rinitis vasomotora* o *rinitis perenne no alérgica* designa un trastorno por reactividad intensificada de la rinofaringe en el que el complejo sintomático semejante a la rinitis alérgica perenne ocurre con estímulos inespecíficos, como olores químicos, variaciones de la temperatura y humedad, y cambios en la posición, pero se produce sin eosinofilia ni etiología alérgica. Otras entidades que deben excluirse son anormalidades estructurales de la rinofaringe; exposición a irritantes; rinitis gustativa relacionada con la activación colinérgica que ocurre al comer o ingerir alcohol; hipotiroidismo; infecciones respiratorias superiores; embarazo con edema mucoso nasal prominente; uso tópico prolongado de compuestos adrenérgicos α en gotas nasales (rinitis medicamentosa), y el uso de ciertos agentes terapéuticos como la rauwolfia, antagonistas adrenérgicos β, estrógenos, progesterona, inhibidores de la ECA, ácido acetilsalicílico y otros NSAID, y fármacos para la disfunción eréctil (inhibidores de la fosfodiesterasa-5).

Las secreciones nasales de los pacientes alérgicos son ricas en eosinófilos, la eosinofilia periférica modesta es un rasgo frecuente. La neutrofilia local o sistémica implica infección. La IgG sérica total a menudo se eleva, pero la demostración de especificidad inmunitaria para IgE es crucial para un diagnóstico etiológico. Una prueba cutánea mediante vía intracutánea (punción o pinchazo) con el alérgeno de interés es una forma rápida y confiable de identificar IgE específica para el alérgeno que sensibilizó a los mastocitos cutáneos. Una prueba intracutánea positiva con 1:10 a 1:20 peso/volumen de extracto tiene un alto valor predictivo de la presencia de alergia. Luego puede hacerse una prueba intradérmica con una dilución 1:500 a 1:1 000 de 0.05 mL, si los antecedentes lo indican cuando la prueba intracutánea es negativa, pero aunque es más sensible es menos confiable por la reactividad de algunas personas asintomáticas a la dosis de la prueba. La prueba cutánea por vía intradérmica para alérgenos alimentarios puede respaldar la historia clínica. Un estudio clínico doble ciego con grupo testigo puede documentar una alergia alimentaria, pero tal procedimiento conlleva el riesgo de una reacción anafiláctica. Una dieta de eliminación es más segura, pero es tediosa y menos definitiva. La alergia alimentaria es infrecuente como causa de rinitis alérgica.

La nueva metodología para detectar la IgE total, incluido el desarrollo de enzimoanálisis de adsorción (ELISA) anti-IgE unida con una partícula de fase sólida o fase líquida, permite hacer determinaciones rápidas y rentables. Las mediciones de anti-IgE específica en el suero se hacen mediante su unión con un alérgeno y la cuantificación por la captación del anti-IgE marcado. En comparación con la prueba cutánea, la prueba de IgE específica sérica es menos sensible, pero muy específica.

PREVENCIÓN

La forma más efectiva de controlar las enfermedades alérgicas es el no exponerse al alérgeno nocivo; retirar mascotas de la casa para evitar la caspa animal, uso de filtros de aire para minimizar la concentración de pólenes transmitidos en el aire, eliminación de las proteínas derivadas de cucarachas mediante la destrucción química de la peste y almacenamiento cuidadoso de alimentos, viajar a zonas en las que no se genera el alérgeno, incluso puede ser el cambio de domicilio para eliminar el problema del moho. El control de los ácaros del polvo para evitar el alérgeno incluye el uso de cubiertas con plástico para colchones, almohadas y edredones, con una aspiradora equipada con un filtro; el lavado de la ropa de cama y personal a temperaturas >54.5°C, y retiro de alfombras y cortinas.

TRATAMIENTO RINITIS ALÉRGICA

Aunque la evitación del alérgeno es la forma más rentable de tratar la rinitis alérgica, el tratamiento con fármacos es una estrategia estándar para la rinitis alérgica estacional o perenne. Los antihistamínicos H_1 son efectivos para el prurito rinofaríngeo, estornudos y rinorrea acuosa, y para manifestaciones oculares como prurito, lagrimeo y eritema, pero son menos eficaces para la congestión nasal. Los antihistamínicos antiguos son sedantes y alteran la función psicomotora, incluida la coordinación visuomanual y las habilidades para conducir un automóvil. Sus efectos anticolinérgicos (muscarínicos) incluyen trastorno visual, retención urinaria y estreñimiento. Como los nuevos antihistamínicos H_1 como fexofenadina, loratadina, desloratadina, cetirizina, levocetirizina, olopatadina, bilastina y azelastina son menos lipofílicos y más selectivos del receptor H_1, su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica es menor, lo que minimiza sus efectos colaterales sedantes y anticolinérgicos. La eficacia de los nuevos antihistamínicos no difiere mucho para aliviar la rinitis y estornudos. El aerosol nasal de azelastina puede beneficiar a las personas con rinitis vasomotora no alérgica, pero causa disgeusia (alteración gustativa) como efecto adverso en algunas personas. Como los antihistamínicos tienen poco efecto en la congestión, los fármacos adrenérgicos α como la fenilefrina y la oximetazolina casi siempre se usan en forma tópica para aliviar la congestión y obstrucción nasales. Sin embargo, la duración de su eficacia es limitada por la rinitis de rebote (el uso por siete a 14 días puede causar rinitis medicamentosa) y respuestas como hipertensión. Los descongestionantes agonistas adrenérgicos α con pseudoefedrina son el estándar para el tratamiento de la congestión nasal, casi siempre combinados con un antihistamínico. Aunque los antihistamínicos orales casi siempre reducen en un tercio los síntomas nasales y oculares, debe agregarse pseudoefedrina para lograr una reducción similar en la congestión nasal. Estos productos combinados con pseudoefedrina pueden causar insomnio y su empleo está prohibido en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho, retención urinaria, hipertensión grave, enfermedad arterial coronaria o en el primer trimestre del embarazo. El bloqueador de $CysLT_1$ montelukast está aprobado para el tratamiento de la rinitis estacional y perenne, y disminuye tanto los síntomas nasales como los oculares en cerca de 20%. El cromoglicato sódico, un aerosol nasal, carece de efectos colaterales y se usa como profiláctico de manera continua durante la temporada. Los glucocorticoides intranasales de alto potencial son los fármacos más eficaces para aliviar la rinitis establecida, estacional o perenne, y son efectivos para aliviar la congestión nasal. Son eficaces y sus efectos colaterales son mucho menores que los de fármacos de la misma clase administrados por vía oral. Su efecto colateral más frecuente es la irritación local, con crecimiento excesivo de *Candida* en raras ocasiones. Los glucocorticoides intranasales disponibles en la actualidad, beclometasona, flunisolida, triamcinolona, budesonida, propionato de fluticasona, furoato de fluticasona, ciclesonida y furoato de mometasona, tienen efectividad semejante para aliviar síntomas nasales, incluida la congestión nasal. Todos estos fármacos producen un alivio sintomático general de hasta 70% con cierta variación en el tiempo hasta el inicio del beneficio. El ipratropio tópico es un anticolinérgico efectivo para reducir la rinorrea, incluida la de pacientes con síntomas perennes y además puede ser eficaz cuando se combina con glucocorticoides intranasales. El tratamiento local con cromoglicato sódico es efectivo para la conjuntivitis alérgica leve. Los antihistamínicos tópicos como olopatadina, azelastina, cetotifeno o epinastina administrados en los ojos producen un alivio rápido del prurito y enrojecimiento, y son más efectivos que los antihistamínicos orales.

La *inmunoterapia*, a menudo llamada *hiposensibilización*, consiste en inyecciones subcutáneas repetidas de concentraciones cada vez más altas del (los) alérgeno(s) considerados los causantes específicos del cuadro clínico. Los estudios controlados de alérgenos de ambrosía, pasto, ácaro del polvo y caspa de gato, administrados para el tratamiento de rinitis alérgica, demostraron un alivio al menos parcial de los síntomas y signos. La duración de dicha inmunoterapia es de tres a cinco años, la suspensión se basa en los síntomas mínimos durante dos estaciones consecutivas de exposición al alérgeno. El beneficio clínico parece relacionarse con la administración de una dosis alta del alérgeno relevante, con avance de intervalos semanales a mensuales. Los pacientes deben permanecer en el sitio de tratamiento al menos 20 minutos después de la administración del alérgeno para poder tratar cualquier consecuencia anafiláctica. Las reacciones locales con eritema y endurecimiento no son infrecuentes y pueden persistir uno a tres

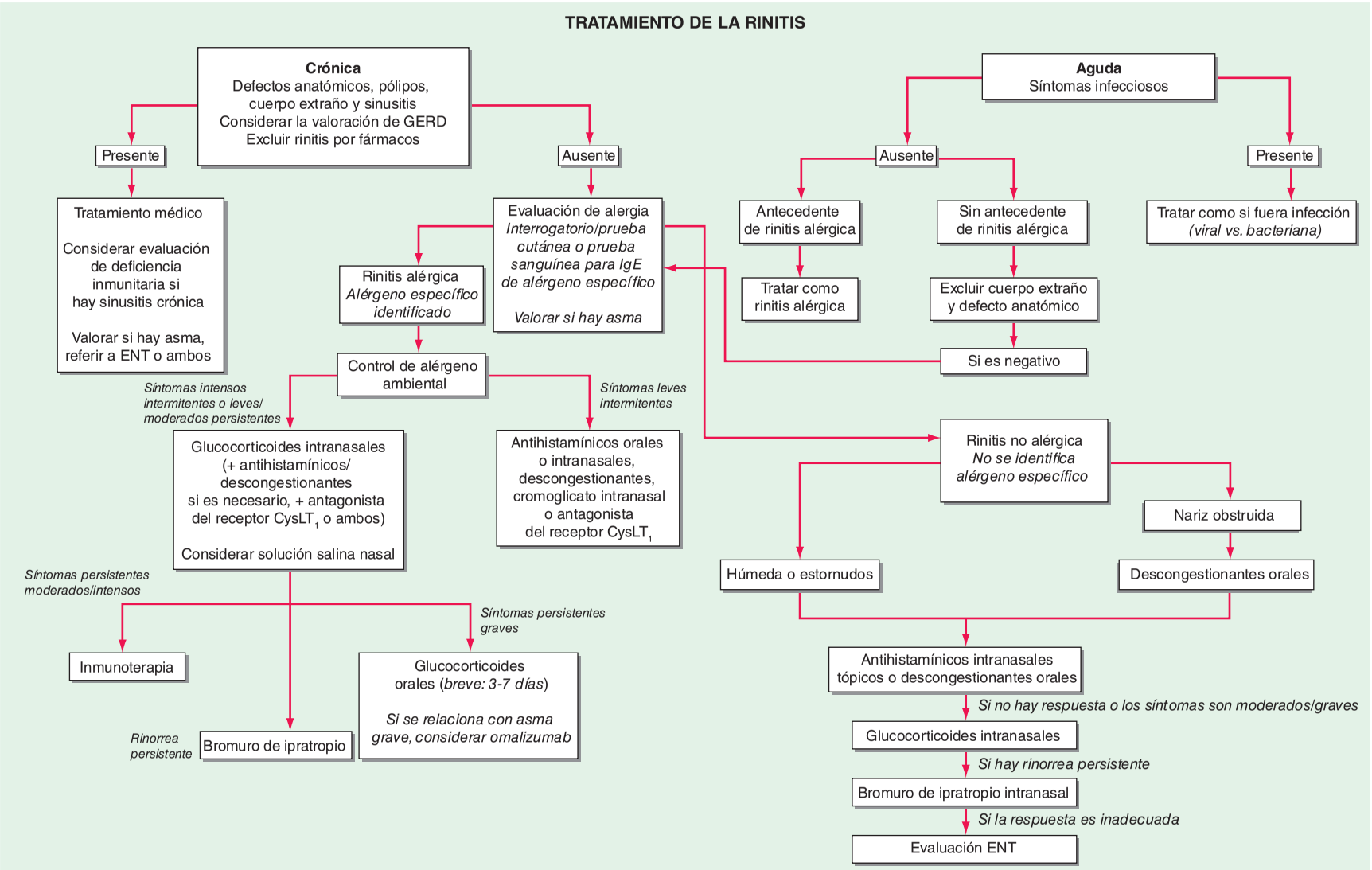


FIGURA 376-4. Algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de la rinitis. ENT, otorrinolaringología; GERD, enfermedad por reflujo gastroesofágico.

días. La inmunoterapia está contraindicada en pacientes con enfermedad cardiovascular significativa o asma inestable y debe conducirse con especial cautela en cualquier paciente que requiera tratamiento bloqueador adrenérgico β por la dificultad para tratar una complicación anafiláctica. La respuesta a la inmunoterapia se relaciona con un complejo de efectos celulares y humorales que incluye la modulación en la producción de citocinas en las células T. La inmunoterapia debe reservarse para rinitis estacional o perenne bien documentada que tenga relación clínica con la exposición definida a un alérgeno y confirmación por la presencia de IgE específica para el alérgeno. El tratamiento sistémico con una anticuerpo monoclonal contra IgE (omalizumab) que bloquea la sensibilización de mastocitos y basófilos tiene eficacia contra rinitis alérgica y puede usarse con inmunoterapia para mejorar la seguridad y eficacia. Sin embargo, la aprobación actual sólo vale para el tratamiento de pacientes con asma alérgica persistente no controlada con glucocorticoide inhalado. Una secuencia para el control de la rinitis alérgica o perenne basado en un diagnóstico de alérgenos específicos y tratamiento requerido por pasos para controlar los síntomas incluiría lo siguiente: 1) identificación de(los) alérgeno(s) nocivo(s) mediante el interrogatorio con confirmación de la presencia de IgE específica para el alérgeno mediante prueba cutánea o sérica; 2) omisión del alérgeno nocivo; y 3) tratamiento médico escalonado (**fig. 376-4**). Los síntomas intermitentes leves de rinitis alérgica se tratan con antihistamínicos orales, antagonistas orales del receptor para $CysLT_1$, antihistamínicos intranasales o profilaxia intranasal con cromoglicato. La rinitis alérgica moderada o más grave se trata con glucocorticoides intranasales más antihistamínicos orales, antagonistas orales del receptor para $CysLT_1$ o combinaciones de descongestionantes y antihistamínicos. En la rinitis alérgica persistente que requiere uso diario de glucocorticoides intranasales con intervenciones adicionales, como antihistamínicos orales, combinaciones descongestionantes o ipratropio tópico debe considerarse la inmunoterapia con el alérgeno específico. Incluso un curso corto de prednisona oral puede indicarse para el alivio rápido de los síntomas de la rinitis alérgica.

377e Autoinmunidad y enfermedades autoinmunitarias

Betty Diamond, Peter E. Lipsky

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Una de las características centrales del sistema inmunitario es la capacidad para establecer una respuesta inflamatoria contra elementos ajenos al tiempo que se evita el daño a los tejidos propios. Aunque el reconocimiento de lo propio tiene una función importante en la formación de recursos de los receptores inmunitarios en los linfocitos T y B, así como en la eliminación de detritos apoptósicos de los tejidos de todo el organismo, en general se impide la generación de respuestas inmunitarias dañinas contra autoantígenos. La característica esencial de este tipo de enfermedades es que la lesión hística se debe a una reacción inmunitaria del organismo con sus propios tejidos. Por otra parte, la autoinmunidad significa simplemente la presencia de autoanticuerpos o de linfocitos T que reaccionan contra los autoantígenos y no implica necesariamente que la aparición de autorreactividad tenga consecuencias patológicas.

La autoinmunidad está presente en todas las personas; no obstante, las enfermedades autoinmunitarias surgen sólo en individuos en los que la transgresión de uno o más de los mecanismos básicos que regulan la tolerancia inmunitaria culmina en autorreactividad y con ello, daño hístico.

La autoinmunidad se observa en personas normales y con mayor frecuencia en aquellas de edad avanzada sanas. Durante toda la vida, existen autoanticuerpos con reactividad múltiple que reconocen muchos antígenos del hospedador. La expresión de estos anticuerpos aumenta después de algunos fenómenos desencadenantes. Por lo general, se trata de isótopos de la cadena pesada de IgM y están codificados por genes de la región variable de la inmunoglobulina de la línea germinal sin mutaciones. Cuando un fenómeno desencadenante induce la autoinmunidad, como una infección o el daño de tejidos por traumatismo o isquemia, la autorreactividad casi siempre es limitada. Sin embargo, cuando persiste la autoinmunidad mencionada pueden surgir alteraciones en la forma de cuadros patológicos. Incluso en presencia de enfermedad orgánica, puede ser difícil determinar si el daño está mediado por la autorreactividad. Después de un fenómeno activador, el surgimiento de autorreactividad puede ser consecuencia de un proceso patológico continuo; es posible que esta respuesta no sea patógena o que contribuya a la inflamación y el daño hísticos. Las personas con enfermedades autoinmunitarias pueden tener innumerables autoanticuerpos; algunos de ellos (o tal vez ninguno) pueden ser patógenos. Los pacientes de esclerosis sistémicas pueden tener una gran variedad de anticuerpos antinucleares que son importantes en la clasificación de la enfermedad, pero que no son claramente patógenos; los enfermos de pénfigo también pueden tener innumerables autoanticuerpos, y de ellos solamente uno (contra la desmogleína) sería patógeno.

378 Lupus eritematoso sistémico

Bevra Hannahs Hahn

DEFINICIÓN Y PREVALENCIA

El lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythematosus*) es una enfermedad autoinmunitaria en la que órganos, tejidos y células se dañan por la adherencia de diversos autoanticuerpos y complejos inmunitarios. En la mayoría de los pacientes, hay autoanticuerpos años antes de que aparezca el primer signo clínico. Noventa por ciento de los pacientes corresponde a mujeres en edad reproductiva al momento del diagnóstico, aunque son susceptibles las personas de cualquier género, edad y grupo étnico. La prevalencia del SLE en Estados Unidos es de 20 a 150 por 100 000 mujeres, dependiendo de la raza y el género; la mayor prevalencia se observa en americanas de raza negra y afrocaribeñas y la menor prevalencia en varones caucásicos.

PATOGENIA Y ETIOLOGÍA

Los mecanismos patogénicos propuestos del SLE se ilustran en la **figura 378-1**. Las interacciones entre los genes de susceptibilidad y los factores ambientales generan respuestas inmunitarias alteradas que varían entre los pacientes. Estas respuestas pueden incluir: 1) activación de la inmunidad innata (células dendríticas, monocitos/macrófagos) mediante DNA que contiene islas de CpG, el DNA de complejos inmunitarios, DNA o RNA virales y RNA de los autoantígenos con RNA/proteína; 2) umbrales más bajos de activación y vías anormales de activación en las células de la inmunidad de adaptación (linfocitos B y T maduros); 3) células reguladoras ineficaces del linaje de linfocitos T CD4+ y CD8+, linfocitos B y células supresoras derivadas del linaje mieloide y 4) eliminación disminuida de complejos inmunitarios y células apoptósicas. Los autoantígenos (DNA nucleosómico/proteína; RNA/proteína en Sm, Ro y LA; fosfolípidos) son reconocidos por el sistema inmunitario en las vesículas superficiales de las células apoptósicas; por tanto, los antígenos, los autoanticuerpos y los complejos inmunitarios persisten por periodos prolongados, lo cual hace posible la inflamación y la aparición de la enfermedad. La activación de las células inmunitarias se realiza por aumento en la secreción de interferones (IFN) 1 y 2 proinflamatorios, factor de necrosis tumoral α (TNF-α, *tumor necrosis factor-alpha*), interleucina (IL)-17, factor activador del linfocito B para citocinas de maduración/sobrevida del linfocito B (BLyS/BAFF) e

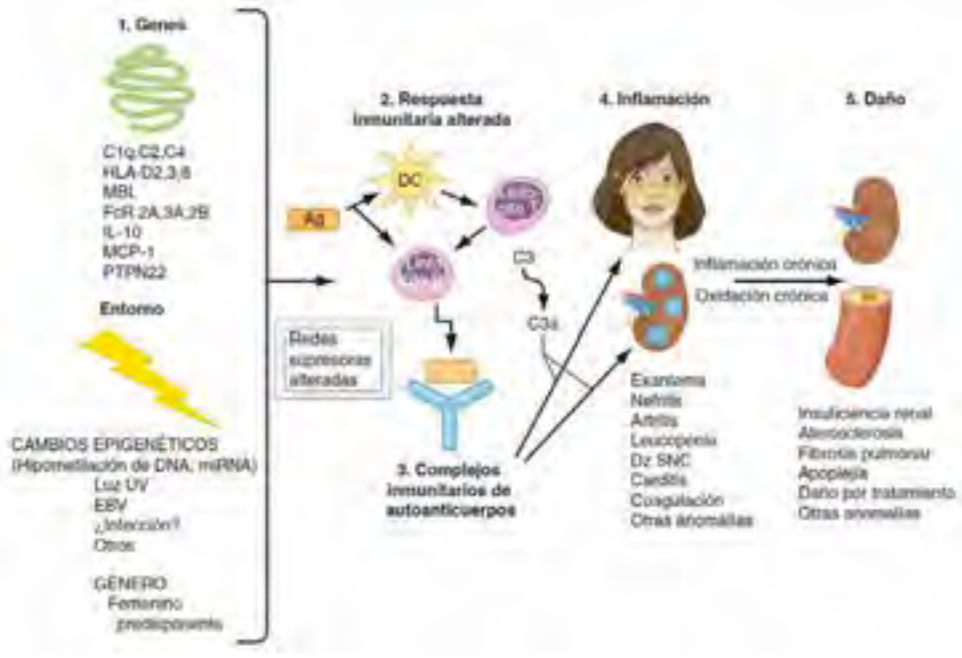


FIGURA 378-1. Patogenia del lupus eritematoso sistémico (SLE). Se enumeran los genes que se han confirmado en varios análisis de asociación del genoma completo entre personas caucásicas del norte de Europa (varios confirmados también en asiáticos) que aumentan la predisposición a padecer SLE o nefritis lúpica (revisados en SG Guerra *et al.*: Arthritis Res Ther 14:211, 2012). Las interacciones entre genes y ambientes (descritas en KH Costenbader *et al.*: Autoinmune Rev 11:604, 2012) tienen como resultados respuestas inmunitarias anormales que generan autoanticuerpos y complejos inmunitarios patógenos que se depositan en los tejidos, activan al complemento, provocan inflamación y con el tiempo producen daño irreversible de los órganos (descritas en GC Tsokos: N Engl J Med 365:2110, 2011; y BH Hahn en DJ Wallace, BH Hahn [eds]: *Dubois' Lupus Erythematosus and Related Syndromes*, 8a. ed, New York, Elsevier, 2013). Ag, antígeno; C1q, sistema del complemento; C3, componente del complemento; SNC, sistema nervioso central; DC, célula dendrítica; EBV, virus Epstein-Barr; HLA, antígeno leucocítico humano; FcR, receptor de unión con Fc de la inmunoglobulina; IL, interleucina; MCP, proteína quimiotaxina de monocito; PTPN, fosfatasa de fosfotirosina; UV, ultravioleta.

IL-10. La regulación en aumento de los genes inducida por interferones es una "firma" genética en las células del SLE en sangre periférica en 50-60% de los pacientes.

El descenso en la producción de otras citocinas también contribuye al SLE: los linfocitos T del lupus y las citolíticas naturales (NK, *natural killer*) no producen suficiente IL-2 ni factor transformador de crecimiento β (TGF-β, *transforming growth factor-beta*) para inducir y sostener a los linfocitos T reguladores CD4+ y CD8+. El resultado de estas anomalías es la producción sostenida de autoanticuerpos (referida en la fig. 378-1 y descrita en el **cuadro 378-1**) y de complejos inmunitarios; los subtipos patógenos se unen con los tejidos blanco, con activación del complemento, lo cual da lugar a la liberación de citocinas, quimiocinas, péptidos vasoactivos, oxidantes y enzimas proteolíticas. Esto tiene como resultado la activación de células de tejidos múltiples (células endoteliales, macrófagos hísticos, células mesangiales, podocitos, células epiteliales tubulares renales) y la afluencia en los tejidos blanco de linfocitos T y B, monocitos/macrófagos y células dendríticas. En el caso de inflamación crónica, la acumulación de factores del crecimiento y productos de la oxidación crónica contribuyen al daño hístico irreversible, incluida fibrosis/esclerosis en los glomérulos, arterias, pulmones y otros tejidos.

El SLE es una enfermedad multigénica. Los defectos raros de un único gen confieren cocientes de riesgos (HR, *hazard ratio*) elevados para SLE (5 a 25), incluidas deficiencias homocigotas de componentes tempranos de la cascada del complemento (C1q, r, s; C2; C4) y una mutación en *TREX1* en el cromosoma X. En los individuos con mayor predisposición genética, los alelos normales de múltiples genes contribuyen ligeramente a las respuestas inmunitarias anormales/inflamación/daño hístico; en caso de existir suficientes variaciones predisponentes se manifiesta la enfermedad. En estudios recientes de asociación del genoma completo en diferentes grupos raciales, se han identificado cerca de 45 genes predisponentes (algunos ejemplos se enumeran en la fig. 378-1). De manera individual, confieren un HR para SLE de 1.5-3 y representan cerca de 18% de predisposición a la enfermedad, lo que sugiere que los estímulos ambientales y epigenéticos tienen un papel importante. Los factores más frecuentes son moléculas predisponentes del antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) presentadoras de antígeno que se han identificado en múltiples grupos étnicos (HLA DRB1 *301 y *1501, así como múltiples genes a lo largo de la región de 120 genes que constituye al complejo mayor de histocompatibilidad. Otros factores genéticos en los sujetos caucásicos incluyen polimorfismos en genes de la vía de inmunidad innata, sobre todo los relacionados con interferón α (*STAT4, IRF5, IRAK1, TNFAIP3, PTPN22*), genes de las vías de señalización de linfocitos (*PTPN22, PDCD-1, Ox40L, BANK-1, LYN, BLK*), genes que influyen en la eliminación de células apoptósicas o complejos inmunitarios (*C1q, FCRGIIA* y *FCRGIIIA, CRP, ITGAM*), genes que influyen en la adherencia de neutrófilos (ITGAM), y genes que influyen en la reparación del DNA (*TREX-1*). Algunos polimorfismos influyen en las manifestaciones clínicas, como los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, *single nucleotide polymorphisms*) de *STAT4* que se relacionan con enfermedad grave, anti-DNA, nefritis y síndrome antifosfolípidos, así como el alelo de *FCGRIIA* que codifica un receptor que se une en forma débil a los complejos inmunitarios y predispone a la nefritis. Algunos efectos génicos están en las regiones promotoras (p. ej., IL-10) y otros se deben al número de copias (p. ej., C4A). Además de los genes de susceptibilidad y protectores codificados en el genoma, la influencia de ciertos micro (mi)-RNA en la transcripción génica y en las modificaciones epigenéticas postranscripcionales del DNA (que está hipometilado en los linfocitos T de los pacientes con SLE, probablemente tienen una función importante en la susceptibilidad a la enfermedad.

Algunos polimorfismos génicos contribuyen a varios trastornos autoinmunitarios, como *STAT4* y *CTLA4*. Todas estas combinaciones de polimorfismos génicos, transcripción y cambios epigenéticos influyen en las respuestas inmunitarias al entorno externo e interno. Cuando tales respuestas son demasiado intensas, sumamente prolongadas o mal reguladas o todas estas características, se genera la enfermedad autoinmunitaria.

El género femenino es favorecedor para SLE; hay evidencia de la participación de efectos hormonales, genes del cromosoma X y diferencias epigenéticas entre los géneros. Las hembras de muchas especies de mamíferos establecen respuestas de anticuerpos más intensas que los machos. Las mujeres expuestas a anticonceptivos orales con estrógeno o a sustitución hormonal tienen mayor riesgo de padecer SLE (1.2 a 2 veces más). El estradiol se une con receptores en los linfocitos B y T, lo cual aumenta la activación y la sobrevida de esas células; esto favorece las respuestas inmunitarias prolongadas. Los genes del cromosoma X que influyen en el SLE, como *TREX-1*, podrían participar en la predisposición de género, tal vez porque algunos genes del segundo X en las mujeres no permanecen silen-

CUADRO 378-1 Autoanticuerpos del lupus eritematoso sistémico (SLE)

Anticuerpo	Prevalencia (%)	Antígeno reconocido	Utilidad clínica
Antinucleares, anticuerpos	98	Nucleares múltiples	Es el mejor estudio de detección; los resultados negativos repetidos reducen la probabilidad de SLE
Anti-dsDNA	70	DNA (bicatenario)	La concentración alta es específica de SLE y en algunos pacientes se correlaciona con la actividad de la enfermedad, la nefritis y la vasculitis
Anti-Sm	25	Proteína que forma un complejo con 6 especies de U1 RNA nuclear	Específica para SLE; no tiene una correlación clínica definida; la mayoría de los pacientes posee también anti-RNP; más común en estadounidenses de ascendencia negra y asiáticos que en personas de raza blanca
Anti-RNP	40	Proteína que forma un complejo con U1 RNA	No es específica de SLE; su concentración alta se correlaciona con ciertos síndromes que tienen características similares a las de los síndromes reumáticos, incluido el SLE; más frecuente en estadounidenses de ascendencia africana que en personas de raza blanca
Anti-Ro (SS-A)	30	Proteína que forma un complejo con el hY RNA, principalmente de 60 y 52 kDa	No es específica para SLE; correlación con síndrome de Sjögren, lupus cutáneo subagudo y lupus neonatal con bloqueo cardiaco congénito; menor riesgo de padecer nefritis
Anti-La (SS-B)	10	Proteína de 47 kDa que forma un complejo con hY RNA	Casi siempre conlleva anti-Ro; menor riesgo de padecer nefritis
Antihistona	70	Histonas vinculadas con DNA (en el nucleosoma, cromatina)	Más frecuente en el lupus por fármacos que en el SLE
Antifosfolípido	50	Fosfolípidos, cofactor de glucoproteína 1 (β_2G1), protrombina	Existen tres pruebas: dos tipos de ELISA para cardiolipina y β_2G1, tiempo sensible de protrombina (DRV VT); predispone a hipercoagulación, abortos, trombocitopenia
Antieritrocito	60	Membrana eritrocítica	Se mide como prueba de Coombs directa; una pequeña proporción genera hemólisis manifiesta
Antiplaquetario	30	Antígenos citoplásmicos alterados y de superficie plaquetaria	Conlleva trombocitopenia, pero su sensibilidad y especificidad no son suficientes; no constituye una prueba clínica útil
Antineuronal (incluye el anticuerpo antirreceptor de glutamato)	60	Antígenos neuronales y linfocíticos de superficie	En algunas series, el resultado positivo en el LCR se correlaciona con lupus activo del SNC
Antirribosómico P	20	Proteína de los ribosomas	En algunas series, el resultado positivo en suero se correlaciona con depresión o psicosis por lupus del SNC

Abreviaturas: ELISA, enzimoinmunoanálisis de adsorción; DRV VT, prueba con veneno diluido de serpiente de Russell (*dilute Russell viper venom test*); LCR, líquido cefalorraquídeo; SNC, sistema nervioso central.

ciosos. Las personas con cariotipo XXY (síndrome de Klinefelter) tienen un riesgo mucho más alto de lupus eritematoso sistémico.

Varios estímulos ambientales intensifican el SLE (fig. 378-1). Por ejemplo, la luz ultravioleta provoca exacerbación del lupus en 70% de los pacientes al incrementar la apoptosis en los queratinocitos y otras células o al alterar el DNA y las proteínas intracelulares de manera que se tornen antigénicas. Ciertas infecciones inducen respuestas inmunitarias normales que abarcan a determinados linfocitos T y B que reconocen a los autoantígenos. Estos linfocitos no se encuentran bien regulados, por lo que se producen autoanticuerpos. La mayoría de los pacientes con SLE presenta autoanticuerpos durante tres años o más antes de manifestar los primeros síntomas de la enfermedad, lo cual sugiere que la regulación controla el grado de autoinmunidad por años antes de que la cantidad y la calidad de los autoanticuerpos y los linfocitos B y T patógenos causen la enfermedad clínica efectiva. El virus de Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*) tal vez sea uno de los agentes infecciosos que puede desencadenar SLE en individuos sensibles. Los niños y los adultos con SLE son más proclives a infectarse con el EBV que testigos de edad, género y características étnicas equiparables. El EBV contiene secuencias de aminoácidos que simulan los empalmosomas humanos (RNA/antígenos proteínicos), a menudo reconocidas por autoanticuerpos en personas con SLE. El consumo de tabaco aumenta el riesgo de SLE (razón de probabilidades [OR, *odds ratio*] de 1.5). La exposición laboral prolongada al silicio (p. ej., inhalación de jabón en polvo o tierra durante actividades agrícolas) aumenta el riesgo (OR, 4.3) en las mujeres afroamericanas. Por consiguiente, la interacción entre sensibilidad genética, entorno, género y respuestas inmunitarias alteradas da por resultado autoinmunidad **(cap. 377e)**.

ESTUDIOS HISTOPATOLÓGICOS

En el SLE, la biopsia de piel enferma revela depósitos de Ig en la unión dermoepidérmica (DEJ, *dermal-epidermal junction*), lesión de los queratinocitos basales e inflamación con predominio de linfocitos T en la unión dermoepidérmica, alrededor de los vasos y los apéndices dérmicos. A la inspección macroscópica, la piel sana también presenta depósitos de Ig en la unión dermoepidérmica.

En las biopsias renales, el patrón de la lesión es importante para el diagnóstico y para seleccionar el tratamiento ideal. Los estudios clínicos más recientes sobre la nefritis lúpica, utilizaron la clasificación de la nefritis lúpica establecida por la *International Society of Nephrology (ISN)* y la *Renal Pathology Society* (RPS) **(cuadro 378-2)**. En la clasificación de la ISN-RPS la adición del vocablo "a" para activo y "c" para los cambios crónicos, brinda al médico información respecto de la reversibilidad potencial de la enfermedad. El sistema se enfoca en la glomerulopatía, si bien la presencia de patología intersticial tubular y vascular es importante para el desenlace clínico. En general, la nefritis clases III y IV así como clase V acompañada por clase III o IV, se debe tratar con inmunosupresión agresiva siempre que sea posible, puesto que existe riesgo elevado de nefropatía terminal (ESRD, *end stage renal disease*) si el paciente se deja sin tratamiento o el régimen es insuficiente. Por el contrario, no se recomienda administrar tratamiento para nefritis lúpica en los pacientes con nefritis clases I o II o con cambios irreversibles extensos. En los criterios de la *Systemic Lupus International Collaborating Clinic* (SLICC) para la clasificación de SLE es posible establecer el diagnóstico con base en la histología renal sin satisfacer otros criterios **(cuadro 378-3)**.

Las anomalías histológicas en los vasos sanguíneos también determinan el tratamiento. Los esquemas de vasculitis no son específicos para SLE, pero podrían indicar enfermedad activa: es muy común la vasculitis leucocitoclástica **(cap. 385)**.

Las biopsias de ganglios linfáticos suelen llevarse a cabo para descartar infección o neoplasias malignas. En el SLE, se observa inflamación crónica difusa inespecífica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de SLE se basa en las manifestaciones clínicas características y los autoanticuerpos. En el cuadro 378-3 se muestran los criterios actuales para la clasificación y, en la **figura 378-2**, se muestra un algoritmo para el diagnóstico y el tratamiento inicial. Los criterios tienen como propósito confirmar el diagnóstico de SLE en pacientes incluidos en los estudios; el autor los utiliza en casos individuales para estimar la probabilidad de que una enfermedad sea SLE. Cualquier combinación de cuatro o más criterios con al menos uno de ellos dentro de la categoría de manifestaciones clínicas y otro dentro de la categoría de manifestaciones inmunitarias, bien documentados en cualquier momento, vuelve probable que el paciente tenga SLE. (La especificidad y la sensibilidad son ~93 y 92%, respectivamente). En muchos individuos, los criterios se acumulan con el tiempo. Los anticuerpos antinucleares (ANA, *antinuclear antibodies*) son positivos

CUADRO 378-2 Clasificación de la nefritis lúpica (*International Society of Nephrology* y *Renal Pathology Society*)

Clase I: nefritis lúpica con afectación mínima del mesangio
Glomérulos normales en el análisis con microscopio de luz, pero depósitos inmunitarios en el mesangio en el estudio con inmunofluorescencia
Clase II: nefritis lúpica con proliferación del mesangio
Hipercelularidad únicamente del mesangio de cualquier grado o expansión de la matriz del mesangio en el análisis con microscopio de luz, con depósitos inmunitarios en el mesangio. Algunos depósitos subepiteliales o subendoteliales aislados son visibles mediante inmunofluorescencia o con el análisis con microscopio electrónico, pero no en el estudio con microscopio de luz
Clase III: nefritis lúpica focal
Glomerulonefritis focal, segmentaria o global endocapilar o extracapilar, activa o inactiva, que afecta ≤50% de todos los glomérulos, típicamente con depósitos inmunitarios circunscritos en el subendotelio, con o sin alteraciones del mesangio
Clase III (A): lesiones activas, nefritis lúpica proliferativa focal
Clase III (A/C): lesiones activas y crónicas, proliferación focal y nefritis lúpica esclerosante
Clase III (C): lesiones inactivas crónicas con cicatrices glomerulares, nefritis lúpica esclerosante circunscrita
Clase IV: nefritis lúpica difusa
Glomerulonefritis endocapilar o extracapilar activa o inactiva, difusa, segmentaria o global, que afecta ≥50% de todos los glomérulos, de manera clásica con depósitos inmunitarios difusos en el subendotelio, con o sin alteraciones en el mesangio. Esta clase se divide en nefritis lúpica segmentaria difusa (IV-S) cuando ≥50% de los glomérulos afectados tienen lesiones segmentarias y nefritis lúpica difusa global (IV-G) cuando ≥50% de los glomérulos afectados tiene lesiones globales. Segmentario se define como una lesión glomerular que afecta <50% del penacho glomerular. Esta clase incluye casos con depósitos difusos en asa de alambre, pero con proliferación glomerular escasa o nula
Clase IV-S (A): lesiones activas, nefritis lúpica proliferativa segmentaria difusa
Clase IV-G (A): lesiones activas, nefritis lúpica proliferativa global difusa
Clase IV-S (A/C): lesiones activas y crónicas, nefritis lúpica proliferativa y esclerosante segmentaria difusa
Clase IV-G (A/C): lesiones activas y crónicas, nefritis lúpica proliferativa global difusa y esclerosante
Clase IV-S (C): lesiones inactivas crónicas con cicatrices, nefritis lúpica esclerosante segmentaria difusa
Clase IV-G (C): lesiones crónicas inactivas con cicatrices, nefritis lúpica esclerosante global
Clase V: nefritis lúpica membranosa
Depósitos inmunitarios subepiteliales globales o segmentarios o sus secuelas morfológicas en el análisis microscópico de luz o en el estudio de inmunofluorescencia o con microscopio electrónico, con o sin alteraciones en el mesangio. La nefritis lúpica clase V puede presentarse en combinación con clase III o IV, en cuyo caso ambas se diagnosticarán. La nefritis lúpica clase V mostrará esclerosis avanzada
Clase VI: nefritis lúpica esclerótica avanzada
≥90% de glomérulos globalmente esclerosados sin actividad residual

Nota: Se indica el grado (leve, moderado, grave) y si existe atrofia tubular, inflamación intersticial y fibrosis, gravedad de la arteriosclerosis u otras lesiones vasculares.

Fuente: JJ Weening *et al.*: Kidney Int 65:521, 2004. Con autorización de Macmillan Publishers Ltd., Copyright 2004.

en >98% de los individuos durante el curso de la enfermedad; las pruebas negativas repetidas por inmunofluorescencia sugieren que el diagnóstico no es SLE, a menos que encuentren otros autoanticuerpos (fig. 378-2). Los anticuerpos IgG en concentraciones elevadas contra DNA bicatenario y los anticuerpos contra el antígeno Sm son específicos para SLE y, por tanto, favorecen el diagnóstico en presencia de manifestaciones clínicas compatibles. El encontrar en un individuo múltiples autoanticuerpos sin síntomas clínicos no debe considerarse diagnóstico de SLE, aunque tales personas corren un riesgo elevado.

INTERPRETACIÓN DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Al establecer el diagnóstico de SLE es importante valorar su gravedad y reversibilidad potencial, además de calcular las posibles consecuencias de las diversas acciones terapéuticas. En los párrafos siguientes, la descripción de algunas de las manifestaciones comienza con problemas relativamente leves y avanza hasta los más peligrosos.

CUADRO 378-3 Criterios de la *Systemic Lupus International Collaborating Clinic* para clasificar al lupus eritematoso sistémico

Manifestaciones clínicas	Manifestaciones inmunitarias
Piel	ANA >del valor negativo de referencia
LE cutáneo agudo, subagudo	Anti-dsDNA
LE cutáneo crónico	Anti-Sm
Úlceras bucales	Antifosfolípidos
Alopecia	Complemento sérico reducido
Sinovitis	Prueba de Coombs directa positiva
Renales	
Prot/Cr ≥0.5	
Cilindros de eritrocitos	
Biopsia[a]	
Neurológicas	
Convulsiones, psicosis, mononeuritis, mielitis, neuropatías periféricas o craneales, confusión aguda	
Anemia hemolítica	
Leucopenia (<4 000) o	
Linfopenia (<1 000)	
Trombocitopenia (<100 000)	

[a] La biopsia renal que muestra lupus sistémico califica para la clasificación de SLE aunque no existan las demás características.

Interpretación: La presencia de cuatro criterios (cuando menos uno en cada categoría) significa que el paciente padece SLE con una especificidad de 93% y sensibilidad de 92 por ciento.

Abreviaturas: ANA, anticuerpos antinucleares; Cr, creatinina; LE, lupus eritematoso; Prot, proteínas.

Fuente: M Petri *et al.*: Arthritis Rheum 64:2677, 2012. Debido a que estos criterios son nuevos, los estudios clínicos que se están realizando utilizan los criterios previos del *American College of Rheumatology*; véase en EM Tan *et al.*: Arthritis Rheum 25:1271, 1982; actualizados en MC Hochberg: Arthritis Rheum 40:1725, 1997.

MANIFESTACIONES DISEMINADAS

Al principio, el SLE suele dañar uno o varios órganos o sistemas, pero con el tiempo aparecen más manifestaciones (cuadros 378-3 y 378-4). Para cuando aparecen las manifestaciones clínicas, ya existe la mayor parte de los autoanticuerpos característicos de cada persona (cuadros 378-1 y 378-3). El SLE puede ser desde muy leve e intermitente hasta muy grave y fulminante. Casi 85% de los pacientes padece lupus activo continuo (mientras recibe el tratamiento) o una o más exacerbaciones anuales. Son raras las remisiones completas permanentes (ausencia de síntomas sin tratamiento). Casi siempre existen síntomas generales, en especial fatiga y mialgias/artralgias. El lupus generalizado grave que necesita glucocorticoides muchas veces se acompaña de fiebre, postración, pérdida de peso y anemia con o sin manifestaciones de otros órganos blanco.

MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS

La mayoría de las personas con SLE manifiesta poliartritis intermitente, que varía de leve a incapacitante y se caracteriza por edema de tejidos blandos e hipersensibilidad en articulaciones, tendones o ambos, principalmente manos, muñecas y rodillas. Sólo 10% muestra deformidades articulares (manos y pies). Es raro observar erosiones en las radiografías de las articulaciones, pero se identifican por medio de ecografía en casi 50% de los pacientes. Algunas personas exhiben artritis tipo reumatoide con erosiones y satisfacen los criterios tanto de RA como de SLE ("rupus"); se puede decir que padecen ambas enfermedades. Si el dolor persiste en una sola articulación como rodilla, hombro o cadera se debe descartar el diagnóstico de necrosis ósea isquémica, máxime en ausencia de otras manifestaciones de SLE activo, puesto que su prevalencia es mayor en el SLE, especialmente en pacientes que reciben glucocorticoides por vía general. Algunos casos exhiben miositis con debilidad muscular clínica, elevación de creatina cinasa, MRI positiva y necrosis e inflamación muscular en la biopsia, pero la mayoría padece mialgias sin miositis franca. El tratamiento con glucocorticoides (frecuentemente) y con antipalúdicos (en raras ocasiones) provoca algunas veces debilidad muscular; estos efectos adversos se deben distinguir del lupus inflamatorio activo.

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

La dermatitis lúpica puede ser aguda, subaguda o crónica y estos grupos comprenden distintos tipos de lesiones. El lupus eritematoso discoide (DLE, *discoid lupus erythematosus*) es la dermatitis crónica más frecuente

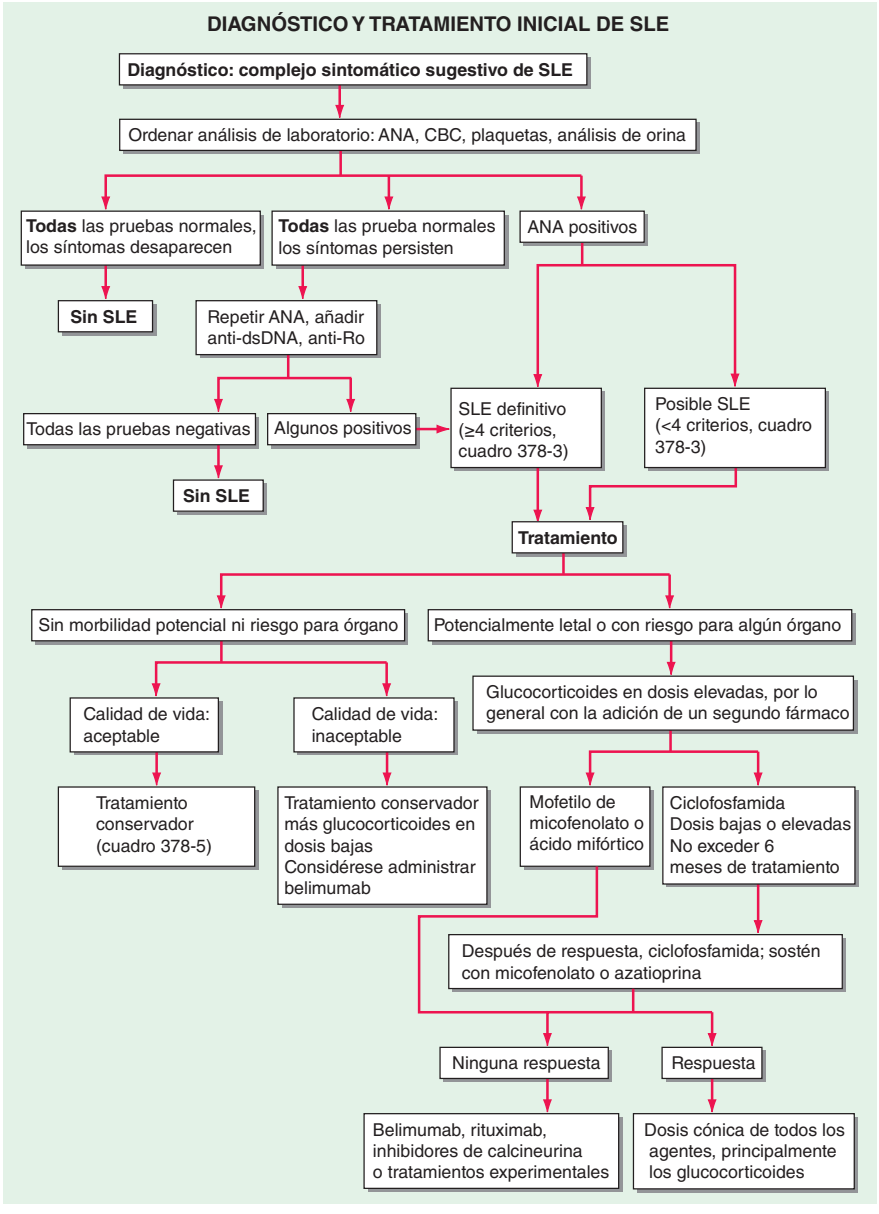


FIGURA 378-2. Algoritmo para el diagnóstico y el tratamiento inicial del lupus eritematoso sistémico (SLE). Para las normas para el tratamiento del lupus y la nefritis lúpica, véase BH Hahn *et al.*: Arthritis Care Res (Hoboken) 64:797, 2012; GK Bertsias *et al.*: Ann Rheum Dis 71:1771, 2012; y G Bertsias *et al.*: Ann Rheum Dis 67:195, 2008. Para mayores detalles sobre la inducción y mantenimiento con micofenolato y ciclofosfamida, véase L Henderson *et al.*: Cochrane Database Syst Rev 12:CDOO2922, 2012; Z Touma *et al.*: J Rheumatol 38:69, 2011; EM Ginzler *et al.*: Arthritis Rheum 62:211, 2010; FA Houssiau *et al.*: Ann Rheum Dis 69:61, 2010 y MA Dooley *et al.*: N Engl J Med 365:1886, 2011. Para el tratamiento con belimumab, véase BH Hahn: N Eng J Med 368:1528, 2013. Para rituximab véase, L Lightstone: Lupus 22:390, 2013; y BH Rovin *et al.*: Arthritis Rheum 64:1215, 2012. ANA, anticuerpos antinucleares; CBC, biometría hemática completa.

en el lupus; las lesiones son circulares con bordes eritematosos, hiperpigmentados, escamosos y ligeramente elevados con centros atróficos y despigmentados donde se destruyen de manera permanente los apéndices dérmicos. Las lesiones llegan a causar desfiguración, en particular en la cara y piel cabelluda. El tratamiento consiste en la aplicación local de glucocorticoides y en la administración sistémica de antipalúdicos. Sólo 5% de las personas con DLE padece lupus eritematoso sistémico (si bien 50% tiene ANA positivos); no obstante, hasta 20% de los individuos con SLE presenta DLE. El eritema agudo más común del SLE es un exantema fotosensible un poco elevado, en ocasiones escamoso, en la cara (principalmente en mejillas y nariz, el eritema en mariposa), pabellones auriculares, mentón, región en V del cuello y tórax, tercio superior de la espalda y superficies extensoras de las extremidades superiores. Las exacerbaciones de la enfermedad suelen acompañarse de recrudecimiento del eritema. El lupus eritematoso cutáneo subagudo (SCLE, *subacute cutaneous lupus erythematosus*) consta de placas escamosas y rojizas similares a las de la psoriasis o crisis de lesiones circulares, con bordes rojos. Los pacientes con estas manifestaciones son muy fotosensibles; la mayoría posee anticuerpos contra Ro (SS-A). Otros eritemas en el SLE son urticaria recurrente, una dermatitis similar al liquen plano, bulas y paniculitis ("lupus profundo"). Los eritemas del SLE pueden ser desde tenues hasta pronunciados y, en ocasiones, constituyen una de las principales manifestaciones de la enfermedad. Con frecuencia se observan pequeñas úlceras en la mucosa bucal, que simulan úlceras aftosas.

MANIFESTACIONES RENALES

La nefritis suele ser la manifestación más grave del lupus, puesto que ésta y las infecciones constituyen las principales causas de mortalidad durante los primeros 10 años de evolución. La nefritis es asintomática en casi todos los pacientes con lupus, de manera que es importante realizar un análisis general de orina en todo paciente con sospecha de esta enfermedad. La clasificación de la nefritis por lupus es básicamente histológica (véanse antes "Estudios histopatológicos" y cuadro 378-2). Se recomienda realizar una biopsia renal en todo paciente con SLE y evidencia clínica de nefritis; los resultados se utilizan para planear el tratamiento actual y el del futuro cercano. Los pacientes con un daño glomerular proliferativo y peligroso (ISN III y IV) casi siempre presentan hematuria y proteinuria (>500 mg/24 h); casi 50% genera síndrome nefrótico y la mayoría padece hipertensión. Si la glomerulonefritis proliferativa difusa (DPGN, *diffuse proliferative glomerulo-nephritis*) no se trata en forma adecuada, casi todos los sujetos presentarán ESRD en un lapso de dos años. Por tanto, está indicado administrar un tratamiento agudo con inmunodepresores (casi siempre glucocorticoides y algún citotóxico), a menos que 90% de los glomérulos tenga daño irreversible (fig. 378-2, cuadro 378-5). La tendencia a padecer nefropatía terminal es mayor entre las personas afroamericanas que entre los caucásicos, incluso con los tratamientos más modernos. En Estados Unidos, casi 20% de los individuos con glomerulonefritis proliferativa muere o genera nefropatía terminal dentro de los primeros 10 años que siguen al diagnóstico. Estos pacientes requieren tratamiento agudo del lupus y las complicaciones renales y terapéuticas. Aproximadamente 20% de enfermos con SLE y proteinuria (por lo general, nefrótica) presentan cambios glomerulares membranosos sin proliferación en la biopsia renal. Su resultado es mejor que el de los que padecen DPGN, pero los pacientes con clase IV y proteinuria de categoría nefrótica deben recibir el mismo tratamiento que los que padecen lupus proliferativo clases III o IV. La nefritis lúpica tiende a ser constante con exacerbaciones que obligan a repetir el tratamiento o aumentarlo a lo largo de varios años. En la mayoría de las personas con nefritis lúpica, la aterosclerosis acelerada se vuelve importante después de varios años de evolución de la enfermedad; es necesario prestar atención para controlar la presión arterial, la hiperlipidemia y la hiperglucemia.

MANIFESTACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El lupus eritematoso sistémico conlleva varias manifestaciones de los sistemas nerviosos central (SNC) y periférico; en algunos casos, incluso constituyen la principal causa de morbilidad y mortalidad. En primer lugar, se debe aclarar si los síntomas son consecuencia del SLE o de otra enfermedad (como una infección en un individuo inmunodeprimido o por efectos secundarios de algunas terapias). Si los síntomas son causados por SLE, se debe definir si el origen es un proceso difuso (lo cual requiere inmunodepresión) o una vasculopatía obstructiva (lo cual necesita anticoagulación). La manifestación más frecuente del lupus difuso del SNC es la disfunción cognitiva, en particular alteraciones de la memoria y el razona-

CUADRO 378-4 Manifestaciones clínicas del SLE y prevalencia durante la evolución de la enfermedad[a]

Manifestaciones	Prevalencia (%)
Sistémicas: fatiga, malestar general, fiebre, anorexia, pérdida de peso	95
Musculoesqueléticas	95
Artralgias y mialgias	95
Poliartritis no erosiva	60
Deformidades de las manos	10
Miopatía y miositis	25/5
Necrosis isquémica de hueso	15
Cutáneas	80
Fotosensibilidad	70
Eritema malar	50
Úlceras bucales	40
Alopecia	40
Eritema discoide	20
Eritema por vasculitis	20
Otras (p. ej., urticaria, lupus cutáneo subagudo)	15
Hematológicas	85
Anemia (de enfermedades crónicas)	70
Leucopenia (<4 000/μL)	65
Linfopenia (<1 500/μL)	50
Trombocitopenia (<100 000/μL)	15
Linfadenopatía	15
Esplenomegalia	15
Anemia hemolítica	10
Neurológicas	60
Trastornos cognitivos	50
Trastornos emocionales	40
Cefalea	25
Convulsiones	20
Mononeuropatía y polineuropatía	15
Apoplejía, isquemia transitoria	10
Confusión aguda o trastornos del movimiento	2-5
Meningitis aséptica, mielopatía	<1
Cardiopulmonares	60
Pleuritis, pericarditis, derrames	30-50
Miocarditis, endocarditis	10
Neumonitis por lupus	10
Arteriopatía coronaria	10
Fibrosis intersticial	5
Hipertensión pulmonar, ARDS, hemorragia	<5
Síndrome de encogimiento pulmonar	<5
Renales	30-50
Proteinuria >500 mg/24 h, cilindros celulares	30-50
Síndrome nefrótico	25
Nefropatía terminal	5-10
Digestivas	40
Inespecíficas (náusea, dolor leve, diarrea)	30
Enzimas hepáticas anormales	40
Vasculitis	5
Trombosis	15
Venosa	10
Arterial	5
Oculares	15
Síndrome de Sjögren	15
Conjuntivitis, epiescleritis	10
Vasculitis	5

[a] Los números indican el porcentaje de pacientes que padecen la manifestación en algún momento durante la evolución de la enfermedad.

Abreviatura: ARDS, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (*acute respiratory distress syndrome*).

miento. También son frecuentes las cefaleas; cuando son muy intensas, indican una exacerbación de lupus y si son leves, son difíciles de distinguir de la migraña y la cefalea tensional. El lupus puede suscitar convulsiones de cualquier tipo; su tratamiento casi siempre consta de un anticonvulsivo y un inmunodepresor. Algunas veces la manifestación dominante del SLE es una psicosis; tiene importancia distinguirla de la psicosis por glucocorticoides. Esta última casi siempre aparece durante la primera semana del tratamiento con estos fármacos (cuando se utilizan ≥40 mg de prednisona o su equivalente) y desaparece varios días después de reducir o suspender los glucocorticoides. No es raro observar mielopatía que a menudo es discapacitante; el tratamiento tradicional es la institución inmediata de inmunosupresores empezando con dosis elevadas de glucocorticoides.

OBSTRUCCIONES VASCULARES

En los pacientes con SLE es mayor la prevalencia de isquemia transitoria, apoplejía e infarto del miocardio. Esos accidentes vasculares son más frecuentes, pero no exclusivos, en los pacientes con SLE y anticuerpos antifosfolípidos, que se acompañan de hipercoagulación y accidentes trombóticos agudos (cap. 379). El SLE crónico con o sin anticuerpos antifosfolípidos se acompaña de aterosclerosis acelerada. La isquemia cerebral es producida por obstrucción circunscrita (ya sea no inflamatoria o por vasculitis) o por embolias provenientes de una placa en la carótida o de las vegetaciones fibrinosas por endocarditis de Libman-Sacks. En estos pacientes, se realizan estudios especiales a fin de medir los aPL (véase más adelante) y para buscar el origen de las embolias con el fin de valorar la necesidad, la intensidad y la duración del tratamiento con antiinflamatorios o anticoagulantes. En el SLE, los infartos del miocardio suelen ser manifestaciones de una aterosclerosis acelerada. El riesgo elevado de complicaciones vasculares es de siete a 10 tantos en general y es mayor en mujeres <49 años de edad. Las características relacionadas con un mayor riesgo para aterosclerosis incluyen edad avanzada, hipertensión, dislipidemia, lipoproteínas de alta densidad proinflamatorias disfuncionales, calificaciones elevadas repetidas de la actividad de la enfermedad; dosis acumuladas o aumentadas diarias de glucocorticoides y altas concentraciones de homocisteína. Cuando es muy probable que una complicación sea resultado de la coagulación, está indicado el tratamiento anticoagulante a largo plazo. Deben ocurrir dos procesos a la vez (vasculitis más obstrucciones vasculares blandas) en cuyo caso es apropiado dar tratamiento anticoagulante más inmunodepresor. El tratamiento con estatinas reduce la concentración de lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low-density lipoprotein*) en pacientes con SLE. Hasta ahora ya se demostró la disminución de episodios cardiacos con estatinas en pacientes con SLE y trasplante renal, pero no en otras cohortes con lupus eritematoso sistémico.

MANIFESTACIONES PULMONARES

La manifestación pulmonar más común de SLE es la pleuritis, con y sin derrame pleural. Esta manifestación, cuando es leve, responde al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal antiinflammatory drugs*); en los casos más graves, es necesario administrar un esquema breve a base de glucocorticoides. Otro dato de lupus activo lo constituyen infiltrados pulmonares, que son difíciles de distinguir de una infección en los estudios de imagen. Las manifestaciones pulmonares potencialmente letales incluyen inflamación intersticial que ocasiona fibrosis, síndrome de pulmón retráctil y hemorragia intraalveolar; todas éstas probablemente requieren tratamiento inmunodepresor intensivo en las primeras etapas, así como atención médica de apoyo.

MANIFESTACIONES CARDIACAS

La manifestación cardiaca más frecuente es la pericarditis; ésta casi siempre responde al tratamiento con antiinflamatorios y rara vez origina taponamiento. Los trastornos cardiacos más graves son la miocarditis y la endocarditis fibrinosa de Libman-Sacks. El trastorno endocárdico genera insuficiencia valvular, casi siempre de la mitral o la aórtica o episodios de embolia. No se ha comprobado que los glucocorticoides u otros inmunodepresores mejoren la miocarditis o la endocarditis por lupus, pero de modo normal se administra un esquema a base de dosis altas de esteroides, combinado con el tratamiento correspondiente de la insuficiencia cardiaca, las arritmias o los episodios embólicos. Como se explicó antes, los pacientes con SLE tienen mayor riesgo de infarto del miocardio, casi siempre por aterosclerosis acelerada, que tal vez se deba al ataque inmunitario, la inflamación crónica o el daño oxidativo a las arterias o todas estas anomalías.

CUADRO 378-5 Fármacos para el tratamiento del lupus eritematoso sistémico (SLE)

Fármaco	Intervalo de dosificación	Interacciones farmacológicas	Efectos adversos graves o frecuentes
NSAID, salicilatos (dos marcas comerciales de ácido acetilsalicílico aprobadas por la FDA para utilizarse en el SLE)	Suelen requerirse dosis hacia los límites superiores del intervalo recomendado	A2R/inhibidores de la ACE, glucocorticoides, fluconazol, metotrexato, tiazidas	NSAID: mayor frecuencia de meningitis aséptica, enzimas hepáticas elevadas, función renal reducida, vasculitis cutánea, toda la clase, especialmente inhibidores específicos de COX-2, puede aumentar el riesgo de infarto del miocardio Salicilatos; ototoxicidad, acúfenos Ambos: complicaciones y síntomas del tubo digestivo, reacciones alérgicas, dermatitis, mareos, insuficiencia renal aguda, edema, hipertensión
Glucocorticoides tópicos	De potencia media para la cara; de potencia leve a elevada en otras zonas	Ninguna conocida	Atrofia cutánea, dermatitis por contacto, foliculitis, hipopigmentación, infecciones
Protectores solares tópicos	SPF 15 por lo menos; 30+ de preferencia	Ninguna conocida	Dermatitis por contacto
Hidroxicloroquina[a] (se puede añadir quinacrina o sustituirse)	200-400 mg c/24 h (100 mg/día)	Ninguna conocida	Lesión retiniana, agranulocitosis, anemia aplásica, ataxia, miocardiopatía, mareos, miopatía, ototoxicidad, neuropatía periférica, pigmentación de la piel, convulsiones, trombocitopenia La quinacrina por lo general produce una coloración amarilla difusa de la piel
DHEA (dehidroepiandrosterona)	200 mg/día	No se han dilucidado	Acné, irregularidades menstruales, concentraciones séricas elevadas de testosterona
Metotrexato B (para dermatitis, artritis)	10-25 mg una vez por semana, ingeridos o SC, con ácido fólico; se disminuye la dosis si la CrCl<60 mL/min	Acitretina, leflunomida, NSAID y salicilatos, penicilinas, probenecid, sulfonamidas, trimetoprim	Anemia, supresión de la médula ósea, leucopenia, trombocitopenia, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, infecciones, neurotoxicidad, fibrosis pulmonar, neumonitis, dermatitis grave, convulsiones
Glucocorticoides, ingeridos[a] (varias marcas específicas están aprobadas por la FDA para utilizarse en el SLE)	Prednisona, prednisolona: 0.5-1 mg/kg/día en el SLE grave 0.07-0.3 mg/kg/día o cada tercer día en enfermedad más leve	Antagonistas para A2R/ACE, antiarrítmicos clase III, ciclosporina, NSAID y salicilatos, fenotiazinas, difenilhidantoína, quinolonas, rifampicina, risperidona, tiazidas, sulfonilureas, warfarina	Infección, infección por VZV, hipertensión, hiperglucemia, hipopotasemia, acné, reacciones alérgicas, ansiedad, necrosis aséptica de hueso, cambios cushingoides, insuficiencia cardiaca congestiva, piel frágil, insomnio, irregularidades menstruales, fluctuaciones del estado de ánimo, osteoporosis, psicosis
Metilprednisolona, succinato sódico, IV[a] (aprobada para la nefritis lúpica)	Para la enfermedad grave, 1 g IV c/24 h durante 3 días	Igual que para glucocorticoides ingeridos	Igual que para los glucocorticoides ingeridos (si se utiliza de forma repetida); anafilaxia
Ciclofosfamida[b] IV	Dosis reducida (para caucásicos del Norte de Europa): 500 mg cada dos semanas en 6 dosis, luego mantenimiento con MMF o AZA Dosis elevada: 7-25 mg/kg/mes × 6; posiblemente con cada dosis	Alopurinol, supresores de médula ósea, factores estimulantes de colonia, doxorrubicina, rituximab, succinilcolina, zidovudina	Infección, infección por VZV, supresión de la médula ósea, leucopenia, anemia, trombocitopenia, cistitis hemorrágica (menos con administración IV), carcinoma de la vejiga, alopecia, náusea, diarrea, malestar, cáncer, insuficiencia ovárica y testicular. A dosis bajas la insuficiencia ovárica probablemente no sea un problema
Oral	1.5-3 mg/kg/día; reducir la dosis cuando la CrCl <25 mL/min		
Mofetilo de micofenolato (MMF)[b] o ácido micofenólico (MPA)	MMF: 2-3 g/día VO para el tratamiento de inducción, 1.2 g/día para el mantenimiento; máximo 1 g cada 12 h cuando la CrCl <25 mL/min MPA: 360-1 080 mg cada 12 h, precaución cuando la CrCl <25 mL/min	Aciclovir, antiácidos, azatioprina, resinas fijadoras de ácido biliar, ganciclovir, hierro, sales, probenecid, anticonceptivos orales	Infecciones, leucopenia, anemia, trombocitopenia, linfoma, trastornos linfoproliferativos, cáncer, alopecia, tos, diarrea, fiebre, síntomas del tubo digestivo, cefalea, hipertensión, hipercolesterolemia, hipopotasemia, insomnio, edema periférico, enzimas hepáticas elevadas, temblores, exantema
Azatioprina (AZA)[b]	2-3 mg/kg/día VO para inducción; 1-2 mg/kg/día para mantenimiento; disminuya la frecuencia cuando la CrCl <50 mL/min	Inhibidores de la ACE, alopurinol, supresores de médula ósea, interferones, mofetilo de micofenolato, rituximab, warfarina, zidovudina	Infecciones, infección por VZV, supresión de la médula ósea, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancreatitis, hepatotoxicidad, cáncer, alopecia, fiebre, enfermedad pseudogripal, síntomas del tubo digestivo
Belimumab	10 mg/kg IV las semanas 0, 2 y 4, posteriormente cada mes	IVIg	Reacciones a la infusión, alergia, probables infecciones
Rituximab (para casos resistentes a los fármacos previos)	375 mg/m^2 c/sem. × 4 o 1 g c/2 sem. × 2	IVIg	Infección (incluso PML), reacciones a la infusión, cefalea, arritmias, respuestas alérgicas

[a] Indica que el fármaco está aprobado para utilizarse en el SLE por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos. [b] Indica que el medicamento se ha utilizado con glucocorticoides en los estudios que muestran eficacia.

Abreviaturas: A2R, receptor de la angiotensina 2 (*angiotensin II receptor*); ACE, enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin converting enzyme*); CrCl, depuración de creatinina (*creatinine clearance*); IVIg, inmunoglobulina intravenosa; COX-2, ciclooxigenasa 2; NSAID, fármacos antiinflamatorios no esteroideos; PML, leucoencefalopatía progresiva multifocal (*progressive multifocal leukoencephalopathy*); SLE, lupus eritematoso sistémico; SPF, factor de protección solar (*sunprotection factor*); VZV, virus de varicela zóster (*varicella-zoster virus*); IV, vía intravenosa.

MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS

La manifestación hematológica más frecuente del SLE es la anemia, por lo general de tipo normocítico normocrómico, lo cual refleja la presencia de una enfermedad crónica. En algunos casos, la hemólisis comienza pronto y es muy intensa, por lo que debe administrarse una dosis alta de glucocorticoides, casi siempre con resultado positivo. También es habitual observar leucopenia, que suele consistir en linfopenia, no en granulocitopenia; rara vez predispone a padecer infecciones y no necesita tratamiento. No obstante, la trombocitopenia puede ser un problema recurrente. Si el recuento plaquetario es >40 000/μL y no hay hemorragia anormal, no es necesario administrar medida terapéutica alguna. Sin embargo, en los primeros episodios de trombocitopenia o en los casos graves, se proporcionan dosis altas de glucocorticoides (p. ej., 1 mg/kg/día de prednisona o su equivalente). La anemia hemolítica o la trombocitopenia prolongada, recurrente o que requiere una dosis excesiva de glucocorticoides debe tratarse por medio de otra estrategia (véase más adelante "Tratamiento del lupus eritematoso sistémico").

MANIFESTACIONES DEL APARATO DIGESTIVO

Náusea, a veces con vómito y diarrea, son datos de una exacerbación del SLE, lo mismo que el dolor abdominal difuso causado por peritonitis autoinmunitaria o vasculitis intestinal o ambos problemas a la vez. Los incrementos en las concentraciones séricas de aspartato aminotransferasa (AST, *aspartate aminotransferase*) y alanina aminotransferasa (ALT, *alanine aminotransferase*) son comunes cuando el SLE se encuentra activo. Estas manifestaciones mejoran de inmediato al administrar glucocorticoides por vía sistémica. La vasculitis intestinal puede ser muy peligrosa; algunas de sus complicaciones son perforaciones, isquemia, hemorragia y septicemia. Su tratamiento consiste en utilizar un esquema inmunodepresor agudo a base de glucocorticoides en dosis altas; si la entidad patológica recurre, es necesario buscar otras opciones terapéuticas.

MANIFESTACIONES OCULARES

El SLE se acompaña con frecuencia de síndrome de Sjögren **(cap. 383)** y conjuntivitis inespecífica, pero éstos rara vez ponen en peligro la vista. Por el contrario, la vasculitis retiniana y la neuritis óptica son manifestaciones graves: pueden provocar ceguera en un lapso de días a semanas. Se recomienda administrar un tratamiento agudo a base de inmunodepresores, si bien no se cuenta con estudios clínicos comparativos que demuestren su eficacia. Dos complicaciones del tratamiento intraorbitario o por vía general con glucocorticoides son cataratas (frecuente) y glaucoma.

DATOS DE LABORATORIO

Los análisis sirven para 1) establecer o descartar el diagnóstico; 2) vigilar la evolución de la enfermedad, principalmente para indicar la presencia de una exacerbación o daño de un órgano, y 3) identificar efectos secundarios del tratamiento.

PRUEBAS PARA DETECTAR AUTOANTICUERPOS (CUADROS 378-1 Y 378-3)

Desde el punto de vista diagnóstico, los principales autoanticuerpos que se detectan son ANA, puesto que esta prueba es positiva en más de 95% de los pacientes, casi siempre cuando empiezan los síntomas. Unos cuantos individuos producen ANA en el primer año después de iniciados los síntomas; por tanto, vale la pena repetir la prueba. Las pruebas de ANA que utilizan métodos inmunofluorescentes son más confiables que las que se basan en análisis inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA) y/o con partículas adheridas, que tienen menor especificidad. Existe el lupus sin ANA, pero es raro en los adultos y por lo general se acompaña de otros autoanticuerpos (anti-Ro o anti-DNA). La concentración elevada de anticuerpos IgG anti-DNA bicatenario (dsDNA) (pero no anti-DNA monocatenario) es específico para SLE. La prueba ELISA y reacciones inmunofluorescentes del suero con dsDNA en el flagelado *Crithidia luciliae* tiene una sensibilidad ~60% para SLE; la identificación de anti-dsDNA de gran avidez en el análisis de Farr no es tan sensible, pero se correlaciona mejor con el riesgo de nefritis. La concentración de anti-dsDNA varía en el tiempo. En algunos pacientes, la mayor cantidad de anti-dsDNA presagia una exacerbación, especialmente de nefritis o vasculitis y específicamente cuando se acompaña de una concentración descendente de complemento C3 o C4. Los anticuerpos anti-Sm también son específicos para SLE y ayudan al diagnóstico; los anticuerpos anti-Sm no se suelen correlacionar con la actividad de la enfermedad ni las manifestaciones clínicas. Los anticuerpos antifosfolípidos no son específicos para SLE, pero su presencia satisface un criterio para la clasificación y permiten identificar a los pacientes con mayor riesgo de padecer coágulos venosos o arteriales, trombocitopenia y abortos. Existen tres pruebas muy utilizadas que miden los distintos anticuerpos (anticardiolipina, antiglucoproteína β_2 y anticoagulante lúpico). La prueba de ELISA se utiliza para cardiolipina y antiglucoproteína β_2 (ambas tienen estandarización internacional con buena reproducibilidad); para identificar al anticoagulante lúpico se utiliza un tiempo de protrombina activada sensible basado en fosfolípidos como la prueba del veneno viperino diluido de Russell. Mientras mayores son las concentraciones de IgG anticardiolipina (>40 UI se considera alto) y mayor sea la cantidad de distintos aPL que se detecten, es más elevado el riesgo de un episodio clínico de coagulación. Las concentraciones de aPL varían mucho con el tiempo; está justificada la prueba repetida si aparecen manifestaciones clínicas del síndrome antifosfolípidos **(cap. 379)**. Para considerar que un paciente tiene APS, con o sin SLE, los criterios internacionales requieren la presencia de un episodio de coagulación o más o pérdidas fetales repetidas o ambas situaciones, además de mínimo dos pruebas positivas para aPL separadas al menos por 12 semanas. Sin embargo, muchos pacientes con APS no cumplen estos criterios estrictos, que se diseñaron para la inclusión de sujetos en estudios.

Una prueba de autoanticuerpo adicional con valor pronóstico cuando es positiva (no se utiliza para el diagnóstico) detecta anti-Ro/SS-A, lo cual indica mayor riesgo de lupus neonatal, síndrome de Sjögren y SCLE. Las mujeres en edad de procrear y con SLE deben someterse a detección sistemática de aPL y anti-Ro, debido a que ambos tipos de anticuerpos presentan el potencial para ocasionar daño al feto.

PRUEBAS ESTANDARIZADAS PARA EL DIAGNÓSTICO

En la biometría hemática completa, el recuento de plaquetas y el análisis general de orina, se identifican anomalías que contribuyen a establecer el diagnóstico y ayudan a tomar decisiones terapéuticas.

PRUEBAS PARA VIGILAR LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Es conveniente vigilar ciertos signos que indican el estado del daño orgánico que ocurre durante las exacerbaciones del SLE. Éstos pueden incluir análisis de orina para detectar hematuria y proteinuria, concentración de hemoglobina, recuento de plaquetas y medición de creatinina o albúmina sérica. Existe gran interés en la identificación de marcadores adicionales de la actividad de la enfermedad. Los factores considerados incluyen concentración de anticuerpos anti-DNA y anti-Clq, distintos componentes del complemento (C3 es el más accesible), productos activados del complemento (incluidos los que se unen con el receptor C4d en los eritrocitos), expresión génica inducible por IFN en células de sangre periférica, niveles séricos de BLyS (*B lymphocyte stimulator*, también conocido como BAFF) y concentración urinaria del inductor débil de la apoptosis semejante a TNF (TWEAK), lipocalina relacionada con gelatinasa neutrofílica (NGAL, *neutrophil gelatinase associated lipocalin*) o proteína quimiotaxina 1 de monocito (MCP-1, *monocyte chemotactic protein* 1). No hay un acuerdo uniforme acerca de ninguno como indicador confiable de una exacerbación o de la respuesta a las intervenciones terapéuticas. Probablemente en el futuro cercano se diseñará un perfil de proteínas múltiples para pronosticar tanto exacerbación inminente como respuesta al tratamiento recién instituido. Por ahora, los médicos deberán establecer para cada paciente si determinados cambios en los análisis pronostican una exacerbación. De ser así, sería conveniente la modificación del tratamiento como respuesta a estos cambios (está demostrado que 30 mg de prednisona al día por dos semanas previenen las exacerbaciones en pacientes con concentraciones crecientes de anti-DNA y descenso del complemento). Además, debido a la mayor prevalencia de aterosclerosis en el SLE, es conveniente seguir las recomendaciones del *National Cholesterol Education Program* para las pruebas y el tratamiento, lo cual incluye la calificación del SLE como un factor de riesgo independiente, de un modo similar a la diabetes mellitus.

TRATAMIENTO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

No se cuenta con curación para el SLE y las remisiones sostenidas completas son muy infrecuentes. Por tanto, el médico debe concentrarse en reducir las exacerbaciones agudas, para más tarde diseñar estrategias de sostén destinadas a suprimir los síntomas lo más posible y evitar el daño orgánico. Casi todos los pacientes se resignan a padecer algunos de los efectos adversos de los fármacos. La elección terapéutica depende de: 1) si las manifestaciones de la enfermedad ponen en peligro la vida o pueden causar daño orgánico, lo cual justifica medidas terapéuticas agudas; 2) si las manifestaciones son potencialmente reversibles y 3) el mejor método para

prevenir las complicaciones del SLE y su tratamiento. En el cuadro 378-5 se describen las diversas estrategias terapéuticas, las dosis y los efectos adversos.

TRATAMIENTO CONSERVADOR PARA LA ATENCIÓN DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO QUE NO ES POTENCIALMENTE LETAL

En los pacientes con fatiga, dolor y autoanticuerpos indicativos de SLE pero sin daño orgánico importante, el objetivo terapéutico principal será suprimir los síntomas. Los fármacos más utilizados son los analgésicos y los antipalúdicos. Los NSAID son analgésicos-antiinflamatorios de utilidad, sobre todo en caso de artritis y artralgias. Sin embargo, hoy día dos aspectos principales indican precaución con el empleo de los NSAID. En primer lugar, los pacientes con SLE en comparación con la población general tienen mayor riesgo de sufrir meningitis aséptica provocada por NSAID, elevación de las transaminasas séricas, hipertensión y disfunción renal. En segundo lugar, todos los NSAID, en particular los que inhiben de manera específica la ciclooxigenasa-2, incrementan el riesgo de infarto del miocardio. La administración de paracetamol (acetaminofeno) para controlar el dolor es una medida adecuada, pero los NSAID son más eficaces en algunos pacientes y no se han documentado los riesgos relativos de los NSAID en comparación con el tratamiento basado en glucocorticoides a dosis bajas. Los antipalúdicos (hidroxicloroquina, cloroquina y quinacrina) a menudo reducen la dermatitis, la artritis y la fatiga. Un estudio con asignación al azar, prospectivo y comparado con placebo, demostró que la hidroxicloroquina reduce el número de exacerbaciones de la enfermedad. La hidroxicloroquina disminuye la acumulación del daño hístico, incluso el daño renal con el tiempo. Debido a la toxicidad potencial hacia la retina, los pacientes que reciben antipalúdicos deben someterse a valoraciones oftalmológicas anuales. Un estudio prospectivo controlado con placebo sugiere que la administración de dehidroepiandrosterona puede reducir la actividad de la enfermedad. Si la calidad de vida es inadecuada a pesar de estas medidas conservadoras, tal vez sea necesario el tratamiento con dosis bajas de glucocorticoides sistémicos. En estos pacientes el médico también puede contemplar la posibilidad de administrar belimumab (anti-BLyS), si bien los estudios clínicos publicados describieron pacientes que no habían respondido a los tratamientos conservadores. La dermatitis lúpica se trata con protector solar tópico, antipalúdicos, glucocorticoides tópicos, tacrolimús o ambos, y en los casos más graves o resistentes se administran glucocorticoides por vía general con o sin mofetilo de micofenolato.

SLE GRAVE: VARIEDADES PROLIFERATIVAS DE NEFRITIS LÚPICA

En fecha reciente el *American College of Rheumatology* y la *European League Against Rheumatism* (incluida y mencionada en la fig. 378-2 y en el cuadro 378-5) publicaron las normas para el tratamiento de la nefritis lúpica. La piedra angular del tratamiento de las manifestaciones del SLE grave o de las que amenazan los órganos, es la administración de glucocorticoides por vía general (0.5 a 1 mg/kg/día VO o 500 a 1 000 mg de succinato sódico de metilprednisolona IV cada 24 h por tres días seguido de 0.5 a 1 mg/kg/día de prednisona o un equivalente). La evidencia demostrando que los glucocorticoides salvan la vida proviene de estudios retrospectivos de la era previa a la diálisis; la sobrevida era bastante mejor en personas con DPGN que recibían tratamiento diario con dosis elevadas de glucocorticoides (40 a 60 mg de prednisona diariamente por cuatro a seis meses) frente a dosis inferiores. En la actualidad se recomienda administrar dosis elevadas durante periodos más cortos; los estudios clínicos recientes sobre intervenciones en el SLE grave utilizan 0.5 a 1 mg/kg/día de prednisona o un equivalente durante cuatro a seis semanas. Posteriormente las dosis se reducen gradual pero rápidamente conforme lo permite la situación clínica, casi siempre hasta llegar a una dosis de mantenimiento que varía de 5 a 10 mg diarios de prednisona o su equivalente. La mayoría de los pacientes con un episodio de SLE grave necesitan varios años de mantenimiento con dosis reducidas de glucocorticoides, que se aumenta para prevenir o tratar las exacerbaciones. Se recomienda hacer varios intentos frecuentes para reducir en forma gradual la cantidad de glucocorticoides puesto que casi todos desarrollan efectos secundarios importantes (cuadro 378-5). No existen estudios clínicos de gran calidad sobre el tratamiento inicial del SLE grave y activo con dosis rítmicas intravenosas de glucocorticoides en dosis elevadas. En los estudios clínicos más recientes sobre nefritis lúpica el tratamiento empieza con dosis elevadas de glucocorticoides IV en forma rítmica (500 a 1 00 mg por día por tres a cinco días). Esta estrategia se debe moderar por una serie de consideraciones sobre los peligros, como la presencia de enfermedades en las que los glucocorticoides repercuten de manera adversa (p. j., infección, hiperglucemia, hipertensión, osteoporosis).

Se recomienda agregar citotóxicos/inmunosupresores a los glucocorticoides para el tratamiento del SLE grave. Casi en todos los estudios comparativos y prospectivos de SLE en los que se utilizan citotóxicos se han llevado a cabo combinados con glucocorticoides en pacientes con nefritis lúpica. Por tanto, las siguientes recomendaciones aplican al tratamiento de la nefritis. Tanto la ciclofosfamida (alquilante) como el mofetilo de micofenolato (inhibidor linfocítico relativamente específico de inosina monofosfatasa y por tanto de la síntesis de purinas) constituyen opciones aceptables para inducir la mejoría en los pacientes graves; la azatioprina (análogo de las purinas y antimetabolito específico del ciclo) es efectiva pero más lenta para generar una respuesta, además de que se le ha relacionado con más exacerbaciones. En los pacientes cuya biopsia renal exhibe ISN grados III o IV, el tratamiento preliminar con combinaciones de glucocorticoides y ciclofosfamida reduce el avance de ESRD y la muerte. Los estudios de corto plazo con glucocorticoides y mofetilo de micofenolato (estudios clínicos aleatorizados y propectivos a seis meses, estudios de seguimiento de 36 meses) demuestran que este régimen es similar al de la ciclofosfamida para lograr una mejoría. Las comparaciones se complican como consecuencia del grupo étnico, puesto que una mayor proporción de afroamericanos (y otros grupos étnicos no asiáticos ni caucásicos) responden mejor al micofenolato que a la ciclofosmida, mientras que una proporción similar de personas caucásicas y asiáticas responden a cada fármaco. En cuanto a los efectos secundarios, la diarrea es más frecuente con el mofetilo de micofenolato; la amenorrea, leucopenia y náuseas son más frecuentes con ciclofosfamida. Es importante señalar que la frecuencia de infecciones graves y muerte han sido similares en los metaanálisis. Existen dos regímenes de ciclofosfamida intravenosa. Para los pacientes caucásicos originarios del norte de Europa, las dosis reducidas de ciclofosfamida (500 mg cada dos semanas durante un total de seis dosis, seguidas de mantenimiento con azatioprina o micofenolato) son tan eficaces como las dosis elevadas tradicionales, pero con menos efectos secundarios. El seguimiento a 10 años no ha demostrado diferencias entre los grupos que han recibido dosis elevadas y dosis reducidas (muerte o ESRD en 9 a 20% de los pacientes de cada grupo). La mayoría de los pacientes europeos fueron caucásicos; no se sabe si la información aplica a la población estadounidense. Las dosis elevadas de ciclofosfamida (500 a 1 000 mg/m^2 de superficie corporal cada mes por vía IV por seis meses, seguida de mantenimiento con azatioprina o micofenolato) constituye una estrategia aceptable en los pacientes con nefritis grave (p. ej., múltiples células con forma de luna creciente y/o necrosis fibrinoide en la biopsia renal o bien glomerulonefritis rápidamente progresiva). La respuesta a la ciclofosfamida y micofenolato empieza entre tres y 16 semanas después de iniciar el tratamiento, mientras que la respuesta a los glucocorticoides empieza en las primeras 24 horas.

Para el mantenimiento, tanto el micofenolato como la azatioprina quizá tienen una eficacia y efectos secundarios similares. Ambos son más inocuos que la ciclofosfamida. En un estudio multicéntrico recientemente publicado, el micofenolato fue superior a la azatioprina para mantener la función renal y la sobrevida en pacientes que respondieron al tratamiento de inducción con ciclofosfamida o micofenolato. La frecuencia de insuficiencia ovárica, efecto frecuente de las dosis elevadas de ciclofosfamida (pero probablemente no de las dosis reducidas) se reduce administrando algún agonista hormonal liberador de gonadotropina (p. ej., leuprolida, 3.75 mg IM) antes de cada dosis mensual de ciclofosfamida. En los pacientes con una concentración sérica de creatinina elevada (p. ej., ≥265 μmol/L [≥3.0 mg/100 mL]) con varios meses de duración y una puntuación elevada de cronicidad en la biopsia renal no suelen responder a ninguno de estos tratamientos. En general, conviene inducir la mejoría en cualquier paciente afroamericano o hispano con glomerulonefritis proliferativa con mofetilo de micofenolato (2 a 3 g diarios) en lugar de ciclofosfamida, con la opción de cambiar en ausencia de una respuesta detectable después de tres a seis meses de tratamiento. En las personas de origen caucásico y asiático es aceptable la inducción con mofetilo de micofenolato o ciclofosfamida. La ciclofosfamida se suspende cuando el paciente mejora visiblemente. El número de exacerbaciones se reduce con el mantenimiento a base de mofetilo de micofenolato (1.5 a 2 g diarios) o azatioprina (1 a 2.5 mg/kg/día). Tanto la ciclofosfamida como el mofetilo de micofenolato son potencialmente teratógenos; antes de intentar el embarazo, las mujeres deben haber suspendido estos medicamentos cuando menos durante tres meses. Cuando es necesario se puede utilizar azatioprina para contener el SLE activo en las embarazadas. Si se utiliza azatioprina como inducción o mantenimiento, se puede llevar a cabo la detección de deficiencia homocigota de la enzima TMPT (necesaria para metabolizar el producto 6-mercaptopurina de la azatioprina) puesto que tienen mayor riesgo de padecer supresión medular.

Casi 80% de los pacientes con nefritis lúpica muestra mejoría entre uno y dos años después de recibir ciclofosfamida o micofenolato. Sin embargo, en algunos estudios, cuando menos 50% de estos individuos padece exacerbaciones de nefritis en los siguientes cinco años y es necesario administrar tratamiento de nuevo; estas personas tienen más probabilidades de padecer ESRD. El resultado a largo plazo de la nefritis lúpica con la mayor parte de las intervenciones es mejor en los caucásicos que en los afroamericanos. El metotrexato (antagonista del ácido folínico) quizá mejora la artritis y dermatitis, pero no la nefritis ni otros problemas graves. Varios estudios clínicos comparativos pequeños (en Asia) de leflunomida, antagonista de la pirimidina relativamente específico para linfocitos, aprobado para ser utilizado en artritis reumatoide, sugieren que suprime la actividad de la enfermedad en algunos pacientes con SLE. La ciclosporina y tacrolimús, que inhiben la producción de IL-2 y la función de los linfocitos T, no han sido examinados en estudios clínicos comparativos prospectivos en SLE en Estados Unidos, pero en Asia varios estudios demuestran que son efectivos en la nefritis lúpica. Por su potencial nefrotóxico pero pocos efectos secundarios en la médula ósea, el autor los utiliza durante unos cuantos meses en los pacientes con citopenias rebeldes a los esteroides por SLE o en los pacientes que no responden a los esteroides y han desarrollado supresión medular por los citotóxicos tradicionales.

Se está estudiando intensamente la aplicación de sustancias biológicas contra las células B en el SLE activo. El uso de anti-CD20 (rituximab), especialmente en pacientes con SLE rebelde a las combinaciones terapéuticas más tradicionales antes descritas, es controversial. En varios estudios clínicos abiertos se ha demostrado que es efectivo en la mayoría de estos pacientes, tanto para la nefritis como para el lupus extrarrenal. No obstante, en otros estudios clínicos recientes, prospectivos, aleatorizados y comparativos con placebo, uno en pacientes con SLE renal y otro en pacientes con SLE no renal, no demostraron diferencia entre el anti-CD20 y el placebo agregado a una combinación terapéutica tradicional. Por el contrario, los estudios clínicos recientes sobre tratamiento tradicional y belimumab (anti-BLyS, que se fija al BLyS/BAFF soluble, necesario para la maduración de linfocitos B vírgenes y transicionales hasta convertirse en células plasmáticas y linfocitos B de memoria) demostró mejoría en 51% de los pacientes con SLE frente a 36% de los que recibieron placebo; estas diferencias fueron significativas desde el punto de vista estadístico. La *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) aprobó al belimumab para el tratamiento de los pacientes seropositivos con SLE en quienes fracasan los tratamientos tradicionales. En el estudio clínico de belimumab no se incluyó a pacientes con nefritis activa ni lupus del SNC. El análisis ulterior demostró que los pacientes con SLE que tienen más probabilidades de responder al belimumab son los que poseen una actividad clínica vigorosa (puntuación del *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* [SLEDAI] ≥10), anti-DNA positivo y complemento sérico bajo. SLEDAI es una medida ampliamente utilizada de la actividad del SLE; una puntuación mayor de 3 refleja SLE con actividad clínica. Actualmente vale la pena agregar belimumab al armamento terapéutico en el SLE puesto que claramente algunos pacientes se benefician. Sin embargo, todavía no se conoce su función en el tratamiento de la nefritis lúpica.

SITUACIONES ESPECIALES EN EL SLE QUE REQUIEREN DE OTROS TRATAMIENTOS

Nefritis lúpica semilunar La presencia de células o fibrosis con forma de media luna en los glomérulos con glomerulonefritis proliferativa indica un pronóstico más sombrío que en pacientes sin esta característica. No existen estudios clínicos comparativos, multinacionales, prospectivos y grandes demostrando la eficacia de la ciclofosfamida, micofenolato, ciclosporina o tacrolimús en estos casos. La mayoría de los médicos en la actualidad recomienda dosis elevadas de ciclofosfamida como tratamiento de inducción de elección, además de dosis elevadas de glucocorticoides. Un estudio clínico prospectivo de China demostró que el micofenolato es superior a la ciclofosfamida.

Nefritis lúpica membranosa La mayoría de los pacientes con SLE y nefritis membranosa (INS-V) exhibe también cambios proliferativos, por lo que deben recibir tratamiento contra SLE proliferativo. Sin embargo, algunos exhiben únicamente cambios membranosos puros. El tratamiento para este grupo no se ha definido. Algunos expertos no recomiendan la inmunosupresión a menos que la proteinuria se encuentre dentro del rango nefrótico (aunque se recomienda el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores de los receptores de angiotensina II). En estos pacientes, los estudios clínicos comparativos prospectivos más recientes sugieren que la administración, en días alternos, de glucocorticoides y ciclofosfamida o mofetilo de micofenolato o ciclosporina son todos efectivos en la mayoría de los casos para reducir la proteinuria. No se sabe si también son efectivos para conservar la función renal a largo plazo.

Embarazo y lupus La tasa de fertilidad en los varones y mujeres con SLE es probablemente normal. Sin embargo, la tasa de abortos es mayor (del doble o triple) en las mujeres con SLE. Asimismo, la muerte fetal es más grande en las madres con una gran actividad del lupus, anticuerpos antifosfolípidos, nefritis o ambos. La actividad de la enfermedad se puede suprimir con glucocorticoides por vía sistémica. Existe una enzima placentaria llamada 11-β-deshidrogenasa 2 que desactiva a los glucocorticoides; es más eficaz para desactivar a la prednisona y la prednisolona que los glucocorticoides fluorados dexametasona y betametasona. La FDA clasifica los glucocorticoides como fármaco categoría A durante el embarazo (sin evidencia de efecto teratógeno en estudios en seres humanos); la ciclosporina, el tacrolimús y el rituximab se agrupan en la categoría C (puede ser teratógeno en animales, pero no hay evidencia adecuada en seres humanos); la azatioprina, la hidroxicloroquina, el mofetilo de micofenolato y la ciclofosfamida son categoría D (hay evidencia de efecto teratógeno en seres humanos, pero los beneficios podrían rebasar los riesgos en ciertas situaciones) y el metotrexato es categoría X (los riesgos rebasan los beneficios). Por tanto, el SLE en las embarazadas debe controlarse con hidroxicloroquina y, si fuese necesario, prednisona y prednisolona en las dosis más bajas eficaces y por el menor tiempo posible. Si estos tratamientos no suprimen la enfermedad activa, se puede añadir azatioprina. Los efectos adversos de la exposición prenatal a los glucocorticoides (sobre todo betametasona) para los descendientes incluyen peso bajo al nacer, anomalías en el desarrollo del SNC y tendencia al síndrome metabólico en la edad adulta. Es probable que cada uno de estos glucocorticoides e inmunodepresores llegue a la leche materna, al menos en concentraciones bajas; las pacientes deben considerar no amamantar si necesitan tratamiento para el SLE. En personas con lupus y aPL (al menos en dos ocasiones) y pérdidas fetales previas, estudios prospectivos con testigos mostraron que el tratamiento con heparina (casi siempre de bajo peso molecular) más dosis bajas de ácido acetilsalicílico aumenta de forma notable la proporción de nacidos vivos. Sin embargo, un estudio prospectivo reciente no mostró diferencias en los resultados fetales entre mujeres que tomaron ácido acetilsalicílico comparadas con las que usaron este fármaco más heparina de bajo peso molecular. Un posible problema adicional para el feto es la presencia de anticuerpos anti-Ro, a veces relacionados con lupus neonatal que consiste en exantema y bloqueo cardiaco congénito con o sin cardiomiopatía.

A veces las manifestaciones cardiacas son graves; por tanto, la presencia de anti-Ro obliga a vigilar la frecuencia cardiaca fetal interviniendo de inmediato (parto cuando es posible) en caso de sufrimiento fetal. La evidencia más reciente demuestra que el tratamiento con hidroxicloroquina de la madre con anti-Ro cuyo hijo padece bloqueo cardiaco congénito reduce considerablemente la probabilidad de que los fetos ulteriores padezcan bloqueo cardiaco. Existen pruebas demostrando que el tratamiento con dexametasona en la madre en la que se detecta bloqueo cardiaco de primer o segundo grado dentro del útero, evita el avance del bloqueo. Las mujeres con SLE por lo general toleran el embarazo sin exacerbaciones. No obstante, un número pequeño genera episodios intensos agudos que requieren glucocorticoides abundantes o un parto prematuro. El resultado materno es más desfavorable en las mujeres con nefritis activa o lesión orgánica irreversible de riñones, cerebro o corazón.

Lupus y síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (APS) Los pacientes con SLE que tienen coagulación sanguínea venosa o arterial o abortos espontáneos repetidos o ambos casos a la vez y que presentan por lo menos dos pruebas positivas para aPL, tienen síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (APS) y habrán de tratarse mediante esquemas terapéuticos anticoagulantes prolongados (cap. 379). Resulta recomendable una razón internacional normalizada (INR, *international normalized ratio*) elegida como objetivo de 2.0 a 2.5 en pacientes con un episodio de coagulación venosa; se recomienda una INR de 3.0 a 3.5 en pacientes con coágulos recurrentes o coagulación arterial, sobre todo a nivel del sistema nervioso central. Las recomendaciones se basan en estudios retrospectivos y prospectivos de los episodios de coagulación después de las medidas terapéuticas y efectos adversos por el tratamiento anticoagulante.

Crisis trombótica microvascular (púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome hemolítico-urémico) Este síndrome caracterizado por hemólisis, trombocitopenia y trombosis microvascular en riñones, cerebro y otros tejidos tiene una tasa elevada de mortalidad y es más frecuente en personas jóvenes con nefritis por lupus. Los análisis de laboratorio de mayor utilidad son la identificación de esquistocitos en los frotis de sangre periférica, la concentración sérica alta de deshidrogenasa láctica y anticuerpos contra

ADAMS13. El intercambio de plasma o la plasmaféresis salvan la vida de estos enfermos; no hay pruebas sobre la eficacia de los glucocorticoides ni de los citotóxicos.

Dermatitis por lupus Los pacientes con cualquier variedad de dermatitis por lupus deben llevar al mínimo su exposición a la luz ultravioleta, lo cual se logra vistiendo ropa adecuada y bloqueadores solares con un factor protector mínimo de 15. Los glucocorticoides y antipalúdicos (como hidroxicloroquina) tópicos son bastante eficaces para reducir las lesiones en la mayoría de los pacientes y son relativamente inocuos. El tratamiento general con ácido retinoico es una medida de utilidad en sujetos con mejoría inadecuada tras el uso de glucocorticoides tópicos y antipalúdicos; los efectos adversos pueden ser graves (en particular las anomalías fetales) y hay requerimientos de notificación estrictos para su empleo en Estados Unidos. Las dermatitis extensas, pruriginosas, ampollosas o ulcerativas casi siempre mejoran de inmediato al aplicar glucocorticoides por vía sistémica; no obstante, al reducir la dosis, las lesiones a menudo se exacerban, lo cual obliga a administrar otro fármaco como hidroxicloroquina, retinoides o algún citotóxico, como metotrexato, azatioprina o mofetilo de micofenolato. Se han publicado algunos casos de dermatitis por lupus resistente al tratamiento que mejora con tacrolimús tópico (debe tenerse precaución debido al posible aumento del riesgo de sufrir neoplasias) o dapsona o talidomida por vía sistémica (el gran peligro que representa la talidomida para el feto obliga a pedir autorización y supervisión del fabricante).

TRATAMIENTO PROFILÁCTICO

Para prevenir las complicaciones del SLE, se deben aplicar las vacunas correspondientes (se ha estudiado la administración de vacuna neumocócica y contra la gripe [influenza] en los pacientes con SLE; las exacerbaciones son similares a las de los individuos que reciben placebo) y suprimir las infecciones urinarias recurrentes.

No se recomienda vacunar con virus vivos atenuados en los pacientes inmunodeprimidos. En los pacientes que probablemente necesitarán glucocorticoides durante un tiempo prolongado, sujetos con otros factores predisponentes o ambas situaciones, se debe instituir de inmediato estrategias para prevenir la osteoporosis. Las posmenopáusicas se protegen de la osteoporosis inducida por esteroides con bisfosfonatos o denosumab. Todavía no se establece la inocuidad de la aplicación prolongada de estas estrategias en las mujeres premenopáusicas. Se recomienda controlar la hipertensión y llevar a cabo las estrategias adecuadas para prevenir aterosclerosis, incluidas la vigilancia y tratamiento de las dislipidemias, hiperglucemia y obesidad.

TRATAMIENTOS EXPERIMENTALES

Actualmente se están estudiando tratamientos experimentales altamente dirigidos para el SLE. Estos tratamientos apuntan hacia 1) linfocitos B activados con anti-CD22 o TACI-Ig, 2) inhibición de IFN-α, 3) inhibición de la coactivación de la segunda señal de células B/T con CTLA-Ig, 4) inhibición de la activación de la inmunidad natural a través de TLR7 o TLR7 y 9, 5) inducción de linfocitos T reguladores con péptidos de inmunoglobulinas o autoantígenos, 6) supresión de linfocitos T, linfocitos B y monocitos/macrófagos con laquinimod, y 7) inhibición de la activación linfocítica por medio del bloqueo de Jak/Stat. Nuevos estudios han utilizado inmunodepresión aguda con ciclofosfamida en dosis elevadas más esquemas terapéuticos antilinfocitos T, con trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas como último recurso para el tratamiento del SLE grave y resistente. Un informe reciente demostró una tasa de mortalidad estimada a más de cinco años de 15% y una remisión prolongada en 50%. Es de esperar que en la próxima edición de esta obra, se recomienden métodos más eficaces y menos tóxicos para el tratamiento del SLE con base en algunas de tales estrategias.

RESULTADOS CLÍNICOS, PRONÓSTICO Y SOBREVIDA

La sobrevida en pacientes con SLE en Estados Unidos, Canadá, Europa y China es de casi 95% a cinco años, 90% a 10 años y 78% a 20 años. En Estados Unidos, los afroamericanos y los hispanoamericanos con herencia mestiza tienen un peor pronóstico que los caucásicos, en tanto que los africanos que viven en África y los hispanoamericanos de origen puertorriqueño no lo tienen. Se desconoce la importancia relativa de las mezclas de genes y las diferencias del entorno que contribuyen a las diferencias étnicas. Un pronóstico desfavorable (~50% de mortalidad en 10 años) en la mayoría de las series se vincula (al momento del diagnóstico) con elevadas concentraciones de creatinina sérica (>124 μmol/L [>1.4 mg/100 mL]), hipertensión, síndrome nefrótico (excreción de proteína en orina de 24 h >2.6 g), anemia (hemoglobina <124 g/L [<12.4 g/100 mL]), hipoalbuminemia, hipocomplementemia, aPL, género sexual masculino y grupo étnico (afroamericanos, hispanoamericanos y de ascendencia mestiza), así como un nivel socioeconómico bajo. Los datos relacionados con los resultados clínicos en los pacientes con SLE sometidos a trasplante renal muestran resultados combinados. Algunas series refieren un incremento de dos tantos en el rechazo de injerto en comparación con los pacientes con otras causas de nefropatía en etapa terminal (ESRD), en tanto que otros no muestran diferencias. La sobrevida global de los enfermos es equiparable (85% a los dos años). La nefritis lúpica se presenta en casi 10% de los riñones trasplantados. La invalidez en pacientes con SLE es común y se debe principalmente a fatiga crónica, artritis y dolor, lo mismo que a nefropatía. Hasta 25% de los enfermos puede experimentar remisiones, a veces por pocos años, aunque raras veces permanentes. Las causas principales de muerte en el primer decenio de la enfermedad son actividad de la enfermedad sistémica, insuficiencia renal e infecciones; después, episodios trombembólicos que se tornan en causas de mortalidad de frecuencia creciente.

LUPUS FARMACOLÓGICO

Se trata de un síndrome de ANA positivo que se acompaña de fiebre, malestar general, artritis o artralgias o mialgias intensas, serositis, eritema o cualquier combinación de éstas. Este síndrome comienza durante el tratamiento con algunos fármacos y sustancias biológicas; predomina en individuos de raza blanca, es menos común en mujeres que el SLE, rara vez daña los riñones o el encéfalo, poquísimas veces conlleva anti-dsDNA, a menudo se relaciona con anticuerpos contra las histonas y suele desaparecer en un lapso de algunas semanas después de suspender el medicamento causal. La lista de fármacos que pueden originar este síndrome es extensa. Algunos de los más comunes son los antiarrítmicos procainamida, disopiramida y propafenona; los antihipertensivos hidralazina, varios inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas adrenérgicos β; el antitiroideo propiltiouracilo; los antipsicóticos cloropromazina y litio; los anticonvulsivos carbamazepina y difenilhidantoinato; los antimicrobianos isoniazida, minociclina y nitrofurantoina (macrodantina); el antirreumático sulfasalazina; el diurético hidroclorotiazida; los antihiperlipidémicos lovastatina y simvastatina; así como los inhibidores de los interferones biológicos y del factor de necrosis tumoral. Por lo general, los ANA preceden a los síntomas, pero muchos de los fármacos antes mencionados inducen la formación de ANA en pacientes que jamás manifiestan síntomas de lupus farmacológico. Conviene realizar un análisis de ANA a la primera indicación o síntoma sugerente y utilizar los resultados de la prueba para decidir si se debe suspender el fármaco sospechoso.

379 Síndrome antifosfolípidos

Haralampos M. Moutsopoulos,
Panayiotis G. Vlachoyiannopoulos

DEFINICIÓN

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (APS, *antiphospholipid syndrome*) es una trombofilia adquirida mediada por autoanticuerpos, caracterizada por trombosis arterial o venosa recurrente y morbilidad durante el embarazo. Los autoanticuerpos principales que se detectan en el suero de estos pacientes se dirigen contra las proteínas plasmáticas fijadoras de fosfolípidos (PL), en su mayoría con las apolipoproteínas plasmáticas de 43-kDa conocidas como glucoproteína I β2 (β2GPI) y protrombina. La concentración plasmática de β2GPI es de 50 a 200 μg/mL. La β2GPI consta de 326 aminoácidos dispuestos en cinco dominios (I a V). El dominio V forma una placa con carga positiva que puede actuar de manera recíproca con la PL de carga negativa. En el plasma, la β2GPI tiene una conformación circular y el dominio V se une con los epítopos de los linfocitos B que yacen en el dominio I, al ocultarlos. Otro grupo de anticuerpos denominado *anticoagulante lúpico* (LA) prolonga el tiempo de coagulación *in vitro*; esta prolongación no se corrige al agregar plasma normal al sistema de detección **(cuadro 379-1)**. Los pacientes con APS a menudo poseen anticuerpos que reconocen complejos de PL-colesterol de *Treponema pallidum,* detectados como resultados serológicos positivos falsos en las pruebas biológicas de sífilis (BFP-STS) y del *Veneral Disease Research Laboratory*

CUADRO 379-1 Clasificación y nomenclatura de los anticuerpos antifosfolípidos

Nombre	Análisis para su detección	Comentarios
Anticuerpos contra cardiolipina (aCL)	Enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA) utilizando cardiolipina como antígeno (CL), fosfolípido de carga negativa	Los aCL de pacientes con APS reconocen a β2GPI presente en el suero humano y suero de bovino, que se utiliza para bloquear los sitios inespecíficos de unión en la placa de ELISA. CL simplemente estabiliza a β2GPI a mayor concentración en la superficie de poliestireno
Anticuerpos contra β2GPI (anti-β2GPI)	ELISA utilizando como antígeno β2GPI recombinante o purificado para afinidad en ausencia de PL	Los anticuerpos reconocen a β2GPI unido en ausencia de CL a una superficie de poliestireno oxidado, donde los átomos de oxígeno en las moléculas C–O o C=O fueron introducidas por radiación γ
Anticoagulante lúpico (LA)	Tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT) Tiempo de coagulación con caolín (KCT) Prueba con veneno diluido de serpiente de Russell (DRVVT)	Los anticuerpos reconocen a β2GPI o protrombina (PT) y prolongan el aPTT, lo que significa que interfieren con la generación de trombina a través de protrombina. La prolongación de los tiempos de coagulación es un fenómeno *in vitro* y LA induce trombosis *in vivo*.

Abreviaturas: APS, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos; β2GPI, glucoproteína I β2; PL, fosfolípidos.

(VDRL). El APS puede presentarse solo (primario), o junto con otras enfermedades autoinmunitarias (secundario). El APS letal (CAPS, *catastrophic APS*) se define como un trastorno tromboembólico de evolución rápida que afecta de manera simultánea tres o más órganos, sistemas o tejidos, lo cual culmina en los trastornos funcionales correspondientes.

EPIDEMIOLOGÍA

Los anticuerpos antifosfolípidos (aPL, *antibodies to phospholipid*) que se unen a proteínas plasmáticas se presentan en 1 a 5% de la población general. Su prevalencia aumenta con la edad; sin embargo, es cuestionable si inducen trastornos embólicos en personas de edad avanzada. Se sabe que 33% de los sujetos con lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythematosus*) (cap. 378) poseen tales anticuerpos, en tanto que su prevalencia varía de 6 a 15% en otras conjuntivopatías autoinmunitarias, como la esclerosis sistémica (esclerodermia), el síndrome de Sjögren, la dermatomiositis, la artritis reumatoide y la conjuntivopatía indiferenciada precoz. Treinta y tres por ciento de las personas con aPL positivos presenta fenómenos trombóticos o, en las mujeres, complicaciones del embarazo.

PATOGENIA

Se desconoce el elemento que induce la producción de anticuerpos contra fosfolípidos que se fijan a las proteínas. Sin embargo, se sabe que las infecciones, la agresión oxidativa, ciertos esfuerzos físicos importantes como la cirugía y la suspensión del tratamiento con anticoagulantes inducen la exacerbación de esta enfermedad. Los datos experimentales demuestran que estos fenómenos se producen a través de 1) cambios conformacionales de la β2GPI, ya sean combinados con antígenos microbianos o dimerización por la interacción con la anexina receptora 2/TLR4 de la superficie de las células endoteliales, receptores plaquetarios receptor 2′ de apolipoproteína E (apoER2′) y GPIb/IX/V, y la quimiocina del factor IV plaquetario (PF4), o 2) mecanismos de defensa deficientes, como menor generación de sintetasa endotelial de óxido nítrico. La adherencia de β2GPI a apoER2′, receptor de GPIb/IX/V y PF4, induce la activación de células endoteliales, plaquetas y monocitos. Este proceso activa vías consecutivas como proteína cinasa p38 activada por mitógenos (p38 MAP) y factor nuclear (NF)-κB, que provocan las siguientes situaciones: secreción de citocinas proinflamatorias, como interleucinas (IL)1, IL-6 e IL-8; expresión de moléculas de adhesión; inhibición de la activación del plasminógeno de la superficie celular y expresión de factor hístico. Estos hechos cambian el fenotipo de las células por uno de variedad protrombótica. Además, los anticuerpos anti-β2GPI inducen daño fetal en ratones por activación del complemento, demostrado al observar que los ratones con deficiencia de C4 estaban protegidos contra el daño fetal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DATOS DE LABORATORIO

Las manifestaciones clínicas constituyen de manera predominante una expresión directa o indirecta de la trombosis venosa o arterial, las complicaciones del embarazo o de ambos componentes (cuadro 379-2). Los signos clínicos que surgen con la trombosis venosa comprenden sus formas venosas superficial y profunda, venosa cerebral, signos y síntomas de hipertensión intracraneal, trombosis de vena retiniana, émbolos pulmonares, hipertensión arterial pulmonar y síndrome de Budd-Chiari. La livedo reticular consiste en un signo vascular reticular de color levemente violáceo, en la forma de manchas cutáneas con esas características. Ésta quizá se produzca por hinchazón de las venillas originada por la obstrucción trombótica de los capilares; dicha manifestación clínica guarda relación con lesiones vasculares, como las que surgen en el sistema nervioso central y también la necrosis aséptica de huesos. La trombosis arterial se manifiesta por migrañas, deficiencia cognitiva, episodios isquémicos transitorios, apoplejía, infarto del miocardio, trombosis arterial de extremidades superiores e inferiores, úlceras isquémicas en piernas, gangrena de dedos, necrosis avascular de huesos, oclusión de arteria retiniana que culmina en la pérdida indolora de la vista; estenosis de arteria renal y lesiones glomerulares, así como infarto de bazo, páncreas y suprarrenales. La endocarditis de Libman-Sacks

CUADRO 379-2 Manifestaciones clínicas del síndrome de anticuerpos antifosfolípidos

Manifestación	Porcentaje
Trombosis venosas y consecuencias	
Trombosis venosa profunda	39
Livedo reticular	24
Embolia pulmonar	14
Tromboflebitis superficial	12
Trombosis en otros sitios	11
Trombosis arterial y consecuencias	
Apoplejía	20
Engrosamiento y disfunción de válvulas cardiacas, vegetaciones de Libman-Sacks o ambos trastornos	14
Episodio isquémico transitorio	11
Isquemia del miocardio (infarto o angina) o trombosis en la derivación coronaria	10
Úlceras de extremidades inferiores, gangrena de dedos o ambas alteraciones	9
Trombosis arterial de las extremidades	7
Trombosis de arteria retiniana y amaurosis fugaz	7
Isquemia de vísceras u órganos o necrosis avascular de huesos	6
Demencia por múltiples infartos	3
Manifestaciones neurológicas de origen incierto	
Migraña	20
Epilepsia	7
Corea	1
Ataxia cerebelosa	1
Mielopatía transversa	0.5
Manifestaciones renales por otras causas (trombosis de arteria o vena renal o glomérulos; hiperplasia fibrosa de la íntima)	3
Manifestaciones osteoarticulares	
Artralgias	39
Artritis	27
Manifestaciones obstétricas (relacionadas con el número de embarazos)	
Preeclampsia	10
Eclampsia	4
Manifestaciones fetales (relacionadas con el número de embarazos)	
Pérdida fetal precoz (<10 semanas)	35
Pérdida fetal tardía (≥10 semanas)	17
Parto prematuro entre los productos nacidos vivos	11
Manifestaciones hematológicas	
Trombocitopenia	30
Anemia hemolítica autoinmunitaria	10

Fuente: Con autorización de R. Cervera *et al.*: Arthritis Rheum 46:1019,2002

consiste en vegetaciones diminutas caracterizadas desde el punto de vista histológico por microtrombos organizados hechos de plaquetas y fibrina, rodeados de fibroblastos y macrófagos en fase de proliferación. Las lesiones glomerulares se manifiestan por hipertensión, incremento mínimo de las concentraciones séricas de creatinina, proteinuria y hematuria leve. Desde un enfoque histológico, las lesiones se caracterizan en su fase aguda por microangiopatía trombótica que abarca los capilares glomerulares y, en su fase crónica, por hiperplasia fibrosa de la íntima, oclusiones fibrosas (fibrocelulares o de ambos tipos) de arteriolas y atrofia cortical focal (cuadro 379-2). Se ha identificado la aterosclerosis prematura como una manifestación infrecuente de APS. La anemia hemolítica Coombs-positiva y la trombocitopenia son datos de pruebas de laboratorio que aparecen en casos de APS. La interrupción del tratamiento, la intervención quirúrgica, las infecciones y los traumatismos pueden desencadenar CAPS.

DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Hay que considerar con gran detenimiento la posibilidad de que exista APS en casos de trombosis, apoplejía en personas <55 años de edad o complicaciones del embarazo, en presencia de livedo reticular o trombocitopenia. En tales casos, habrá que medir los anticuerpos aPL. La presencia de uno de los criterios clínicos y otro de laboratorio (como mínimo) aseguran el diagnóstico, incluso en presencia de otras causas de la trombofilia. Los criterios clínicos comprenden: 1) trombosis vascular definida por uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de vasos finos, en cualquier tejido u órgano, y 2) en la mujer, complicaciones del embarazo que se definen por: a) una muerte o más no explicadas de un feto morfológicamente normal o después de la décima semana de gestación; b) uno o más nacimientos prematuros de un recién nacido morfológicamente normal antes de cumplir 34 semanas de gestación, situación causada por eclampsia, preeclampsia grave o insuficiencia placentaria o c) tres abortos espontáneos consecutivos, no explicados o más, antes de la décima semana del embarazo. Los criterios de laboratorio incluyen: 1) LA; 2) anticardiolipina (aCL, *anticardiolipin*); 3) anticuerpos contra β2GPI o los dos últimos elementos mencionados, con valores intermedios o altos en dos ocasiones, con una diferencia de 12 semanas.

El diagnóstico diferencial se basa en la exclusión de otras causas hereditarias o adquiridas de trombofilia **(cap. 141)**; anemia hemolítica Coombs-positiva **(cap. 129)** y trombocitopenia **(cap. 140)**. La livedo reticular con úlceras dolorosas de extremidades pélvicas o sin ellas también puede ser manifestación de trastornos que afectan: 1) la pared vascular, como el caso de la poliarteritis nudosa, el SLE, la crioglobulinemia y los linfomas o 2) el interior de los vasos, como trastornos mieloproliferativos, aterosclerosis, hipercolesterolemia u otras causas de trombofilia.

TRATAMIENTO SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

Después de la primera crisis trombótica, se administra warfarina de modo permanente a los pacientes con APS, en un intento de alcanzar la razón internacional normalizada (INR, *international normalized ratio*) que varía de 2.5 a 3.5, sola o en combinación con 80 mg de ácido acetilsalicílico al día. Las complicaciones del embarazo se evitan por medio de una combinación de heparina con 80 mg de ácido acetilsalicílico cada 24 h. También es posible evitar los abortos con la administración de inmunoglobulina intravenosa (IVIg, *intravenous immunoglobulin*) a razón de 400 mg/kg de peso al día durante cinco días; los glucocorticoides son ineficaces. Los pacientes con aPL sin complicaciones clínicas, positivos de forma simultánea para aCL, anti-β2GPI y LA o con SLE tienen riesgo de padecer episodios trombóticos y se tratan con 80 mg diarios de ácido acetilsalicílico.

Algunos sujetos con APS y pacientes con CAPS muestran crisis trombóticas recidivantes a pesar de recibir anticoagulantes apropiados. En tales casos, puede ser beneficiosa la administración de IVIg a razón de 400 mg/kg al día durante cinco días. Los individuos con CAPS que se tratan en la unidad de cuidados intensivos no pueden recibir warfarina; en tal situación, habrá que utilizar dosis terapéuticas de heparina de bajo peso molecular. En el caso de trombocitopenia y síndrome de trombosis inducidas por heparina, son eficaces los inhibidores del factor X activado (FXa, *actived factor* X), ligado a fosfolípidos, como fondaparinux a razón de 7.5 mg por vía SC todos los días o rivaroxabán, en dosis de 10 mg administrados a diario por vía oral. Los fármacos mencionados se administran en dosis fijas y no necesitan vigilancia constante; no se ha definido con precisión su inocuidad en el primer trimestre del embarazo.

380 Artritis reumatoide

Ankoor Shah, E. William St. Clair

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (RA, *rheumatoid arthritis*) es una enfermedad inflamatoria crónica de origen desconocido que se caracteriza por poliartritis simétrica y periférica. Constituye la modalidad más frecuente entre las artritis inflamatorias crónicas y suele ocasionar daño articular y discapacidad física. Se trata de un trastorno de orden general (sistémico) y por ello la RA puede acompañarse de diversas manifestaciones extraarticulares, como fatiga, nódulos subcutáneos, afectación pulmonar, pericarditis, neuropatía periférica, vasculitis y anomalías hematológicas.

Los conocimientos acumulados en investigación básica y clínica en los últimos 20 años han revolucionado los paradigmas contemporáneos para el diagnóstico y el tratamiento de la RA. Se utilizan sistemáticamente junto con el factor reumatoide, los anticuerpos séricos contra péptidos citrulinados cíclicos (anti-CCP, *cyclic citrullinated peptides*) como biomarcadores de importancia diagnóstica y pronóstica. Los progresos en las técnicas de imagen han ampliado la capacidad del clínico para detectar inflamación articular y destrucción en RA. Los aspectos teóricos de la enfermedad han evolucionado de modo importante, con la identificación de nuevos genes vinculados con la entidad patológica y de vías moleculares en la patogenia. Se ha apreciado la importancia relativa de los mecanismos mencionados, con los beneficios detectados de la nueva clase de tratamientos biológicos altamente individualizados y a base de moléculas pequeñas. A pesar de estos progresos, los conocimientos incompletos de las vías desencadenantes de la enfermedad siguen siendo una barrera importante en la curación y prevención.

En los últimos 20 años, se han sucedido mejorías notables en los puntos finales de la enfermedad. En el presente, hay una frecuencia cada vez menor de las descripciones históricas de artritis invalidante; gran parte de los avances se atribuye a los mayores recursos terapéuticos y la adopción de la intervención terapéutica temprana. Las modificaciones en los tratamientos obligan a nuevas actitudes de los médicos de atención primaria, es decir, la que exige el envío temprano de sujetos con artritis inflamatoria a un especialista reumatólogo, para el diagnóstico inmediato y el comienzo del tratamiento. Sólo si se sigue tal plan, los pacientes obtendrán los mejores resultados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La incidencia de RA aumenta entre los 25 y los 55 años de vida, periodo después del cual llega a un nivel de equilibrio hasta los 75 años de edad, para luego disminuir. Las manifestaciones iniciales típicamente son consecuencia de la inflamación de articulaciones, tendones y bolsas sinoviales. El paciente suele señalar rigidez matinal temprana en las articulaciones, que dura más de 1 h y que desaparece con la actividad física. De modo característico, las primeras articulaciones afectadas son las pequeñas de manos y pies. Los datos iniciales de la afectación articular pueden ser: monoarticular, oligoarticular (cuatro articulaciones o menos) o poliarticular (más de cinco articulaciones), por lo común en una distribución simétrica. En el comienzo, en algunos sujetos con artritis inflamatoria habrá afectación de muy pocas articulaciones para clasificar el cuadro como artritis reumatoide y así surge la artritis inflamatoria indiferenciada. Las personas con esta variante de la enfermedad que muy probablemente serán diagnosticadas con ella en fecha ulterior, tienen un número importante de articulaciones dolorosas al tacto e hinchadas; en ellas, se identifica el factor reumatoide (RF, *rheumatoid factor*) en suero o anticuerpos anti-CCP y la discapacidad física alcanza grandes niveles.

Una vez establecida la entidad patológica de la RA, las articulaciones más afectadas suelen ser las del carpo, las metacarpofalángicas (MCP, *metacarpophalangeal*) y las interfalángicas proximales (PIP, *proximal interphalangeal*) **(fig. 380-1)**. En la enfermedad, también puede haber afectación de articulaciones interfalángicas distales (DIP, *distal interphalangeal*), pero suele ser manifestación de osteoartritis concomitante. El signo definitorio frecuente de RA es la tenosinovitis de tendones flexores, lo cual hace que disminuya el arco de movimiento, aminore la potencia de prensión y haga que los dedos asuman posturas de contractura. La destrucción progresiva de las articulaciones y las partes blandas puede ocasionar deformidades crónicas e irreversibles. La desviación cubital es consecuencia de la subluxación de las articulaciones MCP, con subluxación de la falange proximal hacia la cara palmar de la mano. La hiperextensión de las articulaciones PIP con flexión de la articulación DIP (deformidad en "cuello de cisne"), flexión de la articulación PIP con hiperextensión de la articulación DIP (deformi-

FIGURA 380-1. Hinchazón de articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales en la artritis reumatoide. *(Cortesía del American College of Rheumatology Image Bank.)*

dad en "botonero") y la subluxación de la primera articulación MCP con hiperextensión de la primera articulación interfalángica (IP, *interphalangeal*) (deformidad en línea Z) también pueden ser consecuencia de daño de los tendones, cápsula articular y otras partes blandas de las articulaciones pequeñas. La inflamación de la apófisis estiloides del cúbito y la tenosinovitis del cubital anterior pueden ocasionar subluxación de la zona distal del cúbito, con lo cual surge un signo llamado "movimiento de teclado de piano" de la apófisis estiloides de ese hueso.

La afectación de articulaciones metatarsofalángicas (MTP, *metatarsophalangeal*) en los pies es un signo temprano de la enfermedad, pero por lo regular surgen más tarde la inflamación crónica del tobillo y las regiones mesotarsianas, lo cual puede ocasionar el llamado pie planovalgo ("plano"). Las articulaciones grandes, que incluyen las de rodillas y los hombros, suelen alterarse ya en la fase establecida de la enfermedad, aunque quizá permanezcan asintomáticas durante muchos años desde el comienzo.

La anomalía atlantoaxoidea de la columna cervical es un elemento importante, por su capacidad de originar mielopatía compresiva y disfunción neurológica. Las manifestaciones neurológicas raras veces constituyen signos o síntomas iniciales de la afectación de ambas vértebras, pero pueden evolucionar con el tiempo y mostrar inestabilidad progresiva de la primera vértebra cervical sobre la segunda. La prevalencia de subluxación atlantoaxoidea ha disminuido en años recientes y aparece en <10% de los pacientes. A diferencia de las espondiloartritis **(cap. 384)**, la artritis reumatoide rara vez altera las columnas torácica y lumbar. Las anomalías radiográficas de la articulación temporomandibular surgen con frecuencia en personas con la entidad patológica, pero rara vez ocasionan síntomas importantes o deficiencias funcionales.

Durante la evolución clínica de la artritis reumatoide, incluso antes de que comience la fase de inflamación articular **(fig. 380-2)** aparecen manifestaciones extraarticulares. Los pacientes con mayor propensión a mostrarlas tienen el antecedente de tabaquismo, comienzo temprano de discapacidad física notable y factor reumatoide positivo en suero. Entre las manifesta-

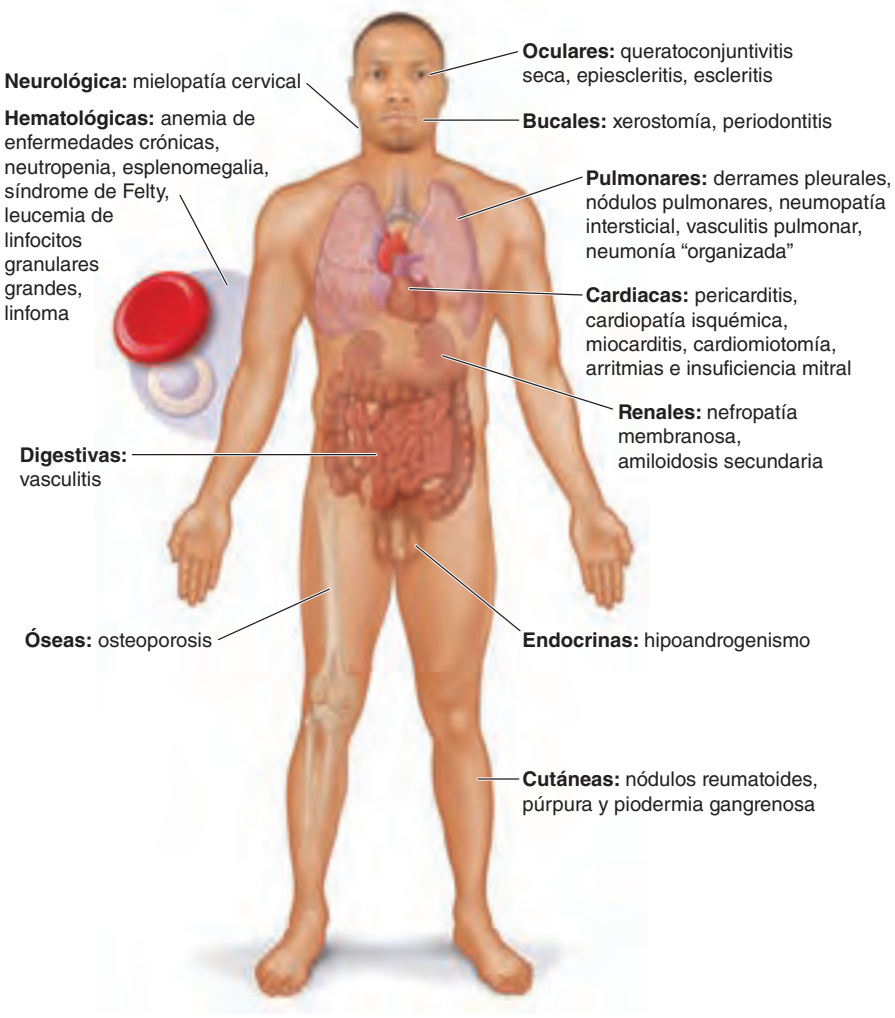


FIGURA 380-2. Manifestaciones extraarticulares de la artritis reumatoide.

ciones extraarticulares más observadas están nódulos subcutáneos, síndrome de Sjögren secundario, nódulos pulmonares y anemia. Investigaciones recientes han señalado disminución en la incidencia e intensidad de (por lo menos) algunas manifestaciones extraarticulares, en particular el síndrome de Felty y la vasculitis.

En las secciones siguientes, se describen con algún detalle las características sistémicas y extraarticulares más habituales de la artritis reumatoide.

SIGNOS Y SÍNTOMAS CONSTITUCIONALES

Los signos y los síntomas de este tipo incluyen pérdida de peso, fiebre, fatiga, malestar general, depresión y en los casos más graves, caquexia; éstos casi siempre reflejan un grado intenso de inflamación e incluso anteceden a la aparición de síntomas articulares. Por lo regular, la presencia de fiebre >38.3°C en cualquier momento de la evolución clínica debe despertar la sospecha de vasculitis sistémica (véase adelante) o infección.

NÓDULOS

En 30 a 40% de los pacientes, aparecen nódulos subcutáneos y más a menudo en quienes tienen actividad patológica muy intensa, el epítopo compartido vinculado con la enfermedad (véase adelante), factor reumatoide en suero positivo y signos radiográficos de erosiones articulares. Los nódulos, al ser palpados, tienen consistencia firme y no son dolorosos; están adheridos al periostio, a tendones o bolsas sinoviales y aparecen en zonas del esqueleto sometidas a traumatismo o irritación repetitiva, como antebrazo, prominencias sacras y tendón de Aquiles; también pueden manifestarse en pulmones, pleuras, pericardio y peritoneo. De forma característica, los nódulos son benignos aunque pueden ser parte de un cuadro de infecciones, úlceras y gangrena.

SÍNDROME DE SJÖGREN

El síndrome secundario de Sjögren **(cap. 383)** se define por la presencia de queratoconjuntivitis seca o xerostomía, que acompañan a otras conjuntivopatías, como la artritis reumatoide. En promedio, 10% de los individuos con RA tiene el síndrome secundario de Sjögren.

MANIFESTACIONES PULMONARES

La pleuritis, es la manifestación pulmonar más común de RA, puede producir dolor pleurítico y disnea y también frote pleural y derrame. El derrame pleural tiende a ser exudativo con cantidades mayores de monocitos y neutrófilos. La variante neumopatía intersticial (ILD, *interstitial lung disease*) también puede aparecer en sujetos con RA y es anticipada por signos, como tos seca y falta progresiva de aire (disnea). La ILD puede vincularse con el tabaquismo, y por lo regular se identifica en individuos con una mayor actividad patológica, aunque se puede diagnosticar incluso en 3.5% de pacientes antes de que se manifiesten los síntomas articulares. El diagnóstico se plantea fácilmente por medio de los datos de CT de alta resolución del tórax. En las pruebas de función pulmonar, se advierte un perfil restrictivo (p. ej., disminución de la capacidad pulmonar total) con reducción en la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DL_{CO}). La presencia de ILD conlleva un mal pronóstico. El pronóstico no es tan insatisfactorio como el de la fibrosis pulmonar idiopática (p. ej., la neumonitis intersticial usual) porque la ILD, que es consecuencia de RA, reacciona de manera más favorable que la ILD idiopática, a los inmunodepresores **(cap. 315)**. Los nódulos pulmonares pueden ser solitarios o múltiples. El síndrome de Caplan es una variedad infrecuente de nodulosis pulmonar que se caracteriza por la aparición de nódulos y neumoconiosis después de la exposición a silicio. Otros signos pulmonares menos habituales incluyen bronquiolitis y bronquiectasias.

MANIFESTACIONES CARDIACAS

La afectación de corazón más frecuente se localiza en el pericardio. Sin embargo, en <10% de los sujetos con RA aparecen manifestaciones clínicas de la pericarditis, a pesar del hecho de que puede detectarse la afectación pericárdica prácticamente en 50% de estos pacientes, por medio de ecocardiograma o en estudio de necropsia. La cardiomiotomía, que constituye otra manifestación clínicamente importante de RA, puede ser consecuencia de la miocarditis necrosante o la granulomatosa, de arteriopatía coronaria o de disfunción diastólica. Asimismo, dicha alteración puede ser subclínica y se identifica sólo por ecocardiografía o MRI del corazón. En contadas ocasiones el miocardio puede tener nódulos reumatoides o estar infiltrado por amiloide. El reflujo mitral constituye la valvulopatía más común en RA y tiene una frecuencia mayor que la observada en la población general.

VASCULITIS

En forma típica la vasculitis reumatoide **(cap. 385)** aparece en personas con enfermedad muy duradera, positividad de RF en suero, e hipocomplementemia. La incidencia global disminuyó significativamente en la última década, a <1% de los pacientes. Los signos cutáneos varían e incluyen petequias, púrpura, infartos de dedos, gangrena, livedo reticular y, en casos graves, úlceras grandes y dolorosas de extremidades inferiores. Las úlceras vasculíticas, difíciles de diferenciar de las causadas por insuficiencia venosa, se pueden tratar con buenos resultados con inmunodepresores (que obligan al uso de citotóxicos en casos graves) y también por injertos de piel. Tal vez surjan polineuropatías sensitivomotoras, como la mononeuritis múltiple, junto con la vasculitis reumatoide sistémica.

MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS

En enfermos de RA, suele surgir anemia normocítica normocrómica y es la anomalía más frecuente de la sangre. El grado de anemia corresponde al de la inflamación y también se relaciona con las concentraciones séricas de proteína C reactiva (CRP, C-*reactive protein*) y velocidad de eritrosedimentación (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*). En la RA, puede haber recuentos mayores de plaquetas, porque se trata de un reactivo de fase aguda. En la enfermedad, es rara la trombocitopenia mediada por mecanismos inmunitarios.

El *síndrome de Felty* se define por la tríada clínica de neutropenia, esplenomegalia y RA nodular y se observa en <1% de los pacientes, aunque la incidencia al parecer ha disminuido gracias a la estrategia terapéutica más intensiva de las artropatías. De manera típica, afecta en las etapas tardías de la RA grave, y es más frecuente en caucásicos que en otros grupos raciales. La leucemia de linfocitos granulares grandes T (T-LGL, T *cell large granular lymphocyte leukemia*) puede tener un cuadro clínico inicial similar y a menudo aparece junto con RA. La T-LGL se caracteriza por proliferación clonal crónica inconstante de células LGL, que ocasiona neutropenia y esplenomegalia. A diferencia de lo observado en el síndrome de Felty, la T-LGL puede aparecer de manera temprana en la evolución de RA. La leucopenia independiente de tales trastornos es poco común y por lo regular proviene de la farmacoterapia.

LINFOMA

Los datos de grandes estudios de cohortes han indicado un incremento de dos a cuatro veces en el riesgo de linfoma en sujetos con RA en comparación con lo observado en la población general. El tipo histopatológico más común de linfoma es el difuso de linfocitos B grandes. El peligro de que surja linfoma aumenta si la persona muestra una notable actividad patológica (de la enfermedad) o el síndrome de Felty.

ENTIDADES PATOLÓGICAS CONCOMITANTES

Además de las manifestaciones extraarticulares, algunos padecimientos que se acompañan de RA contribuyen a la morbilidad y la mortalidad del trastorno. Es importante mencionarlos porque modifican el tratamiento de la enfermedad crónica.

Enfermedades cardiovasculares Son la causa más frecuente de muerte en individuos con RA. La incidencia de arteriopatía coronaria y de aterosclerosis carotídea es mayor en las personas que tienen dicho padecimiento que en la población general, incluso después de controlar los factores comunes de riesgo cardiaco, como hipertensión, obesidad, hipercolesterolemia, diabetes y tabaquismo. Además, la insuficiencia cardiaca congestiva (que incluye disfunción sistólica y diastólica) aparece con frecuencia casi dos veces mayor en personas con RA que en la población general. La presencia de concentraciones mayores de marcadores inflamatorios séricos al parecer confiere mayor riesgo de enfermedad cardiovascular en dicha población.

Osteoporosis La osteoporosis es más frecuente en personas con RA que en la población de edad y género iguales y las tasas de prevalencia son de 20 a 30%. El "entorno" inflamatorio de la articulación probablemente se propaga al resto del organismo e induce pérdida ósea generalizada, al activar los osteoclastos. También contribuyen a la osteoporosis factores como el empleo de glucocorticoides por largo tiempo y la inmovilidad por la discapacidad. Hay mayor posibilidad de que surjan fracturas de la articulación coxofemoral en los individuos con RA y representan elementos anticipatorios importantes de agravamiento de la discapacidad y de la tasa de mortalidad con dicha enfermedad.

Hipoandrogenismo Los varones y las posmenopáusicas con artritis reumatoide tienen menores concentraciones séricas medias de testosterona, hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*) y dehidroepiandrosterona (DHEA, *dehydroepiandrosterone*) en comparación con las poblaciones testigo. Por tal razón, se planteó la hipótesis de que el hipoandrogenismo interviene en la patogenia de la RA o sea consecuencia de la respuesta inflamatoria crónica. También es importante saber que las personas que reciben por largo tiempo glucocorticoides pueden presentar hipoandrogenismo, por inhibición de la secreción de LH y hormona foliculostimulante (FSH, *follicle-stimulating hormone*) por la hipófisis. Los niveles bajos de testosterona pueden culminar en osteoporosis, y por tal razón, los varones con hipoandrogenismo pueden ser considerados como elegibles para recibir andrógeno como medio de reposición.

EPIDEMIOLOGÍA

La artritis reumatoide a escala mundial afecta 0.5 a 1% de la población de adultos. Hay pruebas de que en decenios recientes ha disminuido la incidencia global de RA y la prevalencia continúa igual, porque los sujetos con la enfermedad viven más tiempo. La incidencia y la prevalencia de RA varían con la localización geográfica, en sentido global y en algunos grupos étnicos dentro de un país (fig. 380-3). Por ejemplo, en algunos estudios, las tribus estadounidenses nativas Yakima, Pima y Chippewa muestran tasas de prevalencia cercanas a 7%. A diferencia de ello, muchos estudios poblacionales de África y Asia indican tasas de prevalencia de RA menores, en límites de 0.2 a 0.4 por ciento.

A semejanza de otras muchas enfermedades autoinmunitarias, la RA afecta con mayor frecuencia a mujeres que a varones, con una proporción de 2 a 3:1. Como dato interesante, los datos de investigaciones de RA en algunos países de Latinoamérica y África indican un predominio todavía mayor de la enfermedad en mujeres, en comparación con varones, con proporciones de 6 a 8:1. Ante dicha preponderancia del género femenino, se han planteado teorías que explican la participación posible del estrógeno en la patogenia de la enfermedad. Muchas de las teorías se orientan a la participación de los estrógenos para intensificar la respuesta inmunitaria. Por ejemplo, algunas investigaciones experimentales han indicado que el estrógeno estimula la producción del factor de necrosis tumoral α (TNF-α), una citocina importante en la patogenia de la RA.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS

Por más de 30 años, se ha reconocido que los factores genéticos contribuyen a la aparición e intensidad de RA. La posibilidad de que un pariente de primer grado de un enfermo comparta el diagnóstico de RA es dos a 10 veces mayor que en la población general. Sin embargo, subsiste incertidumbre en cuanto al grado en que la genética interviene en los mecanismos causales de RA. Los estudios en gemelos han señalado que los factores genéticos tal vez expliquen incluso 60% de la frecuencia de RA, pero la estimación más frecuente la sitúan en límites de 10 a 25%. El cálculo de la influencia genética puede variar de un estudio a otro, a causa de las interacciones del gen con el entorno.

Los alelos que confieren de modo indudable el máximo riesgo de RA están dentro del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*). Se ha calculado que 33% del riesgo genético de RA se encuentra en el interior de dicho *locus*. Gran parte del riesgo (probablemente no todo) depende de la variación alélica en el gen HLA-DRB1 que codifica la molécula en la cadena β de MHCII. Los alelos de HLA-DRB1, que se vinculan con la enfermedad, comparten una secuencia de aminoácidos en posiciones 70-74 en las terceras regiones hipervariables de la cadena de HLA-DRβ, llamados epítopo compartido (SE, *shared epitope*). La persona que porta los alelos SE genera anticuerpos contra CCP y muestra un peor pronóstico. Algunos de estos alelos HLA-DRB1 conllevan un elevado riesgo de enfermedad (*0401), en tanto que en otros el riesgo es más moderado (*0101, *0404, *1001 y *0901). Como aspecto adicional, se observa variación regional. Por ejemplo, en Grecia, en que la frecuencia de RA al parecer es menor que la que prevalece en países del occidente de Europa, la susceptibilidad a mostrar RA se ha vinculado con el alelo SE *0101. En comparación, los alelos *0401 o *0404 se detectan en 50 a 70% de sujetos del norte de Europa y constituyen los alelos de riesgo predominantes en dicho grupo. Los alelos SE susceptibles a mostrar la enfermedad, y que son más comunes en asiáticos y en particular japoneses, coreanos y chinos, son *0405 y *0901. Por último, la sensibilidad para padecer la enfermedad en poblaciones estadounidenses nativas, como los indios Pima y Tlingit en que la prevalencia de RA puede alcanzar 7%, se relaciona con el alelo SE *1042. El riesgo de RA que confieren dichos alelos SE es menor en afroamericanos e hispanoamericanos que en personas con antepasados europeos.

Los estudios de vinculación a nivel del genoma (GWAS, *genomic wide association studies*) han permitido la identificación de algunos genes sin relación con MHC que contribuyen a la sensibilidad de padecer RA. Los GWAS se basan en la detección de polimorfismos de un solo nucleótido (SNP, *single-nucleotide polymorphisms*), que permiten el estudio de la estructura genética de enfermedades complejas, como la artritis reumatoide. Dentro del genoma humano, se identifican unos 10 millones de SNP comunes que consisten en 3 000 millones de pares de bases. Por norma, los GWAS identifican sólo las variantes frecuentes, en particular aquellas cuya frecuencia es >5% en la población general.

De forma global, han surgido algunos aspectos interesantes de los estudios GWAS en RA. En primer lugar, algunos de los *loci* que no pertenecen

Antepasados europeos
HLA-DRB1:
*0401
*0404
*0301
***0101**

PTPN22: europeos
STAT 4: estadounidenses
TNFAIP3: estadounidenses
TRAFI/CF: estadounidenses
CTLA-4: europeos

Antepasados asiáticos
HLA-DRB1:
*0401 (este de Asia)
*0405
*0901 (japoneses, malasios y coreanos)

PADI4
CD244

Otros
CD40

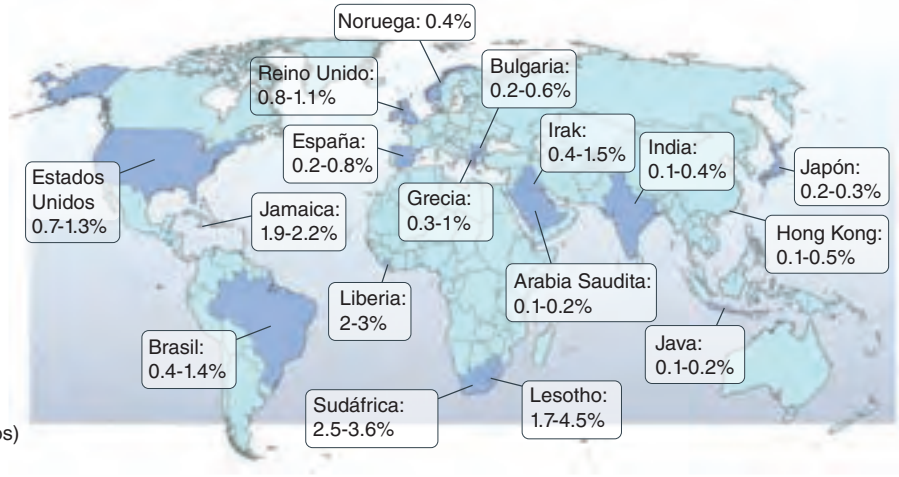


FIGURA 380-3. Tasas de prevalencia global de artritis reumatoide (RA) con relación genética. Se incluyen en esta selección los principales alelos genéticos relacionados con RA. Las mutaciones del antígeno leucocítico humano (HLA)-DRB1 aparecen de forma global, pero algunos alelos se han vinculado con RA sólo en algunos grupos étnicos.

a MHC identificados como alelos de riesgo de RA ejercen sólo un efecto pequeño en tal variable (riesgo); también contribuyen al riesgo de que surjan otras enfermedades autoinmunitarias, como diabetes mellitus tipo 1, lupus eritematoso sistémico y esclerosis múltiple.

En segundo lugar, aunque muchos de los vínculos diferentes de HLA se han descrito en personas con anticuerpos positivos contra CCP, se conocen algunos *loci* de riesgo que son peculiares de la enfermedad sin anticuerpos contra CCP. En tercer lugar, los alelos de riesgo varían de un grupo étnico a otro, y en cuarto lugar, los *loci* de riesgo se sitúan más bien en genes que codifican proteínas que intervienen en la regulación de la respuesta inmunitaria. Sin embargo, los alelos de riesgo identificados por GWAS sólo explican en la actualidad casi 5% del riesgo genético, y ello sugiere que quizá se identifiquen variantes raras de otras clases de variantes de DNA como las que se observan en el número de copias que contribuyen en grado significativo al modelo de riesgo global.

En fecha reciente, datos atribuibles a SNP obtenidos de un metaanálisis de GWAS indicaron sustituciones de aminoácidos en el *locus* de MHC vinculado independientemente con el riesgo de RA, situado en las posiciones 11, 71 y 74 en HLA-DRβ1; la posición 9 de HLA-B y la posición 9 de HLA-DPβ1. Los aminoácidos en posiciones 11, 71 y 74 están en el surco de unión antigénica de la molécula de HLA-DRβ1, lo cual destaca que las posiciones 71 y 74 formaron parte del epítopo original "compartido".

Entre los mejores ejemplos de genes fuera de MHC que contribuyen al riesgo de RA, está el gen que codifica la proteína tirosina fosfatasa fuera del receptor 22 (*PTPN22*); este gen muestra frecuencia variable de un paciente a otro en diferentes partes de Europa (p. ej., de 3 a 10%), pero no se le identifica en personas con antepasados del Lejano Oriente. *PTPN22* codifica tirosina fosfatasa linfoide, proteína que regula la función de linfocitos T y B. La herencia del alelo de riesgo relativo a *PTPN22* produce una ganancia de función en la proteína que, según hipótesis, culminaría en la selección anormal de linfocitos autorreactivos T y B por parte del timo, y al parecer se vincula exclusivamente con una enfermedad con positividad de anticuerpos contra CCP. Otro alelo de riesgo que codifica una enzima que interviene en la conversión de arginina a citrulina y que, según algunos planteamientos, interviene en la aparición y evolución de anticuerpos contra antígeno citrulinado, es el gen de peptidil arginina deiminasa de tipo IV (*PADI4*). Sólo en poblaciones asiáticas el polimorfismo de dicho gen se ha vinculado con RA.

La epigenética es el estudio de rasgos hereditarios que modifican la expresión génica, pero no alteran la secuencia de DNA. Podría aportar un vínculo entre la exposición ambiental y la predisposición a mostrar la enfermedad. Los mecanismos más estudiados incluyen las modificaciones de histona después de traducción, y la metilación de DNA. Son escasos los estudios de fenómenos epigenéticos, pero se ha demostrado que los perfiles de metilación de DNA difieren entre los sujetos con RA y los testigos sanos, y también son diferentes en pacientes con osteoartritis.

FACTORES AMBIENTALES

Además de la predisposición genética se ha dicho que en la patogenia de RA intervienen muy diversos factores ambientales y de ellos, el más "duplicable" es el tabaquismo. Innumerables estudios de cohorte y con testigos han demostrado que tal vicio confiere un riesgo relativo de que aparezca RA, de 1.5 a 3.5. En particular, las mujeres que fuman cigarrillos tienen un riesgo de casi 2.5 veces mayor, de presentar RA, riesgo que persiste incluso 15 años después de interrumpir el consumo de tabaco. El gemelo que fuma está expuesto a un riesgo significativamente mayor de RA que su gemelo monocigótico, y en teoría tendría el mismo riesgo genético que el que no fuma. Como dato interesante el riesgo proveniente del tabaquismo se centra casi exclusivamente en RF y en enfermedad con positividad de anticuerpos contra CCP. Sin embargo, no se ha demostrado que la interrupción del tabaquismo, a pesar de que tiene muchos beneficios en la salud, mejore la actividad patológica.

Los investigadores han comenzado a buscar de manera intensiva causas infecciosas de RA después de que en 1931 se descubrió que el suero de sujetos con dicha enfermedad aglutinaba cepas de estreptococos. Algunos virus, como el de Epstein-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*), han generado enorme interés en los últimos 30 años por su amplísima distribución, capacidad de persistir muchos años en el hospedador y vinculación frecuente con manifestaciones artríticas. Por ejemplo, los títulos de anticuerpo IgG contra antígenos de EBV en sangre periférica y saliva son notablemente más abundantes en individuos con RA que en la población general. Se ha detectado DNA de EBV en el líquido sinovial y en células sinoviales de enfermos con RA. Las pruebas de dichos vínculos en gran medida son circunstanciales y por ello ha sido posible implicar directamente a la infección como causa de la artritis reumatoide.

HISTOPATOLOGÍA

La artritis reumatoide afecta el tejido sinovial, el cartílago y el hueso subyacentes. La membrana sinovial que cubre gran parte de las superficies articulares, vainas tendinosas y bolsas, de modo normal consiste en una capa fina de tejido conjuntivo. En las articulaciones, ésta queda enfrente del hueso y el cartílago, "une" las superficies óseas contrarias y se inserta en las regiones periósticas cercanas al cartílago articular; se compone de dos tipos celulares que son los sinoviocitos tipo A (derivado de macrófagos) y los sinoviocitos tipo B (derivado de fibroblastos). Los fibroblastos sinoviales constituyen los componentes más abundantes y producen los compuestos estructurales de las articulaciones, que abarcan colágena, fibronectina y laminina, así como otros constituyentes extracelulares de la matriz sinovial. La capa que está debajo del revestimiento consiste en vasos sanguíneos y unas cuantas células mononucleares dentro de una trama laxa de tejido conjuntivo. El líquido sinovial, que es un ultrafiltrado de la sangre, se difunde por el tejido subsinovial, a través de la membrana sinovial y de ahí al interior de la cavidad articular; sus compuestos constitutivos principales son hialuronano y lubricina. El primero es un glucosaminoglucano que contribuye a la naturaleza viscosa del líquido sinovial y, junto con la lubricina, lubrica la superficie del cartílago articular.

Los signos patológicos definitorios de la RA son la inflamación y la proliferación sinoviales, las erosiones focales de hueso y el adelgazamiento del cartílago articular. La inflamación crónica causa hiperplasia de la membrana sinovial y la formación de *pannus*, una membrana celular engrosada que contiene sinoviocitos del tipo de los fibroblastos y tejido fibrovascular reactivo a la granulación que invade el cartílago y el hueso subyacente. El infiltrado inflamatorio está compuesto de no menos de seis tipos celulares: linfocitos T y B, plasmacitos, células dendríticas, mastocitos y en menor proporción, granulocitos. Los linfocitos T abarcan 30 a 50% de la infiltración y otras células explican el resto; la organización topográfica de éstos es compleja y varía de un paciente a otro con RA. Muy a menudo, los linfocitos están organizados de manera difusa entre las células "residentes" hísticas; sin embargo, en algunos casos, los linfocitos B y T y las células dendríticas forman niveles mayores de organización, como folículos linfoides y estructuras similares a centros germinales. Los factores de crecimiento secretados por fibroblastos y macrófagos sinoviales inducen la formación de vasos sanguíneos nuevos en la capa sinovial inferior y se encargan de aportar sangre para satisfacer las mayores necesidades de oxígeno y nutrición exigidas por los linfocitos infiltrantes y el tejido sinovial en expansión.

El daño estructural al cartílago mineralizado y al hueso subcondral es mediado por el osteoclasto, célula gigante multinucleada que se identifica por su expresión de CD68, por fosfatasa ácida resistente a tartrato, por la catepsina K y el receptor de calcitonina. Surge en la zona limítrofe de *pannus* y hueso y al final forma lagunas de resorción. Tales lesiones se localizan de manera típica en el sitio en que la membrana sinovial se inserta en la superficie perióstica en los bordes de los huesos cercanos al reborde de cartílago articular y en los sitios de fijación de ligamentos y vainas tendinosas. Dicho fenómeno posiblemente explica por qué las erosiones en huesos suelen aparecer en sitios radiales de las articulaciones MCP yuxtapuestos a los sitios de inserción de tendones, ligamentos colaterales y membrana sinovial. Otra forma de pérdida ósea es la osteopenia periarticular que surge en articulaciones con inflamación activa. Se ha acompañado de adelgazamiento sustancial de las trabéculas óseas, en las metáfisis de huesos y puede ser consecuencia de inflamación de la cavidad de la médula ósea. Estas lesiones se identifican en las MRI, en las cuales se manifiestan en la forma de alteraciones de señales en la médula ósea junto a las articulaciones inflamadas. Su señal, de manera característica, indica que tienen abundante agua y poca grasa y son compatibles con tejido inflamatorio fuertemente vascularizado. Las lesiones de médula ósea suelen ser el fenómeno anticipatorio de las erosiones de hueso.

La capa cortical que separa la médula ósea del *pannus* invasor es relativamente delgada y sensible de penetración por parte de la membrana sinovial inflamada. Las lesiones de médula ósea que se identifican en las MRI, se acompañan de una respuesta endóstica que se caracteriza por la acumulación de osteoblastos y depósito de osteoide. Por tanto, en años recientes, el concepto de patología articular en RA se ha ampliado de modo que incluya la cavidad de la médula ósea. Por último, la osteoporosis generalizada que es consecuencia del adelgazamiento del hueso trabecular en todo el cuerpo es una tercera modalidad de osteopenia observada en pacientes de RA.

El cartílago articular es tejido avascular compuesto de matriz especializada de colágenas, proteoglucanos y otras proteínas; está organizado en cuatro regiones precisas que son las zonas del cartílago superficial, medio, profundo y calcificado y los condrocitos constituyen la única célula que compone

dichas capas. En los estudios originales, se consideraba que el cartílago es tejido inerte, pero se sabe que es tejido altamente reactivo y que reacciona a los mediadores de inflamación y factores mecánicos los que, a su vez, alteran el equilibrio entre la anabolia y la catabolia del cartílago. En la RA, las áreas iniciales de degradación del cartílago están yuxtapuestas al *pannus* sinovial. La matriz cartilaginosa se caracteriza por la pérdida generalizada de proteoglucano, que es más identificable en las zonas superficiales junto al líquido sinovial. La degradación del cartílago también se manifiesta en la zona pericondrocítica y en regiones vecinas al hueso subcondral.

PATOGENIA

Es posible que los mecanismos patógenos de la inflamación sinovial sean consecuencia de una interrelación compleja de factores genéticos, ambientales e inmunitarios que origina disregulación del sistema inmunitario y una transgresión de la autotolerancia **(fig. 380-4)**. No se han dilucidado con precisión los elementos que desencadenan los activadores y los factores genéticos y ambientales que alteran el sistema inmunitario. Sin embargo, se han acumulado conocimientos cada vez más detallados de la imagen molecular de los mecanismos en que se basan las respuestas inflamatorias crónicas y la destrucción del cartílago articular y del hueso.

En la RA al parecer la fase preclínica se caracteriza por transgresiones o soluciones de continuidad de la autotolerancia. Dicha idea se ha reforzado por el hallazgo de que autoanticuerpos como los de RF y contra CCP se pueden identificar en el suero de pacientes, muchos años antes de que se manifieste y detecte la enfermedad clínica. Sin embargo, los puntos de acción antigénicos de tales anticuerpos contra CCP y RF no se restringen a las articulaciones, y sigue siendo punto de especulación su participación en la patogenia de la enfermedad. Los anticuerpos contra CCP se dirigen contra péptidos desaminados, que son consecuencia de la modificación después de la traducción, por parte de la enzima PADI4. Reconocen reacciones que contienen citrulina en diversas proteínas de matriz como filagrina, queratina, fibrinógeno y vimentina y aparecen en mayores niveles en el líquido sinovial, que en el suero. Se identifican otros autoanticuerpos en una minoría de pacientes de RA, aunque también se detectan en el marco de otros tipos de artritis. Se ligan a un conjunto diverso de autoantígenos que comprenden la colágena tipo II, gp-39 de cartílago de humanos, agrecan, calpastatina, BiP (proteína ligadora de inmunoglobulina) y glucosa-6-fosfato isomerasa.

En teoría, los estimulantes ambientales podrían "sinergizar" a otros factores para hacer que se manifieste la inflamación en la RA. Las personas que fuman tienen mayor citrulinación de proteínas en el líquido broncoalveolar que las que no fuman. Por esa razón, se ha planteado que la exposición a largo plazo al humo de tabaco podría inducir la citrulinación de proteínas celulares en los pulmones y estimular la excreción de un neoepítopo capaz de inducir autorreactividad, situación que a su vez ocasionaría la formación de complejos inmunitarios y la inflamación articular. La exposición a polvo de silicona y aceite mineral que poseen efectos "coadyuvantes" se ha vinculado también con mayor peligro de que surja RA con anticuerpos contra CCP positivos.

Cabría plantearse la forma en que los microorganismos o sus productos participan en los fenómenos desencadenantes de la RA. El sistema inmunitario es alertado respecto de la presencia de infecciones microbianas, por medio de los receptores tipo Toll (TLR,*Toll-like receptors*). Se conocen unas 10 variantes de TLR en seres humanos que reconocen diversos productos microbianos que incluyen los lipopolisacáridos de la superficie de las bacterias y las proteínas de choque térmico (TLR4), lipoproteínas (TLR2), virus bicatenarios de RNA (TLR3) y DNA de CpG no metilado, de bacterias (TLR9), TLR2, -3 y -4 expresados de modo abundante por fibroblastos sinoviales en las etapas incipientes de RA y cuando se unen a sus ligandos que incrementan la producción de citocinas proinflamatorias. Tales fenómenos podrían amplificar las vías inflamatorias de RA, pero no se ha dilucidado la participación específica de los TLR en la patogenia de la enfermedad.

La patogenia de RA se basa en el concepto de que los linfocitos T autorreactivos inducen la respuesta inflamatoria crónica. En teoría, éstos podrían surgir en la artritis reumatoide, de una selección central anormal (tímica) por defectos de la reparación de DNA, que originan un desequilibrio entre la muerte y la vida de los linfocitos T o de anomalías en el aparato de señales celulares que disminuyen el umbral de activación de linfocitos T. De modo similar, la selección alterada del repertorio de linfocitos T en la periferia podría causar "transgresión" o pérdida de la tolerancia de los linfocitos T. Los datos a favor de tales teorías se han obtenido de estudios de artritis en modelos murinos. No se ha demostrado que los individuos con RA posean una selección tímica alterada de linfocitos T o anomalías en las vías apoptóticas que regulan la muerte celular. Es probable que por lo menos la moderada estimulación en el interior de la articulación, causada por el hecho de que los linfocitos T en la membrana sinovial expresan un fenotipo de superficie, indique la exposición antigénica previa y muestre datos de expansión clonal. Como aspecto de interés, los linfocitos T de sangre periférica obtenidos de individuos con RA muestran un signo característico (huella) de envejecimiento prematuro que afecta de modo predominante a los linfocitos T "vírgenes" o que no habían tenido contacto con antígenos. En estos estudios, los datos más interesantes han sido la desaparición de las secuencias teloméricas y la disminución del número de nuevos linfocitos T por el timo. Es un dato desconcertante, pero no se sabe la forma en que las anomalías generalizadas de linfocitos T desencadenarían una enfermedad sistémica en que predomina la sinovitis.

Hay pruebas importantes que refuerzan la participación de los linfocitos T CD4+ en la patogenia de RA. En primer lugar, el correceptor CD4 en la superficie de los linfocitos T se une a sitios invariantes en las moléculas de MHC de clase II y estabiliza el complejo de receptor de linfocitos T/péptido/MHC durante la activación de linfocitos T. El epítopo compartido en las moléculas de MHC de clase II constituye un factor de riesgo de RA, y se deduce que la activación de linfocitos T CD4+ pudiera intervenir en la patogenia de la enfermedad. En segundo lugar, los linfocitos T CD4+ sin memoria abundan en el tejido sinovial de pacientes de RA, y podrían intervenir por un mecanismo de "complejo de culpa". En tercer lugar, se ha demostrado que los linfocitos T CD4+ son importantes en el comienzo de la artritis en modelos animales. En cuarto lugar, algunos de los tratamientos orientados a linfocitos T (no todos) han mostrado eficacia clínica en la enfermedad. En conjunto, estas pautas de prueba sugieren que los linfocitos T CD4+ asumen importancia neta en "concertar" la respuesta inflamatoria crónica en RA. Sin embargo, otros tipos celulares como los linfocitos T CD8+, los citolíticos naturales (NK) y los linfocitos B aparecen en el tejido sinovial y pudieran influir en las respuestas patogénicas.

En la articulación reumatoide, por medio de mecanismos de contacto intercelular y la liberación de mediadores solubles, los linfocitos T activados estimulan a los macrófagos y a los sinoviocitos similares a fibroblastos, para generar mediadores proinflamatorios y proteasas que inducen la respuesta inflamatoria sinovial y destruyen el cartílago y el hueso. La activación de linfocitos T CD4+ depende de dos señales: 1) la unión del receptor del linfocito T al péptido-MHC en células presentadoras de antígeno, y 2) la unión de CD28 a CD80/86 en las células presentadoras de antígeno. Los linfocitos T CD4+ también ayudan a los linfocitos B que a su vez generan anticuerpos que pudieran inducir más inflamación en la articulación. El modelo previo centrado en linfocitos T para la patogenia de RA se basó en el paradigma impulsado por T_H1, que se obtuvo de estudios que indicaron que los linfocitos T CD4+ colaboradores (T_H) se diferenciaban en los grupos T_H1 y T_H2, cada uno con sus perfiles característicos de citocinas. Se advirtió que las células T_H1 generan, de forma predominante, interferón γ (IFN-γ); linfotoxina β y TNF-α, en tanto que las células T_H2 secretan en forma predominante interleucinas -4, -5, -6, -10 y -13. El descubrimiento reciente de otro subgrupo de células T_H, la línea T_H17 ha revolucionado los conceptos respecto a la patogenia de RA. En los humanos se induce a los linfocitos T vírgenes o indiferenciados para diferenciarse en linfocitos T_H17, al exponerlos al factor transformador de crecimiento β (TGF-β), a IL-1, IL-6 e IL-23. Con la activación los linfocitos T_H17 secretan diversos mediadores proinflamatorios como IL-17, IL-21, IL-22, TNF-α, IL-26, IL-6 y el factor estimulante de colonias y granulocitos-macrófagos (GM-CSF; *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*). Se han acumulado pruebas sustanciales obtenidas de modelos animales y de humanos, de que IL-17 interviene de forma importante no sólo para inducir la inflamación articular sino también para destruir cartílago y hueso subcondral.

En el sistema inmunitario han evolucionado mecanismos para "oponerse" a las posibles respuestas inflamatorias dañinas mediadas por inmunidad, desencadenadas por agentes infecciosos y otros inductores. Entre tales reguladores negativos están los linfocitos T reguladores (T_{reg}), producidos en el timo e inducidos en la periferia para suprimir la inflamación mediada por mecanismos inmunitarios. Se caracterizan por la expresión superficial de CD25 y la transcripción del factor de transcripción P3 (FOXP3) y orquestan tolerancia dominante por medio del contacto con otras células inmunitarias y la secreción de citocinas inhibidoras como TGF-β, IL-10 e IL-35. Al parecer los linfocitos T_{reg} son heterogéneos y con capacidad de suprimir clases diferentes de las respuestas inmunitarias (T_H1, T_H2, T_H17). En la RA, son contradictorios y no concluyentes los datos de que el número de T_{reg} es deficiente en comparación con el observado en testigos sanos y normales. Algunos datos de experimentación sugieren que la actividad supresora de T_{reg} se pierde a causa de la expresión disfuncional del antígeno 4 linfocítico T citotóxico (CTLA-4; *cytotoxic T*

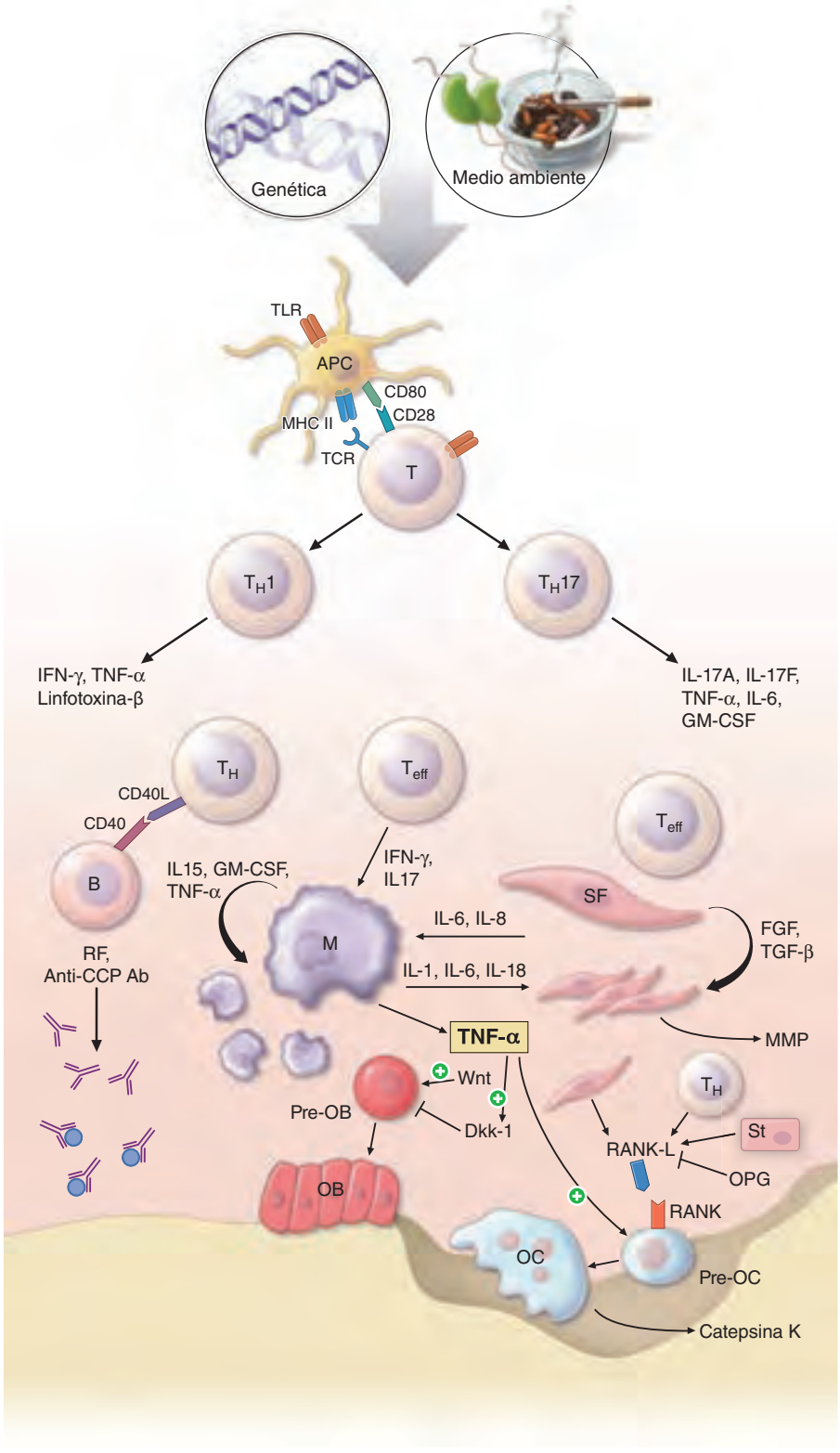


FIGURA 380-4. Mecanismos fisiopatológicos de la inflamación y la destrucción articular. La predisposición genética junto con factores del entorno pueden inducir la aparición de artritis reumatoide (RA) con activación ulterior de linfocitos T de la membrana sinovial. Los linfocitos T CD4+ se activan por intervención de células presentadoras de antígeno (APC), gracias a interacciones entre el receptor de linfocitos T y el antígeno del péptido de complejo de histocompatibilidad de clase II (MHC) (señal 1) con estimulación conjunta a través de la vía de CD28-CD80/86 así como otras vías (señal 2). En teoría, los ligandos que se unen a los receptores tipo Toll (TLR) pueden estimular todavía más la activación de APC dentro de la articulación. Los linfocitos T CD4+ sinoviales se diferencian en linfocitos T_H1 y T_H17 y cada uno tiene características propias de citocinas. A su vez, los linfocitos T_H CD4+ activan los linfocitos B y, de ellos, algunos están destinados a diferenciarse en plasmocitos productores de autoanticuerpos, complejos inmunitarios, posiblemente compuestos de factores reumatoides (RF) y anticuerpos, contra péptidos citrulinados cíclicos (CCP) que pueden formarse dentro de la articulación y activar la vía del complemento y amplificar la inflamación. Los linfocitos efectores T estimulan a los macrófagos sinoviales (M) y los fibroblastos (SF) para secretar mediadores proinflamatorios, entre los cuales está el factor de necrosis tumoral α (TNF-α) y este último factor incrementa el número de moléculas de adherencia en las células endoteliales y así induce la penetración de leucocitos en la articulación. También estimula la producción de otros mediadores inflamatorios, como la interleucina 1 (IL-1), IL-6 y el factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF). El TNF-α también tiene una función decisiva para regular el equilibrio entre la osteólisis y la osteogénesis; incrementa la expresión dickkopf-1 (DKK-1) para después internalizar los receptores de Wnt en precursores de osteoblastos. Wnt es un mediador soluble que induce la osteoblastogénesis y la formación de hueso. En la artritis reumatoide, queda inhibida la formación de hueso a través de la vía de Wnt tal vez por la acción de las mayores concentraciones de DKK-1. El TNF-α, además de impedir la formación de hueso, estimula la osteoclastogénesis. Sin embargo, por sí mismo no basta para inducir la diferenciación de precursores de osteoclastos (Pre-OC) hasta llegar a osteoclastos activados capaces de erosionar el hueso. La diferenciación en osteoclastos obliga a contar con el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y el activador de receptor del factor nuclear κB (RANKL) que se une a RANK en la superficie de Pre-OC. El activador de receptor de ligando del factor nuclear κB (RANKL) dentro de la articulación proviene más bien de células de estroma, fibroblastos sinoviales y linfocitos T. La osteoprotegerina (OPG) actúa como un receptor "simulado" de RANKL y con ello inhibe la osteoclastogénesis y la osteólisis. FGF, factor fibroblástico de crecimiento; IFN, interferón; TGF, factor transformador de crecimiento; Ab, anticuerpos.

lymphocyte antigen 4), pero la naturaleza de los defectos de T_{reg} en la RA, en caso de existir, no se ha dilucidado.

Citocinas, quimiocinas, anticuerpos y señales de peligro endógenas se unen a receptores en la superficie de células inmunitarias y estimulan una cascada de señales intracelulares que amplifican la respuesta inflamatoria. Las moléculas señalizadoras y sus "asociados" de unión en tales vías son el punto de acción de fármacos de moléculas pequeñas diseñadas para interferir en la transducción de señales y bloquear tales asas inflamatorias de refuerzo. Entre los ejemplos de moléculas señalizadoras en las vías inflamatorias trascendentales están los transductores de cinasa Janus (JAK)/señales y activadores de transcripción (STAT); tirosincinasa esplénica (Syk); proteínas cinasas activadas por mitógeno (MAPK; *mitogen-activated protein kinases*) y factor κB nuclear (NF-κB). Las vías cruzadas muestran notables interacciones y aparecen en muchos tipos celulares. Algunos transductores de señales como JAK3 se expresan predominantemente en células hematopoyéticas e intervienen en forma decisiva en la respuesta inflamatoria en RA.

Los linfocitos B activados también intervienen de manera importante en la respuesta inflamatoria crónica. Ellos dan origen a los plasmacitos, los cuales, a su vez, generan anticuerpos que incluyen el de RF y los anti-CCP. Los factores reumatoides pueden formar grandes complejos inmunitarios dentro de la articulación que contribuyen al proceso patológico al fijar complemento e inducir la liberación de quimiocinas proinflamatorias y quimoatrayentes. En modelos murinos de artritis, los complejos inmunitarios que contienen RF y también los que poseen anticuerpos contra CCP, establecen sinergia con otros mecanismos para exacerbar la respuesta inflamatoria en la membrana sinovial.

A menudo se considera que la RA es una enfermedad inducida por macrófagos porque dicho tipo de célula es la productora predominante de citocinas proinflamatorias dentro de la articulación. Las citocinas proinflamatorias básicas liberadas por los macrófagos sinoviales comprenden TNF-α y las interleucinas 1, 6, 12, 15, 18 y 23. Los fibroblastos sinoviales, que constituyen el otro gran tipo celular en dicho microentorno, generan las citocinas IL-1 e IL-6 así como TNF-α; este último es una citocina indispensable en los aspectos biopatológicos de la inflamación sinovial. Aumenta el número de moléculas de adherencia en las células endoteliales, lo cual estimula la penetración de leucocitos en el microentorno sinovial. También activa los fibroblastos sinoviales, estimula la angiogénesis, induce las vías de sensibilización de receptores de dolor e impulsa la osteoclastogénesis. Los fibroblastos secretan metaloproteinasas de la matriz (MMP, *matrix metallo proteinases*) y también otras proteasas encargadas primordialmente de la degradación del cartílago articular.

La activación de osteoclastos en el sitio del *pannus* está vinculada de modo esencial con la aparición de erosión focal de hueso. El receptor activador del ligando κB del factor nuclear (RANKL, *receptor activator of nuclear factor κB ligand*) es expresado por las células de estroma, los fibroblastos sinoviales y los linfocitos T. El RANKL después de unirse a su receptor, el RANK, en los progenitores de osteoclastos estimula la diferenciación de estas células y la resorción de hueso. La actividad del RANKL es regulada por la osteoprotegerina (OPG, *osteoprotegerin*), un receptor "fingido" del RANKL que bloquea la formación de osteoclastos. Los monocitos en la membrana sinovial actúan como precursores de los osteoclastos y, si se exponen al factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF, *macrophage colony-stimulating factor*) y a RANKL, se fusionan para formar policariones llamados *preosteoclastos*. Dichas células precursoras experimentan diferenciación hasta convertirse en osteoclastos con la membrana "festoneada" característica. Las citocinas, como TNF-α, IL-1, IL-6 e IL-7, intensifican la expresión de RANKL en la articulación y con ello inducen la osteoclastogénesis. Los osteoclastos también secretan catepsina K, que es una cisteína proteasa que degrada la matriz ósea por separación de colágena. La estimulación de los osteoclastos también contribuye a la pérdida ósea generalizada y la osteoporosis.

La mayor osteólisis es sólo parte del cuadro evolutivo de RA dado que la menor formación de hueso interviene de manera decisiva en el remodelamiento de hueso en sitios de inflamación. Datos recientes indican que la inflamación suprime la osteogénesis. La citocina proinflamatoria TNF-α interviene de manera definitiva en la supresión activa de la formación de hueso al intensificar la excreción de dickkopf-1 (DKK-1), que constituye un inhibidor importante de la vía Wnt que actúa para estimular la diferenciación de osteoblastos y la formación de hueso. El sistema Wnt es una familia de glucoproteínas solubles que se unen a los receptores de superficie celular conocidos como proteínas vinculadas con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low-density lipoprotein*) y "rizadas" (fz) y estimulan la proliferación de células. En modelos animales, las mayores concentraciones de DKK-1 se acompañan de menor formación de hueso, en tanto que la inhibición de DKK-1 protege de daño estructural en la articulación. Las proteínas Wnt también inducen la formación de OPG y con ello anulan la resorción de hueso, situación que destaca su participación básica como reguladores estrictos del equilibrio entre la resorción y la formación de hueso.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico de RA se basa en gran medida en los signos y síntomas de la artritis inflamatoria crónica y los resultados de análisis de laboratorio y estudios radiográficos aportan información complementaria importante. En 2010, en el intento por lograr la colaboración entre el *American College of Rheumatology* (ACR) y la *European League Against Rheumatism* (EULAR), se revisaron los criterios de clasificación de la RA del ACR de 1987 a fin de esclarecer el diagnóstico temprano, con el objeto de identificar a pacientes que podrían beneficiarse de la introducción temprana del tratamiento "modificador de la enfermedad" **(cuadro 380-1)**. La aplicación de los criterios recién revisados genera una calificación de 0 a 10 y la puntuación ≥6 cumple con las exigencias o normas para definir la RA. Los nuevos criterios de clasificación difieren en algunos renglones, de los antiguos. Incluyen una prueba positiva de anticuerpos contra péptidos citrulinados cíclicos como una sola entidad que conlleva mayor especificidad para el diagnóstico de la enfermedad en comparación con la prueba positiva de factor reumatoide. Los criterios más nuevos de clasificación no toman en consideración si el paciente muestra nódulos reumatoides o daño articular en las imágenes radiográficas, porque dichos datos rara vez se producen en la etapa incipiente de RA. Es importante destacar que los nuevos criterios del ACR-EULAR de 2010 son "criterios de clasificación" a diferencia de los "criterios diagnósticos" y permiten diferenciar a pacientes en la etapa inicial de la enfermedad, con una gran posibilidad de evolucionar y llegar a la modalidad crónica de ella, con sinovitis y daño articular persistente. La presencia de erosiones articulares en las radiografías o nódulos subcutáneos puede orientar el diagnóstico en etapas ulteriores del padecimiento.

DATOS DE LABORATORIO

Los individuos con trastornos inflamatorios sistémicos como la RA, a menudo muestran inicialmente incremento de marcadores inflamatorios inespecíficos como la velocidad de eritrosedimentación o de la proteína C reactiva. Es importante detectar RF y anticuerpos anti-CCP en suero para diferenciar la RA de otros trastornos poliarticulares, aunque la fiebre reumática carece de especificidad diagnóstica y puede surgir junto con otros cuadros inflamatorios crónicos en la cual la artritis se destaca entre las manifestaciones clínicas.

En el suero de sujetos con RA, se identifican los isotipos IgM, IgG e IgA del factor reumatoide, aunque el isotipo IgM es el que miden más a menu-

CUADRO 380-1 Criterios de clasificación de la artritis reumatoide

		Puntuación
Afectación de articulaciones	Una articulación grande (hombro, codo, cadera, rodilla o tobillo)	0
	2-10 articulaciones grandes	1
	1-3 articulaciones pequeñas (MCP, PIP, IP del pulgar, MTP, carpos)	2
	4-10 articulaciones pequeñas	3
	>10 articulaciones (como mínimo 1 articulación pequeña)	5
Análisis serológicos	Negatividad de RF y de ACPA	0
	Nivel positivo bajo de RF o de anticuerpos contra CCP (≤3 veces el ULN)	2
	Positividad grande de RF o de anticuerpos contra CCP (>3 veces el ULN)	3
Reactivos de fase aguda	CRP y ESR normales	0
	CRP o ESR anormales	1
Duración de los síntomas	<6 semanas	0
	≥6 semanas	1

Nota: Los criterios presentes intentan clasificar a los pacientes recién diagnosticados que tienen como mínimo una articulación con sinovitis clínica definida que no se puede explicar por otra enfermedad. La calificación >6 cumple con las condiciones para declarar al cuadro como RA definida.

Abreviaturas: ACPA, anticuerpos contra péptidos citrulinados; CCP, péptidos citrulinados cíclicos; CRP, proteína C reactiva; ESR, velocidad de eritrosedimentación; IP, articulación interfalángica; MCP, articulación metacarpofalángica; MTP, articulación metatarsofalángica; PIP, articulación interfalángica proximal; RF, factor reumatoide; ULN, límite normal alto.

Fuente: D Aletaha *et al.*: Arthritis Rheum 62:2569, 2010.

do los laboratorios comerciales. El factor reumatoide tipo IgM en suero se ha detectado en 75 a 80% de los sujetos con RA; como consecuencia, aunque no se le detecte, ello no descarta la presencia de la enfermedad. También se le identifica en otras conjuntivopatías como el síndrome primario de Sjögren, el lupus eritematoso sistémico y la crioglobulinemia esencial mixta tipo II y también en infecciones crónicas, como la endocarditis bacteriana subaguda y las hepatitis B y C. Asimismo, el RF sérico puede detectarse en 1 a 5% de la población sana.

La presencia de anticuerpos contra CCP en suero tiene, en promedio, la misma sensibilidad que la presencia de factor reumatoide, para el diagnóstico de RA. Sin embargo, su especificidad diagnóstica se acerca a 95%, de modo que una prueba positiva de anticuerpos contra CCP al inicio de la artritis inflamatoria es útil para diferenciar RA, de otras modalidades de artritis. También hay utilidad mayor en las pruebas para detectar la presencia de RF y anticuerpos anti-CCP, porque algunos sujetos con RA muestran RF positivo, pero anticuerpos anti-CCP negativos y viceversa. La presencia de factor reumatoide o de anticuerpos anti-CCP conlleva importancia pronóstica y en ella los anticuerpos contra CCP muestran la mayor eficacia para anticipar resultados peores.

ANÁLISIS DEL LÍQUIDO SINOVIAL

De manera típica, el líquido sinovial de individuos con RA refleja el estado inflamatorio. El recuento de leucocitos en dicho líquido puede variar mucho pero, en general, varía de 5 000 a 50 000 células/μL, en comparación con el recuento de leucocitos <2 000 células/μL en un cuadro no inflamatorio como la osteoartritis. A diferencia del tejido sinovial, el tipo celular predominante en el líquido sinovial es el neutrófilo. Desde el punto de vista clínico, el análisis de líquidos sinoviales es más útil para confirmar la presencia de la artritis inflamatoria (a diferencia de la osteoartritis), en tanto que al mismo tiempo descarta la infección o la artritis inducida por cristales, como en la gota o la pseudogota (cap. 395).

ESTUDIOS DE IMAGEN DE ARTICULACIONES

Estos estudios constituyen un recurso útil para el diagnóstico de RA y también para seguir la evolución del daño articular. La modalidad más común es la radiografía simple, pero con ella es escasa la visualización de las estructuras óseas y las deducciones en cuanto al estado del cartílago articular con base en el angostamiento del espacio interarticular. La MRI y las técnicas ecográficas tienen la utilidad adicional de detectar cambios en partes blandas, como sinovitis, tenosinovitis y derrames; asimismo, poseen mayor sensibilidad para identificar anomalías óseas. En la práctica, el clínico casi siempre depende de las radiografías simples para el diagnóstico y la vigilancia de las articulaciones afectadas. Sin embargo, en casos elegidos, la MRI y la ecografía aportan más datos diagnósticos que orientarán en las decisiones clínicas. La angiografía musculoesquelética con Doppler de potencia se utiliza cada vez más en la práctica reumatológica para detectar sinovitis y erosión ósea.

Radiografías simples De forma clásica, en la artritis reumatoide el signo radiográfico inicial es la osteopenia periarticular. Sin embargo, en la práctica tal signo es difícil de identificar en las radiografías simples y en particular con las nuevas radiografías digitalizadas. Otros datos en las radiografías simples incluyen edema de partes blandas, disminución simétrica del espacio articular y erosiones subcondrales, más a menudo en el carpo y las manos (MCP y PIP) y los pies (MTP). En estos últimos, en primer lugar se buscan signos en la cara lateral del quinto MTP pero también puede haber afectación simultánea de otras articulaciones MTP. Los estudios radiográficos de RA en fase avanzada pueden detectar signos de destrucción intensa que incluyen subluxación y colapso articulares (fig. 380-5).

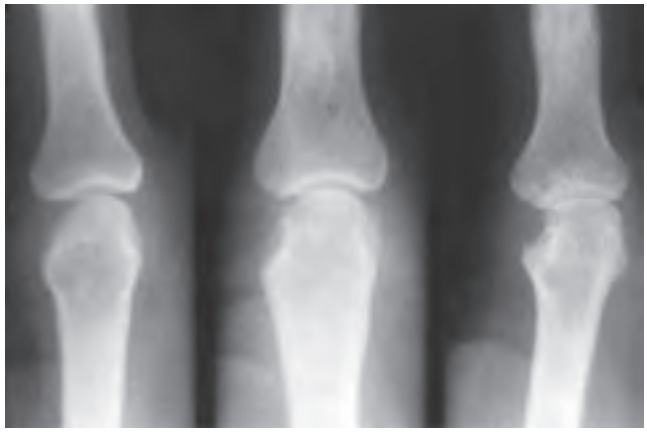


FIGURA 380-5. Radiografías en que se advierte la progresión de erosiones en la articulación interfalángica proximal. *(Cortesía del American College of Rheumatology.)*

MRI Ésta posee mayor sensibilidad para hallar sinovitis y derrames articulares, así como los cambios incipientes en hueso y médula ósea. Dichas anomalías en tejidos blandos también aparecen antes de encontrar modificaciones óseas en las radiografías. Se ha identificado como un signo incipiente de la artropatía inflamatoria, la presencia de edema en médula ósea, la cual permite identificar la aparición ulterior de erosiones en las radiografías simples y en la MRI. Los principales factores que limitan su uso en la práctica diaria son su costo y disponibilidad.

Ecografía La ecografía, que incluye la variante Doppler de color, tiene la capacidad de detectar más erosiones que las radiografías simples, en particular, en articulaciones fácilmente accesibles. Detecta con bastante certeza la sinovitis, que incluye intensificación de los vasos intraarticulares que denota inflamación. La experiencia del técnico es determinante en la utilidad de la ecografía; tiene la ventaja de que se puede llevar el equipo con facilidad, no presenta el inconveniente de radiación y es menos costosa en comparación con la MRI, factores que la tornan atractiva como instrumento clínico.

EVOLUCIÓN CLÍNICA

La evolución natural de la RA es compleja e influyen factores, como la edad de inicio, el género, el genotipo, el fenotipo (p. ej., manifestaciones extraarticulares o variantes de RA) y trastornos concomitantes, todo lo cual hace de ella una entidad patológica verdaderamente heterogénea. No hay una forma sencilla de anticipar el curso clínico. Es importante saber que incluso 10% de los pacientes con artritis inflamatoria que cumplen con los criterios de clasificación de RA propios de ACR pasarán por una fase de remisión espontánea en un lapso de seis meses (en particular, los seronegativos). Sin embargo, la mayor parte de los sujetos mostrará características de actividad patológica persistente y progresiva que se activará y desactivará en cuanto a la intensidad con el paso del tiempo. Una minoría de enfermos muestra episodios explosivos intermitentes y repetitivos de artritis inflamatoria, intercalados con periodos de inactividad patológica. Por último, a veces se observa una modalidad en particular intensa de RA en unos cuantos enfermos con evolución inexorable de artropatía erosiva intensa, aunque la evolución muy destructiva es menos frecuente en la época actual en que se utilizan productos biológicos.

La discapacidad, medida por el *Health Assessment Questionnaire* (HAQ) incluye el empeoramiento gradual de la discapacidad con el paso del tiempo, en casos de falta de control de la actividad patológica y evolución de la enfermedad. La discapacidad puede ser consecuencia del componente vinculado con la acción de la enfermedad que puede ser reversible con el tratamiento y el componente relacionado con el daño articular, causado por los efectos acumulativos y en gran medida irreversibles de degradación de cartílago y hueso. En la etapa incipiente, la magnitud de la inflamación articular constituye el elemento determinante de la discapacidad, en tanto que en etapas ulteriores, el grado de daño articular es el factor contribuyente predominante. Estudios previos han demostrado que >50% de los sujetos con RA no puede trabajar 10 años después de haber comenzado la enfermedad; sin embargo, en fecha reciente se han señalado cifras mayores de empleo y menor ausentismo laboral con el uso de tratamientos más nuevos e intervenciones terapéuticas más tempranas.

La tasa de mortalidad global en la RA es dos veces mayor que en la población general y la cardiopatía isquémica constituye el origen más frecuente de fallecimiento, seguida de infecciones. La mediana de la esperanza de vida se acorta en un promedio de siete años en varones y tres años en mujeres en comparación con las poblaciones testigo. Los sujetos con mayor peligro de que se acorte la sobrevida son los que muestran afectación extraarticular sistémica, baja capacidad funcional, estado socioeconómico bajo, nivel educativo bajo y utilización de prednisona por largo tiempo.

TRATAMIENTO ARTRITIS REUMATOIDE

La intensidad de la actividad patológica y clínica en sujetos con RA refleja la "carga" global de inflamación y es la variable que más influye en las decisiones terapéuticas. La inflamación articular es el elemento inductor del daño articular y la causa más importante de discapacidad funcional en las fases incipientes del trastorno. Algunos índices compuestos han sido elaborados para valorar la actividad de la enfermedad

clínica. Los criterios de mejoría del ACR 20, 50 y 70 (que corresponden a la mejoría del 20, 50 y 70% en el número de articulaciones afectadas, la valoración de la intensidad de la enfermedad por parte del médico y el paciente, la escala de dolor, las concentraciones séricas de reactivo de fase aguda [ESR o CRP] y la valoración funcional de la discapacidad por medio de un cuestionario autoaplicado por el paciente) constituyen un índice compuesto con una variable de respuesta dicotómica. Los criterios de mejoría según el ACR suelen utilizarse en investigaciones clínicas como un punto final para comparar la proporción de personas que reaccionaron, entre los grupos de tratamiento. A diferencia de ellos, la DAS (*Disease Activity Score*); el SDAI (*Simplified Disease Activity Index*) y el CDAI *(Clinical Disease Activity Index*) constituyen índices continuos de actividad de la enfermedad. Estas calificaciones se utilizan cada vez más en la práctica clínica para observar el estado del trastorno y, en particular, para corroborar la respuesta al tratamiento.

Algunos adelantos en los últimos 20 años han cambiado el panorama terapéutico en la RA e incluyen: 1) el empleo del metotrexato como fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (DMARD, *disease-modifying antirheumatic drug*), y de primera elección para tratar RA incipiente; 2) la obtención de productos biológicos nuevos muy eficaces que se pueden utilizar solos o en combinación con el metotrexato, y 3) la superioridad probada de los regímenes combinados con DMARD en comparación con el metotrexato solo. Los fármacos utilizados para tratar RA se dividen en categorías generales: antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*); glucocorticoides, como la prednisona y la metilprednisolona; fármacos habituales como los DMARD y DMARD biológicos (**cuadro 380-2**). En algunos pacientes con RA el tratamiento adecuado es con un solo DMARD como el metotrexato, pero en muchos casos es necesario utilizar un régimen combinado con DMARD que pueden variar en sus componentes durante el transcurso del tratamiento, según las fluctuaciones en la actividad de la enfermedad y la aparición de efectos tóxicos y trastornos concomitantes.

ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

Se consideraron como elementos básicos del tratamiento antirreumático, pero hoy día se les considera como complementos para tratar los síntomas que no controlan otras medidas. Los NSAID tienen propiedades analgésicas y antiinflamatorias. Los efectos antiinflamatorios de estos fármacos provienen de su capacidad de inhibir de forma no selectiva la ciclooxigenasa (COX)-1 y la COX-2. Los resultados de investigaciones clínicas sugieren que estos antiinflamatorios tienen una eficacia casi similar entre ellos, pero la experiencia sugiere que algunas personas reaccionan de manera preferente a un fármaco en particular. El empleo a largo plazo debe llevarse al mínimo ante la posibilidad de efectos adversos, como gastritis, úlcera péptica y deterioro de la función renal.

GLUCOCORTICOIDES

Pueden controlar la actividad patológica en la RA por diversos mecanismos. En primer lugar, su dosis de administración puede ser baja o moderada para obtener un control rápido de la enfermedad antes de comenzar el tratamiento totalmente eficaz a base de DMARD, que suele durar semanas o meses para obtener efectos. En segundo lugar, a veces se emprende un ciclo de una a dos semanas con glucocorticoides para tratar exacerbaciones agudas y la dosis y la duración dependen de la intensidad de la exacerbación. Tal vez esté justificada la administración de dosis pequeñas por largo tiempo (5 a 10 mg/día) de prednisona o su equivalente para controlar la actividad patológica en pacientes con una respuesta inadecuada a DMARD. Se ha demostrado en estudios prospectivos que la administración de dosis pequeñas de prednisona retrasa la evolución radiográfica de las artropatías; sin embargo, es importante comparar con enorme cuidado los beneficios con los riesgos. Las mejores prácticas llevan al mínimo el empleo de dosis pequeñas de prednisona a largo plazo, ante el peligro de osteoporosis y otras complicaciones; sin embargo, en muchos casos es inevitable utilizar la prednisona periodos largos. Se necesitan a veces grandes dosis de glucocorticoides para tratar las manifestaciones extraarticulares intensas de RA, como la enfermedad intersticial pulmonar. Por último, si el paciente tiene una o pocas articulaciones con inflamación activa, se considera la inyección intraarticular de un glucocorticoide de acción intermedia, como el acetónido de triamcinolona. Esto puede permitir el control rápido de la inflamación en el marco de un número escaso de articulaciones afectadas. Hay que tener enorme cuidado para descartar de forma adecuada la infección articular, porque a menudo remeda la exacerbación de la RA.

Una de las complicaciones a largo plazo importantes del uso de prednisona por largo tiempo es la osteoporosis. El ACR recomienda la prevención primaria de la osteoporosis inducida por glucocorticoides, con la administración de un bisfosfonato en todo sujeto que reciba 5 mg de prednisona al día o más, por más de tres meses. Se sabe que el uso de la prednisona agrava el peligro de úlcera péptica, en particular si se emplean también NSAID, pero no se han publicado guías basadas en evidencia sobre el uso de medios profilácticos contra la úlcera del tubo digestivo en dicha situación.

ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

Los DMARD reciben su nombre por la capacidad de lentificar o evitar la progresión estructural de la RA. Los DMARD corrientes incluyen hidrocloroquina, sulfasalazina, metotrexato y leflunomida; su acción inicia casi después de seis a 12 semanas. El metotrexato es el DMARD más indicado para tratar RA y es el fármaco de base en casi todas las combinaciones terapéuticas. En 1986, en Estados Unidos se aprobó su uso para tratar RA y es aún el medicamento básico en cuanto a la eficacia e inocuidad de nuevas estrategias terapéuticas modificadoras de la enfermedad. El metotrexato, en las dosis utilizadas para tratar RA, estimula la liberación de adenosina de las células y produce un efecto antiinflamatorio. La eficacia clínica de la leflunomida, inhibidor de la síntesis de pirimidina, al parecer es similar a la del metotrexato; se ha demostrado en investigaciones perfectamente diseñadas que es eficaz para tratar RA como fármaco único o en combinación con el metotrexato y otros DMARD.

La hidroxicloroquina es semejante a los DMARD en cuanto a que su acción comienza lentamente, pero no se ha demostrado que retrase la progresión radiográfica de la enfermedad, por lo que no se le considera un verdadero DMARD. En la práctica clínica, por lo común se utiliza la hidroxicloroquina para tratar la enfermedad benigna incipiente o como complemento en combinación con otros DMARD. La sulfasalazina se utiliza de forma similar; en investigaciones comparativas con asignación al azar, se ha señalado que disminuye la progresión radiográfica de la enfermedad. La minociclina, las sales de oro, la penicilamina, la azatioprina y la ciclosporina se han utilizado en el tratamiento de la RA con grados diversos en los resultados; sin embargo, hoy en día se utilizan poco, por su eficacia inconstante o por características desfavorables en cuanto a los efectos tóxicos.

PRODUCTOS BIOLÓGICOS

En los últimos 10 años, han aparecido DMARD biológicos que han revolucionado el tratamiento de la RA (cuadro 380-2). Son productos proteínicos diseñados sobre todo para actuar en citocinas y moléculas de superficie celular. Los inhibidores del factor de necrosis tumoral fueron los primeros productos de esta categoría aprobados para tratar la RA. Poco después, recibió aprobación la anakinra, un antagonista del receptor de IL-1; sin embargo, sus beneficios han sido relativamente pequeños en comparación con otros productos de esta categoría y rara vez se usan en el tratamiento de la RA, ya que se dispone de otros productos más eficaces. Los miembros más nuevos de esta clase son abatacept, rituximab y tocilizumab.

Fármacos anti-TNF La obtención de inhibidores del TNF fue estimulada originalmente por el dato experimental de que el TNF es un mediador crítico de etapas sucesivas de la inflamación articular. En el presente, en Estados Unidos se ha aprobado el uso de cinco compuestos que inhiben el TNF-α para tratar la RA. Se conocen tres anticuerpos monoclonales anti-TNF diferentes. El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico (en parte murino y en parte humano) en tanto que el adalimumab y el golimumab son anticuerpos monoclonales humanizados. El certolizumab pegol es un fragmento Fc libre pegilado de un anticuerpo monoclonal humanizado que muestra especificidad en su unión por TNF-α. Por último, el etanercept es una proteína soluble de fusión que comprende el receptor 2 de TNF en una unión covalente con la fracción Fc de IgG1. Todos los inhibidores del TNF, en estudios comparativos con asignación al azar, han demostrado disminución de signos y síntomas de RA, alentamiento de la evolución radiográfica del daño articular y mejoría de la función física y la calidad de vida. De forma típica, los fármacos contra TNF se utilizan en combinación con metotrexato como fármaco base; esta combinación farmacológica con la cual se obtiene beneficio máximo en muchos casos, suele ser la etapa siguiente para tratar sujetos con respuesta inadecuada a la administración de metotrexato. Para utilizar como fármacos únicos, se han aprobado etanercept, adalimumab, certolizumab pegol y golimumab.

CUADRO 380-2 Fármacos modificadores de la enfermedad utilizados para tratar la artritis reumatoide

Fármaco	Dosis	Efectos tóxicos graves	Otros efectos adversos frecuentes	Valoración inicial	Vigilancia seriada
Hidroxicloroquina	200-400 mg/día, VO (≤6.5 mg/kg de peso)	Daño retiniano irreversible Cardiotoxicidad Discrasias sanguíneas	Náusea Diarrea Cefalea Exantema	Exploración de los ojos en personas >40 años de vida o que han tenido una oftalmopatía	Estudios del fondo de ojo y campimetría c/12 meses
Sulfasalazina	Inicial: 500 mg VO 2 veces al día Fase de sostén: 100-1 500 mg c/12 h	Granulocitopenia Anemia hemolítica (con deficiencia de G6PD)	Náusea Diarrea Cefalea	Valores de CBC, LFT y G6PD	CBC c/2 a 4 semanas en los primeros 3 meses y después cada 3 meses
Metotrexato	10-25 mg c/semana VO o por vía subcutánea Ácido fólico, 1 mg/día para disminuir efectos tóxicos	Hepatotoxicidad Mielodepresión Infección Neumonitis intersticial Embarazo (categoría X)	Náusea Diarrea Estomatitis/úlcera de la boca Alopecia Fatiga	CBC, LFT Conjunto de pruebas para identificar hepatitis viral[a] Radiografías de tórax	CBC, concentración de creatinina, LFT c/2 a 3 meses
Leflunomida	10-20 mg/día	Hepatotoxicidad Mielodepresión Infección Embarazo (categoría X)	Alopecia Diarrea	CBC, LFT Conjunto de pruebas para hepatitis viral[a]	CBC, creatinina, LFT c/2-3 meses
Inhibidores de TNF-α	Infliximab: 3 mg/kg por vía IV en las semanas 0, 2 y 6 para seguir c/8 semanas. Se puede aumentar la dosis hasta llegar a 10 mg/ kg c/4 semanas	Riesgo de infecciones por bacterias y hongos ↑ Reactivación de TB latente Riesgo de linfoma ↑ (controvertido) Lupus farmacoinducido Déficit neurológico	Reacción a la venoclisis ↑ LFT	Cutirreacción con PPD	LFT periódicamente
	o				
	Etanercept: 50 mg SQ c/semana o 25 mg SQ c/2 semanas	Igual que la anterior	Reacción en el sitio de inyección	Cutirreacción con PPD	Vigilar reacciones en el sitio de inyección
	Adalimumab: 40 mg SQ c/tercera semana	Igual que la anterior	Reacción en el sitio de inyección	Cutirreacción con PPD	Vigilar reacciones en el sitio de inyección
	Golimumab: 50 mg SQ c/mes	Igual que la anterior	Reacción en el sitio de inyección	Cutirreacción con PPD	Vigilar reacciones en el sitio de inyección
	Certolizumab: 400 mg SQ en las semanas 0, 2 y 4 para seguir con 200 mg c/tercera semana	Igual que la anterior	Reacción en el sitio de inyección	Cutirreacción con PPD	Vigilar reacciones en el sitio de inyección
Abatacept	Dosis basada en el peso: <60 kg: 500 mg 60-100 kg: 750 mg >100 kg: 1 000 mg Dosis por vía IV en las semanas 0, 2 y 4 y después seguir c/4 semanas O 125 mg SQ semanalmente	Riesgo de infecciones por bacterias y virus ↑	Cefalea Náusea	Cutirreacción con PPD	Vigilar en busca de reacciones en la venoclisis
Anakinra	100 mg SQ al día	Riesgo de infecciones bacterianas y virales ↑ Reactivación de TB latente Neutropenia	Reacción en el sitio de inyección Cefalea	Cutirreacción con PPD CBC con recuento diferencial	CBC c/mes durante 3 meses para seguir con el estudio c/4 meses durante un año Vigilar en busca de reacciones en el sitio de inyección
Rituximab	1 000 mg por vía IV × 2 en los días 0 y 14 Se puede repetir el ciclo c/24 semanas o más Farmacoterapia anticipatoria a base de 100 mg de metilprednisolona para aplacar la reacción a la venoclisis	Riesgo de infecciones bacterianas y virales ↑ Reacción a la venoclisis Citopenia Reactivación de la hepatitis B	Exantemas Fiebre	CBC Conjunto de pruebas para detectar hepatitis viral[a]	CBC a intervalos regulares
Tocilizumab	4-8 mg/kg 8 mg/kg IV c/mes O 162 mg SQ en semanas alternas (<100 kg de peso) 162 mg SQ semanalmente (≥100 kg de peso)	Riesgo de infección Reacción a la venoclisis Aumento de LFT Dislipidemia Citopenias		Cutirreacción con PPD	CBC y LFT a intervalos regulares

(*Continúa*)

CUADRO 380-2 Fármacos modificadores de la enfermedad utilizados para tratar la artritis reumatoide (*Continuación*)

Fármaco	Dosis	Efectos tóxicos graves	Otros efectos adversos frecuentes	Valoración inicial	Vigilancia seriada
Tofacitinib	5 mg VO 2 veces al día	Riesgo de infección Incremento de LFT Dislipidemia Neutropenia	Infecciones de vías respiratorias altas Diarrea Cefalea Nasofaringitis	Cutirreacción de PPD	Medir CBC, LFT y líquidos a intervalos regulares

[a] Conjunto de pruebas para hepatitis viral: antígeno de superficie de hepatitis B y anticuerpos contra el virus de hepatitis C.

Abreviaturas: CBC, biometría hemática completa; G6PD, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa; IV, intravenoso; LFT, pruebas de función hepática; PPD, derivado proteínico purificado; SQ, subcutáneo; TB, tuberculosis.

Se evitan los anti-TNF en sujetos con infección activa o con antecedente de hipersensibilidad a ellos, y están contraindicados en pacientes de hepatitis B crónica, o insuficiencia cardiaca congestiva clases III/IV. Un aspecto de preocupación importante es el mayor peligro de infección, incluida la bacteriemia grave, en particular micosis por microorganismos oportunistas y reactivación de tuberculosis latente.

Por esta razón, todos los pacientes deben someterse a detección de tuberculosis latente con base en lineamientos nacionales antes de iniciar cualquier tratamiento contra TNF **(cap. 202)**. En Estados Unidos, se practican pruebas de tuberculina; se inyecta en el plano intradérmico el derivado proteínico purificado (PPD, *purified protein derivative*); si surgen reacciones cutáneas >5 mm, se supone que el paciente tuvo una exposición previa al bacilo de la tuberculosis y se valora en busca de enfermedad activa; el paciente recibirá tratamiento con base en los resultados. También se puede utilizar el método de liberación de IFN-γ, QuantiFERON, en circunstancias escogidas para identificar alguna exposición previa, a la tuberculosis.

Anakinra Es la forma artificial del antagonista de receptor IL-1 natural, ha tenido uso limitado en el tratamiento de RA, pero se ha reavivado el interés por éste últimamente, como recurso eficaz en algunos síndromes hereditarios raros que dependen de la producción de IL-1, que comprenden enfermedad inflamatoria de comienzo neonatal, síndrome de Muckle-Wells y criourticaria familiar, así como artritis inflamatoria sistémica de inicio juvenil y enfermedad de Still de la vida adulta. Es importante no combinar la anakinra con cualquier fármaco contra TNF, ante la gran tasa de infecciones graves observadas con dicho régimen en un estudio en seres humanos.

Abatacept Es una proteína de fusión soluble que consiste en el dominio extracelular del antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos humanos (CTLA-4, *cytotoxic T lymphocyte-associated antigen* 4) unido a la fracción modificada de IgG humana. Este fármaco inhibe la coestimulación de linfocitos T al bloquear las interacciones de CD28-CD80/86 y también puede inhibir la función de células que presentan antígeno, por señales inversas a través de CD80 y CD86. En estudios en seres humanos, el abatacept disminuye la actividad de la enfermedad, lentifica la evolución radiográfica de daño y mejora la discapacidad funcional. Muchos enfermos reciben el fármaco en combinación con metotrexato u otros DMARD, como la leflunomida. La administración de abatacept se ha vinculado con mayor riesgo de infección.

Rituximab Éste es un anticuerpo monoclonal quimérico contra CD20, molécula de superficie celular expresada por muchos linfocitos B maduros. Actúa al agotar el número de linfocitos B, que a su vez hace que disminuya la respuesta inflamatoria, por algún mecanismo desconocido. Los mecanismos mencionados pueden incluir disminución de los autoanticuerpos, inhibición de la activación de linfocitos T y alteración de la producción de citocinas. En Estados Unidos, se ha aprobado el uso del rituximab para tratar RA resistente, en combinación con el metotrexato y se ha demostrado que es más eficaz en sujetos con enfermedad seropositiva que en aquellos con la modalidad seronegativa. La administración de rituximab se ha vinculado con reacciones leves o moderadas a la solución en venoclisis y también por un mayor riesgo de infección. Como aspecto notable, han surgido señalamientos aislados de un trastorno cerebral que puede ser letal, que es la leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*), con la administración del fármaco, aunque al parecer en enfermos con RA el riesgo absoluto de tal complicación es muy bajo. La mayor parte de los casos surgió contra un "fondo" de exposición previa o actual de otros inmunodepresores potentes.

Tocilizumab Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la membrana y las formas solubles del factor de IL-6. La citocina proinflamatoria IL-6 interviene en la patogenia de RA, con efectos nocivos en la inflamación y el daño articulares. La IL-6 se une a su receptor y activa las vías de señales intracelulares que alteran la respuesta de fase aguda, la producción de citocina y la activación de osteoclastos. Datos de investigaciones en seres humanos han corroborado la eficacia clínica del tocilizumab contra RA, como fármaco único y en combinación con metotrexato y otros DMARD. La administración de dicho anticuerpo monoclonal se ha acompañado de mayor riesgo de infección, neutropenia y trombocitopenia; sin embargo, las anomalías hematológicas al parecer son reversibles cuando se interrumpe el consumo del mismo. Además, se ha demostrado que incrementa la concentración de colesterol de LDL; sin embargo, no se sabe si tal efecto en los valores de lípidos agrava el peligro de que surja y evolucione enfermedad aterosclerótica.

INHIBIDORES MICROMOLECULARES

Algunos pacientes no responden adecuadamente a los DMARDS corrientes o a los productos biológicos, y por esa razón, se han estudiado otras moléculas terapéuticas para cubrir tal deficiencia. En fecha reciente, el desarrollo galénico en RA orientó la atención hacia las vías de señalización intracelulares que transducen las señales positivas de las citocinas y otros mediadores inflamatorios que crean asas de retroalimentación positiva en la respuesta inmunitaria. Se pretende que con tales DMARD sintéticos se obtenga la misma eficacia que los productos biológicos en una presentación ingerible.

Tofacitinib Es un inhibidor micromolecular que inhibe de manera predominante JAK1 y JAK3 que median las señales de los receptores que vienen de las citocinas vinculadas con la cadena-γ común, IL-2, -4, -7, -9, -15 y -21 y también IFN-γ e IL-6. Todas las citocinas mencionadas intervienen en la inducción de la activación de linfocitos T y B y también en la inflamación. Se demostró en estudios clínicos con asignación al azar donde los testigos recibieron placebo, que el tofacitinib VO, mejoró los signos y los síntomas de RA en grado significativo, en comparación con el placebo. Las principales acciones adversas incluyen incremento de los niveles séricos de transaminasas que denotan daños del hígado, neutropenia, hipercolesterolemia e incremento de la creatinina sérica. Su uso se ha vinculado también con un mayor riesgo de infecciones. El tofacitinib se utiliza como fármaco único o en combinación con el metotrexato.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Artritis reumatoide

Hoy en día se considera obsoleto el tratamiento piramidal original para la RA y ha evolucionado y planteado nuevas estrategias que se centran en algunos objetivos: 1) tratamiento temprano e intensivo para evitar el daño y la discapacidad articulares; 2) modificación frecuente del tratamiento con uso de combinaciones cuando así convenga; 3) individualización del tratamiento en un intento de llevar al máximo la respuesta y al mínimo las reacciones adversas y 4) en la medida de lo posible, alcanzar la remisión de la actividad clínica de la enfermedad. Un cúmulo importante de pruebas refuerza la adopción de la estrategia intensiva.

Como se mencionó, el metotrexato es el DMARD de primera línea para el tratamiento inicial de RA moderada o grave. Si con dicho fármaco no se obtiene mejoría adecuada, se puede cambiar el tratamiento DMARD, por transición a un régimen por combinación eficaz. Las combinaciones eficaces comprenden: metotrexato, sulfasalazina e hidroxicloroquina (esquema triple VO); metotrexato y leflunomida y metotrexato y algún producto biológico. Por ejemplo, se ha demostrado que la combinación de metotrexato y un producto contra TNF, en estudios con asignación al azar y comparativos, fue mejor que solo el metotrexato, además de reducir los signos y síntomas de la enfermedad, y también para retrasar la evolución del daño articular estructural. En el mejor de los casos no hay precisión para saber de manera anticipada qué paciente terminará por mostrar daño articular en los estudios radiológicos, aunque la mayor posibilidad de que surja daño de ese tipo lo indican algunos factores como el incremento del nivel sérico de reactivos de fase aguda, la "gran carga" de inflamación articular y la presencia de enfermedad erosiva.

En el año 2012 un equipo especial mixto de ACR y EULAR actualizó las guías terapéuticas de RA. Tales esquemas diferencian entre las personas con RA temprana (enfermedad que ha durado <6 meses) y los pacientes de RA establecida. Las guías destacan la necesidad de cambiar al tratamiento DMARD o adicionarlo después de tres meses de actividad de la enfermedad moderada/grave, empeoramiento o persistencia. Si el trastorno persiste después de tres meses de tratamiento intensivo con DMARD, está justificado agregar un producto biológico. También se recomendó DMARD como esquema inicial en algunos pacientes con gran actividad de la enfermedad y mal pronóstico. Sin embargo, no se ha definido con certidumbre que esta estrategia inicial más intensiva sea mejor que el uso de metotrexato solo, en el comienzo, y en caso de no haber una respuesta terapéutica adecuada, cambiar rápidamente a alguna combinación.

Algunos pacientes tal vez no mejoren con un producto anti-TNF o no toleren sus reacciones adversas. Las personas que reaccionan inicialmente a un fármaco anti-TNF y que más tarde empeoran, pueden beneficiarse del cambio a otro anti-TNF. Las guías de 2012 recomiendan que en el caso de desaparecer o no poseer eficacia el producto anti-TNF después de tres meses, es factible cambiar a otro anti-TNF u otro producto biológico que no sea TNF. En individuos con gran actividad de la enfermedad y algún problema adverso grave por el anti-TNF es conveniente utilizar un fármaco que no tenga TNF.

Investigaciones también han indicado que el esquema triple VO (hidroxicloroquina, metotrexato y sulfasalazina) es una primera etapa razonable para tratar RA temprana que incluye su uso con una estrategia de incremento en casos en que se comenzó el tratamiento sólo con el metotrexato y a los seis meses se combinó con hidroxicloroquina y sulfasalazina si no se logró control adecuado de la enfermedad.

El objetivo óptimo del tratamiento es alcanzar un estado clínico que se defina como de baja actividad de la enfermedad, aunque muchos enfermos nunca logran la remisión pese a los esfuerzos por alcanzarla. Los índices compuestos, como la DAS-28 (*Disease Activity Score 28*) son útiles para clasificar situaciones en que la enfermedad tiene poca acción y está en remisión; sin embargo, son instrumentos poco precisos y ello se debe a las limitaciones de la exploración clínica de las articulaciones, en la cual la sinovitis de poca intensidad tal vez no sea detectada. La remisión completa se ha definido con bastante precisión como la ausencia total de todo tipo de inflamación articular y extraarticular y de la actividad inmunitaria vinculada con RA. Sin embargo, en la práctica clínica es difícil demostrar que se ha llegado a tal situación. En un intento por estandarizar y simplificar la definición de remisión en investigaciones en seres humanos, el ACR y la EULAR crearon dos definiciones operativas provisionales de remisión en la artritis reumatoide **(cuadro 380-3)**. Cabe considerar que una persona está en fase de remisión si: 1) cumple con todos los criterios clínicos y de laboratorio incluidos en el cuadro 380-3 o 2) tiene un índice simplificado de actividad de enfermedad (SDAI) <3.3. Se calcula el SDAI al sumar el número de articulaciones dolorosas e hinchadas (28 articulaciones); la valoración global hecha por el paciente (escala del 0 al 10); la valoración global efectuada por el médico (escala del 0 al 10) y la concentración de proteína C reactiva (en mg/100 mL). La definición anterior de remisión no considera la posibilidad de sinovitis subclínica o que el solo daño pudiera ocasionar dolor a la palpación o hinchazón de la articulación. Si no se toman en consideración los aspectos semánticos de las definiciones, a pesar de todo, los criterios anteriores de remisión son útiles para establecer el nivel de control de la enfermedad que posiblemente culmine en progresión mínima o nula de daño estructural y discapacidad.

CUADRO 380-3 Definición provisional del *American College of Rheumatology* y de la *European League Against Rheumatism* (ACR/EULAR) de la remisión de la artritis reumatoide

En cualquier punto cronológico, el paciente debe cumplir con los siguientes requisitos:
- Tener ≤1 articulaciones dolorosas
- Tener ≤1 articulaciones hinchadas
- Proteína C reactiva ≤1 mg/100 mL
- Valoración global por parte del paciente ≤1 (en una escala de 0-10)

O

En cualquier punto cronológico, el paciente debe tener una calificación del Índice Simplificado de Actividad de Enfermedad ≤3.3.

Fuente: Adaptado de Felson *et al.*: Arthritis Rheum 63:573,2011.

FISIOTERAPIA Y DISPOSITIVOS DE ASISTENCIA

En todos los pacientes se inicia fisioterapia que incluya ejercicio y actividad física. El entrenamiento por ejercicios dinámicos, la fisioterapia integral de enfoque comunitario y la actividad física asistida (conceder importancia a 30 min de actividad moderadamente intensa casi todos los días por semana) mejora la potencia muscular y el estado percibido de buena salud. Las ortesis para tratar el valgo doloroso disminuyen el dolor de pies y la discapacidad y las limitaciones funcionales resultantes. El uso juicioso de ortesis del carpo también reducirá el dolor; sin embargo, sus beneficios quizá sean superados por la disminución del uso de las manos (destreza) y un efecto variable en la potencia de prensión manual.

INTERVENCIÓN QUIRÚRGICA

Los métodos quirúrgicos pueden mejorar el dolor y la discapacidad en la artritis reumatoide y en particular en las manos, las muñecas y los pies, de manera característica, después de que las medidas médicas han sido ineficaces y con ellos se logran grados variables de buenos resultados a largo plazo. En el caso de articulaciones grandes, como rodillas, cadera, hombros o codos, una opción en la artropatía avanzada es la artroplastia articular total. Se cuenta con pocas opciones quirúrgicas para tratar la afectación de las articulaciones de la mano, de menor tamaño. La prótesis más usada en caso de artroplastia de MCP son los implantes de silicona que por lo común se colocan en sujetos con menor arco de movimiento, notables contracturas de flexión, dolor articular de MCP y anomalías radiográficas y desviación cubital intensa. En la etapa inicial de la muñeca reumatoide, se plantea la posibilidad de sinovectomía y fusión limitada, pero hoy día se les utiliza con mucha menor frecuencia, en comparación con épocas pasadas, porque se dispone de mejores tratamientos con DMARD. La artrodesis y la artroplasia total de la muñeca se utilizan sólo en individuos con enfermedad grave que muestran notable dolor y deficiencia funcional intensa. Los dos métodos al parecer tienen igual eficacia desde el punto de vista de la analgesia y la satisfacción del enfermo. Se cuenta con innumerables opciones quirúrgicas para corregir el *hallux valgus* en el antepié que incluyen artrodesis y artroplastia, así como artrodesis sobre todo en caso de dolor resistente en la parte posterior del pie.

OTRAS CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS

Embarazo Se sabe que incluso 75% de las mujeres con RA tiene mejoría global de los síntomas durante el embarazo, pero éstos se exacerban después del parto. Las exacerbaciones durante la gestación suelen tratarse con dosis pequeñas de prednisona; es probable que los DMARD más inocuos durante el embarazo sean la hidroxicloroquina y la sulfasalazina. El metotrexato y la leflunomida no están indicados durante la gestación por sus capacidades teratógenas en animales y seres humanos. La experiencia acumulada con los agentes biológicos no ha sido suficiente para hacer recomendaciones específicas de empleo durante el embarazo. Casi todos los reumatólogos evitan su uso en tal situación aunque, según las circunstancias, existen algunas excepciones.

Pacientes de edad avanzada La artritis reumatoide aparece incluso en 33% de enfermos después de los 60 años de edad; sin embargo, las personas de edad avanzada reciben tratamiento menos intensivo por aspectos de preocupación, como el mayor riesgo de efectos farmacológicos tóxicos. Los estudios sugieren que los DMARD corrientes y también los agentes biológicos tienen igual eficacia e inocuidad en sujetos de menor edad y de mayor edad. Ante los cuadros patológicos coexistentes, muchos sujetos de edad avanzada tienen mayor peligro de infección. El envejecimiento también causa disminución gradual de la función renal, al grado de que aumente el riesgo de que surjan efectos secundarios con el uso de NSAID y de algunos DMARD, como el metotrexato. La función renal debe ser un

aspecto por considerar antes de administrar el metotrexato, porque es eliminado en gran medida por los riñones. Para disminuir los riesgos de efectos adversos, a veces se necesita disminuir las dosis de metotrexato y así cubrir la disminución de la función renal que suele surgir entre el séptimo y el octavo decenios de la vida. El metotrexato no se utiliza si el paciente tiene una concentración de creatinina sérica >2 mg/100 mL.

CONSIDERACIONES MUNDIALES

En países en desarrollo, se ha observado un aumento en la incidencia de enfermedades crónicas no transmisibles como la diabetes, los trastornos cardiovasculares y la artritis reumatoide, en un medio de extrema pobreza y gran frecuencia de enfermedades infecciosas, así como poco acceso a instituciones modernas de atención de la salud. En tales áreas, los pacientes se retrasan mucho más para que se les diagnostique la enfermedad y para tener acceso a los especialistas, razón por la cual, cuando llegan a ser atendidos por personal de salud, la enfermedad tiene mayor actividad y la discapacidad es mayor. Además, el riesgo de infección sigue siendo un problema grave en el tratamiento de la RA en países en desarrollo por la inmunodepresión que conlleva el uso de glucocorticoides y muchos de los DMARD. Por ejemplo, en algunos de estos países, se advierte un incremento sustancial en la incidencia de tuberculosis en pacientes sometidos a tratamiento de RA, porque es necesario llevar a la práctica métodos más globales y amplios de detección inicial, así como el uso más liberal de isoniazida en comparación con el observado en países desarrollados. La mayor prevalencia de las hepatitis B y C, así como del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en estas naciones en desarrollo también impone graves problemas. Se ha observado reactivación de la hepatitis viral con el uso de algunos DMARD, como el rituximab. Asimismo, el menor acceso a los antirretrovirales puede limitar el control de la infección por VIH y, con ello, la selección de tratamientos a base de DMARD.

A pesar de los graves problemas comentados, el médico debe intentar el tratamiento temprano de la RA en los países en desarrollo con los recursos con que cuente. Es posible obtener de modo razonable sulfasalazina y metotrexato en todo el mundo y se pueden utilizar como fármacos únicos o en combinación con otros más. En naciones desarrolladas, va en aumento el uso de agentes biológicos y también en otras zonas diversas, aunque su empleo es frenado por el alto costo; los protocolos nacionales restringen su uso y subsisten las preocupaciones por el riesgo de infecciones por microorganismos oportunistas.

RESUMEN

La estrategia terapéutica para la RA ha revolucionado de forma impresionante por la ampliación del conocimiento sobre su patogenia y su tratamiento. Los resultados en pacientes de RA son mucho mejores en comparación con los que se obtenían antes de contar con modificadores biológicos; hoy día, un número cada vez mayor de pacientes en comparación con lo observado en épocas pasadas pueden evitar la discapacidad notable y seguir en sus labores, aunque en muchos casos se necesitan modificaciones del entorno. La necesidad de tratamiento oportuno e intensivo de RA y también visitas frecuentes de vigilancia de la farmacoterapia, tiene consecuencias para el sistema de atención de la salud. Los médicos familiares o de atención primaria y los reumatólogos deben estar preparados para trabajar de forma concertada y alcanzar los objetivos ambiciosos de la mejor práctica. En muchas situaciones, los reumatólogos han modificado sus técnicas de una manera que concede prioridad absoluta a las consultas de todo paciente recién diagnosticado con artritis inflamatoria temprana.

Los regímenes terapéuticos de la artritis reumatoide se han tornado cada vez más complejos al ampliarse de modo rápido los elementos de los recursos terapéuticos. Es necesario que el médico familiar y el reumatólogo por igual vigilen con gran cuidado a los pacientes sometidos a dichos tratamientos, para llevar al mínimo el peligro de efectos adversos e identificar de manera rápida cualquier complicación de la inmunodepresión crónica. Asimismo, la prevención y el tratamiento adecuados vinculados con la RA, como la cardiopatía isquémica y la osteoporosis, posiblemente se beneficien de la práctica "conjunta", ante la utilidad de la atención multidisciplinaria.

Es importante que no cesen las investigaciones que busquen nuevos tratamientos de mayor eficacia y con mejores características de inocuidad y que investiguen estrategias terapéuticas que permitan controlar a la enfermedad con mayor rapidez y alcanzar un estado cercano a la remisión. Sin embargo, es posible que la prevención y la curación de la RA necesiten de adelantos y ampliación de los conocimientos de la patogenia del trastorno. Los conocimientos pueden provenir de estudios genéticos que identifiquen vías de suma importancia en los mecanismos de la inflamación articular. Igualmente ambicioso sería alcanzar la meta de identificar biomarcadores que permitirán la práctica de medicina personalizada para la atención de sujetos con artritis reumatoide.

381 Fiebre reumática aguda

Jonathan R. Carapetis

La fiebre reumática aguda (ARF, *acute rheumatic fever*) es una enfermedad multiorgánica causada por una reacción autoinmunitaria a la infección por estreptococos del grupo A. Aunque resultan afectadas muchas partes del organismo, casi todas las manifestaciones desaparecen en su totalidad. La mayor excepción es la lesión de las válvulas cardiacas (cardiopatía reumática [RHD, *rheumatic heart disease*]), que puede persistir después de la desaparición de otras manifestaciones.

CONSIDERACIONES GLOBALES

La fiebre reumática aguda y la cardiopatía reumática son enfermedades de la pobreza. Fueron muy comunes en todos los países hasta principios del siglo xx, cuando comenzó a disminuir su incidencia en las naciones industrializadas. Esta disminución se debió en gran medida a mejores condiciones de vida (en particular, menor hacinamiento y mejor higiene), lo cual dio lugar a un decremento de la transmisión de los estreptococos del grupo A. La introducción de los antibióticos y las optimizaciones en los sistemas de atención médica tuvieron un efecto complementario.

La virtual desaparición de la fiebre reumática aguda y la reducción de la incidencia de la cardiopatía reumática en los países industrializados durante el siglo xx no se reprodujeron por desgracia en las naciones en desarrollo, donde estas enfermedades persisten. La RHD es la causa más común de cardiopatías en los niños de estos países y es un origen importante de mortalidad y morbilidad también en los adultos. En tiempos recientes se calculó que en todo el mundo 15 a 19 millones de personas se afectan por RHD y casi un cuarto de millón de muertes se presenta cada año. Alrededor de 95% de los casos de ARF y fallecimientos por RHD se producen en países en desarrollo y se registran cifras en particular grandes en países subsaharianos de África, naciones de la Cuenca del Pacífico, Australasia, y sur y centro de Asia. La vía patógena a partir de la exposición a estreptococos del grupo A, seguida de infección faríngea y desarrollo ulterior de ARF, recidivas de esta fiebre y aparición de RHD y sus complicaciones, se acompaña de factores diversos de riesgo y, en consecuencia, es factible instituir intervenciones en cada punto **(fig. 381-1)**. En naciones desarrolladas, muchos de los factores de riesgo se encuentran bajo control y, cuando es necesario, son oportunas las intervenciones. Por desgracia, la mayor carga de la enfermedad se localiza en países en desarrollo, de los cuales muchos no tienen los recursos, la capacidad o los intereses para atender esta enfermedad multifactorial. En especial, casi ninguna de las naciones en desarrollo cuenta con un programa de erradicación contra RHD, basado en registros y cuya rentabilidad esté probada para reducir la carga de RHD. El conocimiento de la RHD y la disposición de los recursos necesarios para controlarla en las naciones en desarrollo es un tema que requiere atención internacional.

EPIDEMIOLOGÍA

La ARF es una enfermedad sobre todo de los niños de cinco a 14 años de edad. Los episodios iniciales se tornaron menos comunes en adolescentes mayores y adultos jóvenes y son inusuales en personas >30 años de edad. En cambio, los episodios recurrentes de ARF son todavía relativamente frecuentes en adolescentes y adultos jóvenes. Esta pauta contrasta con la prevalencia de la RHD, que alcanza su máximo entre los 25 y los 40 años de edad. No existe una relación clara respecto del género para la fiebre reumática aguda, pero la cardiopatía reumática afecta más a menudo a las mujeres, algunas veces hasta el doble de frecuencia en comparación con los varones.

PATOGENIA

FACTORES RELACIONADOS CON EL MICROORGANISMO

Con base en los datos disponibles, la ARF se debe de forma exclusiva a la infección de la parte alta del aparato respiratorio por estreptococos del grupo A **(cap. 173)**. A pesar de que en las regiones con elevada frecuencia de ARF se le relacionaba casi siempre con ciertos serotipos M (sobre todo los serotipos 1, 3, 5, 6, 14, 18, 19, 24, 27 y 29), en la actualidad se cree que cualquier cepa de estreptococos del grupo A puede producir esta entidad patológica. Hoy en día se investiga la contribución potencial de las infecciones cutáneas y los estreptococos de los grupos C y G.

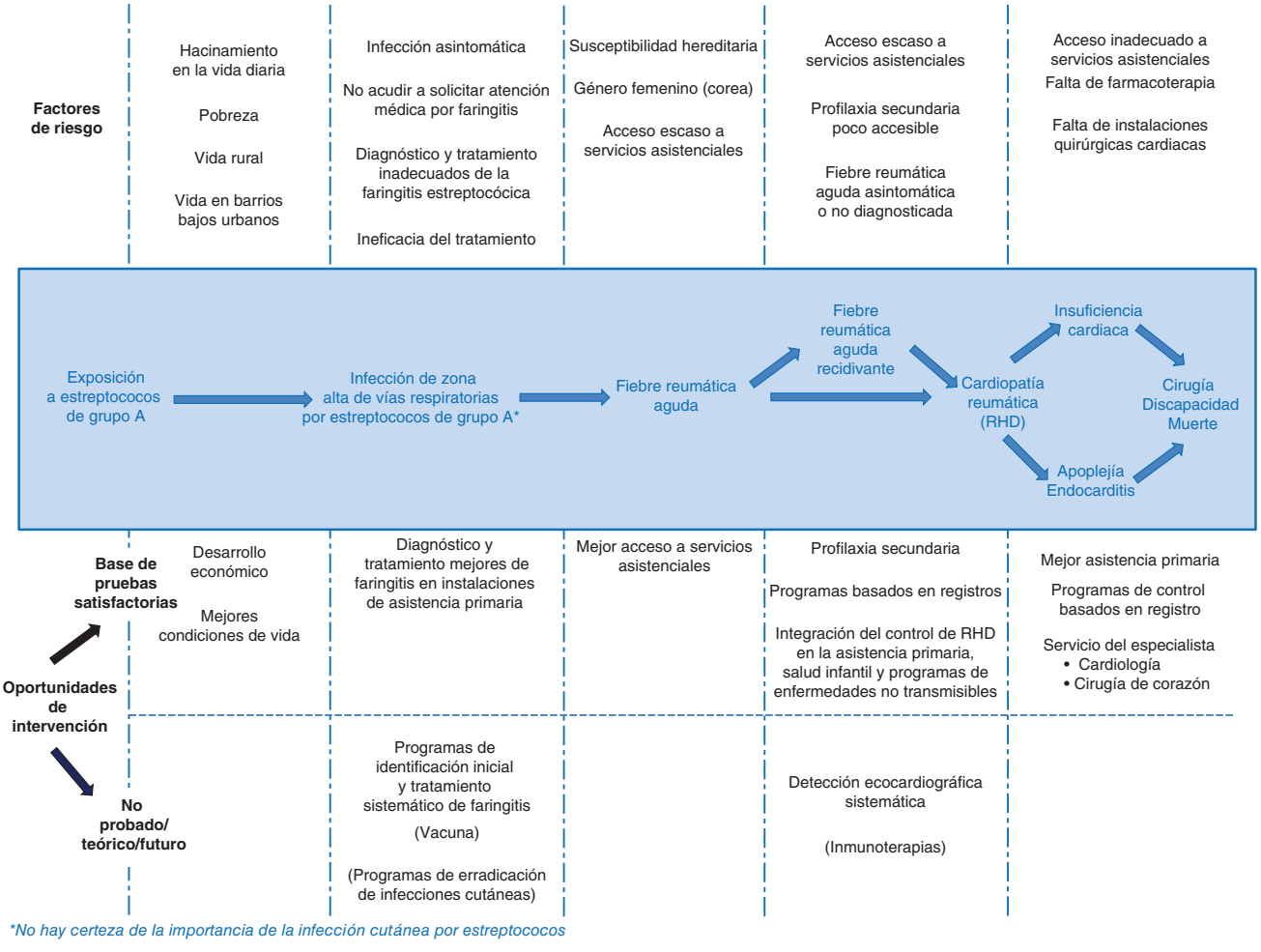


FIGURA 381-1. Vía patógena de la fiebre reumática aguda y la cardiopatía reumática, con factores de riesgo acompañantes y oportunidades de intervención en cada etapa. Las intervenciones dentro de *paréntesis* no se han probado o no se dispone de ellas en la actualidad.

FACTORES RELACIONADOS CON EL HOSPEDADOR

Alrededor de 3 a 6% de toda población es susceptible a la fiebre reumática aguda y esta proporción no varía demasiado entre las poblaciones. Los datos del agrupamiento familiar de casos y la concordancia en gemelos monocigotos (en particular en el caso de la corea), confirman que la susceptibilidad a presentar ARF es una característica hereditaria, con una concordancia de 44% en gemelos monocigotos en comparación con 12% en dicigotos, y se ha calculado en fecha reciente en 60% la intervención de la herencia. Casi todos los datos prueban que los factores del hospedador se orientan a determinantes inmunológicos. Al parecer, algunos alelos de clase II del antígeno leucocítico humano (HLA), en especial HLA-DR7 y HLA-DR4, se vinculan con la susceptibilidad, en tanto que otros alelos de clase II se han relacionado con protección (HLA-DR5, HLA-DR6, HLA-DR51, HLA-DR52 y HLA-DQ). También se han descrito nexos con polimorfismos en el *locus* del factor de necrosis tumoral α (TNF-α-308 y TNF-α-238), concentraciones altas de lectina que se une a manosa circulante, y receptores tipo Toll.

RESPUESTA INMUNITARIA

La teoría más aceptada de la patogenia de la fiebre reumática se basa en el concepto de simulación molecular, en la cual una respuesta inmunitaria orientada a antígenos estreptocócicos (considerados más bien como la proteína M y *N*-acetilglucosamina del carbohidrato del estreptococo del grupo A), también reconoce tejidos humanos. En dicho modelo, los anticuerpos con reacción cruzada se unen a células endoteliales en la válvula cardiaca, lo cual da origen a la activación de la molécula de adherencia VCAM-1 y, como resultado, hay atracción de linfocitos activados y lisis de células endoteliales en presencia de complemento; esto último induce la liberación de péptidos que incluyen laminina, queratina y tropomiosina, los cuales activan a su vez a linfocitos T que experimentan reacción cruzada e invaden el corazón, amplifican el daño y propagan el epítopo. Otra hipótesis propone que el daño inicial proviene de la invasión de superficies epiteliales por el estreptococo, con unión de la proteína M a RHD de colágena de tipo IV, y permite que se transforme en un fenómeno inmunogénico, pero no con participación del mecanismo de simulación molecular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hay un periodo de latencia de una a cinco semanas (en promedio tres semanas) entre la infección por estreptococo del grupo A desencadenante y la aparición de las manifestaciones clínicas de la fiebre reumática aguda. Las excepciones son corea y carditis indolente, que pueden presentarse tras periodos de latencia prolongados que persisten hasta por seis meses. Si bien muchos pacientes refieren una faringitis previa, el grupo precedente de infecciones por estreptococos del grupo A no suele ser sintomático; en estos casos, sólo se confirma mediante pruebas de anticuerpo estreptocócico. La característica clínica más común de la ARF es la poliartritis y la fiebre. La primera se presenta en 60 a 75% de los casos y la carditis en 50 a 60%. La prevalencia de la corea en la ARF varía de modo sustancial con la población y fluctúa de <2 a 30%. Hoy día, el eritema marginal y los nódulos subcutáneos son raros y se encuentran en <5% de los casos.

AFECTACIÓN CARDIACA

Hasta 60% de los pacientes con fiebre reumática aguda evoluciona a la cardiopatía reumática. El endocardio, el pericardio o el miocardio resultan afectados. La lesión valvular es el dato distintivo de la carditis reumática. La válvula mitral casi siempre está comprometida, algunas veces junto con la válvula aórtica; la alteración aislada de la válvula aórtica es rara. El daño de las válvulas pulmonar o tricúspide es consecuencia por lo regular de las mayores tensiones pulmonares que a su vez son resultado de la valvulopatía izquierda. El comienzo del daño valvular origina el reflujo y, con el paso de los años, casi siempre como consecuencia de episodios repetitivos, hay engrosamiento, cicatrices, calcificación de valvas y estenosis valvular **(fig. 381-2). Consúltense los videos 381-1 y 381-2.** En consecuencia, la manifestación característica de la carditis en personas que no estaban afectadas

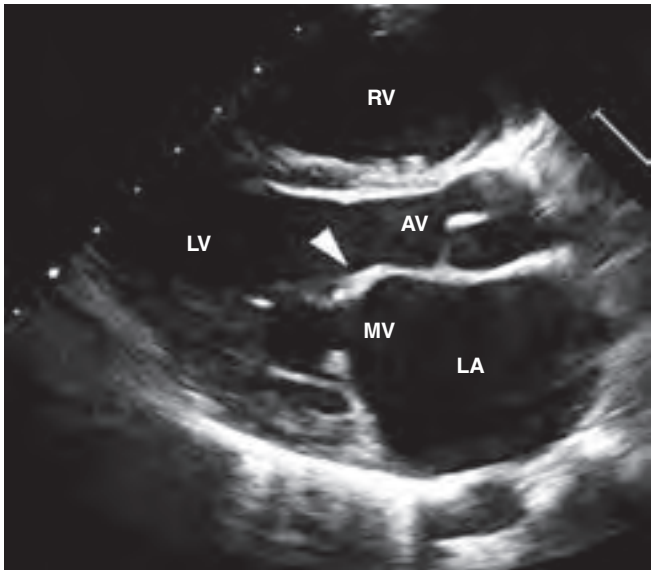


FIGURA 381-2. Ecocardiografía transtorácica de un niño de cinco años con cardiopatía reumática crónica. Esta imagen diastólica revela engrosamiento de la valva, restricción de la punta de la valva anterior mitral y abombamiento del cuerpo de la valva hacia el tabique interventricular. Esta imagen (señalada por la ***punta de flecha***) se describe a menudo como "bastón de hockey" o deformidad "en codo". AV, válvula aórtica; LA, aurícula izquierda; LV, ventrículo izquierdo; MV, válvula mitral; RV, ventrículo derecho. *(Cortesía del Dr. Bo Remenyi, Department of Paediatric and Congenital Cardiac Services, Starship Children´s Hospital, Auckland, New Zealand.)*

es la regurgitación mitral que en ocasiones se acompaña de regurgitación de la válvula aórtica. La inflamación del miocardio puede afectar las vías de conducción eléctrica y prolongar el intervalo P-R (bloqueo auriculoventricular de primer grado o en raras veces un bloqueo de mayor grado), y amortiguamiento del primer ruido cardiaco.

Los pacientes con RHD por lo común no tienen síntomas durante muchos años antes de que evolucione la valvulopatía al grado de provocar insuficiencia cardiaca. Aún más, sobre todo en situaciones de escasos recursos, no se establece por lo regular el diagnóstico de ARF y por tanto niños, adolescentes y adultos jóvenes pueden tener RHD sin saberlo. Dichos casos se diagnostican por medio de ecocardiografía; la auscultación es poco sensible e inespecífica para el diagnóstico de RHD en personas asintomáticas. Se ha vuelto una práctica más amplia la detección ecocardiográfica sistemática de escolares en poblaciones con índices elevados de RHD y se ha facilitado al mejorar las tecnologías en cuanto a aparatos portátiles de ecocardiografía y la disponibilidad de directrices por consenso para el diagnóstico ecocardiográfico de RHD **(cuadro 381-1)**. A pesar de que el diagnóstico de RHD definida en la detección ecocardiográfica sistemática debe llevar a instituir profilaxia secundaria, no se ha determinado la importancia clínica de RHD "limítrofe".

AFECTACIÓN ARTICULAR

La forma más común de afectación articular en la ARF es la artritis, es decir, signos objetivos de inflamación, con articulaciones calientes, hinchadas, enrojecidas, dolorosas al tacto, o todos ellos, y la afectación de varias articulaciones (esto es, poliartritis). Este último signo casi siempre es migratorio y se desplaza de una articulación a otra en un lapso de horas. Por lo general, la ARF afecta a grandes articulaciones, muy a menudo rodillas, tarso, caderas y codos, y es asimétrico. El dolor es intenso y muchas veces discapacitante, hasta que inicia la administración de fármacos antiinflamatorios.

Es relativamente común la afectación articular menos grave y se le ha identificado como una posible manifestación mayor en poblaciones de alto riesgo en las directrices diagnósticas de Australia, pero hoy día no se ha reflejado en los criterios de Jones. La artralgia sin signos objetivos de inflamación articular se localiza en grandes articulaciones con las mismas características migratorias que la poliartritis. En algunas poblaciones, el signo inicial de ARF puede ser la monoartritis aséptica, que a su vez es resultado del inicio temprano del consumo de fármacos antiinflamatorios, antes de que se defina el perfil migratorio típico.

CUADRO 381-1 Criterios de la *World Heart Federation* para el diagnóstico ecocardiográfico de cardiopatía reumática (RHD) en personas <20 años[a]

RHD definida (A, B, C o D aisladas):
A) MR patológica y al menos dos signos morfológicos de RHD de la válvula mitral
B) Gradiente medio de MS ≥4 mmHg (nota: deben descartarse las anomalías congénitas de MV)
C) AR patológica y al menos dos signos morfológicos de RHD de AV (nota: deben descartarse AV bicúspide y base aórtica dilatada)
D) Enfermedad limítrofe de MV y AV
RHD limítrofe (A, B o C aisladas):
A) Al menos dos signos morfológicos de RHD de MV sin MR o MS patológicos
B) MR patológico
C) AR patológico
Signos ecocardiográficos normales (todos los de A, B, C y D):
A) MR que no cumple con los cuatro criterios del Doppler (MR fisiológico)
B) AR que no cumple los cuatro criterios del Doppler (AR fisiológico)
C) Un signo morfológico aislado de RHD de MV (como el engrosamiento valvular), sin estenosis o reflujo patológicos agregados
D) Signo morfológico de RHD de AV (como engrosamiento valvular), sin estenosis o reflujo patológico acompañante
Definiciones de reflujo patológico y signos morfológicos de RHD:
MR patológico: todo lo siguiente: identificados en dos proyecciones; cuando menos en una proyección, 2 cm de longitud del chorro; velocidad máxima ≥3 m/s; chorro pansistólico al menos en una cubierta
AR patológico: todo lo siguiente: observados en dos proyecciones; cuando menos en una proyección, ≥1 cm de longitud del chorro; velocidad máxima ≥3 m/s; chorro pandiastólico al menos en una cubierta
Signos morfológicos de RHD en MV: engrosamiento ≥3 mm de la valva anterior de MV (específica de edad); engrosamiento de cuerda tendinosa; restricción del movimiento de la valva; exceso de movimiento de la punta de la valva durante la sístole
Signos morfológicos de RHD en AV: engrosamiento irregular o focal; defecto de la coaptación; restricción del movimiento de la valva; prolapso

[a] En el caso de criterios para personas >20 años de vida, véase el documento original.

Abreviaturas: AR, reflujo aórtico; AV, válvula aórtica; MR, reflujo mitral; MS, estenosis mitral; MV, válvula mitral.

Fuente: Adaptado con autorización de Remenyi B *et al.*: World Heart Federation criteria for echocardiographic diagnosis of rheumatic heart disease-an evidence-based guideline. Nat Rev Cardiol 9:297-309, 2012.

Las manifestaciones articulares de la fiebre reumática aguda responden muy bien a los salicilatos y a otros antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*). En realidad, es improbable que la afectación articular que persiste más de uno o dos días después de iniciar la administración de salicilatos se deba a fiebre reumática aguda.

COREA

La corea de Sydenham se presenta sin alguna otra manifestación, aparece tras un periodo de latencia prolongado después de una infección por estreptococos del grupo A y se encuentra sobre todo en mujeres. Los movimientos coreiformes afectan en especial la cabeza (lo cual produce movimientos característicos de la lengua) y las extremidades superiores **(cap. 448)**. Éstos pueden ser generalizados o estar restringidos a un lado del cuerpo (hemicorea). En los casos leves se pone de manifiesto sólo con la exploración cuidadosa, en tanto que en los casos más graves los individuos afectados no pueden realizar actividades cotidianas. A menudo se acompaña de vulnerabilidad emocional o rasgos obsesivos-compulsivos que pueden durar más que los movimientos coreiformes (por lo regular muestran resolución en término de seis semanas, pero en ocasiones duran seis meses).

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

El exantema típico en la ARF es el *eritema marginal* (cap. 24), el cual comienza como máculas rosadas que tienen un aspecto claro en la parte central y que dejan un borde difuso serpiginoso. El exantema es evanescente, aparece y desaparece ante los ojos del examinador. Por lo general se presenta en el tronco, algunas veces en las extremidades, pero casi nunca en la cara.

Los *nódulos subcutáneos* consisten en masas indoloras móviles y pequeñas (0.5 a 2 cm) bajo la piel superpuesta a prominencias óseas, en particular en manos, pies, codos, occipucio y, en ocasiones, vértebras; constituyen una manifestación tardía que aparece dos a tres semanas después de iniciada la enfermedad, dura sólo algunos días a tres semanas y casi siempre se vincula con carditis.

OTRAS MANIFESTACIONES

En gran parte de los casos de ARF hay fiebre, aunque raras veces en pacientes con corea pura. Si bien la fiebre elevada (≥39°C) es la regla, no son infrecuentes las elevaciones de menor cuantía en la temperatura. En la mayor parte de los casos se encuentran elevados los reactantes de fase aguda.

EVIDENCIA DE UNA INFECCIÓN PREVIA POR ESTREPTOCOCOS DEL GRUPO A

Con excepción de la corea y la carditis leve, las cuales se manifiestan muchos meses más tarde, es esencial el dato de una infección previa por estreptococos del grupo A para establecer el diagnóstico de fiebre reumática aguda. Dado que en la mayor parte de los casos no se dispone de un cultivo positivo de frotis faríngeo o una prueba de antígeno rápida, por lo general se requieren datos serológicos. Las pruebas serológicas más comunes son las concentraciones de antiestreptolisina O (ASO) y anti-DNasa B (ADB). Cuando sea posible, se determinan los intervalos de referencia específicos de edad en una población local de personas sanas que no tengan una infección reciente por estreptococos del grupo A.

CONFIRMACIÓN DEL DIAGNÓSTICO

Dado que no existe una prueba definitiva, el diagnóstico de ARF se basa en la presencia de una combinación de manifestaciones clínicas típicas junto con datos de una infección previa por estreptococos del grupo A y la exclusión de otros diagnósticos. Tal incertidumbre llevó en 1944 al Dr. T. Duckett Jones a elaborar un conjunto de criterios (conocidos más adelante como *criterios de Jones*) para facilitar el diagnóstico. Hoy en día están en fase de revisión estos criterios, pero no se han publicado. Las directrices diagnósticas son la actualización que hizo la Organización Mundial de la Salud de los criterios de Jones de 1992 (cuadro 381-2), aunque hay que destacar que otras normas, entre ellas las de Australia y Nueva Zelanda, sugieren criterios más sensibles para confirmar el diagnóstico en pacientes que provienen de situaciones o poblaciones de alto riesgo de ARF.

CUADRO 381-2 **Criterios de la Organización Mundial de la Salud 2002-2003 para el diagnóstico de fiebre reumática y cardiopatía reumática (con base en los criterios de Jones de 1992 modificados)**

Categorías diagnósticas	Criterios
Episodio primario de fiebre reumática[a]	Dos manifestaciones principales o una principal y dos secundarias más datos de infección previa por estreptococos del grupo A
Episodio recurrente de fiebre reumática en un paciente sin cardiopatía reumática documentada	Dos manifestaciones principales o una principal y dos secundarias más datos de una infección previa por estreptococos del grupo A
Episodio recurrente de fiebre reumática en un paciente con cardiopatía reumática documentada[b]	Dos manifestaciones menores más datos de infección precedente por estreptococos del grupo A[c]
Corea reumática Carditis reumática de inicio insidioso[b]	No se requieren otras manifestaciones principales o datos de infección por estreptococos del grupo A
Lesiones valvulares crónicas de cardiopatía reumática (pacientes que se presentan por primera vez con estenosis mitral pura o valvulopatía mitral mixta o valvulopatía aórtica)[d]	No se requiere algún otro criterio para diagnosticar cardiopatía reumática
Manifestaciones principales	Carditis Poliartritis Corea Eritema marginal Nódulos subcutáneos
Manifestaciones secundarias	Clínicos: fiebre, poliartralgia Laboratorio: velocidad de eritrosedimentación elevada o aumento del recuento leucocítico[e] Electrocardiograma: intervalo P-R prolongado
Datos que sustentan una infección estreptocócica precedente en los últimos 45 días	Elevación o aumento de la antiestreptolisina O u otro anticuerpo estreptocócico, *o* Un cultivo faríngeo positivo, *o* Prueba de antígeno rápido para estreptococos del grupo A, *o* Fiebre escarlatina reciente[e]

[a] Los pacientes pueden presentar poliartritis (o tan sólo poliartralgia o monoartritis) y otras manifestaciones (tres o más) secundarias diversas, junto con datos de infección reciente por estreptococo del grupo A. Algunos de estos casos más tarde pueden resultar en fiebre reumática. Es prudente considerarlos como casos de "fiebre reumática probable" (una vez que se hayan descartado otros diagnósticos) y aconsejar la profilaxia secundaria con regularidad. Estos enfermos requieren seguimiento ulterior constante y valoración periódica del corazón. Dicho enfoque cauteloso es muy apropiado en los pacientes de grupos de edad vulnerables en circunstancias de alta incidencia. [b] Debe excluirse endocarditis infecciosa. [c] Algunos pacientes con episodios recurrentes quizá no satisfagan estos criterios. [d] Se descarta cardiopatía congénita. [e] Los criterios de Jones modificados en 1992 no incluyen elevación del recuento leucocítico como una manifestación de laboratorio secundaria (pero incluyen aumento de la proteína C reactiva) ni fiebre escarlatina reciente como dato que respalde una infección estreptocócica reciente.

Fuente: Con autorización de WHO Expert Consultation on Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease (2001: Ginebra, Suiza): *Rheumatic Fever and Rheumatic Heart Disease Report of a WHO Expert Consultation* (WHO Tech Rep Ser, 923). Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2004.

TRATAMIENTO FIEBRE REUMÁTICA AGUDA

En los pacientes con posible ARF se establece una vigilancia ulterior constante para asegurar la confirmación del diagnóstico, el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y otros síntomas, además del inicio de medidas preventivas que comprendan profilaxia secundaria, incluidos un registro de ARF y la educación para la salud. Se solicita ecocardiografía en todos los casos posibles con el propósito de ayudar a establecer el diagnóstico y determinar la gravedad al inicio de cualquier carditis. En el cuadro 381-3 se enumeran otros estudios que deben solicitarse.

No hay tratamiento alguno para la fiebre reumática aguda que modifique la probabilidad de aparición o agravamiento de la cardiopatía reumática. Con la excepción de las medidas terapéuticas de la insuficiencia cardiaca, que pueden salvar la vida en caso de carditis grave, el tratamiento de la ARF es sintomático.

ANTIBIÓTICOS

Todos los pacientes con fiebre reumática aguda deben recibir antibióticos suficientes para tratar la infección desencadenante por estreptococos del grupo A (cap. 173). La penicilina es el fármaco de elección y se administra por vía oral (como fenoximetilpenicilina, 500 mg [250 mg para niños ≤27 kg] VO c/12 h o amoxicilina, 50 mg/kg [máximo 1 g] por día durante 10 días) o en una sola dosis de 1.2 millones de unidades (600 000 unidades para niños ≤27 kg) IM de penicilina G benzatínica.

SALICILATOS Y ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (NSAID)

Pueden utilizarse para tratar la artritis, la artralgia y la fiebre, una vez que se confirma el diagnóstico. No son de utilidad en el tratamiento de la carditis o la corea. El ácido acetilsalicílico es el fármaco más indicado, en dosis de 50 a 60 mg/kg de peso al día hasta un máximo de 80 a 100 mg/kg al día (4 a 8 g/día en adultos) en cuatro a cinco fracciones. Con dosis mayores es importante revisar en forma seriada al paciente en busca de síntomas de salicilismo, como náusea, vómito o acúfenos; si aparecen tales manifestaciones es necesario reducir la dosis. Cuando experimenten resolución sustancial los síntomas agudos, por lo regular en las primeras dos semanas, se pueden disminuir las dosis altas a 50 a 60 mg/kg al día durante dos a cuatro semanas más. Después de tres semanas de interrumpir el fármaco, algunas veces reaparecen la fiebre, los signos articulares y los reactivos de fase aguda elevados; ello no implica una recidiva y puede comenzarse de nueva cuenta el uso de salicilatos por un lapso breve. En vez del ácido acetilsalicílico, una alter-

CUADRO 381-3 Estudios recomendados en casos de posible fiebre reumática aguda

Recomendados en todos los casos
Recuento leucocítico
Velocidad de eritrosedimentación
Proteína C reactiva
Hemocultivos si hay fiebre
Electrocardiograma (si hay prolongación del intervalo P-R u otra anomalía en el ritmo, se repite en dos semanas y otra vez más a los dos meses, si persisten las anormalidades)
Radiografía torácica si hay datos clínicos o ecocardiográficos de carditis
Ecocardiograma (se considera repetirlo después de un mes si es negativo)
Frotis faríngeo (de preferencia antes de administrar antimicrobiano), cultivo para estreptococos del grupo A
Estudio serológico antiestreptocócico: concentraciones de antiestreptolisina O y anti-DNasa B, si están disponibles (se repiten 10 a 14 días más tarde si la primera prueba no confirma el diagnóstico)
Estudios para diagnósticos alternativos, lo cual depende de las manifestaciones clínicas
Hemocultivos repetidos ante una posible endocarditis
Aspirado articular (análisis microscópico y cultivo) para una posible artritis séptica
Cobre, ceruloplasmina, anticuerpo antinuclear, detección de fármacos por movimientos coreiformes
Estudio serológico y marcadores autoinmunitarios para artritis por arbovirus, autoinmunitaria o reactiva

Fuente: Con autorización del Menzies School of Health Research.

nativa útil es el naproxeno en dosis de 10 a 20 mg/kg al día, con la ventaja adicional de que se administra dos veces al día.

INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA

Glucocorticoides El empleo de glucocorticoides en la fiebre reumática aguda es todavía controvertido. Dos metaanálisis no han logrado demostrar un beneficio de los glucocorticoides en comparación con placebo o salicilatos para mejorar el pronóstico de la carditis a corto o más largo plazo. Sin embargo, los estudios incluidos en estos metaanálisis tuvieron lugar hace >40 años y no se emplearon los fármacos administrados con regularidad en la actualidad. Muchos clínicos tratan los casos de carditis grave (que producen insuficiencia cardiaca) con glucocorticoides al presuponer que pueden reducir la inflamación aguda y favorecer una curación más rápida de la insuficiencia. Sin embargo, los beneficios potenciales de este tratamiento deben ponderarse al considerar los posibles efectos adversos. Si se prescriben, se recomienda la prednisona o la prednisolona en dosis de 1 a 2 mg/kg por día (máximo, 80 mg) y a menudo sólo se requieren durante algunos días o hasta por un máximo de tres semanas.

TRATAMIENTO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA

Véase el capítulo 280.

REPOSO EN CAMA

Las recomendaciones habituales del reposo en cama a largo plazo, alguna vez parte fundamental del tratamiento, ya no suelen ponerse en práctica. Más bien, el reposo en cama se prescribe según se requiere mientras haya artritis y artralgia, y en los pacientes con insuficiencia cardiaca. Una vez que se controlan bien los síntomas, se puede iniciar la movilización según se tolere.

COREA

Los fármacos para controlar los movimientos anormales no alteran la duración o el desenlace de la corea. Los casos más leves se tratan por lo general al proporcionar un ambiente tranquilo. En los pacientes con corea grave, la carbamazepina o el valproato sódico son preferibles al haloperidol. Es posible que no se observe una respuesta durante una a dos semanas y los fármacos deben continuarse durante una a dos semanas luego de la desaparición de los síntomas. Algunos datos recientes señalan que los corticosteroides son eficaces y permiten una atenuación más rápida de los síntomas en la corea. Su uso se considera en casos graves o resistentes. Es posible comenzar la administración de prednisona o prednisolona a razón de 0.5 mg/kg de peso al día e iniciar de modo gradual la disminución de las dosis, de preferencia después de una semana, si los síntomas desaparecen, aunque si empeoran es necesaria en ocasiones la disminución más lenta o el incremento temporal de las dosis.

INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA (IVIG, *INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN*)

Estudios a pequeña escala han sugerido que la IVIG puede promover una supresión más rápida de la corea, pero no han demostrado un beneficio en el pronóstico a corto o largo plazo de la carditis en la fiebre reumática aguda sin corea. Ante la falta de mejores datos, *no* se recomienda la IVIG, excepto en casos de corea grave resistente a otros tratamientos.

PRONÓSTICO

Sin tratamiento, la fiebre reumática aguda tiene una duración promedio de 12 semanas. Con tratamiento, los pacientes casi siempre reciben el alta médica en término de una o dos semanas. Se vigilan los marcadores inflamatorios cada una a dos semanas hasta que se normalizan (por lo regular en las primeras cuatro a seis semanas) y se lleva a cabo una ecocardiografía luego de un mes para determinar una posible progresión a la carditis. Los casos con carditis más grave requieren vigilancia clínica y ecocardiográfica estrecha a largo plazo.

Una vez que se resuelve el episodio agudo, la prioridad terapéutica consiste en asegurar la vigilancia clínica ulterior a largo plazo y adoptar un esquema de profilaxia secundaria. Los pacientes deben incluirse en el registro local de fiebre reumática aguda (si se dispone de él) y se establece contacto con los médicos de atención primaria para asegurar un plan de seguimiento y administración de profilaxia secundaria antes de darlos de alta. A los enfermos y sus familias también se les informa sobre la enfermedad, con énfasis en la importancia de cumplir con el esquema profiláctico secundario.

PREVENCIÓN

PREVENCIÓN PRIMARIA

En condiciones ideales, la prevención primaria comprende la eliminación de los principales factores de riesgo para la infección estreptocócica, en particular el hacinamiento y la infraestructura higiénica inadecuada. Esto es difícil en la mayor parte de los lugares donde es común la ARF.

Por tanto, la base de la prevención primaria de la fiebre reumática aguda es todavía la profilaxia primaria, es decir, el tratamiento oportuno y completo de la faringitis por estreptococos del grupo A con antimicrobianos. Si se instituye durante los primeros nueve días después de iniciada la disfagia, el régimen de penicilina (como se describió para el tratamiento de la ARF) previene casi todos los casos. En sitios en que son frecuentes ARF y RHD, pero no se cuenta con el diagnóstico microbiológico de faringitis por estreptococos del grupo A, como en países de escasos recursos, las directrices de atención primaria señalan tratar a todo paciente de faringitis con penicilina o, de manera alternativa, utilizar un algoritmo clínico para identificar a individuos que muestran una mayor probabilidad de tener faringitis por estreptococos del grupo A. Estas medidas, aunque son imperfectas, reconocen la importancia de la prevención de ARF a costa de tratar en grado excesivo muchos casos de faringitis sin relación con estreptococos del grupo A.

PREVENCIÓN SECUNDARIA

El elemento básico para erradicar ARF y RHD es la prevención secundaria. Los pacientes con ARF están expuestos a un riesgo mucho mayor que el de la población general de presentar un nuevo episodio de ARF después de una infección por estreptococos del grupo A; en consecuencia, deben someterse a profilaxia de largo plazo con penicilina para evitar las recidivas. El mejor antibiótico para la profilaxia secundaria es la penicilina G benzatínica (1.2 millones de unidades o 600 000 unidades si la persona pesa ≤27 kg) aplicada cada cuatro semanas. Se puede administrar cada tres semanas o incluso cada dos semanas en individuos que, según el personal asistencial, están expuestos a un riesgo en particular alto; no obstante, en situaciones en que hay cumplimiento estricto con la dosificación de cada cuatro semanas, rara vez es necesario aplicar dosis más frecuentes. Después del esquema anterior se puede administrar dos veces al día penicilina V oral (250 mg), pero es menos eficaz que la penicilina G benzatínica. Los pacientes alérgicos a este fármaco reciben 250 mg de eritromicina dos veces al día.

La duración de la profilaxia secundaria depende de muchos factores, en particular el tiempo transcurrido desde el último episodio de ARF (con el tiempo disminuyen las posibilidades de recidiva), edad (hay menor posi-

CUADRO 381-4 Recomendaciones de la *American Heart Association* para la duración de la profilaxia secundaria[a]

Categoría de pacientes	Duración de la profilaxia
Fiebre reumática sin carditis	Durante cinco años después del último episodio o hasta los 21 años de edad (lo que sea más prolongado)
Fiebre reumática con carditis pero sin valvulopatía residual	Durante 10 años después del último episodio o hasta los 21 años de edad (lo que sea más prolongado)
Fiebre reumática con valvulopatía persistente, evidente en clínica o ecocardiografía	Durante los 10 años ulteriores al último episodio o hasta los 40 años de edad (lo que sea más prolongado); algunas veces se administra durante el resto de la vida

[a] Sólo son recomendaciones y es necesario modificarlas si lo justifican las circunstancias individuales. Hay que destacar que algunas organizaciones recomiendan un mínimo de 10 años de profilaxia después del episodio más reciente o hasta el límite de 21 años de edad (lo que sea más prolongado), al margen de la presencia de carditis con el episodio inicial.

Fuente: Adaptado con autorización a partir de AHA Scientific Statement Prevention of Rheumatic Fever and Diagnosis and Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis. Circulation 119:1541, 2009.

bilidad de recidivas conforme crece la persona) y gravedad de RHD (en caso de enfermedad grave, tal vez sea prudente evitar incluso el mínimo riesgo de recidiva por las consecuencias potenciales graves) (cuadro 381-4). La profilaxia secundaria se establece mejor como parte de un programa coordinado de erradicación de RHD, con base en un registro de pacientes. Los registros mejoran la posibilidad de vigilar a los enfermos e identificar a quienes no cumplen con el esquema profiláctico, e instituir medidas para mejorar el cumplimiento clínico.

VIDEO 381-1A Imágenes ecográficas transtorácicas de una niña de nueve años con un primer episodio de fiebre reumática aguda. Las imágenes señalan los signos ecocardiográficos típicos de carditis reumática aguda. Las valvas están relativamente delgadas y son muy móviles. La falta de coaptación de las valvas mitrales es consecuencia de la elongación de las cuerdas tendinosas y la dilatación anular. El reflujo por la válvula mitral es moderado, con un chorro de reflujo típico orientado en sentido posteroexterno, propio de la carditis reumática. ***A.*** Carditis reumática aguda (ecograma tetracameral apical).

VIDEO 381-1B Imágenes ecocardiográficas transtorácicas de una niña de nueve años con un primer episodio de fiebre reumática aguda. Las imágenes corresponden a los hallazgos ecocardiográficos habituales de la carditis reumática aguda. Las valvas están relativamente delgadas y son muy móviles. La ausencia de coaptación de las valvas mitrales puede ser efecto de la elongación de las cuerdas tendinosas y dilatación anular. El reflujo por la válvula mitral es moderado, con un chorro típico de reflujo orientado en sentido posteroexterno, propio de la carditis reumática. ***B.*** Carditis reumática aguda (ecocardiograma Doppler de color tetracameral apical).

VIDEO 381-1C Imágenes ecocardiográficas transtorácicas de una niña de nueve años con un primer episodio de fiebre reumática aguda. Las imágenes corresponden a los hallazgos ecocardiográficos comunes de carditis reumática aguda. Las valvas son relativamente delgadas y muy móviles. La falta de coaptación de las valvas mitrales es consecuencia de la elongación de las cuerdas tendinosas y dilatación anular. El reflujo por válvula mitral es moderado, con un chorro típico de reflujo de orientación posteroexterna, común en la carditis reumática. ***C.*** Carditis reumática aguda (ecocardiograma de eje longitudinal paraesternal).

VIDEO 381-1D Imágenes ecocardiográficas transtorácicas de una niña de nueve años con un primer episodio de fiebre reumática aguda. Las imágenes corresponden a los típicos hallazgos ecocardiográficos de carditis reumática aguda. Las valvas son relativamente delgadas y muy móviles. La nula coaptación de las valvas mitrales es resultado de elongación de las cuerdas tendinosas y de dilatación anular. El reflujo por la válvula mitral es moderado, con un chorro típico de reflujo de orientación posteroexterno, propio de la carditis reumática. ***D.*** Carditis reumática aguda (ecocardiograma Doppler a color y con eje longitudinal paraesternal).

VIDEO 381-2A Imágenes ecocardiográficas transtorácicas de un niño de cinco años con cardiopatía reumática crónica y reflujo intenso por la válvula mitral y moderada estenosis de la misma válvula. Las imágenes corresponden a los hallazgos ecocardiográficos típicos de la cardiopatía reumática crónica avanzada. Las valvas anterior y posterior de la mitral muestran engrosamiento extraordinario. Durante la diástole se restringe el movimiento de la válvula mitral anterior con el "abombamiento" de la parte central del cuerpo de la valva hacia el tabique interventricular; esta imagen se describe a menudo con el calificativo de "bastón de hockey" o deformidad "en codo". ***A.*** Cardiopatía reumática crónica (proyección en el eje longitudinal paraesternal).

VIDEO 381-2B Imágenes ecocardiográficas transtorácicas de un niño de cinco años con cardiopatía reumática crónica y reflujo grave por la válvula mitral y estenosis moderada de dicha válvula. Las imágenes corresponden a los hallazgos ecocardiográficos habituales de la cardiopatía reumática crónica avanzada. Se observa engrosamiento extraordinario de las valvas anterior y posterior de la mitral. En la diástole, el movimiento del extremo de la valva anterior de la mitral se debilita por el abombamiento del cuerpo del centro de la valva hacia el tabique interventricular; esta imagen se describe con frecuencia como "bastón de hockey" o deformidad "en codo". ***B.*** Cardiopatía reumática crónica (ecocardiograma bicameral apical).

382 Esclerosis sistémica (esclerodermia) y trastornos similares

John Varga

DEFINICIÓN

La esclerosis sistémica (SSc, *systemic sclerosis*) es un trastorno del tejido conjuntivo poco común que se caracteriza por afectación de múltiples órganos y aparatos, manifestaciones clínicas heterogéneas, evolución crónica y a menudo progresiva, y discapacidad y mortalidad notables. Múltiples genes contribuyen a la susceptibilidad a presentar la enfermedad; no obstante, es posible que las exposiciones ambientales sean importantes en la etiología de la enfermedad. Las primeras etapas del trastorno se caracterizan por notables signos inflamatorios. Con el paso del tiempo, en el cuadro clínico predominan las alteraciones funcionales y estructurales en múltiples lechos vasculares y disfunción progresiva de órganos y vísceras por la fibrosis. El signo definitorio de SSc es el engrosamiento de la piel (esclerodermia), pero dicha induración a veces aparece en las formas localizadas de la enfermedad y en otros trastornos (cuadro 382-1). En términos generales, es posible di-

CUADRO 382-1 Trastornos que se acompañan de induración cutánea

- Esclerosis sistémica (SSc)
  - SSc cutánea limitada
  - SSc cutánea difusa
- Esclerodermia localizada
  - Morfea en gotas (placas), morfea difusa (panesclerótica), morfea ampollosa
- Esclerodermia lineal, lesión en "golpe de sable", atrofia hemifacial
- Morfea panesclerótica
  - Síndromes de superposición
  - Enfermedad mixta de tejido conjuntivo
  - SSc/polimiositis
- Síndrome de piel rígida
- Escleredema diabético y escleredema de Buschke
- Escleromixedema (mucinosis papulosa)
- Enfermedad de injerto contra hospedador crónica
- Fascitis difusa con eosinofilia (enfermedad de Shulman, fascitis eosinófila)
- Cuadros similares a la esclerodermia inducidos por productos químicos y fármacos
  - Enfermedad inducida por cloruro de vinilo
  - Síndrome de eosinofilia-mialgia (vinculado con L-triptófano)
  - Fibrosis sistémica nefrógena (vinculado con gadolinio)
- Síndrome paraneoplásico

CUADRO 382-2 Subgrupos de la esclerosis sistémica (SSc): comparación entre los signos de SSc cutánea limitada y la forma cutánea difusa

Signo característico	SSc cutánea limitada	SSc cutánea difusa
Afectación de la piel	Comienzo gradual. Cuadro circunscrito a los dedos de la mano, zonas del tejido distal a los codos, cara; evolución lenta	Comienzo rápido; forma difusa que afecta dedos de mano, extremidades, cara y tronco; evolución rápida
Fenómeno de Raynaud	Surge mucho antes de la afectación de la piel, a veces periodo de años; puede acompañarse de isquemia muy grave en dedos de mano	El comienzo coincide con la afectación de la piel; es menos frecuente la isquemia muy grave
Aparato musculoesquelético	Artralgias leves	Artralgias graves, síndrome del túnel carpiano, roces tendinosos
Neumopatía intersticial	Evolución lenta por lo regular poco intensa	Comienzo y evolución tempranos y frecuentes y puede ser grave
Hipertensión arterial pulmonar	Cuadro frecuente, tardío y puede surgir como una complicación aislada	Puede aparecer junto con la neumopatía intersticial
Crisis renal de la esclerodermia	Muy rara	Aparece en 15% de los enfermos; por lo común de comienzo temprano (<4 años a partir del comienzo de la enfermedad)
Calcinosis cutis	Frecuente y notable	Menos frecuente, leve
Autoanticuerpos característicos	Anticentrómera	Antitopoisomerasa I (Scl-70); anti-RNA polimerasa III

vidir a los pacientes de SSc en los subgrupos cutáneo difuso y cutáneo limitado, que se definen por las características de la afectación de la piel y también por datos clínicos y de estudio de laboratorio particulares **(cuadro 383-2)**. La forma cutánea difusa (dcSSC, *difuse cutaneous SSc*) se acompaña de induración cutánea extensa que comienza en los dedos de la mano y que asciende de la zona distal a la proximal de las extremidades y el tronco. Estos pacientes suelen tener en los comienzos neumopatía intersticial y afectación renal aguda. A diferencia de ellos, en los sujetos con la forma cutánea limitada (lcSSc, *limited cutaneous SSc*) aparece el fenómeno de Raynaud años antes de que surjan otras manifestaciones de la enfermedad. En tales enfermos, la afectación de la piel queda circunscrita a los dedos de la mano (esclerodactilia), zona distal de extremidades y en la cara, pero no hay afectación del tronco. En algunos pacientes de lcSSc se advierte un conjunto de manifestaciones como calcinosis cutis, fenómeno de Raynaud, dismotilidad esofágica, esclerodactilia y telangiectasia, conjunto denominado *síndrome CREST*. La afectación de vísceras y órganos en lcSSc tiende a seguir una evolución gradual y como complicaciones tardías aparecen a veces hipertensión arterial pulmonar (PAH, *pulmonary arterial hypertension)*, neumopatía intersticial, hipotiroidismo y cirrosis primaria de vías biliares. En algunos pacientes aparece el fenómeno de Raynaud y otros signos característicos de la enfermedad sin que haya engrosamiento de la piel, síndrome denominado *esclerosis sin esclerodermia* (*SSc sine scleroderma*).

EPIDEMIOLOGÍA

La SSc es una enfermedad esporádica adquirida, de distribución mundial, que afecta a todas las razas. Se ha calculado que en Estados Unidos su incidencia es de 9 a 19 casos por millón de personas al año. El único estudio de tipo comunitario de la enfermedad señaló una prevalencia de 286 casos por millón de personas. En Estados Unidos se han calculado unos 100 000 casos, aunque esta cifra pudiera ser mucho mayor si también se incluyen los pacientes que no cumplen con los criterios de clasificación estrictos. Al parecer las tasas de SSc en Inglaterra, Australia y Japón son menores. Factores importantes en la susceptibilidad a presentar la enfermedad son edad, género y etnia. Al igual que con otros trastornos del tejido conjuntivo, se advierte un predominio importante de SSc en mujeres (4.6:1), que es más notable en los años de procreación y que disminuye después de la menopausia. La enfermedad puede aparecer en cualquier edad, pero el lapso máximo de comienzo de las formas cutáneas limitada y difusa es de 30 a 50 años. La incidencia es mayor en personas de raza negra que en los caucásicos y la enfermedad puede aparecer desde edad más temprana. Además, hay mayor posibilidad de que los sujetos negros con SSc muestren la enfermedad cutánea difusa, acompañada de neumopatía intersticial y un pronóstico peor.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS

En términos generales, la SSc tiene una posibilidad de transmisión hereditaria relativamente baja, y los vínculos genéticos identificados hasta la fecha aportan sólo una contribución mínima a la susceptibilidad de que aparezca el trastorno. Las tasas de concordancia de SSc son bajas (4.7%) en gemelos monocigotos, aunque es mucho mayor la concordancia en cuanto a la positividad de anticuerpos antinucleares (ANA, *antinuclear antibody*). Por otra parte, un dato que demuestra la contribución genética a la susceptibilidad de padecer el trastorno es la observación de que 1.6% de personas con SSc tiene un pariente de primer grado con la enfermedad, una tasa de prevalencia extraordinariamente mayor que la observada en la población general. También aumenta el riesgo de que surja fenómeno de Raynaud, neumopatía intersticial y otros trastornos autoinmunitarios, como lupus eritematoso sistémico (SLA, *systemic lupus eritematous*) **(cap. 378)**, artritis reumatoide **(cap. 380)** y tiroiditis autoinmunitaria **(cap. 405)**. Las estrategias para estudiar la función de la genética en SSc utilizan el análisis del polimorfismo de un solo nucleótido en un gen elegible (SNP, *single nucleotide polymorphism*) y los estudios de relación con el genoma completo (GWAS, *genome-wide association studies*). Los estudios de genes elegibles en SSc han señalado vínculos con variantes en múltiples genes, muchos relacionados con la activación y señalización de linfocitos B y T (*BANK1, BLK, CD247, CSK, IRAK1, IL2RA, PTPN22 y TNIP1*). *IRAK1* que codifica el gen que interviene en la inmunidad innata y adaptativa es el primer gen ligado a X que se asocia a SSc y pudiera contribuir al predominio del género femenino. Otras variantes génicas relacionadas con SSc intervienen en la inmunidad innata y las vías del interferón (*IRF5, IRF7, STAT4, TNFAIP3 Y TLR2*). Además, tanto en estudios de genes elegibles como en GWAS se identificaron vínculos con genes del complejo de histocompatibilidad mayor (MHC, *major histocompatibility complex*), como *NOTCH4* y *PSORC1.* Además de la susceptibilidad a presentar la enfermedad, algunos de los *loci* genéticos guardan relación con manifestaciones particulares de SSc o subgrupos serológicos, como neumopatía intersticial (ILD) (*CTGF, CC226*), *PAH* (*TNIP1*) y crisis renal de la esclerodermia (*HLA-DRB1**). Si bien no se conocen en detalle las consecuencias funcionales de estas variantes génicas, es posible que alteren la función inmunitaria e incrementen la susceptibilidad a la autoinmunidad y la inflamación. Como aspecto destacable, muchas de las variantes genéticas vinculadas con SSc también se identifican en otros trastornos autoinmunitarios, como SLE, artritis reumatoide y psoriasis, lo cual sugiere que todos estos trastornos comparten vías comunes. Los vínculos genéticos identificados hasta la fecha explican sólo una parte del carácter hereditario de SSc, y en la actualidad se utilizan en GWAS la cartografía fina y la resecuenciación de regiones de interés de DNA para identificar otros factores de susceptibilidad genética en la SSc, en particular variantes raras.

FACTORES DE RIESGO AMBIENTAL Y LABORAL

Dada la contribución genética relativamente moderada a la susceptibilidad de presentar la enfermedad, es probable que haya factores ambientales importantes en su patogenia, como microorganismos infecciosos, microbiota intestinal y exposiciones de tipo laboral, alimentaria y farmacológica. Las personas con SSc presentan signos de infección crónica del tejido lesional con virus de Epstein-Barr (EBV, *Ebstein-Barr virus*). También muestran un incremento de la cantidad de anticuerpos contra el citomegalovirus humano (hCMV, *human cytomegalovirus*), y los autoanticuerpos contra topoisomerasa I (Scl-70) reconocen epítopos antigénicos vinculados con hCMV, lo cual sugiere mimetismo molecular como posible vínculo mecanístico entre la infección por hCMV y SSc. En España, en la década de 1980 se produjo una epidemia de un síndrome nuevo con características que sugerían SSc. El brote, denominado *síndrome del aceite tóxico,* se atribuyó a aceites contaminados de colza que se utilizaban para cocinar. Una década después se produjo otro brote epidémico que se denominó *síndrome de eosinofilia-mialgia* (*EMS, eosinophilia-myalgia syndrome*) y se atribuyó al consumo de complementos alimentarios que contenían L-triptófano. Si bien los dos síndromes nuevos tóxico-epidémicos se caracterizaban por cambios crónicos similares a los de la esclerodermia y afectación variable de vísceras y órganos, se acompañaban de signos clínicos, patoló-

gicos y de estudios de laboratorio que los diferenciaron de la SSc. Entre las exposiciones laborales vinculadas tentativamente con la enfermedad están el polvo de sílice en mineros, la exposición de cloruro de polivinilo, resinas epóxido e hidrocarburos aromáticos, entre ellos el tolueno y el tricloroetileno. Entre los fármacos que se han relacionado con enfermedades similares a SSc están bleomicina, pentazocina y cocaína, así como anorexígenos que ocasionan hipertensión pulmonar. Si bien los informes de casos y las series que describieron SSc en mujeres con implantes mamarios de silicona despertaron preocupación respecto de la posible participación causal de tal sustancia en SSc, en investigaciones epidemiológicas de gran escala no se obtuvieron pruebas de una mayor prevalencia de la enfermedad.

PATOGENIA

Los tres procesos fisiopatológicos cardinales siguientes son el punto de origen de las manifestaciones clínicas proteiformes de SSc: 1) microangiopatía difusa; 2) inflamación y autoinmunidad y 3) fibrosis visceral y vascular en múltiples órganos (**fig. 382-1**). Manifestaciones tempranas son la autoinmunidad y la alteración de la reactividad vascular. Comienzan interrelaciones complejas y dinámicas entre estos procesos para que se amplifique el fenómeno fibrótico.

MODELOS ANIMALES DE LA ENFERMEDAD

Ningún modelo animal aislado de SSc reproduce en su totalidad los tres procesos cardinales que fundamentan la patogenia, pero algunos recapitulan aspectos escogidos de la enfermedad de seres humanos, como fibrosis, afectación microvascular y autoinmunidad. Los ratones con piel tensa (Tsk1) terminan por mostrar engrosamiento cutáneo espontáneo por una mutación en el gen de fibrilina-1. La proteína de fibrilina-1 mutante desorganiza el ensamblado de la matriz extracelular y origina activación aberrante del factor transformador del crecimiento β (TGF-β, *transforming growth factor β*). Las mutaciones aparecen en la enfermedad de Marfan y también en el síndrome de piel rígida, pero no en la esclerodermia. Es posible inducir en ratones la fibrosis cutánea y pulmonar con inyección de bleomicina, HOCl o RNA bicatenario o con trasplante de médula ósea o células del bazo incompatibles respecto del antígeno leucocítico humano (HLA). Las modificaciones genéticas fijadas como objetivo en ratones originan modelos nuevos de la enfermedad para analizar minuciosamente la importancia patógena de cada una de las moléculas, tipos celulares y redes. Por ejemplo, los ratones sin Smad3, un transductor de señales de TGF-β intracelulares, adiponectina o un receptor activado por el proliferador de peroxisomas del receptor nuclear (PPAR, *peroxisoma proliferator-activador receptor*) γ o sobreexpresión de Wnt10b o de adiponectina fueron resistentes o hipersensibles a la esclerodermia experimental inducida por sustancias químicas. Estos modelos murinos pueden tener alguna utilidad en la valoración preclínica de posibles tratamientos.

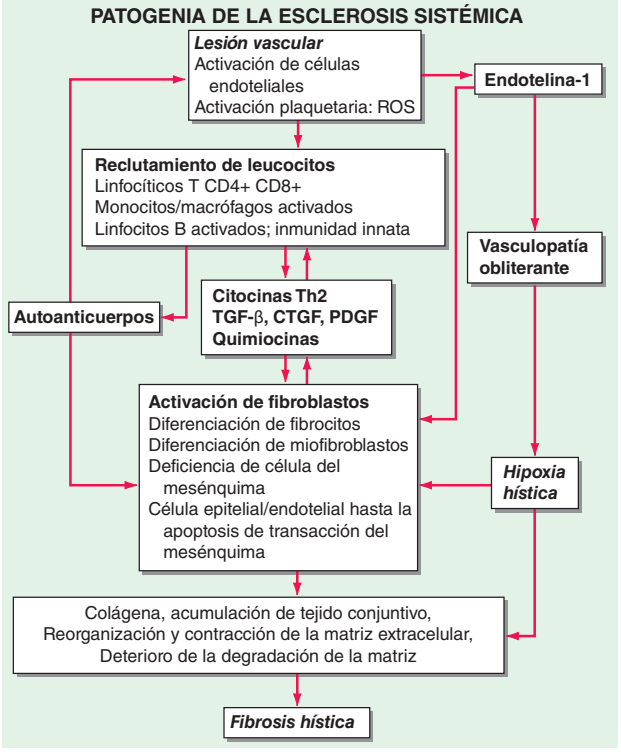


FIGURA 382-1. Lesión vascular inicial en una persona genéticamente susceptible que origina alteraciones funcionales y estructurales de vasos, inflamación y autoinmunidad. Las respuestas inflamatorias e inmunitarias desencadenan y perpetúan la activación y la diferenciación de fibroblastos, con lo cual surge fibrogénesis patológica y daño celular irreversible. El daño vascular origina isquemia hística que contribuye todavía más a la fibrosis y la atrofia progresiva.

Abreviaturas: CTGF, factor de crecimiento de tejido conjuntivo; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; TGF-β, factor β transformante de crecimiento.

MICROANGIOPATÍA

La afectación de vasos de fino calibre en SSc abarca múltiples lechos vasculares y tiene importantes secuelas clínicas, como el fenómeno de Raynaud, las úlceras digitales por isquemia, la crisis renal de la esclerodermia y PAH. El fenómeno de Raynaud, manifestación incipiente de la enfermedad, se caracteriza por una alteración de la respuesta del flujo sanguíneo al frío como estímulo; dicha anomalía funcional, que es reversible al inicio, se acompaña de alteraciones en los sistemas nerviosos autonómico y periférico, que incluyen menor producción del péptido vinculado con el gen de calcitonina, proveniente de nervios aferentes sensitivos, y una sensibilidad máxima de los receptores α_2 adrenérgicos en células de músculo liso de vasos. Es muy frecuente el fenómeno de Raynaud aislado (primario) y por lo común es benigno y no evolutivo. Por el contrario, el fenómeno de Raynaud que aparece en SSc suele ser progresivo y se complica con cambios estructurales irreversibles que culminan en úlceras isquémicas de los dedos y pérdida de los mismos. Entre los factores sospechados de desencadenar el daño de células endoteliales en SSc están virus, factores citotóxicos vasculares, micropartículas trombógenas, complemento y autoanticuerpos contra fosfolípidos, glucoproteína I β2 (β2 GPI; *β2 glucoprotein*) y células endoteliales. La lesión del endotelio origina la producción desordenada de sustancias vasodilatadoras derivadas del endotelio (óxido nítrico y prostaciclina) y también las vasoconstrictoras (endotelina-1), así como una mayor expresión de la molécula de adherencia intercelular 1 (ICAM-I, *intercellular adhesion molecule I*) y otras moléculas de adherencia superficial. Los vasos finos muestran mayor permeabilidad y diapédesis leucocítica transendotelial, activación anormal de las cascadas de coagulación, mayor producción de trombina y trastornos de la fibrinólisis. La agregación plaquetaria espontánea origina liberación de serotonina, del factor del crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, *platelet-derived growth factor*) y de gránulos alfa plaquetarios que incluyen el tromboxano, un vasoconstrictor potente. Proliferan las células de la mioíntima similares a las de músculo liso, la membrana basal se engruesa y se reduplica, y surge fibrosis de la capa de adventicia. El trastorno vasculopático afecta capilares, arteriolas e incluso vasos de gran calibre de muchos órganos, con lo cual disminuye el flujo sanguíneo y surge isquemia hística. La oclusión progresiva del diámetro interior causada por hipertrofia de la íntima y la capa media, en combinación con daño persistente de células endoteliales y fibrosis de adventicia, establece un círculo vicioso que culmina en la ausencia importante de vasos sanguíneos (rarefacción) en etapas finales de la enfermedad. La isquemia-reperfusión recurrentes generan especies de oxígeno reactivas (ROS, *reactive oxygen species*) que dañan todavía más el endotelio por perioxidación de lípidos de la membrana. Es paradójico que el proceso de revascularización que restablece normalmente el flujo sanguíneo a tejidos isquémicos sea deficiente y defectuoso en SSc, a pesar de los niveles más altos del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endotelial growth factor*) y otros factores angiógenos. Además, disminuye el número de células progenitoras endoteliales circulantes provenientes de la médula ósea. Por eso, entre los signos característicos de SSc están la desaparición amplia de capilares, la vasculopatía obliterante de arterias de fino y mediano calibres y la incapacidad de reparación de vasos dañados.

DISREGULACIÓN INMUNITARIA

Inmunidad celular Las observaciones siguientes destacan la naturaleza autoinmunitaria de SSc: presencia de autoanticuerpos circulantes; agrupamiento familiar de la enfermedad con otros trastornos antiinmunitarios; detección de células inmunitarias que incluyen linfocitos T con receptores antigénicos oligoclonales en órganos efectores; mayores niveles circulantes y secreción espontánea de citocinas y quimiocinas inflamatorias como interleucinas (IL)-1, IL-4, IL-10, IL-17, IL-33, CCL2 y CXCL4 procedentes de mononucleares sanguíneos, y el vínculo con variantes en genes que intervienen funcionalmente en respuestas inmunitarias.

Los estudios genéticos en SSc revelan relaciones fuertes y consistentes con los alelos del *locus* de histocompatibilidad, y también con genes no vin-

CUADRO 382-3 Autoanticuerpos y características que acompañan a la esclerosis sistémica (SSc)

Antígeno "blanco"	Subgrupo de SSc	Vínculo clínico característico
Topoisomerasa I	dcSSc	Roces tendinosos, ILD temprana, afectación cardiaca, crisis renal de la esclerodermia
Proteínas de centrómera	lcSSc	Úlceras isquémicas en dedos, calcinosis cutis, PAH aislada, síndromes de superposición; es rara la crisis renal
RNA polimerasa III	dcSSc	Afectación de la piel en evolución rápida; roces tendinosos; contracturas articulares, GAVE, crisis renal, cánceres contemporáneos
U3-RNP (fibrilarina)	dcSSc	PAH, ILD, crisis renal de la esclerodermia, miositis
Th/T0	lcSSc	ILD, TAH
PM/Scl	lcSSc	Calcinosis cutis, ILD, miositis, síndrome por superposición
Ku	Síndrome de superposición	SLE, miositis
U1-RNP	MCTD	PAH, artritis, miositis

Abreviaturas: dcSSc, esclerodermia cutánea difusa; GAVE, ectasia vascular del antro gástico; ILD, neumopatía intersticial; lcSSc, esclerodermia cutánea limitada; MCTD, enfermedad mixta del tejido conjuntivo; PAH, hipertensión arterial pulmonar; SLE, lupus eritematoso sistémico.

culados con HLA que codifican mediadores de las respuestas inmunitarias innatas y de adaptación (*CD247, STAT4, IRF5, CD226* y *TNFSF4*). En SSc temprana, en la piel, los pulmones y otros órganos afectados antes de que surjan la fibrosis o el daño vascular, se identifican infiltrados de células inflamatorias mononucleares compuestos por linfocitos T, monocitos/macrófagos y células dendríticas, todas activadas. También se identifican con frecuencia células dendríticas y linfocitos T, en gran cercanía con fibroblastos y miofibroblastos activados. Los linfocitos T que infiltran tejidos expresan marcadores de activación de CD45 y HLA-DR y presentan restricción de los "signos" de receptores de linfocitos T que denotan expansión oligoclonal en respuesta a algún antígeno desconocido. Los linfocitos T circulantes tienen niveles más altos de receptores quimiocínicos y moléculas de adherencia de integrina α_1, lo cual explica su mejor unión con el endotelio y con los fibroblastos. Células endoteliales expresan ICAM-1 y otras moléculas de adherencia que facilitan la diapedesis leucocítica. Los macrófagos y linfocitos T activados presentan un tipo polarizado T_H2 de respuesta inmunitaria impulsada por células dendríticas y linfopoyetina del estroma tímico. Las citocinas T_H2 con IL-4 y IL-13 inducen activación de fibroblastos y alternan la polarización de macrófagos M2, en tanto que el interferón γ, la citocina $_{TH}1$ (IFN-γ), bloquea la activación de fibroblastos mediada por citocinas. Los macrófagos M2 con activación alternada generan TGF-β e inducen la fibrosis. Aunque en la esclerodermia aumenta la frecuencia de linfocitos T reguladores circulantes que refuerzan la tolerancia inmunitaria, su función inmunodepresora es defectuosa. La caracterización molecular de las biopsias cutáneas en caso de SSc en las que se usan micromatrices multigénicas (microchip) de DNA identifica un subgrupo que muestra una mayor expresión de genes vinculados con la inflamación, en particular quimiocinas y sus receptores, genes de respuesta de interferón y mediadores de inmunidad innata. En células sanguíneas periféricas son notables los signos de activación de la inmunidad innata y la señalización de receptores tipo Toll, lo cual denota activación por el interferón tipo 1 producido por las células dendríticas plasmacitoides.

Autoinmunidad de tipo humoral Casi en todos los pacientes de SSc se detectan ANA circulantes. Además, se han descrito diversos autoanticuerpos específicos de SSc, mismos que muestran vínculos potentes con endofenotipos patológicos distintos **(cuadro 382-3)**. Si bien muchos están dirigidos contra proteínas intracelulares que intervienen en la proliferación de células como la topoisomerasa I y las RNA polimerasa I, II y III, otros están dirigidos contra antígenos receptores o proteínas secretadas, en la superficie celular. Los autoanticuerpos tienen utilidad clínica como biomarcadores diagnósticos y pronósticos en SSc, y algunos, como los dirigidos contra el receptor de angiotensina II y el de PDGF, pueden tener participación directa en la patogenia.

Se han planteado diversos mecanismos para el desarrollo de autoanticuerpos de SSc. El desdoblamiento proteolítico, la mayor expresión o las alteraciones de la localización subcelular de algunas proteínas celulares en SSc podría ocasionar que el sistema inmunitario los reconozca como neoepítopos, con lo cual habría una transgresión de la tolerancia inmunitaria. Se ha propuesto que los linfocitos B intervienen en los procesos autoinmunitario y fibrótico en SSc. Además de la producción de anticuerpos, estos linfocitos también presentan antígeno, secretan IL-6 y TGF-β y modulan la función de linfocitos T y de las células dendríticas.

FIBROSIS

La fibrosis que afecta múltiples órganos, signo característico de SSc, se define por la sustitución progresiva de la arquitectura hística normal, por tejido conjuntivo acelular rígido y denso. De manera característica, la fibrosis aparece después de la inflamación, la autoinmunidad y el daño microvascular y al parecer es consecuencia de tales factores. Los fibroblastos son células mesenquimatosas cuya función es conservar la integridad funcional y estructural del tejido conjuntivo. Una vez que ellos son activados por TGF-β y otros estímulos extracelulares, proliferan, migran, secretan colágenas, factores de crecimientos, quimiocinas y citocinas y se transdiferencian hasta la forma de miofibroblastos contráctiles. En circunstancias normales, tales respuestas fibróticas constituyen la remodelación fisiológica que se resuelve en forma espontánea necesaria para la reparación y regeneración de tejidos. Cuando estas respuestas se tornan sostenidas y amplificadas surge fibrosis patológica. Factores como las señales estimulantes autocrinas por parte de mediadores fibróticos y de PGF-β de producción endógena, como hipoxia, ROS, trombina, ligandos Wnt, factor de crecimiento del tejido conjuntivo (CTGF, *connective tissue growth factor*), PDGF, ácido lisofosfatídico, endotelina-1, fuerzas mecánicas y ligandos endógenos para receptores tipo toll, son los encargados de conservar la activación sostenida por parte de fibroblastos, que es el elemento que induce la fibrosis progresiva en SSc.

Además de los fibroblastos residentes en tejidos y la transformación de células epiteliales en fibroblastos, las células progenitoras mesenquimatosas circulantes provenientes de la médula ósea también contribuyen a la fibrosis. No se conocen los factores que regulan la diferenciación de las células progenitoras mesenquimatosas y su biodestinación desde la circulación y paso a tejido lesionado. Las células epiteliales y endoteliales, las células progenitoras mesenquimatosas y los fibroblastos hísticos se diferencian en miofibroblastos similares a los músculos de fibra lisa. Es posible detectar en forma transitoria a los miofibroblastos durante la cicatrización normal de heridas, pero ellos persisten en el tejido fibrótico tal vez por resistencia a la apoptosis y contribuyen a la formación de cicatrices, a través de la producción de colágena y TGF-β y contracción de la matriz extracelular vecina.

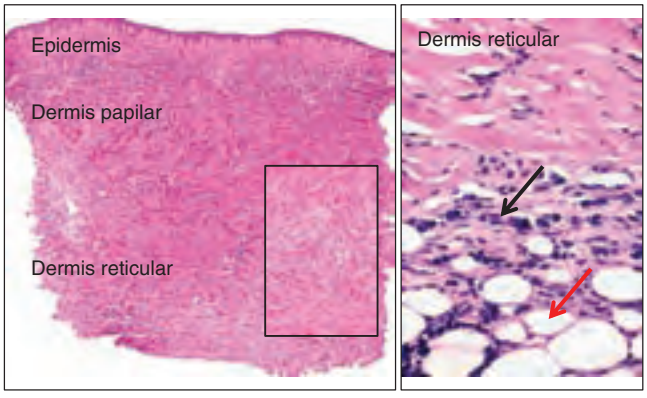
Los fibroblastos de SSc explantados pueden presentar un fenotipo anormalmente activado *ex vivo*, con tasas mayores y variables de transcripción de gen de colágena, generación espontánea de ROS y expresión constitucional de fibras de estrés de actina de músculos de fibra lisa α. La persistencia del fenotipo esclerodérmico de dichas células durante su paso seriado *in vitro* puede reflejar bucles estimulantes de TGF-β autocrinos, expresiones disreguladas de microRNA, acetilación de histonas y otras modificaciones epigenéticas.

PATOLOGÍA

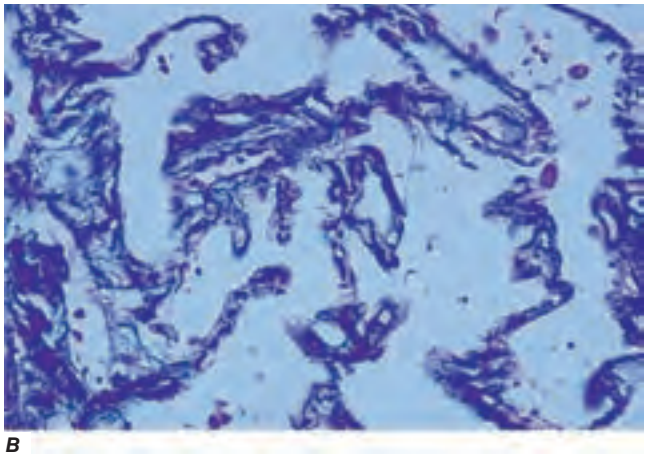
El signo patológico característico de SSc es la combinación de la desaparición amplia de capilares y la microangiopatía obliterante, junto con fibrosis de la piel y los órganos internos. En la enfermedad incipiente, se detectan en múltiples órganos infiltrados de células inflamatorias perivasculares, integradas por linfocitos T, monocitos/macrófagos, plasmacitos, mastocitos y ocasionalmente linfocitos B. La vasculopatía obliterante no inflamatoria y blanda como hallazgo tardío se advierte de manera predominante en el corazón, los pulmones, los riñones y el tubo digestivo. La fibrosis se identifica en la piel, los pulmones, el tubo digestivo, el corazón, las vainas tendinosas, tejido perifascicular que circunda el músculo de fibra estriada y algunos órganos endocrinos. En dichos tejidos, la acumulación de colágenas, fibronectina, proteoglucanos, tenacina, proteína de la matriz oligomérica del cartílago (COMP, *cartilage oligomeric matrix protein*) y otras macromoléculas estructurales desorganizan progresivamente la arquitectura normal, con lo cual se deteriora la función de los órganos afectados.

PIEL

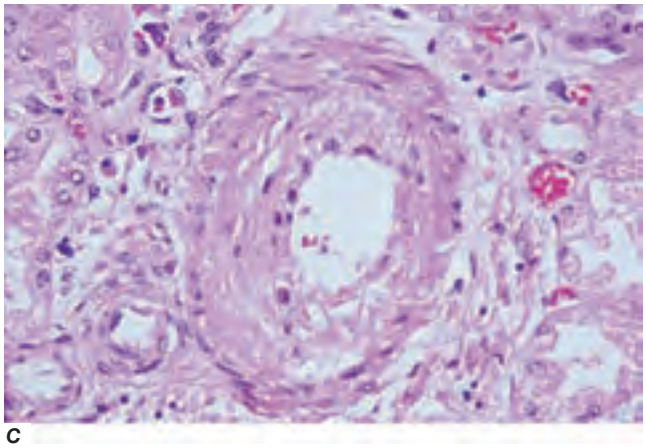
En la piel, la fibrosis origina expansión dérmica y obliteración de los folículos pilosos, glándulas ecrinas y otros apéndices **(fig. 382-2A)**. La acumulación de las fibras de colágena es más notable en la dermis reticular y el proceso fibrótico invade la capa adiposa vecina con atrapamiento de adipocitos. Al evolucionar la enfermedad, dicha capa intradérmica dismi-



A



B



C

FIGURA 382-2. Hallazgos patológicos en la esclerosis sistémica (SSc). ***A. Recuadro izquierdo:*** la piel está engrosada por la expansión notable de la dermis. ***Cuadro:*** amplificación en que se advierten haces de colágena gruesos hialinizados que sustituyen a los apéndices cutáneos. ***Recuadro derecho:*** inflamación en la dermis reticular. Mononucleares inflamatorios infiltran la dermis y el tejido adiposo intradérmico. ***B.*** Neumopatía intersticial incipiente. Fibrosis difusa de tabiques alveolares e infiltrado crónico con células de inflamación. Tinción tricrómica. ***C.*** Vasculopatía obliterante de arteria pulmonar. Hiperplasia de íntima y angostamiento importantes del diámetro interior de una arteria pulmonar fina con fibrosis intersticial mínima en una persona con SSc cutánea limitada.

nuye y puede desaparecer del todo. La epidermis muestra atrofia y hay borramiento de las papilas dérmicas.

PULMONES

En la fase inicial del trastorno se observa infiltración irregular de las paredes alveolares por linfocitos T, macrófagos y eosinófilos. A medida que progresa, la fibrosis intersticial y el daño vascular dominan el cuadro patológico, y a menudo coexisten en las mismas lesiones en sujetos con dcSSc. La fibrosis pulmonar se caracteriza por expansión del intersticio alveolar con acumulación de colágena y otras proteínas de matriz. El perfil histológico más frecuente en ILD que surge en SSc es la neumonía intersticial inespecífica (NSIP, *nonspecific interstitial pneumonia*) diferente de la neumonía intersticial común (UIP, *usual interstitial pneumonia*) que se observa característicamente en personas con fibrosis pulmonar idiopática (fig. 382-2*B*). El engrosamiento progresivo de los tabiques alveolares origina obliteración de los espacios aéreos y desaparición de los vasos sanguíneos pulmonares; tal proceso entorpece el intercambio gaseoso y contribuye a la hipertensión pulmonar. El engrosamiento de la íntima de las arterias pulmonares, que se observa mejor con tinción de elastina, subyace a la hipertensión pulmonar (fig. 382-2*C*), y en la necropsia, acompaña a menudo a múltiples émbolos pulmonares y a signos de la fibrosis del miocardio.

TUBO DIGESTIVO

En cualquier sitio desde la boca hasta el recto se pueden identificar cambios patológicos. El segmento inferior del esófago presenta atrofia importante de las capas musculares y las características lesiones vasculares; en general, está indemne el músculo de fibra estriada en el tercio superior del esófago. La sustitución de la arquitectura normal de las vías intestinales origina disminución de la actividad peristáltica con reflujo gastroesofágico, dismotilidad y obstrucción del intestino delgado. El reflujo crónico se acompaña de inflamación de esófago, úlceras esofágicas y formación de estenosis, lo que puede ocasionar metaplasia de Barrett.

RIÑONES

En los riñones, predominan las lesiones vasculares que afectan las arterias interlobulillares y las arqueadas. Con la isquemia renal crónica los glomérulos se contraen. La crisis renal de la esclerodermia aguda se acompaña de la clásica patología microangiopática trombótica: reduplicación de la lámina elástica, proliferación importante de la íntima y angostamiento del diámetro inferior en arterias renales finas, acompañado a menudo de trombosis y hemólisis.

CORAZÓN

A menudo hay afectación del corazón, con trastornos notables del miocardio y el pericardio. Las lesiones arteriolares características incluyen hipertrofia concéntrica de la íntima y angostamiento del diámetro interior, acompañados de necrosis con bandas de contracción que reflejan daño de isquemia-reperfusión y fibrosis del miocardio. Es frecuente la fibrosis del sistema de conducción, en particular el nudo sinoauricular. A pesar de la importancia de la isquemia en SSc, la frecuencia de coronariopatía aterosclerótica es similar a la de la población general.

OTROS ÓRGANOS

En la fase incipiente de SSc se puede observar sinovitis, aunque al evolucionar la enfermedad la membrana sinovial se torna fibrótica. Las fibrosis de las vainas tendinosas y las aponeurosis ocasionan frotes palpables y a veces audibles en tendones. Signos frecuentes son la inflamación y en etapas ulteriores, la atrofia y la fibrosis de los músculos. También puede surgir fibrosis de la glándula tiroides y de las glándulas salivales menores.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

GENERALIDADES

La enfermedad puede afectar clínicamente a casi todos los órganos (cuadro 382-4). La mayoría de los pacientes con SSc se clasifican en los que tienen las

CUADRO 382-4 Frecuencia de afectación clínica de órganos: formas cutánea limitada y cutánea difusa de la esclerosis sistémica (SSc)

Signos	SSc cutánea limitada (%)	SSc cutánea difusa (%)
Afectación de la piel	90[a]	100
Fenómeno de Raynaud	99	98
Afectación del esófago	90	80
Fibrosis pulmonar	35	65
Hipertensión arterial pulmonar	15	15
Miopatía	11	23
Afectación del corazón	9	12
Crisis renal de la esclerodermia	2	15

[a] Cerca de 10% de las personas con la forma de SSc cutánea limitada tienen esclerosis sin esclerodermia.

formas lsSSc o dcSSc (cuadro 382-2). Si bien la clasificación de los pacientes en las formas cutáneas difusa y limitada es útil, es mucho más compleja la expresión de la enfermedad y en cada subgrupo se detectan varios endofenotipos particulares. Por ejemplo, 10 a 15% de los pacientes de lcSSc terminan por mostrar PAH sin ILD notable. Otros pacientes muestran características generales de SSc sin afectación apreciable de la piel (SSc sin esclerodermia). Algunos fenotipos clínicos peculiares de SSc se acompañan de autoanticuerpos específicos (cuadro 382-3). Los pacientes con las formas de "superposición" muestran los signos típicos de SSc que coexisten con datos clínicos y de laboratorio de otras enfermedades autoinmunitarias, como polimiositis, síndrome de Sjögren, poliartritis, hepatopatía autoinmunitaria o SLE.

CUADRO CLÍNICO INICIAL

El cuadro inicial es muy diferente en las formas cutáneas difusa y limitada de la enfermedad. En la primera, suele ser breve (semanas o meses) el intervalo entre el fenómeno de Raynaud y el comienzo de otras manifestaciones de la enfermedad. Signos de la fase incipiente "edematosa" inflamatoria son la hinchazón de partes blandas y el prurito intenso. En primer lugar se afectan los dedos de las manos, las manos, la porción distal de extremidades y la cara. A veces hay hiperpigmentación difusa de la piel y síndrome del túnel carpiano. Con frecuencia surgen artralgias, debilidad muscular, fatiga y menor movilidad muscular. En las semanas o meses siguientes, la fase edematosa inflamatoria evoluciona y pasa a una fase fibrótica, y la induración cutánea se acompaña de caída del cabello, menor producción de aceites de la piel y una disminución de la capacidad de sudoración. Aparecen después contracturas de los dedos de la mano en flexión y progresivas. Las muñecas, codos, hombros, cintura pélvica, rodillas y tarsos se tornan rígidos por la fibrosis de las estructuras articulares de apoyo. A medida que avanza la afectación de la piel, constituye la manifestación más visible de dcSSc temprana, y en esta fase hay una afectación de órganos internos clínicamente asintomática. Los cuatro años que median desde que aparece la enfermedad constituyen el periodo de evolución rápida de daño pulmonar y renal. Si en este periodo no hay insuficiencia de órganos se puede estabilizar el cuadro sistémico.

En comparación con dcSSc, la evolución de lcSSc se caracteriza por ser menos activa. En estos pacientes, pueden pasar varios años entre el fenómeno de Raynaud y el comienzo de manifestaciones como el reflujo gastroesofágico, telangiectasia cutánea o calcificaciones de partes blandas. Por otra parte, son poco frecuentes en lcSSc la crisis renal de la esclerodermia y la fibrosis pulmonar grave. En >15% de los pacientes se advierte afectación clínicamente manifiesta del corazón y PAH. En algunos enfermos de lcSSc se observa superposición con queratoconjuntivitis seca, poliartritis, vasculitis cutánea y cirrosis biliar.

AFECTACIÓN DE ÓRGANOS

FENÓMENO DE RAYNAUD

Es la más frecuente de las complicaciones extracutáneas de SSc y se caracteriza por episodios de vasoconstricción reversible de dedos de manos y pies; tal trastorno puede abarcar la punta de la nariz y los lóbulos auditivos. Los ataques son desencadenados por disminución de la temperatura, así como por tensiones emocionales y vibración. Los ataques típicos comienzan con palidez, seguida de cianosis de duración variable. De manera espontánea aparece hiperemia o con el calentamiento del dedo. La evolución de las tres fases cromáticas refleja la vasoconstricción, la isquemia y la reperfusión subyacentes.

Se sabe que incluso 3 a 5% de la población general presenta el fenómeno de Raynaud. Dicho fenómeno, en ausencia de signos o síntomas de un cuadro básico, se clasifica en primario y representa una respuesta fisiológica demasiado intensa al frio. El fenómeno de tipo secundario surge como complicación de SSc y otras enfermedades del tejido conjuntivo, trastornos hematológicos y endocrinos y problemas laborales, y puede complicar el uso de bloqueadores β y fármacos antineoplásicos como el cisplatino y la bleomicina. Un problema diagnóstico importante es diferenciar la forma primaria del fenómeno, de la secundaria. El fenómeno de Raynaud primario se apoya en lo siguiente: ausencia de una causa primaria oculta; antecedente familiar del fenómeno; ausencia de necrosis hística de los dedos, úlceras o gangrena; resultados negativos en la prueba de ANA. El fenómeno secundario tiende a surgir en edades mayores (>30 años), clínicamente es más grave (los episodios son más frecuentes, duraderos y dolorosos) y a menudo se acompaña de úlceras isquémicas y pérdida de los dedos (fig. 382-3). Puede ser útil en la valoración del fenómeno de Raynaud, el uso de la capilaroscopia del pliegue ungueal en que se observan los capilares cutáneos en el lecho ungueal debajo de una gota de aceite de grado B para inmersión y el microscopio estereoscópico de poca potencia. En el fenómeno primario se observan capilares normales, espaciados de manera regular entre bucles vasculares paralelos, en tanto que en el caso del fenómeno de Raynaud que acompaña a SSc y los trastornos del tejido conjuntivo, hay distorsión de los capilares del pliegue ungueal con ensanchamiento e irregularidad de los bucles, dilatación del diámetro interno y zonas de "desaparición" de vasos. Además de los dedos, se ha corroborado en los lechos circulatorios de pulmones, riñones, tubo digestivo y arterias coronarias en SSc, un vasoespasmo episódico inducido por frío, similar al fenómeno de Raynaud.

FIGURA 382-3. Necrosis digital. Necrosis muy bien delimitada de la yema del dedo en una persona con esclerosis sistémica cutánea limitada (SSc) que se acompañó de fenómeno de Raynaud grave.

SIGNOS CUTÁNEOS

Si bien en su etapa incipiente la SSc se acompaña en cambios edematosos de la piel, el signo que diferencia a dicha enfermedad de otros trastornos del tejido conjuntivo es el engrosamiento cutáneo, que es invariablemente simétrico y bilateral. Lo habitual es que comience en los dedos de la mano y luego lo característico es que avance de la zona distal a la proximal de extremidades, de un modo ascendente. La piel afectada tiene firmeza, es gruesa y es de mayor espesor, y en las extremidades y el tronco puede mostrar hiperpigmentación. En algunos pacientes, una manifestación muy temprana de la afectación cutánea es el bronceado difuso sin que la persona se haya expuesto a la luz solar. En individuos de piel oscura puede haber hipopigmentación similar a la del vitíligo. La hipopigmentación deja indemnes las áreas perifoliculares, por lo que la piel puede tener un aspecto de "sal y pimienta" y se advierte con mayor nitidez en la piel cabelluda, la mitad superior del dorso y el tórax. La esclerosis dérmica por acumulación de colágena oblitera los folículos pilosos, las glándulas sudoríparas y las ecrinas y las sebáceas, lo que ocasiona caída del cabello, disminución de la sudoración y sequedad cutánea. Desaparecen los pliegues transversales en el dorso de los dedos (fig. 382-4). Las contracturas fijas en flexión de los

FIGURA 382-4. Esclerodactilia. Se destaca la induración cutánea de los dedos de la mano y contracturas fijas en flexión a nivel de las articulaciones interfalángicas proximales en una persona con esclerosis sistémica (SSc) cutánea limitada.

A

B

FIGURA 382-5. Cambios vasculares cutáneos. ***A.*** Cambios capilares en el pliegue ungueal en una persona con esclerosis sistémica cutánea limitada (lcSSC). ***B.*** Telangiectasias en la cara.

dedos de la mano disminuyen la movilidad de la mano y originan atrofia muscular. El engrosamiento cutáneo, junto con la fibrosis de los tendones subyacentes, explica las contracturas del carpo, los codos y las rodillas. Los bordes gruesos en el cuello causados por la adherencia firme de la piel al músculo cutáneo del cuello interfieren en la extensión de esta zona. La cara tiene un aspecto de "facies murina" en que la piel está tensa y brillosa, desaparecen los surcos y a veces la cara inexpresiva es producto de la poca movilidad de los párpados, los carrillos y la boca. El adelgazamiento de los labios, la acentuación de los incisivos centrales y las arrugas finas (arrugas radiadas) alrededor de la boca completan la imagen. La disminución de la abertura bucal (microstomía) interfiere en el consumo de alimentos y la higiene de la boca. La nariz tiene un aspecto aguileño y sobresaliente.

En SSc establecida la piel está unida firmemente a la capa de grasa subcutánea (dermis anclada) y presenta adelgazamiento y atrofia. Las telangiectasias son capilares dilatados de 2 a 20 mm de diámetro, que se observan con frecuencia en lcSSc. Estas lesiones, que recuerdan las de la telangectasia hemorrágica hereditaria, sobresalen en la cara, las manos, los labios y la mucosa de la boca (fig. 382-5). Un gran número de telangiectasias es un signo que guarda relación con la extensión de las complicaciones microvasculares, incluida PAH. Cuando la piel atrófica se rompe, aparecen úlceras crónicas de las superficies extensoras de las articulaciones interfalángicas proximales, los cojincillos palmares de las yemas y las prominencias óseas, como los codos y los maléolos. Las úlceras son dolorosas y pueden infectarse de manera secundaria y originar osteomielitis. La cicatrización de las úlceras isquémicas en las yemas de los dedos deja el signo característico de "depresiones" digitales fijas. La desaparición del tejido blando de los dedos por isquemia es una manifestación frecuente y puede acompañarse de resorción notable de las falanges terminales (acroosteólisis) (fig. 382-6).

En individuos con lcSSc que tienen anticuerpos contra centrómera se observan depósitos de calcio (calcinosis) en la piel y tejidos blandos. Tales depósitos, cuyo tamaño varía desde lesiones puntiformes pequeñas hasta grandes masas conglomeradas, se componen de cristales de hidroxiapatita

FIGURA 382-6. Acroosteólisis. Se advierte la disolución de las falanges terminales en una persona con esclerosis sistémica cutánea limitada (lcSSc) de vieja fecha y fenómeno de Raynaud.

de calcio y se observan con facilidad en las radiografías simples. Entre los sitios afectados con frecuencia están las yemas de los dedos de las manos, las palmas de las manos, las superficies extensoras de los antebrazos, el olécranon y las bolsas prerrotulianas (fig. 382-7). En ocasiones se ulceran a través de la superficie de la piel y producen una supuración blanca y gredosa, y hay dolor e inflamación locales. Las calcificaciones en tejidos blandos pararraquídeos pueden originar complicaciones neurológicas.

MANIFESTACIONES PULMONARES

La afectación de pulmones en SSc es frecuente y constituye la causa principal de muerte. Las dos formas principales son ILD y vasculopatía pulmonar. Las personas con SSc muestran a menudo algún grado de las dos complicaciones. Entre las manifestaciones pulmonares menos frecuentes están neumonitis por aspiración, que constituye una complicación del reflujo gastroesofágico crónico, hemorragias pulmonares por telangiectasias endobronquiales, bronquiolitis obliterante, reacciones pleurales, defectos ventilatorios restrictivos por fibrosis de la pared torácica, neumotórax espontáneo y toxicidad pulmonar farmacoinducida. La incidencia de cáncer de pulmón aumenta.

Neumopatía intersticial (ILD) Los signos de ILD se pueden identificar hasta en 90% de pacientes de SSc en la necropsia y 85% por medio de tomografía computarizada de alta resolución en cortes finos (HRCT, *high resolution computed tomography*). Por el contrario, la ILD de importancia clínica aparece en 16 a 43% de los enfermos; la frecuencia varía con el método de detección utilizado. Entre los factores de riesgo están: ser del género masculino, estadounidense de raza negra, tener afectación difusa de la piel, reflujo gastroesofágico intenso y la presencia de anticuerpos contra topoisomerasa I, así como disminución de la capacidad vital forzada (FVC, *forced vital capacity*), o la capacidad de difusión de una respiración de monóxido de carbono (DL_{CO}) en el cuadro inicial. En dichos pacientes, la

FIGURA 382-7. Calcinosis cutis. Obsérvese depósito grande de calcio que rompe la piel en una persona con esclerosis sistémica cutánea limitada (lcSSc).

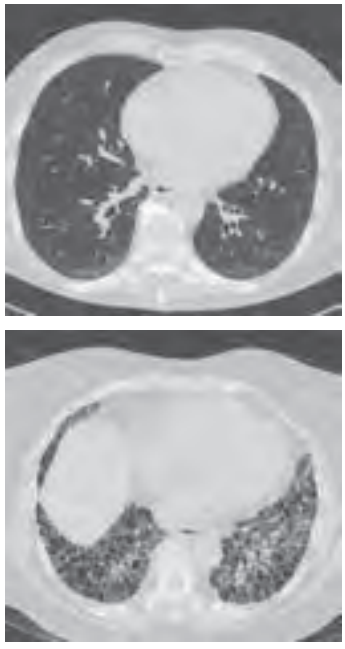


FIGURA 382-8. Imágenes de HRCT del tórax de pacientes de esclerosis sistémica. ***Recuadro superior:*** neumopatía intersticial incipiente. Cambios leves con reticulaciones subpleurales y opacidades en "vidrio esmerilado" en los lóbulos inferiores del pulmón. La persona estaba en decúbito dorsal. ***Recuadro inferior:*** fibrosis pulmonar extensa con opacidades en vidrio esmerilado, trama reticular gruesa y bronquiectasia por tracción. *(Por cortesía del Dr. Rishi Agrawal.)*

neumopatía avanza muy rápido al comienzo de la enfermedad (en los primeros tres años), cuando la FVC disminuye 30% por año.

La afectación pulmonar permanece asintomática a veces hasta la fase avanzada. Los primeros síntomas respiratorios más frecuentes, como disnea de esfuerzo, fatiga y menor tolerancia al ejercicio, son sutiles y evolucionan en forma lenta. En ocasiones surge una tos seca crónica. En la exploración física se pueden percibir estertores (similares al ruido del material velcro) en los vasos pulmonares. Las pruebas de función pulmonar (PFT, *pulmonary function testing*) son un método sensible para detectar la afectación pulmonar en su fase incipiente. Las anomalías más comunes son disminuciones de parámetros como FVC, capacidad pulmonar total (TLC, *total lung capacity*) y DL_{CO}. La disminución de DL_{CO} que no guarda proporción con la reducción de los volúmenes pulmonares debe despertar sospechas de una vasculopatía pulmonar, pero también puede provenir de anemia. Es frecuente la desaturación de oxígeno con el ejercicio.

Por medio de la radiografía de tórax se pueden descartar infecciones y otras causas de afectación pulmonar, pero en comparación con HRCT, es una técnica relativamente insensible para identificar ILD en fase temprana. La HRCT detecta opacidades lineales y reticulares a nivel subpleural y opacificaciones en vidrio esmerilado predominantemente en los lóbulos inferiores, incluso en pacientes asintomáticos (fig. 382-8). Otros hallazgos con HRCT incluyen linfadenopatía mediastínica, nódulos pulmonares, bronquiectasia por tracción y en contadas ocasiones cambios en panal de abejas. La magnitud de los cambios intersticiales pulmonares detectados con la HRCT constituye un factor pronóstico de la mortalidad en SSc. Con el lavado bronquioalveolar (BAL, *bronchoalveolar lavage*) se detecta inflamación de las vías respiratorias bajas y puede ayudar a descartar infección. Si bien la mayor proporción de neutrófilos (>2%) o eosinófilos (>3%) en el líquido de BAL guarda relación con neumopatía más extensa detectada en HRCT y se acompaña de un deterioro más rápido de FVC y acortamiento de la sobrevida, no permite identificar alveolitis reversible. Está indicada la biopsia de pulmones sólo en individuos con signos atípicos en las radiografías de tórax y debe practicarse con orientación toracoscópica. El perfil histológico de la biopsia pulmonar permite anticipar el riesgo de evolución de ILD. El patrón más común en la SSc, que es NSIP, conlleva un mejor pronóstico que UIP.

Hipertensión arterial pulmonar (PAH) Se define como la presión arterial media de la arteria pulmonar ≥25 mmHg con una presión de enclavamiento capilar pulmonar ≤15 mmHg, y aparece en cerca de 15% de los pacientes de SSc; coincide a veces con ILD o se manifiesta como anomalía aislada. La evolución natural de la PAH que acompaña a SSc es variable, pero en muchos pacientes sigue una evolución de deterioro y aparece insuficiencia cardiaca derecha. La mediana de sobrevida de los pacientes de SSc con PAH no tratada es de un año después del diagnóstico. Entre los factores de riesgo de PAH están trastorno cutáneo limitado, ancianidad cuando comenzó la enfermedad, fenómeno de Raynaud grave y la presencia de anticuerpos contra centrómera, U1-RNP, U-3RNP (fibrilarina) y B23.

El síntoma inicial de PAH suele ser la disnea de esfuerzo y la menor capacidad de ejercicio. Al evolucionar la enfermedad, surgen angina de pecho, un estado pseudosincopal con el ejercicio, y síntomas y signos de insuficiencia cardiaca derecha. En la exploración física se pueden identificar taquipnea, desdoblamiento importante del segundo ruido cardiaco, "impulso" palpable del ventrículo derecho, mayor presión de vena yugular y edema en zonas declive. La ecocardiografía Doopler constituye un método sin penetración corporal para valorar la presión arterial pulmonar. Ante el pronóstico insatisfactorio de PAH sin tratamiento, es importante identificar en todos los pacientes con SSc la presencia de tal trastorno en la valoración inicial. Las estimaciones ecocardiográficas de presiones sistólicas en arteria pulmonar >40 mmHg en el reposo sugieren PAH. En las pruebas de función pulmonar se puede identificar disminución de DL_{CO} como signo aislado o que no guarda proporción con la gravedad de la restricción. El cateterismo de las cavidades derechas del corazón es el método de referencia para diagnosticar PAH. Debido a que la ecocardiografía a veces sobrestima o subestima las presiones arteriales pulmonares en SSc, siempre se necesita cateterismo del corazón para confirmar la presencia de PAH, valorar con exactitud su gravedad, incluso el grado de disfunción de las cavidades derechas del corazón, y descartar la enfermedad venooclusiva, así como otras causas cardiacas de hipertensión pulmonar. En casi todos los pacientes de SSc se recomienda cada año practicar la ecocardiografía como método de detección de PAH; la disminución aislada en DL_{CO} pudiera denotar PAH en fase de evolución. Los niveles séricos del péptido natriurético cerebral (BNP, *brain natriuretic peptide*) y pro-BNP en la terminación amino (N) guardan relación con la presencia y gravedad de PAH en SSc y también con la sobrevida. Si bien las cuantificaciones de BNP ayudan a detectar PAH y a vigilar la respuesta al tratamiento, el incremento de los niveles de BNP no es un signo específico de PAH, pues también se observa en otras formas de cardiopatía de las cavidades derecha e izquierda. El pronóstico de PAH que acompaña a SSc es peor y la respuesta al tratamiento es más insatisfactoria que en el caso de PAH idiopático.

AFECTACIÓN DEL TUBO DIGESTIVO

Éste muestra afectación incluso en 90% de los pacientes de SSc, con las dos formas de la enfermedad, es decir la cutánea limitada y la difusa. Los signos patológicos de atrofia del músculo de fibra lisa, mucosa intacta y vasculopatía obliterante de vasos pequeños son similares en todo el tubo digestivo.

Afectación del tubo digestivo alto Las manifestaciones bucofaríngeas por una combinación de xerostomía, disminución de la abertura de la boca, enfermedad peridontal y resorción de los cóndilos mandibulares son frecuentes y causan mucha angustia. Puede haber acortamiento del frenillo de la lengua. Muchos sujetos muestran síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico (GERD, *gastroesophageal reflux disease*): pirosis, regurgitación y disfagia. GERD proviene de una combinación de disminución de la presión del esfínter esofágico inferior que ocasiona el reflujo gastroesofágico, deterioro de la eliminación del contenido gástrico regurgitado (por la menor motilidad de los dos tercios distales del esófago) y retraso del vaciamiento gástrico. En la manometría se detectan anomalías de la motilidad de la zona superior del intestino en muchos pacientes de SSc. Las manifestaciones extraesofágicas de GERD son ronquera, tos crónica y neumonitis por aspiración, que pueden agravar ILC primaria. La tomografía computarizada de tórax (CT, *computed tomography*) característicamente indica inflamación del esófago con aire intraluminal. A veces se necesita la endoscopia para descartar infecciones por oportunistas como *Candida*, virus del herpes y citomegalovirus. En ocasiones se identifica esofagitis erosiva grave en la endoscopia de personas con síntomas mínimos. Las estenosis esofágicas y el esófago de Barrett pueden complicar GERD crónica. El esófago de Barrett se vincula con un mayor riesgo de adenocarcinoma, por lo que sujetos con SSc y esófago de Barrett necesitan endoscopia y biopsia de esófago periódicas.

Con frecuencia se detecta gastroparesia con saciedad temprana, distensión abdominal y síntomas agravados de reflujo. La presencia y la gravedad de la gastroparesia se valoran con estudios de vaciamiento gástrico con radionúclidos. Se identifica a veces ectasia vascular del antro gástrico (GAVE, *gastric antral vascular ectasia*) en el antro. Dichas lesiones subepiteliales que reflejan la afectación difusa de vasos pequeños en SSc, ha sido descrita como "estómago en sandía" por la imagen endoscópica. Las personas con GAVE muestran episodios recurrentes de hemorragia de tubo digestivo que origina anemia crónica inexplicable.

Afectación del tubo digestivo bajo La hipomotilidad intestinal puede originar absorción deficiente y diarrea crónica como consecuencia de la proliferación excesiva de bacterias. Como etapa siguiente, hay malabsorción de grasas y proteínas, así como de vitaminas B_{12} y D, que culmina a veces en desnutrición importante. La disfunción motora intestinal puede ocasionar pseudoobstrucción intestinal con manifestaciones como náusea y distensión abdominal, prácticamente idénticas a las del retraso del vaciamiento gástrico. El cuadro inicial incluye episodios recurrentes de dolor abdominal agudo, náusea y vómito. En los estudios radiográficos se identifica obstrucción intestinal aguda y el principal problema diagnóstico es diferenciar la pseudoobstrucción, que mejora con las medidas de apoyo y complementos nutricionales intravenosos, de la obstrucción mecánica.

La afectación del colon ocasiona a veces estreñimiento grave, incontinencia fecal, hemorragia de tubo digestivo por telangiectasias y prolapso rectal. En la etapa tardía de SSc, aparecen en el colon saculaciones o divertículos con orificio amplio, que a veces culminan en perforación y hemorragia. Un hallazgo radiológico ocasional es la neumatosis cistoide intestinal por atrapamiento de aire en la pared intestinal, que en contadas ocasiones se rompe y origina neumoperitoneo benigno. Si bien muy pocas veces hay afectación del hígado, la cirrosis biliar primaria puede coexistir con SSc.

AFECTACIÓN RENAL: CRISIS RENAL DE LA ESCLERODERMIA

Esta crisis se observa en 10 a 15% de los pacientes y por lo regular en un plazo de cuatro años desde el comienzo de la enfermedad. Antes de que se contara con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), la sobrevida a corto plazo en la crisis renal esclerodérmica era <10%. En su patogenia intervienen la vasculopatía restrictiva y la estenosis luminal de las arterias arqueadas e interlobulillares de riñón. La disminución progresiva del flujo sanguíneo renal, agravada por vasoespasmo, origina hiperplasia yuxtaglomerular, mayor secreción de renina y activación de angiotensina, con agravamiento de la vasoconstricción renal, y así surge un círculo vicioso que culmina en hipertensión acelerada. Los factores de riesgo para que surja una crisis renal de la esclerodermia son: ser estadounidense de raza negra, ser del género masculino y tener dcSSc con afectación extensa y progresiva de la piel. Incluso la mitad de los sujetos con crisis renal de la esclerodermia tiene anticuerpos contra RNA polimerasa III. Precursores de la crisis inminente son los roces tendinosos palpables, el derrame pericárdico, la anemia nueva e inexplicada y la trombocitopenia. Es importante recomendar a los pacientes de alto riesgo que tienen SSc incipiente, que midan todos los días su presión arterial. En contadas ocasiones, los sujetos con lcSSc o anticuerpos contra centrómera terminan por mostrar una crisis renal de la esclerodermia. Debido a que hay un vínculo entre el uso de glucocorticoides y la crisis mencionada, es necesario administrar prednisona en pacientes de alto riesgo de SSc sólo cuando es absolutamente indispensable y en dosis bajas (<10 mg/día).

Lo habitual es que los pacientes tengan hipertensión acelerada e insuficiencia renal oligúrica progresiva como síntomas iniciales. Sin embargo, cerca de 10% de sujetos con crisis renal de la esclerodermia tiene presión arterial normal. La crisis renal normotensa por lo común conlleva un mal pronóstico. A veces el aumento de la presión arterial se acompaña de cefalea, visión borrosa e insuficiencia cardiaca congestiva. El examen general de orina suele indicar proteinuria leve, cilindros granulosos y hematuria microscópica; también se observan trombocitopenia y hemólisis microangiopática con fragmentación de eritrocitos. Por lo común la etapa siguiente incluye insuficiencia oligúrica progresiva, en el curso de varios días. En algunos casos se establece el diagnóstico erróneo de púrpura trombocitopénica trombótica u otras formas de microangiopatía trombótica en vez de la crisis renal de la esclerodermia. En tales casos, puede ser conveniente una biopsia renal. Además, los hallazgos de trombosis vascular y colapso isquémico glomerular en la biopsia pronostican un mal pronóstico nefrológico. La oliguria o >3 mg de creatinina/100 mL en el cuadro inicial anticipan un pronóstico sombrío, con hemodiálisis permanente y mortalidad alta. En contadas ocasiones surge glomerulonefritis con cuerpos semilunares en el marco de SSc, y puede acompañarse de anticuerpos citoplásmicos contra neutrófilos, con especificidad de mieloperoxidasa. La glomerulonefritis membranosa a veces aparece en sujetos tratados con D-penicilamina. Hasta en casi la mitad de los sujetos con SSc se identifica deterioro de la función renal asintomático. Esta afectación renal subclínica se acompaña de otras manifestaciones vasculares de SSc y rara vez evoluciona.

AFECTACIÓN DEL CORAZÓN

Si bien es asintomática, la afectación cardiaca en SSc se detecta a menudo cuando se somete a los pacientes a instrumentos diagnósticos sensibles. La afectación evidente conlleva un mal pronóstico. La cardiopatía en SSc puede ser primaria o consecuencia de PAH, ILD o nefropatía. Afecta más a menudo a pacientes con la variedad de dcSSc que a los que tienen lcSSc, y en términos generales, evoluciona en término de tres años de haber comenzado el engrosamiento cutáneo. La cardiopatía clínicamente manifiesta en casos de SSc constituye un factor de mal pronóstico. Puede haber afectación de endocardio, miocardio y pericardio, solas o en conjunto. Las manifestaciones de afectación del pericardio son pericarditis aguda, derrames pericárdicos, pericarditis constrictiva y taponamiento cardiaco. La fibrosis del sistema de conducción surge a menudo y puede ser asintomática o manifestarse con taquicardia auricular y ventricular o bloqueo cardiaco. El vasoespasmo recurrente y la lesión por isquemia-reperfusión contribuyen a la fibrosis del miocardio y originan disfunción asintomática sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo, que progresa y a veces llega a la insuficiencia cardiaca franca. También la hipertensión sistémica y pulmonar, así como la afectación pulmonar y renal tienen repercusiones en el corazón. A pesar de la vasculopatía obliterante generalizada, no aumenta la frecuencia de coronariopatía epicárdica clínica o patológica en SSc. La ecocardiografía habitual tiene poca sensibilidad para detectar la afectación preclínica del corazón en SSc, pero con las modalidades nuevas, como ecocardiografía Doppler hística (TDE, *tissue Doppler echocardiography*), imágenes cardiacas por resonancia magnética (cMRI, *cardiac magnetic resonance imaging*), perfusión con talio y estudios de imágenes nucleares (CT por emisión de fotón único [SPECT]), se identifica una gran prevalencia de función anormal del miocardio o anomalías de la perfusión en pacientes de SSc. Un marcador de PAH en casos de SSc es el nivel sérico de pro-BNP en la terminación amino (N), que es una hormona ventricular, pero también puede servir de marcador de la cardiopatía primaria.

COMPLICACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS

El síndrome del túnel carpiano aparece a menudo y puede ser una de las manifestaciones iniciales. En la etapa temprana sobresalen las artralgias y la rigidez generalizada. Disminuye progresivamente la movilidad de las articulaciones pequeñas y grandes, sobre todo en la forma dcSSc. Muy a menudo las manos están afectadas. En las articulaciones interfalángicas proximales y el carpo surgen contracturas. Las contracturas de grandes articulaciones se acompañan de roces tendinosos que se caracterizan por la crepitación coriácea que se pueden percibir o palpar con el movimiento pasivo y se deben a la fibrosis y adherencias extensas de las vainas tendinosas y planos aponeuróticos en la articulación afectada. La presencia de los roces tendinosos se acompaña del mayor riesgo de complicaciones renales y cardiacas y acortamiento de la sobrevida. Pocas veces hay inflamación articular verdadera, pero algunos pacientes terminan por mostrar poliartritis erosiva de las manos. La debilidad muscular es común y puede denotar desacondicionamiento, atrofia por desuso y desnutrición. Con menor frecuencia, la miositis inflamatoria es idéntica a la polimiositis idiopática. En la etapa final de SSc se observa a veces una miopatía no inflamatoria crónica caracterizada por atrofia y fibrosis en ausencia de incremento de los niveles de enzimas musculares. La resorción ósea surge más a menudo en las falanges terminales, sitio en el cual origina pérdida de los penachos distales (acroosteólisis) (fig. 382-5). La resorción de los cóndilos mandibulares origina dificultades para la masticación. La osteólisis también afecta las costillas y la zona distal de clavículas.

OTRAS MANIFESTACIONES PATOLÓGICAS

Muchos pacientes de SSc tienen el complejo seco, que incluye xeroftalmía y xerostomía. En la biopsia de las glándulas salivales menores se advierte fibrosis y no la infiltración linfocítica focal que es característica del síndrome primario de Sjögren (cap. 383). El hipotiroidismo es frecuente y en general se debe a fibrosis de la glándula tiroides. Puede aumentar la frecuencia de afectación de grandes vasos, que incluye coronariopatía y vasculopatía periférica. En términos generales, queda indemne el sistema nervioso central, pero a veces se detecta neuropatía del componente sensitivo del trigémino por fibrosis y vasculopatía, cuyo cuadro inicial es de dolor e insensibilidad de comienzo gradual. El embarazo en mujeres con SSc puede acompañarse de una tasa más alta de desenlaces adversos para el feto. Además, durante la gestación pueden empeorar la afectación cardiopulmonar y se han descrito crisis renales de la esclerodermia de nuevo comienzo. La disfunción eréctil es frecuente en varones con SSc y puede ser la manifestación inicial de la enfermedad. La incapacidad de lograr o conservar la erección del pene depende de la insuficiencia y fibrosis vasculares.

Neoplasias malignas en SSc Los estudios epidemiológicos indican un mayor riesgo de cáncer en SSc. Lo habitual es que surja cáncer de pulmón y adenocarcinoma esofágico en el marco de ILD o enfermedad por reflujo gastro-

esofágico de vieja fecha, y puede deberse a inflamación y reparación crónicas. Por el contrario, tienden a aparecer en íntima relación cronológica con el comienzo clínico de SSc, carcinomas y linfomas de mama, pulmón y ovario, particularmente en pacientes que tienen autoanticuerpos contra RNA polimerasa III. En estos casos, SSc puede representar un síndrome paraneoplásico inducido por la respuesta inmunitaria contra el tumor.

ESTUDIOS DE LABORATORIO Y BIOMARCADORES

En sujetos con SSc es frecuente observar anemia normocítica o microcítica moderadas y puede denotar hemorragia de tubo digestivo por GAVE o esofagitis crónica. La anemia macrocítica puede deberse a deficiencia de ácido fólico y vitamina B_{12} por la proliferación excesiva de bacterias en el intestino delgado y la absorción deficiente o por fármacos como metotrexato o productos alquilantes. La anemia hemolítica microangiopática causada por fragmentación mecánica de eritrocitos durante su paso por vasos pequeños recubiertos de trombos de fibrina o plaquetas, es el signo característico de la microangiopatía trombótica que acompaña a la crisis renal de la esclerodermia. La trombocitopenia y la leucopenia pueden denotar toxicidad de fármacos. A diferencia de otros trastornos del tejido conjuntivo, la velocidad de eritrosedimentación (ESR, *erithrocyte sedimentation rate*) suele ser normal; el incremento puede denotar la coexistencia de miositis o neoplasia maligna.

En casi todas las personas con SSc aparecen autoanticuerpos antinucleares y se detectan desde el comienzo de la enfermedad. Los autoanticuerpos contra la topoisomerasa I (Scl-70) y la centrómera son mutuamente excluyentes y muy específicos de SSc (cuadro 382-3). Los anticuerpos contra topoisomerasa I se detectan en 31% de los pacientes de dcSSc, pero surgen sólo en 13% de enfermos de lcSSc. Se acompañan de un mayor riesgo de ILD y mal pronóstico. Los anticuerpos contra centrómera se detectan en 38% de los pacientes de lcSSc, pero sólo en 2% de enfermos de dcSSc y muy pocas veces en quienes tienen el fenómeno de Raynaud y el síndrome de Sjögren. Los anticuerpos contra centrómera en SSc se acompañan de PAH, pero sólo en contadas ocasiones surgen con afectación cardiaca y renal importante, o ILD. El patrón de inmunofluorescencia nucleolar en estudios serológicos refleja la presencia de anticuerpos contra U3-RNP (fibrilarina), Th/To, o PM/Scl, en tanto que el patrón "moteado" de inmunofluorescencia denota la presencia de anticuerpos contra RNA polimerasa III. Los anticuerpos contra β2GPI se identifican en el síndrome contra fosfolípidos, pero no son específicos de SSc, aunque su presencia en SSc conlleva un mayor riesgo de lesiones isquémicas en los dedos de la mano.

DIAGNÓSTICO, SUBDIVISIÓN POR ETAPAS Y VIGILANCIA

El diagnóstico de SSc se establece primordialmente sobre bases clínicas y por lo regular es directo en personas con enfermedad establecida. El diagnóstico se confirma con un alto grado de certeza si existe la induración de la piel con una distribución simétrica característica y acompañada de las típicas manifestaciones de órganos y vísceras. Si bien las entidades incluidas en el cuadro 382-1 pueden acompañarse de induración cutánea, el patrón de distribución de las lesiones cutáneas, con la ausencia de fenómeno de Raynaud o de manifestaciones típicas de órganos o vísceras o autoanticuerpos específicos de SSc, son elementos que permiten distinguir entre estos trastornos y SSc. En ocasiones se necesita biopsia de todas las capas de la piel para confirmar el diagnóstico de escleredema, escleromixedema o fibrosis sistémica nefrógena. En el caso de lcSSc, permite la confirmación del diagnóstico el antecedente del fenómeno de Raynaud y síntomas de reflujo gastroesofágico, junto con la presencia de esclerodactilia y cambios de los capilares en la capilaroscopia del pliegue ungueal, a menudo en combinación con telangiectasia y calcinosis de la piel. La identificación de las cicatrices deprimidas en la yema de los dedos y signos radiológicos de fibrosis pulmonar en lóbulos inferiores son muy útiles para el diagnóstico. El fenómeno primario de Raynaud es un cuadro benigno común que es necesario diferenciar de SSc temprano o limitado. En dicha situación es particularmente útil la microscopia del pliegue ungueal, porque en el fenómeno de Raynaud primario los capilares de dicho pliegue son normales, en tanto que en la esclerodermia se detectan anomalías y también autoanticuerpos séricos incluso antes de que surjan otras manifestaciones de la enfermedad.

Confirmar el diagnóstico de SSc en la etapa temprana de la enfermedad puede ser una tarea muy difícil. En dcSSc, los síntomas iniciales suelen ser inespecíficos y se relacionan con inflamación. Las personas se quejan de fatiga, hinchazón, molestias y rigidez, y en los comienzos a veces no está presente el fenómeno de Raynaud. En la exploración física se pueden identificar edema difuso de extremidades superiores y dedos hinchados. En ocasiones en esta fase se diagnostica el trastorno como artritis reumatoide temprana, SLE, miositis o con mayor frecuencia un trastorno del tejido conjuntivo indiferenciado. En un plazo de semanas a meses aparecen el fenómeno de Raynaud y los signos clínicos característicos, acompañados de induración avanzada de la piel. La presencia de autoanticuerpos antinucleares y los específicos contra SSc aporta un grado alto de credibilidad al diagnóstico. El fenómeno de Raynaud con úlceras en yemas de los dedos u otros signos de isquemia digital, acompañados de telangiectasia, dismotilidad en la zona distal del esófago, ILD o PAH no explicadas o hipertensión acelerada con insuficiencia renal en ausencia de induración cutánea clínicamente manifiesta, sugiere el diagnóstico de esclerosis sin esclerodermia. Algunos de estos pacientes tienen anticuerpos contra centrómera.

TRATAMIENTO ESCLEROSIS SISTÉMICA

ASPECTOS GENERALES: PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO Hasta la fecha ningún tratamiento ha modificado en grado significativo la evolución natural de la esclerodermia. Por el contrario, múltiples intervenciones son muy eficaces para aplacar los síntomas, retrasar la progresión del daño acumulado de órganos y disminuir la discapacidad. En los últimos 25 años ha habido una disminución significativa de la mortalidad causada por la enfermedad. A la luz de la notable heterogeneidad de las manifestaciones patológicas, complicaciones de órganos y evolución natural, es necesario adaptar el tratamiento a cada persona para que cumpla sus necesidades particulares.

Como elemento inicial hay que emprender una investigación minuciosa. El tratamiento óptimo incorpora los principios siguientes **(cuadro 382-5)**: diagnóstico rápido y exacto; clasificación y estratificación de riesgos con base en la valoración clínica y de laboratorio; identificación temprana de las complicaciones de órganos y valoración de su magnitud, gravedad y posibilidad de deterioro; vigilancia de la evolución, actividad, complicaciones y reacción al tratamiento de la enfermedad; ajustes del tratamiento y orientación continua del enfermo. Para llevar al mínimo el daño irreversible de órganos es necesario el tratamiento preventivo de complicaciones letales, con métodos de detección regulares y el comienzo de intervenciones apropiadas en la primera oportunidad posible. A la luz de la naturaleza compleja y multisistémica de SSc, siempre que sea posible hay que cumplir con las medidas de tratamiento planteadas por un grupo de múltiples especialistas. Muchos pacientes son tratados con combinaciones de fármacos que influyen en aspectos diferentes de la enfermedad. Los autores de este capítulo recomiendan a los pacientes conocer las diversas complicaciones posibles y entender las opciones terapéuticas y la evolución natural para que estén en condiciones de apoyar al médico tratante. Para eso se necesita una relación de largo plazo entre paciente y médico, con consejo y aliento continuos.

TRATAMIENTO MODIFICADOR DE LA ENFERMEDAD: INMUNODEPRESORES Estos fármacos, utilizados para tratar otras enfermedades autoinmunitarias o trastornos del tejido conjuntivo, en términos generales, brindan nulo o mínimo beneficio en la esclerodermia. Los glucocorticoides pueden aliviar la rigidez o las molestias en la etapa incipiente de dcSSc, pero no influyen en la evolución de la afectación cutánea o de órganos internos y su empleo se acompaña de un mayor riesgo de crisis renal de la esclerodermia. En consecuencia, habrá que administrarlos sólo cuando es absolutamente necesario, en dosis mínimas y por lapsos breves. La ciclofosfamida se ha estudiado en forma extensa por su eficacia en el tratamiento de la vasculitis **(cap. 385)**, SLE **(cap. 378)** y otras enfermedades autoinmunitarias **(cap. 377e)**.

La ciclofosfamida oral o IV intermitente reduce la evolución de ILD que acompaña a SSc, con estabilización y, en contadas ocasiones, una leve mejoría de la función pulmonar y de los hallazgos en HRCT después de un año de tratamiento. También se observa mejoría de los síntomas de vías respiratorias y la induración cutánea. Estos efectos beneficiosos desaparecen cuando se interrumpe el tratamiento. Es importante comparar los beneficios de la ciclofosfamida con sus posibles efectos tóxicos, que incluyen supresión de la médula ósea, infecciones por oportunistas, cistitis hemorrágica y cáncer de vejiga, insuficiencia ovárica prematura y cánceres secundarios tardíos.

CUADRO 382-5 PRINCIPALES ASPECTOS EN EL TRATAMIENTO

- Establecer en forma precoz el diagnóstico preciso
- Valorar la afectación de órganos
- Definir el estadio clínico de la enfermedad y su actividad
- Individualizar el tratamiento para cada paciente, de acuerdo con sus necesidades
- Valorar la respuesta al tratamiento, y ajustar éste según sea necesario; vigilar la progresión de la enfermedad y complicaciones recientes

El empleo de metotrexato se acompañó de mejoría moderada de la piel, según datos de estudios pequeños. El de mofetilo de micofenolato se vinculó con una mejoría en la induración cutánea en estudios no comparativos, lo que, en términos generales, se toleró en forma satisfactoria. Los datos de estudios pequeños apoyan el uso del rituximab con SSc, con mejoría cutánea y de ILD. En la actualidad, la literatura médica no apoya del todo el uso de ciclosporina, azatioprina, fotoféresis extracorporal, talidomida, rapamicina, imatinib o la inmunoglobulina IV. Se ha logrado una remisión duradera de la enfermedad en algunos casos con la ablación inmunitaria intensiva mediante un régimen condicionante de quimioterapia en dosis altas, con radiación o sin ella, seguida de reconstitución con células madre autólogas, y está en fase de valoración en estudios clínicos con asignación al azar. Ante las posibilidades de complicaciones y muerte, así como su costo alto, aún se considera como un recurso experimental el trasplante de células madre autólogas en la SSc.

Tratamiento antifibrótico Debido a que la fibrosis hística generalizada en SSc origina daño progresivo de órganos, los fármacos que interfieren en el proceso fibrótico constituyen una estrategia terapéutica racional. Se ha utilizado ampliamente la D-penicilamina como antifibrótico. En estudios retrospectivos, dicho fármaco estabilizó y mejoró la induración cutánea, previno la afectación de nuevos órganos internos y mejoró la sobrevida. Sin embargo, en un estudio clínico con asignación al azar y grupo testigo en el inicio de SSc activa, no se detectó diferencia alguna en la magnitud de la afectación cutánea entre pacientes tratados con dosis habituales de D-penicilamina (750 mg/día) o dosis muy bajas (125 mg/cada tercer día). Hay estudios clínicos recientes que señalan beneficios de la pirfenidona y del nintedanib en personas con fibrosis pulmonar idiopática, con retraso importante de la pérdida de la función pulmonar. Se investiga todavía si estos dos fármacos nuevos presentarán eficacia similar en el tratamiento de la neumopatía que surge con la SSc.

Tratamiento vascular Con el tratamiento se busca controlar el fenómeno de Raynaud, prevenir la aparición y reforzar la curación de las complicaciones isquémicas, así como retrasar la progresión de la vasculopatía obliterante. Los pacientes deben usar ropas abrigadoras, llevar al mínimo la exposición al frío o al estrés y no usar fármacos que desencadenen o exacerben episodios vasoespásticos. Algunos sujetos con fenómeno de Raynaud mejoran con la biorretroalimentación. Dicho fenómeno también puede mejorar con antagonistas de los conductos del calcio dihidropiridínicos de liberación extendida, como nifedipina, amlodipina o diltiazem, aunque los efectos secundarios (palpitaciones, edema de zonas declive y empeoramiento del reflujo gastroesofágico) suelen restringir su uso. Si bien los inhibidores de ACE no disminuyen la frecuencia ni la gravedad de los episodios, los antagonistas de los receptores de angiotensina II, como losartán, son eficaces y en general se toleran bien. Las personas con fenómeno de Raynaud que no mejoran con los tratamientos mencionados necesitan agregar antagonistas de los receptores α_1-adrenérgicos (como prazosina); inhibidores de 5-fosfodiesterasa (como sildenafilo), inhibidores de la recaptación de serotonina (como fluoxetina), nitroglicerina tópica y venoclisis intermitentes de prostaglandinas por vía IV. El ácido acetilsalicílico y el dipiridamol en dosis bajas impiden la agregación plaquetaria y pudieran ser útiles como fármacos complementarios. En sujetos con úlceras por isquemia, el bosentano, antagonista de los receptores de endotelina-1, aminora el riesgo de que surjan nuevas úlceras. Opciones en casos de isquemia grave y pérdida inminente de dedos incluyen la simpatectomía digital e inyecciones locales de toxina botulínica tipo A (Botox) en los dedos. El tratamiento empírico de largo plazo con estatinas y antioxidantes puede retardar el avance del daño y la obliteración vasculares. En algunos casos, vasodilatadores como los inhibidores de ACE, los antagonistas de los conductos del calcio y los antagonistas de los receptores de endotelina también mejoran la perfusión del miocardio y la función ventricular izquierda.

TRATAMIENTO DE COMPLICACIONES DEL TUBO DIGESTIVO Debido a la frecuencia de los problemas en la boca, como la disminución de la abertura de labios, la menor producción de saliva, la recesión de encías y la enfermedad periodontal que origina pérdida de piezas dentales, se recomienda la atención odontológica periódica. El reflujo gastroesofágico es muy frecuente y puede aparecer incluso sin que existan síntomas, por lo que es necesario tratar a todos los pacientes de SSc. Se pedirá a los enfermos que eleven la cabecera de la cama, consuman raciones pequeñas y frecuentes de alimentos y eviten comer justo antes de ir a dormir. Los inhibidores de la bomba de protones disminuyen el reflujo ácido y a veces es necesario administrarlos en dosis relativamente altas. Los procinéticos como la domperidona pueden ser útiles, en particular si hay retraso del vaciamiento gástrico. La hemorragia episódica de tubo digestivo por ectasia vascular del antro gástrico (estómago en sandía) puede ser tratada con fotocoagulación endoscópica con láser, aunque a veces hay recurrencias. La proliferación bacteriana excesiva por dismotilidad del intestino delgado origina timpanismo abdominal y diarrea, y puede ocasionar absorción deficiente y desnutrición profunda. El tratamiento con ciclos breves y alternados de antibióticos de amplio espectro, como metronidazol, eritromicina y tetraciclina, permitirá erradicar dicha proliferación bacteriana. La hiperalimentación parenteral está indicada en caso de desnutrición. La hipomotilidad crónica del intestino delgado puede mejorar con octreótido, pero es difícil combatir la pseudoobstrucción. La incontinencia fecal, una complicación de SSc notificada con frecuencia menor de la real, puede responder a los antidiarreicos y al tratamiento de biorretroalimentación.

TRATAMIENTO DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (PAH) En personas con SSc, la presencia de PAH conlleva un pronóstico muy sombrío y es la causa de 30% de los fallecimientos. Esta hipertensión es asintomática hasta que llega a fase avanzada, por lo que todos los pacientes con SSc deben someterse a pruebas para detectarla desde la valoración inicial y cada año a partir de esa fecha. En general, el tratamiento comienza con un antagonista oral de los receptores de endotelina 1, como bosentano, o un inhibidor de fosfodiesterasa tipo 5, como sildenafilo. También se necesitan a veces diuréticos y digoxina, cuando sea conveniente. Si se corrobora la presencia de hipoxemia, habrá que emprender la administración de oxígeno complementario para evitar la vasoconstricción pulmonar secundaria inducida por hipoxia. También se pueden administrar análogos de prostaciclina como epoprosterenol o treprostinilo en forma de goteo continuo IV o SC, o por inhalaciones nebulizadas intermitentes. A menudo se necesita la combinación de diferentes clases de fármacos, como un antagonista de endotelina-1 y un inhibidor de la fosfodiesterasa. El trasplante de pulmón sigue siendo una opción para pacientes escogidos en quienes es ineficaz el tratamiento médico.

TRATAMIENTO DE CRISIS RENALES La crisis renal de la esclerodermia es una urgencia médica. El desenlace depende en gran medida de la extensión del daño renal en el momento en que se comenzó el tratamiento intensivo, por lo que es esencial la identificación inmediata de la inminencia o el inicio de la crisis, y se harán todos los esfuerzos por evitar que se manifieste. Se pide a los pacientes con SSc de alto riesgo que tengan la enfermedad en fase temprana, afectación extensa y progresiva de la piel, roces tendinosos y anticuerpos contra RNA polimerasa III, que midan todos los días su presión arterial y avisen de inmediato al médico de cualquier alteración importante. Es necesario evitar fármacos que puedan ser nefrotóxicos, y se recurrirá a los glucocorticoides sólo cuando sean absolutamente necesarios, y en dosis bajas. Las personas que presentan la crisis renal de la esclerodermia como cuadro inicial deberán ser hospitalizadas sin demora. Una vez que se descartan otras causas de la nefropatía, se iniciará el tratamiento sin dilación alguna, con el ajuste de dosis de inhibidores de ACE de acción breve, a fin de alcanzar la normalización inmediata de la presión arterial. En individuos con hipertensión a pesar de la administración de inhibidores de ACE, habrá que pensar en la adición de antagonistas de los receptores de angiotensina II y de los conductos del calcio y también de los inhibidores directos de renina. Datos aislados indican respuestas a los antagonistas de los receptores de endotelina-1 y a prostaciclinas. Se ha observado que incluso 66% de pacientes que muestra una crisis renal de la esclerodermia necesita diálisis. El desenlace de estas crisis es peor en personas con anticuerpos contra topoisomerasa I que en los que tienen anticuerpos contra RNA polimerasa III. En 30 a 50% de los pacientes se puede lograr una recuperación renal sustancial después de la crisis esclerodérmica y de interrumpir la diálisis. El trasplante renal es adecuado en personas en quienes es imposible interrumpir el uso de diálisis después de dos años. La sobrevida después del trasplante en pacientes de SSc es similar a la de personas con otras enfermedades del tejido conjuntivo y pocas veces reaparece la crisis renal.

CUIDADOS DE LA PIEL La afectación cutánea en SSc nunca es un problema letal y se estabiliza e incluso puede mostrar regresión espontánea con el paso del tiempo; por ambas razones, el tratamiento de SSc no debe regirse por sus manifestaciones en la piel. Los síntomas inflamatorios de la afectación cutánea incipiente se controlan con antihistamínicos y el uso cauto y de corto plazo de dosis bajas de glucocorticoides (<5 mg de prednisona/día). Estudios retrospectivos indicaron que con

D-penicilamina disminuyó la extensión y la progresión de la induración cutánea; sin embargo, en un estudio prospectivo con grupo testigo no se pudieron corroborar tales beneficios. La ciclofosfamida y el metotrexato ejercen efectos moderados en la induración cutánea. La piel se seca, por lo que se recomienda el uso de pomadas hidrófilas y aceites de baño. Es útil el masaje periódico de la piel. Las telangiectasias pueden constituir un problema estético, particularmente en la cara. La aplicación de láser pulsado con colorantes puede brindar beneficios a corto plazo. Las úlceras isquémicas en los dedos deben protegerse con apósitos oclusivos, para favorecer la curación y evitar la infección. Las úlceras infectadas se tratan con antibióticos tópicos. A veces está indicado el desbridamiento quirúrgico. No se ha demostrado que los tratamientos sean eficaces para impedir la formación de depósitos calcificados en tejidos blandos o facilitar su disolución.

TRATAMIENTOS DE LAS COMPLICACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS Las artralgias y la rigidez articular son manifestaciones frecuentes y angustiantes muy notables en las etapas incipientes de la enfermedad. Estos síntomas pueden aliviarse con ciclos breves de antiinflamatorios no esteroideos, el uso semanal de metotrexato y el empleo cauto de corticosteroides en dosis bajas. La fisioterapia y la terapia ocupacional son eficaces para conservar la función musculoesquelética y mejorar los resultados en el largo plazo.

EVOLUCIÓN

La evolución natural de la SSc es muy variable y difícil de anticipar, en particular en sus fases incipientes, cuando no hay claridad entre los subgrupos específicos (formas cutáneas difusa o limitada). Las personas con dcSSc tienden a mostrar una evolución que progresa con mayor rapidez y peor pronóstico que las que tienen la variedad lcSSc.

En el caso de dcSSc, tienden a ceder los síntomas inflamatorios como fatiga, edema, artralgias y prurito, y la extensión del engrosamiento de la piel alcanza una etapa de estabilización dos a cuatro años después del comienzo de la enfermedad, seguida de regresión lenta. Es en el comienzo de la etapa edematosa/inflamatoria, que suele durar <3 años, cuando se produce la afectación importante de órganos y vísceras. Si bien la afectación existente de órganos y vísceras, como la fibrosis pulmonar, puede evolucionar incluso después de que la afectación cutánea alcanza su máximo, rara vez hay ataque de nuevos órganos. La crisis renal de la esclerodermia surge casi siempre en los primeros cuatro años de la enfermedad. En etapas posteriores (>6 años), la piel por lo regular está suave y atrófica. Es característico que la regresión cutánea tenga lugar en el orden inverso de la afectación inicial, con reblandecimiento en el tronco, seguido de la sección proximal y por último la distal de extremidades. Sin embargo, por lo regular persisten la esclerodactilia y las contracturas digitales. Es poco frecuente la recurrencia o reaparición del engrosamiento cutáneo una vez que alcanzó su máximo la afectación de la piel. Los individuos con lcSSc siguen una evolución clínica totalmente diferente de la observada en dcSSc. Típicamente el fenómeno de Raynaud aparece años o décadas antes que otras manifestaciones patológicas. Las complicaciones de vísceras y órganos, como PAH e ILD, por lo común aparecen en etapa tardía y progresan en forma lenta.

PRONÓSTICO

SSc hace que aumente mucho el riesgo de muerte prematura. Las tasas de mortalidad ajustadas a edad y género son cinco a ocho veces mayores que las de la población general, y más de la mitad de los pacientes de SSc fallecen por la enfermedad. En un estudio poblacional de SSc, la media de sobrevida fue 11 años. En personas con dcSSc, las tasas de sobrevida a cinco y 10 años fueron de 90 y 75%, respectivamente. El pronóstico guarda relación con la magnitud de la afectación cutánea que por sí misma es un elemento indirecto que señala la afectación de órganos y vísceras. Entre las causas principales de muerte están PAH, fibrosis pulmonar, afectación del tubo digestivo y cardiopatías. La crisis renal de la esclerodermia se acompaña de una mortalidad a tres años de 30%. También contribuyen al aumento de la mortalidad el cáncer pulmonar y el exceso de fallecimientos de origen cardiovascular. Entre los marcadores de mal pronóstico están género masculino, estadounidense de raza negra, senectud cuando comenzó la enfermedad, engrosamiento extenso de la piel con afectación del tronco, brotes tendinosos palpables y manifestaciones de afectación importante o progresiva de vísceras y órganos. Los datos de laboratorio que permiten anticipar una mayor mortalidad desde la valoración inicial incluyen incremento de la velocidad de eritrosedimentación, anemia, proteinuria y anticuerpos contra topoisomerasa I. En un estudio, los individuos con SSc con afectación extensa de la piel, capacidad vital pulmonar anticipada <55%, afectación importante del tubo digestivo (pseudoobstrucción o absorción deficiente), manifestaciones de cardiopatía (arritmias o insuficiencia congestiva cardiaca) o una crisis renal de la esclerodermia, tuvieron una sobrevida acumulada a los nueve años <40%. La gravedad de PAH guarda una relación muy cercana con la mortalidad, y las personas con SSc que tenían una presión arterial pulmonar media ≥45 mmHg tuvieron una sobrevida a los tres años de 33%. El advenimiento de los inhibidores de ACE en la crisis renal de la esclerodermia tuvo un efecto impresionante en la sobrevida, pues aumentó de <10% al año, antes de que se contara con los inhibidores, a >70% de sobrevida a los tres años en la actualidad. Además, la sobrevida a 10 años en SSc mejoró de <60% en la década de 1970, a >66 a 78% en la década de 1990, tendencia que refleja tanto la detección más temprana como el mejor tratamiento de las complicaciones.

ESCLERODERMIA LOCALIZADA

El término *esclerodermia* suele utilizarse para describir un grupo de trastornos localizados de la piel (cuadro 382-1), que aparecen con mayor frecuencia en niños que en adultos. A diferencia de SSc, la esclerodermia localizada rara vez se complica con el fenómeno de Raynaud o con la afectación notable de órganos internos. La morfea surge en la forma de manchas circulares solitarias o múltiples de piel engrosada o, en contadas ocasiones, en la forma de induración muy difundida (morfea generalizada o panesclerótica); dicho trastorno no afecta los dedos. La esclerodermia lineal, que consiste en placas escleróticas de piel engrosada típicamente en una o ambas extremidades inferiores, puede abarcar los tejidos subcutáneos, ocasionar fibrosis y atrofia de estructuras de sostén, músculos y huesos. En niños hay retraso del crecimiento de huesos largos afectados. Cuando las lesiones de la esclerodermia lineal cruzan articulaciones, surgen contracturas muy importantes.

ENFERMEDAD MIXTA DE TEJIDO CONJUNTIVO

Las personas en quienes coexisten lcSSc con manifestaciones de SLE, polimiositis y artritis reumatoide, pueden tener la enfermedad mixta del tejido conjuntivo (MCTD, *mixed connective tissue disease*). Dicho síndrome de superposición por lo común se acompaña de títulos altos de autoanticuerpos contra UI-RNP. El cuadro inicial característico incluye el fenómeno de Raynaud, en el cual hay dedos hinchados y mialgias. Poco a poco surgen los signos de lcSSc de esclerodactilia, calcinosis y telangiectasia cutánea. Aparecen erupciones que sugieren SLE (eritema malar, fotosensibilidad) o de dermatomiositis (eritema violáceo en heliotropo en los párpados, y eritematoso en los nudillos de los dedos). La artralgia es frecuente y en algunos pacientes surge un tipo de artritis erosiva. Puede aparecer fibrosis pulmonar y PAH aislada o secundaria. Otras manifestaciones son dismotilidad esofágica, pericarditis, síndrome de Sjögren y nefropatías, en particular glomerulonefritis membranosa. Los datos de laboratorio indican signos de inflamación con aceleración de la eritrosedimentación e hipergammaglobulinemia. A pesar de que se detectan en el suero títulos altos de anticuerpos contra U1-RNP, no se observan autoanticuerpos específicos de SSc. A diferencia de lo observado en SSc, las personas con MCTD a menudo muestran una reacción satisfactoria a la administración de glucocorticoides, y el pronóstico a largo plazo es mejor que el de SSc. Sigue siendo motivo de controversia si MCTD constituye una entidad patológica distinta o, más bien, un subgrupo de SLE o SSc.

FASCITIS EOSINÓFILA

La fascitis eosinófila es un trastorno idiopático raro que se acompaña de induración de la piel y que, en general, se desarrolla con rapidez. Afecta principalmente a adultos. La piel tiene un aspecto de "cáscara de naranja" a manera de un empedrado grueso. A diferencia de SSc, rara vez hay afectación de órganos internos y no se observan el fenómeno de Raynaud ni autoanticuerpos vinculados con SSc. Además, la afectación cutánea deja indemnes los dedos de la mano. En la biopsia de todas las capas de la piel lesionada se identifica fibrosis de aponeurosis subcutánea y es el dato necesario para el diagnóstico. Aparecen de manera variable inflamación e infiltración eosinófila en aponeurosis. En la fase aguda de la enfermedad puede sobresalir la eosinofilia en sangre periférica. MRI al parecer es un instrumento sensible para el diagnóstico de fascitis eosfinófila. En algunos pacientes esta enfermedad aparece en relación con síndromes mielodisplásicos o mieloma múltiple, o antes de ellos. La administración de glucocorticoides permite la resolución rápida de la eosinofilia. A diferencia de ello, los cambios cutáneos por lo regular mejoran de manera lenta y variable. El pronóstico de personas con fascitis eosinófila es satisfactorio.

383 Síndrome de Sjögren

Haralampos M. Moutsopoulos, Athanasios G. Tzioufas

DEFINICIÓN, INCIDENCIA Y PREVALENCIA

El síndrome de Sjögren es una enfermedad autoinmunitaria crónica y de lenta progresión caracterizada por una infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas que produce al final xerostomía y sequedad ocular. Alrededor de 33% de los pacientes presenta además manifestaciones generales. En un número pequeño pero relevante de casos pueden aparecer linfomas malignos. La enfermedad puede verse de manera aislada (síndrome de Sjögren primario) o vinculada con otras enfermedades reumáticas autoinmunitarias (síndrome de Sjögren secundario) **(cuadro 383-1)**.

La enfermedad afecta de modo fundamental a mujeres de mediana edad (proporción mujer:varón de 9:1), aunque puede observarse en todas las edades, incluida la infancia. La prevalencia del síndrome de Sjögren primario es de 0.5 a 1.0%. Además del síndrome primario, 30% de los pacientes con enfermedad reumática de origen autoinmunitario presenta un síndrome de Sjögren secundario.

PATOGENIA

El síndrome de Sjögren se caracteriza por infiltración linfocítica de las glándulas exocrinas y una reacción exagerada de los linfocitos B. Hasta en 25% de los pacientes se observa una transformación de los linfocitos B oligomonoclonales que se caracteriza por inmunoglobulinas monoclonales crioprecipitables (IgMκ) con actividad de factor reumatoide.

El suero de los pacientes con síndrome de Sjögren contiene varios autoanticuerpos dirigidos contra antígenos inespecíficos de órgano como ciertas inmunoglobulinas (factores reumatoides) y los antígenos nucleares y citoplásmicos (Ro/SS-A, La/SS-B) extraíbles. El autoantígeno Ro/SS-A está formado por dos cadenas polipeptídicas (de 52 y 60 kDa, respectivamente) unidas a RNA citoplásmicos, mientras que la proteína La/SS-B, de 48 kDa, se une a los productos transcritos por la RNA polimerasa III. Por lo general, los autoanticuerpos contra los antígenos Ro/SS-A y La/SS-B se detectan en el momento del diagnóstico y se relacionan con una enfermedad de inicio más precoz, más prolongada, hipertrofia de glándulas salivales e infiltración linfocítica más intensa de las glándulas salivales menores.

Las principales células que infiltran las glándulas exocrinas dañadas son linfocitos T y B activados. Las células T predominan en las lesiones leves y las células B en las más graves. También se encuentran macrófagos y células dendríticas. Se ha demostrado que el número de macrófagos productores de interleucina (IL) 18 es directamente proporcional a la hipertrofia de las parótidas y la concentración reducida del componente C4 del complemento, los cuales pronostican la aparición de linfoma.

Al parecer, las células epiteliales ductales y acinares contribuyen al comienzo y la prolongación de la lesión autoinmunitaria. Estas células 1) expresan al complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de la clase II, moléculas coestimulantes y autoantígenos intracelulares expresados en las membranas celulares, lo que les permite emitir señales que son fundamentales para la activación linfocítica; 2) producen de forma errónea citocinas proinflamatorias y quimiocinas linfotácticas para prolongar la lesión autoinmunitaria y evolucionar hasta la formación de centros germinativos ectópicos más complejos, lo cual ocurre en 20% de los pacientes, y 3) expresan receptores funcionales de inmunidad innata, sobre todo receptores tipo Toll (TLR) 3, 7 y 9, que explican la prolongación de la respuesta autoinmunitaria.

Las células T y B que infiltran tienden a ser resistentes a la apoptosis. Se ha encontrado elevación del factor activador de células B (BAFF) en los pacientes con síndrome de Sjögren, sobre todo en los que padecen hipergammaglobulinemia y quizás explica este efecto antiapoptósico. En apariencia, las células epiteliales glandulares tienen una función importante en la producción de BAFF, que se expresa y secreta después del estímulo con interferón tipo I y RNA bicatenario viral o sintético. Es posible que el factor desencadenante de la activación epitelial sea una infección enteroviral persistente (quizá por cepas del virus coxsackie). Se han descrito marcas de interferón tipos I y II en las células del epitelio ductal y células T, respectivamente; su detección representa que los interferones ejercen efectos directos y cruzados sobre el proceso patogénico.

Se ha propuesto que existe un defecto en la actividad colinérgica regulado a través del receptor M3 y la distribución de la proteína de los conductos de agua, acuaporina 5, lo cual provoca disfunción neuroepitelial y menor cantidad de secreciones glandulares.

El análisis molecular de los genes del antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) clase II revela que el síndrome de Sjögren, pese a su origen étnico, tiene cierta relación con el alelo HLA DQA1*0501. Los estudios de vinculación del genoma amplio revelan una mayor frecuencia de polimorfismos de un solo nucleótido en los genes de IRF-5 y STAT-4, lo cual participa en la activación de la vía del interferón tipo I.

CUADRO 383-1 Relación del síndrome de Sjögren con otras enfermedades autoinmunitarias

Artritis reumatoide
Lupus eritematoso sistémico
Esclerodermia
Enfermedad mixta del tejido conjuntivo
Cirrosis biliar primaria
Vasculitis
Hepatitis crónica activa

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes con síndrome de Sjögren tiene síntomas relacionados con la disminución de la función de las glándulas lagrimales y salivales. En casi todos los pacientes, la modalidad primaria de la enfermedad evoluciona de manera lenta y benigna. Las primeras manifestaciones pueden ser inespecíficas o consistir en sequedad de las mucosas y transcurren ocho a 10 años desde los primeros síntomas hasta que la enfermedad se expresa por completo.

El principal síntoma bucal del síndrome de Sjögren es la sequedad (xerostomía). El paciente lo describe como dificultad para deglutir el alimento, incapacidad para hablar sin interrupciones, sensación de quemazón, intensificación de la caries dental y problemas para llevar prótesis dental completa. La exploración física demuestra una mucosa bucal seca, eritematosa y pegajosa. Hay atrofia de las papilas filiformes del dorso de la lengua y la saliva de las glándulas principales es turbia o no puede recogerse. En 66% de los pacientes con síndrome de Sjögren primario, las parótidas u otras glándulas salivales principales están agrandadas, pero esto es raro en la forma secundaria del síndrome. Las pruebas diagnósticas comprenden sialometría, sialografía y gammagrafía. También se han utilizado las técnicas de imagen más modernas, como la ecografía, la resonancia magnética o la sialografía con resonancia magnética de las glándulas salivales mayores. Una biopsia de las glándulas salivales menores que se encuentran en los labios permite confirmar, desde el punto de vista histopatológico, la presencia de infiltrados linfocíticos focales.

La afectación ocular es la otra manifestación importante del síndrome de Sjögren. Los pacientes suelen quejarse de sequedad de los ojos, que perciben como una sensación de arenilla bajo los párpados. También hay sensación de quemazón, acumulación de secreción espesa en forma de hebras en el ángulo interno de los ojos, menor producción de lágrimas, enrojecimiento, picor y fatiga ocular, así como aumento de la fotosensibilidad. Estos síntomas son atribuibles a la destrucción del epitelio conjuntival que cubre la córnea y el globo ocular; reciben la denominación de *queratoconjuntivitis seca*. La valoración diagnóstica de la queratoconjuntivitis seca consiste en medir el flujo lagrimal con la prueba de Schirmer I y en precisar la composición de las lágrimas al determinar el tiempo de disolución de la lágrima o su contenido de lisozima. La exploración con lámpara de hendidura de la córnea y la conjuntiva después de teñir con rosa de Bengala, descubre úlceras corneales puntiformes y filamentos unidos al epitelio corneal.

Con menos frecuencia se observa afectación de otras glándulas exocrinas, como la menor secreción de las glándulas mucosas de la parte superior e inferior del árbol respiratorio, lo cual origina sequedad de la nariz, la faringe y la tráquea (xerotráquea). De forma adicional, la disminución de la secreción de las glándulas exocrinas del tubo digestivo produce atrofia de la mucosa esofágica, gastritis atrófica y pancreatitis subclínica. También puede identificarse sequedad de la piel y dispareunia por sequedad de los genitales externos.

Las manifestaciones extraglandulares (generales) aparecen en 33% de los pacientes con síndrome de Sjögren **(cuadro 383-2)**, aunque son muy inusuales en los casos de síndrome de Sjögren relacionado con artritis reumatoide. Los individuos con el trastorno primario refieren sobre todo fati-

CUADRO 383-2 Frecuencia de las manifestaciones extraglandulares en el síndrome de Sjögren primario

Manifestación clínica	Porcentaje	Signos
Artralgias o artritis	60	Casi nunca es erosiva y provoca artropatía de Jaccoud
Fenómeno de Raynaud	37	En 33% de los pacientes precede a las manifestaciones secas
Linfadenopatías	14	Es necesario excluir la posibilidad de linfoma
Afectación pulmonar	14	La afectación predominante es la lesión de las vías respiratorias pequeñas
Vasculitis	11	La manifestación clínica más frecuente es la púrpura cutánea palpable
Afectación renal	9	La nefropatía intersticial por lo general es asintomática. La glomerulonefritis se acompaña de crioglobulinemia
Afectación hepática	6	Cirrosis biliar primaria de estadio 1
Linfomas	6	Predomina el linfoma glandular MALT[a]
Neuropatía periférica	2	Polineuropatía, ya sea sensitiva o sensorimotora
Miositis	1	Se han publicado causas esporádicas de miositis y miositis por cuerpos de inclusión

[a] Tejido linfoide asociado a las mucosas.

ga fácil, febrícula, fenómeno de Raynaud, mialgias y artralgias. La mayoría de los enfermos con síndrome de Sjögren primario presenta por lo menos un episodio de artritis no erosiva durante la evolución del padecimiento. Son frecuentes las manifestaciones derivadas de la alteración pulmonar, aunque es inusual que adquieran importancia clínica. La manifestación más destacada es la tos seca, que se atribuye a enfermedad de las vías respiratorias pequeñas. La afectación renal consiste en una nefritis intersticial que se manifiesta en clínica por hipostenuria y trastornos de la función tubular renal, con o sin acidosis. La acidosis no tratada puede producir al final nefrocalcinosis. La glomerulonefritis es una manifestación rara que aparece en los pacientes con vasculitis generalizada o crioglobulinemia o cuando hay superposición del síndrome de Sjögren con el lupus eritematoso sistémico. La vasculitis afecta los vasos de pequeño y mediano calibres. Sus manifestaciones clínicas más habituales son púrpura, urticaria recurrente, úlceras cutáneas, glomerulonefritis y mononeuritis múltiple.

Distintos autoanticuerpos determinan la expresión clínica de la enfermedad. Los pacientes con autoanticuerpo anticentrómero manifiestan un cuadro clínico similar al de la esclerodermia limitada (cap. 382). Los anticuerpos antimitocondriales significan daño hepático en forma de cirrosis biliar primaria (cap. 369). En fecha reciente se han descrito autoanticuerpos anti-21 hidroxilato casi en 20% de los pacientes; su presencia se acompaña de una reacción suprarrenal amortiguada.

Rara vez se observa daño del sistema nervioso central. Se han descrito unos cuantos casos de mielitis vinculada al anticuerpo antiacuaporina 4.

Los linfomas son manifestaciones bien conocidas del síndrome de Sjögren, que aparecen en fases avanzadas de la enfermedad. Un agrandamiento persistente de la glándula parótida, púrpura, leucopenia, crioglobulinemia, concentraciones bajas del complemento C4, y centros germinales ectópicos en la biopsia de glándula salival menor son manifestaciones que sugieren la aparición de linfoma. Es interesante señalar que estos mismos factores de riesgo generan glomerulonefritis y linfoma, y son los que aumentan la mortalidad. La mayor parte de los linfomas es extraganglionar, originada en las células B de la zona marginal y de baja malignidad. Por lo general, los linfomas poco malignos se identifican de forma accidental al valorar una biopsia labial. Los ganglios linfáticos afectados son casi siempre periféricos. La sobrevida es menor en los pacientes con síntomas B, ganglios linfáticos >7 cm de diámetro y un grado histológico alto o intermedio.

Las pruebas sistemáticas de laboratorio sistemáticas revelan anemia normocrómica, normocítica y, en casi 70% de los pacientes, elevación de la velocidad de eritrosedimentación.

CUADRO 383-3 Diagnóstico diferencial de síntomas secos

Xerostomía	Xeroftalmía	Hipertrofia parotídea bilateral
Infecciones virales	Inflamación	Infecciones virales
Fármacos	Síndrome de Stevens-Johnson	Parotiditis
Psicoactivos	Penfigoide	Gripe (influenza)
Parasimpaticolíticos	Conjuntivitis crónica	Virus de Epstein-Barr
Antihipertensivos	Blefaritis crónica	Coxsackievirus A
Psicógena	Síndrome de Sjögren	Citomegalovirus
Irradiación	Fenómenos tóxicos	VIH, HCV
Diabetes mellitus	Quemaduras	Sarcoidosis
Traumatismos	Fármacos	Síndrome IgG4
Síndrome de Sjögren	Trastornos neurológicos	Síndrome de Sjögren
Amiloidosis	Alteraciones funcionales de las glándulas lagrimales	Trastornos metabólicos
	Anomalías de la función palpebral	Diabetes mellitus
	Otros	Hiperlipoproteinemias
	Traumatismos	Pancreatitis crónica
	Hipovitaminosis A	Cirrosis hepática
	Anomalías del parpadeo	Causas endocrinas
	Anestesia corneal	Acromegalia
	Cicatrices palpebrales	Hipogonadismo
	Irregularidad epitelial	

DIAGNÓSTICOS ESPECÍFICO Y DIFERENCIAL

Se diagnostica síndrome de Sjögren primario cuando 1) el paciente manifiesta xeroftalmía o xerostomía, 2) las pruebas oculares demuestran queratoconjuntivitis seca, 3) la valoración bucal revela las manifestaciones típicas del síndrome o 4) el suero del paciente reacciona con autoantígenos Ro/SS-A o La/SS-B. Cuando el diagnóstico es incierto, o bien con objeto de descartar otros problemas que generan xerostomía, xeroftalmía o hipertrofia de las glándulas parótidas, se lleva a cabo una biopsia labial (cuadros 383-3 y 383-4). En un estudio europeo se establecieron criterios para el diagnóstico, que un grupo de estudio europeo-americano ha depurado (cuadro 383-5). Es necesario descartar infección por el virus de la hepatitis C, dado que además de las pruebas serológicas, las manifestaciones clínicas patológicas restantes son casi idénticas a las del síndrome de Sjögren. La hipertrofia de las glándulas salivales mayores, en particular en pacientes seronegativos, suscita la posibilidad del síndrome ligado a IgG4, que también se manifiesta en forma de pancreatitis crónica, nefritis intersticial, fibrosis retroperitoneal y aortitis.

TRATAMIENTO SÍNDROME DE SJÖGREN

El tratamiento del síndrome de Sjögren se enfoca en aliviar los síntomas y limitar los efectos nocivos circunscritos de la xerostomía crónica y la queratoconjuntivitis seca al sustituir o simular las secreciones ausentes (fig. 383-1).

CUADRO 383-4 Diagnóstico diferencial del síndrome de Sjögren

Infección por VIH y síndrome seco	Síndrome de Sjögren	Sarcoidosis
Predominio en varones jóvenes	Predominio en mujeres de mediana edad	Sin preferencia por edad o sexo
Ausencia de autoanticuerpos Ro/SS-A o La/SS-B	Presencia de autoanticuerpos	Ausencia de autoanticuerpos contra Ro/SS-A o La/SS-B
Infiltración linfoide de las glándulas salivales por linfocitos T CD8+	Infiltración linfoide de las glándulas salivales por linfocitos T CD4+	Granulomas en las glándulas salivales
Relación con HLA-DR5	Vinculación con los HLA-DR3 y DRw52	Se desconoce
Pruebas serológicas para VIH positivas	Pruebas serológicas para VIH negativas	Pruebas serológicas para VIH negativas

CUADRO 383-5 Criterios internacionales para clasificar el síndrome de Sjögren[a,b,c]

I. Síntomas oculares: respuesta afirmativa por lo menos a una de las tres preguntas siguientes.
   1. ¿Ha padecido sequedad ocular diaria y persistente por lo menos durante tres meses?
   2. ¿Ha tenido sensación recurrente de arena en los ojos?
   3. ¿Utiliza sustitutivos de lágrimas más de tres veces al día?

II. Síntomas orales: respuesta afirmativa por lo menos a una de las tres preguntas siguientes.
   1. ¿Ha sentido diariamente la boca seca durante más de tres meses?
   2. ¿Ha padecido hipertrofia de las glándulas salivales recurrente o persistente como adulto?
   3. ¿Bebe líquidos con frecuencia para ayudarse a deglutir alimentos secos?

III. Signos oculares: evidencia objetiva de daño ocular, que se define como el resultado positivo en por lo menos una de las dos pruebas siguientes:
   1. Prueba I de Shirmer, realizada sin anestesia (≤5 mm en 5 min)
   2. Rosa de Bengala o alguna otra calificación con colorante ocular (≥4 de acuerdo con el sistema de clasificación de van Bijsterveld)

IV. Histopatología: en las glándulas salivales menores, sialoadenitis linfocítica focal con una calificación ≥1

V. Lesiones de las glándulas salivales: evidencia objetiva de daño de las glándulas salivales, que se define por el resultado positivo en al menos una de las pruebas siguientes:
   1. Secreción salival sin estímulo (≤1.5 mL en 15 min)
   2. Sialografía parotídea
   3. Gammagrafía de las glándulas salivales

VI. Anticuerpos séricos contra los antígenos Ro/SS-A o La/SS-B o ambos

[a] Criterios de exclusión: radioterapia previa de cabeza y cuello, hepatitis C, sida, linfoma preexistente, sarcoidosis, enfermedad de injerto contra hospedador, anticolinérgicos. [b] Síndrome primario de Sjögren: cualquiera de cuatro de los seis elementos señalados, a condición de que los elementos IV (histopatología) o VI (serología) sean positivos o cualesquiera tres de cuatro criterios objetivos (elementos III, IV, V y VI). [c] En los pacientes con otra enfermedad posible (p. ej., otra entidad patológica conocida del tejido conjuntivo), la presencia de los elementos I o II sumada a dos de los elementos III, IV y V puede considerarse indicativa de síndrome de Sjögren secundario.

Fuente: Tomado de C Vitali *et al.*: Ann Rheum Dis 61:554, 2002. Copyright 2002 con autorización de BMJ Publishing Group Ltd.

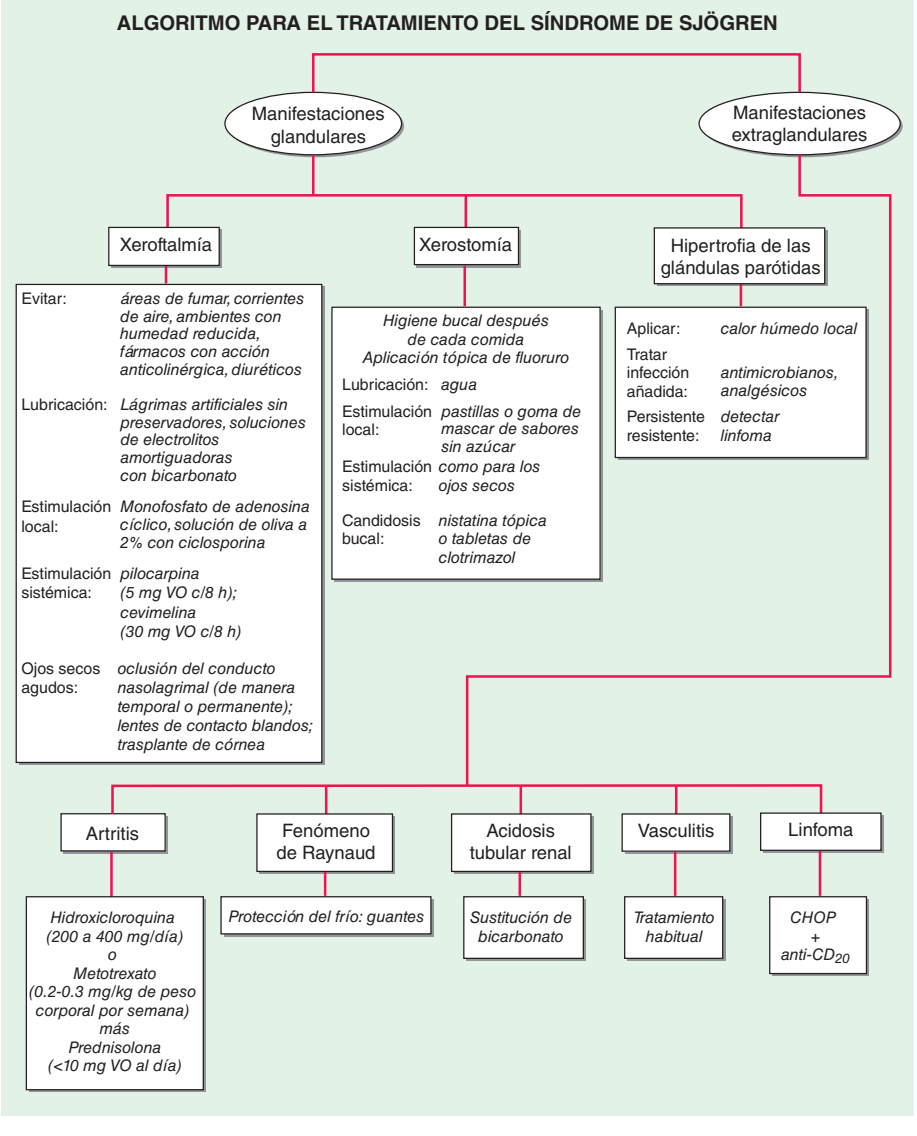


FIGURA 383-1. Algoritmo para el tratamiento del síndrome de Sjögren. CHOP, ciclofosfamida, hidroxidaunorrubicina, vincristina y prednisona.

Existen diversas preparaciones oftálmicas que sustituyen a las lágrimas deficientes (hidroxipropil-metil celulosa; alcohol polivinílico; metil-celulosa a 0.5%; polividona con cloruro de benzalconio). En caso de que existan úlceras corneales, se recomienda cubrir el ojo y aplicar una pomada a base de ácido bórico. Es importante evitar ciertos fármacos que acentúan la hipofunción lagrimal y salival, como diuréticos, antihipertensivos, anticolinérgicos y antidepresivos.

El mejor sustitutivo en la xerostomía es el agua. En el caso de sequedad vaginal, se pueden utilizar geles a base de ácido propiónico. Para estimular las secreciones, se administra pilocarpina oral (5 mg c/8 h) o cevimelina (30 mg c/8 h); ambas mejoran la sequedad y son bastante bien toleradas. La hidroxicloroquina (200 mg) es útil para las artralgias.

En los pacientes con acidosis tubular renal se proporciona bicarbonato de sodio oral (0.5 a 2 mmol/kg c/6 h). Los glucocorticoides (1 mg/kg por día) y los inmunodepresores (p. ej., ciclofosfamida) sólo están indicados para el tratamiento de la vasculitis sistémica. Los factores de necrosis antitumoral son ineficaces. El anticuerpo monoclonal a CD20 parece ser efectivo en individuos con la enfermedad sistémica, sobre todo en aquellos con vasculitis, artritis y fatiga. La combinación de anti-CD20 con un régimen regular a base de CHOP (ciclosporina, hidroxidaunorrubicina, vincristina y prednisona) eleva la tasa de sobrevida en los pacientes con linfomas de alto grado.

CUADRO 384-1 **Criterios de ASAS para la clasificación de espondiloartritis axil (aplicable a pacientes con dorsalgia con duración ≥3 meses y que comenzó <45 años de vida)[a]**

Sacroilitis en estudios de imagen y además ≥1 característica de SpA	o	HLA-B27 y además ≥otras 2 manifestaciones de SpA
Sacroilitis en estudios de imagen		Manifestaciones de SpA
• Inflamación activa (aguda) en MRI que sugiere fuertemente sacroilitis asociada a SpA[b]		• Dorsalgia de origen inflamatorio[d]
y/o		• Artritis[e]
• Sacroilitis radiográfica definitiva con arreglo a los criterios de Nueva York, modificados[c]		• Entesitis (talón)[f]
		• Uveítis anterior[g]
		• Dactilitis[e]
		• Psoriasis[e]
		• Enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa[e]
		• Respuesta adecuada a NSAID[h]
		• Antecedente familiar de SpA[i]
		• HLA-B27
		• Incremento de CRP[j]

[a] Sensibilidad, 83%, especificidad, 84%. El componente imagenológico solo (sacroilitis) posee una sensibilidad de 66% y especificidad de 97%. [b] Edema de médula ósea, osteítis o ambas manifestaciones en la recuperación de la inversión corta tau (STIR) o la imagen T1 con gadolinio como medio de contraste. [c] Bilateral grado ≥2 o unilateral grados 3 o 4. [d] Consúltese el texto respecto a criterios. [e] Pasada o presente, diagnosticada por un médico. [f] Dolor o hipersensibilidad pasados o presentes en la exploración de la inserción calcánea del tendón de Aquiles o la aponeurosis plantar. [g] Pasado o presente confirmada por un oftalmólogo. [h] Alivio sustancial de la dorsalgia entre 24-48 h después de una dosis completa de NSAID. [i] Parientes de primero o segundo grado con espondilitis anquilosante (AS), psoriasis, uveítis, artritis reactiva (ReA) o enfermedad intestinal inflamatoria (IBD). [j] Después de exclusión de otras causas de incremento de CRP.

Abreviaturas: ASAS, Assessment of Spondyloarthritis International Society; CRP, proteína C-reactiva; MRI, imágenes por resonancia magnética; NSAID, fármacos antiinflamatorios no esteroideos; SpA, espondiloartritis.

Fuente: Con autorización de M Rudwaleit *et al.*: Ann Rheum Dis 68:777, 2009. Copyright 2009, con permiso de BMJ Publishing Group Ltd.

384 Espondiloartritis

Joel D. Taurog, John D. Carter

Las espondiloartritis son un grupo de trastornos por "superposición" o mixtos que comparten algunos signos clínicos y vínculos genéticos; entre ellos están la espondilitis anquilosante (AS, *ankylosing spondylitis*), la artritis reactiva , la artritis y la espondilitis psoriásicas, la artritis y la espondilitis enteropáticas, la espondiloartritis juvenil (SpA, *spondyloarthritis*) y la SpA indiferenciada. La semejanza de las manifestaciones clínicas y la predisposición genética sugiere que los trastornos de esta categoría comparten mecanismos patógenos.

ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

La AS es un trastorno inflamatorio de causa desconocida que afecta predominantemente el esqueleto de la cabeza y el tronco; también se afectan las articulaciones periféricas y estructuras extraarticulares. La enfermedad suele comenzar en el segundo o tercer decenio de la vida y la prevalencia varones/mujeres es de 2:1 y 3:1. En Estados Unidos el término *espondiloartritis axil* es de uso común, apoyado por los criterios formulados en 2009 **(cuadro 384-1)**. Dicha clasificación incluye AS definidas y en etapas incipientes que aún no cumplen con los criterios clásicos de AS, pero pueden abarcar también otros cuadros con una evolución natural diferente.

EPIDEMIOLOGÍA

La AS presenta una relación notable con el antígeno de histocompatibilidad HLA-B27 y aparece a nivel mundial en proporción aproximada con la prevalencia de dicho antígeno (B27) **(cap. 373e)**. En caucásicos de Estados Unidos, la prevalencia de B27 es de 7%, en tanto que es de 90% en pacientes de AS, independientemente de la intensidad de la enfermedad.

En encuestas de población aparece AS en 1 a 6% de adultos que heredaron el antígeno B27, en tanto que la prevalencia es de 10 a 30% en parientes adultos de primer grado con positividad de B27 del caso índice de AS (probando). Las tasas de concordancia en gemelos idénticos se acerca a 65%. La susceptibilidad a presentar AS depende en gran medida de factores genéticos, y el antígeno B27 comprende menos de 50% del componente genético. El análisis de polimorfismo de un solo nucleótido de todo el genoma (SNP, *single-nucleotide polymorphism*) ha permitido identificar más de 30 alelos adicionales de susceptibilidad.

PATOLOGÍA

La sacroilitis suele ser la primera manifestación de AS. Los datos de su imagen patológica provienen de estudios de biopsia y necropsia que abarcan duraciones muy diversas de la enfermedad. La sinovitis y la médula mixoide constituyen los cambios más tempranos y le siguen en frecuencia el *pannus* o paño sinovial y el tejido de granulación subcondral. También son parte del cuadro el edema de la médula roja, la entesitis y la diferenciación condroide. En este trastorno prevalecen los macrófagos, los linfocitos T, los plasmacitos y los osteoclastos. Al final, los bordes articulares erosionados son sustituidos poco a poco por fibrocartílago regenerado y después por hueso (osificación). La articulación puede quedar totalmente obliterada.

En la columna vertebral, las piezas estudiadas han sido obtenidas por extirpación quirúrgica en casos de enfermedad avanzada, o recuperadas de necropsias. En el tejido conjuntivo paravertebral, en la unión del anillo fibroso y el hueso de la vértebra se identifica tejido de granulación inflamatorio, y en algunos casos en todo el anillo exterior. Las fibras de este último anillo están erosionadas y sustituidas finalmente por hueso, que forma el inicio de un sindesmofito que crece por osificación endocondral ininterrumpida para al final unir en un puente los cuerpos vertebrales vecinos. La evolución ascendente de este cuadro culmina en la llamada "columna de bambú". Otras lesiones en la columna vertebral incluyen la osteoporosis difusa (desaparición del hueso trabecular a pesar de la acreción de hueso perióstico), erosión de los cuerpos vertebrales a nivel del borde distal, formas "cuadradas" o "de barril" de las vértebras e inflamación y destrucción del borde de disco/hueso. Es frecuente la artritis inflamatoria de las articulaciones apofisarias (facetarias), con sinovitis, inflamación del punto de inserción de la cápsula articular en el hueso y tejido de granulación subcondral en la médula ósea. La erosión del cartílago articular por el *pannus* o paño suele ser seguida de anquilosis ósea; lo anterior antecede a la formación de los sindesmofitos que unen "en puente" los discos vecinos. En la columna vertebral y la zona proximal del fémur desde fecha temprana de la enfermedad disminuye la densidad de minerales en huesos.

La sinovitis periférica en AS presenta notable vascularización que también se manifiesta nítidamente en forma de macrovascularización flexuosa durante la artroscopia. Se detectan también signos como hiperplasia de la capa de revestimiento, infiltración por células linfoideas y formación de *pan-*

nus. Son frecuentes las erosiones cartilaginosas centrales causadas por proliferación del tejido de granulación subcondral. Hay que insistir en que las características de la artritis periférica en AS y otras formas de SpA son semejantes, aunque diferentes de las que se observan en la artritis reumatoide.

La inflamación de la entesis fibrocartilaginosa, la región en que se fijan al hueso un tendón, un ligamento o la cápsula articular, es una lesión característica de AS y de otras SpA en sitios axiles y periféricos. La entesitis se acompaña de edema notable de la médula ósea vecina y se caracteriza a menudo por lesiones erosivas que terminarán por mostrar osificación.

También se observa en el colon o la zona distal del íleon inflamación intestinal subclínica en la mayor parte de los pacientes de SpA. La arquitectura histológica de tal trastorno se describe en "Artritis enteropática".

PATOGENIA

La patogenia de AS es mediada por mecanismos inmunitarios, pero hay muy pocas pruebas directas de que exista autoinmunidad con especificidad antigénica y hay datos que sugieren que se trata más bien de una patogenia autoinflamatoria. No hay certeza alguna en cuanto al sitio primario donde inicia la enfermedad. La respuesta impresionante del trastorno al bloqueo terapéutico del factor α de necrosis tumoral (TNF-α; *tumor necrosis factor α*) denota que dicha citocina interviene de forma decisiva en la inmunopatogenia de AS. Otros genes vinculados con la vía de TNF muestran un vínculo con AS e incluyen *TNFRSF1A, LTBR* y *TBKBP1*. Pruebas más recientes relacionan netamente a la vía citocínica de interleucina (IL) 23/IL-17 en la patogenia de la enfermedad. Cuando menos cinco genes en esta vía muestran vinculación con AS incluidos *IL23R, PTER4, IL12B, CARD9* y *TYK2*. Todos estos genes también están vinculados con enfermedad intestinal inflamatoria (IBD, *inflammatory bowel disease*) y tres genes también se vinculan con la psoriasis. Las concentraciones séricas de IL-23 y de IL-17 aumentan en personas con AS. Los ratones con altas concentraciones de IL-23 muestran en la entesis infiltración espontánea de células de CD3+CD4–CD8– que portan los receptores de IL-23 y que producen IL-18 e IL-22. El dato anterior sugiere la posibilidad de que células de inmunidad innata topoespecíficas pudieran intervenir de manera decisiva y crítica en la especificidad anatómica de las lesiones. Los mastocitos y en menor extensión los neutrófilos al parecer constituyen las principales células productoras de IL-17 en la artritis periférica, en tanto que los neutrófilos que generan dicha citocina se manifiestan notablemente en las articulaciones apofisarias. También en pacientes de AS se han detectado niveles altos de linfocitos T γδ circulantes que expresan receptores de IL-23 y que producen IL-17.

Otros genes asociados codifican otras citocinas o sus receptores (*IL6R, IL1R1, IL1R2, IL7R, IL27*), factores de transcripción que participan en la diferenciación de células inmunitarias (*RUNX3, EOMES, BACH2, NKX2-3, TBX21*), u otras moléculas que intervienen en la activación o regulación de las respuestas inmunitarias o inflamatorias (*FCGR2A, ZMIZ1, NOS2, ICOSLG*).

La articulación sacroiliaca inflamada está infiltrada por linfocitos T CD4+ y CD8+ y macrófagos y en ella se detectan concentraciones altas de TNF-α, principalmente al inicio de la enfermedad. En lesiones avanzadas se ha detectado en abundancia factor transformador de crecimiento β (TGF-β). La sinovitis periférica en AS y otras espondiloartritis se caracterizan por la presencia de neutrófilos, macrófagos que expresan CD68 y CD163, linfocitos T CD4+ y CD8 y linfocitos B. En la tinción sobresalen la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1, *intercellular adhesion molecule 1*); la molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM-1, *vascular cell adhesion molecule 1*), la metaloproteinasa 3 de matriz (MMP-3, *matrix metalloproteinase 3*) y las proteínas 8 y 14 ligadas al mieloide (MRP-8 y MRP-14, *myeloid-related proteins 8 and 14*). A diferencia de lo observado en la membrana sinovial de la artritis reumatoide (RA), no se identifican proteínas citrulinadas ni complejos del péptido gp39 de cartílago/complejos de histocompatibilidad mayor (MHC, *major histocompatibility complexes*). Sin embargo, las proteínas citrulinadas se identifican en la sangre.

No se ha identificado algún hecho específico o agente exógeno que induzca el comienzo de la enfermedad, aunque los signos de superposición con la artritis reactiva e IBD y la participación de la vía IL-23/IL-17 sugieren que las bacterias intestinales pudieran intervenir en la patogenia y se ha dicho que hay daño microscópico por la sobrecarga mecánica en los sitios de entesis.

Se ha probado firmemente que HLA-B27 participa en forma directa en la patogenia de AS, pero no se ha dilucidado su intervención exacta a nivel molecular. Las ratas transgénicas respecto a HLA-B27 terminaron por mostrar artritis y espondilitis, situación que no fue modificada por la ausencia de CD8. En consecuencia, parecería que la clásica presentación de antígeno peptídico a linfocitos T CD8+ no constituye el mecanismo patógeno primario. Sin embargo, el vínculo de AS con ERAP1 que influye fuertemente el repertorio del péptido de clase I de MHC, se identifica sólo en pacientes B27+ lo cual sugiere que, a pesar de todo, es importante la unión del péptido con dicho antígeno (B27). Las parejas de alelos ERAP1 que se detectan en pacientes de AS muestran menor actividad de peptidasa, en comparación con los observados en testigos sanos. La cadena pesada de B27 muestra la tendencia poco común al plegamiento equivocado, proceso que pudiera ser proinflamatorio. Datos de estudios genéticos y funcionales en humanos ha sugerido la participación de los linfocitos naturales citolíticos (NK, *natural killer*) en el caso de AS, tal vez por medio de la interacción con homodímeros de la cadena pesada de B27. Las ratas con B27 predispuestas a SpA muestran deficiente función de células dendríticas y comparten con los enfermos de AS una expresión génica peculiar de "interferón inverso" característico en células de presentación de antígeno.

La neoformación ósea en AS al parecer se basa en gran medida en la formación de hueso encondral y surge sólo en el compartimiento perióstico. Guarda relación con la ausencia de regulación de la vía señalizadora Wnt que controla la diferenciación de células mesenquimatosas en osteofitos, por parte de los inhibidores DKK-1 y esclerostina. Datos y pruebas indirectos obtenidos de modelos animales también señalan la intervención de proteínas morfógenas óseas, proteínas "erizo" y prostaglandina E_2. Subsiste la controversia activa en cuanto a si la neoformación de hueso vertebral en AS es una secuela de la inflamación o si aparece independientemente de ella. La segunda hipótesis se basa en la observación de que el tratamiento contra TNF-α que podría suprimir la inflamación, no suprime la formación de sindesmofitos. El TNF-α es un inductor identificado de DKK-1 que inhibe la osteogénesis. Estudios recientes con MRI sugieren que las lesiones inflamatorias vertebrales que experimentan metaplasia hasta la forma de adipocitos (intensificación de la señal con ponderación de T1) son el sitio predominante ulterior de sindesmofitos, a pesar del uso de fármacos anti-TNF-α, en tanto muestran resolución las lesiones inflamatorias agudas incipientes. Datos de un estudio reciente sugirieron que la rapidez de formación de sindesmofitos disminuye después de >4 años de administración de fármacos contra TNF-α.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones de la enfermedad por lo común surgen por primera vez a finales de la adolescencia o comienzos de la vida adulta; la mediana de edad en países del hemisferio occidental es a los 23 años. En 5% de los pacientes, los síntomas comienzan después de los 40 años. La manifestación inicial es un dolor sordo de comienzo insidioso que se percibe en plano profundo de la región lumbar inferior o glútea acompañado de rigidez matinal lumbar que dura varias horas, que mejora con la actividad y reaparece con la inactividad. En término de meses el dolor se torna persistente y bilateral. La exacerbación nocturna del dolor obliga al paciente a ponerse de pie y caminar.

En algunas personas la hiperestesia ósea (que posiblemente refleja entesitis u osteítis) puede acompañar a la lumbalgia o la rigidez, en tanto que en otras puede ser la molestia predominante. Entre los sitios en que surge más comúnmente están las uniones costoesternales, apófisis espinosas, crestas iliacas, los trocánteres mayores y tuberosidades isquiáticas, tubérculos tibiales, y astrágalos. La artritis coxal y escapular (articulaciones "de la raíz") se considera parte de la enfermedad de huesos de cabeza y tronco. La artritis coxal ocurre en 25 a 35% de los pacientes, en tanto que la escapular es mucho menos común. A veces la artritis coxal intensa aislada o el dolor óseo en el tórax puede ser la molestia inicial y la artropatía coxal puede ser el signo predominante en el cuadro clínico. Las artritis de articulaciones periféricas distintas de la coxal y la escapular, por lo regular asimétricas, se observan incluso en 30% de los pacientes. El dolor cervical y la rigidez por afectación de la columna de esa zona por lo común son manifestaciones relativamente tardías, aunque en ocasiones son los síntomas predominantes. Pacientes ocasionales, en particular del grupo de ancianos, tienen como cuadro inicial predominantemente síntomas de orden general.

La AS presenta a veces un inicio juvenil, en países en desarrollo. Por lo regular predominan la artritis y la entesitis periférica y a finales de la adolescencia aparecen los síntomas del esqueleto de la cabeza y del tronco.

Al inicio, los signos físicos son manifestaciones del proceso inflamatorio. El hallazgo más específico comprende la pérdida de la movilidad raquídea con limitación de la flexión anterior y lateral y extensión de la columna lumbar y la expansión del tórax. La limitación del movimiento por lo común no guarda proporción con el grado de anquilosis ósea y según se piensa, tal vez refleja el espasmo muscular que es consecuencia del dolor y de la inflamación. El dolor en las articulaciones sacroiliacas puede ser inducido por presión directa o sobretensión en tales estructuras. Además, comúnmente hay hiperestesia con la palpación de la apófisis espinosa posterior y otros sitios de dolor óseo sintomático, al tacto.

La prueba modificada de Schober es una estrategia útil para medir la flexión de la columna lumbar. El paciente permanece erecto con sus talones juntos y se hacen marcas en la columna, en la unión lumbosacra (que se identifica por una línea horizontal entre las espinas iliacas posterosuperiores) y otra a 10 cm por arriba. En este momento se pide a la persona que flexione al máximo hacia adelante su cintura, con las rodillas en extensión total, y se mide la distancia entre las dos marcas.

Dicha distancia aumenta ≥5 cm si la movilidad es normal y <4 cm en el caso de que disminuya. La expansión del tórax se mide por la diferencia entre la distancia a nivel del cuarto espacio intercostal en varones y en un punto exactamente por debajo de las mamas en las mujeres, con las manos del paciente apoyadas en la cabeza o detrás de la misma, entre la inspiración y la espiración forzadas máximas. La expansión normal del tórax es ≥5 cm. La flexión lateral mide la distancia que se desplaza el dedo medio del paciente en sentido inferior en la pierna con la flexión máxima. La distancia normal es >10 cm.

Si dichas articulaciones están afectadas, por lo regular se observa limitación o dolor con el movimiento de las caderas o los hombros. Hay que destacar que al inicio de los casos poco intensos los síntomas pueden ser sutiles e inespecíficos y la exploración física no aporta datos.

La evolución de la enfermedad es muy variable y va de la persona con rigidez leve y radiografías normales hasta el paciente con fusión total de la columna y artritis coxal bilateral intensa y se acompaña de artritis periférica grave y manifestaciones extraarticulares. El dolor tiende a persistir al inicio de la enfermedad y más adelante se torna intermitente y alternan exacerbaciones y periodos asintomáticos. En el típico caso grave y sin tratamiento con evolución de la espondilitis hasta la formación de sindesmofitos, la postura de la persona experimenta cambios característicos en que hay obliteración de la lordosis lumbar, atrofia de glúteos e intensificación de la cifosis torácica. Puede haber desplazamiento del cuello hacia adelante (postura agachadiza) o contracturas en flexión de las caderas compensada por la flexión de la rodilla. La evolución del trastorno se estima clínicamente por la disminución de la talla, y limitaciones de la expansión del tórax y la flexión espinal y de la distancia del occipucio a la pared. El médico se topa rara vez con sujetos que tienen deformidades avanzadas y que señalan que nunca tuvieron síntomas intensos.

Los factores que permiten anticipar mejor la evolución radiográfica (véase adelante) son la presencia de sindesmofitos, varios marcadores de inflamación intensa, y tabaquismo. En algunos de los estudios (no todos) el hecho de que AS comenzó en la adolescencia y hubo afectación temprana de las caderas, guardan relación con el peor pronóstico. En mujeres, la AS tiende a evolucionar con menor frecuencia hasta la anquilosis intestinal total, pero puede haber una mayor prevalencia de anquilosis cervical aislada y artritis periférica. En países industrializados, la artritis periférica (en sentido distal a las caderas y los hombros) aparece en menos de la mitad de los sujetos con AS, por lo regular como manifestación tardía, en tanto que en países en desarrollo, la prevalencia es mucho mayor y típicamente comienza en los inicios de la enfermedad. El embarazo no tiene un efecto constante en AS y los síntomas pueden mejorar, no cambiar o mostrar deterioro en 33% de las embarazadas, respectivamente.

La complicación más grave de la enfermedad raquídea es la fractura de la columna, que puede aparecer incluso con traumatismos de poca monta, en las vértebras rígidas y osteoporóticas. Más a menudo el trastorno se manifiesta en las vértebras cervicales más bajas. Las fracturas suelen ser desplazadas y causan daño medular. Una encuesta reciente sugirió un riesgo permanente de >10% de fracturas. En ocasiones, una fuente no identificada de dolor localizado persistente, disfunción neurológica o ambos factores, denotan la fractura a través de la unión discovertebral del arco neural vecino, situación llamada *pseudoartrosis*, que surge más a menudo en la columna toracolumbar. Es frecuente observar la forma de cuña de las vértebras torácicas, y guarda relación con la cifosis muy intensa.

La manifestación extraarticular más frecuente es la uveítis anterior aguda que se observa incluso en 40% de los pacientes y que surge antes que la espondilitis. Las crisis por lo regular son unilaterales y causan dolor, fotofobia y epífora intensa; el cuadro tiende a reaparecer a menudo en el ojo contrario. Las cataratas y el glaucoma secundario son secuelas frecuentes. Se sabe que incluso en 60% de los pacientes de AS hay inflamación del colon o del íleon que por lo regular es asintomática, pero en 5 a 10% de individuos con AS surge IBD franca (véase "Artritis enteropática" adelante). En promedio, 10% de los pacientes que cumplen con los criterios de AS tienen psoriasis (véase "Artritis psoriásica" adelante). En un porcentaje bajo de individuos se advierte insuficiencia aórtica que culmina en ocasiones en insuficiencia cardiaca congestiva, a veces en fase temprana. No es raro observar bloqueo cardiaco de tercer grado, solo o junto con la insuficiencia aórtica. Las lesiones pulmonares y la disfunción cardiaca subclínicas pueden ser relativamente frecuentes. Entre las complicaciones tardías raras están el síndrome de cola de caballo y la fibrosis de lóbulos superiores de los pulmones. La fibrosis retroperitoneal es un trastorno raro coexistente. Se ha señalado que la prostatitis muestra una mayor prevalencia. La amiloidosis es poco común **(cap. 137)**.

Algunos índices validados de actividad de la enfermedad y puntos finales funcionales se usan ampliamente en el estudio y tratamiento de AS, entre ellos en particular el *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (BASDAI) y el *Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score* (ASDAS), ambos índices de actividad de la enfermedad, y el *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI) que mide la limitación de las actividades de la vida diaria y varias medidas de los cambios radiográficos. La calificación Harris de la cadera, aunque no es específica de AS, es útil. Pese a la persistencia de la enfermedad, casi todos los pacientes conservan su empleo provechosamente. Algunos de los estudios de la sobrevida en AS (no todos) han sugerido que AS acorta la esperanza de vida en comparación con lo observado en la población general. La mortalidad atribuible a la enfermedad en gran medida es resultado de traumatismos raquídeos, insuficiencia aórtica, insuficiencia respiratoria, nefropatía por amiloide o complicaciones del tratamiento, como hemorragia de la zona alta del tubo digestivo. Se desconoce la trascendencia del tratamiento contra TNF en los puntos finales y la mortalidad, excepto en que hay mejoría significativa de la productividad laboral.

DATOS DE LABORATORIO

Ningún estudio de laboratorio aporta datos que confirmen el diagnóstico de AS. En casi todos los grupos étnicos, en 80 a 90% de los pacientes se identifica HLA-B27. En ocasiones (no siempre) aumenta la velocidad de eritrosedimentación (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*) y el nivel de proteína C-reactiva (CRP, *C-reactive protein*). Puede haber anemia de poca importancia. Los individuos con enfermedad intensa pueden mostrar aumento de las concentraciones de fosfatasa alcalina. Comúnmente aumentan las concentraciones séricas de IgA. En gran medida no se identifican el factor reumatoide, el péptido citrulinado anticíclico (CCP, *cyclic citrullinated peptide*) y los anticuerpos antinucleares (ANA, *antinuclear antibodies*), salvo que sean causados por una enfermedad coexistente, aunque pudieran aparecer los ANA con el tratamiento contra TNF. Los niveles circulantes de linfocitos T CD8+ son bajos y los niveles séricos de la metaloproteinasa de la matriz 3 guardan relación con la actividad de la enfermedad. El líquido sinovial de las articulaciones periféricas en AS es de tipo inflamatorio inespecífico. En casos con restricción del movimiento de la pared del tórax, frecuentemente hay disminución de la capacidad vital y aumento de la capacidad funcional residual, pero el flujo de aire es normal y por lo común se conserva adecuadamente la función ventilatoria.

DATOS RADIOGRÁFICOS

Al final aparece en la AS, sacroilitis demostrable por estudios radiográficos, por lo común simétrica. Los cambios incipientes en las radiografías corrientes son borramiento de los bordes corticales de hueso subcondral, a lo que siguen erosiones y esclerosis. La evolución de las erosiones ocasiona el llamado "pseudoensanchamiento" del espacio articular; como sobreviene la anquilosis fibrosa y después ósea, las articulaciones pueden quedar obliteradas.

En la columna lumbar, la evolución de la enfermedad hace que se enderecen las vértebras, causada por la desaparición de la lordosis, y la esclerosis reactiva proveniente de la osteítis de los ángulos anteriores de los cuerpos vertebrales, con erosión ulterior, ocasiona el contorno "cuadrado" o incluso "en barril" de uno o más cuerpos vertebrales. La osificación progresiva causa la formación final de sindesmofitos marginales identificables en las radiografías simples en la forma de "puentes" óseos que conectan cuerpos vertebrales sucesivos en plano anterior y lateral.

A veces transcurren años para que se manifiesten en las radiografías simples anomalías sacroiliacas inequívocas, y en consecuencia se utiliza cada vez más MRI en el diagnóstico de la enfermedad. La sacroilitis activa se visualiza mejor por MRI dinámica con saturación de grasa, sea con la secuencia del turbo espín con ponderación de T2, o la recuperación de inversión de tau corta (STIR, *short tau inversion recovery*) con alta resolución o imágenes con ponderación de TI y medio de contraste. Con dichas técnicas se identifican en forma sensible la inflamación intraarticular temprana, los cambios en cartílago y el edema subyacente en médula ósea en la sacroilitis **(fig. 384-1)**. También son muy sensibles para la valoración de los cambios agudos y crónicos en la columna **(fig. 384-2)**.

La disminución de la densidad de minerales en hueso se detecta por absorciometría radiológica con doble energía en el cuello femoral y la columna lumbar. El uso de una proyección lateral del cuerpo vertebral L3 puede evitar las cifras aumentadas falsas en relación con la osificación espinal.

FIGURA 384-1. Sacroilitis incipiente en una persona con espondilitis anquilosante, indicada por edema notable en la médula ósea yuxtaarticular (***asterisco***), membrana sinovial y cápsula articular (***flecha fina***) y ligamentos interóseos (***flecha gruesa***) en una MRI con recuperación de la inserción tau corta (STIR). *(Con autorización de M Bollow et al.: Zeitschrift für Rheumatologie 58:61, 1999.)*

DIAGNÓSTICO

Es importante confirmar el diagnóstico de AS temprana antes de que ocurran deformidades irreversibles. El objetivo anterior representa un gran problema y un obstáculo, por varias razones: 1) la dorsalgia es muy frecuente, pero AS es menos común; 2) el diagnóstico provisional inicial suele depender de signos clínicos y exige notable experiencia, y 3) las personas jóvenes con manifestaciones de AS a menudo no solicitan atención médica. Los criterios de New York modificados, muy utilizados (1984) se basan en la presencia de sacroilitis radiográfica definida, y absolutamente no son sensibles en casos tempranos o de poca monta. En 2009, *Assesment of Spondyloarthritis International Society* propuso nuevos criterios para calificar SpA de esqueleto de cabeza y tronco (cuadro 384-1), aplicables a personas en término de ≥3 meses de mostrar dorsalgia, y que tenían menos de 45 años para la fecha del comienzo de su cuadro. La inflamación activa de las articulaciones sacroiliacas, valorada por MRI dinámica se consideró equivalente a la sacroilitis radiográfica definitiva (véase adelante).

Es importante diferenciar AS de otras muchas causas de lumbalgia, algunas mucho más frecuentes que AS. Para tener las condiciones necesarias para servir como criterio de la dorsalgia inflamatoria de SpA axil (de cabeza y tronco) (cuadro 384-1), la dorsalgia crónica (que persistió ≥3 meses) debe poseer cuatro o más de los signos característicos siguientes: 1) al inicio, el paciente debió tener <40 años de vida; 2) comienzo insidioso; 3) mejoró con el ejercicio; 4) no mejoró con el reposo, y 5) dolor por la noche y mejoría con la bipedíación. Otros signos comunes de la dorsalgia inflamatoria comprenden rigidez matinal >30 min; despertar por la dorsalgia durante la segunda mitad de la noche solamente y dolor alternante de glúteos. En la toma de decisiones clínicas todos los signos anteriores son aditivos. Salvo AS, las causas más comunes de dorsalgia son predominantemente mecánicas o degenerativas y no inflamatorias primarias y no tienden a presentar agrupamiento de tales signos.

Es importante diferenciar de AS, las causas menos comunes de tipo metabólico, infeccioso o canceroso de la dorsalgia, incluidas espondilitis infecciosa, espondilodiscitis y sacroilitis, y un tumor primario o metastásico. La ocronosis causa un fenotipo similar en sus aspectos clínicos y radiográficos al de AS. La calcificación y la osificación de ligamentos paraespinosos se observa en la *hiperostosis esquelética idiopática difusa* (DISH, *diffuse idiopathic skeletal hyperostosis*), que afecta en la etapa media de la vida y la ancianidad, y que por lo regular no es sintomática. La calcificación ligamentosa genera la imagen de "escurrimiento de cera" en el cuerpo anterior de las vértebras. Se conservan los espacios discales intervertebrales y las articulaciones sacroiliacas y apofisarias tienen aspecto normal, lo cual permite diferenciar DISH de la espondilosis y de AS, respectivamente.

TRATAMIENTO ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

Todas las variedades terapéuticas de AS deben incluir un programa de ejercicios diseñado para conservar la postura y los arcos de movimiento. Entre los fármacos de primera línea contra tal enfermedad están los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) que disminuyen el dolor espontáneo y a la palpación, y mejoran la movilidad de muchos pacientes de AS. Se han acumulado pruebas cada vez mayores de que la administración continua de NSAID en altas dosis lentifica la evolución radiográfica, particularmente en personas que están expuestas a un mayor riesgo de tal situación evolutiva. Sin embargo, muchas personas con AS muestran síntomas persistentes a pesar de la administración de NSAID y es probable que se beneficien del tratamiento contra TNF-α. La administración de infliximab (anticuerpo monoclonal contra TNF-α quimérico humano/murino), etanercept (proteína de fusión IgG-receptor de TNF-α p75 soluble), adalimumab o golimumab (anticuerpos monoclonales contra TNF-α de humanos, o certalizumab pegol [anticuerpo monoclonal contra TNF-α murino humanizado]) han generado disminuciones rápidas, profundas y sostenidas de todos los índices clínicos y datos de estudios de laboratorio, en relación con la actividad de la enfermedad. En el caso de una buena respuesta se advierte mejoría notable en los indicadores objetivos y subjetivos de actividad de la enfermedad y funciones, que incluyen ri-

Imagen inicial Semana 24

FIGURA 384-2. Inflamación de la columna (espondilodiscitis) en un paciente de espondilitis anquilosante con una respuesta impresionante a la administración de infliximab. MRI con ponderación en T1 y gadolinio como medio de contraste con saturación de grasa en la fase inicial y después de 24 semanas de administrar infliximab. *(Con autorización de J Braun et al.: Arthritis Rheum 54:1646, 2006.)*

gidez matinal, dolor, movilidad de la columna, hinchazón de articulaciones periféricas, CRP y ESR. Los estudios con MRI denotan resolución sustancial del edema de la médula ósea, entesitis y derrames articulares en las articulaciones sacroiliacas, columna y articulaciones periféricas (fig. 384-2). Se han obtenido resultados similares en estudios grandes, comparativos y con asignación al azar de los cuatro agentes mencionados y muchos ensayos abiertos.

En promedio, la mitad de los pacientes logra una disminución de ≥50% en BASDAI. La respuesta tiende a ser estable con el transcurso del tiempo y son frecuentes las remisiones parciales o completas. Los elementos anticipatorios de las mejores respuestas comprenden edad joven, la menor duración de la enfermedad, mayores marcadores de inflamación basales y menor discapacidad funcional basal. A pesar de todo, algunos sujetos con la enfermedad de vieja fecha e incluso con anquilosis raquídea pueden obtener beneficio significativo. El incremento de la densidad de minerales en hueso se identifica incluso desde las 24 semanas de haber comenzado el tratamiento. Hay datos de que los fármacos anti-TNF no evitan la formación de sindesmofitos, aunque ello tal vez sería válido predominantemente en los primeros años de tratamiento. Se ha propuesto un mecanismo del planteamiento anterior con base en la observación de que TNF-α inhibe la formación de hueso nuevo por el incremento en las moléculas del DKK-1, regulador negativo de la vía señalizadora sin alas (Wnt) que induce la actividad de osteoblastos. Las concentraciones séricas de DKK-1 son inadecuadamente bajos en pacientes de AS y también quedan suprimidas con la administración de fármacos anti-TNF.

El infliximab se aplica por vía IV a razón de 3 a 5 mg/kg de peso corporal, que se repite dos semanas y seis semanas después, y a intervalos de ocho semanas a partir de esa fecha. El etanercept se aplica por inyección subcutánea a razón de 50 mg una vez por semana. El adalimumab se administra por inyección subcutánea a razón de 40 mg cada 15 días. El golimumab se administra por inyección subcutánea a razón de 50 o 100 mg cada cuatro semanas. Cetolizumab pegol se aplica por inyección subcutánea, en dosis de 400 mg cada cuatro semanas.

Hasta la fecha se ha observado que los fármacos potentes inmunodepresores mencionados son relativamente inocuos, pero los pacientes quedan expuestos a un mayor riesgo de infecciones graves, entre otras, la tuberculosis diseminada. Son frecuentes las reacciones de hipersensibilidad a la venoclisis o en el sitio de la inyección. Se han identificado con frecuencia cada vez mayor casos de psoriasis inducida por los fármacos anti-TNF. También se han notificado casos raros de enfermedad similar al lupus eritematoso sistémico y trastornos hematológicos como pancitopenia, alteraciones desmielinizantes, exacerbación de la insuficiencia cardiaca congestiva y hepatopatía grave. Al parecer la incidencia global de cánceres no aumenta en personas con AS que reciben fármacos anti-TNF, pero se sabe de casos aislados de cánceres de la sangre que surgieron poco después de comenzar el tratamiento.

A causa de su costo alto, los posibles efectos adversos graves y los resultados desconocidos a largo plazo con dichos fármacos, habrá que restringir su empleo a personas con diagnóstico definitivo y confirmado y enfermedad activa (BASDAI ≥4 de cada 10 y opinión de expertos), que reaccionen inadecuadamente al tratamiento, cuando menos con dos NSAID diferentes. Antes de comenzar la administración de fármacos anti-TNF se realiza prueba antituberculina a los pacientes, para valorar su reactividad a la tuberculina (TB) y todos los reactores (≥5 mm de diámetro en la cutirreacción con PPD o una prueba positiva con cuantiferón) deben ser tratados con fármacos anti-TB. Entre las contraindicaciones están la infección activa o el riesgo alto de infección; cánceres o estados premalignos y el antecedente de lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple y autoinmunidad similar. Entre las contraindicaciones relativas están el embarazo y el amamantamiento. Continuar el tratamiento más allá de 12 semanas necesita una disminución de 50% en BASDAI o reducción absoluta de ≥2 de cada 10 y opinión favorable de expertos. Puede ser eficaz cambiar a un segundo producto anti-TNF en particular si hubo respuesta a un primero y se perdió, en vez de llegar a la ineficacia primaria. La sulfasalazina en dosis de 2 a 3 g/día, según estudios, genera beneficio pequeño más bien contra la artritis periférica. Antes de utilizar los productos anti-TNF es importante emprender una prueba terapéutica de dichos fármacos en pacientes que tienen predominantemente artritis periférica. A pesar de que se usa ampliamente metotrexato, no ha demostrado beneficio alguno en AS ni tienen utilidad terapéutica las sales de oro y los glucocorticoides VO. Se ha señalado posible beneficio en AS con la administración de 200 mg de talidomida/día, que quizás actúa a través de inhibición de TNF-α.

En investigaciones en humanos, los anticuerpos monoclonales ustekinumab (contra IL-12/23) y el secukinumab (contra IL-17) han producido resultados promisorios, pero en Estados Unidos no se ha aprobado su uso contra AS.

La indicación más común para operaciones quirúrgicas en sujetos con AS es la artritis grave de las articulaciones coxofemorales, en quienes la artroplastia total de cadera alivia impresionantemente el dolor y la rigidez. Algunos pacientes se pueden beneficiar de la corrección quirúrgica de deformidades en flexión extrema de la columna o de subluxación atlantoaxoidea.

Las crisis de uveítis suelen ser tratadas de forma eficaz con glucocorticoides locales junto con fármacos midriáticos, aunque a veces se necesitan glucocorticoides sistémicos, fármacos inmunodepresores o productos anti-TNF; estos últimos disminuyen la frecuencia de las crisis de uveítis en personas con AS, aunque se han observado casos de uveítis nueva o repetitiva después de utilizar el inhibidor, especialmente en el caso de etanercept.

Las cardiopatías coexistentes obligan a veces a la colocación de un marcapaso, al remplazo de válvula aórtica, o a ambas medidas. En la actualidad, el tratamiento de la osteoporosis de huesos de cabeza y tronco es similar al que se usa contra la osteoporosis primaria, porque no se dispone de datos específicos contra AS.

ARTRITIS REACTIVA

La *artritis reactiva* (ReA, *reactive arthritis*) denota la artritis aguda no purulenta que complica una infección en cualquier zona del cuerpo. En años recientes se ha utilizado predominantemente tal denominación para nombrar a SpA después de infecciones de intestino o aparato urogenital.

En los capítulos 210 y 381 se exponen otras formas de artritis reactiva y vinculada con infecciones sin asociación con B27 y que muestran una gama de signos clínicos diferentes de SpA como la enfermedad de Lyme y la fiebre reumática.

GENERALIDADES HISTÓRICAS

Desde hace siglos se identificó el vínculo de la artritis aguda con episodios de diarrea o de uretritis. Un gran número de casos durante la Primera y Segunda Guerras Mundiales orientaron su atención a la tríada de artritis, uretritis y conjuntivitis, a las que se agregaron a menudo lesiones mucocutáneas, que terminaron por ser conocidas ampliamente por epónimos que tienen en la actualidad sólo interés histórico.

La identificación de especies bacterianas capaces de desencadenar el síndrome clínico y el dato de que muchos pacientes poseen el antígeno B27, condujo al concepto unificador de ReA como síndrome clínico inducido por agentes etiológicos específicos en un hospedador genéticamente susceptible. Una gama similar de manifestaciones clínicas es desencadenada por infección intestinal con cualquiera de las especies de *Shigella, Salmonella, Yersinia* y *Campylobacter*; por infección de los genitales con *Chlamydia trachomatis*, y también por otros patógenos. La tríada de artritis, uretritis y conjuntivitis representa una mínima parte del espectro de manifestaciones clínicas de ReA y sólo pocos pacientes presentan al inicio esta "tríada clásica" de síntomas. Datos de aparición reciente sugieren que las infecciones asintomáticas por *Chlamydia trachomatis* pudieran inducir ReA, pero en este capítulo, se restringirá el uso del término *ReA* a los casos de SaP en que, como mínimo, hay un dato provisional de una infección sintomática anterior. Se considerará que los pacientes con características clínicas de ReA que no tienen datos de una infección previa, poseen *espondiloartritis indiferenciada* que se revisa más adelante.

EPIDEMIOLOGÍA

Las publicaciones iniciales estimaron en demasía la asociación de ReA con HLA-B27 porque 60 a 85% de los pacientes que terminaron por mostrar ReA desencadenada por *Shigella, Yersinia* o *Chlamydia* eran positivos al antígeno B27. Sin embargo, otros estudios demostraron una menor prevalencia de dicho antígeno en ReA desencadenada por *Salmonella*, y un estudio sugirió que no había vínculo alguno en el caso de ReA inducida por *Campylobacter*. Los estudios de algunas epidemias recientes de origen comunitario o con fuentes comunes demostraron que la prevalencia del antígeno B27 en casos de ReA fue <50%. Los límites de edad más comunes son 18 a 40 años, pero la artritis reactiva puede aparecer en contadas ocasiones en niños y ocasionalmente en ancianos.

La cifra de ataque de ReA posentérica por lo común varía de 1 a 30%, en promedio, según el estudio y el microorganismo causal, en tanto que la tasa de ataque en el caso de ReA después de infección por clamidias es de 4 a 8%,

en promedio. La proporción por géneros en ReA después de infección entérica se acerca a 1:1 mientras que ReA de origen venéreo afecta principalmente varones. Es difícil valorar la prevalencia y la incidencia globales de ReA porque no se cuenta con criterios diagnósticos validados, la prevalencia y el potencial artritógeno de agentes que desencadenan infecciones son variables y surge la inconstancia de factores de susceptibilidad genéticos en poblaciones diferentes. En países de la península escandinava, se ha señalado una incidencia anual de 10-28:100 000 personas. En épocas anteriores casi se desconocían las espondiloartritis en países subsaharianos. Sin embargo, ReA y otras SpA periféricas se han vuelto las enfermedades reumáticas más frecuentes en africanos, al principio de la epidemia de sida sin vínculo alguno con B27, que es muy raro en tales poblaciones. ReA suele ser la primera manifestación de la infección por VIH y a menudo muestra remisión conforme evoluciona la enfermedad. A diferencia de ello, pacientes caucásicos del hemisferio occidental con VIH y SpA por lo común son positivos al antígeno B27 y las artritis se exacerban conforme evoluciona a sida.

HISTOPATOLOGÍA

La arquitectura histológica de la membrana sinovial en ReA es semejante a la observada en otras SpA. Las entesitis presentan mayor vascularización e infiltración del fibrocartílago por macrófagos. Se ha demostrado sistemáticamente en estudios histopatológicos microscópicos la inflamación que remeda IBD en el colon e íleon, en fases posentéricas de ReA, y con menor frecuencia en las fases posvenéreas de las mismas enfermedades. Las lesiones cutáneas de la queratodermia blenorrágica vinculadas más bien con ReA de contagio venéreo, son prácticamente idénticas en su arquitectura histológica, a las lesiones psoriásicas pustulosas.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Las bacterias identificadas como inductoras definitivas de ReA incluyen diversas especies de *Salmonella, Shigella, Yersinia enterocolitica o pseudotuberculosis, Campylobacter jejuni* y *Chlamydia trachomatis*, son bacterias gramnegativas con un componente liposacárido en su pared. Se ha dicho que cuatro especies de *Shigella* (*Shigella sonnei, boydii, flexneri* y *dysenteriae*) intervienen en casos de ReA y las más comunes son *S. flexneri* y *S. sonnei*. Después de una infección por *Salmonella* existe mayor posibilidad que los individuos de ascendencia caucásica, en comparación con los asiáticos, terminen por mostrar ReA. Los niños pueden ser menos susceptibles a ReA causadas por *Salmonella* y *Campylobacter*. *Yersinia* sp. en Europa y países escandinavos pueden tener mayor potencial artritógeno que en otras partes del mundo y *C. trachomatis* al parecer es patógeno más común a nivel mundial. Al parecer las serovariedades oculares de *C. trachomatis* son en particular artritógenas.

También hay datos que indican que *Clostridium difficile, Campylobacter coli,* algunas especies de *Escherichia coli* toxígenas y tal vez *Ureaplasma urealyticum* y *Mycoplasma genitalium* son inductoras posibles de ReA. Otra inductora de ReA es *Chlamydia pneumoniae,* aunque es menos frecuente que *C. trachomatis*. Han surgido innumerables señalamientos aislados de artritis aguda, antecedida de infecciones bacterianas, virales o parasitarias e incluso que interviene el tratamiento intravesical con bacilo de Calmette-Guérin (BCG, *bacillus Calmette-Guérin*), contra el cáncer de la vejiga.

No se ha dilucidado si en ReA priva el mismo mecanismo patogénico después de infección con cada uno de los microorganismos mencionados, ni se ha dilucidado tal mecanismo en el caso de cualquiera de las bacterias inductoras conocidas. Muchos de los microorganismos (tal vez todos) en quienes se ha confirmado su actividad inductora, comparten la capacidad de atacar superficies mucosas, invadir células del hospedador y sobrevivir a nivel intracelular. Se ha demostrado la presencia de antígenos de *Chlamydia, Yersinia, Salmonella* y *Shigella* en la membrana sinovial, en los leucocitos de líquido sinovial o en ambos sitios, en sujetos con ReA, durante largos periodos después del ataque agudo. En el caso de ReA desencadenado por *Y. enterocolitica* se identificaron (en células de sangre periférica años después de la infección desencadenante) lipopolisacárido bacteriano (LPS, *lipopolysaccharide*) y antígenos proteínicos del choque calórico. En el tejido sinovial de pacientes de ReA se detectaron DNA de *Yersinia* y DNA y RNA de *C. trachomatis*, lo cual sugiere la presencia de microorganismos viables, a pesar de que ha sido imposible la reproducción en el material de cultivo, de algunas de las muestras supuestamente patógenas. De modo específico, en ReA inducido por *C. trachomatis*, la carga bacteriana en el tejido sinovial de personas con enfermedad en fase de remisión es menor que la observada en la enfermedad activa, pero los niveles de mRNA que codifican proteínas proinflamatorias son iguales o mayores que los observados en la enfermedad activa. A pesar de todo, no hay certeza en la especificidad de tales hallazgos, porque DNA y 16S rRNA en el cromosoma bacteriano se localizan en muy diversas variedades de bacterias presentes en la membrana sinovial o en otras enfermedades reumáticas, a pesar de que ello ocurre con menor frecuencia. En algunos estudios antiguos se señaló la presencia de linfocitos T sinoviales que reaccionaban específicamente a antígenos del microorganismo inductor y se les definió predominantemente como CD4+ con un fenotipo regulador T o T_H2. Investigaciones más recientes corroboraron la presencia de niveles altos de IL-17 en el líquido sinovial de ReA, pero no se ha identificado su origen. Al parecer, HLA-B27 se vincula con las formas más graves y crónicas de la "tríada clásica" de ReA, pero no se ha confirmado su importancia patógena. HLA-B27 prolonga significativamente la sobrevida intracelular de *Y. enterocolitica* y *Salmonella enteritidis* en líneas celulares de humanos y ratones. La mayor sobrevida bacteriana en el interior de las células, inducida por B27, otros factores o los dos elementos de consuno, tal vez permiten la biodestinación de leucocitos infectados desde el sitio de una infección primaria a las articulaciones en las cuales la respuesta inmunitaria innata, adaptativa o de ambos tipos, a antígenos bacterianos persistentes induzca la artritis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de ReA abarcan una gama que va desde monoartritis o entesitis transitorias aisladas hasta una enfermedad grave que afecta múltiples órganos y sistemas. Por medio de la anamnesis cuidadosa se obtendrán datos de una infección previa una a cuatro semanas antes de iniciar los síntomas de la enfermedad reactiva, en particular en el caso de ReA posentérica. Sin embargo, en una minoría importante no se identifican pruebas clínicas o de laboratorio de una infección previa, en especial en casos de ReA después de infecciones por clamidias. En casos de una enfermedad reactiva adquirida supuestamente por contactos venéreos suele haber el antecedente de un compañero sexual reciente y nuevo, incluso sin datos de infección, en pruebas de laboratorio.

Los síntomas de índole general son frecuentes e incluyen fatiga, malestar general, fiebre y pérdida de peso. Las manifestaciones musculoesqueléticas por lo común son agudas en el comienzo. La artritis por lo regular es asimétrica y aditiva, y hay afectación de nuevas articulaciones en un lapso de unos días hasta una a dos semanas. Más a menudo se afectan las articulaciones de extremidades pélvicas, en particular las rodillas, los tarsos y las subtalares, las metatarsofalángicas y las interfalángicas de dedos del pie, pero también hay afectación del carpo y los dedos de la mano. La artritis por lo común es muy dolorosa y pocas veces surgen derrames intraarticulares tensos, en particular en la rodilla. Un signo característico de ReA es la dactilitis o "dedo en salchicha" con hinchazón difusa de un solo dedo de la mano o del pie y también otras espondiloartritis periféricas, pero el signo anterior también se observa en la gota poliarticular y la sarcoidosis. La tendinitis y la fascitis son lesiones particularmente características que ocasionan dolor en múltiples sitios de inserción (entesis) en particular la del tendón de Aquiles, la aponeurosis plantar y sitios en el esqueleto de la cabeza y el tronco. Es frecuente el dolor de la columna, de la zona baja del dorso y glúteos, y puede ser causado por inflamación de sitios de inserción, espasmo muscular, sacroilitis aguda y posiblemente artritis en articulaciones intervertebrales.

Las lesiones urogenitales pueden aparecer en toda la evolución de la enfermedad. En los varones, la uretritis puede ser intensa o relativamente asintomática y quizás acompañe a la infección inductora o como consecuencia de una fase reactiva de la enfermedad; como dato interesante también aparece en ReA después de enfermedades venéreas e intestinales. La prostatitis es también frecuente. En forma semejante en las mujeres, la cervicitis o la salpingitis pueden ser causadas por la infección inductora o por un proceso reactivo estéril.

Las oculopatías son frecuentes y van desde conjuntivitis asintomática transitoria hasta uveítis anterior muy lesiva que en ocasiones resulta rebelde al tratamiento y que a veces culmina en ceguera.

Las lesiones mucocutáneas son frecuentes. Las úlceras en la boca tienden a ser superficiales, transitorias y a menudo asintomáticas. Las lesiones cutáneas características llamadas *queratodermia blenorrágica* consisten en vesículas, pústulas o ambas lesiones que se tornan hiperqueratósicas, para formar al final una costra antes de desaparecer. Aparecen más a menudo en las palmas y las plantas, aunque pueden surgir en cualquier sitio del cuerpo. En personas con infección por VIH dichas lesiones son muy graves y extensas y a veces predominan en el cuadro clínico (cap. 226). Las lesiones pueden aparecer en el glande y reciben el nombre de *balanitis circinada*; consisten en vesículas que se rompen rápidamente y forman erosiones superficiales indoloras, las que, en sujetos circuncidados forman costras semejantes a las observadas en la queratodermia blenorrágica. Los cambios ungueales son frecuentes y consisten en onicólisis, manchas amarillentas distales, hiperqueratosis acumulativa o ambas formas del trastorno.

Entre las manifestaciones menos frecuentes o raras de ReA están defectos de conducción cardiaca, insuficiencia aórtica, lesiones del sistema nervioso central o periférico e infiltrados pleuropulmonares.

En forma típica, la artritis persiste tres a cinco meses, pero se sabe de evoluciones más largas. Los síntomas articulares crónicos persisten en casi 15% de los pacientes, e incluso en 60% de enfermos en series hospitalarias, pero ellos tienden a ser menos graves que en la etapa aguda. También son comunes las recidivas del síndrome agudo. Con frecuencia hay discapacidad laboral o cambios forzosos de ocupación en caso de persistencia de los síntomas articulares. El dolor crónico en el astrágalo es en particular angustiante. La lumbalgia, la sacroilitis y AS franca también son secuelas comunes. En muchos estudios, se demostró que los pacientes positivos a HLA-27 tuvieron resultados peores que los negativos al antígeno. Los sujetos con artritis inducida por *Yersinia* o *Salmonella* presentaron enfermedades menos crónicas que aquellos cuyo episodio inicial siguió a la shigellosis epidémica.

DATOS DE LABORATORIO Y RADIOGRÁFICOS

Por lo común hay incremento de las tasas de ESR y reactivos de fase aguda, en la etapa aguda de la enfermedad, a menudo con gran intensidad. Puede haber anemia poco intensa. El líquido sinovial muestra células inflamatorias inespecíficas. En muchos grupos étnicos 30 a 50% de los pacientes son positivos al antígeno B27. La infección inductora por lo regular no persiste en el sitio de la infección primaria de mucosas hasta la fecha en que comienza la enfermedad reactiva, pero es posible identificar por cultivo el microorganismo, en el caso de enfermedad inducida por *Yersinia* o *Chlamydia*. Las pruebas serológicas de exposición a uno de los microorganismos causales con una mayor cantidad de anticuerpos son inespecíficas y de utilidad cuestionable. La reacción en cadena de polimerasa (PCR) del DNA de clamidias en las muestras de orina de primera micción puede tener gran sensibilidad en la etapa aguda, pero son menos útiles en la enfermedad crónica.

En la enfermedad incipiente o leve posiblemente no se manifiesten cambios radiográficos o se circunscriban a la osteoporosis yuxtaarticular. En la enfermedad persistente de vieja fecha los signos radiográficos son similares a los observados en la artritis psoriásica; en las articulaciones afectadas se advierten erosiones marginales y pérdida del espacio articular. La periostitis con formación de hueso nuevo reactivo es un signo característico como ocurre en todas las SpA. Son frecuentes los "espolones" en la inserción de la aponeurosis plantar.

A veces surgen sacroilitis y espondilitis como secuelas tardías. La primera es asimétrica con mayor frecuencia que en AS y la segunda en vez de ser simétrica y ascendente, puede comenzar en cualquier punto de la columna lumbar. Se describe a los sindesmofitos como no marginales; son gruesos, asimétricos, tienen forma de coma y nacen de la porción media del cuerpo vertebral, distribución que se observa con menor frecuencia en AS primaria. Rara vez el cuadro evoluciona hasta llegar a la fusión espinal.

DIAGNÓSTICO

ReA es un diagnóstico clínico en el que no hay métodos de laboratorio o radiográficos que lo confirmen definitivamente. Este último debe ser planteado en cualquier paciente que tiene artritis o tendinitis aditiva, asimétrica e inflamatoria aguda. La valoración incluye preguntas en cuanto a posibles hechos desencadenantes como algún episodio de diarrea o disuria. En la exploración física se presta atención a la distribución de la afección articular o tendinosa y los posibles sitios de ataque extraarticular como los ojos, las mucosas, la piel, las uñas y los genitales. El análisis de líquido sinovial puede ser útil para descartar artritis séptica o inducida por cristales. El cultivo, el estudio serológico o el método molecular a veces permite detectar alguna infección inductora, pero no es posible depender de ellos.

La tipificación en busca de B27 tiene escaso valor predictivo negativo en ReA pero adquiere importancia pronóstica en términos de intensidad, carácter crónico y propensión a la aparición de espondilitis y uveítis. Aún más, si es positivo, puede ser útil en el diagnóstico en casos atípicos. La identificación de VIH suele estar indicada y es necesaria para elegir el tratamiento apropiado.

Es importante diferenciar ReA, de la enfermedad gonocócica diseminada (cap. 181), y ambas pueden provenir de contacto venéreo y acompañarse de uretritis. A diferencia de ReA, la artritis y la tenosinovitis gonocócicas tienden a abarcar las extremidades pélvicas y escapulares por igual, no afectan el esqueleto de cabeza y tórax y se acompañan de las características lesiones vesiculosas en la piel. La positividad del cultivo de gonococos, de material de uretra o cuello uterino no descarta la posibilidad de que exista ReA; sin embargo, la identificación de gonococos en cultivos de sangre, de lesión de la piel o líquido sinovial corrobora el diagnóstico de enfermedad gonocócica diseminada. Puede ser útil la técnica de reacción en cadena de polimerasa para identificar *Neisseria gonorrhoeae* y *C. trachomatis*. En ocasiones sólo se puede diferenciar a los dos microorganismos con una prueba terapéutica de antibióticos.

ReA comparte muchas características comunes con la artropatía psoriásica. Sin embargo, esta última por lo común inicia en forma gradual; la artritis tiende a afectar de manera predominante las extremidades escapulares y pocas veces hay periartritis coexistentes; por lo regular no coexiste con úlceras en la boca, uretritis y síntomas intestinales.

TRATAMIENTO ARTRITIS REACTIVA

Muchas personas con ReA se benefician de alguna manera de las dosis grandes de NSAID, aunque rara vez quedan desterrados del todo los síntomas agudos y en algunos pacientes el tratamiento es ineficaz del todo. El fármaco inicial más indicado es la indometacina a razón de 75 a 150 mg/día en fracciones, pero cabe probar otros NSAID.

La administración rápida y adecuada de antibióticos contra la uretritis aguda por clamidias o la infección intestinal evita que aparezca ReA, pero no se obtienen siempre buenos resultados. Los datos en cuanto al posible beneficio de la antibioticoterapia que se comienza una vez iniciada la artritis, son antagónicos y desiguales, pero algunas investigaciones no sugieren beneficio alguno. Los datos de un estudio de vigilancia por largo tiempo sugirieron que a pesar de que los antibióticos no tienen efecto alguno en el episodio agudo de ReA, impidieron que surgiera más adelante SpA crónica. En otro estudio no se demostró beneficio alguno a largo plazo. Un estudio reciente, doble ciego en que los testigos recibieron placebo valoró la combinación de antibióticos e indicó que la mayor parte de las personas con ReA crónica por *Chlamydia* se beneficiaron significativamente con un ciclo de 300 mg diarios de rifampicina al que se agregaban 500 mg diariamente de azitromicina por cinco días, para seguir con el primer fármaco en la misma dosis, dos veces a la semana durante seis meses, pero con la adición de 100 mg de doxiciclina dos veces al día. Existe la posibilidad de que ReA aguda inducida por *Chlamydia* reaccione con mayor facilidad a la antibioticoterapia que la variedad posentérica.

Datos de estudios multicéntricos han sugerido que la sulfasalazina en dosis inclusive de 3 g/día en fracciones puede ser beneficiosa en pacientes de ReA persistente.[1] Las personas con la enfermedad persistente pueden mejorar con azatioprina a razón de 1 a 2 mg/kg al día o con metotrexato, en dosis incluso de 20 mg por semana; sin embargo, nunca se han estudiado formalmente estos dos regímenes terapéuticos. No se han publicado datos de estudios comparativos con productos anti-TNF-α en casos de ReA, pero datos esporádicos se orientan a favor del uso de estos fármacos en casos crónicos graves, aunque también se ha observado falta de mejoría.[1]

En la tendinitis y otras lesiones entesíticas es posible obtener beneficio de los glucocorticoides intralesionales. En casos de uveítis puede ser necesario el tratamiento intensivo para evitar secuelas graves (véanse párrafos anteriores). En el caso de lesiones cutáneas, por lo común se necesita sólo tratamiento tópico sintomático. En personas con infección por VIH y ReA, muchas de las cuales tienen lesiones cutáneas graves, estas últimas en particular mejoran con los antirretrovirales. Las complicaciones cardiacas se tratan por métodos corrientes; el tratamiento de las complicaciones neurológicas es sintomático.

El tratamiento integral comprende orientar a los pacientes para evitar enfermedades de transmisión sexual y exposición a enteropatógenos, así como el uso apropiado de fisioterapia, consejo vocacional y vigilancia ininterrumpida en busca de complicaciones a largo plazo como AS. Las personas con el antecedente de ReA están expuestas a un mayor riesgo de ataques recidivantes después de exposiciones repetidas.

ARTRITIS PSORIÁSICA (PsA)

La PsA denota la enfermedad musculoesquelética inflamatoria que tiene componentes autoinmunitarios y autoinflamatorios y que característicamente afecta a personas con psoriasis.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En el siglo XIX se detectó el vínculo entre la artritis y psoriasis. En el decenio de 1960 con base en estudios epidemiológicos y clínicos se pudo advertir que a diferencia de la artritis reumatoide, la artritis que acompañaba

[1] En Estados Unidos la *Food and Drug Administration* no ha aprobado el uso de azatioprina, metotrexato, sulfasalazina, pamidronato y talidomida para tal indicación, para la fecha de publicación de esta obra.

a la psoriasis por lo común era seronegativa, que afectaba a las articulaciones interfalángicas distales (DIP, *distal interphalangeal joints*) de dedos de la mano y las articulaciones de la columna y sacroiliacas, poseía signos radiológicos característicos y mostraba notable agregación familiar. En el decenio de 1970 se incluyó a PsA en la categoría más amplia de espondiloartritis, por poseer características similares a las de AS y ReA.

EPIDEMIOLOGÍA

Los estimados de la prevalencia de PsA en personas con psoriasis varían de 5 a 42%. La prevalencia de esta enfermedad al parecer va en aumento, en correspondencia con la conciencia de su aparición; datos recientes que utilizan métodos de detección sistemática sugieren que 20% de los pacientes o más con psoriasis tienen PsA no diagnosticada. La duración y la intensidad de la psoriasis incrementan la posibilidad de que la persona presente PsA. En poblaciones de sujetos de raza blanca se calcula que la psoriasis tiene una prevalencia de 1 a 3%. La psoriasis y PsA son menos frecuentes en otras razas en caso de no haber infección por VIH, y pudiera ser menos prevalente PsA en personas con psoriasis. Los parientes de primer grado de pacientes de PsA tienen un riesgo elevado de presentar psoriasis, en lo que toca a PsA misma y otras formas de SpA. En el caso de sujetos con psoriasis, incluso 30% tienen un pariente de primer grado afectado. En los gemelos monocigotos, la concordancia publicada de psoriasis varía de 35 a 72% y en el caso de PsA, de 10 a 30%. También se han detectado diversas asociaciones con HLA. El gen *HLA-Cw*0602* guarda un vínculo directo con la psoriasis, en particular la variante juvenil familiar (tipo I). HLA-B27 se vincula con espondilitis psoriásica (véase adelante). Los antígenos HLA-DR7, -DQ3 y -B57 se relacionan con PsA por el desequilibrio del ligamiento con Cw6. Otras asociaciones con PsA incluyen HLA-B13, -B37, -B38, -B39, -C12 y -DR4. En una investigación reciente de todo el genoma se identificó la relación de la psoriasis y PsA con un polimorfismo en el *locus* HCP5 ligado íntimamente a HLA-B y también con IL-23R, IL-12B (cromosoma 5q31), IL-13 y otras regiones cromosómicas. Algunos *loci* genéticos se han vinculado con PsA, pero no con psoriasis, como el caso de RUNX3 e IL-13.

HISTOPATOLOGÍA

La membrana sinovial inflamada en PsA recuerda la de RA, aunque con un grado levemente menor de hiperplasia y celularidad que en la artritis reumatoide. Como se observa en el caso de AS de párrafos anteriores, en términos generales, la conformación de vasos de la membrana sinovial en PsA por lo común es mayor y más flexuosa que en RA, independientemente de la duración de la enfermedad. Algunos estudios han indicado una mayor tendencia a la fibrosis sinovial en PsA. A diferencia de RA, en PsA se advierte notable entesitis con una imagen histológica similar a la de otras espondiloartritis.

PATOGENIA

PsA casi siempre muestra un mecanismo mediado por inmunidad y tal vez comparte mecanismos patógenos con la psoriasis. La membrana sinovial en PsA se caracteriza por hiperplasia de la capa de revestimiento; infiltración difusa por linfocitos T y B, macrófagos y células que expresan el receptor NK, con un incremento del número de receptores de leucodestinación y proliferación de neutrófilos con angiogénesis. Con frecuencia las subpoblaciones de linfocitos T muestran expansión clonal y se ha demostrado ambas situaciones en la membrana sinovial y en la piel. Según se piensa, las células dendríticas plasmacitoides intervienen definitivamente en la psoriasis y hay algunos datos de su participación en PsA. Se advierte abundante sobreexpresión sinovial de citocinas proinflamatorias, y por medio de la tinción de tejido sinovial se ha identificado una expresión excesiva de citocinas derivadas de monocitos como la proteína de origen mieloide (S100A8/A9). En la membrana o el líquido sinoviales en PsA se identifican el interferón γ, TNF-α y las interleucinas 1β, -2, -6, -8, -10, -12, -13 y -15. Las citocinas derivadas de T_H17 son importantes en PsA dada la asociación con genes en el eje de IL-12/IL-23 y la respuesta terapéutica a un anticuerpo por compartir contra la subunidad p40 de IL-12/23 (véase adelante). Se han identificado células T_H17 de los extractos dérmicos de lesiones psoriásicas y líquido sinovial de enfermos de PsA. La mayor parte de estos linfocitos T CD4+ IL-17+ tienen el fenotipo anamnésico (CD4RO[+]CD45RA[−]CD11a[+]). Como un signo congruente con la remodelación extensa de hueso en PsA se ha observado que los pacientes de PsA tienen un incremento extraordinario en el número de precursores osteclásticos en sangre periférica y aumento en el número del ligando del activador del receptor del factor nuclear κβ (RANKL, *receptor activator of nuclear factor* κβ *ligand*) en la capa de revestimiento sinovial. Hay correlación positiva de las mayores concentraciones séricas de TNF-α, RANKL, leptina y omentina con los precursores osteoclásticos mencionados.

FIGURA 384-3. Lesiones características de la artritis psoriásica. La inflamación es notable en las articulaciones interfalángicas distales (5a, 4a, 2a izquierdas; 2a, 3a y 5a derechas) y las interfalángicas proximales (2a a la izquierda, 2a, 4a y 5a a la derecha). Se observa dactilitis en el segundo dedo y el pulgar izquierdos con deformidad notable en "telescopio" del segundo dedo y del mismo lado. Distrofia ungueal (hiperqueratosis y onicólisis) que afecta cada uno de los dedos, excepto el tercer dedo izquierdo, que es el único dedo sin artritis. *(Con autorización y cortesía del Dr. Donald Raddataz.)*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En 60 a 70% de los casos la psoriasis antecede a la aparición de la artropatía. En 14 a 20% de los casos las dos manifestaciones surgen con un lapso de un año entre sí. En 15 a 20% de los casos la artritis antecede al comienzo de la psoriasis y puede constituir una situación de diagnóstico difícil. La frecuencia de afectación en varones y mujeres es casi igual, aunque la diversidad de perfiles patológicos difiere un poco en uno y otro género. La enfermedad puede comenzar en la niñez o en la etapa ulterior de la vida, pero típicamente lo hace en el cuarto o quinto decenio con una edad promedio de 37 años.

La variedad de artropatías vinculadas con psoriasis es muy grande. Se han planteado muchos esquemas clasificatorios. En el esquema original de Wright y Moll se describieron cinco perfiles: 1) artritis de articulaciones DIP; 2) oligoartritis asimétrica; 3) poliartritis simétrica semejante a RA; 4) afectación axil (articulaciones de la columna y sacroiliaca), y 5) artritis mutilante que es una forma muy destructiva de la enfermedad. Los perfiles anteriores suelen coexistir y el que persiste a largo plazo a menudo sugiere el que privó en la presentación inicial. Un esquema más sencillo de uso reciente contiene tres perfiles: oligoartritis, poliartritis y artritis axil.

En 90% de los pacientes de PsA se observan cambios de uñas de dedos de manos o pies en comparación con 40% de pacientes psoriásicos sin artritis y se ha planteado la posibilidad de que la psoriasis pustulosa acompañe a artritis más graves. Algunas características articulares permiten diferenciar PsA de otros trastornos articulares; tales signos definitorios incluyen dactilitis y entesitis. La primera aparece en >30% y la entesitis y las tenosinovitis también son frecuentes y probablemente estén presentes en muchos de los enfermos, aunque a menudo no se identifican en la exploración física. El acortamiento de los dedos por la osteólisis subyacente es en particular característico de PsA **(fig. 384-3)** y se observa una tendencia mucho mayor en tal enfermedad, en comparación con RA, en lo que toca a la anquilosis fibrosa y ósea de las articulaciones pequeñas. Es frecuente la anquilosis rápida de una o más articulaciones interfalángicas proximales (PIP) al inicio de la enfermedad. También son frecuentes en PsA dolor y rigidez del dorso y del cuello.

La artropatía circunscrita a las articulaciones DIP se observa en casi 5% de los pacientes. A menudo se detectan cambios ungueales acompañantes en los dedos afectados. Estas articulaciones también son afectadas a menudo en los otros perfiles de PsA. En promedio, 30% de los pacientes tienen oligoartritis asimétrica. Este perfil suele abarcar una rodilla u otra gran articulación con unas cuantas articulaciones de dedos de manos y pies, por lo común con dactilitis. La poliartritis simétrica se observa en casi 40% de pacientes de PsA en la fase inicial. Puede ser idéntica a la de RA en términos de las articulaciones afectadas, pero por lo general también están presentes otras manifestaciones que son características de PsA. Puede haber afectación de prácticamente cualquier articulación periférica. La artropatía axil sin afectación periférica se observa en 5%, en promedio, de pacientes de PsA. Puede ser clínicamente idéntica a la AS idiopática, aunque algunos de los signos característicos son una afectación mayor del cuello y menor

de la columna toracolumbar, y no se detectan cambios ungueales de AS idiopática. Un pequeño porcentaje de pacientes de PsA tienen artritis mutilante, en la cual hay acortamiento amplio de los dedos ("en telescopio") que a veces coexiste con anquilosis y contracturas de otros dedos.

Se identifican seis variantes de afectación ungueal: con depresiones u hoyuelos, bordes horizontales, onicólisis, con manchas amarillas de bordes ungueales, con hiperqueratosis distrófica y con combinaciones de todos estos datos. Son frecuentes otras manifestaciones extraarticulares de las espondiloartritis. En 7 a 33% de los individuos con PsA hay afectación ocular, en la forma de conjuntivitis o uveítis. A diferencia de la uveítis que acompaña a AS, la que aparece en PsA suele ser bilateral, crónica, posterior o con las tres características. En <4% de los pacientes se ha identificado insuficiencia valvular aórtica, por lo común después de enfermedad que ha durado largo tiempo.

Las estimaciones muy variables de los resultados clínicos, han sido publicadas en PsA. En el peor de los casos, la PsA grave con artritis mutilante puede ser al menos, tan invalidante y al final letal como lo es en RA grave. Sin embargo, a diferencia de esta última, muchos sujetos con PsA presentan remisiones temporales. La enfermedad global y erosiva aparece en la mayor parte de los pacientes; es frecuente el ataque progresivo con deformidades y discapacidad y en algunas grandes series publicadas se advirtió un incremento significativo de la mortalidad en comparación con lo observado en la población general. Al parecer se advierte una mayor incidencia de muerte de origen cardiovascular en la enfermedad psoriásica.

La psoriasis y la artropatía acompañantes que surgen con la infección por VIH tienden a ser graves y aparecer en poblaciones con muy poca psoriasis en individuos no infectados. Se identifican entesopatía intensa, dactilitis y destrucción articular de evolución progresiva, pero es muy rara la afectación del esqueleto de cabeza y tronco (axil). El trastorno anterior se evita con antirretrovirales, o reacciona satisfactoriamente a ellos.

DATOS DE LABORATORIO Y SIGNOS RADIOGRÁFICOS

No se cuenta con métodos de laboratorio que permitan el diagnóstico de PsA. Por lo regular se advierte incremento en las concentraciones de ESR y CRP. Un pequeño porcentaje de pacientes puede tener títulos mínimos de factor reumatoide o de anticuerpos antinucleares. En promedio, 10% de los pacientes presentan anticuerpos contra CCP. Puede haber hiperuricemia en presencia de psoriasis extensa. En 50 a 70% de personas con enfermedad del esqueleto de cabeza y tronco se identifica HLA-B27, pero sólo en ≤20% de pacientes que tienen afectación sólo de articulaciones periféricas.

Las artropatías periféricas y axiles en PsA presentan diversas características radiográficas que las diferencian de RA y AS, respectivamente. Las características de PsA periférica incluyen afectación de DIP que comprende la clásica deformidad "lápiz en recipiente o copa"; erosiones marginales y proliferación ósea adyacente ("patilla"); anquilosis de articulaciones pequeñas, osteólisis de huesos de falange y metacarpo y deformidad en telescopio de dedos, así como periostitis y hueso nuevo proliferativo en sitios de entesitis. Entre las características de PsA de tipo axil está la sacroilitis asimétrica. En comparación con AS idiopática, la PsA axil manifiesta un grado menor de artritis de articulaciones zigapofisarias; los sindesmofitos en forma de "coma" voluminosos y no marginales tienden a ser menores y con menor simetría y delicados que los sindesmofitos marginales de AS; hay hiperperiostosis "esponjosa" en la porción anterior de los cuerpos vertebrales; afectación grave de la columna cervical con tendencia a la subluxación atlantoaxoidea e indemnidad relativa de la columna toracolumbar y osificación paravertebral. Por medio de ecografía y MRI se puede demostrar fácilmente la presencia de entesitis y derrames en la vaina tendinosa, difíciles de identificar en la exploración física. En un estudio reciente hecho con MRI de 68 pacientes de PsA se identificó sacroilitis en 35%, sin relación alguna con B27, pero vinculada con restricción del movimiento raquídeo.

CUADRO 384-2 CASPAR (criterios de clasificación de la artritis psoriásica)[a]

Para que cumpla los criterios CASPAR el paciente debe tener artropatía inflamatoria (articular, de columna o entesis) con ≥3 puntos respecto a cualquiera de las cinco categorías siguientes:

1. Manifestaciones de psoriasis actual,[b,c] antecedente personal de psoriasis o antecedente familiar de la enfermedad[d]
2. Distrofia ungueal psoriásica típica[e] observada en la exploración física actual
3. Resultado negativo de pruebas en busca de factor reumatoide
4. Dactilitis actual[f] o antecedente de este trastorno registrado por un reumatólogo
5. Datos radiográficos de neoformación ósea yuxtaarticular[g] en la mano o el pie

[a] Especificidad de 99% y sensibilidad de 91%. [b] A la psoriasis actual se le asignan 2 puntos; a todos los demás signos se les asigna un punto. [c] La psoriasis cutánea o la afectación de piel cabelluda deben estar presentes en el momento de la exploración, tal como lo juzguen un reumatólogo o un dermatólogo. [d] Antecedente de psoriasis en un pariente de primero o segundo grado. [e] Onicólisis, depresiones o hiperqueratosis. [f] Hinchazón de todo el dedo. [g] Osificación imprecisa cerca de los bordes articulares, después de excluir la formación de osteofitos.

Fuente: Con autorización de W Taylor *et al.*: Arthritis Rheum, 54:2665, 2006.

DIAGNÓSTICO

En 2006 se publicaron criterios de clasificación de PsA (criterios de Clasificación de Artritis Psoriásica) que han sido aceptados ampliamente **(cuadro 384-2)**. La sensibilidad y la especificidad de ellos rebasó 90% y son útiles para el diagnóstico temprano. Los criterios se basan en datos de anamnesis, presencia de psoriasis, síntomas característicos de articulaciones periféricas o raquídeas, signos y estudios de imagen. El diagnóstico puede ser muy difícil si la artritis antecede a la psoriasis, no se diagnostica esta última o es poco precisa, o la afectación articular recuerda muy de cerca otra forma de artritis. Se necesita que el profesional sospeche decididamente la presencia de la enfermedad en todo paciente con una artropatía inflamatoria no diagnosticada. La anamnesis debe incluir preguntas respecto a psoriasis en el paciente y parientes; se solicita al enfermo que se desnude para una exploración física y se buscan lesiones psoriasiformes en la piel cabelluda, orejas, ombligo y pliegues glúteos, además de sitios más accesibles. También se exploran con cuidado las uñas de dedos de manos y pies. Pistas útiles son síntomas o signos de esqueleto de la cabeza y el tronco (axiles), dactilitis, entesitis, anquilosis, las características de la afectación articular y los cambios radiográficos peculiares. Las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial abarcan las demás formas de artritis que ocurren de forma simultánea en personas con psoriasis. Las entidades por incluir en el diagnóstico diferencial de la afectación aislada en DIP son pocas. La osteoartritis (nódulos de Heberden) por lo común no es inflamatoria; la gota afecta más de una articulación DIP y a menudo ataca otros sitios y se acompaña a veces de tofos; la reticulohistiocitosis multicéntrica, entidad muy rara, afecta otras articulaciones y de manera característica presenta pequeños nódulos perlinos en la piel periungueal y la entidad poco común de la osteoartritis inflamatoria, que a semejanza de las demás no muestra los cambios ungueales propios de PsA. La radiografía es útil en todos los casos mencionados y para diferenciar entre espondilitis psoriásica y AS idiopática. Se dice que aparece más frecuentemente en PsA que en otros tipos de artritis, el antecedente de traumatismo de una articulación afectada, lo cual tal vez refleja el fenómeno de Koebner en que pueden surgir en los sitios traumatizados o en la piel, lesiones psoriásicas cutáneas.

TRATAMIENTO ARTRITIS PSORIÁSICA

En circunstancias óptimas el tratamiento coordinado se orienta a la piel y a las articulaciones en PsA. Tal como se describió en párrafos anteriores en el caso de AS, el uso de fármacos contra TNF-α ha revolucionado el tratamiento de PsA. En grandes estudios comparativos con asignación al azar de etanercept, infliximab, adalimumab y golimumab, se ha observado resolución rápida e impresionante de la artritis y las lesiones cutáneas. Muchos de los pacientes que reaccionaron tenían la enfermedad de vieja fecha resistente a tratamientos previos, así como afectación extensa de la piel. La respuesta clínica fue más impresionante que en el caso de RA y se demostró radiográficamente retraso en la evolución de la enfermedad. No hay certeza en cuanto al posible efecto aditivo del metotrexato con productos anti-TNF-α en PsA. Como se destacó, de forma paradójica se ha señalado que la administración de productos anti-TNF exacerba la psoriasis o permite la aparición *de novo* de la enfermedad, típicamente en la variedad pustulosa palmoplantar. Sin embargo, en algunos casos se puede continuar el tratamiento.

El ustekinumab, un anticuerpo monoclonal contra la subunidad compartida IL-23/IL-12p40 es un fármaco eficaz contra la psoriasis y es promisorio en PsA en investigaciones clínicas. Otros fármacos nuevos que han demostrado eficacia contra la psoriasis y PsA incluyen aquellos contra la vía de IL-17 como secukinumab y brodalumab y apremilast, un inhibidor oral de la fosfodiesterasa-4. Son muy escasos aunque promisorios los datos sobre el inhibidor oral de Jak, tofacitinib.

Otro tratamiento de PsA se basa en fármacos que son eficaces contra RA, psoriasis o ambas entidades. Hasta fecha reciente, los datos de estudios clínicos comparativos con metotrexato en dosis de 15 a 25 mg/semana y sulfasalazina (administrada por lo común en dosis de 2 a 3 g/día) que sugieren eficacia clínica han sido relativamente limitados, pero ninguno de los regímenes frena eficazmente la evolución de la artropatía erosiva. No se obtuvo beneficio en la inflamación articular en

una investigación reciente doble ciego que valoraba la utilidad de 15 mg de metotrexato a la semana en PsA, pero se advirtió mejoría en las calificaciones globales emitidas por el paciente y el asesor y las calificaciones cutáneas. Otros fármacos eficaces en la psoriasis que, según informes, son beneficiosos en PsA son ciclosporina, derivados del ácido retinoico y los psoralenos a los que se agrega luz ultravioleta A (PUVA, *psoralens plus ultraviolet A light*). Subsiste la controversia en cuanto a la eficacia en PsA, de sales de oro y antipalúdicos que han sido utilizados ampliamente en RA. La leflunomida, inhibidor de la pirimidina sintetasa, ha demostrado beneficio en la psoriasis y en PsA en una investigación comparativa con asignación al azar.

Todos los tratamientos mencionados necesitan vigilancia seriada y cuidadosa. Los fármacos inmunodepresores se podrán usar cautamente en PsA que acompaña a VIH, si se ejerce control satisfactorio de la infección por dicho virus.

ESPONDILOARTRITIS INDIFERENCIADA Y LA FORMA JUVENIL

Muchas personas, por lo común adultos jóvenes, acuden por primera vez con algunas de las características de una o más de las espondiloartritis que se revisan en párrafos anteriores. Hasta fecha reciente se les calificaba de personas con *espondiloartritis indiferenciada* o simplemente *espondiloartritis,* como la definieron los criterios del *European Spondyloartrophaty Study Group*. Por ejemplo, el cuadro inicial podía ser el de sinovitis inflamatoria de una rodilla, inflamación del tendón de Aquiles e inflamación (dactilitis) de un dedo. Algunos de los pacientes en cuestión podían tener ReA, en la cual la infección inductora permanece asintomática en clínica. En otros casos más adelante el paciente presentó IBD o psoriasis, o al final el cuadro cumplió con los criterios de AS. Este diagnóstico de SpA indiferenciada también se aplicó frecuentemente a sujetos con dorsalgia inflamatoria que cumplían con los criterios de AS modificados de la Asociación de Nueva York. Casi todos de ellos se clasificarían dentro de la nueva categoría de SpA de huesos de cabeza y tronco (axiles) (cuadro 384-1).

En forma similar a los criterios de clasificación de los síntomas axiles, en fecha reciente la ASAS planteó criterios para clasificar SpA periféricos y con ello se buscaba descartar a pacientes con síntomas axiles y dividir el universo de enfermos de SpA en subgrupos axil y exclusivamente periférico. En el **cuadro 384-3** se incluyen los criterios en cuestión.

En promedio, la mitad de los enfermos de SpA indiferenciada es positivo para el antígeno HLA-B27 y por ello el hecho de no detectarlo no constituye un dato útil para corroborar o descartar el diagnóstico. En casos familiares en que es más frecuente la positividad de B27 al final hay evolución hasta la forma clásica de AS.

En SpA juvenil que comienza entre los siete y los 16 años, que afecta más a menudo varones (60 a 80%) el cuadro típico inicial es el de oligoartritis y entesitis de extremidades pélvicas predominantemente, y asimétrica, sin signos extraarticulares. La prevalencia del antígeno B27 en dicha entidad, denominada *síndrome de entesopatía y artropatía seronegativas (SEA, seronegative enthesopathy and arthropathy*) es de 80%, en promedio. Muchos de los pacientes (no todos) terminan por mostrar AS a finales de la adolescencia o en la vida adulta.

El tratamiento de SpA indiferenciado es similar al que se observa en otras espondiloartritis. Se ha corroborado la mejoría con farmacoterapia anti-TNF-α, y está indicada en casos graves y persistentes que no mejoran con otros tratamientos.

CUADRO 384-3 Criterios de ASAS de espondiloartritis periférica[a]

Artritis[b]	*o con la adición de*	Entesitis
Una o más de las entidades siguientes:		
• Uveítis		
• Psoriasis		
• Enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa		
O dos o más de los cuadros siguientes:		
• Artritis		
• Entesitis		
• Dactilitis		
• Dorsalgia inflamatoria		
• Antecedentes familiares de SpA		

[a] Sensibilidad de 79.5% y especificidad de 83.3%. [b] Artritis periférica predominantemente en la extremidad pélvica, asimétrica o con ambas características.

Fuente: M Rudawaleit *et al.*: Ann Rheum Dis 70:25, 2011.

Es importante consultar los textos y revistas pediátricos actuales en busca de información sobre el tratamiento de SpA juvenil.

ARTRITIS ENTEROPÁTICA

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

En el decenio de 1930 se observó la relación entre la artritis e IBD. Dicha relación se definió con mayor detalle gracias a los estudios epidemiológicos practicados en los decenios de 1950 y 1960 y la inclusión del concepto de espondiloartritis en el decenio de 1970.

EPIDEMIOLOGÍA

Las formas comunes de IBD como son la colitis ulcerosa (UC, *ulcerative colitis*) y la enfermedad de Crohn (CD) **(cap. 351)**, se acompañan de SpA. La UC y la CD tienen una prevalencia calculada de 0.05 a 0.1% y se piensa que la incidencia de cada una ha aumentado en decenios recientes. La AS y la artritis periférica se acompañan de UC y CD. Se han señalado notables variaciones en la frecuencia calculada de tales vínculos. En una serie reciente se hizo el diagnóstico de AS en 1 a 10% de los casos y artritis periférica en 10 a 50% de pacientes de IBD. Son frecuentes la dorsalgia inflamatoria y la entesopatía, y muchas personas tienen sacroilitis en estudios de imagen.

Se piensa que la prevalencia de UC o CD en pacientes de AS es de 5 a 10%. Sin embargo, la investigación de pacientes de SpA no seleccionados por la ileocolonoscopia, indica que 33 a 66% de individuos con AS tiene inflamación intestinal subclínica que se identifica por técnicas macroscópicas o histológicas. Las lesiones en cuestión se han detectado en personas con SpA o ReA indiferenciados (de contagio intestinal y urogenital).

La UC y la CD muestran una tendencia a la agregación familiar, en grado mayor que la CD. Las asociaciones con HLA han sido débiles e inconstantes. HLA-B27 aparece incluso en 70% de sujetos con IBD y AS, pero sólo en ≤15% de personas con IBD y artritis periférica o IBD sola. Se ha observado en casi la mitad de individuos con CD tres alelos en el gen *NOD2/CARD15* en el cromosoma 16. Dichos alelos no se asocian con las espondiloartritis en sí mismas. Sin embargo, se les detecta con una frecuencia más significativa en: 1) enfermos de CD con sacroilitis, que en los que no tienen esta última enfermedad y 2) pacientes de SpA con lesiones inflamatorias crónicas de intestinos que en quienes tienen la imagen histológica normal de dicho órgano. Tales "asociaciones" son independientes de HLA-B27. Además de *NOD2* se ha observado que más de otros 100 genes guardan relación con CD, UC o ambas enfermedades. Cerca de 20 de ellas también se acompañan de AS.

HISTOPATOLOGÍA

Los datos publicados de artritis periférica asociada a IBD sugieren una imagen histológica sinovial semejante a la de otras espondiloartritis. El vínculo con una artropatía no afecta la histología intestinal de UC ni CD **(cap. 351)**. Se han clasificado en agudas o crónicas las lesiones inflamatorias subclínicas del colon y el íleon distal que acompañan a SpA. La primera se asemeja a la enteritis bacteriana aguda, en que en gran medida está intacta la arquitectura histológica y hay infiltración de la lámina propia por neutrófilos; la segunda se asemeja a las lesiones de CD con deformación de vellosidades y criptas, úlceras aftoides e infiltración de la lámina propia por mononucleares.

PATOGENIA

IBD y SpA son trastornos mediados por mecanismos inmunitarios, pero casi no se conocen los mecanismos patógenos específicos y es poco clara la relación entre los dos. La genética compartida evidentemente refleja mecanismos patógenos y comunes. Diversos modelos animales que presentan perturbaciones inmunitarias manifiestan IBD y artritis. Algunas líneas de pruebas denotan la biodestinación de leucocitos entre el intestino y las articulaciones. Se ha demostrado que los leucocitos de la mucosa de pacientes de IBD se unen ávidamente a vasos sinoviales, por intervención de diferentes moléculas de adherencia. Los macrófagos que expresan CD163 son notables en las lesiones inflamatorias de los intestinos y membrana sinovial en las espondiloartritis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La AS que aparece junto con IBD es idéntica en su cuadro clínico a AS idiopática. Prosigue una evolución independiente de la enteropatía, y en algunos pacientes antecede a la aparición de IBD, a veces por lapsos de años. La artritis periférica puede comenzar antes de que lo haga la enteropatía manifiesta. La gama de artritis periférica incluye ataques autorremitentes agudos de oligoartritis, que suelen coincidir con recidivas de IBD, y artritis poliarticular más crónica y simétrica que sigue una evolución independiente de la actividad de IBD. Los perfiles de afectación articular son semejantes en UC y CD. En términos generales, las erosiones y deformida-

des son poco frecuentes en la artritis periférica que aparecen con IBD y pocas veces se necesita cirugía de articulaciones. Una complicación rara de CD es la artritis destructiva coxal aislada, al parecer diferente de la osteonecrosis de la artritis séptica. En ocasiones se detectan dactilitis y entesopatía. Además de 20% de pacientes de IBD con SpA, un porcentaje similar tienen artralgias o síntomas de fibromialgia.

Además de artropatía se observan otras manifestaciones extraintestinales de IBD que incluyen uveítis, piodermia gangrenosa, eritema nudoso e hipocratismo digital, todas un poco más frecuentemente en CD que en UC. La uveítis comparte las características descritas en párrafos anteriores con la uveítis que surge en PsA.

DATOS DE LABORATORIO Y SIGNOS RADIOGRÁFICOS

Los datos de estudios de laboratorio reflejan las manifestaciones inflamatorias y metabólicas de IBD. Las características del líquido sinovial por lo común son levemente inflamatorias. Entre los sujetos con AS e IBD, 30 a 70% tienen el gen de HLA-B27, en comparación con >85% de individuos con AS sola y 50 a 70% de los que tienen AS y psoriasis. Por todo lo expuesto, la AS definida o probable en una persona B27-negativa en ausencia de psoriasis debe inducir a la búsqueda inmediata de IBD oculta. Los cambios radiográficos en el esqueleto axil (cabeza y tronco) son iguales a los observados en AS sin complicaciones. Las erosiones son poco comunes en la artritis periférica, pero pueden detectarse, en particular en las articulaciones metatarsofalángicas. También se han descrito casos de coxopatía destructiva aislada.

DIAGNÓSTICO

La diarrea y la artritis son cuadros comunes que coexisten por diversas razones. La ReA y artritis asociada a IBD, cuando tienen vínculos etiopatógenos, son las causas más comunes. Entre las causas raras están la enfermedad celiaca, síndromes de asa ciega y enfermedad de Whipple. En muchos casos el diagnóstico depende en la investigación en busca de la enteropatía.

TRATAMIENTO ARTRITIS ENTEROPÁTICA

El tratamiento de CD ha mejorado gracias a la disponibilidad de productos anti-TNF. Infliximab, adalimumab y certolizumab pegol son eficaces para la inducción y la conservación de la remisión clínica en casos de CD y se sabe que el infliximab es eficaz en el caso de CD fistulizante. La artritis que aparece en casos de IBD también responde a los agentes mencionados. Otros tratamientos contra IBD que incluyen sulfasalazina y fármacos similares, glucocorticoides sistémicos y medicamentos inmunodepresores por lo regular brindan beneficio contra la artritis periférica acompañante. En términos generales, los NSAID suelen ser útiles y tolerados adecuadamente pero pueden desencadenar exacerbaciones de IBD. Como se mencionó en el caso de la psoriasis, en casos ocasionales de IBD, sea CD o UC, al parecer han sido desencadenados por fármacos anti-TNF, por lo común etanercept, que se administra contra varias de las enfermedades reumáticas.

SÍNDROME SAPHO

El síndrome de sinovitis, acné, pustulosis, hiperostosis y osteítis (SAPHO, *synovitis, acne, pustulosis, hyperostosis, and osteitis*) se caracteriza por diversas manifestaciones cutáneas y musculoesqueléticas. Las manifestaciones dermatológicas comprenden pustulosis palmoplantar, acné conglobata, acné fulminante e hidradenitis supurada. Los datos musculoesqueléticos principales son hiperostosis esternoclavicular y raquídea, focos repetitivos crónicos de osteomielitis estéril, y artritis axil o periférica. Es probable que la norma sean los casos con una manifestación o pocas de ellas. Por lo regular hay aceleración de ESR, a veces impresionante. En algunos pacientes se han obtenido en cultivo de muestras de biopsia de hueso y de otros sitios ocasionales, muy a menudo *Propionibacterium acnes*. La IBD coexistió en 8% de pacientes en una gran serie. No hay asociación con B27. En el diagnóstico son útiles la gammagrafía de huesos o la CT en imágenes. En un reporte con el uso de MRI se describieron las características erosiones corticales de ángulo y cuerpo vertebral en 12 de 12 pacientes. Los NSAID en dosis altas pueden brindar alivio del dolor óseo. Diversas series no comparativas e informes de casos describen buenos resultados con la administración de pamidronato y otros bisfosfonatos. También se ha observado respuesta a fármacos contra TNF-α aunque en algunos casos se ha vinculado con exacerbaciones de las manifestaciones cutáneas. Se han publicado datos de buenos resultados con la antibioticoterapia duradera. Informes recientes sugieren una posible patogenia autoinflamatoria y buenos resultados con el tratamiento a base de anakinra, antagonista del receptor IL-1.

385 Síndromes vasculíticos

Carol A. Langford, Anthony S. Fauci

DEFINICIÓN

Las *vasculitis* constituyen trastornos clinicopatológicos caracterizados por inflamación y daño de los vasos sanguíneos. El interior de los vasos suele mostrar lesión y como resultado, surge isquemia de los tejidos que reciben sangre del vaso afectado. Un grupo amplio y heterogéneo de síndromes puede ser consecuencia del proceso mencionado, porque puede haber afectación de vasos sanguíneos de cualquier tipo, calibre y ubicación. La vasculitis y sus consecuencias, puede ser primaria o la manifestación única de una enfermedad; como otra posibilidad puede ser componente secundario de otro cuadro patológico. Puede circunscribirse a un solo órgano, como la piel o afectar simultáneamente varios sistemas u órganos.

CLASIFICACIÓN

Un signo importante de los síndromes vasculíticos como grupo es el hecho de que se advierte enorme heterogeneidad al mismo tiempo que se detecta notable "superposición" y puntos comunes entre ellos. La heterogeneidad y la superposición, además del hecho de que no se conoce en detalle la patogenia de estos síndromes, han constituido impedimentos importantes para elaborar un sistema de clasificación coherente de estas enfermedades. El **cuadro 385-1** incluye los principales síndromes vasculíticos. Más adelante se exponen los datos que permiten la diferenciación y las manifestaciones que se superponen entre los diferentes síndromes.

FISIOPATOLOGÍA Y PATOGENIA

En términos generales, se supone que casi todos los síndromes vasculíticos son mediados, cuando menos en parte, por mecanismos inmunopatógenos que aparecen en respuesta a algunos estímulos antigénicos. Sin embargo, los datos que apoyan dicha hipótesis en su mayor parte han sido indirectos y pueden reflejar epifenómenos y no la causalidad verdadera. Aún más, no se sabe por qué algunas personas terminarán por mostrar vasculitis en respuesta a algunos estímulos antigénicos, en tanto que otras no lo hacen. Es posible que en la expresión última y definitiva de un síndrome vasculítico intervengan varios factores; incluyen la predisposición genética, exposiciones y contactos ambientales y los mecanismos reguladores vinculados con la respuesta inmunitaria a algunos antígenos. Entre los mecanismos hipotéticos más notables están la formación de complejos inmunitarios, los anticuerpos contra citoplasma de neutrófilos (ANCA; *antineutrophil cytoplasmic antibody*) y las respuestas patógenas a base de linfocitos T **(cuadro 385-2)**, pero es posible que la patogenia de formas individuales de vasculitis sea compleja y diversa.

CUADRO 385-1 Síndromes vasculíticos

Síndromes de vasculitis primaria	Síndromes de vasculitis secundaria
Granulomatosis con poliangitis (Wegener)	Vasculitis vinculada con un origen probable
Poliangitis microscópica	Vasculitis farmacoinducida
Granulomatosis eosinófila con poliangitis (Churg-Strauss)	Vasculitis crioglobulinémica por virus de hepatitis C
Vasculitis por IgA (Henoch-Schönlein)	Vasculitis por virus de hepatitis B
Vasculitis crioglobulinémica	Vasculitis en cáncer
Poliarteritis nudosa	Vasculitis que acompaña a enfermedad sistémica
Enfermedad de Kawasaki	Vasculitis lúpica
Arteritis de células gigantes	Vasculitis reumatoide
Arteritis de Takayasu	Vasculitis por sarcoide
Enfermedad de Behçet	
Síndrome de Cogan	
Vasculitis de un solo órgano	
Angitis leucocitoclástica cutánea	
Arteritis cutánea	
Vasculitis primaria del sistema nervioso central	
Aortitis aislada	

Fuente: Adaptado con autorización de JC Jennette *et al.*: Arthritis Rheum 65:1, 2013.

CUADRO 385-2 Mecanismos de daño vascular en síndromes vasculíticos

Formación de complejos inmunitarios patógenos, depósito de los mismos o ambos fenómenos
Vasculitis por IgA (Henoch-Schönlein)
Vasculitis lúpica
Enfermedad del suero y síndromes de vasculitis cutánea
Vasculitis crioglobulinémica por virus de hepatitis C
Vasculitis por virus de hepatitis B
Producción de anticuerpos contra citoplasma neutrófilo
Granulomatosis con poliangitis (Wegener)
Poliangitis microscópica
Granulomatosis eosinófila con poliangitis (Churg-Strauss)
Respuestas patógenas de linfocitos T y formación de granulomas
Arteritis de células gigantes
Arteritis de Takayasu
Granulomatosis con poliangitis (Wegener)
Granulomatosis eosinófila con poliangitis (Churg-Strauss)

Fuente: Adaptado con autorización de MC Sneller, AS Fauci: Med Clin North Am 81:221, 1997.

FORMACIÓN DE COMPLEJOS INMUNITARIOS PATÓGENOS

El depósito de complejos inmunitarios fue el primer mecanismo patógeno identificado de vasculitis y el más ampliamente aceptado. Sin embargo, no se ha definido en casi todos los síndromes vasculíticos, la participación causal de los complejos mencionados. No es necesario que los complejos circulantes terminen depositándose en los vasos sanguíneos y como consecuencia surja vasculitis y muchos pacientes de vasculitis activa no tienen complejos inmunitarios demostrables circulantes o depositados. Sólo en raras ocasiones se ha identificado en síndromes vasculíticos el antígeno real contenido en el complejo inmunitario. En este sentido, el antígeno de hepatitis B se ha identificado en los complejos circulantes y depositado en un subgrupo de pacientes que muestran características de la vasculitis sistémica, muy particularmente en la poliarteritis nudosa (consúltese "Poliarteritis nudosa"). La vasculitis crioglobulinémica es un cuadro vinculado netamente con la infección de hepatitis C; en los crioprecipitados de tales pacientes se han identificado viriones de hepatitis C y complejo de antígeno del virus mencionado/anticuerpo (consúltese "Vasculitis crioglobulinémica").

Los mecanismos de daño hístico en la vasculitis mediada por complejos inmunitarios se asemejan a los descritos en la enfermedad del suero. En el modelo en cuestión, los complejos antígeno-anticuerpos se forman por exceso de antígenos y se depositan en las paredes de los vasos cuya permeabilidad se ha acrecentado por la acción de aminas vasoactivas como histamina, bradicinina y leucotrienos liberados por plaquetas o por mastocitos, como consecuencia de mecanismos inducidos por IgE. El depósito de los complejos activa componentes del complemento, en particular C5A, que tiene una acción fuertemente quimiotáctica para los neutrófilos; en ese momento ellos infiltran la pared del vaso, fagocitan los complejos inmunitarios y liberan sus enzimas intracitoplásmicas, que dañan la pared vascular. A medida que el proceso se torna subagudo o crónico, mononucleares infiltran la pared vascular. El denominador común del síndrome resultante es la disminución del diámetro del vaso y como consecuencia, cambios isquémicos de los tejidos que reciben sangre de él. Algunas variables pudieran explicar por qué solamente algunos tipos de complejos inmunitarios causan vasculitis y por qué ciertos vasos solamente son afectados en pacientes individuales; incluyen la capacidad del sistema reticuloendotelial para eliminar complejos circulantes de la sangre; el tamaño y propiedades químicas de los complejos mencionados; el grado relativo de turbulencia del flujo sanguíneo; la presión hidrostática intravascular en diferentes vasos y la integridad preexistente del endotelio del vaso.

ANTICUERPOS CONTRA EL CITOPLASMA DE NEUTRÓFILOS (ANCA)

Los ANCA son anticuerpos dirigidos contra algunas proteínas en los gránulos citoplásmicos de neutrófilos y monocitos. Tales autoanticuerpos aparecen en un elevado porcentaje de personas con granulomatosis activa y poliangitis (síndrome o enfermedad de Wegener) y poliangitis microscópica y en un menor porcentaje de pacientes de granulomatosis eosinófila con poliangitis (síndrome o enfermedad de Churg-Strauss). Las dos enfermedades comparten la presencia de ANCA e inflamación de vasos finos, pero algunos investigadores han comenzado a denominarlas en forma colectiva "vasculitis por ANCA". Sin embargo, dado que las dos enfermedades poseen fenotipos clínicos peculiares en que posiblemente no estén presentes ANCA, en opinión de los autores, la granulomatosis con poliangitis (síndrome de Wegener), la poliangitis microscópica y la granulomatosis eosinófila con poliangitis (síndrome de Churg-Strauss) deben considerarse como entidades separadas.

Se conocen dos categorías mayores de ANCA con base en los puntos diferentes en que actúan los anticuerpos. El término *ANCA citoplásmico* (cANCA) denota la imagen difusa y granulosa de tinción citoplásmica observada por microscopia de inmunofluorescencia cuando los anticuerpos séricos se unen a neutrófilos indicadores. La proteinasa-3, una serina proteinasa neutra que aparece en gránulos azurófilos de neutrófilos, constituye el principal antígeno contra el que actúa cANCA. Más de 90% de los pacientes con la típica granulosis activa con poliangitis (síndrome de Wegener) poseen anticuerpos detectables contra la proteinasa-3 (véase adelante). El término de *ANCA perinuclear* (pANCA) denota la imagen de tinción perinuclear o nuclear más localizada de los neutrófilos indicadores. El principal sitio en que actúa pANCA es la enzima mieloperoxidasa; otros sitios de acción que producen una imagen de tinción de pANCA incluyen elastasa, catepsina G, lactoferrina, lisozima y proteína bactericida/de hiperpermeabilidad. No obstante, únicamente los anticuerpos contra la mieloperoxidasa se han vinculado convincentemente con la aparición de vasculitis. Se ha reportado que los anticuerpos antimieloperoxidasa aparecen en porcentajes variables en personas con poliangitis microscópica, granulomatosis eosinófila con poliangitis (síndrome de Churg-Strauss), glomerulonefritis aislada necrosante con cuerpos semilunares y granulomatosis con poliangitis (síndrome de Wegener) (véase adelante). Una imagen de pANCA de tinción que no es causada por anticuerpos antimieloperoxidasa se ha vinculado con entidades no vasculíticas como cuadros autoinmunitarios reumáticos y no reumáticos, enteropatía inflamatoria, algunos fármacos e infecciones como endocarditis e infecciones bacterianas de vías respiratorias, en sujetos con fibrosis quística.

No hay certeza del porqué los pacientes con estos síndromes vasculíticos terminan por presentar anticuerpos contra la mieloperoxidasa o la proteinasa-3 o la participación que los anticuerpos en cuestión tienen en la patogenia de las dos enfermedades. Se cuenta con diversas observaciones *in vitro* que sugieren mecanismos posibles por los cuales los anticuerpos en cuestión contribuyen a la patogenia de los síndromes vasculíticos. La proteinasa-3 y la mieloperoxidasa están dentro de los gránulos azurófilos y los lisosomas de neutrófilos y monocitos en reposo, células en las cuales no son accesibles, al parecer, a anticuerpos séricos. Sin embargo, cuando los neutrófilos o los monocitos son "preparados" o cebados por el factor de necrosis tumoral α (TNF-α; *tumor necrosis factor α*) o por interleucina 1 (IL-1), proteinasa-3 y mieloperoxidasa, se trasladan a la membrana celular, sitio en el cual interactúan con ANCA extracelular. En ese punto los neutrófilos se desgranulan y generan moléculas reactivas de oxígeno que dañan los tejidos. Aún más los neutrófilos activados por ANCA se adhieren a las células endoteliales *in vitro* y las destruyen. La activación de neutrófilos y monocitos por ANCA induce también la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-1 e IL-8. Los experimentos de transferencia adoptiva en ratones modificados genéticamente ha generado más pruebas de la participación patógena directa de ANCA *in vivo*. Sin embargo, a diferencia de ello, diversas observaciones clínicas y de laboratorio se oponen a una participación patógena primaria de ANCA. Los pacientes pueden tener granulomatosis activa con poliangitis (síndrome de Wegener) en ausencia de ANCA; la magnitud absoluta de los títulos de anticuerpos no guarda relación precisa con la actividad patológica y personas con granulomatosis junto con poliangitis (síndrome de Wegener) en remisión pueden seguir teniendo títulos altos de anticuerpos antiproteinasa-3 (cANCA) durante años (véase adelante).

RESPUESTAS LINFOCÍTICAS PATÓGENAS Y FORMACIÓN DE GRANULOMAS

El signo histopatológico de la vasculitis granulomatosa ha constituido una prueba en favor de la participación de las respuestas linfocíticas T patógenas y el daño inmunitario mediado por células. Las células del endotelio vascular expresan moléculas de HLA de clase II después de ser activadas por citocinas como el interferón (IFN) γ, lo cual les permite participar en reacciones inmunitarias como la interacción con linfocitos T CD4+ en una forma semejante a como lo hacen los macrófagos presentadores de antígenos. Las células endoteliales secretan IL-1, que puede activar los linfocitos T y desencadenar o propagar procesos inmunitarios *in situ* dentro del vaso sanguíneo. Además, IL-1 y TNF-α son inductores potentes de la molécula 1 de adherencia leucocítica/endotelial (ELAM-1; *endothelium leukocyte adhesion molecule 1*) y la molécula 1 de adherencia de células

vasculares (VCAM-1; *vascular cell adhesion molecule 1*) que pueden intensificar la adherencia de leucocitos a células endoteliales en la pared de vasos sanguíneos.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Principios generales del diagnóstico

La vasculitis como entidad diagnóstica suele considerarse en todo paciente con un cuadro sistémico no explicado. Sin embargo, se conocen algunas anormalidades clínicas que al estar presentes solas o en combinación, deben sugerir el diagnóstico de la enfermedad; comprenden púrpura palpable, infiltrados pulmonares y hematuria microscópica, sinusitis inflamatoria crónica, mononeuritis múltiple, fenómenos isquémicos no explicados y glomerulonefritis con signos de ataque de múltiples aparatos y sistemas. Diversas enfermedades no vasculíticas también pueden generar algunas de las anormalidades mencionadas o todas ellas. De este modo, la primera medida en las investigaciones de un paciente en quien se sospecha vasculitis es descartar otras enfermedades que originan manifestaciones clínicas que pueden remedar tal trastorno **(cuadro 35-3)**. Asume importancia particular descartar enfermedades infecciosas con manifestaciones que se superponen a las de la vasculitis, en particular si el cuadro clínico muestra deterioro rápido y se piensa en emprender tratamiento inmunodepresor sobre bases empíricas.

Después de descartar las enfermedades que remedan la vasculitis, la investigación debe seguir una serie de etapas progresivas que corroboren el diagnóstico de tal signo e identifiquen, en la medida de lo posible, la categoría del síndrome al que pertenece **(fig. 385-1)**. La estrategia comentada asume importancia considerable porque algunos de los síndromes vasculíticos necesitan medidas intensivas a base de glucocorticoides y otros fármacos inmunodepresores, en tanto que otros síndromes muestran resolución espontánea y en ellos se necesita solamente tratamiento sintomático. El diagnóstico definitivo de vasculitis por lo común se corrobora con base en la biopsia de tejido afectado. Es muy poca la tasa de confirmación diagnóstica de biopsias con material tomado "a ciegas" de órganos sin datos subjetivos u objetivos de afectación y es mejor no emprenderlas. Cuando se sospecha la presencia de síndromes como poliarteritis nudosa, arteritis de Takayasu o vasculitis primaria del sistema nervioso central (SNC) habrá que practicar un arteriograma de los órganos con la afectación sospechada.

CUADRO 385-3 Entidades y sustancias que remedan la vasculitis

- Enfermedades infecciosas
  - Endocarditis bacteriana
  - Infección gonocócica diseminada
  - Histoplasmosis pulmonar
  - Coccidioidomicosis
  - Sífilis
  - Enfermedad de Lyme
  - Fiebre manchada de las Montañas Rocosas
  - Enfermedad de Whipple
- Coagulopatías/microangiopatías trombóticas
  - Síndrome antifosfolípidos
  - Púrpura trombocitopénica trombótica
- Neoplasias
  - Mixoma auricular
  - Linfomas
  - Carcinomatosis
- Toxicidad de fármacos
  - Cocaína
  - Levamisol
  - Anfetaminas
  - Alcaloides del cornezuelo de centeno
  - Metisergida
  - Arsénico
- Sarcoidosis
- Enfermedad ateroembólica
- Enfermedad contra la membrana basal glomerular (síndrome de Goodpasture)
- Amiloidosis
- Migraña
- Síndrome vasoconstrictor cerebral reversible

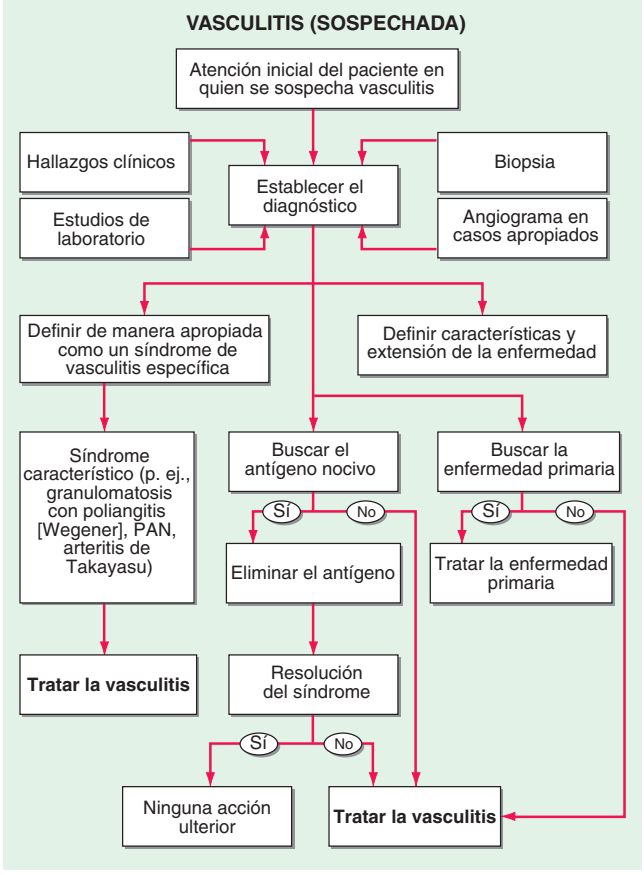


FIGURA 385-1. Algoritmo para estudio y tratamiento de la persona en quien se sospecha el diagnóstico de vasculitis. PAN, poliarteritis nudosa.

PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO Una vez confirmado el diagnóstico de vasculitis, se tomará una decisión en cuanto a la estrategia terapéutica (fig. 385-1). Si se identifica un antígeno lesivo que desencadene la vasculitis deberá ser eliminado, en la medida de lo posible. Si la vasculitis depende de algún cuadro primario como infección, neoplasia o colagenopatías, habrá que erradicar el trastorno primario. Si el síndrome constituye una enfermedad vasculítica primaria se emprenderá el tratamiento con arreglo a la categoría de dicho síndrome. En apartados siguientes expondremos regímenes terapéuticos específicos para síndromes individuales; sin embargo, hay que pensar en algunos principios generales en relación con el tratamiento. Las decisiones respecto al tratamiento deben basarse en el uso de regímenes respecto a los cuales hay publicaciones que refuerzan su eficacia contra alguna enfermedad vasculítica particular. Los posibles efectos tóxicos de algunos regímenes terapéuticos pueden ser grandes, razón por la cual hay que comparar con enorme cautela la proporción de riesgo/beneficio de cualquier estrategia terapéutica. Por una parte, hay que emprender el uso inmediato de glucocorticoides, otros agentes inmunodepresores o ambos tipos de fármacos, en el caso de enfermedades en que se ha corroborado disfunción irreversible de aparatos y sistemas y cifras grandes de morbilidad y mortalidad. La granulomatosis con poliangitis (síndrome de Wegener) es el prototipo de vasculitis sistémica intensa que necesita dicha estrategia terapéutica (véase adelante). Por otra parte, en la medida de lo posible, será mejor no emprender medidas intensivas contra manifestaciones vasculíticas que rara vez originan disfunción irreversible de aparatos y sistemas y que por lo común no mejoran con dichas medidas. Por ejemplo, la vasculitis cutánea idiopática aislada muestra resolución con tratamiento sintomático y pocas veces los ciclos duraderos de corticoterapia originan beneficio clínico. Los agentes citotóxicos no han sido beneficiosos en la vasculitis cutá-

nea idiopática y sus reacciones adversas tóxicas por lo común rebasan cualquier posible beneficio. Hay que emprender el uso de glucocorticoides en vasculitis sistémicas que no pueden ser definidas de manera específica o contra las cuales no hay un tratamiento establecido o se agregarán otras medidas inmunodepresoras en tales enfermedades solamente si no se obtiene una respuesta adecuada o es imposible alcanzar la remisión y conservarla con un régimen inaceptablemente tóxico de glucocorticoides. Una vez lograda la remisión, se intentará disminuir poco a poco la dosis de glucocorticoides e interrumpir su uso, en la medida de lo posible. Cuando se utilicen otros regímenes inmunodepresores, el facultativo debe basar la selección de los fármacos en los datos terapéuticos publicados que refuercen la eficacia en esa enfermedad precisamente, el sitio e intensidad y la afectación de órganos y el perfil de toxicidad del medicamento.

Los médicos deben estar conscientes de los efectos tóxicos de los fármacos utilizados, lo que incluye complicaciones agudas y a largo plazo **(cuadro 385-4)**. Surgen morbilidad y mortalidad como consecuencia del tratamiento y una parte esencial de la atención del paciente son las estrategias para la vigilancia y para evitar dichos efectos tóxicos. Los glucocorticoides constituyen parte importante de la terapéutica contra casi todas las vasculitis, pero se acompañan de efectos tóxicos notables. En todos los pacientes es importante la vigilancia seriada y la prevención de la pérdida ósea inducida por tales fármacos. Con el uso diario de ciclofosfamida adquieren importancia particular las estrategias y se orientan a intentos de llevar al mínimo los efectos tóxicos en vejiga y evitar la leucopenia. Orientar al paciente para que ingiera la ciclofosfamida una sola vez en la mañana con abundante líquido durante todo el día para conservar la orina diluida, aminorará el peligro de daño vesical. El cáncer de la vejiga surge a veces años después de interrumpir el uso de la ciclofosfamida. Por esa razón, la vigilancia en busca de dicha neoplasia debe continuar indefinidamente en pacientes que han recibido dicho citotóxico. La supresión de médula ósea constituye un aspecto tóxico importante de la ciclofosfamida y se observa en la fase de disminución progresiva de las dosis de glucocorticoides o con el paso del tiempo, incluso después de periodos de mediciones estables. La práctica de la hematimetría completa cada una o dos semanas durante todo el tiempo en que el paciente reciba ciclofosfamida, evitará eficazmente las citopenias. Es esencial conservar el recuento leucocítico (WBC; *white blood cell*) en niveles >3 000 células/μL y el de neutrófilos en niveles de >1 500 células/μL, para aminorar el riesgo de infecciones letales.

El metrotexato y la azatioprina también ocasionan supresión de la médula ósea y hay que practicar biometrías hemáticas completas cada semana a dos semanas en los primeros 1-2 meses después de comenzar su uso y después de ese lapso una vez cada mes. Para aplacar los efectos tóxicos a menudo se administra el metrotexato con ácido fólico a razón de 1 mg al día o ácido folínico, en dosis de 5-10 mg una vez a la semana 24 horas después del consumo del antineoplásico. Antes de comenzar el empleo de azatioprina, hay que cuantificar la tiopurina metiltransferasa (TPMT; *thiopurine methyl transferase*), enzima que interviene en el metabolismo de la azatioprina, porque sus niveles inadecuados pueden ocasionar citopenia profunda.

La infección representa un cuadro de toxicidad notable en todos los sujetos con vasculitis tratados con inmunodepresores. Las infecciones por *Pneumocystis jiroveci* y algunos hongos surgen incluso con recuentos leucocíticos dentro de límites normales, en particular en personas que reciben glucocorticoides. Todos los pacientes de vasculitis a quienes se administran diariamente glucocorticoides en combinación con otro agente inmunodepresor, deben recibir trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX, *trimethoprim/sulfamethoxazole)* u otro fármaco profiláctico que impida la infección por *P. jiroveci.*

Por último, hay que insistir en que cada paciente es un caso peculiar y necesita decisiones individuales. Los lineamientos anteriores servirán como base para orientar las estrategias terapéuticas; sin embargo, habrá que tener flexibilidad para tener eficacia terapéutica máxima con mínimas reacciones adversas tóxicas en cada paciente.

CUADRO 385-4 Principales efectos tóxicos de fármacos utilizados en el tratamiento de vasculitis sistémica

Glucocorticoides	
Osteoporosis	Supresión del crecimiento en niños
Cataratas	Hipertensión
Glaucoma	Necrosis avascular de hueso
Diabetes mellitus	Miopatías
Anormalidades de electrolitos	Alteraciones del ánimo
Anormalidades metabólicas	Psicosis
Supresión de respuestas inflamatoria e inmunitaria que origina infecciones por oportunistas	Hipertensión intracraneal
Rasgos cushingoides	Diátesis ulcerosa péptica
	Pancreatitis
Ciclofosfamida	
Supresión de médula ósea	Fibrosis pulmonar
Cistitis	Mielodisplasia
Carcinoma vesical	Oncogénesis
Supresión gonadal	Teratogenia
Intolerancia gastrointestinal	Infección por microorganismos oportunistas
Hipogammaglobulinemia	
Metotrexato	
Intolerancia gastrointestinal	Neumonitis
Estomatitis	Teratogenia
Supresión de médula ósea	Infecciones por oportunistas
Hepatotoxicidad (puede culminar en fibrosis o cirrosis)	
Azatioprina	
Intolerancia gastrointestinal	Infecciones por oportunistas
Supresión de médula ósea	Hipersensibilidad
Hepatotoxicidad	
Rituximab	
Reacciones por venoclisis	Infecciones por oportunistas
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	Reactivaciones de hepatitis B
Reacciones mucocutáneas	Síndrome de lisis tumoral

GRANULOMATOSIS CON POLIANGITIS (SÍNDROME DE WEGENER)

DEFINICIÓN

La *granulomatosis con poliangitis (síndrome de Wegener)* es una entidad clinicopatológica peculiar caracterizada por vasculitis granulomatosa de la zonas alta y baja de vías respiratorias, junto con glomerulonefritis. Además, se observan a veces grados variables de vasculitis diseminadas que abarcan arterias y venas finas.

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La granulomatosis con poliangitis (síndrome de Wegener) es un trastorno poco común cuya prevalencia calculada es de tres casos por 100 000 personas. Es muy rara en sujetos de raza negra, en comparación con lo observado en sujetos de raza blanca; la proporción varones/mujeres es de 1:1. La enfermedad puede aparecer en cualquier edad; en promedio 15% de los pacientes tienen <19 años de vida, pero solamente en contadas ocasiones el trastorno aparece antes de la adolescencia; la mediana de comienzo es alrededor de los 40 años.

HISTOPATOLOGÍA Y PATOGENIA

Los signos histopatológicos definitorios de la granulomatosis con poliangitis (síndrome de Wegener) son vasculitis necrosante de arterias y venas de fino calibre junto con formación de granulomas, intravasculares o extravasculares **(fig. 385-2)**. De manera típica, surge la afectación pulmonar en la forma de infiltrados cavitados nodulares bilaterales y múltiples **(fig. 385-3)**, los cuales en el estudio histopatológico casi siempre revelan la típica vasculitis granulomatosa necrosante. Las lesiones de la zona superior de las vías respiratorias y en particular las que están en senos paranasales y nasofaringe típicamente revelan inflamación, necrosis y formación de granulomas con vasculitis o sin ella.

En su forma más incipiente, la afectación de riñones se caracteriza por glomerulonefritis focal y segmentaria que evoluciona y llega a la glomerulonefritis de evolución rápida con cuerpos semilunares. En la biopsia de riñones rara vez se detecta la formación de granulomas. A diferencia de otras formas de glomerulonefritis, no se identifican en la lesión renal de la

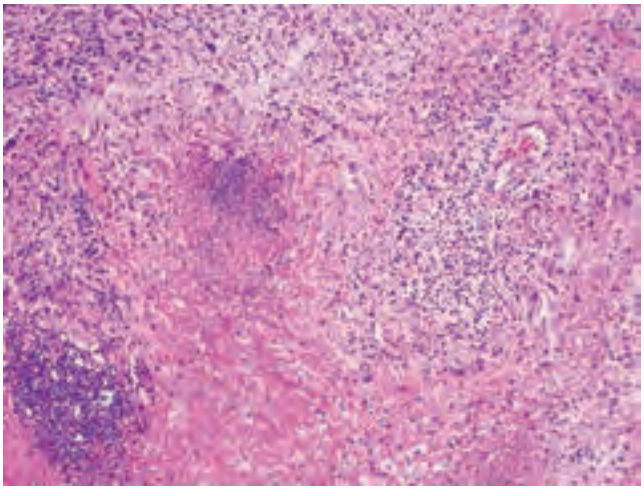


FIGURA 385-2. Imagen histológica del pulmón en la granulomatosis con poliangitis (Wegener). El área de necrosis geográfica en esta imagen tiene un borde serpiginoso de histiocitos y células gigantes que rodean una zona necrótica central. También se identifica vasculitis y los neutrófilos y los linfocitos infiltran la pared de una arteriola fina (***ángulo superior derecho***). *(Por cortesía del Dr. William D. Travis).*

granulomatosis con poliangitis (síndrome de Wegener), depósitos de complejos inmunitarios. Además de la tríada clásica de afectación de las zonas alta y baja de vías respiratorias y riñones, la vasculitis, los granulomas o ambos signos patológicos, pueden aparecer en prácticamente en cualquier órgano.

No hay certeza de la inmunopatogenia de la enfermedad, aunque la afectación de vías respiratorias y pulmones con la vasculitis granulomatosa sugiere una respuesta inmunitaria aberrante de tipo celular a un antígeno exógeno o incluso endógeno, que penetra por las vías respiratorias altas o reside en ellas. Algunas publicaciones han reportado que el estado de portador nasal crónico de *Staphylococcus aureus* se acompaña de una cifra mayor de recidiva de granulomatosis con poliangitis (síndrome de Wegener); sin embargo, no hay pruebas de la participación de dicho microorganismo en la patogenia de la enfermedad.

Los mononucleares de sangre periférica obtenidos de personas con granulomatosis con poliangitis (Wegener) manifestaron una mayor secreción de IFN-γ, pero no de IL-4, IL-5 o IL-10, en comparación con testigos normales. Además, se observó una mayor producción de TNF-α por parte de mononucleares de sangre periférica y linfocitos T CD4+. Aún más, los monocitos de individuos con la enfermedad mencionada producen mayores cantidades de IL-12. Los hallazgos denotan un desequilibrio en el perfil de citocinas de linfocitos T de tipos T_H1 en esta enfermedad y pudiera tener consecuencias patogénicas y al final, terapéuticas.

Un elevado porcentaje de pacientes con granulomatosis y poliangitis (Wegener) terminan por mostrar ANCA, autoanticuerpos que pudieran intervenir en la patogenia de la enfermedad (véase párrafos anteriores).

FIGURA 385-3. Tomografía computarizada en imagen de un paciente con granulomatosis y poliangitis (Wegener). El enfermo mostró múltiples infiltrados bilaterales y cavitados.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DATOS DE LABORATORIO

En 95% de los pacientes de granulomatosis y poliangitis (Wegener) se advierte afectación de las vías respiratorias altas. El cuadro inicial frecuente incluye signos graves de la zona recién mencionada como dolor y material de drenaje de senos paranasales y secreción purulenta o sanguinolenta por vías nasales, con úlceras en la mucosa nasal o sin ellas **(cuadro 385-5)**. A veces hay perforación del tabique nasal y origina una deformidad en "silla de montar". La otitis media serosa a veces surge como consecuencia de la trompa de Eustaquio. Casi en 16% de los casos aparece estenosis traqueal subglótica que es consecuencia de enfermedad activa o cicatrices y puede ocasionar obstrucción grave de las vías respiratorias.

La afectación de pulmones se puede manifestar por infiltrados asintomáticos o expresar clínicamente en la forma de tos, hemoptisis, disnea y dolor retroesternal. Aparece en 85-90% de los pacientes. La enfermedad endobronquial, en su forma activa o como consecuencia de cicatrices fibrosas, puede originar obstrucción con atelectasia.

La afectación de ojos (52% de pacientes) varía desde conjuntivitis poco intensa, hasta dacriocistitis, epiescleritis, escleritis, esclerouveítis granulo-

CUADRO 385-5 Granulomatosis con poliangitis (Wegener): frecuencia de manifestaciones clínicas en 158 pacientes estudiados en los institutos norteamericanos de salud

Manifestación	Porcentaje en el comienzo de la enfermedad	Porcentaje durante toda la evolución de la enfermedad
Riñones		
Glomerulonefritis	18	77
Oído/vías nasales/faringe	73	92
Sinusitis	51	85
Enfermedad de vías nasales	36	68
Otitis media	25	44
Hipoacusia	14	42
Estenosis subglótica	1	16
Dolor del oído	9	14
Lesiones de la boca	3	10
Pulmones	45	85
Infiltrados pulmonares	25	66
Nódulos pulmonares	24	58
Hemoptisis	12	30
Pleuritis	10	28
Ojos		
Conjuntivitis	5	18
Dacriocistitis	1	18
Escleritis	6	16
Proptosis	2	15
Dolor de ojos	3	11
Pérdida visual	0	8
Lesiones retinianas	0	4
Lesiones corneales	0	1
Iritis	0	2
Otros trastornos[a]		
Artralgias/artritis	32	67
Fiebre	23	50
Tos	19	46
Anormalidades cutáneas	13	46
Pérdida ponderal (>10% del peso corporal)	15	35
Neuropatía periférica	1	15
Enfermedad del sistema nervioso central	1	8
Pericarditis	2	6
Hipertiroidismo	1	3

[a] Menos de 1% mostraron afectación de parótidas, arteria pulmonar, mamas o vías genitourinarias bajas (uretra, cuello uterino, vagina, testículos).

Fuente: Con autorización de GS Hoffman *et al.*: Ann Intern Med 116, 488, 1992.

matosa, inflamación de vasos ciliares y tumoraciones retroorbitarias que originan proptosis.

Las lesiones de la piel (46% de los pacientes) asumen la forma de pápulas, vesículas, púrpura palpable, úlceras o nódulos subcutáneos; en la biopsia se advierten vasculitis, granulomas o ambas alteraciones. La afectación del corazón (8% de los pacientes) se manifiesta en la forma de pericarditis, vasculitis coronaria o en contadas ocasiones miocardiopatías. Las manifestaciones en el sistema nervioso (23% de los pacientes) comprenden neuritis de pares craneales, mononeuritis múltiple o en contadas ocasiones, vasculitis o granuloma (o ambos) cerebrales.

La afectación de riñones (77% de los pacientes) es el trastorno que predomina en el cuadro clínico y sin tratamiento, explica de manera directa o indirecta en su mayor parte la cifra de mortalidad en esta enfermedad. Pudiera ser poco manifiesta en algunos casos, en la forma de glomerulonefritis de poca monta, con proteinuria, hematuria y cilindros eritrocíticos, pero una vez que se detectan clínicamente surgen deficiencias funcionales y a muy breve plazo aparece insuficiencia renal de evolución rápida, salvo que se emprenda tratamiento apropiado.

La enfermedad es activa, pero muchos pacientes tienen síntomas y signos inespecíficos como malestar general, debilidad, artralgias, anorexia y adelgazamiento. La fiebre puede denotar actividad del trastorno de fondo, pero muy a menudo refleja infección secundaria, por lo común de las vías respiratorias altas.

Entre los datos característicos de estudios de laboratorio están incremento extraordinario de la velocidad de eritrosedimentación (ESR; *erythrocyte sedimentation rate*), anemia y leucocitosis leves, hipergammaglobulinemia poco intensa (particularmente de la clase IgA) y un nivel un poco mayor del factor reumatoide. La trombocitosis se puede observar como un reactivo de fase aguda. En promedio, 90% de los pacientes de granulomatosis y poliangitis activa (Wegener) tienen ANCA contra proteinasa 3. Sin embargo, en casos de no haber enfermedad activa, la sensibilidad de dicho elemento disminuye a 60-70%. Un pequeño porcentaje de pacientes de granulomatosis y poliangitis (Wegener) pueden tener anticuerpos antimieloperoxidasa y no antiproteinasa-3, e incluso 20% posiblemente no tengan ANCA.

Se ha observado que pacientes de granulomatosis y poliangitis (Wegener) muestran una mayor incidencia de trastornos venosos agudos. No se recomienda la anticoagulación sistemática en todos los pacientes, pero está justificada una perspicacia aguda respecto a la aparición de cualquier signo clínico que sugiera trombosis venosa profunda o émbolos pulmonares.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de granulomatosis y poliangitis (Wegener) se plantea por la demostración de vasculitis granulomatosa necrosante en la biopsia de tejidos en una persona con signos clínicos compatibles. El estudio de tejido pulmonar es el que mejores resultados diagnósticos brinda y casi invariablemente revela vasculitis granulomatosa. La biopsia de las vías respiratorias altas por lo común revela inflamación granulomatosa con necrosis, aunque a veces no muestra vasculitis. Por medio de la biopsia de riñón se confirma la presencia de glomerulonefritis pauciinmunitaria.

Es muy grande la especificidad de la existencia o positividad de ANCA contra proteinasa-3 respecto a granulomatosis y poliangitis (Wegener), en particular si existe glomerulonefritis activa. A pesar de ello, la presencia de ANCA debe ser un elemento complementario y con raras excepciones no será sustitutivo del diagnóstico histopatológico. Se han señalado en algunas enfermedades infecciosas y neoplásicas títulos positivos falsos de ANCA.

En el cuadro típico inicial, el complejo clinicopatológico de granulomatosis y poliangitis (Wegener) permite su diferenciación fácil de otros trastornos. Sin embargo, si no coinciden todas las manifestaciones típicas habrá que diferenciarlas de otras vasculitis; de la enfermedad contra la membrana basal glomerular (síndrome de Goodpasture) **(cap. 338)**; de la policondritis recidivante **(cap. 389)**, de tumores de las vías respiratorias altas o de pulmones y de enfermedades infecciosas como histoplasmosis **(cap. 236)**, leishmaniosis mucocutánea **(cap. 251)** y rinoescleroma **(cap. 44)**, así como de enfermedades granulomatosas no infecciosas. De interés particular es la diferenciación de otras *enfermedades con destrucción de la línea media de la cara.* Ellas originan destrucción hística extrema y mutilación localizada en la línea media en estructuras de las vías respiratorias altas, lo que incluye senos paranasales; surge comúnmente erosión a través de la piel de la cara, signo muy raro en la granulomatosis y poliangitis (Wegener). Los vasos sanguíneos pueden resultar afectados por la reacción inflamatoria intensa y necrosis, pero no se observa vasculitis primaria. Causas importantes de enfermedad destructiva de la línea media son las *neoplasias de las vías respiratorias altas* y específicamente el *linfoma extraganglionar de linfocitos T/linfocitos citolíticos naturales (NK)* (*de tipo nasal*). El diagnóstico en tales lesiones se basa en la imagen histológica, en la cual se advierten células linfoides atípicas polimórficas con un inmunofenotipo de linfocitos citolíticos naturales, por lo común de virus de Epstein-Barr **(cap. 134)**. Los casos en cuestión se tratan con base en el grado de diseminación y algunas lesiones localizadas han mejorado con la radiación. Nunca se utilizará este último método en las lesiones de las vías respiratorias altas en casos de granulomatosis y poliangitis (Wegener). Otro cuadro importante que remeda a la granulomatosis con poliangitis en sujetos que son atendidos por primera vez con lesiones destructivas aisladas de la línea media es el daño hístico inducido por cocaína. En pacientes con este tipo de lesiones y con ese origen, se identifican ANCA que actúan contra la elastasa de neutrófilos humanos y complican la diferenciación de la granulomatosis y poliangitis; la situación se confunde todavía más por la elevada frecuencia de la adulteración de la cocaína con levamisol, lo cual puede ocasionar infarto cutáneo y cambios serológicos que a veces remedan la vasculitis. La granulocitopenia es un signo común en la enfermedad inducida por levamizol, que no aparecería en la granulomatosis con poliangitis (Wegener).

La enfermedad de Wegener también debe ser diferenciada de la *granulomatosis linfomatoide* que es una proliferación de linfocitos B con positividad de virus de Epstein-Barr, que se acompaña de una reacción exuberante de linfocitos T. La enfermedad recién mencionada se caracteriza con afectación de pulmones, piel, SNC y riñones por un infiltrado con células atípicas linfocitoides y plasmacitoides, de tejido no linfoide, por un mecanismo angioinvasor. En este sentido, se diferencia de la granulomatosis con poliangitis (Wegener) en que no es una vasculitis de origen inflamatorio en el sentido clásico, sino una infiltración perivascular angiocéntrica con mononucleares atípicos. Incluso la mitad de los pacientes a veces terminan por mostrar un linfoma maligno verdadero.

TRATAMIENTO GRANULOMATOSIS CON POLIANGITIS (WEGENER)

Antes de contar con medidas terapéuticas eficaces, la granulomatosis con poliangitis (Wegener) era uniformemente letal en término de meses de su diagnóstico. Con la administración de glucocorticoides se ha logrado moderada mejoría sintomática, con escaso efecto en la evolución definitiva del trastorno. El tratamiento con ciclofosfamida modificó impresionantemente los resultados para el paciente, de modo que en >90% de los enfermos se produjo mejoría extraordinaria, se logró remisión completa en 75% de ellos y la sobrevida quinquenal rebasó 80 por ciento.

A pesar de la posibilidad de inducir satisfactoriamente la remisión, 50-70% de ellas más tarde se acompañan de una o más recidivas. La confirmación de estas últimas debe basarse en datos objetivos de actividad de la enfermedad, con el cuidado de descartar otros signos que pudieran tener manifestaciones similares, como infecciones, efectos tóxicos de fármacos o secuelas de enfermedades crónicas. El título de ANCA puede ser desorientador y no debe utilizarse para valorar y cuantificar la actividad de la enfermedad. Muchos pacientes en quienes se logra la remisión siguen mostrando títulos altos de tales autoanticuerpos durante años. Los resultados de un gran estudio prospectivo indicaron que los incrementos de ANCA no se acompañaron de recidiva y que solamente 43% de los pacientes recayeron en término de un año de haber aumentado las concentraciones de dicho autoanticuerpo. Por esa razón, el aumento de él, por sí mismo, no presagia recidiva inmediata de la enfermedad y no debe originar el reinicio o el incremento de las medidas inmunodepresoras. Casi siempre se logra inducción de la remisión después de la recidiva; sin embargo, un gran porcentaje de pacientes al final quedan con algún grado de daño por signos irreversibles de su enfermedad, como serían grados variables de insuficiencia renal, hipoacusia, estenosis traqueal, deformidad nasal en silla de montar y deterioro crónico de la función de senos paranasales. Las personas que terminan por mostrar insuficiencia renal irreversible, pero en quienes se logró remisión ulterior, han sido sometidas a trasplante renal con buenos resultados.

La ciclofosfamida usada por largo tiempo conlleva notables efectos tóxicos, razón por la cual se han creado estrategias para llevar al mínimo la exposición a ella, en tanto se aprovecha su eficacia contra la enfermedad grave. En la actualidad se considera que el tratamiento de la granulomatosis y poliangitis (enfermedad de Wegener) se hace en dos fases:

inducción, en que se impone la remisión a la enfermedad activa, a la que sigue *la fase de sostén o mantenimiento.* La decisión respecto a los productos por utilizar para una y otra de las fases se basa en la gravedad de la enfermedad junto con factores de cada paciente, que incluyen contraindicaciones, antecedentes de recidivas y enfermedades coexistentes.

INDUCCIÓN CON CICLOFOSFAMIDA EN ENFERMEDAD GRAVE

En el caso de personas con enfermedad grave, según se ha corroborado repetidas veces, la combinación de ciclofosfamida diariamente con glucocorticoides induce en forma eficaz la remisión y prolonga la sobrevida. En el comienzo del tratamiento por lo común se utiliza la prednisona a razón de 1 mg/kg al día en el primer mes, seguida de una etapa de disminución gradual en días alternos o una posología diaria con interrupción después de 6 a 9 meses. La ciclofosfamida se administra en dosis de 2 mg/kg al día por vía oral, pero es eliminada por los riñones, razón por la cual hay que pensar en disminuir su dosis en personas con insuficiencia renal. Algunas publicaciones han indicado buenos resultados terapéuticos y efectos tóxicos menos frecuentes y graves con el uso de ciclofosfamida por vía IV. En una investigación reciente con asignación al azar, se hizo la comparación de la administración IV de 15 mg/kg de ciclofosfamida en tres venoclisis con intervalos de 2 semanas para seguir con 3 semanas y 2 mg/kg/día del mismo fármaco durante 3 meses, seguida de 1.5 mg/kg/día. A pesar que se observó que la ciclofosfamida por vía IV generaba una cifra de remisión similar con una dosis acumulativa menor del fármaco y menor aparición de leucopenia, el uso de la fase de consolidación y una frecuencia insuficiente de vigilancia con biometrías hemáticas pudieron tener influencia negativa en los resultados en quienes recibieron la ciclofosfamida diariamente. Como aspecto por destacar en este estudio, se observó recidiva en 19% de personas que recibieron ciclofosfamida por vía IV, en comparación con 9% quienes la recibieron diariamente. Los autores se inclinan todavía por el esquema de ciclofosfamida diaria ingerida y utilización de las biometrías hemáticas como método de vigilancia cada 1 a 2 semanas (como expusimos en párrafos anteriores) y limitar la duración de la exposición de inducción a 3 a 6 meses.

En individuos que en forma inminente muestran enfermedad letal como glomerulonefritis de evolución rápida y cifras de creatinina mayores de 4.0 mg/100 mL o hemorragia pulmonar que obliga a ventilación mecánica, el tratamiento más indicado para inducir la remisión es un régimen diario de ciclofosfamida y glucocorticoides. Se observó que la plasmaféresis complementaria mejoraba todavía más la recuperación renal, en un estudio de pacientes de glomerulonefritis de evolución rápida que tuvieron una cifra de creatinina mayor de 5.8 mg/100 mL.

CONSERVACIÓN DE LA REMISIÓN DESPUÉS DEL USO DE CICLOFOSFAMIDA

Después de los 3 a 6 meses que dura la fase de inducción terapéutica, habrá que interrumpir el uso de ciclofosfamida y cambiar a otro fármaco para conservar la remisión. Los productos con los que se ha tenido la mayor experiencia, según algunas publicaciones médicas, son metotrexato y azatioprina. El primer fármaco se administra por vía oral o subcutánea y se comienza su uso con una dosis de 0.3 mg/kg en una sola dosis semanal que no rebase los 15 mg/semana. Si el tratamiento es tolerado satisfactoriamente después de 1 a 2 semanas se aumentará la dosis en incrementos de 2.5 mg semanales, hasta llegar a 20 a 25 mg/semana y se conservará en ese nivel. También ha resultado eficaz el uso de 2 mg/kg de azatioprina al día para conservar la remisión después de inducción con ciclofosfamida diariamente. En una investigación con asignación al azar en que se compararon el metotrexato y la azatioprina para conservar la remisión se obtuvieron cifras similares de efectos tóxicos y recidivas. Por tal razón, la selección del fármaco suele basarse en el perfil de toxicidad porque es imposible administrar el metotrexato a personas con insuficiencia renal o personas con hepatopatía crónica y también con otros factores de paciente individual. En personas que no pueden recibir metotrexato ni azatioprina o se ha mostrado recidiva a pesar de recibir uno y otro fármacos, con mofetilo de micofenolato a razón de 1 000 mg 2 veces al día se puede lograr la remisión después de la fase de inducción con ciclofosfamida.

No hay certeza de la duración óptima de la fase de sostén o mantenimiento. En caso de no haber efectos tóxicos, las medidas de sostén por lo común se utilizan durante un mínimo de 2 años después de la remisión y después de esa fecha se considerará disminuir las dosis en un lapso de 6 a 12 meses hasta interrumpir su uso. Las personas con notable daño de órganos o el antecedente de recidivas pueden beneficiarse de la continuación de fármacos de sostén por largo tiempo.

INDUCCIÓN CON RITUXIMAB EN ENFERMEDAD GRAVE

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra CD20 que aparece en linfocitos B normales y malignos; la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) aprobó su utilización en la granulomatosis con poliangitis microscópica. En dos estudios clínicos con asignación al azar que incorporaron a pacientes con positividad de ANCA y granulomatosis y poliangitis activa grave (enfermedad de Wegener) o poliangitis microscópica, se observó que la administración de 375 mg/m^2 de rituximab una vez por semana durante 4 semanas en combinación con glucocorticoides, tuvo la misma eficacia que ciclofosfamida y glucocorticoides para inducir la remisión de la enfermedad. En la investigación, que también incorporó a pacientes con enfermedad recidivante, se observó que el rituximab era estadísticamente superior que la ciclofosfamida.

A pesar de los datos que apoyan la eficacia del rituximab para inducción de la remisión en la granulomatosis activa grave con poliangitis (Wegener) o en la poliangitis microscópica, persisten diversas dudas constantes en cuanto a dicho anticuerpo monoclonal que es necesario considerar cuando se compara su uso y se valora en el paciente individual. No se ha definido la estrategia óptima para conservar la remisión después de la administración de rituximab y tampoco se sabe si debe incluir los fármacos habituales, como metotrexato o azatioprina en lugar de un nuevo tratamiento programado con rituximab. Además, en la actualidad no se cuenta con datos de seguridad (inocuidad) a largo plazo del rituximab en el síndrome de Wegener o en la poliangitis microscópica.

A pesar de que el rituximab no ocasiona los efectos tóxicos en vejiga o infecundidad (como podría ocurrir con la ciclofosfamida), en ambas investigaciones con asignación al azar, la cifra de reacciones adversas fue similar en los componentes de rituximab y ciclofosfamida. Entre las reacciones graves con el rituximab están las que surgen con la venoclisis, reacciones mucocutáneas graves y casos graves de leucoencefalopatía multifocal progresiva. El rituximab reactiva la hepatitis B y por esa razón en todos los pacientes se emprenderán estudios de detección sistemática de tal infección, antes de administrar el fármaco en cuestión.

OTROS TRATAMIENTOS BIOLÓGICOS

Con el etanercept, una proteína de fusión dimérica que contiene el receptor de TNF de 75 kDa ligado a IgG1 humano, no se observó conservación de la remisión cuando se utilizó como complemento de los fármacos corrientes y es mejor no utilizarlo en el tratamiento de la granulomatosis y la poliangitis (Wegener).

INDUCCIÓN CON METOTREXATO EN ENFERMEDAD NO INTENSA

En sujetos escogidos cuya enfermedad no impone una amenaza inmediata para la vida, cabe considerar el uso de metotrexato junto con glucocorticoides en las dosis descritas en párrafos anteriores, como una alternativa para la fase de inducción, que después se continuará con la de sostén o mantenimiento.

TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL

Algunas pubicaciones han indicado que TMP-SMX puede ser beneficioso en el tratamiento de la granulomatosis con poliangitis (Wegener) aislada y circunscrita a tejidos sinonasales, pero no debe utilizarse solo para tratar la granulomatosis activa con poliangitis (Wegener) fuera de las vías respiratorias altas, como ocurre en pacientes de nefropatía o neumopatía. En un estudio que exploró el efecto de TMP-SMX en la recidiva, se demostró disminución de este último sólo en la enfermedad de vías respiratorias altas y no se detectaron diferencias en la recidiva de grandes órganos.

TRATAMIENTO CON ESPECIFICIDAD DE ÓRGANOS

No todas las manifestaciones de granulomatosis con poliangitis (Wegener) necesitan de productos inmunodepresores o que respondan a ellos. Al tratar la enfermedad fuera de órganos mayores como la circunscrita en los senos paranasales, articulaciones o piel, hay que comparar con gran cautela los riesgos del tratamiento, con sus beneficios. La administración de ciclofosfamida rara vez está justificada (si es que lo está) para tratar afectación aislada de senos paranasales en la granulomatosis con poliangitis (Wegener). Los pacientes con la entidad en que no hay afectación de órganos mayores pueden ser tratados eficazmente sin productos inmunodepresores, pero deben ser vigilados minuciosamente en cuanto a la aparición de la actividad de la enfermedad que

afecta los pulmones, los riñones y otros órganos mayores. La estenosis subglótica o la endobronquial son ejemplos de manifestaciones patológicas que no reaccionan típicamente al tratamiento inmunodepresor sistémico.

POLIANGITIS MICROSCÓPICA

DEFINICIÓN

Davson introdujo en las publicaciones el término *poliarteritis microscópica* en 1948 al identificar la presencia de glomerulonefritis en sujetos con poliarteritis nudosa. En la Conferencia de Chapel Hill de consenso sobre nomenclatura de Vasculitis Sistémica en 1992 se adoptó el término *poliangitis microscópica* para nombrar a una vasculitis necrosante con escasos complejos inmunitarios (o sin ellos) que afectaban vasos finos (capilares, vénulas o arteriolas). La glomerulonefritis es muy común en la poliangitis microscópica y suele aparecer capilaritis pulmonar. El hecho de que no existe inflamación granulomatosa en la poliangitis microscópica la diferencia de la granulomatosis con la poliangitis (Wegener).

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

No se ha definido con certidumbre la incidencia de la poliangitis microscópica porque en épocas anteriores se le consideraba parte de la poliarteritis nudosa. La media de comienzo es de unos 57 años de edad y hay afectación un poco más frecuente de los varones que de las mujeres.

PATOLOGÍA Y PATOGENIA

La vasculitis que aparece en la poliangitis microscópica muestra predilección por capilares y vénulas además de afectar arterias de calibre fino y mediano. La tinción inmunohistoquímica indica un escaso depósito de inmunoglobulina en la lesión vascular en la poliangitis microscópica, lo cual sugiere que la formación de complejos inmunitarios no interviene en la patogenia del síndrome. La lesión renal que aparece en la poliangitis microscópica es idéntica a la observada en la granulomatosis con poliangitis (Wegener) y a semejanza de esta última entidad, la poliangitis microscópica se vincula grandemente con la presencia de ANCA, que pudiera intervenir en la patogenia del síndrome (véase en párrafos anteriores).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y ESTUDIOS DE LABORATORIO

La poliangitis microscópica y la granulomatosis con poliangitis (Wegener), por su predilección a afectar vasos finos, comparten signos clínicos similares. La enfermedad puede comenzar en forma gradual y sus síntomas iniciales incluyen fiebre, pérdida de peso y dolor musculoesquelético. Sin embargo, el cuadro suele ser agudo. La glomerulonefritis aparece en 79% de los pacientes, como mínimo y puede evolucionar en forma rápida y culminar en insuficiencia renal. La hemoptisis puede ser el primer signo de hemorragia alveolar y aparece en 12% de los pacientes. Otras manifestaciones comprenden mononeuritis múltiple y vasculitis del tubo digestivo y de piel. No se detecta típicamente en la poliangitis microscópica afectación de las vías respiratorias altas, ni nódulos pulmonares y en caso de estar presentes sugerirán granulomatosis con poliangitis (Wegener). A veces se detectan signos de inflamación que incluyen aceleración de la velocidad de eritrosedimentación, anemia, leucocitosis y trombocitosis. En 75% de los individuos con poliangitis microscópica se detecta ANCA y los ANCA predominantes vinculados con la enfermedad son los dirigidos contra mieloperoxidasa.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en las pruebas histológicas de vasculitis o glomerulonefritis pauciinmunitaria en una persona con características clínicas compatibles con afectación de múltiples aparatos y sistemas. La poliangitis microscópica tiene relación con la presencia de ANCA, pero ningún estudio ha corroborado la sensibilidad y la especificidad de dichos autoanticuerpos en tal enfermedad.

TRATAMIENTO POLIANGITIS MICROSCÓPICA

La cifra de sobrevida quinquenal en personas con poliangitis microscópica tratada es de 74% y la mortalidad por la enfermedad se produce por hemorragia alveolar, o afectación de tubo digestivo, corazón y riñones. Los estudios sobre el tratamiento han incluido investigaciones en que se incorporaron sujetos con granulomatosis con poliangitis (Wegener) o poliangitis microscópica. En la actualidad, la estrategia terapéutica contra la poliangitis microscópica es igual a la utilizada contra la granulomatosis con poliangitis (Wegener) (consúltese "Granulomatosis con poliangitis [Wegener]", para una descripción detallada de este régimen terapéutico) y las personas con la enfermedad que puede causar la muerte inmediatamente, deben ser tratadas con la combinación de prednisona y administración diaria de ciclofosfamida o con rituximab. La recidiva de la enfermedad se observó, como mínimo, en 34% de los pacientes. El tratamiento de tales complicaciones sería similar al utilizado en el momento de la atención inicial, basado en el sitio y gravedad de la enfermedad.

GRANULOMATOSIS EOSINÓFILA CON POLIANGITIS (ENFERMEDAD DE CHURG-STRAUSS)

DEFINICIÓN

La granulomatosis eosinófila con poliangitis (Churg-Strauss) fue descrita en 1951 por los dos autores y se caracterizó por asma, eosinofilia periférica e hística, formación de granulomas extravasculares y vasculitis de múltiples aparatos y sistemas.

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La granulomatosis eosinófila con poliangitis (Churg-Strauss) es una enfermedad poco común y su incidencia anual calculada es de 1 a 3 casos por millón de habitantes. El trastorno afecta a personas de cualquier edad con la posible excepción de lactantes. La media de comienzo es de 48 años, con una proporción de mujeres/varones de 1.2:1.

PATOLOGÍA Y PATOGENIA

La vasculitis necrosante de la granulomatosis eosinófila con poliangitis (Churg-Strauss) afecta arterias musculares de calibre fino y mediano, capilares, venas y vénulas. Un signo histopatológico característico de esta entidad patológica son las reacciones granulomatosas que pueden surgir en los tejidos o incluso en la propia pared de los vasos. Por lo común se acompaña de la infiltración de los tejidos, con eosinófilos, proceso que aparece en cualquier órgano del cuerpo, aunque prevalece la afectación de pulmones y le siguen en frecuencia ataques de piel, aparato cardiovascular, riñones, sistema nervioso periférico y tubo digestivo. No hay certeza de la patogenia exacta de la enfermedad, pero su vínculo neto con el asma y sus manifestaciones clinicopatológicas que incluyen eosinofilia, granuloma y vasculitis se orientan hacia la posibilidad de fenómenos inmunológicos aberrantes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DATOS DE LABORATORIO

Las personas con granulomatosis eosinófila con poliangitis (Churg-Strauss) suelen presentar manifestaciones inespecíficas como fiebre, malestar general, anorexia y pérdida de peso, características de un cuadro que afecta múltiples aparatos y sistemas. Los hallazgos pulmonares en esta entidad patológica predominan en el cuadro clínico e incluyen ataques asmáticos intensos y la presencia de infiltrados en pulmones. La siguiente manifestación que le sigue en frecuencia es la mononeuritis múltiple, que afecta a 72% de los pacientes. La rinitis y la sinusitis alérgicas aparecen en 61% de los pacientes y frecuentemente se les observa en los inicios de la evolución del trastorno. Una patología identificable clínicamente se observa en casi 14% de los pacientes y constituye una causa importante de muerte. Las lesiones de la piel se observan en 51%, en promedio, de los pacientes, e incluyen púrpura además de nódulos cutáneos y subcutáneos. La nefropatía de la granulomatosis eosinófila con poliangitis (Churg-Strauss) es menos frecuente y menos intensa que la de la granulomatosis con poliangitis y la poliangitis microscópica.

El dato característico de los estudios de laboratorio prácticamente en todos los pacientes de granulomatosis eosinófila con poliangitis (Churg-Strauss) es la eosinofilia intensa, que llega a niveles >1 000 células/ μL en >80% de los pacientes. Las manifestaciones de la inflamación incluyen aceleración de ESR, mayor cantidad de fibrinógeno o globulinas α_2, que se detectan en 81% de los pacientes. Los otros datos de estudios de laboratorio reflejan los aparatos y sistemas afectados. En promedio, 48% de personas con granulomatosis eosinófila con poliangitis (Churg-Strauss) tienen ANCA circulante por lo regular contra mieloperoxidasa.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de granulomatosis eosinófila con poliangitis (Churg-Strauss) en circunstancias óptimas se hace gracias a la biopsia en una persona con las manifestaciones clínicas características (véase párrafos anteriores), pero puede ser muy difícil la confirmación histológica porque no aparecen simultáneamente los signos patognomónicos. El paciente, para que se confirme el diagnóstico de granulomatosis eosinófila con poliangitis (Churg-Strauss), debe mostrar signos de asma, eosinofilia en sangre periférica y manifestaciones clínicas congruentes con la vasculitis.

TRATAMIENTO GRANULOMATOSIS EOSINÓFILA CON POLIANGITIS (CHURG-STRAUSS)

Sin tratamiento, el pronóstico de la granulomatosis eosinófila con poliangitis (Churg-Strauss) es insatisfactorio y la sobrevida quinquenal publicada, es de 25%. Con tratamiento el pronóstico es favorable y en un estudio se detectó una cifra de sobrevida actuarial a los 78 meses, de 72%. La causa más frecuente de muerte es la afectación del miocardio y explica 39% de los casos de ese origen. La ecocardiografía debe realizarse en todos los pacientes recién diagnosticados, porque puede influir en las decisiones terapéuticas.

Los glucocorticoides solos al parecer son eficaces en muchos pacientes. La disminución gradual de dosis suele ser frenada por el asma y muchos pacientes necesitan dosis pequeñas de prednisona por la persistencia de este último trastorno como muchos años después de la recuperación clínica de vasculitis. Si son ineficaces los glucocorticoides o en individuos cuyo cuadro inicial es la afectación fulminante de múltiples aparatos y sistemas, en particular el corazón, el tratamiento más indicado es la combinación de ciclofosfamida y prednisona diariamente (consúltese "Granulomatosis con poliangitis [Wegener]" para una descripción detallada de este régimen terapéutico). Han sido alentadores los datos de estudios recientes con mepolizumab (anticuerpo contra IL-5) en la granulomatosis eosinófila con poliangitis (Churg-Strauss), pero se necesitan en estos casos mayores investigaciones.

POLIARTERITIS NUDOSA

DEFINICIÓN

La poliarteritis nudosa fue descrita en 1866 por Kussmaul y Maier. Es una vasculitis necrosante que afecta múltiples órganos y en particular arterias musculares de calibre fino y mediano, en que es característica la afectación de arterias renales y viscerales. El trastorno en cuestión no abarca las arterias pulmonares, aunque puede abarcar los vasos bronquiales; no se observan granulomas, eosinofilia significativa ni diátesis alérgica.

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

Es difícil corroborar la incidencia precisa de la poliarteritis nudosa porque publicaciones previas la incluían, a ella y a la poliangitis microscópica juntas, así como otras vasculitis similares. Según se piensa, la poliarteritis nudosa, con arreglo a la definición actual, es una enfermedad muy rara.

PATOLOGÍA Y PATOGENIA

La lesión vascular en la poliarteritis nudosa es la inflamación necrosante de arterias musculares de calibre fino y mediano. Las lesiones son segmentarias y tienden a abarcar bifurcaciones y ramas de las arterias. Pueden propagarse en sentido circunferencial para abarcar venas vecinas. Sin embargo, en la poliarteritis nudosa no se advierte afectación de vénulas y en caso de haberla sugiere poliangitis microscópica (véase adelante). En la fase aguda de la enfermedad los neutrófilos polimorfonucleares infiltran todas las capas de la pared vascular y áreas perivasculares, lo cual origina proliferación de la íntima y degeneración de la pared de los vasos. Los mononucleares infiltran el área conforme evolucionan las lesiones y llegan a fases subaguda y crónica. Aparece necrosis fibrinoide de los vasos, con disminución del calibre interior, aparición de trombosis, infarto de tejidos que reciben sangre del vaso afectado y en algunos casos, hemorragia. Conforme curan las lesiones se deposita colágena, la cual puede ocluir todavía más el interior de los vasos. Son características de la poliarteritis nudosa las dilataciones aneurismáticas que tienen incluso 1 cm de diámetro en las arterias afectadas. No se detectan de manera característica granulomas ni eosinofilia con infiltraciones hísticas de neutrófilos de modo sustancial y ello sugiere granulomatosis eosinófila con poliangitis (Churg-Strauss) (consúltense párrafos anteriores). El trastorno afecta múltiples aparatos y sistemas y los hallazgos clinicopatológicos reflejan el grado y sitio de afectación de vasos y los cambios isquémicos resultantes. Como mencionamos, en la poliarteritis nudosa no hay afectación de arterias pulmonares y es poco común las de arterias bronquiales. La imagen patológica en los riñones en la poliarteritis nudosa clásica es la de arteritis sin glomerulonefritis. En personas con hipertensión notable pueden surgir los típicos signos patológicos de la glomeruloesclerosis. Además, en cualquier sitio del cuerpo se identifican secuelas patológicas de la hipertensión.

La presencia de vasculitis similar a la poliarteritis nudosa en sujetos con hepatitis B, junto con el aislamiento de complejos inmunitarios circulantes, complejos de antígeno de dicho virus e inmunoglobulina y la demostración del antígeno de hepatitis B, IgM y complemento en las paredes de los vasos por inmunofluorescencia, sugieren la participación de fenómenos inmunológicos en la patogenia de la enfermedad. También se ha notificado en personas con hepatitis C una vasculitis similar a la poliarteritis nudosa. La tricoleucemia puede acompañarse de poliarteritis nudosa, pero no se sabe cuáles son los mecanismos patogénicos de tal vínculo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DATOS DE LABORATORIO

Signos y síntomas inespecíficos constituyen los datos característicos de la poliarteritis nudosa. En más de la mitad de los pacientes hay fiebre, adelgazamiento y malestar general. El cuadro inicial incluye síntomas imprecisos como debilidad, malestar general, cefalea, dolor abdominal y mialgias que evolucionan rápidamente hasta un cuadro fulminante. Las molestias específicas vinculadas con la afectación vascular dentro de un órgano o sistema particular, también pueden predominar en el cuadro inicial y en toda la evolución de la enfermedad **(cuadro 385-6)**. En la poliarteritis nudosa, la afectación de riñones suele manifestarse en la forma de hipertensión, insuficiencia renal o hemorragia por microaneurismas.

No se cuenta con métodos serológicos para el diagnóstico de poliarteritis nudosa. En >75% de los pacientes el recuento leucocítico aumenta con predominio de neutrófilos. Sólo en contadas ocasiones surge eosinofilia y cuando aparece en niveles grandes sugiere el diagnóstico de granulomatosis eosinófila con poliangitis (Churg-Strauss). A veces se identifica la anemia de enfermedades crónicas y casi siempre se detecta aceleración de la eritrosedimentación. Otros datos comunes de estudios de laboratorio reflejan el órgano particular afectado. Puede surgir hipergammaglobulinemia y hay que buscar en todos los pacientes en forma sistemática hepatitis B y C. En contadas ocasiones se identifican anticuerpos contra la mieloperoxidasa o contra la proteinasa-3 (ANCA) en sujetos con poliarteritis nudosa.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de poliarteritis nudosa se basa en la demostración de los hallazgos característicos de vasculitis en material de biopsia de órganos afectados. En caso de no contar con tejido de fácil acceso para la biopsia,

CUADRO 385-6 Manifestaciones clínicas que dependen de la afectación de aparatos y sistemas en la poliarteritis nudosa

Órgano y sistema	Incidencia porcentual	Manifestaciones clínicas
Riñones	60	Insuficiencia renal, hipertensión
Aparato musculoesquelético	64	Artritis, artralgias, mialgias
Sistema nervioso periférico	51	Neuropatía periférica, mononeuritis múltiple
Tubo digestivo	44	Dolor abdominal, náuseas y vómito, hemorragia, infarto intestinal y perforación, colecistitis, infarto hepático, infarto pancreático
Piel	43	Erupción, púrpura, nódulos, infartos cutáneos, livedo reticular, fenómeno de Raynaud
Corazón	36	Insuficiencia congestiva, infarto del miocardio
Aparato genitourinario	25	Dolor testicular, ovárico o de epidídimo
Sistema nervioso central	23	Accidente cerebrovascular, alteración del estado mental y convulsiones

Fuente: Con autorización de Cupps AS Fauci: *The vasculitides*, Philadelphia, Saunders, 1981.

basta para hacer el diagnóstico la demostración arteriográfica de los vasos afectados, en particular en la forma de aneurismas de arterias de calibre fino y mediano en riñones, hígado y vísceras. El método primario en este caso es el arteriograma con medio de contraste y dirigido por catéter porque los arteriogramas por resonancia magnética y tomografía computarizada no poseen la suficiente resolución hoy día como para visualizar los vasos afectados en la poliarteritis nudosa. Los aneurismas vasculares no son patognomónicos de esta última entidad; aún más, no siempre aparecen tales malformaciones y los hallazgos arteriográficos pueden limitarse a segmentos estenóticos y obliteración de vasos. Con la biopsia de órganos que generan síntomas como sería nódulos en la piel, dolor de testículos y síntomas de nervios/músculos, se logra el mayor índice de confirmación diagnóstica.

TRATAMIENTO POLIARTERITIS NUDOSA

Sin tratamiento, el pronóstico de la poliarteritis nudosa es extraordinariamente insatisfactorio y el índice publicado de sobrevida quinquenal se sitúa entre 10 y 20%. La persona por lo común muere como consecuencia de complicaciones del tubo digestivo, en particular infartos y perforaciones intestinales y causas cardiovasculares. La hipertensión rebelde suele complicar la disfunción de otros aparatos y sistemas como los riñones, el corazón y SNC, lo cual origina complicaciones tardías adicionales y muerte en la poliarteritis nudosa. Con la introducción del tratamiento ha mejorado sustancialmente la cifra de sobrevida. Se han señalado resultados terapéuticos positivos en la poliarteritis nudosa con la combinación de prednisona y ciclofosfamida (consúltese "Granulomatosis con poliangitis [Wegener]" en busca de una descripción detallada de este régimen terapéutico). En casos menos graves de poliarteritis nudosa el uso de glucocorticoides solos ha logrado remisión en la enfermedad. En pacientes de hepatitis B que tienen una vasculitis similar a la de la poliarteritis nudosa, la administración de antivirales representa una parte importante del tratamiento y se les ha utilizado en combinación con glucocorticoides y plasmaféresis. La atención cuidadosa al tratamiento de la hipertensión disminuirá las cifras de morbilidad y mortalidad agudas y tardías que son producto de las complicaciones de la poliarteritis nudosa en riñones, corazón y SNC. Después de obtener buenos resultados con el tratamiento se ha calculado que en 10 a 20% de los pacientes surge recidiva de la poliarteritis nudosa.

ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES Y POLIMIALGIA REUMÁTICA

DEFINICIÓN

La *arteritis de células gigantes* conocida históricamente como *arteritis temporal* es una inflamación de arterias de calibre mediano y grande. De manera característica abarca una o más ramas de la arteria carótida y en particular la rama temporal. Sin embargo, es una enfermedad sistémica que puede afectar arterias en múltiples sitios, particularmente la aorta y sus principales ramas.

La arteritis de células gigantes guarda un vínculo íntimo con la *polimialgia reumática,* que se caracteriza por rigidez, molestias y dolor en los músculos del cuello, los hombros, la zona baja del dorso, los glúteos y los muslos. Muy a menudo, la polimialgia reumática surge sola, pero a veces en 40 a 50% de los pacientes se acompaña de arteritis de células gigantes. Además 10 a 20% de los pacientes que en el comienzo tienen manifestaciones de polimialgia reumática aislada, más adelante terminan por mostrar arteritis de células gigantes. Dicho vínculo clínico importante, junto con datos de estudios fisiopatológicos, ha reforzado cada vez más la noción de que la arteritis de células gigantes y la polimialgia reumática representan segmentos clínicos diferentes de un solo proceso patológico.

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La arteritis de células gigantes afecta casi exclusivamente a personas >50 años; ataca con mayor frecuencia a mujeres que a varones y es rara en personas de raza negra. La incidencia de la enfermedad varía ampliamente en investigaciones diferentes y en regiones geográficas distintas. En países de la península escandinava y en regiones de Estados Unidos con poblaciones oriundas de esa península, se ha observado una elevada incidencia, en comparación con la incidencia menor que se detecta en Europa meridional. Las cifras de incidencia anual en personas de ≥50 años varían de 6.9 a 32.8 por 100 000 individuos. Ha habido señalamientos de agregación familiar, al igual que un vínculo con HLA-DR4. Además, estudios de ligamiento genético han demostrado la relación de la arteritis de células gigantes con alelos del *locus* HLA-DRB1, particularmente variantes de HLA-DRD1*04. En el condado Olmsted de Minessota, la incidencia anual de polimialgia reumática en personas ≥50 años es de 58.7 casos por 100 000 personas.

PATOLOGÍA Y PATOGENIA

La arteria temporal es el vaso afectado más a menudo en la arteritis de células gigantes, pero los pacientes frecuentemente presentan vasculitis sistémica de múltiples arterias de calibre mediano y grandes, que a veces pasa inadvertida. En la imagen histopatológica, la enfermedad es una panarteritis con infiltrados inflamatorios a base de mononucleares dentro de la pared vascular, con formación frecuente de células gigantes. Se advierte proliferación de la íntima y fragmentación de la lámina elástica interna. Los hallazgos fisiopatológicos en los órganos son consecuencia de la isquemia nacida de los vasos afectados.

Datos experimentales refuerzan la idea de que la arteritis de células gigantes es una enfermedad inducida por antígeno, en la cual intervienen decisivamente en su patogenia linfocitos T activados, macrófagos y células dendríticas. El análisis secuencial del receptor de linfocitos T en estas células que infiltran los tejidos en lesiones de arteritis de células gigantes denota restricción de la expansión clonal, lo cual sugiere la presencia de un antígeno que reside en la pared arterial. Se piensa que la arteritis de células gigantes comienza en la adventicia, sitio en que los linfocitos T CD4+ penetran a través de los *vasa vasorum*, se activan y favorecen la diferenciación en macrófagos. Los linfocitos T reclutados en las lesiones vasculíticas en personas con arteritis de células gigantes producen predominantemente IL-2 e IFN-γ y se ha sugerido que este último participa en la evolución hasta la forma de arteritis franca. Datos recientes demuestran que, como mínimo, participan en la inflamación vascular dos líneas separadas de linfocitos T CD4: células T_H1 productoras de IFN-γ y células T_H17 productoras de IL-17 y pudieran tener niveles diferentes de reactividad a los glucocorticoides.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DATOS DE LABORATORIO

La arteritis de células gigantes se caracteriza clínicamente más a menudo por el conjunto de fiebre, anemia, aceleración de ESR y cefaleas en un paciente cercano a los 50 años de vida. Otras manifestaciones fenotípicas comprenden consecuencias de la inflamación sistémica, como malestar general, fatiga, anorexia, pérdida de peso, hiperhidrosis, artralgias, polimialgia reumática o afectación de grandes vasos.

En las personas con afectación de arterias intracraneales, la cefalea es el síntoma predominante y a veces con ella la arteria está dolorosa al tacto, engrosada o con nódulos y puede pulsar desde los comienzos de la enfermedad, pero se ocluye más tarde. Se observan a veces dolor de la piel cabelluda y claudicación de los músculos maseteros y de la lengua. La neuropatía óptica isquémica es una complicación perfectamente identificada y temible de la arteritis de células gigantes, particularmente si no es tratada, lo cual puede originar graves manifestaciones visuales e incluso ceguera repentina en algunos pacientes. A pesar de ello, muchos enfermos señalan molestias de la cabeza o los ojos antes de la amaurosis. La complicación anterior puede ser evitada si se presta atención a ella y se emprende tratamiento apropiado (véase adelante). Otras complicaciones isquémicas craneales comprenden accidentes cerebrovasculares e infarto de piel cabelluda o lengua.

Incluso 33% de los pacientes muestran afectación de un gran vaso que puede ser la manifestación inicial y primaria de la arteritis de células gigantes o aparece en un punto cronológico ulterior en personas que desde antes tenían manifestaciones de la arteritis intracraneal o polimialgia reumática. Las manifestaciones del ataque de un gran vaso pueden incluir estenosis de la arteria subclavia que puede manifestarse en el comienzo por claudicación de brazo o aneurismas aórticos que abarcan la aorta torácica y en grado menor el segmento abdominal y que conllevan riesgos de rotura o disección.

Los datos característicos de estudios de laboratorio, además de la aceleración de ESR comprenden anemia normocrómica o levemente hipocrómica. Son frecuentes las anormalidades de la función hepática, en particular aumento de las concentraciones de fosfatasa alcalina. Ha habido reportes de incremento de los niveles de IgG y complemento. No hay incremento de los niveles de las enzimas que manifiestan daño muscular como la creatina cinasa en suero.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de arteritis de células gigantes y el síndrome clinicopatológico que ella genera suelen ser sugeridos en la esfera clínica por la presencia de fiebre, anemia y aceleración de ESR con síntomas de polimialgia reumática (o sin ellos) en un paciente >50 años. El diagnóstico se confirma por estudio histopatológico de una biopsia de la arteria temporal. La afectación del vaso puede ser segmentaria, pero aumenta el índice de resulta-

dos positivos en el diagnóstico si se obtiene un segmento de la arteria de 3 a 5 cm, junto con el corte seriado de dicha muestra.

Se ha reportado que la ecografía de la arteria temporal es útil para el diagnóstico. Al aparecer signos y síntomas oculares, habrá que obtener con la mayor celeridad posible un fragmento de arteria temporal para biopsia y en esas circunstancias habrá que emprender sin demora el tratamiento, mientras llegan los resultados del estudio histopatológico. En este sentido, se ha señalado que el estudio histopatológico de arteria temporal puede indicar vasculitis incluso después de 14 días, en promedio, de corticoterapia. La respuesta clínica impresionante después de un lapso de prueba con glucocorticoides refuerza todavía más el diagnóstico. La afectación de grandes vasos puede ser sugerida por síntomas y hallazgos en la exploración física, como la disminución de pulsos y la aparición de soplos. Se confirma por estudios de imagen en los vasos, más a menudo resonancia magnética o tomografía computarizada.

La polimialgia reumática aislada es un diagnóstico clínico que se plantea por la presencia de síntomas típicos como rigidez, molestias sordas y dolor espontáneo en los músculos de la cintura pélvica y escapular, aceleración de ESR, el hecho de no detectar signos clínicos que sugieran arteritis de células gigantes y la respuesta inmediata al tratamiento con dosis pequeñas de prednisona.

TRATAMIENTO ARTERITIS DE CÉLULAS GIGANTES Y POLIMIALGIA REUMÁTICA

Muy pocas veces los pacientes de arteritis de células gigantes mueren de manera directa por un ataque agudo y los fallecimientos acaecen por trastornos cerebrovasculares o infartos del miocardio. Sin embargo, los pacientes están expuestos al riesgo de muerte tardía por rotura o disección de un aneurisma aórtico, pues los afectados por la arteritis de células gigantes tienen una posibilidad 18 veces mayor de presentar aneurismas de la aorta torácica, que la población general.

Los objetivos del tratamiento en la arteritis de células gigantes son aplacar los síntomas y de mayor importancia, evitar la pérdida visual. La estrategia terapéutica en caso de enfermedad de vasos craneales y de gran calibre en la arteritis de células gigantes es la misma, hoy día. Dicha entidad patológica y las manifestaciones que ocasiona son extraordinariamente sensibles a la administración de glucocorticoides. El tratamiento debe comenzar con 40 a 60 mg/día de prednisona durante un mes, seguida de disminución gradual de las dosis. Al surgir signos y síntomas oculares, hay que considerar el uso de 1 000 mg de metilprednisolona diariamente durante tres días para proteger la visión residual. La duración óptima de la corticoterapia no se ha definido, pero en casi todas las series se ha observado que los pacientes la necesitan durante ≥2 años. La reaparición de los síntomas durante la fase de disminución gradual de las dosis de prednisona se observa en 60 a 85% de individuos con arteritis de células gigantes y en ese caso habrá que incrementar la dosis. La velocidad de eritrosedimentación sirve como indicador útil de la actividad de la enfermedad inflamatoria, en la vigilancia seriada y la disminución de las dosis de corticosteroides si puede utilizarse, para valorar el ritmo con que se disminuirán las dosis. Sin embargo, los incrementos menores en ESR surgen conforme disminuyen las dosis de corticosteroides y no necesariamente reflejan exacerbación de la arteritis, en particular si el paciente permanece asintomático. En las circunstancias mencionadas habrá que continuar con cautela la fase de disminución de la dosis. En 35 a 65% de los pacientes surgen efectos tóxicos de los glucocorticoides y constituyen una causa importante de complicaciones para el paciente. Se ha observado que la ingestión diaria de 81 mg de ácido acetilsalicílico disminuye la aparición de las complicaciones isquémicas craneales en la arteritis de células gigantes y debe administrarse además de los glucocorticoides en personas que no tienen contraindicaciones para su consumo. En dos investigaciones comparativas en que los testigos recibieron placebo y hubo distribución al azar, se exploró el uso semanal de metotrexato como fármaco ahorrador de glucocorticoides, pero se alcanzaron conclusiones desiguales. En otra investigación con asignación al azar se revisó todo lo referente al infliximab, un anticuerpo monoclonal contra TNF, pero no generó beneficio alguno. Publicaciones recientes han indicado una respuesta positiva en la arteritis de células gigantes al tocilizumab (anticuerpo contra el receptor de IL-6), pero esta modalidad necesita estudio más detenido antes de utilizarlo en seres humanos.

Las personas con polimialgia reumática aislada reaccionan con presteza a la prednisona y puede comenzarse su uso en una dosis más pequeña como 10 a 20 mg/día. En forma semejante a lo que ocurre en la arteritis de células gigantes, ESR puede actuar como un indicador útil para vigilar la disminución de la dosis de prednisona. En la mayor parte de los pacientes durante la fase de disminución de corticosteroide reaparecen los síntomas de polimialgia. En un estudio del consumo semanal de metotrexato se advirtió que su empleo disminuía la dosis de prednisona, en promedio, sólo 1 mg y que no aminoraba los efectos adversos del corticosteroide. En una investigación con asignación al azar en pacientes de polimialgia reumática no se detectó que el infliximab disminuyera la frecuencia de recidivas o las dosis necesarias de glucocorticoides.

ARTERITIS DE TAKAYASU

DEFINICIÓN

La *arteritis de Takayasu* es una enfermedad inflamatoria y estenótica de arterias de mediano y grueso calibre, que muestra de manera característica, predilección neta por el cayado aórtico y sus ramas.

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La arteritis de Takayasu es un trastorno poco común y su incidencia anual calculada es de 1.2 a 2.6 casos por millón de personas. Prevalece mayormente en adolescentes del género femenino y mujeres jóvenes. A pesar de que es más común en Asia, no tiene predilección racial o geográfica alguna.

PATOLOGÍA Y PATOGENIA

La enfermedad ataca las arterias de mediano y grueso calibre y muestra predilección por el cayado aórtico y sus ramas, aunque también puede afectar la arteria pulmonar. En el cuadro 385-7 se incluyen las arterias afectadas más a menudo y que se identifican por arteriografía. La afectación de las principales ramas de la aorta es mucho más notable en el punto de su origen en sentido distal. La enfermedad es una panarteritis con infiltrados inflamatorios de mononucleares y ocasionalmente células gigantes. Se advierte una gran proliferación y fibrosis de la íntima, cicatrices y vascularización de la capa media y rotura y degeneración de la lámina elástica. El angostamiento del calibre interior se produce con trombosis o sin ella. Hay afectación frecuente de los *vasa vasorum*. Los cambios patológicos en diversos órganos reflejan la disminución del flujo sanguíneo por los vasos afectados. En esta enfermedad se sospecha la intervención de mecanismos inmunopatógenos, aunque no se ha dilucidado su naturaleza precisa. Al igual que ocurre con algunos de los síndromes vasculíticos, se ha demostrado la presencia de complejos inmunitarios circulantes, aunque no hay certeza de su importancia en la patogenia.

CUADRO 385-7 Frecuencia de anormalidades arteriográficas y posibles manifestaciones clínicas de afectación arterial en la arteritis de Takayasu

Arteria	Porcentaje de anormalidades arteriográficas	Posibles manifestaciones clínicas
Subclavia	93	Claudicación del brazo, fenómeno de Raynaud
Carótida primitiva	58	Cambios visuales, síncope, ataques isquémicos transitorios, accidente cerebrovascular
Aorta abdominal[a]	47	Dolor abdominal, náuseas, vómitos
Amiones	38	Hipertensión, insuficiencia renal
Cayado o base de la aorta	35	Insuficiencia aórtica, insuficiencia congestiva cardiaca
Vertebral	35	Cambios visuales, mareo
Tronco celiaco[a]	18	Dolor abdominal, náuseas, vómitos
Mesentérica superior[a]	18	Dolor abdominal, náuseas, vómitos
Iliaca	17	Claudicación de miembro pélvico
Pulmonar	10-40	Dolor retroesternal atípico, disnea
Coronarias	<10	Dolor retroesternal, infarto del miocardio

[a] Las lesiones arteriográficas en tales sitios por lo común son asintomáticas pero en ocasiones originan los síntomas en cuestión.

Fuente: Con autorización de G Kerr *et al.*: Ann Intern Med 120.919, 1994.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DATOS DE LABORATORIO

La arteritis de Takayasu es una enfermedad sistémica que muestra síntomas generalizados y también de origen vascular. Los primeros comprenden malestar general, fiebre, diaforesis nocturna, artralgias, anorexia y pérdida de peso, que se pueden manifestar meses antes de que lo haga la afectación de vasos. Los síntomas pueden "fusionarse" con los provenientes de la disminución del flujo vascular y la isquemia de órganos. Por lo común no se perciben los pulsos en los vasos afectados en particular en la arteria subclavia. En el cuadro 385-7 se incluyen la frecuencia de anormalidades arteriográficas y las posibles manifestaciones clínicas acompañantes. En 32 a 93% de los pacientes aparece hipertensión y contribuye al daño de riñones, corazón y cerebro. Entre los datos característicos de estudios de laboratorio están aceleración de ESR, anemia leve y aumento de las concentraciones de inmunoglobulinas.

DIAGNÓSTICO

La presencia de la arteritis de Takayasu debe sospecharse decididamente en una mujer joven en quien surge disminución o ausencia de pulsos periféricos, desigualdades en la tensión arterial y soplos arteriales. El diagnóstico es confirmado por el perfil característico en la arteriografía, que incluye irregularidad de las paredes vasculares, estenosis, dilatación posestenótica, formación de aneurismas, oclusión y manifestaciones de incremento de la circulación colateral. Es importante emprender la arteriografía completa de la aorta con instilación de medio de contraste por catéter o arteriografía por resonancia magnética, para definir con toda nitidez la distribución y la magnitud de la afectación arterial. La demostración histopatológica de inflamación de la pared de vasos que sea predominantemente linfocítica, con formación de granulomas y aparición de células gigantes, que abarca la capa media y la adventicia, agrega un mayor peso confirmatorio a los datos; sin embargo, muy pocas veces se dispone fácilmente de tejido para estudios. La enfermedad por IgG4 es una causa posible de aortitis y periaortitis que se diferencia histológicamente de la arteritis de Takayasu por el denso infiltrado linfoplasmacítico en que hay plasmacitos con IgG4 (positivos), una disposición de la fibrosis por planos y flebitis obliterante.

TRATAMIENTO ARTERITIS DE TAKAYASU

El pronóstico a largo plazo de personas con arteritis de Takayasu ha variado enormemente de un estudio a otro. En dos publicaciones de Estados Unidos se detectó sobrevida global ≥94%, pero la mortalidad quinquenal detectada en otros estudios varío de 0 a 35%. La mortalidad por la enfermedad muy a menudo surge por insuficiencia cardiaca congestiva, trastornos cerebrovasculares, infarto del miocardio, rotura de aneurisma o insuficiencia renal. Incluso si no hay una enfermedad letal, la arteritis de Takayasu se acompaña de complicaciones significativas. La evolución del trastorno es notable y a pesar de que a veces se observan remisiones espontáneas, la arteritis comentada muy a menudo es crónica y recidivante. La corticoterapia en dosis de 40 a 60 mg de prednisona al día aplaca los síntomas, pero no hay datos convincentes de estudios que denoten prolongación de la sobrevida. La combinación de corticoterapia (contra signos y síntomas agudos) y una estrategia quirúrgica intensiva, como arterioplastia o ambos tipos de intervenciones en los vasos con estenosis, ha mejorado extraordinariamente el pronóstico y disminuido la mortalidad al aminorar el riesgo de accidente cerebrovascular, corregir la hipertensión por estenosis de arteria renal y mejorar el flujo sanguíneo a vísceras y extremidades isquémicas. La corrección quirúrgica de las arterias estenóticas, salvo que se necesite urgentemente, se emprenderá sólo cuando el cuadro inflamatorio vascular haya sido controlado con tratamiento médico. En personas que muestran rechazo a los glucocorticoides o en las que no se puede disminuir poco a poco sus dosis, el uso de metotrexato en dosis de 25 mg por semana ha generado resultados alentadores. También son esperanzadores los resultados preliminares con fármacos anti-TNF, pero se necesitan investigaciones más detenidas por medio de estudios con asignación al azar para conocer la eficacia.

VASCULITIS POR IgA (HENOCH-SCHÖNLEIN)

DEFINICIÓN

La vasculitis por IgA (*Henoch-Schönlein*) es una inflamación de vasos finos que se caracteriza por púrpura palpable (muy a menudo distribuida en los glúteos y extremidades pélvicas), artralgias, signos y síntomas de tubo digestivo y glomerulonefritis.

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La vasculitis por IgA (Henoch-Schönlein) suele observarse en niños y muchos de los pacientes tienen 4 a 7 años de edad; sin embargo, la enfermedad a veces aparece en lactantes y en adultos. No constituye un trastorno raro y en una serie se detectaron entre 5 y 24 hospitalizaciones por año, por esa causa, en un hospital pediátrico. La proporción varones/mujeres es de 1.5:1. Se ha observado una variación estacional con una incidencia máxima en la primavera (hemisferio septentrional).

PATOLOGÍA Y PATOGENIA

El mecanismo patógeno supuesto de la vasculitis por IgA (Henoch-Schönlein) es el depósito de complejos inmunitarios. Se ha sugerido la participación de diversos antígenos inductores que incluyen infecciones de las vías respiratorias altas, algunos fármacos, alimentos, picaduras de insectos y vacunaciones. IgA es la clase de anticuerpos que se identifica más a menudo en los complejos inmunitarios y su intervención se ha demostrado en las biopsias renales de los pacientes con este trastorno.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DATOS DE LABORATORIO

En los niños, se identifica púrpura palpable prácticamente en todos los casos y muchos terminan por mostrar poliartralgias sin que exista artritis franca. La afectación del tubo digestivo que se observa casi en 70% de los niños se caracteriza por dolor abdominal, cólico, que se acompaña a menudo de náuseas, vómito, diarrea o estreñimiento y también coexiste con la expulsión de sangre y moco por el recto. A veces hay invaginación intestinal. En 10 a 50% de los pacientes hay afectación de riñones y se caracteriza por lo común por glomerulonefritis leve, que culmina en proteinuria y hematuria microscópica con cilindros eritrocíticos en la mayor parte de los enfermos (cap. 338); por lo regular muestra resolución espontánea sin necesidad de tratamiento. En contadas ocasiones la glomerulonefritis es progresiva. En los adultos las manifestaciones iniciales muy a menudo se localizan en la piel y las articulaciones, en tanto que son menos frecuentes las molestias iniciales localizadas en el intestino. En algunos estudios se ha observado que la nefropatía es más frecuente y más intensa en los adultos, pero no ha sido un hallazgo constante. Sin embargo, la evolución del ataque renal en adultos puede ser más insidiosa y necesita de vigilancia minuciosa. La afectación del miocardio se observa en adultos, pero es rara en niños. Los estudios de laboratorio por lo regular indican leucocitosis pequeña, recuento plaquetario normal y ocasionalmente eosinofilia. Los componentes del complemento sérico son normales y en la mitad de los pacientes, en promedio, aumentan los niveles de IgA.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la vasculitis IgA (Henoch-Schönlein) se basa en signos y síntomas clínicos. El estudio histopatológico de la piel (biopsia) es útil para confirmar la vasculitis leucocitoclástica con depósito de IgA y C3 por inmunofluorescencia. Rara vez se necesita la biopsia de riñón para el diagnóstico, pero aporta a veces información pronóstica en algunos enfermos.

TRATAMIENTO VASCULITIS POR IgA (HENOCH-SCHÖNLEIN)

El pronóstico de la vasculitis de este tipo IgA (Henoch-Schönlein) es excelente. Rara vez los pacientes fallecen y sólo en 1 a 5% de los niños el trastorno evoluciona y llega a la nefropatía terminal. Casi todos los enfermos se recuperan del todo y algunos no necesitan tratamiento. Las medidas terapéuticas son similares en adultos y en niños. Cuando se necesitan glucocorticoides, ha sido útil el uso de prednisona en dosis de 1 mg/kg/día y una fase de disminución gradual basada en la respuesta clínica y con ella disminuyen el edema hístico, las artralgias y las molestias abdominales. Sin embargo, no ha sido beneficiosa en el tratamiento de la afectación de la piel o de los riñones y al parecer no acorta la duración de la enfermedad activa ni disminuye las posibilidades de recidiva. Según reportes ocasionales, algunos pacientes de glomerulonefritis rápidamente progresiva se benefician de la plasmaféresis intensiva en combinación con medicamentos citotóxicos. En 10 a 40% de los pacientes se han notificado recidivas de la enfermedad.

VASCULITIS CRIOGLOBULINÉMICA

DEFINICIÓN

Las crioglobulinas son inmunoglobulinas monoclonales o policlonales precipitables con el frío. La crioglobulinemia puede acompañar a la vasculitis sistémica caracterizada por púrpura palpable, artralgias, debilidad, neuropatía y glomerulonefritis. El cuadro anterior se observa junto con

diversos trastornos primarios que incluyen mieloma múltiple, trastornos linfoproliferativos, colagenopatías, infecciones y hepatopatías, pero en muchos casos al parecer es idiopático. Ante la ausencia de una enfermedad primaria y la presencia de un crioprecipitado que contiene inmunoglobulinas oligoclonales/policlonales, se ha conocido a esta enfermedad como crioglobulinemia mixta esencial. Desde la identificación de la hepatitis C se pudo constatar que la mayor parte de los pacientes que según consideraciones tenían crioglobulinemia mixta esencial, en realidad tenía vasculitis crioglobulinémica vinculada con infección por hepatitis C.

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

No se ha definido la incidencia de la vasculitis crioglobulinémica, aunque se ha estimado que 5% de los pacientes con hepatitis C crónica terminarán por mostrarla.

PATOLOGÍA Y PATOGENIA

En las biopsias de piel con vasculitis crioglobulinémica se advierte un infiltrado inflamatorio que rodea y abarca la pared de los vasos, con necrosis fibrinoide, hiperplasia de células endoteliales y hemorragia. Frecuentemente hay depósitos de inmunoglobulina y complemento. Las anormalidades de la piel indemne incluyen alteraciones de la membrana basal y pueden detectarse depósitos en la pared de los vasos. La glomerulonefritis membranoproliferativa es la que causa 80% de todas las lesiones renales en caso de vasculitis crioglobulinémica.

El vínculo entre la hepatitis C y la vasculitis crioglobulinémica ha sido reforzado por la elevada frecuencia de infección de hepatitis C corroborada, la presencia de RNA de esta enfermedad y anticuerpos contra hepatitis C, en crioprecipitados séricos, signos y antígenos de hepatitis C en lesiones vasculíticas de la piel y la eficacia del tratamiento antiviral (véase adelante). Datos actuales sugieren que en la mayor parte de los casos surge la vasculitis crioglobulinémica cuando una respuesta inmunitaria aberrante a la hepatitis C infecciosa culmina en la formación de complejos inmunitarios compuestos por antígenos de hepatitis C, IgG específica de hepatitis C policlonal y factor reumatoide de tipo IgM monoclonal. El depósito de los complejos inmunitarios en las paredes de vasos sanguíneos induce la cascada inflamatoria que culmina en la vasculitis crioglobulinémica.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DATOS DE LABORATORIO

Las manifestaciones clínicas más comunes de la vasculitis crioglobulinémica incluyen vasculitis cutánea, artritis, neuropatía periférica y glomerulonefritis. En 10 a 30% de los pacientes aparece nefropatía. En contadas ocasiones se advierte glomerulonefritis o vasculitis de evolución rápida y letal, en SNC, tubo digestivo o corazón.

El dato fundamental de la vasculitis crioglobulinémica es la presencia de crioprecipitados circulantes. Casi siempre se identifica factor reumatoide y puede ser una pista útil para detectar la enfermedad si no se identifica crioglobulina. En 90% de los pacientes hay hipocomplementemia. Frecuentemente se observa aceleración de ESR y anemia. Es importante buscar en todos los pacientes signos de infección por virus de la hepatitis C, al investigar la presencia de anticuerpos contra hepatitis C y el RNA de dicha enfermedad viral.

TRATAMIENTO VASCULITIS CRIOGLOBULINÉMICA

Pocas veces la persona con vasculitis crioglobulinémica muere como consecuencia aguda y directa de la enfermedad, pero la presencia de glomerulonefritis es un signo de mal pronóstico en los puntos finales globales. En los pacientes con tales características, 15% evolucionan hasta mostrar nefropatía terminal y 40% más tarde presentan enfermedad cardiovascular letal, infecciones o insuficiencia hepática. Como indicamos en párrafos anteriores, en la mayor parte de los casos la vasculitis está vinculada con infección por virus de la hepatitis C. En tales pacientes es beneficiosa la administración de antivirales (cap. 360) y es necesario considerarla como medida de primera línea contra la vasculitis crioglobulinémica vinculada con hepatitis C. La mejoría clínica con antivirales depende de la respuesta virológica. Las personas que eliminan el virus de hepatitis C de la sangre presentan mejoría objetiva de la inflamación de vasos, junto con disminución significativa de los niveles de crioglobulina circulantes, IgM y factor reumatoide. Sin embargo, un número sustancial de pacientes de hepatitis C no presenta una respuesta virológica sostenida al tratamiento en cuestión y de manera típica, la vasculitis reaparece cuando retorna la viremia. Se observa con los glucocorticoides mejoría transitoria, pero la respuesta completa se advierte únicamente en 7% de los pacientes. En publicaciones ocasionales se ha reportado la utilización de plasmaféresis y fármacos citotóxicos, observaciones que no han sido confirmadas y su empleo conlleva riesgos significativos. Las investigaciones con asignación aleatoria con uso de rituximab (anti-CD20) en la vasculitis crioglobulinémica vinculada con hepatitis C ha aportado pruebas de beneficio al grado de que hay que pensar en el uso de dicho producto en individuos con vasculitis activa, en combinación con antivirales o solo, en personas que han recaído, que no toleran los agentes antivirales o que muestran contraindicaciones para su uso.

VASCULITIS DE UN SOLO ÓRGANO

Se ha podido reconocer con frecuencia cada vez mayor la posibilidad que surja vasculitis que afecte órganos aislados; el trastorno ha sido definido como vasculitis de arterias o venas de cualquier calibre en un órgano aislado sin manifestaciones que indiquen que constituye una expresión limitada de la vasculitis sistémica; entre los ejemplos están las vasculitis aislada de la aorta (aortitis), de testículos, de las mamas, de la piel aislada y primaria de SNC. En algunos casos se le detecta en el momento de una operación como orquiectomía para extirpar una tumoración testicular, en la que surgen dudas de que constituya una neoplasia y en vez de ésta se detecta vasculitis. Algunas personas en quienes se hizo el diagnóstico original de vasculitis de un solo órgano, más adelante terminaron por mostrar manifestaciones adicionales de una enfermedad más generalizada. En situaciones en que no hay datos de vasculitis sistémica y se ha extirpado por completo el órgano afectado, habrá que vigilar con gran detenimiento al paciente sin emprender tratamiento inmunodepresor. En otros casos, como la vasculitis primaria de SNC o algunos pacientes con vasculitis cutánea aislada, está justificada la intervención médica.

VASCULITIS CUTÁNEAS IDIOPÁTICAS

DEFINICIÓN

El término *vasculitis cutánea* se define en forma general como la inflamación de los vasos sanguíneos de la dermis. Las vasculitis cutáneas, a causa de su heterogeneidad, han tenido muy diversos términos que incluyen *vasculitis por hipersensibilidad* y *angitis leucocitoclástica cutánea*. A pesar de ello, la vasculitis cutánea no constituye una enfermedad específica sino una manifestación que surge en diversas situaciones. En >70% de los casos la vasculitis cutánea aparece como parte de una vasculitis sistémica primaria o como una inflamación secundaria que depende de un agente inductor o un cuadro primario (consúltese "Vasculitis secundaria" más adelante). En 30% restante de los casos la vasculitis cutánea es de tipo idiopático.

INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La vasculitis cutánea representa la inflamación vascular más común que se identifica en la práctica clínica. No se ha precisado la incidencia exacta de la vasculitis cutánea idiopática, dada la predilección que tiene ella de ser consecuencia de un cuadro primario y la variabilidad de su evolución clínica.

PATOLOGÍA Y PATOGENIA

El signo histopatológico típico de la vasculitis cutánea es la presencia de la inflamación de vasos finos. Los vasos afectados más a menudo son las vénulas poscapilares y con menor frecuencia hay ataque de capilares y arteriolas. La vasculitis de este tipo se caracteriza por *leucocitoclasia,* término que denota la presencia de los restos nucleares residuales provenientes de los neutrófilos que infiltraron los vasos y zonas vecinas durante las etapas agudas. En las fases subaguda o crónica predominan los mononucleares; en algunos subgrupos se advierte infiltración por eosinófilos. Los eritrocitos a menudo se extravasan desde los vasos afectados y con ello surge púrpura palpable. También se identifica *arteritis cutánea,* en que hay afectación de vasos de calibre un poco mayor dentro de la dermis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DATOS DE LABORATORIO

El signo definitorio de la vasculitis cutánea idiopática es el predominio de la afección de la piel. Las lesiones cutáneas pueden aparecer típicamente en la forma de púrpura palpable; sin embargo, otras manifestaciones de la vasculitis en la piel se identifican como son máculas, pápulas, vesículas, ampollas, nódulos subcutáneos, úlceras y urticaria repetitiva o crónica. Las lesiones cutáneas pueden ser pruriginosas o incluso muy dolorosas, con sensación ardorosa o de picadura. Las lesiones aparecen más a menudo en las extremidades pélvicas en pacientes ambulatorios o en la zona

sacra en los que reposan permanentemente en cama, por los efectos de las fuerzas hidrostáticas en las vénulas poscapilares. Algunas lesiones se acompañan de edema y a menudo de hiperpigmentación en áreas de lesiones repetitivas o crónicas.

No existen métodos de laboratorio específicos que permitan diagnosticar la vasculitis cutánea idiopática. Un dato característico es la leucocitosis moderada con eosinofilia o sin ella y también aceleración de ESR. Es importante con los estudios de laboratorio buscar la forma de descartar signos que sugieran un trastorno primario o una vasculitis sistémica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de vasculitis cutánea se plantea por la demostración de inflamación de vasos, en la biopsia. Un principio diagnóstico importante en personas con vasculitis cutánea es la búsqueda del origen de la inflamación, es decir, si proviene de un agente exógeno como un fármaco o una infección o un cuadro endógeno como sería la enfermedad primaria oculta (fig. 385-1). Además, se emprenderán la exploración física minuciosa y estudios de laboratorio para descartar la posibilidad de vasculitis sistémica. Lo anterior debe comenzar con una técnica diagnóstica menos penetrante para seguir con una más invasiva sólo si está indicada clínicamente.

TRATAMIENTO VASCULITIS CUTÁNEA IDIOPÁTICA

Cuando se identifica un estímulo antigénico como el factor desencadenante de la vasculitis cutánea, es necesario eliminarlo; en caso de ser un microorganismo, habrá que emprender la administración de antimicrobianos apropiados. Si la vasculitis se vincula con otro trastorno oculto o de fondo, el tratamiento del mismo permitirá su resolución. En situaciones en que al parecer la enfermedad cederá en forma espontánea, no está indicado tratamiento alguno, excepto tal vez medidas sintomáticas. Si persiste la vasculitis cutánea y no hay datos de la presencia de un agente inductor como una enfermedad vinculada o vasculitis sistémica primaria, la decisión de emprender tratamiento debe basarse en la comparación del equilibrio entre la magnitud de los síntomas y el riesgo del tratamiento. Algunos casos de vasculitis cutánea idiopática muestran resolución espontánea, en tanto que otros presentan remisión y recidiva. En sujetos con vasculitis persistente se han probado diversos regímenes terapéuticos con resultados variables. En términos generales, no ha sido satisfactorio el tratamiento de la vasculitis cutánea idiopática. Por fortuna, dado que esta entidad suele circunscribirse a la piel, esta falta de una respuesta congruente y constante al tratamiento por lo común no termina en una situación letal. Entre los fármacos de los cuales se han señalado ocasionalmente buenos resultados están dapsona, colquicina, hidroxicloroquina y antiinflamatorios no esteroideos. Los glucocorticoides se usan a menudo para tratar la vasculitis cutánea idiopática. El tratamiento por lo común comienza con el uso de prednisona, 1 mg/kg/día y en la medida de lo posible, se disminuirá rápidamente la dosis de manera directa por interrupción del uso o por conversión a un régimen en días alternos y al final, interrupción definitiva. En caso de que no hay respuesta a los glucocorticoides, pudiera estar indicado un lapso de prueba con productos citotóxicos. Los individuos con vasculitis crónica aislada y circunscrita a vénulas cutáneas rara vez mejoran impresionantemente con cualquier régimen terapéutico y se utilizarán los citotóxicos sólo como fármacos de último recurso. En tales situaciones en señalamientos ocasionales se han utilizado el metotrexato y la azatioprina. La ciclofosfamida es el fármaco más eficaz contra las vasculitis sistémicas, pero nunca se le utilizará en la vasculitis cutánea idiopática, por sus posibles efectos tóxicos.

VASCULITIS PRIMARIA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

La *vasculitis primaria de SNC* es una entidad clinicopatológica poco común que se caracteriza por vasculitis circunscrita a los vasos del SNC sin otra vasculitis sistémica manifiesta. El proceso inflamatorio por lo común está compuesto de mononucleares infiltrantes, con la formación de granuloma o sin ella.

El cuadro inicial puede incluir alteraciones de las funciones psíquicas y defectos neurológicos focales. Por lo común no se identifican síntomas o signos de orden general. A veces surgen anormalidades neurológicas devastadoras, según la magnitud de la afectación de vasos. La identidad del trastorno puede ser sugerida por anormalidades en las imágenes de la resonancia magnética del cerebro, anomalías en la punción lumbar, demostración de alteraciones características de vasos en la arteriografía o estos tres elementos en conjunto (fig. 385-4), pero es confirmada por la biopsia

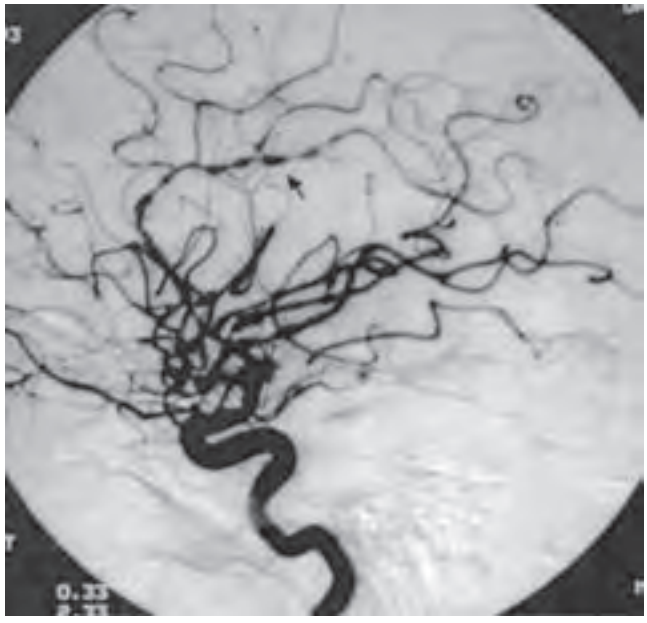


FIGURA 385-4. Arteriograma cerebral en un varón de 32 años con vasculitis primaria del sistema nervioso central. Se advierte una disposición impresionante de segmentos en forma de cuentas (***flechas***) que son típicas de la vasculitis.

del parénquima cerebral y las leptomeninges. En caso de no contar con tejido cerebral para biopsia, se tendrá gran cuidado en no interpretar como vasculitis primaria verdadera, anormalidades arteriográficas que en realidad pudieran provenir de otra causa. Otra entidad importante por incluir en el diagnóstico diferencial es el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible que se manifiesta típicamente por cefalea en "trueno" y se acompaña de anormalidades arteriográficas que remedan la vasculitis primaria de SNC, que son reversibles. Otras entidades por considerar en el diagnóstico incluyen infección, aterosclerosis, émbolos, colagenopatía, sarcoidosis, cánceres y cuadros vinculados con fármacos y drogas. El pronóstico de la vasculitis primaria granulomatosa del SNC es insatisfactorio; sin embargo, algunas publicaciones indican que la administración de glucocorticoides solos o junto con ciclofosfamida administrada tal como se describió en párrafos anteriores, pudiera inducir remisiones clínicas.

ENFERMEDAD DE BEHÇET

La *enfermedad de Behçet* es una entidad clinicopatológica caracterizada por episodios repetitivos de úlceras en boca y genitales, iritis y lesiones cutáneas. La venulitis leucocitoclástica es el proceso patológico primario, aunque pueden estar afectados vasos de cualquier calibre y de cualquier órgano. **El trastorno se describe en detalle en el capítulo 387**.

SÍNDROME DE COGAN

El *síndrome de Cogan* se caracteriza por queratitis intersticial y síntomas vestibuloauditivos. Puede acompañarse de vasculitis sistémica y en particular aortitis y afectación de la válvula aórtica. Los glucocorticoides son el elemento básico de su tratamiento; el hecho de comenzar este último lo más tempranamente posible después de que se manifiesta la hipoacusia, mejora la posibilidad de tener resultados favorables.

ENFERMEDAD DE KAWASAKI

La *enfermedad de Kawasaki* es una entidad aguda, febril, que afecta múltiples órganos en niños. En promedio, 80% de los casos se manifiestan antes de los cinco años y la incidencia máxima se produce en ≤2 años. Se caracteriza por adenitis cervical no supurada y cambios en la piel y mucosas, como edema; congestión de conjuntivas; eritema de la cavidad bucal; labios y palmas y descamación de la piel de la yema de los dedos. La enfermedad, en términos generales, es benigna y cede en forma espontánea, pero se acompaña de aneurismas de arterias coronarias en casi 25% de los casos, de modo que la cifra global de morbilidad es de 0.5 a 2.8%. Las complicaciones por lo común se manifiestan entre la tercera y la cuarta semanas de la enfermedad en la fase de convalecencia. La vasculitis de arterias coronarias se manifiesta en casi todos los casos letales estudiados

en la necropsia. En forma típica, hay proliferación e infiltración de la íntima de la pared vascular, con mononucleares. Se identifican en el trayecto de la arteria aneurismas y trombosis (a manera de cuentas). Otras manifestaciones comprenden pericarditis, miocarditis, isquemia e infarto del miocardio y cardiomegalia.

Salvo 2.8% de los pacientes o más que terminan por mostrar complicaciones letales, el pronóstico de la enfermedad comprende la recuperación excelente y sin complicaciones. Se ha demostrado la eficacia de dosis grandes de concentrado de gammaglobulina por vía IV, a razón de 2 g/kg en una sola venoclisis que dure 10 h, junto con ácido acetilsalicílico, 10 mg/kg/día durante 14 días, seguidos de 3 a 5 mg/kg al día durante varias semanas y así aminorará la prevalencia de anormalidades de arteria coronaria si se administra en los comienzos de la enfermedad. La cirugía es necesaria a veces en sujetos con la enfermedad de Kawasaki que tienen aneurismas gigantes de arterias coronarias y otras complicaciones en esos vasos. El tratamiento operatorio muy a menudo comprende tromboendarterectomía, eliminación de trombos, reconstrucción de aneurismas y colocación de injertos de derivación de arterias coronarias.

SÍNDROMES DE SUPERPOSICIÓN DE POLIANGITIS

Algunas personas con vasculitis sistémica manifiestan características clinicopatológicas que no concuerdan precisamente dentro de algún cuadro patológico específico, pero que poseen signos de superposición de vasculitis diferentes. La vasculitis sistémica activa en tales situaciones tiene las mismas posibilidades de ocasionar daños irreversibles de órganos o sistemas cuando se manifiesta en alguno de los síndromes incluidos en el cuadro 385-1. Las consideraciones diagnósticas y terapéuticas y el pronóstico de los pacientes dependen de los sitios e intensidad de la vasculitis activa. Las personas con vasculitis que puede originar daño irreversible en un órgano, aparato o sistema mayor deben ser tratadas con las medidas descritas en el apartado de "Granulomatosis con poliangitis (Wegener)".

VASCULITIS SECUNDARIA

VASCULITIS FARMACOINDUCIDA

La vasculitis que surge con reacciones medicamentosas por lo común lo hace en la forma de púrpura palpable que puede ser generalizada o circunscrita a extremidades pélvicas u otras áreas declive; sin embargo, también pueden aparecer lesiones urticariformes, úlceras y ampollas hemorrágicas **(cap. 74)**. Los signos y los síntomas pueden circunscribirse a la piel, aunque a veces surgen manifestaciones sistémicas como fiebre, malestar generalizado y poliartralgias. La piel es el órgano afectado más a menudo, pero la vasculitis sistémica a veces es consecuencia de reacciones medicamentosas. Entre los fármacos a los que se ha achacado la aparición de vasculitis están: alopurinol, tiazídicos, sales de oro, sulfonamidas, difenilhidantoinato y penicilina **(cap. 74)**.

Se ha reportado que un número cada vez mayor de fármacos causan vasculitis vinculada con ANCA antimieloperoxidasa. De ese grupo, las pruebas de mayor peso en cuanto a causalidad corresponden a la hidralazina y al propiltiouracilo. Las manifestaciones clínicas en la vasculitis inducida por fármacos con positividad de ANCA varían desde lesiones cutáneas hasta glomerulonefritis y hemorragia pulmonar. Salvo la interrupción del fármaco, el tratamiento se basará en la intensidad de la vasculitis. En el comienzo, se administrarán glucocorticoides y ciclofosfamida como se describió en el caso de la granulomatosis con poliangitis (Wegener) a los pacientes con inflamación de vasos finos que puede ser letal a corto plazo. Una vez lograda la mejoría clínica hay que prestar consideración a la disminución de las dosis de tales fármacos, junto con un plan posológico más rápido.

ENFERMEDAD DEL SUERO Y REACCIONES SIMILARES

Las reacciones en cuestión se caracterizan por la aparición de fiebre, urticaria, poliartralgias y linfadenopatías 7 a 10 días después de la exposición primaria y 2 a 4 días después del contacto secundario con una proteína heteróloga (enfermedad clásica de suero) o un fármaco no proteínico como la penicilina o las sulfas (reacción similar a la enfermedad del suero). Muchas de las manifestaciones no provienen de la vasculitis; sin embargo, algunos pacientes mostrarán en forma típica venulitis cutánea que en contadas ocasiones evoluciona y llega a vasculitis sistémica.

VASCULITIS QUE ACOMPAÑA A OTRAS ENFERMEDADES PRIMARIAS

Algunas *infecciones* desencadenan de manera directa un proceso vasculítico inflamatorio. Por ejemplo las rickettsias invaden y proliferan en células endoteliales de vasos finos y ocasionan su inflamación **(cap. 211)**. Además, la respuesta inflamatoria alrededor de los vasos y que acompaña a algunas enfermedades micóticas sistémicas como la histoplasmosis **(cap. 236)** puede remedar un cuadro vasculítico primario. Un componente pequeño de otras infecciones es la vasculitis leucocitoclástica que afecta predominantemente la piel, con ataque ocasional de otros aparatos y sistemas; incluyen *endocarditis bacteriana subaguda, infección por virus de Epstein-Barr, infección por VIH* y otras infecciones.

La vasculitis aparece junto con algunos *cánceres,* en particular las neoplasias linfoides o reticuloendoteliales. El signo más frecuente es la venulitis leucocitoclástica circunscrita a la piel; sin embargo, a veces surgen vasculitis sistémicas diseminadas. De interés particular es la vinculación de la *tricoleucemia* **(cap. 134)** con la poliarteritis nudosa.

Diversas *colagenopatías* tienen a la vasculitis como manifestación secundaria del proceso primario de fondo. Las más destacadas incluyen el *lupus eritematoso sistémico* **(cap. 378)**; *artritis reumatoide* **(cap. 380)**; *miositis inflamatoria* **(cap. 388)**; *policondritis recidivante* **(cap. 389)** y el *síndrome de Sjögren* **(cap. 383)**. La forma más frecuente de vasculitis en los trastornos mencionados es la venulitis de vasos finos, circunscrita a la piel. Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar al final vasculitis necrosante sistémica fulminante.

La vasculitis secundaria también se ha observado como acompañante de *colitis ulcerosa, deficiencias congénitas de algunos componentes del complemento, sarcoidosis, cirrosis primaria de vías biliares, deficiencia de* α_1*-antitripsina* y *operaciones de derivaciones intestinales.*

386e Atlas de síndromes vasculíticos

Carol A. Langford, Anthony S. Fauci

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

El diagnóstico de los síndromes vasculíticos se basa por lo general en características histológicas o arteriográficas presentes en pacientes con hallazgos clínicamente compatibles. Las imágenes proporcionadas en este atlas destacan algunas características histológicas y ciertos hallazgos radiográficos que pueden observarse en las enfermedades vasculíticas. Esta iconografía demuestra la importancia de la histología para diagnosticar vasculitis, la utilidad de los estudios de imagen para detectar enfermedades vasculíticas y el impacto de las innovaciones radiológicas sobre la optimización del cuidado de los pacientes con vasculitis.

Las biopsias proporcionan información vital en muchos pacientes en los que se sospecha de un síndrome vasculítico, no sólo para confirmar la presencia de vasculitis y otros rasgos histológicos característicos, sino también para descartar otras enfermedades con presentaciones clínicas similares. La elección del sitio del que se tomará una biopsia se basa en la presencia de síntomas en un órgano afectado, en la probabilidad de realizar un diagnóstico positivo con base en datos publicados y en los riesgos del procedimiento en un sitio afectado. Órganos comunes para tomar muestras de tejido incluyen los pulmones, el hígado y la piel. Otros sitios (como el nervio sural, cerebro, testículos y tejidos gastrointestinales), también muestran características de vasculitis de manera ocasional y pueden ser apropiados para adquirir biopsias cuando tienen afectaciones clínicas.

387 Síndrome de Behçet

Haralampos M. Moutsopoulos

DEFINICIÓN, INCIDENCIA Y PREVALENCIA

El síndrome de Behçet es un trastorno multiorgánico que se manifiesta por la aparición de úlceras bucales y genitales y por afectación ocular. El diagnóstico es clínico y se basa en los criterios diagnósticos acordados internacionalmente **(cuadro 387-1)**.

Este síndrome afecta a varones y mujeres jóvenes de las regiones del Mediterráneo, así como del Medio y Lejano Oriente, lo cual sugiere cierta relación con el antiguo Camino de la Seda. Su frecuencia es la misma en varones y mujeres, pero en ellos es más agudo. Muy rara vez son afectados individuos de raza negra.

PATOGENIA

Las causas y la patogenia de este síndrome aún no se han dilucidado. Al parecer, esta enfermedad se encuentra en la frontera entre las enfermedades autoinflamatorias y autoinmunitarias. La lesión patológica principal es una perivasculitis generalizada con infiltración temprana de neutrófilos y edema endotelial. En algunos pacientes la presencia de enfermedad inflamatoria difusa, que abarca todas las capas de los vasos grandes y tiene como resultado la formación de pseudoaneurismas, sugiere vasculitis de los *vasa vasorum*. Además de los neutrófilos activados, se observa un mayor número de linfocitos CD8+ citotóxicos, T_H1, T_H17 y células γδ, lo que sugiere una relación entre las respuestas inmunitarias autorreactivas innatas y de adaptación. Se han observado autoanticuerpos circulantes anti-enolasa α de las células endoteliales, proteína fijadora de selenio y anticuerpos anti-*Saccharomyces cerevisiae*, pero aún se desconoce su importancia patógena. En un estudio reciente de relación con el genoma completo, se confirmó el vínculo conocido entre el síndrome de Behçet y HLA-B*51 y se identificó otra relación independiente con el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I. Además, se observó cierta relación con IL-10 y los *loci* de IL-23R-IL-12RB2. Es interesante señalar que la variedad relacionada con IL-10 guardó relación con la menor expresión de mRNA y producción baja de proteínas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La característica indispensable para establecer el diagnóstico es la presencia de úlceras aftosas recurrentes. Por lo general las úlceras son dolorosas, profundas o superficiales con una base necrótica central de color amarillento; aparecen solas o múltiples y se ubican en cualquier sitio de la cavidad bucal. En 85% de los pacientes, se observan úlceras <10 mm de diámetro y las lesiones grandes o herpetiformes son menos frecuentes; persisten durante una a dos semanas y desaparecen sin dejar cicatrices. Las úlceras genitales son menos comunes, más específicas, no se ubican en el glande ni en la uretra y dejan cicatrices en el escroto.

En 80% de los pacientes, se observan lesiones cutáneas que comprenden foliculitis, eritema nudoso, un exantema acneiforme y, en raras ocasiones, vasculitis, síndrome de Sweet y pioderma gangrenoso. Una manifestación frecuente y específica del proceso es la reactividad inflamatoria inespecífica de la piel a cualquier erosión o a la inyección intradérmica de solución salina (prueba de patergia).

La complicación más temida es la lesión ocular con una panuveítis bilateral y cicatrizante que a veces degenera rápidamente en ceguera. El trastorno ocular está presente en 50% de los pacientes y aparece casi siempre al principio, pero a veces lo hace en los primeros años. Además de iritis, también se puede observar uveítis posterior, obstrucción de los vasos retinianos y neuritis óptica en algunos sujetos con este síndrome.

En 50% de los pacientes, se observa artritis no deformante o artralgias en rodillas y tobillos.

CUADRO 387-1 Criterios diagnósticos de la enfermedad de Behçet

Úlceras recurrentes de la boca, más dos de las siguientes manifestaciones:
- Úlceras genitales recurrentes
- Lesiones oculares
- Lesiones cutáneas
- Prueba de patergia

En 30% de los enfermos se encuentran trombosis venosas superficiales y profundas. Las embolias pulmonares son una complicación rara. En ocasiones, hay obstrucción de la vena cava superior que genera un cuadro clínico impresionante. La afectación arterial se observa en <5% de los casos y se manifiesta por aortitis o aneurismas de las arterias periféricas y trombosis arteriales. Se ha informado en <5% de los pacientes vasculitis de la arteria pulmonar, la cual se manifiesta por disnea, tos, dolor torácico, hemoptisis e infiltrados en las radiografías torácicas, y deben diferenciarse de la enfermedad tromboembólica ya que exige tratamiento antiinflamatorio y no trombolítico.

La afectación neurológica (5 a 10%) es básicamente una variedad parenquimatosa (80%); conlleva lesiones en el tronco del encéfalo y su pronóstico es sombrío (*síndrome de Behçet del sistema nervioso central* [*SNC*]). En el líquido cefalorraquídeo de estos pacientes, aumenta la IL-6 de forma constante. La trombosis venosa cerebral es más frecuente en el seno sagital superior y transverso y se acompaña de cefalea e hipertensión intracraneal. Las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) o la espectroscopia por resonancia magnética (MRS, *magnetic resonance spectroscopy*) con protones son muy sensibles y se utilizarán cuando se sospeche síndrome de Behçet del SNC.

La afectación del tubo digestivo es más fuerte en pacientes de Japón y consiste en ulceraciones de la mucosa intestinal que semejan a las de la enfermedad de Crohn.

En 5% de los enfermos hay epididimitis, en tanto que la amiloidosis tipo AA y la glomerulonefritis son raras.

Los datos de laboratorio son principalmente indicadores inespecificos de inflamación, como leucocitosis y aumento de la velocidad de eritrosedimentación, lo mismo que de las concentraciones de proteína C reactiva.

TRATAMIENTO SÍNDROME DE BEHÇET

La gravedad del síndrome suele menguar con el tiempo. Aparte de los pacientes con síndrome de Behçet del SNC y enfermedad de los grandes vasos, la esperanza de vida parece normal y la única complicación grave es la ceguera.

La afectación de las mucosas puede mejorar con la aplicación local de glucocorticoides en forma de colutorios o de pasta. En casos más graves, resulta eficaz la talidomida (100 mg/día). La tromboflebitis se trata con ácido acetilsalicílico, 325 mg/día. La colquicina puede ser beneficiosa en las manifestaciones mucocutáneas y la artritis. La uveítis y la alteración del SNC exigen un tratamiento con glucocorticoides por vía sistémica (prednisona, 1 mg/kg/día) y azatioprina, 2 a 3 mg/kg/día. Se ha utilizado ciclosporina (5 mg/kg) para la uveítis que pone en peligro la vista, ya sea sola o combinada con azatioprina. Al principio de la evolución, vale la pena administrar ciclofosfamida en dosis en pulsos para los aneurismas pulmonares o de las arterias periféricas. Se recomienda administrar tratamiento contra el factor de necrosis tumoral en la panuveítis resistente a los inmunodepresores. La administración de este tratamiento mejora la agudeza visual en >66% de los pacientes.

388 Polimiositis, dermatomiositis y miositis por cuerpos de inclusión

Marinos C. Dalakas

Las miopatías inflamatorias constituyen el principal grupo de causas adquiridas y potencialmente curables de debilidad muscular. Se clasifican en tres grupos principales: polimiositis (PM), dermatomiositis (DM) y miositis con cuerpos de inclusión (IBM, *inclusion body myositis*).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La prevalencia calculada de las miopatías inflamatorias es 1 en 100 000 habitantes. La PM como entidad sola es una enfermedad rara. La DM afecta a niños y adultos, y más a menudo a las mujeres que a los varones. La IBM es tres veces más frecuente en varones que en mujeres, en personas caucásicas que en las de raza negra, y es más probable que afecte a sujetos >50 años de edad.

Estas enfermedades se manifiestan como debilidad muscular progresiva y a menudo simétrica, excepto la IBM, que puede tener una presentación asimétrica. Por lo general, los pacientes experimentan dificultad progresiva para realizar las tareas cotidianas en las que se usan los músculos proximales, como levantarse de la silla, subir escaleras, caminar sobre un piso irregular, levantar objetos o peinarse. Los movimientos motores finos que dependen de la fuerza de los músculos distales, como abrocharse la camisa, coser, tejer o escribir, sólo son afectados en las fases tardías de la evolución de la PM y la DM, pero en la IBM lo son en fases iniciales. En la IBM son frecuentes las caídas por la afectación temprana del cuádriceps con falla de las rodillas. Los músculos oculares están indemnes, incluso en los casos avanzados y que no han recibido tratamiento; si hay afección en estos músculos, se debe poner en duda el diagnóstico de miopatía inflamatoria. La musculatura facial tampoco está alterada en la PM y la DM, aunque es común que en los pacientes con IBM se produzca una debilidad de grado leve en los músculos faciales. En todas las formas de miopatía inflamatoria están alterados los músculos faríngeos y flexores del cuello, lo que ocasiona disfagia y dificultad para levantar la cabeza (*cabeza caída*). En los casos avanzados, y rara vez en los agudos, también pueden estar afectados los músculos respiratorios. En los casos no tratados, la debilidad grave se vincula casi siempre con atrofia muscular. La sensibilidad es normal. Los reflejos tendinosos están preservados, aunque en los músculos con debilidad o atrofia grave pueden desaparecer, especialmente en los casos de IBM, ya que en esta enfermedad es frecuente la atrofia del cuádriceps y de los músculos distales. Las mialgias y dolor muscular a la palpación se observan a veces en algunos enfermos, por lo general al inicio de la enfermedad y particularmente en la DM que se acompaña de trastornos del tejido conjuntivo. La debilidad en la PM y la DM evoluciona en forma subaguda en semanas o meses y rara vez llega a ser una enfermedad aguda; por el contrario, la IBM evoluciona con gran lentitud, durante años y parece una distrofia muscular en etapa tardía de la vida **(cap. 462e)** o un trastorno de motoneurona de evolución lenta **(cap. 452)**.

SIGNOS ESPECÍFICOS (Cuadro 388-1)

CUADRO 388-1 Características de las miopatías inflamatorias

Característica	Polimiositis	Dermatomiositis	Miositis con cuerpos de inclusión
Edad del comienzo	>18 años	Edad adulta y niñez	>50 años
Asociación familiar	No	No	Sí, en algunos casos
Manifestaciones extramusculares	Sí	Sí	Sí
Enfermedades coexistentes			
Trastornos del tejido conjuntivo	Sí[a]	Esclerodermia y enfermedad mixta de tejido conjuntivo (síndromes de superposición)	Sí, hasta en 20% de los casos[a]
Enfermedades autoinmunitarias generalizadas[b]	Frecuentes	Poco frecuente	Poco frecuentes
Neoplasias malignas	No	Sí, hasta en 15% de los casos	No
Virus	Sí[c]	No probado	Sí[c]
Fármacos[d]	Sí	En raras ocasiones	No
Parásitos y bacterias[e]	Sí	No	No

[a] Lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, esclerosis generalizada, enfermedad mixta de tejido conjuntivo. [b] Enfermedad de Crohn, vasculitis, sarcoidosis, cirrosis biliar primaria, celiaquía del adulto, enfermedad de injerto contra hospedador crónica, lupus discoide, espondilitis anquilosante, síndrome de Behçet, miastenia grave, acné fulminante, dermatitis herpetiforme, psoriasis, enfermedad de Hashimoto, enfermedades granulomatosas, agammaglobulinemia, gammapatía monoclonal, síndrome hipereosinófilo, enfermedad de Lyme, enfermedad de Kawasaki, trombocitopenia autoinmunitaria, púrpura hipergammaglobulinémica, deficiencia hereditaria de complemento, deficiencia de inmunoglobulina A. [c] VIH (virus de inmunodeficiencia humana) y HTLV-I (virus linfotrópico de linfocitos T del ser humano tipo I). [d] Los fármacos son penicilamina (dermatomiositis y polimiositis); zidovudina (polimiositis), estatinas (miositis necrosante, tóxica o autoinmunitaria), y triptófano contaminado (enfermedad similar a dermatomiositis). Otros productos miotóxicos pueden ocasionar miopatía, pero no la de tipo inflamatorio (véase texto). [e] Parásitos (protozoarios, cestodos, nematodos), miositis tropical y bacteriana (piomiositis).

Polimiositis Por lo general, el inicio real de la PM no es fácil de determinar y los pacientes casi siempre tardan varias semanas, incluso meses, en buscar atención médica. Esto contrasta con la DM, en la que el exantema facilita la detección temprana (véase más adelante). La polimiositis se parece a otras miopatías y es un diagnóstico de exclusión. Es una miopatía inflamatoria subaguda que afecta a adultos y rara vez a niños y que *no presenta* ninguna de las manifestaciones siguientes: exantema, afectación de músculos extraoculares y de la cara, antecedente familiar de una enfermedad neuromuscular, antecedente de exposición a fármacos o toxinas miotóxicos, endocrinopatías, enfermedades neurógenas, distrofia muscular, trastornos musculares de tipo bioquímico (deficiencia de una enzima muscular) o IBM, según el análisis de biopsia de músculos (véase después en este capítulo). La polimiositis, como entidad aislada, es un trastorno raro (y está sobrediagnosticada); con más frecuencia aparece con algún trastorno autoinmunitario generalizado o una enfermedad del tejido conjuntivo o con alguna infección viral o bacteriana identificada. Los fármacos, en particular D-penicilamina o zidovudina (AZT), también pueden originar una miopatía inflamatoria similar a la polimiositis.

Dermatomiositis La DM es una entidad peculiar que se identifica por un eritema característico que acompaña (y más a menudo antecede) a la debilidad muscular. El exantema puede ser una zona hipercrómica de color azul violáceo en los párpados superiores con edema (el exantema en heliotropo; **fig. 73-3**); una erupción rojiza plana en la cara y mitad superior del tronco, y eritema de los nudillos con una erupción violácea exfoliativa sobresaliente (*signo de Gottron*; **fig. 73-4**). El exantema eritematoso también puede aparecer en otras superficies corporales como rodillas, codos, maléolos, cuello y cara anterior del tórax (a menudo con un *signo en V*) o dorso y hombros (*signo del chal*), y empeorar después de exposición a la luz solar. En algunos enfermos, el exantema es pruriginoso, especialmente en piel cabelluda, tórax y dorso. También son características las asas capilares dilatadas en la base de las uñas de los dedos de la mano. Las cutículas pueden ser irregulares, engrosadas o deformes y las zonas laterales y palmares de los dedos de la mano se pueden tornar ásperas y agrietadas, con líneas horizontales "sucias" irregulares, que recuerdan las *manos de mecánico*. La debilidad puede ser leve, moderada o tan intensa que origine cuadriparesias. A veces la potencia de los músculos parece normal, por lo que se ha acuñado el término *dermatomiositis sin miositis*. Pero al hacer una biopsia del músculo en estos casos a menudo se observa inflamación importante alrededor de los vasos y el perimisio.

La DM ocurre de manera aislada, aunque a veces coincide con esclerodermia y enfermedad mixta del tejido conjuntivo. En los pacientes con el *síndrome de eosinofilia y mialgia* secundario a la ingestión de L-triptófano contaminado se han observado fascitis y engrosamiento cutáneo similares a los que se aprecian en los casos crónicos de dermatomiositis.

Miositis con cuerpos de inclusión En pacientes ≥50 años de edad, la IBM es la miopatía inflamatoria más frecuente. A menudo se diagnostica en forma errónea como PM y es habitual que el diagnóstico correcto se realice de manera retrospectiva cuando el paciente con el supuesto diagnóstico de PM no responde al tratamiento. En casi todos los casos de IBM se observan debilidad y atrofia de los músculos distales, en especial de los extensores del pie y de los flexores profundos de los dedos de las manos, lo que constituye un dato importante para establecer el diagnóstico inicial. Algunos pacientes sufren caídas al inicio de la enfermedad, debido a que las rodillas no pueden soportar el peso por la debilidad del cuádriceps. Otros individuos presentan debilidad en los músculos pequeños de las manos, en especial en los flexores de los dedos, con dificultades para sostener algunos objetos (como los palos de golf) o para realizar ciertas tareas, como hacer nudos o girar una llave en la cerradura. En ocasiones la debilidad y la atrofia acompañantes pueden ser asimétricas y afectar de manera selectiva cuádriceps, iliopsoas, tríceps, bíceps y flexores de los dedos de las manos, de modo similar a como ocurre en la enfermedad de la segunda neurona motora. Es frecuente la disfagia, que llega a afectar a 60% de los pacientes con IBM y que puede causar episodios de asfixia. La exploración de la sensibilidad suele ser normal; algunos pacientes presentan disminución leve de la sensibilidad vibratoria en los tobillos, probablemente relacionada con la edad. El perfil de la debilidad distal que a simple vista se asemeja a enfermedad de neurona motora o de nervios periféricos es consecuencia del trastorno miopático que afecta de manera selectiva los músculos distales. La enfermedad evoluciona de manera lenta pero implacable y muchos enfermos necesitan dispositivos de apoyo como bastón, andadera o silla de ruedas algunos años después de haber comenzado el problema.

En al menos 20% de los casos, la IBM se acompaña de enfermedades autoinmunitarias generalizadas o trastornos del tejido conjuntivo. Puede

haber agregación de IBM típica en familias y se ha calificado a estos casos como *IBM inflamatoria familiar*. Este trastorno es diferente de la *miopatía hereditaria por cuerpos de inclusión* (h-IBM, *hereditary IBM*), que describe un grupo heterogéneo de síndromes hereditarios y de tipo recesivo y con menor frecuencia dominante; las h-IBM son miopatías no inflamatorias. Ha surgido como una entidad propia un subgrupo de casos de h-IBM que no afectan los músculos cuádriceps; el trastorno, descrito por primera vez en judíos iraníes, se observa ahora en muchos grupos étnicos, está vinculado al cromosoma 9p1 y es consecuencia de mutaciones en el gen de 2-epimerasa de UDP-*N*-acetilglucosamina/*N*-acetilmanosamina cinasa (*GNE*).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS ASOCIADAS

Manifestaciones extramusculares Pueden aparecer en grado variable en individuos con PM o DM y son:

1. *Síntomas generales*, como fiebre, malestar, pérdida de peso, artralgias y fenómeno de Raynaud, en especial cuando la miopatía inflamatoria se asocia a algún trastorno del tejido conjuntivo.
2. *Contracturas articulares*, sobre todo en la DM y en particular en niños.
3. *Disfagia y síntomas digestivos*, por afectación de la musculatura estriada de la bucofaringe y del tercio superior esofágico, especialmente en DM y miositis con cuerpos de inclusión.
4. *Trastornos cardiacos*, como alteraciones en la conducción auriculoventricular, taquiarritmias, miocardiopatía dilatada y decremento de la fracción de eyección. También se pueden observar insuficiencia cardiaca congestiva y miocarditis, secundarias a la propia enfermedad o debidas a hipertensión asociada al uso prolongado de glucocorticoides.
5. *Disfunción pulmonar* por debilidad de los músculos torácicos, neumopatía intersticial o neumonitis farmacoinducida (p. ej., por metotrexato) que pueden causar disnea, tos no productiva o neumonía por aspiración. La neumopatía intersticial a veces antecede a la miopatía o se presenta en fase temprana de la enfermedad y ocurre incluso en 10% de individuos con PM o DM, de los cuales muchos tienen anticuerpos contra las t-RNA sintasas, como se verá más adelante.
6. *Calcificaciones subcutáneas*, en la DM, que a veces sobresalen en la piel y originan úlceras e infecciones.
7. *Artralgias*, sinovitis o artropatía deformante con subluxación de las articulaciones interfalángicas, que pueden ocurrir en algunos pacientes con DM y PM con anticuerpos Jo-1 (véase más adelante).

Relación con neoplasias malignas Si bien todas las miopatías inflamatorias pueden tener una relación fortuita con lesiones malignas, en especial en grupos de ancianos, la incidencia de neoplasias malignas al parecer aumenta de manera específica sólo en personas con DM y no en las que tienen PM o IBM. Los cánceres que con mayor frecuencia acompañan a DM son los de ovario y mama, colon, melanoma y linfoma no Hodgkin. La acuciosidad con que se debe buscar una neoplasia oculta en adultos con DM depende de las circunstancias clínicas. Los tumores en estos pacientes por lo general se identifican por datos anormales en la anamnesis y la exploración física y no a través de una búsqueda extensa a ciegas. Las evidencias no respaldan la práctica de búsquedas de tumores costosas, con penetración corporal y no dirigidas. En casi todos los casos basta una exploración física completa cada año, con exploración ginecológica y revisión de mamas (mamograma si así está indicado) en mujeres y tacto rectal (o colonoscopia según la edad y los antecedentes familiares), examen general de orina, biometría hemática completa, química sanguínea y una radiografía de tórax. En los asiáticos el cáncer nasofaríngeo es frecuente y conviene la exploración cuidadosa de oídos, vías nasales y faringe. Si se sospecha una neoplasia maligna por los datos clínicos, debe considerarse la tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) de todo el cuerpo.

Síndromes de superposición Es la asociación de miopatías inflamatorias con trastornos del tejido conjuntivo. Un síndrome de superposición bien caracterizado es el que presentan los pacientes con DM que muestran, además, manifestaciones clínicas de esclerosis generalizada o de enfermedad mixta del tejido conjuntivo, como engrosamiento esclerótico de la dermis, contracturas, hipomotilidad esofágica, microangiopatía y depósitos de calcio (cuadro 388-1). Por el contrario, los signos de artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado o síndrome de Sjögren son poco frecuentes en los pacientes con DM. En los individuos con el síndrome de superposición de DM y de esclerosis generalizada se puede detectar la presencia de un autoanticuerpo antinuclear específico, el anti-PM/Scl, dirigido contra un complejo nucléolo-proteína.

PATOGENIA

El origen autoinmunitario de las miopatías inflamatorias se sustenta de manera indirecta por la asociación con otras enfermedades autoinmunitarias o del tejido conjuntivo; la presencia de varios autoanticuerpos; un vínculo con genes específicos del complejo principal de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*); la demostración de miocitotoxicidad regulada por linfocitos T o microangiopatía regulada por complemento y reacción a la inmunoterapia.

Autoanticuerpos e inmunogenética Hasta en 20% de las personas con miopatías inflamatorias se detectan autoanticuerpos contra antígenos nucleares (anticuerpos antinucleares) y antígenos citoplásmicos. Los anticuerpos contra estos últimos antígenos están dirigidos contra las ribonucleoproteínas que intervienen en la síntesis de proteínas (antisintetasas) o el transporte transductional (partículas antirreconocimiento de señales). El anticuerpo dirigido contra la histidil-RNA de transferencia sintasa, llamado *anti-Jo-1*, constituye 75% de todas las antisintasas y es útil clínicamente porque hasta 80% de las personas con anticuerpos contra Jo-1 presenta neumopatía intersticial. Algunos enfermos con el anticuerpo anti-Jo-1 presentan también fenómeno de Raynaud, artritis no erosiva y las moléculas de MHC DR3 y DRw52. Se observan haplotipos DR3 (designación molecular DRB1*0301, DQB1*0201) hasta en 75% de los individuos con PM e IBM, en tanto que en la dermatomiositis juvenil se advierte una mayor frecuencia de DQA1*0501 **(cap. 373e)**. En 33% de los pacientes con IBM se han detectado anticuerpos anti-5′-nucleotidasa citosólica IA, enzima que se expresa en abundancia en el músculo y que se cree que participa en la degradación y reparación del DNA. Aún se desconoce la importancia patógena de estos anticuerpos, pero destacan la presencia de una respuesta inmunitaria, como se describirá más adelante.

Mecanismos inmunopatológicos En la dermatomiositis intervienen mecanismos de inmunidad de tipo humoral, de lo que resultan microangiopatía e isquemia muscular **(fig. 388-1)**. Los infiltrados de células inflamatorias en el endomisio están constituidos por linfocitos B muy cerca de linfocitos T CD4, células dendríticas y macrófagos; hay una ausencia relativa de linfocitos que invadan las fibras musculares no necróticas. Se piensa que la activación del complejo membranolítico C5b-9 del complemento es un elemento temprano de máxima importancia que desencadena la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, induce la expresión de la molécula de adhesión de células vasculares 1 (VCAM, *vascular cell adhesion molecule*) y la molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM, *intracellular adhesion molecule*) en células del endotelio y facilita la migración de células linfoides activadas a los espacios del perimisio y el endomisio. Se observa necrosis de las células endoteliales, menor número de capilares del endomisio, isquemia y destrucción de fibras musculares que simula a la de los microinfartos. Los capilares restantes muestran dilatación de su diámetro interior en reacción a la isquemia. Los vasos intramusculares de mayor calibre también pueden ser afectados con el mismo perfil. La atrofia perifascicular residual refleja la hipoperfusión endofascicular que es notable en la periferia de los fascículos musculares. En estas regiones también se observa aumento de la expresión de las proteínas inducibles por el interferón tipo I.

En cambio, en la PM y la IBM es probable que intervenga un mecanismo de citotoxicidad regulado por linfocitos T. Inicialmente los linfocitos T CD8 y los macrófagos rodean y al final invaden y destruyen las fibras musculares sanas no necróticas que de manera aberrante expresan moléculas de MHC clase I. Es probable que la expresión de MHC-I, ausente en el sarcolema de las fibras musculares normales, sea inducida por citocinas secretadas por linfocitos T activados y macrófagos. El complejo CD8/MHC-I es característico de PM e IBM; su detección es indispensable para confirmar el diagnóstico histológico de PM, como se verá más adelante. Los linfocitos T CD8 citotóxicos contienen perforina y gránulos de granzima dirigidos contra la superficie de las fibras musculares y capaces de inducir mionecrosis. El análisis de las moléculas del receptor de linfocitos T, expresado por los linfocitos CD8 infiltrantes, ha revelado la expansión clonal y la presencia de secuencias conservadas en la región de fijación a antígeno; ambos datos sugieren una respuesta de linfocitos T activados por antígenos. No se sabe si los supuestos antígenos son secuencias endógenas (como las del músculo) o exógenas (como los virus). No se han identificado virus dentro de las fibras musculares. Hay una regulación en ascenso muy importante de las moléculas coestimulantes y sus contrarreceptores, fundamentales para la activación de los linfocitos T y el reconocimiento de antígenos, en la PM y la IBM. Como ya se señaló, la posibilidad de que también participen en la IBM los linfocitos B y el sistema inmunitario humoral, proviene de la identificación de anticuerpos anti-5′-nucleotidasa

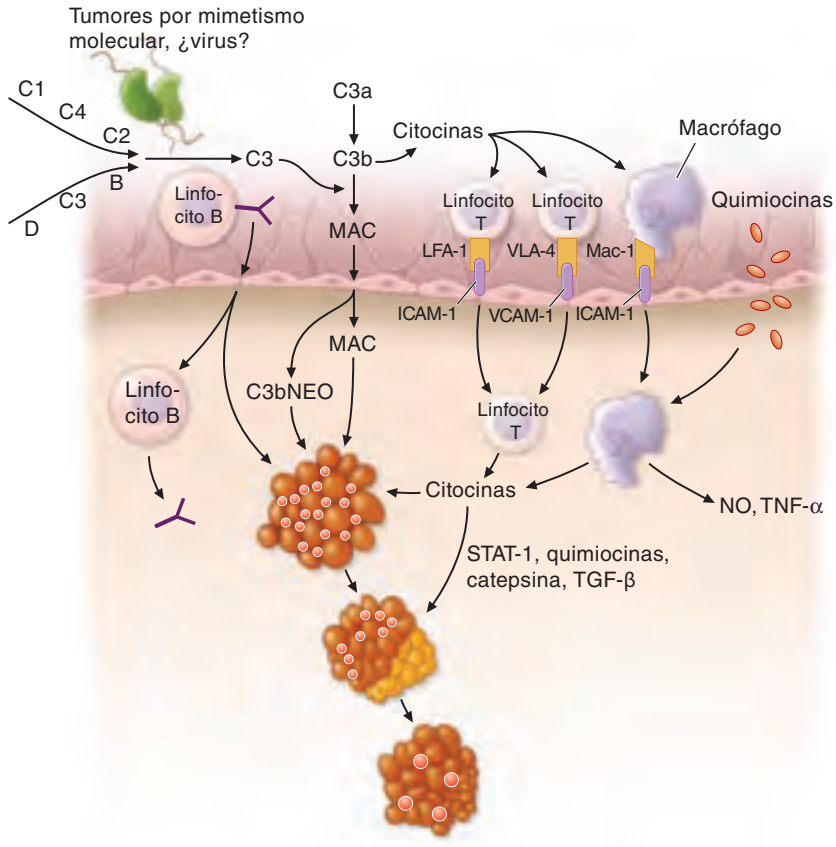


FIGURA 388-1. Inmunopatogenia de la dermatomiositis. Activación del complemento, tal vez por autoanticuerpos (Y), contra células endoteliales y formación de C3 por la vía clásica o la alternativa. El C3 activado hace que se formen C3b, C3bNEO y complejos de ataque a la membrana (MAC, *membrane attack complexes*) que se depositan en el interior de la pared de células del endotelio y alrededor de ellas en los capilares del endomisio. El depósito de MAC causa destrucción de los capilares, isquemia o microinfartos (más acentuados en la periferia de los fascículos) y atrofia perifascicular. Los linfocitos B, las células dendríticas plasmacitoides, linfocitos T CD4 y los macrófagos se trasladan de la circulación al músculo. La expresión endotelial de las moléculas de adhesión de células vasculares (VCAM) y de adhesión intercelular (ICAM) es inducida por citocinas liberadas por los mononucleares. Las integrinas, específicamente el antígeno de activación muy tardío (VLA, *very late activation antigen*) 4, así como el antígeno asociado a la función leucocítica (LFA, *leukocyte function-associated antigen*) 1, se unen a VCAM e ICAM y estimulan la infiltración de linfocitos T y macrófagos en el músculo a través de la pared de las células endoteliales. TGF-β (*transforming growth factor-beta*), factor transformador del crecimiento β; NO (*nitric oxide*), óxido nítrico; TNF-α (*tumor necrosis factor*-α), factor de necrosis tumoral alfa.

citosólica IA en algunos pacientes. Las moléculas clave participantes en la citotoxicidad regulada por linfocitos T se muestran en la **figura 388-2**.

Importancia de los factores no inmunitarios en la IBM En la IBM, la presencia de depósitos amiloides positivos al rojo del Congo dentro de algunas fibras musculares vacuoladas y las mitocondrias anormales con fibras negativas para la citocromooxidasa sugieren que, además del componente autoinmunitario, existe un proceso degenerativo también. Como en la enfermedad de Alzheimer, los depósitos amiloides intracelulares en la IBM tienen reactividad inmunitaria contra la proteína precursora de amiloide (APP), amiloide β, quimiotripsina, apolipoproteína E, presenilina, ubiquitina y tau (τ) fosforilada, pero no se sabe si estos depósitos, que también se ven en otras miopatías vacuolares, tienen una participación directa en la patogenia o son fenómenos secundarios. Lo mismo sucede con las anomalías mitocondriales, que también podrían ser secundarias a los efectos del envejecimiento o un efecto colateral de las citocinas incrementadas. La expresión de las citocinas y la regulación en aumento del MHC clase I por las fibras musculares podría inducir una respuesta del retículo endoplásmico que ocasionara la acumulación intracelular de moléculas causantes de estrés o glucoproteínas mal plegadas, con activación del factor nuclear κB (NF-κB), lo que intensifica la activación de las citocinas.

Relación con infecciones virales y efecto de los retrovirus Las formas aguda y crónica de la miositis se han asociado de manera indirecta con varios virus, como el coxsackie, el virus de la gripe (influenza), los paramixovirus, los virus de la parotiditis, los citomegalovirus y el virus de Epstein-Barr. Con respecto a los virus coxsackie, se ha propuesto una miositis autoinmunitaria iniciada por mecanismos de similitud molecular dada la homología estructural entre la histidil-RNA de transferencia sintasa (que es el objetivo de los anticuerpos anti-Jo-1; véase antes en este capítulo) y el RNA genómico de un picornavirus animal, el virus de la encefalomiocarditis. Sin embargo, estudios sensibles realizados por medio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR, *polymerase chain reaction*) de alta sensibilidad no han conseguido detectar estos virus en las biopsias musculares de los pacientes con miositis.

La mejor evidencia de una participación viral en PM e IBM tiene que ver con retrovirus. Algunas personas infectadas por VIH o por el virus linfotrópico de linfoma de linfocitos T del ser humano tipo 1 (HTLV-I, *human T cell lymphotropic virus I*) padecen PM o IBM; se ha descrito un trastorno similar en primates infectados por el virus de inmunodeficiencia de los simios. La miopatía inflamatoria puede surgir como manifestación inicial de la infección por retrovirus o bien ocurrir miositis en etapa ulterior de la enfermedad. Se han detectado antígenos retrovirales sólo en macrófagos ocasionales del endomisio y no dentro de las propias fibras musculares, lo cual sugiere que no se produce infección persistente ni replicación de virus en el interior del músculo. Los signos histológicos son idénticos a los de PM o IBM sin participación de retrovirus. Los linfocitos T que infiltran el músculo tienen un sesgo clonal y varios son específicos para cada retrovirus. Esta enfermedad se debe distinguir de una miopatía tóxica vinculada con el tratamiento de largo plazo con AZT que se caracteriza por fatiga, mialgia, debilidad muscular leve y aumento moderado de la creatina cinasa (CK). La miopatía inducida por AZT, que por lo general mejora una vez que se interrumpe el fármaco, es una enfermedad mitocondrial que se caracteriza en términos histológicos por la presencia de fibras "rojas rasgadas". La AZT inhibe a la polimerasa γ-DNA, enzima que se observa sólo en la matriz mitocondrial.

ASPECTOS MUNDIALES

No hay suficiente información sobre las diferencias posibles en la prevalencia de las miopatías inflamatorias en varias partes del mundo. Al parecer se notifica con mayor frecuencia PM en Asia y el sur de Europa, en tanto que la IBM es más frecuente en Norteamérica, el norte de Europa y Australia. Se desconoce si esto representa diferencias en cuanto a los métodos para el diagnóstico y el conocimiento de la enfermedad o la prevalencia real del padecimiento. Sin duda, la piomiositis y la miositis parasitaria son más frecuentes en los trópicos, en tanto que la PM y la IBM asociada a VIH son más frecuentes en las áreas endémicas para este virus. En los pacientes de Asia, el cáncer nasofaríngeo se acompaña con más frecuencia de DM, por lo que es necesario buscar de manera específica estos tumores en esta población.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La sintomatología del exantema y de la debilidad muscular proximal o difusa tiene pocas causas, además de la DM. Sin embargo, la debilidad muscular proximal sin afectación cutánea se puede deber a otras enfermedades, aparte de PM o miositis con cuerpos de inclusión.

Debilidad muscular progresiva subaguda o crónica Se puede deber a trastornos de desnervación como la atrofia de músculos espinales o la esclerosis lateral amiotrófica **(cap. 452)**. Además de la debilidad muscular, los signos de neurona motora superior y los de desnervación detectados por electromiografía (EMG) ayudan a establecer el diagnóstico. En las distrofias musculares **(cap. 462e)** caben otras consideraciones; sin embargo, estos trastornos suelen desarrollarse con el transcurso de los años y no después de semanas o meses, y rara vez después de los 30 años de edad. Puede ser difícil, incluso por medio de una biopsia de músculo, diferenciar entre la

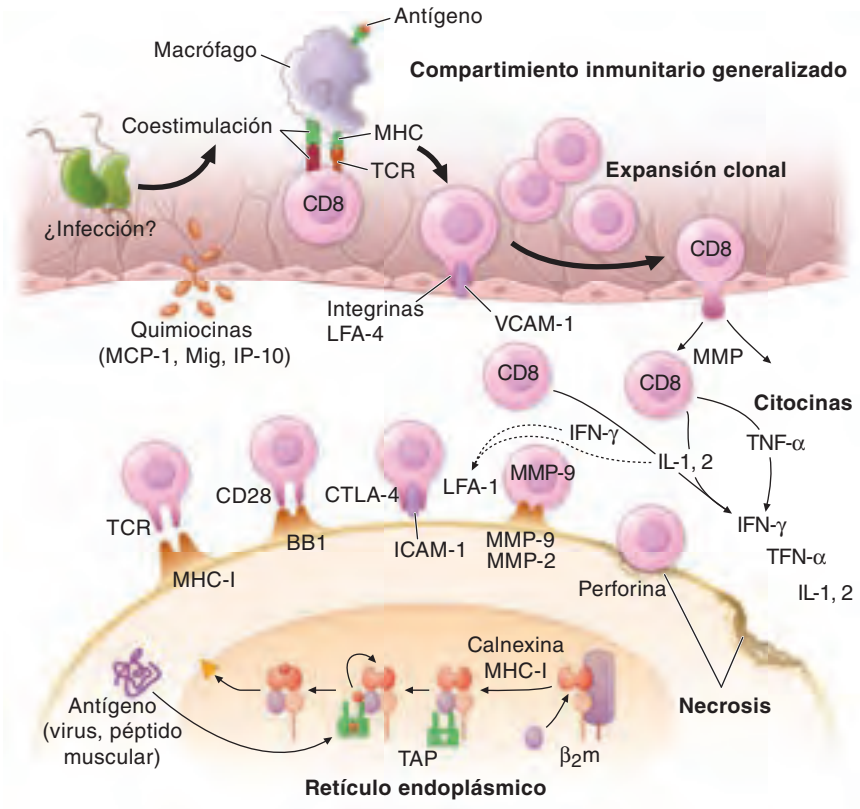


FIGURA 383-2. Mecanismos celulares de lesión de músculos en la polimiositis (PM) y la miositis con cuerpos de inclusión (IBM). Los linfocitos CD8 específicos de antígeno se expanden en la periferia, cruzan la barrera endotelial y se unen directamente a fibras musculares a través de las moléculas del receptor de linfocitos T (TCR, *T cell receptor*) que reconocen MHC-I expresado de modo aberrante. El ensamblado de moléculas coestimulantes (BB1 e ICOSL) con sus ligandos (CD28, CTLA-4 e ICOS), así como ICAM-1/LFA-1, estabiliza la interacción de fibras de músculo-CD8. Las metaloproteinasas (MMP) facilitan la migración de los linfocitos T y su fijación a la superficie muscular. La necrosis de fibras musculares se produce a través de los gránulos de perforina liberados por los linfocitos T autoagresivos. También interviene un efecto miocitotóxico directo ejercido por las citocinas interferón (IFN) γ, interleucina (IL) 1 o factor de necrosis tumoral (TNF) α. La muerte de la fibra muscular es regulada por mecanismos necróticos. Las moléculas de MHC clase I consisten en una cadena pesada y otra ligera [microglobulina β_2 (β_2m)] en complejos con el péptido antigénico que es transportado por las proteínas TAP al interior del retículo endoplásmico **(cap. 373e)**.

polimiositis crónica y una distrofia muscular de evolución rápida. Esta situación es particularmente válida en el caso de la distrofia muscular fascioescapulohumeral, la miopatía por disferlina y las distrofinopatías en que desde el inicio de la enfermedad a menudo se detectan infiltrados con células de inflamación. En estos casos dudosos, siempre se debe hacer una prueba terapéutica adecuada con glucocorticoides, además de una prueba genética para descartar distrofia muscular. La identificación de la lesión MHC/CD8 en la biopsia muscular ayuda a identificar los casos de PM. Algunas miopatías metabólicas, incluidas la enfermedad por depósito de glucógeno debida a deficiencia de miofosforilasa o de maltasa ácida, las miopatías por depósito de lípido a causa de deficiencia de carnitina y las enfermedades mitocondriales, producen debilidad que se suele acompañar de otros signos característicos; el diagnóstico se basa en datos de estudios histoquímicos y bioquímicos de la biopsia de músculos. Las miopatías endocrinas como las causadas por hipercorticosteroidismo, hipertiroidismo e hipotiroidismo, e hiperparatiroidismo e hipoparatiroidismo, obligan a realizar estudios adecuados de laboratorio para el diagnóstico. La consunción muscular en individuos con neoplasia oculta podría deberse a la falta de uso, la caquexia o, en raras ocasiones, a una neuromiopatía paraneoplásica **(cap. 122)**.

Las enfermedades de la unión neuromuscular, como miastenia grave o síndrome miasténico de Lambert-Eaton, causan fatiga y debilidad y también pueden afectar los músculos oculares y los inervados por pares craneales **(cap. 461)**. La estimulación nerviosa repetitiva y la electromiografía (EMG) de fibras aisladas facilitan el diagnóstico.

Debilidad muscular aguda Ésta puede ser causada por neuropatías agudas como el síndrome de Guillain-Barré **(cap. 460)**, la mielitis transversa **(cap. 456)**, una neurotoxina **(cap. 462e)** o una infección viral como la poliomielitis o la infección por virus del Nilo occidental **(cap. 164)**. Cuando la debilidad aguda se acompaña de una concentración muy alta de CK sérica (a menudo en el intervalo de los miles), calambres musculares dolorosos, rabdomiólisis y mioglobinuria, es posible que se deba a una miositis autoinmunitaria necrosante, como se describirá más adelante, infección viral o un trastorno metabólico, como deficiencia de miofosforilasa o deficiencia de carnitina palmitoiltransferasa **(cap. 462e)**. Algunos parásitos de animales como protozoarios (toxoplasmas, tripanosomas), cestodos (cisticercos) y nematodos (triquinas) pueden originar una miopatía inflamatoria focal o difusa conocida como *polimiositis parasitaria*. *Staphylococcus aureus*, *Yersinia*, *Streptococcus* u otras bacterias anaerobias pueden ocasionar una miositis supurativa conocida como *polimiositis tropical* o *piomiositis*. Esta última, que antes era rara en el hemisferio occidental, en la actualidad se identifica en algunos sujetos con sida. En contadas ocasiones otras bacterias como *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme) y *Legionella pneumophila* (enfermedad de los legionarios) causan miositis.

Los individuos con parálisis periódica presentan episodios de debilidad muscular aguda, indolora y recurrente, que siempre comienzan en la niñez. Los alcohólicos crónicos pueden padecer miopatía dolorosa con mioglobinuria después de una ingestión abundante de alcohol. La debilidad muscular aguda indolora con mioglobinuria puede aparecer con hipopotasemia prolongada o con hipofosfatemia o hipomagnesemia, que ocurren a menudo en alcohólicos crónicos o en individuos con aspiración nasogástrica que reciben hiperalimentación parenteral.

Miofascitis Este trastorno inflamatorio peculiar, que afecta al músculo y la fascia, se manifiesta con mialgias difusas, endurecimiento cutáneo, fatiga y debilidad muscular moderada; por lo general, hay un aumento leve de la CK sérica. La forma más frecuente es la miofascitis eosinofílica, caracterizada por eosinofilia en sangre periférica e infiltrados eosinofílicos en el endomisio. En algunos pacientes, la miositis/fascitis eosinofílica se presenta en el contexto de infecciones parasitarias, vasculitis, enfermedad del tejido conjuntivo, síndrome de hipereosinofilia o exposiciones tóxicas (p. ej., síndrome del aceite tóxico, L-triptófano contaminado) o con mutaciones en el gen de la calpaína. Un subtipo distinto de miofascitis se caracteriza por infiltración marcada del tejido conjuntivo alrededor del músculo por hojas de macrófagos positivos al ácido peryódico de Schiff y linfocitos T CD8 ocasionales (miofascitis macrofágica o miositis inflamatoria con macrófagos abundantes [IMAM]). Hay una forma focal de este trastorno, que se circunscribe a sitios de vacunaciones previas, administradas meses o años antes, y que se ha relacionado con un sustrato de las vacunas que contienen aluminio. Esta enfermedad, que hasta la fecha no se ha observado fuera de Francia, responde al tratamiento con glucocorticoides y en general el pronóstico parece favorable.

Miositis autoinmunitaria necrosante Esta enfermedad se diagnostica cada vez con más frecuencia y tiene características distintas, aunque a menudo se le etiqueta como PM. Su inicio es agudo o subagudo con debilidad muscular simétrica. La CK se encuentra muy alta. La debilidad puede ser grave. Algunas veces se acompaña de neumopatía intersticial y miocardiopatía. Otras veces aparece después de una infección viral, asociada a un cáncer o en pacientes que reciben estatinas cuando la miopatía empeora después de interrumpir estos fármacos. Algunos pacientes tienen anticuerpos contra la partícula de reconocimiento de señales (SRP, *signal recognition particle*) o contra 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa (HMGCR), proteína de 100 kDa que se considera el destinatario farmacológico de las estatinas. La biopsia muscular muestra fibras necróticas infiltradas con macrófagos, pero sólo rara vez hay infiltrados de linfocitos T. La expresión MHC-I del músculo aumenta sólo de modo leve y focal. A veces los capilares están edematizados, con hialinización, engrosamiento de la pared capilar y depósito de complemento. La mayoría de pacientes responde a la inmunoterapia, pero algunos son resistentes.

Fascitis/miositis necrosante hiperaguda Se trata de una enfermedad infecciosa fulminante, más frecuente en los trópicos o en condiciones higiénicas deficientes. Se caracteriza por la necrosis diseminada de la fascia superficial y músculo de una extremidad; si afecta el escroto, periné y pared abdominal, el trastorno se conoce como gangrena de Fournier. Las causas incluyen estreptococo hemolítico β del grupo A, *S. aureus* sensible a la meticilina, *Pseudomonas aeruginosa, Vibrio vulnificus*, especies de clostridios (gangrena gaseosa, **cap. 179**) o una infección polimicrobiana con anaerobios y bacterias facultativas **(cap. 201)**. Es probable que las toxinas de estas bacterias actúen como superantígenos **(cap. 372e)**. La vía de entrada de las bacterias casi siempre es una cortadura trivial o una abrasión cutánea, y la fuente es el contacto con portadores del microorganismo. Las personas más susceptibles son aquéllas con diabetes mellitus, estados de inmunodepresión o enfermedades sistémicas, como insuficiencia hepática. La varicela sistémica es un factor predisponente en los niños.

La enfermedad se manifiesta por inflamación, dolor y enrojecimiento del área afectada, seguida por necrosis rápida del tejido aponeurótico y muscular que avanza a una velocidad calculada de 3 cm/h. Se han recomendado el desbridamiento de urgencia, antibióticos e IVIg, incluso oxígeno hiperbárico. En los casos progresivos o avanzados, tal vez sea necesario amputar la extremidad afectada para evitar la muerte.

Miopatías inducidas por fármacos La D-penicilamina, la procainamida y las estatinas pueden causar una miositis verdadera que se parece a la polimiositis o a la miositis necrosante. Una enfermedad semejante a la dermatomiositis se ha relacionado con las preparaciones contaminadas de L-triptófano. Como se indicó antes, la azatioprina produce una miopatía mitocondrial. Otros fármacos pueden causar miopatía no inflamatoria tóxica con rasgos histológicos distintos a la dermatomiositis, polimiositis o IBM. Éstos incluyen los fármacos reductores del colesterol, como clofibrato, lovastatina, simvastatina o pravastatina, sobre todo cuando se combinan con ciclosporina, amiodarona o gemfibrozilo. Los síntomas miopáticos leves inducidos por las estatinas (como mialgias, fatiga o aumento asintomático de la CK) ceden en forma espontánea y por lo general mejoran una vez que se interrumpe el fármaco. Sin embargo, en unos cuantos pacientes la debilidad muscular persiste y avanza incluso después de interrumpir las estatinas. En este caso, está indicado realizar una biopsia de músculo y se sugiere buscar anticuerpos anti-HMGCR; si hay datos histológicos de PM o miositis necrosante, se instituye inmunoterapia. Hay casos raros en los que la rabdomiólisis y mioglobinuria se relacionan con anfotericina B, ácido aminocaproico ε, fenfluramina, heroína y fenciclidina. El uso de amiodarona, cloroquina, colquicina, carbimazol, emetina, etretinato, jarabe de ipecacuana, el consumo crónico de laxantes o regaliz que cause hipopotasemia, y la administración de glucocorticoides u hormona del crecimiento, también se relacionan con debilidad muscular miopática. Algunos bloqueadores neuromusculares, como el pancuronio, combinado con glucocorticoides, puede causar un cuadro grave de miopatía. Es indispensable hacer un interrogatorio cuidadoso sobre los fármacos usados para establecer el diagnóstico de las miopatías inducidas por fármacos, que no exigen tratamiento inmunodepresor, salvo cuando se desencadena una miopatía autoinmunitaria, como se indicó antes.

"Debilidad" por dolor e hipersensibilidad muscular a la palpación En el diagnóstico diferencial de la miopatía inflamatoria se deben incluir algunos trastornos como la *polimialgia reumática* **(cap. 385)** y padecimientos artríticos de las articulaciones adyacentes, aun cuando no produzcan miositis. La biopsia muscular es normal o presenta sólo atrofia de fibras de tipo II. Los pacientes con *fibrositis* y *fibromialgia* **(cap. 396)** muestran sensibilidad dolorosa muscular a la palpación de manera focal o difusa, fatiga y molestias, en ocasiones difíciles de diferenciar del dolor articular. Sin embargo, algunas personas tienen hipersensibilidad muscular, dolor muscular al movimiento y signos que sugieren un trastorno vascular de la colágena, como aumento de la velocidad de eritrosedimentación, proteína C reactiva, anticuerpos antinucleares o factor reumatoide, así como un leve aumento de las concentraciones séricas de CK y aldolasa. Presentan un patrón de "condescendencia" de la debilidad, con dificultad para mantener el esfuerzo, pero sin debilidad muscular real. La biopsia muscular suele tener resultados normales o inespecíficos. Muchos de estos sujetos tienen cierta respuesta a los antiinflamatorios no esteroideos o a los glucocorticoides, aunque la mayoría continúa con molestias indoloras. Algunas veces coexisten una fascitis indolora y una enfermedad del tejido conjuntivo no muy bien definida, y en estos pacientes es importante descartar la posibilidad de una enfermedad psicosomática. El *síndrome de fatiga crónica*, que se puede iniciar después de una infección viral, se presenta con fatiga debilitante, fiebre, faringitis, linfadenopatía dolorosa, mialgias, artralgias, alteraciones del sueño y cefalea **(cap. 464e)**. Estos pacientes no muestran debilidad muscular y la biopsia muscular suele ser normal.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico provisional de PM, DM, IBM o miositis necrosante se confirma con la determinación de los valores séricos de las enzimas musculares, los datos de EMG y la biopsia muscular **(cuadro 388-2)**.

La enzima más sensible es la CK, la cual en la enfermedad activa puede aumentar incluso 50 veces. El valor de esta enzima suele corresponder a la actividad de la enfermedad, pero puede ser normal en algunas personas con IBM o DM activas, en particular cuando acompañan a un trastorno del tejido conjuntivo. El valor de CK siempre aumenta en personas con PM activa. Junto con la CK, también pueden aumentar las concentraciones de las transaminasas glutámica oxaloacética y glutámica pirúvica, de deshidrogenasa láctica y de aldolasa sérica.

La EMG con aguja muestra potenciales miopáticos caracterizados por duración breve, unidades policíclicas de baja amplitud en la activación voluntaria y aumento de la actividad espontánea con fibrilaciones, descargas repetitivas complejas y ondas afiladas positivas. En la IBM son frecuentes los potenciales mixtos (unidades polifásicas de duración corta y larga) que indican un proceso crónico con regeneración de las fibras musculares. Es-

CUADRO 388-2 Criterios para el diagnóstico de miopatías inflamatorias

	Polimiositis			
Criterio	**Definida**	**Probable**	**Dermatomiositis**	**Miositis con cuerpos de inclusión**
Debilidad muscular miopática[a]	Sí	Sí	Sí[b]	Sí; comienzo lento, afección temprana de músculos distales, caídas frecuentes
Signos electromiográficos	Miopáticos	Miopáticos	Miopáticos	Miopáticos con potenciales mixtos
Enzimas de músculo	Incremento (hasta 50 veces)	Incremento (hasta 50 veces)	Incremento (hasta 50 veces) o normal	Incremento (aumento, hasta 10 veces) o normal
Signos en la biopsia muscular[c]	Inflamación "primaria" con el complejo CD8/MHC-I y ausencia de vacuolas	Expresión muy difundida de MCH-I, pero inflamación mínima y ausencia de vacuolas[d]	Infiltrados alrededor de fascículos, perimisio o vasos; atrofia perifascicular	Inflamación primaria con complejo CD8/MHC-I; fibras vacuoladas con depósitos de amiloide beta; fibras que no captan la citocromooxigenasa; signos de miopatía crónica[e]
Erupción o calcinosis	Ausente	Ausente	Presente[f]	Ausente

[a] La debilidad muscular miopática que afecta músculos proximales en mayor grado que los distales y que no ataca los músculos extraoculares y de la cara se caracteriza por comienzo subagudo (semanas a meses) y evolución rápida en pacientes sin el antecedente familiar de enfermedades neuromusculares, que no tienen endocrinopatías, exposición a fármacos o toxinas miotóxicas ni miopatías de origen bioquímico (descartadas con base en los resultados de la biopsia de músculo). [b] En algunos casos con erupción típica al parecer es normal la potencia muscular (dermatomiositis sin miositis); los pacientes de esta categoría a menudo han presentado en fecha reciente fatiga y disminución de la resistencia corporal. Los estudios cuidadosos en músculos pueden revelar debilidad leve. [c] Véase texto. [d] En casos probables está justificado un periodo adecuado de prueba con prednisona u otros inmunodepresores. Si en retrospectiva la enfermedad no mejora con el tratamiento, habrá que pensar en la práctica de otra biopsia de músculo para descartar otras enfermedades o la posible evolución dentro de la miositis con cuerpos de inclusión. [e] Si en la biopsia de músculo no se identifican fibras vacuoladas pero sí miopatía crónica con fibras hipertróficas, inflamación primaria con el complejo CD8/MHC-I y fibras que no se tiñen con citocromooxigenasa, el diagnóstico es probable miositis por cuerpos de inclusión. [f] Si no hay erupción, pero los datos de la biopsia de músculos son característicos de la dermatomiositis, el diagnóstico es dermatomiositis probable.

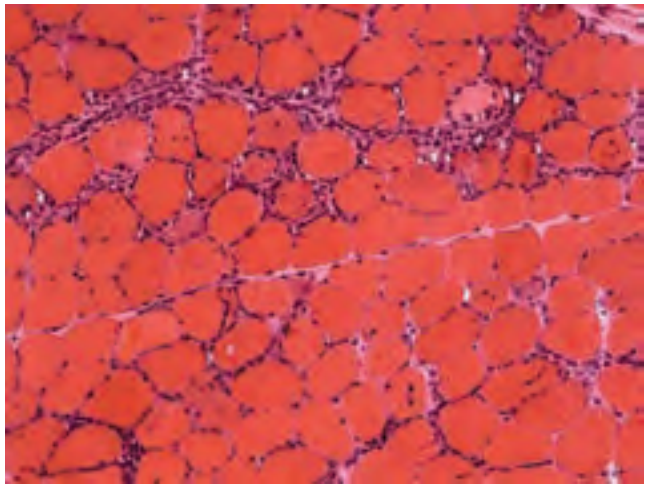


FIGURA 388-3. Corte transversal de una biopsia muscular de un paciente con polimiositis que muestra focos inflamatorios dispersos con linfocitos que invaden o rodean a las fibras musculares. Nótese la falta de rasgos miopáticos crónicos (aumento de tejido conjuntivo, fibras atróficas o hipertróficas) como se ven en la miositis con cuerpos de inclusión.

tos datos EMG no son diagnósticos de miopatía inflamatoria, pero permiten identificar la presencia de miopatía activa o crónica y excluir trastornos neurógenos.

La MRI no se utiliza de manera sistemática para el diagnóstico de PM, DM o IBM. Sin embargo, podría aportar información o guiar la localización para la biopsia muscular en ciertas situaciones clínicas.

A pesar de la variabilidad ocasional para demostrar todos los hallazgos patológicos típicos, la biopsia muscular es la prueba más sensible y específica para establecer el diagnóstico de miopatía inflamatoria y para descartar otras enfermedades neuromusculares. La inflamación es el rasgo histológico distintivo de estas enfermedades, aunque hay otros datos que son característicos de cada subtipo **(figs. 388-3, 388-4 y 388-5)**.

En la polimiositis, la inflamación es *primaria*, término que se usa para indicar que la inflamación no es reactiva y los infiltrados de linfocitos T, situados sobre todo dentro de los fascículos musculares (en el endomisio), rodean a fibras individuales sanas y causan necrosis y fagocitosis (fig. 388-3). La molécula de MHC-I se expresa de manera ubicua en el sarcolema, incluso en fibras no invadidas por linfocitos CD8+. La lesión CD8/MHC-I es característica y esencial para confirmar o establecer el diagnóstico, así como para descartar trastornos con inflamación inespecífica secundaria, como en algunas distrofias musculares. Cuando la enfermedad es crónica, el tejido conjuntivo aumenta y es posible obtener una reacción positiva con la fosfatasa alcalina. En la miositis necrosante se observan fibras necróticas abundantes invadidas o rodeadas de macrófagos, pero sin infiltrados linfocíticos o expresión de MHC-I, aparte de las fibras necróticas.

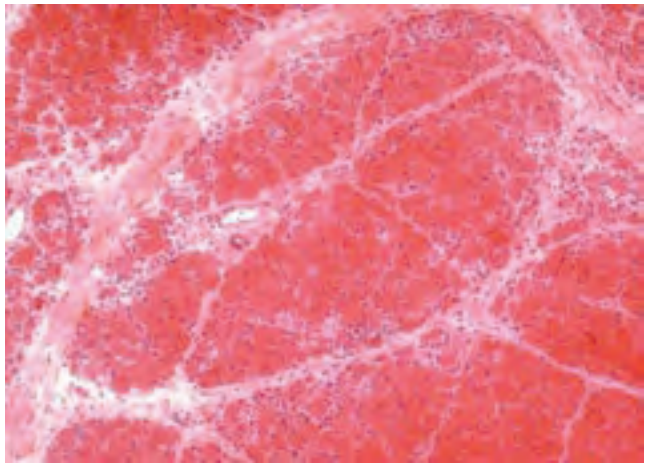


FIGURA 388-4. Corte transversal de una biopsia muscular de un paciente con dermatomiositis que muestra la atrofia de las fibras en la periferia del fascículo (atrofia perifascicular).

En la dermatomiositis, la inflamación en el endomisio es de predominio perivascular o localizada en los tabiques interfasciculares y alrededor de los fascículos, no dentro de éstos (fig. 388-4). Los vasos sanguíneos musculares muestran hiperplasia endotelial con perfiles tubulorreticulares, trombos de fibrina y obstrucción de capilares. Las fibras musculares experimentan necrosis, degeneración y fagocitosis, a menudo en grupos que afectan una parte de un fascículo muscular con una configuración cuneiforme o en la periferia del fascículo debido a microinfartos dentro del músculo. Esto causa atrofia perifascicular, caracterizada por dos a 10 capas de fibras atróficas en la periferia de los fascículos. La presencia de atrofia perifascicular es diagnóstica de dermatomiositis, *incluso en ausencia de inflamación*.

En la IBM (fig. 388-5) hay inflamación en el endomisio, con invasión de linfocitos T a las fibras musculares no vacuoladas que expresan MHC-I; depósitos granulares basófilos distribuidos alrededor del margen de vacuolas con forma de hendidura (vacuolas ribeteadas o con ribete periférico); pérdida de fibras que se sustituyen por grasa y tejido conjuntivo, fibras hipertróficas y fibras anguladas o redondas; inclusiones citoplásmicas eosinofílicas raras; mitocondrias anormales caracterizadas por la presencia de fibras rojas rasgadas o fibras negativas a la citocromooxidasa, y depósitos amiloides dentro o junto a las vacuolas, que se visualizan mejor con tinción de violeta cristal o rojo Congo con equipo óptico fluorescente. El examen al microscopio electrónico demuestra las inclusiones filamentosas en la proximidad de las vacuolas ribeteadas. Cuando menos en 15% de los pacientes con fenotipo clínico típico de IBM se observa inflamación activa en la biopsia de músculo, pero sin vacuolas ni depósitos de amiloide, lo que conduce al diagnóstico erróneo de PM. En estos pacientes a menudo se diagnostica "IBM clínica". Por tanto, son esenciales las correlaciones clínicas patológicas cercanas; en caso de incertidumbre, se repite la biopsia de músculo en otro sitio.

TRATAMIENTO MIOPATÍAS INFLAMATORIAS

Con el tratamiento se busca mejorar la potencia muscular y con ello también la función de los músculos en actividades de la vida diaria y reducir las manifestaciones extramusculares (exantema, disfagia, disnea, fiebre). Cuando aumenta la fuerza muscular disminuye el valor sérico de CK; sin embargo, lo contrario no siempre es cierto. Por desgracia, existe una tendencia habitual a "perseguir" o tratar el valor sérico de CK en vez de la debilidad muscular, una práctica que ha dado lugar al uso prolongado e innecesario de inmunodepresores con una valoración errónea de su eficacia. Una medida prudente consiste en interrumpir estos fármacos cuando, después de un ciclo adecuado, no se observa una mejoría objetiva de la fuerza muscular, sea que disminuyan o no los valores séricos de CK. Los fármacos utilizados en el tratamiento de PM y DM son:

1. *Glucocorticoides*. La prednisona por vía oral es el tratamiento inicial de elección; la eficacia y los efectos secundarios de este tratamiento determinan la necesidad de inmunodepresores más potentes en el futuro. Lo antes posible se deben administrar dosis altas de prednisona, al menos 1 mg/kg/día. Luego de tres a cuatro semanas, se reduce en forma lenta la prednisona en un periodo de 10 semanas, hasta 1 mg/kg en días alternos. Después, si hay datos de eficacia y no han aparecido efectos secundarios graves, la dosis se vuelve a disminuir 5 o 10 mg cada tres a cuatro semanas hasta alcanzar la dosis menor que permita controlar la enfermedad. La eficacia de la prednisona está determinada por el incremento objetivo de la fuerza muscular y de la capacidad para realizar actividades cotidianas, lo que casi siempre ocurre hacia el tercer mes de tratamiento. La sensación de aumento de la fuerza o el decremento del valor sérico de CK sin un incremento concomitante de la fuerza muscular no constituyen un signo fiable de mejoría. Si la prednisona no consigue un efecto favorable objetivo al cabo de unos tres meses de tratamiento con dosis altas, tal vez la enfermedad no responderá a este fármaco y se debe acelerar la disminución progresiva de la dosis al tiempo que se inicia la administración de un nuevo inmunodepresor más potente. Aunque no se han realizado estudios clínicos con grupo testigo, casi todos los pacientes con PM o DM verdadera responden a los glucocorticoides en *cierto grado y durante un periodo determinado*; en general, la DM responde mejor que la polimiositis.

   La administración a largo plazo de prednisona puede inducir un aumento de la debilidad muscular en asociación con valores séricos de CK normales o sin modificaciones; este efecto se denomina *mio-*

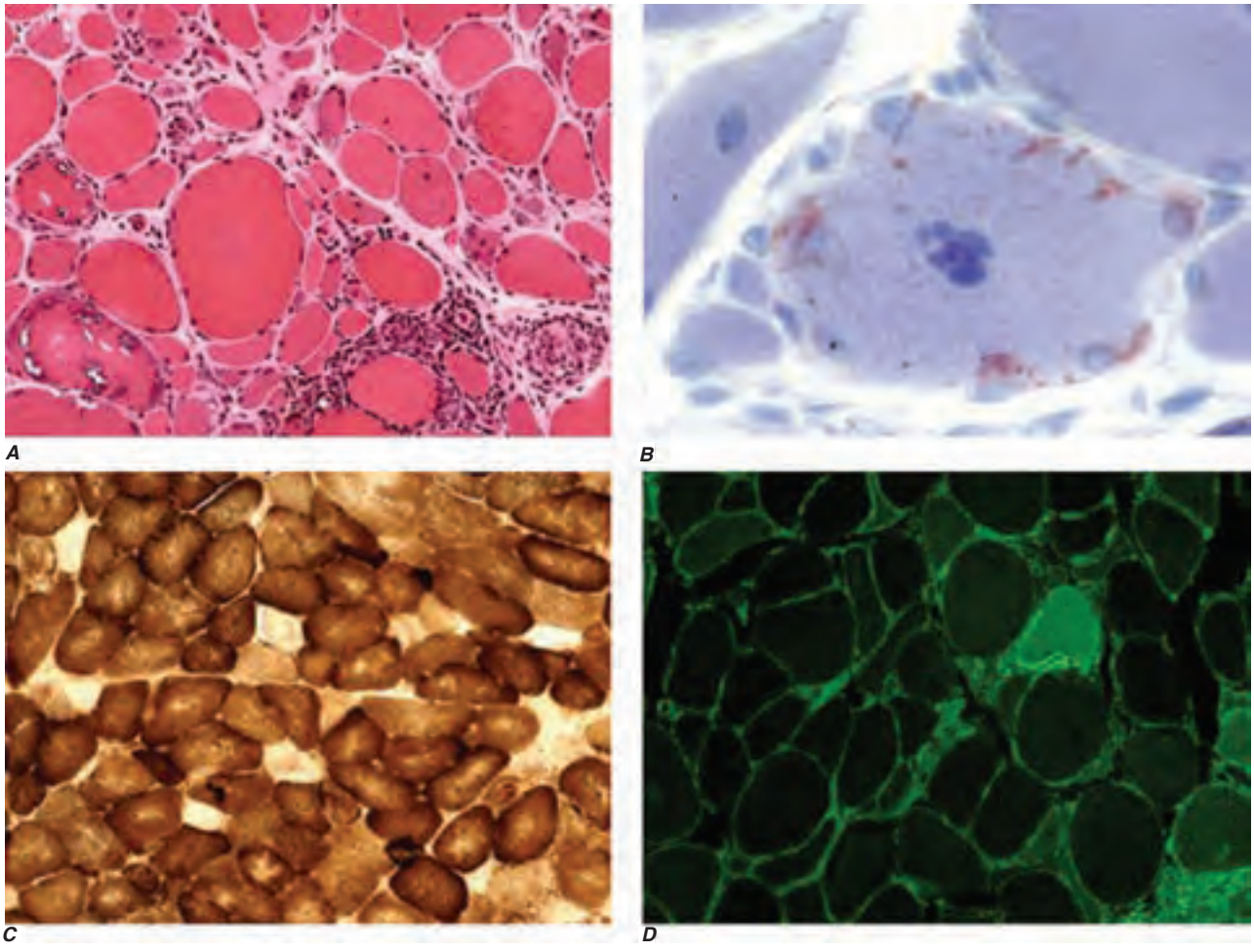


FIGURA 388-5. Cortes transversales de la biopsia muscular de un paciente con miositis por cuerpos de inclusión. *A.* Se observan las características típicas de vacuolas con infiltrados linfocíticos alrededor de fibras sin vacuolas o necróticas. ***B.*** Depósitos de amiloide en el endomisio visualizados con violeta cristal. ***C.*** Fibras negativas a la citocromooxidasa, lo que indica disfunción mitocondrial. ***D.*** Expresión ubicua de MHC-I en la periferia de todas las fibras.

patía esteroidea. En los pacientes que respondieron antes a las dosis altas de prednisona, la aparición reciente de debilidad muscular puede estar relacionada con la miopatía esteroidea o con un aumento de la actividad de la enfermedad que podría responder a dosis mayores de glucocorticoides; también se puede deber a la aparición de resistencia a éstos. En los casos dudosos, la dosis de prednisona se puede ajustar de manera arbitraria; teniendo en cuenta las modificaciones en la fuerza que presente el enfermo, la causa de la debilidad se suele poner de manifiesto entre dos y ocho semanas.

2. *Otros inmunodepresores*. Alrededor de 75% de los pacientes necesita tratamiento adicional; esta situación se observa cuando la persona no responde de manera adecuada a los glucocorticoides después de una fase de prueba de 90 días; el paciente se torna resistente a estos productos; aparecen efectos secundarios relacionados con los glucocorticoides; los intentos de disminuir repetidamente la dosis de prednisona ocasionan recaídas o surge enfermedad de progresión rápida que en el curso de semanas evoluciona con debilidad grave e insuficiencia respiratoria.

   Se suelen administrar los siguientes fármacos, aunque nunca se les ha sometido a estudios con grupo testigo: 1) *azatioprina*, que es bien tolerada, presenta pocos efectos secundarios y parece ser tan eficaz a largo plazo como otros fármacos. La dosis puede ser hasta de 3 mg/kg/día. 2) *Metotrexato*, que tiene inicio de acción más rápido que la azatioprina. Se administra por vía oral comenzando con 7.5 mg a la semana durante las tres primeras semanas (2.5 mg cada 12 h, en tres dosis), con aumento gradual de la dosis en 2.5 mg a la semana, hasta un total de 25 mg semanales. Un efecto secundario raro es la neumonitis por metotrexato que a veces es difícil de diferenciar de la neumopatía intersticial propia de la miopatía primaria vinculada con anticuerpos contra Jo-1 (descrita antes). 3) El *micofenolato mofetilo* también tiene acción de inicio más rápido que la azatioprina. En dosis de hasta 2.5 o 3 g al día divididas en dos tomas se tolera bien por periodos prolongados. 4) En una pequeña serie sin grupo testigo se demostró que el anticuerpo monoclonal anti-CD20 (rituximab) beneficia a los pacientes con dermatomiositis y polimiositis, pero en un estudio con grupo testigo no se demostraron diferencias entre pacientes asignados al azar con ocho semanas de diferencia. 5) La *ciclosporina* produce un beneficio leve no constante. 6) La *ciclofosfamida* (0.5 a 1 g/m^2 IV cada mes por seis meses) tiene éxito limitado y toxicidad considerable. 7) El tacrolimús (antes llamado FK506) ha sido efectivo en algunos casos difíciles de polimiositis, en especial con neumopatía intersticial.

3. *Inmunomodulación*. En un estudio con grupo testigo de pacientes con DM resistente al tratamiento, la administración de concentrado de inmunoglobulina intravenosa (IVIg, *intravenous immunoglobulin*) mejoró no sólo la potencia muscular y el exantema, sino también los aspectos inmunopatológicos básicos. El beneficio a menudo fue breve (≤8 semanas); por lo general se necesita repetir la administración en goteo (IV) cada seis a ocho semanas para conservar la mejoría. Se ha recomendado una dosis de 2 g/kg de peso fraccionada en el transcurso de dos a cinco días por ciclo terapéutico. Observaciones no comparativas sugieren que este concentrado también puede ser beneficioso en aquellos individuos con polimiositis. Al parecer la plasmaféresis o la leucoféresis no es eficaz en la PM ni tampoco en la dermatomiositis.

Para el tratamiento de la PM y la DM se propone la siguiente estrategia empírica secuencial: *paso 1*: prednisona en dosis altas; *paso 2*: azatioprina, micofenolato o metotrexato para lograr un efecto con ahorro de esteroides ; *paso 3*: IVIg; *paso 4*: un ciclo, con optimismo cauto, con alguno de los siguientes fármacos, elegidos según la edad del paciente, su grado de discapacidad, su tolerancia, la experiencia del médico con el fármaco y el estado de salud general del enfermo: rituximab, ciclosporina, ciclofosfamida o tacrolimús. En los pacientes con neumonitis intersticial es adecuado el tratamiento activo con ciclofosfamida o tacrolimús.

La persona con supuesta polimiositis que no ha mejorado con ninguna forma de inmunoterapia muy probablemente tiene IBM u otra enfermedad, por lo general una miopatía metabólica, distrofia muscular, miopatía farmacoinducida o endocrinopatía. En estos casos conviene repetir la biopsia de músculo y buscar otra causa de la miopatía.

La *calcinosis*, una manifestación de la DM, es difícil de tratar; sin embargo, es posible prevenir la aparición de nuevos depósitos de calcio cuando la enfermedad primaria responde a los tratamientos disponibles. Se han intentado sin éxito bisfosfonatos, hidróxido de aluminio, probenecid, colquicina, warfarina en dosis bajas, antagonistas del calcio y extirpación quirúrgica.

Por lo general la IBM es resistente a los tratamientos inmunodepresores. A menudo, en pacientes recién diagnosticados se prueba durante unos meses la combinación de prednisona y azatioprina o metotrexato, aunque los resultados suelen ser desalentadores. Como unos cuantos pacientes se sienten más débiles después de interrumpir estos fármacos, algunos médicos prefieren mantenerlos con una dosis baja de prednisona en días alternos, junto con el micofenolato, en un esfuerzo para disminuir la velocidad de progresión de la enfermedad, aunque no hay evidencia objetiva ni estudios con grupo testigo que apoyen esta práctica. En dos estudios con grupo testigo con IVIg en IBM se obtuvo un beneficio mínimo hasta en 30% de los pacientes. Sin embargo, el aumento de la fuerza no fue suficiente para justificar su empleo habitual. En otro estudio, la IVIg combinada con prednisona no fue efectiva. No obstante, algunos expertos creen que un curso terapéutico de dos o tres meses con IVIg sería razonable en algunos enfermos con IBM que experimentan progresión rápida de la debilidad muscular o episodios de atragantamiento por agravación de la disfagia.

PRONÓSTICO

La tasa de sobrevida a cinco años para pacientes con polimiositis y dermatomiositis se acerca a 95%, y la tasa de sobrevida a 10 años es de 84%; por lo general, la muerte se debe a complicaciones pulmonares, cardiacas u otras complicaciones sistémicas. El pronóstico es peor para personas con afectación grave al momento de la presentación, cuando se retrasa el tratamiento y en casos con disfagia grave o dificultades respiratorias. Los pacientes ancianos y los que además tienen cáncer muestran el peor pronóstico. La dermatomiositis responde mejor que la polimiositis al tratamiento, por lo que su pronóstico es más favorable. La mayoría de los pacientes mejora con el tratamiento y muchos logran la recuperación funcional completa, que a menudo se sostiene con el tratamiento de mantenimiento. Hasta 30% puede tener cierta debilidad muscular residual. Las recaídas pueden presentarse en cualquier momento.

La IBM es la miopatía inflamatoria que tiene peor pronóstico. La mayoría de los pacientes necesita algún dispositivo de ayuda como bastón, andadera o silla de ruedas al cabo de cinco a 10 años desde el inicio de la enfermedad. En general, cuanto mayor es la edad del paciente al inicio de la IBM, tanto más rápida es la evolución de la enfermedad.

389 Policondritis recurrente

Carol A. Langford

La policondritis recurrente es una enfermedad poco común de causa desconocida que se caracteriza por inflamación del cartílago, principalmente de oídos, nariz y árbol laringotraqueobronquial. Se acompaña de escleritis, hipoacusia neurosensitiva, poliartritis, anomalías cardiacas, lesiones cutáneas y glomerulonefritis. Se cree que la frecuencia de la policondritis recurrente es de 3.5 por millón de habitantes por año. El inicio más frecuente es entre los 40 y los 50 años de edad, pero puede afectar tanto a niños como a ancianos. Se ha observado en todas las razas y su frecuencia es la misma en ambos sexos. No tiene tendencia familiar. Se ha advertido una frecuencia bastante mayor de HLA-DR4 en los pacientes con policondritis recurrente que en las personas sanas. No se ha observado un subtipo de alelo predominante HLA-DR4. Cerca de 30% de los pacientes con policondritis recurrente padece otro trastorno reumático, sobre todo vasculitis sistémica, seguida de artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythematosus*). Las enfermedades no reumáticas que acompañan a la policondritis recurrente comprenden enfermedad intestinal inflamatoria, cirrosis biliar primaria y síndrome mielodisplásico **(cuadro 389-1)**. En la mayor parte de los casos, estos trastornos preceden por varios meses o años a la policondritis recurrente, pero en otros la policondritis recurrente es simultánea.

CUADRO 389-1 Enfermedades asociadas a policondritis recurrente[a]

Vasculitis generalizada
Artritis reumatoide
Lupus eritematoso sistémico
Enfermedad mixta del tejido conjuntivo
Espondiloartritis
Enfermedad de Behçet
Polimialgia reumática
Cirrosis biliar primaria
Fibrosis pulmonar
Tiroiditis de Hashimoto
Síndrome mielodisplásico

[a] La combinación más frecuente es con vasculitis generalizada, seguida de artritis reumatoide y lupus eritematoso sistémico.

Fuente: Modificado de CJ Michet *et al.*: Ann Intern Med 104:74, 1986.

ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO Y FISIOPATOLOGÍA

La primera anomalía del cartílago tanto hialino como elástico que se observa en términos histológicos es la pérdida focal o difusa de la tinción basófila, que indica falta de proteoglucano en la matriz cartilaginosa. Además, se observan infiltrados inflamatorios adyacentes al cartílago enfermo que constan principalmente de mononucleares y algunas células plasmáticas. Durante la fase aguda, también se observan leucocitos polimorfonucleares. La destrucción del cartílago empieza en los bordes externos y avanza hacia el centro. También se produce degradación lagunar y pérdida de condrocitos. El cartílago que degenera es sustituido por tejido de granulación y luego por fibrosis y áreas focales de calcificación. En ocasiones, se observan áreas pequeñas de cartílago en regeneración. Los estudios con inmunofluorescencia demuestran la presencia de inmunoglobulinas y complemento en las zonas enfermas. El material granular extracelular que se observa en la matriz cartilaginosa degenerada bajo el microscopio electrónico, se ha interpretado como enzimas, inmunoglobulinas y proteoglucanos.

En la patogenia de la policondritis recurrente, participan mecanismos inmunitarios. Cada vez hay más información que sugiere de manera enfática que la inmunidad tanto humoral como celular contribuye a la patogenia de la policondritis recurrente. En los sitios de inflamación, se detectan inmunoglobulinas y complemento. Además, en el suero de algunos pacientes se identifican anticuerpos anticolágena tipo II y antimatrilina-1, así como complejos inmunitarios. La posibilidad de que una respuesta inmunitaria contra la colágena tipo II sea importante en la patogenia, es respaldada por la condritis auricular en ratas vacunadas con colágena tipo II. En estos animales, se observan anticuerpos anticolágena tipo II y los depósitos inmunitarios se detectan en los sitios de inflamación auricular. En algunos pacientes, se han demostrado respuestas inmunitarias humorales contra las colágenas tipos IX y XI, matrilina-1 y proteína oligomérica de la matriz cartilaginosa. En un estudio, las ratas que fueron vacunadas con matrilina-1 manifestaron estridor inspiratorio pronunciado y edema del tabique nasal. En estas ratas, se observó inflamación con erosiones del cartílago enfermo, caracterizada por mayor recuento de linfocitos T CD4+ y CD8+ en las lesiones. La inflamación excluyó al cartílago de las articulaciones y el pabellón auricular. Se detectaron anticuerpos IgG antimatrilina-1. La matrilina-1 es una proteína no colagenosa de la matriz extracelular del cartílago. Su concentración es alta en la tráquea y también se observa en el tabique nasal, pero no en el cartílago auricular. En otro estudio, se demostró la presencia de anticuerpos antimatrilina-1 en cerca de 13% de los pacientes con policondritis recurrente; alrededor de 70% de estos pacientes padecía síntomas respiratorios. Quizá también participa la inmunidad celular en la lesión hística, puesto que es posible demostrar transformación linfocítica cuando los linfocitos de los pacientes tienen contacto con extractos de cartílago. En algunos enfermos, se han observa-

CUADRO 389-2 Manifestaciones clínicas de la policondritis recurrente

Manifestaciones clínicas	Manifestación	Acumulada
	Frecuencia (%)	
Condritis auricular	43	89
Artritis	32	72
Condritis nasal	21	61
Inflamación ocular	18	59
Síntomas laringotraqueales	23	55
Hipoacusia	7	40
Nariz en "silla de montar"	11	25
Cutáneos	4	25
Estenosis laringotraqueales	15	23
Vasculitis	2	14
Creatinina alta	7	13
Insuficiencia aórtica o mitral	0	12

Fuente: Modificado de PO Kent *et al.*: Curr Opin Rheumatol 16:56, 2004.

do linfocitos T específicos para colágena tipo II y linfocitos T CD4+ en los sitios de inflamación cartilaginosa.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La policondritis recurrente casi siempre empieza de manera repentina con inflamación cartilaginosa en dos o más regiones. El patrón de la lesión cartilaginosa y la frecuencia de los episodios varían en cada paciente. Algunos incluso manifiestan un cuadro no cartilaginoso. Varias semanas antes de los signos clínicos de policondritis recurrente, muchos pacientes tienen fiebre, fatiga y pérdida de peso. Cuando el sujeto sólo manifiesta dolor articular intermitente o edema, inflamación ocular inexplicable, hipoacusia, valvulopatía cardiaca o síntomas pulmonares, a menudo la policondritis recurrente permanece sin diagnóstico durante varios meses o incluso años.

La manifestación más frecuente de la policondritis recurrente es la condritis auricular, la cual se observa en 40% de los pacientes pero a la larga afecta a 85% de los casos **(cuadro 389-2)**. Se extiende a uno o ambos pabellones auriculares, ya sea en forma secuencial o simultánea. Los pacientes manifiestan dolor repentino, hipersensibilidad y edema de la porción cartilaginosa del pabellón auricular **(fig. 389-1)**. Casi nunca abarca los lóbulos auriculares puesto que éstos no contienen cartílago. La piel adquiere un tono rojo carnoso o violáceo. Los episodios prolongados o recurrentes causan destrucción del cartílago y pabellones auriculares blandos y flácidos. Algunas veces el edema cierra la trompa de Eustaquio o el meato auditivo externo, lo cual dificulta la audición. La inflamación de la arteria auditiva interna o su rama coclear genera hipoacusia, vértigo, ataxia, náusea y vómito. El vértigo casi siempre se acompaña de hipoacusia.

FIGURA 389-1. *Izquierda.* El pabellón auricular se encuentra edematoso, eritematoso e hipersensible. No se muestra el lóbulo auricular, que no tiene lesiones puesto que no hay cartílago. ***Derecha.*** El cartílago auricular se encuentra engrosado y deformado. La destrucción del cartílago tiene como resultado un pabellón auricular flácido. *(Reimpreso de Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases © 1991,1995, 1997, 1998, 1999. Con autorización del American College of Rheumatology.)*

FIGURA 389-2. La nariz en "silla de montar" es resultado de la destrucción y el colapso del cartílago nasal. *(Reimpreso de Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases © 1991, 1995, 1997, 1998, 1999. Con autorización del American College of Rheumatology.)*

En alrededor de 61% de los pacientes, la enfermedad se extiende hasta la nariz y en 21% lo hace desde el principio. Estos enfermos manifiestan obstrucción nasal, rinorrea y epistaxis. El puente nasal y el tejido circundante adquieren una coloración rojiza, se inflaman, son dolorosos y, en ocasiones, se colapsan, lo cual produce una deformidad en "silla de montar" **(fig. 389-2)**. En otros pacientes, la deformidad nasal es inconstante y no se acompaña de inflamación manifiesta. La nariz en "silla de montar" es más frecuente en los jóvenes, principalmente mujeres.

La manifestación principal de la policondritis recurrente es la lesión articular en cerca de 33% de los enfermos y muchas veces constituye el dato único durante varios meses. Por último, >50% de los individuos manifestará artralgias o artritis. La artritis casi siempre es asimétrica y oligoarticular o poliarticular, y abarca las articulaciones periféricas tanto grandes como pequeñas. Un episodio de artritis tiene una duración de unos cuantos días a varias semanas y desaparece de manera espontánea sin dejar erosión o deformidades articulares. Los episodios de artritis no suelen tener relación temporal con otras manifestaciones de policondritis recurrente. Se ha publicado que el líquido articular no es inflamatorio. Además de las articulaciones periféricas, la inflamación se extiende hasta los cartílagos costocondral, esternomanubrial y esternoclavicular. La destrucción de estos cartílagos genera tórax en embudo o incluso pared torácica anterior flagelante.

Más de 50% de los pacientes padece manifestaciones oculares que comprenden conjuntivitis, episcleritis, escleritis, iritis, uveítis y queratitis. La inflamación ocular es pronunciada en algunos casos y pone en peligro la vista. Otras manifestaciones comprenden edema palpebral y periorbitario, proptosis, neuritis óptica, parálisis de los músculos extraoculares, vasculitis retiniana y obstrucción de la vena renal.

En cerca de 50% de los pacientes, la enfermedad se extiende hacia el árbol laringotraqueobronquial, lo cual constituye una de las manifestaciones más graves de la policondritis recurrente y se manifiesta por disfonía, tos no productiva e hipersensibilidad sobre la laringe y porción proximal de la tráquea. El edema de la mucosa, las estenosis o el colapso del cartílago laríngeo o traqueal o ambos generan estridor y obstrucción peligrosa de las vías respiratorias que obliga a realizar una traqueostomía. Cuando se extiende hacia las vías respiratorias bajas, el resultado es una traqueobroncomalacia. El colapso del cartílago bronquial provoca neumonía que, cuando es extensa, genera insuficiencia respiratoria.

Entre 5 y 10% de los pacientes padece insuficiencia valvular cardiaca por dilatación progresiva del anillo valvular o destrucción de las cúspides valvulares. En 7% la insuficiencia es aórtica y con menos frecuencia se extiende hasta la mitral y otras válvulas. Otras manifestaciones cardiacas comprenden a la pericarditis, la miocarditis, la vasculitis coronaria y las anomalías de la conducción. Se pueden formar aneurismas en la aorta proximal, torácica o abdominal incluso en ausencia de condritis activa y en ocasiones se rompen.

En 10% de los enfermos, el padecimiento se extiende hasta los riñones. Las lesiones renales más frecuentes son expansión mesangial o glomerulonefritis necrosante segmentaria, con depósitos electrodensos escasos en el mesangio donde también existen algunos depósitos de C3, IgG o IgM. También se han publicado casos de extensión tubulointersticial y nefropatía por IgA.

Cerca de 25% de los pacientes padece lesiones cutáneas, que comprenden púrpura, eritema nudoso, eritema multiforme, angioedema y urticaria, *livedo* reticular y paniculitis.

Hasta en 25% de los pacientes, se observan datos de vasculitis en cualquier vaso grande. Algunas veces, esta vasculitis se acompaña de aneurismas de la aorta y, cuando se extiende hacia los vasos medianos, se ubica en las arterias coronarias, hepáticas, mesentéricas o renales o en los vasos que riegan los nervios. Otras veces, aquélla se extiende hasta las vénulas poscapilares. También se ha informado sobre una variedad de vasculitis primaria con policondritis recurrente (cap. 385). Una superposición específica es el síndrome "MAGIC" (úlceras bucales y genitales con cartílago inflamado), donde los pacientes presentan características de policondritis recurrente y enfermedad de Behçet (cap. 387).

DATOS DE LABORATORIO Y DIAGNÓSTICO POR ESTUDIOS DE IMAGEN

No hay características diagnósticas de policondritis recurrente en los análisis de laboratorio. A menudo se acompaña de leucocitosis leve y anemia normocítica y normocrómica. En 10% de los pacientes, se observa eosinofilia. La velocidad de eritrosedimentación y la proteína C reactiva suelen aumentar. Asimismo, en ocasiones el factor reumatoide y los anticuerpos antinucleares son positivos, pero su concentración es reducida y la concentración de complemento es normal. En <50% de los pacientes, se detectan anticuerpos anticolágena tipo II pero son inespecíficos. Otras veces se encuentran complejos inmunitarios, principalmente en los enfermos que están en la fase activa incipiente. En ocasiones, aumenta la globulina γ. En algunos pacientes con policondritis activa, se detectan anticuerpos contra neutrófilos (ANCA), ya sea citoplasmáticos (cANCA) o perinucleares (pANCA). Sin embargo, en las pruebas dirigidas contra ciertos antígenos, se han observado unos cuantos casos con mieloperoxidasa-ANCA y proteinasa 3-ANCA, que son raros en la policondritis recurrente.

Las vías respiratorias altas y bajas se valoran con estudios de imagen, como CT y MRI. La broncoscopia permite observar de manera directa las vías respiratorias, pero es un procedimiento con riesgo alto cuando hay anomalías de dichas vías. Las pruebas de la función pulmonar en las que se miden los volúmenes del flujo demuestran obstrucción inspiratoria o espiratoria o ambas. Las imágenes también permiten detectar policondritis extracartilaginosa. La radiografía de tórax muestra ensanchamiento de la aorta ascendente o descendente por un aneurisma y cardiomegalia en caso de insuficiencia aórtica. La resonancia magnética permite observar dilatación aneurismática aórtica. La electrocardiografía y la ecocardiografía permiten buscar datos cardiacos de esta enfermedad.

DIAGNÓSTICO

Éste se basa en las manifestaciones clínicas típicas. La biopsia del cartílago enfermo de pabellón auricular, nariz o aparato respiratorio permite confirmar el diagnóstico, pero no sólo es necesaria cuando las manifestaciones clínicas no son típicas. En 1976, McAdam *et al.* sugirieron criterios diagnósticos, que fueron modificados por Damiani y Levine en 1979. Estos criterios son los que se utilizan por lo general en la clínica. McAdam *et al.* propusieron lo siguiente: 1) condritis recurrente de ambos pabellones auriculares; 2) artritis inflamatoria no erosiva; 3) condritis del cartílago nasal; 4) inflamación de las estructuras oculares, incluida conjuntivitis, queratitis, escleritis-epiescleritis o uveítis o ambas; 5) condritis del cartílago laríngeo o traqueal o los dos, y 6) lesión coclear o vestibular o ambas que se manifiesta por hipoacusia neurosensitiva, acúfenos o vértigo. El diagnóstico es certero cuando hay tres o más de estas características, además de una biopsia positiva de cartílago auricular, nasal o respiratorio. Damiani y Levine sugirieron después que es posible establecer el diagnóstico ante la presencia de uno o más de los datos anteriores y una biopsia positiva, dos o más puntos de inflamación cartilaginosa que responden a glucocorticoides o dapsona o tres o más de las características anteriores.

El diagnóstico diferencial de policondritis recurrente se centra alrededor de los sitios de lesión clínica. Los individuos con granulomatosis y poliangiítis (de Wegener) tienen nariz en "silla de montar" o lesiones traqueales, pero se distinguen por la inflamación primaria en la mucosa de estas ubicaciones, la ausencia de lesiones en el pabellón auricular y la afectación del parénquima pulmonar. En los sujetos con síndrome de Cogan, hay queratitis intersticial y anomalías vestibulares y auditivas, pero este síndrome no se extiende hasta el aparato respiratorio ni los pabellones auriculares. La artritis reactiva al principio simula policondritis recurrente por la artritis oligoarticular y las lesiones oculares, pero se distingue con el tiempo por la aparición de uretritis y lesiones mucocutáneas típicas y la ausencia de lesiones cartilaginosas nasales o auriculares. Al principio, la artritis reumatoide sugiere policondritis recurrente por la artritis y la inflamación ocular. Sin embargo, en la artritis reumatoide, la artritis es erosiva y simétrica. Además, la concentración de los factores reumatoides aumenta mucho más que en la policondritis recurrente y no suele observarse péptido citrulinado anticíclico. Algunas infecciones bacterianas del pabellón auricular se confunden con policondritis recurrente, pero difieren al ubicarse en un solo pabellón, incluido el lóbulo auricular. Asimismo, algunos traumatismos y la congelación lesionan el cartílago auricular. En algunos pacientes que consumen cocaína adulterada con levamisol se observa destrucción nasal y anomalías auriculares. En estos casos, las lesiones auriculares difieren de las de la policondritis recurrente en que se manifiestan en forma de placas purpúreas con necrosis que se extiende hasta el pabellón auricular, que no contiene cartílago.

TRATAMIENTO POLICONDRITIS RECURRENTE

En los pacientes con condritis activa, la administración de 40 a 60 mg/día de prednisona es eficaz para suprimir la actividad de la enfermedad; la dosis se reduce de forma gradual una vez que se contenga la enfermedad. En algunos pacientes es posible interrumpir la prednisona, pero en otros es necesario administrar entre 5 y 10 mg/día de manera continua. La dapsona, en dosis de 50 a 100 mg/día, es eficaz en la inflamación cartilaginosa y las manifestaciones articulares en algunos pacientes. Los demás inmunodepresores, como ciclofosfamida, metotrexato, azatioprina o ciclosporina, se deben utilizar sólo en los enfermos con una policondritis grave que pone en peligro diversos órganos, en aquellos que no responden a la prednisona o en quienes necesitan dosis altas para contener la actividad de la enfermedad. Muchos pacientes con inflamación ocular necesitan glucocorticoides intraoculares además de dosis altas de prednisona. Hay unas cuantas publicaciones sobre el uso de antagonistas del factor de necrosis tumoral, rituximab, (anti-CD20) y tocilizumab (anti-receptor de interleucina 6), que son muy pocas como para evaluar la eficacia. En algunos casos, es necesario sustituir una válvula cardiaca o reparar un aneurisma aórtico. Cuando la obstrucción es pronunciada, se debe realizar una traqueostomía. En los pacientes con colapso traqueobronquial, a menudo se utilizan endoprótesis.

RESULTADOS, PRONÓSTICO Y SOBREVIDA DEL PACIENTE

La evolución de la policondritis recurrente es variable y los episodios inflamatorios se prolongan desde unos cuantos días hasta varias semanas para luego remitir de manera espontánea o con tratamiento. Además, los episodios recurren a intervalos que varían de semanas a meses. En otros sujetos, la enfermedad evoluciona de una forma crónica y latente que puede ser grave. En un estudio, la sobrevida calculada a cinco años fue de 74% y, a 10 años, de 55%. A diferencia de las series anteriores, sólo 50% de las muertes se atribuyó a la policondritis recurrente o a alguna complicación del tratamiento. Casi 10% de las muertes fue resultado de dificultades pulmonares. En general, los pacientes con una enfermedad más diseminada tienen un pronóstico más sombrío.

Agradecimiento

Este capítulo constituye la versión revisada del texto escrito por el Dr. Bruce C. Gilliland que aparecía en las ediciones anteriores de Harrison's Principles of Internal Medicine. El Dr. Gilliland murió el 17 de febrero de 2007 y fue colaborador del Harrison desde la 11a edición.

390 Sarcoidosis

Robert P. Baughman, Elyse E. Lower

DEFINICIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad inflamatoria caracterizada por la presencia de granulomas no caseosos. Suele afectar múltiples órganos y sistemas y para confirmar el diagnóstico específico es indispensable la afectación de dos o más de ellos. El hallazgo de granulomas no es un signo específico de sarcoidosis y hay que descartar otros trastornos que los originan, entre ellos, infecciones por micobacterias y hongos, neoplasias malignas y sustancias del entorno, como el berilio. Si bien la sarcoidosis puede afectar prácticamente cualquier órgano, es el pulmón el que se afecta con mayor frecuencia. Otros órganos que también se dañan a menudo son hígado, piel y ojos. El desenlace clínico de la sarcoidosis es variable y en >50% de los pacientes se observan remisiones en el lapso de unos años de haber hecho el diagnóstico; sin embargo, en el grupo restante aparece una enfermedad crónica que dura décadas.

ETIOLOGÍA

A pesar de múltiples investigaciones, se desconoce la causa de la sarcoidosis. En la actualidad se piensa que la etiología más probable es un microorganismo infeccioso o un factor no infeccioso del ambiente que desencadena una respuesta inflamatoria en un hospedador genéticamente susceptible. Entre los posibles microorganismos infecciosos, hay estudios cuidadosos que señalaron una incidencia mucho mayor de *Propionibacterium acnes* en los ganglios linfáticos de personas con sarcoidosis que en los testigos. En un modelo animal se observó que dicho microorganismo induce una respuesta granulomatosa en ratones similar a la de sarcoidosis. Otros demostraron la presencia de una proteína micobacteriana (catalasa-peroxidasa de *Mycobacterium tuberculosis* [mKatG, *Mycobacterium tuberculosis catalase-peroxidase*]) en los granulomas de algunos individuos con sarcoidosis. Esta proteína es muy resistente a la degradación y podría constituir el antígeno persistente en la sarcoidosis. Otro laboratorio ya documentó la respuesta inmunitaria a ésta y otras proteínas micobacterianas. Estos estudios sugieren que una micobacteria similar a *M. tuberculosis* podría ser la causa de la sarcoidosis. El mecanismo de exposición e infección con tales microorganismos ha sido el objetivo de otras investigaciones. Las exposiciones ambientales a insecticidas y moho se han vinculado con mayor riesgo de la enfermedad. Además, parece que los trabajadores de la salud tienen un riesgo más alto. Asimismo, hay casos de sarcoidosis en el órgano de un donante después de trasplantarlo a un paciente con la enfermedad. Algunos autores sugieren que la sarcoidosis no se debe a un solo factor, sino que representa una respuesta particular del hospedador a múltiples factores. Algunos estudios pudieron relacionar las exposiciones ambientales con marcadores genéticos. Estos estudios respaldan la hipótesis de que la sensibilidad genética del hospedador es un factor clave para la enfermedad.

INCIDENCIA, PREVALENCIA E IMPACTO MUNDIAL

La sarcoidosis se observa en todo el mundo y se ha notificado su prevalencia máxima en la población nórdica. En Estados Unidos, la enfermedad se ha notificado más en estadounidenses de raza negra que en caucásicos, y la proporción entre uno y otro grupos varía de 3:1 a 17:0. Al parecer las mujeres son un poco más sensibles que los varones. La incidencia más alta en estadounidenses de raza negra podría deberse al hecho de que tal grupo poblacional parece presentar neumopatías más extensas y crónicas. Debido a que muchas clínicas de sarcoidosis son atendidas por neumólogos es probable que haya ocurrido un sesgo de selección. En el ámbito mundial, la prevalencia de la enfermedad varía de 20 a 60 por 100 000 personas en muchos grupos, como japoneses, italianos y caucásicos estadounidenses. Se observa una tasa más alta en Irlanda y países nórdicos. En una comunidad observada muy de cerca en Suecia, fue de 3% el riesgo de sarcoidosis durante toda la vida.

La sarcoidosis suele afectar a adultos jóvenes por lo demás sanos. Es poco común diagnosticarla en personas <18 años de edad. Sin embargo, se ha advertido que alrededor de los 60 años de vida se observa un segundo pico de incidencia. En una investigación >700 sujetos con sarcoidosis recién diagnosticada en Estados Unidos, 50% tenía ≥40 años de edad en la fecha del diagnóstico.

Si bien muchos casos de la enfermedad son esporádicos, hay una forma familiar de la misma. Al menos 5% de personas con sarcoidosis tendrá un pariente también con la enfermedad. Los sujetos sarcoidóticos que son irlandeses o estadounidenses de raza negra parecen tener una tasa de enfermedad familiar dos a tres veces mayor.

FISIOPATOLOGÍA E INMUNOPATOGENIA

El granuloma es el signo patológico de la sarcoidosis, y una manifestación característica de la misma es la acumulación local de células inflamatorias. Hay estudios extensos del pulmón en los que se usó lavado broncoalveolar (BAL, *bronchoalveolar lavage*) que demostraron que la respuesta inflamatoria inicial es una penetración de linfocitos T colaboradores. Además, hay acumulación de monocitos activados. En la **figura 390-1** se propone un modelo para la sarcoidosis. Con el uso del complejo HLA-CD4, las células presentadoras de antígeno exhiben un antígeno desconocido al linfocito T colaborador. Los estudios han esclarecido que los haplotipos del antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) específicos, como HLA-DRB1*1101, se acompañan de un mayor riesgo de sarcoidosis. Además, los diferentes haplotipos del HLA se asocian a resultados clínicos distintos.

El cúmulo de macrófagos-linfocitos T colaboradores origina la activación y con ello una mayor liberación de varias citocinas; entre ellas están la interleucina (IL)-2, liberada del linfocito T, así como el interferón γ y el factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*), liberados del macrófago. El linfocito T es una parte indispensable de la respuesta inflamatoria inicial. En la infección por VIH avanzada y no tratada, la persona que no tiene linfocitos T colaboradores rara vez presenta sarcoidosis. Por el contrario, varios informes confirman que la sarcoidosis termina por manifestarse a medida que los sujetos infectados por VIH reciben antirretrovirales, con la restauración subsecuente de su sistema inmunitario. A diferencia de ello, el tratamiento de la sarcoidosis pulmonar establecida, con ciclosporina, fármaco que regula a la baja la respuesta de los linfocitos T colaboradores, al parecer tiene escaso efecto en la sarcoidosis.

La respuesta granulomatosa de la sarcoidosis se resuelve con tratamiento o sin él. Sin embargo, en al menos 20% de los individuos sarcoidóticos aparece la modalidad crónica; esta forma persistente se acompaña de la secreción de concentraciones altas de interleucina 8. También, algunas investigaciones han señalado que en personas con la modalidad crónica de la enfermedad, en las áreas de inflamación son liberadas cantidades exce-

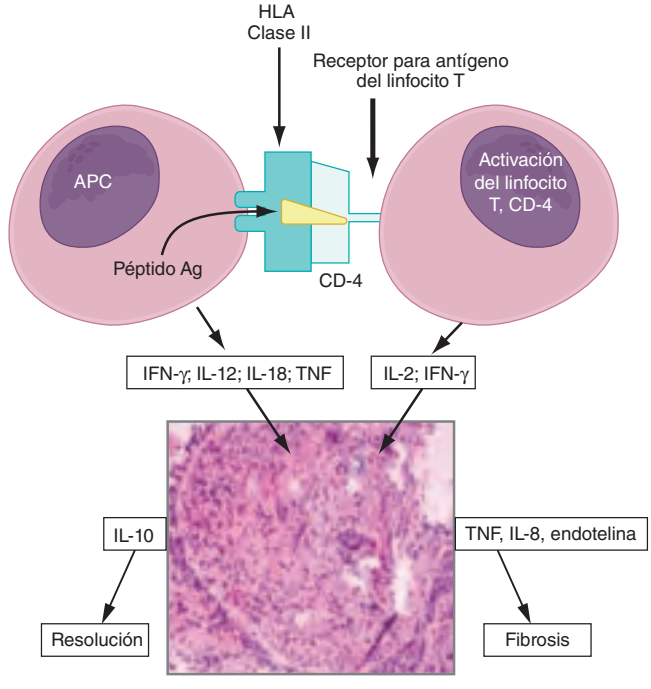


FIGURA 390-1. Representación esquemática de los fenómenos iniciales de la sarcoidosis. El complejo de células presentadoras de antígeno y linfocitos T colaboradores induce la liberación de múltiples citocinas. Esto forma un granuloma. Con el transcurso del tiempo, el granuloma desaparece o da origen a enfermedad crónica, que incluye fibrosis. APC, célula presentadora de antígeno; HLA, antígeno leucocítico humano; IFN, interferón; IL, interleucina; TNF, factor de necrosis tumoral.

sivas de factor de necrosis tumoral (TNF). Los casos más graves, como la sarcoidosis cardiaca, neurológica y fibrótica pulmonar, se han vinculado con firmas génicas específicas.

En el momento del diagnóstico, no siempre es fácil predecir la evolución natural de la enfermedad. Una variedad de este padecimiento, *síndrome de Löfgren*, consta de eritema nudoso y adenopatía hiliar en la radiografía de tórax en algunos casos y es posible identificar artritis periarticular sin eritema nudoso. El síndrome de Löfgren conlleva un buen pronóstico y >90% presenta curación de la enfermedad en dos años. Estudios recientes demostraron que HLA-DRB1*03 se observa en 66% de pacientes escandinavos con síndrome de Löfgren. Más de 95% de los enfermos positivos para HLA-DRB1*03 tuvo resolución del padecimiento en <2 años, en tanto que casi 50% de los pacientes restantes tuvo la entidad patológica por más de dos años. Todavía no se determina si estas observaciones pueden aplicarse a la población no escandinava.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro inicial de la enfermedad varía desde ausencia de síntomas hasta falla de órganos. No se ha dilucidado la frecuencia con que surge la enfermedad sin síntomas. En países donde se practican radiografías de tórax de manera sistemática como método de detección, 20 a 30% de los casos pulmonares se detecta en sujetos asintomáticos. La imposibilidad de identificar otras modalidades asintomáticas del padecimiento quizá sugiera que incluso 33% de los individuos con sarcoidosis no tiene síntomas.

Los síntomas iniciales más comunes son las molestias de vías respiratorias, como tos y disnea. En muchos casos, la persona acude al médico por primera vez con el antecedente de haber mostrado ambos síntomas durante dos a cuatro semanas. Por desgracia, ante la inespecificidad de dichos síntomas pulmonares el sujeto puede acudir a varios médicos incluso un año antes de confirmar el diagnóstico. En estos casos, sólo cuando se realiza una radiografía de tórax suele sugerirse el diagnóstico de sarcoidosis.

Los dos síntomas que siguen en frecuencia son la afectación de la piel y los ojos. Las lesiones cutáneas suelen ser inespecíficas. Sin embargo, dado que se observan con facilidad, el paciente y su médico a menudo tienen certeza del diagnóstico. A diferencia de las personas con la afectación pulmonar, los individuos con lesiones cutáneas tienen mayor posibilidad de ser diagnosticados en un lapso de seis meses de aparecer los síntomas.

Entre los síntomas generales inespecíficos están fatiga, fiebre, sudores nocturnos y pérdida de peso. La fatiga tal vez constituya el síntoma general más frecuente en estos pacientes. Por la naturaleza gradual del trastorno, la persona por lo regular no se percata del vínculo con la sarcoidosis, hasta que la enfermedad muestra involución.

El **cuadro 390-1** muestra la incidencia global de la sarcoidosis al momento del diagnóstico y la afectación de órganos que suele haber a la larga. Con el paso del tiempo, se manifiestan más las lesiones de piel, ojos y sistema nervioso. En Estados Unidos, la frecuencia de afectación de órganos específicos al parecer depende de la edad, la raza y el género. Por ejemplo, la anomalía ocular es más habitual en estadounidenses de raza negra. En personas <40 años de edad, aparece con mayor frecuencia en mujeres. Sin embargo, entre quienes el diagnóstico se establece después de los 40 años de vida, la afectación ocular es más frecuente en varones.

CUADRO 390-1 Frecuencia de afectación de órganos y riesgo durante toda la vida[a]

	Cuadro clínico inicial (%)[b]	Revisiones de vigilancia (%)[c]
Pulmones	95	94
Piel	24	43
Ojos	12	29
Ganglio linfático extratorácico	15	16
Hígado	12	14
Bazo	7	8
Sistema nervioso	5	16
Corazón	2	3

[a] Es posible que los pacientes tengan más de un órgano afectado. [b] Obtenido del estudio ACCESS de 736 pacientes valorados en un lapso de seis meses desde el diagnóstico. [c] Tomado de datos de vigilancia de 1 024 individuos con sarcoidosis atendidos en la *University of Cincinnati Interstitial Lung Disease and Sarcoidosis Clinic*, de 2002 a 2006.

FIGURA 390-2. Radiografía posteroanterior de tórax, en la cual se observa en ambos lados adenopatía hiliar, propia de enfermedad en etapa 1.

PULMONES

En >90% de individuos con sarcoidosis, hay afectación pulmonar. El método más usado para detectar la neumopatía sigue siendo la radiografía de tórax. La **figura 390-2** muestra una radiografía de tórax de un sujeto con sarcoidosis con adenopatía en ambos hilios pulmonares. Si bien la CT ha modificado la estrategia diagnóstica de la neumopatía intersticial, casi nunca se la considera como instrumento de vigilancia seriada en individuos con sarcoidosis. En la **figura 390-3** se señalan algunos de los signos característicos observados en la CT, los cuales incluyen engrosamiento peribronquial y cambios nodulares reticulares predominantemente subpleurales. El engrosamiento peribronquial observado en la CT al parecer explica la gran cantidad de granulomas identificados en los fragmentos de biopsia bronquial realizados para el diagnóstico.

Si bien la CT es un método más sensible, el sistema de calificación habitual descrito por Scadding en 1961 de radiografías de tórax sigue siendo el preferido para identificar y clasificar la afectación torácica. La etapa 1 incluye la sola adenopatía hiliar (fig. 390-2), a menudo con afectación paratraqueal derecha. La etapa 2 es una combinación de adenopatía e infiltrados, en tanto que la etapa 3 indica la presencia de infiltrados solos. La etapa 4 consiste en fibrosis. Por lo regular, los infiltrados en la sarcoidosis se localizan de modo predominante en el lóbulo superior. Sólo en unas cuantas enfermedades no infecciosas se advierte el predominio en dicho lóbulo. Además de la sarcoidosis, el diagnóstico diferencial de la afectación del lóbulo superior comprende neumonitis por hipersensibilidad, si-

FIGURA 390-3. Tomografía computarizada de alta resolución del tórax, donde se advierten nódulos reticulares dispersos que incluyen zonas de confluencia.

licosis e histiocitosis de células de Langerhans. En el caso de enfermedades infecciosas, la tuberculosis y la neumonitis por *Pneumocystis* suelen manifestarse como enfermedades del lóbulo superior.

Los datos de volúmenes pulmonares, mecánica y difusión de gases ayudan a valorar neumopatías intersticiales, como la sarcoidosis. La capacidad de difusión pulmonar del monóxido de carbono (DL_{CO}, *carbon monoxide diffusing capacity of the lung*) es el método más sensible para identificar neumopatía intersticial. La disminución de los volúmenes pulmonares refleja la anomalía restrictiva del pulmón observado en la sarcoidosis. Sin embargo, 33% de enfermos cuyo trastorno inicial es de sarcoidosis tendrá aun volúmenes pulmonares dentro de límites normales a pesar de alteraciones en las radiografías de tórax y disnea.

En casi 50% de los enfermos de sarcoidosis, el cuadro clínico inicial consiste en enfermedad obstructiva que se expresa como disminución de la proporción entre el volumen espiratorio forzado en 1 s y la capacidad vital forzada (FEV_1/FVC, *forced expiratory volume in 1 s*/*forced vital capacity*). La tos es un síntoma muy frecuente. En muchos de los sarcoidóticos, la tos se debe a la alteración de las vías respiratorias, que origina grados diversos de obstrucción. La hiperreactividad de dichas vías, tal como se identifica por la prueba de estimulación con metacolina, será positiva en algunos de los pacientes. Unos cuantos sujetos con tos mejorarán con los broncodilatadores tradicionales como forma única de tratamiento. En algunos casos, es útil usar glucocorticoides inhalados, en dosis altas, como único fármaco. La obstrucción respiratoria puede deberse a estenosis de las vías respiratorias principales, que se fibrosan y no responden a los antiinflamatorios.

En al menos 5% de enfermos de sarcoidosis, se ha señalado hipertensión arterial pulmonar; tanto la afectación vascular directa como las consecuencias de los cambios fibróticos en el pulmón pueden originar dicha forma de hipertensión. En sujetos con sarcoidosis con fibrosis terminal, que están en la lista de espera de trasplantes de pulmón, 70% mostrará hipertensión arterial pulmonar; ésta es una tasa de frecuencia mucho mayor que la publicada respecto de otras enfermedades fibróticas pulmonares. En los sujetos en una etapa menos avanzada, pero aún sintomáticos, se ha observado en >50% de los casos hipertensión arterial pulmonar. Dicha forma de hipertensión vinculada con sarcoidosis puede responder al tratamiento, por lo que hay que pensar en su detección y valoración en individuos con disnea persistente.

PIEL

La afectación de la piel se identifica en >33% de pacientes con sarcoidosis. Las lesiones clásicas consisten en eritema nudoso, lesiones maculopapulosas, hiperpigmentación e hipopigmentación, formación de queloides y nódulos subcutáneos. Se conoce como *lupus pernio* **(fig. 390-4)** a un complejo específico que incluye anomalía del puente de la nariz, la zona retroorbitaria y los carrillos y corrobora la presencia de la modalidad crónica de la sarcoidosis.

FIGURA 390-4. Lesiones inflamatorias crónicas en nariz, ojos y carrillos, conocidas como lupus pernio.

FIGURA 390-5. Lesiones maculopapulosas en el tronco de un sujeto con sarcoidosis.

Por el contrario, el eritema nudoso es un exantema transitorio que a veces acompaña a la adenopatía hiliar y la uveítis (síndrome de Löfgren). Este eritema es más frecuente en mujeres y en algunos grupos autodenominados demográficos, como caucásicos y puertorriqueños. En Estados Unidos, las demás manifestaciones de la sarcoidosis cutánea, en particular el lupus pernio, son más frecuentes en estadounidenses de raza negra que en los caucásicos.

Las lesiones maculopapulosas de la sarcoidosis constituyen la forma crónica más habitual de la enfermedad **(fig. 390-5)**. El paciente y el médico casi nunca las identifican porque son crónicas y no duelen. En el comienzo las lesiones incluyen pápulas violáceas, las cuales a menudo se endurecen. Pueden confluir e infiltrar grandes zonas de la piel. Con tratamiento, el color y la induración tal vez disminuyan. Las lesiones son causadas por granulomas no caseosos, por lo que en una biopsia de piel se puede confirmar con facilidad el diagnóstico de sarcoidosis.

OJOS

La frecuencia de manifestaciones oculares en la sarcoidosis varía con las razas. En Japón, >70% de los sujetos afectados termina por mostrar alguna oculopatía, en tanto que en Estados Unidos la tienen sólo 30% de los enfermos y es un problema más frecuente en estadounidenses de raza negra que en los caucásicos. La manifestación más habitual es la uveítis anterior, pero >25% de los enfermos tendrá inflamación en la cámara posterior del ojo que incluye retinitis e inflamación de la *pars* plana. Si bien a veces se observan manifestaciones, como fotofobia, visión borrosa y epífora, algunos sujetos asintomáticos aún tendrán inflamación activa. Los individuos que no tienen síntomas en los comienzos, pero muestran sarcoidosis ocular, terminarán por padecer ceguera. Por eso, se recomienda practicar una exploración oftalmológica detallada a todo individuo con la enfermedad. El síndrome seco aparece en >50% de los pacientes con sarcoidosis crónica. La xeroftalmía al parecer refleja la afectación de la glándula lagrimal. Si bien es posible que el paciente ya no tenga inflamación activa, la sequedad de los ojos puede obligar al uso de lágrimas artificiales o de otros lubricantes.

HÍGADO

Con las biopsias para identificar enfermedad granulomatosa, se detecta hepatopatía en >50% de los sujetos con sarcoidosis. Sin embargo, si se emplean únicamente los estudios de función hepática, sólo 20 a 30% de los individuos mostrará signos de afectación hepática. La anomalía más frecuente de la función del hígado es la mayor concentración de fosfatasa alcalina, congruente con características de obstrucción. Además, a veces se observan aumentos de las concentraciones de transaminasa. El aumento de concentraciones de bilirrubina es un marcador de la hepatopatía más avanzada. En general, sólo 5% de los sujetos con sarcoidosis mostrará síntomas suficientes de la hepatopatía como para necesitar un tratamiento específico. Las manifestaciones pueden provenir de hepatomegalia, pero los síntomas más frecuentes son consecuencia de colestasis intrahepática extensa que origina hipertensión portal. En tal situación, surgen ascitis y

varices esofágicas. Rara vez un individuo con sarcoidosis necesitará trasplante hepático, porque incluso quien tiene cirrosis por sarcoidosis mejorará con el tratamiento sistémico. Como medida precautoria, será mejor que los individuos con sarcoidosis y hepatitis C no reciban interferón α, por el vínculo que guarda con la aparición o el empeoramiento de la enfermedad granulomatosa.

MÉDULA ÓSEA Y BAZO

En muchos sujetos con sarcoidosis es posible identificar una o más manifestaciones de la médula ósea. El trastorno hematológico más frecuente es la linfopenia, que refleja el secuestro de los linfocitos dentro de las áreas de inflamación. Se observa anemia en 20% de los enfermos y es menos común la leucopenia. El estudio de la médula ósea indica granulomas en cerca de 33% de los pacientes. Si bien se detecta esplenomegalia en 5 a 10% de los enfermos, la biopsia de bazo indicará la presencia de granulomas en 60% de los enfermos. Los datos de la CT pueden ser relativamente específicos del episodio sarcoidótico del bazo **(fig. 390-6)**. La anomalía en médula ósea y bazo es más frecuente en estadounidenses de raza negra que en los caucásicos. Estas manifestaciones aisladas rara vez son indicación para iniciar el tratamiento, pero en unos cuantos casos está indicado realizar una esplenectomía por esplenomegalia sintomática masiva o pancitopenia pronunciada. Hasta en 20% de los pacientes se observa linfadenopatía no torácica.

METABOLISMO DEL CALCIO

En alrededor de 10% de las personas con sarcoidosis se observa hipercalcemia o hipercalciuria. Es más habitual en caucásicos que en estadounidenses de raza negra y en varones. El mecanismo del metabolismo anormal del calcio incluye la mayor producción de 1,25-hidroxivitamina D por el propio granuloma. Dicha forma de la vitamina D aumenta la absorción intestinal de calcio y ello ocasiona hipercalcemia con supresión de la concentración de hormona paratiroidea (PTH, *parathyroid hormone*) **(cap. 424)**. El problema se exacerba a veces si aumenta el aporte de vitamina D exógena en los alimentos o la exposición a la luz solar. Es importante medir la concentración de calcio sérico como parte de la valoración inicial de todo enfermo sarcoidótico y quizá sea conveniente repetir la medición durante los meses de verano en que aumenta la exposición a la luz solar. En personas con antecedente de cálculos renales, habrá que hacer una medición de calcio en orina de 24 h. Si se piensa administrar complementos de calcio a un paciente sarcoidótico con el antecedente de cálculos renales, habrá que volver a medir el calcio en orina de 24 h.

NEFROPATÍA

En <5% de los pacientes con sarcoidosis, hay afectación renal directa; se vincula con granulomas en el riñón y puede ocasionar nefritis. Sin embargo, la hipercalcemia es la causa más probable de la nefropatía propia de la sarcoidosis. En 1 a 2% de los sujetos con sarcoidosis, se puede detectar insuficiencia renal aguda a consecuencia de la hipercalcemia. El tratamiento de la hipercalcemia con glucocorticoides y otras modalidades suele mejorar la disfunción renal, pero no la elimina del todo.

FIGURA 390-6. CT de abdomen después de ingestión y administración intravenosa de medios de contraste. El estómago está comprimido por el bazo agrandado y dentro de este último se identifican zonas de hipodensidad e hiperdensidad.

SISTEMA NERVIOSO

Se ha señalado afectación del sistema nervioso en 5 a 10% de las personas con sarcoidosis y al parecer ataca con igual frecuencia a todos los grupos étnicos. Puede afectar a cualquier zona del sistema nervioso central (SNC) o el sistema nervioso periférico. La presencia de la inflamación granulomatosa suele detectarse en la MRI. En la MRI con contraste a base de gadolinio, se pueden demostrar lesiones expansivas pero la resonancia a veces no aporta datos, por la pequeñez de las lesiones o el efecto del tratamiento sistémico que aplaca la inflamación. Los signos en el líquido cefalorraquídeo (LCR) incluyen meningitis linfocítica con incremento leve de la concentración de proteínas. La glucosa en el LCR suele ser normal, aunque en ocasiones disminuye. En la neurosarcoidosis, determinadas zonas del sistema nervioso suelen alterarse con más frecuencia, y consisten en afectación de pares craneales, inflamación meníngea basilar, mielopatía y enfermedad hipotalámica anterior con diabetes insípida concomitante **(cap. 404)**. Se observan también convulsiones y cambios cognitivos. De los pares craneales, la parálisis del VII par puede ser transitoria y a veces se le califica de manera errónea de parálisis de Bell (parálisis idiopática del VII par). Debido a que dicha modalidad de neurosarcoidosis suele mostrar involución en un lapso de semanas y no reaparece, es posible que haya surgido antes de establecer el diagnóstico definitivo de sarcoidosis. La neuritis óptica es otra manifestación de sarcoidosis en otros pares craneales; tal signo es más crónico y casi siempre obliga a emprender tratamiento sistémico de largo plazo. Se acompaña de uveítis anterior y posterior. A veces es difícil distinguir entre neurosarcoidosis y esclerosis múltiple. En ambas enfermedades, tal vez haya inflamación del nervio óptico. En algunos individuos con sarcoidosis, por medio de MRI se detectan múltiples anomalías de mayor intensidad de la sustancia blanca, lo cual sugiere esclerosis múltiple. En estos casos, la intensificación de la imagen meníngea o la afectación hipotalámica sugiere neurosarcoidosis, al igual que datos de enfermedad extraneurológica, como alteraciones pulmonares o cutáneas, lo cual indica también sarcoidosis. La reacción de la neurosarcoidosis a los glucocorticoides y los citotóxicos es diferente de la observada en la esclerosis múltiple y es importante diferenciar entre una y otra enfermedades.

CORAZÓN

La anomalía cardiaca es un problema en el cual influye la raza. Si bien cerca de 25% de los japoneses con sarcoidosis termina por mostrar cardiopatía, en Estados Unidos y Europa sólo 5% de los individuos sarcoidóticos terminó por mostrar tal complicación. Sin embargo, no hay una diferencia clara entre caucásicos y estadounidenses de raza negra. La cardiopatía suele aparecer en la forma de insuficiencia cardiaca congestiva o arritmias. Las dos manifestaciones son consecuencia de infiltración del miocardio por granulomas. La afectación granulomatosa difusa de dicha capa muscular puede hacer que las fracciones de expulsión sean <10%. Incluso en esta situación, el tratamiento sistémico puede mejorar dicha fracción. Las arritmias también pueden surgir con la infiltración difusa o con la alteración más irregular del miocardio. Si hay infiltración del nódulo auriculoventricular (AV), quizá surja bloqueo; tal anomalía se detecta con electrocardiografía habitual. Entre las causas comunes de muerte están las arritmias ventriculares y el fallecimiento repentino por taquicardia ventricular. Las arritmias se detectan mejor con la vigilancia extrahospitalaria durante 24 h, y es posible que los estudios electrofisiológicos sean negativos. Otras pruebas para detectar la cardiopatía son el electrocardiograma y la ecocardiografía. La sarcoidosis cardiaca casi siempre se confirma con una MRI o tomografía con emisión de positrones (PET). Dado que las arritmias ventriculares suelen ser multifocales por múltiples granulomas dispersos en el corazón, es ineficaz la ablación terapéutica. Hay que pensar en la implantación de un desfibrilador en sujetos con arritmias ventriculares importantes, estrategia que al parecer ha disminuido la tasa de fallecimientos en la sarcoidosis cardiaca. Si bien el tratamiento sistémico tal vez sirva para tratar las arritmias, los pacientes aún pueden mostrar las de tipo maligno, incluso seis meses después de comenzar el tratamiento correcto y, siempre que disminuye poco a poco la dosis de los fármacos, surge el peligro de que reaparezcan las arritmias.

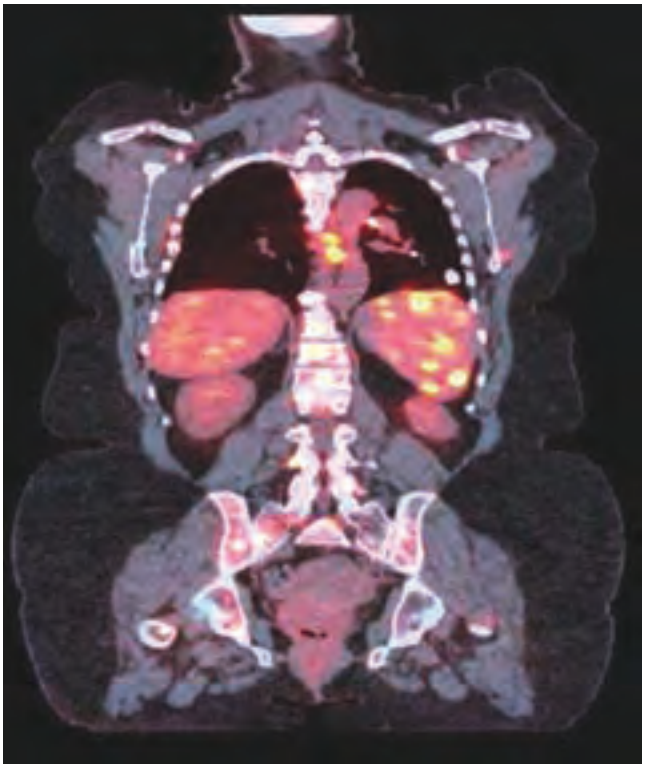


FIGURA 390-7. Tomografía con emisión de positrones y tomografía computarizada combinadas, que demuestran la mayor actividad del bazo, costillas y columna vertebral de un paciente con sarcoidosis.

APARATO MUSCULOESQUELÉTICO

En cerca de 10% de los sujetos con sarcoidosis, puede haber alteración directa granulomatosa de hueso y músculo, como se corrobora en las radiografías, la MRI (fig. 390-7), el gammagrama con galio o la biopsia. Sin embargo, un porcentaje mayor de individuos con el trastorno se queja de mialgias y artralgias; ambas son similares a las señaladas por sujetos con otras enfermedades inflamatorias que incluyen infecciones crónicas, como la mononucleosis. La fatiga que acompaña a la sarcoidosis puede ser abrumadora en muchos enfermos. Estudios recientes han señalado en la sarcoidosis un vínculo entre la fatiga y la anomalía en fibras nerviosas finas y de la periferia.

AFECTACIÓN DE OTROS ÓRGANOS

La sarcoidosis puede afectar cualquier órgano del cuerpo, pero rara vez lo hace en mamas, testículos, ovarios o estómago. Ante la rareza del trastorno, una tumoración en cualesquiera de los órganos señalados obliga a la práctica de biopsia para descartar otras enfermedades, incluido el cáncer. Por ejemplo, en un estudio de anomalías mamarias en mujeres sarcoidóticas, hubo mayor posibilidad de que la lesión en las mamas fuera un granuloma sarcoidótico que cáncer de mama. Sin embargo, los signos en la exploración física o en el mamograma no permiten diferenciar con certidumbre entre una y otra lesiones. Es muy importante señalar que a medida que las mujeres con sarcoidosis envejecen, se torna más frecuente el cáncer de mama. Por eso, se recomienda como método de detección sistemática la mamografía con otros estudios de imagen (ecografía, MRI) o biopsia, según esté indicada en términos clínicos.

COMPLICACIONES

En general, la sarcoidosis es un trastorno que no amenaza la vida y se resuelve por sí solo. A pesar de ello, puede haber afectación que amenace algún órgano. Estas complicaciones son ceguera, paraplejía o insuficiencia renal. Cerca de 5% de individuos atendidos en las clínicas especializadas en sarcoidosis muere por esta enfermedad. La causa del fallecimiento por sarcoidosis suele ser afectación de pulmones, corazón, sistema nervioso o hígado. En la insuficiencia respiratoria, la mayor presión de la aurícula derecha constituye un signo de mal pronóstico. Las complicaciones pulmonares también incluyen infecciones, como el micetoma, que culminan en hemorragia masiva. Además, los inmunodepresores pueden incrementar la incidencia de infecciones graves.

DATOS DE LABORATORIO

La radiografía de tórax sigue siendo el instrumento más usado para valorar el trastorno pulmonar en la sarcoidosis. Como se señaló, esta radiografía permite clasificar la afectación en cuatro etapas y, de ellas, la primera y la segunda incluyen adenopatía hiliar y paratraqueal. La CT se ha utilizado con frecuencia cada vez mayor para valorar la neumopatía intersticial. En la sarcoidosis, la presencia de adenopatía y un infiltrado nodular es inespecífica de tal entidad patológica. En otras neumopatías inflamatorias, como la fibrosis pulmonar idiopática, se observa adenomegalia incluso de 2 cm. Sin embargo, la alteración de ganglios >2 cm en el eje corto refuerza el diagnóstico de sarcoidosis en relación con otras neumopatías intersticiales.

Las imágenes de la tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) se usan cada vez más en lugar del gammagrama con galio-67 para identificar áreas de sarcoidosis en el tórax y otras partes del organismo (fig. 390-7). Ambas técnicas pueden servir para encontrar las áreas potenciales para biopsia. La PET cardiaca también ayuda a valorar la sarcoidosis cardiaca. La presencia de actividad hipermetabólica puede deberse a los granulomas por la sarcoidosis y no al cáncer diseminado.

La MRI también permite evaluar la sarcoidosis extrapulmonar. Se ha observado realce con gadolinio en las áreas de inflamación del encéfalo, corazón y hueso. Con la resonancia magnética se pueden detectar lesiones asintomáticas. Al igual que la PET, los cambios en la resonancia son similares a los que se observan con neoplasias malignas e infección. En ciertos casos es necesario obtener una muestra para biopsia para establecer la causa de la anomalía radiográfica.

Las concentraciones séricas de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) son útiles en el diagnóstico de sarcoidosis. Sin embargo, la prueba tiene poca sensibilidad y especificidad. Según señalamientos, se observan concentraciones altas de ACE en 60% de personas con la enfermedad aguda y sólo en 20% de quienes padecen la modalidad crónica. Se han identificado algunas causas del incremento leve de la ACE, como diabetes, pero los aumentos >50% respecto del límite superior de lo normal aparecen sólo en unos cuantos cuadros patológicos, como sarcoidosis, lepra, enfermedad de Gaucher, hipertiroidismo e infecciones granulomatosas diseminadas, como la tuberculosis miliar. Debido a que la concentración de ACE se mide con un análisis biológico, el empleo simultáneo de un inhibidor de la ACE, como lisinoprilo, hará que disminuya a niveles muy bajos la concentración de ACE.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de sarcoidosis exige manifestaciones clínicas y datos histopatológicos compatibles. Debido a que su causa no se ha dilucidado, es imposible hacer el diagnóstico con 100% de certeza. No obstante, es posible establecerlo con seguridad razonable con base en datos de anamnesis y signos físicos, junto con datos de pruebas de laboratorio y estudios histopatológicos.

Los pacientes suelen valorarse en busca de posible sarcoidosis, en dos situaciones (fig. 390-8). En la primera, se puede extraer tejido para una biopsia donde se advierta un granuloma no caseoso en un pulmón o un órgano extrapulmonar. Si el cuadro clínico inicial es congruente con sarcoidosis y no hay otra causa de los granulomas, se pensará que el paciente tiene sarcoidosis.

En la segunda situación, los signos y los síntomas que sugieren la sarcoidosis, como la presencia de adenopatía bilateral, se pueden detectar en una persona por lo demás asintomática o en un paciente con uveítis o exantema compatible con sarcoidosis. En este punto, habrá que elaborar un método diagnóstico. En el caso de una lesión cutánea compatible, habrá que pensar en la obtención de un fragmento de piel para biopsia. Otras biopsias que se deben considerar son las hepáticas, las de ganglio linfático extratorácico o de músculo. Algunas veces no es fácil obtener un fragmento del órgano afectado para la biopsia (p. ej., el encéfalo o una lesión de médula espinal). En otros casos, como el de la biopsia de endomiocardio, es poca la probabilidad de obtener resultados positivos. Ante la frecuencia alta de afectación pulmonar en tales pacientes, quizá sea más fácil tener acceso al pulmón por medio de broncoscopia. Durante la broncoscopia se puede obtener una biopsia transbronquial, una biopsia bronquial o una muestra por medio de aspiración transbronquial con aguja. La aspiración transbronquial con aguja dirigida con ecografía endobronquial (EBUS, *endobronchial ultrasonography*) ayuda a diagnosticar sarcoidosis en los pacientes con adenopatía mediastínica (neumopatía radiográfica estadios 1 o

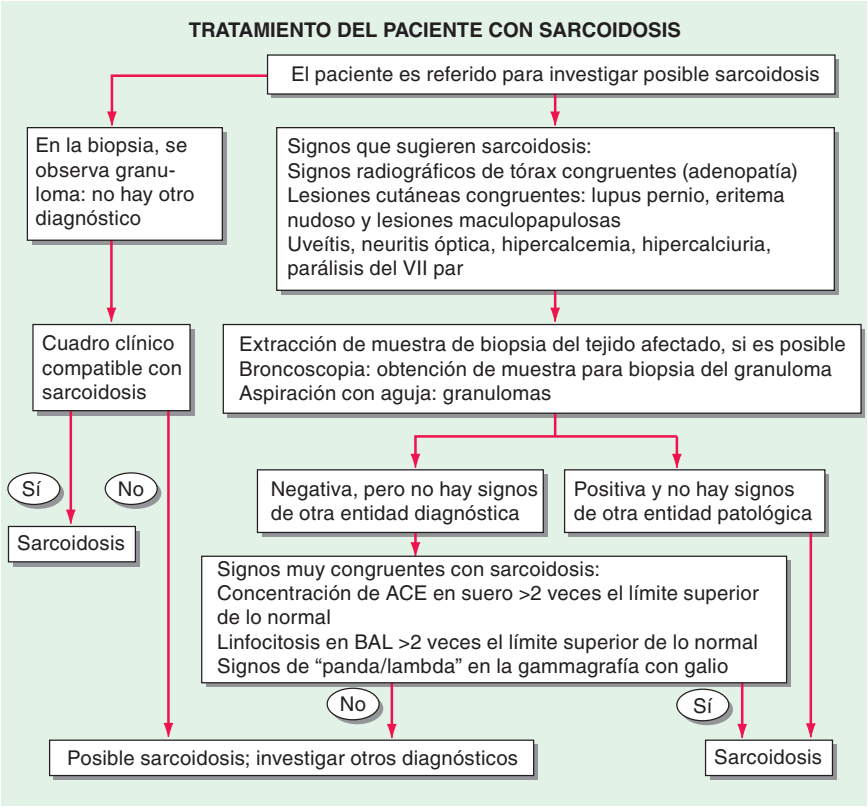


FIGURA 390-8. Algoritmo propuesto para el tratamiento del sujeto con posible sarcoidosis. La presencia de uno o más de los signos siguientes refuerza el diagnóstico de sarcoidosis: uveítis, neuritis óptica, hipercalcemia, hipercalciuria, parálisis del VII par craneal y diabetes insípida. ACE, enzima convertidora de angiotensina; BAL, lavado broncoalveolar.

2), en tanto que la biopsia transbronquial tiene el mayor rendimiento diagnóstico en los que sólo manifiestan neumopatía parenquimatosa (estadio 3). Estos estudios son complementarios y se pueden llevar a cabo juntos.

Si en la biopsia se advierten granulomas habrá que descartar otra entidad diagnóstica, como infección o cáncer. El líquido de lavado obtenido por broncoscopia se envía para cultivos en busca de hongos y bacilos tuberculosos. En cuanto al patólogo, cuanto más tejido se le suministre, más certeza habrá del diagnóstico de sarcoidosis. La aspiración con aguja puede ser adecuada en un cuadro por lo demás clásico de sarcoidosis, pero quizá sea insuficiente en una persona en quien otra posibilidad sería linfoma o micosis. Debido a que los granulomas se pueden identificar en el borde de un linfoma, la presencia de unos cuantos de ellos en el material de aspiración con aguja tal vez no baste para esclarecer el diagnóstico. Con la mediastinoscopia se puede obtener una muestra más grande para confirmar la presencia o ausencia de linfoma mediastínico. También, en muchos enfermos las manifestaciones de enfermedad extratorácica (p. ej., afectación ocular) pueden reforzar el diagnóstico de sarcoidosis.

En individuos en quienes los estudios histopatológicos son negativos, los resultados positivos en los exámenes complementarios podrían aumentar la probabilidad del diagnóstico de sarcoidosis. Estos estudios incluyen aumento de la concentración de ACE, que también puede aumentar en otras enfermedades granulomatosas, pero no en neoplasias malignas. Una PET positiva puede reforzar el diagnóstico de afectación de múltiples órganos. Por lo regular, se practica un lavado broncoalveolar (BAL) durante la broncoscopia. El aumento del porcentaje de linfocitos refuerza el diagnóstico de sarcoidosis. Los marcadores linfocíticos CD4 y CD8 pueden servir para conocer el cociente CD4/CD8 de estos linfocitos que aumentaron en el líquido obtenido por BAL. Un cociente >3.5 sugiere fuertemente sarcoidosis, pero es menos sensible que el aumento de linfocitos solo. En general, el incremento de linfocitos en el líquido de BAL refuerza el diagnóstico, pero no hay que olvidar otras enfermedades.

Los hallazgos complementarios, cuando se combinan con las manifestaciones clínicas más frecuentes pero no diagnósticas de la enfermedad, mejoran la probabilidad diagnóstica de sarcoidosis. Estas manifestaciones clínicas son uveítis, cálculos renales, hipercalcemia, parálisis del VII par craneal o eritema nudoso. La presencia de una o más de estas manifestaciones en un paciente con sospecha de sarcoidosis aumenta la probabilidad de esta enfermedad.

El *método de Kviem-Siltzbach* es una prueba diagnóstica específica de sarcoidosis. Una preparación hística especial obtenida del bazo de un sujeto con sarcoidosis diagnosticada se inyecta en plano intradérmico y cuatro a seis semanas después de la inyección se extrae un fragmento de biopsia. Si se identifican granulomas no caseosos, se tiene un dato muy específico para diagnosticar sarcoidosis. Por desgracia, no se cuenta en el comercio con el reactivo de Kviem-Siltzbach y algunos lotes preparados localmente tienen menor especificidad. Por esto, el método tiene sólo interés histórico y rara vez se le usa en la práctica clínica.

El diagnóstico de sarcoidosis nunca será por completo certero, pero con el tiempo pueden surgir otros signos que orienten hacia otro diagnóstico. De manera inversa, al final los signos de afectación a nuevos órganos pueden confirmar el diagnóstico de sarcoidosis.

PRONÓSTICO

El riesgo de muerte o de pérdida de la función de un órgano casi siempre es bajo en la sarcoidosis. En general, el mal pronóstico se observa en sujetos que acuden al médico por primera vez en fase avanzada de la enfermedad y en quienes el tratamiento al parecer tiene escaso efecto. En dichas situaciones, a menudo se han producido cambios fibróticos irreversibles. En los últimos 20 años, la mortalidad por sarcoidosis ha aumentado en Estados Unidos e Inglaterra. No se sabe si la razón es que ahora se conoce mejor la naturaleza crónica de esta enfermedad o si es por algún otro factor como la administración más generalizada de tratamiento inmunodepresor.

En la gran mayoría de los pacientes, al inicio el padecimiento se manifiesta durante la fase granulomatosa de la enfermedad, como se muestra en la figura 390-1. Se sabe que en muchos pacientes la enfermedad se resuelve en un plazo de dos a cinco años; en ellos, la sarcoidosis se califica como aguda y de resolución espontánea. Sin embargo, se conoce una modalidad de la enfermedad que no muestra involución en los primeros dos a cinco años. Estos enfermos crónicos pueden identificarse desde el inicio, por algunos factores de riesgo, como fibrosis en la radiografía de tórax, presencia de lupus pernio, quistes óseos, cardiopatía o afectación del sistema nervioso (excepto la parálisis aislada del VII par) y la presencia de cálculos renales por hipercalciuria. Estudios recientes indican que los individuos que necesitan glucocorticoides contra cualquier manifestación de su enfermedad en los primeros seis meses de que aparecieron síntomas, tienen una posibilidad >50% de presentar la enfermedad crónica. Por el contrario, <10% de individuos que no necesitan tratamiento sistémico en los primeros seis meses necesitará medidas terapéuticas de largo plazo.

TRATAMIENTO SARCOIDOSIS

Las indicaciones para administrar tratamiento se deben basar en los síntomas o la presencia de sarcoidosis que pone en peligro la vida o el órgano, como la enfermedad que afecta ojos, corazón o sistema nervioso. Es probable que los pacientes con resultados altos en las pruebas de función hepática o una radiografía de tórax anormal, no se beneficien con el tratamiento. Sin embargo, se les debe vigilar en busca de datos de sarcoidosis progresiva o sintomática.

En las **figuras 390-9 y 390-10** se resumen las estrategias terapéuticas, las cuales se dividieron en tratamiento de la enfermedad aguda y crónica. En la enfermedad aguda, ningún tratamiento constituye una opción viable para pacientes asintomáticos o con manifestaciones leves. Si los síntomas se circunscriben a un solo órgano, es preferible el tratamiento tópico. En el caso de afectación de múltiples órganos o enfermedad demasiado extensa y cuando no hay posibilidad de emprender la estrategia terapéutica tópica, se elabora un plan para el tratamiento sistémico. Los glucocorticoides siguen siendo los fármacos más indicados contra esta enfermedad. Sin embargo, la decisión de seguir utilizándolos o agregar fármacos que ahorren esteroides depende de la tolerancia, la duración y la dosis de tales fármacos. En el **cuadro 390-2** se resumen la dosis y la vigilancia de varios medicamentos de uso común. Según datos publicados de investigaciones, se hacen algunas

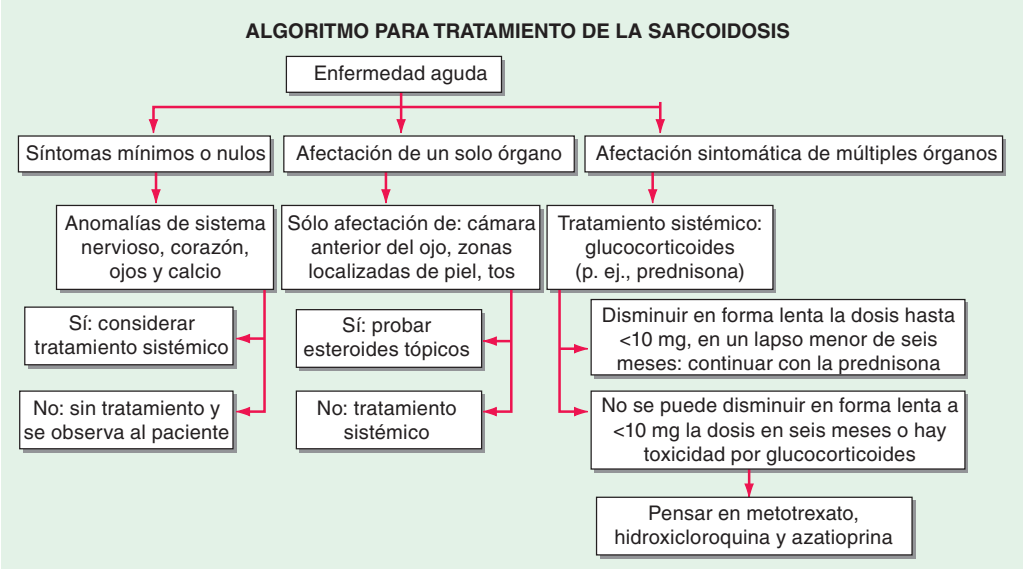


FIGURA 390-9. El tratamiento de la sarcoidosis aguda se basa en la gravedad de los síntomas y la magnitud de la afectación de órganos. En caso de síntomas leves, no se necesita tratamiento alguno, salvo que surjan manifestaciones específicas.

recomendaciones basadas en evidencia; muchas de ellas corresponden a neumopatías, porque gran cantidad de las investigaciones se llevaron a cabo sólo en caso de enfermedad pulmonar. Las recomendaciones terapéuticas contra la enfermedad extrapulmonar suelen ser similares, con escasas modificaciones. Por ejemplo, la dosis de glucocorticoides suele ser mayor en el caso de la neurosarcoidosis, y menor si hay afectación cutánea. Se han realizado algunas sugerencias en relación a que las dosis más altas serían beneficiosas en la sarcoidosis cardiaca, pero en una investigación se observó que las dosis iniciales >40 mg/día de prednisona se acompañaban de un peor pronóstico debido a la toxicidad.

Los tratamientos sistémicos de la sarcoidosis casi siempre consisten en inmunodepresores, y comprenden glucocorticoides, citotóxicos o sustancias biológicas. Si bien muchos sujetos reciben glucocorticoides como tratamiento sistémico inicial, los efectos tóxicos con su empleo prolongado suelen obligar a buscar alternativas que ahorren esteroides. Los antipalúdicos, como la hidroxicloroquina, son más eficaces contra la enfermedad cutánea que contra la pulmonar. La minociclina también se ha utilizado en la sarcoidosis cutánea. En la afectación pulmonar y otras zonas extrapulmonares a menudo se utilizan los citotóxicos, como metotrexato, azatioprina, leflunomida, micofenolato y ciclofosfamida. El fármaco citotóxico más utilizado ha sido el metotrexato, el cual actúa en cerca de 66% de los individuos con sarcoidosis, sean cuales sean las manifestaciones de la enfermedad. En un estudio retrospectivo en el que se compararon el metotrexato y la azatioprina, ambos fármacos fueron igual de efectivos. Sin embargo, el metotrexato demostró menos efectos secundarios. Como se observa en el cuadro 390-2, se han recomendado guías específicas para vigilar el tratamiento. En unos cuantos casos se han utilizado también moduladores de las citocinas, como talidomida y pentoxifilina.

En fecha reciente se estudiaron las sustancias biológicas anti-TNF en la sarcoidosis y ya concluyeron los estudios clínicos prospectivos y con asignación al azar, tanto con etanercept como con infliximab. El etanercept tiene una función limitada para evitar los esteroides. Por el contrario, el infliximab mejoró en forma considerable la función pulmonar cuando se administró a pacientes con sarcoidosis crónica que habían recibido tratamiento previo con glucocorticoides y citotóxicos. La diferencia en la respuesta a los dos fármacos es semejante a la observada en la enfermedad de Crohn, en la cual el infliximab es eficaz, pero no así el etanercept. Sin embargo, con la administración de infliximab, en comparación con etanercept, hay un riesgo más alto de que se reactive la tuberculosis. La tasa de respuesta diferencial puede explicarse por diferencias en el mecanismo de acción, dado que el etanercept es un antagonista de los receptores del TNF y el infliximab es un

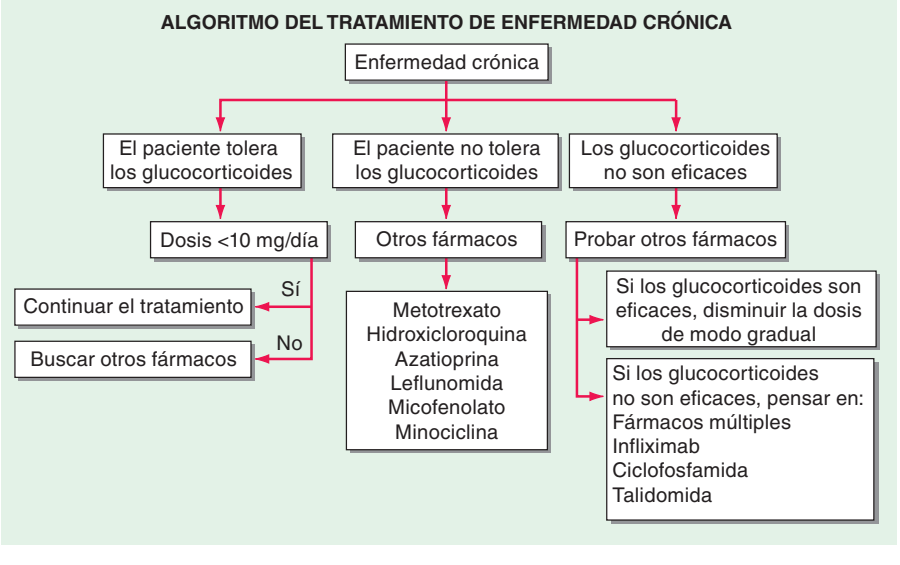


FIGURA 390-10. Algoritmo para el tratamiento de la sarcoidosis crónica, que se basa en la tolerancia o la intolerancia a los glucocorticoides.

CUADRO 390-2 Fármacos de uso común contra la sarcoidosis

Fármaco	Dosis inicial	Dosis de sostén	Estudios de vigilancia	Efectos tóxicos	Tratamiento de sostén[a]	Vigilancia complementaria[a]
Prednisona	20-40 mg/día	Disminuir a 5-10 mg	Mediciones de glucosa, presión arterial y densidad ósea	Diabetes, osteoporosis	A: pulmonar agudo D: extrapulmonar	
Hidroxicloroquina	200-400 mg/día	400 mg/día	Exploración oftalmológica Cada 6-12 meses	Ojos	B: alguna forma de la enfermedad	D: exploración ocular sistemática
Metotrexato	10 mg c/semana	2.5-15 mg c/semana	CBC, renal, hepático cada dos meses	Hematológicos, náusea, hígado y pulmones	B: ahorro de esteroides C: algunas formas de enfermedad crónica	D: vigilancia continua y sistemática de estudios en sangre, riñones e hígado
Azatioprina	50-150 mg/día	50-200 mg/día	CBC, estudios de riñón cada dos meses	Hematológicos, náusea	C: algunas formas de enfermedad crónica	D: vigilancia hematológica sistemática
Infliximab	3-5 mg/kg cada dos semanas, en un total de dos dosis	3-10 mg/kg c/4-8 semanas	PPD inicial	Infecciones, reacciones alérgicas o carcinógeno	A: enfermedad crónica pulmonar	B: cautela en individuos con tuberculosis latente o insuficiencia cardiaca congestiva avanzada

[a] Grado A: datos reforzados por al menos dos estudios doble ciego con grupo testigo y asignación al azar; grado B: reforzado por estudios de cohorte prospectivos; grado C: reforzado más bien por dos o más estudios retrospectivos; grado D: sólo cuando un estudio retrospectivo se basa en la experiencia con otras enfermedades.

Abreviaturas: CBC, biometría hemática completa (*complete blood count*); PPD, prueba con derivado proteínico purificado (*purified protein derivative*) de tuberculosis.

Fuente: Adaptado de RP Baughman, O Selroos: Evidence-based approach to treatment of sarcoidosis, en PG Gibson *et al.* (eds): *Evidence-Based Respiratory Medicine,* Oxford, BMJ Books Blackwell, 2005, pp 491-508.

anticuerpo monoclonal contra TNF. A diferencia del etanercept, el infliximab también se liga al TNF en la superficie de algunas células que liberan tal factor, lo que conduce a lisis celular. Este efecto se ha corroborado también en la enfermedad de Crohn. El adalimumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-TNF que al parecer también es efectivo en la sarcoidosis cuando se administra en dosis más altas, tal y como se recomienda en el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Aún está en estudio la utilidad de nuevos compuestos terapéuticos contra la sarcoidosis. Sin embargo, estos tratamientos con un fin determinado confirman que el TNF puede ser un blanco importante, sobre todo en el tratamiento de la enfermedad crónica. Sin embargo, estos fármacos no son la panacea, ya que hay casos de enfermedad similar a sarcoidosis en pacientes tratados con fármacos contra el TNF por indicaciones distintas a la sarcoidosis.

391e Enfermedad relacionada con IgG4

John H. Stone

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

La enfermedad relacionada con IgG4 (IgG4-RD, *IgG4-related disease*) es una condición fibroinflamatoria que se caracteriza por tendencia a desarrollar lesiones tumefactas. Las manifestaciones clínicas de esta patología son variables y aún se siguen definiendo. La IgG4-RD se ha descrito en virtualmente todos los sistemas del cuerpo. Los órganos que se ven afectados con mayor frecuencia son el árbol biliar, las glándulas salivales, los tejidos periorbitales, los riñones, los pulmones, los ganglios linfáticos y el retroperitoneo. También, se ha descrito afección de las meninges, aorta, próstata, tiroides, pericardio, piel y otros órganos. Se cree que la enfermedad afecta el parénquima cerebral, las articulaciones, la médula ósea y, en muy raras ocasiones, la mucosa intestinal.

392 Fiebre mediterránea familiar y otras fiebres recurrentes hereditarias

Daniel L. Kastner

La fiebre mediterránea familiar (FMF, *familial Mediterranean fever*) (poliserositis familiar recurrente) es el prototipo de un grupo de enfermedades hereditarias **(cuadro 392-1)** que se caracterizan por episodios recurrentes de fiebre con inflamación serosa, sinovial o cutánea y, en algunas personas, con aparición final de amiloidosis AA sistémica **(cap. 137)**. Debido a la relativa poca frecuencia de títulos altos de autoanticuerpos o linfocitos T específicos contra un antígeno, se propuso el término *autoinflamatorios* para describir estos trastornos, en lugar de autoinmunitarios. El sistema inmunitario innato, con sus células efectoras mieloides y receptores de la línea germinal para patrones moleculares relacionados con patógenos y señales de peligro endógenas, tiene una participación predominante en la patogenia de las enfermedades autoinflamatorias. Las fiebres recurrentes hereditarias constituyen una categoría importante de enfermedades autoinflamatorias, pero hay otras enfermedades hereditarias inflamatorias donde la fiebre recurrente es menos importante, pero ahora también se consideran autoinflamatorias.

ANTECEDENTES Y FISIOPATOLOGÍA

La FMF se reconoció por primera vez entre armenios, árabes, turcos y judíos no asquenazí (principalmente del norte de África e Irak). Con el advenimiento de las pruebas genéticas, se ha observado FMF cada vez con mayor frecuencia entre los judíos asquenazí, italianos y otras poblaciones del Mediterráneo, e incluso se han confirmado algunos casos en ausencia de antepasados mediterráneos conocidos. Por lo general, la FMF se considera de herencia recesiva, pero cada vez se observan más casos clínicos inequívocos con sólo una mutación genética demostrable y, en ciertas mutaciones relativamente raras de FMF, hay evidencias contundentes de una herencia dominante. Sobre todo en países donde las familias son pequeñas, sólo es posible identificar un antecedente familiar en cerca de 50% de los casos. Las pruebas de DNA demuestran una frecuencia del estado portador de hasta 1:3 entre las poblaciones afectadas, lo cual sugiere una ventaja heterocigótica.

El gen de la FMF codifica una proteína de 781 aminoácidos y cerca de 95 kDa de peso llamada *pirina* (o *marenostrina*), que se expresa en granulocitos, eosinófilos, monocitos, células dendríticas y fibroblastos sinoviales

CUADRO 392-1 Los síndromes de fiebre recurrente hereditaria

	FMF	TRAPS	HIDS	MWS	FCAS	NOMID
Grupo étnico	Judíos, árabes, turcos, armenios, italianos	Cualquier grupo étnico	Sobre todo holandeses, norte de Europa	Cualquier grupo étnico	Cualquier grupo étnico	Cualquier grupo étnico
Herencia	Recesiva[a]	Dominante	Recesiva	Dominante	Dominante	Por lo general, mutaciones nuevas, mosaicismos somáticos en una minoría considerable
Gen/cromosoma	*MEFV*/16p13.3	*TNFRSF1A*/12p13	*MVK*/12q24	*NLRP3*/1q44	*NLRP3*/1q44	*NLRP3*/1q44
Proteína	Pirina	Receptor de TNF p55	Mevalonatocinasa	Criopirina (NLRP3)	Criopirina (NLRP3)	Criopirina (NLRP3)
Duración del episodio	1-3 días	A menudo >7 días	3-7 días	1-2 días	Minutos-3 días	Continuo con exacerbaciones
Serosa	Pleuresía, peritonitis, derrames pericárdicos asintomáticos	Pleuresía, peritonitis, pericarditis	Dolor abdominal, pero pocas veces peritonitis; pleuresía, pericarditis infrecuente	Dolor abdominal, pleuresía, pericarditis rara	Infrecuente	Infrecuente
Piel	Eritema erisipeloide	Eritema migratorio centrífugo	Exantema maculopapular difuso; úlceras bucales	Exantema difuso similar a urticaria	Exantema similar a urticaria inducido por frío	Exantema difuso similar a urticaria
Articulaciones	Monoartritis aguda; artritis crónica de cadera (infrecuente)	Monoartritis aguda; artralgia	Artralgia, oligoartritis	Artralgia, oligoartritis de articulaciones grandes	Poliartralgia	Crecimiento epifisario, rotuliano excesivo, dedos hipocráticos
Músculo	Mialgia frecuente inducida por ejercicio; mialgia febril prolongada rara	Mialgia migratoria	Infrecuente	Mialgia frecuente	A veces mialgia	A veces mialgia
Ojos, oídos	Infrecuente	Edema periorbitario, conjuntivitis, rara vez uveítis	Infrecuente	Conjuntivitis, episcleritis, edema de papila; hipoacusia neurosensitiva	Conjuntivitis	Conjuntivitis, uveítis, edema de papila, ceguera; hipoacusia neurosensitiva
SNC	Meningitis aséptica infrecuente	Cefalea	Cefalea	Cefalea	Cefalea	Meningitis aséptica, convulsiones
Amiloidosis	Más frecuente en homocigotos M694V	Cerca de 15% de los casos, muy a menudo mutaciones en cisteína, T50M	Infrecuente	Cerca de 25% de los casos	Infrecuente	Complicación tardía
Tratamiento	Profilaxia con colquicina oral, inhibidores de IL-1 para casos resistentes	Glucocorticoides, etanercept, inhibidores de IL-1	NSAID para fiebre; inhibidores de IL-1 y de TNF	Anakinra, rilonacept, canakinumab	Anakinra, rilonacept, canakinumab	Anakinra

[a] Un porcentaje importante de los pacientes con FMF clínica tienen sólo una mutación en MEFV demostrable en la secuenciación del DNA.

Abreviaturas: FCAS, síndrome autoinflamatorio familiar por frío; FMF, poliserositis familiar recurrente; HIDS, síndrome de fiebre periódica por hiperinmunoglobulinemia D; IL, interleucina; MWS, síndrome de Muckle-Wells; NOMID, enfermedad inflamatoria multiorgánica que comienza en la fase neonatal; NSAID, antiinflamatorios no esteroideos; TNF, factor de necrosis tumoral; TRAPS, síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral.

y peritoneales. Los 92 aminoácidos del extremo N de la pirina definen una fracción, el dominio PYRIN, de estructura similar a los dominios de la muerte, dominios efectores de la muerte y dominios para atracción de caspasa. Los dominios PYRIN median las interacciones entre proteínas homotípicas y se han observado en varias proteínas más, como criopirina (NLRP3), que se encuentra mutada en otros tres síndromes con fiebre recurrente. Por varios mecanismos, como la interacción del dominio PYRIN con una proteína adaptadora intermediaria, la pirina regula la caspasa-1 (enzima convertidora-1β de interleucina [IL]-1) y, por tanto, la secreción de IL-1β. Los ratones que tienen mutaciones en la pirina relacionadas con la FMF generan inflamación y producción excesiva de IL-1.

EPISODIOS AGUDOS

Los episodios febriles de la FMF pueden comenzar incluso en la lactancia temprana; 90% de los pacientes ya tuvo su primera crisis a los 20 años de edad. Los episodios típicos de FMF casi siempre duran 24 a 72 h, los episodios artríticos tienden a ser un poco más prolongados. En algunos pacientes, los episodios aparecen con mucha regularidad, pero lo más común es que la frecuencia de los episodios varía con el tiempo; éstos van desde una vez cada pocos días hasta remisiones que duran varios años. A menudo las crisis son impredecibles, aunque algunos enfermos las relacionan con esfuerzo físico, estrés emocional o menstruación; es probable que haya remisión durante el embarazo.

Si se mide, la fiebre casi siempre está presente durante todos los episodios de FMF. Se ha observado hiperpirexia grave, incluso convulsiones febriles en lactantes y, en ocasiones, la fiebre es la única manifestación de FMF en los niños pequeños.

Más de 90% de los pacientes con FMF experimenta alteraciones abdominales en algún momento. La gravedad de los episodios varía desde dolorimiento sordo y distensión con sensibilidad leve a la palpación directa, hasta dolor intenso generalizado con ausencia de ruidos intestinales, rigidez, sensibilidad de rebote y niveles hidroaéreos en la radiografía obtenida con el paciente de pie. La imagen por tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) puede demostrar una pequeña cantidad de líquido en la cavidad abdominal. Si estas personas se someten a laparotomía exploradora, se encuentra exudado peritoneal estéril y rico en neutrófilos, a veces con adhesiones de episodios previos. Es inusual que haya ascitis.

Las afectaciones pleurales casi siempre se manifiestan con dolor torácico unilateral, agudo, penetrante. A veces, las radiografías muestran atelectasias y, en ocasiones, derrame. Si se practica, la toracocentesis muestra un exudado rico en neutrófilos. Después de episodios repetidos puede haber engrosamiento pleural.

La artritis de la FMF es muy frecuente entre personas homocigóticas para la mutación M694V, que es muy común en la población judía no asquenazí. La artritis aguda de la FMF casi siempre es monoarticular, y afecta rodilla, tobillo o cadera, aunque es posible que haya otros patrones, sobre todo en niños. Son frecuentes los grandes derrames estériles con

abundantes neutrófilos, sin eritema ni calor local importantes. Incluso después de episodios articulares repetidos, es raro observar cambios radiográficos. Antes del advenimiento de la profilaxia con colquicina, se observaba artritis crónica de la rodilla o la cadera en cerca de 5% de los pacientes con artritis por FMF. Es posible que haya sacroileítis crónica en FMF, de manera independiente del antígeno HLA-B27, incluso con el uso de colquicina. En Estados Unidos, es mucho más probable que los pacientes con FMF tengan artralgia que artritis.

La manifestación cutánea más característica de la FMF es el eritema semejante a la erisipela, un exantema eritematoso elevado que por lo regular aparece en el dorso del pie, el tobillo o la parte baja de la extremidad inferior, solo o combinado con dolor abdominal, pleuresía o artritis. La biopsia muestra infiltrados perivasculares de granulocitos y monocitos. Este exantema se encuentra más a menudo en los sujetos homocigóticos para M694V y es relativamente infrecuente en Estados Unidos.

La mialgia inducida por el ejercicio (no febril) es habitual en la FMF y un porcentaje pequeño de personas genera mialgia febril prolongada que puede durar varias semanas. La enfermedad pericárdica sintomática es rara, aunque algunos pacientes tienen pequeños derrames pericárdicos como dato ecocardiográfico hallado de manera incidental. Tal vez se observe inflamación escrotal aguda unilateral en los niños prepuberales. Hay informes de meningitis aséptica en la FMF, pero la conexión causal es motivo de controversia. La frecuencia de vasculitis, incluidas la púrpura de Henoch-Schönlein y la panarteritis nudosa **(cap. 385)**, es más alta en pacientes con FMF. En fecha reciente se demostró que la mutación M694V de la FMF constituye un factor de riesgo de enfermedad de Behçet.

Los datos de laboratorio durante los episodios de FMF indican inflamación aguda e incluyen aumento de la velocidad de eritrosedimentación, leucocitosis, trombocitosis (en niños) e incremento de proteína C reactiva, fibrinógeno, haptoglobina e inmunoglobulinas séricas. También puede haber albuminuria y hematuria transitorias.

AMILOIDOSIS

Antes del advenimiento de la profilaxia con colquicina, la amiloidosis sistémica era una complicación frecuente de la FMF. Se produce por el depósito de un fragmento de amiloide A sérico, un reactante de fase aguda, en riñones, glándulas suprarrenales, intestino, bazo, pulmones y testículos **(cap. 137)**. Debe sospecharse amiloidosis en pacientes con proteinuria entre los episodios; por lo general, se usa la biopsia renal o rectal para establecer el diagnóstico. Los factores de riesgo incluyen genotipo homocigótico M694V, antecedente familiar (independiente del estado de mutación de FMF), el genotipo SAA 1, género masculino, falta de observancia del tratamiento con colquicina y haber crecido en el Medio Oriente.

DIAGNÓSTICO

En los casos típicos, los médicos con experiencia en FMF a menudo pueden hacer el diagnóstico sólo con los datos clínicos. Se ha demostrado que los conjuntos de criterios clínicos para FMF tienen sensibilidad y especificidad altas en las regiones del mundo donde la probabilidad de FMF previa a la prueba es alta. Las pruebas genéticas pueden ser un complemento valioso en los casos ambiguos y cuando los médicos no tienen experiencia en esta enfermedad. La mayor parte de las mutaciones de FMF vinculadas con las formas más graves de la enfermedad están en el exón 10 del gen, con un grupo más pequeño de variantes más leves en el exón 2. Hay una lista actualizada de mutaciones para FMF y otras fiebres recurrentes hereditarias en línea, en http://fmf.igh.cnrs.fr/infevers/

Las pruebas genéticas han permitido la ampliación del espectro clínico y la distribución geográfica de la FMF y es probable que tengan valor pronóstico. La mayor parte de los estudios indica que los sujetos homocigóticos para M694V tienen menor edad de inicio y mayor frecuencia de artritis, exantema y amiloidosis. Por el contrario, la variante E148Q es bastante frecuente en ciertas poblaciones y es más probable que tenga un efecto en el grado general de inflamación a que ocasione FMF clínica. Algunas veces se observa E148Q en *cis* con mutaciones del exón 10, lo que complica la interpretación de los resultados de las pruebas genéticas. Sólo cerca de 70% de los pacientes con FMF típica en términos clínicos posee dos mutaciones identificables en *trans*. La imposibilidad de identificar una segunda mutación incluso después de un análisis molecular intensivo sugiere que basta una sola mutación de FMF para generar enfermedad en ciertas circunstancias. En estos casos, el criterio clínico es muy importante y, en ocasiones, una prueba terapéutica con colquicina ayuda a confirmar el diagnóstico. Casi nunca se recomiendan las pruebas genéticas en personas no afectadas debido a la posibilidad de falta de penetrancia y a la dificultad de obtener un seguro médico en el futuro si los resultados son positivos.

Si se atiende a un paciente durante el primer episodio, el diagnóstico diferencial es amplio, aunque delimitado por el trastorno orgánico específico. Después de varios episodios, el diagnóstico diferencial podría incluir los demás síndromes de fiebre recurrente hereditaria (cuadro 392-1); el síndrome de fiebre periódica con úlceras aftosas, faringitis y adenopatía cervical (PFAPA, *periodic fever with aphthous ulcers, pharyngitis and cervical adenopathy*); artritis reumatoide juvenil con inicio sistémico o enfermedad de Still en el adulto; porfiria; angioedema hereditario; enfermedad intestinal inflamatoria y, en las mujeres, trastornos ginecológicos.

TRATAMIENTO FIEBRE MEDITERRÁNEA FAMILIAR

El tratamiento de elección para la FMF es la colquicina oral diaria, que disminuye la frecuencia y la intensidad de los episodios, además de prevenir la aparición de amiloidosis en pacientes que cumplen con el tratamiento. La administración intermitente al inicio de las crisis no es tan eficaz como la profilaxia diaria y no tiene valor comprobado para prevenir la amiloidosis. La dosis habitual de colquicina en el adulto es 1.2 a 1.8 mg/día, lo cual causa una disminución sustancial de los síntomas en 66% de los pacientes y cierta mejoría en >90%. Los niños necesitan dosis menores, aunque no proporcionales al peso corporal.

Los efectos secundarios frecuentes de la colquicina son distensión abdominal, cólicos, intolerancia a la lactosa y diarrea. Pueden reducirse al mínimo si se inicia con una dosis baja y se avanza de forma gradual según la tolerancia, con la división de la dosis, el uso de simeticona para la flatulencia y la prohibición de productos lácteos. Si alguno de los padres toma colquicina al momento de la concepción, puede aumentar un poco el riesgo de trisomía 21 (síndrome de Down). En los ancianos con insuficiencia renal, la colquicina puede causar mioneuropatía, caracterizada por debilidad muscular proximal y aumento de la creatina cinasa. La ciclosporina inhibe la excreción hepática de colquicina por su efecto en el sistema transportador MDR-1, lo que a veces causa toxicidad por colquicina en pacientes que se sometieron a trasplante renal por amiloidosis. En general, la colquicina intravenosa no debe administrarse a personas que ya la toman por vía oral, ya que esto podría causar toxicidad grave, a veces letal.

Para los pacientes con FMF que no responden a la colquicina o no toleran las dosis terapéuticas, los inhibidores de IL-1 inyectables también son efectivos para prevenir las crisis agudas. En un estudio clínico pequeño, con asignación al azar y con placebo, la administración semanal de rilonacept subcutáneo, proteína de fusión del receptor de IL-1 recombinante, redujo de manera considerable la frecuencia de las crisis. También hay experiencia anecdótica importante con anakinra subcutánea diaria, antagonista del receptor IL-1 recombinante, para prevenir las crisis agudas de FMF y, en algunos casos, reducir los depósitos de amiloide establecidos. El canakinumab, anticuerpo monoclonal anti-IL-1β, y los inhibidores del factor de necrosis tumoral (TNF) también pueden ser importantes en el tratamiento de los pacientes que no responden o no toleran la colquicina. Se ha sugerido el trasplante de médula ósea para la FMF resistente al tratamiento, pero por ahora la proporción entre riesgo y beneficio se considera inaceptable.

OTRAS FIEBRES RECURRENTES HEREDITARIAS

Menos de cinco años después del descubrimiento del gen de la FMF, se identificaron tres genes más que causan otros cinco síndromes de fiebre recurrente hereditaria; esto generó un cambio en el paradigma diagnóstico y terapéutico de estos trastornos.

SÍNDROME PERIÓDICO ASOCIADO AL RECEPTOR DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL

El síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral (TRAPS, *TNF receptor-associated periodic syndrome*) se debe a las mutaciones heredadas de manera dominante en los dominios extracelulares del receptor de 55 kDa para TNF (TNFRSF1A, p55). Aunque al principio se describió en una familia irlandesa grande (y por eso se llamó *fiebre familiar de Hibernia*), el TRAPS tiene una distribución étnica amplia. Los episodios de TRAPS a menudo comienzan en la infancia. La duración de las crisis varía de uno a dos días hasta varias semanas y, en los casos graves, los síntomas pueden ser casi continuos. Además de las afectaciones peritoneales, pleurales y sinoviales similares a las de la FMF, los pacientes con

TRAPS a menudo tienen inflamación ocular (por lo regular conjuntivitis y edema periorbitario) y una mialgia migratoria distintiva con eritema doloroso en la región afectada. En general, los enfermos con TRAPS responden mejor a los glucocorticoides que a la colquicina profiláctica. Sin tratamiento, cerca de 15% genera amiloidosis. El diagnóstico del síndrome se basa en la demostración de las mutaciones en *TNFRSF1A* en presencia de los síntomas característicos. Dos variantes particulares, R92Q y P46L, son comunes en algunas poblaciones y actúan más como polimorfismos funcionales que como mutaciones causantes de enfermedad. Por el contrario, las mutaciones patógenas *TNFRSF1A,* incluidas algunas sustituciones en residuos de cisteína altamente conservados, se acompañan de TNFR1 intracelular mal doblado, agregado y retenido, con activación consecuente de cinasa independiente del ligando, producción mitocondrial de especies de oxígeno reactivo y liberación de citocinas proinflamatorias. El etanercept, inhibidor del TNF, modera las crisis de TRAPS, pero la experiencia de largo plazo con este fármaco es menos favorable. Quizá por las anomalías en las señales independientes de los ligandos en TRAPS, la inhibición de IL-1 ha resultado útil en un gran porcentaje de pacientes en los que se ha utilizado. Es importante evitar los anticuerpos monoclonales anti-TNF porque exacerban las crisis de TRAPS.

SÍNDROME DE FIEBRE PERIÓDICA POR HIPERINMUNOGLOBULINEMIA D

El síndrome de fiebre periódica por hiperinmunoglobulinemia D (HIDS, *hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever*) es un síndrome febril recurrente que se hereda con patrón recesivo y se encuentra sobre todo en personas con antepasados de Europa septentrional. Se produce por mutaciones en el gen de la mevalonato cinasa (MVK, *mevalonate kinase*), enzima participante en la síntesis de colesterol e isoprenoides no esteroles. Los episodios casi siempre comienzan en la lactancia y duran de tres a cinco días. Las manifestaciones clínicas distintivas son adenopatía cervical dolorosa, exantema maculopapular difuso que a veces afecta las palmas de las manos y las plantas de los pies, así como úlceras aftosas; la pleuresía es rara, igual que la amiloidosis. Aunque al principio se definía por el aumento persistente de la IgD sérica, la actividad de la enfermedad no se relaciona con la concentración de IgD, y algunos pacientes con FMF o TRAPS tienen aumentos moderados de la IgD sérica. Además, unos cuantos pacientes con mutaciones en MVK y fiebre recurrente tienen concentraciones normales de IgD. Es por estas razones que algunos autores propusieron cambiar el nombre de esta enfermedad por *deficiencia de mevalonato cinasa* (MKD, *mevalonate kinase deficiency*). Todos los sujetos con mutaciones muestran incrementos marcados de mevalonato urinario durante los episodios febriles, aunque es probable que las manifestaciones inflamatorias se deban a una deficiencia de isoprenoides, más que a un exceso de mevalonato. Por ahora no hay un tratamiento establecido para HIDS/MKD, aunque la inhibición intermitente o continua de la IL-1 y los inhibidores de TNF han sido efectivos en series pequeñas.

CRIOPIRINOPATÍAS O SÍNDROMES PERIÓDICOS RELACIONADOS CON CRIOPIRINA (CAPS, *CRYOPYRIN-ASSOCIATED PERIODIC SYNDROMES*)

Tres síndromes febriles hereditarios, el síndrome autoinflamatorio familiar por frío (FCAS, *familial cold autoinflammatory syndrome*), el síndrome de Muckle-Wells (MWS, *Muckle-Wells syndrome*) y la enfermedad inflamatoria multiorgánica que comienza en la fase neonatal (NOMID, *neonatal onset multisystemic inflammatory disease*), se producen por mutaciones en el gen *NLRP3* (antes llamado CIAS1), el gen que codifica la criopirina (o NLRP3) y representan un espectro clínico de enfermedad. Los pacientes con FCAS experimentan escalofrío, fiebre, cefalea, artralgia, conjuntivitis y un exantema parecido a la urticaria como respuesta a la exposición generalizada al frío. En el MWS, se observa un exantema urticariano, pero no suele iniciarse por frío; los individuos con este síndrome también presentan fiebre, dolor abdominal, dolor en extremidades, artritis, conjuntivitis y, con el tiempo, hipoacusia neurosensitiva. NOMID es el más grave de los tres trastornos, con meningitis aséptica crónica, artropatía característica y exantema. Al igual que la proteína de la FMF, la pirina, la criopirina tiene un dominio PYRIN en el extremo N. La criopirina regula la producción de IL-1β mediante la formación de un complejo macromolecular denominado *inflamasoma*. Los leucocitos de la sangre periférica de pacientes con PCAS, MWS y NOMID liberan cantidades mayores de IL-1β durante la estimulación *in vitro* que los testigos sanos. Los macrófagos de los ratones con deficiencia de criopirina muestran menor producción de IL-1β en respuesta a determinadas bacterias grampositivas, RNA bacteriano y cristales de urato monosódico. Aquellos pacientes con los tres tipos de criopirinopatías muestran una respuesta sorprendente a las inyecciones de inhibidores de IL-1. Cerca de 33% de los pacientes con manifestaciones clínicas de NOMID no tiene mutaciones en la línea germinal en *NLRP3*, pero se ha observado que son mosaico para mutaciones somáticas en *NLRP3.* Estos individuos también responden de manera impresionante a la inhibición de IL-1. Asimismo, también se ha observado mosaicismo somático en *NLRP3* en el síndrome de Schnitzler, que se manifiesta durante la madurez por fiebre recurrente, exantema urticariano, aumento de reactivos de la fase aguda, gammapatía monoclonal de IgM y remodelación ósea anormal. El tratamiento de elección para el síndrome de Schnitzler es la inhibición de IL-1.

OTRAS ENFERMEDADES AUTOINFLAMATORIAS HEREDITARIAS

Hay otras enfermedades autoinflamatorias mendelianas donde las fiebres recurrentes no constituyen un síndrome clínico importante, pero se acompañan de anomalías de la inmunidad innata. El síndrome de artritis piógena con pioderma gangrenoso y acné (PAPA, *pyogenic arthritis with pyoderma gangrenosum and acne*) es una enfermedad de herencia dominante que se manifiesta por episodios de monoartritis piógena estéril, a menudo inducida por traumatismos, pioderma gangrenoso grave y acné quístico pronunciado, que por lo general inicia en la pubertad. Es secundaria a mutaciones en *PSTPIP1*, que codifica una proteína de unión a pirina y las manifestaciones artríticas a menudo responden a la inhibición de IL-1. Los pacientes con deficiencia hereditaria recesiva del antagonista del receptor IL-1 (DIRA) manifiestan un exantema pustuloso generalizado y osteomielitis estéril multifocal, y exhiben respuestas clínicas sorprendentes a anakinra, forma recombinante de la proteína de la que carecen. IL-36 es otro integrante de la familia IL-1 de citocinas que es regulada por un antagonista endógeno de los receptores. La deficiencia hereditaria recesiva del antagonista del receptor de IL-36 (DITRA) se manifiesta por episodios de psoriasis pustulosa generalizada e inflamación sistémica considerable.

Si bien PAPA, DIRA y DITRA comprenden mutaciones en moléculas relacionadas con IL-2, otras enfermedades autoinflamatorias son ocasionadas por mutaciones en otros componentes de la inmunidad innata. El *síndrome de Blau* es causado por mutaciones en *CARD15* (también conocido como *NOD2*), que regula la activación del factor nuclear κB. El síndrome de Blau se caracteriza por dermatitis granulomatosa, uveítis y artritis; hay variantes de *CARD15* distintas que predisponen a padecer enfermedad de Crohn. Las mutaciones recesivas en uno o más componentes del proteasoma generan señalización excesiva de interferón y el síndrome de dermatosis neutrófila atípica crónica con lipodistrofia e hipertermia (CANDLE, *chronic atypical neutrophilic dermatosis with lypodystrophy and elevated temperature*), variedad grave de paniculitis generalizada. Las mutaciones *de novo* de ganancia de función en TMEM173, que codifica al estimulador de genes de interferón (STING), genera vasculopatía grave y fibrosis pulmonar. Las mutaciones recesivas que provocan pérdida en CERCR1, que codifica adenosina-desaminasa 2 (ADA2) ocasionan una vasculopatía que se manifiesta por exantema livedoide, apoplejías lagunares de inicio temprano o poliarteritis nudosa.

Por último, se debe señalar que varias enfermedades frecuentes que son complejas en términos genéticos, en la actualidad se consideran algunas veces autoinflamatorias por la evidencia de que los componentes del sistema inmunitario innato, como el inflamasoma, tienen una función importante en la patogenia. Dos ejemplos importantes son la gota y la aterosclerosis. Ya se iniciaron estudios clínicos grandes de inhibidores de IL-1 en ambas enfermedades.

393 Valoración de los trastornos articulares y musculoesqueléticos

John J. Cush

Los síntomas musculoesqueléticos generan más de 315 millones de consultas ambulatorias por año y casi 20% de las consultas ambulatorias en Estados Unidos. Los *Centers for Disease Control and Prevention* calculan que 22.7% (52.5 millones) de la población estadounidense padece de artritis diagnosticada por un médico y 22 millones sufren limitación funcional considerable. Mientras muchos de éstos podrían ser problemas autolimitados que necesitan valoración mínima y tratamiento sintomático, las presentaciones musculoesqueléticas específicas pronostican la presencia de otra enfermedad más grave que necesita una valoración más detallada y una serie de análisis de laboratorio para confirmar el diagnóstico. El objetivo de la valoración musculoesquelética es formular un diagnóstico diferencial para establecer el diagnóstico preciso y tratamiento oportuno, evitando los estudios excesivos y el tratamiento innecesario **(cuadro 393-1)**. Existen varios trastornos urgentes que se deben diagnosticar con rapidez a fin de evitar secuelas importantes o la muerte. Estos diagnósticos de "alarma" son artritis séptica, artritis aguda inducida por cristales (p. ej., gota) y fracturas. Todas ellas se deben sospechar si existen molestias monoarticulares o focales de inicio agudo (véase adelante).

A pesar de la relación conocida entre ciertas enfermedades y determinados análisis, la mayoría de las personas con molestias musculoesqueléticas se puede diagnosticar por medio de la anamnesis detallada y la exploración física y musculoesquelética completas. En la primera consulta se debe establecer si la molestia musculoesquelética indica un problema grave (artritis séptica, gota o fractura). Durante la valoración se establece si la molestia es 1) de origen *articular* o *no articular*, 2) de naturaleza *inflamatoria* o *no inflamatoria,* 3) de duración *aguda* o *crónica* y 4) de distribución *circunscrita* (*monoarticular*) o *diseminada* (*poliarticular*).

Con esa estrategia y conociendo la fisiopatología, es posible clasificar la molestia musculoesquelética (p. ej., monoartritis inflamatoria aguda o no inflamatoria crónica o dolor diseminado no articular, no inflamatorio y crónico) para reducir las posibilidades diagnósticas. En la mayoría de los casos es posible establecer un diagnóstico. Sin embargo, algunos pacientes no encajan inmediatamente en una categoría diagnóstica concreta. Muchos trastornos musculoesqueléticos se parecen entre sí y algunos tardan semanas o meses en evolucionar hacia una entidad diagnóstica fácilmente identificable. Esta consideración debe moderar el deseo de establecer un diagnóstico definitivo en la primera consulta.

CUADRO 393-1 Valoración de pacientes con síntomas musculoesqueléticos

Objetivos
Diagnóstico exacto
Instauración del tratamiento en el momento adecuado
Evitar pruebas diagnósticas innecesarias
Identificación de condiciones agudas focales/monoarticulares (de alarma)
Estudio
Determinación de la cronología (aguda o crónica)
Determinación de la naturaleza del proceso patológico (inflamatorio o no inflamatorio)
Determinación de la amplitud de la afección (monoarticular, poliarticular, focal, diseminada)
Localización anatómica de los síntomas (articular o no articular)
Consideración primaria de los trastornos más comunes
Formulación de un diagnóstico diferencial

LOCALIZACIÓN PRIMARIA ARTICULAR EN COMPARACIÓN CON NO ARTICULAR

La valoración musculoesquelética debe discriminar la localización anatómica donde se originan las molestias del paciente. Por ejemplo, el dolor de tobillo puede ser consecuencia de diversos cuadros patológicos que afectan estructuras anatómicas dispares, como artritis gonocócica, fractura del calcáneo, tendinitis del tendón de Aquiles, celulitis o neuropatía periférica. Para distinguir entre un trastorno articular y uno no articular es importante realizar una exploración física meticulosa. Las estructuras articulares comprenden a la membrana sinovial, cartílago sinovial, el cartílago articular, los ligamentos intraarticulares, la cápsula articular y el hueso yuxtaarticular. La lesión en ocasiones se extiende hasta las estructuras no articulares (o periarticulares) como los ligamentos extraarticulares, tendones, bolsas, músculos, fascia, hueso, nervios y piel. Los síntomas musculoesqueléticos suelen manifestarse en las articulaciones, pero la causa más frecuente son trastornos extraarticulares (no articulares). Diferenciar entre los posibles orígenes del dolor puede ser una tarea muy difícil para el explorador inexperto. Los trastornos articulares a menudo se caracterizan por dolor profundo o difuso, limitación del arco de movimiento tanto pasivo como activo, edema (por proliferación sinovial, derrame o hiperplasia ósea), crepitación, inestabilidad, "trabazón" o deformidad. En cambio, los trastornos que no son articulares tienden a ser dolorosos durante los movimientos activos pero no en los pasivos. Los trastornos periarticulares se acompañan de hipersensibilidad focal en regiones adyacentes a las estructuras articulares y de signos físicos lejos de la cápsula articular. Además, las enfermedades no articulares rara vez se acompañan de edema, crepitación, inestabilidad o deformidad de la articulación misma.

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS EN COMPARACIÓN CON NO INFLAMATORIAS

Durante la valoración musculoesquelética el clínico debe identificar la naturaleza del proceso patológico primario y si existen o no signos de inflamación. Los trastornos inflamatorios pueden ser infecciosos (infecciones por *Neisseria gonorrhoeae* o *Mycobacterium tuberculosis*), provocados por cristales (gota, pseudogota), de tipo inmunitario [artritis reumatoide (RA, *rheumatoid arthritis*), lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythematosus*)], reactivos (fiebre reumática, síndrome de Reiter) o idiopáticos. Los trastornos inflamatorios se identifican por la existencia de algunos o todos los signos cardinales de la inflamación (rubor [eritema], calor, dolor, tumor), por síntomas generales (fatiga, fiebre, exantema, pérdida de peso) o por signos analíticos de inflamación (tasa de eritrosedimentación [ESR, *erythrocyte sedimentation rate*]) o de la proteína C reactiva [CRP, C-*reactive protein*], trombocitosis, anemia de los trastornos crónicos, hipoalbuminemia. En los trastornos musculoesqueléticos crónicos es común la rigidez articular. La rigidez suele ser prolongada (horas) en las enfermedades inflamatorias (como RA o polimialgia reumática) y mejora con la actividad. Por el contrario, la rigidez intermitente (también conocida como fenómeno gel) es típica de enfermedades no inflamatorias (como osteoartritis [OA]), de duración más corta (<60 min) y es exacerbada por la actividad. Algunas veces la fatiga acompaña a la inflamación (como en la artritis reumatoide y la polimialgia reumática) y también puede ser una característica de fibromialgia (un trastorno no inflamatorio), dolor crónico, sueño anormal, depresión, anemia, insuficiencia cardiaca, endocrinopatías o desnutrición. Los trastornos no inflamatorios son causados por traumatismos (laceración del manguito de los rotadores), uso repetitivo (bursitis, tendinitis), degeneración o reparación ineficaz (osteoartrosis), neoplasias (sinovitis villonodular pigmentada) o amplificación del dolor (fibromialgia).

Los trastornos no inflamatorios a menudo se caracterizan por dolor sin tumefacción ni calor, ausencia de características inflamatorias o diseminadas, rigidez matutina mínima o ausente y exámenes de laboratorio normales (para la edad) o negativos.

Una vez que se identifica la naturaleza de la anomalía de fondo y el sitio de la molestia, es posible clasificar el cuadro musculoesquelético (p. ej., monoartritis inflamatoria aguda, dolor diseminado no articular ni infla-

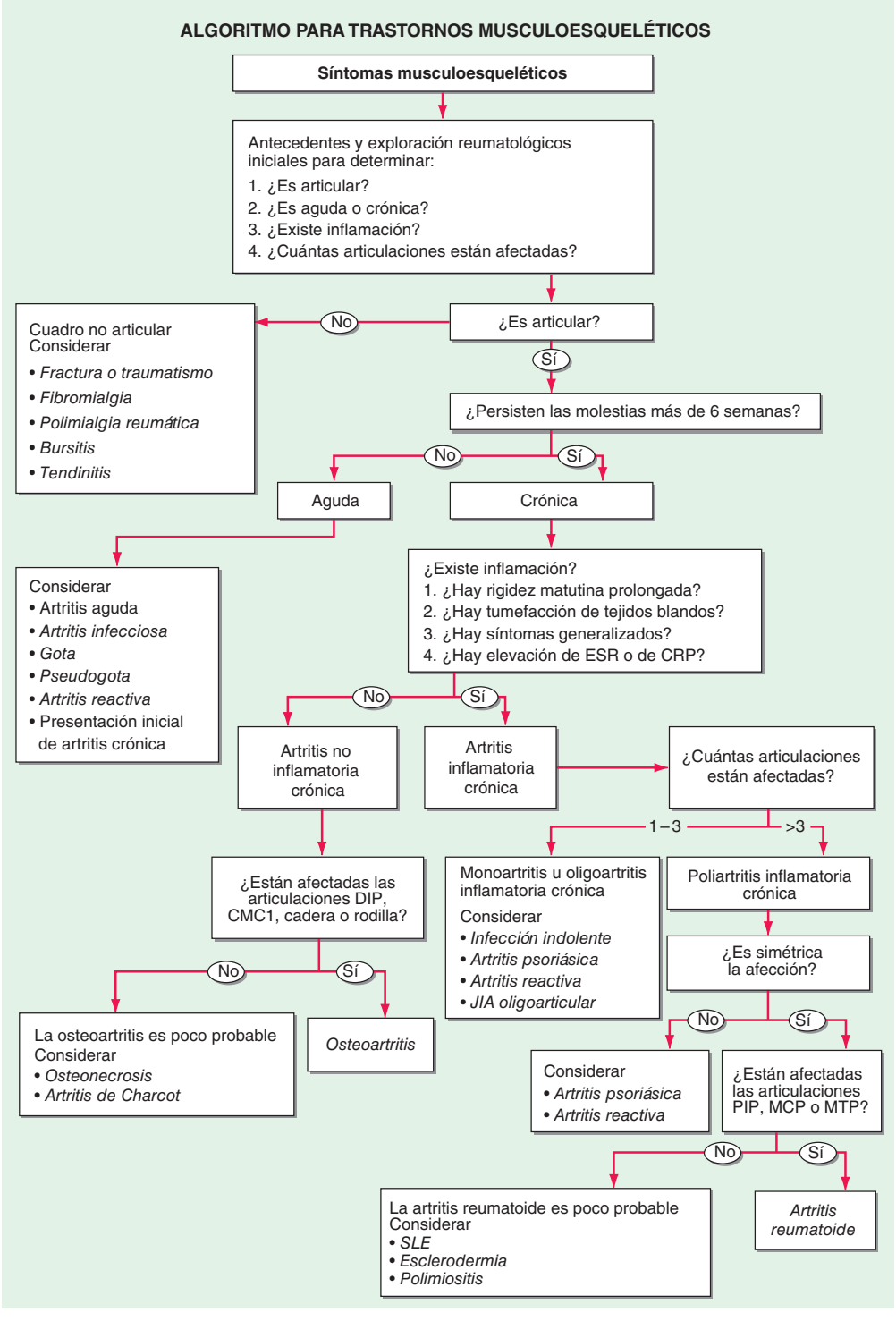


FIGURA 393-1. Algoritmo para el diagnóstico de trastornos musculoesqueléticos. Método para la formulación de un diagnóstico diferencial (***en cursivas***). CMC, carpometacarpiana; CRP, proteína C reactiva; DIP, interfalángica distal; ESR, tasa de eritrosedimentación; JIA, artritis juvenil idiopática; MCP, metacarpofalángica; MTP, metatarsofalángica [*metatarsophalangeal*]; PIP, interfalángica proximal; PMR, polimialgia reumática; SLE, lupus eritematoso sistémico.

matorio crónico), reducir las posibilidades diagnósticas y valorar la necesidad de diagnóstico y tratamiento inmediatos o continuar la observación. En la figura 393-1 se muestra un algoritmo para la valoración de los pacientes con trastornos musculoesqueléticos. Tal estrategia es muy eficaz y obedece a una serie de características clínicas y de la historia clínica, en lugar de análisis, para diagnosticar muchas de las enfermedades reumáticas más frecuentes.

Otra estrategia más sencilla primero toma en consideración las molestias más frecuentes en la población más joven frente a la más madura. En la figura 393-2 se muestran las causas más frecuentes de síntomas musculoesqueléticos; las principales son traumatismos, fracturas, síndromes por sobreuso y fibromialgia, por lo que es importante tenerlas en mente durante la consulta inicial. Si se excluyen estas posibilidades, entonces se consideran otras enfermedades de acuerdo a la edad del paciente. Por tanto, los pacientes <60 años de edad a menudo padecen trastornos por uso repetitivo/tensión, gota (exclusivamente varones), RA, espondiloartritis y, con menor frecuencia, artritis infecciosa. Los pacientes >60 años de edad a menudo padecen OA, artritis por cristales (gota y pseudogota), polimialgia reumática, fractura osteoporótica y, en raras ocasiones, artritis séptica. Tales enfermedades son entre 10 y 100 veces más frecuentes que otros trastornos autoinmunitarios como lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, polimiositis y vasculitis.

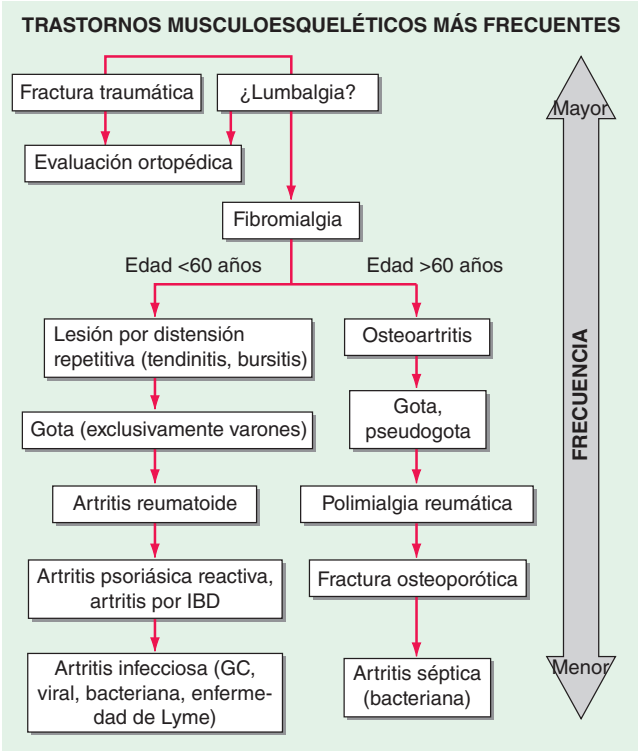


FIGURA 393-2. Algoritmo para descartar los trastornos musculoesqueléticos más frecuentes. GC, gonocócico; IBD, enfermedad inflamatoria intestinal.

ANAMNESIS

Algunos datos adicionales de la anamnesis pueden aportar pistas importantes para el diagnóstico. Estos datos pueden ser los aspectos del perfil del paciente, la cronología de los síntomas, la magnitud de la afección de articulaciones y la presencia de factores desencadenantes. Algunas entidades son más frecuentes en distintos grupos por *edades*. El lupus eritematoso sistémico y la artritis reactiva aparecen con mayor frecuencia en personas jóvenes, en tanto que la fibromialgia y la artritis reumatoide afectan individuos en la etapa media de la vida y la osteoartrosis y la polimialgia reumática son más prevalentes en ancianos. También existen claves diagnósticas evidentes cuando se toman en cuenta el *género* y la *raza*. La gota y las espondiloartropatías (como la espondilitis anquilosante) son más frecuentes en varones, en tanto que la artritis reumatoide, fibromialgias y lupus muestran mayor predilección por mujeres. En tal situación pudieran influir las *predilecciones raciales*. De esta manera, la polimialgia reumática, la arteritis de células gigantes y la granulomatosis de Wegener son más frecuentes en los individuos caucásicos, mientras que la sarcoidosis y el lupus eritematoso sistémico son más comunes en estadounidenses de raza negra. Otras enfermedades muestran cierta *agregación familiar*, como espondilitis anquilosante, gota, artritis reumatoide y nódulos de Heberden de la artrosis.

La cronología de los síntomas es un rasgo importante para el diagnóstico que puede dividirse en *inicio, evolución* y *duración*. El inicio de ciertos trastornos como artritis séptica o gota tiende a ser repentino, mientras que la artrosis, artritis reumatoide y fibromialgia comienzan en forma más insidiosa. Los síntomas pueden mostrar una evolución diferente y se clasifican en crónicos (OA), intermitentes (artritis por cristales o de Lyme), migratorios (fiebre reumática, artritis gonocócica o viral), o aditivos (RA, artritis psoriásica). En forma típica, los cuadros musculoesqueléticos se clasifican en agudos o crónicos, según la duración de los síntomas menores o mayores de seis semanas, respectivamente. Las artropatías agudas tienden a ser infecciosas, inducidas por cristales o reactivas. Los cuadros crónicos incluyen artritis no inflamatorias o de origen inmunitario (como OA, RA) y trastornos no articulares (como la fibromialgia).

La *extensión* o *distribución* del ataque articular a menudo es informativa. Los trastornos articulares se clasifican con base en el número de articulaciones afectadas, en *monoarticulares* (una articulación), *oligoarticulares* (dos o tres articulaciones) o *poliarticulares* (más de tres articulaciones). Las artritis por cristales y la infecciosa suelen ser monoarticulares u oligoarticulares, pero son poliarticulares la osteoartrosis y la artritis reumatoide. Los trastornos no articulares se clasifican en focales o diseminados. Las molestias secundarias a un traumatismo y a la gota son focales o monoarticulares, mientras que otras, como las de polimiositis, artritis reumatoide y fibromialgia son más difusas o poliarticulares. La lesión articular en la artritis reumatoide tiende a ser simétrica y en espondiloartropatías y gota son asimétricas y oligoarticulares. La OA y artritis psoriásica pueden ser simétricas o asimétricas y oligoarticulares o poliarticulares.

La artritis reumatoide y la osteoartrosis a menudo abarcan las extremidades superiores, en tanto que la artritis de las extremidades inferiores es característica de la artritis reactiva y la gota en sus etapas iniciales. Tanto la artrosis como la espondilitis anquilosante suelen extenderse hasta el esqueleto axial, lo que es raro en la artritis reumatoide con excepción notable de la columna vertebral cervical.

La anamnesis también permite identificar los *eventos precipitantes* como traumatismos, fármacos **(cuadro 393-2)**, enfermedades previas o concomitantes (fiebre reumática, artritis reactiva, hepatitis), trastornos que contribuyen a las molestias del paciente. Algunas enfermedades coexistentes pueden predisponer a la aparición de secuelas de tipo musculoesquelético. Esto resulta en especial, verdadero para la *diabetes mellitus* (síndrome del túnel carpiano), insuficiencia renal (gota), depresión o insomnio (fibromialgia), mieloma (lumbalgia), cáncer (miositis) y osteoporosis (fractura) o cuando se utilizan ciertos fármacos como glucocorticoides (osteonecrosis, artritis séptica) y diuréticos o quimioterapia (gota) (cuadro 393-2).

Por último, a través de la *revisión reumatológica de aparatos y sistemas* es posible identificar algunos signos diagnósticos útiles. Diversos trastornos musculoesqueléticos pueden acompañarse de manifestaciones generales como fiebre (SLE, infección); exantema (SLE, artritis psoriásica), anomalías de uñas (artritis psoriásica o reactiva); mialgias (fibromialgia, miopatía), o debilidad (polimiositis, neuropatía). Además, algunas patologías se acompañan de ataque de otros órganos y sistemas, incluidos los ojos (enfermedad de Behçet, sarcoidosis, espondiloartritis), aparato gastrointestinal (esclerodermia, enteropatías inflamatorias), aparato genitourinario

CUADRO 393-2 Trastornos musculoesqueléticos farmacoinducidos

Artralgias
Quinidina, cimetidina, bloqueadores beta, quinolonas, aciclovir por largo tiempo, interferón, interleucina 2, nicardipina, vacunas, rifabutina, inhibidores de aromatasa y de proteasa de VIH

Mialgias/miopatías
Glucocorticoides, penicilamina, hidroxicloroquina, AZT, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, pravastatina, clofibrato, amiodarona, interferón, IL-2, alcohol, cocaína, paclitaxel, docetaxel, mesilato de imatinib, colquicina, quinolonas, ciclosporina, tacrolimús, inhibidores de la proteasa

Rotura tendinosa
Quinolonas, glucocorticoides, isotretinoína, estatinas, inyecciones de colagenasa

Gota
Diuréticos, ácido acetilsalicílico, citotóxicos, ciclosporina, alcohol, alcohol ilegal, etambutol, bebidas que contienen fructosa

Lupus farmacoinducido
Hidralazina, procainamida, quinidina, fenilhidantoína, carbamazepina, metildopa, isoniazida, cloropromazina, litio, penicilamina, tetraciclinas, inhibidores del TNF, inhibidores de la ACE y ticlopidina

Lupus subagudo medicamentoso
Inhibidores de la bomba de protones, bloqueadores de los conductos del calcio (diltiazem), inhibidores de la ACE, inhibidores del TNF, terbinafina, interferones (α y β-1a), paclitaxel, docetaxel, HCTZ

Osteonecrosis
Glucocorticoides, alcohol, radiación, bisfosfonatos

Osteopenia
Glucocorticoides, heparina por largo tiempo, difenilhidantoinato

Esclerodermia
Cloruro de vinilo, bleomicina, baricitinib, pentazocina, solventes orgánicos, carbidopa, triptófano, aceite de colza

Vasculitis
Alopurinol, anfetaminas, cocaína (a menudo levamisol adulterado), tiazidas, penicilamina, propiltiouracilo, montelukast, inhibidores del TNF; vacuna contra hepatitis B, trimetoprim con sulfametoxazol, minociclina, hidralazina

Abreviaturas: ACE, enzima convertidora de angiotensina; AZT, azidotimidina o zidovudina; HCTZ, hidroclorotiazida; IL-2, interleucina 2; TNF, factor de necrosis tumoral.

(artritis reactiva, gonococemia), sistema nervioso (enfermedad de Lyme, vasculitis).

VALORACIÓN REUMATOLÓGICA DEL ANCIANO

La frecuencia de las enfermedades reumáticas aumenta con la edad, de tal forma que 58% de los individuos >65 años tiene alguna molestia articular. Los trastornos musculoesqueléticos con frecuencia no se diagnostican en el anciano, puesto que los signos y síntomas son insidiosos, crónicos o enmascarados por otras enfermedades concomitantes. A estas dificultades se suman la menor fiabilidad de las pruebas de laboratorio en este grupo de edad, por la mayor variabilidad no patológica. Por ejemplo, la tasa de eritrosedimentación (ESR) puede ser engañosamente elevada, mientras que se pueden reportar títulos bajos de factor reumatoide o de anticuerpos antinucleares (ANA) hasta en 15% de los ancianos. Aunque esta población puede sufrir casi todos los trastornos reumáticos, los pacientes geriátricos son en particular propensos a osteoartrosis, osteoporosis, fracturas osteoporóticas, gota, pseudogota, polimialgia reumática, vasculitis y trastornos provocados por fármacos (cuadro 393-2). El médico debe abordar al anciano en la misma forma que lo hace con otros pacientes que padecen problemas musculoesqueléticos, pero presta atención especial al identificar las posibles consecuencias reumáticas de enfermedades clínicas coexistentes o tratamientos. La exploración física debe identificar la naturaleza de las manifestaciones musculoesqueléticas así como las enfermedades coexistentes que puedan influir en el diagnóstico y en el tratamiento.

VALORACIÓN REUMATOLÓGICA DEL PACIENTE HOSPITALIZADO

La valoración del paciente hospitalizado con molestias reumáticas difiere de la del paciente ambulatorio en el sentido de que los síntomas son más pronunciados, el cuadro es más agudo y existe una mayor interrelación con otras comorbilidades. Los pacientes con una enfermedad reumática, tienden a ser hospitalizados por alguna de varias razones: 1) artritis inflamatoria aguda; 2) enfermedad generalizada o febril sin diagnóstico; 3) traumatismo musculoesquelético, o 4) exacerbación o deterioro de una enfermedad autoinmunitaria existente (p. ej., SLE), o 5) alguna enfermedad simultánea nueva (p. ej., episodio trombótico, linfoma, infección) en un paciente con una enfermedad articular o conjuntivopatía. Es importante señalar que en Estados Unidos los pacientes reumáticos rara vez se hospitalizan por dolor diseminado, por anomalías serológicas o para empezar un tratamiento nuevo.

La artritis inflamatoria monoarticular aguda en ocasiones constituye un "trastorno de alerta" (p. ej., artritis séptica, gota, pseudogota) que requiere de artrocentesis y en ocasiones de hospitalización si se sospecha infección. Sin embargo, la artritis inflamatoria poliarticular de nueva aparición tiene un diagnóstico diferencial más amplio (p. ej., RA, artritis por hepatitis, enfermedad del suero, lupus medicamentoso, artritis séptica poliarticular) y requiere de una investigación dirigida por laboratorio en lugar de un análisis de líquido sinovial. En los pacientes con fiebre y trastornos de aparatos y sistemas múltiples es necesario excluir un problema infeccioso o neoplásico y la valoración depende de los síntomas dominantes con una mayor especificidad. Algunas enfermedades que deben considerarse son la vasculitis (arteritis de células gigantes en los ancianos o poliarteritis nudosa en pacientes jóvenes), enfermedad de Still del adulto, SLE, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos y sarcoidosis. Las conjuntivopatías a menudo se diagnostican de manera incorrecta, de forma que en los pacientes que manifiestan una enfermedad reumática previa (p. ej., SLE, RA, espondilitis anquilosante) se debe confirmar el diagnóstico por medio de anamnesis detallada, exploraciones física y musculoesquelética completas y revisión cuidadosa de su expediente médico. Es importante señalar que cuando se hospitaliza a un paciente con una enfermedad reumática, por lo general es por un problema médico independiente del trastorno autoinmunitario como otra enfermedad o complicación de la farmacoterapia. En los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas (p. ej., RA, SLE, psoriasis, etc.) aumenta el riesgo de infección, problemas cardiovasculares y neoplasia.

Algunos trastornos como la gota aguda se precipitan en pacientes hospitalizados por una cirugía, deshidratación u otros acontecimientos, por lo que se les debe considerar en la valoración del paciente hospitalizado por un problema musculoesquelético repentino. Por último, las pruebas de laboratorio enérgicas y no dirigidas, proporcionan resultados anormales que se explican mejor por los trastornos preexistentes del paciente y no por una enfermedad inflamatoria o autoinmunitaria nueva.

EXPLORACIÓN FÍSICA

El objetivo de ésta consiste en determinar las estructuras afectadas, la naturaleza de la enfermedad subyacente, la magnitud y las consecuencias funcionales del proceso, así como la presencia de manifestaciones generalizadas o extraarticulares. Para identificar las localizaciones de afección primaria y diferenciar los trastornos articulares de los no articulares, se debe conocer la anatomía topográfica. La exploración musculoesquelética depende en gran medida de inspección y palpación cuidadosas y de distintas maniobras físicas específicas que ponen al descubierto signos diagnósticos **(cuadro 393-3)**. Aunque la mayoría de las articulaciones del esqueleto apendicular pueden explorarse de esta forma, en muchas articulaciones axiales (p. ej., las interapofisarias) no es posible llevar a cabo una inspección y palpación adecuadas; además, existen articulaciones que son totalmente inaccesibles (sacroilíacas o cadera). En estos casos, las maniobras específicas y las técnicas de imagen proporcionan una valoración mucho más fiable.

La exploración de las articulaciones dañadas y sanas define si existe *dolor, calor, eritema* o *edema*. También es importante establecer la ubicación y el grado de dolor que se provoca con la palpación o los movimientos. Un ejemplo sería contar el número de articulaciones que duelen a la palpación, de las 28 articulaciones de exploración fácil [interfalángicas proximales (PIP, *proximal interphalangeals*); metacarpofalángicas (MCP, *metacarpophalangeals*), muñecas, codos, hombros y rodillas]. En forma semejante, se cuenta y documenta el número de articulaciones inflamadas (0 a 28). Por medio de la exploración minuciosa es necesario diferenciar entre el edema articular verdadero (causado por derrame o proliferación sinovial) y el ataque extraarticular (o periarticular) que por lo común abarca zonas más allá de los bordes articulares normales. El derrame sinovial se distingue de la hipertrofia sinovial o la hipertrofia ósea por medio de palpación o con ciertas maniobras. Por ejemplo, un derrame pequeño o moderado de la rodilla se identifica por medio del "signo del abultamiento" o "peloteo de la rótula". Los derrames bursales (del olécranon o la bolsa prerrotuliana) se ubican sobre las prominencias óseas y son fluctuantes con bordes bien definidos. La *estabilidad* articular se valora por medio de palpación y aplicando tensión manual a estructuras distales. La *subluxación* o *luxación*, que puede ser secundaria a una fuerza traumática, mecánica o inflamato-

CUADRO 393-3 Glosario de términos musculoesqueléticos

Arco de movimiento

En las articulaciones diartrodiales, el arco de movimientos mensurables a través del cual la articulación se desplaza en un solo plano

Contractura

Pérdida del movimiento completo por una resistencia fija por un espasmo tónico del músculo (reversible) o por fibrosis de las estructuras periarticulares (permanente)

Crepitación

Sensación palpable (menos a menudo audible) de vibración o crujido desencadenada por el movimiento articular; es frecuente una crepitación suave y a menudo carece de importancia en grandes articulaciones; la crepitación fuerte indica alteraciones avanzadas del cartílago y degeneración (como sucede en la osteoartritis)

Deformidad

Forma o tamaño anormal de una estructura; puede ser secundaria a hipertrofia ósea, a mala alineación de los componentes articulares o a lesión de las estructuras periarticulares de sostén

Entesitis

Inflamación de las inserciones tendinosas o ligamentosas en un hueso

Epicondilitis

Infección o inflamación que afecta al epicóndilo

Luxación

Desplazamiento anormal de las superficies articulares, de modo que sus superficies no están en contacto

Subluxación

Alteración del alineamiento articular, de modo que la aproximación de las superficies articulares entre sí es incompleta

ria, se valora por medio de inspección y palpación. El *edema* o *volumen* articular se define por medio de la palpación.

La distensión de la cápsula articular produce dolor y tumefacción evidente. El paciente intentará reducir el dolor manteniendo la articulación en la posición con la menor presión intraarticular y el mayor volumen, casi siempre en flexión parcial. Es por esta causa que los derrames inflamatorios pueden causar contracturas en flexión. En la clínica, este fenómeno se detecta en forma de edema fluctuante o "blando" en las articulaciones grandes y compresión como uvas en las articulaciones más pequeñas. La inflamación provoca deformidades en flexión fija o reduce la esfera de movimiento, en especial en extensión, cuando disminuyen los volúmenes articulares. Los *arcos de movimiento* activos y pasivos se valoran en todos los planos, con comparación contralateral. Puede utilizarse un goniómetro para medir el arco de movimiento. Cada articulación se tiene que examinar a lo largo de su arco de movimiento (incluyendo, cuando corresponda, flexión, extensión, rotación, abducción, aducción, inclinación lateral, inversión, eversión, supinación, pronación, desviación medial o lateral, flexión plantar o inclinación). El síndrome de hipermovilidad revela un arco de movimiento excesivo acompañado de dolor articular y laxitud del tejido conjuntivo, a menudo con síndrome de Ehlers-Danlos o Marfan. Los movimientos suelen limitarse por derrames, dolor, deformidad o contractura, o restricción. Cuando el movimiento pasivo excede al movimiento activo se debe pensar en la posibilidad de un trastorno periarticular (p. ej., rotura de un tendón o miopatía). Las *contracturas* reflejan a menudo inflamación o traumatismo sinovial previo. Durante la palpación y maniobras articulares a menudo se escuchan *crepitaciones* articulares, que a veces indican degeneración cartilaginosa cuando son más ásperas (p. ej., OA). Las *deformidades* articulares indican un proceso patológico agresivo o prolongado. Estas deformidades pueden ser causadas por destrucción ligamentosa, contractura de tejidos blandos, hipertrofia ósea, anquilosis, trastornos erosivos o subluxación, traumatismo o pérdida de la propiocepción. Al explorar los músculos se valora su fuerza, atrofia, dolor o espasmo. La debilidad de los músculos apendiculares debe definirse en proximal o distal. La potencia muscular se valora al observar las actividades de la persona (como caminar, levantarse de una silla, tomar con la mano o escribir). La fuerza muscular se califica en una escala de cinco puntos: 0 para la ausencia de movimiento; 1 para movimientos mínimos; 2 para movimientos eliminando la gravedad; 3 para movimientos sólo en contra de la gravedad; 4 para movimientos en contra de la gravedad y con resistencia, y 5 para la fuerza normal. El médico debe buscar lesiones no articulares o periarticulares que a menudo se pasan por alto, en especial cuando las molestias articulares no se pueden confirmar por medio de datos objetivos de la cápsula articular. La identificación de dolor no articular/de tejidos blandos evita valoraciones indeseadas y a menudo costosas. Ciertas maniobras revelan anomalías no articulares frecuentes como síndrome del túnel carpiano (que se identifica por medio de los signos de Tinel o Phalen). Otros ejemplos de anormalidades de los tejidos blandos son la bursitis del olécranon, epicondilitis (es decir, codo de tenista), entesitis (p. ej., tendinitis del tendón de Aquiles) y puntos dolorosos desencadenantes que acompañan a la fibromialgia.

VALORACIÓN DE MOLESTIAS REUMÁTICAS REGIONALES

Todo paciente debe valorarse en forma lógica y detallada, pero muchos casos con síntomas musculoesqueléticos circunscritos son secundarios a diversas enfermedades comunes que exhiben un patrón predecible de inicio, evolución y localización; a menudo se pueden diagnosticar de inmediato con base en la información clínica y ciertas maniobras o pruebas. Casi todas las articulaciones se pueden valorar de esta forma, pero a continuación se describe la valoración de las cuatro regiones anatómicas que se lesionan con mayor frecuencia: mano, hombro, cadera y rodilla.

DOLOR DE MANO

El dolor circunscrito o unilateral de la mano es resultado de traumatismos, sobreuso, infección o artritis reactiva o inducida por cristales. En cambio, el dolor de ambas manos sugiere una enfermedad degenerativa (p. ej., OA), generalizada o inflamatoria/inmunitaria (p. ej., RA). La distribución o patrón del dolor articular es muy sugestivo de determinadas enfermedades (fig. 393-3). Por tanto, la OA (o artritis degenerativa) se manifiesta por dolor de las articulaciones interfalángicas distales (DIP) e interfalángicas proximales (PIP) con hipertrofia ósea suficiente como para generar nódulos de Heberden y Bouchard, respectivamente. El dolor, con o sin edema óseo en la base del pulgar (primera articulación carpometacarpiana) también es altamente sugestivo de OA. Por el contrario, la RA tiende a generar problemas simétricos y poliarticulares de las PIP, articulaciones metacarpofalángicas (MCP), intercarpianas y carpometacarpianas (muñeca) con dolor e hipertrofia palpable del tejido sinovial. La artritis psoriásica simula el patrón de lesión articular observado en la OA (articulaciones DIP y PIP) pero se distingue por la presencia de signos inflamatorios (eritema, calor, edema sinovial) con o sin lesión carpiana, uñas punteadas u onicólisis. Mientras que las subluxaciones laterales o mediales en las articulaciones PIP o DIP suelen ser secundarias a OA inflamatoria o artritis psoriásica, las deformidades dorsales o ventrales (cuello de ganso o deformidad de botonero) son típicas de RA. Se debe descartar la posibilidad de hemocromatosis cuando se observan cambios degenerativos (hipertrofia ósea) en la segunda y tercera articulaciones MCP acompañadas de condrocalcinosis radiográfica o artritis episódica e inflamatoria de la muñeca.

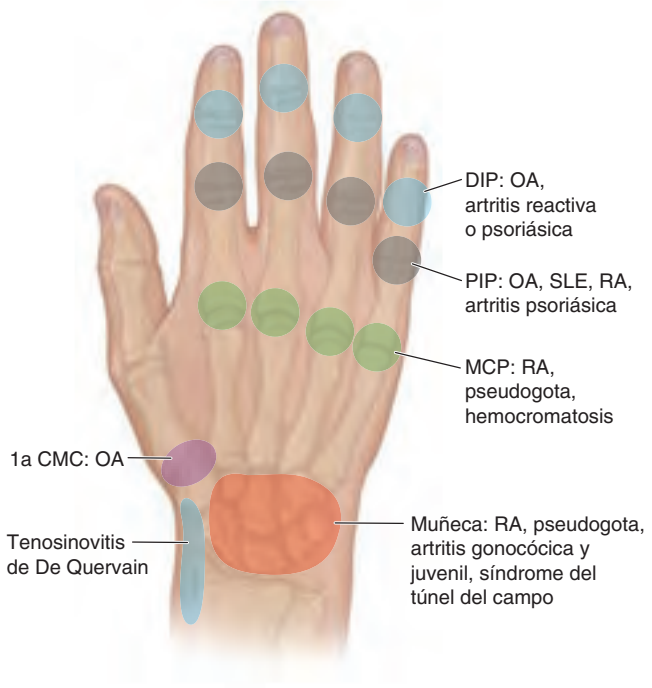


FIGURA 393-3. Lugares de afección de la mano o la muñeca y sus posibles asociaciones con enfermedades. DIP, interfalángica distal; OA, osteoartritis; PIP, interfalángica proximal; SLE, lupus eritematoso sistémico; RA, artritis reumatoide; MCP, metacarpofalángica; CMC, carpometacarpiana. *(Tomado de JJ Cush et al.: Evaluation of musculoskeletal complaints, en Rheumatology: Diagnosis and Therapeutics, 2nd ed, JJ Cush et al [eds.] Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 3-20. Utilizado con autorización del Dr. John J. Cush.)*

La dactilitis se manifiesta como edema de los tejidos blandos de un solo dedo, que adquiere aspecto de salchicha. Las causas más frecuentes de ésta son artritis psoriásica, espondiloartritis, espondilitis juvenil, conjuntivopatía mixta, esclerodermia, sarcoidosis y drepanocitosis. Es posible que la tumefacción del tejido blando afecte el dorso de la mano y la muñeca, e indique una tenosinovitis del tendón extensor causada, posiblemente, por infección gonocócica, gota o por artritis inflamatoria (p. ej., RA). Los signos que sugieren tenosinovitis son calor, tumefacción o edema con fóvea y se confirma cuando la tumefacción de los tejidos blandos sigue el camino de los movimientos tendinosos, como flexión y extensión de los dedos o cuando se induce dolor al estirar las vainas tendinosas extensoras (flexión de los dedos, distal a las articulaciones MCP manteniendo la muñeca en posición neutra y fija).

El dolor focal en la muñeca localizado en la cara radial puede ser causado por una tenosinovitis de De Quervain secundaria a inflamación de las vainas de los tendones y que afecta el abductor largo y el extensor corto del pulgar (fig. 393-3). Este cuadro suele ser consecuencia de uso excesivo o se desarrolla después de un embarazo, y puede diagnosticarse con la prueba de Finkelstein. Dicha prueba es positiva cuando el dolor local de la muñeca aparece después de flexionar el pulgar sobre la palma de la mano y ponerlo dentro del puño cerrado mientras el paciente mueve la mano hacia abajo con la muñeca en desviación cubital.

El síndrome del túnel del carpo es otro trastorno común de la extremidad superior y se debe a la compresión del nervio mediano en el interior del túnel del carpo, lo que se traduce en parestesias del pulgar, de los dedos segundo y tercero y de la mitad radial del cuarto, así como en ocasiones, atrofia de la musculatura tenar. El síndrome del túnel del carpo suele asociarse a embarazo, edema, traumatismos, artrosis, artritis inflamatoria y trastornos infiltrativos (p. ej., amiloidosis). Los signos de Tinel o Phalen positivos corroboran el diagnóstico. En ambas pruebas, el golpeteo repetido con el pulgar de la cara palmar de la muñeca (signo de Tinel) o la presión sobre las superficies extensoras de las dos muñecas flexionadas una contra otra (signo de Phalen). La sensibilidad reducida y especificidad moderada de estas pruebas obliga a realizar una prueba de velocidad de la conducción nerviosa para confirmar el diagnóstico.

DOLOR DE HOMBRO

En la valoración de los trastornos del hombro, el médico debe buscar en forma cuidadosa antecedentes de traumatismos, infecciones, enfermedades inflamatorias, riesgos laborales o enfermedades cervicales previas. Además, se pregunta sobre las actividades o movimientos que desencadenan el dolor. El dolor, durante el movimiento en cualquier plano sugiere artritis y el dolor con un movimiento activo específico sugiere un problema periarticular (no articular). El dolor de hombro se origina en las articulaciones glenohumeral o acromioclavicular, la bolsa subacromial (subdeltoidea) o los tejidos blandos periarticulares (p. ej., fibromialgia, rotura/tendinitis del manguito de los rotadores) o en la columna cervical **(fig. 393-4)**. Es frecuente que el dolor de hombro proceda de la columna cervical, aunque también puede hacerlo desde lesiones intratorácicas (p. ej., un tumor de Pancoast) o de enfermedades que afectan vesícula biliar, hígado o diafragma. Las mismas causas viscerales se manifiestan también en forma de dolor escapular circunscrito. El médico sospecha la presencia de fibromialgia cuando el dolor glenohumeral se acompaña de dolor periarticular difuso (p. ej., subacromial o bicipital) y puntos hiperalgésicos (en el trapecio o el supraespinoso). Hay que desplazar el hombro por todo su arco de movimiento, tanto de manera activa como pasiva (con ayuda del explorador): flexión hacia delante, extensión, abducción, aducción y rotación. La inspección manual de las estructuras periarticulares suele proporcionar información diagnóstica útil. El mejor método para detectar la lesión glenohumeral es colocar el pulgar sobre la articulación glenohumeral en el punto medial e inferior a la apófisis coracoides y presionar en sentido anterior mientras se rota en sentido interno y externo la cabeza humeral. El dolor circunscrito a esta región indica patología glenohumeral. Rara vez es posible palpar un derrame sinovial o de los tejidos, pero cuando existe sugiere infección, RA, amiloidosis o una laceración aguda del manguito de los rotadores. El médico debe aplicar presión manual directa sobre la bolsa subacromial, que se encuentra por fuera e inmediatamente debajo del acromion. La bursitis subacromial es una causa frecuente de dolor en el hombro (fig. 393-4). Por delante de la bolsa subacromial, el tendón bicipital sigue su trayecto en el surco bicipital. La mejor forma de identificarlo es por palpación en el surco haciendo que el paciente rote el húmero hacia adentro y afuera. La presión directa sobre el tendón puede inducir un dolor indicativo de tendinitis bicipital. La palpación de la articulación acromioclavicular puede desencadenar dolor local o revelar hipertrofia ósea o tumefacción sinovial. Aunque la artrosis y la RA suelen afectar la articulación acromioclavicular, es poco frecuente que la artrosis afecte la articulación glenohumeral, a menos que se deba a una causa traumática o laboral.

La tendinitis o el desgarro del manguito de los rotadores es causa muy frecuente de dolor en el hombro. Casi 30% de los ancianos padece hombro doloroso y la causa principal es la tendinitis o laceración del manguito de los rotadores. Este manguito está formado por cuatro tendones que fijan a la escápula al tercio proximal del húmero (supraespinoso, infraespinoso, redondo menor y subescapular). De éstos, el supraespinoso es el que se lesiona con más frecuencia. Se debe sospechar de tendinitis del manguito de los rotadores cuando existe dolor durante la abducción activa (mas no durante la abducción pasiva), dolor sobre la cara lateral del deltoides, dolor nocturno y evidencia de pellizcamiento (dolor durante las actividades en las que el brazo se coloca por arriba de la cabeza). El médico lleva a cabo la maniobra de Neer en busca de pinzamiento elevando el brazo del paciente en flexión forzada mientras estabiliza y evita la rotación de la escápula. El signo se considera positivo cuando ocurre dolor después de los 180° de flexión anterógrada. En los ancianos es frecuente la laceración del manguito de los rotadores y muchas veces es secundaria a un traumatismo; se manifiesta de la misma manera que la tendinitis. La prueba del brazo péndulo es anormal cuando existe patología del supraespinoso y se demuestra realizando abducción pasiva del brazo a 90°. Si el paciente no puede sostener el brazo en forma activa o no puede bajar el brazo lentamente sin dejarlo caer, la prueba es positiva. El mejor método para confirmar tendinitis o laceración del manguito de los rotadores es la MRI o la ecografía.

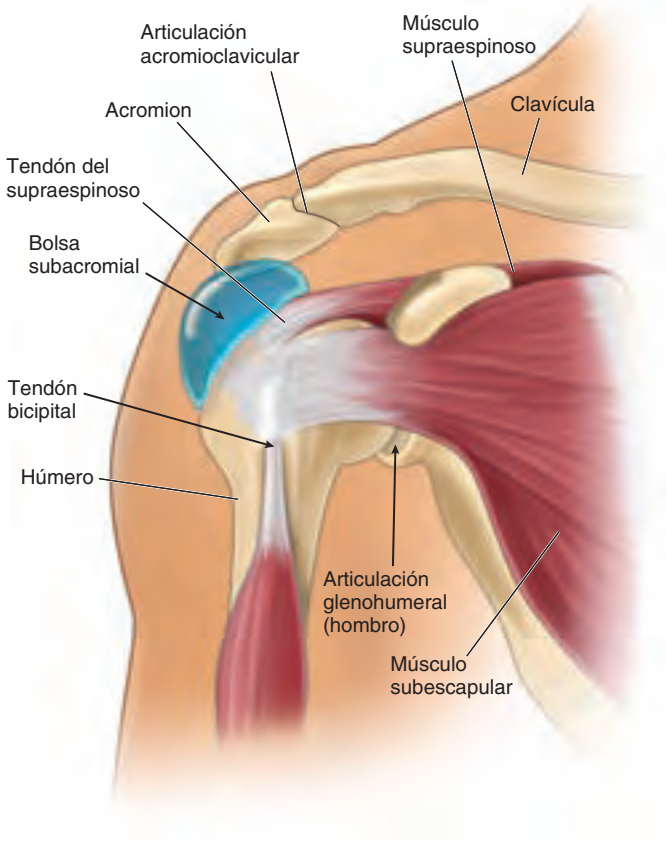


FIGURA 393-4. Orígenes del hombro doloroso. El esquema de hombro indica con ***flechas*** los orígenes anatómicos del hombro doloroso.

DOLOR DE RODILLA

El dolor de rodilla es secundario a anomalías intraarticulares (OR, RA), periarticulares (bursitis anserina, distensión del ligamento colateral) o es referido desde una anomalía de cadera. La anamnesis detallada permite establecer la cronología del dolor de rodilla y la presencia de algún factor predisponente, traumatismo o fármaco que pudiera ser la causa de la molestia. Así, un trastorno rotuliano femoral (p. ej., artrosis) puede originar dolor en la cara anterior de la rodilla que aumenta al subir escaleras. También es importante observar la marcha del paciente. Hay que inspeccionar de manera cuidadosa la rodilla en posición de pie (cargando) y en decúbito prono y descartar tumefacción, eritema, alteraciones de la alineación, traumatismo visible (contusiones, heridas) o deterioro muscular, y discrepancia en la longitud de las piernas. El defecto de alineación más frecuente en la rodilla es el *genu varum* (pierna arqueada) o *genu valgum* (piernas en X) resultado de la pérdida asimétrica de cartílago en la porción medial o lateral. La tumefacción ósea de la articulación de la rodilla suele ser secundaria a alteraciones óseas hipertróficas, comunes en trastornos como artrosis y artropatía neuropática. La tumefacción causada por la hipertrofia de las estructuras intrasinoviales (aumento del tamaño de la sinovial o derrame articular) puede manifestarse con fluctuación, peloteo o como un aumento del tejido blando en la bolsa suprarrotuliana (reflexión superior de la cavidad sinovial) o en la zona interna o externa de la rodilla. Los derrames articulares pueden detectarse también por el peloteo de la rótula hacia abajo por el surco femoral, o explorando el "signo del bulto". Con la rodilla extendida, el médico comprime manualmente, u "ordeña", el líquido sinovial en sentido inferior desde la bolsa suprarrotuliana a un lado de la rótula. Al aplicar presión manual lateral a la rótula se puede observar la desviación de líquido sinovial (abultamiento) hacia la cara medial. Es importante tener en cuenta que esta maniobra sólo es eficaz para detectar un

derrame pequeño o moderado (<100 mL). Muchos trastornos inflamatorios como artritis reumatoide, gota, pseudogota y artritis reactiva se extienden hasta la articulación de la rodilla originando dolor, rigidez, tumefacción o calor. La mejor forma de palpar un *quiste* poplíteo *de Baker* es con la rodilla parcialmente flexionada; dicho quiste se observa mejor con el paciente de pie y las rodillas completamente extendidas para observar la presencia de hinchazón poplítea desde la proyección posterior.

La bursitis anserina es un trastorno que comúnmente se pasa por alto y que puede causar dolor de la rodilla en los adultos. La bolsa anserina del pie se ubica bajo la inserción de los tendones conjuntos (sartorio, grácil, semitendinoso) en la porción proximal de la cara anteromedial de la tibia y duele como consecuencia de un traumatismo, sobreuso o inflamación. En los pacientes con fibromialgia, obesidad y osteoartritis rotuliana la bursitis casi siempre es dolorosa. Otras bursitis se pueden presentar también con dolor de rodilla. La bolsa prerrotuliana es superficial y se encuentra sobre la parte inferior de la rótula. La bolsa infrarrotuliana es más profunda; se halla por debajo del ligamento rotuliano, antes de su inserción en la tuberosidad anterior de la tibia.

Las alteraciones internas de la rodilla pueden ser causadas por traumatismos o procesos degenerativos. La lesión del cartílago del menisco (interno o externo) suele manifestarse con dolor crónico o intermitente en la rodilla. Debe pensarse en esta lesión en caso de antecedente traumático o de actividad deportiva y cuando el paciente relata síntomas de bloqueo, chasquidos o sensación de que la articulación "cede". Con la rodilla flexionada a 90° y con el pie del paciente sobre la mesa, el dolor durante la palpación de la línea articular o al aplicar presión en la rodilla en sentido lateral o medial, sugiere rotura de menisco. La prueba de McMurray positiva puede indicar un desgarro del menisco. Para realizarla, se fija la rodilla en flexión de 90° y entonces se extiende la pierna, al mismo tiempo que se rota hacia adentro o afuera. Un chasquido doloroso durante la rotación interna puede indicar rotura del menisco externo, y el dolor durante la rotación externa, rotura del menisco interno. Por último, si el paciente tiene dolor de inicio súbito, posiblemente con tumefacción, antecedentes de traumatismo o un aspirado de líquido sinovial macroscópicamente hemático, se sospecha lesión de los ligamentos cruzados. La mejor forma de explorar estos ligamentos consiste en provocar el signo del cajón. Con el paciente en decúbito dorsal se flexiona parcialmente la rodilla y se estabiliza el pie sobre una superficie. El médico debe intentar desplazar en forma manual la tibia hacia adelante o atrás en relación con el fémur. Si se detecta un movimiento anterior es probable que la lesión afecte el ligamento cruzado anterior. Por el contrario, un movimiento significativo hacia atrás indica lesión del ligamento cruzado posterior. La comparación con el lado opuesto ayuda a valorar el significado del desplazamiento anterior o posterior.

DOLOR DE CADERA

La mejor forma de valorar la cadera es observando la marcha del paciente y explorando la amplitud de sus movimientos. La mayoría de enfermos que se quejan de "dolor de cadera" lo localiza en un solo lado y en la parte posterior, o en la musculatura glútea (fig. 393-5). Este tipo de dolor tiende a irradiarse en sentido inferior sobre la cara posterolateral del muslo y se acompaña o no de lumbalgia. Este cuadro clínico a menudo es resultado de una artritis degenerativa de columna vertebral o discos lumbosacros y con frecuencia tiene una distribución por dermatomas extendiéndose en las raíces nerviosas de L4 a S1. La ciática es consecuencia del choque de los nervios L4, L5 o S1 (p. ej., por una hernia de disco) y se manifiesta en forma de dolor neuropático unilateral que se extiende desde la región glútea sobre la cara posterolateral de la pierna hasta el pie. Otros pacientes localizan el "dolor de cadera" lateralmente al área que cubre la bolsa trocantérica. Debido a la profundidad de esta bolsa, no suelen encontrarse tumefacción ni calor. El diagnóstico de bursitis trocantérica puede confirmarse comprobando la sensibilidad al dolor en un punto sobre aquélla. El dolor glúteo y trocantérico también puede indicar fibromialgia subyacente. Es posible que el dolor limite el arco de movimiento. El dolor en la articulación de la cadera es menos frecuente y tiende a localizarse por adelante, sobre el ligamento inguinal; puede radiarse hacia adentro, en dirección a la ingle, o a lo largo de la cara anteromedial del muslo. En raras ocasiones, el antecedente de traumatismo o de artritis inflamatoria permite sugerir el diagnóstico de bursitis del iliopsoas. El dolor asociado a este tipo de bursitis tiende a empeorar con la hiperextensión de la cadera, y muchos pacientes prefieren flexionar y rotar en forma externa la cadera para reducir el dolor provocado por una bolsa distendida.

PRUEBAS DE LABORATORIO

La mayoría de los trastornos musculoesqueléticos pueden diagnosticarse fácilmente por medio de anamnesis y exploración física completas. Otro objetivo de la visita inicial consiste en determinar si son necesarios estudios adicionales o se requiere instaurar un tratamiento inmediato. Se debe realizar una valoración ulterior en caso de 1) problemas monoarticulares; 2) problemas traumáticos o inflamatorios; 3) presencia de datos neurológicos; 4) manifestaciones generalizadas, o 5) síntomas crónicos (>6 semanas) y falta de respuesta a las medidas paliativas. La amplitud y naturaleza de las pruebas adicionales deben estar guiadas por las manifestaciones clínicas y por la sospecha diagnóstica inicial. Los resultados de los análisis de laboratorio se utilizan para confirmar un diagnóstico clínico específico y no como herramienta de detección ni para valorar a los pacientes con molestias reumáticas vagas. El uso indiscriminado de extensas baterías de pruebas diagnósticas y de procedimientos radiológicos rara vez es un medio útil y económicamente racional de establecer un diagnóstico.

Además de una biometría hemática completa con recuento diferencial de leucocitos, el estudio sistemático debe incluir la determinación de un indicador de fase aguda, como la tasa de eritrosedimentación (ESR) o la proteína C reactiva, que puede ayudar a discriminar los trastornos musculoesqueléticos inflamatorios de los no inflamatorios. Las dos determinaciones son poco costosas y fáciles de hacer; sus valores se aumentan en casos de infecciones, inflamación, trastornos autoinmunitarios, neoplasias, embarazo, insuficiencia renal, edad avanzada e hiperlipidemia. Rara vez se observa elevación excesiva de los reactivos de la fase aguda (CRP, ESR) sin evidencia de un trastorno grave (p. ej., septicemia, pleuropericarditis, polimialgia reumática, arteritis de células gigantes, enfermedad de Still del adulto).

El ácido úrico sérico es útil para el diagnóstico de gota y para vigilar la respuesta al tratamiento destinado a reducir el urato. El ácido úrico, producto terminal del metabolismo de purinas, se excreta de forma predominante por la orina. Sus valores séricos varían de 238 a 516 µmol/L (4.0 a 8.6 mg/100 mL) en varones; cifras menores [178 a 351 µmol/L (3.0 a 5.9 mg/100 mL)] en mujeres son producto de los efectos uricosúricos de estrógenos. La concentración en orina por lo común es <750 mg/24 h. La hiperuricemia [en particular concentraciones >535 µmol/L (9 mg/100 mL)] tiene relación con una mayor incidencia de gota y nefrolitiasis, aunque no

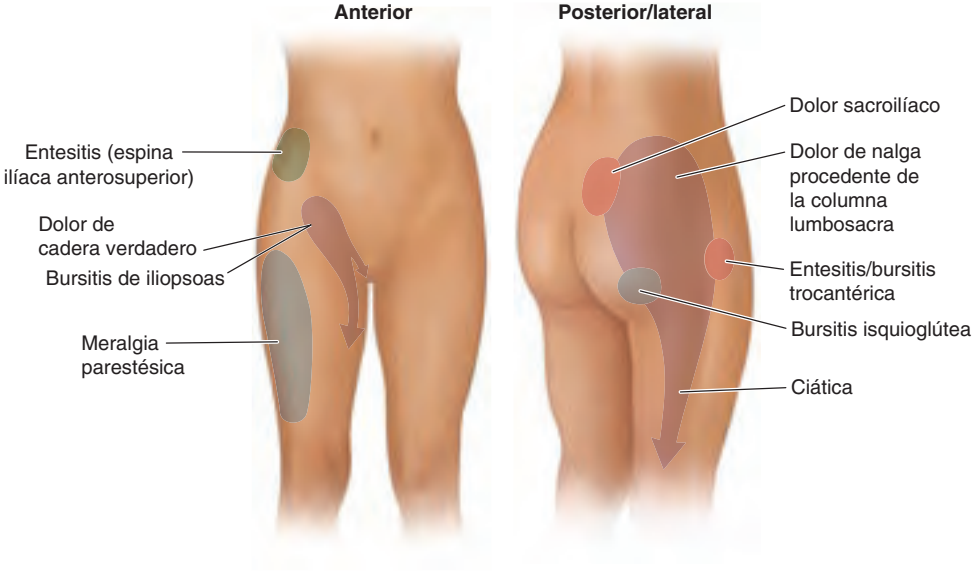


FIGURA 393-5. Origen del dolor y las disestesias de cadera. *(Tomado de JJ Cush et al.: Evaluation of musculoskeletal complaints, en Rheumatology: Diagnosis and Therapeutics, 2nd ed, JJ Cush et al.: [eds.] Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2005, pp 3-20. Utilizado con autorización del Dr. John J. Cush.)*

muestra una correlación precisa con la intensidad de la enfermedad. La concentración de ácido úrico (y el riesgo de gota) puede aumentar por metabolopatías congénitas (síndrome de Lesch-Nyhan), cuadros patológicos (insuficiencia renal, enfermedades mieloproliferativas o psoriasis) o drogas-fármacos (alcohol, citotóxicos o tiazídicos). Si bien en casi todos los pacientes se observa hiperuricemia en algún momento de la enfermedad, hasta 5% de los pacientes con un episodio agudo de gota muestra una concentración normal de ácido úrico, al parecer a causa de que la inflamación aguda aumenta la excreción de ácido úrico. Para valorar la respuesta al tratamiento hipouricémico o la quimioterapia, es útil vigilar el ácido úrico sérico, porque la meta del tratamiento es reducir el urato sérico a <6 mg/100 mL.

Las pruebas serológicas de factor reumatoide, anticuerpos contra péptidos citrulinados cíclicos (CCP, *cyclic citrullinated peptide*), anticuerpos antinucleares (ANA), concentración de complemento, anticuerpos citoplásmicos contra neutrófilos (ANCA, *antineutrophil cytoplasmic antibodies*) o anti-Lyme y la concentración de antiestreptolisina (ASO) sólo se realizan cuando existen datos clínicos que sugieren un diagnóstico pertinente, puesto que tienen un valor predictivo muy reducido cuando se utilizan con fines de detección, en especial cuando es baja la probabilidad antes del estudio. Para la mayor parte de éstos, es inútil repetir las pruebas serológicas o llevar a cabo pruebas seriadas. Si bien entre 4 y 5% de la población sana tendrá resultados positivos en las pruebas de factor reumatoide y ANA, sólo 1 y <0.4% de la población padecerá artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico (SLE), respectivamente. La IgM de factor reumatoide (autoanticuerpos contra la porción Fc de la IgG) se observa en 80% de los pacientes con artritis reumatoide y en concentración reducida también en los pacientes con infecciones crónicas (tuberculosis, lepra, hepatitis); otras enfermedades autoinmunitarias (lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren) y enfermedades crónicas pulmonares, hepáticas o renales. Al considerar la posibilidad de RA, es importante medir el RF y los anticuerpos anti-CCP séricos, porque éstos son complementarios. La sensibilidad de ambos es similar pero los anticuerpos contra CCP son más específicos que el RF. En la RA, la detección de los anticuerpos contra CCP y del factor reumatoide pudiera conllevar un mayor riesgo de que exista poliartritis erosiva más grave. En casi todos los individuos con SLE se identifican anticuerpos antinucleares y también pueden detectarse en sujetos con otras enfermedades autoinmunitarias (polimiositis, esclerodermia, síndrome antifosfolípidos, síndrome de Sjögren); lupus farmacoinducido (cuadro 393-2); hepatopatías o nefropatías crónicas y senectud. Los ANA aparecen en 5% de los adultos, e incluso en 14% de los ancianos o en sujetos con enfermedades crónicas. La detección de dichos anticuerpos es muy sensible pero poco específica para la detección de lupus, porque la sola enfermedad ocasiona sólo 1 a 2% de todos los resultados positivos. La interpretación de una prueba positiva de ANA podría depender de la magnitud del título y de las características observadas en la microscopia de inmunofluorescencia (**cuadro 393-4**). Las imágenes difusas y "moteadas" son menos específicas, en tanto que la imagen periférica o de "aureola" (vinculada con autoanticuerpos contra DNA nativo de doble cadena) es muy específica y sugerente de lupus. Se observan patrones centroméros en los pacientes con esclerodermia limitada [calcinosis, fenómeno de Raynaud, lesión esofágica, esclerodactilia, síndrome de telangiectasia (CREST)] o esclerosis biliar primaria y patrones nucleolares en los pacientes con esclerosis generalizada difusa o miositis inflamatoria.

CUADRO 393-4 Imágenes de anticuerpos antinucleares (ANA) y correspondencia clínica

Imagen de ANA	Antígeno identificado	Correlación clínica
Difusa	Desoxirribonucleoproteínas	Inespecífica
	Histonas	Lupus farmacoinducido, lupus
Periférica (aureola)	Ds-ADN	50% de los casos de lupus eritematoso sistémico (específico)
Moteada	U1-RNP	>90% de MCTD
	Sm	30% de SLE (específico)
	Ro (SS-A)	60% de casos de síndrome de Sjögren; SCLE, lupus neonatal y lupus con negatividad de ANA
	La (SS-B)	50% de síndrome de Sjögren y 15% de lupus
	Scl-70	40% de esclerodermia difusa
	PM-1	Polimiositis (PM) y dermatomiositis
	Jo-1	PM con/neumonitis y artritis
Nucleolar	RNA polimerasa I, otros	40% de PSS
Centrómera	Cinetocoro	75% de CREST (esclerodermia limitada)

Abreviaturas: ANA, anticuerpos antinucleares; CREST, calcinosis cutánea, fenómeno de Raynaud, trastorno de la motilidad esofágica; esclerodactilia y telangiectasia; MCTD, enfermedad mixta de tejido conjuntivo; PSS, esclerosis sistémica progresiva; SCLE, lupus eritematoso cutáneo subagudo; SLE, lupus eritematoso sistémico.

La aspiración y el análisis de líquido sinovial siempre están indicados en la monoartritis aguda o si se sospecha una artropatía infecciosa o inducida por cristales. Las características de dicho líquido permiten diferenciar entre cuadros no inflamatorios e inflamatorios, por el análisis de su aspecto, viscosidad y número de células. No se recomiendan las pruebas para medir glucosa, proteínas, deshidrogenasa láctica, ácido láctico o los autoanticuerpos en el líquido sinovial ya que no tienen utilidad diagnóstica. El líquido sinovial normal es claro, de color pajizo pálido y viscoso, fundamentalmente por las altas concentraciones de hialuronato. El líquido sinovial no inflamatorio es claro, viscoso y de color ámbar, con recuento leucocítico <2 000/μL en el que predominan células mononucleares. La viscosidad del líquido sinovial se valora haciendo que drene de la jeringa gota a gota; normalmente se observa un efecto de filancia, ya que la gota deja una larga cola tras de sí. Los derrames causados por artrosis o traumatismos suelen tener esta viscosidad típica. En cambio, el líquido inflamatorio es turbio y amarillento, con aumento del número de leucocitos (2 000 a 50 000 células/μL) y predominio de polimorfonucleares; su viscosidad es menor, su concentración de hialuronato es baja y no forma cola o ésta es muy pequeña cuando se deja caer una gota. Los derrames de ese tipo se observan en la artritis reumatoide, la gota y otras artritis inflamatorias. El líquido séptico es opaco y purulento y el número de leucocitos por lo común es >50 000 células/μL con predominio de polimorfonucleares (>75%) y poca viscosidad. El derrame de ese tipo es característico de la artritis séptica, pero también puede ocurrir en la RA o la gota. El líquido sinovial hemorrágico puede surgir en traumatismos, hemartrosis o artritis neuropática. En la **figura 393-6** se incluye un algoritmo para la aspiración y el análisis del líquido sinovial. Es importante el análisis inmediato de tal material, para detectar su aspecto, viscosidad y número de células. Los cristales de urato monosódico (propios de la gota) se identifican por microscopio polarizado, son largos, acuiformes, con birrefringencia negativa y por lo común intracelulares. En la condrocalcinosis y la pseudogota los cristales de pirofosfato cálcico dihidratado por lo común son cortos, romboidales y con birrefringencia positiva. Siempre que se sospeche una infección debe realizarse tinción de Gram y cultivo del líquido sinovial. Si la sospecha es de artritis gonocócica, lo indicado es sembrar inmediatamente el líquido en un medio de cultivo adecuado. En el líquido de las monoartritis crónicas deben hacerse cultivos para *M. tuberculosis* y hongos. Por último, hay que señalar que una misma articulación puede sufrir a la vez una artritis inducida por cristales e infecciosa.

DIAGNÓSTICO POR IMAGEN EN LAS ENFERMEDADES ARTICULARES

Las radiografías simples son una herramienta valiosa para el diagnóstico y la estadificación de los trastornos articulares. Cuando existen antecedentes de traumatismos, sospecha de infección crónica, incapacidad progresiva o afección monoarticular, si se considera la posibilidad de alteraciones terapéuticas o cuando se desea una valoración inicial de lo que parece un proceso crónico, las radiografías simples son de gran utilidad. Sin embargo, en la mayor parte de las enfermedades inflamatorias, las radiografías iniciales rara vez ayudan a establecer el diagnóstico y pueden mostrar sólo tumefacción de las partes blandas o desmineralización yuxtaarticular. A medida que la enfermedad avanza pueden desarrollarse calcificaciones (de tejidos blandos, cartílago o hueso), reducción del espacio articular, erosiones, anquilosis ósea, neoformación ósea (esclerosis, formación de osteofitos o periostitis) o quistes subcondrales, que pueden sugerir entidades específicas. La consulta al radiólogo ayuda a determinar la técnica y posición adecuadas y evita la necesidad de estudios ulteriores.

Las nuevas técnicas de imagen mejoran la sensibilidad diagnóstica y facilitan el diagnóstico precoz en un número limitado de trastornos articulares, por lo que están indicadas en circunstancias concretas en que las radiografías ordinarias no resultan suficientes o no tienen valor diagnóstico (**cuadro 393-5**). La *ecografía* es útil para detectar anomalías de los tejidos blandos como tendinitis, tenosinovitis, entesitis, bursitis y neuropatías por atrapamiento. El uso más extendido, el costo más reducido, la tecnología mejorada y los transductores más específicos para cada región, permi-

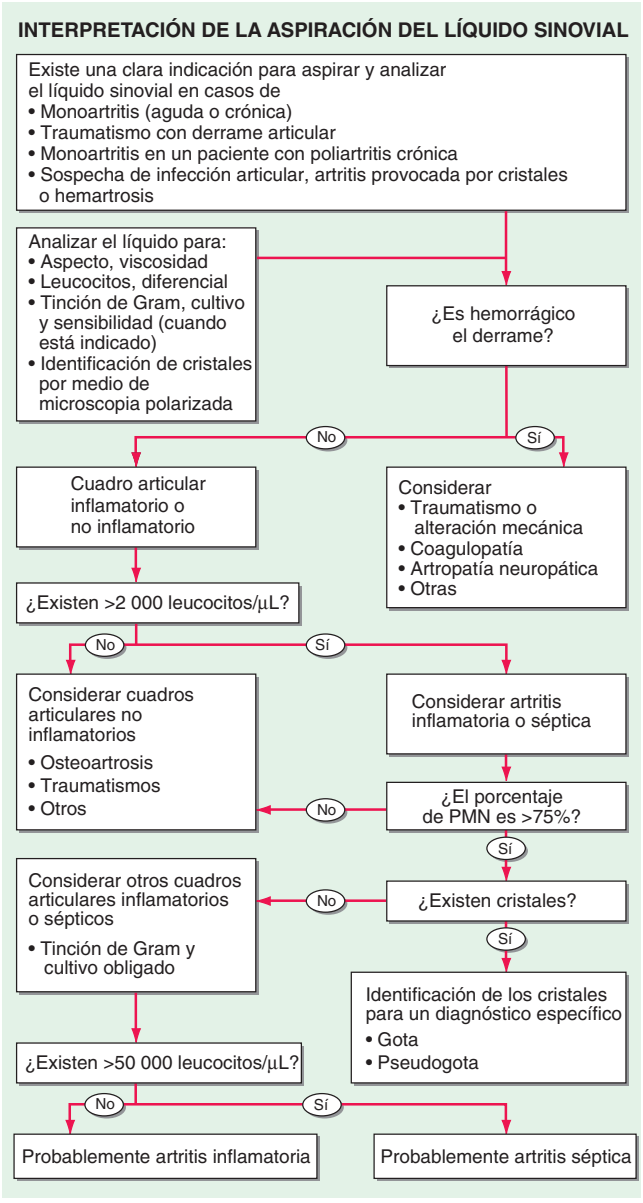


FIGURA 393-6. Algoritmo para el uso y la interpretación de la aspiración y el análisis del líquido sinovial. PMN, leucocitos polimorfonucleares.

ten actualmente utilizarla en pacientes ambulatorios. Como su costo es reducido, es portátil y se utiliza más ampliamente, la ecografía ha crecido y constituye el método preferido para valorar los quistes sinoviales (de Baker), laceraciones del manguito de los rotadores, tendinitis y lesiones de tendones y depósito de cristales en el cartílago.

El Doppler permite identificar desde el principio sinovitis y erosiones óseas. La *gammagrafía con isótopos radiactivos* es muy sensible pero poco específica para detectar alteraciones inflamatorias o metabólicas del hueso o las estructuras blandas periarticulares. La mayor utilidad de la gammagrafía es la evaluación de cuerpo completo (grado y distribución) de las lesiones esqueléticas (neoplasias, enfermedad de Paget) y para valorar a los pacientes con poliartralgias no diagnosticadas, buscando artritis oculta. Conforme se ha utilizado más la ecografía y la MRI, se ha dejado de utilizar la gammagrafía. La resolución con contraste tan limitada de los tejidos de la gammagrafía impide distinguir entre un problema óseo y uno periarticular, por lo que se debe realizar además MRI. Se ha utilizado gammagrafía con leucocitos marcados con ^{99m}TC, ^{67}Ga o ^{111}In en gran variedad de trastornos articulares con diversos índices de éxito (cuadro 393-5). La gammagrafía con [^{99m}Tc] difosfato, es útil para identificar infecciones óseas, neoplasias, inflamación, mayor irrigación, remodelación ósea, formación heterotópica de hueso o necrosis avascular, pero en la mayoría de los casos se prefiere la resonancia magnética. Es muy sensible, aunque poco específica, en el diagnóstico de las alteraciones inflamatorias y metabólicas del hueso y de las estructuras periarticulares formadas por tejidos

CUADRO 393-5 Imagenología diagnóstica de las enfermedades musculoesqueléticas

Método	Duración del estudio, horas	Costo[a]	Indicaciones actuales
Ecografía	<1	++	Quiste sinovial (Baker)
			Laceraciones del manguito de los rotadores
			Bursitis, tendinitis, lesión tendinosa
			Entesitis
			Síndrome del túnel carpiano
			Depósito de urato o pirofosfato de calcio en el cartílago
			Detección precoz de inflamación o erosión sinovial
			Inyección bajo guía ecográfica/artrocentesis
Gammagrafía con isótopos radiactivos			
^{99m}Tc	1-4	++	Búsqueda de metástasis óseas
			Valoración de enfermedad de Paget
			Identificación de artritis oculta en pacientes con poliartralgias sin diagnóstico preciso
^{111}In-WBC	24	+++	Infección aguda
			Infección de una prótesis
			Osteomielitis aguda
^{67}Ga	24-48	++++	Infección aguda y crónica
			Osteomielitis aguda
Tomografía computarizada (CT)	<1	+++	Hernia de un disco intervertebral
			Sacroileítis
			Estenosis raquídea
			Traumatismo de columna vertebral
			Osteoma osteoide
			Fractura por sobrecarga
CT de energía doble	<1	NA	Depósitos de ácido úrico
			Localización de tofos
Resonancia magnética	1/2-2	++++	Necrosis avascular
			Osteomielitis
			Artritis séptica, prótesis articulares infectadas
			Sacroileítis incipiente
			Trastornos intraarticulares y lesiones de tejidos blandos
			Trastornos del esqueleto axial y médula espinal
			Hernia de disco intervertebral
			Sinovitis vellonodular pigmentada
			Patología inflamatoria y metabólica de los músculos

[a] Costo relativo del estudio imagenológico.

Abreviaturas: NA, no disponible en el comercio; WBC, leucocitos.

blandos. El método con galio utiliza ^{67}Ga, que se liga a la transferrina y la lactoferrina de suero y células, y es captada preferentemente por neutrófilos, macrófagos, bacterias y células tumorales (como el linfoma). Este método se utiliza en especial en la identificación de una infección o un cáncer oculto. Se ha utilizado el "rastreo" con leucocitos marcados con ^{111}In para detectar osteomielitis e infecciones o artritis inflamatoria. Pese a su utilidad, cualquiera de los dos métodos comentados (indio o galio) ha sido sustituido en gran medida por MRI, excepto si se sospecha que hay una infección en las prótesis articulares.

La *CT* proporciona una visualización detallada del esqueleto axial. Con ella es posible valorar de modo eficaz articulaciones que eran difíciles de visualizar por radiografía (como la cigoapofisaria, las sacroilíacas, las esternoclaviculares y de la cadera). La CT ha sido útil en el diagnóstico de

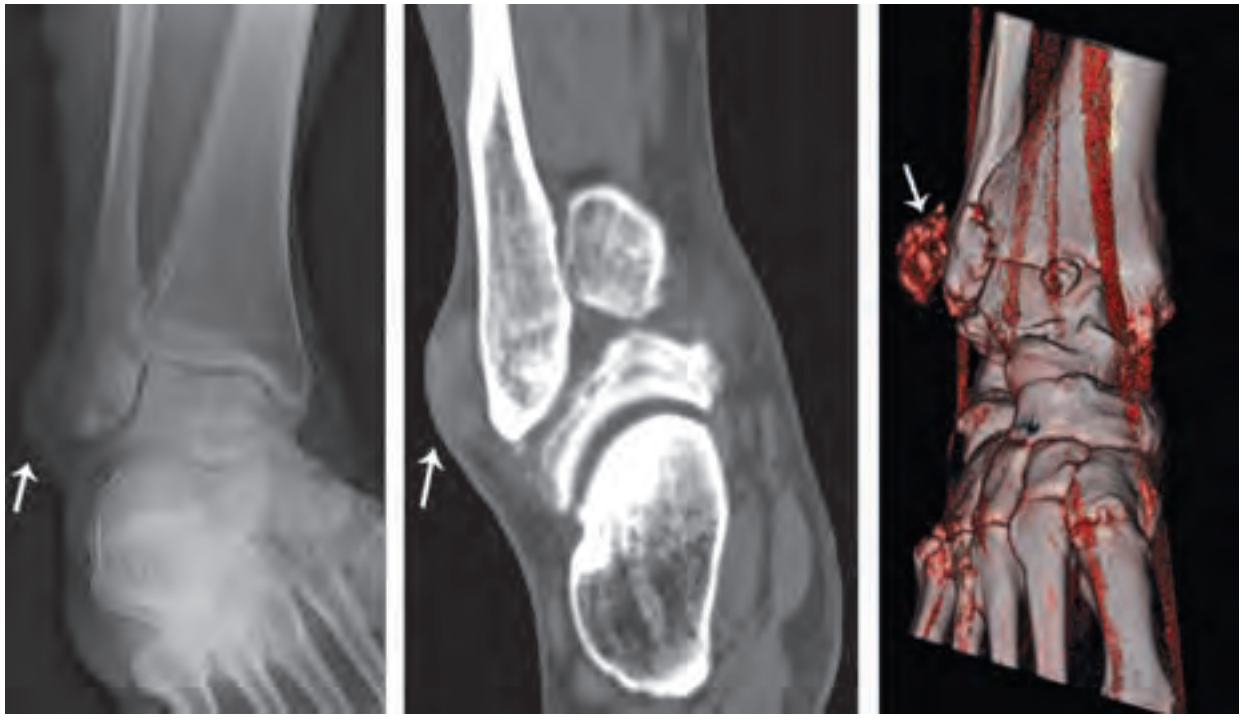


FIGURA 393-7. Tomografía computarizada de energía doble (DECT) en una mujer de 45 años de edad con edema del tobillo derecho alrededor del maléolo lateral. Imagen coronal de una DECT tridimensional reformateada con "renderización" de volumen demostrando que el tumor consta de urato monosódico (***rojo***) confirmando un tofo (***flecha***). *(Utilizado con autorización de Nicolaou et al.: AJR 194:1072, 2010).*

síndromes de lumbalgia (p. ej., para diferenciar entre estenosis raquídea y la hernia de disco), sacroileítis, osteoma osteoide y fracturas por fatiga. Una nueva técnica que es rápida, rentable y sensible para el diagnóstico de embolia pulmonar o fracturas poco manifiestas, a menudo dentro del marco de signos inicialmente equívocos, es la CT helicoidal o espiral (con angiografía con medio de contraste o sin ella). Es posible recomendar la CT de alta resolución para valorar alguna neumopatía infiltrante sospechada o confirmada (como esclerodermia o pulmón reumatoide). El uso reciente de técnicas combinadas [CT con emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*)/CT o CT de emisión de fotón único (SPECT, *single photon emission computed tomography*)] en la valoración en busca de metástasis ha incorporado a la CT para obtener una mejor localización anatómica de las anomalías detectadas por gammagrafía.

El radiofármaco más utilizado en la PETscan es la ^{18}F-fluorodesoxiglucosa (FDG). La PET/CT con FDG se ha utilizado muy poco para la valoración de la artritis séptica o inflamatoria. La CT de doble energía (DECT), diseñada en urología para identificar cálculos urinarios, ha resultado ser muy sensible y específica para identificar y medir el depósito de ácido úrico en los tejidos **(fig. 393-7)**. Con la *MRI* se ha ampliado notablemente la capacidad de visualizar estructuras musculoesqueléticas. Tiene la ventaja de generar imágenes en múltiples planos con detalle anatómico fino y resolución por contraste **(fig. 393-8)**, que mejora sensiblemente la posibilidad de visualizar la médula ósea y estructuras periarticulares blandas. A pesar de que es más costosa y tiene un tiempo de realización más largo que la CT, la resonancia se ha vuelto la técnica preferida en valoración de trastornos musculoesqueléticos complejos.

Por medio de la resonancia magnética se pueden obtener imágenes de aponeurosis, vasos, nervios, músculos, cartílagos, ligamentos, tendones, *pannus*, derrames sinoviales y médula ósea. La visualización de estructuras particulares se puede mejorar si se altera la secuencia de pulsos para generar un eco-espín con predominio de T1 o T2, un eco de gradiente o recuperación de la inversión [incluida la recuperación de inversión de tau corta (STIR, *short tau inversion recovery*)]. La MRI, por su sensibilidad para identificar cambios de la grasa medular, es una técnica sensible pero inespecífica para la detección de osteonecrosis, osteomielitis e inflamación de médula que denote sinovitis u osteítis suprayacentes (fig. 393-8). Esta técnica, al mejorar la resolución de tejidos blandos, es más sensible que la artrografía o la CT en el diagnóstico de lesiones de tales estructuras (desgarros de meniscos y del manguito de rotadores); perturbaciones intraarticulares; anomalías de médula ósea (osteonecrosis, mieloma) y daño de médula espinal o raíces nerviosas, sinovitis o pérdida o daño de cartílago.

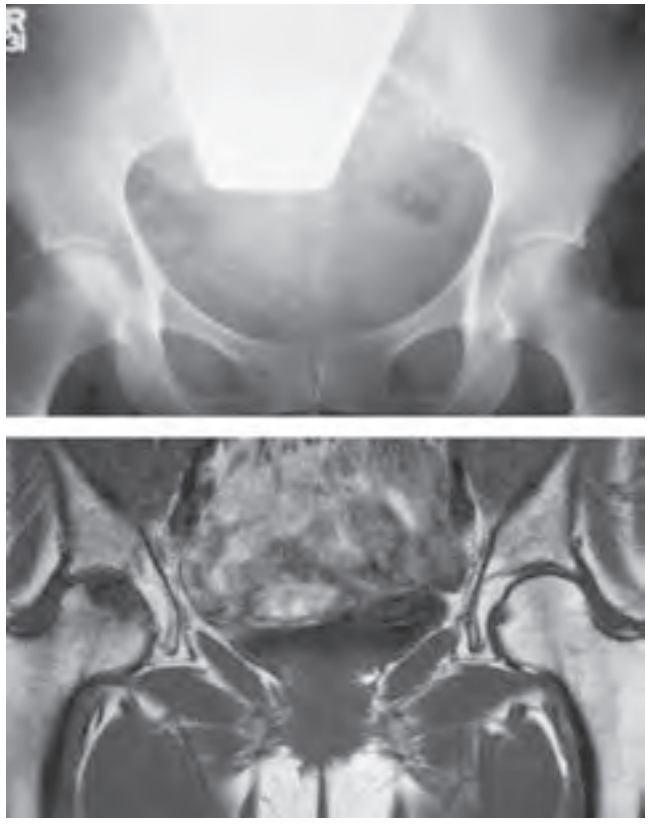


FIGURA 393-8. Sensibilidad superior de la MRI en el diagnóstico de osteonecrosis de la cabeza femoral. Una mujer de 45 años tratada con glucocorticoides en dosis altas experimentó dolor en la cadera derecha. Las radiografías ordinarias (***arriba***) mostraron sólo una esclerosis leve de la cadera femoral derecha. La MRI ponderada en T1 (***abajo***) reveló una señal de baja densidad en la cadera femoral derecha, diagnóstica de osteonecrosis.

Agradecimiento

El autor agradece las contribuciones del Dr. Peter E. Lipsky en las ediciones previas.

394 Osteoartritis

David T. Felson

La osteoartritis (OA, *osteoarthritis*) es el tipo más frecuente de artritis. Su prevalencia alta, en especial en el anciano y la cifra importante de discapacidad que origina, la convierten en una causa importante de incapacidad en los ancianos. Las poblaciones de países del continente americano y de Europa incluyen números cada vez mayores de ancianos, y el incremento de la prevalencia de la obesidad que constituye un factor importante de riesgo, han hecho que aumente la frecuencia de la osteoartritis. En Estados Unidos para 2020 la prevalencia de la enfermedad aumentará entre 66 y 100 por ciento.

La OA afecta algunas articulaciones, pero no otras **(fig. 394-1)**. Entre las más afectadas están la columna cervical y la lumbosacra, la cadera, las rodillas y la primera articulación metatarsofalángica (MTP, *metatarsalphalangeal joint*). En las manos, el ataque es más frecuente en las articulaciones interfalángicas distales y proximales y la base del pulgar. Por lo común no hay afectación de la muñeca (carpo), codo y tobillo (tarso). Las articulaciones, en el sentido evolutivo, fueron diseñadas para animales que aún caminaban con cuatro miembros y ello explica la aparición de OA en articulaciones que no estaban destinadas a soportar tareas de humanos como la de pinzamiento (OA en la base del pulgar) o la marcha con el cuerpo erecto (OA de rodillas y caderas). Algunas articulaciones, como los tarsos, no sufrieron ataque porque su cartílago articular era extraordinariamente resistente a las grandes cargas.

La OA se diagnostica con base en anomalías estructurales o en los síntomas que ellas generan. De acuerdo con estudios de necropsia, en los ancianos son casi indefectibles los cambios estructurales de la enfermedad; comprenden pérdida articular (en las radiografías se identifica como disminución del espacio interarticular) y la presencia de osteofitos. Muchos sujetos con signos radiográficos de OA no tienen manifestaciones en articulaciones, y a pesar de que es interesante la prevalencia de anomalías estructurales en el conocimiento de la patogenia del trastorno, lo que importa más desde la perspectiva clínica es la prevalencia de la osteoartritis sintomática. Los síntomas, por lo general dolor articular, son los que rigen el grado de discapacidad, las visitas al médico y los costos de la atención médica.

En Estados Unidos la OA sintomática de la rodilla (dolor casi en todo el día en los últimos 30 días en una rodilla, sumado a las manifestaciones radiográficas de OA en esa articulación), se observan en casi 12% de personas ≥60 años y 6% de todos los adultos ≥30 años. La OA coxofemoral sintomática aparece en 33%, en promedio, de los casos de la enfermedad de la rodilla. Desde el punto de vista radiográfico la OA de la mano y la aparición de hipertrofia ósea de las articulaciones afectadas de las manos **(fig. 394-2)** son

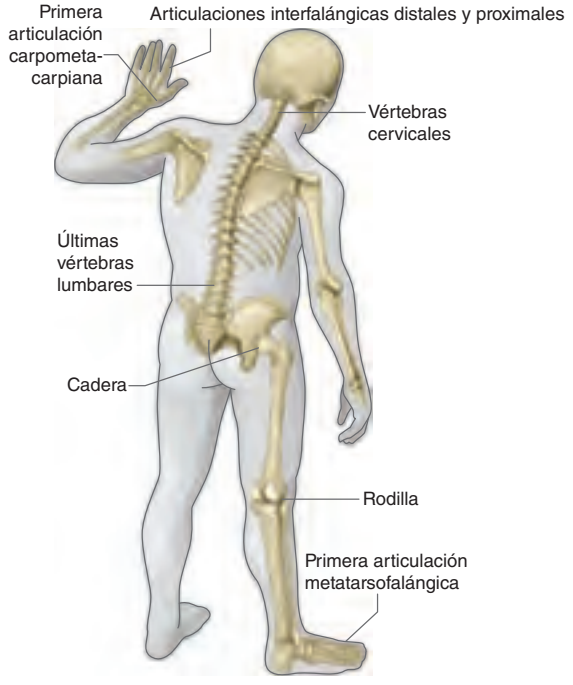


FIGURA 394-1. Articulaciones afectadas por la osteoartritis.

FIGURA 394-2. Osteoartritis grave de las manos que afecta las articulaciones interfalángicas distales (nódulos de Heberden) e interfalángicas proximales (nódulos de Bouchard). No se advierte hipertrofia ósea neta de otros sitios de las manos, como la base del pulgar.

muy frecuentes en los ancianos, pero muchos casos no son sintomáticos. Incluso en tal situación la OA sintomática de la mano aparece en casi 10% de los ancianos y a menudo causa limitación funcional mesurable.

La prevalencia de OA aumenta de forma extraordinaria con el envejecimiento. Sea cual sea su definición, la enfermedad es poco común en adultos <40 años y su prevalencia aumenta en personas >60 años. También es un padecimiento que, cuando menos en sujetos en la etapa media de la vida y en ancianos, es mucho más frecuente en las mujeres que en los varones y las diferencias de género en cuanto a la prevalencia aumentan cuando envejece la población.

Los signos radiográficos de OA son comunes en la zona baja del dorso y en el cuello, pero la dorsalgia y la cervicalgia no se han vinculado con los datos radiográficos de OA. Por tal razón los dos tipos de dolor se exponen por separado **(cap. 22)**.

DEFINICIÓN

La osteoartritis es una falla articular, enfermedad en la que todas las estructuras articulares han mostrado cambios patológicos a menudo concertadamente. El signo patológico propio de la enfermedad es la pérdida del cartílago hialino de la articulación que aparece en forma focal y al inicio, no uniforme; se acompaña de aumento del espesor y de la esclerosis en la lámina subcondral de hueso, de proliferación de osteofitos en el borde articular y estiramiento de la cápsula articular, y sinovitis leve en muchas articulaciones afectadas, y de debilidad de los músculos que las unen. En las rodillas, parte del trastorno es la degeneración del menisco. La "deficiencia" articular es producto de innumerables mecanismos y vías, pero la fase inicial suele ser el daño articular en el marco de la ineficacia de mecanismos protectores.

MECANISMOS DE PROTECCIÓN ARTICULAR Y SU INEFICACIA

Los elementos protectores en la articulación incluyen la cápsula y los ligamentos articulares, los músculos, los nervios aferentes sensitivos y el hueso subyacente. La cápsula y los ligamentos actúan como elementos protectores de la articulación al fijar un límite para la excursión y con ellos definir el arco de movimiento articular.

El líquido sinovial disminuye la fricción entre las superficies del cartílago articular y constituye uno de los elementos principales de protección contra el desgaste cartilaginoso inducido por la fricción; dicha función de lubricación depende del ácido hialurónico y de la molécula llamada *lubricina*, glucoproteína mucinosa secretada por los fibroblastos sinoviales, cuya concentración disminuye después de daño articular, y en caso de inflamación sinovial.

Los ligamentos, junto con la piel y los tendones suprayacentes contienen nervios aferentes sensitivos, y mecanorreceptores, cuya actividad es desencadenada con frecuencias diferentes en todo el arco de movimiento de la articulación, y así envían impulsos de retroalimentación por medio de la médula espinal a los músculos y tendones. Como consecuencia, los músculos y tendones asumen la tensión exacta en puntos adecuados de la excursión articular para actuar como protectores articulares óptimos en anticipación de la carga de la articulación.

Los músculos y los tendones que se distribuyen a uno y otro lados de la articulación son elementos fundamentales de protección articular. Sus contracciones coordinadas en el momento exacto del movimiento de la estructura generan la fuerza y aceleración apropiadas para que la extremidad realice sus tareas. Las tensiones focales a uno y otro lados de la articulación son llevadas al mínimo por contracción muscular que desacelera la articulación antes del impacto y asegura que en el momento en que surge

el impacto articular se le distribuya ampliamente a uno y otro lados de la superficie articular.

La falla de estos elementos de protección agrava el peligro de daño articular y osteoartritis. Por ejemplo, en animales, surge rápidamente la enfermedad cuando se secciona el nervio sensitivo que viene de la articulación, y se induce lesión de ella. En forma similar, en los seres humanos la artropatía de Charcot es una osteoartritis grave y de evolución rápida y surge cuando aparece daño articular mínimo en presencia de neuropatía periférica de la columna posterior. Otro ejemplo de falla del elemento protector en la articulación es la rotura de los ligamentos, causa identificada de aparición y evolución tempranas de OA.

CARTÍLAGO Y SU FUNCIÓN EN LA INSUFICIENCIA ARTICULAR

Además de ser un tejido que fácilmente puede ser objetivo de enfermedades, el cartílago actúa más bien como protector de la articulación. Forma un borde fino de tejido en las epífisis de dos huesos, uno frente a otro, y está lubricado por líquido sinovial para el deslizamiento prácticamente sin fricción alguna, y con ello el movimiento de ambas estructuras. La capacidad compresible del cartílago en comparación con la del hueso hace que la articulación sea capaz de absorber impactos.

Los cambios incipientes de OA pueden aparecer en el cartílago y las anomalías en éste aceleran la aparición y evolución de enfermedades. Las dos macromoléculas importantes de tal tejido son la colágena tipo 2, que confiere al cartílago su potencia tensil y el agrecano, una macromolécula de proteoglucano que está unida al ácido hialurónico y consiste en glucosaminoglucanos con fuertes cargas negativas. En el cartílago normal la colágena tipo 2 está entremezclada íntimamente y en los intersticios de los filamentos que aportan las moléculas de agrecano, de tal forma que hay una gran proximidad entre unas y otras, gracias a las moléculas con carga fuertemente negativa. La molécula de agrecano, por la repulsión electrostática de sus cargas negativas, confiere al cartílago su resistencia compresiva. Los condrocitos, células que están dentro de dicho tejido avascular, sintetizan todos los elementos de la matriz. La membrana sinovial y los condrocitos sintetizan y liberan citocinas y factores de crecimiento, que proporcionan retroalimentación que a su vez modula la síntesis de moléculas para la matriz **(fig. 394-3)**. La síntesis y catabolismo de la matriz cartilaginosa se encuentran en equilibrio dinámico en el que repercute el ambiente de citocinas y factor del crecimiento. Las cargas mecánicas y osmóticas a las que son sometidas los condrocitos, provoca que estas células alteren su expresión génica y aumenten la producción de citocinas inflamatorias y enzimas que degradan la matriz. Mientras los condrocitos sintetizan enzimas numerosas, las metaloproteinasas (MMP) de la matriz (en especial colagenasas y ASAMTS-5) son enzimas fundamentales en la degradación de la matriz del cartílago. Tanto la colagenasa como las agrecanasas actúan principalmente en la matriz territorial que rodea los condrocitos; sin embargo, conforme avanza el proceso osteoartrítico, sus actividades y efectos se diseminan en toda la matriz, en particular en las capas superficiales de cartílago.

La membrana sinovial, cartílago y hueso repercuten en el avance de la enfermedad a través de citocinas, quimiocinas e incluso activación del complemento (fig. 394-3). Estas sustancias actúan sobre los receptores de superficie de los condrocitos y finalmente tienen efectos transcripcionales. Los fragmentos de matriz liberados del cartílago estimulan sinovitis. Una de las citocinas más importantes es la interleucina (IL) 1β, que ejerce sus efectos transcripcionales en los condrocitos, estimulando la producción de proteinasas y suprimiendo la síntesis de matriz cartilaginosa. El factor de necrosis tumoral (TNF) α tiene una función similar a la de IL-1. Estas citocinas inducen además a los condrocitos para que sinteticen prostaglandina E_2 y óxido nítrico, que tienen efectos complejos sobre la síntesis y degradación de la matriz. En las etapas iniciales de la respuesta de matriz a la lesión y en la reacción sana a las cargas, el efecto neto de la estimulación de citocina pudiera ser la síntesis de matriz, pero al final, la combinación de efectos en los condrocitos induce la degradación de la matriz. Las enzimas de la matriz son "contenidas" y frenadas por inhibidores de la activación que incluyen el inhibidor hístico de metaloproteinasa (TIMP, *tissue inhibitor of metalloproteinase*). Los factores de crecimiento también forman parte de esta red compleja e intervienen de manera importante el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 y el factor transformador de crecimiento β, para estimular el desarrollo de osteofitos. Mientras que el cartílago articular sano es avascular en parte por la presencia de inhibidores de la angiogénesis, el cartílago enfermo se caracteriza por la invasión de vasos sanguíneos provenientes del hueso subyacente y la proliferación vascular en la membrana sinovial. El factor del crecimiento endotelial vascular (VEGF) en el cartílago y hueso repercute en este fenómeno. Estos vasos sanguíneos se acompañan de nervios que proporcionan nocicepción.

Quizá como resultado de daño oxidativo crónico, los condrocitos articulares muestran deficiencia de su capacidad sintética con la edad mientras conservan su potencial para producir mediadores proinflamatorios y enzimas degradadoras de la matriz, datos característicos del fenotipo secretor senil. Estos condrocitos no pueden mantener la homeostasis de los tejidos (p. ej., después de una agresión mecánica o inflamatoria). Por tanto, con la edad, el cartílago se lesiona fácilmente con contusiones mínimas que en ocasiones pasan inadvertidas, incluidas las que forman parte de las actividades diarias.

El cartílago de la OA se caracteriza por disminución gradual de agrecano, desdoblamiento de la matriz de colágena fuertemente entretejida y pérdida de colágena tipo 2. Con estos cambios aumenta la vulnerabilidad del cartílago, que pierde su rigidez compresiva.

FACTORES DE RIESGO

La vulnerabilidad y la sobrecarga del cartílago constituyen los dos factores principales que contribuyen a la génesis de la osteoartritis. En primer lugar, la articulación vulnerable con disfuncionalidad de sus elementos de protección termina por mostrar osteoartritis con mínimos niveles de sobrecarga, tal vez como los que surgen en las actividades de la vida diaria. En segundo lugar, la articulación de personas jóvenes con elementos de

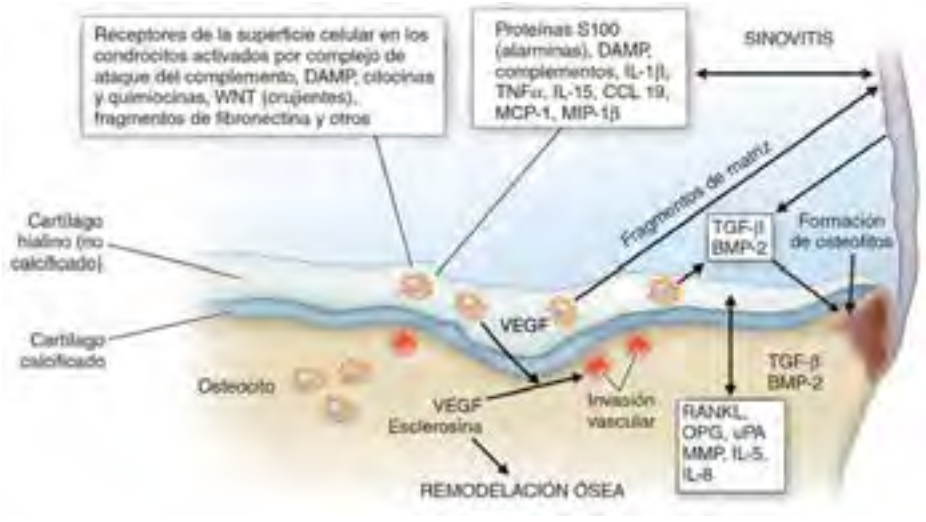


FIGURA 394-3. Ciertos factores que participan en el proceso osteoartrítico incluidos los condrocitos, hueso y membrana sinovial. La sinovitis provoca liberación de citocinas, alarminas, moléculas de patrones moleculares asociados a daño (DAMP) y complemento, que activan a los condrocitos en los receptores de la superficie celular. Los condrocitos producen moléculas de matriz (colágena tipo 2, agrecano) y las enzimas encargadas de degradar a la matriz (p. ej., ADAMTS-5 y metaloproteinasas de matriz [MMP]). El hueso se invade a través del cartílago calcificado, lo que se desencadena gracias al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y otras moléculas. IL, interleucina; TGF, factor transformador del crecimiento; TNF, factor de necrosis tumoral. *(Tomado de RF Loeser et al.: Arthritis Rheum 64:1697, 2012.)*

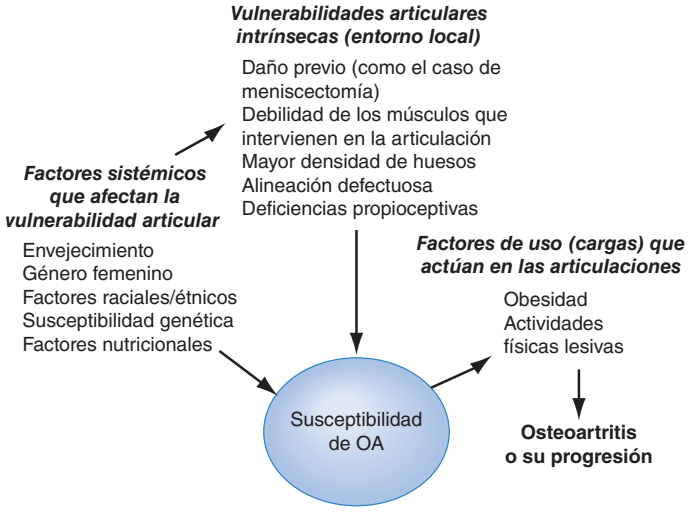


FIGURA 394-4. Los factores de riesgo de osteoartritis contribuyen a la susceptibilidad de la articulación (factores de índole general u otros en el entorno articular local) o agravan el riesgo por la sobrecarga que imponen a la articulación. Por lo común se necesita que se combinen los factores de sobrecarga y susceptibilidad para ocasionar un cuadro patológico o su progresión.

protección competentes, hace que se necesite una lesión importante y aguda o la sobrecarga por largo tiempo para desencadenar enfermedad. Es posible entender los factores de riesgo de OA en términos del efecto que ejercen en la vulnerabilidad y en las sobrecargas articulares (fig. 394-4).

FACTORES DE RIESGO GENERALES

El envejecimiento constituye el factor de riesgo más importante para la aparición de OA. Los signos radiográficos de la enfermedad son raros en personas menores de 40 años; sin embargo, en algunas articulaciones de las manos la enfermedad aparece en >50% de personas mayores de 70 años. El envejecimiento intensifica la vulnerabilidad articular, por varios mecanismos. La carga dinámica de las articulaciones estimula la síntesis de matriz de colágena por parte de los condrocitos en el cartílago joven, en tanto que el cartílago envejecido reacciona con menor intensidad a tales estímulos. En parte, a causa de dicha ineficacia para sintetizar matriz con las sobrecargas, el cartílago se adelgaza con la edad y esta capa, de menor espesor, tiene que soportar mayores fuerzas de corte en sus planos basales y está expuesto a un mayor riesgo de daño. También los elementos protectores de la articulación se tornan cada vez más inoperantes con el envejecimiento. Los músculos que se extienden a uno y otro lados de la articulación se debilitan con el envejecimiento y pueden reaccionar con mayor lentitud a los impulsos que les llegan. Los estímulos nerviosos sensitivos se lentifican con la edad, y retardan el asa de retroalimentación de los mecanorreceptores a músculos y tendones vinculados con su tensión y su posición. Los ligamentos se distienden con la edad y de esta forma se tornan menos capaces de absorber impulsos. Los factores mencionados actúan concertadamente para intensificar la vulnerabilidad de articulaciones más viejas, a la osteoartritis.

Las ancianas están expuestas a un mayor peligro de presentar OA en todas las articulaciones, riesgo que se intensifica cuando las personas llegan al sexto decenio de la vida. La pérdida hormonal con la menopausia puede contribuir a dicho riesgo, pero son pocos los conocimientos de la vulnerabilidad peculiar de las ancianas en comparación con la que muestran los varones, a la aparición de osteoartritis.

CARACTERÍSTICAS HEREDITARIAS Y GENÉTICA

La OA es una enfermedad altamente heredable, pero tal propiedad varía con cada articulación. Se sabe que la mitad de los casos de la enfermedad en la mano y en la cadera en la comunidad se atribuye a mecanismos de herencia, es decir, el trastorno ha estado presente en otros miembros de la familia. Sin embargo, el "elemento" hereditario en la OA de rodilla, en el mejor de los casos, es de 30%, y en algunos estudios se sugiere que no existe tal componente "transmisible". Muchas personas con OA tienen ataque de múltiples articulaciones, pero este fenotipo de "OA generalizada" rara vez se hereda, y más a menudo es consecuencia del envejecimiento.

En fecha reciente han surgido pruebas que han identificado mutaciones genéticas que conllevan un alto riesgo de OA, y una de ellas es el polimorfismo del gen del factor 5 de diferenciación de crecimiento. Este polimorfismo reduce la cantidad de GDF5; GDF5 influye principalmente en la forma de la articulación y quizá los genes que predisponen a padecer OA aumentan el riesgo de esta enfermedad con base en sus efectos sobre el desarrollo y forma de la articulación.

CONSIDERACIONES MUNDIALES

La OA de cadera es rara en China y en los migrantes de ese país a Estados Unidos. Sin embargo, la OA de las rodillas tiene casi la misma frecuencia (posiblemente más) en chinos que en caucásicos de Estados Unidos, y ésta constituye una causa importante de discapacidad en el país asiático, en particular en áreas rurales. Las diferencias anatómicas entre las articulaciones coxofemorales de los chinos y los estadounidenses caucásicos podrían explicar gran parte en la discrepancia de las tasas de prevalencia de la enfermedad en la cadera, y en ellas, las que afectan a caucásicos muestran mayor prevalencia de predisposiciones anatómicas a la aparición de OA. Las personas provenientes de África, pero no los estadounidenses de raza negra, también pueden mostrar una tasa muy baja de OA de la cadera.

FACTORES DE RIESGO EN EL ENTORNO ARTICULAR

Algunos factores de riesgo intensifican la vulnerabilidad de la articulación, a través de efectos locales en el entorno articular. Por ejemplo, al haber cambios en la anatomía articular, las cargas intraarticulares no se distribuyen de manera uniforme a través de la superficie de la articulación, sino más bien hay un incremento en las grandes tensiones focales. En la articulación coxofemoral, durante la vida fetal o en la niñez se suceden tres anomalías poco comunes del desarrollo que son la displasia congénita, la enfermedad de Legg-Perthes y el deslizamiento de la epífisis capital femoral, de modo que el niño queda con deformaciones de la anatomía coxofemoral, que a menudo culminan en etapa ulterior de la vida, en OA. Las niñas se afectan de modo predominante por la displasia acetabular, que es una forma poco intensa de luxación congénita, en tanto que en los niños hay una afectación mayor por parte de otras anomalías. De acuerdo con la intensidad de las anomalías anatómicas, la OA de la cadera afecta personas en el segmento joven de adultos (anomalías graves) o en la etapa media de la vida (anomalías leves).

Las lesiones de gran intensidad en una articulación también ocasionan anomalías anatómicas que las tornan susceptibles a la aparición de OA. Por ejemplo, la fractura a través de la superficie articular suele causar OA en articulaciones en que por demás es rara dicha enfermedad, como el tarso y el carpo. La necrosis avascular puede ocasionar colapso del hueso desvitalizado en la superficie articular, y producir irregularidades anatómicas y más adelante osteoartritis.

Los desgarros de estructuras ligamentosas y fibrocartilaginosas que protegen las articulaciones como el ligamento cruzado anterior y los meniscos de la rodilla y el rodete cotiloideo de la cadera agravan la susceptibilidad articular y pueden ocasionar OA prematura. Los desgarros de meniscos aumentan con el envejecimiento y si son crónicos suelen ser asintomáticos, pero ocasionan daño al cartílago vecino y OA acelerada. Incluso las lesiones en las que nunca se hizo un diagnóstico pueden aumentar el riesgo de OA. Por ejemplo, en sujetos del estudio Framingham, los varones con el antecedente de una lesión grave de la rodilla, pero no una operación, tuvieron un riesgo 3.5 veces mayor de presentar más adelante OA de tal articulación.

Otra causa de anomalías anatómicas es la alineación defectuosa en la articulación (fig. 394-5), lo cual se ha estudiado mejor en la rodilla que es el punto de apoyo del "brazo más largo" de palanca en el cuerpo. El *varo* de la

FIGURA 394-5. Los dos tipos de alineación defectuosa de la extremidad pélvica en el plano frontal: *varo*, en que se imponen cargas en el compartimiento interno de la articulación de la rodilla, y *valgo* en que el exceso de carga se impone en el compartimiento externo o lateral de dicha articulación.

rodilla con OA genera alto riesgo de pérdida de cartílago en el compartimiento interno de tal articulación, en tanto que el *valgo* en su alineación defectuosa predispone a pérdida rápida de cartílago en el compartimiento lateral o externo. La alineación deficiente causa dicho efecto al disminuir el área de contacto durante la imposición de cargas, lo cual intensifica la sobretensión en un área focal de cartílago y como paso siguiente ocurre pérdida de continuidad del mismo. Se han acumulado pruebas de que la alineación defectuosa de la rodilla, además de ocasionar pérdida del cartílago, también causa daño del hueso subyacente y lesiones de médula ósea identificadas en la MRI. La alineación defectuosa de la rodilla suele generar tal incremento de las fuerzas focales dentro de la articulación (tal como se manifiesta por sus efectos destructivos en el hueso subcondral), que las rodillas con alineación fuertemente anormal pueden estar destinadas a evolucionar y mostrar agravamiento, independientemente del estado de otros factores de riesgo.

La debilidad de los músculos cuádriceps que mueven la articulación de la rodilla agrava el riesgo de que surja OA dolorosa en la misma.

Los sujetos con OA de la rodilla tienen menor propiocepción en la articulación mencionada, situación que puede predisponerlos a progresión ulterior del problema. No se conoce en detalle la participación de hueso como "absorbente" de choques y de la carga del impacto, pero las personas con mayor densidad ósea están expuestas a un mayor riesgo de OA y ello sugiere que la resistencia del hueso al impacto durante el uso de la articulación pudiera intervenir en la génesis de la enfermedad.

FACTORES QUE APLICAN CARGA

Obesidad Durante la posición de pie sobre una extremidad se transmite en la rodilla peso corporal tres a seis veces mayor. Cualquier aumento ponderal puede ser multiplicado por el factor mencionado para conocer el exceso de fuerza que soporta la rodilla en personas con sobrepeso, durante la marcha. La obesidad es un factor de riesgo identificado y potente para la aparición de OA de la rodilla y en menor grado, de la cadera. La obesidad es un factor que antecede a la presencia de la enfermedad y no es sólo consecuencia de la inactividad que tienen los sujetos con el trastorno. Es un factor de riesgo mucho mayor de enfermedad en mujeres que en varones, y en mujeres es lineal la relación del peso con el riesgo de padecer la enfermedad, de modo que con cualquier incremento ponderal aumenta el riesgo en forma correspondiente. La pérdida de peso en mujeres disminuye el peligro de presentar enfermedad sintomática. La obesidad constituye un factor de riesgo de OA en articulaciones que soportan peso (de la mitad inferior del cuerpo) y además las personas obesas tienen síntomas más intensos que impone el padecimiento.

El efecto de la obesidad en la génesis y la evolución de la enfermedad es mediado más bien por el incremento de la carga en articulaciones que sostienen peso, como se observa en individuos con sobrepeso. Sin embargo, el vínculo modesto de la obesidad con un mayor riesgo de OA de la mano sugiere que puede existir un factor metabólico sistémico circulante en los obesos, que también interviene en dicho riesgo.

Uso repetitivo de la articulación Se conocen dos categorías del uso repetitivo de articulaciones, que son la ocupacional y las actividades físicas recreativas. Las personas que desempeñan tareas repetitivas como parte de su ocupación durante muchos años, están expuestas a un mayor riesgo de presentar OA en las articulaciones sometidas a tal función. Por ejemplo, los granjeros están expuestos a un gran riesgo de OA de la cadera, y los mineros, a frecuencias mayores de OA de rodillas y columna. Las personas cuyas tareas las obligan a flexión repetida de las rodillas o el levantamiento o transporte de cargas importantes, tienen una tasa alta de OA de rodillas. Una razón por la cual los trabajadores pueden tener la enfermedad es que durante largos días de trabajo sus músculos poco a poco se fatigan y dejan de proteger eficazmente las articulaciones.

Se recomienda que las personas adopten un estilo de vida activo, aunque los estudios a largo plazo del ejercicio no indican una relación constante entre el ejercicio y el riesgo de OA en la mayoría de las personas. Sin embargo, en las personas con articulaciones lesionadas aumenta el riesgo con ciertos tipos de ejercicio. Por ejemplo, los individuos con lesión previa de rodilla tienen mayor riesgo de padecer OA progresiva de rodilla si corren. Además, frente a los no corredores, los corredores profesionales y atletas olímpicos tienen mayor riesgo de padecer OA de rodilla y cadera. Por último, si bien los corredores recreativos no tienen mayor riesgo de padecer OA de rodilla, los estudios sugieren que tienen un riesgo ligeramente mayor de padecer OA de cadera.

ASPECTOS PATOLÓGICOS

Las características patológicas de la OA incluyen signos de afectación de muchas estructuras articulares en la enfermedad. Al inicio el cartílago presenta "deshilachamiento" de fibras superficiales e irregularidad. Al evolucionar el trastorno surgen en esa zona erosiones focales que al final se propagan en sentido inferior hasta el hueso subyacente. Con la evolución ulterior la erosión del cartílago hasta llegar al hueso se amplía para abarcar una proporción todavía mayor en la superficie articular, a pesar de que la OA sigue siendo una enfermedad focal con pérdida desigual de cartílago (fig. 394-6).

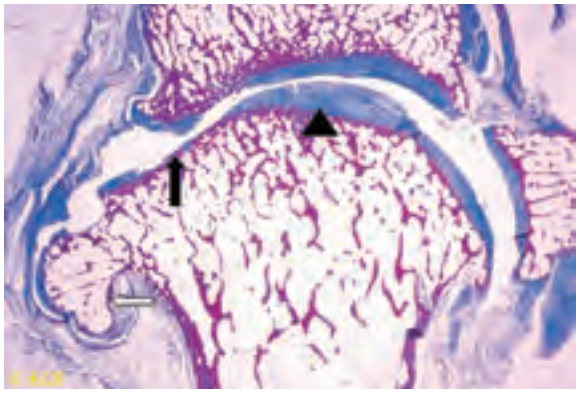


FIGURA 394-6. Cambios histopatológicos de la osteoartritis en la articulación del primer dedo del pie. Se destaca la pérdida no uniforme del cartílago (***punta de flecha*** *en comparación con* ***flecha sólida***); el mayor espesor de la cubierta de hueso subcondral (***flecha sólida***) y el osteofito (***flecha blanca***). *(Con autorización de la Colección de Laminillas del American College of Rheumatology.)*

Después del daño al cartílago los condrocitos experimentan mitosis y "agrupamiento". La actividad metabólica de los grupos de condrocitos es grande, el efecto neto de ella incluye inducir el agotamiento de proteoglucanos en la matriz que rodea a tales células; lo anterior se debe a que la catabolia es mayor que la actividad sintética o anabólica. Conforme surge y evoluciona la enfermedad queda dañada la matriz de colágena, quedan al descubierto las cargas negativas de los y el cartílago muestra turgencia por la tracción iónica de las moléculas de agua. En el cartílago dañado dejan de estar los proteoglucanos en gran cercanía, razón por la cual el cartílago no "rebota", es decir, recupera su forma original, después de soportar cargas, en comparación de como lo hace cuando está sano, y por ello queda vulnerable a más lesión. Los condrocitos a nivel basal del cartílago presentan apoptosis.

Con la pérdida del cartílago se altera el hueso subcondral. Estimulados por factores de crecimiento y citocinas, se activan los osteoclastos y osteoblastos en la lámina subcondral exactamente por debajo del cartílago. La formación de hueso causa engrosamiento y rigidez de la lámina subcondral que se manifiestan incluso antes de que se ulcere el cartílago. El traumatismo al hueso durante la sobrecarga articular puede ser el factor primario que induzca dicha respuesta ósea, y la cicatrización después de la lesión (que incluye microfractura) causa rigidez. Por lo común hay zonas pequeñas de osteonecrosis en articulaciones en la enfermedad avanzada. La necrosis del hueso también puede provenir del traumatismo de dicha estructura, con la aplicación de fuerzas de cizallamiento en microvasos, con lo cual se interrumpe el aporte sanguíneo a algunas zonas óseas.

En el borde de la articulación, cerca de zonas de pérdida cartilaginosa, se forman osteofitos que al inicio son proliferaciones de cartílago nuevo y al ser invadido el hueso por fibras nerviosas y por vasos, dicho cartílago se osifica. Los osteofitos constituyen un signo definitorio radiográfico propio de OA. En las articulaciones con alineación defectuosa los osteofitos pueden ser más grandes en el lado de la articulación sometida a la mayor parte de las sobrecargas (p. ej., en las articulaciones de *varo* los osteofitos son más grandes en el lado interno).

La membrana sinovial produce líquidos lubricantes para llevar al mínimo las fuerzas de cizallamiento durante el movimiento. En las articulaciones sanas, dicha membrana consiste en una sola capa discontinua llena de grasa y que contiene dos tipos de células, macrófagos y fibroblastos, pero en la OA a veces muestra edema e inflamación. Se advierte migración de macrófagos desde la periferia al interior del tejido y proliferan las células que revisten dicha membrana. Las enzimas secretadas por la membrana sinovial digieren la matriz del cartílago que ha sido "seccionada" y desprendida de la superficie del mismo.

En la cápsula articular se producen más cambios patológicos y ocurre distensión, edema y al final fibrosis.

El cuadro histopatológico de OA no es idéntico de una articulación a otra. En las articulaciones de las manos con OA intensa, por ejemplo, suele haber

erosiones de cartílago en el centro de la articulación, producidas probablemente por tensión o presión ósea desde el lado contrario de tal estructura.

En el estudio microscópico de muchas articulaciones en la etapa final de OA se identifican cristales de fosfato de calcio y de pirofosfato dihidratado de calcio; no se ha dilucidado su intervención en el cartílago osteoartrítico, pero su liberación del cartílago y su paso al espacio articular y al líquido sinovial posiblemente inducen la inflamación sinovial, la cual a su vez hace que se liberen enzimas y se desencadene la estimulación nociceptiva.

CAUSAS DEL DOLOR

El cartílago no posee fibras nerviosas y cuando se pierde en la articulación no ocurre dolor. Por tal razón, el dolor en la OA posiblemente proviene de estructuras fuera del cartílago. Entre las estructuras con fibras nerviosas en la articulación están la membrana sinovial, los ligamentos, la cápsula articular, los músculos y el hueso subcondral. Gran parte de las estructuras no se visualizan en las radiografías y la intensidad de los cambios radiográficos en la enfermedad casi no muestra correlación con la intensidad del dolor.

Con base en datos de estudios de MRI en rodillas con OA, en que se compararon las que tenían dolor con las que no lo tenían, y en estudios de "localización" topográfica del dolor a la palpación en articulaciones no anestesiadas, entre los orígenes posibles del dolor estuvieron situaciones como inflamación de la sinovial, derrames articulares y edema de médula ósea. En muchas de las articulaciones osteoartríticas (no en todas) surge sinovitis leve. Algunas articulaciones afectadas no presentan sinovitis, en tanto que otras tienen inflamación sinovial cuya intensidad se acerca a la de articulaciones con artritis reumatoide (cap. 380). La presencia de sinovitis en la MRI tiene relación con la presencia e intensidad del dolor de rodillas. La distensión capsular por el líquido intraarticular estimula a las fibras nociceptivas en esa zona, y en consecuencia, induce la aparición de dolor. La sobrecarga focal mayor como parte de la enfermedad, además de dañar el cartílago, probablemente también lesiona el hueso suprayacente y como consecuencia, en la MRI se advierte edema de médula ósea; en la imagen histológica este edema denota la presencia de microfracturas y cicatrices que son consecuencia del traumatismo. Tales lesiones pueden estimular las fibras nociceptivas de hueso. Asimismo, la presión hemostática en el interior del hueso aumenta en la OA y la mayor tensión en sí puede estimular las fibras nociceptivas y ocasionar dolor.

El dolor que surge desde el exterior de la articulación también puede localizarse en bolsas sinoviales en zonas cercanas a ella. Entre los orígenes frecuentes del dolor periarticular en la rodilla están la bursitis de la pata de ganso y el síndrome de la cintilla iliotibial.

En pacientes con dolor por OA crónica se altera el sistema nervioso como consecuencia de la enfermedad y estos cambios reducen el dominio inhibidor de la nocicepción y su distribución. La consecuencia de este fenómeno es alodinia e hiperalgesia en algunos pacientes con OA.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El dolor articular en la OA depende de la actividad. Nace en la articulación durante el uso de ella o después del mismo y poco a poco muestra resolución. Entre los ejemplos están el dolor de la rodilla o la cadera, cuando la persona asciende o desciende escaleras; el dolor en las articulaciones de la mitad inferior del cuerpo, durante la marcha y en el caso de la OA de la mano, el que ocurre durante las maniobras de cocina. Al inicio de la enfermedad el dolor es episódico, desencadenado a menudo por uno o dos días de uso excesivo de la articulación enferma, como el caso de la persona con OA de rodilla durante una carrera larga, que advierte el dolor algunos días después. Al evolucionar la enfermedad el dolor se torna continuo y comienza a molestar por la noche. La rigidez de la articulación afectada puede ser intensa, pero la rigidez matinal por lo regular dura <30 min.

En las rodillas puede haber "pérdida de la alineación" proveniente en parte de debilidad en músculos que cruzan la articulación. Síntomas mecánicos como el encorvamiento, la trabazón o la inmovilidad también pueden denotar la presencia de subluxación interna como la que ocurre con desgarros de meniscos, y por ello es necesaria la valoración. En la rodilla, el dolor que surge con actividades que obligan a la flexión de tal articulación como ascender escaleras y levantarse después de estar sentado en una silla, suele provenir del compartimiento rotulofemoral de la rodilla, que no se articula activamente hasta que la flexión se acerca a 35°.

La OA es la causa más frecuente de dolor crónico de la rodilla en personas >45 años, pero el número de entidades por incluir en el diagnóstico diferencial es grande. Es posible que exista artritis inflamatoria si durante la mañana es notable la rigidez y hay afectación de otras articulaciones. La bursitis suele aparecer alrededor de rodillas y caderas. La exploración física se orienta a dilucidar si el dolor a la palpación se manifiesta en la línea

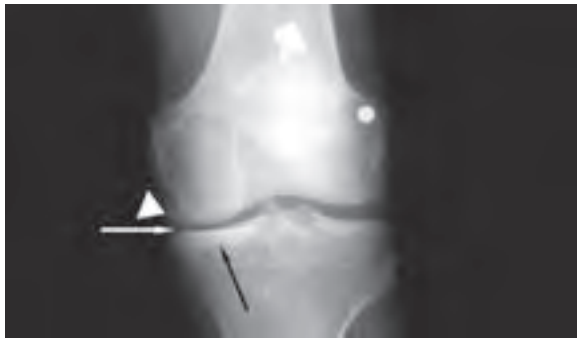


FIGURA 394-7. Radiografía de la rodilla con osteoartritis en su mitad interna. Se destaca el angostamiento del espacio interarticular en la mitad interna únicamente de la articulación (***flecha blanca***); la esclerosis ósea en el compartimiento interno o medial que constituye una prueba de engrosamiento de la cortical (***flecha negra***) y los osteofitos en la mitad interna del fémur (***triángulo blanco***).

articular (en la unión de los dos huesos alrededor de la cual se articulan las epífisis) o por fuera de ella. La bursitis de la pata de ganso, en sentido medial y distal a la rodilla, es una causa muy común de dolor crónico de la rodilla que puede mejorar con la inyección de glucocorticoides. El dolor nocturno intenso en caso de no haber OA terminal obliga a emprender investigaciones precisas. En el caso del dolor articular se detecta OA por la pérdida de la rotación interna en movimientos pasivos, y el dolor circunscrito a una zona por fuera de la articulación coxofemoral por lo común refleja la presencia de bursitis trocanteriana.

En el estudio de sujetos con OA no están indicadas sistemáticamente las pruebas hematológicas, salvo que los síntomas y los signos sugieran la presencia de artritis inflamatoria. El estudio de líquido sinovial suele ser más útil en el diagnóstico, que las radiografías; si en éste el recuento de leucocitos es >1 000 células por µL es posible que haya artritis inflamatoria, gota o pseudogota y estas dos últimas también se identifican por la presencia de cristales.

Se realizan radiografías para valorar el dolor crónico de manos y caderas que se sospecha es por OA, porque el diagnóstico no siempre es claro sin las radiografías de confirmación. En caso del dolor de rodillas se realizan radiografías si los signos o los síntomas no son típicos de la enfermedad o si persiste dicho dolor después de iniciar tratamiento eficaz. En la OA los signos radiográficos prácticamente no guardan relación (fig. 394-7) con la presencia e intensidad del dolor. Aún más, las imágenes radiográficas pueden ser normales al inicio de la enfermedad porque no son sensibles a la desaparición del cartílago y otros hechos tempranos.

Con la MRI se puede identificar la magnitud de los cambios histopatológicos en la articulación osteoartrítica, pero no está indicada como parte de la investigación diagnóstica. En muchos sujetos con OA de rodilla surgen manifestaciones como desgarros de meniscos en lesiones de cartílago y hueso, pero casi nunca justifican modificaciones del tratamiento.

TRATAMIENTO OSTEOARTRITIS

Los objetivos del tratamiento de la OA son el alivio del dolor y llevar al mínimo la pérdida de la función física. El tratamiento de la enfermedad, en la medida en que el dolor y la pérdida de la función son consecuencia de la inflamación, de la debilidad en la articulación y de la laxitud y la inestabilidad, comprende ocuparse de cada una de las deficiencias y síntomas mencionados. El tratamiento integral comprende una estrategia a base de múltiples modalidades que incluyen elementos no farmacológicos y farmacológicos.

Los enfermos con síntomas leves e intermitentes podrían requerir sólo tranquilización verbal o procedimientos no farmacológicos. Aquellos con dolor constante y discapacitante tal vez necesitan tratamiento no farmacológico y también farmacoterapia.

Los tratamientos de la OA de rodilla se han valorado en forma más completa que los correspondientes a la cadera y la mano o en el caso de enfermedad de otras articulaciones. De este modo, si bien los principios terapéuticos son idénticos en la OA de todas las articulaciones, en esta sección se revisa el tratamiento de OA de la rodilla, y se destacan recomendaciones específicas para otras articulaciones, en particular cuando difieren de las que corresponden a la enfermedad de la rodilla.

MEDIDAS NO FARMACOLÓGICAS

La OA es una enfermedad con componentes mecánicos y los elementos básicos del tratamiento comprenden modificar las cargas y ele-

mentos ponderales en una articulación adolorida y mejorar la función de los elementos protectores de ella, de tal forma que se distribuyan mejor las cargas a través de las estructuras articulares. Entre las formas de disminuir las cargas focales en la articulación están:

1. evitar actividades que sobrecarguen la articulación, tal como se advierte en cuanto a que originan dolor;
2. mejorar la potencia y condicionamiento de los músculos que intervienen en la articulación de modo de llevar a un nivel óptimo su función, y
3. "descargar" a la articulación de los factores ponderales, sea al redistribuir las cargas intraarticulares con una ortesis o férula o al descargar la articulación durante las maniobras de bipediación, por medio de un bastón o una muleta.

La medida más sencilla y eficaz en muchos sujetos es no realizar actividades que desencadenen el dolor. Por ejemplo, en el paciente de edad intermedia, cuya carrera de distancias largas desencadena síntomas de OA de la rodilla, una forma menos exigente de actividad de bipediación puede aliviar todos los síntomas. En la persona de mayor edad cuyas actividades diarias incluyen subir o bajar cuestas, lo que produce dolor en la rodilla, los síntomas podrían eliminarse al modificar el trayecto para evitar las pendientes.

Cada libra de peso incrementa la carga de las rodillas tres a seis veces. La pérdida de peso puede tener un efecto multiplicador correspondiente, de modo que "libere de carga" a las rodillas y las caderas y tal vez alivie el dolor en esas articulaciones.

En las articulaciones de las manos afectadas por OA, la inmovilización con férulas, al limitar el movimiento suele llevar al mínimo el dolor en sujetos con afectación de la base del pulgar. Las articulaciones que soportan peso como las rodillas y las caderas pueden dejar de "cargarlo" si la persona utiliza un bastón en la mano contraria al de la articulación afectada para el soporte parcial ponderal. Un fisioterapeuta es útil para enseñar al paciente la forma de utilizar de modo óptimo el bastón, que incluya asegurar que su altura es óptima para descargar peso. Las muletas o andaderas ("caminadoras") también generan una función beneficiosa similar.

Ejercicio El dolor osteoartrítico en rodillas o caderas durante la bipedestación lleva a falta de actividad y poca movilidad, y por ser tan frecuente en la OA, la inactividad que origina constituye un aspecto preocupante de salud pública que agrava el riesgo de enfermedad cardiovascular y de obesidad. La capacidad aeróbica es deficiente en muchos ancianos con OA sintomática de la rodilla, y peor en otros de la misma edad.

La debilidad de músculos alrededor de articulaciones con osteoartritis tiene origen multifactorial. En primer lugar con el envejecimiento disminuye la potencia; en segundo lugar con la escasa movilidad surge atrofia por desuso. En tercer lugar los individuos con dolor de rodillas o caderas osteoartríticas alteran la marcha para aminorar la sobrecarga de la articulación afectada, lo cual disminuye todavía más el apoyo muscular. En cuarto lugar, puede haber "inhibición artrógena" en que un asa de retroalimentación de nervios aferentes que provienen de la cápsula articular hinchada y distendida inhibe la contracción de músculos periarticulares y ello evita que se alcance la máxima potencia voluntaria. La potencia y el condicionamiento musculares adecuados son indispensables para la protección articular, razón por la cual la debilidad de músculos que están alrededor de articulaciones afectadas puede hacer que éstas se vuelvan más susceptibles al daño y dolor ulteriores. El grado de debilidad guarda relación directa con la intensidad de la artralgia y el grado de limitación física. Uno de los elementos fundamentales del tratamiento de OA es mejorar la función de músculos periarticulares.

En el caso de OA de la rodilla y las caderas, las investigaciones han señalado que los ejercicios disminuyen el dolor y mejoran la función física. Los regímenes ergométricos más eficaces consisten en entrenamiento aeróbico, contra resistencia o de ambos tipos, y este último se orienta a reforzar músculos periarticulares. Es posible que se logren resultados eficaces con los ejercicios en particular si "rehabilitan" los músculos que utilizan las personas en sus actividades diarias. Es importante evitar las actividades que aumentan el dolor articular y el régimen de ejercicio se debe individualizar para aumentar su eficacia. Es poco probable que por sí mismos sean eficaces ejercicios en todo el arco de movimiento, que no refuerzan los músculos, y también los isométricos que refuerzan músculos, pero no a través del arco de movimiento. Los ejercicios de "bajo impacto", que incluyen aeróbicos en agua y entrenamiento contra resistencia en agua, suelen ser tolerados mejor por pacientes, en comparación con los ejercicios en que hay "sobrecarga de impacto" como la carrera o los que se hacen en banda sin fin. Es necesario enviar a la persona a clases de entrenamiento ergométrico o a un terapeuta que elabore un régimen individualizado, y sobre esa base, utilizar un régimen individualizado de práctica en el hogar.

Además de los ejercicios convencionales, el tai chi es eficaz para la OA de rodilla. Sin embargo, no existen pruebas contundentes demostrando que los pacientes con OA de mano se beneficien con el ejercicio terapéutico.

A largo plazo, el cumplimiento de programas de ejercicios constituye una enorme dificultad en cuanto a las prescripciones ergométricas. En estudios relizados en sujetos con OA de la rodilla interesados en la ergoterapia, 33 a 50% de los pacientes dejó de practicar ejercicio a los seis meses, y <50% prosiguió con la práctica regular de éste, a los 12 meses. El elemento de mayor peso que anticipa la perseverancia en los ejercicios en un sujeto es el antecedente personal de haber obtenido buenos resultados con ellos. El médico debe reforzar la receta ergométrica en cada visita a la clínica para que el paciente identifique barreras al ejercicio constante e identifique horarios cómodos para realizar en forma sistemática sus ejercicios. La combinación de ejercicio y restricción calórica es en particular eficaz para aliviar el dolor.

Corrección de la alineación defectuosa La alineación defectuosa del plano frontal (*varo-valgo*) incrementa de forma extraordinaria la sobrecarga que se impone a las articulaciones y puede hacer que evolucione la enfermedad y surjan dolor y discapacidad (fig. 394-5). Corregir la alineación defectuosa por medios quirúrgicos u ortopédicos puede disminuir el dolor en personas cuyas rodillas tienen tal problema. La alineación defectuosa surge con el paso de los años como consecuencia de alteraciones anatómicas graduales de la articulación y del hueso, y su corrección constituye un problema de grandes proporciones. Una forma es adaptar una ortesis que tome en consideración la rodilla osteoartrítica en *varo* y la "enderece" al colocar fuerzas en *valgo* a través de la rodilla. Por desgracia, para muchos pacientes no es aceptable utilizar una ortesis de realineación, además de los individuos con obesidad en sus extremidades pélvicas en quienes las ortesis pueden deslizarse mientras se usan y perder su efecto corrector. Están indicadas en sujetos motivados que aprenden a colocarse la ortesis con toda exactitud y en quienes no ocurre el problema del deslizamiento.

Otra forma de corregir la alineación defectuosa en la rodilla incluye el empleo de ortesis en el calzado. Por desgracia, a pesar de que ocasionan efectos pequeños en la alineación de la rodilla, los estudios no han demostrado eficacia en el caso de las ortesis cuneiformes laterales en comparación con las cuñas "placebo".

El dolor del compartimiento rotulofemoral de la rodilla puede ser causado al "bascular" la rodilla o la alineación deficiente de ella, de modo que se desliza el hueso hacia afuera (o con menor frecuencia, hacia adentro) en la escotadura troclear femoral. El empleo de una ortesis para realinear la rótula o fijarla para devolverla hacia atrás a la escotadura troclear o aminorar la basculación, según algunos estudios, en comparación con la "fijación" placebo en estudios clínicos, disminuye el dolor rotulofemoral. Sin embargo, para los pacientes es difícil aplicar la cinta adhesiva y es frecuente que les irrite la piel. Una solución son los sujetadores patelares comerciales, pero no existe suficiente evidencia que compruebe su eficacia como para recomendarlos.

Aunque es cuestionable su efecto en la alineación defectuosa, las mangas o tubos de neopreno estirados de modo que cubran la rodilla reducen el dolor y es fácil usarlos y son aceptados por los pacientes. No existe una explicación neta de su efecto terapéutico en el dolor.

En individuos con OA de la rodilla, la acupuntura puede proporcionar alivio modesto del dolor en comparación con las agujas placebo y pudiera ser un complemento terapéutico.

FARMACOTERAPIA

Las estrategias no farmacológicas constituyen el elemento básico, la farmacoterapia desempeña una función complementaria importante en el tratamiento de OA. Los fármacos disponibles se administran por vías oral, tópica e intraarticular.

Paracetamol (acetaminofeno), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) e inhibidores de COX-2 El acetaminofeno es el analgésico más indicado inicialmente para sujetos con osteoartritis de la rodilla, la cadera o las manos. En algunos sujetos es satisfactorio para controlar los síntomas, y en tal situación es posible no utilizar fármacos más tóxicos como los NSAID. Cabe utilizar dosis incluso de 1 g c/8 h **(cuadro 394-1)**.

Los NSAID son los fármacos que tienen mayor aceptación para tratar el dolor de la osteoartritis. Se pueden administrar por vía tópica u oral.

CUADRO 394-1 Farmacoterapia de la osteoartritis

Tratamiento	Dosis	Comentarios
Acetaminofeno	Hasta 1 g c/6 h	Prolonga la semivida de la warfarina Asegúrese que el paciente no está recibiendo otros tratamientos que contienen acetaminofeno para evitar efectos tóxicos en el hígado
NSAID e inhibidores de la COX-2 orales		Administrar con alimentos; algunos NSAID y en particular los inhibidores de la COX-2 incrementan el riesgo de infarto del miocardio y apoplejía. Se observan tasas altas de efectos secundarios de tubo digestivo que incluyen úlceras y hemorragia. Los individuos con riesgo alto de efectos secundarios en el tubo digestivo también deben recibir un inhibidor de la bomba de protones o el misoprostol.[a] Cuando se ingieren junto con ácido acetilsalicílico aumenta el número de efectos adversos o de hemorragias en tubo digestivo; también pueden ocasionar edema e insuficiencia renal
Naproxeno	375-500 mg c/12 h	
Salsalato	1 500 mg c/12 h	
Ibuprofeno	600-800 mg 3-4 veces al día	
NSAID tópicos		Frotar sobre la articulación. Escasos efectos adversos a nivel general. Es frecuente la irritación de la piel
Diclofenaco sódico, gel a 1%	4 g c/6 h (en rodillas)	
Opiáceos	Diversos	Entre sus efectos adversos frecuentes están mareos, sedación, náusea o vómito, xerostomía, estreñimiento, retención de orina y prurito. A veces surge depresión de función respiratoria y del sistema nervioso central
Capsaicina	Crema al 0.025-0.075% 3 a 4 veces al día	Irrita las mucosas
Inyecciones intraarticulares		
Esteroides		
Hialuronanos	Varía de inyecciones cada 3 a 5 semanas según la presentación del fármaco	Dolor leve o moderado en el sitio de la inyección. Existe la controversia en cuanto a su eficacia

[a] Los enfermos de alto riesgo comprenden los que han tenido en fecha anterior trastornos de tubo digestivo, personas ≥60 años y las que reciben glucocorticoides. La eficacia de los inhibidores de la bomba de protones y del misoprostol para evitar úlceras y hemorragia se ha demostrado en estudios. El misoprostol ocasiona una cifra grande de diarrea y cólicos intestinales; por esa razón, se utilizan más ampliamente los inhibidores de la bomba de protones para aminorar los síntomas del tubo digestivo vinculados con el consumo de NSAID.

Abreviaturas: COX-2, ciclooxigenasa 2; NSAID, fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Fuente: Adaptado de DT Felson: N Engl J Med 354:841, 2006.

En investigaciones en seres humanos con este tipo de fármacos orales se obtuvo una mejoría 30% mayor en el dolor, que con dosis altas de acetaminofeno. Algunos pacientes que recibieron NSAID presentaron analgesia impresionante, en tanto que en otros fue muy pequeña la mejoría. Al inicio se administran los NSAID en forma tópica o por VO por el esquema de "según sean necesarios", porque con dosis bajas intermitentes son menos frecuentes los efectos adversos. Si la administración ocasional de algún fármaco no es lo suficientemente eficaz, está indicada su administración diaria eligiendo la dosis antiinflamatoria (cuadro 394-1). Se debe recordar a los enfermos que tomen ácido acetilsalicílico e ibuprofeno en dosis pequeñas y en horas diferentes, para eliminar la interacción medicamentosa.

Los NSAID orales tienen notables efectos adversos frecuentes, de los cuales los más comunes son los de tipo tóxico en la zona superior del tubo digestivo, e incluyen dispepsia, náusea, timpanismo, hemorragia de tubo digestivo y enfermedad ulcerosa. En promedio, 30 a 40% de los pacientes presenta efectos adversos del tubo digestivo alto, con intensidad importante que obliga a interrumpir el uso de los fármacos. Para disminuir el riesgo de tales efectos secundarios provenientes de fármacos no esteroideos el paciente no debe recibir dos NSAID, debe tomar los medicamentos después de consumir alimentos; si el riesgo es mayor, es mejor que se administre un fármaco gastroprotector como un inhibidor de la bomba de protones. Algunos fármacos orales son más inocuos al estómago que otros e incluyen los salicilatos no acetilados y la nabumetona. Los grandes efectos secundarios que ocasionan los NSAID en el tubo digestivo se observan en sujetos sin señalar síntomas de tubo digestivo alto. En un estudio de pacientes hospitalizados por hemorragia de tubo digestivo, en 81% no hubo síntomas premonitorios.

Ante el incremento en las cifras de eventos cardiovasculares agudos relacionados con el uso de los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) y con algunos NSAID comunes como el diclofenaco, muchos de los fármacos de tales categorías no constituyen recursos terapéuticos para utilizar por largo tiempo en ancianos con osteoartritis, en particular los que están expuestos a un gran riesgo de cardiopatías o apoplejía. En Estados Unidos la *American Heart Association* identificó al rofecoxib y otros inhibidores de la COX-2 como productos con riesgo alto, aunque dosis pequeñas de celecoxib como las de 200 mg/día tal vez no ocasionen incremento de dicho riesgo. El único NSAID de uso común que al parecer es inocuo en la esfera cardiovascular es el naproxeno, pero causa efectos tóxicos en el tubo digestivo.

Se conocen otros efectos adversos frecuentes de los NSAID que incluyen la tendencia a ocasionar edema, por la inhibición prostaglandínica del riego aferente a los glomérulos en los riñones, y por razones similares, la predisposición a ocasionar insuficiencia renal reversible. La presión arterial puede aumentar en grado mínimo en algunos sujetos tratados con tales fármacos. No se debe administrar NSAID por VO a los pacientes con nefropatía en estadio IV o V y se administran con precaución en aquellos con nefropatía en estadio III.

Los NSAID se pueden aplicar en gel o solución, con otra modalidad química que mejore la penetración de la barrera cutánea creando un NSAID tópico. Cuando se absorben por la piel las concentraciones plasmáticas incluyen un orden de magnitud menor que el que se logra con la misma dosis del fármaco por VO o parenteral. Sin embargo, si se administran tales fármacos por vía tópica muy cerca de alguna articulación superficial (como las rodillas y las manos, pero no las caderas), se pueden identificar en tejidos articulares como la membrana sinovial y el cartílago. Los resultados de estudios han variado, pero en términos generales se ha observado que los NSAID tópicos son poco menos eficaces que los fármacos orales, pero sus efectos adversos a nivel gastrointestinal y sistémico son menores. Por desgracia, los productos tópicos de esta categoría suelen ocasionar irritación cutánea cuando se aplican, e incluyen rubor, ardor o prurito incluso en 40% de los pacientes (cuadro 394-1).

Inyecciones intraarticulares: glucocorticoides y ácido hialurónico Es probable que la inflamación de la membrana sinovial sea una causa importante de dolor en personas con OA, razón por la cual los antiinflamatorios locales aplicados por vía intraarticular pudieran ser eficaces para disminuir el dolor, al menos temporalmente. Las inyecciones de glucocorticoides ofrecen estos beneficios, pero la respuesta es variable y en algunos pacientes el alivio del dolor es mínimo, mientras que en otros el dolor desaparece por varios meses. Las inyecciones de glucocorticoides son útiles para que los pacientes superen las exacerbaciones agudas del dolor y pueden estar indicadas en particular si coexisten osteoartritis y un trastorno por depósito de cristales, en especial los de pirofosfato dihidratado de calcio **(cap. 395)**. No hay pruebas de que las inyecciones de glucocorticoides repetidas en el interior de la articulación sean peligrosas.

Las inyecciones de ácido hialurónico se aplican para tratar síntomas de OA en rodilla y cadera, pero subsiste la controversia en cuanto a su eficacia en comparación con el placebo (cuadro 394-1).

Otras clases de fármacos y nutracéuticos Para los pacientes con OA sintomática de rodilla o cadera con una respuesta deficiente a los tratamientos antes mencionados y que no desean o no pueden someterse a una artroplastia articular total, se ha demostrado cierta eficacia con analgésicos opiáceos, que se pueden intentar. Aquí es fundamental contar con un plan preciso de tratamiento con opiáceos y seleccionar de forma cuidadosa al paciente. Otra opción es la administración de duloxetina, cuya eficacia en la OA es moderada.

Las normas más recientes no recomiendan administrar glucosamina y condroitín para OA. Los estudios grandes apoyados públicamente, no han demostrado que, frente al placebo, estos compuestos alivien el dolor en las personas con OA.

El tratamiento óptimo de la OA a menudo se obtiene por ensayo y error, y cada paciente muestra reacciones idiosincrásicas a tratamientos específicos. Una vez que sean insuficientes las medidas médicas y haya una disminución inaceptable en la calidad de la vida así como dolor constante y discapacidad, cuando menos en una rodilla y una cadera con osteoartritis, está indicada la artroplastia total.

CIRUGÍA

Existen varias opciones para la OA de rodilla. La popularidad de la desbridación y lavado artroscópicos disminuyó cuando los estudios clínicos con asignación al azar que valoraron esta cirugía demostraron que su eficacia no supera la de la cirugía simulada o el tratamiento nulo para aliviar el dolor o la discapacidad. Incluso los síntomas mecánicos como las caídas, que son tan frecuentes en los pacientes con OA de rodilla, no responden a la desbridación artroscópica. La menisectomía artroscópica está indicada para las roturas meniscales agudas, donde los síntomas como rodilla trabada y dolor agudo claramente guardan relación temporal con la lesión de rodilla que provocó la rotura, los estudios clínicos más recientes demuestran que la menisectomía parcial en las personas con OA y rotura sintomática de meniscos no alivia la gonalgia ni mejora la función.

Las cirugías para realinear la articulación y disminuir la sobrecarga en la mitad interna pueden aliviar el dolor en personas con OA de la rodilla, localizada en el compartimiento interno; las operaciones incluyen la osteotomía tibial alta en que se secciona la tibia exactamente por debajo de la meseta tibial y se realinea de tal forma que la carga se ejerza en el compartimiento lateral indemne o haya una sustitución unicompartamental con realineación. Cada cirugía puede hacer que el paciente obtenga años de alivio antes de llegar al remplazo total de rodilla.

Por último, cuando las modalidades terapéuticas médicas han sido ineficaces en el sujeto con OA de rodilla o cadera y subsiste el dolor, y las limitaciones de la función física deterioran la calidad de vida, el paciente debe ser enviado para artroplastia de rodilla o cadera.

Éstas son cirugías muy eficaces que alivian el dolor y mejoran la función en la gran mayoría de los pacientes, pero el índice de éxito es mayor para la sustitución de cadera que en la de rodilla. En la actualidad los índices de ineficacia son de casi 1% por año, aunque las cifras son mayores en obesos. Las posibilidades de buenos resultados quirúrgicos son mayores en centros en los que cada año se realizan al menos 20 operaciones de ese tipo o que poseen cirujanos que en ese lapso realizan varias de ellas. Es de suma importancia el momento oportuno de realizar el remplazo de rodilla o de cadera. Si la persona ha sufrido muchos años el trastorno hasta que su estado funcional se deterioró notablemente y hay debilidad muscular considerable, es posible que el estado funcional después de la operación no alcance el nivel logrado por otros a quienes la operación se hizo tempranamente en la evolución de su trastorno.

Regeneración de cartílago No ha sido eficaz en la OA el trasplante de condrocitos, quizá porque la entidad patológica incluye aspectos anormales de mecánica articular que no se corrigen con dichos trasplantes. En forma similar, la artroplastia por abrasión (condroplastia) no se ha estudiado en detalle en cuanto a su eficacia en la enfermedad, pero produce fibrocartílago en vez del cartílago hialino dañado. Los dos intentos operatorios para regenerar y reconstituir el cartílago articular posiblemente sean eficaces en la fase incipiente en que no han surgido la alineación defectuosa de la articulación y otras muchas anomalías extracartilaginosas que caracterizan a la osteoartritis.

395 Gota y otras artropatías por cristales

H. Ralph Schumacher, Lan X. Chen

El uso que McCarty y Hollander hicieron del microscopio con luz polarizada durante el análisis de líquido sinovial en 1961 y la aplicación posterior de otras técnicas cristalográficas, como la microscopia electrónica, el análisis elemental con dispersión de energía y la difracción radiográfica, permitieron a los investigadores identificar la importancia de diferentes microcristales, como los de urato monosódico (MSU, *monosodium urate*), pirofosfato de calcio (CPP, *calcium pyrophosphate*), apatita y oxalato de calcio (CaOx, *calcium oxalate*), como inductores de artritis o periartritis agudas o crónicas. Los fenómenos clínicos que son consecuencia del depósito de MSU, CPP, apatita y CaOx guardan muchas semejanzas, pero también tienen diferencias importantes. Dado el cuadro clínico inicial muy semejante, siempre se insistirá en la necesidad de emprender análisis de líquido sinovial para diferenciar el tipo de cristales lesivos. La sola técnica de microscopia con luz polarizada permite identificar muchos de los cristales típicos, aunque la apatita es una excepción. La aspiración y el análisis de derrames también son importantes para valorar la posibilidad de infección. Salvo la identificación de materiales microcristalinos o microorganismos específicos, las características del líquido sinovial en las enfermedades por cristales son inespecíficas y pueden tener carácter inflamatorio o no inflamatorio. Si los cristales no se identifican, estas enfermedades se confunden con artritis reumatoide o de otro tipo. En el **cuadro 395-1** se incluye una lista de las posibles manifestaciones musculoesqueléticas de artritis por cristales.

CUADRO 395-1 Manifestaciones musculoesqueléticas de la artritis inducida por cristales

Monoartritis o poliartritis aguda	Artropatías destructivas
Bursitis	Artritis inflamatoria crónica
Tendinitis	Artritis raquídea
Entesitis	Un tipo peculiar de osteoartritis
Depósitos tofáceos	Síndrome del túnel carpiano

GOTA

La gota es una enfermedad metabólica que afecta más a menudo a varones en la etapa media de la vida o ancianos y a posmenopáusicas. Es consecuencia del incremento de la reserva de uratos en el organismo, que surge con la hiperuricemia. En general, se caracteriza por episodios de artritis aguda o crónica por depósito de cristales de MSU en articulaciones y por tofos en tejido conjuntivo, así como el riesgo de depósito en el plano intersticial de riñones o la aparición de nefrolitiasis por ácido úrico **(cap. 431e)**.

ARTRITIS AGUDA Y CRÓNICA

La artritis aguda es la manifestación clínica inicial más frecuente de la gota. En general, en el comienzo afecta sólo una articulación, pero en episodios siguientes puede haber afectación poliarticular aguda. Con frecuencia, aquélla se extiende hasta las articulaciones metatarsofalángicas del primer ortejo, aunque también se extiende a menudo hasta las articulaciones del tarso, los tobillos y las rodillas. Asimismo, puede haber alteraciones articulares de los dedos de la mano, en particular en ancianos o en fases avanzadas de la enfermedad. La primera manifestación de la artritis gotosa podría ser la aparición de nódulos de Heberden o de Bouchard. El primer episodio de artritis gotosa agudo suele comenzar por la noche, con artralgia e hinchazón importantes. A muy breve plazo, las articulaciones se tornan calientes, enrojecidas y dolorosas al tacto y el aspecto clínico suele recordar el de celulitis. Los episodios en el comienzo tienden a desaparecer de manera espontánea en tres a 10 días y muchos sujetos tienen intervalos variables sin síntomas residuales, hasta que surge el siguiente episodio. Hay varios factores que desencadenan la artritis gotosa aguda: excesos alimentarios, traumatismos, intervenciones quirúrgicas, ingestión excesiva de etanol, tratamiento hipouricemiante y enfermedades médicas graves, como infarto del miocardio y apoplejía.

Después de muchos episodios monoarticulares u oligoarticulares agudos, una proporción de los gotosos puede presentar sinovitis crónica no simétrica, lo cual a veces origina confusiones con el cuadro de artritis reumatoide **(cap. 380)**. Con menor frecuencia, la artritis gotosa crónica será la única manifestación del trastorno y, en muy pocas ocasiones, el problema se manifestará sólo en la forma de depósitos tofáceos periarticulares sin sinovitis. Las mujeres comprenden sólo 5 a 20% de todas las personas con gota. La mayoría de las mujeres con artritis gotosa son posmenopáusicas y ancianas, tienen osteoartritis e hipertensión arterial que ocasiona insuficiencia renal leve y suelen consumir diuréticos. La gota en la fase premenopáusica es inusual. Se han descrito grupos familiares de gota temprana en mujeres jóvenes, causada por la menor eliminación renal de uratos, así como por insuficiencia renal.

Diagnóstico de laboratorio Incluso cuando el cuadro clínico sugiere fuertemente gota, lo ideal es confirmar el diagnóstico preliminar por medio de

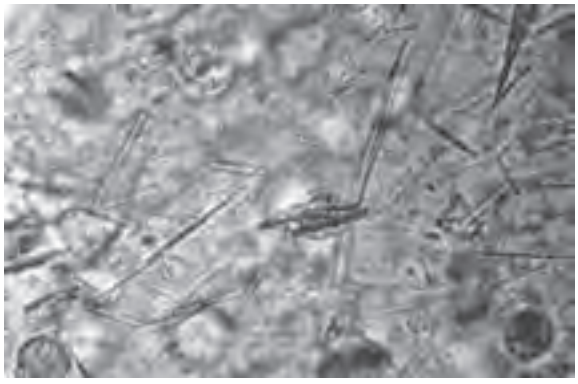


FIGURA 395-1. Cristales extracelulares e intracelulares de urato monosódico, como se observan en una preparación reciente de líquido sinovial, que señala la diferencia entre los cristales en forma de aguja y los cilíndricos. Estos cristales son birrefringentes y fuertemente negativos bajo el microscopio de luz polarizada compensada; 400×.

la aspiración con una aguja de las articulaciones con trastorno agudo o crónico o los depósitos tofáceos. Las manifestaciones clínicas iniciales pueden ser muy similares en el caso de artritis séptica aguda, algunas de las demás artropatías por cristales, reumatismo palindrómico y artritis psoriásica. Durante los episodios gotosos agudos, se identifican de manera típica dentro y fuera de las células **(fig. 395-1)** los cristales de MSU en forma de aguja. Con luz polarizada compensada, estos cristales son birrefringentes y brillantes con alargamiento negativo. El recuento de leucocitos en el líquido sinovial aumenta de 2 000 a 60 000/μL. El líquido sinovial tiene aspecto turbio por el mayor número de leucocitos. Las grandes cantidades de cristales a veces hacen que el líquido sinovial sea muy espeso o de consistencia gredácea. La infección bacteriana suele coexistir con los cristales de urato en el líquido sinovial; si hay alguna sospecha de artritis séptica, también debe realizarse un cultivo de dicho líquido.

Los cristales de MSU también a menudo se demuestran en la primera articulación metatarsofalángica y en rodillas afectadas por un cuadro gotoso no agudo. La artrocentesis en dichas estructuras es una técnica que permite establecer el diagnóstico de gota entre un episodio y otro.

Las concentraciones séricas de ácido úrico son normales o bajas en el momento de la crisis aguda, porque las citocinas inflamatorias pueden ser uricosúricas y el comienzo eficaz del tratamiento hipouricemiante desencadena los episodios. Esto disminuye la utilidad de las cuantificaciones de ácido úrico en suero para establecer el diagnóstico de gota. A pesar de esto, las concentraciones séricas de urato casi siempre aumentan en algún momento y son importantes para vigilar la evolución y los resultados del tratamiento hipouricemiante. En algunos casos, la detección de ácido úrico en orina de 24 h permite valorar la posibilidad de cálculos, investigar la producción excesiva o la menor excreción de ácido úrico y decidir si sería conveniente la administración de uricosúricos **(cap. 431e)**. La excreción >800 mg de ácido úrico durante 24 h con el consumo de una dieta ordinaria sugiere que hay que pensar en la producción excesiva de purina como causa del problema. También hay que hacer examen general de orina, mediciones de creatinina sérica, hemoglobina, recuento leucocítico, pruebas de función hepática y concentración sérica de lípidos por secuelas patológicas posibles de gota u otras enfermedades coexistentes que necesitan tratamiento y como una cifra inicial para valorar los posibles efectos adversos del tratamiento contra la gota.

Datos radiográficos Entre los signos radiográficos característicos de la gota tofácea crónica avanzada están cambios quísticos, erosiones perfectamente definidas con bordes escleróticos (a menudo con bordes óseos en plano superior) y tumoraciones en tejidos blandos. La ecografía ayuda a establecer un diagnóstico más oportuno porque muestra un signo del contorno doble sobre el cartílago articular. La CT de doble energía muestra características específicas que establecen la presencia de cristales de urato.

TRATAMIENTO GOTA

ARTRITIS GOTOSA AGUDA

El elemento básico del tratamiento durante un episodio agudo consiste en la administración de antiinflamatorios, como los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*), la colquicina o los glucocorticoides. Los NSAID se usan muy a menudo en personas sin otros cuadros concomitantes de complicación. La colquicina y los NSAID a veces no son tolerados y pueden ser peligrosos en el paciente anciano y en caso de insuficiencia renal y trastornos del aparato digestivo. La aplicación de frío y el reposo de las articulaciones lesionadas son de utilidad. El tratamiento tradicional y eficaz, si se utiliza en fase temprana del episodio, es la colquicina oral. Los regímenes de mayor utilidad son: una tableta de 0.6 mg c/8 h, con reducciones graduales posteriores de la dosis o 1.2 mg seguidos de 0.6 mg en 1 h con dosis diarias posteriores de acuerdo con la respuesta. Este método se tolera mejor que los regímenes de dosis más altas que se recomendaban antes. El fármaco se debe interrumpir cuando menos temporalmente al primer signo de diarrea, y se tiene que administrar tratamiento sintomático para la diarrea. Ya se retiró del mercado la colquicina intravenosa. Los NSAID en dosis antiinflamatorias completas son efectivos en cerca de 90% de los pacientes y los signos y síntomas casi siempre se resuelven en un lapso de cinco a ocho días. Los fármacos más efectivos son los que tienen una semivida corta y comprenden: indometacina, 25 a 50 mg c/8 h; naproxeno, 500 mg c/12 h; ibuprofeno, 800 mg c/8 h; diclofenaco, 50 mg c/8 h y celecoxib, 800 mg seguidos de 400 mg 12 h después y luego 400 mg c/12 h.

Los glucocorticoides por vía intramuscular u oral, por ejemplo, prednisona, 30 a 50 mg/día como dosis inicial y con reducción gradual una vez que se resuelve la crisis, son eficaces en la gota poliarticular. Para una sola o unas cuantas articulaciones afectadas, se puede utilizar acetónido de triamcinolona intraarticular, en dosis de 20 a 40 mg o 25 a 50 mg de metilprednisolona, que han mostrado eficacia y son bien tolerados. Con base en la evidencia más reciente sobre la contribución fundamental del inflamasoma y la interleucina 1β (IL-1β) en la gota aguda, se ha utilizado anakinra y se están investigando otros inhibidores de la IL-1β, como canakinumab y rilonacept.

TRATAMIENTO HIPOURICEMIANTE

El control definitivo de la gota obliga a corregir la anomalía básica, que es la hiperuricemia. Los intentos por normalizar la concentración de ácido úrico a <300 a 360 μmol/L (5.0 a 6.0 mg/100 mL) para evitar los episodios recurrentes de la enfermedad y eliminar los depósitos tofáceos son fundamentales y obligan al paciente a cumplir con regímenes y fármacos hipouricemiantes, que en general se necesitan de por vida. Habrá que considerar el tratamiento hipouricemiante cuando, como ocurre en muchos enfermos, la hiperuricemia no se elimina con medidas sencillas (control de peso corporal, dieta con poca purina, más ingreso de líquidos, restricción del consumo de etanol, disminución del consumo de alimentos y bebidas con fructosa y eliminación de diuréticos). Para decidir dicho tratamiento casi siempre se tiene en cuenta el número de episodios agudos (la disminución de uratos puede ser rentable, después de dos episodios), las concentraciones séricas de ácido úrico (la evolución es más rápida en individuos con ácido úrico sérico >535 μmol/L [>9.0 mg/100 mL]), la buena voluntad del paciente para seguir toda su vida el tratamiento o la presencia de cálculos de ácido úrico. El tratamiento hipouricemiante debe emprenderse en toda persona que tenga ya tofos o artritis gotosa crónica. Los uricosúricos, como el probenecid, se pueden administrar en individuos con función renal adecuada que excretan de manera deficiente el ácido úrico, es decir, <600 mg en una muestra de orina de 24 h. El volumen de orina debe conservarse con la ingestión de 1 500 mL de agua todos los días. El probenecid se inicia en dosis de 250 mg c/12 h y se incrementa en forma gradual conforme sea necesario hasta 3 g diarios para lograr y mantener el ácido úrico sérico por debajo de 6 mg/100 mL. En general, el probenecid es ineficaz en individuos con concentraciones de creatinina sérica >177 μmol/L (2 mg/100 mL). Algunos de estos pacientes necesitan alopurinol o benzbromarona (no se distribuye en Estados Unidos). La benzbromarona es otro uricosúrico que es más eficaz en personas con insuficiencia renal crónica. Algunos de los fármacos que se utilizan para tratar otras enfermedades concomitantes frecuentes, incluido el losartán, el fenofibrato y la amlodipina, tienen efectos uricosúricos leves.

El alopurinol, inhibidor de oxidasa de xantina, es el hipouricemiante más utilizado y el mejor para disminuir la concentración de uratos séricos en personas que los producen de manera excesiva, en quienes forman cálculos de urato y en individuos con alguna nefropatía. Se puede administrar una sola dosis matinal de 100 mg en el comienzo y aumentar a 800 mg si es necesario. En individuos con nefropatía crónica, habrá que disminuir la dosis inicial de dicho fármaco y ajustarla con base en la concentración sérica de creatinina; por ejemplo, en caso de que la depuración de creatinina sea de 10 mL/min, el médico por lo común utilizaría 100 mg c/48 h. Las dosis se pueden aumentar poco a

poco hasta llegar a un valor preestablecido de 6 mg/100 mL de ácido úrico. Con frecuencia cada vez mayor se identifican los efectos tóxicos del alopurinol en individuos con insuficiencia renal que utilizan diuréticos tiazídicos, en pacientes alérgicos a la penicilina y la ampicilina y en individuos asiáticos que expresan HLA-B*5801. Los efectos secundarios más graves son necrólisis epidérmica tóxica letal, vasculitis sistémica, supresión de médula ósea, hepatitis granulomatosa e insuficiencia renal. En los pacientes con reacciones cutáneas leves al alopurinol, se puede utilizar un uricosúrico, intentar desensibilizarlo contra el alopurinol o administrar febuxostat, un inhibidor específico de la xantina oxidasa nuevo que es distinto desde el punto de vista químico. La dosis aprobada de febuxostat es de 40 a 80 mg diarios y no es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal leve o moderada. Pegloticasa es una uricasa pegilada, disponible en la actualidad para pacientes que no toleran o no cumplen con las dosis completas de otros tratamientos. Se administra por vía intravenosa, casi siempre en dosis de 8 mg cada dos semanas y reduce en forma sorprendente el ácido úrico hasta en 50% de estos pacientes. También se están investigando otros uricosúricos novedosos.

Los hipouricemiantes casi nunca se administran durante episodios agudos, pero sí después de que se estabilizó la situación del enfermo y se iniciaron dosis bajas de colquicina para disminuir el riesgo de exacerbaciones que a menudo aparecen cuando se reduce la concentración de uratos. Por lo general, se continúa la profilaxia con dosis de 0.6 mg de colquicina una a dos veces al día, junto con el tratamiento hipouricemiante, hasta que la persona sea normouricémica y no tenga episodios de gota durante seis meses o durante el tiempo en que no desaparezcan los tofos. En los pacientes sometidos a diálisis no se debe administrar colquicina y las dosis se reducen en aquéllos con nefropatía o que reciben glucoproteína P o inhibidores de CYP3A4, como claritromicina, la cual a veces aumenta los efectos tóxicos de la colquicina.

ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE PIROFOSFATO DE CALCIO (CPPD)

PATOGENIA

El depósito de cristales de CPP en tejidos articulares es más frecuente en el paciente anciano y se detecta en 10 a 15% de individuos de 65 a 75 años de edad y en 30 a 50% de los que tienen >85 años. En muchos casos, el fenómeno no genera síntomas y no se sabe la causa de CPPD. Dado que >80% de los pacientes son >60 años y 70% tiene daño articular persistente por otros trastornos, es probable que los cambios bioquímicos en el cartílago que envejece o está enfermo favorezcan la nucleación de cristales. En sujetos con artritis por CPPD, hay una mayor producción de pirofosfato inorgánico y menores concentraciones de pirofosfatasas en extractos de cartílago. Las mutaciones en el gen *ANKH* descritas en casos familiares y esporádicos puede intensificar la elaboración y el transporte extracelular de pirofosfato. El aumento de la producción de dicha sustancia al parecer se vincula con mayor actividad de pirofosfohidrolasa y 5′-nucleotidasa de trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*), que catalizan la reacción de ATP a pirofosfato y adenosina. Dicho pirofosfato podría combinarse con calcio hasta formar cristales de CPP en vesículas de matriz o en fibras de colágena. Se observan menores concentraciones de glucosaminoglucanos de cartílago, que normalmente inhiben y regulan la aparición de núcleos de cristales. La gran actividad de las transglutaminasas también contribuye al depósito de cristales de CPP.

Después de que los cristales de CPP quedan libres en el espacio articular, son fagocitados por monocitos-macrófagos y neutrófilos, los cuales reaccionan con la liberación de sustancias quimiotácticas e inflamatorias y, como sucede con los cristales de MSU, activan el inflamasoma.

Una minoría de pacientes con artropatía por CPPD tiene anomalías metabólicas o la enfermedad de CPPD hereditaria **(cuadro 395-2)**. Estas relaciones sugieren que diferentes productos metabólicos podrían intensificar el depósito de cristales de CPP al alterar de manera directa el cartílago o al inhibir las pirofosfatasas inorgánicas. Entre estos trastornos se encuentran hiperparatiroidismo, hemocromatosis, hipofosfatasia, hipomagnesemia, y tal vez mixedema. La presencia de artritis por CPPD en personas <50 años de edad debe obligar a pensar en dichas enfermedades metabólicas (cuadro 395-2) y en modalidades hereditarias de esta enfermedad, incluidas las identificadas en diversos grupos étnicos. Los estudios de DNA genómico efectuados en grupos familiares diferentes han señalado un posible sitio de anomalías genéticas en los cromosomas 8q o 5p, en una región que expresa el gen del conducto de pirofosfato de membrana (gen *ANKH*). Como se señaló antes, las mutaciones descritas en el gen *ANKH* en grupos familiares con artritis por CPPD pueden aumentar la formación extracelular de pirofosfato e inducir la formación de cristales de CPP. El estudio de pacientes más jóvenes con depósito de tales cristales debe incluir búsqueda de pruebas de agregación familiar y valoración de calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, magnesio, hierro y transferrina séricos.

CUADRO 395-2 Trastornos que acompañan a la enfermedad por depósito de cristales de pirofosfato de calcio

- Envejecimiento
- Enfermedad asociada
  - Hiperparatiroidismo primario
  - Hemocromatosis
  - Hipofosfatasia
  - Hipomagnesemia
  - Gota crónica
  - Estado ulterior a menisectomía
  - Síndrome de Gitelman
- Displasias epifisarias

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La artropatía por CPPD puede ser asintomática, presentar un cuadro agudo, subagudo o crónico u originar sinovitis aguda que se suma a la afectación crónica de las articulaciones. Originalmente, McCarty *et al.* dieron el nombre de *pseudogota* a la artritis aguda por CPPD, por su sorprendente semejanza con la gota. Otras manifestaciones clínicas del depósito de CPP son: 1) asociación o agravamiento de formas peculiares de osteoartritis; 2) inducción de enfermedad destructiva grave, que en su imagen radiográfica puede remedar la artritis neuropática; 3) producción de sinovitis proliferativa simétrica, similar en su cuadro a la artritis reumatoide; 4) calcificación de discos y ligamentos intervertebrales con restricción de la movilidad espinal, el síndrome de la apófisis odontoides coronada o estenosis raquídea (más frecuente en el paciente anciano), y 5) pocas veces, nódulos tofoides periarticulares.

La rodilla es la articulación más afectada en la artropatía por CPPD; otros sitios son las muñecas, el hombro, el tobillo, el codo y las manos. Hay afectación de la articulación temporomandibular y el ligamento amarillo del conducto raquídeo. Los signos clínicos y radiográficos señalan que el depósito de CPP es poliarticular en al menos 66% de los casos. Si el cuadro clínico se asemeja al de la osteoartritis de evolución lenta, puede ser difícil el diagnóstico. La distribución de la afectación articular tal vez aporte pistas importantes que sugieran enfermedad por CPPD. Por ejemplo, la osteoartritis primaria rara vez altera las articulaciones metacarpofalángicas de la muñeca, el codo, el hombro o el tobillo. Si en las radiografías se observan depósitos radiodensos multiformes, lineales o de ambos tipos en los meniscos fibrocartilaginosos o el cartílago hialino articular (*condrocalcinosis*), se refuerza la posibilidad diagnóstica de enfermedad por CPPD. Para el *diagnóstico definitivo* es indispensable demostrar la presencia de los cristales típicos en líquido sinovial o en el tejido articular **(fig. 395-2)**. En caso de no haber derrame sinovial o indicaciones para obtener tejido para biopsia de membrana sinovial, la condrocalcinosis es un trastorno preliminar de la CPPD. Una excepción sería la condrocalcinosis por CaOx en algunas personas con insuficiencia renal crónica.

Los episodios agudos de artritis por CPPD pueden desencadenarse con traumatismos. La disminución rápida de la calcemia, que a veces se observa en padecimientos médicos graves o después de intervenciones quirúrgicas (en particular luego de paratiroidectomía), también puede culminar en crisis.

Incluso en 50% de los enfermos, los episodios de inflamación inducida por CPPD se acompañan de febrícula y, a veces, la temperatura puede llegar a 40°C. En estos casos, son esenciales el análisis de líquido sinovial y el cultivo microbiano del mismo para descartar la posibilidad de infección. De hecho, la infección de una articulación con cualquier trastorno por depósito de microcristales puede originar la diseminación de éstos y la sinovitis posterior, tanto por cristales como por microorganismos. El recuento leucocítico puede variar de miles a 100 000 células/μL, con una media cercana a 24 000 células/μL, y la célula predominante es el neutrófilo. Los cristales de CPP pueden observarse en el interior de los fragmentos hísticos y coágulos de fibrina y en neutrófilos (fig. 395-2). Los cristales de CPP pueden coexistir con MSU y apatita en algunos casos.

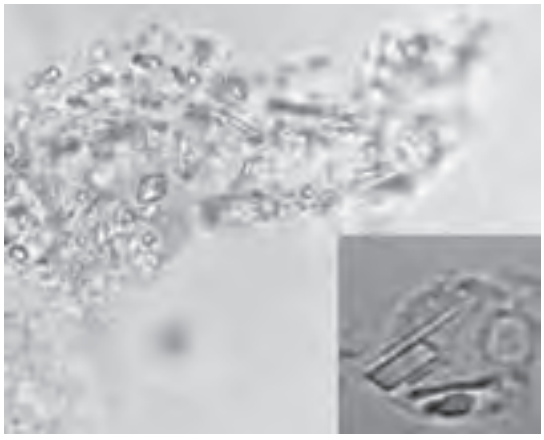


FIGURA 395-2. Cristales intracelulares y extracelulares de pirofosfato de calcio, según se observan en una preparación reciente de líquido sinovial donde se identifican los cristales, rectangulares, cilíndricos o romboides débilmente positivos o no birrefringentes (microscopia de luz polarizada compensada, 400×).

CUADRO 395-3 Trastornos asociados a la enfermedad por depósito de apatita

Envejecimiento
Osteoartritis
Derrames hemorrágicos en el hombro del paciente anciano (hombro de Milwaukee)
Artropatía destructiva
Tendinitis, bursitis
Calcinosis tumoral (casos esporádicos)
Asociadas a la enfermedad
Hiperparatiroidismo
Síndrome de leche y alcalinos
Insuficiencia renal y diálisis permanente
Enfermedades de tejido conjuntivo (p. ej., esclerosis sistémica, dermatomiositis o SLE)
Calcificación heterotópica después de alteraciones neurológicas graves (p. ej., apoplejía o lesión de médula espinal)
Hereditarias
Bursitis, artritis
Calcinosis tumoral
Fibrodisplasia osificante progresiva

Abreviatura: SLE, lupus eritematoso sistémico (*systemic lupus erythematosus*).

TRATAMIENTO ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE PIROFOSFATO DE CALCIO

Sin tratamiento, los episodios agudos pueden durar días o incluso un mes. La aspiración articular y el empleo de NSAID o la inyección intramuscular de glucocorticoides puede acelerar la recuperación del estado previo. En pacientes con episodios recurrentes frecuentes, quizá sea conveniente la administración profiláctica diaria de dosis bajas de colquicina, con el propósito de disminuir la frecuencia de las crisis. Los episodios poliarticulares pronunciados exigen regímenes cortos de glucocorticoides o, como se publicó en fecha reciente, de un antagonista de IL-1β, anakinra. Por desgracia, no hay una forma eficaz de eliminar los depósitos de cristales en el cartílago y la membrana sinovial. Los estudios sin testigos sugieren que la administración de NSAID (con algún protector gástrico en caso necesario), hidroxicloroquina o incluso metotrexato ayudan a controlar la sinovitis persistente. Algunos individuos con una artropatía destructiva y progresiva de una articulación grande necesitan sustitución articular.

ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE APATITA DE CALCIO

PATOGENIA

El mineral principal del hueso y los dientes sanos es la apatita. La acumulación anormal de fosfatos de calcio básicos, en gran parte apatita sustituida por carbonato, ocurre en áreas de tejidos dañados (calcificación distrófica), en las situaciones que se acompañan de hipercalcemia o hiperparatiroidismo (calcificación metastásica) y en ciertas enfermedades de causa desconocida (cuadro 395-3). En la insuficiencia renal crónica, la hiperfosfatemia puede contribuir al depósito extenso de apatita tanto en el interior como en torno a las articulaciones. Rara vez se advierte agregación de casos en familias; hasta la fecha, no se han descrito vínculos con mutaciones de *ANKH*. Los cristales de apatita se depositan sobre todo en vasos de la matriz. Es probable que las alteraciones poco esclarecidas de proteoglucanos de matriz, fosfatos, hormonas y citocinas influyan en la formación de cristales.

Los agregados de apatita aparecen con frecuencia en líquido sinovial en los casos de artropatía crónica fuertemente destructiva del paciente anciano, que más a menudo afecta hombros (hombro de Milwaukee) y, en un proceso similar, caderas, rodillas y también osteoartritis erosiva de dedos de la mano. La destrucción articular se acompaña de daño del cartílago y estructuras de sostén, con lo cual surgen inestabilidad y deformidades. La evolución tiende a ser inconstante. Los síntomas varían de mínimos a dolor y discapacidad graves, que pueden obligar a alguna intervención quirúrgica de sustitución articular. No se sabe si los casos de individuos con afectación grave representan una respuesta extrema del tejido sinovial a los cristales de apatita, que son tan frecuentes en la osteoartritis. Las células que revisten la membrana sinovial o los cultivos de fibroblastos que tienen contacto con cristales de apatita (o CPP) sufren mitosis e incrementan de modo considerable la liberación de prostaglandina E_2 y varias citocinas, además de colagenasas y proteasas neutras, lo cual subraya el potencial destructivo de las células que revisten la membrana sinovial y que reciben un estímulo anómalo.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los depósitos de cristales pueden observarse alrededor o dentro de las articulaciones y acompañarse de inflamación reversible aguda, lesión crónica de cápsula articular, tendones, bolsas o superficies articulares o varios de estos sitios al mismo tiempo. Los lugares más frecuentes de depósito de apatita son las bolsas y los tendones en el interior de rodillas, hombros, caderas y dedos de la mano o alrededor de los mismos. Las manifestaciones clínicas comprenden anomalías radiográficas sin síntomas, sinovitis aguda, bursitis, tendinitis y artropatía destructiva crónica. Si bien la verdadera incidencia de artritis por apatita se desconoce, 30 a 50% de individuos con osteoartritis tiene microcristales de apatita en el líquido sinovial. Dichos cristales a menudo se identifican en las articulaciones osteoartríticas clínicamente estables, pero es muy probable que el médico los descubra en quienes hay empeoramiento agudo o subagudo del dolor y la hinchazón articulares. El recuento de leucocitos en líquido sinovial en la artritis por apatita suele ser bajo (<2 000 células/μL), a pesar de síntomas importantes, con predominio de mononucleares.

DIAGNÓSTICO

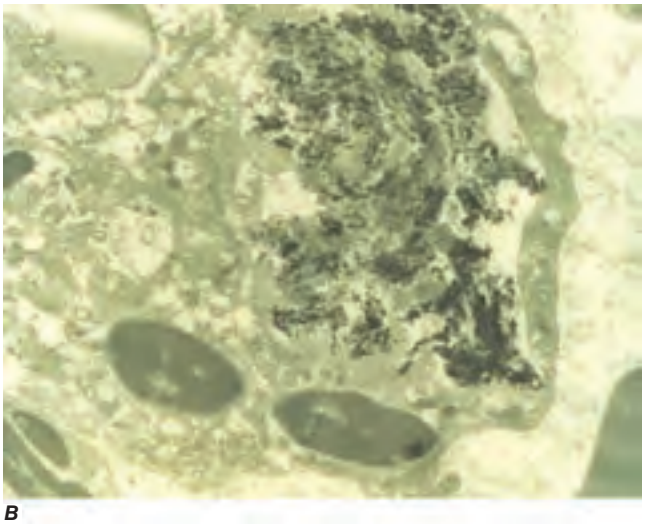
En las radiografías, a veces se identifican calcificaciones en el interior o en el exterior de las articulaciones, con cambios erosivos, destructivos o hipertróficos o sin ellos (fig. 395-3). Es importante diferenciar estos cambios de las calcificaciones lineales que son clásicas de la enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio (CPPD).

El diagnóstico definitivo de la artropatía por apatita, también denominada enfermedad por fosfato de calcio básico, depende de identificar cristales en líquido o tejidos sinoviales (fig. 395-3). Los cristales son muy pequeños y pueden observarse sólo por microscopia electrónica. Los cúmulos de ellos pueden asumir la forma de glóbulos o agregados no birrefringentes en el interior o el exterior de las células, brillantes, de 1 a 20 μm, que captan el color violeta con la tinción de Wright y rojo vivo con rojo de alizarina S. Se está estudiando la posibilidad de marcar con tetraciclina, así como otras técnicas de investigación. La identificación absoluta se realiza por medio de un microscopio electrónico con análisis elemental de energía dispersa, difracción de rayos X, espectroscopia de infrarrojos o microespectroscopia de Raman, pero todos ellos casi nunca son necesarios para el diagnóstico clínico.

TRATAMIENTO ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE APATITA DE CALCIO

El tratamiento de la artritis o la periartritis por apatita es inespecífico. Los episodios agudos de bursitis o de sinovitis pueden desaparecer por

A



B

FIGURA 395-3. *A.* Radiografía que muestra calcificación por cristales de apatita alrededor de una articulación erosionada. ***B.*** Micrografía electrónica donde se observan cristales de apatita en forma de aguja y oscuros dentro de una vacuola de una célula mononuclear en líquido sinovial (30 000×).

sí solos en cuestión de días o semanas. Al parecer, la duración y la intensidad del trastorno disminuyen con la aspiración de los derrames y el empleo de NSAID o colquicina oral por dos semanas o la inyección intraarticular o periarticular de un glucocorticoide en su formulación de depósito. La inyección local de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA, *ethylenediaminetetraacetic acid*) disódico fue eficaz en un estudio de tendinitis calcificada del hombro. En otras publicaciones se describió que la gammaglobulina IV, rituximab, antagonistas de los conductos del calcio o bisfosfonatos, ayudan a mitigar la calcinosis. Los depósitos de apatita periarticulares pueden reabsorberse y los episodios quizá desaparezcan. Los fármacos que disminuyen la hiperfosfatemia pueden ocasionar resorción de depósitos en la insuficiencia renal, en sujetos sometidos a hemodiálisis. En enfermos con cambios articulares destructivos básicos graves, no es tan satisfactoria la respuesta al tratamiento médico.

ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE OXALATO DE CALCIO

PATOGENIA

La *oxalosis primaria* es un trastorno metabólico hereditario poco frecuente (cap. 434e). La mayor producción de ácido oxálico puede ser consecuencia de dos anomalías enzimáticas diferentes que ocasionan hiperoxalemia y depósito de cristales de oxalato de calcio (CaOx, *calcium oxalate*) en los tejidos. La nefrocalcinosis y la insuficiencia renal son resultados típicos. La artritis por CaOx de tipo aguda o crónica puede complicar la oxalosis primaria durante años ulteriores de la enfermedad.

La *oxalosis secundaria* es más frecuente que el cuadro primario. En la nefropatía crónica, desde hace mucho se han identificado depósitos de oxalato de calcio en vísceras, vasos sanguíneos, huesos e incluso en cartílago, identificados ahora como una de las causas de artritis en la insuficiencia renal crónica. Hasta la fecha, los casos publicados han dependido de la hemodiálisis o la diálisis peritoneal de largo plazo (cap. 336) y muchos enfermos han recibido complementos de ácido ascórbico. Dicho ácido es metabolizado hasta la forma de oxalato que no es eliminado del todo en la uremia, ni por diálisis. Estos complementos casi nunca se usan en programas de diálisis ante el riesgo de agravar la hiperoxalosis y sus secuelas.

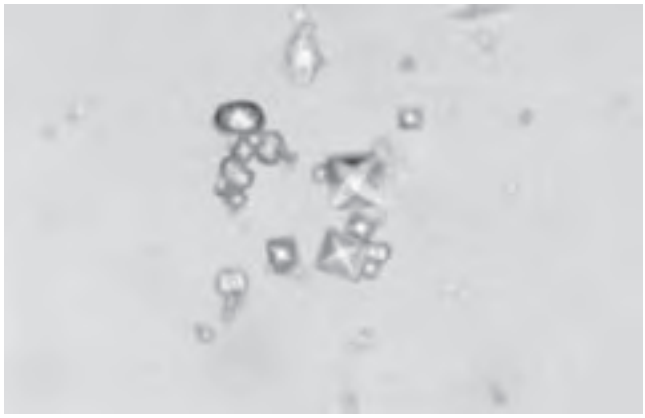


FIGURA 395-4. Los cristales de oxalato de calcio (CaOx) polimorfos pequeños y bipiramidales en líquido sinovial constituyen el dato clásico de la artropatía por CaOx (microscopio corriente, 400×).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Los agregados de oxalato de calcio pueden identificarse en tejido óseo, cartílago articular, membrana sinovial y zonas periarticulares. Desde esos sitios, los cristales pueden desprenderse y originar sinovitis aguda. Los agregados persistentes de CaOx pueden, a semejanza de la apatita y el CPP, estimular la proliferación de células sinoviales y la liberación de enzimas, de lo cual resulta destrucción articular progresiva. También se ha corroborado la presencia de depósitos en dedos de la mano, muñecas, codos, rodillas, tobillos y pies.

Los signos clínicos de la artritis aguda por CaOx quizá sean idénticos a los causados por el urato sódico, el CPP o la apatita. Las radiografías pueden señalar condrocalcinosis o calcificaciones de tejidos blandos. Los derrames sinoviales inducidos por oxalato de calcio casi nunca son inflamatorios, tienen <2 000 leucocitos/μL o causan inflamación leve. Predominan neutrófilos o mononucleares. Los cristales de CaOx tienen forma variable y birrefringencia diversa en la luz polarizada. Las formas más fáciles de reconocer son bipiramidales, poseen birrefringencia intensa (fig. 395-4) y se tiñen con rojo de alizarina S.

TRATAMIENTO ENFERMEDAD POR DEPÓSITO DE OXALATO DE CALCIO

El tratamiento de la artropatía por CaOx con NSAID, colquicina, glucocorticoides intraarticulares y una mayor frecuencia de diálisis ocasionó sólo mejoría leve. En la oxalosis primaria, el trasplante hepático ha inducido una disminución notable de los depósitos de cristales (cap. 434e).

Agradecimientos

Este capítulo ha sido revisado para esta edición y las dos anteriores a partir de la versión original escrita por Antonio Reginato, MD, para las ediciones anteriores de Harrison´s Principles of Internal Medicine.

396 Fibromialgia

Leslie J. Crofford

DEFINICIÓN

La fibromialgia (FM) se caracteriza por dolor e hipersensibilidad musculoesqueléticos, diseminados y crónicos. Aunque se define principalmente como un síndrome doloroso, los pacientes con FM también suelen manifestar síntomas neuropsicológicos de fatiga, sueño no reparador, disfunción cognitiva, ansiedad y depresión. Las personas con FM padecen con más frecuencia de otros síndromes acompañados de dolor y fatiga, como síndrome de fatiga crónica **(cap. 464e)**, disfunción temporomandibular, cefalea crónica, síndrome de intestino irritable, cistitis intersticial/síndrome vesical doloroso y otros síndromes de dolor pélvico. La evidencia indica que el sistema nervioso central es fundamental para mantener el dolor, así como otros síntomas centrales de FM y otras enfermedades afines. La presencia de FM se acompaña de consecuencias negativas importantes para el funcionamiento tanto físico como social.

EPIDEMIOLOGÍA

En la clínica, el diagnóstico de FM se establece en cerca de 2% de la población y es mucho más frecuente en mujeres que en varones, con una proporción de alrededor 9:1. Sin embargo, en encuestas mundiales de población, la tasa de prevalencia es de entre 2 y 5%, con una proporción entre varones y mujeres de sólo 2 a 3:1 y con una serie de variaciones que dependen del método de verificación. Estos datos de frecuencia son similares en cualquier nivel socioeconómico. Hay factores culturales que son importantes para determinar si los pacientes con síntomas de FM buscarán atención médica; no obstante, incluso en las culturas en las que no se espera que la ganancia secundaria tenga una función importante, la frecuencia de FM permanece dentro de estos límites.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Dolor e hipersensibilidad El síntoma más frecuente en las personas con FM es el "dolor generalizado". Casi siempre se ubica por arriba y debajo de la cintura, en ambos lados del cuerpo y abarca los huesos de la cabeza y el tronco (cuello, espalda o tórax). Este dolor es mal circunscrito, difícil de ignorar, intenso y reduce la capacidad funcional. Para establecer el diagnóstico de FM es necesario que haya existido dolor durante la mayor parte del día, la mayor parte de los días y cuando menos durante tres meses.

El dolor clínico de la FM se acompaña de una mayor sensibilidad dolorosa evocada. En la clínica, la manera de comprobar este fenómeno es con la exploración de puntos dolorosos donde el médico utiliza la uña del pulgar para aplicar una presión aproximada de 4 kg/m^2 (o la presión necesaria para blanquear la punta de la uña), sobre ciertos puntos musculotendinosos **(fig. 396-1)**. Antes, los criterios de clasificación del *American College of Rheumatology* exigían que el paciente percibiera 11 de los 18 puntos como dolorosos para establecer el diagnóstico de FM. En la práctica, la hipersensibilidad es una variable continua y no es necesaria la aplicación estricta de un umbral categórico para los detalles diagnósticos. Los criterios más recientes eliminan la necesidad de tener puntos dolorosos y más bien se centran en síntomas clínicos como dolor generalizado y síntomas neuropsicológicos. En el entorno clínico, los criterios nuevos funcionan mejor que los antiguos de los puntos dolorosos. Sin embargo, parece que cuando se aplican los criterios nuevos en poblaciones, el resultado es una mayor prevalencia de FM y un cambio en la proporción entre géneros (véase antes Epidemiología).

Las personas con FM a menudo poseen generadores de dolor periférico que se consideran desencadenantes del dolor más diseminado atribuido a factores del sistema nervioso central. Es importante identificar en la anamnesis y exploración física los generadores potenciales del dolor, como artritis, bursitis, tendinitis, neuropatías y otras enfermedades inflamatorias o degenerativas. Dos generadores más sutiles del dolor son la hipermotilidad articular y escoliosis. Además, algunos pacientes padecen también mialgias crónicas desencadenadas por infecciones o enfermedades metabólicas o psiquiátricas que sirven como detonadores de la FM. Tales trastornos casi siempre se tienen en cuenta dentro del diagnóstico diferencial de los pacientes con FM y una dificultad importante es distinguir entre la actividad constante de un trastorno desencadenante y la FM que ocurre como consecuencia de otra enfermedad que debe recibir tratamiento.

Síntomas neuropsicológicos Además del dolor generalizado, los pacientes con FM manifiestan fatiga, rigidez, trastornos del sueño, disfunción cognitiva, ansiedad y depresión. Estos síntomas están presentes en diferentes grados de intensidad en muchos de los pacientes con FM, pero no están en todos los pacientes ni en todo momento en un paciente determinado. En relación al dolor, sin embargo, dichos síntomas repercuten en mayor o menor medida en las actividades cotidianas y la calidad de vida. La fatiga es muy frecuente en personas que reciben atención de primer nivel y en quienes finalmente se diagnostica FM. El dolor, la rigidez y la fatiga empeoran con el ejercicio o las actividades no acostumbradas (malestar general después del ejercicio). Los trastornos del sueño comprenden difi-

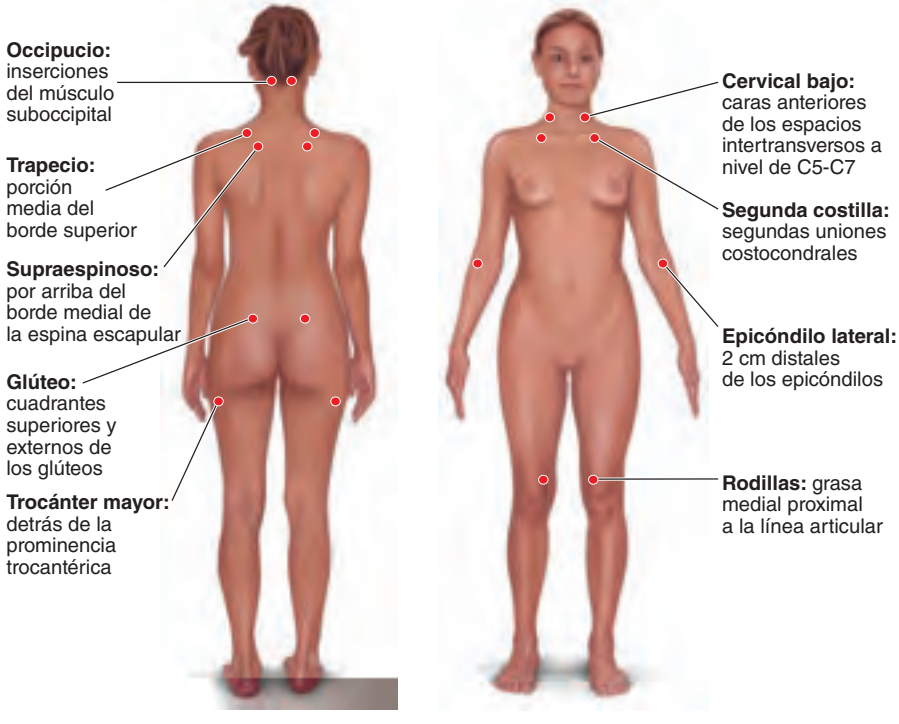


FIGURA 396-1. Valoración de los puntos dolorosos en pacientes con fibromialgia. *(Figura creada con datos de F Wolfe et al.: Arthritis Care Res 62:600, 2010).*

cultad para conciliar el sueño, dificultad para permanecer dormido y despertar temprano. No obstante la molestia específica, los pacientes despiertan cansados. Algunos pacientes con FM satisfacen los criterios de síndrome de piernas inquietas y respiración anormal durante el sueño; en algunos casos también se confirma apnea franca del sueño. Los síntomas cognitivos se caracterizan por lentitud para pensar, dificultad para concentrarse, dificultad para recuperar palabras y pérdida de la memoria de corto plazo. Los estudios han demostrado alteraciones de la función cognitiva en estos dominios en los pacientes con FM, si bien la velocidad del procesamiento corresponde a la edad. A menudo se acompaña de ansiedad y depresión y la prevalencia de trastornos del estado de ánimo en los pacientes con FM es cercana a 80%. Si bien no es necesario ni suficiente que exista depresión para diagnosticar FM, es importante buscar una depresión mayor y anhedonia. El análisis de los factores genéticos que probablemente predisponen a padecer FM revela vías neurobiológicas compartidas con los trastornos del estado de ánimo, lo que ofrece la base para suponer que existe comorbilidad (véase más adelante en este capítulo).

Superposición de síndromes Como la FM puede presentarse con manifestaciones clínicas de otros estados dolorosos crónicos, la revisión de aparatos y sistemas a menudo revela cefalea, dolor facial/mandibular, dolor mioaponeurótico regional, principalmente en cuello y espalda y artritis. El dolor visceral casi siempre se refiere al aparato digestivo, vejiga y regiones pélvica o perineal. Los pacientes no siempre satisfacen los criterios definidos de un síndrome específico. Es muy importante que la persona comprenda que en algunas ocasiones hay vías compartidas que median los síntomas y que las estrategias terapéuticas efectivas para una enfermedad ayudan al tratamiento sintomático global.

Enfermedades asociadas La FM a menudo coexiste con otras enfermedades musculoesqueléticas, infecciosas, metabólicas o psiquiátricas crónicas. La frecuencia de FM en la población general es de 2 a 5%, pero en los pacientes con enfermedades reumáticas, degenerativas o inflamatorias su frecuencia aumenta a 20% o más, quizá porque estos trastornos sirven como generadores de dolor periférico que alteran las vías centrales del dolor. Asimismo, muchas enfermedades infecciosas, metabólicas o psiquiátricas crónicas que se acompañan de dolor musculoesquelético simulan la FM o sirven como detonadores de esta enfermedad. Es importante que el médico conozca el tratamiento del dolor de las enfermedades asociadas para que cuando aparezca FM (que se caracteriza por dolor que rebasa los límites de lo que se puede explicar en forma razonable por los trastornos desencadenantes, desarrollo de síntomas neuropsicológicos o hipersensibilidad en la exploración física) se dirija el tratamiento hacia las vías centrales del dolor en lugar de tratar sólo las causas periféricas o inflamatorias del mismo.

Consideraciones psicosociales Los síntomas de FM a menudo empiezan y se exacerban durante los periodos de estrés real o percibido. Esto refleja una interacción entre la fisiología central del estrés, la cautela excesiva o ansiedad y las vías centrales del dolor. Si se conocen los factores psicosociales que actualmente ocasionan estrés, se facilita el tratamiento del paciente porque muchos de los factores que exacerban los síntomas no se resuelven con estrategias farmacológicas. Además, en los pacientes con FM y otras enfermedades relacionadas la frecuencia de violencia interpersonal y de otro tipo es alta. En caso de estrés postraumático, el médico lo debe tener en cuenta para valorar las opciones terapéuticas.

Deterioro funcional Es fundamental valorar la repercusión de los síntomas de FM en el desempeño de las actividades cotidianas y las funciones del paciente. Para definir el éxito de una estrategia terapéutica, una medida esencial es el mejoramiento de la función. La valoración de la función incluye los dominios físico, mental y social. Para establecer las metas terapéuticas es conveniente reconocer de qué manera se ha deteriorado el desempeño de las funciones.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El dolor musculoesquelético es un síntoma tan frecuente que el diagnóstico diferencial de la FM es muy amplio. En el cuadro 396-1 se muestran algunas de las principales enfermedades que se deben descartar. Los pacientes con dolor generalizado por alguna causa inflamatoria deben identificarse con base en la anamnesis, la exploración física y los resultados de laboratorio o radiografías.

ESTUDIOS DE LABORATORIO O RADIOGRÁFICOS

En los pacientes con FM, los resultados de laboratorio y los estudios radiográficos arrojan resultados normales. Por eso, el diagnóstico exige la exclusión de otras enfermedades y la búsqueda de generadores de dolor u otras enfermedades concomitantes (cuadro 396-2). En la mayoría de las personas que por primera vez manifiestan dolor generalizado y crónico, se descartan las enfermedades más frecuentes. Se realizan estudios radiográficos pero con moderación y sólo para diagnosticar artritis inflamatoria. Una vez que el paciente se valoró en forma detallada, no se recomienda repetir los estudios a menos que los síntomas cambien. Tampoco se recomienda realizar estudios de imágenes avanzados (MRI) de columna vertebral, a menos que existan características que sugieran algún trastorno inflamatorio de esta región o síntomas neurológicos.

CUADRO 396-1 Enfermedades frecuentes en el diagnóstico diferencial de la fibromialgia

Inflamatorias
Polimialgia reumática
Artritis inflamatoria: artritis reumatoide, espondiloartritis
Enfermedades del tejido conjuntivo: lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren
Infecciosas
Hepatitis C
Virus de inmunodeficiencia humana (VIH)
Enfermedad de Lyme
Parvovirus B19
Virus de Epstein-Barr
No inflamatorias
Enfermedad degenerativa de articulaciones/columna vertebral/discos intervertebrales
Síndromes de dolor mioaponeurótico
Bursitis, tendinitis, lesiones por estiramiento repetitivo
Endocrinas
Hipotiroidismo o hipertiroidismo
Hiperparatiroidismo
Enfermedades neurológicas
Esclerosis múltiple
Síndromes de dolor neuropático
Enfermedades psiquiátricas
Depresión mayor
Fármacos
Estatinas
Inhibidores de la aromatasa

GENÉTICA Y FISIOLOGÍA

Al igual que en la mayor parte de las enfermedades complejas, es probable que sean varios los genes que contribuyan a la predisposición a padecer FM. Hasta la fecha, parece que estos genes se encuen-

CUADRO 396-2 Análisis y estudios radiográficos en pacientes con síntomas de fibromialgia

Sistemáticos
Velocidad de sedimentación (ESR) y proteína C reactiva (CRP)
Biometría hemática completa (BH)
Hormona estimulante de la tiroides (TSH)
Según anamnesis y exploración física
Pruebas metabólicas completas
Anticuerpos antinucleares (ANA)
Anti-SSA (anticuerpos antisíndrome de Sjögren) y anti-SSB
Factor reumatoide y antipéptido citrulinado cíclico (anti-CCP)
Creatina fosfocinasa (CPK)
Estudios serológicos virales y bacterianos
Radiografías de columna vertebral y articulaciones

Fuente: LM Arnold *et al.*: J Women's Health 21:231, 2012. MA Fitzcharles *et al.*: J Rheumatol 40:1388, 2013.

tran en vías que regulan la sensibilidad al dolor y la respuesta al estrés. Otras enfermedades que se acompañan de dolor crónico comparten algunas de las características de la FM. También se han vinculado diversos genes relacionados con el metabolismo, transporte y receptores de serotonina y otras monoaminas con la FM y otras enfermedades que se superponen. También se han descrito genes vinculados con otras vías de transmisión del dolor como factores de vulnerabilidad para FM. Juntas, las vías en las que se han identificado polimorfismos en los pacientes con FM, confirman que diversos factores centrales regulan la fisiología que causa las manifestaciones clínicas de la FM.

Las pruebas psicofísicas de pacientes con FM han mostrado alteración del procesamiento sensitivo del dolor aferente y alteración de las vías descendentes que controlan la inhibición de estímulos nocivos, lo que produce hiperalgesia y alodinia. La resonancia magnética funcional y otros estudios de imagen demuestran con claridad la activación de las regiones cerebrales que participan en la experiencia del dolor en respuesta a diversos estímulos que han sido inocuos en los individuos sin FM que han participado en los estudios. La percepción del dolor en los pacientes con FM depende de diversos factores emocionales y cognitivos, como catastrofismo y percepciones de control, lo que ofrece una base sólida para recomendar terapia cognitivo conductual.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Fibromialgia

La FM es frecuente y tiene consecuencias muy importantes en las actividades cotidianas del paciente y su calidad de la vida en términos de salud. Sin embargo, los médicos y demás profesionistas de la salud pueden regular tanto los síntomas como sus consecuencias. Para mejorar el desenlace de la FM es fundamental establecer una relación de confianza con los pacientes, con el objetivo de comprender los factores involucrados, aplicar una estrategia terapéutica y elegir los tratamientos farmacológico y no farmacológico correspondientes.

TRATAMIENTO FIBROMIALGIA

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Las personas con dolor crónico, fatiga y otros síntomas neuropsicológicos necesitan un contexto para comprender los síntomas que afectan de manera tan importante sus actividades y calidad de vida. Si se explican las bases genéticas, los factores desencadenantes y la fisiología de la FM puede ser más fácil para los pacientes aliviar la ansiedad y reducir el costo global de la atención de la salud. Además, se les debe informar sobre las expectativas en relación con el tratamiento. El médico se concentra en mejorar la función y la calidad de vida, no sólo en eliminar el dolor. Se desaniman las conductas de enfermedad, como asistir a consulta médica con frecuencia, y se alientan las conductas centradas en mejorar la función.

Una de las estrategias terapéuticas es el acondicionamiento físico; se anima al paciente a empezar con un ejercicio aeróbico moderado y avanzar en forma gradual pero constante. Los pacientes que han permanecido inactivos o que manifiestan malestar general después del ejercicio, deben empezar con ejercicio supervisado o dentro del agua. Los tratamientos que incorporan un mejoramiento de la función física con relajación como yoga y Tai Chi también son útiles. Una vez que el paciente alcanza sus metas aeróbicas, empieza con entrenamiento de fuerza. Los programas de ejercicio ayudan a reducir la hipersensibilidad y mejorar la autoeficacia. También son útiles las estrategias cognitivo conductuales que mejoran la calidad del sueño y reducen las conductas patológicas.

ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS

Es fundamental que el médico corrija otras enfermedades desencadenantes y defina con claridad al paciente las metas terapéuticas de cada fármaco. Por ejemplo, los glucocorticoides o antiinflamatorios no esteroideos son útiles para controlar los desencadenantes inflamatorios, pero no son eficaces para disminuir los síntomas de FM. En la actualidad, las estrategias terapéuticas con mayor éxito en la FM son las que tienen como objetivo las vías del dolor aferentes o descendentes. En el **cuadro 396-3** se mencionan los fármacos cuya eficacia se ha demostrado. Es importante evitar los analgésicos opiáceos en los pacientes con FM. No se ha demostrado que estos fármacos sean efectivos y se ha demostrado que generan hiperalgesia por opiáceos que empeora tanto los síntomas como la función. Se recomienda un solo fármaco para disminuir los síntomas múltiples. Por ejemplo, si dentro del complejo sintomático del paciente predominan el dolor y los trastornos del sueño, se debe utilizar algún fármaco que ejerza efectos tanto analgésicos como somníferos. Éstos comprenden antidepresivos sedantes, como amitriptilina, o ligandos alfa-2-delta, como gabapentina y pregabalina. Para las personas con fatiga, ansiedad o depresión, se utilizan fármacos con efectos analgésicos y antidepresivos/ansiolíticos como duloxetina o milnacipran.

CUADRO 396-3 Fármacos eficaces para el tratamiento de fibromialgia

Antidepresivos: que equilibran la inhibición y captación de serotonina/noradrenalina
Amitriptilina[a]
Duloxetina[b,c]
Milnacipran[b,c]
Anticonvulsivos: ligandos de la subunidad alfa-2-delta de los conductos del calcio regulados por voltaje
Gabapentina
Pregabalina[b]

[a] RA Moore *et al.*: Cochrane Database Syst Rev 12:CD008242, 2012. [b] Aprobado por la *Food and Drug Administration* de Estados Unidos. [c] W Hauser *et al.*: Cochrane Database Syst Rev 1: CD010292, 2013.

Fuente: LM Arnold: Arthritis Rheum 56:1336, 2007.

397 Artritis relacionada con enfermedad sistémica y otras artritis

Carol A. Langford, Brian F. Mandell

ARTRITIS RELACIONADA CON ENFERMEDADES SISTÉMICAS

ARTROPATÍA DE LA ACROMEGALIA

La acromegalia es consecuencia de la producción excesiva de hormona del crecimiento por un adenoma en la adenohipófisis **(cap. 403)**. La secreción excesiva de dicha hormona, junto con el factor de crecimiento similar a insulina I, estimula la proliferación de cartílago, tejido conjuntivo periarticular y hueso, y surgen así algunos problemas musculoesqueléticos como consecuencia, que incluyen osteoartritis, dorsalgia, debilidad muscular y síndrome del túnel del carpo.

La osteoartritis es un cuadro común que muy a menudo afecta rodillas, hombros, caderas y manos, y el ataque puede ser de una o de varias articulaciones. La hipertrofia de cartílago ocasiona, en un principio, ensanchamiento del espacio interarticular detectado en radiografías. El cartílago recién sintetizado es anormalmente susceptible a grietas, úlceras y destrucción. La laxitud de ligamentos periarticulares suele contribuir a la aparición de osteoartritis. El cartílago se degrada, se angosta el espacio interarticular y aparecen esclerosis subcondral y osteofitos. La exploración articular indica la presencia de crepitación y laxitud. El líquido sinovial no corresponde al inflamatorio. En el cartílago se identifican cristales de pirofosfato dihidratado de calcio en algunos casos de artropatía por acromegalia, y al desprenderse en el interior de la articulación a veces originan crisis de pseudogota. En las radiografías se observa ocasionalmente condrocalcinosis. La dorsalgia es muy frecuente, quizá como consecuencia de hipermovilidad de la columna. Las radiografías de la columna muestran espacios intervertebrales normales o ensanchados, osteofitos hipertróficos anteriores y calcificación de ligamentos. Estos cambios son similares a los observados en sujetos con hiperostosis esquelética idiopática difusa. La cifosis dorsal, junto con la elongación de las costillas, contribuye a la aparición del llamado "tórax en tonel" que se observa en los pacientes acromegálicos. Hay hipertrofia de manos y pies por la proliferación de tejidos blandos, los dedos de las manos se engruesan y en las radiografías se ad-

vierte que las falanges distales tienen un contorno en penacho como picos. Se ha observado que 33% de los enfermos muestra engrosamiento del cojincillo del talón. Alrededor de 25% de los pacientes presenta el fenómeno de Raynaud y en la mitad de los enfermos se manifiesta el síndrome del túnel del carpo. El nervio mediano es comprimido por el exceso de tejido conjuntivo en dicho túnel. Algunas personas con acromegalia presentan debilidad de músculos proximales que en opinión de expertos es causada por el efecto de la hormona de crecimiento. Las concentraciones séricas de enzimas musculares y los datos electromiográficos son normales. En las piezas de biopsia de músculo se advierten fibras de calibre y tamaño variables, pero sin inflamación.

ARTROPATÍA DE LA HEMOCROMATOSIS

La hemocromatosis es un trastorno del almacenamiento de hierro. Se absorben en los intestinos cantidades excesivas del mineral, por lo cual éste se deposita en las células del parénquima lo que resulta en afectación de la función de órganos (cap. 428). Los síntomas de la hemocromatosis suelen comenzar entre los 40 y 60 años de edad, aunque pueden hacerlo antes. La artropatía que aparece en 20 a 40% de los pacientes casi siempre comienza después de los 50 años y a veces es la manifestación clínica inicial de la hemocromatosis. La artropatía guarda semejanza con la osteoartritis porque afecta las articulaciones pequeñas de las manos y después ataca las de mayor tamaño, como rodillas, tarso, escápula y caderas. La segunda y tercera articulaciones metacarpofalángicas de ambas manos son las primeras que se afectan y de un modo muy prominente; esta imagen clínica constituye un indicio importante de la posibilidad de hemocromatosis, porque dichas articulaciones no son las más afectadas en la osteoartritis "habitual". El paciente muestra rigidez matutina moderada y dolor cuando usa las articulaciones afectadas, y éstas se agrandan y están sensibles al tacto. En las radiografías hay angostamiento del espacio interarticular, esclerosis y quistes subcondrales y proliferación yuxtaarticular de hueso. Hasta en 20% de los pacientes se observan osteofitos con forma de gancho; aunque también se les considera una característica típica de la hemocromatosis, se observan también en la osteoartritis y, por tanto, no son específicos de ninguna de estas enfermedades. El líquido sinovial no tiene características inflamatorias. En la membrana sinovial se detecta proliferación pequeña o moderada de células de revestimiento con hierro, fibrosis e infiltración y algunos mononucleares. En cerca de la mitad de los enfermos se advierten signos de enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio (CPPD, *calcium pyrophosphate deposition disease*) y algunos sujetos presentan episodios de pseudogota aguda (cap. 395). La saturación de transferrina sérica alta sugiere el diagnóstico y este análisis es más sensible que la ferritina alta.

El hierro puede dañar en varias formas el cartílago articular. Cataliza la peroxidación de lípidos que dependen de superóxido, lo que tal vez intervenga en el daño articular. En modelos animales se ha demostrado que el hierro férrico interfiere en la formación de la colágena e intensifica la liberación de enzimas lisosómicas de células en la membrana sinovial. El hierro inhibe *in vitro* la pirofosfatasa de tejido sinovial y, por tanto, también puede inhibirla *in vivo* y como resultado, surge condrocalcinosis.

TRATAMIENTO **ARTROPATÍA DE LA HEMOCROMATOSIS**

El tratamiento de la hemocromatosis es la flebotomía repetida. Por desgracia, tiene escaso efecto en la artritis establecida, la cual, junto con la condrocalcinosis, puede progresar. El tratamiento sintomático de la artritis consiste en la administración de acetaminofeno y de antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) según se toleren. Las crisis agudas de pseudogota se tratan con dosis altas de un NSAID o un ciclo breve de glucocorticoides. En la enfermedad avanzada se han obtenido buenos resultados con la sustitución total de cadera o de rodilla.

ARTROPATÍA HEMOFÍLICA

La hemofilia es un trastorno genético recesivo ligado al sexo, que se caracteriza por la ausencia o deficiencia de factor VIII (hemofilia A o clásica) o factor IX (hemofilia B o enfermedad de Christmas) (cap. 141). La hemofilia A compone 85% de los casos. La hemartrosis espontánea es un problema frecuente en los dos tipos de hemofilia y puede ocasionar artritis deformante. La frecuencia y gravedad de dicha enfermedad depende del grado de deficiencia del factor de coagulación. La hemartrosis no es frecuente en otras coagulopatías como la enfermedad de Von Willebrand, la deficiencia de factor V, la administración de warfarina o la trombocitopenia. La hemartrosis se manifiesta después de los primeros 12 meses de vida cuando el niño comienza a caminar y correr. En orden de frecuencia, las articulaciones más afectadas son rodillas, tarsos, codos, hombros y caderas. En ocasiones hay afectación de las articulaciones pequeñas de manos y de pies.

En la fase inicial de la artropatía la hemartrosis hace que la articulación esté caliente, tensa e hinchada y dolorosa. El sujeto conserva la articulación en flexión y evita todo movimiento. La sangre intraarticular sigue siendo líquida a pesar de que faltan los factores intrínsecos de coagulación y tampoco hay tromboplastina hística en la membrana sinovial. La sangre sinovial se resorbe en ≥1 semana, y el intervalo preciso depende de la hemartrosis. La función articular por lo común vuelve a los niveles normales o iniciales en cerca de dos semanas. También se acompaña a veces de hipotermia leve, pero si la fiebre excede 38.3°C, debe despertar sospecha de infección.

La hemartrosis recurrente puede ocasionar artritis crónica. Las articulaciones afectadas siguen hinchadas y surgen deformidades en flexión. El movimiento articular puede disminuir y haber limitación grave de la función. Manifestaciones de la enfermedad terminal son la restricción del movimiento articular o laxitud con subluxación.

El paso de sangre al interior del músculo y tejidos blandos también origina disfunción musculoesquelética. Al haber hemorragia en el interior del músculo psoas ilíaco, el sujeto conserva en flexión la cadera, por el dolor, y ello origina una contractura en esa posición. No se pierde la rotación de la cadera, que constituye un signo que diferencia la entidad, de la hemartrosis o de otras causas de sinovitis coxal. La expansión del hematoma puede imponer tensión al nervio femoral y causar neuropatía femoral. La hemorragia de un compartimiento cerrado como el de la pantorrilla o la cara palmar del antebrazo puede originar necrosis muscular, neuropatía y deformidades en flexión de tarsos, carpos y dedos de la mano. Si la hemorragia afecta el periostio o el hueso, se forma un pseudotumor doloroso, que se localiza en un punto distal a los codos o en las rodillas en niños y que mejora con el tratamiento de la hemofilia. Está indicada la extirpación quirúrgica si continúa el agrandamiento del pseudotumor. En los adultos tal cuadro se observa en el fémur y la pelvis y por lo común es resistente al tratamiento. Si la hemorragia se produce en un músculo, en su interior pueden formarse quistes. No está indicada la aspiración de dicho quiste con aguja, porque puede inducir mayor hemorragia; sin embargo, si se infecta en forma secundaria a veces se necesita drenaje (después de reponer el factor faltante).

Muy pocas veces surge artritis séptica en la hemofilia y es difícil diferenciarla de la hemartrosis aguda, con la exploración física. Cuando se sospecha de una articulación infectada, se debe aspirar de inmediato para cultivar el líquido y administrar antibióticos de amplio espectro que abarquen a microorganismos del tipo de *Staphylococcus* hasta obtener los resultados del cultivo. Es importante corregir la deficiencia del factor de coagulación antes de la artrodesis, para llevar al mínimo el riesgo de hemorragia traumática.

En las radiografías de las articulaciones se advierte la etapa de la enfermedad. En las fases iniciales sólo se observa distensión de la cápsula; después surgen osteopenia yuxtaarticular, erosiones marginales y quistes subcondrales. En etapas ulteriores se estrecha el espacio interarticular y hay proliferación ósea similar a la de la osteoartritis.

TRATAMIENTO **HEMARTROSIS**

El tratamiento de la hemorragia musculoesquelética inicia con la administración inmediata de los factores VIII o IX en goteo continuo ante el primer signo de hemorragia intraarticular o intramuscular. Las personas que han generado inhibidores del factor están expuestas a un mayor riesgo de daño articular y pueden beneficiarse del factor VII activado obtenido por bioingeniería, o del concentrado activado del complejo protrombínico. Es importante que la articulación se mantenga en reposo, en extensión forzada, según lo tolere el paciente, para evitar la contractura. También se deben administrar analgésicos; de ser posible, se evitan los NSAID no selectivos, que disminuyen la función plaquetaria. Los inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 no interfieren en la función plaquetaria, pero es necesario contemplar los riesgos cardiovasculares y digestivos. Es posible intentar la sinovectomía abierta o por artroscopia en individuos con proliferación sintomática y crónica de la membrana sinovial, así como hemartrosis repetitiva, aunque la membrana sinovial hipertrófica se encuentra muy vascularizada y sangra con facilidad. Los dos tipos de sinovectomía disminuyen el número de hemartrosis. Sin embargo, la sinovectomía operatoria abierta se acompaña de pérdida moderada de la amplitud de movimiento. En las dos se necesitan medidas preventivas intensivas contra la hemorra-

gia. Se han obtenido buenos resultados con la radiosinovectomía con silicato de 90 itrio o coloide con 31 fósforo y cabe intentarla si no es práctica la sinovectomía operatoria. Está indicada la sustitución articular total en caso de destrucción articular grave y dolor incapacitante.

ARTROPATÍAS RELACIONADAS CON HEMOGLOBINOPATÍAS

Drepanocitosis Dicho trastorno (cap. 127) se acompaña de algunas anomalías musculoesqueléticas (cuadro 397-1). Los niños <5 años pueden presentar hinchazón difusa, dolor a la palpación y calor de manos y pies con duración de una a tres semanas. En la talasemia drepanocítica también se ha observado el cuadro conocido como *dactilitis drepanocítica* o *síndrome de mano-pie*. Se cree que la dactilitis es consecuencia de infarto de médula ósea y del hueso cortical que ocasiona periostitis e hinchazón de tejidos blandos. En la radiografía se advierte elevación perióstica, neoformación de hueso subperióstico y zonas de radiolucidez y mayor densidad que abarcan los metacarpianos, metatarsianos y falanges proximales. Estos cambios óseos desaparecen después de varios meses. El síndrome prácticamente no deja daños residuales, o si los deja son mínimos. Con la edad, la hematopoyesis cesa en los huesos pequeños de manos y pies, por lo que el síndrome rara vez se identifica después de los cinco años.

Las crisis drepanocíticas se acompañan de dolor periarticular y en ocasiones de derrame articular. La articulación y la zona que la rodea están calientes y duelen al tacto. Las rodillas y los codos son las estructuras más afectadas, pero también puede haber afectación de articulaciones. El derrame articular por lo común no es de tipo inflamatorio. El infarto sinovial agudo ocasiona derrame estéril con un gran número de macrófagos en el líquido sinovial. En la biopsia de membrana sinovial se ha identificado proliferación leve de sinoviocitos y trombosis microvascular con infarto. En las gammagrafías se observa menor captación por parte de la médula, junto a la articulación afectada. El tratamiento que se sigue en una crisis drepanocítica se explica en el capítulo 127.

Algunos individuos con drepanocitosis parecen predispuestos a la osteomielitis, que suele afectar huesos tubulares largos (cap. 158) y la causa más frecuente es *Salmonella* (cap. 190). En las radiografías de la zona afectada se advierte en el comienzo elevación perióstica, seguida de rotura de la cortical. El tratamiento de la infección permite curar la lesión ósea. Además, la drepanocitosis se acompaña más a menudo de infarto óseo que es consecuencia de oclusión vascular, a su vez causada por la forma drepanocítica de los eritrocitos. El infarto óseo también aparece en la drepanocitosis por hemoglobina y la talasemia drepanocítica (cap. 127). El dolor óseo en la crisis drepanocítica proviene del infarto del hueso y de la médula roja. En los niños, el infarto de la lámina de crecimiento epifisario interfiere en el crecimiento normal de la extremidad afectada. En la imagen radiográfica el infarto de la cortical origina elevación perióstica y engrosamiento irregular de dicha capa (corteza). El infarto de la médula ósea ocasiona lisis, fibrosis y neoformación de hueso. Es difícil diferenciar, sobre bases clínicas, la osteomielitis y los infartos óseos, y en estas situaciones son útiles los estudios de imagen.

En cerca de 5% de los pacientes hay necrosis avascular de la cabeza del fémur, misma que también se observa en la cabeza del húmero y con menor frecuencia en la zona distal del fémur, los cóndilos tibiales, el área distal del radio, los cuerpos vertebrales y de otros sitios yuxtaarticulares. Las irregularidades de la cabeza femoral y otras superficies articulares suelen culminar en artropatía degenerativa. En las radiografías de la articulación afectada se advierten zonas irregulares de radiolucidez y mayor densidad seguida de aplanamiento del hueso. La resonancia magnética es una técnica sensible para detectar necrosis avascular incipiente y también infarto óseo en otras zonas. Con el remplazo total de cadera y la colocación de prótesis en otras articulaciones puede mejorar la función y cede el dolor articular en los pacientes.

En la drepanocitosis a veces surge artritis séptica (cap. 157). Puede haber infección de múltiples articulaciones, que puede ser consecuencia de bacteriemia causada por disfunción esplénica o de la osteomielitis vecina. Entre los microorganismos patógenos más comunes están *Staphylococcus aureus, Streptococcus* y *Salmonella*. Esta última ocasiona artritis séptica con una frecuencia menor que la de osteomielitis. Pocas veces hay artritis gotosa aguda en la drepanocitosis, aunque 40% de los enfermos son hiperuricémicos. Sin embargo, puede observarse en sujetos que en términos generales no deberían tener gota (sujetos jóvenes, mujeres). La hiperuricemia proviene de producción excesiva de ácido úrico que es consecuencia del mayor recambio eritrocítico y también de excreción renal subóptima. Las crisis pueden ser poliarticulares y se debe realizar artrocentesis como método diagnóstico para distinguir entre infección, gota o infarto sinovial.

La hiperplasia de médula ósea en la drepanocitosis ocasiona ensanchamiento de las cavidades medulares, adelgazamiento de las corticales y trabéculas gruesas, y ahuecamiento central de los cuerpos vertebrales. Estos cambios también se observan en menor medida en la drepanocitosis por hemoglobina y la talasemia drepanocítica. En personas normales la médula ósea está situada más bien en los huesos de la cabeza y el tronco, pero en la drepanocitosis aparece la médula en los huesos de las extremidades, e incluso en huesos del tarso y del carpo. La compresión vertebral puede originar cifosis dorsal y el ablandamiento óseo en el acetábulo puede causar la protrusión del mismo.

Talasemia La talasemia β es un trastorno congénito de la síntesis de hemoglobina que se caracteriza por una menor producción de cadenas β (cap. 127). En la forma mencionada de talasemia se observan anomalías de huesos y articulaciones y son más frecuentes en las variedades mayor e intermedia. En un estudio, cerca de la mitad de los enfermos de talasemia β presentó manifestaciones de artropatía simétrica del tarso que se caracterizó por dolor sordo y molesto agravado por la bipedación. El cuadro inició más a menudo entre el segundo y el tercer decenios de la vida. La magnitud del dolor tarsiano en dichos pacientes fue variable. Algunos presentaron dolor que cedió por sí solo y que se produjo sólo después de actividad física extenuante y duró de días a semanas. Otros sujetos tuvieron dolor crónico en el tarso que empeoraba con la marcha. Al final, en unos cuantos pacientes cedieron los síntomas. En algunos individuos la compresión del tarso, el calcáneo o el antepié fue dolorosa. El líquido sinovial de dos pacientes no tuvo características inflamatorias. En las radiografías del tarso hubo osteopenia, ensanchamiento de espacios medulares, adelgazamiento de corticales y de trabéculas gruesas (manifestaciones que en gran medida fueron consecuencia de expansión de médula ósea). Se conservó el espacio articular. En los fragmentos de hueso de tres pacientes se observaron osteomalacia, osteopenia y microfracturas. En la superficie ósea hubo un mayor número de osteoblastos y también de focos de resorción ósea. En las trabéculas óseas se identificó hierro en la tinción, en la sustancia osteoide y en el recubrimiento de cemento. La membrana sinovial presentó hiperplasia de los sinoviocitos que contuvieron depósitos de hemosiderina. Se consideró que dicha artropatía dependía de las alteraciones primarias en huesos. No se ha dilucidado la importancia de la sobrecarga de hierro o el metabolismo óseo anormal en la patogenia de dicha artropatía. Esta última fue tratada con analgésicos y férulas. También se hicieron transfusiones para disminuir la hematopoyesis y la expansión de médula ósea.

Los individuos con talasemia β mayor e intermedia también muestran afectación de otras articulaciones, como rodillas, caderas y hombros. En un sujeto con talasemia se describió hemocromatosis adquirida, con artropatía. Se puede detectar artritis gotosa o séptica. La necrosis avascular no constituye una manifestación de talasemia, porque no hay alteración drepanocítica de eritrocitos que ocasiona trombosis e infarto.

La talasemia β menor (también conocida como *rasgo de talasemia* β) se acompaña, asimismo, de manifestaciones articulares. Se ha descrito oligoartritis seronegativa crónica principalmente en tobillos, muñecas y codos; en estos pacientes se observó sinovitis persistente sin grandes derrames ni erosiones articulares. Se han señalado episodios recurrentes de artritis asimétrica aguda que duran <1 semana y pueden afectar rodillas, tarsos, hombros, codos, carpos y articulaciones metatarsofalángicas. No se conoce el mecanismo de dicha artropatía. La administración de fármacos no esteroideos no logra eficacia particular.

CUADRO 397-1 Anomalías musculoesqueléticas en la drepanocitosis

Dactilitis drepanocítica	Necrosis avascular
Derrames articulares en crisis drepanocíticas	Cambios óseos como consecuencia de hiperplasia de médula ósea
Osteomielitis	Artritis séptica
Infarto de hueso	Artritis gotosa
Infarto de médula ósea	

TRASTORNOS MUSCULOESQUELÉTICOS ACOMPAÑADOS DE HIPERLIPIDEMIA

(Véase también el cap. 421) Las manifestaciones musculoesqueléticas o cutáneas pueden constituir el primer signo clínico de un trastorno hereditario específico del metabolismo de lipoproteínas. Los sujetos con hipercolesterolemia familiar (conocida antes como *hiperlipoproteinemia tipo II*) pueden presentar poliartritis migratoria recurrente que abarca rodillas u

otras articulaciones periféricas grandes, y en menor medida, articulaciones periféricas pequeñas. El dolor varía de moderado a incapacitante. Las articulaciones afectadas pueden estar calientes, eritematosas, hinchadas y dolorosas al tacto. La artritis por lo común inicia de modo repentino, dura unos días o dos semanas y no daña la articulación. Los episodios pueden sugerir crisis agudas de gota. Algunas crisis aparecen cada año. El líquido sinovial de las articulaciones afectadas no tiene características inflamatorias e incluye escasos leucocitos y ningún cristal. La afectación de articulaciones en realidad puede representar periartritis o peritendinitis inflamatorias y no artritis verdadera. La naturaleza recurrente y transitoria de la artritis a veces sugiere fiebre reumática, en particular porque en algunos sujetos con hiperlipoproteinemia se acelera la velocidad de eritrosedimentación y aumentan los títulos de antiestreptolisina O (esto último es muy frecuente). Los ataques de tendinitis que abarcan tendones grandes como el de Aquiles y el rotuliano pueden surgir poco a poco y durar unos días o ser agudos, como se describió. Los pacientes pueden estar asintomáticos entre uno y otro ataques. La tendinitis de Aquiles y otras manifestaciones articulares suelen anteceder a la aparición de xantomas y tal vez constituyan el primer signo clínico de hiperlipoproteinemia. Después de administrar un fármaco hipolipemiante pueden surgir ataques de tendinitis. Con el tiempo, algunos pacientes presentan xantomas tendinosos en los tendones de Aquiles, rotuliano y extensores de manos y pies; también se ha señalado la aparición de ellos en el tendón peroneo, la aponeurosis plantar y el periostio que cubre la zona distal de la tibia. Los xantomas están situados dentro de las fibras tendinosas. Los xantomas tuberosos son masas subcutáneas blandas en las superficies extensoras de codos, rodillas, manos y también en las nalgas. Se manifiestan en la niñez en personas homocigotas y después de los 30 años en heterocigotas. Los individuos con concentraciones plasmáticas más altas de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, *very low density lipoprotein*) y triglicéridos (conocida antes como *hiperlipoproteinemia de tipo IV*) también pueden tener artritis inflamatoria mínima que abarca articulaciones periféricas grandes y pequeñas, por lo común con una distribución asimétrica y en cada crisis afectar sólo unas cuantas articulaciones. En general, comienza en la etapa media de la vida; puede ser persistente o repetitiva, con episodios que duran días a semanas. Algunos pacientes experimentan dolor articular intenso o rigidez matutina. También surgen en ocasiones dolor al tacto en la articulación e hiperestesia periarticular, así como engrosamiento de la sinovial. El líquido articular por lo común es no inflamatorio y tampoco presenta cristales, pero puede tener un mayor número de leucocitos en que predominen los mononucleares. Es posible que las radiografías muestren osteopenia yuxtaarticular y lesiones quísticas. En algunos pacientes se han detectado grandes quistes óseos. Estos últimos y los xantomas también aparecen en otros trastornos de lipoproteínas. No se conoce en detalle la patogenia de la artritis en individuos con hipercolesterolemia familiar o con mayores concentraciones de VLDL y triglicéridos. En general, los NSAID o los analgésicos alivian en grado adecuado los síntomas si se administran según sean necesarios.

En algunos individuos tratados con fármacos hipolipemiantes se observa mejoría clínica; sin embargo, los tratados con un inhibidor de la reductasa de HMG-CoA pueden presentar mialgias y unos más terminan por padecer miopatía, miositis o incluso rabdomiólisis. Algunos individuos que presentan miositis cuando reciben estatinas son susceptibles a dicho efecto adverso por la miopatía primaria y es importante revalorarlos una vez que se interrumpe el fármaco. La miositis también ha sido señalada con el uso de niacina **(cap. 388)**, pero es menos frecuente que las mialgias.

Los síndromes musculoesqueléticos no se han vinculado claramente con las hiperlipidemias mixtas muy frecuentes, que el médico observa en su práctica general.

OTRAS ARTRITIS

ARTROPATÍA NEUROPÁTICA

En esta forma de artropatía, llamada también articulación de Charcot, surge artritis con destrucción progresiva, que se acompaña de pérdida de la sensación dolorosa o propiocepción. Los reflejos musculares normales que modulan el movimiento de la articulación están afectados. Sin este mecanismo de protección, las articulaciones están sujetas a traumatismo repetitivo, lo que causa daño progresivo al cartílago y al hueso. En la actualidad, la diabetes mellitus es la causa más frecuente de esta entidad patológica **(fig. 397-1)**. Otras enfermedades se acompañan también de artritis neuropática, como tabes dorsal, lepra, frambesía, siringomielia, meningomielocele, indiferencia congénita al dolor, atrofia muscular peroneal (enfermedad de Charcot-Marie-Tooth) y amiloidosis. Se han publicado casos de una artritis similar a la artropatía neuropática en pacientes que recibieron inyecciones intraarticulares de glucocorticoides, pero es una complicación rara y no se observó en una serie de pacientes con osteoartritis de rodilla que recibieron glucocorticoides intraarticulares cada tres meses durante dos años. La distribución de las articulaciones afectadas depende de la neuropatía primaria **(cuadro 397-2)**. En la tabes dorsal las estructuras afectadas más a menudo son rodillas, caderas y tarsos; en la siringomielia, lo son la articulación glenohumeral, las del codo y la muñeca, y en la diabetes mellitus, son las del tarso y las tarsometatarsianas.

FIGURA 397-1. Artropatía de Charcot que surge en diabetes mellitus. La radiografía lateral del pie demuestra pérdida completa del arco causada por fragmentación de huesos y luxación de la zona media del pie. *(Con autorización de Andrew Neckers, MD y Jean Schils, MD.)*

ANATOMÍA PATOLÓGICA Y FISIOPATOLOGÍA

Los cambios patológicos en la articulación neuropática son similares a los observados en la articulación osteoartrítica grave. Se advierte fragmentación y pérdida final del cartílago articular con condensación del hueso subyacente. En los bordes articulares aparecen osteofitos y en las formas más avanzadas por lo regular hay erosiones en la superficie articular. Pueden detectarse fracturas, zonas desvitalizadas de hueso, osteofitos intraarticulares y fragmentos microscópicos de cartílago y de hueso.

De acuerdo con expertos, al parecer intervienen dos mecanismos primarios en la patogenia de la artritis neuropática. Según se piensa, las anomalías del sistema nervioso autónomo son las que causan la falta de regulación del flujo sanguíneo a la articulación, con resorción ulterior de hueso. La pérdida de hueso y en particular en el pie del diabético puede ser el hecho inicial. Al desaparecer la percepción del dolor profundo, la propiocepción y los reflejos neuromusculares protectores, la articulación queda sometida a microtraumatismos repetidos con lo cual surgen desgarros de ligamentos y fracturas de hueso. Se cree que la lesión después de las inyecciones intraarticulares frecuentes de glucocorticoides se debe a que su efecto analgésico conduce al uso excesivo de una articulación de por sí dañada, lo cual acelera la lesión cartilaginosa, aunque el daño del cartílago inducido por esteroides es más frecuente en algunas especies animales que en seres humanos. Se desconoce la explicación de por qué sólo unos cuantos sujetos con neuropatía terminan por mostrar artritis neuropática con manifestaciones clínicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La artropatía neuropática suele comenzar en una sola articulación para después hacerlo en otras más, según el trastorno neurológico primario. La articulación afectada se agranda poco a poco por la proliferación ósea excesiva y el derrame sinovial. En la cavidad intraarticular se palpan a veces osteofitos; conforme evoluciona el trastorno aparecen inestabilidad, subluxación y crepitación articulares. Pueden surgir con rapidez las articulaciones neuropáticas y una articulación totalmente desorganizada con múltiples fragmentos óseos evoluciona en término de semanas o meses. El grado de dolor que percibe el paciente es menor del que cabría anticipar de acuerdo con la magnitud del daño articular. Los sujetos a veces perciben

CUADRO 397-2 Enfermedades que se acompañan de artropatías neuropáticas

Diabetes mellitus	Amiloidosis
Tabes dorsal	Lepra
Meningomielocele	Indiferencia congénita al dolor
Siringomielia	Atrofia de músculos peroneos

artralgias repentinas por fracturas intraarticulares de osteofitos o de cóndilos.

La artritis neuropática surge más a menudo en sujetos con diabetes mellitus en quienes la incidencia calculada se acerca a 0.5%. El trastorno por lo común comienza ≥50 años de edad, después de que la diabetes ha evolucionado durante años, pero existen excepciones. Las articulaciones que se dañan con más frecuencia son las tarsiana y tarso-metatarsiana, seguidas de metatarsofalángica y talotibial. En ocasiones hay afectación de rodillas y columna. Los pacientes suelen atribuir el comienzo del dolor de pies a traumatismos previos como haberse torcido el pie. Los cambios neuropáticos pueden aparecer con rapidez después de la fractura o la luxación del pie. Por lo común se identifica hinchazón del pie y del tobillo. El colapso de los huesos del tarso origina la convexidad de la planta del pie conocida como "pie en mecedora". En el dorso del pie a veces sobresalen grandes osteofitos. A menudo se forman callos sobre las cabezas de los metatarsianos y pueden ocasionar úlceras infectadas y osteomielitis. Es necesario insistir en la utilidad de dispositivos y ortesis protectoras, así como la exploración frecuente de los pies. En la radiografía se puede advertir resorción de los huesos de la zona metatarsiana distal y angostamiento de los mismos. A veces se utiliza el término de *fractura-luxación de Lisfranc* para describir los cambios destructivos de las articulaciones tarsometatarsianas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de artritis neuropática se basa en los signos clínicos y los hallazgos radiográficos característicos en un sujeto que tiene una neuropatía sensitiva de fondo. El diagnóstico diferencial de la artritis neuropática depende de la gravedad del cuadro e incluye: osteomielitis, osteonecrosis, osteoartritis avanzada, fracturas por fatiga y enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio. Las imágenes radiográficas en la artritis neuropática muestran en un inicio los cambios de la osteoartritis con angostamiento del espacio interarticular, esclerosis de hueso subcondral, osteofitos y derrames articulares; lo que sigue son cambios destructivos e hipertróficos notables. Los signos radiográficos de la artritis neuropática son difíciles de diferenciar de los de la osteomielitis, en particular en el pie del diabético. Los bordes articulares en una articulación neuropática tienden a ser precisos, en tanto que en la osteomielitis son imprecisos. Los estudios de imagen pueden ser útiles, pero por lo regular se necesitan los cultivos de tejido obtenido de la articulación para descartar osteomielitis. Pueden ser útiles la resonancia magnética y las gammagrafías que utilizan leucocitos marcados con indio-111 o inmunoglobulina G marcada con el mismo radioisótopo, lo que mostrará una mayor captación del mismo en la osteomielitis, pero no en la articulación neuropática. En la gammagrafía ósea a base de tecnecio no se podrá diferenciar entre la osteomielitis y la artritis neuropática, porque en ambas surge una mayor captación del núclido. El líquido articular en la artritis neuropática no es de tipo inflamatorio; puede ser xantocrómico o incluso sanguinolento o a veces contiene fragmentos de membrana sinovial, cartílago y hueso. La detección de cristales de pirofosfato dihidratados de calcio refuerza el diagnóstico de artropatía por cristales. En caso de no detectarlos, el aumento del número de leucocitos puede denotar osteomielitis.

TRATAMIENTO ARTROPATÍA NEUROPÁTICA

El tratamiento se debe centrar en la estabilización de la articulación. El tratamiento del trastorno primario, incluso con buenos resultados, por lo regular no modifica la artropatía establecida. Las ortesis y las férulas son útiles. Su aplicación exige una vigilancia cercana porque algunos pacientes no perciben la presión que ejerce una férula mal ajustada. En el paciente diabético, el diagnóstico oportuno de pie de Charcot y su tratamiento (prohibir cargar peso con el pie cuando menos durante ocho semanas) previene un padecimiento más grave. La fusión de una articulación inestable puede mejorar la función y disminuir el dolor, pero a menudo no se produce la unión, en particular cuando la inmovilización articular no es adecuada.

OSTEOARTROPATÍA HIPERTRÓFICA E HIPOCRATISMO DIGITAL

La osteoartropatía hipertrófica (HOA, *hypertrophic osteoarthropathy*) se caracteriza por hipocratismo digital y, en fases más avanzadas, por neoformación perióstica de hueso y derrames sinoviales. El trastorno puede ser primario o familiar e iniciar en la niñez. La HOA secundaria surge en casos de neoplasias malignas intratorácicas, neumopatías supuradas y algunas hipoxémicas, cardiopatía congénita y otros trastornos diversos. El hipocratismo casi siempre forma parte de la HOA, pero también puede surgir como una manifestación aislada (fig. 397-2). La presencia del hipocratismo aislado puede ser de tipo congénito o constituir la etapa temprana, o algún elemento de la diversidad de manifestaciones de HOA. La presencia del hipocratismo adquirido aislado posee la misma importancia clínica que el que acompaña a la periostitis.

FIGURA 397-2. Hipocratismo digital. *(Con autorización de Clinical Slide Collection on the Rheumatic Diseases, Copyright 1991, 1995 y del American College of Rheumatology.)*

Anatomía patológica y fisiopatología de la HOA adquirida En la HOA los cambios óseos en la zona distal de extremidades comienzan en forma de periostitis, seguidos de formación de hueso nuevo. En dicha fase se observa a veces un área radiolúcida entre el hueso perióstico nuevo y la cortical subyacente. Al evolucionar el proceso se depositan capas múltiples de hueso nuevo que quedan junto a la cortical y la engruesan. La porción externa del hueso muestra una imagen laminada con superficie irregular. Al inicio, el proceso de formación de hueso nuevo perióstico abarca las diáfisis proximal y distal de la tibia, peroné, radio y cúbito, y con menor frecuencia, el fémur, húmero, metacarpianos, metatarsianos y falanges. En ocasiones hay afectación de omóplatos, clavículas, costillas y huesos pélvicos. También pueden osificarse las membranas interóseas vecinas. La distribución de las manifestaciones óseas suele ser bilateral y simétrica. Pueden estar engrosadas las partes blandas que están sobre el tercio distal de brazos y piernas. La proliferación del tejido conjuntivo aparece en el lecho ungueal y en el cojincillo palmar de los dedos, lo cual da a las falanges distales una imagen "en clava". Los vasos finos de los dedos en clava están dilatados y con engrosamiento de sus paredes. Además, aumenta el número de anastomosis arteriovenosas.

Se han planteado algunas teorías para explicar la patogenia de la HOA, pero muchas no han sido probadas ni han explicado la génesis de todos los trastornos clínicos que se acompañan de la osteoartropatía. Las teorías neurógena y humoral planteadas antes dejaron de ser consideradas como explicaciones posibles de HOA. Hay estudios que sugieren la participación de las plaquetas en la aparición y perpetuación de la HOA. Se observó que los megacariocitos y partículas plaquetarias grandes que aparecían en la circulación venosa quedaban fragmentados a su paso por los pulmones normales. En sujetos con cardiopatías congénitas cianóticas y otros cuadros que se acompañaban de cortocircuitos de derecha a izquierda, dichas grandes partículas plaquetarias esquivaban el pulmón y llegaban a la zona distal de extremidades, donde interactúan con células endoteliales. La activación plaquetaria/endotelial en la porción distal de extremidades puede hacer que se libere factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, *platelet-derived growth factor*) y otros factores que permiten la proliferación de tejido conjuntivo y periostio. La estimulación de los fibroblastos por parte del PDGF y factor β transformador del crecimiento origina proliferación celular y síntesis de colágena. En individuos con las formas primaria y secundaria de HOA aumentan las concentraciones plasmáticas del antígeno del factor de Von Willebrand, lo cual denota activación o daño del endotelio. Se han demostrado en la piel afectada de individuos con HOA primaria anomalías de la síntesis de colágena. Sin duda intervienen otros factores en la patogenia de la HOA y son necesarias más investigaciones para su mejor conocimiento.

Manifestaciones clínicas La HOA primaria o familiar, conocida también como *paquidermoperiostitis* o *síndrome de Touraine-Solente-Golé*, suele

comenzar de manera gradual en la pubertad. En un número muy pequeño de sujetos comienza en el primer año de la vida. Se hereda por medio de un rasgo autosómico dominante con expresión variable y su frecuencia es nueve veces mayor en niños que en niñas. Cerca de 33% de los sujetos tiene el antecedente familiar de la HOA primaria.

La HOA primaria se caracteriza por hipocratismo digital, periostitis y signos poco comunes en la piel. Un número pequeño de individuos con el síndrome no muestra hipocratismo. Los cambios cutáneos y la periostitis son manifestaciones notorias del síndrome. La piel se engruesa y se torna áspera. Los pliegues nasolabiales se profundizan y aparecen surcos en la frente. Pueden observarse párpados de aspecto pesante y ptosis palpebral. La piel suele estar grasienta y aparece hiperhidrosis de manos y pies. Algunos sujetos también presentan acné vulgar, seborrea y foliculitis. En unos cuantos de ellos ocurre engrosamiento importante y arrugas en la piel cabelluda, signo que se ha denominado *cutis verticis gyrata*. La zona distal de las extremidades y en particular las inferiores se engruesan por la proliferación de hueso nuevo y tejidos blandos; cuando el cuadro es extenso la zona distal de las extremidades pélvicas se asemeja a la de un elefante. La periostitis por lo común no es dolorosa, pero puede serlo en la HOA secundaria. El hipocratismo digital puede ser extenso y producir grandes deformidades en palillo de tambor y torpeza motora. El hipocratismo también afecta los dedos de los pies. Los pacientes pueden percibir dolor articular y periarticular, en especial en los tarsos y las rodillas, y puede haber restricción leve del movimiento articular por hipertrofia periarticular de hueso. En los carpos, muñecas y tarsos surgen derrames no inflamatorios. No se advierte hipertrofia sinovial. Entre las anomalías acompañantes que aparecen en individuos con HOA primaria están gastropatía hipertrófica, insuficiencia de médula ósea, distribución capilar de tipo femenino, ginecomastia y defectos de estructuras craneales. En personas con HOA primaria los síntomas desaparecen al llegar la edad adulta.

La HOA secundaria, como consecuencia de un cuadro primario, ocurre con mayor frecuencia que dicho cuadro primario. Acompaña a diversos trastornos y puede anteceder durante un lapso de meses a las manifestaciones clínicas de la entidad acompañante. El hipocratismo digital es más frecuente que el síndrome completo de la HOA en individuos con enfermedades concomitantes. El hipocratismo evoluciona en meses y suele ser asintomático, por lo que el médico suele ser el primero en identificarlo y no el paciente. El enfermo puede tener una sensación de ardor en las yemas de los dedos. El hipocratismo se caracteriza por ensanchamiento de estas últimas, agrandamiento del cojincillo palmar distal, convexidad del contorno de la uña y pérdida del ángulo de 15° normal entre la zona proximal de la uña y la cutícula. El espesor del dedo en la base de la uña es mayor que el de la articulación interfalángica distal. Es posible hacer una medición objetiva del hipocratismo digital midiendo el diámetro en la base de la uña y en la articulación interfalángica distal de los 10 dedos. Hay hipocratismo cuando la suma de cada uno de los dedos es >10. En forma directa se puede identificar el hipocratismo al pedir al paciente que coloque la cara dorsal de las falanges distales de los cuartos dedos (anulares), junto con la uña de los mismos, es decir, en sentido contrario mutuo. En circunstancias normales, se advierte una zona abierta entre la base de las uñas contrarias; cuando hay hipocratismo deja de observarse el espacio abierto. La base de la uña se siente esponjosa al comprimirla y la uña puede girarse fácilmente en su lecho. En la fase avanzada del hipocratismo, el dedo puede tener un aspecto de "palillo de tambor" y haber hiperextensión de la articulación interfalángica distal. La afectación perióstica de la zona distal de extremidades puede ocasionar un dolor ardoroso o molesto profundo. Dicho dolor puede ser incapacitante y se agrava por el decúbito y disminuye cuando se elevan las extremidades afectadas. La presión aplicada a la zona de antebrazos y piernas o la percusión suave de la porción distal de huesos largos como la tibia pueden causar gran dolor.

Algunos pacientes experimentan dolor articular en tobillos, muñecas y rodillas. A veces surgen derrames articulares y por lo común son pequeños y de tipo no inflamatorio. Rara vez hay afectación de las articulaciones pequeñas de las manos. El síntoma inicial de una neoplasia maligna oculta en pulmones puede ser dolor articular o de huesos largos intenso y a veces antecede al hipocratismo. Además, la evolución de la HOA tiende a ser más rápida cuando se asocia a neoplasias malignas, en particular carcinoma broncógeno. Los derrames de rodillas de tipo no inflamatorio pero con dolor variable pueden aparecer antes que el hipocratismo y los síntomas de periostitis distal. A diferencia de la HOA primaria, hay sudoración excesiva y carácter grasiento de la piel, así como engrosamiento de la piel de la cara.

La HOA ocurre en 5 a 10% de individuos con neoplasias malignas intratorácicas y las más frecuentes son carcinoma broncógeno y tumores pleurales **(cuadro 397-3)**. Las metástasis pulmonares pocas veces causan HOA. La HOA también aparece en individuos con infecciones intratorácicas que incluyen abscesos pulmonares, empiema, bronquiectasias y EPOC, pero pocas veces surge con la tuberculosis pulmonar. La HOA también puede acompañar a la neumonitis intersticial crónica, la sarcoidosis y la fibrosis quística. En esta última, el hipocratismo es más común que el síndrome completo de HOA. Otras causas del hipocratismo comprenden la cardiopatía congénita con cortocircuitos de derecha a izquierda, endocarditis bacteriana, enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, esprue y neoplasias del esófago, hígado e intestino delgado y colon. En sujetos con cardiopatía congénita y cortocircuitos de derecha a izquierda, el hipocratismo solo aparece con mayor frecuencia que el síndrome completo de HOA.

CUADRO 397-3 Trastornos acompañados de osteoartropatía hipertrófica

Pulmonares
Carcinoma broncógeno y otras neoplasias
Abscesos, empiema y bronquiectasias pulmonares
Neumonitis intersticial crónica
Fibrosis quística
Sarcoidosis
Tubo digestivo
Enfermedad intestinal inflamatoria
Esprue
Neoplasia: de esófago, de hígado e intestino
Cardiovasculares
Cardiopatías congénitas cianóticas
Endocarditis bacteriana subaguda
Infección de injertos arteriales[a]
Aneurisma aórtico[b]
Aneurisma de arteria gruesa de extremidades[a]
Conducto arterioso persistente[b]
Fístula arteriovenosa de un vaso grueso de extremidades[a]
Tiroides (acropaquia tiroidea)
Hipertiroidismo (enfermedad de Graves)

[a] Afectación unilateral. [b] Afectación de ambas extremidades inferiores.

Se ha observado hipocratismo en un solo lado en casos de aneurismas de grandes arterias de extremidades, en injertos arteriales infectados y con fístulas arteriovenosas de los vasos humerales y braquiales. El hipocratismo de dedos de pies pero no de la mano se ha vinculado con un aneurisma aórtico abdominal infectado y con conducto arterioso persistente. El hipocratismo de un solo dedo puede surgir después de traumatismo y también se le ha señalado en la gota tofácea y la sarcoidosis. Dicho trastorno aparece más a menudo solo que con todo el síndrome en muchas enfermedades, pero se ha identificado periostitis en ausencia de hipocratismo en la extremidad afectada de individuos con injertos arteriales infectados.

El hipertiroidismo (enfermedad de Graves), tratado o sin tratar, a veces se acompaña de hipocratismo y periostitis de huesos de manos y pies. El cuadro se conoce como *acropaquia tiroidea*. La periostitis puede ser asintomática y aparecer en la zona media de la diáfisis y la porción diafisaria de metacarpos y falanges. Puede haber dolor articular notable de la mano, que mejora con el tratamiento logrado de la disfunción tiroidea. Rara vez hay afectación de los huesos largos de las extremidades. En estos pacientes hay concentraciones altas del estimulante tiroideo de acción prolongada.

Datos de laboratorio Las anomalías de estudios de laboratorio reflejan el trastorno primario. El líquido sinovial de las articulaciones afectadas tiene <500 leucocitos/mL y son mononucleares, de forma predominante. En las radiografías se identifica una débil línea radiolúcida debajo del hueso perióstico nuevo en toda la diáfisis de huesos largos, en su extremo distal. Estos cambios se observan más a menudo en tobillos, muñecas y rodillas. En los extremos de las falanges distales se advierte a veces resorción ósea. Los estudios con radionúclidos indican captación lineal pericortical en los bordes corticales de huesos largos, que pueden surgir antes que las modificaciones radiográficas.

TRATAMIENTO **OSTEOARTROPATÍA HIPERTRÓFICA**

El tratamiento de HOA se orienta a identificar el trastorno acompañante y tratarlo de manera apropiada. Los síntomas y signos de HOA pueden desaparecer por completo con la extirpación del tumor o con la quimioterapia eficaz del mismo, o con antibioticoterapia y drenaje de la infección pulmonar crónica. La vagotomía o el bloqueo percutáneo del neumogástrico causa alivio sintomático en algunos pacientes. Con NSAID o analgésicos se pueden controlar los síntomas de HOA.

SÍNDROME DE DISTROFIA SIMPÁTICA REFLEJA

Este síndrome se califica ahora como *síndrome de dolor regional complejo tipo 1* en el nuevo sistema de clasificación de la *International Association for the Study of Pain*. Este síndrome se caracteriza por dolor e hinchazón por lo común en la zona distal de la extremidad, acompañado de inestabilidad vasomotora, cambios tróficos de la piel y la aparición rápida de desmineralización ósea. En el **capítulo 454** se expone con mayor detalle el síndrome de distrofia simpática refleja, incluido su tratamiento.

SÍNDROME DE TIETZE Y COSTOCONDRITIS

El síndrome de Tietze se manifiesta por hinchazón dolorosa de una o más articulaciones costocondrales. Suele comenzar antes de los 40 años y afectar por igual ambos géneros. En muchos enfermos, sólo hay una articulación afectada que comprende por lo regular la segunda o tercera costocondral. El dolor en la cara anterior del tórax puede comenzar en forma repentina o gradual. Se puede irradiar a los brazos o a los hombros y agravarse por estornudos, tos, inspiraciones profundas o movimientos de giro del tórax. El término *costocondritis* suele utilizarse en forma indistinta con el de *síndrome de Tietze*, pero algunos investigadores usan el primer término para señalar al dolor de las articulaciones costocondrales sin hinchazón. La costocondritis se observa en personas >40 años y tiende a afectar la tercera, cuarta y quinta articulaciones costocondrales y tener mayor prevalencia en mujeres. Los dos síndromes pueden simular las causas de dolor cardiacas o de la mitad superior del vientre. La artritis reumatoide, espondilitis anquilosante y artritis reactiva pueden afectar las articulaciones costocondrales, pero es fácil diferenciarlas por mostrar otras manifestaciones clínicas. Otras causas esqueléticas del dolor en la cara anterior del tórax son la xifoidalgia y el síndrome de costilla "deslizante" que suele abarcar la décima costilla. Los cánceres como el de mama, próstata, plasmacitoma y sarcoma pueden invadir las costillas, la columna torácica y la pared del tórax y generar síntomas que sugieran síndrome de Tietze. Los individuos con osteomalacia pueden tener dolor costal importante con microfracturas corroboradas o sin ellas. Estas manifestaciones deben diferenciarse por medio de imágenes radiográficas, gammagrafía ósea, medición de vitamina D o biopsia. Los analgésicos, los antiinflamatorios y las inyecciones locales de glucocorticoides por lo común alivian los síntomas de la costocondritis/síndrome de Tietze. Resulta importante no sobrediagnosticar estos síndromes en sujetos con síndrome de dolor agudo de tórax; muchos pacientes mostrarán dolor a la palpación si ésta se hace muy vigorosamente en las articulaciones costocondrales.

SÍNDROME DE DOLOR MIOAPONEURÓTICO

El síndrome del dolor mioaponeurótico se caracteriza por múltiples zonas de dolor musculoesquelético localizado y dolor a la palpación, junto con puntos dolorosos al tacto. El dolor es profundo y sordo y puede acompañarse de una sensación de ardor. El dolor mioaponeurótico puede ser regional y aparecer después de traumatismos, uso excesivo o contracción estática prolongada de un músculo o un grupo muscular, que puede suceder cuando la persona lee o escribe en un escritorio o trabaja en la computadora. Además, el síndrome puede acompañar a la osteoartritis primaria del cuello o la zona baja del dorso. El dolor puede irradiar desde puntos dolorosos a zonas definidas, y que estén distantes del área del dolor original a la palpación. La palpación del punto doloroso reproduce o intensifica el dolor. Los puntos adoloridos pueden estar en el centro de un vientre muscular, pero también hacerlo en otros sitios como las uniones costoesternales, el apéndice xifoides, inserciones ligamentosas y tendinosas, aponeurosis y zonas de grasa. Se han descrito sitios con puntos dolorosos en músculos, como zonas de consistencia endurecida y tensa, y la palpación puede hacer que se contraiga el músculo. Sin embargo, tales datos no han sido peculiares del síndrome del dolor mioaponeurótico, porque en un estudio con grupo testigo también estuvieron presentes en algunos sujetos sanos. El dolor mioaponeurótico suele abarcar la nuca, la porción inferior del dorso, los hombros y el tórax. El dolor crónico en los músculos de la nuca puede abarcar el dolor referido desde un punto doloroso en la masa de erectores del cuello o el fascículo superior del trapecio a la cabeza, lo cual causa cefaleas persistentes que a veces duran días. Los puntos dolorosos de la masa paraespinal en la zona baja del dorso pueden irradiar el dolor al glúteo; éste puede ser referido en toda la extremidad inferior desde un punto doloroso en el glúteo mediano y puede imitar la ciática. Un punto doloroso en el músculo infraespinoso suele ocasionar dolor local y referido en la porción lateral del deltoides y desde la parte externa del brazo y de ahí a la mano. La inyección de un anestético local como lidocaína a 1% en el punto doloroso suele aliviar en forma transitoria el dolor. Otra técnica útil es rociar en primer lugar una sustancia como el cloruro de etilo desde el punto doloroso hacia el área del dolor referido y luego distender el músculo. Puede ser necesario repetir varias veces dicha maniobra. También se obtienen beneficios con el masaje y aplicación de ultrasonido al área afectada. Se recomienda a los pacientes usar métodos que eviten tensiones musculares en el trabajo y las actividades recreativas. La postura y las posiciones que se adoptan en reposo son importantes para evitar la tensión muscular. El pronóstico en muchos sujetos es satisfactorio. En algunos pacientes el síndrome de dolor mioaponeurótico localizado en forma regional parece evolucionar y llegar a una forma de fibromialgia más generalizada **(cap. 396)**. Signos acompañantes frecuentes en estos pacientes son las anomalías del sueño o el sueño no reparador, y en ocasiones es necesario abordarlas en forma específica.

NEOPLASIAS Y ARTRITIS

Los tumores primarios y trastornos similares a tumores de la membrana sinovial son poco frecuentes, pero se debe pensar en ellos e incorporarlos en el diagnóstico diferencial de artropatías monoarticulares. Además, las metástasis óseas y los tumores óseos primarios junto a una articulación pueden ocasionar síntomas articulares.

La *sinovitis vellonodular pigmentada (VNS, pigmented villonodular synovitis*) se caracteriza por proliferación benigna, exuberante y de evolución lenta del tejido sinovial, que suele abarcar una sola articulación. La etapa de comienzo más frecuente es el tercer decenio y hay una afectación un poco mayor en mujeres que en varones. Se desconoce el origen del trastorno. La membrana sinovial tiene un color pardusco e innumerables vellosidades digitiformes y grandes que se fusionan para formar nódulos pediculados. Se advierte notable hiperplasia de células sinoviales en el estroma de las vellosidades. En el citoplasma de macrófagos y en el tejido intersticial hay gránulos de hemosiderina y lípidos. Puede haber células gigantes multinucleadas. La membrana sinovial proliferada crece en el interior del tejido subsinovial e invade cartílago y hueso vecinos.

El cuadro clínico de la sinovitis vellonodular pigmentada se caracteriza por hinchazón persistente y dolor de comienzo gradual en las articulaciones afectadas, muy a menudo en las rodillas. Las otras articulaciones afectadas son caderas, tobillos, articulaciones calcaneocuboideas, codos y las pequeñas de dedos de las manos o los pies. La enfermedad también puede abarcar la vaina flexora común de las manos o los dedos. Con menor frecuencia puede afectar las vainas tendinosas de la muñeca, el tobillo o los pies. Las manifestaciones como dolor y sensación de trabazón o rigidez, pueden ser leves en el comienzo e intermitentes, y aparecer años antes de que el sujeto solicite la atención médica. En las radiografías se puede observar angostamiento del espacio interarticular, erosiones y quistes subcondrales. La resonancia magnética con eco de gradiente sugiere el diagnóstico de PVNS al revelar una tumoración sinovial con intensidad baja de la señal típica del tejido que contiene hemosiderina **(fig. 397-3)**. El líquido articular contiene sangre y es de color rojo oscuro o casi negro. En el líquido puede haber macrófagos que contengan lípidos. El líquido articular puede ser claro en caso de no haber hemorragia. En algunos enfermos la afectación es poliarticular.

El tratamiento de la sinovitis vellonodular pigmentada es la sinovectomía completa. Con la sinovectomía incompleta reaparecerá el problema, y la rapidez de proliferación hística puede ser mayor de lo que era originalmente. En algunos sujetos se han obtenido buenos resultados con la radiación de la articulación afectada.

La *condromatosis sinovial* es un trastorno caracterizado por múltiples proliferaciones metaplásicas focales en el cartílago de aspecto normal, en la vaina sinovial o tendinosa. Segmentos del cartílago se desprenden y siguen creciendo como osteofitos intraarticulares. Cuando dichos osteofitos se calcifican y osifican se conoce al trastorno como *osteocondromatosis sinovial*. El trastorno suele ser monoarticular y afecta a personas jóvenes o en la etapa media de la vida. La rodilla es la articulación afectada con mayor frecuencia y le siguen en ese orden las caderas, codos y hombros. Los

FIGURA 397-3. Sinovitis villonodular pigmentada. Imagen sagital por resonancia magnética con eco de gradiente que muestra una tumoración que colinda con el cuello del talón con una señal muy reducida típica del tejido que contiene hemosiderina. *(Por cortesía del Dr. Donald Flemming; con autorización.)*

síntomas son dolor, hinchazón y disminución del movimiento articular. En las radiografías se aprecian algunas calcificaciones redondeadas en el interior de la cavidad articular. El tratamiento es la sinovectomía, pero como ocurre en PVNS, el tumor puede reaparecer.

El *sarcoma sinovial* es una neoplasia maligna que aparece a menudo cerca de una articulación grande de las extremidades superiores o inferiores, y es más común en estas últimas. Rara vez surge en el interior de la propia articulación. Los sarcomas sinoviales componen 10% de los sarcomas de tejidos blandos. Se piensa que el tumor nace del tejido mesenquimatoso primitivo que se diferencia en células epiteliales o células fusiformes. En la masa tumoral pueden identificarse focos pequeños de calcificación. El sarcoma sinovial aparece más a menudo en adultos jóvenes y con mayor frecuencia en varones. El cuadro inicial es de una tumoración profunda de crecimiento lento de una articulación, que genera poco dolor. El área de la rodilla es el sitio más común y le siguen en frecuencia pie, tobillo, codo y hombro. Otros sitios primarios son los glúteos, la pared abdominal, el retroperitoneo y el mediastino. El tumor se propaga siguiendo planos hísticos y el sitio más frecuente de metástasis viscerales es el pulmón. El diagnóstico se hace por biopsia. El tratamiento abarca la extirpación amplia de la neoplasia que incluye músculo y ganglios regionales vecinos, seguida de quimioterapia y radioterapia. A veces se necesita amputar la zona distal afectada de la extremidad. La quimioterapia puede ser beneficiosa en algunos sujetos con metástasis. Las metástasis pulmonares aisladas pueden extirparse quirúrgicamente. La sobrevida a cinco años con tratamiento es variable y depende del estadio del tumor, pero varía de cerca de 25 a ≥60%. Los sarcomas sinoviales tienden a reaparecer en forma local y enviar metástasis a ganglios linfáticos regionales, pulmones y esqueleto.

Además de las raras metástasis directas de los tumores sólidos a la membrana sinovial muy vascularizada, las neoplasias que surgen de órganos extraarticulares pueden afectar articulaciones, por otros mecanismos. Las leucemias agudas en niños pueden imitar la artritis inflamatoria juvenil con artralgias y fiebre graves. En los adultos, la leucemia mieloide crónica y aguda infiltra la membrana sinovial en muy pocas ocasiones. La tricoleucemia poco común muestra una tendencia peculiar a ocasionar oligoartritis inflamatoria episódica y tenosinovitis. Los episodios son impresionantes e imitan las crisis de gota aguda. Mejoran con antiinflamatorios potentes como los glucocorticoides; una vez que la leucemia se encuentra en remisión también ceden los síntomas. Los carcinomas aparecen junto con los síndromes articulares paraneoplásicos que incluyen la osteoartropatía pulmonar hipertrófica (que se revisó antes). La fascitis palmar aguda con poliartritis es un cuadro coexistente poco común, aunque perfectamente descrito en algunos cánceres, en particular los adenocarcinomas. En términos clínicos, este síndrome tiene un comienzo bastante repentino con dolor en las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas proximales de las manos con contracturas de evolución rápida de los dedos por el engrosamiento de los tendones palmares (flexores). En los diabéticos se observa a veces un síndrome similar. Se ha descrito artritis paraneoplásica y puede aparecer en varias distribuciones: asimétrica con predominio en articulaciones de extremidades inferiores y poliartritis simétrica con afectación de articulaciones de manos. Con frecuencia también se identifican tumores después de comenzar la artritis, y muchos pacientes desde antes tuvieron un periodo de malestar general o pérdida de peso. El comienzo suele ser agudo y los enfermos tienden a ser ancianos varones. Estos signos deben plantear la posibilidad de una neoplasia maligna oculta (o una infección viral, como hepatitis C), como la causa de la artritis. En una serie, los síntomas mostraron resolución con el tratamiento satisfactorio de la neoplasia y no reaparecieron cuando esta última mostró recidiva. Se ha descrito una relación entre dermatomiositis y ciertas neoplasias, y en estos casos incluye dolor articular y artritis. La artritis que acompaña a las neoplasias puede mejorar con NSAID y el tratamiento de la neoplasia primaria.

Agradecimiento

Este capítulo es una versión revisada del capítulo escrito por el Dr. Bruce C. Gilliland en las ediciones previas del Harrison. El Dr. Gilliland falleció el 17 de febrero de 2007. Fue colaborador de Harrison´s Principles of Internal Medicine desde la 11a edición.

398 Trastornos periarticulares de las extremidades

Carol A. Langford

Algunas enfermedades periarticulares se han hecho cada vez más frecuentes, en parte por un mayor número de personas de distinta edad que participan en actividades recreativas. Los trastornos periarticulares son más frecuentes en la rodilla o el hombro. Con excepción de la bursitis, el dolor de cadera suele ser articular o bien es referido de otra enfermedad que afecta otra estructura (cap. 393). En este capítulo se revisan algunos de los trastornos periarticulares más frecuentes.

BURSITIS

La bursitis es la inflamación de una bolsa sinovial, que es un saco de paredes delgadas, revestido de tejido sinovial. La función de la bolsa es favorecer el movimiento de los tendones y los músculos sobre las prominencias óseas. Las fuerzas de fricción excesivas, traumatismos, infecciones o algunas enfermedades generales (p. ej., artritis reumatoide, gota) pueden producir bursitis. La *bursitis subacromial* (bursitis subdeltoidea) es la forma más frecuente. La bolsa subacromial, que está junto a la bolsa subdeltoidea, se encuentra entre la superficie inferior del acromion y la cabeza del húmero y está cubierta por el músculo deltoides. La bursitis se produce al realizar movimientos repetidos con los brazos por encima de la cabeza y muchas veces se acompaña de tendinitis del manguito de los rotadores. Otra forma de bursitis que se observa con frecuencia es la *bursitis trocantérea*, que afecta la bolsa que rodea la inserción del glúteo medio en el trocánter mayor del fémur. Los pacientes presentan dolor en la cara externa de la cadera y en la parte superior del muslo y tienen hipersensibilidad en la cara posterior del trocánter mayor. La rotación externa y la abducción de la cadera contra resistencia inducen el dolor. La *bursitis del olécranon* ocurre sobre la cara posterior del codo y cuando la región se inflama es importante excluir la posibilidad de gota o infección aspirando la bolsa y realizando tinción de Gram y cultivo del líquido, además de buscar cristales de urato en éste. La *bursitis aquílea* afecta la bolsa situada por encima de la inserción del tendón del calcáneo y se debe a uso excesivo y a los roces que produce un calzado ajustado. La *bursitis retrocalcánea* es la inflamación de la bolsa situada entre el calcáneo y la superficie posterior del tendón de Aquiles. El dolor se percibe en la parte posterior del talón y aparece edema en la cara interna o externa del tendón. Se observa en espondiloartropatías, artritis reumatoide, gota o traumatismos. La *bursitis isquiática* afecta la bolsa que separa el glúteo medio de la tuberosidad isquiática y aparece después de estar mucho tiempo sentado girando sobre una superficie dura. La *bursitis del psoasilíaco* afecta la bolsa que se encuentra entre el músculo psoas ilíaco y la articulación de la cadera y por fuera de los vasos femorales. El dolor se localiza en esa zona y empeora con la flexión y extensión de la cadera. La *bursitis anserina* es una inflamación de la bolsa del músculo sartorio situada en la cara interna de la tibia

inmediatamente por debajo de la rodilla y del tendón conjunto, y se manifiesta por dolor al subir escaleras. Existe sensibilidad excesiva al contacto y la presión en la inserción del tendón común del sartorio, del recto interno y del semitendinoso. La *bursitis prerrotuliana* (rodilla de fregona) se localiza en la bolsa situada entre la rótula y la piel suprayacente y ocurre al permanecer arrodillado sobre una superficie dura. También puede haber gota o infección en este sitio.

La bursitis por lo general se diagnostica con base en la historia clínica y exploración física, pero en ciertos casos es útil observarla en una ecografía para fines de diagnóstico y para la inyección dirigida de glucocorticoides. El tratamiento consiste en evitar la situación agravante, dar reposo a la región enferma, administrar un fármaco antiinflamatorio no esteroideo (NSAID, *nonsteroidal antiinflammatory drugs*) o inyectar un glucocorticoide en el sitio de la inflamación.

TENDINITIS DEL MANGUITO DE LOS ROTADORES Y SÍNDROME DE COMPRESIÓN Y ATRAPAMIENTO

La tendinitis del manguito de los rotadores es la causa principal del dolor de hombro y actualmente se cree que es causada por inflamación de uno o más tendones. El manguito de los rotadores está formado por los tendones de los músculos supraespinoso, infraespinoso, subescapular y redondo menor, y se inserta en las tuberosidades del húmero. De todos estos tendones, el afectado con mayor frecuencia es el supraespinoso, tal vez porque queda atrapado y pinzado repetidamente (*síndrome de atrapamiento*) entre la cabeza del húmero y la superficie inferior del tercio anterior del acromion y del ligamento acromiocoracoideo situado por encima y porque el riego sanguíneo del tendón disminuye durante la abducción del brazo **(fig. 398-1)**. Con menor frecuencia se lesiona el tendón del infraespinoso o el de la porción larga del bíceps. El proceso inicia con edema y hemorragia del manguito de los rotadores, que evoluciona a engrosamiento fibroso y finalmente degeneración del manguito junto con desgarros del tendón y espolones óseos. Este proceso se acompaña también de una bursitis subacromial. Los síntomas suelen aparecer después de alguna lesión o del uso excesivo, en especial cuando se realizan movimientos de elevación del brazo con cierto grado de flexión hacia adelante. El síndrome de compresión-atrapamiento ocurre en personas que practican béisbol, tenis o natación o que trabajan en tareas que obligan a elevar el brazo. Los individuos mayores de 40 años son en particular susceptibles. Los pacientes se quejan de dolor sordo en el hombro que en ocasiones dificulta el sueño. El dolor se agudiza al realizar movimientos de abducción activa con el brazo para colocarlo por encima de la cabeza. El arco comprendido entre los 60 y 120° es en especial doloroso. Hay hipersensibilidad en la cara externa de la cabeza del húmero inmediatamente por debajo del acromion. Los NSAID, la inyección local de glucocorticoides y la fisioterapia pueden aliviar los síntomas. En los pacientes que no responden a las medidas conservadoras se debe realizar una desbridación quirúrgica del espacio subacromial.

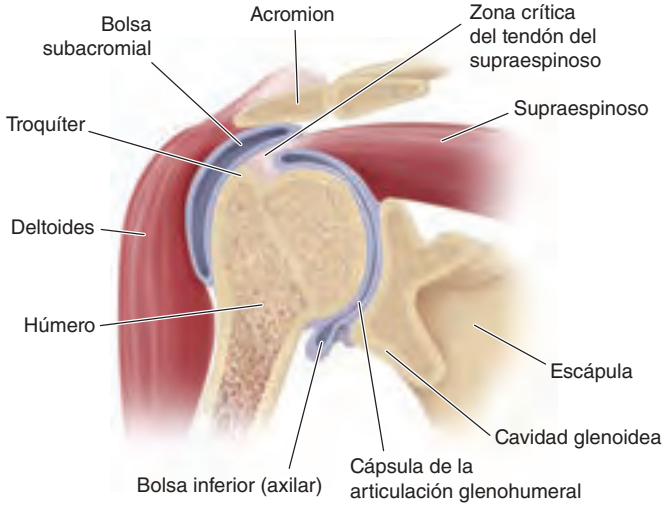


FIGURA 398-1. Sección coronal del hombro, que ilustra las relaciones de la articulación glenohumeral, la cápsula articular, la bolsa subacromial y el manguito de rotadores (tendón supraespinoso). *(De F Kozin, en Arthritis and Allied Conditions, 13th ed, WJ Koopman [ed]. Baltimore, Williams & Wilkins, 1997, con autorización.)*

A veces se produce un desgarro del tendón del supraespinoso al caer con el brazo extendido o levantar un objeto pesado. Los síntomas consisten en dolor con debilidad para la abducción y la rotación externa del hombro; después aparece atrofia del músculo supraespinoso. El diagnóstico se confirma por artrografía, ecografía o MRI. Puede ser necesaria la reparación quirúrgica en los pacientes que no mejoran con las medidas conservadoras. La cirugía está indicada en aquellos con desgarros moderados o intensos acompañados de pérdida funcional.

TENDINITIS CALCIFICADA

Este proceso se caracteriza por el depósito de sales de calcio, principalmente hidroxiapatita, en un tendón. No se conoce bien el mecanismo de esa calcificación pero quizá se inicie por efecto de la isquemia o de la degeneración del tendón. El tendón del supraespinoso es el afectado más a menudo porque sufre atrapamiento o compresión con mayor frecuencia, además de experimentar disminución en su riego sanguíneo durante la abducción del brazo. Este proceso suele observarse en personas >40 años. La calcificación tendinosa puede inducir inflamación aguda causante de dolor agudo e intenso en el hombro. Sin embargo, también puede ser asintomática o no guardar relación con los síntomas del paciente. El diagnóstico de calcificación tendinosa se establece por medio de ecografía o una radiografía. La mayor parte de los casos se resuelve espontáneamente y responde al tratamiento conservador con fisioterapia, NSAID o ambos. Unos cuantos pacientes no responden y necesitan aspiración percutánea con aguja bajo guía ecográfica y lavado o cirugía.

TENDINITIS Y ROTURA DEL TENDÓN DEL BÍCEPS

La tendinitis bicipital o tenosinovitis se debe a la fricción que sufre el tendón de la porción larga del bíceps a su paso por el surco bicipital. Cuando la inflamación es aguda, los pacientes presentan dolor en la parte anterior del hombro que se irradia hacia abajo por el bíceps hasta el antebrazo. Hay dolor y movilidad limitada al efectuar los movimientos de abducción y rotación externa. El surco bicipital es muy doloroso a la palpación. Se puede provocar dolor a lo largo del tendón realizando con el antebrazo un movimiento de supinación contra resistencia, mientras el codo permanece en flexión de 90° (signo de la supinación de Yergason). Un esfuerzo enérgico con el brazo puede provocar la rotura brusca del tendón, que suele ser dolorosa. Si el paciente es joven, esta lesión debe repararse quirúrgicamente; en personas mayores, la rotura del tendón produce dolor escaso o nulo y se reconoce por la presencia de hinchazón persistente del bíceps que se debe a retracción de la porción larga del bíceps. En estos casos no suele ser necesaria la cirugía.

TENOSINOVITIS DE DE QUERVAIN

En este trastorno, la inflamación se extiende hasta el abductor largo y extensor corto del pulgar en el sitio donde atraviesan una vaina fibrosa al nivel de la apófisis estiloides del radio. La causa por lo general es la rotación repetitiva de la muñeca. Puede ocurrir durante el embarazo y también en las madres de niños pequeños por cargarlos con el pulgar extendido. Estos pacientes sienten dolor como de pinchazo al tomar algo con el pulgar. A menudo se acompaña de edema e hipersensibilidad sobre la apófisis estiloides del radio. El signo de Finkelstein es positivo; éste se induce pidiendo al paciente que apoye el pulgar sobre la palma de la mano y luego que cierre los dedos. A continuación gira la muñeca en sentido cubital, lo cual provoca dolor en la vaina tendinosa afectada en la región de la apófisis estiloides del radio. El tratamiento inicial consiste en la aplicación de una férula en la muñeca y la administración de NSAID. Si el dolor es intenso o resistente al tratamiento conservador, la inyección de glucocorticoides suele ser muy eficaz.

TENDINITIS ROTULIANA (RODILLA DEL SALTARÍN)

Esta tendinitis abarca el tendón rotuliano y su unión con el extremo inferior de la rodilla. Los pacientes sienten dolor al saltar jugando baloncesto, al subir escaleras o al hacer sentadillas. Se acompaña de hipersensibilidad a la exploración física del extremo inferior de la rodilla. El tratamiento consiste en reposo, aplicación de hielo y administración de NSAID, seguidos de ejercicios de estiramiento y flexibilidad.

SÍNDROME DE BANDA ILIOTIBIAL

La banda iliotibial es el tejido conjuntivo grueso que viaja desde el ilion hasta la fíbula. Los pacientes con síndrome de la banda iliotibial manifies-

tan dolor o ardor en el sitio donde la banda cruza el cóndilo femoral lateral de la rodilla; algunas veces el dolor se irradia sobre el muslo hacia la cadera. Los factores que predisponen a la formación de una banda iliotibial comprenden alineación en *varo* de la rodilla, correr distancias muy largas, zapatos mal ajustados o correr con frecuencia sobre terreno irregular. El tratamiento consiste en reposo, NSAID, fisioterapia y corregir los factores de riesgo como los zapatos y la superficie donde la persona corre. La inyección de glucocorticoides en el área dolorosa ofrece alivio, pero es importante evitar correr al menos por dos semanas después de la inyección. En unos cuantos pacientes en quienes fracasa el tratamiento conservador se han obtenido buenos resultados con la liberación quirúrgica de la banda iliotibial.

CAPSULITIS ADHESIVA

Llamada habitualmente "hombro congelado", la capsulitis adhesiva se caracteriza por dolor y limitación de los movimientos del hombro, en ausencia casi siempre de una enfermedad intrínseca de éste. Sin embargo, la capsulitis adhesiva puede aparecer después de una bursitis o tendinitis del hombro o asociarse a ciertos procesos generales, como enfermedades pulmonares crónicas, infarto del miocardio y diabetes mellitus. La inmovilidad prolongada del brazo favorece el desarrollo de capsulitis adhesiva. Desde el punto de vista patológico, la cápsula del hombro está engrosada y puede haber un infiltrado inflamatorio poco intenso acompañado de fibrosis.

La capsulitis adhesiva ocurre más a menudo en mujeres mayores de 50 años. El dolor y la rigidez suelen aparecer de manera paulatina durante varios meses a un año, pero en algunos pacientes empeora con rapidez. El paciente manifiesta dolor nocturno de hombro que interfiere con el sueño. El hombro es doloroso a la palpación y hay limitación de los movimientos activos y pasivos. Las radiografías del hombro muestran osteopenia. El diagnóstico se confirma con artrografía porque sólo se puede inyectar a presión una pequeña cantidad de medio de contraste en la articulación del hombro, por lo general <15 mL.

En la mayor parte de los casos, este trastorno mejora de manera espontánea entre uno y tres años después de su inicio. Si bien el dolor suele disminuir, casi siempre queda cierta limitación en la motilidad del hombro. La movilización precoz del brazo después de sufrir la lesión puede evitar el desarrollo de esta enfermedad. La base del tratamiento de la capsulitis adhesiva es la fisioterapia. Las inyecciones locales de glucocorticoides y los NSAID también alivian los síntomas. La inyección lenta pero forzada del medio de contraste en la articulación es capaz de lisar las adherencias y de conseguir la distensión de la cápsula, aumentando así la amplitud de los movimientos. En algunos pacientes es útil la manipulación forzada del hombro bajo anestesia.

EPICONDILITIS EXTERNA (CODO DE TENISTA)

Esta patología dolorosa, bastante frecuente en los jugadores de tenis, afecta los tejidos blandos de la cara externa del codo. El dolor se origina en el sitio de unión de los extensores comunes al epicóndilo o muy cerca del mismo y se irradia hacia el antebrazo y el dorso de la muñeca. El dolor suele aparecer después de un trabajo o actividad recreativa que obliga a realizar movimientos repetidos de extensión y supinación de la muñeca contra resistencia. La mayoría de los pacientes se lesiona cuando realizan esfuerzos ajenos al tenis, como desyerbar, llevar maletas o portafolios, o usar un destornillador. En el tenis, la lesión suele producirse al golpear de revés con el codo en flexión. Movimientos como estrechar la mano al saludar o abrir una puerta pueden reproducir el dolor y lo mismo ocurre si la parte externa del codo se golpea con un objeto duro.

El tratamiento suele consistir en reposo junto con la administración de un NSAID; aplicación de ultrasonido, hielo y masajes de fricción también ayudan a calmar el dolor. Cuando éste es intenso, conviene colocar el codo en flexión de 90° en un cabestrillo o una férula. Si el dolor es agudo y bien localizado, puede ser eficaz una inyección de glucocorticoides con aguja fina. Después, se indica al paciente mantener el brazo en reposo al menos por un mes y que evite las actividades que agravarían el proceso. Una vez que remiten los síntomas, el paciente debe iniciar un proceso de rehabilitación para aumentar la flexibilidad y fortalecer los músculos extensores antes de reanudar las actividades ordinarias con el brazo. La colocación de una banda de 2.5 a 5 cm en el antebrazo, por debajo del codo, ayuda a disminuir la tensión de los músculos extensores al nivel de su inserción en el epicóndilo. El paciente debe restringir los movimientos que exigen extensión y supinación forzadas de la muñeca. La mejoría puede tardar meses. A veces el paciente sigue quejándose de dolores leves, pero con el tratamiento suele evitarse la reaparición de un dolor incapacitante. En ocasiones, es necesario liberar con cirugía la aponeurosis de los extensores.

EPICONDILITIS INTERNA

La epicondilitis interna es un síndrome por uso excesivo, que produce dolor en la parte interna del codo con irradiación al antebrazo. Se considera que su causa estriba en la ejecución repetida de movimientos de flexión y pronación de la muñeca contra alguna resistencia, los cuales dan lugar a microdesgarros y la aparición de tejido de granulación en el sitio de origen del pronador redondo y de los flexores del antebrazo, en especial del palmar mayor. Este síndrome de fatiga suele observarse en pacientes >35 años y es mucho menos frecuente que la epicondilitis externa. Aparece sobre todo con los movimientos repetidos relacionados con ciertos trabajos pero también se observa en algunas actividades recreativas, como en los movimientos de *swinging* del golf (codo del jugador de golf) o en los lanzamientos del béisbol. En la exploración física se provoca dolor palpando distalmente a la epitróclea, en el origen de los flexores del antebrazo. El dolor se puede reproducir al realizar movimientos de flexión y pronación de la muñeca contra resistencia, mientras se mantiene el codo en extensión. Las radiografías suelen ser normales. El diagnóstico diferencial de los pacientes con síntomas de la epitróclea debe hacerse con los desgarros del pronador redondo y con el desgarro agudo y la inestabilidad del ligamento colateral interno. La neuritis del cubital se ha encontrado en 25 a 50% de los pacientes con epicondilitis interna, y produce sensibilidad excesiva al contacto y la presión sobre el nervio cubital a nivel del codo, así como hipoestesia y parestesias en el lado cubital de la mano.

El tratamiento inicial de la epicondilitis interna es conservador y consiste en reposo, NSAID, fricciones, aplicación de ultrasonido y de hielo. Algunos pacientes requieren la colocación de una férula. Las inyecciones de glucocorticoides en el sitio del dolor también pueden ser eficaces. Se le indica al paciente descansar por lo menos un mes. Además, se inicia fisioterapia una vez que remite el dolor. En los pacientes con epicondilitis interna debilitante crónica que siguen sin mejorar después de un año de tratamiento como mínimo, puede ser necesario liberar quirúrgicamente el músculo flexor en su origen, cirugía que suele dar buenos resultados.

FASCITIS PLANTAR

La fascitis plantar es causa frecuente de podalgia en adultos y su incidencia máxima se observa entre 40 y 60 años. El dolor se origina en el sitio en que la fascia plantar se une a la tuberosidad interna del calcáneo. Algunos de los factores que agravan el riesgo de padecer fascitis plantar son obesidad, pie plano (pronación excesiva del pie), pie cavo (con arco alto), limitación de la dorsiflexión del tobillo, permanecer de pie por tiempo prolongado, caminar en superficies duras y calzado inadecuado. En los corredores, la carrera excesiva o un cambio a una superficie más dura para correr pueden desencadenar dicho trastorno.

El diagnóstico de fascitis plantar por lo común se hace con base en la anamnesis y la exploración física. El individuo siente dolor intenso con los primeros pasos al levantarse por la mañana o después de inactividad en el transcurso del día. La molestia suele disminuir con la actividad del pie durante el día y empeora al continuarla. También empeora cuando la persona camina descalza o sube escaleras. En la exploración existe dolor a la palpación en la porción inferior del talón, que corresponde al sitio de inserción de la aponeurosis plantar.

Los estudios de imágenes están indicados si no se corrobora el diagnóstico. En la radiografía simple se pueden detectar espolones calcáneos, que tienen poca importancia diagnóstica. La ecografía en esta enfermedad puede demostrar engrosamiento de la aponeurosis e hipoecogenicidad difusa, que denota edema en el punto de inserción de la aponeurosis con el hueso. La MRI es un método sensible para detectar la fascitis, pero por lo común no es necesaria para corroborar el diagnóstico.

Entre las enfermedades por incluir en el diagnóstico diferencial del dolor calcáneo están fracturas por fatiga del calcáneo, espondiloartritis, artritis reumatoide, gota, cuadros neoplásicos infiltrantes de hueso y síndromes de compresión/atrapamiento de nervios.

Se ha observado que en más de 80% de los individuos los síntomas desaparecen en 12 meses. Una vez que se hace el diagnóstico se inicia de inmediato el tratamiento. Se orienta a la persona a que disminuya o interrumpa actividades que exacerban la fascitis. Las medidas iniciales consisten en la aplicación de hielo o calor, masajes y estiramiento. Las ortesis permiten el apoyo del arco interno y a veces son eficaces para reducir los síntomas. Con frecuencia se colocan bandas o cintas en los pies y algunos pacientes se benefician de una férula nocturna para conservar el tobillo en posición neutra.

Para aliviar los síntomas se puede recurrir por un lapso breve a los NSAID en individuos en que los beneficios son mayores que los riesgos. También se ha demostrado eficacia de inyecciones locales de glucocorticoides, pero pudieran conllevar un mayor peligro de que se rompa la aponeurosis plantar. La fasciotomía plantar se reserva para individuos que no han mejorado después de utilizar tratamiento conservador por seis a 12 meses, como mínimo.

Agradecimiento

Este capítulo es una versión revisada del capítulo escrito por el Dr. Bruce C. Gilliland en las ediciones previas del Harrison. El Dr. Gilliland falleció el 17 de febrero de 2007. Fue colaborador de Harrison´s Principles of Internal Medicine desde la 11a edición.

SECCIÓN 1 ENDOCRINOLOGÍA

399 Enfoque del paciente con trastornos endocrinos

J. Larry Jameson

El manejo de los trastornos endocrinos requiere de un amplio conocimiento del metabolismo intermediario, de la fisiología reproductiva, del metabolismo óseo y del crecimiento. En consecuencia, la práctica de la endocrinología está íntimamente ligada a un marco conceptual para entender la secreción hormonal, la acción hormonal y los principios del control de retroalimentación **(cap. 400e)**. El sistema endocrino es evaluado principalmente cuantificando las concentraciones hormonales, dotando al clínico con información diagnóstica valiosa. La mayoría de los trastornos del sistema endocrino son susceptibles de tratamiento efectivo, una vez que se ha establecido el diagnóstico correcto. Los trastornos endocrinos por deficiencia son tratados con remplazo hormonal fisiológico; las condiciones de exceso de hormonas, que por lo general son ocasionadas por adenomas glandulares benignos, son tratadas extirpando quirúrgicamente a los tumores o disminuyendo las concentraciones de hormonas con tratamiento médico.

CAMPO DE LA ENDOCRINOLOGÍA

La especialidad de la endocrinología comprende el estudio de las glándulas y de las hormonas que ellas producen. El término *endocrino* fue acuñado por Starling para contrastar las acciones de las hormonas secretadas internamente (*endocrino*) con aquellas secretadas externamente (*exocrino*) o hacia la luz, como el tubo gastrointestinal. El término *hormona* es derivado de un vocablo griego que significa "poner en movimiento", y describe acertadamente las acciones dinámicas de las hormonas, para provocar respuestas celulares y regular procesos fisiológicos a través de mecanismos de retroalimentación.

A diferencia de muchas otras especialidades en medicina, no es posible definir endocrinología de manera estricta por líneas anatómicas. Las glándulas endocrinas clásicas —hipófisis, tiroides, paratiroides, islotes pancreáticos, suprarrenales y gónadas— se comunican ampliamente con otros órganos a través del sistema nervioso, hormonas, citocinas y factores de crecimiento. Además de sus funciones sinápticas tradicionales, el cerebro produce un conjunto amplio de hormonas peptídicas, y esto ha originado la disciplina de la neuroendocrinología. A través de la producción de factores de liberación hipotalámicos, el sistema nervioso central (SNC) ejerce una influencia regulatoria mayor sobre la secreción de hormonas hipofisarias **(cap. 401e)**. El sistema nervioso periférico estimula la médula suprarrenal. Los sistemas endocrino e inmune también se encuentran íntimamente entrelazados. La hormona suprarrenal cortisol es un poderoso inmunosupresor. Las citocinas y las interleucinas (IL, *interleukins*) tienen efectos significativos sobre las funciones de la hipófisis, la médula suprarrenal, la tiroides y las gónadas. Enfermedades endocrinas comunes como la enfermedad tiroidea autoinmune y la diabetes mellitus tipo 1, son ocasionadas por la desregulación de la vigilancia y tolerancia inmunes. Enfermedades menos comunes como la falla poliglandular, la enfermedad de Addison y la hipofisitis linfocítica, también tienen una base inmunológica.

La interdigitación de la endocrinología con procesos fisiológicos en otras especialidades, en ocasiones oscurece el papel de las hormonas. Por ejemplo, las hormonas desempeñan una función importante en el mantenimiento de la presión arterial, el volumen intravascular y la resistencia periférica en el sistema cardiovascular. Sustancias vasoactivas como las catecolaminas, la angiotensina II, la endotelina y el óxido nítrico participan en los cambios dinámicos del tono vascular, además de sus múltiples funciones en otros tejidos. El corazón es la fuente principal del péptido natriurético auricular, que actúa de manera endocrina clásica para inducir natriuresis en un órgano blanco distante (el riñón). La eritropoyetina, una hormona circulante tradicional, es producida en el riñón y estimula la eritropoyesis en la médula ósea **(cap. 77)**. El riñón participa de manera integral en el eje renina-angiotensina (cap. 406) y es un blanco primario de varias hormonas, incluyendo la hormona paratiroidea (PTH, *parathyroid hormone*), los mineralocorticoides y la vasopresina. El tubo digestivo produce un número sorprendente de hormonas peptídicas, como colecistocinina, grelina, gastrina, secretina y el péptido intestinal vasoactivo, entre muchas otras. Los tumores carcinoides y de los islotes pueden secretar cantidades excesivas de estas hormonas, ocasionando síndromes clínicos específicos **(cap. 113)**. Muchas de estas hormonas gastrointestinales también son producidas en el SNC, donde se comprenden poco sus funciones. El tejido adiposo produce leptina, que actúa a nivel central para controlar el apetito, junto con la adiponectina, la resistina y otras hormonas que regulan el metabolismo. A medida que hormonas como inhibina, grelina y leptina son descubiertas, son integradas en la ciencia y en la práctica de la medicina sobre la base de sus papeles funcionales, más que de sus tejidos de origen.

La caracterización de los receptores de hormonas con frecuencia revela relaciones inesperadas con factores de disciplinas no endocrinas. Por ejemplo, los receptores a la hormona de crecimiento (GH, *growth hormone*) y a la leptina, son miembros de la familia de receptores de citocinas. Los receptores acoplados a proteínas G (GPCR, *G protein-coupled receptors*), que median las acciones de muchas hormonas peptídicas, son utilizados en numerosos procesos fisiológicos incluyendo la visión, el gusto y la neurotransmisión.

MECANISMOS PATOLÓGICOS DE ENFERMEDADES ENDOCRINAS

Las enfermedades endocrinas se pueden dividir en tres principales tipos de trastornos: 1) exceso de hormonas, 2) deficiencia de hormonas y 3) resistencia a hormonas **(cuadro 399-1)**.

CAUSAS DE EXCESO DE HORMONAS

Los síndromes de exceso de hormonas pueden ser ocasionados por el crecimiento neoplásico de células endocrinas, trastornos autoinmunes y administración en exceso de hormonas. Los tumores endocrinos benignos, incluyendo los de la paratiroides, de la hipófisis y los adenomas suprarrenales, con frecuencia mantienen la capacidad de producir hormonas, tal vez reflejando el hecho de que estos tumores están relativamente bien diferenciados. Muchos tumores endocrinos exhiben defectos sutiles en sus "puntos de ajuste" para retroalimentación negativa. Por ejemplo, en la enfermedad de Cushing, la inhibición alterada de la retroalimentación de la secreción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) se asocia con funcionamiento autónomo. Sin embargo, las células tumorales no son completamente resistentes a la retroalimentación, lo cual es evidenciado por la supresión de ACTH con dosis más altas de dexametasona (p. ej., la prueba con altas dosis de dexametasona) **(cap. 406)**. Defectos similares del punto de ajuste son también típicos de los adenomas paratiroideos y de los nódulos tiroideos que funcionan en forma autónoma.

Las bases moleculares de algunos tumores endocrinos, como los síndromes de neoplasia endocrina múltiple (MEN, *multiple endocrine neoplasia*) (MEN 1, 2A, 2B), también han proporcionado una perspectiva importante sobre la tumorigénesis **(cap. 408)**. La MEN 1 se caracteriza principalmente por la tríada de tumores paratiroideos, de islotes pancreáticos e hipofisarios. La MEN 2 predispone a carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma e hiperparatiroidismo. El gen *MEN1*, localizado en el cromosoma 11q13, codifica un gen supresor tumoral putativo, la menina. De manera análoga al paradigma inicialmente descrito en el retinoblastoma, el individuo afectado hereda una copia mutante del gen *MEN1*, y la tumorigénesis resulta después de una segunda mutación somática que ocasiona la pérdida de la función del gen *MEN1* normal (a través de eliminación [deleción] o de mutaciones puntuales).

A diferencia de la inactivación de un gen supresor tumoral, como ocurre en la MEN 1 y en la mayoría de los otros síndromes de cáncer hereditario, la MEN 2 es ocasionada por mutaciones activadoras en un solo alelo.

CUADRO 399-1 Causas de disfunción endocrina

Tipo de trastorno endocrino	Ejemplos
Hiperfunción	
Neoplásico	
Benigno	Adenomas hipofisarios, hiperparatiroidismo, nódulos tiroideos o suprarrenales autónomos, feocromocitoma
Maligno	Cáncer suprarrenal, cáncer medular de tiroides, carcinoide
Ectópico	ACTH ectópica, secreción SIADH
Neoplasia endocrina múltiple (MEN)	MEN 1, MEN 2
Autoinmune	Enfermedad de Graves
Yatrogénico	Síndrome de Cushing, hipoglucemia
Infeccioso/inflamatorio	Tiroiditis subaguda
Mutaciones activadoras del receptor	LH, TSH, Ca^{2+}, receptores de PTH, $G_s\alpha$
Hipofunción	
Autoinmune	Tiroiditis de Hashimoto, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad de Addison, falla poliglandular
Yatrógena	Hipopituitarismo inducido por radiación, hipotiroidismo, quirúrgico
Infeccioso/inflamatorio	Insuficiencia suprarrenal, sarcoidosis hipotalámica
Mutaciones de hormonas	GH, LHβ, FSHβ, vasopresina
Defectos enzimáticos	Deficiencia de 21-hidroxilasa
Defectos del desarrollo	Síndrome de Kallmann, síndrome de Turner, factores transcripcionales
Deficiencia nutricional/vitamina	Deficiencia de vitamina D, deficiencia de yodo
Hemorragia/infarto	Síndrome de Sheehan, insuficiencia suprarrenal
Resistencia a hormonas	
Mutaciones del receptor	
Membranal	GH, vasopresina, LH, FSH, ACTH, GnRH, GHRH, PTH, leptina, Ca^{2+}
Nuclear	AR, TR, VDR, ER, GR, PPARγ
Mutaciones en vías de señalización	Osteodistrofia hereditaria de Albright
Posreceptor	Diabetes mellitus tipo 2, resistencia a la leptina

Abreviaturas: ACTH, hormona adrenocorticotrópica (*adrenocorticotropic hormone*); AR, receptor de andrógenos (*androgen receptor*); ER, receptor de estrógenos (*estrogen receptor*); FSH, hormona foliculoestimulante (*follicle-stimulating hormone*); GHRH, hormona liberadora de la hormona del crecimiento (*growth hormone-releasing hormone*); GnRH, hormona liberadora de gonadotropinas (*gonadotropin-releasing hormone*); GR, receptor de glucocorticoides (*glucocorticoid receptor*); LH, hormona luteinizante (*luteinizing hormone*); PPAR, receptor activador del proliferador de peroxisomas (*peroxisome proliferator activated receptor*); PTH, hormona paratiroidea (*parathyroid hormone*); SIADH, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (*syndrome of inappropriate antidiuretic hormone*); TR, receptor de hormonas tiroideas (*thyroid hormone receptor*); TSH, hormona estimulante de la tiroides (*thyroid-stimulating hormone*); VDR, receptor de vitamina D *(vitamin D receptor).*

En este caso, las mutaciones activadoras del protooncogén *RET*, que codifica a un receptor de tirosina cinasa, ocasiona, en la infancia, hiperplasia de células C tiroideas antes del desarrollo de carcinoma medular de tiroides. El dilucidar este mecanismo patogénico ha permitido el tamizaje genético temprano para mutaciones de *RET* en individuos en riesgo de MEN 2, permitiendo la identificación de aquéllos que pudieran beneficiarse de tiroidectomía profiláctica y del tamizaje bioquímico para feocromocitoma e hiperparatiroidismo.

Se han identificado mutaciones que activan la señalización de receptores de hormonas en varios GPCR. Por ejemplo, las mutaciones activadoras del receptor de hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*) ocasionan una forma transmitida de manera dominante de pubertad precoz limitada a los varones, reflejando la estimulación prematura de la biosíntesis de testosterona en las células de Leydig (cap. 411). Las mutaciones activadoras de estos GPCR se localizan predominantemente en los dominios transmembrana e inducen el acoplamiento del receptor a $G_s\alpha$ aun en ausencia de hormona. En consecuencia, la adenilato ciclasa es activada y las concentraciones de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP, *cyclic adenosine monophosphate*) incrementan en una manera que imita la acción hormonal. Un fenómeno similar resulta de las mutaciones activadoras en $G_s\alpha$. Cuando estas mutaciones ocurren temprano en el desarrollo, ocasionan síndrome de McCune-Albright. Cuando ocurren sólo en los somatotropos, las mutaciones activadoras en $G_s\alpha$ ocasionan tumores secretores de GH y acromegalia (cap. 403).

En la enfermedad autoinmune de Graves, la interacción de anticuerpos con el receptor de hormona estimulante de la tiroides (TSH, *thyroid-stimulating hormone*), imita la acción de la TSH, ocasionando sobreproducción de la hormona (cap. 405). De manera análoga a los efectos de las mutaciones activadoras de los receptores de TSH, estos autoanticuerpos estimuladores inducen cambios conformacionales que liberan al receptor de un estado restringido, y por tanto desencadenan el acoplamiento del receptor a las proteínas G.

CAUSAS DE DEFICIENCIA HORMONAL

La mayoría de los ejemplos de estados de deficiencia hormonal pueden ser atribuidos a destrucción glandular ocasionada por autoinmunidad, cirugía, infección, inflamación, infarto, hemorragia o infiltración tumoral (cuadro 399-1). El daño autoinmune a la glándula tiroides (tiroiditis de Hashimoto) y a las células de los islotes β pancreáticos (diabetes mellitus tipo 1), es una causa prevalente de enfermedad endocrina. Las mutaciones en varias hormonas, receptores de hormonas, factores de transcripción, enzimas y canales también pueden ocasionar deficiencia de hormonas.

RESISTENCIA A HORMONAS

La mayoría de los síndromes graves de resistencia a hormonas son debidos a defectos hereditarios en receptores de membrana, receptores nucleares, o en las vías que transducen las señales del receptor. Estos trastornos se caracterizan por la acción hormonal defectuosa a pesar de la presencia de concentraciones incrementadas de hormona. Por ejemplo, en la resistencia completa a los andrógenos, las mutaciones en el receptor de andrógenos resultan en una apariencia fenotípica femenina en varones genéticos (XY), a pesar de que las concentraciones de LH y testosterona estén incrementadas (cap. 408). Además de estos trastornos genéticos relativamente poco frecuentes, las formas adquiridas más comunes de resistencia funcional a las hormonas incluyen: resistencia a la insulina en la diabetes mellitus tipo 2, resistencia a la leptina en la obesidad y resistencia a la GH en estados catabólicos. La patogénesis de la resistencia funcional involucra la baja regulación del receptor y la desensibilización posreceptor de las vías de señalización; las formas funcionales de resistencia son generalmente reversibles.

VALORACIÓN CLÍNICA DE LOS TRASTORNOS ENDOCRINOS

Como la mayoría de las glándulas son relativamente inaccesibles, la exploración física por lo general se enfoca en las manifestaciones de exceso o

deficiencia de hormonas, así como en la exploración directa de las glándulas palpables, como la tiroides y las gónadas.

Por estas razones, es importante valorar a los pacientes en el contexto de los síntomas que presentan, revisión de los sistemas, historia familiar y social, y exposición a medicamentos que pueden afectar el sistema endocrino. Son necesarias habilidades clínicas experimentadas para detectar síntomas y signos sugestivos de enfermedad endocrina subyacente. Por ejemplo, un paciente con síndrome de Cushing puede manifestar hallazgos específicos, como redistribución de la grasa central, estrías y debilidad muscular proximal, además de las características observadas con frecuencia en la población general, como obesidad, plétora, hipertensión e intolerancia a la glucosa. De manera similar, el inicio insidioso de hipotiroidismo —con lentitud mental, fatiga, piel seca y otras características— puede ser difícil de distinguir de hallazgos similares, inespecíficos en la población general. El juicio clínico que se basa en el conocimiento de la patofisiología y la prevalencia de la enfermedad, es necesario para decidir cuándo emprender una evaluación más amplia de estos trastornos. Las pruebas de laboratorio desempeñan un papel esencial en la endocrinología, al permitir la evaluación cuantitativa de la dinámica y de las concentraciones hormonales. Las pruebas de imagen radiológicas como la CT, la MRI, la gammagrafía de tiroides y la ecografía, también se utilizan para el diagnóstico de trastornos endocrinos. Sin embargo, estas pruebas en general se utilizan solamente después de que se ha establecido una alteración hormonal mediante pruebas bioquímicas.

CUANTIFICACIONES HORMONALES Y PRUEBAS ENDOCRINAS

Los inmunoanálisis son la herramienta diagnóstica más importante en la endocrinología, debido a que permiten la determinación sensible, específica y cuantitativa del estado estable y de los cambios dinámicos en las concentraciones hormonales. Los inmunoanálisis utilizan anticuerpos para detectar hormonas específicas. En la actualidad, para muchas hormonas peptídicas se utilizan dos anticuerpos diferentes para incrementar la afinidad y especificidad de unión. Existen muchas variaciones de estos análisis: un formato frecuente involucra el uso de un anticuerpo para capturar el antígeno (hormona) sobre una superficie inmovilizada y un segundo anticuerpo, acoplado a una señal quimioluminiscente (análisis inmunoquimioluminiscente [ICMA, *immunochemiluminiscent assay*]) o a una señal radiactiva (análisis inmunorradiométrico [IRMA, *immunoradiometric assay*]), para detectar el antígeno. Estos análisis son lo suficientemente sensibles para detectar las concentraciones de hormonas en plasma en el rango picomolar a nanomolar, y pueden distinguir fácilmente proteínas relacionadas estructuralmente, como PTH, del péptido relacionado a PTH (PTHrP, *PTH-related peptide*). Una gama de otras técnicas se utilizan para cuantificar hormonas específicas, incluyendo espectrometría de masas, varias formas de cromatografía y métodos enzimáticos; en la actualidad se utilizan poco los bioanálisis.

La mayoría de las cuantificaciones hormonales se basa en muestras de plasma o suero. Sin embargo, las determinaciones de hormonas en orina aún son útiles para la evaluación de algunas condiciones. La recolección de orina durante 24 h proporciona una evaluación integrada de la producción de una hormona o un metabolito, muchos de los cuales varían durante el día. Es importante garantizar recolecciones completas de muestras de orina de 24 h; las cuantificaciones simultáneas de creatinina proporcionan un control interno de la idoneidad de la recolección y se pueden utilizar para normalizar algunas cuantificaciones hormonales. Una cuantificación de cortisol libre en orina de 24 h refleja ampliamente la cantidad de cortisol no unido, por tanto proporciona un índice razonable de hormona biológicamente disponible. Otras determinaciones en orina utilizadas con frecuencia incluyen a los 17-hidroxicorticosteroides, los 17-cetoesteroides, el ácido vanililmandélico, la metanefrina, las catecolaminas, el ácido 5-hidroxiindolacético y el calcio.

El valor de las determinaciones cuantitativas de hormonas yace en su correcta interpretación en un contexto clínico. El rango normal de la mayoría de las hormonas es relativamente amplio, a menudo varía por un factor de dos a diez veces. Los rangos normales para muchas hormonas son sexo y edad específicos. Por tanto, el utilizar la base de datos normativa correcta es una parte esencial de la interpretación de las pruebas hormonales. La naturaleza pulsátil de las hormonas y de los factores que pueden afectar su secreción, como sueño, alimentos y medicamentos, también debe ser considerada. Los valores de cortisol incrementan cinco veces entre la media noche y la madrugada; las concentraciones de hormonas reproductivas varían dramáticamente durante el ciclo menstrual femenino.

Para muchos sistemas endocrinos, se puede obtener bastante información de las pruebas hormonales basales, en particular cuando diferentes componentes de un eje endocrino son evaluados simultáneamente. Por ejemplo, las concentraciones disminuidas de testosterona e incrementadas de LH sugieren un problema gonadal primario, mientras que un trastorno hipotalámico-hipofisario es probable si la testosterona y la LH se encuentran disminuidas. Debido a que la TSH es un indicador sensible de la función tiroidea, generalmente se recomienda como prueba de primera línea para los trastornos tiroideos. Una concentración elevada de TSH casi siempre es el resultado de hipotiroidismo primario, mientras que una TSH disminuida con frecuencia es ocasionada por tirotoxicosis. Estas predicciones se pueden confirmar mediante la determinación del índice de tiroxina libre. En la circunstancia menos común cuando la tiroxina libre y la TSH se encuentran disminuidas, es importante considerar hipotiroidismo secundario ocasionado por enfermedad hipotalámica-hipofisaria. Las concentraciones de PTH y calcio elevadas sugieren hiperparatiroidismo, mientras que la PTH está disminuida en la hipercalcemia ocasionada por enfermedad granulomatosa o neoplásica. Una ACTH reducida en el escenario de hipercortisolemia, o de cortisol libre en orina aumentado, se observa en adenomas suprarrenales hiperfuncionantes.

No es infrecuente, sin embargo, que las concentraciones hormonales basales asociadas con condiciones endocrinas patológicas se sobrelapen con el rango normal. En esta circunstancia, la prueba dinámica es útil para separar los dos grupos. Existe una multitud de pruebas endocrinas dinámicas, pero todas se basan en principios de regulación por retroalimentación, y la mayoría de las respuestas se puede racionalizar con base en principios que gobiernan la regulación de ejes endocrinos. Las *pruebas de supresión* se utilizan en el contexto de sospecha de hiperfunción endocrina. Un ejemplo es la prueba de supresión con dexametasona, utilizada para evaluar el síndrome de Cushing **(caps. 403 y 406)**. Las *pruebas de estimulación* en general se utilizan para evaluar la hipofunción endocrina. Por ejemplo, la prueba de estimulación con ACTH se utiliza para evaluar la respuesta de la glándula suprarrenal en pacientes con sospecha de insuficiencia suprarrenal. Otras pruebas de estimulación utilizan factores de liberación hipotalámicos como la hormona liberadora de corticotropina (CRH, *corticotropin-releasing hormone*) y la hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH, *growth hormone-releasing hormone*), para evaluar la reserva hormonal hipofisaria **(cap. 403)**. La hipoglucemia inducida por insulina también evoca las respuestas hipofisarias de ACTH y GH. En la actualidad, las pruebas de estimulación basadas en la reducción o inhibición de hormonas endógenas se utilizan con poca frecuencia. Los ejemplos incluyen la inhibición de la biosíntesis de cortisol con metirapona y la inhibición de la retroalimentación de estrógenos con clomifeno.

TAMIZAJE Y VALORACIÓN DE TRASTORNOS ENDOCRINOS COMUNES

Muchos trastornos endocrinos son prevalentes en la población adulta **(cuadro 399-2)** y se pueden diagnosticar y tratar por internistas generales, médicos familiares u otros proveedores de atención primaria a la salud. La alta prevalencia y el impacto clínico de ciertos trastornos endocrinos justifica la búsqueda de las características de estos trastornos durante los exámenes físicos de rutina; el tamizaje por laboratorio está indicado en poblaciones seleccionadas de alto riesgo.

CUADRO 399-2 Ejemplos de trastornos endocrinos y metabólicos prevalentes en el adulto

Trastorno	Prevalencia aproximada en adultos[a]	Recomendaciones de tamizaje/pruebas[b]	Capítulo(s)
Obesidad	34% BMI ≥30 68% BMI ≥25	Calcular BMI Medir circunferencia de cintura Excluir causas secundarias Considerar complicaciones de comorbilidades	416
Diabetes mellitus tipo 2	>7%	Comenzar a los 45 años de edad, tamizar cada 3 años o antes en grupos de alto riesgo Glucosa plasmática en ayuno (FPG, *fasting plasma glucose*) >126 mg/100 mL Glucosa plasmática al azar >200 mg/100 mL Una HbA_{1c} elevada Considerar complicaciones de comorbilidades	417
Hiperlipidemia	20-25%	Tamizaje de colesterol al menos cada 5 años; con más frecuencia en grupos de alto riesgo Análisis de lipoproteínas (LDL, HDL) para colesterol aumentado, CAD, diabetes Considerar causas secundarias	421
Síndrome metabólico	35%	Medir circunferencia de cintura, FPG, BP, lípidos	422
Hipotiroidismo	5-10% mujeres 0.5-2% varones	TSH; confirmar con T_4 libre Tamizar a las mujeres después de los 35 años y posteriormente cada 5 años	405
Enfermedad de Graves	1-3% mujeres 0.1% varones	TSH, T_4 libre	405
Nódulos tiroideos y neoplasia	2-5% palpable >25% por ultrasonido	Exploración física de la tiroides Biopsia por aspiración con aguja fina	405
Osteoporosis	5-10% mujeres 2-5% varones	Mediciones de densidad mineral ósea en mujeres >65 años o en mujeres posmenopáusicas o varones en riesgo Excluir causas secundarias	425
Hiperparatiroidismo	0.1-0.5%, mujeres > varones	Calcio en suero PTH, si el calcio está elevado Evaluar condiciones de comorbilidad	424
Infertilidad	10% de las parejas	Investigar a ambos miembros de la pareja Análisis de semen en los varones Evaluar ciclos ovulatorios en la mujer Pruebas específicas como esté indicado	411, 412
Síndrome de ovarios poliquísticos	5-10%, mujeres	Testosterona libre, DHEAS Considerar condiciones de comorbilidad	412
Hirsutismo	5-10%	Testosterona libre, DHEAS Excluir causas secundarias Pruebas adicionales como esté indicado	68
Menopausia	Mediana de edad, 51	FSH	413
Hiperprolactinemia	15% en mujeres con amenorrea o galactorrea	Concentración de PRL MRI, si no hay algún medicamento relacionado	403
Disfunción eréctil	10-25%	Historia cuidadosa, PRL, testosterona Considerar causas secundarias (p. ej., diabetes)	67
Hipogonadismo, masculino	1-2%	Testosterona, LH	411
Ginecomastia	15%	Con frecuencia las pruebas no están indicadas Considerar síndrome de Klinefelter Considerar medicamentos, hipogonadismo, enfermedad hepática	411
Síndrome de Klinefelter	0.2%, varones	Cariotipo Testosterona	410
Deficiencia de vitamina D	10%	Cuantificar 25-OH vitamina D en suero Considerar causas secundarias	423
Síndrome de Turner	0.03%, mujeres	Cariotipo Considerar condiciones de comorbilidad	410

[a] La prevalencia de la mayoría de los trastornos varía entre los grupos étnicos y con el envejecimiento. Los datos están basados principalmente en la población de Estados Unidos. [b] Ver capítulos individuales para información adicional sobre evaluación y tratamiento. Las pruebas de detección temprana están indicadas en pacientes con signos y síntomas de enfermedad y en aquéllos con riesgo incrementado.

Abreviaturas: BMI, índice de masa corporal (*body mass index*); BP, presión arterial (*blood pressure*); CAD, enfermedad arterial coronaria (*coronary artery disease*); DHEAS, dehidroepiandrosterona (*dehydroepiandrosterone*); FSH, hormona foliculoestimulante (*follicle-stimulating hormone*); HDL, lipoproteínas de alta densidad (*high-density lipoprotein*); LDL, lipoproteínas de baja densidad (*low-density lipoprotein*); LH, hormona luteinizante (*luteinizing hormone*); MRI, imágenes por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*); PRL, prolactina; PTH, hormona paratiroidea (*parathyroid hormone*); TSH, hormona estimulante de la tiroides (*thyroid-stimulating hormone*).

400e Mecanismos de acción hormonal

J. Larry Jameson

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

CLASES DE HORMONAS

Las hormonas pueden dividirse en cinco tipos principales: 1) *derivados de aminoácidos*, como dopamina, catecolamina y hormona tiroidea; 2) *neuropéptidos pequeños*, como hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), hormona liberadora de tirotropina (TRH), somatostatina y vasopresina; 3) *proteínas grandes*, como insulina, hormona luteinizante (LH) y hormona paratiroidea (PTH); 4) *hormonas esteroideas*, como cortisol y estrógenos sintetizados a partir de precursores con base de colesterol, y 5) *derivados de vitamina*, como retinoides (vitamina A) y vitamina D. Diversos *factores de crecimiento peptídicos*, la mayor parte de los cuales tiene efecto local, comparten acciones con las hormonas. Como regla, los derivados de aminoácidos y las hormonas peptídicas interactúan con receptores en la membrana superficial celular. Los esteroides, hormonas tiroideas, vitamina D y retinoides son liposolubles e interactúan con receptores intracelulares nucleares, aunque muchos también lo hacen con receptores de membrana o proteínas de señalización intracelular.

401e Hipófisis anterior: fisiología de las hormonas hipofisarias

Shlomo Melmed, J. Larry Jameson

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

La adenohipófisis también es conocida con frecuencia como "glándula matriz " pues es, junto con el hipotálamo, la que organiza la compleja función reguladora de muchas otras glándulas endocrinas. La adenohipófisis produce seis hormonas importantes: 1) prolactina (PRL, *prolactin*), 2) hormona del crecimiento (GH, *growth hormone*), 3) hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), 4) hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*), 5) hormona foliculoestimulante (FSH, *follicle-stimulating hormone*) y 6) hormona estimulante de la tiroides (TSH, *thyroid-stimulating hormone*). La secreción de las hormonas hipofisarias es pulsátil y refleja el estímulo ejercido por un conjunto de factores liberadores hipotalámicos específicos. Cada una de estas hormonas hipofisarias provoca respuestas específicas en otros tejidos glandulares periféricos. A su vez, las hormonas secretadas por estas glándulas periféricas regulan la función de la hipófisis por retroalimentación a nivel del hipotálamo y de la misma hipófisis. Los tumores hipofisarios causan síndromes que se caracterizan por exceso en la producción de hormonas. La deficiencia hormonal puede ser hereditaria o adquirida y afortunadamente, existen tratamientos eficaces para los distintos síndromes tanto por exceso como por deficiencia de las hormonas hipofisarias. Sin embargo, el diagnóstico de estos síndromes suele ser difícil, por lo que hay que resaltar la importancia de reconocer las manifestaciones clínicas sutiles y así llevar a cabo los estudios de laboratorio correspondientes. **En el capítulo 404 se describen los trastornos de la hipófisis posterior o neurohipófisis.**

402 Hipopituitarismo

Shlomo Melmed, J. Larry Jameson

La producción inadecuada de hormonas de la adenohipófisis origina los signos y síntomas del hipopituitarismo. La disminución de la producción de una o más de las hormonas tróficas de la adenohipófisis es consecuencia de trastornos hereditarios; más a menudo el hipopituitarismo del adulto es adquirido y refleja los efectos compresivos de tumores o las consecuencias de traumatismos locales, inflamaciones o daños vasculares en la hipófisis o el hipotálamo. Dichos trastornos también pueden disminuir o anular la síntesis o la secreción de hormonas hipotalámicas; como resultado surge insuficiencia hipofisaria **(cuadro 402-1)**.

CAUSAS PROPIAS DEL DESARROLLO Y GENÉTICAS DEL HIPOPITUITARISMO

Displasia hipofisaria Este trastorno puede originar aplasia, hipoplasia o desarrollo ectópico de la hipófisis. El desarrollo hipofisario sigue la migración de células en la línea media desde la bolsa de Rathke nasofaríngea, razón por la cual los trastornos en la línea media de cráneo y cara pueden

CUADRO 402-1 Causas de hipopituitarismo[a]

Propias del desarrollo/estructurales
Defecto del factor de transcripción
Displasia/aplasia hipofisaria
Masa congénita en sistema nervioso central, encefalocele
Síndrome primario de silla vacía
Trastornos hipotalámicos congénitos (displasia septo-óptica, síndrome de Prader-Willi, Laurence-Moon-Biedl y Kallmann)
Traumáticas
Ablación quirúrgica
Daño por radiación
Lesiones craneoencefálicas
Neoplásicas
Adenoma hipofisario
Masa parasillar (germinoma, ependimoma, glioma)
Quiste de Rathke
Craneofaringioma
Hamartoma hipotalámico, gangliocitoma
Metástasis en hipófisis (de carcinoma de mama, pulmón o colon)
Linfoma y leucemia
Meningioma
Infiltrantes/inflamatorias
Hipofisitis linfocítica
Hemocromatosis
Sarcoidosis
Histiocitosis X
Hipofisitis granulomatosa
Anticuerpos contra el factor de transcripción
Vasculares
Apoplejía hipofisaria
Vinculadas con embarazo (infarto con diabetes; necrosis posparto)
Enfermedad drepanocítica
Arteritis
Infecciosas
Micóticas (histoplasmosis)
Parasitarias (toxoplasmosis)
Tuberculosis
Por *Pneumocystis carinii*

[a] La insuficiencia trófica hormonal es consecuencia de compresión o destrucción hipofisaria por lo común en forma seriada: hormona del crecimiento > hormona foliculoestimulante > hormona luteinizante > hormona estimulante de la tiroides > hormona adrenocorticotrópica. Durante la niñez, el retraso del crecimiento suele ser el signo inicial, y en los adultos lo constituye el hipogonadismo.

acompañarse de displasia hipofisaria. La insuficiencia hipofisaria adquirida en el recién nacido también puede provenir de traumatismo obstétrico que incluye hemorragia craneal, asfixia y parto en posición de nalgas.

DISPLASIA SEPTO-ÓPTICA La disfunción hipotalámica y el hipopituitarismo pueden ser consecuencia de disgenesia de la membrana pelúcida o del cuerpo calloso. Los niños afectados presentan mutaciones en el gen *HESX1* que participa en el desarrollo inicial del prosencéfalo ventral. Los pequeños con tales problemas presentan combinaciones variables de paladar hendido, sindactilia, deformidades de los oídos, hipertelorismo, hipoplasia del nervio óptico, microfalo y anosmia. La disfunción hipofisaria origina diabetes insípida, deficiencia de hormona del crecimiento (GH) y talla baja y, en ocasiones, deficiencia de la hormona estimulante de la tiroides (TSH, *thyroid stimulating hormone*).

Mutaciones del factor histoespecífico Algunos factores de transcripción histoespecíficos hipofisarios, como Pit-1 y Prop-1, son indispensables para que acaezca el desarrollo y la función comprometidas de líneas celulares de la adenohipófisis diferenciadas. Las mutaciones de Pit-1 dominantes autosómicas o recesivas originan deficiencias combinadas de GH, prolactina (PRL, *prolactin*) y TSH. El cuadro inicial por lo común incluye deficiencia del crecimiento y grados variables de hipotiroidismo. La hipófisis tiene aspecto hipoplásico en las imágenes de resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*).

Prop-1 es expresado en los comienzos del desarrollo hipofisario y al parecer es necesario para la función de Pit-1. Las mutaciones del gen *PROP-1* de tipo familiar y esporádico originan deficiencia combinada de GH, PRL, TSH y gonadotropina. Más de 80% de los pacientes con dichas anomalías presentan retraso del crecimiento; en la vida adulta todos muestran deficiencias de TSH y gonadotropinas, y un pequeño número más adelante termina por mostrar deficiencia de hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*). A causa de la deficiencia de gonadotropina, los pacientes no inician la pubertad de manera espontánea. En algunos casos, la hipófisis parece agrandada en las MRI. Las mutaciones del gen *TPIT* originan deficiencia de ACTH que se acompaña de hipocortisolismo.

Disfunción hipotalámica que afecta el desarrollo • ***SÍNDROME DE KALLMANN*** El síndrome de Kallmann es consecuencia de deficiencias en la síntesis de hormona liberadora de gonadotropina en el hipotálamo (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*) y se acompaña de anosmia o hiposmia por agenesia o hipoplasia del bulbo olfativo **(cap. 411)**. De forma clásica, el síndrome también puede incluir acromatopsia, atrofia del nervio óptico, ceguera nerviosa, paladar hendido, irregularidades de riñones, criptorquidia y trastornos neurológicos, como los movimientos en espejo. La primera causa genética se identificó en el gen *KAL* ligada a X, cuyas mutaciones impiden la migración embrionaria de las neuronas GnRH desde la placoda olfativa hipotalámica hasta el hipotálamo. Con base en estudios ulteriores, se han identificado como mínimo una docena de otras alteraciones genéticas además de las mutaciones de KAL, que causan deficiencia aislada de GnRH. Se han descrito mecanismos recesivos autosómicos (p. ej., *GPR54, KISS1*) y dominantes (p. ej., *FGFR1*) y hay una lista cada vez mayor de genes que originan deficiencia de GnRH (*GNRH1, PROK2, PROKR2, CH7, PCSK1, FGF8, NELF, WDR11, TAC3* y *TACR3*). Algunos pacientes presentan mutaciones digénicas. Los signos clínicos acompañantes además de la deficiencia de GnRH varían con base en la causa genética. La deficiencia de GnRH impide la evolución y culminación en la pubertad. El cuadro inicial en varones es el de retraso de la pubertad y signos hipogonadales notables que incluyen microfalo, tal vez como consecuencia de bajas concentraciones de testosterona durante la lactancia. En las mujeres, el cuadro inicial es amenorrea primaria e insuficiencia del desarrollo sexual secundario.

El síndrome de Kallman y otras causas de deficiencia congénita de GnRH se caracterizan por niveles bajos de hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*) y hormona foliculoestimulante (FSH, *follicle-stimulating hormone*), además de concentraciones pequeñas de esteroides sexuales (testosterona o estradiol). En casos esporádicos de deficiencia de gonadotropina aislada, el diagnóstico se torna una situación de exclusión, después de eliminar otras causas identificadas de disfunción hipotalámica-hipofisaria. La administración repetitiva de GnRH restaura las respuestas hipofisarias normales de gonadotropina, lo cual orienta hacia la posibilidad de un defecto hipotalámico en tales pacientes.

El tratamiento a largo plazo de varones con gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*) o testosterona restaura el desarrollo puberal y el surgimiento de características sexuales secundarias; las mujeres pueden tratarse de forma típica con estrógenos y progestágenos. También es posible recuperar la fecundidad con la administración de gonadotropinas o por el uso de una bomba de goteo portátil para introducir de forma pulsátil GnRH en plano subcutáneo.

SÍNDROME DE BARDET-BIEDL Se trata de un trastorno heterogéneo genético muy raro que se caracteriza por retraso psíquico, alteraciones renales, obesidad y hexadactilia, braquidactilia o sindactilia. La diabetes insípida central puede ser parte del trastorno o no. En 75% de los varones y 50% de las mujeres afectadas se advierte deficiencia de GnRH. La degeneración retiniana comienza en los inicios de la niñez y casi todos los pacientes terminan por mostrar ceguera a los 30 años. Se han identificado numerosos subtipos de este síndrome (BBS, *Bardet-Biedl syndrome*), y cuando menos en nueve *loci* diferentes hay ligamiento genético. Algunos de los *loci* codifican genes que intervienen en la función basal de cilios corporales, y ello pudiera explicar las diversas manifestaciones clínicas.

MUTACIONES DE LEPTINA Y SU RECEPTOR La deficiencia de leptina o su receptor originan una amplia gama de anomalías hipotalámicas que incluyen hiperfagia, obesidad e hipogonadismo central **(cap. 415e)**. La disminución de la producción de GnRH en estos pacientes origina síntesis y liberación disminuidas de FSH y LH hipofisarias.

SÍNDROME DE PRADER-WILLI Se trata de un síndrome en un gen vecino que es consecuencia de deleción de las copias del gen *SNRPN* con sellado, el gen *NECDIN* y posiblemente otros genes en el cromosoma 15q. El síndrome de Prader-Willi comprende entre sus componentes, el hipogonadismo hipogonadotrópico, la hiperfagia-obesidad, la hipotonía muscular crónica, el retraso mental y la diabetes mellitus del adulto **(cap. 83e)**. Múltiples defectos somáticos también pueden afectar el cráneo, los ojos, los oídos y los pies. Se han señalado casos de disminución de vasopresina y oxitocina por parte de los núcleos productores de ambas hormonas, del hipotálamo. La deficiencia de la síntesis de GnRN la sugiere la observación de que el tratamiento con GnRH por tiempo prolongado permite que se recupere la liberación de LH y FSH de la hipófisis.

HIPOPITUITARISMO ADQUIRIDO

El hipopituitarismo puede producirse por traumatismo accidental o neuroquirúrgico; problemas vasculares como apoplejía; neoplasias hipofisarias o hipotalámicas, craneofaringiomas, linfomas o metástasis de tumores; enfermedades inflamatorias como la hipofisitis linfocítica; trastornos infiltrantes como la sarcoidosis, la hemocromatosis **(cap. 428)** y la tuberculosis o la radiación.

Un número cada vez mayor de pruebas sugiere que las personas con lesión encefálica que incluye traumatismos por deportes de contacto, hemorragia subaracnoidea y radiación, presentan hipopituitarismo transitorio y necesitan vigilancia endocrinológica a largo plazo intermitente, porque en 25 a 40% de ellos se presentará en algún momento disfunción hipotalámica o hipofisaria permanente.

Trastornos infiltrantes hipotalámicos Los trastornos en cuestión, que incluyen sarcoidosis, histiocitosis X, amiloidosis y hemocromatosis, con frecuencia afectan fascículos neuronales y neuroquímicos, hipotalámicos e hipofisarios. Como consecuencia, la diabetes insípida se manifiesta en la mitad de los pacientes con esos trastornos. Surge retraso del crecimiento si antes de la pubertad hay disminución de la secreción de GH. También son comunes el hipogonadismo hipogonadotrópico y la hiperprolactinemia.

Lesiones inflamatorias Se observa a veces daño hipofisario y disfunción ulterior en la secreción de dicho órgano, con infecciones locales crónicas como tuberculosis y micosis por oportunistas vinculados al sida, y en la sífilis terciaria. Otros cuadros inflamatorios como los granulomas y las sarcoidosis pueden generan las manifestaciones de un adenoma hipofisario. Las lesiones de este tipo pueden originar daño extenso de hipotálamo e hipófisis, que culmina en deficiencia de hormonas tróficas.

Radiación craneal La radiación del cráneo puede originar a la larga disfunciones de hipotálamo e hipófisis en particular en niños y adolescentes, porque son más susceptibles a mostrar lesión después de radiación terapéutica total del encéfalo, la cabeza y el cuello. El desarrollo de alteraciones hormonales guarda relación neta con las dosis de radiación y el intervalo cronológico después de terminar la radioterapia. Se sabe que 33% de los pacientes termina por presentar insuficiencia hormonal después de una mediana de dosis de 50 Gy (5 000 rads) dirigidos a la base del cráneo. El hipopituitarismo se desarrolla en un lapso de cinco a 15 años, y suele reflejar el daño hipotalámico y no la destrucción primaria de células hipofisarias. En esos casos, es variable el perfil de pérdidas hormonales, pero la más común es la deficiencia de GH, a la que le sigue en frecuencia la de gonadotropina y ACTH. Cuando se corrobora la deficiencia de una o más

hormonas, es probable que haya disminución de la reserva de otras más. Sobre tal base, hay que valorar de forma continua la función de la adenohipófisis a largo plazo en personas que han recibido radiación, y emprender medidas de reposición si se juzgan apropiadas (véase adelante).

Hipofisitis linfocítica La hipofisitis linfocítica se presenta más a menudo en puérperas y su cuadro inicial incluye hiperprolactinemia con signos de una masa notable en hipófisis en la MRI, que suele provocar un adenoma con incremento mínimo de las concentraciones de PRL. La insuficiencia hipofisaria causada por la infiltración linfocítica difusa puede ser transitoria o permanente, pero obliga a la valoración y al tratamiento inmediatos. En contados casos, se han descrito deficiencias aisladas de hormonas hipofisarias, lo cual sugiere un proceso autoinmunitario selectivo orientado a tipos específicos celulares. Muchos de los pacientes manifiestan síntomas de efectos expansivos y progresivos con cefalea y perturbaciones de la vista. Suele haber aceleración de la velocidad de eritrosedimentación. La MRI puede ser idéntica a la de un adenoma hipofisario, razón por la cual hay que pensar en la posibilidad de hipofisitis en una puérpera con diagnóstico reciente de una masa hipofisaria, antes de emprender alguna intervención quirúrgica innecesaria. El proceso inflamatorio por lo común muestra resolución después de varios meses de tratamiento con glucocorticoides y es posible restaurar la función hipofisaria, con base en la magnitud del daño.

Apoplejía hipofisaria Los problemas hemorrágicos intrahipofisarios originan daño notable de la hipófisis y estructuras sillares vecinas. La apoplejía hipofisaria surge a veces de manera espontánea en caso de un adenoma preexistente; en la fase puerperal o posparto (síndrome de Sheehan) o junto con diabetes, hipertensión, anemia drepanocítica o choque agudo. La hiperplasia de la hipófisis que se manifiesta por lo general en el embarazo, agrava el riesgo de hemorragia e infarto. La apoplejía es una situación de urgencia endocrinológica que puede originar un cuadro grave de hipoglucemia, hipotensión y choque, hemorragia del sistema nervioso central (SNC) y la muerte. Entre los síntomas agudos pueden estar cefalea intensa con signos de irritación meníngea, cambios en ambos ojos, oftalmoplejía y, en casos graves, colapso cardiovascular e inconsciencia. En la CT o MRI de la hipófisis pueden identificarse signos de hemorragia intratumoral o sillar con desviación del infundíbulo hipofisario y compresión del tejido de la hipófisis.

Los pacientes sin pérdida manifiesta de la vista ni deficiencia de la conciencia se pueden observar y tratar con medidas conservadoras que incluyan dosis elevadas de glucocorticoides; los que muestran pérdida visual, parálisis de pares craneales o inconsciencia, todas ellas significativas o progresivas, necesitan descompresión quirúrgica urgente. La recuperación de la vista después de cirugía en la silla turca guarda relación inversa con el tiempo que ha transcurrido después del problema agudo. Por tanto, la oftalmoplejía grave o las deficiencias visuales son indicaciones para la cirugía inmediata. El hipopituitarismo es común después de la apoplejía.

Síndrome de silla vacía El síndrome de silla vacía parcial o aparentemente total, suele detectarse de manera accidental en MRI y a veces se acompaña de hipertensión intracraneal. Los pacientes por lo común muestran función hipofisaria normal, lo cual denota que la franja vecina de tejido funciona totalmente. No obstante, el hipopituitarismo puede surgir en forma insidiosa. Las masas en la hipófisis pueden presentar infarto asintomático e involución con presencia de síndrome total o parcial de silla vacía, en que el líquido cefalorraquídeo (LCR) llena la hernia dural. En contadas ocasiones surgen adenomas hipofisarios pequeños pero funcionales dentro de la franja de tejido hipofisario normal y no siempre son identificables en MRI.

CUADRO INICIAL Y DIAGNÓSTICO

Las manifestaciones clínicas del hipopituitarismo dependen de la deficiencia hormonal y la magnitud de la escasez hormonal. La deficiencia de GH origina trastornos del crecimiento en los niños y originará una composición corporal irregular en los adultos (véase adelante). La deficiencia de gonadotropina origina trastornos menstruales e infecundidad en mujeres, y en varones disminución de la función sexual, infecundidad y desaparición de las características sexuales secundarias. La deficiencia de THS y ACTH suele presentarse en etapa ulterior en la evolución de la insuficiencia hipofisaria. La deficiencia de TSH ocasiona retraso del crecimiento en niños y signos de hipotiroidismo en niños y en adultos. La forma secundaria de la insuficiencia suprarrenal causada por escasez de ACTH origina hipocortisolismo con conservación relativa de la producción de mineralocorticoides. La deficiencia de PRL origina insuficiencia de la lactancia. Si las lesiones afectan la neurohipófisis, la poliuria y la polidipsia reflejan la pérdida de la secreción de vasopresina. En personas con daño hipofisario de vieja fecha, los estudios epidemiológicos corroboran el incremento de la cifra de mortalidad, más bien por un aumento en la frecuencia de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares. La radiación de la cabeza o el cuello hecha con anterioridad es un factor determinante de las mayores cifras de mortalidad en sujetos con hipopituitarismo, en particular enfermedad cerebrovascular.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

El diagnóstico bioquímico de insuficiencia hipofisaria se hace al demostrar concentraciones pequeñas de las hormonas hipofisarias tróficas respectivas en el marco de niveles bajos de las hormonas liberadoras. Por ejemplo, las cantidades pequeñas de tiroxina libre en el marco de un nivel bajo o inapropiadamente normal de TSH sugieren hipotiroidismo secundario. De forma similar, la baja concentración de testosterona sin incremento de las gonadotropinas sugiere hipogonadismo hipogonadotrópico. Se necesitan a veces pruebas de estimulación para valorar la reserva hipofisaria **(cuadro 402-2)**. Cabe recurrir a las respuestas de GH a la hipoglucemia inducida por insulina, L-dopa, hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH, *growth hormone releasing hormone*) o péptidos liberadores de hormona del crecimiento (GHRP, *growth hormone-releasing peptide*) para valorar la reserva de GH. La administración de hormona liberadora de corticotropina (CRH, *corticotropin-releasing hormone*) induce la liberación de ACTH y la administración de ACTH sintética (cosintropina [tetracosactida]) induce la liberación de cortisol por suprarrenales como indicador indirecto de la reserva de ACTH hipofisaria **(cap. 406)**. La reserva de ACTH se valora con mayor certeza al medir las concentraciones de ACTH y cortisol durante la hipoglucemia inducida por insulina. Sin embargo, es necesario realizar con gran cautela dicha prueba en pacientes en quienes se sospeche insuficiencia suprarrenal porque tienen mayor susceptibilidad a la hipoglucemia y la hipotensión. Está contraindicada la administración de insulina para inducir hipoglucemia en personas con arteriopatía coronaria activa o cuadros convulsivos diagnosticados.

TRATAMIENTO HIPOPITUITARISMO

La administración de hormonas como procedimiento de reposición, entre otras, glucocorticoides, hormona tiroidea, esteroides sexuales, hormona de crecimiento y vasopresina, por lo común es inocua y sin complicaciones. Los regímenes terapéuticos que remedan la producción fisiológica de hormonas permiten que se conserve la homeostasis clínica satisfactoria. En el **cuadro 402-3** se incluyen esquemas posológicos eficaces. Las personas que necesitan glucocorticoides de reposición requieren ajustes cuidadosos de dosis durante situaciones de estrés, como serían enfermedades agudas, métodos odontológicos, traumatismos y hospitalización aguda.

TRASTORNOS DEL CRECIMIENTO Y DEL DESARROLLO

Maduración del esqueleto y crecimiento somático La lámina epifisaria, para su maduración, depende de diversos estímulos hormonales que incluyen GH, factor de crecimiento similar a la insulina (IGF, *insuline-like-growth factor*), esteroides sexuales, hormona tiroidea, factores de crecimiento paracrinos y citocinas. El proceso que induce el crecimiento también necesita de otros factores como energía calórica, aminoácidos, vitaminas y oligominerales, y consumo de cerca de 10% de la porción energética normal. La desnutrición entorpece la actividad de condrocitos e intensifica la resistencia a GH y aminora las concentraciones circulantes de IGF-1 e IGFBP3.

La rapidez de crecimiento lineal de huesos es muy grande en la lactancia y depende de la hipófisis. La velocidad media de crecimiento se acerca a 6 cm/año en etapas ulteriores de la niñez y por lo común permanece dentro de límites particulares de un esquema de percentiles estandarizados. A mitad de la pubertad se producen cifras máximas de crecimiento cuando la edad ósea es de 12 años (niñas) o 13 años (varones). El desarrollo sexual secundario se acompaña de incremento de nivel de esteroides sexuales que ocasiona cierre progresivo de la lámina epifisaria. La *edad ósea* se retrasa en individuos con todas las formas de deficiencia verdadera de GH y defectos del receptor de GH, lo cual ocasiona disminución de la acción de dicha hormona.

La *talla baja* puede observarse como consecuencia de defectos constitutivos intrínsecos del crecimiento o por factores extrínsecos adquiridos que lo imposibilitan. En términos generales, el retraso de la edad ósea en un niño con talla baja sugiere algún trastorno hormonal o sistémico, en tanto que la edad ósea normal en un niño de talla baja muy probablemente proviene de displasia genética del cartílago o un trastorno de la lámina epifisaria **(cap. 427)**.

CUADRO 402-2 Pruebas para valorar suficiencia hipofisaria

Hormona	Prueba	Muestras de sangre	Interpretación
Hormona de crecimiento (GH)	Prueba de tolerancia a la insulina: insulina simple (0.05-0.15 U/kg/IV)	–30, 0, 30, 60, 120 min para medición de glucosa y GH	Glucosa <40 mg/100 mL; GH debe ser >3 µg/L
	Prueba de GHRH: 1 µg/kg IV	0, 15, 30, 45, 60, 120 min para estudio de GH	Respuesta normal, GH >3 µg/L
	Prueba de L-arginina: 30 g/IV durante 30 min	0, 30, 60, 120 min para estudio de GH	Respuesta normal, GH >3 µg/L
	Prueba de L-dopa: 500 mg VO	0, 30, 60, 120 min para estudio de GH	Respuesta normal, GH >3 µg/L
Prolactina	Prueba de TRH: 200-500 µg/IV	0, 20 y 60 min para estudio de TSH y PRL	Prolactina normal, >2 µg/L en incremento >200% de la cifra inicial
ACTH	Prueba de tolerancia a la insulina: insulina simple (0.05-0.15 U/kg IV)	–30, 0, 30, 60, 90 min para estudio de glucosa y cortisol	Glucosa <40 mg/100 mL En el cortisol el aumento debe ser >7 µg/100 mL o >20 µg/100 mL
	Prueba de CRH: 1 µg/kg de CRH ovina IV a las 8:00 horas	0, 15, 30, 60, 90, 120 min para estudio de ACTH y cortisol	Incrementos de ACTH basal dos a cuatro veces y puntos máximos a 20-100 pg/mL Concentraciones de cortisol >20-25 µg/100 mL
	Prueba de metirapona: metirapona (30 mg/kg) a la medianoche	11-desoxicortisol y cortisol plasmáticos a las 8:00 horas; también se puede medir ACTH	Cortisol plasmático, <4 g/100 mL para asegurar una respuesta adecuada La respuesta normal en lo que toca a 11-desoxicortisol es >7.5 µg/100 mL o ACTH >75 pg/mL
	Prueba de estimulación estándar con ACTH: ACTH 1-24 (tetracosactida), 0.25 mg IM o IV	0, 30, 60 min para estudio de cortisol y aldosterona	Respuesta normal correspondiente a cortisol >21 g/100 mL respuesta de aldosterona >4 ng/100 mL por arriba de la cifra inicial
	Prueba con dosis bajas de ACTH: ACTH 1-24 (tetracosactida), 1 µg IV	0, 30, 60 min para estudio del cortisol	El cortisol debe ser >21 g/100 mL
	La prueba de estimulación con ACTH durante tres días consiste en la administración IV de 0.25 mg de ACTH 1-24 durante 8 h cada día		Cortisol >21 g/100 mL
TSH	Pruebas de función basal de tiroides: T_4, T_3, TSH	Mediciones basales	Las concentraciones bajas de hormona tiroidea libre en el marco de niveles de TSH que no aumentaron de forma adecuada denotan insuficiencia hipofisaria
	Prueba de TRH: 200-500 µg IV	0, 20, 60 min para estudio de TSH y PRL[a]	TSH debe aumentar >5 mU/L salvo que hayan aumentado las concentraciones de hormona tiroidea
LH, FSH	LH, FSH, testosterona, estrógenos	Mediciones iniciales	Las cifras basales de LH y FSH deben aumentar en las posmenopáusicas Las concentraciones bajas de testosterona en el marco de LH y FSH bajos denotan insuficiencia hipofisaria
	Prueba de GnRH: GnRH (100 µg/IV)	0, 30, 60 min para estudio de LH y FSH	En casi todos los adultos la LH debe aumentar 10 UI/L y la FSH, 2 UI/L Las respuestas normales son variables
Múltiples hormonas	Prueba combinada de adenohipófisis GHRH (1 g/kg), CRH (1 µg/kg), GnRH (100 g), TRH (200 µg) IV	–30, 0, 15, 30, 60, 90, 120 min para estudio de GH, ACTH, cortisol, LH, FSH y TSH	Las respuestas de hormonas liberadoras individuales o en combinación deben aumentar en el contexto de cifras basales de la hormona de la glándula en estudio y tal vez no sean siempre diagnósticas (consúltese el texto)

[a] La respuesta de PRL provocada denota integridad de células lactotrópicas.

Abreviaturas: T_3, triyodotironina; T_4, tiroxina; TRH, hormona liberadora de tirotropina. Respecto a otras abreviaturas, consúltese el texto.

Deficiencia de GH en niños • ***DEFICIENCIA DE GH*** La deficiencia aislada de GH se caracteriza por talla baja, microfalo, mayor cantidad de grasa, voz de tono agudo y propensión a la hipoglucemia por una acción relativamente no antagonizada de insulina. Se observan mecanismos familiares de herencia cuando menos en 33% de estas personas y pudieran ser dominantes autosómicos, recesivos o ligados a X. Alrededor de 10% de los niños con deficiencia de GH posee mutaciones en el gen *GH-N* que incluyen deleciones y muy diversas mutaciones puntuales. Las mutaciones en los factores de transcripción Pit-1 y Prop-1 que controlan el desarrollo de células somatotropas originan deficiencia de GH en combinación con otras deficiencias de hormonas hipofisarias y que se manifiestan únicamente en la vida adulta. Debe plantearse el diagnóstico de *deficiencia idiopática de GH* (IGHD, *idiopatic GH deficiency*), sólo después de haber descartado rigurosamente defectos moleculares identificados.

MUTACIONES DEL RECEPTOR DE GHRH Las mutaciones recesivas en el gen del receptor de GHRH en personas con enanismo profundo y proporcionado, se acompañan de niveles basales bajos de GH en quienes es imposible estimular por la administración exógena de GHRH, GHRP o hipoglucemia inducida por insulina y también hipoplasia adenohipofisaria. El síndrome ejemplifica la importancia del receptor de GHRH en la proliferación de células somatotropas y reactividad hormonal.

INSENSIBILIDAD A GH Este trastorno se origina por defectos de la estructura o la señalización del receptor de GH. Las mutaciones homocigotas o heterocigotas del receptor mencionado se acompañan de insensibilidad parcial o completa de GH e insuficiencia del crecimiento (*síndrome de Laron*). El diagnóstico se basa en las concentraciones normales o altas (GH) con disminución en los niveles circulantes de proteína de unión a la GH (GHBP, *GH-binding protein*) y bajos de IGF-I. En contadas ocasiones también se identifican deficiencias de IGF-I, del receptor de IGF-I o de las señales de la misma hormona. Las mutaciones en el gen *STAT5B* culminan en inmunodeficiencia y también anulación de las señales de GH, lo cual ocasiona talla baja y concentraciones normales o mayores de GH y menores de IGF-I. En contadas ocasiones, los anticuerpos circulantes contra el receptor de GH originan insensibilidad periférica a dicha hormona.

TALLA BAJA NUTRICIONAL La privación calórica y la desnutrición, la diabetes no controlada y la insuficiencia renal crónica representan causas secundarias de la anulación de la función del receptor de GH. Las alteraciones en cuestión también estimulan la producción de citocinas proinflamatorias que exacerban el bloqueo de la transcripción de señales mediadas por GH. Los niños con estos trastornos de manera típica presentan signos de talla baja adquirida y concentraciones normales o altas de GH y bajos de IGF-I.

TALLA BAJA PSICOSOCIAL La privación emocional y social ocasiona retraso del crecimiento que se acompaña de adquisición tardía del habla, hiperfagia discordante y una respuesta menor a GH administrada. El entorno propicio permite que se recuperen los índices de crecimiento.

CUADRO INICIAL Y DIAGNÓSTICO

En la práctica clínica, a menudo el médico atiende casos de talla baja; la decisión de valorar a estos niños obliga a contar con juicio clínico y también datos

CUADRO 402-3 Hormonoterapia de remplazo en hipopituitarismo de adultos[a]

Deficiencia de hormona trófica	Remplazo hormonal
ACTH	Hidrocortisona (10-20 mg antes del mediodía; 5-10 mg después del mediodía)
	Acetato de cortisona (25 mg antes del mediodía; 12.5 mg después del mediodía)
	Prednisona (5 mg antes del mediodía)
TSH	L-Tiroxina (0.075-0.15 mg al día)
FSH/LH	Varones
	Gel de testosterona (5-10 g/día)
	Parche cutáneo de testosterona (5 mg/día)
	Enantato de testosterona (200 mg/IM cada dos semanas)
	Mujeres
	Estrógeno conjugado (0.65-1.25 mg cada día durante 25 días)
	Progesterona (5-10 mg cada día) los días 16 a 25
	Parche cutáneo de estradiol (0.025-0.1 mg cada semana); agregar progesterona los días 16-25 si el útero está intacto
	En caso de fecundidad: gonadotropinas de menopáusicas, gonadotropina coriónica humana
GH	Adultos: somatotropina (0.1-1.25 mg/SC cada día)
	Niños: somatotropina (0.02-0.05 mg/kg al día)
Vasopresina	Desmopresina intranasal (5-20 g dos veces al día)
	Vía oral: 300-600 µg cada día

[a] Es necesario individualizar todas la dosis para pacientes particulares y deben valorarse de nuevo durante lapsos de estrés, cirugía y embarazo. Las necesidades de varones y mujeres en cuanto a fecundidad deben tratarse de acuerdo con lo expuesto en los **capítulos 411 y 412**.

Nota: Para otras abreviaturas, véase el texto.

y antecedentes familiares. Es importante la valoración integral de la talla baja si la altura del paciente >3 desviaciones estándar (SD) por debajo de la media correspondiente a edad y si hubo desaceleración de la rapidez de crecimiento. La maduración del esqueleto se valora mejor al medir la edad ósea radiológica que se basa más bien en el grado de fusión de la lámina epifisaria de los huesos del carpo. La talla final se puede anticipar con el uso de escalas estandarizadas (Bayley-Pinneau o Tanner-Whitehouse), o se calcula al agregar 6.5 cm (niños) o restar 6.5 (cm) niñas de la talla media de los padres.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

La secreción de GH es pulsátil y la deficiencia de la hormona se valora mejor al explorar la respuesta a estímulos provocadores que incluyen ejercicio, hipoglucemia inducida por insulina y otros métodos farmacológicos que incrementan por lo general la concentración de la hormona a >7 µg/L en niños. Las mediciones de GH aleatorias no permiten diferenciar a los niños sanos de aquéllos con deficiencia verdadera de GH. Antes de emprender pruebas, hay que asegurar que la reposición de hormonas suprarrenales y tiroideas sea la adecuada. Las concentraciones de IGF-I respecto a edad y sexo no son lo suficientemente sensibles y específicas para confirmar el diagnóstico, pero a veces son útiles para confirmar la deficiencia de GH. Por medio de MRI de hipófisis, se pueden identificar lesiones compresivas hipofisarias o defectos estructurales. Es necesario emprender análisis moleculares en busca de mutaciones identificadas, por ejemplo, cuando permanece indetectable la causa de la talla baja o cuando signos clínicos adicionales sugieren un origen genético.

TRATAMIENTO TRASTORNOS DEL CRECIMIENTO Y DEL DESARROLLO

La administración de GH obtenida por bioingeniería (0.02 a 0.05 mg/kg al día por vía subcutánea [SC]), como técnica de reposición, permite recuperar la velocidad de crecimiento en niños con deficiencia de hormona de crecimiento, a razón de 10 cm/año, aproximadamente. Si se corrobora la presencia de insuficiencia hipofisaria habrá que corregir las deficiencias hormonales acompañantes, y en particular los de esteroides suprarrenales. La administración de GH muestra eficacia moderada para acelerar el crecimiento en niños con el síndrome de Turner e insuficiencia renal crónica.

CUADRO 402-4 Características de la deficiencia de hormona de crecimiento en el adulto

Clínicas
- Deficiente calidad de vida
  - Disminución de la energía e impulso
  - Concentración deficiente
  - Autoestima baja
  - Aislamiento social
- Cambios de la composición corporal
  - Mayor masa de grasa corporal
  - Depósito central de grasa
  - Incremento de la proporción y circunferencia abdominal/circunferencia coxofemoral
  - Disminución de la masa magra corporal
- Menor capacidad de ejercicio
  - Menor captación máxima de O_2
  - Deficiente función cardiaca
  - Disminución de la masa muscular
- Factores cardiovasculares de riesgo
  - Estructura y función deficientes del corazón
  - Perfil irregular de lípidos
  - Disminución de la actividad fibrinolítica
  - Aterosclerosis
  - Obesidad abdominal

Estudios de imagen
- Hipófisis: masa o daño estructural
- Huesos: menor densidad mineral ósea
- Abdomen: adiposidad abdominal en exceso

Estudios de laboratorio
- GH provocado <3 ng/mL
- IGF-I e IGFBP3 bajos o normales
- Incremento de colesterol de LDL
- Pueden surgir al mismo tiempo deficiencias de la reserva de gonadotropina, TSH, ACTH o estas dos últimas

Abreviaturas: LDL, lipoproteína de baja densidad. Respecto a otras abreviaturas, consúltese el texto

En pacientes con insensibilidad a GH y retraso de crecimiento por mutaciones en el receptor de dicha hormona, el tratamiento con IGF-I deriva al receptor disfuncional de GH.

DEFICIENCIA DE GH EN EL ADULTO (AGHD)

El trastorno en cuestión suele producirse por daño adquirido de células somatotropas de hipófisis o células hipotalámicas. La deficiencia adquirida de hormonas hipofisarias sigue un perfil típico en el cual la pérdida de la reserva adecuada de GH permite anticipar deficiencias hormonales ulteriores. El orden seriado de pérdida de hormonas es: GH → FSH/LH → TSH → ACTH. Es importante repetir en la vida adulta las pruebas en pacientes en quienes se hizo el diagnóstico de deficiencia de GH de comienzo en la niñez, para corroborar el diagnóstico.

CUADRO INICIAL Y DIAGNÓSTICO

Los signos clínicos de AGHD incluyen cambios en la composición corporal, metabolismo de lípidos y calidad de vida, así como disfunción cardiovascular **(cuadro 402-4)**. Los cambios de la composición corporal son frecuentes e incluyen menor masa corporal magra, mayor cantidad de grasa con depósitos selectivos en vísceras intraabdominales, y mayor proporción cintura/cadera. También se identifican a veces hiperlipidemia, disfunción de ventrículo izquierdo, hipertensión y mayores concentraciones de fibrinógeno en plasma. Aminora el contenido de minerales en huesos y como consecuencia aumenta las cifras en fracturas. Las personas pueden presentar aislamiento social, depresión y dificultad para conservar empleos provechosos. El hipopituitarismo del adulto se acompaña de un incremento de tres veces en las cifras de mortalidad cardiovascular en comparación con testigos de edad y sexo iguales, situación que puede depender de deficiencia de GH, porque los pacientes de los estudios en cuestión recibieron hormonas hipofisarias para remplazar las deficientes.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

La AGHD es un cuadro raro y a la luz de la naturaleza inespecífica de los síntomas clínicos que presenta, hay que escoger con gran cuidado a individuos que son adecuados para estudios, con base y criterio perfectamente definidos. Con escasas excepciones, la práctica de estudios se limitará a pacientes con los siguientes factores predisponentes: 1) cirugía de hipófi-

sis; 2) tumor o granuloma hipofisario o hipotalámico; 3) antecedentes de radiación del cráneo; 4) signos radiológicos de una lesión en la hipófisis; 5) niños que necesitan remplazo de GH, y en contadas ocasiones, 6) concentraciones bajas e inexplicadas de IGF-I en niños de edad y sexo igualados. La transición de la adolescencia con deficiencia de GH a la vida adulta obliga repetir las pruebas para corroborar la deficiencia posterior de la hormona en la etapa adulta. Incluso 20% de los pacientes que habían sido tratados por deficiencia de GH infantil, al repetir los estudios ya como adultos, presentó insuficiencia relacionada con GH.

Una proporción significativa (cerca de 25%) de adultos que presentan deficiencia verdadera de GH tiene concentraciones de IGF-I más bajas de lo normal. De este modo, como ocurre en la valoración de la deficiencia de GH en niños, las mediciones válidas de IGF-I igualadas en cuanto a edad y sexo permiten contar con un índice útil de respuestas terapéuticas, aunque no son lo suficientemente sensibles para finalidades diagnósticas. El estudio más validado para diferenciar a los pacientes con suficiencia hipofisaria, de aquellos con AGHD es la hipoglucemia inducida por insulina (0.05 a 0.1 U/kg). Después de la disminución de la glucosa a 40 mg/100 mL casi todas las personas presentan manifestaciones neuroglucopénicas **(cap. 420)**; en término de 40 min se produce la liberación máxima de GH y persiste alta incluso hasta 2 h. Alrededor de 90% de los adultos sanos presenta respuestas de GH >5 µg/L; la AGHD se define por una respuesta máxima de GH a la hipoglucemia <3 µg/L. A pesar de que la hipoglucemia inducida por insulina es inocua si se realiza bajo supervisión apropiada, no está indicada en sujetos con diabetes, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, epilepsia o en ancianos. Otros estudios con estimulación comprenden la administración intravenosa (IV) de arginina (30 g), GHRH (1 µg/kg), GHRP-6 (90 µg) y glucagón (1 mg). Con las combinaciones de estas técnicas, se puede inducir la secreción de GH en personas que no reaccionan a una sola prueba.

TRATAMIENTO DEFICIENCIA DE GH DEL ADULTO

Una vez que se corrobora de forma inequívoca el diagnóstico de AGHD puede estar indicada la reposición de la hormona de crecimiento. Entre las contraindicaciones a tal medida están la presencia de una neoplasia activa, hipertensión intracraneal y diabetes no controlada, con retinopatía. La dosis inicial de 0.1 a 0.2 mg/día debe ajustarse a la alza (hasta un máximo de 1.25 mg/día) para conservar las concentraciones de IGF-I en límites intermedios de lo normal correspondiente a testigos de igual edad y sexo **(fig. 402-1)**. Las mujeres necesitan dosis mayores que los varones, y los ancianos, dosis menores de GH. Las medidas de sostén con GH a largo plazo conservan los niveles normales de IGF-I y se acompañan de cambios persistentes en la composición corporal (por ejemplo incrementos de la masa magra corporal y menor grasa del cuerpo). Aumenta el colesterol de lipoproteínas de alta densidad, pero es posible que el colesterol total y las concentraciones de insulina no cambien de forma importante. La densidad de minerales de la columna lumbar aumenta, pero tal respuesta es gradual (>1 año). Muchos individuos se percatan de una mejoría notable de la calidad de vida cuando se valoran con cuestionarios estandarizados. El efecto de reposición de GH en las cifras de mortalidad en personas con deficiencia de tal hormona es tema de investigaciones prospectivas a largo plazo.

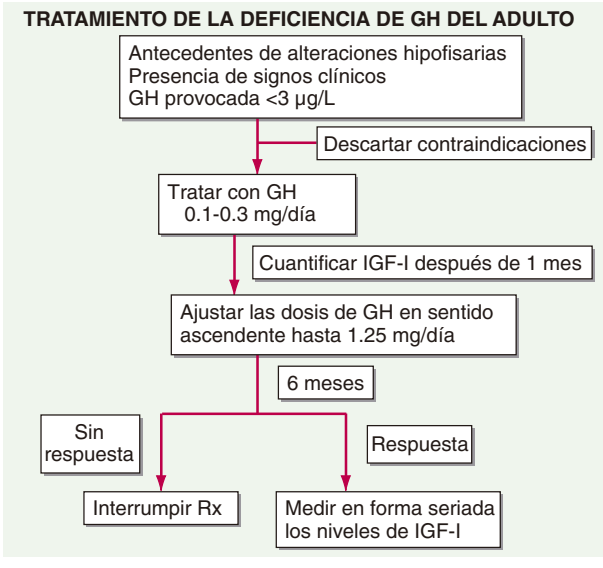


FIGURA 402-1. Tratamiento de la deficiencia de la hormona del crecimiento del adulto (GH). IGF, factor de crecimiento similar a la insulina; Rx, tratamiento.

En promedio, 30% de los pacientes presenta un cuadro reversible, que depende de las dosis, e incluye retención de líquidos, artralgias y síndrome de túnel carpiano e incluso 40% muestra mialgias y parestesias. Los individuos que reciben insulina necesitan vigilarse con gran cuidado de forma seriada en cuanto a ajustes de dosis, dado que la GH es una potente hormona contrarreguladora de la acción de la insulina. Los individuos con diabetes mellitus tipo 2 presentan en un inicio mayor resistencia a la insulina. Sin embargo, el control glucémico suele mejorar con la pérdida sostenida de grasa abdominal, vinculada con el remplazo de GH a largo plazo. Rara vez se producen cefalea, hipertensión intracraneal, hipertensión y acúfenos. Están en fase de valoración en programas de vigilancia a largo plazo la reaparición del tumor hipofisario y la progresión de lesiones cutáneas y de otros tumores. Hasta la fecha al parecer no es considerable el desarrollo de estos posibles efectos secundarios.

DEFICIENCIA DE ACTH

CUADRO INICIAL Y DIAGNÓSTICO

La insuficiencia suprarrenal secundaria es consecuencia de la concentración deficiente de ACTH de la hipófisis. Se caracteriza por fatiga, debilidad, anorexia, náusea, vómito y en ocasiones hipoglucemia. A diferencia de la insuficiencia suprarrenal primaria, el hipocortisolismo que acompaña a la deficiencia hipofisaria por lo regular no surge de manera simultánea con hiperpigmentación ni con deficiencia de mineralocorticoides.

La deficiencia de ACTH por lo regular proviene de la abstinencia de glucorticoides después de la supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA, *hypothalamic-pituitary-adrenal axis*) después del tratamiento. La deficiencia aislada de ACTH se presenta a veces después de ablación quirúrgica de un adenoma hipofisario que secreta ACTH que suprimió el eje HPA; el fenómeno en cuestión de hecho sugiere una curación quirúrgica. El efecto compresivo de otros adenomas hipofisarios o lesiones sillares puede ocasionar deficiencia de ACTH, por lo común en combinación con deficiencias de otras hormonas de la hipófisis. La deficiencia parcial de ACTH puede aflorar en presencia de alguna enfermedad médica o quirúrgica aguda, en que el hipocortisolismo de importancia clínica refleja disminución de la reserva de ACTH. En contadas ocasiones, las mutaciones en los genes *TPIT* o *POMC* originan deficiencia primaria de ACTH.

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Las concentraciones inadecuadamente bajas de ACTH en el marco de niveles de cortisol pequeños son un signo característico de la disminución de la reserva de ACTH. Las concentraciones basales bajas del cortisol sérico se acompañan de menores respuestas de cortisol a la estimulación de ACTH y deterioro de la respuesta de cortisol a la hipoglucemia inducida por insulina o a la prueba con metirapona o CRH. **Para una descripción de estudios sugestivos de ACTH consúltese el capítulo 406.**

TRATAMIENTO DEFICIENCIA DE ACTH

La reposición de glucocorticoides mejora casi todos los signos de la deficiencia de ACTH. La dosis diaria total de hidrocortisona como forma de remplazo no debe exceder 25 mg al día en dos o tres fracciones. La prednisona (5 mg todas las mañanas) tiene acción más prolongada y menos efectos mineralocorticoides que la hidrocortisona. Algunos expertos recomiendan usar dosis de mantenimiento menores en un intento de impedir los efectos cushingoides adversos. Habrá que aumentar varias veces la dosis durante periodos de enfermedad aguda o estrés.

DEFICIENCIA DE GONADOTROPINA

El hipogonadismo es el signo inicial más común del hipopituitarismo de adultos, incluso si también hay deficiencia de otras hormonas de la hipófisis. Suele anticipar la presencia de lesiones hipotalámicas e hipofisarias que disminuyen la producción o la llegada de GnRH a través del infundíbulo. Como se señala adelante, el hipogonadismo hipogonadotrópico es un signo inicial común de hiperprolactinemia.

El *hipogonadismo hipogonadotrópico aislado* (IHH, *isolated hypogonadotropic hypogonadism*) forma parte de diversos trastornos hipofisarios congénitos o adquiridos **(cap. 411)**. Entre los defectos hipotalámicos que se acompañan de deficiencia de GnRH están el síndrome de Kallmann y mutaciones en más de una docena de genes que regulan la migración, el

desarrollo y la función de GnRH (véase antes). Las mutaciones en GPR54, DAX1, kisspeptina y el receptor de GnRH y los genes de las subunidades LHβ o FSHβ también originan deficiencias de gonadotropinas hipofisarias. Las formas adquiridas de deficiencia de GnRH que originan hipogonadismo surgen en relación con anorexia nerviosa, estrés, inanición, ejercicio extremo, pero también pueden ser idiopáticos. El hipogonadismo hipogonadotrópico como parte de tales trastornos puede revertirse cuando se elimina el estímulo agresor o hay reposición calórica.

CUADRO INICIAL Y DIAGNÓSTICO

En premenopáusicas, el hipogonadismo hipogonadotrópico se presenta al inicio en la forma de disminución de la función ovárica que origina oligomenorrea o amenorrea, infecundidad, disminución de las secreciones vaginales, menor libido y atrofia de mamas. En varones adultos hipogonadales la insuficiencia testicular secundaria se acompaña de disminución de la libido y de la potencia, infecundidad, menor masa muscular y debilidad, reducción de la proliferación de cabello en la barba y vello corporal, testículos blandos y en forma característica, arrugas faciales finas. En las mujeres y en los varones hipogonadales sin tratamiento se desarrolla osteoporosis.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

El hipogonadismo se acompaña de niveles de gonadotropina sérica bajos o inapropiadamente normales en el marco de concentraciones bajas de hormonas sexuales (testosterona en varones y estradiol en mujeres). La secreción de gonadotropina es pulsátil y, por ello, para que las valoraciones sean válidas, se necesita repetir las mediciones o utilizar muestras séricas de varios donantes. Los varones tienen un menor recuento de espermatozoides.

La administración de 100 μg de GnRH estimula a las células gonadotrópicas para secretar LH (cuyo punto máximo se logra en término de 30 min) y FSH (cuya etapa estable se produce en los 60 min siguientes). Las respuestas normales varían con las fases del ciclo menstrual, la edad, y el género del paciente. En términos generales, aumentan unas tres veces las concentraciones de LH, en tanto que son menos intensas las respuestas de FSH. En el marco de la deficiencia de gonadotropina, la respuesta normal de ella a GnRH denota que la función de células gonadotrópicas de hipófisis está intacta y sugiere una alteración hipotalámica. Sin embargo, en caso de no haber respuesta, no es posible diferenciar con certeza las causas hipofisarias, de las hipotalámicas del hipogonadismo. Por tanto, los métodos de valoración de GnRH agregan poco a la información obtenida de la valoración inicial del eje hipotálamo-hipogonadotrópicas en casos de deficiencia aislada de GnRH (como el síndrome de Kallmann).

La exploración por medio de MRI de la región sillar y el estudio de otras funciones hipofisarias están indicados por lo común en individuos con hipogonadismo central corroborado.

TRATAMIENTO DEFICIENCIA DE GONADOTROPINA

En los varones, se necesita la reposición de testosterona para lograr y conservar el crecimiento y el desarrollo normales de los genitales externos, de las características sexuales secundarias, del comportamiento sexual masculino y de efectos anabólicos androgénicos que incluyen conservación de la función muscular y de la masa ósea. La testosterona se puede administrar por inyecciones intramusculares (IM) cada una a cuatro semanas o por medio de parches cutáneos que se sustituyen todos los días **(cap. 411)**. También se cuenta con genes de testosterona. Las inyecciones de gonadotropina (hCG o gonadotropina menopáusica humana [hMG]) en un lapso de dos a 18 meses se utiliza para recuperar la fecundidad. También es eficaz la administración pulsátil de GnRH (25 a 150 ng/kg cada 2 h) por medio de una bomba de goteo subcutáneo en el tratamiento de hipogonadismo hipotalámico, si se intenta recuperar la fecundidad.

En premenopáusicas, la reposición cíclica de estrógeno y progesterona conserva las características sexuales secundarias y la integridad de la mucosa de las vías genitourinarias e impide la osteoporosis prematura **(cap. 412)**. La aplicación de gonadotropina se utiliza para inducir la ovulación. El crecimiento y la maduración folicular se inician por el uso de hMG o FSH obtenidas por bioingeniería; más adelante se inyectan hCG u hormona luteinizante humana (hLH, *human luteinizing hormone)* para inducir la ovulación. Al igual que ocurre en varones, cabe recurrir a la administración pulsátil de GnRH para tratar las causas hipotalámicas de deficiencia de gonadotropina.

DIABETES INSÍPIDA

Véase el capítulo 404 para el diagnóstico y tratamiento de la diabetes insípida.

403 Síndromes de tumores adenohipofisarios

Shlomo Melmed, J. Larry Jameson

TUMORACIONES EN HIPOTÁLAMO, HIPÓFISIS Y OTROS SITIOS DE LA SILLA TURCA

VALORACIÓN INICIAL DE LAS TUMORACIONES SILLARES

Efectos locales compresivos Las manifestaciones clínicas de las lesiones sillares varían de acuerdo con el sitio anatómico de la tumoración y la dirección de su extensión **(cuadro 403-1)**. El diafragma dorsal de la silla turca es el sitio que opone la mínima resistencia a la expansión de tejidos blandos al interior de dicho sitio; como consecuencia, los adenomas hipofisarios suelen extenderse en dirección suprasillar. También puede haber invasión ósea.

Las cefaleas son las manifestaciones frecuentes de los tumores intrasillares pequeños, incluso si no tienen extensión demostrable en el plano suprasillar. La disposición confinada de la hipófisis hace que pequeños cambios de la presión en el interior de la silla turca distiendan la lámina dural; sin embargo, la intensidad de la cefalea casi no guarda relación con el tamaño o la extensión del adenoma.

La extensión suprasillar origina pérdida de la vista por diversos mecanismos, y de ellos, el más frecuente es la compresión del quiasma óptico, pero en contadas ocasiones se produce por invasión directa de los nervios ópticos o por obstrucción del flujo de líquido cefalorraquídeo (LCR), lo cual origina perturbaciones secundarias de la vista. La compresión del infundíbulo hipofisario por una tumoración hormonalmente activa o inactiva en el interior de la silla turca puede comprimir los vasos porta, y con ello interrumpir el transporte de hormonas hipotalámicas y dopamina a la hipófisis, situación que origina hiperprolactinemia temprana y más adelante pérdida simultánea de otras hormonas hipofisarias. Este fenómeno del "corte infundibular" también puede producirse por traumatismo, esguince cervical con compresión del infundíbulo por la apófisis clinoides posterior o fractura de la base del cráneo. La invasión lateral puede comprimir el seno cavernoso y también

CUADRO 403-1 Manifestaciones de las tumoraciones anormales de la silla turca[a]

Estructura afectada	Impacto clínico
Hipófisis	Hipogonadismo Hipotiroidismo Deficiencia del crecimiento e hiposomatotropismo del adulto Hipoadrenalismo
Quiasma óptico	Pérdida de la percepción del rojo Hemianopsia bitemporal Defecto campimétrico superior o bitemporal Escotoma Ceguera
Hipotálamo	Regulación anómala de la temperatura Trastornos del apetito y de la sed Obesidad Diabetes insípida Trastornos del sueño Disfunción conductual Disfunción autonómica
Seno cavernoso	Oftalmoplejía con ptosis o diplopía o sin ellas Insensibilidad de la cara
Lóbulo frontal	Trastorno de la personalidad Anosmia
Cerebro	Cefalea Hidrocefalia Psicosis Demencia Convulsiones hilarantes

[a] Conforme se expande la tumoración intrasillar, en primer lugar comprime el tejido hipofisario del interior de la silla para después invadir en sentido dorsal a través de la duramadre y elevar el quiasma óptico o desplazarlo en sentido lateral hacia el seno cavernoso. Las erosiones óseas son raras, al igual que la compresión directa del encéfalo. Los microadenomas presentan cefalea como manifestación inicial.

su contenido nervioso, lo cual originará parálisis de los pares craneales III, IV y VI, además de efectos en las ramas oftálmicas y maxilares superiores del V par craneal (trigémino) (cap. 455). El cuadro inicial puede incluir diplopia, ptosis, oftalmoplejía e hipoestesia en zonas de la cara, según la magnitud del daño nervioso. La extensión al seno esfenoidal denota que la tumoración hipofisaria erosionó el suelo de la silla. Los tumores muy activos rara vez invaden el techo del paladar y originan obstrucción, infección nasofaríngea o fuga de LCR. En contadas ocasiones, la afectación del lóbulo temporal y frontal ocasiona convulsiones nacidas del hipocampo, trastornos de la personalidad y anosmia. La compresión directa del hipotálamo por una tumoración invasora hipofisaria puede originar notables secuelas metabólicas que incluyen pubertad prematura o hipogonadismo, diabetes insípida, perturbaciones del sueño, distermia y trastornos del apetito.

Imágenes por resonancia magnética Mediante el empleo de MRI con ponderación en TI de tipo sagital y coronal antes de administrar gadolinio y después de hacerlo, se logra la visualización precisa de la hipófisis con definición clara del hipotálamo, el infundíbulo, el tejido hipofisario y las cisternas vecinas suprasillares, el seno cavernoso, los esfenoidales y el quiasma óptico. En sentido vertical, la hipófisis mide 6 mm en niños y 8 mm en adultos; durante el embarazo y la pubertad puede medir de 10 a 12 mm. La cara superior de la hipófisis del adulto está aplanada o levemente cóncava, pero en adolescentes y embarazadas tal superficie puede ser convexa y refleja el agrandamiento fisiológico de la glándula. El infundíbulo debe estar en la línea media y ser vertical. La CT se reserva sólo para definir la magnitud de la erosión ósea o la presencia de calcificaciones.

La consistencia blanda de la adenohipófisis es levemente heterogénea en la MRI y la intensidad de la señal recuerda la del parénquima cerebral en la MRI con ponderación en T1 (fig. 403-1). La densidad del adenoma por lo común es menor que la del tejido normal vecino, en la MRI con ponderación en T1, y la intensidad de la señal aumenta con la MRI con ponderación en T2. El elevado contenido de fosfolípidos de la neurohipófisis hace que surja una "zona brillante en la hipófisis".

Las tumoraciones sillares se presentan más bien como signos accidentales en MRI y muchas son adenomas hipofisarios ("incidentalomas"). En caso de no haber hipersecreción hormonal, estas pequeñas lesiones intrasillares se pueden vigilar de manera inocua con MRI, que se realiza cada año y después con menor frecuencia si no hay manifestaciones de mayor proliferación. Se debe considerar la ablación en el caso de macroadenomas identificados de forma accidental y de mayor tamaño porque, en promedio, 33% de esas tumoraciones adquiere carácter invasivo o causan efectos compresivos locales. Si la hipersecreción hormonal es patente, están indicados los tratamientos específicos que se describen adelante. Si las tumoraciones rebasan 1 cm de tamaño, habrá que diferenciarlas de las lesiones no adenomatosas. Los meningiomas a menudo se acompañan de hiperostosis ósea; los craneofaringiomas pueden estar calcificados y por lo regular son hipodensos, en tanto que los gliomas son hiperdensos en la MRI con ponderación en T2.

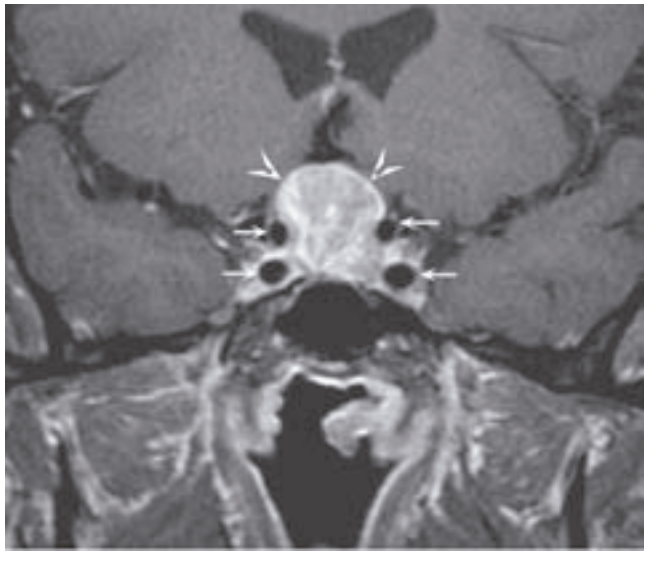


FIGURA 403-1. Adenoma hipofisario. En la MRI (después de administrar medio de contraste), con ponderación en T1 y de corte coronal se advierte una tumoración con contraste homogéneo (***puntas de flecha***) en la silla turca y la región suprasillar compatible con un adenoma hipofisario; las ***flechas pequeñas*** definen las arterias carótidas.

CUADRO 403-2 Métodos de detección inicial de adenomas hipofisarios funcionales

	Prueba	Comentarios
Acromegalia	Medición de IGF-I en suero	Interpretar lo referente a IGF-I en relación con testigos de igual edad y sexo
	Prueba de tolerancia oral a la glucosa, y medición de GH a los 0, 30 y 60 min	Los sujetos sanos deben suprimir la hormona del crecimiento a <1 g/L
Prolactinoma	PRL sérica	Descartar fármacos Conviene practicar MRI de la silla turca si hay incremento de las concentraciones de PRL
Enfermedad de Cushing	Cortisol libre en orina de 24 h	Asegurar que es total y precisa la reunión de orina
	Dexametasona (1 mg) a las 23:00 horas y medición del cortisol plasmático con sujeto en ayunas a las 8:00 horas	En sujetos sanos, la supresión se manifiesta con <5 g/100 mL
	Análisis de ACTH	Permite diferenciar el adenoma suprarrenal (supresión de ACTH) de ACTH ectópico o enfermedad de Cushing (concentración normal o mayor de ACTH)

Abreviaturas: ACTH, hormona adrenocorticotrópica; GH, hormona de crecimiento; IGF-I, factor de crecimiento similar a insulina 1; MRI, imágenes por resonancia magnética; PRL, prolactina.

Valoración oftalmológica Las vías ópticas pueden estar contiguas a una tumoración hipofisaria en expansión, razón por la cual hay que realizar una cuantificación campimétrica duplicable, y para ello utilizar técnicas perimetrales en todos los pacientes con tumoraciones sillares que compriman el quiasma óptico (cap. 39). De forma clásica, se observa hemianopsia bitemporal, más intensa en sentido superior. Se produce porque las fibras de neuronas ganglionares del lado nasal que cruzan en el quiasma óptico son especialmente vulnerables a la compresión de dicho entrecruzamiento ventral. En ocasiones surge hemianopsia homónima por compresión posquiasmática o pérdida monocular del campo temporal por compresión prequiasmática. La invasión de seno cavernoso originará diplopía por parálisis del motor ocular común. El diagnóstico oportuno aminora el riesgo de atrofia óptica, pérdida de la vista y alineación defectuosa de los ojos.

Estudios de laboratorio Las manifestaciones iniciales de los adenomas hipofisarios funcionales (como acromegalia, prolactinomas o síndrome de Cushing), orientarán en la selección de estudios de laboratorio (cuadro 403-2). Sin embargo, en el caso de una tumoración sillar sin manifestaciones clínicas netas de exceso hormonal, las investigaciones de este tipo giran alrededor de la identificación de la naturaleza del tumor y valoración de la posible presencia de hipopituitarismo. Si con base en los datos de MRI se sospecha la presencia de un adenoma hipofisario, la valoración hormonal inicial por lo regular incluirá los siguientes estudios: 1) prolactina basal (PRL, *prolactin*); 2) factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF, *insulin-like growth factor 1*); 3) cortisol libre en orina de 24 h (UFC, *urinary free cortisol*), la prueba de supresión nocturna con dexametasona oral (1 mg) o ambos métodos; 4) la subunidad α de la hormona foliculoestimulante (FSH, *follicle-stimulating hormone*) y la hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*), y 5) pruebas de función tiroidea. Pueden estar indicadas valoraciones hormonales adicionales con base en los resultados del conjunto de pruebas mencionado. Mientras llegan datos de las valoraciones más detalladas de hipopituitarismo, la anamnesis de la función del aparato reproductor femenino, las mediciones de testosterona y las concentraciones de cortisol a las 8:00 horas y las pruebas de función tiroidea permitirán identificar a personas con deficiencias de hormonas hipofisarias que necesitan hormonoterapia de sustitución, antes de más estudios o cirugías.

Valoración histológica Los datos de la tinción inmunohistoquímica de muestras tumorales hipofisarias obtenidas por vía transesfenoidal confirman los estudios clínicos y de laboratorio y permiten el planteamiento del diagnóstico histológico si los resultados de estudios hormonales son equívocos y en el caso de tumores clínicamente no funcionales. En ocasiones se necesita la valoración ultraestructural por medio de microscopia electrónica para el diagnóstico.

TRATAMIENTO TUMORACIONES HIPOTALÁMICAS, HIPOFISARIAS Y SILLARES DE OTRO TIPO

GENERALIDADES El tratamiento adecuado de las tumoraciones en la silla turca obliga a plantear diagnósticos precisos, así como seleccionar modalidades terapéuticas óptimas. Muchos de los tumores de la hipófisis son benignos y de crecimiento lento. Los signos clínicos son consecuencia de los efectos compresivos locales y de los síndromes de secreción excesiva o deficiente de hormonas causados directamente por el adenoma o que acaecen como consecuencia del tratamiento. Por lo expuesto, estos pacientes necesitan el tratamiento y la vigilancia permanentes.

La MRI con gadolinio como medio de contraste para visualizar la hipófisis, progresos en la cirugía transesfenoidal y radioterapia estereotáctica (que incluye radioterapia con bisturí de rayo gamma) y nuevos fármacos, han mejorado el tratamiento de tumores hipofisarios. Los objetivos de dichos tratamientos incluyen normalización del exceso de secreción hipofisaria; mejoría de síntomas y signos de los síndromes de hipersecreción hormonal y disminución de volumen o ablación de grandes masas tumorales con alivio de la compresión a estructuras vecinas. Es importante conservar durante el tratamiento la función residual de la adenohipófisis, y a veces se restaura al extirpar la masa tumoral. En circunstancias óptimas hay que evitar la reaparición del adenoma.

CIRUGÍA TRANSESFENOIDAL La vía de acceso quirúrgica indicada para la extirpación de tumores hipofisarios es la transesfenoidal y no la transfrontal, excepto en las tumoraciones suprasillares invasoras ocasionales que rodean las fosas frontal o media o los nervios ópticos, o que invaden en sentido retrógrado por detrás de la lámina perpendicular del esfenoides. La microscopia transoperatoria facilita la diferenciación visual entre el tejido adenomatoso y el hipofisario normal y también logra la microdisección de tumores pequeños que tal vez no se puedan identificar con MRI **(fig. 403-2)**. Con la cirugía transesfenoidal también se evita la invasión craneal y la manipulación de tejido encefálico que es necesaria en las vías quirúrgicas subfrontales. Las técnicas endoscópicas con localización tridimensional transoperatoria también han mejorado la visualización del acceso al tejido tumoral. La experiencia quirúrgica individual es el factor determinante de la eficacia de los resultados con las técnicas mencionadas.

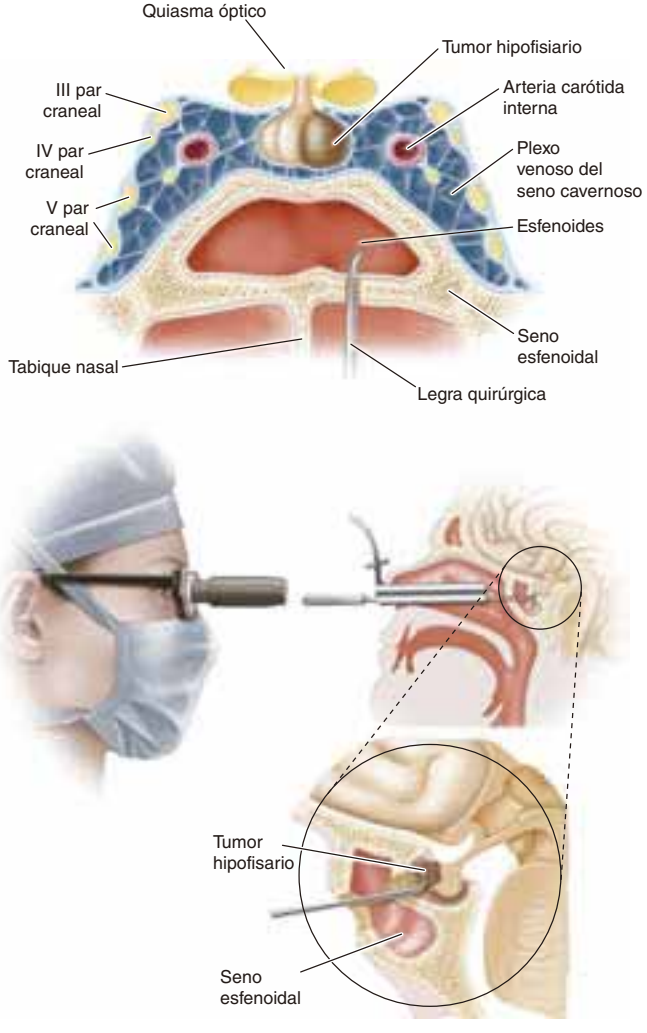


FIGURA 403-2. Ablación transesfenoidal de una tumoración hipofisaria por la vía de acceso endonasal. *(Adaptado con autorización de R Fahlbusch: Endocrinol Metab Clin 21:669, 1992.)*

Además de la corrección de la hipersecreción hormonal, la cirugía hipofisaria está indicada en tumoraciones patológicas que compriman estructuras vecinas. Se necesitan descompresión y ablación quirúrgicas en el caso de una tumoración en expansión que ocasione cefalea persistente, defectos campimétricos visuales progresivos, parálisis de pares craneales, hidrocefalia y a veces hemorragia y apoplejía intrahipofisaria. En ocasiones se usan los métodos quirúrgicos transesfenoidales para obtener tejido hipofisario de biopsia y corroborar el diagnóstico histológico. En la medida de lo posible hay que extirpar de manera selectiva la tumoración hipofisaria y manipular o eliminar el tejido normal sólo si son decisivos para una disección eficaz de la lesión. A veces están indicadas la hemihipofisectomía no selectiva o la hipofisectomía total si claramente no se identifica alguna masa hipersecretoria, se desarrollan lesiones multifocales o el tejido indemne restante obviamente es necrótico. Sin embargo, la estrategia anterior incrementa la posibilidad de hipopituitarismo y la necesidad de sustitución hormonal permanente.

La cirugía puede revertir los efectos expansivos en el preoperatorio, que incluyen los campimétricos de la vista y el deterioro de la función hipofisaria, particularmente si ellos no son de larga duración. En el caso de tumores grandes invasores es necesario llegar al equilibrio óptimo entre la ablación máxima de la masa tumoral y la conservación de la función adenohipofisaria, en particular para conservar el crecimiento y la función reproductora en pacientes jóvenes. De forma similar, la invasión tumoral que rebasa los confines de la silla turca muy pocas veces se puede curar con cirugía y el cirujano debe valorar la proporción de riesgo/beneficio de la ablación tumoral extensa.

Efectos secundarios El tamaño del tumor, el grado de invasión y la experiencia del cirujano son los factores que rigen en gran medida la incidencia de complicaciones quirúrgicas. La cifra de mortalidad quirúrgica se acerca a 1%. En 20% de los pacientes incluso hay diabetes insípida transitoria e hipopituitarismo. En ocasiones se produce diabetes insípida permanente, daño de pares craneales, perforación del tabique nasal o alteraciones de la vista incluso en 10% de los pacientes. En 4% de los individuos se advierten fugas de LCR. Entre las complicaciones menos frecuentes están lesión de la arteria carótida, amaurosis, daño hipotalámico y meningitis. Los efectos secundarios permanentes son raros después de cirugías de microadenomas.

RADIACIÓN

La radiación se utiliza como modalidad primaria para tratar tumoraciones hipofisarias o suprasillares, o más a menudo como complemento de la cirugía o el tratamiento médico. La radiación enfocada con megavoltajes se logra por medio de la localización precisa con MRI; dicha técnica se utiliza con un acelerador lineal de alto voltaje y arcos rotatorios isocéntricos precisos. Un factor determinante para la radiación muy exacta es reproducir la posición de la cabeza del sujeto durante múltiples visitas y conservar dicha zona en inmovilidad absoluta. Se aplica un total <50 Gy (5 000 rads) en fracciones de 180 -cGy (180 -rads) en un lapso de seis semanas. Con la radiocirugía estereotáctica se aplica una sola dosis grande de energía alta de una fuente de cobalto 60 (bisturí de rayos gamma), acelerador lineal o ciclotrón. No hay certeza de los efectos del uso del bisturí de rayos gamma a largo plazo, pero al parecer son similares a los que se obtienen con la radiación corriente. En algunos centros se dispone del método de haz de protones y con él se aplican dosis concentradas de radiación dentro de una zona localizada.

La utilidad de la radioterapia en el tratamiento de tumores hipofisarios depende de múltiples factores, entre ellos, la naturaleza del tumor, la edad del paciente y la experiencia quirúrgica y radiológica del especialista. Ante el comienzo relativamente lento de acción, la radioterapia por lo común se reserva para intervenciones posoperatorias. Como complemento de la cirugía, se utiliza la radiación para eliminar el tumor residual en un intento de impedir la reaparición de la neoplasia. La radiación constituye la única técnica para eliminar posiblemente tejido tumoral residual y no funcional después de la operación. A diferencia de ello, el tumor secretor de PRL y hormona de crecimiento (GH) puede ser susceptible de eliminación con tratamiento médico.

Efectos secundarios A corto plazo, la radiación puede ocasionar náusea y debilidad transitorias. La alopecia, la disgeusia y la anosmia pueden durar

más tiempo. La incapacidad de sintetizar hormonas hipofisarias es frecuente en individuos en quienes se aplicó radiación dirigida a la hipófisis, a la cabeza o el cuello. Más de la mitad de los pacientes termina por mostrar pérdida de GH, incapacidad de síntesis de hormonas como la adrenocorticotropina (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*), la estimulante de la tiroides (TSH, *thyroid stimulating hormone*), la gonadotropina o las tres, en término de 10 años, y ello se debe con frecuencia al daño hipotalámico. Después de la radioterapia, tal situación requiere vigilancia permanente con estudios para cuantificar la reserva hormonal de la adenohipófisis. En cerca de 2% de los pacientes en quienes se practica radiación de la hipófisis, surge daño del nervio óptico con disminución de la vista por neuritis óptica. En la actualidad, pocas veces hay lesión de pares craneales debido a que las dosis de radiación están en nivel ≤2 Gy (200 rads) en cualquier sesión terapéutica y la dosis máxima es <50 Gy (5 000 rads). El empleo de radioterapia estereotáctica puede aminorar el daño a estructuras vecinas. La radioterapia de tumores hipofisarios se ha vinculado con cifras adversas de mortalidad más bien por apoplejía. El riesgo acumulado de que surja un tumor secundario después de la radiación corriente es de 1.3% después de 10 años y 1.9% después de 20 años.

MEDIDAS MÉDICAS

El tratamiento médico de tumores hipofisarios es muy específico y depende del tipo de la neoplasia. En el caso de los prolactinomas, los fármacos más indicados son agonistas de dopamina. Si surgió acromegalia, conviene el uso de análogos somatostatínicos y antagonistas del receptor de GH. Para los tumores que secretan TSH están indicados los análogos somatostatínicos y a veces los agonistas de dopamina. En términos generales, los tumores que secretan ACTH y los no funcionales no reaccionan a los fármacos y necesitan medidas quirúrgicas, radiación o ambos tipos de tratamiento.

TUMORACIONES DE LA SILLA TURCA

Las tumoraciones sillares distintas de los adenomas hipofisarios pueden provenir del cerebro, el hipotálamo o hipófisis. Cada una presenta características vinculadas con el sitio de la lesión, pero también corresponden en forma peculiar a la causa específica.

Lesiones hipotalámicas Las lesiones en las regiones hipotalámicas anterior y preóptica originan vasoconstricción paradójica, taquicardia e hipertermia. La hipertermia aguda por lo común depende del daño hemorrágico, pero también puede presentarse poiquilotermia. Los trastornos centrales de la regulación son consecuencia de daño en la zona posterior del hipotálamo. El *síndrome de hipotermia periódica* se caracteriza por ataques episódicos de temperatura rectales <30°C, sudoración, vasodilatación, vómito y bradicardia **(cap. 478e)**. El daño de los núcleos ventromediales del hipotálamo por acción de craneofaringiomas, traumatismos hipotalámicos o cuadros inflamatorios se acompaña a veces de *hiperfagia* y *obesidad*. La zona en cuestión al parecer contiene un centro de saciedad/energía en que los receptores de melanocortina reciben la influencia de la leptina, la insulina, los productos de la proopiomelanocortina (POMC, *pro-opiomelanocortin*) y péptidos de vías gastrointestinales **(cap. 415e)**. La polidipsia y la hipodipsia son consecuencia de daño de los osmorreceptores centrales situados en los núcleos preópticos **(cap. 404)**. Las lesiones hipotalámicas de evolución lenta ocasionan a veces somnolencia y perturbación de los ciclos de sueño y también obesidad, hipotermia y arrebatos emocionales. Las lesiones del hipotálamo central pueden estimular a las neuronas simpáticas y hacer que aumenten las catecolaminas y el cortisol en el suero. Los pacientes con tal problema están predispuestos a arritmias cardiacas, hipertensión y erosiones de la mucosa gástrica.

Los *craneofaringiomas* son tumoraciones quísticas suprasillares benignas cuyo cuadro inicial incluye cefaleas, defectos campimétricos y grados variables de hipopituitarismo. Derivan de la bolsa de Rathke, surgen cerca del infundíbulo y se extienden por lo general a la cisterna suprasillar. Las neoplasias mencionadas suelen ser grandes, quísticas y con invasión local. Muchas muestran calcificación parcial y también tienen un aspecto característico en las radiografías y CT de cráneo. En más de la mitad de los individuos, el cuadro inicial acaece antes de los 20 años de vida, por lo común con signos de hipertensión intracraneal que incluyen cefalea, vómito, papiledema e hidrocefalia. Síntomas acompañantes comprenden alteraciones campimétricas, cambios de personalidad y deterioro de la función cognitiva, daño de pares craneales, dificultad con el sueño e incremento de peso. El hipopituitarismo se corrobora en alrededor de 90% de los casos y se desarrolla diabetes insípida en cerca de 10% de los pacientes. La mitad de los niños afectados, aproximadamente, muestra en un inicio retraso del crecimiento. Los datos obtenidos con MRI suelen ser mejores que los que se logran con CT para valorar estructuras quísticas y componentes hísticos de los craneofaringiomas. La CT es útil para definir las calcificaciones y valorar la invasión en estructuras óseas vecinas y senos paranasales.

El tratamiento por lo común comprende ablación quirúrgica transcraneal o transesfenoidal seguida de radiación posoperatoria de los restos tumorales. La cirugía sola logra la curación en menos de la mitad de los pacientes, a causa de recidivas, por la adherencia de la neoplasia a estructuras vitales o por los pequeños depósitos tumorales que quedan en el hipotálamo o el parénquima cerebral. Con la cirugía, se intenta eliminar todo el tejido tumoral posible sin arriesgarse a complicaciones que surgen con los intentos de eliminar tejido adherido de forma firme o inaccesible. En caso de no disponer de radioterapia, reaparecen 75% de los craneofaringiomas y la supervivencia decenal es menor de 50%. En personas con ablación incompleta, la radioterapia mejora la supervivencia decenal de 70 a 90%, pero se acompaña de un mayor riesgo de cánceres secundarios. Muchos sujetos necesitan sustitución permanente de hormonas hipofisarias.

El hecho de que la bolsa de Rathke no oblitere durante el crecimiento puede originar *quistes de Rathke*, que son estructuras pequeñas (<5 mm) dentro del epitelio pavimentoso, y que se detectan en cerca de 20% de las personas en la necropsia. Los quistes de la hendidura de Rathke no proliferan por lo regular y se diagnostican en forma casual, pero en alrededor de 33% se presentan en la vida adulta y lo hacen con síntomas compresivos, diabetes insípida e hiperprolactinemia por compresión del infundíbulo. En contadas ocasiones, se desarrolla hidrocefalia. El diagnóstico lo sugieren datos del preoperatorio que incluyen la visualización de la pared quística con MRI que permite diferenciar las lesiones mencionadas, de los craneofaringiomas. El contenido del quiste varía desde un líquido similar al LCR hasta material mucoide. Los *quistes aracnoideos* son raros y la MRI muestra la misma intensidad con el líquido cefalorraquídeo.

Los *cordomas de la silla turca* por lo común se manifiestan en el comienzo por erosión de la lámina perpendicular del esfenoides, invasión local y en ocasiones calcificación. En MRI es posible identificar el tejido hipofisario normal y así diferenciar los cordomas, de los adenomas hipofisarios de gran actividad. El material mucinoso se puede aspirar con aguja fina.

Los *meningiomas* nacen de la región sillar y pueden ser difíciles de diferenciar de los adenomas hipofisarios no funcionales. De forma típica, los meningiomas muestran mayor contraste en MRI y también signos de calcificación o erosión ósea; dichas neoplasias pueden ocasionar síntomas compresivos.

La *histiocitosis X* comprende diversos síndromes que dependen de focos de granulomas eosinófilos. Las lesiones granulomatosas identificables en MRI así como también la característica erupción axilar de la piel, forman parte de un cuadro que incluye diabetes insípida, exoftalmía y lesiones líticas en sacabocado en huesos (*enfermedad de Hand-Schüller-Christian*). En contadas ocasiones hay afectación del infundíbulo.

En promedio, 3% de los cancerosos desarrolla *metástasis hipofisaria*. Los depósitos metastásicos transportados por la sangre se producen casi exclusivamente en la neurohipófisis. Sobre tal base, la diabetes insípida es el signo inicial de metástasis en pulmones, tubo digestivo, mamas o hipófisis. Cerca de la mitad de las metástasis hipofisarias proviene de cáncer mamario; aproximadamente 25% de las mujeres con metástasis de dicho cáncer tiene los depósitos en cuestión. En raras ocasiones, la afectación del infundíbulo origina insuficiencia adenohipofisaria. En los intentos de diagnosticar las lesiones metastásicas en MRI es difícil diferenciarlas del adenoma hipofisario muy activo; para el diagnóstico se necesita el estudio histológico del tejido tumoral extirpado. Dentro de la silla turca también surgen linfoma, leucemias y plasmacitomas de forma primaria o metastásica.

Los *hamartomas* y *gangliocitomas hipotalámicos* pueden provenir de astrocitos, oligodendrocitos y neuronas con diversos grados de diferenciación. Las neoplasias mencionadas pueden expresar excesivamente neuropéptidos hipotalámicos que incluyen hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*); hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH, *growth hormone-releasing hormone*) y hormona liberadora de corticotropina (CRH, *corticotropin-releasing hormone*). En el caso de tumores productores de GnRH, las manifestaciones iniciales en niños incluyen pubertad precoz, retraso psicomotor y convulsiones que se acompañan de risa. El tratamiento médico de hamartomas productores de GnRH por medio de análogos de GnRH de larga acción suprime de manera eficaz la secreción de gonadotropina y controla el desarrollo puberal precoz. En contadas ocasiones, los hamartomas también se acompañan de alteraciones craneofaciales; ano imperforado, trastornos cardiacos, renales y pulmonares e insuficiencia hipofisaria y características del *síndrome de Pallister-Hall*, causado por mutaciones en la terminación carboxilo del gen *GLI3*. Los hamartomas hipotalámicos suelen estar junto a la hipófisis y es imposible el diagnóstico preoperatorio con MRI. Los signos histológicos de neuronas

hipotalámicas en tejido extirpado por cirugía transesfenoidal pudieran ser el primer signo de una lesión hipotalámica primaria.

Los *gliomas hipotalámicos* y los *gliomas ópticos* se producen más bien en niños, y su cuadro inicial incluye pérdida de la vista. Los adultos muestran neoplasias más activas y, en promedio, 33% se acompaña de neurofibromatosis.

Los *tumores de células germinativas encefálicas* pueden surgir dentro de la región sillar; comprenden *disgerminomas*, que a menudo ocasionan diabetes insípida y pérdida de la vista. En contadas ocasiones envían metástasis. En la región parasillar y como productos de hCG pueden surgir *germinomas, carcinomas embrionarios, teratomas* y *coriocarcinomas*. Esos tumores de células germinativas tienen como manifestación inicial pubertad precoz, diabetes insípida, defectos campimétricos de la vista y trastornos de la sed. Muchos pacientes muestran deficiencia de GH y talla baja.

ADENOMAS HIPOFISARIOS Y SÍNDROMES DE HIPERSECRECIÓN

Los adenomas son la causa más frecuente de síndromes de hipersecreción y de hiposecreción de hormonas hipofisarias en adultos. Comprenden cerca de 15% de todas las neoplasias intracraneales, y su prevalencia demográfica se acerca a 80 casos/100 000 personas. En la necropsia se detecta que incluso 25% de todas las hipófisis tiene un microadenoma no sospechado (<10 mm de diámetro). De forma similar, las técnicas de imágenes en hipófisis detectan lesiones pequeñas clínicamente asintomáticas en 10% de las personas, cuando menos.

Patogenia Los adenomas hipofisarios son neoplasias benignas que surgen de uno de los cinco tipos de células de la adenohipófisis. Los fenotipos clínicos y bioquímicos de los adenomas en dicha glándula dependen del tipo celular que los produjo. Por tanto, los tumores que se desarrollan en células lactotrópicas (PRL), somatotrópicas (GH), corticotrópicas (ACTH), tirotrópicas (TSH) o gonadotrópicas (LH, FSH) secretan en exceso sus respectivas hormonas **(cuadro 403-3)**. Los tumores plurihormonales expresan combinaciones de GH, PRL, TSH, ACTH o las subunidades α o β de la hormona glucoproteínica. Se les puede diagnosticar por métodos inmunocitoquímicos cuidadosos o se manifiestan en la forma de síndromes clínicos que combinan manifestaciones de otros síndromes de hipersecreción hormonal. En su aspecto morfológico, las neoplasias mencionadas pueden provenir de un solo tipo celular polisecretor o abarcar células con función mixta dentro del mismo tumor.

Los tumores hormonalmente activos se caracterizan por la secreción autónoma hormonal con menor reactividad retroalimentaria a vías de inhibición fisiológica. La producción hormonal no siempre guarda relación con el volumen del tumor. Los pequeños adenomas secretores de hormonas a veces originan graves perturbaciones clínicas, en tanto que los de mayor tamaño que en ocasiones producen menos hormonas, pueden ser asintomáticos y pasar inadvertidos, es decir, no diagnosticados (en caso de no surgir efectos compresivos centrales). Cerca de 33% de todos los adenomas no son funcionales desde el punto de vista clínico ni producen el síndrome de hipersecreción peculiar y manifiesto. Muchos de ellos surgen de células gonadotrópicas y a veces secretan cantidades pequeñas de las subunidades α y β de hormona glucoproteínica y en muy contadas ocasiones, gonadotropinas circulantes intactas. Los carcinomas hipofisarios verdaderos con metástasis extracraneales corroboradas son extraordinariamente raros.

Prácticamente todos los adenomas hipofisarios en su origen son monoclonales y ello denota que adquieren una o más mutaciones somáticas que les confieren una ventaja de proliferación selectiva. En forma compatible con su origen clonal, la ablación quirúrgica completa de los pequeños adenomas hipofisarios por lo común logra la curación de la hipersecreción hormonal. A pesar de ello, las hormonas hipotalámicas como GHRH y CRH también intensifican la actividad mitótica de sus respectivas células efectoras hipofisarias en su actividad de regulación hormonal de la hipófisis. Sobre tal base, las personas que muestran raros tumores de abdomen o tórax que elaboran GHRH o CRH ectópicas pueden mostrar como cuadro inicial hiperplasia de células somatotrópicas o corticotrópicas con hipersecreción de GH o ACTH.

Se ha planteado la posibilidad de que algunos fenómenos genéticos etiológicos intervengan en la génesis de los tumores hipofisarios. De forma particular, la patogenia de las formas esporádicas de acromegalia ha aportado datos y ha servido como modelo de tumorigénesis. GHRH, después de unirse a su receptor somatotrópico acoplado a proteína G utiliza monofosfato de adenosina cíclica (AMP, *adenosine monophosphate*) como segundo mensajero para estimular la secreción de GH y la proliferación somatotrópica. Un subgrupo (35%, en promedio) de tumores hipofisarios que secretan GH contienen mutaciones esporádicas en $G_s\alpha$ (Arg 201 → Cys o His; Gln 227 → Arg). Dichas mutaciones atenúan la actividad intrínseca de GTPasa, con lo cual surge una elevación constitutiva de AMP cíclico, inducción de Pit-1 y activación de la proteína de unión al elemento de respuesta al AMP cíclico (CREB; *cyclic AMP response element binding*) y con ello induce la proliferación de células somatotrópicas y la secreción de GH.

Se ha corroborado en macroadenomas grandes o invasores la pérdida característica de la heterocigosidad (LOH, *loss of heterozygosity*) en varios cromosomas, lo cual sugiere la presencia de supuestos genes oncosupresores en dichos *loci* incluso en 20% de los tumores hipofisarios esporádicos, incluidos los adenomas productores de GH, PRL, ACTH y algunos tumores no funcionales. Las interrupciones en el ciclo de células con especificidad de líneas, y mayores niveles de inhibidores de CDK se identifican en muchos de los adenomas en cuestión.

Las pruebas de gran peso también se inclinan por la promoción del factor de crecimiento en la proliferación de tumores hipofisarios. En la hipófisis abunda el factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF, *basic fibroblast growth factor*) y estimula la mitogénesis de las células hipofisarias, en tanto que las señales que envía el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF, *epithelial growth factor*) induce la síntesis hormonal y la proliferación celular. Otros factores que participan en el comienzo y la inducción de los tumores hipofisarios incluyen la pérdida de la inhibición retroalimentaria positiva (como se observa en el hipotiroidismo o el hipogonadismo primario) y la angiogénesis mediada por estrógenos o la paracrina. Las características

CUADRO 403-3 Clasificación de adenomas hipofisarios[a]

Célula de origen del adenoma	Producto hormonal	Síndrome clínico
Lactotrópica	PRL	Hipogonadismo, galactorrea
Gonadotrópica	FSH, LH, subunidades	Asintomático o hipogonadismo
Somatotrópica	GH	Acromegalia/gigantismo
Corticotrópicas	ACTH	Enfermedad de Cushing
Combinación de células de hormona de crecimiento y prolactina	GH, PRL	Acromegalia, hipogonadismo, galactorrea
Otras células plurihormonales	Cualquiera	Mixta
Células madre acidófilas	PRL, GH	Hipogonadismo, galactorrea, acromegalia
Mamosomatótropas	PRL, GH	Hipogonadismo, galactorrea, acromegalia
Tirotrópicas	TSH	Tirotoxicosis
Células cero	Ninguna	Insuficiencia hipofisaria
Oncocitomas	Ninguna	Insuficiencia hipofisaria

[a] Los tumores secretores de hormonas se incluyen en orden decreciente de frecuencia. Todas las neoplasias pueden ocasionar efectos por presión directa, que incluyen perturbaciones de la vista, parálisis de pares craneales y cefalea.

Nota: Consúltense las abreviaturas en el texto.

Fuente: Adaptado con autorización de S Melmed, en JL Jameson (ed): *Principles of Molecular Medicine*. Totowa, NJ, Humana Press. 1998.

CUADRO 403-4 Síndromes tumorales familiares de hipófisis

	Gen mutado	Cuadro clínico
Neoplasia endocrina múltiple 1 (MEN 1)	*MEN 1* (11q13)	Hiperparatiroidismo Tumores neuroendocrinos pancreáticos Carcinoides de intestino anterior Adenomas suprarrenales Lesiones de piel Adenomas hipofisarios (40%)
Neoplasia endocrina múltiple 4 (MEN 4)	*CDKNIB* (12p13)	Hiperparatiroidismo Adenomas hipofisarios Otros tumores
Complejo de Carney	*PRKAR1A* (17q23-24)	Hiperplasia y adenomas hipofisarios (10%) Mixomas auriculares Schwannomas Hiperplasia suprarrenal Lentigos
Adenomas hipofisarios familiares	*AIP* (11q13.3)	Acromegalia/gigantismo (cerca de 15% de familias afectadas)

de la proliferación y el comportamiento neoplásico también pueden recibir la influencia de algunos oncogenes activados que incluyen *RAS* y el gen transformador de tumor hipofisario (*PTTG, pituitary tumor transforming gene*) o la inactivación de los genes supresores del crecimiento que incluyen *MEG3*.

Síndromes genéticos en el caso de tumores hipofisarios Algunos síndromes familiares guardan relación con tumores hipofisarios y aún no se han identificado los mecanismos genéticos de algunos de ellos **(cuadro 403-4)**.

La *neoplasia endocrina múltiple 1* (MEN, *multiple endocrine neoplasia*) es un síndrome dominante autosómico que se caracteriza principalmente por una predisposición genética al desarrollo de adenomas en paratiroides, en islotes de Langerhans y en hipófisis **(cap. 408)**. La MEN 1 se produce por mutaciones inactivadoras de líneas germinativas en *MENIN*, un gen oncosupresor de expresión constitutiva situado en el cromosoma 11q13. La pérdida de la heterocigosidad o una mutación somática del resto del alelo normal *MENIN* ocasiona tumorigénesis. En promedio, la mitad de los pacientes afectados termina por mostrar prolactinomas; surgen con menor frecuencia acromegalia y síndrome de Cushing.

El *síndrome de Carney* se caracteriza por mixomas pigmentados en zonas irregulares de la piel y tumores endocrinos que incluyen adenomas de testículos, suprarrenales e hipófisis. La acromegalia se presenta en casi 20% de dichos pacientes. Un subgrupo de individuos muestra mutaciones en la subunidad reguladora R1α de la proteína cinasa A (*PRKAR1A*).

El *síndrome de McCune-Albright* consiste en displasia fibrosa poliostótica, zonas hiperpigmentadas de la piel y diversas endocrinopatías que incluyen acromegalia, adenomas suprarrenales y función autónoma del ovario **(cap. 426e)**. La hipersecreción hormonal es consecuencia de la producción constitutiva de AMP cíclico causada por inactivación de la actividad de GTPasa, de $G_s\alpha$. Las mutaciones de tipo $G_s\alpha$ se presentan después de la fase cigótica y originan un perfil de mosaico de expresión mutante.

La *acromegalia familiar* es un trastorno raro en que miembros de la familia pueden presentar acromegalia o gigantismo. Un subgrupo de familias con predisposición a mostrar tumores hipofisarios de tipo familiar y en particular la acromegalia, albergan mutaciones germinativas en el gen *AIP* que codifican la proteína de interacción con el receptor de carbohidratos arilo (AIP, *aryl hydrocarbon receptor interacting protein*).

HIPERPROLACTINEMIA

Etiología Es el síndrome hipofisario más común con hipersecreción en varones y mujeres. Los adenomas hipofisarios secretores de PRL (prolactinomas) son la causa más común de concentraciones >200 μg/L de dicha hormona (véase adelante). También se observa un incremento menos intenso de la prolactina en el caso de los microprolactinomas, pero más a menudo se produce por fármacos, compresión del infundíbulo, hipotiroidismo o insuficiencia renal **(cuadro 403-5)**.

El embarazo y la lactancia son causas fisiológicas importantes de hiperprolactinemia. La hiperprolactinemia relacionada con el sueño vuelve a la normalidad en término de una hora del despertar. La estimulación de pezones y el orgasmo sexual también pueden incrementar PRL. La estimulación o el traumatismo de la pared torácica (que incluye cirugía en ella y herpes zóster) desencadenan el arco reflejo de succión y como resultado surge hiperprolactinemia. La insuficiencia renal crónica hace que aumente PRL al disminuir la eliminación periférica. El hipotiroidismo primario se acompaña de hiperprolactinemia leve tal vez causada por secreción compensadora de TRH.

Las lesiones de la región hipotalámica/hipofisaria que inhiben la síntesis de dopamina por el hipotálamo, la llegada por vasos porta o la respuesta de células PRL, se acompañan de hiperprolactinemia. De ese modo, los tumores, quistes, trastornos infiltrantes y el daño inducido por radiación en el hipotálamo hacen que aumenten las concentraciones de PRL en límites de 30 a 100 μg/L. Los adenomas plurihormonales (que incluyen tumores productores de GH y ACTH) pueden secretar excesivamente PRL en forma directa. Las tumoraciones hipofisarias que incluyen las neoplasias hipofisarias clínicamente no funcionales pueden comprimir el infundíbulo y ocasionar hiperprolactinemia.

La inhibición o la interrupción farmacoinducida en la función del receptor dopaminérgico son una causa común de hiperprolactinemia (cuadro 403-5). Por tanto, un factor causal relativamente frecuente del trastorno en su forma leve son los antipsicóticos y los antidepresivos. Muchos de los pacientes que reciben risperidona muestran mayores concentraciones de prolactina que a veces rebasan los 200 μg/L. La metildopa inhibe la síntesis de dopamina y el verapamilo bloquea la liberación de la misma, y ello también ocasiona hiperprolactinemia. Los fármacos hormonales que inducen la síntesis de PRL e incluyen estrógenos y hormona liberadora de tirotropina (TRH).

Cuadro inicial y diagnóstico La amenorrea, la galactorrea y la infecundidad son signos característicos de la hiperprolactinemia en mujeres. Si el trastorno en cuestión surge antes de la menarquía se produce amenorrea primaria. Más a menudo la hiperprolactinemia surge en etapa ulterior de la vida y origina oligomenorrea y por último amenorrea. Si el exceso de prolactina es persistente y sostenido puede disminuir la densidad de minerales en vértebras, en comparación con testigos de igual edad, en particular si se acompaña de hipoestrogenemia notable. La galactorrea se detecta incluso en 80% de las mujeres con hiperprolactinemia. A pesar de que suele ser bilateral y espontánea, la expulsión de leche puede ser unilateral o se expulsa sólo con la mano. Las pacientes también pueden señalar disminución del apetito sexual, incremento ponderal e hirsutismo leve.

En varones con hiperprolactinemia, los síntomas iniciales suelen ser disminución del apetito sexual, infecundidad y pérdida de la vista (por compresión del nervio óptico). La supresión de gonadotropina origina

CUADRO 403-5 Origen de la prolactinemia

I. Hipersecreción fisiológica
- Embarazo
- Lactancia
- Estimulación de la pared del tórax
- Sueño
- Estrés

II. Daño del infundíbulo hipofisario-hipotálamo
- Tumores
  - Craneofaringioma
  - Tumoraciones suprasillares de hipófisis
  - Meningioma
  - Disgerminoma
  - Metástasis
- Síndrome de silla vacía
- Hipofisitis linfocítica
- Adenoma con infundíbulo
- Compresión
- Granulomas
- Quiste de Rathke
- Radiación
- Traumatismo
  - Corte del infundíbulo hipofisario
  - Cirugía suprasillar

III. Hipersecreción hipofisaria
- Prolactinoma
- Acromegalia

IV. Trastornos sistémicos
- Insuficiencia renal crónica
- Hipotiroidismo
- Cirrosis
- Pseudociesis
- Convulsiones epilépticas

V. Hipersecreción farmacoinducida
- Antagonistas del receptor de dopamina
  - Antipsicóticos atípicos: risperidona
  - Fenotiazínicos: cloropromazina, perfenazina
  - Butiofenonas: haloperidol
  - Tioxantenos
  - Metoclopramida
- Inhibidores de la síntesis de dopamina
  - α-Metildopa
- Con depleción de catecolaminas
  - Reserpina
- Opiáceos
- Antagonistas H_2
  - Cimetidina, ranitidina
- Imipraminas
  - Amitriptilina, amoxapina
- Inhibidores de la recaptación de serotonina
  - Fluoxetina
- Antagonistas de los conductos del calcio
  - Verapamilo
  - Estrógenos
  - Hormona liberadora de tirotropina

Nota: Hiperprolactinemia >200 μg/L de forma invariable denota que se trata de un adenoma hipofisario secretor de prolactina. Hay que descartar antes de una valoración extensa, causas fisiológicas, hipotiroidismo e hiperprolactinemia farmacoinducida.

disminución de la concentración de testosterona, impotencia y oligospermia. La galactorrea verdadera es poco común en varones con hiperprolactinemia. Si el problema es de vieja fecha se manifiestan los efectos secundarios del hipogonadismo que incluyen osteopenia, disminución de la masa muscular y menor proliferación de la barba.

El diagnóstico de hiperprolactinemia idiopática se hace por exclusión de causas conocidas de hiperprolactinemia, con la existencia de imágenes normales en MR de la hipófisis. Algunos de los pacientes de este tipo pueden tener microadenomas pequeños identificables sólo si la sensibilidad de la MRI es cercana a 2 mm.

GALACTORREA

Es la expulsión inapropiada de un líquido que contiene leche de la mama, se considera anormal si persiste más de seis meses después del parto o de interrumpir el amamantamiento. La galactorrea posparto que se acompaña de amenorrea es un cuadro que cede por sí solo y por lo común se acompaña de concentraciones moderadamente altas de PRL. La galactorrea puede presentarse de manera espontánea o desencadenarse por la presión del pezón. En varones y mujeres puede variar el color del líquido y su consistencia (transparente, lechosa o sanguinolenta), y surgir de un lado o de ambos. La mamografía o la ecografía están indicadas si la secreción del pezón es sanguinolenta (en particular de un solo lado), pues puede ser causada por cáncer mamario. La galactorrea suele acompañarse de hiperprolactinemia causada por cualesquiera de los cuadros incluidos en el cuadro 403-5. La acromegalia se acompaña de galactorrea en 33% de las pacientes. El tratamiento de la expulsión de leche por lo común abarca el tratamiento del trastorno subyacente (como sería reposición de T_4 en contra del hipotiroidismo, interrumpir el uso de algún fármaco o tratar un prolactinoma).

Estudios de laboratorio Es importante medir las concentraciones de PRL basales, por la mañana en ayunas (por lo general <20 μg/L) en busca de hipersecreción. A veces se detectan resultados negativos y positivos falsos. En personas con incremento extraordinario de las concentraciones de PRL (>1 000 μg/L) se señalaron resultados que pueden mostrar disminución falsa por artefactos de cuantificación; se necesita diluir la muestra para medir estos valores altos con precisión. Las cifras falsamente altas pueden producirse por formas agregadas de PRL circulante que por lo común son biológicamente inactivas (macroprolactinemia). Es necesario descartar el hipotiroidismo para medir las concentraciones de TSH y T_4.

TRATAMIENTO HIPERPROLACTINEMIA

El tratamiento de la hiperprolactinemia depende de la causa del incremento de las concentraciones de prolactina. Sin embargo, sea cual sea su origen, las medidas terapéuticas se orientarán a normalizar los niveles de PRL para aliviar los efectos supresores en la función gonadal, detener la galactorrea y conservar la densidad de minerales ósea. Los agonistas de dopamina son eficaces en casi todos los casos de hiperprolactinemia (consúltese la sección de tratamiento correspondiente al prolactinoma, más adelante) sea cual sea la causa de fondo.

Si la persona recibe un fármaco que origina hiperprolactinemia, es importante interrumpir su uso en la medida de lo posible. En pacientes psiquiátricos que necesitan neurolépticos, el ajuste supervisado de las dosis o la adición de un agonista de dopamina permitirá restaurar la normoprolactinemia y aliviar los síntomas en el aparato reproductor. Sin embargo, los agonistas de dopamina a veces empeoran el cuadro psiquiátrico primario, especialmente con dosis grandes. La hiperprolactinemia por lo común muestra resolución después de la sustitución adecuada de hormona tiroidea en pacientes hipotiroideos o después de trasplante renal entre quienes se someten a diálisis. La ablación de lesiones hipotalámicas o una tumoración sillar revierte la hiperprolactinemia causada por la compresión del infundíbulo e hipotonía dopamínica. Los infiltrados granulomatosos a veces reaccionan a los glucocorticoides. En sujetos con daño hipotalámico irreversible posiblemente esté justificado no emprender tratamiento. Incluso en 30% de los pacientes de hiperprolactinemia (por lo común sin un microadenoma hipofisario visible), el cuadro puede mostrar resolución espontánea.

PROLACTINOMA

Etiología y prevalencia Los tumores que nacen de las células lactotrópicas comprenden cerca de la mitad de todos los tumores hipofisarios funcionales, con una prevalencia demográfica aproximada de 10 casos/100 000 en varones y 30 casos/100 000 en mujeres. También se observan tumores mixtos que secretan combinaciones de GH y PRL, ACTH y PRL, y en contadas ocasiones TSH y PRL. Dichos tumores plurihormonales por lo común se identifican por inmunohistoquímica, a veces sin manifestaciones clínicas netas de la producción de hormonas adicionales. Los microadenomas se clasifican en tumoraciones <1 cm de diámetro y por lo común no invaden la región parasillar. Los macroadenomas tienen >1 cm de diámetro y pueden mostrar invasión local y comprimir estructuras vecinas. La proporción mujeres/varones en el caso de normoprolactinomas es de 20:1, en tanto que la proporción por géneros se acerca a 1:1 en el caso de macroadenomas. El tamaño o volumen del tumor suele correlacionarse de forma directa con las concentraciones de PRL; los valores >250 μg/L por lo común se observan en el caso de los macroadenomas. Los varones tienden a manifestar en un inicio tumores de mayor tamaño que los de las mujeres, tal vez porque no se advierten con tanta facilidad las características del hipogonadismo del varón. Las concentraciones de PRL permanecen estables en casi todos los pacientes y reflejan la proliferación lenta de tales neoplasias. En promedio, 5% de los microadenomas evoluciona a largo plazo y llegan a ser macroadenomas.

Cuadro inicial y diagnóstico En las mujeres, el cuadro inicial suele incluir amenorrea, infecundidad y galactorrea. Si el tumor se extiende fuera de la silla turca pueden surgir defectos campimétricos de la vista u otros efectos compresivos. En los varones el cuadro inicial suele incluir impotencia, pérdida del apetito sexual, infecundidad o signos de compresión del sistema nervioso central (SNC), que incluyen cefaleas y defectos visuales. En el supuesto de que se descarten las causas de hiperprolactinemia inducida por fármacos o la de tipo fisiológico (cuadro 403-5), es factible el diagnóstico de prolactinoma con una concentración de PRL >200 μg/L. Los niveles de PRL <100 μg/L pueden originarse por macroadenomas, otras lesiones sillares que disminuyen la inhibición dopamínica o causas no neoplásicas de hiperprolactinemia. Por tal razón, hay que practicar MRI en todos los pacientes con hiperprolactinemia. Es importante recordar que la hiperprolactinemia causada de forma secundaria por el efecto compresivo de lesiones no lactótropas también se corrige con la administración de agonistas de dopamina, a pesar de que no se contraiga la tumoración subyacente. En consecuencia, la supresión con PRL en agonistas de dopamina no necesariamente indica que la lesión primaria es un prolactinoma.

TRATAMIENTO PROLACTINOMA

Los microadenomas rara vez evolucionan hasta llegar a ser macroadenomas, y por esa razón, tal vez no se necesite tratamiento si los pacientes son asintomáticos y no se tiene como objetivo la fecundidad; tales individuos deben vigilarse por medio de mediciones seriadas y regulares de PRL y práctica de MRI. En el caso de microadenomas sintomáticos los objetivos terapéuticos incluyen control de la hiperprolactinemia, disminución del tamaño del tumor, recuperación de menstruación y de fecundidad y resolución de la galactorrea. Es importante ajustar las dosis del agonista de dopamina para obtener la máxima supresión de PRL y la recuperación de la función reproductora **(fig. 403-3)**. Sin duda, la concentración normalizada de PRL no equivale a disminución del volumen tumoral. Sin embargo, por lo común no se advierte contracción del tamaño del tumor en personas que no mejoran con la disminución de los niveles de PRL. En el caso de los macroadenomas habrá que hacer estudios campimétricos formales antes de comenzar el uso de agonistas de dopamina. Es importante emprender MRI y estudios campimétricos a intervalos de seis a 12 meses hasta que se contraiga la tumoración y después cada año, hasta que se obtenga la máxima disminución del volumen.

MEDIDAS MÉDICAS

Los fármacos básicos para tratar a pacientes con microprolactinomas o macroprolactinomas son los agonistas de dopamina orales (cabergolina y bromocriptina). Dichos agonistas suprimen la secreción y la síntesis de PRL y también la proliferación de células lactótropas. En personas con microadenomas en quienes no se ha logrado la normoprolactinemia y la disminución significativa de la masa tumoral es posible interrumpir el uso del agonista de dopamina después de dos años. Los pacientes de ese tipo deben ser vigilados con gran cautela en busca de signos de reaparición del prolactinoma. En promedio, 20% de los pacientes (en particular varones) es resistente al tratamiento con dopaminérgicos; dichos adenomas pueden presentar una disminución en el número de receptores de dopamina de D_2 o después un defecto del receptor. No se han señalado mutaciones del gen del receptor D_2 en la hipófisis.

Cabergolina La cabergolina, derivado de la ergolina, es un agonista de dopamina de acción prolongada con gran afinidad por el receptor D_2. El fármaco suprime de manera eficaz PRL durante >14 días después de una sola dosis oral, e induce contracción del prolactinoma en muchos de los pacientes. Con la cabergolina (0.5 a 1.0 mg dos veces por semana) se

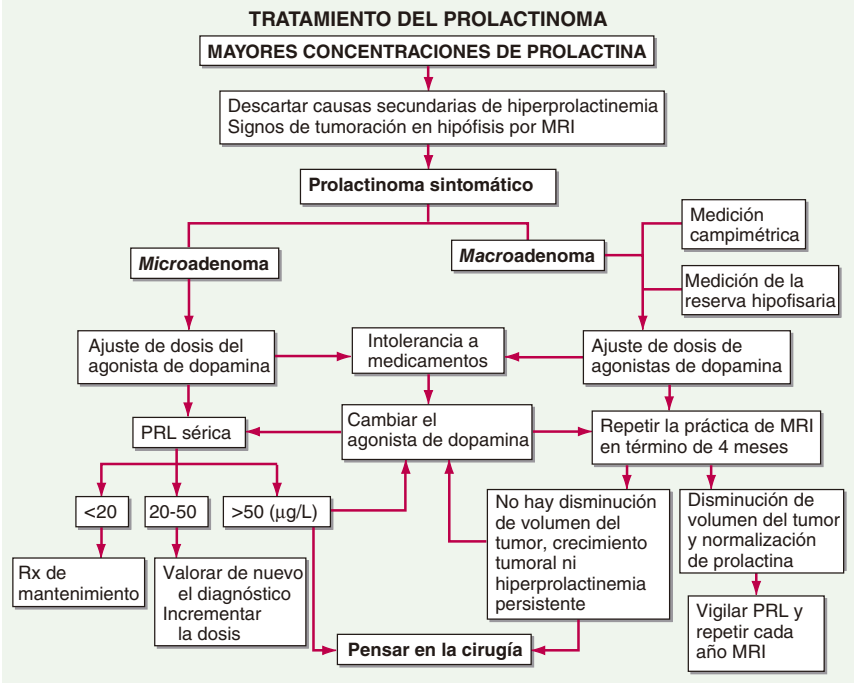


FIGURA 403-3. Tratamiento del prolactinoma. MRI, imágenes por resonancia magnética; PRL, prolactina.

obtiene normoprolactinemia y se reanuda la función gonadal normal en cerca de 80% de los pacientes con microadenomas; la galactorrea mejora o muestra resolución en 90% de los pacientes. Con cabergolina se normaliza PRL y surge contracción en cerca de 70% de los macroprolactinomas. A menudo hay mejoría impresionante días después de haber comenzado el uso de cabergolina, en los síntomas de efecto expansivo que incluyen cefaleas; dicha situación de mejoría se observa también y con iguales características con los trastornos de la vista. Para que mejore la función sexual se necesita el transcurso de varias semanas de tratamiento, pero ello puede acaecer antes de la normalización completa de las concentraciones de prolactina. Después del control inicial de los niveles de PRL habrá que disminuir la cabergolina a su mínima dosis de mantenimiento eficaz. En cerca de 5% de las personas tratadas en que existe un microadenoma, la hiperprolactinemia puede mostrar resolución y no reaparecer cuando se interrumpe el uso de los agonistas de dopamina después de largo tiempo. La cabergolina también es eficaz en pacientes resistentes a la bromocriptina. Los efectos adversos y la intolerancia a fármacos son menos frecuentes con este último, comparado con bromocriptina.

BROMOCRIPTINA

El mesilato de bromocriptina, alcaloide del cornezuelo, es un agonista del receptor de dopamina que suprime la secreción de prolactina. Por su acción corta, la bromocriptina es el producto preferido cuando se busca el embarazo. En los microadenomas, la bromocriptina disminuye con rapidez las concentraciones de prolactina sérica a lo normal incluso en 70% de las pacientes, aminora el tamaño del tumor y reanuda la función gonadal. En pacientes con macroadenomas, las concentraciones de prolactina también se normalizan en 70% de los casos, pero la contracción de la masa tumoral (≥50%) se logra en casi todos los enfermos.

El tratamiento se comienza con la administración de una dosis pequeña de bromocriptina (0.625 a 1.25) a la hora de acostarse, con un bocadillo, con incremento gradual de la dosis. Muchos de los pacientes se controlan con una dosis diaria ≤7.5 mg (2.5 mg tres veces al día).

EFECTOS SECUNDARIOS

Los efectos secundarios de los agonistas de dopamina incluyen estreñimiento, congestión nasal, xerostomía, pesadillas, insomnios y vértigo; la disminución de la dosis alivia los problemas anteriores. En cerca de 25% de los pacientes después de la primera dosis se presentan náusea, vómito e hipotensión postural con lipotimia, manifestaciones que a veces persisten en algunos pacientes. En términos generales, con la cabergolina se señalan menos efectos adversos. Para alrededor de 25% de pacientes que no toleran la bromocriptina oral posiblemente toleren mejor la cabergolina. La administración intravaginal de la bromocriptina suele ser eficaz en mujeres con efectos adversos del tubo digestivo resistentes. En 5% de los pacientes, se han observado alucinaciones auditivas, delirios y labilidad emocional; pueden deberse a las propiedades agonistas de la dopamina o del derivado del ácido lisérgico presente en los compuestos. Se han descrito señalamientos ocasionales de leucopenia, trombocitopenia, fibrosis pleural, arritmias cardiacas y hepatitis. Las personas con enfermedad de Parkinson que reciben como mínimo 3 mg de cabergolina al día, según señalamientos, están en peligro de presentar insuficiencia de válvulas cardiacas. En estudios que analizaron más de 500 pacientes de prolactinoma con dosis recomendadas de cabergolina (incluso 2 mg a la semana) no se obtuvieron pruebas de que aumentara la incidencia de valvulopatía. No obstante, debido a que no se han publicado estudios prospectivos con grupos testigo de pacientes con tumores hipofisarios, es prudente realizar ecocardiografía antes de emprender el tratamiento con dosis corrientes de cabergolina.

Cirugía Las indicaciones para la citorreducción quirúrgica del adenoma incluyen resistencia o intolerancia a la dopamina, y la presencia de un macroadenoma invasor con deterioro de la vista que no mejora después de la farmacoterapia. La normalización inicial de prolactina se logra en cerca de 70% de los microprolactinomas después de extirpación quirúrgica, pero solamente 30% de los macroadenomas puede extirparse con buenos resultados. Estudios de vigilancia han indicado que la hiperprolactinemia reaparece incluso en 20% de pacientes en término de los primeros 12 meses de hecha la cirugía; las cifras de recidiva a largo plazo rebasan 50% en el caso de los microadenomas. La radioterapia contra prolactinomas se reserva para pacientes con tumores muy activos que no reaccionan a los agonistas de dopamina tolerados en dosis máximas, la cirugía o ambas modalidades.

EMBARAZO

La hipófisis aumenta de tamaño durante el embarazo y ello refleja los efectos estimulantes de los estrógenos y posiblemente otros factores de crecimiento en la vascularización hipofisaria y la hiperplasia de células lactótropas. En promedio, 5% de los microadenomas aumenta de forma notable de tamaño, pero 15 a 30% de los macroadenomas crece durante el embarazo. Durante más de 30 años se ha utilizado bromocriptina para recuperar la fecundidad de mujeres con hiperprolactinemia, sin manifestaciones de efectos teratógenos. A pesar de ello, muchas de las autoridades en la materia recomiendan emprender estrategias para llevar al mínimo la exposición del feto al fármaco. Para mujeres que ingieren bromocriptina y desean embarazarse, habrá que recurrir a los métodos anticonceptivos mecánicos, durante tres ciclos menstruales regulares, para esperar la fecha de la concepción. Cuando se confirma que la mujer está embarazada, habrá que interrumpir el uso de la bromocriptina y medir de forma seriada las concentraciones de PRL, en particular si se presentan cefaleas o síntomas de la vista. En el caso de mujeres que tienen macroadenomas, se recomienda la medición campimétrica regular

y se comenzará de nuevo el uso del fármaco si se advierte proliferación tumoral. La práctica de MRI de hipófisis puede ser inocua durante el embarazo, pero su uso debe reservarse para mujeres sintomáticas con cefalea intensa, defectos campimétricos o ambos problemas. La descompresión quirúrgica puede estar indicada en caso de amenaza de la vista. Los datos de estudios integrales refuerzan la eficacia e inocuidad relativa de la fecundidad facilitada por bromocriptina, pero hay que señalar a las mujeres los posibles efectos nocivos desconocidos, y el riesgo de proliferación tumoral durante el embarazo. Ya que la cabergolina es un producto de acción prolongada con una gran afinidad por el receptor D_2, no se recomienda su uso en las mujeres si se busca la fecundidad.

ACROMEGALIA

Etiología La hipersecreción de GH por lo común es consecuencia de un adenoma somatótropo, pero en algunas ocasiones es causado por lesiones extrahipofisarias **(cuadro 403-6)**. Además de los adenomas somatótropos que secretan GH y que son muy comunes, tumores mamosomatótropos mixtos y adenomas de células madre acidófilas secretan GH y PRL. En personas con adenomas de células madre acidófilas predominan los signos de hiperprolactinemia (hipogonadismo y galactorrea) en comparación con los signos menos manifiestos de acromegalia desde la perspectiva clínica. En ocasiones, existen tumores plurihormonales mixtos que también secretan ACTH, la subunidad α de hormona glucoproteínica o TSH además de GH. Las personas con el síndrome parcial de silla vacía pueden tener en un inicio hipersecreción de GH a causa del adenoma secretor pequeño de GH dentro de la franja comprimida de tejido hipofisario; algunos de ellos pudieran reflejar la necrosis espontánea de tumores que tenían gran tamaño. Los tumores secretores de GH rara vez surgen en restos ectópicos de tejido hipofisario en la nasofaringe y senos nasales en la línea media.

Se conocen casos de secreción ectópica de GH por parte de tumores de origen pancreático, ovárico, pulmonar o hematopoyético. En contadas ocasiones, la producción excesiva de GHRH puede originar acromegalia, por la estimulación crónica de células somatotrópicas. Los pacientes con esas características tienen en el comienzo los signos clásicos de acromegalia, mayores concentraciones de GH, agrandamiento hipofisario visible en MRI y características patológicas de hiperplasia hipofisaria. La causa más común de acromegalia mediada por GHRH es un tumor carcinoide en el tórax o el abdomen. Dichos tumores por lo común expresan positividad de la inmunorreacción de GHRH, pero son manifiestos los signos clínicos de acromegalia, sólo en un pequeño número de pacientes con enfermedad carcinoide. Los tumores hipotalámicos también pueden elaborar GHRH excesiva, en particular coristomas o neuromas.

Cuadro inicial y diagnóstico Las manifestaciones multiformes de la hipersecreción de GH e IGF-I se caracterizan por su indolencia y muchas veces no se hace el diagnóstico clínico durante 10 años o más. La proliferación excesiva de huesos en zonas distales origina abombamiento frontal, mayor tamaño de manos y pies, agrandamiento mandibular con prognatismo y mayor espacio entre los incisivos inferiores. En niños y adolescentes, el comienzo de la hipersecreción de GH antes del cierre de epífisis de huesos largos, es el elemento que origina el gigantismo hipofisario **(fig. 403-4)**. La turgencia de tejidos blandos hace que aumente el espesor del cojincillo del talón, aumente el tamaño de los pies o las manos, haya una compresión excesiva de anillos, y se adviertan los rasgos gruesos de la cara y una nariz grande y carnosa. Otras manifestaciones clínicas comunes incluyen hiperhidrosis, voz ronca y hueca, piel grasosa, artropatía, cifosis, síndrome del túnel carpiano, debilidad y fatiga de músculos proximales, acantosis pigmentaria y fibromas péndulos. Surge visceromegalia generalizada que incluye cardiomegalia, macroglosia y agrandamiento de la glándula tiroides.

La mayor trascendencia clínica del exceso de GH se manifiesta en el aparato cardiovascular. En casi todos los pacientes sin tratamiento hay cardiopatía coronaria, miocardiopatía con arritmias, hipertrofia de ventrículo izquierdo, disminución de la función diastólica y al final hipertensión. En más de 60% de los pacientes hay obstrucción de la zona alta de vías respiratorias, apnea hípnica y como problema acompañante, están obstrucción de tejidos blandos de la vía laríngea y disfunción hípnica central. En 25% de personas con acromegalia se desarrolla diabetes mellitus y muchos pacientes no toleran una carga de glucosa (la GH antagoniza la acción de la insulina). La acromegalia se acompaña de un mayor riesgo de pólipos en el colon y de la mortalidad por cáncer del colon; los pólipos se diagnostican incluso en 33% de los pacientes. La mortalidad global aumenta unas tres veces y ello depende más bien de trastornos cardiovasculares y cerebrovasculares, y neumopatía. Salvo que se controlen las concentraciones de GH, la supervivencia se acorta en un promedio de 10 años en comparación con una población de igual edad.

Estudios de laboratorio En la acromegalia aumentan las concentraciones séricas de IGF-I en comparación con sujetos de igual edad. Como consecuencia, el nivel de dicha sustancia permite contar con un índice de detección sistemática útil cuando los signos clínicos plantean la posibilidad de acromegalia. Ante la pulsatilidad de la secreción de GH, no es útil medir un solo nivel aleatorio de la hormona para el diagnóstico o de exclusión de la acromegalia ni tampoco establece correlación con la intensidad de la enfermedad. El diagnóstico de acromegalia se confirma al demostrar la ineficacia de la supresión de GH a <0.4 µg/L en término de 1 a 2 h de una carga de glucosa oral (75 g). Cuando se utilizan las técnicas nuevas y ultrasensibles con GH, las concentraciones mínimas normales de la hormona son todavía más bajas (<0.05 µg/L). Alrededor de 20% de los pacientes presenta incremento paradójico en la concentración de GH después de la carga de glucosa. Es necesario medir la prolactina porque aumenta en cerca de 25% de los pacientes acromegálicos. Puede haber disminución de la función de tiroides, así como la producción de gonadotropinas y esteroides sexuales por los efectos compresivos del tumor. Muchos pacientes se someterán a cirugía con protección de glucocorticoides, razón por la cual sería mejor diferir los estudios de la reserva de ACTH en pacientes asintomáticos hasta después de la intervención quirúrgica.

CUADRO 403-6 Causas de acromegalia

	Prevalencia, %
Secreción excesiva de hormona del crecimiento	
Hipófisis	98
Adenomas de células de GH granulados en forma densa o escasa	60
Mezcla de adenoma de células GH y células PRL	25
Adenoma de células mamosomatótropas	10
Adenoma plurihormonal	
Adenoma de células GH o metástasis	
Neoplasia endocrina múltiple 1 (adenoma de células de GH)	
Síndrome de McCune-Albright	
Adenoma hipofisario de senos esfenoidales o parafaríngeos ectópicos	
Tumor extrahipofisario	
Tumor de islotes de Langerhans	<1
Linfoma	
Secreción excesiva de hormona liberadora de crecimiento	
Central	<1
Hamartoma hipotalámico, coristoma, ganglioneuroma	<1
Periférico	<1
Carcinoide bronquial, tumor de islotes de Langerhans, cáncer microcítico de pulmón, adenoma suprarrenal, adenoma de médula tiroidea, feocromocitoma	

Abreviaturas: GH, hormona de crecimiento; PRL, prolactina.

Fuente: Adaptado con autorización de S Melmed: N Engl J Med 355:2558-2573, 2006.

TRATAMIENTO ACROMEGALIA

Con el tratamiento se intenta controlar la hipersecreción de GH e IGF-I, anular o frenar la proliferación tumoral, aplacar cuadros patológicos coexistentes, restaurar los índices de mortalidad a lo normal y conservar la función hipofisaria.

El tratamiento inicial en casi todos los pacientes **(fig. 403-5)** es la ablación quirúrgica de adenomas que secretan GH. Los análogos de somatostatina se utilizan como complementos de las maniobras de contracción preoperatoria de grandes macroadenomas invasores, alivio inmediato de síntomas debilitantes y disminución de la hipersecreción de GH; en pacientes débiles que muestran complicaciones y en individuos que rechazan la cirugía, o cuando es ineficaz ésta para obtener control bioquímico. A veces se necesita la radiación o una nueva intervención quirúrgica en pacientes que no toleran o que no mejoran con las medidas médicas coadyuvantes. La elevada cifra de hipopituitarismo tardío y la lentitud de la respuesta bioquímica (cinco a 15 años) son las desventajas principales de la radioterapia. La radiación también es relativamente ineficaz para normalizar las concentraciones de IGF-I. La ablación estereotáctica de los adenomas secretores de GH por medio de radioterapia con bisturí de rayos gamma es una técnica promisoria, pero los señalamientos iniciales sugieren que los resultados a largo plazo y los efectos secundarios son semejantes a los observados con la radiación convencional. Se necesitan a veces análogos de somatostatina, en tanto se obtienen los beneficios plenos de la radioterapia. Hay que erradicar de manera

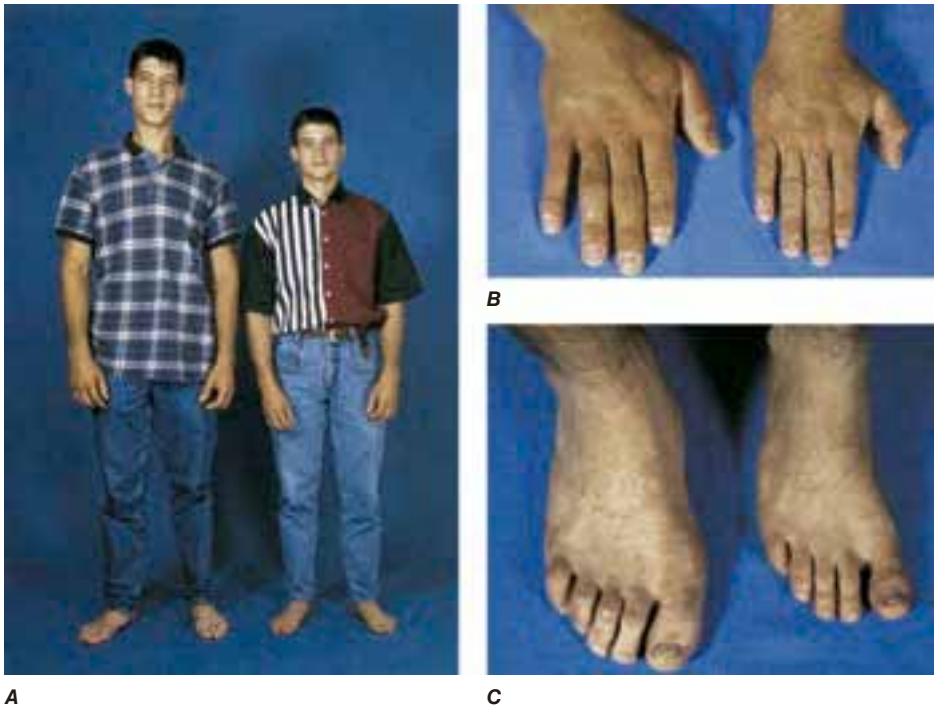


FIGURA 403-4. Signos característicos de la acromegalia/gigantismo. Varón de 22 años con gigantismo por el exceso de hormona de crecimiento y su hermano gemelo idéntico, a su lado. Se advierten la talla mayor y el prognatismo (***A***) así como el agrandamiento de manos (***B***) y pies (***C***) del gemelo afectado. Sus signos clínicos comenzaron a diferir a los 13 años, aproximadamente. *(Reproducido con autorización de R Gagel, IE McCutcheon: N Engl J Med 324:524, 1999.)*

intensiva secuelas sistémicas coexistentes de la acromegalia que incluyen enfermedades cardiovasculares, diabetes y artritis. Puede estar indicada la reparación quirúrgica del maxilar inferior.

CIRUGÍA

El tratamiento primario de elección de microadenomas (cifra de remisión, cerca de 70%) y macroadenomas (<50% en remisión) es la ablación quirúrgica transesfenoidal hecha por un cirujano experto. La turgencia de tejidos blandos mejora de manera inmediata después de ablación del tumor. Las concentraciones de GH se normalizan en término de una hora y las de IGF-I lo hacen en término de tres a cuatro días. En alrededor de 10% de los pacientes, la acromegalia reaparece años después de que se practicó una cirugía aparentemente satisfactoria; el hipopituitarismo surge incluso en 15% de los individuos después de la cirugía.

ANÁLOGOS DE SOMATOSTATINA

Los análogos de somatostatina ejercen sus efectos terapéuticos por medio de los receptores SSTR2 y SSTR5, ambos expresados por tumores que secretan GH. El acetato de octreótido es un análogo somatostatínico sintético de ocho aminoácidos. A diferencia de la somatostatina natural, el análogo es relativamente resistente a la degradación en plasma. Su semivida sérica es de unas 2 h y su potencia es 40 veces mayor que la somatostatina natural, para la supresión de GH. El octreótido se administra por inyección subcutánea y comienza con 50 μg tres veces al día, dosis que se aumenta poco a poco hasta llegar a 1 500 μg/día. Menos de 10% de los pacientes no reacciona a dicho análogo. El octreótido suprime las concentraciones integradas de GH y normaliza las de IGF-I en alrededor de 60% de los pacientes tratados.

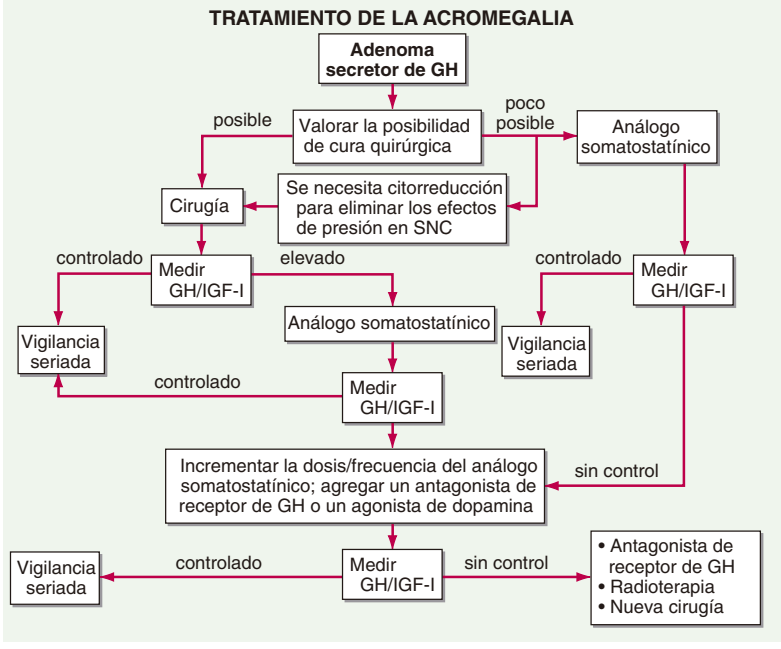


FIGURA 403-5. Tratamiento de la acromegalia. ***Abreviaturas:*** GH, hormona de crecimiento; SNC, sistema nervioso central; IGF, factor de crecimiento similar a la insulina. *(Adaptado con autorización de S Melmed et al.: J Clin Endocrinol Metab 94:1509-1517, 2009; © The Endocrine Society.)*

Las presentaciones de depósito de larga acción de somatostatina que son el octreótido y el lanreótido, son los fármacos de elección para sujetos con acromegalia. *Sandostatin-LAR* es una presentación de octreótido de larga acción y liberación sostenida incorporada en microesferas en las que los niveles del fármaco perduran por varias semanas después de inyección intramuscular. La supresión de hormona de crecimiento se produce incluso seis semanas después de una inyección intramuscular de 30 mg; la administración mensual por tiempo prolongado conserva la supresión de GH e IGF-I y también aminora el tamaño del tumor hipofisario en la mitad de los pacientes, aproximadamente. El autogel *Lanreótido*, un preparado de liberación lenta y por depósito de somatostatina, es un análogo octapéptido cíclico de dicho compuesto que suprime la hipersecreción de GH e IGF-I después de la inyección subcutánea de 60 mg. La administración a largo plazo (cuatro a seis semanas) controla la hipersecreción de GH en cerca de 66% de los pacientes tratados y mejora la colaboración del enfermo, por el largo intervalo que se necesita entre una y otra inyecciones del medicamento. En promedio, 75% de los pacientes indicará alivio rápido de la cefalea y de la turgencia de tejidos blandos al término de días o semanas de iniciado el uso del análogo somatostatínico. Muchos de los pacientes señalan mejoría sintomática que incluye alivio de la cefalea, de la sudación excesiva, de la apnea obstructiva e insuficiencia cardiaca.

Efectos secundarios Los análogos somatostatínicos se toleran de forma satisfactoria por casi todos los individuos. Los efectos secundarios son de corta duración y muchos de ellos dependen de la supresión inducida de la motilidad y la secreción del tubo digestivo por fármacos. De forma transitoria, en 33% de los pacientes se presentan náusea, molestias abdominales, absorción deficiente de grasas, diarrea y flatulencia, síntomas que muestran con regularidad remisión en término de dos semanas. El octreótido suprime la contractilidad posprandial de la vesícula y retrasa el vaciamiento de dicho órgano; incluso 30% de los pacientes termina por presentar un lodo ecógeno prolongado o cálculos asintomáticos de colesterol. Otros efectos secundarios incluyen intolerancia leve a la glucosa por supresión transitoria de insulina, bradicardia asintomática, hipotiroxinemia y molestias en el sitio local de la inyección.

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE GH

El pegvisomant antagoniza la acción de GH endógena al bloquear la unión periférica de la hormona a su receptor. Como consecuencia, quedan suprimidas las concentraciones séricas de IGF-I y disminuyen los efectos nocivos del exceso de GH endógena. El pegvisomant se administra por inyección subcutánea diaria (10 a 20 mg); en cerca de 70% de los pacientes normaliza el IGF-I. Sin embargo, las concentraciones de la hormona permanecen elevadas en la medida en que el fármaco no ejerce su acción en el adenoma hipofisario. Los efectos secundarios comprenden incremento reversible de enzimas del hígado, lipodistrofia y dolor en el sitio de inyección. Es importante vigilar el tamaño del tumor de forma continua por medio de MRI.

Para individuos resistentes, se ha utilizado de forma eficaz tratamiento combinado con análogos de somatostatina mensual e inyecciones semanales o bisemanales de pegvisomant.

AGONISTAS DE DOPAMINA

La bromocriptina y la cabergolina suprimen apenas la secreción de GH en algunos pacientes. Por lo regular, se necesitan dosis muy grandes de bromocriptina (≥20 mg/día) o de cabergolina (0.5 mg/día) para obtener una pequeña eficacia terapéutica contra GH. La combinación de octreótido y cabergolina puede inducir el control bioquímico aditivo en comparación con el efecto de uno u otro medicamento solo.

RADIACIÓN

La radioterapia externa o las técnicas estereotácticas de alta energía se utilizan como tratamientos complementarios de la acromegalia. Una ventaja de la radiación es que no se necesita la colaboración del enfermo para el tratamiento por tiempo prolongado. Disminuye la masa tumoral y aminoran las concentraciones de GH con el paso del tiempo. No obstante, la mitad de los enfermos necesita como mínimo ocho años para que se logre la supresión de tales concentraciones a <5 µg/L, nivel de disminución que se alcanza en alrededor de 90% de los pacientes después de 18 años, pero representa la supresión subóptima de la hormona. A veces se necesita en la fase intermedia el tratamiento durante varios años antes de alcanzar beneficios máximos de la radiación. Muchos pacientes también presentan daño de hipotálamo-hipófisis que origina deficiencia de gonadotropina, ACTH y TSH o ambas, en término de 10 años de la administración.

En resumen, la cirugía es el tratamiento primario de elección de microadenomas secretores de GH (fig. 403-5). Por lo general, la gran frecuencia con que surge hipersecreción de GH después de la eliminación de los macroadenomas obliga a emprender tratamiento médico complementario o primario contra estos tumores de mayor tamaño. Los pacientes que no pueden recibir ni mejoran con el tratamiento médico unimodal pueden beneficiarse de combinaciones o en ellos se plantea la posibilidad de radiación.

SÍNDROME DE CUSHING (ADENOMA PRODUCTOR DE ACTH)

(Véase también el cap. 406)

Etiología y prevalencia Los adenomas hipofisarios corticotrópicos afectan a cerca de 70% de los pacientes que tienen el síndrome de Cushing de causas endógenas. Sin embargo, hay que destacar que el hipercortisolismo yatrógeno es la causa más frecuente del cuadro cushingoide. Entre las otras causas están producción de ACTH por un tumor ectópico, adenomas suprarrenales productores de cortisol, carcinoma suprarrenal e hiperplasia suprarrenal; en contadas ocasiones surge la producción de CRH por un tumor ectópico.

Los adenomas productores de ACTH comprenden 10 a 15% de todos los tumores hipofisarios. El cuadro clínico del síndrome de Cushing con frecuencia permite el diagnóstico oportuno, por lo cual muchos de los tumores hipofisarios productores de ACTH son microadenomas de relativo tamaño. No obstante, también surgen macroadenomas y algunos de los adenomas que expresan ACTH son asintomáticos de forma clínica. La enfermedad de Cushing tiene una frecuencia cinco a 10 veces mayor en mujeres que en varones. Dichos adenomas hipofisarios presentan secreción irrestricta de ACTH y de ello resulta hipercortisolemia. Sin embargo, conserva la capacidad de supresión parcial en presencia de dosis grandes de glucocorticoides administrados y con ello sienta las bases para la valoración dinámica que permita diferenciar entre las causas hipofisarias y las extrahipofisarias del síndrome de Cushing.

Cuadro inicial y diagnóstico El diagnóstico del síndrome de Cushing presenta dos grandes problemas: 1) diferenciar a los pacientes con exceso patológico de cortisol, de los que tienen exceso fisiológico u otras perturbaciones de la producción de tal hormona; y 2) identificar la causa del exceso patológico de cortisol.

Entre los signos típicos del exceso crónico de cortisol están piel delgada, obesidad central, hipertensión, facies de luna llena y plétora, estrías violáceas en que surgen con facilidad equimosis, intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus, disfunción gonadal, osteoporosis, debilidad de músculos proximales, signos de hiperandrogenismo (acné, hirsutismo) y perturbaciones psicológicas (depresión, manías y psicosis) **(cuadro 403-7)**. Entre las manifestaciones hematopoyéticas del hipercortisolismo están leucocitosis, linfopenia y eosinopenia. La supresión inmunitaria incluye la hipersensibilidad tardía y la propensión a infecciones. Estas manifestaciones multiformes aunque muy comunes del hipercortisolismo dificultan en grado sumo la selección de los pacientes en quienes es indispensable la valoración formal por medio de estudios de laboratorio. Algunos signos hacen que exista mayor probabilidad de que causas patológicas priven en el hipercortisolismo e incluyen redistribución central característica de la grasa; piel delgada con estrías y equimosis de fácil desarrollo, así como debilidad de músculos proximales. En niños y mujeres jóvenes puede ser muy notable la osteoporosis precoz. La causa primaria de muerte la constituyen las enfermedades cardiovasculares, pero también hay una mayor frecuencia de infecciones letales y riesgo de suicidio.

El desarrollo rápido de las manifestaciones del hipercortisolismo vinculadas con hiperpigmentación cutánea y miopatía grave sugieren que la ACTH proviene de un tumor ectópico. También son más notables en los pacientes de este tipo hipertensión, alcalosis hipopotasémica, intolerancia a la glucosa y edema. Las concentraciones séricas de potasio <3.3 mmol/L se manifiestan en alrededor de 70% de los pacientes con secreción ectópica de ACTH, pero también se desarrollan en <10% de individuos con síndrome de Cushing de origen hipofisario.

Estudios de laboratorio El diagnóstico de síndrome de Cushing se basa en la corroboración del hipercortisolismo endógeno por estudios de laboratorio. La medición del cortisol libre en orina de 24 h (UFC, *urine free cortisol*) es una técnica de detección inicial precisa y rentable. Como otra posibilidad, cabe utilizar la incapacidad para suprimir el cortisol plasmático después de administrar durante toda una noche 1 mg de dexametasona como prueba de supresión, para identificar a pacientes con hipercortisolismo. Por la noche se manifiestan las concentraciones mínimas de cortisol, razón por la cual el incremento de esta hormona en muestras de suero o saliva de medianoche sugiere la presencia del síndrome de Cushing. Por medio de las concentraciones plasmáticas basales de ACTH es posible diferenciar a los pacientes con la forma independiente de ACTH (glucocorticoides suprarrenales o exógenos), de los que tienen el síndrome de Cushing que depende de ACTH (ACTH hipofisaria ectópica). Los niveles

CUADRO 403-7 Cuadro clínico del síndrome de Cushing (todas las edades)

Signos/Síntomas	Frecuencia, %
Obesidad o incremento ponderal (>115% del peso ideal)	80
Piel delgada	80
Facies de luna llena	75
Hipertensión	75
Estrías violáceas en piel	65
Hirsutismo	65
Trastornos menstruales (por lo común amenorrea)	60
Plétora	60
Alteraciones de la tolerancia a la glucosa	55
Impotencia	55
Debilidad de músculos proximales	50
Obesidad troncal	50
Acné	45
Hematomas fáciles	45
Cambios psíquicos	45
Osteoporosis	40
Edema de extremidades pélvicas	30
Hiperpigmentación	20
Alcalosis hipopotasémica	15
Diabetes mellitus	15

Fuente: Adaptado con autorización de MA Magiokou *et al.*, en ME Wierman (ed). *Diseases of the Pituitary*. Totowa, NJ, Humana, 1997.

basales medios de ACTH son ocho veces mayores en sujetos con secreción de ACTH ectópica que en los que tienen adenomas que secretan ACTH hipofisaria. Sin embargo, la superposición extensa de dichas concentraciones en los dos trastornos mencionados impide utilizar las mediciones de ACTH para confirmar tal diferenciación. De preferencia, se utiliza el método dinámico basado en la sensibilidad diferencial a la retroalimentación de glucocorticoides o por estimulación de ACTH en respuesta a la disminución de CRH o cortisol, para diferenciar entre las fuentes del exceso de ACTH, es decir, las ectópicas, de las hipofisarias **(cuadro 403-8)**. En contadas ocasiones, hay incremento de las concentraciones circulantes de CRH, lo cual significa secreción de esta hormona proveniente de un tumor ectópico y a menudo ACTH. **Para un comentario más detallado del estudio dinámico en el síndrome de Cushing, consúltese el capítulo 406.**

Casi todos los tumores hipofisarios secretores de ACTH tienen <5 mm de diámetro, y en promedio, la mitad no son detectables por MRI sensible. La elevada prevalencia de microadenomas hipofisarios cuya presencia se detecta accidentalmente disminuye la capacidad de diferenciar tumores hipofisarios secretores de ACTH con precisión, de los incidentalomas no secretores.

Muestras del seno petroso inferior de ambos lados MRI hipofisaria con gadolinio como medio de contraste no es lo suficientemente sensible para detectar los pequeños adenomas secretores de ACTH hipofisario (<2 mm), razón por la cual a veces se necesita obtener sangre de ambos senos petrosos inferiores para detectar ACTH antes y después de administrar CRH, y así diferenciar tales lesiones de los tumores secretores de ACTH ectópica que pudieran tener características clínicas y bioquímicas similares. La cuantificación simultánea de ACTH en sangre de cada vena petrosa inferior y en sangre de la circulación periférica, plantea una estrategia para confirmar y localizar la producción de ACTH hipofisaria. La obtención de sangre se realiza en la toma inicial y cero y 2, 5 y 10 min después de la inyección intravenosa de CRH bovina (1 µg/kg). La mayor proporción (>2) de ACTH en sangre de la vena petrosa inferior/vena periférica confirma que el síndrome de Cushing es de origen hipofisario. Después de la inyección de CRH, las proporciones máximas de ACTH de seno petroso/sangre periférica ≥3 confirma la presencia de un tumor hipofisario secretor de ACTH. La sensibilidad de ese método es >95% y sólo en raras ocasiones hay resultados positivos falsos; a veces se obtienen resultados negativos falsos en pacientes con drenaje venoso atípico. El cateterismo del seno petroso es una técnica difícil, y en promedio, 0.05% de los pacientes termina por mostrar complicaciones neurovasculares. No se realizará dicho método en personas con hipertensión, con apoplejía diagnosticada o en presencia de un adenoma hipofisario perfectamente visualizado en MRI.

TRATAMIENTO SÍNDROME DE CUSHING

El tratamiento más conveniente contra la enfermedad de Cushing es la ablación transesfenoidal selectiva **(fig. 403-6)**. La cifra de remisión con esta técnica se acerca a 80% en el caso de los microadenomas, pero es sólo <50% en el de los macroadenomas. Sin embargo, rara vez se obtienen buenos resultados con la cirugía si en la MRI no es visible el adenoma. Después de ablación lograda del tumor muchos pacientes presentan un periodo posoperatorio de deficiencia sintomática de ACTH que puede durar 12 meses y obliga a veces a administrar dosis pequeñas de cortisol complementarias porque las personas presentan síntomas de abstención de esteroides y también queda en ellas suprimido el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales. La recidiva bioquímica se observa en cerca de 5% de los pacientes en quienes la cirugía mostró buenos resultados al inicio.

Si no se obtienen buenos resultados iniciales con la cirugía, a veces está indicada su repetición, particularmente si se corrobora que la hipófisis es la fuente de ACTH. En pacientes de mayor edad y ancianos en que asumen menor importancia factores como crecimiento y fecundidad, se necesita a veces hipofisectomía parcial o total si no se identifica un adenoma hipofisario totalmente definido. Cabe utilizar la radiación hipofisaria después de no obtenerse buenos resultados con la cirugía, pero logra curación sólo en alrededor de 15% de los pacientes. Los efectos de la radiación son lentos y parcialmente eficaces en los adultos, razón por la cual se utilizan inhibidores esteroidógenos junto con radiación hipofisaria para bloquear los efectos suprarrenales de las concentraciones de ACTH persistentemente altos.

En Estados Unidos se aprobó el uso de *pasireótido* (600 a 900 µg/día por vía subcutánea) para tratar a pacientes con tumores hipofisarios que secretan ACTH en casos en que la cirugía no constituye una opción válida o si con ella no se han obtenido buenos resultados. En investigaciones clínicas, dicho fármaco hizo que disminuyeran las concentraciones plasmáticas de ACTH, normalizó los niveles de cortisol libre en orina de 24 h en cerca de 25% de los pacientes y en 40% de los casos se observó la disminución promedio del volumen del tumor hipofisario. Entre los efectos secundarios estuvieron la presencia de hiperglucemia y diabetes en alrededor de 70% de los pacientes, posiblemente causadas por la supresión de la secreción pancreática de insulina y de incretinas. Los pacientes con hipercortisolismo son resistentes a la insulina, por lo que hay que tratar con todo rigor y en forma intensiva la hiperglucemia. Otros efectos secundarios son semejantes a los observados con análogos somatostatínicos e incluyen molestias abdominales transitorias,

CUADRO 403-8 Entidades por incluir en el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing que depende de ACTH[a]

	Tumor hipofisario secretor de ACTH	Secreción ectópica de ACTH
Causa	Adenoma corticotrópico hipofisario Adenoma plurihormonal	Carcinoide bronquial o abdominal Cáncer microcítico pulmonar Timoma
Sexo	F > M	M > F
Cuadro clínico	Comienzo lento	Comienzo rápido Hiperpigmentación Miopatía intensa
Potasio sérico <33 µg/L	<10%	75%
Cortisol libre en orina de 24 h (UFC)	Alto	Alto
Nivel basal de ACTH	Inapropiadamente grande	Muy grande
Supresión con dexametasona 1 mg durante la noche		
Dosis bajas (0.5 mg cada 6 h)	Cortisol >5 µg/100 mL	Cortisol >5 µg/100 mL
Dosis alta (2 mg cada 6 h)	Cortisol <5 µg/100 mL	Cortisol >5 µg/100 mL
UFC >80% suprimido	Microadenomas: 90% Macroadenomas: 50%	10%
Muestras del seno petroso inferior de ambos lados (IPSS)		
Basal		
IPSS: periférica	>2	<2
IPSS inducida por CRH: sangre periférica	>3	<3

[a] Las causas del síndrome de Cushing independiente de ACTH se diagnostican por supresión de las concentraciones de ACTH y una tumoración suprarrenal en el marco de hipercortisolismo. Por datos de anamnesis se descarta el síndrome de Cushing yatrógeno.

Abreviaturas: ACTH, hormona adrenocorticotrópica; CRH, hormona liberadora de corticotropina; F, femenino; M, masculino.

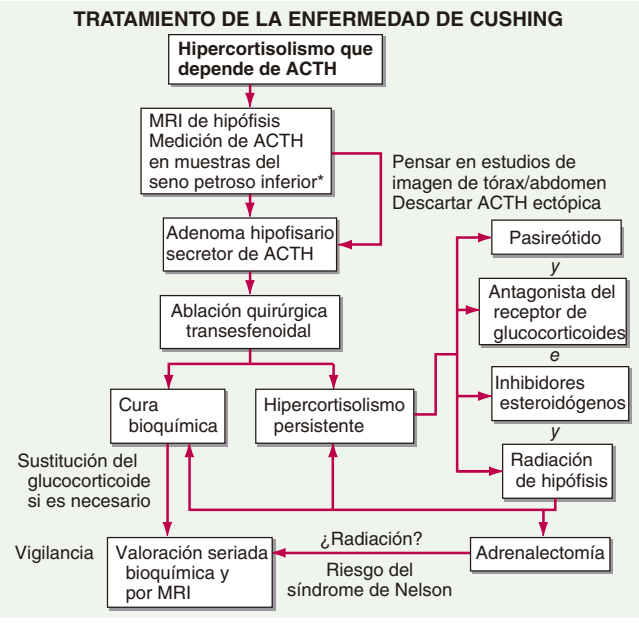


FIGURA 403-6. Tratamiento del síndrome de Cushing. ***Abreviaturas:*** ACTH, hormona adrenocorticotrópica; MRI, imágenes por resonancia magnética; * por lo común no se necesita.

diarrea, náusea y cálculos vesiculares (20% de los pacientes). Se necesita la administración constante a largo plazo, del fármaco.

El *ketoconazol*, un producto antimicótico, derivado imidazólico, inhibe eficazmente algunas de las enzimas de P450 y aminora la concentración de cortisol en muchos pacientes con enfermedad de Cushing si se administra dos veces al día (600 a 1 200 mg/día). Los efectos secundarios frecuentes incluyen incremento de las transaminasas del hígado, ginecomastia, impotencia, perturbaciones de tubo digestivo y edema.

La *mifepristona* (300 a 1 200 mg/día), antagonista del receptor de glucocorticoides, bloquea la acción del cortisol en sangre periférica; en Estados Unidos se ha aprobado su uso para tratar la hiperglucemia en la enfermedad de Cushing. El fármaco no actúa en el tumor hipofisario y por ello persiste el incremento de las concentraciones de ACTH y cortisol y así deja de ser un biomarcador circular fiable. Los efectos secundarios provienen en gran medida del antagonismo general de otras hormonas esteroideas e incluyen hipopotasemia, hiperplasia endometrial, hipoadrenalismo e hipertensión.

La *metirapona* (2 a 4 g/día) inhibe la actividad de 11β-hidroxilasa y normaliza el cortisol plasmático incluso en 75% de los pacientes. Sus efectos secundarios comprenden náusea y vómito, erupción y exacerbación del acné o el hirsutismo. El *mitotane* (*o,p'*-DDD; 3 a 6 g/día por vía oral en cuatro fracciones) suprime la hipersecreción de cortisol al inhibir la 11β-hidroxilasa y las enzimas que desdoblan la cadena lateral de colesterol y al destruir las células corticosuprarrenales. Entre sus efectos secundarios están manifestaciones de tubo digestivo, mareo, ginecomastia, hiperlipidemia, erupciones cutáneas y aumento de las enzimas del hígado. También puede originar hipoaldosteronismo. Otros fármacos incluyen *aminoglutetimida* (250 mg tres veces al día); *trilostane* (200 a 1 000 mg/día); *ciproheptadina* (24 mg/día) y *etomidato* IV (0.3 mg/kg/h). La insuficiencia de 11β-hidroxilasa es un posible efecto secundario de fármacos utilizados para bloquear la esteroidogénesis.

El uso de inhibidores esteroidógenos ha hecho que sea menor la necesidad de adrenalectomía bilateral. La extirpación quirúrgica de ambas suprarrenales corrige el hipercortisolismo, pero se acompaña de índices notables de morbilidad y obliga a la reposición exógena permanente de glucocorticoides y mineralocorticoides. La extirpación de las suprarrenales en el entorno del tejido residual de un adenoma corticótropo predispone al desarrollo del *síndrome de Nelson*, trastorno caracterizado por agrandamiento rápido del tumor hipofisario e hiperpigmentación secundaria a las mayores concentraciones de ACTH. La radioterapia profiláctica puede estar indicada para evitar el desarrollo de dicho síndrome después de adrenalectomía.

ADENOMAS HIPOFISARIOS NO FUNCIONALES Y PRODUCTORES DE GONADOTROPINA

Etiología y prevalencia Los adenomas hipofisarios no funcionales incluyen los que secretan pocas hormonas hipofisarias o no las secretan y también tumores que generan muy poca hormona como para originar signos clínicos reconocibles. Constituyen el tipo más frecuente de adenoma hipofisario y por lo común son macroadenomas al momento del diagnóstico, porque no se manifiestan los signos clínicos hasta que se producen los efectos notorios de la masa tumoral. Con base en estudios inmunohistoquímicos, muchos de los adenomas no funcionales clínicamente se originan de células gonadotrópicas. Tales tumoraciones de manera típica producen cantidades pequeñas de gonadotropinas intactas (por lo común FSH), a la par de subunidades α, β de LH y β de FSH no combinadas. La secreción tumoral puede hacer que aumenten las subunidades α y β de FSH y en contadas ocasiones, se incrementen las concentraciones de la subunidad β de LH. Algunos adenomas expresan subunidades α sin FSH o LH. La administración de TRH a menudo induce un incremento atípico de las gonadotropinas o subunidades derivadas del tumor.

Cuadro inicial y diagnóstico El cuadro inicial de los tumores no funcionales de forma clínica, depende de la presión sobre el quiasma óptico y otros síntomas de expansión local, o se le identifica de manera accidental en una MRI realizada por otras indicaciones (incidentalomas). En contadas ocasiones se observan irregularidades menstruales o hiperestimulación ovárica en mujeres con grandes tumores que producen FSH y LH. Más a menudo, la compresión que ejerce el adenoma en el infundíbulo o tejido hipofisario vecino hace que disminuya el nivel de LH y también surjan signos de hipogonadismo. Hay incremento leve de las concentraciones de PRL por la compresión del infundíbulo. Es importante diferenciar esta situación, de la que priva en prolactinomas verdaderos, porque los tumores no funcionales no disminuyen su volumen en respuesta al tratamiento con agonistas de dopamina.

Estudios de laboratorio El objetivo de los estudios de laboratorio en el caso de tumores clínicamente no funcionales es clasificar el tipo de la neoplasia, detectar los marcadores hormonales de la actividad tumoral e identificar posible hipopituitarismo. En 10 a 15% de los pacientes con los tumores no funcionales puede haber incremento de las concentraciones de la subunidad α libre. En mujeres es difícil diferenciar las concentraciones basales de FSH perimenopáusicas o posmenopáusicas, del incremento de FSH proveniente del tumor. Las premenopáusicas muestran niveles cíclicos de FSH y también impide la diferenciación diagnóstica neta de FSH derivada del tumor. En los varones, se puede diagnosticar la presencia de tumores que secretan gonadotropina, por el incremento leve en las gonadotropinas (FSH >LH) en el marco de una tumoración hipofisaria. Las concentraciones de testosterona por lo común son bajas a pesar de que el nivel de LH es normal o mayor, lo cual se traduce en una disminución de la bioactividad de LH o pérdida de la pulsatilidad normal de dicha hormona. Este perfil de los resultados de pruebas hormonales también se observa en la insuficiencia gonadal primaria, y en cierta medida con el envejecimiento (cap. 411), razón por la cual la detección del incremento del nivel de gonadotropina como hecho aislado, no basta para el diagnóstico de un tumor secretor de gonadotropina. En la mayor parte de los pacientes con adenomas gonadotrópicos, la administración de TRH estimula la secreción de la subunidad β de LH, respuesta que no se detecta en personas sanas. Sin embargo, la de GnRH no es útil para confirmar el diagnóstico. En el caso de los tumores no funcionales y los que secretan gonadotropina, el diagnóstico suele basarse en los análisis inmunohistoquímicos del tejido neoplásico extirpado quirúrgicamente, porque los efectos expansivos de estos tumores a menudo obligan a la ablación.

La acromegalia o el síndrome de Cushing suelen manifestarse en un inicio por características clínicas peculiares, pero los adenomas clínicamente asintomáticos o silenciosos de células somatotrópicas o corticotrópicas se diagnostican únicamente por la inmunotinción del tejido tumoral extirpado. Si las concentraciones de PRL son <100 µg/L en individuos con tal tumoración hipofisaria, hay que considerar la presencia de un adenoma no funcional que comprime el infundíbulo.

TRATAMIENTO ADENOMAS HIPOFISARIOS NO FUNCIONALES Y PRODUCTORES DE GONADOTROPINA

Los microadenomas no funcionales pequeños y asintomáticos en que no hay peligro de deterioro de la vista, pueden vigilarse por medio de la práctica regular de MRI y estudios campimétricos sin intervención inmediata. Sin embargo, en el caso de los macroadenomas está indicada la extirpación transesfenoidal para disminuir el volumen del tumor y mitigar los efectos compresivos (fig. 403-7). No siempre es posible extirpar todo el tejido adenomatoso, pero la cirugía mejora la vista en 70% de los pacientes con deficiencias campimétricas previas. El hipopituitarismo preexistente que era consecuencia de los efectos compresivos del tumor puede mejorar o presentar resolución completa. Se realizarán MRI desde

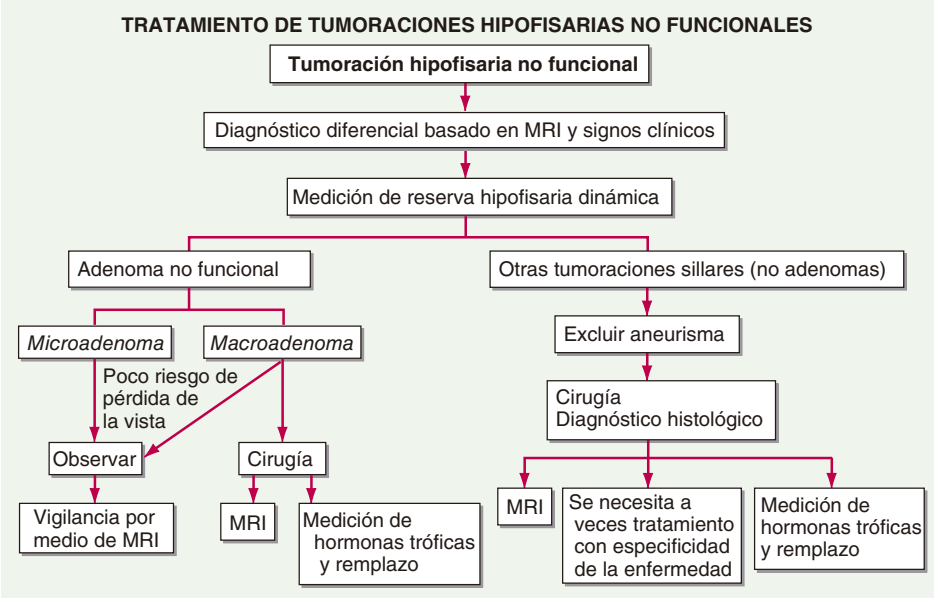


FIGURA 403-7. Tratamiento de una tumoración hipofisaria no funcional. MRI, imágenes por resonancia magnética.

unos seis meses después de la cirugía, con una frecuencia anual para identificar la reaparición del tumor. En término de cinco a seis años de haber extirpado quirúrgicamente el tumor con buenos resultados reaparecen aproximadamente 15% de las tumoraciones no funcionales. Si después de cirugía transesfenoidal persiste un volumen importante del tumor, está indicada la radioterapia complementaria para evitar la recidiva tumoral. Es posible diferir la radioterapia si no se identifica de forma evidente una tumoración residual en el posoperatorio. Los tumores hipofisarios no funcionales casi no mejoran con la administración de un agonista de dopamina, y los análogos somatostatínicos en gran medida son ineficaces para disminuir el volumen de cada neoplasia. El antagonista selectivo de GnRH (Nal-Glu GnRH) suprime la hipersecreción de FSH, pero no ejerce efecto alguno en el volumen del adenoma.

ADENOMAS SECRETORES DE TSH

Muy raras veces se detectan macroadenomas productores de TSH, pero suelen ser grandes y muestran invasión local cuando se les identifica. El cuadro inicial incluye bocio e hipertiroidismo, lo cual refleja la producción excesiva de TSH. El diagnóstico se basa en la demostración de mayores concentraciones séricas de T_4 libre, secreción inapropiadamente normal o elevada de TSH y signos de adenoma hipofisario en MRI. En muchos enfermos se detecta incremento de las concentraciones de subunidades α no combinadas.

Es importante descartar otras causas de secreción inapropiada de TSH como sería resistencia a la acción de la hormona tiroidea como un trastorno dominante autosómico causado por mutaciones en el receptor β de dicha hormona (cap. 405). La presencia de una neoformación hipofisaria e incremento en las concentraciones de la subunidad β sugieren la presencia de un tumor secretor de TSH. Los síndromes de hipertiroxinemia disalbuminémica causados por mutaciones en las proteínas ligadoras de hormona tiroidea en suero, también se caracterizan por mayores niveles de hormonas tiroideas, pero con concentraciones normales de TSH y no suprimidos. Aún más, en tales trastornos son normales los niveles de hormona tiroidea libre; de ellos muchos son de índole familiar.

TRATAMIENTO ADENOMAS SECRETORES DE TSH

La estrategia terapéutica inicial es eliminar o disminuir el volumen quirúrgicamente de la masa tumoral y para ello se utiliza la vía de acceso transesfenoidal. No siempre se logra la ablación total, dado que muchos de los adenomas en cuestión son grandes y presentaron invasión local. En cerca de 76% de los pacientes se detecta concentraciones de hormona tiroidea normales en la sangre circulante después de la cirugía. Cabe recurrir a la ablación de la tiroides o al uso de fármacos antitiroideos (metimazol y propiltiouracilo) para disminuir las concentraciones de hormona tiroidea. La administración del análogo somatostatínico normaliza de forma eficaz la hipersecreción de TSH y de la subunidad α, disminuye el volumen de la masa tumoral en la mitad de los pacientes y amplía los campos visuales en 75% de los enfermos; en casi todos los pacientes se recupera el eutiroidismo. Los análogos somatostatínicos suprimen de forma notable TSH, razón por la cual el hipotiroidismo bioquímico suele obligar a la sustitución concomitante de hormona tiroidea, lo cual puede incrementar el control de la proliferación tumoral.

404 Trastornos de la neurohipófisis

Gary L. Robertson

La neurohipófisis, o pituitaria posterior, está formada por axones que provienen de un gran cuerpo celular o pericarion en los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo. Produce dos hormonas: 1) arginina vasopresina (AVP, *arginine vasopresin*), conocida también como hormona antidiurética y 2) oxitocina. La AVP actúa en los túbulos renales y aminora la pérdida hídrica, por medio de la concentración de la orina. La oxitocina estimula la bajada de leche en el posparto en reacción a la succión del neonato. La deficiencia de la secreción de AVP o su acción origina diabetes insípida (DI, *diabetes insipidus*), síndrome caracterizado por la producción de grandes cantidades de orina diluida. La producción excesiva o inapropiada de AVP bloquea la excreción de agua en la orina y predispone a hiponatremia si no se disminuye la ingesta hídrica en forma correspondiente a la diuresis.

VASOPRESINA

SÍNTESIS Y SECRECIÓN

La AVP es un nonapéptido compuesto de un anillo disulfuro hexamérico y una cola de tripéptido (fig. 404-1). Se sintetiza por medio de un precursor polipéptido que incluye AVP, neurofisina y copeptina, todos codificados por un solo gen del cromosoma 20. Después de preparativos y plegamiento preliminares, el precursor es empacado en vesículas neurosecretoras, y en esa forma es transportado por el axón; es modificado todavía más hasta la forma de AVP, neurofisina y copeptina, y almacenado en vesículas neurosecretoras hasta que es liberado por exocitosis en la sangre periférica.

La secreción de vasopresina es regulada predominantemente por la presión osmótica "efectiva" de los líquidos corporales. El control en cuestión es mediado por células hipotalámicas especializadas conocidas como *osmorreceptores* extraordinariamente sensibles a cambios mínimos en la con-

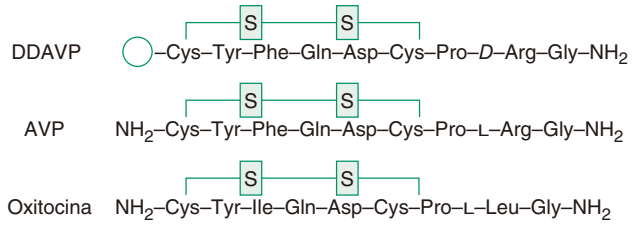


FIGURA 404-1. Estructuras primarias de la vasopresina (AVP), la oxitocina y la desmopresina (DDAVP).

centración plasmática de sodio y sus aniones, pero por lo general insensible a otros solutos como la urea y la glucosa. Los osmorreceptores al parecer incluyen componentes inhibidores y también estimulantes que actúan de forma concertada para generar un punto prefijado o umbral dentro de un sistema de control. Por debajo de dicho umbral, la vasopresina plasmática se suprime hasta niveles que permiten el desarrollo de diuresis hídrica máxima. Por arriba de dicho umbral, la AVP aumenta de manera intensa y rápida en proporción directa a la osmolaridad plasmática y a muy corto plazo alcanza niveles suficientes para obtener antidiuresis máxima. Las concentraciones absolutas de osmolaridad/sodio plasmático en las cuales surgen niveles mínimos y máximos efectivos de AVP plasmática varían de forma apreciable de una persona a otra, y ello al parecer depende de influencias genéticas en el nivel umbral y la sensibilidad del sistema. No obstante, el umbral promedio o punto prefijado para la liberación de AVP corresponde a la osmolaridad o el sodio plasmático cercano a 280 mosmol/L o 135 meq/L de manera respectiva. Las concentraciones que son 2 a 4% mayores de lo normal originan antidiuresis máxima.

El punto umbral del sistema osmorregulador, a pesar de ser relativamente estable en el adulto sano, puede disminuir por acción del embarazo, el ciclo menstrual, estrógeno y disminuciones indeterminadas grandes y agudas de la presión arterial o el volumen hemático. Las reducciones en cuestión son mediadas en gran medida por aferentes neuronales que nacen en receptores tensionales (bariátricos) transmurales del corazón y grandes arterias y establecen proyecciones a través del nervio neumogástrico y el glosofaríngeo hasta el tronco encefálico, estructura a partir de la cual las proyecciones postsinápticas ascienden al hipotálamo. Las vías en cuestión conservan un tono inhibidor que disminuye cuando la volemia o la presión arterial aminoran >10 a 20%. Con probabilidad, dicho sistema vasorregulador tiene escasa importancia en los aspectos fisiológicos de la secreción de AVP porque durante las actividades normales por lo regular no se manifiestan los cambios hemodinámicos necesarios para modificarlos. Sin embargo, el sistema barorregulador interviene de forma decisiva en la secreción de AVP en individuos con trastornos que generan perturbaciones grandes y agudas en la función hemodinámica. Sin embargo, el sistema barorregulador interviene sin duda de manera importante en la secreción de AVP en personas con trastornos que ocasionan perturbaciones agudas y grandes de la función hemodinámica.

La secreción de AVP también se estimula por factores como náusea, hipoglucemia aguda, deficiencia de glucocorticoides, tabaquismo y posiblemente hiperangiotensinemia. Los estímulos eméticos son de forma extraordinaria potentes, porque de manera típica desencadenan incrementos inmediatos 50 a 100 veces mayores, de AVP plasmática, incluso si la náusea es transitoria y no se acompaña de vómito u otros síntomas. Al parecer actúa a través del centro emético del bulbo raquídeo y es bloqueada del todo por la administración de antieméticos como la flufenacina. No hay datos de que el dolor u otro tipo de estrés nocivo ejerzan efecto alguno en AVP, salvo que desencadenen una reacción vasovagal, con náusea e hipotensión acompañantes.

ACCIÓN

La acción fisiológica más importante (quizá la única) de AVP es disminuir la excreción de agua al intensificar la concentración de la orina. Tal efecto antidiurético se logra al incrementar la permeabilidad hidroosmótica de células que revisten el túbulo distal y los túbulos conectores medulares del riñón **(fig. 404-2)**. En caso de no haber AVP, dichas células son impermeables al agua y reabsorben una fracción pequeña (si es que la absorben) del volumen relativamente grande de filtrado diluido que proviene de la nefrona proximal. La falta de reabsorción origina la excreción de volúmenes muy grandes (incluso 0.2 mL/kg por minuto) de orina diluida al máximo (densidad y osmolaridad cercanas a 1.000 y 50 mosmol/L, de manera respectiva), cuadro conocido como *diuresis hídrica*. En presencia de AVP, tales células se tornan permeables al agua y permiten su difusión retrógrada contra el gradiente osmótico creado por la médula renal hipertónica. Como resultado, se concentra el líquido diluido que pasa por los túbulos y disminuye la velocidad del flujo de orina. La magnitud del efecto en cuestión varía en proporción directa a la concentración plasmática de AVP y la rapidez de excreción de solutos. Cuando se llega a las concentraciones máximas de AVP y si es normal la excreción de solutos, se aproxima a una velocidad de flujo de orina que puede ser de 0.35 mL/min y osmolaridad de dicho líquido incluso de 1 200 mosmol/L. Este efecto disminuye por acción de la diuresis de solutos, como la glucosuria en la diabetes mellitus. La antidiuresis es mediada por la unión con receptores V_2 acoplados a proteína G en la superficie serosa de las células, la activación de la adenil ciclasa y la inserción de conductos hídricos (en la superficie luminar), compuestos de una proteína conocida como *acuaporina 2* (AQP2). Los receptores V_2 y la acuaporina 2 se codifican por genes de los cromosomas Xq28 y 12q13, de forma respectiva.

En concentraciones grandes, la AVP también origina contracción del músculo liso en vasos sanguíneos de la piel y tubo digestivo, induce la glucogenólisis en el hígado, y potencia la liberación de hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) liberada por el factor de liberación de corticotropina. Los efectos son mediados por los receptores V_{1a}, V_{1b} que están acoplados a la fosfolipasa C. No hay certeza de su función, si la tiene, en la fisiología/patología de humanos.

METABOLISMO

La AVP se distribuye con rapidez en un espacio que equivale, en forma aproximada, al volumen del líquido extracelular. Se elimina de manera irreversible con una semivida ($t_{1/2}$), de 10 a 30 min. Gran parte de la eliminación de AVP proviene de la degradación en el hígado y los riñones. Durante el embarazo aumenta tres a cuatro veces la eliminación metabólica de AVP a causa de la producción placentaria de una peptidasa *N*-terminal.

SED

La AVP no aminora la pérdida hídrica más allá de un nivel mínimo, obligada por la carga de solutos de la orina y la evaporación de la piel y los pulmones; por esa razón es esencial un mecanismo para asegurar el ingreso adecuado de agua para evitar la deshidratación. Tal función vital la realiza el mecanismo de la sed. A semejanza de la vasopresina, la sed se regula de manera predominante por un osmostato situado en la porción arteromedial del tálamo, que puede detectar cambios mínimos en la concentración plasmática de sodio y sus aniones. El tercer osmostato al parecer está "prefijado" un 3% por arriba del osmostato de vasopresina; tal situación asegura que no surjan sed, polidipsia ni dilución de líquidos corporales hasta que la osmolaridad/sodio plasmático comienza a rebasar la capacidad defensiva del mecanismo antidiurético.

OXITOCINA

La oxitocina también es un nonapéptido que difiere de la vasopresina únicamente en las posiciones 3 y 8 (fig. 404-1). A pesar de ello, posee un efecto antidiurético relativamente pequeño y al parecer actúa más bien en los conductos lácteos para facilitar la bajada de leche durante el amamantamiento. También participa en el desencadenamiento o facilitación de la segunda etapa del parto al estimular la contracción del músculo liso del útero, pero no se sabe si dicha acción es fisiológica o es necesaria para la expulsión normal.

DEFICIENCIAS DE LA SECRECIÓN Y LA ACCIÓN DE AVP

DIABETES INSÍPIDA

Características clínicas La disminución de 75% o más en la secreción o en la acción de AVP suele culminar en diabetes insípida, síndrome caracterizado por la producción de volúmenes irregulares y grandes de orina diluida. El volumen de orina durante 24 h rebasa los 50 mL/kg y la osmolaridad es menor de 300 mosmol/L. La poliuria ocasiona manifestaciones como polaquiuria, enuresis, nicturia o estos tres elementos, que pueden perturbar el sueño y ocasionar fatiga o somnolencia diurna moderada. También origina un incremento pequeño en la osmolaridad plasmática, que estimula la presencia de sed y un incremento correspondiente en la ingesta de líquidos (polidipsia). Los signos clínicos manifiestos de deshidratación son poco comunes, excepto la sed, y también aminora el incremento compensador de la ingesta de líquidos.

Etiología La deficiencia primaria de la secreción de AVP suele ser consecuencia de agenesia o destrucción irreversible de la neurohipófisis. Se le han asignado diversas denominaciones como *diabetes insípida* (DI), *neurohipofisaria, neurógena, hipofisaria, craneal* o *central.* También se origina por diversos trastornos congénitos, adquiridos o genéticos, pero es idiopática en cerca de la mitad de todos los pacientes adultos

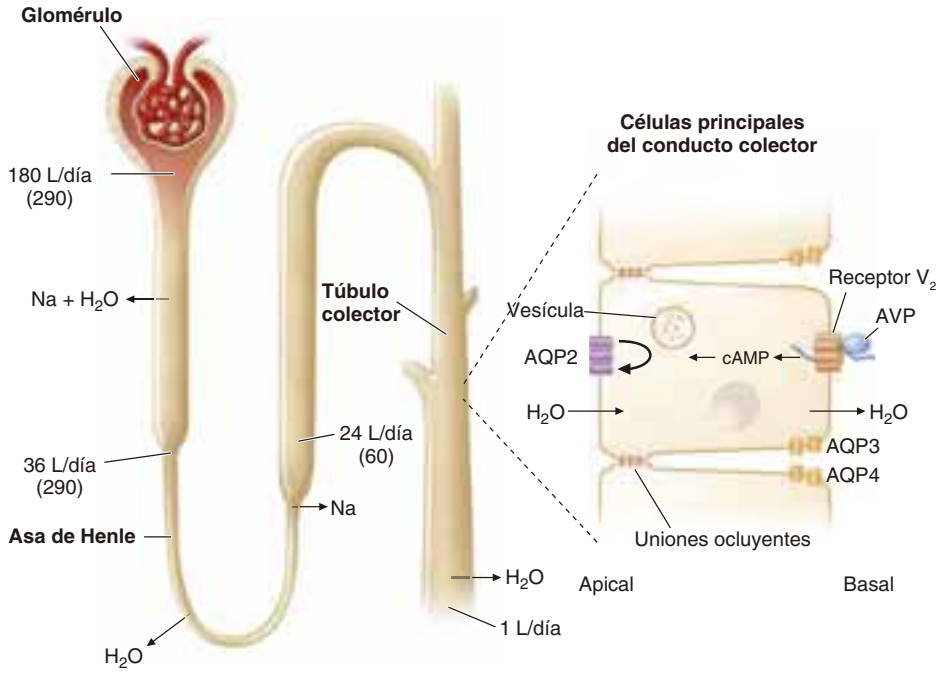


FIGURA 404-2. Efecto antidiurético de la vasopresina (AVP), en la regulación del volumen de orina. En el típico adulto de 70 kg los riñones filtran cerca de 180 L de plasma/día y de esta cantidad aproximadamente 144 L (80%) se reabsorben por mecanismos isoosmóticos en el túbulo proximal y otros 8 L (4 a 5%) se reabsorben sin solutos en la rama descendente del asa de Henle. El resto se diluye hasta llegar a una osmolaridad aproximada de 60 mmol/kg por reabsorción selectiva de sodio y cloruro en la rama ascendente. En caso de no haber AVP, la orina que pasa por el asa lo hace sin modificaciones, en gran medida a través de los túbulos distales y colectores, y ello origina la máxima diuresis hídrica. En presencia de AVP el agua sin solutos se reabsorbe por mecanismos osmóticos a través de las células principales de los conductos colectores, con lo cual se excreta un volumen mucho menor de orina concentrada. Dicho efecto antidiurético es mediado por el receptor V_2 acoplado a proteína G, que incrementa el nivel de AMP cíclico intracelular y con ello induce la traslocación de los conductos hídricos de acuaporina 2 (AQP2) en la membrana apical. El incremento resultante de la permeabilidad permite una penetración de agua, que difunde en la célula a través de los conductos hídricos AQP3 y AQP4 a la superficie basal-lateral. El índice neto de flujo a través de las células depende del número de conductos hídricos AQP2 en la membrana apical y la intensidad del gradiente osmótico entre el líquido tubular y la médula renal. Las uniones ocluyentes en la superficie lateral de las células impiden el flujo hídrico no regulado.

(cuadro 404-1). La DI hipofisaria, causada por intervenciones en la neurohipófisis o en sitios vecinos suele presentarse en término de 24 h. Después de unos días, puede transformarse en un periodo de dos a tres semanas de antidiuresis inapropiada, y como paso siguiente la DI puede reaparecer permanentemente en forma repetitiva. Se conocen cinco formas genéticas de DI hipofisarias. Con mucho, la más frecuente se transmite por un mecanismo dominante autosómico y se produce por mutaciones de la región modificadora de un alelo del gen de AVP-neurofisina II (o *AVP-NPII*). Todas las mutaciones alteran uno o más aminoácidos que son de importancia decisiva para el procesamiento preciso, el plegamiento de la prohormona o ambas funciones, y con ello interfiere en su biodestinación a través del retículo endoplásmico. El precursor mutante con plegamiento erróneo se acumula e interfiere en la producción de AVP por parte del alelo normal, lo que al final destruye las neuronas magnocelulares en las que se origina. La deficiencia de AVP y la DI por lo común no se producen en el periodo neonatal sino que lo hacen poco a poco en un lapso de varios meses o años y evolucionan desde las formas parciales a las graves con ritmos diferentes, según la mutación. La deficiencia de AVP, una vez corroborada, es permanente, pero por razones desconocidas la DI a veces mejora o muestra remisión espontánea en la etapa media tardía de la vida. Al parecer no hay afectación de las neuronas parvocelulares que elaboran AVP, ni de las neuronas magnocelulares que sintetizan la oxitocina. Se conocen también formas recesivas autosómicas raras de DI hipofisaria. Una de ellas proviene de la mutación inactivadora en el segmento de AVP del gen; otra es causada por una gran deleción que abarca la mayor parte del gen de AVP y secuencias reguladoras en la región intergénica. La tercera forma es causada por mutaciones del gen *WFS1* causante del síndrome de Wolfram (DI, diabetes mellitus, atrofia óptica y sordera nerviosa [DIDMOAD, *DI, Diabetes mellitus, Optic Atrophy* y *neural Deafness*]). También se ha descrito una forma recesiva ligada al X vinculada con una región Xq28.

La deficiencia primaria de vasopresina plasmática también puede ser consecuencia de intensificación del metabolismo por acción de una aminopeptidasa *N*-terminal producida por la placenta, conocida como *DI gestacional* porque los signos y los síntomas se manifiestan durante el embarazo y suelen mostrar remisión semanas después del parto.

Las deficiencias secundarias de la secreción de AVP son consecuencia de inhibición por ingesta excesiva de líquidos; se les conoce como *polidipsia primaria* y se dividen en tres subcategorías. Una de ellas, la *DI dipsógena*, se caracteriza por sed inapropiada ocasionada por disminución en el punto umbral del mecanismo osmorregulador. A veces se presenta con enfermedades multifocales del encéfalo como neurosarcoide, meningitis tuberculosa y esclerosis múltiple, pero suele ser idiopática. El segundo subtipo, la *polidipsia psicógena*, no se acompaña de sed y la urgencia hídrica al parecer es un signo de psicosis o un trastorno obsesivo-compulsivo. El tercer subtipo, *polidipsia yatrógena*, es consecuencia de supuestas recomendaciones de incrementar la ingesta de líquidos en beneficio de la salud.

Las deficiencias primarias de la acción antidiurética de AVP originan *DI nefrógena*. La forma genética más común se transmite por un mecanismo ligado al X semirrecesivo. Se produce por mutaciones en la región codificadora del gen del receptor V_2 que aminora la biodestinación, la unión con ligando y el receptor mutante, o ambos elementos. Se conocen también formas recesiva o dominante autosómica de DI nefrógena. Son causadas por mutaciones del gen *AQP2* que originan defectos completos o parciales en la biodestinación y función de los conductos hídricos que median la antidiuresis en los túbulos distal y colector del riñón.

Las deficiencias secundarias de la respuesta antidiurética a AVP son consecuencia de la poliuria en forma intrínseca. Son ocasionadas por la eliminación del gradiente de concentración medular, la supresión de la función de acuaporina, o por ambos factores. El trastorno muestra resolución 24 a 48 h después de que se corrigió la poliuria, pero puede complicar la interpretación de algunos estudios inmediatos utilizados para el diagnóstico diferencial.

Fisiopatología En DI hipofisaria, gestacional o nefrógena, la poliuria origina un decremento pequeño (1 a 2%) del agua corporal y un aumento correspondiente en la osmolaridad plasmática y en la natremia, que estimula la sed e induce un incremento compensador en la ingesta de agua. Como resultado, *no surgen la hiponatremia y otros signos físicos de deshidratación (según datos de laboratorio), salvo que la persona posea también un defecto en el mecanismo de la sed o no incremente su ingesta de líquidos por alguna otra razón.*

CUADRO 404-1 Causas de diabetes insípida

Diabetes insípida hipofisaria
Adquirida
- Traumatismo craneoencefálico (no penetrante y penetrante) que incluye cirugía en hipófisis
- Neoplasias
  - Primaria
    - Craneofaringioma
    - Adenoma hipofisario (suprasillar)
    - Disgerminoma
    - Meningioma
  - Metástasis (de neoplasias de pulmón, mamas)
  - Hematológicas (linfoma, leucemia)
- Granulomas
  - Sarcoidosis
  - Histiocitosis
  - Xantoma diseminado
- Infecciosas
  - Meningitis crónica
  - Encefalitis viral
  - Toxoplasmosis
- Inflamatorias
  - Infundibuloneurohipofisitis linfocítica
  - Granulomatosis con poliangiítis (síndrome de Wegener)
  - Lupus eritematoso
  - Esclerodermia
- Toxinas químicas
  - Tetrodotoxina
  - Veneno de víbora
- Vasculares
  - Síndrome de Sheehan
  - Aneurismas (carótida interna)
  - Derivación aortocoronaria
  - Encefalopatía hipóxica
- Idiopáticas

Malformaciones congénitas
- Displasia septo-óptica
- Defectos de la línea media craneofaciales
- Holoprosencefalia
- Hipogenesia, ectopia de hipófisis

Genéticas
- Dominante autosómico (*Gen de AVP-neurofisina)*
- Recesivo autosómico
- Tipo A (*gen de AVP-neurofisina*)
- Tipo B (*gen de AVP-neurofisina*)
- Tipo C (*de Wolfram[4P-WFS1*])
- Recesivo ligado al X (Xq28)

Diabetes insípida gestacional
Embarazo (segundo y tercer trimestres)

Diabetes insípida nefrógena
Adquirida
- Fármacos
  - Litio
  - Demeclociclina
  - Metoxiflurano
  - Anfotericina B
  - Aminoglucósidos
  - Cisplatino
  - Rifampicina
  - Foscarnet
- Metabólicas
  - Hipercalcemia
  - Hipercalciuria
  - Hipopotasemia
- Obstrucción (ureteral o uretral)
- Vasculares
  - Enfermedad y rasgos drepanocíticos
  - Isquemia (necrosis tubular aguda)
- Granulomas
  - Sarcoidosis
- Neoplasias
  - Sarcoma
- Infiltración
  - Amiloidosis
- Idiopática

Genética
- Recesiva ligada al X (*receptor-gen 2 de AVP*)
- Recesiva autosómica (*gen del AQP2*)
- Dominante autosómica (*gen del AQP2*)

Polidipsia primaria
Adquirida
- Psicógena
  - Esquizofrenia
  - Trastorno obsesivo-compulsivo
- Dipsógena (sed anormal)
  - Granulomas (sarcoidosis)
  - Infecciosa (meningitis tuberculosa)
  - Traumatismo craneoencefálico (no penetrante y penetrante)
  - Desmielinización (esclerosis múltiple)
  - Fármacos
  - Idiopática
  - Yatrógena

En la DI hipofisaria y la nefrógena, la intensidad del defecto en la secreción o la acción de AVP, varían de forma significativa de un paciente a otro. En algunas situaciones, el defecto es tan abrumador que no puede ser superado incluso por algún estímulo intenso como la náusea o la deshidratación grave. En otros, el defecto de la secreción o la acción de AVP es incompleto, y estímulos insignificantes, como la privación hídrica durante pocas horas, el tabaquismo o la reacción vasovagal, pueden incrementar la osmolaridad en la orina y llevarla incluso a 800 mosmol/L. Sin embargo, incluso si los defectos son parciales, es subnormal la relación de la osmolaridad de la orina con AVP plasmática en personas con DI nefrógena **(fig. 404-3*A*)** o de AVP plasmática/osmolaridad plasmática y natremia en pacientes con DI hipofisaria subnormal **(fig. 404-3*B*)**.

En la polidipsia primaria, la patogenia de la polidipsia y la poliuria es contraria a la que priva en DI hipofisaria, nefrógena y gestacional. En la polidipsia primaria, alguna alteración de la esfera cognitiva o el mecanismo de la sed origina ingesta excesiva de líquidos y un incremento del agua corporal que aminora la osmolaridad plasmática/natremia, la secreción de AVP y la concentración de orina. A su vez, la dilución de la orina ocasiona un incremento compensador de la excreción de agua libre por la orina que por lo común rebasa el incremento en la ingesta y estabiliza la osmolaridad plasmática/natremia a un nivel que está solamente 1 a 2% por debajo de la cifra basal. Por tanto, son poco frecuentes la hiponatremia o la sobrehidratación clínicamente apreciables, salvo que la polidipsia sea muy intensa o algún fármaco perturbe la diuresis hídrica compensadora, o alguna enfermedad que estimule o remede el efecto antidiurético de AVP endógena. Por lo general, el incremento de la osmolaridad plasmática y la natremia generados por la privación de líquidos o la venoclisis de solución salina hipertónica, hace que se incremente la AVP plasmática. Sin embargo, el incremento resultante en la concentración de orina suele ser subnormal porque la poliuria en sí misma disminuye de forma temporal la capacidad del riñón para concentrar la orina. De este modo, el nivel máximo de osmolaridad de orina alcanzado durante la privación hídrica suele ser idéntico al observado en individuos con DI hipofisaria o nefrógena parcial.

Diagnóstico diferencial Cuando se desarrollan manifestaciones como polaquiuria, enuresis, nicturia, sed persistente o todas estas alteraciones en conjunto, y no hay glucosuria, es necesario valorar la posibilidad de DI al reunir orina durante 24 h con una ingesta de líquido a discreción. Si el volumen rebasa los 50 mL/kg al día (3 500 mL en un varón de 70 kg) y la osmolaridad no alcanza los 300 mosmol/L se confirma la presencia de DI y es necesario estudiar todavía más al paciente para identificar el tipo de trastorno, y así escoger el tratamiento apropiado.

En ocasiones se deduce el tipo de DI a partir del entorno clínico o los antecedentes personales. A pesar de ello, con frecuencia no se cuenta con tal información, es ambigua o desorientadora, y se necesitan otras estrategias para llegar al diagnóstico diferencial. Si la osmolaridad plasmática y la natremia basales están dentro de límites normales, el método tradicional es conocer el efecto de la privación de líquidos y la inyección de hormona antidiurética en la osmolaridad de la orina. Tal procedimiento basta para el diagnóstico diferencial *si* la privación de líquidos intensifica la osmolaridad plasmática y la natremia por arriba de los límites normales *sin* inducir la concentración de la orina. En tal situación, se descartarán la polidipsia primaria y los defectos parciales en la secreción y acción de la vasopresina, y el efecto que tiene la inyección de 2 µg de la desmopresina, análogo de AVP en la osmolaridad de la orina, e indica que el paciente tiene DI hipofisaria grave o DI nefrógena grave. Sin embargo, esta estrategia tiene valor diagnóstico escaso o nulo si la privación del líquido origina concentración de la orina, porque los incrementos en la osmolaridad de ella obtenidos antes y después de inyectar la desmopresina son similares en pacientes con DI hipofisaria (*parcial*), DI nefrógena (*parcial*) y polidipsia primaria. Los trastornos en cuestión se diferencian al medir la vasopresina plasmática durante la privación de líquidos y vincularla con el nivel simultáneo de osmolaridad de plasma y orina (fig. 404-3). Sin embargo, con esta técnica no siempre se puede diferenciar de forma nítida entre DI hipofisaria parcial y polidipsia primaria, salvo que se haga la medición cuando la osmolaridad plasmática y la natremia estén en límites normales o por arriba de los mismos. Dicha concentración es difícil de alcanzar por medio de la sola privación de líquidos, una vez que se produce la concentración de orina. En consecuencia, por lo común es necesario emprender venoclisis breve de solución salina al 3% (0.1 mL/kg por minuto durante 60 a 90 min) y repetir la medición de AVP plasmática.

Una forma más sencilla pero igualmente fiable para diferenciar entre DI hipofisaria, DI nefrógena y polidipsia primaria, es medir AVP plasmática basal para saber si se necesita practicar resonancia magnética cerebral (MRI, *magnetic resonance imagin*) y si es suficiente para el diagnóstico **(fig. 404-4)**. Si la AVP plasmática es normal después de que el sujeto ingiere *a discreción líquidos* o está aumentada (>1 pg/mL) cuando se le mide por alguna técnica sensible y específica, se podrá descartar la polidipsia primaria y la DI hipofisaria, y confirmar el diagnóstico de DI nefrógena; si se desea, por un lapso de prueba extrahospitalario de uno a dos días a base de desmopresina. Sin embargo, si es baja la cifra basal de AVP plasmática o no se le detecta (<1 pg/mL) es muy poco probable que exista DI nefrógena y se puede utilizar MRI del cerebro para diferenciar entre DI hipofisaria y polidipsia primaria. En casi todos los adultos y niños sanos, la neurohipófisis emite una señal hiperintensa visible en imágenes mesosagitales con ponderación de T1. Esta "zona brillante" casi siempre se detecta en sujetos con polidipsia primaria, pero siempre desaparece o es poco irregular en

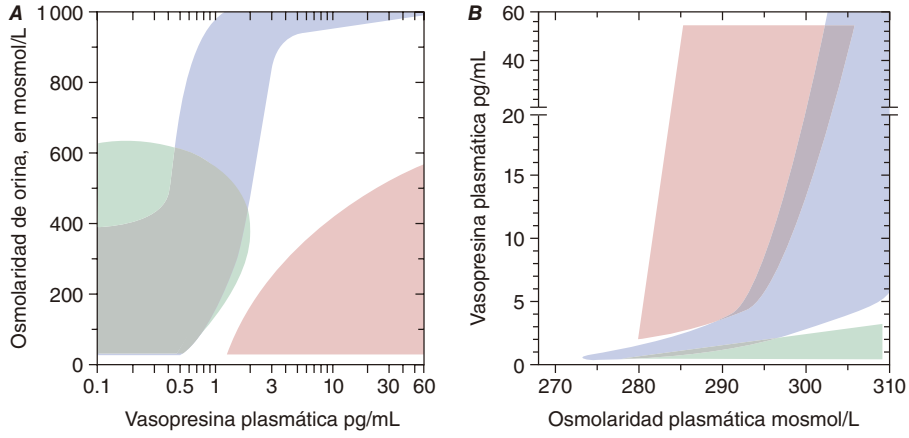


FIGURA 404-3. Relación de AVP plasmática con osmolaridad de orina (*A*) y osmolaridad plasmática (*B*) antes de la prueba de privación hídrica/venoclisis con solución salina hipertónica y durante la prueba en pacientes que muestran normalidad o polidipsia primaria (***zonas azules***), diabetes insípida hipofisaria (***zonas verdes***) o diabetes insípida nefrógena (***zonas rosas***).

individuos con DI hipofisaria, incluso si su deficiencia de AVP es parcial. La MRI también es útil para identificar alteraciones que ocasionan DI hipofisaria o la forma dipsógena de la polidipsia primaria (fig. 404-2). El principal obstáculo es que la MRI no es una técnica fiable para usarla en el diagnóstico diferencial de DI en personas con el síndrome de silla turca vacía, porque de manera típica no genera la zona brillante, incluso cuando la secreción de AVP y la acción de ella son normales. Tampoco se puede usar MRI para diferenciar entre DI hipofisaria y DI nefrógena porque muchos sujetos con esta última variedad no muestran la zona brillante neurohipofisaria, tal vez porque muestran un índice grande de secreción alterado y recambio de AVP.

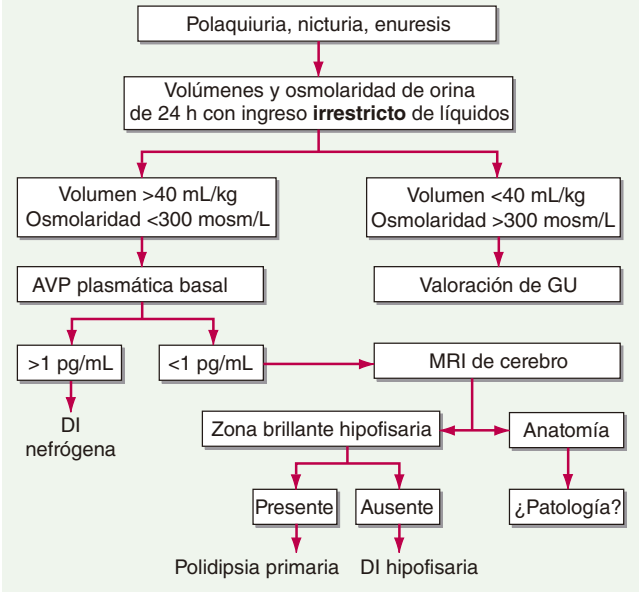


FIGURA 404-4. Algoritmo simplificado para el diagnóstico diferencial de diabetes insípida. Si los síntomas sugieren diabetes insípida (DI), es importante diferenciar dicho síndrome, de alguna alteración genitourinaria (GU) al medir el volumen y la osmolaridad de orina de 24 h con el sujeto sometido a ingreso de líquidos sin restricciones. Si se confirma la existencia de DI, habrá que medir en forma basal en el plasma la vasopresina (AVP) con el sujeto sometido a ingreso de líquidos sin restricciones. Si la AVP es normal o aumentó (>1 pg/mL), probablemente el paciente tiene DI nefrógena. Sin embargo, si el nivel plasmático de AVP es pequeño o no detectable, la persona tendrá DI hipofisaria o polidipsia primaria. En uno u otro caso, se podrá realizar MRI del cerebro para diferenciar entre uno y otro cuadros mencionados, para dilucidar si es visible una zona brillante normal en la neurohipófisis, en las imágenes mesosagitales con ponderación de T1. Además, habrá que examinar la anatomía de la zona hipofisaria/hipotalámica con MRI en busca de signos patológicos que en ocasiones originan DI hipofisaria con la forma dipsógena de polidipsia primaria. La MRI no es un método fiable para el diagnóstico diferencial, salvo que se haya descartado DI nefrógena, porque tampoco se produce la zona brillante, es pequeña o muy débil en tal trastorno.

Si no se cuenta con MRI, o cuantificaciones de AVP, o no se dispone de ambas técnicas, que posean la sensibilidad y la especificidad necesarias, y sea impráctica o indeseable una prueba de privación de líquidos, la tercera forma para diferenciar entre DI hipofisaria y nefrógena y la polidipsia primaria es un lapso de prueba a base de desmopresina. El lapso en cuestión debe realizarse con medición seriada y muy minuciosa del sodio sérico y también de la diuresis, de preferencia en un hospital, porque la desmopresina originará hiponatremia en término de 8 a 24 h si el paciente tiene polidipsia primaria.

TRATAMIENTO DIABETES INSÍPIDA

Los signos y los síntomas de DI hipofisaria no complicada se eliminan por medio del tratamiento con desmopresina (DDAVP), análogo sintético de AVP (figura 404-1). La DDAVP actúa de manera selectiva en los receptores V2 para incrementar la concentración de orina y disminuir el flujo de dicho líquido en una forma que depende de la dosis. La DDAVP también es más resistente a la degradación que AVP, y su duración de acción es tres a cuatro veces mayor. Tal sintético análogo se puede administrar por inyección IV o SC, inhalación nasal o VO, por medio de un comprimido de disolución rápida. Las dosis necesarias para controlar DI hipofisaria varían en grado extremo según el paciente y la vía de administración. Sin embargo, en adultos, varían de 1 a 2 µg diarios o c/12 h por inyección; 10-20 µg c/12 h o c/8 h por nebulización nasal; o 100-400 µg c/12 h o c/8 h al día VO. La antidiuresis comienza en forma rápida y varía desde 15 min después de la inyección a 60 min después de la administración oral. Cuando se administra en una dosis que normaliza la osmolaridad de orina de 24 h (400 a 800 mosmol/L) y el volumen (15 a 30 mL/kg), DDAVP ocasiona un incremento leve (1 a 3%) en el agua corporal total y una disminución de la osmolaridad plasmática/natremia que elimina con prontitud la sed y la polidipsia **(fig. 404-5)**. Como consecuencia, el equilibrio hídrico se conserva dentro de los límites normales. No surge hiponatremia salvo que el volumen de orina disminuya en exceso (a menos de 10 mL/kg al día) o sea excesiva la ingesta de líquido por alguna alteración acompañante en el mecanismo de la sed o las funciones cognitivas. Por fortuna, las alteraciones en la sed son raras, y si se enseña al paciente a beber líquidos sólo cuando tenga sed verdadera, se podrá administrar en forma segura DDAVP en dosis suficientes para normalizar la diuresis (cerca de 15 a 30 mL/kg al día) sin necesidad de permitir el escape intermitente para evitar la intoxicación hídrica.

La polidipsia primaria no puede tratarse de forma inocua con DDAVP o con cualquier otro antidiurético, porque al eliminar tal síntoma no se elimina la urgencia de beber líquidos. Como consecuencia, ocasiona de forma invariable hiponatremia, otros signos de intoxicación hídrica o todo este conjunto de signos, por lo común en término de 8 a 24 h si se normalizó totalmente el volumen producido de orina. No existe una forma siempre eficaz de corregir la polidipsia exógena o psicógena, pero la forma yatrógena puede mejorar con la enseñanza del paciente. Para llevar al mínimo el riesgo de intoxicación hídrica hay que plantear advertencias a todos los pacientes en cuanto al uso de otros

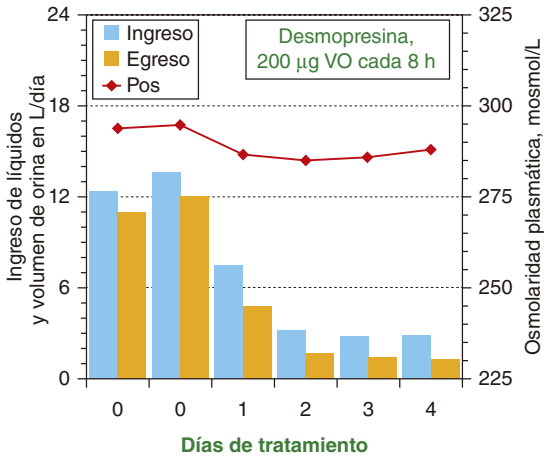


FIGURA 404-5. Efecto de la administración de desmopresina en el ingreso de líquidos (***barras azules***) volumen de orina (***barras naranjas***) y osmolaridad plasmática (***líneas rojas***) en una persona con diabetes insípida hipofisaria sin complicaciones. Adviértase que el tratamiento disminuye con rapidez el ingreso de líquidos y el volumen de orina a lo normal, con un incremento mínimo en el agua corporal, como se manifiesta por la disminución leve de la osmolaridad plasmática.

fármacos como los diuréticos tiazídicos o la carbamazepina (tegretol) que entorpecen de manera directa o indirecta la excreción de orina libre de agua.

El tratamiento con dosis corrientes de DDAVP no se modifica por la poliuria y la polidipsia de la DI nefrógena. Si la resistencia es parcial, se puede superar con el uso de dosis 10 veces mayores, pero tal maniobra es demasiado costosa e incómoda para utilizarla por tiempo prolongado. Sin embargo, el tratamiento con dosis corrientes de un diurético tiazídico, amilorida (o ambos elementos) junto con una dieta hiposódica y un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas (como indometacina) por lo común aplaca 30 a 70% la poliuria y la polidipsia, y puede eliminarla del todo en algunos pacientes. Los efectos secundarios como la hipopotasemia y la irritación gástrica se llevan al mínimo con el uso de amilorida o potasio complementario o por la ingestión de los fármacos junto con los alimentos.

HIPERNATREMIA HIPODÍPSICA

El incremento de la osmolaridad plasmática/natremia por arriba de los límites normales (hipernatremia hipertónica) se origina por disminución del agua corporal total o aumento en el sodio corporal total. La primera situación es consecuencia de que el sujeto no ha ingerido suficiente líquido para reponer el excretado en forma normal o demasiado intenso por orina o por pérdidas insensibles. La ingesta deficiente puede provenir de privación de agua o ausencia de sed (hipodipsia). La causa más común del incremento en el sodio corporal total es el hiperaldosteronismo primario (cap. 406). En contadas ocasiones es consecuencia de la ingestión de solución salina hipertónica en la forma de agua de mar o una fórmula para lactantes preparada de manera inadecuada. Sin embargo, incluso en estas variantes de la hipernatremia también contribuye la ingesta inadecuada de agua. Este capítulo se orienta a la exposición de la hipernatremia hipodípsica, que es la forma de este trastorno por exceso, causado por un defecto primario en el mecanismo de la sed.

Manifestaciones clínicas La hipernatremia hipodípsica es un síndrome caracterizado por deshidratación hipertónica crónica o recidivante. La intensidad de la hipernatremia varía de forma amplia y por lo común se acompaña de signos de hipovolemia, como taquicardia, hipotensión postural, hiperazoemia, hiperuricemia e hipopotasemia por aldosteronismo secundario. También pueden surgir debilidad muscular, dolor, rabdomiólisis, hiperglucemia, hiperlipidemia e insuficiencia renal aguda. El sujeto a veces muestra obnubilación o coma, pero por lo común no se detectan. A pesar de que los niveles plasmáticos de AVP son bajos de forma considerable, no se manifiesta DI como cuadro inicial, pero puede surgir durante la rehidratación conforme se normalizan la volemia, la presión arterial y la osmolaridad/natremia plasmáticas y disminuya todavía más la AVP plasmática.

Etiología La hipodipsia suele depender de hipogenesia o destrucción de los osmorreceptores en la adenohipófisis, que regulan la sed. Dichos defectos son consecuencia de diversas malformaciones congénitas de estructuras en la línea media del encéfalo o pueden ser adquiridos por enfermedades como oclusiones de la arteria comunicante anterior, tumores primarios o metastásicos del hipotálamo, traumatismo craneoencefálico, cirugía, enfermedades granulomatosas como la sarcoidosis e histiocitosis, sida y encefalitis por citomegalovirus. Por su proximidad, también hay afectación de los osmorreceptores que regulan la secreción de AVP. Como consecuencia, casi no reacciona la secreción de AVP o no lo hace, a la estimulación hiperosmótica (fig. 404-6), pero en casi todos los casos aumenta normalmente con estímulos no osmóticos como náusea o gran disminución de la volemia o la presión arterial, lo cual denota que la neurohipófisis está intacta.

Fisiopatología La hipodipsia hace que la persona no ingiera suficiente agua y con ello no repone las pérdidas renales o extrarrenales obligadas. Como consecuencia, la osmolaridad plasmática y la natremia suelen aumentar a concentraciones extraordinariamente grandes antes de que se detecte el problema. En muchos casos, contribuye en grado pequeño a la deshidratación (si es que lo hace) la pérdida de agua por orina, porque AVP sigue siendo secretada en cantidades pequeñas necesarias para concentrar la orina. En algunos pacientes la situación al parecer proviene de la estimulación hipovolémica, la destrucción incompleta de los osmorreceptores de AVP o de ambos factores, porque disminuye AVP plasmática y surge DI durante la rehidratación (fig. 404-6). Sin embargo, en otros casos,

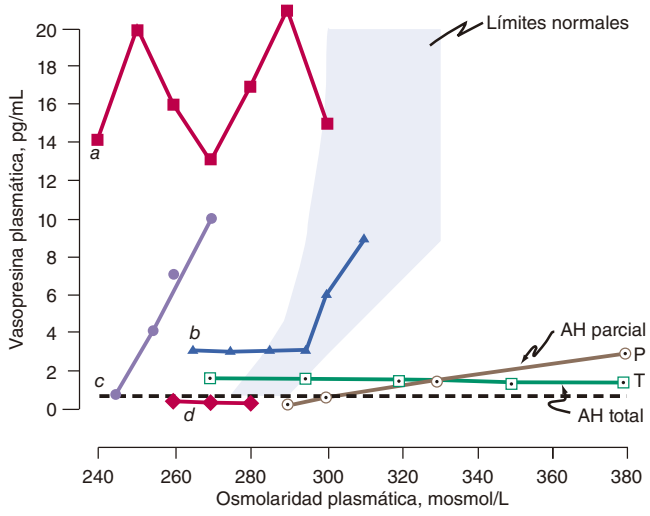


FIGURA 404-6. Heterogeneidad de la disfunción osmorreguladora en la hipernatremia adipsica (AH) del síndrome de antidiuresis inapropiada (SIAD). Cada línea muestra de forma esquemática la relación de la vasopresina plasmática (AVP) con la osmolaridad plasmática durante la carga hídrica, la introducción de solución salina al 3% en goteo o ambas maniobras, en el individuo con AH (***símbolos abiertos***) o SIAD (***símbolos cerrados***). El área sombreada denota los límites normales de la relación. La línea de guiones horizontales indica el nivel de AVP plasmática por debajo del cual no se detecta la hormona y no surge la concentración de orina. Las líneas P y T representan pacientes con una deficiencia selectiva en la osmorregulación de la sed y AVP que es parcial (○) o total (□). En este último caso, AVP plasmática no cambió en reacción a los incrementos o decrementos de la osmolaridad plasmática, sino que quedó dentro del límite suficiente para concentrar la orina, incluso si la sobrehidratación ocasionaba hiponatremia hipotónica. A diferencia de ello, si la deficiencia de la osmorregulación es parcial (○), la rehidratación del paciente suprime AVP plasmática a concentraciones que originan dilución de orina y poliuria antes de que disminuyan a lo normal la osmolaridad plasmática y la natremia. Las líneas *a-d* representan diferentes defectos en la osmorregulación de AVP plasmática observados en pacientes de SIADH o SIAD. En *a* (■), hay incremento extraordinario de AVP plasmática y fluctúa de forma amplia sin relación con los cambios en la osmolaridad plasmática, lo cual denota pérdida completa de la osmorregulación. En *b* (▲) AVP plasmática permanece fija en un nivel un poco alto hasta que la osmolaridad plasmática alcanza las concentraciones normales y en cada punto comienza a aumentar de manera apropiada, lo cual denota un defecto selectivo en el componente inhibidor del mecanismo osmorregulador. En *c* (●), AVP plasmática aumenta en correlación íntima con la osmolaridad plasmática, aunque esta última llegue a índices normales, lo cual denota un reajuste en sentido descendente del osmostato. En *d* (◆), AVP plasmática al parecer es osmorregulada de forma normal, lo cual sugiere que la antidiuresis inapropiada se origina por otra irregularidad.

AVP plasmática no disminuye durante la rehidratación, incluso si la persona está sobrehidratada. Como consecuencia, se produce un síndrome de hiponatremia idéntico al de la antidiuresis inapropiada, y ello sugiere que los osmorreceptores de AVP generan por lo general estímulos inhibidores y activadores de la neurohipófisis y los pacientes no pueden ya estimular o suprimir osmóticamente la secreción tónica de la hormona, porque ambos tipos de estímulos han sido eliminados de forma total por las mismas alteraciones que destruyeron el mecanismo osmorregulador de la sed. En unos cuantos enfermos también se destruye la neurohipófisis, lo cual culmina en una combinación de DI hipofisaria crónica e hipodipsia, que es particularmente difícil de tratar y corregir.

Diagnóstico diferencial Por lo común se puede diferenciar a la hipernatremia hipodípsica, de otras causas de consumo inadecuado de líquidos (como coma, parálisis, sujeción física, no contar con agua potable), por los antecedentes clínicos y el entorno. Prácticamente confirman el diagnóstico la identificación de periodos previos, negación de la sed e incapacidad de ingerir líquidos de forma espontánea o los tres factores de consumo, cuando el paciente está consciente, sin restricciones físicas ni hipernatremia. Ésta se origina por retención o ingesta excesiva de sodio se diferencia por la presencia de sed y también por los signos físicos y de estudios de laboratorio de hipervolemia y no de hipovolemia.

TRATAMIENTO HIPERNATREMIA HIPODÍPSICA

La hipernatremia hipodípsica debe tratarse por la ingestión de agua si la persona está alerta y colabora, o por la introducción endovenosa de soluciones hipotónicas (solución salina al 0.45% o solución glucosada al 5% en agua), en caso de que el enfermo esté obnubilado y que no colabore. Es posible calcular la cantidad libre en litros necesaria para corregir la deficiencia (ΔFW) a partir de la cifra de peso corporal en kg (BW), y la concentración sérica de sodio en mmol/L (S_{Na}), con la fórmula $\Delta FW = 0.5\ BW \times ([S_{Na} - 140]/140)$. Si aumenta la glucosa sérica (S_{GLU}) hay que corregir S_{Na} medida a (S_{Na}*), con la fórmula $S_{Na}* = S_{Na} + ([S_{Glu} - 90]/36)$. Es importante administrar en un lapso de 24 a 48 h la cantidad anterior, a la que se agregará el aporte para cubrir las pérdidas insensibles continuas y por la orina. Es esencial la medición seriada y minuciosa de la natremia y también la ingesta de líquidos y la diuresis, porque con arreglo a la extensión de la deficiencia de osmorreceptores, algunos pacientes terminarán por mostrar DI por deficiencia de AVP, que obligue a administrar DDAVP hasta la rehidratación completa; otros enfermos terminarán por presentar hiponatremia y un síndrome similar al de antidiuresis inapropiada (SIAD, *syndrome of inappropriate antidiuresis*) en caso de sobrehidratación. En caso de producirse hiperglucemia, hipopotasemia o ambas, habrá que aplicar suplementos de insulina, de potasio o de ambas sustancias, con la esperanza de interrumpir su uso poco después de completar la rehidratación. Habrá que medir con detalle y en forma seriada urea/creatinina plasmáticos en busca de signos de insuficiencia renal aguda causada por la rabdomiólisis, la hipovolemia y la hipotensión.

Una vez que el paciente quedó rehidratado, hay que realizar MRI del cerebro y estudios de la función de la adenohipófisis en busca de la causa y los efectos colaterales en otras funciones hipotalámicas. Es importante emprender un plan terapéutico a largo plazo para evitar o llevar al mínimo la reaparición del desequilibrio de líquidos y electrolitos. Debe incluir un método práctico para regular el egreso de líquidos con arreglo a variaciones en el equilibrio o balance de agua, como lo denotan cambios en el peso corporal o sodio sérico, cuantificado por analizadores de monitoreo en el hogar. Recetar o realizar un ingreso constante de líquidos no es una medida eficaz y puede ser peligrosa porque no toma en consideración las enormes variaciones incontroladas en la pérdida insensible que de forma inevitable son consecuencia de cambios en la temperatura ambiente y la actividad física.

HIPONATREMIA POR ANTIDIURESIS INAPROPIADA

La disminución en la osmolaridad plasmática/natremia por debajo de límites normales (hiponatremia hipotónica) proviene de tres tipos de desequilibrio de sodio y agua: 1) incremento en el agua corporal total que rebasa el aumento del sodio corporal total (hiponatremia hipervolémica); 2) disminución del sodio corporal en grado mayor que el decremento del agua orgánica (hiponatremia hipovolémica), o 3) aumento en el agua corporal con cambios mínimos o nulos en el sodio orgánico (hiponatremia euvolémica) (cap. 63). Las tres formas comentadas se acompañan de incapacidad para la dilución total de la orina, y para desencadenar diuresis hídrica en casos de hiponatremia hipotónica. La forma hipervolémica se desarrolla de forma típica en trastornos como insuficiencia congestiva cardiaca grave o cirrosis. La variedad hipovolémica surge por lo común en trastornos como diarrea intensa, abuso de diuréticos o deficiencia de mineralocorticoides. Sin embargo, la hiponatremia euvolémica depende más bien de la expansión de agua corporal total causada por ingreso excesivo de la misma, en una situación en que es defectuosa la dilución urinaria. Los trastornos de la dilución suelen provenir de un defecto en la supresión osmótica de AVP que por lo común tiene dos causas. La primera es un estímulo no hemodinámico como la náusea o la deficiencia de cortisol, que se corrigen de forma rápida con antieméticos o cortisol. La segunda es un defecto primario en la osmorregulación ocasionada por otros trastornos por un cáncer, apoplejía o neumonía, en que es imposible la corrección fácil o rápida; esta última situación suele conocerse como síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH, *syndrome of inappropriate antidiuretic hormone*). Con mucha menor frecuencia, la hiponatremia euvolémica también es consecuencia de activación (independiente de AVP) de los receptores V_2 renales, variante conocida como antidiuresis nefrógena inapropiada o NSIAD (*nephrogenic inappropriate antidiuresis*). En este capítulo se exponen las dos formas de esta última.

Características clínicas La antidiuresis de cualquier causa disminuye el volumen de orina e incrementa su concentración. Si no se acompaña de una disminución correspondiente en el ingreso de líquidos o un aumento en la pérdida insensible, la disminución de la diuresis origina retención excesiva de agua que se expande y que diluye los líquidos corporales. Si la hiponatremia se produce poco a poco o ha estado presente después de varios días, puede ser en gran medida, asintomática. No obstante, en caso de que surja de manera aguda por lo común se acompaña de síntomas y signos de intoxicación hídrica, que pueden incluir cefalea leve, confusión, anorexia, náusea, vómito, coma y convulsiones. La hiponatremia aguda y grave puede ser mortal. Otros signos y síntomas clínicos varían enormemente de acuerdo al tipo de hiponatremia. La forma hipervolémica se caracteriza por edema generalizado y otros signos de extraordinaria expansión volumétrica. El cuadro contrario se observa en la forma hipovolémica. Sin embargo, en SIADH, SIAD y otras formas de hiponatremia euvolémica, no se manifiestan signos netos de expansión o contracción volumétrica.

Etiología En SIADH, la secreción inapropiada de AVP tiene diferentes orígenes. Éstos incluyen producción ectópica de AVP por cáncer pulmonar u otras neoplasias, liberación ectópica inducida por enfermedades o fármacos, y administración exógena de AVP, DDAVP o grandes dosis de oxitocina **(cuadro 404-2)**. Las formas ectópicas son consecuencia de la expresión irregular del gen *AVP-NPII* por cánceres primarios o metástasis. Las formas eutópicas surgen más a menudo en personas con infecciones agudas o apoplejía, pero también se han vinculado con otras muchas enfermedades o lesiones del sistema nervioso. Se desconocen los mecanismos por los cuales las enfermedades en cuestión interfieren en la supresión osmótica de AVP. El defecto en la osmorregulación asume cuatro formas diferentes (fig. 404-6). En una de las más comunes (reajuste del osmostato), la secreción de AVP permanece totalmente reactiva a los cambios en la osmolaridad plasmática/natremia, pero el umbral o punto prefijado del sistema osmorregulador es bajo de forma anómala. Los pacientes en cuestión difieren de los que tienen otros tipos de SIADH, en que pueden suprimir en forma máxima la AVP plasmática y diluir su orina si su ingreso de líquidos es lo suficientemente grande como para aminorar su osmolaridad plasmática, natremia o ambos elementos hasta un nuevo punto prefijado. En casi todos los pacientes, el SIADH es autolimitado y muestra remisión espontánea en término de dos a tres semanas, pero cerca de 10% de los casos son crónicos. Otro subgrupo de menor cuantía (en promedio, 10% del total) muestra antidiuresis inapropiada sin un defecto demostrable en la osmorregulación de AVP plasmática (fig. 404-6). En algunos de los pacientes, prácticamente todos niños de corta edad, la antidiuresis inapropiada puede atribuirse a una mutación activadora estructuralmente del gen del receptor V_2. Esta variante poco común puede denominarse SIAD nefrógena familiar (NSIAD, *nephrogenic SIAD*) para diferenciarla de otras causas posibles del síndrome. La antidiuresis inapropiada en los pacientes en cuestión al parecer es permanente, aunque la hiponatremia es variable y tal vez se debe a diferencias individuales en el ingreso de líquidos.

Fisiopatología La menor supresión osmótica de la antidiuresis ocasiona retención excesiva de agua y dilución de líquidos corporales solamente si

CUADRO 404-2 Causas del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH)

- Neoplasias
  - Carcinomas
    - De pulmón
    - De duodeno
    - De páncreas
    - De ovarios
    - De vejiga, de uréter
  - Otras neoplasias
    - Timoma
    - Mesotelioma
    - Adenoma bronquial
    - Carcinoide
    - Gangliocitoma
    - Sarcoma de Ewing
- Traumatismo craneoencefálico (no penetrante y penetrante)
- Infecciones
  - Neumonía, bacteriana o viral
  - Absceso, pulmonar o cerebral
  - Cavitación (aspergilosis)
  - Tuberculosis, pulmonar o cerebral
  - Meningitis bacteriana o viral
  - Encefalitis
  - Sida
- Vascular
  - Oclusiones y hemorragias cerebrovasculares
  - Trombosis del seno cavernoso
- Neurológicas
  - Síndrome de Gillain-Barré
  - Esclerosis múltiple
  - *Delirium tremens*
  - Esclerosis lateral amiotrófica
  - Hidrocefalia
  - Psicosis
  - Neuropatía periférica
- Malformaciones congénitas
  - Agenesia del cuerpo calloso
  - Labio/paladar hendidos
  - Otros defectos de la línea media
- Metabólicas
  - Porfiria intermitente aguda
- Pulmonar
  - Asma
  - Neumotórax
  - Respiración con presión positiva
- Fármacos
  - Vasopresina o desmopresina
  - Inhibidores de la recaptación de serotonina
  - Oxitocina en dosis altas
  - Vincristina
  - Carbamazepina
  - Nicotina
  - Fenotiacinas
  - Ciclofosfamida
  - Antidepresores tricíclicos
  - Inhibidores de la monoaminooxidasa

el ingreso hídrico rebasa las pérdidas insensibles y la que ocurre por la orina. El ingreso excesivo a veces depende de un defecto acompañante de la osmorregulación de la sed (dipsógeno), pero también puede ser psicógeno o yatrógeno, incluida la administración IV excesiva de soluciones hipotónicas. En el SIADH y otras formas de hiponatremia euvolémica, la disminución de la osmolaridad plasmática/natremia del incremento del volumen extracelular e intracelular es proporcional a la cantidad de agua retenida. Por tal razón, el incremento de 10% del agua corporal (unos 4 L en un adulto de 70 kg) disminuye cerca de 10%, la osmolaridad plasmática y la natremia (alrededor de 28 mosmol/L, o 14 meq/L). El incremento en el agua corporal de tal magnitud rara vez se detecta en la exploración física, pero se refleja en un aumento ponderal de unos 4 kg. En este caso también aumenta la filtración glomerular y la hormona natriurética auricular y suprime la actividad de renina plasmática, con lo cual se intensifica la excreción de sodio por la orina. La reducción resultante del sodio corporal total aminora la expansión del volumen extracelular, pero agrava la hiponatremia y expande todavía más el volumen intracelular; esta última situación agrava la turgencia cerebral y la presión intracraneal, lo que probablemente ocasiona gran parte de las manifestaciones de la intoxicación hídrica aguda. En término de días, dicha turgencia puede ser antagonizada por inactivación o eliminación de solutos intracelulares, con lo cual hay remisión de síntomas a pesar de que persista la hiponatremia.

En el caso de la hiponatremia de tipo I (hipervolémica) o de tipo II (hipovolémica) al parecer la supresión osmótica de la secreción de AVP es antagonizada por un estímulo hemodinámico que es consecuencia de una gran disminución del gasto cardiaco, la volemia eficaz, o ambos elementos. La antidiuresis resultante se intensifica por la disminución de la llegada distal del filtrado glomerular resultado de la mayor reabsorción de sodio en la nefrona proximal. Si la disminución de la diuresis no se acompaña de una reducción correspondiente en la ingesta de agua o un incremento en la pérdida insensible, se ampliarán y diluirán los líquidos corporales, lo cual ocasionará hiponatremia a pesar de que aumente la natremia. A pesar de lo anterior, a diferencia del SIADH y otras formas de hiponatremia euvolémica, disminuye la filtración glomerular y aumenta la actividad de renina plasmática y de aldosterona. Por consiguiente, es poca la excreción de sodio por orina (salvo que se bloquee la reabsorción de sodio por acción de un diurético) y la hiponatremia suele acompañarse de edema, hipopotasemia, hiperazoemia e hiperuricemia. En la hiponatremia de tipo II (hipovolémica) hay retención de sodio y agua como una respuesta compensadora apropiada a la depleción intensa.

Diagnóstico diferencial El SIADH es una entidad cuyo diagnóstico es de exclusión y por lo regular se confirma por datos de anamnesis, exploración física e información básica de estudios de laboratorio. En caso de haber hiperglucemia, su contribución a la disminución del sodio plasmático se conoce por la medición de la osmolaridad plasmática, por un cálculo más preciso de la tonicidad "efectiva" verdadera de líquidos corporales o por corrección del sodio plasmático medido, en busca de la reducción causada por la hiperglucemia, y para ello se usa la fórmula simplificada:

$$P_{Na} \text{ corregido} = P_{Na} \text{ medido} + (P_{glu} - 90)/36$$

En que P_{Na} = sodio plasmático en meq/L y P_{glu}= glucosa plasmática en mg/100 mL.

Si la osmolaridad plasmática/sodio plasmático corregido (o ambos elementos) están por debajo de los límites normales, se produce hiponatremia hipotónica y hay que emprender más valoraciones para conocer su tipo y así realizar tratamiento inocuo y eficaz. La diferenciación en cuestión es factible si se valoran los indicadores clínicos habituales del volumen extracelular del líquido **(cuadro 404-3)**. Si los datos son ambiguos o contradictorios, puede ser útil la medición de actividad de renina plasmática o la *velocidad* o índice de la excreción de sodio por orina *a condición* de que la hiponatremia no esté en la fase de recuperación o dependa de un defecto primario en la conservación renal de sodio, abuso de diuréticos o hipoaldosteronismo hiporreninémico; puede sospecharse la existencia de este último si aumenta el potasio sérico en vez de estar en nivel bajo, como suele observarse en la hiponatremia de tipos I y II. Las mediciones de AVP plasmática no tienen utilidad para diferenciar SIADH, de otros tipos de hiponatremia, porque las concentraciones plasmáticas aumentan de forma semejante en todas estas entidades. En pacientes que cumplen con los criterios clínicos de hiponatremia de tipo III (euvolémica) habrá que medir también el cortisol plasmático matinal, para descartar insuficiencia suprarrenal secundaria. Si tal hormona es normal y no hay antecedentes de náusea y vómito, se confirmará el diagnóstico de SIADH, y habrá que emprender la búsqueda cuidadosa de cáncer pulmonar oculto u otras causas comunes del síndrome (cuadro 404-2).

Hay que sospechar SIAD por la mutación activadora del gen del receptor V_2 si la hiponatremia se manifiesta en un niño o varios miembros de la familia, o es resistente al tratamiento con un vaptano (véase adelante). En ese caso, habrá que medir AVP plasmática para confirmar que mostró supresión apropiada, en tanto persistían la hiponatremia y la antidiuresis, y hay que confirmar la secuencia del gen del receptor V_2 en la medida de lo posible.

TRATAMIENTO HIPONATREMIA

El tratamiento de la hiponatremia difiere con base en el tipo, la intensidad y duración de los síntomas. En el SIADH sintomático y agudo, el objetivo debe ser incrementar la osmolaridad plasmática, el sodio plasmático o ambos elementos, con un ritmo aproximado de 1% por hora, hasta que lleguen a concentraciones cercanas a 270 mosmol/L o 130 meq/L, de forma respectiva. Lo anterior se logra de dos formas. La primera es introducir en goteo solución salina hipertónica (3%) con una velocidad aproximada de 0.05 mL/kg por minuto. El tratamiento anterior tiene la ventaja también de corregir la deficiencia de sodio, que es la causante parcial de la hiponatremia y suele ocasionar diuresis de soluto, con la cual se elimina parte del exceso de agua. El otro tratamiento es disminuir el agua corporal por medio de la administración de un antagonista del receptor 2 de AVP (vaptano), para bloquear el efecto antidiurético de AVP e incrementar el volumen de orina **(fig. 404-7)**. Uno de los vaptanos, el antagonista combinado V_2/V_{1a} (conivaptan) se ha aprobado para el tratamiento intrahospitalario endovenoso, a corto plazo, del SIADH y otros están en diversas fases de refinamiento. Con una u otra estrategia hay que restringir el ingreso de líquido a menos del volumen generado y cuantificar el sodio sérico cuando menos una vez cada 2 h, para asegurar que no aumentó con demasiada rapidez o intensidad. La práctica de tal procedimiento puede ocasionar mielinólisis protuberancial central, un síndrome neurológico agudo

CUADRO 404-3 Diagnóstico diferencial de la hiponatremia basado en la valoración clínica del volumen extracelular (ECFV)

Signos clínicos	Tipo I, hipervolémica	Tipo II, hipovolémica	Tipo III, euvolémica	SIADH, SIAD euvolémicos
Anamnesis				
CHF, cirrosis o nefrosis	Sí	No	No	No
Pérdida de sodio y agua	No	Sí	No	No
Deficiencia de ACTH-cortisol, náusea y vómito o las tres entidades juntas	No	No	Sí	No
Exploración física				
Edema generalizado, ascitis	Sí	No	No	No
Hipotensión postural	Posible	Posible	Posible[a]	No
Datos de estudios de laboratorio				
BUN, creatinina	Nivel alto dentro de lo normal	Nivel alto dentro de lo normal	Nivel bajo dentro de lo normal	Nivel bajo dentro de lo normal
Ácido úrico	Nivel alto dentro de lo normal	Nivel alto dentro de lo normal	Nivel bajo dentro de lo normal	Nivel bajo dentro de lo normal
Potasio sérico	Nivel bajo dentro de lo normal	Nivel bajo dentro de lo normal[b]	Normal[c]	Normal
Urato sérico	Alto	Alto	Bajo	Bajo
Albúmina sérica	Nivel bajo dentro de lo normal	Nivel alto dentro de lo normal	Normal	Normal
Cortisol sérico	Normal-alto	Normal-alto[d]	Bajo[e]	Normal
Actividad de renina plasmática	Alta	Alta	Baja[f]	Baja
Sodio en orina (meq por unidad de tiempo)[g]	Bajo	Bajo[h]	Alto[i]	Alto[i]

[a] La hipotensión postural puede ocurrir en la insuficiencia suprarrenal secundaria (que depende de ACTH) a pesar de que suelen ser normales el volumen extracelular y la aldosterona. [b] El potasio sérico puede ser alto si la hipovolemia depende de la deficiencia de aldosterona. [c] El potasio sérico puede ser bajo si el vómito ocasiona alcalosis. [d] El cortisol sérico es bajo si la hipovolemia proviene de insuficiencia suprarrenal primaria (enfermedad de Addison). [e] El cortisol sérico será normal o alto si las causas son náusea y vómito, y no insuficiencia suprarrenal secundaria. Pendiente de ACTH. [f] La actividad de renina plasmática puede ser alta si la causa es la insuficiencia suprarrenal secundaria (ACTH). [g] El sodio urinario debe expresarse en *velocidad de expresión* y no en la concentración del mismo. En un adulto hiponatrémico la velocidad de excreción >25 meq/día (o 25 μeq/mg) de creatinina debe ser considerada como alta. [h] El índice o la velocidad de excreción de sodio por orina puede ser grande si la hipovolemia proviene de abuso de diuréticos, insuficiencia suprarrenal primaria u otras causas de pérdida de sodio por riñones. [i] El ritmo de excreción de sodio por orina puede ser pequeño si la ingesta es aminorada por síntomas o tratamiento.

Abreviaturas: ACTH, hormona adrenocorticotrópica; BUN, nitrógeno ureico sanguíneo; CHF, insuficiencia congestiva cardiaca; SIAD, síndrome de antidiuresis inapropiada.

que puede ser mortal, caracterizado por cuadriparesias, ataxias y movimientos extraoculares irregulares.

En SIADH mínimamente sintomática, crónica o con ambas características, la hiponatremia puede y debe corregirse de forma gradual; ello se logra al restringir el ingreso total de líquidos a menos de la suma de la pérdida por orina y la insensible. El agua proveniente de los alimentos (300 a 700 mL/día) por lo común se acerca y cubre las pérdidas insensibles basales en adultos, y por ello el objetivo debe ser disminuir la ingesta total a discreción (todos los líquidos) a 500 mL (aproximadamente)

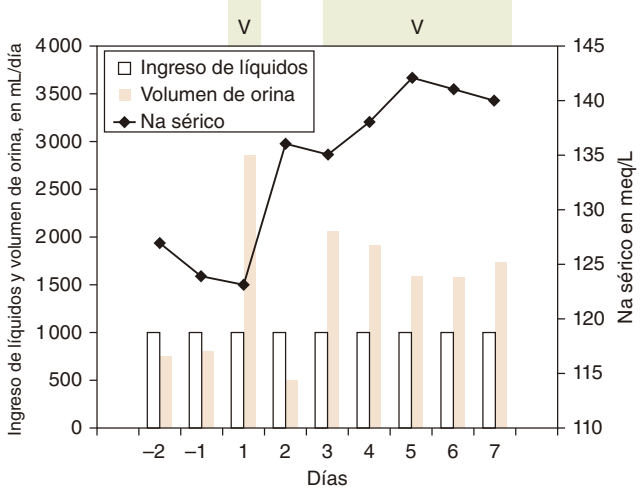


FIGURA 404-7. Efecto de la administración de un vaptano en el equilibrio hídrico en una persona con el síndrome crónico de hormona antidiurética inapropiada (SIADH). Los periodos de administración del vaptano (V) están indicados por los cuadrados verdes en la porción superior. El volumen de orina está indicado por barras naranja. El ingreso de líquido lo señalan las barras abiertas. El ingreso se restringió a 1 L/día durante todo el día. El sodio sérico está indicado por la línea negra. Hay que advertir que el sodio aumentó de forma progresiva cuando el vaptano incrementó el volumen de orina a concentraciones que rebasaron netamente el ingreso de líquidos.

menos que el volumen de orina producida. Suele haber problemas con el cumplimiento de este régimen; incluso si se logra, por lo común sólo disminuye 1 a 2% al día el agua corporal y los incrementos de sodio séricos. En consecuencia, suelen ser convenientes (si no son necesarias) estrategias adicionales. La mejor estrategia para tratar SIADH crónica es la administración por vía oral de un vaptano, tolvaptano o antagonistas V_2 selectivos, que también incrementa la excreción de agua por orina al bloquear el efecto antidiurético de AVP. A veces se necesita una restricción moderada del ingreso de líquidos para tener el control satisfactorio de la hiponatremia. Se ha aprobado para el tratamiento de SIADH sin carácter de urgencia, con dosis intrahospitalarias iniciales. Otras estrategias incluyen el uso de 150 a 300 mg de demeclociclina VO tres o cuatro veces al día o 0.05 a 0.2 mg de fludrocortisona VO dos veces al día. El efecto de la demeclociclina se manifiesta en término de siete a 14 días y proviene de la inducción de una forma reversible de DI nefrógena. Entre los posibles efectos secundarios están fototoxicidad e hiperazoemia. También se necesita el transcurso de una a dos semanas para que ejerza su efecto la fludrocortisona, y ello se debe en parte a la mayor retención de sodio y tal vez a la inhibición de la sed. También intensifica la excreción de potasio por orina, lo cual obliga a veces a sustitución por medio de ajustes de la alimentación o complementos, y puede inducir hipertensión que requiere en ocasiones la interrupción del tratamiento.

En la hiponatremia euvolémica causada por náusea o vómito persistente o deficiencia aislada de glucocorticoides (de tipo III), habrá que corregir con rapidez y en forma completa todas las anomalías al administrar un antiemético o dosis de hidrocortisona para situaciones de gran urgencia (como deficiencia de glucocorticoides). Al igual que ocurre con otros tratamientos, se tendrá gran cuidado al asegurar que la natremia no aumentó con demasiada rapidez o intensidad.

El SIAD por la activación de la mutación del receptor V_2, los antagonistas de V_2 por lo común no bloquean la antidiuresis ni incrementan la osmolaridad/sodio plasmático. En esa situación, se ha señalado que el uso de un diurético osmótico como la urea es eficaz para evitar o corregir la hiponatremia. A pesar de ello, algunos vaptanos pueden ser eficaces en individuos con un tipo diferente de mutación activadora, de modo que la respuesta a dicho tratamiento no es previsible ni diagnóstica.

En la hiponatremia hipervolémica también es apropiada la restricción de líquidos y conlleva moderada eficacia si es posible conservarla. Sin embargo, está contraindicada la venoclisis con solución salina hipertóni-

ca porque incrementa todavía más el sodio corporal total e intensifica el edema y puede desencadenar descompensación cardiovascular. Sin embargo, como ocurre en SIADH, los antagonistas del receptor V_2 también son inocuos y eficaces en el tratamiento de la hiponatremia hipervolémica causada por insuficiencia congestiva cardiaca. En Estados Unidos, la *Food and Drug Administration* ha aprobado el uso del tolvaptano para tal indicación, con la salvedad de que el tratamiento debe emprenderse o iniciarse de nuevo en el hospital. Su empleo también debe limitarse a 30 días cada vez, porque los señalamientos de periodos más largos se acompañan a veces de anomalías en la química sanguínea del hígado.

En la hiponatremia hipovolémica por lo común se corrigen en forma fácil y rápida el defecto en la secreción de V_2 y el equilibrio hídrico al interrumpir la pérdida de sodio y agua, al reponer la deficiencia por vía oral o por goteo IV de solución salina normal o hipertónica o al utilizar ambas estrategias. Al igual que ocurre con el tratamiento de otras formas de hiponatremia, se tendrá gran cuidado de asegurar que la natremia no aumenta con demasiada rapidez o intensidad. La restricción de líquidos y la administración de antagonistas de AVP están contraindicados en caso de hiponatremia de tipo II, porque además de agravar la depresión volumétrica primaria pueden originar un colapso hemodinámico.

PERSPECTIVAS MUNDIALES

La incidencia, las características clínicas, la etiología, la fisiopatología, el diagnóstico diferencial y el tratamiento de los trastornos de líquidos y electrolitos en países tropicales y no industrializados difieren en algunos aspectos de los que privan en Estados Unidos y otras zonas industrializadas del mundo. Por ejemplo, la hiponatremia al parecer es más frecuente, y con mayor posibilidad, proviene de enfermedades infecciosas como cólera, shigelosis y otros trastornos diarreicos. En dichas circunstancias, tal deficiencia de sodio probablemente es causada por las pérdidas gastrointestinales de sodio y agua (hipovolemia de tipo II), pero también pueden contribuir otras anomalías que incluyen toxinas infecciosas no definidas. Las causas de DI a nivel mundial son similares, excepto que son más comunes el paludismo y los venenos de víboras o picaduras de insectos.

405 Trastornos de la glándula tiroides

J. Larry Jameson, Susan J. Mandel, Anthony P. Weetman

La glándula tiroides produce dos hormonas relacionadas, tiroxina (T_4) y triyodotironina (T_3) **(fig. 405-1)**. Al actuar por medio de los receptores nucleares α y β, estas hormonas desempeñan una función fundamental en la diferenciación celular durante el desarrollo y ayudan a conservar la homeostasis termógena y metabólica en el adulto. Los trastornos autoinmunitarios de la glándula tiroides pueden estimular la sobreproducción de hormonas tiroideas (*tirotoxicosis*) o producir destrucción glandular y deficiencia hormonal (*hipotiroidismo*). Además, los nódulos benignos y diversas formas de cáncer tiroideo son relativamente frecuentes y fáciles de descubrir por medio de la exploración física.

ANATOMÍA Y DESARROLLO

La tiroides (del vocablo griego *thyreos*, escudo y *eidos*, forma) tiene dos lóbulos conectados por un istmo. Está colocada por delante de la tráquea, entre el cartílago cricoides y la escotadura supraesternal. La glándula tiroides normal tiene un peso de 12 a 20 g, es muy vascularizada y de consistencia blanda. En la región posterior de cada uno de los cuatro polos de la tiroides se localiza una glándula paratiroidea que produce hormona paratiroidea **(cap. 424)**. Los nervios laríngeos recurrentes atraviesan los bordes laterales de la glándula tiroides y deben identificarse durante la cirugía tiroidea a fin de evitar parálisis de las cuerdas vocales.

La glándula se origina del suelo de la faringe primitiva en la tercera semana de la gestación. En su desarrollo migra a lo largo del conducto tirogloso hasta llegar a su sitio final en el cuello. Esta característica explica la localización ectópica de tejido tiroideo en la base de la lengua (tiroides lingual) que se observa en raras ocasiones, así como la presencia de quistes del conducto tirogloso a lo largo de este trayecto. La síntesis de hormonas tiroideas comienza alrededor de la semana 11 de gestación.

Los derivados de la cresta neural del último cuerpo branquial dan lugar a las células C medulares de la tiroides, que producen calcitonina, una hormona hipocalcemiante. Las células C se encuentran distribuidas por toda la glándula tiroides, aunque su densidad es mayor en la unión entre el tercio superior y los dos tercios inferiores. La calcitonina participa poco en la homeostasis del calcio en el ser humano, sin embargo, las células C son importantes por su participación en el cáncer medular de tiroides.

El desarrollo de la glándula tiroides está controlado por la expresión coordinada de varios factores de transcripción del desarrollo. Los factores de transcripción de la tiroides (TTF, *thyroid transcription factors*) 1 y 2 y las homeosecuencias emparejadas 8 (PAX-8, *paired homeobox-8*) se expresan en forma selectiva, pero no exclusiva, en la glándula tiroides. De forma combinada, dirigen el desarrollo de las células tiroideas y la inducción de genes específicos de esta glándula, como los que codifican la tiroglobulina (Tg), la peroxidasa tiroidea (TPO, *thyroid peroxidase*), el transportador paralelo (simportador) de sodio/yoduro (Na^+/I^-, NIS, *sodium iodide symporter*) y el receptor de la tirotropina (TSH-R, *thyroid-stimulating hormone receptor*). Las mutaciones en estos factores de transcripción de desarrollo o sus genes blanco en dirección 3′ son causas raras de agenesia tiroidea o dishormonogénesis, aunque se desconocen las causas de muchas formas de hipotiroidismo congénito **(cuadro 405-1)**. El trastorno congénito se observa en uno de cada 4 000 recién nacidos, razón por la cual en muchos países industrializados se practica el tamizaje o detección neonatal (véase más adelante). Antes de que comience a funcionar la tiroides del feto hay paso de hormona tiroidea de la madre a través de la placenta, lo que brinda apoyo parcial al producto con hipotiroidismo congénito. La reposición temprana con hormona tiroidea en el recién nacido con hipotiroidismo congénito evita la posibilidad de anomalías graves durante el desarrollo.

La glándula tiroides contiene numerosos folículos esféricos compuestos de células foliculares tiroideas que rodean un coloide secretado, un líquido proteináceo que contiene grandes cantidades de tiroglobulina, el precursor proteínico de las hormonas tiroideas **(fig. 405-2)**. Las células foliculares de la tiroides están polarizadas, es decir, la superficie basolateral se encuentra en aposición con el torrente sanguíneo, mientras que una superficie apical mira hacia la luz folicular. El aumento en la demanda de hormona tiroidea, se regula por la hormona estimulante de la tiroides o tirotropina (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) que se une a su receptor en la superficie basolateral de las células foliculares. Esta unión provoca la reabsorción de Tg de la luz folicular y la proteólisis en el interior de la célula para generar hormonas tiroideas, que serán secretadas al torrente sanguíneo.

REGULACIÓN DEL EJE TIROIDEO

La TSH, secretada por las células tirotropas de la adenohipófisis, desempeña una función crucial en el control del eje tiroideo y es el mejor marcador fisiológico de la acción de las hormonas tiroideas.

La TSH es una hormona de 31 kDa compuesta de subunidades α y β; la subunidad α es común a las demás hormonas glucoproteínicas [hormona luteinizante, hormona foliculoestimulante, gonadotropina coriónica hu-

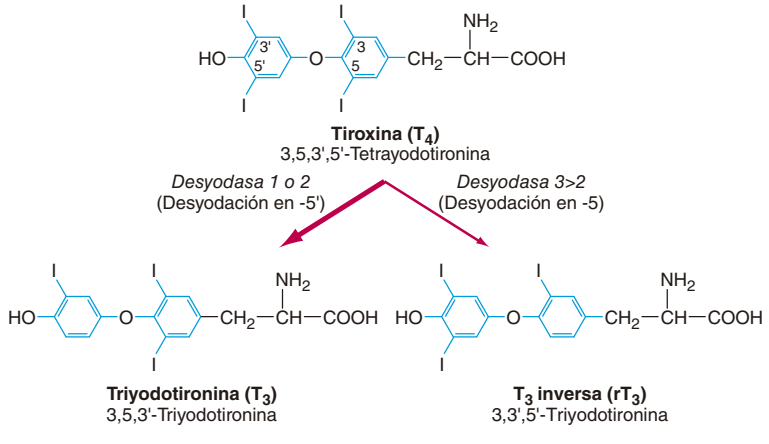


FIGURA 405-1. Estructura de las hormonas tiroideas. La tiroxina (T_4) contiene cuatro átomos de yodo. La desyodación genera la potente hormona triyodotironina (T_3), o la hormona inactiva, la T_3 inversa (rT_3).

CUADRO 405-1 Causas genéticas de hipotiroidismo congénito

Proteína génica defectuosa	Forma de herencia	Consecuencias
PROP-1	Autosómica recesiva	Deficiencias combinadas de hormonas hipofisarias con preservación de la corticotropina
PIT-1	Autosómica recesiva Autosómica dominante	Deficiencias combinadas de hormona del crecimiento, prolactina y hormona estimulante de la glándula tiroides (TSH)
TSHβ	Autosómica recesiva	Deficiencia de TSH
TTF-1 (TITF-1)	Autosómica dominante	Hipoplasia tiroidea variable, coreoatetosis, problemas pulmonares
TTF-2 (FOXE-1)	Autosómica recesiva	Agenesia tiroidea, atresia de coanas, pelo erizado
PAX-8	Autosómica dominante	Disgenesia tiroidea
Receptor de TSH	Autosómica recesiva	Resistencia a la TSH
$G_{s\alpha}$ (osteodistrofia hereditaria de Albright)	Autosómica dominante	Resistencia a la TSH
Transportador paralelo de Na^+/I^-	Autosómica recesiva	Incapacidad para transportar yoduro
DUOX2 (THOX2)	Autosómica dominante	Defecto de la organificación
DUOXA2	Autosómica recesiva	Defecto de la organificación
Peroxidasa tiroidea	Autosómica recesiva	Organificación defectuosa del yoduro
Tiroglobulina	Autosómica recesiva	Síntesis defectuosa de hormona tiroidea
Pendrina	Autosómica recesiva	Síndrome de Pendred: sordera sensorineural y defecto parcial de la organificación en la glándula tiroides
Deshalogenasa 1	Autosómica recesiva	Pérdida de la reutilización de yodo

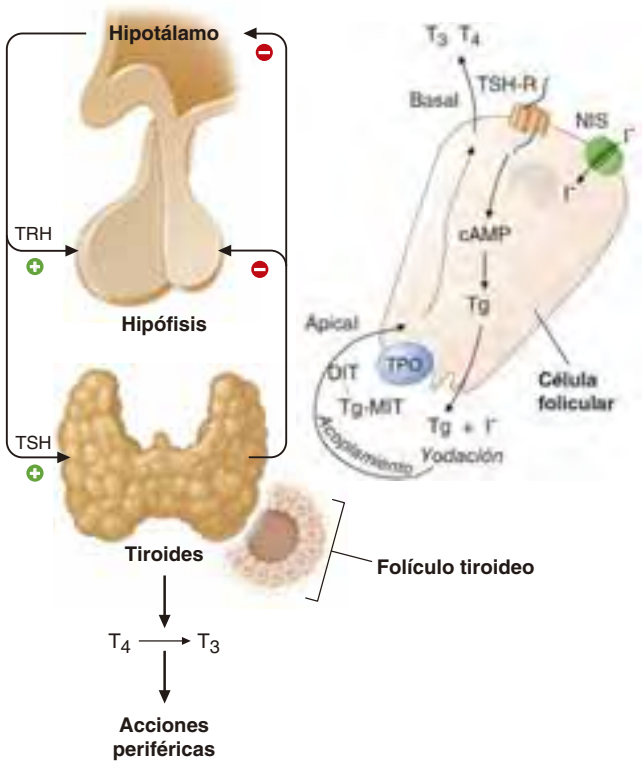


FIGURA 405-2. Regulación de la síntesis de hormonas tiroideas. ***Izquierda.*** Retroalimentación de las hormonas tiroideas T_4 y T_3 para inhibir la producción hipotalámica de hormona liberadora de tirotropina (TRH) y la producción hipofisaria de hormona estimulante de tiroides (TSH). La TSH estimula la producción tiroidea de T_4 y T_3. ***Derecha.*** Los folículos tiroideos están formados por células epiteliales tiroideas que rodean una sustancia coloidal proteinácea, que contiene tiroglobulina. Las células foliculares, que están polarizadas, sintetizan tiroglobulina y realizan la biosíntesis de hormonas tiroideas (véanse los detalles en el texto). DIT, diyodotirosina; MIT, monoyodotirosina; NIS, transportador paralelo de sodio-yodo; Tg, tiroglobulina; TPO, peroxidasa tiroidea; TSH-R, receptor de la tirotropina.

mana (hCG, *human chorionic gonadotropin*)], mientras que la subunidad β de la TSH es específica de esta hormona. El alcance y la naturaleza de la modificación de los hidratos de carbono están regulados por la estimulación de la hormona liberadora de tirotropina (TRH, *thyrotropin-releasing hormone*) e influyen en la actividad biológica de la hormona.

El eje tiroideo es un ejemplo clásico de un circuito de retroalimentación endocrino. La TRH hipotalámica estimula la producción hipofisaria de TSH, que a su vez, estimula la síntesis y secreción de hormonas tiroideas. Las hormonas tiroideas actúan principalmente a través del receptor de hormonas tiroideas β2 (TRβ2), por retroalimentación negativa inhibiendo la producción de TRH y de TSH (fig. 405-2). El "punto de ajuste" en este eje lo establece la TSH. La TRH es el regulador positivo principal de la síntesis y la secreción de TSH. La secreción máxima de TSH ocurre casi 15 min después de la administración de TRH exógena. La dopamina, los glucocorticoides y la somatostatina suprimen la TSH, pero no tienen gran importancia desde el punto de vista fisiológico, excepto cuando estas sustancias se administran en dosis farmacológicas. La concentración reducida de hormona tiroidea aumenta la producción basal de TSH y potencia la estimulación de TSH mediada por TRH. Las concentraciones elevadas de hormonas tiroideas suprimen de forma rápida y directa la secreción de expresión del gen de TSH, e inhiben el estímulo de la TSH mediada por TRH, lo que indica que las hormonas tiroideas son las reguladoras dominantes de la producción de TSH. Al igual que otras hormonas hipofisarias, la TSH se libera de forma pulsátil y presenta un ritmo diurno; alcanza su nivel máximo por la noche. No obstante, estas elevaciones de la TSH son moderadas en comparación con las de otras hormonas hipofisarias, en parte porque la TSH tiene una semivida plasmática relativamente larga (50 min). En consecuencia, las cuantificaciones aisladas de la TSH son adecuadas para valorar la concentración circulante de esta hormona. La TSH se determina utilizando análisis radioinmunométricos de gran sensibilidad y especificidad. Estos análisis permiten diferenciar entre las concentraciones de la TSH normal y la TSH suprimida, por lo que esta hormona puede utilizarse para establecer el diagnóstico de hipertiroidismo (TSH baja) e hipotiroidismo (TSH alta).

SÍNTESIS, METABOLISMO Y ACCIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

SÍNTESIS DE HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas derivan de la Tg, una glucoproteína yodada de gran tamaño. Una vez que la Tg es secretada a la luz del folículo tiroideo se produce la yodación de residuos de tirosina, que subsiguientemente se acoplan por medio de un enlace éter. La recaptación de la Tg al interior de la célula del folículo tiroideo permite su proteólisis con la consiguiente liberación de T_4 y T_3.

Metabolismo y transporte del yodo La captación de yoduro es un primer paso crucial en la síntesis de las hormonas tiroideas. El yodo ingerido se une a proteínas séricas, en especial a la albúmina y el que permanece libre se elimina por la orina. La glándula tiroides extrae el yodo de la circulación de forma muy eficiente. Por ejemplo, la glándula tiroides normal capta 10 a 25% de un marcador radiactivo (p. ej., ^{123}I) durante 24 h; este valor puede elevarse hasta 70 a 90% en la enfermedad de Graves. La captación de yoduro está mediada por el transportador paralelo de Na^+/I^- (NIS), que se expresa en la membrana basolateral de las células foliculares de la tiroides. El NIS se expresa con mayor eficacia en la glándula tiroides, pero también lo hace en niveles bajos en las glándulas salivales, las mamarias durante la lactancia y la placenta. El mecanismo de transporte del yoduro está sometido a una estrecha regulación, que permite adaptarse a las variaciones del aporte dietético. Las bajas concentraciones de yodo aumentan la cantidad de NIS y estimulan la captación, mientras que concentraciones elevadas suprimen la expresión del NIS y la captación. La expresión selectiva del NIS en la tiroides permite realizar gammagrafías isotópicas, tratar el hipertiroidismo y practicar la ablación del cáncer de tiroides con radioisótopos de yodo sin causar efectos significativos en otros órganos. Las mutaciones del gen que codifica el *NIS* son una causa poco frecuente de hipotiroidismo congénito, hecho que pone de relieve su importancia en la síntesis de las hormonas tiroideas. Otro transportador de yodo, la pendrina, está localizado sobre las superficies apicales de las células tiroideas y se encarga de la salida de yodo hacia la luz. La mutación del gen *pendrin*

produce el *síndrome de Pendred*, trastorno caracterizado por defectos en la organificación del yodo, bocio y sordera sensitivoneural.

La deficiencia de yodo es prevalente en muchas regiones montañosas y en la zona central de África, la zona central de América del Sur y la zona norte de Asia (**fig. 405-3**); ésta es mínima en Europa y las encuestas de salud indican que el consumo de yodo ha disminuido en Estados Unidos y en Australia. Con base en los datos de excreción por orina, la OMS calcula que unos 2 000 millones de personas tienen deficiencia de yodo. En áreas de déficit relativo de yodo hay aumento de la prevalencia de bocio y si la escasez es intensa, de hipotiroidismo y cretinismo. El *cretinismo* se caracteriza por retraso mental y del crecimiento y se produce cuando los niños que viven en zonas con déficit de yodo no reciben yodo u hormonas tiroideas para restablecer las concentraciones normales de las hormonas tiroideas durante las primeras fases de la vida. Estos niños a menudo nacen de madres con deficiencia de yodo, lo que sugiere que el déficit materno de hormona tiroidea agrava el trastorno. El déficit de selenio concomitante también puede contribuir a las manifestaciones neurológicas del cretinismo. La complementación con yodo de la sal, el pan y otros productos alimentarios disminuye de forma notable la prevalencia del cretinismo. Por desgracia, el déficit de yodo sigue siendo la causa más frecuente de deficiencia mental prevenible, a menudo por la resistencia a usar aditivos alimentarios o al costo de la complementación. Además de cretinismo manifiesto, el déficit leve de yodo puede producir una reducción sutil del cociente intelectual. La ingestión excesiva de yodo por el consumo de complementos o de alimentos ricos en este elemento (p. ej., marisco, algas) se relaciona con un aumento de la incidencia de enfermedades tiroideas autoinmunitarias. La ingestión diaria media recomendada en adultos es de 150 a 250 µg/día, 90 a 120 µg/día en niños y 250 µg/día para las mujeres embarazadas y en lactancia. La concentración urinaria de yodo es >10 µg/100 mL en poblaciones con aporte normal de ese ion.

Organificación, acoplamiento, almacenamiento y liberación Una vez que el yoduro penetra en la tiroides, es atrapado y transportado a la membrana apical de las células tiroideas foliculares, donde se oxida en una reacción de organificación en la que participan la TPO y el peróxido de hidrógeno producido por la oxidasa dual (DUOX) y el factor de maduración DUOX (DUOXA). El átomo de yodo reactivo se añade a determinados residuos tirosilo de la Tg, una proteína dimérica de gran peso molecular (660 kDa) compuesta de 2 769 aminoácidos. Las yodotirosinas en la tiroglobulina se acoplan por medio de un enlace éter en una reacción que también está catalizada por la TPO. En esta reacción pueden formarse tanto T_4 como T_3, dependiendo del número de átomos de yodo presentes en las yodotirosinas. Tras el acoplamiento, la Tg es devuelta al interior de la célula tiroidea, donde es procesada en los lisosomas para liberar T_4 y T_3. Las monoyodotirosinas y diyodotirosinas (MIT, *monoiodotyrosine*; DIT, *diiodotyrosine*) no acopladas se desyodan por acción de la enzima deshalogenasa, de forma que se recicla cualquier yoduro que no se utilizó en la biosíntesis de las hormonas tiroideas.

Los trastornos de la síntesis de las hormonas tiroideas son causas poco frecuentes de hipotiroidismo congénito. La mayoría de estos trastornos se debe a mutaciones recesivas de los genes que codifican la TPO o la Tg, pero también se han identificado defectos en el TSH-R, NIS, pendrina, la generación de peróxido de hidrógeno y en la deshalogenasa. Por el defecto de la biosíntesis, la glándula tiroides no es capaz de sintetizar cantidades suficientes de hormonas, lo que provoca aumento de la TSH y la aparición de un gran bocio.

Acción de la TSH La TSH regula la función de la glándula tiroides por medio del TSH-R, un receptor acoplado a la proteína G (GPCR, *G protein-coupled receptor*) de siete dominios transmembrana. El TSH-R está acoplado a la subunidad α de la proteína G estimuladora ($G_s\alpha$) que activa a la adenilil ciclasa, lo que da lugar a incremento de la producción de monofosfato de adenosina (AMP, *adenosine monophosphate*) cíclico. La TSH también estimula el recambio de fosfatidilinositol por medio de la activación de la fosfolipasa C. Ciertas mutaciones que se producen en la naturaleza han puesto de manifiesto la función del TSH-R. Las mutaciones recesivas de pérdida de función ocasionan hipoplasia tiroidea e hipotiroidismo congénito. Las mutaciones dominantes de ganancia de función causan hipertiroidismo esporádico o familiar caracterizado por bocio, hiperplasia de las células tiroideas y función autónoma. La mayor parte de estas mutaciones activadoras ocurre en el dominio transmembrana del receptor. Ellas mimetizan los cambios de conformación inducidos por la unión de la TSH o las interacciones de las inmunoglobulinas estimulantes de tiroides (TSI, *thyroid-stimulating immunoglobulins*) en la enfermedad de Graves. Las mutaciones activadoras del TSH-R también pueden ocurrir como fenómenos somáticos y provocar una selección y expansión clonal de la célula del folículo tiroideo afectada y funcionar de manera autónoma en los nódulos tiroideos (véase adelante).

Otros factores que influyen en la síntesis y liberación de hormonas tiroideas Aunque la TSH es el regulador hormonal dominante del crecimiento y la función de la glándula tiroides, también influyen en la síntesis de hormonas tiroideas diversos factores del crecimiento, casi todos producidos dentro de esta glándula. Entre ellos se encuentran el factor I de crecimiento similar a la insulina (IGF-I, *insulin-like growth factor* I), factor del crecimiento epidérmico, factor transformador del crecimiento β (TGF-β, *transforming growth factor beta*), endotelinas y varias citocinas. No se han podido aclarar del todo las funciones cuantitativas de estos factores, pero tienen importancia en estados patológicos específicos. En la acromegalia, por ejemplo, el incremento en las concentraciones de la hormona del crecimiento y del IGF-I está asociado con bocio y predisposición al bocio multinodular (MNG, *multinodular goiter*). Ciertas citocinas e interleucinas (IL) que se producen en algunas enfermedades tiroideas autoinmunitarias inducen crecimiento tiroideo, en tanto que otras provocan apoptosis. La deficiencia de yodo aumenta el flujo sanguíneo tiroideo y produce regulación ascendente de NIS, con lo que mejora la captación. El exceso de yoduro inhibe de manera transitoria la organificación del yoduro tiroideo, fenómeno conocido como *efecto de Wolff-Chaikoff*. En los individuos con tiroides normal, la glándula escapa de este efecto inhibidor y readopta la organificación del yodo; sin embargo, en las personas con enfermedades tiroideas autoinmunitarias subyacentes, la acción supresora de la concentración elevada de yoduro puede persistir.

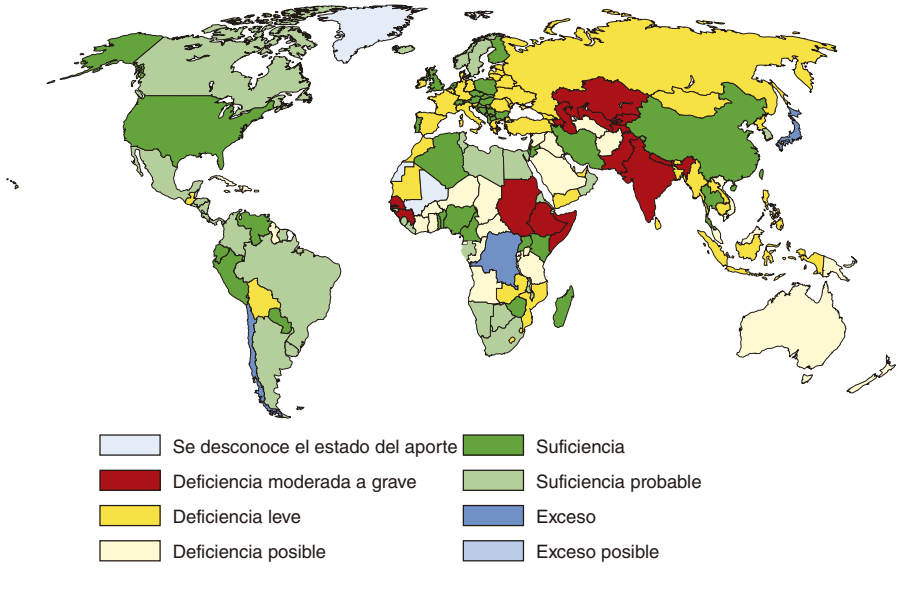


FIGURA 405-3. Aporte de yodo a nivel mundial. Datos obtenidos de la OMS y del *International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders* (http://indorgs.virginia.edu/iccidd/mi/cidds.html).

TRANSPORTE Y METABOLISMO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Proteínas séricas transportadoras La glándula tiroides secreta al menos 20 veces más T_4 que T_3 (**cuadro 405-2**). Ambas hormonas circulan unidas a proteínas plasmáticas, como la globulina transportadora de tiroxina (TBG, *thyroxine-binding globulin*), la transtiretina (TTR, anteriormente conocida como prealbúmina transportadora de tiroxina [TBPA, *thyroxine-binding prealbumin*]) y la albúmina. Las funciones de las proteínas transportadoras consisten en aumentar la reserva de hormona circulante, retrasar la depuración hormonal y quizá, regular el suministro de hormonas a determinadas regiones hísticas. La concentración de TBG es relativamente baja (1 a 2 mg/100 mL), pero por su elevada afinidad por las hormonas tiroideas (T_4 >T_3) transporta casi 80% de las hormonas. La albúmina tiene una afinidad más o menos baja por las hormonas tiroideas, pero su elevada concentración plasmática (cerca de 3.5 g/100 mL) transporta hasta 10% de la T_4 y 30% de la T_3. La TTR también transporta cerca de 10% de T_4, pero poca T_3.

CUADRO 405-2 Características de las hormonas T_3 y T_4 circulantes

Propiedad hormonal	T_4	T_3
Concentraciones séricas		
Hormona total	8 µg/100 mL	0.14 µg/100 mL
Fracción de la hormona total en la forma libre	0.02%	0.3%
Hormona libre (no unida)	21×10^{-12} *M*	6×10^{-12} *M*
Semivida en suero	7 días	2 días
Fracción procedente directamente de la tiroides	100%	20%
Tasa de producción, incluida la biotransformación periférica	90 µg/día	32 µg/día
Fracción hormonal intracelular	Casi 20%	Casi 70%
Potencia metabólica relativa	0.3	1
Unión al receptor	10^{-10} *M*	10^{-11} *M*

Cuando se combinan los efectos de las diversas proteínas transportadoras, casi 99.98% de la T_4 y 99.7% de la T_3 están unidas a proteínas. Como la T_3 presenta una unión ligeramente menor que la T_4, la fracción de T_3 libre es mayor que la de T_4 libre, sin embargo hay menos T_3 libre en la circulación porque es producida en menores cantidades y se elimina más rápido que la T_4. Las concentraciones de estas hormonas no unidas a proteínas o "libres" son de alrededor de 2×10^{-11} *M* para la T_4 y de casi 6×10^{-12} *M* para la T_3, lo que corresponde casi a las constantes de unión al receptor de hormona tiroidea de estas hormonas (véase adelante). Se cree que la hormona libre se torna biológicamente disponible para los tejidos. Sin embargo, los mecanismos homeostáticos que regulan el eje tiroideo se orientan a la conservación de las concentraciones normales de hormonas libres.

Anomalías de proteínas transportadoras de hormona tiroidea Diversas anomalías hereditarias y adquiridas afectan a las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas. El déficit de TBG ligado al cromosoma X se acompaña de concentraciones muy bajas de T_4 y T_3 totales. No obstante, como las concentraciones de hormonas libres son normales, los pacientes están eutiroideos y la concentración de TSH es normal. La importancia de identificar este trastorno radica en evitar los esfuerzos dirigidos a normalizar las concentraciones de T_4, ya que ello causa tirotoxicosis y es inútil por la rápida depuración hormonal en ausencia de TBG. Los estrógenos elevan la concentración de TBG por un aumento de la sialilación y retraso de la depuración de la TBG. En consecuencia, en las mujeres embarazadas o en las que toman anticonceptivos con estrógenos, la elevación de TBG aumenta las concentraciones de T_4 y T_3 totales; sin embargo, las concentraciones de las formas libres de estas hormonas son normales. Los signos anteriores explican en parte por qué las mujeres con hipotiroidismo necesitan mayores cantidades de L-tiroxina para el tratamiento de sustitución cuando en el embarazo o la estrogenoterapia aumentan las concentraciones de TBG. Las mutaciones de los genes de la TBG, TTR y albúmina que aumentan la afinidad de la unión a la T_4, a la T_3 o a ambas, causan los trastornos denominados *hipertiroxinemia eutiroidea* o *hipertiroxinemia disalbuminémica familiar* (FDH, *familial dysalbuminemic hyperthyroxinemia*) **(cuadro 405-3)**.

Estos trastornos causan aumento de la T_4 total, de la T_3 total o de ambas, pero la concentración de hormona libre es normal. La naturaleza familiar de estos trastornos y el hecho de que las concentraciones de TSH sean normales en vez de estar suprimidas deben hacer pensar en este diagnóstico. La concentración de hormona libre (cuantificada idealmente por medio de diálisis) es normal en la FDH. En caso necesario, el diagnóstico puede confirmarse por medio de pruebas que determinen las afinidades de unión de la hormona radiomarcada a proteínas transportadoras específicas o por medio de análisis de la secuencia del DNA de los genes que codifican la proteína transportadora anormal.

Ciertos fármacos, como los salicilatos y el salsalato, pueden desplazar las hormonas tiroideas de las proteínas transportadoras circulantes. Aunque estos fármacos alteran de forma transitoria el eje tiroideo aumentando las concentraciones de hormonas tiroideas libres, la TSH se suprime hasta que se alcanza un nuevo estado de equilibrio, con lo que se restablece el eutiroidismo. Los factores circulantes relacionados con enfermedades agudas pueden también desplazar a la hormona tiroidea de su unión a las proteínas (véase "Síndrome del eutiroideo enfermo", más adelante).

Desyodasas Puede considerarse a la T_4 como la precursora de la T_3, hormona de mayor potencia. La T_4 se biotransforma en T_3 por acción de las desyodasas (fig. 405-1). La desyodasa tipo I, que se localiza principalmente en la glándula tiroides, hígado y riñón, tiene una afinidad más o menos baja por la T_4. La desyodasa tipo II tiene mayor afinidad por la T_4 y se encuentra por lo general en hipófisis, encéfalo, grasa parda y glándula tiroides. La expresión de desyodasa tipo II permite regular localmente las concentraciones de T_3, una propiedad importante en el contexto de la reposición de levotiroxina (T_4). La desyodasa tipo II también está regulada por la hormona tiroidea; el hipotiroidismo induce a la enzima, lo que provoca un aumento de la biotransformación de T_4 en T_3 en tejidos como el encéfalo y la hipófisis. La biotransformación de T_4 en T_3 puede deteriorarse por efecto del ayuno, una enfermedad generalizada o traumatismo agudo, administración de medio de contraste por vía oral y diversos fármacos (p. ej., propiltiouracilo, propranolol, amiodarona y glucocorticoides). La desyodasa tipo III inactiva la T_4 y la T_3 y es la fuente más importante de T_3 inversa (rT_3, *reverse* T_3), incluso en el síndrome del eutiroideo enfermo. Esta enzima se expresa en la placenta humana pero no es activa en individuos sanos. En el síndrome del eutiroideo enfermo, especialmente en casos con hipoperfusión, la desyodasa tipo III se activa en músculo e hígado. Los hemangiomas masivos que expresan desyodasa tipo III son una causa rara de hipotiroidismo en lactantes.

ACCIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Transporte de hormona tiroidea Las hormonas tiroideas circulantes penetran en las células por difusión pasiva y mediante transportadores específicos como el transportador de monocarboxilato 8 (MCT8, *monocarboxilate 8 transporter*), el MCT10 y el polipéptido transportador de aniones orgánicos 1C1. Las mutaciones en el gen *MCT8* se han identificado en pacientes con retraso psicomotor ligado al cromosoma X y anomalías de la función tiroidea (disminución de la concentración de T_4 y aumento de las concentraciones de T_3 y TSH). Las hormonas tiroideas después de penetrar en las células actúan de forma predominante a través de receptores nucleares,

CUADRO 405-3 Trastornos relacionados con la hipertiroxinemia eutiroidea

Trastorno	Causa	Transmisión	Características
Hipertiroxinemia disalbuminémica familiar (FDH)	Mutaciones del gen de la albúmina, habitualmente R218H	AD	Aumento de T_4 T_4 libre normal Rara vez, T_3 aumentada
TBG			
Exceso familiar	Aumento de la producción de TBG	XL	Aumento de T_4 y T_3 totales Libres normales T_4, T_3
Exceso adquirido	Medicamentos (estrógenos), embarazo, cirrosis, hepatitis	Adquirida	Aumento de T_4 y T_3 totales T_4 y T_3 libres normales
Transtiretina[a]			
Exceso	Tumores insulares	Adquirida	T_4 y T_3 habitualmente normales
Mutaciones	Aumento de la afinidad por T_4 o T_3	AD	Aumento de T_4 y T_3 totales T_4 y T_3 libres normales
Medicamentos: propranolol, ipodato, ácido iopanoico, amiodarona	Reducción de la biotransformación de T_4 en T_3	Adquirida	Aumento de T_4 Reducción de T_3 TSH normal o aumentada
Resistencia a la hormona tiroidea (RTH)	Mutaciones del gen del receptor tiroideo β	AD	Aumento de T_4 y T_3 libre TSH aumentada o normal Algunos pacientes clínicamente tirotóxicos

[a] También denominada prealbúmina transportadora de tiroxina, TBPA.

Nota: AD, autosómico dominante; TBG, globulina transportadora de tiroxina; TSH, hormona estimulante de tiroides; XL, ligado al cromosoma X (*X-linked*).

aunque también tienen efectos no genómicos mediante la estimulación de respuestas enzimáticas mitocondriales y pueden actuar directamente sobre vasos sanguíneos y en el corazón a través de receptores de integrinas.

Receptores nucleares de hormonas tiroideas Las hormonas tiroideas se unen con gran afinidad a los *receptores de hormona tiroidea* (TR, *thyroid hormone receptors*) α y β en el núcleo. Tanto el TRα como el TRβ se expresan en gran parte de los tejidos, pero sus niveles relativos de expresión varían en los distintos órganos; el TRα es en particular abundante en encéfalo, riñón, gónadas, músculo y corazón, mientras que la expresión de TRβ es en especial elevada en hipófisis e hígado. Ambos receptores experimentan empalmes variables para originar isoformas únicas. La isoforma TRβ2, que tiene un extremo amino terminal único, se expresa selectivamente en el hipotálamo y la hipófisis, donde parece desempeñar una función importante en el control de retroalimentación del eje tiroideo (véase antes). La isoforma TRα2 contiene un extremo carboxilo terminal único que evita la unión de la hormona tiroidea; puede actuar bloqueando la acción de otras isoformas de los receptores de TR.

Los TR contienen un dominio central de unión al DNA y un dominio carboxilo terminal de unión al ligando. Se unen a secuencias de DNA específicas, denominadas *elementos de respuesta tiroidea* (TRE, *thyroid response elements*), en las regiones promotoras de genes blanco **(fig. 405-4)**. Los receptores se unen como homodímeros o con más frecuencia como heterodímeros a receptores X de ácido retinoico (RXR, *retinoic acid X receptors*) **(cap. 400e)**. El receptor activado puede estimular la transcripción génica (p. ej., de la cadena pesada α de miosina) o inhibir la transcripción (p. ej., gen de la subunidad β de TSH), según la naturaleza de los elementos reguladores contenidos en el gen blanco.

Las hormonas tiroideas (T_3 y T_4) se unen con afinidad similar a TRα y TRβ. Sin embargo, diferencias estructurales en los dominios de unión a ligando permiten el desarrollo potencial de agonistas o antagonistas con selectividad de receptores, que se encuentra en investigación. La T_3 se une con una afinidad 10 a 15 veces mayor que T_4, lo cual explica su mayor potencia hormonal. Aunque se produce mayor cantidad de T_4 que de T_3, los receptores son ocupados principalmente por T_3, lo que refleja la biotransformación de T_4 en T_3 en los tejidos periféricos, la mayor biodisponibilidad de la T_3 en plasma y la mayor afinidad de los receptores por T_3. Tras unirse a los TR, la hormona tiroidea induce cambios de conformación en los receptores que modifican sus interacciones con factores de transcripción accesorios. En ausencia de unión a hormonas tiroideas, los aporreceptores se unen a proteínas correpresoras que inhiben la transcripción génica. La unión a hormonas disocia los correpresores y permite el reclutamiento de coactivadores que potencian la transcripción. El descubrimiento de las interacciones de los TR con los correpresores explica el hecho de que el TR suprima la expresión génica en ausencia de unión hormonal. En consecuencia, el déficit hormonal tiene un profundo efecto sobre la expresión génica, porque causa represión génica además de pérdida de estimulación inducida por la hormona. Este concepto se ha visto corroborado por el hallazgo de que la deleción dirigida de los genes que codifican los TR en ratones tiene un efecto fenotípico menos pronunciado que el déficit hormonal.

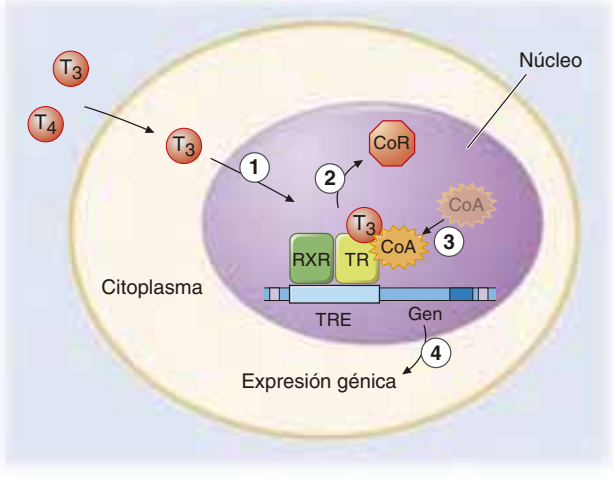


FIGURA 405-4. Mecanismo de acción del receptor de hormonas tiroideas. El receptor de hormonas tiroideas (TR) y el receptor X del ácido retinoico (RXR) forman heterodímeros que se unen específicamente a elementos de respuesta a hormonas tiroideas (TRE) en las regiones promotoras de genes blanco. En ausencia de hormona, el TR se une a proteínas correpresoras (CoR) que interrumpen la expresión génica. Los números hacen referencia a una serie de reacciones ordenadas que se producen en respuesta a la hormona tiroidea: 1) T_4 o T_3 penetran en el núcleo; 2) la unión de la T_3 provoca la disociación de las proteínas CoR del TR; 3) se reclutan coactivadores (CoA) al receptor unido a la T_3; 4) se altera la expresión génica.

Resistencia a la hormona tiroidea La resistencia a la hormona tiroidea (RTH, *resistance to thyroid hormone*) es un trastorno autosómico dominante caracterizado por una elevación de las concentraciones de hormona tiroidea libre y una TSH inadecuadamente normal o elevada. En general, los sujetos con RTH no tienen los signos y síntomas típicos del hipotiroidismo, al parecer porque la resistencia hormonal es parcial y se compensa con aumento de la concentración de hormona tiroidea. Las características clínicas de esta alteración pueden consistir en bocio, déficit de atención, reducción leve del cociente intelectual, retraso de la maduración esquelética, taquicardia y respuestas metabólicas alteradas a la hormona tiroidea.

Las formas clásicas de TRH se deben a mutaciones del gen que codifica el TRβ, mismas que se localizan en regiones restringidas del dominio de unión al ligando y provocan pérdida de la función del receptor. No obstante, como los receptores mutantes conservan la capacidad de dimerizarse con RXR, unirse al DNA y reclutar proteínas correpresoras, actúan como antagonistas de los receptores TRβ y TRα normales que quedan. Esta propiedad, denominada actividad "dominante negativa", explica el modo de transmisión autosómico dominante. Se sospecha este diagnóstico cuando aumentan las concentraciones de hormona tiroidea libre sin supresión de la TSH. Es frecuente encontrar anomalías hormonales similares en otros miembros de la familia, aunque en casi 20% de los pacientes la mutación del gen del TRβ surge *de novo*. El análisis de la secuencia del DNA del gen TRβ proporciona un diagnóstico definitivo. La RTH debe diferenciarse de otras causas de hipertiroxinemia eutiroidea (p. ej., FDH) y de secreción inadecuada de TSH por adenomas hipofisarios secretores de TSH **(cap. 403)**. En la mayoría de los pacientes no está indicado el tratamiento; la importancia de establecer el diagnóstico radica en poder evitar el tratamiento inadecuado de un hipertiroidismo erróneamente identificado y en proporcionar asesoramiento genético.

Una forma distinta de RTH es ocasionada por mutaciones en el gen TRα. Los pacientes afectados tienen muchas características clínicas de hipotiroidismo congénito, incluyendo retraso del crecimiento, displasia esquelética y estreñimiento grave. En cambio con el TRH ocasionado por mutaciones en TRβ, las pruebas de función tiroidea incluyen TSH normal, T_4 disminuida o normal, y concentraciones normales o elevadas de T_3. Estas características clínicas y de laboratorio acentúan distribución héstica diferente y los roles funcionales de TRβ y TRα. El tratamiento óptimo de pacientes con RTH secundario a mutaciones de TRα no se ha establecido.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Además de estudiar la tiroides en sí, la exploración física debe incluir la presencia de signos de función tiroidea anormal y las manifestaciones oftálmicas y cutáneas extratiroideas (véase adelante). La exploración del paciente sentado comienza inspeccionando el cuello de frente y de lado; se buscan cicatrices quirúrgicas, tumoraciones evidentes o distensión venosa. La tiroides se palpa con ambas manos, colocándose por detrás o por delante del paciente, utilizando los pulgares para palpar cada lóbulo. Es mejor combinar estos métodos, en particular cuando los nódulos son pequeños. El cuello del paciente debe estar ligeramente flexionado para relajar los músculos del mismo. Una vez localizado el cartílago cricoides, se identifica el istmo, que debe estar contiguo al tercio inferior de los lóbulos de la tiroides, y se sigue su curso lateralmente para localizar cada lóbulo (el derecho suele ser un poco mayor que el izquierdo). Se pide al paciente que trague sorbos de agua para apreciar mejor la consistencia de la tiroides mientras la glándula se mueve bajo los dedos del médico.

Deben valorarse las siguientes características: tamaño de la tiroides, consistencia, nodularidad, hipersensibilidad a la palpación o fijación. Debe calcularse el tamaño de la tiroides (normal de 12 a 20 g). La mejor forma de registrar los hallazgos consiste en realizar un dibujo, aunque la ecografía es el método preferido cuando es importante establecer con exactitud el tamaño de la tiroides. También deben representarse el tamaño, localización y consistencia de cualquier nódulo identificado. La presencia de un soplo sobre la glándula tiroides, localizado sobre la inserción de las arterias tiroideas superiores e inferiores (superolaterales o inferolaterales) indica vascularización incrementada, como sucede en el hipertiroidismo. Si no se palpan con claridad los bordes inferiores de los lóbulos tiroideos, el bocio puede ser retroesternal. Los bocios retroesternales voluminosos pueden causar distensión venosa en el cuello y dificultades respiratorias, en especial cuando se elevan los brazos (signo de Pemberton). En caso de

cualquier tumoración central situada por arriba de la glándula tiroides debe extenderse la lengua, con lo que los quistes tiroglosos se moverán hacia arriba. La exploración tiroidea no es completa sin que se valore la presencia de linfadenopatía en las regiones supraclavicular y cervical.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Cuantificación de las hormonas tiroideas Los avances en la sensibilidad y especificidad de los *análisis de la TSH* han mejorado sustancialmente la valoración por laboratorio de la función tiroidea. Como las concentraciones de TSH cambian de modo dinámico en respuesta a las alteraciones de T_4 y T_3, un enfoque lógico para las pruebas tiroideas consiste en establecer en primer lugar si la TSH está suprimida, normal o elevada. Con raras excepciones (véase adelante), la concentración de TSH normal excluye una anomalía primaria de la función tiroidea. Esta estrategia se basa en la utilización de análisis de inmunoquimioluminiscencia (ICMA, *immunochemiluminometric assays*) de TSH, que tiene la sensibilidad suficiente como para discriminar entre el límite inferior del intervalo de referencia y las concentraciones que se observan en casos de tirotoxicosis. Existen análisis de gran sensibilidad (cuarta generación) capaces de detectar concentraciones de TSH ≤0.004 mUI/L, pero, por razones prácticas, los análisis con sensibilidad ≤0.1 mUI/L son suficientes. La disponibilidad generalizada del ICMA para la TSH ha dejado prácticamente obsoleta la prueba de estimulación de TRH, ya que la falta de elevación de esta hormona tras la administración de un bolo intravenoso de 200 a 400 μg de TRH tiene las mismas implicaciones que una TSH basal suprimida, cuantificada por ICMA.

Si la concentración de TSH es anormal se deben cuantificar las concentraciones de hormona tiroidea circulante para confirmar el diagnóstico de hipertiroidismo (supresión de TSH) o de hipotiroidismo (elevación de TSH). Actualmente están disponibles y son de uso generalizado los radioinmunoanálisis para T_4 y T_3 *séricas totales*. Estas hormonas presentan una elevada unión a proteínas y numerosos factores (enfermedades, fármacos, factores genéticos) influyen en esta unión. Por tanto, es útil cuantificar las concentraciones de hormona libre, o no unida, que corresponde con la reserva de hormona biológicamente disponible. Para cuantificar las *hormonas tiroideas libres* se emplean dos métodos directos: 1) competición de la hormona tiroidea libre con T_4 radiomarcada (o un análogo) por la unión a un anticuerpo de fase sólida y 2) separación física de la fracción de hormona libre por medio de ultracentrifugación o de equilibrio en diálisis. Aunque los primeros inmunoanálisis de hormonas libres tenían problemas de artefactos, los análisis más recientes correlacionan bien con los resultados de los métodos de separación física, que son más costosos y tienen mayor complejidad técnica. Un método indirecto, que en la actualidad se utiliza con menos frecuencia, para calcular las concentraciones de hormona tiroidea libre consiste en calcular el índice de T_3 o de T_4 libre a partir de la concentración total de T_4 o de T_3 y la *proporción de unión de hormonas tiroideas* a proteínas (THBR, *thyroid hormone binding ratio*). Esta última deriva de la prueba de *captación de T_3 por resina*, que determina la distribución de T_3 radiomarcada entre una resina absorbente y las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas no ocupadas presentes en la muestra. La unión de la T_3 marcada a la resina se incrementa cuando existe una disminución de los sitios proteínicos de unión a la hormona (p. ej., en el déficit de TBG) o un aumento de la cantidad total de hormona tiroidea en la muestra; está reducida en las circunstancias opuestas. El producto de THBR y la T_3 o la T_4 total proporciona el *índice de T_3 o T_4 libre*. Este índice corrige las concentraciones totales anómalas de hormona causados por defectos de la unión de la hormona con la proteína.

Las concentraciones totales de hormona tiroidea están *elevadas* cuando la TBG está incrementada debido a los estrógenos (embarazo, anticonceptivos orales, tratamiento hormonal, tamoxifeno, moduladores selectivos del receptor de estrógenos, enfermedad inflamatoria hepática) y *reducidos* cuando la unión a TBG está disminuida (andrógenos, síndrome nefrótico). Los trastornos genéticos y las enfermedades agudas también pueden causar anomalías de las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas y diversos fármacos (fenitoína, carbamazepina, salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos) pueden interferir con su unión a las hormonas tiroideas. Como en todas estas circunstancias las concentraciones de hormona tiroidea libre son normales y el paciente es eutiroideo, es preferible cuantificar la hormona libre, en lugar de cuantificar las hormonas tiroideas totales.

En la mayor parte de los casos la concentración de T_4 libre es suficiente para confirmar la existencia de tirotoxicosis, pero en 2 a 5% de los pacientes sólo presenta una elevación de la concentración de T_3 (toxicosis por T_3). Por consiguiente, debe cuantificarse la concentración de T_3 libre en los pacientes con supresión de la TSH pero con concentraciones de T_4 libre normal.

Existen varias condiciones clínicas en las que el uso de la TSH como prueba de detección sistemática puede inducir a error, en especial si no se realizan determinaciones simultáneas de las concentraciones de T_4 libre. Cualquier enfermedad no tiroidea grave puede provocar anomalías de las concentraciones de TSH (véase adelante). Aunque el hipotiroidismo es la causa más frecuente de elevación de TSH, son causas raras de la misma la existencia de un tumor hipofisario secretor de TSH **(cap. 403)**, la resistencia a la hormona tiroidea y los artefactos del análisis. Por el contrario, la existencia de supresión de la TSH, en especial si es <0.01 mUI/L, suele indicar tirotoxicosis. Sin embargo, las concentraciones subnormales de TSH también se observan durante el primer trimestre del embarazo (por la secreción de hCG), después del tratamiento del hipertiroidismo (ya que la TSH permanece suprimida varios meses) y en respuesta a ciertos medicamentos (p. ej., dosis elevadas de glucocorticoides o dopamina). Es de destacar el hecho de que el hipotiroidismo secundario, causado por una enfermedad hipotalámico-hipofisaria, se asocia con concentraciones variables de TSH (bajas o elevadas-normales), que son inadecuadas para la baja concentración de T_4. Por tanto, la *TSH no debe utilizarse como una prueba aislada de laboratorio para valorar la función tiroidea en los pacientes con enfermedad hipofisaria presunta o confirmada*.

Las pruebas para cuantificar los efectos del exceso o deficiencia de hormonas tiroideas sobre los órganos efectores, como la medición de la tasa metabólica basal, la velocidad de los reflejos tendinosos o el colesterol sérico, no son de utilidad como determinantes clínicos de la función tiroidea.

Pruebas para identificar el origen de la disfunción tiroidea La enfermedad tiroidea autoinmunitaria se detecta con mayor facilidad cuantificando los anticuerpos circulantes contra TPO y Tg. Ya que es raro encontrar de manera aislada anticuerpos contra Tg es razonable cuantificar sólo los anticuerpos contra TPO. De 5 a 15% de las mujeres eutiroideas y hasta 2% de los varones eutiroideos tienen anticuerpos tiroideos; estos sujetos presentan mayor riesgo de padecer disfunción tiroidea. Casi todos los pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario y hasta 80% de los que tienen enfermedad de Graves, poseen anticuerpos contra TPO, por lo general, en concentraciones elevadas.

Las TSI son anticuerpos que estimulan al receptor de TSH en la enfermedad de Graves. Estos anticuerpos se cuantifican con mayor frecuencia mediante el análisis de desplazamiento de marcadores comercialmente disponibles llamados TRAb (*TSH receptor antibody*, anticuerpo contra el receptor de TSH) bajo el supuesto de que las concentraciones elevadas en casos de hipertiroidismo clínico reflejan efectos estimuladores sobre el receptor de TSH. Los bioanálisis se utilizan con menor frecuencia. El uso principal de estos análisis es para predecir tirotoxicosis neonatal causada por concentraciones maternas elevadas de TRAb o TSI (>3 por el límite superior normal) en el último trimestre del embarazo.

Las *concentraciones séricas de Tg* están elevadas en todos los tipos de tirotoxicosis, salvo en la *tirotoxicosis facticia*, que es causada por autoadministración de hormona tiroidea. En la tiroiditis aumentan particularmente las concentraciones de Tg, lo cual denota destrucción del tejido tiroideo y liberación de Tg. Sin embargo, la utilidad principal de cuantificar Tg reside en la vigilancia de sujetos con cáncer de tiroides. Después de extraer toda la glándula y de radioablación, no deben detectarse las concentraciones de Tg; en casos con ausencia de anticuerpos contra Tg, las concentraciones detectables indican que la ablación fue incompleta o que hay cáncer recurrente.

Captación de yodo radiactivo y gammagrafía tiroidea La glándula tiroides transporta selectivamente isótopos radiactivos de yodo (^{123}I, ^{125}I, ^{131}I) y pertecnetato de ^{99m}Tc, lo que permite visualizar selectivamente la glándula y cuantificar la captación fraccionaria de marcador radiactivo.

Las gammagrafías en casos de enfermedad de Graves se caracterizan por una glándula aumentada de tamaño e incremento de la captación de marcador que se distribuye de forma homogénea. Los adenomas tóxicos aparecen como áreas focales de mayor captación, con supresión de la captación del marcador en el resto de la glándula. En el bocio multinodular tóxico (MNG, *multinodular goiter*), la glándula está aumentada de tamaño (a menudo con distorsión de la estructura) y existen múltiples áreas de captación relativamente aumentada (nódulos funcionales) o disminuida del marcador (parénquima tiroideo suprimido o nódulos no funcionales). Las tiroiditis subaguda, viral y posparto se relacionan con muy baja captación a causa de la lesión de las células foliculares y la supresión de TSH. En la tirotoxicosis facticia, también hay baja captación. Además, si existe exceso de yodo exógeno circulante (p. ej., de fuentes dietéticas de medio de contraste yodado), la captación del radionúclido está disminuida aun en presencia de producción incrementada de hormona tiroidea.

La gammagrafía tiroidea no se utiliza en la valoración rutinaria de pacientes con nódulos tiroideos, pero debe realizarse si la concentración sé-

CUADRO 405-4 Características ecográficas en escala de grises asociadas con cáncer de tiroides

	Mediana de sensibilidad [rango]	Mediana de especificidad [rango]
Hipoecoico comparado con tiroides adyacente	81% [48-90%]	53% [36-92%]
Hipoecogenicidad marcada	41% [27-59%]	94% [92-94%]
Microcalcificaciones	44% [26-73%]	89% [69-98%]
Márgenes irregulares, microlobulados	55% [17-84%]	79% [62-85%]
Consistencia sólida	86% [78-91%]	48% [30-58%]
Mayor altura que amplitud en el corte transversal	48% [33-84%]	92% [82-93%]

CUADRO 405-5 Causas de hipotiroidismo

Primario
Hipotiroidismo autoinmunitario: tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis atrófica
Yatrógena: tratamiento con ^{131}I, tiroidectomía total o subtotal, radiación externa del cuello para tratamiento de un linfoma o de cáncer
Fármacos: exceso de yodo (incluidos los medios de contraste con yodo y amiodarona), litio, antitiroideos, ácido *p*-aminosalicílico, interferón α y otras citocinas, aminoglutetimida, inhibidores de tirosina cinasa (p. ej., sunitinib)
Hipotiroidismo congénito: ausencia o ectopia de la glándula tiroides, dishormonogénesis, mutación del gen del TSH-R
Deficiencia de yodo
Trastornos infiltrativos: amiloidosis, sarcoidosis, hemocromatosis, esclerodermia, cistinosis, tiroiditis de Riedel
Sobreexpresión de la desyodasa tipo 3 en el hemangioma infantil
Transitorio
Tiroiditis asintomática, incluida la tiroiditis puerperal
Tiroiditis subaguda
Interrupción del tratamiento suprafisiológico con tiroxina en pacientes con glándula tiroides intacta
Tras la administración de ^{131}I o de la tiroidectomía subtotal para la enfermedad de Graves
Secundario
Hipopituitarismo: tumores, cirugía o irradiación hipofisaria, trastornos infiltrativos, síndrome de Sheehan, traumatismos, formas genéticas de deficiencia de hormonas hipofisarias combinadas
Déficit o inactividad aislada de TSH
Tratamiento con bexaroteno
Enfermedades hipotalámicas: tumores, traumatismos, trastornos infiltrativos, idiopáticas

Abreviaturas: TSH, hormona estimulante de tiroides; TSH-R, receptor de hormona estimulante de tiroides.

rica de TSH es subnormal para determinar si están presentes nódulos tiroideos funcionales. Los nódulos funcionales o "calientes" casi nunca son malignos, y no está indicada la biopsia por aspiración con aguja fina (FNA, *fine-needle aspiration*). La mayoría de nódulos tiroideos no produce hormona tiroidea (nódulos "fríos") y tienen mayor probabilidad de ser malignos (casi 5 a 10%). El escaneo corporal total y de tiroides también se utiliza en el tratamiento y vigilancia del cáncer de tiroides.

Tras la tiroidectomía por este tipo de cáncer, la concentración de TSH se encuentra elevada ya sea por utilizar un protocolo de supresión de hormona tiroidea o por inyección de TSH recombinante humana (véase más adelante). La administración de ^{131}I permite una gammagrafía corporal total (WBS, *whole body scanning*) para confirmar ablación remanente y detectar cualquier metástasis funcional. De manera adicional, la WBS es útil en la vigilancia de pacientes en riesgo de recurrencia.

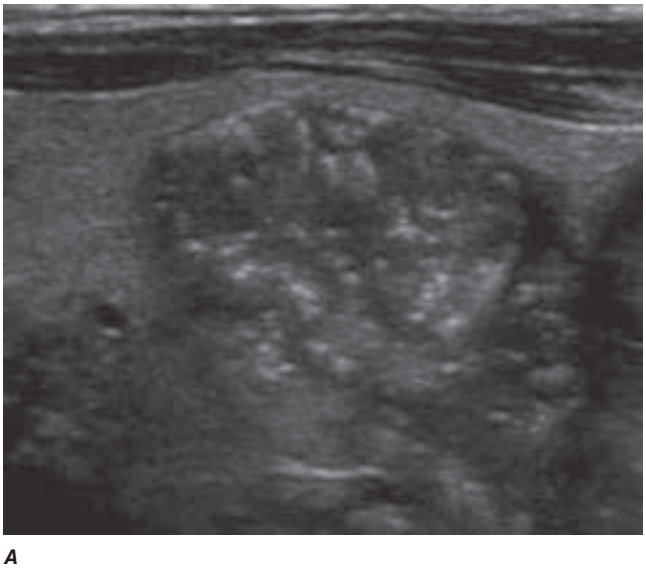
Ecografía de tiroides La ecografía es de valor diagnóstico y para evaluación de pacientes con enfermedad nodular tiroidea (cuadro 405-4). Las guías basadas en la evidencia recomiendan ecocardiografía de tiroides para todos los pacientes con sospecha de nódulos tiroideos identificados por exploración física u otro estudio de imagen. Utilizando transductores lineales de 10 a 12 MHz, la resolución y la calidad de la imagen son excelentes, lo que permite la caracterización de nódulos y quistes >3 mm. Ciertos patrones ecográficos son altamente sugestivos de malignidad (p. ej., nódulos sólidos hipoecoicos con bordes infiltrativos y microcalcificaciones), mientras que otras características se correlacionan con benignidad (p. ej., nódulos espongiformes definidos como aquéllos con múltiples áreas quísticas internas pequeñas) (fig. 405-5). La ecografía, además de detectar nódulos en tiroides, es útil para monitorizar el tamaño de ellos y también para la aspiración de lesiones quísticas. La obtención de tejido de lesiones tiroideas mediante biopsia de FNA orientada por ecografía disminuye la tasa de toma de muestras inadecuadas y el error de muestreo, reduciendo de esta manera la tasa de falsos negativos de citología por FNA. Es necesaria la ecografía de los compartimientos de ganglios cervicales central y lateral en la valoración de pacientes con cáncer de tiroides, antes de la cirugía y durante el seguimiento.

HIPOTIROIDISMO

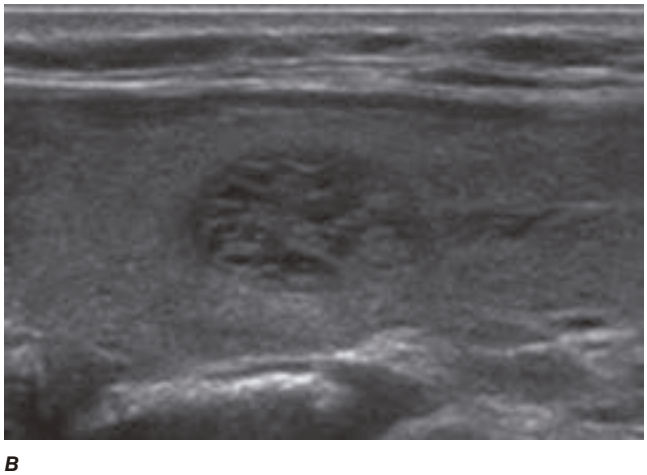
La deficiencia de yodo sigue siendo la causa más frecuente de hipotiroidismo en el mundo entero. En áreas en las que hay suficiente yodo, son más frecuentes la enfermedad autoinmunitaria (tiroiditis de Hashimoto) y las causas yatrógenas (tratamiento del hipertiroidismo) (cuadro 405-5).

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO

Prevalencia El hipotiroidismo afecta a casi uno de cada 4 000 recién nacidos. Puede ser transitorio, en especial si la madre tiene anticuerpos que



A



B

FIGURA 405-5. Patrones ecográficos de nódulos tiroideos. *A.* Patrón ecográfico de alta sospecha para cáncer de tiroides (nódulo sólido hipoecoico con bordes irregulares y microcalcificaciones). ***B.*** Patrón ecográfico de muy baja sospecha para cáncer de tiroides (nódulo espongiforme con áreas microquísticas que comprenden >50% de volumen del nódulo).

CUADRO 405-6 Signos y síntomas del hipotiroidismo (en orden descendente de frecuencia)

Síntomas	Signos
Cansancio, debilidad	Piel seca y áspera; extremidades frías
Sequedad de piel	Cara, manos y pies hinchados (mixedema)
Sensación de frío	Alopecia difusa
Caída del pelo	Bradicardia
Dificultad para concentrarse y mala memoria	Edema periférico
Estreñimiento	Retraso de la relajación de los reflejos tendinosos
Aumento de peso y escaso apetito	Síndrome del túnel carpiano
Disnea	Derrames de cavidades serosas
Voz ronca	
Menorragia (más adelante oligomenorrea o amenorrea)	
Parestesias	
Déficit auditivo	

antagonizan el receptor de TSH (TSH-R) o ha recibido antitiroideos, pero en la mayor parte de los casos el hipotiroidismo es permanente. El hipotiroidismo neonatal se debe a disgenesia de la glándula tiroides en 80 a 85% de los casos, a errores congénitos de la síntesis de hormona tiroidea en 10 a 15% y está regulado por anticuerpos contra TSH-R en 5% de los recién nacidos afectados. El desarrollo de alteraciones es dos veces más común en mujeres. Cada vez se identifican con mayor frecuencia mutaciones que causan hipotiroidismo congénito, pero la mayor parte son idiopáticas (cuadro 405-1).

Manifestaciones clínicas La mayoría de los lactantes parece normal al nacer y se diagnostica <10% basándose en las características clínicas, que consisten en ictericia prolongada, trastornos de la alimentación, hipotonía, macroglosia, retraso de la maduración ósea y hernia umbilical. Es importante destacar que si el tratamiento se retrasa, se produce daño neurológico permanente. También pueden aparecer las características típicas del hipotiroidismo del adulto **(cuadro 405-6)**. En el hipotiroidismo congénito son cuatro veces más frecuentes otras malformaciones congénitas, en particular cardiacas.

Diagnóstico y tratamiento Por las graves consecuencias neurológicas del hipotiroidismo congénito no tratado, se han establecido programas de detección sistemática neonatal. Éstos suelen basarse en la cuantificación de las concentraciones de TSH o de T_4 en muestras de sangre obtenidas por punción del talón. Cuando se confirma el diagnóstico se administra T_4 en una dosis de 10 a 15 µg/kg/día y la dosis se ajusta por medio de vigilancia estrecha de las concentraciones de TSH. Las necesidades de T_4 son relativamente elevadas durante el primer año de vida y suele requerirse una concentración circulante de T_4 elevada para normalizar la TSH. El tratamiento precoz con T_4 preserva el cociente intelectual normal, pero pueden detectarse sutiles anomalías del desarrollo neurológico en pacientes con hipotiroidismo más grave en el momento del diagnóstico o en los casos en los que el tratamiento se retrasa o es subóptimo.

HIPOTIROIDISMO AUTOINMUNITARIO

Clasificación Éste puede acompañarse de bocio (tiroiditis de Hashimoto o *tiroiditis bociosa*) o en fases más tardías de la enfermedad cuando hay tejido tiroideo residual mínimo (*tiroiditis atrófica*). Como el trastorno autoinmunitario reduce gradualmente la función tiroidea, existe una fase de compensación durante la cual las concentraciones de hormonas tiroideas se mantienen por medio de una elevación de la TSH. Aunque algunos pacientes pueden presentar síntomas leves, esta fase recibe el nombre de *hipotiroidismo subclínico*. Más adelante, las concentraciones de T_4 descienden y aumentan todavía más las de TSH; los síntomas se hacen mucho más evidentes en esta fase (habitualmente TSH >10 mUI/L), que se denomina *hipotiroidismo clínico* (*hipotiroidismo manifiesto*).

Prevalencia La incidencia anual media de hipotiroidismo autoinmunitario es de cuatro por 1 000 mujeres y uno por 1 000 varones. Es más frecuente en algunas poblaciones, como la japonesa, probablemente como consecuencia de factores genéticos y la exposición prolongada a una dieta rica en yodo. El promedio de edad en el momento del diagnóstico es de 60 años y la prevalencia del hipotiroidismo manifiesto aumenta con la edad. Se detecta hipotiroidismo subclínico en 6 a 8% de las mujeres (10% en las >60 años) y 3% de los varones. El riesgo anual de padecer hipotiroidismo clínico es de 4% cuando éste se acompaña de anticuerpos positivos contra TPO.

Patogenia En la tiroiditis de Hashimoto existe una infiltración linfocítica marcada de la glándula tiroides con formación de centros germinales, atrofia de folículos tiroideos acompañada de metaplasia oxífila, ausencia de coloide y fibrosis leve o moderada. En la tiroiditis atrófica, la fibrosis es mucho más extensa, la infiltración linfocítica es menos pronunciada y los folículos tiroideos faltan casi por completo. La tiroiditis atrófica probablemente represente el estadio final de la tiroiditis de Hashimoto, en vez de un trastorno distinto.

Como sucede con la mayor parte de los trastornos autoinmunitarios, la susceptibilidad a este tipo de hipotiroidismo depende de una combinación de factores genéticos y ambientales y el riesgo de hipotiroidismo autoinmunitario o de enfermedad de Graves está aumentado entre hermanos. Los factores de riesgo genético mejor documentados para esta clase de hipotiroidismo en sujetos caucásicos son los polimorfismos del antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*)-DR, de manera particular HLA-DR3, HLA-DR4 y HLA-DR5. Existe también una relación débil entre los polimorfismos de *CTLA-4*, un gen regulador de linfocitos T y el hipotiroidismo autoinmunitario. Otras enfermedades autoinmunitarias comparten estas dos relaciones genéticas, lo que podría explicar la relación de este trastorno y otros padecimientos de tipo autoinmunitario, en particular diabetes mellitus tipo 1, enfermedad de Addison, anemia perniciosa y vitíligo. Los polimorfismos HLA-DR y *CTLA-4* constituyen cerca de la mitad de los casos de susceptibilidad genética al hipotiroidismo autoinmunitario. Aún es necesario identificar los otros *loci* contribuyentes. Un gen situado sobre el cromosoma 21 podría ser el causante de la relación entre el hipotiroidismo autoinmunitario y el síndrome de Down. La preponderancia femenina de la autoinmunidad tiroidea se debe, con mayor probabilidad, a los efectos de los esteroides sexuales sobre la reacción inmunitaria, pero es también posible que exista un factor genético relacionado con el cromosoma X, que explicaría la gran frecuencia de esta clase de hipotiroidismo en los casos de síndrome de Turner. En la actualidad aún no se definen bien los factores ambientales de la susceptibilidad. La ingestión elevada de yodo y la menor exposición a microorganismos en la infancia incrementa el riesgo de hipotiroidismo autoinmunitario. Estos factores pueden explicar el incremento en la prevalencia observada en las dos a tres últimas décadas.

El infiltrado linfocítico tiroideo del hipotiroidismo autoinmunitario está compuesto por linfocitos T CD4+ y CD8+ activados y por linfocitos B. Se cree que la destrucción de la célula tiroidea es mediada sobre todo por linfocitos T CD8+ citotóxicos, que destruyen a sus blancos por medio de perforinas que causan necrosis celular o a través de la granzima B, que inducen apoptosis. Además, la producción de citocinas por linfocitos T locales, como factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*), IL-1 e interferón (IFN) gamma, puede volver a las células tiroideas más susceptibles a la apoptosis mediada por receptores de muerte, como Fas, a los que activan sus ligandos respectivos en el linfocito T. Además, estas citocinas trastornan directamente la función de las células tiroideas, e inducen la expresión de otras moléculas proinflamatorias por las propias células tiroideas, como citocinas, moléculas de HLA clases I y II, moléculas de adherencia, CD40 y óxido nítrico. La administración de concentraciones elevadas de citocinas con finalidades terapéuticas (en particular IFN-α) se acompaña de intensificación de la enfermedad tiroidea autoinmunitaria, tal vez por mecanismos semejantes a los que participan en la enfermedad esporádica.

Los anticuerpos contra Tg y TPO son marcadores de autoinmunidad tiroidea con utilidad clínica, pero su efecto patógeno se limita a una función secundaria en la amplificación de una reacción inmunitaria en desarrollo. Los anticuerpos contra TPO fijan complemento y en el hipotiroidismo autoinmunitario se encuentran en la glándula tiroides complejos de ataque a la membrana mediados por el complemento. Sin embargo, el paso transplacentario de anticuerpos contra Tg o TPO carece de efecto sobre la glándula tiroides del feto, lo que indica que se necesita una lesión mediada por linfocitos T para iniciar la lesión autoinmunitaria de la glándula.

Hasta 20% de los pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario tiene anticuerpos contra el receptor de TSH (TSH-R) que, a diferencia de la TSI, no estimulan al receptor pero impiden la fijación de TSH. Por tanto, los anticuerpos antagonistas del TSH-R producen hipotiroidismo y sobre todo en individuos asiáticos, atrofia tiroidea. Su paso transplacentario puede provocar hipotiroidismo neonatal transitorio. Existen unos cuantos pacientes con una mezcla de anticuerpos antagonistas de TSI-R y TSH-R y en ellos la función tiroidea puede oscilar entre hipertiroidismo e hipotiroidismo conforme van volviéndose dominantes los anticuerpos de uno u otro tipo. Es difícil predecir la evolución que seguirá la enfermedad en estos individuos, que requieren vigilancia estrecha de la función tiroidea. Pueden emplearse bioanálisis para comprobar que los anticuerpos bloqueadores del TSH-R reducen el efecto inductor que tiene el AMP cíclico sobre la producción de TSH en células cultivadas que expresan TSH-R, pero estos es-

tudios son difíciles de efectuar. Las pruebas de TBII (*thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulin*) que cuantifican la unión de anticuerpos sobre el receptor por competencia con TSH radiomarcada no permiten distinguir entre los anticuerpos antagonistas de TSI-R y los antagonistas de TSH-R, pero el resultado positivo en un paciente con hipotiroidismo espontáneo es prueba firme de la presencia de anticuerpos antagonistas. El empleo de estos estudios no modifica en general el tratamiento de los pacientes, aunque pueden ser de utilidad para confirmar la causa del hipotiroidismo neonatal transitorio.

Manifestaciones clínicas Las principales características clínicas del hipotiroidismo se resumen en el cuadro 405-6. El comienzo suele ser insidioso y es posible que el paciente se dé cuenta de sus síntomas únicamente cuando se haya restablecido el eutiroidismo. Los pacientes con tiroiditis de Hashimoto a menudo acuden a consulta por el bocio y no por la presencia de síntomas de hipotiroidismo. Aunque el bocio no sea grande, suele ser irregular y de consistencia firme. A menudo es posible palpar un lóbulo piramidal, habitualmente un vestigio del conducto tirogloso. Es raro que la tiroiditis de Hashimoto no complicada se acompañe de dolor.

Los pacientes con tiroiditis atrófica y los que se encuentran en la fase tardía de la tiroiditis de Hashimoto, presentan signos y síntomas de hipotiroidismo. La piel está seca y existe una disminución de la sudoración, adelgazamiento de la epidermis e hiperqueratosis del estrato córneo. El aumento del contenido de glucosaminoglucanos en la dermis atrapa agua, provocando un engrosamiento de la piel sin fóvea (*mixedema*). Las características típicas son cara hinchada con párpados edematosos y edema pretibial sin fóvea **(fig. 405-6)**. Existe palidez, a menudo con un tinte amarillento por la acumulación de carotenos. Se retrasa el crecimiento de las uñas y el pelo está seco, quebradizo, difícil de controlar y se cae con facilidad. Además de la alopecia difusa hay adelgazamiento del tercio externo de las cejas, aunque éste no es un signo específico de hipotiroidismo.

Otras características comunes son estreñimiento y aumento de peso (a pesar de que el paciente tiene poco apetito). A diferencia de la creencia popular, el aumento de peso es moderado y se debe principalmente a retención de líquidos en los tejidos mixedematosos. La libido está disminuida en ambos sexos y puede haber oligomenorrea o amenorrea en la enfermedad de larga duración, pero la menorragia también es frecuente. La fertilidad disminuye y la incidencia de abortos espontáneos aumenta. Las concentraciones de prolactina a menudo presentan una elevación discreta **(cap. 403)** y pueden contribuir a las alteraciones de la libido y la fertilidad, así como provocar galactorrea.

La contractilidad miocárdica y la frecuencia del pulso están disminuidas, lo que causa reducción del volumen sistólico y bradicardia. El aumento de la resistencia periférica puede asociarse con hipertensión, en especial de tipo diastólico. El flujo sanguíneo se desvía de la piel, provocando frialdad de las extremidades. Un 30% de los pacientes sufre derrames pericárdicos que rara vez alteran la función cardiaca. Aunque se han documentado alteraciones en la expresión de la isoforma de las cadenas pesadas de la miosina, la miocardiopatía no es frecuente. El líquido puede acumularse también en otras cavidades serosas y en el oído medio, produciendo sordera de conducción. La función pulmonar suele ser normal, pero puede aparecer disnea por derrame pleural, deterioro de la función de los músculos respiratorios, reducción del estímulo ventilatorio o apnea del sueño.

Son frecuentes el síndrome del túnel carpiano y otros síndromes de atrapamiento, al igual que el deterioro de la función muscular, con rigidez, calambres y dolor. En la exploración puede observarse lentitud de relajación de los reflejos tendinosos y pseudomiotonía. La memoria y la concentración están deterioradas. De manera experimental, la tomografía por emisión de positrones que valora el metabolismo de glucosa en sujetos hipotiroideos refleja menor actividad en la amígdala, hipocampo y en la corteza cingulada perigenual anterior, entre otras regiones y esta actividad se corrige después de la sustitución con tiroxina. Los problemas neurológicos como ataxia cerebelosa reversible, demencia, psicosis y coma mixedematoso no son comunes. La *encefalopatía de Hashimoto* se ha definido como un síndrome que mejora con corticosteroides e incluye entre sus manifestaciones anticuerpos contra TPO, mioclono y una actividad electroencefalográfica de ondas lentas, pero no se ha definido la relación con la autoinmunidad tiroidea o el hipotiroidismo. La disfonía y a veces la emisión torpe de palabras en el hipotiroidismo reflejan acumulación de líquidos de las cuerdas vocales y la lengua.

Las características descritas se deben a deficiencia de hormona tiroidea. No obstante, el hipotiroidismo autoinmunitario puede acompañarse de signos y síntomas de otras enfermedades autoinmunitarias, particularmente vitíligo, anemia perniciosa, enfermedad de Addison, alopecia areata y diabetes mellitus tipo 1. Algunas enfermedades que aparecen con menor frecuencia en asociación con el hipotiroidismo autoinmunitario son enfermedad celiaca, dermatitis herpetiforme, hepatitis crónica activa, artritis reumatoide, lupus eritematoso generalizado (SLE, *systemic lupus erythematosus*), miastenia grave y síndrome de Sjögren. La oftalmopatía asociada con enfermedad tiroidea, que suele aparecer en la enfermedad de Graves (véase adelante), se manifiesta en casi 5% de los pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario.

El hipotiroidismo autoinmunitario es raro en niños y se relaciona con crecimiento lento y retraso de la maduración facial. También se retrasa la erupción de los dientes permanentes. La miopatía, con inflamación muscular es más frecuente en niños que en adultos. En gran parte de los casos se retrasa la pubertad, aunque en ocasiones existe pubertad precoz. Puede haber afección intelectual si el trastorno se inicia antes de los tres años de edad y la deficiencia hormonal es intensa.

FIGURA 405-6. Aspecto facial en el hipotiroidismo. Obsérvense los ojos edematosos y la piel engrosada.

Estudios de laboratorio La **figura 405-7** resume el protocolo de estudio destinado a valorar la existencia y la causa del hipotiroidismo. Una concentración normal de TSH excluye el hipotiroidismo primario (pero no el secundario). Si la TSH está elevada es necesario cuantificar las concentraciones de T_4 libre para confirmar la presencia de hipotiroidismo clínico; sin embargo, la cuantificación de T_4 es inferior a la de TSH como método para la detección sistemática porque no detecta hipotiroidismo subclínico. Las concentraciones de T_3 libre circulante son normales en casi 25% de los pacientes, hecho que refleja las respuestas adaptativas de las desyodasas al hipotiroidismo. Por tanto, no está indicado cuantificar las concentraciones de T_3.

Una vez confirmado el hipotiroidismo clínico o subclínico es fácil establecer la causa demostrando la presencia de anticuerpos contra TPO, que se encuentran en >90% de los pacientes con hipotiroidismo autoinmunitario. En 10 a 20% de los pacientes se encuentran inmunoglobulinas inhibidoras de la fijación de TSH (TBII), pero su cuantificación no siempre es necesaria. Si existe cualquier duda acerca de la causa de un bocio acompañado de hipotiroidismo, puede recurrirse a la biopsia por aspiración con aguja fina (FNA, *fine-needle aspiration*) para confirmar la presencia de tiroiditis autoinmunitaria. Otros datos alterados en las pruebas de laboratorio en el hipotiroidismo son aumento de la creatina fosfocinasa, elevación del colesterol y triglicéridos y anemia (habitualmente normocítica o macrocítica). Excepto cuando se acompaña de deficiencia de hierro, la anemia y otras anomalías se resuelven gradualmente con la sustitución de tiroxina.

Diagnóstico diferencial Un bocio asimétrico en la tiroiditis de Hashimoto puede confundirse con un bocio multinodular o con un carcinoma de tiroides, en el cual los anticuerpos tiroideos también pueden estar presentes. La ecografía demuestra la presencia de una lesión solitaria o de un bocio multinodular, en lugar del aumento de tamaño heterogéneo de la glándula característico de la tiroiditis de Hashimoto. La biopsia por FNA

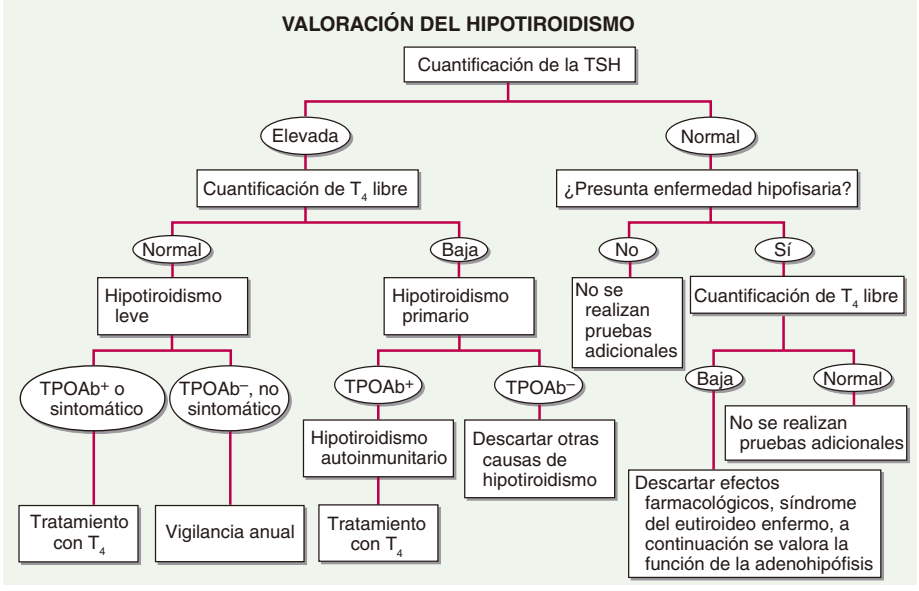


FIGURA 405-7. Valoración del hipotiroidismo. TPOAb⁺, presencia de anticuerpos contra peroxidasa tiroidea; TPOAb⁻, ausencia de anticuerpos contra peroxidasa tiroidea. TSH, hormona estimulante de tiroides.

es útil en el estudio de los nódulos focales. A continuación se comentan otras causas de hipotiroidismo que rara vez causan problemas de confusión diagnóstica (cuadro 405-5).

OTRAS CAUSAS DE HIPOTIROIDISMO

El *hipotiroidismo yatrógeno* es una causa frecuente de hipotiroidismo y a menudo es posible establecer el diagnóstico por medio de detección sistemática antes de que se desarrollen los síntomas. En los primeros tres a cuatro meses de tratamiento con yodo radiactivo puede aparecer hipotiroidismo transitorio por lesiones reversibles de la radiación. Cuando el paciente se recupera puede retirarse el tratamiento con tiroxina en dosis bajas. Como las concentraciones de TSH están suprimidas por el hipertiroidismo, las concentraciones de T_4 libre son mejores indicadores de la función tiroidea en los meses siguientes al tratamiento con yodo radiactivo. El hipotiroidismo leve tras la tiroidectomía subtotal también puede resolverse tras varios meses, a medida que el incremento de la TSH estimula los restos de la glándula.

La falta de yodo provoca bocio endémico y cretinismo, pero es una causa poco frecuente de hipotiroidismo del adulto, a menos que el aporte de yodo sea muy bajo o existan otros factores nocivos, como consumo de tiocianatos de yuca o déficit de selenio. Aunque el hipotiroidismo secundario a deficiencia de yodo se puede tratar con tiroxina, se deben aplicar medidas de salud pública encaminadas a mejorar el aporte de yodo con el fin de resolver este problema. El uso de sal o pan yodados o la administración de una dosis de aceite yodado por vía oral o intramuscular han tenido éxito.

Resulta paradójico el hecho de que el exceso de yodo también pueda inducir bocio e hipotiroidismo. Los acontecimientos celulares que causan este efecto no se conocen con exactitud, pero los sujetos con tiroiditis autoinmunitaria son especialmente vulnerables. El exceso de yodo causa el hipotiroidismo que aparece hasta en 13% de los pacientes tratados con amiodarona (véase adelante). Otros fármacos, en especial el litio, también pueden causar hipotiroidismo. El hipotiroidismo transitorio causado por tiroiditis se revisa más adelante en este capítulo.

El *hipotiroidismo secundario* suele diagnosticarse en el contexto de otras deficiencias de hormonas hipofisarias; el déficit aislado de TSH es muy raro (cap. 402). Las concentraciones de TSH pueden ser bajas, normales o incluso estar ligeramente aumentadas en el hipotiroidismo secundario; esto último se debe a la secreción de formas inmunoactivas pero bioinactivas de TSH. El diagnóstico se confirma detectando una baja concentración de T_4 libre. El objetivo del tratamiento consiste en mantener las concentraciones de T_4 en la mitad superior del intervalo de referencia, ya que las concentraciones de TSH no se pueden utilizar para vigilar el tratamiento.

TRATAMIENTO HIPOTIROIDISMO

HIPOTIROIDISMO CLÍNICO

Si no existe función tiroidea residual, la dosis de sustitución diaria de levotiroxina suele ser de 1.6 µg/kg de peso corporal (normalmente 100 a 150 µg), idealmente ingeridas al menos 30 min antes del desayuno. No obstante, en muchos pacientes basta con administrar dosis menores hasta que se destruya el tejido tiroideo residual. En los pacientes en los que se desarrolla hipotiroidismo tras el tratamiento de la enfermedad de Graves a menudo existe una función autónoma subyacente, que requiere dosis de sustitución más bajas (normalmente 75 a 125 µg/día).

Los pacientes adultos <60 años sin signos de cardiopatía pueden comenzar el tratamiento con 50 a 100 µg de levotiroxina (T_4) al día. La dosis se ajusta en función de las concentraciones de TSH y el objetivo del tratamiento será una TSH normal, idealmente en la mitad inferior del intervalo de referencia. La respuesta de la TSH es gradual y se valora dos meses después de iniciado el tratamiento o después de cualquier cambio en la dosis de levotiroxina. Los efectos clínicos del tratamiento de sustitución con levotiroxina a menudo tardan en aparecer. Los síntomas pueden no aliviarse por completo hasta tres a seis meses después de que se restablezcan las concentraciones normales de TSH. El ajuste de la dosis de levotiroxina se realiza en incrementos de 12.5 o 25 µg si la TSH es alta; si la TSH está suprimida deben realizarse disminuciones de la misma magnitud. Los pacientes con supresión de TSH por cualquier causa, incluido el tratamiento excesivo con T_4, presentan mayor riesgo de fibrilación auricular y de reducción de la densidad ósea.

Se cuenta aún con extracto seco de preparados tiroideos de animales (extracto tiroideo USP), pero no es recomendable su uso porque las proporciones entre T_3 a T_4 no es la fisiológica. Se ha investigado la combinación de levotiroxina con liotironina (triyodotironina, T_3), pero no se ha confirmado su efecto beneficioso en algunos estudios prospectivos. El tratamiento aislado con liotironina no tiene justificación como sustitución a largo plazo, porque su corta semivida hace necesario administrar tres o cuatro dosis diarias y las concentraciones de T_3 fluctúan.

Una vez que se ha logrado la sustitución total y las concentraciones de TSH se encuentran estables, se recomiendan cuantificaciones anuales de la TSH, las cuales pueden espaciarse a cada dos a tres años si la TSH se mantiene dentro de límites normales durante varios años. Debe señalarse que es importante asegurar el cumplimiento continuo del tratamiento, ya que los pacientes no advierten diferencia alguna cuando dejan de tomar algunas dosis de levotiroxina, lo que en ocasiones hace que interrumpan el tratamiento.

En los pacientes con peso corporal normal que toman ≥200 µg de levotiroxina al día, una concentración elevada de TSH a menudo es un signo de mal cumplimiento con el tratamiento. Ésta es también la explicación probable de las fluctuaciones en la concentración de TSH a pesar de que una dosis constante de levotiroxina. En estos pacientes a menudo se encuentran concentraciones normales o elevadas de T_4 libre, pese a la elevación de la TSH, porque recuerdan tomar la medicación unos días antes de las pruebas y esas dosis son suficientes para normalizar la T_4, pero no las concentraciones de TSH. Es importante tener en cuenta esta posibilidad, ya que este patrón de las pruebas de función tiroidea también es indicativo de trastornos relacionados con secreción inadecuada de TSH (cuadro 405-3). Como la T_4 tiene una semivida larga (siete días) puede recomendarse a los pacientes que tomen una sola toma con doble dosis por los comprimidos que olvidaron tomar. Deben excluirse también otras causas de aumento de las necesidades de levotiroxina, en particular malabsorción (p. ej., enfermedad celiaca, cirugías del intestino delgado), tratamiento con estrógenos o moduladores selectivos del receptor de estrógenos, tomar medicamento junto con las comidas, y fármacos que interfieren con la absorción o metabolismo de T_4 como colestiramina, sulfato ferroso, complementos de calcio, inhibidores de la bomba de protones, lovastatina, hidróxido de aluminio, rifampicina, amiodarona, carbamazepina, defenilhidantoinato e inhibidores de tirosina cinasa.

HIPOTIROIDISMO SUBCLÍNICO

Por definición, el término denota la evidencia bioquímica de deficiencia de hormona tiroidea en individuos que tienen pocas características

clínicas de hipotiroidismo o no las muestran. No hay recomendaciones aceptadas universalmente del tratamiento del hipotiroidismo subclínico, pero la levotiroxina se recomienda si la paciente es una mujer que desea concebir o está embarazada, o cuando las concentraciones de TSH son >10 mUI/L.

Cuando estas concentraciones son <10 mUI/L, se debe considerar el tratamiento si los pacientes tienen síntomas sugestivos de hipotiroidismo, anticuerpos TPO positivos o cualquier evidencia de enfermedad cardiaca. Es importante confirmar que cualquier incremento de la concentración de TSH persista por más de tres meses, antes de iniciar el tratamiento. Si se evita el tratamiento excesivo, no hay riesgo para corregir un incremento leve de TSH. El tratamiento se inicia con una dosis baja de levotiroxina (25 a 50 µg/día) con el objetivo de normalizar la TSH. Si no se administra tiroxina, se valora la función tiroidea cada año.

CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS ESPECIALES

Rara vez la sustitución con levotiroxina se relaciona con un pseudotumor cerebral en los niños. La presentación parece ser idiosincrásica y ocurre meses después de iniciado el tratamiento.

Las mujeres con antecedentes de hipotiroidismo o con alto riesgo de padecerlo deben asegurarse de que son eutiroideas antes de la concepción y durante las primeras fases del embarazo, ya que el hipotiroidismo materno puede afectar adversamente al desarrollo neurológico fetal y ocasionar parto prematuro. La presencia aislada de autoanticuerpos tiroideos, en una paciente eutiroidea, también está asociada con aborto y parto prematuros; no está claro si el tratamiento con levotiroxina mejora los desenlaces. Debe valorarse la función tiroidea una vez que se confirme el embarazo y cada cuatro semanas durante la primera mitad del embarazo, luego con menor frecuencia después de la semana 20 (cada seis a ocho semanas si se realizan ajustes de levotiroxina). Quizá sea necesario incrementar la dosis de levotiroxina en 50% o más durante la gestación, con una meta de TSH <2.5 mUI/L durante el primer trimestre y <3.0 mUI/L durante el segundo y tercer trimestres. Después del parto, las dosis de tiroxina típicamente regresan a las concentraciones antes del embarazo. Se debe instruir a las mujeres para que separen la ingestión de vitaminas prenatales y complementos de hierro de la levotiroxina por al menos cuatro horas.

Las personas ancianas pueden requerir hasta 20% menos tiroxina que las más jóvenes. En el anciano, en especial en pacientes con enfermedad arterial coronaria conocida, la dosis inicial de levotiroxina es de 12.5 a 25 µg/día, con incrementos similares cada dos a tres meses hasta que se normalice la TSH. En algunos pacientes puede ser imposible lograr la sustitución total, a pesar de un tratamiento antianginoso óptimo. La *cirugía urgente* suele ser segura en los pacientes con hipotiroidismo no tratado, aunque la cirugía no urgente debe diferirse hasta alcanzar el estado eutiroideo.

El *coma mixedematoso* sigue teniendo una tasa de mortalidad de 20 a 40% a pesar del tratamiento intensivo, y los desenlaces son independientes de las concentraciones de T_4 y TSH. Las manifestaciones clínicas consisten en disminución del nivel de conciencia, en ocasiones acompañada de convulsiones, así como las demás características del hipotiroidismo (cuadro 405-6). La hipotermia puede alcanzar los 23°C. Puede haber antecedentes de hipotiroidismo tratado con mal cumplimiento por parte del paciente, pero también es posible que no se haya establecido aún el diagnóstico de hipotiroidismo. El coma mixedematoso ocurre casi siempre en el anciano y suele desencadenarse por factores que alteran la respiración, como fármacos (especialmente sedantes, anestésicos y antidepresivos), neumonía, insuficiencia cardiaca congestiva, infarto del miocardio, hemorragia digestiva o accidentes vasculares cerebrales. También debe sospecharse la existencia de septicemia. La exposición al frío también puede ser un factor de riesgo. La hipoventilación, que conduce a hipoxia y a hipercapnia, desempeña un papel importante en la patogenia; la hipoglucemia y la hiponatremia por dilución también pueden contribuir al desarrollo de coma mixedematoso.

La levotiroxina puede administrarse inicialmente como bolo intravenoso único de 500 µg, que sirve de dosis de carga. Aunque no es estrictamente necesario administrar más levotiroxina en varios días, suele continuarse el tratamiento con una dosis de 50 a 100 µg/día. Si no se dispone de un preparado intravenoso adecuado, la misma dosis inicial de levotiroxina puede administrarse por sonda nasogástrica (aunque la absorción puede estar deteriorada en el mixedema). Otra opción consiste en administrar liotironina (T_3) IV o por sonda nasogástrica, en dosis de 10 a 25 µg c/8 a 12 h. Se ha defendido este tratamiento sobre la base de que la biotransformación de T_4 en T_3 está deteriorada en el coma mixedematoso. No obstante, el exceso de liotironina puede provocar arritmias. Otra opción terapéutica es la combinación de levotiroxina (200 µg) con liotironina (25 µg) en un bolo inicial único seguido de tratamiento diario con levotiroxina (50 a 100 µg/día) y liotironina (10 µg c/8 h).

Debe proporcionarse tratamiento de sostén para corregir cualquier alteración metabólica coexistente. El calentamiento externo está indicado únicamente si la temperatura es inferior a 30°C, ya que puede provocar colapso cardiovascular **(cap. 478e)**. Se utilizan cobijas reflectantes para evitar pérdida adicional de calor. Se administra hidrocortisona por vía parenteral (50 mg c/6 h), ya que en el hipotiroidismo profundo existe déficit de la reserva suprarrenal. Se tratará además cualquier factor desencadenante; este enfoque incluye la administración precoz de antibióticos de amplio espectro hasta descartar la existencia de infección. Durante las primeras 48 h suele ser necesario el apoyo ventilatorio con gasometría arterial a intervalos regulares. Si existe hiponatremia grave o hipoglucemia se administra solución salina hipertónica o glucosa intravenosa; los líquidos intravenosos hipotónicos deben evitarse, ya que pueden exacerbar la retención de agua secundaria a reducción de la perfusión renal y a la secreción inadecuada de vasopresina. El metabolismo de la mayor parte de los fármacos está deteriorado y deben evitarse los sedantes o administrarlos en dosis reducidas. Cuando sea posible se vigilan las concentraciones sanguíneas de los fármacos, para ajustar las dosis.

TIROTOXICOSIS

La *tirotoxicosis* se define como el exceso de hormonas tiroideas y no es sinónimo de *hipertiroidismo*, que es el resultado de un exceso de función tiroidea. No obstante, las principales causas de la tirotoxicosis son el hipertiroidismo causado por la enfermedad de Graves, bocio multinodular tóxico y adenomas tóxicos. En el **cuadro 405-7** se mencionan otras causas.

ENFERMEDAD DE GRAVES

Epidemiología Este trastorno causa 60 a 80% de las tirotoxicosis. Su prevalencia varía en las distintas poblaciones, dependiendo principalmente de factores genéticos y del consumo de yodo (cuando es alto, se asocia con aumento de la prevalencia de enfermedad de Graves). La enfermedad de Graves afecta a 2% de las mujeres, mientras que su frecuencia es 10 veces menor en los varones. Este trastorno rara vez comienza antes de la adolescencia y ocurre normalmente entre los 20 y 50 años de edad, aunque también se observa en el anciano.

CUADRO 405-7 Causas de tirotoxicosis

Hipertiroidismo primario
Enfermedad de Graves
Bocio multinodular tóxico
Adenoma tóxico
Metástasis de cáncer de tiroides funcional
Mutación activadora del receptor de TSH
Mutación activadora de $G_s\alpha$ (síndrome de McCune-Albright)
Estruma ovárico
Fármacos: exceso de yodo (fenómeno de Jod-Basedow)
Tirotoxicosis sin hipertiroidismo
Tiroiditis subaguda
Tiroiditis asintomática
Otras causas de destrucción tiroidea: amiodarona, radiación, infarto de adenoma
Ingestión excesiva de hormona tiroidea (tirotoxicosis facticia) o de tejido tiroideo
Hipertiroidismo secundario
Adenoma hipofisario secretor de TSH
Síndrome de resistencia a la hormona tiroidea: algunos pacientes pueden tener características de tirotoxicosis
Tumores secretores de gonadotropina coriónica[a]
Tirotoxicosis gravídica[a]

[a] Las concentraciones circulantes de TSH son bajas en estas formas de hipertiroidismo secundario.

Abreviatura: TSH, hormona estimulante de tiroides.

Patogenia Al igual que en el hipotiroidismo autoinmunitario, una combinación de factores ambientales y genéticos, incluyendo polimorfismos en HLA-DR, los genes inmunorreguladores *CTLA-4, CD25, PTPN22, FCRL3* y *CD226*, así como el TSH-R, contribuyen a la susceptibilidad a que surja enfermedad de Graves. La concordancia para la enfermedad de Graves en gemelos monocigotos es de 20 a 30%, mientras que en los gemelos dicigotos es de menos de 5%. Las pruebas indirectas con que se cuenta sugieren que el estrés es un factor ambiental de importancia, que posiblemente opera a través de efectos neuroendocrinos sobre el sistema inmunitario. El tabaquismo es un factor de riesgo menor de enfermedad de Graves y un factor de riesgo mayor para el desarrollo de oftalmopatía. Los incrementos repentinos de la ingestión de yodo pueden precipitar la enfermedad de Graves y ésta es tres veces más frecuente durante el posparto. La enfermedad de Graves puede ocurrir durante la fase de reconstitución inmunitaria después del tratamiento antirretroviral de alta actividad (HAART, *highly active antiretroviral therapy*) o con el tratamiento con alemtuzumab.

El hipertiroidismo de la enfermedad de Graves se debe a las TSI que se sintetizan en la glándula tiroides, en la médula ósea y en los ganglios linfáticos. Estos anticuerpos se pueden identificar por medio de análisis biológicos o empleando los análisis de TBII ampliamente disponibles. La presencia de TBII en un paciente con tirotoxicosis es una prueba indirecta sólida de la existencia de TSI. Estos estudios son de utilidad para vigilar a las pacientes embarazadas con enfermedad de Graves en las cuales las TSI elevadas pueden atravesar la placenta y producir tirotoxicosis neonatal. Los pacientes con enfermedad de Graves sufren otras reacciones autoinmunitarias tiroideas semejantes a las del hipotiroidismo autoinmunitario (véase antes en este capítulo). En 80% de los casos se encuentran anticuerpos contra TPO que son marcadores de autoinmunidad fáciles de medir. Como la tiroiditis coexistente puede afectar también la función tiroidea, en la enfermedad de Graves no existe una correlación directa entre la concentración de TSI y la de hormonas tiroideas. A largo plazo, 15% de quienes sufren enfermedad de Graves desarrolla hipotiroidismo autoinmunitario espontáneo.

Las citocinas parecen desempeñar una función de gran importancia en la oftalmopatía relacionada con los trastornos tiroideos. Los músculos extraoculares sufren infiltración por linfocitos T activados; la liberación de citocinas como IFN-γ, TNF e IL-1 activa a los fibroblastos y aumenta la síntesis de glucosaminoglucanos que atrapan agua, lo que provoca la tumefacción muscular característica. En etapa tardía de la enfermedad surge fibrosis irreversible de los músculos. Los fibroblastos orbitarios pueden ser particularmente sensibles a la acción de las citocinas y ello quizá explica la localización anatómica de la respuesta inmunitaria. No se ha dilucidado la patogenia de la oftalmopatía de origen tiroideo, pero hay un número cada vez mayor de pruebas de que el TSH-R pudiera ser un autoantígeno compartido, expresado en la órbita y ello explicaría la íntima relación con la tiroidopatía autoinmunitaria. La mayor cantidad de grasa es una causa adicional de expansión de tejido retrobulbar. El incremento de la presión dentro de la órbita puede originar proptosis, diplopía y afección del nervio óptico.

Manifestaciones clínicas Los signos y los síntomas abarcan las características comunes a cualquier causa de tirotoxicosis **(cuadro 405-8)** y las específicas de la enfermedad de Graves. La presentación clínica depende de la gravedad de la tirotoxicosis, la duración de la enfermedad, la susceptibilidad individual al exceso de hormona tiroidea y la edad del paciente. En el anciano, las manifestaciones de la tirotoxicosis pueden ser sutiles o estar enmascaradas y los síntomas principales son fatiga y pérdida de peso, que conforman la llamada *tirotoxicosis apática*.

CUADRO 405-8 Signos y síntomas de tirotoxicosis (orden descendente de frecuencia)

Signos[a]	Síntomas
Taquicardia; fibrilación auricular en el anciano	Hiperactividad, irritabilidad, disforia
Temblores	Intolerancia al calor y diaforesis
Bocio	Palpitaciones
Piel caliente y húmeda	Fatiga y debilidad
Debilidad muscular, miopatía proximal	Pérdida de peso con aumento del apetito
Retracción palpebral o respuesta palpebral lenta	Diarrea
Ginecomastia	Poliuria
	Oligomenorrea, pérdida de la libido

[a] Se excluyen los signos de oftalmopatía y dermopatía específicos de enfermedad de Graves.

La tirotoxicosis puede causar una pérdida inexplicada de peso, a pesar del aumento en el apetito por el incremento de la tasa metabólica. No obstante, 5% de los pacientes sube de peso por la mayor ingestión de alimentos. Otras características destacadas son hiperactividad, nerviosismo e irritabilidad, que a la larga provocan en algunos pacientes una sensación de fatiga fácil. El insomnio y la alteración de la capacidad de concentración son frecuentes; la tirotoxicosis apática puede confundirse con depresión en el anciano. Un hallazgo muy frecuente es temblor fino, que es más fácil de detectar cuando se pide al paciente que extienda los dedos y coloque las puntas sobre la palma de la mano del explorador. Las manifestaciones neurológicas habituales de este trastorno consisten en hiperreflexia, atrofia muscular y miopatía proximal sin fasciculaciones. La corea no es una característica frecuente. En ocasiones, la tirotoxicosis se relaciona con una forma de parálisis periódica hipopotasémica; este trastorno es especialmente común en los varones asiáticos con tirotoxicosis, sin embargo, también ocurre en otros grupos étnicos.

La manifestación cardiovascular más frecuente es la taquicardia sinusal, a menudo acompañada de palpitaciones; en ocasiones se debe a taquicardia supraventricular. El alto gasto cardiaco produce pulso saltón, aumento de la presión diferencial y soplo sistólico aórtico y puede empeorar la angina y la insuficiencia cardiaca en el anciano o en los pacientes con cardiopatía preexistente. La fibrilación auricular es más frecuente en los pacientes mayores de 50 años. El tratamiento del estado tirotóxico sólo convierte la fibrilación auricular en ritmo sinusal en cerca de la mitad de los enfermos, lo que indica que en el resto existe un problema cardiaco subyacente.

La piel suele estar caliente y húmeda y el paciente se queja de diaforesis e intolerancia al calor, en especial durante las épocas calurosas. También puede haber eritema palmar, onicólisis y con menor frecuencia, prurito, urticaria e hiperpigmentación difusa. La textura del pelo se vuelve fina y en 40% de los pacientes aparece alopecia difusa que persiste meses después de restaurado el eutiroidismo. Se reduce el tiempo de tránsito gastrointestinal, con lo que aumenta la frecuencia de la defecación, a menudo con diarrea y en ocasiones con esteatorrea leve. Es frecuente que las mujeres presenten oligomenorrea o amenorrea; en los varones puede existir un deterioro de la función sexual y, rara vez, ginecomastia. El efecto directo de las hormonas tiroideas sobre la reabsorción ósea provoca osteopenia en la tirotoxicosis prolongada. En 20% de los pacientes aparece hipercalcemia leve, sin embargo la hipercalciuria es más común. También existe un pequeño aumento de fracturas en pacientes con antecedentes de tirotoxicosis.

En la enfermedad de Graves a menudo existe un aumento de tamaño difuso de la tiroides a dos o tres veces su tamaño normal. La consistencia es firme, pero no es nodular. Puede haber frémito o soplo, que se detecta mejor en los márgenes inferolaterales de los lóbulos tiroideos, por el aumento de la vascularización de la glándula y la circulación hiperdinámica.

La retracción palpebral, que causa "mirada de asombro", puede aparecer en cualquier forma de tirotoxicosis y es consecuencia de la hiperactividad simpática. No obstante, la enfermedad de Graves se acompaña de signos oculares específicos que conforman la *oftalmopatía de Graves* **(fig. 405-8*A*)**. Este trastorno también recibe el nombre de *oftalmopatía tiroidea*, ya que en 10% de los pacientes ocurre en ausencia de hipertiroidismo. La mayoría de quienes la padecen tiene hipotiroidismo autoinmunitario o anticuerpos antitiroideos. El inicio de la oftalmopatía de Graves en 75% de los pacientes tiene lugar en el año anterior o siguiente al diagnóstico de tirotoxicosis, pero en ocasiones puede producirse varios años antes o después de la tirotoxicosis, dando cuenta de algunos casos de oftalmopatía eutiroidea.

Algunos pacientes con enfermedad de Graves tienen pocos signos clínicos de oftalmopatía. No obstante, la ecografía o la CT de la órbita permite detectar en casi todos los pacientes el aumento de tamaño de los músculos extraoculares típico de esta enfermedad y otras manifestaciones sutiles. Se encuentran signos unilaterales en 10% de los pacientes. Las primeras manifestaciones de oftalmopatía suelen ser sensación de arena en los ojos, molestias oculares y lagrimeo excesivo. Casi un tercio de los pacientes tiene proptosis, que se detecta mejor visualizando la esclerótica entre el borde inferior del iris y el párpado inferior, con los ojos en la posición primaria y puede medirse con un exoftalmómetro. En los casos graves, la proptosis puede provocar exposición y lesiones corneales, especialmente si los párpados no se cierran durante el sueño. También son frecuentes el edema periorbitario, eritema de la esclerótica y quemosis. En 5 a 10% de los pacientes, la inflamación muscular es tan intensa que causa diplopía de forma característica (pero no exclusiva) cuando el paciente mira hacia arriba y hacia un lado. La manifestación más grave de este trastorno es la

FIGURA 405-8. Características de la enfermedad de Graves. *A.* Oftalmopatía en la enfermedad de Graves; destacan la retracción palpebral, el edema periorbitario, el eritema de la conjuntiva y proptosis. ***B.*** Dermopatía tiroidea en las caras laterales de las espinillas. ***C.*** Acropaquia tiroidea.

compresión del nervio óptico en el vértice orbitario, que produce edema de papila, defectos del campo periférico y si no recibe tratamiento, pérdida permanente de la visión.

El siguiente esquema, conocido en inglés como "NO SPECS", incluye las distintas clases de cambios oculares:

0 = Sin signos ni síntomas (***N**o signs or symptoms*)
1 = Sólo signos (retracción palpebral), sin síntomas (***O**nly signs*)
2 = Afección de los tejidos blandos (edema periorbitario) (***S**oft tissue involvement*)
3 = **P**roptosis (>22 mm)
4 = Afección de los músculos extraoculares (diplopía) (***E**xtraocular, muscle involvement*)
5 = Afección corneal (***C**orneal involvement*)
6 = Pérdida de visión (***S**ight loss*)

Aunque es útil como regla mnemotécnica, el esquema anterior es insuficiente para describir la enfermedad ocular y los pacientes no necesariamente pasan de una etapa a la siguiente; para objetivos de seguimiento, se prefieren sistemas de puntuación alternos que evalúen la actividad de la enfermedad. Cuando la enfermedad ocular de Graves está activa y es grave, está indicado remitir al paciente a un oftalmólogo quien debe medir en forma objetiva la anchura de la hendidura palpebral; se explora la córnea teñida con fluoresceína y se valora la función de la musculatura extraocular (p. ej., con la gráfica de Hess), se mide la presión intraocular y se exploran los campos visuales, la agudeza visual y la visión cromática.

La *dermopatía tiroidea* aparece en menos de 5% de los pacientes con enfermedad de Graves (**fig. 405-8*B***), casi siempre en presencia de oftalmopatía moderada o grave. Aunque es más frecuente en las caras anterior y laterales de la pierna (de ahí la denominación *mixedema pretibial*), las alteraciones cutáneas pueden tener otras localizaciones, en especial después de un traumatismo. La lesión típica es una placa inflamada no indurada de color rosado o violáceo y aspecto de "piel de naranja". La afección puede ser nodular y en casos raros, el trastorno puede extenderse por toda la pierna y el pie, imitando la elefantiasis. La *acropaquia tiroidea* es una forma de dedos en palillo de tambor que se observa en menos de 1% de los pacientes con enfermedad de Graves (**fig. 405-8*C***). Presenta una asociación tan estrecha con la dermopatía tiroidea que en un paciente con enfermedad de Graves sin dermopatía ni oftalmopatía debe buscarse otra causa de dedos en palillo de tambor.

Estudios de laboratorio En la **figura 405-9** se resume el protocolo de estudio dirigido a valorar la presencia y causa de la tirotoxicosis. En la enfermedad de Graves, la concentración de TSH está suprimida y hay aumento de las concentraciones de hormonas tiroideas libres y totales. En 2 a 5% de los pacientes (y más en áreas en las cuales el consumo de yodo se encuentra al límite), sólo está aumentada la T_3 (toxicosis por T_3). El estado inverso de toxicosis por T_4, con T_4 libre y total elevada y T_3 normal, se observa cuando el hipertiroidismo se debe a exceso de yodo, lo cual proporciona exceso de sustrato para la síntesis de hormona tiroidea. Cuantificar los anticuerpos contra TPO o TRAb puede ser útil si el diagnóstico es poco claro en la clínica, pero no se requiere de manera sistemática. Las elevaciones de bilirrubina, enzimas hepáticas y ferritina son anomalías asociadas, las cuales pueden producir confusión diagnóstica en caso de tirotoxicosis. Es posible que ocurran anemia microcítica y trombocitopenia.

Diagnóstico diferencial El diagnóstico de la enfermedad de Graves es fácil en un paciente con tirotoxicosis confirmada por los datos bioquímicos, bocio difuso palpable, oftalmopatía y con frecuencia antecedentes personales o familiares de trastornos autoinmunitarios. En el caso de pacientes con tirotoxicosis en los que faltan estas características, el diagnóstico generalmente se establece mediante una gammagrafía tiroidea con radionúclidos (^{99m}Tc, ^{123}I o ^{131}I), que permite diferenciar la captación difusa y elevada propia de la enfermedad de Graves, de la tiroiditis destructiva, tejido tiroideo ectópico y tirotoxicosis facticia. En el hipertiroidismo secundario por un tumor hipofisario secretor de TSH existe también bocio difuso. La presencia de una concentración de TSH no suprimida y el hallazgo de un tumor hipofisario en la CT o en las MRI permiten sugerir el diagnóstico.

Las características clínicas de la tirotoxicosis pueden imitar ciertos aspectos de otros trastornos, como crisis de angustia, manía, feocromocitoma y pérdida de peso por neoplasias malignas. El diagnóstico de tirotoxicosis

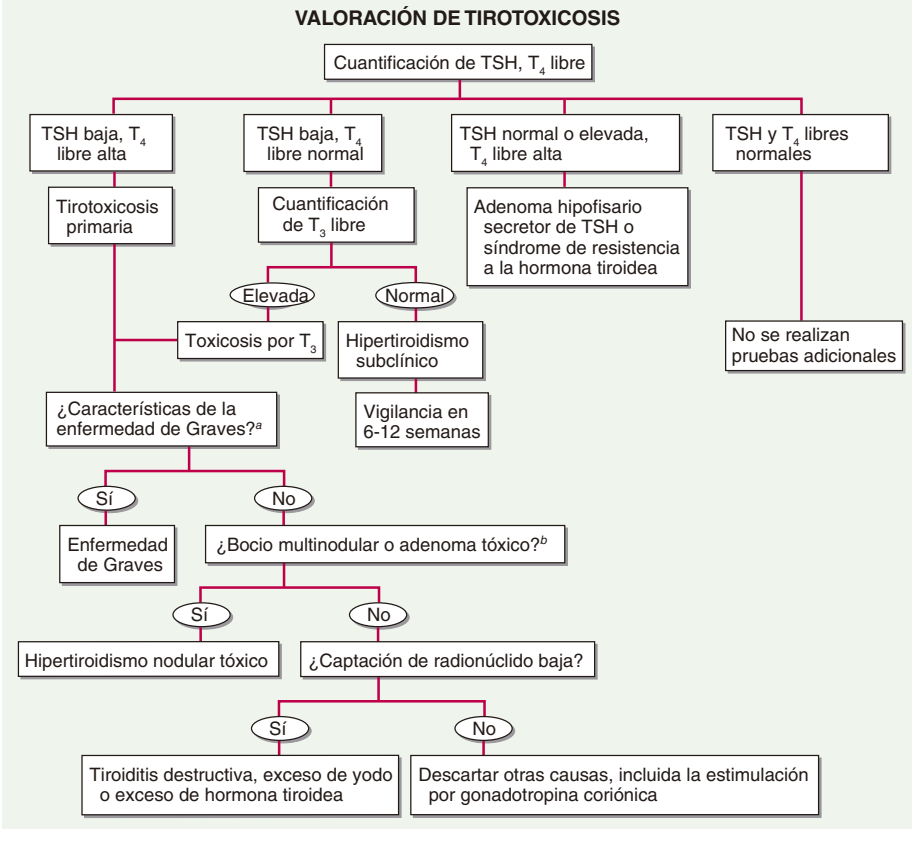


FIGURA 405-9. Valoración de la tirotoxicosis. [a] Bocio difuso, anticuerpos contra TPO o TRAb positivos, oftalmopatía, dermopatía; [b] puede confirmarse por medio de gammagrafía con radionúclidos. TSH, hormona estimulante de tiroides.

puede excluirse fácilmente si las concentraciones de TSH, así como T_3 y T_4 son normales. Una concentración normal de TSH también descarta la enfermedad de Graves como causa de un bocio difuso.

Evolución clínica Las características clínicas suelen empeorar sin tratamiento; la mortalidad era de 10 a 30% antes de la introducción de un tratamiento satisfactorio. Algunos pacientes con enfermedad de Graves leve experimentan recidivas y remisiones espontáneas. Rara vez puede haber fluctuaciones entre hipotiroidismo e hipertiroidismo por cambios en la actividad funcional de los anticuerpos contra TSH-R. Casi 15% de los pacientes que entran en remisión después del tratamiento con fármacos antitiroideos padecen hipotiroidismo 10 a 15 años después a consecuencia del trastorno autoinmunitario destructivo.

La evolución clínica de la oftalmopatía no sigue el de la enfermedad tiroidea. La oftalmopatía habitualmente empeora durante los primeros tres a seis meses, seguido de una fase de meseta durante los siguientes 12 a 18 meses, con mejoría espontánea, en especial en las alteraciones de los tejidos blandos. Sin embargo, tiene un curso fulminante hasta en 5% de los pacientes, que requieren intervención en la fase aguda si existe compresión del nervio óptico o úlceras corneales. Puede aparecer diplopía en las fases tardías de la enfermedad por fibrosis de los músculos extraoculares. Algunos estudios sugieren que el tratamiento del hipertiroidismo con yodo radiactivo empeora la enfermedad ocular en una pequeña proporción de pacientes (en especial en fumadores). Los fármacos antitiroideos o la cirugía no tienen efectos adversos sobre la evolución clínica de la oftalmopatía. La dermopatía tiroidea, cuando aparece, suele empezar uno a dos años después del hipertiroidismo de Graves y puede mejorar espontáneamente.

TRATAMIENTO ENFERMEDAD DE GRAVES

El *hipertiroidismo* de la enfermedad de Graves se trata disminuyendo la síntesis de hormonas tiroideas, administrando fármacos antitiroideos o reduciendo la cantidad de tejido tiroideo por medio de tratamiento con yodo radiactivo (^{131}I) o con tiroidectomía. Los antitiroideos son el tratamiento predominante en muchos centros de Europa y Japón, mientras que el yodo radiactivo es la primera opción en Estados Unidos. Estas diferencias reflejan el hecho de que ningún enfoque es óptimo y que los pacientes pueden requerir varios tratamientos para lograr la remisión.

Los principales *antitiroideos* son las tionamidas, como el propiltiouracilo, el carbimazol y el metabolito activo de este último, el metimazol. Los tres inhiben la función de la TPO, reduciendo la oxidación y la organificación del yoduro. Estos fármacos también reducen la concentración de los anticuerpos antitiroideos, por mecanismos que aún no se conocen con exactitud y parecen potenciar las tasas de remisión. El propiltiouracilo inhibe la desyodación de T_4 en T_3. No obstante, este efecto ofrece un beneficio menor, excepto en los casos más graves de tirotoxicosis y se ve contrarrestado por la semivida mucho más corta de esta hormona (90 min) en comparación con el metimazol (6 h). Dada la hepatotoxicidad del propiltiouracilo, la FDA ha limitado las indicaciones para su uso en el primer trimestre del embarazo, en el tratamiento de la tormenta tiroidea y pacientes con reacciones adversas menores al metimazol. Si se utiliza el propiltiouracilo, se recomienda vigilar la función hepática.

Existen muchas variaciones en los regímenes de antitiroideos. La dosis inicial de carbimazol o de metimazol suele ser de 10 a 20 mg c/8 a c/12 h, pero es posible administrar una sola dosis diaria una vez restablecido el eutiroidismo. El propiltiouracilo se administra en dosis de 100 a 200 mg c/6 a c/8 h y se suelen administrar dosis divididas durante todo el ciclo. Las dosis menores de cada fármaco pueden ser suficientes en las zonas de bajo consumo de yodo. La dosis inicial de los antitiroideos debe reducirse gradualmente (ajuste de la dosis) a medida que mejora la tirotoxicosis. Otra opción es combinar dosis elevadas con levotiroxina complementaria (método de bloqueo-sustitución) para evitar el hipotiroidismo inducido por estos fármacos. Es preferible el esquema de ajuste para reducir al mínimo la dosis de antitiroideos y proporcionar un índice de respuesta al tratamiento.

Las pruebas de función tiroidea y las manifestaciones clínicas se revisan cuatro a seis semanas después de comenzar el tratamiento y la dosis se ajusta en función de las concentraciones de T_4 libre.

La mayoría de los pacientes no alcanza el estado eutiroideo hasta después de seis a ocho semanas de iniciado el tratamiento. Las concentraciones de TSH a menudo permanecen suprimidas durante varios meses, por lo que no constituyen un índice sensible de la respuesta al tratamiento. Las dosis de mantenimiento diarias habituales de antitiroideos en el esquema de ajuste son de 2.5 a 10 mg de carbimazol o metimazol y de 50 a 100 mg de propiltiouracilo. En el esquema de bloqueo-sustitución, la dosis inicial de antitiroideos se mantiene constante y la dosis de levotiroxina se ajusta para mantener concentraciones normales de T_4 libre. Cuando se alivia la supresión de TSH, sus concentraciones se pueden emplear también para vigilar el tratamiento.

Entre los 12 y 18 meses se observan los índices máximos de remisión (incluso 30 a 60% en algunas poblaciones) correspondientes al régimen por ajuste y a los seis meses, si se sigue el régimen de bloqueo-sustitución. Por razones poco claras, estas tasas parecen variar en las distintas regiones geográficas. Los pacientes jóvenes, varones, fumadores y los pacientes con hipertiroidismo grave y bocios voluminosos tienen mayor probabilidad de recidiva al concluir el tratamiento, pero el resultado es difícil de pronosticar. Debe realizarse una vigilancia estrecha de todos los pacientes para detectar una posible recidiva durante el primer año tras el tratamiento y al menos una vez al año a partir de entonces.

Los efectos secundarios más frecuentes de los antitiroideos son exantema, urticaria, fiebre y artralgias (1 a 5% de los pacientes). Estos efectos pueden resolverse espontáneamente o tras la sustitución del fármaco por otro antitiroideo. Algunos efectos secundarios poco frecuentes pero graves son la hepatitis (propiltiouracilo; evitar su uso en niños) y la colestasis (metimazol y carbimazol); un síndrome similar al lupus eritematoso generalizado (SLE) y lo más importante, agranulocitosis (<1%). Es indispensable interrumpir el tratamiento con antitiroideos y no volverlos a administrar si el paciente presenta efectos secundarios graves. Deben proporcionarse instrucciones por escrito a los pacientes explicando los síntomas de la agranulocitosis (faringitis, fiebre, úlceras bucales) y la necesidad de interrumpir el tratamiento hasta disponer de una biometría hemática completa de manera urgente para confirmar que no hay agranulocitosis. El tratamiento de esta complicación se describe en el **capítulo 130**. No es útil vigilar en forma prospectiva los recuentos sanguíneos, ya que el inicio de la agranulocitosis es idiosincrático y repentino.

El *propranolol* (20 a 40 mg c/6 h) o los bloqueadores selectivos del receptor β_1 de acción más prolongada, como el atenolol, pueden ser de utilidad en el control de los síntomas adrenérgicos, en especial en las primeras fases, antes de que los antitiroideos hagan efecto. Los bloqueadores β también son útiles en pacientes con parálisis periódica tirotóxica, en espera de la corrección de la tirotoxicosis. En conjunto con un cardiólogo, debe considerarse la posibilidad de anticoagulación con warfarina en todos los pacientes con fibrilación auricular que a menudo revierten espontáneamente a ritmo sinusal con el control del hipertiroidismo. Es necesario disminuir las dosis de warfarina cuando los pacientes son tirotóxicos. Si se utiliza digoxina, a menudo es necesario aumentar la dosis durante el estado tirotóxico.

El *yodo radiactivo* causa la destrucción progresiva de las células tiroideas y puede utilizarse como tratamiento inicial o para las recidivas tras un intento con antitiroideos. Existe un pequeño riesgo de crisis tirotóxica (véase adelante) tras el tratamiento con yodo radiactivo, que puede disminuirse administrando tratamiento previo durante al menos un mes con antitiroideos. Debe considerarse el tratamiento previo con antitiroideos en todos los pacientes ancianos o en los que tienen problemas cardiacos, para reducir los depósitos de hormonas tiroideas antes de administrar el yodo radiactivo. Hay que interrumpir la administración de carbimazol o metimazol de tres a cinco días antes de administrar yodo radiactivo, para que sea óptima la captación del radiofármaco. El propiltiouracilo tiene un efecto radioprotector prolongado y es importante interrumpir su uso por un periodo prolongado antes de administrar el yodo radiactivo o será necesario aumentar la dosis de éste.

No se ha logrado calcular con éxito la dosis óptima de yodo radiactivo que permita alcanzar el estado eutiroideo, sin una incidencia elevada de recidiva o progresión al hipotiroidismo. Algunos pacientes sufren una recidiva tras una sola dosis, porque los efectos biológicos de la radiación son variables en los distintos individuos y no es posible evitar uniformemente el hipotiroidismo, ni siquiera utilizando una dosimetría precisa. Una estrategia práctica consiste en administrar una dosis fija basada en las características clínicas, como la gravedad de la tirotoxicosis, tamaño del bocio (aumenta la dosis necesaria) y nivel de captación de yodo radiactivo (reduce la dosis necesaria). La dosis de ^{131}I suele oscilar entre 370 MBq (10 mCi) y 555 MBq (15 mCi). Muchos expertos se muestran a favor de un enfoque dirigido a la ablación tiroidea (en oposición al eutiroidismo), ya que la sustitución con levotiroxina es sencilla y de todos modos la mayoría de los pacientes desarrolla

hipotiroidismo en cinco a 10 años, frecuentemente con cierto retraso en su diagnóstico.

En los primeros días tras el tratamiento con yodo radiactivo es preciso tener en cuenta ciertas precauciones de seguridad para radiaciones, pero las directrices exactas varían con cada protocolo local. En general, los pacientes deben evitar el contacto estrecho y prolongado con niños y mujeres embarazadas por cinco a siete días, por la posibilidad de transmisión del isótopo residual y de exposición excesiva a la radiación que emana de la glándula. Rara vez existe dolor leve por tiroiditis por irradiación entre una y dos semanas después del tratamiento. El hipertiroidismo puede persistir durante dos a tres meses antes de que el yodo radiactivo tenga un efecto completo. Por este motivo, durante este intervalo pueden utilizarse bloqueadores adrenérgicos β o antitiroideos para controlar los síntomas. El hipertiroidismo persistente puede tratarse con una segunda dosis de yodo radiactivo, habitualmente seis meses después de la primera dosis. El riesgo de hipotiroidismo tras la administración de yodo radiactivo depende de la dosis, pero al menos es de 10 a 20% en el primer año y de 5% al año a partir de entonces. Debe informarse a los pacientes de esta posibilidad antes de iniciar el tratamiento y debe realizarse un seguimiento estrecho durante el primer año y realizar pruebas de función tiroidea anuales a partir de entonces.

El embarazo y la lactancia son contraindicaciones absolutas al tratamiento con yodo radiactivo, pero las pacientes pueden concebir seis meses después del tratamiento. La presencia de oftalmopatía grave requiere actuar con precaución y ciertos expertos recomiendan utilizar prednisona, 40 mg/día, en el momento del tratamiento con yodo radiactivo, reduciendo la dosis durante seis a 12 semanas para evitar la exacerbación de la oftalmopatía. No aumenta el riesgo global de que surja cáncer después del tratamiento con yodo radiactivo en adultos. Muchos médicos no lo utilizan en niños y adolescentes, por los riesgos teóricos de una neoplasia, pero las pruebas recientes sugieren que es posible utilizarlo en forma segura en niños de mayor edad.

La *tiroidectomía subtotal o casi total* es una opción en los pacientes que recidivan tras el tratamiento antitiroideo y que prefieren esta modalidad terapéutica al yodo radiactivo. Algunos expertos recomiendan la cirugía en los sujetos jóvenes, especialmente cuando el bocio es muy voluminoso. Antes de la cirugía es necesario realizar un control cuidadoso de la tirotoxicosis con antitiroideos, seguido de la administración de yoduro potásico (tres gotas de solución saturada de yoduro de potasio VO tres veces al día) con el fin de evitar una crisis tirotóxica y reducir la vascularización de la glándula. Las principales complicaciones de la cirugía, es decir, hemorragia, edema laríngeo, hipoparatiroidismo y lesión de los nervios laríngeos recurrentes, son poco frecuentes cuando el procedimiento está a cargo de cirujanos expertos. El índice de recurrencia en la serie más grande fue menor a 2%, pero el índice de hipotiroidismo es sólo ligeramente inferior que el que ocurre después del tratamiento con yodo radiactivo.

Para el tratamiento de la enfermedad de Graves en el *embarazo* debe ajustarse la dosis de antitiroideos, porque la transferencia placentaria de estos fármacos provoca hipotiroidismo fetal y bocio si la dosis materna es excesiva. Si está disponible, se suele utilizar propiltiouracilo temprano en la gestación porque la administración de carbimazol y metimazol se ha acompañado en raras ocasiones de *aplasia cutánea* fetal y otros defectos del feto, como atresia de coanas. Como se mencionó antes, por su asociación infrecuente con hepatotoxicidad, el propiltiouracilo se debe limitar al primer trimestre y el tratamiento materno debe cambiarse a metimazol (o carbimazol) a una razón de 15 a 20 mg de propiltiouracilo a 1 mg de metimazol. Durante la gestación, debe administrarse la dosis eficaz más baja de fármaco antitiroideo para mantener las concentraciones maternas de T_4 libre en suero dentro del límite superior del rango de referencia normal de una mujer no embarazada. A menudo es posible suspender el tratamiento en el último trimestre, puesto que los anticuerpos contra TSI tienden a disminuir en el embarazo. No obstante, la transferencia transplacentaria de estos anticuerpos puede provocar, en casos poco frecuentes, *tirotoxicosis fetal* o *tirotoxicosis neonatal*. El retraso en el crecimiento intrauterino, la frecuencia cardiaca fetal superior a 160 latidos por minuto (lpm) y la presencia de concentraciones elevadas de anticuerpos contra TSI en el último trimestre deben hacer pensar en esta complicación. Los antitiroideos administrados a la madre pueden utilizarse para tratar al feto y pueden ser necesarios durante uno a tres meses después del parto, hasta que los anticuerpos maternos desaparezcan de la circulación del niño. El puerperio es un momento de riesgo importante de recidiva de la enfermedad de Graves. La lactancia materna es segura con dosis bajas de fármacos antitiroideos. La enfermedad de Graves en *niños* se controla más adecuadamente con metimazol o carbimazol (evitar propiltiouracilo), a menudo administrados como un ciclo prolongado con ajuste de la dosis. En caso de enfermedad grave tal vez esté indicada la cirugía o la administración de yodo radiactivo.

La *crisis tirotóxica* o *tormenta tiroidea* es un acontecimiento poco frecuente que consiste en una exacerbación del hipertiroidismo que puede poner en riesgo la vida del paciente; se acompaña de fiebre, delirio, convulsiones, coma, vómito, diarrea e ictericia. La tasa de mortalidad por insuficiencia cardiaca, arritmia o hipertermia es tan alta como 30%, incluso con tratamiento. La crisis tirotóxica suele desencadenarse por enfermedades agudas (p. ej., accidente vascular cerebral, infección, traumatismo, cetoacidosis diabética), cirugía (en especial tiroidea) y tratamiento con yodo radiactivo en un paciente con hipertiroidismo parcialmente tratado o no tratado. El tratamiento requiere vigilancia intensiva y medidas de sostén, identificación y tratamiento de la causa desencadenante y medidas destinadas a reducir la síntesis de hormona tiroidea. Deben administrarse dosis altas de propiltiouracilo (500 a 1 000 mg en dosis de carga y 250 mg c/4 h) por VO o por medio de sonda nasogástrica o por vía rectal; la acción inhibidora de la biotransformación de T_4 en T_3 la hace el fármaco preferido. Si no se encuentra disponible, se puede utilizar metimazol en dosis de hasta 30 mg cada 12 h. Una hora después de la administración de la primera dosis de propiltiouracilo se administra yoduro estable para bloquear la síntesis de hormonas tiroideas por medio del efecto de Wolff-Chaikoff (el retraso permite que el antitiroideo impida la incorporación del exceso de yodo a la nueva hormona). Puede administrarse VO una solución saturada de yoduro potásico (cinco gotas c/6 h) o, de estar disponible, ipodato o ácido iopanoico (500 mg cada 12 h) (otra opción es el yoduro sódico, en dosis de 0.25 g IV c/6 h, pero no en todas partes se encuentra disponible). También debe administrarse propranolol para reducir la taquicardia y otras manifestaciones adrenérgicas (60 a 80 mg VO c/4 h; o 2 mg IV c/4 h). Aunque pueden utilizarse otros bloqueadores β se ha documentado que las dosis elevadas de propranolol reducen la biotransformación de T_4 en T_3 y las dosis pueden ajustarse con facilidad. Es preciso tomar precauciones para evitar los efectos inotrópicos negativos, pero el control de la frecuencia cardiaca es importante, dado que algunos pacientes sufren una forma de insuficiencia cardiaca de alto gasto. Se puede utilizar esmolol de corta acción administrado IV para disminuir la frecuencia cardiaca mientras se vigilan signos de insuficiencia cardiaca. Algunas medidas adicionales son la administración de glucocorticoides (p. ej., hidrocortisona 300 mg en bolo IV, después 100 mg c/8 h), antibióticos si existe infección, enfriamiento, oxígeno y líquidos intravenosos.

La *oftalmopatía* no requiere tratamiento activo cuando es leve o moderada, ya que suele mejorar de manera espontánea. Las medidas generales consisten en un control meticuloso de las concentraciones de hormonas tiroideas, abandonar el hábito de fumar y una explicación acerca de la evolución natural de la oftalmopatía. Las molestias pueden aliviarse con lágrimas artificiales (p. ej., metilcelulosa al 1%), ungüento oftálmico y el uso de gafas oscuras con protectores laterales. El edema periorbitario disminuye cuando el paciente duerme en posición semisentada o con el uso de diuréticos. La exposición de la córnea durante el sueño puede evitarse usando parches o cerrando los párpados con esparadrapo. Los grados leves de diplopía mejoran con prismas acoplados a las gafas. La oftalmopatía grave, con afección del nervio óptico o quemosis por lesiones corneales, constituye una urgencia que requiere tratamiento conjunto con un oftalmólogo. El tratamiento con pulsos de metilprednisolona IV (p. ej., 500 mg de metilprednisolona una vez a la semana por seis semanas, luego 250 mg una vez a la semana por 6 semanas) es preferible a glucocorticoides orales, que se utilizan para enfermedad moderadamente activa. Si los glucocorticoides son ineficaces se logra la descompresión orbitaria al extirpar hueso de cualquier pared de la órbita y con ello se permite el desplazamiento de la grasa y de los músculos extraorbitarios hinchados. A menudo se utiliza la vía transantral, porque no necesita incisión externa. La proptosis cede 5 mm, en promedio, pero puede persistir la diplopía, o incluso empeorar. Una vez estabilizada la oftalmopatía suele estar indicada la cirugía para aliviar la diplopía y corregir el aspecto de la zona. La radioterapia de las órbitas con haz externo se ha utilizado durante muchos años, pero no se dispone de datos objetivos claros de sus efectos beneficiosos y se reserva para pacientes con enfermedad moderadamente activa que no responden al tratamiento o que no son elegibles al tratamiento con glucocorticoides. Otros inmunodepresores como ritu-

ximab han mostrado algún beneficio, pero no se ha establecido su función.

La *dermopatía tiroidea* no suele requerir tratamiento, pero puede causar problemas estéticos o interferir en el ajuste de los zapatos. No está indicada la extirpación quirúrgica. De ser necesario, el tratamiento consiste en pomada tópica de glucocorticoides de alta potencia bajo un apósito oclusivo. En algunos casos es útil la administración de octreótido.

OTRAS CAUSAS DE TIROTOXICOSIS

La tiroiditis destructiva (tiroiditis subaguda o asintomática) se presenta normalmente con una fase tirotóxica corta por la liberación de hormonas tiroideas preformadas y al catabolismo de Tg (véase "Tiroiditis subaguda", más adelante en este capítulo). No existe un hipertiroidismo verdadero, como lo demuestra la baja captación de radionúclidos. Las concentraciones de Tg circulantes suelen estar aumentadas. Otras causas de tirotoxicosis con captación baja o ausente de radionúclidos por la tiroides son la *tirotoxicosis facticia*, el exceso de yodo y rara vez, el tejido tiroideo ectópico, especialmente los teratomas de ovario (*estruma ovárico*), así como el carcinoma folicular metastásico funcional. Los estudios con radionúclidos de todo el cuerpo ponen de manifiesto el tejido tiroideo ectópico y la tirotoxicosis facticia puede distinguirse de la tiroiditis destructiva por las características clínicas y por las bajas concentraciones de Tg. El tratamiento con amiodarona se asocia con tirotoxicosis hasta en 10% de los pacientes, especialmente en regiones de baja captación de yodo (véase adelante).

El *adenoma hipofisario secretor de TSH* es una causa poco frecuente de tirotoxicosis. Puede identificarse por la presencia de una concentración de TSH inadecuadamente normal o aumentada en un paciente con hipertiroidismo, bocio difuso y elevación de las concentraciones de T_4 y T_3 **(cap. 403)**. Las concentraciones elevadas de la subunidad α de la TSH liberada por el adenoma secretor de TSH apoyan este diagnóstico que puede confirmarse demostrando el tumor hipofisario por medio de CT o MRI. Puede ser necesaria una combinación de cirugía transesfenoidal, radiación de la silla turca y octreótido para normalizar la TSH, dado que muchos de estos tumores son grandes y localmente invasores en el momento del diagnóstico. Para controlar la tirotoxicosis se utilizan yodo radiactivo o antitiroideos.

Más adelante se comentan la tirotoxicosis causada por *bocio multinodular tóxico* y los *nódulos solitarios hiperfuncionales*.

TIROIDITIS

Una clasificación de utilidad clínica se basa en el inicio y duración de la enfermedad **(cuadro 405-9)**.

TIROIDITIS AGUDA

La tiroiditis aguda es poco frecuente y se debe a la infección supurativa de la glándula tiroides. En niños y adultos jóvenes, la causa más frecuente de este trastorno es la presencia de un seno piriforme, un vestigio de la cuarta bolsa branquial que conecta la bucofaringe con la tiroides. Estos senos aparecen predominantemente en el lado izquierdo. En el anciano son factores de riesgo el bocio prolongado y la degeneración en una neoplasia maligna de la tiroides. Los pacientes acuden a consulta con dolor tiroideo, a menudo referido a la faringe u oídos y con un bocio pequeño y doloroso a la palpación que puede ser asimétrico. Con frecuencia hay fiebre, disfagia y eritema sobre la glándula tiroides, al igual que síntomas generalizados de enfermedad febril y linfadenopatía.

El diagnóstico diferencial del *dolor tiroideo* debe incluir tiroiditis subaguda o, rara vez, crónica, hemorragia en el interior de un quiste, neoplasias malignas, incluidos los linfomas y rara vez, la tiroiditis inducida por amiodarona o amiloidosis. No obstante, la presentación brusca y las características clínicas de la tiroiditis aguda rara vez causan confusión con otros trastornos. La tasa de eritrosedimentación (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*) y el recuento leucocítico suelen estar aumentados, pero la función tiroidea es normal. La biopsia por aspiración con aguja fina (FNA) muestra infiltración por leucocitos polimorfonucleares; el cultivo de la muestra permite identificar el microorganismo. Es preciso ser cautos en el caso de los pacientes inmunodeprimidos, ya que en este contexto puede producirse una tiroiditis micótica, por micobacterias o por *Pneumocystis*. El tratamiento con antibióticos se basa al inicio en la tinción de Gram y más tarde en los cultivos del material de biopsia por FNA. Puede ser necesario recurrir a la cirugía para drenar un absceso, localizado por medio de CT o ecografía. La tiroiditis aguda puede complicarse con obstrucción traqueal, septicemia, absceso retrofaríngeo, mediastinitis y trombosis venosa yugular, aunque son poco frecuentes si la antibioticoterapia se administra sin dilación.

TIROIDITIS SUBAGUDA

También denominada *tiroiditis de De Quervain*, *tiroiditis granulomatosa* o *tiroiditis vírica*. Se ha relacionado con numerosos virus, entre ellos el virus de la parotiditis, virus coxsackie, virus de la gripe, adenovirus y virus ECHO, pero los intentos por identificar el virus en los pacientes a menudo no tienen éxito y hacerlo no modifica el tratamiento. El diagnóstico de tiroiditis subaguda se pasa a menudo por alto porque los síntomas pueden confundirse con faringitis. La incidencia máxima ocurre entre 30 y 50 años de edad y las mujeres se ven afectadas por este trastorno con una frecuencia tres veces superior a los hombres.

Fisiopatología La glándula tiroides presenta un infiltrado inflamatorio característico con alteración de los folículos tiroideos y células gigantes multinucleadas en el interior de algunos folículos. Los cambios foliculares avanzan a la formación de granulomas acompañados de fibrosis. Finalmente, la tiroides recupera su estado normal, habitualmente varios meses después del inicio del trastorno. Durante la fase inicial de destrucción folicular se libera Tg y hormonas tiroideas, conduce al aumento de las concentraciones de T_4 y T_3 circulantes y produce supresión de TSH **(fig. 405-10)**. Durante esta fase destructiva, la captación de yodo radiactivo es baja o indetectable. Transcurridas varias semanas se acaba la reserva de hormonas de la glándula tiroides y aparece una fase de hipotiroidismo, con T_4 libre (y en ocasiones también T_3) baja y un aumento moderado de las concentraciones de TSH. La captación de yodo radiactivo recupera la normalidad o incluso aumenta a consecuencia de la elevación de la TSH. Por último, la hormona tiroidea y las concentraciones de TSH se normalizan a medida que la enfermedad cede.

CUADRO 405-9 Causas de tiroiditis

Aguda
Infección bacteriana: especialmente *Staphylococcus, Streptococcus* y *Enterobacter*
Infección micótica: *Aspergillus, Candida, Coccidioides, Histoplasma* y *Pneumocystis*
Tiroiditis por radiación tras el tratamiento con ^{131}I
Amiodarona (también puede ser subaguda o crónica)
Subaguda
Tiroiditis viral (o granulomatosa)
Tiroiditis asintomática (incluida la tiroiditis puerperal)
Infección micobacteriana
Inducida por fármacos (interferón, amiodarona)
Crónica
Autoinmunidad: tiroiditis focal, tiroiditis de Hashimoto, tiroiditis atrófica
Tiroiditis de Riedel
Tiroiditis parasitaria: equinococosis, estrongiloidosis, cisticercosis
Traumática: tras la palpación

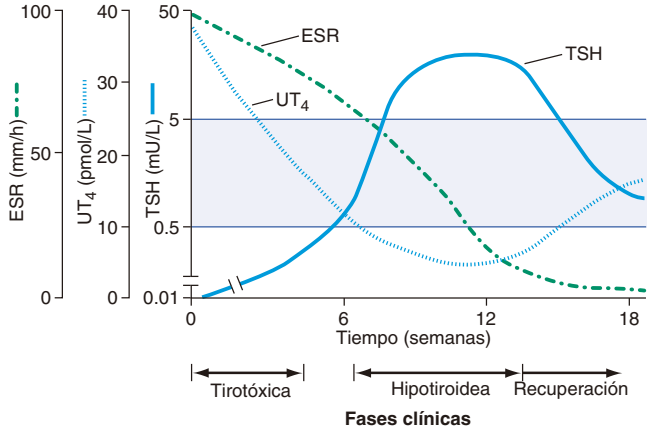


FIGURA 405-10. Evolución clínica de la tiroiditis subaguda. La liberación de hormonas tiroideas se asocia inicialmente con una fase tirotóxica con supresión de la TSH. A continuación aparece una fase hipotiroidea, con T_4 baja y valores de TSH que inicialmente son bajos pero que gradualmente aumentan. Durante la fase de recuperación, el aumento en las concentraciones de TSH combinada con la resolución de las lesiones de los folículos tiroideos normalizan la función tiroidea, a menudo varios meses después del comienzo de la enfermedad. ESR, velocidad de eritrosedimentación; UT_4, T_4 libre o no unida (*unbound* T_4).

Manifestaciones clínicas El paciente suele presentar una tiroides dolorosa y aumentada de tamaño y en ocasiones, fiebre. Puede haber manifestaciones de tirotoxicosis o de hipotiroidismo, dependiendo de la fase de la enfermedad. Varias semanas antes de que aparezcan los síntomas tiroideos puede haber malestar y síntomas de las vías respiratorias inferiores. En otros pacientes el comienzo es agudo, grave y sin antecedentes evidentes. Es típico que el paciente se queje de dolor de faringe y la exploración revela un pequeño bocio doloroso a la palpación. El dolor suele referirse hacia el maxilar inferior o el oído. La evolución habitual de este trastorno es la resolución, pero puede desarrollarse un hipotiroidismo permanente de inicio tardío en 15% de los casos, especialmente en los pacientes que tienen autoinmunidad tiroidea. En un pequeño porcentaje de sujetos la evolución se prolonga durante varios meses, con una o más recidivas.

Estudios de laboratorio Como se muestra en la figura 405-10, las pruebas de función tiroidea por lo común evolucionan por tres fases bien diferenciadas durante seis meses: 1) fase tirotóxica, 2) fase hipotiroidea y 3) fase de recuperación. En la fase tirotóxica las concentraciones de T_3 y T_4 están aumentadas, lo que refleja su liberación por las células tiroideas lesionadas y la TSH está suprimida. El índice T_4/T_3 es mayor que en la enfermedad de Graves o en la secreción autónoma de hormonas tiroideas, en la que la T_3 a menudo está desproporcionadamente aumentada. El diagnóstico se confirma con la elevación de la ESR y la baja captación de yodo radiactivo (<5%) o ^{99m}Tc pertecnetato (comparado con la concentración de pertecnetato en la glándula salival). El recuento de leucocitos puede estar aumentado y los anticuerpos antitiroideos son negativos. Si se duda del diagnóstico, la biopsia por FNA puede ser de utilidad, en especial para diferenciar la afección unilateral de la hemorragia en el interior de un quiste o de una neoplasia.

TRATAMIENTO TIROIDITIS SUBAGUDA

Las dosis relativamente elevadas de ácido acetilsalicílico (p. ej., 600 mg c/4 a 6 h) o de antiinflamatorios no esteroideos son suficientes para controlar los síntomas en la mayor parte de los casos. Si este tratamiento es insuficiente o si el paciente tiene síntomas locales o generalizados marcados, deben administrarse glucocorticoides. Por lo general, la dosis inicial es de 40 a 60 mg de prednisona, dependiendo de la gravedad. La dosis se reduce gradualmente durante seis a ocho semanas, en respuesta a la mejoría de los síntomas y la ESR. Si se produce una recurrencia durante la suspensión de los glucocorticoides, el tratamiento debe comenzarse de nuevo y suspenderse de forma más gradual. En estos pacientes resulta útil esperar hasta que la captación de yodo radiactivo se normalice antes de empezar a retirar el tratamiento. Debe vigilarse la función tiroidea cada dos a cuatro semanas con las concentraciones de TSH y de T_4 libre. Los síntomas de tirotoxicosis mejoran espontáneamente, pero pueden reducirse administrando bloqueadores β; los antitiroideos no tienen aplicación en la fase tirotóxica. La sustitución con levotiroxina puede ser necesaria si la fase hipotiroidea se prolonga, pero las dosis deben ser lo suficientemente bajas (50 a 100 µg/día) como para permitir la recuperación mediada por la TSH.

TIROIDITIS ASINTOMÁTICA

La *tiroiditis indolora*, o *tiroiditis "asintomática"*, aparece en pacientes con enfermedad tiroidea autoinmunitaria subyacente y tiene una evolución clínica similar a la de la tiroiditis subaguda. Este trastorno ocurre hasta en 5% de las mujeres tres a seis meses después de un embarazo y recibe entonces el nombre de *tiroiditis puerperal.* Por lo general, los pacientes tienen una breve fase de tirotoxicosis, que dura entre dos y cuatro semanas, seguida de una fase de hipotiroidismo de cuatro a 12 semanas de duración, tras las cuales se produce la resolución del trastorno; no obstante, a menudo sólo es evidente una fase. El trastorno se acompaña de anticuerpos contra TPO antes del parto y es tres veces más frecuente en mujeres con diabetes mellitus tipo 1. Al igual que en la tiroiditis subaguda, la captación de ^{99m}Tc pertecnetato o yodo radiactivo está suprimida al inicio. Además del bocio indoloro, la tiroiditis asintomática puede diferenciarse de la tiroiditis subaguda por la ESR normal y la presencia de anticuerpos contra TPO. En la tiroiditis asintomática no está indicado el tratamiento con glucocorticoides. Los síntomas tirotóxicos graves pueden controlarse con un ciclo breve de propranolol, 20 a 40 mg tres o cuatro veces al día. La sustitución con tiroxina puede ser necesaria en la fase hipotiroidea, pero debe retirarse a los seis a nueve meses, ya que la recuperación es la regla. A partir de entonces se recomienda realizar un seguimiento anual, porque en parte de estos sujetos se desarrolla un hipotiroidismo permanente. El padecimiento puede recurrir en embarazos posteriores.

TIROIDITIS INDUCIDA POR FÁRMACOS

Los sujetos que reciben citocinas como IFN-α o IL-2 pueden presentar tiroiditis indolora. El IFN-α, que se utiliza para tratar las hepatitis crónicas B o C y cánceres de la sangre y de la piel, origina disfunción tiroidea hasta en 5% de pacientes que lo reciben. Se ha asociado con tiroiditis indolora, hipotiroidismo y enfermedad de Graves y es más frecuente en mujeres con anticuerpos contra TPO, presentes desde antes del tratamiento. Respecto a la amiodarona, consúltese el apartado "Efectos de la amiodarona sobre la función tiroidea", más adelante en este capítulo.

TIROIDITIS CRÓNICA

Hay tiroiditis focal en 20 a 40% de los casos en autopsias en individuos eutiroideos y se asocia con evidencia serológica de respuesta autoinmunitaria, en particular cuando hay anticuerpos contra TPO. La causa más común clínicamente aparente de tiroiditis crónica es la *tiroiditis de Hashimoto*, trastorno autoinmunitario que se manifiesta a menudo como bocio de consistencia firme o dura de tamaño variable (véase antes en este capítulo). La *tiroiditis de Riedel* es un trastorno raro que ocurre de manera característica en mujeres de edad madura. Se manifiesta con bocio indoloro de evolución lenta, con síntomas locales por compresión de esófago, tráquea, venas del cuello o nervios laríngeos recurrentes. La estructura normal de la glándula está alterada por fibrosis densa que se puede extender hacia el exterior de la cápsula tiroidea. A pesar de los cambios histológicos extensos, es rara la disfunción tiroidea. El bocio es duro, no doloroso a la palpación y a menudo asimétrico y fijo, lo que despierta sospecha de malignidad. El diagnóstico requiere biopsia abierta, puesto que la efectuada por aspiración con aguja fina suele ser insuficiente. El tratamiento tiene como finalidad el alivio quirúrgico de los síntomas de compresión. En estos casos puede ser beneficiosa la administración de tamoxifeno. Existe una asociación entre la tiroiditis de Riedel y la enfermedad sistémica relacionada con IgG4 que causa fibrosis idiopática en otros sitios (retroperitoneo, mediastino, vías biliares, pulmón y órbita).

SÍNDROME DEL EUTIROIDEO ENFERMO (ENFERMEDAD NO TIROIDEA)

Cualquier enfermedad aguda grave puede causar anomalías de las concentraciones de TSH o de las hormonas tiroideas circulantes en ausencia de una enfermedad tiroidea subyacente, por lo que estas cuantificaciones pueden inducir a error. La principal causa de estos cambios hormonales es la liberación de citocinas como IL-6. A menos que existan fundadas sospechas acerca de la existencia de un trastorno tiroideo, debe evitarse la realización sistemática de pruebas de función tiroidea en pacientes con enfermedad aguda.

El patrón hormonal más frecuente en el síndrome del eutiroideo enfermo (SES, *sick euthyroid syndrome*) es la reducción de las concentraciones de T_3 total y libre (síndrome de T_3 baja) con concentraciones normales de T_4 y TSH. La magnitud del descenso de la T_3 se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. Está alterada la biotransformación de T_4 a T_3 por desyodación periférica 5′(anillo externo) y se produce un aumento de la T_3 inversa (rT_3). Como la rT_3 se metaboliza por 5′desyodación, su depuración también está reducida. Por tanto, la depuración disminuida y no la mayor producción es la causa principal del incremento de rT_3. Además, la T_4 se metaboliza alternativamente a sulfato de T_3, la forma inactiva. Por lo general se acepta que este estado de disminución de las concentraciones de T_3 es un mecanismo de adaptación, ya que puede inducirse en sujetos normales por medio del ayuno. Desde un punto de vista teleológico, el descenso de T_3 podría ser una forma de limitar el catabolismo en casos de inanición o de enfermedad.

Los pacientes muy enfermos pueden presentar un descenso impresionante de las concentraciones totales de T_4 y T_3 (síndrome de T_4 baja). Con la perfusión hística disminuida, la expresión en músculo e hígado de la desyodinasa tipo 3 ocasiona metabolismo acelerado de T_4 y T_3. Este estado tiene mal pronóstico. Un factor esencial en el descenso de las concentraciones de T_4 es la alteración de la unión a la TBG. Los análisis de T_4 libre utilizados con frecuencia, están sujetos a artefactos cuando las proteínas de unión en suero están disminuidas y subestiman la concentración verdadera de T_4 libre. La fluctuación de las concentraciones de TSH también supone un reto a la hora de interpretar la función tiroidea en los pacientes enfermos. Las concentraciones de TSH pueden oscilar entre <0.1 mUI/L en pacientes muy enfermos, en especial con tratamiento con dopamina o glucocorticoides, y >20 mUI/L durante la fase de recuperación de SES. Se desconocen los mecanismos exactos que explican que TSH sea subnormal en 10% de los sujetos enfermos y el incremento de TSH que se detecta en 5% de los casos, pero pudieran ser regulados por citocinas como IL-12 e IL-18.

Cualquier enfermedad grave puede inducir cambios en las concentraciones de las hormonas tiroideas, pero ciertos trastornos presentan un patrón de anomalías específico. Las enfermedades hepáticas agudas se

asocian con una elevación inicial de las concentraciones de T_4 y T_3 totales (pero no libres) por la liberación de TBG; estas concentraciones se reducen por debajo de las concentraciones normales al avanzar la insuficiencia hepática. En 5 a 30% de los pacientes psiquiátricos con enfermedad aguda se observa una elevación transitoria en las concentraciones de T_4 total y libre, habitualmente con una concentración de T_3 normal. En estos enfermos las concentraciones de TSH pueden ser transitoriamente bajas, normales o estar elevadas. En las fases iniciales de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), las concentraciones de T_3 y T_4 se elevan, aunque exista pérdida de peso. La concentración de T_3 desciende al desarrollarse sida, pero los valores de TSH suelen permanecer normales. Las enfermedades renales a menudo se acompañan de bajas concentraciones de T_3, pero con concentraciones normales más que aumentadas de rT_3 por un factor desconocido que aumenta la captación de rT_3 por el hígado.

El diagnóstico de SES es complicado. La información aportada por la anamnesis puede ser limitada y a menudo los pacientes presentan múltiples desajustes metabólicos. Pueden ayudar los antecedentes de enfermedad tiroidea y las pruebas de función tiroidea, la valoración de la gravedad y el curso temporal de la enfermedad aguda del paciente, la documentación de los fármacos que podrían afectar la función tiroidea o las concentraciones de hormonas tiroideas y las cuantificaciones de rT_3 junto con las hormonas tiroideas libres y la TSH. El diagnóstico del SES a menudo es de presunción, en función del contexto clínico y el patrón de los resultados de laboratorio; sólo la corrección de los resultados de las pruebas de laboratorio con la recuperación clínica puede establecer claramente el diagnóstico. El tratamiento de SES con hormonas tiroideas (T_4, T_3, o ambas) es controversial, pero la mayoría de los expertos recomienda vigilar las pruebas de función tiroidea del paciente durante la recuperación, sin administrar hormona tiroidea, a menos que los datos clínicos o de la anamnesis sugieran la existencia de hipotiroidismo. No es probable que la realización de estudios clínicos controlados de tamaño suficiente resuelva esta controversia terapéutica en un futuro cercano, porque las presentaciones clínicas y la evolución son sumamente variables.

EFECTOS DE LA AMIODARONA SOBRE LA FUNCIÓN TIROIDEA

La amiodarona es un antiarrítmico de tipo III de uso habitual (cap. 277). Tiene relación estructural con la hormona tiroidea y contiene 39% de yodo por peso. Así, las dosis habituales de amiodarona (200 mg/día) están asociadas con una ingestión de yodo muy elevada que aumenta 40 veces las concentraciones plasmáticas y urinarias de yodo.

Además, como la amiodarona se almacena en el tejido adiposo, la concentración elevada persiste durante más de seis meses tras la interrupción del tratamiento con este fármaco. La amiodarona inhibe la actividad de la desyodasa y sus metabolitos actúan como antagonistas débiles de la acción de las hormonas tiroideas. La amiodarona tiene los siguientes efectos sobre la función tiroidea: 1) cambios agudos transitorios de la función tiroidea; 2) hipotiroidismo en pacientes predispuestos a los efectos inhibidores de una carga elevada de yodo, y 3) tirotoxicosis que puede estar causada por un efecto Jod-Basedow por la carga de yodo, en casos de bocio multinodular o enfermedad de Graves incipiente, o por un trastorno similar a la tiroiditis.

El inicio del tratamiento con amiodarona se asocia con reducción transitoria de las concentraciones de T_4, lo que refleja el efecto inhibidor del yodo sobre la liberación de T_4. Poco después, la mayoría de los sujetos escapa de la supresión tiroidea dependiente del yodo (efecto de Wolff-Chaikoff) y predominan los efectos inhibidores sobre la actividad de la desyodasa y la acción del receptor de hormona tiroidea se vuelve predominante. Estos acontecimientos conducen al siguiente patrón de pruebas de función tiroidea: aumento de T_4, reducción de T_3, incremento de rT_3 y aumento transitorio de TSH (hasta 20 mUI/L). Las concentraciones de TSH se normalizan o están levemente suprimidas por uno a tres meses.

La incidencia de hipotiroidismo por amiodarona varía según las regiones geográficas, aparentemente correlacionado con la ingestión de yodo. El hipotiroidismo se produce hasta en 13% de los pacientes tratados con amiodarona en países con yodo suficiente, como Estados Unidos, pero es menos frecuente (incidencia menor de 6%) en áreas de baja ingestión de yodo, como Italia o España. La patogenia parece estar relacionada con una incapacidad de la tiroides para escapar del efecto de Wolff-Chaikoff en la tiroiditis autoinmunitaria. En consecuencia, el hipotiroidismo relacionado con la amiodarona es más frecuente en mujeres y varones con anticuerpos contra TPO. No suele ser necesario interrumpir el tratamiento con amiodarona por este efecto secundario, ya que puede utilizarse levotiroxina para normalizar la función tiroidea. Deben controlarse las concentraciones de TSH, ya que los valores de T_4 a menudo están aumentados por las razones anteriormente explicadas.

El tratamiento de la tirotoxicosis inducida por amiodarona (AIT, *amiodarone-induced thyrotoxicosis*) se ve complicado por el hecho de que existen diversas causas de tirotoxicosis y porque el aumento de las concentraciones de hormonas tiroideas exacerba las arritmias subyacentes y la coronariopatía. El tratamiento con amiodarona causa tirotoxicosis en 10% de los pacientes que viven en regiones con bajo consumo de yodo y en 2% en aquellos que viven en áreas de alta ingestión de yodo. Son dos las formas principales de AIT, aunque algunas personas que sufren el trastorno tienen características de ambas. La AIT tipo 1 se asocia con una anomalía subyacente de la tiroides (enfermedad de Graves preclínica o bocio nodular). La síntesis de hormona tiroidea se vuelve excesiva como consecuencia del aumento de la exposición al yodo (fenómeno Jod-Basedow). La AIT tipo 2 se produce en sujetos sin anomalías tiroideas intrínsecas y es el resultado de la activación lisosómica inducida por el fármaco que conduce a una tiroiditis destructiva con acumulación de histiocitos en la tiroides; la incidencia aumenta conforme al incremento acumulativo en la dosis de amiodarona. Las formas leves de AIT tipo 2 se resuelven espontáneamente y en ocasiones producen hipotiroidismo. El estudio de la tiroides con Doppler de flujo en color muestra aumento de la vascularización en el tipo 1, pero reducción de la misma en el tipo 2. Las gammagrafías de tiroides son difíciles de interpretar en este contexto, ya que las elevadas concentraciones de yodo endógeno reducen la captación del marcador. No obstante, la presencia de captación normal o en raras ocasiones aumentada favorece el diagnóstico de AIT tipo 1.

En la AIT debe interrumpirse (si es posible) el tratamiento con este fármaco, aunque esto a menudo no resulta práctico por la cardiopatía subyacente. La interrupción de la amiodarona no tendrá un efecto agudo a causa de su almacenamiento y su prolongada semivida. Pueden utilizarse dosis elevadas de antitiroideos en la AIT de tipo 1, pero a menudo son ineficaces. En la AIT tipo 2, los medios de contraste orales como ipodato de sodio (500 mg/día) o tiropanoato de sodio (500 mg una o dos veces al día) reducen con rapidez las concentraciones de T_4 y T_3, disminuyen la biotransformación de la primera en la segunda y pueden bloquear la captación hística de hormonas tiroideas. Se ha utilizado el perclorato de potasio, en dosis de 200 mg c/6 h, para reducir el contenido de yoduro tiroideo. El tratamiento con perclorato se ha vinculado con agranulocitosis, aunque el riesgo parece ser relativamente bajo en el tratamiento a corto plazo. Los glucocorticoides, administrados de la misma forma que en la tiroiditis subaguda, tienen un efecto leve en la AIT tipo 2. El litio bloquea la liberación de hormona tiroidea y puede proporcionar un beneficio discreto. La tiroidectomía casi total reduce rápidamente las concentraciones de hormonas tiroideas y puede ser la solución más eficaz a largo plazo, si es posible someter sin riesgos al paciente a esta intervención.

FUNCIÓN TIROIDEA EN EL EMBARAZO

Cinco factores alteran la función tiroidea en el embarazo: 1) la elevación transitoria de la hCG durante el primer trimestre, que estimula el TSH-R; 2) la elevación de la TBG inducida por los estrógenos durante el primer trimestre, que se mantiene durante la gestación; 3) alteraciones en el sistema inmunitario que producen iniciación, exacerbación o mejoría de una enfermedad tiroidea autoinmunitaria subyacente (véase con anterioridad en este capítulo); 4) incremento del metabolismo de la hormona tiroidea por la placenta, y 5) mayor excreción de yodo por orina, que puede alterar la producción de hormona tiroidea en áreas geográficas donde el consumo de yodo es apenas adecuada. Las mujeres con una ingestión de yodo precaria (<50 µg/día) son las que tienen mayor riesgo de presentar bocio durante el embarazo o dar a luz a un recién nacido con bocio e hipotiroidismo. La OMS recomienda un consumo diario de yodo de 250 µg durante el embarazo, y las vitaminas prenatales deben contener 250 µg por tableta.

La elevación de las concentraciones circulantes de hCG durante el primer trimestre se acompaña de un descenso recíproco de la TSH que persiste hasta la mitad de la gestación. Este hecho parece reflejar la débil unión de la hCG (que está presente en concentraciones muy elevadas) al TSH-R. En algunos casos poco frecuentes se han descrito secuencias variantes del TSH-R que potencian la unión de la hCG y la activación del TSH-R. Los cambios de la función tiroidea inducidos por la hCG provocan hipertiroidismo transitorio de la gestación que puede estar asociado con *hiperemesis gravídica*, una condición caracterizada por náusea y vómito intensos y riesgo de disminución de volumen circulante. Sin embargo, como el hipertiroidismo no es causal, los fármacos antitiroideos no están indicados a menos que se sospeche enfermedad de Graves concomitante. Mientras se resuelve el trastorno suele ser suficiente la reposición de líquidos por vía parenteral.

Durante el embarazo, el hipotiroidismo subclínico ocurre en casi 2% de las mujeres, pero el hipotiroidismo manifiesto ocurre en sólo uno en 500. Los estudios prospectivos, con grupo testigo y asignación al azar no han demostrado un beneficio de la detección sistemática universal de la tiroides

en el embarazo. Las pruebas dirigidas de TSH para hipotiroidismo se recomiendan en mujeres que planean embarazarse si tienen una fuerte historia familiar de enfermedad tiroidea autoinmunitaria, otros trastornos autoinmunitarios (p. ej., diabetes tipo 1), parto pretérmino previo o abortos recurrentes, o signos o síntomas de enfermedad tiroidea. Durante el embarazo las necesidades de hormona tiroidea aumentan hasta en 50% en mujeres hipotiroideas tratadas con levotiroxina (véase antes la sección "Tratamiento del hipertiroidismo").

BOCIO Y ENFERMEDAD TIROIDEA NODULAR

El *bocio* es el aumento de tamaño de la glándula tiroides, que puede deberse a defectos de biosíntesis, deficiencia de yodo, enfermedad autoinmunitaria y enfermedades nodulares. Estos trastornos provocan bocio por mecanismos diferentes. Los defectos de la biosíntesis y la deficiencia de yodo se acompañan de reducción de la eficacia de la síntesis de hormonas tiroideas, lo que provoca aumento de TSH, que estimula el incremento de tamaño de la tiroides como mecanismo compensador para superar el bloqueo de la síntesis hormonal. La enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto también se asocian con bocio. En la enfermedad de Graves, el bocio se debe principalmente a los efectos de las TSI mediados por el TSH-R. La forma bociógena de la tiroiditis de Hashimoto se produce por defectos adquiridos de la síntesis hormonal, lo que conduce a una elevación de las concentraciones de TSH y sus consiguientes efectos sobre el crecimiento. La infiltración linfocítica y los factores de crecimiento inducidos por el sistema inmunitario también contribuyen al aumento de tamaño de la tiroides en la tiroiditis de Hashimoto. La enfermedad nodular se caracteriza por el crecimiento desordenado de las células tiroideas, a menudo combinado con el desarrollo gradual de fibrosis. El tratamiento del bocio es diferente en los distintos pacientes dependiendo de su causa y la detección de un aumento de tamaño durante la exploración física requiere la realización de estudios para identificar la causa.

La enfermedad tiroidea nodular es frecuente y se encuentra durante la exploración física en 3 a 7% de los adultos. Con técnicas más sensibles, como la ecografía, se comprueba que está presente en más de 50% de los adultos, y la mayoría mide <1 cm de diámetro. Los nódulos tiroideos pueden ser solitarios o múltiples y funcionales o no funcionales.

BOCIO DIFUSO NO TÓXICO (SIMPLE)

Etiología y patogenia Cuando se produce un aumento de tamaño difuso de la glándula tiroides en ausencia de nódulos e hipertiroidismo, se denomina *bocio difuso no tóxico*. En ocasiones se le denomina *bocio simple*, por la ausencia de nódulos o *bocio coloide*, por la presencia de folículos uniformes llenos de coloide. El bocio difuso en todo el mundo se debe con mayor frecuencia a la deficiencia de yodo y recibe el nombre de *bocio endémico* cuando afecta a >5% de la población. En las regiones no endémicas aparece el denominado *bocio esporádico*, cuya causa suele ser desconocida. El aumento de tamaño de la tiroides en los adolescentes en ocasiones se designa como *bocio juvenil*. En general, el bocio es más frecuente en las mujeres que en los varones, probablemente por la mayor prevalencia de enfermedad autoinmunitaria subyacente y el aumento de las necesidades de yodo asociado a la gestación.

En las *regiones con deficiencia de yodo*, el aumento de tamaño de la tiroides refleja un esfuerzo compensador para atrapar yoduro y producir hormona suficiente en condiciones en las que la síntesis hormonal es relativamente ineficaz. De forma algo sorprendente, las concentraciones de TSH suelen ser normales o sólo están ligeramente aumentadas, lo que sugiere que existe un aumento de la sensibilidad a la TSH o una activación de otras vías que conducen al aumento de tamaño de la tiroides. El yoduro parece ejercer acciones directas sobre los vasos tiroideos y puede afectar de forma indirecta al aumento de tamaño por medio de sustancias vasoactivas como las endotelinas y el óxido nítrico. El bocio endémico también es causado por *bociógenos* ambientales como la mandioca, que contiene un tiocianato, vegetales crucíferos (p. ej., coles de Bruselas, repollo y coliflor) y leche de regiones en las que hay bociógenos en el pasto. Aunque son relativamente poco frecuentes, los defectos hereditarios de la biosíntesis hormonal también provocan bocio difuso no tóxico. Se han descrito anomalías de todos los pasos de la síntesis hormonal, incluidos el transporte de yodo (NIS), la síntesis de Tg, la organificación y el acoplamiento (TPO) y la regeneración de yoduro (deshalogenasa).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Si la función tiroidea está conservada, la mayor parte de los bocios son asintomáticos. La exploración de un bocio difuso revela una glándula con un aumento de tamaño simétrico, no doloroso a la palpación, generalmente blanda, sin nódulos palpables. El bocio se define, de forma algo arbitraria, como un lóbulo lateral con un volumen superior al pulgar del sujeto que está siendo explorado. Si el agrandamiento de la tiroides es notable, puede causar compresión traqueal o esofágica, aunque esto es infrecuente si no existe enfermedad nodular y fibrosis. El *bocio retroesternal* puede obstruir el estrecho torácico superior. El *signo de Pemberton* consiste en síntomas de desfallecimiento con signos de congestión facial y obstrucción venosa yugular cuando se elevan los brazos por encima de la cabeza, maniobra que desplaza la tiroides al estrecho torácico superior. Para valorar el bocio retroesternal en los pacientes con signos o síntomas obstructivos deben utilizarse mediciones del flujo respiratorio y CT o resonancia magnética.

Deben realizarse pruebas de función tiroidea en todos los pacientes con bocio para excluir tirotoxicosis o hipotiroidismo. Es frecuente, en especial en la deficiencia de yodo, encontrar una T_4 total baja, con T_3 y TSH normales, lo que refleja el aumento de la biotransformación de T_4 en T_3. La presencia de una TSH baja con T_4 libre y T_3 libre, especialmente en el anciano, sugiere la posibilidad de secreción autónoma de hormonas tiroideas o de enfermedad de Graves no diagnosticada y se denomina *tirotoxicosis subclínica*. Es poco claro el beneficio del tratamiento (por lo general con yodo radiactivo) en la tirotoxicosis subclínica comparado con el seguimiento y la instauración del tratamiento si las concentraciones de T_3 libre y T_4 libre son anormales, sin embargo, el tratamiento se está recomendando más en los ancianos para disminuir el riesgo de fibrilación auricular y pérdida ósea. Los anticuerpos contra TPO pueden ser útiles para identificar a los pacientes con mayor riesgo de presentar una enfermedad tiroidea autoinmunitaria. Las concentraciones urinarias bajas de yodo (<50 µg/100 mL) apoyan el diagnóstico de déficit de yodo. La gammagrafía tiroidea no suele ser necesaria, pero pone de manifiesto el aumento de la captación en el déficit de yodo y la mayor parte de los casos de dishormonogénesis. La ecografía no suele estar indicada en la valoración del bocio difuso, a menos que en la exploración física se detecte un nódulo palpable.

TRATAMIENTO BOCIO DIFUSO NO TÓXICO (SIMPLE)

La sustitución de yodo induce una regresión variable del bocio en el déficit de yodo, dependiendo de cuánto tiempo haya estado presente y del grado de fibrosis desarrollado. La cirugía rara vez está indicada en el bocio difuso. Son excepciones a esta regla la existencia documentada de compresión traqueal o de obstrucción del estrecho torácico superior, las cuales es probable que se relacionen con bocios multinodulares tóxicos (véase adelante). La tiroidectomía subtotal o casi subtotal en estos casos o por motivos estéticos debe ser realizada por un cirujano experimentado para reducir las tasas de complicación. Después de la cirugía debe realizarse un tratamiento sustitutivo con levotiroxina con el objetivo de mantener las concentraciones de TSH en el nivel más bajo del intervalo de referencia para evitar la reaparición del bocio.

BOCIO MULTINODULAR NO TÓXICO

Etiología y patogenia Según la población estudiada, el bocio multinodular (MNG) se produce hasta en 12% de los adultos. El MNG es más frecuente en mujeres que en varones y su prevalencia aumenta con la edad. Es más común en las regiones con déficit de yodo, pero también ocurre en regiones con yodo suficiente, lo que refleja la multiplicidad de influencias genéticas, autoinmunitarias y ambientales que intervienen en su patogenia.

Suele haber gran variación en el tamaño de los nódulos. La histología revela un espectro de formas distintas, desde regiones hipercelulares hasta áreas quísticas llenas de coloide. La fibrosis a menudo es extensa y pueden observarse áreas de hemorragia o de infiltración linfocítica. Las técnicas moleculares indican que la mayor parte de los nódulos del MNG son de origen policlonal, lo que sugiere una respuesta hiperplásica a factores de crecimiento y citocinas producidas en forma local. La TSH, que por lo general no está elevada, puede desempeñar una función permisiva o contribuir al trastorno. También aparecen lesiones monoclonales en el MNG, que reflejan la existencia de mutaciones en genes que confieren una ventaja de crecimiento selectiva a la célula progenitora.

Manifestaciones clínicas La mayoría de los pacientes con MNG no tóxico se encuentran asintomáticos y eutiroideos. El MNG se desarrolla habitualmente durante muchos años y se detecta en la exploración física rutinaria, cuando el paciente advierte un aumento de tamaño en el cuello o como un hallazgo incidental en estudios de imagen. Si el bocio tiene el tamaño suficiente puede finalmente provocar síntomas de compresión como dificultad para tragar, dificultad respiratoria (compresión traqueal) o plétora (congestión venosa), pero estos síntomas no son frecuentes. Los MNG sintomáticos suelen ser extraordinariamente grandes o contienen áreas

fibrosas que causan compresión, o ambas situaciones. El dolor repentino en un MNG a menudo se debe a hemorragia en el interior de un nódulo, pero debe plantearse la posibilidad de que se trate de una neoplasia maligna. La disfonía, que refleja la afección del nervio laríngeo recurrente, también sugiere la existencia de un proceso maligno.

Diagnóstico En la exploración se observa que la estructura tiroidea está alterada y que existen múltiples nódulos de diversos tamaños. Como muchos nódulos se encuentran inmersos en la profundidad del tejido tiroideo o se localizan en la zona posterior o retroesternal, no es posible palparlos todos.

El signo de Pemberton, caracterizado por congestión facial cuando se elevan los brazos por encima de la cabeza, sugiere que el bocio ha incrementado la presión en el estrecho torácico superior. Debe cuantificarse la TSH para excluir hipertiroidismo o hipotiroidismo subclínico, pero la función tiroidea suele ser normal. La desviación de la tráquea es frecuente, pero la compresión habitualmente debe superar 70% del diámetro traqueal para que se produzca una afección importante de las vías respiratorias. Se utilizan las pruebas de función pulmonar para valorar los efectos funcionales de la compresión, que de forma característica causa estridor inspiratorio. Puede recurrirse a la CT o a la MRI para valorar la anatomía del bocio y el alcance de la extensión retroesternal o el estrechamiento traqueal. El esofagograma con trago de bario revela la magnitud de la compresión esofágica. El riesgo de que surja cáncer en MNG es semejante al observado en los nódulos solitarios. Se puede utilizar la ecografía para identificar los nódulos de los que se extraerá un fragmento para biopsia, basándose en características ecográficas (véase más adelante la sección de Ecografía) y en el tamaño. Para nódulos con imágenes características más sospechosas (p. ej., hipoecogenicidad, microcalcificaciones, márgenes irregulares) y ≥1 cm, se recomienda la biopsia.

TRATAMIENTO BOCIO MULTINODULAR NO TÓXICO

La mayor parte de los MNG se tratan de forma conservadora. La supresión con T_4 rara vez es eficaz en la reducción del bocio e introduce el riesgo de tirotoxicosis subclínica o manifiesta, si existe producción autónoma de hormonas tiroideas subyacente o si ésta se desarrolla durante el tratamiento. Si se utiliza levotiroxina, ésta debe iniciarse en dosis bajas (50 µg al día) y aumentarse gradualmente mientras se vigila la concentración de TSH para evitar una supresión excesiva. Deben evitarse los medios de contraste y las sustancias con yodo por el riesgo de inducir el *fenómeno Jod-Basedow*, caracterizado por aumento de la producción de hormona tiroidea por nódulos autónomos. El yodo radiactivo se está utilizando cada vez más en áreas donde los bocios grandes son más prevalentes porque se puede reducir el tamaño del bocio y puede suprimir selectivamente regiones de autonomía. La dosis de ^{131}I depende del tamaño del bocio y de la captación de yodo radiactivo, pero suele ser de 3.7 MBq (0.1 mCi) por gramo de tejido, corregida en función de la captación [dosis habitual, 370 a 1 070 MBq (10 a 29 mCi)]. Puede ser necesario repetir el tratamiento y la eficacia se puede incrementar mediante la administración conjunta de TSH recombinante a bajas dosis (0.1 mg IM). En la mayoría de los pacientes es posible lograr una reducción de 40 a 50% en el tamaño del bocio. Las preocupaciones iniciales relativas a la inflamación de la tiroides inducida por la radiación y a la compresión traqueal han disminuido actualmente a raíz de los resultados de estudios que han demostrado que esta complicación es poco frecuente. Cuando se produce una compresión aguda puede ser necesario el tratamiento con glucocorticoides o cirugía. El hipotiroidismo inducido por radiación es menos frecuente que el que aparece tras el tratamiento de la enfermedad de Graves. No obstante, puede aparecer tirotoxicosis autoinmunitaria después del tratamiento hasta en 5% de los pacientes tratados por un MNG no tóxico. La cirugía sigue siendo muy eficaz, pero no está exenta de riesgos, especialmente en ancianos con enfermedades cardiopulmonares subyacentes.

BOCIO MULTINODULAR TÓXICO

La patogenia del MNG tóxico parece ser similar a la del MNG no tóxico; la principal diferencia radica en la presencia de autonomía funcional en el primero. Se desconoce la base molecular de esta producción autónoma. Al igual que en los MNG no tóxicos, muchos nódulos son policlonales, mientras que otros son monoclonales y de orígenes clonales variables. Las anomalías genéticas que se sabe confieren autonomía funcional, como las mutaciones activadoras del TSH-R o de la $G_s\alpha$ (véase adelante) no suelen encontrarse en las regiones con producción autónoma en el MNG tóxico.

Además de las características del bocio, la presentación clínica del MNG tóxico consiste en hipertiroidismo subclínico o tirotoxicosis leve. El paciente suele ser anciano y puede acudir a consulta con fibrilación auricular o palpitaciones, taquicardia, nerviosismo, temblores o pérdida de peso. La exposición reciente al yodo en medios de contraste o de otras fuentes puede desencadenar o exacerbar la tirotoxicosis. El nivel de TSH es bajo. La concentración de T_4 no combinada puede ser normal o estar mínimamente aumentada; a menudo, la T_3 está más elevada que la T_4. La gammagrafía tiroidea muestra captación heterogénea con múltiples regiones de captación aumentada y reducida; la captación de yodo radiactivo de 24 h puede no estar aumentada, pero por lo general se encuentra en el rango superior normal.

Antes del tratamiento definitivo del hipertiroidismo, se deben realizar imágenes de ecografía para valorar la presencia de nódulos aislados que corresponden a áreas de baja captación (nódulos "fríos"). Si se identifican, puede estar indicada la FNA basada en características ecográficas y en el tamaño. Los resultados de citología, si son indeterminados o sospechosos, pueden dirigir el tratamiento hacia la cirugía.

TRATAMIENTO BOCIO MULTINODULAR TÓXICO

Los antitiroideos normalizan la función tiroidea y son en particular útiles en los ancianos o en pacientes graves con esperanza de vida disminuida. A diferencia de la enfermedad de Graves, no ocurre remisión espontánea y por ello el tratamiento es de largo plazo. En general, el tratamiento de elección es el yodo radiactivo, porque se enfoca a las áreas de autonomía además de disminuir el volumen del bocio. Aunque en ocasiones, persiste cierto grado de producción autónoma, probablemente por la presencia de múltiples regiones de autonomía que emergen tan pronto como otras reciben tratamiento, y por tanto puede ser necesario más tratamiento con yodo radiactivo. La cirugía es el tratamiento definitivo de la tirotoxicosis subyacente y del bocio. Los pacientes deben alcanzar el estado eutiroideo por medio de antitiroideos antes de la intervención.

NÓDULO SOLITARIO HIPERFUNCIONAL

Un nódulo tiroideo solitario de funcionamiento autónomo recibe el nombre de *adenoma tóxico*. La patogenia de este trastorno ha quedado aclarada demostrando los efectos funcionales de las mutaciones que estimulan la vía de señalización del TSH-R. La mayoría de los pacientes con nódulos solitarios hiperfuncionales presenta mutaciones activadoras somáticas adquiridas en el gen que codifica el TSH-R **(fig. 405-11)**. Estas mutaciones, localizadas principalmente en el dominio transmembrana del receptor,

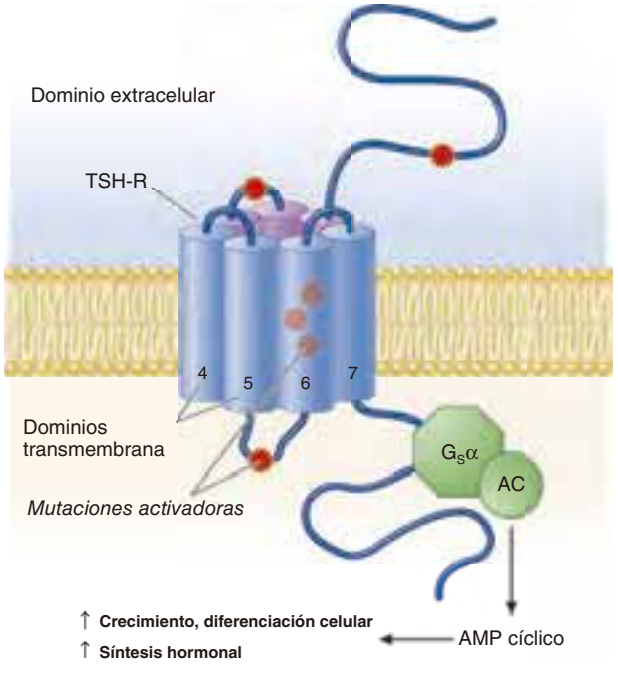


FIGURA 405-11. Mutaciones activadoras del gen del TSH-R. Las mutaciones (*) que activan el receptor de la hormona estimulante de tiroides (TSH-R) residen principalmente en los dominios transmembrana 5 y hélice intracelular 3, aunque se han producido mutaciones en otras localizaciones. El efecto de estas mutaciones consiste en inducir cambios de conformación que imitan la unión de la TSH, lo que provoca el acoplamiento de la proteína G estimulante ($G_s\alpha$) y a la activación de la adenilil ciclasa (AC, *adenylate cyclase*), una enzima que genera AMP cíclico.

inducen un acoplamiento constitutivo del receptor a la $G_s\alpha$, aumentando las concentraciones de AMP cíclico y potenciando la proliferación y la función de las células foliculares de la tiroides. Con menor frecuencia, las mutaciones somáticas se identifican en el gen de la $G_s\alpha$. Estas mutaciones, similares a las observadas en el síndrome de McCune-Albright (cap. 412) o en un subgrupo de adenomas somatotrofos (cap. 403), alteran la hidrólisis del GTP, causando también activación constitutiva de la vía de señalización del AMP cíclico. En la mayor parte de las series, en más de 90% de los pacientes con nódulos solitarios hiperfuncionales se identifican mutaciones activadoras en los genes del TSH-R o de la subunidad $G_s\alpha$.

La tirotoxicosis suele ser leve. La presencia del nódulo tiroideo, que suele ser lo suficientemente grande como para ser palpable y la ausencia de características clínicas indicativas de enfermedad de Graves u otras causas de tirotoxicosis hacen sospechar este trastorno. La gammagrafía tiroidea proporciona la prueba diagnóstica definitiva, demostrando la captación focal en el nódulo hiperfuncional y la disminución de la captación en el resto de la glándula, ya que la actividad de la tiroides normal está suprimida.

TRATAMIENTO NÓDULO SOLITARIO HIPERFUNCIONAL

La ablación con yodo radiactivo suele ser el tratamiento preferido. Como la función de la tiroides normal está suprimida, el ^{131}I se concentra en el nódulo hiperfuncional con mínima captación y lesión del tejido tiroideo normal. Se ha demostrado que las dosis relativamente grandes de yodo radiactivo [p. ej., 370 a 1 110 MBq (10 a 29.9 mCi) de ^{131}I] corrigen la tirotoxicosis en casi 75% de los pacientes en tres meses. En 10% aparece hipotiroidismo durante los cinco años siguientes. La resección quirúrgica también es eficaz y suele limitarse a la enucleación del adenoma o a resección de un lóbulo, con lo que se preserva la función tiroidea y se reduce al mínimo el riesgo de hipoparatiroidismo y de lesión de los nervios laríngeos recurrentes. El tratamiento médico con antitiroideos y bloqueadores β puede normalizar la función tiroidea, pero no es el mejor tratamiento a largo plazo. En algunos centros se han utilizado con éxito inyecciones repetidas de etanol o la ablación percutánea térmica con radiofrecuencia, bajo guía ecográfica, para la ablación de los nódulos hiperfuncionales. Estas técnicas también se han utilizado para disminuir el tamaño de los nódulos tiroideos no funcionales.

NEOPLASIAS BENIGNAS

El cuadro 405-10 resume los diversos tipos de nódulos tiroideos benignos. Estas lesiones son frecuentes (5 a 10% de los adultos), en especial cuando se valoran por medio de técnicas sensibles como la ecografía. El riesgo de neoplasia maligna es muy bajo para los *adenomas macrofoliculares* y los *adenomas normofoliculares*. Las variantes *microfoliculares, trabeculares* y *de células de Hürthle* son más preocupantes y la histología es más difícil de interpretar. Muchas son lesiones mixtas, quísticas y sólidas por ecografía, y pueden aparecer espongiformes reflejando la patología de la estructura macrofolicular. Sin embargo, la mayoría de los nódulos sólidos (sean hipoecoicos, isoecoicos o hiperecoicos) también son benignos. Por lo general, la FNA con guía ecográfica, es el procedimiento diagnóstico de elección para valorar los nódulos tiroideos (véase "Estudio del paciente" en la sección de nódulo tiroideo). Los quistes puros de tiroides, <2% de todos los crecimientos de la tiroides, consisten de coloide y también son benignos. Los quistes recidivan con frecuencia, incluso tras la aspiración repetida y pueden requerir la extirpación quirúrgica si son grandes. La ablación con etanol para esclerosar el quiste se ha utilizado con éxito en pacientes asintomáticos.

La supresión de la TSH con levotiroxina no reduce el tamaño del nódulo en poblaciones con suficiencia de yodo. Sin embargo, si hay deficiencia relativa de yodo, el tratamiento con éste y levotiroxina puede disminuir el tamaño del nódulo. Si la levotiroxina se administra en esta situación y el nódulo no ha disminuido de tamaño luego de seis a 12 meses de tratamiento supresor, debe interrumpirse ya que es probable que los efectos beneficiosos derivados del tratamiento a largo plazo sean escasos; también se debe considerar el riesgo de tirotoxicosis yatrógena subclínica.

CÁNCER DE TIROIDES

El carcinoma de tiroides es la neoplasia maligna más frecuente del sistema endocrino. Los tumores malignos derivados del epitelio folicular se clasifican en función de sus características histológicas. Los tumores diferenciados, como el cáncer papilar de tiroides (PTC, *papillary thyroid cancer*) o el cáncer folicular de tiroides (FTC, *follicular thyroid cancer*), a menudo son curables y el pronóstico es bueno cuando la neoplasia se identifica en las primeras fases de la enfermedad. En cambio, el cáncer anaplásico de tiroides (ATC, *anaplastic thyroid cancer*) es agresivo, responde mal al tratamiento y tiene mal pronóstico.

La incidencia de cáncer de tiroides (casi 12/100 000 por año) aumenta con la edad y el pronóstico es peor en personas mayores (>65 años). La frecuencia del cáncer de tiroides es del doble en mujeres que en varones, pero pertenecer al género masculino conlleva un peor pronóstico. Son riesgos adicionales importantes los antecedentes de radiación de la cabeza o el cuello en la infancia, nódulo de tamaño grande (≥4 cm), signos de fijación local del tumor o de invasión de los ganglios linfáticos y presencia de metástasis (cuadro 405-11). Diversas características específicas del cáncer de tiroides facilitan su tratamiento: 1) los nódulos tiroideos son susceptibles a la biopsia por FNA; 2) pueden utilizarse radioisótopos de

CUADRO 405-10 Clasificación de las neoplasias tiroideas

Benignas	
Adenomas de células epiteliales foliculares	
Macrofolicular (coloide)	
Normofolicular (simple)	
Microfolicular (fetal)	
Trabecular (embrionario)	
Variante de células de Hürthle (oncocítico)	
Malignas	**Prevalencia aproximada, %**
Células foliculares epiteliales	
Carcinomas bien diferenciados	
Carcinomas papilares	80-90
Papilares puros	
Variante folicular	
Variante esclerosante difusa	
Variantes de células altas, de células cilíndricas	
Carcinomas foliculares	5-10
Mínimamente invasor	
Ampliamente invasor	
Carcinoma de células de Hürthle (oncocítico)	
Carcinoma insular	
Carcinomas indiferenciados (anaplásicos)	
Células C (productoras de calcitonina)	
Cáncer medular de tiroides	<10
Esporádico	
Familiar	
MEN 2	
Otras neoplasias malignas	
Linfomas	1-2
Sarcomas	
Metástasis	
Otras	

Abreviatura: MEN, neoplasia endocrina múltiple.

CUADRO 405-11 Factores de riesgo de carcinoma de tiroides en pacientes con un nódulo tiroideo

- Antecedentes de radiación de cabeza y cuello, incluyendo radiación corporal total para trasplante de médula ósea y radiación cerebral para leucemia infantil
- Exposición a radiación ionizante de repercusión en la infancia o en la adolescencia
- Edad <20 o >65 años
- Tamaño del nódulo grande (>4 cm)
- Tumoración cervical nueva o que aumenta de tamaño
- Sexo masculino
- Antecedentes familiares de cáncer de tiroides, MEN 2 u otros síndromes genéticos asociados con cáncer de tiroides (p. ej., síndrome de Cowden, poliposis familiar, complejo de Carney)
- Parálisis de cuerdas vocales, disfonía
- Nódulo fijo a las estructuras adyacentes
- Extensión extratiroidea
- Linfadenopatía cervical lateral

Abreviatura: MEN, neoplasia endocrina múltiple.

yodo para diagnosticar (^{123}I) y tratar (^{131}I) el cáncer de tiroides diferenciado, por la captación exclusiva de este anión por la glándula tiroides, y 3) los marcadores séricos permiten detectar la enfermedad residual o recidivante, como la concentración de Tg para el PTC y el FTC y la calcitonina para el cáncer medular de tiroides (MTC, *medullary thyroid cancer*).

CLASIFICACIÓN

Las neoplasias tiroideas se pueden originar en cualesquiera de los tipos celulares de la glándula, incluidas las células foliculares, las células C productoras de calcitonina, los linfocitos y los elementos del estroma y vasculares; la causa también puede ser metástasis de otras localizaciones (cuadro 405-10). El *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) designó un sistema de estadificación basado en la clasificación TNM (tumor, ganglios, metástasis [*tumor, nodes, metastases*]) **(cuadro 405-12)**. También se utilizan otros sistemas de clasificación y estadificación, algunos de los cuales prestan mayor atención a las características histológicas o a los factores de riesgo como la edad y el sexo.

PATOGENIA Y BASES GENÉTICAS

Radiación Los primeros estudios sobre la patogenia del cáncer de tiroides se centraron en la función de la radiación externa, que predispone a roturas cromosómicas, causantes de reordenamientos genéticos y pérdida de genes de supresión de tumores. La radiación externa del mediastino, cara, cabeza y la región del cuello se administraba en el pasado para tratar muy diversos trastornos, entre ellos el acné y el aumento de tamaño del timo, las amígdalas palatinas y faríngeas. La exposición a la radiación aumenta el riesgo de nódulos tiroideos benignos y malignos, se asocia a cánceres multicéntricos y desplaza la incidencia del cáncer de tiroides a un grupo de edad más joven. La radiación por lluvia radiactiva también predispone al cáncer de tiroides. Los niños parecen mostrar mayor predisposición a los efectos de la radiación que los adultos. Es de destacar el hecho de que la radiación derivada del tratamiento con ^{131}I parece contribuir poco, si es que lo hace, al aumento del riesgo de cáncer de tiroides.

TSH y factores de crecimiento Muchos cánceres diferenciados de tiroides expresan receptores de TSH y, por tanto, siguen respondiendo a la TSH. Las concentraciones séricas de TSH más altas, incluso dentro del rango normal, se asocian con mayor riesgo de cáncer de tiroides en pacientes con nódulos tiroideos. Estas observaciones son la base de la supresión de la TSH por T_4 en los pacientes con cáncer de tiroides. La expresión residual de los receptores de TSH también permite la captación de ^{131}I terapéutico estimulada por TSH (véase adelante).

Oncogenes y genes supresores de tumores Los cánceres de tiroides son de origen monoclonal, lo cual concuerda con la idea de que se originan a consecuencia de mutaciones que confieren una ventaja de crecimiento a una sola célula. Además de las mayores tasas de proliferación, algunos cánceres de tiroides presentan un defecto de la apoptosis y características que potencian la invasión, la angiogénesis y la capacidad de metástasis. Las neoplasias de tiroides se han analizado en relación con una serie de alteraciones genéticas, pero sin encontrar pruebas claras de que exista una adquisición ordenada de mutaciones somáticas a medida que avanzan del estado benigno al maligno. Por otro lado, ciertas mutaciones son relativamente específicas de las neoplasias de tiroides, algunas de las cuales correlacionan con la clasificación histológica **(cuadro 405-13)**.

Como se describió antes, las mutaciones activadoras del TSH-R y de la unidad $G_s\alpha$ se relacionan con nódulos de funcionamiento autónomo. Aunque estas mutaciones inducen el crecimiento de las células tiroideas, este tipo de nódulo casi siempre es benigno.

La activación de la vía de señales RET-RAS-BRAF se observa en hasta 70% de los PTC, aunque los tipos de mutaciones son heterogéneos. Diversos reordenamientos del gen *RET* en el cromosoma 10 hacen que este gen codificador de un receptor de tirosina cinasa quede bajo el control de otros promotores, lo que produce una sobreexpresión del receptor. Se producen reordenamientos del *RET* en 20 a 40% de los PTC en diferentes series y se observaron con mayor frecuencia en los tumores que se desarrollaron después del accidente radiactivo de Chernobyl. En el PTC también se han observado reordenamientos en el gen que codifica otra tirosina cinasa, el *TRK1*, que se localiza en el cromosoma 1. Hasta la fecha, la identificación del PTC con reordenamientos del *RET* o del *TRK1* no ha demostrado ser útil para predecir el pronóstico ni la respuesta al tratamiento. Al parecer las mutaciones de *BRAF V600E* constituyen la alteración genética más común en PTC; tales mutaciones activan la cinasa, que estimula la cascada de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK, *mitogen-activated protein kinase*). Las mutaciones de *RAS*, que también estimulan la activación de la cascada MAPK, se observan en 20 a 30% de las neoplasias de tiroides (*NRAS* > *HRAS* > *KRAS*) incluidas PTC y FTC. Como aspecto por destacar, en el mismo tumor raramente aparecen de manera simultánea mutaciones de *RET*, *BRAF* y *RAS*, lo cual sugiere que la activación de la cascada de MAPK es crítica para la génesis tumoral, independientemente de la fase o etapa que desencadena la cascada.

En el FTC también ocurren mutaciones *RAS*. Además, se identifica en una fracción significativa de FTC un reordenamiento del factor PAX8 de transcripción del desarrollo tiroideo, con el receptor nuclear PPARγ. En general, casi 70% de los cánceres foliculares tiene mutaciones o reordenamientos genéticos. La pérdida de la heterocigosidad de 3p u 11q compatible con deleciones de genes supresores de cáncer también es común en el cáncer folicular de tiroides.

Se han detectado también en ATC muchas de las mutaciones que se identifican en cánceres tiroideos diferenciados. Las mutaciones en *BRAF* se identifican hasta en 50% de ATC. Las mutaciones en *CTNNB1* que codifican la catenina β surgen en 66% de ATC, pero no en PTC ni FTC. Las mutaciones del gen supresor de tumores *p53* parecen desempeñar una función importante en el desarrollo del ATC. Como *p53* interviene en la vigilancia del ciclo celular, la reparación del DNA y la apoptosis, su pérdida puede contribuir a la rápida adquisición de inestabilidad genética, así como a escasa respuesta al tratamiento **(cap. 102e)** (cuadro 405-13).

Se encuentra en investigación la función del diagnóstico molecular en el tratamiento clínico del cáncer de tiroides. En principio, los análisis de mutaciones específicas pudieran ayudar en la clasificación, pronóstico y elección del tratamiento. Sin embargo, aunque las mutaciones *V600E* en *BRAF* se asocian con pérdida de la captura de yodo por las células tumorales, no existe evidencia clara a la fecha de que esta información modifique la toma de decisiones clínicas. Se han reportado altas tasas de recurrencia de manera variable en pacientes con PTC positivo a mutaciones en *BRAF*, pero el impacto sobre las tasas de supervivencia no está claro. La secuenciación de los cánceres de tiroides como parte del *Cancer Genome Atlas* (TCGA) probablemente conduzca a nuevos esquemas de clasificación basados en alteraciones moleculares en los tumores.

El MTC, cuando se asocia a la neoplasia endocrina múltiple (MEN, *multiple endocrine neoplasia*) de tipo 2, presenta una mutación heredada del gen *RET*. A diferencia de los rearreglos del *RET* observados en el PTC, las mutaciones de MEN 2 son mutaciones puntuales que inducen la actividad constitutiva de la cinasa de tirosina **(cap. 408)**. El MTC está precedido

CUADRO 405-12 Clasificación del cáncer tiroideo[a]

	<45 años	>45 años
Cánceres papilares o foliculares de tiroides		
Estadio I	Cualquier T, cualquier N, M0	T1, N0, M0
Estadio II	Cualquier T, cualquier N, M1	T2, N0, M0
Estadio III	—	T3, N0, M0
		T1-T3, N1a, M0
Estadio IVA	—	T4a, cualquier N, M0
		T1-T3, N1b, M0
Estadio IVB		T4b, cualquier N, M0
Estadio IVC		Cualquier T, cualquier N, M1
Cáncer de tiroides anaplásico		
Estadio IV	Todos los casos son estadio IV	
Cáncer medular de tiroides		
Estadio I	T1, N0, M0	
Estadio II	T2 o T3, N0, M0	
Estadio III	T1-T3, N1a, M0	
Estadio IVA	T4a, cualquier N, M0	
	T1-T3, N1b, M0	
Estadio IVB	T4b, cualquier N, M0	
Estadio IVC	Cualquier T, cualquier N, M1	

[a] Los criterios son: T, tamaño y extensión del tumor primario (T1a ≤1 cm; T1b >1 cm pero ≤2 cm; T2 >2 cm pero ≤4 cm; T3 >4 cm o cualquier tumor con extensión a tejido blando peritiroideo; T4a invasión directa a los tejidos blandos subcutáneos, laringe, tráquea, esófago o nervio laríngeo recurrente; T4b invasión directa a fascia prevertebral o revestimiento de la arteria carótida o vasos mediastinales); N, ausencia (N0) o presencia (N1a a nivel IV de compartimiento central; N1b niveles II a V de compartimiento lateral, mediastinal superior o retrofaríngeo/parafaríngeo) de afección linfática regional; M, ausencia (M0) o presencia (M1) de metástasis.

Fuente: Sistema de estadificación del *American Joint Committee on Cancer* para los cánceres de tiroides utilizando la clasificación TNM, 7a edición.

CUADRO 405-13 Alteraciones genéticas en neoplasias tiroideas

Gen/proteína	Tipo de gen	Sitio del cromosoma	Anormalidad genética	Tumor
Receptor de TSH	Receptor de GPCR	14q31	Mutaciones puntuales	Adenoma tóxico, carcinomas diferenciados
$G_s\alpha$	Proteína G	20q13.2	Mutaciones puntuales	Adenoma tóxico, carcinomas diferenciados
RET/PTC	Receptor de cinasa de tirosina	10q11.2	Reordenamientos	PTC (más frecuente en tumores inducidos por radiación)
			PTC1: inv(10)(q11.2q21)	
			PTC2: t(10;17)(q11.2;q23)	
			PTC3: ELE1/TK	
RET	Receptor de cinasa de tirosina	10q11.2	Mutaciones puntuales	MEN 2, cáncer medular de tiroides
BRAF	Cinasa de MEK	7q24	Mutaciones puntuales, reordenamientos	PTC, ATC
TRK	Receptor de cinasa de tirosina	1q23-24	Reordenamientos	Bocio multinodular, cáncer tiroideo papilar
RAS	Transducción de señal de p21	NRAS 1p13.2 (más frecuente) HRAS 11p15.5; KRAS 12p12.1;	Mutaciones puntuales	Carcinoma folicular de tiroides, variante folicular de PTC adenomas
p53	Supresor tumoral, control de ciclo celular y apoptosis	17p13	Mutaciones puntuales Deleción, inserción	Cáncer anaplásico
APC	Supresor tumoral, gen de la poliposis colónica adenomatosa	5q21-q22	Mutaciones puntuales	Cáncer anaplásico, también vinculado con poliposis colónica familiar
p16 (MTS1, CDKN2A)	Supresor tumoral, control de ciclo celular	9p21	Deleciones	Carcinomas diferenciados
p21/WAF	Supresor tumoral, control de ciclo celular	6p21.2	Sobreexpresión	Cáncer anaplásico
MET	Receptor de tirosina cinasa	7q31	Sobreexpresión	Cáncer folicular tiroideo
c-MYC	Receptor de tirosina cinasa	8q24.12-13	Sobreexpresión	Carcinoma diferenciado
PTEN	Fosfatasa	10q23	Mutaciones puntuales	PTC en síndrome de Cowden (hamartomas múltiples, tumores de mama, pólipos gastrointestinales, tumores de tiroides)
CTNNB1	β-Catenina	3p22	Mutaciones puntuales	Cáncer anaplásico
Pérdida de heterocigosidad (LOH)	¿Supresores tumorales?	3p; 11q13, otros *loci*	Deleciones	Carcinomas tiroideos diferenciados, cáncer anaplásico
PAX8-PPARγ1	Fusión de factor de transcripción con receptor nuclear	t(2;3)(q13;p25)	Traslocación	Adenoma o carcinoma folicular, variante folicular de PTC infrecuente

Abreviaturas: APC, poliposis colónica adenomatosa (*adenomatous poliposis coli*); ATC, cáncer de tiroides anaplásico (*anaplastic thyroid* cancer); BRAF, homólogo B1 de v-raf; CDKN2A, inhibidor 2A de cinasa dependiente de ciclina (*cyclin-dependent kinase inhibitor 2A*); c-MYC, homólogo celular del protooncogén del virus de la mielocitomatosis (*cellular homologue of myelocytomatosis*); ELE1/TK, gen ELE1/tirosina cinasa activadora de RET (*ret-activating gene ele1/tyrosine kinase*); GPCR, receptor acoplado a proteína G (*G-protein coupled receptor*); $G_s\alpha$, subunidad α estimulante de proteína G (*G-protein stimulating α-subunit)*; MEK, cinasa de mitógeno regulada por señales extracelulares (*mitogen extracellular signal-regulated kinase*); MEN 2, neoplasia endocrina múltiple 2 (*multiple endocrine neoplasia*); MET, protooncogén MET (receptor del factor de crecimiento del hepatocito); MTS, supresor tumoral múltiple (*multiple tumor suppressor*); p53, gen supresor tumoral p53; PTC, cáncer papilar tiroideo (*papillary thyroid cancer*); PTEN, homólogo de fosfatasa y tensina (*phosphatase and tensin homologue*); RAS, protooncogén de sarcoma de rata (*rat sarcoma proto-oncogene*); RET, redisposición durante la transfección del protooncogén (*rearranged during transfection proto-oncogene*); p21, supresor tumoral p21; PAX8, factor de transcripción del dominio en pares (*paired domain transcription factor*); PPARγ1, receptor γ activado por los proliferadores de peroxisomas (*peroxisome-proliferator activated receptor γ1*); TRK, receptor de tirosina cinasa (*tyrosine kinase receptor*); TSH, hormona estimulante de la tiroides (*thyroid stimulating hormone*); WAF, fragmento activado de p53 de tipo natural (*wild-type p53 activated fragment*).

Fuente: Con autorización de P Kopp, JL Jameson, en JL Jameson (ed): *Principles of Molecular Medicine*. Totowa, NJ, Humana Press, 1998.

de la hiperplasia de las células C, lo que plantea la probabilidad de que "segundas dianas" todavía no identificadas produzcan la transformación celular. Un subgrupo de MTC esporádicos contiene mutaciones somáticas que activan el *RET*.

CÁNCER DE TIROIDES BIEN DIFERENCIADO

Papilar El PTC es el tipo de cáncer de tiroides más frecuente y constituye 70 a 90% de los tumores malignos bien diferenciados de la tiroides. El PTC microscópico está presente hasta en 25% de las glándulas tiroideas en la necropsia, pero gran parte de estas lesiones son muy pequeñas (varios milímetros) y no son clínicamente significativas. Las características citológicas típicas del PTC ayudan a establecer el diagnóstico por medio de FNA o después de la resección quirúrgica; entre ellas se encuentran la presencia de cuerpos de psamoma y núcleos escindidos con aspecto de "Anita la huerfanita" por la existencia de nucléolos de gran tamaño y la formación de estructuras papilares.

El PTC suele ser multifocal e invadir localmente la glándula tiroidea y extenderse a través de la cápsula tiroidea invadiendo las estructuras adyacentes del cuello. Tiende a diseminarse por vía linfática, pero también puede producir metástasis por vía hematógena, especialmente en el hueso y en los pulmones. Por el crecimiento relativamente lento del tumor puede acumularse un número importante de metástasis pulmonares, en ocasiones con muy pocos síntomas. Se revisa la implicación del pronóstico de la diseminación linfática. La afección de los ganglios linfáticos por el cáncer de tiroides puede tolerarse bastante bien, pero probablemente aumenta el riesgo de recidiva y de mortalidad, en especial en ancianos. En el cuadro 405-12 se presenta la estadificación del PTC por medio del sistema TNM. La mayor parte de los cánceres papilares son identificados en los estadios iniciales (más de 80% en estadio I o II) y tienen un pronóstico excelente, con curvas de supervivencia similares a la supervivencia esperada **(fig. 405-12)**. La mortalidad es claramente mayor en el estadio IV de la enfermedad, especialmente con la presencia de metástasis a distancia (estadio IVC), pero este grupo representa únicamente a cerca de 1% de los pacientes. El tratamiento del PTC se describe más adelante.

Folicular La incidencia de FTC varía notablemente en diferentes partes del mundo; es más frecuente en las regiones con deficiencia de yodo. En la actualidad, el FTC representa sólo cerca de 5% de todos los cánceres de tiroides diagnosticados en Estados Unidos. El FTC es difícil de diagnosticar por medio de FNA porque la distinción entre neoplasias foliculares benignas y malignas se basa en gran medida en la existencia de signos de invasión en vasos, nervios o estructuras adyacentes. El FTC tiende a diseminarse por vía hematógena dando lugar a metástasis óseas, pulmonares y del sistema nervioso central. Las tasas de mortalidad relacionadas con FTC son menos favorables que las vinculadas al PTC, en parte porque el porcentaje de pacientes que presentan un estadio IV de la enfermedad es mayor. Las características que se acompañan de mal pronóstico son la existencia de

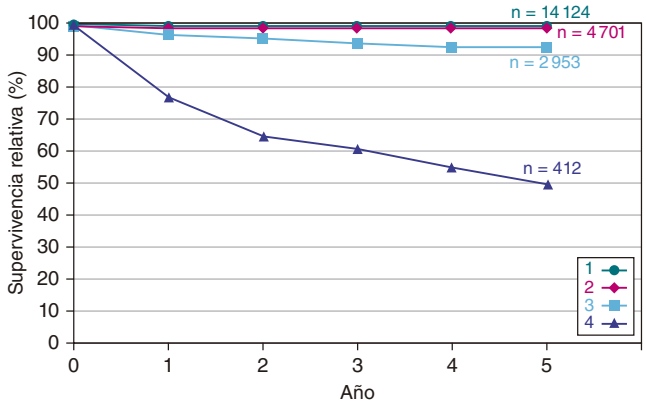


FIGURA 405-12. Tasas de supervivencia en pacientes con cáncer de tiroides diferenciado. *[Adaptada de Edge SB, Byrd DR: Thyroid, en Compton CC, Fritz AB, Greene FL, Trotti A (eds): AJCC Cancer Staging Manual, 7th ed. New York, Springer, 2010, pp. 87-92; con autorización.]*

metástasis a distancia, edad superior a 50 años, tamaño del tumor primario >4 cm, presencia de células de Hürthle e invasión vascular importante.

TRATAMIENTO CÁNCER TIROIDEO BIEN DIFERENCIADO

CIRUGÍA

Todos los cánceres de tiroides bien diferenciados deben extirparse. Además de extirpar la lesión primaria, la cirugía permite establecer el diagnóstico histológico y la estadificación precisa; a menudo se detecta una enfermedad multicéntrica en el lóbulo tiroideo contralateral. Se debe realizar ecografía antes de la cirugía en todos los pacientes para valorar los compartimientos de ganglios linfáticos cervicales central y lateral ante la sospecha de adenopatía; si está presente, debe tomarse FNA y extirparse durante la cirugía. La tiroidectomía bilateral, casi total ha mostrado disminución en la tasa de recurrencia en todos los pacientes excepto en aquéllos con tumores T1a (≤1 cm). Si la citología es diagnóstica de cáncer de tiroides, se debe realizar cirugía bilateral. Si se identifica cáncer mediante patología después de la lobectomía, se recomienda completar la cirugía a menos que el tumor sea T1a o un cáncer folicular mínimamente invasivo. La cirugía bilateral para pacientes en alto riesgo permite vigilar las concentraciones de Tg en suero y la administración de yodo radiactivo para la ablación de remanentes y el tratamiento potencial de metástasis ávidas de yodo, si está indicado. Por tanto, en casi todos los pacientes se prefiere la tiroidectomía casi total; las tasas de complicaciones son aceptablemente bajas si el cirujano tiene experiencia.

TRATAMIENTO SUPRESOR DE TSH

Como la mayor parte de los tumores continúan siendo sensibles a TSH, la supresión de TSH con levotiroxina es un pilar fundamental del tratamiento del cáncer de tiroides. Aunque la supresión de TSH proporciona un efecto terapéutico beneficioso claro, no hay estudios prospectivos que indiquen el nivel óptimo de supresión de TSH. El grado de supresión debe individualizarse con base al riesgo de recidiva. Se debe ajustar a lo largo del tiempo conforme las pruebas sanguíneas de vigilancia y los estudios de imagen confirmen la ausencia de enfermedad, o en forma alterna indiquen posible cáncer residual o recurrente. En los pacientes con bajo riesgo de recidiva, la TSH debe suprimirse hasta una concentración baja, pero detectable (0.1 a 0.5 mUI/L). Si las pruebas de vigilancia subsecuentes no indican evidencia de enfermedad, la TSH objetivo puede incrementar hasta la mitad inferior del rango normal. En los pacientes con alto riesgo de recidiva o con enfermedad metastásica demostrada, las concentraciones de TSH se deben mantener en <0.1 mUI/L siempre que no existan contraindicaciones importantes para una tirotoxicosis leve. En este caso, también se deben vigilar las concentraciones de T_4 libre para evitar un tratamiento excesivo.

TRATAMIENTO CON YODO RADIACTIVO

Tras la tiroidectomía casi total, a menudo persiste una cantidad de tejido tiroideo importante, en especial en el lecho tiroideo y alrededor de las glándulas paratiroides. La radioablación posquirúrgica de la tiroides remanente elimina el tejido tiroideo normal restante, facilita el uso de determinaciones de Tg y la gammagrafía con radioyodo para el seguimiento a largo plazo. Además, el cáncer de tiroides bien diferenciado aún incorpora yodo radiactivo, aunque con menor eficacia que las células foliculares tiroideas normales. La captación de yodo radiactivo está determinada principalmente por la expresión del NIS, es estimulada por la TSH y requiere la expresión del TSH-R. El tiempo de permanencia de la radiactividad depende del grado en que se conservan las funciones diferenciadas del tumor, como el atrapamiento y organificación del yodo. Por ello, para pacientes en riesgo de recidiva y en aquéllos con enfermedad metastásica conocida a distancia, la ablación con ^{131}I puede tratar potencialmente a las células tumorales residuales.

Indicaciones No todos los pacientes se benefician del tratamiento con yodo radiactivo. Ni las tasas de recidiva ni de supervivencia mejoran en pacientes en estadio I con tumores T1 (≤2 cm) confinados a la tiroides. Sin embargo, en pacientes de mayor riesgo (tumores grandes, variantes más agresivas de cáncer papilar, invasión vascular del tumor, presencia de metástasis a ganglios linfáticos de gran volumen), el yodo radiactivo disminuye la recidiva y puede incrementar la supervivencia.

Ablación y tratamiento con ^{131}I Como se comentó, la decisión de utilizar ^{131}I para la ablación de la tiroides debe combinarse con el tratamiento quirúrgico, ya que la radioablación es mucho más eficaz cuando existe un tejido tiroideo normal residual mínimo. El yodo radiactivo se administra después de la depleción de yodo (el paciente sigue una dieta baja en yodo por una semana, ≤2 semanas) y en presencia de concentraciones séricas elevadas de TSH para estimular la captación de isótopo en el tejido remanente y potencialmente en cualquier tumor residual. Existen dos estrategias para lograr concentraciones séricas elevadas de TSH. Al paciente se le deben retirar las hormonas tiroideas, para que se secrete TSH endógena y de manera ideal las concentraciones de TSH en suero son >25 mUI/L al momento del tratamiento con ^{131}I. Una estrategia habitual es tratar al paciente por varias semanas después de la intervención quirúrgica con liotironina (25 µg dos o tres veces al día), seguido del retiro de la hormona tiroidea por dos semanas. En forma alterna, se administra TSH humana recombinante (rhTSH, *recombinant human TSH*) mediante dos inyecciones diarias consecutivas (0.9 mg) en conjunto con la administración de ^{131}I 24 h después de la segunda inyección. El paciente puede continuar tomando levotiroxina y permanecer eutiroideo. Ambas estrategias tienen el mismo éxito en lograr la ablación remanente.

El uso de una dosis de ^{131}I para rastreo antes del tratamiento [por lo general 111 a 185 MBq (3 a 5 mCi)] puede indicar la cantidad de tejido residual y es un dato que orienta respecto a la dosis necesaria para lograr la ablación. Sin embargo, dadas las preocupaciones en cuanto a que surja "depresión funcional persistente" por el radionúclido, que anule la utilidad de nuevos tratamientos, hay una tendencia a no usar el rastreo previo al tratamiento con ^{131}I y utilizar ^{123}I o proceder de modo directo la ablación, salvo que exista sospecha de que la cantidad de tejido residual alterará el tratamiento o que existe enfermedad metastásica a distancia. En Estados Unidos la dosis máxima de ^{131}I es de 6 475 MBq (175 mCi) en forma extrahospitalaria, la cual se puede administrar en la mayoría de los centros. La dosis administrada depende de la indicación del tratamiento con dosis bajas de 1 850-2 775 MBq (50 a 75 mCi) para ablación de tejido remanente y dosis altas de 3 700 a 5 500 MBq (100 a 150 mCi) como tratamiento adyuvante cuando hay enfermedad residual. Es útil un "rastreo" o gammagrama de todo el cuerpo después del tratamiento con dosis altas de yodo radiactivo, para confirmar la captación de ^{131}I en el tejido remanente e identificar posibles metástasis.

Seguimiento con gammagrafía tiroidea corporal total y cuantificaciones de tiroglobulina La tiroglobulina sérica es un marcador sensible de cáncer de tiroides recurrente o residual después de la ablación del tejido tiroideo residual tras la cirugía. Sin embargo, los nuevos análisis de Tg tienen sensibilidad funcional tan baja como 0.1 ng/mL, a diferencia de los análisis previos con sensibilidad funcional de 1 ng/mL, reduciendo el número de pacientes con concentraciones séricas de Tg realmente no detectables. Debido a que la gran mayoría de casos con recurrencia de cáncer papilar de tiroides se localiza en ganglios cervicales, está indicada la ecografía de cuello seis meses después de la ablación de la tiroides; en este escenario se ha observado que la ecografía es más sensible que la gammagrafía corporal total.

En individuos con riesgo bajo, sin manifestaciones clínicas de enfermedad residual después de ablación y con Tg basal <1ng/mL bajo tratamiento con levotiroxina, se debe cuantificar la concentración de Tg estimulada por rhTSH seis a 12 meses después de la ablación, sin

necesidad de gammagrafía corporal total. Si las concentraciones de Tg estimuladas son bajas (<1 ng/mL) y en forma óptima no detectables, el riesgo de recidiva es <5% a cinco años. Nuevos datos indican que la estimulación con rhTSH puede no ser necesaria para pacientes con concentraciones basales indetectables de Tg cuantificadas por análisis sensibles, si se ha documentado ausencia de anticuerpos contra Tg. Estos pacientes se pueden vigilar con determinaciones de Tg no estimulada cada seis a 12 meses y ecografía de cuello como está indicado. Las dosis de levotiroxina se pueden entonces incrementar hasta concentraciones elevadas de TSH de 0.5 a 1.5 mUI/L.

La gammagrafía corporal total se reserva para pacientes con metástasis conocidas ávidas de yodo o en aquéllos con concentraciones séricas elevadas de tiroglobulina e imágenes negativas con ecografía, CT de tórax e imágenes transversales de cuello que puedan requerir tratamiento adicional con ^{131}I.

Además, muchos expertos recomiendan la administración de yodo radiactivo en sujetos con Tg positiva (Tg >5 a 10 ng/mL) sin signos positivos en la gammagrafía, porque pueden obtener beneficio terapéutico con una gran dosis de ^{131}I. En tales pacientes, la preparación de rhTSH no está aprobada por la FDA para el tratamiento de enfermedad metastásica, y se debe seguir la estrategia tradicional de retiro de la hormona tiroidea. Esto involucra cambiar a los pacientes de levotiroxina (T_4) a liotironina (T_3) que es una hormona que se depura más rápido, y de esta manera se permite que la TSH incremente más rápido. Siempre que se administre ^{131}I, la gammagrafía corporal total es el estándar de oro para valorar a las metástasis ávidas de yodo.

Además del yodo radiactivo, también se utiliza la radioterapia externa para tratar las lesiones metastásicas específicas, en particular cuando causan dolor óseo o existe riesgo de lesión neurológica (p. ej., metástasis vertebrales).

Nuevos tratamiento potenciales Se están estudiando inhibidores de cinasas en vías blanco que se conoce se encuentran activas en el cáncer de tiroides, incluyendo RAS, BRAF, EGFR, VEGFR y las vías de angiogénesis. Un estudio multicéntrico, con grupo testigo y asignación al azar del inhibidor de múltiples cinasas sorafenib en 417 pacientes con cáncer de tiroides metastásico progresivo reportó una duplicación de supervivencia libre de progresión de hasta 18 meses en el grupo de tratamiento comparado con el grupo testigo. Investigaciones en curso están explorando si protocolos de diferenciación con inhibidores de cinasas u otros esquemas pudieran incrementar la captación y eficacia de yodo radiactivo.

CÁNCER ANAPLÁSICO Y OTRAS FORMAS DE CÁNCER DE TIROIDES

Cáncer anaplásico de tiroides Como se comentó, el ATC (*anaplastic thyroid cancer*) es un cáncer agresivo poco diferenciado. El pronóstico es desfavorable y la mayoría de los pacientes fallece en los seis meses posteriores al diagnóstico. Por el estado indiferenciado de estos tumores, la captación de yodo radiactivo suele ser insignificante, pero puede usarse terapéuticamente si existe una captación residual. Se ha intentado la quimioterapia con múltiples fármacos, incluidas las antraciclinas y paclitaxel, pero suele ser inútil. Puede intentarse la radioterapia externa que se continúa si se observa respuesta del tumor.

Linfoma tiroideo El linfoma de la tiroides a menudo se origina en el marco de una tiroiditis de Hashimoto. Una tumoración tiroidea de expansión rápida debe hacer sospechar este diagnóstico. El linfoma difuso de células grandes es el tipo más frecuente en la tiroides. Las biopsias revelan láminas de células linfoides que pueden ser difíciles de diferenciar del cáncer de células pequeñas de pulmón o del ATC. Estos tumores a menudo son muy sensibles a la radiación externa. Debe evitarse la resección quirúrgica como tratamiento inicial, ya que puede provocar la diseminación de una enfermedad que está localizada en la tiroides. Si el estudio para la estadificación indica que existe enfermedad extratiroidea, el tratamiento debe seguir el protocolo empleado para otras formas de linfoma (cap. 134).

CARCINOMA MEDULAR DE TIROIDES

El MTC puede ser esporádico o familiar y representa casi 5% de los cánceres de tiroides. Hay tres formas familiares de MTC: MEN 2A, MEN 2B y MTC familiar sin otras características de MEN (cap. 408). En general, el MTC es más agresivo en la MEN 2B que en la MEN 2A y el MTC familiar es más agresivo que el MTC esporádico. La elevación de la concentración sérica de calcitonina proporciona un marcador de enfermedad residual o recidivante. En todos los pacientes con MTC está justificado investigar la existencia de mutaciones del gen *RET*, ya que es posible ofrecer asesoramiento genético a las personas con resultados positivos para mutaciones y realizar pruebas genéticas a sus familiares.

El tratamiento del MTC es principalmente quirúrgico. A diferencia de los tumores derivados de las células foliculares de la tiroides, estos tumores no captan yodo radiactivo. La radioterapia externa y la quimioterapia pueden ofrecer un efecto paliativo en los pacientes en los que la enfermedad esté avanzada (cap. 408).

ESTUDIO DEL PACIENTE
Nódulo tiroideo

Se encuentran nódulos tiroideos palpables en 5% de los adultos, aunque la prevalencia varía de forma considerable en todo el mundo. Por esta elevada prevalencia, el médico encuentra con frecuencia nódulos tiroideos en la exploración física o como hallazgos incidentales en estudios de imagen realizados por otra indicación (p. ej., ecografía carotídea, MRI de columna cervical). El objetivo primordial de esta valoración es identificar, de forma rentable, el pequeño subgrupo de pacientes que tienen lesiones malignas.

Los nódulos son más frecuentes en las regiones con deficiencia de yodo, en las mujeres y con el envejecimiento. La mayor parte de los nódulos palpables son >1 cm de diámetro, pero la capacidad de percibir un nódulo depende de su localización en la glándula (superficial o profunda), las características anatómicas del cuello del paciente y la experiencia del examinador. Existen métodos de detección de mayor sensibilidad, como CT, la ecografía tiroidea y los estudios anatomopatológicos, que revelan los nódulos tiroideos en hasta 50% de las glándulas en sujetos mayores de 50 años. La presencia de estos hallazgos tiroideos ha suscitado numerosos debates en torno de cómo detectar los nódulos y cuáles de ellos deben estudiarse con mayor detenimiento.

La **figura 405-13** incluye una estrategia de valoración del nódulo solitario. En la mayoría de los pacientes con nódulos tiroideos las pruebas de función tiroidea son normales. No obstante, la función tiroidea debe valorarse cuantificando la concentración de TSH, que puede estar suprimida por uno o más de los nódulos autónomos. Si la TSH está suprimida, está indicado realizar una gammagrafía con radionúclidos para valorar si el nódulo identificado es "caliente" ya que las lesiones que muestran un aumento de la captación casi nunca son malignas y la FNA no es necesaria. En caso contrario, el siguiente paso en la valoración es realizar ecografía tiroidea por tres razones: 1) confirmar si el nódulo palpable es en realidad un nódulo. Casi 15% de los nódulos "palpables" no se confirma en estudios de imagen y por tanto no necesitan de más valoración. 2) Determinar si existen nódulos adicionales no palpables, para los cuales se puede recomendar la biopsia por FNA basada en las características y tamaño observados en estudios de imagen. 3) Describir las características del nódulo, que combinadas con el tamaño del nódulo, facilita la toma de decisiones sobre la biopsia por FNA.

Las guías basadas en evidencia de la *American Thyroid Association* y la *American Association of Clinical Endocrinologists* proporcionan recomendaciones para la biopsia por FNA de nódulos considerando las características de imágenes ecográficas y los puntos de corte de acuerdo al tamaño, con puntos de corte menores para nódulos con características ecográficas más sospechosas. La biopsia por FNA, de manera ideal guiada por ecografía, tiene buena sensibilidad y especificidad cuando la realizan médicos familiarizados con este procedimiento y cuando los resultados son interpretados por citopatólogos expertos. Esta técnica es especialmente precisa para la detección de PTC. Sin embargo, la diferenciación entre lesiones foliculares benignas y malignas no siempre es posible utilizando exclusivamente la citología.

En diversos estudios a gran escala, las biopsias con FNA han proporcionado los siguientes hallazgos: 65% benignas; 5% malignas o sospechosas de malignidad, 10% no diagnósticas o material insuficiente para el diagnóstico y 20% indeterminado. En la actualidad se utiliza ampliamente el sistema Bethesda para proporcionar una terminología más uniforme al reportar los resultados de citología por FNA de nódulo tiroideos. En el **cuadro 405-14** se muestra este sistema de clasificación de seis categorías con la tasa de malignidad esperada respectiva. Específicamente, el Sistema Bethesda subcategoriza los especímenes de citología previamente etiquetados como indeterminados en tres categorías: atipia o lesión folicular de significado indeterminado (AUS/FLUS, *atypia or follicular lesion of undetermined significance*), neoplasia folicular y sospechosa de malignidad.

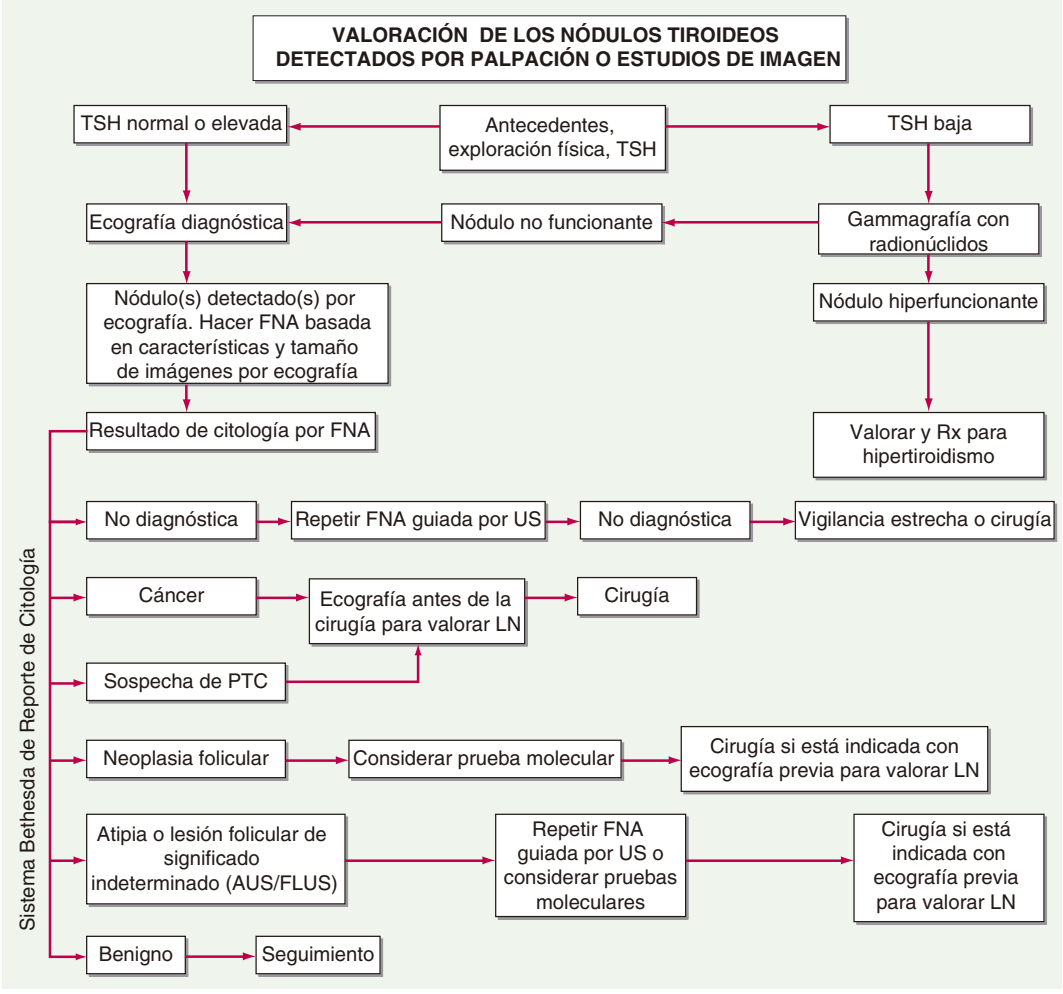


FIGURA 405-13. Estudio del paciente con un nódulo tiroideo. En el texto y las referencias pueden encontrarse detalles al respecto. FNA, aspiración con aguja fina (*fine-needle aspiration*); LN, ganglio linfático; PTC, cáncer papilar de tiroides; TSH, hormona estimulante de tiroides; US, ecografía (*ultrasound*).

La presencia de características típicas de malignidad obliga a realizar cirugía, después de realizar una ecografía previa a la cirugía con el objetivo de evaluar los ganglios cervicales. En general, los especímenes de citología no diagnóstica son resultado de lesiones quísticas, pero también pueden ocurrir en nódulos fibrosos antiguos. La FNA guiada por ecografía está indicada cuando se necesita repetir una FNA. Dicha repetición proporciona una citología diagnóstica en casi 50% de los casos. Los nódulos benignos se deben vigilar mediante ecografía al analizar su crecimiento y se debe considerar repetir la FNA si el nódulo aumenta de tamaño. El uso de levotiroxina para suprimir a la TSH sérica no es eficaz en disminuir el tamaño de los nódulos en poblaciones con suficiencia de yodo, y por tanto no se debe utilizar.

Las tres nuevas clasificaciones de citología introducidas por el Sistema Bethesda se relacionan con diferentes riesgos de malignidad (cuadro 405-14). Para nódulos con sospecha de citología maligna, se recomienda la cirugía después de la valoración ecográfica de los ganglios cervicales.

Las opciones que se revisan con el paciente son: 1) lobectomía con el congelamiento de los cortes durante la cirugía; 2) tiroidectomía casi total, y 3) análisis de mutaciones principalmente *BRAF V600E*, que es virtualmente diagnóstica de PTC, y se requiere cirugía bilateral de tiroides más que unilateral.

Por otra parte, la mayoría de los nódulos con AUS/FLUS y los resultados de citología de neoplasia folicular son benignos; sólo 10 a 30% son malignos. El enfoque tradicional para estos pacientes es lobectomía diagnóstica para diagnóstico histopatológico. Por tanto, hasta 85% de los pacientes se opera por nódulos benignos. Una prueba molecular nueva de alta sensibilidad (casi de 90%) que utiliza tecnología de perfiles de expresión génica puede reducir las cirugías innecesarias en estos dos grupos. En un estudio multicéntrico con más de 265 de tales nódulos, un clasificador de expresión génica negativa disminuyó el riesgo de malignidad a cerca de 6%, llevando a recomendaciones clínicas de seguimiento más que de cirugía. La valoración de un nódulo tiroideo provoca estrés a la mayoría de los pacientes. Aunque no lo verbalicen, les preocupa la posibilidad de que se trate de un cáncer de tiroides. Por tanto, vale la pena explicar al paciente los pasos diagnósticos y tranquilizarlo cuando no se encuentre una neoplasia maligna. Cuando se identifique una lesión sospechosa o un cáncer de tiroides, debe explicársele que el pronóstico por lo general es favorable e informarle de las distintas opciones terapéuticas disponibles.

CUADRO 405-14 Clasificación Bethesda para citología tiroidea

Categoría diagnóstica	Riesgo de malignidad
No diagnóstica o no satisfactoria	1-5%
Benigna	2-4%
Atipia o lesión folicular de significado indeterminado (AUS/FLUS)	15-20%
Neoplasia folicular	20-30%
Sospechoso de malignidad	60-75%
Cáncer	97-100%

406 Trastornos de la corteza suprarrenal

Wiebke Arlt

La corteza suprarrenal produce tres clases principales de hormonas corticosteroides: 1) glucocorticoides (p. ej., cortisol), 2) mineralocorticoides (p. ej., aldosterona) y 3) precursores de andrógenos suprarrenales (p. ej., dehidroepiandrosterona, DHEA) (**fig. 406-1**). Los glucocorticoides y los mineralocorticoides actúan a través de receptores nucleares específicos para regular eventos de respuesta a la tensión fisiológica, así como la presión arterial y el equilibrio electrolítico. Los precursores de los andrógenos suprarrenales son biotransformados en las gónadas y en las células efectoras (blanco) periféricas a esteroides sexuales, que actúan a través de los receptores nucleares de los andrógenos y los estrógenos.

Las enfermedades de la corteza suprarrenal se caracterizan por deficiencia o exceso de una o más de las tres principales clases de corticosteroides. La deficiencia hormonal puede ser resultado de alteraciones hereditarias en las glándulas o en las enzimas o por la destrucción de la glándula hipofisaria o de las suprarrenales por enfermedades autoinmunitarias, infección, infarto o por eventos yatrógenos como cirugía o supresión hormonal. Por lo general, el exceso de hormonas es el resultado de neoplasias, que incrementan la producción de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) por las células hipofisarias o neuroendocrinas (ACTH ectópica) o bien, por la producción incrementada de glucocorticoides o mineralocorticoides por nódulos suprarrenales. Estos nódulos se identifican cada vez con mayor frecuencia de manera incidental durante los estudios de imagen abdominal realizados por otras causas.

ANATOMÍA Y DESARROLLO DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL

Las glándulas suprarrenales normales pesan de 6 a 11 g cada una, se localizan por encima de los riñones y tienen su propio suministro sanguíneo. La sangre arterial fluye inicialmente a la región subcapsular y pasa desde la zona glomerulosa cortical externa a través de la zona fasciculada intermedia, a la zona reticular interna y finalmente a la médula suprarrenal. La vena suprarrenal derecha drena directamente en la vena cava, mientras que la vena suprarrenal izquierda lo hace en la vena renal izquierda.

Durante el desarrollo embrionario temprano, las glándulas suprarrenales se originan de la cresta urogenital y posteriormente se separan de las gónadas y de los riñones, aproximadamente en la sexta semana de gestación. Al mismo tiempo de la diferenciación sexual (de la séptima a la novena semanas de gestación, véase **capítulo 410**), la corteza suprarrenal comienza a producir cortisol y DHEA, el precursor de esteroides sexuales suprarrenales. Los receptores nucleares huérfanos SF1 (*steroidogenic factor* 1, codificado por el gen *NR5A1*) y DAX1 (*dosage-sensitive sex reversal gene* 1, codificado por el gen *NR0B1*), entre otros, desempeñan una función

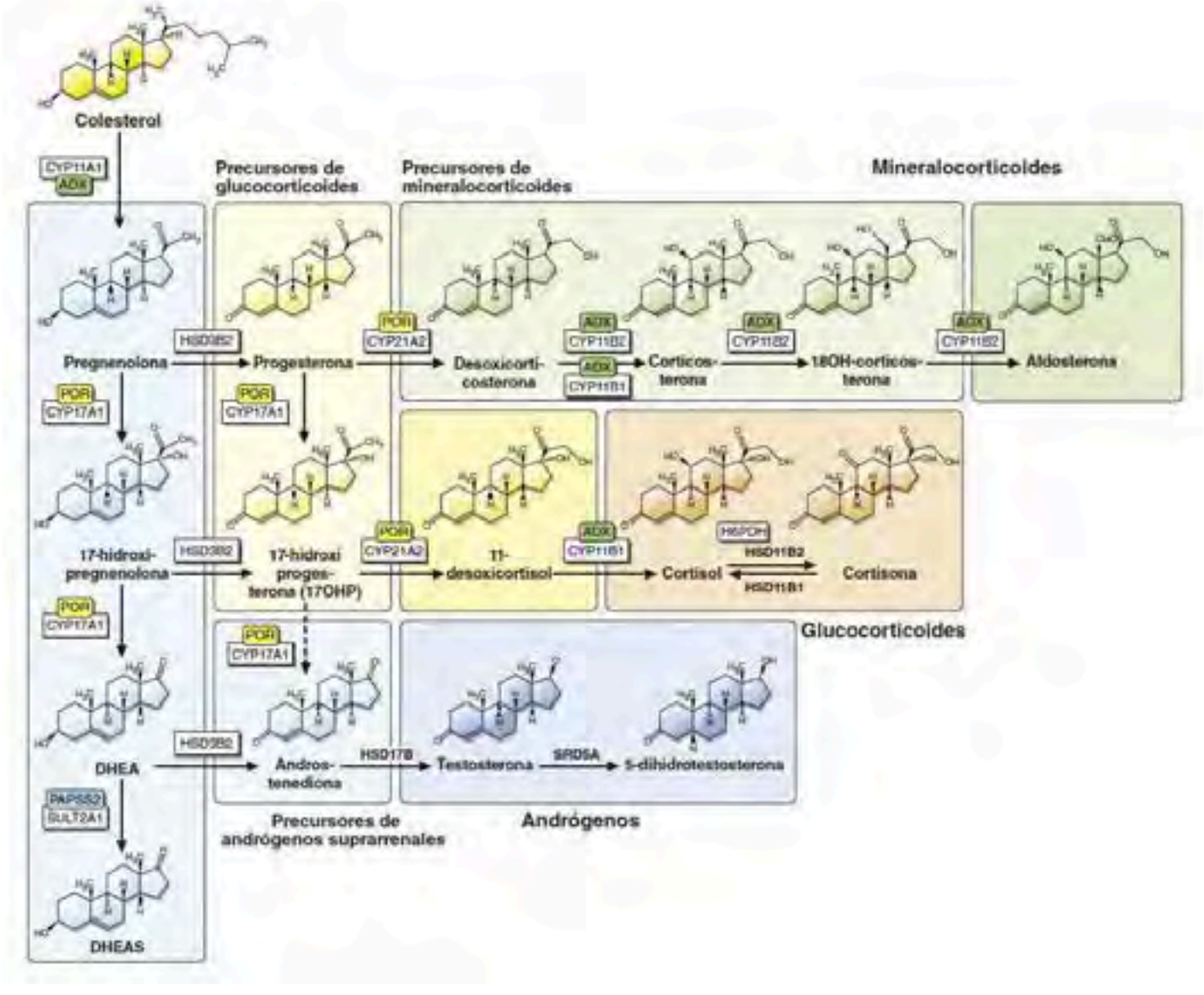


FIGURA 406-1. Esteroidogénesis suprarrenal. ADX, adrenodoxina; CYP11A1, enzima de desdoblamiento de la cadena lateral; CYP11B1, 11β-hidroxilasa; CYP11B2, aldosterona sintasa; CYP17A1, 17α-hidroxilasa/17,20 desmolasa o liasa; CYP21A2, 21 hidroxilasa; DHEA, dehidroepiandrosterona; DHEAS, sulfato de dehidroepiandrosterona; H6PDH, hexosa-6-fosfato deshidrogenasa; HSD11B1, 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1; HSD11B2, 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2; HSD17B, 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa; HSD3B2, 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2; PAPSS2, PAPS sintasa tipo 2. POR, P450 oxidorreductasa; SRD5A, 5α-reductasa; SULT2A1, DHEA sulfotransferasa.

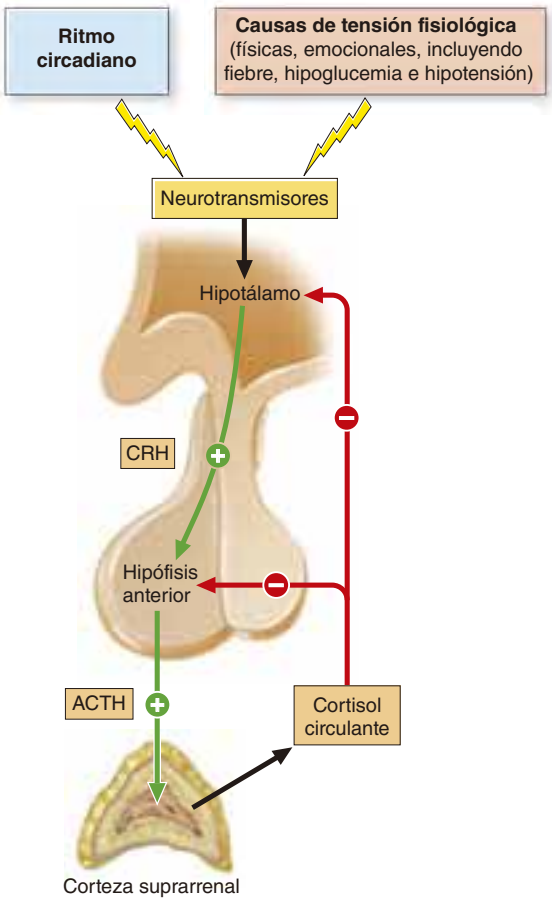


FIGURA 406-2. Regulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales (HPA). ACTH, hormona adrenocorticotrópica; CRH, hormona liberadora de corticotropina.

clave durante este periodo del desarrollo, debido a que regulan muchos genes de las glándulas suprarrenales que participan en la esteroidogénesis.

REGULACIÓN DE LA ESTEROIDOGÉNESIS

La producción de glucocorticoides y andrógenos suprarrenales está bajo control del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales (HPA, *hypothalamic-pituitary-adrenal*), mientras que los mineralocorticoides están regulados por el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA, *renin angiotensin-aldosterone*).

La síntesis de glucocorticoides está bajo control de retroalimentación inhibidora por el hipotálamo e hipófisis (fig. 406-2). La liberación hipotalámica de hormona liberadora de corticotropina (CRH, *corticotropin-releasing hormone*) ocurre en respuesta al estrés exógeno o endógeno. La CRH estimula el desdoblamiento de la proopiomelanocortina (POMC), un polipéptido de 241 aminoácidos, por acción de la convertasa 1 específica de prohormonas hipofisarias (PC1, *pituitary-specific prohormone convertase 1*), produciendo un péptido de 39 aminoácidos, la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) la cual es liberada por las células corticotropas de la hipófisis anterior. La ACTH actúa como el regulador clave de la biosíntesis de cortisol, con efectos adicionales a corto plazo sobre la biosíntesis de andrógenos suprarrenales y mineralocorticoides. La liberación de CRH y posteriormente de ACTH, ocurre de manera pulsátil al seguir un ritmo circadiano bajo el control del hipotálamo, particularmente del núcleo supraquiasmático (SCN, *suprachiasmatic nucleus*), con regulación adicional de genes específicos de cada célula controlados por el ritmo circadiano. La secreción de cortisol suprarrenal presenta un ritmo circadiano característico, que refleja el patrón de secreción de ACTH, iniciando su incremento temprano por la mañana horas antes de despertar, con picos de concentración en la mañana y bajas concentraciones en la tarde (fig. 406-3).

Las pruebas diagnósticas que valoran el eje HPA toman en consideración el hecho de que éste es regulado por retroalimentación negativa. El exceso de glucocorticoides se diagnostica utilizando una prueba de supresión con dexametasona, que es un potente glucocorticoide que suprime CRH/ACTH mediante la unión a receptores hipotalámicos e hipofisarios de glucocorticoides, y por tanto, inhibe la biosíntesis del cortisol endógeno. En el capítulo 403 se describen distintas versiones de la prueba de supresión con dexametasona. Si la producción de cortisol es autónoma (p. ej., un nódulo suprarrenal), la ACTH ya se encuentra suprimida y la dexametasona tiene poco efecto adicional. Si la producción de cortisol es controlada por un adenoma hipofisario productor de ACTH, la supresión con dexametasona no es eficaz a dosis bajas, sin embargo, por lo general induce supresión con dosis altas. Si la producción de cortisol es controlada por una fuente ectópica de ACTH, los tumores son habitualmente resistentes a la supresión con dexametasona. Por tanto, esta prueba es útil para establecer el diagnóstico de síndrome de Cushing y para apoyar con el diagnóstico diferencial de exceso de cortisol.

En cambio, para valorar la deficiencia de glucocorticoides, se utiliza la ACTH para estimular la producción de cortisol. El péptido ACTH contiene 39 aminoácidos, pero los primeros 24 son suficientes para producir una respuesta fisiológica. La prueba estándar de estimulación con ACTH incluye la administración de cosintropina (ACTH 1-24), 0.25 mg IM o IV y la obtención de muestras sanguíneas a los 0, 30 y 60 minutos para cuantificar cortisol. Una respuesta normal se define como una concentración de cortisol >20 µg/100 mL (>550 nmol/L), 30 a 60 min después de la estimulación con cosintropina. Se ha recomendado una versión de esta prueba pero con una dosis baja (1 µg de cosintropina IV); sin embargo, no tiene un valor diagnóstico superior y es más complicada de llevar a cabo. También se puede utilizar una prueba de tolerancia a la insulina (ITT, *insulin-tolerance test*) para valorar la función suprarrenal. Ésta consiste en la inyección de insulina para inducir hipoglucemia, que representa una fuerte señal de tensión fisiológica, la cual desencadena la liberación de CRH hipotalámica y la activación de todo el eje HPA. La ITT incluye la administración de insulina regular 0.1 U/kg IV (la dosis debe ser menor si es probable que el paciente presente hipopituitarismo) y la recolección de muestras sanguíneas a los 0, 30, 60 y 120 minutos para cuantificar glucosa, cortisol y hormona de crecimiento (GH, *growth hormone*), si también se valora el eje de GH. La glucosa oral o IV se administra después de que el paciente alcanza la hipoglucemia sintomática (glucosa generalmente <40 mg/100 mL). Una respuesta normal se define como concentraciones de cortisol >20 µg/100 mL y de GH >5.1 µg/L. La ITT requiere de una cuidadosa vigilancia médica y de cuantificaciones secuenciales de glucosa. Está contraindicada en pacientes con enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular o crisis convulsivas, lo que ha llevado a que la prueba corta con cosintropina sea la prueba de primera línea más frecuentemente aceptada.

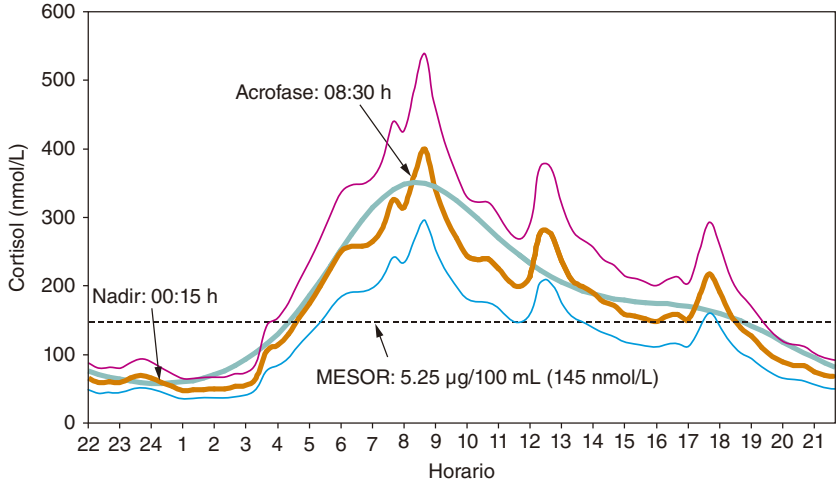


FIGURA 406-3. Ritmo circadiano fisiológico del cortisol. Las concentraciones circulantes de cortisol (media geométrica ± desviación estándar de los valores y ajuste cosinor) disminuyen por debajo de la media ajustada al ritmo (MESOR) en las primeras horas de la tarde, con concentraciones nadir alrededor de la media noche y un incremento en las primeras horas de la mañana; las concentraciones máximas se observan aproximadamente a las 08:30 a.m. (acrofase). *(Modificado de Debono M et al.: Modified-release hydrocortisone to provide circadian cortisol profiles. J Clin Endocrinol Metab 94:1548, 2009.)*

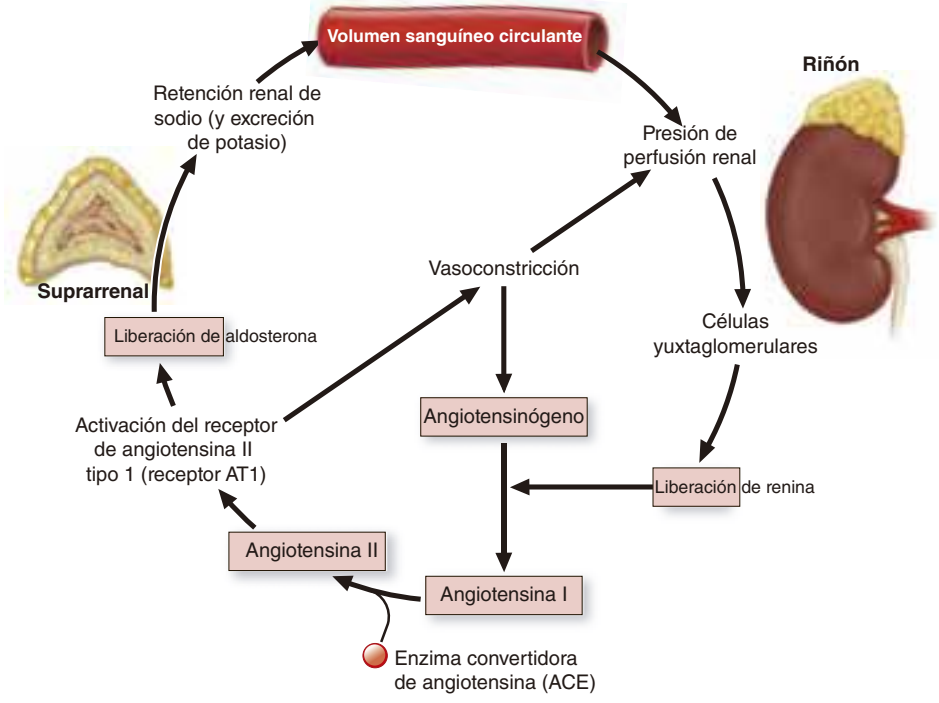


FIGURA 406-4. Regulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA).

La producción de mineralocorticoides está controlada por el sistema RAA, que inicia con la liberación de renina de las células yuxtaglomerulares en el riñón, lo que resulta en el desdoblamiento de angiotensinógeno en angiotensina I en el hígado (fig. 406-4). La enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin converting enzyme*) desdobla la angiotensina I en angiotensina II, que se une y activa al receptor tipo 1 de angiotensina II (receptor AT1), lo que ocasiona un incremento en la producción de aldosterona y vasoconstricción. La aldosterona aumenta la retención de sodio y la excreción de potasio, e incrementa la presión de perfusión arterial, que a su vez regula la liberación de renina. Debido a que la biosíntesis de mineralocorticoides principalmente se encuentra bajo control del sistema RAA, el daño hipotalámico-hipofisario no influye de manera significativa en la capacidad de las suprarrenales para biosintetizar aldosterona.

De manera similar al eje HPA, la valoración del sistema RAA se puede utilizar para fines diagnósticos. Si está presente un exceso de mineralocorticoides, hay una regulación descendente de renina plasmática como mecanismo contrarregulador (ver más adelante las pruebas diagnósticas). En cambio, en la deficiencia de mineralocorticoides, la renina plasmática está marcadamente incrementada. De manera fisiológica, una carga oral o IV de sodio suprime la secreción de aldosterona, una respuesta que se encuentra atenuada o ausente en pacientes con producción autónoma de mineralocorticoides.

BIOSÍNTESIS, METABOLISMO Y ACCIÓN DE HORMONAS ESTEROIDEAS

La estimulación de ACTH es necesaria para el inicio de la esteroidogénesis. El receptor MC2R (*melanocortin 2 receptor*) de ACTH, interactúa con la proteína accesoria MC2R denominada MRAP, y el complejo es transportado a la membrana de la célula corticosuprarrenal, donde se une a la ACTH (fig. 406-5). La estimulación por ACTH produce AMP cíclico (cAMP) que produce regulación ascendente de la vía de señalización de la cinasa A de proteínas (PKA, *protein kinase A*). La PKA inactiva es un tetrámero de dos subunidades reguladoras y dos catalíticas que se disocia por el cAMP en un dímero de dos subunidades reguladoras unidas al cAMP y dos subunidades catalíticas activas y libres. La activación de PKA repercute sobre la esteroidogénesis de tres maneras distintas: 1) incrementa el importe de los ésteres de colesterol; 2) aumenta la actividad de la lipasa sensible a hormonas, que desdobla los ésteres de colesterol en colesterol para así importarlos al interior de la mitocondria, y 3) incrementa la disponibilidad y la fosforilación de CREB (cAMP *response element binding*), un factor transcripcional que aumenta la transcripción de CYP11A1 y de otras enzimas necesarias para la biosíntesis de glucocorticoides.

La esteroidogénesis suprarrenal ocurre en forma específica con la zona de la glándula, con la biosíntesis de mineralocorticoides en la zona glomerulosa externa, la de glucocorticoides en la zona fasciculada y la biosíntesis de andrógenos suprarrenales en la zona reticular interna (fig. 406-1). Todas las vías de esteroidogénesis requieren la entrada de colesterol al interior de la mitocondria, un proceso que inicia por la acción de la proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda (StAR, *steroidogenic acute regulatory protein*), que transporta al colesterol de la membrana mitocondrial externa a la membrana mitocondrial interna. La mayor parte de las enzimas esteroidógenas son citocromos (CYP) P450, que se localizan en la mitocondria (enzima de escisión de la cadena lateral, CYP11A1; 11β-hidroxilasa, CYP11B1; aldosterona sintasa, CYP11B2) o en la membrana del retículo endoplásmico (17α-hidroxilasa, CYP17A1; 21 hidroxilasa, CYP21A2; aromatasa, CYP19A1). Estas enzimas necesitan donación de electrones a través de cofactores enzimáticos redox específicos, P450 oxidorreductasa (POR) y adrenodoxina/adrenodoxina reductasa (ADX/ADR) para las enzimas CYP microsomales y mitocondriales, respectivamente. Además, la deshidrogenasa de cadena corta, 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (3β-HSD2), también llamada Δ4,Δ5 isomerasa, desempeña una función clave en la esteroidogénesis suprarrenal.

La enzima que desdobla la cadena lateral de colesterol, CYP11A1, produce pregnenolona. La biosíntesis de glucocorticoides necesita de la biotransformación de pregnenolona a progesterona por medio de la 3β-HSD2, seguida de la biotransformación a 17-hidroxiprogesterona por parte de CYP17A1, la posterior hidroxilación en el carbono 21 a través de CYP21A2 y finalmente la 11β-hidroxilación por medio de CYP11B1 para producir cortisol activo (fig. 406-1). La biosíntesis de mineralocorticoides también necesita de progesterona, que al inicio es biotransformada en desoxicorticosterona por CYP21A2 y posteriormente biotransformada a través de corticosterona y 18-hidroxicorticosterona en aldosterona en tres pasos catalizados por CYP11B2. Para la biosíntesis de andrógenos suprarrenales, la pregnenolona experimenta la biotransformación por CYP17A1, que de manera excepcional cataliza dos reacciones enzimáticas. A través de su actividad 17α-hidroxilasa, CYP17A1 biotransforma pregnenolona en 17-hidroxipregnenolona, seguida de la generación del precursor universal de esteroides sexuales, la DHEA, mediante la actividad 17,20 liasa de CYP17A1. La mayor parte de la DHEA es secretada por las glándulas suprarrenales en la forma de su sulfato éster, DHEAS, producido por la DHEA sulfotransferasa (SULT2A1).

Después de su liberación de las glándulas suprarrenales, el cortisol circula en el torrente circulatorio unido principalmente a la globulina transportadora de cortisol (CBG, *cortisol-binding globulin*) y en menor grado a la albúmina, con sólo una pequeña fracción circulando libre, como hormona no unida. Se considera que el cortisol libre entra directamente a las células, sin necesitar de transporte activo. De manera adicional, en diversos tejidos periféricos efectores de la acción de glucocorticoides, como el

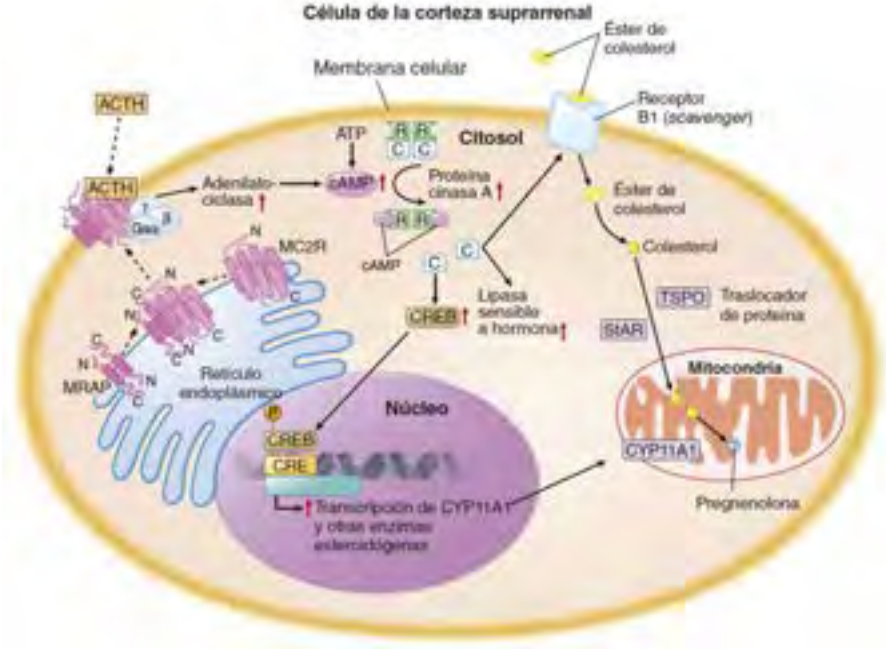


FIGURA 406-5. Efectos de ACTH sobre la esteroidogénesis suprarrenal. ACTH, hormona adrenocorticotrópica; proteína de unión; MRAP, proteína accesoria MC2R; subunidad catalítica de la cinasa A de proteínas (C; *PRKACA*); subunidad reguladora de PKA (R; *PRKAR1A*); StAR, proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda; TSPO, proteína traslocadora.

tejido adiposo, hígado, músculo y cerebro, el cortisol es producido a partir de la cortisona inactiva dentro de la célula por la enzima 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11β-HSD1) (fig. 406.6). De ese modo, la 11β-HSD1 funciona como un regulador prerreceptor de la acción de glucocorticoides, que es específico para cada tejido. Para la biotransformación de cortisona inactiva a cortisol activo, la 11β-HSD1 necesita de dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina [NADPH (en su forma reducida)], el cual es proporcionado por la enzima hexosa-6-fosfato deshidrogenasa (H6PDH). De la misma forma que el dominio catalítico de 11β-HSD1, la H6PDH se localiza en la luz del retículo endoplásmico y biotransforma glucosa-6-fosfato (G6P, *glucose-6-phosphate*) en 6-fosfogluconato (6PGL, 6-*phosphogluconate*), de ese modo regenera el NADP+ en NADPH, que dirige la activación del cortisol a partir de cortisona, a través de 11β-HSD1.

En el citosol de células efectoras, el cortisol se une y activa al receptor de glucocorticoides (GR, *glucocorticoid receptor*), lo que da como resultado la disociación de las proteínas de choque térmico (HSP, *heat shock protein*) del receptor y la subsecuente dimerización (fig. 406-6).

Los dímeros del GR unidos al cortisol se traslocan al núcleo y activan a los elementos de respuesta de glucocorticoides (GRE, *glucocorticoid response element*) en la secuencia de DNA, de esta manera aumentan la transcripción de los genes regulados por glucocorticoides (*transactivación* de GR). Sin embargo, el GR unido al cortisol también puede formar heterodímeros con factores de transcripción como AP-1 o NF-κB, lo que da como resultado la transrepresión de genes proinflamatorios, un mecanismo de gran importancia para la acción antiinflamatoria de los glucocorticoides. Es importante destacar que la corticosterona también tiene actividad glucocorticoide, aunque mucho más leve que el cortisol mismo. Sin embargo,

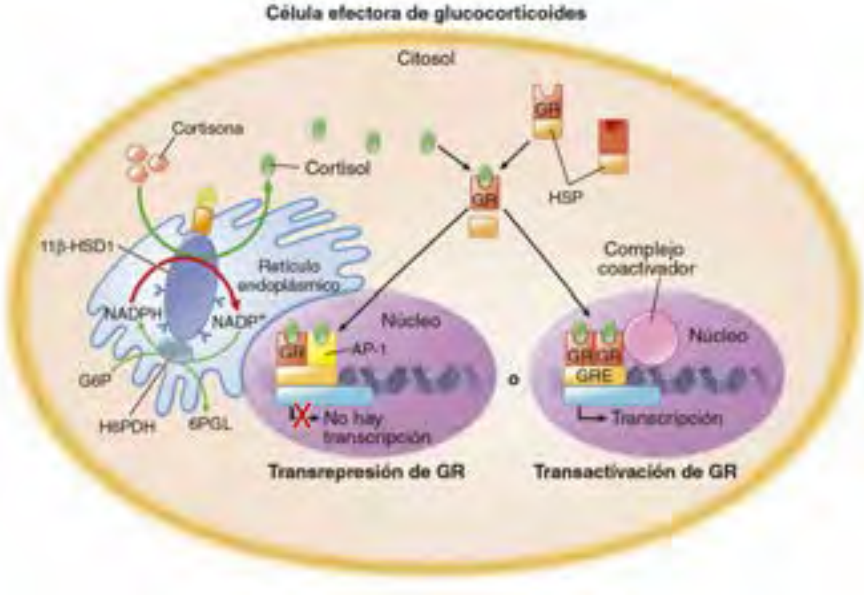


FIGURA 406-6. Activación del prerreceptor de cortisol y acción del receptor de glucocorticoides (GR). AP-1, proteína activadora 1; G6P, glucosa-6-fosfato; GRE, elementos de respuesta a glucocorticoides; HSP, proteínas de choque térmico; NADPH, dinucleótido fosfato de nicotinamida y adenina (forma reducida); 6PGL, 6-fosfogluconato.

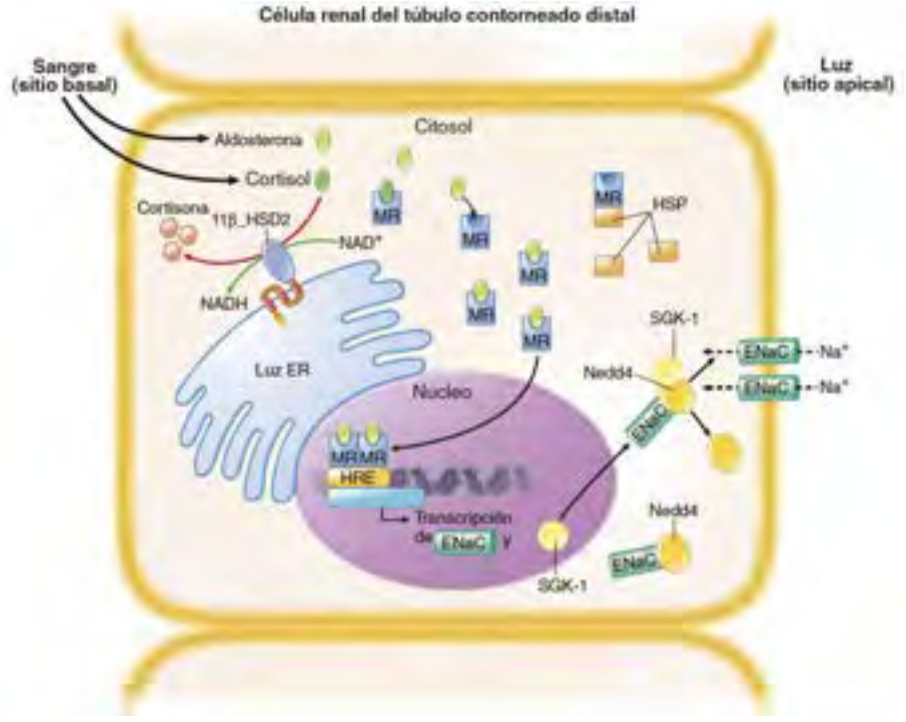


FIGURA 406-7. Inactivación del prerreceptor de cortisol y acción del receptor de mineralocorticoides. ENaC, conductos de sodio de epitelio; NADH, deshidrogenasa del dinucleótido de nicotinamida y adenina; SGK-1,cinasa 1 inducible por glucocorticoides séricos.

en los roedores la corticosterona es el principal glucocorticoide y en pacientes con deficiencia de 17-hidroxilasa, la falta de cortisol puede ser compensada por las elevadas concentraciones de corticosterona que se acumulan como consecuencia del bloqueo enzimático.

El cortisol es biotransformado a corticosterona por la enzima microsomal 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11β-HSD2) **(fig. 406-7)**, principalmente en el riñón, pero también en el colon, glándulas salivales y otros tejidos efectores. El cortisol y la aldosterona se unen al receptor de mineralocorticoides (MR, *mineralocorticoid receptor*) con igual afinidad; sin embargo, el cortisol circula por el torrente circulatorio a una concentración casi 100 veces superior. Por tanto, sólo la transformación rápida de cortisol a cortisona por la 11β-HSD2 previene la activación del MR por el exceso de cortisol, de esta manera actúa como un modulador de la vía del MR en forma específica para el tejido. Además del cortisol y la aldosterona, la desoxicorticosterona (DOC) (fig. 406-1) también tiene actividad mineralocorticoide. La acumulación de DOC debida a deficiencia de 11β-hidroxilasa o por la producción excesiva relacionada con un tumor, puede dar como resultado el exceso de mineralocorticoides.

La biosíntesis de aldosterona en las células de la zona glomerulosa suprarrenal es dirigida por la enzima aldosterona sintasa (CYP11B2). La unión del angiotensinógeno II al receptor AT1 ocasiona despolarización de la membrana de la célula glomerulosa incrementando el sodio intracelular a través de la inhibición de las enzimas sodio/potasio (Na^+/K^+) ATPasa, así como de los conductos del potasio. Esto motiva un incremento del calcio celular al abrir los conductos del calcio dependientes de voltaje o la inhibición de las enzimas calcio (Ca^{2+}) ATPasa. En consecuencia, se desencadena la vía de señalización del calcio, lo que resulta en la regulación positiva de la transcripción de CYP11B2 **(fig. 406-8)**.

De manera análoga a la acción del cortisol a través del GR, la aldosterona (o el cortisol) se une al MR en la célula del túbulo renal y disocia al complejo HSP-receptor, lo que permite la homodimerización del MR y la traslocación de la hormona unida al dímero MR hacia el núcleo (fig. 406-7). El receptor de mineralocorticoides activado aumenta la transcripción del conducto epitelial del sodio (ENaC, *epithelial sodium channel*) y de la cinasa 1 inducible por glucocorticoides en suero (SGK-1, *serum glucocorticoid inducible kinase* 1). En el citosol, la interacción de ENaC con Nedd4 previene la expresión del ENaC en la superficie celular. Sin embargo, la SGK-1 fosforila los residuos de serina en la proteína Nedd4, reduce la interacción entre Nedd4 y ENaC, y en consecuencia aumenta el tráfico ENaC a la superficie celular, donde media la retención de sodio.

SÍNDROME DE CUSHING

(Véase también el cap. 403) Este síndrome refleja una constelación de características clínicas que son resultado de la exposición crónica al exceso de glucocorticoides de cualquier causa. La enfermedad puede ser dependiente de ACTH (p. ej., adenoma hipofisario corticotrofo, secreción ectópica de ACTH por tumores no hipofisarios) o independiente de ACTH (p. ej., adenoma corticosuprarrenal, carcinoma corticosuprarrenal, hiperplasia suprarrenal nodular), así como yatrógena (p. ej., administración de glucocorticoides exógenos para tratar diversas enfermedades inflamatorias). El término *enfermedad de Cushing* se refiere específicamente al síndrome de Cushing ocasionado por un adenoma hipofisario corticotrofo.

Epidemiología En general, se considera que el síndrome de Cushing es una enfermedad poco común, que se presenta con una incidencia de 1 a 2 por 100 000 habitantes por año. Sin embargo, se ha debatido si el exceso leve de cortisol pudiera ser más prevalente en pacientes con varias características de Cushing, como obesidad centrípeta, diabetes tipo 2 y fracturas vertebrales osteoporóticas, reconociendo que éstas son relativamente inespecíficas y comunes en la población.

En la gran mayoría de pacientes, el síndrome de Cushing es ocasionado por un adenoma corticotrofo productor de ACTH de la hipófisis **(cuadro 406-1)**, como fue descrito inicialmente en 1912 por Harvey Cushing. La enfermedad de Cushing afecta con más frecuencia a las mujeres, con la excepción de los casos prepuberales, donde es más común en jóvenes. En cambio, el síndrome de secreción ectópica de ACTH se identifica con más frecuencia en varones. Solamente 10% de los pacientes con síndrome de Cushing tiene una causa suprarrenal primaria de su enfermedad (p. ej., producción autónoma de cortisol independiente de ACTH) y la mayoría de estos pacientes son mujeres. De manera global, la causa más común de síndrome de Cushing es el uso médico de glucocorticoides para inmunodepresión o para el tratamiento de enfermedades inflamatorias.

Etiología En al menos 90% de los pacientes con enfermedad de Cushing, el exceso de ACTH es ocasionado por un microadenoma hipofisario corticotrofo, con frecuencia de tan sólo pocos milímetros de diámetro. Los macroadenomas hipofisarios (p. ej., tumores >1 cm de tamaño), se identifican solamente en 5 a 10% de los pacientes. Los adenomas hipofisarios corticotrofos por lo general ocurren en forma esporádica, sin embargo, en raras ocasiones se pueden identificar en el contexto de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1, *multiple endocrine neoplasia type* 1) **(cap. 408)**.

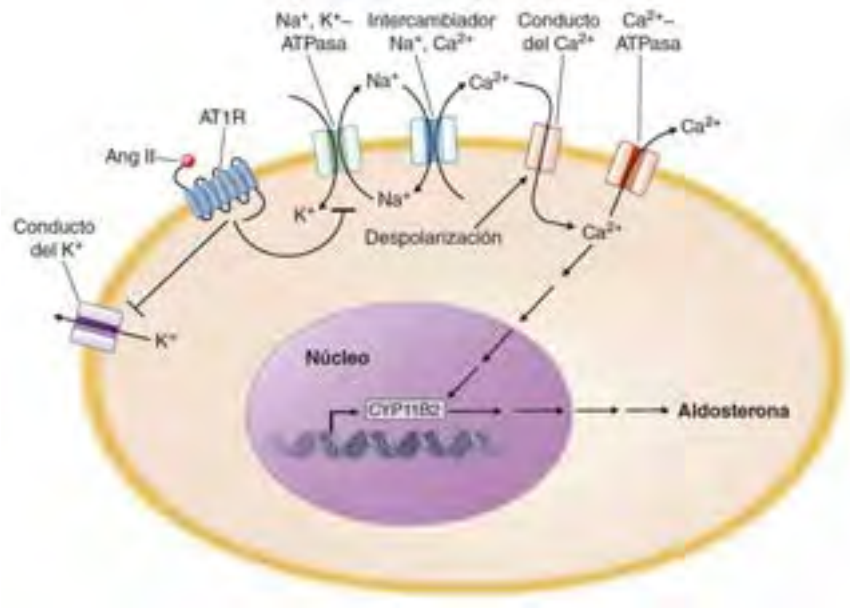


FIGURA 406-8. Regulación de la biosíntesis de aldosterona suprarrenal. AngII, angiotensina II; AT1R, receptor tipo 1 de angiotensina II; CYP11B2, aldosterona sintasa. *(Adaptado de F Beuschlein: Regulation of aldosterone secretion: from physiology to disease. Eur J Endocrinol 168:R85, 2013.)*

La producción ectópica de ACTH es ocasionada predominantemente por tumores carcinoides ocultos, con mayor frecuencia en el pulmón, pero también se pueden localizar en el timo o en el páncreas. A causa de su tamaño pequeño, estos tumores con frecuencia son difíciles de localizar. El cáncer pulmonar microcítico avanzado puede ocasionar producción ectópica de ACTH. En casos raros, la producción de CRH, ACTH o ambas, se origina de un carcinoma medular de tiroides o de un feocromocitoma, el último de ellos secretando catecolaminas y ACTH en forma simultánea.

La mayoría de pacientes con exceso de cortisol independiente de ACTH alberga un adenoma suprarrenal productor de cortisol; se han identificado mutaciones intratumorales como causa de la enfermedad en 40% de estos tumores, por ejemplo, mutaciones somáticas en la subunidad catalítica de PKA (PRKACA). Los carcinomas corticosuprarrenales también pueden ocasionar enfermedad independiente de ACTH y con frecuencia son de gran tamaño, produciendo en exceso varias clases de corticosteroides.

Una causa rara pero notable de hipercortisolismo suprarrenal es la hiperplasia macronodular suprarrenal con bajas concentraciones de ACTH, pero con evidencia de estimulación autocrina en la producción de cortisol mediante la generación de ACTH intrasuprarrenal. Estos nódulos hiperplásicos también se caracterizan por la expresión ectópica de receptores acoplados a proteína G que no se encuentran normalmente en la glándula suprarrenal, incluyendo receptores para hormona luteinizante, vasopresina, serotonina, interleucina-1, catecolaminas o péptido inhibidor gástrico (GIP, *gastric inhibitory peptide*), la causa de síndrome de Cushing dependiente de alimentos. La activación de estos receptores da como resultado el estímulo de la señalización de PKA, como ocurre de manera fisiológica con la ACTH, con el incremento subsecuente de la producción de cortisol. Se ha identificado una combinación de mutaciones somáticas y de línea germinal en el gen supresor tumoral *ARMC5* como causa prevalente de enfermedad de Cushing debida a hiperplasia suprarrenal macronodular. Las mutaciones de línea germinal en la subunidad catalítica de PRKACA representan una causa poco frecuente de hiperplasia suprarrenal macronodular asociada con exceso de cortisol.

Las mutaciones en la subunidad reguladora de PKA (PRKAR1A) se identifican en pacientes con enfermedad suprarrenal nodular pigmentada primaria (PPNAD, *primary pigmented nodular adrenal disease*) como parte del *complejo de Carney*, una neoplasia múltiple autosómica dominante, asociada con mixomas cardiacos, hiperlentiginosis, tumores de células de Sertoli y PPNAD. La PPNAD se puede presentar como hiperplasia micronodular, macronodular o ambas. Las fosfodiesterasas influyen en el cAMP intracelular y por tanto pueden determinar la activación de PKA. Se han identificado mutaciones en PDE11A y PDE8B en pacientes con hiperplasia suprarrenal bilateral y Cushing con o sin evidencia de PPNAD.

Otra causa poco frecuente de síndrome de Cushing independiente de ACTH es el síndrome de McCune-Albright, que también se asocia con displasia fibrosa poliostótica, manchas unilaterales café con leche y pubertad precoz. El *síndrome de McCune-Albright* es ocasionado por mutaciones activadoras en la subunidad 1 de la proteína G estimuladora alfa GNAS-1 (*guanine nucleotide binding protein alpha stimulating activity polypeptide 1*), mismas que se han identificado en la hiperplasia macronodular bilateral sin otras características de McCune-Albright y en situaciones poco frecuentes en los adenomas suprarrenales aislados productores de cortisol (cuadro 406-1; cap. 426e).

CUADRO 406-1 Causas del síndrome de Cushing

Causas del síndrome de Cushing	Razón mujer:varón	%
Dependiente de ACTH		90
Enfermedad de Cushing (= adenoma hipofisario productor de ACTH)	4:1	75
Síndrome de secreción ectópica de ACTH (por secreción de ACTH por tumores carcinoides de páncreas o bronquios, cáncer pulmonar microcítico, carcinoma medular de tiroides, feocromocitoma y otros)	1:1	15
Independiente de ACTH	4:1	10
Adenoma corticosuprarrenal		5-10
Carcinoma corticosuprarrenal		1
Causas poco frecuentes: hiperplasia suprarrenal macronodular, enfermedad suprarrenal nodular pigmentada primaria (micronodular, macronodular, o ambas); síndrome de McCune-Albright		<1

Abreviatura: ACTH, corticotropina.

Manifestaciones clínicas Los glucocorticoides afectan casi todas las células del cuerpo y por tanto los signos de exceso de cortisol afectan múltiples sistemas fisiológicos (cuadro 406-2), con la activación de la gluconeogénesis, la lipólisis y el catabolismo de las proteínas, lo que determina las características más prominentes del cuadro. Además, el exceso de la secreción de glucocorticoides sobrepasa la capacidad de 11β-HSD2 para transformar con rapidez el cortisol a cortisona en el riñón, de este modo realiza acciones mineralocorticoides, manifestadas como hipertensión diastólica, hipopotasemia y edema. El exceso de glucocorticoides también interfiere con los sistemas regulatorios centrales, ocasionando la supresión

CUADRO 406-2 Signos y síntomas de síndrome de Cushing

Sistema o compartimiento corporal	Signos y síntomas
Grasa corporal	Ganancia de peso, obesidad central, cara redonda, tejido adiposo en la parte posterior del cuello (jiba de búfalo)
Piel	Rubicundez facial, piel delgada y brillante, hematomas fáciles, estrías amplias y púrpuras, acné, hirsutismo
Hueso	Osteopenia, osteoporosis (fracturas vertebrales), disminución del crecimiento lineal en niños
Músculo	Debilidad, miopatía proximal (atrofia prominente de los músculos superiores de la pierna y de los glúteos, con dificultad para subir escaleras o levantarse de una silla)
Sistema cardiovascular	Hipertensión, hipopotasemia, edema, aterosclerosis
Metabolismo	Intolerancia a la glucosa/diabetes, dislipidemia
Sistema reproductivo	Disminución de la libido, en mujeres amenorrea (debida a inhibición de la liberación de gonadotropinas mediada por cortisol)
Sistema nervioso central	Irritabilidad, labilidad emocional, depresión, en ocasiones defectos cognitivos, en casos graves, psicosis paranoide
Sangre y sistema inmunitario	Susceptibilidad aumentada a las infecciones, incremento en el recuento de leucocitos, eosinopenia, hipercoagulabilidad con riesgo incrementado de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar

de gonadotropinas con el subsiguiente hipogonadismo y amenorrea, así como la inhibición del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, dando como resultado disminución de la secreción de hormona estimulante de la tiroides (TSH, *thyroid-stimulating hormone*).

La mayor parte de los signos y síntomas clínicos observados en el síndrome de Cushing son relativamente inespecíficos e incluyen características como obesidad, diabetes, hipertensión diastólica, hirsutismo y depresión, que se identifican con frecuencia en pacientes que no tienen síndrome de Cushing. Por tanto, la valoración clínica minuciosa es un aspecto importante de la valoración de los casos sospechosos. Se debe sospechar síndrome de Cushing cuando en un mismo paciente se identifican varias características clínicas, en particular cuando se encuentran características más específicas. Éstas incluyen fragilidad de la piel, con hematomas fáciles y amplios (>1 cm), estrías violáceas **(fig. 406-9)** y signos de miopatía proximal, que son más evidentes cuando el paciente intenta levantarse de una silla sin el apoyo de las manos o cuando sube escaleras. Las manifestaciones clínicas de síndrome de Cushing no difieren de manera sustancial entre las diferentes causas de Cushing. En el síndrome de secreción ectópica de ACTH, se pueden observar hiperpigmentación de los nudillos, cicatrices o áreas de la piel expuestas al aumento de fricción (fig. 406-9) y esto es ocasionado por los efectos estimuladores del exceso de ACTH y otros productos del desdoblamiento de la POMC sobre la producción de pigmentos de melanocitos. Además, los pacientes con síndrome de secreción ectópica de ACTH y algunos con carcinoma corticosuprarrenal como causa de Cushing, pueden tener un inicio más enérgico y una progresión rápida de los signos y síntomas clínicos.

Los pacientes con síndrome de Cushing pueden estar en peligro de trombosis venosa profunda, con incremento en el riesgo de embolia pulmonar por el estado de hipercoagulabilidad asociado con el síndrome de Cushing. La mayoría de los pacientes también experimenta síntomas psiquiátricos, generalmente en la forma de ansiedad o depresión, sin embargo también pueden presentarse psicosis depresiva o paranoide aguda. Aun después de la curación, la salud a largo plazo puede estar afectada por un riesgo incrementado de enfermedad cardiovascular y osteoporosis con fracturas vertebrales, dependiendo de la duración y grado de exposición al exceso significativo de cortisol.

Diagnóstico El primer paso más importante en el tratamiento es establecer el diagnóstico correcto. La mayor parte de los errores en la valoración clínica, que conducen a estudios de imagen o a cirugías innecesarias, se debe a que no se sigue el protocolo diagnóstico **(fig. 406-10)**. Este protocolo requiere establecer el diagnóstico de síndrome de Cushing más allá de cualquier duda antes de emplear cualquier prueba para el diagnóstico diferencial de la enfermedad. En un principio, después de excluir el uso de glucocorticoides exógenos como la causa de los signos y síntomas clínicos,

FIGURA 406-9. Características clínicas del síndrome de Cushing. *A.* Obsérvese la obesidad central y las marcas amplias y violáceas (***B,*** acercamiento.) ***C.*** Observe la piel delgada y brillante en un paciente anciano con síndrome de Cushing. ***D.*** Hiperpigmentación de los nudillos en un paciente con exceso ectópico de ACTH.

los casos sospechosos deben ser valorados si existen múltiples características progresivas de síndrome de Cushing, en particular características con un valor de discriminación potencialmente elevado. En los pacientes con síndrome de Cushing está indicado realizar estudios para descartar tumoraciones suprarrenales incidentales.

Se puede considerar como confirmado el diagnóstico de síndrome de Cushing cuando los resultados de varias pruebas son compatibles con dicho trastorno. Estas pruebas pueden incluir el incremento en la excreción de cortisol libre en orina de 24 h en tres muestras separadas, la falta de supresión adecuada del cortisol matutino tras una exposición de toda la noche a dexametasona y la evidencia de la pérdida del ritmo circadiano en la secreción del cortisol (fig. 406-10). Se deben excluir los factores que afectan potencialmente el resultado de estas pruebas diagnósticas, como la recolección incompleta de la orina de 24 horas o la inactivación rápida de la dexametasona a causa del consumo simultáneo de fármacos que inducen al CYP3A4 (p. ej., antiepilépticos y rifampicina). El consumo simultáneo de anticonceptivos orales que incrementa la CBG y por tanto el cortisol total, puede ocasionar falta de supresión en la prueba con dexametasona. Si se tienen dudas, la prueba debe ser repetida después de 4 a 6 semanas de haber suspendido la administración de estrógenos. Los pacientes con estado de síndrome de Cushing falso (pseudo-Cushing) (p. ej., relacionado con alcohol y aquellos con síndrome de Cushing cíclico) pueden necesitar de más pruebas para confirmar o excluir con seguridad el diagnóstico de síndrome de Cushing. De manera adicional, los análisis bioquímicos utilizados, pueden afectar los resultados de la prueba, con la especificidad representando un problema común en los análisis basados en anticuerpos para la cuantificación de cortisol libre urinario. Estos análisis han mejorado con la introducción de la espectrometría de masas en tándem de alta especificidad.

Diagnóstico diferencial La valoración de pacientes con síndrome de Cushing confirmado la hará un endocrinólogo e inicia con el diagnóstico diferencial de exceso de cortisol dependiente de ACTH e independiente de ACTH (fig. 406-10). En general, las concentraciones de ACTH en plasma están suprimidas en casos de producción autónoma de cortisol suprarrenal, como consecuencia del aumento de la retroalimentación negativa al hipotálamo y la hipófisis. En cambio, los pacientes con síndrome de Cushing dependiente de ACTH tienen ACTH normal o elevada en plasma, encontrándose muy altas concentraciones en algunos pacientes con síndrome de secreción ectópica de ACTH. Los nódulos en la hipófisis o en la

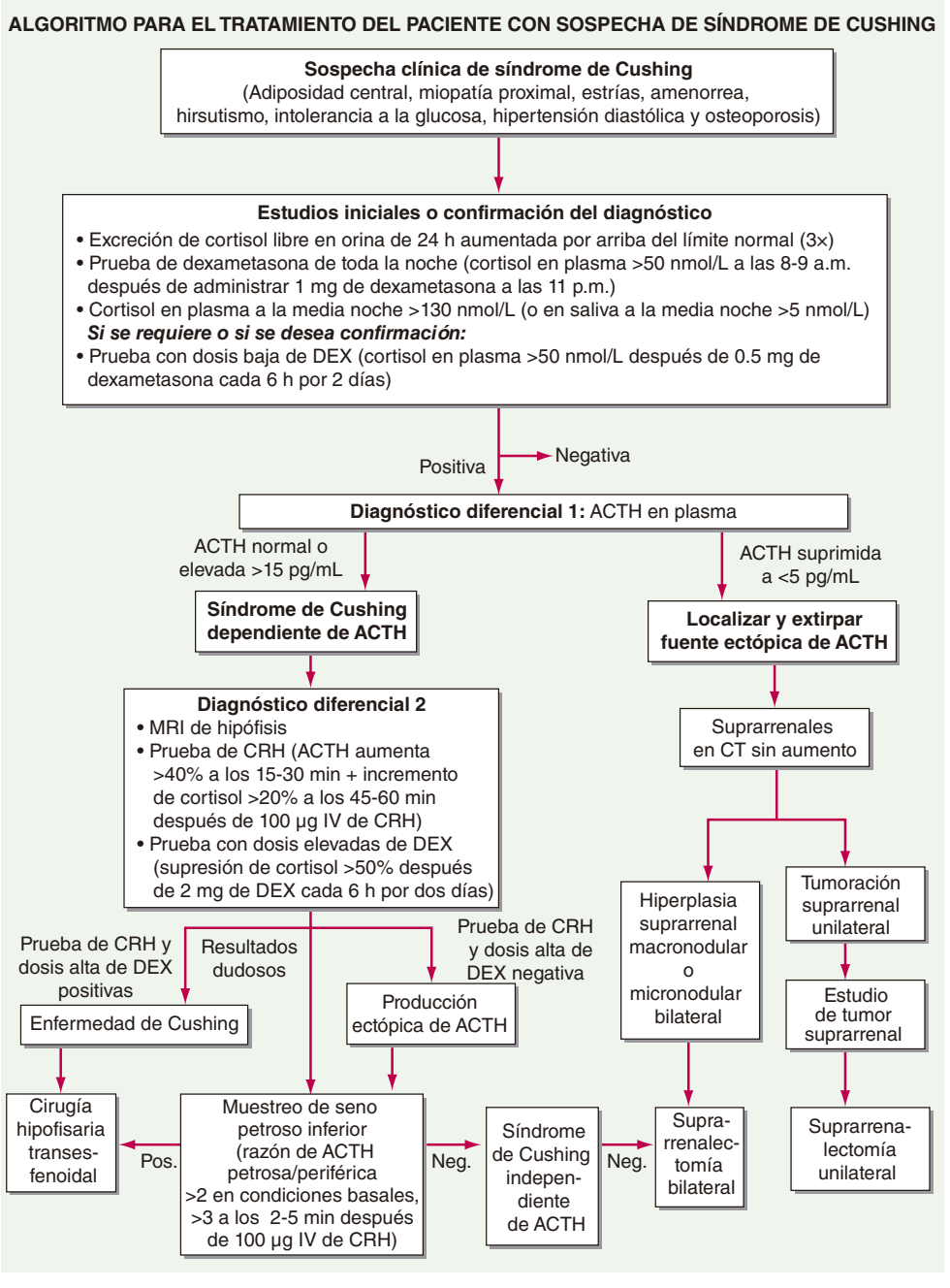


FIGURA 406-10. Tratamiento del paciente con sospecha de síndrome de Cushing. ACTH, hormona adrenocorticotrópica; CRH, hormona liberadora de corticotropina; CT, tomografía computarizada; DEX, dexametasona; MRI, imagen por resonancia magnética.

glándula suprarrenal son un hallazgo común en la población general, por lo que es importante destacar que los estudios de imagen solamente se deben utilizar después de haberse establecido el diagnóstico de exceso de cortisol dependiente o independiente de ACTH. Los estudios de imagen de las glándulas suprarrenales están indicados en pacientes con hipercortisolismo independiente de ACTH confirmado, de preferencia CT no potenciada **(fig. 406-11)**. Esto permite valorar la morfología de las suprarrenales y determinar la densidad del tumor antes del contraste en Unidades Hounsfield (HU, *Hounsfield Units*), lo cual ayuda a distinguir entre lesiones suprarrenales malignas y benignas.

La MRI de la hipófisis es el estudio preferido en el caso de hipercortisolismo dependiente de ACTH **(cap. 403)**, sin embargo, esta técnica no permite identificar alteraciones hasta en 40% de los casos porque los tumores pequeños se encuentran por debajo de la sensibilidad de detección. De manera característica, los adenomas hipofisarios corticotrofos no presentan reforzamiento en las MRI ponderadas en T1, después de la administración de gadolinio. En todos los casos confirmados de síndrome de Cushing dependiente de ACTH, se necesitan más pruebas para el diagnóstico diferencial de enfermedad de Cushing hipofisaria y síndrome de ACTH ectópico. Estas pruebas aprovechan que la mayor parte de los adenomas hipofisarios corticotrofos aún presentan características reguladoras, incluyendo la supresión residual de ACTH por altas dosis de glucocorticoides y la capacidad de respuesta a CRH. Por el contrario, las fuentes ectópicas de ACTH de manera típica son resistentes a la supresión con dexametasona y no responden a CRH (fig. 406-10).

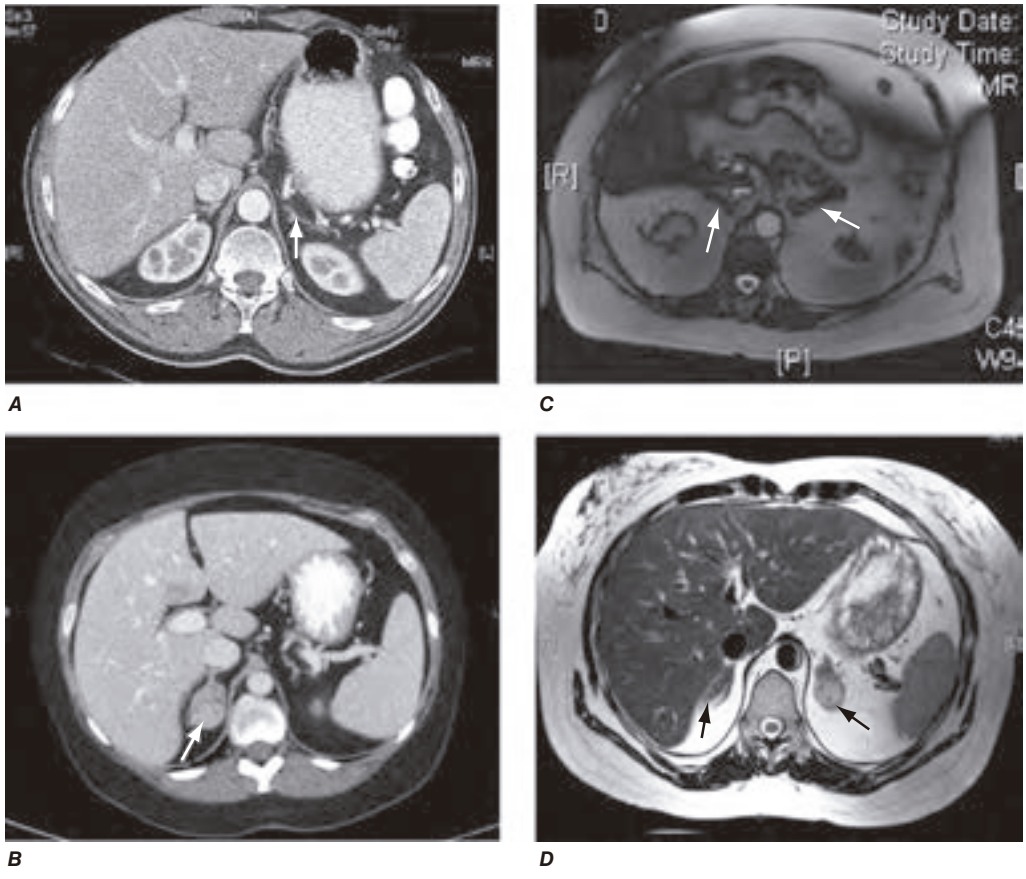
Se debe destacar que una pequeña proporción de tumores ectópicos productores de ACTH presentan respuestas dinámicas similares a los tumores hipofisarios corticotrofos. Si ambas pruebas muestran resultados discordantes o si existe alguna otra razón para dudar, el diagnóstico diferencial se puede aclarar mediante la obtención de muestras del seno petroso inferior (IPSS, *inferior petrosal sinus sampling*) de ambos lados, con la toma simultánea de muestras sanguíneas para cuantificar ACTH en el seno petroso inferior derecho e izquierdo y en sangre venosa periférica. Una razón aumentada de ACTH plasmática central/periférica >2 en condiciones basales y >3 a los 2-5 min después de la inyección de CRH, indica enfermedad de Cushing (fig. 406-10), con muy alta sensibilidad y especificidad. Se debe destacar que los resultados del IPSS no son confiables para lateralización (p. ej., predecir la localización del tumor dentro de la hipófisis), porque existe una amplia variabilidad interindividual en el drenaje venoso de la región hipofisaria. Es importante no administrar fármacos que disminuyan las concentraciones de cortisol antes de las pruebas de IPSS.

Si las pruebas diagnósticas diferenciales indican síndrome de secreción ectópica de ACTH, entonces los estudios de imagen deben incluir CT de cortes finos y de alta resolución de tórax y abdomen para explorar pulmón, timo y páncreas. Si no se identifican lesiones, se puede considerar una MRI del tórax porque los tumores carcinoides por lo general muestran alta intensidad de señal en imágenes ponderadas en T2. De manera adicional, la gammagrafía con octreótido puede ser útil en algunos casos de tumores productores de ACTH ectópica que expresan con frecuencia receptores de somatostatina. Dependiendo de la causa sospechada, a los pacientes con síndrome de secreción ectópica de ACTH se les deberían tomar muestras sanguíneas para cuantificar hormonas intestinales en ayuno, cromogranina A, calcitonina y para excluir feocromocitoma con datos bioquímicos.

TRATAMIENTO SÍNDROME DE CUSHING

El síndrome de Cushing manifiesto se asocia con un mal pronóstico si no se trata. En la enfermedad independiente de ACTH, el tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica del tumor suprarrenal. Para tumores más pequeños, se puede utilizar un acceso de mínima invasión, mientras que para tumores más grandes y en aquellos que se sospeche malignidad, se prefiere un acceso abierto.

En la enfermedad de Cushing, el tratamiento preferido es la extirpación selectiva del tumor hipofisario corticotrofo, generalmente a través de un acceso transesfenoidal. Esto da como resultado una tasa de curación de 70 a 80%, cuando se realiza por un cirujano con gran experiencia. Sin embargo, aun después de la remisión inicial luego de la cirugía, la



A C B D

FIGURA 406-11. Imágenes de glándulas suprarrenales en el síndrome de Cushing. *A.* CT de glándulas suprarrenales mostrando morfología suprarrenal normal bilateral (***flechas***). ***B.*** Imagen de CT ilustrando un adenoma corticosuprarrenal derecho (***flecha***) que ocasiona síndrome de Cushing. ***C.*** MRI mostrando hiperplasia suprarrenal bilateral por exceso de estimulación por ACTH en enfermedad de Cushing. ***D.*** MRI mostrando hiperplasia macronodular bilateral que ocasiona síndrome de Cushing.

vigilancia a largo plazo es importante porque puede ocurrir una recaída tardía en un número significativo de pacientes. Si recurre la enfermedad hipofisaria, hay varias opciones terapéuticas, incluyendo una segunda cirugía, radioterapia, radiocirugía estereotáxica y suprarrenalectomía bilateral. Estas opciones deben ser aplicadas de manera individual.

En algunos pacientes con síndrome de Cushing manifiesto y muy grave (p. ej., dificultad para controlar hipertensión hipopotasémica o psicosis aguda), puede ser necesario iniciar tratamiento médico para controlar pronto el exceso de cortisol durante el periodo previo a la cirugía. Similarmente, los pacientes con metástasis de carcinomas productores de glucocorticoides pueden requerir tratamiento con fármacos antagonistas de glucocorticoides a largo plazo. En el caso de síndrome de ACTH ectópica, en el cual el tumor no puede ser localizado, se debe ponderar con cuidado si el tratamiento farmacológico o la suprarrenalectomía bilateral es el tratamiento más adecuado, siendo el último el que facilita la cura inmediata pero con la necesidad de sustitución con corticosteroides a largo plazo. En esta situación es de suma importancia asegurar la vigilancia regular con estudios de imagen para identificar la fuente ectópica de ACTH.

La metirapona y el ketoconazol son los fármacos orales con eficacia establecida en el síndrome de Cushing. La metirapona inhibe la biosíntesis de cortisol a nivel de la 11β-hidroxilasa (fig. 406-1), mientras que el ketoconazol (un antimicótico) inhibe los pasos iniciales de la esteroidogénesis. Las dosis iniciales típicas son 500 mg tres veces al día para metirapona (dosis máxima, 6 g) y 200 mg tres veces al día para ketoconazol (dosis máxima, 1 200 mg). El mitotano, un derivado del insecticida o,p´DDD, es un fármaco suprarrenolítico que también es eficaz para reducir el cortisol. Por su perfil de efectos secundarios, se utiliza con más frecuencia en el contexto del carcinoma suprarrenal, pero el tratamiento con dosis bajas (500-1 000 mg por día) también se ha utilizado en el síndrome de Cushing benigno. En casos graves de exceso de cortisol, se puede utilizar etomidato para disminuir el cortisol. Éste se administra en goteo IV continuo en dosis bajas no anestésicas.

Después de la extirpación exitosa de un tumor productor de cortisol o ACTH, el eje HPA permanecerá suprimido. Por tanto, es necesario iniciar la sustitución con hidrocortisona al momento de la cirugía y disminuirla lentamente después de la recuperación, para permitir la adaptación fisiológica a las concentraciones normales de cortisol. Dependiendo del grado y de la duración del exceso de cortisol, el eje HPA puede necesitar de muchos meses o incluso años para recuperar su función normal.

EXCESO DE MINERALOCORTICOIDES

Epidemiología Después de la primera descripción de un paciente con un adenoma suprarrenal productor de aldosterona (*síndrome de Conn*), se pensó que el exceso de mineralocorticoides representaba una causa rara de hipertensión. Sin embargo, en estudios que valoran de manera sistemática a todos los pacientes con hipertensión, se ha identificado una prevalencia mucho mayor, en un intervalo de 5 a 12%. La prevalencia es mucho mayor cuando los pacientes son preseleccionados con base en la presencia de hipertensión hipopotasémica.

Etiología La causa más común de exceso de mineralocorticoides es el hiperaldosteronismo primario, que refleja el exceso en la producción de aldosterona por la zona glomerulosa suprarrenal. La hiperplasia micronodular bilateral es más común que los adenomas suprarrenales unilaterales **(cuadro 406-3)**. Las mutaciones somáticas en canales y enzimas responsables del incremento del flujo de sodio y calcio al interior de las células de la zona glomerulosa suprarrenal se han identificado como causas prevalentes de adenomas suprarrenales productores de aldosterona (cuadro 406-3) y, en el caso de mutaciones de línea germinal, también de aldosteronismo primario debido a hiperplasia macronodular suprarrenal bilateral. Sin embargo, la hiperplasia suprarrenal bilateral como causa de exceso de mineralocorticoides generalmente es micronodular pero además puede contener nódulos más grandes que pudieran confundirse con un adenoma unilateral. En circunstancias raras, el hiperaldosteronismo primario es producido por un carcinoma corticosuprarrenal. Se deben sospechar carcinomas en pacientes jóvenes y en aquéllos con tumores grandes, porque los adenomas benignos productores de aldosterona generalmente miden <2 cm de diámetro.

Una causa poco frecuente de exceso de aldosterona es el aldosteronismo remediable por glucocorticoides (GRA, *glucocorticoid-remediable aldosteronism*) que es producido por un gen quimérico resultado del entrecruzamiento de secuencias promotoras entre los genes *CYP11B1* y *CYP11B2* que

CUADRO 406-3 Causas del exceso de mineralocorticoides

Causas de exceso de mineralocorticoides	Mecanismo	%
Aldosteronismo primario		
Adenoma suprarrenal (síndrome de Conn)	Exceso autónomo de aldosterona ocasionado por mutaciones somáticas (intratumorales) en el conducto de potasio GIRK4 (codificado por *KCNJ5*; identificado como causa de enfermedad en 40% de los adenomas productores de aldosterona; las mutaciones poco frecuentes de línea germinal pueden ocasionar hiperplasia macronodular suprarrenal bilateral). Más causas incluyen a las mutaciones somáticas que afectan a la subunidad α de la Na^+/K^+ ATPasa (codificada por *ATP1A1*), la ATPasa 3 transportadora de calcio de membrana plasmática (codificada por *ATP2B3*) y las mutaciones somáticas o de línea germinal en *CACNA1D* que codifica al conducto de calcio Cav1.3 de compuerta de voltaje. Todas las mutaciones resultan en regulación positiva de CYP11B2 y por tanto de la biosíntesis de aldosterona	60
Hiperplasia suprarrenal bilateral (micronodular)	Exceso autónomo de aldosterona	60
Hiperaldosteronismo remediable con glucocorticoides (hiperaldosteronismo suprimible con dexametasona)	El entrecruzamiento entre los genes *CYP11B1* y *CYP11B2* ocasiona la producción de aldosterona controlada por ACTH	<1
Otras causas (raras)		<1
Síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides (AME, *apparent mineralocorticoid excess*)	Mutaciones en *HSD11B2* resultan en falta de inactivación renal de cortisol a cortisona, ocasionando una activación excesiva de MR por el cortisol	
Síndrome de Cushing	El exceso de cortisol sobrepasa la capacidad de HSD11B2 para transformar el cortisol en cortisona, en consecuencia se satura el MR	
Resistencia a glucocorticoides	La regulación ascendente de la producción de cortisol se debe a mutaciones en el GR que da como resultado la saturación del MR por cortisol	
Carcinoma corticosuprarrenal	Producción autónoma de aldosterona, exceso de DOC o ambos	
Hiperplasia suprarrenal congénita	Acumulación de DOC a causa de mutaciones en *CYP11B1* o *CYP17A1*	
Hipertensión inducida por progesterona	La progesterona actúa como un ligando anormal por mutaciones en el gen MR	
Síndrome de Liddle	Las subunidades mutantes β o γ de ENaC ocasionan la degradación disminuida de ENaC, lo que mantiene al conducto de membrana en conformación abierta por más tiempo, aumentando la acción mineralocorticoide	

Abreviaturas: ACTH, hormona adrenocorticotrópica; DOC, desoxicorticosterona; ENaC, canal epitelial de sodio; GR, receptor de glucocorticoides; HSD11B2, 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa; MR, receptor de mineralocorticoides.

participan en la biosíntesis de glucocorticoides y mineralocorticoides, respectivamente (fig. 406-1). Este reordenamiento hace que la transcripción de *CYP11B2* se encuentre bajo el control de señalización del receptor de ACTH; por ello, la producción de aldosterona es regulada por ACTH más que por renina. Los antecedentes familiares pueden ser de utilidad porque existe evidencia de transmisión dominante de la hipertensión. El identificar esta enfermedad es importante porque puede estar asociada con hipertensión de inicio temprano y con enfermedad vascular cerebral. Además, la supresión de glucocorticoides puede reducir la producción de aldosterona.

En el cuadro 406-3 se enumeran otras causas poco frecuentes de exceso de mineralocorticoides. Una causa importante es el exceso de unión y activación del receptor de mineralocorticoides por otros esteroides diferentes a la aldosterona. El cortisol actúa como un potente mineralocorticoide si escapa a la inactivación eficiente a cortisona por acción de 11β-HSD2 en el riñón (fig. 406-7). Esto puede ser ocasionado por mutaciones inactivantes en el gen *HSD11B2*, dando como resultado un síndrome de exceso aparente de mineralocorticoides (SAME, *syndrome of apparent mineralocorticoid excess*), que de manera característica se manifiesta con hipertensión hipopotasémica grave en la infancia.

Sin embargo, las mutaciones más leves pueden ocasionar hipertensión con cifras normales de potasio que se manifiesta en la etapa adulta (SAME tipo II). La inhibición de 11β-HSD2 por consumo excesivo de regaliz ("orozuz") también da como resultado hipertensión hipopotasémica, destacando la importante capacidad de biotransformación de 11β-HSD2 por el exceso de cortisol en el síndrome de Cushing. La desoxicorticosterona (DOC, *deoxycorticosterone*) también se une y activa al receptor de mineralocorticoides y puede ocasionar hipertensión si se incrementan sus concentraciones circulantes. Esto se puede originar a través de la secreción autónoma de DOC por un carcinoma corticosuprarrenal, pero también cuando la DOC se acumula como consecuencia de un bloqueo suprarrenal enzimático, como se observa en la hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de CYP11B1 (11β-hidroxilasa) o CYP17A1 (17α-hidroxilasa) (fig. 406-1). La progesterona puede ocasionar hipertensión hipopotasémica en muy escasos individuos que portan mutaciones del receptor de mineralocorticoides que aumenta la unión y activación por la progesterona; de manera fisiológica, la progesterona normalmente tiene actividad antimineralocorticoide. Finalmente, el exceso de actividad mineralocorticoide puede ser ocasionado por mutaciones en las subunidades β o γ del ENaC, interrumpiendo su interacción con Nedd4 (fig. 406-7) y de esta manera disminuye la internalización y degradación del receptor. El ENaC constitutivamente activo condiciona hipertensión hipopotasémica, dando como resultado una enfermedad autosómica dominante llamada *síndrome de Liddle*.

Manifestaciones clínicas La activación excesiva del receptor de mineralocorticoides ocasiona pérdida de potasio e incremento en la retención de sodio, causando este último la expansión del volumen extracelular y plasmático. La actividad aumentada de ENaC también ocasiona pérdida de hidrógeno que puede generar alcalosis metabólica. La aldosterona también tiene efectos directos sobre el sistema vascular, donde incrementa el remodelamiento cardiaco y disminuye la elasticidad. El exceso de aldosterona puede ocasionar daño directo al miocardio y al glomérulo renal, además del daño secundario por hipertensión sistémica.

El dato clínico distintivo del exceso de mineralocorticoides es la hipertensión hipopotasémica; el sodio en suero tiende a ser normal por la retención simultánea de líquido, que en algunos casos puede llevar a edema periférico. La hipopotasemia se puede exacerbar con el tratamiento farmacológico con tiazidas, que ocasiona la llegada de sodio al túbulo contorneado distal y de esta manera facilita la excreción de potasio. La hipopotasemia grave puede estar asociada con debilidad muscular, miopatía proximal manifiesta o aun parálisis hipopotasémica. La alcalosis grave contribuye a los calambres musculares y en casos graves puede ocasionar tetania.

Diagnóstico A la fecha, no se recomienda realizar los estudios iniciales para valorar un posible exceso de mineralocorticoides en todo paciente con hipertensión; deben reservarse para aquellos que presentan hipertensión asociada con resistencia a fármacos, hipopotasemia, tumoración suprarrenal o hipertensión antes de los 40 años de edad **(fig. 406-12)**. La prueba de detección aceptada es la cuantificación simultánea de renina y aldosterona en plasma con el cálculo posterior de la razón aldosterona:renina (ARR, *aldosterone-renin ratio*) (fig. 406-12); es necesario normalizar los resultados de potasio en suero antes de la prueba. Suspender los medicamentos antihipertensivos puede ser difícil, particularmente en pacientes con hipertensión grave. Por tanto, con fines prácticos, en primer lugar el paciente puede continuar con sus medicamentos antihipertensivos de uso común, con la excepción de que los antagonistas de los receptores de mineralocorticoides deben suspenderse al menos cuatro semanas antes de la cuantificación de la ARR. El resto de los fármacos antihipertensivos generalmente no afectan el resultado de la prueba ARR, con excepción del tratamiento con bloqueadores β que puede ocasionar resultados falsos positivos y los inhibidores de la ACE/AT1R que pueden condicionar resultados falsos negativos en casos leves **(cuadro 406-4)**.

La valoración ARR es positiva si la razón es >750 pmol/L por ng/mL/h con aldosterona aumentada o normal alta de manera simultánea (fig. 406-12). Si se basa solamente en la ARR, la probabilidad de una ARR falsa positiva es mayor cuando las concentraciones de renina son muy bajas. Las características del análisis bioquímico también son importantes. Algunos laboratorios determinan la actividad de renina en plasma mientras que otros cuantifican las concentraciones de renina plasmática. Los análisis basados en anticuerpos para la cuantificación de aldosterona en suero carecen de la confiabilidad del análisis por espectroscopia de masas en tándem, sin embargo éstos no se encuentran universalmente disponibles.

Por la falta de validación óptima, un endocrinólogo debe realizar la confirmación diagnóstica de exceso de mineralocorticoides en un paciente con resultado positivo de estudios de la ARR. El más claro es la prueba de infusión con solución salina, que consiste en administrar IV 2 L de solución salina isotónica en un periodo de 4 horas. La falta de supresión de la aldosterona por debajo de 140 pmol/L (5 ng/100 mL) indica producción autónoma de mineralocorticoides. Otras alternativas son la prueba de administración de sodio VO (300 mmol NaCl/día durante tres días) o la prueba de supresión con fludrocortisona (0.1 mg cada 6 h con 30 mmol de NaCl cada 8 horas por cuatro días); la última de ellas puede ser difícil por el riesgo de hipopotasemia grave y aumento de la hipertensión. En general, las pruebas confirmatorias no son necesarias en pacientes con hipertensión hipopotasémica manifiesta, ARR fuertemente positiva y concentraciones elevadas de aldosterona en forma simultánea.

Diagnóstico diferencial y tratamiento Tras establecer el diagnóstico de hiperaldosteronismo, el siguiente paso es realizar imágenes de las glándulas suprarrenales para valorar la causa. El método de elección son las imágenes de CT de cortes finos de la región suprarrenal, porque proporcionan una excelente visualización de la morfología suprarrenal. La CT permitirá identificar tumores grandes sospechosos de malignidad pero pudiera no identificar lesiones menores de 5 mm. Solamente es necesario diferenciar entre hiperplasia micronodular bilateral y un adenoma unilateral, si es factible y deseable una estrategia quirúrgica. En consecuencia, el muestreo selectivo de vena suprarrenal (AVS, *adrenal vein sampling*) sólo debe realizarse en individuos que podrían ser elegibles para cirugía sin lesión obvia en CT o evidencia de una lesión unilateral en pacientes mayores de 40 años, ya que estos últimos tienen una alta probabilidad de albergar por coincidencia un adenoma suprarrenal endocrino inactivo (fig. 406-12). El AVS se utiliza para comparar las concentraciones de aldosterona en la vena cava inferior y entre las venas suprarrenales derecha e izquierda. El AVS requiere de la cuantificación simultánea de cortisol, para documentar la colocación correcta del catéter en las venas suprarrenales y demostrar un gradiente de cortisol >3 entre la vena cava y cada una de las venas suprarrenales. La lateralización se confirma por una razón aldosterona/cortisol que es al menos dos veces mayor en un lado que en el otro. El AVS es un procedimiento complejo que requiere de un radiólogo intervencionista muy especializado. Aun así, puede ser difícil canalizar correctamente la vena suprarrenal derecha, lo que invalida el procedimiento. No existe acuerdo sobre si las dos venas suprarrenales deben ser cateterizadas de manera simultánea o sucesiva y si la estimulación con ACTH aumenta el valor diagnóstico de AVS.

Los pacientes <40 años con exceso confirmado de mineralocorticoides y una lesión unilateral en CT pueden ir directamente a cirugía, la cual también está indicada en pacientes con lateralización confirmada documentada por un procedimiento de AVS válido. La suprarrenalectomía laparoscópica es el acceso preferido. Los pacientes que no son elegibles para cirugía o con evidencia de hiperplasia bilateral fundamentada en CT o en AVS, deben recibir tratamiento médico (fig. 406-12), el cual también debe ser considerado antes de la cirugía para evitar hipoaldosteronismo posoperatorio y que consiste en la administración de espironolactona, un antagonista de los receptores de mineralocorticoides. Este fármaco puede iniciarse de 12.5 a 50 mg dos veces al día y titularse hasta un máximo de 400 mg al día para controlar la presión sanguínea y normalizar el potasio. Sus efectos secundarios incluyen irregularidades menstruales, disminución de la libido y ginecomastia. También se puede utilizar eplerenona, un antagonista más selectivo de los receptores de mineralocorticoides. Se inicia con 25 mg dos veces al día y puede dosificarse hasta 200 mg al día. Otro fármaco útil es la amilorida (de 5 a 10 mg dos veces al día), un antagonista de los conductos del sodio.

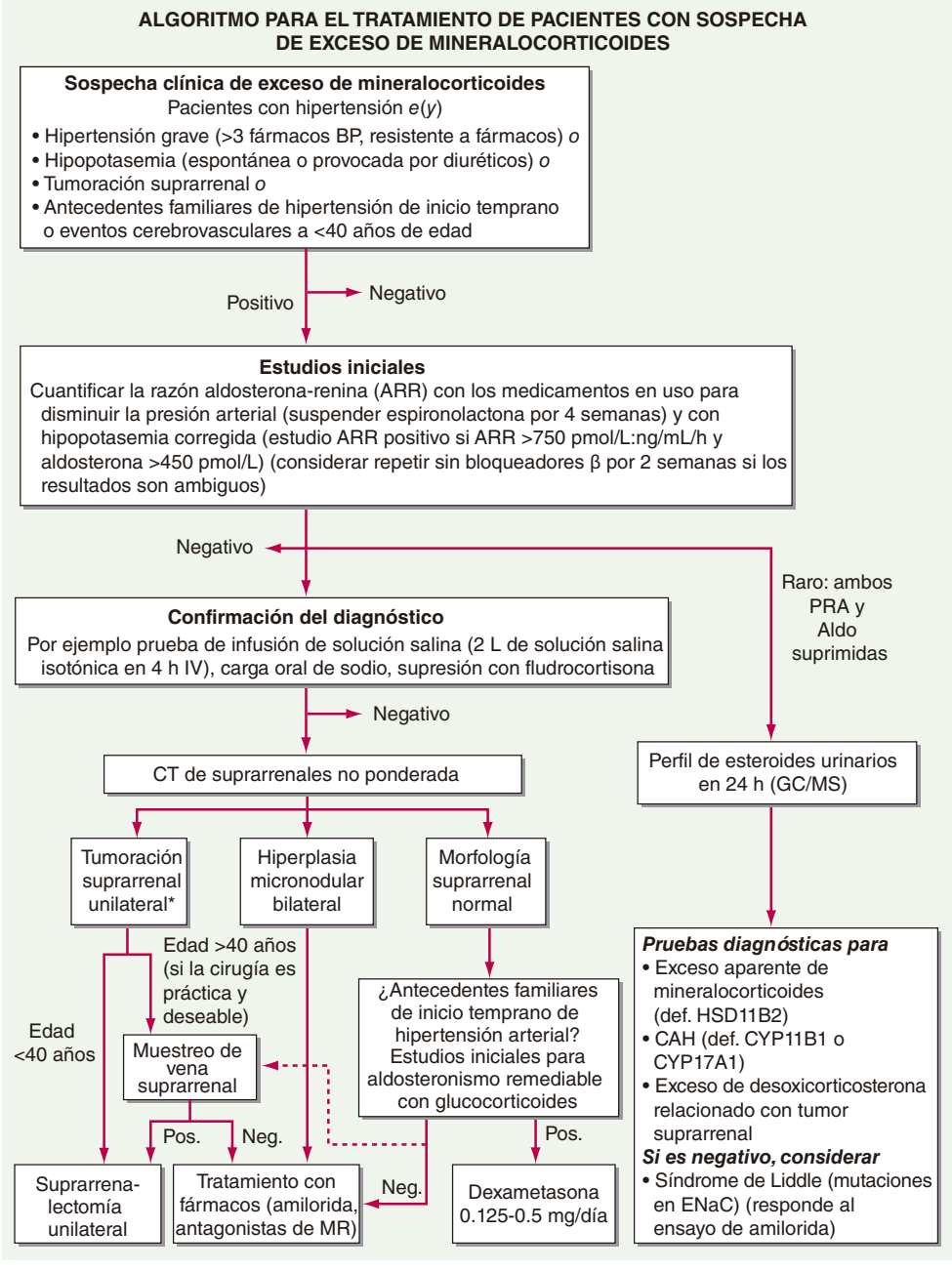


FIGURA 406-12. Tratamiento de pacientes con sospecha de exceso de mineralocorticoides. * Realizar vigilancia del tumor suprarrenal (véase fig. 406-13). BP, presión sanguínea (*blood pressure*); CAH, hiperplasia suprarrenal congénita (*congenital adrenal hyperplasia*); CT, tomografía computarizada (*computed tomography*); GC/MS, cromatografía de gases/espectrometría de masas (*gas chromatography/mass spectrometry*); PRA, actividad de renina plasmática (*plasma renin activity*).

CUADRO 406-4 Efecto de los fármacos antihipertensivos sobre la razón aldosterona/renina (ARR)

Fármaco	Efecto sobre renina	Efecto sobre aldosterona	Efecto neto sobre ARR
Bloqueadores β	↓	↑	↑
Bloqueadores α_1	→	→	→
Simpaticomiméticos α_2	→	→	→
Inhibidores de la ACE	↑	↓	↓
Antagonistas de AT1R	↑	↓	↓
Antagonistas del calcio	→	→	→
Diuréticos	(↑)	(↑)	→/(↓)

Abreviaturas: ACE, enzima convertidora de angiotensina (*angiotensin-converting enzyme*); AT1R, receptor tipo 1 de angiotensina II (*angiotensin II receptor type 1*).

El diagnóstico de GRA se debe considerar y valorar con pruebas genéticas en pacientes con morfología suprarrenal normal y antecedentes familiares de hipertensión grave de inicio temprano. El tratamiento de la GRA consiste en la administración de dexametasona, utilizando la menor dosis posible para controlar la presión arterial. Algunos pacientes también requieren de tratamiento adicional con un antagonista de MR.

El exceso de mineralocorticoides no relacionado con aldosterona se basa en demostrar la supresión de renina y aldosterona en presencia de hipertensión hipopotasémica. Esta prueba se puede llevar a cabo de manera óptima utilizando el perfil de metabolitos de esteroides urinarios mediante cromatografía de gases/espectrometría de masas (GC/MS). El incremento del cortisol libre en comparación con la razón de cortisona libre, sugiere SAME y puede tratarse con dexametasona. El perfil de esteroides por GC/MS también detecta los esteroides asociados con la deficiencia de CYP11B1 y CYP17A1 o el patrón irregular de secreción de esteroides en un carcinoma corticosuprarrenal productor de DOC (fig. 406-12). Si el perfil GC/MS es normal, se debe considerar el síndrome de Liddle que es muy sensible al tratamiento con amilorida pero que no responderá al tratamiento con antagonistas de MR, porque el defecto se debe a actividad constitutiva de ENaC.

ESTUDIO DEL PACIENTE: TUMORACIÓN SUPRARRENAL IDENTIFICADA EN FORMA INCIDENTAL

Epidemiología Son comunes las tumoraciones suprarrenales identificadas en forma incidental, en general denominadas "incidentalomas" suprarrenales, con una prevalencia de al menos 2% en población general al documentarse por CT y series de necropsias. La prevalencia incrementa con la edad; alrededor de 1% de personas a los 40 años de edad y 7% a los 70 años de edad presentan una tumoración suprarrenal.

Etiología La mayor parte de las tumoraciones suprarrenales solitarias son neoplasias monoclonales. Varios síndromes genéticos como MEN-1 (*MEN1*), MEN-2 (*RET*), complejo de Carney (*PRKAR1A*) y McCune-Albright (*GNAS1*) pueden tener tumores suprarrenales como una de sus características. En una pequeña proporción de adenomas suprarrenales esporádicos, se han identificado mutaciones somáticas en *MEN1*, *GNAS1* y *PRKAR1A*. En algunos casos esporádicos de hiperplasia corticosuprarrenal macronodular, se ha identificado expresión aberrante de receptores de membrana (receptores de péptido inhibidor gástrico, adrenérgicos α y β, hormona luteinizante, vasopresina V1 e interleucina 1).

La mayor parte de nódulos suprarrenales son adenomas suprarrenocorticales inactivos. Sin embargo, series más grandes sugieren que hasta 25% de nódulos suprarrenales tiene actividad hormonal, por un adenoma corticosuprarrenal productor de aldosterona o cortisol o por un feocromocitoma asociado con exceso de catecolaminas **(cuadro 406-5)**. El carcinoma corticosuprarrenal es poco frecuente pero es la causa de una tumoración suprarrenal en 5% de los casos. Sin embargo, una metástasis que se origina de otro tumor de tejido sólido es la causa más común de una tumoración suprarrenal maligna (cuadro 406-5).

Diagnóstico diferencial y tratamiento Los pacientes con una tumoración suprarrenal de más de 1 cm necesitan de una valoración diagnóstica que será dirigida por dos preguntas clave: 1) ¿secreta el tumor hormonas de manera autónoma que pudieran tener un efecto perjudicial en la salud? y 2) ¿La tumoración suprarrenal es benigna o maligna?

La secreción de hormonas por una tumoración suprarrenal se presenta a lo largo de un continuo, con un incremento gradual en las manifestaciones clínicas que es paralelo con las concentraciones hormonales. Un componente importante de la valoración diagnóstica **(fig. 406-13)**, es la exclusión del exceso de catecolaminas de un feocromocitoma que se origina de la médula suprarrenal. Además, se debe excluir la secreción autónoma de cortisol y aldosterona que da como resultado un síndrome de Cushing o hiperaldosteronismo primario, respectivamente. Los incidentalomas suprarrenales se asocian con menores concentraciones de secreción autónoma de cortisol y los pacientes pueden carecer de características clínicas manifiestas de síndrome de Cushing. Sin embargo, pueden presentar uno o más de los componentes del síndrome metabólico (p. ej., obesidad, diabetes tipo 2 o hipertensión). El tratamiento óptimo de estos pacientes con síndrome de Cushing leve o subclínico continúa en debate. La sobreproducción de precursores de andrógenos suprarrenales, DHEA y su sulfato, es rara y se observa con más frecuencia en el contexto del carcinoma corticosuprarrenal como concentraciones aumentadas de precursores de esteroides, como la 17-hidroxiprogesterona.

CUADRO 406-5 Clasificación de las tumoraciones suprarrenales unilaterales

Tumoración	Prevalencia aproximada (%)
Benigno	
Adenoma corticosuprarrenal	
Sin actividad endocrina	60-85
Productor de cortisol	5-10
Productor de aldosterona	2-5
Feocromocitoma	5-10
Mielolipoma suprarrenal	<1
Ganglioneuroma suprarrenal	<0.1
Hemangioma suprarrenal	<0.1
Quiste suprarrenal	<1
Hematoma suprarrenal/infarto hemorrágico	<1
Indeterminado	
Oncocitoma corticosuprarrenal	<1
Maligno	
Carcinoma corticosuprarrenal	2-5
Feocromocitoma maligno	<1
Neuroblastoma suprarrenal	<0.1
Linfomas (incluye linfoma suprarrenal primario)	<1
Metástasis (más frecuente: mama, pulmón)	15

Nota: El aumento de tamaño o la presencia de tumoraciones suprarrenales bilaterales pueden ser causados por hiperplasia suprarrenal congénita, hiperplasia macronodular bilateral, hemorragia bilateral (por síndrome antifosfolípidos o septicemia relacionada con síndrome de Waterhouse-Friderichsen), granuloma, amiloidosis, enfermedad infiltrativa incluyendo tuberculosis.

Los estudios de imagen son relativamente sensibles aunque la especificidad es menor a la esperada para diferenciar las tumoraciones suprarrenales benignas de las malignas. La CT es el procedimiento preferido para estudios de imagen de las glándulas suprarrenales (fig. 406-11). El riesgo de carcinoma corticosuprarrenal, feocromocitoma y mielolipoma suprarrenal benigno aumenta con el diámetro de la tumoración suprarrenal. Sin embargo, el tamaño por sí solo es de poca utilidad predictiva, con solamente 80% de sensibilidad y 60% de especificidad para diferenciar las tumoraciones benignas de las malignas cuando se utiliza un punto de discriminación de 4 cm. Las metástasis se identifican con frecuencia similar en tumoraciones suprarrenales de todos los tamaños. La densidad del tumor en CT sin medio de contraste es de mayor utilidad diagnóstica en la mayor parte de los adenomas suprarrenocorticales ricos en lípidos, y por tanto se presentan con valores bajos de atenuación [p. ej., densidades <10 Unidades Hounsfield (HU, *Hounsfield Units*)]. En cambio, los carcinomas suprarrenocorticales y los feocromocitomas tienen por lo general valores de atenuación elevados (p. ej., densidades >20 HU antes de la administración de medios de contraste). En general, las lesiones benignas son redondeadas y homogéneas, mientras que la mayor parte de las lesiones malignas son lobuladas y no son homogéneas. El feocromocitoma y el suprarrenomielolipoma también pueden presentar características de lobulación y falta de homogeneidad. Se puede obtener información adicional de la CT mediante la toma de imágenes después de la eliminación del medio de contraste, que tras 15 min, es >50% en lesiones benignas y <40% en lesiones malignas, las cuales por lo general presentan una vascularización más amplia. La MRI también permite la visualización de las glándulas suprarrenales con menor resolución que la CT. Sin embargo, ésta se prefiere en niños, adultos jóvenes y durante el embarazo, porque no requiere de exposición a radiaciones ionizantes. La MRI tiene gran utilidad en la identificación de lesiones suprarrenales indeterminadas, utilizando análisis de cambio químico, con el que los tumores malignos raramente muestran pérdida de la señal en la fase opuesta de MRI.

Casi nunca está indicada la aspiración con aguja fina (FNA, *fine-needle aspiration*) o la biopsia guiada por CT de una tumoración suprarrenal. La FNA de un feocromocitoma puede ocasionar crisis hipertensiva que ponga en peligro la vida. La FNA de un carcinoma corticosuprarrenal lesiona la cápsula del tumor y puede ocasionar metástasis en el trayecto de la aguja. Debe considerarse la FNA sólo en un paciente con antecedente de tumores malignos que no sean de origen suprarrenal y una tumoración suprarrenal recién identificada. Este estudio debe realizarse solamente después de la exclusión cuidadosa de feocromocitoma y si el resultado repercutirá en el tratamiento. Es importante destacar que en pacientes con antecedente de tumores malignos que no son de origen suprarrenal, en 25% de los casos, la tumoración recién detectada en CT no es una metástasis.

Las tumoraciones suprarrenales asociadas con exceso hormonal confirmado o sospecha de cáncer por lo general se tratan con cirugía (fig. 406-13) o, si la suprarrenalectomía no es posible o deseable, con medicamentos. La exclusión prequirúrgica del exceso de glucocorticoides es particularmente importante para predecir la supresión posquirúrgica de la glándula suprarrenal contralateral, que necesita de sustitución de glucocorticoides perioperatorios y posquirúrgicos. Si la decisión inicial es la vigilancia, los estudios de imagen y las pruebas bioquímicas deben repetirse un año después de la primera valoración. Sin embargo, éstas pueden realizarse antes en pacientes con imágenes o hallazgos hormonales limítrofes. No existe acuerdo con relación al seguimiento a largo plazo después del primer año en pacientes con resultados bioquímicos normales y sin evidencia de incremento en el tamaño tumoral durante el seguimiento.

CARCINOMA CORTICOSUPRARRENAL

El carcinoma corticosuprarrenal (ACC, *adrenocortical carcinoma*) es un cáncer poco frecuente con una incidencia anual de 1 a 2 por millón en la población. El ACC en general se considera un tumor altamente maligno; sin embargo, se presenta con una amplia variabilidad entre individuos con

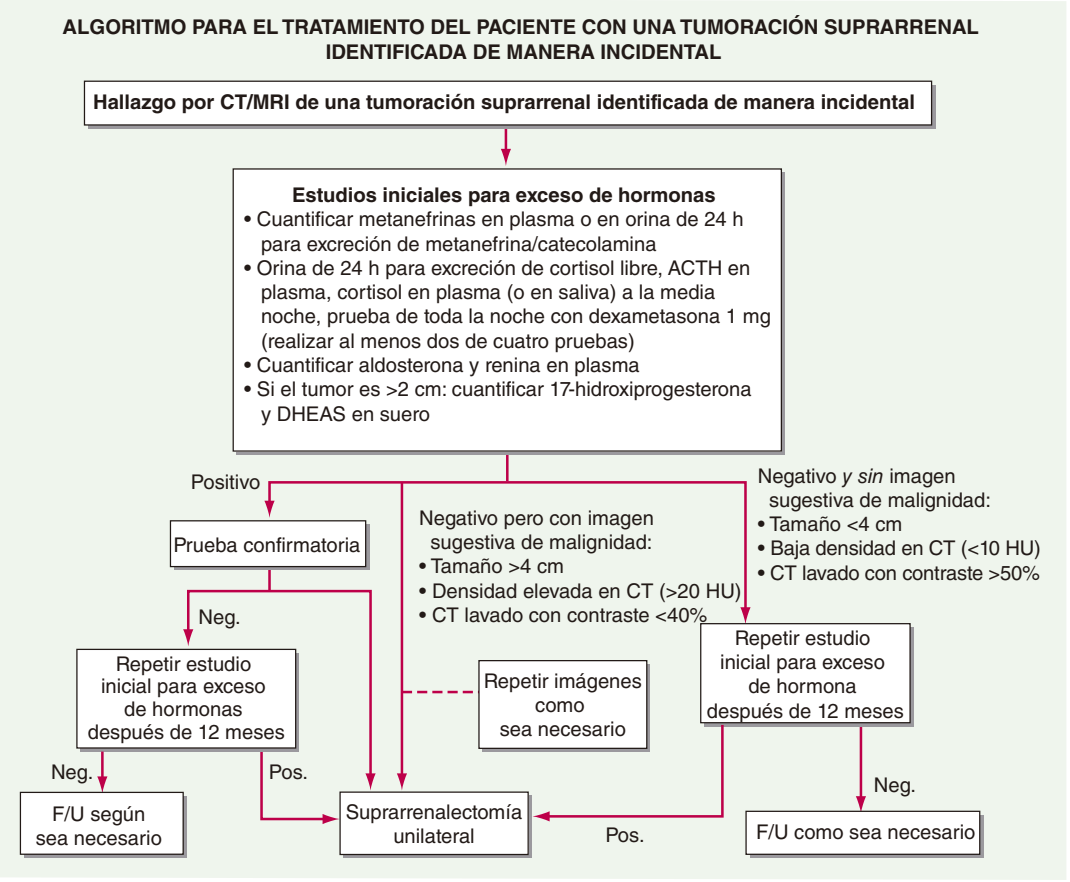


FIGURA 406-13. Tratamiento del paciente con una tumoración suprarrenal identificada de manera incidental. CT, tomografía computarizada (*computed tomography*); F/U, seguimiento (*follow-up*); MRI, imagen por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*).

respecto a las características biológicas y comportamiento clínico. Las mutaciones somáticas del gen oncosupresor *TP53* se encuentran en 25% de los ACC aparentemente esporádicos.

Las mutaciones de *TP53* en línea germinal son la causa del síndrome de Li-Fraumeni asociado con múltiples cánceres de órganos sólidos, incluyendo el ACC y se identifican en 25% de los casos ACC pediátricos; en Brasil, la mutación R337H en *TP53* se encuentra en casi todos los pacientes pediátricos con ACC. Otros cambios genéticos identificados en ACC incluyen alteraciones de la vía Wnt/catenina β y en el grupo del factor de crecimiento semejante a insulina tipo 2 (IGF2, *insulin-like growth factor* 2); la sobreexpresión de IGF2 se encuentra en 90% de carcinoma corticosuprarrenal.

Los pacientes con tumores suprarrenales grandes sospechosos de cáncer deben ser tratados por un equipo multidisciplinario especializado, que incluya un endocrinólogo, un cirujano, un radiólogo y un histopatólogo. La FNA no está indicada en casos de sospecha de ACC: en primer lugar, la citología y también el estudio histopatológico de una biopsia del centro no puede diferenciar entre tumoraciones suprarrenales primarias benignas y malignas; en segundo lugar, la FNA rompe la cápsula del tumor y puede incluso causar metástasis en el trayecto de la aguja. La diferenciación histopatológica entre lesiones benignas y malignas es un reto diagnóstico, aun cuando la pieza del tumor completo esté disponible. La clasificación histológica más común es la calificación de Weiss, que toma en cuenta una gran proporción de contenido del núcleo celular con respecto al resto de la célula; tasa mitótica (>5/HPF); mitosis atípica; <25% de células claras; estructura difusa; presencia de necrosis, invasión venosa, e invasión de estructuras sinusoidales y de la cápsula del tumor. La presencia de tres o más elementos sugiere ACC.

A pesar de que 60 a 70% de los ACC muestran evidencia bioquímica de sobreproducción de esteroides, no son clínicamente aparentes en muchos pacientes por la producción relativamente ineficiente de esteroides por las células suprarrenocorticales cancerígenas. Los más comunes son el exceso en la producción de glucocorticoides y de precursores de andrógenos suprarrenales. La producción excesiva mixta de varias clases de corticosteroides por un tumor suprarrenal, en general, indica un proceso oncológico.

La estadificación del tumor al momento del diagnóstico **(cuadro 406-6)** tiene implicaciones pronósticas importantes y requiere CT de tórax y abdomen en búsqueda de invasión de órganos locales, linfadenopatía y metástasis. El medio de contraste intravenoso es necesario para lograr la máxima sensibilidad para buscar metástasis hepática. Si los tumores son grandes y causan invasión, puede ser difícil establecer si el origen es suprarrenal utilizando imágenes estándar de CT axial, pero las reconstrucciones de CT o la MRI proporcionan más información **(fig. 406-14)** utilizando múltiples planos y diferentes secuencias.

La invasión vascular y a órganos adyacentes es diagnóstica de cáncer. La tomografía con emisión de positrones con 18-fluoro-2-desoxi-D-glucosa (18-FDG PET, 18-*Fluoro*-2-*deoxy*-D-*glucose positron emission tomography*) es muy sensible para la detección de cáncer y puede utilizarse para detectar metástasis pequeñas o recurrencia local que pudiera no ser obvia en CT (fig. 406-14). Sin embargo, la FDG PET no es específica y por tanto no puede ser utilizada para diferenciar lesiones suprarrenales benignas de malignas. Las metástasis en ACC ocurren con más frecuencia al hígado y al pulmón.

No existe un sistema de estadificación para ACC y el sistema Weiss no tiene valor pronóstico; el parámetro histopatológico pronóstico más importante es el índice de proliferación Ki67, donde un Ki67 <10% indica velocidad de crecimiento lenta a moderada, mientras que un Ki67 ≥10% se asocia con mal pronóstico incluyendo alto riesgo de recurrencia y progresión rápida.

El ACC sólo puede curarse con la detección temprana y la ablación quirúrgica completa. Los principales determinantes de mal pronóstico son la rotura de la cápsula durante la cirugía inicial, metástasis al momento del diagnóstico y el tratamiento inicial en un centro no especializado. Si el tumor primario invade órganos adyacentes, se debe considerar la ablación en bloque de riñón y bazo, para disminuir el riesgo de recurrencia. Se puede considerar la cirugía en un paciente con metástasis si hay exceso grave de hormonas relacionado con el tumor. Esta indicación necesita ser comparada con el riesgo quirúrgico, incluyendo complicaciones tromboembólicas y el retraso consiguiente en la introducción de otras opciones terapéuticas. Los pacientes con ACC confirmado y extirpación exitosa del tumor primario, deben recibir tratamiento adyuvante con mitotano (o,p´-DDD), particularmente en pacientes con alto riesgo de recurrencia determinado por el tamaño tumoral >8 cm, signos histopatológicos de invasión vascular, invasión o rotura de la cápsula y un índice de proliferación Ki67 ≥10%. Si el paciente puede tolerar los efectos secundarios, el mitotano adyuvante debe continuarse por al menos 2 años. Es obligada la vigilancia

CUADRO 406-6 Sistema de clasificación para la estadificación del carcinoma corticosuprarrenal

Etapa ENSAT	Etapa TNM	Definiciones TNM
I	**T1,N0,M0**	T1, tumor ≤5 cm
		N0, negativo a ganglios linfáticos
		M0, sin metástasis a distancia
II	**T2,N0,M0**	T2, tumor >5 cm
		N0, negativo a ganglios linfáticos
		M0, sin metástasis a distancia
III	**T1-T2,N1,M0**	N1, ganglio(s) linfáticos positivos
	T3-T4,N0-N1,M0	M0, sin metástasis a distancia
		T3, infiltración tumoral al tejido circundante
		T4, invasión tumoral a los órganos adyacentes *o* trombo tumoral venoso en la vena cava o en la vena renal
IV	**T1-T4,N0-N1,M1**	M1, presencia de metástasis a distancia

Abreviatura: ENSAT, *european network for the study of adrenal tumors*; TNM, tumor, ganglios linfáticos, metástasis (*tumor, node, metastasis*).

regular de las concentraciones de mitotano en plasma (intervalo terapéutico de 14 a 20 mg/L; las complicaciones neurotóxicas son más frecuentes con cifras >20 mg/L). El mitotano por lo general se inicia con 500 mg tres veces al día, con un incremento gradual hasta una dosis máxima de 2 000 mg tres veces al día administrada por días (saturación a dosis altas) o semanas (saturación a dosis bajas) conforme se tolere.

Una vez que se logran concentraciones plasmáticas de mitotano en rango terapéutico, se puede ajustar la dosis para mantenerla en el rango de 1 000 a 1 500 tres veces al día. El tratamiento con mitotano altera la biosíntesis de cortisol y por tanto se necesita la sustitucion con glucocorticoides, que debe administrarse al doble de la dosis utilizada generalmente en la insuficiencia suprarrenal (p. ej., 20 mg tres veces al día) ya que el mitotano aumenta la inactivación de glucocorticoides por la inducción de la actividad de CYP3A4 hepático. Éste también aumenta a la globulina transportadora de cortisol circulante, con lo que disminuye la fracción biodisponible de cortisol libre. Las metástasis únicas pueden tratarse por medio de cirugía o con ablación por radiofrecuencia, según sea apropiado. Si el tumor recurre o progresa durante el tratamiento con mitotano, se considera la quimioterapia; el esquema establecido como primera línea es la combinación de cisplatino, etopósido y doxorrubicina además de continuar con el mitotano. Las metástasis óseas dolorosas responden a la radiación. La supervivencia global en ACC aún es mala, con tasas de supervivencia a cinco años de 30 a 40%, y una mediana de supervivencia de 15 meses en ACC metastásico.

INSUFICIENCIA SUPRARRENAL

Epidemiología La prevalencia de insuficiencia suprarrenal permanente, bien documentada es de cinco en 10 000 en población general. El origen más frecuente de la enfermedad es hipotalámico-hipofisario, con una prevalencia de tres en 10 000, mientras que la insuficiencia suprarrenal primaria tiene una prevalencia de dos en 10 000. Casi la mitad de los últimos casos es adquirida, la mayor parte ocasionada por destrucción autoinmunitaria de las glándulas suprarrenales; la otra mitad es de causa genética, ocasionada con mayor frecuencia por distintos bloqueos enzimáticos en la esteroidogénesis suprarrenal que afectan la biosíntesis de glucocorticoides (p. ej., hiperplasia suprarrenal congénita).

Es mucho más común la insuficiencia suprarrenal que se presenta por la supresión del eje HPA como consecuencia del tratamiento con glucocorticoides exógenos, y ocurre en 0.5 a 2% de la población en países desarrollados.

Etiología La *insuficiencia suprarrenal primaria* es ocasionada con más frecuencia por la suprarrenalitis autoinmunitaria. La suprarrenalitis autoinmunitaria aislada causa 30 a 40% de los casos, mientras que 60 a 70% de los casos desarrolla insuficiencia suprarrenal como parte de un síndrome poliglandular autoinmunitario (APS, *autoimmune polyglandular syndrome*) **(cap. 408) (cuadro 406-7)**. La causa subyacente en 10% de los pacientes afectados con APS es la APS1, también denominada poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidosis-distrofia ectodérmica (APECED, *autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy*). La APS1 se transmite con un patrón autosómico recesivo y es ocasionado por mutaciones en el gen regulador autoinmunitario *AIRE*. Las enfermedades autoinmunitarias asociadas se superponen con las observadas en APS2, sin embargo, pueden incluir alopecia total, hipoparatiroidismo primario y en casos raros, linfoma. Los pacientes con APS1 desarrollan invariablemente candidosis mucocutánea crónica, que en general se manifiesta en la infancia y antecede a la insuficiencia suprarrenal por años o décadas. La APS2 es mucho más prevalente y de herencia poligénica, con asociaciones confirmadas con la región génica *HLA-DR3* en el complejo principal de histocompatibilidad y regiones génicas distintas que participan en la regulación inmunológica (*CTLA-4*, *PTPN22*, *CLEC16A*). Las enfermedades autoinmunitarias coincidentes más frecuentes incluyen enfermedad tiroidea autoinmunitaria, vitíligo e insuficiencia ovárica primaria. Las características adicionales menos frecuentes incluyen diabetes tipo 1 y anemia perniciosa ocasionada por deficiencia de vitamina B_{12}.

La adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X tiene una incidencia de 1:20 000 varones y es ocasionada por mutaciones en el gen *X-ALD* que codifica la proteína transportadora de la membrana peroxisomal (ABCD1, *peroxisomal membrane transporter protein*), cuya alteración da como resultado la acumulación de ácidos grasos de cadena muy larga (>24 átomos de carbono). Casi 50% de los casos se manifiesta en la infancia temprana con enfermedad de sustancia blanca rápidamente progresiva (ALD cerebral); 35% se presenta durante la adolescencia o en la adultez temprana con características neurológicas indicativas de afectación del sistema nervioso periférico y de la mielina (AMN, adrenomieloneuropatía). En el res-

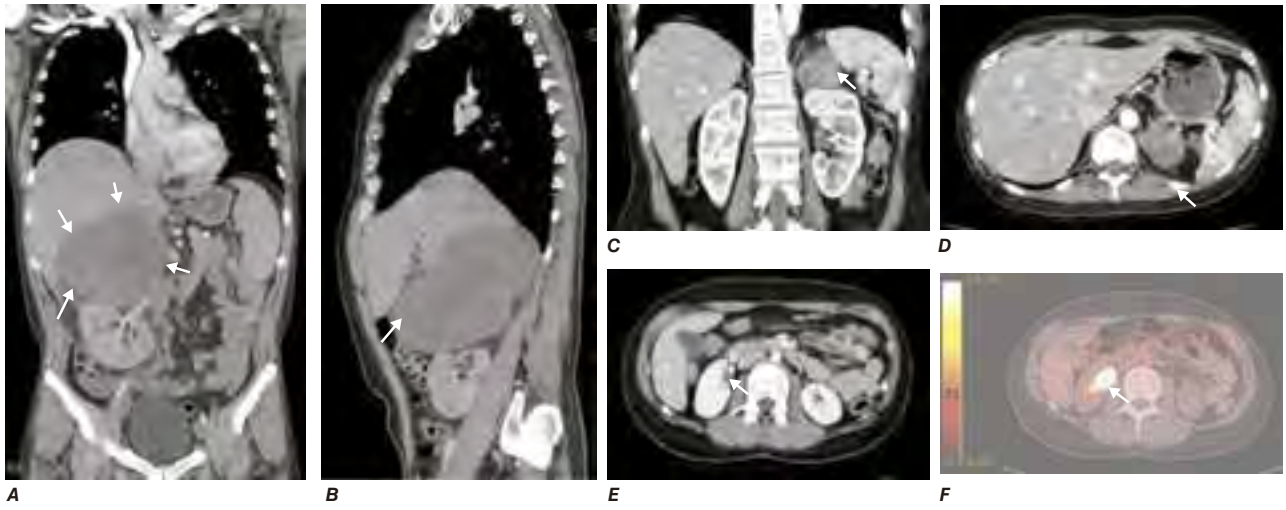


FIGURA 406-14. Estudios de imagen en el carcinoma corticosuprarrenal. MRI con proyecciones (***A***) frontal y (***B***) lateral, de un carcinoma corticosuprarrenal derecho que fue descubierto de manera incidental. CT con proyecciones (***C***) coronal y (***D***) transversal, en las que se observa un carcinoma corticosuprarrenal del lado derecho. Obsérvense los bordes irregulares y la estructura no homogénea. CT (***E***) y PET-CT (***F***) en las que se observa una metástasis peritoneal de un carcinoma corticosuprarrenal muy cercano al riñón derecho (***flecha***).

CUADRO 406-7 Causas de insuficiencia suprarrenal primaria

Diagnóstico	Gen	Características asociadas
Síndrome poliglandular autoinmunitario 1 (*APS1, autoimmune polyglandular syndrome 1*)	*AIRE*	Hipoparatiroidismo, candidosis mucocutánea crónica, otras enfermedades autoinmunitarias, en pocos casos linfomas
Síndrome poliglandular autoinmunitario 2 (*APS2, autoimmune polyglandular syndrome 2*)	Asociaciones con HLA-DR3, CTLA-4	Hipotiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia ovárica primaria, vitíligo, diabetes mellitus tipo 1, anemia perniciosa
Suprarrenalitis autoinmunitaria aislada	Asociaciones con HLA-DR3, CTLA-4	
Hiperplasia suprarrenal congénita (CAH, *congenital adrenal hyperplasia*)	*CYP21A2, CYP11B1, CYP17A1, HSD3B2, POR*	Véase el cuadro 406-10 **(véase también el cap. 410)**
Hiperplasia suprarrenal congénita lipoidea (CLAH, *congenital lipoid adrenal hyperplasia*)	*STAR, CYP11A1*	Trastorno de desarrollo sexual 46,XY, insuficiencia gonadal **(véase también el cap. 410)**
Hipoplasia suprarrenal congénita (AHC, *adrenal hypoplasia congenita*)	*NR0B1(DAX-1), NR5A1 (SF-1)*	Trastorno de desarrollo sexual 46,XY, insuficiencia gonadal **(véase también el cap. 410)**
Adrenoleucodistrofia (ALD), adrenomieloneuropatía (AMN)	*X-ALD*	Desmielinización del sistema nervioso central (ALD) o médula espinal y nervios periféricos (AMN)
Deficiencia familiar de glucocorticoides	*MC2R*	Talla baja
	MRAP	Ninguna
	STAR	Ninguna
	NNT	Ninguna
	MCM4	Retraso en el crecimiento, deficiencia de linfocitos citolíticos naturales
Síndrome triple A	*AAAS*	Alácrima, acalasia, deterioro neurológico
Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	*SLOS*	Enfermedad de la biosíntesis de colesterol asociada con retraso mental, malformaciones craneofaciales, retraso en el crecimiento
Síndrome de Kearns-Sayre	Deleciones de DNA mitocondrial	Oftalmoplejía externa progresiva, degeneración retiniana pigmentaria, defectos de conducción cardiaca, insuficiencia gonadal, hipoparatiroidismo, diabetes tipo 1
Síndrome IMAGe	*CDKN1C*	Retraso en el crecimiento intrauterino, displasia metafisaria, anomalías genitales
Infecciones suprarrenales		Tuberculosis, VIH, CMV, criptococosis, histoplasmosis, coccidioidomicosis
Infiltración suprarrenal		Metástasis, linfomas, sarcoidosis, amiloidosis, hemocromatosis
Hemorragia suprarrenal		Infección meningocócica (síndrome de Waterhouse-Friderichsen), síndrome antifosfolípido primario
Inducido por fármacos		Mitotano, aminoglutetimida, arbiraterona, trilostano, etomidato, ketoconazol, suramina, RU486
Suprarrenalectomía bilateral		Por ejemplo, en el tratamiento del síndrome de Cushing o después de nefrectomía bilateral

Abreviatura: AIRE, regulador autoinmune; CMV, citomegalovirus; DSD, trastorno de desarrollo sexual (*disorder sex development*); MC2R, receptor a ACTH; MCM4, homólogo 4 deficiente en el mantenimiento de minicromosomas (*mini chromosome maintenance-deficient 4 homologue*); MRAP, proteína accesoria MC2R (*MC2R-accesory protein*); NNT, nicotinamida nucleótido transhidrogenasa (*nicotinamide nucleotide transhydrogenase*).

tante 15%, la insuficiencia suprarrenal es la única manifestación. Las mutaciones distintas se manifiestan con penetrancia y fenotipos variables al interior de las familias afectadas.

Las causas poco frecuentes de insuficiencia suprarrenal incluyen la destrucción de las glándulas suprarrenales como consecuencia de infección, hemorragia o infiltración (cuadro 406-7); la suprarrenalitis tuberculosa aún es una causa frecuente de enfermedad en países en vías de desarrollo. Las metástasis suprarrenales con poca frecuencia ocasionan insuficiencia suprarrenal y esto ocurre sólo con metástasis bilaterales voluminosas.

Son poco comunes las causas innatas de insuficiencia suprarrenal primaria, diferentes a la hiperplasia suprarrenal congénita y ocasionan menos de 1% de los casos. Sin embargo, su dilucidación proporciona información importante con relación al desarrollo y fisiología suprarrenales. Las mutaciones que ocasionan insuficiencia suprarrenal primaria (cuadro 406-7) incluyen factores que regulan el desarrollo y la esteroidogénesis suprarrenal (DAX-1, SF-1), la biosíntesis de colesterol, la importación y desdoblamiento (DHCR7, StAR, CYP11A1), así como elementos de la vía de respuesta suprarrenal a ACTH (MC2R, MRAP) (fig. 406-5) y factores que participan en la regulación redox (NNT) y en la reparación del DNA (MCM4, CDKN1C).

La *insuficiencia suprarrenal secundaria* es consecuencia de la disfunción del componente hipotalámico-hipofisario del eje HPA **(cuadro 406-8)**. Excluyendo la supresión yatrógena, la mayor parte de los casos son ocasionados por tumores hipotalámicos o hipofisarios o su tratamiento por cirugía o radiación **(cap. 403)**. Causas más raras incluyen la apoplejía hipofisaria, ya sea como consecuencia de un adenoma hipofisario infartado o por la reducción transitoria en el aporte sanguíneo a la hipófisis durante la cirugía o después de la hemorragia rápida relacionada con el parto, también llamada síndrome de Sheehan. La deficiencia aislada de ACTH rara vez es ocasionada por enfermedad autoinmunitaria o infiltración hipofisaria (cuadro 406-8). Las mutaciones en POMC, precursora de ACTH o en factores que regulan el desarrollo hipofisario son causas genéticas de deficiencia de ACTH (cuadro 406-8).

Manifestaciones clínicas Las manifestaciones clínicas de la insuficiencia suprarrenal primaria (enfermedad de Addison) se caracterizan por la pérdida de la secreción de glucocorticoides y de mineralocorticoides **(cuadro 406-9)**. En la insuficiencia suprarrenal secundaria sólo se observa deficiencia de glucocorticoides, la glándula suprarrenal se encuentra intacta y por tanto aún es capaz de regularse por el sistema RAA. La secreción de andrógenos suprarrenales está alterada tanto en la insuficiencia suprarrenal primaria como en la secundaria (cuadro 406-9). La enfermedad hipotalámica-hipofisaria puede ocasionar manifestaciones clínicas adicionales por la participación de otros ejes endocrinos (tiroides, gónadas, hormona del crecimiento, prolactina) o alteraciones visuales con hemianopsia temporal homónima causada por compresión del quiasma. Es importante reconocer que la insuficiencia suprarrenal yatrógena ocasionada por supresión del eje HPA por glucocorticoides exógenos puede producir todos los síntomas asociados con deficiencia de glucocorticoides (cuadro 406-9), si los glucocorticoides exógenos son interrumpidos de manera súbita. Sin embargo, los pacientes tendrán manifestaciones clínicas de síndrome de Cushing como resultado de la exposición excesiva a glucocorticoides.

La *insuficiencia suprarrenal crónica* se manifiesta con signos y síntomas relativamente inespecíficos, como fatiga y falta de energía, que con frecuencia retrasan o malinterpretan el diagnóstico (p. ej., depresión o anorexia). Una característica distintiva de la insuficiencia suprarrenal primaria es la hiperpigmentación, que es ocasionada por un exceso de estimulación de ACTH sobre los melanocitos. La hiperpigmentación es más pronunciada en áreas cutáneas expuestas a mayor fricción o a fuerzas de corte y aumenta con la exposición a la luz solar **(fig. 406-15)**. Por el contrario, en la insuficiencia suprarrenal secundaria, la piel tiene una palidez marcada por la falta de secreción de ACTH.

La hiponatremia es una característica bioquímica de la insuficiencia suprarrenal primaria y se identifica hasta en 80% de los pacientes al momento del diagnóstico, mientras que la hiperpotasemia se presenta en 40% de los casos al momento del diagnóstico inicial. La hiponatremia es ocasionada sobre todo por deficiencia de mineralocorticoides, pero también puede ocurrir en la insuficiencia suprarrenal secundaria por la disminución en la inhibición de ADH por cortisol, lo que da como resultado un síndrome leve de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH, *syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*). La deficiencia de glucocorticoides también ocasiona un ligero aumento de las concentraciones de TSH que se normalizan en días a semanas después del inicio de la sustitución con glucocorticoides.

La **insuficiencia suprarrenal aguda** generalmente se presenta después de un periodo prolongado de manifestaciones inespecíficas y se observa con más frecuencia en pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria, por pérdida de la secreción de glucocorticoides y mineralocorticoides. La hipotensión ortostática puede progresar a choque hipovolémico. La insuficiencia

CUADRO 406-8 Causas de insuficiencia suprarrenal secundaria

Diagnóstico	Gen	Características asociadas
Tumores hipofisarios (adenomas endocrinos activos e inactivos; muy raro carcinoma)		Dependiendo del tamaño del tumor y de la localización: alteración de los campos visuales (hemianopsia bilateral), hiperprolactinemia, hipotiroidismo secundario, hipogonadismo, deficiencia de hormona del crecimiento
Otras tumoraciones que afectan la región hipotalámica-hipofisaria		Craneofaringioma, meningioma, ependimoma, metástasis
Radiación hipofisaria		Radiación administrada para tumores hipofisarios, tumores cerebrales o radiación craneoespinal en leucemia
Hipofisitis autoinmunitaria		Asociada con frecuencia al embarazo; puede presentarse como panhipopituitarismo o como deficiencia de ACTH aislada; puede estar asociada con enfermedad tiroidea autoinmunitaria, con menor frecuencia vitíligo, insuficiencia ovárica primaria, diabetes tipo 1, anemia perniciosa
Apoplejía/hemorragia hipofisaria		Infarto hemorrágico de adenomas hipofisarios grandes o infarto hipofisario secundario a hemorragia traumática grave (p. ej., cirugía o embarazo: síndrome de Sheehan)
Infiltración hipofisaria		Tuberculosis, actinomicosis, sarcoidosis, histiocitosis X, granulomatosis con poliangiítis (Wegener), metástasis
Inducido por fármacos		Exceso crónico de glucocorticoides (endógenos o exógenos)
Deficiencia congénita aislada de ACTH	*TBX19* (Tpit)	
Deficiencia combinada de hormonas hipofisarias (CPHD)	*PROP-1*	Desarrollo progresivo de CPHD en el siguiente orden: GH, PRL, TSH, LH/FSH, ACTH
	HESX1	CPHD y displasia septoóptica
	LHX3	CPHD y limitación para la rotación del cuello, sordera neurosensitiva
	LHX4	CPHD y anormalidades cerebelosas
	SOX3	CPHD y retraso mental variable
Deficiencia de proopiomelanocortina (POMC)	*POMC*	Obesidad de inicio temprano, pigmentación roja del cabello

Abreviaturas: ACTH, hormona adrenocorticotrópica; GH, hormona del crecimiento; LH/FSH, hormona luteinizante/hormona foliculoestimulante; PRL, prolactina; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

suprarrenal puede imitar características de abdomen agudo con dolor abdominal, náusea, vómito y fiebre. En algunos casos, la presentación inicial puede asemejar una enfermedad neurológica, con menor reactividad que progresa a estupor y coma. Una enfermedad concomitante, cirugías u otro factor de tensión fisiológica o incremento en la inactivación de glucocorticoides (p. ej., hipertiroidismo) pueden desencadenar una crisis suprarrenal.

Diagnóstico Éste se establece con la prueba corta de cosintropina, una herramienta segura y confiable con excelente valor diagnóstico predictivo (fig. 406-16). El punto de referencia para la insuficiencia se define por lo general como concentraciones de cortisol <500 a 550 nmol/L (18-20 µg/100 mL) con muestras obtenidas 30 a 60 minutos después de la estimulación con ACTH; el punto de referencia exacto depende del análisis con que se cuente. Durante la fase inicial de la alteración del HPA (p. ej., en las cuatro semanas de la insuficiencia hipofisaria), los pacientes aún pueden responder a estimulación exógena con ACTH. En esta circunstancia, la prueba de tolerancia a la insulina es una opción alterna, pero es más invasiva y debe realizarse sólo bajo vigilancia especializada (véase antes). La inducción de hipoglucemia está contraindicada en individuos con diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular o antecedentes de crisis convulsivas. Las cuantificaciones al azar de cortisol en suero tienen utilidad diagnóstica limitada, así como las concentraciones basales de cortisol que pueden estar disminuidas simultáneamente a causa del ritmo diurno fisiológico de la secreción de cortisol (fig. 406-3). De manera similar, muchos pacientes

CUADRO 406-9 Signos y síntomas de la insuficiencia suprarrenal

Signos y síntomas ocasionados por deficiencia de glucocorticoides
TB>fatiga y falta de energía
Pérdida de peso, anorexia
Mialgia, dolor articular
Fiebre
Anemia normocrómica, linfocitosis, eosinofilia
TSH ligeramente aumentada (por pérdida de inhibición por retroalimentación de la liberación de TSH)
Hipoglucemia (más frecuente en niños)
Hipotensión arterial, hipotensión postural
Hiponatremia (por pérdida de inhibición por retroalimentación de la liberación de AVP)
Signos y síntomas ocasionados por deficiencia de mineralocorticoides (sólo en insuficiencia suprarrenal primaria)
Dolor abdominal, náusea y vómito
Mareo, hipotensión postural
Deseo de consumir sal
Hipotensión arterial, hipotensión postural
Aumento de creatinina en suero (por pérdida de volumen)
Hiponatremia
Hiperpotasemia
Signos y síntomas ocasionados por deficiencia de andrógenos suprarrenales
Falta de energía
Piel seca y prurito (en mujeres)
Pérdida de la libido (en mujeres)
Pérdida de vello púbico y axilar (en mujeres)
Otros signos y síntomas
Hiperpigmentación (solamente en insuficiencia suprarrenal primaria) [por exceso de péptidos derivados de la proopiomelanocortina (POMC)]
Piel pálida con color de alabastro (solamente en insuficiencia suprarrenal secundaria) [por deficiencia de péptidos derivados de POMC]

Abreviaturas: AVP, arginina vasopresina; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

con insuficiencia suprarrenal secundaria tienen concentraciones basales de cortisol relativamente normales, pero no desencadenan una respuesta apropiada de cortisol después de la administración de ACTH, la cual puede ser identificada solamente con pruebas de estimulación. Las pruebas para establecer el diagnóstico de insuficiencia suprarrenal no deben retrasar el tratamiento. Por tanto, en un paciente con sospecha de crisis suprarrenal, es razonable obtener muestras sanguíneas para cuantificar cortisol basal e iniciar el tratamiento de sustitución y posponer las pruebas formales de estimulación hasta tiempo después.

Una vez que se ha confirmado la insuficiencia suprarrenal, el siguiente paso es cuantificar la ACTH en plasma; concentraciones altas o inapropiadamente bajas definen el origen primario y secundario de la enfermedad, respectivamente (fig. 406-16). La renina aumentada en plasma confirmará la presencia de deficiencia de mineralocorticoides en la insuficiencia suprarrenal primaria. Al momento del diagnóstico, los pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria deben contar con estudios iniciales de autoanticuerpos contra esteroides como un marcador de suprarrenalitis autoinmunitaria. Si estas pruebas son negativas, está indicado el estudio de suprarrenales con CT para investigar posible hemorragia, infiltración o tumoraciones. En pacientes varones con autoanticuerpos negativos en plasma, se deben cuantificar ácidos grasos de cadena muy larga para excluir X-ALD. Se deben realizar estudios de MRI para hipotálamo e hipófisis en pacientes con ACTH inapropiadamente baja en presencia de déficit confirmado de cortisol. Deben investigarse con cuidado las características sugestivas de apoplejía hipofisaria previa, como cefalea grave de inicio súbito o antecedentes de traumatismo de cráneo, en particular en pacientes sin lesión obvia por MRI.

TRATAMIENTO INSUFICIENCIA SUPRARRENAL AGUDA

La insuficiencia suprarrenal aguda requiere del inicio inmediato de rehidratación, por lo general con solución salina a tasa inicial de 1 L/h con vigilancia cardiaca continua. La sustitución con glucocorticoides debe

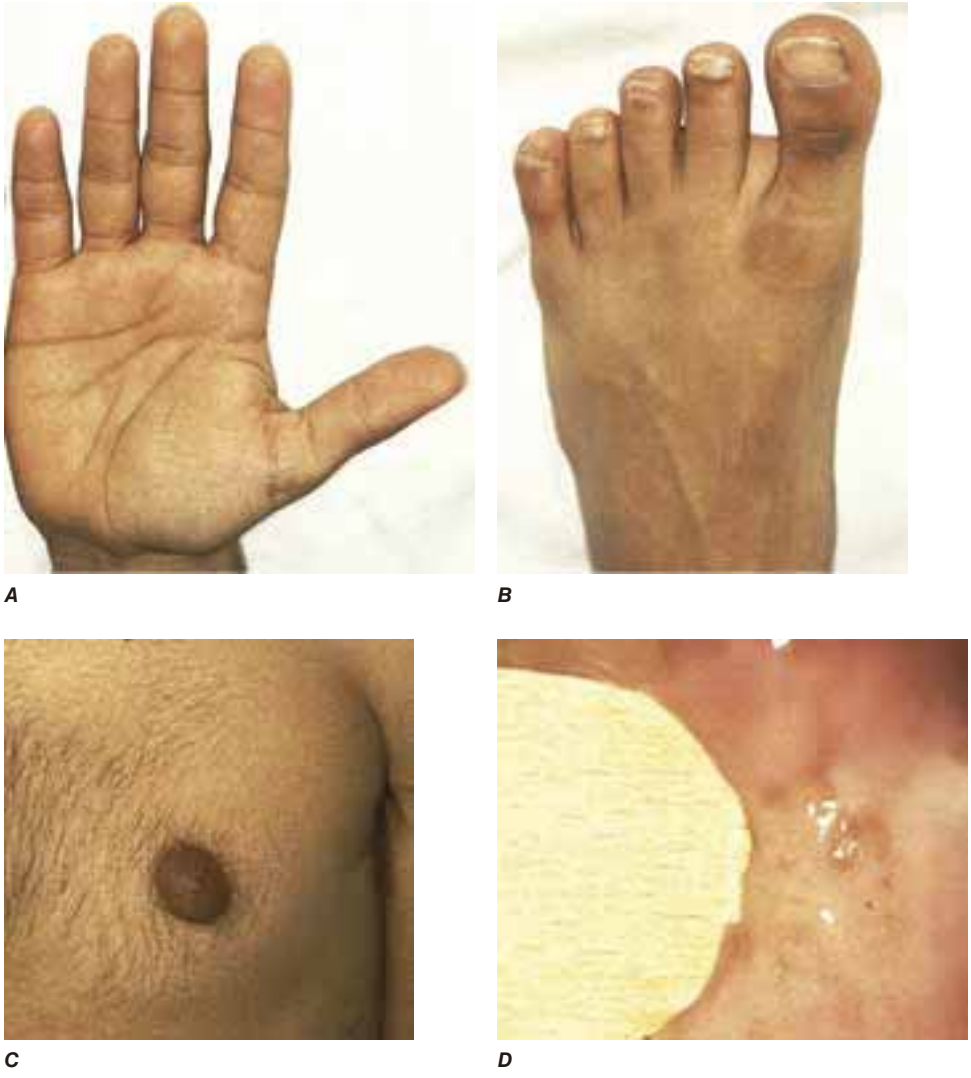


FIGURA 406-15. Características clínicas de la enfermedad de Addison. Nótese la hiperpigmentación en áreas de mayor fricción, como (***A***) pliegues palmares, (***B***) dorso del pie, (***C***) pezones y axila y (***D***) hiperpigmentación en placa de la mucosa bucal.

iniciarse mediante la inyección en bolo de 100 mg de hidrocortisona, seguido de la administración de 100 a 200 mg de hidrocortisona en 24 h, ya sea en goteo continuo o con inyecciones en bolo IV o IM. La sustitución de mineralocorticoides debe iniciarse cuando la dosis diaria de hidrocortisona se ha disminuido a <50 mg porque las dosis elevadas de hidrocortisona brindan suficiente estimulación de los receptores de mineralocorticoides.

La **sustitución con glucocorticoides** para el tratamiento de la insuficiencia suprarrenal crónica debe administrarse a una dosis que sustituya la producción fisiológica diaria de cortisol, que por lo general se logra con la administración oral de 15 a 25 mg de hidrocortisona en dos o tres dosis divididas.

El embarazo requiere de un aumento de 50% en la dosis de hidrocortisona durante el último trimestre. En todos los pacientes, al menos la mitad de la dosis diaria debe administrarse en la mañana. Actualmente, las preparaciones disponibles de glucocorticoides no reproducen el ritmo fisiológico de secreción del cortisol (fig. 406-3). Los glucocorticoides de larga acción como la prednisolona o la dexametasona, no son los preferidos porque ocasionan una exposición aumentada a glucocorticoides por la activación prolongada de receptores de glucocorticoides en periodos de secreción fisiológicamente baja de cortisol. No existen equivalencias bien establecidas de dosis, pero como guía, la equipotencia se puede asumir en 1 mg de hidrocortisona, 1.6 mg de acetato de cortisona, 0.2 mg de prednisolona, 0.25 mg de prednisona y 0.025 mg de dexametasona.

La vigilancia del tratamiento de sustitución con glucocorticoides se basa principalmente en los antecedentes y la exploración física de signos y síntomas sugestivos de menor o mayor sustitución de glucocorticoides, incluyendo la valoración del peso corporal y de la presión sanguínea. La ACTH en plasma, el cortisol libre en orina de 24 horas o las curvas diarias de cortisol en suero, muestran si se tomó o no la hidrocortisona, pero no proporcionan información confiable acerca de la calidad de la sustitución. En pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria aislada, la vigilancia debe incluir estudios iniciales para enfermedad tiroidea autoinmunitaria, y los pacientes femeninos deben estar conscientes de la posibilidad de insuficiencia ovárica primaria. El tratamiento suprafisiológico de glucocorticoides con dosis equivalentes a 30 mg de hidrocortisona o más afecta el metabolismo óseo y estos pacientes deben contar con mediciones regulares de la densidad mineral ósea. Todos los pacientes con insuficiencia suprarrenal necesitan ser instruidos sobre la necesidad de ajustar la dosis de glucocorticoides en situaciones de estrés. Éstos generalmente consisten en duplicar la dosis oral habitual de glucocorticoides en el caso de enfermedades concomitantes con fiebre y reposo en cama, así como la necesidad de inyecciones de hidrocortisona con dosis diaria de 100 mg en casos de vómito prolongado, cirugía o traumatismo. Los pacientes que viven o viajan a regiones con acceso difícil a los servicios de salud deben llevar un equipo de emergencia para autoinyección de hidrocortisona, además de sus brazaletes y tarjetas de emergencia de uso de esteroides.

La **sustitución con mineralocorticoides** en la insuficiencia suprarrenal primaria se inicia con una dosis de 100 a 150 µg de fludrocortisona. La conveniencia del tratamiento se valora mediante toma de la presión arterial, en posición sedente y de pie, para detectar una disminución postural que sugiera hipovolemia. Además, deben cuantificarse con frecuencia el sodio en suero, potasio y renina plasmática. Las concentraciones de renina deben mantenerse en el intervalo de referencia, en límites altos. Los cambios en la dosis de glucocorticoides también pueden impactar en la sustitución de mineralocorticoides, porque el cortisol también se une al receptor de mineralocorticoides; 40 mg de hidrocortisona son equivalentes a 100 µg de fludrocortisona. En pa-

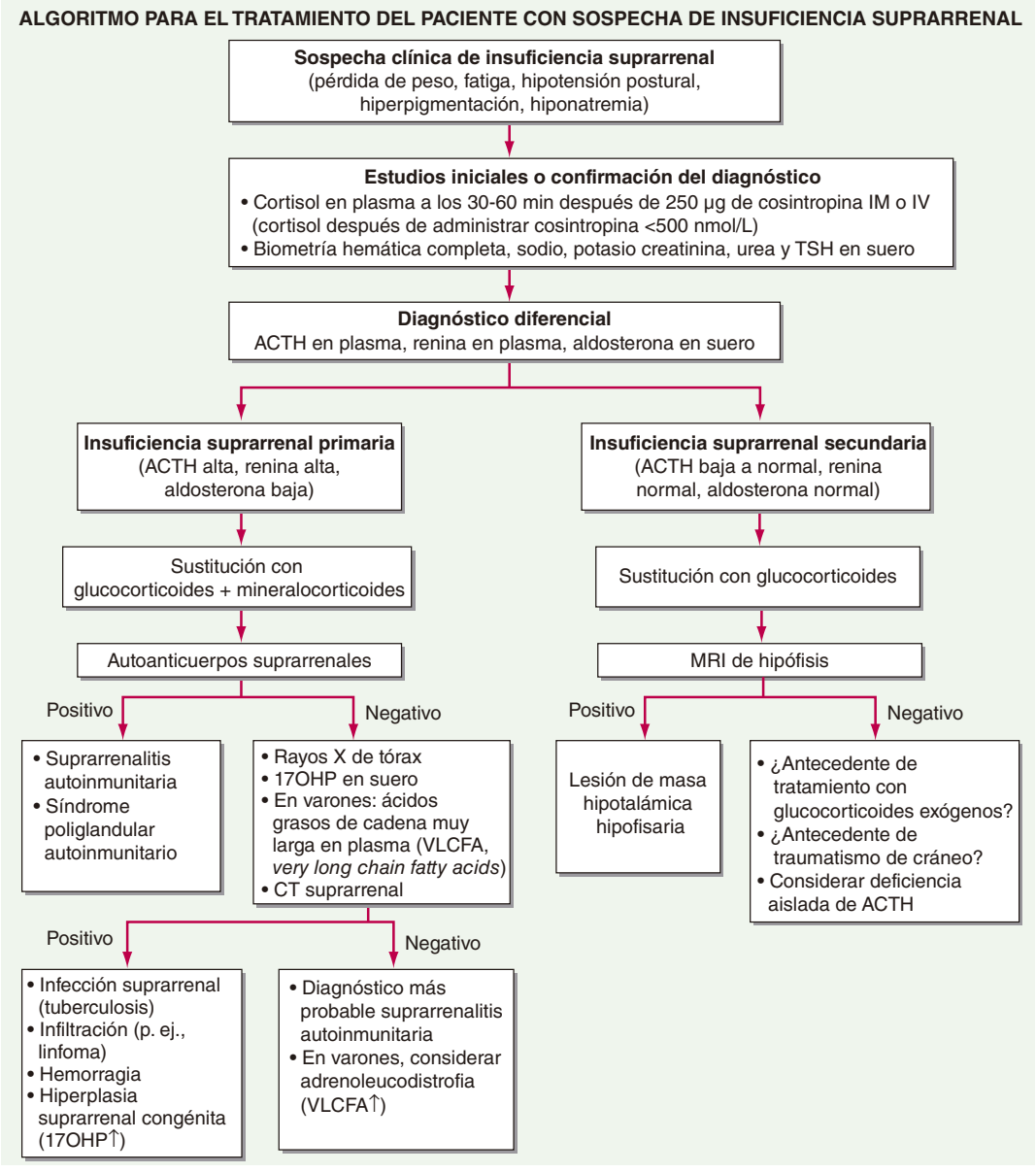


FIGURA 406-16. Tratamiento del paciente con sospecha de insuficiencia suprarrenal. ACTH, hormona adrenocorticotrópica; CBC, biometría hemática completa (*complete blood count*); MRI, imagen por resonancia magnética (*magnetic resonance imaging*); PRA, actividad de renina plasmática (*plasma renin activity*); TSH, hormona estimulante de la tiroides.

cientes que viven o viajan en áreas con condiciones climáticas calurosas o tropicales, la dosis de fludrocortisona debe aumentarse de 50 a 100 µg durante el verano. También es necesario ajustar las dosis de mineralocorticoides durante el embarazo, por la actividad antimineralocorticoide de la progesterona, pero se necesita con menos frecuencia que el ajuste de dosis de hidrocortisona. La renina en plasma no sirve como método de vigilancia durante el embarazo, porque la renina aumenta de manera fisiológica durante la gestación.

La **sustitución de andrógenos suprarrenales** es una opción en pacientes con falta de energía, a pesar de la sustitución óptima de glucocorticoides y mineralocorticoides. También puede estar indicada en mujeres con características de deficiencia de andrógenos, incluyendo pérdida de la libido. La sustitución con andrógenos suprarrenales se puede lograr con la administración de 25 a 50 mg de DHEA una vez al día. El tratamiento se supervisa mediante la cuantificación de DHEAS, androstenediona, testosterona y globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG, *sex hormone-binding globulin*), 24 h después de la última dosis de DHEA.

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

(Véase también el cap. 410) La hiperplasia suprarrenal congénita (CAH, *congenital adrenal hyperplasia*) es ocasionada por mutaciones en genes que codifican enzimas esteroidógenas que participan en la biosíntesis de glucocorticoides (*CYP21A2, CYP17A1, HSD3B2, CYP11B1*) o en el cofactor enzimático P450 oxidorreductasa que sirve como un donante de electrones para CYP21A2 y CYP17A1 (fig. 406-1). Invariablemente, los pacientes afectados por CAH presentan deficiencia de glucocorticoides. Dependiendo del paso exacto del bloqueo enzimático también pueden ocasionar exceso en la producción de mineralocorticoides o deficiencia en la producción de esteroides sexuales (cuadro 406-10). El diagnóstico de CAH se establece fácilmente con la cuantificación de los esteroides previos a los distintos bloqueos enzimáticos, ya sea en suero o en orina, preferentemente con el uso de análisis basado en espectrometría de masas (cuadro 406-10).

Las mutaciones en *CYP21A2* son la causa más prevalente de CAH y causan 90 a 95% de los casos. La deficiencia de 21 hidroxilasa altera la biosíntesis de glucocorticoides y mineralocorticoides (fig. 406-1), con disminución de la retroalimentación negativa a través del eje HPA. Esto lleva a un aumento de la liberación hipofisaria de ACTH que dirige el incremento en la biosíntesis de precursores de andrógenos suprarrenales y el consiguiente exceso de andrógenos. El grado de alteración en la secreción de glucocorticoides y mineralocorticoides depende de la gravedad de las mutaciones.

Las principales mutaciones de pérdida de función dan como resultado deficiencia combinada de glucocorticoides y mineralocorticoides (CAH clásica, de presentación neonatal), mientras que las mutaciones menos graves solamente afectan la biosíntesis de glucocorticoides (CAH virilizante simple, de presentación neonatal o en la infancia temprana). Las mutaciones más leves ocasionan el fenotipo clínico menos grave, la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, que generalmente se manifiesta

CUADRO 406-10 Variantes de hiperplasia suprarrenal congénita

Variante	Gen	Impacto sobre la biosíntesis de esteroides	Esteroides en suero (y orina) como marcadores diagnósticos
Deficiencia de 21 hidroxilasa (21OHD)	*CYP21A2*	Deficiencia de glucocorticoides, deficiencia de mineralocorticoides, exceso de andrógenos suprarrenales	17-hidroxiprogesterona, 21 desoxicortisol (pregnantriol, 17-hidroxipregnenolona, pregnantriolona)
Deficiencia de 11β-hidroxilasa (11OHD)	*CYP11B1*	Deficiencia de glucocorticoides, exceso de mineralocorticoides, exceso de andrógenos suprarrenales	11-desoxicortisol, 11-desoxicorticosterona (tetrahidro-11-desoxicortisol, tetrahidro- 11-desoxicorticosterona)
Deficiencia de17α-hidroxilasa (17OHD)	*CYP17A1*	(Deficiencia de glucocorticoides), exceso de mineralocorticoides, deficiencia de andrógenos	11-desoxicorticosterona, corticosterona, pregnenolona, progesterona (tetrahidro-11-desoxicorticosterona, tetrahidro-corticosterona, pregnandiol)
Deficiencia de 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (3bHSDD)	*HSD3B2*	Deficiencia de glucocorticoides (deficiencia de mineralocorticoides), exceso de andrógenos suprarrenales	17-hidroxipregnenolona (pregnantriol)
Deficiencia de P450 oxidorreductasa (ORD)	*POR*	Deficiencia de glucocorticoides (exceso de mineralocorticoides), deficiencia de andrógenos, malformaciones esqueléticas	Pregnenolona, progesterona, 17-hidroxiprogesterona (pregnandiol, pregnantriol)

durante la adolescencia y la adultez temprana, con producción de glucocorticoides conservada.

El exceso de andrógenos está presente en todos los pacientes y se manifiesta con una amplia variedad fenotípica, que va desde virilización grave de los genitales externos en niñas recién nacidas (p. ej., trastorno de desarrollo sexual 46,XX) hasta hirsutismo y oligomenorrea que imita el fenotipo de síndrome de ovarios poliquísticos en mujeres jóvenes con CAH no clásica. En países que no realizan detección neonatal de CAH, los varones con CAH clásica por lo general se presentan con crisis suprarrenales que ponen en riesgo la vida, en las primeras semanas de vida (crisis de pérdida de sal); un genotipo virilizante simple se manifiesta en la infancia temprana con pseudopubertad precoz y edad ósea avanzada, mientras que los varones con CAH no clásica por lo general se detectan solamente a través de estudios familiares.

El tratamiento con glucocorticoides es más complejo que para otras causas de insuficiencia suprarrenal primaria, porque no solamente necesita de sustitución de los glucocorticoides faltantes, además requiere de suprimir la ACTH aumentada y el consiguiente exceso de andrógenos. El tratamiento actual se dificulta ante la falta de preparaciones de glucocorticoides que imiten el perfil de secreción diurna de cortisol, resultando en un periodo prolongado de estimulación con ACTH y la producción de andrógenos durante las primeras horas de la mañana. En la infancia, son metas importantes del tratamiento con glucocorticoides el optimizar el desarrollo puberal y el crecimiento, además de prevenir las crisis suprarrenales y tratar el trastorno de desarrollo sexual 46,XX. En adultos, el objetivo cambia a preservar la fertilidad y prevenir los efectos secundarios del exceso de tratamiento con glucocorticoides, principalmente el síndrome metabólico y la osteoporosis. La fertilidad puede estar comprometida en mujeres por la oligomenorrea/amenorrea con anovulación crónica como consecuencia del exceso de andrógenos. Los varones pueden desarrollar tumores testiculares de restos suprarrenales (fig. 406-17). Éstos consisten de células hiperplásicas con características suprarrenocorticales localizadas en la red testicular y no deben confundirse con tumores testiculares. Los tumores testiculares de restos suprarrenales pueden comprometer la producción de espermatozoides e inducir fibrosis que puede ser irreversible.

TRATAMIENTO HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

La hidrocortisona es una buena opción de tratamiento para evitar las crisis suprarrenales, sin embargo, se puede necesitar prednisolona de acción prolongada para controlar el exceso de andrógenos. En niños, la hidrocortisona se administra en dosis divididas de 1 a 1.5 veces la tasa de producción normal de cortisol (casi 10 a 13 mg/m^2 por día). En adul-

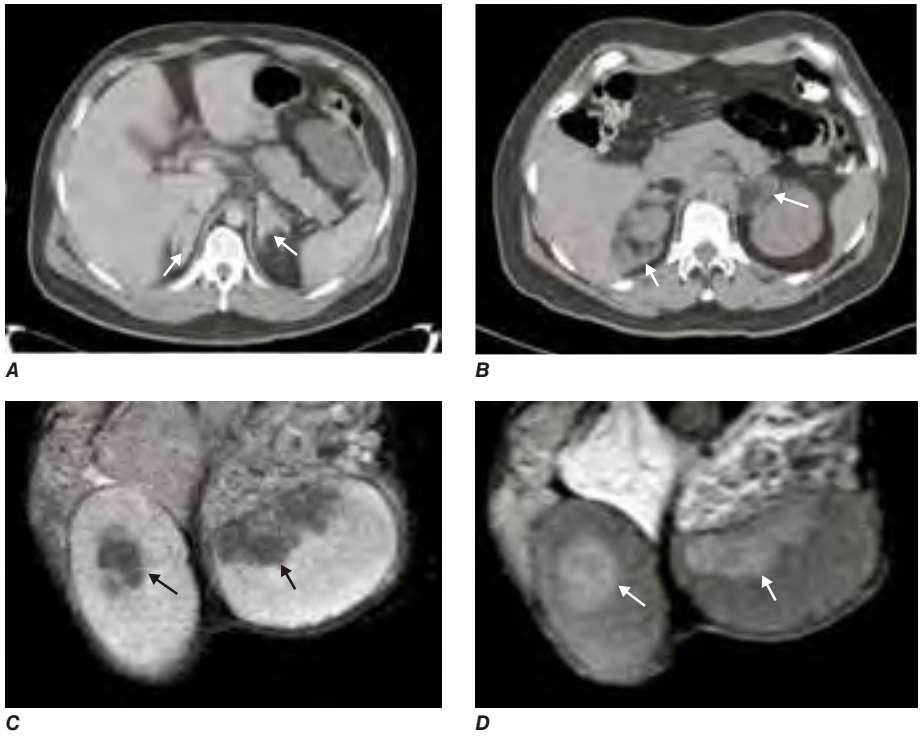


FIGURA 406-17. Imágenes en hiperplasia suprarrenal congénita (CAH, *congenital adrenal hyperplasia*). CT de suprarrenales que muestra hiperplasia bilateral homogénea en un paciente joven con CAH clásica (***A***) e hiperplasia macronodular bilateral (***B***) en un paciente de edad madura con CAH clásica y mal control de la enfermedad a largo plazo. MRI ponderada en T1 (***C***) y ponderada en T2 (***D***) con imágenes que muestran tumores testiculares bilaterales de restos suprarrenales (***flechas***) en un paciente joven con hiperplasia suprarrenal congénita perdedora de sal. *(Cortesía de N. Reisch.)*

tos, si no es suficiente la hidrocortisona, los glucocorticoides de acción intermedia (p. ej., la prednisona) pueden administrarse utilizando la menor dosis necesaria para suprimir el exceso de producción de andrógenos. Para lograr la fertilidad, puede ser necesario el tratamiento con dexametasona, pero solamente deberá administrarse durante el periodo más corto posible, para limitar los efectos metabólicos secundarios.

La vigilancia bioquímica debe incluir androstenediona y testosterona, buscando el intervalo de referencia normal específico para cada sexo. La 17-hidroxiprogesterona (17OHP, 17-*hydroxyprogesterone*) es un marcador útil de tratamiento excesivo, basándose en las concentraciones de 17OHP dentro del intervalo normal de individuos sanos. El tratamiento excesivo con glucocorticoides puede suprimir el eje hipotálamo-hipófisis-gónada. Por tanto, el tratamiento necesita ser cuidadosamente dosificado para controlar las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Las dosis de estrés de glucocorticoides debe administrar de dos a tres veces la dosis diaria en casos de cirugía, enfermedad aguda o traumatismo grave. La CAH mal controlada puede ocasionar hiperplasia corticosuprarrenal, que le da el nombre a la enfermedad y puede presentarse como hiperplasia macronodular posterior al exceso de ACTH de larga duración (fig. 406-17). Las áreas nodulares pueden desarrollar producción autónoma de andrógenos suprarrenales y no responder al tratamiento con glucocorticoides.

Las necesidades de mineralocorticoides cambian durante la vida y son mayores en los niños, lo que se explica por la resistencia relativa a los mineralocorticoides que disminuyen con la maduración en desarrollo del riñón. Los niños con CAH generalmente reciben sustitución con mineralocorticoides y sal. Sin embargo, los jóvenes adultos con CAH deben tener una revaloración de su reserva de mineralocorticoides. La renina en plasma debe vigilarse de manera regular y mantenerse en la mitad superior del intervalo de referencia normal.

407 Feocromocitoma

Hartmut P. H. Neumann

Los feocromocitomas y los paragangliomas son tumores productores de catecolaminas provenientes del sistema nervioso simpático o parasimpático. Estas neoplasias pueden surgir en forma esporádica o heredarse como partes del síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 2, enfermedad de Von Hippel-Lindau u otros síndromes que se acompañan de feocromocitomas. La identificación del feocromocitoma permite diagnosticar una causa reversible de hipertensión, y su extirpación evita crisis hipertensivas potencialmente letales. El cuadro inicial es variable y va de un incidentaloma suprarrenal hasta un paciente con crisis hipertensivas y complicaciones cerebrovasculares o cardiacas.

EPIDEMIOLOGÍA

Se ha calculado que el feocromocitoma afecta de dos a ocho de cada millón de personas al año y que en promedio 0.1% de sujetos hipertensos tiene una neoplasia de ese tipo. La media de edad en el momento del diagnóstico es a los 40 años, si bien los tumores pueden surgir desde al inicio de la niñez hasta etapas avanzadas de la vida. La "regla de los dieces" referida a los feocromocitomas indica que, en promedio, 10% son bilaterales, 10% son extrasuprarrenales y 10% son cancerosos.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Los feocromocitomas y los paragangliomas son neoplasias muy vascularizadas que provienen de células derivadas de tejido paraganglionar simpático (como la médula suprarrenal) o parasimpático (como el cuerpo carotídeo o el *glomus* vagal) (fig. 407-1). El término *feocromocitoma* refleja el color oscuro de su parénquima ocasionado por la oxidación cromafínica de catecolaminas. Se han utilizado diversos nombres para describir estos tumores en cuestión, pero muchos clínicos utilizan el de *feocromocitoma* para describir los tumores sintomáticos productores de catecolaminas, como los situados en el espacio retroperitoneal extrasuprarrenal, la pelvis y el tórax. El término *paraganglioma* se usa para describir las neoplasias productoras de catecolaminas en la base del cráneo y en el cuello; estos tumores secretan muy pocas catecolaminas o no las secretan. A diferencia del lenguaje clínico coloquial, la OMS restringe el término *feocromocitoma* a los tumores suprarrenales y aplica el de *paraganglioma* a los tumores localizados en todas las demás regiones.

Se desconoce la causa de los feocromocitomas y paragangliomas esporádicos. A pesar de ello, 25 a 33% de los enfermos tiene un cuadro hereditario que incluye mutaciones en la línea germinativa de los genes clásicamente reconocidos: *RET, VHL, NF1, SDHB, SDHC* y *SDHD*, o en los genes identificados recientemente: *SDHA, SDHAF2, TMEM127* y *MAX*. Se ha demostrado la inactivación bialélica de los genes *VHL*, *NF1* y *SDH*, en tanto que las mutaciones de *RET* desencadenan la actividad de tirosina cinasa del receptor. SDH es una enzima del ciclo de Krebs y de la cadena respiratoria mitocondrial. La proteína VHL es un componente de la ligasa de ubiquitina E3. Las mutaciones de *VHL* disminuyen la degradación de proteína, de lo cual resulta una regulación positiva de los componentes que intervienen en la progresión del ciclo celular, el metabolismo de la glucosa y la "captación" de oxígeno.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico es tan variable que al feocromocitoma se le ha denominado el "gran simulador" (cuadro 407-1). Entre los síntomas iniciales, son típicos los episodios de palpitaciones, cefaleas e hiperhidrosis (sudoración profusa) y constituyen la tríada clásica. La presencia de las tres manifestaciones, junto con hipertensión, aumenta las posibilidades de que se trate de un feocromocitoma. Por otra parte, la neoplasia puede ser asintomática durante años y algunos tumores han alcanzado tamaño importante antes de que la persona percibiera los síntomas.

El signo predominante es la hipertensión. En forma clásica, los enfermos tienen la variante episódica de ella, pero también es frecuente la hipertensión sostenida. Las crisis catecolamínicas pueden originar insuficiencia cardiaca, edema pulmonar, arritmias y hemorragia intracraneal. Durante los episodios de liberación de la hormona, que surgen con intervalos muy diferentes, la persona está ansiosa, pálida y muestra taquicardia y palpitaciones. Los paroxismos por lo general duran menos de 1 h y pueden desencadenarse por cirugía, cambios de posición, ejercicios, embarazo, micción (en particular en los feocromocitomas de la vejiga) y diversos fármacos (como antidepresivos tricíclicos, opioides y metoclopramida).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la documentación del exceso de catecolaminas, por métodos bioquímicos y la localización del tumor por medio de estudios de imágenes. Ambas modalidades tienen igual importancia, aunque por costumbre lo primero que se hace es cuantificar las catecolaminas o las metanefrinas (sus metabolitos metilados).

Estudios bioquímicos Los feocromocitomas y los paragangliomas sintetizan y almacenan catecolaminas y entre ellas están la noradrenalina, la adrenalina y la dopamina. Entre los elementos básicos del diagnóstico están el incremento de las concentraciones plasmáticas y urinarias de las catecolaminas y de las metanefrinas. La actividad hormonal de los tumores es fluctuante, por lo cual hay una enorme variación entre las cuantificaciones seriadas de las catecolaminas. Por otra parte, muchos tumores generan de manera continua metabolitos *O*-metilados, detectados por cuantificaciones de metanefrina.

Las catecolaminas y las metanefrinas se cuantifican con muchos métodos diferentes, incluyendo cromatografía líquida de alto rendimiento, prueba de ELISA y cromatografía líquida/espectrometría de masas. Dentro del marco clínico en que surja la sospecha de feocromocitoma (p. ej., si las cifras obtenidas con tales técnicas aumentan tres veces el límite superior de lo normal) es muy probable que sí exista, sin importar el estudio realizado. Pero, como se resume en el cuadro 407-2, es muy variable la sensibilidad y la especificidad de los estudios bioquímicos que se practican y dichas diferencias son importantes cuando se valoran pacientes con incremento marginal de diferentes compuestos. Se practican de forma generalizada y se usan a menudo como métodos iniciales de valoración, estudios en orina que cuantifican metanefrinas (totales o fraccionadas) y catecolaminas. De los estudios mencionados los más sensibles son los de las metanefrinas fraccionadas y las catecolaminas. Los estudios en plasma son más cómodos e incluyen cuantificaciones de catecolaminas y metanefrinas. Las cuantificaciones de metanefrinas en plasma son las más sensibles y también las menos susceptibles de generar falsos positivos por estrés, incluida la punción venosa. La incidencia de resultados falsos positivos ha disminuido con la introducción de nuevos métodos, pero las respuestas al estrés fisiológico y los fármacos que incrementan la concentración de catecolaminas siguen ocasionando confusión en los resultados. Como las neoplasias son relativamente raras, es posible que los incrementos marginales sean resultados po-

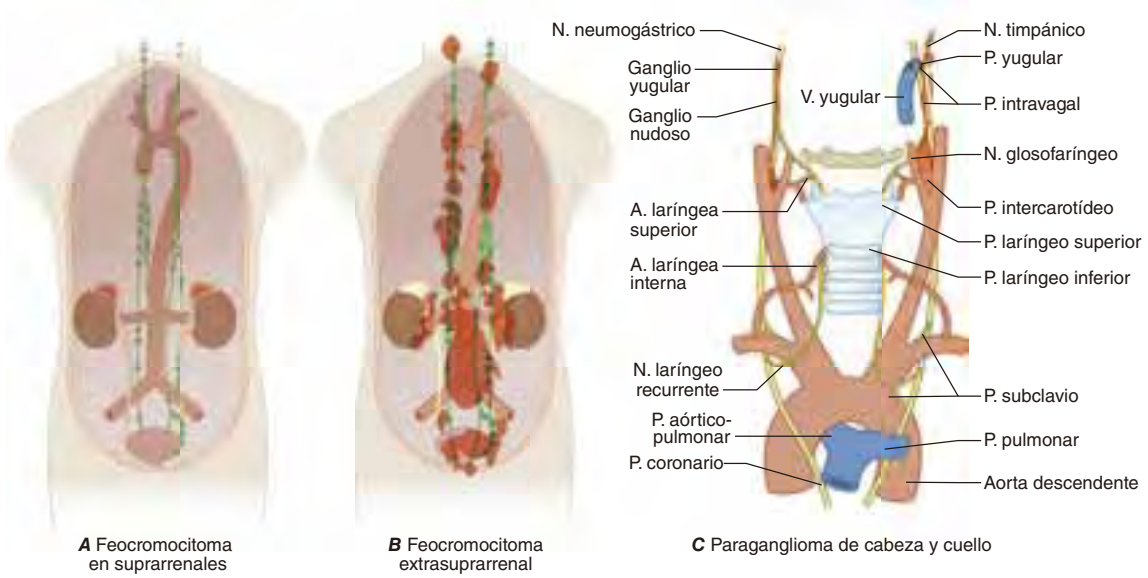


FIGURA 407-1. Sistema paraganglionar y sitios topográficos (*en rojo*) donde aparecen feocromocitomas y paragangliomas. *[A, B, con autorización de WM Manger, RW Gifford, Clinical and experimental pheochromocytoma. Cambridge Blackwell Science, 1996 y C, con autorización de GG Glenner, PM Grimley, Tumors of the Extra-Suprarrenal Paraganglion System (including chemoreceptors), Atlas of Tumor Pathology, 2nd Series, Fascicle 9, Washington, DC, AFIP, 1974.]*

CUADRO 407-1 Manifestaciones clínicas que acompañan al feocromocitoma, ordenadas por frecuencia de ocurrencia

1. Cefaleas
2. Ataques de sudoración
3. Palpitaciones y taquicardia
4. Hipertensión sostenida o paroxística
5. Ataques de ansiedad y pánico
6. Palidez
7. Náusea
8. Dolor abdominal
9. Debilidad
10. Pérdida de peso
11. Respuesta paradójica a fármacos antihipertensivos
12. Poliuria y polidipsia
13. Estreñimiento
14. Hipotensión ortostática
15. Miocardiopatía dilatada
16. Eritrocitosis
17. Hiperglucemia
18. Hipercalcemia

CUADRO 407-2 Métodos bioquímicos y estudios de imágenes utilizados para el diagnóstico de feocromocitoma y paraganglioma

Método diagnóstico	Sensibilidad	Especificidad
Estudios de orina de 24 h		
Concentración de catecolaminas	+++	+++
Metanefrinas fraccionadas	++++	++
Metanefrinas totales	+++	++++
Estudios en plasma		
Catecolaminas	+++	++
Metanefrinas libres	++++	+++
Estudios de imagen		
CT	++++	+++
MRI	++++	+++
MIBG/gammagrafía	+++	++++
Gammagrafía de receptores de somatostatina[a]	++	++
PET/CT con ^{18}Fluoro-DOPA	+++	++++

[a] Nivel en particular alto en paragangliomas de cabeza y cuello.

Abreviaturas: MIBG, metayodobenzilguanidina; PET/CT, tomografía por emisión de positrones más tomografía computarizada. Para resultados bioquímicos, la puntuación corresponde globalmente a tasas de sensibilidad y especificidad como sigue: ++, <85%; +++, 85-95%; y ++++ >95 por ciento.

sitivos falsos. En tales circunstancias, es importante excluir la dieta o la exposición a fármacos (supresión del uso de levodopa, simpaticomiméticos, diuréticos, antidepresivos tricíclicos, bloqueadores α y β) que pudieran ocasionar falsos positivos y entonces repetir las pruebas o llevar a cabo una prueba de supresión con clonidina (cuantificar metanefrinas en plasma 3 h después de la administración oral de 300 μg de clonidina).

Las pruebas farmacológicas, como la de fentolamina y la estimulación con glucagón tienen baja sensibilidad y no se recomiendan.

Estudios de imágenes diagnósticas Se han utilizado métodos diversos para localizar los feocromocitomas y los paragangliomas (cuadro 407-2). Poseen sensibilidad similar la CT y la MRI y deben practicarse con medio de contraste. Un método óptimo es la MRI con imagen ponderada en T2 y con contraste de gadolinio; además, es un poco mejor que la CT para identificar feocromocitomas y paragangliomas extrasuprarrenales. En promedio, 5% de los incidentalomas suprarrenales que se detectan por lo general gracias a CT o MRI, resultan ser feocromocitomas después de la valoración endocrinológica.

Los tumores también se pueden localizar con radionúclidos que incluyen ^{131}I- o ^{123}I-metayodobencilguanidina (MIBG, *metaiodobenzylguanidine*); análogos de ^{111}In-somatostatina, tomografía por emisión de positrones (PET, *positron-emission tomography*) con ^{18}F-DOPA (o dopamina) o PET con ^{18}F-desoxiglucosa. La captación de los agentes mencionados es selectiva en los paragangliomas, razón por la cual los métodos con radionúclidos son en particular útiles en los síndromes hereditarios.

Diagnóstico diferencial Cuando se contempla la posibilidad de que exista un feocromocitoma, hay que pensar en otros trastornos, como hipertensión esencial, ataques de ansiedad, consumo de cocaína o anfetaminas, síndrome de mastocitosis o carcinoide (por lo general sin hipertensión), lesiones intracraneales, abstinencia de clonidina, epilepsia autonómica y crisis facticias (causadas casi siempre por aminas simpaticomiméticas). Si se identifica una tumoración suprarrenal asintomática, entre los diagnósticos diferentes del feocromocitoma están un adenoma suprarrenal no funcional, aldosteronoma y adenoma productor de cortisol (síndrome de Cushing).

TRATAMIENTO FEOCROMOCITOMA

El objetivo terapéutico definitivo es extirpar por completo el tumor, que se puede lograr mediante suprarrenalectomía parcial o total. Es importante preservar la corteza suprarrenal normal, en particular en trastornos hereditarios en los que son más probables los feocromocitomas bilaterales. La preparación preoperatoria es esencial para que la cirugía sea segura. Antes de la operación la presión arterial debe estar siempre por <160/90 mmHg. Por lo regular, la presión arterial se controla con la administración de bloqueadores adrenérgicos α (fenoxi-

benzamina VO, 0.5 a 4 mg/kg de peso corporal). Los pacientes presentan disminución del volumen circulante y por ello, para evitar cambios ortostáticos, se necesita la ingestión abundante de sodio y la hidratación. Cabe recurrir a prazosina oral o a fentolamina IV para corregir los paroxismos en tanto se espera que surja el bloqueo α adecuado. En ocasiones se pueden agregar los bloqueadores β (p. ej., 10 mg de propranolol tres a cuatro veces al día). Se han utilizado con efectividad otros antihipertensivos como los antagonistas del calcio o los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

La cirugía deben llevarla a cabo equipos de anestesistas y cirujanos expertos en el tratamiento de feocromocitomas. Durante la intervención quirúrgica puede haber inestabilidad de la presión arterial, en particular al inicio de la intubación o cuando se manipula el tumor. El nitroprusiato en goteo intravenoso es útil contra las crisis hipertensivas transoperatorias y la hipertensión por lo general mejora con soluciones intravenosas en goteo.

Las técnicas de mínima invasión (laparoscopia o retroperitoneoscopia) se han convertido en las estrategias preferidas en la cirugía. Se acompañan de menos complicaciones, de una recuperación más rápida y de resultados estéticos óptimos. Por endoscopia también es posible extraer feocromocitomas abdominales extrasuprarrenales así como algunos torácicos. En el posoperatorio hay que corroborar la normalización de la concentración de catecolaminas. También se recurrirá a la prueba con hormona adrenocorticotrópica para descartar deficiencia de cortisol cuando se practica una intervención quirúrgica en ambas suprarrenales, pero con conservación de su corteza.

FEOCROMOCITOMA MALIGNO

Se sabe que de 5 a 10% de los feocromocitomas y paragangliomas son cancerosos. El diagnóstico de estas variantes malignas es problemático. Por medio de los típicos criterios histológicos como atipia celular, presencia de mitosis e invasión de vasos o tejidos vecinos, no es posible identificar con certeza los tumores que tienen la capacidad de enviar metástasis. Por tal razón, suele restringirse el término *feocromocitoma maligno* a las neoplasias que envían metástasis a distancia y muy a menudo aparecen en pulmones, huesos o hígado, lo cual sugiere que su propagación sigue la vía vascular. Los síndromes hereditarios se asocian con tumores multifocales, razón por la cual tales características deben preverse en individuos con mutaciones de línea germinal de los genes *RET, VHL, SDHD* o *SDHB*. Sin embargo, en los síndromes mencionados pueden surgir metástasis a distancia, en especial en personas portadoras de mutaciones en *SDHB*.

Es muy difícil tratar el feocromocitoma o el paraganglioma maligno. Entre las opciones están la citorreducción de la tumoración; los bloqueadores alfa para controlar los síntomas; quimioterapia y radioterapia con medicina nuclear. La opción de primera línea es el tratamiento con medicina nuclear para metástasis documentadas mediante gammagrafía, de preferencia con ^{131}I-MIBG en dosis de 200 mCi a intervalos mensuales en tres a seis ciclos. El protocolo de quimioterapia de Averbuch incluye dacarbazina (600 mg/m^2 los días 1 y 2); ciclofosfamida (750 mg/m^2 el día 1) y vincristina (1.4 mg/m^2 el día 1) que se repetirán cada 21 días durante tres a seis ciclos. Se logra la paliación (estabilidad de la neoplasia hasta que se contrae su volumen), en cerca de la mitad de los enfermos. Otras opciones de quimioterapia son el sunitinib y temozolomida/talidomida. El pronóstico del feocromocitoma o paraganglioma metastásico es variable y la supervivencia a cinco años va de 30 a 60 por ciento.

FEOCROMOCITOMA EN EL EMBARAZO

A veces se identifican los feocromocitomas en el embarazo. Es posible su extirpación por endoscopia, de preferencia en el cuarto al sexto meses de la gestación y después el parto puede ser normal. La detección inicial habitual de familias con feocromocitomas hereditarios brinda la oportunidad de identificar y extirpar tumoraciones asintomáticas en mujeres en edad reproductiva.

SÍNDROMES ASOCIADOS A FEOCROMOCITOMA

En promedio, de 25 a 33% de personas con un feocromocitoma o un paraganglioma tienen un síndrome hereditario. La media de edad en el diagnóstico es cerca de 15 años menor en individuos con síndromes hereditarios que en quienes tienen tumores esporádicos.

La *neurofibromatosis tipo* 1 (NF1) fue el primer síndrome descrito asociado con el feocromocitoma **(cap. 118)**. El gen *NF1* actúa como supresor tumoral al regular la cascada de señalización de Ras. Entre los signos clásicos de la neurofibromatosis están múltiples neurofibromas, manchas café con leche, efélides en la piel de la axila y nódulos de Lisch del iris **(fig. 407-2)**. Los feocromocitomas afectan a casi 1% de tales pacientes y aparecen en forma predominante en las suprarrenales. A veces se detecta algún feocromocitoma maligno.

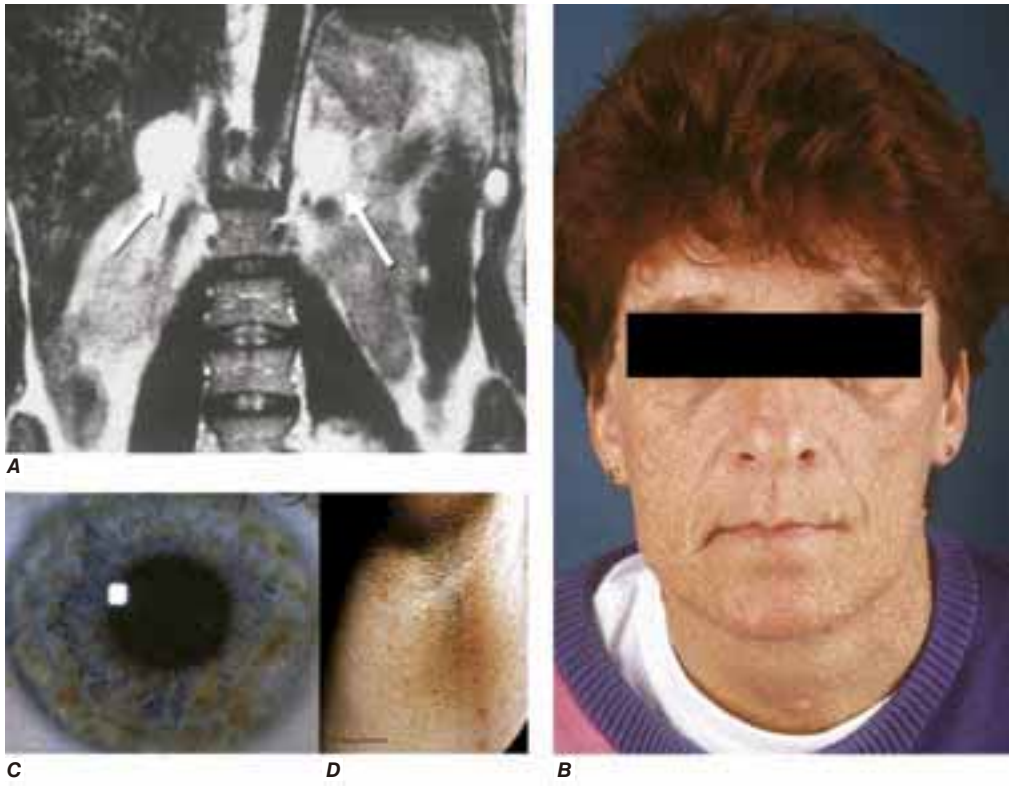


FIGURA 407-2. Neurofibromatosis. *A.* Resonancia magnética de feocromocitoma en ambas suprarrenales. ***B.*** Neurofibromas cutáneos. ***C.*** Nódulos de Lisch del iris. ***D.*** Efélides en axila. *(A, con autorización de HPH Neumann et al.: Keio J Med 54:15, 2005.)*

El síndrome mejor conocido que se asocia a feocromocitoma es el trastorno autosómico dominante llamado *neoplasia endocrina múltiple tipo 2* (MEN2, *multiple endocrine neoplasia type 2*) **(cap. 408)**. Los dos tipos de MEN 2 (2A y 2B) son causados por mutaciones en el gen *RET* (*re*arreglo durante la *t*ransfección), que codifica una tirosina cinasa. Los sitios en que aparecen las mutaciones en *RET* correlacionan con la gravedad de la enfermedad y con el tipo de MEN 2 **(cap. 408)**. La MEN 2A se caracteriza por carcinoma medular de tiroides (MTC, *medullary thyroid carcinoma*), feocromocitoma e hiperparatiroidismo; la MEN 2B también incluye MTC y feocromocitoma, así como múltiples neuromas de la mucosa, hábito marfanoide y otras alteraciones del desarrollo, aunque de manera típica no incluye el hiperparatiroidismo.

Si bien el MTC se observa en casi todos los individuos con MEN 2, el feocromocitoma surge sólo en cerca de la mitad de los enfermos. Casi todos los feocromocitomas son benignos, situados en las suprarrenales y con frecuencia se sitúan en ambos lados **(fig. 407-3)**. En ocasiones el feocromocitoma genera síntomas antes que el MTC. En muchos portadores de mutaciones en *RET* se ha realizado tiroidectomía profiláctica; hay que descartar la presencia de feocromocitomas antes de operar a tales pacientes.

El *síndrome de Von Hippel-Lindau* (VHL) es un trastorno autosómico dominante que predispone a hemangioblastomas de retina y cerebelo, que también afectan al tallo encefálico y la médula espinal **(fig. 407-4)**. Otros signos importantes de síndrome VHL son los carcinomas renales de células claras, los tumores neuroendocrinos pancreáticos, tumores del saco endolinfático del oído interno, cistadenomas del epidídimo y del ligamento ancho y múltiples quistes en páncreas o riñones.

El gen *VHL* codifica una ligasa de ubiquitina E3 que regula la expresión del factor inducible por hipoxia 1 (HIF-1, *hypoxia-inducible factor-1*), entre otros genes. La pérdida de *VHL* se asocia con mayor expresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*), que induce la angiogénesis. El gen *VHL* puede ser inactivado por todos los tipos de mutaciones, pero en forma predominante quienes tienen un feocromocitoma presentan mutaciones de sentido equivocado. Se sabe que de 20 a 30% de las personas con VHL tienen feocromocitomas, pero en algunas familias la incidencia llega a 90%. El reconocimiento del feocromocitoma como una característica de VHL brinda la oportunidad de diagnosticar tumores de retina, sistema nervioso central, riñón y páncreas, en una etapa donde el tratamiento efectivo aún es posible.

Los *síndromes de paragangliomas* (PGL, *paragangliona syndrome*) han sido clasificados por los análisis genéticos de familias que tienen estas neoplasias en la cabeza y cuello. Los genes de susceptibilidad codifican subunidades de la enzima succinato deshidrogenasa (SDH), componente del ciclo de Krebs y de la cadena de transporte de electrones de la mitocondria. La SDH está formada por cuatro subunidades (A a D). Las mutaciones de *SDHB* (PGL4), *SDHC* (PGL3), *SDHD* (PGL1) y *SDHAF2* (PGL2) predisponen a la aparición de síndromes de paragangliomas. La transmisión de la enfermedad en portadores de mutaciones de *SDHB* y *SDHC* en línea germinal es autosómica dominante. Por el contrario, en las familias con *SDHD* y *SDHAF2* sólo los hijos de padres afectados son los que desarrollan los tumores si heredan la mutación. PGL1 es la más frecuente, seguida en frecuencia de PGL4; PGL2 y PGL3 son poco comunes. Los feocromocitomas en suprarrenales, plano abdominal extrasuprarrenal y tórax son componentes de PGL1 y PGL4, son raras en PGL3 y no se presentan en PGL2 **(fig. 407-5)**. Se sabe que cerca de 33% de los pacientes con PGL4 termina por mostrar metástasis.

El *feocromocitoma familiar* (FP, *familial pheochromocytoma*) se atribuye a causas hereditarias, exclusivamente a tumores suprarrenales en pacientes con mutaciones de línea germinal en los genes *TMEM127, MAX* y *SDHA*. La transmisión también es autosómica dominante y las mutaciones de *MAX*, al igual que las de *SDHD*, ocasionan tumores sólo si son heredadas del padre.

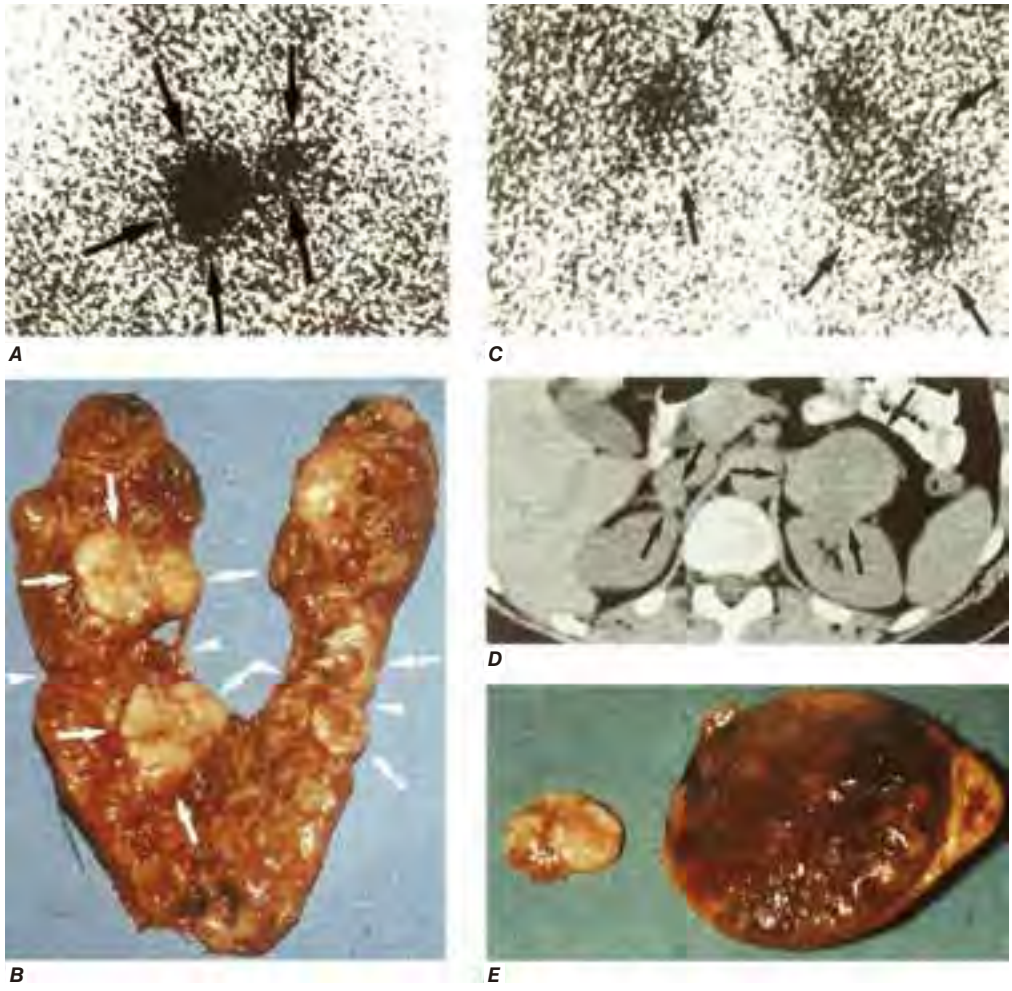


FIGURA 407-3. Neoplasia endocrina múltiple tipo 2. *A, B.* El carcinoma medular tiroideo multifocal es señalado en (***A***) por gammagrafía/MIBG y (***B***) la pieza operatoria; las ***flechas*** señalan los tumores; las ***puntas de flecha*** indican el puente hístico de la pieza seccionada. ***C-E.*** Feocromocitoma en ambas suprarrenales, demostrado por (***C***) MIBG/gammagrafía; (***D***) CT y (***E***) piezas obtenidas en la intervención quirúrgica. *(Con autorización de HPH Neumann et al.: Keio J Med 54:15, 2005.)*

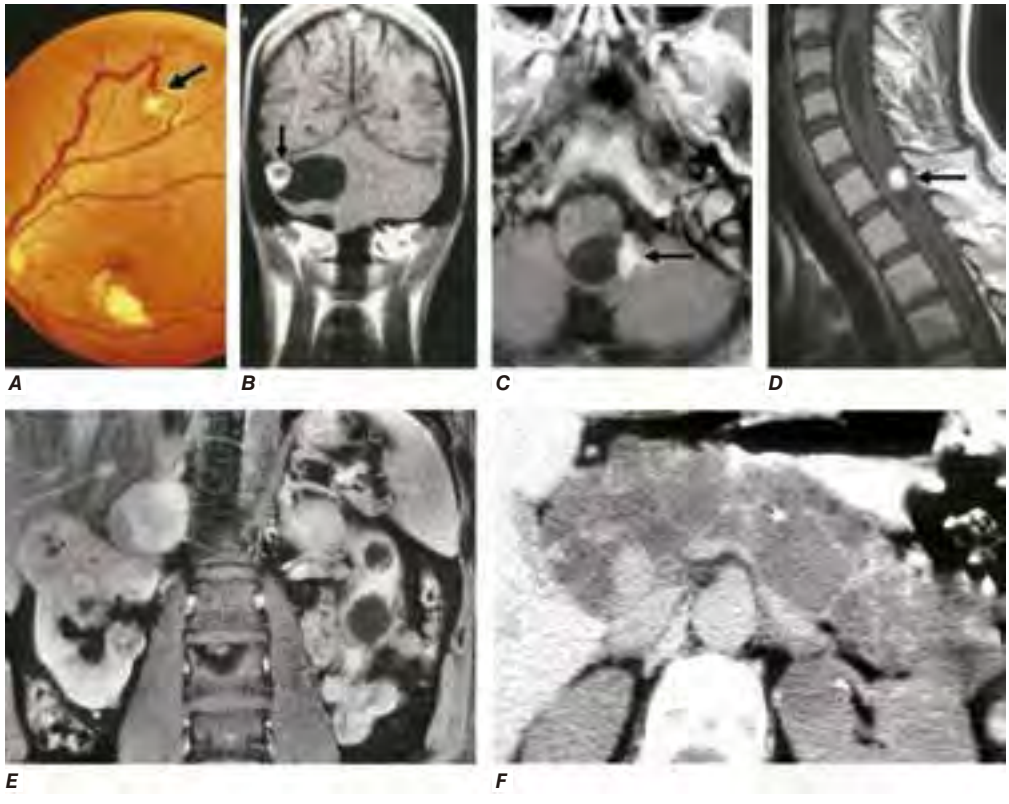


FIGURA 407-4. Enfermedad de Von Hippel-Lindau. *A*. Angioma retiniano. Todos los paneles subsecuentes muestran imágenes por MRI: ***B-D.*** Los hemangioblastomas del cerebelo (***B***), tronco encefálico (***C***) y médula espinal (***D***). ***E.*** Feocromocitoma bilateral y carcinoma renal bilateral de células claras. ***F.*** Múltiples quistes pancreáticos. *[A, D, con autorización de HPH Neumann et al.: Adv Nephrol Necker Hosp 27:361, 1997. Copyright Elsevier. B, con autorización de SH Morgan, J-P Grunfeld (eds). Inherited Disorders of the Kidney. Oxford, UK, Oxford University. Press, 1998. E, F, con autorización de HPH Neumann et al.: Contrib Nephrol 136:193, 2001. Copyright S. Karger AG, Basel.]*

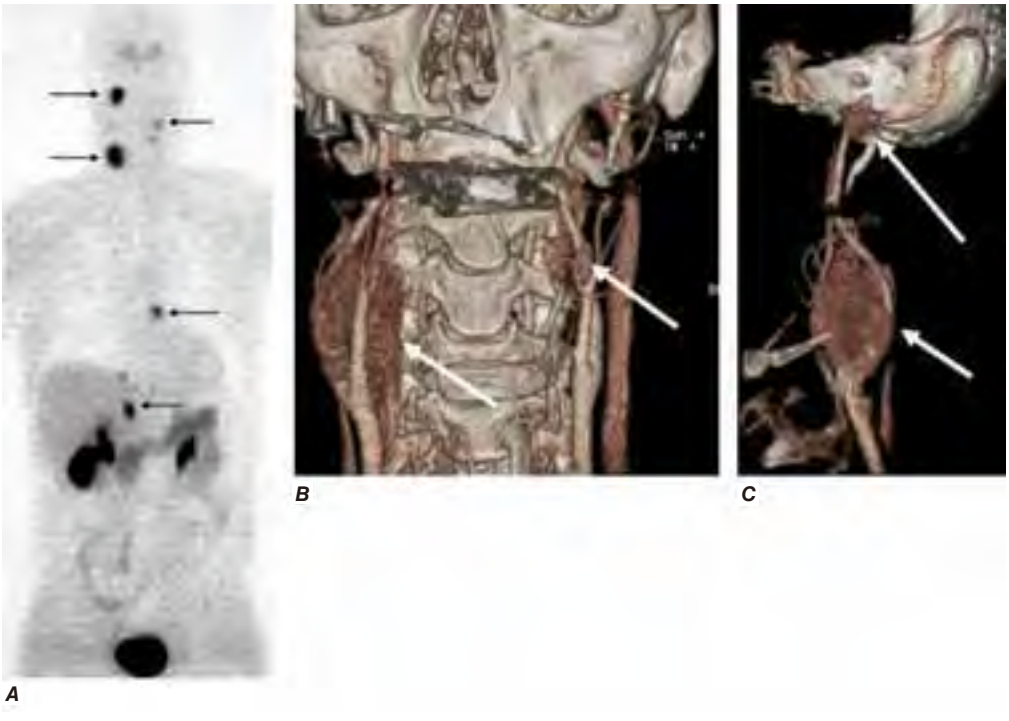


FIGURA 407-5. Síndrome de paraganglioma. Un paciente con ablación incompleta de un tumor en el corpúsculo carotídeo izquierdo y que tenía la mutación SDHD W5X y PGL1. ***A.*** Tomografía por emisión de positrones con ^{18}F-DOPA en que se advierte la captación del núclido por el tumor en el *glomus* yugular derecho, cuerpo carotídeo derecho, cuerpo carotídeo izquierdo, *glomus* coronario izquierdo y la suprarrenal derecha. Obsérvese la acumulación fisiológica del radiofármaco en los riñones, hígado, vesícula, pelvis renal y vejiga. ***B*** y ***C.*** CT/angiografía con reconstrucción tridimensional. Las flechas indican los tumores paraganglionares. *(Con autorización de S Hoegerle et al.: Eur J Nucl Med Mol Imaging 30:689, 2003.)*

GUÍAS PARA LA DETECCIÓN GENÉTICA INICIAL DE INDIVIDUOS CON FEOCROMOCITOMA O PARAGANGLIOMA

Además de los antecedentes familiares, entre las características generales que permiten suponer la presencia de un síndrome hereditario están la juventud, los tumores multifocales, los tumores extrasuprarrenales y las neoplasias malignas (fig. 407-6). Ante la prevalencia relativamente alta de síndromes familiares en individuos que acuden por primera vez al médico con un feocromocitoma o un paraganglioma, es conveniente identificar las mutaciones de línea germinal incluso en aquellos sin el antecedente sabido de tipo familiar. La primera medida es investigar signos clínicos de síndromes hereditarios y elaborar una anamnesis meticulosa que incluya múltiples generaciones de la familia. Cada uno de estos síndromes muestra transmisión autosómica dominante con penetrancia variable, sin embargo, probando con su madre afectada con tumores paraganglionares no tiene predisposición a PLG1 (portador de la mutación en *SDHD*). Los neurofibromas cutáneos, las manchas café con leche y las pecas en las axilas hacen pensar en neurofibromatosis. No se han notificado en los individuos con feocromocitomas esporádicos mutaciones de línea germinal en *NF1*. Por ello, no es necesario realizar la detección de tal mutación en caso de no haber otros signos clínicos de neurofibromatosis. El antecedente personal o familiar de cáncer medular tiroideo o el aumento de la calcitonina en suero constituye un indicio importante de neoplasia endocrina múltiple tipo 2 y debe obligar a la práctica de estudios para identificar mutaciones en *RET*.

El antecedente de deficiencias visuales o tumores de cerebelo, riñones, tronco encefálico o médula espinal hace pensar en la posibilidad de síndrome de Von Hippel-Lindau. El antecedente personal o familiar de paragangliomas de cabeza y cuello, sugiere PGL1 o PGL4.

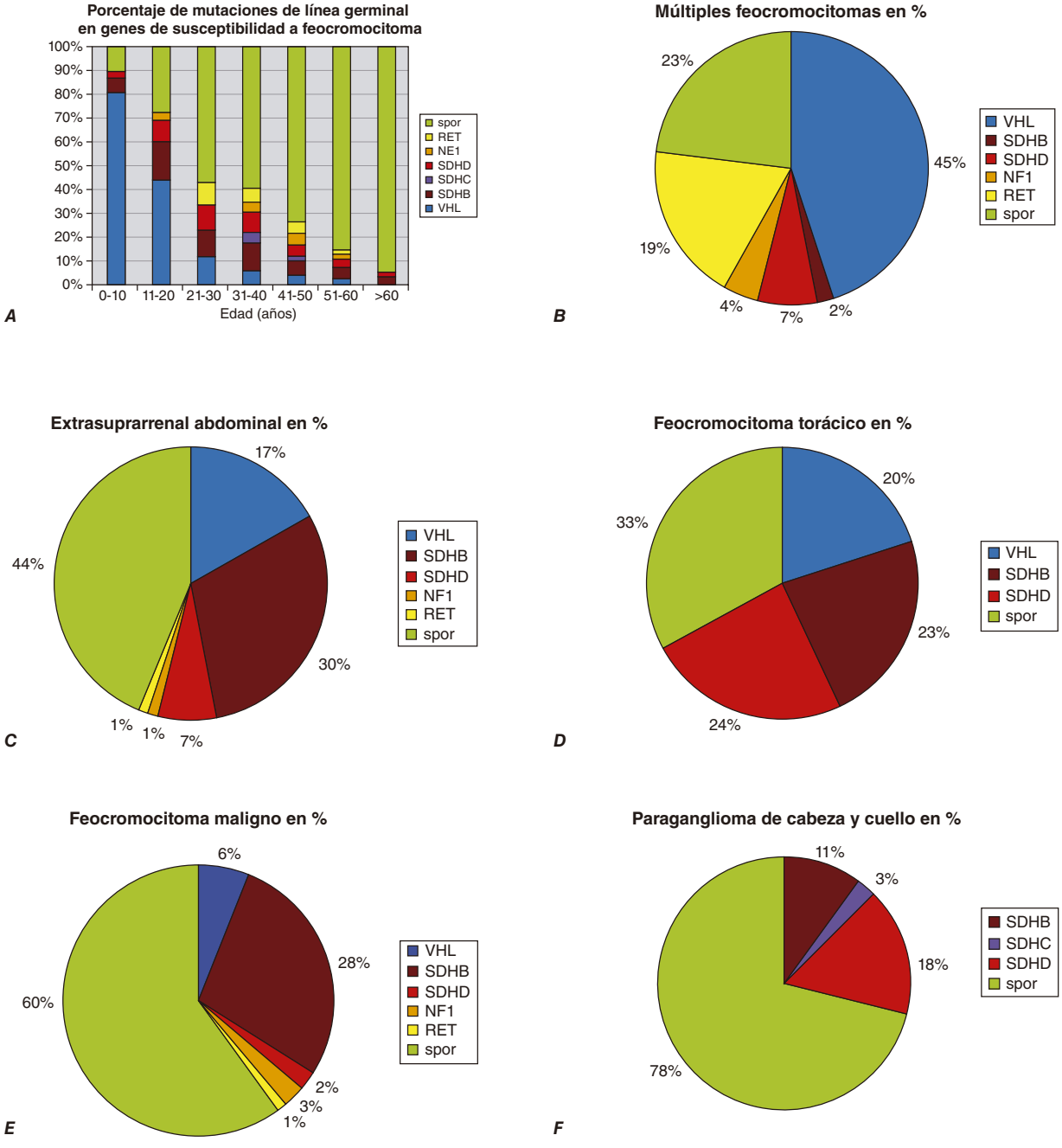


FIGURA 407-6. Distribución de las mutaciones en los genes *VHL, RET, SDHB, SDHC, SDHD* y *NF1* en 2021 pacientes con feocromocitomas y paragangliomas del *European-American Pheochromocytoma-Paraganglioma Registry* basado en Freiburg, Alemania, actualizado el 1 de marzo de 2014. ***A.*** Correlación con la edad. Las barras representan la frecuencia de la forma esporádica (*spor*) y de las distintas formas hereditarias de feocromocitoma en diferentes grupos etarios. Las formas hereditarias son mucho más comunes entre los individuos más jóvenes que se presentan con feocromocitoma. Los pacientes con mutaciones en los genes *TMEM127, MAX* y *SDHA* no están incluidos, porque contribuyen con menos de 1% en las décadas 4-7 solamente. ***B-F.*** Mutaciones en línea germinal de acuerdo a feocromocitoma (***B***) múltiple, (***C***) retroperitoneal extrasuprarrenal, (***D***) torácico y (***E***) maligno, además de paragangliomas de cabeza y cuello (***F***). *(Información del Freiburg International Pheochromocytoma and Paraganglioma Registry en 2014.)*

Un feocromocitoma suprarrenal aislado en una persona que tiene antecedentes por lo demás poco significativos, puede estar asociado con mutaciones de *VHL*, *RET*, *SDHB* o *SDHD* (en orden decreciente de frecuencia). Se ha observado que 66% de los tumores extrasuprarrenales se asocia con uno de los síndromes mencionados y surgen tumores multifocales con frecuencia decreciente en portadores de mutaciones en *RET*, *SDHD*, *VHL* y *SDHB*. En promedio, 30% de los paragangliomas de cabeza y cuello se asocia con mutaciones de línea germinal en uno de los genes de las subunidades SDH (con mayor frecuencia *SDHD*) y son raros en portadores de mutaciones de *VHL*, *RET* y *TMEM127* **(fig. 407-6*F*)**.

La inmunohistoquímica es útil en la preselección de feocromocitomas hereditarios. La inmunotinción negativa con anticuerpos a SDHB, TMEM127 y MAX puede predecir mutaciones en los genes *SDH, TMEM127* y *MAX*, respectivamente.

Una vez que se ha diagnosticado el síndrome subyacente, el beneficio de las pruebas genéticas puede ampliarse a los familiares. Para este propósito, es necesario identificar en el probando la mutación de la línea germinal y, después del asesoramiento genético, realizar el análisis de la secuencia del DNA del gen causante en los familiares, para determinar si se encuentran afectados **(cap. 84)**. Otros miembros de la familia pueden beneficiarse cuando en individuos que portan una mutación de línea germinal se hace un estudio de detección precoz de tumores paraganglionares mediante pruebas bioquímicas.

En la actualidad, representa un reto el tratamiento de los tumores paraganglionares asintomáticos, detectados con frecuencia en pacientes con tumores hereditarios y sus familiares. Se han introducido estrategias de observar y esperar. Los paragangliomas de cabeza y cuello (principalmente de cuerpo carotídeo, yugular y tumores vagales) se tratan con radiación, porque la cirugía a menudo se asocia con parálisis de nervios craneales II, VII, IX, X, XI y XII. Sin embargo, los paragangliomas timpánicos muestran síntomas al inicio, y la mayoría de estos tumores se puede extirpar fácilmente, con la consecuente mejoría de la audición y el alivio del tinnitus.

408 Neoplasias endocrinas múltiples

Rajesh V. Thakker

Las neoplasias endocrinas múltiples (MEN, *multiple endocrine neoplasia*) se caracterizan por el desarrollo preferente de tumores que abarcan dos o más glándulas endocrinas. Se han identificado cuatro formas principales de estas neoplasias y se les designa con los tipos 1 a 4 (MEN 1-4) **(cuadro 408-1)**. Cada tipo de MEN se hereda en la forma de un síndrome dominante autosómico o surge a veces de manera esporádica, es decir, sin antecedentes familiares. A pesar de ello, suele ser difícil diferenciar entre las formas de tipo familiar y las esporádicas, porque los miembros de una familia con la enfermedad pudieron haber fallecido antes de que surgieran los síntomas en un nuevo paciente. Además de los tipos 1 a 4, cuando menos otros seis síndromes se manifiestan por neoplasias endocrinas múltiples y de otros órganos (MEON, *multiple endocrine and other organ neoplasia*) **(cuadro 408-2)**. Las neoplasias de esta categoría comprenden el síndrome de hiperparatiroidismo-tumor mandibular; complejo de Carney, enfermedad de Von Hippel-Lindau **(cap. 407)**, neurofibromatosis de tipo 1 **(cap. 118)**, y síndromes de Cowden y McCune-Albright **(cap. 426-e)**. Tales entidades se heredan por mecanismos dominantes autonómicos, excepto el síndrome de McCune-Albright causado por expresión en mosaico de una mutación poscigótica de células somáticas (cuadro 408-2).

Se puede plantear el diagnóstico de MEN o MEON de acuerdo con uno de tres criterios: 1) manifestaciones clínicas (dos o más tumores o lesiones similares en un individuo); 2) perfil familiar (uno de los tumores o lesiones similares en un pariente de primer grado del paciente, con el diagnóstico clínico del síndrome), y 3) análisis genético (mutación germinativa del gen correspondiente en una persona que puede mostrar afectación clínica o estar asintomática). En la práctica clínica, el análisis de las mutaciones en los síndromes MEN o MEON es útil para: 1) confirmar el diagnóstico clínico; 2) identificar a los miembros de la familia que poseen la mutación y que necesitan detección sistemática y relevante del mismo, además de tratamiento oportuno/apropiado, y 3) identificar a cerca de 50% de los parientes en el círculo familiar, que no poseen la mutación germinativa, y en consecuencia, a los que se les puede ahorrar la ansiedad de que tengan tumores de esta categoría; este último aspecto también es útil para aminorar los costos asistenciales, al reducir la necesidad de estudios bioquímicos y radiológicos innecesarios.

NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE TIPO 1

Manifestaciones clínicas La MEN tipo 1 (MEN 1), conocida también como síndrome de Wermer, se caracteriza por la tríada de tumores que atacan las paratiroides, los islotes de Langerhans y la adenohipófisis. Además, en algunos pacientes con MEN 1 se desarrollan neoplasias corticosuprarrenales, carcinoides en el intestino anterior, meningiomas, angiomas faciales, colagenomas y lipomas. Las combinaciones de las glándulas afectadas y sus signos patológicos (p. ej., adenomas hiperplásicos de las glándulas paratiroides) pueden diferir en miembros de la misma familia e incluso entre gemelos idénticos. Además, 8 a 14% de los pacientes con MEN 1 presentan una forma no familiar (esporádica); estudios de genética molecular han confirmado la presencia de mutaciones *de novo* del gen *MEN* 1 aproximadamente en 10% de los sujetos con MEN 1. La prevalencia de MEN 1 es cercana a 0.25% de la que se conoce con base en estudios de necropsia escogidos al azar, pero es de 1 a 18% en individuos con hiperparatiroidismo primario, 16 a 38% en pacientes con tumores de islotes de Langerhans y <3% en personas con tumores hipofisarios. El trastorno afecta a cualquier grupo de edad con límites notificados de 5 a 81 años y las manifestaciones clínicas y bioquímicas surgen en la mayor parte de los pacientes en el quinto decenio de la vida. Las manifestaciones clínicas de MEN 1 dependen del sitio de los tumores y de sus productos hormonales. En caso de no hacer el tratamiento, los tumores endocrinos originan mortalidad más precoz en pacientes con MEN 1, con una probabilidad de 50% de morir a los 50 años. La muerte suele originarse por una neoplasia maligna, a menudo un tumor neuroendocrino pancreático (NET, *pancreatic neuroendocrine tumor*) o un carcinoide de intestino anterior. Además, los resultados del tratamiento en personas con tumores que forman parte de MEN 1 no son tan satisfactorios como los obtenidos en individuos con neoplasias que no corresponden a MEN 1; ello se debe a que los tumores propios de dicha entidad con excepción de NET hipofisarios, suelen ser múltiples y con ello dificultan en grado sumo la obtención de una cura quirúrgica lograda. Las metástasis ocultas son más prevalentes en MEN 1 y los tumores pueden ser de mayor tamaño, más lesivos y resistentes al tratamiento.

Tumores paratiroideos **(Véase también el cap. 424)** El hiperparatiroidismo primario afecta alrededor de 90% de los pacientes y es el signo más común de MEN 1. Las personas pueden mostrar hipercalcemia asintomática o síntomas imprecisos que surgen con esta última (p. ej., poliuria, polidipsia, estreñimiento, malestar general o dispepsia). También surgen en ocasiones nefrolitiasis y osteítis fibrosa quística (con menor frecuencia). En los estudios bioquímicos se identifica hipercalcemia, por lo común acompañada de incremento de las concentraciones circulantes de hormona paratiroidea (PTH, *parathyroid hormone*) **(cuadro 408-3)**. La hipercalcemia por lo común es poco intensa y rara vez es intensa o se presenta cáncer paratiroideo. Entre las diferencias adicionales en el hiperparatiroidismo primario en personas con MEN 1, a diferencia de las que no tienen dicho tipo de neoplasia, están edad más temprana de comienzo (20 a 25 años, en comparación con 55 años) y una proporción igual varones/mujeres (1:1 en comparación con 1:3). Brindan escasos beneficios los estudios de imágenes en el preoperatorio, como la ecografía del cuello con gammagrafía paratiroidea con ^{99m}Tc-sestamibi, porque las glándulas paratiroideas pueden estar afectadas y se necesita la exploración quirúrgica del cuello, independientemente de estudios de localización preoperatoria.

TRATAMIENTO TUMORES PARATIROIDEOS

El tratamiento definitivo es la extirpación quirúrgica de las glándulas paratiroideas con hiperactividad anómala en personas con MEN 1. No obstante, no hay consenso en cuanto a realizar paratiroidectomía subtotal (p. ej., extirpar 3.5 partes de la glándula), o total, con autotrasplante del tejido paratiroideo en el antebrazo o sin esta variante, o si se realiza la cirugía en etapa temprana o tardía. No se recomienda la paratiroidectomía con penetración mínima, porque en el caso de adenomas o hiperplasia múltiples hay afectación de las cuatro glándulas paratiroideas. Es importante tomar en consideración la experiencia quirúrgica, ante la gran variación del cuadro histopatológico de MEN 1. Se han utilizado productos calcimiméticos (como cinacalcet) que ac-

CUADRO 408-1 Síndromes de neoplasias endocrinas múltiples (MEN)

Tipo (sitio cromosómico)	Tumores (penetrancia calculada)	Gen y codones mutados más a menudo
MEN 1 (11q13)	Adenoma paratiroideo (90%)	*MEN 1*
	Tumor enteropancreático (30-70%)	83/84, 4 bp del (≈4%)
	• Gastrinoma (>50%)	119,3 bp del (≈3%)
	• Insulinoma (10-30%)	209-211, 4 bp del (≈8%)
	• Tumor no funcional y PPoma (20-35%)	418,3 bp del (≈4%)
	• Glucagonoma (<3%)	514-516, del o ins (≈7%)
	• VIPoma (<1%)	Intrón 4 ss (≈10%)
	Adenoma hipofisario (15-50%)	
	• Prolactinoma (60%)	
	• Somatotropinoma (25%)	
	• Corticotropinoma (<5%)	
	• Tumor no funcional (<5%)	
	Tumores acompañantes	
	• Tumor corticosuprarrenal (20-70%)	
	• Feocromocitoma (<1%)	
	• NET broncopulmonar (2%)	
	• NET tímico (2%)	
	• NET gástrico (10%)	
	• Lipomas (>33%)	
	• Angiofibromas (85%)	
	• Colagenomas (70%)	
	• Meningiomas (8%)	
MEN 2 (10cen-10q11.2)		
MEN 2A	MTC (90%)	*RET*
	Feocromocitoma (>50%)	634 por ejemplo, Cys→ Arg (~85%)
	Adenoma paratiroideo (10-25%)	
MTC únicamente	MTC (100%)	*RET* 618, mutación de aminoácido (>50%)
MEN 2B (conocido también como MEN 3)	MTC (>90%)	*RET* 918, Met → Thr (>95%)
	Feocromocitoma (>50%)	
	Anomalía acompañantes (40-50%)	
	• Neuromas de mucosas	
	• Complexión marfanoide	
	• Fibras de nervios corneales medulados	
	• Megacolon	
MEN 4 (12p13)	Adenoma paratiroideo[a]	*CDKN1B;* hasta la fecha no se han identificado mutaciones comunes
	Adenoma hipofisario[a]	
	Tumores de órganos reproductivos[a] (cáncer testicular, carcinoma cervicouterino neuroendocrino)	
	¿Tumores suprarrenales + renales?[a]	

[a] No se cuenta con número suficiente para aportar información sobre prevalencia.

Nota: Se ha definido la herencia dominante autosómica de los síndromes MEN.

Abreviaturas: bp, pares de bases; del, deleción; ins, inserción; MTC, cáncer medular tiroideo; NET, tumor neuroendocrino; PPoma, tumor secretor de polipéptido pancreático; VIPoma, tumor secretor de polipéptido intestinal vasoactivo.

Fuente: Reproducido con permiso de RV Thakker *et al.*: J Clin Endocrinol Metab 97:2990, 2012.

túan a través del receptor que percibe calcio para tratar el hiperparatiroidismo primario en algunos pacientes si no se obtienen resultados satisfactorios con la cirugía, o está contraindicada.

Tumores pancreáticos **(Véase también el cap. 113)** La incidencia de tumores de células de islotes de Langerhans que son neuroendocrinos (NET) en personas con MEN 1 varía de 30 a 80% en series diferentes. Muchas de tales neoplasias (cuadro 408-1) generan cantidades excesivas de hormonas (como gastrina, insulina, glucagón, péptido intestinal vasoactivo [VIP, *vasoactive intestinal polipeptide*]) y ocasionan síndromes clínicos peculiares, aunque algunos no son funcionales ni secretores. Los tumores de islotes de Langerhans mencionados se presentan en edad más temprana en sujetos con MEN 1, que en pacientes sin este tipo de neoplasias.

Gastrinoma Los tumores secretores de gastrina (gastrinomas) se acompañan de una extraordinaria producción de ácido estomacal y úlceras pépticas repetitivas, combinación conocida como síndrome de Zollinger-Ellison. Los gastrinomas se desarrollan más a menudo en sujetos con MEN 1 que tienen más de 30 años de vida. Factores que contribuyen importantemente a la elevada mortalidad son úlceras pépticas graves recidivantes que pueden ocasionar perforaciones y caquexia. Las personas con el síndrome de Zollinger-Ellison también pueden presentar diarrea y estatorrea. El diagnóstico se confirma al demostrar mayor concentración de gastrina sérica en el ayuno, acompañada de una mayor secreción basal de ácido estomacal (cuadro 408-3). Sin embargo, el diagnóstico del síndrome de Zollinger-Ellison puede ser difícil en pacientes hipercalcémicos con MEN 1 porque el exceso de calcio también puede ocasionar hipergastrinemia. Estudios útiles para localizar el tumor antes de la intervención quirúrgica incluyen ecografía, ecografía endoscópica, CT, MRI nuclear, angiografía abdominal selectiva, muestreo de sangre venosa y gammagramas con receptor de somatostatina. Los gastrinomas comprenden más de 50% de todos los tumores neuroendocrinos de páncreas en sujetos con MEN 1; al final se confirmará que cerca de 20% de

CUADRO 408-2 Síndromes endocrinos múltiples y neoplasias de otros órganos

Enfermedad[a]	Producto génico	Sitio cromosómico
Hipertiroidismo con tumor mandibular (HPT-JT)	Parafibromina	1q31.2
Complejo de Carney		
CNC1	PPKAR1A	17q24.2
CNC2	?[b]	2p16
Enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL)	pVHL (elongina)	3p25
Neurofibromatosis de tipo 1 (NF1)	Neurofibromina	17q11.2
Sindrome de Cowden (CWD)		
CWD1	PTEN	10q23.31
CWD2	SDHB	1p36.13
CWD3	SDHD	11q23.1
CWD4	KLLN	10q23.31
CWD5	PIK3CA	3q26.32
CWD6	AKT1	14q32.33
Síndrome de McCune-Albright (MAS)	Gsα	20q13.32

[a] El mecanismos de herencia en estos trastornos es dominante autosómica, excepto MAS, que proviene de mosaísmo que es consecuencia de mutación poscigótica de células somáticas del gen *GNAS1* que codifica Gsa. [b] ? No se conoce.

los pacientes de gastrinomas tiene MEN 1. Los gastrinomas que también pueden presentarse en la mucosa duodenal, constituyen la causa principal de complicaciones y muerte en sujetos con MEN 1, y casi todos los gastrinomas que se desarrollan en dicho síndrome son cancerosos y envían metástasis antes de que se confirme el diagnóstico.

TRATAMIENTO GASTRINOMA

El tratamiento médico de personas con MEN 1 y síndrome de Zollinger-Ellison se orienta a disminuir la producción basal de ácido estomacal a <10 mmol/L. Los inhibidores de H^+-K^+-adenosina trifosfatasa (ATPasa) de células parietales (como el omeprazol o el lansoprazol) disminuyen la producción de ácido y son los medicamentos más indicados contra los gastrinomas. Algunas personas necesitan más fármacos como serían la cimetidina o la ranitidina, antagonistas del receptor H_2 histamínico. No hay certidumbre en cuanto a la utilidad de la cirugía en el tratamiento de los gastrinomas en personas con MEN 1. Con ello se intenta disminuir el riesgo de metástasis a distancia y prolongar la supervivencia. En el caso de un gastrinoma no metastásico situado en el páncreas, suele ser eficaz la extirpación quirúrgica. Sin embargo, el riesgo de que haya surgido metástasis en el hígado aumenta con el tamaño del tumor, de modo que 25 a 40% de pacientes con NET pancreático >4 cm termina por presentar metástasis en el hígado, y 50 a 70% de pacientes con tumores de 2 a 3 cm de diámetro tiene metástasis en ganglios linfáticos. La supervivencia en individuos con MEN 1 y gastrinomas <2.5 cm de diámetro es de 100% a los 15 años, pero es de 52% en ese mismo lapso en caso de haber metástasis. La presencia de metástasis en ganglios linfáticos al parecer no afecta de manera adversa la supervivencia. Se ha recomendado la cirugía contra gastrinomas que tienen >2 a 2.5 cm de diámetro, porque en tales pacientes la supervivencia vinculada con la enfermedad mejora después de la cirugía. Además, se han tratado con buenos resultados posquirúrgicos los gastrinomas duodenales que se presentan más a menudo en personas con MEN 1. Sin embargo, en muchos sujetos con dicha neoplasia los gastrinomas son múltiples o extrapancreáticos, y con excepción de los gastrinomas duodenales, rara vez se obtienen buenos resultados con la cirugía. Por ejemplo, los resultados de la investigación indicaron que solamente en promedio 15% de los pacientes con MEN 1, no tuvieron enfermedad inmediatamente después de la intervención quirúrgica, y a los cinco años, tal cifra había disminuido alrededor de 5%; los resultados respectivos en individuos sin MEN 1 fueron mejores y se situaron entre 45 y 40%. Ante los datos mencionados, muchos especialistas recomiendan medidas no quirúrgicas en el caso de gastrinomas en MEN 1, salvo, como se indicó en párrafos anteriores, en el caso de lesiones de menor tamaño y aisladas. El tratamiento de gastrinomas diseminados es difícil. Se han obtenido buenos resultados en algunos pacientes con métodos como quimioterapia con estreptozotocina y 5-fluorouracilo, hormonoterapia con octreótido o lanreótido que son análogos somatostatínicos humanos; embolización de arteria hepática, administración de interferón de leucocitos humanos y eliminación de todo el tumor extirpable.

Insulinoma Los tumores secretores de insulina de células de islotes β comprenden 10 a 30% de todas las neoplasias pancreáticas en personas con MEN 1. Los individuos con un insulinoma muestran al inicio manifestaciones de hipoglucemia (como debilidad, cefaleas, hiperhidrosis, lipotimias, convulsiones, alteraciones conductuales, incrementos ponderales) que surgen de forma típica después del ayuno o el ejercicio, y mejoran después de la ingestión de glucosa. El método más fiable es el ayuno supervisado durante 72 h. Los estudios bioquímicos indican mayores concentraciones de insulina plasmática como dato relacionado con la hipoglucemia (cuadro 408-3). Para confirmar el diagnóstico son útiles las concentraciones circulantes de péptido C y proinsulina, que también aumentan. También asume importancia la demostración de la ausencia de sulfonilureas en el plasma y en las muestras de orina obtenidas durante el estudio de la hipoglucemia (cuadro 408-3). Los buenos resultados de la cirugía aumentan de manera notable si antes de ella se localiza el trastorno por medio de ecografía endoscópica, CT o angiografía del tronco celiaco. Métodos adicionales de localización pueden incluir la obtención de sangre venosa porta transhepática por vía percutánea en el perioperatorio o el preoperatorio; estimulación endoarterial selectiva con obtención de muestras de sangre venosa porta de hígado y ecografía pancreática transoperatoria directa. Los insulinomas se desarrollan vinculados con gastrinomas en 10% de personas con MEN 1 y los dos tumores pueden surgir en fechas diferentes. Los insulinomas se presentan con mayor frecuencia en individuos con MEN 1 que tienen menos de 40 años y algunos se observan en personas menores de 20 años. A diferencia de lo señalado, en individuos sin MEN 1, los insulinomas por lo común se presentan en personas >40 años de edad. Los insulinomas pueden ser la primera manifestación de MEN 1 en 10% de los pacientes; cerca de 4% de individuos con insulinoma también tendrá MEN 1.

CUADRO 408-3 Métodos de detección sistemática bioquímicos y radiológicos en la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1

Tumor	Edad de comienzo (años)	Estudio bioquímico anual (plasma o suero)	Estudios de imagen (intervalo cronológico)
Paratiroideo	8	Calcio, PTH	Ninguno
NET pancreático			
Gastrinoma	20	Gastrina (>pH gástrico)	Ninguno
Insulinoma	5	Glucemia en el ayuno, insulina	Ninguno
Otros NET pancreáticos	<10	Cromogranina A; polipéptido pancreático; glucagón, péptido intestinal vasoactivo	MRI, CT o EUS (anual)
Adenohipófisis	5	Prolactina, IGF-1	MRI (cada tres años)
Suprarrenales	<10	Ningún estudio, salvo que se identifiquen en estudio de imagen síntomas o signos de tumor funcional, tumor >1 cm o ambas entidades	MRI o CT (cada año con estudios de imagen en páncreas)
Tímico o carcinoide bronquial	15	Ninguno	CT o MRI (cada uno a dos años)

Abreviaturas: CT, tomografía computarizada; EUS, ecografía endoscópica; IGF-1, factor de crecimiento similar a insulina 1; MRI, imágenes por resonancia magnética; PTH, hormona paratiroidea.

Fuente: Reproducido con autorización de RV Thakker *et al.*: J Clin Endocrinol Metab 97:2990, 2012.

TRATAMIENTO INSULINOMA

El tratamiento médico que comprende la ingestión frecuente de raciones de carbohidratos acompañados de diazóxido u octreótido no siempre producen buenos resultados, y el tratamiento óptimo es la cirugía. Las medidas quirúrgicas que van desde la enucleación de un tumor aislado hasta la pancreatectomía distal o parcial, han logrado la curación en muchos enfermos. La quimioterapia puede abarcar estreptozotocina, 5-fluorouracilo y la doxorrubicina. Para tratar las metástasis se ha recurrido a la embolización de la arteria hepática.

Glucagonoma Estos NET pancreáticos secretores de glucagón se observan en <3% de personas con MEN 1. Es posible que no se produzcan las manifestaciones características como erupción cutánea (eritema migratorio necrolítico), pérdida de peso, anemia y estomatitis. A veces se detecta el tumor en una persona sintomática con MEN 1 a la cual se practican estudios de imágenes en páncreas o la detección de la intolerancia a la glucosa e hiperglucagonemia.

TRATAMIENTO GLUCAGONOMA

El tratamiento más indicado es la extirpación quirúrgica del glucagonoma, aunque puede ser difícil porque 50 a 80% de los pacientes tiene ya metástasis para la fecha en que se hace el diagnóstico. En algunos enfermos se han obtenido buenos resultados con el tratamiento médico a base de análogos de somatostatina (como octreótido o lanreótido) o quimioterapia con estreptozotocina y 5-fluorouracilo; también para tratar la enfermedad metastásica se ha recurrido a la embolización de arteria hepática.

Tumores de péptido intestinal vasoactivo (VIP) (VIPomas) Se han señalado casos de VIPomas en unos cuantos pacientes con MEN 1, y este síndrome clínico se caracteriza por diarrea líquida, hipopotasemia y aclorhidria, y se le conoce también como síndrome de Verner-Morrison, o de WDHA (diarrea líquida, hipopotasemia y aclorhidria) o el síndrome de VIPoma. El diagnóstico se confirma al descartar el abuso de laxantes y diuréticos, y confirmar que el volumen de heces rebasa los 0.5 a 1.0 L/día durante ayuno, y al corroborar incremento extraordinario de la concentración de VIP en plasma.

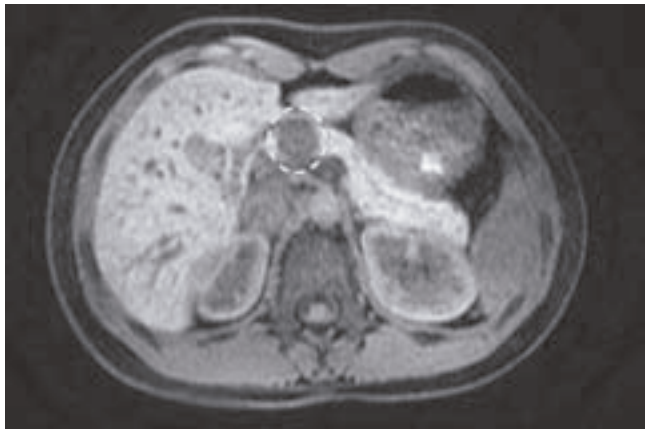
TRATAMIENTO VIPOMAS

Con el tratamiento quirúrgico de los VIPomas situados predominantemente en la cola del páncreas, se logra la curación. Sin embargo, en individuos con una masa no extirpable pueden ser eficaces los análogos de somatostatina como el octreótido y el lanreótido. También se obtienen beneficios a veces con la estreptozotocina y el 5-fluorouracilo junto con la embolización de arteria hepática para tratar las metástasis.

Tumores secretores de polipéptido pancreático (PPomas) y NET pancreáticos no funcionales Los PPomas se desarrollan en un gran número de personas con MEN 1. No se advierten secuelas patológicas del exceso de la secreción de polipéptido (PP) y se desconoce la importancia clínica de este último. Muchos PPomas pasan inadvertidos o se les clasifica como NET pancreáticos no funcionales, lo cual quizá representa el NET enteropático más frecuente que surge junto con MEN 1 (fig. 408-1). El hecho de no manifestarse el síndrome clínico, ni haber alteraciones bioquímicas específicas puede ocasionar retraso en el diagnóstico de NET pancreáticos no funcionales que conllevan un pronóstico peor que el de otros tumores funcionales, incluidos el insulinoma y el gastrinoma. No se conoce algún método óptimo de detección sistemática ni el intervalo que corresponde a NET pancreáticos no funcionales. En la actualidad el método más sensible de detección de tumores pancreáticos pequeños posiblemente sea la ecografía endoscópica, pero el gammagrama con receptores somatostatínicos es la técnica más fiable para identificar enfermedad metastásica (cuadro 408-3).

TRATAMIENTO PPOMAS Y NET PANCREÁTICOS NO FUNCIONALES

Subsisten las polémicas en cuanto al tratamiento de NET pancreáticos no funcionales. Una recomendación sería emprender la cirugía independientemente del tamaño del tumor, una vez completada la valoración bioquímica. Como otra posibilidad, otros expertos recomiendan operar con base en el tamaño del tumor, y para ello utilizan cifras >1 cm o >3 cm, en diferentes centros. Con la cirugía pancreaticoduodenal se obtienen buenos resultados para extirpar los tumores en 80% de los pacientes, pero más de 40% de ellos termina por mostrar complicaciones que incluyen diabetes mellitus, esteatorrea frecuente, síndromes de vaciamiento rápido temprano y tardío, y otras alteraciones del tubo digestivo. Sin embargo, cerca de 50 a 60% de los pacientes intervenidos quirúrgicamente vive >5 años. Después de considerar las recomendaciones anteriores es importante pensar en las metástasis ocultas (p. ej., tumores no detectados por estudios de imágenes) que posiblemente se desarrollen en una proporción sustancial de los pacientes para la fecha en que acuden por primera vez al médico. Se ha señalado que los inhibidores de los receptores de tirosina cinasa (TKR, *tyrosine kinase receptor*), y el blanco de la rapamicina en los mamíferos (mTOR, *mammalian target of rapamycin*) son eficaces para tratar NET pancreáticos y para duplicar el lapso de supervivencia sin evolución de la enfermedad.



A

B

FIGURA 408-1. Tumor neuroendocrino pancreático no funcional (NET) en un paciente de 14 años con neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (MEN 1). ***A.*** En una resonancia magnética del abdomen se identificó un tumor de baja intensidad >2.0 cm (diámetro máximo anteroposterior) en el cuello del páncreas. No hubo signos de invasión de estructuras vecinas ni metástasis. En la imagen, el tumor está indicado por el ***círculo de guiones blancos***. ***B.*** Se extirpó NET del páncreas por cirugía, y el estudio macroscópico confirmó el sitio de la neoplasia (***círculos de guiones blancos*** en el cuello del páncreas). El estudio inmunohistoquímico indicó que el tumor mostraba la presencia de cromogranina A por inmunotinción, pero no de péptidos gastrointestinales ni menina, lo cual confirmó que se trataba de NET no secretor por pérdida de excreción de menina. *(La parte A se adaptó con autorización de PJ Newey et al.: J Clin Endocrinol Metab 10:3640, 2009.)*

Otros NET pancreáticos En algunos señalamientos ocasionales de pacientes con MEN 1 se han señalado NET que secretan hormona liberadora de hormona de crecimiento (GHRH, *growth hormone-releasing hormone*), GHRHomas y se calcula que cerca de 33% de los pacientes con tales neoplasias tiene otros tumores similares a MEN 1. Se pueden diagnosticar los GHRHomas al demostrar mayores concentraciones séricas de hormona de crecimiento y de GHRH. Más de la mitad de los GHRHomas se desarrollan en los pulmones; 30% en el páncreas, y 10% en el intestino delgado. Los somatostatinomas secretan somatostatina, péptido que inhibe la secreción de diversas hormonas, todo lo cual termina en hiperglucemia, colelitiasis, producción menor de ácido estomacal, esteatorrea, diarrea, dolor abdominal, anemia y pérdida de peso. A pesar de que 7% de los NET pancreáticos secretan somatostatina, son comunes las manifestaciones clínicas del síndrome de somatostatinoma en personas con MEN 1.

Tumores hipofisarios **(Véase también el cap. 403)** Los tumores hipofisarios se observan en 15 a 50% de los pacientes con MEN 1 (cuadro 408-1); se presentan incluso a los cinco años de vida o en el noveno decenio de la existencia. Los adenomas hipofisarios de tipo MEN 1 son más frecuentes en mujeres que en varones, y en grado significativo, son macroadenomas (tienen >1 cm de diámetro). Aún más, en promedio, 33% de los tumores hipofisarios en cuestión tienen características invasoras, como infiltrar con células tumorales el tejido hipofisario yuxtatumoral normal. Sin embargo, no se cuenta con parámetros histológicos específicos para diferenciar entre tumores hipofisarios de tipo MEN 1 y los que no corresponden a ese tipo (no MEN 1). En promedio, 60% de los tumores hipofisarios que forman parte de MEN 1 secretan prolactina; <25% secretan hormona de crecimiento; 5% secretan hormona adrenocorticotrópica (ACTH), y el resto al parecer no es funcional, y algunos secretan subunidades de glucoproteína (cuadro 408-1). Sin embargo, los tumores hipofisarios derivados de pacientes de MEN 1 pueden presentar inmunorreactividad a varias hormonas. En particular se advierte una mayor frecuencia de tumores somatolactotrópicos. Los prolactinomas constituyen la primera manifestación de MEN 1 en cerca de 15% de los pacientes, en tanto que los tumores somatotrópicos se presentan más a menudo en personas mayores de 40 años de edad. Menos de 3% de los pacientes con tumores adenohipofisarios tendrá MEN 1, y sus manifestaciones clínicas son similares a las observadas en pacientes con tumores hipofisarios esporádicos sin MEN 1, y dependen de la hormona secretada y el volumen del tumor hipofisario. De ese modo, los pacientes pueden tener síntomas de hiperprolactinemia (como amenorrea, infecundidad y galactorrea en mujeres o impotencia e infecundidad en varones) o presentar manifestaciones de acromegalia o enfermedad de Cushing. Además, los tumores hipofisarios en fase de agrandamiento pueden comprimir estructuras vecinas como el quiasma óptico o el tejido hipofisario normal, y originar disfunciones de la vista, hipopituitarismo o ambas entidades. En sujetos asintomáticos con MEN 1, por medio de la vigilancia periódica bioquímica de las concentraciones de prolactina sérica y del factor de crecimiento similar a insulina 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) y la práctica de MRI de la hipófisis, se pueden identificar tempranamente los tumores de dicha glándula (cuadro 408-3). En sujetos con resultados anómalos, por medio de estudios de hipotálamo/hipófisis se definirá la naturaleza de la lesión hipofisaria y sus efectos en la secreción de otras hormonas pituitarias.

TRATAMIENTO TUMORES HIPOFISARIOS

El tratamiento de los tumores hipofisarios en personas con MEN 1 consiste en las medidas similares a las utilizadas en individuos sin tales neoplasias e incluyen productos médicos apropiados (p. ej., bromocriptina o cabergolina contra el prolactinoma, u octreótido o lanreótido en el caso de los tumores somatotrópicos), o adenomectomía transesfenoidal selectiva, en caso de ser factible, y se reserva la radioterapia para eliminar el tejido tumoral residual no extirpable. Los tumores hipofisarios en pacientes con MEN 1 pueden ser más activos en su ataque y reaccionar menos a tratamientos médicos o quirúrgicos.

Tumores similares Las personas con MEN 1 también pueden mostrar tumores carcinoides o corticosuprarrenales, angiofibromas faciales, colagenomas, tumores de tiroides y los lipomatosos.

Tumores carcinoides **(Véase también el cap. 113)** Los tumores carcinoides se presentan en más de 3% de los sujetos con MEN 1 (cuadro 408-1) y pueden localizarse en bronquios, tubo digestivo, páncreas o timo. Para la fecha del diagnóstico, casi todos los pacientes están asintomáticos y no muestran signos clínicos del síndrome carcinoide. Como dato importante, no se observa irregularidad hormonal o bioquímica alguna (p. ej., cromogranina A plasmática) indefectiblemente en individuos con tumores carcinoides de timo y bronquios. Por tanto, la identificación sistemática de tales neoplasias depende de estudios radiológicos de imagen. No se ha definido el método óptimo de detección sistemática. La CT y la MRI son sensibles para la detección de tumores tímicos y bronquiales (cuadro 408-3), aunque la repetición de CT plantea dudas en cuanto a la exposición a dosis repetidas de radiación ionizante. La gammagrafía con octreótido también puede identificar algunos carcinoides tímicos y bronquiales, aunque no hay suficientes pruebas para recomendar su uso sistemático. Los carcinoides gástricos, de los cuales los carcinoides similares a células enterocromafínicas gástricas de tipo II (ECL, *enterochromaffin-like cells*) (ECLomas, *enterochromaffin-cells carcinoids*) acompañan a MEN 1 y al síndrome de Zollinger-Ellison, se pueden detectar de forma casual en el momento de la endoscopia gástrica, para esclarecer síntomas dispépticos en pacientes con MEN 1. Los tumores en cuestión, que a veces se detectan en >10% de pacientes con MEN 1, por lo regular son múltiples y tienen menos de 1.5 cm de diámetro. Los carcinoides bronquiales en pacientes con MEN 1 afectan predominantemente mujeres (proporción varones/mujeres, 1:4). A diferencia de ello, los carcinoides tímicos en sujetos europeos con MEN 1 afectan predominantemente varones (proporción varones/mujeres 20:1) y los fumadores están expuestos a un mayor riesgo de presentarlos; los carcinomas tímicos en japoneses con MEN 1 tienen una diferenciación sexual menos intensa (proporción varones/mujeres 2:1). La evolución de los carcinoides tímicos en personas con MEN 1 al parecer es particularmente acelerada y conlleva una mediana de supervivencia después del diagnóstico, de 9.5 años, aproximadamente, y 70% de los pacientes fallece como consecuencia directa de la presencia del tumor.

TRATAMIENTO TUMORES CARCINOIDES

Si los tumores carcinoides son extirpables, el tratamiento más indicado es su resección quirúrgica. Si no son extirpables en el caso de neoplasias con metástasis a distancia, cabe recurrir al tratamiento con radioterapia o quimioterapéuticos (como cisplatino, etopósido). Además, se ha obtenido mejoría sintomática y regresión en unos pocos tumores, con análogos somatostatínicos, como el octreótido o el lanreótido. Son pocos los conocimientos en cuanto al potencial maligno de ECLomas gástricos de tipo II, pero la administración de análogos somatostatínicos como el octreótido o el lanreótido ha logrado la regresión de tales neoplasias.

Tumores corticosuprarrenales **(Véase también el cap. 406)** Los tumores corticosuprarrenales asintomáticos se detectan en 20 a 70% de personas con MEN 1, de acuerdo con los métodos radiológicos de detección sistemática utilizados (cuadro 408-1). Casi todos los tumores de esta índole, que incluyen los de la corteza suprarrenal, adenomas, hiperplasia, adenomas múltiples, hiperplasia nodular, quistes y carcinomas, no son funcionales. En consecuencia, <10% de pacientes con agrandamiento de las glándulas suprarrenales tiene hipersecreción hormonal, y los cuadros más comunes son el hiperaldosteronismo primario y el síndrome de Cushing independiente de ACTH. En ocasiones surge hiperandrogenemia con el carcinoma corticosuprarrenal. En contadas ocasiones se identifica un feocromocitoma como parte de MEN 1. Es necesario emprender los estudios bioquímicos (p. ej., medición de concentraciones de renina y aldosterona en plasma; práctica de la prueba de supresión con dosis pequeñas de dexametasona, medición de catecolaminas en orina, metanefrina o ambas sustancias), en pacientes con signos y síntomas que sugieran tumores suprarrenales funcionales o quienes tienen neoplasias >1 cm de diámetro. El carcinoma corticosuprarrenal se desarrolla en cerca de 1% de pacientes con MEN 1, pero tal cifra llega a >10% si los tumores en cuestión tienen más de 1 cm de diámetro.

TRATAMIENTO TUMORES CORTICOSUPRARRENALES

No se ha logrado consenso respecto al tratamiento de tumores suprarrenales no funcionales como parte de MEN 1, porque la mayor parte de ellos son benignos. Sin embargo, el riesgo de cáncer aumenta con el tamaño, particularmente en caso de masas que tienen >4 cm de diámetro. Las indicaciones para intervención quirúrgica de los tumores suprarrenales incluyen: tamaño >4 cm de diámetro; características radiológicas atípicas o sospechosas (p. ej., incremento de la unidad Hounsfield en CT sin medio de contraste), y diámetro de 1 a 4 cm; o

notable crecimiento mensurable en un lapso de seis meses. El tratamiento de tumores suprarrenales funcionales (p. ej., los que secretan hormonas), es semejante al que se hace en neoplasias que se producen en pacientes que no tienen el síndrome MEN 1.

Meningioma En pacientes con MEN 1, se ha señalado el desarrollo de tumores del sistema nervioso central (SNC) que incluyen ependimomas, schwannomas y meningiomas, y estos últimos se presentan en <10% de personas con otras manifestaciones clínicas de MEN 1 (como hiperparatiroidismo primario) durante >15 años. La mayor parte de los meningiomas no ocasionan síntomas, pero 60% tampoco se agrandan. El tratamiento de meningiomas que acompañan a MEN 1 es semejante al que se hace en pacientes sin dicho síndrome.

Lipomas Los lipomas subcutáneos se producen en >33% de pacientes con MEN 1 (cuadro 408-1) y suelen ser múltiples. Además en personas con MEN 1 pueden surgir lipomas en planos viscerales, pleural o retroperitoneal. El tratamiento es conservador; sin embargo, si por razones estéticas se les extirpa quirúrgicamente, de manera típica no reaparecen.

Angiofibromas y colagenomas faciales La presencia de angiofibromas faciales múltiples en personas con MEN 1 puede variar >20 a >90% y la coexistencia de colagenomas ser de 0 a 70% (cuadro 408-1). Los signos subcutáneos mencionados permiten a veces el diagnóstico presintomático de MEN 1 en familiares de un sujeto con MEN 1. Por lo común, no se necesita tratar estas lesiones cutáneas.

Tumores tiroideos Los tumores de dicha glándula que incluyen adenomas, bocios coloides y carcinomas, según señalamientos, se presentan en >25% de pacientes con MEN 1. No obstante, es mayor la prevalencia de tiroidopatías en la población general, y se ha sugerido que pudiera ser casual la coexistencia de anomalías tiroideas en sujetos con MEN 1. El tratamiento de los tumores tiroideos en pacientes con MEN 1 es semejante al que se hace en sujetos sin dicho tipo de síndrome.

Genética y detección sistemática El gen *MEN1* está situado en el cromosoma 11q13 y está compuesto de 10 exones que codifican la menina, proteína de 610 aminoácidos que regula la transcripción, la estabilidad del genoma, la división celular y la proliferación. La fisiopatología del síndrome MEN 1 cumple con la hipótesis de Knudson de doble inactivación en que la menina desempeña una función oncosupresora. Haber heredado una mutación de *MEN1* en la línea germinativa predispone a la persona al desarrollo de un tumor que surge después de una mutación somática que pudiera ser una mutación puntual o más a menudo una deleción, con lo cual se pierde la heterocigosidad (LOH, *loss of heterozygosity*) en el DNA tumoral. Las mutaciones germinativas del gen *MEN1* están dispersas durante toda la región codificadora 1 830 bp y sitios de empalme, y no hay una correlación manifiesta entre el sitio de las mutaciones del gen mencionado y las manifestaciones clínicas del trastorno, a diferencia de lo que ocurre con la situación de pacientes con MEN 2 (cuadro 408-1). Más de 10% de las mutaciones de líneas germinativas de *MEN1* surgen *de novo* y pueden ser transmitidas a nuevas generaciones. Algunas familias con las mutaciones en MEN 1 terminan por mostrar tumores paratiroideos como única endocrinopatía y se conoce al cuadro como hiperparatiroidismo aislado familiar no sindromático (FIHP, *familial isolated hyperparathyroidism*). Sin embargo, 5 a 25% de los sujetos con MEN 1 no posee mutaciones ni deleciones de línea germinativa del gen *MEN1*. Los pacientes con tumores que forman parte del síndrome MEN 1, pero sin mutaciones del gen *MEN1*, pueden representar fenocopias o tienen mutaciones de distintos genes. Otros genes que comparten características similares a MEN 1 comprenden: *CDC73*, que codifica la parafibromina, cuyas mutaciones originan el síndrome de hiperparatiroidismo/tumor mandibular; el gen del receptor sensible al calcio (CaSR, *calcium-sensing receptor gene*), cuyas mutaciones originan la hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar (FBHH, *familial benign hypocalciuric hypercalcemia*), y el gen de la proteína de interacción con el receptor de carbohidratos arilo (AIP, *aryl hydrocarbon receptor-interacting protein gene*), oncosupresor, situado en el cromosoma 11q13, cuyas mutaciones acompañan a los adenomas hipofisarios aislados familiares (FIPA, *familial isolated pituitary adenoma*). Es recomendable la práctica de métodos genéticos de estudio para saber el estado de la mutación del *MEN1* en miembros sintomáticos de la familia, dentro de los cuales está una persona con MEN 1 y también de todos los casos iniciales (p. ej., pacientes con dos o más tumores endocrinos). Si no se identifica una mutación en el gen *MEN1* en el caso inicial con dos o más tumores endocrinos, habrá que considerar la práctica de estudios clínicos o genéticos en busca de otros trastornos, como el síndrome de hiperparatiroidismo/tumor mandibular, FBHH, FIPA, MEN 2 o MEN 4, porque los pacientes en cuestión pueden representar fenocopias de MEN 1.

Las guías actuales recomiendan emprender el análisis de mutaciones del gen *MEN1* en: 1) en el caso índice que tenga dos o más tumores endocrinos como parte de MEN 1 (como tumores paratiroideos, pancreáticos e hipofisarios); 2) parientes asintomáticos de primer grado, de un portador identificado con mutación de *MEN1*, y 3) familiares de primer grado de un portador de una mutación en *MEN1* con síntomas, signos o datos bioquímicos radiológicos de uno o más tumores que son parte de MEN 1. Además, hay que pensar en la práctica del análisis en busca de mutaciones de *MEN1* en individuos en quienes se sospecha MEN 1 o constituye un cuadro atípico; tal situación incluiría personas con adenomas paratiroideos antes de los 30 años de edad o enfermedad paratiroidea multiglandular; sujetos con gastrinoma o múltiples NET pancreáticos y de cualquier edad o individuos que han tenido dos o más tumores que forman parte de MEN 1, pero que no constituyen una parte de la tríada clásica de tumores paratiroideos, de islotes de Langerhans y adenohipófisis (p. ej., un tumor paratiroideo y además un tumor suprarrenal). Se necesitarán métodos de detección sistemática de tipo bioquímico y radiológico (cuadro 408-3) en miembros de la familia, que incluyan personas asintomáticas en quienes se identificó la presencia de una mutación de *MEN1*. A diferencia de ellos, familiares que no poseen la mutación de dicho gen están expuestos al riesgo de presentar tumores endocrinos que son parte de MEN 1, situación similar a la de la población general; por lo expuesto, los parientes sin mutación de *MEN1* no necesitan la repetición de los métodos de detección sistemática.

Se emprenderá el análisis en busca de mutaciones en sujetos asintomáticos, en la primera oportunidad que se presente y de ser posible, en el primer decenio de la vida, porque se sabe de algunos tumores que surgieron en niños a los cinco años de edad. Habrá que emprender estudios bioquímicos y radiológicos apropiados (cuadro 408-3) destinados a detectar el desarrollo y evolución de tumores. Los portadores de genes mutantes deben someterse a estudios de detección bioquímica sistemática cuando menos una vez al año, y también a estudios de imagen iniciales de hipófisis y abdomen (como MRI o CT), y a partir de esa fecha se repetirán a intervalos de uno a tres años (cuadro 408-3). Las sesiones de detección sistemática deben comenzar después de los cinco años de vida y continuar de forma permanente, porque la enfermedad puede presentarse incluso en el octavo decenio de la vida. Los antecedentes de detección y la exploración física permiten identificar signos y síntomas de hipercalcemia, nefrolitiasis, ulceropatía péptica, neuroglucopenia, hipopituitarismo, galactorrea y amenorrea en las mujeres, acromegalia, enfermedad de Cushing y pérdida campimétrica, así como la presencia de lipomas subcutáneos, angiofibromas y colagenomas. La detección bioquímica también incluirá mediciones de calcio en suero, PTH, hormonas gastrointestinales (como gastrina, insulina con medición de glucemia en el ayuno, glucagón, VIP, PP), cromogranina A, prolactina e IGF-I en todos los individuos. Se emprenderán métodos para valorar la función endocrina más específicos en personas que han tenido signos o síntomas que sugieren un síndrome clínico específico. Asume enorme importancia la detección bioquímica sistemática en busca de tumores de MEN 1 en miembros asintomáticos de familias con MEN 1, para disminuir la morbilidad y la mortalidad por los tumores relacionados.

NEOPLASIAS ENDOCRINAS MÚLTIPLES DE TIPOS 2 Y 3

Manifestaciones clínicas El síndrome MEN de tipo 2 (MEN 2, llamado también síndrome de Sipple), se caracteriza por la coexistencia de carcinoma en la médula tiroidea (MTC, *medullary thyroid carcinoma*), feocromocitomas y tumores paratiroideos (cuadro 408-1). Se han reconocido tres variantes clínicas de MEN 2: MEN 2A, MEN 2B y MTC solamente. La MEN 2A, a menudo designada MEN 2, es la variante más frecuente. En el caso de MEN 2A, MTC se acompaña de feocromocitoma en la mitad de los pacientes (puede ser bilateral) y de tumores paratiroideos en 20% de los enfermos. En contadas ocasiones, MEN 2A coexiste con la enfermedad de Hirschsprung causada por la ausencia de células ganglionares autonómicas en el segmento terminal del intestino, con el cual el colon se dilata, hay estreñimiento grave y obstrucción. La MEN 2A también puede coexistir con amiloidosis liqueniforme cutánea, que es una lesión liquenoide pruriginosa situada por lo común en la mitad superior del dorso. La MEN 2B, designada como MEN 3, representa 5% de todos los casos de MEN 2 y se caracteriza por la presencia de MTC y feocromocitoma, junto con una complexión marfanoide; neuromas mucosos de labios, lengua y párpados; fibras corneales meduladas y disfunción de ganglios autonómicos intestinales, lo cual culmina en el desarrollo de divertículos múltiples y megacolon. Los tumores paratiroideos por lo regular no se observan en MEN 2B. MTC solamente (FMTC) es una variante en que MTC es la única manifestación

CUADRO 408-4 Recomendaciones para la práctica de estudios y de cirugía en los síndromes MEN 2 y MEN 3[a]

Mutación *RET*, sitio del exón (Ex) y codón afectado	Riesgo[b]	Edad en años recomendada para practicar la prueba/intervención: Análisis de la mutación *RET*	Primera medición de calcitonina sérica y práctica de ecografía del cuello	Tiroidectomía profiláctica	Detección sistemática de feocromocitoma	Detección sistemática de PHPT
Ex 13 (768, 790),[c] Ex 14(804),[c] Ex15 (891)[c]	+	<3-5	<3-5	5[d]	20	20
Ex10 (609, 611, 618, 620),[c] Ex11 (630)[c]	++	<3-5	<3-5	<5[e]	20	20
Ex11 (634)[c]	+++	<3-5	<3-5	<5	8	20
Ex15 (883),[f] Ex16 (918)[f]	++++	ASAP y <1	ASAP y <0.5-1	ASAP y <1	8	—[g]

[a] Adaptado con autorización de *American Thyroid Association Guidelines*, RT Kloos *et al*., Thyroid 6:565, 2009. [b] Riesgo de desarrollo precoz de metástasis y proliferación maligna de cáncer de médula tiroidea: ++++ máxima; +++ grande; ++ intermedio y + menos. [c] Mutaciones vinculadas con MEN 2A (o carcinoma de médula tiroidea solamente). [d] Pensar en la cirugía a los cinco años o después si son normales las concentraciones de calcitonina sérica, es normal la imagen ecográfica del cuello y existen antecedentes familiares y predisposición familiar menos patológicos. [e] Pensar en la cirugía antes de 15 años o después si es normal la concentración de calcitonina sérica, es normal la imagen ecográfica del cuello y se detectan antecedentes y predisposición familiares menos patológicos. [f] Mutaciones vinculadas con MEN 2B (MEN 3). [g] No es necesario porque PHPT no es un signo de MEN 2B (MEN 3).

Abreviaturas: ASAP, tan pronto sea posible; MEN, neoplasia endocrina múltiple; PHPT, hiperparatiroidismo primario.

del síndrome. Sin embargo, es difícil diferenciar entre FMTC y MEN 2A y hay que considerar tal posibilidad si se identifica, como mínimo, a cuatro miembros de la familia mayores de 50 años afectados por MTC, pero sin feocromocitomas ni hiperparatiroidismo primario. Todas las variantes de MEN 2 provienen de mutaciones del protooncogén redispuesto durante la transección (*RET*) que codifica TKR. Aún más, se advierte correlación entre los sitios en que se producen las mutaciones de *RET* y las variantes de MEN 2. Por todo lo expuesto, cerca de 95% de los pacientes de MEN 2A muestra mutaciones que afectan el dominio extracelular con abundante cisteína, y las mutaciones del codón 634 comprenden cerca de 85% de las mutaciones de MEN 2A; los pacientes de FMTC también tienen mutaciones del dominio extracelular con abundante cisteína y casi todas las mutaciones se producen en el codón 618. A diferencia de ello, cerca de 95% de los pacientes con MEN 2B/MEN 3 tiene mutaciones del codón 918 del dominio de tirosina cinasa intracelular (cuadro 408-1 y cuadro 408-4).

Carcinoma de médula tiroidea El carcinoma en cuestión (MTC, *medullary thyroid carcinoma*), es el componente más común de MEN 2A y MEN 2B y surge prácticamente en todas las personas afectadas. MTC representa 5 a 10% de todos los carcinomas de glándulas tiroideas; 20% de los pacientes con el carcinoma tiene el antecedente familiar de esta neoplasia. El uso del análisis en busca de mutaciones del gen *RET* para identificar miembros de la familia expuestos al riesgo de presentar formas hereditarias de MTC ha modificado el cuadro inicial de este último carcinoma, y en vez de ser un tumor sintomático, se ha transformado en una enfermedad preclínica, en la cual se emprende tiroidectomía con fin profiláctico (cuadro 408-4) para mejorar el pronóstico y en circunstancias optimas, obtener curación. Sin embargo, en personas sin el antecedente familiar de MEN 2A, FMTC o MEN 2B y, en consecuencia, en quienes no se hace el análisis en busca de mutaciones de *RET*, el cuadro inicial de MTC puede ser una masa palpable en el cuello, que no ocasiona síntomas ni se acompaña de manifestaciones de presión o disfagia en >15% de los pacientes. Se identifica diarrea en 30% de los enfermos y se acompaña de una mayor concentración circulante de calcitonina o secreción de serotonina y prostaglandinas por dicha neoplasia. Algunas personas también pueden presentar hiperemia. Además, la producción ectópica de ACTH por parte de MTC puede originar el síndrome de Cushing. El diagnóstico de MTC se basa en la demostración de hipercalcitoninemia (>90 pg/mL en situación basal); en la actualidad rara vez se utilizan métodos de estimulación con pentagastrina IV (0.5 mg/kg) o venoclisis de calcio (2 mg/kg), lo cual refleja mejoría de las técnicas de cuantificación de calcitonina. El diagnóstico se confirma a veces con la ecografía de cuello con aspiración de nódulos con aguja fina. Los gammagramas de glándula tiroidea con radionúclidos pueden denotar la presencia de tumores de MTC en la forma de nódulos "fríos". En la radiografía se pueden observar calcificaciones densas irregulares dentro de los segmentos afectados de la glándula tiroidea y en ganglios linfáticos con metástasis. La tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) puede ser útil para identificar MTC y metástasis (fig. 408-2). Las metástasis de MTC por lo común se identifican en los ganglios linfáticos del cuello en las etapas iniciales, y en los ganglios de mediastino, hígado, pulmones, tráquea, suprarrenales, esófago y hueso en etapas ulteriores. El primer signo de reaparición o persistencia de la enfermedad son los incrementos de las concentraciones de calcitonina sérica, y el tiempo de duplicación de dicha hormona es útil para calcular el pronóstico. MTC puede sufrir una evolución clínica muy activa y en cerca de 10% de los pacientes puede surgir metástasis precoces y muerte. Se puede obtener el antecedente familiar de MTC o MEN 2B fuertemente patológico.

TRATAMIENTO CARCINOMA DE MÉDULA TIROIDEA

A los padres de niños menores de un año y antes de los cinco años de vida se les planteará la posibilidad de que se realice cirugía profiláctica si los pacientes tienen mutaciones de *RET* sin signos clínicos de MTC. La fecha de la cirugía dependerá de la mutación *RET* y el riesgo que conlleva para que surjan precozmente la neoplasia, las metástasis y la proliferación intensiva de MTC (cuadro 408-4). En los pacientes de esa categoría se practicará una tiroidectomía total con disección sistemáti-

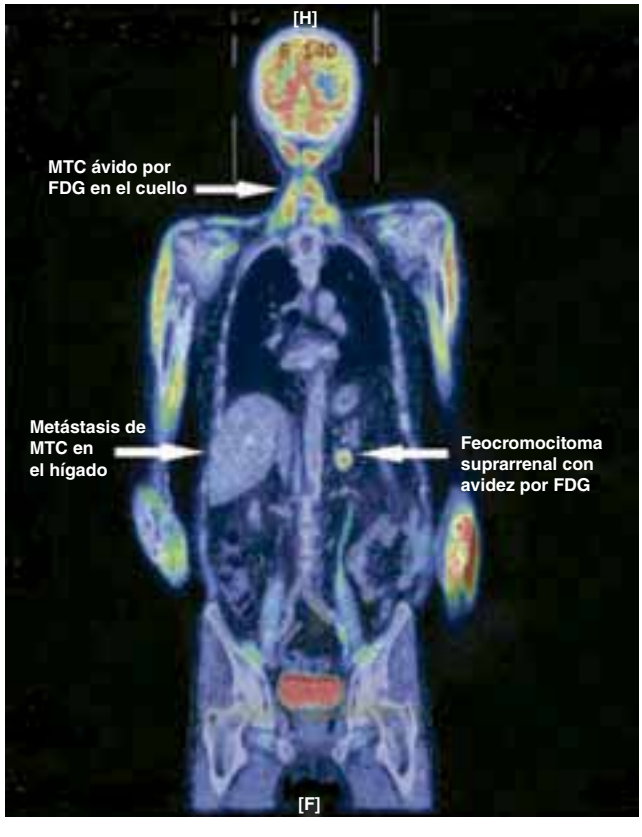


FIGURA 408-2. Tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG) en un paciente con neoplasia endocrina múltiple de tipo 2A en que se observa cáncer de médula tiroidea (MTC) con metástasis en hígado y esqueleto (brazo izquierdo) y un feocromocitoma suprarrenal izquierdo. Se advierte la presencia del compuesto FDG incrustado en la vejiga. *(Reproducido con autorización de A. Naziat et al.: Clin Endocrinol [Oxf] 78:966, 2013.)*

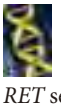
ca de la zona central del cuello para extirpar metástasis ganglionares ocultas, aunque no hay consenso en cuanto a la utilidad de emprender la disección central mencionada. La tiroidectomía profiláctica con la administración permanente de tiroxina como forma de sustitución, ha mejorado de forma impresionante los puntos finales en personas con MEN 2 y MEN 3, al grado que cerca de 90% de pacientes jóvenes con mutaciones en *RET* a quienes se practicó tiroidectomía con fin profiláctico no mostraron manifestaciones de MTC persistente o recidivante siete años después de la cirugía. En personas con MTC clínicamente manifiesto se recomienda tiroidectomía total con ablación central bilateral y se emprenderá la disección del mismo lado del cuello si el tumor primario tiene >1 cm de diámetro o hay datos de metástasis ganglionares en la zona central del cuello. La cirugía es el único método curativo de MTC. La supervivencia decenal en pacientes con MTC metastásico se acerca a 20%. En caso de MTC inoperable o afectación metastásica, los inhibidores de tirosina cinasa como vandetanib y cabozantinib han mejorado los lapsos de supervivencia sin evolución del trastorno. Otros tipos de quimioterapia tienen escasa eficacia, pero la radioterapia a veces es útil para paliar la enfermedad local.

Feocromocitoma **(Véase también el cap. 407)** Los tumores secretores de noradrenalina y adrenalina dentro de esta categoría se detectan en >50% de pacientes con MEN 2A y MEN 2B y son causa principal de morbilidad y mortalidad. Los enfermos pueden mostrar síntomas y signos de secreción de catecolaminas (p. ej., cefaleas, palpitaciones, transpiración intensa, hipertensión mal controlada) o también pueden estar asintomáticos y la identificación se hace a través de las técnicas bioquímicas de detección sistemática con base en el antecedente familiar de MEN 2A, MEN 2B o MTC. Los feocromocitomas en pacientes con MEN 2A y MEN 2B tienen una distribución que difiere de forma notable cuando se les compara con la observada en pacientes sin MEN 2A y MEN 2B. Pocas veces se observan en individuos con MEN 2A y MEN 2B, feocromocitomas fuera de las suprarrenales, situación que se detecta en 10% de individuos sin MEN 2A y MEN 2B. Los feocromocitomas malignos son mucho menos frecuentes en pacientes de MEN 2A y MEN 2B. Los datos bioquímicos y radiológicos de feocromocitomas en sujetos con MEN 2A y MEN 2B son similares a los que se observan en pacientes sin MEN 2, e incluyen la medición de metanefrinas fraccionadas libres en orina y plasma (obtenidas de pacientes en decúbito dorsal) (como normetanefrina y metanefrinas medidas por separado), CT o MRI, gammagrama con radionúclidos como meta-yodo-(^{123}I o ^{131}I)-bencilguanidina (MIBG, *meta-yodobenzilguanidina*) y PET con el uso de (^{18}F)-fluorodopamina (^{18}F)-fluoro-2-dexoxi-D-glucosa (fig. 408-2).

TRATAMIENTO **FEOCROMOCITOMA**

El tratamiento recomendado es la extirpación quirúrgica del feocromocitoma con bloqueo de adrenorreceptores α y β antes de la cirugía y durante ella. El método más indicado se ha vuelto la cirugía endoscópica con conservación de suprarrenales, con el cual disminuyen en el posoperatorio la morbilidad y la permanencia hospitalaria, y con ello se ha convertido en una técnica diferente de la cirugía abierta.

Tumores paratiroideos **(Véase también el cap. 424)** Los tumores paratiroideos se desarrollan en 10 a 25% de pacientes de MEN 2A. Sin embargo, más de la mitad de tales pacientes no presentan hipercalcemia. En el paciente normocalcémico en quien se practica tiroidectomía para tratar MTC se advierte que las paratiroides muestran agrandamiento irregular y que son extraordinariamente hiperplásicas. Los estudios bioquímicos y el tratamiento de pacientes hipercalcémicos con MEN 2A son similares a los que se hacen en individuos con MEN 1.



Genética y detección sistemática Hasta la fecha se han notificado unas 50 mutaciones diferentes del gen *RET* situadas en los axones 5, 8, 10, 11, 13, 14, 15 y 16. Las mutaciones de la línea germinativa de *RET* se detectan en >95% de familias con MEN 2A, FMTC y MEN 2B, y la mutación Cys634Arg es la más común en MEN 2A; la de Cys618Arg es la más frecuente en FMTC y la de Met918Thr es la más frecuente en MEN 2B (cuadros 408-1 y 408-4). Se sabe que 5 a 10% de pacientes con tumores que son parte de MEN 2A o MTC tiene mutaciones *de novo* en la línea germinativa de *RET*, y cerca de 50% de individuos con MEN 2B tiene mutaciones *de novo* en la línea germinativa *RET.* Tales mutaciones con dichas características siempre se observan en el alelo proveniente del padre. En promedio, 5% de los pacientes de feocromocitomas esporádicos tiene una mutación de línea germinativa en *RET,* pero dicho tipo de mutación al parecer no se vincula con el hiperparatiroidismo primario esporádico. Por lo expuesto, las investigaciones en busca de mutaciones de *RET* se realizarán en: 1) todos los pacientes con MTC y antecedente familiar de tumores que son parte de MEN 2, FMTC o MEN 3, al grado de que se confirme el diagnóstico y se puede plantear la posibilidad de emprender estudios genéticos en familiares asintomáticos; 2) todos los pacientes de MTC y feocromocitoma sin el antecedente familiar conocido de MEN 2 o MEN 3; 3) todos los pacientes de MTC, pero sin el antecedente familiar de MEN 2, el FMTC o MEN 3, porque ellos pueden tener una mutación *de novo* en la línea germinativa de *RET*; 4) todos los pacientes con feocromocitomas en ambos lados, y 5) enfermos con feocromocitoma unilateral, en particular si se presenta con mayores concentraciones de calcitonina.

Es importante emprender cada año los métodos de detección sistemática de tumores que son parte de MEN 2/MEN 3 en sujetos con mutaciones de la línea germinativa de *RET* e incluyen amplificaciones de calcitonina sérica, ecografía del cuello para identificar MTC, metanefrinas fraccionadas en plasma y orina de 24 h para identificar feocromocitoma, y calcio sérico con corrección de albúmina o calcio ionizado con PTH, en el caso de hiperparatiroidismo primario. En pacientes con mutaciones de *RET* que forman parte de MEN 2, se comenzarán las clínicas de detección sistemáticas de MTC entre los tres y cinco años de vida; para detectar feocromocitoma a los 20 años y para identificar hiperparatiroidismo primario, más o menos para la misma fecha (cuadro 408-4).

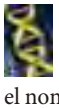
NEOPLASIA ENDOCRINA MÚLTIPLE DE TIPO 4

Manifestaciones clínicas Según señalamientos, los pacientes con tumores que forman parte de MEN 1, adenomas paratiroideos o hipofisarios y NET pancreáticos que coexisten con neoplasias de gónadas, suprarrenales, riñones y tiroide, muestran mutaciones del gen que codifica el inhibidor de cinasa dependiente de ciclina del aminoácido 196 (CK1) p27 kip1 (*CDNKIB*). Las familias con tumores que son parte de MEN 1 y mutaciones de *CDNKIB* tienen, según las clasificaciones, MEN 4 (cuadro 408-1). Los estudios y tratamientos de los tumores que son parte de MEN 4 son similares a los que se hacen con las neoplasias MEN 1, y las que no corresponden a esta última categoría.

Genética y detección sistemática Hasta la fecha se han señalado ocho mutaciones diferentes de *CDNKIB*, vinculadas con MEN 4, y todos en el cromosoma 12p13, todas con pérdida de la función. Los pacientes con MEN 4 mencionados pueden representar cerca de 3% o de 5 a 10% de pacientes de MEN 1 que no tienen mutaciones del gen *MEN1*. Rara vez se identifican en sujetos con las formas esporádicas (no familiares) de hiperparatiroidismo primario, las mutaciones de línea germinativa de *CDNKIB.*

SINDROME DE HIPERPARATIROIDISMO/TUMOR MANDIBULAR (VÉASE TAMBIÉN EL CAP. 424)

Manifestaciones clínicas El síndrome de hiperparatiroidismo con tumor mandibular (HPT-JT, *hyperparathyroidism-jaw tumor*) es una entidad dominante autosómica caracterizada por desarrollo de tumores paratiroideos (15% son carcinomas) y masas fibroóseas en el maxilar inferior. Además, algunos pacientes también pueden mostrar tumores de Wilms, quistes y hematomas, así como adenomas de la corteza de riñones, carcinomas de células renales papilares, adenocarcinomas pancreáticos, tumores en útero, tumores mixtos de células germinativas en testículos con un gran componente de seminoma y adenomas tiroideos de células de Hürthle. Los tumores paratiroideos pueden surgir de forma aislada y sin signo alguno de tumores en mandíbula, situación que puede originar confusión con otros trastornos hipercalcémicos hereditarios como MEN 1. No obstante, los métodos genéticos para identificar la mutación causal serán útiles para corroborar el diagnóstico preciso. Los estudios y el tratamiento de tumores que se presentan con HPT-JT son similares a los observados en individuos sin dicho síndrome, excepto que es recomendable la paratiroidectomía precoz ante la mayor frecuencia de carcinomas paratiroideos.



Genética y detección sistemática El gen que causa HPT-JT está situado en el cromosoma 1q31.2 y codifica la parafibromina, proteína de 531 aminoácidos (cuadro 408-2). Se conoce a la parafibromina con el nombre de proteína 73 del ciclo de división celular (CDC73, *cell division cicle protein 73*) y participan en la transcripción. Los estudios genéticos en familias permiten identificar portadores de la mutación, que deben someterse de forma periódica a estudios para identificar el desarrollo de tumores **(cuadro 408-5)**.

ENFERMEDAD DE VON HIPPEL-LINDAU (VÉASE TAMBIÉN EL CAP. 407)

Manifestaciones clínicas La enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL, *Von Hippel-Lindau*) es un trastorno dominante autosómico que se caracteriza

CUADRO 408-5 Guías de detección sistemática de HPT-JT

Tumor[a]	Estudio	Frecuencia[b]
Paratiroideo	Ca sérico, PTH	Seis a 12 meses
Fibroma osificante de la mandíbula	Radiografía panorámica de la mandíbula con protección del cuello[c]	Cinco años
Riñones	MRI abdominal[c,d]	Cinco años
Útero	Ecografía (transvaginal o transabdominal) y estudios de imágenes adicionales ± D&C si está indicado[e]	Anual

[a] Se considera la posibilidad de emprender estudios de detección sistemática en el caso de casi todos los tumores vinculados con HPT-JT comunes; puede estar indicada la valoración en busca de otros tipos tumorales notificados (como los de páncreas, tiroides, testículos). [b] La frecuencia de repetición de pruebas después de realizar la original o basal. [c] En circunstancias óptimas será mejor no realizar estudios radiográficos y de imagen que comprendan radiación ionizante, para llevar al mínimo el riesgo de generar mutaciones ulteriores. [d] Se recomienda realizar ecografía si no se puede practicar MRI. [e] Se considerará la práctica de estudios selectivos de imagen en pelvis después de obtener datos detallados de antecedentes menstruales.

Abreviaturas: Ca, calcio; D&C, dilatación y legrado; HPT-JT, síndrome de hiperparatiroidismo con tumor mandibular; MRI, imágenes por resonancia magnética; PTH, hormona paratiroidea.

Fuente: Reproducido por PJ Newey *et al.:* Hum Mutat 31:295, 2010.

por hemangioblastomas de la retina y del SNC; por quistes que afectan riñones, páncreas y epidídimo; por carcinomas de células renales; por feocromocitomas y tumores de islotes de Langerhans. Los hemangioblastomas de retina y SNC son masas vasculares benignas que pueden ser múltiples; los situados en SNC pueden originar síntomas al comprimir estructuras vecinas, incrementar la presión intracraneal u ocasionar ambos defectos. En el SNC los sitios atacados con mayor frecuencia son el cerebelo y la médula espinal. Las alteraciones en riñones comprenden quistes y carcinomas, y el riesgo permanente de que surja un carcinoma de células renales (RCC, *renal cell carcinoma*) en VHL es de 70%. Los tumores endocrinos en VHL comprenden los feocromocitomas y los tumores de islotes de Langerhans. El cuadro inicial del feocromocitoma en caso de enfermedad de VHL es semejante al observado en casos esporádicos, salvo que existe una mayor frecuencia de tumores bilaterales o múltiples que pueden afectar sitios fuera de las suprarrenales, en el caso de la enfermedad de VHL. Las lesiones pancreáticas más frecuentes en VHL son quistes de adenomas múltiples, que en contadas ocasiones originan enfermedad clínica. Sin embargo, en <10% de los pacientes con VHL se presentan tumores no secretores de islotes de Langerhans, por lo común asintomáticos. Los tumores pancreáticos en tales enfermos suelen ser detectados por la detección sistemática regular o por estudios de imágenes de abdomen. Es necesario investigar a los feocromocitomas y tratarlos como se describió en párrafos anteriores respecto a MEN 2. Los tumores de islotes de Langerhans a menudo son malignos y por eso se recomienda la cirugía en fecha oportuna.

Genética y detección sistemática El gen *VHL* situado en el cromosoma 3p26-p25 se expresa ampliamente en tejidos de humanos y codifica una proteína de 213 aminoácidos (pVHL) (cuadro 408-2). Se ha identificado una gran variedad de mutaciones de líneas germinativas en *VHL* y este gen tiene función oncosupresora. Al parecer, existe una correlación entre el tipo de mutación y el fenotipo clínico; las grandes deleciones y las mutaciones con truncamiento de proteínas se vinculan con una baja incidencia de feocromocitomas, en tanto que algunas mutaciones de aminoácidos en pacientes con VHL se relacionan con feocromocitomas (llamados de tipo 2C de VHL). Otras mutaciones de aminoácidos se pueden vincular con hemangioblastomas y RCC, pero no con feocromocitomas (llamados VHL de tipo 1), mientras otras mutaciones de aminoácidos se relacionan con hemangioblastomas, RCC y feocromocitomas (tipo 2B de VHL). El tipo 2A de VHL, que denota hemangioblastomas y feocromocitomas sin RCC, es producto de raras mutaciones de aminoácidos. No hay datos que esclarezcan el origen de estas relaciones complejas de genotipo/fenotipo. Una función principal de pVHL, conocida también como elongina, es la regulación menor de la expresión del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, *vascular endotelial growth factor*) y otros mRNA inducibles por hipoxia. Sobre tal base, pVHL en complejo con otras proteínas, regula la expresión de factores inducibles por hipoxia (HIF-1 y HIF-2, *hypoxia-inducible factor*), al grado que la pérdida de pVHL funcional culmina en la estabilización de los complejos de HIF/proteína y con ello surge expresión excesiva de VEGF y angiogénesis tumoral. La técnica de detección de la génesis de los feocromocitomas y los tumores de islotes de Langerhans se describieron en párrafos anteriores al exponer datos de MEN 2 y MEN 1, de forma respectiva (cuadros 408-3 y 408-4).

NEUROFIBROMATOSIS

Manifestaciones clínicas La neurofibromatosis tipo 1 (NF1, *neurofibromatosis type 1*) conocida también como enfermedad de Von Recklinghausen, es un trastorno dominante autosómico que se caracteriza por las manifestaciones siguientes: neurológicas (p. ej., neurofibromas periféricos y espinales); oftalmológicas (p. ej., gliomas ópticos y hamartomas del iris como los nódulos de Lisch; piel (manchas café con leche); esqueleto (p. ej., escoliosis, macrocefalia, talla baja y pseudoartrosis); vasos (p. ej., estenosis de arterias renales e intracraneales), y endocrinos (p. ej., feocromocitoma, tumores carcinoides y pubertad precoz). La neurofibromatosis de tipo 2 (NF2) es también un trastorno dominante autosómico, pero se caracteriza por schwannomas vestibulares en ambos lados (neuromas acústicos), que culminan en hipoacusia, tinnitus o vértigo. Algunos pacientes con NF2 también terminan por presentar meningiomas, schwannomas espinales, neurofibromas de nervios periféricos y manchas café con leche. En la NF2 no se detectan alteraciones endocrinas y sólo se presentan con NF1. Los feocromocitomas, los tumores carcinoides y la pubertad precoz se desarrollan en alrededor de 1% de pacientes con NF1 y en ellos también se ha señalado deficiencia de la hormona de crecimiento. Las características de los feocromocitomas en NF1 son similares a las observadas en individuos que no tienen NF1, y 90% de los tumores se sitúan dentro de la médula suprarrenal y 10% restante fuera de dicha glándula, que suele abarcar la región paraaórtica. Los tumores carcinoides primarios suelen ser periampollares y a veces también surgen en el íleon, pero en contadas ocasiones lo hacen en el páncreas, la glándula tiroides o los pulmones. Las metástasis en hígado se acompañan de síntomas del síndrome carcinoide que incluyen hiperemia, diarrea, broncoconstricción y valvulopatía tricúspide. La pubertad precoz suele acompañarse de extensión del glioma óptico y su paso al hipotálamo, con activación precoz resultante de la secreción de hormona liberadora de gonadotropina. Se ha observado también en algunos pacientes con NF1 deficiencia de hormona de crecimiento, que pudieran tener o no gliomas en el quiasma óptico, pero es importante destacar que la talla baja es frecuente incluso sin que exista deficiencia de la hormona mencionada en sujetos con NF1. Los estudios y el tratamiento de los tumores son similares a los emprendidos de cada tipo respectivo de tumor, en personas sin NF1.

Genética y detección sistemática El gen *NF1*, situado en el cromosoma 17q11.2, tiene una función oncosupresora y consiste en 60 exones que abarcan más de 350 kb de DNA genómico (cuadro 408-2). Las mutaciones en el gen *NF1* son de tipo diverso y dispersas en todos los exones. El producto del gen *NF1* es la proteína neurofibromina que guarda homología con p120GAP (proteína activadora de GTPasa) y actúa en p21ras al convertir la forma ligada activa de GTP, en la forma inactiva GDP. Las mutaciones del gen *NF1* anulan esta regulación descendente en las vías señalizadoras de p21ras, lo cual a su vez hace que surja la proliferación de células anómalas. Los estudios de detección sistemática de feocromocitomas y tumores carcinoides son los mismos descritos en párrafos anteriores en MEN 2 y MEN 1, de forma respectiva (cuadros 408-3 y 408-4).

COMPLEJO DE CARNEY

Manifestaciones clínicas El complejo de Carney (CNC, *Carney complex*) es un trastorno dominante autosómico caracterizado por hiperpigmentación en zonas irregulares de la piel (por lo común de la cara, los labios y conjuntivas), mixomas (por lo regular de párpados y el corazón, aunque también en lengua, paladar, mamas y piel); schwannomas melanóticos psamomatosos (por lo regular de la cadena de nervios simpáticos y la zona alta del tubo digestivo) y tumores endocrinos que afectan las suprarrenales, las células de Sertoli, las somatotrópicas, la glándula tiroides y los ovarios. El síndrome de Cushing, resultado de enfermedad suprarrenal pigmentada primaria (PPNAD, *primary pigmented nodular adrenal disease*), es la manifestación endocrina más común del SNC y puede afectar 33% de los pacientes. Las personas con CNC y síndrome de Cushing suelen tener una imagen atípica que se caracteriza por su delgadez corporal (a diferencia de la obesidad troncal o abdominal). Además, pueden tener talla baja, atrofia muscular y cutánea y osteoporosis. Los pacientes a menudo tienen concentraciones normales o altas (apenas) de cortisol libre en la orina. La producción de cortisol puede fluctuar de forma periódica y se observan días o semanas de hipercortisolismo, perfil conocido como "síndrome de Cushing periódico" y las personas que tienen este cuadro por lo regular muestran pérdida del ritmo circadiano en la producción de cortisol. La acromegalia, consecuencia del tumor somatotrópico, afecta cerca de 10% de los pacientes de CNC. También pueden producirse tumores testiculares en 33% de los pacientes con CNC; pueden ser neoplasias macrocelulares calcificantes de células de Sertoli, corticosuprarrenales o tumores de células de Leydig;

estos últimos a veces secretan estrógeno y originan pubertad precoz o ginecomastia. Según señalamientos, algunas personas con CNC terminan por mostrar tumores de folículos tiroideos, quistes ováricos o adenomas de conductos lactíferos.

Genética y detección sistemática El CNC de tipo 1 (CNC1) proviene de las mutaciones de la subunidad 1 α reguladora (R1α) de la proteína cinasa A (PKA, *protein kinase A*) (PPKAR1A, *protein kinase A regulatory subunit 1 α*) un elemento oncosupresor cuyo gen está situado en el cromosoma 17q24.2 (cuadro 408-2). El gen que causa CNC de tipo 2 (CNC2) está en el cromosoma 2p16, y no se le ha identificado. Sin embargo, es interesante destacar que algunos tumores no presentan LOH de 2p16 sino inestabilidad genómica, lo cual sugiere que dicho gen de CNC posiblemente no sea oncosupresor. La detección sistemática y el tratamiento de los tumores endocrinos en cuestión son similares a los descritos en los apartados anteriores en el caso de pacientes de MEN 1 y MEN 2 (cuadros 408-3 y 408-4).

SÍNDROME DE COWDEN

Manifestaciones clínicas Entre las características del síndrome de Cowden (CWD, *Cowden*) están lesiones hamartomatosas múltiples en particular de la piel, las membranas mucosas (el vestíbulo de la boca, intestinos y colon), mamas y glándula tiroides, y se trata de un trastorno dominante autosómico. En 66% de las personas con el síndrome de CWD se identifican alteraciones en la glándula tiroidea y suelen consistir en bocios multinodulares o adenomas benignos, aunque <10% de los pacientes puede tener un carcinoma folicular tiroideo. En >75% de los pacientes hay anomalías de las mamas y consisten en enfermedad fibroquística o adenocarcinomas. Los estudios y el tratamiento de los tumores de CWD son similares a las que se emprenden en personas sin CWD.

Genética y detección sistemática El síndrome CWD es heterogéneo genéticamente y se identifican seis tipos (CWD1-6) (cuadro 408-2). CWD se origina por mutaciones del homólogo de fosfato y tensina anulado (por deleción) en el gen del cromosoma 10 *PTEN*, en el cromosoma 10q23.31. CWD2 se produce por mutaciones en el gen de la subunidad B de succinato deshidrogenasa (SDHB, *succinate dehydrogenase subunit B*) en el cromosoma 1p36.13; y CWD3 resulta de las mutaciones del gen *SDHD* en el cromosoma 11q13.1. Las mutaciones en los genes *SDHB* y *SDHD* también se vinculan con el feocromocitoma. CWD4 es causado por la hipermetilación del gen de Killin (KLLN, *Killin*), cuyo promotor comparte el mismo sitio de transcripción que *PTEN* en el cromosoma 10q23.31. CWD5 resulta del gen α catalítico de fosfatidil inositol 3-cinasa (*PIK3CA*, *phosphatidylinositol 3-kinase catalytic alpha*) en el cromosoma 3q26.32 y CWD6 es causada por mutaciones del gen del homólogo 1 del oncogén viral del timoma murino V-Akt (*AKT1*) en el cromosoma 14q32.33. La detección sistemática en busca de irregularidades tiroideas incluye la práctica de ecografía del cuello y aspiración con aguja fina, además de análisis de la imagen citológica.

SÍNDROME DE McCUNE-ALBRIGHT (VÉASE TAMBIÉN EL CAP. 426e)

Manifestaciones clínicas El síndrome de McCune-Albright (MAS, *McCune-Albright syndrome*) se caracteriza por la tríada de displasia fibrosa poliostótica que puede acompañar al raquitismo hipofosfatémico; manchas café con leche en la piel y pubertad precoz periférica; otras anomalías endocrinas incluyen tirotoxicosis y a veces se presenta junto con bocio multinodular, tumores somatotrópicos y síndrome de Cushing (por tumores suprarrenales). Los estudios y el tratamiento de cada endocrinopatía son similares a los utilizados en sujetos sin MAS.

Genética y detección sistemática El MAS es un trastorno de mosaicismo que resulta de mutaciones poscigóticas de células somáticas de las subunidades estimulantes α de proteína G ($G_s\alpha$) codificadas por el gen *GNAS1* en el cromosoma 20q13.32 (cuadro 408-2). Se activan las mutaciones de $G_s\alpha$ que incluyen Arg201Cys, Arg201His, Glu227Arg o Glu227His y que se producen únicamente en células de los tejidos anómalos. En los pacientes de MAS se realizan estudios sistemáticos en busca de la hiperfunción de glándulas endocrinas importantes y el desarrollo de hiperfosfatemia que pudiera acompañarse de un incremento de las concentraciones séricas del factor 23 de crecimiento fibroblástico (FGF23, *fibroblast growth factor 23*).

Agradecimientos

El autor agradece al Medical Research Council (del Reino Unido) por el apoyo recibido, y a la Sra. Tracey Walker por la captura del manuscrito.

409 Síndromes poliendocrinos autoinmunitarios

Peter A. Gottlieb

Los síndromes por deficiencia poliglandular han recibido muchos nombres distintos, reflejo del amplio espectro de los trastornos relacionados con estos síndromes y la heterogeneidad de sus cuadros clínicos. El nombre usado en este capítulo para este grupo de trastornos es *síndrome poliendocrino autoinmunitario* (APS, *autoimmune polyendocrine syndrome*). En general, estos trastornos se dividen en dos categorías principales, APS tipo 1 (APS-1) y APS tipo 2 (APS-2). Algunos grupos subdividieron APS-2 en los APS tipo 3 (APS-3) y APS tipo 4 (APS-4), según el tipo de autoinmunidad implicado. En general, esta clasificación no mejora la comprensión de la patogenia de la enfermedad o la prevención de las complicaciones en pacientes individuales. Es importante señalar que estos síndromes incluyen muchas relaciones con enfermedad no endocrina, lo que sugiere que aunque el trastorno autoinmunitario subyacente afecte sobre todo blancos endocrinos, no excluye otros tejidos. Las relaciones patológicas de APS-1 y APS-2 se resumen en el **cuadro 409-1**. La comprensión de estos síndromes y sus manifestaciones puede derivar en el diagnóstico temprano y el tratamiento de trastornos adicionales en los pacientes y sus familiares.

CUADRO 409-1 Enfermedades relacionadas con síndromes poliendocrinos autoinmunitarios

Síndrome poliendocrino autoinmunitario tipo 1	Síndrome poliendocrino autoinmunitario tipo 2	Otros trastornos poliendocrinos autoinmunitarios
Endocrinos	**Endocrinos**	IPEX (poliendocrinopatía con disfunción inmunitaria ligada a X)
Enfermedad de Addison	Enfermedad de Addison	Tumores tímicos
Hipoparatiroidismo	Diabetes tipo 1	Anticuerpos contra el receptor para insulina
Hipogonadismo	*Enfermedad de Graves o tiroiditis autoinmunitaria*	Síndrome POEMS
Enfermedad de Graves o tiroiditis autoinmunitaria	*Hipogonadismo*	Síndrome autoinmunitario contra insulina (síndrome de Hirata)
Diabetes tipo 1		Deficiencia hormonal hipofisaria combinada del adulto (CPHD) con autoanticuerpos anti-Pit1
		Síndrome de Kearns-Sayre
		Síndrome DIDMOAD
No endocrinos	**No endocrinos**	Rubeola congénita asociada con tiroiditis y/o diabetes
Candidosis mucocutánea	Enfermedad celiaca, dermatitis herpetiforme	
Hepatitis crónica activa	Anemia perniciosa	
Anemia perniciosa	Vitíligo	
Vitíligo	*Alopecia*	
Asplenia	*Miastenia grave*	
Displasia ectodérmica	*Deficiencia de IgA*	
Alopecia	*Enfermedad de Parkinson*	
Síndromes de malabsorción	*Trombocitopenia idiopática*	
Deficiencia de IgA		

Abreviaturas: DIDMOAD, diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica bilateral progresiva y sordera (*deafness*) sensitivaneural; POEMS, polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína M y cambios cutáneos.

Nota: Las cursivas indican los trastornos menos frecuentes.

APS-1

El APS-1 (*Online Mendelian Inheritance in Man* [OMIM] 240300) también se conoce como poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidosis-distrofia ectodérmica (APECED, *autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal distrophy*). Los tres componentes principales de este trastorno son la candidosis mucocutánea, hipoparatiroidismo y enfermedad de Addison. Sin embargo, como se resume en el cuadro 409-1, con el tiempo puede afectar a muchos otros sistemas orgánicos. El APS-1 es raro, hay menos de 500 casos publicados en la bibliografía. Es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones en el gen *AIRE* (gen regulador autoinmunitario), que se encuentra en el cromosoma 21. Este gen se expresa más en las células epiteliales de la médula tímica (mTEC, *medullary thymic epithelial cells*), donde parece controlar la expresión de los antígenos propios de tejidos específicos (p. ej., insulina). La deleción de este regulador reduce la expresión de antígenos propios tisulares específicos y se postuló la hipótesis de que permite que los linfocitos T autorreactivos eviten la deleción clonal, lo que ocurre en condiciones normales durante la maduración de los linfocitos T en el timo. El gen *AIRE* también se expresa en las células epiteliales de los órganos linfoides periféricos, pero su papel en estas células fuera del timo es tema de controversia. Se han descrito varias mutaciones en este gen y son más frecuentes en ciertos grupos étnicos, como los judíos iraníes, sardos, finlandeses, noruegos e irlandeses.

Manifestaciones clínicas El APS-1 se desarrolla a edad muy temprana, a menudo en la lactancia (**cuadro 409-2**); a menudo la primera manifestación es la candidosis mucocutánea crónica sin signos de enfermedad sistémica. Afecta la boca y las uñas más a menudo que la piel y el esófago. La candidosis bucal crónica puede causar una enfermedad atrófica con áreas sugestivas de leucoplaquia, lo que conlleva el riesgo de un carcinoma futuro. La causa se relaciona con autoanticuerpos contra citocinas (anti-IL-17A, IL-17F e IL-22) relacionadas con los linfocitos T colaboradores (T_H) 17, además de producción disminuida de estas citocinas en las células mononucleares de la sangre periférica. Por lo general, a continuación se desarrolla hipotiroidismo, seguido de insuficiencia suprarrenal. El tiempo entre el desarrollo de un componente del síndrome y el siguiente puede ser de muchos años, y el orden de aparición es variable.

La candidosis crónica casi siempre está presente y no responde bien al tratamiento. El hipoparatiroidismo existe en >85% de los casos y la enfermedad de Addison casi en 80%. Parece que la falla gonadal afecta más a las mujeres que a los varones (70 *vs.* 25%, respectivamente), y la hipoplasia del esmalte dental también es frecuente (77% de los pacientes). Otros trastornos endocrinos menos frecuentes incluyen diabetes tipo 1 (23%) y enfermedad tiroidea autoinmunitaria (18%). Las manifestaciones no endocrinas que se presentan con menor frecuencia incluyen alopecia (40%), vitíligo (26%), malabsorción intestinal (18%), anemia perniciosa (31%), hepatitis crónica activa (17%) y distrofia ungueal. Una manifestación inusual y debilitante del trastorno es la diarrea/obstipación resistente, que quizá se deba a la destrucción mediada por autoanticuerpos de células enterocromafines o semejantes a éstas. Las tasas de incidencia de muchos de estos trastornos alcanzan su nivel máximo en la primera o segunda décadas de edad, aunque la aparición de los componentes individuales de la enfermedad continúa con el tiempo. Por tanto, es probable que la prevalencia sea más alta de lo que se publicó en un principio.

CUADRO 409-2 Comparación de APS-1 y APS-2

APS-1	APS-2
Inicio temprano: infancia	Inicio más tardío
Hermanos afectados a menudo y con riesgo	Multigeneracional
Monogénico: gen *AIRE*, cromosoma 21, autosómico recesivo	Poligénico: *HLA, MICA, PTNP22, CTLA4*
Sin relación del síndrome completo con HLA, riesgo para componentes específicos	Relacionado con DR3/DR4; se notan otras relaciones con genes HLA clase III
Autoanticuerpos contra interferones tipo 1, IL-17 e IL-22	Sin anticuerpos contra citocinas
Autoanticuerpos contra órganos blanco específicos	Autoanticuerpos contra órganos blanco específicos
Asplenia	Sin inmunodeficiencia definida
Candidosis mucocutánea	Asociación con otros trastornos no endocrinos inmunitarios, como miastenia grave y púrpura trombocitopénica idiopática

Abreviaturas: APS, síndrome poliendocrino autoinmunitario; IL, interleucina.

Diagnóstico Por lo general, el diagnóstico de APS-1 es clínico cuando se encuentran dos de los tres principales trastornos que lo conforman en un paciente. Los hermanos de personas con APS-1 deben considerarse afectados aunque sólo se haya detectado un componente debido a la herencia conocida del síndrome. Es preciso realizar el análisis del gen *AIRE* para identificar mutaciones. La secuenciación inicial permite detectar las mutaciones frecuentes, pero todo el tiempo se registran otras mutaciones raras y un análisis genético negativo inicial no descarta el diagnóstico clínico hasta que pueda realizarse una secuenciación más extensa del DNA. La detección de anticuerpos contra interferón α o interferón permite identificar casi 100% de los casos con APS-1. El autoanticuerpo se genera de manera independiente del tipo de mutación en el gen *AIRE* y no existe en otros trastornos autoinmunitarios.

El diagnóstico de cada trastorno subyacente debe hacerse con base en sus manifestaciones clínicas típicas (**cuadro 409-3**). La candidosis mucocutánea puede desarrollarse en todo el tubo digestivo, puede detectarse en la mucosa bucal o en muestras fecales. Con base en los síntomas, a veces está indicada la evaluación de un gastroenterólogo para que examine el esófago en busca de candidosis o un estrechamiento secundario. Otras manifestaciones gastrointestinales de APS-1, incluidas la malabsorción y obstipación, también pueden llevar a estos jóvenes pacientes al gastroenterólogo para la primera evaluación. La exploración física específica, los hallazgos de hiperpigmentación, vitíligo, alopecia, tetania y signos de hipertiroidismo o hipotiroidismo deben considerarse signos del desarrollo de los trastornos componentes.

El desarrollo de pruebas de autoanticuerpos específicas para la enfermedad puede ayudar a confirmar el diagnóstico y también a detectar el riesgo de enfermedad futura. Por ejemplo, cuando sea posible, la detección de anticuerpos anti-citocina contra la interleucina (IL) 17 y la IL-22 confirmará el diagnóstico de candidosis mucocutánea debida a APS-1. La presencia de anticuerpo contra la 21-hidroxilasa o contra la 17-hidroxilasa (que se encuentran más a menudo en la insuficiencia suprarrenal por APS-1) confirmaría la presencia o el riesgo de enfermedad de Addison. Se realizaría la detección regular de otros autoanticuerpos encontrados en la diabetes tipo 1 (p. ej., anti-GAD65), la anemia perniciosa y otros trastornos componentes (a intervalos de 6 a 12 meses, según la edad del sujeto).

Las pruebas de laboratorio, incluido un panel metabólico completo, fósforo, magnesio, hormona estimulante de la tiroides (TSH), hormona adrenocorticotrópica (ACTH, matutina), hemoglobina A_{1c}, vitamina B_{12} plasmática y biometría hemática completa con frotis de sangre periférica para buscar cuerpos de Howell-Jolly (asplenia), también deben realizarse en esos puntos temporales. La detección de hallazgos físicos o resultados de pruebas anormales obliga a exámenes subsiguientes del sistema orgánico relevante (p. ej., la presencia de cuerpos de Howell-Jolly indica la necesidad de una ecografía del bazo).

TRATAMIENTO APS-1

El tratamiento de los componentes individuales de la enfermedad se realiza como se describe en otros capítulos relevantes. El remplazo de las hormonas deficientes (p. ej., suprarrenales, pancreáticas, ováricas, testiculares) corrige la mayoría de las endocrinopatías señaladas. Varios aspectos únicos merecen énfasis particular. La insuficiencia suprarrenal puede enmascararse por el hipotiroidismo primario, ya que prolonga la semivida del cortisol. Por tanto, la advertencia es que el tratamiento de remplazo con hormona tiroidea puede desencadenar una crisis suprarrenal en un paciente no diagnosticado. Por tanto, en todas las personas con hipotiroidismo y la posibilidad de APS debe detectarse la insuficiencia renal para permitir el tratamiento con glucocorticoides antes de iniciar el remplazo de la hormona tiroidea. El tratamiento de la candidosis mucocutánea con ketoconazol en un paciente con insuficiencia suprarrenal subclínica también puede desencadenar una crisis suprarrenal. Además, la candidosis mucocutánea puede ser difícil de erradicar por completo. Los casos graves a veces requieren tratamiento inmunomodulador sistémico, aunque esto no es frecuente.

CUADRO 409-3 Manifestaciones clínicas y seguimiento recomendado para APS-1 y APS-2

Enfermedad componente	Valoración recomendada
APS-1	
Enfermedad de Addison	Sodio, potasio, ACTH, cortisol, autoanticuerpos contra 17-hidroxilasa y 21-hidroxilasa
Diarrea	Interrogatorio
Displasia ectodérmica	Exploración física
Hipoparatiroidismo	Calcio, fosfato, PTH en suero
Hepatitis	Pruebas de función hepática
Hipotiroidismo/enfermedad de Graves	TSH, autoanticuerpos contra peroxidasa tiroidea, tiroglobulina y el receptor para TSH
Hipogonadismo masculino	FSH/LH, testosterona
Malabsorción	Exploración física, autoanticuerpos anti-IL-17 y anti-IL-22
Candidosis mucocutánea	Exploración física, exudado mucoso, muestras fecales
Obstipación	Interrogatorio
Falla ovárica	FSH/LH, estradiol
Anemia perniciosa	CBC, concentración de vitamina B_{12}
Atrofia esplénica	Frotis sanguíneo para cuerpos de Howell-Jolly, cuenta plaquetaria, ecografía si es positivo
Diabetes tipo 1	Glucosa, hemoglobina A_{1c}, autoanticuerpos relacionados con la diabetes (insulina, GAD65, IA-2, ZnT8)
APS-2	
Enfermedad de Addison	Autoanticuerpos contra 21-hidroxilasa; si son positivos, prueba de estimulación con ACTH
Alopecia	Exploración física
Hipertiroidismo o hipotiroidismo autoinmunitario	TSH, autoanticuerpos contra peroxidasa tiroidea, tiroglobulina y el receptor para TSH
Enfermedad celiaca	Autoanticuerpos contra transglutaminasa; si son positivos, biopsia del intestino delgado
Ataxia cerebelosa	Depende de los signos y síntomas de la enfermedad
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica	Depende de los signos y síntomas de la enfermedad
Hipofisitis	Depende de los signos y síntomas de la enfermedad, autoanticuerpos contra Pit1
Bloqueo cardiaco idiopático	Depende de los signos y síntomas de la enfermedad
Deficiencia de IgA	Concentración de IgA
Miastenia grave	Depende de los signos y síntomas de la enfermedad, Ab anti-acetilcolinesterasa
Miocarditis	Depende de los signos y síntomas de la enfermedad
Anemia perniciosa	Autoanticuerpos contra células parietales, CBC; si es positivo, concentración de vitamina B_{12}
Serositis	Depende de los signos y síntomas de la enfermedad
Síndrome del hombre rígido	Depende de los signos y síntomas de la enfermedad
Vitíligo	Exploración física, polimorfismo NALP-1

Abreviaturas: Ab, anticuerpo; ACTH, hormona adrenocorticotrópica; APS, síndrome poliendocrino autoinmunitario; CBC, biometría hemática completa; FSH, hormona estimulante del folículo; IL, interleucina; LH, hormona luteinizante; PTH, hormona paratiroidea; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

APS-2

El APS-2 (OMIM 269200) es más frecuente que el APS-1, su prevalencia es de 1 en 100 000. Tiene un sesgo de género, es más frecuente en mujeres con una proporción de 3:1 con respecto a los varones. En contraste con el APS-1, el APS-2 a menudo comienza en la edad adulta, con una incidencia máxima entre los 20 y 60 años de edad. Se hereda con un patrón familiar multigeneracional (cuadro 409-2). La presencia de dos o más de las siguientes deficiencias endocrinas define la presencia de APS-2: insuficiencia suprarrenal primaria (enfermedad de Addison, 50-70%), enfermedad de Graves o tiroiditis autoinmunitaria (15-69%), diabetes mellitus tipo 1 (T1D, 40-50%) e hipogonadismo primario. Con frecuencia, los trastornos autoinmunitarios relacionados incluyen enfermedad celiaca (3-15%), miastenia grave, vitíligo, alopecia, serositis y anemia perniciosa. Estos trastornos ocurren con mayor frecuencia en pacientes afectados, aunque también en sus familiares (cuadro 409-3).

Consideraciones genéticas El factor de riesgo abrumador para APS-2 se localizó en los genes del complejo del antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) en el cromosoma 6. La insuficiencia suprarrenal primaria del APS-2, pero no del APS-1, tiene una marcada asociación con HLA-DR3 y HLA-DR4. Otros genes y alelos de la clase I y la clase II, como HLA-B8, HLA-DQ2 y HLA-DQ8, y el subtipo HLA-DR como DRB1*0404, parecen contribuir a la susceptibilidad de órganos específicos a la enfermedad **(cuadro 409-4)**. Las enfermedades relacionadas con HLA-B8 y HLA-DR3 incluyen deficiencia selectiva de IgA, dermatomiositis juvenil, dermatitis herpetiforme, alopecia, esclerodermia, púrpura trombocitopénica autoinmunitaria, hipofisitis, osteopenia metafisaria y serositis.

Se ha propuesto que varios genes más relacionados con la función inmunitaria se asocian con la enfermedad de Addison y por tanto, con el APS-2 (cuadro 409-3). El alelo "5.1" de un gen del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*) es una molécula atípica de HLA clase I MIC-A. El alelo MIC-A5.1 tiene una asociación muy fuerte con la enfermedad de Addison que no se explica por el desequilibrio de ligamiento con DR3 y DR4. Su función se complica porque ciertos genes HLA clase I pueden contrarrestar este efecto. PTPN22 codifica un polimorfismo en una proteína tirosina fosfatasa que actúa en las vías de señalización intracelular de los linfocitos B y T. Se le ha implicado en la T1D, enfermedad de Addison y otros trastornos autoinmunitarios. CTLA4 es un receptor superficial de células T que modula el estado de activación de la célula como parte de la vía de señal 2. Los polimorfismos en este gen parecen regular a la baja la expresión del receptor en la superficie celular, lo que disminuye la activación y proliferación de los linfocitos T. Esto parece contribuir a la enfermedad de Addison y quizá también a otros componentes de APS-2. Las variantes alélicas del IL-2Rα están ligadas con el desarrollo de T1D y la enfermedad tiroidea autoinmunitaria, y podrían contribuir al fenotipo de APS-2 en ciertas personas.

Diagnóstico Cuando existe uno de los trastornos componentes, un segundo trastorno asociado se desarrolla con mayor frecuencia que en la población general (cuadro 409-3). Existe controversia sobre cuáles pruebas usar y con qué frecuencia hacer la detección de enfermedades. Un fuerte antecedente familiar de autoinmunidad debe generar la sospecha en un individuo con diagnóstico de un componente inicial. El desarrollo de una forma más rara de autoinmunidad, como la enfermedad de Addison, debe llevar a la detección más extensa de otros trastornos vinculados, a diferencia del diagnóstico de enfermedad tiroidea autoinmunitaria, que es relativamente frecuente.

Como se explicó antes, los anticuerpos circulantes pueden preceder muchos años al desarrollo de la enfermedad, pero permiten al médico vigilar al paciente e identificar el inicio de la enfermedad en su etapa más temprana (cuadros 409-3 y 409-4). Se listan las pruebas de anticuerpos para cada componente endocrino del trastorno y cuando son positivas, debe realizarse una prueba fisiológica para diagnosticar la enfermedad clínica o subclínica. En caso de la enfermedad de Addison, los anticuerpos contra 21-hidroxilasa tienen alto valor diagnóstico para el riesgo de insuficiencia suprarrenal. Sin embargo, pueden pasar muchos años para que una persona desarrolle hipoadrenalismo manifiesto. La detección de pacientes positivos para anticuerpos contra 21-hidroxilasa puede hacerse con la cuantificación matutina de ACTH y cortisol cada año. El aumento en la cifra de ACTH con el tiempo o una concentración baja de cortisol matutino en presencia de signos o síntomas de insuficiencia suprarrenal obliga a realizar una prueba de estimulación con cosintropina **(cap. 406)**. La T1D puede detectarse mediante la cuantificación de autoanticuerpos, incluidos los dirigidos contra insulina, GAD65, IA-2 y ZnT8. El riesgo de progresión a la enfermedad depende del número de anticuerpos, y en algunos casos del título (autoanticuerpo contra insulina) y otros factores metabólicos (resultado anormal en la prueba de tolerancia a la glucosa). Los grupos de estudios patrocinados por los *National Institutes of Health*, como *Type 1 Diabetes TrialNet*, realizan la detección de estos autoanticuerpos en familiares en primero y segundo grados, con lo que identifican a personas prediabéticas que podrían calificar para estudios de intervención a fin de cambiar la evolución de la enfermedad antes de su inicio.

CUADRO 409-4 APS-2 y otras asociaciones con trastorno poliendocrino

Enfermedad	Asociación HLA	Factor inicial	Mecanismo	Autoantígeno
Enfermedad de Graves	DR3	Yodo Anti-CD52	Anticuerpo	Receptor para TSH
Miastenia grave	DR3, DR7	Timoma Penicilamina	Anticuerpo	Receptor para acetilcolina
Anti-receptor para insulina	?	SLE u otra enfermedad autoinmunitaria	Anticuerpo	Receptor para insulina
Hipoparatiroidismo	?	?	Anticuerpo	Inhibidor superficial celular
Síndrome autoinmunitario contra insulina	DR4, DRB1*0406	Metimazol Fármacos con sulfhidrilo	Anticuerpo	Insulina
Enfermedad celiaca	DQ2/DQ8	Dieta con gluten	Células T	Transglutaminasa
Diabetes tipo 1	DR3/DR4 DQ2/DQ8	? Rubeola congénita	Células T	Insulina, GAD65, IA-2, ZnT8, IGRP
Enfermedad de Addison	DR3/DR4 DRB1*0404	Desconocido	Célula T	21-Hidroxilasa P450-5cc
Tiroiditis	DR3/DQB1*0201 DQA1*0301	Yodo Interferón α	Célula T	Tiroglobulina Peroxidasa tiroidea
Anemia perniciosa	?	?	Célula T	Factor intrínseco H^+/K^+ ATPasa
Vitíligo	?	Melanoma Inmunización con antígeno	?	Melanocito
Disgenesia cromosómica-trisomía 21 y síndrome de Turner	DQA1*0301	?	?	Tiroides, islotes, transglutaminasa
Hipofisitis	?	Pit-1, TDRD6	?	Hipófisis, Pit-1

Abreviaturas: APS, síndrome poliendocrino autoinmunitario; SLE, lupus eritematoso sistémico; TSH, hormona estimulante de la tiroides.

Las pruebas de detección para enfermedad tiroidea incluyen autoanticuerpos anti-peroxidasa tiroidea (TPO) o anti-tiroglobulina, o anticuerpos contra el receptor para TSH a fin de detectar enfermedad de Graves. Las cuantificaciones anuales de TSH pueden usarse para vigilar a estas personas. La enfermedad celiaca puede detectarse con la prueba de anticuerpos contra transglutaminasa tisular (tTg). Para los sujetos menores de 20 años de edad, la prueba debe realizarse cada uno o dos años, pero después de esa edad la prueba se realiza con menor frecuencia, ya que la mayoría de las personas que desarrolla enfermedad celiaca tiene anticuerpos desde edad temprana. El resultado positivo en la prueba de anticuerpo contra tTg debe confirmarse en una segunda prueba, seguida de biopsia del intestino delgado para documentar los cambios patológicos de la enfermedad celiaca. Muchos pacientes tienen enfermedad celiaca asintomática que de cualquier manera se relaciona con osteopenia y alteración del crecimiento. Hay informes de que sin tratamiento, la enfermedad celiaca sintomática conlleva un mayor riesgo de neoplasia maligna gastrointestinal, en especial linfoma.

El conocimiento de las relaciones patológicas particulares deben guiar las pruebas de autoanticuerpos o de laboratorio. Hay que practicar un interrogatorio y exploración física completos cada uno a tres años que incluya biometría hemática completa, panel metabólico, TSH y concentración de vitamina B_{12} para detectar la mayoría de las alteraciones posibles. Las pruebas más específicas dependen de los hallazgos específicos del interrogatorio y la exploración física.

TRATAMIENTO APS-2

Excepto por la enfermedad de Graves, el tratamiento de cada uno de los componentes endocrinos del APS-2 se hace con remplazo hormonal y se describe con detalle en los capítulos sobre las enfermedades de las glándulas suprarrenales (**cap. 406**), tiroides (**cap. 405**), gónadas (**caps. 411 y 412**) y paratiroides (**cap. 424**). Como se indicó para APS-1, la insuficiencia suprarrenal puede estar oculta por el hipotiroidismo primario, debe considerarse y tratarse como se explicó antes. En pacientes con T1D, el descenso en los requerimientos de insulina o la hipoglucemia sin una causa evidente pueden indicar el surgimiento de insuficiencia suprarrenal. Es más probable que la hipocalcemia en APS-2 se deba a malabsorción que a hipoparatiroidismo.

La inmunoterapia para la enfermedad endocrina autoinmunitaria se ha reservado en su mayor parte para la T1D, reflejo de la carga de por vida que implica la enfermedad para el paciente y la sociedad. Aunque varias inmunoterapias (p. ej., anti-CD3 modificado, rituximab, abatacept) pueden prolongar la fase de "luna de miel" de la T1D, ninguno ha tenido éxito prolongado. La investigación activa con nuevas estrategias y terapéutica combinadas podría cambiar el tratamiento de esta enfermedad u otros trastornos autoinmunitarios que comparten vías similares. Además, el tratamiento de la enfermedad subclínica diagnosticada por la presencia de autoanticuerpos puede ser un mecanismo para prevenir el desarrollo de la enfermedad manifiesta, y es tema de investigación básica y clínica.

IPEX

La disregulación inmunitaria, poliendocrinopatía, enteropatía y enfermedad ligada al cromosoma X (IPEX, *immune dysregulation, poliendocrinopathy, enteropathy and X-linked disease*, OMIM 304790) es un raro trastorno recesivo ligado a X. La enfermedad comienza en la lactancia y se caracteriza por enteropatía grave, T1D y compromiso cutáneo, además de una asociación variable con otros trastornos autoinmunitarios. Muchos lactantes mueren en los primeros días de edad, pero la evolución es variable, algunos niños sobreviven 12 a 15 años. El inicio temprano de T1D, a menudo desde el nacimiento, es muy sugestivo del diagnóstico porque casi 80% de los pacientes con IPEX desarrolla T1D. Aunque el tratamiento de los trastornos individuales mejora la situación de manera transitoria, es necesaria la terapéutica de la deficiencia inmunitaria subyacente e incluye un régimen inmunosupresor, casi siempre seguido de trasplante de células hematopoyéticas. El trasplante es la única forma terapéutica que salva la vida y puede ser curativa, normaliza el desbalance del sistema inmunitario propio de este trastorno.

El síndrome IPEX se debe a mutaciones en el gen *FOXP3*, que también está mutado en el ratón Scurfy, un modelo animal que comparte mucho del fenotipo de los pacientes con IPEX. El factor de transcripción FOXP3 se expresa en los linfocitos T reguladores designados CD4+CD25+-

FOXP3+ (Treg). La falta de este factor produce una deficiencia profunda de esta población Treg y genera autoinmunidad rampante por la falta de la tolerancia periférica que proporcionan estas células en condiciones normales. Ciertas mutaciones pueden conducir a formas variables de expresión del síndrome completo, y existen casos raros en los que el gen *FOXP3* está intacto, pero otros genes de esta vía son los causantes (p. ej., CD25, IL-2Rα).

TUMORES TÍMICOS

Los timomas y la hiperplasia tímica se asocian con varias enfermedades autoinmunitarias, las principales son la miastenia grave (44%) y la aplasia eritrocítica (20%). La enfermedad de Graves, la T1D y la enfermedad de Addison también pueden relacionarse con tumores tímicos. Los pacientes con miastenia grave y timoma pueden tener autoanticuerpos contra el receptor para acetilcolina. Muchos timomas carecen de expresión de AIRE en su interior, lo que es un factor potencial para el desarrollo de autoinmunidad. Como apoyo a este concepto, el timoma es una enfermedad con desarrollo "frecuente" de anticuerpos anti-citocina y candidosis mucocutánea en adultos. La mayoría de los tumores es maligna y después de la resección de la lesión puede haber remisiones transitorias del trastorno autoinmunitario.

ANTICUERPOS CONTRA LOS RECEPTORES PARA INSULINA

Éste es un trastorno muy raro en el que la resistencia grave a la insulina (tipo B) se debe a la presencia de anticuerpos contra receptores para la insulina. Se asocia con *acantosis nigricans*, la cual también se puede asociar con otras formas menos graves de resistencia a la insulina. Casi un tercio de los pacientes tiene alguna enfermedad autoinmunitaria relacionada, como lupus eritematoso sistémico o síndrome de Sjögren. Por tanto, el cuadro inicial puede acompañarse de anticuerpos antinucleares, aumento en la velocidad de eritrosedimentación, hiperglobulinemia, leucopenia e hipocomplementemia. La presencia de autoanticuerpos contra los receptores para insulina causa resistencia marcada a la insulina, con necesidad de más de 100 000 unidades de insulina al día para obtener sólo un control parcial de la hiperglucemia. También es posible que los pacientes tengan hipoglucemia por la activación parcial del receptor para insulina por el anticuerpo. La evolución de la enfermedad es variable y varios pacientes han tenido remisiones espontáneas. El tratamiento dirigido contra linfocitos B con rituximab, ciclofosfamida o esteroides en pulsos puede inducir la remisión de la enfermedad.

SÍNDROME AUTOINMUNITARIO CONTRA INSULINA (SÍNDROME DE HIRATA)

El síndrome autoinmunitario contra insulina, asociado con la enfermedad de Graves y el tratamiento con metimazol (u otros fármacos con sulfhidrilo), tiene interés particular por una marcada asociación notable con un haplotipo HLA específico. Estos pacientes tienen títulos elevados de autoanticuerpos contra insulina, a menudo con hipoglucemia. En Japón, la enfermedad se limita a personas positivas para HLA-DR4 con DRB1*0406. Como dato peculiar, un reporte reciente demostró que cinco de seis pacientes caucásicos que tomaban ácido lipoico (grupo sulfhidrilo) y desarrollaron síndrome autoinmunitario contra insulina tenían DRB1*0403 (relacionado con DRB1*0406); el sexto era DRB1*0406. En el síndrome de Hirata, los autoanticuerpos contra insulina a menudo son policlonales. La suspensión del medicamento casi siempre conduce a la resolución del síndrome con el tiempo.

SÍNDROME POEMS

Los pacientes con síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, proteína *M* y cambios cutáneos [*skin*, en inglés]; también llamado síndrome de Crow-Fukase; OMIM 192240) casi siempre se presentan con polineuropatía sensitivomotora progresiva, diabetes mellitus (50%), insuficiencia gonadal primaria (70%) y discrasia de células plasmáticas con lesiones óseas escleróticas. Los hallazgos asociados incluyen hepatoesplenomegalia, linfadenopatía e hiperpigmentación. Los pacientes a menudo se presentan en la quinta o sexta décadas de edad y tienen una mediana de supervivencia menor de tres años después del diagnóstico. Se asume que el síndrome es secundario a inmunoglobulinas circulantes, pero los pacientes tienen un exceso de factor de crecimiento endotelial vascular, así como cifras elevadas de otras citocinas inflamatorias, como IL1-β, IL-6 y factor de necrosis tumoral α. Una pequeña serie de pacientes se trató con talidomida, lo que redujo la concentración de factor de crecimiento endotelial vascular. La hiperglucemia responde a pequeñas dosis subcutáneas de insulina. El hipogonadismo se debe al compromiso gonadal primario, con cifras plasmáticas altas de hormona estimulante del folículo y hormona luteinizante. Puede haber resolución transitoria de las manifestaciones del síndrome POEMS, incluso con normalización de la glucemia, después de radioterapia a las lesiones localizadas de células plasmáticas en hueso, quimioterapia, talidomida, plasmaféresis, trasplante de células madre autólogas o tratamiento con ácido retinoico todo-*trans*.

OTROS TRASTORNOS

Otras enfermedades pueden causar deficiencias endocrinas múltiples, como el síndrome de Kearns-Sayre, el síndrome DIDMOAD (diabetes insípida, diabetes mellitus, atrofia óptica bilateral progresiva y sordera sensitivaneural, también llamado síndrome de Wolfram), síndrome de Down o trisomía 21 (OMIM 190685), síndrome de Turner (monosomía X, 45,X) y rubeola congénita.

El síndrome de Kearns-Sayre (OMIM 530000) es un raro trastorno del DNA mitocondrial caracterizado por alteraciones miopáticas que conducen a la oftalmoplejía y debilidad progresiva en asociación con varias alteraciones endocrinas, como hipoparatiroidismo, falla gonadal primaria, diabetes mellitus e hipopituitarismo. En las muestras de biopsia muscular existen inclusiones mitocondriales cristalinas, las cuales también se han observado en el cerebelo. No se han descrito anticuerpos antiparatiroideos, pero sí contra la hipófisis anterior y el músculo estriado, y es probable que la enfermedad tenga componentes autoinmunitarios. Estas mutaciones en el DNA mitocondrial ocurren de manera esporádica y no parecen relacionarse con un síndrome familiar.

El síndrome de Wolfram (OMIM 222300, cromosoma 4; OMIM 598500, mitocondrial) es una rara enfermedad autosómica recesiva también llamada DIDMOAD. Los trastornos neurológicos y psiquiátricos son notables en la mayoría de los pacientes, y pueden causar discapacidad grave. La enfermedad se debe a defectos en la wolframina, una proteína transmembranaria de 100 kDa localizada en el retículo endoplásmico y que se encuentra en el tejido neuronal y neuroendocrino. Su expresión induce la actividad de conductos iónicos, con el aumento consecuente del calcio intracelular y puede tener un papel sustancial en la homeostasis del calcio intracelular. El síndrome de Wolfram parece ser un proceso neurodegenerativo de progresión lenta con destrucción selectiva no autoinmunitaria de las células β pancreáticas. Por lo general, la primera manifestación es la diabetes mellitus de inicio en la infancia. En todos los casos publicados existen diabetes mellitus y atrofia óptica, pero la expresión de las otras manifestaciones es variable.

El síndrome de Down, o trisomía 21 (OMIM 190685), se asocia con el desarrollo de T1D, tiroiditis y enfermedad celiaca. Los pacientes con síndrome de Turner también parecen tener mayor riesgo para desarrollar trastorno tiroideo y enfermedad celiaca. Se recomienda la detección regular de las enfermedades autoinmunitarias relacionadas con los pacientes con trisomía 21 y síndrome de Turner.

410 Trastornos del desarrollo sexual

John C. Achermann, J. Larry Jameson

El desarrollo sexual comienza en la vida fetal, pero continúa durante la adolescencia cuando se alcanza la madurez sexual y la capacidad reproductiva. Los principales factores determinantes de dicho desarrollo se pueden dividir en tres componentes: sexo cromosómico, sexo gonadal (determinación sexual) y sexo fenotípico (diferenciación sexual) (fig. 410-1). Las variaciones en cualquiera de las etapas pueden ocasionar trastornos (o diferencias) del desarrollo sexual (DSD, *disorders of sex development*) (cuadro 410-1). En el periodo neonatal, hay que realizar estudios en cerca de uno de cada 4 000 recién nacidos por ambigüedad en los genitales (atípicos). La valoración urgente es indispensable porque algunas causas, como la hiperplasia suprarrenal congénita (CAH, *congenital adrenal hyperplasia*), pueden acompañarse de crisis suprarrenales letales. Es esencial brindar apoyo a los progenitores y hacerles saber con toda claridad el diagnóstico y las opciones terapéuticas. La participación de un grupo multidisciplinario y experto es importante para ofrecer asesoramiento, determinar los estudios que será conveniente realizar y hablar sobre el bienestar a largo plazo. Los DSD también pueden aparecer en otras edades y ser diversos profesionales médicos quienes los diagnostiquen. Con frecuencia, es en etapas posteriores de la vida cuando los internistas diagnostican las formas más sutiles de disfunción gonadal (p. ej., los síndromes de Klinefelter [KS] y de Turner [TS]). Dichos trastornos tienen diversas consecuencias psicológicas, de reproducción y médicas, por lo que se tiene que establecer un diálogo franco entre el paciente y los médicos que lo atienden para asegurar la continuidad y la atención de dichos aspectos.

DESARROLLO SEXUAL

El *sexo cromosómico*, definido por un cariotipo, describe el complemento de cromosomas X, Y o ambos (46,XY del varón; 46,XX de la mujer), que se establece en el momento de la fecundación. La presencia del cromosoma Y normal determina que los testículos se desarrollarán incluso en presencia de múltiples cromosomas X (p. ej., 47,XXY o 48,XXXY). La ausencia de un cromosoma X entorpece el desarrollo gonadal (45,X o mosaicismo 45,X/46,XY). Los fetos sin cromosoma X (45,Y) no son viables.

El *sexo gonadal* se refiere a las características histológicas y funcionales del tejido gonadal, en la categoría de testículo u ovario. La gónada del embrión es bipotencial y puede desarrollarse en la forma de testículos u ovarios (a partir de los 42 días de gestación), según la expresión de los genes (fig. 410-2). El desarrollo testicular comienza por la expresión del gen *SRY* del cromosoma Y (región de determinación sexual del cromosoma Y) que codifica el factor de transcripción de la homeosecuencia HMG. *SRY* se expresa en forma transitoria en células destinadas a transformarse en células de Sertoli y actúa como un interruptor central que establece la línea celular testicular. La mutación del gen *SRY* imposibilita el desarrollo testicular en los varones con cromosoma 46,XY, en tanto que la traslocación de dicho gen en las mujeres 46,XX basta para inducir el desarrollo testicular y crear un fenotipo masculino. Se necesitan otros genes para continuar el desarrollo de los testículos. El gen *SRY* origina el incremento del gen SOX9 (gen 9 de la homeosecuencia HMG vinculada con *SRY*) en los testículos en desarrollo, pero queda suprimido en los ovarios. *WT1* (gen 1 vinculado con el tumor de Wilms) actúa en forma temprana en la vía genética y regula la transcripción de algunos genes, que incluyen *SFI* (*NRSA1*), *DAX1* (*NR0B1*) y *AMH* (que codifica la sustancia inhibidora mülleriana [MIS, *müllerian-inhibiting substance*). *SF1* codifica el factor esteroidógeno 1, receptor nuclear que actúa en colaboración con otros factores de transcripción para regular un gran número de genes suprarrenales y gonadales que incluyen *SOX9* y muchos genes que participan en la esteroidogénesis. Las mutaciones de *SF1* que causan pérdida de la función se observan en cerca de 10% de sujetos XY con disgenesia gonadal y deficiencia de la androgenización. Por el contrario, la duplicación de un gen relacionado *DAX1* también altera el desarrollo testicular y revela la sensibilidad extraordinaria de la vía de determinación testicular a los efectos de dosis génicas. Las mutaciones de *DAX1* con pérdida de función ocasionan hipoplasia suprarrenal, hipogonadismo hipogonadotrópico y disgenesia testicular. Además de los genes mencionados, estudios de mutaciones en seres humanos y ratones señalan que al menos otros 30 genes participan también en el desarrollo gonadal (fig. 410-2). Dichos genes codifican muy diversas moléculas señalizadoras y factores de crecimiento paracrino, además de los factores de transcripción.

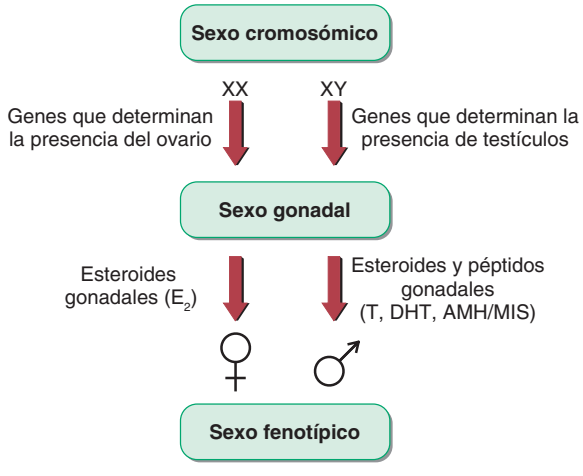


FIGURA 410-1. El desarrollo sexual se divide en tres componentes principales: sexos cromosómico, gonadal y fenotípico. DHT, dihidrotestosterona; MIS, sustancia inhibidora del conducto de Müller, conocida también como hormona antimülleriana, AMH; T, testosterona.

Si bien alguna vez se pensó que el desarrollo del ovario seguía un mecanismo de "deficiencia" o ausencia, en la actualidad se sabe cuáles son los genes específicos que se expresan en las fases incipientes del desarrollo ovárico. Algunos de estos factores pueden reprimir el desarrollo testicular (p. ej., WNT4, R-espondina-1) (fig. 410-2). Una vez que se formó el ovario, se necesitan otros factores para el desarrollo folicular normal (p. ej., el receptor de hormona foliculoestimulante [FSH, *follicle-stimulating hormone*], *GDF9*). La esteroidogénesis en el ovario exige el desarrollo de folículos que contengan células de granulosa y de teca en torno a los ovocitos (cap. 412). Por eso, la esteroidogénesis ovárica es relativamente limitada hasta la pubertad.

Las células germinativas también muestran un mecanismo dimórfico sexual en su desarrollo. En el ovario en desarrollo, las células germinativas primordiales (PGC, *primordial germ cells*) proliferan e inician la meiosis, en tanto que en el testículo en desarrollo proliferan, para después experimentar la detención mitótica. El comienzo de la meiosis de las PGC lo desencadena el ácido retinoico que activa *STRA8* (estimulado por el ácido retinoico 8) y otros genes que participan en la meiosis. El testículo en desarrollo produce grandes cantidades de CYP26B1, enzima que degrada el ácido retinoico e impide que las PGC entren en la fase de meiosis. En el segundo trimestre hay cerca de 7 millones de células germinativas en el ovario fetal y 1 millón persiste en el nacimiento. Sólo 400 células culminan en la ovulación en la vida reproductiva de una mujer (cap. 412).

El *sexo fenotípico* se refiere a las estructuras de los genitales externos e internos y las características sexuales secundarias. Los testículos en desarrollo secretan la hormona antimülleriana (AMH, conocida también como sustancia inhibidora mülleriana [MIS]) de las células de Sertoli, y testosterona de las células de Leydig. La AMH pertenece a la familia del factor transformador de crecimiento (TGF, *transforming growth factor*) β y actúa a través de receptores específicos para originar la regresión de las estructuras de Müller a partir de los 60 a 80 días de la concepción. Entre los 60 y 140 días después de la concepción la testosterona apoya el desarrollo de las estructuras de Wolff, como los epidídimos, los conductos deferentes y las vesículas seminales. La testosterona es la precursora de la dihidrotestosterona (DHT), un andrógeno potente que induce el desarrollo de los genitales externos, incluido el pene y el escroto (65 a 100 días y sucesivamente) (fig. 410-3). El seno urogenital se desarrolla en el interior de la próstata y la uretra prostática del varón y en la uretra y la zona inferior de la vagina en la mujer. El tubérculo genital se transforma en el pene del varón y en el clítoris de la mujer. Las prominencias genitales o urogenitales forman el escroto o los labios mayores, y los pliegues uretrales o

CUADRO 410-1 Clasificación de los trastornos del desarrollo sexual (DSDS)

DSD provenientes del cromosoma sexual	DSD 46,XY (cuadro 410-3)	DSD 46,XX (cuadro 410-4)
47,XXY (síndrome de Klinefelter y variantes)	**Trastornos del desarrollo gonadal (testículos)**	**Trastornos del desarrollo gonadal (ovario)**
45, X (síndrome de Turner y variantes)	Disgenesia gonadal completa o parcial (p. ej., SRY, SOX9, SF1, WT1, DHH, MAP3K1)	Disgenesia gonadal
Mosaicismo 45,X/46,XY (disgenesia gonadal mixta)	Deficiencia de la función de células de Leydig fetales (p. ej., *SF1/NR5A1, CXorf6/MAMLD1*)	DSD ovotesticular
46,XX/46,XY (quimerismo/mosaicismo)	DSD ovotesticular	DSD testicular (p. ej., *SRY+*, duplicación de *SOX9*, *RSP01*)
	Regresión testicular	**Exceso de andrógenos**
	Trastornos de la síntesis o la actividad androgénica	Fetal
	Trastornos de la biosíntesis de andrógenos	3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa II (*HSD3β2*)
	Receptor de LH (*LHCGR*)	21-hidroxilasa (*CYP21A2*)
	Síndrome de Smith-Lemli-Opitz	P450 oxidorreductasa (*POR*)
	Proteína reguladora aguda esteroidógena (*StAR*)	11β-hidroxilasa (*CYP11B1*)
	Separación de cadena lateral de colesterol (*CYP11A1*)	Mutaciones del receptor de glucocorticoides
	3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa II (*HSD3β2*)	Fetoplacentarias
	17α-hidroxilasa/17,20-liasa (*CYP17A1*)	Deficiencia de aromatasa (*CYP19*)
	P450 oxidorreductasa (*POR*)	Deficiencia de oxidorreductasa (*POR*)
	Citocromo b5 (*CYB5A*)	Maternas
	17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa III (*HSD17β3*)	Tumores virilizantes de la madre (p. ej., luteomas)
	5α-reductasa II (*SRD5A2*)	Fármacos androgénicos
	Aldo-ceto reductasa 1C2 (*AKR1C2*)	**Otras**
	Trastornos de la acción androgénica	Asociaciones sindrómicas (como las anomalías cloacales)
	Síndrome de insensibilidad a andrógenos	Agenesia/hipoplasia de los conductos de Müller (como MRKH)
	Fármacos y moduladores ambientales	Anomalías uterinas (como MODY5)
	Otros	Atresia vaginal (p. ej., el síndrome de McKusick-Kaufman)
	Asociaciones sindrómicas del desarrollo genital del varón	Adhesión de labios
	Síndrome de persistencia del conducto de Müller	
	Síndrome de "testículos evanescentes"	
	Hipospadias aislado	
	Hipogonadismo hipogonadotrópico congénito	
	Criptorquidia	
	Influencias ambientales	

Fuente: Modificado de IA Hughes: Arch Dis Child 91:554, 2006.

genitales se fusionan para formar el cuerpo del pene y la uretra masculina o los labios menores. En la mujer, los conductos de Wolff muestran regresión y los conductos de Müller forman las trompas de Falopio, el útero y el segmento superior de la vagina. En caso de que no exista la gónada, surgirá un fenotipo femenino pero se necesita estrógeno para la maduración del útero y la mama en la pubertad.

ANOMALÍAS DEL SEXO CROMOSÓMICO

Las variaciones del número y la estructura de los cromosomas sexuales pueden manifestarse en la forma de trastornos del desarrollo sexual (p. ej., 45,X/46,XY). El síndrome de Klinefelter (47,XXY) y el de Turner (45,X) por lo común no se manifiestan en la forma de ambigüedad genital, pero se acompañan de disfunción gonadal **(cuadro 410-2)**.

SÍNDROME DE KLINEFELTER (47,XXY)

Fisiopatología La forma clásica del síndrome (47,XXY) aparece después de que no ocurre la disyunción meiótica de los cromosomas sexuales durante la gametogénesis (40% durante la espermatogénesis y 60% durante la ovogénesis) **(cap. 83e)**. Se piensa que las formas en mosaico de KS (46,XY/47,XXY) son consecuencia de la falta de disyunción mitótica cromosómica en el interior del cigoto y que aparecen al menos en 10% de las personas con dicha anomalía. Se han señalado otras variantes cromosómicas del KS (como 48,XXYY, 48,XXXY), pero son menos frecuentes.

Manifestaciones clínicas El KS se caracteriza por testículos pequeños, infecundidad, ginecomastia, talla corta/mayor longitud de piernas e hipogonadismo en varones fenotípicos. Tiene una incidencia de al menos un caso en 1 000 varones, pero cerca de 75% no son diagnosticados. De las personas en las que sí se establece el diagnóstico, sólo 10% se identifica antes de la pubertad, en general por genitales pequeños o criptorquidia. Otros casos son diagnosticados después de la pubertad, casi siempre por la androgenización deficiente o la ginecomastia. El retraso del desarrollo, las dificultades del habla y las deficiencias en las capacidades motoras pueden ser características, pero son variables, especialmente en la adolescencia. En etapas posteriores de la vida, la constitución o la infecundidad conducen al diagnóstico. Los testículos son pequeños y firmes [mediana de longitud, 2.5 cm (4 mL de volumen); casi siempre <3.5 cm (12 mL)] y en general parecen inapropiadamente pequeños para el grado de androgenización. Por lo regular no se necesita obtener material para biopsia, pero en esta última se identifica hialinización de túbulos seminíferos y azoospermia. En el cuadro 410-2 se indican otras manifestaciones clínicas del síndrome. En casi todos los adultos con la forma 47,XXY aumentan las concentraciones plasmáticas de FSH y de hormona luteinizante (LH) y la testosterona plasmática disminuye (50 a 75%), lo cual refleja insuficiencia gonadal primaria. A menudo aumenta el estradiol, quizás por la estimulación crónica de las células de Leydig por parte de la LH y por la aromatización de la androstenediona por parte del tejido adiposo; la mayor proporción estradiol/testosterona ocasiona ginecomastia **(cap. 411)**. Los sujetos con las formas en mosaico de KS presentan manifestaciones clínicas menos graves, tienen testículos más grandes y a veces logran la fecundidad espontánea.

TRATAMIENTO SÍNDROME DE KLINEFELTER

Se debe vigilar el crecimiento, la función endocrina y la mineralización ósea, en particular a partir de la adolescencia. El apoyo educativo y psicológico es importante para muchas personas con KS. La administración de andrógeno como complemento mejora la virilización, la libido, la energía, la hipofibrinólisis y la mineralización ósea en varones con concentraciones bajas de testosterona, aunque a veces empeora la ginecomastia **(cap. 411)**. Esta última puede tratarse con reducción operatoria, si es motivo de preocupación **(cap. 411)**. La fecundidad se ha logrado por medio de la fertilización *in vitro* en varones con oligospermia o de la inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI, *intracytoplasmic sperm injection*), después de usar técnicas de extracción de espermatozoides en testículos. En centros especializados, en >50% de varones con KS que no pertenece a la variedad de mosaico, se ha logra-

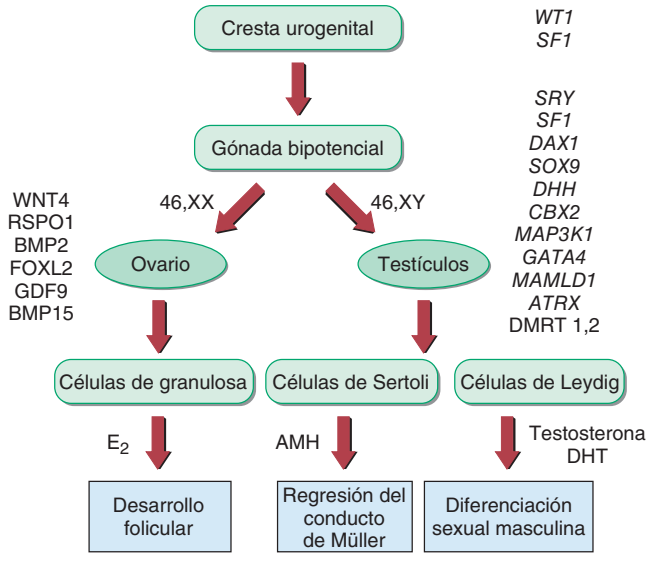


FIGURA 410-2. Regulación genética del desarrollo gonadal. AMH, hormona antimülleriana (sustancia inhibidora del conducto de Müller); *ATRX*, α-talasemia, retraso mental, en el X; BMP2 y 15, factores 2 y 15 morfógenos de huesos; *CBX2*, cromosecuencia homóloga 2; *DAX1*, inversión sexual sensible a dosis, hipoplasia suprarrenal congénita en el cromosoma X, gen 1; *DHH*, erizo del desierto; DHT, dihidrotestosterona; *DMRT 1,2*, factor 1,2 de transcripción vinculado con MAB3 de doble sexo; *FOXL2*, factor L2 de transcripción en "tridente"; *GATA4*, proteína de unión GATA 4; *GDF9*, factor 9 de diferenciación de crecimiento; *MAMLD1*, dominio similar a *mastermind* que contiene 1; *MAP3K1*, proteína cinasa activada mitógena cinasa cinasa; *RSP01*, R-espondina 1; *SF1*, factor esteroidógeno 1 (conocido también como NR5A1); *SOX9*, gen de la homeosecuencia de HMG vinculada con SRY; *SRY*, región determinante del sexo en el cromosoma Y; *WNT4*, sitio 4 de integración MMTV sin alas; WT1, gen 1 vinculado con el tumor de Wilms.

do recuperar espermatozoides con la técnica mencionada. Los resultados pueden ser mejores en varones más jóvenes. Después de la ICSI y transferencia de embriones, en casi la mitad de tales casos se ha logrado llevar embarazos a buen término. Es importante considerar el riesgo de transmisión de esta anomalía cromosómica y es conveniente practicar métodos de detección previos al implante de embriones, aunque tal resultado es mucho menos frecuente de lo que se preveía. La vigilancia de largo plazo de varones con KS es importante por el mayor riesgo de cáncer mamario, enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y trastornos autoinmunitarios. Debido a que muchos varones con KS nunca son diagnosticados, es importante que todos los internistas tengan en cuenta este diagnóstico en varones con estas manifestaciones y que podrían solicitar orientación médica por otros problemas.

SÍNDROME DE TURNER (DISGENESIA GONADAL; 45,X)

Fisiopatología Cerca de la mitad de las mujeres con TS tiene cariotipo 45,X; otro 20%, mosaicismo 45,X/46,XX y el resto, anomalías estructurales del cromosoma X como fragmentos del mismo, isocromosomas o anillos. Las manifestaciones clínicas de dicho síndrome son consecuencia de la haploinsuficiencia de múltiples genes del cromosoma X (p. ej., homeosecuencia *SHOX* de talla corta). Sin embargo, también pueden estar afectados los genes sellados cuando el cromosoma X heredado tiene orígenes parentales diferentes.

Manifestaciones clínicas El TS se caracteriza por estrías gonadales en ambos lados, amenorrea primaria, talla corta y múltiples anomalías congénitas en mujeres fenotípicas. Afecta a cerca de una de cada 2 500 mujeres y se diagnostica a diferentes edades de acuerdo con el cuadro clínico predominante (cuadro 410-2). En la vida fetal, el diagnóstico de TS suele ser fortuito después de obtener vellosidades coriónicas o realizar amniocentesis por otras razones, como el embarazo de una mujer entrada en años. Los signos prenatales en la ecografía son mayor translucidez de la nuca. El diagnóstico posnatal de TS puede plantearse en recién nacidas o niñas con linfedema, pliegues en la nuca, línea baja de implantación del cabello o defectos de la mitad izquierda del corazón y en niñas con deficiencia inexplicada de crecimiento o retraso de la pubertad. Incluso en 30% de las niñas con TS hay limitación del desarrollo puberal espontáneo (10%, 45,X; 30 a 40%, 45,X/46,XX) y alrededor de 2% presenta menarquia, pero la mayor parte de las mujeres afectadas tiene insuficiencia ovárica completa. Por tanto, debe tenerse en cuenta este diagnóstico en toda mujer cuyo cuadro inicial al ser atendidas por el médico, es el de amenorrea primaria o secundaria e incremento de los niveles de gonadotropina.

TRATAMIENTO SÍNDROME DE TURNER

El tratamiento de niñas y de mujeres con TS exige una estrategia multidisciplinaria ante el número de los órganos y sistemas que pueden estar afectados. Al momento del diagnóstico se realiza una valoración

CUADRO 410-2 Manifestaciones clínicas de trastornos cromosómicos del desarrollo sexual (DSD)

Trastornos	Complemento cromosómico común	Gónadas	Genitales		Desarrollo de mamas
			Externos	Internos	
Síndrome de Klinefelter	47,XXY o 46,XY/47,XXY	Testículos hialinizados	Varón	Varón	Ginecomastia
	Manifestaciones clínicas				
	Testículos pequeños, azoospermia, disminución del vello facial y axilar, menor libido, talla alta y mayor longitud de las piernas, menor longitud del pene, mayor riesgo de tumores mamarios, enfermedad tromboembólica, dificultades de aprendizaje, retraso del habla y disminución del IQ verbal, obesidad, diabetes mellitus, síndrome metabólico, venas varicosas, hipotiroidismo, lupus eritematoso sistémico, epilepsia				
Síndrome de Turner	45,X o 45,X/46,XX	Estrías gonadales u ovario Inmaduro	Mujer	Mujer hipoplásica	Mujer inmadura
	Manifestaciones clínicas				
	Lactancia: linfedema, membrana cervical, tórax en escudo, implantación baja de la línea del cabello, defectos cardiacos y coartación de la aorta, malformaciones de vías urinarias y riñones en herradura				
	Niños: talla corta, cúbito valgo, cuello corto, acortamiento del cuarto metacarpiano, hipoplasia de uñas, micrognatia, escoliosis, otitis media e hipoacusia neurosensitiva, ptosis y ambliopía, formación de nevos y queloides múltiples, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, dificultades del aprendizaje visuoespacial				
	Vida adulta: insuficiencia puberal y amenorrea primaria, hipertensión, obesidad, dislipidemia, trastornos de la tolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina, enfermedad tiroidea autoinmunitaria, enfermedad cardiovascular, dilatación de la base de la aorta, osteoporosis, enfermedad intestinal inflamatoria, disfunción crónica de hígado, mayor riesgo de cáncer de colon, hipoacusia				
Mosaicismo 45,X/46,XY	45,X/46,XY	Testículo o estría gonadal	Variable	Variable	Por lo común masculino
	Manifestaciones clínicas				
	Talla corta, mayor riesgo de tumores gonadales, algunas características del síndrome de Turner				
DSD ovotesticular (hermafroditismo verdadero)	46,XX/46,XY	Testículos y ovario u ovotestículo	Variable	Variable	Ginecomastia
	Manifestaciones clínicas				
	Posibilidad de un mayor riesgo de tumores gonadales				

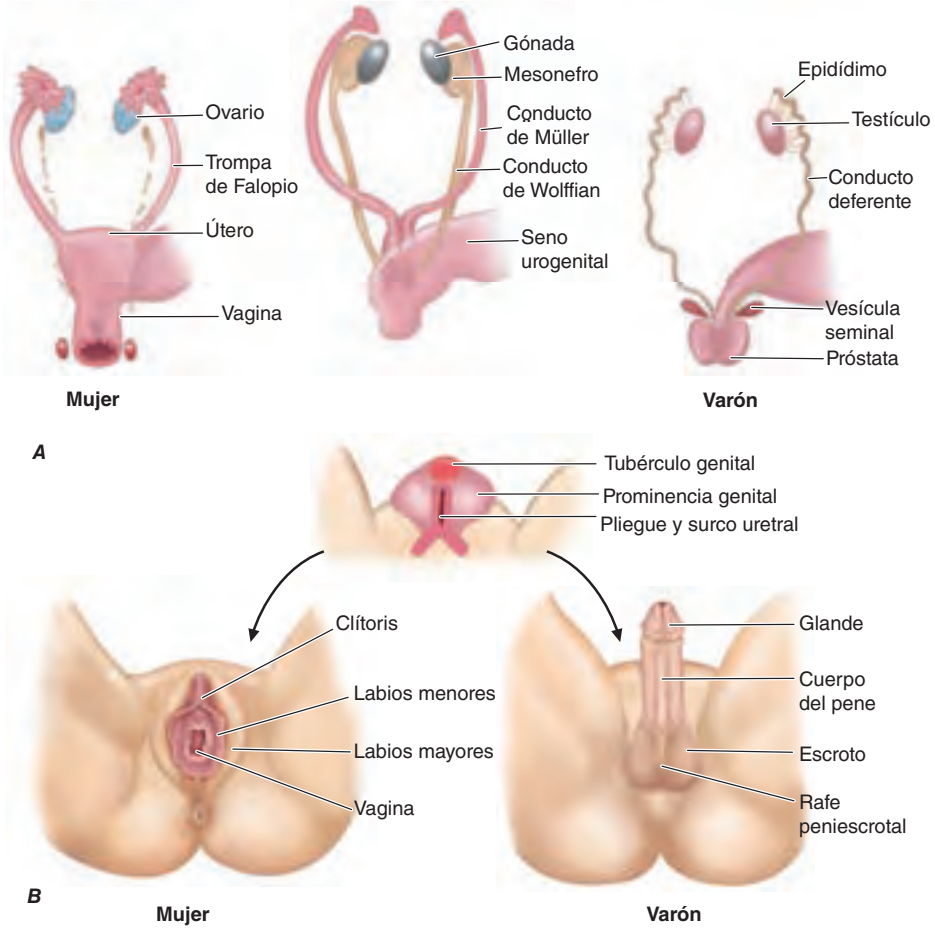


FIGURA 410-3. Desarrollo sexual. *A.* Vía urogenital interna. ***B.*** Genitales externos. *(Con autorización de E. Braunwald et al.: [eds]: Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th ed. New York McGraw-Hill, 2001.)*

detallada del corazón y los riñones. Las personas con cardiopatía congénita (CHD, *congenital heart defects*) (30%) (válvula aórtica bicúspide, 30 a 50%; coartación de la aorta, 30%; dilatación de la base de la aorta, 5%) necesitan vigilancia de largo plazo por un cardiólogo experto, profilaxia con antibióticos en la práctica de procedimientos odontológicos o quirúrgicos e imágenes por resonancia magnética (MRI) seriados de las dimensiones de la base de la aorta porque la dilatación progresiva de esa zona se acompaña de un mayor riesgo de disección aórtica. Las personas que tienen malformaciones congénitas renales y de vías urinarias (30%) están en riesgo de padecer infecciones de las vías urinarias, hipertensión y nefrocalcinosis. La hipertensión puede ocurrir independientemente de las malformaciones cardiacas y renales y es importante vigilarla y tratarla como se hace en otras personas con hipertensión esencial. El agrandamiento del clítoris u otras manifestaciones de virilización sugieren la presencia de material encubierto traslocado del cromosoma Y y se acompaña de un mayor riesgo de gonadoblastoma. Durante la niñez se debe someter a estas pacientes a valoraciones periódicas de la función tiroidea, el peso, la dentición, las funciones auditivas, el habla y la visión, así como de su rendimiento escolar. La otitis media y enfermedades del oído medio prevalecen en las niñas (50 a 85%), y la hipoacusia neurosensitiva puede ser cada vez más frecuente con la edad (70 a 90%). El hipotiroidismo autoinmunitario (15 a 30%) se observa en la niñez, pero por lo regular su media de edad de inicio es el tercer decenio de la vida. Es importante ofrecer orientación sobre el crecimiento a largo plazo y la fecundidad. En diversas zonas del mundo se cuenta con grupos de apoyo y pueden ser de enorme utilidad en estos casos.

La talla corta puede ser un problema para algunas niñas porque, sin tratamiento, la talla final rara vez excede de 150 cm en el síndrome de Turner 45,X que no sea de tipo mosaico. La hormona del crecimiento obtenida por bioingeniería en dosis altas estimula el crecimiento en niñas con el síndrome y puede administrarse sola o en combinación con dosis bajas de oxandrolona, esteroide anabólico no aromatizable (incluso 0.05 mg/kg de peso al día) en niñas >9 años. Sin embargo, los incrementos finales de talla suelen ser de 5 a 10 cm y es conveniente individualizar la respuesta terapéutica a dichos regímenes. Las niñas con manifestaciones de insuficiencia gonadal necesitarán sustitución de estrógenos para inducir el desarrollo de las mamas y del útero, reforzar el crecimiento y conservar la mineralización ósea. En la actualidad muchos médicos se inclinan por emprender la administración de dosis bajas de estrógeno (un décimo a un octavo de la dosis de sustitución de adultas) para inducir la pubertad en una fecha adecuada (en promedio 12 años). Las dosis de estrógenos se aumentan en forma gradual para permitir la feminización en un lapso de dos a cuatro años. Más adelante se agregan progestágenos para regular la metrorragia de privación. En algunas mujeres con el síndrome se ha logrado el embarazo satisfactorio después de donación de óvulo y de fecundación *in vitro,* pero se tornan de alto riesgo y es indispensable la valoración cardiaca. La vigilancia a largo plazo de mujeres con TS comprende la vigilancia cuidadosa de la sustitución de hormonas sexuales y de la función reproductiva, mineralización ósea, función cardiaca y dimensiones de la base de la aorta, presión arterial, peso y tolerancia a la glucosa, perfiles hepáticos y de lípidos, función tiroidea y audición. Los servicios anteriores se obtienen en una clínica especializada en dicho síndrome, en algunos centros.

MOSAICISMO 45,X/46,XY) (DISGENESIA GONADAL MIXTA)

Varía mucho el fenotipo de personas con el mosaicismo 45,X/46,XY (llamado en ocasiones *disgenesia gonadal mixta*). Algunas tienen un fenotipo predominantemente femenino con características somáticas de TS, estrías gonadales y estructuras del conducto de Müller, y son tratadas como se hace con TS con un cromosoma Y.

Muchos sujetos con 45,X/46,XY tienen fenotipo masculino y testículos, y el diagnóstico se hace de manera casual después de amniocentesis o durante los estudios de infecundidad. En la práctica, muchos de los recién nacidos enviados a consulta para ser valorados tienen genitales ambiguos y algunas manifestaciones somáticas. El tratamiento es complejo y es necesario individualizarlo. A menudo se asigna el sexo femenino de crianza, si se detectan estructuras uterinas, las gónadas son intraabdominales y el

desarrollo del pene es incompleto. En tales situaciones se considera la gonadectomía para evitar que prosiga la secreción de andrógeno en la pubertad y evitar el desarrollo de un gonadoblastoma (hasta en 25% de los casos). Las personas criadas como varones necesitan cirugía reconstructiva del hipospadias y eliminación de las gónadas disgenéticas o atrofiadas si es imposible llevarlas a su sitio en el escroto. Los testículos escrotales se pueden conservar, pero se necesita la exploración a intervalos regulares para identificar la aparición de tumores y ecografía en la pubertad. En la adolescencia se recomienda la práctica de biopsias para identificar carcinoma *in situ*, y a veces es necesario administrar testosterona complementaria para apoyar la androgenización en la pubertad o si se detectan niveles bajos de testosterona en la vida adulta. Por lo regular disminuye el potencial de la talla; algunos niños reciben hormona del crecimiento obtenida por bioingeniería, de acuerdo con los protocolos del TS. Es necesario considerar la detección sistemática de trastornos cardiacos, renales y otros del TS y plantear el apoyo psicológico a la familia y al joven.

DSD OVOTESTICULAR

Surge DSD ovotesticular (antes denominado *hermafroditismo verdadero*) cuando una persona posee un ovario y un testículo o tiene un ovotestículo. Muchas personas con esta entidad tienen un cariotipo 46,XX, en particular en países del África subsahariana, y tienen genitales ambiguos en el nacimiento, y desarrollo mamario y del pene en la pubertad. Es menos frecuente el cariotipo quimérico 46,XX/46,XY y muestra un fenotipo variable.

TRASTORNOS DEL SEXO GONADAL Y EL FENOTÍPICO

Las características clínicas de personas con anomalías del sexo gonadal y del fenotípico se dividen en varones con subandrogenización de 46,XY (DSD 46,XY) y mujeres con androgenización excesiva de 46,XX (DSD 46,XX) (cuadro 410-1). Estos trastornos comprenden muy diversos fenotipos que van desde "mujeres fenotípicas 46,XY" o "varones fenotípicos 46,XX", hasta individuos con genitales ambiguos.

DSD 46,XY

La subandrogenización del feto 46,XY (antes denominada *pseudohermafroditismo masculino*) refleja defectos de la producción o la actividad de los andrógenos. Con frecuencia es resultado de trastornos del desarrollo testicular, defectos de la síntesis de andrógenos o resistencia a la testosterona y la DHT (cuadro 410-1).

Trastornos del desarrollo testicular · ***DISGENESIA TESTICULAR*** La *disgenesia gonadal pura* (o *completa*, *Síndrome de Swyer*) se acompaña de estrías gonadales, presencia de estructuras del conducto de Müller (por secreción insuficiente de AMH/MIS) y ausencia total de androgenización. Las mujeres fenotípicas con este trastorno suelen acudir al médico porque no presentan el desarrollo puberal y se identifica que tienen el cariotipo 46,XY. Los esteroides sexuales en suero, los niveles de AMH/MIS y la inhibina B son bajos, y hay incremento de los de LH y FSH. Las personas con *disgenesia gonadal parcial* (*testículos disgenésicos*) pueden producir MIS suficiente para la regresión del útero y testosterona suficiente para la androgenización parcial y, por tanto, en el periodo neonatal se identifican en ellos genitales atípicos. La disgenesia gonadal es resultado de mutaciones o deleciones de genes "protesticulares" (*WT1*, *CBX2*, *SF1*, *SRY*, *SOX9*, *MAP3K1*, *DHH, GATA4*, *ATRX*, *ARX*, *DMRT*) o duplicación de *loci* cromosómicos que contienen genes "antitesticulares" (como *WNT4/RSPO1, DAX1*) **(cuadro 410-3)**. Entre las deleciones o mutaciones, las más comunes al parecer son las de *SRY* y las heterocigotas de *SF1* (*NR5A1*), pero aun así en conjunto componen <25% de los casos. Puede haber manifestaciones clínicas acompañantes que reflejan la importancia funcional adicional de estos genes. Por ejemplo, surge disfunción renal en sujetos con mutaciones específicas de tipo *WT1* (síndromes de Denys-Drash y Fraser); la insuficiencia suprarrenal primaria aparece en algunos individuos con mutaciones de *SF1* y la manifestación clínica predominante de las mutaciones de *SOX9* son anomalías graves de cartílago (displasia campomélica). Es importante el antecedente familiar de DSD, infecundidad o menopausia temprana, porque las mutaciones del gen *SF1/NR5A1* se heredan de la madre por un mecanismo dominante limitado al sexo (que puede parecerse a la herencia ligada a X). Algunas mujeres presentan después insuficiencia ovárica primaria, por el efecto de *SF1* en el ovario. Es importante extirpar los testículos disgenéticos intraabdominales para prevenir neoplasias, y se pueden administrar estrógenos para inducir la aparición de características sexuales secundarias y el desarrollo uterino en personas 46,XY criadas como mujeres, si se piensa que se ha establecido la identidad de género femenino. *El síndrome de testículos ausentes o evanescentes (anorquia bilateral)* es reflejo de regresión del testículo durante el desarrollo. Se desconoce el origen, pero la ausencia de estructuras de Müller denota secreción insuficiente de AMH tempranamente en el útero. En muchos casos, la androgenización de los genitales externos es normal o un poco deficiente (p. ej., pene pequeño, hipospadias). Se puede sugerir a estas personas el uso de prótesis testiculares y deben recibir sustitución de andrógenos en la adolescencia.

Trastornos de la síntesis de andrógeno Los defectos en la vía que regula la síntesis de andrógenos **(fig. 410-4)** causan subandrogenización del feto 46,XY (cuadro 410-1). No se altera la regresión de estructuras de Müller porque se conserva la función de las células de Sertoli. Muchos de estos trastornos se manifiestan con diversos fenotipos de genitales que van desde genitales externos típicos femeninos o clitoromegalia en las situaciones más graves, hasta hipospadias penoescrotal o microfalo en otros.

RECEPTOR DE LH Las mutaciones en el receptor de LH (LHCGR) ocasionan hipoplasia de células de Leydig y deficiencia de andrógenos, por las acciones disminuidas de la gonadotropina coriónica humana en útero y LH a finales de la gestación y durante el periodo neonatal. En consecuencia, la síntesis de testosterona y de DHT no es suficiente para la androgenización completa.

VÍAS DE ENZIMAS ESTEROIDÓGENAS Las *mutaciones de la proteína reguladora aguda esteroidógena* (StAR, *steroidogenic acute regulatory protein*) y de *CYP11A1* afectan la esteroidogénesis suprarrenal y gonadal **(cap. 406)**. Las personas afectadas (46,XY) por lo común tienen insuficiencia suprarrenal grave natriopénica de inicio temprano y un fenotipo femenino, aunque se han notificado variantes menos graves de comienzo tardío. Los defectos en la *3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2* (HSD3β2, *3β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2*) también causan insuficiencia suprarrenal en casos graves, pero la acumulación de dehidroepiandrosterona (DHEA, *dehydroepiandrosterone*) genera un efecto androgenizante moderado, con lo cual surgen genitales ambiguos o hipospadias. La pérdida de sal ocurre en muchos casos, pero no en todos. Los individuos con CAH causada por *deficiencia* de *17α-hidroxilasa* (*CYP17*) muestran grados variables de subandrogenización y terminan por mostrar hipertensión e hipopotasemia por los potentes efectos de retención de sodio propios de la corticosterona y de la 11-desoxicorticosterona. Los individuos con ausencia completa de la función de 17α-hidroxilasa suelen ser atendidos inicialmente como mujeres fenotípicas que no pueden comenzar la pubertad, para después detectar testículos inguinales e hipertensión en la adolescencia. Algunas mutaciones de *CYP17* afectan de manera selectiva la actividad de 17,20 liasa sin alterar la actividad de 17α-hidroxilasa, lo cual ocasiona subandrogenización sin exceso de mineralocorticoides ni hipertensión. La disminución del nivel de la coenzima *citocromo b5* (*CYB5A*) puede presentarse de forma similar y suele haber metahemoglobinemia. Las mutaciones en la *P450 oxidorreductasa* (POR, *P450 oxidoreductase*) afectan múltiples enzimas esteroidógenas con lo cual no se produce la androgenización y generan un perfil bioquímico de deficiencia combinada de 21-hidroxilasa y 17α-hidroxilasa a veces con anomalías del esqueleto (craneosinostosis de Antley-Bixler). Los defectos en *17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 3* (HSD17β3, *17β-hydroxysteroid dehidrogenase type 3*) y de *5α-reductasa tipo 2* (SRD5A2, *5α-reductase type 2*) interfieren en la síntesis de testosterona y de DHT, respectivamente. Estas entidades se caracterizan por androgenización mínima o nula *in utero*, pero en la adolescencia se advierte desarrollo moderado del pene, por la acción de otras isoformas enzimáticas. Los sujetos con deficiencia de 5α-reductasa tipo 2 tienen estructuras wolffianas normales y por lo común no desarrollan tejido mamario. En la pubertad, el incremento en la concentración de testosterona induce la formación de masa muscular y de otros signos virilizantes a pesar de la deficiencia de DHT. Algunas personas cambian su sexo de mujer a varón en la pubertad. El tratamiento de esta entidad es muy difícil. Con la crema de DHT mejora el crecimiento del pene antes de la pubertad en pacientes criados como varones. En personas criadas como mujeres, cabe pensar en la gonadectomía antes de la adolescencia y la sustitución de estrógenos en la pubertad. La interrupción de otras vías para la producción de DHT fetal también puede presentarse con DSD 46,XY (*AKR1C2, AKR1C4*).

Trastornos de la acción de andrógenos · ***SÍNDROME DE INSENSIBILIDAD A ANDRÓGENOS*** Las mutaciones en los receptores de andrógenos causan resistencia a la acción de tales hormonas (testosterona, DHT), o un *síndrome de insensibilidad a andrógenos* (AIS, *androgen insensitivity syndrome*). Tal síndrome es un espectro de trastornos que afectan al menos a uno de cada 100 000 individuos 46,XY. El receptor de andrógenos está ligado al cromosoma X, por lo que sólo se afectan los hijos 46,XY si la madre es portadora de una mutación. Las personas XY con *AIS completo* (antes *síndrome de feminiza-*

CUADRO 410-3 Causas genéticas escogidas de trastornos del desarrollo sexual (DSD) de 46,XY

Gen	Mecanismo de herencia	Gónada	Útero	Genitales externos	Manifestaciones acompañantes
Trastornos del desarrollo de los testículos					
WT1	AD	Testículos disgenéticos	+/–	Femeninos o ambiguos	Tumor de Wilms, anomalías renales, tumores gonadales (WAGR, síndromes de Denys-Drash y de Frasier)
CBX2	AD	Ovario	+	Femeninos	
SF1	AR/AD (SL)	Testículo disgenético/ disfunción de células de Leydig	+/–	Femeninos o ambiguos	Insuficiencia suprarrenal primaria; insuficiencia ovárica primaria en parientes de la mujer (46,XX)
SRY	Y	Testículo disgenético u ovotestículo	+/–	Femeninos o ambiguos	
SOX9	AD	Testículo disgenético u ovotestículo	+/–	Femeninos o ambiguos	Displasia campomélica
MAP3K1	AD (SL)	Testículo disgenético	+/–	Femeninos o ambiguos	
DHH	AR	Testículo disgenético	+	Femeninos	Neuropatía minifascicular
GATA4	AD	Testículo disgenético	–	Ambiguos o masculinos	Cardiopatía congénita
ATRX	X	Testículo disgenético	–	Femeninos o ambiguos	Talasemia α, retraso del desarrollo
ARX	X	Testículo disgenético	–	Masculinos o ambiguos	Retraso del desarrollo; lisencefalia ligada al cromosoma X
MAMLD1	X	Testículo disgenético/ disfunción de células de Leydig	–	Hipospadias	
DAX1	dupXp21	Testículo disgenético	+/–	Femeninos o ambiguos	
WNT4/RSPO1	dup1p35	Testículo disgenético	+	Ambiguos	
Trastornos de la síntesis de andrógeno					
LHR	AR	Testículos	–	Femeninos, ambiguos o micropene	Hipoplasia de células de Leydig
DHCR7	AR	Testículos	–	Variables	Síndrome de Smith-Lemli-Opitz: rasgos faciales gruesos, sindactilia del segundo y tercer dedos del pie, retraso del crecimiento y del desarrollo, anomalías cardiacas y viscerales
StAR	AR	Testículos	–	Femeninos o ambiguos	Hiperplasia suprarrenal lipoide congénita (insuficiencia suprarrenal primaria)
CYP11A1	AR	Testículos	–	Ambiguos	Insuficiencia suprarrenal primaria
HSD3B2	AR	Testículos	–	Ambiguos	CAH, insuficiencia suprarrenal primaria ± pérdida de sodio, androgenización parcial por ↑ DHEA
CYP17	AR	Testículos	–	Femeninos y ambiguos	CAH, hipertensión por ↑ corticosterona y 11-desoxicorticosterona, excepto en la deficiencia aislada de 17,20 liasa
CYB5A	AR	Testículos	–	Ambiguos	Deficiencia aislada 17,20-liasa; metahemoglobinemia
POR	AR	Testículos	–	Ambiguos o masculinos	Componentes mixtos de la deficiencia de 21-hidroxilasa y de 17α-hidroxilasa/17,20 liasa, a veces acompañando a la craneosinostosis de Antley-Bixler
HSD17B3	AR	Testículos	–	Femeninos o ambiguos	Androgenización parcial en la pubertad; ↑ proporción androstenediona: testosterona
SRD5A2	AR	Testículos	–	Ambiguos o micropene	Androgenización parcial en la pubertad; ↑ proporción testosterona: dihidrotestosterona
AKR1C2 (*AKR1C4*)	AR	Testículos	–	Femeninos o ambiguos	Disminución de la producción de DHT fetal
Trastornos de la acción de andrógenos					
Receptor de andrógenos	X	Testículos	–	Femeninos, ambiguos, micropene o varón normal	Diversas manifestaciones fenotípicas, causadas por el síndrome de insensibilidad completa a andrógenos (genitales externos femeninos) e insensibilidad parcial a andrógenos (ambiguos) hasta genitales normales masculinos e infecundidad

Abreviaturas: AD, autosómico dominante; *AKRIC2*, miembro 2 de la familia 1 de aldo-ceto reductasa; AR, autosómico recesivo; *ARX*, homeosecuencia vinculada con estado "sin arista", ligada al cromosoma X; *ATRX*, α-talasemia, retraso psíquico en el X; CAH, hiperplasia suprarrenal congénita; *CYB5α, citocromo b5; CYP11A1*, separación de cadena lateral de P450 colesterol; *CYP17*, 17α-hidroxilasa, y 17,20-liasa; *DAX1*, reversión sexual sensible a dosis, hipoplasia suprarrenal congénita en el cromosoma X, gen 1; DHEA, dehidroepiandrosterona; *DHCR7*, esterol 7 δ reductasa; *DHH*, erizo del desierto; *GATA4*, proteína de unión GATA 4; *HSD17β3*, 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 3; *HSD3β2*, 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2; *LHR*, receptor de LH; *MAP3K1*, proteína cinasa activada mitógena cinasa cinasa; *POR*, P450 oxidorreductasa; *SF1*, factor 1 esteroidógeno; *SL*, limitado a género; *SOX9*, gen 9 de la homeosecuencia HMG vinculada con SRY; *SRD5A2*, 5α-reductasa de tipo 2; *SRY*, gen vinculado con el sexo en el cromosoma Y; *StAR*, proteína reguladora aguda esteroidógena; *WAGR*, tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental; *WNT4*, sitio de integración del virus del tumor mamario de ratona, tipo sin alas; *WT1*, gen 1 vinculado con tumor de Wilms.

ción testicular) tienen un fenotipo femenino, desarrollo normal de mamas (por la aromatización de la testosterona), vagina corta sin útero (porque la producción de MIS es normal), vello púbico y axilar escaso y comportamiento psicosexual e identidad sexual femeninos.

Las cifras de gonadotropinas y testosterona pueden ser bajas, normales o altas según el grado de resistencia a andrógenos y la contribución del estradiol a la inhibición retroalimentaria del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas. En la niñez los niveles de AMH/MIS son normales o altos. Muchos enfermos tienen como cuadro inicial hernias inguinales (que contienen testículos) en la niñez o amenorrea primaria en la adolescencia tardía. A veces se plantea la posibilidad de gonadectomía a niñas diagnosticadas en la niñez, porque hay un riesgo bajo de cáncer, y se receta sustitución de estrógenos. También se pueden dejar las gónadas *in situ* hasta que termine el desarrollo mamario y extirparlas por el riesgo de tumor. Algunas adultas

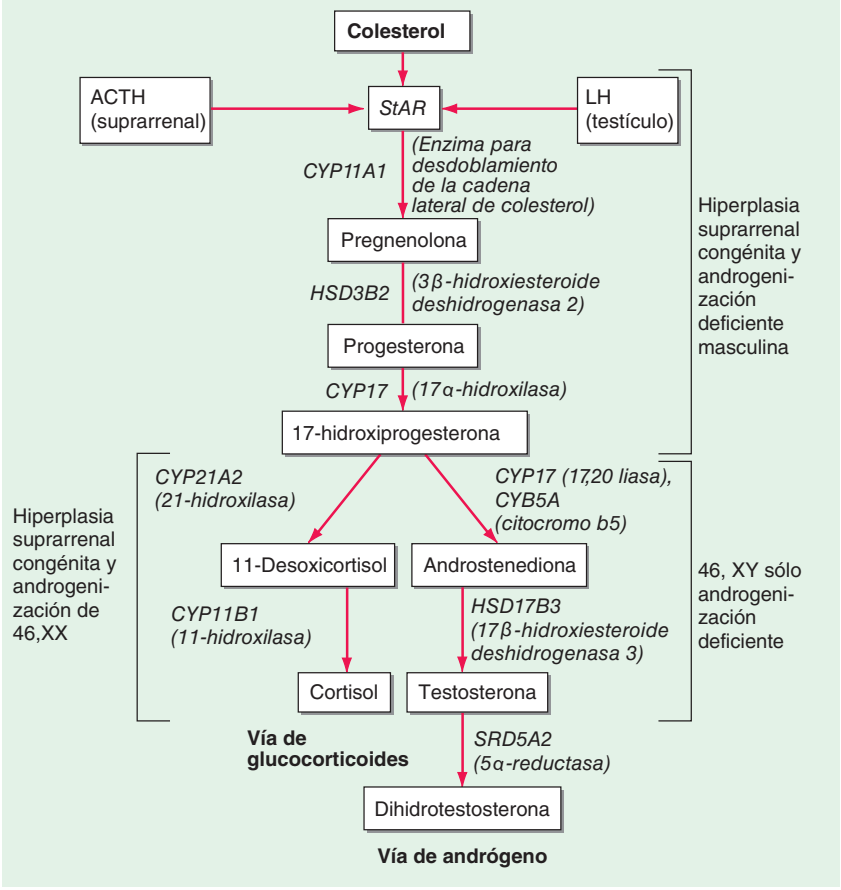


FIGURA 410-4. Resumen simplificado de las vías de síntesis de glucocorticoides y andrógeno. Los defectos en *CYP21A2* y *CYP11B1* desvían los precursores esteroides a la vía de andrógeno y origina androgenización de fetos 46,XX. La testosterona es sintetizada en las células de Leydig de testículos y en zonas periféricas es transformada en dihidrotestosterona. Los defectos en las enzimas que intervienen en la síntesis de andrógeno originan subandrogenización en varones 46,XY. *StAR*, proteína reguladora aguda esteroidógena. *(Con autorización de F Braunwald et al. [eds]: Harrison's Principles of Internal Medicine, 15th ed. New York, McGraw-Hill, 2001.)*

con AIS completa no aceptan la gonadectomía, pero hay que advertirles sobre el riesgo de cáncer, en especial porque en la actualidad no es factible la detección oportuna de cambios premalignos con estudios de imagen o biomarcadores. El empleo de dilatadores graduados en la adolescencia suele bastar para dilatar la vagina y permitir el coito.

El *AIS parcial* (*síndrome de Reifenstein*) es consecuencia de mutaciones en los receptores de andrógenos que mantienen función residual. En la lactancia, los pacientes tienen hipospadias perineoescrotal y testículos pequeños criptorquídicos, así como ginecomastia para el momento de la pubertad. Es necesaria la reparación del hipospadias en la niñez y reducción del tejido mamario en la adolescencia de las personas criadas como varones. Algunos varoncitos inician la pubertad en forma espontánea. Se ha administrado testosterona en dosis altas para reforzar el desarrollo si la pubertad no evoluciona, pero hay pocos datos de estudios a largo plazo. Los pacientes con subandrogenización más grave tienen como cuadro inicial clitoromegalia y fusión de labios, y pueden ser criados como mujeres. El tratamiento quirúrgico y la orientación psicosexual en estos pacientes son complejos y obligan a la participación activa de los padres y el paciente en las fases adecuadas del desarrollo. También se han descrito *azoospermia* e infecundidad del factor masculino, junto con mutaciones leves de pérdida de función en el receptor androgénico.

OTROS TRASTORNOS QUE AFECTAN A LOS VARONES 46,XY

El *síndrome de persistencia del conducto de Müller* es la presencia de un útero en un varón por lo demás normal. Este trastorno puede ser consecuencia de mutaciones en AMH o en su receptor (AMHR2). Es posible extraer el útero, pero sólo si se puede evitar el daño de los vasos del conducto deferente y del suministro de sangre. La *hipospadias aislada* aparece aproximadamente en uno de cada 250 varones y casi siempre se repara con cirugía. Muchos de los casos son idiopáticos, aunque manifestaciones como hipospadias penoescrotal, desarrollo deficiente del pene o criptorquidia bilateral obligan a buscar un DSD primario (p. ej., disgenesia gonadal parcial, defecto leve en la acción de la testosterona o incluso formas graves de CAH en 46,XX). La criptorquidia unilateral afecta a >3% de los varones recién nacidos. Cabe pensar en la orquidopexia si el testículo no descendió entre los seis y los nueve meses de edad. Con menor frecuencia surge criptorquidia bilateral y debe despertar la sospecha de deficiencia de gonadotropina o DSD. Un pequeño subgrupo de individuos con criptorquidia puede tener mutaciones en el gen 3 insuliniforme (INSL3) o su receptor LGR8 (conocido también como *GREAT*), que media el descenso testicular normal. Las *asociaciones sindrómicas* y el *retraso de crecimiento intrauterino* también aparecen con relativa frecuencia junto con las deficiencias de la función testicular o la reactividad de tejido efector, pero se desconoce la causa primaria de muchos de estos trastornos.

DSD 46,XX

Surge la androgenización inapropiada de los fetos 46,XX (antes denominada *pseudohermafroditismo femenino*), cuando la gónada (ovario) contiene material testicular que secreta andrógeno o después de una mayor exposición androgénica, que suele provenir de las suprarrenales (cuadro 410-1).

DSD 46,XX testicular/ovotesticular El tejido testicular puede desarrollarse en caso de DSD testicular 46,XX (varones 46,XX) después de traslocación de *SRY*, duplicación de *SOX9* o defectos en *RSPO1* **(cuadro 410-4)**.

Mayor exposición a andrógenos • ***DEFICIENCIA DE 21-HIDROXILASA (HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA)*** La forma clásica de la deficiencia de 21-hidroxilasa (21-OHD) es la causa más frecuente de hiperplasia suprarrenal congénita (CAH, *congenital adrenal hyperplasia*) **(cap. 406)**. Su incidencia se sitúa entre un caso en 10 000 personas y un caso en 15 000 y es la causa más común de androgenización en mujeres con cromosoma 46,XX (cuadro 410-4). Los sujetos afectados son homocigotos o heterocigotos compuestos, en cuanto a mutaciones graves de la enzima 21-hidroxilasa (*CYP21A2*). La mutación bloquea la síntesis de glucocorticoides y mineralocorticoides en suprarrenales, con lo cual aumenta el nivel de 17-hidroxiprogesterona y desvía los precursores esteroides y los hace pasar a la vía de síntesis de andrógenos (fig. 410-4). La insuficiencia de glucocorticoides causa incremento compensatorio de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) con lo cual aparece hiperplasia de suprarrenales y síntesis adicional de precursores esteroides en sentido proximal al bloqueo enzimático. La mayor síntesis de andrógenos *in utero* causa androgenización del feto 46,XX en el primer trimestre. Al nacer, se observan genitales ambiguos con grados diversos de clitoromegalia y fusión de labios. La producción excesiva de andrógenos ocasiona pubertad precoz independiente de gonadotropinas en varones con 21-OHD.

La forma *con pérdida de sodio* de 21-OHD es consecuencia de la deficiencia combinada grave de glucocorticoides y mineralocorticoides. Entre los cinco y 21 días de vida suele manifestarse una crisis natriopénica y puede ser un hecho letal que obligue a reanimación urgente con líquidos y corticosteroides. Por eso, se debe pensar en 21-OHD en cualquier producto con genitales ambiguos y en ambos lados ausencia de gónadas palpables. Los varones (46,XY) con 21-OHD no tienen anomalías genitales al nacer, pero son igualmente susceptibles a las crisis de insuficiencia suprarrenal y las natriopénicas.

Las mujeres con la *forma clásica simple virilizante* de 21-OHD al nacer también tienen genitales ambiguos. Muestran deficiencia de la biosíntesis de cortisol, pero no terminan por mostrar pérdida de sodio. Las que tienen 21-OHD *no clásica* producen cantidades normales de cortisol y aldosterona, pero a expensas de la producción excesiva de andrógenos. Los signos iniciales más comunes son hirsutismo (60%), oligomenorrea (50%) y acné (30%). Constituye uno de los trastornos recesivos más frecuentes de seres humanos y su incidencia llega a un caso en 100 a 500 personas en muchas poblaciones y a un caso en 27 sujetos en judíos asquenazíes originarios de Europa del este.

CUADRO 410-4 Causas genéticas escogidas de trastornos del desarrollo sexual (DSD) de 46,XX

Gen	Mecanismo de herencia	Gónada	Útero	Genitales externos	Manifestaciones acompañantes
Testicular/Ovotesticular DSD					
SRY	Traslocación	Testículo u ovotestículo	–	Masculinos o ambiguo	
SOX9	dup17q24	Se desconoce	–	Masculinos o ambiguo	
RSPO1	AR	Testículo u ovotestículo	±	Masculinos o ambiguo	Hiperqueratosis palmar y plantar, carcinoma espinocelular de la piel
WNT4	AR	Testículo u ovotestículo	–	Masculinos o ambiguo	Síndrome SERKAL (disgenesia renal, hipoplasia de suprarrenales y pulmones)
Aumento de la síntesis de andrógenos					
HSD3B2	AR	Ovario	+	Clitoromegalia	CAH, insuficiencia suprarrenal primaria, androgenización leve por ↑ DHEA
CYP21A2	AR	Ovario	+	Ambiguos	CAH, espectro fenotípico que proviene de las formas natriopénicas graves vinculadas con insuficiencia suprarrenal hasta las formas virilizantes firmes simples con función suprarrenal compensada, ↑ 17-hidroxiprogesterona
POR	AR	Ovario	+	Ambiguos o femeninos	Características mixtas de la deficiencia de 21-hidroxilasa y la de 17α-hidroxilasa/17,20 liasa que a veces se acompaña de la craneosinostosis de Antley-Bixler
CYP11B1	AR	Ovario	+	Ambiguos	CAH, hipertensión por ↑ 11-desoxicortisol y 11-desoxicorticosterona
CYP19	AR	Ovario	+	Ambiguos	Virilización de la mujer durante el embarazo; no hay desarrollo mamario en la pubertad
Glucocorticoide receptor	AR	Ovario	+	Ambiguos	↑ ACTH, 17-hidroxiprogesterona y cortisol; ineficacia de la supresión con dexametasona

Abreviaturas: ACTH, hormona adrenocorticotrópica; AR, autosómico recesivo; CAH, hiperplasia suprarrenal congénita; *CYP11B1*, 11β-hidroxilasa; *CYP19*, aromatasa; *CYP21A2*, 21-hidroxilasa; DHEA, dehidroepiandrosterona; HSD3β2, 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2; *POR*, P450 oxidorreductasa; *RSP01*, R-espondina 1; *SOX9*, gen 9 de la homeosecuencia HMG vinculada con SRY; *SRY*, gen vinculado al sexo en el cromosoma Y.

Entre las manifestaciones bioquímicas de una crisis aguda de 21-OHD natriopénica se encuentran hiponatremia, hiperpotasemia, hipoglucemia, inapropiada disminución de cortisol y aldosterona y mayor nivel de 17-hidroxiprogesterona, ACTH y actividad de renina plasmática. En la actualidad, en muchos centros se establece el diagnóstico presintomático de 21-OHD clásica con pruebas de detección neonatal del aumento de 17-hidroxiprogesterona. En muchos casos se advierte un incremento sorprendente de 17-hidroxiprogesterona. En los adultos, pueden ser útiles para la detección de 21-OHD no clásica y heterocigotos (cap. 406), la estimulación con ACTH (0.25 mg de cosintropina por vía IV) con cuantificaciones de 17-hidroxiprogesterona a los 0 y a los 30 min.

TRATAMIENTO HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA

Las crisis agudas natriopénicas exigen reanimación inmediata con líquidos, hidrocortisona por vía IV y corrección de la hipoglucemia. Una vez lograda la estabilización, se administran glucocorticoides para corregir la insuficiencia de cortisol y suprimir la estimulación de ACTH e impedir así que prosiga la virilización, se evite la maduración rápida del esqueleto y también que surjan ovarios poliquísticos. Lo habitual es administrar en los niños 10 a 15 mg de hidrocortisona/m^2 al día en tres fracciones con el objetivo de suprimir parcialmente la 17-hidroxiprogesterona (100 a <1 000 ng/100 mL). Con el tratamiento se intenta utilizar la dosis mínima de glucocorticoides que suprima de manera adecuada la producción suprarrenal de andrógenos sin ocasionar signos de exceso de glucocorticoides, como serían deficiencia del crecimiento y obesidad. Los cuadros natriopénicos se tratan con sustitución de mineralocorticoides. Los lactantes por lo común necesitan complementos de sodio hasta los primeros 12 meses de vida. Se utilizan la actividad de renina plasmática y los electrolitos para la vigilancia de la sustitución de mineralocorticoides. En algunos pacientes con 21-OHD virilizante simple también es conveniente administrar complementos de mineralocorticoides. Los progenitores y los pacientes deben estar enterados de la necesidad de incrementar las dosis de corticosteroides durante enfermedades, y el enfermo debe portar consigo algún sistema de alerta médica.

El tratamiento con corticosteroides de pacientes en la etapa final de la adolescencia y de adultos varía con el modo de vida, la edad y factores como el deseo de llevar a nivel óptimo la fecundidad. La hidrocortisona sigue siendo una estrategia útil, pero la administración de prednisolona por las noches puede lograr una supresión más completa de ACTH. Las dosis de esteroides deben ajustarse a las necesidades de cada paciente porque el tratamiento excesivo puede ocasionar un cuadro yatrógeno similar al de Cushing, que incluye aumento de peso, resistencia a la insulina, hipertensión y osteopenia. Por su acción prolongada, cuando la dexametasona se administra por la noche, es útil para la supresión de ACTH, pero a menudo ocasiona más efectos adversos, de modo que en muchos pacientes es preferible usar hidrocortisona o prednisolona. La medición de la androstendiona y la testosterona puede ayudar en el control a largo plazo y muestran menor fluctuación que la 17-hidroxiprogesterona. Las necesidades de mineralocorticoides suelen disminuir en la vida adulta, por lo que habrá que reducir sus dosis para evitar hipertensión en adultos. En casos muy graves se ha recomendado la suprarrenalectomía, pero conlleva los riesgos de la cirugía y de insuficiencia suprarrenal total.

Las niñas con androgenización genital importante por la forma clásica de 21-OHD por lo común son sometidas a reconstrucción vaginal y algunas veces reducción del clítoris (con conservación del glande y los nervios), pero es motivo de controversia el momento óptimo para realizar tales métodos, así como la necesidad de que la persona sea capaz de dar su consentimiento. En algunos centros se imponen mayores exigencias para practicar la cirugía del clítoris porque puede afectar en el largo plazo la sensibilidad y la capacidad de alcanzar el orgasmo, pero todavía se desconocen los resultados a largo plazo de técnicas más recientes. Es indispensable ofrecer información completa sobre todas las opciones. Si la operación se practica en la lactancia, a veces es necesaria la revisión quirúrgica o la dilatación regular de la vagina en la adolescencia o en la vida adulta; también es conveniente el apoyo psicológico permanente y la orientación psicosexual. Las mujeres con 21-OHD suelen presentar ovarios poliquísticos y tienen menor fecundidad, en particular si el control de dicho trastorno es inadecuado. En 60 a 90% de las mujeres se logra la fecundidad, pero a menudo es indispensable inducir la ovulación (o incluso la suprarrenalectomía). La dexametasona debe evitarse en el embarazo. Los varones con 21-OHD que no se controla de un modo satisfactorio pueden tener restos suprarrenales en testículos y estar en riesgo de que su fecundidad sea menor. Está en fase de valoración el tratamiento de 21-OHD en etapa prenatal con la administración de dexametasona a la madre. Sin embargo, en tanto no se cuente con métodos para diagnosticar el trastorno en etapa temprana del embarazo, tanto los fetos afectados como los no afectados quedarán expuestos porque lo ideal es iniciar el tratamiento antes de las seis a siete semanas. Están en fase de valoración los efectos de largo plazo de la exposición prenatal a la dexametasona en el desarrollo fetal, y las guías actuales recomiendan el consentimiento totalmente informado antes del tratamiento, de preferencia en un protocolo que permita la vigilancia de largo plazo de todos los niños tratados. Es posible que las técnicas más recientes, como las pruebas de DNA fetal acelular disminuyan la necesidad de tratamiento de fetos no afectados.

El tratamiento de otras formas de CAH consiste en sustitución con mineralocorticoides y glucocorticoides en trastornos natriopénicos (p. ej., *StAR, CYP11A1, HSD3β2*), la supresión de la actividad de ACTH con glucocorticoides en trastornos que se acompañan de hipertensión (p. ej., *CYP17, CYP11B1*) y la sustitución adecuada de hormonas sexuales en la adolescencia y la vida adulta, cuando sea necesario.

OTRAS CAUSAS El incremento de la síntesis de andrógenos también se observa en CAH, a causa de defectos en *POR, 11β-hidroxilasa* (*CYP11B1*) y en la *3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 2* (*HSD3β2*) y por las mutaciones de los genes que codifican la *aromatasa* (*CYP19*) y el receptor de glucocorticoides. Puede haber una mayor exposición del feto a andrógenos en caso de tumores virilizantes de la madre y con la ingestión de compuestos androgénicos.

OTROS TRASTORNOS QUE AFECTAN A LAS MUJERES 46,XX

La *ausencia congénita de la vagina* se observa en la *agenesia mülleriana* o *hipoplasia* como parte del síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) (rara vez causado por mutaciones de *WNT4*). Hay que pensar en este cuadro en mujeres por lo demás fenotípicamente normales, con amenorrea primaria. Otras manifestaciones son anomalías renales (agenesia) y de la columna cervical.

CONSIDERACIONES GLOBALES

El estudio de un niño o un adolescente con genitales ambiguos u otras DSD exige sensibilidad a la cultura a la que pertenece, porque los conceptos de sexo y género varían mucho. Algunas DSD genéticas poco comunes surgen con mayor frecuencia en poblaciones específicas (p. ej., los defectos del *tipo* 2 *de la 5α-reductasa* en la República Dominicana). Algunas formas de CAH también presentan variabilidad étnica y geográfica. En muchos países es posible que no se disponga con facilidad de las pruebas bioquímicas apropiadas y las formas de tratamiento y apoyo sean muy limitadas.

411 Trastornos de los testículos y aparato reproductor masculino

Shalender Bhasin, J. Larry Jameson

El aparato reproductor masculino regula la diferenciación sexual, la virilización y los cambios hormonales que acompañan a la pubertad, lo cual conduce finalmente a la espermatogenia y la fertilidad. Bajo el control de las hormonas hipofisarias (hormona luteinizante [LH, *luteinizing hormone*] y hormona foliculoestimulante [FSH, *follicle-stimulating hormone*]), las células de Leydig de los testículos producen testosterona y las células reproductoras (germinales) son reguladas por las células de Sertoli en su división, diferenciación y maduración hasta transformarse en espermatozoides. Durante el desarrollo embrionario, la testosterona y la dihidrotestosterona (DHT, *dihydrotestosterone*) inducen la formación del conducto de Wolff y la virilización de los genitales externos. En la pubertad, la testosterona favorece el crecimiento somático y la aparición de las características sexuales secundarias. En el adulto es necesaria esta hormona para la espermatogenia, la estimulación de la libido y el desempeño sexual normal. En este capítulo, se revisa la fisiología de los testículos y los trastornos relacionados con menor producción de andrógenos, lo cual quizá se deba a deficiencia de gonadotropina o a disfunción primaria de los testículos. Hoy día, diversos compuestos de testosterona permiten una restitución de andrógenos más fisiológica. Ocurre infertilidad en casi 5% de los varones y ésta es cada vez más sensible al tratamiento con sustitución hormonal o mediante técnicas de transferencia de semen. **En los capítulos 67, 115 y 116, se puede revisar en forma más detallada la disfunción sexual, los trastornos de la próstata y el cáncer testicular, respectivamente.**

DESARROLLO Y ESTRUCTURA DE LOS TESTÍCULOS

El testículo fetal se desarrolla a partir de la gónada indiferenciada después de la expresión de una secuencia genética que es iniciada por el gen relacionado con el género situado en el cromosoma Y (*SRY*, *sex-related gene on the Y chromosome*) **(cap. 410)**. El gen *SRY* induce la diferenciación de las células de Sertoli, las cuales rodean a las células reproductoras y que, con las células mioides peritubulares, forman los cordones del testículo que más tarde se desarrollan para formar los túbulos seminíferos. Las células de Leydig fetales y las células endoteliales migran hacia la gónada desde el mesonefros adyacente, pero también se originan en las células intersticiales que residen entre los cordones del testículo. Las células de Leydig producen testosterona, la cual sustenta el crecimiento y la diferenciación de las estructuras del conducto de Wolff que se desarrollan para formar el epidídimo, el conducto deferente y las vesículas seminales. La testosterona también es convertida en DHT (véase más adelante), que influye en la formación de la próstata y los genitales externos del varón, incluidos pene, uretra y escroto. El descenso testicular a través del conducto inguinal es controlado en parte por el factor 3 similar a la insulina (INSL3, *insulin-like factor* 3) producido por las células de Leydig, que actúa por medio de un receptor denominado GREAT (receptor unido a proteínas G que contribuye al descenso de los testículos). Las células de Sertoli producen la sustancia inhibidora mülleriana (MIS, *müllerian inhibiting substance*), que produce la regresión de las estructuras de Müller, como las trompas de Falopio, el útero y el segmento superior de la vagina.

DESARROLLO NORMAL DEL VARÓN EN LA PUBERTAD

Si bien la *pubertad* suele aludir a la maduración del eje reproductor y al desarrollo de las características sexuales secundarias, entraña una respuesta coordinada de múltiples sistemas hormonales, como la glándula suprarrenal y el eje de la hormona del crecimiento (GH, *growth hormone*) **(fig. 411-1)**. El desarrollo de las características sexuales secundarias se inicia con la adrenarca, que por lo general ocurre entre los seis y los ocho años de edad, cuando la glándula suprarrenal comienza a producir mayores cantidades de andrógenos de la zona reticular, el sitio principal de producción de dehidroepiandrosterona (DHEA). El proceso de maduración sexual es acelerado de forma considerable por la activación del eje hipotálamo-hipófisis y por la producción de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*). En el hipotálamo, el generador de los pulsos de la GnRH se mantiene activo durante la vida fetal y las primeras etapas de la lactancia, pero es restringido hasta las primeras fases de la pubertad por un freno neuroendocrino impuesto por las acciones inhibidoras del glutamato, el ácido aminobutírico γ (GABA, *gamma-aminobutyric acid*) y neuropéptido Y. Las vías que inician la reactivación del generador de pulsos de GnRH han sido poco claras, pero cada vez hay más evidencia que apoya la participación de GPR54, un receptor acoplado a proteína G que se une a un ligando endógeno, la kisspeptina. Los individuos con mutaciones en GPR54 no llegan a la pubertad y los experimentos con primates demuestran que la infusión de la kisspeptina es suficiente para inducir pubertad prematura. La vía de señalización de la kisspeptina contribuye a la regulación de la retroalimentación de los esteroides sexuales sobre la secreción de gonadotropina y del ritmo de la maduración sexual en la pubertad. La leptina, hormona producida por los adipocitos, tiene una función permisiva en el resurgimiento de la secreción de GnRH al principio de la pubertad, puesto que los individuos con deficiencia de leptina tampoco entran en la pubertad **(cap. 415e)**. La leptina, hormona

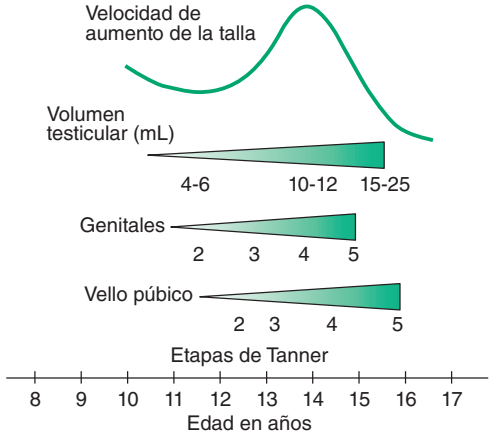


FIGURA 411-1. Procesos pubescentes en los varones. Calificaciones de la madurez sexual para genitales y vello púbico, divididas en cinco etapas. *(Con autorización de WA Marshall, JM Tanner: Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child 45:13, 1970.)*

de adipocitos, la ghrelina, hormona intestinal, el neuropéptido Y y la kisspeptina integran las señales que nacen de los depósitos energéticos y tejidos metabólicos con mecanismos que controlan el inicio de la pubertad a través de la regulación de la secreción de GnRH. El déficit y exceso de energía y la tensión metabólica se vinculan con trastornos de la maduración de la reproducción y la fecha de inicio de la pubertad.

Las primeras etapas de la pubertad se caracterizan por elevaciones nocturnas de las concentraciones de LH y FSH. El crecimiento de los testículos suele ser el primer signo de la pubertad y refleja el aumento de volumen de los túbulos seminíferos. Las concentraciones crecientes de testosterona agravan la voz y aumentan el crecimiento muscular. La conversión de la testosterona en DHT origina el crecimiento de los genitales externos y del vello púbico. La DHT también estimula el crecimiento de la próstata y del vello facial e inicia la recesión de la línea del pelo de la región temporal. El brote de crecimiento ocurre con un volumen testicular de casi 10 a 12 mL. La GH aumenta en las primeras fases de la pubertad y es estimulada en parte por la elevación en los esteroides gonadales. La GH incrementa la concentración del factor de crecimiento similar a insulina 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*), que favorece el crecimiento longitudinal de los huesos. La exposición prolongada durante la pubertad a los esteroides gonadales (sobre todo estradiol) causa el cierre epifisario y limita el crecimiento óseo adicional.

REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN TESTICULAR

REGULACIÓN DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-TESTÍCULOS EN EL VARÓN ADULTO

La GnRH hipotalámica regula la producción de gonadotropinas hipofisarias LH y FSH (fig. 411-2). Aquélla es liberada en pulsaciones leves que ocurren más o menos cada 2 h, lo cual da por resultado pulsos correspondientes de LH y FSH. Estas pulsaciones dinámicas de la secreción hormonal contribuyen en parte a las variaciones en las concentraciones de LH y testosterona, incluso en el mismo individuo. La LH ejerce una actividad primaria sobre la célula de Leydig para estimular la síntesis de testosterona. El control regulador de la síntesis de andrógenos es modulado por la retroalimentación de la testosterona y los estrógenos, tanto sobre el hipotálamo como sobre la hipófisis. La FSH actúa en la célula de Sertoli para regular la espermatogenia y la generación de productos, como la inhibina B, que suprime de manera selectiva la FHS hipofisaria. A pesar de estas vías medianamente definidas y reguladas por las células de Leydig y de Sertoli, la función testicular se integra en diversos niveles: la GnRH controla ambas gonadotropinas; la espermatogenia requiere altas concentraciones de testosterona; hay múltiples interacciones paracrinas entre las células de Leydig y las de Sertoli, necesarias para el funcionamiento normal de los testículos.

CÉLULA DE LEYDIG: SÍNTESIS DE ANDRÓGENOS

La LH se une a sus siete receptores transmembrana acoplados a la proteína G para activar la vía del monofosfato de adenosina (AMP, *adenosine monophosphate*) cíclico. La estimulación del receptor de LH induce a la formación de proteína reguladora aguda de esteroides (StAR, *steroid acute regulatory*), así como varias enzimas esteroidógenas que intervienen en la síntesis de andrógenos. Las mutaciones del receptor de LH producen hipoplasia o agenesia de las células de Leydig, lo cual subraya la importancia de esta vía para el desarrollo y el funcionamiento de esta población celular. El proceso limitante de la velocidad de síntesis de testosterona es el aporte de colesterol por la proteína StAR a la membrana mitocondrial interna. El receptor de benzodiazepinas que se encuentra en la periferia, una proteína fijadora de colesterol mitocondrial, también constituye un regulador agudo de la esteroidogénesis por la célula de Leydig. En la figura 411-3 se resumen los cinco principales pasos enzimáticos que intervienen en la síntesis de testosterona. Después del transporte de colesterol hacia la mitocondria, el desdoblamiento de la cadena lateral por CYP11A1 para formar pregnenolona resulta ser un paso enzimático limitante. Las reacciones de 17α-hidroxilasa y 17,20-liasa son catalizadas por una sola enzima, la CYP17; la modificación postraduccional (fosforilación) de esta enzima en la presencia de cofactores específicos de enzima confiere actividad selectiva a la 17,20-liasa en el testículo y en la zona reticular de la glándula suprarrenal. La testosterona se puede convertir en la DHT, más potente, gracias a la acción de la reductasa 5α o se puede aromatizar a estradiol bajo la acción de la CYP19 (aromatasa). Se han descrito dos isoformas del esteroide reductasa 5α, SRD5A1 y SRD5A2; aquellos individuos con características clínicas de deficiencia de reductasa 5α poseen mutaciones en SRD5A2, que es la variedad predominante en la próstata y la piel.

Transporte y metabolismo de la testosterona En el varón, 95% de la testosterona de la circulación deriva de la secreción testicular (3 a 10 mg/día). La secreción directa de testosterona por la glándula suprarrenal y la conversión periférica de androstenediona en testosterona, en conjunto, aportan otros 0.5 mg/día de testosterona. Sólo una pequeña cantidad de DHT (70 µg/día) es secretada directamente por los testículos; la mayor parte de la DHT presente en la circulación procede de la conversión periférica de la testosterona. Gran parte de la producción diaria de estradiol (alrededor de 45 µg/día) en los varones, proviene de la conversión periférica de la testosterona y la androstenediona, que es regulada por la aromatasa.

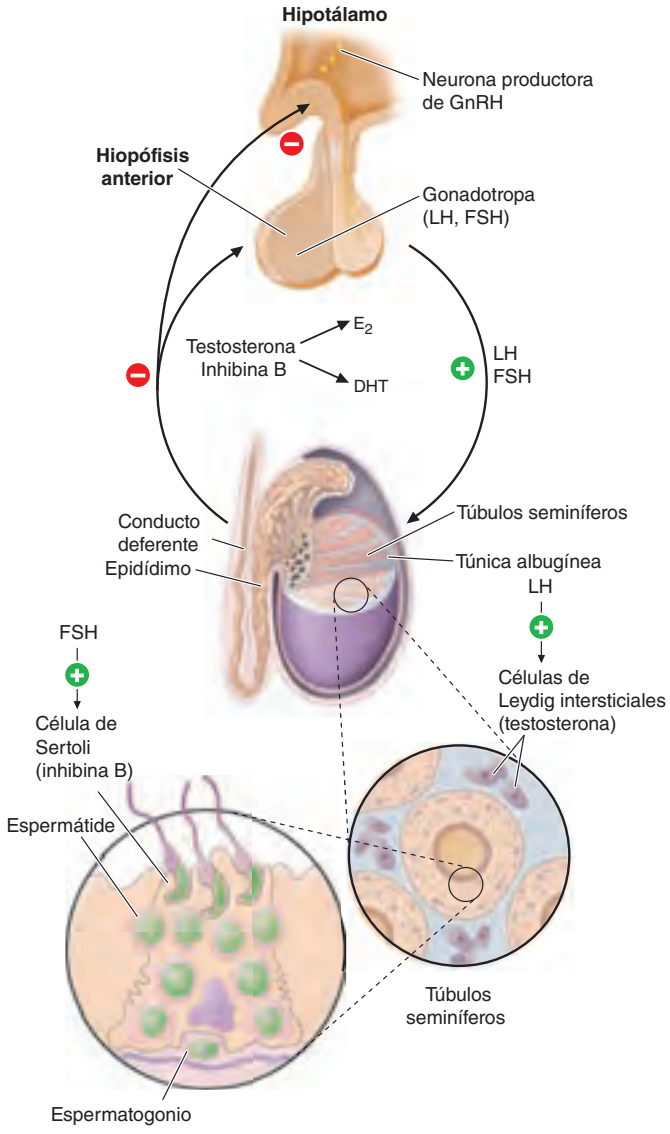


FIGURA 411-2. Eje de la gonadotropina hipofisaria en el ser humano, estructura del testículo, el túbulo seminífero. E_2, 17β-estradiol; DHT, dihidrotestosterona; FSH, hormona foliculoestimulante; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; LH, hormona luteinizante.

La testosterona circulante se une a dos proteínas plasmáticas: globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG, *sex hormone-binding globulin*) y albúmina (fig. 411-4). La SHBG fija la testosterona con mayor afinidad que la albúmina. Sólo 0.5 a 3% de la testosterona total se encuentra en estado libre. De acuerdo con la hipótesis de la "hormona libre", sólo la fracción no fijada tiene actividad biológica; sin embargo, la hormona unida a la albúmina se disocia pronto en los capilares y puede estar biodisponible. Las concentraciones de SHBG se reducen por factores como andrógenos, obesidad, insulina y síndrome nefrótico. En cambio, la administración de estrógenos, el hipertiroidismo, muchas enfermedades inflamatorias crónicas, infecciones crónicas como la del VIH o las hepatitis B y C, y el envejecimiento conllevan altas concentraciones de SHBG.

La testosterona se metaboliza de forma predominante en el hígado, aunque se degrada en cierto modo en los tejidos periféricos, sobre todo en próstata y piel. En el hígado, la testosterona tiene pasos enzimáticos que incluyen 5α y 5β reductasas, 3α y 3β deshidrogenasas de hidroxiesteroide, así como deshidrogenasa de 17β-hidroxiesteroide y se convierte en androsterona, etiocolanolona, DHT y 3α androstenediol. Estos compuestos se someten a glucuronidación y sulfatación antes de ser excretados por vía renal.

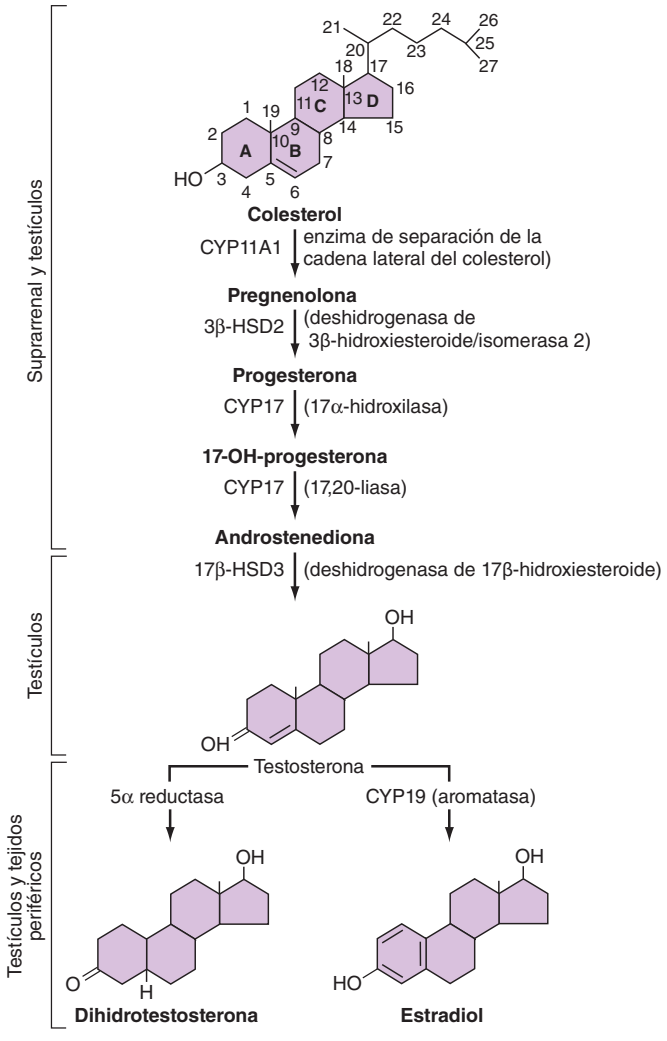


FIGURA 411-3. Vía bioquímica de la conversión del esterol de 27 carbonos colesterol en andrógenos y estrógenos

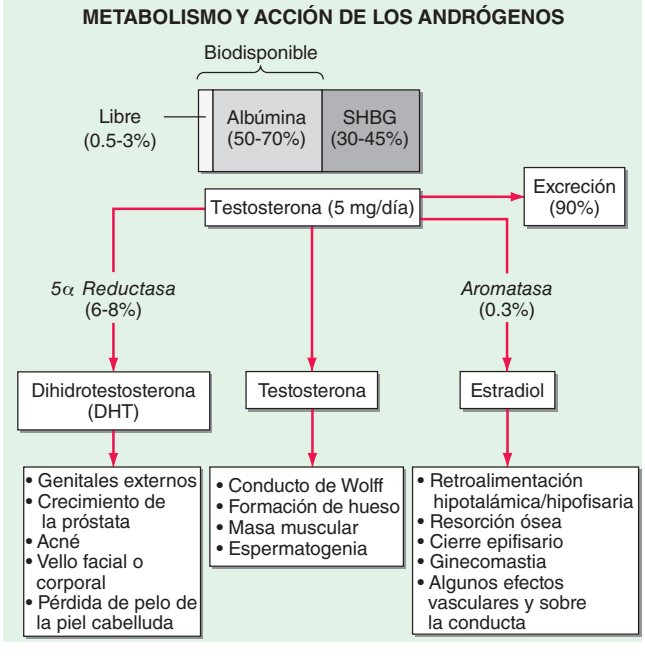


FIGURA 411-4. Metabolismo y acciones de los andrógenos. SHBG, globulina fijadora de hormonas sexuales.

Mecanismo de acción de los andrógenos La testosterona ejerce algunos de sus efectos biológicos al unirse al receptor de andrógenos de manera directa o después de su conversión en DHT por acción de la esteroide 5-α reductasa. Para que la testosterona ejerza sus efectos en el músculo estriado, la eritropoyesis y los huesos en varones, no se necesita su conversión obligada en DHT. Sin embargo, tal paso metabólico se necesita para la masculinización del seno urogenital y del tubérculo genital. La aromatización de la testosterona en estradiol es el elemento que media los efectos adicionales de la hormona en la resorción ósea, cierre de epífisis, deseo sexual, endotelio vascular y grasa. DHT también puede ser convertido en algunos tejidos por acción de las enzimas 3-ceto reductasa/3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa hasta la forma de 5α-androstano-3β,17β-diol, que es un ligando de gran afinidad y agonista del receptor β de estrógeno. El receptor de andrógenos (AR, *androgen receptor*) tiene relación estructural con otras proteínas receptoras nucleares, como los receptores de estrógenos, glucocorticoides y progesterona **(cap. 400e)**. El receptor de andrógenos está codificado por un gen situado en el brazo largo del cromosoma X y tiene una masa molecular de casi 110 kDa. Una región polimorfa en el extremo amino del receptor, que contiene un número variable de repeticiones de glutamina, modifica la actividad transcripcional del receptor. La proteína AR está distribuida tanto en el citoplasma como en el núcleo. La unión del ligando con el AR induce cambios en la conformación que permiten el reclutamiento y el ensamblado de cofactores específicos para cada tejido, lo cual origina su traslocación en el núcleo, donde se une con el DNA u otros factores de transcripción ya vinculados con el DNA. Por tanto, el AR es un factor de transcripción regulado por el ligando. Algunos efectos del andrógeno podrían estar regulados por vías no genómicas de transducción de la señal del AR. La testosterona se une al AR con 50% de la afinidad de la DHT. El complejo DHT-AR también tiene más termoestabilidad, así como una menor tasa de disociación, que el complejo testosterona-AR. Sin embargo, aún no se han dilucidado del todo los fundamentos moleculares de las acciones selectivas de la testosterona por contraposición a las de la DHT.

TÚBULOS SEMINÍFEROS: ESPERMATOGENIA

Los túbulos seminíferos son asas contorneadas y cerradas, cuyos extremos desembocan en la rete testis, una red de conductos eferentes crecientes que forman el epidídimo (fig. 411-2). Los túbulos seminíferos alcanzan una longitud total de casi 600 m y comprenden casi 66% del volumen del testículo. Las paredes de los túbulos están formadas por las células de Sertoli polarizadas, que se adosan a las células mioides peritubulares. Las uniones apretadas entre las células de Sertoli crean una barrera hemática-testicular. Las células germinales constituyen la mayor parte del epitelio seminífero (casi 60%) y se encuentran sustancialmente embebidas dentro de las extensiones citoplásmicas de las células de Sertoli, que funcionan como "células nodrizas". Las células germinativas pasan por etapas características de divisiones mitóticas y meióticas. Una reserva de espermatogonias tipo A sirve como células madre capaces de autorrenovarse. Los espermatocitos primarios provienen de las espermatogonias tipo B y cursan por una meiosis antes de convertirse en espermátides que se someten a espermiogénesis (un proceso de diferenciación que implica condensación de cromatina, adquisición de un acrosoma, elongación del citoplasma y formación de la cola), para liberarse luego de las células de Sertoli como espermatozoides maduros. El proceso completo de diferenciación hasta espermatozoides maduros requiere 74 días. La acción de tipo peristáltico de las células mioides peritubulares transporta a los espermatozoides a los conductos eferentes. Los espermatozoides pasan 21 días adicionales en el epidídimo, donde maduran. Los testículos adultos normales producen >100 millones de espermatozoides al día.

Las mutaciones naturales en el gen *FSHβ* y en el receptor de FSH tienen una función importante, pero no esencial, de esta vía en la espermatogenia. Las mujeres con estas mutaciones presentan hipogonadismo e infertilidad, ya que los folículos ováricos no maduran; los varones muestran grados variables de deficiencia en la espermatogenia, tal vez a causa de alteraciones en el funcionamiento de las células de Sertoli. Debido a que estas últimas generan inhibina B, un inhibidor de la FSH, el daño a los túbulos seminíferos (p. ej., debido a radiación) causa un aumento selectivo de la FSH.

La testosterona alcanza concentraciones locales altas en el testículo y es esencial para la espermatogenia. Las acciones cooperadoras de la FSH y la testosterona son importantes en la evolución de la meiosis y la espermiación. La FSH y la testosterona regulan la supervivencia de las células madre a través de mecanismos apoptósicos intrínsecos y extrínsecos. Asimismo, la FHS contribuye al brindar sostén a las espermatogonias. La RNA helica-

sa testicular regulada por gonadotropina (GRTH/DDX25), que es una RNA helicasa regulada por andrógenos/gonadotropina específica testicular aparece en células germinativas y de Leydig y pudiera constituir un factor importante en la regulación paracrina y el desarrollo de las células germinativas. En la regulación de la espermatogénesis por mecanismos paracrinos y autocrinos intervienen también diversas citocinas y factores de crecimiento. Algunos modelos de ratones con bloqueo génico muestran alteraciones en el desarrollo de células germinales o de la espermatogenia, lo cual presagia posibles mutaciones que conllevan infertilidad en el varón. El cromosoma Y humano contiene una pequeña región pseudoautosómica que se puede recombinar con las regiones homólogas del cromosoma X. La mayor parte del cromosoma Y no se recombina con el cromosoma X y se conoce como la región específica masculina de Y (MSY, *male-specific region of the Y*). La MSY contiene 156 unidades de transcripción que codifican para 26 proteínas, incluidas nueve familias de genes con copias múltiples específicos de Y. Muchos de estos genes específicos de Y también son específicos del testículo y son necesarios para la espermatogenia. Las microdeleciones en los genes del factor de azoospermia (AZF, *azoospermia factor*) del cromosoma Y (p. ej., el motivo de unión con RNA [*RBM*, RNA-*binding motif*]; eliminado en la azoospermia [*DAZ*, *deleted azoospermia*]) se relacionan con oligospermia o azoospermia.

TRATAMIENTO INFERTILIDAD POR FACTOR MASCULINO

Las opciones terapéuticas para la infertilidad del factor masculino han aumentado mucho en los últimos años. El hipogonadismo secundario es sumamente sensible a tratamiento con pulsos de GnRH o gonadotropinas (véase más adelante). Las técnicas de reproducción asistida, como la fecundación *in vitro* (IVF, *in vitro fertilization*) y la inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI, *intracytoplasmic sperm injection*) han abierto nuevas opciones para los pacientes con insuficiencia testicular primaria y trastornos en el transporte espermático. Las opciones terapéuticas iniciales dependen de la concentración y la motilidad de los espermatozoides. Al inicio, se debe intentar el tratamiento expectante en los varones con oligospermia leve (recuento espermático de 15 a 20 $\times$ 10^6/mL y motilidad normal). El tratamiento de la infertilidad por oligospermia moderada (10 a 15 $\times$ 10^6/mL y 20 a 40% de motilidad) debe iniciar con inseminación intrauterina sola o combinada con tratamiento de la pareja por medio de clomifeno o gonadotropinas, pero es probable que requiera IVF con o sin ICSI. En caso de varones con una anomalía grave (recuento espermático <10 $\times$ 10^6/mL, 10% de motilidad), debe usarse la IVF con ICSI o esperma de donante.

VALORACIONES CLÍNICA Y DE LABORATORIO DE LAS FUNCIONES REPRODUCTORAS DEL VARÓN

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

La anamnesis se enfoca en las etapas del desarrollo, como la pubertad y los brotes de crecimiento, así como en sucesos dependientes de los andrógenos, como las erecciones que se presentan temprano por la mañana, la frecuencia y la intensidad de los pensamientos sexuales y la frecuencia de masturbación o de coito. Si bien la libido y la frecuencia global de los actos sexuales disminuyen en los varones con deficiencia de andrógenos, los varones jóvenes con hipogonadismo pueden lograr erecciones por reacción a estímulos eróticos visuales. Los varones con deficiencia de andrógenos adquirida a menudo refieren menos energía y más irritabilidad.

La exploración física se enfoca en las características sexuales secundarias, como crecimiento del pelo, posible ginecomastia, volumen testicular, exploración de la próstata y proporciones de talla y peso. Las *proporciones eunucoides* se definen como una envergadura de los brazos >2 cm que la estatura y sugiere que la deficiencia de andrógenos ocurrió antes de la fusión epifisaria. El crecimiento de vello en el rostro, las axilas, el tórax y la región del pubis depende de los andrógenos; sin embargo, los cambios quizá no sean notorios a menos que la deficiencia hormonal sea grave y prolongada. Los antecedentes étnicos también influyen en la intensidad del crecimiento del vello (cap. 68). El mejor método para medir el volumen testicular es la utilización de un orquidómetro de Prader. Los testículos tienen una longitud que fluctúa entre 3.5 y 5.5 cm, lo cual corresponde a un volumen de 12 a 25 mL. La edad avanzada no influye en el tamaño testicular, aunque la consistencia se puede volver menos firme. Por lo general, los varones asiáticos tienen testículos de menor tamaño que los europeos occidentales, independientemente de las diferencias en el tamaño corporal. Debido a la posible función que desempeña en la infertilidad, se debe investigar la presencia de varicocele por palpación mientras el paciente está de pie; es más común en el lado izquierdo. Los individuos con el síndrome de Klinefelter tienen una notable reducción de los volúmenes testiculares (1 a 2 mL). En el hipogonadismo hipogonadotrópico congénito, los volúmenes testiculares proporcionan un índice satisfactorio respecto del grado de deficiencia de gonadotropina y de la posibilidad de respuesta al tratamiento.

MEDICIONES DE GONADOTROPINA E INHIBINA

La LH y la FSH se valoran mediante análisis inmunorradiométricos, inmunofluorométricos o quimioluminiscentes en dos localizaciones; estas pruebas muestran reactividad cruzada muy baja con otras hormonas lipoproteínicas de la hipófisis y con la gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*) y poseen sensibilidad suficiente para cuantificar las concentraciones reducidas de los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico. En los varones con una concentración reducida de testosterona, una valoración de LH distingue el hipogonadismo hipergonadotrópico (LH elevada) del hipogonadotrópico (LH reducida o normal baja). Un incremento de las concentraciones de LH indica anomalía primaria a nivel testicular, en tanto que un valor reducido o inapropiadamente normal de LH sugiere una alteración del eje hipotálamo-hipófisis. Las pulsaciones de LH ocurren más o menos cada 1 a 3 h en los varones normales. Por consiguiente, las concentraciones de gonadotropina fluctúan y las muestras se deben reunir o repetir el análisis cuando los resultados sean equívocos. La FSH se caracteriza por menos pulsaciones que la LH, ya que su semivida es más prolongada. El aumento de la FSH es indicio de daño a los túbulos seminíferos. La inhibina B, un producto de la célula de Sertoli que suprime a la FSH, se encuentra reducida en estas circunstancias. La inhibina B es un dímero con subunidades α-β_B y se determina por medio de inmunoanálisis de dos localizaciones.

Pruebas de estimulación con GnRH La prueba de GnRH se lleva a cabo al medir las concentraciones basales de LH y FSH y a los 30 y 60 min después de la administración intravenosa de 100 µg de GnRH. Una respuesta mínima aceptable es un aumento al doble de la LH y uno de 50% en la concentración de FSH. En el periodo prepubescente o en caso de deficiencia grave de GnRH, la gonadotropina puede no responder a una sola carga de GnRH, porque no ha sido preparada por la GnRH hipotalámica endógena; en esos pacientes la reactividad a GnRH puede restaurarse por la administración crónica y pulsátil de GnRH, y al contar con métodos de cuantificación de LH específicos y sensibles muy raras veces se utiliza la estimulación con dicha hormona, excepto para valorar la función de células gonadotrópicas en sujetos a quienes se practicaron operaciones en hipófisis o que tienen una lesión expansiva en la región hipotalámica-hipofisaria.

ANÁLISIS DE TESTOSTERONA

Testosterona total Incluye la fracción libre y la unida a proteínas y se cuantifica por radioinmunoanálisis, pruebas inmunométricas o cromatografía líquida con espectrometría de masa en tándem (LC-MS/MS, *liquid chromatography- mass spectrometry/mass spectrometry*). Esta última técnica implica la extracción de suero por medio de solventes orgánicos; separación de la testosterona de otros esteroides por cromatografía líquida de alto desempeño, espectrometría de masa y cuantificación de fragmentos únicos de testosterona por espectrometría de masa. La LC-MS/MS permite efectuar cuantificaciones exactas y sensibles de las concentraciones de testosterona, incluso en bajas cantidades y es el método de elección para cuantificarla. Los laboratorios certificados por *Hormone Standardization Program for Testosterone* (HoST) de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) pueden asegurar que las mediciones de testosterona son precisas y calibradas con arreglo a estándares internacionales.

Una sola muestra al azar proporciona una aproximación certera de la concentración promedio de testosterona, teniendo en consideración que las concentraciones de testosterona fluctúan como respuesta a la LH pulsátil. Por lo general, el valor de testosterona es menor al final de la tarde y se reduce durante enfermedades agudas. La concentración de testosterona en jóvenes sanos varía entre 300 y 1 000 ng/100 mL en gran parte de los laboratorios, y están en marcha intentos para generar límites de referencia basados en datos poblacionales y armonizados que puedan aplicarse a todos los laboratorios certificados por CDC. Las alteraciones de las concentraciones de SHBG por envejecimiento, obesidad, diabetes mellitus, hipertiroidismo, algunos fármacos, enfermedades crónicas o por factores congénitos, pueden influir en las concentraciones totales de testosterona. Diversos factores hereditarios contribuyen a las variaciones en la concentración de testosterona en la población. Los estudios de asociación del genoma revelan polimorfismos en el gen de *SHBG* que contribuyen de modo considerable a las variaciones en la concentración de testosterona.

Cuantificación de la testosterona libre La mayor parte de la testosterona circulante está unida a SHBG y a la albúmina; sólo 0.5 a 3% de la testosterona circulante no está unida a proteínas y se encuentra "libre". La concentración de testosterona libre se puede cuantificar por medio de diálisis de equilibrio o se calcula a partir de las concentraciones de testosterona total, SHBG y albúmina. Investigaciones recientes han señalado que la unión de testosterona a SHBG es un proceso de varias etapas en que participan el homoalosterismo complejo dentro del dímero SHBG; un modelo alostérico nuevo de unión de testosterona con dímeros de SHBG permite cálculos satisfactorios de las concentraciones de testosterona libre. Se ha demostrado que es errónea la antigua ley de ecuaciones de acción de masa basada en modelos lineales de unión de testosterona con SHBG. Los métodos que emplean trazadores análogos son relativamente económicos y cómodos, pero menos fiables, ya que los cambios de la SHBG afectan los resultados. La *testosterona biodisponible* está constituida por la testosterona libre más la que se encuentra débilmente unida a la albúmina; aquélla se puede calcular por medio del método de precipitación con sulfato de amonio.

Prueba de estimulación con hCG La prueba de estimulación con hCG se lleva a cabo mediante una sola inyección de 1 500 a 4 000 UI de hCG por vía intramuscular y al medir las concentraciones de testosterona en condiciones basales y 24, 48, 72 y 120 h después de la inyección. Un régimen alternativo implica tres inyecciones de 1 500 U de hCG en días sucesivos y la medición de testosterona 24 h después de aplicada la última dosis. Una respuesta aceptable a la hCG es una duplicación de la concentración de testosterona en los varones adultos. En niños prepubescentes, un aumento de la testosterona >150 ng/100 mL indica la presencia de tejido testicular. La falta de respuesta señala la ausencia de tejido testicular o una alteración importante del funcionamiento de las células de Leydig. La cuantificación de MIS, un producto de las células de Sertoli, también se utiliza para detectar la presencia de testículos en prepubescentes con criptorquidia.

ANÁLISIS DE SEMEN

Éste es el paso más importante en la valoración de la infertilidad masculina. Se recolectan las muestras por medio de la masturbación después de un periodo de abstinencia de dos a tres días. Las cantidades de semen y las concentraciones de espermatozoides varían de modo considerable en los varones fértiles y tal vez se requieran varias muestras antes de concluir que los resultados son anormales. El estudio se debe realizar en un lapso no mayor de 1 h después de obtener la muestra. Por empleo de muestras de semen obtenidas de más de 4 500 varones en 14 países, cuyas compañeras tuvieron un lapso hasta el embarazo <12 meses, la OMS generó los siguientes límites de referencia unilaterales en cuanto a parámetros del semen: volumen, 1.5 mL; número de total de espermatozoides, 39 millones por eyaculación; concentración de espermatozoides, 15 millones/mL; vitalidad, 58% de espermatozoides vivos; motilidad progresiva, 32%; motilidad total (progresiva + no progresiva), 40%; formas morfológicamente normales, 4.0%. No obstante, algunos varones con recuentos de espermatozoides reducidos son fértiles. Se pueden llevar a cabo diversas pruebas sobre el funcionamiento de los espermatozoides en los laboratorios especializados, pero éstas añaden relativamente poco a las opciones de tratamiento.

BIOPSIA TESTICULAR

La biopsia testicular es útil en algunos pacientes con oligospermia o azoospermia, como ayuda para el diagnóstico e indicación sobre el tratamiento. El procedimiento se realiza con anestesia local y por medio de aspiración con aguja fina para obtener tejido y analizarlo desde el punto de vista histológico. Como alternativa, se pueden llevar a cabo biopsias abiertas con anestesia local o general cuando se requiere más tejido. Una biopsia normal en un varón azoospérmico con una concentración de FSH normal sugiere obstrucción del conducto deferente, lo cual se corrige por métodos quirúrgicos. La biopsia sirve también para reunir espermatozoides y utilizarlos para la inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI) y clasificar trastornos, como la hipoespermatogenia (todas las etapas presentes, pero en números reducidos), detenimiento de la célula germinal (por lo general, en la etapa de espermatocito primario) y síndrome de únicamente células de Sertoli (células germinativas ausentes) o de hialinización (esclerosis con ausencia de elementos celulares).

TRASTORNOS DE LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

Véase también el capítulo 410.

TRASTORNOS DE LA PUBERTAD

El inicio y el ritmo de la pubertad varían de manera considerable en la población general y dependen de factores genéticos y ambientales. Algunas variaciones en la cronología de la pubertad se explican por factores hereditarios, pero en realidad siguen sin conocerse los genes que participan.

PUBERTAD PRECOZ

La pubertad en niños de <9 años de edad se considera precoz. La *precocidad isosexual* expresa un desarrollo sexual prematuro compatible con el género fenotípico e incluye características, como desarrollo del vello facial y crecimiento fálico. La precocidad isosexual se divide según sus causas dependientes de gonadotropinas e independientes de gonadotropina que causan el exceso de andrógenos **(cuadro 411-1)**. La *precocidad heterosexual* constituye el desarrollo prematuro de características feminizantes en niños varones, como el desarrollo mamario.

Pubertad precoz dependiente de las gonadotropinas Este trastorno también se denomina *pubertad precoz central* (CPP, *central precocious puberty*) y es menos habitual en niños que en niñas; se debe a la activación prematura del generador de pulsación de GnRH, en ocasiones consecutiva a lesiones del sistema nervioso central (SNC), como los hamartomas hipotalámicos; a menudo es idiopática. La CPP se caracteriza por concentraciones de gonadotropina inapropiadamente altas para la edad. Puesto que ha ocurrido la preparación de la hipófisis, la GnRH desencadena respuestas de LH y FSH como las observadas en la pubertad o en los adultos. Se debe realizar MRI para descartar un tumor, un defecto anatómico o un proceso infeccioso o inflamatorio. Se han vinculado con CPP las mutaciones de *MKRN3*, gen "impresor" que codifica la makorina, proteína 3 "del dedo anular", que se expresa sólo desde el alelo proveniente del padre.

Pubertad precoz independiente de las gonadotropinas En la pubertad prematura, independiente de las gonadotropinas, las concentraciones de andrógenos de los testículos o de las suprarrenales se encuentran elevadas, pero las de gonadotropinas están reducidas. Tales trastornos incluyen tumores secretores de hCG; hiperplasia suprarrenal congénita; tumores

CUADRO 411-1 Causas de pubertad precoz o tardía en niños

- I. Pubertad precoz
  - A. Dependiente de las gonadotropinas
    - 1. Idiopática
    - 2. Hamartoma u otras lesiones hipotalámicas
    - 3. Tumores o estados inflamatorios del SNC
  - B. Independiente de las gonadotropinas
    - 1. Hiperplasia suprarrenal congénita
    - 2. Tumor secretor de hCG
    - 3. Síndrome de McCune-Albright
    - 4. Mutación activadora del receptor de LH
    - 5. Andrógenos exógenos
- II. Pubertad tardía
  - A. Retraso constitucional en el crecimiento y la pubertad
  - B. Trastornos sistémicos
    - 1. Enfermedades crónicas
    - 2. Desnutrición
    - 3. Anorexia nerviosa
  - C. Tumores del SNC y su tratamiento (radioterapia e intervención quirúrgica)
  - D. Causas hipotalámicas-hipofisarias de insuficiencia pubescente (gonadotropinas bajas)
    - 1. Trastornos congénitos (cuadro 411-2)
    - 2. Trastornos adquiridos
      - a. Tumores hipofisarios
      - b. Hiperprolactinemia
  - E. Causas gonadales de insuficiencia pubescente (gonadotropinas elevadas)
    - 1. Síndrome de Klinefelter
    - 2. Criptorquidia bilateral
    - 3. Orquitis
    - 4. Quimioterapia o radioterapia
    - 5. Anorquia
  - F. Insensibilidad a los andrógenos

Abreviaturas: SNC, sistema nervioso central; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; hCG, gonadotropina coriónica humana; LH, hormona luteinizante.

productores de esteroides sexuales y que afectan testículo, suprarrenales u ovario; administración accidental o deliberada de esteroides sexuales exógenos; hipotiroidismo y mutaciones activadoras del receptor de LH o la subunidad $G_s\alpha$.

PUBERTAD PREMATURA FAMILIAR LIMITADA A LOS VARONES También se llama *testotoxicosis*. La pubertad precoz familiar limitada a los varones es un trastorno autosómico dominante causado por mutaciones de activación en el receptor para LH, lo cual produce estimulación de la vía del cAMP y síntesis de testosterona. Las manifestaciones clínicas incluyen virilización prematura en niños, aceleración del crecimiento en las primeras etapas de la infancia y una edad ósea avanzada, seguida de fusión epifisaria prematura. La testosterona muestra concentraciones elevadas y la hormona luteinizante está suprimida. Las opciones de tratamiento incluyen los inhibidores de la síntesis de testosterona (p. ej., cetoconazol), los AR de andrógenos (p. ej., flutamida y bicalutamida) y los inhibidores de la aromatasa (p. ej., anastrazol).

SÍNDROME DE MCCUNE-ALBRIGHT Es un trastorno esporádico causado por mutaciones activadoras somáticas (poscigóticas) en la subunidad $G_s\alpha$ que enlaza los receptores acoplados a la proteína G con las vías de señalización intracelular **(cap. 426e)**. Las mutaciones alteran la actividad de la trifosfatasa de guanosina de la proteína $G_s\alpha$, lo cual causa la activación constitutiva de la adenililciclasa. Al igual que las mutaciones activadoras del receptor de LH, esto estimula la producción de testosterona y ocasiona una pubertad precoz que es independiente de las gonadotropinas. Además de la precocidad sexual, los individuos afectados pueden tener un funcionamiento autónomo de las glándulas suprarrenales, la hipófisis y la tiroides. Las manchas "café con leche" son lesiones cutáneas características que reflejan el inicio de las mutaciones somáticas en los melanocitos durante el desarrollo embrionario. La displasia fibrosa poliostótica es causada por la activación de la vía del receptor de la hormona paratiroidea en el tejido óseo. El tratamiento es similar al de los pacientes con mutaciones activadoras del receptor de LH. Se han utilizado bisfosfonatos para tratar las lesiones óseas.

HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA Los niños con CAH (*congenital adrenal hyperplasia*) en quienes no se controla de manera adecuada la supresión de hormona adrenocorticotrópica (ACTH, *adrenocorticotropic hormone*) por medio del uso de glucocorticoides pueden generar virilización prematura a causa de la excesiva síntesis de andrógenos por las glándulas suprarrenales **(caps. 406 y 410)**. La LH se encuentra en concentraciones reducidas y los testículos tienen un tamaño pequeño. Algunas veces quedan residuos suprarrenales en los testículos de los pacientes con CAH y tratamiento deficiente por el estímulo crónico de la ACTH. No es necesario extirpar estos residuos suprarrenales puesto que sufren regresión con un tratamiento correcto a base de glucocorticoides. Algunos niños con CAH manifiestan pubertad precoz sujeta a las gonadotropinas con maduración precoz del eje hipotálamo-hipófisis-gónadas, gonadotropinas elevadas y crecimiento testicular.

Precocidad sexual heterosexual El crecimiento de las mamas en varones antes de la adolescencia puede ser por un exceso de aromatasa de origen familiar, tumores productores de estrógeno en la glándula suprarrenal, tumores testiculares de células de Sertoli, fumadores de marihuana o uso de estrógenos o andrógenos exógenos. En ocasiones, los tumores de células germinales que secretan hCG se pueden acompañar de crecimiento de la mama, debido a la estimulación excesiva de la producción de estrógenos (véase adelante "Ginecomastia").

ESTUDIO DEL PACIENTE
Pubertad precoz

Una vez que se verifica el desarrollo precoz, se deben cuantificar las concentraciones séricas de LH y FSH para definir si están aumentadas las gonadotropinas en relación con la edad cronológica (dependiente de las gonadotropinas) o si está ocurriendo una secreción de esteroides sexuales independiente de LH y FSH (independiente de las gonadotropinas). En los niños con pubertad precoz dependiente de las gonadotropinas, se descartan lesiones del SNC por medio de anamnesis, exploración neurológica y MRI de la cabeza. Si no se encuentran causas orgánicas, el diagnóstico es precocidad central idiopática. Aquellos pacientes con concentraciones elevadas de testosterona, pero con supresión de las concentraciones de LH tienen precocidad sexual independiente de las gonadotropinas; en estos casos, se debe cuantificar el sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS, *dehydroepiandrosterone sulfate*) y la 17α-hidroxiprogesterona. Las concentraciones elevadas de testosterona y de 17-α hidroxiprogesterona sugieren la posibilidad de hiperplasia suprarrenal congénita como consecuencia de deficiencia de hidroxilasa 21α o hidroxilasa 11β. Si están elevadas las concentraciones de testosterona y de DHEAS, se descartarán tumores de las glándulas suprarrenales por medio de una CT. Los pacientes con concentraciones elevadas de testosterona, pero sin un aumento de la 17α-hidroxiprogesterona o del DHEAS se someten a una valoración cuidadosa de los testículos por medio de palpación y ecografía para descartar una neoplasia de las células de Leydig. Las mutaciones activadoras del receptor de LH se deben considerar en niños con pubertad precoz independiente de las gonadotropinas, en quienes se haya descartado una hiperplasia suprarrenal congénita, abuso de andrógenos y neoplasias suprarrenales y testiculares.

TRATAMIENTO PUBERTAD PRECOZ

En los pacientes con una causa identificada (p. ej., una lesión del SNC o un tumor testicular), el tratamiento se orientará al trastorno subyacente. En los individuos con una CPP idiopática, se pueden utilizar análogos de GnRH de acción prolongada para suprimir las gonadotropinas y disminuir la testosterona, detener el desarrollo pubescente precoz, retrasar la maduración ósea acelerada y evitar el cierre temprano de las epífisis, con lo cual aumentaría, por tanto, la talla final y atenuaría las consecuencias psicosociales de un desarrollo pubescente temprano sin causar osteoporosis. El tratamiento es más eficaz para aumentar la talla final de adulto si se inicia antes de los seis años de edad. La pubertad se reanuda después de suspender el análogo de GnRH. La asesoría es un aspecto importante de la estrategia del tratamiento global.

En niños con pubertad precoz independiente de las gonadotropinas, se han utilizado de manera empírica los inhibidores de la esteroidogénesis, como el cetoconazol y los antagonistas del AR. Hay estudios pequeños sin asignación al azar en niños con pubertad precoz familiar limitada a los varones, en los cuales se informa que el tratamiento a largo plazo con espironolactona (un antagonista androgénico débil) y cetoconazol normaliza la velocidad de crecimiento y la maduración ósea, además de mejorar la talla esperada. Se han utilizado inhibidores de la aromatasa, como testolactona y letrozol como complementos de los antiandrógenos y tratamiento con análogos de la GnRH en niños con pubertad precoz masculina familiar, CAH y síndrome de McCune-Albright.

PUBERTAD TARDÍA

Se dice que hay un retraso de la pubertad del varón cuando ésta no ha aparecido hacia los 14 años de edad, es decir, con 2 a 2.5 desviaciones estándar por arriba de la media de los niños sanos. La pubertad tardía es más común en los niños que en las niñas. Hay cuatro categorías principales de la pubertad tardía: 1) retraso constitucional del crecimiento y de la pubertad (casi 60% de los casos); 2) hipogonadismo hipogonadotrópico funcional causado por enfermedades sistémicas o desnutrición (~20% de los casos); 3) hipogonadismo hipogonadotrópico originado por anomalías genéticas o adquiridas de la región hipotalámico-hipofisaria (~10% de los casos), y 4) hipogonadismo hipergonadotrópico consecutivo a insuficiencia gonadal primaria (~15% de los casos) (cuadro 411-1). El hipogonadismo hipogonadotrópico funcional es más común en niñas que en niños. Se identifican causas permanentes de hipogonadismo hipogonadotrópico o hipergonadotrópico en >25% de los menores con pubertad tardía.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Pubertad tardía

Se revisa cualquier antecedente de enfermedad sistémica, trastornos de la alimentación, ejercicio excesivo, problemas sociales y psicológicos, así como patrones alterados de crecimiento longitudinal durante la infancia. Los niños con retraso de la pubertad tienen una inmadurez emocional y física concomitante en relación con sus compañeros, lo cual es causa de ansiedad. La exploración física se enfocará a la estatura; la envergadura de los brazos; el peso; los campos visuales, y las características sexuales secundarias, que incluyen el crecimiento del vello, el volumen testicular, el tamaño fálico y el enrojecimiento y el adelgazamiento escrotal. Un tamaño testicular >2.5 cm indica que el niño ha entrado en la pubertad.

El principal reto diagnóstico es distinguir a aquellos con retraso constitucional, que avanzarán hacia la pubertad a una edad más tardía, de aquellos con un proceso patológico de base. Se sospecha un retraso

constitucional cuando exista un antecedente familiar y cuando haya un retraso de la edad ósea y una estatura corta. La GnRH pulsátil debe preparar a la hipófisis antes de que se comiencen a sintetizar y a secretar normalmente la LH y la FSH. Como consecuencia, en los pacientes con retraso constitucional, deficiencia de GnRH o trastornos de la hipófisis (véase antes "Pruebas de estimulación con GnRH"), se observan respuestas débiles a la administración de GnRH exógena. Por otra parte, las concentraciones basales de gonadotropina normales bajas o una respuesta normal a la administración de GnRH exógena son compatibles con una etapa temprana de la pubertad, que a menudo va precedida de la secreción nocturna de GnRH. Por consiguiente, el retraso constitucional es un diagnóstico de exclusión que requiere valoración progresiva hasta el inicio de la pubertad y el brote de crecimiento.

TRATAMIENTO **PUBERTAD TARDÍA**

Si se considera apropiado el tratamiento, se inicia con 25 a 50 mg de enantato de testosterona o cipionato de testosterona cada dos semanas o por medio del empleo de un parche de testosterona de 2.5 mg o gel de dicha hormona de 25 mg. Debido a que la aromatización de la testosterona a estrógenos es forzosa para mediar los efectos andrógenos sobre la fusión epifisaria, el tratamiento concomitante con inhibidores de aromatasa permitirá lograr una mayor estatura final en la etapa adulta. El tratamiento con testosterona se interrumpe después de seis meses para definir si inició la secreción endógena de LH y de FSH. Se considerarán otras causas de pubertad tardía cuando se observen manifestaciones clínicas concomitantes o si los niños no inician de manera espontánea la pubertad después de un año de observación o tratamiento.

En muchos casos de posible retraso constitucional de la pubertad, basta con tranquilizar al paciente, sin administrar tratamiento hormonal. Sin embargo, se debe considerar el efecto del retraso en el crecimiento y la progresión pubescente en las relaciones sociales y el desempeño escolar de un niño. Además, los niños con retraso constitucional de la pubertad tienen menor probabilidad de alcanzar su talla genética potencial completa y tienen menor masa ósea total al llegar a la edad adulta, sobre todo por la presencia de huesos de las extremidades y vértebras delgados como consecuencia de la expansión perióstica alterada durante la pubertad. La administración de andrógenos a los niños con retraso constitucional no afecta la talla final y cuando se proporcionan con un inhibidor de la aromatasa, se mejora la talla final.

TRASTORNOS DEL EJE REPRODUCTOR MASCULINO DURANTE LA VIDA ADULTA

HIPOGONADISMO HIPOGONADOTRÓPICO

Debido a que la LH y la FSH son hormonas tróficas para los testículos, las alteraciones de la secreción de estas gonadotropinas hipofisarias producen hipogonadismo secundario, caracterizado por concentraciones reducidas de testosterona en pacientes con valores bajos de LH y FSH. En las personas con deficiencias más graves, se observan ausencia completa de desarrollo pubescente, infantilismo sexual y, en algunos casos, hipospadias y criptorquidia. Los pacientes con deficiencia parcial de gonadotropinas tienen un retraso o interrupción del desarrollo sexual. Las características secretoras de LH en 24 h son heterogéneas en individuos con hipogonadismo hipogonadotrópico, como reflejo de la variabilidad en la frecuencia y la amplitud de las pulsaciones de secreción de LH. En casos graves, los valores basales de LH se encuentran reducidos y no hay pulsaciones en la secreción de esta hormona. Un subgrupo menor de pacientes tiene pulsos de LH de baja amplitud o una frecuencia de pulsaciones notablemente reducida. En ocasiones, sólo ocurren las pulsaciones de secreción de LH ligadas al sueño, lo cual recuerda el patrón observado en las primeras etapas de la pubertad. El hipogonadismo hipogonadotrópico se puede clasificar en trastornos congénitos y adquiridos. Los trastornos congénitos con frecuencia implican deficiencia de hormona liberadora de gonadotropina, con la subsiguiente deficiencia de gonadotropinas. Los trastornos adquiridos son mucho más habituales que los congénitos y se deben a diversas lesiones ocupativas en la silla turca o a enfermedades infiltrativas del hipotálamo o la hipófisis.

Trastornos congénitos con deficiencia de gonadotropinas El hipogonadismo hipogonadotrópico congénito es un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por menor secreción de gonadotropina y disfunción testicular por función deficiente del generador de pulsos de GnRH o el elemento gonadotrópico. Los trastornos caracterizados por la deficiencia de GnRH constituyen una familia de cuadros oligogénicos cuyo fenotipo abarca un espectro amplio. Algunas personas con deficiencia de GnRH pueden presentar ausencia total del desarrollo puberal, en tanto que otras manifiestan grados diversos de deficiencia gonadotrópica y retraso puberal, y otro subgrupo posee las mismas mutaciones que los miembros afectados de su familia, pero incluso pueden tener función reproductora normal. En casi 10% de varones con hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático la deficiencia de gonadotropina puede mostrar reversión después de administrar esteroides sexuales en la vida adulta. Asimismo, una fracción pequeña de varones con hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático puede tener como cuadro inicial deficiencia androgénica e infecundidad en la vida adulta después de haber tenido un desarrollo puberal aparentemente normal. Los estreses nutricionales, emocionales o metabólicos pueden "hacer que afloren" la deficiencia de gonadotropina y la disfunción del aparato reproductor (análogo a lo observado en la amenorrea hipotalámica) en algunos pacientes que poseen mutaciones en los genes "elegibles", pero que previamente habían tenido una función reproductora normal. El fenotipo clínico puede incluir anosmia o hiposmia aisladas. Las variaciones notables en el cuadro fenotípico inicial de deficiencia de GnRH han destacado la importancia de la oligogenicidad y las interacciones intergénicas y del gen y el ambiente para modelar el fenotipo clínico.

Las mutaciones en diversos genes que intervienen en el desarrollo y la migración de neuronas de GnRH o en la regulación de la secreción de GnRH se han vinculado con deficiencia de la misma, aunque en casi 66% de los casos, no hay certeza del defecto genético. El hipogonadismo hipogonadotrópico familiar puede transmitirse en la forma de un rasgo ligado al cromosoma X (20%); autosómico recesivo (30%), o autosómico dominante (50%). Algunas personas con hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático (IHH; *idiopathic hypogonadotropic hypogonadism*) muestran mutaciones esporádicas en los mismos genes que ocasionan formas hereditarias del trastorno. Por conveniencia, los defectos genéticos vinculados con deficiencia de GnRH se clasifican en anósmicos (síndrome de Kallmann) o normósmicos **(cuadro 411-2)**, aunque la aparición de las dos formas mencionadas de deficiencia de GnRH en la misma familia sugiere que los mecanismos fisiopatológicos son comunes en ambos casos. El *síndrome de Kallmann*, la forma anósmica de la deficiencia de GnRH, es consecuencia de mutaciones en uno o más genes vinculados con la morfogénesis del bulbo olfatorio y la migración de las neuronas de GnRH desde su punto de origen en la región de la plácoda olfatoria, a lo largo del "entramado" establecido por los nervios olfatorios, a través de la lámina cribosa hasta su sitio final en la región preóptica del hipotálamo. En pacientes con dicho síndrome se han descrito mutaciones en los genes *KAL1*, *FGF8*, *FGFR1*, *NELF*, *PROK2*, *PROK2R* y *CHD7*. Una forma de IHH ligada al cromosoma X es causado por mutaciones en el gen *KAL1* que codifica la anosmina, proteína que media la migración de las células progenitoras nerviosas del bulbo olfativo y las neuronas que generan GnRH. Las personas afectadas presentan deficiencia de GnRH y combinaciones variables de anosmia o hiposmia, defectos renales y anomalías neurológicas que incluyen movimientos en espejo. Las mutaciones en el gen *FGFR1* causan una forma autosómica dominante de hipogonadismo hipogonadotrópico que se semeja clínicamente al síndrome de Kallmann; las mutaciones en el supuesto ligando, el producto del gen *FGF8*, se han vinculado con IHH. La procineticina 2 (*PROK2*) también codifica una proteína que interviene en la migración y el desarrollo de las neuronas del bulbo olfatorio y las que producen GnRH. Las mutaciones recesivas de *PROK2* o su receptor *PROKR2* se han vinculado con las formas anósmica y normósmica de hipogonadismo hipogonadotrópico.

La deficiencia de GnRH normósmica es consecuencia de defectos en la secreción pulsátil de GnRH, su regulación o su acción en las células gonadotrópicas , y se ha vinculado con mutaciones en *GnRH*, *GNRH1*, *KSS1R*, *TAC3*, *TACR3* y *NROB1* (*DAX1*). Algunas mutaciones como las que se manifiestan en *PROK2*, *PROKR2* y *CHD7*, se han vinculado con las formas anósmica y normósmica de IHH. Las mutaciones de *GnRH* que son la causa de IHH normósmica identificadas más a menudo explican, en promedio, 40% de los casos recesivos autosómicos y 10% de los casos esporádicos de hipogonadismo hipogonadotrópico. Los pacientes de esta categoría muestran una menor respuesta de LH a GnRH exógena. Algunas mutaciones del receptor alteran la afinidad de unión de GnRH y permite la aparición de respuestas aparentemente normales a dosis farmacológicas de GnRH exógena, en tanto que otras mutaciones pueden alterar la transducción de señales en sentido anterógrado, de la unión con la hormona. Según informes, se han observado mutaciones del gen *GnRH1* en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico, aunque son casos raros. Reguladores importantes de la maduración sexual en primates son el receptor

CUADRO 411-2 Causas de hipogonadismo hipogonadotrópico congénito

Gen	*Locus*	Mecanismo de herencia	Signos acompañantes
A. Hipogonadismo hipogonadotrópico por deficiencia de GnRH			
A1. Deficiencia de GnRH acompañado de hiposmia o anosmia			
KAL1	Xp22	Ligado al cromosoma X	Anosmia, agenesia renal, sincinesia, labio/paladar hendido, defectos oculomotores/visuoespaciales y malformaciones intestinales
NELF	9q34.3	AR	Anosmia, hipogonadismo hipogonadotrópico
FGFR1	8p11-p12	AD	Anosmia, labio/paladar hendido, sincinesia, sindactilia
PROK2	3p21	AR	Anosmia/alteraciones del sueño
PROK2R	20p12.3	AR	Variable
CHD7	8q12.1		Anosmia, otros componentes del síndrome CHARGE
A2. Deficiencia de GnRH con sentido normal del olfato			
GNRHR	4q21	AR	Ninguno
GnRH1	8p21	AR	Ninguno
KISS1R	19p13	AR	Ninguno
TAC3	12q13	AR	Microfalo, criptorquidia, reversión de la deficiencia de GnRH
TAC3R	4q25	AR	Microfalo, criptorquidia, reversión de la deficiencia de GnRH
LEPR	1p31	AR	Obesidad
LEP	7q31	AR	Obesidad
FGF8	10q24	AR	Anormalidades del esqueleto
B. Hipogonadismo hipogonadotrópico que no depende de deficiencia de GnRH			
PC1	5q15-21	AR	Obesidad, diabetes mellitus, deficiencia de ACTH
HESX1	3p21	AR	Displasia septo-óptica, CPHD
		AD	Insuficiencia aislada de GH
LHX3	9q34	AR	CPHD (no hay afectación de ACTH), rigidez de la columna cervical
PROP1	5q35	AR	CPHD (por lo común no hay afectación de ACTH)
FSHβ	11p13	AR	↑ LH
LHβ	19q13	AR	↑ FSH
SF1 (NR5A1)	9p33	AD/AR	Insuficiencia suprarrenal primaria, reversión sexual de XY

Abreviaturas: ACTH, hormona adrenocorticotrópica; AD, autosómico dominante; AR, autosómico recesivo; CHARGE, coloboma ocular, atresia de coanas, retardo del crecimiento y el desarrollo, anormalidades genitourinarias, anormalidades del oído; CPHD, deficiencia combinada de hormonas hipofisarias; *DAX1*, hipoplasia suprarrenal congénita con reversión sexual y sensible a dosis; cromosoma X; *FGFR1*, receptor 1 del factor de crecimiento fibroblástico; FSH, hormona foliculoestimulante; FSHβ, subunidad β de la hormona foliculoestimulante; GH, hormona de crecimiento; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; *GnRHR*, receptor de la hormona liberadora de gonadotropina; *GPR54*, receptor 54 acoplado a proteína G; *HESX1*, gen de homeosecuencia 1 expresado en blastos embrionarios; *KAL1, gen 1 de intervalo; LEP*, leptina; *LEPR*, receptor de leptina; LH, hormona luteinizante; *LHβ*, subunidad β de hormona luteinizante; *LHX3*, gen 3 de homeosecuencia LIM; *NELF, factor LHRH* embrionario nasal; *PC1*, prohormona convertasa 1; *PROK2*, procineticina 2; *PROP1*, Prophet of Pit 1; *SF1*, factor 1 esteroidógeno; *TAC3*, taquicinina 3; *TAC3R*, receptor de taquicinina 3.

KISS1R acoplado a G (*GPR54*) y su ligando similar, kisspeptina (*KISS1*). Las mutaciones recesivas de *GPR54* causan deficiencia de gonadotropina sin anosmia. Los pacientes conservan su reactividad a GnRH exógena, lo cual sugiere una anomalía en las vías nerviosas que controlan la liberación de dicha hormona liberadora. Los genes que codifican neurocinina BH (*TAC3*), que interviene en la activación preferente de la liberación de GnRH al inicio del desarrollo y su receptor (*TAC3R*), según algunas autoridades, intervienen en algunas familias con IHH normósmico. Las mutaciones en más de un gen (digenicidad u oligogenicidad) pueden contribuir a la heterogeneidad clínica en pacientes de IHH.

El hipogonadismo hipogonadotrópico ligado al cromosoma X también ocurre en caso de *hipoplasia suprarrenal congénita*, un trastorno causado por mutaciones en el gen *DAX1*, que codifica la síntesis de un receptor nuclear en la glándula suprarrenal y el eje reproductor. La hipoplasia suprarrenal congénita se caracteriza por la falta de desarrollo de la zona adulta de la corteza suprarrenal, con la consiguiente insuficiencia suprarrenal neonatal. La pubertad casi nunca se presenta o se detiene, lo cual refleja grados variables de deficiencia de gonadotropinas. Si bien la diferenciación sexual es normal, la **mayoría** de los pacientes tiene disgenesia testicular y alteraciones en la espermatogenia, pese a la reposición de gonadotropinas. Con menor frecuencia, la hipoplasia suprarrenal congénita, la reversión sexual y el hipogonadismo hipogonadotrópico pueden ser resultado de mutaciones en el factor esteroidógeno 1 (SF1, *steroidogenic factor 1*). Se han descrito varios casos raros de mutaciones recesivas del gen *LHβ* o *FSHβ* en pacientes con deficiencia selectiva de estas gonadotropinas. En casi 10% de los varones con IHH, se invierte la deficiencia de gonadotropinas durante la madurez. Asimismo, una pequeña fracción de varones con IHH manifiesta deficiencia androgénica e infertilidad durante la madurez después de haber tenido un desarrollo aparentemente normal durante la pubertad.

Diversos factores de transcripción de homeodominio intervienen en el desarrollo y la diferenciación de las células especializadas en la producción de hormonas de la glándula hipófisis (cuadro 411-2). Los pacientes con mutaciones de *PROP1* tienen una deficiencia combinada de hormonas hipofisarias que incluye GH, prolactina (PRL), hormona estimulante de la tiroides (TSH, *thyroid-stimulating hormone*), LH y FSH, pero no ACTH. Las mutaciones de *LHX3* originan deficiencias combinadas de hormonas hipofisarias con rigidez de la región cervical. Las mutaciones de *HESX1* ocasionan displasia septoóptica y deficiencias combinadas de hormonas hipofisarias.

El *síndrome de Prader-Willi* se caracteriza por obesidad, musculatura hipotónica, retraso mental, hipogonadismo, talla corta, así como manos y pies pequeños. Se trata de un trastorno de sellado genómico causado por deleciones de la porción proximal de la región del cromosoma 15q11-15q13, que contiene un centro de sellado genómico bipartita, derivado del padre (disomía uniparental de los alelos maternos) o mutaciones de los genes o *loci* implicados en el sellado genómico **(cap. 83e)**. El *síndrome de Laurence-Moon* es un trastorno autosómico recesivo caracterizado por obesidad, hipogonadismo, retraso mental, polidactilia y retinitis pigmentosa. Las mutaciones recesivas de leptina o de su receptor producen obesidad grave y detención de la pubertad, al parecer a causa de una deficiencia hipotalámica de GnRH **(cap. 415e)**.

Trastornos hipogonadotrópicos adquiridos • ***ENFERMEDADES GRAVES, ESTRÉS, DESNUTRICIÓN Y EJERCICIO*** Estos factores pueden producir deficiencias reversibles de las gonadotropinas. Si bien la deficiencia de gonadotropinas y la disfunción reproductora están bien documentadas en estos trastornos en mujeres, los varones manifiestan respuestas similares pero menos acentuadas. A diferencia de las mujeres, la mayoría de los varones corredores y otros deportistas de resistencia muestran concentraciones normales de gonadotropina y esteroides sexuales, pese a un porcentaje reducido de grasa corporal y al ejercicio intensivo frecuente. Las concentraciones de testosterona descienden al inicio de la enfermedad y se recuperan durante el restablecimiento del paciente. La magnitud de la supresión de gonadotropina por lo general se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. Aunque el hipogonadismo hipogonadotrópico es la causa más común de deficiencia de andrógenos en sujetos con enfermedades agudas, algunos tienen elevación de las concentraciones de LH y FSH, lo cual sugiere una disfunción gonadal primaria. Se desconoce la fisiopatología de la disfunción reproductora durante las enfermedades agudas, pero es posible que entrañe una combinación de efectos de las citocinas, los glucocorticoides o ambos a la vez. Hay una alta frecuencia de concentraciones reducidas de testosterona en personas con enfermedades crónicas, como infección por VIH, nefropatía en etapa terminal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y muchos tipos de cáncer, lo mismo que en pacientes que reciben glucocorticoides. Alrededor de 20% de los varones infectados por el VIH y con concentraciones reducidas de testosterona presenta valores elevados de LH y FSH; estos pacientes supuestamente tienen una disfunción testicular primaria. El restante 80% tiene concentraciones normales o reducidas de LH y FSH; estos varones tienen una anomalía hipotalámica hipofisaria central o un defecto doble que afecta tanto al testículo como los centros hipotalámicos-hipofisarios. La pérdida de masa muscular es frecuente en las enfermedades crónicas con hipogonadismo, que conduce a debilidad, mala calidad de vida y un desenlace adverso de la enfermedad. Los varones que consumen opioides para aliviar el dolor por cáncer u otras causas o por adicción, a menudo tienen concentraciones reducidas de testosterona y LH, y frecuencia alta de disfunción sexual y osteoporosis; el grado de supresión depende de la dosis y es en particular grave con opioides de larga acción como la metadona. Los opioides suprimen la secreción de GnRH y alteran la sensibilidad a la inhibición por medio de la retroalimentación de los esteroides gonadales. En los varones que consumen gran cantidad de marihuana, se observa disminución de la secreción de testosterona y de la producción de espermatozoides. El mecanismo del hipogo-

nadismo inducido por la marihuana es la menor secreción de GnRH. La ginecomastia observada en usuarios de marihuana también es generada por los estrógenos de la planta en preparados no purificados. El tratamiento con supresión androgénica en varones con cáncer prostático aumenta el riesgo de padecer fracturas óseas, diabetes mellitus, episodios cardiovasculares, fatiga, disfunción sexual y una mala calidad de vida.

OBESIDAD En los varones con obesidad leve a moderada, las concentraciones de SHBG disminuyen en proporción con el grado de obesidad, lo cual origina concentraciones menores totales de testosterona. Sin embargo, por lo general las concentraciones de testosterona libre permanecen dentro de los límites normales. El descenso de las concentraciones de SHBG se debe a un aumento de la insulina en la circulación sanguínea, que inhibe la producción de SHBG. Las concentraciones de estradiol son más altas en varones obesos que en no obesos, debido a la aromatización de la testosterona a estradiol en el tejido adiposo. La reducción de peso conlleva una reversión de estas anomalías, lo cual incluye un aumento en las concentraciones totales y libres de testosterona y disminución en las concentraciones de estradiol. Los varones con obesidad patológica tienen una anomalía del eje hipotálamo-hipófisis como sugieren las bajas concentraciones de testosterona libre y la ausencia de elevación de las gonadotropinas. El aumento de peso en los varones adultos puede acelerar el descenso en las concentraciones de testosterona relacionado con la edad.

HIPERPROLACTINEMIA **(Véase también el cap. 403)** Los pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico tienen cifras altas de prolactina (PRL). Esta hormona inhibe la secreción hipotalámica de GnRH de manera directa o a través de la modulación de vías dopaminérgicas tuberoinfundibulares. Un tumor secretor de PRL también puede destruir los tejidos gonadotrópicos circundantes, al invadir o comprimir el tallo de la hipófisis. El tratamiento con agonistas de la dopamina revierte la deficiencia de gonadotropina, aunque hay un retraso en relación con la supresión de PRL.

TUMORACIONES DE LA SILLA TURCA Las lesiones neoplásicas y no neoplásicas del hipotálamo o de la hipófisis pueden afectar de manera directa o indirecta la función gonadotrópica. En adultos, los adenomas hipofisarios constituyen la categoría más amplia de lesiones ocupativas de espacio que afectan la producción de gonadotropina y de otras hormonas de la hipófisis. Los adenomas hipofisarios que se extienden hacia la región supraselar pueden alterar la secreción de GnRH y aumentar levemente la secreción de PRL (por lo general <50 μg/L), debido a alteraciones en la inhibición tónica de las vías dopaminérgicas. Estos tumores se deben distinguir de los prolactinomas, los cuales típicamente secretan mayores cantidades de PRL. La presencia de diabetes insípida sugiere la posibilidad de un craneofaringioma, un trastorno infiltrativo u otras lesiones hipotalámicas **(cap. 404)**.

HEMOCROMATOSIS **(Véase también el cap. 428)** Tanto la hipófisis como los testículos resultan afectados por el depósito excesivo de hierro. Sin embargo, la anomalía hipofisaria es la lesión predominante en la mayoría de los pacientes con hemocromatosis e hipogonadismo. La vinculación de pigmentación cutánea característica, hepatomegalia o disfunción hepática, diabetes mellitus, artritis, defectos en la conducción cardiaca e hipogonadismo sugieren el diagnóstico de hemocromatosis.

CAUSAS TESTICULARES PRIMARIAS DE HIPOGONADISMO

Algunas causas comunes de la disfunción testicular primaria son síndrome de Klinefelter, criptorquidia no corregida, tratamiento antineoplásico, radiación testicular, traumatismos, torsión, orquitis infecciosa, infección por VIH, síndrome de anorquia y distrofia miotónica. Los trastornos testiculares primarios se pueden acompañar de alteraciones en la espermatogenia, con menor producción de andrógenos o ambas cosas a la vez. **Véase en el capítulo 410, trastornos del desarrollo de los testículos, síntesis de andrógenos y acción de los andrógenos.**

Síndrome de Klinefelter **(Véase también el cap. 410)** Este síndrome es el trastorno cromosómico más común que se acompaña de disfunción testicular e infertilidad masculina. Se presenta en casi uno de cada 1 000 varones nacidos vivos. La azoospermia es la regla en el síndrome de Klinefelter con cariotipo 47,XXY; sin embargo, los varones con mosaicismo pueden tener células germinativas, sobre todo durante la juventud. El fenotipo clínico del síndrome de Klinefelter es heterogéneo, quizás a causa de mosaicismo, polimorfismos en el gen de los AR, una concentración variable de testosterona y otros factores genéticos. Las características histológicas de los testículos son hialinización de los túbulos seminíferos y ausencia de espermatogenia. Si bien se altera su función, el número de células de Leydig al parecer aumenta. La testosterona disminuye y el estradiol asciende, lo cual causa las manifestaciones clínicas de virilización deficiente y ginecomastia. Los varones con síndrome de Klinefelter tienen mayor riesgo de lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, cáncer mamario, diabetes mellitus, osteoporosis, linfoma no Hodgkin y cáncer pulmonar, así como menor riesgo de cáncer prostático. En los sujetos con síndrome de Klinefelter, se recomienda la mamografía periódica para vigilancia de cáncer mamario. Se ha logrado la fertilidad por medio de la inyección intracitoplásmica de espermatozoides obtenidos por medio de intervención quirúrgica de biopsias testiculares de varones con síndrome de Klinefelter, incluidos algunos sujetos con variedades que no son mosaicos. Los cariotipos 48,XXXY y 49,XXXXY se vinculan con un fenotipo más grave, mayor riesgo de malformaciones congénitas y menor inteligencia que los individuos 47,XXY.

Criptorquidia La criptorquidia existe cuando hay un descenso incompleto de los testículos desde la cavidad abdominal hasta el escroto. Cerca de 3% de los lactantes a término y 30% de los prematuros tienen por lo menos un testículo con criptorquidia al nacer, pero el descenso por lo general se consuma en las primeras semanas. La frecuencia de criptorquidia es <1% hacia los nueve meses de edad. Los andrógenos regulan el descenso tanto transabdominal como inguinoescrotal de los testículos por medio de la degeneración del ligamento suspensorio y el acortamiento del *gubernaculum*, respectivamente. Se han observado mutaciones en *INSL3* y la familia (con repeticiones con abundante leucina) del receptor 8 acoplado a proteína G (*LGR8*) que regulan la porción transabdominal del descenso testicular, en algunos pacientes con criptorquidia.

Este trastorno genera mayor riesgo de cáncer, infertilidad, hernia inguinal y torsión. La criptorquidia unilateral, aun cuando se corrija antes de la pubertad, conlleva recuentos de espermatozoides reducidos, lo cual posiblemente refleja un daño no reconocido del testículo descendido en su totalidad u otros factores genéticos. Hay evidencia epidemiológica, clínica y molecular que apoya la idea de que la criptorquidia, el hipospadias, la espermatogenia alterada y el cáncer testicular pueden tener una relación causal con alteraciones genéticas y del entorno y que son componentes del síndrome de disgenesia testicular.

Anomalías testiculares adquiridas La *orquitis viral* se puede deber al virus de la parotiditis epidémica, echovirus, virus linfocítico de la coriomeningitis y arbovirus del grupo B. La orquitis ocurre hasta en 25% de los varones adultos que sufren parotiditis; es unilateral en casi 66% y bilateral en los restantes. Por lo general, la orquitis surge pocos días de iniciada la parotiditis, pero puede precederla. El testículo recupera su tamaño y funcionamiento normal o experimenta atrofia. El análisis de semen se normaliza en 75% de los varones con afectación unilateral pero sólo en 33% de los que sufren orquitis bilateral. Los *traumatismos*, que incluyen torsión testicular, también pueden ocasionar atrofia secundaria de los testículos. La posición expuesta de estos órganos en el escroto los hace más propensos al traumatismo térmico y físico, sobre todo en varones con actividades riesgosas.

Los testículos son sensibles al *daño por radiación*. Las dosis >200 mGy (20 rad) conllevan un aumento en las concentraciones de FSH y LH y lesión de las espermatogonias. Después de una dosis de casi 800 mGy (80 rad), sobrevienen oligospermia o azoospermia y las dosis más altas pueden obliterar el epitelio germinal. La deficiencia permanente de andrógenos en el varón adulto es rara después de la radiación terapéutica; sin embargo, la mayoría de los niños que reciben radioterapia testicular directa por leucemia linfoblástica aguda presenta concentraciones de testosterona bajas de manera permanente. Se considerará el almacenamiento de semen en bancos antes de someter a los pacientes a radioterapia o quimioterapia.

Los *fármacos* interfieren en el funcionamiento testicular por distintos mecanismos, como la inhibición de la síntesis de testosterona (p. ej., cetoconazol), antagonismo con la acción de los andrógenos (p. ej., espironolactona), aumento de las concentraciones de estrógenos (p. ej., marihuana) o inhibición directa de la espermatogenia (p. ej., quimioterapia).

La quimioterapia combinada para leucemia aguda, enfermedad de Hodgkin, cáncer testicular y cáncer de otros tipos puede afectar la función de las células de Leydig y causar infertilidad. El grado de disfunción gonadal depende del tipo de quimioterapéutico, la dosis y la duración del tratamiento. Por la gran respuesta y la corta edad de estos varones, la infertilidad y la deficiencia androgénica han surgido como complicaciones importantes a largo plazo de la quimioterapia para cáncer. La ciclofosfamida y los esquemas combinados que contienen procarbazina son especialmente tóxicos para las células germinativas. Por tanto, 90% de los varones con linfoma de Hodgkin que reciben el régimen MOPP (mecloretamina, oncovín, procarbazina y prednisona) generan azoospermia u oligospermia extrema. Los nuevos regímenes que no incluyen procarbazina, como el ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) son menos tóxicos para las células germinales.

El alcohol, cuando se consume en exceso por periodos prolongados, reduce la testosterona, independientemente de la hepatopatía o la desnutrición. En varones que toman digitálicos, ocurre elevación de la concentración de estradiol y disminución de la testosterona.

Se valoran de forma cuidadosa los antecedentes de trabajo y recreativos de todos los varones con infertilidad, por los efectos tóxicos de muchas *sustancias químicas* sobre la espermatogenia. Algunos riesgos ambientales conocidos son los plaguicidas (como vinclozolina, dicofol, atrazina); los contaminantes de aguas negras (como etinilestradiol en píldoras anticonceptivas, sustancias tensoactivas como octifenol, nonifenol); los plastificadores (como ftalatos); los retardantes de combustión (como bifenilos policlorados, éteres de difenol polibromados); los contaminantes industriales (cadmio y plomo como metales pesados, dioxinas, hidrocarburos aromáticos policíclicos); las microondas, y el ultrasonido.

En algunas poblaciones, se dice que la densidad de espermatozoides ha disminuido hasta 40% en los últimos 50 años. Es probable que esto se deba en parte a los estrógenos o antiandrógenos del entorno.

La insuficiencia testicular también se presenta como parte de la *insuficiencia autoinmunitaria poliglandular* (cap. 408). Los anticuerpos contra los espermatozoides pueden causar infertilidad masculina aislada. En algunos casos, estos anticuerpos expresan fenómenos secundarios que resultan de la obstrucción del conducto o de una vasectomía. Las enfermedades granulomatosas pueden afectar los testículos, y la atrofia testicular se presenta en 10 a 20% de los varones con lepra lepromatosa, debido a la invasión directa de los tejidos por las micobacterias. Al principio se presenta alteración en los túbulos y después ocurren la endarteritis y la destrucción de las células de Leydig.

Las *enfermedades sistémicas* pueden ocasionar disfunción primaria del testículo, además de suprimir la síntesis de gonadotropina. En la cirrosis, una anomalía testicular e hipofisaria combinada lleva a menor producción de testosterona que es independiente de los efectos tóxicos directos del etanol. Las alteraciones de la extracción hepática de androstenediona suprarrenal originan su conversión extraglandular en estrona y estradiol, la cual suprime de modo parcial la hormona luteinizante (LH). La atrofia testicular y la ginecomastia se presentan en casi 50% de los varones cirróticos. En la insuficiencia renal crónica, la síntesis de andrógenos y la producción de semen disminuyen pese a las concentraciones elevadas de gonadotropinas. El incremento de LH se debe a su menor eliminación, pero no restablece la producción normal de testosterona. Alrededor de 25% de los varones con insuficiencia renal tiene hiperprolactinemia. La mejoría en la producción de testosterona con hemodiálisis es incompleta, pero el trasplante renal exitoso puede normalizar la función testicular. La atrofia testicular afecta a 33% de los varones con anemia de células falciformes. La anomalía puede ser testicular o del hipotálamo y la hipófisis. La densidad espermática tal vez disminuya temporalmente después de las enfermedades febriles agudas, sin que haya cambios en la producción de testosterona. La infertilidad de los varones con enfermedad celiaca conlleva un patrón hormonal típico de resistencia a los andrógenos, es decir, elevación de las concentraciones de testosterona y de LH.

Algunas enfermedades neurológicas que se vinculan con alteraciones en el funcionamiento testicular son la distrofia miotónica, la atrofia muscular espinobulbar y la paraplejía. En la distrofia miotónica, los testículos pequeños conllevan alteraciones en la espermatogenia y en el funcionamiento de las células de Leydig. La atrofia muscular espinobulbar se debe a una expansión de las secuencias repetidas de glutamina en la región amino terminal del AR; esta expansión altera la función del receptor de andrógenos, pero no está claro de qué manera la alteración guarda relación con las manifestaciones neurológicas. Los varones con atrofia muscular espinobulbar a menudo tienen virilización deficiente e infertilidad como una manifestación tardía. Las lesiones de la médula espinal que producen paraplejía pueden conducir a una reducción temporal en las concentraciones de testosterona y ocasionar trastornos persistentes en la espermatogenia; algunos pacientes conservan la capacidad de erección y eyaculación.

SÍNDROMES DE INSENSIBILIDAD A LOS ANDRÓGENOS

Las mutaciones en el receptor de andrógenos producen resistencia a la acción de la testosterona y la DHT. Estas mutaciones ligadas al cromosoma X conllevan grados variables de desarrollo fenotípico defectuoso en el varón y virilización deficiente (cap. 410). Si bien desde un punto de vista técnico no son síndromes de insensibilidad a hormonas, dos trastornos genéticos alteran la conversión de la testosterona a los esteroides sexuales activos. Las mutaciones en el gen *SRD5A2*, que codifica la 5α reductasa tipo 2, evitan la conversión de testosterona en DHT, necesaria para el desarrollo normal de los genitales externos masculinos. Las mutaciones en el gen *CYP19*, que codifica la síntesis de aromatasa, impiden la conversión de testosterona en estradiol. Los varones con mutaciones de este gen presentan una fusión epifisaria retrasada, talla baja, proporciones eunucoides y osteoporosis, todo lo cual es compatible con la evidencia procedente de un individuo con deficiencia de estrógenos e indica que estas acciones de la testosterona son mediadas de forma indirecta por los estrógenos.

GINECOMASTIA

La ginecomastia es el crecimiento de la mama masculina. Se debe a una acción excesiva de los estrógenos que, por lo general, resulta de un mayor incremento de la relación estrógenos-andrógenos. La ginecomastia verdadera consiste en un tejido mamario glandular que es >4 cm de diámetro y a menudo doloroso. El crecimiento del tejido glandular debe distinguirse del exceso de tejido adiposo; el tejido glandular es más firme y contiene cordones fibrosos. La ginecomastia ocurre como un fenómeno fisiológico normal en el recién nacido (por el paso transplacentario de estrógenos), durante la pubertad (por una relación estrógenos-andrógenos elevada al inicio de la pubertad) y con el envejecimiento (aumento del tejido adiposo e incremento de la actividad de la aromatasa), pero también se puede deber a estados patológicos relacionados con la deficiencia de andrógenos o el exceso de estrógenos. La prevalencia de la ginecomastia aumenta con la edad y el índice de masa corporal (BMI, *body mass index*) posiblemente por incremento de la actividad de la aromatasa del tejido adiposo. Los fármacos que alteran el metabolismo o la acción de los andrógenos también pueden ocasionar ginecomastia. El riesgo relativo de cáncer de mama aumenta en los varones que la generan, aunque el riesgo absoluto es relativamente pequeño.

GINECOMASTIA PATOLÓGICA

Cualquier causa de *deficiencia de andrógenos* puede originar ginecomastia, como manifestación de un aumento de la relación estrógenos-andrógenos, ya que de cualquier manera ocurre síntesis de estrógenos por la aromatización de los andrógenos suprarrenales y gonadales residuales. La ginecomastia es una manifestación característica del síndrome de Klinefelter (cap. 410). Los trastornos que se acompañan de *insensibilidad a los andrógenos* también producen ginecomastia. El *exceso de producción de estrógenos* se puede deber a tumores, como los de las células de Sertoli, aislados o concomitantes al síndrome de Peutz-Jeghers o al complejo de Carney. Los tumores que producen hCG, incluidos algunos tumores testiculares, estimulan la síntesis de estrógenos por las células de Leydig. El *aumento en la conversión de andrógenos en estrógenos* quizá sea resultado de mayor disponibilidad de sustrato (androstenediona) para la formación extraglandular de estrógenos (CAH, hipertiroidismo y la mayor parte de los tumores suprarrenales feminizantes) o de un menor catabolismo de la androstenediona (enfermedad hepática), de tal manera que los precursores de los estrógenos son desviados hacia la vía de la aromatasa en localizaciones periféricas. La obesidad se vincula con mayor aromatización de los precursores de andrógenos a estrógenos. La actividad de la aromatasa extraglandular también puede ser mayor en los tumores hepáticos o de las glándulas suprarrenales o, rara vez, como un trastorno hereditario. Se han descrito varias familias con *aumento en la actividad de aromatasa periférica* heredado como un trastorno autosómico o ligado a X. En algunas familias con este trastorno, una inversión en el cromosoma 15q21.2-3 hace que el gen CYP19 se active por los elementos reguladores de los genes contiguos, lo cual deriva en la síntesis excesiva de estrógeno en la grasa y otros tejidos extragonadales. Los *fármacos* pueden ocasionar ginecomastia al actuar directamente como estrógenos (p. ej., anticonceptivos orales, fitoestrógenos, digital) o por inhibición de la síntesis (p. ej., cetoconazol) o la acción (p. ej., espironolactona) de los andrógenos.

Debido a que cerca de 66% de los niños en la pubertad y 50% de los varones hospitalizados tienen tejido glandular benigno, no está indicado un estudio detallado ni una intervención en todos los varones que se presentan con ginecomastia (fig. 411-5). Además de la magnitud de la ginecomastia, la instauración reciente, el crecimiento rápido, el tejido hipersensible y la presentación del problema en un sujeto delgado serán motivo para una valoración más extensa. Ésta debe incluir una investigación de los antecedentes farmacológicos, la medición y la exploración de los testículos, el análisis de la virilización, el estudio de la función hepática y las mediciones de hormonas, como testosterona, estradiol, androstenediona, LH y hCG. Se debe obtener un cariotipo en los varones con testículos muy pequeños para descartar síndrome de Klinefelter. A pesar de la valoración detallada, la causa se establece en <50% de los pacientes.

TRATAMIENTO GINECOMASTIA

Cuando es posible identificar y corregir la causa primaria, el crecimiento de la mama casi siempre desaparece al cabo de varios meses. Sin embargo, si la ginecomastia es de larga duración, la intervención qui-

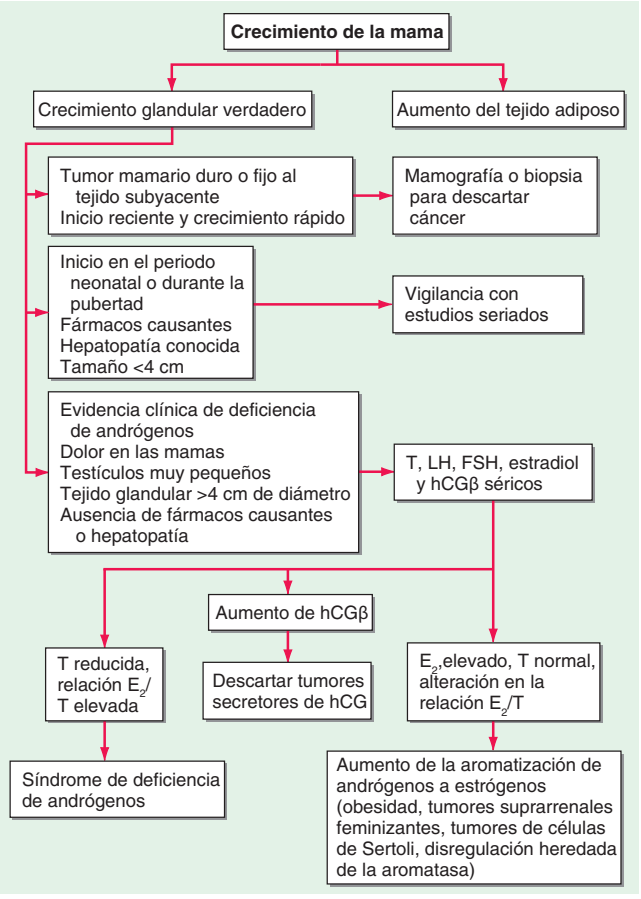


FIGURA 411-5. Valoración de la ginecomastia. T, testosterona; LH, hormona luteinizante; FSH, hormona foliculoestimulante; hCGβ, gonadotropina coriónica humana β; E_2, 17β-estradiol.

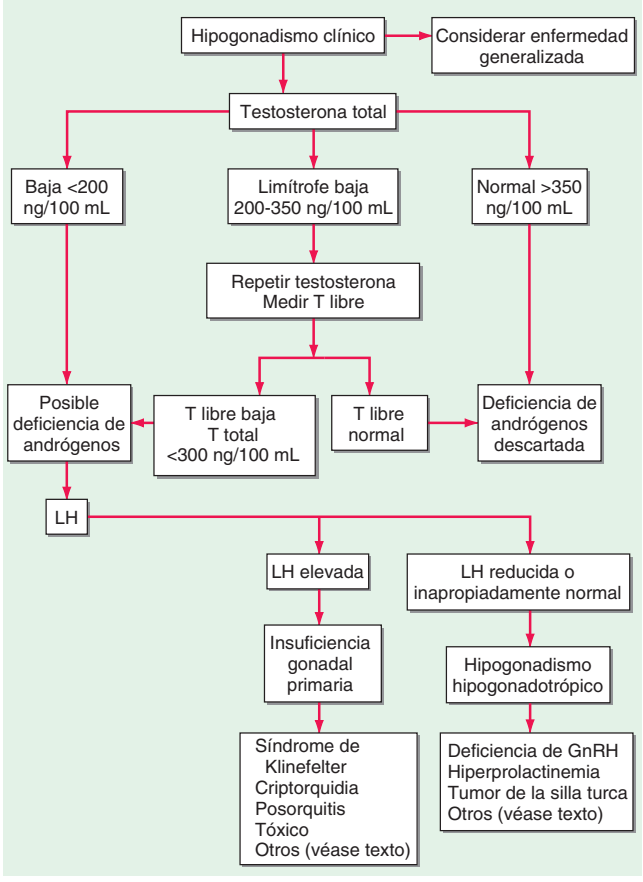


FIGURA 411-6. Valoración del hipogonadismo. GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; LH, hormona luteinizante; T, testosterona.

rúrgica es la medida terapéutica más eficaz. Las indicaciones para el tratamiento quirúrgico son los trastornos psicológicos o estéticos graves, el crecimiento continuo, la hipersensibilidad persistente o la sospecha de cáncer. En los pacientes con ginecomastia dolorosa y que no son aptos para otro tratamiento, la farmacoterapia con antiestrógenos, como el tamoxifeno a razón de 20 mg/día, reduce el dolor y el tamaño del tejido mamario en >50% de los casos. Los antagonistas de los receptores estrogénicos tamoxifeno y raloxifeno, se han probado en varios estudios clínicos pequeños y se ha encontrado que reducen el tamaño de la mama en varones con ginecomastia pubescente, aunque no logran regresión completa de la hipertrofia mamaria. Los inhibidores de la aromatasa son eficaces al principio de la fase proliferativa de la enfermedad. Sin embargo, en un estudio clínico con asignación al azar en varones con ginecomastia establecida, el anastrozol no fue más efectivo que el placebo para reducir el tamaño de las mamas. El tamoxifeno es eficaz para evitar y tratar la hipertrofia mamaria y la mastodinia en varones con cáncer prostático que reciben antiandrógenos.

CAMBIOS DE LA FUNCIÓN REPRODUCTORA MASCULINA RELACIONADOS CON LA EDAD

Diversos estudios transversales y longitudinales (p. ej., el *Baltimore Longitudinal Study of Aging*, el *Massachusetts Male Aging Study* y el *European Male Aging Study*) han establecido que las concentraciones de testosterona disminuyen conforme avanza la edad. Esta declinación relacionada con la edad comienza en el tercer decenio de vida y avanza con lentitud; la rapidez con la que declinan las concentraciones de testosterona es mayor en los varones con enfermedades crónicas y en quienes toman fármacos que en los sanos de mayor edad. Debido a que las concentraciones de SHBG son más elevadas en los varones de edad mayor que en los más jóvenes, las concentraciones de testosterona libres o biodisponibles disminuyen con el envejecimiento en mayor grado que las concentraciones totales de testosterona. El descenso de la testosterona relacionado con la edad se debe a alteraciones que ocurren en todas las concentraciones del eje hipotálamo hipófisis-testículo: se atenúa la secreción pulsátil de GnRH, la respuesta de LH a GnRH se reduce y se altera la respuesta testicular a la LH. Sin embargo, el aumento gradual de las concentraciones de LH que ocurre con el envejecimiento sugiere que la disfunción del testículo es la principal causa del declive de las concentraciones del andrógeno. Se ha utilizado el término *andropausia* para denotar la disminución de las concentraciones de testosterona relacionada con la edad; este término es equívoco, puesto que no hay un tiempo específico en que disminuyan de manera súbita las concentraciones de testosterona. En la fig. 411-6 se incluye un sistema para valorar el hipogonadismo.

En estudios epidemiológicos, las bajas concentraciones totales y biodisponibles de testosterona se han relacionado con masa muscular reducida en extremidades; fuerza y función física menores referida por el sujeto; mayor cantidad de grasa visceral; resistencia a la insulina, y mayor riesgo de cardiopatía coronaria y muerte, aunque el vínculo es débil. El análisis de signos y síntomas de varones ancianos en el *European Male Aging Study* reveló un vínculo sindrómico de síntomas sexuales con niveles de testosterona totales <320 ng/100 mL y niveles de testosterona libre <64 pg/mL en ancianos residentes en la comunidad. En revisiones sistemáticas de estudios con asignación al azar y testigos, la administración de testosterona en personas de edad avanzada sanas con concentraciones reducidas o normales a bajas de testosterona, se acompañó de incrementos en la masa corporal magra, la fuerza de prensión y la función física referida por los pacientes, en comparación con placebo. El tratamiento con testosterona también indujo una mejoría en la densidad mineral ósea vertebral, pero no femoral. La administración de testosterona en varones mayores con disfunción sexual y concentraciones bajas indudables de la hormona, mejora la libido, pero los efectos de la testosterona en la función eréctil y la respuesta a los inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa han sido inconstantes. No se ha demostrado que la administración de testosterona mejore la depresión, el riesgo de fractura, la función cognitiva o los resultados clínicos en varones mayores. Además, no se han demostrado los riesgos a largo plazo ni los beneficios clínicos del tratamiento con testosterona en personas de edad avanzada en estudios clínicos igualmente poderosos. A pesar de que no se ha demostrado que la testosterona cause cáncer de próstata, existe inquietud en torno a la posibilidad de que el tratamiento con tal hormona induzca la proliferación de cánceres prostáticos subclínicos. La administración de testosterona se acompaña de un mayor riesgo de detectar trastornos prostáticos (fig. 411-7).

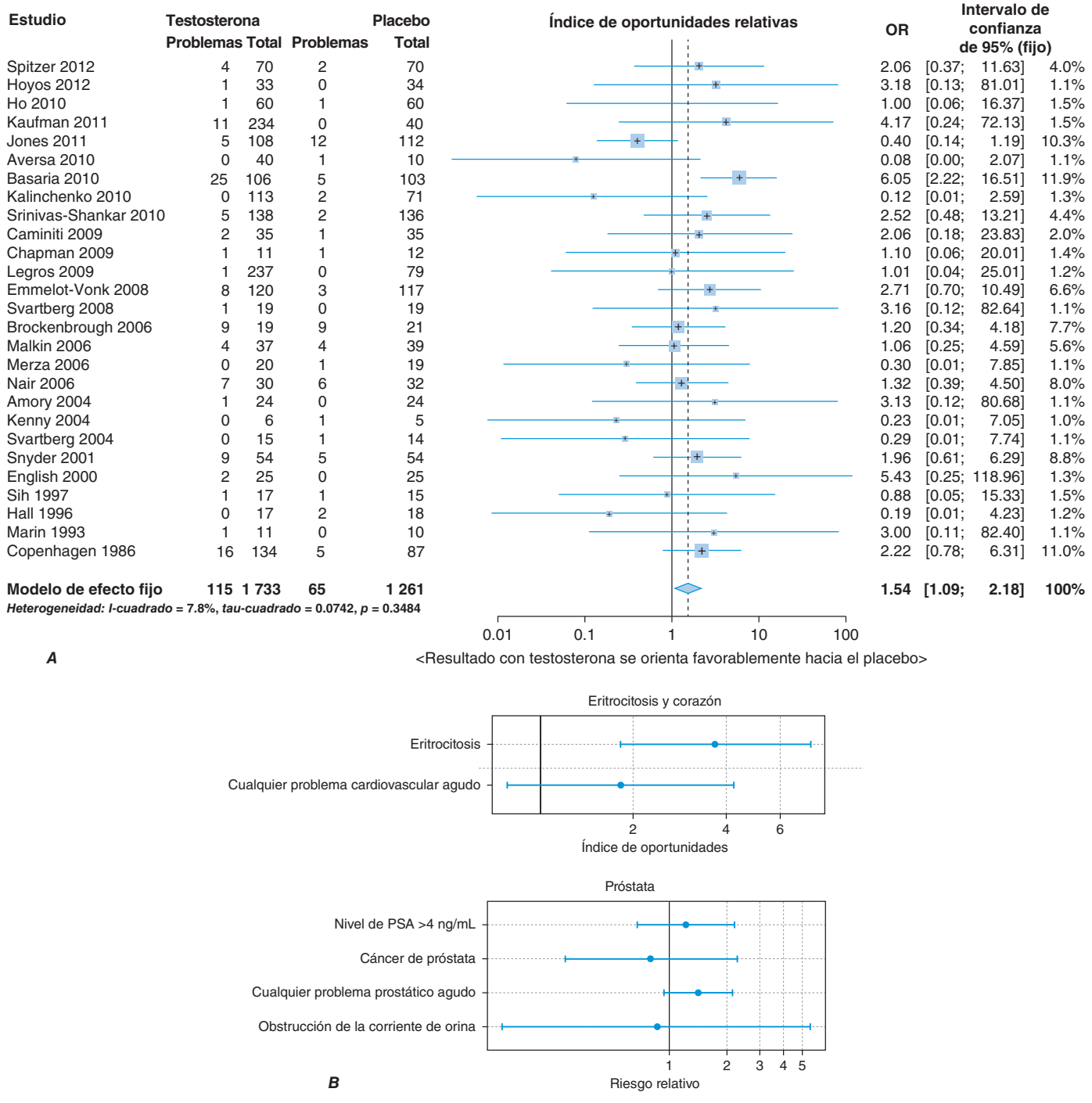


FIGURA 411-7. Metaanálisis de problemas adversos agudos cardiovasculares y prostáticos con la administración de testosterona. ***A.*** Metaanálisis de problemas de origen cardiovascular en investigaciones de testosterona con asignación al azar durante 12 semanas o más. La asignación al azar de testosterona se acompañó de un riesgo significativamente mayor de problemas agudos vinculados con el aparato cardiovascular (razón de probabilidad [OR; *odds ratio*] 1.54). *(Modificado con autorización de L Xu et al.: Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and metaanalysis of placebo-controlled randomized trials BMC Med 11:108, 2013.)* ***B.*** Riego relativo de problemas prostáticos e intervalos de confianza de 95% acompañantes (CI, *confidence intervals*) en un metaanálisis de investigaciones con testosterona hechas con asignación al azar. PSA, antígeno prostatoespecífico. *(Los datos se obtuvieron de un metaanálisis hecho por MM Fernández-Balsells et al.: J Clin Endocrinol Metab 95:2560, 2010 y la figura fue reproducida con autorización de M Spitzer et al.: Nat Rev Endocrinol 9:414, 2013.)*

En un estudio clínico con asignación al azar sobre testosterona en pacientes de edad avanzada con motilidad limitada y otras enfermedades crónicas importantes, como diabetes, cardiopatía, hipertensión e hiperlipidemia, se observó mayor número de episodios cardiovasculares entre los varones que recibieron testosterona en el estudio que en aquellos que utilizaron placebo. Desde entonces, dos grandes análisis retrospectivos de bases de datos de pacientes han señalado una mayor frecuencia de problemas cardiovasculares que incluyen infarto del miocardio, en ancianos con cardiopatía preexistente (fig. 411-7).

No se recomienda la detección abierta de todos los varones de edad avanzada para identificar las concentraciones reducidas de testosterona; la prueba se debe limitar a los sujetos con síntomas o manifestaciones físicas atribuibles a la deficiencia de andrógenos. El tratamiento con testosterona no está indicado en todos los individuos de edad avanzada con concentraciones reducidas de la hormona. En ancianos con síntomas notables de deficiencia androgénica y con valores de testosterona <200 ng/100 mL, se puede considerar la administración de la hormona de forma individualizada y siempre se debe iniciar después de un análisis cuidadoso de los riesgos y los beneficios (véase adelante "Restitución de testosterona").

La morfología testicular, la producción de semen y la fertilidad se mantienen hasta una edad muy avanzada en los varones. Se han expresado preocupaciones en cuanto al incremento vinculado con la edad, en las mu-

taciones de células germinativas y el deterioro de los mecanismos de reparación de DNA, pero no hay pruebas nítidas de que en los espermatozoides de ancianos aumente la frecuencia de aneuploidia cromosómica. Sin embargo, la incidencia de trastornos autosómicos dominantes como acondroplasia, poliposis coli, síndromes de Marfan y de Apert, aumenta en descendientes de varones de edad avanzada, dato compatible con la transmisión de mutaciones esporádicas de mutaciones de aminoácidos. La edad paterna avanzada puede acompañarse de mayores cifras de mutaciones *de novo* que pueden contribuir a un riesgo mayor de enfermedades del desarrollo nervioso como la esquizofrenia y el autismo. Las mutaciones somáticas en células germinativas del varón que intensifican la proliferación de tales células podría culminar en expansión intratesticular de línea clonales mutantes y ello facilitaría la propagación de células germinativas que transportan estas mutaciones patógenas, todo lo cual agravaría el riesgo de mutaciones en la descendencia de padres ancianos (la hipótesis de la "selección de espermatogonias autógena").

ESTUDIO DEL PACIENTE
Deficiencia de andrógenos

El hipogonadismo con frecuencia va precedido de disminución del impulso sexual, frecuencia reducida de relaciones sexuales o incapacidad para mantener erecciones, menor crecimiento de la barba, pérdida de la masa muscular, disminución del tamaño de los testículos y ginecomastia. La disfunción eréctil y la deficiencia de andrógenos son dos trastornos clínicos diferentes que coexisten a veces en varones en la etapa media de la vida y en ancianos. Menos de 10% de los pacientes con disfunción eréctil tiene deficiencia de testosterona; por tal razón, es útil valorar a los pacientes que tienen como cuadro inicial disfunción eréctil, en busca de deficiencia de andrógenos. Excepto cuando se trate de la situación extrema, es difícil diferenciar tales características clínicas de la deficiencia de andrógenos, de los cambios que ocurren con el envejecimiento normal. Aún más, la deficiencia de andrógenos puede surgir de manera gradual. Algunos estudios epidemiológicos como el *Framingham Heart Study*, el *Massachusetts Male Aging Study* o el *Baltimore Longitudinal Study of Aging*, así como el *Study of Osteoporotic Fractures in Men*, han señalado una prevalencia elevada de niveles bajos de testosterona en varones en la etapa media de la vida y en ancianos. La disminución propia del envejecimiento en la testosterona debe diferenciarse del hipogonadismo clásico causado por enfermedades de los testículos, la hipófisis y el hipotálamo.

Cuando los síntomas o las manifestaciones clínicas sugieren posible deficiencia de andrógenos, se inicia la valoración de laboratorio por medio de la medición de testosterona total, de preferencia por las mañanas, mediante una prueba confiable como la LC-MS/MS que se calibre respecto de un parámetro internacional de testosterona (fig. 411-6). Una concentración total de testosterona consistente <300 ng/100 mL, medida con una prueba fiable junto con síntomas es evidencia de deficiencia de testosterona. Una concentración de esta hormona temprano por la mañana >400 ng/100 mL hace poco probable el diagnóstico de deficiencia de andrógenos. En varones con valores de testosterona entre 200 y 400 ng/100 mL, se debe repetir la cuantificación de la concentración total de testosterona, así como la de testosterona libre. En varones de edad avanzada y en pacientes con otros estados clínicos que se acompañan de alteraciones de las concentraciones de SHBG, una cuantificación directa de la concentración de testosterona libre por medio de diálisis de equilibrio es útil para diagnosticar la deficiencia hormonal.

Cuando se haya confirmado la deficiencia de andrógenos por las concentraciones bajas de testosterona, se medirá la LH para clasificar al paciente como portador de hipogonadismo hipergonadotrópico (LH alta) o hipogonadotrópico (LH baja o inapropiadamente normal). Una concentración de LH elevada indica que el trastorno está a nivel testicular. Las causas comunes de insuficiencia testicular primaria incluyen síndrome de Klinefelter, infección por VIH, criptorquidia no corregida, antineoplásicos, radiación, orquiectomía quirúrgica u orquitis infecciosa previa. Si no se conocen las causas de la insuficiencia testicular primaria, se lleva a cabo un cariotipo en los varones con bajas concentraciones de testosterona y valores aumentados de LH para descartar un síndrome de Klinefelter. Los varones que tienen una concentración reducida de testosterona con valores de LH "inapropiadamente normales" o bajos, tienen hipogonadismo hipogonadotrópico y su anomalía radica en el eje hipotálamo-hipófisis. Las causas comunes de hipogonadismo hipogonadotrópico adquirido incluyen lesiones expansivas de la silla turca, hiperprolactinemia, enfermedades crónicas, hemocromatosis, ejercicio excesivo y el uso de esteroides anabólicos/andrógenos, opiáceos, marihuana, glucocorticoides y alcohol.

La cuantificación de la PRL y las MRI de la región hipotalámica-hipofisaria ayudan a descartar la presencia de una lesión ocupativa. Los pacientes en quienes se han descartado causas conocidas de hipogonadismo hipogonadotrópico se clasifican como portadores de IHH. No es raro que en adultos jóvenes se diagnostiquen causas congénitas de hipogonadismo hipogonadotrópico, como el síndrome de Kallmann.

TRATAMIENTO DEFICIENCIA DE ANDRÓGENOS

GONADOTROPINAS

Este tratamiento se utiliza para establecer o restablecer la fertilidad en pacientes con deficiencia de gonadotropinas por cualquier causa. Existen varios preparados de gonadotropinas. La gonadotropina menopáusica humana (hMG, *human menopausal gonadotropin*) (purificada de la orina de posmenopáusicas) contiene 75 UI de FSH y 75 UI de LH en cada vial. La hCG (purificada de orina de embarazadas) tiene poca actividad de FSH y semeja a la LH en su capacidad para estimular la síntesis de testosterona por las células de Leydig. Hoy día, se cuenta con hCG obtenida por medio de ingeniería de DNA recombinante. En virtud del costo de la hMG, el tratamiento se inicia únicamente con hCG y se añade la primera más tarde para favorecer las etapas del desarrollo de la espermátide dependientes de la FSH. En el presente, se cuenta con FSH humana (hFSH, *human* FSH) recombinante y es indistinguible de la hFSH urinaria purificada en cuanto a su actividad biológica y farmacocinética *in vitro* e *in vivo*, aunque la subunidad β madura de la hFSH recombinante tiene siete aminoácidos menos. La hFSH recombinante se comercializa en ampolletas que contienen 75 UI (~7.5 µg de FSH), lo cual constituye >99% de contenido de proteína. Una vez que se restablece la espermatogenia al utilizar el tratamiento con FSH y LH, la hCG por sí sola es suficiente para preservar la espermatogenia.

Se utilizan diversos esquemas terapéuticos, pero 1 000 a 2 000 UI de hCG o LH humana recombinante (rhLH, *recombinant human LH*) administrados por vía intramuscular tres veces a la semana constituyen una dosis inicial razonable. Las concentraciones de testosterona se deben cuantificar seis a ocho semanas más tarde y 48 a 72 h después de la inyección de hCG o rhLH; la dosis de estas últimas se ajusta para alcanzar las concentraciones de testosterona del valor normal medio. Se vigilan los recuentos de espermatozoides cada mes. Puede tardar varios meses el restablecimiento de la espermatogenia; por tanto, es importante advertir a los pacientes sobre la duración y el costo del tratamiento y brindar cálculos conservadores de las tasas de buenos resultados. Si las concentraciones de testosterona se encuentran en el valor medio normal, pero las de espermatozoides son reducidas después de seis meses de tratamiento con hCG sola, se añadirá FSH. Esto se puede efectuar al utilizar hMG, hFSH urinaria altamente purificada o hFSH recombinante. La selección de la dosis de FSH es empírica. Una práctica común estriba en iniciar con 75 UI de FSH tres veces cada semana con las inyecciones de hCG-rhLH. Si el recuento espermático todavía es bajo luego de tres meses de tratamiento combinado, se aumenta la dosis de FSH a 150 UI. En ocasiones, el restablecimiento de la espermatogenia se retrasa ≥18 a 24 meses.

Los dos factores que permiten pronosticar mejor el éxito del tratamiento por medio de gonadotropina en los varones hipogonadotrópicos son el volumen testicular y la edad de inicio. En general, los varones con volúmenes testiculares >8 mL tienen mejor respuesta que aquellos con volúmenes testiculares >4 mL. Los pacientes que se volvieron hipogonadotrópicos después de la pubertad experimentan tasas de éxito más altas en comparación con quienes nunca desarrollaron los cambios pubescentes. La espermatogenia casi siempre se puede reanudar por medio de la administración de hCG sola, con lo cual se obtienen tasas altas de buenos resultados en los varones con inicio pospubescente del hipogonadotropismo. La existencia de una anomalía testicular primaria, como la criptorquidia, reduce la respuesta testicular al tratamiento con gonadotropina. El tratamiento previo con andrógenos no afecta la respuesta subsiguiente a las medidas terapéuticas con gonadotropinas.

SUSTITUCIÓN DE TESTOSTERONA

El tratamiento con andrógenos está indicado para restablecer las concentraciones de testosterona a la normalidad con el propósito de eliminar las manifestaciones de la deficiencia androgénica. La sustitución de testosterona mejora la libido y la actividad sexual global, aumenta la energía, la masa muscular magra y la densidad ósea, y reduce la masa adiposa. Los beneficios del tratamiento de sustitución de testosterona sólo se han demostrado en varones con deficiencia de andrógenos documentada y comprobada por una concentración de dicha hormona menor que el límite inferior normal.

La testosterona está disponible en diversas formulaciones con características farmacocinéticas distintas **(cuadro 411-3)**. La testosterona hace las veces de una prohormona la cual es convertida en 17β-estradiol por la aromatasa y en 5α DHT por la 5α reductasa. Por tanto, al valorar las formulaciones de testosterona, es importante considerar si la formulación utilizada puede lograr las concentraciones fisiológicas

CUADRO 411-3 Farmacología clínica de algunas formulaciones de testosterona

Presentación farmacéutica	Régimen	Características farmacocinéticas	DHT y E_2	Ventajas	Desventajas
Enantato o cipionato de testosterona	150-200 mg IM cada 2 sem o 75-100 mg/sem	Después de una sola inyección, la concentración sérica de T se eleva hasta el límite suprafisiológico, luego desciende de forma gradual hasta el límite hipogonadal al final del intervalo posológico	La concentración de DHT y E2 se eleva de forma directamente proporcional al incremento en la concentración de T; las proporciones entre T:DHT y T:E2 no cambian	Corrige los síntomas de deficiencia androgénica; relativamente barato cuando lo administra el propio paciente; dosis flexible	Necesita inyección IM; concentraciones séricas de T máximas y mínimas
Geles de testosterona tópica y solución axilar de testosterona	Se le distribuye en saquitos, tubos y bombas	En dosis adecuadas estas presentaciones tópicas restauran los niveles séricos de T y E_2 hasta los límites fisiológicos del varón	Los niveles de DHT en suero son mayores y las proporciones de T:DHT son menores en varones hipogonadales tratados con geles transdérmicos, que en varones eugonadales sanos	Corrige los síntomas de deficiencia androgénica y permite flexibilidad de posología, facilidad de aplicación y tolerancia satisfactoria en la piel	Posibilidad de transferencia a una mujer compañera sexual o un niño por contacto directo de una piel con la otra; irritación cutánea en una proporción pequeña de varones tratados; niveles de DHT moderadamente grandes; notable variación interindividual e intraindividual en los niveles de T durante el tratamiento
Parche transdérmico de testosterona	1 o 2 parches, diseñados para administrar 5-10 mg de T/día que se aplican diariamente sobre las áreas en las superficies que no reciben presión	Restablece la concentración sérica de T, DHT y E_2 hasta el límite fisiológico masculino	Las proporciones entre T:DHT y T:E_2 se encuentran en los límites fisiológicos masculinos	Aplicación sencilla; corrige los síntomas de deficiencia androgénica	La concentración sérica de T en algunos varones con deficiencia androgénica no permanece dentro de los límites normales; estos varones necesitan 2 parches diarios; a menudo la piel se irrita en el sitio donde éstos se aplican
Tabletas bucales bioadherentes de testosterona	Tabletas bioadherentes de 30 mg de liberación regulada c/12 h	Se absorbe de la mucosa bucal	Normaliza la concentración sérica de T y DHT en varones con hipogonadismo	Corrige los síntomas de deficiencia androgénica en varones sanos con hipogonadismo	Efectos adversos gingivales en 16% de los varones que reciben tratamiento
Microesferas de testosterona	2-6 microesferas que se introducen por vía SC; la dosis y el esquema varían según la presentación	La T sérica alcanza su punto máximo al mes y luego permanece en límites normales durante 3-6 meses, según sea la formulación	Las proporciones entre T:DHT y T:E_2 no cambian	Corrige los síntomas de deficiencia de andrógenos	Es necesario realizar una incisión quirúrgica para introducirlas; algunas microesferas se eliminan de manera espontánea
17α-metil testosterona	Este compuesto 17α-alquilado *no* se utiliza por posibilidad de efectos hepatotóxicos	Activa al ingerirse			Las respuestas clínicas son variables; posibilidad de efectos hepatotóxicos; no se utiliza para el tratamiento de deficiencia androgénica
Undecanoato de testosterona oral[a]	40-80 mg VO c/12 h o c/8 h con los alimentos	Cuando se administra en ácido oleico, el undecanoato de T se absorbe por los linfáticos, desviándose del sistema porta; variaciones considerables en el mismo individuo en días distintos y entre individuos	Proporción elevada entre DHT y T	Cómoda porque puede ingerirse	No ha sido aprobado en Estados Unidos; respuestas clínicas variables, concentración sérica de T variable, proporción elevada entre DHT:T
Undecanoato oleoso de testosterona inyectable y de acción prolongada[a]	Régimen europeo 1 000 mg IM seguidos de 1 000 mg a las 6 sem y 1 000 mg c/10-14 sem	Cuando se administra a una dosis de 750-1 000 mg IM, la concentración sérica de T se mantiene en los límites normales en la mayoría de los varones tratados	La concentración de DHT y E_2 aumenta de forma directamente proporcional al incremento de T; las proporciones entre T:DHT y T:E_2 no cambian	Corrige los síntomas de deficiencia de andrógenos; la administración es poco frecuente	Requiere de la inyección IM de un volumen grande (4 mL); en un pequeño número de varones se ha observado tos inmediatamente después de la inyección
Parche no adhesivo tipo matriz de testosterona[a]	Parches de 2 × 60 cm^2 que liberan casi 4.8 mg de T/día	Restablece la concentración sérica de T, DHT y E_2 hasta los límites fisiológicos	Las proporciones entre T:DHT y T:E_2 permanecen en límites fisiológicos	Dura 2 días	Cierta irritación cutánea

[a] Estas formulaciones no han sido aprobadas para su aplicación clínica en Estados Unidos, pero existen fuera de ese país; los médicos que ejercen en las naciones donde se cuenta con estas formulaciones deben seguir los regímenes aprobados.

Abreviaturas: DHT, dihidrotestosterona; E_2, estradiol; T, testosterona; IM, intramuscular; SC, subcutánea.

de estradiol y de DHT, además de las concentraciones normales de testosterona. Si bien las concentraciones de testosterona en el extremo inferior normal en el varón pueden restablecer el desempeño sexual, no está claro si las concentraciones de testosterona bajas a normales pueden mantener la densidad mineral ósea y la masa muscular. La recomendación actual estriba en restablecer las concentraciones de testosterona al valor medio normal.

Derivados de testosterona VO La testosterona se absorbe bien después de ingerirla, pero se degrada rápidamente durante el primer paso a través del hígado. Por tanto, es imposible alcanzar concentraciones sanguíneas sostenidas de testosterona después de ingerir la testosterona cristalina. Los derivados 17α-alquilados de testosterona (p. ej., 17α-metiltestosterona, oxandrolona, fluoximesterona) son relativamente resistentes a la degradación hepática y se pueden administrar por vía oral; sin embargo, en virtud del potencial de hepatotoxicosis, que se manifiesta por ictericia colestásica, peliosis y hepatoma, no se utilizan estas formulaciones para la reposición de testosterona. El angioedema hereditario por deficiencia de esterasa de C1 es la única excepción a esta recomendación general; en este trastorno, los andrógenos 17α-alquilados que pueden ingerirse son eficaces por cuanto estimulan la síntesis hepática del inhibidor de la esterasa de C1.

Testosterona inyectable La esterificación de la testosterona en la posición 17β-hidroxi vuelve hidrófoba a la molécula y prolonga la duración de su actividad, que se explica por la liberación lenta del éster de testosterona desde un depósito oleoso situado en el músculo. Cuanto más larga sea la cadena lateral, tanto mayor será la hidrofobia del éster y tanto más prolongada la acción. Por tanto, el enantato de testosterona y el cipionato de testosterona, que tienen cadenas laterales más largas, se caracterizan por acciones más prolongadas que el propionato de testosterona. Después de las primeras 24 h de la administración intramuscular de 200 mg de enantato o cipionato de testosterona, las concentraciones de esta hormona aumentan hacia el valor normal alto o suprafisiológico y luego declinan de modo gradual hacia el valor hipogonadal en las siguientes dos semanas. Por consiguiente, un régimen bimensual de enantato o cipionato de testosterona produce puntos máximos y mínimos de las concentraciones de testosterona que conllevan cambios en el estado de ánimo, el deseo sexual y el grado de energía de un paciente. La cinética del enantato y el cipionato de testosterona son similares. Las concentraciones de estradiol y DHT son normales cuando la sustitución de testosterona es fisiológica.

Parche transdérmico de testosterona Cuando el parche no genital de testosterona se aplica en dosis apropiadas, puede normalizar las concentraciones de testosterona, DHT y estradiol entre 4 y 12 h después de la aplicación. La función sexual y una sensación de bienestar se restablecen en los varones con deficiencia de andrógenos tratados con el parche no genital. Un parche de 5 mg quizá no baste para aumentar la testosterona hacia el valor medio normal masculino en todos los individuos hipogonadales; algunos pacientes tal vez requieran la administración diaria de dos parches de 5 mg para obtener las concentraciones de testosterona planteadas como objetivo. El uso de parches no genitales se puede acompañar de irritación cutánea en algunas personas.

Gel de testosterona Algunos geles de testosterona transdérmicos (como Androgel, Testim, Fortesta y Axiron), aplicados en la piel en dosis adecuadas (cuadro 411-3) conservan las concentraciones de testosterona totales y libres dentro de límites normales en varones hipogonadales. Las recomendaciones actuales comienzan con una dosis inicial aprobada de la FDA y su ajuste con base en los niveles de testosterona. Las ventajas del gel de testosterona radican en su facilidad de uso, su invisibilidad después de la aplicación y su flexibilidad de dosificación. Un problema importante es el potencial de la transferencia inadvertida del gel a una pareja sexual o a los niños que mantengan un contacto cercano con el paciente. La relación de las concentraciones de DHT/testosterona es más elevada en los varones tratados con gel de testosterona. Asimismo, se observa notable variación intraindividual e interindividual en los niveles de testosterona sérica en varones tratados con gel transdérmico, a causa de variaciones en la absorción a través de la piel y la eliminación de testosterona desde el plasma. Por tal razón es necesaria la medición seriada de las concentraciones séricas de testosterona y hacer múltiples ajustes de dosis para alcanzar los niveles de la hormona y conservarlos dentro de límites prefijados.

Testosterona adhesiva bucal En fecha reciente se aprobó el uso de una tableta de testosterona bucal que al adherirse a la mucosa de la boca, libera testosterona lentamente conforme se disuelve. Después de aplicar cada 12 h una tableta de 30 mg, la concentración sérica de esta hormona se mantiene dentro de los límites normales en la mayoría de los varones con hipogonadismo que reciben tratamiento. Algunos de sus efectos adversos son úlceras bucales y trastornos gingivales en unos cuantos individuos. No se han estudiado de manera detallada los efectos de los alimentos y el cepillado sobre la absorción.

También hay implantes de testosterona cristalina que se introducen en el tejido subcutáneo por medio de un trócar a través de una pequeña incisión cutánea. La testosterona es liberada por erosión de la superficie del implante y se absorbe hacia la circulación general. Con dos a seis implantes de 200 mg es posible conservar dicha hormona dentro de los límites normales medios o altos durante seis meses. Algunos inconvenientes potenciales son la incisión cutánea para introducir el implante y extirparlo, la eliminación espontánea y la fibrosis en el sitio donde éste se coloca.

Formulaciones de testosterona no disponibles en Estados Unidos El undecanoato de testosterona, cuando se ingiere con ácido oleico, se absorbe preferentemente a través de los vasos linfáticos hacia la circulación sistémica y se evita la degradación de primer paso en el hígado. Es típico que se ingieran dosis de 40 a 80 mg, dos o tres veces al día. Sin embargo, las respuestas clínicas son variables y subóptimas. Las relaciones de las concentraciones de DHT/testosterona son más elevadas en los varones hipogonadales tratados con undecanoato de testosterona ingerido, en comparación con los varones eugonadales.

Después de la impregnación inicial, cuando el undecanoato de testosterona de acción prolongada en aceite se aplica por vía intramuscular cada 12 semanas, se mantienen las concentraciones séricas de testosterona, estradiol y DHT en los límites normales masculinos y suprime los síntomas de deficiencia androgénica en la mayoría de los pacientes tratados. Sin embargo, el volumen relativamente grande de la inyección (4 mL) es una desventaja relativa.

Nuevas formulaciones de andrógenos Se están creando diversas formulaciones de andrógenos con mejores características farmacocinéticas o con una actividad más selectiva. El éster de acción prolongada, el undecanoato de testosterona, al inyectarse por vía intramuscular, puede conservar las concentraciones de testosterona en la circulación en los límites masculinos de siete a 12 semanas. Los estudios clínicos iniciales han demostrado la factibilidad de administrar testosterona por vía sublingual o por VO. La 7α-metil-19-nortestosterona es un andrógeno que no puede experimentar reducción 5α; por tanto, en comparación con la testosterona, tiene una actividad agonista en el músculo y de supresión de gonadotropina relativamente mayores, pero menor actividad sobre la próstata.

Los moduladores selectivos de AR (SARM, *selective AR modulators*) constituyen una clase de ligandos de AR que se unen a AR y presentan acciones histoselectivas. Diversos SARM no esteroideos que actúan como agonistas totales en músculos y huesos y que no afectan la próstata en grado variable, han llegado a la fase avanzada de estudios [3] en humanos.

Los SARM no esteroideos no sirven como sustratos para la 5α reductasa ni la CYP19 aromatasa. La unión del SARM con el AR induce cambios específicos en la conformación de la proteína del AR, que de esta manera modula las interacciones proteínicas entre el AR y sus correguladores, lo cual tiene como resultado la regulación específica de la expresión génica.

Usos farmacológicos de los andrógenos Los andrógenos y los SARM están en estudio como tratamiento anabólico para las limitaciones funcionales relacionadas con el envejecimiento y la enfermedad crónica. La complementación con testosterona aumenta la masa muscular esquelética, la fuerza voluntaria máxima y el poder muscular en los varones sanos, en aquellos con hipogonadismo, en personas de edad avanzada con concentraciones bajas de testosterona, varones infectados con VIH que perdieron peso y en varones que reciben glucocorticoides. Estos efectos anabólicos de la testosterona se relacionan con la dosis y las concentraciones circulantes de la hormona. Las revisiones sistemáticas confirman que el tratamiento con testosterona de los varones infectados con VIH y pérdida de peso obtiene mejoría en el peso corporal, masa corporal magra, fuerza muscular y depresión, lo cual hace recomendable a la testosterona como tratamiento adjunto en varones infectados con VIH que presentan reducción de peso inexplicable y que tienen concentraciones bajas de testosterona. De igual manera, en sujetos tratados con glucocorticoides se debe considerar el uso de testosterona a fin de mantener la masa y la fuerza musculares, así como la densidad mineral ósea. En los individuos de edad avanzada

con limitaciones funcionales, no se sabe si el tratamiento con testosterona es seguro y eficaz en cuanto a mejorar la función física, la vitalidad y la calidad de vida relacionada con la salud, así como para disminuir la inestabilidad. Las preocupaciones sobre los efectos adversos de la testosterona en los fenómenos cardiovasculares y prostáticos han fomentado el perfeccionamiento de los SARM con efecto anabólico preferencial y que no influyan en la próstata.

La administración de testosterona induce hipertrofia de las fibras tipos 1 y 2 y aumenta las células satélite (células madre musculares), así como el número de núcleos musculares. Los andrógenos promueven la diferenciación de células mesenquimatosas madre totipotenciales en el linaje miógeno e inhiben su diferenciación hacia el linaje adipógeno. Es probable que la testosterona tenga efectos adicionales en la replicación de células satélite y la síntesis de proteínas musculares, lo cual podría contribuir al aumento de la masa muscular.

Otras indicaciones para tratamiento con andrógenos se enfocan en pacientes con anemia tras la insuficiencia de médula ósea (indicación casi única de la eritropoyetina) y para angioedema hereditario.

Anticoncepción hormonal masculina basada en la administración de testosterona e inhibidores de la gonadotropina combinados Las dosis de testosterona mayores a las fisiológicas (200 mg de enantato de testosterona cada semana) actúan por medio de supresión de la secreción de LH y FSH e inducen azoospermia en 50% de los varones caucásicos y en >95% de los asiáticos. Los estudios clínicos multicéntricos patrocinados por la OMS han demostrado que un método anticonceptivo eficaz es la supresión de la espermatogénesis hasta producir azoospermia u oligospermia pronunciada (<3 millones/mL) al administrar enantato de testosterona a los varones. Debido a la preocupación por los efectos adversos a largo plazo de las dosis suprafisiológicas de testosterona, se investigan más esquemas que combinan otros inhibidores de gonadotropina, como antagonistas de la GnRH y progestinas, con dosis sustitutivas de testosterona. La ingestión diaria de etonogestrel combinado con decanoato de testosterona intramuscular cada cuatro a seis semanas induce azoospermia u oligospermia marcada (densidad espermática <1 millón/mL) en 99% de los varones tratados en un periodo de un año. El régimen se relacionó con aumento de peso, disminución del volumen testicular y descenso en la concentración plasmática del colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL, *high-density lipoprotein*); no se ha demostrado la seguridad a largo plazo. Algunos SARM que son inhibidores más potentes de las gonadotropinas que la testosterona y que no tienen efecto en la próstata, parecen prometedores por su potencial anticonceptivo.

Regímenes recomendados para sustitución androgénica Los ésteres de testosterona se administran cada semana en dosis de 75 a 100 mg por vía intramuscular o 150 a 200 mg cada dos semanas. Se pueden aplicar uno o dos parches no genitales con 5 mg de testosterona todos los días en la espalda, el muslo o la extremidad superior, lejos de áreas de presión. Por lo general, el gel de testosterona se aplica sobre una región de piel cubierta, en dosis inicial que varía con la formulación; los pacientes se deben lavar las manos después de aplicar el gel. Las tabletas bioadhesivas bucales de testosterona en dosis de 30 mg casi siempre se aplican dos veces al día sobre la mucosa bucal.

Establecimiento de la eficacia del tratamiento sustitutivo de testosterona Debido a que no se cuenta con un marcador de la acción de los andrógenos que sea de utilidad clínica, el restablecimiento de las concentraciones de testosterona en el rango medio normal sigue siendo la meta del tratamiento. Las determinaciones de LH y de FSH no son útiles para valorar lo apropiado de la sustitución de testosterona. Esta última se debe medir tres meses después de comenzar el tratamiento para valorar su utilidad. Las variaciones interindividuales en la concentración sérica de testosterona son considerables, en especial con los geles transdérmicos, supuestamente por diferencias genéticas en la eliminación de la testosterona. En aquellos pacientes que son tratados con enantato o cipionato de dicha hormona, las concentraciones de ésta deben ascender a 350 a 600 ng/100 mL tras una semana de la inyección. Si las concentraciones de testosterona están fuera de estos límites, se ajusta la dosis o en el intervalo entre las inyecciones. En los varones que reciben tratamiento con parche transdérmico, gel o testosterona por VO, las concentraciones de testosterona se encontrarán en el límite medio-normal (500 a 700 ng/100 mL) 4 a 12 h después de la aplicación. Si las concentraciones de testosterona están fuera de este valor, se ajusta la dosis. A menudo se necesitan múltiples titulaciones para obtener los niveles de testosterona dentro de los límites terapéuticos buscados.

El restablecimiento del desempeño sexual, las características sexuales secundarias y el grado de energía, así como una sensación de bienestar son objetivos importantes del tratamiento sustitutivo de testosterona. También se le preguntará al paciente sobre el deseo y la actividad sexual, la presentación de erecciones temprano por la mañana y si tiene la capacidad para lograr y mantener las erecciones que son adecuadas para el coito. Algunos varones con hipogonadismo siguen quejándose de disfunción sexual aún después del tratamiento con testosterona; estas personas se benefician de la asesoría. El crecimiento del vello por la sustitución de andrógenos es variable y depende de factores étnicos. Los varones con hipogonadismo, con inicio de la deficiencia de andrógenos antes de la pubertad y que comienzan el tratamiento con testosterona a finales de sus años 20 o 30, encuentran difícil ajustarse a su sexualidad diferente y se benefician con la asesoría. Si el paciente tiene una pareja sexual, ésta se debe incluir en la asesoría, debido a los cambios físicos y sexuales notables que ocurren tras el tratamiento con andrógenos.

Contraindicaciones para la administración de andrógenos La utilización de testosterona está contraindicada en varones con antecedente de cáncer prostático o mamario **(cuadro 411-4)**. No se debe administrar tratamiento con testosterona sin realizar otros estudios urológicos en varones con un nódulo prostático palpable, próstata endurecida o antígeno prostático específico >3 o 4 ng/mL en varones con riesgo de padecer cáncer prostático, como sujetos de raza negra afroamericanos o individuos con parientes en primer grado con cáncer prostático o síntomas urinarios pronunciados (calificación de los síntomas urinarios según la *American Urological Association* >19). Tampoco se debe administrar sustitución con testosterona en varones con un hematocrito inicial ≥50%, apnea obstructiva del sueño sin tratamiento, insuficiencia cardiaca congestiva descontrolada o mal regulada, o infarto del miocardio, apoplejía o síndrome coronario agudo en los seis meses previos.

Vigilancia de experiencias adversas potenciales La eficacia clínica y la seguridad del tratamiento sustitutivo con testosterona se deben valorar tres y seis meses después de iniciar la administración y luego cada año **(cuadro 411-5)**. Los efectos adversos potenciales incluyen acné, piel grasosa, eritrocitosis, sensibilidad y crecimiento mamario, edema de las piernas, inducción y exacerbación de la apnea obstructiva durante el sueño y aumento en el riesgo de detectar anomalías prostáticas. Además, puede haber efectos adversos específicos de la formulación, como irritación cutánea con el parche transdérmico; riesgo de transferencia a una pareja sexual cuando se usa gel de testosterona o dolor y fluctuación anímica con los ésteres de testosterona inyectables. Los ancianos con cardiopatía preexistente pueden estar expuestos a un mayor riesgo de presentar problemas cardiovasculares agudos después de comenzar a recibir testosterona.

CONCENTRACIONES DE HEMOGLOBINA La administración de testosterona a varones con deficiencia de andrógenos se acompaña de incremento de casi 3% de la hemoglobina por incremento de la eritropoyesis, supresión de la hepcidina y mayor disponibilidad de hierro para la eritropoyesis.

CUADRO 411-4 Situaciones en las que la administración de testosterona se relaciona con resultados adversos

Situaciones en las que la administración de testosterona se relaciona con un riesgo muy alto de resultados adversos
Cáncer prostático metastático
Cáncer mamario
Situaciones en las que la administración de testosterona se relaciona con un riesgo moderado a elevado de resultados adversos
Nódulo o induración prostáticos no diagnosticados
PSA >4 ng/mL (>3 ng/mL) en individuos con riesgo elevado de padecer cáncer de próstata, como afroamericanos y varones con un pariente en primer grado con cáncer prostático
Eritrocitosis (hematocrito >50%)
Síntomas intensos de vías urinarias inferiores relacionados con hipertrofia prostática benigna; según la calificación, >19 de la *American Urological Association*/calificación internacional de síntomas prostáticos
Insuficiencia cardiaca congestiva grave inestable
Infarto del miocardio, apoplejía o síndrome coronario agudo en los 6 meses previos

Abreviaturas: PSA, antígeno prostático específico.

Fuente: Con autorización de Endocrine Society Guideline for Testosterone Therapy of Androgen Deficiency Syndromes in Men (S Bhasin *et al.*: J Clin Endocrinol Metab 95:2536,2010).

CUADRO 411-5 Vigilancia de los varones que reciben tratamiento con testosterona

1. Valorar al paciente 3 a 6 meses después de iniciar el tratamiento y luego cada año para saber si los síntomas respondieron al tratamiento y si el enfermo presenta algún efecto adverso.
2. Vigilar las concentraciones de testosterona 3-6 meses después de iniciar el tratamiento:
   - Las medidas terapéuticas se deben enfocar en el aumento de la testosterona hasta el límite medio normal.
     - Enantato o cipionato de testosterona inyectable: medir las concentraciones séricas de testosterona en el punto intermedio entre inyecciones. Si la testosterona es >700 ng/100 mL (24.5 nmol/L) o >400 ng/100 mL (14.1 nmol/L), ajustar la dosis o la frecuencia.
     - Parche transdérmico: valorar las concentraciones de testosterona 3-12 h después de la aplicación del parche; ajustar la dosis para obtener concentraciones de testosterona en el límite medio normal.
     - Tableta bioadhesiva bucal de testosterona: valorar las concentraciones justo antes o después de la aplicación de un sistema nuevo.
     - Gel y solución transdérmicos: medir la concentración de testosterona 2-8 h después que el paciente haya recibido el tratamiento al menos por 2 semanas; ajustar la dosis para obtener concentraciones séricas en el límite medio normal.
     - Microesferas de testosterona: se mide la concentración de testosterona al final del intervalo de las dosis. El número de microesferas o dicho intervalo o ambos se ajustan hasta conseguir una concentración sérica normal de testosterona.
     - Undecanoato de testosterona ingerible:[a] vigilar las concentraciones séricas de testosterona 3-5 h después de la ingestión.
     - Undecanoato de testosterona inyectable: medir la concentración sérica de testosterona justo antes de cada inyección subsiguiente y ajustar el intervalo de administración para conservar la concentración hormonal en el límite medio normal.
3. Revisar el hematocrito en la valoración inicial, a los 3-6 meses y luego cada año. Si el hematocrito es >54%, suspender el tratamiento hasta que disminuya a un nivel seguro; valorar al paciente para detectar hipoxia y apnea durante el sueño; reiniciar el tratamiento con una dosis más baja.
4. Cuantificar la densidad mineral ósea de la columna lumbar o el cuello femoral o ambos después de 1-2 años de tratamiento con testosterona en varones con hipogonadismo y osteoporosis o con una fractura por un traumatismo leve, de acuerdo con los estándares de atención regional.
5. En varones ≥40 años de edad con PSA basal >0.6 ng/mL, realizar exploración digital del recto y cuantificar la concentración de PSA antes de iniciar el tratamiento, a los 3-6 meses y luego de acuerdo con los lineamientos para detección de cáncer prostático según la edad y la raza del paciente.
6. Solicitar consulta urológica en caso de:
   - Aumento en la concentración sérica de PSA >1.4 ng/mL en cualquier periodo de 12 meses durante el tratamiento con testosterona.
   - Incremento de PSA a una velocidad >0.4 ng/mL por año con la concentración de PSA 6 meses después del inicio de la testosterona como referencia (sólo aplicable si se tienen datos de PSA para un periodo >2 años).
   - Detección de alguna anomalía prostática en la exploración digital del recto.
   - Una AUA/IPSS >19.
7. Valorar los efectos adversos específicos para cada formulación en cada visita:
   - Tabletas bucales de testosterona. Preguntar sobre alteraciones en el gusto, explorar las encías y la mucosa bucal en busca de irritación.
   - Ésteres de testosterona inyectables (enantato, cipionato y undecanoato). Preguntar sobre fluctuaciones anímicas o en la libido y, rara vez, tos tras la inyección.
   - Parches de testosterona. Buscar irritación cutánea en el sitio de aplicación.
   - Gel de testosterona. Recomendar a los pacientes cubrir los sitios de aplicación con una camisa, además de lavar la piel con agua y jabón antes de tener contacto cutáneo directo con alguien, ya que las jaleas de testosterona pueden dejar un residuo en la piel sensible de transferir a una mujer o un niño que quizá se encuentren en contacto muy cercano. Las concentraciones séricas de testosterona se mantienen cuando el sitio de administración se lava 4-6 h después de aplicar la jalea de testosterona.
   - Microesferas de testosterona: buscar signos de infección, fibrosis o expulsión de las microesferas.

[a] No aprobado para empleo en seres humanos en Estados Unidos.

Abreviaturas: AUA/IPSS, American Urological Association/International Prostate Symptom Score; PSA, antígeno prostatoespecífico.

Fuente: Reproducido con autorización de *Endocrine Society Guideline for Testosterone Therapy of Androgen Deficiency Syndromes in Adult Men*. (S Bhasin *et al.*: J Clin Endrocrinol Metab 95:2536, 2010.)

El grado con que aumenta la hemoglobina durante el tratamiento con testosterona es mayor en varones mayores en comparación con los jóvenes, así como en los varones con apnea del sueño, antecedente de tabaquismo intenso o enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La frecuencia de eritrocitosis es mayor en varones con hipogonadismo que reciben ésteres inyectables de testosterona que en aquellos tratados con formulaciones transdérmicas, supuestamente debido a que se administra una dosis mayor de testosterona con los regímenes típicos de ésteres de testosterona. El efecto adverso más frecuente en los estudios clínicos de testosterona entre varones maduros y de edad avanzada es la eritrocitosis, que además constituye la causa más frecuente para abandonar el tratamiento en estos pacientes. Cuando el hematocrito se eleva a >54%, se recomienda suspender el tratamiento con testosterona hasta que descienda a <50%. Una vez que se valora al enfermo en busca de hipoxia y apnea del sueño, es posible reanudar las medidas terapéuticas con testosterona a una dosis menor.

PRÓSTATA Y CONCENTRACIONES DE PSA EN SUERO El tratamiento sustitutivo de testosterona aumenta el volumen de la próstata al tamaño observado en testigos de edad equiparable, pero no debe aumentar el volumen de la próstata más allá de lo esperado para la edad. No hay evidencia de que la sustitución de testosterona produzca cáncer prostático. Sin embargo, la administración de andrógenos puede exacerbar un cáncer prostático preexistente. Muchos varones de edad avanzada albergan focos microscópicos de cáncer en la próstata. No se sabe si el uso de testosterona a largo plazo induce el crecimiento de estos focos microscópicos y su transformación en cánceres de alcance clínico.

Las concentraciones de antígeno prostático específico (PSA, *prostate-specific antigen*) son más bajas en varones con deficiencia de testosterona y se normalizan después de la reposición de la misma. Hay una considerable variabilidad entre prueba y repetición de prueba en las determinaciones de PSA. Los incrementos del PSA después de administrar testosterona complementaria en varones con deficiencia androgénica, son por lo general <0.5 ng/mL y rara vez se observan incrementos >1.0 ng/mL a lo largo de tres a seis meses. El intervalo de confianza de 90% para el cambio en el valor del PSA en varones con hipertrofia prostática benigna que se mide a intervalos de tres a seis meses es 1.4 ng/mL. Por tanto, el grupo de expertos de la *Endocrine Society,* sugiere que cuando el PSA se eleva a >1.4 ng/mL en un año después de iniciado el tratamiento con testosterona, luego de confirmarse, obliga a realizar una valoración urológica. El criterio de velocidad en el cambio del PSA se puede utilizar en pacientes con determinaciones secuenciales de antígeno prostático específico por más de dos años, de modo que un cambio >0.40 ng/mL/año merece un estudio urológico más estricto.

RIESGO CARDIOVASCULAR En los estudios epidemiológicos, la concentración de testosterona es inversamente proporcional al riesgo de padecer diabetes mellitus, cardiopatía y mortalidad tanto por todas las causas como por orígenes cardiovasculares. Un estudio reciente sobre testosterona en varones de edad avanzada con limitación por enfermedad, se interrumpió antes de tiempo por la gran frecuencia de episodios cardiovasculares en el grupo que recibió testosterona en comparación con el que recibió placebo. Los metaanálisis de los estudios clínicos sobre testosterona han encontrado un incremento importante en las cifras de episodios cardiovasculares agudos en ancianos que reciben testosterona. Entre las deducciones a partir de problemas adversos detectados en investigaciones previas, incluidos en esos metaanálisis, estuvieron la identificación inadecuada, el número pequeño de problemas agudos, la heterogeneidad de las poblaciones en estudio y el corto número de participantes. En dos análisis retrospectivos también se observó una mayor frecuencia de

problemas cardiovasculares agudos vinculados con la administración de testosterona en ancianos que tuvieron de antemano una cardiopatía. Son escasos los análisis retrospectivos de bases de datos, por su incapacidad inherente para verificar la indicación para el tratamiento, los diagnósticos u otra información cuantitativa importante y con facilidad causan desorientación proveniente de otros factores.

Se necesitan estudios prospectivos igualmente poderosos para establecer el efecto de la sustitución con testosterona sobre el riesgo cardiovascular.

Abuso de andrógenos en atletas y fisicoculturistas recreativos El uso ilícito de esteroides anabólicos androgénicos (AAS, *androgenic anabolic steroids*) para aumentar el rendimiento atlético salió a la luz en el decenio de 1950 entre levantadores de pesas y se extendió rápidamente hacia otros deportes, deportistas tanto profesionales como aficionados y fisicoculturistas recreativos. A principios del decenio de 1980, el uso de AAS se extendió más allá de la comunidad deportiva hasta la población general y hoy día quizá cerca de 3 millones de estadounidenses, principalmente varones, utilizan estos compuestos. Muchos usuarios de AAS no son deportistas sino fisicoculturistas no profesionales que utilizan los medicamentos para que sus músculos sean más estéticos y voluminosos. Los AAS más usuales incluyen ésteres de testosterona, nandrolona, estanozolol, metandienona y metenolol. Por lo general, los atletas usan dosis cada vez más altas de esteroides en una práctica conocida como "apilamiento".

Aún no se conocen bien los efectos adversos del abuso prolongado de los AAS. La mayor parte de la información sobre tales efectos proviene de publicaciones de casos, investigaciones clínicas no comparativas o estudios clínicos en los que se utilizan dosis de sustitución de testosterona. La información sobre los efectos adversos proveniente de investigaciones clínicas con dosis fisiológicas de sustitución de dicha hormona ha sido extrapolada de manera injustificada a usuarios de AAS que se administran una dosis entre 10 y 100 veces mayor que la de la sustitución de testosterona a lo largo de varios años y para apoyar que estas sustancias son inocuas. Una fracción considerable de usuarios de andrógenos también utiliza otros compuestos que supuestamente ayudan a formar músculo o a mejorar el rendimiento, como hormona del crecimiento; fármacos que estimulan la eritropoyesis; insulina y estimulantes del tipo de la anfetamina, el clembuterol, la cocaína, la efedrina y la tiroxina, así como fármacos que quizá reducen los efectos adversos, como hCG, inhibidores de la aromatasa y antagonistas de los estrógenos. Los varones que abusan de los andrógenos tienen más probabilidades de tomar otras conductas de alto riesgo que los no usuarios. Tal vez los efectos adversos de los AAS se deben a los AAS mismos, al uso simultáneo de otros fármacos, las conductas de alto riesgo y ciertas características del hospedador que aumentan su predisposición a utilizar AAS y realizar otras actividades de alto riesgo.

Las altas tasas de mortalidad y morbilidad que se observan en los usuarios de AAS son alarmantes. En un estudio finlandés, se observó un riesgo de muerte 4.6 veces mayor entre los levantadores de pesas de alto rendimiento que entre otros varones de la misma edad en la población general. Algunas causas de muerte entre dichos levantadores fueron suicidios, infarto del miocardio, coma hepático y linfoma no Hodgkin. Una revisión retrospectiva de expedientes de enfermos en Suecia también encontró una tasa de mortalidad mayor entre los consumidores de AAS que entre quienes no los usan. Thiblin *et al*., observaron que 32% de fallecimientos en usuarios de AAS fueron de tipo suicida; 26%, homicida y 35% accidental. La mediana de la fecha de muerte en usuarios de AAS (24 años) es más baja que la que corresponde a usuarios de heroína o anfetamina.

Las publicaciones numerosas sobre muerte cardiaca entre los jóvenes que consumen AAS despiertan preocupación sobre los efectos adversos cardiovasculares de estos fármacos. Las dosis elevadas de AAS inducen dislipidemia proaterógena, aumentan el riesgo de trombosis por sus efectos sobre los factores de la coagulación y las plaquetas e inducen vasoespasmo por sus acciones sobre el óxido nítrico vascular.

Las dosis de sustitución de testosterona, cuando se administran por vía parenteral, reducen muy poco el colesterol de HDL y casi no tienen efectos sobre el colesterol total, las lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low-density lipoprotein*) y los triglicéridos. Por el contrario, las dosis suprafisiológicas de testosterona y los AAS no aromatizables 17α-alilados y administrados por vía oral se acompañan de una reducción pronunciada de las lipoproteínas HDL y un aumento del colesterol de LDL.

Estudios recientes en usuarios de AAS, con empleo de imágenes Doppler titulares y de esfuerzo con MRI, señalaron disfunción diastólica y sistólica que incluyeron velocidades tisulares protodiastólica y telediastólica menores, disminución de la razón E/A y menor presión sistólica máxima en usuarios de AAS, que en los que no usaron tales productos. Los deportistas de resistencia que utilizan AAS a menudo tienen intervalos QT cortos, pero una mayor dispersión de QT que pudiera predisponerlos a arritmias ventriculares. AAS a largo plazo puede vincularse con hipertrofia y fibrosis del miocardio. Se demostró que el tejido miocárdico de fisicoculturistas de alto rendimiento que usaban AAS estaba infiltrado de tejido fibroso y gotitas de grasa. La detección de AR en miocardiocitos sugiere que AAS pudieran tener efecto tóxico directo en dichas células.

El uso prolongado de AAS suprime la secreción de LH y FSH e inhibe la producción endógena de testosterona y la espermatogénesis. Los varones que han utilizado AAS por unos cuantos meses padecen supresión del eje hipotálamo-hipófisis-testículo (HPT, *hypothalamic-pituitary-testicular*) una vez que suspenden el AAS y, en ocasiones, esto se acompaña de disfunción sexual, infertilidad y depresión; en algunos usuarios de AAS, la supresión de HPT es >1 año y, en pocos individuos, la recuperación completa quizá nunca ocurra. Los síntomas por deficiencia de andrógenos que genera la abstinencia por andrógenos provoca que algunos varones utilicen AAS de forma prolongada, lo cual da lugar a adicción a los mismos. Hasta 30% de los consumidores de AAS sufre síndrome de adicción a los AAS que se caracteriza por el uso prolongado de los mismos, no obstante sus efectos médicos y psiquiátricos nocivos. Las dosis suprafisiológicas de testosterona pueden disminuir la sensibilidad a la insulina. Los andrógenos VO también se han vinculado con resistencia a la insulina y diabetes.

La aplicación insegura de inyecciones, las conductas de alto riesgo y la mayor frecuencia de encarcelamiento aumentaron el riesgo de los usuarios de AAS de padecer sida, así como hepatitis B y C. En una investigación, casi uno por cada 10 varones homosexuales se había inyectado AAS u otra sustancia y los usuarios de AAS mostraron mayor probabilidad de llevar a cabo sexo anal sin protección en comparación con otros varones.

Algunos usuarios de AAS terminan por mostrar síntomas hipomaniacos o maniacos durante el contacto con tales sustancias (irritabilidad, agresividad, comportamiento insistente y a veces síntomas psicóticos, acompañados de violencia), y depresión mayor (a veces con ideas suicidas) durante el lapso de abstinencia de AAS. Los usuarios también pueden presentar otras formas de consumo de drogas ilícitas que puede ser potenciado o exacerbado por AAS.

Se ha informado elevación de enzimas hepáticas, ictericia colestásica, neoplasias hepáticas y peliosis hepática en los individuos que ingieren AAS 17α-alquilados. Estos individuos manifiestan hipertrofia muscular sin adaptaciones compensadoras en tendones, ligamentos y articulaciones, por lo que aumenta el riesgo de lesiones tendinosas y articulares. Asimismo, el uso de AAS se acompaña de acné, calvicie, así como aumento del vello corporal.

La sospecha de consumo de AAS se puede plantear por datos como incremento de hemoglobina y valor hematocrito, supresión de los niveles de LH y FSH y testosterona, disminución del colesterol de lipoproteínas de alta densidad y disminución del volumen testicular y el número de espermatozoides, en una persona de aspecto muy musculoso.

Los laboratorios acreditados utilizan cromatografía gaseosa con espectrometría de masa o esta última con cromatografía líquida para detectar el abuso de esteroides anabólicos. En fecha reciente, la disponibilidad de las espectrometrías de masa de alta resolución y de masa en tándem ha mejorado aún más la sensibilidad de la detección del abuso de andrógenos. El uso ilícito de testosterona casi siempre se detecta por medio de la cuantificación de la relación entre testosterona y epitestosterona urinaria, con confirmación mediante la relación ^{13}C:^{12}C de la testosterona por medio de la espectrometría de masa con combustión e índice de isótopo. La administración de testosterona exógena aumenta la excreción urinaria de glucurónido de testosterona y, por consiguiente, la relación entre testosterona y epitestosterona. Los resultados >4 sugieren uso de testosterona exógena, pero quizá también expresen alguna variación genética. Las variaciones genéticas en la uridina difosfoglucuronil transferasa 2B17 (*UGT2B17*) (*uridine diphosphoglucuronyl transferase 2B17*), que es la principal enzima para la glucuronidación de testosterona afectan la razón testosterona/epitestosterona. La testosterona sintética tiene una relación ^{13}C:^{12}C menor que la hormona endógena y las diferencias en esta relación se pueden detectar con la espectrometría de masa con combustión con índice de isótopo, que se utiliza para confirmar la presencia de testosterona exógena en individuos con relación elevada entre testosterona y epitestosterona.

412 Trastornos del aparato reproductor femenino

Janet E. Hall

El aparato reproductor femenino regula los cambios hormonales encargados de la pubertad y la capacidad reproductiva en la edad adulta. La función reproductora normal en mujeres exige la integración dinámica de señales hormonales provenientes del hipotálamo, la hipófisis y los ovarios, lo que da como resultado ciclos repetitivos de desarrollo folicular, ovulación y preparación del endometrio para la implantación cuando la concepción ocurre. Es muy importante comprender el desarrollo puberal de los adolescentes normales (de ambos sexos) para utilizarlo como criterio a fin de identificar casos de pubertad precoz o tardía.

Para un análisis más detallado de temas relacionados, véanse los siguientes capítulos: trastornos menstruales y dolor pélvico (cap. 69), esterilidad y anticoncepción (cap. 414), menopausia y tratamiento hormonal posmenopáusico (cap. 413), trastornos del desarrollo sexual (cap. 410) y trastornos del aparato reproductor masculino (cap. 411).

DESARROLLO DE LOS OVARIOS Y CRECIMIENTO FOLICULAR TEMPRANO

Los ovarios regulan el desarrollo y la liberación de ovocitos maduros y también producen hormonas (p. ej., estrógenos, progestágenos, inhibina y relaxina) que son fundamentales para el desarrollo puberal y la preparación del útero para la concepción, la implantación y las etapas tempranas del embarazo. Para llevar a cabo estas funciones en ciclos mensuales repetitivos, los ovarios experimentan algunos de los cambios más dinámicos observados en cualquier órgano del cuerpo. Las células germinales primordiales se identifican en la tercera semana de gestación y su migración al pliegue genital concluye en la sexta semana del embarazo. Las células germinales persisten en el interior del pliegue genital, se les denomina *ovogonios* y son esenciales para la inducción del desarrollo ovárico. Si bien uno de los cromosomas X se inactiva en las células somáticas, éste se reactiva en los ovogonios, puesto que los genes de ambos cromosomas X son necesarios para el desarrollo normal de los ovarios. Los pacientes con síndrome de Turner 45,X tienen ovarios rudimentarios que sólo contienen células de estroma **(cap. 410)**.

La población de células germinales se expande, y cerca del comienzo de la octava semana de gestación los ovogonios entran en la profase de la primera división meiótica y se transforman en ovocitos primarios. Esto permite que el ovocito se rodee de una sola capa de células planas de la granulosa para formar un folículo primordial **(fig. 412-1)**. Las células de la granulosa derivan de células del mesonefros que invaden a los ovarios en etapas tempranas de su desarrollo y empujan a las células germinales hacia la periferia. Numerosas evidencias sustentan el concepto de que, en gran medida, los ovarios contienen un acervo no renovable de células germinales. Gracias a procesos combinados de mitosis, meiosis y atresia, la población de ovogonios alcanza su nivel máximo (de seis a siete millones) en la semana 20 de la gestación y después ocurre una pérdida progresiva tanto de ovogonios como de folículos primordiales a través del proceso de atresia. Al nacer ya no hay ovogonios en el ovario, y sólo de uno a dos millones de células germinales prevalecen en forma de folículos primordiales **(fig. 412-2)**. Los ovocitos persisten en la profase de la primera división meiótica hasta justo antes de la ovulación, cuando se reactiva la meiosis.

Los folículos primordiales quiescentes son reclutados para después crecer y diferenciarse mediante un proceso muy regulado, que limita el tamaño de la cohorte en desarrollo para garantizar que la foliculogénesis pueda continuar durante toda la vida reproductiva. Este reclutamiento inicial de folículos primordiales para formar folículos primarios (fig. 412-1) se caracteriza por el crecimiento de los ovocitos y la transformación de células de la granulosa, de escamosas a cúbicas. Las células de la teca interna que rodean al folículo en desarrollo comienzan a formarse a medida que el folículo primario crece. La formación de una zona pelúcida en el ovocito y la presencia de numerosas capas de células cúbicas de la granulosa marcan el desarrollo del folículo secundario. En esta etapa es cuando las células producen hormona foliculoestimulante (FSH, *follicle-stimulating hormone*), estradiol y receptores de andrógenos y se comunican entre sí mediante el desarrollo de uniones de hendidura.

La señalización bidireccional entre las células germinales y las somáticas de los ovarios es necesaria para la maduración del ovocito y la capacidad de secretar hormonas. Por ejemplo, el factor 9 de diferenciación de

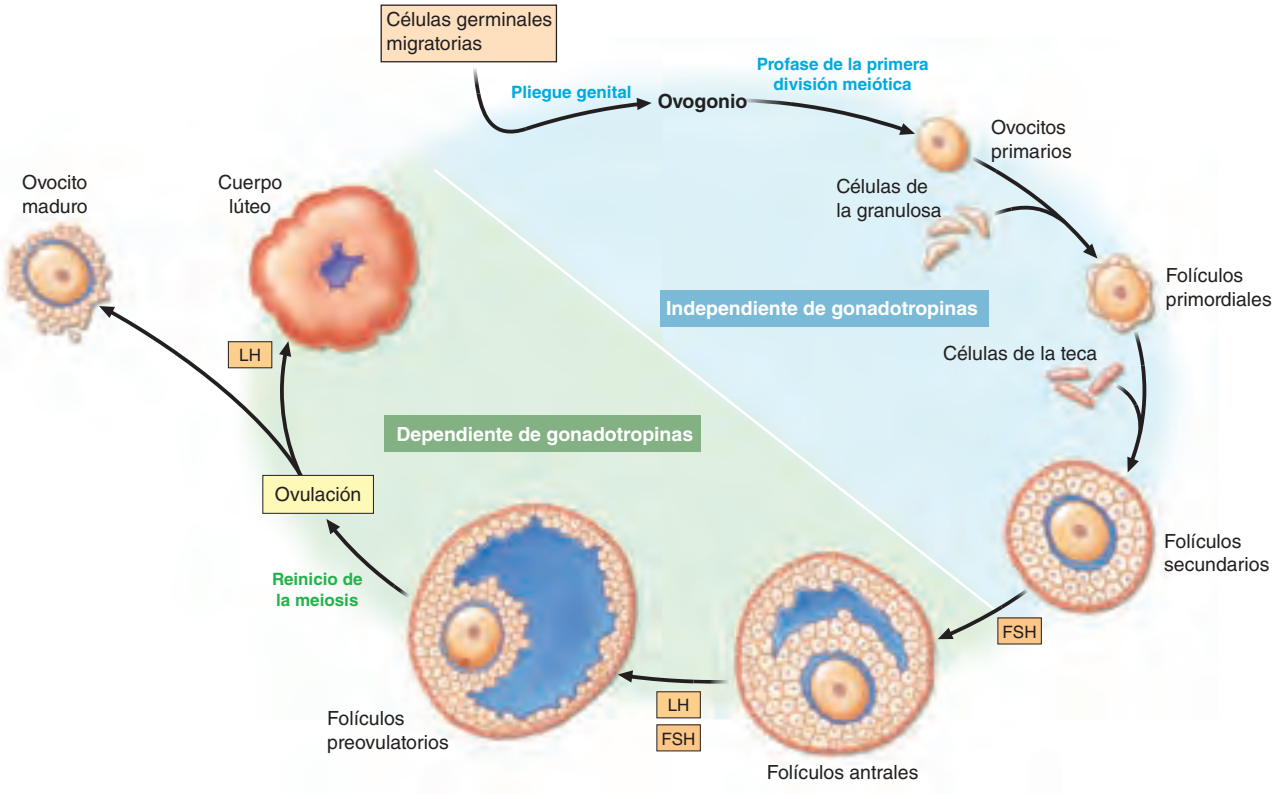


FIGURA 412-1. Etapas del desarrollo ovárico desde la llegada de las células germinales migratorias al pliegue genital a través de la fase dependiente de gonadotropinas y de la etapa independiente de gonadotropinas, que culminan en la ovulación de un ovocito maduro. FSH, hormona foliculoestimulante; LH, hormona luteinizante.

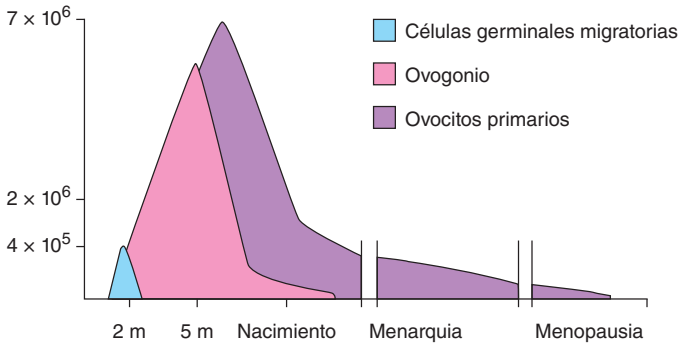


FIGURA 412-2. El número de células germinales ováricas llega a su valor máximo en la mitad de la gestación y después disminuye de manera precipitada.

crecimiento (GDF-9, *growth differentiation factor 9*) derivado de los ovocitos y las proteínas morfogenéticas óseas 15 (BMP-15, *bone morphogenic protein*) también conocidas como GDF-9b, son indispensables para la migración de células de la pregranulosa y de la preteca hacia la superficie externa del folículo en desarrollo y, en consecuencia, para la formación inicial del folículo. El GDF-9 también es necesario para la creación de folículos secundarios, igual que el ligando KIT (KITL, *KIT ligand*) derivado de células y el factor de transcripción *forkhead* (FOXL2). Todos estos genes son candidatos potenciales para la insuficiencia ovárica prematura en mujeres , y se ha demostrado que las mutaciones en el gen *FOXL2* humano ocasionan el síndrome de blefarofimosis-ptosis-epicanto inverso, el cual se asocia a insuficiencia ovárica.

DESARROLLO DE UN FOLÍCULO MADURO

Las etapas iniciales del crecimiento folicular están regidas en primera instancia por factores intraováricos y puede transcurrir hasta un año entre el desarrollo del folículo primario y la etapa de folículo dominante. La maduración posterior a la etapa preovulatoria, incluida la reactivación de la meiosis en el ovocito, exige la estimulación combinada de FSH y hormona luteinizante (LH, *luteinizing hormone*) (fig. 412-1) y puede completarse en semanas. El reclutamiento de folículos secundarios del acervo de folículos en reposo necesita la acción directa de la FSH, en tanto que la hormona antimülleriana (AMH, *anti-müllerian hormone*) producida en pequeños folículos en crecimiento restringe este efecto. La acumulación de líquido folicular entre las capas de las células de la granulosa crea un antro que divide a éstas en dos grupos con funciones distintas: células murales que revisten la pared del folículo y células del cúmulo oóforo que rodean al ovocito **(fig. 412-3)**. Hay evidencias recientes que sugieren que, además de actuar en el desarrollo normal del sistema mülleriano, la vía de señalización WNT es indispensable para la formación normal del antro folicular y también puede participar en la esteroidogénesis ovárica. Del acervo de folículos en crecimiento emerge un solo folículo dominante en los primeros cinco a siete días posteriores al inicio de la menstruación, y la mayoría

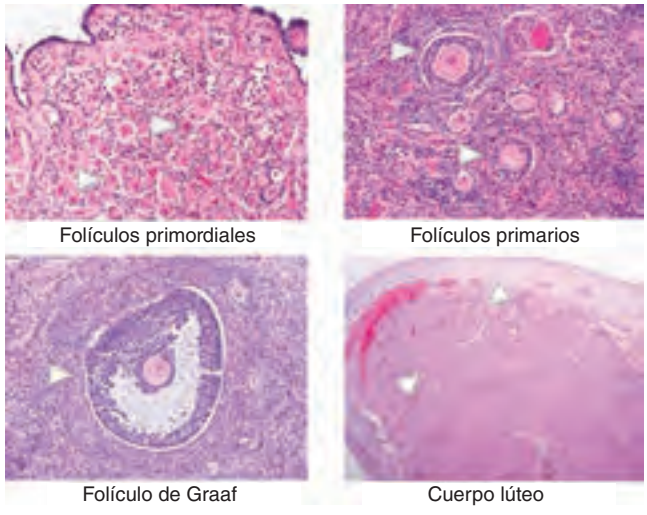


FIGURA 412-3. Desarrollo de folículos ováricos. El folículo de Graaf también se conoce como folículo terciario o preovulatorio. *(Cortesía de JH Eichhorn y D. Roberts, del Massachusetts General Hospital; reproducida con autorización.)*

de los folículos sale de su trayectoria de crecimiento y experimenta atresia. Las acciones autocrinas de la activina y de la BMP-6 (que derivan de las células de la granulosa) y los efectos paracrinos del GDF-9, la BMP-9, la BMP-6 y el Gpr149 (provenientes del ovocito), tienen que ver en la proliferación de las células de la granulosa y en la modulación de la capacidad de respuesta a la FSH. La exposición diferencial de estos factores puede explicar el mecanismo mediante el cual un folículo determinado se selecciona para seguir creciendo hasta la etapa preovulatoria. El folículo dominante se distingue por su tamaño, la proliferación de células de la granulosa, una gran cantidad de receptores de FSH, actividad alta de la aromatasa y aumento de las concentraciones de estradiol e inhibina A en el líquido folicular.

El folículo dominante se expande con rapidez durante los cinco o seis días previos a la ovulación, lo cual refleja la proliferación de las células de la granulosa y la acumulación de líquido folicular. La FSH induce a los receptores de LH de las células de la granulosa, y el folículo preovulatorio, o de Graaf, se desplaza a la superficie externa del ovario mientras se prepara para la ovulación. El incremento de la concentración de LH activa de nuevo la meiosis, suprime la proliferación de las células de la granulosa e induce la producción de ciclooxigenasa 2 (COX-2), prostaglandinas, receptores de progesterona y factores de crecimiento de tipo factor de crecimiento epidérmico (EGF, *epidermal growth factor*) anfirregulina, epirregulina, betacelulina y neurorregulina 1, todos los cuales son indispensables para la ovulación. Se cree que los factores de tipo EGF median estas respuestas foliculares a la LH. La ovulación también involucra la producción de matriz extracelular que conduce a la expansión de la población del cúmulo oóforo que rodea al ovocito y la expulsión controlada del óvulo y de líquido folicular. La progesterona y las prostaglandinas (inducidas por el estímulo ovulatorio) son esenciales para este proceso. Después de la ovulación, la luteinización es inducida por la LH en conjunto con la formación de una abundante red vascular en respuesta al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) y al factor de crecimiento de fibroblastos (FGF, *fibroblast growth factor*) básico. Los reguladores tradicionales del control reproductivo central (hormona liberadora de gonadotropina [GnRH, *gonadotropin-releasing hormone*] y su receptor [GnRHR]) también se producen en los ovarios y es probable que intervengan en la función del cuerpo lúteo.

REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN OVÁRICA

SECRECIÓN HIPOTALÁMICA E HIPOFISARIA

Las neuronas que producen GnRH se desarrollan a partir de células epiteliales localizadas fuera del sistema nervioso central y migran, al inicio a lo largo de las neuronas olfatorias, hasta el hipotálamo medial basal. Los estudios en pacientes con deficiencia de GnRH que no experimentan desarrollo puberal han proporcionado ideas sobre los genes que controlan la ontogenia y la función de las neuronas que producen GnRH **(fig. 412-4)**. Los genes *KAL1*, *FGF8/FGFR1*, *PROK2/PROKR2*, *NSMF* y *CDH7*, entre otros **(cap. 411)**, se han implicado en la migración de las neuronas productoras de GnRH hacia el hipotálamo. Cerca de 7 000 de estas células, dispersas en el hipotálamo medial basal, establecen contactos con capilares del sistema portal hipofisario en la eminencia media. La GnRH se secreta en pulsos discontinuos en este sistema vascular para estimular la síntesis y la secreción de LH y FSH por parte de los gonadotropos hipofisarios, que conforman cerca de 10% de las células de la hipófisis **(cap. 401e)**. Las conexiones funcionales entre las neuronas productoras de GnRH y el sistema portal se establecen en el final del tercer trimestre, lo que coincide con la producción de gonadotropinas hipofisarias. En consecuencia, como ocurre en los ovarios, los componentes hipotalámicos e hipofisarios del aparato reproductor están presentes antes del nacimiento. Sin embargo, los niveles altos de estradiol y progesterona producidos por la placenta suprimen la estimulación hipotalámica/hipofisaria de la secreción hormonal ovárica en el feto.

Después del nacimiento y de la pérdida de los esteroides derivados de la placenta, los niveles de gonadotropinas aumentan. Las concentraciones de FSH son mucho mayores en las niñas que en los niños. Este aumento de FSH activa a los ovarios (un hallazgo evidente en la ecografía) e incrementa los niveles de inhibina B y estradiol. Algunos estudios que han identificado mutaciones en el gen *TAC3*, que codifica la neurocinina B, y en el gen de su receptor *TACR3* en pacientes con deficiencia de GnRH, indican que dichas secuencias participan en el control de la secreción de GnRH y que pueden ser muy importantes en esta etapa temprana del desarrollo. Entre los 12 y los 20 meses de edad, el eje reproductor se suprime de nuevo y persiste un periodo de quiescencia relativa hasta la pubertad **(fig. 412-5)**.

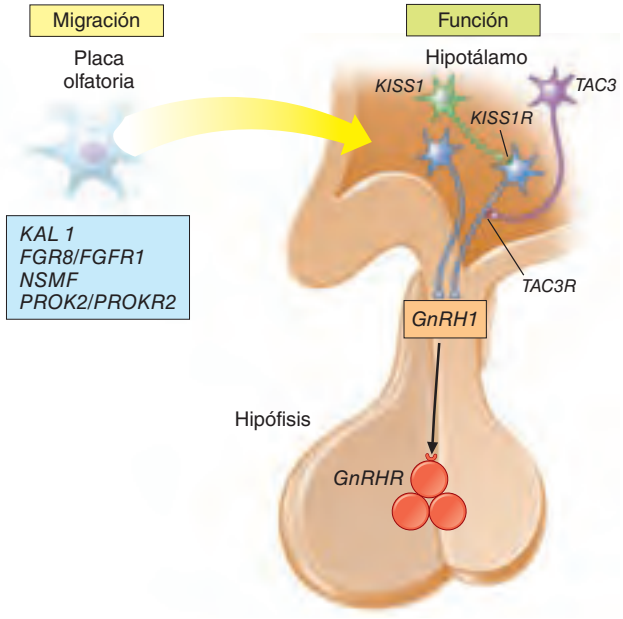


FIGURA 412-4. El establecimiento de un sistema funcional de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) exige la participación de numerosos genes que son esenciales para el desarrollo y la migración de las neuronas productoras de GnRH de la placa olfatoria al hipotálamo, además de los genes que intervienen en el control funcional de la secreción y la acción de la GnRH.

Cuando ésta inicia, la secreción pulsátil de GnRH induce la producción de gonadotropinas en la hipófisis. Al inicio de la pubertad, la secreción de FSH y LH es evidente sólo durante el sueño, pero a medida que la pubertad progresa hay secreción pulsátil de gonadotropinas durante el día y la noche.

Aun no se conocen por completo los mecanismos encargados de la quiescencia durante la niñez y la reactivación puberal del eje reproductor. Las neuronas productoras de GnRH localizadas en el hipotálamo responden a factores tanto inhibidores como estimulantes. Desde hace mucho tiempo se ha implicado el incremento de la sensibilidad a la influencia inhibidora de los esteroides gonadales en la inhibición de la secreción de GnRH durante la niñez, pero no se ha establecido de manera definitiva en el ser humano. Hay señales metabólicas, como la leptina derivada de los adipocitos, que desempeñan una tarea permisiva en la función reproductora (cap. 415e). Estudios de pacientes con deficiencia aislada de GnRH revelan que mutaciones en el gen del receptor 54 acoplado a la proteína G (*GPR54, G protein-coupled receptor 54*) (ahora conocido como *KISS1R*) impiden el inicio de la pubertad. El ligando de este receptor, la metastina, proviene del péptido progenitor kisspeptina 1 (*KISS1*) y es un potente estimulador de la liberación de GnRH. Se ha sugerido la participación potencial de la kisspeptina en el inicio de la pubertad por la sobrerregulación de los transcritos de los genes *KISS1* y *KISS1R* en el hipotálamo durante la pubertad. Los genes *TAC3* y *Dyn* (dinorfina), que parecen tener una función inhibidora en vez de estimuladora sobre el control de la GnRH, se coexpresan con el gen *KISS1* en las neuronas KNDy que se proyectan hacia

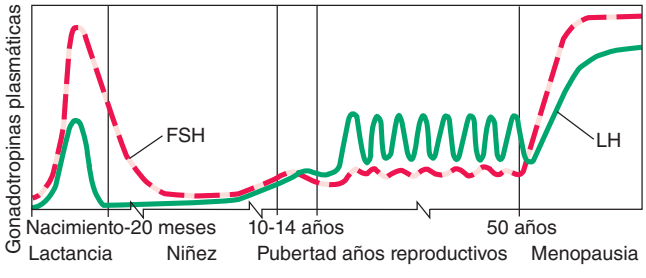


FIGURA 412-5. Las concentraciones de las hormonas foliculoestimulante (FSH) y luteinizante (LH) aumentan durante la etapa neonatal, pero pasan por un periodo de quiescencia durante la niñez antes de incrementar de nuevo durante la pubertad. Las concentraciones de las gonadotropinas cambian de forma cíclica durante la vida reproductiva y aumentan de manera sorprendente con la pérdida de la retroalimentación negativa que acompaña a la menopausia.

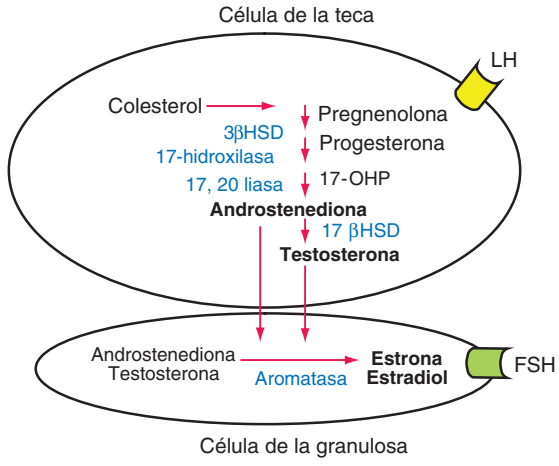


FIGURA 412-6. La producción de estrógenos en los ovarios exige la cooperación de las células de la granulosa y de la teca, bajo el control de las hormonas luteinizante (LH) y foliculoestimulante (FSH). HSD, deshidrogenasa de hidroxiesteroides; OHP, hidroxiprogesterona.

las neuronas productoras de GnRH. Este sistema está muy relacionado con la regulación por retroalimentación negativa que ejercen los estrógenos sobre la secreción de GnRH.

ESTEROIDES OVÁRICOS

Las células productoras de esteroides ováricos no almacenan hormonas, pero las producen en respuesta a la FSH y a la LH durante el ciclo menstrual normal. La secuencia de pasos y las enzimas que intervienen en la síntesis de hormonas esteroideas son similares en los ovarios, las glándulas suprarrenales y los testículos. Sin embargo, las enzimas indispensables para catalizar reacciones específicas están compartimentadas y pueden no ser abundantes o ni siquiera estar presentes en todos los tipos celulares. En el interior del folículo ovárico en desarrollo, la síntesis de estrógenos a partir de colesterol exige la integración estrecha entre las células de la teca y las de la granulosa, lo que a veces se denomina *modelo de dos células para la esteroidogénesis* (fig. 412-6). Los receptores de la FSH están sólo en las células de la granulosa, en tanto que los de la LH se restringen a las células de la teca hasta las etapas tardías del desarrollo folicular, cuando también se encuentran en las células de la granulosa. Las células de la teca que rodean al folículo están muy vascularizadas y utilizan el colesterol, derivado en primera instancia de lipoproteínas circulantes, como materia prima para la síntesis de androstenediona y testosterona bajo el control de la LH. Dichos andrógenos se transfieren a través de la lámina basal hacia las células de la granulosa, las cuales no reciben aporte sanguíneo directo. Las células murales de la granulosa contienen mucha aromatasa y, bajo el control de la FSH, producen estradiol, el esteroide primario que se secreta de los ovarios en fase folicular y el estrógeno más potente. La androstenediona y, en menor grado, la testosterona producidas por las células de la teca también se vierten en la sangre periférica, donde pueden convertirse en dihidrotestosterona en la piel y en estrógenos en el tejido adiposo. Las células intersticiales hiliares de los ovarios tienen funciones similares a las de las células de Leydig y también son capaces de secretar andrógenos. Aunque las células de estroma proliferan en respuesta a dichas hormonas (como ocurre en el síndrome de ovarios poliquísticos [PCOS, *polycystic ovarian syndrome*]), no secretan andrógenos.

El desarrollo de una profusa red capilar después de la rotura del folículo durante la ovulación permite que grandes moléculas, como las lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low-density lipoproteins*), lleguen a la granulosa luteinizada y a las células luteínicas de la teca. Como ocurre en el folículo, los dos tipos celulares son necesarios para la esteroidogénesis en el cuerpo lúteo. Las grandes células luteinizadas de la granulosa son la principal fuente de progesterona, en tanto que las células luteínicas de la teca, que son más pequeñas, producen 17-hidroxiprogesterona, un sustrato para la aromatización a estradiol por parte de las células de la granulosa luteinizadas. La LH es fundamental para la estructuración y el funcionamiento normales del cuerpo lúteo. Puesto que la LH y la gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*) se unen a un receptor común, la acción de la LH sobre el soporte del cuerpo lúteo puede sustituirse con hCG en las primeras 10 semanas después de la concepción. La hCG se utiliza de manera regular para mantener la fase lútea en el tratamiento de la esterilidad.

Acciones de las hormonas esteroideas Tanto los estrógenos como la progesterona tienen funciones esenciales en la expresión de las características sexuales secundarias femeninas (cap. 400e). Los estrógenos facilitan la formación del sistema de conductos de las mamas, en tanto que la progesterona se encarga del desarrollo glandular. En el aparato reproductor, los estrógenos crean un ambiente receptivo para la fecundación y sustentan el embarazo y el parto mediante cambios cuidadosamente coordinados en el endometrio, engrosamiento de la mucosa vaginal, adelgazamiento del moco cervicouterino, así como crecimiento y contracciones del útero. La progesterona induce secreción en el endometrio cebado con estrógenos, incrementa la viscosidad del moco cervicouterino e inhibe las contracciones uterinas. Estos dos esteroides gonadales tienen funciones determinantes en los controles de retroalimentación tanto positiva como negativa de la secreción de gonadotropinas. La progesterona también incrementa la temperatura basal del cuerpo y, por tanto, se ha utilizado clínicamente como marcador de la ovulación.

La vasta mayoría de los estrógenos y los andrógenos circulantes se transporta en la sangre unida a proteínas transportadoras, las cuales restringen su difusión libre al interior de las células y prolongan su eliminación, por lo que sirven como reservorio. Las proteínas de unión con alta afinidad son la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG, *sex hormone-binding protein*), que se une a los andrógenos con una afinidad un tanto mayor que los estrógenos, y la globulina transportadora de corticosteroides (CBG, *corticosteroid-binding globulin*), la cual también se adhiere a la progesterona. El efecto de la insulina, los andrógenos y los estrógenos sobre la modulación de los niveles de proteínas de unión, contribuye al aumento de los niveles de testosterona biodisponible en el PCOS y al aumento de las concentraciones de estrógenos y progesterona circulantes durante el embarazo.

Los estrógenos actúan en primera instancia al unirse a los receptores nucleares (los receptores de estrógenos [ER, *estrogen receptors*] α y los β). Los coactivadores y los correpresores de la transcripción modulan la acción de los ER (cap. 400e). Los dos subtipos de ER están presentes en el hipotálamo, la hipófisis, los ovarios y el aparato reproductor femenino. Aunque los ER tanto α como β exhiben cierta redundancia funcional, también tienen un nivel alto de especificidad, en particular en la expresión dentro de los tipos celulares. Por ejemplo, los ERα actúan en las células de la teca, en tanto que los ERβ son fundamentales para la función de las células de la granulosa. Asimismo, hay pruebas de señalización que inicia en la membrana mediada por estrógenos. La progesterona tiene mecanismos similares, con evidencias de señalización rápida en la membrana y de regulación transcripcional a través de las isoformas proteínicas A y B de los receptores de progesterona (PR, *progesterone receptors*).

PÉPTIDOS OVÁRICOS

La inhibina se aisló en un inicio de líquidos gonadales, con base en su capacidad para inhibir de manera selectiva la secreción de FSH procedente de las células de la hipófisis. La inhibina es un heterodímero formado por una subunidad α y una subunidad βA (inhibina A) o βB (inhibina B), las cuales se secretan en los ovarios. La activina es un homodímero de subunidades de inhibina β que tiene la capacidad de estimular la síntesis y la secreción de FSH. Las inhibinas y las activinas son integrantes de la superfamilia del factor de crecimiento transformador β (TGF-β, *transforming growth factor β*), un grupo de factores de crecimiento y diferenciación. Durante la purificación de la inhibina se descubrió la foliestatina, una proteína monomérica no relacionada que inhibe la secreción de FSH. En el interior de la hipófisis, la foliestatina inhibe de manera indirecta la secreción de FSH al unirse a la activina y neutralizarla.

La inhibina B se secreta en las células de la granulosa de folículos antrales pequeños, en tanto que la inhibina A está presente en las células de la granulosa y en las de la teca, y la secretan los folículos dominantes. La inhibina A también se encuentra en células de la granulosa luteinizadas y es un producto de secreción muy importante del cuerpo lúteo. La inhibina B se secreta de manera constitutiva en las células de la granulosa y sus niveles aumentan en el suero junto con la inclusión de folículos secundarios en el acervo de folículos en crecimiento activo bajo el control de la FSH. La inhibina B se ha utilizado de manera clínica como marcador de la reserva ovárica. Esta molécula es un inhibidor importante de la FSH, independiente de estradiol, durante el ciclo menstrual. Si bien la activina también se secreta en los ovarios, el exceso de foliestatina en el suero (combinado con su unión casi irreversible a la activina) hace que sea poco probable que la activina ovárica tenga un efecto endocrino sobre la regulación de la FSH. Sin embargo, hay evidencias de que la activina tiene una función autocrina/paracrina en los ovarios, además de su función intrahipofisaria sobre la modulación de la producción de FSH.

La AMH (también conocida como sustancia inhibidora mülleriana) tiene importancia en la biología ovárica, además de la función de la cual deriva su nombre (es decir, promoción de la degeneración del sistema mülleriano durante la embriogénesis en el varón). La AMH es producida por las células de la granulosa de folículos pequeños y, al igual que la inhibina B, es un marcador de la reserva ovárica. La AMH inhibe la inclusión de folículos primordiales en el acervo de folículos y contrarresta la estimulación de la FSH sobre la expresión de aromatasa.

Se cree que la relaxina, una molécula que producen las células luteínicas de la teca del cuerpo lúteo, actúa sobre la decidualización del endometrio y la supresión de la actividad contráctil del miometrio, ambas esenciales para el establecimiento temprano del embarazo.

INTEGRACIÓN HORMONAL DEL CICLO MENSTRUAL NORMAL

La secuencia de los cambios encargados de la función reproductora madura se coordina mediante una serie de circuitos de retroalimentación tanto negativa como positiva que alteran la secreción pulsátil de GnRH, la respuesta de la hipófisis a dicha hormona y la secreción relativa de LH y FSH desde el gonadotropo. La frecuencia y la amplitud de los pulsos de secreción de GnRH modulan de manera diferencial la síntesis y la secreción de LH y FSH, donde las frecuencias lentas favorecen la síntesis de FSH y las amplitudes largas favorecen la síntesis de LH. La activina se produce en los gonadotropos de la hipófisis y en las células foliculoestrelladas y estimula la síntesis y la secreción de FSH. Las inhibinas funcionan como antagonistas potentes de las activinas mediante el secuestro de sus receptores. Si bien la inhibina se expresa en la hipófisis, la inhibina gonadal es la fuente principal de inhibición de la retroalimentación de la FSH.

Durante la mayor parte del ciclo, el aparato reproductor funciona como un sistema clásico de retroalimentación negativa endocrina. El estradiol y la progesterona inhiben la secreción de GnRH y las inhibinas actúan en la hipófisis para impedir de manera selectiva la síntesis y la secreción de FSH (fig. 412-7). Este control de retroalimentación negativa de la FSH es indispensable para el desarrollo de un solo ovocito maduro que caracteriza el funcionamiento reproductor normal en las mujeres. Además de estos controles de retroalimentación negativa, el ciclo menstrual depende de manera exclusiva de la retroalimentación positiva inducida por estrógenos para producir un aumento repentino de LH, que es fundamental para la ovulación de un folículo maduro. En las mujeres, la retroalimentación negativa de los estrógenos ocurre en primera instancia en el hipotálamo, con una pequeña contribución de la hipófisis, en tanto que la retroalimentación positiva de dichas hormonas ocurre en la hipófisis, donde la secreción de GnRH tiene una función permisiva.

FASE FOLICULAR

La fase folicular se caracteriza por el reclutamiento de una cohorte de folículos secundarios y la selección ulterior de un folículo preovulatorio dominante (fig. 412-8). Esta etapa empieza, por convención, el primer día de la menstruación. Sin embargo, el reclutamiento de los folículos inicia con el aumento de FSH que comienza en la fase lútea tardía del ciclo previo, en conjunto con la pérdida de la retroalimentación negativa conferida por los esteroides gonadales y quizá por la inhibina A. El hecho de que un incremento de FSH de 20 a 30% sea suficiente para el reclutamiento folicular indica la pronunciada sensibilidad del acervo de folículos en reposo a la

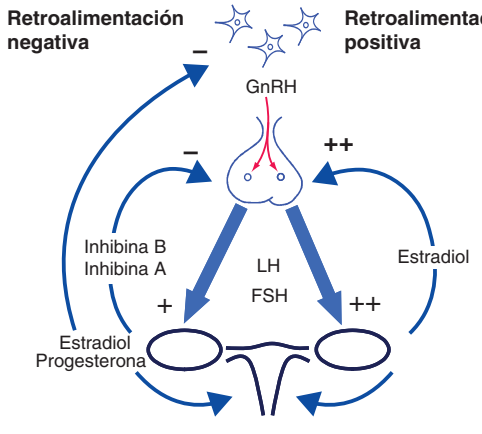


FIGURA 412-7. El aparato reproductor femenino depende esencialmente de la retroalimentación negativa que ejercen los esteroides gonadales y la inhibina para modular la secreción de hormona foliculoestimulante (FSH) y de la retroalimentación positiva de los estrógenos para inducir el aumento súbito de hormona luteinizante (LH) antes de la ovulación. GnRH, hormona liberadora de gonadotropina.

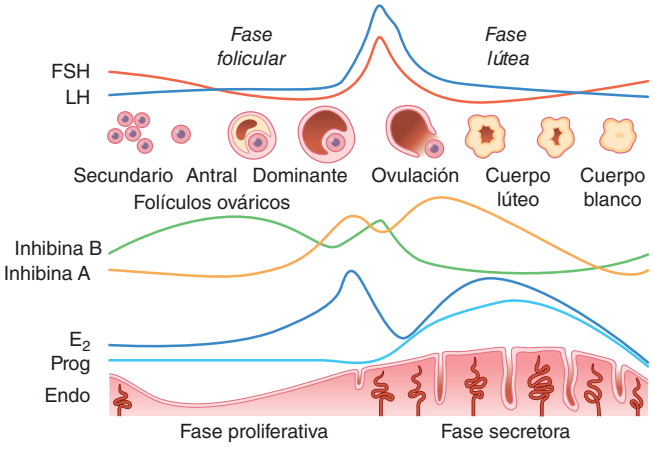


FIGURA 412-8. Relación entre las gonadotropinas, el desarrollo folicular, la secreción gonadal y los cambios endometriales durante el ciclo menstrual normal. E, estradiol; Endo, endometrio; FSH, hormona foliculoestimulante; LH, hormona luteinizante; Prog, progesterona.

FSH. La resultante proliferación de las células de la granulosa ocasiona el incremento de los niveles de inhibina B durante la fase folicular temprana. La inhibina B, junto con el aumento de los niveles de estradiol (y quizá de inhibina A), restringen la secreción de FSH durante este periodo crucial, de tal manera que sólo un folículo madura en casi todos los ciclos. El mayor riesgo de experimentar gestaciones múltiples relacionado con los niveles altos de FSH característicos de la edad materna avanzada, o con la administración exógena de gonadotropinas en el tratamiento de la esterilidad, confirman la importancia de la regulación de la retroalimentación negativa de la FSH. A medida que crece el folículo dominante, éste adquiere receptores de LH y las concentraciones de estradiol e inhibina A incrementan de manera exponencial. Los niveles crecientes de estradiol ocasionan los cambios proliferativos en el endometrio. El aumento exponencial de dicha hormona ejerce retroalimentación positiva en la hipófisis, lo que genera una liberación súbita de LH (y en menor magnitud de FSH) y desencadena así la ovulación y la luteinización de las células de la granulosa.

FASE LÚTEA

La fase lútea comienza con la formación del cuerpo lúteo en el sitio donde se rompió el folículo (fig. 412-8). La progesterona y la inhibina A se producen en las células de la granulosa luteinizadas, las cuales continúan aromatizando a los precursores de andrógenos derivados de la teca para producir estradiol. Las acciones combinadas de los estrógenos y la progesterona ocasionan los cambios secretores del endometrio, indispensables para la implantación. El cuerpo lúteo prevalece por la acción de la LH, pero su vida es finita debido a la disminución de la sensibilidad a la LH. La degeneración del cuerpo lúteo tiene como resultado una disminución progresiva del soporte hormonal del endometrio. La inflamación o la hipoxia y la isquemia locales provocan cambios vasculares en el endometrio, lo cual induce liberación de citoquinas, muerte celular y descamación del tejido.

Si hay concepción, la hCG producida por el trofoblasto se une a los receptores de LH ubicados en el cuerpo lúteo, lo que mantiene la producción de hormonas esteroideas e impide la involución del cuerpo lúteo. Esta estructura es esencial para el mantenimiento hormonal del endometrio durante las primeras seis a 10 semanas de gestación, hasta que su función es asumida por la placenta.

VALORACIÓN CLÍNICA DE LA FUNCIÓN OVÁRICA

El sangrado menstrual debe regularizarse en dos a cuatro años después de la menarquia; en este lapso los ciclos anovulatorios e irregulares son comunes. Durante el resto de la vida reproductiva adulta, la duración de los ciclos desde el primer día de sangrado hasta el primer día de la menstruación siguiente es de alrededor de 28 días, con límites de 25 a 35 días. Sin embargo, la variabilidad entre ciclos es ±2 días. La duración de la fase lútea es relativamente constante, entre 12 y 14 días en ciclos normales; en consecuencia, la mayor parte de la inconstancia en la duración de los ciclos se debe a variaciones en la fase folicular. La duración del sangrado menstrual en los ciclos ovulatorios oscila entre cuatro y seis días. Los ciclos se acortan de forma gradual con la edad, de tal manera que las mujeres >35 años tienen ciclos más cortos que en su juventud. Los ciclos anovulatorios son más frecuentes en mujeres que se aproximan a la menopausia y los patrones de sangrado pueden ser erráticos.

Por lo general las mujeres que presentan sangrado menstrual regular con ciclos que no varían >4 días tienen ciclos ovulatorios, pero hay muchos otros signos clínicos que sirven para valorar la probabilidad de ovulación. Algunas mujeres experimentan *mittelschmerz*, un evento que se describe como malestar pélvico en la mitad del ciclo quizá por la rápida expansión del folículo dominante en el momento de la ovulación. A menudo se presentan numerosos síntomas premenstruales algunos días antes de la menstruación en ciclos ovulatorios, como distensión abdominal, hipersensibilidad mamaria y antojos, pero su ausencia no significa que no haya habido ovulación. Los métodos que pueden utilizarse para determinar si la ovulación es probable incluyen un nivel de progesterona sérica >5 ng/mL cerca de una semana antes del día que se espera la menstruación, un incremento de la temperatura basal de 0.24°C en la segunda mitad del ciclo debido al efecto termorregulador de la progesterona o la detección del aumento súbito de LH en la orina con kits que predicen la ovulación. Puesto que ésta ocurre unas 36 h después del aumento de LH, las concentraciones de dicha hormona en la orina ayudan a programar que las relaciones sexuales coincidan con la ovulación.

La ecografía permite detectar la acumulación de líquido en el antro del folículo en desarrollo y valorar la proliferación del endometrio en respuesta a niveles crecientes de estradiol en la fase folicular, así como la ecogenicidad característica del endometrio secretor en la fase lútea.

PUBERTAD

DESARROLLO NORMAL DE LA PUBERTAD EN LAS ADOLESCENTES

El primer periodo menstrual (*menarquia*) ocurre relativamente tarde en la serie de eventos del desarrollo que caracterizan el transcurso de la pubertad normal **(cuadro 412-1)**. La menarquia ocurre después de la aparición de vello púbico que precede al crecimiento de vello axilar (*adrenarquia*), como resultado de la maduración de la zona reticular de las glándulas suprarrenales y del incremento de la secreción suprarrenal de andrógenos, en particular de dehidroepiandrosterona (DHEA). Aún se desconocen los eventos que desencadenan la adrenarquia, pero es posible que participen el incremento del índice de masa corporal y factores *in utero* o neonatales. La menarquia también es precedida por el desarrollo mamario (*telarquia*). Las mamas son en extremo sensibles a los muy bajos niveles de estrógenos que provienen de la conversión periférica de andrógenos suprarrenales y que se secretan en los ovarios en las etapas tempranas de la maduración puberal. El desarrollo de las mamas precede a la aparición de vello púbico y axilar en cerca de 60% de las adolescentes. El intervalo comprendido entre el inicio del desarrollo mamario y la menarquia es de alrededor de dos años. Durante el último siglo ha habido un descenso gradual de la edad de la menarquia, atribuido en gran medida a una mejor nutrición. Asimismo, hay una relación entre la adiposidad y la maduración sexual precoz en las adolescentes. En Estados Unidos, la menarquia ocurre a una edad promedio de 12.5 años (cuadro 412-1). Gran parte de la variación en el inicio de la pubertad se debe a factores genéticos, con una heredabilidad de 50 a 80%. Tanto la adrenarquia como la telarquia ocurren más o menos un año antes en adolescentes de raza negra que en mujeres caucásicas, aunque la edad a la que ocurre la menarquia difiere sólo por seis meses entre estos grupos étnicos.

Durante la pubertad también ocurren otros cambios hormonales importantes. Los niveles de hormona del crecimiento (GH, *growth hormone*) incrementan en el inicio del desarrollo puberal, lo cual en parte es consecuencia de la mayor secreción de estrógenos. La GH aumenta las concentraciones del factor de crecimiento similar a insulina I (IGF-I, *insulin-like growth factor I*), lo cual intensifica el crecimiento lineal. Por lo general, la aceleración del crecimiento es menos pronunciada en mujeres que en varones durante la adolescencia, con una velocidad máxima de crecimiento cercana a 7 cm por año. El cierre de las epífisis de los huesos largos establece la culminación del crecimiento lineal y es resultado de la exposición prolongada a los estrógenos. La pubertad también está vinculada con resistencia leve a la insulina.

CUADRO 412-1 Promedio de edad (en años) para la aparición de acontecimientos importantes puberales en las adolescentes

Raza	Inicio de la telarquia/adrenarquia	Edad para la velocidad máxima de crecimiento	Menarquia	Culminación de la telarquia/adrenarquia	Talla adulta
Blanca	10.2	11.9	12.6	14.3	17.1
Negra	9.6	11.5	12	13.6	16.5

Fuente: Tomado de FM Biro *et al.*: J Pediatr 148:234, 2006.

CUADRO 412-2 Diagnóstico diferencial de la pubertad precoz

Central (dependiente de la GnRH)	Periférica (independiente de la GnRH)
Causa desconocida	Hiperplasia suprarrenal congénita
Tumores del SNC	Tumores productores de estrógenos
Hamartomas	Tumores suprarrenales
Astrocitomas	Tumores ováricos
Adenomiomas	Tumores productores de gonadotropinas/hCG
Gliomas	Exposición exógena a estrógenos o a andrógenos
Germinomas	Síndrome de McCune-Albright
Infecciones del SNC	Síndrome de exceso de aromatasa
Traumatismos craneoencefálicos	
Causas iatrogénicas	
Radiaciones	
Quimioterapia	
Cirugías	
Malformaciones del SNC	
Quistes aracnoideos o suprasillares	
Displasia septoóptica	
Hidrocefalia	

Abreviaturas: SNC, sistema nervioso central; GnRH, hormona liberadora de gonadotropina; hCG, gonadotropina coriónica humana.

CUADRO 412-3 Valoración de la pubertad tanto precoz como tardía

	Precoz	Tardía
Exámenes iniciales		
Anamnesis y exploración física	×	×
Valoración de la velocidad de crecimiento	×	×
Edad ósea	×	×
LH y FSH	×	×
Estradiol y testosterona	×	×
DHEAS	×	×
17-hidroxiprogesterona	×	
TSH y T_4	×	×
Biometría hemática completa		×
Velocidad de eritrosedimentación y proteína C-reactiva		×
Electrolitos y función renal		×
Enzimas hepáticas		×
IGF-I e IGFBP-3		×
Examen general de orina		×
Exámenes secundarios		
Ecografía pélvica	×	×
MRI craneal	×	×
β-hCG	×	
Pruebas de estimulación con agonistas/GnRH	×	×
Pruebas de estimulación con ACTH	×	
Estudios para diagnosticar enfermedad intestinal inflamatoria	×	×
Estudios para diagnosticar celiaquía		×
Prolactina		×
Cariotipo		×

Abreviaturas: ACTH, hormona adrenocorticotrópica; DHEAS, sulfato de dehidroepiandrosterona; FSH, hormona foliculoestimulante; hCG, gonadotropina coriónica humana; IGF-I, factor de crecimiento tipo insulina I; IGFBP-3, proteína 3 transportadora de IGF-I; LH, hormona luteinizante; MRI, imagen por resonancia magnética; TSH, hormona estimulante de la tiroides; T_4, tiroxina.

TRASTORNOS DE LA PUBERTAD

El diagnóstico diferencial de la pubertad precoz o tardía es similar en los adolescentes de ambos sexos (cap. 411). Sin embargo, hay diferencias en la edad de inicio de la pubertad normal y discrepancias en la frecuencia relativa de trastornos específicos entre mujeres y varones adolescentes.

Pubertad precoz De manera tradicional, la pubertad precoz femenina se define como el desarrollo de características sexuales secundarias antes de los ocho años de edad, con base en datos obtenidos de niñas británicas en un estudio realizado en la década de 1960 por Marshall y Tanner. Estudios más recientes recomiendan descartar pubertad precoz si la telarquia o la adrenarquia se presentan <7 años de edad en niñas caucásicas o <6 años de edad en niñas de raza negra.

La pubertad precoz femenina por lo general está regulada de manera central (cuadro 412-2) y es consecuencia de la activación temprana del eje hipotálamo-hipófisis-ovarios. Se caracteriza por la secreción pulsátil de LH (que en etapas iniciales está relacionada con el sueño profundo) y la potenciación de la respuesta de la LH y la FSH a GnRH exógena (que ejerce una estimulación doble o triple) (cuadro 412-3). Un proceso de precocidad auténtica se determina por el avance de la edad ósea >2 desviaciones estándar, la aceleración reciente del crecimiento y la progresión de los caracteres sexuales secundarios. En las adolescentes, la pubertad precoz de origen central es idiopática en cerca de 85% de los casos; sin embargo, deben considerarse posibles causas neurogénicas. En un pequeño número de pacientes con pubertad precoz idiopática se han informado mutaciones en genes relacionados con la deficiencia de GnRH (*KISS*, *KISS1R*, *TAC3*, *TAC3R* y *DAX-1*), pero su frecuencia es insuficiente para justificar su uso en exámenes clínicos. Los agonistas de la GnRH que inducen desensibilización hipofisaria son fundamentales para prevenir el cierre temprano de las epífisis, conservar la altura en la edad adulta y evitar que la pubertad precoz tenga repercusiones psicosociales.

La pubertad precoz mediada por factores periféricos no involucra la activación del eje hipotálamo-hipófisis-ovarios y se caracteriza por la supresión de gonadotropinas en presencia de niveles altos de estradiol. El manejo de esta condición consiste en tratar el trastorno subyacente (cuadro 412-2) y limitar los efectos de los esteroides gonadales mediante inhibidores de la aromatasa, inhibidores de la esteroidogénesis y bloqueadores de los ER. Es importante considerar que también puede ocurrir pubertad precoz central en niñas en las que hubo un inicio de origen periférico, como ocurre en el síndrome de McCune-Albright y en la hiperplasia suprarrenal congénita.

Asimismo, hay casos de pubertad precoz incompleta o intermitente. Por ejemplo, puede haber desarrollo prematuro de las mamas en niñas <2 años de edad, sin progresión posterior y sin avance significativo de la edad ósea, producción de estrógenos o compromiso de la talla. También es posible que haya adrenarquia prematura en ausencia de desarrollo puberal progresivo (en estos casos deben descartarse hiperplasia suprarrenal congénita de inicio tardío y tumores secretores de andrógenos), conocida como *precocidad heterosexual*. La adrenarquia prematura se relaciona con obesidad, hiperinsulinemia y la predisposición subsiguiente a padecer PCOS.

Pubertad tardía La pubertad femenina tardía (cuadro 412-4) se define como ausencia de características sexuales secundarias a los 13 años de edad. Las consideraciones diagnósticas son muy similares a las de la amenorrea primaria (cap. 69). Entre 25 y 40% de los casos tiene un origen ovárico, y el síndrome de Turner es la condición más prevalente. El hipogonadismo hipogonadotrópico funcional tiene diversas etiologías, como enfermedades sistémicas (p. ej., celiaquía y nefropatía crónica) y endocrinopatías (como diabetes e hipotiroidismo). Además, parece que las pacientes de sexo femenino son particularmente susceptibles a experimentar efectos adversos por alteraciones del balance energético provocadas por ejercicio, dieta o trastornos alimenticios. En conjunto, estas condiciones reversibles representan cerca de 25% de los casos de pubertad tardía en niñas. El hipogonadismo hipogonadotrópico congénito en pacientes de ambos sexos puede ser consecuencia de mutaciones en numerosos genes distintos o en combinaciones de éstos (fig. 412-4, cap. 411, cuadro 411-2). Cerca de la mitad de las niñas con hipogonadismo hipogonadotrópico congénito, con o sin anosmia, tienen cierto grado de desarrollo mamario y 10% refiere haber experimentado uno o dos episodios de sangrado vaginal. Estudios familiares sugieren que los genes relacionados con la ausencia de la pubertad también pueden causar pubertad tardía. Por otra parte, informes recientes insinúan que hay susceptibilidad genética a factores de estrés ambiental (como la dieta y el ejercicio) que podría ser la causa de al menos algunos casos de amenorrea hipotalámica funcional. Si bien las causas neuroanatómicas de la pubertad tardía son mucho menos comunes en niñas que en niños, siempre es importante descartarlas en presencia de hipogonadismo hipogonadotrópico.

CUADRO 412-4 Diagnóstico diferencial de la pubertad tardía

Causas hipergonadotrópicas
Causas ováricas
Síndrome de Turner
Disgenesia gonadal
Quimioterapia/radioterapia
Ooforitis autoinmunitaria
Hiperplasia lipoidea congénita
Anomalías de las enzimas esteroidogénicas
Deficiencia de 17α-hidroxilasa
Deficiencia de aromatasa
Mutaciones de las gonadotropinas/receptores
FSHβ, LHR y FSHR
Causas hipogonadotrópicas
Causas genéticas
Síndromes hipotalámicos
Leptina/receptor de leptina
HESX1 (displasia septoóptica)
PC1 (convertasa de prohormonas)
IHH y síndrome de Kallmann
KAL1, FGF8, FGFR1, NSMF, PROK2, PROKR2
KISS1, KISS1R, TAC3, TAC3R, GnRH1, GnRHR, SEM3A, HS6ST1, WDR11, CHD7
Anomalías del desarrollo o la función de la hipófisis
PROP1
Tumores o trastornos infiltrantes del SNC
Craneofaringiomas
Astrocitomas, germinomas, gliomas
Prolactinomas y otros tumores de la hipófisis
Histiocitosis X
Quimioterapia/radioterapia
Causas funcionales
Enfermedades crónicas
Malnutrición
Ejercicio excesivo
Trastornos alimenticios

Abreviaturas: *CHD7*, proteína 7 de unión al cromodominio de la DNA helicasa; *FGF8*, factor de crecimiento de fibroblastos 8; *FGFR1*, receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 1; *FSHβ*, cadena β de la hormona foliculoestimulante; *FSHR*, receptor de la FSH; *GNRHR*, receptor de la hormona liberadora de gonadotropina; *HESX1*, gen de homeosecuencia expresado en células madre embrionarias 1; *HS6ST1*, sulfotransferasa 1 de heparán-sulfato 6-O; IHH, hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático; KAL, Kallmann; *KISS1*, kisspeptina 1; *KISS1R*, receptor de KISS1; *LHR*, receptor de hormona luteinizante; *NSMF*, receptor NMDA del factor de migración neuronal y señalización sinaptonuclear; *PROK2*, procineticina 2; *PROK2R*, receptor 2 de procineticina; *PROP1*, profeta de Pit1 (factor de transcripción de homeodominio tipo par); *SEMA3A*, semaforina 3A; SNC, sistema nervioso central; *WDR11*, proteína 11 portadora de la repetición WD.

413 Menopausia y tratamiento hormonal posmenopáusico

JoAnn E. Manson, Shari S. Bassuk

La menopausia es la suspensión permanente de la menstruación por pérdida de la función folicular de los ovarios. Se diagnostica de manera retrospectiva después de 12 meses de amenorrea. La edad promedio en la que ocurre es a los 51 años en mujeres estadounidenses. El término *perimenopausia* se refiere al lapso que precede a la menopausia, cuando disminuye la fecundidad e incrementan las irregularidades del ciclo menstrual, hasta el primer año después del climaterio. El inicio de la perimenopausia ocurre de dos a ocho años antes de la última menstruación y tiene una duración media de cuatro años. El tabaquismo acelera dos años la transición a la menopausia.

Aunque la perimenopausia y la posmenopausia tienen muchos síntomas en común, su fisiología y el manejo clínico son diferentes. Los anticonceptivos orales en dosis bajas se han convertido en el pilar del tratamiento de la perimenopausia, en tanto que el tratamiento hormonal (HT, *hormonal therapy*) posmenopáusico es un método común para aliviar los síntomas después de que cesa la menstruación.

PERIMENOPAUSIA

FISIOLOGÍA

La masa ovárica y la fecundidad declinan de manera abrupta después de los 35 años de edad y de manera aún más precipitada durante la perimenopausia; la reducción de los folículos primarios, un proceso que comienza antes del nacimiento, ocurre de manera estable hasta la menopausia (cap. 412). Durante la perimenopausia, los intervalos intermenstruales se acortan de forma significativa (por lo general tres días) como resultado de una fase folicular acelerada. La concentración de hormona foliculoestimulante (FSH, *follicle-stimulating hormone*) aumenta por la alteración de la formación de folículos y la disminución de la secreción de inhibina. A diferencia de las concentraciones altas de FSH y bajas de estradiol que se observan durante la menopausia de manera consistente, la perimenopausia se caracteriza por concentraciones hormonales "irregularmente irregulares". La propensión a experimentar ciclos anovulatorios en ocasiones genera un ambiente con exceso de estrógenos y exigüidad de progestágenos, que puede tener que ver con el aumento de la incidencia de carcinoma o hiperplasia endometriales, pólipos uterinos y miomas, que se observa en algunas mujeres en edad perimenopáusica. En la figura 413-1 se exponen los niveles séricos medios de ciertas hormonas ováricas e hipofisarias durante la transición a la menopausia. En esta etapa, las concentraciones de estradiol disminuyen de manera pronunciada, en tanto que las de estrona se preservan de manera relativa, un patrón que refleja la aromatización periférica de los andrógenos ováricos y suprarrenales. Los niveles de FSH aumentan más que los de la hormona luteinizante, quizá por la pérdida tanto de inhibina como de la retroalimentación estrogénica.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

En la clasificación denominada *Stages of Reproductive Aging Workshop + 10* (STRAW + 10) se presenta un esquema muy completo para la valoración clínica del envejecimiento ovárico. Como se muestra en la figura 413-2, las características del ciclo menstrual son los criterios principales para determinar la transición a la menopausia, con parámetros de biomarcadores como criterios de apoyo. Debido a la extrema variabilidad entre una persona y otra, los niveles de FSH y estradiol son indicadores diagnósticos imperfectos de perimenopausia en mujeres que aún menstrúan. Sin embargo, los niveles invariablemente bajos de FSH en la fase folicular temprana (entre los días dos y cinco) del ciclo menstrual no sustentan un diagnóstico de perimenopausia, en tanto que una concentración >25 UI/L (IU, *international units* [unidades internacionales]) en una muestra de sangre obtenida al azar es característica de la transición tardía a la menopausia. Los niveles de FSH también permiten valorar la fecundidad; concentraciones >20 UI/L, de 20 a <30 UI/L y ≥30 UI/L en el tercer día del ciclo indican probabilidad alta, regular y escasa de lograr un embarazo, en dicho orden. La hormona antimülleriana y la inhibina B también pueden ayudar a determinar el envejecimiento reproductivo.

SÍNTOMAS

Es difícil establecer si los síntomas que se presentan en la mitad de la vida se deben a envejecimiento de los ovarios o a otros cambios vinculados con la edad. Hay evidencias contundentes de que la transición a la menopausia puede provocar sofocamiento, sudoración nocturna, sangrado irregular y resequedad vaginal, y es probable que genere trastornos del sueño en algunas

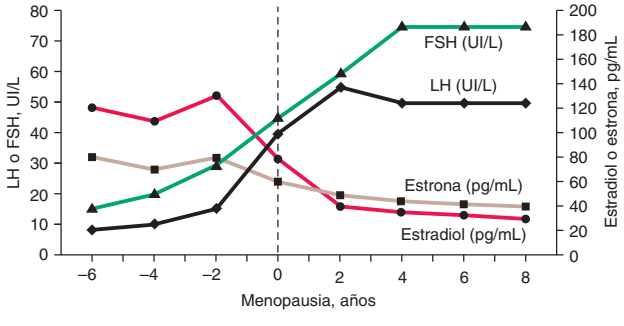
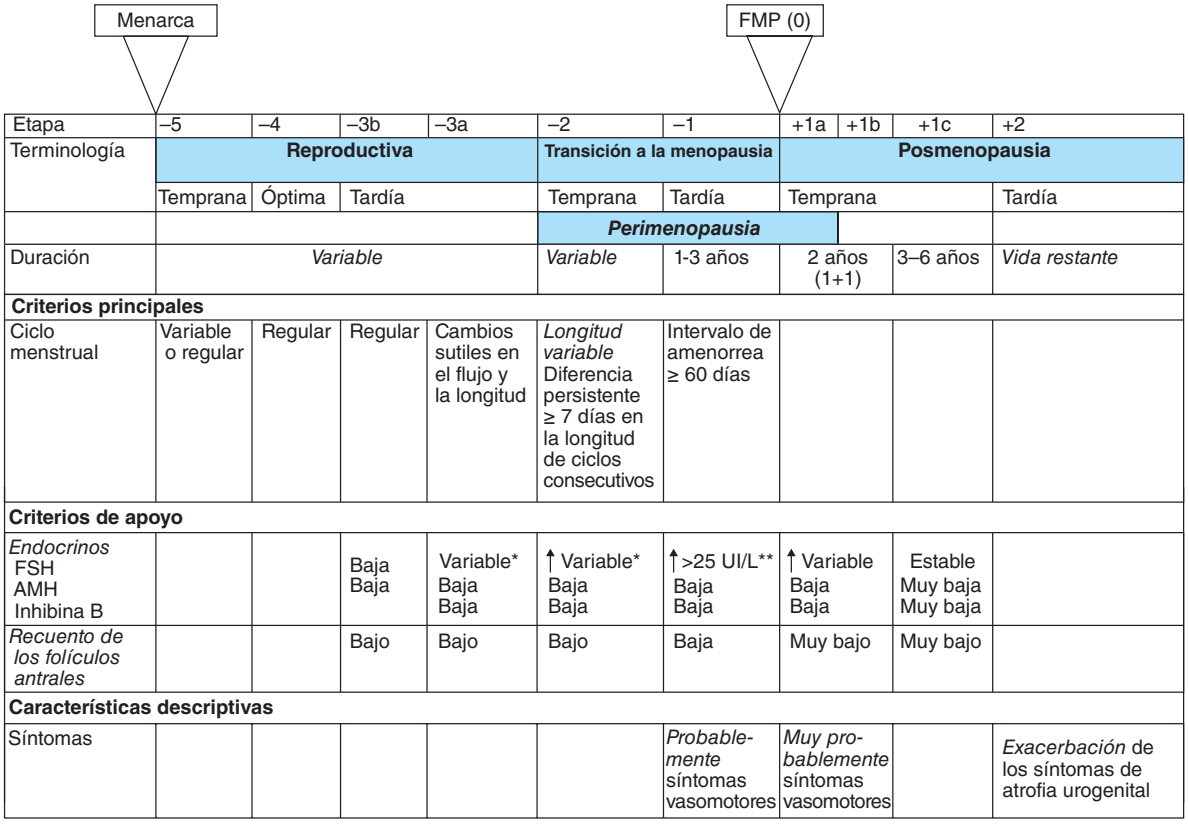


FIGURA 413-1. Concentraciones séricas medias de hormonas ováricas e hipofisarias durante la transición a la menopausia. FSH, hormona foliculoestimulante; LH, hormona luteinizante. *(Tomado de JL Shifren, I Schiff; Women's Health Gend Based Med 9 Suppl 1:S3, 2000.)*



* Toma de la muestra de sangre en los días 2 a 5 del ciclo; ↑ = elevación.
** Nivel esperado aproximado con base en estudios que utilizan el estándar hipofisario internacional actual.

FIGURA 413-2. Sistema STRAW + 10 (*Stages of Reproductive Aging Workshop + 10*) para estadificar el envejecimiento reproductivo en mujeres. AMH, hormona antimülleriana; FSH, hormona foliculoestimulante. *(Tomada de SD Harlow et al.: Menopause 14:387, 2012. Reproducida con autorización.)*

mujeres. Hay datos insuficientes y no concluyentes de que el envejecimiento ovárico es una de las causas principales de cambios de humor, depresión, deterioro de la memoria o de la concentración, síntomas somáticos, incontinencia urinaria o disfunción sexual. En un estudio realizado en Estados Unidos, cerca de 60% de las integrantes refirió sofocamiento durante los dos años previos a la última menstruación. La intensidad, la duración y la frecuencia de los síntomas y los efectos sobre la calidad de vida son muy variables.

TRATAMIENTO PERIMENOPAUSIA

PERIMENOPÁUSICO

Los anticonceptivos orales combinados en dosis bajas constituyen el tratamiento esencial en mujeres con menstruaciones irregulares, hipermenorrea o síntomas relacionados con hormonas que afectan la calidad de vida. Dosis fijas de estrógenos y progestinas (p. ej., 20 µg de etinilestradiol y 1 mg de acetato de noretindrona al día durante 21 días de cada mes) pueden eliminar los síntomas vasomotores y restaurar la regularidad de los ciclos. Los anticonceptivos orales ofrecen otros beneficios, como protección contra cáncer ovárico y endometrial e incremento de la densidad ósea, aunque no es claro si su uso durante la perimenopausia disminuye el riesgo de experimentar fracturas en etapas posteriores de la vida. Además, el beneficio anticonceptivo es importante, porque la tasa de embarazos no deseados en mujeres de 40 a 49 años de edad es similar a la de las adolescentes. Las contraindicaciones para el uso de anticonceptivos orales son tabaquismo, hepatopatías, antecedentes de tromboembolias o enfermedades cardiovasculares, cáncer de mama y sangrado vaginal inexplicable. Las fórmulas que sólo contienen progestinas (p. ej., 0.35 mg de noretindrona al día) o las inyecciones de medroxiprogesterona (Depo-provera) (p. ej., 150 mg por vía intramuscular [IM] cada tres meses) son alternativas para el tratamiento de menorragia perimenopáusica en mujeres que fuman o que tienen factores de riesgo para padecer enfermedades cardiovasculares. Si bien las progestinas no regularizan los ciclos ni reducen el número de días de sangrado, sí disminuyen el volumen del flujo menstrual.

Las estrategias no hormonales para reducir el flujo menstrual incluyen el uso de antiinflamatorios no esteroideos, como el ácido mefenámico (500 mg al inicio de la menstruación y después 250 mg c/6 h durante dos a tres días) o la ablación del endometrio, cuando las medidas terapéuticas fallan. Es importante señalar que los casos de menorragia exigen una valoración minuciosa para descartar trastornos uterinos. Una ecografía transvaginal con infusión salina ayuda a detectar miomas o pólipos, en tanto que la aspiración endometrial permite identificar cambios hiperplásicos.

TRANSICIÓN A LA MENOPAUSIA

¿Cuándo deben cambiar a HT las mujeres sexualmente activas que utilizan hormonas anticonceptivas para aliviar los síntomas perimenopaúsicos? ¿Es necesario? Estas decisiones se toman de manera individual. Las dosis de estrógenos y de progestágenos (sean progestinas sintéticas o formas naturales de progesterona) que se utilizan en la HT son más bajas que las de los anticonceptivos orales y no se ha documentado que impidan el embarazo. Aunque la ausencia de menstruación espontánea durante un año indica de manera confiable que la ovulación ha cesado, no es posible valorar el patrón menstrual natural mientras una mujer está tomando píldoras anticonceptivas. Las pacientes que quieran cambiar a un método anticonceptivo de barrera deben hacerlo; si la menstruación ocurre de manera espontánea, es posible reiniciar el uso de anticonceptivos orales. El promedio de edad de la última menstruación entre familiares puede servir de guía para determinar cuándo iniciar este proceso, el cual se repetirá cada año hasta que ocurra la menopausia.

MENOPAUSIA Y TRATAMIENTO HORMONAL POSMENOPÁUSICO

Usar o no usar HT es una de las decisiones de salud más complejas para las mujeres. Aunque en un principio la HT se prescribía para aliviar síntomas vasomotores, ahora se utiliza como estrategia para prevenir múltiples trastornos que se aceleran después de la menopausia, como la osteoporosis y las enfermedades cardiovasculares. En Estados Unidos en el año 2000, cerca de 40% de las mujeres posmenopáusicas de entre 50 y 74 años de edad había utilizado HT. Este uso generalizado ocurrió a pesar de la escasez de datos concluyentes, hasta hace poco, sobre las consecuencias de dicho tratamiento sobre la salud. Si bien muchas mujeres dejan a sus médicos familiares la decisión definitiva de utilizar hormonas posmenopáusicas o no hacerlo, es muy complicado lograr un balance entre los beneficios y los riesgos para cada paciente.

Aunque hay estudios observacionales que sugieren que la HT previene enfermedades cardiovasculares y de otra índole, los beneficios aparentes pueden resultar, al menos en parte, de diferencias entre las mujeres que

eligen el tratamiento hormonal posmenopáusico y las que no. Las personas que optan por la HT tienden a ser más sanas, tienen mayor acceso a atención médica, se apegan mejor a los tratamientos y mantienen un estilo de vida más saludable. Los estudios con asignación al azar, que eliminan estos sesgos, no han confirmado de manera consistente los beneficios encontrados en los estudios observacionales. De hecho, el análisis sobre HT más extenso hasta el momento, la *Women's Health Initiative* (WHI) (que examinó a >27 000 posmenopáusicas de entre 50 y 79 años de edad [con un promedio de edad de 63 años] durante cinco a siete años), se interrumpió debido a un desfavorable índice de riesgo-beneficio global en el grupo expuesto a estrógenos y progestinas y a un riesgo excesivo de apoplejía que no se compensaba con la menor probabilidad de cardiopatía coronaria (CHD, *coronary heart disease*) en el grupo expuesto sólo a estrógenos.

En el siguiente resumen se ofrece una guía para tomar decisiones con base en un sumario de evidencias disponibles en la actualidad. La prevención de enfermedades cardiovasculares se elimina de la ecuación por la falta de evidencias de dichos beneficios en estudios clínicos recientes con asignación al azar.

BENEFICIOS Y RIESGOS DEL TRATAMIENTO HORMONAL POSMENOPÁUSICO

Véase **cuadro 413-1**.

Beneficios definitivos • ***SÍNTOMAS DE LA MENOPAUSIA*** Hay evidencias convincentes, que incluyen datos de estudios clínicos con asignación al azar, que indican que el tratamiento con estrógenos es muy eficiente para controlar síntomas vasomotores y genitourinarios. Otras estrategias, como el uso de antidepresivos (p. ej., paroxetina, 7.5 mg/d; o venlafaxina, de 75 a 150 mg/d), gabapentina (de 300 a 900 mg/d), clonidina (de 0.1 a 0.2 mg/d) o vitamina E (de 400 a 800 UI/d) o el consumo de productos de soja u otros fitoestrógenos, también pueden aliviar síntomas vasomotores, aunque son menos efectivos que la HT. La paroxetina es el único fármaco no hormonal aprobado por la FDA para el tratamiento de síntomas vasomotores. El bazedoxifeno, un agonista/antagonista de estrógenos, combinado con estrógenos conjugados también está aprobado para el manejo de síntomas vasomotores. La eficacia de los estrógenos vaginales es similar a la de los estrógenos que se administran por vía oral o transdérmica para tratar síntomas genitourinarios; otra opción es el ospemifeno oral.

OSTEOPOROSIS **(Véase también el cap. 425)**

Densidad ósea Al reducir las tasas de recambio y resorción óseas, los estrógenos retrasan la pérdida ósea relacionada con el envejecimiento que experimenta la mayoría de las mujeres después de la menopausia. Más de 50 estudios con asignación al azar demuestran que el tratamiento posmenopáusico con estrógenos, con o sin un progestágeno, incrementa con rapidez la densidad mineral ósea de la columna vertebral de 4 a 6% y de la cadera de 2 a 3%, y que dichos aumentos se mantienen durante el tratamiento.

Fracturas Datos obtenidos en estudios observacionales indican una reducción de 50 a 80% en el riesgo de fracturas vertebrales y una probabilidad de 25 a 30% menor de fracturas de la cadera, las muñecas y otras fracturas periféricas entre usuarias actuales de estrógenos; la adición de un progestágeno no parece modificar este beneficio. En la WHI, el empleo de estrógenos (solos o combinados con progestinas) durante cinco a siete años se relacionó con una reducción de 33% en la incidencia de fracturas de la cadera y una disminución de fracturas totales de 25 a 30% en una población no seleccionada por osteoporosis. Se ha demostrado en estudios clínicos con asignación al azar que los bifosfonatos (como el alendronato, 10 mg/d o 70 mg una vez cada siete días; el risedronato, 5 mg/d o 35 mg una vez cada siete días; o el ibandronato, 2.5 mg/d o 150 mg una vez al mes o 3 mg cada tres meses por vía IV) y el raloxifeno (60 mg/d), un modulador selectivo de los receptores de estrógenos (SERM, *selective estrogen receptor modulator*), incrementan la densidad de la masa ósea y disminuyen la incidencia de fracturas. Otras opciones de tratamiento para la osteoporosis son el bazedoxifeno combinado con estrógenos conjugados y la hormona paratiroidea (teriparatida, 20 µg/d por vía subcutánea). Estos fármacos, a diferencia de los estrógenos, no parecen tener efectos adversos sobre el endometrio o las mamas. El incremento de la actividad física, un consumo suficiente de calcio (de 1 000 a 1 200 mg/d en la dieta o administrados mediante complementos en dos o tres dosis) y un aporte adecuado de vitamina D (de 600 a 1 000 UI/d) también pueden reducir el riesgo de fracturas por osteoporosis. Según el informe de 2011 del *Institute of Medicine*, niveles sanguíneos de 25-hidroxivitamina D ≥50 nmol/L son suficientes para mantener la densidad ósea y prevenir fracturas. El sistema de puntuación *Fracture Risk Assessment* (FRAX®) puede ser de utilidad (véase la página de Internet www.shef.ac.uk/FRAX/); es un algoritmo que combina la calificación de densidad ósea de un individuo con la edad y otros factores de riesgo para pronosticar la probabilidad de experimentar fracturas mayores por osteoporosis y de la cadera en 10 años.

Riesgos definitivos • ***CÁNCER DE ENDOMETRIO (TRATAMIENTO SÓLO CON ESTRÓGENOS)*** Un metaanálisis de 30 estudios observacionales encontró una triplicación del riesgo de cáncer de endometrio en usuarias de estrógenos a corto plazo (de uno a cinco años) y una probabilidad casi 10 veces mayor en consumidoras a largo plazo (≥10 años). Estos hallazgos están sustentados por el estudio con asignación al azar *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions* (PEPI), en el cual 24% de las mujeres expuestas a estrógenos sin oposición durante tres años padeció hiperplasia endometrial atípica (una lesión premaligna), en comparación con sólo 1% de las participantes a las que se les administró placebo. El uso de un progestágeno, que tiene efectos en el endometrio opuestos a los de los estrógenos, elimina estos riesgos e incluso puede reducirlos (véase más adelante).

TROMBOEMBOLIA VENOSA Un metaanálisis de estudios observacionales encontró que el uso actual de estrógenos orales está vinculado con una probabilidad 2.5 veces mayor de padecer tromboembolias venosas en posmenopáusicas. Asimismo, en un metaanálisis de estudios con asignación al azar, que incluye la WHI, se observó un riesgo 2.1 veces más alto. Los resultados de la WHI indican una probabilidad dos veces mayor de embolia pulmonar y trombosis venosa profunda con el uso de estrógenos-progestinas y un incremento de 35 a 50% en estos riesgos sólo con la administración de estrógenos. Los parches transdérmicos con estrógenos, solos o combinados con ciertos progestágenos (progesterona micronizada o derivados del pregnano), parecen ser más seguros con respecto al riesgo de trombosis.

CÁNCER DE MAMA (TRATAMIENTO CON ESTRÓGENOS Y PROGESTÁGENOS) En estudios observacionales se ha informado una mayor probabilidad de cáncer de mama en usuarias actuales o recientes de estrógenos; este riesgo guarda una relación directa con la duración de su uso. En un metaanálisis de 51 estudios de cohorte y de casos y grupo testigo, el uso a corto plazo (<5 años) de HT posmenopáusico no aumentó de manera apreciable la incidencia de cáncer de mama, en tanto que el consumo a largo plazo (≥5 años) se vinculó con un riesgo 35% mayor. A diferencia de los hallazgos sobre el cáncer de endometrio, los regímenes con estrógenos y progestinas combinados parecen incrementar el riesgo de cáncer de mama más que el tratamiento sólo con estrógenos. Datos obtenidos de estudios con asignación al azar también indican que el tratamiento con estrógenos y progestinas aumenta el riesgo de cáncer de mama. En la WHI, mujeres que recibieron combinaciones de hormonas durante 5.6 años en promedio tuvieron 24% más probabilidades de padecer cáncer de mama que aquellas asignadas al grupo con placebo, pero 7.1 años de tratamiento sólo con estrógenos no incrementó el riesgo. De hecho, la WHI mostró una tendencia a la reducción del riesgo de cáncer de mama en mujeres tratadas sólo con estrógenos, aunque se desconoce si esto se debe al uso de fórmulas con estrógenos conjugados que no son de origen equino o a lapsos de tratamiento >7 años. En el *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS), la administración de tratamiento combinado durante cuatro años se relacionó con un incremento de 27% en el riesgo de cáncer de mama. Aunque este hallazgo no tuvo significancia estadística, todas las evidencias involucran de manera contundente el tratamiento con estrógenos y progestinas en la carcinogénesis mamaria.

Algunos datos provenientes de estudios observacionales sugieren que el periodo entre el inicio de la menopausia y el inicio del HT puede influir en la relación entre dicho tratamiento y el riesgo de cáncer de mama; un "intervalo" <3 a 5 años incrementa el riesgo (este patrón de hallazgos difiere del de las CHD, como se señala más adelante en este capítulo). Sin embargo, esta relación aún es incierta y puede ser un descubrimiento falso atribuible a tasas más altas de estudios con mastografía y, en consecuencia, a una detección más temprana de cáncer en usuarias de HT que en mujeres no tratadas, en particular durante la menopausia temprana. De hecho, en la WHI los cocientes de riesgo del HT y el riesgo de cáncer de mama no difirieron entre mujeres de 50 a 59, de 60 a 69 y de 70 a 79 años de edad a la entrada al estudio (no había suficiente potencia estadística para examinar categorías de edad más precisas). Se necesitan más estudios para clarificar dichas correlaciones.

ENFERMEDADES DE LA VESÍCULA BILIAR Estudios observacionales a gran escala indican que posmenopáusicas tratadas con estrógenos orales tienen una probabilidad de dos a tres veces mayor de padecer cálculos biliares o de necesitar colecistectomía. En la WHI, las mujeres asignadas al azar a tratamiento con estrógenos (solos o combinados con progestinas) tuvieron cerca de 55% más posibilidades de padecer enfermedades de la vesícula biliar que aquellas a las que se les administró placebo. Los riesgos también

CUADRO 413-1 **Beneficios y riesgos del tratamiento hormonal posmenopáusico en la población general de mujeres de 50 a 79 años de edad de la *Women's Health Initiative* (WHI), incluida en la fase de intervención del estudio con estrógenos y progestinas combinados y del estudio sólo con estrógenos[a]**

		Estrógenos-progestinas		Estrógenos solos	
Variable	**Efecto**	**Beneficio relativo o riesgo**	**Beneficio absoluto o riesgo[b]**	**Beneficio relativo o riesgo**	**Beneficio absoluto o riesgo[b]**
Beneficios definitivos					
Síntomas de la menopausia	Mejoría definitiva	↓ de 65-90% del riesgo[c]		↓ de 65-90% del riesgo[c]	
Osteoporosis	Incremento de la densidad mineral ósea y disminución del riesgo de fracturas definitivos	↓ de 33% del riesgo de fractura de cadera	6 casos menos (11 en comparación con 17) de fractura de cadera	↓ de 33% del riesgo de fractura de cadera	6 casos menos (13 en comparación con 19) de fractura de cadera
Riesgos definitivos[h]					
Cáncer de endometrio	Incremento definitivo del riesgo con el uso de monoterapia con estrógenos (véanse más adelante los resultados del tratamiento con estrógenos-progestinas)	Véase más adelante	Véase más adelante		4.6 casos más (en estudios observacionales)
Embolia pulmonar	Incremento definitivo del riesgo	↑ de 98% del riesgo	9 casos más (18 en comparación con 9)	↑ de 35% del riesgo (n. s.)	4 casos más (14 en comparación con 10)
Trombosis venosa profunda	Incremento definitivo del riesgo	↑ de 87% del riesgo	11.5 casos más (25 en comparación con 14)	↑ de 48% del riesgo	7.5 casos más (23 en comparación con 15)
Cáncer de mama	Incremento definitivo del riesgo con el uso de estrógenos-progestinas a largo plazo (≥5 años)	↑ de 24% del riesgo	8.5 casos más (43 en comparación con 35)	↓ de 21% del riesgo (n. s.)	7 casos menos (28 en comparación con 35)
Enfermedades de la vesícula biliar	Incremento definitivo del riesgo	↑ de 57% del riesgo	47 casos más (13 en comparación con 84)	↑ de 55% del riesgo	58 casos más (164 en comparación con 106)
Riesgos y beneficios probables o inciertos[h]					
Cardiopatía coronaria[d]	Probable incremento del riesgo en pacientes mayores y en mujeres en las que transcurrió mucho tiempo entre el inicio del tratamiento y la menopausia; posible disminución del riesgo o efecto nulo en mujeres jóvenes o que acababan de iniciar la menopausia[e]	↑ de 18% del riesgo (n. s.)	6 casos más (41 en comparación con 35)	Sin incremento del riesgo	Sin diferencia en el riesgo
Infarto del miocardio	Interacción significativa por grupo de edad sólo con estrógenos, con riesgo inferior sólo en mujeres jóvenes (*p* para la tendencia por edad = 0.02)	↑ de 24% del riesgo (n. s.)	6 casos más (35 en comparación con 29)	Sin incremento del riesgo[e]	Sin diferencia en el riesgo[e]
Apoplejía	Probable incremento del riesgo	↑ de 37% del riesgo	9 casos más (33 en comparación con 24)	↑ de 35% del riesgo	11 casos más (45 en comparación con 34)
Cáncer de ovario	Probable incremento del riesgo con el uso a largo plazo (≥5 años)	↑ de 41% del riesgo (n. s.)	1 caso más (5 en comparación con 4)	No disponible	No disponible
Cáncer de endometrio	Probable disminución del riesgo con estrógenos-progestinas durante el seguimiento a largo plazo (véanse arriba los resultados del tratamiento sólo con estrógenos)	↓ de 33% del riesgo[f]	3 casos menos (7 en comparación con 10)	Véase arriba	Véase arriba
Incontinencia urinaria	Probable incremento del riesgo	↑ de 49% del riesgo	549 casos más (1 661 en comparación con 1 112)	↑ de 61% del riesgo	852 casos más (2 255 en comparación con 1 403)
Cáncer colorrectal	Posible disminución del riesgo con estrógenos-progestinas; probable aumento del riesgo en mujeres mayores tratadas sólo con estrógenos (*p* para la tenencia por edad = 0.02 sólo con estrógenos)	↓ de 38% del riesgo	6.5 casos menos (10 en comparación con 17)	Sin aumento ni disminución del riesgo[e]	Sin diferencia en el riesgo[e]
Diabetes tipo 2	Posible disminución del riesgo	↓ de 19% del riesgo	16 casos menos (72 en comparación con 88)	↓ de 14% del riesgo	21 casos menos (134 en comparación con 155)
Demencia (edad ≥65 años)	Incremento del riesgo en mujeres ancianas (los datos son inconsistentes entre datos observacionales y estudios clínicos con asignación al azar)	↑ de 101% del riesgo	23 casos más (46 en comparación con 23)	↑ de 47% del riesgo (n. s.)	15 casos más (44 en comparación con 29)
Mortalidad total	Probable incremento del riesgo en pacientes ancianas y en mujeres en las que transcurrió mucho tiempo entre el inicio del tratamiento y la menopausia; posible disminución del riesgo o efecto nulo en mujeres jóvenes o que acababan de iniciar la menopausia (*p* para la tendencia por edad <0.05 para los dos estudios combinados)	Sin incremento del riesgo	Sin diferencia en el riesgo	Sin incremento del riesgo[e]	Sin diferencia en el riesgo[e]
Índice global[g]	Probable incremento del riesgo o efecto nulo en pacientes ancianas y en mujeres en las que transcurrió mucho tiempo entre el inicio del tratamiento y la menopausia; posible disminución del riesgo o efecto nulo en mujeres jóvenes o que acababan de iniciar la menopausia (*p* para la tendencia por edad = 0.02 sólo con estrógenos)	↑ de 12% del riesgo	20.5 casos más (189 en comparación con 168)	Sin incremento del riesgo[e]	Sin diferencia en el riesgo[e]

[a] En el grupo expuesto a estrógenos y progestinas de la WHI se evaluaron 5.6 años de tratamiento con estrógenos equinos conjugados (0.625 mg/d) más acetato de medroxiprogesterona (2.5 mg/d) contra placebo. El grupo de pacientes tratados sólo con estrógenos de la WHI evaluó 7.1 años de tratamiento con estrógenos equinos conjugados (0.625 mg/d) contra placebo. [b] Número de casos por cada 10 000 mujeres por año. [c] La WHI no se concibió para valorar el efecto del HT sobre los síntomas de la menopausia. Datos provenientes de otros estudios con asignación al azar sugieren que el HT disminuye el riesgo de experimentar síntomas de la menopausia de 65 a 90%. [d] *Cardiopatía coronaria* se define como infarto no letal del miocardio o muerte coronaria. [e] Hubo una interacción significativa con la edad; es decir, la relación entre el HT y la variable especificada fue diferente entre mujeres jóvenes y pacientes ancianas. [f] Ésta es la reducción del riesgo observada durante un periodo de seguimiento de 12 años (5.6 años de tratamiento más 6.8 años de observación posterior a la intervención). [g] El *índice global* es un resultado compuesto que representa el primero de los siguientes eventos que se presenta en cada participante: cardiopatía coronaria, apoplejía, embolia pulmonar, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio (sólo en el grupo expuesto a estrógenos-progestinas), fractura de la cadera y muerte. Debido a que los participantes en ocasiones experimentan más de un tipo de evento, el índice global no puede obtenerse sólo con sumar los eventos componentes. [h] Incluye algunas variables donde los resultados fueron divergentes entre el grupo expuesto a estrógenos-progestinas y el grupo tratado sólo con estrógenos.

Abreviaturas: HT, tratamiento hormonal; n. s., sin significación estadística.

Fuente: Datos tomados de JE Manson *et al*. JAMA 310.1353.2013.

aumentaron en el HERS. El HT transdérmico puede ser una alternativa más segura, pero hacen falta más investigaciones.

Riesgos y beneficios probables o inciertos • ***CORONARIOPATÍA/APOPLEJÍA*** Hasta hace poco tiempo, el HT se recomendaba de manera entusiasta como un posible elemento protector del aparato cardiovascular. Durante las tres últimas décadas numerosos estudios observacionales han sugerido que el uso de estrógenos reduce de 35 a 50% la incidencia de CHD en posmenopáusicas. La verosimilitud biológica de dicha relación está sustentada por estudios con asignación al azar que demuestran que la administración exógena de estrógenos disminuye los niveles de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low-density lipoproteins*) y aumenta la concentración de colesterol adherido a lipoproteínas de alta densidad (HDL, *high-density lipoproteins*) de 10 a 15%. Los estrógenos también tienen un efecto favorable en las concentraciones de lipoproteínas, la oxidación de LDL, la función del endotelio vascular, el fibrinógeno y el inhibidor del activador de plasminógeno 1. Sin embargo, el tratamiento con estrógenos tiene efectos desfavorables en otros biomarcadores de riesgo cardiovascular: incrementa los niveles de triglicéridos; favorece la coagulación al aumentar la cantidad de factor VII, fragmentos de protrombina 1 y 2 y fibrinopéptido A, y aumenta los niveles de proteína C reactiva (un marcador inflamatorio).

Estudios con asignación al azar donde se analizó el efecto de los estrógenos (solos o combinados con progestinas) sobre mujeres con alguna enfermedad cardiovascular preexistente, no confirmaron los beneficios informados en estudios de observación. En el HERS (un estudio de prevención secundaria creado para probar la eficacia y la seguridad del tratamiento con estrógenos y progestinas combinados respecto de los desenlaces cardiovasculares clínicos), la incidencia de muerte por coronariopatía e infarto del miocardio no letal en cuatro años fue similar en las mujeres asignadas a la intervención y en las personas que recibieron placebo. Asimismo, se observó un incremento de 50% en el riesgo de episodios coronarios durante el primer año en los participantes del grupo con tratamiento activo. Si bien es posible que las progestinas mitiguen los beneficios de los estrógenos, el estudio *Estrogen Replacement and Atherosclerosis* (ERA) indicó que la progresión de aterosclerosis coronaria determinada por angiografía no se vio afectada por el tratamiento estrogénico tanto con oposición como sin ella. Además, no se observó beneficio cardiovascular en el *Papworth Hormone Replacement Therapy Atherosclerosis Study* (un estudio que analizó el efecto del estradiol transdérmico con o sin noretindrona), ni en el *Women's Estrogen for Stroke Trial* (WEST) (un estudio sobre el 17β-estradiol oral), ni en el *Estrogen in the Prevention of Reinfarction Trial* (ESPRIT) (un análisis del valerato de estradiol oral). Entonces, el HT no ha demostrado en estudios clínicos ser efectivo para la prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares en posmenopáusicas.

Los estudios de prevención primaria también sugieren un incremento temprano del riesgo cardiovascular y ausencia de protección cardiaca con el HT posmenopáusico. En la WHI, mujeres asignadas a 5.6 años de tratamiento con estrógenos y progestinas tuvieron 18% más probabilidades de padecer CHD (definidas en análisis primarios como infarto del miocardio no letal o muerte coronaria) que aquellas a las que se les administró placebo, aunque este aumento del riesgo no tuvo significancia estadística. Sin embargo, durante el primer año del estudio hubo un incremento significativo de 80%, que disminuyó en años subsiguientes (p para la tendencia temporal = 0.03). En la WHI, en el grupo expuesto sólo a estrógenos no se observó un efecto global sobre CHD durante los 7.1 años del estudio ni en ningún año específico del seguimiento. Este patrón fue similar al de los resultados de infarto del miocardio total.

No obstante, un análisis más cuidadoso de los datos sugiere que el momento en el cual se inicia el HT puede influir de manera determinante en la relación entre dicho tratamiento y la CHD. Los estrógenos pueden retrasar las etapas tempranas de la aterosclerosis, pero tienen efectos adversos sobre lesiones ateroscleróticas avanzadas. Se ha postulado la hipótesis de que los efectos protrombóticos y proinflamatorios de los estrógenos se manifiestan de manera predominante en mujeres con lesiones subclínicas que inician el HT mucho después de la transición a la menopausia, en tanto que personas con menos daño arterial que inician el HT de manera oportuna en la menopausia pueden obtener beneficios cardiovasculares porque no han desarrollado aún lesiones avanzadas. Datos de estudios realizados en primates respaldan este concepto. Los estrógenos conjugados no tuvieron ningún efecto en la extensión de placas en las arterias coronarias en macacos cangrejeros (*Macaca fascicularis*) asignados a recibir estrógenos (solos o combinados con progestinas) después de dos años de ooforectomía (cerca de seis años en términos humanos) y mucho después del establecimiento de aterosclerosis. Sin embargo, la administración de hormonas exógenas justo después de la escisión de los ovarios, durante las etapas iniciales de la aterosclerosis, redujo la extensión de las placas en 70 por ciento.

Los resultados de análisis de subgrupos de estudios clínicos y observacionales dan credibilidad a esta hipótesis. Por ejemplo, en mujeres que entraron al estudio WHI con un perfil de colesterol relativamente favorable, los estrógenos con o sin progestinas disminuyeron 40% el riesgo de CDH incidente. En mujeres que entraron con un perfil de colesterol menos propicio, el tratamiento aumentó 73% la probabilidad (p de interacción = 0.02). La presencia o la ausencia de síndrome metabólico (cap. 422) también influyó de manera contundente en la relación entre HT y CHD incidente. En mujeres con síndrome metabólico, el HT incrementó el riesgo a más del doble, en tanto que no se observó una correlación en mujeres sin dicha patología. Además, aunque no hubo vinculación entre la monoterapia con estrógenos y la CHD en la cohorte del estudio WHI de manera global, dicho tratamiento se relacionó con una reducción de 40% en el riesgo en participantes de 50 a 59 años de edad; por el contrario, se observó una reducción de sólo 5% en pacientes de 60 a 69 años y un aumento de 9% del riesgo en pacientes de 70 a 79 años (p para la tendencia por edad = 0.08). En cuanto al infarto del miocardio total, la monoterapia con estrógenos se relacionó con una reducción casi significativa de 45% y un incremento no significativo de 24% del riesgo en las mujeres más jóvenes y en las de edad más avanzada, en dicho orden (p para la tendencia por edad = 0.02). Los estrógenos también se relacionaron con niveles más bajos de placas calcificadas de las arterias coronarias en el grupo de mujeres más jóvenes. Aunque en el WHI la edad no tuvo un efecto similar en el grupo expuesto a estrógenos y progestinas, los riesgos de CHD incrementaron con los años transcurridos desde la menopausia (p para la tendencia = 0.08), con un riesgo significativamente alto en participantes en las que transcurrieron ≥20 años después del climaterio. Con respecto al infarto del miocardio total, el tratamiento con estrógenos y progestinas se vinculó con una reducción de 9% en el riesgo en mujeres que iniciaron el tratamiento <10 años después de la menopausia, con un incremento de 16% de la probabilidad en mujeres que comenzaron el tratamiento de 10 a 19 años después de la menopausia y con un aumento del doble del riesgo en mujeres que adoptaron el HT >20 años del cese de las menstruaciones (p para la tendencia = 0.01). En el *Nurses' Health Study*, un estudio observacional a gran escala, las mujeres que eligieron iniciar el HT dentro de los cuatro años posteriores a la menopausia tuvieron un riesgo menor de CHD que las personas no sometidas a tratamiento con hormonas, en tanto que aquellas que comenzaron con el tratamiento ≥10 años después de la menopausia parecieron recibir poco beneficio coronario. Los estudios observacionales incluyen a muchas mujeres que empezaron el HT dentro de los tres a cuatro años posteriores a la menopausia, en tanto que en los estudios clínicos participa un gran número de personas que comienzan el tratamiento ≥12 años después de la menopausia; esta diferencia ayuda a justificar algunas de las aparentes discrepancias entre los dos tipos de estudios.

En cuanto a la apoplejía, los participantes de la WHI tratados con estrógenos (solos o combinados con progestinas) fueron casi 35% más susceptibles a experimentar apoplejía que aquellos asignados a placebo. No se sabe bien si la edad al inicio del HT influye en el riesgo de apoplejía. En dicha iniciativa y en el *Nurses' Health Study*, el HT se relacionó con un incremento del riesgo de apoplejía en todos los grupos de edad. Es necesario realizar más estudios que contemplen la edad, el tiempo que transcurre desde la menopausia hasta el inicio del tratamiento y otras características individuales (incluso biomarcadores) que pronostiquen aumento o disminución del riesgo cardiovascular relacionado con HT exógeno. Además, continúa siendo poco claro si las dosis, fórmulas o vías de administración diferentes de HT producen efectos cardiovasculares distintos.

CÁNCER COLORRECTAL Estudios observacionales sugieren que el HT reduce los riesgos de cáncer rectal y del colon, aunque las magnitudes calculadas de los beneficios relativos oscilan entre 8 y 34% en varios metaanálisis. En la WHI (el único estudio que ha examinado esta variable), el tratamiento con estrógenos y progestinas se relacionó con una reducción significativa de 38% en la incidencia de cáncer colorrectal en un periodo de 5.6 años, aunque no se observó ningún beneficio con siete años de tratamiento sólo con estrógenos. No obstante, se observó un efecto modificado por la edad; el riesgo se duplicó con el HT en mujeres de 70 a 79 años, pero no se modificó en participantes más jóvenes (p para la tendencia por edad = 0.02).

DETERIORO COGNITIVO Y DEMENCIA Un metaanálisis que incluyó 10 estudios de casos y testigos, así como dos estudios de cohorte sugirió que el HT posmenopáusico guarda relación con una reducción de 34% en el riesgo de demencia. Sin embargo, estudios con asignación al azar subsiguientes (incluida la WHI) no han logrado demostrar ningún beneficio de los estrógenos solos ni combinados con progestinas sobre la progresión de la enfermedad de Alzheimer leve o moderada, ni han indicado un efecto adverso potencial del HT sobre la incidencia de demencia, al menos en mujeres de ≥65 años de

edad. En la WHI, no se observó ningún efecto sobre la cognición durante la fase posterior a la intervención en las mujeres de 50 a 55 años asignadas al azar para recibir HT (en vez de placebo). Se necesitan más estudios para determinar si el momento de inicio del HT influye en el desenlace cognitivo.

CÁNCER DE OVARIO Y OTROS TRASTORNOS Con base en los pocos datos obtenidos de estudios de observación y con asignación al azar, se ha propuesto que el HT incrementa el riesgo de cáncer ovárico y disminuye el de diabetes mellitus tipo 2. Los resultados de la WHI sustentan estas hipótesis. Asimismo, en dicho estudio se observó que el HT guardaba relación con un incremento del riesgo de incontinencia urinaria y que el tratamiento con estrógenos y progestinas estaba vinculado con tasas más altas de mortalidad por cáncer pulmonar.

CÁNCER DE ENDOMETRIO (TRATAMIENTO CON ESTRÓGENOS Y PROGESTÁGENOS) En la WHI, el uso de estrógenos y progestinas combinados se relacionó con una reducción de 17%, sin significancia estadística, del riesgo de cáncer de endometrio. Surgió una significativa reducción del riesgo durante el periodo posterior a la intervención (véase más adelante).

MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS En toda la cohorte de la WHI, los estrógenos (solos o combinados con progestágenos) no se relacionaron con la mortalidad por todas las causas. Sin embargo, la tasa de muertes tendió a disminuir en mujeres más jóvenes, en especial en aquellas que utilizaban estrógenos solos. En mujeres de 50 a 59, de 60 a 69 y de 70 a 79 años de edad, los riesgos relativos (RR) relacionados con el tratamiento estrogénico fueron 0.70, 1.01 y 1.21, en dicho orden (p para la tendencia = 0.04).

PERFIL GLOBAL DE RIESGOS Y BENEFICIOS En toda la cohorte de la WHI, el tratamiento con estrógenos y progestinas se relacionó con un perfil desfavorable de riesgos y beneficios (excepto el alivio de los síntomas de la menopausia), medido como un "índice global" (un resultado compuesto que incluye CHD, apoplejía, embolia pulmonar, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio, fracturas de la cadera y muerte [cuadro 413-1]). Esta vinculación no varió entre grupos de pacientes con intervalos de 10 años de edad. La monoterapia con estrógenos se relacionó con un perfil de riesgos y beneficios neutro en toda la cohorte de la WHI, pero tendió a ser más favorable en participantes más jóvenes y menos propicio en mujeres ancianas, con RR de 0.84, 0.99 y 1.17 en mujeres de 50 a 59, de 60 a 69 y de 70 a 79 años de edad, en dicho orden (p para la tendencia = 0.02).

CAMBIOS EN EL ESTADO DE SALUD DESPUÉS DE INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO HORMONAL En la WHI, muchos de los riesgos y beneficios, pero no todos, del uso activo de HT se disiparon en un lapso de cinco a siete años después de interrumpir el tratamiento. Con el uso de estrógenos y progestinas combinados persistió una probabilidad alta de padecer cáncer de mama (RR = 1.28 [intervalo de confianza a 95%, 1.11-1.48]) durante un periodo de seguimiento acumulado de 12 años (5.6 años de tratamiento más 6.8 años de observación después de la intervención), pero la mayor parte de los riesgos de enfermedad cardiovascular se neutralizaron. Perduró una reducción del riesgo de sufrir fracturas de la cadera (RR = 0.81 [0.68-0.97]), y disminuyó de manera significativa la probabilidad de padecer cáncer de endometrio (RR = 0.67 [0.49-0.91]). Con el uso de estrógenos, la reducción del riesgo de cáncer de mama adquirió significancia estadística (RR = 0.79 [0.65-0.97]) durante un periodo de seguimiento acumulado de 12 años (6.8 años de tratamiento más 5.1 años de observación después de la intervención) y subsistieron diferencias significativas por grupo de edad en cuanto a los riesgos de infarto del miocardio total y el índice global, con resultados más favorables para mujeres más jóvenes.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Tratamiento hormonal posmenopáusico

El uso racional de HT posmenopáusico exige un balance entre los beneficios y los riesgos potenciales. La **figura 413-3** ofrece un método para la toma de decisiones. El médico debe determinar primero si la paciente tiene síntomas de menopausia de moderados a graves (indicación primaria para iniciar el HT sistémico). También es posible utilizar HT sistémico para prevenir osteoporosis en mujeres con probabilidades altas de sufrir fracturas y que no toleran otros tratamientos para evitar la disminución de la densidad ósea (es posible administrar estrógenos vaginales u otros fármacos para tratar síntomas urogenitales en ausencia de síntomas vasomotores). Los riesgos y los beneficios de dicho tratamiento deben informarse a las pacientes, y se pondrá más énfasis en las mediciones de efecto absolutas que en las relativas, además de señalar, si es pertinente, cuando no hay certeza en el conocimiento clínico. Puesto que las tasas de las enfermedades crónicas por lo general aumentan con la edad, los riesgos absolutos tienden a ser mayores en mujeres ancianas, incluso cuando los riesgos relativos continúan siendo similares. Es importante considerar efectos secundarios potenciales (en particular sangrado vaginal por el uso de fórmulas con estrógenos y progestinas combinados recomendadas para mujeres con un útero intacto). Se deben tener en cuenta las preferencias de las pacientes cuando se decida el tratamiento. Es necesario evaluar las contraindicaciones del HT de manera sistemática, incluyendo sangrado vaginal inexplicable, hepatopatía activa, tromboembolia venosa y antecedentes de cáncer de endometrio (excepto en la etapa 1 sin invasión profunda), cáncer de mama, CHD, apoplejía, isquemia cerebral transitoria o diabetes. Entre las contraindicaciones relativas están la hipertrigliceridemia (>400 mg/100 mL) y las enfermedades activas de la vesícula biliar; en estos casos los parches con estrógenos pueden ser una opción. La prevención primaria de cardiopatías no debe considerarse un beneficio esperado del HT y hay que contemplar un aumento del riesgo de apoplejía, así como un pequeño incremento temprano del riesgo de coronariopatía. No obstante, dicho tratamiento puede ser apropiado si los beneficios no coronarios del tratamiento superan de manera contundente los riesgos. Una mujer que experimenta un episodio coronario agudo o apoplejía durante el HT debe interrumpir el tratamiento de inmediato.

El *uso a corto plazo* (<5 años con estrógenos combinados con progestinas y <7 años con estrógenos solos) es adecuado para aliviar los síntomas de la menopausia en mujeres sin contraindicaciones. Sin embargo, no se recomienda dicho tratamiento en mujeres con un riesgo inicial alto de sufrir episodios cardiovasculares futuros. Las personas que tienen contraindicaciones para el tratamiento con hormonas, o que rechazan su uso, pueden beneficiarse con la administración de algunos antidepresivos (p. ej., venlafaxina, fluoxetina y paroxetina), gabapentina, clonidina, soja y *Actaea racemosa.* En estos casos los síntomas genitourinarios se pueden tratar con ospemifeno y cremas o dispositivos vaginales con estrógenos.

El *uso a largo plazo* (≥5 años con estrógenos combinados con progestinas y ≥7 años sólo con estrógenos) es más problemático debido a un riesgo mayor de cáncer de mama, en especial cuando se utiliza la fórmula combinada. Entre las mujeres elegibles para el tratamiento hormonal prolongado se encuentran las pocas mujeres posmenopáusicas que tienen graves síntomas vasomotores persistentes y un riesgo incrementado de osteoporosis (p. ej., aquellas con osteopenia, antecedentes familiares o personales de fracturas no traumáticas o un peso corporal <56.7 kg), que no han padecido cáncer mamario, que no tienen parientes de primer grado que hayan padecido dicha patología, que tienen una preferencia personal importante por el tratamiento y que carecen de otras contraindicaciones. Las candidatas poco adecuadas son las que tienen altas probabilidades de padecer enfermedades cardiovasculares y cáncer de mama (p. ej., mujeres con un pariente de primer grado con cáncer de mama, genes susceptibles [como *BRCA1* y *BRCA2*] o un antecedente personal de atipia celular detectada mediante biopsia de tejido mamario) y bajo riesgo de padecer osteoporosis. Incluso en las pacientes elegibles es necesario emplear estrategias para reducir al mínimo las dosis y la duración del tratamiento. Por ejemplo, las mujeres que usan HT para aliviar síntomas vasomotores intensos en la posmenopausia temprana deben considerar la interrupción del tratamiento en cinco años y reiniciarla sólo si los síntomas persisten. Dada la participación de los progestágenos en el aumento del riesgo de cáncer de mama, es necesario considerar regímenes de exposición cíclica a dichas hormonas y las fórmulas que no contienen acetato de medroxiprogesterona si el tratamiento se extiende. Para prevenir la osteoporosis hay que contemplar otros tratamientos, como los bifosfonatos o los SERM. Hay pocas investigaciones sobre el empleo de progestágenos alternativos y preparaciones que contienen andrógenos, en particular con respecto a la seguridad a largo plazo. Es de particular interés llevar a cabo investigaciones que analicen los efectos que tienen estos fármacos en las enfermedades cardiovasculares, la tolerancia a la glucosa y el cáncer de mama.

Además del HT, un estilo de vida apropiado sin tabaquismo y con actividad física adecuada, así como hábitos alimenticios saludables, ayudan a controlar los síntomas y prevenir enfermedades crónicas. La variedad creciente de opciones farmacológicas (p. ej., bifosfonatos, SERM y otros fármacos para tratar la osteoporosis, medicamentos para disminuir los niveles de colesterol o antihipertensivos para evitar enfermedades cardiovasculares) también debe reducir la dependencia generalizada en las hormonas. No obstante, el HT de corta duración puede aún ser conveniente para algunas mujeres.

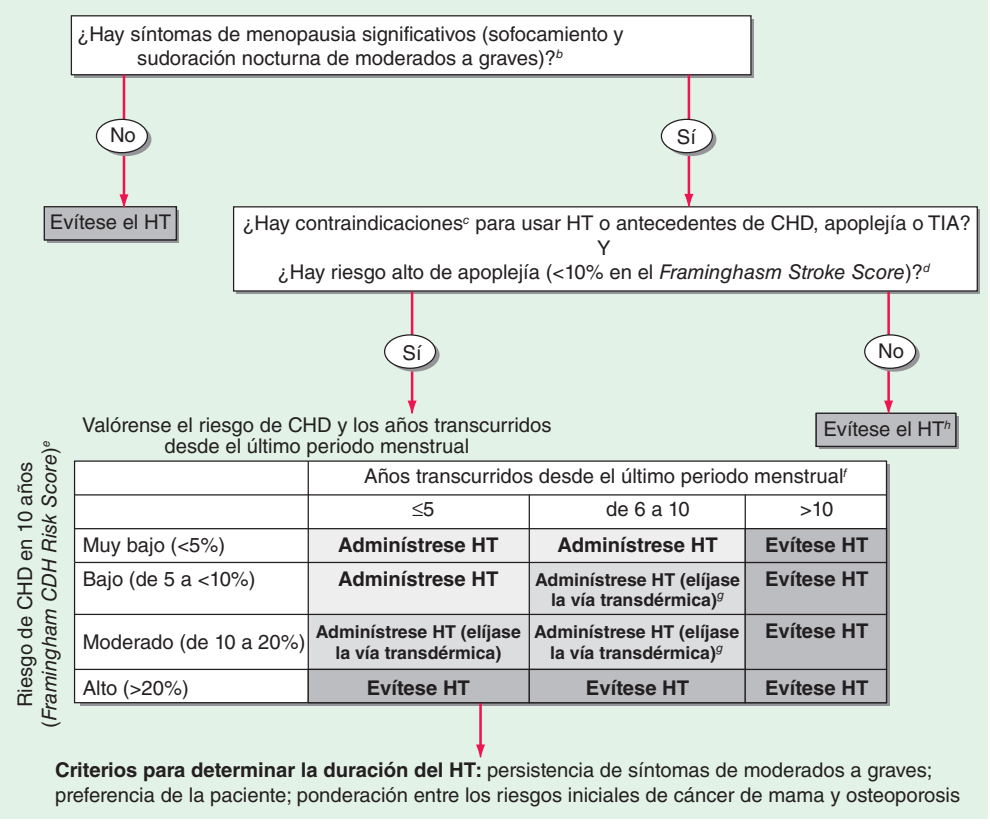


FIGURA 413-3. Esquema para identificar a las pacientes elegibles para tratamiento hormonal (HT) posmenopáusico[a].
[a] Reevalúese cada paso al menos una vez cada seis a 12 meses (asumiendo que la paciente prefiere continuar el HT). [b] Mujeres que tienen riesgo alto de fracturas por osteoporosis, pero que no toleran otros fármacos profilácticos, también pueden ser elegibles para HT, incluso si no presentan síntomas vasomotores moderados o graves. Las personas con resequedad vaginal sin síntomas vasomotores de intensidad moderada o mayor pueden ser elegibles para el uso de estrógenos vaginales. [c] Las contraindicaciones tradicionales son sangrado vaginal inexplicable; hepatopatía activa; antecedentes de tromboembolias previas de origen idiopático o causadas por embarazos o por el uso de anticonceptivos orales; trastornos de la coagulación; antecedentes de cáncer de ovario o de endometrio, y diabetes. Hay que evitar el HT oral, pero el HT transdérmico puede ser una opción (véase el inciso *g* más adelante) cuando hay otras contraindicaciones, incluidos niveles altos de triglicéridos (>400 mg/100 mL); enfermedades activas de la vesícula biliar, y antecedentes de tromboembolias venosos por inmovilidad, cirugías o fracturas óseas previas. [d] Riesgo de apoplejía en 10 años, con base en el *Framingham Stroke Risk Score (RB D'Agostino et al.: Stroke risk profile: Adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study. Stroke 25:40, 1994)*, modificado por J. E. Manson y S. S. Bassuk (*JE Manson, SS Bassuk: Hot Flashes, Hormones & Your Health. New York, McGraw-Hill, 2007*). [e] Riesgo de CHD en 10 años, basado en el *Framingham Coronary Heart Disease Risk Score* (*Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults: JAMA 285:2486, 2001*), modificado por J. E. Manson y S. S. Bassuk (*JE Manson, SS Bassuk: Hot Flashes, Hormones & Your Health. New York, McGraw-Hill, 2007*). [f] Las mujeres que han dejado pasar >10 años desde la menopausia no son buenas candidatas para iniciar el uso de HT (por primera vez). [g] Evítese el HT oral. El HT transdérmico puede ser una opción debido a que tiene menos efectos adversos sobre los factores de coagulación, los niveles de triglicéridos y los factores inflamatorios que el HT oral. [h] Considérese la administración de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o de serotonina-noradrenalina, gabapentina, clonidina, soja o algún otro fármaco alternativo.

Abreviaturas: CHD (*coronary heart disease*), cardiopatía coronaria; TIA (*transient ischemic attack*), isquemia cerebral transitoria. *(Adaptado de JE Manson, SS Bassuk: Hot Flashes, Hormones & Your Health. New York, McGraw-Hill, 2007. Copyright © 2007 por el President and Fellows of Harvard College. Todos los derechos reservados.)*

414 Esterilidad y anticoncepción

Janet E. Hall

ESTERILIDAD

DEFINICIÓN Y PREVALENCIA

El término *esterilidad* se define de manera tradicional como incapacidad para concebir después de 12 meses de tener relaciones sexuales sin protección. Cerca de 50% de las mujeres que han procreado se embarazó en tres meses; de 78 a 82% en seis meses y de 85 a 92% en un año. La *World Health Organization* (WHO) considera a la esterilidad como una discapacidad (un trastorno funcional) y en consecuencia el acceso a la atención médica está considerado dentro de la *Convention on the Rights of Persons with Disability*. Treinta y cuatro millones de mujeres (la mayoría de países en desarrollo) padecen de esterilidad provocada por sepsis materna y aborto inadecuado. En poblaciones de personas menores a 60 años de edad, la esterilidad está en el quinto lugar de discapacidades graves a nivel mundial. En Estados Unidos la tasa de esterilidad en mujeres casadas de entre 15 y 44 años es de 6%, según el *National Survey of Family Growth*, aunque estudios prospectivos sugieren que puede ser hasta de 12 a 15%. Este índice se ha mantenido relativamente estable durante los últimos 30 años en la mayoría de los países. Sin embargo, la proporción de parejas sin hijos ha aumentado, reflejando un incremento en el número de parejas en edad de concebir y una tendencia a retrasar el primer embarazo. Esta predisposición tiene implicaciones importantes debido a una disminución de la fecundidad vinculada a la edad: la incidencia de esterilidad primaria sube de casi 8% en individuos de 18 a 38 años a 25% entre sujetos de 35 a 39 años y a 30% en personas de 40 a 44 años de edad. Se calcula que 14% de las parejas en Estados Unidos se ha sometido a procedimientos de fertilidad asistida; de éstas, dos tercios han recibido terapia, cerca de 12% fue examinado para descartar esterilidad por factores de origen masculino y/o femenino y 17% se ha tratado con medicamentos para inducir la ovulación.

CAUSAS DE ESTERILIDAD

El espectro de esterilidad abarca desde una reducción en la tasa de concepción, o la necesidad de intervención médica, hasta causas irreversibles de esterilidad. La incapacidad de concebir se puede atribuir en primera instancia a factores masculinos en 25% de los compañeros sexuales y a factores femeninos en 58% de las parejas. En 17% la causa es inexplicable (fig. 414-1). No es inusual que la esterilidad sea originada por factores femeninos y

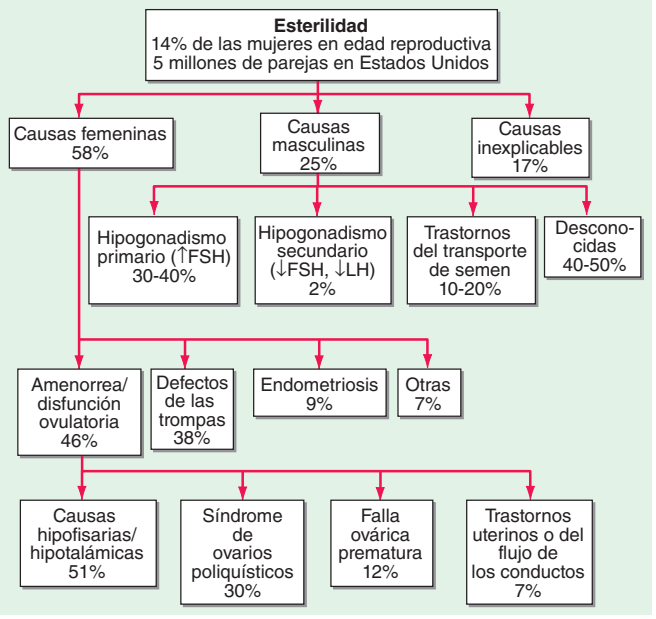


FIGURA 414-1. Causas de esterilidad. FSH, hormona foliculoestimulante; LH, hormona luteinizante.

masculinos concomitantes. Debido a la influencia de la edad sobre la fertilidad femenina, ahora se recomienda que mujeres mayores de 34 años sin riesgo significativo de esterilidad busquen atención a los seis meses de intentar un embarazo en vez de después de un año (como se sugiere en mujeres más jóvenes) y que reciban atención médica y tratamiento oportunos.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Esterilidad

VALORACIÓN INICIAL

En la valoración inicial de todas las parejas con esterilidad se revisan los periodos oportunos para tener relaciones sexuales y los factores de riesgo modificables, como el tabaquismo, la obesidad y el consumo de alcohol y cafeína. También se evalúan los análisis necesarios y se exponen las opciones de tratamiento disponibles, incluyendo la adopción. Los procedimientos iniciales se enfocan en determinar si la causa primaria de esterilidad es masculina, femenina o ambas. Estos exámenes incluyen análisis de semen en el varón y confirmación de la ovulación y, en la mayoría de las situaciones, de la permeabilidad de las trompas de Falopio en la mujer. En algunos casos, después de realizar una valoración exhaustiva para excluir todos los factores tanto de origen masculino como femenino, no es posible identificar una causa específica y la esterilidad puede clasificarse entonces como inexplicable.

ASPECTOS PSICOLÓGICOS DE LA ESTERILIDAD

La esterilidad está relacionada de manera invariable con estrés psicológico relacionado no sólo con el diagnóstico y los procedimientos terapéuticos mismos, sino también con ciclos constantes de duelo por cada periodo de tratamiento infructuoso. Estos sentimientos a menudo se combinan con aislamiento de las amistades y los familiares. En la valoración de la esterilidad es importante establecer de manera temprana técnicas de manejo del estrés y terapia. Cabe señalar que la esterilidad y su tratamiento no parecen estar relacionados con secuelas psicológicas a largo plazo.

CAUSAS FEMENINAS

Las anormalidades de la función menstrual son la causa más común de esterilidad femenina. Estos trastornos (que incluyen disfunción ovulatoria y anormalidades uterinas o del flujo de los conductos) se presentan en ocasiones como amenorrea o ciclos menstruales cortos o irregulares. Una anamnesis y una exploración física cuidadosas y un número limitado de exámenes de laboratorio ayudarán a determinar si la anormalidad es 1) hipotalámica o hipofisaria (niveles bajos de hormona foliculoestimulante [FSH, *follicle-stimulating hormone*], hormona luteinizante [LH, *luteinizing hormone*] y estradiol con o sin incremento de prolactina), 2) síndrome de ovarios poliquísticos (PCOS, *polycystic ovary syndrome* [ciclos irregulares e hiperandrogenismo en ausencia de otras causas de exceso de andrógenos]), 3) anormalidades ováricas (concentraciones bajas de estradiol con exceso de FSH) o 4) alteraciones uterinas o del flujo de los conductos. La frecuencia de estos diagnósticos depende de si la amenorrea es primaria u ocurre después de un proceso de pubertad y menarquia normales (fig. 69-2).

Los lineamientos para valorar estos trastornos se describen de manera detallada en el capítulo 69.

Disfunción ovulatoria En mujeres con una historia de ciclos menstruales regulares, es necesario buscar *evidencia de ovulación* (cap. 412). Incluso en presencia de ciclos ovulatorios, se recomienda evaluar la *reserva ovárica* en mujeres mayores de 35 años con intenciones de embarazarse. La cuantificación de FSH en el tercer día del ciclo menstrual (una concentración de FSH <10 unidades internacionales [IU, *international units*] por mililitro en el tercer día del ciclo refleja una reserva ovárica de ovocitos adecuada) es el examen más efectivo en términos de costo y beneficio. Otros análisis incluyen la cuantificación de FSH en respuesta al citrato de clomifeno (que bloquea la retroalimentación negativa de los estrógenos sobre la FSH), el conteo de folículos antrales mediante ecografía y las concentraciones de hormona antimülleriana (AMH, *anti-müllerian hormone*; un valor menor a 0.5 ng/mL pronostica una reserva ovárica reducida aunque se observa variabilidad entre resultados de diferentes laboratorios).

Enfermedades de las trompas de Falopio La disfunción de las trompas de Falopio en ocasiones es provocada por enfermedad pélvica inflamatoria (PID, *pelvic inflammatory disease*), apendicitis, endometriosis, adhesiones pélvicas, cirugía de las salpinges mismas, uso previo de algún dispositivo intrauterino (IUD, *intrauterine device*) y embarazo ectópico previo. Sin embargo, en hasta 50% de las pacientes con esterilidad por disfunción de las trompas de Falopio documentada no se logra identificar una causa. Debido a la gran prevalencia de estos trastornos, la valoración de la permeabilidad de estas estructuras mediante histerosalpingografía (HSG, *hysterosalpingogram*) o laparoscopia debe realizarse de manera oportuna en la mayoría de las parejas con esterilidad. Las infecciones subclínicas por *Chlamydia trachomatis* pueden ser causas no diagnosticadas de esterilidad por trastornos de las salpinges y requieren del tratamiento de ambos integrantes de la pareja.

Endometriosis *Endometriosis* es la presencia de glándulas o estroma endometrial fuera de la cavidad uterina y en la musculatura del útero y provoca 40% de los casos de esterilidad no provocada por trastornos ovulatorios, obstrucción de las trompas de Falopio o algún factor masculino. Su presencia la sugieren antecedentes de dispareunia (relaciones sexuales dolorosas), dismenorrea progresiva que a menudo se presenta antes de la menstruación o evidencia de un septo rectovaginal engrosado o desviación del cuello uterino en la exploración pélvica. La endometriosis leve no parece afectar la fecundidad; la patogénesis de la esterilidad relacionada con endometriosis moderada o grave puede ser multifactorial e incluye la formación de adhesiones y alteraciones de la formación de folículos, la fertilización y la implantación. La endometriosis a menudo es clínicamente silenciosa y sólo se diagnostica de manera definitiva mediante laparoscopia.

CAUSAS MASCULINAS (VÉASE TAMBIÉN EL CAP. 411)

Las causas conocidas de esterilidad masculina incluyen enfermedad testicular primaria, trastornos genéticos (en particular microdeleciones del cromosoma Y), alteraciones del transporte del semen y enfermedad hipofisaria-hipotalámica que induce hipogonadismo secundario. No obstante, la etiología es incierta hasta en la mitad de los varones con sospecha de esterilidad por factor masculino. El examen inicial más importante es un *análisis de semen*. Es importante evaluar las concentraciones de testosterona si el conteo espermático es bajo en exámenes repetidos o si hay evidencia clínica de hipogonadismo. Las concentraciones de gonadotropinas ayudan a distinguir entre causas de hipogonadismo gonadales o centrales.

TRATAMIENTO ESTERILIDAD

Además de enfatizar el impacto negativo del tabaquismo sobre la fertilidad y el desenlance del embarazo, es fundamental destacar la importancia de la nutrición y el peso corporal sobre la fecundidad y el seguimiento del embarazo. Índices de masa corporal (BMI, *body mass index*) bajos o elevados están asociados con esterilidad en mujeres y con mayor morbilidad durante el embarazo. La obesidad también se

asocia con esterilidad en varones. El tratamiento de la esterilidad tiene que ser personalizado y debe ajustarse a los problemas particulares de cada pareja. En muchos casos (incluyendo aquellos en los que se encuentra esterilidad inexplicable, endometriosis de leve a moderada y/o parámetros limítrofes en el análisis de semen) lo mejor es abordar cada problema de manera individual, comenzando con intervenciones de bajo riesgo y después pasando a procedimientos más cruentos y de mayor riesgo sólo si es necesario. Después de determinar todos los factores de esterilidad y corregirlos, si es posible, este abordaje puede incluir, en orden creciente de complejidad: 1) observación, 2) tratamiento con citrato de clomifeno o un inhibidor de la aromatasa (véase más adelante) con o sin inseminación intrauterina (IUI, *intrauterine insemination*), 3) administración de gonadotropinas con o sin IUI y 4) fertilización *in vitro* (IVF, *in vitro fertilization*). El periodo que incluye la valoración, la corrección de problemas identificados y la observación puede ser más prolongado en mujeres menores de 30 años; sin embargo, este proceso tiene que ser rápido en mujeres mayores de 35 años o más. En algunas situaciones no es apropiada la observación de los pacientes.

DISFUNCIÓN OVULATORIA

El tratamiento de la disfunción ovulatoria se enfoca en primera instancia a identificar la etiología del trastorno para permitir un manejo específico cuando sea posible. Es factible prescribir agonistas de la dopamina, por ejemplo, a pacientes con hiperprolactinemia (**cap. 403**); las modificaciones del estilo de vida en ocasiones son exitosas en mujeres con obesidad, peso corporal bajo o antecedentes de ejercicio intenso.

Los medicamentos utilizados para inducir la ovulación incluyen agentes que incrementan las concentraciones de FSH mediante alteraciones de la retroalimentación negativa, gonadotropinas y hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH, *gonadotrophin release hormone*) en pulsos. El *citrato de clomifeno* es un antagonista de estrógenos no esteroideo que aumenta las concentraciones de FSH y LH al bloquear la retroalimentación negativa de los estrógenos en el hipotálamo. La eficacia del clomifeno para inducir la ovulación depende en gran medida de la selección de los pacientes. En candidatos adecuados, induce ovulación en cerca de 60% de mujeres con PCOS y es el tratamiento inicial de primera elección. La combinación con agentes que modifican las concentraciones de insulina, como la metformina, no parecen mejorar los resultados. El citrato de clomifeno es menos exitoso en pacientes con hipogonadismo hipogonadotrópico. También se han investigado los efectos de los *inhibidores de la aromatasa* sobre la esterilidad. Algunos estudios sugieren que pueden tener ventajas sobre el clomifeno; sin embargo, estos medicamentos no están aprobados para esta indicación.

Las *gonadotropinas* son muy eficaces para inducir la ovulación en mujeres con hipogonadismo hipogonadotrópico y PCOS y se usan para inducir el desarrollo de múltiples folículos en casos de esterilidad idiopática o en mujeres en la etapa final de la edad reproductiva. Las desventajas incluyen riesgo significativo de gestación múltiple y la probabilidad de hiperestimulación ovárica, en particular en mujeres con ovarios poliquísticos, con o sin otras características de PCOS. La monitorización cuidadosa y el abordaje conservador para la estimulación ovárica reducen estos riesgos. Las gonadotropinas disponibles en la actualidad incluyen preparaciones urinarias de FSH y LH, FSH con alto grado de purificación y FSH recombinante. Aunque la FSH es el componente clave, la LH es esencial para la esteroidogénesis en pacientes hipogonadotrópicos y la LH o la gonadotropina coriónica humana (hCG, *human chorionic gonadotropin*) pueden mejorar los resultados mediante la diferenciación terminal de los ovocitos. Estos métodos por lo común se combinan con IUI.

Ninguna de estas medidas es efectiva en mujeres con falla ovárica prematura, en quienes los métodos de elección son la donación de ovocitos o la adopción.

ENFERMEDAD DE LAS TROMPAS DE FALOPIO

Si la histerosalpingografía sugiere alguna anormalidad de las trompas o de la cavidad uterina, o si la paciente tiene más de 35 años en el momento de la valoración inicial, se recomienda hacer una laparoscopia con lavado de las salpinges, a menudo con una histeroscopia. Aunque es posible intentar reconstruir las trompas si se encuentran anormalidades, ahora se prefiere realizar IVF. Estas pacientes tienen mayor riesgo de tener un embarazo ectópico.

ENDOMETRIOSIS

Aunque 60% de las mujeres con endometriosis leve o mínima puede embarazarse en un lapso de un año sin tratamiento, la resección o la ablación laparoscópicas parecen mejorar las tasas de concepción. El tratamiento médico de etapas avanzadas de endometriosis se enfoca en primera instancia en controlar los síntomas, pero no se ha demostrado que aumente las tasas de fertilidad. En casos de endometriosis moderada o grave, la terapia conservadora está relacionada con tasas de embarazo de 50 y 39%, en dicho orden, en comparación con tasas de 25 y 50% sólo con observación. En algunos pacientes la IVF puede ser el tratamiento de elección.

ESTERILIDAD POR FACTOR MASCULINO

Las opciones disponibles para tratar la esterilidad por factor masculino se han expandido en gran medida en los últimos años (**cap. 411**). El hipogonadismo secundario se trata de manera sencilla con gonadotropinas o GnRH en pulsos, cuando está disponible. Las técnicas *in vitro* proporcionan nuevas oportunidades a pacientes con trastornos testiculares primarios y alteraciones del transporte del semen. La elección del tratamiento inicial depende de la concentración de espermatozoides y su motilidad. A los varones con esterilidad leve por factor masculino (conteo de espermatozoides de 15 a 20×10^6/mL y motilidad normal) se les maneja de manera conservadora. El tratamiento de la esterilidad moderada por factor masculino (de 10 a 15×10^6 células/mL y motilidad de 20 a 40%) inicia con IUI sola o con inducción de la ovulación en la pareja; sin embargo, se puede requerir de IVF con inyección intracitoplásmica de esperma (ICSI, *intracytoplasmic sperm injection*) o sin ella. En varones con defectos graves (conteo $<10 \times 10^6$ células/mL y motilidad de 10%) se efectúa IVF con ICSI o se acude a un donante de esperma. Si se realiza ICSI por azoospermia debida a ausencia bilateral congénita de los vasos deferentes, es necesario realizar pruebas genéticas y proporcionar terapia debido al riesgo de padecer fibrosis quística.

TECNOLOGÍA DE REPRODUCCIÓN ASISTIDA

El desarrollo de tecnología de reproducción asistida (ART, *assisted reproductive technology*) ha alterado de manera dramática el tratamiento de la esterilidad tanto masculina como femenina. La IVF se indica a pacientes con muchas causas de esterilidad imposibles de tratar de manera exitosa con métodos más conservadores. La IVF o la ICSI a menudo son los tratamientos de elección en parejas con un esterilidad por factor masculino significativo o enfermedad de las trompas de Falopio, mientras que en pacientes con falla ovárica prematura y en mujeres en edad reproductiva avanzada se elige realizar IVF con donantes de ovocitos. Las tasas de éxito son influenciadas por la causa de esterilidad y la edad (oscilando entre 15 y 40%) y son más altas en mujeres que no ovulan y más bajas en personas con una reserva ovárica disminuida. En Estados Unidos los índices de embarazo asistido son mayores en mujeres de raza blanca que en mujeres de raza negra o asiática, o de ascendencia hispana. Aunque a menudo es eficaz, la IVF es costosa y requiere monitorización cuidadosa de la inducción de la ovulación y técnicas cruentas, incluyendo la aspiración de múltiples folículos. La IVF está asociada con un riesgo significativo de gestación múltiple, en especial en mujeres mayores de 35 años de edad (en quienes la tasa puede ser de hasta 30%), lo que ha promovido la creación de lineamientos específicos para el número de embriones o blastocistos que se transfieren con base en la edad y factores de pronóstico específicos.

ANTICONCEPCIÓN

El uso de anticonceptivos ha aumentado de manera global en las dos últimas décadas; en el año 2010, en todo el mundo, 146 millones de mujeres casadas o en unión libre de entre 15 y 49 años de edad tuvieron la necesidad de usar métodos de planificación familiar. Se calcula que el número absoluto de mujeres casadas que utiliza anticonceptivos o que tiene necesidad de usar métodos de planificación familiar crecerá de 900 millones (876 a 922 millones) en 2010 a 962 millones (927 a 992 millones) en 2015.

Sólo 15% de las parejas estadounidenses refiere haber tenido relaciones sexuales sin protección en los últimos tres meses. No obstante, a pesar de la amplia disponibilidad y el uso frecuente de una variedad de métodos anticonceptivos eficaces, cerca de la mitad de los nacimientos en Estados Unidos es resultado de embarazos no planeados. Los embarazos en adolescentes siguen representando un problema grave de salud pública en Estados Unidos, con más de un millón de embarazos no planeados por año (una incidencia mucho mayor que en otras naciones industrializadas).

Más de 50% de las parejas utiliza alguna forma reversible de anticoncepción (**cuadro 414-1**), mientras que la esterilización (masculina o femenina) es el método de elección en un tercio de los compañeros sexuales. La terminación del embarazo es relativamente segura cuando la realizan profesionales de la salud, pero con muy poca frecuencia es el método de elección.

CUADRO 414-1 Eficacia de diferentes métodos anticonceptivos

Método anticonceptivo	Eficacia teórica[a] (%)	Eficacia real[a] (%)	Porcentaje que continúa usando el método después de un año[b]	Métodos anticonceptivos utilizados por mujeres estadounidenses[c]
Métodos de barrera				
Condón	98	88	63	18
Diafragma	94	82	58	2
Capuchón cervicouterino	94	82	50	<1
Espermicidas	97	79	43	1
Esterilización				
Masculina	99.9	99.9	100	9
Femenina	99.8	99.6	100	27
Dispositivo intrauterino				1
T380 de cobre	99	97	78	
Progestasert	98	97	81	
Mirena	99.9	99.8		
Anticonceptivos hormonales	99.7	92	72	31
Píldora combinada				
Píldora sólo con una progestina				
Parche transdérmico				
Anillo vaginal				
Inyección mensual				
Progestinas de acción prolongada				

[a] Adaptado de J Trussel *et al.*: Obstet Gynecol 76:558, 1990. [b] Adaptado de Contraceptive Technology Update. Contraceptive Technology, Feb. 1996, Vol 17, No 1, pp 13-24. [c] Adaptado de LJ Piccinino, WD Mosher: Fam Plan Perspective 30:4, 1998.

Ningún método anticonceptivo es ideal, aunque todos son más seguros que llevar un embarazo a término. La eficacia de un anticonceptivo no sólo depende de la eficiencia del método por sí misma. Las discrepancias entre la efectividad teórica y la real enfatizan la importancia de la educación de los pacientes y el apego al protocolo cuando se consideran varias formas de anticoncepción (cuadro 414-1). Es esencial conocer las ventajas y las desventajas de cada anticonceptivo para aconsejar a un individuo sobre los métodos que son más seguros y consistentes con su estilo de vida. La WHO cuenta con bibliografía extensa sobre planeación familiar y está disponible para los médicos y los pacientes en Internet. Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) también proporcionan fuentes similares para determinar la elegibilidad médica. A continuación se revisan las consideraciones para el uso de métodos anticonceptivos en personas obesas y después de una cirugía bariátrica.

MÉTODOS DE BARRERA

Los anticonceptivos de barrera (como el preservativo, el diafragma y el capuchón cervicouterino) y los espermaticidas son muy accesibles, reversibles y tienen menos efectos secundarios que los anticonceptivos hormonales. Sin embargo, su eficacia depende en gran medida de la adherencia al tratamiento y del uso adecuado (cuadro 414-1). Una gran ventaja de los anticonceptivos de barrera es la protección que confieren contra infecciones de transmisión sexual (STI; *sexually transmitted infections*) (cap. 163). Su uso adecuado reduce el riesgo de contraer el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), gonorrea, uretritis no gonocócica y herpes genital, quizás en parte debido al uso concomitante de espermaticidas. Los preservativos de barrera naturales son menos efectivos que los hechos de látex, mientras que los lubricantes manufacturados con derivados del petróleo son capaces de degradar los preservativos y disminuir su capacidad para prevenir infecciones por el VIH. Los métodos de barrera disponibles para mujeres son el diafragma, el capuchón cervicouterino y la esponja. Los dos últimos son menos eficientes que el primero; además se ha reportado que en raras ocasiones el uso del diafragma y de la esponja provoca síndrome de choque tóxico.

ESTERILIZACIÓN

La esterilización es el método anticonceptivo que eligen con mayor frecuencia varones fértiles y mujeres nulíparas mayores de 30 años de edad (cuadro 414-1). Es un procedimiento que impide la fertilización mediante obstrucción quirúrgica de las trompas de Falopio en mujeres o de los vasos deferentes en varones. Aunque la vasectomía y la ligadura de trompas son potencialmente reversibles, estos procedimientos se consideran como permanentes y no deben realizarse sin aconsejar e informar a los pacientes.

Se han desarrollado muchos métodos muy efectivos para la *ligadura de las trompas de Falopio*, con una tasa acumulativa de gravidez en 10 años de 1.85 por cada 100 mujeres. No obstante, cuando hay fertilización el riesgo de embarazo ectópico puede ser hasta 30%. La tasa de éxito de la reanastomosis de las salpinges depende del método de ligadura utilizado, pero incluso después de un procedimiento de reanastomosis exitoso, el riesgo de embarazo ectópico sigue siendo alto. Además de prevenir el embarazo, la ligadura de trompas reduce la probabilidad de desarrollar cáncer ovárico, quizá al limitar la migración retrógrada de carcinógenos potenciales.

La *vasectomía* es un procedimiento quirúrgico ambulatorio muy eficaz y que tiene pocos riesgos. La azoospermia puede retrasarse de dos a seis meses, por lo que es necesario utilizar otras formas de anticoncepción hasta que se observen dos eyaculaciones sin espermatozoides como prueba de esterilidad. La reanastomosis permite restablecer la fertilidad en 30 a 50% de los varones; sin embargo, la tasa de éxito declina con el transcurso del tiempo después de la vasectomía y puede ser influenciada por otros factores, como el desarrollo de anticuerpos contra los espermatozoides.

DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS

Los IUD inhiben el embarazo mediante diversos mecanismos; en primera instancia a través del efecto espermaticida causado por una reacción inflamatoria estéril inducida por la presencia de un cuerpo extraño en la cavidad uterina (IUD de cobre) o por la liberación de progestinas (Progestasert y Mirena). Los IUD son muy eficaces y carecen de efectos metabólicos sistémicos. Además no es necesaria la motivación constante para garantizar la eficacia del dispositivo una vez que se ha colocado. Sin embargo, sólo 1% de las mujeres en Estados Unidos utiliza este método, en comparación con una tasa de uso de 15 a 30% en gran parte de Europa y en Canadá, a pesar de que hay evidencias de que los dispositivos más recientes no incrementan la incidencia de infecciones pélvicas y esterilidad, como ocurría con dispositivos más antiguos. No se recomienda el uso de IUD en mujeres con alto riesgo de contraer STI o de desarrollar endocarditis bacteriana. La eficacia de los dispositivos es limitada en mujeres con miomas uterinos, puesto que éstos alteran el tamaño o la forma de la cavidad uterina. El uso de IUD está relacionado con un incremento del flujo menstrual, aunque éste es menos pronunciado con los sistemas liberadores de progestágenos (que están vinculados con una frecuencia mayor de amenorrea o goteo intermenstrual).

MÉTODOS HORMONALES

Anticonceptivos orales Por su facilidad de uso y eficacia, los anticonceptivos orales son el método hormonal que más se utiliza. Ellos actúan a través de suprimir la ovulación, cambiar la consistencia del moco cervicouterino y alterar el endometrio. Las fórmulas actuales contienen estrógenos y progestágenos sintéticos. Los componentes estrogénicos de las píldoras anticonceptivas son el etinilestradiol o el mestranol (el cual se metaboliza a etinilestradiol). Se utilizan múltiples progestágenos sintéticos. La noretindrona y sus derivados se usan en muchas fórmulas. Dosis bajas de norgestimato y las progestinas más recientes (de tercera generación como el desogestrel, el gestodeno y la drospirenona) tienen efectos menos androgénicos; el levonorgestrel parece ser el más androgénico de las progestinas y es imperativo evitar su uso en pacientes con hiperandrogenismo. Las tres formulaciones principales de anticonceptivos orales son 1) combinaciones de estrógenos y progestinas en dosis fijas, 2) mezclas de progestinas y estrógenos fásicos y 3) progestinas individuales. Cada una de estas fórmulas se administra diariamente durante tres semanas seguidas de una semana sin medicación durante la cual, por lo general, ocurre la menstruación. En Estados Unidos está aprobado el uso de dos anticonceptivos orales de administración prolongada; Seasonale es una preparación que se administra durante tres meses, de los cuales 84 días incluyen medicación activa y siete placebo, mientras que Lybrel es una fórmula de dosificación continua. Las dosis actuales de etinilestradiol oscilan entre 10 y 50 µg. No obstante, las indicaciones de dosis de 50 µg son poco usuales y la mayoría de las fórmulas contiene de 30 a 35 µg de etinilestradiol. La concentración limitada de estrógenos y progestinas que contienen las píldoras de segunda y tercera generaciones

CUADRO 414-2 Anticonceptivos orales: contraindicaciones y riesgos de enfermedad

Contraindicaciones
Absolutas
Ictus o eventos tromboembólicos previos
Antecedentes de tumores dependientes de estrógenos
Hepatopatía activa
Gravidez
Sangrado uterino anormal no diagnosticado
Hipertrigliceridemia
Mujeres fumadoras empedernidas mayores de 35 años
Relativas
Hipertensión arterial
Mujeres tratadas con anticonvulsivos
Pacientes que han experimentado una cirugía bariátrica (procedimiento de malabsorción)
Riesgos de enfermedad
Factores que incrementan la probabilidad
Arteriopatía coronaria: mayor riesgo en fumadores de más de 35 años de edad; sin relación con el tipo de progestina
Hipertensión arterial: riesgo relativo de 1.8 (usuarios actuales) y 1.2 (usuarios previos)
Trombosis venosa: riesgo relativo de ~4; puede ser mayor con el uso de progestinas de tercera generación, drospirenona y parches; se exacerba con la obesidad (el riesgo es 10 veces mayor que en personas no obesas que no utilizan anticonceptivos orales); la probabilidad es mucho más alta en individuos con mutaciones del factor V Leiden o del gen de la protrombina
Ictus: incremento de riesgo poco significativo; relación incierta con migraña
Trombosis venosa cerebral: riesgo relativo de ~13-15; ocurre sinergia con mutaciones del gen de la protrombina
Cáncer cervicouterino: riesgo relativo de 2-4
Cáncer de mama: puede incrementar la probabilidad en portadores del gen *BRCA1* y quizás en portadores del gen *BRCA2*
Factores que disminuyen la probabilidad
Cáncer de ovario: reduce el riesgo a la mitad
Cáncer de endometrio: reduce el riesgo 40%

ha disminuido tanto los efectos secundarios como los riesgos asociados con el uso de anticonceptivos orales **(cuadro 414-2)**. Es importante recordar a los pacientes que deben tomar de forma rigurosa las pastillas como se indica, debido al riesgo potencial de ovulación con las dosis actuales. Los efectos colaterales (que incluyen sangrado intermenstrual, amenorrea, hipersensibilidad de los senos y ganancia de peso) a menudo responden a los cambios de fórmula. Incluso los anticonceptivos orales con dosis bajas se relacionan con un aumento de la probabilidad de experimentar enfermedades cardiovasculares (infarto del miocardio, ictus y tromboembolia venosa [VTE, *venous thromboembolism*]), no obstante el incremento del riesgo absoluto es demasiado bajo. La probabilidad de experimentar VTE es mayor con las progestinas de tercera generación que con las de segunda. Asimismo, las probabilidades de padecer ictus y VTE son mayores con el uso de drospirenona (aunque no con ciproterona), pero el incremento del riesgo absoluto es limitado y lo superan los beneficios anticonceptivos y la reducción de la posibilidad de desarrollar cáncer ovárico y del endometrio.

La minipíldora, que contiene microdosis sólo de progestina, es menos efectiva para impedir la gravidez, con una tasa de dos a siete por cada 100 años-mujer. No obstante, puede ser apropiada para mujeres con riesgo importante de desarrollar enfermedades cardiovasculares o en pacientes incapaces de tolerar los estrógenos sintéticos.

Métodos alternativos Hay un *parche anticonceptivo semanal* (Ortho Evra) disponible que tiene una eficacia similar a la de los anticonceptivos orales. Cerca de 2% de los parches no logra adherirse, y un porcentaje similar de mujeres tiene reacciones cutáneas. La eficacia es menor en personas que pesan más de 90 kg. La cantidad de estrógenos liberada puede ser comparable a la de un anticonceptivo oral con 40 µg de etinilestradiol, lo cual eleva la probabilidad de desarrollar una VTE. Con base en lo anterior, es importante evaluar los beneficios potenciales en mujeres incapaces de usar otros métodos de manera exitosa. La *inyección anticonceptiva mensual de estrógenos y progestágenos* (Lunelle) es muy eficaz (con una tasa de fracaso menor a 0.2% en el primer año), pero puede ser menos eficiente en mujeres obesas. Su administración está asociada con sangrado irregular que disminuye con el transcurso del tiempo. La fertilidad se recupera con rapidez después de la suspensión de su uso. También hay disponible un *anillo vaginal mensual* (NuvaRing) que puede dejarse colocado durante las relaciones sexuales. La tasa de fracaso es muy baja (0.7% en 12 meses de uso). La ovulación se recupera en el primer ciclo después de que se retira de la vagina.

Anticonceptivos de uso a largo plazo La administración de progestinas a largo plazo inhibe en primera instancia la ovulación e induce cambios en el endometrio y el moco cervicouterino, dificultando así la implantación y el transporte del esperma. Las inyecciones de acetato de medroxiprogesterona (DMPA, *depot medroxyprogesterone acetate*) de acción prolongada (Depo-Provera), la única forma inyectable disponible en Estados Unidos, son efectivas durante tres meses; sin embargo, la fertilidad después de su interrupción en ocasiones se retrasa de 12 a 18 meses. El DMPA está disponible en la actualidad en presentación de inyección subcutánea o intramuscular. Los efectos colaterales más comunes son sangrado irregular, amenorrea y ganancia de peso. Esta forma de anticoncepción puede ser muy adecuada en mujeres en quienes está contraindicado el uso de un anticonceptivo que contenga estrógenos (e.g., exacerbación de la migraña, anemia de células falciformes y miomas).

ANTICONCEPTIVOS PARA USO DESPUÉS DEL COITO

La probabilidad de embarazo, sin considerar las etapas del ciclo menstrual, es de 8%. Sin embargo, la posibilidad varía de manera significativa en relación a la proximidad a la ovulación y puede ser tan alta como 30%. En orden de eficacia, entre los métodos de anticoncepción que se utilizan después del coito se encuentran los siguientes:

1. Se ha informado que la inserción de un IUD de cobre en un periodo máximo de cinco días tiene una eficacia de 99 a 100% e impide el embarazo por su efecto espermaticida; la inserción se realiza de manera rutinaria en clínicas de planeación familiar.
2. Las antiprogestinas orales (una sola dosis de 30 mg de acetato de ulipristal [de venta en todo el mundo] o una sola dosis de 600 mg de mifepristona [no disponible para esta indicación en Estados Unidos]) impiden el embarazo al retrasar o prevenir la ovulación; cuando se administran, de manera ideal dentro de las primeras 72 h (pero hasta 120 h después) posteriores a la relación sexual, tienen una eficacia de 98 a 99%; requieren prescripción médica.
3. El levonorgestrel (una sola dosis de 1.5 mg) retrasa o impide la ovulación y no es efectivo después de ésta; debe tomarse dentro de las 72 h siguientes a una relación sexual sin protección y tiene una eficacia que oscila entre 60 y 94%; está disponible sin receta médica.

Los regímenes de estrógenos y progestágenos combinados tienen una eficacia menor y ya no se recomiendan. No es necesaria una prueba de embarazo antes de usar métodos orales; sin embargo, es importante excluir la gravidez antes de insertar un IUD. Los factores de riesgo para el fracaso de los regímenes orales incluyen proximidad estrecha a la ovulación y relaciones sexuales sin protección después de su uso. Además, hay una mayor posibilidad de embarazo en mujeres obesas o con sobrepeso que utilizan levonorgestrel como anticonceptivo después del coito y una mayor probabilidad en personas obesas que utilizan una antiprogestina.

IMPACTO DE LA OBESIDAD SOBRE LA ELECCIÓN DE UN MÉTODO ANTICONCEPTIVO

Cerca de un tercio de los adultos en Estados Unidos es obeso. Aunque dicha condición está relacionada con cierta reducción de la fertilidad, la vasta mayoría de las mujeres obesas puede procrear. El riesgo de complicaciones asociadas con el embarazo es mayor en mujeres obesas. La anticoncepción intrauterina puede ser más efectiva que los métodos orales o transdérmicos en mujeres obesas. Las normas de la WHO no mencionan restricciones (clase 1) para el uso de anticonceptivos intrauterinos, DMPA y píldoras sólo con progestinas en mujeres obesas (con un BMI mayor o igual a 30) en ausencia de problemas médicos coexistentes. Por otra parte, los métodos que contienen estrógenos (píldoras, parches y el anillo) se consideran como de clase 2 (las ventajas por lo general superan los riesgos tanto teóricos como los demostrados) debido a la mayor probabilidad de experimentar una enfermedad tromboembólica. No hay restricciones para el uso de ningún método anticonceptivo después de procedimientos de cirugía bariátrica restrictivos, pero los anticonceptivos orales que contienen progestinas (combinados o como agentes monoterapéuticos) son relativamente menos efectivos después de procedimientos relacionados con malabsorción.

415e Biología de la obesidad

Jeffrey S. Flier, Eleftheria Maratos-Flier

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

En un mundo en el que los suministros de alimento son intermitentes, la capacidad para almacenar energía mayor a la necesaria para el uso inmediato es esencial para la supervivencia. Las células adiposas, residentes en depósitos de tejido adiposo distribuidos por el cuerpo, están adaptadas para almacenar de manera eficiente el exceso de energía como triglicéridos, y cuando sea necesario, liberar la energía almacenada como ácidos grasos para que se usen en otros sitios. Este sistema fisiológico, controlado mediante vías endocrinas y neurales, permite a los humanos sobrevivir a la inanición durante varios meses. Sin embargo, en presencia de abundancia nutricional y un estilo de vida sedentario, y bajo la importante influencia de la dotación genética, este sistema aumenta las reservas energéticas adiposas y tiene consecuencias adversas para la salud.

DEFINICIÓN Y MEDICIÓN

La *obesidad* es un estado con una masa excesiva de tejido adiposo. Aunque a menudo se considera equivalente al aumento de peso corporal, no siempre es así; las personas delgadas, pero muy musculosas, pueden tener sobrepeso según los estándares numéricos sin tener incremento de la adiposidad. Los pesos corporales tienen una distribución continua en las poblaciones, por lo que la elección de una distinción con relevancia médica entre delgado y obeso es más bien arbitraria. Por tanto, la obesidad se define mediante la valoración de su vínculo con la morbilidad y la mortalidad.

416 Valoración y tratamiento de la obesidad

Robert F. Kushner

En Estados Unidos, >66% de los adultos se clasifican como personas con sobrepeso u obesas, y la prevalencia de la obesidad se incrementa con rapidez en gran parte de los países industrializados. Hay un número cada vez mayor de niños y adolescentes obesos, lo que indica que las tendencias actuales se acelerarán con el tiempo. La obesidad está relacionada con mayor riesgo de padecer múltiples problemas de salud, incluidos hipertensión, diabetes tipo 2, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño, esteatosis hepática no alcohólica, artropatías degenerativas y algunas neoplasias malignas. Por eso, es importante que los médicos identifiquen, valoren y traten a las personas obesas y también a las que tienen enfermedades concomitantes.

VALORACIÓN

Los médicos deben realizar pruebas de detección sistemática en todos los adultos para identificar la obesidad, y brindar orientación e intervenciones conductuales para la pérdida sostenida de peso. Las cinco etapas principales para valorar la obesidad, como se describe más adelante, son: 1) anamnesis centrada en la obesidad; 2) exploración física para determinar el grado y tipo de obesidad; 3) valoración de enfermedades concomitantes; 4) determinación del nivel de condición física, y 5) valoración de la disposición de la persona a adoptar cambios en su estilo de vida.

Anamnesis centrada en la obesidad La información de la anamnesis debe abordar las siguientes siete preguntas:

- ¿Qué factores contribuyen a la obesidad del paciente?
- ¿En qué forma la obesidad afecta la salud del individuo?
- ¿Cuál es el nivel de riesgo del sujeto, derivado de la obesidad?
- ¿Cuál es la dificultad que encuentra el paciente para controlar su peso?
- ¿Cuáles son los objetivos y expectativas del paciente?
- ¿La persona está motivada para comenzar un programa de control del peso?
- ¿Qué tipo de ayuda necesita el paciente?

Si bien la mayor parte de los casos de obesidad se atribuyen a factores conductuales que modifican los patrones de alimentación y actividad física, en la anamnesis se pueden identificar causas secundarias que obligan a una valoración más detenida. Entre los trastornos que se deben considerar están el síndrome de ovarios poliquísticos, hipotiroidismo, síndrome de Cushing y enfermedad hipotalámica. También se debe tener en cuenta el incremento ponderal inducido por fármacos; entre ellos están los antidiabéticos (insulina, sulfonilureas, tiazolidinedionas); hormonas esteroides; psicotrópicos; estabilizadores del estado de ánimo (litio); antidepresivos (tricíclicos, inhibidores de monoaminooxidasa, paroxetina, mirtazapina), y antiepilépticos (valproato, gabapentina, carbamazepina). Otros fármacos, como los antiinflamatorios no esteroideos y los antagonistas de los conductos del calcio, pueden ocasionar edema periférico, pero no incrementan la cantidad de grasa corporal.

Los patrones actuales de alimentación y de actividad física permiten detectar factores que contribuyen a la obesidad, además de identificar las conductas a las que se orientará el tratamiento. Este tipo de información se obtiene mejor con una combinación de cuestionario y entrevista.

Índice de masa corporal (BMI) y perímetro abdominal Hay tres datos antropométricos fundamentales que son importantes para valorar el grado de obesidad: peso, talla y perímetro abdominal. El índice de masa corporal (BMI, *body mass index*), que se calcula a partir del peso (kg)/talla $(m)^2$ o el peso (libras)/talla (en pulgadas)$^2 \times 703$, se utiliza para clasificar el estado ponderal y el riesgo de enfermedades **(cuadros 416-1 y 416-2)**. El BMI ofrece una estimación de la grasa corporal y guarda relación con el riesgo de enfermedades. En la región de Asia-Pacífico se han propuesto límites de BMI más bajos para el sobrepeso y la obesidad, porque la población de esa área al parecer muestra mayor riesgo de sufrir anomalías de glucosa y lípidos con pesos corporales más bajos.

El exceso de grasa abdominal, que se valora con la medición del perímetro abdominal o el cociente cintura/cadera, tiene una relación independiente con un mayor riesgo de diabetes mellitus y de enfermedades cardiovasculares. Este perímetro puede indicar en forma indirecta la cantidad de tejido adiposo en vísceras y debe realizarse en el plano horizontal por encima de la cresta iliaca **(cuadro 416-3)**.

Condición física Algunos estudios prospectivos demostraron que la condición física, que se conoce por las respuestas de cuestionarios o que se mide con el ejercicio máximo en una prueba de esfuerzo, es un factor pronóstico importante de mortalidad por todas las causas, independientemente del BMI y la composición corporal. Estas observaciones destacan la importancia de preguntar al paciente durante la exploración si realiza actividad física y ejercicio, y también destaca la importancia de la actividad física como parte del tratamiento.

Cuadros patológicos relacionados con la obesidad La valoración de enfermedades concomitantes debe basarse en los síntomas iniciales, factores de riesgo e índice de sospecha por parte del médico. Es importante realizar en todos los pacientes pruebas de lípidos en ayunas (lipoproteínas totales, de baja densidad y colesterol de lipoproteínas de alta densidad y niveles de triglicéridos), y también se cuantificará la glucemia con el sujeto en ayunas y la presión arterial. En el **cuadro 416-4** se señalan los síntomas y las enfermedades que guardan relación directa o indirecta con la obesidad. La situación varía con cada persona, pero el número y gravedad de los trastornos coexistentes, que son específicos de órganos, por lo regular aumentan con los niveles de obesidad. Los sujetos con un riesgo absoluto muy alto son: aquellos con cardiopatía coronaria corroborada; otras enfermedades ateroscleróticas, como arteriopatías periféricas, aneurisma en aorta abdominal y enfermedad sintomática de arteria carótida; diabetes tipo 2, y apnea del sueño.

Valoración de la disposición a cambiar del paciente Cualquier intento de iniciar cambios en el estilo de vida cuando el paciente no está listo suele ocasionar frustraciones y puede entorpecer los futuros intentos de perder

CUADRO 416-1 Índice de masa corporal (BMI)

BMI	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
Talla (cm)	Peso (kg)																
147	41	44	45	48	50	52	54	56	59	61	63	65	67	70	72	73	76
150	43	45	47	49	52	54	56	58	60	63	65	67	69	72	74	76	78
152	44	46	49	51	54	56	58	60	63	65	67	69	72	74	76	79	81
155	45	48	50	53	55	58	60	62	65	67	69	72	74	77	79	82	84
157	47	49	52	54	57	59	62	64	67	70	72	74	77	79	82	84	87
160	49	51	54	56	59	61	64	66	69	72	74	77	79	82	84	87	80
163	50	53	55	58	61	64	66	68	71	74	77	79	82	84	87	89	93
165	52	54	57	60	63	65	68	71	73	76	79	82	84	87	90	93	95
168	54	56	59	62	64	67	70	73	76	78	81	84	87	90	93	95	98
170	55	58	61	64	66	69	72	75	78	81	84	87	90	93	96	98	101
173	57	59	63	65	68	72	74	78	80	83	86	89	92	95	98	101	104
175	58	61	64	68	70	73	77	80	83	86	89	92	95	98	101	104	107
178	60	63	66	69	73	76	79	82	85	88	92	95	98	101	104	107	110
180	62	65	68	71	75	78	81	84	88	91	94	98	101	104	107	110	113
183	64	67	70	74	77	80	83	87	90	93	97	100	103	107	110	113	117
185	65	68	72	75	79	83	86	89	93	96	99	103	107	110	113	117	120
188	67	70	74	78	81	84	88	92	95	99	102	106	109	113	116	120	123
191	69	73	76	80	83	87	91	94	98	102	105	109	112	116	120	123	127
193	71	74	78	82	86	89	93	97	100	104	108	112	115	119	123	127	130

BMI	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54
147	78	80	82	84	87	89	91	93	95	98	100	102	104	106	108	111	112	115	117
150	81	83	85	88	90	92	94	96	98	101	103	105	108	110	112	114	117	119	121
152	83	86	88	90	93	95	98	100	102	104	107	109	111	113	116	118	121	123	125
155	86	88	91	93	96	98	102	103	105	108	110	112	115	117	120	122	125	127	129
157	89	92	94	97	102	102	104	107	109	112	114	116	119	121	124	126	129	131	134
160	92	94	97	100	102	105	108	110	112	115	117	120	122	126	128	130	133	136	138
163	95	98	100	103	105	108	111	113	116	119	121	124	127	130	132	134	137	140	143
165	98	101	103	106	109	112	114	117	120	122	125	128	131	133	136	139	142	144	147
168	101	104	107	109	112	115	118	121	123	126	129	132	135	137	140	143	146	149	152
170	104	107	110	113	116	118	122	124	127	130	133	136	139	142	145	147	150	153	156
173	107	110	113	116	119	122	125	128	131	134	137	140	143	146	149	152	155	158	161
175	110	113	117	119	122	126	129	132	135	139	141	144	147	150	153	156	160	163	166
178	113	117	120	123	126	129	132	136	139	142	145	148	151	155	158	161	164	168	171
180	117	120	123	127	130	133	137	140	143	146	149	153	156	159	162	166	169	172	175
183	120	123	127	130	133	137	140	143	147	150	153	157	160	164	167	170	174	177	180
185	123	127	131	134	137	141	144	147	151	154	158	161	165	168	171	175	178	182	185
188	127	130	134	137	141	145	148	151	155	159	162	166	169	173	176	180	183	187	191
101	130	134	137	141	145	148	152	156	159	163	166	170	174	177	181	185	188	192	196
193	134	138	142	145	149	152	156	160	164	167	171	175	179	182	186	190	193	198	201

peso. En la valoración se debe tener en cuenta la motivación y el apoyo con el que cuenta el paciente, acontecimientos estresantes, estado psiquiátrico, disponibilidad y limitaciones de tiempo, así como el establecimiento de objetivos y expectativas apropiados. La buena disposición se considera como el equilibrio de dos fuerzas contrarias: 1) motivación, es decir, deseo del paciente de cambiar, y 2) resistencia, o renuencia del paciente a cualquier cambio.

Un método útil para valorar la buena disposición es el uso de técnicas de entrevistas motivacionales para "anclar" el interés y la confianza del paciente para cambiar en una escala numérica. Con esta técnica se pide al individuo que califique su nivel de interés y confianza en una escala del cero al 10, en el que el cero señala que no es tan importante (o no hay confianza) y el 10 indica gran importancia o confianza de perder peso en ese momento. Este ejercicio permite establecer la disposición a cambiar y también sirve de base para diálogos futuros.

CUADRO 416-2 Clasificación del estado ponderal y el riesgo de enfermedad

Clasificación	Índice de masa corporal (kg/m^2)	Clase de obesidad	Riesgo de enfermedad
Peso bajo	<18.5	—	—
Peso normal (sano)	18.5-24.9	—	—
Sobrepeso	25.0-29.9	—	Aumenta
Obesidad	30.0-34.9	I	Alto
Obesidad	35.0-39.9	II	Muy alto
Obesidad extrema	≥40	III	Extremadamente alto

Fuente: Con autorización de National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute: *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults.* U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1998.

TRATAMIENTO OBESIDAD

OBJETIVO DEL TRATAMIENTO

Las metas principales del tratamiento son mejorar los trastornos concomitantes derivados de la obesidad y aminorar el riesgo de que surjan otros en el futuro. La información obtenida en la anamnesis, la exploración física y los estudios diagnósticos permite determinar el riesgo y elaborar un plan de tratamiento **(fig. 416-1)**. El estado de riesgo, las expectativas y los recursos disponibles del paciente determinan la intensidad del tratamiento y las modalidades que se utilizarán. No todos los pacientes considerados obesos por el BMI necesitan tratamiento,

CUADRO 416-3 Límites de perímetro abdominal específico de cada etnia

Grupo étnico	Perímetro abdominal
Europeos	
Varones	>94 cm (37 pulg)
Mujeres	>80 cm (31.5 pulg)
Asiáticos meridionales y chinos	
Varones	>90 cm (35 pulg)
Mujeres	>80 cm (31.5 pulg)
Japoneses	
Varones	>85 cm (33.5 pulg)
Mujeres	>90 cm (35 pulg)
Etnias de Sudamérica y América Central	Utilizar las recomendaciones de los asiáticos septentrionales hasta que se cuente con datos más específicos
Africanos de países subsaharianos	Utilizar datos de europeos hasta que se cuente con datos más específicos
Poblaciones de la zona oriental del Mediterráneo y Cercano Oriente (Arabia)	Utilizar datos de europeos hasta que se cuente con datos más específicos

Fuente: Tomado de KGMM Alberti *et al.*. for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. Lancet 366:1059, 2005.

como lo ejemplifican los conceptos de paradoja de obesidad o del obeso metabólicamente sano. No obstante, los pacientes con trastornos concomitantes relacionados con la obesidad y las personas que se beneficiarían de una intervención de pérdida de peso deben manejarse con medidas proactivas. El tratamiento de la obesidad siempre comienza con modificaciones del estilo de vida y puede consistir en farmacoterapia o cirugía, según la categoría de riesgo basada en BMI **(cuadro 416-5)**. Un objetivo realista es la pérdida de peso inicial de 8 a 10%, en un lapso de seis meses.

CUADRO 416-4 Órganos y sistemas afectados por la obesidad

Del aparato cardiovascular
- Hipertensión
- Insuficiencia cardiaca congestiva
- Corazón pulmonar
- Varices
- Embolia pulmonar
- Arteriopatía coronaria

Del sistema endocrino
- Síndrome metabólico
- Diabetes tipo 2
- Dislipidemia
- Síndrome de ovario poliquístico

Del aparato locomotor
- Hiperuricemia y gota
- Inmovilidad
- Osteoartritis (rodillas y caderas)
- Lumbalgia
- Síndrome de túnel del carpo

Esfera psicológica
- Depresión/baja autoestima
- Perturbaciones de la imagen corporal
- Estigmatización social

Integumentos
- Estrías gravídicas
- Hiperpigmentación de piernas por estasis
- Linfedema
- Celulitis
- Intertrigo, ántrax
- Acantosis nigricans
- Acrocordón
- Hidrosadenitis supurada

Del aparato respiratorio
- Disnea
- Apnea obstructiva del sueño
- Síndrome de hipoventilación
- Síndrome de Pickwick
- Asma

Del aparato digestivo
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico
- Esteatosis hepática no alcohólica
- Colelitiasis
- Hernias
- Cáncer del colon

Del aparato genitourinario
- Incontinencia por esfuerzo
- Glomerulopatía por obesidad
- Hipogonadismo (varón)
- Cáncer de mama y cuello uterino
- Complicaciones del embarazo

Del sistema nervioso
- Apoplejía
- Hipertensión intracraneal Idiomática
- Meralgia parestésica
- Demencia

CAMBIOS DEL ESTILO DE VIDA

Para la atención de la obesidad hay que prestar atención a tres elementos esenciales del estilo de vida: hábitos alimentarios, actividad física y modificación conductual. La obesidad es fundamentalmente una enfermedad de desequilibrio energético, por lo que todos los pacientes deben saber cómo y cuándo se consume energía (alimentación), cómo y cuándo se gasta energía (actividad física) y cómo se incorpora dicha información en las actividades diarias (terapia conductual). Se ha demostrado que los cambios del estilo de vida ocasionan una disminución moderada de peso (3 a 5 kg) si se comparan con las medidas habituales de atención o con la falta de tratamiento.

Tratamiento con dieta El objetivo principal de una dieta es disminuir el consumo global de calorías. Las guías del *National Heart and Blood Institute* (NHLBI) recomiendan iniciar el tratamiento con un déficit calórico de 500 a 1 000 kcal/día en comparación con la dieta habitual de la persona; esta disminución es congruente con el objetivo de perder de 0.5 a 1 kg de peso por semana. Para establecer este déficit calórico se pueden utilizar sustituciones o alternativas alimentarias. Por ejemplo, se pueden consumir porciones más pequeñas, comer más frutas y verduras, comer más cereales integrales, escoger cortes de carnes menos grasos y productos lácteos descremados, restringir alimentos fritos y otros que tienen grasas y aceites adicionados y tomar agua en vez de bebidas endulzadas con azúcar. Es importante que la asesoría dietética siempre se centre en el propio paciente y que los objetivos sean prácticos, realistas y alcanzables.

La composición de macronutrientes de la dieta varía con la preferencia y el estado clínico del paciente. Se pueden aplicar al tratamiento de la persona con sobrepeso u obesidad las guías de 2010 del *Department of Agriculture Dietary Guidelines for Americans*, de Estados Unidos **(cap. 95e)**, que se centran en el fomento de la salud y la disminución de riesgos. Las recomendaciones incluyen mantener una alimentación en la cual abunden cereales integrales, frutas, verduras y fibra vegetal; consumir dos raciones (ocho onzas) de pescado con abundantes ácidos omega 3 por semana; disminuir la cantidad de sodio a <2 300 mg/día; consumir tres tazas de leche (o el equivalente de productos lácteos con poca grasa o descremados) al día; limitar el consumo de colesterol a <300 mg/día y mantener el consumo de grasa total en 20 a 35% de las calorías diarias, y el de grasas saturadas, <10% de dichas calorías. La aplicación de estas recomendaciones a metas calóricas específicas puede encontrarse en el sitio de Internet www.choosemyplate.gov. El folleto revisado *Dietary Reference Intakes for Macronutrients* distribuido por el *Institute of Medicine* recomienda que 45 a 65% de las calorías que recibe la persona provengan de carbohidratos; 20 a 35%, de las grasas, y 10 a 35%, de proteínas. Estas guías también recomiendan que cada día el consumo de fibra vegetal sea de 38 g (varones) y de 25 g (mujeres) en el caso de personas >50 años, y 30 g (varones) y 21 g (mujeres) en los individuos menores de esa edad.

El control de porciones es una de las estrategias más difíciles de dominar para los pacientes, por lo que una sugerencia sencilla y cómoda es usar productos preparados con anticipación, como sustitutos de comida. Entre los ejemplos están los platos principales congelados,

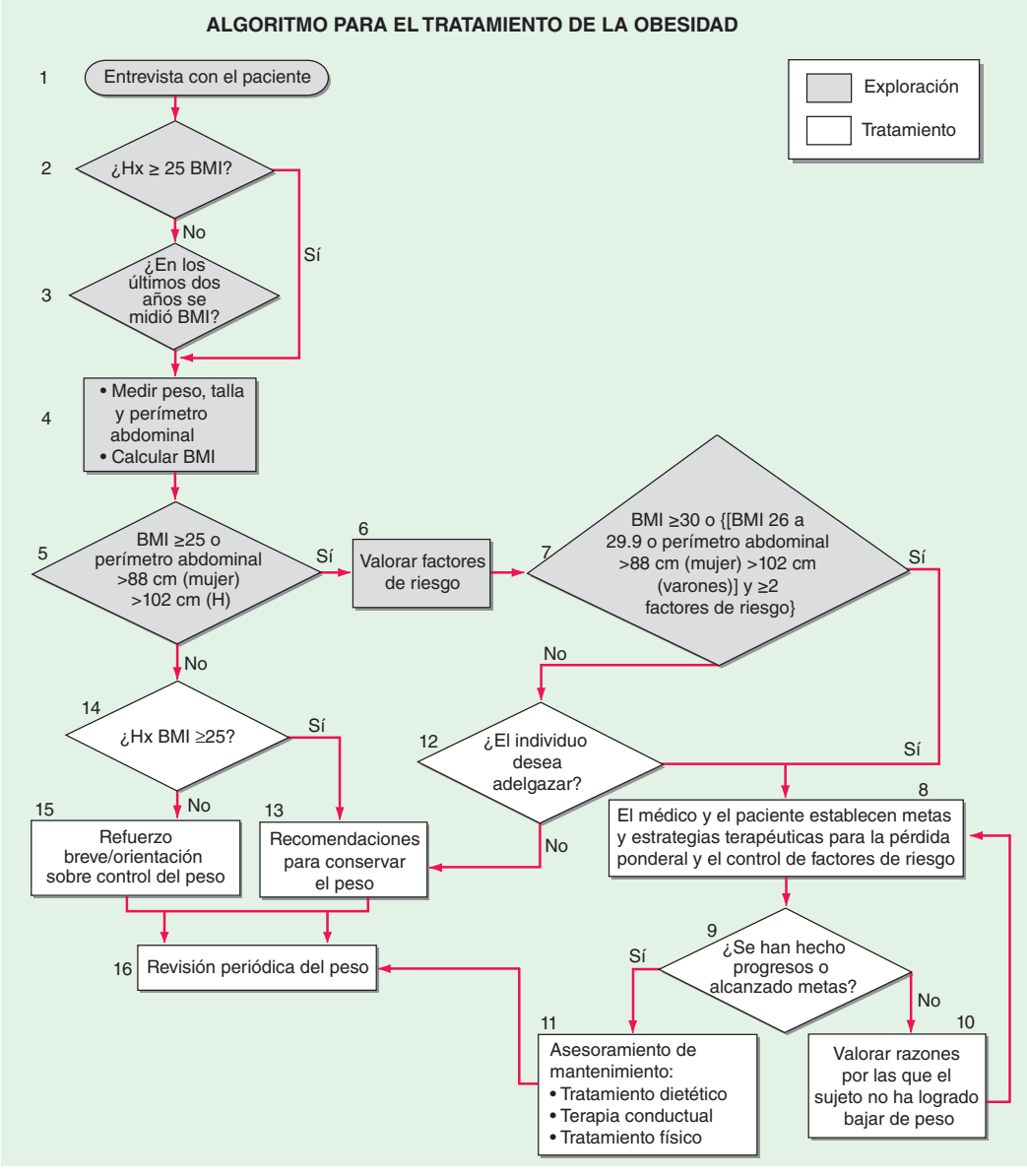


FIGURA 416-1. Algoritmo para el tratamiento de la obesidad. El algoritmo es útil solamente en la valoración de individuos con sobrepeso y obesos y las decisiones ulteriores basadas en la misma. No incluye la valoración global inicial de otros trastornos que a veces el médico desea realizar. BMI, índice de masa corporal; Hx, datos de anamnesis. *(Tomado de National, Heart, Lung, and Blood Institute: Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: The evidence report. Washington, DC, US Department of Health and Human Services, 1998.)*

bebidas en lata y barras. Se ha demostrado que el empleo de sustitutos de comida en la dieta origina una pérdida ponderal de 7 a 8 por ciento.

Innumerables investigaciones con asignación al azar en que se compararon dietas con diferente composición de macronutrientes (como la mediterránea con pocos carbohidratos y poca grasa) han demostrado que la pérdida de peso depende de manera fundamental de la disminución de la ingestión calórica total y el cumplimiento de la dieta recetada, y no de proporciones específicas de carbohidratos, grasas y proteínas. La composición de macronutrientes finalmente estará determinada por las preferencias y gustos de la persona, el estilo culinario y la cultura. Sin embargo, también son importantes los problemas médicos subyacentes en la composición recomendada de la dieta. La dieta prescrita variará con el perfil metabólico y los factores de riesgo del paciente. Es muy conveniente la consulta con un nutriólogo certificado que se ocupe del tratamiento médico nutricional para que tenga en cuenta las preferencias del paciente y el tratamiento de enfermedades coexistentes.

Otra estrategia dietética que debe considerarse es la que se basa en el concepto de *densidad energética*, que se refiere al número de calorías (es decir, cantidad de energía) que contiene un alimento por unidad de peso. Las personas tienden a ingerir un volumen constante de alimentos, sea cual sea su contenido calórico o su contenido de macronutrientes. La adición de agua o fibra vegetal al alimento disminuye su densidad energética porque incrementa el

CUADRO 416-5 Guía para la selección de tratamiento de la obesidad

	Categoría de BMI (kg/m²)				
Tratamiento	**25-26.9**	**27-29.9**	**30-34.9**	**35-39.9**	**≥40**
Dieta, ejercicio, terapia conductual	Si hay enfermedades concomitantes	Si hay enfermedades concomitantes	+	+	+
Farmacoterapia	—	Si hay enfermedades concomitantes	+	+	+
Cirugía	—	—	—	Si hay enfermedades concomitantes	+

Fuente: Tomado de National Heart, Lung, and Blood Institute, North American Association for the Study of Obesity (2000).

peso sin modificar el contenido calórico. Entre los ejemplos de alimentos con poca densidad energética están las sopas, las frutas, las verduras, la avena y la carne magra. Los alimentos secos y con abundante grasa, como los pretzels, quesos, yema de huevo, papas fritas y carnes rojas, tienen densidad energética alta. Se ha demostrado que las dietas que contienen alimentos con poca densidad energética controlan el hambre y, por tanto, el ingreso calórico disminuye y se pierde peso.

En ocasiones, se prescriben dietas con muy pocas calorías (VLCD, *very-low-calorie diets*) como tratamiento dietético intensivo. La finalidad principal de una VLCD es estimular una pérdida de peso rápida e importante (13 a 23 kg) en un lapso de tres a seis meses. Las fórmulas registradas concebidas con este fin aportan generalmente ≤800 kcal, 50 a 80 g de proteínas y 100% de la ración diaria recomendada de vitaminas y minerales. Según la revisión de la *National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity*, las indicaciones para iniciar la dieta VLCD incluyen que la persona esté muy motivada, que la obesidad sea moderada o grave (BMI >30 kg/m^2), que hayan sido ineficaces estrategias más conservadoras para la pérdida de peso y que tenga un problema médico que mejoraría de inmediato con la pérdida ponderal rápida. Estos problemas incluyen diabetes tipo 2 mal controlada, hipertrigliceridemia, apnea obstructiva del sueño y edema periférico sintomático. El riesgo de formación de cálculos vesiculares aumenta en forma exponencial si la pérdida ponderal es >1.5 kg/semana. El riesgo anterior se puede prevenir con ácido ursodesoxicólico (600 mg/día). Las VLCD las prescriben sólo médicos especializados en atención de la obesidad, dada la necesidad de una vigilancia metabólica estricta.

Actividad física como tratamiento Aunque el ejercicio sólo tiene eficacia moderada para la pérdida de peso, la combinación de cambios en la dieta y ejercicio son el método conductual más eficaz para el tratamiento de la obesidad. La función más importante del ejercicio parece ser la conservación de la pérdida de peso. Las *Physical Activity Guidelines for Americans* de 2008 (www.health.gov/paguidelines) recomiendan que los adultos realicen 150 min a la semana de actividad física de intensidad moderada o 75 min de actividad física aeróbica enérgica realizada en episodios de al menos 10 min, de preferencia repartidos a lo largo de la semana. Deben sugerirse maneras sencillas de añadir actividad física a la rutina cotidiana normal mediante actividades recreativas, viajes y trabajo doméstico. Por ejemplo, caminar, usar las escaleras, realizar trabajo doméstico y de jardinería, y participar en actividades deportivas. Una estrategia útil podría ser pedirle al paciente que utilice un podómetro para medir la acumulación de pasos o las kilocalorías gastadas como parte de sus actividades cotidianas. El recuento de pasos guarda una relación muy cercana con el nivel de actividad. Hay estudios que demuestran que las actividades de la vida diaria son tan eficaces como los programas de ejercicio estructurado para mejorar la condición cardiorrespiratoria y perder peso. A menudo se necesita una gran cantidad de actividad física (>300 min de actividad moderada por semana) para perder peso y para mantener dicha pérdida. Estas recomendaciones de ejercicio son abrumadoras para muchos pacientes y necesitan ponerse en práctica de manera gradual. La consulta con un fisiólogo del ejercicio o un entrenador personal podría ser conveniente.

Terapia conductual La terapia cognitivo-conductual se usa para ayudar a cambiar y reforzar las nuevas conductas alimentarias y de actividad física. Las estrategias consisten en técnicas de autovigilancia (p. ej., llevar un diario, pesarse y medir los alimentos y la actividad diaria); manejo del estrés; control de estímulos (p. ej., usar platos más pequeños, no comer frente a la televisión o en el automóvil); apoyo social; solución de problemas, y la reestructuración cognitiva para ayudar a los pacientes a tener pensamientos más positivos y realistas sobre sí mismos. Cuando se recomienda cualquier cambio conductual en el estilo de vida, se debe pedir al paciente que identifique qué, cuándo, en dónde y cómo se realizará el cambio conductual. La persona debe llevar un registro de los cambios conductuales previstos, de manera que se pueda revisar el avance en la siguiente consulta. Como toma tiempo poner en práctica estas técnicas, a menudo es el personal auxiliar quien se encarga de supervisarlas, como una enfermera clínica o un nutriólogo certificado.

FARMACOTERAPIA

Conviene pensar en la farmacoterapia complementaria en sujetos con BMI ≥30 kg/m^2, o BMI ≥27 kg/m^2 en personas con presencia simultánea de enfermedades que son consecuencia de la obesidad y en quienes el tratamiento con dieta o actividad física no ha dado resultados. Al recetar un fármaco contra la obesidad, es indispensable que la persona se comprometa activamente a seguir un programa orientado a su estilo de vida, que le ofrezca las estrategias y habilidades necesarias para aprovechar de manera eficaz el fármaco, porque dicho apoyo mejora la pérdida total de peso.

Tradicionalmente, los fármacos contra la obesidad se han dividido en dos categorías principales: supresores del apetito (*anorexígenos*) y bloqueadores de grasas del tubo digestivo. La primera categoría de fármacos tiene como sitio de acción tres sistemas de receptores monoamínicos en el hipotálamo: los receptores noradrenérgicos, dopaminérgicos y serotonérgicos. En 2012, la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos aprobó dos anorexígenos nuevos: lorcaserina y fentermina/topiramato (PHEN/TPM) de liberación extendida. Los bloqueadores de grasas del tubo digestivo disminuyen la absorción de macronutrientes selectivos, como las grasas, en el tubo digestivo.

Anoréxicos con acción en sistema nervioso central Los anorexígenos inducen la *saciedad* (desaparición del hambre después de comer) y aplacan el hambre (la sensación biológica que impulsa a comer). Al intensificar la saciedad y disminuir el hambre, dichos fármacos ayudan a los pacientes a disminuir el consumo calórico sin sentir que se les priva de alimentos. Los sitios donde actúan los anoréxicos son las regiones ventromedial y lateral del hipotálamo en el sistema nervioso central **(cap. 415e)**. El efecto biológico que regula el apetito se produce al aumentar la neurotransmisión de tres monoaminas: noradrenalina, serotonina (5-hidroxitriptamina [5-HT]) y, en menor grado, dopamina. Los simpaticomiméticos adrenérgicos clásicos (benzfetamina, fendimetrazina, dietilpropión, mazindol y fentermina) estimulan la liberación de noradrenalina o bloquean su recaptación. Entre los anorexígenos, la fentermina es la que más se ha recetado; son escasos los datos a largo plazo de su eficacia. En la revisión hecha en 2002 de seis estudios con asignación al azar y grupo testigo de la fentermina para el control de peso se observó que los pacientes perdieron 0.6 a 6.0 kg de peso adicionales en un lapso de dos a 24 semanas de tratamiento. Los efectos secundarios más frecuentes de los anorexígenos derivados de la anfetamina son inquietud, insomnio, xerostomía, estreñimiento e hipertensión arterial y taquicardia.

PHEN/TPM es un fármaco combinado que contiene un liberador de catecolaminas (fentermina) y un anticonvulsivo (topiramato). En Estados Unidos, la FDA aprobó el uso de este último como anticonvulsivo para el tratamiento de la epilepsia y la profilaxis de migrañas. La pérdida de peso se identificó como un efecto secundario no intencional del topiramato durante los estudios clínicos para la epilepsia. No hay certeza del mecanismo de la pérdida ponderal, pero se piensa que es mediada por la modulación de los receptores del ácido γ-aminobutírico, la inhibición de la anhidrasa carbónica y el antagonismo del glutamato que causa el fármaco. Este fármaco combinado se sometió a dos estudios esenciales de eficacia y seguridad, doble ciego con grupo testigo y asignación al azar de un año de duración: EQUIP y CONQUER. En un tercer estudio, SEQUEL, 78% de los participantes de la investigación CONQUER siguió recibiendo su tratamiento ciego durante un año más. Todos los participantes recibieron asesoría alimentaria y de ejercicio. En el **cuadro 416-6** se señala el número de participantes, su carácter de elegibles, características y resultados de pérdida de peso. En los estudios EQUIP y CONQUER, la pérdida de peso a un año, por intención de tratar, a la que se restó el placebo, con PHEN/TPM en dosis de 15 mg/92 mg, fue de 9.3 y 8.6%, respectivamente. Se observaron mejorías clínicas y estadísticas dependientes de las dosis en mediciones seleccionadas de desenlaces cardiovasculares y metabólicos que se relacionaron con la pérdida de peso. Los efectos adversos que experimentó con más frecuencia el grupo con asignación al azar del fármaco fueron parestesias, xerostomía, estreñimiento, disgeusia e insomnio. Ante un mayor riesgo de formación congénita de hendidura bucal en el feto por el topiramato, la aprobación de la FDA de PHEN/TPM estipuló el requisito de aplicar las *Risk Evaluation and Mitigation Strategies* para informar a los encargados de recetar dicha combinación de la necesidad de un control natal activo en mujeres en edad de procreación y la contraindicación de usarla durante el embarazo.

La lorcaserina es un agonista selectivo del receptor 5-HT2C con una selectividad funcional unas 15 veces mayor que la de los receptores 5-HT2A y 100 veces la de los receptores 5-HT5B. Esta selectividad es importante porque la valvulopatía farmacoinducida documentada con otros dos serotonérgicos que fueron retirados del mercado (fenfluramina y dexfenfluramina) se debió a la activación de los receptores 5-HT2B expresados en las células intersticiales de válvulas cardiacas. Se piensa que al activar el receptor 5-HT2C, la lorcaserina disminuye la ingestión de alimentos por medio del sistema neuronal de pro-opiomelanocortina.

CUADRO 416-6 Estudios clínicos de los fármacos para pérdida ponderal[a]

	Lorcaserina		PHEN/TPM[d]	
	BLOOM[b]	BLOSSOM[c]	EQUIP	CONQUER
Núm. de participantes (ITT-LOCF)	3 182	4 008	1 230	2 448
Edad (años)	18-65	18-65	≥35	27-45
BMI (kg/m^2)	27-45	27-45	18-70	18-70
Cuadros concomitantes (cardiovasculares y metabólicos)	≥1	≥1	≥1	≥2
Pérdida ponderal media (%) con tratamiento y con placebo	5.8 *vs.* 2.2	4.8 *vs.* 2.8	11 *vs.* 1.6	10.4 *vs.* 1.8
Pérdida ponderal después de restar el placebo (%)	3.6	3.0	9.3	8.6
Cambio de categoría en la pérdida ponderal de 5% con tratamiento y con placebo	47.5 *vs.* 20.3	47.2 *vs.* 25	67 *vs.* 17	70 *vs.* 21
Tasa de terminación (%)	Lorcaserina, 55.4; placebo, 45.1	55.5	59.9	62

[a] El cuadro indica una comparación de dos estudios doble ciego con asignación al azar, prospectivos de un año, con lorcaserina (BLOOM y BLOSSOM) y fentermina-topiramato de liberación extendida (EQUIP y CONQUER). [b] Dosis de lorcaserina: 10 mg dos veces al día. [c] Dosis de lorcaserina: 10 mg dos veces o una vez al día. [d] Dosis de fentermina-topiramato de liberación extendida: 15 mg/92 mg.

Abreviaturas: BMI, índice de masa corporal (véase cuadro 416-1); ITT-LOCF, intención de tratar-última observación hecha en sentido anterógrado; FEN/TPM, fentermina-topiramato de liberación extendida.

La lorcaserina se ha sometido a dos estudios doble ciego, con grupo testigo y asignación al azar, para conocer su eficacia y seguridad. Se hizo asignación al azar de los participantes de modo que recibieran 10 mg de lorcaserina dos veces al día o placebo, en el estudio BLOOM, y lorcaserina, 10 mg dos o una vez al día, o placebo, en el estudio BLOSSOM. Todos los participantes recibieron asesoría alimentaria y de ejercicio. En el cuadro 416-6 se incluye el número de participantes, su carácter de elegibilidad, características y resultados de pérdida de peso. Los sujetos con sobrepeso u obesidad tuvieron cuando menos un trastorno concomitante (hipertensión, dislipidemia, enfermedad cardiovascular, menor tolerancia a la glucosa o apnea del sueño), cuadros médicos que suelen observarse en el consultorio. La pérdida de peso en un año a la que se restó el placebo, con intención de tratar, fue de 3.6 y 3.0%, respetivamente, en los estudios BLOOM y BLOSSOM. La ecocardiografía se realizó en la consulta de detección sistemática y en momentos programados en el curso de los estudios. No hubo diferencia en la aparición de valvulopatía definida por la FDA entre los participantes tratados con fármacos y los que recibieron placebo, al año ni a los dos años. En mediciones de resultados cardiovasculares y metabólicos seleccionados, se observaron pequeñas mejorías estadísticas congruentes con la pérdida ponderal. Las reacciones adversas más frecuentes que experimentó el grupo que recibió fármacos son cefalea, mareos y náusea.

La FDA, al aprobar PHEN/TPM y lorcaserina introdujo una nueva restricción de importancia clínica: un periodo de prescripción de prueba para valorar la eficacia. Se debe valorar la respuesta a los dos fármacos después de tres meses de tratamiento. En el caso de la lorcaserina, se debe interrumpir su uso si el paciente no ha perdido al menos 5% del peso corporal para esa fecha. En el caso de PHEN/TPM, si la persona no ha perdido al menos 3% del peso corporal a los tres meses, el médico puede aumentar la dosis y revalorar el progreso a los seis meses o interrumpir por completo el tratamiento.

Fármacos de acción periférica El orlistat es un derivado hidrogenado sintético de un inhibidor natural de lipasa, la lipostatina, la cual es producida por el moho *Streptomyces toxytricini*. Este fármaco es un inhibidor potente, de reversibilidad lenta, de las lipasas pancreática, gástrica y de carboxiléster y de fosfolipasa A_2, necesarias para la hidrólisis de las grasas de alimento en ácidos grasos y monoacilgliceroles. El orlistat actúa en el interior del estómago y el intestino delgado, al formar un enlace covalente con el sitio activo de tales lipasas. En dosis terapéuticas de 120 mg tres veces al día, orlistat bloquea la digestión y la absorción de cerca de 30%, de la grasa alimentaria. Cuando se interrumpe el fármaco, la grasa fecal vuelve a las concentraciones normales en 48 a 72 horas.

Los datos de múltiples estudios clínicos con grupo testigo con placebo, doble ciego y asignación al azar, demostraron que después de un año la pérdida ponderal con orlistat fue de cerca de 9 a 10%, en comparación con la pérdida de casi 4 a 6% en los grupos tratados con placebo. La absorción del fármaco es mínima (<1%) en el tubo digestivo, por lo que no tiene efectos secundarios sistémicos. La tolerancia al medicamento depende de la malabsorción de las grasas alimentarias y su paso posterior por las heces. Al menos en 10% de los pacientes tratados con orlistat se notificaron reacciones gastrointestinales adversas que incluían expulsión de gases con secreción, urgencia para defecar, expulsión de heces grasientas/aceitosas e incremento de la defecación. Dichos efectos secundarios por lo común se producen al principio, disminuyen a medida que los pacientes controlan su ingestión de grasa alimentaria y sólo en contadas ocasiones obligan a los enfermos a retirarse del estudio clínico. Si se ingiere en forma concomitante, el muciloide psyllium ayuda a controlar los efectos secundarios inducidos por orlistat en el tubo digestivo. Es posible que disminuyan las concentraciones séricas de vitaminas liposolubles D, E y el caroteno β y se recomiendan complementos vitamínicos para evitar posibles deficiencias. En 2007 se aprobó en Estados Unidos la adquisición de orlistat sin receta médica.

Fármacos antiobesidad en fase de desarrollo En la actualidad, están en fase de desarrollo otros dos fármacos. En teoría, se han combinado el bupropión y la naltrexona (un inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina y un antagonista del receptor opioide, respectivamente) para mitigar la motivación/refuerzo que generan los alimentos (efecto dopamínico) y el placer/sabor agradable de comer (efecto opioide). En el estudio con grupo testigo con placebo, doble ciego y asignación al azar COR-1, se hizo asignación al azar de 1 742 participantes, de 18 a 65 años de edad y que tenían BMI de 30 a 45 kg/m^2, de modo que recibieran naltrexona (16 mg/día) a la que se agregó bupropión (360 mg/día), naltrexona (32 mg/día) con adición de bupropión (360 mg/día) o placebo. La media de cambios en el peso corporal de los tres grupos fue de 5.0, 6.1 y 1.3%, respectivamente. Los efectos adversos más frecuentes fueron náusea, cefalea, estreñimiento, mareo, vómito y xerostomía. Sin embargo, en Estados Unidos la FDA rechazó el fármaco en 2011 por problemas cardiovasculares y concluyó que se necesitaría un estudio a gran escala de los efectos a largo plazo de la naltrexona en el aparato cardiovascular antes de considerar su aprobación.

El liraglutide, un agonista del receptor 1 del péptido glucagonoide aprobado en la actualidad para el tratamiento de la diabetes tipo 2, tiene efectos de pérdida de peso independientes vía la activación neuronal hipotalámica, que ocasiona supresión del apetito. En un estudio doble ciego con grupo testigo con placebo, se hizo asignación al azar de 564 adultos con BMI de 30 a 40 kg/m^2 de modo que recibieran liraglutide por vía SC una vez al día (1.2, 1.8, 2.4 o 3.0 mg), placebo u orlistat al descubierto (120 mg tres veces al día) durante un año. Las personas que recibieron liraglutide y placebo fueron cambiadas al esquema de 2.4 mg de liraglutide en el segundo año y después a 3.0 mg un año más. La pérdida ponderal media después de restar el placebo, en un año, fue de 5.8 kg en el caso de liraglutide y 3.8 kg más que con

orlistat. Los efectos secundarios más frecuentes fueron náusea, vómito y cambio de los hábitos de defecación.

CIRUGÍA

Cabe pensar en la cirugía bariátrica (**fig. 416-2**) en personas con obesidad grave (BMI, ≥40 kg/m^2), o en quienes tienen obesidad moderada (BMI, ≥35 kg/m^2) que acompaña a algún trastorno médico grave. Por costumbre, las cirugías para pérdida de peso se han clasificado en tres categorías con base en los cambios anatómicos: restrictiva, con malabsorción restrictiva y con malabsorción. Sin embargo, en fecha más reciente los beneficios clínicos de la cirugía bariátrica respecto de la pérdida de peso y el alivio de los trastornos metabólicos concomitantes se han atribuido en gran medida a cambios en las respuestas fisiológicas de las hormonas intestinales y en el metabolismo del tejido adiposo. Los efectos metabólicos de esquivar el intestino anterior consisten en la alteración de las respuestas de la ghrelina, péptido 1 similar al glucagón, péptido YY3-36 y la oxintonodulina. Otros efectos en la ingestión de alimentos y el control del peso corporal pueden atribuirse a cambios en las señales vagales. La pérdida de la masa grasa, en particular la visceral, se vincula con múltiples cambios metabólicos, de adipocinas e inflamatorios, como una mayor sensibilidad a la insulina y eliminación de glucosa; disminución del flujo de ácidos grasos libres; mayores niveles de adiponectina y disminución de los niveles de interleucina 6, factor α de necrosis tumoral, y proteína C-reactiva de alta sensibilidad.

Las cirugías restrictivas limitan la cantidad de alimento que puede retener el estómago y retrasan el vaciamiento gástrico. El prototipo de esta categoría es la *colocación laparoscópica de banda gástrica ajustable*. El primer dispositivo con banda, el LAP-BAND, fue aprobado en Estados Unidos en 2001, y el segundo, la banda REALIZE, en 2007. A diferencia de los dispositivos anteriores, estas bandas tienen un diámetro que se ajusta mediante su conexión a un reservorio que es implantado debajo de la piel. La inyección de solución salina en el reservorio y la extracción de dicha solución del reservorio tensan y aflojan el diámetro interno de la banda, respectivamente, y con ello cambian el diámetro del orificio gástrico. El porcentaje medio de pérdida de peso corporal a los cinco años según cálculos es de 20 a 25%. La *gastrectomía en manguito laparoscópico* restringe el volumen estomacal mediante la colocación de grapas y el corte vertical de la víscera, con lo cual se elimina cerca de 80% de la curvatura mayor y deja un resto angosto en forma de banana a lo largo de la curvatura menor. La pérdida de peso después de este método es mejor que con la colocación laparoscópica de la banda gástrica ajustable.

Los tres procedimientos de derivación con restricción-malabsorción combinan los elementos de restricción gástrica y malabsorción selectiva. Estos procesos comprenden la derivación gástrica en Y de Roux (RYGB, *Roux-en-Y gastric bypass*); la derivación biliopancreática (BPD, *biliopancreatic diversion*), y la de tipo biliopancreática con exclusión duodenal (BPDDS, *biliopancreatic diversion with duodenal switch*) (fig. 416-2). La RYGB es el método de derivación más practicado y aceptado; puede realizarse a través de una incisión abierta o por laparoscopia.

En general, con estos procedimientos se logra una pérdida ponderal total promedio de 30 a 35%, que se conserva en cerca de 60% de los pacientes a los cinco años. En términos generales, la pérdida ponderal media es mayor después de la combinación de los métodos de restricción-malabsorción que después de los primeros únicamente. Se ha señalado mejoría significativa en muchos trastornos concomitantes vinculados con la obesidad, como diabetes tipo 2, hipertensión, dislipidemia, apnea obstructiva del sueño, calidad de vida y episodios cardiovasculares de largo plazo. Un metaanálisis de estudios clínicos con grupo testigo en que se comparó la cirugía bariátrica con un planteamiento no quirúrgico demostró que la cirugía se asociaba a una reducción del cociente de posibilidades (OR, *odds ratio*) del riesgo de mortalidad global (OR = 0.55), muerte de causas cardiovasculares (OR = 0.58) y mortalidad por todas las causas (OR = 0.70).

Entre las mejorías observadas en las enfermedades concomitantes, la prevención y el tratamiento de la diabetes tipo 2 como consecuencia de la cirugía bariátrica ha concentrado la mayor atención. Los datos obtenidos en un lapso de 15 años en los *Swedish Obese Subjects* demostraron una disminución muy pronunciada (del orden de 78%) de la incidencia de diabetes de tipo 2 en obesos a quienes se practicó cirugía bariátrica. Varios estudios con grupo testigo y asignación al azar han demostrado una pérdida ponderal mayor y mejor control glucémico a uno y dos años en pacientes quirúrgicos que en personas que recibieron el tratamiento médico habitual. En un estudio retrospectivo de cohortes con >4 000 adultos diabéticos se observó que, en conjunto, 68.2% de ellos experimentó una remisión inicial completa de la diabetes tipo 2 en término de cinco años de la operación. Sin embargo, de ese grupo, 33% presentó de nuevo el mismo tipo de diabetes en término de cinco años. Se cree que la mejoría rápida observada en la diabetes después de los procedimientos de restricción-malabsorción se debe a efectos quirúrgicos específicos e independientes del peso en la homeostasis de la glucosa, producidos por algún trastorno de las hormonas intestinales.

La tasa de mortalidad por cirugía bariátrica suele ser <1%, pero varía con cada técnica, la edad del enfermo y las enfermedades concomitantes, así como la experiencia del personal quirúrgico. Las complicaciones más frecuentes incluyen estenosis del estoma o úlceras marginales (en 5 a 15% de los pacientes) que se manifiestan con náusea y vómito prolongados después de comer o la imposibilidad de avanzar a una dieta con alimentos sólidos. Estas complicaciones se tratan en forma típica mediante dilatación endoscópica con balón y tratamiento de supresión ácida, respectivamente. En las personas que se someten a la colocación laparoscópica de banda gástrica ajustable no hay otras anomalías de la absorción intestinal más que la disminución mecánica del volumen del estómago y de su flujo de salida. Por tanto, muy pocas veces se observan deficiencias, a menos que surja un desequilibrio en los hábitos alimentarios. Por el contrario, los métodos con restricción-malabsorción aumentan el riesgo de padecer deficiencias de micronutrientes como vitamina B_{12}, hierro, ácido fólico, calcio y vitamina D. Las personas que se someten a estos métodos combinados necesitan durante toda su vida el complemento de estos micronutrientes.

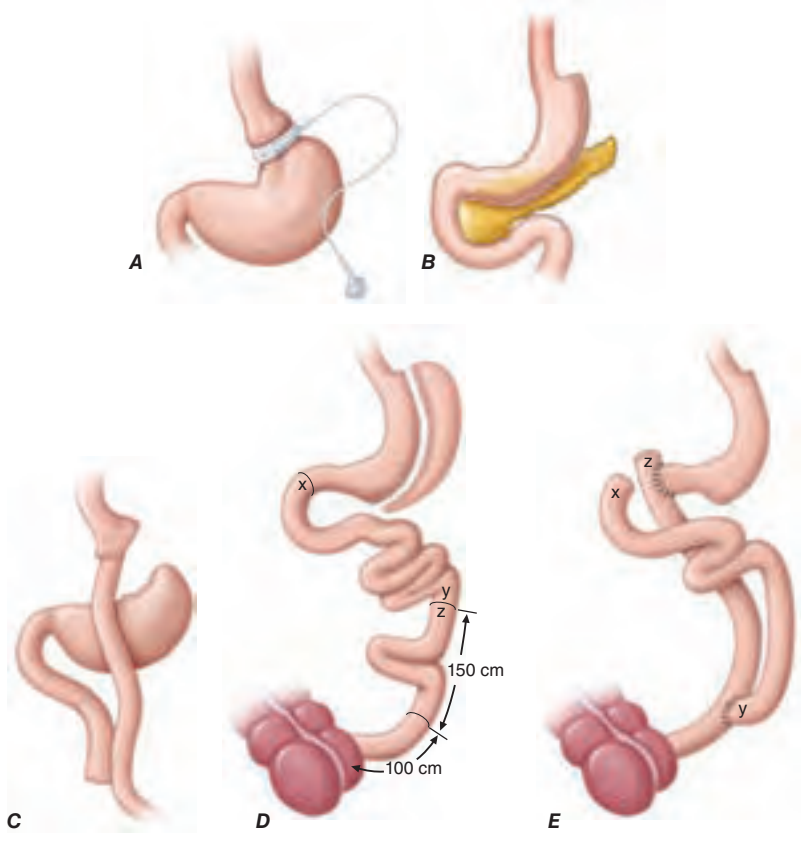


FIGURA 416-2. Métodos quirúrgicos bariátricos. Ejemplos de intervenciones quirúrgicas utilizadas para la manipulación operatoria de vías gastrointestinales. ***A.*** Banda gástrica de silicona ajustable mediante laparoscopia. ***B.*** Gastrectomía con manga laparoscópica. ***C.*** Derivación gástrica en Y de Roux. ***D.*** Derivación biliopancreática con exclusión duodenal. ***E.*** Derivación biliopancreática. *(Con autorización de ML Kendrick, GF Dakin. Mayo Clin Proc 815:518, 2006.)*

417 Diabetes mellitus: diagnóstico, clasificación y fisiopatología

Alvin C. Powers

La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de trastornos metabólicos frecuentes que comparten el fenotipo de la hiperglucemia. Existen varios tipos diferentes de DM resultado de una interacción compleja entre genética y factores ambientales. De acuerdo con la causa de la DM, los factores que contribuyen a la hiperglucemia pueden ser deficiencia de la secreción de insulina, disminución de la utilización de glucosa o aumento de la producción de ésta. El trastorno de la regulación metabólica que acompaña a la DM provoca alteraciones fisiopatológicas secundarias en muchos sistemas orgánicos, y supone una pesada carga para el individuo que padece la enfermedad y para el sistema sanitario. En Estados Unidos, la DM es la primera causa de nefropatía en etapa terminal (ESRD, *end-stage renal disease*), de amputaciones no traumáticas de extremidades inferiores y de ceguera en adultos. También predispone a enfermedades cardiovasculares. Dado que está aumentando su incidencia en todo el mundo, seguirá siendo una de las primeras causas de morbilidad y mortalidad en el futuro próximo.

CLASIFICACIÓN

La DM se clasifica con base en el proceso patógeno que culmina en hiperglucemia, a diferencia de criterios previos como edad de inicio o tipo de tratamiento (fig. 417-1). Las dos categorías amplias de la DM se designan tipo 1 y tipo 2 (cuadro 417-1). Sin embargo, cada vez se reconocen más otras formas de diabetes cuya patogenia se comprende mejor. Estas otras formas de diabetes pueden compartir características de la DM tipo 1 o 2. Tanto la DM tipo 1 como la tipo 2 van precedidas por una fase de homeostasis anormal de la glucosa conforme progresan los procesos patogénicos. La diabetes tipo 1 es resultado de la deficiencia completa o casi total de insulina, y la tipo 2 es un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por grados variables de resistencia a la insulina, menor secreción de dicha hormona y una mayor producción de glucosa. Diversos defectos genéticos y metabólicos en la acción, secreción o ambas funciones de la insulina causan el fenotipo común de hiperglucemia en la DM tipo 2 y tienen grandes posibilidades terapéuticas en la época actual, en que se dispone de fármacos para corregir o modificar trastornos metabólicos específicos. La DM tipo 2 es precedida por un periodo de homeostasis anormal de la glucosa clasificado como intolerancia a la glucosa en ayuno (IFG, *impaired fasting glucose*) o intolerancia a la glucosa (IGT, *impaired glucose tolerance*).

Dos características de la clasificación actual de la DM difieren de las clasificaciones previas. En primer lugar se han vuelto obsoletos los términos *diabetes mellitus insulinodependiente* (IDDM, *insulin-dependent diabetes mellitus*) y *diabetes mellitus no insulinodependiente* (NIDDM, *noninsulin-dependent diabetes mellitus*). Debido a que muchos individuos con DM tipo 2 acaban requiriendo tratamiento con insulina para el control de la glucemia, el empleo del término NIDDM generaba confusión considerable. Una segunda diferencia es que ha dejado de emplearse la edad como

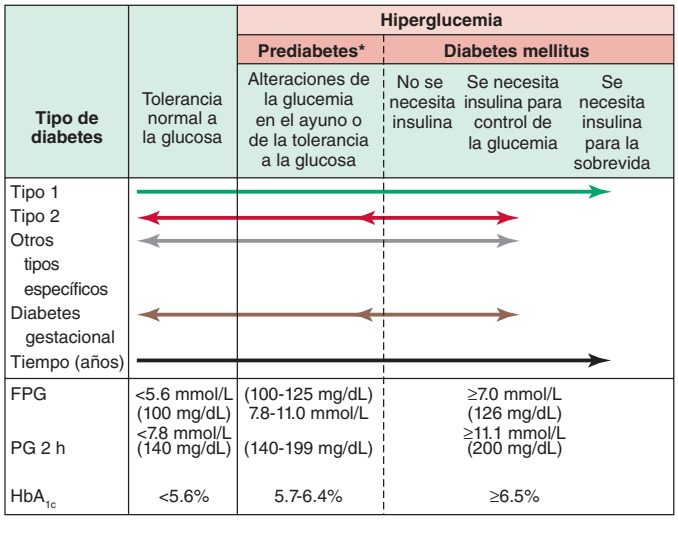


FIGURA 417-1. Espectro de la homeostasis de la glucosa y la diabetes mellitus (DM). El espectro que va desde la tolerancia normal a la glucosa hasta las DM tipo 1, DM tipo 2, otros tipos específicos de diabetes y diabetes gestacional se muestra de izquierda a derecha. En la mayor parte de los tipos, el individuo atraviesa fases que van desde tolerancia normal a la glucosa, pasando por alteración de la tolerancia a la glucosa, hasta diabetes manifiesta (esto debe ser visto no como categorías abruptas sino como un espectro). Las ***flechas*** indican que en algunos tipos de diabetes las variaciones en la tolerancia a la glucosa pueden ser bidireccionales. Por ejemplo, los individuos con diabetes tipo 2 pueden volver a la categoría de alteración de la tolerancia a la glucosa con la pérdida de peso; en la diabetes gestacional, la diabetes puede pasar a una alteración de la tolerancia a la glucosa o incluso a tolerancia normal a la glucosa después del parto. La glucosa plasmática en ayunas (FPG), la glucosa plasmática (PG) a las 2 h de una sobrecarga de glucosa y la hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}) en los distintos grupos de tolerancia a la glucosa se muestran en la parte inferior de la figura. Estos valores no son válidos para el diagnóstico de diabetes gestacional. Algunos tipos de DM pueden o no requerir del uso de insulina para la sobrevida. * Algunos utilizan el término "*riesgo aumentado de diabetes*" (ADA) o "*hiperglucemia intermedia* (WHO)" en lugar de *prediabetes*. *(Adaptado de American Diabetes Association, 2014.)*

CUADRO 417-1 Clasificación etiológica de la diabetes mellitus

I. DM tipo 1 (destrucción de las células β, que habitualmente provoca déficit absoluto de insulina)
   - A. Inmunitaria
   - B. Idiopática

II. DM tipo 2 (varía entre resistencia a la insulina predominante con déficit relativo de insulina y defecto secretor de insulina predominante con resistencia a la insulina)

III. Otros tipos específicos de diabetes
   - A. Defectos genéticos del desarrollo o de la función de las células beta caracterizados por mutaciones en:
     1. Factor de transcripción nuclear del hepatocito (HNF) 4α (MODY 1)
     2. Glucocinasa (MODY 2)
     3. HNF-1α (MODY 3)
     4. Factor promotor de insulina (IPF-1; MODY 4)
     5. HNF-1β (MODY 5)
     6. NeuroD1 (MODY 6)
     7. DNA mitocondrial
     8. Subunidades del conducto de potasio sensible a ATP
     9. Proinsulina o insulina
     10. Otros reguladores/proteínas del islote pancreático como *KLF11, PAX4, BLK, GATA4, GATA6, SLC2A2 (GLUT2), RFX6, GLIS3*
   - B. Defectos genéticos en la acción de la insulina
     1. Resistencia a la insulina de tipo A
     2. Leprechaunismo
     3. Síndrome de Rabson-Mendenhall
     4. Síndromes de lipodistrofia
   - C. Enfermedades del páncreas exocrino: pancreatitis, pancreatectomía, neoplasia, fibrosis quística, hemocromatosis, pancreatopatía fibrocalculosa, mutaciones en el gen de lipasa de carboxil-éster
   - D. Endocrinopatías: acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertiroidismo, somatostatinoma, aldosteronoma
   - E. Inducida por fármacos o agentes químicos: glucocorticoides, vacor (un rodenticida), pentamidina, ácido nicotínico, diazóxido, agonistas adrenérgicos β, tiazidas, calcineurina e inhibidores mTOR, hidantoína, asparaginasa, interferón α, inhibidores de proteasa, antipsicóticos (atípicos y otros), adrenalina
   - F. Infecciones: rubeola congénita, citomegalovirus, virus coxsackie
   - G. Formas infrecuentes de diabetes inmunitaria: síndrome del "hombre rígido", anticuerpos contra el receptor de insulina
   - H. Otros síndromes genéticos que a veces se asocian a diabetes: síndrome de Wolfram, síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, ataxia de Friedreich, corea de Huntington, síndrome de Laurence-Moon-Biedl, distrofia miotónica, porfiria, síndrome de Prader-Willi

IV. Diabetes mellitus gestacional (GDM)

Abreviatura: MODY, diabetes hereditaria juvenil de tipo 2.

Fuente: Adaptado de la American Diabetes Association. Diabetes Care 37(Suppl 1):S514, 2014.

criterio. Aunque la DM tipo 1 se desarrolla con mayor frecuencia antes de los 30 años, puede producirse un proceso de destrucción autoinmunitaria de las células beta a cualquier edad. De hecho, se estima que entre 5 y 10% de las personas que padecen DM después de los 30 años tiene DM tipo 1. De modo similar, aunque es más típico el desarrollo de DM tipo 2 con el paso de los años, también se da en niños y adultos jóvenes, en especial en adolescentes obesos.

FIGURA 417-2. Prevalencia mundial de diabetes mellitus. El cálculo mundial es de 382 millones de personas con diabetes. Se muestran las estimaciones regionales del número de individuos con diabetes (20-79 años de edad) (2013). *(Usado con autorización del IDF Diabetes Atlas, the International Diabetes Federation, 2013.)*

OTROS TIPOS DE DM

Otras causas de DM son defectos genéticos específicos de la secreción o acción de la insulina, alteraciones metabólicas que trastornan la secreción de insulina, trastornos mitocondriales y un sinnúmero de situaciones que alteran la tolerancia a la glucosa (cuadro 417-1). *La diabetes hereditaria juvenil de tipo 2* (MODY, *maturity onset diabetes of the young*) y la *diabetes monogénica* son un subtipo de DM que se caracteriza por transmitirse por herencia autosómica dominante, inicio precoz de la hiperglucemia (por lo común antes de los 25 años de edad; a veces en el periodo neonatal) y trastorno de la secreción de insulina (que se revisa más adelante en este capítulo). Las mutaciones del receptor de insulina causan un grupo de trastornos poco frecuentes caracterizados por resistencia grave a la misma.

La DM puede resultar de enfermedad del páncreas exocrino cuando se destruye gran parte de los islotes pancreáticos. La DM relacionada con fibrosis quística es de consideración importante en esta población de pacientes. Las hormonas que antagonizan la acción de la insulina pueden producir DM. Por tal motivo, la DM es a menudo una manifestación de ciertas endocrinopatías, como acromegalia y síndrome de Cushing. La destrucción de los islotes pancreáticos se ha atribuido a infecciones virales, pero son una causa muy poco común de DM. En Japón se ha observado una forma de diabetes tipo 1 de inicio agudo llamada *fulminante* y pudiera vincularse con una infección de los islotes de Langerhans por un virus.

DIABETES MELLITUS GESTACIONAL

La intolerancia a la glucosa que se desarrolla durante el embarazo se clasifica como diabetes gestacional (GDM, *gestational diabetes mellitus*). La resistencia a la insulina relacionada con las alteraciones metabólicas del final del embarazo aumenta las necesidades de insulina y puede provocar IGT o diabetes. La GDM se presenta en alrededor de 7% (rango de 1 a 14%) de los embarazos en Estados Unidos; la mayoría de las mujeres recupera una tolerancia a la glucosa normal después del parto, pero tienen un riesgo sustancial (35 a 60%) de padecer DM en los siguientes 10 a 20 años. Los *International Association Diabetes and Pregnancy Study Groups* y la *American Diabetes Association* (ADA) recomiendan que la diabetes diagnosticada en la visita prenatal inicial, debe clasificarse como diabetes "manifiesta" más que GDM. Con las tasas crecientes de obesidad, el número de mujeres con diagnóstico de GDM o diabetes manifiesta va en aumento en todo el mundo.

EPIDEMIOLOGÍA Y CONSIDERACIONES MUNDIALES

La prevalencia mundial de la diabetes mellitus ha aumentado de manera impresionante en los últimos 20 años; en 1985 se calculaba que había 30 millones de casos, en tanto que en el año 2013 se calculó en 382 millones **(fig. 417-2)**. Con ajuste a las tendencias actuales, la *International Diabetes Federation* estima que para el año 2035 tendrán diabetes 592 millones de personas (véase http://www.idf.org/). La prevalencia de diabetes tipos 1 y 2 aumenta a nivel mundial, pero la del tipo 2 lo hace con mayor rapidez, al parecer por el incremento en la frecuencia de obesidad y la disminución de actividad física conforme se industrializa un número cada vez mayor de países, y por el envejecimiento de la población. En 2013, la prevalencia de diabetes en personas de 20 a 79 años de edad fluctuó entre 23 y 37% en los 10 países con la prevalencia más alta (Tuvalu, Estados Federados de Micronesia, Islas Marshall, Kiribati, Vanuatu, Islas Cook, Arabia Saudita, Nauru, Kuwait y Qatar, en orden descendiente de prevalencia). Los países con el mayor número de personas con diabetes en 2013 fueron China (98.4 millones), India (65.1 millones), Estados Unidos (24.4 millones), Brasil (11.9 millones) y la Federación Rusa (10.9 millones). Hasta 80% de los individuos con diabetes viven en países con ingresos bajos o intermedios. En la estimación más reciente para Estados Unidos (2012), los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) calcularon que 9.3% de la población tenía diabetes (~28% de los individuos diabéticos no estaban diagnosticados; se calcula que en todo el mundo más de 50% de los diabéticos no se ha diagnosticado). Los CDC calcularon que la incidencia y prevalencia de diabetes se duplicó entre 1990 y 2008, pero parece que se estabilizaron entre 2008 y 2012. La DM aumenta con la edad. En 2012, la prevalencia calculada de DM en Estados Unidos era de 0.2% entre personas <20 años de edad y de 12% entre los mayores de esa edad. En personas >65 años de edad, la prevalencia de DM fue 26.9%. La prevalencia es similar en varones y mujeres en la mayoría de los intervalos de edad (14 y 11%, respectivamente, en personas >20 años). En todo el mundo, la mayoría de los individuos con diabetes tiene entre 40 y 59 años de edad.

Existe una variación geográfica considerable en la incidencia de la DM tipo 1 y la de tipo 2. Escandinavia tiene la incidencia más alta de DM tipo 1; la más baja se encuentra en los países de la Costa del Pacífico, donde es 20 a 30 veces menor. El norte de Europa y Estados Unidos tienen una tasa intermedia. Se piensa que buena parte del aumento del riesgo de DM tipo 1 es el reflejo de la frecuencia de alelos de alto riesgo del antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) en grupos étnicos de diferentes zonas geográficas. La prevalencia de DM tipo 2 y su precursora, la IGT, es máxima en determinadas islas del Pacífico y en el Medio Oriente e intermedia en países como India y Estados Unidos. Es probable que esta variabilidad se deba tanto a factores genéticos, conductuales y ambientales. La prevalencia de la DM varía también entre las diferentes etnias dentro de un país determinado, con las poblaciones indígenas que en general tienen mayor incidencia de diabetes que la población abierta del país. Por ejemplo, los CDC estimaron que la prevalencia de DM ajustada por edad en Estados Unidos (personas mayores de 20 años; 2010-2012) era de 8% en caucásicos no hispanos, 9% en asiáticos americanos, 13% en hispanos, 13% en individuos de raza negra no hispanos, y 16% en poblaciones de nativos norteamericanos y de Alaska. El inicio de DM tipo 2 ocurre, en promedio, a edad más temprana en los grupos étnicos distintos del caucásico no hispano. En Asia, la prevalencia de diabetes se está incrementando con rapidez y el fenotipo de diabetes parece ser diferente del de Estados Unidos y Europa (el inicio es con menor BMI, edad más joven, mayor adiposidad visceral y capacidad secretora disminuida de insulina).

La diabetes es la causa principal de muerte, pero algunos estudios indican que es probable que esta enfermedad no sea notificada con la frecuencia debida como causa de fallecimiento. En Estados Unidos en 2010 la diabetes ocupó el séptimo lugar como causa de muerte. Un cálculo reciente sugirió que la diabetes fue la causa de casi 5.1 millones de muertes, u 8% de las muertes en todo el mundo en 2013. En dicho año se calculó que se gastaron 548 000 millones de dólares, 11% de los gastos mundiales en salud, en personas con diabetes.

CUADRO 417-2 Criterios diagnósticos de la diabetes mellitus

- Síntomas de diabetes más concentración de glucemia al azar ≥11.1 mmol/L (200 mg/100 mL)[a] *o bien*
- Glucosa plasmática en ayunas ≥7.0 mmol/L (126 mg/100 mL)[b] o bien
- Hemoglobina A_{1c} ≥6.5%[c] *o bien*
- Glucosa plasmática a las 2 h ≥11.1 mmol/L (200 mg/100 mL) durante una prueba oral de tolerancia a la glucosa[d]

[a] Se define como "al azar" la extracción sin tener en cuenta el tiempo transcurrido desde la última toma de alimento. [b] Se define como "ayunas" la ausencia de ingestión calórica por al menos 8 h. [c] La prueba de hemoglobina A_{1c} debe realizarse en un laboratorio que use un método aprobado por el *National Glycohemoglobin Standarization Program* y correlacionado con el análisis de referencia del *Diabetes Control and Complications Trial*. El valor de la hemoglobina A_{1c} en el punto de atención no debe usarse con fines diagnósticos. [d] Esta prueba debe realizarse con una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua; no se recomienda en la práctica clínica sistemática.

Nota: En ausencia de hiperglucemia inequívoca y descompensación metabólica aguda, deberán confirmarse estos criterios mediante repetición de estos estudios en un día distinto.

Fuente: Adaptado de American Diabetes Association: Diabetes Care 37(Suppl 1):S14, 2014.

DIAGNÓSTICO

La tolerancia a la glucosa se clasifica en tres categorías amplias: homeostasis normal de la glucosa, diabetes mellitus y homeostasis alterada de la glucosa. La tolerancia a la glucosa se puede valorar utilizando la glucosa plasmática en ayunas (FPG, *fasting plasma glucose*), la respuesta a una carga oral de glucosa o la hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}). Una FPG <5.6 mmol/L (100 mg/100 mL), una glucosa en plasma <140 mg/100 mL (11.1 mmol/L) después de una reacción a una carga oral de glucosa y una HbA_{1c} <5.7% se considera que definen la tolerancia normal a la glucosa. El *International Expert Committee* con miembros designados por la *American Diabetes Association,* la *European Association for the Study of Diabetes* y la *International Diabetes Federation* han formulado criterios diagnósticos para DM (cuadro 417-2), con base en las siguientes premisas: 1) la FPG, la reacción a una carga oral de glucosa (prueba de tolerancia a la glucosa oral [OGTT, *oral glucosa tolerante test*]), y HbA_{1c} varían entre los individuos, y 2) la DM se define como el nivel de glucemia al que ocurren las complicaciones específicas de la diabetes más que como desviaciones a partir de una media basada en la población. Por ejemplo, la prevalencia de la retinopatía en los nativos estadounidenses (específicamente los indios pima) empieza a incrementarse a una FPG >6.4 mmol/L (116 mg/100 mL) (fig. 417-3).

La FPG ≥7.0 mmol/L (126 mg/100 mL), una glucosa >11.1 mmol/L (200 mg/100 mL) 2 h después de la reacción a la glucosa oral, o una HbA_{1c} ≥6.5%, justifican el diagnóstico de diabetes mellitus (cuadro 417-2). La concentración de glucosa plasmática ≥11.1 mmol/L (200 mg/100 mL) tomada en forma aleatoria y acompañada de los síntomas clásicos de DM (poliuria, polidipsia y pérdida de peso) también basta para el diagnóstico de DM (cuadro 417-2).

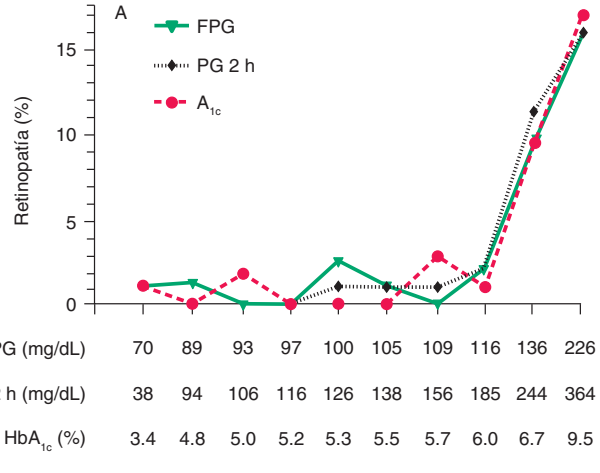


FIGURA 417-3. Relación entre una complicación específica de la diabetes y tolerancia a la glucosa. Esta figura muestra la incidencia de retinopatía en los americanos nativos Pima en función de la glucosa plasmática en ayunas (FPG), la glucosa plasmática a las 2 h de una sobrecarga de glucosa de 75 g por vía oral (PG 2 h), o la hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}). Obsérvese que la incidencia de retinopatía aumenta de manera notable con una glucosa plasmática en ayunas >116 mg/100 mL, o una glucosa plasmática a las 2 h de 185 mg/100 mL, o una HbA_{1c}>6.5%. (Las concentraciones de glucemia se muestran en mg/100 mL; para convertir a mmol/L se divide entre 18.) *(Copyright 2002, American Diabetes Association. Tomado de Diabetes Care 25[Suppl1]: S5-S20, 2002.)*

La homeostasis anormal de la glucosa (fig. 417-1) se define como: 1) FPG = 5.6 a 6.9 mmol/L (100 a 125 mg/100 mL) la cual se define como *glucosa en ayuno anormal* (IFG, *impaired fasting glucose*); 2) las concentraciones de glucosa en plasma entre 7.8 y 11 mmol/L (140 y 199 mg/100 mL) posteriores a la prueba de tolerancia a la glucosa oral que se denomina *intolerancia a la glucosa* (IGT, *impaired glucose tolerance*), o 3) HbA_{1c} de 5.7 a 6.4%. Un valor de HbA_{1c} de 5.7 a 6.4%, IFG e IGT no identifican a los mismos individuos, pero las personas que están en los tres grupos tienen mayor riesgo de progresar a DM tipo 2, tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y deben recibir asesoría sobre las medidas para reducir estos riesgos (véase más adelante). Algunos usan los términos *prediabetes*, *riesgo aumentado de diabetes* o *hiperglucemia intermedia* (Organización Mundial de la Salud) para esta categoría. Estos valores para la glucosa plasmática en ayuno, la glucosa después de una carga de glucosa oral y la HbA_{1c} son variables continuas y no categorías discretas. Los criterios actuales para el diagnóstico de DM hacen énfasis en la HbA_{1c} o la FPG como las pruebas más confiables y convenientes para identificar la DM en personas asintomáticas (sin embargo, algunos sujetos cumplen los criterios de una prueba, pero no de la otra). La prueba de sobrecarga oral de glucosa, aunque sigue siendo un método válido de diagnóstico de DM, no se utiliza con frecuencia en la atención sistemática.

El diagnóstico de DM tiene implicaciones profundas para el individuo desde los puntos de vista médico y financiero. Por tanto, deben persistir las anomalías indicadoras de diabetes en estudios repetidos antes de establecer el diagnóstico definitivo de la enfermedad, a menos que se encuentren trastornos metabólicos agudos o concentración plasmática de glucosa notablemente elevada (cuadro 417-2). Los criterios revisados permiten, además, eliminar el diagnóstico de DM en las situaciones en las que la intolerancia a la glucosa se normaliza.

DETECCIÓN

Se recomienda el empleo generalizado de la FPG y de la HbA_{1c} como pruebas de detección de DM tipo 2 porque: 1) un gran número de los individuos que satisfacen los criterios actuales de DM son asintomáticos y no se percatan de que la padecen, 2) los estudios epidemiológicos sugieren que puede existir DM tipo 2 hasta por un decenio antes de establecerse el diagnóstico, 3) algunos individuos con DM tipo 2 tienen una o más complicaciones específicas de la diabetes al momento de su diagnóstico y 4) el tratamiento de la DM tipo 2 puede alterar favorablemente la historia natural de la enfermedad, el diagnóstico de la prediabetes debe estimular los esfuerzos para prevenir la diabetes. La ADA recomienda practicar estudios de detección inicial a toda persona >45 años, cada tres años, y hacer lo mismo en sujetos en fase más temprana de la vida si tienen sobrepeso [índice de masa corporal (BMI, *body mass index*) >25 kg/m^2 o una definición relevante desde el punto de vista étnico para sobrepeso] y además, un factor de riesgo para mostrar diabetes (cuadro 417-3). A diferencia de lo que sucede en la DM tipo 2, es poco común que un individuo con diabetes tipo 1 tenga un periodo prolongado de hiperglucemia asintomática antes del diagnóstico. Se encuentran disponibles algunos inmunomarcadores de la diabetes tipo 1 (que se revisan más adelante en este capítulo), pero en la actualidad se desaconseja su empleo a la espera de identificar intervenciones que supongan beneficios clínicos en individuos con riesgo elevado de desarrollar DM tipo 1.

CUADRO 417-3 Factores de riesgo de diabetes mellitus tipo 2

Antecedentes familiares de diabetes (p. ej., padres o hermanos con diabetes tipo 2)
Obesidad (BMI ≥25 kg/m^2 o una definición relevante desde el punto de vista étnico para sobrepeso)
Inactividad física habitual
Raza o etnicidad (p. ej., estadounidense de raza negra, hispanoestadounidense, americano nativo, ascendencia asiática, isleño del Pacífico)
IFG, IGT o una A_{1c} de 5.7 a 6.4% previamente identificada
Antecedentes de GDM o nacimiento de un niño con peso >4 kg
Hipertensión (presión arterial ≥140/90 mmHg)
Concentración de colesterol de HDL <35 mg/100 mL (0.90 mmol/L), concentración de triglicéridos >250 mg/100 mL (2.82 mmol/L) o ambas situaciones
Síndrome de ovario poliquístico o acantosis nigricans
Antecedentes de enfermedad cardiovascular

Abreviaturas: BMI, índice de masa corporal; GDM, diabetes mellitus gestacional; HDL, lipoproteína de alta densidad; IFG, trastorno de la glucosa en ayunas; IGT, trastorno de la tolerancia a la glucosa.

Fuente: Adaptado de American Diabetes Association: Diabetes Care 37(Suppl 1):S14, 2014.

REGULACIÓN DE LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA

REGULACIÓN GENERAL DE LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA

La homeostasis de la glucosa refleja un balance entre la producción hepática de glucosa, y la captación y utilización periféricas de la glucosa. La insulina es el regulador más importante de este equilibrio metabólico, pero los impulsos neurales, las señales metabólicas y otras hormonas (p. ej., glucagon) participan en el control integrado del suministro y utilización de la glucosa (fig. 417-4). Los órganos que regulan la glucosa y los lípidos se comunican por mecanismos neurales y humorales con la grasa y músculo que producen adipocinas, miocinas y metabolitos que influyen en la función hepática. En ayuno, la concentración baja de insulina eleva la producción de glucosa porque favorece la gluconeogénesis hepática y la glucogenólisis, y reduce la captación de glucosa en tejidos sensibles a la insulina (músculo esquelético y grasa), lo que favorece la movilización de precursores almacenados como aminoácidos y ácidos grasos libres (lipólisis). El glucagon, secretado por las células α del páncreas cuando las concentraciones de glucosa o insulina son bajas, estimula la glucogenólisis y la gluconeogénesis en el hígado y la médula renal (cap. 420). Después de comer, la carga de glucosa induce un aumento de la insulina y descenso del glucagon, lo que revierte estos procesos. La insulina, una hormona anabólica, estimula el almacenamiento de carbohidrato y grasa, así como la síntesis de proteínas. La mayor parte de la glucosa posprandial se usa en el músculo esquelético, un efecto de captación de glucosa estimulado por la insulina. Otros tejidos, en particular el cerebro, usan la glucosa de manera independiente de la insulina. Los factores secretados por los miocitos esqueléticos (irisina), adipocitos (leptina, resistina, adiponectina, etc.) y el hueso también influyen en la homeostasis de la glucosa.

BIOSÍNTESIS DE LA INSULINA

La insulina es producida por las células beta de los islotes pancreáticos. Al inicio se sintetiza como un polipéptido precursor con una única cadena de 86 aminoácidos, la preproinsulina. El procesamiento proteolítico posterior elimina el péptido señalizador amino terminal, generando la proinsulina, la cual está emparentada de modo estructural con los factores de crecimiento similares a las insulinas I y II, que se unen débilmente al receptor de la hormona. La escisión de un fragmento interno de la proinsulina de 31 residuos genera el péptido C y las cadenas A (de 21 aminoácidos) y B (30 aminoácidos) de la insulina, unidas entre sí por puentes disulfuro. La molécula de insulina madura y el péptido C se almacenan juntos y se segregan de forma simultánea desde los gránulos secretores de las células beta. Como el péptido C es menos sensible a la degradación hepática que la insulina, constituye un marcador útil de la secreción de insulina y permite diferenciar a las insulinas de origen endógeno y exógeno en el estudio de la hipoglucemia (caps. 113 y 420). Las células beta del páncreas secretan conjuntamente polipéptido de amiloide insular (IAPP, *islet amyloid polypeptide*) o amilina, un péptido de 37 aminoácidos, junto con la insulina. No se ha definido completamente la función fisiológica del IAPP en el sujeto normal, pero constituye el componente principal de las fibrillas de amiloide que aparecen en los islotes de sujetos con diabetes tipo 2, y a veces se utiliza un análogo para tratar las dos formas de diabetes. En la actualidad, la insulina humana se produce por tecnología de DNA recombinante; las modificaciones estructurales de uno o más residuos de aminoácidos son útiles para variar sus características físicas y farmacológicas (cap. 418).

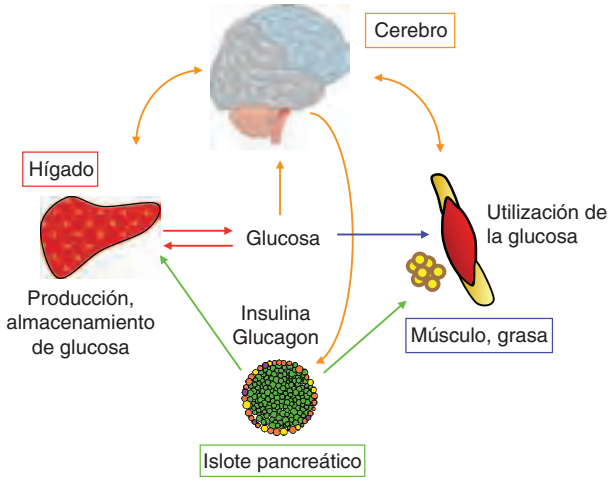


FIGURA 417-4. Regulación de la homeostasis de la glucosa. Los órganos mostrados contribuyen a la utilización, producción o almacenamiento de glucosa. Véase el texto respecto a la descripción de las comunicaciones (***flechas***), que pueden ser neurales o humorales.

SECRECIÓN DE INSULINA

La glucosa es el regulador esencial de la secreción de insulina por las células beta pancreáticas, aunque también ejercen su influencia aminoácidos, cetonas, diversos nutrientes, péptidos gastrointestinales y neurotransmisores. Las concentraciones de glucosa mayores de 3.9 mmol/L (70 mg/100 mL) estimulan la síntesis de insulina primordialmente al intensificar la traducción y el procesamiento de la proteína. La glucosa comienza a estimular la secreción de insulina cuando aquélla es introducida en la célula beta por un transportador facilitador de glucosa (fig. 417-5). La fosforilación de la glucosa por glucocinasa es el paso limitante de la velocidad que controla la secreción de insulina regulada por glucosa. El metabolismo ulterior de la glucosa-6-fosfato por la vía de la glucólisis genera trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*), que inhibe la actividad de un conducto de K^+ sensible a ATP. Este canal consiste en dos proteínas separadas: una es el receptor de ciertos hipoglucemiantes orales (p. ej., sulfonilureas, meglitinidas), y el otro es una proteína de conducto de K^+ rectificadora hacia el interior (Kir6.2). La inhibición de este conducto de K^+ induce la despolarización de la membrana de la célula beta, lo que abre conductos de calcio dependientes de voltaje (con entrada consecuente de calcio en la célula) y estimula la secreción de insulina. Las características de la secreción de insulina revelan un modelo pulsátil de descarga de la hormona, con ráfagas secretoras pequeñas aproximadamente cada 10 min superpuestas a oscilaciones de mayor amplitud de 80 a 150 min. Las células neuroendocrinas de las vías gastrointestinales después de la ingestión de alimentos liberan incretinas, y amplifican la secreción de insulina estimulada por glucosa y suprimen la de glucagon. El péptido glucagonoide 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*), que es la incretina más potente, es liberado de las células L en el intestino delgado y estimula la secreción de insulina sólo cuando la glucemia rebasa el nivel del ayuno. Los análogos de la incretina o los fármacos que prolongan la actividad del GLP-1 intensifican la secreción de insulina.

ACCIÓN DE LA INSULINA

Una vez que se secreta la insulina hacia el sistema venoso portal, casi 50% de ella es removida y degradada en el hígado. La insulina que no extrae el

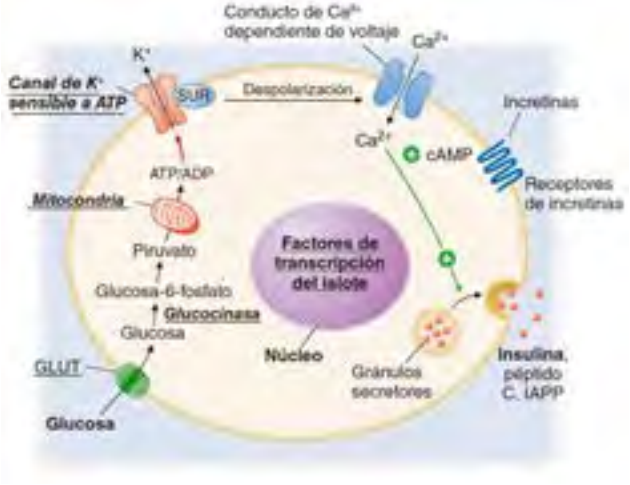


FIGURA 417-5. Mecanismos de secreción de insulina estimulada por glucosa y anomalías en diabetes. La glucosa y otros nutrientes regulan la secreción de insulina por la célula beta pancreática. La glucosa es transportada por un transportador de glucosa (GLUT1, GLUT2 o ambos en los humanos y GLUT2 en los roedores); el metabolismo subsecuente de la glucosa por la célula beta modifica la actividad del canal de iones, lo que tiene como consecuencia secreción de insulina. El receptor SUR es el sitio de unión para fármacos que actúan como secretagogos de la insulina. Las mutaciones en los eventos o las hormonas cuyos nombres se han subrayado en la figura son causas de formas monogénicas de diabetes. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; cAMP, monofosfato de adenosina cíclico; IAPP, polipéptido de amiloide insular o amilina; SUR, receptor de sulfonilurea.

hígado llega a la circulación general, donde se une en receptores de sus sitios blanco. La insulina que se une a su receptor estimula la actividad intrínseca de tirosincinasa, lo que da por resultado autofosforilación del receptor y reclutamiento de moléculas de señalización intracelulares, como los sustratos del receptor de insulina (IRS, *insulin receptor substrates*). Estas proteínas adaptadoras y otras inician una cascada compleja de reacciones de fosforilación y desfosforilación, que en último término provocan los amplios efectos metabólicos y mitógenos de la insulina. Por ejemplo, la activación de la vía de la cinasa de fosfatidilinositol 3′ (*phosphatidylinositol-3′, PI-3-kinase*) estimula la traslocación de los transportadores facilitadores de glucosa (p. ej., GLUT4) a la superficie celular, un suceso crucial para la captación de glucosa por el músculo esquelético y el tejido adiposo. La activación de otras vías de señalización del receptor de insulina induce la síntesis de glucógeno, la síntesis de proteínas, la lipogénesis y la regulación de diversos genes en células que reaccionan a la insulina.

PATOGENIA

DIABETES MELLITUS TIPO 1

La DM tipo 1 es consecuencia de interacciones de factores genéticos, ambientales e inmunológicos, que culminan en la destrucción de las células beta del páncreas y la deficiencia de insulina. La DM tipo 1, que puede desarrollarse a cualquier edad, comienza con mayor frecuencia antes de los 20 años de edad. En todo el mundo, la incidencia de DM tipo 1 aumenta a un ritmo de 3 a 4% por año por razones desconocidas. Dicha enfermedad es consecuencia de destrucción autoinmunitaria de las células mencionadas, y muchas personas que la tienen (no todas) expresan manifestaciones de autoinmunidad dirigida contra islotes. Algunos sujetos que presentan el fenotipo clínico de DM tipo 1 no tienen marcadores inmunológicos que denoten la presencia de un fenómeno autoinmunitario que afecte a las células beta y carecen de marcadores genéticos de DM tipo 1. Se piensa que tales pacientes terminan por mostrar deficiencia de insulina por mecanismos no inmunitarios desconocidos y fácilmente presentan cetosis; muchos de ellos son descendientes de estadounidenses de raza negra o asiáticos. En la **figura 417-6** se muestra de forma esquemática el desarrollo temporal de la DM tipo 1 en función de la masa de células beta. Los individuos con predisposición genética tienen una masa normal de células beta al momento del nacimiento, pero comienzan a perderla por destrucción inmunitaria a lo largo de meses o años. Se piensa que este proceso autoinmunitario es desencadenado por un estímulo infeccioso o ambiental, y que es mantenido por una molécula específica de las células beta. En la mayoría de los individuos aparecen inmunomarcadores después del suceso desencadenante pero antes de que la enfermedad se manifieste en clínica. Después empieza a declinar la masa de las células beta y se trastorna en forma progresiva la secreción de insulina, a pesar de mantenerse una tolerancia normal a la glucosa. La velocidad de declive de la masa de células beta es muy variable de un individuo a otro, y algunos pacientes avanzan rápidamente al cuadro clínico de diabetes, mientras en otros la evolución es más lenta. Las características de la diabetes no se hacen evidentes sino hasta que se ha destruido la mayor parte de las células beta (alrededor de 70 a 80%). En este punto, todavía existen células beta residuales, pero son insuficientes en número para mantener la tolerancia a la glucosa. Los sucesos que desencadenan la transición entre la intolerancia a la glucosa y la diabetes franca se asocian a menudo a un aumento de las necesidades de insulina, como puede ocurrir durante las infecciones o la pubertad. Luego de la presentación inicial de una DM tipo 1, puede haber una fase de "luna de miel" durante la cual es posible controlar la glucemia con dosis bajas de insulina o incluso, en raras ocasiones, prescindiendo de ésta. Sin embargo, esta fase fugaz de producción de insulina endógena por las células beta residuales desaparece y el sujeto sufre un déficit completo de insulina. Muchos individuos con diabetes tipo 1 de larga duración producen una pequeña cantidad de insulina (reflejado por la producción de péptido C) y algunos sujetos con más de 50 años con DM tipo 1 tienen células positivas a insulina en el páncreas al momento de la necropsia.

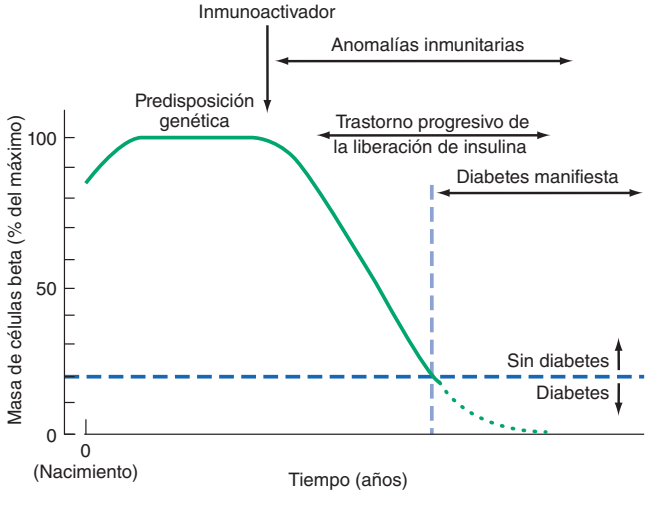


FIGURA 417-6. Modelo temporal del desarrollo de la DM tipo 1. Los individuos genéticamente predispuestos están expuestos a un inmunoactivador que inicia un proceso autoinmunitario cuya consecuencia es una disminución gradual de la masa de células beta; la pendiente de descenso varía de un individuo a otro y puede no ser continua. Este trastorno progresivo de la liberación de insulina produce diabetes cuando se ha destruido alrededor de 80% de la masa de células beta. Se puede ver una fase de "luna de miel" en el año o los dos años que siguen al inicio de la diabetes, que se asocia de disminución de las necesidades de insulina. *(Adaptado de ER Kaufman: Medical Management of type 1 Diabetes, 6th ed. American Diabetes Association, Alexandria, VA, 2012.)*

CONSIDERACIONES GENÉTICAS

En la susceptibilidad a la DM tipo 1 intervienen múltiples genes. La concordancia de la DM tipo 1 en gemelos idénticos oscila entre 40 y 60%, lo que indica que debe haber otros factores modificadores que contribuyen a determinar si se produce o no la diabetes. El principal gen de predisposición a la DM tipo 1 se localiza en la región HLA del cromosoma 6. Los polimorfismos en el complejo HLA parecen representar 40 a 50% del riesgo genético de padecer DM tipo 1. Esta región contiene genes que codifican las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex)* clase II, que presentan el antígeno a los linfocitos T colaboradores y por tanto participan en el inicio de la reacción inmunitaria **(cap. 373e)**. La capacidad de las moléculas del MHC clase II de presentar el antígeno depende de la composición de aminoácidos de sus lugares de unión del antígeno. Las sustituciones de aminoácidos pueden influir en la especificidad de la respuesta inmunitaria, alterando la afinidad de los diferentes antígenos por las moléculas de clase II.

La mayoría de los pacientes con DM tipo 1 tienen el haplotipo HLA DR3, el HLA DR4, o ambos. La depuración de los procedimientos de genotipificación de los *loci* HLA ha permitido demostrar que los haplotipos DQA1*0301, DQB1*0302 y DQB1*0201 están más fuertemente asociados con DM tipo 1. Estos haplotipos están presentes en 40% de los niños con DM tipo 1, y sólo en 2% de la población normal de Estados Unidos. Sin embargo, la mayoría de las personas con haplotipos predisponentes no terminan por desarrollar diabetes.

Además de las asociaciones del MHC clase II, mediante estudios de asociación del genoma se han identificado al menos 20 diferentes *loci* que contribuyen a la susceptibilidad de mostrar diabetes tipo 1 (polimorfismos en la región del promotor del gen de insulina, gen CTLA-4, el receptor de interleucina 2, *CTLA4* y PTPN22, etc.). También existen genes que brindan protección contra el desarrollo de la enfermedad. El haplotipo DQA1*0102, DQB1*0602 es muy raro en personas con DM tipo 1 (menos de 1%) y al parecer protege contra tal forma de la enfermedad.

El riesgo de que aparezca DM tipo 1 aumenta 10 veces en parientes de personas con la enfermedad, pero el riesgo es relativamente pequeño: 3 a 4% si el progenitor tiene DM tipo 1 y 5 a 15% en un hermano (según los haplotipos de HLA compartidos). En consecuencia, muchos sujetos con DM tipo 1 no tienen un pariente de primer grado con el trastorno.

Fisiopatología A pesar de que otros tipos de células de los islotes [células alfa (productoras de glucagon), células delta (productoras de somatostatina), o células PP (productoras de polipéptido pancreático)] son similares desde el punto de vista funcional y embriológico a las células beta y expresan la mayor parte de las mismas proteínas que éstas, resultan indemnes del proceso autoinmunitario. Desde el punto de vista anatomopatológico, las células de los islotes pancreáticos son infiltradas por linfocitos (un proceso denominado *insulitis*). Se cree que después de la destrucción de las células β, el proceso inflamatorio cede y los islotes se vuelven atróficos. Los estudios sobre la insulitis en seres humanos y en modelos animales de DM tipo 1 (ratón NOD y rata BB) han identificado las siguientes anomalías tanto en la rama humoral como en la celular del sistema inmunitario: 1) autoanticuerpos contra

células de los islotes; 2) linfocitos activados en los islotes, los ganglios linfáticos peripancreáticos y la circulación generalizada; 3) linfocitos T que proliferan cuando son estimulados con proteínas de los islotes, y 4) liberación de citocinas en el seno de la insulitis. Las células β parecen ser en especial vulnerables al efecto tóxico de algunas citocinas (factor de necrosis tumoral alfa [TNF-α, *tumor necrosis factor alpha*], interferón gamma e interleucina 1 [IL-1]). Se ignoran los mecanismos precisos de la muerte de las células beta, pero tal vez participen formación de metabolitos del óxido nítrico, apoptosis y efectos citotóxicos directos de los linfocitos T CD8+. La destrucción de islotes es mediada por linfocitos T y no por autoanticuerpos contra tal tejido insular, dado que los anticuerpos no reaccionan, en términos generales, con la superficie de las células insulares y no son capaces de transferir la diabetes a animales. Los esfuerzos para suprimir el proceso autoinmunitario al momento del diagnóstico de la diabetes han sido inefectivos o sólo han tenido eficacia transitoria para enlentecer la destrucción de las células β.

Entre las moléculas del islote pancreático que constituyen objetivos del proceso autoinmunitario se cuentan insulina, ácido glutámico descarboxilasa (GAD [*glutamic acid decarboxylase*], la enzima biosintética del neurotransmisor del ácido aminobutírico gamma [GABA, *gamma aminobutyric acid*]), ICA-512/IA-2 (con homología con las tirosina fosfatasas) y un transportador de cinc específico de las células beta (ZnT-8). La mayor parte de los autoantígenos no son específicos de las células beta, lo que suscita la interrogante de cómo son destruidas éstas de manera selectiva. Las teorías actuales favorecen el inicio por un proceso autoinmunitario dirigido contra una molécula de la célula beta, que después se propaga a otras moléculas del islote a medida que el proceso autoinmunitario destruye las células beta y crea una serie de autoantígenos secundarios. Las células beta de quienes padecen DM tipo 1 no son diferentes de las células beta de las personas normales, porque los islotes trasplantados de un gemelo genéticamente idéntico son destruidos por la recidiva del proceso autoinmunitario de la DM tipo 1.

Inmunomarcadores Los autoanticuerpos contra las células de los islotes (ICA, *islet cell autoantibodies*) son una combinación de varios anticuerpos diferentes dirigidos contra moléculas del islote pancreático como GAD, insulina, IA-2/ICA-512, y ZnT8, y sirven como marcadores del proceso autoinmunitario de la DM tipo 1. Se encuentran disponibles en el comercio pruebas de autoanticuerpos contra GAD-65. La determinación de los ICA puede ser útil para clasificar el tipo de diabetes como 1 e identificar individuos no diabéticos con riesgo de padecerla. Los ICA están presentes en la mayoría (>85%) de los individuos con diagnóstico reciente de DM tipo 1, en una minoría significativa de diabéticos tipo 2 recién diagnosticados (5 a 10%) y, en ocasiones, en GDM (<5%). En 3 a 4% de los familiares de primer grado de los sujetos con DM tipo 1 existen ICA. Junto con la presencia de un trastorno de la secreción de insulina en la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa, predicen un riesgo >50% de padecer DM tipo 1 en los cinco años siguientes. En la actualidad la medición de los ICA en individuos no diabéticos es un instrumento limitado al campo de la investigación, porque no se ha aprobado tratamiento alguno para evitar la ocurrencia o el avance de la DM tipo 1.

Factores ambientales Se ha señalado que numerosos sucesos ambientales desencadenan el proceso autoinmunitario en sujetos genéticamente vulnerables; sin embargo, no se ha relacionado de manera concluyente ninguno de ellos con la diabetes. Ha resultado difícil identificar un desencadenante ambiental porque el suceso puede preceder en varios años al desarrollo de la diabetes (fig. 417-6). Entre los desencadenantes ambientales hipotéticos se cuentan virus (en especial coxsackie, de la rubeola y enterovirus), proteínas de la leche de vaca y nitrosoureas. Cada vez hay más interés en el microbioma y la diabetes tipo 1 (cap. 86e).

Prevención de la DM tipo 1 Varias intervenciones previenen la diabetes en modelos animales. Ninguna de estas intervenciones ha tenido éxito para prevenir la DM tipo 1 en humanos. Por ejemplo, el *Diabetes Prevention Trial-type 1* concluyó recientemente que la administración de insulina por vía IV u oral a individuos que experimentaban un alto riesgo de desarrollar DM tipo 1, no impidió que la sufrieran después. Ésta es un área de investigación clínica activa.

DIABETES MELLITUS TIPO 2

La resistencia a la insulina y la secreción anormal de ésta son aspectos centrales del desarrollo de DM tipo 2. Aunque persisten las controversias en cuanto al defecto primario, en su mayor parte los estudios se inclinan a favor de que la resistencia a dicha hormona precede a los defectos de su secreción, y que la diabetes se desarrolla sólo si la secreción de insulina se torna inadecuada. La DM tipo 2 probablemente abarca un espectro de enfermedades con el fenotipo común de hiperglucemia. La mayor parte del conocimiento actual (y la revisión que se presenta más adelante en este capítulo) de la fisiopatología y genética, se basa en estudios de individuos de descendencia europea. Cada vez es más aparente que la DM en otros grupos étnicos (asiáticos, africanos y latinoamericanos) tiene una fisiopatología diferente pero aún no definida. En general, los latinos tienen mayor resistencia a la insulina y los individuos del sur y el oriente de Asia tienen mayor disfunción de las células β, pero ambos defectos existen en las dos poblaciones. Los habitantes del sur y el este de Asia parecen desarrollar DM tipo 2 a menor edad y con BMI más bajo. En algunos grupos, la DM que es propensa a cetosis (con frecuencia en obesos) o que es resistente a ésta (con frecuencia en delgados) se identifica.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS

La DM tipo 2 posee un fuerte componente genético. La concordancia de este trastorno en gemelos idénticos se sitúa entre 70 y 90%. Los individuos con un progenitor con DM tipo 2 tienen mayor riesgo de padecer diabetes; si ambos progenitores tienen DM tipo 2, el riesgo en la descendencia puede alcanzar 40%. En muchos familiares en primer grado no diabéticos de sujetos con DM tipo 2 existe resistencia a la insulina, demostrada por un menor uso de glucosa por el músculo esquelético. La enfermedad es poligénica y multifactorial, porque además de la susceptibilidad genética, factores ambientales (como obesidad, nutrición y actividad física) modulan el fenotipo. El ambiente *in utero* también contribuye, y el peso aumentado o disminuido al nacimiento incrementan el riesgo de desarrollar DM tipo 2 en la vida adulta. No se han identificado por completo los genes que predisponen a la aparición de diabetes tipo 2, pero estudios recientes de asociación de genoma completo han detectado un gran número de genes que conllevan un riesgo relativamente pequeño de que surja ese tipo de la enfermedad (>70 genes, cada uno con un riesgo relativo de 1.06 a 1.5). De gran importancia es una variante del gen 2 similar al factor 7 de transcripción, que se ha asociado en algunas poblaciones con DM tipo 2 y con la menor tolerancia a la glucosa en una población expuesta al elevado riesgo de mostrar diabetes. También se han observado polimorfismos asociados con la DM tipo 2 en los genes que codifican el receptor gamma activado por proliferadores de peroxisoma, el conducto de potasio de rectificación interna expresado en células beta, el transportador de cinc, IRS y calpaína 10. No se han identificado los mecanismos por los cuales tales *loci* genéticos incrementan la susceptibilidad a presentar DM tipo 2, pero la mayor parte se predice que altera la función o el desarrollo insular, o la secreción de insulina. Mientras la investigación de la susceptibilidad genética a la DM tipo 2 se encuentra bajo investigación activa (se estima que <10% del riesgo genético está determinado por *loci* identificados hasta ahora), en la actualidad no es posible utilizar una combinación de *loci* genéticos conocidos para predecir DM tipo 2.

Fisiopatología La DM tipo 2 se caracteriza por secreción alterada de insulina, resistencia a la insulina, producción hepática excesiva de glucosa y metabolismo anormal de la grasa. La obesidad, en particular la visceral o central (demostrada por el índice cintura-cadera), es muy frecuente en la DM tipo 2 (≥80% de los pacientes tiene obesidad). En las etapas iniciales del trastorno, la tolerancia a la glucosa se mantiene casi normal, a pesar de la resistencia a la insulina, porque las células β del páncreas compensan mediante el incremento en la producción de insulina (fig. 417-7). Conforme avanzan la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria, los islotes pancreáticos de ciertas personas son incapaces de mantener el estado hiperinsulinémico. Entonces aparece la IGT, caracterizada por aumentos en la glucosa posprandial. Un descenso adicional en la secreción de insulina y un incremento en la producción hepática de glucosa conducen a la diabetes manifiesta con hiperglucemia en ayuno. Al final sobreviene la falla celular β. Aunque tanto la resistencia a la insulina como la secreción alterada de insulina contribuyen a la patogenia de la DM tipo 2, la contribución relativa de cada una varía de una persona a otra.

Anomalías metabólicas • ***METABOLISMO ANORMAL DE MÚSCULO Y GRASA*** Un signo notable de la DM tipo 2 es la resistencia a la insulina, que es la menor capacidad de la hormona para actuar eficazmente en los tejidos blanco (en particular músculo, hígado y grasa) y es consecuencia de una combinación de susceptibilidad genética y obesidad. La resistencia es relativa, porque las concentraciones supranormales de insulina circulante normalizan la glucemia plasmática. Las curvas dosis-respuesta de la insulina muestran un desplazamiento hacia la derecha, que indica menor sensibilidad, y una respuesta máxima reducida, que refleja disminución global del empleo de glucosa (30 a 60% inferior al de los sujetos normales). La resistencia a la acción de la insulina altera la utilización de glucosa por los tejidos sensibles

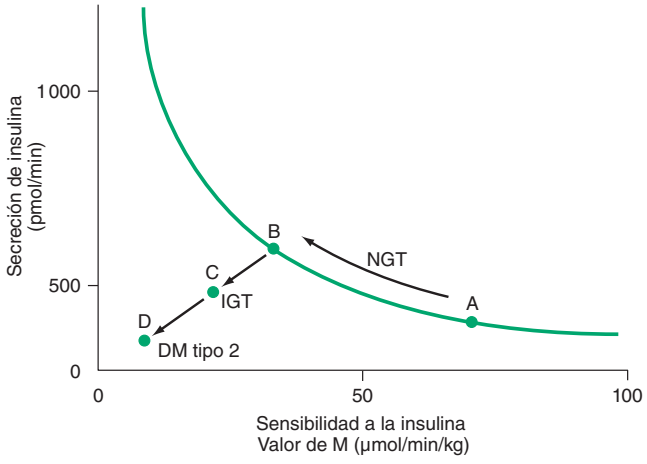


FIGURA 417-7. Cambios metabólicos que ocurren durante el desarrollo de la diabetes mellitus (DM) tipo 2. La secreción de insulina y la sensibilidad a ésta se encuentran relacionadas, y conforme el individuo se hace más resistente a dicha hormona (al pasar del ***punto A*** al ***punto B***) se incrementa su secreción. La incapacidad de compensar el problema mediante aumento de la secreción de insulina resulta, inicialmente, en trastorno de la tolerancia a la glucosa (***IGT, punto C***) y en última instancia DM tipo 2 (***punto D***). NGT, tolerancia normal a la glucosa *(Adaptado de SE Kahn: J Clin Endocrinol Metab 86:4047, 2001; RN Bergman, M Ader: Trends Endocrinol Metab 11:351, 2000.)*

a insulina y aumenta la producción hepática de glucosa; ambos efectos contribuyen a la hiperglucemia de la diabetes. El aumento de la producción hepática de glucosa, de manera predominante se debe a los elevados niveles de FPG, mientras que el decremento de la utilización periférica de glucosa produce hiperglucemia posprandial. En el músculo esquelético existe un trastorno mayor del uso no oxidativo de la glucosa (formación de glucógeno) que del metabolismo oxidativo de la glucosa por la glucólisis. El metabolismo de la glucosa por los tejidos independientes de la insulina no está alterada en la DM tipo 2.

Aún no se conoce el mecanismo molecular preciso de la resistencia a la insulina en la DM tipo 2. Los niveles de receptor de insulina y de actividad de tirosincinasa en el músculo esquelético están disminuidos, pero lo más probable es que tales alteraciones sean secundarias a la hiperinsulinemia y no un defecto primario. Por tanto, se cree que en la resistencia a la insulina el factor predominante lo constituyen los defectos posteriores al receptor en la fosforilación/desfosforilación regulada por insulina. Las anormalidades incluyen la acumulación de lípidos en los miocitos esqueléticos, que afecta la fosforilación oxidativa mitocondrial y reduce la producción mitocondrial de ATP estimulada por insulina. La oxidación alterada de los ácidos grasos y la acumulación de lípidos dentro de los miocitos esqueléticos también pueden generar especies reactivas de oxígeno, como peróxidos de lípidos. Cabe insistir en que no todas las vías de transducción de las señales de la insulina son resistentes a los efectos de esta hormona (p. ej., las que controlan el crecimiento y la diferenciación celulares y emplean la vía de la proteína cinasa activada por mitógenos). Como consecuencia, la hiperinsulinemia puede incrementar la acción de la insulina a través de estas vías, lo que aceleraría en potencia los trastornos relacionados con la diabetes, como la aterosclerosis.

La obesidad que acompaña a la DM tipo 2, en particular la obesidad central o visceral, según se piensa, es una parte del proceso patógeno **(cap. 415e)**. Además a estos depósitos de grasa blanca, ahora se reconoce que los humanos tienen grasa parda, que tiene una capacidad termogénica mucho mayor. Hoy en día se realizan esfuerzos para aumentar la actividad o cantidad de la grasa parda (p. ej., una miocina, la irisina, puede convertir la grasa blanca en parda). La mayor masa de adipocitos hace que aumenten las concentraciones de ácidos grasos libres circulantes, y de otros productos de los adipocitos. Por ejemplo, dichas células secretan diversos productos biológicos (ácidos grasos libres no esterificados, proteína 4 que se une a retinol; leptina, TNF-α, resistina, IL-6 y adiponectina). Las adipocinas, además de regular el peso corporal, el apetito y el gasto de energía, también modulan la sensibilidad a la insulina. La mayor producción de ácidos grasos libres y de algunas adipocinas puede causar resistencia a la insulina en músculo esquelético y en el hígado. Por ejemplo, los ácidos grasos mencionados disminuyen la utilización de glucosa por parte del músculo esquelético, estimulan la producción de glucosa por el hígado y alteran la función de las células beta. A diferencia de ello, en la obesidad disminuye la producción de adiponectina por parte de los adipocitos, que es un péptido insulinosensibilizante, y ello podría contribuir a la resistencia a la insulina, por parte del hígado. Los productos de los adipocitos y las adipocinas también generan un estado inflamatorio, lo que podría explicar por qué aumentan las concentraciones de marcadores de inflamación como IL-6 y la proteína C reactiva en la DM tipo 2. Además, se han identificado células inflamatorias que infiltran el tejido adiposo. La inhibición de las vías de señalización inflamatorias como las del factor nuclear κB (NFκB, *nuclear factor κB*), al parecer disminuyen la resistencia a la insulina y mejoran la hiperglucemia en modelos animales, y están en pruebas en humanos.

TRASTORNO DE LA SECRECIÓN DE INSULINA La secreción de insulina y la sensibilidad a la misma están relacionadas entre sí (fig. 417-7). En la DM tipo 2, la secreción de insulina aumenta inicialmente en respuesta a la insulinorresistencia, con el fin de mantener una tolerancia normal a la glucosa. Al principio, el defecto en la secreción de insulina es leve y afecta de manera selectiva la secreción de insulina estimulada por glucosa, con un descenso marcado de la primera fase secretoria. Se conserva la respuesta a otros secretagogos distintos a la glucosa, como la arginina, pero la función general beta se reduce hasta en 50% al inicio de la DM tipo 2. Las alteraciones en el procesamiento de la proinsulina se reflejan en un incremento de la secreción de proinsulina en la DM tipo 2. Finalmente, el defecto de la secreción de insulina avanza.

La razón (o razones) del declive de la capacidad secretora de insulina en la DM tipo 2 no está clara, a pesar de que se supone que un segundo defecto genético (superpuesto a la resistencia a insulina) lleva al fracaso de las células beta. La masa de las células beta está disminuida en casi 50% en individuos con DM tipo 2 de larga evolución. El polipéptido amiloide de los islotes, o amilina, es cosecretado por la célula beta y forma el depósito de fibrillas amiloides que se encuentra en los islotes de individuos con diabetes tipo 2 de larga evolución. Se ignora si estos depósitos insulares de amiloide son un fenómeno primario o secundario. Asimismo, el ambiente metabólico puede ejercer un efecto negativo sobre la función de los islotes. Por ejemplo, la hiperglucemia crónica altera de manera paradójica la función de los islotes ("toxicosis por glucosa") y lleva a empeoramiento de la hiperglucemia. La mejora del control de la glucemia con frecuencia se acompaña de un mejor funcionamiento insular. Además, la elevación de las concentraciones de ácidos grasos libres ("lipotoxicosis") y la grasa de la dieta también empeora el funcionamiento de los islotes. Es probable que la acción reducida de GLP-1 contribuya a disminuir la secreción de insulina.

AUMENTO DE LA PRODUCCIÓN HEPÁTICA DE GLUCOSA Y LÍPIDOS En la DM tipo 2, la resistencia hepática a la insulina refleja la incapacidad de la hiperinsulinemia de suprimir la gluconeogénesis, lo que produce hiperglucemia en ayunas y disminución del almacenamiento de glucógeno en el hígado en el periodo posprandial. El aumento de la producción hepática de glucosa ocurre en una fase temprana de la evolución de la diabetes, aunque probablemente es posterior al inicio de las alteraciones de la secreción insulínica y a la resistencia a la insulina en el músculo esquelético. Como resultado de la resistencia a la insulina en tejido adiposo, la lipólisis y el flujo de ácidos grasos libres (FFA, *free fatty acid*) desde los adipocitos aumenta y como consecuencia se incrementa la síntesis de lípidos [lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, *very low density lipoprotein*) y de triglicéridos] en los hepatocitos. Este almacenamiento de lípidos o esteatosis del hígado puede ocasionar hepatopatía grasa no alcohólica **(cap. 367e)** y anomalías en las pruebas de función hepática. La situación anterior también ocasiona la dislipidemia que aparece en la DM tipo 2 [incremento de la concentración de triglicéridos, disminución de la lipoproteína de alta densidad (HDL, *high-density lipoprotein*) e incremento del número de partículas densas pequeñas de lipoproteína de baja densidad (LDL, *low-density lipoprotein*)].

Síndromes de resistencia a la insulina La resistencia a la insulina caracteriza a un espectro de trastornos; entre ellos la hiperglucemia representa una de las características que se diagnostican con más facilidad. *Síndrome metabólico*, *síndrome de resistencia a la insulina* y *síndrome X* son términos empleados para describir una constelación de trastornos del metabolismo que incluye resistencia a la insulina, hipertensión, dislipidemia (concentración baja de HDL y elevación de los triglicéridos), obesidad central o visceral, DM tipo 2 o IGT con IFG, y enfermedad cardiovascular acelerada. Este síndrome se revisa en el **capítulo 422**.

Diversas formas relativamente raras de resistencia grave a la insulina abarcan características de la DM tipo 2 o IGT (cuadro 417-1). Las mutaciones en el receptor de insulina que interfieren con la unión o con la transducción de señales son causas poco frecuentes de resistencia a la insulina. Son también manifestaciones físicas frecuentes acantosis nigricans y signos de hiperandrogenismo (hirsutismo, acné y oligomenorrea en mujeres). Se han descrito en adultos dos síndromes definidos de resistencia grave a la insulina: 1) el tipo A, que afecta a mujeres jóvenes y se caracteri-

za por hiperinsulinemia grave, obesidad y datos de hiperandrogenismo, y 2) el tipo B, que afecta a mujeres de mediana edad y se caracteriza por hiperinsulinemia grave, rasgos de hiperandrogenismo y trastornos autoinmunitarios. Los individuos con el síndrome de resistencia a la insulina de tipo A tienen un defecto no precisado en la vía de señalización de la insulina; los pacientes con el tipo B poseen autoanticuerpos contra el receptor de insulina. Éstos pueden bloquear la unión de la insulina o estimular al receptor, provocando hipoglucemia intermitente.

El síndrome de ovarios poliquísticos (PCOS, *polycystic ovary syndrome*) es un trastorno frecuente que afecta a mujeres premenopáusicas y se caracteriza por anovulación crónica e hiperandrogenismo **(cap. 412)**. En un grupo significativo de mujeres con PCOS se observa resistencia a la insulina, y el trastorno aumenta notablemente el riesgo de DM tipo 2, con independencia de los efectos de la obesidad.

Prevención A la DM tipo 2 le precede un periodo de IGT o IFG y diversas modificaciones del estilo de vida y varios fármacos previenen o retrasan su inicio. Las personas con prediabetes o aumento del riesgo de diabetes deben referirse a un programa estructurado para reducir el peso corporal y aumentar la actividad física, además de detectar enfermedad cardiovascular. El *Diabetes Prevention Program* (DPP) demostró que los cambios intensivos en el estilo de vida (dieta y ejercicio por 30 min/día cinco veces a la semana) de los individuos con IGT evitaron o retrasaron el desarrollo de la DM tipo 2 en 58% de los casos en comparación con lo ocurrido en el grupo de placebo. Este efecto se observó en todos los casos señalados independientemente de edad, género o grupo étnico. En el mismo estudio, la metformina evitó o retrasó la diabetes en 31% de los casos en comparación con lo observado en el grupo de placebo. Los sujetos del grupo de intervención en el estilo de vida perdieron 5 a 7% del peso corporal durante los tres años que duró el estudio. Los estudios realizados en poblaciones finlandesas y chinas indicaron una eficacia semejante de la dieta y el ejercicio para evitar o retrasar la DM tipo 2. Varios fármacos, incluidos los inhibidores de la glucosidasa α, metformina, tiazolidinedionas, modificadores de la vía del receptor para GLP-1 y orlistat, previenen o retrasan la DM tipo 2, pero no están aprobados para esta indicación. Los individuos con antecedentes familiares importantes de DM tipo 2 y las personas con IFG o IGT, deben ser alentados con firmeza para que conserven un índice de masa corporal (BMI) normal y realicen actividad física con regularidad. En la actualidad es un aspecto controvertido la farmacoterapia en sujetos con prediabetes, porque se desconoce su rentabilidad y su perfil de inocuidad. El grupo por consenso de ADA ha sugerido que podría utilizarse metformina en sujetos con IFG e IGT que tienen un riesgo elevado de evolucionar hasta presentar diabetes (<60 años, BMI ≥35 kg/m^2, antecedente familiar de diabetes en un pariente de primer grado, y mujeres con antecedente de GDM). Los individuos con IFG, IGT o una HbA_{1c} de 5.7 a 6.4% deben vigilarse anualmente para determinar si están presentes los criterios diagnósticos de diabetes.

FORMAS MONOGÉNICAS GENÉTICAMENTE DEFINIDAS DE DIABETES MELLITUS RELACIONADAS CON SECRECIÓN REDUCIDA DE INSULINA

Se han identificado algunas formas monogénicas de diabetes mellitus. Más de 10 variantes diferentes de MODY, causadas por mutaciones en los genes que codifican los factores de transcripción insulares enriquecidos o la glucocinasa (fig. 417-5; cuadro 417-1) son transmitidos en la forma de trastornos autosómicos dominantes. Las MODY 1, MODY 3 y MODY 5 son causadas por mutaciones en el factor de transcripción nuclear de hepatocitos (HNF, *hepatocyte nuclear transcription factor*) 4α, HNF-1α y HNF-1β, respectivamente. Como su nombre lo señala, los HNF son expresados en el hígado, pero también en otros tejidos como los islotes pancreáticos y el riñón. Muy probablemente los factores afectan el desarrollo insular o la expresión de genes importantes en la secreción de insulina estimulada por glucosa o la conservación de la masa de células beta. Por ejemplo, los individuos con una mutación de HNF-1α (MODY 3) muestran un deterioro progresivo en el control de la glucemia, pero reaccionan a las sulfonilureas. De hecho, al inicio se pensó que algunos de tales pacientes tenían DM tipo 1, pero más tarde se observó que reaccionaban a una sulfonilurea y se interrumpió el uso de insulina. Los individuos con una mutación en HNF-1β muestran deficiencia progresiva de la secreción de insulina, resistencia a la insulina hepática y necesitan tratamiento con la hormona (respuesta mínima a las sulfonilureas). Tales sujetos suelen tener otras anomalías como quistes renales, insuficiencia exocrina pancreática leve y anomalías en las pruebas de función hepática. Las personas con MODY 2, resultado de mutaciones en el gen de glucocinasa, tienen hiperglucemia leve a moderada aunque estable, que no mejora con los hipoglucemiantes orales. La glucocinasa cataliza la formación de glucosa-6-fosfato a partir de la glucosa, reacción que es importante para que las células beta perciban la glucosa (fig. 417-5) y para la utilización de dicho carbohidrato por parte del hígado. Como consecuencia de mutaciones de la glucocinasa, se necesitan mayores concentraciones de glucosa para desencadenar respuestas secretoras de insulina, y de este modo, se altera el punto prefijado para la secreción de la hormona. Los estudios de poblaciones con DM tipo 2 sugieren que las mutaciones de los genes relacionados con MODY son causa infrecuente de DM tipo 2 (<5%). Las mutaciones en el DNA mitocondrial se relacionan con diabetes y sordera.

La diabetes transitoria o permanente del recién nacido comienza antes de los 12 meses de edad. La diabetes permanente del recién nacido puede ser causada por mutaciones genéticas, requiere la administración de insulina y fenotípicamente es similar a la DM tipo 1. Las causas principales de diabetes neonatal permanente son las mutaciones en las subunidades del conducto de potasio sensible a ATP (Kir6.2 y ABCC8) y en el gen de insulina (interfieren con el plegamiento y procesamiento de la proinsulina) (fig. 417-5). Las mutaciones activantes en las subunidades del conducto de potasio sensible a ATP disminuyen la secreción de insulina estimulada por glucosa, pero tales lactantes pueden reaccionar a las sulfonilureas y es posible tratarlos con dichos fármacos. Estas mutaciones se asocian con un espectro de la disfunción neurológica. MODY 4 es una variante rara causada por mutaciones en el factor promotor de la insulina (IPF, *insulin promoter factor*) 1, un factor de trascripción que regula el desarrollo pancreático y la trascripción del gen de la insulina. Las mutaciones inactivantes homocigotas causan agenesia pancreática, mientras que las mutaciones heterocigotas pueden causar DM. Las mutaciones en el factor de trascripción de *GATA6* son la causa más frecuente de agenesia pancreática. Las mutaciones homocigotas en la glucocinasa producen una forma grave de diabetes neonatal.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Diabetes mellitus

Una vez que se hace el diagnóstico de DM, la atención debe enfocarse en los síntomas relacionados con la diabetes (agudos y crónicos) y en la clasificación del tipo de diabetes. La DM y sus complicaciones generan una amplia variedad de síntomas y signos; los secundarios a la hiperglucemia aguda pueden ocurrir en cualquier etapa de la enfermedad, mientras que los relacionados a la hiperglucemia crónica empiezan a aparecer durante la segunda década de hiperglucemia **(cap. 419)**. Las personas con DM tipo 2 no detectada antes pueden tener ya complicaciones crónicas de la enfermedad al momento del diagnóstico. El interrogatorio y la exploración física permiten valorar los síntomas o signos de la hiperglucemia aguda y deben examinarse en busca de complicaciones crónicas y trastornos asociados con la DM.

INTERROGATORIO

Es preciso realizar un interrogatorio médico completo con énfasis especial en los aspectos relevantes de la DM, como peso, antecedente familiar de la enfermedad y sus complicaciones, factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, ejercicio, tabaquismo y consumo de etanol. Los síntomas de hiperglucemia incluyen poliuria, polidipsia, pérdida de peso, fatiga, debilidad, visión borrosa, infecciones superficiales frecuentes (vaginitis, infecciones cutáneas micóticas) y cicatrización lenta de lesiones cutáneas después de traumatismos menores. Los trastornos metabólicos se relacionan sobre todo con la hiperglucemia (diuresis osmótica) y con el estado catabólico del paciente (pérdida urinaria de glucosa y calorías, pérdida muscular por degradación de proteínas y síntesis proteínica reducida). La visión borrosa se debe a cambios en el contenido de agua del cristalino y se resuelve cuando se controla la hiperglucemia.

En un paciente con DM establecida, la valoración inicial también debe incluir énfasis especial en la atención previa de la diabetes, como el tipo de tratamiento, cifras previas de HbA_{1c}, resultados de autovigilancia de la glucemia, frecuencia de la hipoglucemia, presencia de complicaciones diabéticas y valoración del conocimiento del paciente sobre la diabetes, el ejercicio y la nutrición. Las complicaciones de la diabetes afectan varios sistemas orgánicos, y es probable que un paciente tenga algunos, todos o ninguno de los síntomas relacionados con las complicaciones de la DM **(cap. 419)**. Además, debe buscarse la presencia de morbilidad concomitante (enfermedad cardiovascular, hipertensión, dislipidemia). Deben confirmarse los planes de embarazo de mujeres en edad reproductiva.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Además de una exploración física completa, debe ponerse atención especial en aspectos relevantes de la DM, como el peso o el BMI, exa-

men de la retina, presión sanguínea ortostática, exploración de los pies, pulsos periféricos y sitios de inyección de insulina. La presión sanguínea >140/80 mmHg se considera hipertensión en pacientes diabéticos. Como la enfermedad periodontal es más frecuente en la DM, también deben examinarse los dientes y encías.

El examen anual de los pies debe 1) valorar el flujo sanguíneo, sensibilidad (sensación vibratoria [diapasón de 128 MHz en la base del primer dedo], capacidad para percibir el tacto con un monofilamento [monofilamento 5.07, 10-g], sensibilidad al pinchazo, prueba de reflejos del tobillo y umbral de percepción de vibración con un biotesiómetro), reflejos del tobillo y cuidado de las uñas; 2) buscar deformidades del pie, como dedos en martillo o en garra y pie de Charcot, y 3) identificar los sitios de ulceración potencial. La ADA recomienda la detección anual de neuropatía simétrica distal desde el momento del diagnóstico, y detección anual de neuropatía autonómica cinco años después del diagnóstico de DM tipo 1 y al momento de diagnosticar la DM tipo 2. Esto incluye pruebas para detectar la pérdida de sensibilidad protectora (LOPS, *loss of protective sensation*) con la prueba de monofilamento más una de las siguientes pruebas: vibración, pinchazo, reflejos del tobillo o umbral de percepción vibratoria (con un biotesiómetro). Si la prueba con el monofilamento o alguna de las otras resulta anormal, se hace el diagnóstico de LOPS y se proporciona la asesoría pertinente **(cap. 419)**.

CLASIFICACIÓN DE LA DM EN UN INDIVIDUO

La etiología de la diabetes en un individuo con enfermedad de reciente inicio casi siempre puede asignarse con base en criterios clínicos. Las personas con DM tipo 1 tienden a tener las siguientes características: 1) inicio de la enfermedad antes de los 30 años; 2) complexión corporal delgada; 3) requerimiento de insulina como tratamiento inicial; 4) propensión a desarrollar cetoacidosis, y 5) mayor riesgo de otros trastornos autoinmunitarios, como enfermedad tiroidea autoinmunitaria, insuficiencia suprarrenal, anemia perniciosa, enfermedad celiaca y vitíligo. En contraste, los sujetos con DM tipo 2 a menudo tienen las características siguientes: 1) desarrollan la enfermedad después de los 30 años de edad; 2) casi siempre son obesos (80% tiene obesidad, pero los pacientes ancianos pueden ser delgados); 3) es probable que no necesiten insulina como tratamiento inicial, y 4) pueden tener trastornos relacionados, como resistencia a la insulina, hipertensión, enfermedad cardiovascular, dislipidemia o PCOS. En la DM tipo 2, la resistencia a la insulina a menudo se asocia con obesidad abdominal (a diferencia de la obesidad en cadera y muslos) e hipertrigliceridemia. Aunque la mayoría de las personas con diagnóstico de DM tipo 2 tienen edad avanzada, la edad al momento del diagnóstico va en descenso y existe un aumento notable entre los niños y adolescentes con sobrepeso. Algunos individuos con DM tipo 2 fenotípica se presentan con cetoacidosis diabética, pero carecen de marcadores autoinmunitarios y es probable que más tarde se traten con fármacos orales reductores de la glucosa, no con insulina (este cuadro clínico a menudo se refiere como *DM tipo 2 proclive a la cetosis*). Por otra parte, algunas personas (5-10%) con la apariencia fenotípica de DM tipo 2 no tienen deficiencia absoluta de insulina, pero tienen marcadores autoinmunitarios (autoanticuerpos contra GAD y otros ICA) sugestivos de DM tipo 1 (llamada *diabetes autoinmunitaria latente del adulto*). Estos individuos tienen mayor probabilidad de ser menores de 50 años, delgados y tener antecedente personal o familiar de otra enfermedad autoinmunitaria en comparación con los diabéticos tipo 2. Es mucho más probable que requieran insulina antes de cinco años. Las formas monogénicas de diabetes (descritas antes) deben considerarse en pacientes con inicio de la enfermedad antes de los 30 años, con patrón hereditario autosómico de la diabetes y con falta de deficiencia de insulina casi total. A pesar de los avances recientes en la comprensión de la patogenia de la diabetes, aún es difícil clasificar a algunos pacientes de manera inequívoca. Los individuos que se desvían del perfil clínico de la DM tipos 1 y 2, o que tienen otros defectos relacionados como sordera, enfermedad pancreática exocrina y otros trastornos endocrinos, deben clasificarse en consecuencia (cuadro 417-1).

PRUEBAS DE LABORATORIO

La valoración de laboratorio debe confirmar primero si el paciente cumple los criterios diagnósticos para DM (cuadro 417-2) y luego valorar el grado de control de la glucemia **(cap. 418)**. Además de las pruebas de laboratorio estándar, debe hacerse la detección de los trastornos relacionados con DM (p. ej., albuminuria, dislipidemia, disfunción tiroidea).

La clasificación del tipo de DM se facilita con los análisis de laboratorio. Las mediciones de insulina sérica o péptido C a menudo no permiten distinguir entre los tipos 1 y 2 de la enfermedad, pero una cifra baja de péptido C confirma la necesidad de insulina del paciente. Muchas personas con DM tipo 1 de inicio reciente conservan cierta producción de péptido C. La medición de anticuerpos contra células del islote al momento del inicio de la enfermedad puede ser útil si no está claro el tipo de DM con base en las características descritas antes.

418 Diabetes mellitus: control y tratamiento

Alvin C. Powers

PRINCIPIOS GENERALES

Los objetivos del tratamiento de la DM tipo 1 o 2 son: 1) eliminar los síntomas relacionados con la hiperglucemia; 2) eliminar o reducir las complicaciones de microangiopatía o macroangiopatía a largo plazo **(cap. 419)**, y 3) permitir al paciente un estilo de vida tan normal como sea posible. Para lograr estos objetivos, el médico debe identificar una meta de control glucémico en cada paciente, proporcionarle los recursos de educación y fármacos para lograr este nivel, y vigilar y tratar las complicaciones relacionadas con la DM. Los síntomas de la diabetes suelen resolverse cuando la glucosa plasmática es <11.1 mmol/L (200 mg/100 mL), y por tanto la mayor parte del tratamiento de la enfermedad se centra en lograr el segundo y tercer objetivos. Este capítulo revisa primero el tratamiento constante de la diabetes en condiciones ambulatorias y luego discute la terapéutica de la hiperglucemia grave, así como el tratamiento de la diabetes en pacientes hospitalizados.

La atención del paciente con DM tipo 1 o 2 requiere un equipo interdisciplinario. Para el éxito de este equipo es fundamental la participación del paciente, de sus aportaciones y de su entusiasmo, todos ellos esenciales para un tratamiento óptimo de la diabetes. Los miembros del equipo de salud incluyen el médico de atención primaria, el endocrinólogo o diabetólogo, o ambos, un educador en diabetes certificado, un especialista en nutrición y un psicólogo. Además, cuando surgen las complicaciones de la diabetes son fundamentales subespecialistas con experiencia en las complicaciones de la enfermedad (como neurólogos, nefrólogos, cirujanos vasculares, cardiólogos, oftalmólogos y podólogos).

ASPECTOS DE LA ATENCIÓN INTEGRAL DE LA DIABETES

Los diferentes enfoques de la atención de la diabetes a veces reciben diferentes denominaciones, como insulinoterapia intensiva, control glucémico intensivo y "control estricto". Sin embargo, en este capítulo y en otras fuentes se utiliza el término *atención integral de la diabetes* para resaltar el hecho de que el tratamiento óptimo de la enfermedad implica algo más que el control de la glucosa plasmática y los medicamentos. Aunque el control de la glucemia es fundamental en el tratamiento ideal de la diabetes, la atención integral en la DM tipo 1 o 2 debe detectar y tratar las complicaciones específicas de la enfermedad **(cap. 419)** y modificar los factores de riesgo de las enfermedades asociadas a la DM. Los elementos clave de la atención integral de la diabetes se resumen en el **cuadro 418-1**. Además de los aspectos físicos de la DM pueden tener también un impacto en la asistencia de esta enfermedad otros de tipo social, familiar, económico, cultural y laboral. La *International Diabetes Federation* (IDF), después de aceptar que los recursos disponibles para la enfermedad varían ampliamente en todo el mundo, ha publicado directrices para la atención sistemática (una base de servicios perfectamente desarrollada y con sistemas de financiamiento asistencial, consumen una porción importante del presupuesto nacional); atención mínima (situaciones asistenciales en que son

CUADRO 418-1 Guías para la atención médica continua e integral de pacientes con diabetes

- Control glucémico óptimo e individualizado
- Autovigilancia de la glucemia (con frecuencia individualizada)
- Pruebas de HbA_{1c} (2-4 veces al año)
- Educación del paciente en el control de la diabetes (anual); educación para el autotratamiento de la enfermedad y apoyo
- Terapia nutricional médica y educación (anual)
- Examen ocular (cada 1 o 2 años, **cap. 419**)
- Examen de los pies (1-2 veces/año por parte del médico, diario por parte del paciente; **cap. 419**)
- Detección de nefropatía diabética (anual, **cap. 419**)
- Medición de la presión sanguínea (trimestral)
- Perfil de lípidos y creatinina sérica (GFR calculada) (anual, **cap. 419**)
- Inmunizaciones para gripe (influenza), neumococos y hepatitis B
- Considera tratamiento antiplaquetario (**cap. 419**)

Abreviaturas: GFR, tasa de filtración glomerular; HbA_{1c}, hemoglobina A_{1c}.

muy escasos los recursos), y atención integral (situaciones asistenciales en que se cuenta con recursos considerables). El presente capítulo brinda orientación respecto al nivel integral de asistencia de diabéticos. Los objetivos terapéuticos para los pacientes diabéticos se resumen en el **cuadro 418-2** y deben individualizarse.

DETECCIÓN Y PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES DE LA DIABETES

Las tasas de morbilidad y mortalidad de las complicaciones diabéticas **(cap. 419)** pueden reducirse mucho con procedimientos de vigilancia oportunos y consistentes (cuadro 418-1). Estos procedimientos de detección están indicados para todas las personas con DM, pero muchas personas con diabetes no reciben una atención integral. Un optometrista u oftalmólogo calificados deben realizar un examen ocular completo. Como muchas personas con DM tipo 2 han tenido diabetes asintomática por varios años antes del diagnóstico, la *American Diabetes Association* (ADA) recomienda el siguiente programa de examen oftalmológico: 1) los individuos con DM tipo 1 deben someterse a un examen ocular inicial en los cinco años siguientes al diagnóstico; 2) a las personas con DM tipo 2 se les debe practicar un examen ocular inicial al momento de diagnosticar la enfermedad; 3) las mujeres con DM embarazadas y que planean un embarazo deben someterse a un examen ocular antes de la concepción y durante el primer trimestre, y 4) si la exploración oftalmológica es normal, se repite dos o tres años después.

CUADRO 418-2 Objetivos terapéuticos en adultos con diabetes[a]

Índice	Cifra como objetivo
Control de la glucemia[b]	
HbA_{1c}	<7.0%[c]
Glucosa plasmática capilar en fase preprandial	4.4-7.2 mmol/L (80-130 mg/dL)
Glucosa plasmática capilar en fase posprandial (pico)[d]	<10.0 mmol/L (<180 mg/dL)
Presión arterial	<140/90 mmHg[e]
Lipidos[f]	
Lipoproteína de baja densidad	<2.6 mmol/L (100 mg/dL)[g]
Lipoproteína de alta densidad	>1 mmol/L (40 mg/dL) en varones
	>1.3 mmol/L (50 mg/dL) en mujeres
Triglicéridos	<1.7 mmol/L (150 mg/dL)

[a] Como recomienda la ADA; es importante individualizar objetivos para cada paciente (consultar el texto), pues dichos objetivos pueden ser diferentes en algunas poblaciones de enfermos. [b] HbA_{1c} es el objetivo primario. [c] Prueba basada en el *Diabetes Control and Complications Trial*. [d] 1-2 h después de iniciar una comida. [e] El objetivo <130/80 mmHg puede ser adecuado para las personas más jóvenes. [f] En orden decreciente de prioridad. Los lineamientos recientes del *American College of Cardiology* y la *American Heart Association* ya no sugieren objetivos específicos para LDL y HDL (**véanse también los caps. 291e y 419**). [g] Objetivo <1.8 mmol/L (70 mg/100 mL) puede ser adecuado para personas con enfermedad cardiovascular.

Abreviatura: HbA_{1c}, hemoglobina A_{1c}.

Fuente: Adaptado de la American Diabetes Association: Diabetes Care 38(Suppl 1):S1, 2015.

EDUCACIÓN DEL PACIENTE SOBRE DM, NUTRICIÓN Y EJERCICIO

El paciente con DM tipo 1 o 2 debe recibir educación sobre nutrición, ejercicio, atención a la diabetes durante otras enfermedades y fármacos que disminuyen la glucosa plasmática. Además de mejorar el cumplimiento, la educación del paciente permite a los diabéticos asumir mayores cuotas de responsabilidad en su autocuidado. La educación del paciente debe concebirse como un proceso continuado en el tiempo con visitas regulares de refuerzo, y no como algo que termina después de una o dos consultas con una enfermera educadora o un especialista en nutrición. La ADA se refiere a la educación sobre el plan terapéutico para el paciente como educación para el autocontrol de la diabetes (DSME, *diabetes self-management education*) y apoyo para el autocontrol de la diabetes (DSMS, *diabetes self-management support*). El DSME y el DSMS son maneras de mejorar el conocimiento, habilidades y capacidades del paciente necesarias para el autocontrol de la enfermedad, y deben hacer énfasis en los aspectos psicosociales y el bienestar emocional. El control de la glucemia mejora gracias al contacto frecuente entre la persona y el grupo encargado del tratamiento de la enfermedad (p. ej., medios electrónicos y teléfono).

Educación de diabetes El educador en diabetes es un profesional de la salud (enfermera, dietista o farmacéutico) con cualidades especializadas en educación de pacientes, certificado en educación en diabetes (p. ej., de la *American Association of Diabetes Educators*). Entre los temas importantes para la asistencia óptima de la diabetes se encuentran autovigilancia de la glucosa en sangre, vigilancia de las cetonas urinarias (DM tipo 1), administración de insulina, guías de referencia para el tratamiento de la diabetes durante enfermedades concurrentes, tratamiento y prevención de la hipoglucemia **(cap. 420)**, cuidado de los pies y la piel, asistencia de la diabetes antes del ejercicio, durante éste y una vez terminado, y actividades que modifican los factores de riesgo.

Aspectos psicosociales Como el individuo con DM puede enfrentar desafíos que afectan muchos aspectos de la vida diaria, la valoración y terapéutica psicosociales son una parte crucial de la atención integral para la diabetes. El individuo con DM debe aceptar que puede desarrollar complicaciones. Incluso con un esfuerzo considerable, la normoglucemia puede ser un objetivo elusivo, y es probable que las soluciones a la agravación del control glucémico no sean fáciles de identificar. El paciente debe considerarse a sí mismo como un miembro esencial del equipo para atención de la diabetes y no como alguien atendido por el equipo terapéutico. El estrés emocional puede inducir un cambio en el comportamiento, de manera que las personas ya no cumplen con el régimen dietético, de ejercicio o terapéutico. Esto deriva en la aparición de hiperglucemia o hipoglucemia. Los trastornos de la alimentación, como la ingestión compulsiva, la bulimia y la anorexia nerviosa parecen más frecuentes en personas con DM tipo 1 o 2.

Nutrición El *tratamiento nutricional médico* (MNT, *medical nutrition therapy*) es un término empleado por la ADA para describir la coordinación óptima del consumo calórico con otros aspectos del tratamiento de la diabetes (insulina, ejercicio, pérdida de peso). La prevención primaria en el MNT se orienta a evitar o retrasar el inicio de DM tipo 2 en sujetos de alto riesgo (obesos o con prediabetes), al alentar la pérdida de peso. El tratamiento médico de la obesidad es un terreno en evolución rápida y se expone en el **capítulo 416**. Las medidas de prevención secundaria del MNT se orientan a evitar o retrasar las complicaciones propias de la diabetes en los enfermos de este mal al mejorar el control de la glucemia. Las medidas de prevención terciaria se dirigen a tratar las complicaciones propias de la diabetes (enfermedad cardiovascular, nefropatía). El MNT en personas con diabetes y enfermedades cardiovasculares debe incorporar principios dietéticos propios de pacientes no diabéticos, con enfermedades cardiovasculares. Aunque las recomendaciones para los tres tipos de MNT se superponen, en este capítulo se subrayan las medidas de MNT para la prevención secundaria. En pacientes elegibles se deben considerar algunos métodos farmacológicos que faciliten la pérdida de peso y la cirugía bariátrica **(caps. 415e y 416)**.

En general los componentes del MNT óptimo son similares para individuos con DM tipo 1 o 2 y semejante para sujetos de población abierta (frutas, verduras, alimentos con fibra y pocas grasas; **cuadro 418-3**). Un componente importante de la atención integral es la enseñanza sobre MNT y debe reforzarse por orientación regular al enfermo. Históricamente, la nutrición ha impuesto dietas restrictivas y complicadas al paciente. Las costumbres actuales han cambiado en gran medida, aunque muchos pacientes y profesionales sanitarios siguen viendo a la dieta diabética como monolítica y estática. Por ejemplo, en el caso de los diabéticos tipo 2

CUADRO 418-3 Recomendaciones nutricionales para adultos con diabetes o prediabetes[a]

Dieta para pérdida ponderal (en prediabetes y DM tipo 2)
- Dieta hipocalórica baja en carbohidratos

Grasa en la dieta (se desconoce el % óptimo de la dieta, debe ser individualizado)
- Consumo mínimo de grasa *trans*
- Puede ser mejor una dieta estilo mediterráneo, rica en ácidos grasos monoinsaturados

Carbohidratos en la dieta (se desconoce el % óptimo de la dieta, debe ser individualizado)
- Vigilar el consumo de carbohidratos respecto a las calorías
- Pueden consumirse alimentos que contengan sacarosa, con ajustes en la dosis de insulina, pero debe minimizarse su ingestión
- La cantidad de carbohidratos se determina mediante el cálculo de gramos de carbohidratos en la dieta (DM tipo 1)
- Usar el índice glucémico para predecir cómo el consumo de un alimento particular puede afectar la glucemia
- Es preferible la fructosa sobre la sacarosa o el almidón

Proteína en la dieta (se desconoce el % de la dieta, debe ser individualizado)

Otros componentes
- Fibra dietética, verduras, frutas, cereales integrales, productos lácteos e ingestión de sodio según las recomendaciones para la población general
- Edulcorantes sin calorías
- No se recomiendan suplementos habituales de vitaminas, antioxidantes u oligoelementos

[a] Véase el texto respecto a las diferencias para pacientes con diabetes tipos 1 y 2.

Fuente: Adaptado a partir de American Diabetes Association: Diabetes Care 37(Suppl 1):S14, 2014.

el MNT actual incluye alimentos con sacarosa y trata de modificar otros factores de riesgo como hiperlipidemia e hipertensión, en lugar de centrarse exclusivamente en la pérdida de peso. El *índice glucémico* es un estimado del incremento posprandial de la glucemia cuando la persona consume una cantidad precisa de glucosa. El consumo de alimentos con bajo índice glucémico al parecer disminuye las oscilaciones posprandiales de la glucemia y mejora el control de la misma. Es útil emplear alimentos hipocalóricos y edulcorantes no nutritivos. En la actualidad, la evidencia no apoya el uso de suplementos de la alimentación con vitaminas, antioxidantes (vitaminas C y E) o micronutrientes (cromo) en diabéticos.

El objetivo del MNT en el diabético tipo 1 es coordinar y acompañar el aporte calórico, tanto en el tiempo como en la cantidad, con la dosis apropiada de insulina. El MNT y la autovigilancia de la glucosa se deben integrar en la DM tipo 1 para definir el régimen óptimo de insulina. La ADA alienta a los enfermos y a quienes los cuidan a utilizar el recuento de carbohidratos o sistemas de intercambio para calcular el contenido de nutrientes de una comida o un bocadillo. Con base en el estimado del contenido de carbohidratos de una comida, hecho por el propio paciente, por empleo de la proporción de insulina/carbohidratos, se calcula la dosis de la hormona para administrar en forma directa, correspondiente a una comida o un bocadillo. El MNT debe ser lo suficientemente flexible para permitir el ejercicio, y la pauta de insulina debe permitir desviaciones en el aporte calórico. Un componente importante del MNT en la DM tipo 1 es reducir al mínimo el aumento de peso que a menudo se asocia al tratamiento intensivo.

Los objetivos del MNT en la DM tipo 2 deben enfocarse en la pérdida de peso y abordar la prevalencia mucho mayor de factores de riesgo (hipertensión, dislipidemia, obesidad) y de enfermedad cardiovascular en esta población. La mayoría de estos individuos son obesos, y se sigue aconsejando encarecidamente la pérdida de peso, que debe continuar siendo un objetivo importante. Las dietas hipocalóricas y la pérdida discreta de peso (5 a 7%) con frecuencia provocan un descenso rápido e impresionante de la glucosa en individuos con DM tipo 2 de inicio reciente. Sin embargo, numerosos estudios documentan que es poco común la pérdida de peso a largo plazo. El MNT en la DM tipo 2 debe hacer énfasis en reducción discreta de las calorías (pocos carbohidratos) y aumento de la actividad física. El aumento del consumo de fibra soluble dietética puede mejorar el control de la glucemia en individuos con diabetes tipo 2. La pérdida de peso y ejercicio mejoran la resistencia a la insulina.

Ejercicio Éste tiene múltiples beneficios, entre ellos disminución del riesgo cardiovascular y de la presión arterial, conservación de la masa muscular, reducción de la grasa corporal y pérdida de peso. Tanto en la DM tipo 1 como en la DM tipo 2, el ejercicio también es útil para disminuir la glucosa plasmática (durante el ejercicio y después de él) y aumentar la sensibilidad a la insulina. En los pacientes con diabetes, la ADA recomienda cada semana 150 min (distribuidos como mínimo en tres días) de ejercicios aeróbicos sin pausas mayores de dos días. El régimen de ejercicio también debe incluir entrenamiento de resistencia.

A pesar de los beneficios que produce, el ejercicio plantea desafíos a los individuos que experimentan DM porque carecen de los mecanismos glucorreguladores normales (la insulina disminuye y el glucagon aumenta durante el ejercicio). El músculo esquelético es un lugar importante de consumo de combustible metabólico en reposo, y con el aumento de la actividad muscular durante el ejercicio aerobio enérgico las necesidades de combustible aumentan mucho. Los individuos con diabetes tipo 1 son propensos tanto a la hiperglucemia como a la hipoglucemia durante el ejercicio, dependiendo de las concentraciones de glucosa plasmática previas al ejercicio, las concentraciones de insulina circulante y el nivel de catecolaminas inducido por el ejercicio. Si el valor de insulina es demasiado bajo, el incremento de las catecolaminas puede aumentar de manera excesiva la glucosa plasmática, promover la formación de cetonas y, posiblemente, provocar cetoacidosis. Por el contrario, cuando las concentraciones de insulina circulante son excesivas, esta hiperinsulinemia relativa puede disminuir la producción hepática de glucosa (reducir la glucogenólisis, disminuir la gluconeogénesis) y aumentar la entrada de glucosa en el músculo, provocando hipoglucemia.

Para evitar la hiperglucemia o la hipoglucemia que ocurre después de ejercicio, las personas con DM tipo 1 deben: 1) cuantificar su glucemia antes del ejercicio, durante el mismo y después de realizado; 2) diferir la práctica de ejercicio si la glucemia es >14 mmol/L (250 mg/100 mL) y aparecen cetonas; 3) si la glucemia es <5.6 mmol/L (100 mg/100 mL), se ingieren carbohidratos antes del ejercicio; 4) vigilar la concentración de glucosa en sangre durante el ejercicio e ingerir carbohidratos para evitar la hipoglucemia; 5) disminuir las dosis de insulina (con base en la experiencia precedente) previo al ejercicio e inyectarse insulina en una zona que no sea ejercitada, y 6) aprender a conocer las respuestas individuales de la glucosa a los diferentes tipos de ejercicio y aumentar la ingestión de alimentos por hasta 24 h después de éste, dependiendo de su intensidad y duración. En la DM tipo 2 las hipoglucemias relacionadas con el ejercicio son menos frecuentes, pero pueden suceder tanto en sujetos tratados con insulina como en los que reciben secretagogos de insulina.

A pesar de que la enfermedad cardiovascular asintomática aparece a una menor edad en la DM tipos 1 y 2, no se ha demostrado que la detección habitual de enfermedad coronaria sea efectiva y no se recomienda (cap. 419). La retinopatía proliferativa no tratada es una contraindicación relativa del ejercicio vigoroso, puesto que podrían producirse hemorragia hacia el cuerpo vítreo y desprendimiento de retina.

VIGILANCIA DEL GRADO DE CONTROL DE LA GLUCEMIA

La vigilancia óptima del control de la glucemia implica la realización de mediciones de glucosa plasmática por el paciente y la valoración del control a largo plazo por el médico (determinación de la hemoglobina A_{1c} [HbA_{1c}] y revisión de las cuantificaciones de glucosa realizadas por el paciente). Tales determinaciones son complementarias: las llevadas a cabo por el paciente proporcionan una panorámica del control glucémico a corto plazo, mientras que la HbA_{1c} refleja el control promedio de la glucemia a lo largo de los dos a tres meses previos.

Autovigilancia de la glucemia La autovigilancia de la glucemia (SMBG, *self-monitoring of blood glucose*) es la norma de la atención de la diabetes y permite al paciente controlar su glucemia en cualquier momento. En la SMBG basta una gota de sangre y una reacción enzimática fácil de detectar para cuantificar la glucosa plasmática capilar. Muchos dispositivos de determinación automática de la glucosa pueden cuantificar este carbohidrato de manera rápida y precisa (calibrado para generar una cifra de glucosa plasmática a pesar de que se cuantifique la glucemia), en pequeñas cantidades de sangre (3 a 10 µL) obtenida de la punción de la yema del dedo; otros sitios de obtención de sangre (p. ej., antebrazo) son menos fiables, en particular si la glucemia cambia rápidamente (fase posprandial). Se dispone de muy diversos dispositivos glucométricos y el orientador certificado en diabetes tiene máxima importancia para que la persona escoja el aparato óptimo y aprenda a utilizarlo de la mejor manera. Al combinar las cuantificaciones de glucosa con antecedentes dietéticos, cambios de fármacos y antecedentes ergométricos, el médico y el paciente mejorarán el programa terapéutico.

Se debe individualizar la frecuencia de la SMBG adaptándola a los objetivos del tratamiento. Los pacientes con DM tipo 1 o 2, que utilizan múl-

tiples inyecciones de insulina, deben cuantificar su glucemia entre tres y más veces al día para calcular y seleccionar los bolos de insulina de acción corta de las comidas y modificar las dosis de insulina de acción prolongada. La mayoría de los diabéticos tipo 2 requieren determinaciones menos frecuentes, si bien no se ha determinado con precisión la frecuencia óptima de autovigilancia. Los diabéticos tipo 2 quienes se están administrando insulina deben utilizar SMBG con frecuencia en comparación de los que están ingiriendo otros fármacos. En la DM tipo 2 que se trata con fármacos orales se realiza autovigilancia como método para valorar la eficacia de su medicación y dieta. Como los valores de glucosa plasmática varían menos en estos sujetos, puede bastar una o dos determinaciones por día (o menos en enfermos que reciben fármacos orales o que se controlan con dieta). Es importante hacer casi todas las cuantificaciones en personas con uno u otro tipo de diabetes antes de una comida, y complementarlas con las cuantificaciones posprandiales, a fin de obtener los objetivos de glucemia posprandial (cuadro 418-2).

En Estados Unidos la FDA aprobó dispositivos para la cuantificación continua de la glucemia (CGM, *continuous glucose monitoring*) y otros están en diversas fases de desarrollo. Estos dispositivos no sustituyen la necesidad de las cuantificaciones usuales de la glucemia y es preciso calibrarlos con la SMBG. La tecnología mencionada en evolución rápida obliga a contar con enorme experiencia por parte del grupo asistencial de la diabetes y el paciente. Los sistemas CGM actuales cuantifican a la glucosa en el líquido intersticial, que está en equilibrio con la glucemia. Estos dispositivos proporcionan información útil a corto plazo sobre los patrones de cambios en la glucosa y mejoran la capacidad de detectar episodios de hipoglucemia. Los sistemas de alarma avisan al paciente si la glucemia disminuye dentro de los límites hipoglucémicos. La experiencia clínica con tales dispositivos va en aumento; éstos son útiles en individuos con hipoglucemia "inconsciente", personas con hipoglucemia frecuente o en aquellos que no han alcanzado metas glucémicas a pesar de grandes esfuerzos. No se ha determinado la utilidad de la CGM en la unidad de cuidados intensivos (ICU).

Valoración del control de la glucemia a largo plazo La determinación de la glucohemoglobina es el método habitual de valoración del control glucémico a largo plazo. Cuando la glucosa plasmática está elevada de manera sistemática, aumenta la glucosilación no enzimática de la hemoglobina; tal alteración refleja la historia de la glucemia en los dos o tres meses previos, porque la sobrevida media de los hematíes es de 120 días (la glucemia del mes previo contribuye con sólo 50% al valor de HbA_{1c}). La medición de HbA_{1c} en el "punto o estación de enfermería" permite una retroalimentación más rápida y puede ser útil para ajustar el tratamiento.

La HbA_{1c} debe medirse en todos los diabéticos durante su valoración inicial y como parte de la atención integral. Como predictor fundamental de las complicaciones a largo plazo de la diabetes, la HbA_{1c} debería reflejar, hasta cierto punto, las mediciones a corto plazo de la SMBG. Las dos determinaciones son complementarias, porque las enfermedades intercurrentes pueden afectar las determinaciones de la autovigilancia pero no la HbA_{1c}. De manera similar, la hiperglucemia posprandial y nocturna puede no ser detectada por la SMBG de la glucosa plasmática capilar en ayunas y preprandial, pero se reflejará en la HbA_{1c}. En estudios estandarizados, el valor de la hemoglobina HbA_{1c} se aproxima a los siguientes valores de la glucosa plasmática: una HbA_{1c} de 6% equivale a 7.0 mmol/L (126 mg/100 mL); una de 7%, a 8.6 mmol/L (154 mg/100 mL); de 8%, a 10.2 mmol/L (183 mg/100 mL); de 9%, a 11.8 mmol/L (212 mg/100 mL); de 10%, a 13.4 mmol/L (240 mg/100 mL); de 11%, a 14.9 mmol/L (269 mg/100 mL), y de 12%, a 16.5 mmol/L (298 mg/100 mL). Para los pacientes que logran la concentración ideal de glucosa, la ADA recomienda medir la HbA_{1c} dos veces al año. Se justifican las determinaciones más frecuentes (cada tres meses) cuando el control de la glucemia no es el adecuado o cuando ha cambiado el tratamiento. Ya se establecieron estándares de laboratorio para la prueba de HbA_{1c} y deben correlacionarse con la prueba de referencia del *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT). Los trastornos clínicos, como las hemoglobinopatías, anemias, reticulocitosis, transfusiones y uremia, interfieren con el resultado de $HbA1_c$. El grado de glucosilación de otras proteínas, como la albúmina, puede usarse como indicador alternativo del control glucémico cuando el resultado de HbA_{1c} es inexacto. La prueba de fructosamina (cuantifica la albúmina glucosilada) refleja el estado glucémico de las dos semanas previas.

TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS DE LA DIABETES

La atención integral de la DM tipos 1 y 2 requiere mucha atención en la nutrición, ejercicio y vigilancia del control glucémico, pero por lo general también incluye fármaco(s) reductores de la glucemia. Este capítulo describe las clases de esos fármacos, pero no todos los medicamentos para reducir la glucosa disponibles en todo el mundo. El primer paso es elegir un objetivo glucémico individualizado para el paciente.

ESTABLECIMIENTO DEL NIVEL DE CONTROL GLUCÉMICO DESEADO

Como las complicaciones de la DM se relacionan con el control de la glucemia, el objetivo deseable es lograr la normoglucemia o una glucemia cercana a la normal, pero para la mayoría de los pacientes es difícil de alcanzar. La normalización o casi normalización de la glucosa plasmática por periodos prolongados es difícil en extremo, como lo demuestran el DCCT y el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS). Sin importar el grado de hiperglucemia, la mejora del control glucémico disminuirá el riesgo de complicaciones diabéticas **(cap. 419)**.

El objetivo de control glucémico (reflejado por la HbA_{1c}) se debe individualizar, y el profesional de la salud debe establecer las metas del tratamiento junto con el paciente después de considerar varios aspectos médicos, sociales y del estilo de vida. La ADA llama a esto una *estrategia centrada en el paciente*, y otras organizaciones como la IDF y la *American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE) también sugieren un control glucémico individualizado. Los factores importantes que se deben tener en cuenta son edad del paciente, su capacidad de comprender y poner en práctica un tratamiento complejo, presencia y gravedad de complicaciones de la diabetes, enfermedad cardiovascular conocida (CVD, *cardiovascular disease*), habilidad para reconocer los síntomas de la hipoglucemia y la presencia de otras enfermedades o tratamientos que puedan alterar la respuesta al tratamiento, estilo de vida y ocupación (p. ej., las posibles consecuencias de sufrir una hipoglucemia en el trabajo) y nivel de apoyo por parte de la familia y los amigos.

En general, la ADA sugiere que el objetivo glucémico es alcanzar HbA_{1c} lo más cercana a lo normal, como sea posible, minimizando el riesgo de hipoglucemia significativa. En términos generales, la cifra por alcanzar con HbA_{1c} debe ser <7.0% (cuadro 418-2) con otro objetivo más exigente en algunos enfermos. Por ejemplo, el objetivo de HbA_{1c} para un adulto joven con DM tipo 1 puede ser 6.5%; una cifra más alta puede ser adecuada para las personas muy jóvenes o ancianos, o para personas con esperanza de vida limitada o enfermedades concomitantes. Por ejemplo, un objetivo apropiado de HbA_{1c} en ancianos con múltiples enfermedades crónicas y dificultad para las actividades de la vida diaria sería 8.0% u 8.5%. Una consideración relevante es la frecuencia y gravedad de la hipoglucemia, ya que ésta se vuelve más frecuente cuando se establece un objetivo de HbA_{1c} más estricto.

El control más estricto de la glucemia (HbA_{1c} ≤6%) no es provechoso, y puede ser nocivo, para los pacientes con DM tipo 2 y riesgo alto de CVD. Grandes estudios clínicos (UKPDS, *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* [ACCORD], *Action in Diabetes and Vascular Disease; Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation* [ADVANCE], *Veterans Affairs Diabetes Trial* [VADT], **cap. 419**) han examinado el control de la glucemia en personas con DM tipo 2 y riesgo bajo de CVD, riesgo alto de CVD o con CVD establecida, y encontraron que el control más intenso de la glucemia no es provechoso y en algunas poblaciones de pacientes puede tener un impacto negativo en algunos resultados. Estos resultados divergentes subrayan la necesidad de objetivos glucémicos personalizados con base en los siguientes lineamientos generales: 1) en la etapa temprana de la evolución de la DM tipo 2, cuando el riesgo de CVD es menor, es probable que el control más estricto de la glucemia mejore el resultado cardiovascular, pero este beneficio se obtiene más de una década después del periodo de control glucémico mejorado; 2) el control glucémico intenso en personas con CVD establecida o riesgo alto de CVD no aporta ventajas, y puede ser nocivo, luego de un seguimiento de tres a cinco años; un objetivo de HbA_{1c} <7.0% no es apropiado para esta población; 3) debe evitarse la hipoglucemia en poblaciones con riesgo tan alto (ancianos, CVD), y 4) el mejor control de la glucemia reduce las complicaciones microvasculares de la diabetes **(cap. 419)**, incluso si no mejora las complicaciones macrovasculares, como la CVD.

DIABETES MELLITUS TIPO 1

Generalidades En el cuadro 418-2 se resumen las recomendaciones de la ADA en cuanto a las metas de glucemia en ayunas y al acostarse y de HbA_{1c}. El objetivo es diseñar y poner en marcha pautas de insulinoterapia que imiten la secreción fisiológica de insulina. Dado que en la DM tipo 1 se carece de producción endógena parcial o total de ésta, la administración de insulina basal es esencial para regular la degradación de glucógeno, la gluconeogéne-

sis, la lipólisis y la cetogénesis. De manera similar, el tratamiento sustitutivo con insulina posprandial debe ser adecuado para la ingestión de carbohidratos y promover un empleo y almacenamiento normales de la glucosa.

Tratamiento intensivo Éste tiene como finalidad lograr la euglucemia o una glucemia casi normal. Este criterio requiere múltiples recursos, entre ellos educación profunda y sostenida del paciente, registro preciso de las cuantificaciones de la glucosa plasmática y la alimentación del individuo y régimen de insulina variable que equipare la ingestión de glucosa con la dosis de insulina. Los regímenes de insulina suelen consistir en muchos componentes, múltiples inyecciones al día (MDI, *multiple daily injections*) o dispositivos de goteo continuo de esta hormona exógena (cada uno de éstos se revisa más adelante en este capítulo).

Los beneficios del tratamiento intensivo de la diabetes y la mejoría del control glucémico comprenden disminución de las complicaciones microangiopáticas de la DM y disminución de las complicaciones asociadas a la diabetes. Desde el punto de vista psicológico, el paciente experimenta un mayor control sobre su DM y a menudo nota un aumento de su sensación de bienestar, una mayor flexibilidad en el horario y la composición de las comidas, y la capacidad de modificar la dosis de insulina con el ejercicio. Además, el tratamiento intensivo de la diabetes previo y durante el embarazo, disminuye el riesgo de malformaciones fetales y de morbilidad. En pacientes con DM tipo 1 recién diagnosticada se recomienda encarecidamente el tratamiento intensivo porque puede prolongar el periodo de producción de péptido C, lo que suele redundar en un mejor control glucémico y reducción en el riesgo de hipoglucemia grave. Aunque los beneficios del tratamiento intensivo son impresionantes, su costo personal y económico es considerable y no es adecuado en todos los individuos.

Preparaciones de insulina Hoy los preparados de insulina son producidos por tecnología de DNA recombinante y su secuencia de aminoácidos es la de la insulina humana o sus variantes. En Estados Unidos, casi toda la insulina se formula como U-100 (100 unidades/mL). También se encuentra disponible la insulina regular en fórmula de U-500 (500 unidades/mL) y en ocasiones es útil en pacientes con resistencia grave a la insulina. También se ha producido una tecnología aplicada de la insulina humana con aspectos farmacocinéticos peculiares o genéticamente modificada, para que se asemeje lo más cercanamente posible a la secreción fisiológica de insulina. Las insulinas se clasifican en hormonas de acción corta o de acción larga (cuadro 418-4). Por ejemplo, una preparación de insulina de acción corta, la insulina lispro, es un análogo de insulina en el que los aminoácidos 28 y 29 (lisina y prolina) en la insulina de las cadenas B están invertidos por tecnología de DNA recombinante. Otros análogos de la insulina modificados genéticamente y con propiedades semejantes a las de la lispro son la insulina aspart y la insulina glulisina. Los tres análogos tienen plena actividad biológica pero menor tendencia a la autoagregación, con lo cual su absorción e inicio de acción son más rápidas y la duración de ésta es más corta. Tales características son en especial ventajosas para la capacitación en la inyección de insulina y para la acción cuando la glucemia se eleve después de las comidas. La duración más corta de la acción parece ir acompañada de un descenso del número de episodios de hipoglucemia, fundamentalmente porque el declive de la acción de la lispro parece corresponder mejor con el descenso de la glucosa plasmática después de una comida. De este modo la insulina aspart, lispro o glulisina se prefiere sobre la regular para cobertura prandial. La insulina glargina es una forma humana biosintética de acción prolongada que difiere de la insulina normal en que la asparagina está sustituida por glicina en el aminoácido 21, y se han añadido dos residuos de arginina en el extremo C terminal de la cadena B. Cuando se compara con la insulina NPH, el comienzo de la acción de la insulina glargina es más tardío, la duración de la acción más prolongada (casi 24 h) y se presenta un pico menos pronunciado. Se ha reportado que la insulina glargina ocasiona una menor incidencia de hipoglucemia, en especial por la noche, cuando se comparaba con NPH. La evidencia más reciente no respalda una relación entre la insulina glargina y un aumento en el riesgo de cáncer. La insulina detemir posee una cadena lateral de ácidos grasos que prolongan su acción al lentificar su absorción y su catabolismo. En ocasiones se necesitan dos inyecciones al día de insulina glargina o detemir para proporcionar cobertura por 24 h. La insulina simple (regular) y la NPH poseen la secuencia original de aminoácidos de la hormona.

Las necesidades basales de insulina se cubren gracias a las presentaciones de acción prolongada (insulina NPH, insulina glargina o insulina detemir). Por lo común se les administra junto con una insulina de acción corta, en un intento de simular la liberación fisiológica de la hormona, con los alimentos. Muy a menudo se mezclan las insulinas NPH y la de acción corta, pero tal combinación quizá modifique el perfil de absorción de la insulina (en particular las preparaciones de acción corta). Por ejemplo, la absorción de lispro se retrasa si se mezcla con NPH. La alteración en la absorción de insulina cuando el paciente mezcla diferentes presentaciones de ella no debe desalentar a la mezcla de estas hormonas. Sin embargo, hay que cumplir con algunas directrices como: 1) mezclar en la jeringa las diversas presentaciones de insulina inmediatamente antes de inyectarlas (la inyección se hará en término de 2 min después de la mezcla); 2) no se almacenará la insulina una vez mezclada; 3) se cumplirán las mismas normas en términos de mezclado de insulina y administración para estandarizar la respuesta fisiológica a la hormona inyectada, y 4) no se mezclará insulina glargina o detemir con otras formas de la hormona. La capacidad de mezclado de las insulinas regulares humana y NPH permite lograr combinaciones de insulinas que contienen 70% de NPH y 30% de insulina simple (70/30) o mezclas iguales de una y otra variantes (50/50). Al incluir algún análogo de insulina mezclado con protamina, dichas combinaciones tienen un perfil de acción corta y de acción larga (cuadro 418-4). Aunque son más cómodas para el paciente (sólo se aplican dos inyecciones al día), las presentaciones en combinación no permiten el ajuste independiente de la actividad breve y de la larga. Algunas presentaciones de insulina se distribuyen con dispositivos en forma de pluma, que pudieran ser más cómodas para algunos pacientes. En fecha reciente se aprobó la administración de insulina por inhalación, pero aún no está disponible. Hay otras insulinas en desarrollo, como aquella cuyo efecto dura varios días, pero aún no están disponibles en Estados Unidos.

Regímenes de insulina En la figura 418-1 se presentan ejemplos de diversos regímenes de insulina que pueden utilizarse para tratar la DM tipo 1. Aunque los perfiles de insulina se ilustran como curvas "suaves" y simétricas, hay variaciones considerables de un paciente a otro respecto al nivel máximo y la duración. En todos los regímenes, las insulinas de acción prolongada (NPH, glargina o detemir) ofrecen las concentraciones basales necesarias, en tanto que los tipos regular, aspart, glulisina y lispro proporcionan la insulina prandial. Los análogos de insulina de acción corta deben inyectarse poco antes (antes de 10 min) de una comida, o exactamente después de ella; la insulina simple se aplica 30 a 45 min antes de la comida. A

CUADRO 418-4 Propiedades de las preparaciones de insulina[a]

Preparado	Cronología de acción: Inicio, h	Efecto máximo (pico), h	Duración efectiva, h
De acción corta			
Aspart	<0.25	0.5-1.5	2-4
Glulisina	<0.25	0.5-1.5	2-4
Lispro	<0.25	0.5-1.5	2-4
Simple (regular)	0.5-1.0	2-3	3-6
De acción larga			
Detemir	1-4	—[b]	12-24[c]
Glargina	2-4	—[b]	20-24
NPH	2-4	4-10	10-16
Combinaciones de insulina[d]			
El esquema 75/25 incluye 75% de lispro protamina y 25% de lispro	<0.25	Dual[e]	10-16
El esquema 70/30 incluye 70% de aspart protamina y 30% de aspart	<0.25	Dual[e]	15-18
El esquema 50/50 incluye 50% de lispro protamina con 50% de lispro	<0.25	Dual[e]	10-16
El esquema 70/30 incluye 70% de NPH y 30% de insulina simple	0.5-1	Dual[e]	10-16

[a] Preparaciones disponibles de insulina en Estados Unidos; hay otras disponibles en el Reino Unido y Europa. [b] Glargina y detemir tienen un pico mínimo de actividad. [c] La duración depende de la dosis (más corta con menores dosis). [d] Existen otras combinaciones de insulina. [e] Doble; dos picos, uno en 2-3 h y el segundo varias horas después.

Fuente: Adaptado a partir de FR Kaufman: *Medical Management of Type 1 Diabetes*, 6th edition. Alexandria, VA: American Diabetes Association, 2012.

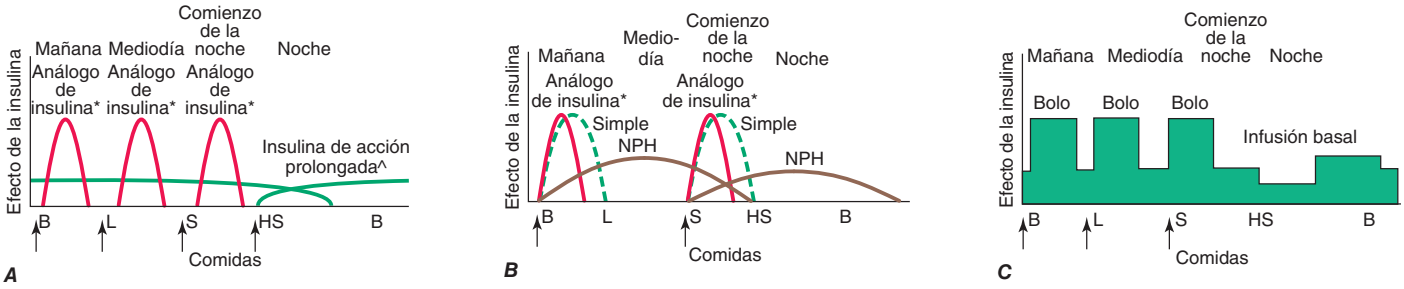


FIGURA 418-1. Regímenes representativos de insulina para el tratamiento de la diabetes. En lo que toca a cada gráfico, el eje de las ordenadas señala el grado del efecto de la insulina y el eje de las abscisas, los momentos del día. B, desayuno (*breakfast*); L, comida de mediodía (*lunch*); S, cena (*supper*); HS, hora de acostarse (*bedtime*). * Se pueden usar lispro, glulisina o insulina aspart. La hora de inyección de la insulina se señala con una ***flecha vertical*** y el tipo de la hormona se inscribe por arriba de cada curva de insulina. ***A.*** Un régimen con múltiples componentes consiste en insulina de acción prolongada (^ una inyección de glargina o detemir) para lograr la cobertura basal de insulina y tres inyecciones de glulisina, lispro o insulina aspart, para la protección glucémica que cubra cada comida. ***B.*** La aplicación de dos inyecciones de insulina de acción prolongada (NPH) y un análogo de la insulina de acción corta [glulisina, lispro, insulina aspart (***línea gruesa roja***) o insulina regular (***línea verde de guiones***)]. Se utiliza sólo una presentación de insulina de acción corta. ***C.*** Se muestra la administración por medio de un aparato de goteo, con la insulina basal y una inyección rápida (en bolo) en cada comida. La tasa de insulina basal disminuye durante la noche y aumenta un poco antes que la persona se despierte por la mañana. Glulisina, lispro o insulina aspart se utilizan con la bomba de insulina. *[Con autorización de H Lebovitz (ed): Therapy for Diabetes Mellitus. American Diabetes Association, Alexandria, VA, 2004.]*

veces, los análogos de insulina de acción corta se inyectan justo después de una comida (gastroparesia, ingestión impredecible de alimentos).

Un inconveniente de los regímenes actuales de insulina es que ésta penetra inmediatamente en la circulación general, mientras que la insulina endógena se segrega en el sistema venoso porta.

Por tanto, la insulina exógena expone al hígado a dosis infrafisiológicas de insulina. Ninguna dosificación de insulina reproduce con precisión el modelo secretor del islote pancreático. Sin embargo, las pautas más fisiológicas entrañan un mayor número de inyecciones, mayor dependencia de las insulinas de acción corta y determinaciones más frecuentes de glucosa plasmática capilar. En general, los diabéticos tipo 1 requieren 0.5 a 1 U de insulina/kg/día repartida en varias dosis, y alrededor de 50% de la insulina se da como insulina basal.

El término regímenes insulínicos con múltiples componentes denota la combinación de insulina basal y la que se administra de manera inmediata en bolos (insulina de acción corta, preprandial). El horario y la dosis de la presentación preprandial de acción corta se modifican para acomodar los resultados de SMBG, el consumo previsto de alimentos y la actividad física. Dichos regímenes hacen que la persona con DM tipo 1 tenga mayor flexibilidad en su estilo de vida y mejores posibilidades de alcanzar una situación cercana a la normoglucemia. Un régimen de este tipo que se incluye en la figura 418-1*B* consiste en insulina basal con glargina o detemir y lispro preprandial, glulisina o insulina aspart. La dosis de insulina aspart, glulisina o lispro se basa en algoritmos individualizados que integran elementos como la glucosa preprandial y el consumo previsto de carbohidratos. Para calcular el componente de alimentos propio de la dosis de insulina preprandial el paciente utiliza una razón insulina/carbohidrato (una razón frecuente es 1 a 1.5 unidades/10 g de carbohidrato, pero tal cifra debe calcularse para cada persona). A la dosis anterior de insulina se agrega la hormona complementaria o de corrección basada en la glucemia preprandial [una fórmula utiliza 1 unidad de insulina por cada 2.7 mmol/L (50 mg/100 mL), en exceso de la cifra de glucosa preprandial prefijada; otra fórmula utiliza (el peso corporal en kg) × (la glucemia – la cifra deseada de glucosa en mg/100 mL)/1 500]. Otro régimen con múltiples componentes consiste en utilizar insulina NPH a la hora de acostarse, una dosis pequeña de la misma insulina en el desayuno (20 a 30% de la dosis nocturna) y una insulina preprandial de acción corta. Se utilizan variaciones de este régimen, pero tienen la desventaja de que NPH alcanza un pico significativo de tal forma que se torna más frecuente la aparición de hipoglucemia. En todos los tipos de regímenes insulínicos es en absoluto esencial practicar frecuentemente SMBG (más de tres veces al día).

En el pasado, un régimen de uso frecuente consistió de inyecciones de NPH dos veces al día, mezclada con una insulina de acción corta, antes del desayuno y la cena (fig. 418-1*B*). En estos regímenes por lo común se aplican dos tercios de la dosis diaria total en la mañana (aproximadamente dos tercios se administran en la forma de insulina de acción larga, y un tercio de acción corta) y un tercio antes de la cena (en promedio la mitad se aplica en la forma de insulina de acción prolongada y la otra mitad de corta acción). El inconveniente del régimen anterior es que plantea un programa rígido al paciente, en término de actividades de la vida diaria y del contenido y horario de comidas. El régimen es una forma sencilla y eficaz de evitar la hiperglucemia profunda, pero no genera un control cercano a lo normal en muchas personas con DM tipo 1. Además, si el orden de comidas y su contenido varían, o si aumenta la actividad física, puede surgir hiperglucemia o hipoglucemia. El cambio de la insulina de acción larga, y en vez de aplicarla antes de la cena, hacerlo a la hora de acostarse, podría evitar la hipoglucemia nocturna y aportar más insulina porque las concentraciones de glucosa aumentan en las primeras horas de la mañana (el llamado fenómeno del amanecer). La dosis de insulina en estos regímenes debe ajustarse con base en los resultados de SMBG, y para ello se parte de las suposiciones generales siguientes: 1) la concentración de glucosa en el ayuno depende de manera predominante de la insulina de acción prolongada aplicada en la noche anterior; 2) la glucosa antes de la comida de mediodía está en función de la insulina de acción corta de la mañana; 3) la concentración de glucosa antes de la cena está en función de la insulina de acción prolongada aplicada en la mañana, y 4) la glucosa a la hora de acostarse está en función de la insulina de acción corta, antes de la cena; el anterior no es un régimen óptimo para la persona con DM tipo 1, pero en ocasiones se utiliza en la que tiene DM tipo 2.

La infusión subcutánea continua de insulina (CSII, *continuous subcutaneous insulin infusion*) constituye un régimen muy eficaz para la persona con DM tipo 1 (fig. 418-1*C*). A la aplicación basal por infusión se administra insulina preprandial ("inyección directa o en bolo"), por medio del dispositivo de infusión de insulina, basada en las instrucciones que el médico reciba del paciente, que utilizará un algoritmo individualizado que incorpore las cifras de glucemia preprandial y el consumo previsto de carbohidratos. Estos dispositivos completos para la infusión de insulina expulsan con precisión dosis pequeñas de la hormona (microlitros por hora) y tienen algunas ventajas: 1) es posible programar velocidades diversas de goteo básicas para incluir las necesidades de insulina nocturnas, en comparación con las basales diurnas; 2) es posible alterar en los periodos de ejercicio la velocidad de goteo básica; 3) las cifras diferentes de goteo, con la administración rápida que se relaciona con una comida permiten ajustar mejor las dosis de insulina, de acuerdo con la composición de la comida, y 4) los algoritmos programados toman en consideración la administración previa de la hormona así como las cifras de glucemia, para calcular la dosis de la misma. Los dispositivos obligan a la participación de un profesional con experiencia considerable en los aparatos de goteo insulínico e interacciones frecuentes del paciente con el grupo de tratamiento de la diabetes. Los aparatos de goteo presentan problemas peculiares como la infección en el sitio de penetración de la hormona, hiperglucemia no explicada porque el equipo de goteo se obstruye, o cetoacidosis diabética en caso de desconexión de la bomba. La mayoría de los médicos utilizan lispro, glulisina o insulina aspart en CSII, pero la corta semivida de tales preparaciones culmina a muy breve plazo en deficiencia de insulina si se interrumpe el sistema de administración. Un aspecto esencial para el empleo seguro de los dispositivos de infusión es la enseñanza integral del enfermo en cuanto a la función de la bomba y la práctica frecuente de SMBG. No se han interrumpido los intentos para crear un sistema de asa cerrada en que los datos provenientes de la cuantificación de glucosa regulen la velocidad de goteo de la insulina.

Otros fármacos que mejoran el control de la glucemia No se ha dilucidado la importancia de la amilina, un péptido de 37 aminoácidos secretado conjuntamente con insulina por las células β del páncreas, en la homeostasis normal de la glucosa. Sin embargo, con base en el dato teórico de que los sujetos con

deficiencia insulínica también muestran deficiencia de la amilina, se creó un análogo de esta última (pramlintida), y se observó que disminuía las oscilaciones glucémicas posprandiales en los pacientes con DM tipos 1 y 2 que recibían insulina. La pramlintida inyectada poco antes de una comida retrasa el vaciamiento del estómago y suprime la acción del glucagon, pero no modifica las concentraciones de insulina; en Estados Unidos se le ha aprobado para usar en individuos que reciben insulina y que tienen DM tipos 1 y 2. La adición de dicho producto causa una pequeña disminución en HbA_{1c} y al parecer disminuye las oscilaciones de la glucosa vinculadas con las comidas. En la diabetes tipo 1, la pramlintida se inicia como inyección SC de 15 μg antes de cada comida y se titula hasta un máximo de 30 a 60 μg según se tolere. En la DM tipo 2 se inicia como inyección SC de 60 μg antes de cada comida y puede titularse hasta un máximo de 120 μg. Los principales efectos secundarios son náusea y vómito y es importante titular lentamente la dosis para evitar las reacciones adversas. La pramlintida retrasa el vaciamiento gástrico y por ello puede influir en la absorción de otros fármacos, por lo que no debe utilizarse en combinación con otros medicamentos que lentifican la motilidad del tubo digestivo (GI). La dosis de insulina de acción corta, aplicada antes de la comida se disminuirá al inicio, para evitar la hipoglucemia, y después se harán ajustes en ella conforme se manifiesten los efectos de la pramlintida. Otro fármaco que puede utilizarse en personas con DM tipo 1 son los inhibidores de glucosidasa α (véase más adelante en este capítulo).

DIABETES MELLITUS TIPO 2

Generalidades Los objetivos del tratamiento para controlar la glucemia en la DM tipo 2 son similares a los de DM tipo 1. Aunque el control glucémico suele dominar el tratamiento de la DM tipo 1, la atención del paciente tipo 2 debe prestar atención también al tratamiento de los trastornos asociados con este tipo de diabetes (p.ej., obesidad, hipertensión, dislipidemia, patología cardiovascular) y a la detección y tratamiento de las complicaciones específicas de la diabetes **(fig. 418-2)**. Tiene importancia capital la reducción del riesgo cardiovascular, porque ésta es la primera causa de muerte en tales pacientes.

El tratamiento de la DM tipo 2 debe comenzar con MNT (expuesto en párrafos anteriores). También se iniciará un régimen de ejercicios para mejorar la sensibilidad a la insulina y estimular la pérdida de peso. Entre las estrategias farmacológicas para tratar la DM tipo 2 se encuentran los fármacos hipoglucemiantes orales, insulina y otros medicamentos que mejoren el control de la glucemia; muchos médicos y enfermos prefieren hipoglucemiantes orales como fármacos de primera línea. Cualquier tratamiento que mejore el control glucémico aminora la "toxicidad por glucosa" para las células beta y mejora la secreción de insulina endógena. Sin embargo, la DM tipo 2 es una enfermedad progresiva que al final obliga a utilizar múltiples fármacos terapéuticos y a menudo insulina en la mayoría de los pacientes.

Fármacos hipoglucemiantes Los progresos en el tratamiento de la DM tipo 2 han generado enorme entusiasmo por los hipoglucemiantes orales que actúan en diversos procesos fisiopatológicos en ese tipo de DM. Con base en sus mecanismos de acción, estos fármacos se dividen en compuestos que aumentan la secreción de insulina, los que reducen la producción de glucosa, los que aumentan la sensibilidad a la insulina, los que intensifican la acción de GLP-1 y los que inducen la excreción urinaria de glucosa **(cuadro 418-5)**. Los hipoglucemiantes aparte de la insulina (con excepción de los inhibidores de glucosidasa α y un análogo amilínico) no son eficaces en la DM tipo 1 y será mejor no utilizarlos para tratar a personas en muy grave estado con DM tipo 2. En ocasiones el hipoglucemiante inicial es la insulina en la DM tipo 2.

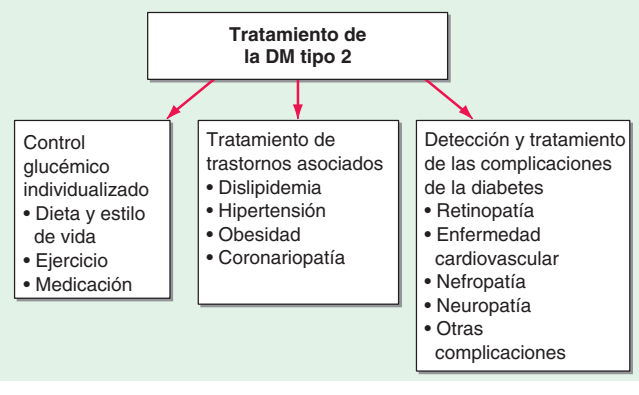


FIGURA 418-2. Elementos esenciales de la atención integral de la DM tipo 2.

BIGUANIDAS La metformina es representativa de esta clase de fármacos; disminuye la producción hepática de glucosa y mejora ligeramente la utilización periférica de ese azúcar (cuadro 418-5). La metformina activa a la cinasa de proteínas dependiente de AMP e ingresa a la célula a través de transportadores de cationes orgánicos (los polimorfismos de éstos pueden influir en la respuesta a la metformina). La evidencia reciente indica que el mecanismo de la metformina para reducir la producción hepática de glucosa es contrarrestar la capacidad del glucagon para generar cAMP en los hepatocitos. Reduce asimismo la glucosa plasmática y la insulina en ayunas, mejora el perfil lipídico y promueve una discreta pérdida de peso. Se cuenta con una forma de liberación extendida y pudiera generar menos efectos adversos del tubo digestivo (diarrea, anorexia, náusea y sabor metálico). Dado su inicio de acción relativamente lento y los síntomas digestivos que se producen con las dosis superiores, la dosis inicial debe ser baja y se debe incrementar en forma gradual cada dos a tres semanas con base en las mediciones de SMBG. La metformina es eficaz como monoterapia y puede utilizarse en combinación con otros fármacos orales o con insulina. El principal efecto tóxico de la metformina, la acidosis metabólica, es poco común y se puede evitar seleccionando de manera cuidadosa a los pacientes. Las concentraciones de vitamina B_{12} disminuyen casi 30% durante el tratamiento con metformina. Este fármaco no se debe emplear en pacientes con insuficiencia renal (GFR <60 mL/min), cualquier forma de acidosis, insuficiencia cardiaca congestiva inestable, hepatopatía o hipoxemia grave. Algunos consideran que estos lineamientos son demasiado estrictos y previenen que los individuos con daño renal leve a moderado reciban un tratamiento seguro con metformina. El *National Institute for Health and Clinical Excellence* en el Reino Unido sugiere usar la metformina con una GFR >30 mL/min, con dosis reducida cuando la GFR sea <45 mL/min. La metformina debe suspenderse en pacientes hospitalizados, en quienes no toleren la vía oral y en los que reciben material de contraste radiográfico. Se debe administrar insulina hasta poder reiniciar la metformina.

SECRETAGOGOS DE INSULINA: FÁRMACOS QUE AFECTAN AL CONDUCTO DE K^+ SENSIBLE A ATP Los secretagogos de insulina estimulan la secreción de ésta a través de la interacción con el conducto de potasio sensible a trifosfato de adenosina (ATP) de la célula beta **(cap. 417)**. Estos fármacos son más eficaces en la DM tipo 2 de inicio relativamente reciente (<5 años), que tienen una producción endógena residual de insulina. Las sulfonilureas de primera generación (clorpropamida, tolazamida, tolbutamida) tienen semivida más prolongada, mayor incidencia de hipoglucemia e interacciones farmacológicas más frecuentes; ya no se usan. Las sulfonilureas de segunda generación tienen inicio de acción más rápido y una mejor cobertura del ascenso posprandial de la glucosa, pero la semivida más corta de algunos de estos fármacos hace necesaria más de una dosis al día. Las sulfonilureas reducen tanto la glucosa en ayunas como la posprandial, y el tratamiento se debe iniciar con dosis bajas, incrementándolas a intervalos de una a dos semanas con base en la autovigilancia; en general, aumentan la insulina de manera inmediata y por tanto deben tomarse poco antes de las comidas; con el tratamiento crónico, la liberación de insulina es más prolongada. La glimepirida y la glipizida se pueden administrar en una sola dosis al día y se les prefiere en vez de la gliburida, sobre todo en los ancianos. La repaglinida, la nateglinida y la mitiglinida no son sulfonilureas pero también interactúan con el conducto de potasio sensible a ATP. A causa de su semivida corta, suelen administrarse con cada comida o inmediatamente antes, para reducir las oscilaciones de la glucosa relacionadas con las tomas de alimento.

Los secretagogos de insulina, en especial los de acción prolongada, tienen el potencial de provocar hipoglucemia profunda y persistente, particularmente en ancianos. La hipoglucemia suele estar relacionada con retraso en las comidas, aumento en la actividad física, consumo de alcohol o insuficiencia renal. Los individuos que ingieren una sobredosis de estos fármacos presentan una hipoglucemia prolongada y grave y deben vigilarse en forma estrecha en el hospital **(cap. 420)**. Gran parte de las sulfonilureas se metabolizan en el hígado a compuestos (algunas activas) que se eliminan por el riñón. Por tanto, no es aconsejable su empleo en pacientes con disfunción hepática o renal importante. El aumento de peso, un efecto secundario del tratamiento con sulfonilureas, es resultado del incremento de las concentraciones de insulina y del mejor control glucémico. Algunas sulfonilureas tienen interacciones farmacológicas importantes con el alcohol y algunos medicamentos como warfarina, ácido acetilsalicílico, ketoconazol, inhibidores de la glucosidasa α y fluconazol. En el miocardio y el encéfalo existe una isoforma afín de conductos de potasio sensibles a ATP. Los fármacos mencionados, salvo la gliburida, tienen poca afinidad por dicha isoforma. A pesar de la preocupación de que ésta pudiera afectar la respuesta del miocardio a la isquemia y de que estudios observacionales sugieren que las sulfonilureas agravan el riesgo cardiovascular, los estudios

CUADRO 418-5 Fármacos para el tratamiento de diabetes tipo 1 o 2

	Mecanismo de acción	Ejemplos[a]	Reducción de HbA_{1c} (%)[b]	Ventajas específicas del fármaco	Desventajas específicas del fármaco	Contraindicaciones
Orales						
Biguanidas[c,*]	↓ Producción hepática de glucosa	Metformina	1-2	Neutral en peso, no causa hipoglucemia, costo bajo, amplia experiencia, ↓ eventos CV	Diarrea, náusea, acidosis láctica	Creatinina sérica >1.5 mg/100 mL (varones), >1.4 mg/100 mL (mujeres) (véase el texto); CHF, estudios con contraste radiográfico, pacientes hospitalizados, acidosis
Inhibidores de glucosidasa α[c,**]	↓ Absorción de glucosa	Acarbosa, miglitol, voglibosa	0.5-0.8	Reduce glucemia posprandial	Flatulencia, pruebas de función hepáticas	Enfermedad renal o hepática
Inhibidores de dipeptidil peptidasa IV[c,***]	Prolongan la acción de GLP-1 endógeno	Alogliptina, anagliptina, gemigliptina, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, teneligliptina, vidagliptina	0.5-0.8	Bien tolerados, no causan hipoglucemia		Menor dosis en enfermedad renal; una se asocia con mayor riesgo de insuficiencia cardiaca; posible asociación con angioedema inducida por inhibidor de ACE
Secretagogos de insulina: sulfonilureas[c,*]	↑ Secreción de insulina	Glibornurida, gliclazida, glimepirida, glipizida, gliquidona, gliburida, glucopiramida	1-2	Inicio de acción rápido, menor glucosa posprandial, bajo costo	Hipoglucemia, aumento de peso	Enfermedad renal o hepática
Secretagogos de insulina: no sulfonilureas[c,***]	↑ Secreción de insulina	Nateglinida, repaglinida, mitiglinida	0.5-1.0	Inicio de acción rápido, menor glucosa posprandial	Hipoglucemia	Enfermedad renal o hepática
Inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa***	↑ Excreción urinaria de glucosa	Canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina	0.5-1.0	Independiente de la secreción y acción de la insulina	Infecciones urinarias y vaginales, deshidratación, aumenta tendencia a hiperpotasemia	Experiencia clínica limitada, insuficiencia renal moderada
Tiazolidinedionas[c,***]	↓ Resistencia a la insulina ↑ Utilización de glucosa	Rosiglitazona, pioglitazona	0.5-1.4	Reduce requerimientos de insulina	Edema periférico, CHF, aumento de peso, fracturas, edema macular	CHF, enfermedad hepática
Parenterales						
Agonistas de amilina[c,d,***]	Enlentece el vaciamiento gástrico, ↓ glucagon	Pramlintida	0.25-0.5	Reduce glucemia posprandial, pérdida de peso	Inyección, náusea, ↑ riesgo de hipoglucemia con insulina	Fármacos que también reducen la motilidad GI
Agonistas del receptor GLP-1[c,***]	↑ Insulina, ↓ glucagon, retrasa el vaciamiento gástrico, saciedad	Exenatida, liraglutida, dulaglutida	0.5-1.0	Pérdida de peso, no causa hipoglucemia	Inyección, náusea, ↑ riesgo de hipoglucemia con los secretagogos de insulina	Enfermedad renal, fármacos que también reducen la motilidad GI, carcinoma medular de la tiroides
Insulina[c,d,****]	↑ Utilización de la glucosa, ↓ producción hepática de glucosa, otras acciones anabólicas	Véase texto y cuadro 418-4	No limitado	Perfil de seguridad conocido	Inyección, aumento de peso, hipoglucemia	
Tratamiento nutricional médico y actividad física[c,*]	↓ Resistencia a la insulina, ↑ secreción de insulina	Dieta baja en calorías, baja en grasa, ejercicio	1-3	Otros beneficios para la salud	Difícil de cumplir, éxito bajo en el largo plazo	

[a] Los ejemplos están aprobados en al menos un país, pero muchos no están disponibles en Estados Unidos o en todos los países. Los ejemplos no incluyen todos los fármacos de la clase. [b] La reducción de HbA_{1c} (absoluta) depende en parte de la HbA_{1c} inicial. [c] Se usa para tratamiento de diabetes tipo 2. [d] Se usa junto con insulina para el tratamiento de la diabetes tipo 1. Costo de los fármacos: * bajo, ** moderado, *** alto, **** variable.

Nota: Algunos fármacos usados para el tratamiento de la DM tipo 2 no se incluyen en el cuadro (véase texto).

Abreviaturas: ACE, enzima convertidora de angiotensina; CHF, insuficiencia cardiaca congestiva; CV, cardiovascular; GI, gastrointestinal; HbA_{1c}, hemoglobina A_{1c}.

no han mostrado una mayor cifra de mortalidad de origen cardiaco con la gliburida u otros compuestos de esta clase.

SECRETAGOGOS DE INSULINA: FÁRMACOS QUE INTENSIFICAN LAS SEÑALES DEL RECEPTOR GLP-1 Las "incretinas" amplifican la secreción de insulina estimulada por la glucosa (cap. 417). Los fármacos que actúan como agonistas del receptor para GLP-1 o intensifican la actividad de GLP-1 endógena están aprobados para el tratamiento de la DM tipo 2 (cuadro 418-5). Los fármacos en esta clase no ocasionan hipoglucemia por la naturaleza dependiente de glucosa de la secreción de insulina estimulada por incretina (a menos que se esté utilizando de manera concomitante un fármaco que pueda ocasionar hipoglucemia, como las sulfonilureas, etc.). Un análogo de GLP-1 es la exenatida, versión sintética de un péptido detectado originalmente en la saliva del monstruo de Gila (exendina 4). A diferencia de GLP-1 nativo que tiene una semivida >5 min, las diferencias en la secuencia de aminoácidos de la exenatida la tornan resistente a la enzima que degrada GLP-1 (dipeptidil peptidasa IV o DPP-IV). De este modo, la exenatida tiene una acción prolongada similar a GLP-1, al unirse a los receptores de GLP-1 que están en los islotes pancreáticos, vías gastrointestinales y el encéfalo. La liraglutida, otro agonista del receptor GLP-1, es casi idéntica a la GLP-1 nativa, excepto por una sustitución de aminoácido y la adición de un grupo acilo graso (acoplado con un espaciador del ácido gamma glutámico) que pro-

mueve la unión a albúmina y proteínas plasmáticas, y prolonga su semivida. Los agonistas al receptor de GLP-1 intensifican la secreción de insulina estimulada por glucosa, suprimen el glucagon y lentifican el vaciamiento gástrico. Dichos productos no estimulan el incremento ponderal; de hecho, muchos pacientes presentan pérdida de peso moderado e inhibición del apetito. El tratamiento con estos fármacos debe iniciar con una dosis baja para evitar los efectos adversos iniciales; el factor limitante es la náusea. Los agonistas del receptor para GLP-1, disponibles en formulaciones inyectables dos veces al día, una vez al día y semanal, pueden usarse en regímenes combinados con metformina, sulfonilureas y tiazolidinedionas. Algunos pacientes que toman secretagogos de la insulina requieren una dosis menor de esos fármacos para prevenir la hipoglucemia. Los principales efectos colaterales son náusea, vómito y diarrea. Algunas formulaciones llevan una advertencia en recuadro de la FDA por el mayor riesgo de tumores de células C tiroideas en roedores, y están contraindicados en personas con carcinoma medular de la tiroides o neoplasia endocrina múltiple. Los agonistas de los receptores de GLP-1 retrasan el vaciamiento gástrico, por lo que influyen en la absorción de otros fármacos. No se sabe si estos fármacos prolongan la sobrevida de células beta, estimulan su proliferación o alteran el curso natural de la DM tipo 2. Otros agonistas de los receptores de GLP-1 y sus presentaciones se encuentran en fase de desarrollo.

Los inhibidores de DDP-IV inhiben la degradación de GLP-1 nativo y por tanto intensifican el efecto de las incretinas. El DPP-IV se expresa ampliamente en las superficies celulares endoteliales y de algunos linfocitos, y degrada un gran número de péptidos (no específicos de GLP-1). Los inhibidores de DPP-IV estimulan la secreción de insulina en ausencia de hipoglucemia o incremento ponderal y al parecer tienen un efecto preferente en la glucemia posprandial. Los efectos del GLP-1 en el paciente son mayores con los agonistas del receptor para GLP-1 que con los inhibidores de DPP-IV. Éstos se usan solos o combinados con otros medicamentos orales en la DM tipo 2. Deben administrarse dosis bajas a los pacientes con insuficiencia renal. Las preocupaciones iniciales sobre los efectos colaterales pancreáticos de los agonistas del receptor para GLP-1 y los inhibidores de DPP-IV (pancreatitis, posibles lesiones premalignas) parecen infundadas.

INHIBIDORES DE LA GLUCOSIDASA α Los inhibidores de la glucosidasa α reducen la hiperglucemia posprandial retrasando la absorción de glucosa; no afectan a la utilización de glucosa ni a la secreción de insulina (cuadro 418-5). La hiperglucemia posprandial, secundaria al trastorno de la eliminación hepática y periférica de la glucosa, contribuye de manera significativa al estado hiperglucémico en la DM tipo 2. Estos fármacos, tomados inmediatamente antes de cada comida, reducen la absorción de glucosa inhibiendo la enzima que desdobla los oligosacáridos en azúcares simples en la luz intestinal. El tratamiento se debe iniciar con una dosis baja con la comida de la tarde aumentándolo a una dosis máxima a lo largo de semanas a meses. Los principales efectos secundarios (diarrea, flatulencia, distensión abdominal) están relacionados con el aumento de la llegada de oligosacáridos al colon y se pueden disminuir hasta cierto punto con un incremento gradual de la dosis. Los inhibidores de la glucosidasa α pueden aumentar las concentraciones de sulfonilureas e incrementar la incidencia de hipoglucemia. Se debe tratar de evitar el tratamiento simultáneo con resinas fijadoras de ácidos biliares y antiácidos. Tales fármacos no se deben utilizar en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, gastroparesia o creatinina sérica >177 μmol/L (2 mg/100 mL). Este grupo de fármacos no es tan potente como otros para disminuir la HbA_{1c}, pero es único porque reduce la elevación de la glucemia posprandial, incluso en los individuos con diabetes tipo 1. Si la hipoglucemia ocurre mientras se están tomando dichos medicamentos, el paciente deberá recibir glucosa porque estarán retardadas la degradación y la absorción de los carbohidratos complejos.

TIAZOLIDINEDIONAS Estos fármacos (cuadro 418-5) reducen la resistencia a la insulina mediante la unión al receptor nuclear (que forma un heterodímero con el receptor de retinoides X) PPAR-γ (receptor activado por el proliferador de peroxisoma gamma [*peroxisome proliferator activated receptor-gamma*]). El receptor PPAR-γ se encuentra en sus máximas concentraciones en los adipocitos, pero se expresa a concentraciones más bajas en muchos otros tejidos. Los agonistas de este receptor regulan muy diversos genes, estimulan la diferenciación de adipocitos, aminoran la acumulación de grasa en hígado y estimulan el almacenamiento de ácidos grasos. Las tiazolidinedionas estimulan una redistribución de grasa, de sitios centrales a los periféricos. Las concentraciones de insulina circulante disminuyen cuando se administran tiazolidinedionas, lo que indica reducción de la resistencia a esa hormona. Aunque no se han realizado comparaciones directas, las dos tiazolidinedionas disponibles en la actualidad parecen tener eficacia semejante. El prototipo de esta clase de fármacos, la troglitazona, fue retirado del mercado de Estados Unidos luego de que hubo informes de hepatotoxicidad y de una asociación con una reacción hepática idiosincrásica que culminaba a veces en insuficiencia hepática. Aunque la rosiglitazona y la pioglitazona no parecen inducir las anomalías hepáticas que se observan con la troglitazona, la FDA recomienda efectuar pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento con estos fármacos.

La rosiglitazona incrementa levemente las concentraciones de LDL, HDL y triglicéridos. La pioglitazona hace que aumenten HDL en grado mayor, y LDL en grado menor, pero disminuye los triglicéridos. Se desconoce la importancia clínica de los cambios de lípidos con los fármacos en cuestión y pudiera ser difícil identificarlos, porque muchos pacientes de DM tipo 2 también reciben estatinas.

Las tiazolidinedionas se asocian con incremento ponderal (2 a 3 kg), disminución pequeña en el valor hematocrito y aumento leve en el volumen plasmático; el edema periférico y la CHF son más frecuentes en personas tratadas con estos medicamentos. Dichos fármacos están contraindicados en sujetos con hepatopatía o CHF (clase III o IV). En Estados Unidos la FDA planteó una advertencia de que pacientes muy ocasionales que reciben tales fármacos pueden presentar empeoramiento del edema macular de tipo diabético; en mujeres se observa un mayor peligro de fracturas. Se ha demostrado que las tiazolidinedionas inducen la ovulación en mujeres premenopáusicas que padecen síndrome de ovario poliquístico. Es necesario advertir a las mujeres sobre los riesgos del embarazo con las tiazolidinedionas, puesto que no se ha establecido la seguridad de estos fármacos durante la gestación.

Las preocupaciones sobre el aumento del riesgo cardiovascular asociado con la rosiglitazona dieron lugar a restricciones considerables para su uso y a que la FDA emitiera una advertencia "en recuadro" en 2007. Sin embargo, con base en información nueva, la FDA revisó sus lineamientos y clasificó la rosiglitazona como similar a otros fármacos para DM tipo 2. Debido a un posible aumento en el riesgo de cáncer vesical, pioglitazona es parte de una revisión de seguridad por parte de la FDA.

Inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (SLGT2) Estos fármacos (cuadro 418-5) reducen la glucemia por inhibición selectiva de este cotransportador, que se expresa casi de manera exclusiva en el túbulo contorneado proximal de los riñones. Esto inhibe la reabsorción de glucosa, disminuye el umbral renal para glucosa y aumenta la excreción urinaria de glucosa. Por tanto, el efecto hipoglucémico es independiente de la insulina y no se acompaña de cambios en la sensibilidad o secreción de la insulina. Como estos fármacos son la clase más nueva para tratar la DM tipo 2 (cuadro 418-5), la experiencia clínica es limitada. Debido al aumento de la glucosa urinaria, son más frecuentes las infecciones urinarias o vaginales, y el efecto diurético puede reducir el volumen intravascular. Como parte de la aprobación de la canagliflozina por parte de la FDA en 2013, se realizan estudios posteriores a la comercialización sobre los resultados cardiovasculares y para la vigilancia del riesgo de cáncer vesical y urinario.

OTROS TRATAMIENTOS PARA LA DM TIPO 2

Resinas fijadoras de ácidos biliares La evidencia indica que los ácidos biliares, a través de su señalización con receptores nucleares, pueden tener una función en el metabolismo. El metabolismo de los ácidos biliares es anormal en la DM tipo 2. La resina fijadora de ácidos biliares, colesevelam, se aprobó para el tratamiento de DM tipo 2 (ya aprobada para el tratamiento de la hipercolesterolemia). Se desconoce la forma en que las resinas fijadoras de ácidos biliares disminuyen la glucemia, debido a que estas resinas se absorben poco en la circulación general. Los efectos secundarios más comunes son los gastrointestinales (constipación, dolor abdominal y náusea). Las resinas fijadoras de ácidos biliares pueden aumentar los triglicéridos en plasma y deben utilizarse con precaución en pacientes con tendencia a la hipertrigliceridemia. La función de esta clase de fármacos en el tratamiento de la DM tipo 2 no se ha definido.

Bromocriptina La FDA aprobó para el tratamiento de la DM tipo 2 una formulación del agonista de los receptores de dopamina, bromocriptina (Cycloset). Sin embargo, su función en el tratamiento de la DM tipo 2 es incierta.

INSULINOTERAPIA EN LA DM TIPO 2 Se debe considerar la insulina como tratamiento inicial en la DM tipo 2, sobre todo en sujetos delgados o en los que sufrieron una pérdida de peso intensa, en personas con nefropatía o hepatopatía de base, que impiden el empleo de antidiabéticos orales, en sujetos hospitalizados o en pacientes con enfermedad aguda. La insulinoterapia termina siendo necesaria en un porcentaje sustancial de diabéticos tipo 2 por la naturaleza progresiva del trastorno y el déficit relativo de insulina que se desarrolla en la DM de larga evolución. La aversión del médico y del paciente suele retrasar el comienzo de la insulinoterapia, pero con ella me-

joran el control de la glucosa y el bienestar del enfermo, en aquellos en que no se ha alcanzado el objetivo glucémico.

Debido a que la secreción de insulina endógena continúa y puede ejercer cierta cobertura para la ingestión calórica en las comidas, la insulina casi siempre se inicia en una sola dosis de insulina de acción prolongada (0.3 a 0.4 U/kg al día), aplicada por la noche (NPH) o justo antes de acostarse (NPH, glargina, determir). Como la hiperglucemia en ayunas y la producción hepática incrementada de glucosa son aspectos prominentes de la DM tipo 2, en los estudios clínicos la insulina administrada a la hora de dormir ha tenido más eficacia que la dosis matutina única. La insulina glargina a la hora de dormir causa menos hipoglucemia nocturna que la NPH. Algunos médicos prefieren una dosis inicial fija relativamente baja de insulina de acción larga (5 a 15 U) o en dosis basada en el peso (0.2 U/kg). A continuación podrá ajustarse la posología de la insulina en incrementos de 10% con base en los resultados de las valoraciones de glucosa realizadas por el propio paciente. Puede emplearse la insulina de acción larga tanto matutina como a la hora de dormir en combinación con fármacos orales reductores de la glucosa. En el comienzo quizá baste la insulina básica, pero suele ser necesaria la protección insulínica prandial con inyecciones múltiples de insulina conforme evolucione la diabetes (véase regímenes de insulina utilizados en DM tipo 1). A veces se utilizan en personas con DM tipo 2 otras presentaciones que incluyen una combinación de insulinas de acción corta y larga (cuadro 418-4), por comodidad, pero no permiten el ajuste de cada una de las insulinas, es decir, por separado y con frecuencia no se alcanza el mismo grado de control glucémico que los regímenes de insulina basal y en bolo. En individuos escogidos con DM tipo 2, cabe pensar en el uso de aparatos de goteo continuo de insulina.

ELECCIÓN DEL HIPOGLUCEMIANTE INICIAL El nivel de hiperglucemia y el objetivo individualizado del paciente (véase "Establecimiento del nivel de control glucémico deseado") influyen en la elección del tratamiento inicial. Si se supone que se ha logrado un beneficio máximo del tratamiento nutricional médico (MNT) y del aumento de la actividad física, los pacientes con hiperglucemia leve a moderada [FPG <11.1 a 13.9 mmol/L (200 a 250 mg/100 mL)] suelen responder bien a un solo hipoglucemiante oral. Quienes experimentan hiperglucemia más grave [FPG >13.9 mmol/L (250 mg/100 mL)] pueden responder de manera parcial, pero es poco probable que logren la normoglucemia con monoterapia oral. Puede aplicarse un criterio escalonado que consiste en empezar con un solo fármaco y añadir otro para lograr la glucemia deseada (véase "Tratamiento de combinación con fármacos hipoglucemiantes", más adelante en este capítulo). Se puede utilizar insulina como fármaco terapéutico inicial en los individuos que experimentan hiperglucemia grave [FPG <13.9 a 16.7 mmol/L (250 a 300 mg/100 mL)] o en los que tienen síntomas por la hiperglucemia. Este criterio se basa en la suposición de que el control más rápido de la glucemia reducirá la "toxicidad de la glucosa" para las células insulares, mejorará la secreción de insulina endógena y posiblemente permitirá que los fármacos hipoglucemiantes orales sean más eficaces. Si sucede así, podrá interrumpirse la administración de insulina.

Los secretagogos de insulina, biguanidas, inhibidores de la glucosidasa, tiazolidinedionas, agonistas del receptor GLP-1, inhibidores DPP-IV e insulina están aprobados como monoterapia de la DM tipo 2. Aunque cada grupo de antidiabéticos orales tiene ventajas y desventajas peculiares (cuadro 418-5), son válidas ciertas generalizaciones: 1) los secretagogos de insulina, biguanidas, agonistas del receptor GLP-1 y tiazolidinedionas mejoran el control de la glucemia en un grado similar (reducción de la HbA_{1c} de 1 a 2%) y son más eficaces que los inhibidores de la glucosidasa α, los inhibidores DPP-IV y los inhibidores de SLGT2; 2) suponiendo un grado similar de mejoría de la glucemia, no se ha demostrado que un grupo de fármacos concreto tenga ventajas, y cualquier tratamiento que mejore el control de la glucemia es beneficioso; 3) los secretagogos de insulina, los agonistas del receptor GLP-1, los inhibidores DPP-IV y los inhibidores de la glucosidasa α comienzan a disminuir la glucemia de inmediato, mientras que los efectos hipoglucemiantes de biguanidas y tiazolidinedionas se retrasan varias semanas; 4) no todos los fármacos son eficaces en todos los pacientes con DM tipo 2; 5) biguanidas, inhibidores de la glucosidasa α, agonistas del receptor GLP-1, inhibidores de DPP-IV, tiazolidinedionas e inhibidores de SLGT2, no provocan hipoglucemia directamente; 6) la mayoría de los pacientes terminará por necesitar más de un grupo de antidiabéticos orales o insulina, lo que refleja la naturaleza progresiva de la DM tipo 2; 7) la duración del control glucémico es discretamente menor con gliburida en comparación con metformina o rosiglitazona.

La experiencia clínica acumulada con sulfonilureas y metformina es considerable, porque han estado disponibles por varios decenios. Se asume que los inhibidores de la glucosidasa α, agonistas de GLP-1, inhibidores de DPP-IV, tiazolidinedionas e inhibidores de SLGT2 reducirán las complicaciones de la DM al mejorar el control de la glucemia, pero aún no existen datos de largo plazo. En teoría, las tiazolidinedionas son atractivas porque se dirigen a una alteración fundamental en la DM tipo 2, la resistencia a la insulina. Sin embargo, todos estos fármacos son más costosos que la metformina y las sulfonilureas.

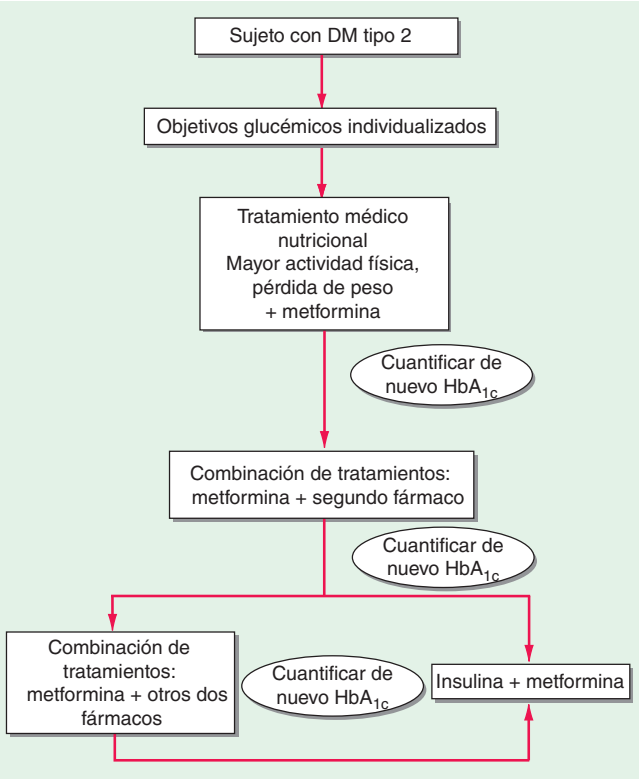


FIGURA 418-3. Tratamiento de la glucemia en DM tipo 2. Consúltese el texto para obtener datos del tratamiento de la hiperglucemia grave o la sintomática. Entre los fármacos que se combinan con metformina están los secretagogos de insulina, las tiazolidinedionas, los inhibidores de la glucosidasa α, los inhibidores de DPP-IV, los agonistas del receptor de GLP-1, los inhibidores de SLGT2, y la insulina. HbA_{1c}, hemoglobina HbA_{1c}.

Los algoritmos terapéuticos de varias sociedades profesionales (ADA/*European Association of the Study of Diabetes* [EASD], IDF, AACE) sugieren la metformina como el tratamiento inicial por su eficacia, perfil conocido de efectos colaterales y bajo costo **(fig. 418-3)**. Las ventajas de la metformina son que favorece una pérdida ligera de peso, reduce la concentración de insulina y mejora un poco el perfil de lípidos. Con base en los resultados de SMBG y la HbA_{1c}, la dosis de metformina debe elevarse hasta lograr el objetivo glucémico o llegar a la dosis máxima. Si la metformina no es tolerable, es razonable iniciar el tratamiento con un secretagogo de insulina o inhibidor de DPP-IV.

TRATAMIENTO DE COMBINACIÓN CON FÁRMACOS HIPOGLUCEMIANTES Diversas combinaciones de fármacos terapéuticos logran buenos resultados en la DM tipo 2 (metformina + un segundo agente oral, metformina + agonista del receptor de GLP-1, o metformina + insulina), y sus dosis en combinación son las mismas que cuando se usan solos. Los mecanismos de acción del primer y del segundo fármaco deben ser diferentes, razón por la cual el efecto en el control de la glucemia suele ser aditivo. Hay pocos datos para apoyar la elección de una combinación sobre otra. Los costos de los medicamentos son muy variables (cuadro 418-5), lo que a menudo influye en la elección del fármaco. Existen varias combinaciones en dosis fijas de fármacos orales, pero no hay evidencia de que sean mejores que la titulación de un solo fármaco hasta la dosis máxima con adición posterior de un segundo compuesto. Si no se logra el control adecuado con la combinación de dos fármacos (con base en una nueva medición de HbA_{1c} cada tres meses), debe agregarse un tercer compuesto oral o insulina basal (fig. 418-3). Las estrategias terapéuticas varían mucho de un país a otro. Por ejemplo, los inhibidores de la α-glucosidasa se usan a menudo en el sur de Asia (India), pero pocas veces en Estados Unidos o Europa. No está claro si esto representa una diferencia subyacente en la enfermedad o la preferencia del médico.

La insulinoterapia se torna necesaria conforme la DM tipo 2 entra en la fase de deficiencia relativa de dicha hormona (como se observa en la DM de larga duración) y es anunciada por el control glucémico inadecuado, con uno o dos hipoglucemiantes orales. Se utiliza la insulina sola o en combinación en individuos que no alcanzan el objetivo glucémico. Por ejemplo, una sola dosis de insulina de acción prolongada aplicada a la hora de acostarse es eficaz en combinación con metformina. En cambio, los secretagogos de insulina tienen poca utilidad una vez que se inicia la administración de insulina. La experiencia con el uso de fármacos tipo incretina e insulina es limitada. Dado que la producción endógena de insulina disminuye aún más, se necesitan múltiples inyecciones de las insulinas de acción larga y corta para controlar las oscilaciones de la glucemia posprandial. Los regímenes insulínicos son idénticos a las combinaciones de insulinas de acción larga y corta que se revisan en la DM tipo 1. Debido a que la hiperglucemia de la DM tipo 2 tiende a ser "más estable", los regímenes se pueden modificar en incrementos de 10% cada dos a tres días, para lo cual se utilizan los resultados de la glucemia en ayunas. El aumento de peso y la hipoglucemia son los principales efectos adversos del tratamiento con insulina. La dosis de insulina diaria necesaria puede alcanzar gran magnitud (1 a 2 U/kg al día), conforme disminuya la producción endógena de insulina y persista la resistencia a dicha hormona. Se debe considerar a los sujetos que necesitan más de 1 U/kg de peso al día de insulina de acción prolongada para emplear alguna combinación con metformina o una tiazolidinediona. La adición de uno u otro fármaco puede disminuir las dosis necesarias de insulina en algunas personas con DM tipo 2, en tanto conserva o incluso mejora el control de la glucemia. La insulina y además una tiazolidinediona estimulan el incremento ponderal y a veces se acompañan de edema periférico. La adición de una tiazolidinediona al régimen insulínico puede obligar a disminuir la dosis de la hormona, para evitar hipoglucemia. Los pacientes que requieren grandes dosis de insulina (>200 unidades/día) pueden tratarse con una forma más concentrada de insulina, U-500.

TRATAMIENTOS NOVEDOSOS

El trasplante de páncreas completo (que por lo común se realiza de forma simultánea al trasplante renal) normaliza la tolerancia a la glucosa y constituye una opción terapéutica importante en la DM tipo 1 con ESRD, pero requiere experiencia considerable y va acompañado de los efectos secundarios de la inmunodepresión. El trasplante de los islotes pancreáticos tiene innumerables limitaciones en cuanto al aislamiento de dicho tejido y la sobrevida del injerto, y aún sigue siendo un área de investigación clínica. Muchas personas con DM tipo 1 de larga duración producen aun cantidades muy pequeñas de insulina o tienen células insulinopositivas en el páncreas; ello sugiere regeneración lenta de las células beta, pero son destruidas de modo rápido por el proceso autoinmunitario. De este modo, se encuentran en marcha intentos para suprimir el proceso autoinmunitario y estimular la regeneración de células beta, al momento del diagnóstico y en los años después de que se diagnosticó DM tipo 1. Las bombas de ciclo cerrado que inyectan la cantidad adecuada de insulina en respuesta a las concentraciones cambiantes de glucosa son potencialmente factibles ahora que se ha desarrollado la tecnología de vigilancia continua de la glucosa. Las bombas bihormonales que suministran insulina y glucagon están en desarrollo. Los nuevos tratamientos en proceso para la DM tipo 2 incluyen activadores de la glucocinasa, inhibidores de la 11 β-hidroxiesteroide deshidrogenasa-1, agonistas de GPR40, anticuerpos monoclonales para reducir la inflamación y salsalato.

La cirugía bariátrica para pacientes obesos con DM tipo 2 parece muy alentadora, a veces con resolución drástica de la diabetes o grandes reducciones en la dosis necesaria de fármacos hipoglucemiantes (cap. 416). Varios estudios clínicos extensos no cegados demostraron una eficacia mucho mayor de la cirugía bariátrica que del tratamiento médico en la DM tipo 2; se desconoce la durabilidad de la reversión o mejoría de la diabetes. Las guías clínicas de la ADA establecen que debe considerarse dicha cirugía en individuos con DM y BMI >35 kg/m^2.

EFECTOS SECUNDARIOS DEL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS

Como sucede con cualquier tratamiento, es necesario ponderar los beneficios de los esfuerzos del control de la glucemia contra los riesgos del tratamiento (cuadro 418-5). Entre los efectos secundarios del tratamiento intensivo se encuentra aumento de la frecuencia de hipoglucemia grave, ganancia de peso, costo más alto y mayores exigencias para el paciente. En el DCCT, la calidad de vida fue muy similar en los grupos de tratamiento intensivo y ordinario. La complicación más grave del tratamiento con DM es la hipoglucemia, y en el capítulo 420 se revisa su tratamiento con glucosa oral o una inyección de glucagon. La hipoglucemia profunda y repetitiva obliga a revisión del régimen terapéutico y del objetivo glucémico para el paciente individual. Hay incremento ponderal con muchos regímenes terapéuticos (insulina, secretagogos de insulina o tiazolidinedionas), aunque no con todas las modalidades (metformina, inhibidores de glucosidasa α, agonistas del receptor de GLP-1, inhibidores DPP-IV) que mejoran el control de la glucemia. Ello se debe en parte a los efectos anabólicos de la insulina y la disminución de la glucosuria. Como resultado de controversias recientes sobre la meta glucémica óptima y la preocupación acerca de la seguridad, la FDA ahora solicita información sobre el perfil de riesgo cardiovascular como parte de su nueva valoración para el tratamiento de la DM tipo 2.

TRASTORNOS AGUDOS RELACIONADOS CON HIPERGLUCEMIA GRAVE

En las personas con DM tipo 1 o tipo 2 e hiperglucemia grave (>16.7 mmol/L [300 mg/100 mL]) debe valorarse la estabilidad clínica, incluido estado mental e hidratación. Según el paciente y la rapidez y duración de la hiperglucemia grave, algunos individuos requieren un tratamiento más intenso y rápido para reducir la glucemia. Sin embargo, muchos pacientes con diabetes mal controlada e hiperglucemia tienen pocos síntomas. El médico debe valorar si el paciente se encuentra estable o si considera que existe cetoacidosis diabética o un estado hiperosmolar hiperglucémico. Las cetonas, un indicador de la cetoacidosis diabética, deben cuantificarse en personas con DM tipo 1 cuando la glucosa plasmática sea >16.7 mmol/L (300 mg/100 mL), durante alguna enfermedad intercurrente o con síntomas como náusea, vómito o dolor abdominal. Es preferible la cuantificación de β-hidroxibutirato que las pruebas urinarias basadas en nitroprusiato que sólo cuantifican acetoacetato y acetona.

La cetoacidosis diabética (DKA, *diabetic ketoacidosis*) y el estado hiperglucémico hiperosmolar (HHS, *hyperglycemic hyperosmolar state*) son trastornos agudos y graves relacionados de manera directa con la diabetes. Antes, la DKA se consideraba un rasgo distintivo de la DM tipo 1, pero también ocurre en personas que carecen de las manifestaciones inmunitarias de la DM tipo 1 y que a veces pueden tratarse con hipoglucemiantes orales (estos sujetos obesos con DM tipo 2 a menudo tienen ascendencia hispana o afroamericana). El HHS se observa sobre todo en personas con DM tipo 2. Ambos trastornos se asocian con deficiencia absoluta o relativa de insulina, hipovolemia y trastornos acidobásicos. La DKA y el HHS existen en un continuo de hiperglucemia, con o sin cetosis. Las similitudes metabólicas y diferencias entre DKA y HHS se resaltan en el cuadro 418-6. Ambos trastornos se relacionan con complicaciones que pueden ser graves si no se diagnostican y tratan pronto.

CUADRO 418-6 Valores de laboratorio en la cetoacidosis diabética (DKA) y en los estados hiperosmolares hiperglucémicos (HHS) (valores representativos al momento de la presentación)

	DKA	HHS
Glucosa,[a] mmol/L (mg/100 mL)	13.9-33.3 (250-600)	33.3-66.6 (600-1 200)
Sodio, meq/L	125-135	135-145
Potasio,[a,b]	Normal a ↑	Normal
Magnesio[a]	Normal	Normal
Cloruro[a]	Normal	Normal
Fosfato,[a,b]	Normal	Normal
Creatinina	Ligeramente ↑	Moderadamente ↑
Osmolalidad, mOsm/mL	300-320	330-380
Cetonas plasmáticas[a]	++++	+/–
Bicarbonato sérico,[a] meq/L	<15	Normal o ligeramente ↓
pH arterial	6.8-7.3	>7.3
P_{CO_2} arterial,[a] mmHg	20-30	Normal
Desequilibrio aniónico[a] [Na – (Cl + HCO_3)]	↑	Normal o ligeramente ↑

[a] Se producen grandes variaciones durante el tratamiento de la cetoacidosis diabética. [b] Aunque las concentraciones plasmáticas pueden ser normales o estar elevadas en el momento de la presentación, las reservas corporales suelen estar disminuidas.

CETOACIDOSIS DIABÉTICA

Manifestaciones clínicas En el cuadro 418-7 se indican los signos y síntomas físicos de la DKA, que suelen desarrollarse en plazo de 24 h. La DKA puede ser el complejo sintomático inicial que culmina en el diagnóstico de DM tipo 1, pero ocurre con mayor frecuencia en personas que experimentan diabetes establecida. A menudo la náusea y vómito son prominentes, y su presencia en un individuo diabético justifica la valoración de laboratorio en busca de DKA. El dolor abdominal puede ser intenso y simular pancreatitis aguda o estallamiento de víscera. La hiperglucemia produce glucosuria, disminución de volumen y taquicardia. Puede ocurrir hipotensión a causa de la deficiencia de volumen combinada con vasodilatación periférica. Dos signos clásicos de este trastorno son respiración de Kussmaul y aliento afrutado (por acidosis metabólica y aumento de los cuerpos cetónicos). El letargo y depresión del sistema nervioso central pueden evolucionar hasta el coma en caso de DKA grave, pero deben inducir de inmediato la valoración en busca de otros motivos del trastorno del estado mental (p. ej., infección, hipoxia). En niños se observa con mayor frecuencia edema cerebral, que es una complicación extremadamente grave de la DKA. En la exploración física deben buscarse signos de infección, que pueden desencadenar DKA, incluso en ausencia de fiebre. Otro factor desencadenante es la isquemia tisular (cardiaca, cerebral). La omisión de la insulina por un trastorno de la alimentación, trastornos mentales o un ambiente psicosocial inestable a veces desencadena la DKA.

Fisiopatología La DKA es el resultado de déficit relativo o absoluto de insulina combinado con exceso de hormonas antagonistas (glucagon, catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento). Para que se desarrolle una DKA es especialmente necesaria la combinación de déficit de insulina y exceso de glucagon. El descenso de la proporción entre insulina y glucagon incrementa la gluconeogénesis, glucogenólisis y formación de cuerpos cetónicos en el hígado, además de incrementar el suministro al hígado de sustratos procedentes de la grasa y el músculo (ácidos grasos libres, aminoácidos). Los marcadores de inflamación (citocinas, proteína C reactiva) están elevados tanto en DKA como en HHS.

La combinación de déficit de insulina e hiperglucemia disminuye las concentraciones de fructosa-2,6-fosfato en el hígado, lo que altera la actividad de la fosfofructocinasa y de la fructosa-1,6-bisfosfatasa. El exceso de glucagon disminuye la actividad de piruvatocinasa, mientras que el déficit de insulina aumenta la actividad de fosfoenolpiruvato carboxicinasa. Tales alteraciones hepáticas desplazan la manipulación del piruvato hacia la síntesis de glucosa y lo apartan de la glucólisis. Las concentraciones aumentadas de glucagon y catecolaminas en caso de concentraciones bajas de insulina promueven la glucogenólisis. La deficiencia de insulina reduce también las concentraciones del transportador de glucosa GLUT4, lo que trastorna la captación de glucosa por el músculo esquelético y el tejido graso y reduce el metabolismo intracelular de este azúcar.

La cetosis es el resultado de un incremento notable de los ácidos grasos libres procedentes de los adipocitos, con el resultado de un desplazamiento hacia la síntesis hepática de los cuerpos cetónicos. El descenso de los valores de insulina, combinado con elevaciones de catecolaminas y hormona del crecimiento, aumenta la lipólisis y la liberación de ácidos grasos libres. Normalmente, estos ácidos grasos libres son biotransformados en triglicéridos y VLDL en el hígado, pero en la DKA la hiperglucagonemia altera el metabolismo hepático favoreciendo la formación de cuerpos cetónicos, a través de la activación de la enzima carnitina palmitoiltransferasa I. Esta enzima es crucial para la regulación del transporte de ácidos grasos al interior de las mitocondrias, donde ocurre la oxidación beta y la biotransformación en cuerpos cetónicos. En el pH fisiológico, los cuerpos cetónicos existen en forma de cetoácidos, que son neutralizados por bicarbonato. Al agotarse los depósitos de bicarbonato sobreviene la acidosis metabólica. A ella contribuye también el aumento de la producción de ácido láctico. El incremento de los ácidos grasos libres aumenta la producción hepática de triglicéridos y VLDL. La eliminación de estas últimas también se encuentra disminuida por la menor actividad de la lipasa de lipoproteína sensible a insulina en el músculo y en el tejido adiposo. La intensidad de la hipertrigliceridemia puede ser suficiente para provocar pancreatitis.

El desencadenante de la DKA es el aumento de las necesidades de insulina, como sucede en caso de enfermedades concomitantes (cuadro 418-7). La falla para aumentar el tratamiento con insulina con frecuencia agrava el problema. La omisión completa o la administración inadecuada de insulina por el paciente o el personal sanitario (en un diabético de tipo 1 hospitalizado) pueden desencadenar DKA. Los pacientes que emplean dispositivos de infusión de insulina con insulina de acción corta tienen más potencial de DKA, porque incluso una breve interrupción del suministro de insulina (p. ej., a causa de una avería mecánica) provoca rápidamente un déficit de insulina.

Anomalías de laboratorio y diagnóstico Es fundamental diagnosticar a tiempo la DKA, lo que permite iniciar el tratamiento con rapidez. La DKA se caracteriza por hiperglucemia, cetosis y acidosis metabólica (con aumento del desequilibrio aniónico) además de algunas otras alteraciones metabólicas secundarias (cuadro 418-6). En ocasiones está elevada sólo en grado mínimo la glucosa sérica. Es frecuente que el bicarbonato sérico sea <10 mmol/L, y el pH arterial oscile entre 6.8 y 7.3, dependiendo de la gravedad de la acidosis. A pesar del déficit de potasio corporal total es frecuente que en el momento de la presentación el potasio sérico esté ligeramente elevado, como consecuencia de la acidosis. También están disminuidas las reservas totales de sodio, cloruro, fósforo y magnesio, pero su valor sérico no lo refleja con precisión debido a la hipovolemia y la hiperglucemia. La disminución del volumen intravascular se refleja en un ascenso del nitrógeno ureico sanguíneo (BUN, *blood urea nitrogen*) y de la creatinina sérica. Las determinaciones de creatinina sérica pueden estar falsamente elevadas por una interferencia provocada por el acetoacetato. También se encuentran a menudo leucocitosis, hipertrigliceridemia e hiperlipoproteinemia. La hiperamilasemia puede sugerir diagnóstico de pancreatitis, sobre todo si se acompaña de dolor abdominal. No obstante, en la DKA la amilasa suele ser de origen salival y no es diagnóstica de pancreatitis. Si se sospecha pancreatitis debe realizarse determinación de la lipasa sérica.

Las concentraciones de sodio sérico están disminuidas como consecuencia de la hiperglucemia [el sodio sérico reduce 1.6 mmol/L (1.6 meq) por cada 5.6 mmol/L (100 mg/100 mL) de ascenso de la glucosa sérica]. Las concentraciones normales de sodio en caso de DKA indican déficit de agua más profundo. En unidades "convencionales", la osmolalidad sérica calculada [2 × (sodio sérico + potasio sérico) + glucosa plasmática (mg/100 mL)/18 + BUN/2.8] está ligera a moderadamente elevada, aunque en un grado menor que en caso de HHS (véase más adelante en este capítulo).

En la DKA, el cuerpo cetónico hidroxibutirato β se sintetiza tres veces más rápido que el acetoacetato; sin embargo, es éste el que se detecta de manera preferencial con un reactivo de uso frecuente en la detección de cetosis (nitroprusiato). Existen concentraciones importantes de cetonas séricas (por lo común positivas a una dilución de 1:8 o más). A menudo se utiliza una pastilla o barra de nitroprusiato para detectar cetonas en orina; ciertos fármacos, como captoprilo o penicilamina, pueden provocar reacciones falsamente positivas. Los valores séricos o plasmáticos de hidroxibutirato β son los preferidos porque reflejan con más precisión el verdadero valor corporal de cetonas.

El espectro de alteraciones metabólicas de la DKA comienza con acidosis ligera, en la cual una hiperglucemia moderada evoluciona hacia parámetros de mayor gravedad. No necesariamente existe correlación estrecha entre el grado de acidosis y la hiperglucemia, porque diversos factores influyen en el nivel de hiperglucemia (ingestión oral, glucosuria). La cetonemia es un dato consistente en la DKA, y la diferencia de la hiperglucemia simple. El diagnóstico diferencial de la cetoacidosis diabética incluye cetoacidosis por inanición, cetoacidosis alcohólica (bicarbonato >15 meq/L) y otras acidosis con aumento del desequilibrio aniónico (cap. 66).

CUADRO 418-7 Manifestaciones de la cetoacidosis diabética

Síntomas	Datos exploratorios
Naúseas y vómito	Taquicardia
Sed y poliuria	Deshidratación e hipotensión
Dolor abdominal	Taquipnea, respiración de Kussmaul y dificultad respiratoria
Disnea	Sensibilidad abdominal a la palpación (puede simular pancreatitis aguda o abdomen agudo quirúrgico)
Sucesos desencadenantes	Letargo, embotamiento, edema cerebral, posiblemente coma
Administración inadecuada de insulina	
Infección (neumonía, UTI, gastroenteritis, septicemia)	
Infarto (cerebral, coronario, mesentérico, periférico)	
Drogas (cocaína)	
Embarazo	

Abreviatura: UTI, infección de vías urinarias.

TRATAMIENTO CETOACIDOSIS DIABÉTICA

En el **cuadro 418-8** se muestra el tratamiento de la DKA. Una vez instaurados la reposición de líquidos por vía IV y el tratamiento con insulina, se debe buscar y tratar en forma enérgica el agente o suceso que desencadenó el episodio de DKA. Si el paciente está vomitando o su nivel de conciencia está alterado, es necesario introducir una sonda nasogástrica para evitar la aspiración de contenido gástrico. Para el éxito del tratamiento de la DKA es crucial vigilar de cerca al paciente y revalorarlo con frecuencia, a fin de asegurarse de la mejoría del paciente y de las alteraciones metabólicas. Se deben registrar en una gráfica las variaciones cronológicas de las constantes vitales, los ingresos y egresos de líquidos y los parámetros analíticos en función de la insulina administrada.

Después del bolo inicial de solución salina normal se realiza la reposición del déficit de sodio y de agua libre durante las 24 h siguientes (con frecuencia el déficit es de 3 a 5 L). Una vez lograda la estabilidad hemodinámica y una diuresis adecuada, se cambia el líquido intravenoso a solución salina a 0.45% dependiendo del déficit de volumen calculado. Este cambio ayuda a reducir la tendencia a la hipercloremia de las fases posteriores de la DKA. Como alternativa, el uso inicial de solución intravenosa de Ringer con lactato puede reducir la hipercloremia que se observa a menudo con la solución salina normal.

Se administra de inmediato un bolo intravenoso (0.1 unidades/kg) de insulina de acción corta (cuadro 418-8), y el tratamiento subsecuente debe proporcionar concentraciones continuas y suficientes de insulina circulante. Se prefiere la administración intravenosa (0.1 unidades/kg de insulina regular/h) porque garantiza una distribución rápida y permite el ajuste de la tasa de infusión conforme el paciente responde al tratamiento. En los episodios leves de DKA se pueden utilizar en plano subcutáneo los análogos de insulina de acción corta. Debe proseguirse con la insulina por vía IV hasta que se resuelva la acidosis y se estabilice al paciente desde el punto de vista metabólico. Al irse resolviendo la acidosis y la resistencia a la insulina asociadas con la DKA, podrá reducirse la velocidad de la administración intravenosa de insulina (a un ritmo de 0.05 a 0.1 unidades/kg/h). En cuanto el paciente vuelve a tomar alimentos por vía oral se debe administrar insulina de acción prolongada junto con la insulina de acción corta SC (subcutánea), porque esto facilita la transición a un régimen de insulina ambulatoria y acorta la estancia hospitalaria. Es fundamental continuar el goteo continuo de insulina hasta lograr valores adecuados por vía SC. Incluso breves periodos de administración inadecuada de la hormona en esta fase de transición pueden ocasionar la recidiva de la cetoacidosis diabética.

La hiperglucemia suele mejorar a un ritmo de 4.2 a 5.6 mmol/L (75 a 100 mg/100 mL) por hora como resultado de la eliminación de glucosa mediada por insulina, disminución de la liberación hepática de glucosa y rehidratación. Esta última disminuye las catecolaminas, aumenta la pérdida de glucosa por la orina y expande el volumen intravascular. La reducción de la glucosa plasmática en la primera o las primeras 2 h puede ser más rápida, y está relacionada, fundamentalmente, con la expansión de volumen. Cuando la glucosa plasmática alcanza 13.9 mmol/L (250 mg/100 mL) se debe añadir glucosa al goteo de solución salina a 0.45% para mantener la glucosa plasmática en el orden de 8.3 a 13.9 mmol/L (150 a 250 mg/100 mL), y se debe mantener la infusión de insulina. La cetoacidosis empieza a resolverse porque la insulina reduce la lipólisis, aumenta la utilización periférica de las cetonas por el cuerpo, suprime la formación hepática de cuerpos cetónicos y promueve la regeneración de bicarbonato. Sin embargo, la acidosis y la cetosis se resuelven más lentamente que la hiperglucemia. A medida que mejora la cetoacidosis, el hidroxibutirato β se biotransforma en acetoacetato. Puede parecer que aumentan las concentraciones de cuerpos cetónicos con los métodos de laboratorio basados en la reacción del nitroprusiato, que sólo detectan los valores de acetoacetato y acetona. La mejoría de la acidosis y del desequilibrio aniónico como resultado de la regeneración de bicarbonato y del descenso de los cuerpos cetónicos se refleja en el valor de bicarbonato sérico y del pH arterial. Dependiendo del ascenso del cloruro sérico se normaliza el desequilibrio aniónico (pero no el bicarbonato). A menudo sobreviene acidosis hiperclorémica [bicarbonato sérico de 15 a 18 mmol/L (15 a 18 meq/L)] después del tratamiento con buenos resultados, y se resuelve de manera gradual conforme los riñones regeneran el bicarbonato y excretan cloruro.

Las reservas de potasio se agotan en caso de DKA [el déficit calculado es de 3 a 5 mmol/kg (3 a 5 meq/kg)]. Durante el tratamiento con insulina y líquidos, diversos factores contribuyen al desarrollo de hipopotasemia. Entre ellos están el transporte de potasio al interior de las células mediado por insulina, la resolución de la acidosis (que también promueve la entrada de potasio al interior de las células) y la pérdida de sales potásicas de ácidos orgánicos por la orina. Así, la reposición de potasio debe iniciar en cuanto se demuestre diuresis adecuada y potasio sérico normal. Si las concentraciones séricas de potasio están elevadas, la reposición de éste debe aplazarse hasta que se normalice. Es razonable incluir 20 a 40 meq de potasio en cada litro de líquido intravenoso, pero pueden ser necesarios más complementos. Para reducir la cantidad de cloruro administrado se puede emplear fosfato o acetato potásicos en lugar de cloruro potásico. El objetivo es mantener el potasio sérico >3.5 mmol/L (3.5 meq/L).

A pesar del déficit de bicarbonato, no suele ser necesario restituir este ion. De hecho, se ha planteado que la administración de bicarbonato y la corrección de la acidosis con rapidez pueden afectar la función cardiaca, reducir la oxigenación hística y propiciar hipopotasemia. Los resultados de la mayor parte de los estudios no se inclinan a favor de la restitución sistemática de bicarbonato, y en un estudio en niños se encontró que la administración de bicarbonato se asocia con aumento del riesgo de edema cerebral. Sin embargo, en presencia de acidosis grave (pH arterial <7.0), la ADA recomienda administrar bicarbonato [50 mmol/L (meq/L) en la forma de bicarbonato sódico en 200 mL de agua estéril con 10 meq/L de KCl/h durante 2 h, hasta que el pH sea >7.0]. La hipofosfatemia puede ser consecuencia del mayor consumo de glucosa, pero investigaciones clínicas con asignación al azar no han mostrado que la reposición de fosfato sea beneficiosa en casos de DKA. Si el fosfato sérico es <0.32 mmol/L (1.0 mg/100 mL) se debe considerar la administración de suplementos de fosfato y vigilar el calcio sérico. En el transcurso de la cetoacidosis es posible que se presente hipomagnesemia, que también puede requerir suplementos.

CUADRO 418-8 Tratamiento de la cetoacidosis diabética

1. Confirmar el diagnóstico (glucosa plasmática elevada, cetonas séricas positivas, acidosis metabólica)
2. Ingreso en el hospital; puede ser necesario el internamiento en la unidad de cuidados intensivos para la vigilancia frecuente o si el pH es <7.00 o el paciente ha perdido el estado de alerta
3. Valorar:
   Electrolitos séricos (K^+, Na^+, Mg^{2+}, Cl^-, bicarbonato, fosfato)
   Estado acidobásico (pH, HCO_3^-, P_{CO_2}, hidroxibutirato β)
   Función renal (creatinina, excreción urinaria)
4. Remplazar líquidos: 2 a 3 L de solución salina a 0.9% durante las primeras 1 a 3 h (10 a 20 mL/kg/h); de manera subsecuente, solución salina a 0.45% a la dosis de 250 a 500 mL/h; cambiar a solución glucosada a 5% con solución salina a 0.45% a la dosis de 150 a 250 mL/h cuando la glucosa plasmática llegue a 250 mg/100 mL (13.9 mmol/L)
5. Administrar insulina de acción corta: IV (0.1 unidades/kg) y acto seguido 0.1 unidades/kg/h en solución IV continua; aumentar dos a tres veces la dosis si no hay reacción en un plazo de 2 a 4 h. Si la concentración sérica inicial de potasio es <3.3 mmol/L (3.3 meq/L), no administrar insulina hasta que la concentración de potasio se haya corregido
6. Valorar al paciente: investigar qué precipitó la crisis (no cumplió con el tratamiento, infección, traumatismo, infarto, consumo de cocaína). Inicia la investigación apropiada del suceso precipitante (cultivos, CXR, ECG)
7. Cuantificar la glucosa capilar cada 1 a 2 h; cuantificar los electrolitos (en particular K^+, bicarbonato, fosfato) y el desequilibrio aniónico cada 4 h las primeras 24 h
8. Vigilar la presión arterial, pulso, respiraciones, estado mental e ingreso y egreso de líquidos cada 1 a 4 h
9. Remplazar K^+: 10 meq/h cuando el K^+ plasmático sea <5.0 a 5.2 meq/L (o de 20 a 30 meq/L de líquidos de infusión), se normalicen el ECG, la excreción de orina y la creatinina urinaria; administrar 40 a 80 meq/h cuando el K^+ plasmático sea <3.5 meq/L o si se administra bicarbonato. Si el potasio sérico inicial es >5.2 mmol/L (5.2 meq/L), no complementar el K^+, hasta que se corrija el potasio
10. Ver el texto para la suplementación de bicarbonato y fosfato
11. Continuar con todo lo anterior hasta que el paciente se estabilice, se obtenga la glucemia deseada 8.3 a 13.9 mmol/L (150 a 250 mg/100 mL) y se haya resuelto la acidosis. La posología de la insulina puede disminuirse hasta 0.05 a 0.1 U/kg/h
12. Administrar insulina de acción prolongada tan pronto como el paciente vuelva a comer. Permitir la superposición entre la venoclisis de solución de insulina y la inyección subcutánea de ésta

Abreviaturas: CXR, radiografía de tórax (*chest x-ray*); ECG, electrocardiograma.

Fuente: Adaptado de M Sperling, en *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*, American Diabetes Association, Alexandria, VA, 1998; y AE Kitabchi *et al.*: Diabetes Care 32:1335, 2009.

Con tratamiento adecuado, la mortalidad de la DKA es baja (<1%) y está más relacionada con el suceso subyacente o desencadenante, como infección o infarto de miocardio. En ocasiones la DKA se complica con trombosis venosa, hemorragia de tubo digestivo y síndrome apneico del adulto. La principal complicación no metabólica de la DKA es el edema cerebral, que ocurre más a menudo en niños a medida que se resuelve la DKA. No están bien establecidos la etiología y el tratamiento óptimo del edema cerebral, pero se debe evitar la reposición excesiva de agua libre.

Tras el éxito del tratamiento de la DKA, el médico y el paciente deben revisar la secuencia de sucesos que condujeron a ella para evitar recidivas futuras. La educación del paciente sobre los síntomas de la DKA, sus factores desencadenantes y el tratamiento de la diabetes durante las enfermedades concomitantes tiene gran importancia. En las enfermedades, o cuando existen dificultades de consumo oral, los pacientes deben: 1) medir a menudo la glucemia capilar; 2) cuantificar las cetonas en orina cuando la glucosa sérica es >16.5 mmol/L (300 mg/100 mL); 3) ingerir líquidos para mantener la hidratación; 4) continuar o aumentar la insulina, y 5) pedir ayuda médica si ocurren deshidratación, vómito persistente o hiperglucemia incontrolada. Aplicando tales estrategias es posible detectar y tratar en forma adecuada una DKA temprana en el paciente ambulatorio.

ESTADO HIPEROSMOLAR HIPERGLUCÉMICO

Manifestaciones clínicas El paciente prototípico en estado hiperosmolar hiperglucémico (HHS) es un anciano con DM tipo 2 con antecedentes de varias semanas de duración con poliuria, pérdida de peso y disminución del consumo oral que culminan en confusión mental, letargo o coma. Los datos de la exploración física reflejan deshidratación grave e hiperosmolalidad así como hipotensión, taquicardia y trastorno del estado mental. Es notable la ausencia de síntomas como náusea, vómito, dolor abdominal y la respiración de Kussmaul característica de la DKA. Con frecuencia el HHS es precipitado por una enfermedad concurrente grave, como infarto del miocardio o apoplejía. Otros factores precipitantes frecuentes son septicemia, neumonía y otras infecciones, y se debe investigar su presencia. Asimismo pueden contribuir al desarrollo de este trastorno padecimientos debilitantes (apoplejía previa o demencia) o situaciones sociales que obstaculizan el consumo de agua.

Fisiopatología El déficit relativo de insulina y el aporte insuficiente de líquidos son las causas que subyacen al HHS. El déficit de insulina aumenta la producción hepática de glucosa (a través de la glucogenólisis y gluconeogénesis) y altera la utilización de glucosa en el músculo esquelético (véase antes DKA). La hiperglucemia induce una diuresis osmótica que provoca disminución del volumen intravascular, que se exacerba aún más por el aporte insuficiente de líquidos. No se comprende por completo la ausencia de cetosis en el HHS. Es posible que el déficit insulínico sea sólo relativo y menos grave que en el caso de la DKA. En algunos estudios se han encontrado concentraciones más bajas de hormonas contrarreguladoras y de ácidos grasos libres en el HHS que en la DKA. También es posible que el hígado sea menos capaz de sintetizar cuerpos cetónicos o que el cociente insulina/glucagon no favorezca la cetogénesis.

Anomalías de laboratorio y diagnóstico En el cuadro 418-6 se resumen las características de laboratorio del HHS. Las más destacadas son la hiperglucemia marcada [la glucosa plasmática puede ser >55.5 mmol/L (1 000 mg/100 mL)], la hiperosmolalidad (>350 mosm/L) y la hiperazoemia prerrenal. El sodio sérico cuantificado puede ser normal o ligeramente bajo a pesar de la notable hiperglucemia. El sodio sérico corregido suele estar aumentado [se añade 1.6 meq al sodio cuantificado por cada 5.6 mmol/L (100 mg/100 mL) de incremento en la glucosa sérica]. A diferencia de lo que sucede en la DKA, no suele haber acidosis ni cetonemia, o éstas son leves. Puede haber una discreta acidosis con desequilibrio aniónico secundario al aumento del ácido láctico. Si existe cetonuria moderada se debe a la inanición.

TRATAMIENTO ESTADO HIPEROSMOLAR HIPERGLUCÉMICO

La disminución de volumen y la hiperglucemia son características destacadas tanto en el HHS como en la DKA. En consecuencia, en el tratamiento de ambos procesos existen varios elementos compartidos (cuadro 418-8). En ambos es crucial la vigilancia cuidadosa del estado de hidratación, valores de laboratorio y velocidad del goteo intravenoso de insulina. Es necesario buscar y tratar en forma enérgica problemas de base o desencadenantes. En caso de HHS, las pérdidas de líquidos y la deshidratación son más intensas que en caso de DKA, a causa de la duración más prolongada de la enfermedad. El paciente con HHS suele ser de mayor edad y es más probable que presente un estado mental alterado, y por tanto es más propenso a sufrir un suceso potencialmente letal con los procesos comórbidos asociados. Incluso con tratamiento adecuado, la mortalidad del HHS es sustancialmente más elevada que la de la DKA (hasta 15% en algunas series clínicas).

Al principio, la reposición de volumen debe estabilizar el estado hemodinámico del paciente (1 a 3 L de solución salina normal a 0.9% en el transcurso de las primeras 2 a 3 h). Como el déficit de líquidos del HHS se ha acumulado a lo largo de un periodo de días a semanas, la rapidez de la corrección del estado hiperosmolar debe equilibrar la necesidad de reponer agua libre y el riesgo de que una corrección excesivamente rápida empeore el estado neurológico. Si el sodio sérico es mayor de 150 mmol/L (150 meq/L) se debe emplear solución salina a 0.45%. Una vez lograda la estabilidad hemodinámica, la administración de líquidos intravenosos se orienta a compensar el déficit de agua libre empleando líquidos hipotónicos (inicialmente solución salina a 0.45% y después dextrosa a 5% en agua [D_5W, *5% dextrose in water*]). El déficit de agua libre calculado (que en promedio es de 9 a 10 L) debe corregirse por uno a dos días (velocidades de infusión de soluciones hipotónicas de 200 a 300 mL/h). Suele ser necesario reponer potasio, guiándose por determinaciones séricas repetidas. En aquellos pacientes que toman diuréticos el déficit de potasio puede ser bastante grande e ir acompañado de déficit de magnesio. En el transcurso del tratamiento es posible la hipomagnesemia, que puede mejorar con el uso de KPO_4 y la instauración de medidas de nutrición.

Como en la DKA, la rehidratación y la expansión de volumen disminuyen inicialmente la glucosa plasmática, pero también se necesita insulina. Un régimen razonable de HHS inicia con la administración endovenosa rápida de insulina (en bolo) de 0.1 unidades/kg seguidas por goteo endovenoso, con un ritmo constante de 0.1 unidades/kg/h. Si no hay disminución de la hiperglucemia se aumenta al doble la velocidad de goteo de la solución con insulina. Al igual que ocurre en DKA, se agrega glucosa a la solución IV si la glucemia disminuye a 13.9 mmol/L (250 mg/100 mL) y se reduce la velocidad de goteo de la insulina a 0.05 a 0.1 unidades/kg/h. La infusión de insulina se continúa hasta que el paciente reinicia la dieta y puede recibir un régimen de insulina subcutánea. El paciente debe ser dado de alta con tratamiento insulínico, aunque en algunos casos se puede intentar más tarde la administración de antidiabéticos orales.

TRATAMIENTO DE LA DIABETES EN UN PACIENTE HOSPITALIZADO

Todas las subespecialidades médicas y quirúrgicas participan en la atención de los pacientes hospitalizados con diabetes. La hiperglucemia en un paciente con o sin diagnóstico conocido de diabetes parece un factor predictivo de mal pronóstico en pacientes hospitalizados. La anestesia general, cirugía, infección o enfermedad concurrente eleva las concentraciones de hormonas contrarreguladoras (cortisol, hormona del crecimiento, catecolaminas y glucagon) y citocinas que generan resistencia transitoria a la insulina e hiperglucemia. Estos factores aumentan los requerimientos de insulina porque incrementan la producción de glucosa y afectan la utilización de la misma, lo que agrava el control de la glucemia. La enfermedad concurrente o la intervención quirúrgica pueden hacer que la absorción de insulina sea variable y también impiden que el paciente diabético coma de manera normal, lo que puede ocasionar hipoglucemia. El control de la glucemia debe valorarse mediante HbA_{1c} al momento del ingreso, así como los electrolitos, función renal y estado del volumen intravascular. Por la elevada prevalencia de CVD en personas diabéticas (en particular con DM tipo 2), se requiere una evaluación cardiovascular preoperatoria **(cap. 419)**.

Los objetivos del control de la diabetes durante la hospitalización son una glucemia cercana a la normal, prevención de hipoglucemia y regreso al régimen terapéutico ambulatorio de la diabetes. Desde el ingreso al hospital debe iniciarse la vigilancia frecuente de la glucemia, al igual que la planeación para el control de la diabetes después del egreso. El control de la glucemia parece mejorar los resultados clínicos en diversas situaciones, pero no se han definido por completo los objetivos óptimos de la glucemia para el paciente hospitalizado. En varios estudios transversales de pacientes con diabetes, un mayor grado de hiperglucemia se relacionó con peores

resultados cardiacos, neurológicos e infecciosos. En algunos estudios, los pacientes sin diabetes preexistente, pero con aumentos modestos de la glucemia durante la hospitalización, parecen beneficiarse con el logro de una glucemia casi normal mediante insulina. Sin embargo, un extenso estudio clínico aleatorizado (NICE-SUGAR, *Normoglycemia in Intensive Care Evaluation Survival Using Glucose Algorithm Regulation*) en pacientes de la ICU (la mayoría de los cuales se mantenía con ventilación mecánica) encontró una mayor tasa de mortalidad y mayor número de episodios de hipoglucemia grave con el control muy estricto de la glucemia (glucemia deseada 4.5 a 6 mmol/L, 81 a 108 mg/100 mL) en comparación con individuos con un objetivo más moderado para el control glucémico (glucosa sanguínea media 8 mmol/L o 144 mg/100 mL). En la actualidad, la mayoría de los datos sugiere que el control muy estricto de la glucemia en pacientes con enfermedades agudas parece agravar los resultados y aumenta la frecuencia de hipoglucemia. La ADA sugiere los siguientes objetivos glucémicos para pacientes hospitalizados: 1) en pacientes graves: glucosa de 7.8 a 10.0 mmol/L o 140 a 180 mg/100 mL; 2) en pacientes no graves, glucemia preprandial <7.8 mmol/L (140 mg/100 mL) y glucemia en otros momentos <10 mmol/L (180 mg/100 mL).

Los aspectos cruciales para la atención óptima de la diabetes en el hospital incluyen los siguientes. 1) Se necesita una estrategia del sistema hospitalario para tratar la hiperglucemia y evitar la hipoglucemia. Cada vez son más frecuentes los equipos intrahospitalarios para tratamiento de la diabetes consistentes en personal de enfermería y médicos. 2) Los planes terapéuticos para la diabetes deben enfocarse en la transición de la ICU y la transición de la atención intrahospitalaria a la ambulatoria. 3) Es necesario un ajuste del régimen terapéutico para el egreso de pacientes cuya diabetes estaba mal controlada al momento del ingreso (según la HbA_{1c}).

El médico que atiende al paciente con diabetes en el periodo perioperatorio, durante episodios de infección o enfermedades físicas graves, o que sólo cuando el paciente ayuna para algún procedimiento diagnóstico, debe vigilar de cerca la glucosa plasmática, ajustar el régimen terapéutico para la diabetes y suministrar una infusión de glucosa en caso necesario. La hipoglucemia es frecuente en pacientes hospitalizados y muchos de estos episodios son evitables. Los sistemas hospitalarios deben tener un protocolo terapéutico para la diabetes a fin de evitar la hipoglucemia intrahospitalaria. Las medidas para reducir o prevenir la hipoglucemia incluyen vigilancia frecuente de la glucosa y anticipación de las posibles modificaciones en la administración de insulina y glucosa debidas a los cambios en la situación clínica o el tratamiento (p. ej., reducción gradual de glucocorticoides) o interrupción de las infusiones enterales o parenterales, o de la ingestión oral.

Según la gravedad de la enfermedad del paciente y de la institución hospitalaria, el médico puede usar una infusión de insulina o insulina SC. Las infusiones de insulina son preferibles en la ICU o en situaciones de inestabilidad clínica. La absorción de la insulina SC puede ser variable en tales situaciones. Las infusiones de insulina también controlan bien la glucosa plasmática en el periodo perioperatorio y cuando el paciente es incapaz de ingerir cualquier cosa. Para la infusión IV se utiliza insulina regular en lugar de análogos de la insulina porque es menos costosa y su efectividad es la misma. El médico debe considerar con cuidado la situación clínica en la que se usará la infusión de insulina, incluso si se dispone del personal auxiliar adecuado para vigilar la glucemia con frecuencia y si pueden ajustar el ritmo de la infusión de insulina para mantener la glucosa plasmática en el intervalo óptimo. Los algoritmos para infusión de insulina deben integrar la sensibilidad a la insulina del paciente, vigilancia frecuente de la glucosa sanguínea y la tendencia de los cambios en la glucemia para determinar el ritmo de infusión de insulina. Se recomiendan algoritmos para infusión de insulina desarrollados en conjunto e implementados por el personal de enfermería y los médicos. Debido a la semivida corta de la insulina regular IV, es necesario administrar insulina de acción prolongada antes de suspender la infusión de insulina (2 a 4 h antes de suspenderla) para evitar un periodo con deficiencia de insulina.

En pacientes que no están graves o no están en la ICU, se administra insulina de acción prolongada basal o "programada" por vía SC, complementada con dosis prandial o "correctiva" de insulina de acción corta (se prefieren los análogos de insulina). El uso de insulina de acción corta sola en una "escala deslizante", en la que no se aplica insulina a menos que la glucemia esté elevada, es inadecuada para el control intrahospitalario de la glucosa y no debe usarse. La dosis preprandial de insulina de acción corta incluye la cobertura para el consumo de alimentos (con base en la ingestión anticipada de carbohidratos) más la insulina correctiva o complementaria basada en la sensibilidad a la insulina del paciente y la glucemia. Por ejemplo, si el paciente es delgado (y probablemente sensible a la insulina), un complemento correctivo de insulina podría ser una unidad por cada 2.7 mmol/L (50 mg/100 mL) por arriba de la glucemia deseada. Si el paciente es obeso y resistente a la insulina, la insulina complementaria debe ser de 2 unidades por cada 2.7 mmol/L (50 mg/100 mL) sobre la glucemia deseada. Es crucial individualizar el régimen y ajustar con frecuencia la dosis de insulina basal o "programada" según la insulina correctiva necesaria. Un plan dietético para diabetes con carbohidratos consistentes para los pacientes hospitalizados proporciona una cantidad predecible de carbohidratos para cada comida particular del día (pero no siempre la misma cantidad en el desayuno, comida y cena). La dieta del hospital debe estar planeada por un nutriólogo; ya no se usan términos como *dieta de la ADA* o *dieta baja en azúcar.*

Las personas con DM tipo 1 programadas para anestesia general y cirugía, o que se encuentran graves deben recibir insulina continua, ya sea mediante infusión IV de insulina o por administración SC de una dosis reducida de insulina de acción prolongada. La insulina de acción corta sola es insuficiente. No son infrecuentes la prolongación de un procedimiento quirúrgico o el retraso en la sala de recuperación y pueden generar periodos con deficiencia de insulina que conducen a la DKA. La infusión de insulina es el método preferido para controlar a los pacientes con DM tipo 1 en el periodo perioperatorio o en presencia de una enfermedad concurrente grave (0.5-1 unidades/h de insulina regular). Si el procedimiento diagnóstico o quirúrgico es breve y se realiza con anestesia local o regional, puede bastar con una dosis baja de insulina SC de acción prolongada (reducción de 30 a 50%, con omisión o reducción de la insulina de acción corta). Esta estrategia facilita el regreso a la insulina de acción prolongada después del procedimiento. Puede infundirse glucosa para prevenir la hipoglucemia. La glucosa sanguínea debe vigilarse con frecuencia durante la enfermedad o en el periodo perioperatorio.

Los individuos con DM tipo 2 pueden tratarse con infusión de insulina o insulina SC de acción prolongada (reducción de 25 a 50%, según la situación clínica) más insulina preprandial de acción corta. Los hipoglucemiantes orales deben suspenderse al momento del ingreso y no son útiles para regular la glucemia en situaciones en las que los requerimientos de insulina y la ingestión de glucosa varían con rapidez. Además, estos fármacos orales pueden ser peligrosos si el paciente ayuna (p. ej., hipoglucemia con las sulfonilureas). La metformina debe suspenderse cuando se planea administrar medios de contraste radiográfico o en presencia de CHF inestable, acidosis o declive de la función renal.

CONSIDERACIONES ESPECIALES EN LA DIABETES MELLITUS

NUTRICIÓN PARENTERAL TOTAL

(Véase también el cap. 98e) La nutrición parenteral total (TPN, *total parenteral nutrition*) aumenta mucho las necesidades de insulina. Además, las personas sin diagnóstico previo de DM pueden desarrollar hiperglucemia durante la TPN y requieren tratamiento con insulina. La infusión de insulina IV es el tratamiento preferido para la hiperglucemia, y la titulación rápida hasta la dosis necesaria de insulina es más eficiente si se usa una infusión separada con insulina. Después de calcular la dosis total de insulina, ésta puede agregarse de manera directa a la solución de TPN o, de preferencia, administrarse en una infusión separada o por vía subcutánea. A menudo, los pacientes que reciben TPN o nutrición enteral reciben la carga calórica de manera continua, sin "horas de comida"; los regímenes de insulina SC deben ajustarse en consecuencia.

GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides aumentan la resistencia a la insulina, reducen la utilización de la glucosa, aumentan la producción hepática de glucosa y afectan la secreción de insulina. Estos cambios agravan el control glucémico en pacientes con DM y pueden desencadenar la diabetes en otras personas ("diabetes por esteroides"). Los efectos de los glucocorticoides en la homeostasis de la glucosa se relacionan con la dosis, casi siempre son reversibles y son más pronunciados en el periodo posprandial. Si la FPG es cercana al intervalo normal, los fármacos orales antidiabéticos (p. ej., sulfonilureas, metformina) pueden bastar para reducir la hiperglucemia. Si la FPG es >11.1 mmol/L (200 mg/100 mL), los medicamentos orales casi nunca son eficaces y se requiere insulina. Es probable que se necesite insulina de acción corta para complementar la de acción prolongada y controlar las excursiones posprandiales de la glucemia.

ASPECTOS REPRODUCTIVOS

La capacidad reproductiva de los varones y mujeres con DM parece normal. Es posible que los ciclos menstruales se relacionen con alteraciones

en el control de la glucemia en mujeres con DM. El embarazo se acompaña de intensa resistencia a la insulina; los mayores requerimientos de insulina a menudo desencadenan DM y conducen al diagnóstico de diabetes mellitus gestacional (GDM, *gestational diabetes mellitus*). La glucosa, que en concentraciones altas es teratógena para el feto en desarrollo, cruza con facilidad la placenta, pero la insulina no. Por tanto, la hiperglucemia de la circulación materna estimula la secreción de insulina en el feto. Los efectos anabólicos y de crecimiento de la insulina causan macrosomía. La GDM complica ~7% (intervalo 1-14%) de los embarazos. La incidencia de GDM aumenta mucho en ciertos grupos étnicos, como el afroamericano y el latino, consistente con un aumento similar en el riesgo de DM tipo 2. Las recomendaciones actuales incluyen vigilancia de la tolerancia a la glucosa entre las 24 y 28 semanas de embarazo en mujeres con riesgo alto de GDM (≥25 años; obesidad; antecedente familiar de DM; grupo étnico latino, nativo norteamericano, asiático, afroamericano o de las islas del Pacífico). El tratamiento para la GDM es similar al de personas con diabetes durante el embarazo e incluye MNT e insulina, si la hiperglucemia persiste. Los hipoglucemiantes orales no están aprobados para el uso en el embarazo, pero los estudios con metformina o gliburida mostraron eficacia y no encontraron efectos tóxicos. Sin embargo, muchos médicos utilizan insulina para tratar la GDM. Con las prácticas actuales, las tasas de morbilidad y mortalidad de la madre con GDM y el feto no difieren de las de la población no diabética. Las personas que desarrollan GDM tienen un riesgo mucho más alto de desarrollar DM tipo 2 en el futuro y deben someterse a detección periódica de DM. La mayoría de las pacientes con GDM recuperan la tolerancia normal a la glucosa después del parto, aunque algunas continúan con diabetes manifiesta o alteración de la tolerancia a la glucosa después del parto. Además, los hijos de mujeres con GDM parecen tener riesgo de obesidad e intolerancia a la glucosa, además de un riesgo mayor de diabetes en la adolescencia tardía.

El embarazo en personas con DM diagnosticada requiere una planeación meticulosa y cumplimiento de estrictos regímenes terapéuticos. El tratamiento intensivo de la diabetes y la normalización de la HbA_{1c} son esenciales para las pacientes con DM que planean un embarazo. El periodo más crucial de control glucémico es poco después de la fecundación. El riesgo de malformaciones fetales es cuatro a 10 veces mayor en personas con DM no controlada al momento de la concepción; el objetivo debe ser mantener la glucosa plasmática normal durante el periodo previo a la concepción y durante los periodos de desarrollo orgánico en el feto.

DIABETES MELLITUS LIPODISTRÓFICA

La lipodistrofia, o pérdida del tejido adiposo subcutáneo, puede ser generalizada en ciertos trastornos genéticos, como el leprechaunismo. La lipodistrofia generalizada se relaciona con resistencia grave a la insulina y a menudo se acompaña de acantosis nigricans y dislipidemia. La lipodistrofia localizada asociada con las inyecciones de insulina se ha reducido mucho con el uso de insulina humana.

Inhibidores de la proteasa y lipodistrofia Los inhibidores de la proteasa usados en el tratamiento de la infección por VIH (cap. 226) se asocian con acumulación centrípeta de grasa (visceral y en la región abdominal), acumulación de grasa en la región dorsocervical, pérdida de grasa en las extremidades, disminución de la sensibilidad a la insulina (aumento de la insulina en ayuno y menor tolerancia a la glucosa en la prueba de tolerancia a glucosa IV) y dislipidemia. Aunque muchos aspectos de la apariencia física de estos individuos son semejantes a los del síndrome de Cushing, la concentración alta de cortisol no explica la apariencia. Existe la posibilidad de que esto se relacione con la infección por VIH por algún mecanismo no definido, ya que algunos rasgos del síndrome se observaron antes de la introducción de los inhibidores de la proteasa. No hay un tratamiento establecido para la lipodistrofia relacionada con VIH.

419 Diabetes mellitus: complicaciones

Alvin C. Powers

Las complicaciones relacionadas con la diabetes afectan a numerosos sistemas e influyen de manera importante sobre la morbilidad y la mortalidad asociada con la enfermedad. De manera sorprendente, en Estados Unidos la diabetes es la causa principal de ceguera en adultos, de insuficiencia renal y de amputaciones no traumáticas de extremidades inferiores. Las complicaciones relacionadas con esta patología no aparecen hasta la segunda década de hiperglucemia. Debido a que la diabetes mellitus (DM) tipo 2 a menudo tiene un periodo asintomático de hiperglucemia antes de ser diagnosticada, muchos individuos afectados ya presentan complicaciones cuando se realiza el diagnóstico. Por fortuna es posible prevenir o retrasar la progresión de gran parte de dichas complicaciones mediante la detección temprana, un control glucémico agresivo y esfuerzos para minimizar el riesgo de complicaciones.

Las complicaciones de la diabetes se dividen en vasculares y no vasculares y son similares en los tipos 1 y 2 (cuadro 419-1). Las que involucran a los vasos sanguíneos se dividen en microvasculares (retinopatía, neuropatía y nefropatía) y macrovasculares (cardiopatía coronaria [CHD, *coronary heart disease*], arteriopatía periférica [PAD, *peripheral arterial disease*] y enfermedad vascular cerebral). Las complicaciones microvasculares son características de la DM, mientras que las macrovasculares pueden presentarse en otros padecimientos aunque ocurren con mayor frecuencia en personas diabéticas. Las complicaciones no vasculares incluyen gastroparesia, infecciones, alteraciones cutáneas y pérdida de la audición. Aún no está claro si la DM tipo 2 incrementa el riesgo de experimentar demencia o alteraciones de las funciones cognitivas.

CONTROL DE LA GLUCEMIA Y COMPLICACIONES

Las complicaciones microvasculares de la DM tipos 1 y 2 son resultado de hiperglucemia crónica (fig. 419-1). Las evidencias que implican a esta condición como agente causal en el desarrollo de complicaciones macrovasculares son menos concluyentes. Los eventos de CHD y la tasa de mortalidad son de dos a cuatro veces mayores en pacientes con DM tipo 2 y se correlacionan con las concentraciones de glucosa plasmática posprandial

CUADRO 419-1 Complicaciones relacionadas con la diabetes

Microvasculares
Enfermedades oculares
Retinopatía (no proliferativa/proliferativa)
Edema macular
Neuropatía
Sensorial y motora (mononeuropatía y polineuropatía)
Autónoma
Nefropatía (albuminuria y deterioro de la función renal)
Macrovasculares
Coronariopatía
Arteriopatía periférica
Enfermedad vascular cerebral
Otras
Gastrointestinales (gastroparesia y diarrea)
Genitourinarias (uropatía/disfunción sexual)
Dermatológicas
Infecciosas
Cataratas
Glaucoma
Síndrome de movilidad articular limitada[a]
Enfermedad periodontal
Pérdida de la audición
Otras condiciones comórbidas relacionadas con diabetes (donde la relación con hiperglucemia es incierta): depresión, apnea obstructiva del sueño, hígado graso, fracturas de la cadera, osteoporosis (en diabetes tipo 1), deterioro cognitivo o demencia y bajas concentraciones de testosterona en varones

[a] Engrosamiento cutáneo y disminución de la movilidad articular.

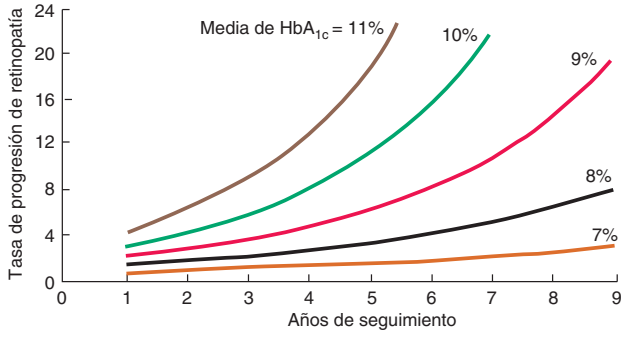


FIGURA 419-1. Relación entre el control glucémico y la duración de la diabetes y la retinopatía diabética. Gráfica que muestra la progresión de retinopatía en individuos incluidos en el *Diabetes Control and Complications Trial* en función de la longitud del periodo de seguimiento, con diferentes curvas para distintos niveles de hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}). *(Adaptado de The Diabetes Control and Complications Trial Research Group: Diabetes 44:968, 1995.)*

y en ayuno y de hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c}). Otros factores, como la dislipidemia y la hipertensión, también participan de manera importante en el desarrollo de complicaciones macrovasculares.

El *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) proporcionó evidencias definitivas de que la reducción de la hiperglucemia crónica es capaz de prevenir numerosas complicaciones de la DM tipo 1 (fig. 419-1). En este ensayo clínico de asignación aleatoria a gran escala participaron más de 1 400 individuos con DM tipo 1, quienes se sometieron a control intensivo o a manejo convencional de DM, y se evaluó de manera prospectiva el desarrollo de complicaciones relacionadas con la enfermedad durante una media de seguimiento de 6.5 años. Los individuos en el grupo de control intensivo de la diabetes recibieron diariamente múltiples administraciones de insulina (mediante inyección o bombeo) junto con extenso apoyo educativo, sicológico y médico. A los pacientes en el grupo de manejo convencional de la diabetes se les administraron inyecciones de insulina dos veces al día y se les realizó una evaluación clínica, educativa y nutricional cada tres meses. El objetivo en el primer grupo fue lograr un estado de glucemia normal, mientras que en el segundo grupo la meta fue prevenir los síntomas de la diabetes. Las personas del grupo de manejo intensivo de la diabetes lograron un nivel mucho menor de HbA_{1c} (7.3%) que los pacientes incluidos en el grupo de manejo convencional de la diabetes (9.1%). Después de que se publicaron los resultados del DCCT en 1993, se continuó la monitorización de los participantes en el estudio *Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications* (EDIC), el cual en fecha reciente completó 30 años de seguimiento (DCCT + EDIC). Al final de la fase del DCCT, a los participantes del estudio en ambos grupos de tratamiento, intensivo y convencional, se les ofreció terapia intensiva. No obstante, durante el seguimiento subsiguiente de más de 18 años, la separación inicial en el control de la glucemia desapareció en ambos grupos manteniendo una media de HbA_{1c} de ocho por ciento.

La fase del DCCT demostró que la mejoría del control de la glucemia redujo la incidencia de retinopatía tanto proliferativa como no proliferativa (disminución de 47%), microalbuminuria (reducción de 39%), nefropatía clínica (decremento de 54%) y neuropatía (reducción de 60%) y también lentificó la progresión de complicaciones tempranas de la diabetes. Durante la fase del DCCT, la ganancia de peso (4.6 kg) y la hipoglucemia grave (que requería de la ayuda de otra persona para ser tratada) fueron más comunes en el grupo de terapia intensiva. Las ventajas de un mejor control de la glucemia ocurrieron en todo el rango de los valores de concentración de HbA_{1c} (fig. 419-1), indicando los beneficios de dicha medida en cualquier nivel de HbA_{1c}. Los resultados del DCCT predijeron que los individuos en el grupo de control intensivo de la diabetes obtendrían 7.7 años adicionales de visión, 5.8 años más sin nefropatía en etapa terminal (ESRD, *end-stage renal disease*) y 5.6 años sin necesidad de amputaciones de extremidades inferiores. Si se combinaran todas la complicaciones de la DM, los individuos en el grupo de control intensivo de la diabetes vivirían 15.3 años más sin complicaciones neurológicas o microvasculares secundarias a la enfermedad, en comparación con personas tratadas de forma convencional. Esto se traduce en una expectativa de vida 5.1 años mayor para los pacientes incluidos en el grupo de control intensivo. Los datos del seguimiento de 30 años obtenidos de dicho grupo mostraron una disminución continua en la incidencia de retinopatía, nefropatía y enfermedades cardiovasculares. Por ejemplo, las personas incluidas en el grupo de terapia intensiva tuvieron una reducción de 42 a 57% en eventos cardiovasculares (infarto del miocardio [MI, *myocardial infarction*] no fatal, apoplejía o muerte por un acontecimiento cardiovascular) en una media de seguimiento de 17 años, aunque su control glucémico subsiguiente fue el mismo que el de los individuos incluidos en el grupo de manejo convencional desde los 6.5 hasta los 17 años. Durante la fase del EDIC, menos de 1% de la cohorte había quedado ciego, perdido una extremidad por amputación o requirió diálisis.

El *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) valoró la evolución de más de 5 000 individuos con DM tipo 2 durante más de 10 años. Este estudio utilizó múltiples regímenes de tratamiento y monitorizó los efectos del control intensivo de la glucemia y del tratamiento de factores de riesgo sobre el desarrollo de complicaciones de la diabetes. Individuos recién diagnosticados con DM tipo 2 se asignaron al azar a 1) manejo intensivo utilizando diversas combinaciones de insulina, una sulfonilurea o metformina o a 2) tratamiento convencional con modificación de la dieta y farmacoterapia, con el objetivo de prevenir los síntomas. Además, los individuos se asignaron al azar a diferentes regímenes antihipertensivos. Las personas en el grupo de tratamiento intensivo lograron una concentración de 7% de HbA_{1c} comparadas con 7.9% de $HbA1_c$ en el grupo de tratamiento convencional. El UKPDS demostró que la disminución de cada punto porcentual en el nivel de HbA_{1c} estaba asociada con una reducción de 35% en la incidencia de complicaciones microvasculares. De igual manera que en el DCCT, hubo una relación continua entre el control glucémico y el desarrollo de complicaciones. La mejoría en el control glucémico también disminuyó la tasa de eventos cardiovasculares en el periodo de seguimiento, que duró más de 10 años.

Uno de los principales hallazgos del UKPDS fue que el control estricto de la presión arterial redujo de manera significativa la aparición de complicaciones macrovasculares y microvasculares. De hecho, los beneficios de dicha medida terapéutica fueron mayores que los del control de la glucemia. La reducción de la presión arterial a cifras moderadas (144/82 mmHg) disminuyó el riesgo de muerte por DM, apoplejía, eventos microvasculares, retinopatía e insuficiencia cardiaca (reducciones de riesgo de entre 32 y 56 por ciento).

En un estudio pequeño que incluyó individuos japoneses esbeltos con DM tipo 2, asignados de manera aleatoria a recibir control glucémico intensivo o terapia estándar con insulina, también se observaron disminuciones similares en el riesgo de desarrollar retinopatía y nefropatía (estudio Kumamoto). Estos resultados demostraron la eficacia de un control de la glucemia más adecuado en individuos de diferente etnicidad y, quizá, con una etiología diferente de DM (p. ej., fenotípicamente distintos de las personas incluidas en el DCCT y el UKPDS). Los estudios *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) y *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation* (ADVANCE) también encontraron que un mejor control de la glucemia reduce la ocurrencia de complicaciones microvasculares.

Así, estos ensayos clínicos a gran escala sobre DM de los tipos 1 y 2 indican que la hiperglucemia crónica es un agente causal importante en la patogénesis de las complicaciones microvasculares de la enfermedad. En los estudios DCCT y UKPDS, la ocurrencia de eventos cardiovasculares disminuyó en un seguimiento de más de 10 años, a pesar de que no se mantuvo un control de la glucemia adecuado. Al impacto positivo de un periodo de glucemia mejorada que perdura en etapas posteriores de la enfermedad se le denomina *efecto de legado* o *memoria metabólica*.

Un resumen de las características importantes de las complicaciones relacionadas con la diabetes son: 1) la duración y el grado de hiperglucemia están correlacionados con las complicaciones, 2) el control intensivo de la glucemia es benéfico en todas las formas de DM, 3) el manejo de la presión arterial es crítico (en particular en la DM tipo 2), 4) la sobrevida en pacientes con DM tipo 1 está mejorando mientras las complicaciones relacionadas con dicha enfermedad disminuyen y 5) no todos los individuos con DM experimentan complicaciones. Otros factores que no están definidos por completo parecen modular el desarrollo de complicaciones. Por ejemplo, a pesar de padecer DM de larga evolución, algunos individuos nunca padecen nefropatía o retinopatía. El control de la glucemia de muchos de estos pacientes no se distingue del de aquellas personas que experimentan complicaciones microvasculares, lo cual sugiere que existe cierta susceptibilidad genética para condiciones particulares.

MECANISMOS DE LAS COMPLICACIONES

Aunque la hiperglucemia crónica es un factor etiológico importante de complicaciones de DM, aún se desconocen los mecanismos mediante los cuales provoca tal diversidad de disfunción celular y de órganos. Una nueva hipótesis sugiere que la hiperglucemia induce cambios epigenéticos (cap. 82) que influyen sobre la expresión génica en células afectadas, lo cual podría explicar, por ejemplo, el efecto de legado o la memoria metabólica antes mencionadas.

Cuatro teorías, que no se excluyen mutuamente, sobre la manera en la cual la hiperglucemia puede provocar complicaciones crónicas de DM incluyen los siguientes mecanismos. 1) El exceso de glucosa intracelular induce la formación de productos finales de glucosilación avanzada, los cuales se unen a un receptor de la superficie celular (mediante la glucosilación no enzimática de proteínas intracelulares y extracelulares) provocando entrecruzamiento de proteínas, aterosclerosis acelerada, disfunción glomerular y endotelial, así como alteraciones en la composición de la matriz extracelular. 2) La hiperglucemia incrementa el metabolismo de la glucosa a través de la vía del sorbitol relacionada a la enzima reductasa de aldosas. Sin embargo, las pruebas de esta teoría en humanos utilizando inhibidores de la reductasa de aldosas no han demostrado efectos benéficos. 3) La hiperglucemia aumenta la formación de diacilglicerol y en consecuencia promueve la activación de proteincinasa C, la cual altera la transcripción de los genes que codifican la fibronectina, la colágena tipo IV, las proteínas contráctiles y las proteínas de la matriz extracelular en las células endoteliales y en las neuronas. 4) La hiperglucemia incrementa el flujo a través de la vía de las hexosaminas, que genera fructosa-6-fosfato (un sustrato para la glucosilación ligada a O) y la formación de proteoglucanos, alterando la función (mediante glucosilación) de proteínas como la sintasa de óxido nítrico endotelial o mediante cambios en la expresión génica del factor de crecimiento transformante β (TGF-β, *transforming growth factor β*) o del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1.

Los factores de crecimiento pueden tener una función importante en algunas complicaciones relacionadas con la diabetes, y su producción incrementa a través de la mayoría de estas vías propuestas. La producción de factor de crecimiento del endotelio vascular tipo A (VEGF-A, *vascular endotelial growth factor A*) incrementa de manera local en la retinopatía proliferativa diabética y disminuye después de procedimientos de fotocoagulación con láser. El TGF-β aumenta en la nefropatía diabética y estimula la producción de colágena en la membrana basal y de fibronectina en las células mesangiales. Un posible mecanismo unificador sugiere que la hiperglucemia promueve la producción de especies reactivas de oxígeno o superóxido en las mitocondrias; estos compuestos son capaces de activar las cuatro vías que se describieron con anterioridad. Aunque la hiperglucemia actúa como iniciador para las complicaciones de la diabetes, todavía se desconoce si los mismos procesos patofisiológicos operan en todas las complicaciones o si algunas vías predominan en ciertos órganos.

COMPLICACIONES OFTALMOLÓGICAS DE LA DIABETES MELLITUS

La DM es la principal causa de ceguera entre los 20 y los 74 años de edad en Estados Unidos. La gravedad de este problema se refleja en el hecho de que individuos con DM tienen 25 veces más probabilidad de desarrollar ceguera que las personas sin DM. La pérdida grave de la visión es en primera instancia el resultado de la retinopatía diabética progresiva y del edema macular clínicamente significativo. La retinopatía diabética se clasifica en dos etapas: no proliferativa y proliferativa. La primera por lo general aparece al final de la primera década o al inicio del segundo decenio de la enfermedad y se caracteriza por microaneurismas vasculares retinianos, hemorragias en forma de mancha y exudados algodonosos **(fig. 419-2)**. La retinopatía no proliferativa leve en ocasiones progresa a una enfermedad más extensa caracterizada por cambios en el calibre de las venas, anomalías microvasculares intrarretinianas y abundantes microaneurismas y hemorragias. Los mecanismos patofisiológicos de la retinopatía no proliferativa incluyen pérdida de los pericitos retinianos, aumento de la permeabilidad vascular, alteraciones del flujo sanguíneo y microvasculatura anormal, de los cuales todos pueden provocar isquemia de la retina. Un concepto reciente explica que la patología involucra procesos inflamatorios en la unidad neurovascular de la retina (formada por neuronas, glía, astrocitos, células de Müller y vasculatura especializada).

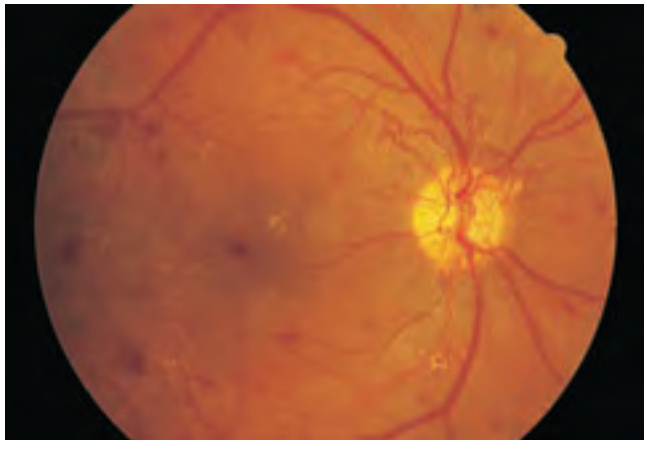


FIGURA 419-2. La retinopatía diabética produce hemorragias en forma de mancha, exudados amarillentos y neovascularización. Este paciente tiene vasos nuevos proliferando del disco óptico y que requieren fotocoagulación panretiniana con láser urgente.

La neovascularización en respuesta a la hipoxia retiniana es la base de la retinopatía diabética proliferativa (fig. 419-2). Estos vasos de reciente formación aparecen cerca del nervio óptico y/o de la mácula y tienden a romperse con facilidad, induciendo hemorragia vítrea, fibrosis y por último desprendimiento de la retina. No todos los individuos con retinopatía no proliferativa desarrollan la variedad proliferativa. Sin embargo, entre más grave sea la primera, mayor será la probabilidad de evolucionar a retinopatía proliferativa en un lapso de cinco años. Esto permite detectar y tratar de manera oportuna la retinopatía diabética. Puede presentarse edema macular clínicamente significativo en casos de retinopatía proliferativa o no proliferativa. La angiografía con fluoresceína y la tomografía de coherencia óptica son procedimientos útiles para detectar edema macular, el cual se asocia con una probabilidad de 25% de experimentar pérdida moderada de la visión en un periodo de tres años. La duración de la DM y el grado de control de la glucemia son los mejores predictores del desarrollo de retinopatía; la hipertensión y la nefropatía también son factores de riesgo. Muchos individuos que han padecido DM durante más de 20 años sufren de retinopatía no proliferativa. Aunque hay susceptibilidad genética para desarrollar esta condición, dicho factor tiene menos influencia que la duración de la DM o el grado de control de la glucemia.

TRATAMIENTO RETINOPATÍA DIABÉTICA

La terapia más efectiva para la retinopatía diabética es la prevención. El control intensivo de la glucemia y de la presión arterial retrasará el desarrollo o lentificará la progresión de la retinopatía en individuos con diabetes tipo 1 o 2. De forma paradójica, durante los primeros seis a 12 meses después de mejorar el control de la glucemia, la retinopatía diabética establecida puede empeorar de forma transitoria. Por fortuna esta progresión es temporal y, a largo plazo, el mejor control de la glucemia está asociado con una menor incidencia de retinopatía diabética. Los individuos con retinopatía diagnosticada pueden ser candidatos para la fotocoagulación profiláctica con láser cuando inicia la terapia intensiva. Una vez que hay retinopatía avanzada, el control mejorado de la glucemia confiere menor beneficio, aunque un cuidado oftalmológico adecuado puede prevenir la mayoría de los casos de ceguera.

Para todos los individuos con DM, las examinaciones regulares y extensas son esenciales **(cuadro 418-1)**. Es posible tratar de manera exitosa la mayoría de los casos de retinopatía diabética, si se detectan de manera oportuna. Los exámenes sistemáticos de los ojos (sin dilatación) realizados por médicos de atención primaria o por especialistas en diabetes, son inadecuados para detectar trastornos oculares secundarios a dicha enfermedad, los cuales requieren de la atención de un oftalmólogo capacitado. La fotocoagulación con láser es muy eficaz para preservar la visión. El tratamiento de la retinopatía proliferativa por lo común consiste en fotocoagulación panretiniana con láser, mientras que el edema macular se trata con fotocoagulación focal con láser y terapia con anticuerpos contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (mediante inyección ocular). El tratamiento con ácido acetilsalicílico (650 mg/día) no parece tener efecto sobre la evolución natural de la retinopatía diabética.

COMPLICACIONES RENALES DE LA DIABETES MELLITUS

La nefropatía diabética es la principal causa de nefropatía crónica (CKD, *chronic kidney disease*), ESRD y CKD que requiere de trasplante renal. Además, el pronóstico de los pacientes diabéticos que requieren diálisis es poco prometedor, con una sobrevida comparable a la de muchas formas de cáncer. La albuminuria en individuos con DM se asocia con un mayor riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares. Los individuos con nefropatía diabética por lo general padecen retinopatía diabética.

Como en otras complicaciones microvasculares, la patogénesis de la nefropatía diabética está relacionada con la hiperglucemia. Los mecanismos mediante los cuales la hiperglucemia crónica provoca nefropatía diabética, aunque no están definidos por completo, involucran efectos de los factores solubles (factores de crecimiento, angiotensina II, endotelinas,

productos finales de glucosilación avanzada [AGE, *advanced glycation end products*]), alteraciones hemodinámicas en la microcirculación renal (hiperfiltración o hiperperfusión glomerular y aumento de la presión capilar glomerular) y cambios estructurales en los glomérulos (exceso de matriz extracelular, engrosamiento de la membrana basal, expansión mesangial y fibrosis). Algunos de estos efectos pueden ser mediados por los receptores de angiotensina II. Fumar acelera el deterioro del funcionamiento renal. Puesto que sólo de 20 a 40% de los pacientes con diabetes desarrolla nefropatía diabética, aún no se han identificado factores ambientales o genéticos adicionales que incrementen la susceptibilidad. Los factores de riesgo conocidos incluyen la raza y antecedentes heredofamiliares de nefropatía diabética. La nefropatía diabética y la ESRD secundaria a DM se desarrollan con mayor frecuencia en personas de raza negra, en gente nativa de Norteamérica y en individuos hispanos.

La evolución natural de la nefropatía diabética se caracteriza por una secuencia bastante predecible de eventos que se definió al inicio en individuos con DM tipo 1 pero que parece ser similar en las personas con DM tipo 2 (**fig. 419-3**). La hiperperfusión glomerular y la hipertrofia renal ocurren en los primeros años posteriores a la aparición de la DM y se asocian con un incremento de la tasa de filtración glomerular (GFR, *glomerular filtration rate*). Durante los primeros cinco años de evolución de la DM, la membrana basal glomerular se engrosa, ocurre hipertrofia glomerular y el volumen mesangial se expande conforme la GFR regresa a la normalidad. Después de cinco a 10 años de padecer DM tipo 1, muchos individuos comienzan a excretar pequeñas cantidades de albúmina en la orina. La *American Diabetes Association* (ADA) sugirió en fecha reciente que los términos usados con anterioridad para referirse al exceso de proteínas urinarias (microalbuminuria definida como una concentración de 30 a 299 mg/día en orina recolectada en 24 horas o de 30 a 299 µg/mg de creatinina en una muestra de una sola micción o macroalbuminuria definida como >300 mg/24 h) sean remplazados por las frases "albuminuria persistente (30-299 mg/24 h)" y "albuminuria persistente (≥300 mg/24 h)" para reflejar de manera más adecuada la naturaleza continua de la excreción de albúmina en la orina como factor de riesgo para desarrollar nefropatía y enfermedad cardiovascular (CVD, *cardiovascular disease*). En este capítulo se utilizan los términos *microalbuminuria* y *macroalbuminuria*. Aunque la aparición de albuminuria en individuos con DM tipo 1 es un factor de riesgo importante para la progresión a macroalbuminuria, sólo cerca de 50% de los individuos progresa a macroalbuminuria en los 10 años siguientes. En algunos individuos con diabetes tipo 1 y microalbuminuria de corta duración, la microalbuminuria remite. Esta condición también es un factor de riesgo para CVD. Una vez que la macroalbuminuria se establece, ocurre una declinación constante de la GFR y alrededor de 50% de los individuos desarrolla ESRD en siete a 10 años. Una vez que se presenta macroalbuminuria, la presión arterial aumenta de forma moderada y los cambios patológicos son potencialmente irreversibles.

La nefropatía que se desarrolla en la DM tipo 2 difiere de la nefropatía de la DM tipo 1 en los siguientes aspectos: 1) puede presentarse microalbuminuria o macroalbuminuria cuando se diagnostica la DM tipo 2, lo cual refleja el periodo asintomático tan largo; 2) la microalbuminuria y la macroalbuminuria se acompañan con mayor frecuencia de hipertensión en la DM tipo 2, y 3) la microalbuminuria puede ser menos predictiva de nefropatía diabética y de la probabilidad de progresión a macroalbuminuria en DM tipo 2, en gran parte debido al incremento de la mortalidad por causas cardiovasculares en esta población. Por último, cabe destacar que la albuminuria en la DM tipo 2 en ocasiones es secundaria a factores no relacionados con la enfermedad, como hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva (CHF, *congestive heart failure*), enfermedades prostáticas o infecciones.

Como parte del cuidado integral de la diabetes (**cap. 418**), es necesario detectar la albuminuria en una etapa temprana cuando pueden instaurarse terapias eficaces. Puesto que algunos individuos con DM tipo 1 o 2 experimentan una disminución de la GFR en ausencia de albuminuria, es recomendable cuantificar de manera anual la creatinina en suero para calcular la GFR. Se recomienda una evaluación anual de microalbuminuria (cociente albúmina/creatinina en una micción) en individuos con DM tipo 1 o 2 (**fig. 419-4**). La cuantificación de proteínas urinarias en un análisis sistemático no detecta concentraciones bajas de excreción de albúmina. La monitorización en búsqueda de albuminuria debe comenzar cinco años después del inicio de la enfermedad en casos de DM tipo 1 y en el momento del diagnóstico en pacientes con DM tipo 2.

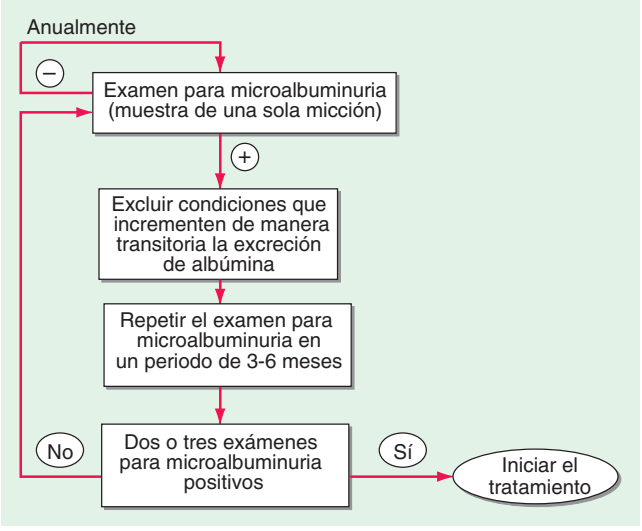


FIGURA 419-4. La monitorización en busca de microalbuminuria se debe realizar en pacientes con diabetes tipo 1 de más de cinco años de evolución, en pacientes con diabetes tipo 2 y durante el embarazo. Condiciones no relacionadas con la diabetes capaces de incrementar la microalbuminuria incluyen infecciones de las vías urinarias, hematuria, insuficiencia cardiaca, enfermedades febriles, hiperglucemia e hipertensión graves y ejercicio vigoroso. *(Adaptado de RA DeFranzo, en Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders, 3a ed. American Diabetes Association, Alexandria VA, 1998.)*

La acidosis tubular renal tipo IV (hipoaldosteronismo hiporreninémico) puede ocurrir en DM tipo 1 o 2. Estos individuos son propensos a desarrollar hiperpotasemia y edema, condiciones que pueden exacerbarse por medicamentos (en particular inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina [ARB, *angiotensin receptor blockers*] y espironolactona). Los pacientes con DM tienen predisposición a nefrotoxicidad inducida por medios de contraste radiactivos; los factores de riesgo son nefropatía preexistente y depleción de volumen. Los individuos con DM sometidos a procedimientos radiográficos con medios de contraste radiactivos tienen que estar bien hidratados antes y después de la exposición al marcador y hay que monitorizar la creatinina sérica durante 24 a 48 horas después del procedimiento. Debe interrumpirse el tratamiento con metformina si así se indica.

TRATAMIENTO NEFROPATÍA DIABÉTICA

La terapia óptima para la nefropatía diabética es la prevención, mediante el control de la glucemia (**en el cap. 418 se exponen los objetivos y el abordaje para controlar la glucemia**). Intervenciones eficaces que demuestran la progresión de la albuminuria incluyen 1) mejoría del control de la glucemia, 2) manejo estricto de la presión arterial y 3) administración de inhibidores de la ECA o de ARB. También es necesario tratar las dislipidemias.

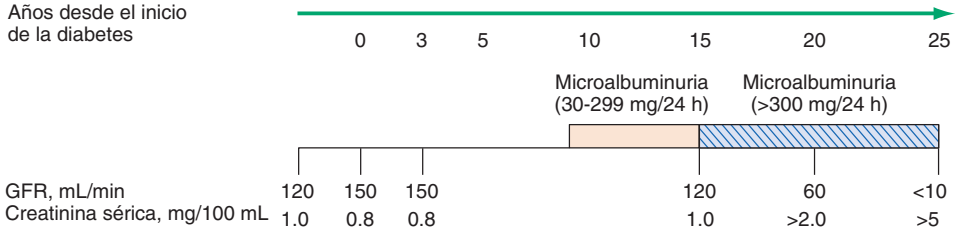


FIGURA 419-3. Evolución del desarrollo de nefropatía diabética. Se muestra la relación entre el tiempo de inicio de la diabetes, la tasa de filtración glomerular (GFR) y la creatinina sérica. *(Adaptado de RA DeFranzo, en Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders, 3a ed. American Diabetes Association, Alexandria VA, 1998.)*

Un control eficiente de la glucemia reduce la tasa a la cual aparece y progresa la microalbuminuria en pacientes con DM tipo 1 o 2. Sin embargo se desconoce si el manejo eficaz de la glucemia lentifica la progresión de la nefropatía una vez que se presenta la albuminuria. Durante la fase tardía de la declinación renal, los requerimientos de insulina pueden disminuir dado que el riñón es un sitio de degradación de insulina. Conforme disminuye la GFR con la nefropatía progresiva, hay que revalorar el uso y la dosis de agentes hipoglucemiantes **(cuadro 418-5)**. Algunos medicamentos hipoglucemiantes (las sulfonilureas y la metformina) están contraindicados en casos de insuficiencia renal avanzada.

Muchos individuos con DM tipo 1 o 2 desarrollan hipertensión. Numerosos estudios en ambos tipos de DM han demostrado la efectividad de un control estricto de la presión arterial para reducir la excreción de albúmina y prolongar el inicio del deterioro de la función renal. La presión arterial debe mantenerse en menos de 140/90 mmHg en pacientes diabéticos.

Es necesario utilizar inhibidores de la ECA o ARB para reducir la albuminuria y la declinación concomitante de la GFR en pacientes con DM tipo 1 o 2 (véase el apartado de "Hipertensión", más adelante). Aunque faltan comparaciones directas entre los inhibidores de la ECA y los ARB, la mayoría de los expertos cree que las dos clases de medicamentos actúan de manera equivalente en pacientes con diabetes. Los ARB se utilizan como alternativa en pacientes que desarrollan angioedema o tos asociados a los inhibidores de la ECA. Después de dos a tres meses de terapia en pacientes con microalbuminuria, la dosis del medicamento se incrementa hasta lograr la dosis máxima tolerable. Estudios recientes no reportan beneficios de dicha intervención antes de la aparición de la microalbuminuria. La combinación de un inhibidor de la ECA y un ARB es poco recomendable e incluso parece ser perjudicial. Si no es posible utilizar alguno de los medicamentos antes mencionados, o la presión arterial no se controla, entonces se deben utilizar diuréticos, antagonistas de los conductos de calcio (no dihidropiridinas) o bloqueadores β. Estos efectos favorecedores son mediados por la reducción de la presión intraglomerular y la inhibición de las vías esclerosantes inducidas por la angiotensina, en parte a través de la inhibición de las vías mediadas por el TGF-β.

La ADA no sugiere restringir la ingestión de proteínas en individuos diabéticos con albuminuria dado que no se ha podido demostrar un beneficio con dicha medida terapéutica.

Debe considerarse referir al paciente con un nefrólogo cuando aparece la albuminuria y cuando la GFR sea menor a 60 mL/min por 1.743 m^2. En comparación con individuos no diabéticos, la hemodiálisis en pacientes con DM se asocia con complicaciones más frecuentes, como hipotensión (debida a neuropatía autónoma o pérdida de taquicardia refleja), difícil acceso vascular y progresión acelerada de la retinopatía. Las causas principales de muerte en individuos diabéticos con nefropatía son complicaciones de aterosclerosis, por lo que la hiperlipidemia debe tratarse de manera agresiva. La terapia preferida es el trasplante renal de un pariente vivo, sin embargo se requiere de inmunosupresión crónica. Un trasplante combinado de páncreas y riñón puede restablecer niveles normales de glucemia y restringir la necesidad de diálisis.

NEUROPATÍA Y DIABETES MELLITUS

La neuropatía diabética ocurre en cerca de la mitad de los individuos con DM tipo 1 o 2 de larga evolución. En ocasiones se manifiesta como polineuropatía, mononeuropatía y/o neuropatía autónoma. Como en otras complicaciones de DM, el desarrollo de neuropatía se correlaciona con la duración de la diabetes y el control de la glucemia. El índice de masa corporal (BMI, *body mass index*) (cuyo incremento es directamente proporcional al riesgo de experimentar neuropatía) y el tabaquismo son factores de riesgo adicionales. La presencia de CVD, hipertrigliceridemia e hipertensión también se asocia con neuropatía diabética periférica. Se pierden las fibras nerviosas tanto mielinizadas como no mielinizadas. Puesto que las características clínicas de la neuropatía diabética son similares a las de otras neuropatías, el diagnóstico se debe realizar sólo después de excluir otras etiologías probables **(cap. 459)**.

Polineuropatía/mononeuropatía La forma más común de neuropatía diabética es la polineuropatía distal simétrica. Se presenta con mayor frecuencia con pérdida sensorial distal y dolor, pero hasta 50% de los pacientes no presenta síntomas de neuropatía. También puede haber hiperestesia, parestesia y disestesia. Es probable que ocurra cualquier combinación de estos síntomas conforme la neuropatía progresa. Entre los síntomas se incluyen adormecimiento, hormigueo, hipersensibilidad o sensación quemante que comienzan en los pies y se dispersan de manera proximal. Algunos de estos individuos experimentan dolor neuropático que en ocasiones es precedido por la mejoría del control de su glucemia. El dolor por lo general involucra las extremidades inferiores, se presenta de forma típica durante el reposo y empeora en la noche. Se han descrito tanto la forma aguda de neuropatía diabética dolorosa (con una duración menor a 12 meses) como la crónica. La primera en ocasiones está relacionada con el tratamiento y ocurre cuando se perfecciona el control de la glucemia. Conforme progresa la neuropatía diabética, el dolor remite y eventualmente desaparece; sin embargo, persiste un déficit sensorial en las extremidades inferiores. La exploración física revela pérdida de la sensibilidad y de los reflejos tendinosos profundos de los tobillos y sensación anormal de la posición.

La polirradiculopatía diabética es un síndrome caracterizado por dolor grave e incapacitante en la distribución de una o más raíces nerviosas, acompañado en ocasiones de debilidad motora. La radiculopatía troncal o intercostal genera dolor en el tórax y el abdomen. La implicación del plexo lumbar o del nervio femoral puede provocar dolor intenso en los muslos o la cadera y en ocasiones está asociada con debilidad de los músculos flexores o extensores de la cadera (amiotrofia diabética). Afortunadamente, las polirradiculopatías diabéticas por lo general se limitan a sí mismas y remiten en un lapso de seis a 12 meses.

La mononeuropatía (disfunción de nervios periféricos o craneales aislados) es menos común que la polineuropatía en la DM y se presenta con dolor y debilidad motora en la distribución de un solo nervio. Las mononeuropatías pueden ocurrir en sitios de atrapamiento, como el túnel carpiano, o ser no compresivas. Se sugiere que las mononeuropatías no compresivas tienen una etiología vascular; no obstante, se desconoce la patogénesis. Es muy común la implicación del tercer nervio craneal precedida por diplopía. La exploración física revela ptosis y oftalmoplejía con contracción normal de la pupila en respuesta a estímulos luminosos. En ocasiones se afectan otros nervios craneales, como el IV, el VI o el VII (parálisis de Bell). Es probable que ocurran mononeuropatías periféricas o la implicación simultánea de más de un nervio (mononeuropatía múltiple).

Neuropatía autónoma Algunos individuos con DM tipo 1 o 2 de larga evolución presentan síntomas de disfunción autónoma que involucra los sistemas colinérgico, noradrenérgico y peptidérgico (implicando péptidos como el polipéptido pancreático, la sustancia P, etc.). La neuropatía autónoma relacionada con DM puede involucrar a varios sistemas, incluyendo al cardiovascular, al gastrointestinal, al genitourinario, al sudomotor y al metabólico. Las neuropatías autónomas que afectan al sistema cardiovascular inducen taquicardia en reposo e hipotensión ortostática. Algunos informes de muerte súbita también se han atribuido a neuropatía autónoma. La gastroparesia y las anomalías del vaciado vesical a menudo son causadas por la neuropatía autónoma que se observa en la DM (como se explica más adelante). La hiperhidrosis de las extremidades superiores y la anhidrosis de las piernas son resultado de la disfunción del sistema nervioso simpático. La anhidrosis de los pies genera sequedad de la piel con formación de fisuras, que incrementan el riesgo de desarrollar úlceras en los pies. La neuropatía autónoma es capaz de reducir la liberación contrarreguladora de hormonas (en particular de las catecolaminas), lo cual provoca incapacidad para percibir la hipoglucemia de manera adecuada (desconocimiento de hipoglucemia; **cap. 420**), expone al paciente a un mayor riesgo de experimentar hipoglucemia grave y complica los esfuerzos para mejorar el control de la glucemia.

TRATAMIENTO NEUROPATÍA DIABÉTICA

El tratamiento de la neuropatía diabética es poco satisfactorio. Es importante optimizar el control de la glucemia de manera agresiva para favorecer la velocidad de la conducción nerviosa; sin embargo, los síntomas no siempre mejoran. Los esfuerzos por controlar la glucemia en casos de diabetes de larga evolución pueden confundirse con neuropatía autónoma y desconocimiento de hipoglucemia. Es necesario tratar los factores de riesgo de neuropatía, como hipertensión e hipertrigliceridemia. Las bases principales de la terapia consisten en evitar las neurotoxinas (alcohol) y el tabaquismo, promover la suplementación de vitaminas para impedir posibles deficiencias (B_{12} y folato; **cap. 96e**) y el tratamiento sintomático. La pérdida de sensibilidad en algún pie incrementa el riesgo de desarrollar ulceraciones y sus secuelas; en consecuencia, la prevención de dichos problemas es de vital importancia. Los pacientes con signos o síntomas de neuropatía tienen que revisar diario sus pies y tomar precauciones (como usar calzado adecuado) para im-

pedir la formación de callos y ulceraciones. Si hay deformidades de los pies, es necesario involucrar a un podólogo.

La neuropatía diabética crónica y dolorosa es difícil de tratar, sin embargo puede responder a duloxetina, amitriptilina, gabapentina, valproato, pregabalina u opioides. Dos agentes, la duloxetina y la pregabalina, están aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos para tratar dolor asociado con neuropatía diabética, pero no hay tratamientos satisfactorios. No hay comparaciones directas entre diferentes fármacos, y es razonable cambiar los medicamentos si no hay respuesta o si se presentan efectos colaterales. Es probable requerir la asistencia de un centro de manejo del dolor. Dado que el dolor de la neuropatía diabética aguda puede remitir con el paso del tiempo, es posible descontinuar la medicación conforme ocurre el daño neuronal progresivo de la DM.

El tratamiento de la hipotensión ortostática secundaria a neuropatía autónoma también representa un reto. Una variedad de agentes tienen un éxito limitado (fludrocortisona, midodrina, clonidina, octreótido y yohimbina), no obstante todos tienen efectos colaterales significativos. Las maniobras no farmacológicas (ingestión adecuada de sodio, prevención de la deshidratación, restricción de antidiuréticos y uso de medias de soporte para las extremidades inferiores) pueden ofrecer cierto beneficio.

DISFUNCIÓN GASTROINTESTINAL/GENITOURINARIA

La DM, tipos 1 y 2, de larga evolución es capaz de afectar la motilidad y el funcionamiento de los sistemas gastrointestinal (GI) y genitourinario. Los síntomas gastrointestinales más prominentes son vaciado gástrico lento (gastroparesia) y alteraciones de la motilidad de los intestinos grueso y delgado (constipación o diarrea). La gastroparesia se presenta en ocasiones con síntomas de anorexia, náusea, vómito, saciedad temprana y distención abdominal. Por lo general hay complicaciones microvasculares (retinopatía y neuropatía). Es posible documentar el vaciado gástrico lento con una gammagrafía posterior a la ingestión de alimentos marcados con radiactividad, pero puede no correlacionarse con los síntomas del paciente. Se han desarrollado "pruebas de aliento" incruentas posteriores a la ingestión de alimentos marcados con radiactividad, sin embargo aún no se validan. Aunque la disfunción parasimpática secundaria a hiperglucemia crónica es importante en el desarrollo de gastroparesia, la hiperglucemia por sí misma también dificulta el vaciado gástrico. La diarrea nocturna, alternada con constipación, es característica de la neuropatía GI autónoma secundaria a diabetes. Es importante evaluar estos síntomas en pacientes con DM tipo 1 para descartar esprue celiaco, dada su creciente frecuencia. Es posible que se presente disfunción esofágica en casos de DM de larga evolución, pero por lo general es asintomática.

La neuropatía diabética autónoma es capaz de inducir disfunción genitourinaria, incluyendo cistopatía y disfunción sexual femenina (disminución del deseo sexual, dispareunia y lubricación vaginal escasa). Los síntomas de cistopatía diabética comienzan con incapacidad para sentir una vejiga llena y para vaciarla por completo. Conforme la contractilidad de la vejiga se deteriora, aumenta la capacidad de ésta y la acumulación de residuos, provocando síntomas como tenesmo vesical, disminución de la frecuencia de vaciado, incontinencia e infecciones recurrentes de las vías urinarias. La evaluación diagnóstica incluye cistometría y estudios urodinámicos.

En pacientes con DM son muy comunes la disfunción eréctil y la eyaculación retrógrada y pueden ser de los signos más tempranos de neuropatía diabética (cap. 67). La disfunción eréctil, cuya frecuencia incrementa con la edad y la duración de la diabetes, a veces ocurre en ausencia de otros signos de neuropatía diabética autónoma.

TRATAMIENTO DISFUNCIÓN GASTROINTESTINAL/GENITOURINARIA

Las terapias actuales para estas complicaciones de DM son inadecuadas. La mejoría del control de la glucemia es uno de los objetivos principales, puesto que algunos aspectos logran mejorar (como la neuropatía y la función gástrica). Comidas más pequeñas y frecuentes que sean de fácil digestión (liquidas) y con bajo contenido de grasas y fibra pueden minimizar los síntomas de la gastroparesia. Se utiliza metoclopramida; sin embargo, su administración ahora se restringe en Estados Unidos y Europa y no se recomienda su uso a largo plazo. Hay dispositivos eléctricos de estimulación gástrica disponibles, pero no están aprobados. La diarrea diabética en ausencia de crecimiento bacteriano excesivo se trata de manera sintomática (cap. 349).

La terapia para la cistopatía diabética consiste en vaciado programado o cateterización por parte del paciente. Los fármacos que inhiben la fosfodiesterasa tipo 5 son efectivos para la disfunción eréctil, pero su efecto en individuos con DM es un poco menor que en la población no diabética (cap. 67). La disfunción sexual femenina mejora con el uso de lubricantes vaginales, el tratamiento de vulvovaginitis y la terapia de restitución de estrógenos sistémica o local.

MORBILIDAD Y MORTALIDAD CARDIOVASCULARES

La incidencia de CVD aumenta en individuos con DM, sea de tipo 1 o 2. El *Framingham Heart Study* reveló un marcado incremento en PAD, coronariopatías, MI y CHF (el riesgo subió de una a cinco veces) en personas con DM. Además, el pronóstico para individuos con DM y enfermedad coronaria o MI concomitantes resultó ser menos favorable que para personas no diabéticas. Es más probable que la CHD involucre múltiples vasos en individuos con la enfermedad. Además de CHD, la incidencia de enfermedades vasculares cerebrales aumenta en individuos con DM (tres veces más en casos de apoplejía). En consecuencia, después de controlar todos los factores de riesgo cardiovascular conocidos, la DM tipo 2 incrementa la tasa de muerte por causas cardiovasculares dos veces en varones y cuatro veces en mujeres.

La *American Heart Association* catalogó a la DM como un "equivalente de riesgo de CHD". Los pacientes con DM tipo 2 sin un MI previo tienen un riesgo para experimentar eventos relacionados con las arterias coronarias similar al de los individuos no diabéticos que han padecido un MI previo. Sin embargo, la evaluación del riesgo cardiovascular en casos de DM tipo 2 debe tener un abordaje flexible. El riesgo de CVD es menor en un individuo joven con DM tipo 2 de evolución breve que en una persona mayor con diabetes tipo 2 de larga duración. Debido a la extremadamente elevada prevalencia de CVD subyacentes en personas con diabetes (en particular de tipo 2), es necesario buscar evidencias de enfermedad vascular aterosclerótica (p.ej., mediante la prueba de estrés cardiaco) en individuos con diabetes y síntomas sugestivos de isquemia cardiaca o enfermedad arterial periférica o de la carótida. No se recomienda monitorizar CHD en individuos asintomáticos con diabetes, incluso con una escala de factores de riesgo, debido a que estudios recientes no han demostrado beneficios clínicos. La ausencia de dolor torácico ("isquemia silenciosa") es común en pacientes con diabetes y es necesaria una evaluación cardiaca exhaustiva antes de realizar procedimientos quirúrgicos mayores.

El incremento en las tasas de morbilidad y mortalidad cardiovasculares en personas con diabetes parece relacionarse con la sinergia entre la hiperglucemia y otros factores de riesgo cardiovascular. Los factores de riesgo de enfermedades macrovasculares en individuos diabéticos incluyen dislipidemia, hipertensión, obesidad, sedentarismo y tabaquismo. Factores de riesgo adicionales más prevalentes en personas con diabetes incluyen microalbuminuria, macroalbuminuria, elevación de la creatinina sérica, función plaquetaria anormal y disfunción endotelial. Datos obtenidos de individuos no diabéticos que demuestran que concentraciones mayores de insulina en el suero (indicativos de resistencia a la insulina) relacionadas con un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovasculares sugieren el potencial aterogénico de la insulina. No obstante, en este estudio el tratamiento con insulina y con sulfonilureas no incrementó el riesgo de CVD en pacientes con DM tipo 2.

TRATAMIENTO ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

En general, el tratamiento de la coronariopatía es igual para los pacientes diabéticos (cap. 293). Los procesos de revascularización para tratar CHD, incluyendo la intervención coronaria percutánea (PCI, *percutaneous coronary interventions*) y la revascularización coronaria (CABG, *coronary artery bypass grafting*), pueden ser menos eficaces en las personas diabéticas. Las tasas de éxito iniciales de PCI en individuos diabéticos son similares a las de la población que no padece dicha patología. Por otra parte, los pacientes con DM tienen tasas mayores de reestenosis e índices menores de permeabilidad a largo plazo y de sobrevida en estudios anteriores.

Es necesario individualizar en todos los individuos con DM la modificación agresiva del riesgo cardiovascular y el control de la glucemia, como se discute en el **capítulo 418**. En pacientes con CHD diagnosticada y DM tipo 2, hay que considerar el uso de un inhibidor de la ECA (o de un ARB), una estatina y ácido acetilsalicílico (ASA, *acetylsalicylic acid*). La controversia pasada sobre el uso de bloqueadores β en individuos con diabetes no debe impedir la administración de estos agentes

debido a que su beneficio después de un MI en pacientes con DM es claro. En sujetos con CHF hay que evitar el uso de tiazolidinedionas (**cap. 418**). Sin embargo, es posible administrar metformina a pacientes con CHF estable si la función renal es adecuada.

La terapia antiplaquetaria reduce la incidencia de eventos cardiovasculares en individuos con DM que padecen CHD y su aplicación es recomendable. Las sugerencias actuales de la ADA incluyen el uso de ASA para la prevención primaria de eventos coronarios en individuos diabéticos con una probabilidad mayor a 10% en un lapso de 10 años (con al menos un factor de riesgo como hipertensión, tabaquismo, antecedentes heredofamiliares, albuminuria o dislipidemia en varones mayores de 50 años o en mujeres de más de 60 años de edad). El ASA no se recomienda para la prevención primaria en personas con un riesgo cardiovascular menor a 10% en un periodo de 10 años. La dosis de ácido acetilsalicílico es igual para individuos no diabéticos que para personas sin la enfermedad.

Factores de riesgo cardiovascular • ***DISLIPIDEMIA*** Los individuos con DM pueden padecer diversas formas de dislipidemia (**cap. 421**). Debido al riesgo cardiovascular adicional que confieren la hiperglucemia y la hiperlipidemia, es importante evaluar de manera agresiva las anomalías del metabolismo de las grasas y tratar a éstas como parte del cuidado integral de la diabetes (**cap. 418**). El patrón más común de dislipidemia incluye hipertrigliceridemia y bajas concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL, *high-density lipoproteins*). La DM por sí misma no aumenta la concentración de lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low-density lipoproteins*). No obstante, las partículas densas y pequeñas de LDL que se encuentran en sujetos con DM tipo 2 son más aterogénicas debido a que se glucosilan con mayor facilidad y son susceptibles a la oxidación.

Casi todos los estudios sobre el tratamiento de la dislipidemia se han realizado en individuos con DM tipo 2, dado que en este grupo de pacientes la frecuencia de dislipidemia es mayor. Los ensayos que incluyen intervenciones han demostrado que los efectos benéficos de la reducción de LDL con estatinas son similares en poblaciones de diabéticos y de individuos sin dicha enfermedad. Estudios prospectivos a gran escala de intervenciones primaria y secundaria para CHD han incluido a algunos individuos con DM tipo 2 y análisis de subgrupos encontraron de manera consistente que la disminución de LDL reduce los eventos cardiovasculares y la morbilidad en individuos con DM. Ningún ensayo prospectivo se ha enfocado en responder cuestiones similares en personas con DM tipo 1. Puesto que la frecuencia de CVD es baja en niños y en adultos jóvenes con diabetes, la evaluación del riesgo cardiovascular debe incorporarse a los lineamientos que se explican más adelante.

Con base en las normas proporcionadas por la ADA, las prioridades en el tratamiento de la dislipidemia son las siguientes: 1) disminuir las concentraciones de colesterol LDL, 2) elevar la concentración de colesterol HDL y 3) reducir los triglicéridos. Una estrategia terapéutica depende del patrón de anomalías en las lipoproteínas. La terapia inicial para todas las formas de dislipidemia debe incluir cambios en la dieta y las mismas modificaciones en el estilo de vida recomendadas a la población no diabética (dejar de fumar, controlar la presión arterial, perder peso e incrementar la actividad física). Las recomendaciones dietéticas para individuos con DM incluyen aumento en la ingestión de grasas monoinsaturadas y carbohidratos y reducción en el consumo de grasas saturadas y colesterol (**cap. 421**). Según las normas de la ADA, los valores ideales de lípidos en personas diabéticas (mayores de 40 años de edad) sin CVD son los siguientes: LDL <2.6 mmol/L (100 mg/100 mL); HDL >1 mmol/L (40 mg/100 mL) en varones y >13 mmol/L (50 mg/100 mL) en mujeres y triglicéridos <1.7 mmol/L (150 mg/100 mL). En pacientes mayores a 40 años, la ADA recomienda la adición de alguna estatina, sin importar la concentración de LDL, en pacientes con CHD y en individuos sin CHD con factores de riesgo para CHD. Las normas que publicaron en fecha reciente el *American College of Cardiology* (ACC) y la *American Heart Association* (AHA) difieren muy poco y recomiendan que los individuos diabéticos de entre 40 y 75 años de edad sin CHD, y una concentración de LDL de 70 a 189 mg/100 mL, reciban terapia "de intensidad moderada" con estatinas (**cap. 291e**). La optimización del control glucémico disminuirá los triglicéridos y tiene un modesto efecto benéfico al elevar la cantidad de HDL.

Si se sabe que el paciente tiene CHD, la ADA recomienda una meta de LDL <18 mmol/L (70 mg/100 mL) como "opción" (con base en las evidencias que indican que dicho objetivo es benéfico en personas no diabéticas con CHD [**cap. 421**]). Las normas de la ACC/AHA no mencionan una concentración específica de LDL para la terapia con estatinas. Los inhibidores de la reductasa de HMG-CoA son los agentes de primera elección para disminuir las concentraciones de LDL. Es posible instaurar una terapia combinada con un inhibidor de la reductasa de HMG-CoA y un fibrato o algún otro agente hipolipemiante (ezetimiba o ácido nicotínico); sin embargo, se incrementa la posibilidad de experimentar efectos colaterales, como miositis, y no se han demostrado los beneficios de dicha medida terapéutica. El ácido nicotínico aumenta de manera eficaz la concentración de HDL y puede utilizarse en pacientes con diabetes, pero es capaz de declinar el control glucémico e incrementar la resistencia a la insulina y no se ha demostrado que proporcione más beneficios que la monoterapia con estatinas. Se recomienda evitar las resinas de unión a los ácidos biliares si hay hipertrigliceridemia. En ensayos clínicos a gran escala, el uso de estatina está asociado con un incremento leve del riesgo de desarrollar DM tipo 2. El mayor riesgo lo tienen individuos con otros factores de riesgo para DM tipo 2 (**cap. 417**). No obstante, los beneficios cardiovasculares de las estatinas superan el riesgo un poco mayor de desarrollar diabetes.

HIPERTENSIÓN La hipertensión es capaz de acelerar otras complicaciones de DM, en especial CVD, nefropatía y retinopatía. Para lograr mantener la presión arterial por debajo de 140/80 mmHg, la terapia se debe enfocar en primera instancia en modificar el estilo de vida, incluyendo pérdida de peso, ejercicio, manejo del estrés y restricción de la ingesta de sodio. La presión arterial ideal es diferente para cada individuo. En algunas personas jóvenes el objetivo es mantener la presión por debajo de 130/80 mmHg. Teniendo en cuenta que por lo general se requiere más de un agente para lograr el propósito, la ADA recomienda que todos los pacientes con diabetes e hipertensión se traten con un inhibidor de la ECA o un ARB. Después hay que incorporar al régimen fármacos que disminuyan el riesgo de eventos cardiovasculares (bloqueadores β, diuréticos tiazídicos y antagonistas de los conductos de calcio). Los inhibidores de la ECA y los ARB tienen quizá efectos equivalentes en la mayoría de los pacientes con diabetes y nefropatía. Es necesario monitorizar el potasio sérico y la función renal.

Por la elevada prevalencia de aterosclerosis en personas con DM tipo 2, es importante considerar la posibilidad de hipertensión renovascular cuando la presión arterial no se controla de inmediato.

COMPLICACIONES DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES

La DM es la causa principal de amputaciones de extremidades inferiores en Estados Unidos. Las úlceras y las infecciones de los pies también son causas importantes de morbilidad en personas afectas por dicha enfermedad. Las razones del incremento de la incidencia de estos trastornos en individuos con DM involucran la interacción de numerosos factores patogénicos: neuropatía, biomecánica anormal de los pies, PAD y cicatrización deficiente. La neuropatía sensorial periférica interfiere con los mecanismos protectores normales y permite que el paciente continúe sufriendo traumatismos mayores o lesiones menores constantes en los pies, a menudo sin saberlo. La cinestesia alterada provoca carga desigual del peso corporal durante la marcha y la formación subsiguiente de callos y ulceraciones. La neuropatía sensorial y motora induce movimientos mecánicos musculares anormales y cambios estructurales en los pies (dedo en martillo, dedos en garra, cabezas metatarsianas prominentes y articulación de Charcot). La neuropatía autónoma genera anhidrosis y alteraciones del flujo sanguíneo superficial en los pies, lo cual produce resequedad cutánea y formación de fisuras. La PAD y la cicatrización deficiente impiden la resolución de lesiones mínimas de la piel, permitiendo que éstas se extiendan e infecten.

Muchos individuos con DM tipo 2 desarrollan una úlcera en algún pie (el primer ortejo y el área metatarsofalángica son las regiones más comunes) y un subgrupo significativo al final requerirá amputación (riesgo de 14 a 24% por la úlcera actual o por ulceraciones subsiguientes). Los factores de riesgo para la formación de úlceras en los pies o amputaciones incluyen sexo masculino, diabetes de más de 10 años de evolución, neuropatía periférica, anormalidades estructurales de los pies (deformaciones óseas, callos y uñas engrosadas), PAD, tabaquismo, ulceraciones o amputaciones previas, deterioro visual y control deficiente de la glucemia. Los callos grandes a menudo son precursores de ulceraciones o se generan sobre ellas.

TRATAMIENTO COMPLICACIONES DE LAS EXTREMIDADES INFERIORES

La terapia óptima para las úlceras y las amputaciones de los pies es la prevención, mediante la identificación de sujetos con riesgo elevado, la educación de los pacientes y el establecimiento de medidas para evitar la formación de úlceras. Hay que identificar a las personas con alto riesgo durante la examinación anual sistemática de los pies, que debe realizarse en todos los pacientes con DM (véase el apartado "Aspectos de

la atención integral de la diabetes" en el **cap. 418**). Si la prueba del monofilamento o alguno de los otros exámenes es anormal, al paciente se le diagnostica pérdida de la sensación protectora (LOPS, *loss of protective sensation*; **cap. 417**). Se recomienda la búsqueda de PAD asintomática en individuos mayores de 50 años de edad que padezcan diabetes y tengan otros factores de riesgo, utilizando el índice tobillo-brazo en individuos con riesgo alto (**cap. 302**). En la educación de los pacientes es necesario enfatizar 1) la selección cuidadosa del calzado; 2) la inspección diaria para detectar signos tempranos que indiquen que el calzado es inapropiado o traumatismos menores; 3) la higiene diaria de los pies para mantener la piel limpia y humectada; 4) evitar el autotratamiento de anomalías de los pies y comportamientos de alto riesgo (por ejemplo, caminar descalzo), y 5) consultar al médico de forma oportuna si surge algún problema. La evaluación por parte de un podólogo es productiva en pacientes con alto riesgo de ulceración o amputación, quien puede tratar los callos y las deformidades de las uñas. Las modificaciones de los factores de riesgo incluyen el uso de dispositivos y calzado ortopédicos, el manejo de los callos, el cuidado de las uñas y medidas profilácticas para reducir el exceso de presión sobre la piel causado por una arquitectura ósea anormal. Asimismo, es importante brindar atención a otros factores de riesgo de enfermedades vasculares (tabaquismo, dislipidemias e hipertensión) y mejorar el control de la glucemia.

A pesar de las medidas preventivas, las ulceraciones y las infecciones de los pies son comunes y representan un problema grave. Dada la patogénesis multifactorial de las úlceras de las extremidades inferiores, el manejo es multidisciplinario y a menudo demanda experiencia en ortopedia, cirugía vascular, endocrinología, podología e infectología. La superficie plantar es el área más común de ulceraciones. Éstas pueden ser neuropáticas en primera instancia (sin un proceso infeccioso) o presentar osteomielitis o celulitis circundante. También es frecuente la presencia de celulitis sin ulceración y requiere tratamiento con antibióticos de amplio espectro que incluyan cobertura contra bacterias anaerobias (véase más adelante).

Una úlcera infectada es un diagnóstico clínico, puesto que un cultivo superficial de cualquier lesión puede contener múltiples especies bacterianas. Con frecuencia las infecciones que rodean a las úlceras son causadas por múltiples organismos, siendo los más comunes los cocos aerobios grampositivos (estafilococos como el estafilococo resistente a la meticilina [MRSA, *methicillin resistant S. aureus*] y estreptococos de los grupos A y B) y bacilos aerobios gramnegativos y/o anaerobios obligados como patógenos concomitantes.

En ocasiones se produce gangrena gaseosa en ausencia de bacterias del género *Clostridium*. Los cultivos superficiales no son de gran ayuda; un cultivo de la base desbridada de la úlcera o del drenaje purulento o de aspiración de la herida es de mucha utilidad. La profundidad de la úlcera se determina mediante la inspección o con una sonda estéril de punta roma. Se deben realizar radiografías del pie para valorar osteomielitis en úlceras crónicas que no responden al tratamiento. La MRI es la más específica; sin embargo, se pueden realizar escaneos de medicina nuclear y estudios con leucocitos marcados como alternativas. A menudo se requiere desbridar por medios quirúrgicos.

La osteomielitis se trata mejor mediante la administración prolongada de antibióticos (primero por vía intravenosa [IV] y después por vía oral) y/o desbridando el hueso infectado. Hay que considerar la participación probable de insuficiencia vascular en todos los pacientes. Los procedimientos de derivación arterial periférica con frecuencia son efectivos para promover la cicatrización de las heridas y evitar la amputación de un miembro isquémico (**cap. 302**).

Un documento consensuado de la ADA identificó seis intervenciones eficaces para tratar lesiones de pie diabético: 1) liberación de peso, 2) desbridación, 3) cobertura de las heridas, 4) uso adecuado de antibióticos, 5) revascularización y 6) amputación limitada. La liberación de peso consiste en eliminar por completo la presión sobre la úlcera, removiendo así el traumatismo mecánico que retrasa la cicatrización. El reposo en cama y una variedad de dispositivos ortopédicos o férulas limitan la carga de peso en heridas o puntos de presión. La desbridación quirúrgica es importante y efectiva; sin embargo, se necesita demostrar la eficacia de otras modalidades para mejorar la cicatrización (enzimas, humectación e hidroterapia con irrigación). La cobertura de las heridas, por ejemplo con apósitos hidrocoloides, promueve la cicatrización al proteger y crear un ambiente húmedo. Hay que evitar el uso de agentes antisépticos. Los antibióticos tópicos tienen un valor limitado. Es necesario referir a los pacientes a terapia física, evaluación ortopédica y rehabilitación una vez que se controla la infección.

Es posible tratar infecciones leves, o que no representan riesgo para la extremidad, con antibióticos orales para eliminar en primera instancia estafilococos susceptibles a la meticilina y estreptococos (p. ej., dicloxacilina, cefalosporinas o amoxicilina con ácido clavulánico). No obstante, la creciente prevalencia de MRSA a menudo requiere el uso de clindamicina, doxiciclina o trimetoprim-sulfametoxazol. El último tiene una cobertura menos confiable contra estreptococos que los lactámicos β y en ocasiones los pacientes diabéticos presentan efectos adversos que incluyen daño renal agudo e hiperpotasemia. Son cruciales la desbridación quirúrgica del tejido necrótico, el cuidado local de la herida (liberación de peso sobre la lesión) y la vigilancia estrecha del progreso de la infección. Infecciones más graves requieren la administración de antibióticos por vía IV, reposo en cama y cuidado local de la úlcera. A veces se necesita desbridar la úlcera de forma urgente por medios quirúrgicos. La optimización del control de la glucemia es un objetivo fundamental. Los antibióticos por vía IV necesitan ser de amplio espectro e incluir actividad contra *Staphylococcus aureus*, MRSA, estreptococos, organismos aerobios gramnegativos y bacterias anaerobias. Los regímenes antimicrobianos iniciales incluyen vancomicina combinada con un lactámico β/inhibidor de lactamasa β o carbapenem o vancomicina más una combinación de quinolona y metronidazol. Es posible sustituir la daptomicina, la ceftarolina o la linezolida por vancomicina. Si la infección circundante no mejora con el tratamiento con antibióticos por vía IV, se reevalúa la cobertura de los antibióticos y hay que considerar la necesidad de desbridación quirúrgica o revascularización. Si hay mejoría clínica, es posible continuar con antibióticos de administración por vía oral y cuidado ambulatorio de la herida con seguimiento estrecho.

INFECCIONES

Las personas con DM padecen infecciones más graves y con mayor frecuencia que las personas sin la enfermedad, debido a vascularidad disminuida y a anomalías (aún no definidas por completo) en la inmunidad celular y la función fagocítica relacionadas con la hiperglucemia. El exceso de glucosa en la sangre promueve la colonización y el crecimiento de una variedad de organismos (como *Candida* y otras especies de hongos). Una gran cantidad de infecciones comunes es más frecuente y grave en la población diabética, mientras que otras infecciones poco comunes se observan casi de manera exclusiva en la población diabética. Ejemplos de esta última categoría incluyen mucormicosis rinocerebral, infecciones enfisematosas de la vesícula biliar y de las vías urinarias, y otitis externa invasiva o "maligna". La otitis externa por lo general es provocada por colonización de *P. aeruginosa* en el tejido blando que rodea al conducto auditivo externo; por lo general comienza con dolor y secreción y puede progresar con rapidez a osteomielitis y meningitis. Hay que tratar estas infecciones, en particular en pacientes con hiperglucemia grave **(cap. 418)**.

En la población diabética son más comunes la neumonía y las infecciones de las vías urinarias, de la piel y de los tejidos blandos. En general, los organismos que producen infecciones pulmonares son similares a aquellos que se encuentran en la población no diabética; no obstante es más común encontrar organismos gramnegativos, *S. aureus* y *Mycobacterium tuberculosis*. Las infecciones de las vías urinarias (sean de la región inferior o pielonefritis) son causadas por agentes bacterianos comunes, como *Escherichia coli*, aunque se observan con frecuencia muchas especies de hongos (*Candida* y *Torulopsis glabrata*). Entre las complicaciones de las infecciones de las vías urinarias se incluyen pielonefritis enfisematosa y cistitis enfisematosa. A menudo ocurre bacteriuria en individuos con cistopatía diabética. Asimismo incrementa la susceptibilidad a furunculosis, infecciones superficiales por *Candida* y vulvovaginitis. El control inadecuado de la glucemia es un común denominador en individuos afectados por estas infecciones. Los pacientes con DM también tienen mayor riesgo de colonización de los pliegues cutáneos y de las narinas por *S. aureus* y más probabilidades de desarrollar infecciones de heridas quirúrgicas en el periodo posoperatorio.

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS

Las expresiones cutáneas más comunes de la DM son xerosis y prurito, que por lo general se resuelven con la aplicación de lociones humectantes. Otras complicaciones frecuentes son cicatrización lenta y ulceraciones cutáneas. La dermopatía diabética (en ocasiones denominada *pápulas pretibiales pigmentadas* o "manchas cutáneas diabéticas") comienza como una mácula o pápula eritematosa que evoluciona para formar un área de hiperpigmentación circular. Estas lesiones resultan de traumatismos mecánicos menores en la región pretibial y son más comunes en varones de edad avanzada con DM. También se observan enfermedades bulosas, como *bullosa diabeticorum* (ulceraciones superficiales o erosiones en la región pre-

tibial). La *necrobiosis lipoídica diabeticorum* es un trastorno poco común que se presenta por lo general en mujeres diabéticas jóvenes. De manera típica comienza en la región pretibial como una placa eritematosa o pápulas (por lo común dolorosas) que crecen y se oscurecen de manera gradual y desarrollan bordes irregulares con centros atróficos y ulceración central. El vitíligo se presenta con mayor frecuencia en personas con DM tipo 1. La *acantosis nigricans* (placas aterciopeladas hiperpigmentadas en el cuello, las axilas y las superficies extensoras) es a menudo una característica de resistencia grave a la insulina y diabetes concomitante. El *granuloma anular* local o generalizado (placas eritematosas en las extremidades o en el tronco) y la *esclerodermia* (áreas de engrosamiento cutáneo en la espalda o en el cuello en sitios de infecciones superficiales previas) son más comunes en la población diabética. Puede haber *lipoatrofia* o *lipohipertrofia* en los sitios donde se inyecta la insulina; sin embargo, ahora dichas condiciones son inusuales con el uso de insulina humana.

420 Hipoglucemia

Philip E. Cryer, Stephen N. Davis

La hipoglucemia muy a menudo es causada por fármacos para tratar la diabetes mellitus, o por el contacto de la persona con otros productos de diverso tipo, incluido el alcohol. Sin embargo, pueden causarla otros trastornos que incluyen insuficiencia crítica de órganos, septicemia e inanición, deficiencias hormonales, tumores que no son de células beta, insulinoma y alguna operación realizada previamente en el estómago **(cuadro 420-1)**. La hipoglucemia se puede corroborar convincentemente si se detecta la llamada *tríada de Whipple*: 1) síntomas consistentes con hipoglucemia; 2) concentración plasmática baja de glucosa, cuantificada por algún método exacto (y no simplemente dispositivos de vigilancia diaria), y 3) alivio de los síntomas una vez que aumenta la glucemia. El límite inferior de la glucemia con el sujeto en ayunas es de 70 mg/100 mL (3.9 mmol/L), normalmente, pero también en circunstancias corrientes pueden surgir concentraciones mucho menores en la sangre venosa, en etapa tardía después de la ingestión de una comida, durante el embarazo y durante el ayuno prolongado (>24 h). La deficiencia de glucosa también puede ocasionar complicaciones graves y si es intensa y duradera puede ser letal. Se debe sospechar en todo individuo con episodios de confusión, lipotimia o alteración del conocimiento o una convulsión.

EQUILIBRIO SISTÉMICO Y CONTRARREGULACIÓN DE GLUCOSA

La glucosa es un carbohidrato indispensable para el metabolismo energético del cerebro, en circunstancias fisiológicas; dicho órgano no la sintetiza ni la almacena, y en la forma de glucógeno la reserva sólo dura unos cuantos minutos, razón por la cual se necesita el aporte ininterrumpido de la glucosa por parte de la sangre arterial. Conforme disminuye la concentración del carbohidrato en dicha sangre por debajo de los límites fisiológicos, el transporte de glucosa hematoencefálica se torna insuficiente para conservar el metabolismo energético, así como la función cerebral. Sin embargo, los mecanismos contrarreguladores redundantes normalmente impiden o corrigen con gran celeridad la hipoglucemia.

Las cifras de glucemia normalmente se conservan dentro de límites relativamente estrechos, es decir, 70 a 110 mg/100 mL (3.9 a 6.1 mmol/L) en ayunas, con oscilaciones transitorias y mayores después del consumo de una comida, a pesar de las amplias variaciones en el aporte de glucosa exógena proveniente de alimentos y en la utilización endógena del carbohidrato, por ejemplo, al hacer ejercicio muscular. En los periodos interprandiales y durante el ayuno las cifras de glucemia se conservan por la producción endógena de la glucosa, la glucogenólisis hepática y la gluconeogénesis de hígado y riñones **(fig. 420-1)**. Las reservas de glucógeno hepático por lo común bastan para conservar la glucemia aproximadamente 8 h, pero este lapso puede ser menor si aumenta la necesidad de glucosa por factores como el ejercicio o si se agotan las reservas de glucógeno por alguna enfermedad o inanición.

En circunstancias normales para la gluconeogénesis se necesitan concentraciones bajas de insulina y presencia de hormonas antiinsulínicas o contrarreguladoras, junto con el aporte coordinado de precursores provenientes del músculo y el tejido adiposo, al hígado y los riñones. Los músculos aportan ácido láctico y ácido pirúvico, alanina, glutamina y otros aminoácidos. Los triglicéridos en el tejido adiposo son degradados hasta la forma de ácidos grasos y glicerol que constituye un precursor gluconeogénico. Los ácidos grasos constituyen otra fuente de energía oxidativa a los tejidos distintos del cerebro (que necesita glucosa).

CUADRO 420-1 Causas de hipoglucemia en adultos

Persona en estado grave o tratada con fármacos

1. Fármacos
   - Insulina o secretagogo insulínico
   - Alcohol
   - Otras
2. Enfermedades muy graves
   - Insuficiencia hepática, renal o cardiaca
   - Septicemia
   - Inanición
3. Deficiencias hormonales
   - Cortisol
   - Glucagon y adrenalina (en diabetes insulinodeficiente)
4. Tumor que no es de células de los islotes

Sujeto aparentemente sano

5. Hiperinsulinismo endógeno
   - Insulinoma
   - Trastornos funcionales de células beta (nesidioblastosis)
     - Hipoglucemia pancreatógena no insulinómica
     - Hipoglucemia después de derivación gástrica
   - Hipoglucemia autoinmunitaria insulínica
     - Anticuerpos contra insulina
     - Anticuerpos contra el receptor insulínico
   - Secretagogo de insulina
   - Otras
6. Hipoglucemia accidental, subrepticia o dolosa

Fuente: De PE Cryer *et al.*: J Clin Endocrinol Metab 94:709, 2009. © The Endocrine Society, 2009.

El estado de equilibrio de la glucosa (conservación de la glucemia normal) se logra por intervención de una "red" de hormonas, señales nerviosas y efectos de sustratos que regulan la producción endógena de glucosa y la utilización de ella por tejidos distintos del cerebro **(cap. 417)**. Entre los factores reguladores la insulina tiene una función predominante **(cuadro 420-2;** fig. 420-1). Conforme disminuyen las cifras de glucemia dentro de los límites fisiológicos en el sujeto en ayunas, se reduce la secreción de insulina por parte de las células beta del páncreas, con lo cual aumenta la glucogenólisis del hígado y la gluconeogénesis de dicha glándula y de los riñones. La hipoinsulinemia también disminuye la utilización de glucosa en los tejidos periféricos y ello induce la lipólisis y la proteólisis, con lo cual se liberan los precursores gluconeogénicos. Por todo lo señalado, la disminución de la secreción de insulina constituye el primer mecanismo de defensa contra la hipoglucemia.

Conforme disminuye la glucemia por debajo de los límites fisiológicos, se liberan hormonas contrarreguladoras (que aumentan el nivel de glucemia) (cuadro 420-2; fig. 420-1). Entre ellas interviene en forma primaria e indispensable el glucagon de las células α del páncreas, que estimula la glucogenólisis en el hígado. El glucagon constituye el segundo elemento de defensa contra la hipoglucemia. Normalmente la adrenalina de la médula suprarrenal, que estimula la glucogenólisis y la gluconeogénesis del hígado (y también esta última en los riñones) no es indispensable. Sin embargo, se torna insustituible cuando hay deficiencia de glucagon. La adrenalina constituye el tercer elemento de defensa contra la hipoglucemia. Si la hipoglucemia persiste más de 4 h en promedio, el cortisol y la hormona de crecimiento también apoyarán la producción de glucosa y restringirán la utilización de ella en grado limitado (20%, aproximadamente, en comparación con la adrenalina). Por tal razón, el cortisol y la hormona de crecimiento no participan de modo alguno en la defensa contra la hipoglucemia aguda.

Conforme disminuyen todavía más las concentraciones de glucosa plasmática los síntomas inducen la defensa conductual contra la hipoglucemia, que comprende la ingestión de alimentos (cuadro 420-2; fig. 420-1). En el cuadro 420-2 se incluyen las cifras umbral (límite) de glucemia normal para las respuestas a la disminución de la concentración de la glucosa plasmática. Sin embargo, las cifras umbral son dinámicas y cambian a concentraciones de glucosa mayores de lo normal en el caso de la diabetes mal controlada, sujetos que pueden presentar síntomas de hipoglucemia cuando las concentraciones de glucosa disminuyen hacia límites normales (*pseudohipoglucemia*).

Por otra parte, tales cifras llegan a rangos de glucosa menores de lo normal en sujetos con hipoglucemia repetitiva, por ejemplo, los que se someten

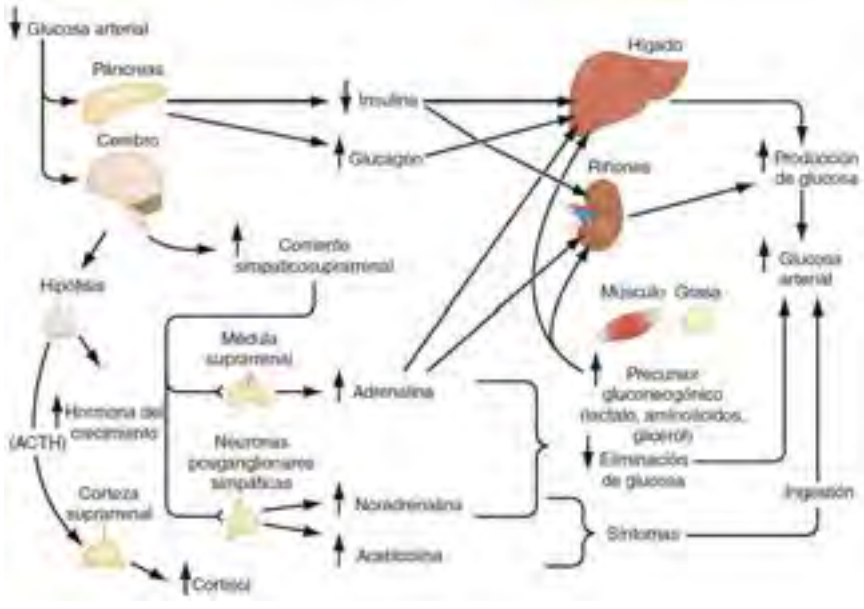


FIGURA 420-1. Mecanismos fisiológicos de la contrarregulación de glucosa que normalmente evitan o corrigen rápidamente la hipoglucemia. En la diabetes insulinodeficiente se pierden los mecanismos contrarreguladores básicos (supresión de insulina e incremento del glucagon) y se disminuye la estimulación de la corriente simpaticosuprarrenal de salida. ACTH hormona adrenocorticotrópica.

a un tratamiento intensivo de la diabetes o de un insulinoma. Estos pacientes muestran manifestaciones con concentraciones de glucosa menores de lo que causan síntomas en sujetos sanos.

Manifestaciones clínicas Los síntomas neuroglucopénicos de la hipoglucemia son resultado directo de la privación de glucosa en el sistema nervioso central (SNC); incluyen cambios conductuales, confusión, fatiga, convulsiones, pérdida del conocimiento, y si la deficiencia de glucosa es grave y duradera, la muerte. Los síntomas neurógenos (o del sistema autónomo) de la hipoglucemia son consecuencia de la percepción de los cambios fisiológicos causados por la descarga simpaticosuprarrenal mediada por el SNC y desencadenada por la hipoglucemia; comprenden síntomas de origen *adrenérgico* (mediados en gran medida por la noradrenalina liberada de las neuronas posganglionares simpáticas, aunque quizá también por la adrenalina liberada de la médula suprarrenal), como palpitaciones, temblores y ansiedad. Comprenden también síntomas de tipo *colinérgico* (mediados por la acetilcolina liberada de neuronas posganglionares simpáticas) como diaforesis, hambre y parestesias. Todos ellos son inespecíficos. Su atribución a la hipoglucemia obliga a que sean bajas las concentraciones de glucosa correspondientes en plasma y que todos los síntomas desaparezcan después de aumentar la glucemia (como lo define la tríada de Whipple).

Los síntomas comunes de la hipoglucemia incluyen diaforesis y palidez. En forma típica se acelera la frecuencia cardiaca y aumenta la presión sistólica, pero quizá tales variables no se incrementen en personas que hayan presentado episodios repetidos y recientes de hipoglucemia. A menudo se observan las manifestaciones neuroglucopénicas. En ocasiones se detectan déficits neurológicos focales transitorios, aunque los de tipo permanente son raros.

Etiología y fisiopatología La hipoglucemia muy a menudo es consecuencia del tratamiento de la diabetes; por tal motivo, se revisará este tema antes de considerar otras causas de dicho trastorno.

HIPOGLUCEMIA EN DIABÉTICOS

Trascendencia y frecuencia La hipoglucemia constituye el factor limitante en el tratamiento y control de la glucemia en la diabetes mellitus. En primer lugar, causa complicaciones repetitivas (morbilidad) en muchas personas con DM tipo 1 y muchas más con la forma avanzada de DM tipo 2 y puede poner en riesgo la vida. En segundo lugar, es un factor que impide conservar la euglucemia durante toda la vida del diabético, y con ello es un impedimento para que él se percate plenamente de los beneficios microvasculares probados del control glucémico. En tercer lugar, desencadena un círculo vicioso de hipoglucemia repetitiva, al ocasionar una insuficiencia del sistema autónomo vinculada con tal estado deficitario, por ejemplo, los síndromes clínicos de contrarregulación deficiente de la glucosa y de desconocimiento de la hipoglucemia por parte del enfermo (véase adelante).

CUADRO 420-2 Respuestas fisiológicas a la disminución de las concentraciones plasmáticas de glucosa

Respuesta	Umbral glucémico, mmol/L (mg/100 mL)	Efectos fisiológicos	Importancia de la prevención o la corrección de la hipoglucemia (contrarregulación de glucosa)
↓ Insulina	4.4-4.7 (80-85)	↑ R_a (↓ R_d)	Factor de regulación de glucosa primario/primer mecanismo de defensa contra la hipoglucemia
↑ Glucagon	3.6-3.9 (65-70)	↑ R_a	Factor de contrarregulación primario de glucosa/segunda defensa contra la hipoglucemia
↑ Adrenalina	3.6-3.9 (65-70)	↑ R_a, ↓ R_c	Tercera defensa contra la hipoglucemia, importancia decisiva si es deficiente el glucagon
↑ Cortisol y hormona del crecimiento	3.6-3.9 (65-70)	↑ R_a, ↓ R_c	Participa en la defensa contra la hipoglucemia duradera, pero no es definitiva su importancia
Síntomas	2.8-3.1 (50-55)	Identificación de la hipoglucemia	Recurre a la defensa conductual contra la hipoglucemia (ingestión de alimentos)
↓ Funciones intelectuales	<2.8 (<50)	—	Deteriora o anula la defensa conductual contra la hipoglucemia

Nota: R_a, rapidez de aparición de la glucosa, producción de la misma por el hígado y los riñones; R_c, rapidez de eliminación de glucosa, utilización de glucosa en relación con la glucemia ambiente por tejidos sensibles a la insulina. R_c, rapidez de desaparición de la glucosa, utilización de glucosa por tejidos sensibles a la insulina como el músculo de fibra estriada. R_d por parte del cerebro no es alterada por insulina, glucagon, epinefrina, cortisol u hormona de crecimiento.

Fuente: Con autorización de PE Cryer. En S Melmed *et al*. (eds): *Williams Textobook of Endocrinology*, 12th ed. New York, Elsevier 2012.

La hipoglucemia es un hecho corriente en la vida de personas con DM tipo 1. Éstas presentan, en promedio, dos episodios de hipoglucemia sintomática por semana, y como mínimo otro más de hipoglucemia grave o que (cuando menos) los discapacita temporalmente, cada año. Se calcula que 6 a 10% de personas con DM tipo 1 fallece como consecuencia de la hipoglucemia. La incidencia de hipoglucemia es menor en T2DM que en T1DM. Sin embargo, es sorprendentemente grande su prevalencia en T2DM y que necesita insulina. Estudios recientes que investigaron la bomba de insulina o múltiples inyecciones como tratamiento, han revelado una prevalencia de hipoglucemia cercana a 70%. De hecho, dado que la cifra de pacientes de T2DM rebasa 10 a 20 veces la de T1DM, la prevalencia de hipoglucemia es mayor en personas que T2DM. La insulina, una sulfonilurea o una glinida originan hipoglucemia en individuos con T2DM. No deben causarla productos como la metformina, las tiazolidinedionas, inhibidores de α-glucosidasa, agonistas del receptor del péptido 1 glucagonoide (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*) e inhibidores de la peptidilpeptidasa IV (DPP-IV; *dipeptidyl peptidase IV*). Sin embargo, agravan dicho riesgo cuando se combinan con una de las sulfonilureas o las glinidas o con insulina. Como aspecto notable, la frecuencia de hipoglucemia se acerca a la observada en T1DM conforme las personas con T2DM terminan por mostrar deficiencia absoluta de insulina y necesitan un tratamiento más complejo con tal hormona.

Factores corrientes de riesgo Los factores corrientes de riesgo de hipoglucemia en la diabetes se identifican con base en la premisa de que el único determinante de riesgo es el exceso relativo o absoluto de insulina.

El exceso relativo o absoluto de insulina ocurre cuando: 1) las dosis de insulina (o un secretagogo de ella) son excesivas, mal cronometradas o del tipo equivocado de la hormona; 2) disminuye el ingreso o consumo de glucosa exógena (como sería durante el ayuno nocturno o al no consumir comidas o bocadillos); 3) aumenta la utilización de glucosa insulinoindependiente (como sería durante el ejercicio); 4) se intensifica la sensibilidad a la insulina (como el caso en que mejora el control de la glucemia, a mitad de la noche, en etapas tardías después de ejercicio o cuando mejora la buena condición física o aumenta la pérdida ponderal); 5) disminuye la producción endógena de glucosa (como sería después de ingerir alcohol), y 6) se reduce la eliminación de insulina (como en el caso de la insuficiencia renal). Sin embargo, los factores de riesgo solos explicarían únicamente un corto número de episodios, y de modo típico intervienen otros factores.

Insuficiencia del sistema autónomo desencadenada por la hipoglucemia (HAAF) Si bien la hiperinsulinemia sola causa hipoglucemia, de manera típica la hipoglucemia yatrógena en la diabetes es consecuencia de la interrelación del exceso relativo o absoluto de insulina (con fin terapéutico) y el deterioro de las defensas fisiológicas y conductuales contra la disminución de las cifras de glucemia (cuadro 420-2; fig. 420-2). La deficiencia del mecanismo de contrarregulación deteriora las defensas fisiológicas (en particular las disminuciones de insulina y los incrementos del glucagon y de la adrenalina), y el desconocimiento de la hipoglucemia por parte del paciente va en contra de las defensas conductuales (ingestión de carbohidratos).

DEFICIENCIAS DE LA CONTRARREGULACIÓN DE GLUCOSA En el marco de la deficiencia absoluta de insulina endógena las concentraciones de la hormona no disminuyen conforme lo hacen los de la glucosa, y así queda anulada la primera línea de defensa contra la hipoglucemia. Aún más, en circunstancias normales la disminución de la insulina intrainsular probablemente sea una señal para estimular la secreción de glucagon, pero las concentraciones de este último no aumentan conforme disminuyen todavía más los de la glucosa plasmática, y de este modo queda anulado el segundo mecanismo de defensa contra la hipoglucemia. Por último, queda aplacado de manera típica el incremento de las concentraciones de adrenalina que constituyen la tercera línea de defensa contra la hipoglucemia en respuesta a un nivel particular de tal situación deficitaria. El umbral glucémico para que se active la respuesta simpaticosuprarrenal (adrenalina de médula suprarrenal y noradrenalina de nervios simpáticos) se desplaza hacia concentraciones menores de glucosa plasmática, y lo anterior suele ser consecuencia de hipoglucemia reciente de tipo yatrógeno. En el marco de que no surjan disminuciones en la insulina y también de que no haya incremento del glucagon, el incremento menor en la concentración de adrenalina causa el síndrome clínico de contrarregulación deficiente de la glucosa. Los individuos afectados tienen un riesgo ≥25 de hipoglucemia yatrógena profunda durante el tratamiento intensivo de tipo glucémico de su diabetes, en comparación con quienes tienen respuestas adrenalínicas normales. Este trastorno funcional y potencialmente reversible es diferente de la clásica neuropatía diabética de tipo autónomo, que constituye un trastorno estructural irreversible.

DESCONOCIMIENTO DE LA HIPOGLUCEMIA POR PARTE DEL PACIENTE La respuesta simpaticosuprarrenal disminuida (en gran medida la respuesta nerviosa simpática menor) a la hipoglucemia origina el síndrome clínico de *desconocimiento de la hipoglucemia* por parte del paciente; es decir, desaparecen los síntomas "de alerta" de tipo adrenérgico y colinérgico que permitían a la persona reconocer la hipoglucemia en evolución y con ello "abortar" el episodio por medio de la ingestión de carbohidratos. Los pacientes afectados tienen un riesgo seis veces mayor de presentar hipoglucemia yatrógena profunda durante la glucoterapia intensiva de su diabetes.

INSUFICIENCIA DEL SISTEMA AUTÓNOMO POR HIPOGLUCEMIA La HAAF (*hypoglycemia associated autonomic failure*) en la diabetes se basa en que la hipoglucemia yatrógena reciente (o durante el sueño o con ejercicio previo) hace que el mecanismo contrarregulador de glucosa sea deficiente (al disminuir la respuesta adrenalínica a un nivel dado de hipoglucemia ulterior en el marco de respuestas ausentes a la insulina y al glucagon) y el desconocimiento del paciente respecto a su hipoglucemia (al disminuir la respuesta simpaticosuprarrenal a un nivel dado de hipoglucemia ulterior). Tales respuestas deficientes crean un círculo vicioso de hipoglucemia yatrógena repetitiva (fig. 420-2). El desconocimiento de la hipoglucemia por parte del sujeto y en cierta medida la disminución del componente adrenalínico de la contrarregulación defectuosa antiinsulínica, son reversibles incluso con dos a tres semanas de medidas que eviten escrupulosamente la hipoglucemia, en casi todos los diabéticos afectados.

Con base en la fisiopatología planteada, entre los factores de riesgo adicionales de que surja hipoglucemia en la diabetes están: 1) deficiencia absoluta de insulina que indica que las concentraciones de esta hormona no disminuirán y que los de glucagon tampoco aumentarán conforme la glucemia disminuya; 2) el antecedente de hipoglucemia grave o de desconocimiento de ella, que denote hipoglucemia reciente previa, y también en etapa previa la que ocurrió con el ejercicio o el sueño, que denota la disminución de la respuesta simpaticosuprarrenal, y 3) niveles menores de HbA_{1c} o dis-

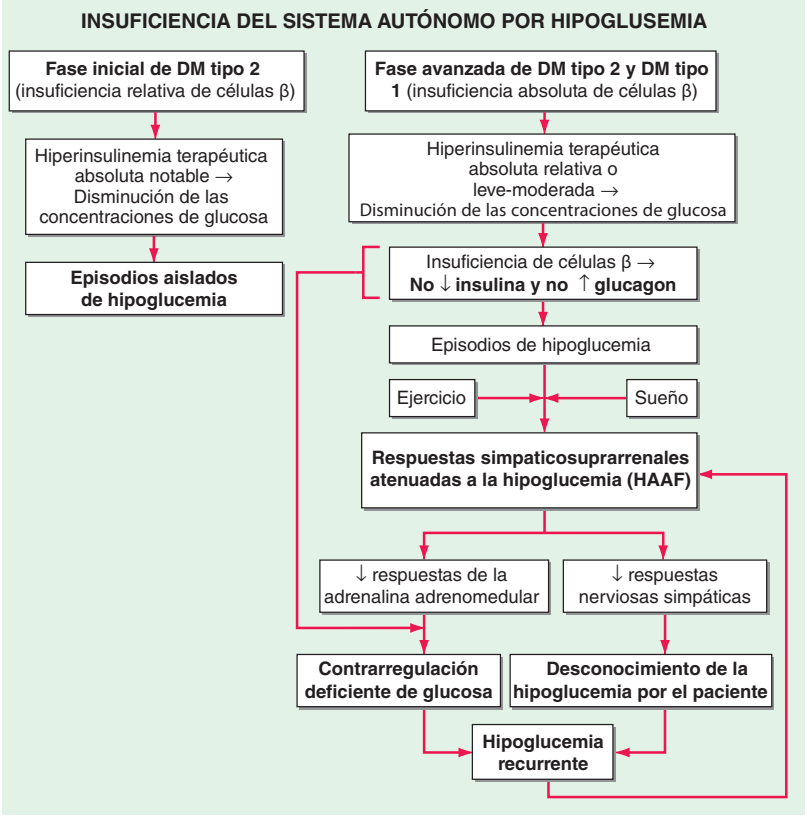


FIGURA 420-2. Insuficiencia del sistema autónomo por hipoglucemia en la diabetes insulinodeficiente. T1DM, diabetes mellitus de tipo 1; T2DM, diabetes mellitus de tipo 2. *(Modificado con autorización de PE Cryer: Hypoglycemia in Diabetes. Pathophysiology, Prevalence, and Prevention, 2nd ed. © American Diabetes Association, 2012.)*

minución de los objetivos glucémicos, que a igualdad de los demás factores, incremente la probabilidad de un antecedente reciente de hipoglucemia.

Disminución del factor de riesgo de hipoglucemia Algunos estudios comparativos multicéntricos con asignación al azar realizados en fecha reciente investigan los posibles beneficios de un control estricto de la glucosa en sujetos dentro y fuera de hospitales; tales estudios han señalado una elevada prevalencia de hipoglucemia grave. En el estudio llamado NICE-SUGAR, los intentos de controlar dentro del hospital las cifras de glucemia y llevarlas a concentraciones fisiológicas causaron mayor mortalidad.

Los estudios ADVANCE, ACCORD y VADT (*Veterans Affair Diabetes Trial*) también señalaron una incidencia importante de hipoglucemia grave en personas con DM tipo 2. En el grupo testigo (aquellos que no recibieron tratamiento intensivo) del estudio ACCORD y en VADT también se produjo hipoglucemia profunda con morbilidad y mortalidad acompañantes graves en la esfera cardiovascular. De este modo, aparece hipoglucemia intensa con valores de HbA_{1c} de 8-9% en T1DM y T2DM. Como un dato sorprendente en todos los estudios, no se detectó beneficio alguno del control intensivo de la glucemia o fue muy poco, para disminuir la frecuencia de problemas macrovasculares graves en T2DM.

De hecho, el estudio ACCORD se terminó en forma temprana porque aumentó el índice de mortalidad en el componente donde el control de la glucemia era intensivo. No se conoció si la hipoglucemia yatrógena era la causa del incremento de la mortalidad. A la luz de los datos anteriores se han planteado nuevas recomendaciones y paradigmas. Es poca la duda y el debate en cuanto a la necesidad de disminuir la glucemia en sujetos hospitalizados, pero se han modificado los objetivos de "sostén" glucémicos para que permanezcan entre 140 y 180 mg/100 mL. De este modo, se pueden obtener beneficios del tratamiento de insulina y disminución de la hiperglucemia en tanto disminuye la prevalencia de hipoglucemia.

En forma semejante, existen pruebas de que el control intensivo de glucosa disminuye la prevalencia de enfermedad microvascular en los dos tipos de DM; es importante comparar tales beneficios con la mayor prevalencia de hipoglucemia. Es necesario valorar en cada paciente la magnitud del control de la glucemia (HbA_{1c}). Datos de estudios multicéntricos han demostrado que personas en quienes en fecha reciente se hizo el diagnóstico de DM tipo 1 o 2 pueden lograr un mejor control glucémico, con menos casos de hipoglucemia. Además, aún se puede lograr beneficio permanente para disminuir HbA_{1c} de niveles mayores a menores, aun por arriba de los niveles recomendados. Es posible que el objetivo terapéutico razonable sea HbA_{1c} mínima que no ocasione hipoglucemia grave y que conserve la "conciencia" que tiene el paciente de su hipoglucemia.

El trasplante de todo el páncreas o de células de los islotes ha constituido una opción terapéutica contra la hipoglucemia grave. En términos generales disminuyen después del trasplante las cifras de tal complicación; ello al parecer se debe a respuestas más fisiológicas de insulina y de glucagon durante la hipoglucemia.

La realización de cuantificaciones continuas de la glucemia es promisoria como un recurso para disminuir la frecuencia de hipoglucemia, y al mismo tiempo mejora la HbA_{1c}. Siguen en la esfera experimental y no han sido valorados en investigaciones clínicas a gran escala otras intervenciones para estimular las respuestas contrarreguladoras como la que usa inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antagonistas del receptor β adrenérgico, antagonistas del receptor de opiáceos y fructosa.

Por todo lo comentado, se debe aplicar el tratamiento intensivo de la glucemia **(cap. 418)**, en combinación con la enseñanza y la responsabilidad de los pacientes; la cuantificación frecuente de la glucemia por el propio enfermo; regímenes insulínicos flexibles (y de otros fármacos) que incluya los análogos de insulina (y las hormonas de acción corta o más larga); objetivos individualizados respecto a la glucemia; orientación y apoyo profesionales constantes y tomar en consideración los factores corrientes de riesgo y los que indican deterioro en la contrarregulación antiinsulínica. Ante el antecedente de "desconocimiento" de la hipoglucemia por parte del paciente, conviene un periodo de dos a tres semanas en que se evite en forma escrupulosa la hipoglucemia.

HIPOGLUCEMIA SIN DIABETES

Existen muchas causas de hipoglucemia (cuadro 420-1) y dado que este problema es frecuente en diabéticos tratados con insulina o secretagogos de la misma, suele ser razonable suponer que un episodio clínicamente sospechoso fue consecuencia de la hipoglucemia. Por otra parte, ante el hecho de que la hipoglucemia es poco común en caso de que no haya contacto con fármacos importantes antidiabéticos, es razonable concluir que un trastorno hipoglucémico aparece solamente en sujetos en quienes se puede demostrar la tríada de Whipple.

En situaciones particulares en que las personas están enfermas o reciben fármacos, el diagnóstico inicial debe orientarse a la posibilidad de participación de medicamentos y después en enfermedades críticas, deficiencia hormonal o hipoglucemia que no proviene de un tumor de células insulares. En caso de no detectar alguno de los factores etiológicos mencionados en la persona aparentemente sana, el foco de atención debe desplazarse a hiperinsulinismo endógeno posible o a la hipoglucemia accidental, subrepticia o incluso dolosa.

Fármacos La insulina y sus secretagogos suprimen la producción de glucosa y estimulan la utilización del carbohidrato. El etanol bloquea la gluconeogénesis pero no la glucogenólisis; de este modo, la hipoglucemia inducida por tal tóxico típicamente aparece después de una borrachera de varios días en la cual la persona consume pocos alimentos que conduce a la depleción de glucógeno. El etanol por lo común se cuantifica en la sangre para la fecha en que es llevado el paciente al médico, pero las concentraciones del mismo casi no guardan relación con la glucemia. La gluconeogénesis constituye el mecanismo predominante de producción de glucosa durante la hipoglucemia duradera, razón por la cual las bebidas alcohólicas contribuyen a la progresión de la hipoglucemia en sujetos con diabetes tratada con insulina.

La hipoglucemia puede ser causada por otros fármacos que incluyen algunos de los más utilizados, como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los antagonistas del receptor de angiotensina, los antagonistas del receptor adrenérgico β, antibióticos del tipo de la quinolona, indometacina, quinina y sulfonamidas.

Enfermedades graves Entre los pacientes hospitalizados, las enfermedades graves como insuficiencia renal, hepática o cardiaca, septicemia e inanición ocupan el segundo lugar después de los fármacos como causa de hipoglucemia.

La destrucción rápida y extensa del hígado (como el caso de la hepatitis tóxica) causa hipoglucemia en el ayuno, porque dicha glándula es el sitio principal de producción de glucosa endógena. Se desconoce el mecanismo de hipoglucemia en sujetos en insuficiencia cardiaca; pudiera incluir la congestión del hígado y la hipoxia. Los riñones también producen glucosa, pero la hipoglucemia en personas en insuficiencia renal también es causada por la menor eliminación de insulina y la movilización disminuida de los precursores gluconeogénicos en la insuficiencia renal.

La septicemia es una causa relativamente común de hipoglucemia. La mayor utilización de glucosa es inducida por la producción de citocina en tejidos en que abundan macrófagos como el hígado, el bazo y los pulmones. Si la producción del carbohidrato no va a la par con el consumo, surgirá hipoglucemia. La inhibición de gluconeogénesis inducida por citocinas en el marco de la depleción de glucógeno nutricional, en combinación con la deficiencia de riego hepático y renal, pueden también contribuir a la hipoglucemia.

La deficiencia de glucosa también se observa en la inanición, tal vez por la pérdida de los depósitos grasos del organismo en su totalidad y la depleción de precursores gluconeogénicos (como los aminoácidos) que obligan a una mayor utilización de glucosa.

Deficiencias hormonales El cortisol y la hormona del crecimiento no son sustancias indispensables para evitar la hipoglucemia, cuando menos en adultos. Sin embargo, la deficiencia de glucosa también surge con el ayuno duradero en individuos en insuficiencia corticosuprarrenal primaria (enfermedad de Addison) o en el hipopituitarismo. La anorexia y la pérdida de peso son manifestaciones típicas de la deficiencia crónica de cortisol y pueden ocasionar agotamiento de glucógeno. La deficiencia de cortisol se asocia con trastornos de la gluconeogénesis y concentraciones menores de precursores gluconeogénicos, lo cual sugiere que la causa de la hipoglucemia en el marco del agotamiento de glucógeno es la gluconeogénesis con limitación de sustratos. En niños de corta edad, la deficiencia de hormona del crecimiento puede causar hipoglucemia. Además del ayuno duradero, en adultos con hipopituitarismo no diagnosticado, los índices grandes de utilización de glucosa (como el caso del ejercicio o durante el embarazo) o la disminución en la producción de dicho carbohidrato (como ocurre después de ingerir bebidas alcohólicas) desencadena hipoglucemia.

La hipoglucemia no constituye una manifestación de un estado con deficiencia de adrenalina que es consecuencia de la extirpación de ambas suprarrenales, si la reposición de glucocorticoides es adecuada ni aparece durante el bloqueo adrenérgico farmacológico cuando otros sistemas glucorreguladores están intactos. La combinación de deficiencia de glucagon y adrenalina interviene de forma decisiva en la patogenia de la hipoglucemia yatrógena en personas con diabetes insulinopénica, como se comentó antes. Por lo demás, en el diagnóstico diferencial de un trastorno hipoglucémico por lo común no se incluyen las deficiencias de las hormonas mencionadas.

Tumores que no son de células beta La hipoglucemia en el ayuno, a menudo llamada *hipoglucemia por un tumor que no es de células de los islotes*, puede aparecer en forma ocasional en sujetos con grandes tumores mesenquimatosos o epiteliales (como hepatomas, carcinomas corticosuprarrenales y carcinoides). Los perfiles cinéticos de la glucosa se asemejan a los del hiperinsulinismo (véase adelante), pero durante la hipoglucemia queda suprimida de manera adecuada la secreción de insulina. En muchos casos, la hipoglucemia depende de la producción excesiva de una forma del factor de crecimiento II similar a la insulina ("IGF-II grande"), procesado de modo incompleto, que no forma complejos normalmente con las proteínas circulantes de unión, y de este modo llega a los tejidos "efectores" con mayor facilidad. Los tumores por lo común se manifiestan desde el punto de vista clínico, las proporciones IGF-II/IGF-I en plasma son grandes y las concentraciones de IGF-II libres aumentan [y también las de pro-IGF-II (1-21)]. Casi nunca es posible una operación curativa, pero la citorreducción puede mejorar la hipoglucemia. La administración de glucocorticoides, hormona del crecimiento o ambos fármacos, según se ha informado, alivia la hipoglucemia. Se ha reportado deficiencia de glucosa atribuida a la producción ectópica de IGF-I, pero es poco común.

Hiperinsulinismo endógeno La hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno es causada por: 1) un trastorno primario de células beta, de forma característica un tumor de éstas (*insulinoma*, que a veces es múltiple) o un trastorno funcional de las mismas células, que muestran hipertrofia o hiperplasia; 2) un anticuerpo contra la insulina o su receptor; 3) un secretagogo de células beta como una sulfonilurea, o 4) posiblemente la secreción de insulina ectópica, entre otros mecanismos muy raros. Ninguna de las causas mencionadas es común.

El signo fisiopatológico fundamental del hiperinsulinismo endógeno causado por un trastorno primario de células beta o un secretagogo de insulina es el hecho de que la secreción de dicha hormona no disminuye hasta concentraciones muy bajas durante la hipoglucemia, situación que se valora cuando se cuantifica la concentración plasmática de insulina, péptido C (el péptido conector que es separado de la proinsulina para producir insulina), la proinsulina y las concentraciones de glucosa durante la hipoglucemia. Las concentraciones de insulina, péptido C y proinsulina no necesariamente son altos en relación con los valores euglucémicos normales; en el caso de una concentración plasmática baja de glucosa, son grandes en exceso. Los signos diagnósticos trascendentes son la concentración de insulina plasmática ≥3 μU/mL (≥18 pmol/L); la concentración plasmática del péptido C ≥0.6 ng/mL (≥0.2 nmol/L), y la concentración plasmática de proinsulina ≥5.0 pmol/L si la glucemia es <55 mg/100 mL (<3 mmol/L) y se manifiestan con síntomas de hipoglucemia. La concentración plasmática baja de hidroxibutirato β (≤2.7 mmol/L) y el incremento de la glucosa plasmática >25 mg/100 mL (>1.4 mmol/L) después de administrar glucagon por vía intravenosa (1 mg) denotan incremento de las acciones de la insulina (o del factor insuliniforme de crecimiento).

La estrategia diagnóstica comprende: 1) cuantificar las concentraciones de glucosa, insulina, péptido-C, proinsulina y β-hidroxibutirato en plasma y detectar agentes hipoglucemiantes orales circulantes durante un episodio de hipoglucemia y 2) identificar síntomas durante el episodio y vigilar su resolución después de que se corrija la hipoglucemia con una inyección IV de glucagon (p. ej., para corroborar la presencia de la tríada de Whipple), situación que acaecerá en forma directa si la persona tiene hipoglucemia cuando se le atiende. Los trastornos hiperinsulinémicos endógenos por lo común (aunque no invariablemente) ocasionan hipoglucemia de ayuno, y por esa razón puede surgir un episodio diagnóstico después de un ayuno extrahospitalario relativamente breve. Es más problemática la obtención de muestras seriadas durante un lapso de ayuno diagnóstico intrahospitalario incluso de 72 h o después de consumir una comida mixta. Otra alternativa sería dar al paciente una lista detallada de las cuantificaciones necesarias y solicitarle que acuda a una sala de urgencias con la lista durante un episodio sintomático. Como punto obvio, la concentración de glucosa plasmática normal durante un episodio sintomático denota que los síntomas no son consecuencia de la hipoglucemia.

La causa prototípica del hiperinsulinismo endógeno es un *insulinoma* (tumor de células β de islotes pancreáticos que secreta insulina) y en consecuencia hay que identificarlo en personas con el síndrome clínico compatible. Sin embargo, el insulinoma no es la única causa de hiperinsulinismo endógeno. Algunos pacientes con hipoglucemia hiperinsulinémica endógena en ayuno mostrarán afectación difusa de islotes con hipertrofia de células β y a veces hiperplasia; suele conocerse a dicho conjunto como *nesidioblastosis*, aunque el afloramiento de células β de los conductos no acaece invariablemente. Otros pacientes tienen un perfil similar de islotes, pero con hipoglucemia posprandial, trastorno denominado *hipoglucemia pancreatógena no insulinómica*. La hipoglucemia posprandial después de derivación gástrica que muy a menudo surge después de una derivación en Y de Roux en el estómago también se caracteriza por afectación difusa de islotes e hiperinsulinismo endógeno. Algunos investigadores han sugerido que las respuestas de GLP-1 demasiado intensas a las comidas originan hiperinsulinemia e hipoglucemia, pero no se ha definido la patogenia importante. En caso de ser ineficaces fármacos como el inhibidor de la α-glucosidasa, diazóxido u octreótido posiblemente se necesite la pancreatectomía parcial. Entre las hipoglucemias autoinmunitarias están las causadas por un anticuerpo a la insulina que se une a esta hormona después de comidas, y poco a poco se disocia y más adelante hay hipoglucemia posprandial tardía.

Otra posibilidad sería la función como agonista de un anticuerpo al receptor insulínico. La presencia de un secretagogo insulínico como una sulfonilurea o una glinida origina un perfil clínico y bioquímico similar al de un insulinoma, pero se puede diferenciar por la presencia del secretagogo circulante. Por último, entre los fenómenos muy poco comunes están la secreción ectópica de insulina, una ganancia de función de la mutación del receptor insulínico e hiperinsulinemia inducida por ejercicio.

Los insulinomas son poco comunes y en Estados Unidos su incidencia anual se calcula en un caso por 250 000 personas, pero ante el hecho de que más de 90% de ellos son benignos, constituyen una causa tratable de la hipoglucemia que puede ser letal. La mediana de edad en que aparecen es a los 50 años en los casos esporádicos, pero los tumores suelen aparecer en el tercer decenio, como componente de la neoplasia endocrina múltiple de tipo 1 (cap. 408). Más de 99% de los insulinomas están en el parénquima pancreático y por lo común son pequeños (90% de los tumores tienen <2 cm de diámetro). Por esa razón, generan manifestaciones clínicas por la hipoglucemia y no por los efectos compresivos de su volumen. La CT o la MRI detectan 70 a 80% de los insulinomas y con ambas técnicas se identifican metástasis en casi 10% de personas con insulinoma maligno. La ecografía transabdominal a menudo identifica a los insulinomas y la de tipo endoscópico posee una sensibilidad cercana a 90%. Se piensa que la gammagrafía con receptor de somatostatina detecta insulinomas en casi 50% de los enfermos. Las inyecciones selectivas de calcio en la arteria pancreática, con el punto final del incremento rápido y neto de las concentraciones de insulina en vena hepática regionaliza con gran sensibilidad los insulinomas, pero rara vez es necesaria esta técnica con penetración corporal, salvo para confirmar el hiperinsulinismo endógeno en trastornos insulares difusos. La ecografía pancreática transoperatoria localiza de forma casi invariable los insulinomas que no palpa fácilmente el cirujano. La ablación quirúrgica de un insulinoma solitario por lo común logra la curación. Para tratar la hipoglucemia en individuos con tumores no extirpables cabe recurrir al diazóxido que inhibe la secreción de insulina o al octreótido, análogo somatostatínico; en este renglón es promisorio el everolimús, un inhibidor de mTOR ("efector de rapamicina en mamíferos"; *mammalian target of rapamycin*).

HIPOGLUCEMIA ACCIDENTAL, SUBREPTICIA O CON FIN DOLOSO

Se sabe de casos de ingestión accidental de un secretagogo insulínico (como consecuencia de un error del farmacéutico o médico de otro tipo) o incluso de la aplicación de insulina. La hipoglucemia facticia causada por la aplicación subrepticia o incluso dolosa de la insulina o un secretagogo insulínico comparte muchas de las manifestaciones clínicas y de laboratorio con el insulinoma. Es más frecuente entre el personal asistencial, en diabéticos o sus parientes y en sujetos con antecedente de otras enfermedades facticias; sin embargo, hay que pensar en tal posibilidad en todo paciente valorado en busca de hipoglucemia de causa desconocida. La ingestión de un secretagogo insulínico causa hipoglucemia con mayores concentraciones de péptido C, en tanto que la insulina exógena origina hipoglucemia con menores concentraciones de dicho péptido, lo cual refleja supresión de la secreción de la hormona.

Rara vez hay un error analítico en la cuantificación de la glucemia. Por otra parte, los elementos de cuantificación sistemática de la glucosa que se usan para orientar en el tratamiento de la diabetes no son elementos cuantitativos, en particular con concentraciones bajas de glucosa, y será mejor no utilizarlos para el diagnóstico definitivo de hipoglucemia. Incluso si se practica un método cuantitativo, las concentraciones medidas bajas de glucosa pueden ser artificiales, por ejemplo, consecuencia del metabolismo ininterrumpido de glucosa *ex vivo* por parte de los elementos formes de la sangre, en particular en presencia de leucocitosis, eritrocitosis o trombocitosis o si se retrasa la separación del suero, de los elementos formes (pseudohipoglucemia).

METABOLOPATÍAS QUE CAUSAN HIPOGLUCEMIA

La hipoglucemia no diabética también es consecuencia de metabolopatías y aparece más a menudo en lactantes, aunque puede hacerlo en la vida adulta. Los casos en adultos se clasifican en los que originan hipoglucemia con el ayuno, hipoglucemia posprandial e hipoglucemia inducida por el ejercicio.

Hipoglucemia en ayuno Los trastornos de la glucogenólisis, a pesar de ser raros, pueden originar hipoglucemia en el ayuno. Entre ellos están la

enfermedad por depósito de glucógeno (GSD; *glycogen storage disease*) de los tipos 0, I, III y IV y el síndrome de Fanconi-Bickel (cap. 433e). De modo característico, los pacientes con los tipos I y III de GSD muestran concentraciones sanguíneas altas de lactato antes y después de las comidas, respectivamente. Los dos grupos muestran hipertrigliceridemia, pero también hay aumento de las cetonas en GSD de tipo III. Los defectos en la oxidación de ácidos grasos también originan hipoglucemia en el ayuno; tales defectos incluyen: 1) los que acaecen en el ciclo de la carnitina; 2) trastornos de la β-oxidación de ácidos grasos; 3) perturbaciones de la transferencia de electrones, y 4) trastornos de la cetogénesis. Por último, se han señalado defectos en la gluconeogénesis (fructosa-1, 6-bifosfatasa) como causa de hipoglucemia y acidosis láctica repetitivas.

Hipoglucemia posprandial También son raras las metabolopatías que originan hipoglucemia posprandial; incluyen: 1) mutaciones en la glucocinasa, SUR1, y del canal de potasio Kir6-2; 2) trastornos congénitos de la glucosilación, y 3) intolerancia hereditaria a la fructosa.

Hipoglucemia inducida por ejercicio Por definición, la hipoglucemia inducida por ejercicio aparece después de éste que origina hiperinsulinemia ocasionada por una mayor actividad del transportador monocarboxilato 1 en células β.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Hipoglucemia

Además de la identificación y corroboración de la hipoglucemia y su tratamiento (sobre bases de urgencia), el diagnóstico del mecanismo hipoglucémico también es de suma importancia para la selección del tratamiento que impida o cuando menos lleve al mínimo la hipoglucemia recidivante.

IDENTIFICACIÓN Y CORROBORACIÓN

Se sospecha la presencia de hipoglucemia en personas con síntomas típicos: en caso de haber confusión, alteración del nivel de conocimiento (conciencia) o aparición de una convulsión o en un entorno clínico en que se sabe que acaecerá la hipoglucemia. Siempre que sea posible se extraerán muestras de sangre antes de administrar glucosa, para así corroborar que existe hipoglucemia. La corroboración convincente de esta última obliga al cumplimiento de la tríada de Whipple. De este modo, el momento óptimo para cuantificar la glucemia es durante un episodio sintomático. La concentración normal de glucosa descarta la hipoglucemia como origen de los síntomas. La concentración baja de glucosa confirma que la hipoglucemia es la causa de los síntomas, a condición de que estos últimos muestren resolución después de que aumente la concentración de dicho carbohidrato. Si no hay certeza de la causa del episodio hipoglucémico las cuantificaciones adicionales (realizadas mientras la concentración de glucosa es baja y antes del tratamiento) deben incluir insulina plasmática, péptido C, proinsulina y β-hidroxibutirato; también son muy importantes las técnicas para la detección sistemática de los hipoglucemiantes orales circulantes y la valoración de síntomas antes y después de que aumente la concentración de glucosa plasmática.

Cuando los datos de anamnesis sugieren hipoglucemia previa y no se advierte por un mecanismo posible, la estrategia diagnóstica incluye valorar al paciente en la forma que describimos y buscar la tríada de Whipple durante un episodio de hipoglucemia y después de ocurrido. Por otra parte, a pesar de que no se puede hacer caso omiso de una concentración de glucosa plasmática que es netamente baja, cuantificada en una persona sin los síntomas correspondientes, ello incrementa la posibilidad de que se trate de un artefacto (pseudohipoglucemia).

DIAGNÓSTICO DEL MECANISMO HIPOGLUCÉMICO

En la persona con hipoglucemia corroborada a menudo se identifica por deducción el mecanismo hipoglucémico factible, por datos de la anamnesis, la exploración física y de estudios disponibles de laboratorio (cuadro 420-1). La primera consideración incluye fármacos y en particular alcohol o agentes antidiabéticos, incluso en caso de que no haya uso sabido de un fármaco importante ante la posibilidad de la administración subrepticia, accidental o dolosa de medicamentos. Otros aspectos por considerar incluyen datos de una enfermedad clínica importante, deficiencias hormonales (con menor frecuencia) y un tumor que no corresponde al de células β que puede ser identificado diagnósticamente (en contadas ocasiones). El hecho de que no se detecte alguno de los mecanismos anteriores en una persona al parecer en buen estado, por lo demás, el médico debe pensar en el hiperinsulinismo endógeno y emprender cuantificaciones e identificación de síntomas durante la hipoglucemia espontánea o en circunstancias que la desencadenarían.

TRATAMIENTO URGENTE

Si el paciente puede y desea el tratamiento con productos ingeribles, son apropiadas las tabletas de glucosa o soluciones que la contengan, caramelos o alimentos. Una dosis inicial razonable es 20 g de glucosa. Si el paciente no puede o no desea (por la neuroglucopenia) ingerir carbohidratos, se necesita su administración parenteral. Después de la administración IV de glucosa (25 g) seguirá la venoclisis con una solución glucosada orientada por cuantificaciones seriadas de la glucemia. Si no es práctica la administración IV, cabe recurrir a la aplicación SC o IM de glucagon (1.0 mg en los adultos) particularmente en sujetos con T1DM. Actúa al estimular la glucogenólisis y por ello el glucagon es ineficaz en personas con depleción de glucógeno (p.ej., las que tienen hipoglucemia inducida por alcohol). El glucagon también estimula la secreción de insulina y en consecuencia es menos útil en T2DM. El octreótido, análogo de somatostatina, se puede utilizar para suprimir la secreción de insulina en la hipoglucemia inducida por sulfonilureas.

Dichos tratamientos incrementan sólo de manera transitoria la glucemia; por tal razón se debe persuadir a los pacientes de que consuman alimentos tan pronto sea práctico, a fin de reponer las reservas de glucógeno.

PREVENCIÓN DE HIPOGLUCEMIA REPETITIVA

La prevención de la hipoglucemia repetitiva requiere el conocimiento del mecanismo por el que sucede. Es importante interrumpir el uso de fármacos nocivos o disminuir su dosis. La hipoglucemia causada por una sulfonilurea persiste horas o días. Se deben tratar enfermedades graves de fondo. Si hay deficiencia de cortisol y hormona del crecimiento se deben reponer. La disminución quirúrgica, con radioterapia o antineoplásicos de un tumor que no sea de células de los islotes disminuye la hipoglucemia incluso si no se puede curar la neoplasia; la administración de un glucocorticoide o de hormona del crecimiento puede disminuir en tales pacientes la frecuencia de episodios hipoglucémicos. La extirpación quirúrgica de un insulinoma es curativa; si es imposible la ablación y en individuos con un trastorno que no corresponde a un tumor de células β, se puede intentar la administración de diazóxido u octreótido. A veces se necesita la pancreatectomía parcial en este último tipo de enfermos. Un problema es tratar la hipoglucemia autoinmunitaria (como sería con el uso de glucocorticoides o inmunodepresores), pero tales trastornos suelen ceder por sí solos. En caso de ser ineficaces dichos tratamientos puede ser necesario el consumo frecuente de alimentos y evitar el ayuno. En algunos sujetos se necesita administrar almidón de maíz crudo a la hora de acostarse, o incluso en goteo intragástrico de glucosa durante toda la noche.

421 Trastornos del metabolismo de lipoproteínas

Daniel J. Rader, Helen H. Hobbs

Las lipoproteínas son complejos de lípidos y proteínas esenciales para el transporte de colesterol, triglicéridos y vitaminas liposolubles. En épocas pasadas se consideraba que los trastornos de lipoproteínas eran del dominio de "lipidólogos" especializados, pero la demostración de que el tratamiento hipolipemiante disminuye significativamente las complicaciones clínicas de enfermedades cardiovasculares ateroscleróticas (ASCVD, *atherosclerotic cardiovascular disease*) ha hecho que el diagnóstico y el tratamiento de estos problemas sean ahora del dominio del internista. Sigue en aumento el número de personas que son elegibles para recibir fármacos hipolipemiantes; por tal razón, el diagnóstico y el tratamiento apropiados de los trastornos de lipoproteínas asumen importancia decisiva en la práctica de la medicina. El capítulo presente revisa la fisiología de las lipoproteínas, la fisiopatología de alteraciones del metabolismo de tales compuestos, los efectos de la dieta y otros factores ambientales que influyen en el metabolismo de lipoproteínas, y las estrategias prácticas en el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades provenientes de tales sustancias.

METABOLISMO DE LIPOPROTEÍNAS

CLASIFICACIÓN Y COMPOSICIÓN DE LIPOPROTEÍNAS

Las lipoproteínas son grandes complejos macromoleculares integrados por lípidos y proteínas que transportan lípidos poco solubles (predomi-

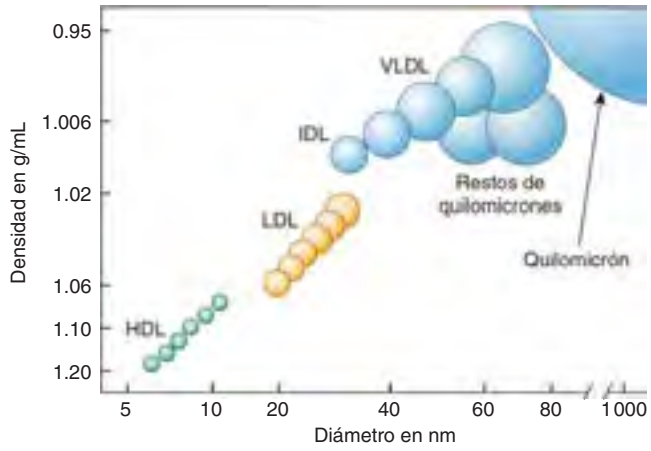


FIGURA 421-1. Densidad y distribución por tamaño de las clases principales de partículas de lipoproteína. Las lipoproteínas se clasifican con arreglo a su densidad y tamaño, la cual guarda relación inversa. HDL, lipoproteína de alta densidad; IDL, lipoproteína de densidad intermedia; LDL, lipoproteína de baja densidad; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad.

nantemente triglicéridos, colesterol y vitaminas liposolubles) por los líquidos corporales (plasma, líquido intersticial y linfa) a los tejidos, y en sentido contrario.

Las lipoproteínas desempeñan una función esencial en la absorción del colesterol, ácidos grasos de cadena larga, y vitaminas liposolubles de los alimentos; el transporte de triglicéridos, colesterol y vitaminas liposolubles desde el hígado a tejidos periféricos, y el transporte de colesterol desde estos últimos tejidos, al hígado y los intestinos.

Las lipoproteínas tienen un centro de lípidos hidrófobos (triglicéridos y ésteres de colesterilo) rodeado por una capa de lípidos hidrófilos (fosfolípidos, colesterol no esterificado) y proteínas (denominadas apolipoproteínas) que interactúan con los lípidos corporales. Las lipoproteínas plasmáticas se dividen en cinco clases principales con base en su densidad relativa (fig. 421-1 y cuadro 421-1): quilomicrones, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, *very-low-density lipoproteins*); lipoproteínas de densidad intermedia (IDL, *intermediate-density lipoproteins*); lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low-density lipoproteins*), y lipoproteínas de alta densidad (HDL, *high-density lipoproteins*). Cada clase de lipoproteínas comprende una familia de partículas de densidad, tamaño y composición proteínica variables. Los lípidos son menos densos que el agua y por esa razón, la densidad de una partícula de lipoproteína depende fundamentalmente de la cantidad de lípidos por partícula. Los quilomicrones son las partículas con mayor cantidad de lípidos y por ello son las lipoproteínas menos densas, en tanto que las HDL tienen la menor cantidad de lípido y en consecuencia, son las lipoproteínas más densas. Además de su densidad, las partículas de lipoproteínas se clasifican de acuerdo a su tamaño, que se conoce gracias a la electroforesis de gel no desnaturalizante o por un perfil de resonancia magnética nuclear. Se ha observado una importante relación inversa entre la densidad y el tamaño, y en consecuencia, las partículas de mayor magnitud son las que flotan más fácilmente (quilomicrones) y las de menor tamaño son las más densas (HDL, *high density lipoproteins*).

Las proteínas que se combinan en las lipoproteínas reciben el nombre de *apolipoproteínas* (cuadro 421-2), y son necesarias para el ensamblado, la estructura, la función y el metabolismo de las lipoproteínas. Las apolipoproteínas activan enzimas importantes en el metabolismo de lipoproteínas y actúan como ligandos de receptores de superficie celular. ApoB es una proteína de muy gran tamaño y es la principal proteína estructural de

CUADRO 421-2 Apolipoproteínas principales

Apolipoproteína	Fuente primaria	Vínculo con lipoproteínas	Función
ApoA-I	Intestinos, hígado	HDL, quilomicrones	Proteína estructural de HDL Activa LCAT
ApoA-II	Hígado	HDL, quilomicrones	Proteína estructural de HDL
ApoA-IV	Intestinos, hígado	HDL, quilomicrones	Se desconoce
ApoA-V	Hígado	VLDL, quilomicrones	Induce la lipólisis de triglicéridos mediada por LPL
Apo(a)	Hígado	Lp(a)	Se desconoce
ApoB-48	Intestinos	Quilomicrones, restos de quilomicrones	Proteína estructural de los quilomicrones
ApoB-100	Hígado	VLDL, IDL, LDL, Lp(a)	Proteína estructural de VLDL, LDL, IDL, Lp(a) Ligando para unión con el receptor de LDL
ApoC-I	Hígado	Quilomicrones, VLDL, HDL	Se desconoce
ApoC-II	Hígado	Quilomicrones, VLDL, HDL	Cofactor de LPL
ApoC-III	Hígado, intestinos	Quilomicrones, VLDL, HDL	Inhibe la actividad de LPL y la unión de lipoproteínas a sus receptores
ApoE	Hígado	Restos de quilomicrones, IDL, HDL	Ligando para unión con el receptor de LDL y otros receptores

Abreviaturas: HDL, lipoproteínas de alta densidad; IDL, lipoproteínas de densidad intermedia; LCAT, aciltransferasa de lecitina-colesterol; LDL, lipoproteínas de baja densidad; Lp(a), lipoproteína A; LPL, lipoproteína lipasa; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad.

CUADRO 421-1 Clases de lipoproteínas principales

Lipoproteínas	Densidad, g/mL[a]	Tamaño en nm[b]	Movilidad electroforética[c]	Apolipoproteínas		Otros constituyentes
				Principales	Otras	
Quilomicrones	0.930	75-1200	Origen	ApoB-48	A-I, A-V, C-I, C-II, C-III, E	Ésteres de retinilo
Restos de quilomicrones	0.930-1.006	30-80	Pre-β lenta	ApoB-48	A-I, A-V, C-I, C-II, C-III, E	Ésteres de retinilo
VLDL	0.930-1.006	30-80	Pre-β	ApoB-100	A-I, A-II, A-V, C-I, C-II, C-III, E	Vitamina E
IDL	1.006-1.019	25-35	Pre-β lenta	ApoB-100	C-I, C-II, C-III, E	Vitamina E
LDL	1.019-1.063	18-25	β	ApoB-100		Vitamina E
HDL	1.063-1.210	5-12	α	ApoA-I	A-II, A-IV, A-V, C-III, E	LCAT, CETP, paroxonasa
Lp(a)	1.050-1.120	25	Pre-β	ApoB-100	Apo(a)	Fosfolípidos oxidados

[a] La densidad de la partícula se valora por ultracentrifugación. [b] El tamaño de la partícula se mide por electroforesis en gel. [c] La movilidad electroforética de la partícula en la electroforesis con gel de agarosa traduce el tamaño y cargas superficiales de la partícula y β es la posición de LDL y α la posición de HDL.

Nota: Todas las clases de lipoproteínas contienen fosfolípidos, colesterol esterificado y no esterificado y triglicéridos, en grados variables.

Abreviaturas: CETP, proteína de transferencia de éster de colesterilo; HDL, lipoproteína de alta densidad; IDL, lipoproteína de densidad intermedia; LCAT, aciltransferasa de lecitina-colesterol; LDL, lipoproteína de baja densidad; Lp(a), lipoproteína A; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad.

los quilomicrones, de VLDL, IDL y LDL; en cada partícula de lipoproteína está presente una molécula de ApoB, sea apoB-48 (quilomicrón) o apoB-100 (VLDL, IDL o LDL).

El hígado de humanos sintetiza apoB-100 y el intestino, apoB-48, que proviene del mismo gen, por medio de "edición" de mRNA. Las HDL poseen diferentes apolipoproteínas que definen esta clase de lipoproteínas, y la más importante de ellas es apoA-I, sintetizada en el hígado y el intestino, y que aparece prácticamente en todas las partículas de HDL. ApoA-II es la apolipoproteína de HDL que ocupa el segundo lugar en abundancia y abarca casi 66% de todas las partículas HDL. ApoC-I, apoC-II y apoC-III participan en el metabolismo de lipoproteínas con abundantes triglicéridos. ApoE también interviene en forma decisiva en el metabolismo y la eliminación de partículas con abundantes triglicéridos. Casi todas las apolipoproteínas diferentes de apoB, presentan un intercambio activo de partículas lipoproteínicas en la sangre. La apolipoproteína(a) [apo(a)] es una apolipoproteína característica que se revisa más adelante.

TRANSPORTE DE LÍPIDOS ALIMENTARIOS PROVENIENTES DEL INTESTINO, POR PARTE DE LOS QUILOMICRONES

Una de las funciones indispensables de las lipoproteínas es el transporte eficiente de lípidos alimentarios del intestino a los tejidos que necesitan ácidos grasos para energía o almacenar y metabolizar lípidos (fig. 421-2). Los triglicéridos de los alimentos son hidrolizados por lipasas en el interior del intestino y emulsificados con los ácidos biliares para formar micelas. En la porción proximal del intestino delgado se absorben el colesterol, los ácidos grasos y las vitaminas liposolubles de los alimentos. El colesterol y el retinol son esterificados (por la adición de un ácido graso) en el enterocito para formar ésteres de colesterilo y de retinilo, respectivamente. Los ácidos grasos de cadena más larga (>12 carbonos) se incorporan en los triglicéridos y se empacan con apoB-48, ésteres de colesterilo y de retinilo, fosfolípidos y colesterol para formar quilomicrones. Los quilomicrones de síntesis reciente son secretados y pasan a la linfa intestinal y se transportan por el conducto torácico directamente hasta la circulación general, en donde son modificados extensamente por los tejidos periféricos antes de llegar al hígado. Las partículas entran en contacto con la lipoproteína lipasa (LPL, *lipoprotein lipase*), que es fijada por anclaje a la proteína fijada a glucosilfosfatidilinositol (GPIHBP1), que se fija a las superficies endoteliales de los capilares en el tejido adiposo, el corazón y el músculo estriado (fig. 421-2). Los triglicéridos de los quilomicrones son hidrolizados por LPL y así se generan ácidos grasos libres. ApoC-II transferido a los quilomicrones circulantes a partir de HDL, actúa como un cofactor necesario para LPL en la reacción mencionada. Los ácidos grasos libres son captados por miocitos o adipocitos vecinos y oxidados para generar energía, o esterificados de nuevo y almacenados en la forma de triglicéridos. Algunos de los ácidos grasos libres que circulan se ligan a albúmina antes de penetrar en las células y son transportados a otros tejidos, en particular el hígado. La partícula de quilomicrón contrae progresivamente su volumen a medida que es hidrolizado el centro hidrófobo y los lípidos hidrófilos (colesterol y fosfolípidos), y las apoproteínas de la superficie de la partícula son transferidas a HDL, con lo que crean restos de quilomicrones.

Los restos de quilomicrones se eliminan con rapidez de la circulación por el hígado, con un proceso que requiere apoE como ligando de los receptores en el hígado. En consecuencia, después de un ayuno de 12 h, por lo común en la sangre aparecen escasos quilomicrones o restos de los mismos (si es que aparecen), excepto en personas con algunos trastornos del metabolismo de lipoproteínas.

TRANSPORTE DE LÍPIDOS DERIVADOS DEL HÍGADO POR INTERVENCIÓN DE VLDL Y LDL

Otra función indispensable de las lipoproteínas es el transporte de lípidos sintetizados por el hígado y llevados a la periferia (fig. 421-2). Las partículas VLDL se asemejan a los quilomicrones en su composición de proteínas, pero contienen apoB-100 y no apoB-48 y una proporción de colesterol/triglicérido mayor (en promedio 1 mg de colesterol por cada 5 mg de triglicéridos). Los triglicéridos de VLDL provienen predominantemente de la esterificación de ácidos grasos de cadena larga en el hígado. Para el "empaque" de triglicéridos hepáticos con los otros componentes principales de la partícula recién sintetizada de VLDL (apoB-100, ésteres de colesterilo, fosfolípidos y vitamina E) se requiere la acción de la enzima proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos (MTP, *microsomal triglyceride transfer protein*). Después de ser secretada en el plasma VLDL "capta" múltiples copias de apoE y apolipoproteínas de la serie C, por transferencia desde HDL. Al igual que ocurre con los quilomicrones, los triglicéridos de VLDL son hidrolizados por LPL en especial en músculos, corazón y tejido adiposo. Después de que los restos de VLDL se disocian de LPL, se les conoce como IDL, que contienen cantidades aproximadamente similares de colesterol y triglicéridos. El hígado "capta" en promedio 40 a 60% de IDL por endocitosis mediada por el receptor de LDL a través de unión con apoE. El resto de ILD es remodelado por la lipasa hepática (HL, *hepatic lipase*) para formar LDL. En este proceso son hidrolizados los fosfolípidos y los triglicéridos en la partícula y todas la apoproteínas (excepto apoB-100) son transferidas a otras lipoproteínas. En promedio, 70% de LDL se elimina de la circulación por acción del hígado en una forma similar a como lo hace con IDL; sin embargo, en este caso se liga al receptor de LDL apoB y no apoE.

Lp(a) es una lipoproteína semejante a LDL en su composición de lípido y proteína, pero contiene una proteína adicional llamada apolipoproteína(a) [apo(a)]. Apo(a) se sintetiza en el hígado y se une a apoB-100 por un enlace disulfuro. El sitio principal de eliminación de Lp(a) es el hígado, pero se desconoce la vía de captación.

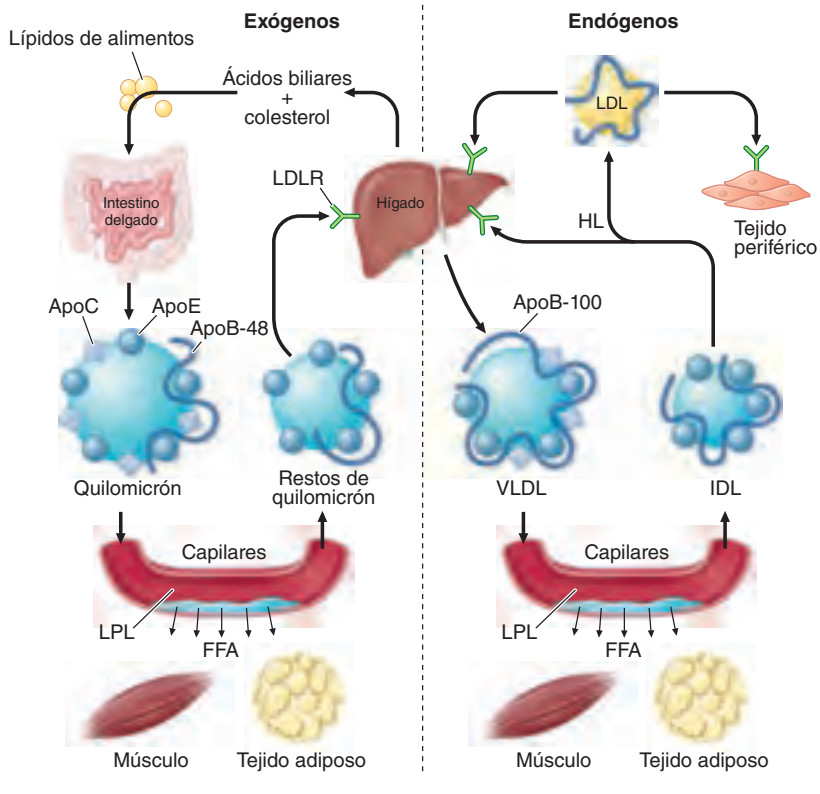


FIGURA 421-2. Vías metabólicas exógenas y endógenas de lipoproteínas. La vía exógena transporta lípidos de alimentos de la periferia al hígado. La vía endógena transporta lípidos del hígado a la periferia. FFA, ácidos grasos libres; HL, lipasa hepática; IDL; lipoproteína de densidad intermedia; LDL, lipoproteína de baja densidad; LDLR, receptor de lipoproteínas de baja densidad; LPL, lipoproteína lipasa; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad.

METABOLISMO DE HDL Y TRANSPORTE INVERSO DEL COLESTEROL

Todas las células nucleadas sintetizan colesterol, pero sólo los hepatocitos y los enterocitos lo excretan de manera eficaz del organismo, sea por la bilis o al interior del intestino. En el hígado, el colesterol es secretado en la bilis, de manera directa o después de ser convertido en ácidos biliares. El colesterol en las células periféricas es transportado desde las membranas plasmáticas de estas células hasta el hígado y el intestino por un fenómeno denominado "transporte inverso de colesterol", facilitado por HDL (fig. 421-3).

Las partículas de HDL recién formadas (nacientes) son sintetizadas por el intestino y el hígado. ApoA-I recién secretado adquiere rápidamente fosfolípidos y colesterol no esterificado desde el sitio de su síntesis (intestino o hígado), a través de expulsión inducida por la proteína A1, del

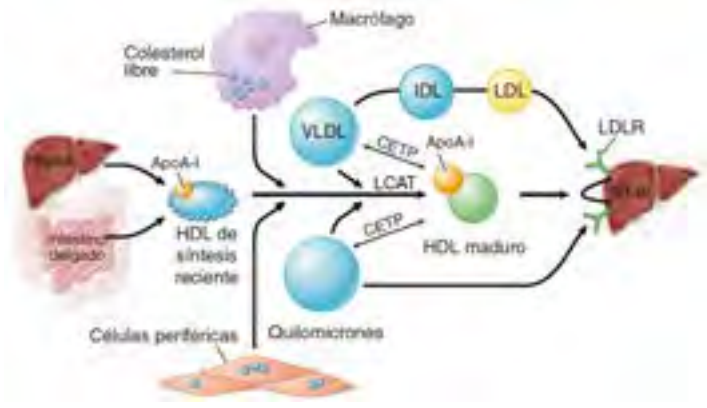


FIGURA 421-3. Metabolismo de lipoproteína de alta densidad (HDL) y transporte inverso de colesterol. Esta vía transporta el exceso de colesterol desde la periferia y lo devuelve al hígado para su excreción por la bilis. El hígado y los intestinos producen HDL de síntesis reciente (naciente). El colesterol libre se adquiere de los macrófagos y otras células periféricas y es esterificado por la lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT) y forma HDL maduros. El colesterol de HDL es captado selectivamente por el hígado a través de SR-BI (receptor fagocitario de clase BI). Como otra posibilidad, el éster de colesterilo de HDL es trasladado por la proteína de transferencia de éster de colesterilo (CETP) desde HDL a lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y quilomicrones que podrán ser captados por el hígado. IDL, lipoproteína de densidad intermedia; LDL, lipoproteína de baja densidad; LDLR, receptor de lipoproteínas de baja densidad.

casete de unión con ATP de la proteína de membrana (ABCA1, *ATP-binding cassete protein A1*); dicho proceso culmina en la formación de partículas de HDL discoides que a su vez reclutan colesterol no esterificado adicional, de las células o de lipoproteínas circulantes. Dentro de la partícula de HDL el colesterol es esterificado por la lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT), enzima plasmática vinculada con HDL y el éster de colesterilo más hidrófilo se desplaza al centro de la partícula de HDL. Conforme HDL adquiere una cantidad mayor de éster de colesterilo, se torna esférica y se transfieren apolipoproteínas y lípidos adicionales a las partículas desde las superficies de los quilomicrones y VLDL durante la lipólisis.

El colesterol de HDL es transportado a los hepatocitos por una vía indirecta y otra directa. Los ésteres de colesterilo de HDL son transferidos a lipoproteínas que contienen apoB en intercambio de triglicéridos por las proteínas de transporte de ésteres de colesterilo (CETP, *cholesteryl ester transfer protein*). Como paso siguiente los ésteres de colesterilo son sustraídos de la circulación por endocitosis mediada por el receptor de LDL. El colesterol de HDL también puede ser captado directamente por los hepatocitos a través del receptor de clase B1 "captador" (SR-B1; *scavenger receptor class B1*), receptor superficial de células que media la transferencia selectiva de lípidos a las células.

Las partículas de HDL son objeto de remodelación extensa dentro del compartimiento plasmático por intervención de proteínas de transferencia de lípidos y lipasa. La proteína de transferencia de fosfolípidos (PLTP, *phospholipid transfer protein*) transfiere fosfolípidos desde otras lipoproteínas a HDL o entre clases diferentes de partículas de HDL. Después del intercambio de lípidos mediados por CETP y PLTP, HDL enriquecido por triglicéridos se torna un sustrato mucho mejor para HL que hidroliza los triglicéridos y los fosfolípidos hasta generar partículas de HDL de menor tamaño. Una enzima afín llamada *lipasa endotelial* hidroliza fosfolípidos de HDL y genera partículas HDL de menor tamaño que son catabolizadas con rapidez mayor. El remodelamiento de HDL influye en el metabolismo, la función y la concentración plasmática de HDL.

TRASTORNOS DE LA HIPERCOLESTEROLEMIA E HIPERTRIGLICERIDEMIA

Los trastornos del metabolismo de lipoproteínas son conocidos en forma global como "dislipidemias" y se caracterizan clínicamente por mayores concentraciones plasmáticas de colesterol, triglicéridos o ambos, que se acompañan en grado variable de menores concentraciones de colesterol de HDL. Por lo regular se intenta la detección de lípidos plasmáticos (véase adelante), razón por la cual la dislipidemia se detecta frecuentemente en la práctica clínica. La mayor parte de los sujetos con dislipidemia muestran alguna combinación de predisposición genética (a menudo poligénica) y contribuciones del entorno (modo de vida, cuadros médicos o fármacos). Muchos pacientes con dislipidemia (no todos) están expuestos a un mayor riesgo de ASCVD, y es la razón fundamental para plantear el diagnóstico, porque cualquier intervención puede disminuir dicho riesgo. Además, los individuos con incremento sustancial en las concentraciones de triglicéridos pueden estar expuestos al riesgo de pancreatitis aguda y necesitar alguna intervención para reducir dicho peligro.

Literalmente cientos de proteínas influyen en el metabolismo de lipoproteínas y pueden interactuar para producir dislipidemia en un paciente individual, pero hay un número escaso de "centros" que regulan el metabolismo de lipoproteínas; incluyen: 1) ensamblado y secreción de VLDL por abundantes triglicéridos por parte del hígado; 2) lipólisis de lipoproteínas con abundantes triglicéridos por intervención de LPL; 3) captación de lipoproteínas que contienen apoB mediada por receptores, en el hígado; 4) metabolismo del colesterol celular dentro del hepatocito y el enterocito, y 5) transferencia de lípidos neutros e hidrólisis de fosfolípidos en el plasma. La siguiente revisión se orienta a los "centros" reguladores, en el entendido de que en muchos casos ellos interactúan entre sí y se influyen mutuamente.

DISLIPIDEMIA CAUSADA POR EL EXCESO DE SECRECIÓN DE VLDL POR EL HÍGADO

La producción excesiva de VLDL por el hígado es una de las causas más frecuentes de dislipidemia; las personas que muestran esta producción excesiva por lo común tienen incrementados los triglicéridos en el ayuno, y concentraciones bajas de colesterol de HDL (HDL-C) con incrementos variables del colesterol de LDL (LDL-C), pero por lo común mayores niveles plasmáticos de apoB. A menudo se detecta un conjunto de otros factores de riesgo metabólicos vinculados con la producción excesiva de VLDL y que incluyen obesidad, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina e hipertensión (el llamado síndrome metabólico, cap. 422). Algunos de los factores principales que inducen la secreción de VLDL por el hígado comprenden obesidad, resistencia a la insulina, una dieta con abundantes carbohidratos, consumo de bebidas alcohólicas, estrógenos exógenos y predisposición genética.

Causas secundarias de producción excesiva de VLDL • ***DIETA CON ABUNDANTES CARBOHIDRATOS*** El hígado convierte los carbohidratos de los alimentos en ácidos grasos. Algunos de los ácidos grasos recién sintetizados son esterificados hasta formar triglicéridos (TG) y secretados en la forma de constituyentes de VLDL. De este modo, el consumo excesivo de calorías en la forma de carbohidratos, situación frecuente en sociedades del mundo occidental, causa una mayor secreción de VLDL-TG por el hígado.

ALCOHOL El consumo constante de bebidas alcohólicas inhibe la oxidación de ácidos grasos libres en el hígado y así induce la síntesis de TG en dicha glándula y la secreción de VLDL. El consumo constante de alcohol también incrementa las concentraciones plasmáticas de HDL-C y hay que pensar en tal posibilidad en pacientes con una combinación poco común de incremento de TG y aumento de HDL-C.

OBESIDAD Y RESISTENCIA A LA INSULINA (Véanse también los caps. 416 y 417) Estos factores suelen acompañarse de dislipidemia, que se caracteriza por mayores niveles plasmáticos de TG, menor cantidad de HDL-C, niveles variables de LDL-C y cantidades mayores de LDL densas pequeñas. El incremento de la masa adipocítica y la disminución acompañante de la sensibilidad a la insulina que aparece junto con la obesidad ejercen múltiples efectos en el metabolismo de lípidos, y uno de los principales es la producción excesiva de VLDL por el hígado. El tejido adiposo expandido y resistente a la insulina hace llegar al hígado cantidades mayores de ácidos grasos libres, y en esa víscera son esterificados de nuevo en los hepatocitos para formar TG que son "empacados" en la forma de VLDL y secretados en la circulación. Además, los mayores niveles de insulina inducen una síntesis más intensa de ácidos grasos en el hígado. Los pacientes resistentes a la insulina que evolucionan hasta llegar a diabetes mellitus de tipo 2, muestran frecuentemente dislipidemia, incluso si la persona está bajo control glucémico relativamente satisfactorio. Además de la mayor producción de VLDL, la resistencia a la insulina también puede hacer que disminuya la actividad de LPL, con lo cual aminora la catabolia de los quilomicrones y VLDL, y hay hipertrigliceridemia más profunda (véase adelante).

SÍNDROME NEFRÓTICO (Véase también el cap. 335) El síndrome nefrótico es una causa clásica de producción excesiva de VLDL. Son pocos los conoci-

mientos del mecanismo molecular de la producción excesiva de VLDL, pero se ha atribuido a los efectos de la hipoalbuminemia que culmina en una mayor síntesis de proteína por el hígado.

El tratamiento eficaz de la nefropatía primaria suele normalizar el perfil de lípidos, pero muchos pacientes con síndrome nefrótico crónico necesitan fármacos hipolipemiantes.

SÍNDROME DE CUSHING **(Véase también el cap. 406)** El exceso de glucocorticoides endógenos o exógenos se acompaña de mayor síntesis y secreción de VLDL y de hipertrigliceridemia. Las personas con síndrome de Cushing a menudo tienen dislipidemia, que se caracteriza en particular por hipertrigliceridemia y disminución de HDL-C, aunque también se observan incrementos en las concentraciones plasmáticas de LDL-C.

Causas primarias (genéticas) de la producción excesiva de VLDL Las variaciones genéticas influyen en la producción de VLDL por el hígado. Se han identificado diversos genes en los que las variantes comunes y de poca frecuencia quizá contribuyan a una mayor producción de VLDL, y en ello tal vez intervengan interacciones con los alimentos y otros factores del ambiente. El cuadro hereditario mejor identificado vinculado con la sobreproducción de VLDL es la hiperlipidemia combinada familiar.

HIPERLIPIDEMIA COMBINADA FAMILIAR (FCHL) En términos generales, FCHL (*familial combined hiperlipidemia*) se caracteriza por aumentos de concentraciones plasmáticas de TG (VLDL) y de LDL-C (incluidas LDL densas pequeñas) y menores niveles plasmáticos de HDL-C. Se ha calculado que aparece en casi uno de cada 100 a 200 individuos, y es causa importante de cardiopatía coronaria (CHD, *coronary heart disease*) prematura; en promedio, 20% de los pacientes que terminan por mostrar CHD <60 años tienen FCHL. Dicho trastorno se manifiesta en la niñez, pero por lo regular se expresa plenamente en la vida adulta. Los "grupos" de la enfermedad se sitúan en familias y de manera típica los miembros afectados tienen uno de tres fenotipos posibles: 1) mayores concentraciones plasmáticas de LDL-C; 2) mayores concentraciones plasmáticas de TG por incremento de VLDL, o 3) mayores niveles plasmáticos de LDL-C y TG. El perfil de lipoproteínas se "intercambia" en los tres fenotipos en la misma persona en el transcurso del tiempo y puede depender de factores como alimentación, ejercicio, peso y sensibilidad a la insulina. Los individuos con FCHL casi siempre muestran incremento significativo de los niveles plasmáticos de apoB; dichas concentraciones son desproporcionadamente altas en comparación con la concentración de LDL-C plasmática, lo cual denota la presencia de partículas de LDL pequeñas y densas, signo característico de este síndrome.

Los individuos con este fenotipo por lo común comparten el mismo defecto metabólico, que es la producción excesiva de VLDL por parte del hígado. No se conoce en detalle el origen molecular del problema y no se ha identificado un solo gen del cual sus mutaciones originarían la enfermedad. Es posible que los defectos en una combinación de genes ocasionen el cuadro patológico, lo cual sugiere que un término más adecuado para él sería *hiperlipidemia combinada poligénica*.

La presencia de dislipidemia mixta (concentraciones de TG plasmáticas entre 200 y 600 mg/100 mL y de colesterol total entre 200 y 400 mg/100 mL por lo común con niveles de HDL-C <40 mg/100 mL en varones y <50 mg/100 mL en mujeres), y el antecedente familiar de dislipidemia mixta, CHD prematura o todos estos elementos de consuno, sugiere decididamente el diagnóstico. Las personas con este fenotipo deben ser tratadas en forma intensiva por el incremento extraordinario del riesgo de CHD prematura. La disminución del consumo de carbohidratos sencillos en alimentos, ejercicios aeróbicos y pérdida ponderal tienen efectos beneficiosos en el perfil de lípidos. Los diabéticos deben ser tratados intensivamente para conservar un control satisfactorio de la glucemia. Casi todos los pacientes de FCHL necesitan fármacos hipolipemiantes, y comenzar con los estatínicos, para disminuir los niveles de lipoproteína y también el riesgo de enfermedad cardiovascular.

LIPODISTROFIA Éste es un trastorno en donde la generación de tejido adiposo disminuye en términos generales o aminora en algunos depósitos de grasa. Las lipodistrofias suelen acompañarse de resistencia a la insulina y mayores concentraciones de VLDL y quilomicrones por la mayor síntesis de ácidos grasos y producción de VLDL, con una menor eliminación de partículas con abundantes TG; dicho trastorno es en especial difícil de controlar. Son muy raros los sujetos con lipodistrofia generalizada congénita y tienen una ausencia casi total de grasa subcutánea, acompañada de resistencia profunda a la insulina y deficiencia de leptina, así como la acumulación de TG en múltiples tejidos, incluido el hígado. La administración de leptina ha sido exitosa en algunas personas con lipodistrofia generalizada. La lipodistrofia parcial es un poco más frecuente y es causada por mutaciones en diferentes genes, en particular el de lámina A. Este tipo de lipodistrofia suele caracterizarse por incremento de la grasa en el tronco del cuerpo, acompañado de disminución o ausencia total de grasa subcutánea, en las extremidades y glúteos. Los pacientes por lo común tienen resistencia a la insulina, a menudo muy intensa, que se acompaña de diabetes de tipo 2, hepatoesteatosis y dislipidemia. Esta última suele caracterizarse por incremento de TG y colesterol y es difícil de tratar clínicamente. Los individuos con lipodistrofia parcial están expuestos a un riesgo sustancialmente mayor de vasculopatía aterosclerótica, y en consecuencia deben tratarse de forma intensiva con estatínicos contra su dislipidemia, y si es necesario, tratamientos hipolipemiantes adicionales.

DISLIPIDEMIA CAUSADA POR AFECTACIÓN DE LA LIPÓLISIS DE LIPOPROTEÍNAS CON ABUNDANTES TRIGLICÉRIDOS

La disminución de la lipólisis en lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRL, *TG-rich lipoproteins*) también contribuye con frecuencia a la dislipidemia. Como se revisó en párrafos anteriores, LPL es la enzima fundamental encargada de hidrolizar los TG en quilomicrones y VLDL. LPL es sintetizada y secretada en el espacio extracelular, desde los adipocitos, miocitos y miocardiocitos. Después es transportada desde el plano subendotelial hasta las superficies endoteliales vasculares por intervención de GPIHPB1. LPL también es sintetizada dentro de los macrófagos. Las personas con disminución de la actividad de LPL, como consecuencia de algún trastorno genético primario o causada por éste, muestran mayores concentraciones de TG en ayuno y bajos niveles de HDL-C, por lo común sin incremento de LDL-C o apoB. La resistencia a la insulina, además de causar producción excesiva de VLDL también hace que disminuya la actividad de LPL y la lipólisis. Se han descrito diversas variantes genéticas comunes y de baja frecuencia que influyen en la actividad de LPL, y se han descrito trastornos mendelianos monogénicos que aminoran la actividad de dicha sustancia **(cuadro 421-3)**.

Causas secundarias de la disminución de la lipólisis de TRL • ***OBESIDAD Y RESISTENCIA A LA INSULINA*** **(Véanse también los caps. 415e, 416 y 417)** Además de la producción excesiva de VLDL por el hígado, como se revisa en párrafos anteriores, ha habido informes de que la obesidad, la resistencia a la insulina y la diabetes de tipo 2 se vinculan con una disminución variable de la actividad de LPL; ello pudiera provenir en parte de los efectos de la resistencia insulínica tisular en que origina disminución de la transcripción de LPL en músculo estriado y adipocitos, así como una mayor producción de apoC-III inhibidor de LPL en el hígado. Este último fenómeno suele contribuir a la dislipidemia observada en estos pacientes.

Causas primarias (genéticas) y predisposición genética a la disminución de la lipólisis de TRL • ***SÍNDROME DE QUILOMICRONEMIA FAMILIAR*** Como se observó, se necesita LPL para la hidrólisis de TG en quilomicrones y VLDL y apoC-II es un cofactor de LPL. La deficiencia o la inactividad genética de cualquiera de las dos proteínas causan disminución de la lipólisis y ocasionan incrementos extraordinarios de quilomicrones plasmáticos. Los pacientes con este problema también tienen mayores niveles plasmáticos de VLDL, pero predomina la quilomicronemia. El plasma con el sujeto en ayuno es turbio y si se deja a 40°C durante unas horas los quilomicrones flotan en la parte superior del recipiente y forman un sobrenadante cremoso. En dichos trastornos, llamados de manera colectiva *síndromes de quilomicronemia familiar*, las concentraciones de TG en ayuno casi invariablemente son >1 000 mg/100 mL. También hay incremento de las concentraciones de colesterol con el sujeto en ayuno, pero en menor grado.

La *deficiencia de LPL* tiene un mecanismo de herencia autosómica recesiva y una frecuencia de casi un caso por un millón de personas. La *deficiencia de apoC-II* sigue también un mecanismo recesivo en su perfil hereditario y es menos frecuente que la deficiencia de LPL. Diversas mutaciones múltiples en los genes de LPL y *APOC2* causan estas enfermedades. Los heterocigotos de LPL obligados suelen tener incrementos mínimos o moderados de los niveles de TG plasmáticos, en tanto que los heterocigotos respecto a mutación en apoC-II no tienen hipertrigliceridemia.

La deficiencia de LPL y de apoC-II por lo común se manifiesta en la niñez, en la forma de episodios repetitivos de dolor abdominal intenso por pancreatitis aguda. En el estudio del fondo de ojo los vasos retinianos son opalinos (*lipemia retinalis*). A menudo surgen en grupos en el dorso, glúteos y caras extensoras de brazos y piernas, xantomas eruptivos que son pápulas pequeñas blanco-amarillentas. Estas lesiones cutáneas que típicamente son indoloras, pueden ser pruriginosas. La hepatoesplenomegalia es consecuencia de la captación de los quilomicrones circulantes por parte de las células reticuloendoteliales en el hígado y el bazo. Por razones desconoci-

CUADRO 421-3 Hiperlipoproteinemias primarias causadas por mutaciones identificadas de un solo gen

Trastorno genético	Defecto en proteína (gen)	Incremento de lipoproteínas	Cuadro clínico	Transmisión genética	Incidencia calculada
Hipertrigliceridemia					
Deficiencia de lipoproteína lipasa	LPL (*LPL*)	Quilomicrones, VLDL	Xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia, pancreatitis	AR	~1/1 000 000
Deficiencia familiar de apoC-II	ApoC-II (*APOC2*)	Quilomicrones, VLDL	Xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia, pancreatitis	AR	<1/1 000 000
Deficiencia de ApoA-V	ApoA-V (*APOA5*)	Quilomicrones, VLDL	Xantomas eruptivos, hepatoesplenomegalia, pancreatitis	AR	<1/1 000 000
Deficiencia de GPIHBP1	*GPIHBP1*	Quilomicrones	Xantomas eruptivos, pancreatitis	AR	<1/1 000 000
Hiperlipidemia combinada					
Deficiencia familiar de lipasa hepática	Lipasa hepática (*LIPC*)	Restos de VLDL, HDL	Pancreatitis, CHD	AR	<1/1 000 000
Disbetalipoproteinemia familiar	ApoE (*APOE*)	Restos de quilomicrones, restos de VLDL	Xantomas palmares y tuberoeruptivos, CHD, PVD	AR	~1/10 000
Hipercolesterolemia					
Hipercolesterolemia familiar	Receptor de LDL (*LDLR*)	LDL	Xantomas tendinosos, CHD	AD	~1/250 a 1/500
ApoB-100 familiar defectuosa	ApoB-100 (*APOB*)	LDL	Xantomas tendinosos, CHD	AD	<~1/1 500
Hipercolesterolemia autosómica dominante de tipo 3	PCSK9 (*PCSK9*)	LDL	Xantomas tendinosos, CHD	AD	<1/1 000 000
Hipercolesterolemia recesiva autosómica	ARH (*LDLRAP*)	LDL	Xantomas tendinosos, CHD	AR	<1/1 000 000
Sitosterolemia	*ABCG5* o *ABCG8*	LDL	Xantomas tendinosos, CHD	AR	<1/1 000 000

Abreviaturas: AD, autosómico dominante; apo, apolipoproteína; AR, autosómico recesivo; ARH, hipercolesterolemia recesiva autosómica; CHD, cardiopatía coronaria; LDL, lipoproteína de baja densidad; LPL, lipoproteinlipasa; PVD, vasculopatía periférica; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad.

das, algunas personas con quilomicronemia persistente y notable nunca muestran finalmente pancreatitis, xantomas eruptivos ni hepatoesplenomegalia. En términos generales, la CHD prematura no constituye un signo de los síndromes de quilomicronemia familiares.

El diagnóstico de deficiencia de LPL y de apoC-II se confirma por técnicas enzimáticas en laboratorios especializados al cuantificar la actividad y perfiles de TG en plasma posheparinizado. Se extraen muestras de sangre después de la inyección IV de heparina para liberar LPL unido al endotelio. La actividad de LPL disminuye extraordinariamente en las deficiencias de LPL y apoC-II; en sujetos con deficiencia de apoC-II se normaliza después de la adición de plasma normal (que constituye una fuente de apoC-II). Es posible utilizar las secuencias moleculares de los genes a fin de confirmar el diagnóstico.

La principal intervención terapéutica en el síndrome de quilomicronemia familiar es la restricción de grasas en los alimentos (que llegan incluso a 15 g/día) con vitaminas hidrosolubles como complemento. Es esencial la consulta con un nutriólogo titulado que conozca en detalle el trastorno. Es útil la complementación calórica con TG de cadena mediana que se absorbe directamente en la circulación porta, pero no hay certeza de su inocuidad para el hígado, con el uso duradero. Si la quilomicronemia no muestra resolución con la sola restricción de grasas de alimentos, en algunos pacientes han sido eficaces los aceites de pescado. En individuos con deficiencia de apoC-II se puede aportar esta sustancia al introducir en goteo plasma fresco congelado para que se resuelva la quilomicronemia en la etapa aguda. El tratamiento de personas con síndrome de quilomicronemia familiar es en particular difícil durante el embarazo, en que aumenta la producción de VLDL. En Europa se ha aprobado contra la deficiencia de LPL una geneterapia llamada alipogene tiparvovec; comprende múltiples inyecciones intramusculares de un dependovirus que actúa como vector y que codifica una variante de LPL con ganancia de función, con lo cual se produce la expresión de LPL en el miocito de fibra estriada.

DEFICIENCIA DE APOA-V Otra apolipoproteína, ApoA-V, facilita el vínculo de VLDL y los quilomicrones con LPL e induce su hidrólisis. Las personas que poseen mutaciones con pérdida de función de ambos alelos APOA5 terminan por mostrar hiperquilomicronemia. La heterocigocidad respecto a variantes en APOA5 que aminoran su función contribuye a las bases poligénicas de la hipertrigliceridemia.

DEFICIENCIA DE GPIHBP1 La homocigosidad respecto a mutaciones que interfieren en la síntesis o el plegamiento de GPIHBP1 originan hipertrigliceridemia grave al interferir en el transporte de LPL al endotelio vascular. No se ha definido la frecuencia de quilomicronemia por mutaciones en GHIHBP1, pero al parecer es muy clara.

HIPERTRIGLICERIDEMIA FAMILIAR La FHTG (*familial hypertriglyceridemia*) se caracteriza por concentraciones altas de TG en ayuno sin una causa secundaria neta, niveles de LDL-C dentro del promedio o un poco menores; niveles bajos de HDL-C y antecedente familiar de hipertrigliceridemia. Las concentraciones plasmáticas de LDL-C suelen disminuir por la conversión deficiente y defectuosa de las partículas con abundante TG, en LDL. A diferencia de FCHL, no hay incremento de los niveles de apoB. La identificación de otros parientes de primer grado con hipertrigliceridemia es útil para confirmar el diagnóstico. A diferencia de FCHL, este cuadro patológico por lo común no se acompaña de un riesgo significativo mayor de CHD. Sin embargo, si la hipertrigliceridemia se exacerba por factores ambientales, entidades médicas o fármacos, los TG aumentan a un nivel en que surge el riesgo de pancreatitis aguda. En consecuencia, el tratamiento de personas con este problema se orienta más bien a la disminución de TG para evitar la pancreatitis.

En términos generales, las personas con este fenotipo muestran disminución de la lipólisis de TRL, aunque también contribuye la producción excesiva de VLDL por parte del hígado. No se ha identificado gen alguno cuyas mutaciones causen ese trastorno, en tanto que se ha demostrado que combinaciones de variantes génicas originan este fenotipo. El término más adecuado de esta entidad patológica podría ser *hipertrigliceridemia poligénica*.

Es importante considerar y descartar causas secundarias de la hipertrigliceridemia que se revisan antes. El fenotipo puede ser exacerbado por el mayor consumo de carbohidratos simples, obesidad, resistencia a la insulina, consumo de alcohol, administración de estrógenos y algunos fármacos. Los pacientes expuestos a un gran riesgo de CHD causado por otros factores de peligro deben tratarse con estatinas. En sujetos que por lo demás no muestran un riesgo alto de CHD, es factible evitar el uso de fármacos hipolipemiantes, por medio de cambios apropiados en la alimentación y el estilo de vida. Hay que pensar en la farmacoterapia con un fibrato o el uso de aceite de pescado para disminuir TG y evitar así la pancreatitis en personas con concentraciones plasmáticas de TG >500 mg/100 mL después de un lapso de prueba de dieta y ejercicio.

DISLIPIDEMIA CAUSADA POR MENOR CAPTACIÓN DE LIPOPROTEÍNAS QUE CONTIENEN APOB POR EL HÍGADO

La menor captación de LDL y restos de lipoproteínas por parte del hígado es otra causa frecuente de dislipidemia. Como se revisa en párrafos anteriores, el receptor de LDL es la estructura principal encargada de la captación de LDL y los restos de partículas por parte del hígado. La regulación sustractiva (resta) de la actividad de receptores de LDL o variaciones genéticas que aminoran la actividad de la vía del receptor mencionado, originan incrementos de LDL-C. Un factor principal que disminuye la actividad del receptor de LDL es una dieta con abundantes grasas saturadas y *trans*.

Otros cuadros médicos que disminuyen la actividad del receptor LDL incluyen hipotiroidismo y deficiencia de estrógenos. Además, la variación genética y el número de genes influyen en la eliminación de LDL y las mutaciones de algunos de los genes en cuestión ocasionan diversos trastornos mendelianos particulares de incremento de LDL-C (cuadro 421-3).

Causas secundarias de la menor captación de lipoproteínas por el hígado • ***HIPOTIROIDISMO*** **(Véase también el cap. 405)** El hipotiroidismo, que se acompaña de incremento de las concentraciones plasmáticas de LDL-C, proviene básicamente de una disminución en la función de receptor de LDL hepático, y un retraso en la eliminación de LDL. La hormona tiroidea incrementa la expresión del receptor de LDL por parte del hígado. Los pacientes hipotiroideos a menudo tienen mayores concentraciones de IDL circulante y algunos también tienen hipertrigliceridemia leve. El hipotiroidismo suele ser sutil y no se detecta fácilmente, razón por la cual todos los pacientes con un cuadro inicial de mayores niveles plasmáticos de LDL-C, en particular si se observó un incremento inexplicado de dicha lipoproteína, deben someterse a estudios de detección de hipotiroidismo. La reposición de hormonas tiroideas por lo común mejora la hipercolesterolemia; en caso de no mejorarla, probablemente la persona tiene un trastorno primario de lipoproteínas y puede necesitar fármacos hipolipemiantes, como algún estatínico.

NEFROPATÍA CRÓNICA **(Véase también el cap. 335)** La CKD (*chronic kidney disease*) suele acompañarse de hipertrigliceridemia leve (<300 mg/100 mL) por la acumulación de VLDL y restos de lipoproteínas en la circulación. En personas con insuficiencia renal aminoran la lipólisis de TG y la eliminación de restos. El riesgo de ASCVD aumenta en la nefropatía terminal, razón por la cual los sujetos con hiperlipidemia deben recibir tratamiento intensivo con hipolipemiantes a pesar de que no hay datos suficientes que indiquen que tal población beneficie de los fármacos de ese tipo.

Las personas con órganos sólidos trasplantados muestran mayores niveles de lípidos por el efecto de los fármacos necesarios para la inmunodepresión. Ellas, al principio, presentan problemas terapéuticos difíciles porque las estatinas se utilizan con gran cautela, por los efectos adversos vinculados con músculos.

Causas primarias (genéticas) de la menor captación de lipoproteínas por el hígado La variación genética contribuye de forma sustancial al incremento de las concentraciones de LDL-C en la población general. Se ha estimado que, al menos, la mitad de la variación en el caso de LDL-C depende de mecanismos genéticos. Muchos pacientes con incremento de LDL-C tienen *hipercolesterolemia poligénica* caracterizada por hipercolesterolemia, en ausencia de causas secundarias de este trastorno (salvo factores de la alimentación), o un trastorno mendeliano primario. En pacientes genéticamente predispuestos a mostrar mayores niveles de LDL-C, la dieta interviene en forma fundamental; por esa razón, el incremento de la cantidad de grasas saturadas y *trans* en la dieta cambia toda la distribución de los niveles de LDL en la población, hacia la derecha. La herencia de algunas variantes que en conjunto incrementan LDL-C, junto con la dieta, por lo común es la causa del problema; <10% de parientes de primer grado por sí mismos tienen hipercolesterolemia. Sin embargo, causas monogénicas (mendelianas) de aumento de LDL-C son relativamente frecuentes y hay que incluirlas en el diagnóstico diferencial de incremento de LDL-C.

HIPERCOLESTEROLEMIA FAMILIAR (FH) FH (*familial hypercholesterolemia*) conocida también como hipercolesterolemia autosómica dominante (ADH) de tipo 1, es un trastorno codominante autosómico que se caracteriza por mayores concentraciones plasmáticas de LDL-C, en ausencia de hipertrigliceridemia. La FH es causada por mutaciones de pérdida de función en el gen que codifica el receptor de LDL. La disminución en la actividad del receptor mencionado en el hígado causa lentificación de la eliminación de LDL desde la circulación. El nivel plasmático de LDL aumenta a un grado tal que la rapidez y el índice de producción de tal lipoproteína iguala a la rapidez de eliminación de la misma por parte del receptor residual de LDL y también por mecanismos que no dependen de dicho receptor. Se han señalado más de 1 600 mutaciones diversas vinculadas con FH. Las mayores concentraciones de LDL-C en FH son causadas predominantemente por el retraso en la eliminación de LDL desde la sangre; además, dado que también se retrasa la eliminación de IDL, aumenta la producción de LDL a partir de IDL. Los individuos que tienen mutación de dos alelos del receptor LDL (homocigotos de FH o heterocigotos compuestos), tienen niveles de LDL-C mucho mayores que las personas con un solo alelo mutante (heterocigotos de FH).

La FH de heterocigotos es causada por la herencia de un solo alelo mutante del receptor LDL. Originalmente se estimó que la frecuencia poblacional de FH heterocigota por mutaciones del receptor LDL era de un caso en 500 personas, pero datos recientes sugieren que pudiera llegar a un caso en 250 individuos, lo cual la transforman en uno de los trastornos monogénicos más comunes en seres humanos. La FH muestra una mayor prevalencia en algunas poblaciones fundadoras como los afrikáner de África del Sur, los libaneses cristianos y los canadienses de origen francés. La FH heterocigota se caracteriza por concentraciones plasmáticas altas de LDL-C (por lo común, 200 a 400 mg/100 mL) y niveles normales de TG. Las personas con FH heterocigota muestran hipercolesterolemia desde el nacimiento, y la identificación del trastorno por lo regular se basa en la detección de hipercolesterolemia con las técnicas de detección sistemática, la aparición de xantomas tendinosos o el surgimiento de una enfermedad cardiovascular sintomática. El mecanismo de herencia es dominante, lo que indica que el problema fue heredado de un progenitor y que cabe esperar que la mitad de los hermanos del paciente tenga hipercolesterolemia. En los antecedentes familiares a menudo se detectan casos de CHD prematura, por el lado del cónyuge del cual provino la mutación por herencia. Los signos físicos en muchos de los pacientes (no en todos) con FH heterocigota incluyen arco corneal y xantomas tendinosos que afectan particularmente el dorso de las manos y los tendones de Aquiles. Sin tratamiento, la FH heterocigota se acompaña de riesgo muy alto de padecer cardiopatías. En varones no tratados que muestran FH heterocigota, en promedio, las posibilidades de mostrar infarto del miocardio antes de los 60 años son de 50%, y también las mujeres con la misma forma de la enfermedad muestran un riesgo sustancialmente mayor. La edad en que inicia la enfermedad cardiovascular es muy variable y depende del defecto molecular específico, el nivel de LDL-C y factores de riesgo cardiovasculares coexistentes. Los heterocigotos de tipo FH que tienen concentraciones plasmáticas altas de Lp(a) (véase adelante) al parecer están expuestos a mayor riesgo de padecer enfermedad cardiovascular.

No se dispone de un método diagnóstico definitivo para identificar FH heterocigota salvo en algunas poblaciones fundadoras en que predominan mutaciones escogidas. Muchas de las mutaciones del receptor de LDL son privadas y obligan a establecer las secuencias del gen del receptor de LDL para su identificación. Se pueden establecer las secuencias para el diagnóstico clínico, pero no son parte de las formas corrientes de asistencia y rara vez se practican en Estados Unidos porque no se ha demostrado la utilidad clínica de la identificación de mutaciones específicas. El diagnóstico es reforzado por el antecedente familiar de hipercolesterolemia, coronariopatía prematura o ambas. Deben descartarse las causas secundarias de hipercolesterolemia notable como hipotiroidismo, síndrome nefrótico y hepatopatía obstructiva.

Los pacientes de FH heterocigota deben ser tratados intensivamente para disminuir los niveles plasmáticos de LDL-C desde la niñez. Se recomienda comenzar el consumo de una dieta con pocas grasas saturadas y las de tipo *trans*, pero los pacientes de FH heterocigota casi siempre necesitan algún fármaco hipolipemiante para el control eficaz de sus niveles de LDL-C. Las estatinas son eficaces en FH heterocigota y sin duda son los fármacos más indicados y por lo regular se escoge un miembro potente de la misma. Sin embargo, algunos enfermos de FH heterocigota no logran el control adecuado de sus niveles de LDL-C a pesar de dosis altas de estatinas y necesitan fármacos adicionales; las clases que ocupan la segunda línea son los inhibidores de la absorción de colesterol, de un fijador o secuestrador de ácidos biliares, o ambos tipos. En la actualidad, los pacientes de FH heterocigota cuyos niveles de LDL-C siguen siendo altos (>200 mg/100 mL, con enfermedad cardiovascular [CVD; *cardiovascular disease*] o >300 mg/100 mL sin dicha enfermedad), que toleran dosis máximas de fármacos, son elegibles para la aféresis de LDL, método físico de eliminar LDL de la sangre en la cual las partículas de dicha sustancia son retiradas selectivamente de la circulación; la aféresis por lo regular se realiza cada dos semanas. Está en fase de desarrollo galénico en humanos una nueva clase de fármacos conocida como inhibidores de PCSK9 para controlar eficazmente las concentraciones de LDL-C en la mayor parte de los enfermos de FH heterocigota con control inadecuado sólo con estatinas o que no las toleran.

FH homocigota es causada por mutaciones en ambos alelos del receptor de LDL, y en consecuencia, es mucho más rara que FH heterocigota. Los pacientes de FH homocigota se clasifican en los que prácticamente no tienen una actividad detectable del receptor de LDL (*negatividad del receptor*) y los que tienen una disminución marcada, pero aún así actividad todavía detectable de dicho receptor (*deficiencia del receptor*). Los niveles de LDL-C en personas con FH homocigota varían de casi 400 mg a >1 000 mg/100 mL; las personas con deficiencia del receptor están en el extremo inferior y las que no lo tienen, en el extremo superior de dicha escala. Por lo común son normales los TG. Muchas personas con FH homocigota y en particular las que no tienen receptor, desde la niñez muestran xantomas cutáneos en las ma-

nos, los carpos, los codos, las rodillas, los talones o los glúteos. La consecuencia devastadora de FH homocigota es la aceleración de ASCVD que suele manifestarse al inicio de la niñez o inicios de la vida adulta.

La aterosclerosis aparece por primera vez en la base de la aorta, sitio en el cual puede ocasionar estenosis valvular aórtica o supravalvular y típicamente se extiende a los orificios coronarios que se tornan estenóticos. Los síntomas son atípicos y a veces el enfermo muere de forma repentina. Sin tratamiento, los pacientes sin receptores (negativo) con FH homocigota rara vez viven después del segundo decenio; los que tienen LDL con deficiencia de receptores muestran un mejor pronóstico, pero casi siempre ocurre vasculopatía aterosclerótica clínicamente manifiesta cuando tienen alrededor de 30 años, y a menudo en fechas más anteriores. La afectación de vasos carotídeos y femorales se observa en etapas ulteriores de la vida, y por lo común no asume importancia clínica.

Es necesario sospechar la presencia de FH homocigota en un niño o un adulto joven con LDL >400 mg/100 mL sin causa secundaria. Datos que refuerzan el diagnóstico son la presencia de xantomas cutáneos, signos de CVD e hipercolesterolemia de ambos progenitores. Las mutaciones específicas del receptor de LDL se identifican a menudo por el establecimiento de secuencias de DNA, pero es una técnica que por lo regular no se realiza, y el diagnóstico por lo común se plantea sobre bases clínicas.

Es necesario tratar intensivamente a los pacientes de FH homocigota para diferir el inicio y la evolución de CVD. Las personas con deficiencia de receptores a veces mejoran con los estatínicos y otros fármacos hipolipemiantes como el inhibidor de la absorción de colesterol o la fijación de ácidos biliares (secuestrador) que intensifican la actividad del receptor de LDL. Dos fármacos que disminuyen la producción de VLDL y con ello la de LDL por el hígado, que son un inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos (MTP, *microsomal TG transfer protein*) y un oligonucleótido con cadena no codificante hasta la forma de apoB, y han sido aprobados en Estados Unidos para el tratamiento de adultos con FH homocigota, y cabe considerar su uso. Los inhibidores de PCSK9 que actúan al incrementar la disponibilidad del receptor de LDL al parecer brindan algún beneficio en personas con deficiencia de receptor y están en fase de desarrollo. La aféresis de LDL se utiliza para disminuir los niveles de dicha sustancia en estos pacientes porque induce la regresión de los xantomas y lentifica la evolución de la aterosclerosis. El hígado, desde el punto de vista cuantitativo, es el tejido más importante para extraer LDL de la circulación, por intervención del receptor de dicha sustancia, razón por la que el trasplante de esa glándula es eficaz para disminuir las concentraciones plasmáticas de LDL-C en el caso de esta enfermedad, pero se utiliza poco por los problemas que conlleva la inmunodepresión.

APOB-100 DEFICIENTE FAMILIAR (FDB) FDB (*familial defective apoB-100*) conocida también como hipercolesterolemia autosómica dominante tipo 2 (ADH, *autosomal dominant hypercholesterolemia*) es un trastorno que se hereda por un mecanismo dominante y que se asemeja clínicamente a FH heterocigota con concentraciones altas de LDL-C y TG normales. La FDB es causada por mutaciones del gen que codifica apoB-100 específicamente en el dominio de unión con el receptor de LDL de apoB-100. Se han identificado mutaciones diferentes, pero predomina una sola de ellas: sustitución de arginina por glutamina en la posición 3 500. La mutación causa disminución de la afinidad de la unión de LDL con su receptor, de tal forma que dicha sustancia se elimina de la circulación con un ritmo menor. FDB es menos común que FH, pero más prevalente en personas con ancestros de Europa Central; la secta Amish del Condado Lancaster (Estados Unidos) constituye una población fundadora en la cual la prevalencia de FDB es de un caso en 10 individuos. FDB se caracteriza por incremento de las concentraciones plasmáticas de LDL-C con niveles normales de TG. Se observan xantomas tendinosos, aunque no con la misma frecuencia que se detectan en FH y también se advierte un incremento en el riesgo de CHD. Es imposible diferenciar sobre bases clínicas a los pacientes de FDB de otros con FH heterocigota, aunque los primeros tienden a mostrar niveles plasmáticos un poco menores de LDL-C que los segundos, tal vez por el hecho de que está indemne el mecanismo de eliminación de IDL en este trastorno. Los homocigotos de mutaciones de FDB tienen concentraciones altas de LDL-C a diferencia de las observadas en heterocigotos, pero no tienen una afectación tan intensa como los pacientes de FH homocigota. Las mutaciones del gen de apoB-100 se detectan en forma directa por la definición de secuencias de la región de unión con el receptor, en el gen de apoB o la definición del genotipo respecto a la mutación más común, pero el diagnóstico genético por lo regular no se realiza, porque no tiene trascendencia directa en el tratamiento clínico. Al igual que ocurre con FH, los pacientes reciben estatínicos en primer lugar, y si es necesario, otros fármacos que disminuyen LDL.

HIPERCOLESTEROLEMIA AUTOSÓMICA DOMINANTE CAUSADA POR MUTACIONES EN PCSK9 (ADH-PCSK9 O ADH3) ADH-PCSK9, conocida también como hipercolesterolemia autosómica dominante (ADH) tipo 3, es un trastorno muy poco común autosómico dominante causado por las mutaciones con ganancia de función en la proproteína convertasa subtilisina/kexin tipo 9 (PCSK9), y es una proteína secretada que se liga con el receptor de LDL, y lo "condiciona" para su degradación. Normalmente, después de que LDL se liga a su receptor se internaliza en la estructura de este último, y con pH bajo del endosoma el receptor se disocia de LDL y se recicla en la superficie celular. Cuando PCSK9 se liga al receptor el complejo es internalizado y el receptor se dirige al lisosoma y no a la superficie celular. Las mutaciones de aminoácido en PCSK9 que causan hipercolesterolemia intensifican la actividad de la proproteína convertasa y, como consecuencia, disminuye el número de receptores de LDL producidos por el hígado. Las personas con ADH-PCSK9 guardan semejanza clínica con los pacientes de FH. Muestran reactividad particular a los inhibidores de PCSK9 en fase de desarrollo galénico. Las mutaciones con pérdida de función en PCSK9 originan niveles menores de LDL-C (véase adelante).

HIPERCOLESTEROLEMIA RECESIVA AUTOSÓMICA (ARH) La ARH es un trastorno muy poco común que se observa predominantemente en personas con antepasados de Sardinia. La enfermedad es causada por mutaciones en la proteína ARH (llamada también proteína adaptadora de LDLR, LDLRAP) necesaria para la endocitosis mediada por receptor de LDL en el hígado. La ARH se une al dominio citoplásmico del receptor de LDL y fija al mismo a la maquinaria endocítica. En caso de no haber LDLRAP, LDL se liga al dominio extracelular de su receptor, pero no es internalizado el complejo de lipoproteína/receptor. La ARH, a semejanza de FH homocigota, se caracteriza por hipercolesterolemia, presencia de xantomas tendinosos y arteriopatía coronaria (CAD) prematura. Las concentraciones plasmáticas de LDL-C se encuentran en un punto intermedio entre las que se observan en los homocigotos de FH y los heterocigotos en FH, y por lo común CAD comienza a generar síntomas después del tercer decenio de la vida. La función del receptor de LDL en fibroblastos cultivados normal muestra una disminución leve en el caso de ARH, en tanto que la función de dicho receptor en los linfocitos y el hígado es insignificante. A diferencia de los homocigotos y FH la hiperlipidemia reacciona al tratamiento con estatínicos, pero los pacientes de esta categoría necesitan por lo común otras medidas terapéuticas para definir a niveles aceptables HDL-C plasmático.

SITOSTEROLEMIA La sitosterolemia es un trastorno raro de tipo recesivo autosómico que puede originar hipercolesterolemia intensa, xantomas de tendones y ASCVD prematura; es causada por mutaciones con pérdida de función en dos miembros del casete de unión con ATP (ABC) de la familia de los semitransportadores *ABCG5* y *ABCG8*. Estos genes se expresan en los enterocitos y los hepatocitos. Las proteínas se heterodimerizan para formar un complejo funcional que transporta los esteroles vegetales como el sitosterol y campesterol y los esteroles animales, predominantemente colesterol, a través de la membrana biliar de hepatocitos y de ahí a la bilis y por la superficie del interior de intestinos de enterocitos al interior de la luz de intestino. En individuos normales la zona proximal del intestino delgado absorbe <5% de esteroles vegetales de alimentos. Las cantidades pequeñas de este tipo de esteroles que se incorporan en la circulación son excretadas preferentemente por la bilis. De este modo, son muy bajos en los tejidos los niveles de dichos esteroles. En la sitosterolemia, aumenta la absorción de esteroles por el intestino y disminuye su excreción por la bilis y las heces, y como resultado aumentan las concentraciones plasmáticas y tisulares de este tipo de esteroles y del colesterol. El aumento en las concentraciones de esteroles en el hígado origina una supresión transcriptiva de la excreción del receptor de LDL, con lo cual hay una menor captación de esta última y aumento sustancial de LDL-C. Además del cuadro clínico usual de hipercolesterolemia (es decir, xantomas tendinosos y ASCVD prematuro) los pacientes también tienen anisocitosis y poiquilocitosis de eritrocitos y megatrombocitos, por la incorporación de esteroles vegetales en sus membranas celulares. Episodios de hemólisis y esplenomegalia son el signo clínico peculiar de esa enfermedad en comparación con otras formas genéticas de hipercolesterolemia y puede ser un dato que oriente en el diagnóstico.

Se debe sospechar sitosterolemia en cualquier persona con hipercolesterolemia intensa sin el antecedente familiar de tal trastorno o que reacciona de forma espectacular a la dietoterapia, a la ezetimiba o a ambos factores, pero no a las estatinas. La sitosterolemia se diagnostica por el hallazgo en estudios de laboratorio de aumento importante en la concentración plasmática de sitosterol, otros esteroles vegetales o en ambos factores. Es importante para hacer el diagnóstico porque los secuestradores de ácidos biliares y los inhibidores de la absorción de colesterol constituyen los elementos más eficaces para disminuir los niveles de LDL-C y esteroles vegetales en plasma en dichos pacientes.

ENFERMEDAD DE DEPÓSITO DEL ÉSTER DE COLESTERILO (CESD) Este trastorno, conocido también como *deficiencia de la lipasa ácida lisosómica*, es un trastorno autosómico recesivo que se caracteriza por aumento del nivel de LDL-C por lo común acompañado de disminución de HDL-C, junto con esteatorrea progresiva que culmina en fibrosis hepática. Los niveles de TG plasmático también muestran incremento leve o moderado en este trastorno. La forma más grave de la enfermedad, que es la llamada enfermedad de Colman, aparece en la lactancia y causa la muerte a corto plazo. La enfermedad de Wolman y CESD son causadas por las variantes de pérdida de función en los alelos del gen que codifica la lipasa ácida lisosómica (LAL, nombre del gen *LIPA*). Esta última tiene como función hidrolizar lípidos neutros y en particular ésteres de TG y colesterilo después de aportar al lisosoma por intervención de los receptores de la superficie celular como el receptor de LDL. Asume particular importancia en el hígado, órgano que capta de la circulación grandes cantidades de lipoproteínas. La deficiencia genética de LAL origina acumulación de lípidos neutros en los hepatocitos y hepatoesplenomegalia, esteatosis microvesicular y al final fibrosis y hepatopatía terminal. No hay certeza del origen del aumento de los niveles de LDL; un estudio sugirió que aumenta la producción de VLDL pero también es probable que disminuya la captación de LDL mediada por su receptor.

Se sospecha en especial la presencia de CESD en sujetos no obesos con aumento en las concentraciones de LDL-C, disminución de los niveles de HDL-C y datos de esteatosis hepática en ausencia de resistencia franca y manifiesta a la insulina. El diagnóstico se hace con una técnica de gota de sangre seca para valorar la actividad de LAL y se confirma por la técnica de genotipificación de DNA para identificar la mutación más común, seguida, si es necesario, del establecimiento de secuencias del gen para identificar la segunda mutación. Se necesita la biopsia de hígado para valorar la magnitud de la inflamación y la fibrosis. Es importante plantear el diagnóstico y confirmarlo porque tiene una serie de consecuencias para la vigilancia de la función hepática y en potencia para las estrategias terapéuticas que están en desarrollo.

DISBETALIPOPROTEINEMIA FAMILIAR (FDBL) La FDBL (conocida también como *hiperlipoproteinemia tipo III*) es un trastorno recesivo caracterizado por hiperlipidemia mixta (incremento de colesterol y de TG) proveniente de la acumulación de partículas lipoproteínicas residuales (residuos de quilomicrones y de VLDL o IDL). Aparece ApoE en copias múltiples en restos de quilomicrones e IDL y media su eliminación a través de los receptores lipoproteínicos del hígado (fig. 421-2). La FDBL es causada por variantes genéticas de apoE, más a menudo apoE2, y como consecuencia surge una apoE proteína con menor capacidad de unirse a los receptores lipoproteínicos. El gen *APOE* muestra una secuencia polimórfica lo que origina expresión de las tres isoformas frecuentes: apoE3 que es la más común y apoE2 y apoE4, ambas difieren de apoE3 por un solo aminoácido. El alelo de apoE4, a pesar de estar vinculado con concentraciones levemente mayores de LDL-C y un mayor riesgo de CHD, no guarda relación alguna con FDBL. Las personas que poseen uno o dos alelos de apoE4 muestran un riesgo mayor de presentar enfermedad de Alzheimer. ApoE2 tiene menor afinidad por el receptor de LDL, y en consecuencia, son eliminados del plasma con mayor lentitud los restos de quilomicrones e IDL que contiene apoE2. Los homocigotos respecto al alelo E2 (genotipo E2/E2) comprenden el subgrupo más común de pacientes con FDBL.

En promedio, 0.5% de la población general es homocigota respecto a apoE2/E2, pero sólo unos cuantos miembros de tal población en realidad termina por mostrar la hiperlipidemia característica de FDBL. En casi todos los casos, un factor adicional a veces identificable, desencadena la génesis de la hiperlipoproteinemia. Los factores desencadenantes más frecuentes incluyen una dieta con abundante grasa, diabetes mellitus, obesidad, hipotiroidismo, nefropatías, infección por VIH, deficiencia de estrógenos, consumo de alcohol o algunos fármacos o drogas. La enfermedad rara vez afecta a mujeres antes de la menopausia. Otras mutaciones de apoE causan la forma dominante de FDBL en que la hiperlipidemia se manifiesta plenamente en el estado heterocigoto, pero tales mutaciones son muy raras.

El cuadro inicial se manifiesta en la vida adulta, con la aparición de hiperlipidemia, xantomas o vasculopatías coronaria o periférica prematura. En el caso de FDLB, a diferencia de otros trastornos en que aumentan TG, suelen incrementarse los niveles plasmáticos de colesterol y suele aumentar en grado similar TG, pero la cantidad de HDL-C por lo regular es normal o disminuye. En los pacientes con FDBL se identifican los dos tipos característicos de xantomas, el tuberoeruptivo y el palmar. Los xantomas del primer tipo comienzan en cúmulos de pápulas pequeñas en codos, rodillas o glúteos y pueden alcanzar el tamaño de pequeñas uvas. Los del segundo grupo o palmares (también se les denomina *xantomas estriados palmares*) son zonas de color amarillo naranja en los pliegues de palmas y muñecas. Los dos tipos de xantomas prácticamente constituyen una manifestación patognomónica de FDBL. Las personas con FDBL tienen ASCVD prematuras y tienden a manifestarse en la forma de una enfermedad vascular periférica, en comparación con lo que se observa típicamente en FH.

El diagnóstico definitivo de FDBL se hace por corroboración de altas concentraciones de restos de lipoproteínas o por identificación del genotipo apoE2/E2. Se utilizan diversos métodos para identificar los restos de lipoproteínas en plasma, incluidos "cuantificación-β" por ultracentrifugación (proporción de VLDL-C medida directamente/TG plasmática total >0.30); electroforesis de lipoproteínas (banda β amplia) o perfil de lipoproteína en la resonancia magnética nuclear. La fórmula de Friedewald para calcular LDL-C no es válida en el caso de FDBL, porque las partículas de VLDL se agotan en TG y se enriquecen de colesterol. Los niveles plasmáticos de LDL-C en realidad son bajos en este trastorno, a causa del metabolismo deficiente de VLDL y su biotransformación a LDL. Se puede recurrir a métodos basados en DNA (como la identificación del genotipo de apoE) para confirmar la homocigosidad respecto a apoE2. Sin embargo, la ausencia del genotipo apoE2/E2 no descarta estrictamente el diagnóstico de FDBL, porque el problema puede ser causado por otras mutaciones de apoE (en raras ocasiones).

FDBL se acompaña de un mayor riesgo de ASCVD prematuro y por tal razón los pacientes deben tratarse en forma intensiva. Es importante eliminar otros cuadros metabólicos que empeoran la hiperlipidemia (véase antes). En forma típica, las personas con FDBL responden con la dieta y lo hacen de manera favorable al adelgazamiento y a dietas con poco colesterol y poca grasa. Es necesario evitar el consumo de bebidas alcohólicas. A menudo se necesitan fármacos en el tratamiento y las estatinas son las de primera línea. En caso de intolerancia a éstas o control insuficiente de la hiperlipidemia, los inhibidores de la absorción de colesterol, los fibratos y la niacina también son eficaces para tratar FDBL.

DEFICIENCIA DE LIPASA HEPÁTICA La lipasa hepática (HL; nombre del gen *LIPC*) pertenece a la misma familia génica que LPL e hidroliza TG y fosfolípidos en restos de lipoproteínas y HDL. La hidrólisis de lípidos y su transformación en partículas residuales por parte de HL contribuye a su captación por el hígado, por medio de un proceso mediado por apoE. La deficiencia de HL es un trastorno autosómico recesivo muy poco común que se caracteriza por niveles plasmáticos altos de colesterol y TG (hiperlipidemia mixta) causados por acumulación de lipoproteínas residuales, acompañado de concentraciones plasmáticas de HDL-C. El diagnóstico se confirma al medir la actividad de HL en el plasma posheparínico, confirmación de las mutaciones de pérdida de función en los alelos de HL/*LIPC* o por medio de los dos elementos. Ante el escaso número de pacientes con deficiencia de HL, no hay certeza absoluta del vínculo de este defecto genético con ASCVD, aunque se han descrito casos muy ocasionales de personas con deficiencia de HL que también tienen CVD prematuro. Al igual que ocurre con FDBL, se recomienda la administración de estatinas para disminuir las lipoproteínas residuales y el riesgo cardiovascular.

Causas secundarias adicionales de dislipidemia En párrafos anteriores se describen muchas de las causas secundarias de dislipidemia **(cuadro 421-4)** y adelante se revisan otras consideraciones más.

TRASTORNOS DEL HÍGADO **(Véase también el cap. 357)** El hígado es el sitio principal de formación y captación (eliminación) de lipoproteínas, razón por la cual las hepatopatías alteran las concentraciones plasmáticas de lípidos en diversas formas. Las hepatitis infecciosas, y las causadas por fármacos o por alcohol suelen vincularse con incremento de la síntesis de VLDL y con hipertrigliceridemia leve o moderada. La hepatitis grave y la insuficiencia hepática se acompañan de disminuciones impresionantes en los niveles de colesterol plasmático y TG a causa de una menor capacidad biosintética de lipoproteínas.

La colestasis se acompaña de hipercolesterolemia que puede ser muy intensa. Una vía importante por la cual se excreta el colesterol desde el cuerpo es su secreción en la bilis de manera directa o después de conversión en ácidos biliares, y la colestasis bloquea esta vía indispensable de la excreción. En la colestasis se secretan en el plasma el colesterol libre acoplado a fosfolípidos como constituyente de una partícula laminada denominada *LP-X*. Las partículas se depositan en pliegues cutáneos y generan lesiones similares a las observadas en sujetos con disbetalipoproteinemia familiar (xantomas estriados palmares). En sujetos con colestasis también se observan xantomas planos y eruptivos.

FÁRMACOS Muchos fármacos influyen en el metabolismo de lípidos y alteran de forma notable el perfil de lipoproteínas (cuadro 421-4). La administración de estrógenos se acompaña de aumento en la síntesis de VLDL y HDL con lo cual incrementan los niveles plasmáticos de TG y HDL-C. Este perfil de lipoproteínas es característico porque las concentraciones de

CUADRO 421-4 Causas secundarias de dislipidemia

LDL		HDL					
Incremento	**Disminución**	**Incremento**	**Disminución**	**Incremento de VLDL**	**Incremento de IDL**	**Incremento de quilomicrones**	**Incremento Lp(a)**
Hipotiroidismo	Hepatopatía intensa	Alcohol	Tabaquismo	Obesidad	Mieloma múltiple	Enfermedad autoinmunitaria	Nefropatía crónica Síndrome nefrótico
Síndrome nefrótico Colestasis	Malabsorción Desnutrición Enfermedad de Gaucher	Ejercicio Exposición a hidrocarburos clorados	DM tipo 2 Obesidad Desnutrición	DM tipo 2 Enfermedad de depósito de glucógeno	Gammapatía monoclonal	DM tipo 2	Inflamación Menopausia
Porfiria intermitente aguda	Enfermedad infecciosa crónica	Fármacos: estrógenos	Enfermedad de Gaucher	Síndrome nefrótico Hepatitis Alcohol	Enfermedad autoinmunitaria		Orquiectomía
Anorexia nerviosa Hepatoma Fármacos: tiazidas, ciclosporina, carbamazepina	Hipertiroidismo Fármacos: toxicidad de niacina		Enfermedad de depósito de éster de colesterilo Fármacos: esteroides anabólicos, antagonistas beta	Insuficiencia renal Septicemia Estrés Síndrome de Cushing Embarazo Acromegalia Lipodistrofia Fármacos: estrógeno, antagonistas beta, glucocorticoides, resinas ligadoras de ácidos biliares, ácido retinoico	Hipotiroidismo		Hipotiroidismo Acromegalia Fármacos: hormona del crecimiento, isotretinoína

Abreviaturas: DM, diabetes mellitus; HDL, lipoproteína de alta densidad; IDL, lipoproteína de densidad intermedia; LDL, lipoproteína de baja densidad; Lp(a), lipoproteína A; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad.

TG plasmáticos y de HDL-C en forma típica guardan relación inversa. Es importante medir en forma seriada las concentraciones de TG cuando se inicia el consumo de píldoras anticonceptivas o de estrógeno después de la menopausia, para asegurar que el incremento de la producción de VLDL no cause hipertrigliceridemia intensa. El uso de preparados de estrógeno en dosis baja o un parche del mismo fármaco lleva al mínimo el efecto del estrógeno exógeno en la lipidemia.

CAUSAS HEREDITARIAS DE CONCENTRACIONES BAJAS DE LIPOPROTEÍNAS QUE CONTIENEN ApoB

Las concentraciones plasmáticas de LDL-C <60 mg/100 mL son poco frecuentes. En algunos casos los niveles de LDL-C de tal rango pueden reflejar desnutrición o enfermedades crónicas graves, pero LDL-C <60 mg/100 mL en una persona por lo demás sana sugiere que el cuadro es hereditario. Más adelante se revisan las causas hereditarias principales de la disminución de LDL-C.

Abetalipoproteinemia La síntesis y secreción de lipoproteínas que contienen apoB en los enterocitos del segmento proximal de intestino delgado y en los hepatocitos comprenden una serie compleja de fenómenos que coordinan el acoplamiento de los lípidos con apoB-48 y apoB-100, respectivamente. La alipoproteinemia beta (o abetalipoproteinemia) es un trastorno recesivo autosómico poco común causado por las mutaciones de pérdida de función en el gen que codifica la proteína de transferencia de TG microsómica (MTP, *microsomal TG transfer protein*; nombre del gen *MTTP*), proteína que transfiere lípidos a los quilomicrones de formación reciente y VLDL en el intestino y en el hígado, respectivamente. En este trastorno son muy bajos los niveles plasmáticos de colesterol y de TG y no se detectan en plasma quilomicrones, VLDL, LDL y apoB. Los padres de individuos con abetalipoproteinemia (heterocigotos obligados) muestran niveles normales de lípidos y apoB en plasma. Dicho trastorno suele surgir en la niñez temprana y se manifiesta por diarrea y falta de crecimiento causado por absorción deficiente de grasas. Las manifestaciones neurológicas iniciales incluyen arreflexia tendinosa profunda a la que sigue disminución de los sentidos de vibración y propiocepción en la zona distal de extremidades pélvicas, dismetría, ataxia y la aparición de marcha espástica, a menudo en el tercero o cuarto decenio de la vida. Las personas con abetalipoproteinemia terminan por mostrar una retinopatía pigmentada progresiva cuyo cuadro inicial es la disminución de la visión nocturna y de color, seguida de decremento de la agudeza visual diurna y evolución última a un estado cercano a la amaurosis. La presencia de degeneración espinocerebelosa y retinopatía pigmentada en este trastorno ha hecho que en algunos pacientes con abetalipoproteinemia se diagnostique en forma errónea ataxia de Friedreich.

Muchas de las manifestaciones clínicas de abetalipoproteinemia son consecuencia de defectos en la absorción y el transporte de vitaminas liposolubles. La vitamina E y los ésteres de retinilo son transportados normalmente desde los enterocitos al hígado por los quilomicrones, y la vitamina E depende de VLDL para ser transportada fuera del hígado para pasar de ahí a la circulación. Como consecuencia de la incapacidad de los pacientes para secretar partículas que contienen apoB, se advierte deficiencia extraordinaria de vitamina E en las personas con abetalipoproteinemia y también hay deficiencia leve o moderada de vitaminas A y K. Es importante referir a los pacientes de abetalipoproteinemia a centros especializados para confirmar así el diagnóstico y emprender el tratamiento apropiado. El tratamiento comprende una dieta con pocas grasas, abundantes calorías y enriquecida con vitaminas y acompañada de grandes dosis complementarias de vitamina E. Se debe iniciar lo más prontamente el tratamiento para evitar que surjan secuelas neurológicas que a veces evolucionan irremisiblemente incluso con el tratamiento adecuado. Se necesitan nuevos tratamientos contra esta enfermedad grave.

Hipobetalipoproteinemia familiar (FHBL) La FHBL (*familial hypobetalipoproteinemia*) se refiere a un trastorno con disminución de los niveles de colesterol total, LDL-C y apoB por mutaciones en esta última. Muchas de las mutaciones que causan FHBL originan una proteína apoB truncada, con lo cual disminuye el ensamblado y la secreción de quilomicrones desde los enterocitos y VLDL desde el hígado. Las mutaciones que causan las partículas VLDL que contienen una proteína apoB truncada se eliminan de la circulación con gran rapidez, lo que contribuye a que los pacientes de este trastorno tengan niveles bajos de LDL-C y apoB. Las personas con carácter heterocigoto respecto a tales mutaciones por lo regular presentan niveles de LDL-C <60 a 80 mg/100 mL y también una tendencia a mostrar menores concentraciones de TG. Muchas de las personas con FHBL muestran cantidades altas de grasa en hígado (causadas por la menor "exportación" de VLDL) y en ocasiones tienen niveles altos de transaminasas hepáticas, aunque al parecer estos pacientes pocas veces muestran inflamación y fibrosis acompañantes.

Las mutaciones en ambos alelos de apoB originan FHBL heterocigota, un trastorno muy poco común que recuerda la abetalipoproteinemia, con niveles casi imperceptibles de LDL-C y apoB. Los defectos neurológicos en esta forma de hipobetalipoproteinemia tienden a ser menos intensos que los que surgen típicamente en la abetalipoproteinemia. Es posible diferenciar la hipobetalipoproteinemia homocigota de la abetalipoproteinemia al explorar el mecanismo de herencia del nivel plasmático de LDL-C. Los niveles de LDL-C y apoB son normales en los progenitores de pacientes de abetalipoproteinemia y bajos en los de enfermos con hipobetalipoproteinemia homocigota.

Deficiencia de PCSK9 Otra causa hereditaria de la disminución de LDL-C es consecuencia de las mutaciones con pérdida de función en PCSK9; esta última es una proteína secretada que se une al dominio extracelular del receptor de LDL en el hígado e induce la degradación del receptor. La heterocigosidad respecto a mutaciones finalizadoras en PCSK9 que interfieren en la síntesis de la proteína se acompañan de una mayor actividad del receptor de LDL hepático y menores concentraciones plasmáticas de LDL-C. Tales mutaciones son en particular frecuentes en personas con antepasados africanos. Los individuos heterocigotos respecto a la mutación con pérdida de función en PCSK9 tienen disminución de 30 a 40% en los niveles plasmáticos de LDL-C y una protección sustancial contra CHD en relación con personas que no muestran la mutación de dicha proteína, posiblemente por tener niveles plasmáticos menores de colesterol desde el nacimiento. Tal observación permitió la obtención de inhibidores de PCSK9 en una nueva estrategia para disminuir los niveles de LDL-C y el riesgo cardiovascular. Se han señalado casos de sujetos homocigotos respecto a estas mutaciones finalizadoras, y tienen concentraciones muy bajas de LDL-C (<20 mg/100 mL), pero por lo demás su aspecto es sano. Aparece predominantemente en personas con antepasados europeos una variación secuencial con una frecuencia levemente mayor (R46L). Dicha mutación aminora, pero no destruye del todo la función de PCSK9, y como consecuencia, hay una pequeña disminución en los niveles plasmáticos de LDL-C en individuos que portan la mutación (casi 15 a 20%); las personas con estas mutaciones tienen una reducción de 45% en el riesgo de ASCVD.

TRASTORNOS POR DISMINUCIÓN DE COLESTEROL DE HDL

Las concetraciones bajas de HDL-C aparecen muy a menudo en la práctica clínica. Dicha situación constituye un elemento de anticipación independiente importante de un mayor riesgo cardiovascular y se utiliza de manera regular en los cálculos estandarizados de riesgo que incluyen los más recientes de la *American Heart Association* (AHA)/*American College of Cardiology* (ACC). Sin embargo, no hay certeza de si la disminución HDL-C es el origen directo de la aparición y evolución de ASCVD. El metabolismo de HDL recibe la influencia muy intensa de TRL, resistencia a la insulina y la inflamación, entre otros factores ambientales y médicos. Por tal razón, la medición de HDL-C integra diversos factores de riesgo cardiovascular que podrían explicar en parte la relación inversa de gran peso con ASCVD.

La mayor parte de las personas con disminución de LDL-C muestran una combinación de predisposición genética y de factores secundarios. Se han señalado variantes en docenas de genes que influyen en las concentraciones de HDL-C. De mayor importancia cuantitativa, la obesidad y la resistencia a la insulina ejercen intensos efectos supresores en HDL-C y se observa ampliamente la disminución de dichos niveles en tales problemas patológicos. Aún más, la gran mayoría de individuos con incremento de TG presentan niveles menores de HDL-C. Muchas de las personas con disminución de HDL-C se han estudiado en detalle y tienen aceleración de la catabolia de HDL y apoA-I vinculada, como base fisiológica de la disminución de HDL-C. Como dato importante, a pesar de que HDL-C sigue siendo un marcador notable para valorar el riesgo cardiovascular, en la actualidad no constituye un objetivo directo de intervenciones para elevar el nivel, y así aminorar el riesgo cardiovascular. Algunas estrategias terapéuticas en fase de estudio y refinamiento como los inhibidores de CETP (véase adelante) tienen la capacidad de modificar tal paradigma.

CAUSAS HEREDITARIAS DE NIVELES MUY BAJOS DE HDL-C

Las mutaciones de genes que codifican las proteínas podrían intervenir en forma decisiva en la síntesis de HDL, y la catabolia originará disminución de las concetraciones plasmáticas de HDL-C. A diferencia de las formas genéticas de hipercolesterolemia que siempre conllevan la posibilidad de aterosclerosis coronaria prematura, las formas genéticas de hipoalfalipoproteinemia (disminución de HDL-C) a menudo no se acompañan de un riesgo netamente mayor de ASCVD.

Deleciones génicas en el *locus APOA5-A1-C3-A4* y mutaciones codificadoras en *APOA1* La deficiencia genética completa de apoA-1 causada por deleción completa del gen *APOA1* origina la falta virtual de HDL circulante y al parecer agrava el riesgo de ASCVD prematuro. Los genes que codifican *APOA5, APOA1, APOC3* y *APOA4* están reunidos en el cromosoma 11. Algunas personas sin apoA-I tienen deleciones genómicas que incluyen otros genes en el conjunto. Se necesita apoA-I para la actividad de LCAT. Al faltar este último, en el plasma aumentan los niveles de colesterol libre (no HDL) y en los tejidos. El colesterol libre forma depósitos en la córnea y en la piel y así surgen opacidades en la primera y xantomas planares en la segunda. CHD prematura se vincula con deficiencia de apoA-I.

Las mutaciones finalizadoras y de aminoácido en el gen de apoA-I están presentes en algunos pacientes con niveles plasmáticos bajos de HDL-C (por lo común, 15 a 30 mg/100 mL), pero constituyen una causa rara de tal situación deficitaria. Casi todas las personas con concentraciones plasmáticas bajas de HDL causadas por mutaciones de un aminoácido en apoA-I al parecer no tienen CHD prematura. Los individuos que son heterocigotos respecto a la sustitución de Arg173Cys en apoA-I (llamada también apoA-I_{Milano}) tienen niveles muy bajos de HDL-C plasmáticos, por la menor activación de LCAT y la eliminación acelerada de partículas de HDL que contienen apoA-I anormal. A pesar de los niveles plasmáticos bajos de HDL-C estos pacientes no muestran un mayor riesgo de CHD prematuro.

Unas cuantas mutaciones escogidas de aminoácido en apoA-I y apoA-II inducen la formación de fibrillas de amiloide que originan a veces amiloidosis sistémica.

Enfermedad de Tangier (deficiencia de *ABCA1*) La enfermedad de Tangier es una forma codominante autosómica rara de niveles muy bajos de HDL-C en plasma, causada por mutaciones en el gen que codifica ABCA1, un transportador celular que facilita la salida del colesterol no esterificado y los fosfolípidos desde las células a apoA-I (fig. 421-3). ABCA1 en el hígado y el intestino lipidifica rápidamente apoA-I secretado de las membranas basolaterales de esos tejidos. En caso de no haber ABCA1, apoA-I lipidificado de manera incompleta y recién formada es eliminada inmediatemente de la circulación. De ese modo, las personas con enfermedad de Tangier tienen concentraciones plasmáticas circulantes muy bajas de HDL-C (<5 mg/100 mL) y de apoA-I (<5 mg/100 mL). El colesterol se acumula en el sistema reticuloendotelial de estos pacientes y como consecuencia ocurre hepatomegalia y agrandamiento patognomónico de amígdalas, que tienen color amarillo grisáceo o naranja. En este trastorno también se identifica una neuropatía periférica intermitente (mononeuritis múltiple) o un trastorno neurológico similar a la esfingomielia. La enfermedad de Tangier posiblemente conlleva un incremento moderado de riesgo de enfermedad aterosclerótica prematura, aunque tal vínculo no es tan robusto como cabría prever ante las bajas concentraciones de HDL-C y apoA-I de tales pacientes. Los individuos con enfermedad de Tangier también tienen niveles plasmáticos bajos de LDL-C que pudiera atenuar el riesgo de aterosclerosis. Los heterocigotos obligados respecto a mutaciones de ABCA1 muestran disminución moderada de las concentraciones plasmáticas de HDL-C (15 a 30 mg/100 mL) y no hay certeza en el riesgo de CHD prematura que poseen.

Deficiencia familiar de LCAT Este trastorno autosómico recesivo poco común es causado por mutaciones en LCAT, enzima sintetizada en el hígado y secretada en el plasma, en que circula acompañada a lipoproteínas (fig. 421-3). Como se revisó antes, la enzima es activada por apoA-I y media la esterificación del colesterol para formar ésteres del mismo. En consecuencia, en la deficiencia familiar de LCAT, aumenta de forma importante la proporción de colesterol libre en las lipoproteínas circulantes (de cerca de 25 a >70% del colesterol plasmático total). La deficiencia de la enzima interfiere en la maduración de partículas de HDL y origina catabolia rápida de apoA-I circulante.

Se han descrito en humanos dos formas genéticas de la deficiencia familiar de LCAT: deficiencia completa (llamada también *deficiencia clásica de LCAT*) y deficiencia parcial (llamada también *enfermedad de ojo de pescado*). Los dos trastornos se caracterizan por opacificación progresiva de la córnea por el depósito de colesterol libre en dicha capa; niveles plasmáticos muy bajos de HDL-C (por lo común <10 mg/100 mL) e hipertrigliceridemia variable. En la deficiencia parcial, no se han identificado otras secuelas clínicas. A diferencia de ello, las personas con deficiencia completa muestran anemia hemolítica e insuficiencia renal progresiva que culmina en nefropatía terminal. Como aspecto destacable, a pesar de los niveles plasmáticos muy bajos de HDL-C y apoA-I, la aparición prematura de ASCVD no es un signo constante de la deficiencia de LCAT ni de la enfermedad de ojo de pescado. El diagnóstico se confirma por técnicas especializadas de laboratorio al cuantificar la actividad plasmática de LCAT o el establecimiento de secuencias del gen *LCAT*.

Hipoalfalipoproteinemia primaria La disminución de las concentraciones plasmáticas de HDL-C ("lipoproteína alfa") se denomina *hipoalfalipoproteinemia*. La forma primaria del trastorno se define como el nivel de HDL-C plasmático por debajo del décimo percentil, en el marco de niveles relativamente normales de colesterol y de TG, ninguna causa secundaria manifiesta de la disminución de HDL-C en plasma, y ningún signo clínico de deficiencia de LCAT o de enfermedad de Tangier.

A menudo se conoce al síndrome también como *HDL bajo aislado*. El antecedente familiar de HDL-C bajo facilita el diagnóstico de un cuadro hereditario que pudiera presentar un perfil dominante autosómico. El origen metabólico de la enfermedad al parecer incluye la aceleración primaria de la catabolia de HDL y sus apolipoproteínas. Algunos de los pacientes pueden mostrar mutaciones de ABCA1, y en consecuencia, desde el punto de vista técnico, tienen enfermedad de Tangier heterocigota. Se han descrito algunos grupos familiares con hipoalfalipoproteinemia primaria y una mayor incidencia de CHD prematura, aunque no se sabe si la disminución del nivel de HDL-C es la causa de la aterosclerosis acelerada en tales familias. La hipoalfalipoproteinemia que se acompaña de CHD prematura puede depender de la naturaleza específica del defecto génico o el defecto metabólico primario, que de manera directa o indirecta causa la disminución de los niveles plasmáticos de HDL-C.

CAUSAS HEREDITARIAS DE LOS NIVELES MUY ALTOS DE HDL-C

Deficiencia de CETP Las mutaciones con pérdida de función en ambos alelos del gen que codifica CETP causan incremento sustancial de los niveles de HDL-C (por lo común >150 mg/100 mL). Como se revisó antes, CETP transfiere ésteres de colesterilo de HDL a lipoproteínas que contienen apoB (fig. 421-3). Al faltar esta actividad de transferencia, aumenta el contenido de éster de colesterilo en HDL y disminuyen los niveles plasmáticos de LDL-C. Las grandes partículas de HDL con abundante colesterol que circulan en esos pacientes son eliminadas con menor rapidez. La deficiencia de CETP se diagnosticó por primera vez en japoneses y es rara fuera de Japón. No se ha esclarecido la relación de la deficiencia de CETP con ASCVD. En heterocigotos de la deficiencia de CETP ocurre sólo incremento leve de los niveles de HDL-C. Con base en el fenotipo de HDL-C elevado en caso de deficiencia de CETP, está en fase de identificación y perfeccionamiento la inhibición farmacológica de CETP como una nueva estrategia terapéutica para aumentar los niveles de HDL-C y disminuir los de LDL-C, pero no se ha esclarecido si con ello reducirá el riesgo de ASCVD.

DETECCIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LIPOPROTEÍNAS

DETECCIÓN SISTEMÁTICA

En todos los adultos se deben cuantificar los niveles de lípidos y lipoproteína plasmáticos, de preferencia después de ayuno de 12 h por toda la noche. En casi todos los laboratorios clínicos se miden por técnicas enzimáticas el colesterol total y TG y después el colesterol en el sobrenadante se mide una vez incorporadas las lipoproteínas que contienen apoB para corroborar HDL-C. Después se calcula LDL-C con el uso de la siguiente ecuación:

$$\text{LDL-C} = \text{colesterol total} - (\text{TG}/5) - \text{HDL-C}$$

(El contenido de colesterol de VLDL se estima al dividir TG plasmático entre 5, que refleja la proporción de TG/colesterol en las partículas de VLDL.) La fórmula presente o de Friedewald es razonablemente precisa si se obtienen los resultados de la misma en plasma con el sujeto en ayuno, y si el nivel de TG no es >200 mg/100 mL; por consenso no se utiliza si el nivel de TG es >400 mg/100 mL. Es posible cuantificar directamente LDL-C por diversos métodos. La valoración ulterior y el tratamiento se basan más bien en la valoración clínica del riesgo cardiovascular absoluto, por el empleo de calculadores de riesgo como el de AHA/ACC, basado en una gran cantidad de datos observacionales.

DIAGNÓSTICO

La primera medida crítica para tratar el trastorno de lipoproteínas es el intento de identificar la clase o clases de esas sustancias cuyo nivel aumenta o disminuye en el paciente. Una vez clasificada con precisión la hiperlipidemia, por todos los medios se intentará descartar cualquier causa o causas secundarias posibles de la misma (cuadro 421-4). Muchos de los pacientes con este trastorno tienen una causa primaria o genética de su alteración de lípidos, pero algunos factores secundarios contribuyen frecuentemente a la hiperlipidemia. Se realiza anamnesis y obtienen antecedentes sociales, médicos y familiares. En pacientes con incremento de TG, se cuantifica la glucosa en ayuno, como método inicial de estudio. Se descarta síndrome nefrótico e insuficiencia renal crónica, por la cuantificación de proteínas en orina y creatinina sérica. También se realizan pruebas de función hepática para descartar hepatitis y colestasia. Se cuantifica TSH para descartar hipotiroidismo.

Después excluir causas secundarias, se establece el diagnóstico de lipidopatía primaria, porque el defecto genético de base aporta información pronóstica notable en cuanto al riesgo de generar CHD, la respuesta a la farmacoterapia y el tratamiento de otros miembros de la familia. La confirmación del diagnóstico preciso obliga a obtener datos detallados de los antecedentes médicos de la familia, practicar análisis de lípidos en miembros que la constituyen y a veces realizar métodos especializados.

Hipertrigliceridemia intensa Si la concentración plasmática de TG en ayuno es >1 000 mg/100 mL, hay quilomicronemia. Si la proporción colesterol/TG es >10 se sospecha síndrome de quilomicronemia familiar y se cuantifica la actividad de LPL en plasma posheparinizado para facilitar el diagnóstico. Muchos de los adultos con quilomicronemia también tienen mayores niveles de VLDL; ellos por lo común no tienen un trastorno mendeliano sino más bien una predisposición genética y poseen factores secundarios (alimentación, obesidad, intolerancia a la glucosa, consumo de alcohol y administración de estrógenos) que contribuyen a la hiperlipidemia. Tales pacientes están expuestos al riesgo de pancreatitis aguda y es necesario tratarlos para disminuir sus niveles de TG y en consecuencia, el riesgo de pancreatitis.

Hipercolesterolemia grave Si los niveles de LDL-C son muy altos (rebasan el nonagésimo quinto percentil según edad y sexo), es posible que el paciente tenga una causa genética de hipercolesterolemia. En la actualidad no hay razones de gran peso para practicar estudios moleculares para refinar el diagnóstico de esta índole, porque no tiene trascendencia alguna en el tratamiento de los pacientes. Son raras las formas recesivas de la hipercolesterolemia profunda, pero si un paciente con ella tiene progenitores con niveles normales de colesterol, habrá que considerar otras entidades como ARH, sitosterolemia y CESD. Es posible que tengan la forma poligénica de la hipercolesterolemia pacientes con la forma más moderada del trastorno que no se segregó en familias como rasgo monogénico.

Hiperlipidemia combinada Los errores más comunes en el diagnóstico de lipidopatías ocurren en individuos con hiperlipidemia combinada. El aumento de los niveles plasmáticos del colesterol y de TG se identifican en personas que tienen concentraciones altas de VLDL y LDL en dicho líquido o de lipoproteínas residuales. Antes de comenzar la administración de hipolipemiantes se realiza cuando menos una vez la cuantificación β para conocer la proporción de colesterol de VLDL/TG en plasma (consúltense los comentarios sobre FDBL) o una medición directa de LDL-C plasmática, para saber si la hiperlipidemia proviene de la acumulación de restos o de un incremento en LDL y VLDL. La cuantificación de apoB permite identificar a las personas con FCHL que a veces necesitan un tratamiento más intensivo.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Lipoproteinopatías

Los objetivos principales del tratamiento son: 1) evitar la pancreatitis aguda en individuos con hipertrigliceridemia grave y 2) impedir CVD y problemas cardiovasculares afines.

TRATAMIENTO DE LA HIPERTRIGLICERIDEMIA INTENSA PARA EVITAR LA PANCREATITIS

Se ha corroborado la relación entre la hipertrigliceridemia grave y en particular quilomicronemia, y la pancreatitis aguda, según algunas observaciones, pero no se ha realizado un estudio clínico diseñado o con elementos de fuerza para comprobar que las intervenciones para disminuir TG también aminoran el riesgo de pancreatitis. A pesar de todo, suele considerarse como apropiada la práctica médica para intervenir en sujetos con TG >500 mg/100 mL y así aminorar el peligro de la inflamación del páncreas. No hay certeza en cuanto a si las personas con hipertrigliceridemia grave están expuestas a un mayor riesgo de ASCVD.

Estilo de vida La modificación del estilo de vida de la persona con hipertrigliceridemia grave a menudo se acompaña de una revisión significativa en el nivel plasmático de TG.

Se recomienda a las personas que consumen bebidas alcohólicas a que disminuyan o se abstengan de ellas. Los individuos con hipertrigliceridemia grave se benefician de la consulta formal con un nutriólogo que conozca en gran detalle y oriente a los pacientes sobre la dietoterapia de TG altos. Se restringe el consumo de grasa con los ali-

mentos para aminorar la formación de quilomicrones en el intestino. También se recomienda disminución del consumo de carbohidratos simples porque la insulina es la que impulsa la producción de TG en el hígado. El ejercicio aeróbico e incluso la intensificación de la actividad física tienen un efecto positivo para disminuir los niveles de TG y hay que alentarlos decididamente. En el individuo con sobrepeso, la pérdida de peso es útil para disminuir los niveles de TG. En casos extremos se ha demostrado que la cirugía bariátrica, además de lograr el adelgazamiento eficaz, también aminora de forma importante los de TG plasmáticos.

Farmacoterapia de la hipertrigliceridemia grave Pese a las estrategias mencionadas, muchos pacientes de hipertrigliceridemia grave necesitan farmacoterapia (cuadro 421-5). Son elegibles aquellos con TG en ayuno >500 mg/100 mL a pesar de medidas activas en el estilo de vida. Existen tres clases de fármacos utilizados para tratar a tales enfermos: fibratos, ácidos grasos omega 3 (aceites de pescado) y niacina. Además, las estatinas aminoran los niveles plasmáticos de TG y también el riesgo de ASCVD.

FIBRATOS Los derivados del ácido fíbrico o fibrato son antagonistas de PPARα, receptor nuclear que participa en la regulación del metabolismo de lípidos. Los fibratos estimulan la actividad de LPL (intensifican la hidrólisis de TG), aminoran la síntesis de apoC-III (aceleran la eliminación de restos de lipoproteínas), inducen la oxidación β de ácidos grasos y pueden aminorar la producción de TG de VLDL; son los elementos de primera línea contra la hipertrigliceridemia grave (>500 mg/100 mL); esta categoría de productos a veces disminuye los niveles plasmáticos de LDL-C, aunque muy a menudo los incrementa en personas con hipertrigliceridemia grave. Los fármacos, en términos generales, se toleran bien, pero su uso se acompaña de aumento en la incidencia de litiasis vesicular. También originan miopatía, en particular cuando se combinan con otros productos hipolipemiantes (estatinas, niacina) y pueden elevar el nivel de creatinina. Los productos de esta categoría deben utilizarse con precaución en sujetos con CKD. Como dato importante, potencian el efecto de la warfarina y algunos hipoglucemiantes orales, de tal forma que hay que vigilar muy detenidamente el estado de la anticoagulación y la glucemia en sujetos que los reciben.

ÁCIDOS GRASOS OMEGA 3 (ACEITES DE PESCADO) Los ácidos grasos omega 3 o ácidos grasos poliinsaturados omega 3 (PUFA n-3, *polyunsaturated fatty acids*) conocidos comúnmente como aceites de pescado, están presentes en elevada concentración en estos últimos y en la semilla de lino. Los PUFA n-3 más utilizados en el tratamiento de hiperlipidemia son las dos moléculas activas en dichos aceites: ácido eicosapentaenoico (EPA, *eicosapentaenoic acid*) y el ácido docosahexaenoico (DHA, *docosahexaenoic acid*). Estos ácidos en cuestión han sido concentrados en comprimidos, y en dosis de 3 a 4 g/día son eficaces para disminuir las concentraciones de triglicéridos en ayuno. Los aceites de pescado son un elemento importante por considerar como recurso de primera línea en sujetos con hipertrigliceridemia grave (>500 mg/100 mL) y evitar la pancreatitis. Estos productos causan aumento de los niveles plasmáticos de LDL-C en algunos pacientes. En términos generales se toleran satisfactoriamente y su principal efecto adverso es la dispepsia. Al parecer son inocuos con dosis mínimas de 3 a 4 g, aunque pueden acompañarse de prolongación del tiempo de hemorragia.

ÁCIDO NICOTÍNICO El ácido nicotínico o niacina es una vitamina del complejo B que se ha utilizado como modificador de lípidos por más de 50 años. La niacina suprime la lipólisis en el adipocito, por medio de su efecto en el receptor niacínico GPR109A y ejerce otros efectos en el metabolismo de lípidos por el hígado, aunque menos conocidos. La niacina disminuye los niveles plasmáticos de TG y LDL-C y también incrementa la concentración plasmática de HDL-C. Dado el número de reacciones adversas y la dificultad de su uso es mejor considerarla como producto de tercera línea en el tratamiento de hipertrigliceridemia grave. En términos generales, se inicia con dosis más bajas, que se titulan poco a poco al alza. La reacción adversa más frecuente de este fármaco es la hiperemia cutánea mediada por la activación de GPR109A en la piel. La niacina puede causar dispepsia y exacerba el reflujo esofágico y la ulceropatía péptica. Incluso en 15% de los pacientes que reciben cualquier forma de este fármaco surgen incrementos leves de las transaminasas. La niacina aumenta los niveles plasmáticos de ácido úrico y desencadena ataques de gota en sujetos susceptibles. Entre las reacciones adversas poco comunes de la niacina están la acantosis nigricans, una lesión cutánea gruesa y oscura, y maculopatías.

MODIFICACIONES DEL COLESTEROL PARA EVITAR ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

A diferencia de la hipertrigliceridemia y la pancreatitis, se han acumulado abundantes datos de gran peso de que la intervención para disminuir LDL-C aminora en forma notable el riesgo de CVD e incluye infarto del miocardio y apoplejía y también la mortalidad total. Por esa razón, es indispensable que los sujetos con hipercolesterolemia sean valorados para conocer su riesgo cardiovascular y con ello la necesidad de intervención. Es importante destacar que los individuos con alto riesgo de mostrar CVD que tienen niveles plasmáticos de LDL-C en límites normales o promedio, también se benefician de la intervención para aminorar los niveles de LDL-C.

Estilo de vida La primera estrategia para la persona con hipercolesterolemia y riesgo cardiovascular alto es hacer todas las modificaciones necesarias en su estilo de vida. Los obesos deben reducir el peso corporal al nivel ideal. Es importante que los pacientes reciban orientación dietética para aminorar el contenido de grasas saturadas, grasas *trans* y colesterol de los alimentos. El ejercicio aeróbico regular tiene trascendencia relativamente escasa para disminuir los niveles plasmáticos de LDL-C, aunque posee beneficios cardiovasculares que no dependen de la disminución de LDL.

Farmacoterapia de la hipercolesterolemia La decisión de utilizar hipolipemiantes que disminuyan las LDL (cuadro 421-5) y que como fármaco de primera línea haya una estatina, depende del nivel de LDL-C y también del riesgo cardiovascular. En términos generales, los individuos con un trastorno mendeliano e incremento de LDL-C como FH deben tratarse para aminorar el riesgo permanente alto de CVD y se inicia el tratamiento lo más tempranamente posible en la vida adulta o en algunos casos durante la niñez.

En otra situación, la decisión de iniciar el uso de hipolipemiantes, en términos generales depende del nivel de riesgo cardiovascular. En sujetos con CVD establecido, la administración de estatinas está perfectamente sustentada por datos de investigaciones clínicas y debe utilizarse sea cual sea la concentración de LDL-C. En el caso de individuos >40 años de edad sin CVC clínica, se puede usar el calculador de riesgo de AHA/ACC (http://my.americanheart.org/professional/StatementsGuidelines/PreventionGuidelines/Prevention-Guidelines_UCM_457698_SubHomePage.jsp) para conocer el riesgo decenal absoluto de CVD, y las guías actuales sugieren que el riesgo decenal >7.5% justifica considerar el uso de estatinas independientemente del nivel plasmático de LDL-C. En el caso de pacientes de menor edad, la valoración del riesgo permanente de CVD puede ser útil para tener datos que sustenten la decisión de iniciar la administración de una estatina.

INHIBIDORES DE LA HMB-CoA REDUCTASA (ESTATINAS) Estos fármacos inhiben la HMG-CoA reductasa, enzima fundamental en la biosíntesis de colesterol. Al inhibir la biosíntesis de dicho alcohol, las estatinas hacen que aumente la actividad del receptor de LDL de hígado y aceleran la eliminación de LDL circulante, lo que resulta en una reducción de los niveles plasmáticos de LDL-C, que depende de la dosis. La magnitud de la disminución de LDL que conlleva la administración de estatinas varía mucho de una persona a otra, pero una vez que el paciente recibe tales fármacos, la duplicación de su dosis causa disminución adicional de casi 6% en la concentración de LDL-C plasmática. Las estatinas disponibles difieren en su potencia de disminución de LDL-C **(cuadro 421-5)**. En la actualidad no hay pruebas contundentes de que cualquiera de las estatinas genere alguna ventaja independientemente del efecto en LDL-C. Los estatínicos también aminoran los TG plasmáticos por un mecanismo que depende de la dosis, que es proporcional, a grandes rasgos, a sus efectos de disminución de LDL-C (si los TG son <400 mg/100 mL). Los fármacos de esta categoría tienen un efecto bajo de incremento de HDL (5 a 10%) que en términos generales, no depende de la dosis.

Las estatinas se toleran adecuadamente y se pueden administrar en comprimidos una vez al día. Entre sus posibles reacciones adversas están dispepsia, cefalea, fatiga, mialgias o artralgias. En contadas ocasiones, con la administración de estos fármacos surge miopatía intensa e incluso rabdomiólisis. El riesgo de miopatía por estatinas aumenta con la presencia de factores como ancianidad, debilidad, insuficiencia

CUADRO 421-5 Resumen de los principales fármacos aprobados para tratar las dislipidemias

Fármaco	Indicaciones principales	Dosis inicial	Dosis máxima	Mecanismo	Efectos secundarios comunes
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas)	Incremento de LDL-C; mayor riesgo de CV			↓ Síntesis de colesterol ↑ Receptores de LDL hepáticos ↓ Producción de VLDL	Mialgias, artralgias, incremento del nivel de transaminasas, dispepsia
Lovastatina		20-40 mg al día	80 mg al día		
Pravastatina		40-80 mg al día	80 mg al día		
Simvastatina		20-40 mg al día	80 mg al día		
Fluvastatina		20-40 mg al día	80 mg al día		
Atorvastatina		20-40 mg al día	80 mg al día		
Rosuvastatina		5-20 mg al día	40 mg al día		
Pitavastatina		1-2 mg al día	4 mg al día		
Inhibidor de la absorción de colesterol	Incremento de LDL-C			↓ Absorción de colesterol ↑Receptores de LDL	Mayor nivel de transaminasas
Ezetimiba		10 mg al día	10 mg al día		
Secuestrantes de ácidos biliares	Mayor nivel de LDL-C			↑ Excreción de ácidos biliares y ↑ Receptores de LDL	Timpanismo, estreñimiento, hipertrigliceridemia
Colestiramina		4 g al día	32 g al día		
Colestipol		5 g al día	40 g al día		
Colesevelam		3 750 mg al día	4 375 mg al día		
Inhibidor de MTP	HoFH			↓ Producción de VLDL	Náusea, diarrea, mayor grasa del hígado
Lomitapida		5 mg al día	60 mg al día		
Inhibidor de ApoB	HoFH			↓ Producción de VLDL	Reacciones en el sitio de inyección, síntomas similares a resfriado, incremento de la grasa hepática
Mipomersen		200 mg SC semanales	200 mg SC semanales		
Ácido nicotínico	Incremento de LDL-C, incremento de TG			↓ Producción de VLDL	Hiperemia cutánea, molestias de tubo digestivo, hiperglucemia, incremento de ácido úrico y aumento de los datos de pruebas de función hepática
Liberación inmediata		100 mg tres veces al día	1 g tres veces al día		
Liberación sostenida		250 mg dos veces al día	1.5 g dos veces al día		
Liberación extendida		500 mg c/h	2 g c/h		
Derivados del ácido fíbrico	Incremento de TG			↑ LPL, ↓ Síntesis de VLDL	Dispepsia, mialgias, cálculos vesiculares, mayor nivel de transaminasas
Gemfibrozil		600 mg dos veces al día	600 mg dos veces al día		
Fenofibrato		145 mg al día	145 mg al día		
Ácidos grasos omega-3 Ésteres etílicos de ácido omega-3	Aumento de TG	4 g al día	4 g al día	↑ Catabolia de TG	Dispepsia, olor del aliento a pescado
Icosapentetilo		4 g al día	4 g al día		

Abreviaturas: GI, tubo digestivo: HDL-C, colesterol de lipoproteínas de alta densidad; HoFH, hipercolesterolemia familiar homocigota; LDL, lipoproteína de baja densidad; LDL-C, colesterol de LDL; LPL, lipoproteína lipasa; TG, triglicérido; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad.

renal y administración conjunta de medicamentos que interfieran en el metabolismo de los estatínicos como la eritromicina y antibióticos similares, antimicóticos, inmunodepresores y derivados del ácido fíbrico (en términos generales, gemfibrozil).

La miopatía intensa por lo común se evita con medidas como la selección adecuada de los pacientes, evitar el uso de fármacos interactivos e instruir al paciente para que informe de inmediato al médico en caso de alguna mialgia inexplicada. Si surgen síntomas en músculos se cuantifican las concentraciones de creatina cinasa (CK) para diferenciar entre una miopatía y mialgias. No es necesaria la medición seriada de los niveles séricos de creatina cinasa en individuos que reciben estatínicos porque el incremento en dicha enzima en caso de no haber síntomas, no anticipa la aparición de la miopatía ni sugiere obligadamente la necesidad de interrumpir el uso del fármaco.

Otra consecuencia del tratamiento con estatinas es el incremento de la concentración de transaminasas hepáticas (aminotransferasa de alanina [ALT, *alanina aminotransferase*] y aminotransferasa de aspartato [AST, *aspartate aminotransferase*]). Es importante cuantificarlas antes de iniciar el tratamiento, seguir con la medición por dos a tres meses y luego cada año. Es relativamente rara la elevación sustancial (que supere tres tantos el límite superior de lo normal) de las transaminasas, y el incremento leve a moderado (uno a tres veces lo normal) en caso de no haber síntomas, no obliga a interrumpir su uso. Es muy poco común la hepatitis clínica intensa con el uso de estatínicos y la tendencia ha sido la medición menos frecuente de las transaminasas en personas que reciben fármacos de esta categoría. El aumento del nivel de enzimas hepáticas vinculado con estatinas muestra resolución una vez que se interrumpe el uso de las mismas.

Al parecer las estatinas son muy inocuas. Los metaanálisis de grandes investigaciones clínicas comparativas y con asignación al azar no sugieren un aumento en la frecuencia de enfermedades extracardiacas importantes, excepto diabetes de tipo 2. Un pequeño porcentaje en exceso de personas que reciben estatinas termina por mostrar diabetes, pero los beneficios que conlleva la disminución de los problemas cardiovasculares agudos rebasa el incremento en la incidencia de diabetes. Las estatinas son los fármacos más indicados para reducir las LDL-C y con mucho, son la clase más utilizada de hipolipemiantes.

INHIBIDORES DE LA ABSORCIÓN DE COLESTEROL El colesterol en el interior del intestino delgado proviene de la dieta (casi 33%) y de la bilis (casi 66%) y los enterocitos lo absorben de manera activa por el fenómeno en que interviene la proteína NPC1L1. La ezetimiba (cuadro 421-5), un inhibidor de la absorción de colesterol que se liga directamente a NPC1L1, lo inhibe y bloquea la absorción de este alcohol por los intestinos. La

ezetimiba (10 mg) inhibe prácticamente 60% la absorción de colesterol, lo que origina una disminución en la llegada de esteroles de alimentos al hígado, e incremento en la expresión del receptor de LDL en dicha víscera. La disminución media en LDL-C plasmático con el uso de ezetimiba (10 mg) es de 18%, efecto que es aditivo cuando se usa en combinación con una estatina. Las repercusiones en los niveles de TG y HDL-C son insignificantes. En combinación con un estatina habrá que medir en forma seriada las transaminasas hepáticas. La única utilidad del ezetimiba como fármaco solo, se manifiesta en pacientes que no toleran las estatinas y que muestran sitosterolemia.

SECUESTRANTES DE ÁCIDOS BILIARES (RESINAS) Los secuestrantes de ácidos biliares se unen a este tipo de sustancias en el intestino e inducen su excreción y no reabsorción en el íleon. Para conservar el tamaño del fondo común de dichos ácidos, el hígado desvía el colesterol y en vez de ello lo canaliza a la síntesis de ácidos biliares. La disminución del contenido del colesterol en el interior del hepatocito causa incremento en el número de receptores de LDL y también intensifica la captación de LDL desde el plasma. Los secuestrantes de ácidos biliares incluyen colestiramina, colestipol y colesevelam (cuadro 421-5), y disminuyen de forma notable los niveles plasmáticos de LDL-C, pero causan aumento de TG en plasma. En consecuencia, en términos generales, los sujetos con hipertrigliceridemia no deben recibir las resinas que se unen a ácidos biliares. La colestiramina y el colestipol son resinas insolubles que es necesario suspender en líquido. El colesevelam se distribuye en comprimidos pero por lo regular, se necesita el consumo de seis o siete comprimidos al día para que disminuya eficazmente LDL-C. Muchos de los efectos adversos de las resinas se circunscriben al tubo digestivo e incluyen distensión y estreñimiento. Los secuestrantes de ácidos biliares no se absorben a nivel sistémico, por lo cual son muy inocuos y son los hipocolesterolemiantes más indicados en niños y en mujeres en edad de procreación y lactantes, estén embarazadas o pudieran estarlo. Son eficaces en combinación con estatinas y con ezetimiba, y son particularmente útiles con uno o ambos fármacos en pacientes con hipercolesterolemia grave o en los que no toleran las estatinas.

FÁRMACOS ESPECIALIZADOS CONTRA FH HOMOCIGOTA Dos fármacos sin interés comercial han sido aprobados específicamente para tratar FH homocigotas. Incluyen un inhibidor micromolecular de MTP denominado lomitapide y un oligonucleótido con hebra no codificante contra apoB denominado mipomersen. Ambos disminuyen la producción de VLDL y los niveles de LDL-C en pacientes homocigotos de FH. A causa de su mecanismo de acción cada uno hace que aumente la cantidad de grasa en hígado, y de este fenómeno se desconocen las consecuencias a largo plazo. Además, el lomitapide se acompaña de reacciones gastrointestinales adversas y el mipomersen ocasiona reacciones cutáneas y síntomas similares a los del resfriado.

AFÉRESIS DE LDL Los individuos en quienes persiste la hipercolesterolemia grave pese a la farmacoterapia tolerada de manera óptima, son elegibles para aféresis de LDL. En este proceso se hace pasar el plasma del paciente por una columna que elimina selectivamente LDL, y el plasma sin dicha sustancia se devuelve al mismo. Los individuos que la reciben toleran bien una combinación de fármacos, que tienen CHD y un nivel plasmático de LDL-C >200 mg/100 mL o ausencia de CHD y nivel plasmático de LDL-C >300 mg/100 mL, son elegibles para someterse a aféresis de LDL cada tres semanas, y se debe referir a un centro de lipidología especializado.

422 El síndrome metabólico

Robert H. Eckel

El síndrome metabólico (síndrome X, síndrome de resistencia a la insulina) consiste en un conjunto de alteraciones metabólicas que confieren un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (CVD, *cardiovascular disease*) y diabetes mellitus. La evolución de los criterios para el síndrome metabólico desde la definición original de la Organización Mundial de la Salud en 1998 refleja el crecimiento de la evidencia clínica y análisis por parte de diversas conferencias de consensos y organizaciones profesionales. Las principales características del síndrome metabólico incluyen obesidad central, hipertrigliceridemia, concentraciones bajas de colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL, *high-density lipoprotein*), hiperglucemia e hipertensión (**cuadro 422-1**).

EPIDEMIOLOGÍA

La característica más difícil del síndrome metabólico de definir es el perímetro abdominal. Se considera que el perímetro intraabdominal (tejido adiposo visceral) tiene la relación más fuerte con la resistencia a la insulina y el riesgo de diabetes y CVD, y para cualquier perímetro abdominal, varía mucho la distribución del tejido adiposo entre los depósitos subcutáneo y visceral. Por tanto, dentro y entre las poblaciones existe un riesgo menor o mayor con el mismo perímetro abdominal. Estas diferencias en las poblaciones se reflejan en el intervalo de perímetros abdominales considerados riesgosos en distintas regiones geográficas (cuadro 422-1).

La prevalencia del síndrome metabólico varía alrededor del mundo, lo que en parte refleja la edad y grupo étnico de las poblaciones estudiadas y los criterios diagnósticos aplicados. En general, la prevalencia del síndrome metabólico aumenta con la edad. La prevalencia más alta registrada en todo el mundo es entre los nativos norteamericanos, entre los que casi 60% de las mujeres de 45 a 49 años y 45% de los varones de 45 a 49 años cumplen los criterios del *National Cholesterol Education Program and Adult Treatment Panel III* (NCEP:APTIII). En Estados Unidos, el síndrome metabólico es menos frecuente entre los varones de raza negra y más frecuente entre las mujeres de ascendencia mexicana. Con base en los datos del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) 2003-2006, la prevalencia ajustada por edad del síndrome metabólico en los adultos de Estados Unidos sin diabetes es de 28% en los varones y 30% en las mujeres. En Francia, estudios de una cohorte de personas de 30 a 60 años mostró una prevalencia <10% para ambos sexos, aunque 17.5% de las personas de 60 a 64 años tiene el síndrome. La mayor industrialización global se relaciona con las tasas crecientes de obesidad, lo que se espera que cause un aumento drástico en la prevalencia del síndrome metabólico, sobre todo conforme la población envejece. Además, la prevalencia creciente y la gravedad de la obesidad entre los niños generan manifestaciones del síndrome metabólico en una población más joven.

La distribución por frecuencia de los cinco componentes del síndrome en la población estadounidense (NHANES III) se resume en la **figura 422-1**. El aumento en el perímetro abdominal predomina entre las mujeres, mientras que los incrementos en los triglicéridos plasmáticos en ayuno (o sea, >150 mg/100 mL), el descenso en la concentración de colesterol HDL y la hiperglucemia son más probables en los varones.

FACTORES DE RIESGO

Sobrepeso/obesidad Aunque el síndrome metabólico se describió por primera vez a principios del siglo XX, la epidemia mundial de sobrepeso y obesidad ha sido la fuerza reciente que impulsa su detección creciente. La adiposidad central es un rasgo clave del síndrome, y la prevalencia del síndrome refleja la marcada relación entre el perímetro abdominal y el aumento de adiposidad. Sin embargo, a pesar de la importancia de la obesidad, los pacientes con peso normal también pueden ser resistentes a la insulina y pueden tener síndrome metabólico.

Estilo de vida sedentario La inactividad física es factor predictivo de episodios de CVD y del riesgo de muerte relacionado. Muchos componentes del síndrome metabólico se relacionan con un estilo de vida sedentario, incluido el aumento de tejido adiposo (sobre todo central), colesterol HDL bajo y aumento de triglicéridos, presión sanguínea y glucosa en personas con susceptibilidad genética. En comparación con las personas que miran televisión o videos, o usan la computadora menos de una hora al día, los que lo hacen por más de 4 h diarias tienen un riesgo dos veces mayor de desarrollar síndrome metabólico.

Envejecimiento El síndrome metabólico afecta a casi 50% de la población estadounidense mayor de 50 años y después de los 60 años, afecta más a menudo a las mujeres que a los varones. La dependencia de la edad de la prevalencia del síndrome se observa en la mayoría de las poblaciones del mundo.

Diabetes mellitus Este trastorno se incluye en el NCEP y las definiciones de armonización del síndrome metabólico. Se calcula que la gran mayoría (~75%) de los pacientes con diabetes tipo 2 o tolerancia de la glucosa alterada tiene síndrome metabólico. La presencia del síndrome en estas poblaciones se relaciona con mayor prevalencia de CVD que en pacientes con

CUADRO 422-1 Criterios del NCEP:ATPIII[a] 2001 y de la definición de armonización para el síndrome metabólico

NCEP:ATPIII 2001	Definición de armonización[b]
Tres o más de los siguientes: • Obesidad central: perímetro abdominal >102 (M) o >88 cm (F) • Hipertrigliceridemia: triglicéridos ≥150 mg/100 mL o uso de fármaco específico • Colesterol HDL[c] bajo: <40 mg/100 mL en varones y <50 mg/100 mL en mujeres, o uso de fármaco específico • Hipertensión: presión sanguínea sistólica ≥130 mmHg o diastólica ≥85 mmHg, o uso de fármaco específico • Glucosa plasmática en ayuno ≥100 mg/100 mL, uso de fármaco específico o diabetes tipo 2 diagnosticada	**Tres de los siguientes:** • Perímetro abdominal (cm) **Varones** / **Mujeres** / **Grupo étnico** ≥94 / ≥80 / Europeo, África subsahariana, Oriente y Medio Oriente ≥90 / ≥80 / Sur de Asia, Chino y nativos de Sudamérica y Centroamérica ≥85 / ≥90 / Japoneses • Nivel de triglicéridos en ayuno >150 mg/100 mL o uso de fármaco específico • Colesterol HDL bajo: <40 mg/100 mL en varones y <50 mg/100 mL en mujeres, o uso de fármaco específico • Presión sanguínea sistólica >130 mmHg o diastólica >85 mmHg, o uso de fármaco específico • Glucosa plasmática en ayuno ≥100 mg/100 mL (indicación alternativa: tratamiento farmacológico de cifras elevadas de glucemia)

[a] *National Cholesterol Education Program and Adult Treatment panel III.* [b] En este análisis se usaron los siguientes límites para el perímetro abdominal: varones blancos, ≥94 cm; varones de raza negra, ≥94 cm; varones de origen mexicano, ≥90 cm; mujeres blancas, ≥80 cm; mujeres de raza negra, ≥80 cm; mujeres de origen mexicano, ≥80 cm. Para los participantes cuya designación era "otra raza, incluidos multirraciales", se usaron los umbrales alguna vez basados en los límites europeos (≥94 cm para varones, ≥80 cm para mujeres) y en los límites del sur de Asia (≥90 cm para varones y ≥80 cm para mujeres). Para los participantes que se consideraron "otros hispanos" se usaron los límites de la *International Diabetes Federation* para grupos étnicos sudamericanos y centroamericanos. [c] HDL, lipoproteína de alta densidad.

diabetes tipo 2 o tolerancia anormal a la glucosa, pero que no tienen este síndrome.

Enfermedad cardiovascular Las personas con el síndrome metabólico tienen una probabilidad dos veces más alta de morir por una enfermedad cardiovascular que las que no lo tienen, y su riesgo de infarto miocárdico agudo o accidente vascular cerebral es tres veces más alto. La prevalencia aproximada del síndrome metabólico entre los pacientes con cardiopatía coronaria (CHD, *coronary heart disease*) es 50%, con una prevalencia ~35% entre los pacientes con enfermedad arterial coronaria prematura (antes de los 45 años de edad) y una prevalencia muy alta entre las mujeres. Con la rehabilitación cardiaca apropiada y cambios en el estilo de vida (p. ej., nutrición, actividad física, reducción de peso y en algunos casos, tratamiento farmacológico), es posible reducir la prevalencia del síndrome.

Lipodistrofia Los trastornos lipodistróficos en general se relacionan con el síndrome metabólico. Tanto la lipodistrofia genética (p. ej., lipodistrofia congénita de Berardinelli-Seip, lipodistrofia parcial familiar de Dunnigan) como la lipodistrofia adquirida (p. ej., lipodistrofia relacionada con VIH en pacientes que reciben tratamiento antirretroviral) pueden ocasionar resistencia grave a la insulina y muchos de los componentes del síndrome metabólico.

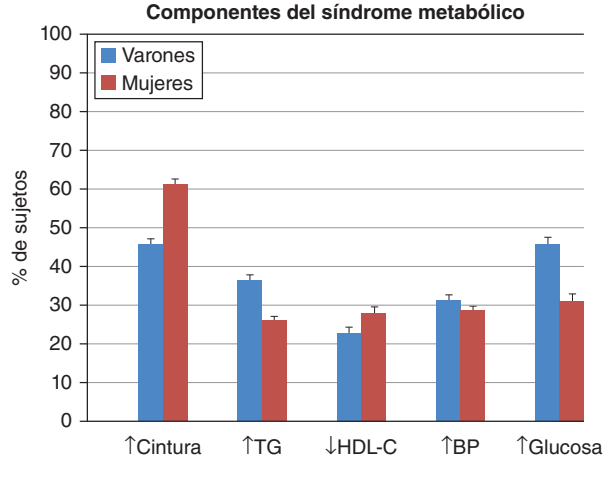


FIGURA 422-1. Prevalencia de componentes del síndrome metabólico, de NHANES 2003-2006. NHANES, *National Health and Nutrition Examination Survey*; TG, triglicéridos; HDL-C, colesterol de lipoproteína de alta densidad; BP, presión sanguínea. La prevalencia de glucosa elevada incluye personas con diabetes mellitus diagnosticada. *(Creado a partir de los datos de ES Ford et al.: J Diabetes 2:1753, 2010.)*

ETIOLOGÍA

Resistencia a la insulina La hipótesis más aceptada y unificadora para describir la fisiopatología del síndrome metabólico es la resistencia a la insulina, que se produce por un defecto no comprendido del todo en la acción de la insulina (cap. 417). El inicio de la resistencia a la insulina va anunciado por la hiperinsulinemia posprandial, seguida por hiperinsulinemia en ayuno y al final por hiperglucemia.

Un sustancial factor contribuyente temprano al desarrollo de la resistencia a la insulina es una superabundancia de ácidos grasos circulantes (fig. 422-2). Los ácidos grasos unidos con la albúmina plasmática provienen sobre todo de las reservas de triglicéridos del tejido adiposo liberadas por enzimas lipolíticas intracelulares. Los ácidos grasos también provienen de la lipólisis de las lipoproteínas ricas en triglicéridos en los tejidos por efecto de la lipoproteína lipasa. La insulina media la antilipólisis y estimula la lipoproteína lipasa en el tejido adiposo. Resulta notable que la inhibición de la lipólisis en el tejido adiposo sea la vía más sensible a la acción de la insulina. Por tanto, cuando se desarrolla la resistencia a la insulina, el aumento de la lipólisis genera más ácidos grasos, lo que reduce aún más el efecto antilipolítico de la insulina. El exceso de ácidos grasos aumenta la disponibilidad de sustrato y generan resistencia a la insulina al modificar la vía distal. Los ácidos grasos afectan la captación de la glucosa mediada por insulina y se acumulan como triglicéridos en el músculo esquelético y cardiaco, mientras que en el hígado aumenta la producción de glucosa y se acumulan triglicéridos.

La resistencia a la leptina también surgió como un posible mecanismo fisiopatológico para explicar el síndrome metabólico. Desde el punto de vista fisiológico, la leptina reduce el apetito, favorece el gasto energético e intensifica la sensibilidad a la insulina. Además, es probable que regule la función cardiaca y vascular a través de un mecanismo dependiente del óxido nítrico. Sin embargo, en presencia de obesidad se produce hiperleptinemia, con evidencia de resistencia a la leptina en el cerebro y otros tejidos, lo que ocasiona inflamación, resistencia a la insulina, hiperlipidemia y una multitud de trastornos cardiovasculares, como hipertensión, aterosclerosis, CHD e insuficiencia cardiaca.

La hipótesis de estrés oxidativo proporciona una teoría unificadora para el envejecimiento y la predisposición al síndrome metabólico. En estudios de personas resistentes a la insulina con obesidad o diabetes tipo 2, descendientes de pacientes con diabetes tipo 2 y ancianos se identificó un defecto en la fosforilación oxidativa mitocondrial que conduce a la acumulación de triglicéridos y moléculas lipídicas relacionadas en el músculo.

En fecha reciente, el microbioma intestinal surgió como un contribuyente importante al desarrollo de obesidad y trastornos metabólicos relacionados, incluido el síndrome metabólico. Aunque todavía se desconocen los mecanismos, es importante la interacción entre la predisposición genética, dieta y la flora intestinal.

Perímetro abdominal aumentado Éste es un componente importante de los criterios diagnósticos más recientes y aplicados con frecuencia para el síndrome metabólico. Sin embargo, la medición del perímetro abdominal

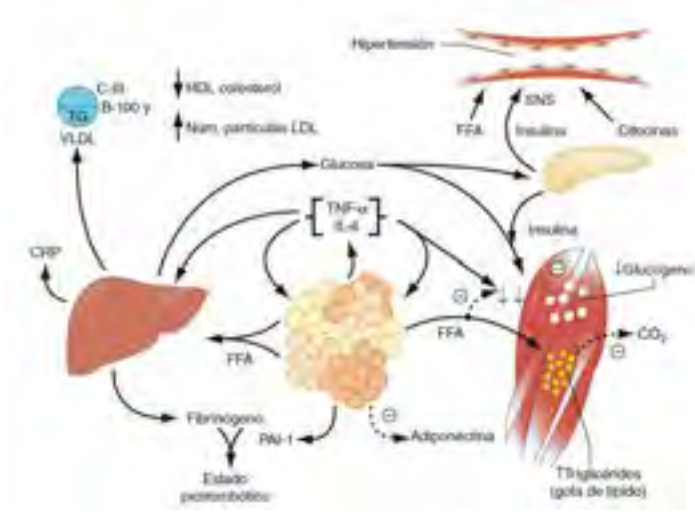


FIGURA 422-2. Fisiopatología del síndrome metabólico. Los ácidos grasos libres (FFA) se liberan en abundancia de la masa de tejido adiposo aumentada. En el hígado, los FFA incrementan la síntesis de glucosa y triglicéridos, así como la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Las alteraciones relacionadas en los lípidos/lipoproteína incluyen descenso del colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL) y aumento del número (núm.) de partículas de lipoproteína de baja densidad (LDL). Los FFA también reducen la sensibilidad a la insulina en el músculo porque inhiben la captación de glucosa mediada por la insulina. Los defectos relacionados incluyen una menor derivación de la glucosa a glucógeno y mayor acumulación de lípido en triglicéridos (TG). El aumento en la glucosa circulante, y en cierta medida de los FFA, aumenta la secreción pancreática de insulina, lo que causa hiperinsulinemia. La hiperinsulinemia incrementa la reabsorción de sodio y aumenta la actividad del sistema nervioso simpático (SNS), lo que contribuye a la hipertensión, como quizá lo hagan también las cifras altas de FFA circulantes. El estado proinflamatorio se superpone y contribuye a la resistencia a la insulina secundaria al exceso de FFA. La secreción aumentada de interleucina 6 (IL-6) y de factor de necrosis tumoral α (TNF-α) producidos por los adipocitos y macrófagos derivados de los monocitos intensifica la resistencia a la insulina y la lipólisis de las reservas de triglicéridos en el tejido adiposo para producir FFA circulantes. La IL-6 y otras citocinas también incrementan la producción hepática de glucosa, la generación de VLDL en el hígado, hipertensión y resistencia a la insulina en el músculo. Las citocinas y los FFA también aumentan la producción hepática de fibrinógeno y la generación del inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) en los adipocitos, lo que produce un estado protrombótico. Las concentraciones más altas de citocinas circulantes estimulan la producción hepática de proteína C reactiva (CRP). La producción reducida de adiponectina, una citocina antiinflamatoria y sensibilizadora a insulina, también se relaciona con el síndrome metabólico. *(Modificado a partir de RH Eckel et al.: Lancet 365:1415, 2005.)*

El otro trastorno relevante de las lipoproteínas en el síndrome metabólico es una *reducción en el colesterol HDL*. Este descenso es consecuencia de los cambios en la composición y metabolismo de la HDL. En presencia de hipertrigliceridemia, el descenso en el contenido de colesterol de HDL es consecuencia del menor contenido de éster de colesterilo en el centro de la lipoproteína, combinado con alteraciones en la transferencia de éster de colesterilo mediada por proteínas en los triglicéridos que hacen que esta partícula sea pequeña y densa. Este cambio en la composición de la lipoproteína también aumenta la eliminación de HDL de la circulación. Estos cambios en la HDL tienen una relación quizá indirecta con la resistencia a la insulina, ocurre junto con los cambios en el metabolismo de la lipoproteína rica en triglicéridos.

Además de la HDL, la composición de las lipoproteínas de baja densidad (LDL, *low-density lipoproteins*) se modifica en el síndrome metabólico. Con los triglicéridos séricos en ayuno >2.0 mM (~180 mg/100 mL) casi siempre predominan las LDL pequeñas y densas, que se consideran más aterogénicas, aunque su relación con la hipertrigliceridemia y la HDL baja dificultan la valoración de su contribución independiente a los eventos de CVD. Las personas con hipertrigliceridemia a menudo tienen aumentos en el contenido de colesterol en las subfracciones VLDL1 y VLDL2, así como en el número de partículas de LDL. Estos dos cambios en las lipoproteínas pueden contribuir al riesgo aterogénico en pacientes con el síndrome metabólico.

Intolerancia a la glucosa **(Véase también el cap. 417)** Los defectos en la acción de la insulina en el síndrome metabólico alteran la supresión de la producción de glucosa en el hígado y los riñones, y disminuye la captación y el metabolismo de la glucosa en los tejidos sensibles a la insulina; o sea, músculo y tejido adiposo. La relación entre la glucosa en ayuno alterada o la tolerancia anormal a la glucosa y la resistencia a la insulina está bien respaldada por estudios en humanos, primates no humanos y roedores. Para compensar los defectos en la acción de la insulina, deben modificarse la secreción y eliminación de insulina para sostener la normoglucemia. Al final, este mecanismo compensatorio falla, casi siempre por defectos en la secreción de insulina, lo que permite la progresión de la glucosa en ayuno alterada o la tolerancia anormal a la glucosa hacia la diabetes mellitus.

no permite distinguir de manera confiable los incrementos en el tejido adiposo subcutáneo (SC) de la grasa visceral; para distinguirlos se requiere tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) o imagen por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*). Con el aumento del tejido adiposo visceral, los ácidos grasos derivados de los adipocitos se dirigen al hígado. En contraste, los incrementos de la grasa abdominal SC libera los productos de la lipólisis a la circulación sistémica y evita los efectos más directos en el metabolismo hepático. Los aumentos relativos en el tejido adiposo visceral frente al SC con el incremento del perímetro abdominal en personas de Asia e India podría explicar la mayor prevalencia del síndrome en esas poblaciones que en los varones afroamericanos, en los que predomina la grasa SC. También es posible que la grasa visceral sea un marcador, y no una fuente, de los ácidos grasos libres posprandiales en la obesidad.

Dislipidemia **(Véase también el cap. 421)** En general, el flujo de ácidos grasos libres al hígado se relaciona con un aumento en la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL, *very low-density lipoproteins*) que contienen ApoB y son ricas en triglicéridos. El efecto de la insulina en este proceso es complejo, pero la *hipertrigliceridemia* es un excelente marcador de la condición resistente a la insulina. La hipertrigliceridemia no sólo es un elemento del síndrome metabólico, sino que los pacientes con este síndrome tienen cifras elevadas de ApoCIII en las VLDL y otras lipoproteínas. Este incremento en la ApoCIII inhibe la lipoproteína lipasa, lo que contribuye aún más a la hipertrigliceridemia y también se relaciona con aumento de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

Hipertensión La relación entre la resistencia a la insulina y la hipertensión está bien establecida. Un dato paradójico es que en condiciones fisiológicas normales, la insulina es un vasodilatador con efectos secundarios en la reabsorción de sodio en los riñones. Sin embargo, en presencia de resistencia a la insulina, el efecto vasodilatador de la insulina se pierde, pero el efecto renal en la reabsorción de sodio se conserva. La reabsorción de sodio aumenta en personas caucásicas con síndrome metabólico, pero no en las africanas o asiáticas. La insulina también aumenta la actividad del sistema nervioso simpático, un efecto que puede conservarse en presencia de resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina se caracteriza por daño en la vía específica de señalización de la fosfatidilinositol-3-cinasa. En el endotelio, esta alteración puede causar un desbalance entre la producción de óxido nítrico y la secreción de endotelina 1, con un descenso consecuente en el flujo sanguíneo. Aunque estos mecanismos son interesantes, la evaluación de la actividad de la insulina mediante la medición de la insulina en ayuno o mediante la valoración del modelo de homeostasis muestra que la resistencia a la insulina contribuye sólo en parte al aumento en la prevalencia de hipertensión en el síndrome metabólico.

Otro posible mecanismo subyacente a la hipertensión en el síndrome metabólico es la actividad vasoactiva del tejido adiposo perivascular. Las especies reactivas de oxígeno liberadas por la NADPH oxidasa afectan la función endotelial y causan vasoconstricción local. Es posible que otros efectos paracrinos estén mediados por la leptina u otras citocinas proinflamatorias liberadas del tejido adiposo, como el factor de necrosis tumoral α.

La hiperuricemia es otra consecuencia de la resistencia a la insulina y a menudo se observa en el síndrome metabólico. Existe cada vez más evidencia de que el ácido úrico se relaciona con la hipertensión, pero también de que el descenso del mismo normaliza la hipertensión en adolescentes hiperuricémicos hipertensos. Parece que el mecanismo se relaciona con un efecto adverso del ácido úrico en la ácido nítrico sintasa en la mácula densa del riñón y con la estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Citocinas proinflamatorias Los incrementos en las citocinas proinflamatorias (incluidas interleucinas 1, 6 y 18; resistina; factor de necrosis tumoral α, y el marcador sistémico proteína C reactiva) reflejan una síntesis excesiva en la masa adiposa aumentada (fig. 422-2). Es probable que los macrófagos derivados del tejido adiposo sean la fuente principal de citocinas proinflamatorias locales y en la circulación sistémica. Sin embargo, aún no queda claro la magnitud de la resistencia a la insulina que causan las actividades paracrinas de estas citocinas y cuánto depende de los efectos endocrinos.

Adiponectina Ésta es una citocina antiinflamatoria producida sólo por los adipocitos. La adiponectina intensifica la sensibilidad a la insulina e inhibe muchos pasos del proceso inflamatorio. En el hígado, la adiponectina inhibe la expresión de las enzimas gluconeogénicas y el ritmo de producción de glucosa. En el músculo, la adiponectina incrementa el transporte de glucosa e intensifica la oxidación de ácidos grasos, en parte por la activación de la AMP cinasa. La concentración de adiponectina se reduce en el síndrome metabólico. Se desconocen las contribuciones relativas de la deficiencia de adiponectina y la superabundancia de las citocinas proinflamatorias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Síntomas y signos El síndrome metabólico casi nunca causa síntomas. En la exploración física, es probable que el perímetro abdominal esté aumentado y la presión sanguínea elevada. La presencia de uno o ambos signos obliga al médico a buscar otras alteraciones bioquímicas que pudieran relacionarse con el síndrome metabólico. Es menos frecuente encontrar lipoatrofia o *acantosis nigricans* en la exploración. Como estos hallazgos físicos son característicos de la resistencia grave a la insulina, deben anticiparse otros componentes del síndrome metabólico.

Enfermedades relacionadas • ***ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR*** El riesgo relativo de CVD nueva en pacientes con síndrome metabólico sin diabetes es 1.5 a 3 veces mayor, en promedio. Sin embargo, en un seguimiento de ocho años de participantes de edad madura en el *Framingham Offspring Study* se documentó que el riesgo de CVD atribuible a la población en el síndrome metabólico era de 34% en los varones y de sólo 16% en las mujeres. En el mismo estudio, tanto el síndrome metabólico como la diabetes eran factores predictivos de accidente vascular cerebral isquémico, con mayor riesgo entre los pacientes con el síndrome metabólico que entre los que tenían diabetes sola (19 *vs*. 7%), y una diferencia muy amplia entre las mujeres (27 *vs*. 5%). Los pacientes con síndrome metabólico también tienen mayor riesgo de enfermedad vascular periférica.

DIABETES TIPO 2 En general, el riesgo de diabetes tipo 2 entre los pacientes con síndrome metabólico aumenta tres a cinco veces. En el seguimiento de ocho años del *Framingham Offspring Study* a los participantes de edad madura, el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 atribuible a la población era de 62% en varones y 47% en mujeres.

Otros trastornos relacionados Además de las manifestaciones específicas del síndrome metabólico, la resistencia a la insulina se acompaña de otras alteraciones metabólicas. Esas alteraciones incluyen aumentos en ApoB y ApoCIII, ácido úrico, factores protrombóticos (fibrinógeno, inhibidor 1 el activador del plasminógeno), viscosidad sérica, dimetilarginina asimétrica, homocisteína, recuento de leucocitos, citocinas proinflamatorias, proteína C reactiva, microalbuminuria, hepatopatía adiposa no alcohólica o esteatohepatitis no alcohólica, síndrome de ovarios poliquísticos y apnea obstructiva durante el sueño.

HEPATOPATÍA ADIPOSA NO ALCOHÓLICA *(VÉASE TAMBIÉN EL CAP. 367e)* El hígado graso es un trastorno relativamente frecuente, afecta a 25 a 45% de la población estadounidense. Sin embargo, en la esteatohepatitis no alcohólica coexisten la acumulación de triglicéridos y la inflamación. La esteatohepatitis no alcohólica ahora existe en 3 a 12% de la población de Estados Unidos y de otros países occidentales. De los pacientes con síndrome metabólico, cerca de 25 a 60% tiene hepatopatía adiposa no alcohólica y hasta 35% tiene esteatohepatitis no alcohólica. Conforme aumenta la prevalencia del sobrepeso/obesidad y el síndrome metabólico, la esteatohepatitis no alcohólica puede convertirse en una de las causas más frecuentes de la enfermedad hepática en etapa terminal y el carcinoma hepatocelular.

HIPERURICEMIA *(VÉASE TAMBIÉN EL CAP. 431e)* La hiperuricemia refleja los defectos en la acción de la insulina en la reabsorción tubular renal del ácido úrico y puede contribuir a la hipertensión por su efecto en el endotelio. El aumento en la dimetilarginina asimétrica, un inhibidor endógeno de la óxido nítrico sintasa, también se relaciona con disfunción endotelial. Además, la microalbuminuria puede ser resultado de la fisiopatología endotelial en el estado resistente a la insulina.

SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS *(VÉASE TAMBIÉN EL CAP. 412)* El síndrome de ovarios poliquísticos tiene una relación marcada con la resistencia a la insulina (50 a 80%) y el síndrome metabólico, con una prevalencia del síndrome de 40 a 50%. Las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos tienen una probabilidad dos a cuatro veces mayor de tener síndrome metabólico que aquellas sin el trastorno.

APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO *(VÉASE TAMBIÉN EL CAP. 38)* La apnea obstructiva durante el sueño a menudo se relaciona con obesidad, hipertensión, aumento de citocinas circulantes, alteración de la tolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina. Con estas relaciones, no es sorprendente que las personas con apnea obstructiva durante el sueño a menudo tengan síndrome metabólico. Además, cuando se comparan los biomarcadores de resistencia a la insulina entre pacientes con apnea obstructiva durante el sueño y los controles con peso equiparado, la resistencia a la insulina es más grave en los que tienen apnea. La terapia con presión positiva continua en la vía respiratoria mejora la sensibilidad a la insulina en pacientes con apnea obstructiva durante el sueño.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del síndrome metabólico depende del cumplimiento de los criterios listados en el cuadro 422-1, valorados con las herramientas clínicas y de laboratorio. El interrogatorio médico debe incluir la búsqueda de síntomas de apnea obstructiva durante el sueño en todos los pacientes, y síndrome de ovarios poliquísticos en mujeres premenopáusicas. Los antecedentes familiares ayudan a determinar el riesgo de CVD y diabetes mellitus. La presión sanguínea y el perímetro abdominal aportan información necesaria para el diagnóstico.

Pruebas de laboratorio Es necesario medir los lípidos y la glucosa en ayuno para establecer si existe síndrome metabólico. La medición de otros biomarcadores relacionados con la resistencia a la insulina puede individualizarse. Tales pruebas podrían incluir los de ApoB, proteína C reactiva de alta sensibilidad, fibrinógeno, ácido úrico, microalbuminuria y función hepática. Debe realizarse una prueba de sueño si existen síntomas de apnea obstructiva durante el sueño. En caso de sospecha de síndrome de ovarios poliquísticos, con base en las manifestaciones clínicas y la anovulación, hay que medir la testosterona, hormona luteinizante y hormona estimulante del folículo.

TRATAMIENTO SÍNDROME METABÓLICO

ESTILO DE VIDA (VÉASE TAMBIÉN EL CAP. 416)

La obesidad es la fuerza impulsora del síndrome metabólico. Por tanto, la principal estrategia para tratar el trastorno es la pérdida de peso. Con la pérdida ponderal, la mejoría en la sensibilidad a la insulina a menudo se acompaña de modificaciones favorables en muchos componentes del síndrome metabólico. En general, las recomendaciones para pérdida de peso incluyen la combinación de restricción calórica, aumento de la actividad física y modificación conductual. La restricción calórica es el componente más importante, mientras que los incrementos en la actividad física son importantes para mantener la pérdida de peso. Aunque no toda, parte de la evidencia sugiere que la adición de ejercicio a la restricción calórica pude inducir una mayor pérdida de peso del depósito visceral. La tendencia a recuperar el peso después de una pérdida exitosa resalta la necesidad de cambios conductuales de largo plazo.

Dieta Antes de prescribir una dieta para pérdida de peso, es importante hacer énfasis en que al paciente le llevó mucho tiempo desarrollar una masa adiposa grande; por tanto, es necesario que la corrección no sea rápida. Ya que casi 3 500 kcal equivalen a una libra (454 g) de grasa, una restricción diaria alrededor de 500 kcal equivale a la pérdida de una libra por semana. Las dietas limitadas en carbohidratos casi siempre producen una pérdida ponderal inicial rápida. Sin embargo, después de un año, la magnitud de la pérdida se reduce muy poco o no genera diferencias con respecto a la restricción calórica sola. Por tanto, es más importante el cumplimiento de la dieta que el tipo de dieta que se elija. Además, existe preocupación sobre las dietas bajas en carbohidratos enriquecidas en grasa saturada, sobre todo para pacientes con riesgo de CVD. Por tanto, un patrón dietético saludable, o sea, debe alentarse una dieta enriquecida en frutas, verduras, cereales integrales, aves magras y pescado, para maximizar el beneficio general a la salud.

Actividad física Antes de recomendar actividad física a los pacientes con síndrome metabólico, es importante asegurar que dicho incremento en la actividad no conlleve un riesgo. Algunos pacientes de alto riesgo deben someterse a una evaluación cardiovascular formal antes de iniciar un programa de ejercicio. Para un participante inactivo, deben alentarse los aumentos graduales en la actividad física para mejorar la observancia y evitar una lesión. Aunque los aumentos en la actividad física pueden inducir una pérdida ponderal modesta, se requiere 60 a 90 min de actividad diaria para alcanzar este objetivo. Incluso si un adulto con sobrepeso u obeso es incapaz de realizar este nivel de actividad, se obtiene un beneficio significativo para la salud con al menos 30 min de actividad diaria de intensidad moderada al día. Puede encontrarse el valor calórico de 30 min de diversas actividades en www.heart.org/HEARTORG/GetingHealthy/WeightManagement/LosingWeight/Losing-Weight_UCM_307904_Article.jsp. Hay que señalar que diversas actividades rutinarias, como la jardinería, caminar y la limpieza de la casa, requieren un gasto calórico moderado. Por tanto, la actividad física no debe definirse sólo en términos del ejercicio formal, como el trote, natación o tenis.

Modificación del comportamiento Por lo general, la terapia conductual incluye recomendaciones para la restricción dietética y más actividad física, lo que conduce a la pérdida ponderal que beneficia la salud metabólica. La dificultad subsiguiente es la duración del programa, ya que a menudo se recupera el peso después de una pérdida exitosa. Los resultados de largo plazo pueden mejorarse con diversos métodos, como Internet, redes sociales y seguimiento telefónico para mantener el contacto entre los profesionales y los pacientes.

Obesidad (Véase también el cap. 416) En algunos pacientes con síndrome metabólico, las opciones terapéuticas deben ampliarse más allá de la intervención en el estilo de vida. Existen dos clases de fármacos para pérdida de peso: los supresores del apetito y los inhibidores de la absorción. Los supresores del apetito aprobados por la *U.S. Food and Drug Administration* incluyen la fentermina (sólo para uso de corto plazo [3 meses]) y las adiciones más recientes fentermina/topiramato y lorcaserina, que están aprobadas sin restricciones respecto a la duración del tratamiento. En estudios clínicos, la combinación fentermina/topiramato produjo una pérdida ponderal de casi 10 en 50% de los pacientes. Los efectos colaterales incluyen palpitaciones, cefalea, parestesias, estreñimiento e insomnio. La lorcaserina produce una menor pérdida de peso, casi siempre ~5% más que el placebo, pero puede causar cefalea y rinofaringitis. El orlistat inhibe la absorción de grasa en alrededor de 30% y tiene efectividad moderada en comparación con el placebo (una pérdida de peso de casi 5% mayor). El orlistat reduce la incidencia de diabetes tipo 2, un efecto que resultó muy evidente entre pacientes con tolerancia alterada a la glucosa en la valoración basal. Este fármaco a menudo es difícil de tomar debido a las fugas oleosas por el recto.

La cirugía metabólica o bariátrica es una alternativa para pacientes con síndrome metabólico y un índice de masa corporal >40 kg/m^2 o >35 kg/m^2 con morbilidad concomitante. Una aplicación en evolución para la cirugía metabólica incluye a los pacientes con índice de masa corporal de sólo 30 kg/m^2 y diabetes tipo 2. La derivación gástrica o la gastrectomía vertical en manga producen una reducción ponderal drástica y mejoría de las manifestaciones del síndrome metabólico. También se ha observado una mejora en la sobrevida con la derivación gástrica.

COLESTEROL LDL (VÉASE TAMBIÉN EL CAP. 421)

La justificación para que el NCEP:ATPIII desarrollara criterios para el síndrome metabólico fue ir más allá del colesterol LDL para la identificación y reducción del riesgo de CVD. La suposición de trabajo del panel era que los objetivos para el colesterol LDL ya se habían alcanzado y cada vez más evidencia apoya una reducción lineal en los episodios de CVD como resultado del descenso progresivo en el colesterol LDL con las estatinas. A los pacientes con síndrome metabólico y diabetes se les debe prescribir una estatina. Para los enfermos con diabetes y CVD diagnosticada, la evidencia actual respalda un máximo de la penúltima dosis de una estatina potente (p. ej., atorvastatina o rosuvastatina). Para las personas con síndrome metabólico, pero sin diabetes, una calificación que prediga un riesgo de CVD a 10 años mayor de 7.5% también es indicación para prescribir una estatina. Con un riesgo de CVD a 10 años <7.5%, el uso de una estatina no se basa en evidencia.

Es preciso aplicar de manera intensiva dietas restringidas en grasa saturada (<7% de las calorías) y grasas *trans* (la menor cantidad posible). Aunque hay menos evidencia, también debe limitarse el colesterol dietético. Si el colesterol LDL se mantiene alto, es necesaria la intervención farmacológica. El tratamiento con estatinas, que reducen el colesterol LDL en 15 a 60%, está basado en evidencia y es la intervención farmacológica de primera línea. Resulta notable que por cada duplicación de la dosis de estatina, el colesterol LDL se reduce sólo en ~6% más. La hepatotoxicidad (aumento a más del triple en las aminotransferasas hepáticas) es rara y se observa miopatía en ~10% de los pacientes. El inhibidor de absorción de colesterol ezetimiba es bien tolerado y debe ser la intervención farmacológica de segunda línea. Por lo general, la ezetimiba reduce el colesterol LDL en 15 a 20%. Los captadores de ácidos biliares colestiramina, colestipol y colesevalam pueden ser más efectivos que la ezetimiba, pero como pueden incrementar la concentración de triglicéridos, deben usarse con cautela en pacientes con síndrome metabólico. En general, los captadores de ácidos biliares no deben administrarse cuando la concentración de triglicéridos en ayuno es >250 mg/100 mL. Los efectos colaterales incluyen síntomas gastrointestinales (palatabilidad, distensión, eructos, estreñimiento e irritación). El ácido nicotínico tiene una modesta capacidad para reducir el colesterol LDL (<20%). Es mejor usar los fibratos para disminuir el colesterol LDL cuando hay elevación de éste y de triglicéridos. En estas circunstancias, el fenofibrato puede ser más efectivo que el gemfibrozilo.

TRIGLICÉRIDOS (VÉASE TAMBIÉN EL CAP. 421)

El NCEP:ATPIII se enfocó en el colesterol no HDL, en lugar de los triglicéridos. Sin embargo, se recomienda un valor de triglicéridos en ayuno <150 mg/100 mL. En general, la respuesta de los triglicéridos en ayuno se relaciona con la magnitud de la pérdida de peso alcanzada: se requiere una pérdida ponderal >10% para reducir los triglicéridos en ayuno.

Un fibrato (gemfibrozilo o fenofibrato) es el fármaco de elección para reducir los triglicéridos en ayuno, que casi siempre descienden 30 a 45%. La administración concomitante de fármacos metabolizados por el sistema citocromo P450 3A4 (incluidas algunas estatinas) eleva el riesgo de miopatía. En estos casos, el fenofibrato es preferible al gemfibrozilo. En el *Veterans Affairs HDL Intervention Trial*, se administró gemfibrozilo a varones con CHD diagnosticada y cifras de colesterol HDL <40 mg/100 mL. Se observó un beneficio en los episodios de enfermedad coronaria y en la tasa de mortalidad entre los varones con hiperinsulinemia o diabetes, en muchos de los cuales se identificó síndrome metabólico de manera retrospectiva. Hay que señalar que la magnitud del descenso de los triglicéridos en este estudio no predijo un beneficio. Aunque la concentración de colesterol LDL no cambió, la reducción en el número de partículas LDL se relacionó con un beneficio. Otros estudios clínicos no han mostrado evidencia clara de que los fibratos reduzcan el riesgo de CVD. Sin embargo, los análisis *post hoc* de varios estudios demostraron que los pacientes con cifras iniciales de triglicéridos >200 mg/100 mL y colesterol HDL <35 mg/100 mL se beneficiaron.

Otros fármacos que reducen la concentración de triglicéridos incluyen estatinas, ácido nicotínico y dosis altas de ácidos grasos omega-3. Para este fin se requiere una dosis intermedia o alta de las estatinas "más potentes" (atorvastatina, rosuvastatina). El efecto del ácido nicotínico en los triglicéridos en ayuno es dependiente de la dosis y es ~20 a 35%, un efecto menos pronunciado que el de los fibratos. En pacientes con síndrome metabólico y diabetes, el ácido nicotínico puede

elevar la glucosa en ayuno. Las preparaciones con ácido graso omega-3 que incluyen dosis altas de ácido docosahexaenoico más ácido eicosapentaenoico (~1-5-4.5 g/día) o ácido eicosapentaenoico solo, reducen la concentración de triglicéridos en ayuno en ~30 a 40%. No tienen interacciones farmacológicas con los fibratos o las estatinas, y el principal efecto colateral de su empleo es el eructo de un gusto a pescado. Este sabor puede bloquearse de manera parcial con la ingestión del nutracéutico después de congelarlo. No se han publicado estudios clínicos con ácido nicotínico y dosis altas de ácidos grasos omega-3 en pacientes con síndrome metabólico.

COLESTEROL HDL (VÉASE TAMBIÉN EL CAP. 421)

Muy pocos compuestos modificadores de lípidos aumentan la concentración de colesterol HDL. Las estatinas, fibratos y captadores de ácidos biliares tienen efectos modestos (5-10%), mientras que la ezetimiba y los ácidos grasos omega-3 no tienen ninguno. El ácido nicotínico es el único fármaco disponible por ahora con capacidad predecible para elevar el colesterol HDL. La respuesta se relaciona con la dosis y el ácido nicotínico puede elevar el colesterol HDL en ~30% respecto al valor inicial. Después de varios estudios con ácido nicotínico frente a placebo en pacientes tratados con estatinas, todavía no hay evidencia de que el aumento de HDL con ácido nicotínico tenga un efecto beneficioso en los episodios de CVD en pacientes con o sin síndrome metabólico.

PRESIÓN SANGUÍNEA (VÉASE TAMBIÉN EL CAP. 298)

La relación directa entre la presión sanguínea y la tasa de mortalidad por cualquier causa está bien establecida en estudios que comparan pacientes hipertensos (>140/90 mmHg), pacientes con prehipertensión (>120/80 mmHg pero <140/90 mmHg) y sujetos con presión sanguínea normal (<120/80 mmHg). En pacientes con síndrome metabólico sin diabetes, la mejor elección de antihipertensivo inicial es un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) o un bloqueador del receptor para angiotensina II, ya que estas dos clases de fármacos parecen reducir la incidencia de desarrollo de diabetes tipo 2. En todos los pacientes hipertensos debe sugerirse un patrón dietético restringido en sodio, enriquecido en frutas y verduras, cereales integrales y productos lácteos bajos en grasa. La vigilancia doméstica de la presión sanguínea ayuda a mantener el control de la misma.

GLUCOSA EN AYUNO ALTERADA (VÉASE TAMBIÉN EL CAP. 417)

En pacientes con síndrome metabólico y diabetes tipo 2, el control intensivo de la glucemia puede modificar de manera favorable la concentración de triglicérido en ayuno y del colesterol HDL. En pacientes con glucemia en ayuno alterada sin diabetes, una modificación del estilo de vida que incluya reducción de peso, restricción de la grasa dietética y aumento de la actividad física reduce la incidencia de diabetes tipo 2. La metformina también disminuye la incidencia de diabetes, aunque el efecto es menos pronunciado que el cambio de estilo de vida.

RESISTENCIA A LA INSULINA (VÉASE TAMBIÉN EL CAP. 418)

Varias clases de fármacos (biguanidas, tiazolidinedionas [TZD]) aumentan la sensibilidad a la insulina. Como la resistencia a la insulina es el principal mecanismo fisiopatológico del síndrome metabólico, los fármacos de estas clases reducen su prevalencia. Tanto la metformina como las TZD intensifican la acción de la insulina en el hígado y suprimen la producción endógena de glucosa. Las TZD, pero no la metformina, mejoran también la captación de glucosa mediada por glucosa en el músculo del tejido adiposo. Los beneficios de ambos fármacos se han observado en pacientes con enfermedad hepática adiposa no alcohólica y síndrome de ovarios poliquísticos, y está demostrado que los fármacos reducen los marcadores de inflamación.

SECCIÓN 4 TRASTORNOS DEL METABOLISMO ÓSEO Y MINERAL

423 Metabolismo óseo y mineral en salud y enfermedad

F. Richard Bringhurst, Marie B. Demay, Stephen M. Krane, Henry M. Kronenberg

ESTRUCTURA Y METABOLISMO ÓSEOS

El hueso es un tejido dinámico que se remodela toda la vida de forma constante. La disposición del hueso compacto y del hueso poroso aporta fuerza y densidad suficientes para la movilidad y la protección del organismo. Además, el hueso constituye un depósito de calcio, magnesio, fósforo, sodio y otros iones necesarios para las funciones homeostáticas. El hueso también es hospedador y regulador de la hematopoyesis al proporcionar nichos para la proliferación y diferenciación de las células hematopoyéticas. El esqueleto está muy vascularizado y recibe casi 10% del gasto cardiaco. La remodelación ósea se logra gracias a dos tipos de células características: los osteoblastos que producen la matriz ósea y los osteoclastos que la resorben.

Los componentes extracelulares del tejido óseo constan de una fase mineral sólida íntimamente ligada a una matriz orgánica, de la que 90 a 95% es colágena de tipo I (cap. 427). La porción no colagenosa de la matriz orgánica es heterogénea y contiene proteínas séricas, como la albúmina, al igual que muchas proteínas de producción local, cuyas funciones no se conocen del todo.

Entre éstas hay proteínas de adhesión y señalización celular, como la trombospondina, la osteopontina y la fibronectina; proteínas fijadoras de calcio, como la proteína gla de la matriz y la osteocalcina y proteoglucanos, como biglucano y decorina. Algunas de estas proteínas organizan las fibrillas de colágena; otras inician el proceso de mineralización y de fijación de la fase mineral a la matriz.

La fase mineral está constituida por calcio y fosfato y la mejor manera de clasificarla es como una hidroxiapatita mal cristalizada. La fase mineral del hueso se deposita al principio en relación estrecha con las fibrillas de colágena y se encuentra en sitios específicos de los "agujeros" situados entre las fibrillas de colágena. Esta disposición estructural de mineral y matriz da lugar a un material bifásico bien adaptado para resistir las fuerzas mecánicas. La organización de la colágena influye en la cantidad y el tipo de fase mineral que se forma en el hueso. Aunque las estructuras primarias de la colágena de tipo I de la piel y el tejido óseo son similares, hay diferencias en cuanto a modificaciones postraduccionales y distribución de los enlaces cruzados intermoleculares. Los agujeros de la estructura compacta de colágena son mayores en la colágena mineralizada ósea y la dentina que en las colágenas no mineralizadas, como la del tendón. Las sustituciones de aminoácidos individuales en la porción helicoidal de la cadena α1 (*COL1A1*) o α2 (*COL1A2*) de la colágena de tipo I disuelven la organización del hueso en la osteogénesis imperfecta. La gran fragilidad esquelética que conllevan estos trastornos resalta la importancia que tiene la matriz fibrilar en la estructura ósea (cap. 427).

Los *osteoblastos* sintetizan y secretan la matriz orgánica y regulan su mineralización. Derivan de células de origen mesenquimatoso (fig. 423-1*A*). Los osteoblastos activos se encuentran en la superficie del hueso de nueva formación.

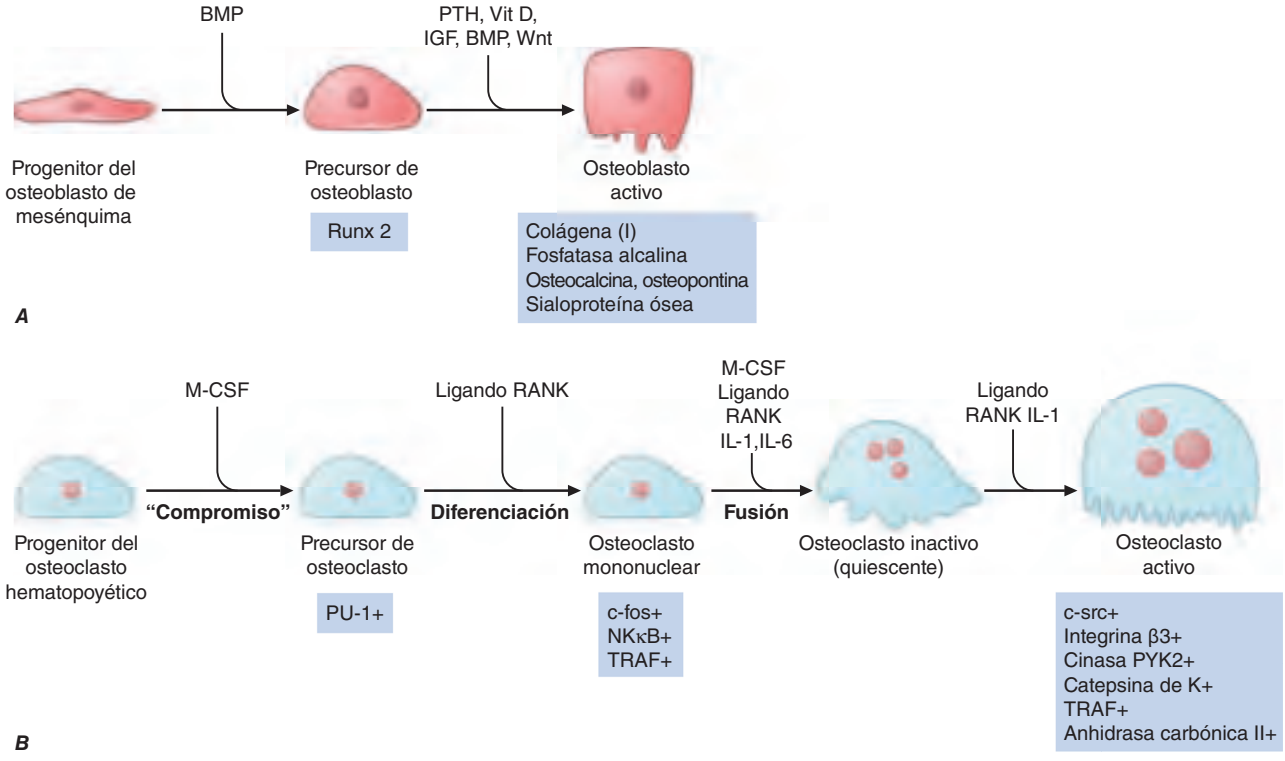


FIGURA 423-1. Vías que regulan la embriología de los (*A*) osteoblastos y (*B*) osteoclastos. ***Encima de las flechas*** se muestran las hormonas, citocinas y factores de crecimiento que regulan la proliferación y diferenciación celulares. ***Debajo de las flechas*** aparecen los factores de transcripción y otros marcadores específicos para diversas fases o estadios del desarrollo. BMP, proteínas morfógenas óseas; IGF, factores de crecimiento similares a la insulina; IL-1, interleucina 1; IL-6, interleucina 6; M-CSF, factor estimulante de colonias de macrófagos; NFγB, factor nuclear γB; PTH, paratohormona; PU-1, factor de transcripción de la familia ets específico para monocitos y linfocitos B; ligando RANK, activador de receptores del ligando NFγB; Runx2, factor de transcripción 2 relacionado con Runt; TRAF, factores asociados al receptor de factor de necrosis tumoral; Vit D, vitamina D; wnt, sitio de integración del virus del tumor mamario de ratón tipo sin alas. *(Modificado de T Suda et al.: Endocr Rev 20:345, 1999, con autorización.)*

A medida que el osteoblasto secreta matriz, que luego se mineraliza, la célula se convierte en un *osteocito*, todavía conectado con su irrigación sanguínea por medio de un conjunto de canalículos. Los osteocitos representan la mayor parte de las células en el hueso. Se cree que éstos son los mecanosensores en el hueso que comunican señales a los osteoblastos de la superficie y sus predecesores a través de la red canalicular, de manera que sirven como reguladores principales de la formación y resorción óseas. Los osteocitos también secretan de forma notable factor 23 de crecimiento de fibroblastos (FGF23) que es uno de los principales reguladores del metabolismo del fosfato (véase más adelante). La mineralización de la matriz, tanto en el hueso trabecular como en las osteonas de hueso cortical compacto (*sistemas haversianos*), comienza poco después de su secreción (mineralización primaria), pero no terminará hasta después de varias semanas o incluso más tiempo (mineralización secundaria). Aunque esta mineralización aprovecha las altas concentraciones séricas de calcio y fosfato, próximas a la saturación, la mineralización es un proceso regulado con todo cuidado que depende de la actividad de la fosfatasa alcalina derivada de los osteoblastos, que quizá funciona hidrolizando inhibidores de la mineralización.

Los estudios genéticos en seres humanos y en ratones han identificado varios genes decisivos que controlan el desarrollo del osteoblasto. *Runx2* es un factor de la transcripción que se expresa de manera específica en los condrocitos (células cartilaginosas) y los progenitores osteoblásticos, así como en los condrocitos hipertróficos y los osteoblastos maduros. El *Runx2* regula la expresión de varias proteínas importantes del osteoblasto, como el ostérix (otro factor de transcripción necesario para la maduración del osteoblasto), la osteopontina, sialoproteína ósea, colágena de tipo 1, osteocalcina y el ligando del receptor activador de NFκB (RANK, *receptor-activator of NFκB*). La expresión de *Runx2* está regulada por las proteínas morfógenas óseas (BMP, *bone morphogenic proteins*). Los ratones con déficit de *Runx2* están carentes de osteoblastos, en tanto que los que presentan deleción de un solo alelo (*Runx2* +/−) muestran retraso en la formación de las clavículas y algunos huesos del cráneo. Las anomalías ulteriores son similares a las observadas en el trastorno humano *displasia cleidocraneal*, que también se debe a mutaciones inactivadoras heterocigotas del *Runx2*.

La molécula de señalización Ihh (*Indian hedgehog*) también desempeña una función decisiva en el desarrollo de los osteoblastos, como se hace evidente en los ratones que carecen de osteoblastos en los huesos formados a partir de cartílago (osificación endocondral). También son importantes para la proliferación y diferenciación de los osteoblastos las señales que se originan de miembros de la familia de factores paracrinos wnt (sitio de integración de virus murino de tumor mamario de tipo *wingless*). Existen otros factores reguladores del crecimiento que afectan la función del osteoblasto, como los tres factores de crecimiento transformadores β, relacionados en forma estrecha, los factores de crecimiento fibroblástico (FGF, *fibroblast growth factors*) 2 y 18, el factor de crecimiento derivado de plaquetas y los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF, *insulin-like growth factors*) I y II. Hay hormonas, como la hormona paratiroidea (PTH, *parathyroid hormone*) y la 1,25-dihidroxivitamina D (1,25$[OH]_2$D), que activan receptores expresados por los osteoblastos para garantizar la homeostasis mineral y que influyen en diversas funciones de la célula ósea.

La resorción ósea es realizada principalmente por los *osteoclastos*, células multinucleadas que se forman por la fusión de células derivadas del precursor común de macrófagos y osteoclastos. Por tanto, estas células se derivan de un linaje hematopoyético distinto del de las células mesenquimatosas que se convierten en osteoblastos. Se han identificado múltiples factores que regulan el desarrollo del osteoclasto (**fig. 423-1*B***). Los factores producidos por los osteoblastos o las células del estroma medular permiten que los osteoblastos controlen el desarrollo y la actividad del osteoclasto. El factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF, *macrophage colony-stimulating factor*) tiene una participación importante en varios de los pasos de esta vía y acaba por llevar a la fusión a las células progenitoras de los osteoclastos para dar lugar a la formación de osteoclastos activos multinucleados. El ligando del RANK, un miembro de la familia del factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*), se expresa en la superficie de las células progenitoras de los osteoblastos y los fibroblastos del estroma. En un proceso que conlleva interacciones intercelulares, el ligando de RANK se une al receptor RANK en las células progenitoras del osteoclasto, estimulando la diferenciación y la activación de éste. Por otra parte, existe un receptor señuelo soluble, llamado osteoprotegerina, que puede fijar el ligando de RANK e inhibir la

diferenciación de los osteoclastos. Diversos factores de crecimiento y citocinas (incluidos las interleucinas 1, 6 y 11, el TNF y el interferón gamma) modulan la diferenciación y la función del osteoclasto. La mayor parte de las hormonas que influyen en la función de los osteoclastos, no tienen como destinatarias a estas células directamente, sino que actúan en células de linaje osteoblástico para aumentar la producción de M-CSF y RANK. Tanto la PTH como la $1,25(OH)_2D$ aumentan el número y actividad de los osteoclastos por medio de este mecanismo indirecto. Por el contrario, la calcitonina se adhiere a su receptor en la superficie basal de los osteoclastos e inhibe directamente la función osteoclástica. El estradiol tiene varios efectores celulares en el hueso, incluidos osteoclastos, células inmunitarias y osteoblastos; sus acciones en todas estas células sirven para reducir el número de osteoclastos y disminuir la resorción ósea.

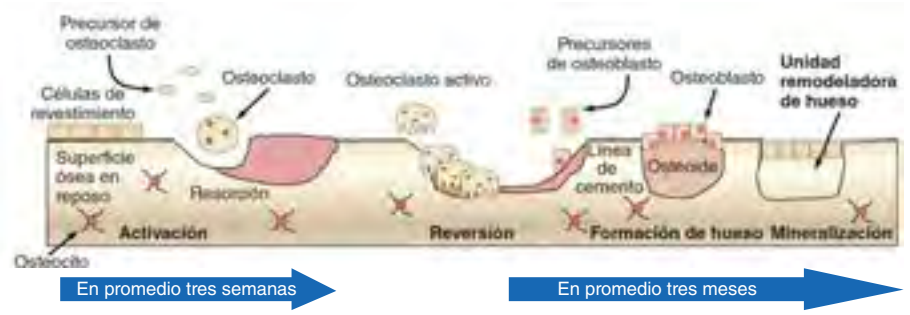


FIGURA 423-2. Representación esquemática de la remodelación ósea. El ciclo de remodelación ósea se lleva a cabo por la unidad multicelular básica (BMU) que consiste de un grupo de osteoclastos y osteoblastos. La BMU forma túneles en el hueso cortical a través del tejido, en tanto que en el hueso esponjoso se desplaza a través de la superficie trabecular. El proceso de remodelamiento óseo es iniciado por una contracción de las células del revestimiento y el reclutamiento de precursores de osteoclastos. Estos precursores se fusionan para formar osteoclastos multinucleados activos que median en la resorción ósea. Los osteoclastos se adhieren al hueso y después lo eliminan por acidificación y digestión proteolítica. A medida que avanza la BMU, los osteoclastos abandonan el sitio de resorción y llegan los osteoblastos para cubrir la zona excavada y comenzar el proceso de formación de hueso nuevo por medio de la secreción de osteoide, que acaba por mineralizarse en hueso nuevo. Después de la mineralización del osteoide, los osteoblastos se aplanan y forman una capa de células de revestimiento sobre el hueso nuevo.

La resorción ósea mediada por osteoclastos tiene lugar en espacios festoneados (*lagunas de Howship*), donde los osteoclastos se adhieren, a través de una integrina $\alpha_v\beta_3$ específica, a componentes de la matriz ósea como la osteopontina. El osteoclasto queda firmemente unido a la matriz subyacente y secreta protones, cloro y proteinasas hacia un espacio confinado que podría compararse con un lisosoma extracelular. La superficie activa del osteoclasto forma un borde festoneado que contiene una trifosfatasa de adenosina (ATPasa, *adenosine triphosphatase*) de bomba de protones especializada que secreta ácido y solubiliza la fase mineral. La anhidrasa carbónica (isoenzima tipo II) que se encuentra dentro del osteoclasto genera los protones necesarios. La matriz ósea se resorbe en el ambiente ácido adyacente al borde festoneado bajo la acción de proteasas que actúan a un pH bajo, como la catepsina K, la cual actúa a un pH bajo.

En el embrión y en el niño en crecimiento, el hueso se desarrolla remodelando y remplazando un cartílago previamente calcificado (formación de hueso endocondral) o en unos cuantos huesos se forma sin matriz cartilaginosa (formación de hueso intramembranoso). Durante la osificación endocondral, proliferan los condrocitos que secretan y mineralizan una matriz, crecen (hipertrofia) y luego mueren, aumentando el tamaño del hueso y proporcionando la matriz y los factores que estimulan la osificación endocondral. Este proceso está regulado por factores locales, como el IGF-I, II, Ihh, el péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP, *parathyroid hormone-related peptide*) y el FGF y por hormonas de acción generalizada, como la hormona del crecimiento, los glucocorticoides y los estrógenos.

El hueso nuevo, ya sea el formado en los lactantes o en los adultos durante la reparación, tiene un cociente células/matriz relativamente alto y se caracteriza por ásperos haces de fibras de colágena que se entrelazan y dispersan aleatoriamente (hueso entretejido). En los adultos, el hueso más maduro se organiza con haces de fibras de disposición regular en láminas paralelas o concéntricas (hueso laminar). En los huesos largos, el depósito de hueso laminar en disposición concéntrica alrededor de los vasos sanguíneos forma los sistemas haversianos. El crecimiento longitudinal de los huesos depende de la proliferación de las células cartilaginosas y de la secuencia endocondral de la placa de crecimiento. El crecimiento en amplitud y espesor se logra por medio de la formación de hueso en la superficie perióstica y por resorción en la superficie endóstica, superando la tasa de formación a la de resorción. En los adultos, una vez que se cierran las placas del crecimiento del cartílago, se detiene el crecimiento en longitud y la formación endocondral de hueso, con excepción de cierta actividad en las células cartilaginosas bajo la superficie articular. Sin embargo, incluso en los adultos, la remodelación ósea (dentro de los sistemas de Havers y sobre las superficies del hueso trabecular) persiste durante toda la vida. En esta población, casi 4% de la superficie del hueso trabecular (como la cresta iliaca) participa en la resorción activa, mientras que entre 10 y 15% de la superficie trabecular se cubren de osteoide, hueso nuevo no mineralizado formado por los osteoblastos. Los estudios con isótopos radiactivos indican que hasta 18% del calcio total del esqueleto se deposita y elimina cada año. Por tanto, el hueso es un tejido con metabolismo activo que necesita una irrigación completa. El ciclo de la resorción y formación de hueso es un proceso organizado que lleva a cabo la unidad multicelular básica, formada por un grupo de osteoclastos y osteoblastos (fig. 423-2).

La respuesta del hueso a las fracturas, infecciones, interrupción de la irrigación y lesiones expansivas es relativamente limitada. El hueso muerto se reabsorbe y se forma hueso nuevo, lo que es simultáneo a la formación de vasos sanguíneos nuevos en el área dañada. En las lesiones que desorganizan el tejido como una fractura donde la aposición de fragmentos es deficiente o cuando existe movimiento en el sitio de la fractura, las células predecesoras del estroma reanudan la osificación endocondral de la embriogénesis y forman cartílago que es sustituido por hueso y, de manera variable, tejido fibroso. Cuando la aposición es correcta por medio de fijación y el movimiento en el sitio de la fractura es mínimo, la reparación se lleva a cabo principalmente por osteogénesis sin necesidad de otros tejidos intermediarios.

La remodelación ósea se lleva a cabo a lo largo de una serie de líneas de fuerza generadas por la fuerza mecánica. Los osteocitos perciben las señales de estos esfuerzos mecánicos y las transmiten a los osteoclastos y osteoblastos o bien sus precursores. Una de las señales emitidas por los osteocitos es la esclerostina, inhibidor de las señales wnt. Las fuerzas mecánicas suprimen la producción de esclerostina y de esta manera aumentan la formación ósea por los osteoblastos. Las lesiones expansivas del hueso, como los tumores, inducen la resorción en la superficie de contacto con el tumor, produciendo ligandos, como el PTHrP, que estimulan la diferenciación funcional del osteoclasto. Incluso en un trastorno tan estructuralmente destructivo como la enfermedad de Paget, el remodelamiento está determinado por fuerzas mecánicas. Por consiguiente, la plasticidad ósea refleja una interacción de las células entre sí y con el ambiente.

La medición de los productos de la actividad del osteoblasto y del osteoclasto ayuda a diagnosticar y tratar las enfermedades óseas. La actividad del osteoblasto puede valorarse determinando las concentraciones séricas de fosfatasa alcalina específica del hueso. Asimismo, prácticamente sólo los osteoblastos producen osteocalcina, una proteína que secretan. La actividad del osteoclasto se puede valorar determinando los productos de degradación de la colágena. Las moléculas de colágena se unen entre sí de manera covalente en la matriz extracelular a través de la formación de enlaces cruzados de hidroxipiridinio (cap. 427). Una vez que son digeridos por los osteoclastos, estos péptidos de enlaces cruzados se pueden medir tanto en orina como en sangre.

METABOLISMO DEL CALCIO

Más de 99% de los 1 a 2 kg de calcio que contiene normalmente el organismo humano adulto se ubican en el esqueleto, donde proporcionan estabilidad mecánica y sirven de depósito, que puede ser necesario para mantener la concentración de calcio en el líquido extracelular (ECF, *extracellular fluid*) (fig. 423-3). El depósito de calcio en el esqueleto se vuelve importante al principio durante el primer trimestre de la vida fetal, aumenta durante la infancia y la adolescencia, alcanza su nivel máximo en las primeras etapas de la edad adulta y declina gradualmente, a partir de entonces, a velocidades que rara vez sobrepasan 1 a 2% anual. Estos cambios lentos en el contenido total de calcio del esqueleto contrastan con las tasas

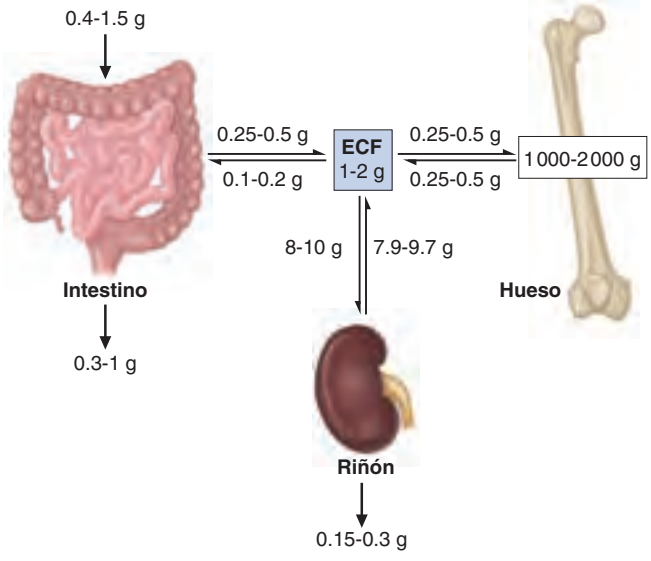


FIGURA 423-3. Homeostasis del calcio. Esquema del contenido de calcio del líquido extracelular (ECF) y del tejido óseo, así como de la dieta y las heces; la magnitud del flujo de calcio por día, según se calcula con diversos métodos, se muestra en sitios de transporte en el intestino, el riñón y el hueso. Los intervalos de valores mostrados son aproximados y se escogieron para ilustrar algunos aspectos descritos en el texto. En los trastornos del equilibrio del calcio, las tasas de liberación de calcio por el hueso y la captación de este elemento por el mismo son iguales.

diarias relativamente altas de los flujos de calcio hacia dentro y fuera del hueso (alrededor de 250 a 500 mg de una y otra parte), que están íntimamente equilibrados y forman un proceso mediado por la actividad acoplada de los osteoblastos y los osteoclastos. Otro 0.5 a 1% del calcio esquelético es intercambiado libremente (p. ej., en equilibrio químico) con el que se encuentra en el líquido extracelular.

La concentración de calcio ionizado en el líquido extracelular debe mantenerse dentro de un intervalo estrecho en virtud de su participación decisiva en una amplia gama de funciones celulares, ante todo en las que intervienen en la actividad neuromuscular, la secreción y la transducción de señales. Las concentraciones intracelulares de calcio libre citosólico constituyen cerca de 100 nmol/L y son 10 000 veces más bajos que la concentración de calcio ionizado que se encuentra en la sangre y el líquido extracelular (1.1 a 1.3 mmol/L). El calcio citosólico no posee la función estructural del calcio extracelular; por el contrario, su función es de señalización. El gradiente químico pronunciado de calcio entre el exterior y el interior de la célula fomenta la entrada rápida del mismo a través de diversos conductos de la membrana activados por medio de hormonas, metabolitos o neurotransmisores, lo que cambia rápidamente la función celular. En la sangre, la concentración total normal de calcio es de 2.2 a 2.6 m*M* (8.5 a 10.5 mg/100 mL), de los que alrededor de 50% se encuentra ionizado. La parte restante está unida iónicamente a proteínas de carga negativa (de manera predominante albúmina e inmunoglobulinas) o formando complejos débiles con fosfato, citrato, sulfato y otros aniones. Las alteraciones de las concentraciones séricas de proteínas afectan directamente a la concentración total de calcio en sangre, aun cuando la concentración de calcio ionizado permanezca normal. En un algoritmo para corregir los cambios proteínicos se ajusta el calcio sérico total (en mg/100 mL) en sentido ascendente multiplicando por 0.8 el déficit de albúmina sérica (g/100 mL) o por 0.5 el déficit de inmunoglobulinas del suero (en g/100 mL). Sin embargo, estas correcciones son sólo aproximaciones de las concentraciones reales de calcio libre y pueden ser confusas, en particular durante enfermedades agudas. La acidosis también altera el calcio ionizado al disminuir su unión con las proteínas. Lo mejor es medir directamente el calcio sanguíneo ionizado por un método que utilice electrodos con selectividad para este mineral, en patologías agudas durante las cuales pueden surgir anomalías de este ion.

El control de la concentración de calcio ionizado en el líquido extracelular se logra normalmente ajustando las tasas de desplazamiento de calcio a través de los epitelios intestinales y renales. Estos ajustes son mediados principalmente por cambios en las concentraciones sanguíneas de las hormonas paratiroidea y $1,25(OH)_2D$. El calcio ionizado en sangre suprime directamente la secreción de PTH al activar receptores sensibles al calcio (CaSR, *calcium-sensing receptors*) en la paratiroides. Asimismo, el calcio ionizado influye indirectamente en la secreción de PTH al reducir la producción de $1,25(OH)_2D$. Este metabolito de la vitamina D inhibe la producción de PTH a través de un mecanismo desconocido de retroalimentación negativa **(cap. 424)**.

En Estados Unidos el consumo normal de calcio en la alimentación es variable y va de 10 a 37 mmol/día (400 a 1 500 mg/día). El *Institute of Medicine* recomienda un consumo diario de 25 a 30 mmol (1 000 a 1 200 mg) para la mayoría de los adultos. La absorción intestinal del calcio ingerido comprende mecanismos tanto activos (transcelulares) como pasivos (paracelulares).

La absorción pasiva de calcio no se puede saturar y es cercana a 5% de la ingestión diaria de calcio, mientras que la absorción activa comprende la entrada apical de calcio a través de conductos iónicos específicos (TRPV5 y TRPV6), cuya expresión es regulada principalmente por $1,25(OH)_2D$ y normalmente varía de 20 a 70%. El transporte activo de calcio tiene lugar principalmente en la parte proximal del intestino delgado (duodeno y yeyuno proximal), si bien hay algo de absorción activa de calcio en casi todos los segmentos del intestino delgado. Las tasas óptimas de absorción de calcio requieren ácido gástrico. Éste es el caso ante todo de los complementos de calcio débilmente disociables, como el carbonato de calcio. De hecho, las grandes cargas de carbonato de calcio no se absorben bien por su efecto neutralizante sobre el ácido gástrico. En los sujetos con aclorhidria o en quienes toman medicamentos que inhiben la secreción de ácido gástrico, son necesarios complementos con las comidas para optimizar su absorción. En tales circunstancias es preferible el citrato de calcio. La absorción de este ion también se limita en estados patológicos como la insuficiencia pancreática o biliar, en la que el calcio ingerido permanece unido a los ácidos grasos no absorbidos o a otros componentes de los alimentos. El consumo de altos niveles de calcio reduce la síntesis de $1,25(OH)_2D$, lo que disminuye la tasa de absorción activa de calcio en el intestino. Ocurre lo opuesto con la restricción de calcio en los alimentos. Parte del mismo, entre 2.5 y 5.0 mmol/día (100 a 200 mg/día), se excreta como un componente obligado de las secreciones intestinales y no es regulado por las hormonas calciotrópicas.

La regulación hormonal de la eficiencia de absorción intestinal, controlada por retroalimentación, da lugar a una absorción neta de calcio relativamente constante de casi 5 a 7.5 mmol/día (200 a 400 mg/día), aunque haya cambios importantes en el aporte diario de calcio con los alimentos. Esta carga diaria de calcio absorbido se excreta por los riñones de una manera que también está estrechamente regulada por la concentración de calcio ionizado en sangre. Los glomérulos filtran alrededor de 8 a 10 g/día de calcio y sólo 2 a 3% aparecen en la orina. La mayor parte del calcio filtrado (65%) se resorbe en los túbulos proximales a través de una vía paracelular pasiva acoplada a la reabsorción concomitante de NaCl y que no está regulada específicamente. La rama ascendente gruesa del asa de Henle a nivel cortical (cTAL, *cortical thick ascending limb of Henle loop*) resorbe alrededor de otro 20% del calcio filtrado, también por un mecanismo paracelular. La reabsorción de calcio en la cTAL requiere una proteína de unión densa denominada paracelina 1 y es inhibida por el aumento de las concentraciones sanguíneas de calcio o magnesio que actúa a través de los CaSR, que se expresan en alto grado en las membranas basales y laterales de este segmento de la nefrona. La operación de los CaSR renales brinda un mecanismo, independiente de aquellos por los que actúa directamente la hormona paratiroidea o la $1,25(OH)_2D$, por medio del cual el calcio sérico ionizado puede controlar la reabsorción renal de calcio. Por último, cerca de 10% del calcio filtrado se reabsorbe en los túbulos contorneados distales (DCT, *distal convoluted tubules*) por medio de un mecanismo transcelular. El calcio penetra en la superficie luminal de la célula a través de conductos apicales específicos de calcio (TRPV5), cuyo número es regulado. Luego se mueve a través de la célula con una proteína específica fijadora de calcio (calbindina-D28k) que amortigua la concentración citosólica de calcio a partir del gran volumen del mismo ion transportado. Además, las Ca^{2+}-ATPasas e intercambiadores de Na^+/Ca^{2+} extraen en forma activa calcio a través de la superficie basolateral y de esta manera mantienen el gradiente transcelular de calcio. Tales procesos son estimulados en forma directa o indirecta por la PTH. Los túbulos contorneados distales también son sitios de acción de las tiazidas, que reducen la excreción urinaria de calcio al inducir eliminación de sodio y por tanto aumentar la reabsorción proximal de calcio. Por el contrario, una alimentación con abundante sodio o el mayor aporte distal de sodio liberado a causa de un diurético de asa o una solución salina inducen calciuresis.

Los mecanismos homeostáticos que normalmente mantienen una concentración constante de calcio ionizado en suero pueden fallar si el consumo de dicho ion es extremo o cuando se afectan los sistemas u órganos hormonales que intervienen en esta función. Por consiguiente, aunque la

actividad del sistema de transporte intestinal activo dependiente de vitamina D sea máxima, el consumo de calcio sostenido <5 mmol/día (<200 mg/día) no puede proporcionar una absorción neta de calcio suficiente como para reponer las pérdidas obligadas a través de intestino, riñón, sudor y otras secreciones. En este caso, el aumento de las concentraciones sanguíneas de PTH y de $1,25(OH)_2D$ activa la resorción osteoclástica para obtener el calcio requerido a partir del tejido óseo, lo que lleva a una pérdida progresiva de hueso y a un balance de calcio negativo. El aumento de hormona paratiroidea y de $1,25(OH)_2D$ también intensifica la reabsorción renal de calcio y la $1,25(OH)_2D$ favorece la absorción de calcio en el intestino. Cuando los aportes de éste son muy altos (>100 mmol/día; >4 g/día), la absorción intestinal pasiva continúa aportando calcio al líquido extracelular, aunque la regulación a la baja del transporte activo intestinal sea máxima y exista reabsorción de calcio por los túbulos renales. Esto puede ocasionar una hipercalciuria grave, nefrocalcinosis, insuficiencia renal progresiva e hipercalcemia (p. ej., "síndrome de leche-álcalis"). La deficiencia o el exceso de hormona paratiroidea o de vitamina D, las enfermedades intestinales y la insuficiencia renal representan otros retos frecuentes para la homeostasis normal del calcio **(cap. 424)**.

METABOLISMO DEL FÓSFORO

Si bien 85% de los casi 600 g de fósforo corporal se encuentran como mineral óseo, el fósforo es también un componente intracelular importante tanto como anión libre como integrante de los numerosos compuestos organofosforados, incluidas proteínas estructurales, enzimas, factores de la transcripción, intermediarios de carbohidratos y lípidos, depósitos altamente energéticos [ATP (adenosintrifosfato), creatinafosfato] y ácidos nucleicos. A diferencia del calcio, el fósforo sale del interior de la célula en concentraciones cercanas a las del líquido extracelular (p. ej., 1 a 2 mmol/L). En las células y en el líquido extracelular, el fósforo sale en varias formas, de manera predominante como $H_2PO_4^-$ o $NaHPO_4^-$ y tal vez 10% como HPO_4^{2-}. Esta mezcla de aniones es a la que se denominará aquí "fosfatos". En suero, cerca de 12% del fósforo está unido a proteínas. Las concentraciones de fosfatos en sangre y líquido extracelular por lo general se expresan en términos de fósforo elemental y el intervalo normal en los adultos es de 0.75 a 1.45 mmol/L (2.5 a 4.5 mg/100 mL). Debido a que el volumen del compartimiento de líquido intracelular es el doble que el del líquido extracelular, las determinaciones de fosfato en líquido extracelular podrían no reflejar con precisión la disponibilidad de fosfato dentro de las células después de ocurrir desplazamientos incluso leves de fosfato de un compartimiento a otro.

El fosfato se encuentra ampliamente distribuido en los alimentos y se absorbe con eficiencia (65%) en el intestino delgado, incluso en ausencia de vitamina D. Por otra parte, la eficiencia de la absorción de fosfato se intensifica más (hasta 85 a 90%) por medio de mecanismos de transporte activo que son estimulados por la $1,25(OH)_2D$. Tales mecanismos comprenden la activación de cotransportadores de Na^+/PO_4^{2-} que desplazan fosfato dentro de las células intestinales en contra de un gradiente electroquímico desfavorable. La absorción intestinal diaria neta de fosfato varía según la composición de la alimentación, pero por lo general es de 500 a 1 000 mg por día. Es posible inhibir la absorción de fosfato por medio de dosis elevadas de sales de calcio o con clorhidrato de sevelamer, estrategias utilizadas a menudo para regular la concentración de fosfato sérico en la insuficiencia renal. Los antiácidos a base de hidróxido de aluminio también reducen la absorción de fosfato pero se utilizan con menos frecuencia por los efectos secundarios potenciales del aluminio. El fosfato sérico reducido estimula la síntesis de $1,25(OH)_2D$, en el túbulo proximal renal, quizá al suprimir la concentración sanguínea de FGF23 (véase más adelante).

Las concentraciones séricas de fosfato varían hasta en 50% en un día normal. Esto refleja el efecto del aporte alimentario, pero también un ritmo circadiano subyacente que tiene su nadir entre las 7:00 y las 10:00 h. La administración de carbohidratos, en soluciones de glucosa intravenosas (IV) en sujetos en ayunas, puede reducir el fosfato sérico en >0.7 mmol/L (2 mg/100 mL) por la captación rápida hacia las células y su utilización por éstas. Se observa una respuesta similar en el tratamiento de la cetoacidosis diabética y durante la alcalosis metabólica o respiratoria. Como el fosfato sérico varía tanto, es mejor llevar a cabo mediciones basales en ayunas.

El control del fosfato sérico está determinado principalmente por la tasa de reabsorción tubular renal de la carga filtrada, que se aproxima a 4 a 6 g/día. En virtud de que la absorción intestinal de fosfato es muy eficiente, la excreción urinaria no es constante, sino que varía directamente con el aporte alimentario. La excreción fraccionaria de fosfato (cociente de depuración de fosfato/creatinina) en general es de 10 a 15%. El túbulo proximal es el principal sitio en el que se regula la reabsorción renal de fosfato. Esto se lleva a cabo por medio de cambios en las concentraciones de la expresión y actividad apicales de ciertos cotransportadores de Na^+/PO_4^{2-} (NaPi-2a y NaPi-2c) en el túbulo proximal. La PTH, que es el principal regulador hormonal de la excreción renal de fosfato, reduce rápidamente las concentraciones de estos transportadores en la superficie apical de dichas células. FGF23 reduce de manera espectacular la reabsorción de fosfato por medio de un mecanismo similar. Las mutaciones que activan a *FGF23* causan raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante, un trastorno poco común. A diferencia de la PTH, FGF23 también reduce la síntesis de $1,25(OH)_2D$, que acentúa la hipofosfatemia resultante al reducir la absorción intestinal de fosfato. La reabsorción renal de fosfato responde a una serie de cambios en la alimentación de forma tal que la restricción experimental de fosfato en la alimentación reduce de manera dramática el fosfato urinario en un lapso de horas, lo que precede al descenso del fosfato sérico (es decir, la cantidad filtrada). Esta adaptación fisiológica renal a los cambios del fosfato alimenticio son independientes de la PTH y pueden ser mediados, en parte, por una serie de cambios en la concentración de FGF23 sérica. Los datos en ratones con bloqueo génico de FGF23 sugieren que el FGF23 normalmente actúa reduciendo las concentraciones sanguíneas de fosfato y de 1,25-dihidroxivitamina D. A su vez, los incrementos del fosfato en la sangre hacen que aumenten los valores de FGF23 en sangre.

La reabsorción renal de fosfato se ve alterada por la hipocalcemia, la hipomagnesemia y la hipofosfatemia graves. La depuración de fosfato se intensifica por la expansión de volumen del líquido extracelular y es alterada por la deshidratación. La retención de fosfato es una característica fisiopatológica importante de la insuficiencia renal **(cap. 335)**.

HIPOFOSFATEMIA

Etiología La hipofosfatemia puede presentarse por uno o más de tres mecanismos principales: 1) absorción intestinal insuficiente de fosfato, 2) excreción renal excesiva de fosfato o 3) distribución rápida del fosfato desde el líquido extracelular hasta el tejido óseo o los tejidos blandos **(cuadro 423-1)**. Como el fosfato es tan abundante en los alimentos, ya no es común la absorción intestinal insuficiente ahora que los antiácidos que contienen hidróxido de aluminio, que fija el fosfato en el intestino, ya no se utilizan de manera frecuente. Sin embargo, el ayuno o la inanición producen agotamiento del fosfato del organismo y predisponen a hipofosfatemia durante la reanudación de la alimentación, sobre todo si esto se lleva a cabo sólo con glucosa intravenosa.

La hipofosfatemia crónica por lo general representa un trastorno de pérdida persistente de fosfato por los túbulos renales. La activación excesiva de los receptores PTH/PTHrP en el túbulo proximal, por hiperparatiroidismo primario o secundario o por el síndrome de hipercalcemia mediada por PTHrP en los procesos malignos **(cap. 424)**, figura entre las causas más comunes de hipofosfatemia renal, ante todo por la alta prevalencia del déficit de vitamina D entre estadounidenses de edad avanzada. La hipercalcemia hipocalciúrica familiar y la condrodistrofia de Jansen son ejemplos raros de trastornos genéticos en esta categoría **(cap. 424)**.

Varias enfermedades genéticas producen pérdida de potasio tubular independiente de la PTH/PTHrP, con raquitismo u osteomalacia concomitantes. Todas las enfermedades referidas presentan hipofosfatemia grave; pérdida de fosfato por riñones que puede acompañarse de aminoaciduria; concentraciones bajas de $1,25(OH)_2D$ en sangre; niveles de calcio en el rango bajo de lo normal en suero y manifestaciones de menor mineralización de cartílago o hueso. El análisis de tales alteraciones permitió identificar la hormona, FGF23, reguladora fisiológica importante del metabolismo de fosfato. FGF23 disminuye la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal y también suprime la actividad de la 1α-hidroxilasa, encargada de la síntesis de $1,25(OH)_2D$. FGF23 es sintetizada por células de linaje osteoblástico, principalmente osteocitos. La alimentación con abundante fosfato aumenta la concentración de FGF23 y la alimentación con poco fosfato la reduce. El raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante (ADHR, *autosomal dominant hypophosfatemic rickets*) fue la primera enfermedad vinculada con anomalías en la FGF23. El ADHR es resultado de mutaciones activadoras en el gen que codifica a FGF23. Estas mutaciones alteran un sitio de división que normalmente permite la desactivación de FGF23 íntegro. En otras enfermedades genéticas también se eleva FGF23 y se acompañan de hipofosfatemia. La más frecuente es el raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X (XLH), que es resultado de mutaciones que desactivan una endopeptidasa llamada *PHEX* (gen regulador de fosfato con homologías con endopeptidasas localizadas en el cromosoma X) que se expresa con mayor abundancia en la superficie de los osteocitos y osteoblastos maduros. Los pacientes con XLH por lo general tienen mayor

CUADRO 423-1 Causas de hipofosfatemia

I. Disminución en la reabsorción de fosfato por los túbulos renales
- A. Dependiente de PTH/PTHrP
  - 1. Hiperparatiroidismo primario
  - 2. Hiperparatiroidismo secundario
    - a. Déficit o resistencia a la vitamina D
    - b. Inanición o absorción deficiente de calcio
    - c. Síndrome de Bartter
    - d. Hipercalciuria renal autosómica recesiva con hipomagnesemia
  - 3. Hipercalcemia dependiente de PTHrP del cáncer
  - 4. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
- B. Independiente de PTH/PTHrP
  - 1. Exceso de FGF23 u otras "fosfatoninas"
    - a. Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X (XLH)
    - b. Hipofosfatemia autosómica recesiva (ARHP)
    - c. Raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante (ADHR) (deficiencia de DMP1, ENPP1)
    - d. Síndrome de osteomalacia inducida por tumores (TIO)
    - e. Síndrome de McCune-Albright (displasia fibrosa)
    - f. Síndrome de los nevos epidérmico
  - 2. Nefropatías intrínsecas
    - a. Síndrome de Fanconi
    - b. Cistinosis
    - c. Enfermedad de Wilson
    - d. Mutaciones de NaPi-2a o NaPi-2c
  - 3. Otros trastornos sistémicos
    - a. Control deficiente de la diabetes mellitus
    - b. Alcoholismo
    - c. Hiperaldosteronismo
    - d. Hipomagnesemia
    - e. Amiloidosis
    - f. Síndrome urémico hemolítico
    - g. Trasplante renal o resección hepática parcial
    - h. Recalentamiento o hipertermia inducida
  - 4. Fármacos o toxinas
    - a. Etanol
    - b. Acetazolamida, otros diuréticos
    - c. Estrógenos o glucocorticoides en dosis altas
    - d. Metales pesados (plomo, cadmio, sacarato de óxido férrico)
    - e. Tolueno, *N*-metilformamida
    - f. Cisplatino, ifosfamida, foscarnet, rapamicina

II. Alteraciones de la absorción intestinal de fosfato
- A. Antiácidos que contienen aluminio
- B. Sevelamer

III. Desplazamientos de fosfato extracelular hacia las células
- A. Glucosa intravenosa
- B. Insulinoterapia de la hiperglucemia prolongada o cetoacidosis diabética
- C. Catecolaminas (adrenalina, dopamina, salbutamol)
- D. Alcalosis respiratoria aguda
- E. Septicemia por gramnegativos, síndrome de choque tóxico
- F. Recuperación de inanición o acidosis
- G. Proliferación celular rápida
  - 1. Crisis blástica leucémica
  - 2. Administración intensiva de eritropoyetina u otros tratamientos con factor de crecimiento

IV. Neoformación ósea acelerada
- A. Posterior a la paratiroidectomía
- B. Tratamiento de la deficiencia de vitamina D, enfermedad de Paget
- C. Metástasis osteoblástica

Abreviaturas: PTH, hormona paratiroidea; PTHrP, péptido relacionado con la hormona paratiroidea.

concentración de FGF23 y la ablación del gen *FGF23* invierte la hipofosfatemia observada en la versión de ratón de XLH. Todavía no se sabe cómo es que la desactivación de *PHEX* tiene como resultado una mayor concentración de FGF23. Existen dos síndromes hipofosfatémicos autosómicos recesivos raros que se acompañan de FGF23 elevada y son secundarios a mutaciones desactivadoras de la proteína 1 de matriz de dentina (*DMP1*) y un ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa 1 (*ENPP1*), que normalmente se expresan abundantemente en el hueso y regulan la producción de FGF23. Otra enfermedad hipofosfatémica rara, la osteomalacia inducida por un tumor (TIO), es un trastorno adquirido en la que los tumores, por lo general de origen mesenquimatoso y benignos desde el punto de vista histológico, secretan FGF23 u otras moléculas que inducen la eliminación renal de fosfato.

El síndrome hipofosfatémico muestra resolución completa en término de horas o días de la eliminación satisfactoria del tumor patógeno. Las tumoraciones neoplásicas de ese tipo expresan grandes cantidades de mRNA de FGF23 y los sujetos con TIO suelen mostrar elevaciones de FGF23 en su sangre.

La enfermedad de Dent es un trastorno recesivo ligado al cromosoma X causado por mutaciones inactivadoras en el *CLCN5*, un transportador de cloruro que se expresa en los endosomas del túbulo proximal; las manifestaciones comprenden hipercalciuria, hipofosfatemia y cálculos renales recurrentes. La pérdida renal de fosfato es común en los diabéticos mal controlados y en alcohólicos, quienes corren el riesgo de sufrir hipofosfatemia yatrógena cuando se tratan con insulina o glucosa intravenosa, respectivamente. Los diuréticos y otros medicamentos y toxinas pueden causar defectos en la reabsorción de fosfato en los túbulos renales (cuadro 423-1).

En los pacientes hospitalizados, la hipofosfatemia suele atribuirse a la redistribución masiva de fosfatos desde el líquido extracelular hasta las células. El tratamiento de la cetoacidosis diabética con insulina es un ejemplo de este fenómeno, en el que la gravedad de la hipofosfatemia tiene relación con la magnitud del agotamiento precedente de fosfato y otros electrolitos (cap. 417). La hipofosfatemia suele ser más intensa muchas horas después del inicio de la insulinoterapia y es difícil pronosticar, con base en las determinaciones basales de fosfato sérico, el momento de la presentación, que es cuando la hiperazoemia prerrenal puede encubrir la reducción importante de fosfato. Otros factores que contribuyen a esta hipofosfatemia redistributiva aguda son el antecedente de inanición y de desnutrición, la administración de glucosa intravenosa sin más nutrimentos, el aumento de las catecolaminas en sangre (endógenas o exógenas), la alcalosis respiratoria y la recuperación tras una acidosis metabólica.

La hipofosfatemia también se presenta en forma transitoria (en el curso de semanas a meses) durante la fase de formación acelerada de hueso después de una paratiroidectomía por hiperparatiroidismo primario grave o durante el tratamiento de la deficiencia de vitamina D o de la enfermedad de Paget lítica. Esto suele ser más notorio en los pacientes que en la fase preoperatoria tienen indicios de recambio óseo alto (p. ej., altos niveles séricos de fosfatasa alcalina). Las metástasis osteoblásticas también causan dicho síndrome.

Datos clínicos y de laboratorio Las manifestaciones clínicas de la hipofosfatemia grave reflejan un defecto generalizado en el metabolismo energético celular a causa del agotamiento de ATP, la desviación desde la fosforilación oxidativa hacia la glucólisis y la disfunción concomitante de tejidos y órganos. La hipofosfatemia grave aguda se presenta ante todo en pacientes hospitalizados con enfermedades médicas o quirúrgicas graves y con agotamiento de fosfatos preexistente a causa de una pérdida excesiva por la orina, absorción deficiente grave o desnutrición. La hipofosfatemia crónica tiende a ser menos pronunciada y en el cuadro clínico predominan diversos síntomas musculoesqueléticos como dolor óseo, osteomalacia, pseudofracturas y debilidad muscular proximal o, en los niños, raquitismo y talla baja.

Las manifestaciones neuromusculares de la hipofosfatemia grave son variables, pero incluyen debilidad muscular, letargo, confusión, desorientación, alucinaciones, disartria, disfagia, parálisis oculomotoras, anisocoria, nistagmo, ataxia, temblor cerebeloso, balismo, hiporreflexia, alteraciones del control de esfínteres, deficiencias sensitivas distales, parestesias, hiperestesias, parálisis generalizada o ascendente semejante a la de Guillain-Barré, convulsiones, estado de coma y muerte. Las secuelas graves, como parálisis, confusión y convulsiones, posiblemente ocurren sólo con concentraciones de fosfato <0.25 mmol/L (<0.8 mg/100 mL). Se puede presentar rabdomiólisis durante la hipofosfatemia de rápido avance. Es posible pasar por alto el diagnóstico de la rabdomiólisis inducida por hipofosfatemia, ya que hasta 30% de los pacientes con hipofosfatemia aguda (<0.7 m*M*) mues-

tran elevaciones de la creatina fosfocinasa que alcanzan su máximo de uno a dos días después del nadir del fosfato sérico, que es cuando la liberación de fosfato por los miocitos lesionados puede llevar a una casi normalización de las concentraciones de fosfato en la circulación sanguínea.

La insuficiencia respiratoria y la disfunción cardiaca, reversibles con el tratamiento con fosfato, pueden presentarse con concentraciones de fosfato en suero de 0.5 a 0.8 mmol/L (1.5 a 2.5 mg/100 mL). También pueden presentarse defectos tubulares renales, como acidosis tubular, glucosuria y alteraciones de la reabsorción de sodio y calcio. Las anomalías hematológicas se correlacionan con reducciones de ATP y 2,3-difosfoglicerato a nivel intracelular y comprenden la microesferocitosis eritrocítica y la hemólisis; alteraciones de la disociación de la oxihemoglobina; defectos de la quimiotaxis leucocítica, la fagocitosis y la destrucción de bacterias, y la disfunción plaquetaria con hemorragia gastrointestinal espontánea.

TRATAMIENTO HIPOFOSFATEMIA

La hipofosfatemia grave (<0.75 mmol/L [<2 mg/100 mL]), ante todo en caso de agotamiento de fosfato subyacente, constituye una anomalía electrolítica peligrosa que debe corregirse de inmediato. Por desgracia, la deficiencia acumulada de fosfato en el organismo no puede pronosticarse fácilmente basándose en el nivel de fosfato en la circulación sanguínea y el tratamiento debe abordarse de manera empírica. El umbral para iniciar el tratamiento con fosfato por vía intravenosa y la dosis que se administre dependerán de la función renal, la posible gravedad y duración del agotamiento de fosfato subyacente y la presencia y gravedad de los síntomas compatibles con hipofosfatemia. En los adultos, el fosfato puede administrarse de manera segura por vía intravenosa por medio de mezclas neutrales de sales de fosfato de sodio y de potasio en dosis iniciales de 0.2 a 0.8 mmol/kg de fósforo elemental en el transcurso de 6 h (p. ej., 10 a 50 mmol en 6 h); las dosis >20 mmol/6 h se reservan para aquellos con concentraciones séricas <0.5 mmol/L (1.5 mg/100 mL) y función renal normal. En el **cuadro 423-2** se presenta uno de los planteamientos recomendados. Los valores séricos de fosfato y calcio se vigilan en forma estrecha (cada 6 a 12 h) durante todo el tratamiento. Es necesario evitar los productos calcio-fósforo en suero >50, para reducir el riesgo de calcificación heterotópica. La hipocalcemia, si se presenta, se corrige antes de administrar el fosfato intravenoso. La hipofosfatemia menos grave, del orden de 0.5 a 0.8 mmol/L (1.5 a 2.5 mg/100 mL), por lo general puede tratarse con fósforo elemental oral en dosis fraccionadas de 750 a 2 000 mg/día; las dosis más altas pueden ocasionar meteorismo y diarrea.

En el tratamiento de la hipofosfatemia crónica es necesario conocer la causa del trastorno. La hipofosfatemia relacionada con hiperparatiroidismo secundario a déficit de vitamina D suele responder al tratamiento con vitamina D y calcio solo. El raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X, el raquitismo hipofosfatémico autosómico dominante, la osteomalacia inducida por tumores y los trastornos relacionados con los túbulos renales se tratan normalmente con dosis orales de fosfato fraccionadas, a menudo con calcio y complementos de $1,25(OH)_2D$ para evitar el bloqueo de la síntesis renal de $1,25(OH)_2D$ y prevenir el hiperparatiroidismo secundario causado por la supresión de los niveles de calcio en el líquido extracelular. Se pueden utilizar diuréticos tiazídicos para prevenir la nefrocalcinosis en pacientes tratados de esta manera. Por lo general no es posible una normalización completa de la hipofosfatemia en estos trastornos. El tratamiento óptimo de la osteomalacia inducida por tumores es la resección del tumor causal, que puede localizarse por medio de un reconocimiento esquelético radiográfico, con una gammagrafía ósea (muchos están situados en el hueso) o bien por medio de una gammagrafía radioisotópica marcada con sestamibi u octreótido. En un pequeño número de pacientes la administración de octreótido ha tenido éxito en el tratamiento de hipofosfatemia por osteomalacia inducida por tumores.

HIPERFOSFATEMIA

Etiología Cuando la carga filtrada de fosfato y la tasa de filtración glomerular (GFR, *glomerular filtration rate*) son normales, se alcanza el control de las concentraciones de fosfato en suero por medio del ajuste de la tasa a la que se resorbe el mismo ion por el cotransportador NaPi-2 del túbulo proximal. Los reguladores hormonales principales de la actividad de NaPi-2 son la PTH y FGF23.

La hiperfosfatemia, definida en el adulto como una concentración de fosfato sérico en ayunas >1.8 mmol/L (5.5 mg/100 mL), por lo general se debe a alteraciones de filtración glomerular, hipoparatiroidismo, aporte excesivo de fosfatos hacia el líquido extracelular (desde el hueso o el intestino o por tratamiento parenteral con fosfato) o alguna combinación de estos factores **(cuadro 423-3)**. El límite superior de las concentraciones séricas de fosfato es más alto en los niños y recién nacidos (2.4 mmol/L [7 mg/100 mL]). Resulta útil distinguir la hiperfosfatemia causada por una alteración de la excreción renal de fosfatos de la producida por un aporte excesivo de fosfatos hacia el líquido extracelular (cuadro 423-3).

En la insuficiencia renal crónica, la reducción de la tasa de filtración glomerular causa retención de fosfatos. La hiperfosfatemia, a su vez, altera además la síntesis renal de $1,25(OH)_2D$, incrementa las concentraciones de FGF23 y estimula la secreción de hormona paratiroidea y la hipertrofia de las paratiroides, tanto de manera directa como indirecta (al reducir las concentraciones sanguíneas de calcio ionizado). Por tanto, la hiperfosfatemia es una causa importante del hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal y debe abordarse en una etapa temprana del curso de la enfermedad **(caps. 335 y 424)**.

El hipoparatiroidismo origina hiperfosfatemia a través de una mayor excreción en los cotransportadores NaPi-2 del túbulo proximal. El hipoparatiroidismo o la supresión de la paratiroides, es resultado de múltiples causas potenciales, como las enfermedades autoinmunitarias, la falta de tejido paratiroideo funcional (ya sea desde el desarrollo, por cirugía o inducida por radiación), la intoxicación por vitamina D u otras causas de hipercalcemia independiente de la hormona paratiroidea, la resistencia celular a la hormona paratiroidea (pseudohipoparatiroidismo o hipomagnesemia), los trastornos infiltrativos como la enfermedad de Wilson y la hemocromatosis y las alteraciones de la secreción de hormona paratiroidea causadas por hipermagnesemia, hipomagnesemia grave o mutaciones activadoras en el CaSR. La hipocalcemia también contribuye directamente a las alteraciones de la depuración de fosfato, ya que la infusión de calcio puede inducir hiperfosfaturia en sujetos con hipoparatiroidismo. El aumento de la reabsorción tubular de fosfato también se presenta en individuos con acromegalia, durante la administración de heparina y en la calcinosis tumoral. La calcinosis tumoral es causada por un grupo raro de enfermedades genéticas donde FGF23 se transforma de manera tal que provoca una concentración reducida de FGF23 activo en la circulación. Es resultado de mutaciones en

CUADRO 423-2 Tratamiento intravenoso de la hipofosfatemia

Considerar			
Posible gravedad del agotamiento de fosfato subyacente			
Administración parenteral concomitante de glucosa			
Presencia de complicaciones neuromusculares, cardiopulmonares o hematológicas de la hipofosfatemia			
Función renal (reducir dosis en 50% si la creatinina en suero es >220 µmol/L [>2.5 mg/100 mL])			
Concentración de calcio sérico (corregir primero la hipocalcemia; reducir dosis en 50% si existe hipercalcemia)			
Lineamientos			
Fósforo sérico, m*M* (mg/100 mL)	**Tasa de infusión, mmol/h**	**Duración, h**	**Total administrado, mmol**
<0.8 (<2.5)	2	6	12
<0.5 (<1.5)	4	6	24
<0.3 (<1)	8	6	48

Nota: Las tasas mostradas están calculadas en una persona de 70 kg; los valores de calcio y fósforo en suero deben medirse cada 6 a 12 h durante el tratamiento; las infusiones pueden repetirse para alcanzar concentraciones de fósforo sérico estables >0.8 mmol/L (>2.5 mg/100 mL); la mayor parte de las formulaciones disponibles en Estados Unidos proporcionan 3 mmol/mL de sodio o de fosfato de potasio.

CUADRO 423-3 Causas de hiperfosfatemia

I. Alteraciones de la excreción renal de fosfato
  A. Insuficiencia renal
  B. Hipoparatiroidismo
    1. Del desarrollo
    2. Autoinmunitario
    3. Después de cirugía o radiación de cuello
    4. Mutaciones activadoras del receptor sensor de calcio
  C. Supresión paratiroidea
    1. Hipercalcemia independiente de la paratiroides
      a. Intoxicación por vitamina D o vitamina A
      b. Sarcoidosis, otras enfermedades granulomatosas
      c. Inmovilización, metástasis osteolíticas
      d. Síndrome de la leche y los álcalis
    2. Hipermagnesemia grave o hipomagnesemia
  D. Pseudohipoparatiroidismo
  E. Acromegalia
  F. Calcinosis tumoral
  G. Tratamiento con heparina
II. Cargas masivas de fosfato en el líquido extracelular
  A. Administración rápida de fosfato exógeno (intravenoso, oral, rectal)
  B. Lesión o necrosis celular extensa
    1. Lesiones por aplastamiento
    2. Rabdomiólisis
    3. Hipertermia
    4. Hepatitis fulminante
    5. Tratamiento citotóxico
    6. Anemia hemolítica grave
  C. Desplazamientos transcelulares de fosfato
    1. Acidosis metabólica
    2. Acidosis respiratoria

la secuencia de FGF23 o de mutaciones desactivadoras en el gen *GALNT3*, que codifica una galactosaminil transferasa que normalmente agrega residuos de azúcares al FGF23 reduciendo la velocidad de su proteólisis. Existe un síndrome similar producido por resistencia a FGF23 como resultado de mutaciones desactivadoras del correceptor de FGF23 Klotho. Tales anomalías hacen que aumenten en el suero las concentraciones de $1,25(OH)_2D$, que haya supresión paratiroidea, mayor absorción de calcio por intestino e hiperostosis focal con grandes osificaciones heterotópicas periarticulares y lobuladas (en particular en hombros y caderas), que se acompañan de hiperfosfatemia. En algunas formas de calcinosis tumoral las concentraciones de fósforo sérico son normales.

Cuando grandes cantidades de fosfato se difunden rápidamente hacia el líquido extracelular, puede presentarse hiperfosfatemia aunque el riñón funcione normalmente. Algunos ejemplos son el tratamiento excesivo con fosfato intravenoso, la administración oral o rectal de grandes cantidades de laxantes con fosfato o enemas (ante todo en niños), la lesión considerable de tejidos blandos o la necrosis (lesiones por aplastamiento, rabdomiólisis, hipertermia, hepatitis fulminante, quimioterapia citotóxica), anemia hemolítica considerable y los desplazamientos transcelulares de fosfato inducidos por acidosis metabólica o respiratoria grave.

Datos clínicos Las consecuencias clínicas de la hiperfosfatemia grave y aguda se deben principalmente a la formación de precipitados de fosfato o de calcio generalizados y a la hipocalcemia resultante. En consecuencia, pueden presentarse tetania, convulsiones, nefrocalcinosis acelerada (con insuficiencia renal, hiperpotasemia, hiperuricemia y acidosis metabólica) y calcificaciones pulmonares o cardiacas (incluida la aparición de bloqueos cardiacos agudos). La gravedad de estas complicaciones tiene relación con la elevación de las concentraciones de fosfato en suero, que pueden alcanzar concentraciones de hasta 7 mmol/L (20 mg/100 mL) en caso de lesión masiva de tejidos blandos o de síndrome de lisis tumoral.

TRATAMIENTO HIPERFOSFATEMIA

Las opciones terapéuticas en la hiperfosfatemia grave son limitadas. La expansión de volumen puede favorecer la eliminación renal de fosfato. Los antiácidos que contienen hidróxido de aluminio o sevelamer son útiles como quelantes y para limitar la absorción de las sales de fosfato responsables presentes en el intestino. La hemodiálisis es la estrategia terapéutica más eficaz y debe considerarse en una etapa temprana de la evolución de la hiperfosfatemia grave, ante todo en caso de insuficiencia renal e hipocalcemia sintomática.

METABOLISMO DEL MAGNESIO

El magnesio es el principal catión divalente intracelular. Sus concentraciones extracelulares normales, al igual que las de calcio, son decisivas para la actividad neuromuscular normal. El magnesio intracelular forma un complejo crucial con el ATP y es un cofactor importante para una amplia gama de enzimas, transportadores y ácidos nucleicos necesarios para el funcionamiento, la replicación y el metabolismo energético normales de las células. La concentración sérica de magnesio está regulada estrechamente dentro de un intervalo de 0.7 a 1.0 mmol/L (1.5 a 2.0 meq/L; 1.7 a 2.4 mg/100 mL), estando 30% unido a proteínas y otro 15% formando complejos débiles con fosfato y otros aniones. Cincuenta por ciento de los 25 g (1 000 mmol) de magnesio corporal total está situado en el tejido óseo y sólo 50% de éste es insoluble en la fase mineral. La mayor parte del magnesio extraesquelético se encuentra dentro de las células, donde la concentración total es de 5 m*M*, y 95% está unido a proteínas y otras macromoléculas. Como sólo 1% del magnesio corporal se encuentra en el líquido extracelular, las mediciones de las concentraciones séricas de magnesio pueden no reflejar con exactitud el valor de las reservas de todo el organismo.

El contenido de magnesio de los alimentos normalmente fluctúa entre 6 y 15 mmol/día (140 a 360 mg/día), de los que se absorben 30 a 40% principalmente en el yeyuno e íleon. La eficiencia del intestino para absorberlo es estimulada por la $1,25(OH)_2D$ y puede llegar a 70% durante la privación de este elemento. La excreción urinaria de magnesio normalmente es igual a la absorción intestinal neta y es cercana a 4 mmol/día (100 mg/día). La regulación de las concentraciones séricas de dicho elemento se logra principalmente por medio del control de su resorción renal. Sólo 20% del magnesio filtrado se resorbe en el túbulo proximal, en tanto que 60% se recupera en la cTAL y otro 5 a 10% en el túbulo contorneado distal. El magnesio se reabsorbe en cTAL por medio de una vía paracelular que requiere de un potencial luminal positivo, creado por la reabsorción de NaCl, y proteínas de unión estrecha codificadas por miembros de la familia de genes de Claudina. La reabsorción de magnesio en la cTAL aumenta con la PTH, pero se inhibe con la hipercalcemia o hipermagnesemia, las que activan a los CaSR en este segmento de la nefrona.

HIPOMAGNESEMIA

Etiología La hipomagnesemia casi siempre significa una reducción considerable de los depósitos corporales de magnesio (0.5 a 1 mmol/kg); es resultado de malabsorción intestinal; vómito, diarrea o drenaje intestinal prolongado; reabsorción defectuosa de magnesio en los túbulos renales, o desplazamiento rápido del magnesio del ECF hacia las células, hueso o tercer espacio (cuadro 423-4). La deficiencia alimenticia de magnesio es poco común, con excepción del alcoholismo. Asimismo, se ha descrito una enfermedad genética rara que provoca malabsorción intestinal selectiva de magnesio (hipomagnesemia infantil primaria). Otra enfermedad hereditaria poco frecuente (hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria) es producida por mutaciones en el gen que codifica a TRPM6, proteína que junto con TRPM7, forma un conducto que es importante para el transporte de magnesio tanto intestinal como tubular distal. Las enfermedades que se acompañan de malabsorción a menudo por deficiencia de vitamina D, limitan de manera considerable la absorción de magnesio, generando hipomagnesemia no obstante los efectos compensadores del hiperparatiroidismo secundario y de la hipocalcemia e hipomagnesemia para mejorar la reabsorción de magnesio en la cTAL. La diarrea y el líquido del drenaje quirúrgico contienen ≥5 mmol/L de magnesio. Los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol y otros) causan hipomagnesemia por un mecanismo desconocido en el que no participa la eliminación renal de magnesio.

Se han descrito varios síndromes genéticos con eliminación de magnesio, incluidas mutaciones inactivadoras de genes que codifican el cotransportador del DCT NaCl (síndrome de Gitelman), proteínas necesarias para el transporte de cTal Na-K-2Cl (síndrome de Bartter), claudina 16 o claudina 19 (hipomagnesemia renal autosómica recesiva con hipercalciuria), una subunidad γ Na^+,K^+-ATPasa del DCT (hipomagnesemia renal autosómica dominante con hipocalciuria), conductos de K^+ en el DCT (Kv1.1, Kir4.1) y un gen mitocondrial que codifica un tRNA. Las mutaciones activadoras del CaSR provocan hipomagnesemia e hipocalcemia. La

CUADRO 423-4 Causas de hipomagnesemia

I. Alteraciones en la absorción intestinal
  A. Hipomagnesemia con hipocalcemia secundaria (mutaciones de TRPM6)
  B. Síndromes de absorción deficiente
  C. Deficiencia de vitamina D
  D. Inhibidores de la bomba de protones
II. Aumento de pérdidas intestinales
  A. Vómito y diarrea prolongados
  B. Drenaje intestinal, fístulas
III. Alteraciones en la reabsorción tubular renal
  A. Síndromes genéticos de pérdida de magnesio
    1. Síndrome de Gitelman
    2. Síndrome de Bartter
    3. Mutaciones de claudina 16 o 19
    4. Mutaciones de los conductos de potasio (Kv1.1, Kir4.1)
    5. Mutaciones de la subunidad γ de la Na^+,K^+-ATPasa (FXYD2)
  B. Nefropatía adquirida
    1. Enfermedad tubulointersticial
    2. Posobstrucción, ATN (fase diurética)
    3. Trasplante renal
  C. Fármacos y toxinas
    1. Etanol
    2. Diuréticos (de asa, tiazídicos, osmóticos)
    3. Cisplatino
    4. Pentamidina, foscarnet
    5. Ciclosporina
    6. Aminoglucósidos, anfotericina B
    7. Cetuximab
  D. Otros
    1. Expansión del volumen de líquido extracelular
    2. Hiperaldosteronismo
    3. SIADH
    4. Diabetes mellitus
    5. Hipercalcemia
    6. Agotamiento de fosfato
    7. Acidosis metabólica
    8. Hipertiroidismo
IV. Desplazamientos rápidos desde el líquido extracelular
  A. Redistribución intracelular
    1. Recuperación de cetoacidosis diabética
    2. Síndrome de realimentación
    3. Corrección de acidosis respiratoria
    4. Catecolaminas
  B. Formación acelerada de hueso
    1. Posparatiroidectomía
    2. Tratamiento del déficit de vitamina D
    3. Metástasis osteoblásticas
  C. Otros
    1. Pancreatitis, quemaduras, sudoración excesiva
    2. Embarazo (tercer trimestre) y lactancia

Abreviaturas: ATN, necrosis tubular aguda; SIADH, síndrome de secreción inapropiada de hormona diurética.

expansión del ECF, hipercalcemia y reducción pronunciada de fosfato, alteran la reabsorción de magnesio, al igual que distintas formas de daño renal, incluidas las que son causadas por medicamentos como cisplatino, ciclosporina, aminoglucósidos y pentamidina, así como anticuerpos inhibidores de los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGF), cetuximab (la acción del EGF es necesaria para la expresión apical en el DCT de TRPM6) (cuadro 423-4). Una concentración sanguínea creciente de etanol altera directamente la reabsorción tubular de magnesio, y la glucosuria persistente con diuresis osmótica lleva a una pérdida de magnesio y posiblemente contribuya a la alta frecuencia de hipomagnesemias en los diabéticos no bien controlados. El agotamiento de magnesio se agrava con la acidosis metabólica, que produce también pérdidas intracelulares.

La hipomagnesemia resultante de cambios rápidos del magnesio desde el líquido extracelular hacia el compartimiento intracelular puede presentarse durante la recuperación de la cetoacidosis diabética, por inanición o por acidosis respiratoria. Se observan desplazamientos menos agudos durante la formación rápida de hueso después de una paratiroidectomía, con los tratamientos para la deficiencia de vitamina D y en los pacientes con metástasis osteoblásticas. Se pueden perder grandes cantidades de magnesio en las pancreatitis agudas, las quemaduras extensas, la sudoración prolongada e intensa y durante el embarazo y la lactancia.

Datos clínicos y de laboratorio La hipomagnesemia puede causar alteraciones generalizadas en el funcionamiento neuromuscular, con tetania, temblor, convulsiones, debilidad muscular, ataxia, nistagmo, vértigo, apatía, depresión, irritabilidad, delirio y psicosis. Los pacientes suelen estar asintomáticos cuando las concentraciones séricas de magnesio son >0.5 mmol/L (1 meq/L; 1.2 mg/100 mL), aunque la gravedad de los síntomas puede no correlacionarse con los valores séricos de magnesio. Pueden presentarse arritmias cardiacas, como taquicardia sinusal, otras taquicardias supraventriculares y arritmias ventriculares. Las anomalías electrocardiográficas incluyen intervalos PR o QT prolongados, aplanamiento o inversión de la onda T y rectificación del segmento ST. Puede verse intensificada la sensibilidad a la toxicidad por digitálicos.

Otras anormalidades electrolíticas frecuentes en caso de hipomagnesemia, incluidas hipocalcemia (con hipocalciuria) e hipopotasemia, no se corrigen tan fácilmente a menos que también se administre magnesio. La hipocalcemia puede deberse a déficit concomitante de vitamina D, si bien la hipomagnesemia causa alteraciones en la síntesis de $1,25(OH)_2D$, resistencia celular a la hormona paratiroidea y a niveles de magnesio sérico muy bajos (<0.4 mmol/L [0.8 meq/L; <1 mg/100 mL]), un defecto en la secreción de hormona paratiroidea; estas anomalías son reversibles con el tratamiento.

TRATAMIENTO

HIPOMAGNESEMIA

La hipomagnesemia asintomática leve puede tratarse por medio de sales de magnesio por vía oral ($MgCl_2$, MgO, $Mg[OH]_2$) en dosis divididas de un total de 20 a 30 mmol/día (40 a 60 meq/día). Con dosis más altas puede aparecer diarrea. La hipomagnesemia más grave se trata por vía parenteral, de preferencia con $MgCl_2$ por vía intravenosa, que se puede administrar con seguridad en infusión continua de 50 mmol/día (100 meq de Mg^{2+}/día) si la función renal se encuentra normal. Si está reducida la tasa de filtración glomerular se reduce la velocidad de infusión en 50 a 75%. No es conveniente el empleo de $MgSO_4$ por vía intramuscular; las inyecciones son dolorosas y proporcionan una cantidad relativamente pequeña de magnesio (2 mL de $MgSO_4$ a 50% aportan únicamente 4 mmol). Puede administrarse sulfato de magnesio por vía intravenosa en vez del $MgCl_2$, aunque los aniones de sulfato pueden fijar calcio en el suero y la orina y agravar la hipocalcemia. Se vigila el magnesio sérico a intervalos de 12 a 24 h durante el tratamiento, que se continúa por varios días a causa de las alteraciones de la conservación renal de magnesio (sólo se retiene 50 a 70% de la dosis diaria de magnesio intravenoso) y al retraso en la restitución de los déficits intracelulares, que pueden ser de hasta 1 a 1.5 mmol/kg (2 a 3 meq/kg).

Es importante considerar la necesidad de dar complementos de calcio, potasio y fosfato a los pacientes con hipomagnesemia. Suele presentarse al mismo tiempo un déficit de vitamina D que debe tratarse con vitamina D oral o parenteral o 25(OH)D (pero no $1,25[OH]_2D$, que puede alterar la reabsorción tubular de magnesio, posiblemente a través de una supresión de la hormona paratiroidea). En los pacientes con hipomagnesemia grave y con hipocalcemia e hipofosfatemia concomitante, la administración de magnesio intravenoso sólo agravará la hipofosfatemia desencadenando síntomas neuromusculares o rabdomiólisis, a consecuencia de la rápida estimulación de la secreción de hormona paratiroidea. Esto se evita si se administra tanto calcio como magnesio.

HIPERMAGNESEMIA

Etiología La hipermagnesemia rara vez se presenta en pacientes sin insuficiencia renal, ya que los riñones normales pueden excretar grandes cantidades de magnesio (250 mmol/día). Con las mutaciones CaSR hipercalcemia

CUADRO 423-5 Causas de hipermagnesemia

I. Ingestión excesiva de magnesio
  A. Catárticos, soluciones para irrigación en procedimientos urológicos
  B. Administración parenteral de magnesio
II. Movilización rápida desde los tejidos blandos
  A. Traumatismo, estado de choque, septicemia
  B. Paro cardiaco
  C. Quemaduras
III. Excreción deficiente de magnesio
  A. Insuficiencia renal
  B. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
IV. Otras
  A. Insuficiencia suprarrenal
  B. Hipotiroidismo
  C. Hipotermia

hipocalciúrica familiar y en algunos pacientes con insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo o hipotermia, se observa hipermagnesemia leve por reabsorción excesiva en el cTAL. Las exposiciones masivas a magnesio exógeno, por lo general a través del tubo digestivo, pueden afectar la capacidad excretoria renal y ocasionar hipermagnesemia letal (cuadro 423-5). Un notable ejemplo de esto es la retención prolongada de incluso cantidades normales de catárticos que contienen magnesio en los pacientes con íleo intestinal, obstrucción o perforación. Las lesiones extensas de los tejidos blandos o la necrosis también pueden descargar grandes cantidades de magnesio hacia el líquido extracelular en sujetos que han sufrido traumatismos, estado de choque, septicemia, paro cardiaco o quemaduras graves.

Datos clínicos y de laboratorio Las manifestaciones clínicas más notorias de la hipermagnesemia son vasodilatación y bloqueo neuromuscular, que pueden aparecer con concentraciones séricas de magnesio >2 mmol/L (>4 meq/L; >4.8 mg/100 mL). Un signo precoz puede ser la hipotensión, que es resistente a los vasopresores y a la expansión de volumen. La náusea, el letargo y la debilidad avanzan hacia la insuficiencia respiratoria, parálisis y estado de coma, con reflejos tendinosos hipoactivos, cuando las concentraciones séricas de magnesio son >4 mmol/L. Otros datos son: hipomotilidad gastrointestinal o íleo, rubor, dilatación pupilar, bradicardia paroxística, prolongación de los intervalos PR, QRS y QT, bloqueo cardiaco y con concentraciones séricas de magnesio cercanas a 10 mmol/L, asistolia.

La hipermagnesemia, al actuar a través del CaSR, produce hipocalcemia e hipercalciuria a consecuencia de la supresión de la paratiroides y alteraciones en la reabsorción de calcio en la rama ascendente gruesa del asa de Henle a nivel cortical.

TRATAMIENTO HIPERMAGNESEMIA

El tratamiento satisfactorio de la hipermagnesemia por lo general implica la identificación e interrupción del origen de magnesio y la aplicación de medidas para aumentar su eliminación del líquido extracelular. El empleo de catárticos o enemas que no contengan magnesio es útil para eliminar del tubo digestivo el magnesio ingerido. Se intenta una hidratación intravenosa enérgica, si es apropiado. La hemodiálisis resulta eficaz y puede requerirse en todos los pacientes con insuficiencia renal importante. Se ha comunicado que el calcio, administrado por vía intravenosa en dosis de 100 a 200 mg en el transcurso de 1 a 2 h, logra mejorar temporalmente los signos y síntomas de la hipermagnesemia.

VITAMINA D

SÍNTESIS Y METABOLISMO

La 1,25-dihidroxivitamina D ($1,25[OH]_2D$) es la principal hormona esteroidea que interviene en la regulación de la homeostasis del ion mineral. La vitamina D y sus metabolitos son hormonas y precursores hormonales más que vitaminas, ya que en las condiciones biológicas apropiadas pueden sintetizarse de manera endógena (fig. 423-4). En respuesta a la radiación ultravioleta de la piel, un desdoblamiento fotoquímico produce la formación de vitamina D a partir de 7-dehidrocolesterol. La producción cutánea de vitamina D disminuye con la melanina y con los protectores

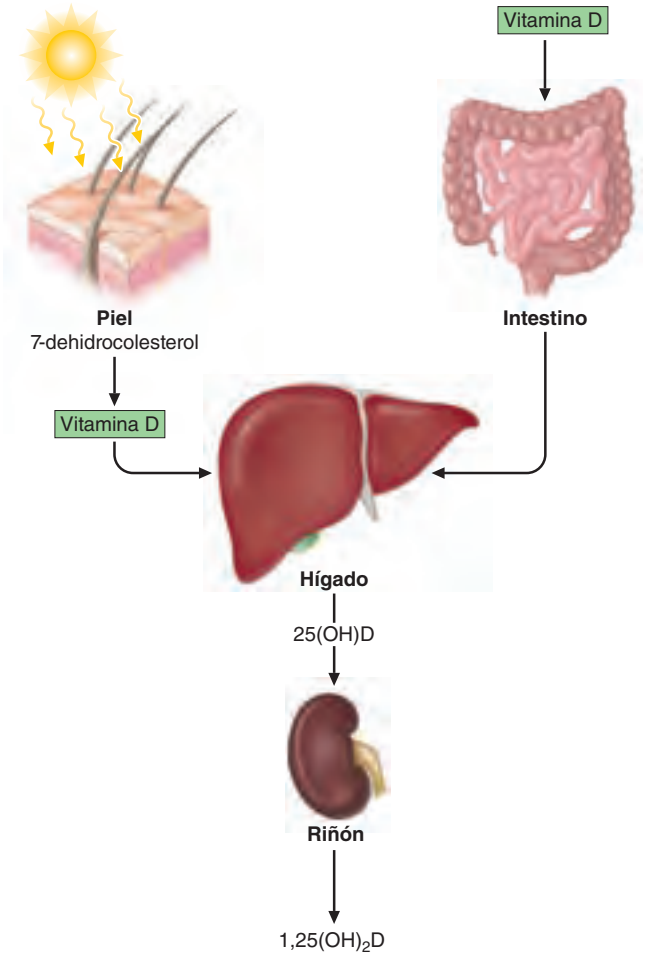


FIGURA 423-4. Síntesis y activación de la vitamina D. La vitamina D se sintetiza en la piel por reacción a la radiación ultravioleta y también se absorbe de los alimentos. Después es transportada al hígado, donde experimenta una 25-hidroxilación. Este metabolito es la principal forma de vitamina D que se encuentra en la circulación sanguínea. El paso final de la activación hormonal, 1α-hidroxilación, ocurre en el riñón.

solares que contienen factor de protección solar en gran concentración, que eficazmente alteran la penetración de la luz ultravioleta en la piel. El mayor uso de protectores solares en Norteamérica y Europa occidental y la menor exposición de la población general en los últimos decenios han llevado a que cada vez se confíe más en las fuentes alimentarias de vitamina D. En Estados Unidos y en Canadá, estas fuentes son en gran medida los cereales enriquecidos y los productos lácteos, además de los aceites de pescado y las yemas de huevo. La vitamina D de origen vegetal se encuentra en forma de vitamina D_2, mientras que la procedente de animales está en forma de vitamina D_3. Estas dos formas tienen una actividad biológica equivalente y se activan con la misma eficacia por medio de las hidroxilasas de vitamina D en el ser humano. Desde su lugar de absorción en el intestino o de síntesis en la piel, la vitamina D entra en la circulación unida a la proteína transportadora de vitamina D, una globulina α que se sintetiza en el hígado. Luego, la vitamina D sufre una 25-hidroxilación en el hígado por enzimas semejantes a las del citocromo P450 que se encuentran en la mitocondria y los microsomas. La actividad de esta hidroxilasa no está muy bien regulada y el metabolito resultante, la 25-hidroxivitamina D (25[OH]D), es la principal forma circulante y de depósito de la vitamina D. Alrededor de 88% de la 25(OH)D circula unida a la proteína transportadora de vitamina D, 0.03% se encuentra en estado libre y el resto circula unido a la albúmina. La semivida de la 25(OH)D es de casi dos a tres semanas; sin embargo, se acorta espectacularmente cuando se reducen las concentraciones de proteína transportadora de vitamina D, como puede ocurrir cuando aumentan las pérdidas urinarias en el síndrome nefrótico.

La segunda hidroxilación necesaria para la formación de hormona madura ocurre en el riñón (fig. 423-5). La 25(OH)D-1α-hidroxilasa es una oxidasa de función mixta semejante a la del citocromo P450 que está estrechamente regulada en las células del túbulo contorneado proximal. La

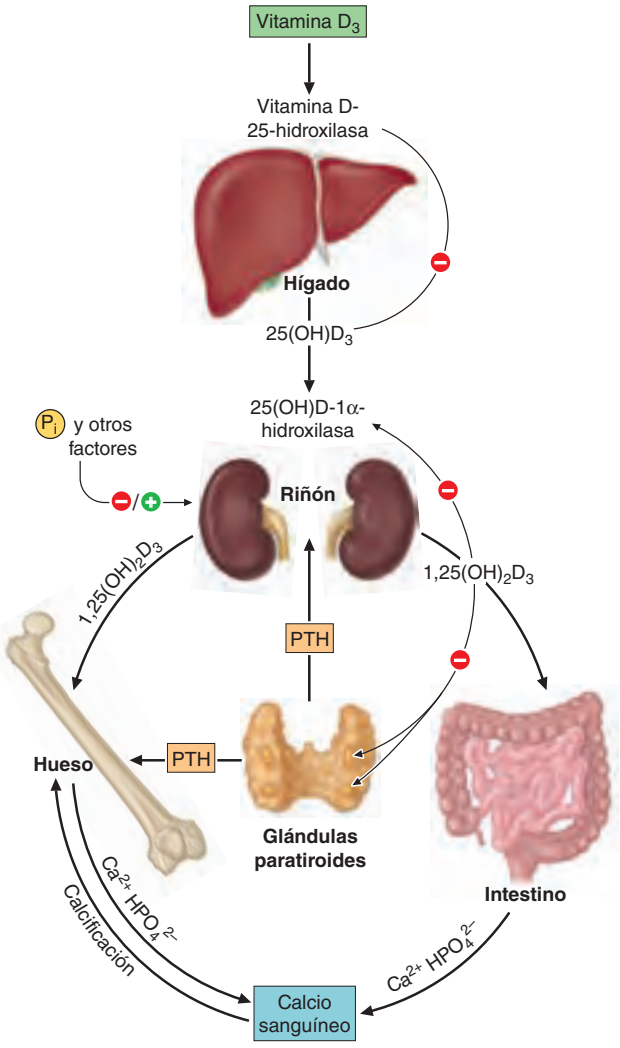


FIGURA 423-5. Representación esquemática del circuito de control hormonal para el metabolismo y el funcionamiento de la vitamina D. Una reducción del calcio sérico por debajo de casi 2.2 mmol/L (8.8 mg/100 mL) causa aumento proporcional en la secreción de hormona paratiroidea (PTH) y, de esta manera, moviliza el calcio adicional del hueso. La PTH favorece la síntesis de 1,25$(OH)_2$D en el riñón, el cual, a su vez, estimula la movilización de calcio del hueso y el intestino, y regula la síntesis de hormona paratiroidea por medio de una retroalimentación negativa.

hormona paratiroidea estimula esta enzima microsómica, en tanto que el calcio, FGF23 y el producto de la acción de la enzima, la 1,25(OH)2D, la reprimen. La 25(OH)D-1α-hidroxilasa también se encuentra en los queratinocitos epidérmicos, pero la producción de 1,25(OH)2D por el queratinocito no se considera que contribuya a la concentración de esta hormona en la circulación sanguínea. La 1α-hidroxilasa se encuentra en la capa trofoblástica de la placenta y se produce en los macrófagos relacionados a granulomas así como en los linfomas. En estos últimos estados patológicos, la actividad de la enzima es inducida por el interferón γ y el factor de necrosis tumoral α, pero no está regulada por el calcio ni la 1,25 (O H)$_2$D; por tanto, puede surgir hipercalcemia por valores elevados de 1,25(OH)$_2$D. El tratamiento de la hipercalcemia que acompaña a la sarcoidosis, a base de glucocorticoides, ketoconazol o cloroquina, disminuye la producción de 1,25(OH)$_2$D y reduce eficazmente la concentración de calcio sérico. A diferencia de ello, no se ha demostrado que la cloroquina reduzca la concentración mayor de 1,25(OH)$_2$D en suero en individuos con linfoma.

La principal vía de inactivación de los metabolitos de la vitamina D es un paso de hidroxilación adicional que realiza la vitamina D 24-hidroxilasa, una enzima que se expresa en casi todos los tejidos. La 1,25(OH)$_2$D, el principal inductor de la vitamina D-24-hidroxilasa, promueve así su propia inactivación, limitando con ello sus efectos biológicos. Las mutaciones en el gen que codifica esta enzima (CYP24A1) provocan hipercalcemia infantil y, en los que se encuentran menos graves, hipercalciuria prolongada, nefrocalcinosis y nefrolitiasis.

Los metabolitos polares de la 1,25(OH)$_2$D se secretan hacia la bilis y se resorben a través de la circulación enterohepática. Las alteraciones de esta circulación, observadas en pacientes con enfermedades del íleon terminal, llevan a una pérdida acelerada de metabolitos de la vitamina D.

ACCIONES DE LA 1,25(OH)$_2$D

La 1,25(OH)$_2$D ejerce sus efectos biológicos por medio de su unión a un miembro de la superfamilia de los receptores nucleares, el receptor de vitamina D (VDR, *vitamin D receptor*). Este receptor pertenece a la subfamilia que incluye los receptores de hormona tiroidea, los receptores retinoides y los receptores activados del proliferador de peroxisomas; no obstante, a diferencia de otros miembros de esta subfamilia, sólo se ha aislado un receptor de vitamina D. Éste se une a las secuencias de DNA diana en forma de heterodímero con el receptor de retinoide X, reclutando un conjunto de coactivadores que modifican la cromatina y acercan el VDR al aparato de transcripción basal, lo que da por resultado la inducción de la excreción del gen diana. El mecanismo de la represión transcriptiva por parte de VDR varía con los diversos genes destinatarios, pero según se ha demostrado, abarca la interferencia con la acción de la activación de factores de transcripción o el reclutamiento de nuevas proteínas hacia el complejo de VDR y de ello resulta una represión transcriptiva.

La afinidad del receptor de vitamina D por la 1,25(OH)$_2$D es alrededor de tres veces mayor que la que tiene por los demás metabolitos de la vitamina D. En circunstancias fisiológicas normales, estos otros metabolitos no estimulan las acciones dependientes del receptor. Sin embargo, en los estados de toxicidad por vitamina D, las concentraciones elevadas marcadas de 25(OH)D originan hipercalcemia al interactuar directamente con el receptor de vitamina D y desplazar a la 1,25(OH)$_2$D de la proteína transportadora de vitamina D en el suero, lo que trae consigo una mayor biodisponibilidad de la hormona activa.

El receptor de vitamina D se expresa en una amplia gama de células y tejidos. Se han estudiado más ampliamente las acciones moleculares de la 1,25(OH)$_2$D en los tejidos que intervienen en la regulación de la homeostasis del ion mineral. Esta hormona es un inductor importante de la calbindina 9K, una proteína fijadora de calcio que se expresa en el intestino y que, al parecer, tiene una función en el transporte activo de calcio a través del enterocito. Los dos principales transportadores de calcio expresados en los epitelios intestinales, TRPV5 y TRPV6 (receptor vanilloide potencial transitorio [*transient receptor potential vanilloid*]), también responde a la vitamina D. La vitamina 1,25(OH)$_2$D, al inducir la expresión de estos genes y otros más en el intestino delgado, incrementa la eficiencia de la absorción de calcio en este órgano y se ha demostrado que también ejerce acciones importantes en el esqueleto. El receptor de vitamina D (VDR) se expresa en los osteoblastos y regula la expresión de algunos genes en esta célula; tales genes incluyen los de las proteínas de la matriz ósea que son osteocalcina y ostopontina, los cuales son incrementados por acción de la 1,25(OH)$_2$D), además de la colágena de tipo I que muestra represión transcriptiva por la vitamina. La hormona paratiroidea y esta vitamina inducen una expresión de ligando RANK, que estimula la diferenciación de osteoclastos e intensifica la actividad de los mismos al unirse a RANK, en los progenitores de osteoclastos maduros; es el mecanismo por el cual la vitamina D induce la resorción de hueso. Sin embargo, las características esqueléticas propias de los ratones en los que se ha eliminado el receptor de vitamina D (VDR) (raquitismo, osteomalacia) son corregidos en gran medida si se aumenta el consumo de calcio y fósforo, lo cual destaca la importancia de la acción de la vitamina D en el intestino.

El VDR se expresa en la glándula paratiroides y se ha demostrado que 1,25(OH)$_2$D posee efectos antiproliferativos en las células paratiroideas y que suprime la transcripción del gen de la hormona que ellas producen; los efectos de la vitamina en dicha glándula también son parte importante de las bases teóricas de tratamientos actuales orientados a evitar y combatir el hiperparatiroidismo que surge en la insuficiencia renal.

El VDR también se expresa en tejidos y órganos que no intervienen en la homeostasis de iones minerales. En este sentido es notable la observación de que 1,25(OH)$_2$D posee un efecto antiproliferativo en varios tipos celulares que incluyen los queratinocitos, células de cáncer mamario y de cáncer de próstata. Los efectos de 1,25(OH)$_2$D y de VDR en los queratinocitos son particularmente desconcertantes. Se observa alopecia en seres humanos y en ratones en los que hay mutaciones de VDR pero no es parte de la deficiencia de la vitamina D; de este modo, los efectos del receptor de la vitamina D en el folículo piloso no dependen de ligandos.

DEFICIENCIA DE VITAMINA D

La preocupación creciente sobre la relación que existe entre la exposición a la luz solar y el desarrollo del cáncer cutáneo ha llevado a que se confíe

cada vez más en las fuentes alimentarias de vitamina D. Aunque la prevalencia del déficit de vitamina D es variable, la tercera *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) reveló que el déficit de vitamina D es común en todo Estados Unidos. El síndrome clínico por déficit de vitamina D puede deberse a producción deficiente de esta vitamina en la piel, falta de aporte en los alimentos, pérdidas aceleradas de esta vitamina, alteraciones en su activación o resistencia a los efectos biológicos de la $1,25(OH)_2D$ **(cuadro 423-6)**. Los ancianos y los residentes en hospicios corren particular riesgo de sufrir déficit de vitamina D, ya que tanto la eficiencia de su síntesis en la piel como su absorción en el intestino declinan con el envejecimiento. Asimismo, la malabsorción intestinal de la grasa alimentaria y el síndrome de intestino corto, incluido el que provoca la derivación intestinal quirúrgica, causan deficiencia de vitamina D. Esto se exacerba más con la presencia de una enfermedad del íleon terminal, que produce alteraciones en la circulación enterohepática de los metabolitos de la vitamina D. Además de las enfermedades intestinales, se observa desactivación acelerada de los metabolitos de vitamina D, con el uso de fármacos que inducen las oxidasas de función mixta del citocromo P450 del hígado, como barbitúricos, difenilhidantoinato y rifampicina. La disminución de 25-hidroxilación, que acompaña a hepatopatías graves o el uso de isoniazida, es causa poco frecuente de hipovitaminosis D. En una familia se identificó una mutación en el gen encargado de la 25-hidroxilación. En la población con disfunción renal acentuada por elevación de FGF23 circulante y reducción de la masa renal funcional, predomina la deficiencia en la hidroxilación 1α. De ese modo, habría que pensar en intervenciones terapéuticas en sujetos cuya depuración de creatinina es menor de 0.5 mL/s (30 mL/min). Las mutaciones en la hidroxilasa 1α renal constituyen el fundamento de un trastorno genético que es el pseudorraquitismo por deficiencia de vitamina D; esta patología autosómica recesiva surge con el síndrome de hipovitaminosis D (deficiencia de vitamina) en el primer año de vida. Las manifestaciones iniciales incluyen retardo del crecimiento, raquitismo y convulsiones por hipocalcemia. Los valores séricos de $1,25(OH)_2D$ son bajos a pesar de que los de 25(OH)D sean normales y aumenten los de PTH. El tratamiento con metabolitos de vitamina D que no necesitan 1α-hidroxilación permite la remisión de la enfermedad, aunque se necesita un tratamiento permanente. La segunda enfermedad autosómica recesiva, que es el raquitismo hereditario resistente a vitamina D, consecuencia de mutaciones del receptor de la vitamina, constituye un problema terapéutico de solución muy difícil. La sintomatología inicial es similar a la anterior en el primer año de edad; por lo general la alopecia acompaña al trastorno, lo cual demuestra la intervención funcional de VDR en la regeneración capilar posnatal. Las concentraciones séricas de $1,25(OH)_2D$ están muy altas en estos individuos, a causa de una mayor producción por la estimulación de la actividad de la 1α hidroxilasa a causa del hiperparatiroidismo secundario y también a alteraciones de la desactivación, ya que para la inducción de la 24-hidroxilasa por la $1,25(OH)_2D$ se requiere que esté intacto el receptor de vitamina D. Como la mutación del receptor produce resistencia a la hormona, en ocasiones son necesarias infusiones diarias de calcio y fósforo para evitar el defecto en la absorción intestinal del mineral.

CUADRO 423-6 Causas de alteraciones en la acción de la vitamina D

Deficiencia de vitamina D	Alteraciones de la 1α-hidroxilación
Alteraciones en la producción cutánea	Hipoparatiroidismo
Ausencia de la vitamina en los alimentos	Insuficiencia renal
Absorción deficiente	Ketoconazol
Pérdida acelerada de vitamina D	Mutación de 1α-hidroxilasa
Aumento del metabolismo (barbitúricos, difenilhidantoinato, rifampicina)	Osteomalacia oncógena
Alteraciones de la circulación enterohepática	Raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X
Síndrome nefrótico	Resistencia de órganos diana
Alteraciones de la 25-hidroxilación	Mutación del receptor de vitamina D
Enfermedad hepática, isoniazida	Difenilhidantoinato

Sea cual sea la causa, las manifestaciones clínicas de deficiencia de vitamina D son en gran parte consecuencia de alteraciones en la absorción intestinal de calcio. El déficit leve a moderado de vitamina D es asintomático, en tanto que la deficiencia crónica produce hipocalcemia acompañada de hiperparatiroidismo secundario, alteraciones en la mineralización del esqueleto (osteopenia en las radiografías o disminución en la densidad mineral ósea) y miopatía proximal. También se ha demostrado que la deficiencia de vitamina D se acompaña de una mayor mortalidad global, incluida la mortalidad por causas cardiovasculares. En ausencia de alguna enfermedad intercurrente, la hipocalcemia que acompaña al déficit crónico de vitamina D rara vez se manifiesta por síntomas agudos de hipocalcemia, como entumecimiento, sensación de hormigueo o convulsiones. Sin embargo, el desarrollo concomitante de una hipomagnesemia, que altera el funcionamiento de la glándula paratiroides o la administración de bisfosfonatos potentes, que alteran la resorción ósea, puede llevar a una hipocalcemia sintomática aguda en los individuos con déficit de vitamina D.

Raquitismo y osteomalacia En los niños, antes de la fusión de las epífisis, el déficit de vitamina D produce retraso del crecimiento en relación con la expansión de la placa de crecimiento que se denomina *raquitismo*. En la placa de crecimiento normal hay tres capas de condrocitos: la zona de reserva, la zona de proliferación y la zona hipertrófica. El raquitismo, que se vincula con un deterioro de la acción de la vitamina D, se caracteriza por una expansión de la capa condrocítica hipertrófica. La proliferación y la diferenciación de los condrocitos en la placa de crecimiento en el raquitismo son normales y la expansión de esta placa es consecuencia de la disminución de la apoptosis en los condrocitos hipertróficos tardíos, fenómeno que antecede a la reposición de estas células por osteoblastos durante la formación de hueso endocondral. Las investigaciones en modelos en ratón demuestran que la hipofosfatemia, en la que la hipovitaminosis D es consecuencia de hiperparatiroidismo secundario, es un factor etiológico fundamental en las características del desarrollo de la lámina de crecimiento en el raquitismo.

La hipocalcemia y la hipofosfatemia que acompañan al déficit de vitamina D producen alteraciones en la mineralización de las proteínas de la matriz ósea, trastorno que se denomina *osteomalacia*. Esta última también es una manifestación de la hipofosfatemia crónica, que puede ser consecuencia de la pérdida renal de fosfato o del uso crónico de etidronato o de antiácidos que fijan fosfato. Esta matriz hipomineralizada es inferior desde el punto de vista biomecánico al hueso normal y, en consecuencia, los pacientes con deficiencia de vitamina D son propensos al curvamiento de las extremidades que soportan peso por un remodelamiento anormal, así como a fracturas esqueléticas. Se ha demostrado que la administración de complementos de vitamina D y calcio disminuye la frecuencia de fracturas de cadera en residentes de hospicios ambulatorios de Francia, lo que sugiere que la submineralización del hueso contribuye en gran medida a la morbilidad en los ancianos. La miopatía proximal es una característica notable de la deficiencia grave de vitamina D, tanto en niños como en adultos. El tratamiento con vitamina D muestra resolución rápida de la miopatía.

Aunque la deficiencia de vitamina D es la causa más común de raquitismo y osteomalacia, muchos trastornos producen una mineralización deficiente de la placa de crecimiento y el hueso. La deficiencia de calcio sin déficit de vitamina D, los trastornos del metabolismo de la vitamina D antes descritos y la hipofosfatemia son todos factores que pueden originar una mineralización ineficiente. Aun en caso de valores normales de calcio y fosfato, la acidosis crónica y los medicamentos, como los bisfosfonatos, pueden desencadenar osteomalacia. No es posible formar la fase inorgánica de mineral calcio/fosfato del hueso a un pH bajo y los bisfosfonatos se fijan e impiden el crecimiento de cristales minerales. Puesto que se requiere fosfatasa alcalina para el depósito normal de mineral, probablemente porque la enzima puede hidrolizar inhibidores de la mineralización como el pirofosfato inorgánico, la inactivación genética del gen de la fosfatasa alcalina (hipofosfatasa hereditaria) también origina raquitismo y osteomalacia cuando las concentraciones de calcio y de fosfato son normales.

Diagnóstico del deficiencia de vitamina D, raquitismo y osteomalacia El método más específico de detección en busca de hipovitaminosis D en una persona por lo demás sana es medir la concentración sérica de 25(OH)D. Los límites normales varían pero la concentración de 25(OH)D <37 nmol/L (<15 ng/mL) se acompañan de mayores valores de PTH y menor densidad ósea. El *Institute of Medicine* define la suficiencia de vitamina D como una concentración >50 nmol/L (>20 ng/mL), aunque en los ancianos y personas con otras enfermedades de fondo se necesita una concentración mayor para que la absorción intestinal de calcio sea óptima. La deficiencia de

vitamina D provoca absorción intestinal deficiente de calcio, que tiene como resultado una concentración reducida de calcio ionizado y sérico totales. Esta hipocalcemia provoca hiperparatiroidismo secundario, respuesta homeostática que mantiene inicialmente la concentración sérica de calcio a expensas del esqueleto. Gracias al incremento inducido por la PTH en el recambio óseo, casi siempre también se eleva la concentración de fosfatasa alcalina. Además de incrementar la resorción ósea, la PTH disminuye la excreción urinaria de calcio y a la vez favorece la fosfaturia. Esto da por resultado una hipofosfatemia, que exacerba el defecto de mineralización del esqueleto. Con el déficit prolongado de vitamina D que produce osteomalacia, las reservas de calcio del esqueleto se vuelven relativamente inaccesibles, ya que los osteoclastos no pueden resorber osteoide no mineralizado y sobreviene hipocalcemia franca. Puesto que la hormona paratiroidea representa un estímulo importante para la 1α-hidroxilasa 25(OH)D renal, hay una mayor síntesis de hormona activa, la $1,25(OH)_2D$. Resulta paradójico que las concentraciones de esta hormona puedan resultar normales en pacientes con deficiencia de vitamina D. Por tanto, las determinaciones de $1,25(OH)_2D$ brindan un índice preciso de las reservas de vitamina D y no deberán utilizarse para diagnosticar los déficits de vitamina D en pacientes con función renal normal.

En niños, la característica radiológica del déficit de vitamina D es el ensanchamiento y expansión de la placa de crecimiento, característica del raquitismo. Tales datos se ponen de manifiesto en los huesos largos y en las uniones costocondrales, donde la expansión de la placa de crecimiento produce ensanchamientos que se conocen como "rosario raquítico". Las alteraciones de la mineralización ósea intramembranosa traen consigo una fusión tardía de las suturas del cráneo y menor radiopacidad del hueso cortical en los huesos largos. Si la deficiencia de vitamina D ocurre después de la fusión epifisaria, el principal dato radiológico es espesor cortical menor y radiolucidez relativa del esqueleto. Las pseudofracturas o zonas de Looser representan una característica radiográfica específica de la osteomalacia, ya sea por pérdida de fosfato o por deficiencia de vitamina D. Éstas son líneas radiolúcidas que se presentan cuando las arterias de gran tamaño entran en contacto con los elementos esqueléticos subyacentes; se considera que las pulsaciones arteriales son las que ocasionan la radiolucidez. Por consiguiente, tales pseudofracturas por lo general tienen un diámetro de unos cuantos milímetros, varios centímetros de longitud y se presentan ante todo en el omóplato, pelvis y cuello del fémur.

TRATAMIENTO DEFICIENCIA DE VITAMINA D

Con base en la observación de que 800 UI de esta vitamina con complementos de calcio disminuyen el peligro de fracturas de la cabeza femoral en ancianas, se considera que esta dosis (mayor) constituiría el consumo diario adecuado para evitar la deficiencia en los adultos. El margen de seguridad de la vitamina es amplio y los efectos tóxicos suelen observarse sólo en personas que ingieren cantidades en límites de 40 000 UI/ día. El tratamiento de tal deficiencia debe orientarse al trastorno primario, si es posible, y también se ajustará a la gravedad del mismo. Es necesario restituir la vitamina D además del calcio, puesto que casi todas las consecuencias de la deficiencia de vitamina D son resultado de homeostasis mineral deficiente. En individuos en quienes disminuye la 1α-hidroxilación, el tratamiento indicado incluye los metabolitos que no necesitan de esta fase activadora; comprenden $1,25(OH)_2D_3$ [calcitriol (Rocaltrol), 0.25 a 0.5 µg/día] y 1,25-dihidroxivitamina D_2 (Hectorol, 2.5 a 5 µg/día). Si la vía necesaria para la activación de la vitamina se encuentra intacta puede tratarse la deficiencia profunda con la repleción farmacológica, en la etapa inicial (50 000 UI por semana por tres a 12 semanas) seguida de dosis de sostén (800 UI/día). Pueden ser necesarias dosis farmacológicas para el tratamiento de sostén en pacientes que reciben otros fármacos como barbitúricos o difenilhidantoinato, que aceleran el metabolismo de $1,25(OH)_2D$ o producen resistencia a ella. La suplementación de calcio incluye la administración de 1.5 a 2.0 g de calcio elemental/día. La normocalcemia suele observarse en término de una semana de haber iniciado el tratamiento, aunque los incrementos en los valores de PTH y fosfatasa alcalina pueden persistir tres a seis meses. Los métodos más eficaces para la vigilancia seriada del tratamiento y la resolución de la deficiencia incluyen las mediciones del calcio en suero y orina. En individuos en quienes se produjo la reposición de la vitamina y que reciben complementos adecuados de calcio, la excreción de calcio en orina de 24 h debe estar en límites de 100 a 250 mg/24 h. Las concentraciones menores sugieren falta de apego al régimen terapéutico o una menor absorción de los complementos de calcio o vitamina D. Las concentraciones mayores de 250 mg/24 h predisponen a nefrolitiasis, por lo que es necesario disminuir las dosis de la vitamina, de los complementos de calcio o ambas medidas.

424 Trastornos de las glándulas paratiroides y la homeostasis de calcio

John T. Potts, Jr., Harald Jüppner

Las cuatro glándulas paratiroideas (paratiroides) están situadas por detrás del tiroides; producen la hormona paratiroidea (PTH, *parathyroid hormone*), cuya función primaria es regular la homeostasis (fisiología) del calcio. La PTH actúa directamente en el hueso, en el cual induce la liberación de calcio; en los riñones, intensifica la reabsorción de dicho ion en el túbulo distal y en el túbulo proximal en donde sintetiza 1,25-dihidroxivitamina D ($1,25[OH]_2D$), hormona que intensifica la absorción de calcio por vías gastrointestinales. Las concentraciones séricas de PTH son reguladas estrictamente por un asa de retroalimentación negativa. El calcio, al actuar en el receptor sensible al mismo, y la vitamina D, al actuar a través de su receptor nuclear, disminuye la liberación y la síntesis de PTH. Pruebas adicionales indican que el factor 23 de crecimiento de fibroblastos (FGF23; *fibroblast growth factor 23*), una hormona fosfatúrica, suprime la secreción de PTH. Es esencial conocer las vías hormonales que regulan las concentraciones de calcio y el metabolismo óseo, para el diagnóstico y el tratamiento eficaces de muy diversos trastornos hipercalcémicos e hipocalcémicos.

El hiperparatiroidismo (HPT), que se caracteriza por la producción excesiva de PTH, es una causa frecuente de hipercalcemia y suele ser consecuencia de adenomas o de la hiperplasia, que funcionan de manera autónoma. La cirugía como tratamiento para dicho trastorno es muy eficaz y revierte algunos de los efectos nocivos del exceso de PTH por largo tiempo, en la densidad ósea. La hipercalcemia humoral que producen las neoplasias también es frecuente y por lo común proviene de la producción excesiva del péptido propio de la hormona paratiroidea (PTHrP) por parte de células cancerosas. La semejanza de las características bioquímicas del hiperparatiroidismo y de la hipercalcemia humoral del cáncer, identificada originalmente por Albright en 1941, refleja, tal como lo indican los conocimientos actuales, las acciones de PTH y PTHrP a través del mismo complejo de PTH acoplado a la proteína G/receptor PTHrP.

Se han acumulado nuevos conocimientos sobre la regulación de la homeostasis de calcio gracias a lo que ahora se sabe de las bases genéticas de la neoplasia endocrina múltiple (MEN) tipos 1 y 2, de la hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH), de formas diferentes de pseudohipoparatiroidismo, del síndrome de Hansen, de trastornos en la síntesis y la acción de la vitamina D y los fenómenos moleculares que suceden con las neoplasias de glándulas paratiroides. La PTH y *posiblemente algunos* de sus análogos constituyen fármacos terapéuticos promisorios para tratar la osteoporosis posmenopáusica o senil y fármacos calcimiméticos que activan el receptor sensible al calcio, lo que ha permitido contar con nuevas estrategias para la supresión de PTH.

HORMONA PARATIROIDEA

FISIOLOGÍA

La función principal de la PTH es mantener la concentración de calcio en el líquido extracelular (ECF, *extracellular fluid*) dentro del estrecho margen normal. La hormona actúa directamente sobre el hueso y el riñón e indirectamente sobre el intestino a través de sus efectos en la síntesis de $1,25(OH)_2D$ para elevar las concentraciones de calcio en el suero; a su vez, la producción de PTH está regulada estrictamente por la concentración sérica del calcio ionizado. Este sistema de retroalimentación es el mecanismo homeostático esencial que mantiene el calcio del líquido extracelular. Toda tendencia hacia la hipocalcemia, como la que podrían inducir las dietas pobres en calcio, queda contrarrestada por una mayor secreción de PTH. Ésta a su vez: 1) aumenta la disolución del mineral óseo, lo que va

seguido de mayor flujo de calcio desde el hueso hasta la sangre; 2) disminuye la eliminación renal del calcio, con lo que devuelve al líquido extracelular mayor proporción del calcio filtrado en el glomérulo, y 3) aumenta la eficiencia de la absorción del calcio en el intestino al estimular la producción de $1,25(OH)_2D$. La regulación inmediata de la calcemia se debe a los efectos de la hormona sobre el hueso y en menor grado sobre la eliminación renal. Por otro lado, probablemente el calcio mantenga un estado de equilibrio constante gracias a los efectos de $1,25(OH)_2D$ sobre la absorción intestinal **(cap. 423)**. Las acciones renales de la hormona se ejercen a múltiples niveles, como la inhibición del transporte de fosfato (túbulo proximal), el incremento de la reabsorción de calcio (túbulo distal) y la estimulación de la 25(OH)D-1α-hidroxilasa. Cada día se intercambian hasta 12 mmol (500 mg) de calcio entre el líquido extracelular y el hueso (una gran cantidad en relación con la reserva de calcio en el líquido extracelular) y el principal efecto de la PTH incide en este intercambio. La actividad homeostática de la hormona conserva la concentración sanguínea de calcio, a costa de la desmineralización de huesos.

La PTH tiene múltiples acciones sobre el hueso, algunas directas y otras indirectas. Se observan en minutos los cambios de la liberación del calcio óseo regulados por la PTH. Si la acción de la PTH se prolonga, aumenta el número de células óseas, tanto de osteoblastos como de osteoclastos y se acelera el remodelamiento óseo; estos efectos son evidentes horas después de administrar la hormona y perduran horas después de suspender la PTH. Una exposición continua, durante días, a concentraciones elevadas de PTH (como en el hiperparatiroidismo o en los goteos prolongados administrados a animales) produce incremento de la resorción ósea regulada por osteoclastos. En cambio, la administración intermitente de PTH que eleva las concentraciones hormonales por 1 a 2 h cada día estimula la formación de hueso más que su destrucción. Se han descrito incrementos sorprendentes del hueso trabecular, en especial de la columna y cadera, con el empleo combinado de PTH y estrógenos. La PTH(1-34) como fármaco único, originó una disminución muy significativa de la incidencia de fracturas en un estudio mundial en donde los testigos recibieron placebo.

Los osteoblastos (o precursores de las células de estroma) que poseen receptores PTH/PTHrP son indispensables para que se produzca el efecto osteógeno de PTH; los osteoclastos, que median la catabolia del hueso, no tienen dichos receptores. La estimulación de osteoclastos mediada por PTH es indirecta y actúa de modo parcial, a través de citocinas liberadas por osteoblastos, para activar los osteoclastos; en estudios experimentales de la resorción ósea *in vitro*, es indispensable la presencia de osteoblastos para que la PTH active a los osteoclastos y éstos se encarguen de la resorción de hueso **(cap. 423)**.

ESTRUCTURA

La hormona paratiroidea es un péptido monocatenario de 84 aminoácidos. La fracción amino terminal de PTH(1-34) está perfectamente conservada y su presencia es trascendente para que la molécula ejerza sus acciones biológicas. Los fragmentos sintéticos modificados de la secuencia amino terminal, tan pequeños como PTH(1-11) bastan para activar PTH/receptor de PTHrP (véase adelante). Las regiones carboxilo terminales de la molécula completa de PTH(1-84) también se unen a una proteína de unión/receptor (cPTH-R) separada, pero no se ha definido de manera completa dicho receptor. Es posible que los fragmentos acortados a nivel de la terminación amino, al unirse a cPTH, inhiban algunas de las acciones biológicas de PTH(1-84) completa y de PTH(1-34).

BIOSÍNTESIS, SECRECIÓN Y METABOLISMO

Síntesis Las células paratiroideas poseen múltiples mecanismos para adaptarse a las mayores necesidades en la producción de PTH. En cuestión de minutos se encargan de secretar la hormona preformada, en reacción a la hipocalcemia. En segundo lugar, en término de horas, la hipocalcemia sostenida induce la expresión de mRNA de PTH. Por último, la estimulación a largo plazo, toma sólo unos días para la replicación celular para agrandar la masa de la glándula.

Al inicio la PTH se sintetiza en la forma de una molécula de mayor tamaño (preprohormona paratiroidea, que consiste en 115 aminoácidos). Después de una primera fase de desdoblamiento para separar la secuencia "pre" de 25 residuos aminoácidos, en una segunda fase de separación se elimina la secuencia "pro" de seis residuos aminoácidos, antes de que se secrete el péptido maduro que comprende 84 residuos. Las mutaciones en la región preproteínica del gen originará hipoparatiroidismo al interferir en la síntesis, el transporte o la secreción de la hormona.

La supresión transcripcional del gen de la PTH por el calcio es casi máxima a las concentraciones fisiológicas de este ion. La hipocalcemia incrementa la actividad transcripcional en plazo de horas. La $1,25(OH)_2D_3$ es un supresor potente de la transcripción del gen de la PTH. En individuos con insuficiencia renal, la administración intravenosa de concentraciones suprafisiológicas de $1,25(O H)_2D_3$ o los análogos de su metabolito activo pueden suprimir de manera impresionante la sobreproducción de PTH, lo que en ocasiones es difícil de controlar como consecuencia de hiperparatiroidismo secundario grave. La regulación de la destrucción proteolítica de la hormona preformada (regulación postraduccional de la producción de hormona) es un mecanismo de importancia para regular los cambios rápidos (en minutos) de la disponibilidad de la hormona. En concentraciones elevadas el calcio incrementa la destrucción proteolítica de hormona almacenada y en bajas concentraciones la inhibe.

Regulación de la secreción de PTH La secreción de PTH aumenta de manera brusca, hasta cinco veces como máximo por encima de la secreción basal, cuando el calcio desciende desde su concentración normal hasta valores de 1.9 a 2 mmol/L (7.5 a 8 mg/100 mL de calcio total). Sin embargo, La fracción ionizada del calcio sanguíneo es el determinante principal para la secreción hormonal. Una deficiencia acentuada del magnesio intracelular disminuye la secreción de PTH (véase más adelante en este capítulo).

El calcio del líquido extracelular controla la secreción de PTH al entrar en interacción con un sensor de este ion, un receptor acoplado a la proteína G (GPCR, *G protein-coupled receptor*) para el que los iones Ca^{2+} actúan como ligandos (véase más adelante en este capítulo). Este receptor es un miembro de una subfamilia distintiva de la superfamilia GPCR que se caracteriza por un gran dominio extracelular adecuado para "pinzar" a la pequeña molécula ligando. La estimulación del receptor por las concentraciones elevadas de calcio suprime la secreción de PTH. El CaSR (*calcium sensing receptor*) se encuentra en las glándulas paratiroides y las células secretoras de calcitonina (células C) de la glándula tiroides, así como en otros sitios como cerebro y riñón. En estudios genéticos se ha revelado una función biológica clave del receptor sensible al calcio en la reactividad de la glándula paratiroidea a este ion y en su eliminación renal. Las mutaciones heterocigóticas con pérdida de función en el CaSR ocasionan el síndrome de hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH) en el cual la anormalidad de la calcemia se asemeja a la observada en el hiperparatiroidismo, pero con hipocalciuria; dos variantes de FHH, FHH2 y FHH3 definidas recientemente son causadas por las mutaciones heterocigotas de G11, una de las proteínas señalizadoras con dirección anterógrada de CaSR o por mutaciones heterocigotas de *AP2S1*. Las mutaciones con pérdida de función homocigota en CaSR son la causa de hiperparatiroidismo neonatal profundo, trastorno que puede ser mortal si no es tratado en los primeros días de vida. Por otra parte, las mutaciones heterocigotas con ganancia de función originan una forma de hipocalcemia similar a la del hipoparatiroidismo (véase adelante).

Metabolismo La forma secretada de la PTH es indistinguible por criterios inmunitarios y por el tamaño molecular del péptido de 84 aminoácidos (PTH[1-84]) extraído de las glándulas. Sin embargo, gran parte del material inmunorreactivo detectado en la circulación es de menor tamaño que la hormona extraída o secretada. Los principales fragmentos circulantes de la hormona inmunorreactiva carecen de una parte de la secuencia del grupo amino terminal que es esencial para su actividad biológica y, por tanto, pueden ser fragmentos biológicamente inactivos (los llamados fragmentos intermedios y carboxilo terminales). Gran parte de esta proteólisis hormonal tiene lugar en el hígado y el riñón. No parece que el metabolismo periférico de la PTH esté regulado por estímulos fisiológicos (calcio elevado o bajo, etc.); de ahí que el metabolismo periférico de la hormona, aunque ocasione eliminación rápida de la hormona secretada, se trata al parecer de un proceso catabólico de gran capacidad invariable desde el punto de vista metabólico.

La eliminación de la sangre del péptido secretado de 84 aminoácidos es más rápida que la de los fragmentos correspondientes a la región central y carboxilo terminal de la PTH, biológicamente inactivos. En consecuencia, en la interpretación de los resultados obtenidos con los primeros radioinmunoanálisis de PTH se manifestaba la influencia de la naturaleza de los fragmentos péptidos detectados por los anticuerpos.

Los problemas inherentes de las mediciones de PTH han sido esquivados en gran medida por el empleo de técnicas inmunométricas con anticuerpos dobles, pero se sabe que con algunos de estos métodos se detectan además de la molécula intacta, grandes formas de PTH truncadas en el segmento amino terminal, que aparecen en sujetos normales e individuos urémicos, además de PTH(1-84). La concentración de los fragmentos mencionados en relación con los de PTH(1-84) intacta es mayor en el caso de la hipercalcemia inducida que en situaciones de eucalcemia o hipocal-

cemia y también aumenta en sujetos con deficiente función renal. Se ha identificado a la PTH(7-84) como un componente principal de estos fragmentos truncados en la terminación amino.

Un cúmulo cada vez mayor de pruebas sugiere que PTH(7-84) (probablemente fragmentos similares o afines que están truncados en el amino terminal) actúan, por mecanismos no precisados, como inhibidores de la acción de PTH y pudieran tener importancia clínica, en particular en pacientes con enfermedad renal crónica. En este grupo de pacientes, los intentos para evitar hiperparatiroidismo secundario por diversos procedimientos (administración de análogos de vitamina D, mayor consumo de calcio, mayor cantidad de calcio en el líquido de diálisis y estrategias hipofosfatémicas) pueden culminar en la supresión excesiva de PTH intacta, biológicamente activa, porque algunos de los fragmentos de PTH truncados a nivel del amino terminal como PTH(7-84), reaccionan en muchas técnicas inmunométricas de PTH (calificadas ahora de mediciones de segunda generación; consúltese el apartado de "Diagnóstico"), y con ello se sobrestiman los niveles de PTH biológicamente activa. La supresión excesiva de la glándula paratiroidea que se mencionan en el caso de las nefropatías crónicas ocasiona osteopatías adinámicas (véase adelante), que son parte del agravamiento de la deficiencia de crecimiento en niños y la mayor frecuencia de fracturas óseas en adultos y que originan todavía más, hipercalcemia significativa.

La medición de PTH con las nuevas técnicas inmunométricas de la tercera generación que utilizan anticuerpos dirigidos contra epítopos de PTH en el extremo aminoterminal y de este modo detectan sólo PTH(1-84) íntegro, pueden brindar alguna ventaja para evitar osteopatías en la nefropatía crónica.

PROTEÍNA VINCULADA CON LA HORMONA PARATIROIDEA (PTHrP)

La PTHrP es la que causa casi todos los casos de hipercalcemia humoral maligna **(cap. 121)**, síndrome similar a HPT pero sin concentraciones altas de PTH. Muchos tipos celulares producen PTHrP incluidos tejidos cerebrales, del páncreas, corazón, pulmones, mama, placenta, endotelio y músculo liso. En fetos de animales la PTHrP dirige la transferencia de calcio transplacentaria y el tejido mamario se produce en grandes concentraciones de PTHrP, que es secretado en la leche, pero se desconoce la importancia biológica de concentraciones tan elevadas de esta hormona en la leche materna. La PTHrP también interviene en forma decisiva en la formación de hueso endocondral, en la morfogénesis ramificante del tejido mamario, probablemente en las contracciones uterinas y en otras funciones biológicas.

La PTH y PTHrP, a pesar de ser productos característicos de genes diferentes, muestran homología funcional y estructural notable **(fig. 424-1)** y han evolucionado a partir de un gen ancestral común. Sin embargo, la estructura del gen correspondiente a PTHrP de seres humanos es más compleja que la de PTH y contiene múltiples exones adicionales, que pueden mostrar características alternas de corte y empalme durante la formación de mRNA maduro. Se producen los productos proteínicos de 139, 141 y 173 aminoácidos y pueden surgir otras formas moleculares de la degradación histoespecíficas y de sitios internos accesibles de desdoblamiento. No hay certeza de la participación biológica de las especies moleculares mencionadas y de la naturaleza de las formas circulantes de PTHrP. Tampoco se sabe si la proteína en cuestión circula en nivel significativo en los adultos. Como factor paracrino PTHrP puede ser producida, mostrar actividad y ser destruida en un sitio particular dentro de los tejidos. En los adultos, la proteína propia de la hormona paratiroidea al parecer ejerce poca influencia en la homeostasis del calcio, excepto en estados patológicos en que tumores grandes y en particular los epidermoides y también carcinomas de células renales causan la producción excesiva y masiva de la hormona e hipercalcemia.

ACCIÓN HORMONAL DE PTH Y PTHrP

La PTH y PTHrP se unen al receptor correspondiente (PTH/PTHrP) y lo activan. El receptor PTH/PTHrP (conocido también como receptor PTH-1, PTH1R), pertenece a una subfamilia de GPCR que incluye los receptores de calcitonina, glucagon, secretina, péptido intestinal vasoactivo y otros péptidos. Ambos ligandos activan PTH1R pero los dos péptidos inducen respuestas diferentes en el receptor, lo cual explica la forma en que un solo receptor sin isoformas desempeña dos actividades biológicas. Las regiones extracelulares del receptor intervienen en la unión a hormonas y los dominios intracelulares, después de activación hormonal se unen a subunidades de proteína G para la transducción de las señales hormonales y transformarlas en respuestas celulares gracias a la estimulación de la síntesis de un segundo mensajero. Los órganos como el cerebro, el páncreas y los testículos expresan de manera predominante un segundo receptor que se une a PTH, y recibió el nombre original de *PTH-2* (PTH2R). Diferentes PTH1R de mamíferos reaccionan de manera equivalente a PTH y PTHrP pero si bien sólo PTH2R de humanos reacciona eficazmente a PTH (pero no a PTHrP), PTH2R de otras especies muestran estimulación mínima o nula en la síntesis de un segundo mensajero en respuesta a PTH o PTHrP. Se ha demostrado que el ligando endógeno de PTH2R es un péptido hipotalámico conocido como péptido infundibular tubular de 39 residuos (TIP39), que guarda una relación muy lejana con PTH. Es posible identificar el origen de PTH1R y PTH2R en la evolución hasta llegar a los peces; de hecho, el genoma del pez cebra contiene además de los ortólogos PTH1R y PTH2R, un tercer receptor que es PTH3R, con una mayor semejanza con PTH1R de pez que el PTH2R de pez. La conservación evolutiva de la estructura y la función sugiere propiedades biológicas importantes de tales receptores, incluso en peces y no tienen glándulas paratiroides precisas que produzcan dos moléculas muy relacionadas con PTH de mamíferos.

Los estudios que utilizaron PTH1R clonado confirman que se puede acoplar a varias proteínas G y una vía de segundo mensajero, lo cual explica al parecer la multiplicidad de vías estimuladas por PTH. La estimulación de las proteínas cinasas (A y C) y los conductos del transporte de calcio se acompañan de diversas respuestas hísticas específicas a hormonas; tales respuestas comprenden la inhibición del transporte de fosfato y bicarbonato; la estimulación del transporte de calcio y la activación de 1α-hidroxilasa en el riñón. Las respuestas óseas incluyen efectos en la síntesis de colágena, fosfatasa alcalina, ornitina descarboxilasa, citrato descarboxilasa y actividades de la glucosa 6-fosfato deshidrogenasa, síntesis de fosfolípidos y también en el transporte de calcio y fosfato. Al final, dichos fenómenos bioquímicos culminan en una respuesta hormonal integrada en el recambio óseo y en la homeostasis de calcio. La PTH también activa los intercambiados de Na^+/Ca^{+2} en el túbulo distal y estimula la traslocación de los conductos preformados de transporte de calcio y los desplaza del interior a la superficie apical para incrementar la captación tubular de dicho ion. La estimulación (dependiente de PTH) de la excreción de fosfato (disminución de la resorción que es el efecto contrario de las acciones del calcio en los riñones) comprende la disminución del nivel de dos cotransportadores de fosfato que dependen de sodio, NPT2a y

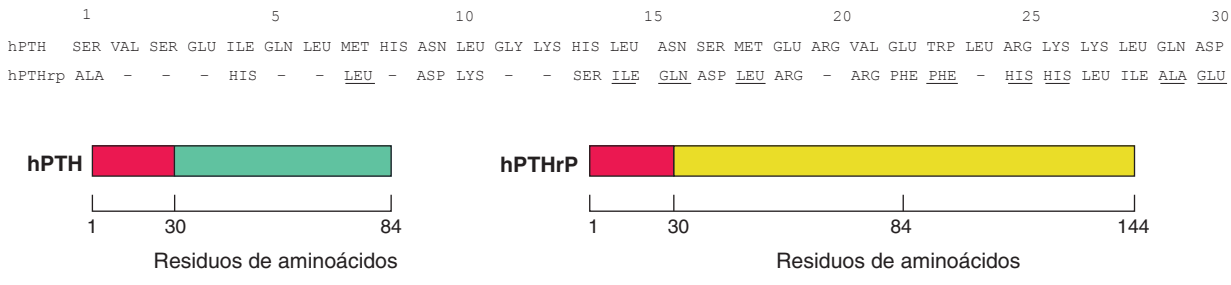


FIGURA 424-1. Diagrama esquemático que ilustra las similitudes y diferencias en la estructura de la PTH humana y el PTHrP humano. Existe gran semejanza estructural (y funcional) en los 30 primeros aminoácidos de la hPTH y la hPTHrP. La secuencia del PTHrP puede tener una longitud de 144 aminoácidos o más. La PTH tiene sólo 84 residuos de aminoácidos; a partir del residuo 30, la similitud estructural de ambas moléculas es escasa. Los ***guiones*** que aparecen en la secuencia del PTHrP indican los lugares estructuralmente homólogos; los aminoácidos ***subrayados***, aunque son diferentes de los de la PTH, aún corresponden a cambios conservadores (mantenimiento de la carga o la polaridad). Diez aminoácidos son idénticos y un total de 20 de 30 son homólogos.

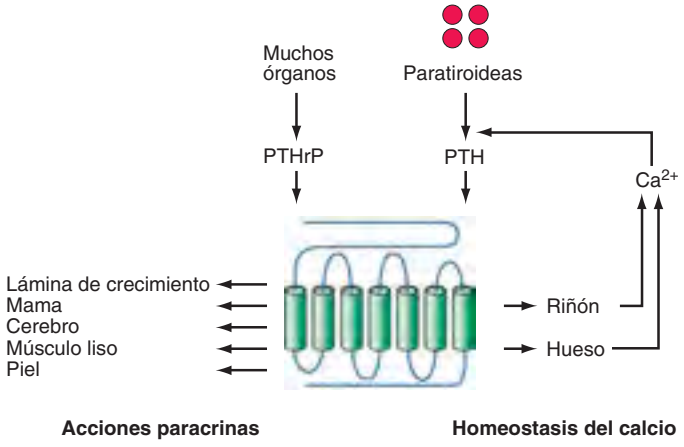


FIGURA 424-2. Función doble de las acciones del receptor PTH/PTHrP (PTH1R). Hormona paratiroidea (PTH; homeostasis endocrina del calcio) y péptido relacionado con la PTH (PTHrP; acciones hísticas paracrinas múltiples incluso sobre la placa cartilaginosa de crecimiento del hueso en desarrollo) emplean el receptor único para sus funciones diferentes reguladas por los 34 residuos amino terminales situados sobre cualquiera de los péptidos. Otras regiones de ambos ligandos entran en interacción con receptores diferentes (no se ilustran).

NPT2c y su expresión en la membrana apical con lo cual disminuye la resorción de fosfato en el túbulo proximal renal. Mecanismos similares pueden estar implicados en otros transportadores renales que son influenciados por la PTH. Estudios recientes reafirman el vínculo crítico del fosfato en sangre para reducir la entrada neta de calcio a la sangre por acción de la PTH y hacen énfasis en la participación de las células óseas diferentes a los osteoclastos en las acciones de la elevación rápida del calcio por la PTH.

La PTHrP ejerce importante influencia en el desarrollo de huesos del feto y en la fisiología del adulto. La ablación homocigota del gen que codifica PTHrP (o la rotura del gen PTH1R) en ratones origina un fenotipo letal en que los animales nacen con una aceleración extraordinaria de la maduración de condrocitos que se asemeja a la forma letal de condrodisplasia en humanos causada por mutaciones inactivadoras de PTH1R, homocigota y heterocigotas compuesto (fig. 424-2). Todavía más, las mutaciones de PTH1R heterocigotas en humanos pueden ser origen del retraso en la erupción de dientes, y los ratones heterocigotos respecto a la ablación del gen PTHrP muestran menor densidad de minerales, cuadro congruente con la osteoporosis.

Los experimentos con estos modelos murinos destacan la participación de PTHrP (no identificada hasta ese momento) como factor paracrino/autocrino que modula el metabolismo de huesos en adultos y también durante el desarrollo de tales órganos.

CALCITONINA

(Véase también el cap. 408) La calcitonina es una hormona péptida hipocalcémica que en algunas especies de mamíferos actúa como antagonista de PTH. Al parecer tiene escasa importancia fisiológica en humanos, cuando menos en lo que se refiere a la homeostasis de calcio. Tiene importancia médica por su función como marcador tumoral en los casos esporádicos y hereditarios de carcinoma medular y por su empleo para el tratamiento adjunto de la hipercalcemia grave y enfermedad de Paget del hueso.

La acción hipocalcémica se obtiene principalmente al inhibir la resorción ósea regulada por osteoclastos, y en segundo lugar, estimulando la eliminación renal del calcio. Estos efectos están regulados por los receptores que poseen los osteoclastos y las células del túbulo renal. La calcitonina ejerce otros efectos por medio de receptores presentes en el cerebro, tubo digestivo y sistema inmunitario. Esta hormona posee efectos analgésicos directos sobre el hipotálamo y estructuras afines, posiblemente al actuar sobre los receptores de las hormonas peptídicas relacionadas, como el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*) o amilina. Los dos ligandos mencionados muestran receptores específicos de gran afinidad que comparten notable semejanza estructural con PTH1R y también se ligan a los receptores de calcitonina y los activan. El receptor de calcitonina comparte notable semejanza estructural con PTH1R.

La tiroides es la principal fuente de calcitonina y las células que intervienen en la síntesis de esta hormona proceden del tejido de la cresta neural. Durante la embriogénesis, estas células migran al cuerpo ultimobranquial, derivado de la última bolsa branquial. En los vertebrados inferiores, la bolsa ultimobranquial es un órgano individualizado, separado anatómicamente de la tiroides, pero en los mamíferos la glándula ultimobranquial se fusiona con la glándula tiroides y es incorporada a la misma.

Las calcitoninas de origen natural consisten en una cadena peptídica de 32 aminoácidos. Se observa variabilidad considerable de la secuencia entre las especies. La calcitonina de salmón, que se emplea como tratamiento, tiene una potencia 10 a 100 veces mayor que las formas de mamífero para disminuir el calcio sérico.

Existen dos genes de la calcitonina, α y β; el control transcripcional de estos genes es complejo. Hay dos moléculas distintas de mRNA que son transcritas por el gen α; una se traduce en el precursor de la calcitonina y el otro mensaje se transcribe en un producto distinto, el CGRP. Este último se sintetiza siempre que se expresa el mRNA de calcitonina, por ejemplo, en el carcinoma medular de tiroides. El gen β, o CGRP-2, se transcribe en el mRNA del CGRP en el sistema nervioso central (SNC); este gen no produce calcitonina. El CGRP posee acciones sobre el aparato cardiovascular y puede actuar como neurotransmisor o intervenir en el desarrollo del sistema nervioso central.

La concentración de calcitonina circulante en el ser humano es menor que en otras especies de mamíferos. En seres humanos incluso las variaciones extremas de la producción de calcitonina no cambian el metabolismo del calcio y del fosfato; no se pueden atribuir efectos específicos a la deficiencia de calcitonina (los pacientes sometidos a tiroidectomía total sólo reciben remplazo de tiroxina) o al exceso de esta hormona (pacientes con carcinoma medular tiroideo, que es un tumor secretor de calcitonina) (cap. 408). La calcitonina ha sido un fármaco de utilidad para suprimir la resorción ósea en la enfermedad de Paget (cap. 426e), la osteoporosis (cap. 425) y para el tratamiento de la hipercalcemia de enfermedades malignas (véase más adelante en este capítulo). Sin embargo, los bisfosfonatos por lo común son más eficaces, y no hay certeza de la función fisiológica (si la tiene) de la calcitonina en seres humanos. Por otra parte, la ablación del gen de dicha hormona (combinado, por la gran cercanía con la ablación del gen CGRP) en ratones, hace que disminuya la densidad mineral ósea, lo cual sugiere que no se ha dilucidado en detalle su acción biológica en los mamíferos.

HIPERCALCEMIA

(Véase también el cap. 65) La hipercalcemia puede ser la manifestación de una enfermedad grave, como una neoplasia maligna o bien descubrirse de forma casual al realizar pruebas de laboratorio a un paciente sin ninguna enfermedad evidente. A finales del siglo XX aumentó el número de pacientes diagnosticados por hipercalcemia asintomática, habitualmente por hiperparatiroidismo.

Siempre que se descubre una hipercalcemia se debe establecer un diagnóstico definitivo. El hiperparatiroidismo, una causa frecuente de hipercalcemia asintomática, es un trastorno crónico cuyas manifestaciones, si existen, puede que aparezcan sólo a lo largo de meses o años, pero la hipercalcemia también puede ser la primera manifestación de una neoplasia maligna, que es la segunda causa más frecuente de hipercalcemia en el adulto. Las causas de hipercalcemia son numerosas (cuadro 424-1), pero el hiperparatiroidismo y el cáncer representan 90% de los casos.

Antes de realizar otros estudios se debe asegurar que la hipercalcemia es verdadera y no un falso positivo de laboratorio. La hipercalcemia positiva falsa por lo común se debe a hemoconcentración inadvertida durante la recolección de la sangre o a la elevación de las proteínas séricas, como la albúmina. La hipercalcemia es un problema crónico y por tanto es una medida acertada y rentable cuantificar varias veces la calcemia; además, no es necesario hacer este análisis en ayuno.

Las manifestaciones clínicas son útiles para el diagnóstico diferencial. La hipercalcemia que aparece en un adulto asintomático suele deberse a hiperparatiroidismo primario. En la hipercalcemia asociada a una neoplasia maligna, suele ser evidente la enfermedad de fondo; lo habitual es que los síntomas del cáncer lleven al paciente a consulta y la hipercalcemia se descubre al realizar los análisis. En esos pacientes, el tiempo que transcurre entre el hallazgo de la hipercalcemia y la muerte suele ser menor a seis meses. Por consiguiente, si una persona asintomática ha tenido hipercalcemia o algunas manifestaciones de la misma, como litiasis renal, durante más de uno o dos años es poco probable que la causa sea una neoplasia maligna. A pesar de todo, en ocasiones resulta difícil distinguir el hiperparatiroidismo de una neoplasia maligna oculta, lo que obliga a una valoración cuidadosa del paciente, en especial si se desconoce la duración de la hipercalcemia. La hipercalcemia que no es causada por hiperparatiroidismo o por cáncer es consecuencia de la acción excesiva de la vitamina D, de la disminución del metabolismo de $1,25(OH)_2D$, del recambio óseo grande de cualquier

CUADRO 424-1 Clasificación de las causas de hipercalcemia

- **I. Relacionadas con las paratiroides**
  - A. Hiperparatiroidismo primario
    - 1. Adenoma(s)
    - 2. Neoplasia endocrina múltiple
    - 3. Carcinoma
  - B. Tratamiento con litio
  - C. Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
- **II. Relacionadas con cáncer**
  - A. Metástasis de tumores sólidos (mama)
  - B. Tumores sólidos con efectos hipercalcémicos regulados por vía humoral (pulmón, riñón)
  - C. Neoplasias hematológicas (mieloma múltiple, linfomas, leucemias)
- **III. Relacionadas con la vitamina D**
  - A. Intoxicación por vitamina D
  - B. ↑ $1,25(OH)_2D$; sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas
  - C. ↑ $1,25(OH)_2D$; disminución del metabolismo de $1,25(OH)_2D$ a causa de deficiencia de 24-hidroxilasa
- **IV. Asociada a recambio óseo elevado**
  - A. Hipertiroidismo
  - B. Inmovilización
  - C. Tiazidas
  - D. Intoxicación por vitamina A
  - E. Necrosis grasa
- **V. Asociada a insuficiencia renal**
  - A. Hiperparatiroidismo secundario grave
  - B. Intoxicación por aluminio
  - C. Síndrome de leche y alcalinos

etiología o de insuficiencia renal (cuadro 424-1). Los antecedentes dietéticos y de consumo de vitaminas y fármacos suele ser útil para diagnosticar algunas de las causas menos frecuentes. Las mediciones inmunométricas de PTH constituyen el método principal de laboratorio para corroborar el diagnóstico.

La hipercalcemia de cualquier origen puede producir fatiga, depresión, confusión mental, anorexia, náusea, vómito, constipación, defectos tubulares renales reversibles, diuresis abundante, acortamiento del intervalo QT en el electrocardiograma y en algunos pacientes, arritmias cardiacas. La relación entre la gravedad de la hipercalcemia y los síntomas varía de un paciente a otro. En general, los síntomas aparecen con concentraciones de calcio >2.9 a 3 mmol/L (11.6 a 12 mg/100 mL), pero algunos pacientes siguen asintomáticos incluso con esas cifras. Cuando el calcio es >3.2 mmol/L (12.8 mg/100 mL) puede aparecer calcificación de los riñones, piel, vasos, pulmones, corazón y estómago, además de insuficiencia renal, en especial si las concentraciones de fosfato en sangre son normales o altas por estar afectada la excreción renal. La hipercalcemia grave, que se define por una cifra de ≥3.7 a 4.5 mmol/L (15 a 18 mg/100 mL), es una urgencia médica; pueden aparecer coma y paro cardiaco.

El tratamiento agudo de la hipercalcemia suele ser útil. Dicho tratamiento se basa en la gravedad de la hipercalcemia y en la naturaleza de los síntomas acompañantes, como se describe más adelante.

HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

Evolución natural e incidencia El hiperparatiroidismo primario es un trastorno generalizado del metabolismo del calcio, de los fosfatos y del hueso por aumento de secreción de la hormona paratiroidea. Al elevarse las concentraciones circulantes de esta hormona suele aparecer hipercalcemia e hipofosfatemia. Las manifestaciones son muy variadas. Los pacientes pueden tener numerosos signos y síntomas, como nefrolitiasis recidivante, úlcera péptica, alteraciones mentales y con menos frecuencia, resorción ósea acentuada. Sin embargo, desde que se sospecha más a menudo esta enfermedad y se utilizan más las pruebas multifásicas de detección sistemática, como la medición de la calcemia, esta enfermedad se diagnostica con mayor frecuencia en pacientes sin síntomas y con signos mínimos o nulos de la misma, salvo la hipercalcemia y las concentraciones elevadas de hormona paratiroidea. Las manifestaciones pueden ser sutiles y a veces, la enfermedad tiene una evolución benigna a lo largo de muchos años o durante toda la vida. Esta forma más leve de la enfermedad se denomina *hiperparatiroidismo asintomático*. En casos raros el hiperparatiroidismo se desarrolla o empeora de manera repentina y se acompaña de complicaciones graves, como deshidratación importante y coma, que es lo que se ha llamado crisis paratiroidea hipercalcémica.

Se calcula que la incidencia anual de la enfermedad llega a ser hasta de 0.2% en personas >60 años, con una prevalencia estimada, incluso en pacientes asintomáticos no descubiertos aún, de 1% o más; algunos informes sugieren que la incidencia puede estar disminuyendo. Si se confirman, tales estimaciones cambiantes podrían ser reflejo de las pruebas habituales de calcio sérico que en los últimos años se hacen con menor frecuencia, sobrestimaciones iniciales o factores desconocidos. La enfermedad tiene una incidencia máxima entre el tercer y quinto decenios de la vida, pero ocurre también en niños y en ancianos.

Etiología Los tumores paratiroideos se encuentran más a menudo con adenomas aislados sin otra endocrinopatía. También pueden formar parte de síndromes hereditarios, como MEN (neoplasia endocrina múltiple). Además, los tumores paratiroideos pueden ser secundarios a alguna enfermedad subyacente (estimulación excesiva en el hiperparatiroidismo secundario, sobre todo con insuficiencia renal crónica) o después de otras formas de estimulación excesiva, como el tratamiento con litio. A continuación se revisan estas causas.

ADENOMAS SOLITARIOS La causa del hiperparatiroidismo es una sola glándula hiperfuncionante en casi 80% de los pacientes; la anomalía de la glándula suele ser una neoplasia benigna o un adenoma, y rara vez un carcinoma paratiroideo. Algunos cirujanos y anatomopatólogos afirman que es frecuente que haya muchas glándulas aumentadas de tamaño; también se describen adenomas dobles. En casi 15% de los casos todas las glándulas son hiperfuncionantes; esto se denomina *hiperplasia paratiroidea de células principales* y suele ser un trastorno hereditario que muchas veces se asocia a otras alteraciones endocrinas.

SÍNDROMES HEREDITARIOS Y TUMORES PARATIROIDEOS MÚLTIPLES El hiperparatiroidismo hereditario se puede manifestar sin ningún otro trastorno endocrino, pero es más frecuente que forme parte de una *neoplasia endocrina múltiple* (MEN) (cap. 408). El MEN1 (síndrome de Wermer) consiste en hiperparatiroidismo acompañado de tumores de la hipófisis y páncreas y asociado muchas veces a hipersecreción gástrica y a enfermedad ulcerosa péptica (síndrome de Zollinger-Ellison). El MEN2A consiste en feocromocitoma y carcinoma medular de la tiroides, así como hiperparatiroidismo; el MEN2B tiene otras características asociadas, como neuromas múltiples, pero en general carece de hiperparatiroidismo. Cada uno de estos síndromes MEN es transmitido por un mecanismo al parecer autosómico dominante, aunque como se señala adelante, las bases genéticas de MEN1 comprenden la pérdida bialélica de un supresor tumoral.

El síndrome de *hiperparatiroidismo con tumor mandibular* (HPT-JT, *hyperparathyroidism jaw tumor*) ocurre en familias con tumores paratiroideos (a veces carcinoma) relacionados con tumores mandibulares benignos. Este trastorno es causado por mutaciones en los genes *CDC73* (*HRPT2*), mismas que también se observan en cánceres paratiroideos. Algunos grupos familiares presentan hiperparatiroidismo hereditario sin otras endocrinopatías. Este trastorno a menudo se denomina *hiperparatiroidismo aislado familiar no sindromático* (FIHP, *nonsyndromic familial isolated hyperparathyroidism*). Se especula si estas familias podrían ser ejemplos de la expresión variable de los otros síndromes, como MEN1, MEN2 o el síndrome HPT-JT, pero también es factible que tengan causas genéticas aún no identificadas.

Anatomía patológica Los adenomas se localizan con mayor frecuencia en las paratiroideas inferiores, pero en 6 a 10% de los casos los adenomas paratiroideos se localizan en el timo, tiroides, pericardio o detrás del esófago. Los adenomas suelen tener un peso de 0.5 a 5 g pero pueden alcanzar incluso 10 a 20 g (las glándulas normales pesan en promedio 25 mg). En la hiperplasia y el adenoma predominan las células principales. En la hiperplasia de las células principales, el aumento de tamaño puede ser tan asimétrico que algunas glándulas afectadas ofrecen un aspecto macroscópico normal. En la hiperplasia generalizada, el examen histológico muestra una imagen uniforme de células principales, con desaparición de la grasa aunque la glándula no pese más de lo normal. Por eso, el estudio microscópico del tejido de biopsia de varias glándulas es esencial para interpretar los hallazgos en la cirugía.

El carcinoma paratiroideo no suele ser de naturaleza agresiva. Si en la primera intervención se extirpa toda la glándula sin romper la cápsula por

lo común se logra una sobrevida prolongada sin recidivas. Incluso el carcinoma paratiroideo recidivante suele crecer lentamente por extensión local en el cuello y se puede corregir quirúrgicamente en caso de recidiva. En ocasiones, sin embargo, el carcinoma paratiroideo es más agresivo y en la primera cirugía se descubren metástasis distantes (pulmón, hígado y hueso). Al principio puede ser difícil advertir que un tumor primario de las paratiroides es un carcinoma; el crecimiento invasor puede ir precedido de mayor número de figuras mitóticas y de fibrosis abundante del estroma de la glándula. Con frecuencia, el diagnóstico de cáncer se establece retrospectivamente. El hiperparatiroidismo de un carcinoma paratiroideo puede ser indistinguible de otras formas de hiperparatiroidismo primario pero su gravedad clínica suele ser mayor. Una posible clave diagnóstica es la magnitud de elevación de la calcemia. En el carcinoma es frecuente encontrar concentraciones de calcio de 3.5 a 3.7 mmol/L (14 a 15 mg/100 mL) y esto puede poner sobreaviso al cirujano para que extirpe de manera cuidadosa la glándula anormal sin romper la cápsula. Los hallazgos recientes acerca de la base genética del carcinoma paratiroide (distinta a la de los adenomas benignos) indica la necesidad de detección familiar (véase más adelante en este capítulo).

DEFECTOS GENÉTICOS ASOCIADOS CON HIPERPARATIROIDISMO

Al igual que en otros muchos tipos de neoplasia, se han identificado dos tipos fundamentales de defectos genéticos en los tumores de las glándulas paratiroides: 1) sobreactividad de protooncogenes y 2) pérdida de la función de los genes supresores de tumor. La primera, por definición, puede provocar crecimiento celular incontrolado y funciona por activación (mutación de ganancia de función) de un solo alelo del gen causante, mientras que la segunda requiere de la pérdida de función de las dos copias de alelos. La pérdida de función bialélica de un gen supresor tumoral casi siempre se caracteriza por un defecto en la línea germinal (todas las células) y una deleción o mutación somática adicional en el tumor extirpado **(fig. 424-3)**.

Las mutaciones en el *locus* del gen *MEN1*, la cual codifica la proteína MENIN del cromosoma 11q13, son causantes del síndrome MEN1; el alelo normal de este gen cumple los criterios de un gen tumoral supresor. La herencia de un alelo mutado en las mutaciones en el *locus* del gen MEN1, que codifica la proteína MENIN del cromosoma 11q13, son causantes del síndrome MEN1; el alelo normal de este gen cumple los criterios de un gen tumoral supresor. La herencia de un alelo mutado en este síndrome hereditario, seguida de la pérdida de otro alelo por mutación celular somática conduce a la expansión monoclonal y al desarrollo de un tumor. Además, en cerca de 15 a 20% de los adenomas paratiroideos esporádicos hay deleción somática de ambos alelos en *locus MEN1* del cromosoma 11, lo que implica que el mismo defecto causante de MEN1 también puede causar enfermedad esporádica **(fig. 424-3A)**. En consonancia con la hipótesis de Knudson del desarrollo de las neoplasias en dos etapas en ciertos síndromes heredados de cáncer **(cap. 101e)**, la aparición más temprana del hiperparatiroidismo en los síndromes hereditarios refleja la probabilidad estadística de que sólo una mutación dispare el crecimiento monoclonal. En los adenomas esporádicos, que típicamente aparecen a edades más tardías, se deben producir dos fenómenos somáticos diferentes antes de que quede silenciado el gen *MEN1*.

Otros presuntos antioncogenes implicados en el hiperparatiroidismo son un gen localizado en el cromosoma 1p, que se observa en 40% de los adenomas paratiroideos esporádicos y otro localizado en el cromosoma Xp11 en pacientes con hiperparatiroidismo secundario e insuficiencia renal, que progresaron a hiperparatiroidismo "terciario" y que ahora sabemos que refleja un crecimiento monoclonal de glándulas que antes eran hiperplásicas.

En el caso de los defectos genéticos y el carcinoma de las paratiroideas surge un perfil más complejo no dilucidado del todo; al parecer proviene de la pérdida bialélica de una copia funcional de un gen *HRPT2* (o CDC73), que originalmente se identificó como una causa del síndrome HPT-JT. Se han identificado en *HRPT2* algunas mutaciones inactivadoras (en el cromosoma 1q21-23) que codifican una proteína de 531 aminoácidos llamada parafibromina. Las mutaciones genéticas causales en *HRPT2* al parecer son necesarias aunque no suficientes para producir cáncer paratiroideo.

En términos generales, la detección de defectos genéticos adicionales en estos síndromes vinculados con tumores paratiroideos y las variantes observadas en la expresión/penetrancia fenotípica, indican la multiplicidad de factores genéticos que intervienen. A pesar de ello, la posibilidad de detectar la presencia de los factores genéticos contribuyentes mayores ha facilitado en grado sumo el tratamiento más científico informado de miembros

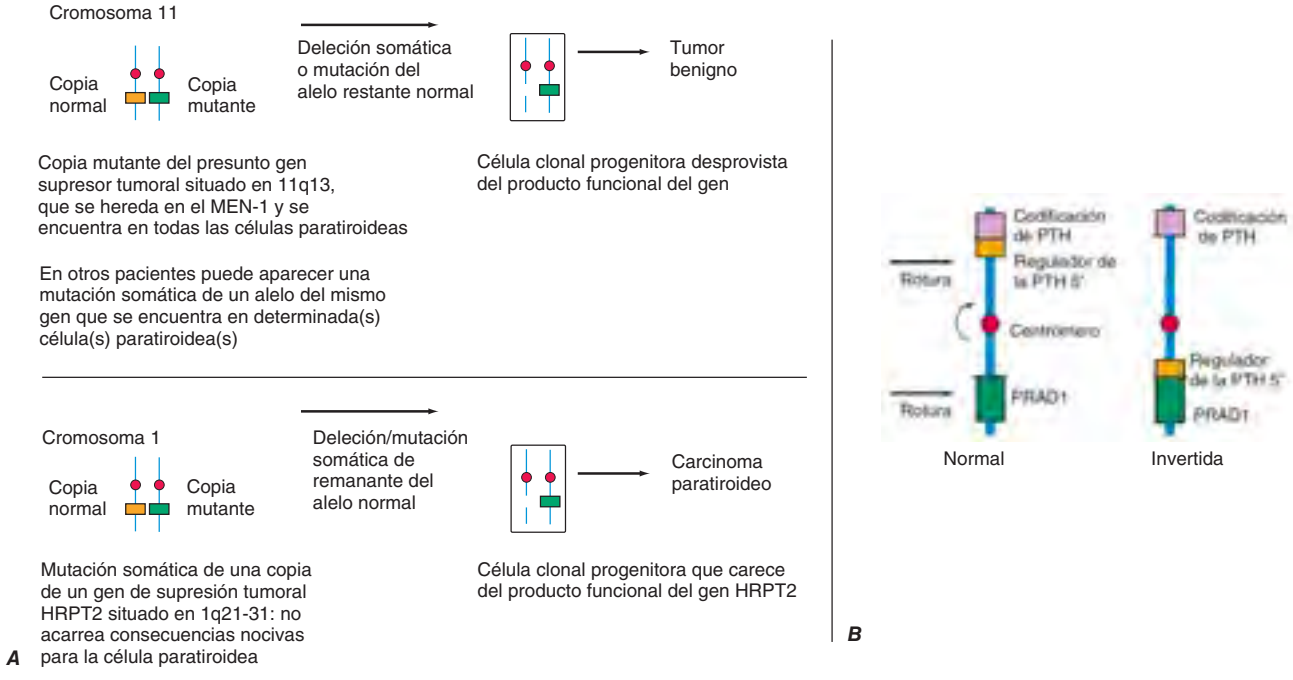


FIGURA 424-3. ***A.*** Esquema que indica los eventos moleculares en la susceptibilidad del tumor. El paciente que tiene una anomalía hereditaria (neoplasia endocrina múltiple o MEN) aparece representado como portador de un gen defectuoso (receptor mutante) situado en el cromosoma 11 y que ha heredado del padre afectado, pero existe una copia del gen normal procedente del padre no afectado. En los tumores monoclonales (benignos), un fenómeno somático, en este caso la deleción parcial de un cromosoma, elimina al gen normal de la célula. En los tumores no hereditarios tienen que producirse dos mutaciones somáticas sucesivas, un trastorno que lleva más tiempo. Por cualquiera de estas dos vías, la célula, desprovista de la función reguladora del crecimiento propia de ese gen, experimenta crecimiento desordenado y se convierte en un tumor. En la patogenia del carcinoma paratiroideo interviene otro *locus* genético afectado también por la pérdida de un gen supresor de tumor, llamado HRPT2. *(Tomado de A Arnold: J Clin Endocrine Metab 77:1108, 1993. Copyright 1993, The Endocrine Society.)* ***B.*** Ilustración esquemática que representa el mecanismo y consecuencias del reordenamiento y sobreexpresión génica del protooncogén PRAD1 (inversión pericentromérica del cromosoma 11) en los adenomas paratiroideos. La expresión excesiva de PRAD1 (proteína reguladora del ciclo celular, ciclina D1) debida a la gran actividad del gen promotor de la PTH en la célula paratiroidea, favorece la proliferación celular excesiva. *[De J Habener et al., en L DeGroot, JL Jameson (eds): Endocrinology, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2001, con autorización.]*

de la familia de pacientes identificados en los síndromes hereditarios como MEN1, MEN2 y HPT-JT.

Una contribución importante de los estudios sobre el origen genético del carcinoma paratiroideo es el establecimiento de que las mutaciones representan una vía diferente a la afectada en los crecimientos glandulares benignos. A diferencia de la patogenia de las alteraciones genéticas que se observan en el cáncer colónico, en el que las lesiones evolucionan a partir de adenomas benignos hasta la enfermedad maligna por cambios genéticos progresivos, las alteraciones que se encuentran a menudo en la mayoría de los cánceres paratiroideos (mutaciones en *HRPT2*) son poco frecuentes en los adenomas paratiroideos esporádicos.

En el cáncer paratiroideo se observaron por primera vez las anomalías en el gen *Rb*; éste es un gen supresor tumoral localizado en el cromosoma 13q14 y al principio se relacionó con el retinoblastoma, pero después se le implicó en otras neoplasias, incluso en el carcinoma paratiroideo. Los estudios iniciales señalaron deleciones alélicas del gen *Rb* en muchos carcinomas paratiroideos y disminución o ausencia de expresión de la proteína Rb. Sin embargo, como a menudo hay deleciones grandes en el cromosoma 13 que incluyen muchos genes además del *locus Rb* (con hallazgos similares en algunos carcinomas hipofisarios), es posible que otros genes supresores tumorales del cromosoma 13 participen en el desarrollo del carcinoma paratiroideo.

El estudio de los cánceres paratiroideos encontrados en algunos pacientes con el síndrome HPT-JT condujo a la identificación de una participación mucho mayor para las mutaciones en el gen *HRPT2* en la mayoría de los carcinomas paratiroideos, incluidos los que surgen en forma esporádica, sin una relación aparente con el síndrome HPT-JT. Se han identificado mutaciones en la región codificadora en 75 a 80% de todos los cánceres paratiroideos analizados, lo que lleva a la conclusión de que además de las mutaciones posibles en las regiones no codificadoras, este defecto genético se puede encontrar en todos los carcinomas paratiroideos. Fue muy importante el descubrimiento de que en algunos cánceres paratiroideos esporádicos existen mutaciones en la línea germinal. A su vez, esto condujo a la investigación cuidadosa de las familias de estos pacientes y a una nueva indicación para pruebas genéticas en esta situación.

La hipercalcemia que presentan familiares (que también tienen las mutaciones en la línea germinal) puede conducir al hallazgo de tumores paratiroideos premalignos durante la cirugía de las paratiroideas.

En conclusión, parece que existen múltiples factores en el cáncer paratiroideo además del gen *HRPT2*, aunque la mutación en este gen es la anomalía más consistente. *RET* codifica un receptor de tipo tirosincinasa; mutaciones heredadas específicas en la línea germinal producen la activación constitutiva del receptor, lo que explica el modo autosómico dominante de la transmisión y el inicio relativamente temprano de la neoplasia. En el síndrome MEN2, el protooncogén *RET* puede ser el causante del trastorno más temprano detectado, el trastorno policlonal (hiperplasia de células C, que luego se transforma en un crecimiento clonal, un carcinoma medular con participación de otros defectos genéticos todavía sin caracterizar).

En algunos adenomas paratiroideos se identificó la activación de un protooncogén **(fig. 424-3*B*)**. Se identificó una traslocación recíproca que afecta al cromosoma 11 y que yuxtapone al promotor del gen *PTH* en un sitio arriba de la secuencia de un producto génico llamado *PRAD-1* y que codifica una proteína D cíclica con una participación clave en la división celular normal. Esta traslocación, más otros mecanismos que causan una expresión excesiva equivalente de la ciclina D1, se encuentran en 20 a 40% de los adenomas paratiroideos.

Los modelos en ratón confirmaron la participación de varios defectos genéticos mayores identificados en la enfermedad paratiroidea y en los síndromes MEN. Se han analizado la pérdida del *locus* génico *MEN1*, la expresión excesiva del protooncogén *PRAD-1* o el protooncogén *RET* mutado por medio de manipulación genética en ratones, con el desarrollo esperado de tumores paratiroideos o carcinoma medular, respectivamente.

Signos y síntomas Muchos pacientes con hiperparatiroidismo no tienen síntomas. Las manifestaciones del hiperparatiroidismo afectan principalmente a los riñones y al esqueleto. En los años anteriores a 1970, entre 60 y 70% de los pacientes tenía afección renal por depósito de calcio en el parénquima renal o por nefrolitiasis recurrente. Con la detección temprana, en grandes series de pacientes las complicaciones renales se producen en <20% de los casos. Los cálculos renales suelen ser de oxalato o fosfato cálcicos. En algunos pacientes, los episodios repetidos de nefrolitiasis o la formación de grandes cálculos pueden producir obstrucción e infecciones de las vías urinarias y deterioro de la función renal. La nefrocalcinosis también puede deteriorar la función renal y producir retención de fosfatos.

La manifestación ósea singular del hiperparatiroidismo es la *osteítis fibrosa quística*, que en una serie publicada hace 50 años aparecía en 10 a 25% de los pacientes. Los datos histopatológicos patognomónicos son disminución del número de trabéculas, aumento de los osteoclastos gigantes multinucleados en las zonas festoneadas de la superficie ósea (lagunas de Howship) y sustitución de las células normales y de los elementos de la médula ósea por tejido fibroso. Las manifestaciones radiográficas son la reabsorción de los penachos de las falanges y la sustitución de la cortical ósea de los dedos, habitualmente bien delimitada, por un reborde irregular (reabsorción subperióstica). En los últimos años se ha observado que la fibrosis quística es muy rara en caso de hiperparatiroidismo primario, probablemente por la detección más oportuna de la enfermedad.

La absorciometría radiográfica con doble energía (DEXA, *dual-energy X-ray absorptiometry*) de la columna vertebral aporta estimaciones cuantitativas reproducibles (dentro de un pequeño porcentaje) de la densidad ósea espinal. De igual manera se puede cuantificar la densidad ósea en las extremidades por medio de densitometría de la cadera o la parte distal del radio, en un sitio elegido por ser principalmente cortical. La tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) es una técnica muy sensible para estimar la densidad ósea espinal, pero la reproducibilidad de la CT estándar no es mejor a 5%. Las técnicas más recientes de CT (espiral, CT "extrema") son más reproducibles, pero por ahora sólo están disponibles en un número limitado de centros médicos. La densidad cortical ósea se reduce, mientras que la del hueso esponjoso, especialmente en la columna vertebral, se mantiene más o menos bien conservada. En sujetos sintomáticos, pueden surgir disfunciones del SNC, de nervios y músculos periféricos, del tubo digestivo y de las articulaciones. Se ha señalado que la paratiroidectomía puede revertir algunas manifestaciones neuropsiquiátricas. Las manifestaciones neuromusculares, cuando aparecen en sujetos sintomáticos, pueden incluir debilidad de músculos proximales, fatiga fácil y atrofia de músculos y puede ser un cuadro tan notable que sugiera un trastorno neuromuscular primario. El signo definitorio es la regresión completa de la enfermedad neuromuscular después de corrección quirúrgica del hiperparatiroidismo.

Las manifestaciones gastrointestinales a veces son sutiles e incluyen molestias abdominales imprecisas y trastornos gástricos y del páncreas. Una vez más, no hay certeza de que se conozcan la causa y el efecto. En pacientes de MEN1 con hiperparatiroidismo, la úlcera duodenal puede ser consecuencia de los tumores pancreáticos coexistentes que secretan cantidades excesivas de gastrina (síndrome de Zollinger-Ellison). Se ha señalado la coexistencia de pancreatitis e hiperparatiroidismo, pero no se ha definido su incidencia ni el mecanismo por el que surge.

En años recientes se ha prestado gran atención a las manifestaciones y estrategias terapéuticas óptimas del hiperparatiroidismo asintomático y es la forma más prevalente de la enfermedad. El *hiperparatiroidismo primario asintomático* se define como el hiperparatiroidismo confirmado por datos bioquímicos (concentraciones altas de PTH o inapropiadamente normales a pesar de la hipercalcemia), sin que se detecten signos ni síntomas que surgen típicamente con el hiperparatiroidismo más intenso como serían manifestaciones de nefropatía o de osteopatía.

En los últimos 20 años, se han celebrado tres conferencias sobre el tema en Estados Unidos y la más reciente se produjo en 2008. Las memorias de las reuniones incluyen comentarios de las manifestaciones más sutiles de la enfermedad, su evolución natural (sin paratiroidectomía) y lineamientos para las indicaciones de cirugía y vigilancia médica en personas no operadas.

Entre los puntos preocupantes se encuentran la capacidad de deterioro cardiovascular, la presencia de síntomas neuropsiquiátricos sutiles y el estado a largo plazo de la integridad del esqueleto en individuos no tratados quirúrgicamente. El consenso actual es que en algunos pacientes está justificada la vigilancia médica seriada y no la corrección quirúrgica del hiperparatiroidismo. La recomendación actual es que en el caso de pacientes con enfermedad poco intensa, definida por criterios específicos **(cuadro 424-2)** es factible la vigilancia segura si se cumplen los lineamientos terapéuticos **(cuadro 424-3)**. Sin embargo, cada vez hay mayor incertidumbre en cuanto a las manifestaciones sutiles de la enfermedad y en consecuencia sí está indicada la cirugía en muchos enfermos. Entre los puntos mencionados están las pruebas del deterioro final (>8 años) en la densidad de minerales de hueso después de un decenio de estabilidad relativa. Hay preocupación de que este deterioro de inicio tardío en la densidad ósea en sujetos no operados pudiera contribuir en grado significativo al riesgo conocido de fracturas que dependen del envejecimiento (osteoporosis). En un estudio se señalaron mejoría notables y sostenidas en la densidad de minerales óseos después de paratiroidectomía bien realizada lo cual plantea el problema de los beneficios de la operación. Sin embargo, otros estu-

CUADRO 424-2 Lineamientos para la cirugía en casos de hiperparatiroidismo primario asintomático[a]

Parámetro	Lineamiento
Calcio sérico (por arriba de lo normal)	>1 mg/100 mL
Ca en orina de 24 h	No está indicado
Depuración de creatinina (calculada)[b]	Si <60 mL/min
Densidad ósea	Calificación T <–2.5 en cualquiera de los tres sitios[c]
Edad	<50

[a] JP Bilezikian *et al.*: Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: Summary statement from the third international workshp. J Clin Endocrinol Metab 94;335 2009. [b] La eliminación de creatinina se calculó con base en la ecuación de Cockcroft-Gault o por la ecuación de Modificación de la Dieta en Nefropatías (MDRD). [c] La columna, la zona distal del radio y la cadera.

dios con asignación al azar no señalan mejorías provechosas importantes después de la operación.

Las enfermedades cardiovasculares que incluyen hipertrofia de ventrículo izquierdo, defectos funcionales de corazón y disfunción endotelial han sido señaladas con carácter reversible en pacientes europeos con la enfermedad sintomática más intensa después de operación y esto ha sido el punto de partida de innumerables estudios de tales características cardiovasculares en sujetos con la enfermedad más benigna. Se sabe de reportes de disfunción endotelial en pacientes con hiperparatiroidismo asintomático leve, pero los paneles de expertos llegaron a la conclusión de que se necesitan más observaciones, en especial con respecto a si existe reversibilidad con la cirugía. Un punto de gran interés y algún debate es la valoración del estado neuropsiquiátrico y la calidad de vida, en el renglón de la salud (QOL) en enfermos hiperparatiroideos antes de la operación y en respuesta a la paratiroidectomía. Algunos estudios observacionales sugieren mejoría notable en la cuantificación sintomática (calificación) después de cirugía. Sin embargo, los datos de estudios con asignación al azar de cirugía en comparación con la observación han generado resultados no concluyentes en particular en lo que se refiere a los beneficios de la cirugía. Muchos estudios señalaron que el hiperparatiroidismo se acompaña de intensificación de los síntomas neuropsiquiátricos de tal manera que persiste la duda en cuanto a que constituya un factor importante en las decisiones en relación con la trascendencia de la cirugía en la enfermedad en cuestión.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se plantea típicamente al detectar un mayor nivel de PTH inmunorreactivo en una persona con hipercalcemia asintomática (consúltense "Diagnóstico diferencial: pruebas especiales" más adelante). Por lo común las concentraciones de fosfato sérico son bajas pero puede ser normal en particular si surgió ya insuficiencia renal.

Se han introducido algunas modificaciones en las técnicas cuantitativas de PTH en intentos de mejorar su utilidad a la luz de la información acumulada respecto al metabolismo de PTH (como se menciona antes). Los métodos de la primera generación se basaban en el desplazamiento de PTH marcado con radioisótopos, por acción de anticuerpos que reaccionaban con la hormona (a menudo también fragmentos de PTH). Los métodos con doble anticuerpo o inmunométricos (un anticuerpo suele ser dirigido contra la fracción carboxilo terminal de PTH intacta para "captar" la hormona y un segundo anticuerpo marcado con isótopos o con enzimas que por lo regular es dirigido contra la porción amino terminal de PTH intacto), mejoraron enormemente la capacidad de discriminación diagnóstica de tales pruebas al eliminar la interferencia por parte de fragmentos circulantes biológicamente inactivos detectados en los métodos originales de la primera generación. En la actualidad se conocen como métodos de anticuerpos dobles a los de la segunda generación. Las técnicas de PTH mencionadas, en algunos centros y laboratorios de estudio han sido sustituidas por métodos de la tercera generación después de que se identificó que grandes fragmentos de PTH que carecían sólo de la sección extrema de la porción amino terminal de la molécula de PTH también estaban presentes en la sangre y se detectaban en forma equivocada como PTH intacta. En las mediciones de la tercera generación más nuevas se impidió que tales fragmentos truncados de PTH a nivel del amino terminal produjeran algún "registro" por detección de anticuerpos dirigidos contra epítopos del amino terminal extremo. Tales mediciones pueden ser útiles en estudios de investigación clínica como el tratamiento de la nefropatía crónica, pero el consenso es que los métodos de la segunda o de la tercera generación son útiles en el diagnóstico de hiperparatiroidismo primario y para el diagnóstico de osteopatías con gran recambio en la nefropatía crónica.

En las primeras décadas se utilizaron muchos estudios basados en las respuestas renales a PTH en exceso (eliminación de calcio y fosfato por riñones, fosfato en sangre, cloruro, magnesio; AMP cíclico en orina o nefrógeno [cAMP]). Dichos métodos tenían muy poca especificidad para detectar hiperparatiroidismo y por ello no fueron rentables; se sustituyeron por técnicas inmunométricas de PTH en combinación con mediciones simultáneas de calcio en la sangre (fig. 424-4).

CUADRO 424-3 Lineamientos para la vigilancia seriada en caso de hiperparatiroidismo primario asintomático[a]

Cuantificación	Nuevas guías de referencia
Calcio sérico	Anual
Calcio urinario de 24 h	Se recomienda
Depuración de creatinina	Se recomienda
Creatinina sérica[b]	Anual
Densidad ósea	Anual (3 sitios)[a]

[a] Actualiza las directrices (JP Bilezikian *et al.*: J Clin Endocrinol Metab 2024; publicado antes de su impresión). [b] La eliminación de creatinina se calculó con uso de la ecuación de Cockcroft-Gault o la ecuación de Modificación de la Dieta en Nefropatías (MDRD).

TRATAMIENTO HIPERPARATIROIDISMO

La ablación quirúrgica del tejido paratiroideo anormal es el tratamiento definitivo de la enfermedad. Como se mencionó, sin embargo, algunos médicos y pacientes prefieren la vigilancia médica sin cirugía en el caso de pacientes con enfermedad poco intensa y asintomática en particular cuando son más ancianos. Cada vez hay más datos que inclinan la balanza hacia la cirugía si es médicamente factible, porque han surgido dudas y preocupaciones en cuanto a enfermedades esqueléticas, cardiovasculares y neuropsiquiátricas, incluso en casos de hiperparatiroidismo poco intenso.

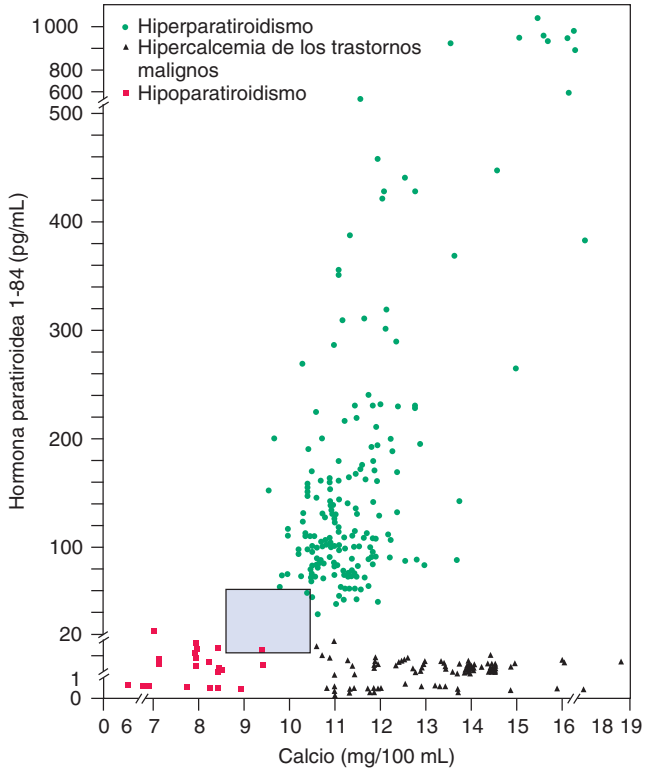


FIGURA 424-4. Concentraciones de hormona paratiroidea (PTH) inmunorreactiva detectadas en pacientes con hiperparatiroidismo primario, hipercalcemia de los trastornos malignos e hipoparatiroidismo. El ***recuadro*** corresponde a los límites superior y normal del calcio en sangre, de la PTH inmunorreactiva, o de ambos. *(De SR Nussbaum, JT Potts, Jr, en L DeGroot, JL Jameson [eds]: Endocrinology, 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2001; con autorización.)*

Por lo común se siguen dos vías de acceso operatorias. La paratiroidectomía estándar incluye la exploración del cuello, con anestesia general; el método anterior se ha sustituido en muchos centros, en la medida de lo posible por un método ambulatorio que incluye anestesia local calificado de *paratiroidectomía mínimamente invasora*. La exploración de las paratiroides es difícil y es mejor que la realice un cirujano experto. Algunos hechos permiten hacer un pronóstico de los rasgos anatomopatológicos; por ejemplo, en los casos familiares es probable que haya muchas glándulas anormales. Sin embargo, algunas decisiones importantes para el tratamiento sólo pueden tomarse durante la cirugía.

Con la cirugía convencional hay una estrategia que aún se basa en que por lo común sólo hay una glándula anormal (el adenoma). Si se encuentra una glándula crecida, se debe buscar una normal. Si la biopsia de una segunda glándula de tamaño normal demuestra su normalidad histológica (y presuntamente funcional), no es necesaria ninguna otra exploración, biopsia o extirpación. En el otro extremo está el punto de vista minoritario de que hay que buscar las cuatro glándulas y extirpar toda la masa de tejido paratiroideo. Las complicaciones vinculadas a la primera forma de tratamiento, son que el porcentaje de recidivas del hiperparatiroidismo puede ser alto si no se descubre una segunda glándula anormal y el segundo caso supondría una intervención innecesaria y una tasa inaceptable de hipoparatiroidismo. Cuando se encuentran glándulas normales acompañadas de una aumentada de tamaño, la resección de ese adenoma único suele producir curación o eliminar los síntomas al menos durante años. Los estudios de vigilancia a largo plazo son limitados, de modo que no bastan para establecer las tasas verdaderas de recurrencia.

En fecha reciente se empezó a tener experiencia con nuevas estrategias quirúrgicas que se caracterizan por un criterio de mínima invasión, guiado por localización preoperatoria y vigilancia transoperatoria de las concentraciones de PTH con inmunoanálisis. Se utilizan gammagrafías preoperatorias con ^{99m}Tc sestamibi con CT por emisión de fotón único (SPECT, *single photon emission computed tomography*) para predecir la localización de una glándula anormal y muestreo transoperatorio para determinar la PTH antes de extirpar el adenoma sospechado y a intervalos de 5 min después de extirpado para confirmar la disminución rápida (mayor de 50%) hasta las concentraciones normales de la PTH. En diversos centros, la combinación de imágenes preoperatorias con sestamibi, anestesia por bloqueo cervical, incisión quirúrgica mínima y cuantificaciones transoperatorias de la PTH han permitido el tratamiento quirúrgico ambulatorio con buenos resultados, caracterizados por rentabilidad eficaz en comparación con la anestesia general y la cirugía más extensa del cuello. El empleo de estos criterios de mínima invasión requiere sentido clínico común para seleccionar a los pacientes que tienen pocas probabilidades de experimentar enfermedad de varias glándulas (p. ej., MEN o hiperparatiroidismo secundario). La aceptación reciente de la técnica y su agresividad relativamente baja para el paciente ha hecho que disminuya el umbral para las intervenciones quirúrgicas.

La hipercalcemia grave aporta una sospecha preoperatoria sobre un carcinoma paratiroideo. En estos casos, cuando se realiza la exploración cervical, se debe hacer una escisión amplia del tejido, con precaución para no romper la cápsula a fin de prevenir la siembra local de células tumorales.

La hiperplasia de múltiples glándulas, previsible en los casos familiares, plantea problemas más difíciles al tratamiento quirúrgico. Una vez confirmado el diagnóstico de hiperplasia, hay que encontrar todas las glándulas y se han propuesto dos actitudes quirúrgicas. Una de ellas es extirpar totalmente tres glándulas y parcialmente la cuarta; es necesario conservar de manera cuidadosa la irrigación de la porción de la glándula restante. Otros cirujanos aconsejan una paratiroidectomía total seguida del trasplante inmediato de la porción desmenuzada de una glándula paratiroidea en los músculos del antebrazo, porque si se reproduce la hiperfunción del tejido residual, resultará más fácil su extirpación al estar ubicada la glándula en el brazo.

En unos cuantos casos, si no se encuentra en el cuello ninguna glándula paratiroidea anormal, se realiza una exploración más amplia. Se conocen casos con cinco o seis paratiroideas y, por tanto, con localizaciones poco frecuentes de los adenomas, como el mediastino.

Cuando está indicada una segunda exploración de las paratiroideas, las técnicas de mínima invasión para localización preoperatoria como ecografía, CT y gammagrafía suelen combinarse con una muestra venosa o una arteriografía digital selectiva realizada en alguno de los centros especializados en esa técnica. La vigilancia intraoperatoria de las concentraciones de PTH, con inmunoanálisis rápidos, puede ser útil como guía de la cirugía. En un centro especializado se han logrado curaciones prolongadas con la embolización selectiva o la inyección de grandes cantidades de medio de contraste en la circulación arterial terminal del tumor paratiroideo.

Cuando la intervención quirúrgica tiene éxito, la calcemia desciende en las 24 h siguientes; generalmente, este descenso alcanza concentraciones inferiores a la normalidad por tres a cinco días, hasta que el tejido paratiroideo restante reanuda la secreción hormonal. La aparición de una hipocalcemia posoperatoria aguda sólo es probable si hay osteítis fibrosa quística o si durante la cirugía se lesionan todas las glándulas paratiroides normales. En general, se encuentran pocos problemas en los pacientes con enfermedad no complicada; como un solo adenoma (la gran mayoría); sin compromiso óseo sintomático ni deficiencia mineral ósea marcada; que tienen cantidades suficientes de vitamina D y magnesio y cuyas funciones renal y gastrointestinal son adecuadas. La magnitud de la hipocalcemia posoperatoria varía con la técnica quirúrgica. Si se realiza biopsia de todas las glándulas, la hipocalcemia puede ser más prolongada y causar síntomas transitorios. Es más probable que la hipocalcemia produzca síntomas después de una segunda exploración de las paratiroideas, en especial cuando se extirpó tejido paratiroideo normal en la primera intervención y cuando se practicaron biopsias y manipulaciones repetidas de las glándulas normales restantes mientras se buscaba un adenoma que pudiera pasar inadvertido.

Los pacientes con hiperparatiroidismo absorben de manera eficaz el calcio intestinal al presentar concentraciones elevadas de 1,25-dihidroxivitamina D [1,25$(OH)_2$D] estimulados por el exceso de hormona paratiroidea. En cuanto aparece la hipocalcemia indicadora del éxito quirúrgico, los pacientes pueden seguir una dieta rica en calcio o tomar complementos de calcio por vía oral. Como la hipocalcemia es ligera, la mayoría de los pacientes no necesitan tratamiento parenteral. Si el calcio sérico desciende a <2 mmol/L (8 mg/100 mL), *en especial si de manera simultánea se eleva la cifra de fosfato*, hay que sospechar que la cirugía causó hipoparatiroidismo. Cuando se encuentra hipocalcemia inesperada se debe pensar en hipomagnesemia concomitante, puesto que interfiere con la secreción de PTH y produce hipoparatiroidismo funcional **(cap. 423)**.

Los signos de hipocalcemia abarcan síntomas como fasciculaciones, sensación general de ansiedad y signos de Chvostek y Trousseau positivos acompañados de calcio sérico sostenidamente <2 mmol/L (8 mg/100 mL). Se debe instituir restitución parenteral del calcio a dosis reducidas cuando la hipocalcemia es sintomática. La velocidad y duración de este goteo intravenoso (IV) varían según la gravedad de los síntomas y efectos del tratamiento sobre las cifras de la calcemia. Para disminuir los síntomas suele ser suficiente un goteo de 0.5 a 2 (mg/kg)/h, o de 30 a 100 mL/h de una solución en una concentración de 1 mg/mL. Lo habitual es que el tratamiento parenteral se requiera sólo por unos días. Si los síntomas empeoran o si se necesita calcio parenteral por más de dos a tres días, se debe iniciar la administración de un análogo de vitamina D, calcio por vía oral (2 a 4 g/día), o ambas cosas (véase más adelante en este capítulo). El uso de calcitriol (en dosis de 0.5 a 1 µg/día) es rentable; sus efectos inician y cesan más rápidamente a diferencia de otras formas de vitamina D. Si la calcemia se eleva bruscamente meses después del tratamiento sustitutivo con vitamina D, es posible que se esté normalizando la función paratiroidea. También conviene vigilar en forma periódica la PTH sérica para vigilar la función paratiroidea de esos pacientes.

Si había deficiencia de magnesio puede complicar la evolución posoperatoria. Dicha deficiencia afecta la secreción de PTH, por lo que la hipomagnesemia se debe corregir siempre que se descubra. La reposición de magnesio puede ser eficaz por vía oral (p. ej., $MgCl_2$, $MgOH_2$), pero si se sospecha déficit del mismo con base en concentraciones sanguíneas reducidas, es usual la reposición parenteral para asegurar la recuperación posoperatoria. Como la acción depresora del magnesio sobre el sistema nervioso central y periférico no aparece con menos de 2 mmol/L (límites normales de 0.8 a 1.2 mmol/L), se puede administrar rápidamente magnesio por vía parenteral. Si la hipomagnesemia es acentuada se administra una dosis acumulativa hasta de 0.5 a 1 mmol/kg de peso corporal, pero con frecuencia basta una dosis total de 20 a 40 mmol.

TRATAMIENTO MÉDICO

Los lineamientos para recomendar la intervención quirúrgica, si es factible (cuadro 424-2), y la vigilancia seriada de sujetos con hiperparatiroidismo asintomáticos que rechazan la práctica de la paratiroidectomía (cuadro 424-3) refleja los cambios en el transcurso del tiempo desde la primera conferencia sobre ese tema en 1990. Aún es aceptable que el

paciente elija la vigilancia médica seriada y no la cirugía correctora, pero no hay duda de que la intervención operatoria es la opción más recomendada por las razones antes expuestas. El ajuste restrictivo de los lineamientos a favor de la cirugía incluirían disminuir el nivel recomendado del incremento de la calcemia, atención cuidadosa a la integridad del esqueleto, por empleo de la masa esquelética máxima en cifras basales (calificación T) y no en la densidad ósea ajustada a la edad (calificación Z) y también la presencia de cualquier fractura por fragilidad. Los otros cambios señalados en los dos lineamientos (cuadros 424-2 y 424-3) reflejan la experiencia acumulada y las consideraciones prácticas y también el problema de la cantidad de la orina reunida. A pesar de la utilidad de los lineamientos, en todas las recomendaciones se destaca la importancia del juicio de cada paciente y cada médico así como sus preferencias.

Si el paciente no escoge la práctica de cirugía o no es médicamente factible, surge interés en la posible utilidad de tratamientos médicos específicos. No se ha acumulado experiencia a largo plazo en cuanto a los resultados clínicos específicos como en el caso de prevención de fracturas, pero se ha definido que los bisfosfonatos mejoran la densidad de minerales ósea en grado significativo sin cambiar la concentración sérica de calcio (como lo hacen los estrógenos, pero no se prefiere a estos últimos por los efectos adversos que tiene en otros órganos y sistemas). Los calcimiméticos que disminuyen la secreción de PTH disminuyen la calcemia pero no afectan la densidad de la masa ósea (BMD, *bone mass density*).

OTRAS CAUSAS DE HIPERCALCEMIA RELACIONADAS CON LAS PARATIROIDES

Tratamiento con litio El litio, que se emplea para tratar la depresión bipolar y otros trastornos psiquiátricos, produce hipercalcemia en casi 10% de los pacientes; ésta depende de la administración continua de litio, disminuyendo y reapareciendo cuando se interrumpe y se reanuda dicho elemento, respectivamente. Los adenomas paratiroideos descritos en algunos pacientes hipercalcémicos en tratamiento con litio pueden reflejar en realidad la presencia de un tumor independiente de las paratiroideas; en la mayor parte de los casos no es necesario que esté implicado un efecto permanente del litio sobre el crecimiento de las glándulas paratiroides ya que la interrupción del tratamiento elimina por completo la hipercalcemia. No obstante, la estimulación crónica de la replicación de las células de las paratiroideas por parte del litio puede predisponer al desarrollo de adenomas (como se ha demostrado en el hiperparatiroidismo secundario y en la insuficiencia renal).

Con las concentraciones sanguíneas que se alcanzan en pacientes tratados, se puede demostrar *in vitro* que el litio desvía la curva de secreción de PTH hacia la derecha como reacción al calcio; es decir, se requieren concentraciones de calcio más elevadas para disminuir la secreción de PTH, con lo que actúa probablemente sobre el sensor del calcio (véase más adelante en este capítulo); este efecto puede producir concentraciones de PTH elevadas e hipercalcemia consecuente en individuos normales. Por fortuna, existen medicamentos alternativos para la enfermedad psiquiátrica subyacente. No se debe recomendar la resección quirúrgica de las paratiroideas a menos que la hipercalcemia y las concentraciones elevadas de PTH persistan después de haber interrumpido la administración de litio.

TRASTORNOS GENÉTICOS QUE PRODUCEN SÍNDROMES DE TIPO HIPERPARATIROIDEO

Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH) La hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH, *familial hypocalciuric hipercalcemia*) (llamada también *hipercalcemia familiar benigna*) se hereda como rasgo autosómico dominante. Los individuos afectados se descubren por la presencia de hipercalcemia asintomática. Casi todos los casos de FHH (FHH1) son causados por una mutación inactivadora en un solo alelo de CaSR (véase adelante), lo cual origina una secreción inapropiadamente normal o incluso mayor de PTH, en tanto que otro trastorno hipercalcémico, y en particular la enfermedad de Jansen (muy poco común), es causado por un receptor PTH/PTHrP constitucionalmente activo en los tejidos que reciben su influencia. Sin embargo, FHH1 o la enfermedad de Jansen no constituyen trastornos del crecimiento de las paratiroides. Otras formas de FHH son generadas por mutaciones heterocigotas del gen *GNA11* (que codifica G11), una de las proteínas señalizadoras anterógradas de CaSR (FHH2), o por mutaciones de *AP2S1* (FHH3).

En la actualidad se ha logrado conocer la fisiopatología de FHH. El defecto primario es la percepción anormal de la calcemia por parte de las paratiroideas y del túbulo renal lo cual hace que haya secreción inapropiada de PTH y reabsorción excesiva de calcio por riñones en los túbulos renales distales. El CaSR es un miembro de la tercera familia de GPCR (tipo C o III). Dicho receptor reacciona al incremento de la concentración del calcio en el líquido extracelular al suprimir la secreción de PTH a través de envío de señales a un segundo mensajero que implica la proteína G alfa, subunidades G11 y Gq con lo cual induce la regulación de la retroalimentación negativa de la secreción de PTH. En pacientes con FHH1 se han identificado muchas mutaciones puntuales distintas CaSR. Estas mutaciones disminuyen la capacidad del sensor para unirse al calcio y los receptores mutantes actúan como si los niveles de calcio en sangre fueran bajos; la secreción excesiva de PTH ocurre en una glándula por lo demás normal. En promedio, 66% de personas con FHH muestran mutaciones dentro de la región codificadora de proteína en el gen CaSR. El restante 33% de los grupos familiares pueden mostrar mutaciones en el segmento promotor del gen de CaSR, o son causadas por mutaciones en los demás genes.

Incluso antes del descubrimiento de la fisiopatología de la FHH, la abundancia de evidencia clínica servía para separar a este trastorno del hiperparatiroidismo primario; estas manifestaciones clínicas aún son útiles para el diagnóstico diferencial. Los pacientes con hiperparatiroidismo primario experimentan reabsorción renal del calcio <99% y en la mayoría de los pacientes con FHH esta reabsorción supera 99%. La hipercalcemia de la FHH a menudo se encuentra en los familiares afectados en el primer decenio de la vida, mientras que la hipercalcemia es rara en pacientes con hiperparatiroidismo primario y en los síndromes MEN de personas <10 años. En la FHH puede haber concentraciones altas de PTH, pero estas cifras suelen ser normales o más bajas para el mismo grado de elevación del calcio que en pacientes con hiperparatiroidismo primario. La cirugía de paratiroideas que se realizaba en algunos pacientes de FHH antes de que se conociera la naturaleza del síndrome ocasionó hiperparatiroidismo; sin embargo, persistía la hipocalciuria y fue un hecho definitorio de que tal deficiencia no dependía de PTH (en la actualidad se sabe que proviene de anomalías del receptor de captación de calcio en los riñones).

Los sujetos con FHH presentan escasos signos o síntomas clínicos y no se detectan otras anomalías endocrinas. Muchos enfermos son detectados como consecuencia de planes de detección sistemática de familias (cribado) después de que se identificó hipercalcemia en un caso índice (paciente cero). En los pacientes que han sido operados inadvertidamente, las paratiroideas han tenido aspecto normal o moderadamente hiperplásico. La cirugía de tales glándulas no es apropiada y ante la ausencia de síntomas tampoco se necesita el tratamiento médico para disminuir la calcemia. Una excepción notable de tal regla contra la cirugía de paratiroideas en este síndrome sería la aparición de un estado homocigoto o heterocigoto compuesto por lo común en hijos de parejas consanguíneas casadas (con la rareza de la mutación génica), y el resultado es la deficiencia grave de la función del receptor que percibe el calcio. En tal situación, que es la hipercalcemia grave de recién nacidos, es indispensable la paratiroidectomía total. Se han notificado algunos casos raros pero bien documentados de hipercalcemia hipocalciúrica adquirida causada por anticuerpos contra el receptor sensible al calcio. Al parecer constituyen una complicación de un trastorno autoinmunitario primario y mejoran con tratamientos orientados contra el problema de fondo.

Enfermedad de Jansen Se han identificado las mutaciones activadoras en PTH/receptor de PTHrP (PTH1R) como la causa de dicho síndrome autosómico dominante raro. Las mutaciones causan una función constitucional del receptor, razón por la cual basta una copia normal del receptor mutante para causar la enfermedad y ello explicaría su mecanismo dominante de transmisión. El síndrome ocasiona enanismo acondroplásico (miembros cortos) por la regulación anormal de la maduración de condrocitos en las láminas de crecimiento del hueso que se forman durante un proceso endocondral. En la vida adulta surgen innumerables anomalías del hueso que incluyen zonas de resorción quísticas múltiples que se asemejan a las que aparecen en el hiperparatiroidismo grave. En forma típica se detectan hipercalcemia e hipofosfatemia con concentraciones de PTH no detectables o muy bajas. La patogenia de las anomalías de la lámina de crecimiento en la enfermedad de Jansen se ha confirmado en experimentos transgénicos en que la expresión "preorientada" de PTH mutante/receptor de PTHrP hacia la capa de condrocitos en proliferación de la lámina de crecimiento emuló varias características de la enfermedad de seres humanos. En la **figura 424-5** se ilustran algunas de las mutaciones genéticas comentadas, en la glándula paratiroides o las células en que actúa PTH, y que modifican el metabolismo de calcio.

HIPERCALCEMIA DEL CÁNCER

Síndromes clínicos y mecanismos de la hipercalcemia La hipercalcemia secundaria a un tumor maligno es frecuente (ocurre hasta en 20% de los pacientes con cáncer, en especial con ciertos tipos de tumor, como el carcinoma pulmonar), a menudo grave y difícil de tratar y en casos poco

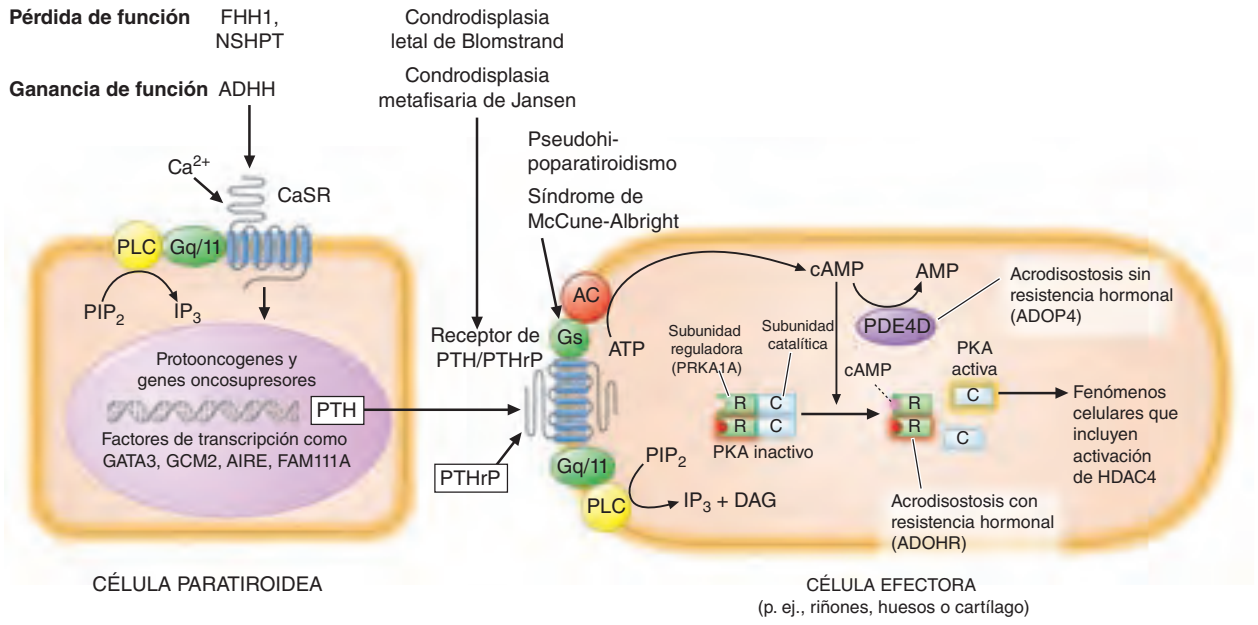


FIGURA 424-5. Ilustración de algunas mutaciones genéticas que alteran el metabolismo de calcio, por sus efectos en las células paratiroideas con células receptoras de la acción de PTH. Las alteraciones en la producción de PTH por parte de células paratiroideas pueden provenir de cambios en la respuesta al calcio en el líquido extracelular (Ca^{2+}), que son detectados por el receptor que capta el calcio (CaSR). Además, PTH (o PTHrP) puede mostrar alteración de su eficacia en las células efectoras, como las células de los túbulos proximales, por la función alterada de su receptor (PTH/receptor de PTHrP) o las proteínas de transducción de señales, proteínas G como $G_s\alpha$ que está vinculada con la adenilato ciclasa (AC), la enzima encargada de la producción de AMP cíclico (cAMP) [también se ilustra Gq/11 que activa otra vía de transmisión de señales del receptor que abarca la generación del trifosfato de inositol (IP3) o el diacilglicerol (DAG)]. Las mutaciones de pérdida de función heterocigota de CaSR causan hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar (FBHH) y mutaciones homocigotas (muestran mutación los dos alelos) e hiperparatiroidismo neonatal grave (NSHPT); las ganancias de función heterocigotas causan hipocalcemia hipercalciúrica autosómica dominante (ADHH). En el texto se señalan otros defectos de la función de células paratiroideas que aparecen a nivel de la regulación génica (oncogenes o genes supresores de tumor) o factores de transcripción. La condrodisplasia letal de Blomstrand proviene de la pérdida heterocigota compuesta u homocigota de las mutaciones de función en PTH/receptor de PTHrP, trastorno letal en la fase neonatal, en tanto que el pseudohipoparatiroidismo comprende la inactivación a nivel de las proteínas G, en particular las mutaciones que eliminan o disminuyen la actividad de $G_s\alpha$ en el riñón (consúltese el texto respecto a detalles). La acrodisostosis surge a veces con (acrodisostosis con resistencia hormonal [ADOHR]; subunidad reguladora de PKA mutante) o sin resistencia hormonal (ADOP4; PDE4D mutante). La condrodisplasia metafisaria de Jansen y el síndrome de McCune-Albright representan mutaciones con ganancia de función en PTH/receptor de PTHrP y la proteína $G_s\alpha$, respectivamente.

comunes es difícil de distinguir del hiperparatiroidismo primario. La neoplasia maligna suele ser evidente clínicamente, pero en ocasiones la hipercalcemia se debe a un tumor oculto.

Tradicionalmente se creía que la hipercalcemia del cáncer era causada por la invasión y destrucción del hueso por las células del tumor; ahora se conocen muchos casos secundarios a la elaboración por las células cancerosas de reguladores tumorales de la hipercalcemia. En la mayor parte de los casos de tumores sólidos que causan hipercalcemia, la sustancia humoral causante es un péptido relacionado con la hormona paratiroidea.

Para predecir la hipercalcemia es más importante la naturaleza histológica del tumor que la extensión de las metástasis óseas. El carcinoma de células pequeñas (en avena) y el adenocarcinoma de pulmón raras veces producen hipercalcemia, a pesar de ser los tumores que más a menudo se asocian a metástasis óseas. En cambio, muchos de los pacientes con carcinoma epidermoide del pulmón tienen hipercalcemia. El estudio histológico de los sitios del esqueleto afectados por un cáncer de pulmón, así como de las zonas de invasión tumoral a distancia, demuestran aumento de la resorción ósea.

En la hipercalcemia del cáncer intervienen al menos dos mecanismos. Muchos tumores sólidos que se asocian a hipercalcemia, en especial los tumores renales y epidermoides, producen y secretan PTHrP que aumenta la resorción ósea y originan hipercalcemia a través de efectos generalizados sobre el esqueleto. Otras veces hay invasión directa de la médula ósea como ocurre en neoplasias hematológicas: leucemias, linfomas y mieloma múltiple. Las linfocinas y citocinas (incluido el PTHrP) elaboradas por células implicadas en la respuesta de la médula ósea a los tumores favorecen la resorción ósea a través de la destrucción local del hueso. Los análisis clínicos, las pruebas *in vitro* o el aislamiento químico han servido para implicar a varias hormonas, análogos hormonales, citocinas y factores del crecimiento. En la actualidad parece que el factor causante producido por los linfocitos normales activados y por las células de los mielomas y linfomas y llamado *factor activador de los osteoclastos*, representa la acción biológica de algunas citocinas diferentes, que probablemente son la interleucina 1 y la linfotoxina o factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*). En algunos linfomas opera un tercer mecanismo causado por aumento de la concentración sanguínea de $1,25(OH)_2D$, que al parecer es producida por los linfocitos.

En el mecanismo más frecuente, que se denomina *hipercalcemia humoral del cáncer*, los tumores sólidos (cánceres de pulmón y riñón en particular) sin metástasis óseas, con metástasis mínimas o incluso imperceptibles, las tumoraciones cancerosas secretan PTHrP que se puede medir por medio de inmunoanálisis. La secreción de un factor parecido a la PTH (PTHrP) por los tumores activa al PTH1R, lo que da por resultado una fisiopatología que se parece mucho al hiperparatiroidismo, pero con concentraciones de PTH normales o suprimidas. La sintomatología se asemeja al hiperparatiroidismo primario (la hipercalcemia se acompaña de hipofosfatemia) y la eliminación o la regresión del tumor primario se caracteriza por desaparición de la hipercalcemia.

Al igual que en el hiperparatiroidismo, muchos pacientes con hipercalcemia humoral por cáncer presentan excreción urinaria elevada de AMP cíclico nefrógeno, hipofosfatemia y mayor eliminación del fosfato urinario. Sin embargo, en la hipercalcemia por cáncer hay concentraciones indetectables o muy disminuidas de la PTH inmunorreactiva, lo que facilita el diagnóstico diferencial. Existen otras manifestaciones distintas de las del verdadero hiperparatiroidismo. A pesar de que las acciones biológicas de PTH y PTHrP se ejercen a través del mismo receptor, las diferencias sutiles en la activación del receptor por los dos ligandos debe explicar parte de la discordancia en la fisiopatología, cuando se produce un exceso de un péptido o del otro. Otras citocinas elaboradas por la neoplasia pueden contribuir también a las variaciones del hiperparatiroidismo en dichos enfermos.

Los pacientes de hipercalcemia humoral de neoplasias pueden tener concentraciones bajas o normales de $1,25(OH)_2D$ y no niveles mayores como ocurre en el hiperparatiroidismo verdadero. En algunos individuos con la hipercalcemia humoral de las neoplasias, la resorción osteoclástica no se acompaña de la respuesta osteoblástica o de formación de hueso lo cual denota inhibición del acoplamiento normal de la formación y la resorción de hueso.

Se han creado diferentes técnicas cuantitativas (anticuerpos únicos o dobles; epítopos diferentes) para detectar PTHrP. Casi todos los datos in-

dican que las concentraciones de PTHrP circulante no son detectables o son mínimas en personas normales, excepto tal vez en embarazadas (su concentración es grande en la leche materna) y aumenta en casi todos los cancerosos con el síndrome humoral. Los mecanismos etiológicos de la hipercalcemia del cáncer pueden ser múltiples en el mismo paciente. Por ejemplo, en el cáncer de mama (con metástasis óseas) y en un tipo peculiar de leucemia o linfoma de linfocitos T que es iniciado por el virus linfotrópico de linfocitos T humano tipo I, la hipercalcemia está producida directamente por la lisis local del hueso, así como por mecanismos humorales que implican exceso de producción del péptido relacionado con la hormona paratiroidea. Hay informes de hiperparatiroidismo coexistente con el síndrome canceroso humoral y raras veces se reporta hiperparatiroidismo ectópico secundario a la síntesis tumoral de PTH verdadera.

Problemas diagnósticos Las concentraciones de PTH medidas con la técnica de anticuerpos dobles son indetectables o sumamente bajas en la hipercalcemia tumoral, como cabría esperar al estar regulada la hipercalcemia por algún factor distinto de la PTH (la hipercalcemia inhibe normalmente las paratiroides). En el individuo con síntomas mínimos calificados de hipercalcemia, las concentraciones bajas o no detectables de PTH deben hacer sospechar un posible cáncer oculto (salvo los casos rarísimos de hiperparatiroidismo ectópico).

En circunstancias normales no es difícil diagnosticar la hipercalcemia neoplásica porque las manifestaciones tumorales son sobresalientes cuando se detecta la hipercalcemia. De hecho, esta última puede detectarse en forma casual durante el estudio de una persona en quien se sabe que tiene un cáncer o se sospecha su existencia. La sospecha clínica de que la neoplasia es la causa de la hipercalcemia se refuerza cuando se detectan otros signos o síntomas de un proceso paraneoplásico como adelgazamiento, fatiga, debilidad muscular o una erupción cutánea inexplicada o si aparecen los síntomas específicos de una neoplasia particular. Los tumores epidermoides son los que más a menudo se asocian a hipercalcemia, en especial los tumores de pulmón, riñón, cabeza, cuello y aparato urogenital. Cuando no existen indicios clínicos evidentes, el examen radiográfico se puede centrar en esas áreas. Para detectar las metástasis osteolíticas es eficaz la gammagrafía con bisfosfonatos marcados con tecnecio; su sensibilidad es elevada, aunque la especificidad es baja; los resultados se deben confirmar con los estudios radiográficos convencionales para adquirir la certeza de que las zonas de aumento de la captación se deben a las propias metástasis osteolíticas. Las biopsias de médula ósea son útiles en pacientes con anemia o con frotis de sangre periférica anormal.

TRATAMIENTO HIPERCALCEMIA RELACIONADA CON MALIGNIDAD

El tratamiento de la hipercalcemia del cáncer tiene como objetivo controlar el tumor, pues al disminuir la masa tumoral suele corregirse la hipercalcemia. Si el paciente presenta hipercalcemia acentuada pero hay grandes posibilidades de que el tratamiento antitumoral sea eficaz, las medidas para corregir la hipercalcemia deben ser enérgicas mientras se esperan resultados del tratamiento definitivo. Por otro lado, si la hipercalcemia aparece en estadios tardíos de un tumor que es resistente al tratamiento, la corrección de ésta debe hacerse con prudencia, ya que las concentraciones altas de calcio pueden tener un ligero efecto sedante. Los tratamientos habituales de la hipercalcemia (que se estudian más adelante en este capítulo) se pueden aplicar a pacientes con cáncer.

HIPERCALCEMIA RELACIONADA CON VITAMINA D

La hipercalcemia producida por vitamina D se puede deber a ingestión excesiva de vitamina D o al metabolismo anormal de la misma. El metabolismo anormal de la vitamina suele ser adquirido y está asociado a alguna enfermedad granulomatosa extensa. El metabolismo de la vitamina D está regulado minuciosamente, en particular la actividad de la 1α-hidroxilasa renal causante de la producción de $1,25(OH)_2D$ (cap. 423). La regulación de la 1α-hidroxilasa y la inhibición del mecanismo de retroactivación normal por acción de la $1,25(OH)_2D$ son aparentemente menos activas en lactantes que en adultos y funcionan poco o nada en sitios ajenos al túbulo renal; estos fenómenos explican la aparición de hipercalcemia secundaria a la producción excesiva de $1,25(OH)_2D_3$ en los lactantes con síndrome de Williams (véase más adelante en este capítulo) y en adultos con sarcoidosis o linfomas.

Intoxicación por vitamina D Se necesita una ingestión prolongada de cantidades que superen en 40 a 100 veces las necesidades normales de vitamina D (más de 40 000 a 100 000 U/día) para que los individuos sanos presenten hipercalcemia. El límite superior mencionado del consumo seguro con alimentos es de 2 000 U/día (50 μg/día) en adultos ante las preocupaciones de los posibles efectos tóxicos de dosis suprafisiológicas acumulativas. En la actualidad se considera que tales recomendaciones son demasiado restrictivas, desde que algunas estimaciones en latitudes septentrionales indican que en los ancianos se necesitan a veces 2 000 U/día o más para evitar la dificiencia de ésta.

La hipercalcemia en la intoxicación por vitamina D se debe a una acción biológica excesiva de la vitamina, quizá como consecuencia del incremento de las concentraciones del 25(OH)D en lugar de simplemente el aumento del metabolito activo $1,25(OH)_2D$ (que con frecuencia no está elevado en la intoxicación por vitamina D). La 25(OH)D posee actividad biológica evidente, aunque escasa, sobre el intestino y el hueso. La producción de 25(OH)D no está regulada tan rígidamente como la de $1,25(OH)_2D$. Por eso, las concentraciones de 25(OH)D se elevan varias veces por encima de los valores normales en pacientes que toman vitamina D en dosis excesivas.

El diagnóstico se obtiene demostrando concentraciones elevadas de 25(OH)D >100 mg/mL. La hipercalcemia suele corregirse con la disminución del consumo de calcio y manteniendo hidratación adecuada. Estas medidas y la interrupción de la vitamina D consiguen habitualmente que desaparezca la hipercalcemia. Sin embargo, las reservas de vitamina D en la grasa corporal pueden ser considerables y por ese motivo la intoxicación por vitamina D por lo común persiste incluso durante unas semanas después de interrumpir su ingestión. Estos pacientes responden a los glucocorticoides, los cuales en dosis de 100 mg/día de hidrocortisona o su equivalente suelen normalizar las concentraciones de la calcemia al cabo de unos días; una intoxicación grave puede exigir un tratamiento agresivo.

Sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas En pacientes con sarcoidosis y otras enfermedades granulomatosas, como la tuberculosis y las infecciones por hongos, la $1,25(OH)_2D$ es sintetizada por los macrófagos u otras células que se encuentran en los granulomas. De hecho, se han reportado concentraciones elevadas de $1,25(OH)_2D$ en pacientes anéfricos con sarcoidosis e hipercalcemia. Los macrófagos extraídos del tejido granulomatoso convierten con gran rapidez la 25(OH)D en $1,25(OH)_2D$. En pacientes con sarcoidosis existe una correlación positiva entre las concentraciones de 25(OH)D (paralelamente a la ingestión de vitamina D) y las concentraciones de $1,25(OH)_2D$ circulante, mientras que normalmente no se eleva la $1,25(OH)_2D$ cuando aumentan las concentraciones de 25(OH)D por los numerosos controles de retroalimentación que actúan sobre la 1α-hidroxilasa (cap. 423). En estos pacientes no interviene la regulación habitual de la producción de metabolitos activos por acción del calcio o de la PTH. En la sarcoidosis también puede estar disminuida la eliminación de la $1,25(OH)_2D$ de la sangre. Las concentraciones de PTH son habitualmente bajas y las de 1,25(OH)2D suelen estar elevadas, aunque en algunos pacientes pueden coexistir el hiperparatiroidismo y la sarcoidosis.

El tratamiento de la hipercalcemia incluye evitar la exposición excesiva a la luz solar y disminución de la ingestión de calcio y vitamina D. Sin embargo, es de suponer que la sensibilidad anormal a la vitamina D y la regulación anormal de la síntesis de la $1,25(OH)_2D$ persistan mientras la enfermedad se mantiene en actividad. Como otra posibilidad pueden ser útiles para controlar la hipercalcemia, los glucocorticoides con un equivalente de 100 mg de hidrocortisona/día o dosis equivalentes de los mismos. Los glucocorticoides al parecer bloquean la producción excesiva de $1,25(OH)_2D$ y también la respuesta a ella en órganos efectores.

Hipercalcemia idiopática de la infancia Este trastorno poco común que suele conocerse como *síndrome de Williams*, es un cuadro autosómico dominante caracterizado por múltiples defectos congénitos del desarrollo que incluyen estenosis aórtica supravalvular, retraso psíquico, facies de gnomo, que aparecen junto con hipercalcemia causada por sensibilidad anormal a la vitamina D. La hipercalcemia que acompaña al síndrome se identificó originalmente en Inglaterra después del enriquecimiento de la leche con vitamina D. Se describieron independientemente las anomalías en el corazón y en el desarrollo, pero más adelante se identificó la conexión entre los defectos mencionados y la hipercalcemia. Se detectó incremento de las concentraciones de $1,25(OH)_2D$ que varió de 46 a 120 nmol/L (150 a 500 pg/mL). No se conoce bien el mecanismo causante de la sensibilidad anormal a la vitamina D, ni de la elevación de las concentraciones de $1,25(OH)_2D$ circulantes. Hay estudios que sugieren que en la patogenia

podrían intervenir mutaciones que afecten al *locus* de la elastina y quizá también a otros genes del cromosoma 7. Otra causa de hipercalcemia en lactantes y niños de corta edad es la deficiencia de 24-hidroxilasa que afecta el metabolismo de $1,25(OH)_2D$.

HIPERCALCEMIA ASOCIADA A RECAMBIO ÓSEO ELEVADO

Hipertiroidismo Cerca de 20% de los pacientes hipertiroideos tienen concentraciones séricas de calcio en el límite normal superior o ligeramente elevadas; la hipercalciuria es todavía más frecuente. La hipercalcemia se debe a aumento del recambio óseo, con predominio de la resorción sobre la formación de hueso. No es frecuente que el calcio se eleve mucho, pero si lo hace se debe sospechar alguna enfermedad concomitante como el hiperparatiroidismo. En general el diagnóstico es fácil, pero en ocasiones los signos de hipertiroidismo permanecen ocultos, en especial en los ancianos **(cap. 405)**. La hipercalcemia se corrige al tratar el hipertiroidismo. Los informes de que la hormona estimulante de la tiroides (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) tiene por sí misma un efecto protector óseo en condiciones normales sugieren que las concentraciones suprimidas de TSH influyen en la hipercalcemia.

Inmovilización La inmovilización es una causa rara de hipercalcemia en adultos que no padecen otra enfermedad, pero puede haber hipercalcemia en los niños y adolescentes, en especial si sufren una lesión de la médula espinal con paraplejía o tetraplejía. Al reanudar la deambulación, se corrige la hipercalcemia de los niños.

Al parecer el mecanismo abarca la desproporción entre la formación y la resorción de hueso; la primera disminuye y la segunda aumenta. Los voluntarios normales que tienen reposo prolongado en cama pueden presentar hipercalciuria y mayor resorción del calcio óseo aunque no suele haber hipercalcemia. Si se inmoviliza a un adulto que padece un trastorno con recambio óseo elevado, como enfermedad de Paget, también puede aparecer hipercalcemia.

Tiazidas El tratamiento con benzotiadiazinas (tiazidas) puede causar hipercalcemia en pacientes con recambio óseo elevado. Clásicamente, las tiazidas agravaban la hipercalcemia del hiperparatiroidismo primario, pero esto puede ocurrir también en otros estados de recambio óseo elevado. El mecanismo de acción de las tiazidas es complicado; el tratamiento prolongado produce disminución del calcio en orina; esta acción hipocalciúrica parece ser consecuencia de la mayor reabsorción del sodio y el calcio en el túbulo contorneado proximal secundaria al agotamiento del sodio. Parte de esta acción renal se debe al incremento de la acción de la PTH y es más marcada en individuos que mantienen íntegra la secreción paratiroidea. Sin embargo, si se restringe la ingestión de sodio, las tiazidas producen hipocalciuria en pacientes con hipoparatiroidismo que toman tratamiento sustitutivo con dosis altas de vitamina D y calcio por vía oral. En esto se funda el empleo de las tiazidas como tratamiento coadyuvante en pacientes hipoparatiroideos, como se verá más adelante. Cuando se administran tiazidas a las personas sanas se observa elevación transitoria del calcio en sangre (generalmente dentro de los límites altos de la normalidad), pero que vuelve a las concentraciones previas cuando la administración prosigue por una semana o más. Si el metabolismo del calcio, del hueso y la función hormonal son normales se produce reajuste de los controles y esto contrarresta la acción hipercalcemiante de las tiazidas. Pero los mecanismos homeostáticos son ineficaces si existe hiperparatiroidismo o aumento del recambio óseo de algún otro origen. Los efectos anormales de las tiazidas sobre el metabolismo del calcio desaparecen unos días después de suspender el fármaco.

Intoxicación por vitamina A La intoxicación por vitamina A es una causa rara de hipercalcemia; gran parte de los casos se deben a abusos alimentarios **(cap. 96e)**. Las concentraciones de calcio se pueden elevar hasta alcanzar cifras de 3 a 3.5 mmol/L (12 a 14 mg/100 mL) después de tomar 50 000 a 100 000 U diarias de vitamina A (10 a 20 veces más que las necesidades mínimas diarias). Las manifestaciones típicas de la hipercalcemia severa son fatiga, anorexia y en algunos casos, dolores osteomusculares severos. Se supone que el aporte excesivo de vitamina A aumenta la resorción ósea.

El diagnóstico se puede establecer por los antecedentes y al medir las concentraciones séricas de vitamina A. En ocasiones, las radiografías revelan la presencia de calcificaciones perióstica, sobre todo en las manos. Al suspender la vitamina suele desaparecer rápidamente la hipercalcemia y retroceder las alteraciones esqueléticas. Al igual que en la intoxicación por vitamina D, con la administración de 100 mg/día de hidrocortisona o su equivalente se obtiene una rápida normalización de la calcemia.

HIPERCALCEMIA ASOCIADA CON INSUFICIENCIA RENAL

Hiperparatiroidismo secundario grave No se conoce en forma completa la patogenia del hiperparatiroidismo secundario en la nefropatía crónica. La resistencia al nivel normal de PTH constituye un factor importante que contribuye a la génesis de la hipocalcemia, la cual, a su vez, constituye un estímulo para el agrandamiento de la glándula paratiroidea. Sin embargo, datos recientes han señalado que mucho antes de que aumenten los niveles de PTH y se detecten, aumenta la producción de FGF23 por parte de los osteocitos (y posiblemente los osteoblastos) en el hueso. FGF23 es un inhibidor potente de la 1-α-hidroxilasa renal, y la disminución de $1,25(OH)_2$ vitamina D que depende de FGF23 pudiera ser un estímulo importante para la aparición y evolución del hiperparatiroidismo secundario.

El hiperparatiroidismo secundario ocurre no sólo en individuos con insuficiencia renal sino también en quienes tienen osteomalacia de causas múltiples **(cap. 423)**, que incluye deficiencia en la acción de la vitamina D y de PHP (respuesta deficiente de PTH al flujo descendente de PTHR1). En el caso de los dos trastornos, al parecer la hipocalcemia constituye un denominador común para desarrollar hiperparatiroidismo secundario. Desde el punto teórico es posible diferenciar entre los hiperparatiroidismos primario y secundario por la proliferación autónoma de las glándulas paratiroides en el primario (posiblemente irreversible), y la respuesta adaptativa de dichas glándulas en el secundario (típicamente reversible). De hecho, en individuos con osteomalacia tratados eficazmente con calcio y vitamina D, se ha observado reversión en el curso de semanas desde el perfil anormal de secreción, tal vez acompañado de involución de la masa paratiroidea hasta llegar a lo normal. Sin embargo, se acepta que puede surgir una proliferación clonal verdadera (irreversible) en la insuficiencia renal crónica de larga evolución mal tratada (como sería el hiperparatiroidismo terciario; véase adelante).

Los individuos con hiperparatiroidismo secundario pueden presentar dolor en huesos, calcificación ectópica y prurito. La osteopatía que surge en individuos con hiperparatiroidismo secundario y enfermedad crónica del riñón recibe el nombre de *osteodistrofia renal* y afecta de manera predominante el recambio óseo. Sin embargo, también se identifica osteomalacia frecuente y pudiera depender de los niveles circulantes de FGF23.

Otros dos trastornos esqueléticos se relacionaron con frecuencia en el pasado con pacientes con CKD (*chronic kidney disease*) tratados con diálisis por largo tiempo que recibían ligadores de fosfato que contenía aluminio. El depósito de este último metal en el hueso (véase adelante) genera un cuadro similar a la osteomalacia. La otra entidad es el recambio pequeño de hueso llamado "osteopatía aplástica" o "adinámica". Las concentraciones de PTH son menores que las observadas de forma característica en sujetos con CKD e hiperparatiroidismo secundario. Se piensa que el trastorno es causado, cuando menos en parte, por la supresión excesiva de PTH que posiblemente sea mayor de la que se identificaba, ante pruebas que señalan que algunos de los PTH inmunorreactores detectados por un gran número de métodos de PTH distribuidos en el comercio no constituía la molécula biológicamente activa en todo su tamaño (como se expone en párrafos anteriores), pero que consiste a veces en fragmentos truncados a nivel del amino terminal que no activan PTH1R.

TRATAMIENTO HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

El tratamiento médico para revertir el hiperparatiroidismo secundario en casos de nefropatía crónica incluye disminución del exceso de fosfatos en sangre por restricción del consumo de estos iones; el empleo de antiácidos no absorbibles y la adición cuidadosa y selectiva de calcitriol (0.25 a 2 µg/día) o análogos similares. Se prefirió al carbonato de calcio y no a los antiácidos que contenían aluminio para evitar la osteopatía inducida por este metal. Sin embargo, se usan ampliamente geles sintéticos que también ligan fosfato (como el sevelamer; **cap. 335**) con la ventaja que además de evitar no sólo la retención de aluminio, también impiden la carga excesiva de calcio, que a veces contribuye a la aparición de calcificaciones cardiovasculares. El calcitriol intravenoso (o análogos similares) administrado en pulsos (cada 48 h) cada semana permite controlar el hiperparatiroidismo secundario. Con frecuencia el tratamiento médico practicado con gran cuidado (no siempre) causa reversión del hiperparatiroidismo, sus síntomas y manifestaciones.

Unos cuantos pacientes presentan manifestaciones graves de hiperparatiroidismo secundario, como hipercalcemia, prurito, calcificaciones de partes blandas y dolores óseos a pesar de las enérgicas medidas dirigidas a suprimir el hiperparatiroidismo. La hipersecreción de PTH que no responde al tratamiento médico, un estado de hiperparatiroi-

dismo grave de pacientes con insuficiencia renal que requiere cirugía de las paratiroideas ha sido denominado *hiperparatiroidismo terciario*. La cirugía paratiroide es necesaria para controlar esta enfermedad. Con base en los estudios genéticos de las muestras de estos pacientes, se sabe que la aparición de una función paratiroidea autónoma se debe al sobrecrecimiento monoclonal de una o más glándulas previamente hiperplásicas. La reacción adaptativa se ha convertido en un aspecto contribuyente independiente a la enfermedad; esto parece poner de relieve la importancia de la asistencia médica óptima para reducir la reacción proliferativa de las células paratiroideas que permite el cambio genético irreversible.

Intoxicación por aluminio En el pasado, la intoxicación por aluminio (y a menudo la hipercalcemia como complicación del tratamiento médico) aparecía en individuos sometidos a diálisis por largo tiempo; entre las manifestaciones se encontraban la demencia aguda y osteomalacia grave que no respondían a medidas de corrección. Se observaban dolor óseo, múltiples fracturas de evolución tórpidas (que no cicatrizaban), en particular en las costillas y la pelvis, y miopatía proximal. Surge hipercalcemia cuando los pacientes en cuestión son tratados con vitamina D o calcitriol por la disminución de la reactividad esquelética. El aluminio está presente en el sitio de mineralización osteoide; la actividad osteoblástica es mínima y disminuye la incorporación de calcio en el esqueleto. En la actualidad pocas veces se observa dicho trastorno porque no se utilizan antiácidos que contienen aluminio ni hay exceso de dicho mineral en el régimen de diálisis (cap. 429).

Síndrome de leche y alcalinos Este síndrome proviene de la ingestión excesiva de calcio y antiácidos absorbibles como la leche o el carbonato de calcio. Es mucho menos frecuente desde que se comenzaron a usar los inhibidores de la bomba de protones y otros tratamientos contra la enfermedad acidopéptica. Por un tiempo, el uso mayor del carbonato de calcio para tratar el hiperparatiroidismo secundario hizo que el síndrome reapareciera. Se han descrito diversas presentaciones clínicas (agudas, subagudas y crónicas), propias todas ellas de hipercalcemia, alcalosis e insuficiencia renal. La forma crónica de la enfermedad, denominada *síndrome de Burnett* se asocia con una lesión renal irreversible. El síndrome agudo desaparece si se interrumpe el aporte excesivo de calcio y alcalinos absorbibles.

En la patogenia debe ser importante la predisposición individual, pues hay muchos pacientes que se tratan con carbonato cálcico y no padecen este síndrome. Una variable es la absorción fraccionada de calcio, que depende de la cantidad de calcio ingerida. Algunas personas absorben gran cantidad de calcio incluso al tomar diariamente cantidades tan altas como 2 g o más de calcio elemental, en lugar de tener una absorción baja cuando ingieren mucho calcio, como ocurre en la mayoría de las personas sanas. Se sostiene que la hipercalcemia ligera que aparece después de las comidas en esos pacientes favorece la aparición de alcalosis. El desarrollo de la hipercalcemia causa una mayor excreción de sodio y cierta pérdida del agua corporal total. Tales fenómenos y quizá también cierta inhibición de la secreción endógena de PTH causada por hipercalcemia leve producen aumento de la reabsorción de bicarbonato y alcalosis mientras prosigue la ingestión de carbonato cálcico. La alcalosis por sí sola incrementa selectivamente la reabsorción de calcio en la nefrona distal y de esa manera, agrava la hipercalcemia. El ciclo de hipercalcemia leve → retención de bicarbonato → alcalosis → retención renal de calcio → hipercalcemia acentuada se perpetúa y agrava la hipercalcemia y alcalosis mientras continúa la ingestión de calcio y de alcalinos absorbibles.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL: PRUEBAS ESPECIALES

El diagnóstico diferencial de la hipercalcemia se logra mejor con el empleo de criterios clínicos, pero son en particular útiles las técnicas inmunométricas para medir PTH y diferenciar entre las causas principales (fig. 424-6). Las manifestaciones clínicas que merecen subrayarse son la existencia o ausencia de signos o síntomas de la enfermedad y los indicios de cronicidad. Si se excluye la fatiga o la depresión, más de 90% de los pacientes con hiperparatiroidismo primario presentan *hipercalcemia asintomática*; en la hipercalcemia asociada al cáncer suele haber síntomas propios de la neoplasia maligna. No pasan de 10% los casos de hipercalcemia secundaria que son ajenos al hiperparatiroidismo y al cáncer y algunos trastornos que no dependen de las paratiroides se acompañan de manifestaciones claras como insuficiencia renal.

El hiperparatiroidismo es el diagnóstico más probable en los pacientes con *hipercalcemia crónica*. Si la hipercalcemia se ha manifestado por más de un año se puede excluir al cáncer como trastorno causante. Un dato llamativo de la hipercalcemia asociada a un trastorno maligno es su rapidez evolutiva, pues los signos y síntomas de la neoplasia subyacente se manifiestan en los meses que siguen al hallazgo de la hipercalcemia.

Aunque los aspectos clínicos son útiles para diagnosticar correctamente la causa de una hipercalcemia, las pruebas de laboratorio son esenciales para establecer el diagnóstico definitivo. Existen escasos señalamientos de la producción ectópica de PTH en exceso por parte de tumores no paratiroideos. Los sujetos con hiperparatiroidismo muestran mayores concentraciones de PTH a pesar de la hipercalcemia, en tanto que los pacientes

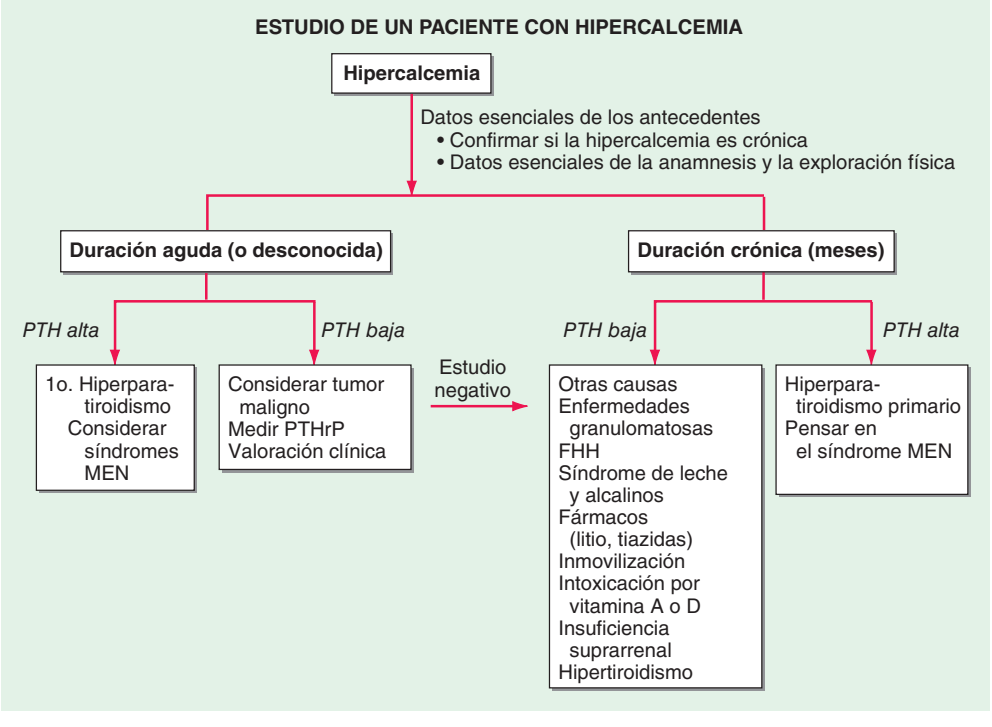


FIGURA 424-6. Algoritmo para el estudio de un paciente con hipercalcemia. Véanse los detalles en el texto. FHH, hipercalcemia hipercalciúrica familiar; MEN, neoplasia endocrina múltiple; PTH, hormona paratiroidea; PTHrP, péptido relacionado con la hormona paratiroidea.

cancerosos y los que tienen otras causas de hipercalcemia (salvo trastornos mediados por PTH como la hipercalcemia inducida por litio) muestran concentraciones de hormona por debajo de lo normal o incluso no detectables. Los análisis basados en el método del doble anticuerpo para la detección de PTH tienen una sensibilidad (en especial si se estudia en forma simultánea el calcio en suero) y especificidad muy altas para el diagnóstico del hiperparatiroidismo primario (fig. 424-4).

En resumen, las concentraciones de la PTH están elevadas en más de 90% de los casos de hipercalcemia relacionada con las paratiroides; son bajas o indetectables en la hipercalcemia relacionada con cáncer, y normales o indetectables en las causas de hipercalcemia relacionadas con vitamina D y con un recambio óseo elevado. Debido a la especificidad del inmunoanálisis de la PTH y la elevada frecuencia del hiperparatiroidismo en pacientes con hipercalcemia, está indicado cuantificar la PTH en todos los pacientes hipercalcémicos salvo que haya cáncer o un trastorno específico ajeno a las paratiroides. Los análisis de PTH positivos falsos son raros. Los inmunoanálisis de PTHrP son útiles para el diagnóstico de ciertos tipos de hipercalcemia asociada a tumores malignos. Aunque la FHH está relacionada con las paratiroides, la enfermedad se debe enfocar de forma distinta a los hiperparatiroidismos. Las características clínicas y la baja excreción urinaria de calcio pueden ayudar a hacer la distinción. Debido a que tanto la incidencia de tumores malignos como la de hiperparatiroidismo aumentan con la edad, pueden coexistir como dos causas independientes de hipercalcemia.

Las concentraciones de $1,25(OH)_2D$ están elevadas en muchos pacientes (pero no en todos) con hiperparatiroidismo primario. En otros trastornos asociados a hipercalcemia, las concentraciones de $1,25(OH)_2D$ son bajas o normales. Como no todos los pacientes con hiperparatiroidismo tienen concentraciones elevadas de $1,25(OH)_2D$, y como no todos los hipercalcémicos sin hiperparatiroidismo tienen concentraciones bajas de $1,25(OH)_2D$, la prueba tiene especificidad escasa y no es rentable para el diagnóstico diferencial; la determinación de la $1,25(OH)_2D$ es decisiva para confirmar el origen de la hipercalcemia en la sarcoidosis y en ciertos linfomas.

En la figura 424-6 se muestra una estrategia de utilidad general. Si el paciente está *asintomático* y hay antecedentes de *cronicidad* de la hipercalcemia, es casi seguro que la causa es el hiperparatiroidismo. Si las concentraciones de PTH (que se miden al menos dos veces) están elevadas, se confirma la impresión clínica y no se necesita ninguna otra valoración. Cuando el padecimiento es de corta duración o no hay datos sobre la duración de la hipercalcemia, hay que pensar en un *cáncer oculto*; si las concentraciones de PTH no son elevadas, entonces se debe realizar un estudio concienzudo en busca de cáncer, con radiografía de tórax, CT de tórax y abdomen y gammagrafía ósea. En tales situaciones pueden ser en particular útiles los inmunoanálisis de PTHrP. Conviene prestar atención a los posibles indicios de un trastorno hematológico subyacente, como anemia, aumento de las globulinas plasmáticas o una inmunoelectroforesis sérica anormal; la gammagrafía ósea puede ser negativa en algunos pacientes con metástasis, así como en el mieloma múltiple. Finalmente, si un paciente con hipercalcemia crónica está asintomático pero no tiene concentraciones de PTH elevadas y basándose en la sintomatología es poco probable que sufra un cáncer, se debe buscar otra causa de hipercalcemia crónica, como sarcoidosis oculta. La recopilación cuidadosa de los antecedentes de ingestión de complementos dietéticos y de consumo de fármacos puede sugerir intoxicación con vitamina D o vitamina A, o bien empleo de tiazidas.

TRATAMIENTO ESTADOS HIPERCALCÉMICOS

El tratamiento de la hipercalcemia varía en función de su gravedad **(cuadro 424-4)**. La hipercalcemia leve, <3.0 mmol/L (12 mg/100 mL) se puede tratar sólo con hidratación. La que es más acentuada [concentraciones de 3.2 a 3.7 mmol/L (13 a 15 mg/100 mL)] se trata de manera más intensiva; por encima de esta concentración, la hipercalcemia es una amenaza para la vida y es necesario tomar medidas de urgencia. Con esta combinación de estrategias, en la mayoría de los pacientes se puede reducir la concentración del calcio sérico en 0.7 a 2.2 mmol/L (3 a 9 mg/100 mL) en 24 a 48 h, cantidad suficiente para aliviar los síntomas agudos, impedir la muerte por crisis hipercalcémica y conseguir una valoración diagnóstica. La segunda prioridad es el tratamiento del trastorno subyacente.

Puede aparecer hipercalcemia por liberación excesiva del calcio del esqueleto, por aumento de la absorción intestinal del calcio o por excreción insuficiente de dicho ion por el riñón. Si se conoce la patogenia de cada caso, es más fácil elegir el tratamiento adecuado. Por ejemplo, la hipercalcemia de los pacientes con tumores malignos se debe principalmente a liberación de calcio del esqueleto y, por tanto, apenas mejora con la restricción de calcio en la dieta. En cambio, los pacientes hipersensibles o intoxicados con vitamina D presentan absorción exce-

CUADRO 424-4 Aspectos del tratamiento de la hipercalcemia grave

Tratamiento	Inicio de la acción	Duración de la acción	Ventajas	Desventajas
Tratamientos de máxima utilidad				
Hidratación con solución salina	Horas	Durante la administración	Se necesita rehidratación invariablemente	Sobrecarga volumétrica
Diuresis forzada; solución salina más diurético de asa	Horas	Durante el tratamiento	Acción rápida	Sobrecarga volumétrica, descompensación cardiaca, vigilancia intensiva, trastornos de electrolitos e inconvenientes
Pamidronato	1-2 días	10-14 días a semanas	Alta potencia; inicio intermedio de la acción	Fiebre en 20% de los enfermos; hipofosfatemia, hipocalcemia, hipomagnesemia y en raras ocasiones necrosis mandibular
Zolendronato	1-2 días	>3 semanas	Igual que el pamidronato (puede durar más)	Igual que el pamidronato
Calcitonina	Horas	1-2 días	Inicio rápido de la acción; útil como medicación adjunta en la hipercalcemia grave	Taquifilaxia rápida
Tratamientos especiales				
Fosfato oral	24 h	Durante la administración	Tratamiento crónico (con hipofosfatemia); toxicidad baja si P <4 mg/100 mL	Uso limitado, excepto como adyuvante o tratamiento crónico
Glucocorticoides	Días	Días, semanas	Tratamiento oral, fármaco antitumoral	Activo sólo en algunos cánceres, exceso de vitamina D y sarcoidosis; efectos adversos de la corticoterapia
Diálisis	Horas	Durante la administración y 24-48 h después de ésta	De utilidad en la insuficiencia renal; su efecto se inicia en plazo de horas; puede corregir de inmediato la hipercalcemia que amenaza la vida	Procedimiento complejo que se reserva para circunstancias extremas o especiales

siva de calcio en el intestino y la restricción del calcio en la dieta les beneficia. El deterioro de la función renal o la reducción del líquido extracelular disminuyen la excreción renal de calcio. En esos casos, la rehidratación puede disminuir o neutralizar rápidamente la hipercalcemia, aunque persista el incremento de la resorción ósea. Como se señaló antes, cuanto más grave sea la hipercalcemia, mayor es el número de tratamientos combinados que se emplean a la vez. Las medidas de acción rápida (en horas) (rehidratación, diuresis forzada, calcitonina) se pueden emplear combinadas con los fármacos antirresortivos más eficaces, como los bisfosfonatos (ya que la hipercalcemia grave suele implicar que existe incremento de la resorción de hueso).

HIDRATACIÓN, INCREMENTO EN EL CONSUMO DE SAL, DIURESIS LEVE Y FORZADA

La primera norma del tratamiento consiste en restablecer un grado de hidratación normal. La mayoría de los pacientes hipercalcémicos se deshidratan con el vómito, la inanición y los defectos de la capacidad renal para concentrar la orina inducidos por la hipercalcemia. La reducción consiguiente de la filtración glomerular se acompaña de un descenso adicional de la reabsorción tubular de sodio y de la eliminación de calcio. Al restablecer el volumen normal de líquido extracelular se corrigen estas alteraciones y aumenta la excreción de calcio por orina en 2.5 a 7.5 mmol/día (100 a 300 mg/día). El aumento de la excreción urinaria de sodio a 400 a 500 mmol/día incrementa la excreción de calcio por la orina aún más que la simple rehidratación. Una vez lograda la rehidratación, se puede administrar solución salina o bien furosemida o ácido etacrínico dos veces al día para inhibir el mecanismo de la reabsorción tubular del calcio (con precaución para evitar la deshidratación). Cuando se combinan estas medidas, la excreción de calcio por la orina puede llegar a 12.5 mmol/día (500 mg/día) o más en gran número de hipercalcémicos. Porque constituye un porcentaje considerable de la reserva del calcio intercambiable, la calcemia suele descender 0.25 a 0.75 mmol/L (1 a 3 mg/100 mL) en 24 h. Hay que tener cuidado para evitar el agotamiento de potasio y magnesio; la aparición de cálculos renales de calcio es una complicación potencial.

En circunstancias que pueden ser letales cabe intentar en forma más intensiva la estrategia anterior, pero la disponibilidad de productos eficaces que bloquean la resorción ósea (como los bisfosfonatos) ha disminuido la necesidad de regímenes con diuresis extrema (cuadro 424-4). El agotamiento de potasio y magnesio es inevitable, salvo que se recurra a reposiciones; puede desencadenarse edema pulmonar. Las posibles complicaciones disminuyen si se vigila en forma seriada y cuidadosa la tensión venosa central y los electrolitos plasmáticos o urinarios; a veces se necesita sondear la vejiga. La diálisis puede ser necesaria en caso de deterioro de la función renal.

BISFOSFONATOS

Los bisfosfonatos son análogos del pirofosfato con gran afinidad por el hueso, en especial por las zonas de recambio óseo elevado, donde actúan como poderosos inhibidores de la resorción ósea. Estos compuestos con afinidad por el hueso son estables *in vivo* porque las fosfatasas no pueden hidrolizar el enlace central de carbono-fósforo-carbono. Los bisfosfonatos se acumulan en las áreas de recambio óseo intenso y son captados por los osteoclastos, a los que inhiben por un mecanismo de acción complejo. Las moléculas de bisfosfonatos que contienen grupos amino en la estructura de la cadena lateral (véase más adelante en este capítulo) interfieren con la prenilación de las proteínas y pueden llevar a apoptosis celular. Los bisfosfonatos que no contienen grupos amino, pero que también son muy eficaces, se metabolizan igualmente a productos citotóxicos.

El bisfosfonato que se empleó con amplitud inicialmente en el ejercicio clínico, etidronato, resultó eficaz pero tenía varias desventajas, entre ellas capacidad para inhibir la formación ósea al igual que para bloquear la resorción. A continuación aparecieron varios compuestos de segunda generación que se han convertido en las piedras angulares del tratamiento contra la resorción en los casos de hipercalcemia y osteoporosis. Los nuevos bisfosfonatos tienen una tasa altamente favorable de bloqueo de la resorción en comparación con la inhibición de la formación de hueso; inhiben la resorción esquelética regulada por osteoclastos y a la vez no producen defectos de la mineralización a dosis ordinarias. Aunque los bisfosfonatos tienen estructuras semejantes, diversas características de éstos como vía de administración, eficacia, toxicidad y efectos adversos son variables. La potencia de tales compuestos para la inhibición de la resorción ósea varía 10 000 veces, con incremento progresivo a partir de etidronato y subsecuentemente tiludronato, pamidronato, alendronato, risedronato y zolendronato. El uso intravenoso de pamidronato y zolendronato está aprobado para el tratamiento de la hipercalcemia, una dosis de 30 a 90 mg de pamidronato, administrado en dosis única intravenosa durante unas cuantas horas, normaliza el calcio sérico en 24 a 48 h y su efecto dura varias semanas en 80 a 100% de los pacientes. En una comparación directa, una dosis de 4 u 8 mg de zolendronato en infusión durante 5 min tiene un efecto más rápido y sostenido que el pamidronato.

Dichos fármacos se utilizan con frecuencia en pacientes con cáncer. Por ejemplo, se observan mejorías absolutas en la sobrevida con pamidronato y zolendronato en mieloma múltiple. Sin embargo, aunque aún son raros, cada vez hay más informes de necrosis mandibular, en especial después de una cirugía dental y sobre todo en pacientes con cáncer tratados con dosis múltiples de los bisfosfonatos más potentes.

CALCITONINA

La calcitonina actúa en término de horas de haber sido administrada, principalmente a través de receptores en osteoclastos, para bloquear la resorción de hueso. Después de 24 h de empleo deja de ser eficaz como hormona hipocalcemiante. La taquifilaxia, un fenómeno conocido con dicha hormona, al parecer explica los resultados de por qué el fármaco suele ser eficaz en las primeras 24 h de empleo. No obstante, en la hipercalcemia potencialmente letal, se puede usar con eficacia la calcitonina en las primeras 24 h en combinación con rehidratación y diuresis salina, aunque con efectos más persistentes que un bisfosfonato, como el pamidronato, administrado en forma simultánea. Las dosis habituales de calcitonina son 2 a 8 U/kg de peso por vía intravenosa, subcutánea o intramuscular cada 6 a 12 h.

OTROS TRATAMIENTOS

En Estados Unidos se aprobó el *denosumab* como tratamiento de la osteoporosis, anticuerpo que bloquea el ligando RANK (RANKL) y disminuye de forma espectacular el número y la función de los osteoclastos. Al parecer también constituye un fármaco eficaz para revertir la hipercalcemia de cánceres, aunque no ha recibido aprobación para tal indicación. No se utilizan más la *plicamicina* (en épocas pasadas, mitramicina), que impide la resorción de hueso, ni el *nitrato de galio* que ejerce una acción hipocalcémica y que también inhibe la resorción de hueso, porque se cuenta con mejores alternativas como los bisfosfonatos.

Los *glucocorticoides* tienen utilidad, de manera particular, para tratar la hipercalcemia que complica ciertos trastornos malignos. Incrementan la excreción urinaria de calcio y disminuyen su absorción intestinal cuando se administran a dosis farmacológicas, pero también producen equilibrio negativo del calcio esquelético. En personas sanas y en pacientes con hiperparatiroidismo primario, los glucocorticoides no modifican las concentraciones del calcio sérico. Sin embargo, en pacientes con hipercalcemia por ciertos cánceres osteolíticos, pueden ser eficaces gracias a sus efectos antitumorales. Los cánceres donde la hipercalcemia mejora con los glucocorticoides son el mieloma múltiple, leucemias, enfermedad de Hodgkin, otros linfomas y carcinoma de mama, al menos en sus primeras fases evolutivas. También son eficaces para combatir la hipercalcemia por intoxicación con vitamina D y sarcoidosis. Los glucocorticoides también son útiles en una forma rara de hipercalcemia que ahora se reconoce en ciertos trastornos autoinmunitarios en los cuales los anticuerpos desactivadores contra el receptor imitan la FHH. Los glucocorticoides disminuyen de manera eficaz las concentraciones elevadas de PTH y calcio. En todos los casos citados, la acción hipocalcémica aparece en unos días y la dosis habitual de glucocorticoides es de 40 a 100 mg/día de prednisona (o su equivalente) repartidos en cuatro tomas. Los efectos secundarios del tratamiento prolongado con glucocorticoides son aceptables en algunas circunstancias.

La *diálisis* a menudo es el tratamiento de elección para la hipercalcemia grave complicada con insuficiencia renal que es difícil de corregir con tratamiento médico. La diálisis peritoneal con líquidos exentos de calcio es capaz de eliminar 5 a 12.5 mmol (200 a 500 mg) de calcio en 24 a 48 h y de reducir la calcemia en 0.7 a 3 mmol/L (3 a 12 mg/100 mL). Durante la diálisis se pierden grandes cantidades de fosfato y por lo común disminuye la concentración de fosfato inorgánico en suero, lo cual agrava potencialmente la hipercalcemia. Por tanto, después de la diálisis

se miden las concentraciones séricas de fosfato inorgánico y se añaden complementos de fosfato a la dieta o a los líquidos de la diálisis, si es necesario.

El tratamiento con *fosfato* por vía oral o intravenosa tiene una función limitada en ciertas circunstancias (**cap. 423**). Al corregir la hipofosfatemia disminuye la concentración sérica de calcio por diversos mecanismos, entre ellos intercambio con el calcio óseo. El tratamiento oral ordinario es de 1 a 1.5 g de fósforo diarios durante varios días, repartidos en dosis fraccionadas. Se cree, aunque aún no se ha establecido, que no ocurre toxicidad si el tratamiento se limita a la normalización de las concentraciones séricas de fosfato inorgánico.

Cuando la concentración sérica de fosfato inorgánico se eleva por encima de lo normal, las concentraciones séricas de calcio descienden a veces en forma acentuada. Uno de los tratamientos existentes de mayor eficacia para combatir la hipercalcemia grave es el fosfato por vía intravenosa, pero esta medida tiene efectos tóxicos e incluso peligrosos (hipocalcemia letal). Por tales razones, se utiliza muy poco y sólo en pacientes con hipercalcemia grave e insuficiencia cardiaca o renal, cuando la mejor alternativa, la diálisis, es imposible o inaccesible.

RESUMEN

En el cuadro 424-4 se citan los diversos tratamientos de la hipercalcemia. La elección depende de la enfermedad subyacente, gravedad de la hipercalcemia, concentración sérica de fosfato inorgánico y de las funciones renal, hepática y de la médula ósea. La hipercalcemia leve [≤3 mmol/L (12 mg/100 mL)] por lo común se trata primero con hidratación. La hipercalcemia grave [≥3.7 mmol/L (15 mg/100 mL)] se debe corregir inmediatamente. Se debe dar calcitonina por su acción rápida, aunque breve, como bloqueador de la resorción ósea y conviene administrar pamidronato o zolendronato por vía intravenosa aunque sus efectos tarden en aparecer uno a dos días. Además, en las primeras 24 a 48 h se provoca una diuresis enérgica de sodio y calcio, después de la hidratación inicial, que se obtiene al administrar solución salina y grandes dosis de furosemida y ácido etacrínico; este tratamiento sólo se debe iniciar si se garantiza vigilancia adecuada y las funciones cardiaca y renal son adecuadas. Los grados intermedios de hipercalcemia, entre 3 y 3.7 mmol/L (12 a 15 mg/100 mL) se deben tratar con hidratación enérgica y la combinación más adecuada para cada paciente que se emplea en la hipercalcemia grave.

HIPOCALCEMIA

(Véase también el cap. 65)

FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPOCALCEMIA: CLASIFICACIÓN BASADA EN EL MECANISMO

La *hipocalcemia crónica* es menos frecuente que la hipercalcemia; las causas son insuficiencia renal crónica, hipoparatiroidismo hereditario y adquirido, deficiencia de vitamina D, pseudohipoparatiroidismo (PHP) e hipomagnesemia (**cuadro 424-5**).

Se observa hipocalcemia aguda más que crónica en pacientes graves o como consecuencia de ciertos fármacos y a menudo no requiere tratamiento específico. Se manifiesta hipocalcemia transitoria en caso de septicemia grave, quemaduras, insuficiencia renal aguda y grandes transfusiones de sangre con citrato. Se ha publicado que incluso 50% de los pacientes de una unidad de cuidados intensivos tiene concentraciones de calcio <2.1 mmol/L (8.5 mg/100 mL), pero el descenso del calcio ionizado no ocurre en algunos casos. En pacientes con septicemia grave, el calcio ionizado puede disminuir (hipocalcemia verdadera), pero en otros enfermos graves el descenso de la concentración del calcio total se debe a hipoalbuminemia. La alcalosis favorece la unión del calcio a las proteínas y en esa circunstancia se debe cuantificar directamente el calcio ionizado.

Ciertos fármacos como la protamina, heparina y el glucagon pueden causar hipocalcemia transitoria. Tales formas de hipocalcemia no se acompañan de tetania y desaparecen al mejorar el estado general del paciente. La hipocalcemia consecutiva a transfusiones repetidas de sangre con citrato también se resuelve con rapidez.

Los pacientes con *pancreatitis aguda* tienen hipocalcemia durante la fase de inflamación aguda y su gravedad varía según la gravedad de la pancreatitis. Continúa sin entenderse bien la causa de la hipocalcemia. Se han descrito concentraciones de PTH bajas, normales o elevadas y se ha postulado tanto una resistencia a la PTH como una menor secreción de esta hormona. En ocasiones se descubre a un paciente anciano que, sin causa evidente y con escasos síntomas, presenta concentraciones de calcio total y de calcio ionizado prolongadamente reducidos sin una patogenia clara.

CUADRO 424-5 Clasificación funcional de la hipocalcemia (excluidos los trastornos neonatales)

Ausencia de PTH	
Hipoparatiroidismo hereditario	Hipomagnesemia
Hipoparatiroidismo adquirido	
PTH ineficaz	
Insuficiencia renal crónica	Vitamina D activa ineficaz
Ausencia de vitamina D activa	Malabsorción intestinal
Disminución de la ingestión dietética o exposición al sol	Raquitismo dependiente de la vitamina D tipo II
Metabolismo defectuoso:	Pseudohipoparatiroidismo
Tratamiento con anticonvulsivos	
Raquitismo dependiente de la vitamina D tipo I	
Acción de la PTH superada	
Hiperfosfatemia aguda y acentuada	Osteítis fibrosa después de la paratiroidectomía
Lisis tumoral	
Insuficiencia renal aguda	
Rabdomiólisis	

Abreviatura: PTH, hormona paratiroidea.

Sin embargo, la hipocalcemia crónica suele dar síntomas y exige tratamiento. Las manifestaciones neuromusculares y neurológicas de la hipocalcemia crónica consisten en espasmos musculares, espasmos carpopedios, gesticulación facial y en casos extremos, espasmos laríngeos y convulsiones. Puede aparecer paro respiratorio. En algunos pacientes con hipocalcemia antigua sobreviene hipertensión intracraneal asociada con frecuencia a edema de papila y alteraciones mentales como irritabilidad, depresión y psicosis. El intervalo QT del electrocardiograma está prolongado a diferencia del acortamiento que produce la hipercalcemia. Se observan arritmias y los digitálicos pueden perder parte de su eficacia. A veces hay cólicos y malabsorción crónica. Para confirmar la tetania latente se pueden explorar los signos de Chvostek o de Trousseau.

La clasificación de la hipocalcemia que se muestra en el cuadro 424-5 se basa en el supuesto de que la PTH regula en forma instantánea la concentración plasmática de calcio dentro de límites estrechos y por tanto, la aparición de hipocalcemia indica una falla de la acción homeostática de la PTH. La falta de respuesta a la administración de PTH se puede deber a insuficiencia hereditaria o adquirida de las paratiroides si la PTH es ineficaz en los órganos efectores o si la acción de la hormona es superada por la pérdida del calcio en el líquido extracelular a un ritmo más rápido que el de su reposición.

AUSENCIA DE PTH

El hipoparatiroidismo, sea hereditario o adquirido, tiene varios elementos comunes. Los síntomas de la hipocalcemia no tratada aparecen en ambas formas de hipoparatiroidismo, aunque habitualmente el hipoparatiroidismo hereditario inicia de forma más gradual y se asocia a defectos del desarrollo. La calcificación de los núcleos basales y los síndromes extrapiramidales son más frecuentes y aparecen antes en el hipoparatiroidismo hereditario. En años previos, el hipoparatiroidismo adquirido secundario a cirugía del cuello era más frecuente que el hipoparatiroidismo hereditario, pero la frecuencia de la insuficiencia paratiroidea inducida por la cirugía ha disminuido desde que se han perfeccionado las técnicas quirúrgicas que respetan las paratiroides y desde que se emplea menos la cirugía en el hipertiroidismo. El PHP, que es un ejemplo de la ineficacia de la PTH más que una falla de la producción hormonal de las paratiroides, tiene varias manifestaciones clínicas en común con el hipoparatiroidismo, como las calcificaciones extraóseas y los síntomas extrapiramidales, es decir, hipercinesias coreoatetósicas y distonías.

En ambos trastornos hay edema de papila e hipertensión intracraneal, así como alteraciones ungueales crónicas, del cabello y cataratas por alteraciones del cristalino, que suelen ser reversibles al corregir la hipocalcemia. Ciertas manifestaciones cutáneas, como la alopecia y candidosis, se observan exclusivamente en el hipoparatiroidismo hereditario asociado a la insuficiencia autoinmunitaria poliglandular (**cap. 408**).

La hipocalcemia asociada a hipomagnesemia se acompaña de deficiencia de liberación de PTH y de menor reactividad a la hormona. Los pacientes con hipocalcemia secundaria a hipomagnesemia tienen concentraciones bajas o nulas de PTH que indican la menor liberación de la hormona a pesar del estímulo fisiológico máximo que representa la hipocalcemia. Las concentraciones plasmáticas de PTH se normalizan al corregir la hipomagnesemia. Por tanto, el hipoparatiroidismo con concentraciones reducidas de PTH puede ser resultado de insuficiencia glandular, hereditaria en algunos casos y adquirida en otros, o a un trastorno funcional agudo pero reversible de las glándulas (hipomagnesemia).

Alteraciones genéticas e hipoparatiroidismo hereditario El hipoparatiroidismo hereditario surge como una entidad aislada sin otras manifestaciones endocrinas ni dermatológicas. En forma más típica, aparece junto con otras anomalías como el desarrollo defectuoso del timo o con la insuficiencia de otros órganos endocrinos como las suprarrenales, el tiroides o los ovarios (cap. 408). El hipoparatiroidismo hereditario suele manifestarse en el término del primer decenio de la vida, aunque puede hacerlo años después.

Los defectos genéticos propios del hipoparatiroidismo permiten esclarecer la complejidad del desarrollo de órganos, síntesis y secreción hormonales y perfiles histoespecíficos de las funciones efectoras endocrinas (fig. 424-5). A menudo el hipoparatiroidismo es una entidad aislada, lo cual denota un trastorno funcional altamente específico. Cuando dicho cuadro anormal se acompaña de otros defectos del desarrollo o de órganos, aún es eficaz el tratamiento de la hipocalcemia.

El llamado *síndrome de DiGeorge* o *síndrome velocardiofacial* es una forma rara de hipoparatiroidismo que se acompaña de desarrollo defectuoso del timo y las glándulas paratiroides. Aparecen defectos congénitos en la esfera cardiovascular, facial y en el desarrollo de otros órganos, y las personas pueden fallecer al inicio de la niñez por infecciones graves, hipocalcemia y convulsiones y complicaciones cardiovasculares. Las personas a veces viven y llegan a la vida adulta y se han detectado formas menos intensas pero incompletas. La mayor parte de los casos son esporádicos, aunque se ha descrito una forma autosómica dominante que implica microdeleciones en el cromosoma 22q11.2. Se observan deleciones más limitadas en esta región en las formas incompletas del síndrome de DiGeorge, que aparecen en la infancia o la adolescencia y se manifiestan principalmente por insuficiencia de las glándulas paratiroides. El defecto en el cromosoma 22 se denomina *DSG1*; en fecha reciente se reconoció también un defecto en el cromosoma 10p, ahora llamado *DSG2*. Los fenotipos son similares. Los estudios del defecto en el cromosoma 22 señalan a un factor de transcripción, TBX1. Las deleciones del gen de ratón ortólogo muestran un fenotipo similar al síndrome humano.

Se ha estudiado a nivel genético otro defecto autosómico dominante del desarrollo que causa hipoparatiroidismo, sordera y displasia renal (HDR, *hypoparathyroidism, deafness, and renal dysplasia*). Las anomalías citogénicas en algunas familias, no en todas, orientan hacia defectos por traslocación en el cromosoma 10, como en el síndrome de DiGeorge. Sin embargo, la falta de inmunodeficiencia y los defectos cardiacos distinguen ambos síndromes. Los modelos de ratón y el análisis por deleción en algunos pacientes con HDR apuntan hacia la transcripción del factor GATA3, que es importante en el desarrollo embrionario y se expresa en el riñón en desarrollo, estructuras del oído y las paratiroides.

Se conoce otro par de trastornos del desarrollo, que afectan a las paratiroides. El *síndrome de Kenney-Caffey tipo I* incluye hipoparatiroidismo, talla baja, osteoesclerosis y huesos corticales gruesos. Un defecto detectado en sujetos provenientes del Cercano Este, en particular en Arabia Saudita, denominado *síndrome de Sanjad Sakati* también incluye entre sus componentes retraso del crecimiento y otros signos dismórficos. Este síndrome tiene una transmisión autosómica recesiva clara y afecta a un gen del cromosoma 1q42-q43. Parece que en ambos síndromes participa una proteína acompañante llamada *TBCE*, relevante para la función de la tubulina. En fecha reciente se identificó un defecto en FAM111A como causa de *síndrome de Kenney-Caffey tipo 2*.

El hipoparatiroidismo puede aparecer con un síndrome autoinmunitario hereditario complejo con falla de las suprarrenales, ovarios, sistema inmunitario y paratiroides, además de candidosis mucocutánea recurrente, alopecia, vitíligo y anemia perniciosa (cap. 408). Ya se identificó el gen causante en el cromosoma 21q22.3. El producto proteico, que parece un factor de transcripción, se denominó *regulador autoinmunitario* o AIRE. En muchas familias finlandesas, con el trastorno se detecta una mutación en el codón de terminación, que suele conocerse como *deficiencia autoinmunitaria poliglandular de tipo 1*, en tanto que se identifica típicamente otra mutación AIRE (Y85C) en judíos de antepasados iraquíes e iraníes.

El hipoparatiroidismo se presenta en dos trastornos relacionados con disfunción mitocondrial y miopatía, uno llamado *síndrome de Kearns-Sayre* (KSS, *Kearns-Sayre syndrome*), con oftalmoplejía y retinopatía pigmentaria y el otro llamado *síndrome MELAS*, con encefalopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a apoplejía (*mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes*). Se han identificado mutaciones o deleciones en genes mitocondriales.

Diferentes formas de hipoparatiroidismo, todas raras, se observan como defectos aislados; los mecanismos genéticos son diversos. La herencia incluye modos autosómico dominante, autosómico recesivo y ligado al cromosoma X. Se han reconocido tres defectos autosómicos separados que afectan al gen paratiroideo: uno es dominante, los otros dos son recesivos. La forma dominante tiene una mutación puntual en la secuencia inicial, una región crítica implicada en el transporte intracelular del precursor hormonal. La mutación en los aminoácidos Arg en vez de Cys interfiere en la preparación del precursor y según se cree induce una respuesta celular apoptótica, por lo cual actúa con un mecanismo negativo dominante. Las otras dos formas son recesivas. Una mutación puntual bloquea también la separación del precursor de PTH, pero necesita de los dos alelos para ocasionar hipoparatiroidismo. El tercero comprende un cambio de bases de un solo nucleótido, lo cual origina un defecto en el corte y empalme del exón; el último exón contiene al promotor y con ello queda anulado el gen. Se ha descrito en varones una forma de hipoparatiroidismo recesivo ligado al cromosoma X, y el defecto se ha localizado en el cromosoma Xq26-q27 y tal vez abarca el gen *SOX3*.

Las anomalías en el receptor sensible al calcio son detectadas en tres trastornos hipocalcémicos peculiares. Todos son poco comunes, pero se han observado más de 10 diferentes mutaciones con ganancia de función, en una forma de hipocalcemia denominada *hipercalciuria hipocalcémica dominante autosómica* (*ADHH*). El receptor capta el nivel de calcio "ambiente" como excesivo y suprime la secreción de PTH, lo cual culmina en hipocalcemia. Esta última es agravada por la actividad del receptor constitucional en el túbulo renal, lo cual origina excreción de cantidades inapropiadas de calcio. La identificación del síndrome es importante porque los intentos de combatir la hipocalcemia con análogos de vitamina D y una mayor ingestión de calcio exacerban la excreción de por sí excesiva de calcio por orina (gramos o más por 24 h), lo cual ocasiona daño renal irreversible por cálculos y calcificación ectópica.

Otras causas de hipoparatiroidismo aislado incluyen estado homocigoto, mutaciones inactivadoras en el factor de transcripción específico paratiroideo GCM2, que ocasiona una forma recesiva autosómica de la enfermedad o mutaciones puntuales heterocigotas GCM2 que ejercen un efecto dominante negativo en la proteína de tipo natural o salvaje y de este modo culminan en la forma autosómica dominante de hipoparatiroidismo. Aún más, se ha identificado como causa de hipoparatiroidismo autosómico dominante a mutaciones heterocigotas G11, una de las dos proteínas señalizadoras en sentido anterógrado de CaSR.

El *síndrome de Bartter* es un grupo de trastornos relacionados con alteraciones electrolíticas y acidobásicas en el equilibrio, a veces con nefrocalcinosis y otras manifestaciones. Se afectan varios tipos de conductos o transportadores iónicos. Resulta curioso que el *síndrome de Bartter tipo V* incluya trastornos electrolíticos y del pH que se observan en otros síndromes, pero parece estar causado por una ganancia de función del CaSR. Es probable que el defecto sea más grave que en la ADHH y explica las manifestaciones que se observan además de hipocalcemia e hipocalciuria.

Como ocurre con los trastornos autoinmunitarios que bloquean el CaSR (explicados antes en los trastornos hipercalcémicos) hay autoanticuerpos que activan al menos en forma transitoria al CaSR, lo que suprime la secreción de PTH y produce hipocalcemia. Este trastorno, puede aparecer y desaparecer.

Hipoparatiroidismo adquirido El *hipoparatiroidismo adquirido crónico* se debe a la extirpación quirúrgica involuntaria de todas las glándulas paratiroides; en algunos casos no se ha eliminado todo el tejido, pero el que queda sufre un deterioro del riego sanguíneo consecutivo a los cambios fibrosos que aparecen en el cuello después de la cirugía. Antes, la causa más frecuente de hipoparatiroidismo adquirido era la cirugía tiroidea para tratar el hipertiroidismo. Actualmente, el hipoparatiroidismo suele ser consecutivo a una intervención quirúrgica encaminada a corregir el hiperparatiroidismo, donde el cirujano, para evitar una resección demasiado escasa que resulte insuficiente para curar el hiperparatiroidismo, extirpa entonces demasiado tejido. La función paratiroidea a veces no se suprime por completo en todos los pacientes con hipoparatiroidismo posoperatorio.

Hay causas más raras de hipoparatiroidismo crónico adquirido, como las lesiones por radiación secundarias al empleo de yodo radiactivo en el

hipertiroidismo y las lesiones glandulares que sufren los pacientes con hemocromatosis o hemosiderosis consecutivas a transfusiones repetidas. Las infecciones pueden afectar a las paratiroideas, pero no suelen producir hipoparatiroidismo porque es raro que se lesionen las cuatro glándulas.

El *hipoparatiroidismo transitorio* es frecuente después de la cirugía por hiperparatiroidismo. Pasado un intervalo variable de hipoparatiroidismo, se puede recuperar una función paratiroidea normal gracias a la hiperplasia o a la recuperación del tejido restante. En ocasiones, esa recuperación tarda meses en producirse.

TRATAMIENTO HIPOPARATIROIDISMO ADQUIRIDO Y HEREDITARIO

El tratamiento del hipoparatiroidismo adquirido y hereditario consiste en reponer la vitamina D o $1,25(OH)_2D$, combinado con una elevada ingestión oral de calcio. En la mayoría de los pacientes las concentraciones sanguíneas de calcio y fosfato se regulan de forma satisfactoria, aunque algunos enfermos presentan resistencia y un equilibrio precario, con tendencia a alternar entre la hipocalcemia y la hipercalcemia de aparición brusca. En muchos pacientes, la vitamina D en dosis de 1 a 3 mg/día (40 000 a 120 000 U/día) combinada con 1 g o más de calcio elemental logra resultados satisfactorios. El amplio margen de dosis refleja la variabilidad que se produce de un paciente a otro, por lo que es necesario ajustar la dosis precisa en cada uno. En comparación con las dosis típicas necesarias en los individuos euparatiroideos, 200 U/día (en ancianos tan alto como 800 U/día), las dosis altas de vitamina D (tanto como 100 veces o más) necesarias en estos pacientes reflejan la escasa conversión de vitamina D en $1,25(OH)_2D$. Muchos médicos emplean ahora 0.5 a 1 µg de calcitriol para tratar a estos pacientes, especialmente si el control resulta difícil. A causa de su almacenamiento en la grasa, cuando se interrumpe la administración de vitamina D se requieren varias semanas para la desaparición de sus efectos biológicos, en comparación con unos cuantos días para que ocurra con los del calcitriol, que tiene un recambio rápido.

El calcio y la vitamina D por vía oral restablecen en general el equilibrio calcio-fosfatos, pero no suprimen la menor reabsorción urinaria del calcio típica del hipoparatiroidismo. Por tanto, hay que tratar de evitar una excreción excesiva de calcio por la orina después del tratamiento sustitutivo con vitamina D y calcio, pues de lo contrario se pueden formar cálculos renales, y el riesgo de CKD se incrementa. Los diuréticos tiazídicos disminuyen el calcio urinario hasta en 100 mg/día en pacientes con hipoparatiroidismo que toman vitamina D, siempre que mantengan una dieta baja en sodio. Las tiazidas son útiles para aliviar la hipercalciuria y facilitan el control diario de estos pacientes.

Hoy en día se están realizando estudios de administración de PTH por vía parenteral [PTH(1-34) o PTH(1-84)] a sujetos con hipoparatiroidismo, proporcionando mayor facilidad para mantener el calcio sérico y reducir la excreción de dicho ion por orina (deseables para proteger de cualquier daño renal). Sin embargo, aún no se aprueba el tratamiento a base de PTH.

Hipomagnesemia La hipomagnesemia grave (<0.4 mmol/L; <0.8 meq/L) se acompaña de hipocalcemia (cap. 423). La restauración de la deficiencia de magnesio corporal total produce inversión rápida de la hipocalcemia. Por lo menos son dos las causas de esta última: secreción anormal de PTH y reactividad reducida a la PTH. **Consulte el capítulo 423 para encontrar una descripción de las causas y el tratamiento de la hipomagnesemia.**

Los efectos del magnesio sobre la secreción de PTH son parecidos a los del calcio; la hipermagnesemia inhibe la secreción de PTH y la hipomagnesemia la estimula, pero estos efectos del magnesio sobre la PTH son poco importantes porque predominan los causados por el calcio. Se necesitan cambios más acentuados de magnesio que de calcio para que se modifique la secreción hormonal. Aun así, la hipomagnesemia debería aumentar la secreción de PTH. De ahí que sorprenda encontrar una secreción de PTH amortiguada en caso de hipomagnesemia acentuada. La explicación de este efecto paradójico es que la hipomagnesemia acentuada y crónica es el reflejo de deficiencia intracelular de magnesio, el cual interfiere la secreción de PTH y la respuesta de los tejidos periféricos a la hormona. Se desconoce el mecanismo de los defectos celulares de la hipomagnesemia, pero se ha propuesto la existencia de una adenilato ciclasa defectuosa (de la que el magnesio puede ser un cofactor).

Las concentraciones de PTH son imperceptibles o inapropiadamente bajas en caso de hipomagnesemia grave a pesar del estímulo de la hipocalcemia grave y la restitución aguda del magnesio produce incremento rápido de la concentración de esta hormona. Las concentraciones séricas de fosfato a menudo no aumentan, a diferencia de la situación que priva en el hipoparatiroidismo adquirido o idiopático, tal vez por la deficiencia de fosfato que surge a menudo en la hipomagnesemia (cap. 393).

En algunos pacientes aparece menor reactividad periférica al administrar PTH, lo que se traduce en una excreción urinaria subnormal de fósforo y AMP cíclico después de administrar PTH exógena a pacientes con hipocalcemia e hipomagnesemia. En un mismo paciente se puede observar tanto secreción amortiguada de PTH como falta de respuesta del riñón a la PTH administrada. Cuando se repone rápidamente la falta de magnesio, la recuperación de las concentraciones de PTH a la normalidad o por encima de lo normal se puede anticipar en varios días a la normalización de las concentraciones del calcio.

TRATAMIENTO HIPOMAGNESEMIA

Este trastorno se corrige con la restitución de magnesio, que se debe efectuar por vía parenteral. Es necesario prestar atención al restablecimiento de la deficiencia intracelular, que puede ser considerable. Después de la administración intravenosa de magnesio, la concentración sérica de éste puede regresar transitoriamente a las concentraciones normales pero, a menos que el tratamiento para la restitución sea el adecuado, volverá a disminuir. Si la causa de la hipomagnesemia es la pérdida renal de magnesio, quizá sea necesario administrarlo de manera crónica para prevenir las recurrencias (cap. 423).

INEFICACIA DE LA PTH

La PTH no es lo suficientemente activa para impedir del todo la hipocalcemia (aunque conserva actividad fosfatúrica, por ejemplo); el problema anterior surge cuando el complejo de proteína señalizadora/PTH1R es deficiente (como ocurre en las diversas formas de pseudohipoparatiroidismo [PHP], que se revisa adelante); cuando es insuficiente la acción de la PTH para inducir la absorción de calcio de los alimentos por medio de la síntesis de $1,25(OH)_2D$ por deficiencia o ineficacia de la vitamina D (defectos en el receptor o en la síntesis de dicha vitamina), o en CKD, en que hay disminución de la acción hipercalcémica de PTH.

Típicamente, la hipofosfatemia es más intensa que la hipocalcemia en estados de deficiencia de vitamina D, a causa de la mayor secreción de PTH, la cual, a pesar de que sólo tiene eficiencia parcial para incrementar el nivel de calcio en sangre, es capaz de promover la excreción urinaria de fosfatos.

Por otra parte, PHP tiene una trascendencia fisiopatológica diferente a la de otros trastornos en que hay acción ineficaz de PTH. El PHP se asemeja al hipoparatiroidismo (en el cual es deficiente la síntesis de PTH), y se manifiesta por hipocalcemia e hiperfosfatemia aunque con concentraciones altas de PTH. Otra causa del trastorno es la activación deficiente del complejo de proteína G estimulante, que depende de PTH o de la proteína cinasa A efectora anterógrada, con lo cual PTH es ineficaz para aumentar cAMP intracelular o reaccionar a los mayores niveles de cAMP.

Insuficiencia renal crónica La mejoría en el tratamiento médico de las nefropatías crónicas ha permitido que muchos enfermos vivan decenios y en ese lapso terminen por mostrar manifestaciones de osteodistrofia renal, que debe ser controlada para evitar más complicaciones. En la actualidad, según los expertos, la menor producción de $1,25(OH)_2D$ constituye el principal factor que ocasiona la deficiencia de calcio, el hiperparatiroidismo secundario y la osteopatía; en forma típica, la hiperfosfatemia aparece sólo en etapas finales de la enfermedad. En la génesis de la hipocalcemia son de enorme importancia las concentraciones bajas de $1,25(OH)_2D$, por una mayor producción de FGF23 en los huesos. El estado de uremia también disminuye la absorción intestinal por mecanismos diferentes de los defectos del metabolismo de vitamina D. Sin embargo, la administración de dosis suprafisiológicas de vitamina D o calcitriol corrige la menor absorción de calcio.

Ante los mayores niveles de FGF23 que se identifican incluso en las etapas iniciales de CKD y según algunos informes, guardan relación con una mayor mortalidad y con hipertrofia de ventrículo izquierdo, ha surgido interés por estrategias para disminuir la absorción de fosfato por intestinos desde el comienzo de la evolución de nefropatías y en consecuencia, por medidas para disminuir los niveles de FGF23. Sin embargo, hay preocupación para saber si el complemento de vitamina D incrementa los ni-

veles de FGF23 circulantes en pacientes de CKD. Los análogos de vitamina D mejoran la sobrevida en esta población de pacientes, pero un aspecto notable es que a menudo hay incrementos impresionantes de FGF23.

La hiperfosfatemia de la insuficiencia renal disminuye las concentraciones sanguíneas de calcio por varios mecanismos, como formación de depósitos de calcio y fosfatos fuera del hueso, menor acción de resorción ósea de la PTH y menor producción de $1,25(OH)_2D$ por el tejido renal residual.

TRATAMIENTO INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA

El tratamiento de CDK **(cap. 335)** consiste en controlar en forma adecuada a los pacientes antes de la diálisis y en ajustar las pautas terapéuticas cuando la diálisis resulta necesaria. Hay que restringir los fosfatos de la dieta; usar sales de calcio como antiácidos fijadores de los fosfatos, en lugar de los compuestos de aluminio, para evitar el problema de la intoxicación por aluminio; mantener un aporte suficiente de calcio por vía oral, de 1 a 2 g/día en general, y dar complementos de calcitriol en dosis de 0.25 a 1 μg/día u otras formas activadas de vitamina D. Todos los pacientes deben vigilarse en forma estrecha. El objetivo del tratamiento es restaurar el equilibrio normal de calcio para evitar la osteomalacia y el hiperparatiroidismo secundario severo (por lo común se recomienda para conservar los niveles de PTH entre 100 y 300 pg/mL), y ante las pruebas de cambios genéticos y proliferaciones monoclonales de glándulas paratiroides en sujetos con CKD, para evitar que surja como consecuencia de hiperparatiroidismo autónomo. La disminución de la hiperfosfatemia y la restauración de la absorción normal de calcio en el intestino por acción del calcitriol pueden mejorar las concentraciones de calcemia y disminuir las manifestaciones de hiperparatiroidismo secundario. La osteopatía adinámica puede surgir junto con concentraciones bajas de PTH, razón por la cual es importante evitar la supresión excesiva de las glándulas paratiroides y al mismo tiempo reconocer los efectos beneficiosos de controlar el hiperparatiroidismo secundario. Probablemente lo mejor será la medición seriada de PTH en estos pacientes, método que detecta solamente PTH en toda su longitud (1 a 84) para asegurar que se mide PTH biológicamente activa y que no se valoran fragmentos de PTH inhibidores inactivos. En Estados Unidos se aprobó el uso de fármacos ligadores de fosfato como el sevelamer sólo en la etapa final de nefropatías, aunque puede ser necesario emprender dicho tratamiento en fecha más temprana en la evolución de la nefropatía para impedir el incremento de FGF23 y sus efectos "fuera de sitios efectores".

Deficiencia de vitamina D por aporte dietético o luz solar insuficientes En Estados Unidos, la deficiencia de vitamina D a causa de consumo insuficiente de productos lácteos enriquecidos con dicha vitamina, por falta de ingestión de complementos de vitamina D y por la menor exposición a la luz solar de los ancianos, en especial durante el invierno y en las latitudes nórdicas, es más frecuente de lo que se creía. Las biopsias óseas de los ancianos con fracturas de cadera (para comprobar la osteomalacia) y con concentraciones anormales de metabolitos de la vitamina D, de la PTH, de calcio y de fosfatos indican que hasta 25% de estos pacientes pueden tener deficiencia de vitamina D, en especial en las zonas donde es escasa la luz solar ambiental. Tales pacientes muestran concentraciones de 25(OH)D bajas o en el límite bajo de la normalidad. La histomorfometría cuantitativa de las muestras de biopsia ósea descubre la existencia de amplios rebordes osteoides compatibles con osteomalacia **(cap. 423)**. La hipersecreción de PTH compensa la tendencia al descenso de la calcemia, pero también provoca pérdida de fosfatos por el riñón, lo que ocasiona osteomalacia.

El tratamiento consiste en administrar vitamina D y calcio hasta reponer la deficiencia. En la deficiencia moderadamente grave de vitamina D de los ancianos rara vez se observa hipocalcemia acentuada, pero la deficiencia de vitamina D se debe tener en cuenta en el diagnóstico diferencial de la hipocalcemia leve.

En las enfermedades gastrointestinales aparecen hipocalcemia leve, hiperparatiroidismo secundario, hipofosfatemia acentuada y diversas deficiencias nutricionales. En las alteraciones de la función hepatocelular, como ocurre en la cirrosis hepática portal o biliar, puede haber concentraciones reducidas de 25(OH)D, y en diversas enfermedades intestinales hereditarias o adquiridas puede aparecer malabsorción de la vitamina D y sus metabolitos, incluida la $1,25(OH)_2D$. La hipocalcemia por sí misma puede causar esteatorrea por producción insuficiente de enzimas pancreáticas y sales biliares. Dependiendo del trastorno subyacente se puede administrar vitamina D o sus metabolitos por vía parenteral para garantizar concentraciones sanguíneas suficientes de los metabolitos activos.

Metabolismo defectuoso de la vitamina D • ***TRATAMIENTO ANTICONVULSIVO*** La administración de cualquier anticonvulsivo provoca deficiencia adquirida de vitamina D al aumentar la conversión de ésta en compuestos inactivos, inducir resistencia a su acción o ambas cosas. Cuanto más escaso es el aporte dietético de vitamina D, más probable es que el tratamiento anticonvulsivo induzca un metabolismo mineral y óseo anormal.

RAQUITISMO TIPO I DEPENDIENTE DE VITAMINA D El raquitismo puede ser por *resistencia a la acción de la vitamina D* o por deficiencia de ésta. El raquitismo de tipo 1 que depende de vitamina D, calificado en épocas pasadas de *pseudorraquitismo resistente a vitamina D*, difiere del raquitismo resistente verdadero (raquitismo de tipo 2 que depende de vitamina D, véase adelante) en que es menos grave y que es posible revertir las anomalías bioquímicas y radiográficas por medio de dosis adecuadas del metabolito activo de la vitamina, $1,25(OH)_2D$. Las cantidades fisiológicas del calcitriol curan la enfermedad **(cap. 423)**. Esta observación concuerda con la fisiopatología del trastorno, que es autosómico recesivo y en la actualidad se sabe que es causado por mutaciones del gen que codifica a la 25(OH) D-1α-hidroxilasa. Ambos alelos están inactivados en todos los pacientes y son frecuentes los heterocigotos combinados que albergan mutaciones definidas.

Los aspectos clínicos consisten en hipocalcemia, a menudo con tetania o convulsiones, hipofosfatemia, hiperparatiroidismo secundario y osteomalacia, acompañada a menudo por deformidades esqueléticas y elevación de la fosfatasa alcalina. El tratamiento abarca administración de dosis de restitución fisiológica de $1,25(OH)_2D$ **(cap. 423)**.

RAQUITISMO TIPO II DEPENDIENTE DE VITAMINA D El raquitismo tipo II dependiente de vitamina D es resultado de la resistencia del órgano terminal al metabolito activo $1,25(OH)_2D$. Los aspectos clínicos de esta forma de raquitismo se parecen a los del trastorno del tipo I y consisten en hipocalcemia, hipofosfatemia, hiperparatiroidismo secundario y raquitismo, pero también alopecia parcial o total. Aumentan las concentraciones plasmáticas de $1,25(OH)_2D$, lo cual concuerda con el carácter resistente de órganos terminales. El trastorno depende de mutaciones en el gen que codifica el receptor de la vitamina D; su tratamiento es difícil y requiere de venoclisis regulares nocturnas de calcio **(cap. 423)**.

Pseudohipoparatiroidismo El PHP caracteriza a un grupo de trastornos hereditarios peculiares. El cuadro se define por la presencia de síntomas y signos de hipocalcemia, que se acompañan de defectos peculiares en el esqueleto y el desarrollo. La hipocalcemia depende de la respuesta deficiente a PTH, quizá restringida a los túbulos renales proximales. La hiperplasia de las glándulas paratiroides, una respuesta a la hipocalcemia resistente a hormona, hace que aumenten las concentraciones de PTH. Los datos de estudios clínicos y básicos han esclarecido algunos aspectos de dichos trastornos, que incluyen el espectro clínico variable, la fisiopatología, los defectos genéticos y su mecanismo de herencia.

En el **cuadro 424-6** se incluye una clasificación funcional de las formas de PHP. El esquema clasificatorio se basa en los signos de acción ineficaz de PTH (concentraciones bajas de calcio y altas de fosfato), respuesta del AMP cíclico en orina, a la administración de PTH, y presencia o ausencia de la *osteodistrofia hereditaria de Albright* (AHO, *Albright hereditary osteodystrophy*) y cuantificaciones de la concentración de la subunidad $G_s\alpha$ de la adenilato ciclasa. Por empleo de tales criterios se conocen cuatro tipos: tipos Ia y Ib de PHP; pseudopseudohipoparatiroidismo (PPHP, *pseudopseudohypoparathyroidism*) y PHP-II.

PHP-IA Y PHP-IB Los individuos con PHP-I, que es el más común de los trastornos mencionados, presentan una respuesta deficiente de AMP cíclico en orina, a la administración de PTH exógeno. Los sujetos con PHPI se dividen en subtipos Ia y Ib. Las personas con PHP-Ia muestran signos de AHO y menores cantidades de proteína $G_s\alpha$/actividad en tejidos de acceso fácil como eritrocitos, linfocitos y fibroblastos. En forma típica, los individuos PHP-Ib no tienen signos de AHO y poseen actividad de $G_s\alpha$ normal. PHP-Ic, que a veces se le clasifica como la tercera forma de PHP, en realidad es una variante de PHP-Ia porque a $G_s\alpha$ mutante posee actividad normal en algunos métodos *in vitro*.

La mayoría de los pacientes tiene PHP-Ia y presenta las manifestaciones características de AHO, el cual consiste en talla baja, cara redonda, anomalías esqueléticas (braquidactilia) y calcificación heterotópica. Los pacien-

CUADRO 424-6 Clasificación de pseudohipoparatiroidismo (PHP) y de pseudopseudohipoparatiroidismo (PPHP)

Tipo	Hipocalcemia, hiperfosfatemia	Respuesta de cAMP urinario a PTH	PTH del suero	Deficiencia de la subunidad $G_s\alpha$	AHO	Resistencia a hormonas distintas de PTH
PHP-Ia	Sí	↓	↑	Sí	Sí	Sí
PPHP	No	Normal	Normal	Sí	Sí	No
PHP-Ib	Sí	↓	↑	No	No	Sí (en algunos pacientes)
PHP-II	Sí	Normal	↑	No	No	No
Acrodisostosis con resistencia hormonal	Sí	Normal (pero respuesta fosfatúrica ↓)	↑	No	Sí	Sí

Abreviaturas: ↓, disminución; ↑ aumento; AHO, osteodistrofia hereditaria de Albright; PTH, hormona paratiroidea.

tes presentan concentraciones reducidas de calcio y fosfatos elevados, como en el hipoparatiroidismo verdadero. Sin embargo, las concentraciones de PTH están elevadas y se puede demostrar resistencia a la acción de la hormona.

Alrededor de la mitad de los pacientes tiene depósitos amorfos de calcio y fosfatos en los núcleos basales. Los defectos óseos del metacarpo y metatarso se pueden acompañar de falanges cortas que posiblemente reflejen el cierre prematuro de las epífisis. Lo típico es el acortamiento del cuarto y quinto metacarpiano y metatarsiano, que suele ser bilateral. Son frecuentes las exostosis y el radio curvo.

Herencia y alteraciones genéticas En la actualidad se han identificado en sujetos con PHP-Ia, PHP-Ib y PPHP, múltiples defectos en el *locus GNAS*; el gen mencionado se sitúa en el cromosoma 20q13.3, codifica la subunidad α de la proteína G estimulante ($G_s\alpha$), entre otros productos (véase adelante). Las mutaciones incluyen anomalías en las uniones de corte y empalme vinculadas con producción deficiente de mRNA, mutaciones puntuales, inserciones, deleción o ambos factores, que en conjunto resultan en la producción de una proteína con función defectuosa, es decir, disminuye a la mitad su actividad de $G_s\alpha$ en eritrocitos u otras células.

Los análisis detallados de la transmisión de la enfermedad en grupos familiares afectados han esclarecido innumerables características de PHP-1a, PPHP y PHP-Ib (fig. 424-7). Las dos entidades mencionadas, identificadas a menudo a través de múltiples generaciones, tienen un perfil de herencia congruente con impronta genómica. Este último fenómeno en que interviene la metilación de los *loci* genéticos, independientemente de cualquier mutación, impide la transcripción de uno u otro alelo materno o paterno (cap. 82). El transcripto $G_s\alpha$ se expresa en los dos alelos en casi todos los tejidos; la expresión proveniente del alelo paterno es acallada por algunos mecanismos aún desconocidos, en algunos tejidos, que incluyen los túbulos renales proximales y el tiroides; en consecuencia, la herencia de un alelo paterno defectuoso no tiene consecuencias en lo que se refiere a la función hormonal. Por lo comentado, las mujeres afectadas por PHP-Ia o PPHP tendrán hijos con PHP-Ia, si ellos heredan el alelo que porta la mutación *GNAS*; a diferencia de esto, si el alelo mutante es heredado del varón afectado por cualquiera de los dos trastornos, los hijos presentarán PPHP. Los estudios de ablación génica en ratones, compatibles con los datos en humanos, han indicado que la herencia del gen $G_s\alpha$ mutante de la mujer origina una cantidad mucho menor de proteína $G_s\alpha$ en la corteza renal, hipocalcemia y resistencia a PTH. Los hijos que heredan el alelo mutante del varón no mostraron signos de resistencia a PTH ni hipocalcemia.

La impronta genómica muestra histoselectividad. En muchos tejidos la expresión $G_s\alpha$ del padre no es silenciada en muchos tejidos. Por lo expuesto, es probable que el fenotipo AHO reconocido en PPHP y también en PHP-Ia refleje haploinsuficiencia de $G_s\alpha$ durante el desarrollo embrionario o posnatal.

Los mecanismos complejos que controlan al gen *GNAS* contribuyen a los grandes problemas que se suscitan para identificar la patogenia de estos trastornos, en particular el de PHP-Ib. Innumerables investigaciones intensivas en familias que poseen varios miembros afectados de PHP-Ib y también estudios de la regulación compleja del *locus* génico *GNAS* han señalado que PHP-Ib es causado por microdeleciones dentro del *locus GNAS* o en etapas siguientes, que se vincula con pérdida de la metilación de DNA en uno o varios *loci* del alelo materno (cuadro 424-6). Dichas anomalías en la metilación inactivan la expresión del gen. Ello origina resistencia a PTH en los túbulos renales proximales (sitio en que $G_s\alpha$ al parecer es expresado exclusivamente por el alelo materno).

El PHP-Ib, al no tener el fenotipo AHO en muchos casos, comparte con PHP-Ia la hipocalcemia y la hiperfosfatemia causada por la resistencia a PTH, y con ello la disminución de la respuesta de AMP cíclico en orina a PTH administrado, una prueba estándar para identificar la presencia o ausencia de resistencia hormonal (cuadro 424-6). Además, las anomalías endocrinas mencionadas se manifiestan sólo si la mutación patógena es heredada por el lado materno. La reactividad ósea puede ser excesiva, en vez de surgir "disminuida" en PHP-Ib (y en PHP-Ia), con base en señalamientos de casos individuales que se han centrado en el perfil similar al de osteítis fibrosa en varios pacientes de PHP-Ib.

El *PHP-II* es término que se aplica a los pacientes de hipocalcemia e hiperfosfatemia que muestran en la orina niveles normales de AMP cíclico, pero que en la orina hay respuesta fosfatúrica deficiente a PTH. En una variante PHP-II conocida como acrodisostosis con resistencia hormonal (ADOHR, *acrodysostosis with hormonal resistance*) el paciente tiene un defecto en la subunidad de PKA reguladora (PRKAR1A) que media la respuesta a PTH en sentido distal a la producción de cAMP. La acrodisostosis sin resistencia hormonal es causada por las mutaciones en la fosfodiesterasa 4 con selectividad por cAMP (ADOP4).

No se sabe por qué la resistencia a PTH en algunos pacientes, calificada como PHP-II, se puede tratar con complementos de vitamina D.

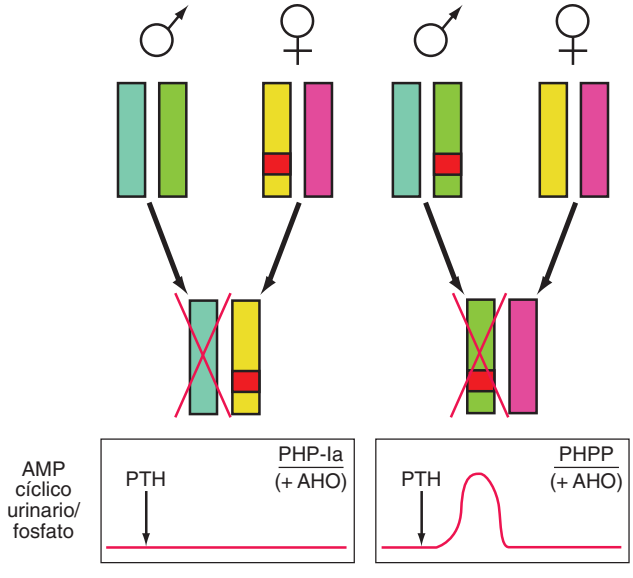


FIGURA 424-7. Impronta paterna de la resistencia renal a la hormona paratiroidea (PTH). En estos pacientes se observa alteración de la excreción urinaria de AMP cíclico y de fosfato con PHP tipo Ia (PHP-Ia). En la corteza renal, hay silenciamiento selectivo de la expresión paterna de $G_s\alpha$. La enfermedad se manifiesta sólo en pacientes que heredan el defecto genético de una portadora femenina obligada (***izquierda***). Si el defecto genético es heredado de un portador masculino obligado no se produce anomalía bioquímica; la administración de PTH produce incremento apropiado de la concentración urinaria de AMP cíclico y de fosfato [pseudo-PHP (PPHP): ***derecha***]. Ambos patrones de herencia inducen una osteodistrofia hereditaria de Albright (AHO), quizás a causa de la insuficiencia del haplotipo, es decir, ambas copias de $G_s\alpha$ deben estar activas en el feto para que se produzca un desarrollo óseo normal.

El diagnóstico de tales estados hormonorresistentes por lo regular se plantea sin dificultades si existe el antecedente familiar positivo de algunas características de AHO, con la presencia conjunta de signos y síntomas de hipocalcemia. En las dos categorías PHP-Ia y PHP-Ib hay incremento de las concentraciones séricas de PTH, en particular cuando los enfermos son hipocalcémicos. No obstante, los individuos con PHP-Ib o PHP-II sin acrodisostosis, sólo al principio muestran hipocalcemia y concentraciones altas de PTH, como prueba de resistencia a la hormona. En PHP-Ib disminuye la respuesta de AMP cíclico en orina a la administración de PTH exógeno. El diagnóstico de PHP-II es más complejo en cuanto a que por definición las respuestas de AMP cíclico en orina son normales. Es importante descartar la deficiencia de vitamina D antes de plantear el diagnóstico de PHP-II.

TRATAMIENTO PSEUDOHIPOPARATIROIDISMO

El tratamiento es semejante al del hipoparatiroidismo, excepto que por lo regular son menores las dosis de calcio y vitamina D administrada. Los individuos con PHP no muestran resistencia a esta hormona en los túbulos distales y en consecuencia, disminuye típicamente la eliminación de calcio por orina y no están expuestos al peligro de presentar nefrocalcinosis, como los pacientes de hipoparatiroidismo verdadero, salvo que se produzca un tratamiento excesivo, por ejemplo, después de que se completó el desarrollo puberal y la maduración esquelética, en que hay que disminuir la administración de calcio y $1,25(OH)_2D$. La variabilidad de la respuesta obliga a definir e implantar el régimen óptimo para cada paciente con base en la conservación de la calcemia apropiada y la excreción adecuada de calcio por orina y la conservación del nivel de PTH dentro de límites normales o levemente mayor.

SUPERACIÓN DEL EFECTO DE LA PTH

En ocasiones la salida de calcio del líquido extracelular es tan abundante que la PTH no puede compensarla. Así ocurre en la pancreatitis aguda y la hiperfosfatemia aguda y pronunciada que a menudo acompaña a la insuficiencia renal, trastornos en los que el calcio abandona rápidamente el líquido extracelular. Puede aparecer después de una hipocalcemia acentuada; la PTH se eleva, estimulada por la hipocalcemia, pero el calcio sanguíneo no se normaliza.

Hiperfosfatemia aguda grave La hiperfosfatemia grave se observa en lesiones hísticas extensas o destrucción celular (cap. 423). La mayor liberación de fosfatos por la musculatura y la menor capacidad para excretar el fósforo a causa de la insuficiencia renal ocasiona hiperfosfatemia moderada a acentuada y una hiperfosfatemia excesiva produce descenso ligero a moderado del calcio sanguíneo. Esta hipocalcemia se corrige cuando las lesiones hísticas se reparan y la función renal se recupera hasta normalizar las concentraciones de fósforo y creatinina. Puede haber incluso un periodo de hipercalcemia leve durante la fase oligúrica de recuperación de la función renal. Esta secuencia de hipocalcemia acentuada seguida de hipercalcemia leve indica un depósito abundante de calcio en los músculos y la consiguiente redistribución del calcio al líquido extracelular una vez normalizadas las concentraciones de fosfatos.

Otras causas de hiperfosfatemia son la hipotermia, insuficiencia hepática grave y trastornos hematológicos malignos, bien por el elevado recambio celular del cáncer o bien por la destrucción celular causada por la quimioterapia.

TRATAMIENTO HIPERFOSFATEMIA AGUDA GRAVE

El tratamiento tiene como finalidad disminuir el fosfato sanguíneo con la administración de antiácidos fijadores del fosfato y con diálisis, que suele ser necesaria para tratar CKD. Si hay hipocalcemia acentuada y sintomática es necesario reponer el calcio, pero si se administra calcio cuando hay hiperfosfatemia hay una tendencia al depósito extraóseo de calcio y al agravamiento de las lesiones hísticas. Las concentraciones de $1,25(OH)_2D$ pueden ser reducidas durante la hiperfosfatemia y se normalizan en la fase oligúrica de la recuperación.

Osteítis fibrosa después de la paratiroidectomía Después de la cirugía de paratiroides es menos frecuente una hipocalcemia acentuada porque actualmente la osteítis fibrosa quística es una manifestación poco habitual del hiperparatiroidismo. Sin embargo, cuando la osteítis fibrosa quística es grave, puede haber deficiencias importantes de mineral óseo y después de la paratiroidectomía, la hipocalcemia puede durar días si no se repone el calcio suficiente. Podría requerirse la administración de calcio por vía parenteral; la adición de calcitriol y de complementos orales de calcio a veces se debe mantener por semanas o entre uno y dos meses, hasta que se hayan corregido los defectos óseos (que resulta beneficioso para el esqueleto), lo cual permite la interrupción del calcio parenteral o disminuir la cantidad aportada.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA HIPOCALCEMIA

Es necesario asegurarse de que existe una verdadera hipocalcemia; la hipocalcemia aguda transitoria puede ser una manifestación de diversas enfermedades agudas y graves, como se señaló antes. Sin embargo, es frecuente que la hipocalcemia crónica se pueda atribuir a algunos trastornos que cursan con PTH nula o ineficaz. Los criterios clínicos importantes son la duración de la enfermedad, signos y síntomas de los trastornos asociados y presencia de manifestaciones que sugieran un trastorno hereditario. La historia nutricional puede servir para identificar un aporte escaso de calcio y vitamina D en ancianos y los antecedentes de ingestión excesiva de alcohol pueden ser la clave de una deficiencia de magnesio.

El hipoparatiroidismo y el PHP son enfermedades que en general persisten toda la vida, desde que aparecen (aunque no siempre) en la adolescencia; por tal razón, la aparición reciente de hipocalcemia en un adulto suele ser deficiencia nutricional, insuficiencia renal o trastornos intestinales que producen deficiencia o ineficacia de vitamina D. Las intervenciones quirúrgicas del cuello, aunque sean antiguas, se pueden asociar al desarrollo de hipoparatiroidismo posoperatorio tardío. El antecedente de un trastorno convulsivo suscita el tema de fármacos anticonvulsivos. Los defectos del desarrollo, en especial en la niñez y adolescencia, pueden orientar al diagnóstico del PHP. El raquitismo y diversos síndromes y deformidades neuromusculares pueden indicar una acción ineficaz de la vitamina D, bien por carencia de la misma o por defectos de su metabolismo.

La combinación de *calcio bajo con fósforo elevado* sin que exista insuficiencia renal ni destrucción hística masiva equivale casi siempre a hipoparatiroidismo o a PHP. El *calcio reducido con fósforo bajo* orienta hacia disminución o ineficacia de la vitamina D, con lo que se reduce la acción de la PTH sobre el metabolismo del calcio, aunque no sobre la eliminación de fosfato. La relativa ineficacia de la PTH cuando hay deficiencia de vitamina D, los tratamientos anticonvulsivos, trastornos gastrointestinales y defectos metabólicos hereditarios de la vitamina D producen hiperparatiroidismo secundario compensador. La acción excesiva de la PTH sobre el transporte de fosfato en el túbulo renal explica la pérdida renal de fosfato y la hipofosfatemia.

Puede haber excepciones a esto. La mayoría de las formas de hipomagnesemia se deben a carencias nutricionales prolongadas, como las que se observan en los alcohólicos crónicos y a aunque la hipocalcemia obedece principalmente a la ausencia aguda de PTH, las cifras de fosfato suelen disminuir y no elevarse, como en el hipoparatiroidismo. La insuficiencia renal crónica suele asociarse a hipocalcemia y a hiperfosfatemia, a pesar del hiperparatiroidismo secundario.

El diagnóstico se confirma con las técnicas de radioinmunoanálisis de la PTH, con pruebas de los metabolitos de la vitamina D y cuantificando la respuesta de AMP cíclico urinario a la PTH exógena. En el hipoparatiroidismo hereditario y en la hipomagnesemia intensa, PTH no es detectable o está dentro de límites normales (fig. 424-4). Detectar tal signo en un sujeto hipocalcémico es un dato que refuerza la posibilidad de hipoparatiroidismo, a diferencia de la acción de PTH ineficaz, en la cual incluso la hipocalcemia leve se acompaña de mayores niveles de PTH. Por tanto, la imposibilidad de encontrar concentraciones elevadas de PTH confirma el diagnóstico de hipoparatiroidismo; las concentraciones elevadas indican la existencia de hiperparatiroidismo secundario, como ocurre en muchas situaciones en que la hormona es ineficaz por existir alteraciones asociadas de la acción de la vitamina D. Puede ser útil analizar la 25(OH)D. Una 25(OH)D reducida o en límites bajos normales sugiere deficiencia de vitamina D por falta de exposición a la luz solar, por ingestión insuficiente de la misma o por malabsorción intestinal. Por la anamnesis se detecta si la hipocalcemia leve, raquitismo e hipofosfatemia se deben a tratamiento anticonvulsivo.

TRATAMIENTO ESTADOS HIPOCALCÉMICOS

El tratamiento del hipoparatiroidismo, el PHP, insuficiencia renal crónica y defectos hereditarios del metabolismo de la vitamina D consiste en el empleo de complementos de calcio y de vitamina D o de sus metabolitos. La vitamina D es el tratamiento sustitutivo menos costoso y se emplea muchas veces para tratar el hipoparatiroidismo no complicado y los trastornos asociados a una acción ineficaz de dicha vitamina. Cuando se administra en forma profiláctica, como en los ancianos o en pacientes tratados por mucho tiempo con anticonvulsivos, el margen de inocuidad es mayor que cuando se emplean metabolitos más potentes. Sin embargo, la mayoría de los trastornos que se tratan de manera prolongada con vitamina D para corregir la hipocalcemia requieren cantidades 50 a 100 veces mayores que las dosis de reposición diarias porque hay deficiencia de la formación de $1,25(OH)_2D$. En tales casos, la inocuidad de la vitamina D no es mayor que la de los metabolitos activos, ya que un tratamiento con dosis elevadas puede producir intoxicación (a causa de la acumulación en la grasa). El calcitriol tiene una acción más rápida y también una semivida biológica breve.

Se necesita vitamina D (al menos 1 000 U/día [2 a 3 µg/día] [en personas mayores se requieren concentraciones más elevadas]) o calcitriol (0.25 a 1.0 µg/día) para prevenir el raquitismo en individuos normales. En cambio, casi siempre se necesitan 40 000 a 120 000 U (1 a 3 mg) de vitamina D_2 o D_3 en el hipoparatiroidismo. La dosis de calcitriol no se modifica en el hipoparatiroidismo, ya que el defecto está en la hidroxilación por efecto de la 25(OH)D-1α-hidroxilasa. El calcitriol también se usa en trastornos de la 25(OH)D-1α-hidroxilasa; los defectos en el receptor para vitamina D son mucho más difíciles de tratar.

Los pacientes con hipoparatiroidismo deben tomar 2 a 3 g/día de calcio elemental por VO. Ambas sustancias, la vitamina D o calcitriol y el calcio oral se pueden modificar en forma independiente. Es importante vigilar y medir con gran cuidado la excreción de calcio por orina. Si hay episodios alternos de hipocalcemia con otros de hipercalcemia en individuos muy débiles con hipoparatiroidismo, se puede facilitar el tratamiento con la administración de calcio y uso de tiazidas, como se mencionó en párrafos anteriores. Las investigaciones con PTH (1-34) o PTH (1-84) en seres humanos son promisorias, pero estos tratamientos alternativos no se han aprobado.

425 Osteoporosis

Robert Lindsay, Felicia Cosman

La osteoporosis, un trastorno caracterizado por resistencia ósea disminuida, es prevalente entre las mujeres posmenopáusicas pero también afecta a varones y a mujeres con trastornos subyacentes o factores mayores de riesgo relacionados con desmineralización ósea. Sus principales manifestaciones clínicas son fracturas vertebrales y de la cadera, aunque tales lesiones pueden ocurrir en cualquier parte del esqueleto. La osteoporosis afecta a más de 10 millones de personas en Estados Unidos, pero sólo se diagnostica y trata una proporción muy pequeña de casos.

DEFINICIÓN

La *osteoporosis* se define como reducción de la resistencia ósea que incrementa el riesgo de fracturas. La pérdida de tejido óseo se relaciona con deterioro de la microarquitectura esquelética. La OMS define operacionalmente a la osteoporosis como una densidad ósea que cae 2.5 desviaciones estándar (SD, *standard deviations*) por debajo del promedio de los adultos jóvenes sanos del mismo género, también conocida como una *calificación T* de −2.5. Las mujeres posmenopáusicas que inciden en el extremo inferior del espectro joven normal (calificación T <−1.0) son aquellas que tienen una densidad ósea reducida y mayor riesgo de padecer osteoporosis. En este grupo es menor el riesgo, pero más de 50% de las fracturas en posmenopáusicas que incluyen las del cuello del fémur, ocurren en este grupo con menor densidad ósea, porque el número de personas dentro de él es mucho mayor que el que está dentro de los límites de la osteoporosis. Como consecuencia, se han hecho constantemente intentos para identificar a personas dentro de los límites de baja densidad ósea que están expuestas al grave riesgo de fractura y que se beneficiarían de intervenciones farmacológicas. Aún más, algunos especialistas han recomendado el uso del riesgo de fractura como el criterio "diagnóstico" de osteoporosis.

EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos hasta 9 millones de adultos tienen osteoporosis (puntuación T <−2.5 en columna o cadera) y otros 48 millones de individuos presentan niveles de masa ósea que pueden suponerles un mayor riesgo de padecer osteoporosis (p. ej., masa ósea de puntuación T <−1.0). La osteoporosis aparece con mayor frecuencia al incrementarse la edad, a medida que se pierde progresivamente tejido óseo. En las mujeres, la pérdida de la función ovárica en la menopausia (habitualmente hacia los 50 años) precipita pérdida ósea rápida, de tal modo que la mayoría cumple los criterios de la osteoporosis hacia los 70 a 80 años de edad. Conforme se produce el envejecimiento de la población, continuará el aumento en el número de personas con osteoporosis y fracturas a pesar de la disminución reconocida en el riesgo específico de cada edad. Se ha calculado que en Estados Unidos cada año se producen dos millones de fracturas como consecuencia de osteoporosis, tasa que según se espera, seguirá en aumento conforme persista el envejecimiento de la población.

Las características epidemiológicas de las fracturas siguen la tendencia a la pérdida de la densidad ósea, con incrementos exponenciales en las fracturas del cuello femoral y de vértebras. Las fracturas de la zona distal del radio tienen un aspecto epidemiológico algo distinto y su frecuencia aumenta antes de los 50 años para alcanzar una etapa de estabilidad por los 60 años y a partir de esa fecha, mostrar un incremento relativamente pequeño vinculado con la edad. En cambio, las incidencias de fracturas de cadera se duplican cada cinco años después de los 70 años de edad (**fig. 425-1**). Estos aspectos epidemiológicos definidos pueden relacionarse con la manera en que sufren caídas las personas conforme envejecen, pues son menos las que ocurren sobre el brazo estirado y más las que se producen directamente sobre la cadera. En Estados Unidos cada año se producen cerca de 300 000 fracturas de cadera, la mayoría de las cuales requiere ingreso hospitalario e intervención quirúrgica. La probabilidad de que una persona caucásica de 50 años de edad sufra una fractura de cadera durante su vida, es de 14% para mujeres y 5% para varones; el riesgo entre los individuos de raza negra es menor (casi de la mitad), y el riesgo en asiáticos es casi igual al de caucásicos. Las fracturas de cadera se asocian con una incidencia elevada de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar

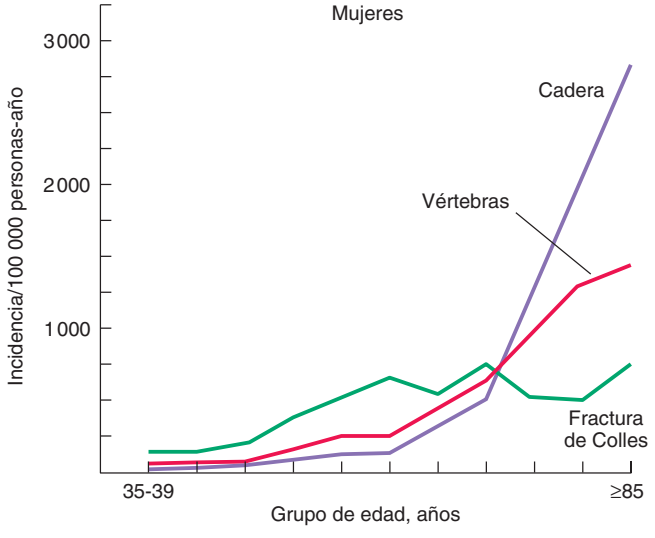


FIGURA 425-1. Epidemiología de las fracturas vertebral, de cadera y de Colles con la edad. *(Adaptado de C Cooper, LJ Melton III: Trends Endocrinol Metab 3:224, 1992; con autorización.)*

FIGURA 425-2. Radiografía lateral de columna que muestra una intensa osteopenia y una grave deformidad en cuña (compresión anterior grave).

(20 a 50%), y una tasa de mortalidad entre 5 y 20% durante los primeros meses tras la cirugía. También se producen graves complicaciones y 20 a 40% de los supervivientes necesitan atención a largo plazo y de ellos, muchos no pueden actuar como lo hacían antes de la fractura.

En Estados Unidos se producen cerca de 550 000 fracturas vertebrales por aplastamiento cada año. Sólo una fracción de éstas se diagnostica por clínica, ya que muchas son relativamente asintomáticas y se identifican de manera incidental en una radiografía para otros fines **(fig. 425-2)**. Las fracturas vertebrales rara vez requieren hospitalización, pero se relacionan con morbilidad a largo plazo y un ligero aumento en la mortalidad, sobre todo vinculada con enfermedad pulmonar. Las fracturas vertebrales múltiples producen pérdida de talla (a menudo varios centímetros); cifosis, dolor y molestias secundarios a la alteración biomecánica de la espalda. Las fracturas torácicas a veces se relacionan con enfermedad pulmonar restrictiva, mientras que las lumbares se relacionan con síntomas abdominales que incluyen distensión, saciedad temprana y estreñimiento.

En Estados Unidos se producen cerca de 400 000 fracturas de la muñeca cada año. En la osteoporosis también se fractura el húmero y otros huesos (casi 675 000 por año); este fenómeno no resulta sorprendente puesto que la osteopenia es una anomalía generalizada. Algunas son consecuencia de un traumatismo mayor, pero el umbral de fractura es menor en el hueso osteoporótico **(fig. 425-3)**. Además de la densidad ósea, existen otros factores de riesgo para las fracturas. Los más frecuentes se resumen en el **cuadro 425-1**. Los siguientes son factores predictivos independientes de fracturas: edad, fracturas previas, antecedentes heredofamiliares de fracturas por osteoporosis, peso bajo, tabaquismo y alcoholismo.

La enfermedad crónica con componentes inflamatorios que aumentan la remodelación esquelética, como la artritis reumatoide, aumentan el riesgo de osteoporosis, al igual que las enfermedades relacionadas con malabsorción. Las enfermedades crónicas que incrementan el riesgo de caída

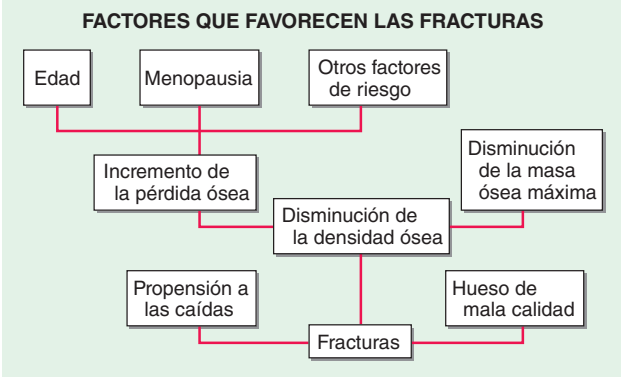


FIGURA 425-3. Factores que favorecen las fracturas osteoporóticas.

o de fragilidad, como las demencias, enfermedad de Parkinson o esclerosis múltiple, también incrementan el riesgo de fracturas.

En Estados Unidos y Europa las fracturas relacionadas con la osteoporosis son más frecuentes en mujeres que en varones, probablemente a causa de menor masa ósea máxima o por la pérdida posmenopáusica de masa ósea en las mujeres. No obstante, esta diferencia de género en la densidad ósea y el incremento de las fracturas de cadera relacionadas con la edad no es tan evidente en otras culturas, posiblemente por factores genéticos, nivel de actividad física o dieta.

Las fracturas son factores de riesgo por sí mismas para fracturas futuras (cuadro 425-1). Las vertebrales aumentan el riesgo de otras fracturas vertebrales y en el esqueleto periférico, como la cadera y la muñeca. Las de muñeca también aumentan el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera. El riesgo de nuevas fracturas es en particular alto en los primeros años que siguen a la primera fractura, y a partir de ese momento disminuye de forma importante. Por tanto, entre los individuos >50 años, cualquier fractura se debe considerar vinculada con osteoporosis no obstante las circunstancias de la misma. El hueso osteoporótico tiene mayor probabilidad de romperse que el hueso normal con un traumatismo de cualquier intensidad, y una fractura en una persona >50 años es indicación para iniciar un estudio de osteoporosis. Por lo común no ocurre porque los cuidados después de la fractura no siempre están bien coordinados.

FISIOPATOLOGÍA

REMODELACIÓN ÓSEA

La osteoporosis es consecuencia de la pérdida de hueso por cambios normales relacionados con la edad que se producen en la remodelación ósea, así como por factores intrínsecos y extrínsecos que exageran este proceso. Tales cambios pueden superponerse a una menor masa ósea máxima. En consecuencia, el proceso de remodelación ósea es fundamental para entender la fisiopatología de la osteoporosis **(cap. 423)**. Durante el crecimiento, el esqueleto aumenta de tamaño mediante el crecimiento lineal y por aposición de tejido óseo nuevo sobre las superficies externas de la corteza **(fig. 425-4)**. Este último proceso es el *fenómeno de modelación* y también permite que los huesos largos se adapten en su forma a las fuerzas que actúan sobre ellos. El incremento de la producción de hormonas sexuales en la pubertad es imprescindible para que se produzca la maduración máxima del esqueleto, que alcanza su nivel más alto de masa y densidad al principio de la edad adulta. Es alrededor de la pubertad que el dimorfismo sexual en el tamaño esquelético se hace evidente, aunque la densidad ósea real se mantiene similar en personas de ambos sexos. La nutrición y el estilo de vida también son elementos importantes en el crecimiento, aunque los factores genéticos son los principales determinantes de la masa ósea máxima y densidad esquelética. Numerosos genes controlan el crecimiento del esqueleto, de la masa ósea máxima y el tamaño corporal, pero es probable que existan genes distintos que controlen la estructura y densidad esquelética. A partir de estudios en gemelos se ha calculado que se heredan de 50 a 80% de los caracteres de densidad y tamaño óseo.

Aunque la masa ósea máxima es a menudo más baja entre las personas que tienen antecedentes familiares de osteoporosis, no han sido concluyentes los estudios de relación de los posibles genes [receptor de vitamina D; colágena del tipo I, receptor de estrógenos (ER, *estrogen receptor*), interleucina (IL-6); por último, factor de crecimiento similar a la insulina I (IGF, *insulin-like growth factor*)] y de la masa ósea, el recambio óseo y la prevalencia de las fracturas. Los estudios de enlace sugieren que hay un *locus* genético sobre el cromosoma 11 relacionado con masa ósea elevada. Hace poco se identificó una familia con masa ósea extremadamente elevada con una mutación puntual en *LRP5*, proteína relacionada con una lipoproteína receptora de baja densidad. No está clara la participación de este gen en la población general, aunque una mutación no funcional causa síndrome de osteoporosis-pseudoglioma y parece que la señalización *LRP5* es importante para controlar la formación ósea. *LRP5* actúa por la vía de señales Wnt al activarse la vía mencionada, es traslocada al núcleo la beta-catenina y con ello se estimula la formación, la activación y la vida útil de osteoblastos y también queda suprimida la actividad de osteoclastos para así incrementar la formación de hueso. La esclerotina, producto de osteocitos, es un inhibidor negativo de la señal Wnt.

Las investigaciones de todo el genoma para dilucidar la disminución de la masa ósea sugieren la participación de múltiples genes, de los cuales muchos intervienen en el control de la talla corporal.

En los adultos la remodelación ósea, no la modelación, constituye el proceso metabólico fundamental. La remodelación ósea tiene dos funciones principales: 1) reparar la microlesión dentro del esqueleto para conservar la fuerza del mismo y asegurar la relativa juventud del esqueleto y

CUADRO 425-1 Factores, enfermedades y fármacos que contribuyen a la osteoporosis y las fracturas

Factores del estilo de vida		
Abuso de alcohol	Consumo abundante de sal de mesa	Caídas
Poco consumo de calcio	Actividad física inadecuada	Delgadez excesiva
Insuficiencia de vitamina D	Inmovilización	Fracturas previas
Exceso de vitamina A	Tabaquismo (activo o pasivo)	
Factores genéticos		
Fibrosis quística	Homocistinuria	Osteogénesis imperfecta
Síndrome de Ehlers-Danlos	Hipofosfatasia	Antecedente de fractura del cuello femoral en progenitores
Enfermedad de Gaucher	Hipercalciuria idiopática	Porfiria
Enfermedades por depósito de glucógeno	Síndrome de Marfan	Síndrome de Riley-Day
Hemocromatosis	Síndrome del cabello acerado de Menkes	
Estados hipogonadales		
Insensibilidad a andrógenos	Hiperprolactinemia	Amenorrea de deportistas
Anorexia nerviosa y bulimia	Menopausia prematura	Panhipopituitarismo
Síndromes de Turner y Klinefelter	Insuficiencia ovárica prematura	
Trastornos endocrinológicos		
Insuficiencia suprarrenal	Síndrome de Cushing	Adiposidad central
Diabetes mellitus (tipos 1 y 2)	Hiperparatiroidismo	Tirotoxicosis
Trastornos de tubo digestivo		
Enfermedad celiaca	Enteropatía inflamatoria	Cirrosis primaria de vías biliares
Derivación gástrica	Absorción deficiente	
Cirugía de tubo digestivo	Enfermedad de páncreas	
Trastornos hematológicos		
Mieloma múltiple	Gammapatías monoclonales	Enfermedad drepanocítica
Hemofilia	Leucemia y linfomas	Mastocitosis sistémica
Talasemia		
Enfermedades reumatológicas y autoinmunitarias		
Espondilitis anquilosante	Lupus	Artritis reumatoide
Otras enfermedades reumáticas y autoinmunitarias		
Trastornos del sistema nervioso central		
Epilepsia	Enfermedad de Parkinson	Apoplejía
Esclerosis múltiple	Lesión de médula espinal	
Cuadros y enfermedades diversos		
SIDA/VIH	Insuficiencia cardiaca congestiva	Osteopatía postrasplante
Alcoholismo	Depresión	Sarcoidosis
Amiloidosis	Nefropatía terminal	Pérdida de peso
Acidosis metabólica crónica	Hipercalciuria	
Neumopatía obstructiva crónica	Escoliosis idiopática	
	Distrofia muscular	
Fármacos		
Aluminio (en antiácidos)	Glucocorticoides (≥5 mg/día de prednisona o equivalente durante ≥3 meses)	Tamoxifeno (uso en premenopáusicas)
Anticoagulantes (heparina)	Antagonistas y agonistas de hormona liberadora de gonadotropina	Tiazolidinedionas (como pioglitazona y rosiglitazona)
Anticonvulsivos	Litio	Hormonas tiroideas (en exceso)
Inhibidores de aromatasa	Metotrexato	Nutrición parenteral
Barbitúricos	Inhibidores de bomba de protones	
Fármacos antineoplásicos	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	
Ciclosporina A y tacrolimús		
Depomedroxiprogesterona (medidas anticonceptivas en la premenopausia)		

Fuente: Con autorización de 2014 National Osteoporosis Foundation Clinician's Guide to the Prevention and Treatment of Osteoporosis © National Osteoporosis Foundation.

2) obtener calcio a partir del esqueleto para mantener su concentración sérica. La remodelación se activa por la microlesión ósea como resultado de una fuerza excesiva o acumulada. La demanda aguda de calcio comprende la reabsorción mediada por los osteoclastos y el transporte de calcio a través de los osteocitos. Las demandas crónicas de calcio causan hiperparatiroidismo secundario, mayor remodelación ósea y osteopenia general.

La remodelación ósea también es regulada por diversas hormonas circulantes, incluidos estrógenos, andrógenos, vitamina D y hormona paratiroidea (PTH, *parathyroid hormone*), así como ciertos factores de crecimiento locales como IGF-I y hormona II de crecimiento inmunorreactiva (IGH-II), factor transformador del crecimiento β (TGF-β), péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP, *parathyroid hormone related peptide*), interleucinas (IL), prostaglandinas y miembros de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*). Dichos factores modulan principalmente la velocidad con la que se activan nuevos sitios de remodelación, lo que tiene como resultado inicial una resorción ósea osteoclástica seguida de un periodo de reparación durante el cual los osteoblastos sintetizan tejido óseo nuevo. La citocina encargada de la comunicación entre los osteoblastos, otras células de la médula ósea y los osteoclastos se conoce como ligando RANK (RANKL) (receptor activador de factor nuclear kappa-B (NFκB); RANKL]. RANKL, miembro de la familia del TNF, es secretado por los osteoblastos y ciertas células del sistema inmunitario **(cap. 423)**. El receptor de los osteoclastos para esta proteína se conoce como RANK. La activación de RANK por efecto de RANKL es una vía final común en el desarrollo y activación del osteoclasto. La osteoprotegerina es un señuelo humoral para RANKL que también secretan los osteoclastos **(fig. 425-5)**. La modulación del reclutamiento y actividad de los osteoclastos parece relacionarse con la interrelación entre estos tres factores. Al parecer, los estrógenos son indispensables en la modulación de la secreción de osteoprotegerina (OPG, *osteoprotegerin*) y también tal vez de RANKL. Las influencias adicionales incluyen la nutrición (sobre todo el consumo de calcio) y el nivel de actividad física.

En adultos jóvenes, el hueso resorbido se repone con una cantidad igual de tejido óseo nuevo. Por tanto, la masa esquelética permanece constante después de alcanzar la masa ósea máxima en la adultez. Sin embargo, después de los 30 a 45 años de edad se desequilibran los procesos de resorción y formación de hueso y la resorción excede a la formación. Este desequilibrio puede iniciar en distintas edades y varía en diferentes puntos del esqueleto; se exagera en las mujeres después de la menopausia. La pérdida ósea excesiva puede ser resultado del aumento en la actividad osteoclástica, del descenso en la actividad osteoblástica o de ambas a la vez. Además, el aumento en la frecuencia de activación de la remodelación y por tanto, del número de sitios en remodelación, puede magnificar el pequeño desequilibrio que se observa en cada unidad de remodelación. El aumento en el reclutamiento de los sitios para remodelación ósea produce disminución reversible en el tejido óseo, pero también puede causar pérdida permanente de tejido con rompimiento de la arquitectura esquelética. En el hueso trabecular, si los osteoclastos penetran las trabéculas, no dejan un molde para la formación de hueso nuevo; por consiguiente sobreviene la pérdida ósea rápida y se afecta la conectividad del hueso esponjoso. Un mayor número de sitios en remodelación aumenta la probabilidad de este fenómeno. En el hueso cortical, el aumento de la activación para remodelación crea hueso más poroso. El efecto de este aumento en la porosidad en la fuerza del hueso cortical puede ser modesto si no se modifica el diámetro total del hueso. Sin embargo, el descenso en la aposición de hueso nuevo en la superficie perióstica, aunado al aumento en la resorción endocortical del hueso, disminuye la fortaleza biomecánica de los huesos largos. Incluso una mínima intensificación en la pérdida ósea normal agrava el riesgo de fracturas por osteoporosis, ante los cambios arquitectónicos que ocurren, y la osteoporosis es fundamentalmente una enfermedad en que hay trastornos de la estructura del esqueleto. El instrumento principal disponible en clínica (absorciometría radiográfica con doble energía) mide masas y no arquitectura o estructura. Los datos recientes obtenidos de la CT cuantitativa periférica de alta resolución indican que el envejecimiento se acompaña de cambios en la microestructura de tejido óseo, que incluyen una mayor porosidad de la corteza y disminución del espesor de esa capa.

CALCIO NUTRICIONAL

La masa ósea máxima puede resultar trastornada por el consumo insuficiente de calcio, entre otros factores nutricionales (calorías, proteínas y otros minerales) durante el crecimiento, lo que origina incremento del riesgo de osteoporosis en una etapa ulterior de la vida. Durante la etapa de la vida adulta, el consumo de calcio en cantidades insuficientes induce hi-

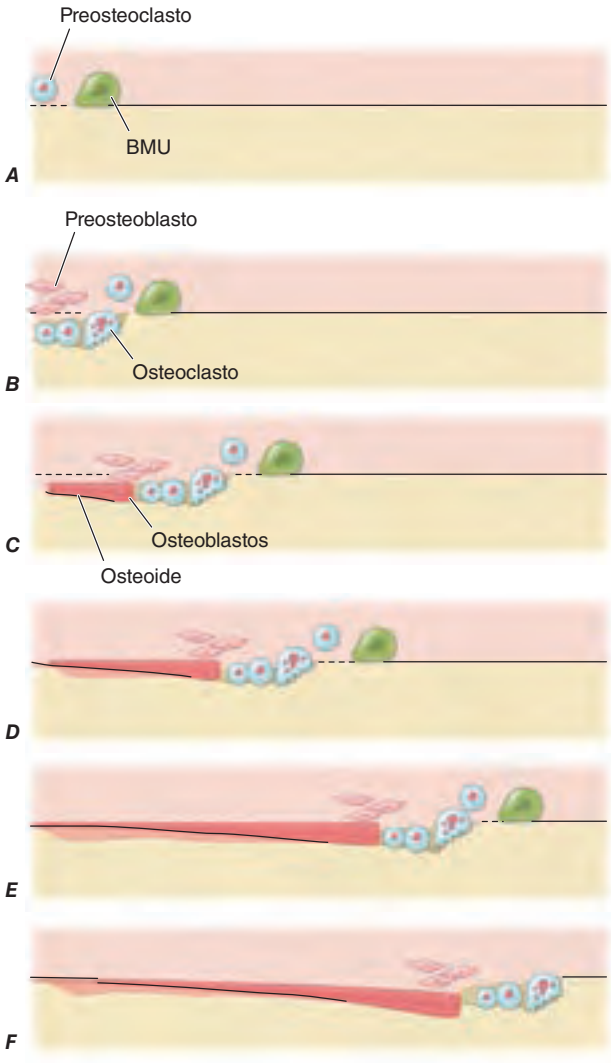


FIGURA 425-4. Mecanismo de la remodelación ósea. La unidad molecular básica (BMU) se mueve a lo largo de la superficie trabecular a una velocidad de 10 µm/día. La figura muestra la remodelación que tiene lugar en unos 20 días. ***A.*** Origen de la BMU. Las células tapizadoras se contraen para exponer la colágena y atraer los preosteoclastos. ***B.*** Los osteoclastos se funden en células multinucleadas que reabsorben una cavidad. Las células mononucleares continúan la resorción y los preosteoblastos son estimulados para proliferar. ***C.*** Los osteoblastos se alinean al final de la cavidad y comienzan a formar osteoide (***negro***). ***D.*** Los osteoblastos continúan la formación y mineralización. El osteoide previo empieza a mineralizarse (***líneas horizontales***). ***E.*** Los osteoblastos se aplanan. ***F.*** Los osteoblastos se convierten en células tapizadoras, el hueso remodelado en la superficie inicial (***a la izquierda del dibujo***) es ahora completado, pero la BMU todavía sigue avanzando (***hacia la derecha***). *[Adaptado de SM Ott, en JP Bilezikian et al. (eds): Principles of Bone Biology, vol. 18. San Diego, Academic Press, 1996, pp. 231-241.]*

perparatiroidismo secundario e incremento de la tasa de remodelación a fin de conservar normales las concentraciones séricas de este ion. La PTH estimula la hidroxilación de la vitamina D en el riñón, lo que tiene como consecuencia incremento de las concentraciones de 1,25-dihidroxivitamina D [$1,25(OH)_2D$] y aumento de la absorción del calcio por el tubo digestivo. La PTH reduce además la pérdida renal de calcio. Aunque éstas son respuestas homeostásicas compensatorias apropiadas para ajustar la economía del calcio, los efectos a largo plazo son nocivos para el esqueleto porque el aumento en los índices de remodelación y el desequilibrio continuo entre la resorción y la formación en sitios de remodelación se combinan para acelerar la pérdida de tejido óseo.

El consumo total diario de calcio <400 mg es nocivo para el esqueleto; y es probable que el consumo de 600 a 800 mg, que es el promedio entre los adultos estadounidenses, también sea menor al óptimo. Las cantidades diarias recomendadas son de 1 000 a 1 200 mg para adultos, lo que permite acomodarse a la heterogeneidad de la población en el control del equilibrio del calcio (cap. 95e). Tales consumos deben provenir preferentemente de alimentos, y se utilizarán los complementos sólo si hay escasez de estos últimos. Los complementos deben contener suficiente calcio para que el consumo total de dicho ion se acerque a 1 200 mg/día.

VITAMINA D

(Véase también el cap. 423.) La deficiencia grave de vitamina D causa raquitismo en niños y osteomalacia en adultos. Sin embargo, cada vez hay más evidencia de que tal deficiencia puede ser más frecuente de lo que se creía, sobre todo entre individuos con riesgo elevado, como los ancianos; los que viven en latitudes septentrionales, y personas con deficiencias nutricionales, malabsorción y enfermedad crónica hepática o renal. Los individuos de piel oscura también tienen mayor riesgo de deficiencia de vitamina D. Subsiste la controversia en cuanto a los niveles óptimos de 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] en suero y algunos estudiosos recomiendan niveles >20 ng/mL y otras cifras óptimas >75 nmol/L (30 ng/mL). Para alcanzar estos niveles en la mayoría de los adultos se requieren consumos de 800 a 1 000 U/día, sobre todo en personas que evitan la luz solar o usan lociones bloqueadoras de rayos ultravioleta en forma habitual. La insuficiencia de vitamina D conduce a hiperparatiroidismo secundario compensatorio, y es un factor de riesgo importante para osteoporosis y fracturas. Algunos estudios muestran que más de 50% de los pacientes internados en el servicio de medicina general presentan rasgos bioquímicos de deficiencia de vitamina D, incluidas concentraciones altas de PTH, fosfatasa alcalina y calcio ionizado. En las mujeres que viven en latitudes nórdicas las concentraciones de vitamina D disminuyen durante los meses invernales. Esto se relaciona con la pérdida estacional de hueso, reflejo del aumento del recambio óseo. Incluso en personas que deambulan y están sanas, se incrementa la prevalencia de hipovitaminosis D leve, lo cual depende en parte de la mayor exposición a los rayos solares, junto con el uso cada vez mayor de pantallas solares potentes. La administración de vitamina D contribuye a la normalización de las concentraciones y se impida el incremento acompañante en la remodelación ósea, pérdida ósea y fracturas. También se ha corroborado en personas que viven en el hemisferio septentrional, que tienen un mayor consumo de vitamina D y niveles mayores de 25(OH)D (véase adelante), mejoría de la función muscular y la locomoción, que depende de disminución en el número de caídas y la frecuencia de fracturas. La adecuación de la vitamina D también modifica el riesgo, la gravedad o ambos factores, en el caso de otras enfermedades que incluyen cánceres (colorrectal, de próstata y mama), enfermedades autoinmunitarias y diabetes; sin embargo, muchos estudios observacionales sugieren que no se han confirmado en investigaciones comparativas y con asignación al azar tales posibles beneficios extraesqueléticos.

ESTADO ESTROGÉNICO

El déficit de estrógenos probablemente provoca pérdida ósea por dos mecanismos distintos, aunque interrelacionados: 1) la activación de nuevos sitios de remodelación ósea, y 2) la exageración del desequilibrio entre la formación y resorción ósea. Los cambios en la frecuencia de activación producen pérdida transitoria de hueso hasta que se alcanza un nuevo estado de equilibrio entre la formación y resorción. No obstante, el desequilibrio en la remodelación produce disminución permanente de la masa. Además, la mera presencia de más sitios de remodelación en el esqueleto incrementa la probabilidad de que las trabéculas sean perforadas, eliminando así la capa sobre la que se puede formar nuevo hueso y acelerando la pérdida de tejido óseo.

El estado de deficiencia estrogénico más frecuente es la interrupción de la función ovárica en el momento de la menopausia, que se produce como media a los 51 años de edad (cap. 413). De este modo, con la esperanza de vida actual, una mujer normal vive alrededor de 30 años sin el aporte ovárico de estrógenos. Los mecanismos por los que la deficiencia de estrógenos produce pérdida ósea se resumen en la figura 425-5. Las células de la médula ósea (macrófagos, monocitos, precursores de osteoclastos, células cebadas), así como las células óseas (osteoblastos, osteocitos, osteoclastos) expresan ER α y β. La pérdida de estrógenos aumenta la producción de RANKL y puede reducir la síntesis de osteoprogerina, lo que incrementa el reclutamiento de osteoclastos. Los estrógenos también pueden ser importantes para determinar el tiempo de vida de las células óseas controlando la velocidad de apoptosis. De este modo, en situaciones de carencia estrogénica, el tiempo de vida de los osteoblastos disminuye, mientras que aumenta la longevidad de los osteoclastos. La rapidez y duración de la pérdida ósea después de la menopausia son heterogéneas e impredecibles. Una vez que se pierden superficies en el hueso esponjoso, debe disminuir la rapidez de pérdida ósea. Sin embargo, en la cortical tal pérdida es más lenta, pero persiste por un lapso mucho mayor.

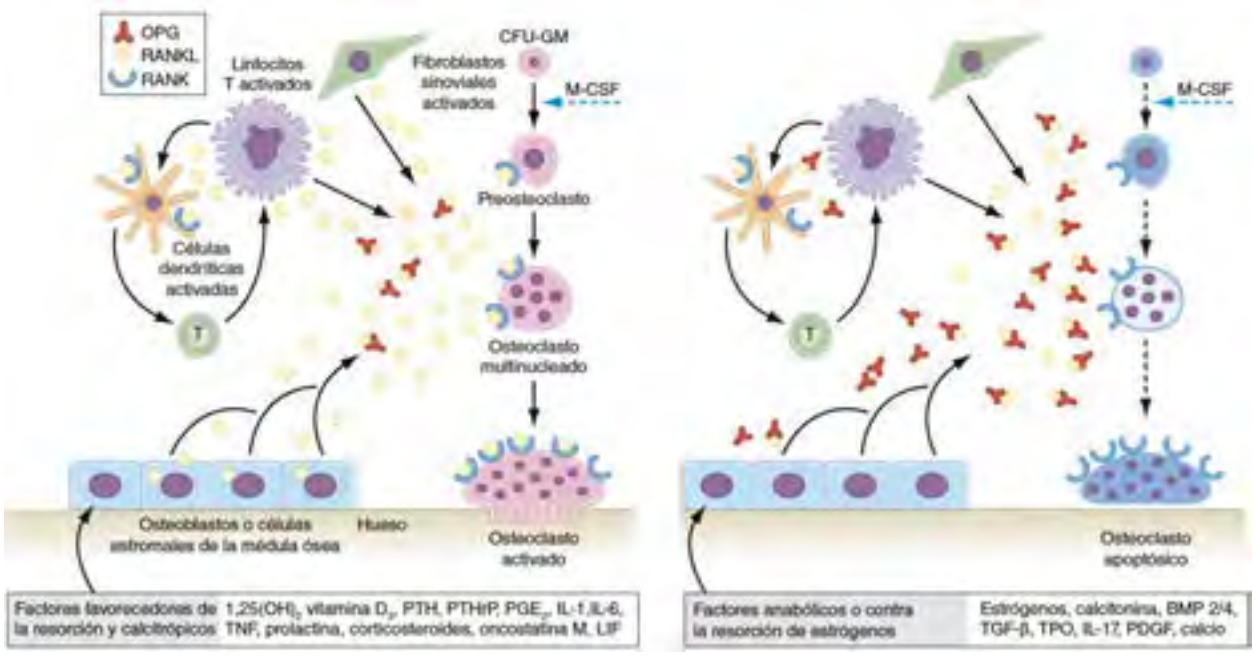


FIGURA 425-5. Control hormonal de la resorción ósea. ***A.*** Factores favorecedores de la resorción y calcitrópicos. ***B.*** Factores anabólicos y antiosteoclásticos. La expresión de RANKL se induce en los osteoclastos, linfocitos T activados, fibroblastos sinoviales y células estromales de la médula ósea. Se acopla con el receptor RANK, unido a la membrana, para promover la diferenciación, activación y sobrevida de los osteoclastos. En cambio, la expresión de osteoprotegerina (OPG) se induce mediante factores que bloquean el catabolismo óseo y promueven efectos anabólicos. OPG se une con RANKL y lo neutraliza, lo que conduce a un bloqueo en la osteoclastogénesis y menor sobrevida de los osteoclastos preexistentes. CFU-GM, unidades formadoras de colonias de granulocitos y macrófagos; IL, interleucina; LIF, factor inhibidor de leucemia; M-CSF, factor estimulante de colonias de macrófagos; OPG-L, ligando de osteoprotegerina; PDGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas; PGE_2, prostaglandina E_2; PTH, hormona paratiroidea; RANKL, receptor activador de factor nuclear NFκB; TGF-β, factor β transformador del crecimiento; TNF, factor de necrosis tumoral; TPO, trombospondina. *(Tomado de WJ Boyle et al.: Nature 423:337, 2003.)*

La remodelación se inicia por la superficie del hueso, ello conlleva a que el hueso trabecular (que tiene una superficie considerablemente mayor [80% del total] que el cortical) se afecta de forma preferente por el déficit de estrógenos. Las fracturas aparecen antes en los sitios donde el hueso trabecular tiene más importancia para la resistencia ósea; en consecuencia, las que se producen primero son las fracturas vertebrales como consecuencia de la falta de estrógenos.

ACTIVIDAD FÍSICA

La inactividad, como el reposo prolongado en cama o la parálisis, produce pérdida de masa ósea significativa. En cambio, los deportistas tienen una masa ósea mayor que la población general. Estos cambios de la masa esquelética son más intensos cuando el estímulo comienza durante el crecimiento y antes de alcanzar la pubertad. Los adultos tienen menos capacidad que los niños para incrementar su masa ósea después de restablecer la actividad física. Los datos epidemiológicos apoyan los efectos beneficiosos del esqueleto para incrementar de forma importante y crónica la actividad física. El riesgo de fracturas es más bajo en las comunidades rurales y en los países donde la actividad física se mantiene hasta la ancianidad. Sin embargo, cuando se inicia el ejercicio durante la vida adulta los efectos de la actividad física moderada son leves, con incremento de la masa ósea de 1 a 2% según los resultados de los estudios a corto plazo (menos de dos años de duración). Se afirma que los individuos más activos tienden a sufrir menos caídas y son más capaces de protegerse al caer, con lo que reducen su riesgo de experimentar fracturas.

ENFERMEDAD CRÓNICA

Varias enfermedades genéticas y adquiridas se asocian con incremento del riesgo de osteoporosis (cuadro 425-1). Los mecanismos que contribuyen a la pérdida de hueso son específicos para cada enfermedad, y habitualmente son la consecuencia de múltiples factores, como la nutrición, reducción de los niveles de actividad física y factores que afectan a las tasas de remodelación ósea. En la mayor parte de las circunstancias el diagnóstico primario se hace antes que haya manifestaciones clínicas de osteoporosis.

MEDICACIÓN

Un gran número de fármacos que se utilizan en la práctica clínica pueden tener efectos negativos sobre el esqueleto (cuadro 425-1). Los *glucocorticoides* son una causa frecuente de osteoporosis. Con frecuencia no es posible determinar el grado en que la osteoporosis se relaciona con el uso de glucocorticoides o con otros factores, ya que el tratamiento se superpone con los efectos de la enfermedad primaria, que por sí misma puede asociarse también con pérdida de la masa ósea (p. ej., artritis reumatoide). Las dosis excesivas de hormona tiroidea pueden acelerar la remodelación ósea y producir pérdida de masa ósea.

Otros fármacos tienen menos efectos negativos sobre el esqueleto que las dosis farmacológicas de glucocorticoides. Los *anticonvulsivos* parecen incrementar el riesgo de osteoporosis, aunque muchos individuos afectados tienen también déficit de $1,25(OH)_2D$, ya que los anticonvulsivos que inducen el sistema del citocromo P450 alteran también el metabolismo de la vitamina D. Los pacientes sometidos a trasplante tienen un alto riesgo de sufrir pérdida rápida de masa ósea y fracturas no sólo por los glucocorticoides, sino también por el tratamiento con otros *inmunodepresores*, como ciclosporina y tacrolimús (FK506). Además, estos pacientes con frecuencia presentan alteraciones metabólicas subyacentes, como insuficiencia hepática o renal, que predisponen a pérdida ósea.

Los inhibidores de la aromatasa, que ejercen un bloqueo potente en la enzima aromatasa que convierte los andrógenos y otros precursores suprarrenales a estrógenos, disminuyen mucho las concentraciones circulantes de estrógenos posmenopáusicos. Tales fármacos, que se usan en varias etapas del tratamiento contra cáncer mamario, también tienen un efecto nocivo demostrado en la densidad ósea y el riesgo de fractura. En fecha más reciente se ha dicho que en la mayor frecuencia de pérdida ósea de fracturas intervienen muy diversos fármacos, que incluyen los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina; los inhibidores de la bomba de protones y las tiazolidinedionas. Es difícil en algunos casos diferenciar el riesgo que conlleva la enfermedad primaria, de la atribuible a fármacos. Por ejemplo, entre los factores de riesgo de que surjan fracturas intrínsecamente están la depresión y la diabetes.

TABAQUISMO

Cuando se fuma por mucho tiempo, los cigarrillos tienen efectos negativos sobre la masa ósea, que pueden estar mediados por la acción tóxica directa sobre los osteoclastos o de forma indirecta al modificar el metabolismo de los estrógenos. Como media, las fumadoras de cigarrillos alcanzan la menopausia uno a dos años antes que la población general. El tabaquismo de cigarrillos produce también efectos secundarios que pueden modular el estado del esqueleto, incluso enfermedades intercurrentes de vías respiratorias y de otros tipos, debilidad, disminución del nivel de ejercicio, mala nutrición y necesidad de medicaciones adicionales (p. ej., glucocorticoides para la enfermedad pulmonar).

MEDICIÓN DE LA MASA ÓSEA

Actualmente se dispone de varias técnicas sin penetración corporal que permiten determinar la masa o densidad del esqueleto. Son la absorciometría por rayos X de energía doble (DXA, *dual-energy x-ray absorptiometry*), la absorciometría por rayos X por un solo nivel de energía (SXA, *single-energy x-ray absorptiometry*), CT cuantitativa y la ecografía. La DXA es una técnica radiológica muy exacta que se ha convertido en la referencia para medir la densidad ósea en la mayor parte de los hospitales. Aunque se puede utilizar para medir cualquier lugar del esqueleto, las mediciones clínicas habitualmente se realizan en la columna lumbar y cadera. También se pueden utilizar para medir la composición del hueso. En la técnica con DXA se utilizan rayos X de doble energía para calcular el área de tejido mineralizado, y el contenido mineral se divide por el área, que se corrige parcialmente en función del tamaño corporal. Sin embargo, esta corrección es sólo parcial, ya que la DXA es una técnica de exploración bidimensional, y no puede determinar la profundidad o longitud posteroanterior del hueso. Por tanto, las personas de talla corta y delgadas tienden a mostrar una densidad de minerales óseos menores del promedio (BMD; *bone mineral density*), signo que es importante para interpretar las mediciones de dicha variable cuando se realiza en adultos jóvenes, y es un elemento que debe tomarse en consideración en cualquier edad. Los espolones óseos, frecuentes en la osteoartritis, tienden a aumentar falsamente la densidad ósea de la columna vertebral y representan un problema particular para hacer mediciones espinales en personas mayores. Dado que los aparatos para la DXA son de varios fabricantes, los resultados varían en términos absolutos. En consecuencia, se ha convertido en una práctica normal relacionar los resultados con concentraciones "normales" utilizando puntuaciones T, que comparan los resultados individuales con los de una población joven comparable en raza y sexo. Otra alternativa son las puntuaciones Z (también medidas en SD), que comparan resultados individuales con los de la población de la misma edad que también se ajusta al sexo y raza. De este modo, una mujer de 60 años con una puntuación Z de −1 (1 SD por debajo de la media para su edad) podría tener una puntuación T de −2.5 (2.5 SD por debajo de la media para el grupo testigo con individuos jóvenes) (fig. 425-6). Una calificación T menor de −2.5 en la columna lumbar, cuello femoral o cadera total se considera diagnóstica de osteoporosis. Como se menciona en párrafos anteriores, dado que más de la mitad de las fracturas ocurren en personas con masa ósea baja y no osteoporosis por BMD, están en marcha intentos para redefinir la enfermedad como un riesgo de fractura y no como BMD específica. En congruencia con este concepto, las fracturas de la columna y del cuello femoral que ocurren sin que exista un gran traumatismo podrían ser consideradas como suficientes para el diagnóstico de osteoporosis, sea cual sea BMD. Las fracturas de otros sitios como la pelvis, la porción proximal del húmero y el carpo equivaldrían a un diagnóstico de osteoporosis en presencia de cifras bajas de BMD. También se puede utilizar CT para medir la columna y el cuello del fémur, pero rara vez se utiliza en clínica, en parte por la mayor exposición a radiación y su costo, además de que aporta una menor cantidad de datos que confirman la posibilidad de anticipar el riesgo de fractura, en comparación con BMD por DXA. Se utiliza CT periférica de gran resolución para medir el hueso del antebrazo o la tibia como un instrumento de investigación para obtener sin penetración algún índice o imagen de la arquitectura del esqueleto. La MRI también es útil en investigación para obtener algunos datos estructurales del antebrazo y posiblemente del cuello del fémur.

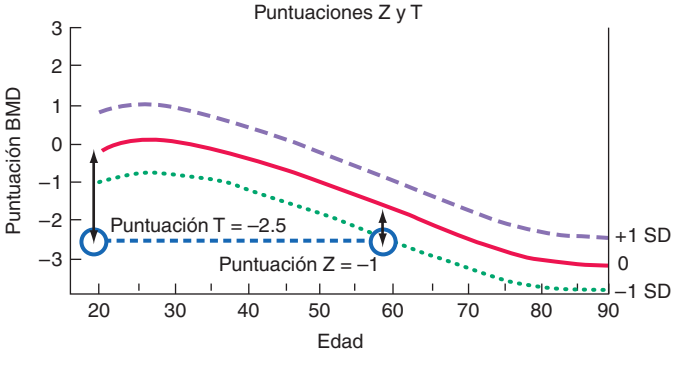


FIGURA 425-6. Relación entre la puntuación Z y la puntuación T en una mujer de 60 años. BMD, densidad mineral ósea; SD, desviación estándar.

El equipo de DXA también se utiliza para obtener imágenes laterales de la columna, de T3 a L4, técnica denominada valoración en busca de fractura vertebral (VFA, *vertebral fracture assessment*). No es tan definitiva como la radiografía, pero es un instrumento útil de detección sistemática cuando la disminución de la talla, la dorsalgia o cambios posturales sugieren la presencia de alguna fractura vertebral no diagnosticada. Además, dado que son tan prevalentes las fracturas vertebrales conforme la persona tiene mayor edad, se recomiendan estudios de detección sistemática de vértebras en mujeres y varones con una masa ósea pequeña (calificación T <1) cuando cumplan 70 y 80 años, respectivamente.

La ecografía se utiliza para medir la masa ósea mediante el cálculo de la atenuación de la señal a su paso por el hueso y de la velocidad con la que lo cruza. Aún no queda claro si la ecografía valora propiedades del hueso distintas a la masa (p. ej., calidad), pero esto es una ventaja potencial en la técnica. Por su costo relativamente bajo y su movilidad, es susceptible para utilizarla como procedimiento de detección en tiendas o en eventos de promoción de salud.

Estas técnicas para medir el BMI han sido aprobadas por la *U.S. Food and Drug Administration* con base en su potencial para pronosticar el riesgo de fracturarse. La cadera es el sitio de elección para realizar la medición en la mayoría de los individuos, porque valora directamente la masa ósea en una de las localizaciones más frecuentes de las fracturas. Cuando se realizan medidas de la cadera con la DXA, es necesario medir al mismo tiempo la columna. En individuos más jóvenes, como mujeres perimenopáusicas, las medidas de la columna pueden ser un indicador más sensible de la pérdida de masa ósea. Un instrumento para valoración de riesgos (FRAX) incorpora la BMD del cuello del fémur para cuantificar el riesgo decenal de fracturas (véase adelante).

CUÁNDO MEDIR LA MASA ÓSEA

Se han desarrollado guías clínicas para el uso de densitometría ósea en la práctica clínica. Los lineamientos originales de la *National Osteoporosis Foundation* recomiendan medir la masa ósea en las mujeres posmenopáusicas, asumiendo que tienen uno o más factores de riesgo para osteoporosis además de la edad, sexo y deficiencia de estrógenos. Las guías de referencia recomiendan además que se mida la masa ósea en *todas* las mujeres de alrededor de 65 años de edad, posición que ha sido ratificada por la *U.S. Preventive Health Services Task Force*. En el cuadro 425-2 se resumen los criterios de Medicare aprobados para el rembolso de los casos con problemas de la densidad mineral ósea.

TRATAMIENTO CON BASE EN LOS RESULTADOS DE BMD

La mayor parte de las guías sugieren que se considere el tratamiento cuando la BMD es >2.5 SD por debajo del valor promedio para adultos jóvenes (calificación T ≤−2.5), en columna, cadera, o cuello femoral. También se debe considerar la posibilidad de administrar tratamiento a las mujeres posmenopáusicas con factores de riesgo de fracturas aunque la BMD no se encuentre dentro del espectro de osteoporosis. Los factores de riesgo (edad, fractura previa, antecedente familiar de fractura de cadera, peso corporal bajo, consumo de cigarrillos, consumo excesivo de alcohol, uso de es-

CUADRO 425-2 Indicaciones para la medición de la densidad ósea

Considerar la cuantificación de BMD en:

- Mujeres de ≥65 años y varones de ≥70 años, sean cuales sean los factores de riesgo clínico
- Posmenopáusicas de menor edad, mujeres en la transición menopáusica y varones de 50 a 69 años con factores de riesgo clínicos de fractura
- Adultos que tuvieron una fractura después de los 50 años
- Adultos con un trastorno (como artritis reumatoide) o que reciben fármacos (p. ej., glucocorticoides en dosis diaria ≥5 mg de prednisona o equivalente durante ≥3 meses) que se acompañaron de masa ósea pequeña o pérdida ósea

Fuente: Con autorización de 2014 National Osteoporosis Foundation Clinician's Guide to the Prevention and Treatment of Osteoporosis © National Osteoporosis Foundation.

teroides y artritis reumatoide) pueden combinarse con la BMD para valorar la probabilidad de una fractura en un periodo de cinco o 10 años. Los umbrales para iniciar tratamiento dependen de los análisis de rentabilidad, pero es probable que sean cercanos a 1% de riesgo por año en Estados Unidos.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Osteoporosis

La transición perimenopáusica es una buena oportunidad para iniciar la revisión de los factores de riesgo de osteoporosis y considerar las indicaciones de realizar una prueba para medir la BMD. La anamnesis y exploración física cuidadosas permiten identificar los factores de riesgo. Una puntuación Z baja incrementa las sospechas de una enfermedad secundaria. La pérdida de talla >2.5 a 3.8 cm es una indicación para VFA por DXA, o realizar radiografías que permitan descartar fracturas vertebrales asintomáticas, al igual que lo es la presencia de una cifosis significativa o de dolor de espalda, en particular si aparece después de la menopausia. En individuos apropiados, se recomienda realizar estudios de detección sistemática de imagen en columna vertebral y medir BMD, incluso sin que existan factores específicos de riesgo **(cuadro 425-3)**. En pacientes que presentan fracturas es importante asegurarse que se deben realmente a un traumatismo o a osteoporosis y no a una enfermedad maligna subyacente. Esto queda claro con las radiografías utilizadas habitualmente, pero algunas veces es necesario realizar CT, MRI o gammagrafía.

VALORACIÓN SISTEMÁTICA DE LABORATORIO

No existe un algoritmo establecido para el estudio de mujeres con osteoporosis. Un estudio general con análisis completo de sangre, calcio sérico y quizá calcio en orina de 24 h, pruebas de función hepática y renal, y concentraciones de 25(OH)D son útiles para identificar causas selectas de pérdida de masa ósea, en particular en mujeres con fracturas o con puntuaciones Z muy bajas. Una concentración sérica elevada de calcio sugiere hiperparatiroidismo o un tumor maligno, mientras que una concentración baja puede reflejar desnutrición y osteomalacia. En presencia de hipercalcemia la medición del nivel sérico de PTH puede permitir distinguir entre el hiperparatiroidismo (PTH elevada) y una enfermedad maligna (PTH baja), y una concentración alta de PTHrP puede ayudar a demostrar la presencia de hipercalcemia humoral relacionada con cáncer **(cap. 424)**. El calcio bajo en orina (<50 mg/24 h) sugiere osteomalacia, desnutrición o malabsorción; el calcio elevado en orina (>300 mg/24 h) es indicativo de hipercalciuria y debe investigarse. La hipercalciuria se produce principalmente en tres situaciones: 1) pérdida renal de calcio, que es más frecuente en varones con osteoporosis; 2) hipercalciuria absortiva, que puede ser idiopática o asociarse con incremento de la $1,25(OH)_2D$ en enfermedades granulomatosas, o 3) enfermedad maligna o trastornos asociados con recambio óseo excesivo, como la enfermedad de Paget, hiperparatiroidismo e hipertiroidismo. La hipercalciuria renal se trata con diuréticos tiazídicos que disminuyen la calciuria y mejoran la economía de calcio.

En personas con fracturas relacionadas con osteoporosis o densidad ósea en niveles osteoporóticos debe medirse la concentración sérica de 25(OH)D, ya que el consumo de vitamina D necesario para alcanzar un nivel deseado >20 a 30 ng/mL es muy variable. Las concentraciones de vitamina D deben mejorarse en todas las personas en tratamiento para osteoporosis. Se valora hipertiroidismo mediante la cuantificación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH).

Cuando hay sospecha clínica de síndrome de Cushing, se mide el cortisol libre urinario o la concentración sérica de éste en ayuno después de administrar dexametasona por la noche. Cuando se sospechan enfermedad intestinal, malabsorción o desnutrición, se valoran las concentraciones séricas de albúmina y colesterol y la biometría hemática completa. La anemia (macrocítica por deficiencia de vitamina B_{12} o folato, o microcítica por deficiencia de hierro) o las concentraciones séricas bajas de colesterol o las concentraciones urinarias bajas de calcio pueden indicar malabsorción asintomática. Si éstas u otras características sugieren malabsorción, se debe valorar el caso con mayor profundidad. En la actualidad se encuentra enfermedad celiaca asintomática con frecuencia creciente; el diagnóstico se establece mediante mediciones de anticuerpos antigliadina, antiendomisiales o antitransglutaminasa, pero podría requerir también biopsia endoscópica. Esto se confirma mediante el estudio con una dieta sin gluten **(cap. 349)**. Cuando se encuentra osteoporosis acompañada de síntomas como exantema, manifestaciones de alergia múltiple, diarrea o bochornos, debe excluirse la posibilidad de mastocitosis mediante medición de histamina en orina recolectada durante 24 h o de triptasa en suero.

El mieloma puede enmascararse y manifestarse como osteoporosis generalizada, aunque a menudo lo hace con dolor óseo y lesiones características en "sacabocado" en las radiografías. Para excluir este diagnóstico se requieren electroforesis sérica y urinaria y medición de cadenas ligeras en orina. Más a menudo se identifica una gammapatía monoclonal de importancia incierta (MGUS, *monoclonal gammopathy of unclear significance*) y se vigila más adelante a la persona para asegurar que no tiene un mieloma incipiente. En promedio, cada año 1% de los pacientes de MGUS evolucionan y llegan al mieloma. Se necesita a veces una biopsia de médula ósea para descartar mieloma (en personas con resultados equívocos de la electroforesis) y también se utiliza para descartar mastocitosis, leucemia y otros trastornos con infiltración de médula roja como la enfermedad de Gaucher. Los síntomas de MGUS, a pesar de ser benignos, también pueden incluir una menor masa ósea y un recambio óseo incrementado.

BIOPSIA ÓSEA

El marcado con tetraciclinas del esqueleto permite determinar la tasa de remodelación, así como valorar otras enfermedades metabólicas óseas. El empleo actual de pruebas para determinar la BMD, combinadas con estudios hormonales y marcadores biomecánicos de remodelación ósea han sustituido en buena medida a las biopsias de hueso, aunque éstas siguen siendo un recurso importante en la investigación clínica y valoración de mecanismos de acción de fármacos para osteoporosis.

MARCADORES BIOQUÍMICOS

Existen varios marcadores bioquímicos que proporcionan un índice de la tasa global de remodelación ósea **(cuadro 425-4)**; están relacionados principalmente con la *formación* o *resorción ósea*. Miden la tasa global de remodelación de hueso en un solo punto en el tiempo. Su aplicación clínica se ha obstaculizado por la variabilidad biológica (en parte relacionada con los ritmos circadianos), así como por la variabilidad analítica, aunque ésta ha mejorado.

CUADRO 425-3 Indicaciones para estudios de imagen en columna vertebral

Considerar estudios de imagen en la columna vertebral:

- En todas las mujeres de ≥70 años y en todos los varones de ≥80 años si la calificación T de la densidad de minerales en hueso (BMD) es de −1.0 o menor
- En mujeres de 65 a 69 años y varones de 75 a 79 años si la calificación T de BMD es −1.5 o menor
- En posmenopáusicas de 50 a 64 años y en varones de 50 a 69 años con factores específicos de riesgo
  - Fracturas por traumatismos de poca monta
  - Disminución histórica de talla de 3.75 cm o más (4 cm)
  - Disminución prospectiva de talla de 1.8 cm o más (2 cm)
  - Corticoterapia reciente o constante por largo tiempo

Fuente: Con autorización de 2014 National Osteoporosis Foundation Clinician's Guide to the Prevention and Treatment of Osteoporosis © National Osteoporosis Foundation.

CUADRO 425-4 Indicaciones para la medición de marcadores bioquímicos

Los marcadores bioquímicos del recambio óseo pueden:

- Anticipar el riesgo de fracturas independientemente de la densidad ósea
- Anticipar la magnitud de disminución del riesgo de fracturas cuando se repite después de tres a seis meses con tratamientos aprobados por FDA
- Anticipar la magnitud del incremento de BMD con tratamientos aprobados por la FDA
- Anticipar la rapidez de la pérdida ósea
- Conocer la adecuación de la colaboración del paciente y la persistencia con las medidas terapéuticas contra osteoporosis
- Conocer la duración del lapso sin fármacos (son muy escasos los datos a favor de su empleo, pero los estudios están en marcha)

Abreviaturas: BMD, densidad mineral ósea; FDA, Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos.

Fuente: Con autorización de 2014 National Osteoporosis Foundation Clinician's Guide to the Prevention and Treatment of Osteoporosis © National Osteoporosis Foundation.

Los marcadores bioquímicos de la resorción ósea son útiles a veces para calcular anticipadamente el riesgo de fractura, independientemente de la densidad de huesos, y en particular en ancianos. En mujeres de 65 años o más, cuando los resultados de la densidad ósea están por encima de los niveles indicadores de tratamiento mencionados antes, un nivel alto de resorción ósea debe inclinar al médico a iniciar el tratamiento. La principal aplicación de los marcadores bioquímicos es vigilar la respuesta al tratamiento. Con la introducción de los nuevos antirresortivos, la remodelación ósea desciende rápidamente, haciéndolo antes la resorción que la formación de hueso. La inhibición de la resorción ósea es máxima alrededor de los tres meses. Así, la medición de la resorción ósea antes de iniciar el tratamiento, y a los tres a seis meses, proporciona una estimación más precoz de la respuesta del paciente que una densitometría ósea. Se puede identificar la disminución de los marcadores de resorción después de la administración de potentes agentes contra tal fenómeno como los bisfosfonatos, el denosumab y el estrógeno en dosis corrientes; dicho efecto es menos intenso después de administrar fármacos más débiles como el raloxifeno o la calcitonina intranasal. La respuesta de un marcador bioquímico al tratamiento es en particular útil en sujetos asintomáticos y puede asegurar que la persona cumple meticulosamente por largo tiempo las medidas terapéuticas. Los marcadores del recambio óseo también son útiles para vigilar los efectos de fármacos osteoanabólicos como 1-34hPTH o teriparatida, que aumentan rápidamente la osteosíntesis (se prefiere la P1NP pero una alternativa razonable es la osteocalcina) y la resorción ósea ulterior. La sugerencia reciente de "etapa sin fármacos" (véase adelante) ha generado otro uso de los marcadores bioquímicos y permite la valoración del lapso en que dejan de actuar productos como los bisfosfonatos.

TRATAMIENTO OSTEOPOROSIS

TRATAMIENTO DE LAS FRACTURAS OSTEOPORÓTICAS

La atención de los pacientes con osteoporosis a menudo implica el tratamiento de las fracturas agudas como la enfermedad subyacente. La fractura de cadera casi siempre exige reparación quirúrgica si se pretende que el paciente vuelva a caminar. Dependiendo de la localización y gravedad de la fractura, el estado de las articulaciones vecinas y el estado general del paciente, las técnicas pueden consistir en reducción abierta y fijación interna con clavos y placas, hemiartroplastias y artroplastias completas. Estas técnicas quirúrgicas se complementan con rehabilitación intensa para intentar devolver al paciente a su nivel funcional previo a la fractura. Las fracturas de los huesos largos con frecuencia requieren fijación externa o interna, mientras que otras fracturas (p. ej., las vertebrales, de costillas y pélvicas) suelen tratarse sólo con medidas de sostén, y no requieren tratamiento ortopédico específico.

Sólo casi 25 a 30% de las fracturas con compresión vertebral se manifiesta con inicio súbito de dolor de espalda. En caso de las fracturas sintomáticas agudas es necesario administrar analgésicos, del tipo de los antiinflamatorios no esteroideos, paracetamol (acetaminofeno), o ambos, combinados algunas veces con un narcótico (codeína y oxicodona). Algunos ensayos clínicos con asignación al azar de pequeño tamaño han demostrado que la calcitonina puede reducir el dolor relacionado con las fracturas agudas con compresión vertebral. La inyección percutánea de polimetilmetacrilato (cemento artificial) en el cuerpo vertebral (vertebroplastia o cifoplastia) puede lograr el alivio casi inmediato del dolor en personas con un cuadro doloroso intenso, por fracturas vertebrales agudas o subagudas. Entre los aspectos preocupantes en cuanto a seguridad está la extravasación del cemento con secuelas neurológicas, y un mayor riesgo de fractura en vértebras vecinas por la rigidez mecánica del hueso tratado. No se sabe exactamente el tipo de pacientes que constituyen sujetos elegibles óptimos para la realización de este método. Para el tratamiento del dolor pueden ser útiles periodos cortos de reposo en cama, aunque en general se recomienda la movilización precoz, porque evita el aumento de la pérdida de masa ósea asociada con la inmovilidad. En ocasiones, la movilización precoz se puede facilitar con una férula elástica suave. A menudo se producen espasmos musculares en las fracturas con compresión aguda, que se pueden tratar con relajantes musculares y calor local.

El dolor intenso muestra resolución en término de seis a 10 semanas; si dura más tiempo sugiere la posibilidad de mieloma múltiple o metástasis ocultas primarias. El dolor crónico después de fractura vertebral probablemente no tiene origen óseo, puede ser causado por sobrecarga anormal en músculos, ligamentos y tendones y artritis interarticular secundaria, proveniente de alteraciones en la forma del tórax, del abdomen o ambas zonas. El dolor crónico es difícil de tratar y con frecuencia precisa de analgésicos, algunas veces hasta narcóticos. Puede ser necesario reposo intermitente frecuente en decúbito dorsal o en posición semirreclinada para permitir que se relajen los tejidos blandos en tensión. Los ejercicios de estiramiento posterior (paravertebrales) pueden ser beneficiosos; la aplicación de calor ayuda a relajar los músculos y reduce el componente muscular de las molestias. En algunos pacientes son útiles diversas técnicas físicas, como ultrasonido y estimulación nerviosa transcutánea. El dolor también se produce en la región del cuello, no como consecuencia de fracturas compresivas (que casi nunca se producen en la columna cervical como consecuencia de osteoporosis), sino por la tensión crónica asociada con los intentos de elevar la cabeza en una persona con cifosis dorsal grave.

Las fracturas vertebrales múltiples se asocian con frecuencia a síntomas citológicos, que no siempre se aprecian correctamente. Los cambios en la configuración del cuerpo y el dolor de espalda pueden provocar deterioro intenso de la propia imagen y depresión secundaria. El equilibrio alterado, precipitado por la cifosis y el movimiento anterior del centro de gravedad del cuerpo, produce miedo a las caídas, una tendencia a permanecer en casa, que se convierte en el comienzo de un proceso de aislamiento social. Tales síntomas pueden aliviarse con apoyo familiar, psicoterapia o ambos. También suele ser necesario utilizar antidepresivos cuando hay síntomas de esta enfermedad. Las fracturas múltiples en vértebras dorsales (torácicas) pudieran acompañar a manifestaciones de neumopatía restrictiva y un incremento en la frecuencia de infecciones de pulmonares. Las fracturas múltiples en la zona lumbar de la columna suelen acompañarse de dolor abdominal, estreñimiento, zonas protuberantes y saciedad temprana. Las fracturas múltiples de vértebras se acompañan de una mayor mortalidad, específica de edades.

Varios estudios indican que la mayor parte de las personas que acuden por primera vez al médico en la vida adulta con fracturas, no han sido valoradas ni tratadas de su osteoporosis. Los cálculos sugieren que sólo 20% de los sujetos con fractura reciben atención y vigilancia. Los pacientes que presentan fracturas agudas están expuestos a un riesgo impresionantemente mayor de presentar más problemas de este tipo, en particular en los primeros años, y la farmacoterapia permite disminuir tal riesgo en forma sustancial. En fecha reciente, datos de algunos estudios han demostrado la eficacia de un programa relativamente sencillo y barato que aminora el riesgo de fracturas ulteriores. En el sistema Kaiser se calcula que se observó una disminución de 20% en la aparición de fracturas de cuello femoral con la introducción de lo que se llamó servicio de "enlace" respecto a fracturas; entraña típicamente la participación de un profesional asistencial (por lo común una enfermera) encargada de coordinar la atención y la vigilancia, así como la orientación de los pacientes con fracturas. Si se repite la experiencia Kaiser, se ahorrarían cantidades importantes de asignaciones a servicios asistenciales y también habría una disminución impresionante en la incidencia de fracturas de cuello femoral y mejoría notable en la morbilidad y la mortalidad en la población en fase de envejecimiento.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PRIMARIA

Cabe suponer que la persona que acude por primera vez a atención médica con fracturas típicas por osteoporosis (indudablemente cuello femoral y columna) tendrá osteoporosis y recibirá tratamiento apropiado. Los pacientes con osteoporosis, según la BMD, son atendidos en forma similar. Otros enfermos con fractura y los que tienen disminución de masa ósea se clasifican con arreglo a su riesgo futuro de padecer este problema y recibir tratamiento si el riesgo es lo suficientemente grande. Sin embargo, se debe destacar que la valoración de riesgos es una tarea inexacta cuando se aplica a pacientes individuales. Las fracturas son situaciones aleatorias que afectan a cualquier persona. Los pacientes a menudo no entienden los beneficios relativos de fármacos, en comparación con los riesgos percibidos de los propios medicamentos.

Disminución de factores de riesgo Se conocen algunos instrumentos para la valoración del riesgo. Del que se puede disponer más a menudo es el llamado FRAX, elaborado por un grupo de trabajo para la OMS y asequible como parte de una notificación, de muchos aparatos DXA. Se puede consultar en (http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?locationValue=9) (**fig. 425-7**). En Estados Unidos se ha calculado que es un procedimiento rentable para tratar a un paciente si el riesgo decenal de una gran fractura (que incluye cuello de fémur, columna clínica, zona proximal

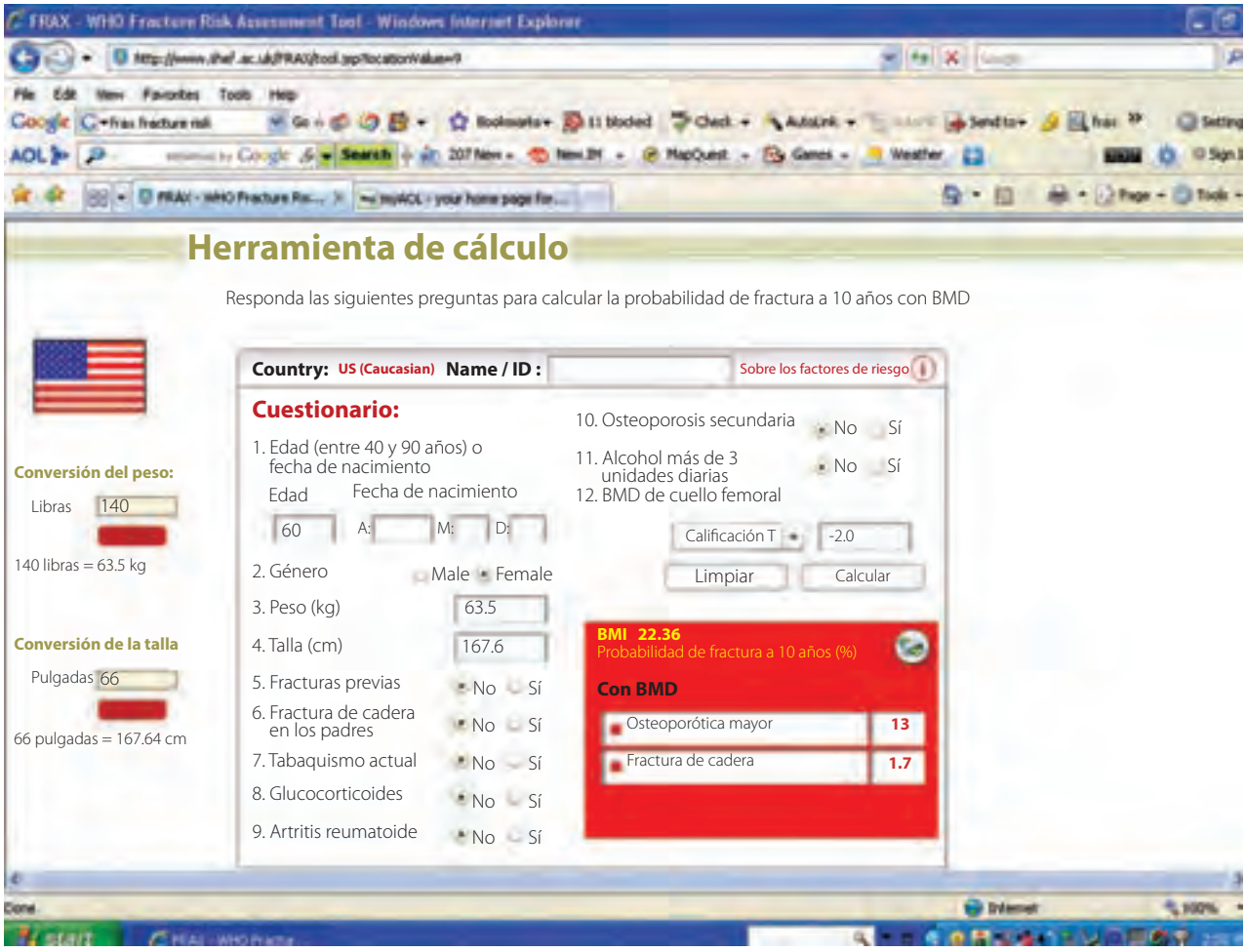


FIGURA 425-7. Herramienta para cálculo FRAX. Una vez que se llenan las respuestas en las preguntas indicadas, se utiliza la calculadora para evaluar la probabilidad a 10 años de padecer una fractura. La calculadora (disponible en línea en http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?locationValue=9) también puede ajustar el riesgo de diversos grupos étnicos.

de húmero, y tibia) calculada por FRAX es ≥20% y el riesgo decenal de fractura de cuello femoral es ≥3% o privan ambas situaciones. FRAX es un instrumento imperfecto, porque no incluye ninguna valoración de riesgo de caídas y se excluyen causas secundarias cuando se incorpora el factor de BMD. Aún más, no comprende término o espacio alguno para fracturas múltiples o para fracturas recientes en comparación con las remotas. Pese a todo, es un instrumento de enseñanza útil para el paciente.

Después de la cuantificación de riesgos se orienta minuciosamente a los pacientes para disminuir el impacto de factores modificables de riesgo vinculados con la pérdida ósea y las caídas. Es importante revisar todos los fármacos que incrementan el riesgo de caídas, pérdida ósea o fracturas y así asegurar que son necesarios y que se usan en la dosis mínima requerida. En pacientes con tratamiento sustitutivo de hormonas tiroideas se mide la TSH para asegurarse que se está administrando una dosis adecuada que no sea excesiva, porque la tirotoxicosis bioquímica y sintomática se asocia con aumento de la pérdida de masa ósea. En pacientes que fuman se hace lo posible para que abandonen el hábito. La reducción de los factores de riesgo de las caídas incluye también el tratamiento de abuso de alcohol y la revisión de la medicación para detectar cualquier fármaco que pueda producir hipotensión ortostática o sedación, incluidos los hipnóticos y ansiolíticos. Si ocurre nicturia se reduce la frecuencia urinaria si es posible (p. ej., disminuyendo o modificando la administración de diuréticos), ya que el levantarse por la noche es un motivo frecuente de caídas. Es necesario instruir a los pacientes sobre los dispositivos de seguridad ambiental para eliminar los alambres expuestos, cuerdas de cortina, alfombras resbaladizas y mesas móviles. También deben evitar el andar con calcetines sobre suelos de madera, comprobar el estado de las alfombras (en especial en las escaleras) e iluminar adecuadamente los caminos a los cuartos de baño y fuera de la casa. También es recomendable tratar los problemas de visión, en particular si son de percepción de la profundidad, que se asocian específicamente con aumento del riesgo de caídas. Los pacientes ancianos con deterioro neurológico (p. ej., apoplejía, enfermedad de Parkinson o enfermedad de Alzheimer) tienen un riesgo en particular elevado de caídas y deben supervisarse y cuidarse por personal especializado.

Recomendaciones nutricionales • ***CALCIO*** Existe un gran número de datos que indica que la ingestión óptima de calcio reduce la pérdida de masa ósea y suprime el recambio de hueso. En el **cuadro 425-5** se muestran las recomendaciones más recientes procedentes de una publicación del *Institute of Medicine*.

Los *National Health and Nutritional Evaluation Studies* (NHANES) han documentado en forma constante que la ingestión media de calcio está muy por debajo de estas recomendaciones. Los alimentos que sirven como fuente de calcio son los lácteos (leche, yogur y queso) y los ali-

CUADRO 425-5 Consumo adecuado de calcio

Grupo de edad	Consumo diario de calcio que se considera adecuado, mg/día
Niños (1-3 años)	500
Niños (4-8 años)	800
Adolescentes y adultos jóvenes (9-18 años)	1 300
Varones y mujeres (19-50 años)	1 000
Varones y mujeres (51 años o más)	1 200

Nota: En el embarazo y la lactancia las necesidades son las mismas que en la mujer no embarazada (p. ej., 1 300 mg/día en adolescentes/adultos jóvenes y 1 000 mg/día en 19 años o más).

Fuente: Adaptado del Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Food and Nutrition Board. Institute of Medicine. Washington, DC, 1997. National Academy Press.

CUADRO 425-6 Método sencillo para calcular el consumo de calcio por alimentos INTAKE

ETAPA 1: Cuantificar el consumo de calcio en alimentos que lo tienen en abundancia

Producto	Núm. de raciones/día	Estimación del calcio por ración/mg	Calcio en mg
Leche (240 mL)	_____	× 300	= _____
Yogur (180 mL)	_____	× 300	= _____
Queso (30 g o 1 pulgada cúbica)	_____	× 200	= _____
Alimentos o jugos enriquecidos	_____	× 80 a 1 000	= _____
		Subtotal = _____	

ETAPA 2: Total del cálculo anterior + 250 mg de fuentes no lácteas

= Calcio total de alimentos Calcio TOTAL en mg = _____

Fuente: Adaptado con autorización de SM Krane, MF Holick, **capítulo 355**, en *Harrison Principles of Internal Medicine*, 14th ed. New York, McGraw-Hill, 1998.

mentos enriquecidos, como ciertos cereales, barquillos (waffles), aperitivos, jugos y galletas.

Algunos de estos alimentos enriquecidos contienen tanto calcio por ración como la leche. Hortalizas foliáceas verdes y nueces, en particular almendras, también son fuente de calcio, aunque posiblemente sea menor su biodisponibilidad en comparación con los productos lácteos. El consumo de calcio de alimentos también puede valorarse **(cuadro 425-6)** y se puede contar con elementos de cálculo en NOF.org o NYSOPEP.*org*.

Si se necesita calcio complementario, se administra en dosis para complementar el consumo con alimentos de modo que el consumo total alcance el nivel necesario (1 000 a 1 200 mg/día). Las dosis del ion complementario deben ser ≤600 mg cada vez, porque la fracción del calcio que se absorbe disminuye cuando se usan dosis mayores. El calcio complementario se calcula con base en el contenido de calcio elemental del complemento, no del peso de la sal de calcio. Los complementos de calcio que contienen carbonato deben tomarse con los alimentos, ya que precisan de ácido para solubilizarse. Los complementos de citrato de calcio se pueden tomar en cualquier momento. Para confirmar la biodisponibilidad, los complementos de calcio pueden colocarse en vinagre destilado. Deben disolverse en 30 min.

Diversos ensayos clínicos con grupo testigo de calcio más vitamina D han confirmado la reducción de la tasa de fracturas clínicas, incluidas las de cadera (casi 20 a 30% de reducción del riesgo). Todos los estudios recientes con fármacos se han realizado en el contexto de la sustitución de calcio (con o sin vitamina D). De este modo, se ha convertido en práctica diaria asegurar una ingestión adecuada de calcio y vitamina D en pacientes con osteoporosis, independientemente de que reciban o no otro tratamiento farmacológico adicional. Una revisión sistemática confirmó una mayor respuesta en la BMD al tratamiento contra la resorción cuando el consumo de calcio era adecuado.

Aunque los efectos colaterales del calcio complementario son mínimos (en su mayor parte eructos y estreñimiento con las sales de carbonato), las personas con antecedente de cálculos renales deben someterse a medición del calcio urinario en 24 h antes de incrementar su consumo de calcio, a fin de evitar la hipercalciuria significativa. Muchos estudios confirman un incremento pequeño pero significativo en el riesgo de cálculos renales si se usan complementos de calcio, pero no con el calcio de alimentos. El análisis reciente de datos publicados sugiere que las grandes cantidades de calcio ingerido como complemento se acompañan de un incremento en el riesgo de cardiopatías; se trata de una situación en evolución en que más estudios tendrán que confirmar o refutar tal dato. Los complementos con cantidades altas de calcio VO agravan el riesgo de cálculos renales y no aportan beneficios adicionales al esqueleto, razón por la cual la recomendación actual es que el total de calcio ingerido debe situarse entre 1 000 y 1 200 mg/día como una cifra razonable.

VITAMINA D Ésta se sintetiza en la piel bajo la influencia del calor y la luz ultravioleta **(cap. 423)**. Sin embargo, grandes segmentos de la población no logran obtener vitamina D suficiente para conservar lo que se considera en la actualidad una provisión suficiente [concentración sérica de 25(OH)D sostenidamente por arriba de 75 µmol/L (30 ng/mL)]. La complementación de vitamina D a dosis que satisfagan estas concentraciones séricas es segura y barata, el *Institute of Medicine* recomienda dosis diarias de 200 UI para adultos <50 años de edad, 400 UI para aquellos entre 50 a 70 años, y 600 UI para >70 años. Los multivitamínicos suelen contener 400 UI y muchos complementos de calcio contienen también vitamina D. Algunos datos sugieren que los ancianos y enfermos con padecimientos crónicos podrían necesitar dosis más elevadas (≥1 000 UI). En Estados Unidos el *Institute of Medicine* sugiere que es seguro el consumo de 4 000 UI/día. Para personas con osteoporosis o con el riesgo de mostrar este problema, con 1 000 a 2 000 UI/día es posible conservar los niveles séricos de 25(OH)D por arriba de 30 ng/mL.

OTROS NUTRIENTES Otros elementos nutrientes, como la sal, la proteína de origen animal y la cafeína, pueden tener efectos menores sobre la secreción o absorción del calcio. Para que la carboxilación de la osteocalcina sea óptima es necesario que los niveles de vitamina K sean adecuados. Los estados en los que la nutrición o el metabolismo de la vitamina K están alterados, como en el tratamiento con dicumarínicos a largo plazo, se han asociado con reducción de la masa ósea. La investigación sobre el consumo de bebidas de cola es motivo de controversia, pero sugiere un posible vínculo con la disminución de la masa ósea a través de factores independientes de la cafeína. A pesar que las hortalizas foliáceas de color verde oscuro como la espinaca y la berza común contienen una cantidad aceptable de calcio, su gran contenido de oxalato disminuye la absorción de este ion (pero no inhibe la absorción de tal mineral proveniente de otros alimentos consumidos en forma simultánea).

El magnesio abunda en los alimentos y su déficit es muy raro en ausencia de una enfermedad crónica grave. Los complementos de magnesio pueden justificarse en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria crónica, enfermedad celiaca, tratados con antineoplásicos con diarrea grave, desnutrición o alcoholismo. Los fitoestrógenos de la dieta, que derivan principalmente de los productos de la soja y de las leguminosas (p. ej., garbanzos y lentejas), no son lo suficientemente potentes como para justificar su empleo en lugar de un fármaco para el tratamiento de la osteoporosis.

Los pacientes con fractura de cadera por lo general son frágiles y están relativamente desnutridos. Algunos datos sugieren que su evolución puede mejorar cuando se les proporciona complementos de calorías y proteínas. La ingestión excesiva de proteínas puede incrementar la excreción renal de calcio, pero este problema suele corregirse con un consumo adecuado de éste.

Ejercicio El ejercicio efectuado por las personas jóvenes aumenta la probabilidad de que logren la masa ósea máxima genéticamente determinada. Los metaanálisis de estudios efectuados con mujeres posmenopáusicas indican que el ejercicio con carga de peso evita la pérdida de hueso, aunque no parece producir un aumento sustancial de la masa ósea. Este efecto beneficioso se disipa si se deja de hacer ejercicio. La mayor parte de los estudios son a corto plazo y es probable que haya un efecto más importante en la masa ósea si el ejercicio se continúa por un periodo prolongado. Esta actividad tiene también buenos efectos sobre la función neuromuscular y además mejora la coordinación, equilibrio y fuerza, con lo que disminuye el riesgo de experimentar caídas. Un programa para caminar es una buena manera de empezar. Otras actividades, como el baile, deportes de raqueta, esquí a campo traviesa y el empleo de aparatos de gimnasio son también recomendables, dependiendo de las preferencias personales y condición general. Incluso las mujeres que no pueden caminar se benefician de nadar o hacer ejercicios en el agua, no tanto por sus efectos sobre el hueso, que son mínimos, como por sus efectos sobre la musculatura. Los hábitos de ejercicio deben ser constantes y deben realizarse al menos tres veces por semana.

TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

Hasta fecha muy reciente, el tratamiento con estrógenos, solos o combinados con progestágenos, era la modalidad principal para la prevención o tratamiento de la osteoporosis. Se cuenta hoy día con diversos fármacos nuevos aprobados contra la osteoporosis y otros más en fase de desarrollo galénico. Algunos son productos que tratan específicamente la osteoporosis (bisfosfonatos, calcitonina, denosumab y teriparatida [1-34hPTH]); otros tienen efectos más amplios como los moduladores selectivos de la respuesta de estrógeno (SERM) y en fecha reciente la combinación de estrógeno/SERM. La disponibilidad de estos fármacos permite ajustar el tratamiento a las necesidades de cada paciente.

Estrógenos Existen muchos datos procedentes de ensayos clínicos que indican que diversos tipos de estrógenos (estrógenos equinos conjugados, estradiol, estrona, estrógenos esterificados, etinilestradiol y mestranol) reducen el recambio óseo, evitan la pérdida de masa ósea e incluso inducen un ligero incremento de la masa en la columna y

cadera, así como de la masa ósea corporal total. Los efectos de los estrógenos se observan en las mujeres con menopausia natural o quirúrgica y en mujeres posmenopáusicas tardías con o sin osteoporosis establecida. Son eficaces y se administran por vía oral o transdérmica. Para estas vías de administración existen en muchos países preparados combinados de estrógenos y progesterona, lo que elimina el problema de tomar dos pastillas o utilizar un parche y un progestágeno oral.

Dosis de estrógenos La dosis recomendada de estrógenos VO, es de 0.3 mg/día de estrógenos esterificados, 0.625 mg/día de estrógenos equinos conjugados y 5 µg/día de etinilestradiol. Para los estrógenos transdérmicos, la dosis habitual es de 50 µg de estradiol al día, aunque en algunas mujeres es adecuada una dosis más baja. Los datos de respuesta a la dosis de estrógenos equinos conjugados indican que las dosis más bajas (0.3 y 0.45 mg/día) son eficaces. Dosis aún más bajas se han relacionado con protección de la masa ósea.

DATOS SOBRE FRACTURAS Los datos epidemiológicos indican que las mujeres que toman estrógenos de sustitución presentan una reducción de 50%, como media, de las fracturas osteoporóticas, incluidas las de cadera. El efecto favorable de los estrógenos es mayor entre las mujeres que empiezan antes el tratamiento de remplazo y lo prolongan; los beneficios disminuyen cuando se interrumpen, al grado que el efecto protector residual contra las fracturas desaparece 10 años después de suspenderlos. El primer estudio clínico efectuado para valorar las fracturas como resultados secundarios, *Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study* (HERS) no demostró efecto alguno del tratamiento hormonal contra las fracturas de la cadera o clínicas de otros sitios en mujeres con arteriopatía coronaria establecida. Estos datos han vuelto de importancia extrema los resultados de la *Women's Health Initiative* (WHI) **(cap. 413)**. El grupo de estrógenos y progestágenos de la WHI aplicada a más de 16 000 mujeres sanas posmenopáusicas indicó que el tratamiento hormonal reduce el riesgo de fracturas de cadera en 34% y el de todas las otras fracturas clínicas en 24%. En forma similar se advierte eficacia contra fracturas solo con estrógenos en mujeres a quienes se ha extirpado el útero.

Unos cuantos estudios clínicos pequeños valoraron la ocurrencia de fractura vertebral como resultado del tratamiento estrogénico. Muestran de manera consistente que dicho tratamiento reduce la incidencia de fracturas vertebrales por compresión.

El estudio WHI ha ofrecido hasta estos momentos una gran cantidad de datos sobre los efectos multisistémicos del tratamiento hormonal. Aunque estudios de observación efectuados con anterioridad sugirieron que la sustitución de estrógenos podría reducir las cardiopatías, la WHI demostró que el tratamiento combinado con estrógenos y progestágenos incrementaba el riesgo de sufrir infarto del miocardio letal y no letal en cerca de 29%, lo que confirma los datos obtenidos en el estudio HERS. Otros riesgos relativamente importantes incluyeron 40% de apoplejía, aumento en 100% de los casos de enfermedad venosa tromboembólica y aumento en 26% del cáncer de mama. Análisis subsecuentes confirman el riesgo incrementado de apoplejía y han mostrado aumento de la demencia al doble. Los beneficios añadidos al de reducción de las fracturas señalado con anterioridad incluyeron disminución de 37% en el riesgo de experimentar cáncer de colon. Tales riesgos relativos deben interpretarse a la luz del riesgo absoluto **(fig. 425-8)**. Por ejemplo, entre 10 000 mujeres tratadas con estrógenos y progestágenos durante un año, habrá, en relación con lo esperado, un exceso de ocho ataques cardiacos, ocho cánceres de mama y 18 sucesos tromboembólicos venosos, y reducciones en los números de fracturas de la cadera (cinco casos menos), fracturas clínicas de otros sitios (44 casos menos) y cánceres colorrectales (seis casos menos). Estas cifras deben multiplicarse por los años de tratamiento hormonal. No se observó efecto alguno del tratamiento hormonal sobre el riesgo de cáncer uterino o la mortalidad total.

Es importante señalar que los datos encontrados por el estudio WHI se aplican de manera específica al tratamiento hormonal en forma de estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona. Los beneficios y riesgos relativos del estrógeno sin oposición en mujeres sometidas a histerectomía varían un poco. Aún muestran beneficios contra la presencia de fracturas, así como riesgo mayor de trombosis venosa y apoplejía, de magnitud similar a la de riesgos del tratamiento hormonal combinado. En cambio, el grupo del estudio WHI que sólo recibió estrógenos no indicó un mayor riesgo de infarto miocárdico o cáncer mamario. Los datos sugieren que al menos algunos de los efectos nocivos del tratamiento combinado se relacionan con el componente progestina. Además, existe la posibilidad sugerida por datos obtenidos en primates, que el riesgo afecta principalmente a mujeres que durante

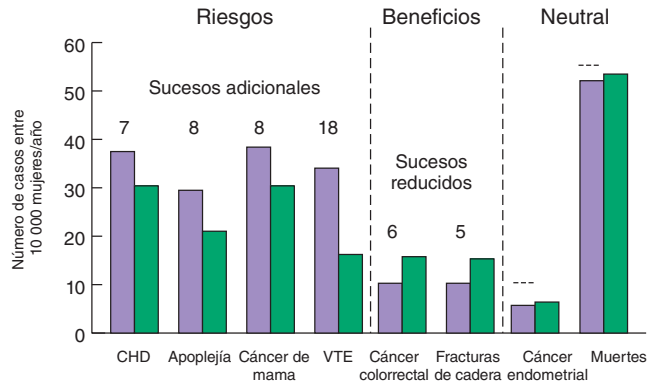


FIGURA 425-8. Efectos del tratamiento hormonal sobre las tasas de sucesos: verde, placebo; **morado**, estrógeno y progestágeno. CHD, arteriopatía coronaria; VTE, tromboembolia venosa. *(Con autorización de: Women's Health Initiative, WHI HRT Update. Disponible en http://www.nhlbi.nih.gov/health/women/upd2002.htm.)*

algunos años mostraron deficiencia de estrógeno antes de emprender el tratamiento. (En la mujer promedio en WHI habían transcurrido más de 10 años desde el último periodo menstrual.) Sin embargo, se advirtió aversión entre las pacientes, de utilizar estrógeno/hormonoterapia y el *U.S Preventive Services Task Force* sugirió específicamente no utilizar, para evitar la enfermedad, esta última combinación.

MECANISMO DE ACCIÓN Se han identificado en el hueso y otros tejidos dos clases de receptores de estrógenos (ER) α y β. Las células del linaje monocítico expresan ambos tipos de ERα y ERβ, al igual que los osteoblastos. Los efectos mediados por los estrógenos varían según el tipo de receptor. Mediante modelos murinos sometidos a bloqueo génico de los ER se observó que la eliminación de los ERα producen reducción leve de la masa ósea, en tanto que la mutación de los ERβ tiene menor efecto sobre el hueso. Un paciente varón con una mutación homocigota de los ERα tenía disminución intensa de la densidad ósea, así como alteraciones del cierre epifisario, confirmando la importante función de los ERα en la biología del hueso. El mecanismo de acción de los estrógenos en el hueso es objeto de investigación muy activa (fig. 425-5). Aunque los datos son contradictorios, los estrógenos parecen inhibir directamente los osteoclastos. Sin embargo, la mayor parte de los efectos de los estrógenos (y de los andrógenos) en la resorción ósea están mediados indirectamente a través de factores paracrinos producidos por los osteoblastos y osteocitos. Las acciones incluyen disminuir la producción de RANKL y aumentar la producción de OPG por parte de los osteoblastos.

Progestágenos En las mujeres con útero se prescriben progestágenos diarios o cíclicos por al menos 12 días al mes, combinados con estrógenos, para reducir el riesgo de cáncer de útero. El acetato de medroxiprogesterona y el acetato de noretindrona atenúan la respuesta de las lipoproteínas de alta densidad a los estrógenos, aunque la progesterona micronizada no lo hace. Ni el acetato de medroxiprogesterona ni la progesterona micronizada parecen tener un efecto independiente sobre el hueso; por su parte, la noretindrona, en dosis más bajas, podría proporcionar un beneficio aditivo. Sobre el tejido mamario los progestágenos podrían incrementar el riesgo de cáncer de mama.

SERM

Hoy en día se utilizan dos SERM en posmenopáusicas; son el raloxifeno, aprobado para evitar y tratar la osteoporosis y también para impedir el cáncer de mama, y el tamoxifeno, aprobado para evitar y tratar esta última neoplasia. Un tercer SERM, el bazedoxifeno, ha sido combinado en complejo con estrógeno conjugado y así se ha creado un complejo estrogénico selectivo para los tejidos (TSEC, *tissue selective estrogen complex*); en Estados Unidos se aprobó el uso de este agente para evitar la osteoporosis.

El *tamoxifeno* reduce el recambio y pérdida de masa ósea en las mujeres posmenopáusicas en comparación con los grupos tratados con placebo. Estos hallazgos apoyan la idea de que actúa como un fármaco estrogénico en el hueso. Existen datos limitados acerca del efecto sobre el riesgo de fracturas, pero el estudio *Breast Cancer Prevention* indicó una posible reducción de las fracturas clínicas, vertebrales, de cadera y de Colles. El principal beneficio del tamoxifeno se produce en la incidencia del cáncer de mama. El ensayo de prevención del cáncer de mama indicó que el tamoxifeno, administrado por cuatro a cinco años,

reduce la incidencia de cánceres de mama invasores y no invasores nuevos en casi 45% en mujeres que presentan un incremento del riesgo de padecerlo. La incidencia de cánceres mamarios positivos para ER disminuyó alrededor de 65%. El tamoxifeno aumenta el riesgo de cáncer uterino en mujeres posmenopáusicas, lo que limita su empleo para la prevención de cáncer en mujeres con riesgo bajo o moderado.

El *raloxifeno* (60 mg/día) tiene efectos sobre el recambio óseo y la masa ósea muy similares a los del tamoxifeno, lo que indica que este fármaco también actúa como estrógeno en el esqueleto. Su efecto sobre la densidad ósea (+1.4 a 2.8% frente al placebo en la columna, cadera y masa ósea corporal total) es un poco menor que el que se observa con las dosis habituales de estrógenos. El raloxifeno reduce la ocurrencia de fracturas vertebrales en 30 a 50%, según la subpoblación tratada; sin embargo, no se cuenta con datos que confirmen que puede reducir el riesgo de fracturas no vertebrales en ocho años de observación.

El raloxifeno, al igual que el tamoxifeno y los estrógenos, tiene efectos a través de otros órganos y sistemas. El más positivo parece ser una reducción del cáncer invasor de mama (principalmente de los tumores ER-positivos) de casi 65% en las mujeres que tomaron raloxifeno en comparación con placebo. En un estudio "mano a mano" el raloxifeno tuvo la misma eficacia que el tamoxifeno para evitar el cáncer mamario en mujeres con riesgo alto, y en Estados Unidos la FDA ha aprobado el uso del raloxifeno para esta indicación. En otro estudio ulterior, el raloxifeno no tuvo efecto alguno en cardiopatías en mujeres expuestas a un mayor riesgo de esta complicación. A diferencia del tamoxifeno, el raloxifeno no se acompaña de incremento en el riesgo de cáncer uterino o de alguna enfermedad uterina benigna. El raloxifeno incrementa la frecuencia de bochornos, pero disminuye el nivel de colesterol de lipoproteína sérica total y de baja densidad, de lipoproteína(a) y de fibrinógeno. Dicho fármaco, con efectos positivos en el cáncer mamario y fracturas vertebrales, se ha vuelto útil para tratar a mujeres posmenopáusicas asintomáticas de menor edad. En algunas pacientes pueden reaparecer los bochornos propios de la menopausia; por lo común es un signo evanescente, pero a veces es lo suficientemente molesto en la vida diaria y el sueño al grado de que se necesita interrumpir el uso del fármaco. El raloxifeno agrava el riesgo de trombosis venosa profunda y puede agravar el peligro de muerte por apoplejía en ancianas. Por tal razón, no se recomienda en mujeres >70 años de edad.

La ventaja principal de la combinación de *bazedoxifeno/estrógeno conjugado* es que el primer fármaco protege al tejido uterino de los efectos del estrógeno y permite que no sea necesario el consumo de un progestágeno, en tanto se utiliza el estrógeno más bien para controlar los síntomas de la menopausia. El TSEC evita la pérdida ósea en una forma más potente que el solo raloxifeno y al parecer es inocuo para el tejido mamario.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS SERM Todos los SERM se unen a los ER, aunque cada uno produce una configuración única del receptor. Como consecuencia de ello, las proteínas que actúan como coactivadoras o correpresoras específicas se unen al receptor **(cap. 400e)**, lo que da lugar a diferentes efectos sobre la transcripción genética, que varían en función de otros factores de transcripción presentes en la célula. Otro aspecto de la selectividad es la afinidad de cada SERM por los diferentes subtipos de ERα y ERβ, que se expresan de forma distinta en cada tejido. Estos efectos selectivos sobre los tejidos de los SERM ofrecen la posibilidad de ajustar el tratamiento estrogénico a las necesidades de cada mujer y a los factores de riesgo que presenta cada paciente.

Bisfosfonatos Alendronato, risedronato e ibandronato están aprobados para la prevención y tratamiento de osteoporosis posmenopáusica. Risedronato y alendronato están aprobados para el tratamiento de osteoporosis inducida por esteroides; ambos fármacos están aprobados para el tratamiento de osteoporosis en varones.

Se ha demostrado que el *alendronato* disminuye el recambio óseo e incrementa la masa ósea de la columna vertebral en 8% en comparación con lo observado con placebo y el riesgo de fractura de cadera en 6% en comparación con placebo. Se ha valorado su efecto sobre la ocurrencia de fracturas en múltiples estudios. El *Fracture Intervention Trial* demostró, en más de 2 000 mujeres con fracturas vertebrales prevalentes, que el tratamiento diario con alendronato (5 mg/día durante dos años y luego 10 mg/día por nueve meses) reduce el riesgo de fracturas vertebrales en 50%, de fracturas vertebrales múltiples hasta en 90% y de fracturas de cadera en 50%. Varios ensayos posteriores confirmaron estos hallazgos **(fig. 425-9)**. Por ejemplo, en un estudio realizado con más de 1 900 mujeres con masa ósea baja y tratadas con alendronato (10 mg/día) frente a placebo, la incidencia de todas las fracturas no vertebrales se redujo a casi 47% justo al año. En Estados Unidos se aprobó la dosis de 10 mg para tratar la osteoporosis y 5 mg/día para evitarla.

Los estudios en los que se compararon la administración de 70 mg de alendronato una vez a la semana con la de este fármaco a la dosis de 10 mg/día muestran equivalencia con respecto a las reacciones de la masa ósea y de recambio de hueso. Por tal motivo, se prefiere en general el criterio terapéutico de tomar el fármaco una vez a la semana a causa de la baja incidencia de efectos adversos sobre el tubo digestivo y la facilidad de su administración. El alendronato debe administrarse con un vaso grande de agua antes del desayuno, ya que los bisfosfonatos se absorben mal. Debido a que puede producir irritación esofágica, está contraindicado en pacientes con estenosis o vaciamiento inadecuado del esófago. Se recomienda que los pacientes se mantengan en posición erecta por al menos 30 min después de tomar el medicamento para evitar irritación esofágica. Se han descrito casos de esofagitis, úlcera esofágica y estenosis esofágica, pero su incidencia parece ser baja. En estudios clínicos los síntomas GI en conjunto no fueron diferentes en el grupo tratado con alendronato del tratado con placebo. Alendronato también está disponible en una preparación que contiene vitamina D.

El *risedronato* también reduce el recambio óseo e incrementa la masa ósea. Estudios clínicos con testigos han demostrado una reducción de 40 a 50% del riesgo de fracturas vertebrales durante tres años, acompañada de reducción de 40% de los casos de fracturas clínicas no vertebrales. El único estudio clínico diseñado de manera específica para valorar los resultados sobre la ocurrencia de fracturas de la cadera (HIP) indicó que el risedronato redujo en 40% el riesgo de estas fracturas en mujeres que se encontraban en el octavo decenio de la vida con osteoporosis confirmada. Por el contrario, este fármaco careció de eficacia para reducir la incidencia de fracturas de cadera en ancianas (≥80 años) sin osteoporosis comprobada. Algunos estudios han demostrado que 35 mg de risedronato administrados una vez a la semana equivalen terapéuticamente a 5 mg/día, y que 150 mg del mismo fármaco una vez al mes equivalen en terapéutica a 35 mg una vez por semana. Las personas deben ingerir el fármaco con un vaso lleno de agua pura para facilitar su llegada al estómago y no deben colocarse en decúbito dorsal durante 30 min después de haber ingerido el medicamento. La incidencia de efectos adversos en las vías GI en investigaciones con risedronato fue similar a la del placebo. En fecha reciente se aprobó en Estados Unidos el uso de un nuevo preparado que permite la administración del risedronato junto con alimentos.

El *etidronato* fue el primer bisfosfonato que se aprobó para aplicación terapéutica, inicialmente para la enfermedad de Paget del hueso y la hipercalcemia. Este fármaco se ha utilizado también en estudios de tratamiento de la osteoporosis de menor magnitud que la de los efectuados con alendronato y risedronato, pero no lo ha aprobado la FDA para esta aplicación terapéutica. El etidronato tiene, probablemente, cierta eficacia contra la ocurrencia de fracturas vertebrales cuando se administra en un régimen cíclico intermitente (dos semanas de administración y 2.5 meses sin ella). No se ha estudiado su eficacia contra las fracturas no vertebrales.

El *ibandronato* es el tercer aminobisfosfonato aprobado en Estados Unidos. En varios estudios clínicos se ha demostrado que el ibandronato (2.5 mg diarios) reduce el riesgo de padecer fracturas vertebrales en cerca de 40%, pero carece de efectos sobre las fracturas no vertebrales. En un análisis posterior de sujetos con una calificación T del cuello femoral –3 o menos, el ibandronato redujo el riesgo de padecer fracturas no vertebrales en casi 60%. En los estudios clínicos, una dosis mensual de 150 mg por vía oral o de 3 mg cada tres meses por vía intravenosa de ibandronato tuvo mayor efecto sobre el recambio y la masa óseas que una dosis diaria de 2.5 mg. Los pacientes deben consumir ibandronato oral de la misma forma que otros bisfosfonatos, pero sin consumir alimentos o bebidas 1 h antes de la administración (excepto agua).

El *ácido zoledrónico* es un potente bisfosfonato con un régimen de administración único y peculiar (5 mg por goteo lento IV cada año). Los datos confirman su enorme eficacia para disminuir el riesgo de fracturas. En un estudio de >7 000 mujeres vigiladas durante tres años, el ácido zolendrónico (tres venoclisis anuales) disminuyó 70% el riesgo de fracturas vertebrales; 25% el de fracturas no vertebrales, y 40% el de fracturas del cuello del fémur. Los resultados anteriores se acompañaron de una menor disminución de la talla y de discapacidades. En la población tratada hubo un mayor riesgo de síntomas transitorios después de la dosis (reacción de fase aguda) manifestados por fiebre, artralgias, mialgias y cefalea. Los síntomas por lo común duran <48 h. En comparación con el placebo, se observó un mayor riesgo de fibrilación auricular y disminu-

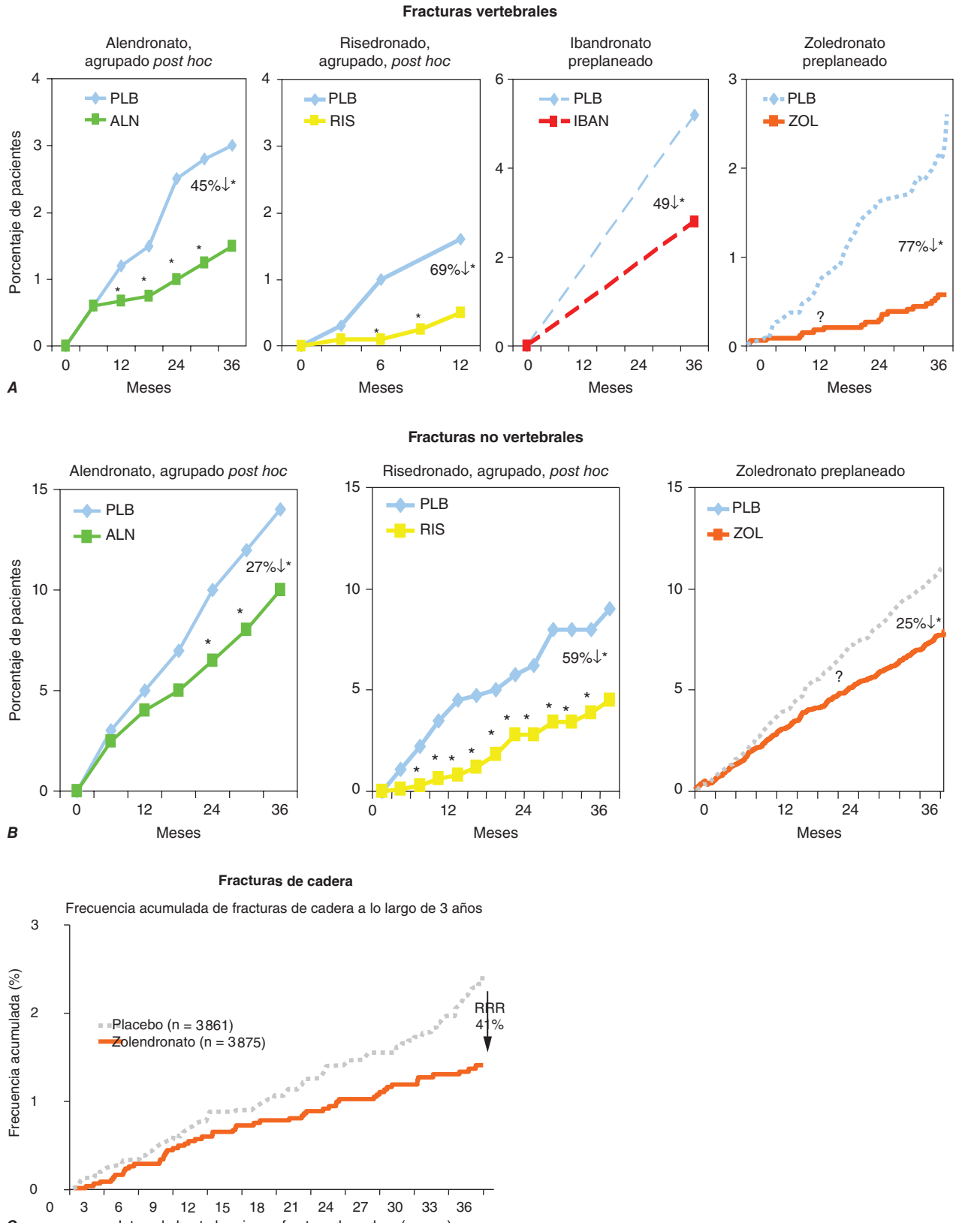


FIGURA 425-9. Efectos de diversos bisfosfonatos sobre las fracturas vertebrales clínicas (***A***), fracturas no vertebrales (***B***), y fracturas de cadera (***C***). Plb, placebo; RRR, reducción relativa del riesgo. *(Tomado de DM Black et al.: J Clin Endocrinol Metab 85:4118, 2000; C Roux et al.: Curr Med Res Opin 4:433, 2004; CH Chesnut et al.: J Bone Miner Res 19:1241, 2004; DM Black et al.: N ENgl J Med 356:1809, 2007; JT Harrington et al.: Calcif Tissue Int 74:129, 2003.)*

ción transitoria pero no permanente de la función renal. La valoración detallada de todos los bisfosfonatos no confirmó la posibilidad de que tales agentes agravaran el riesgo de fibrilación auricular.

El ácido zoledrónico es el único fármaco contra la osteoporosis estudiado en los ancianos que tuvieron previamente una fractura de cuello de fémur. En promedio, hubo una disminución significativa de 35% en el riesgo de todas las fracturas clínicas, y también se observó una tendencia a disminuir el riesgo de una segunda fractura del cuello femoral (magnitud del efecto semejante al observado en párrafos anteriores). También hubo disminución de la mortalidad de casi 30%, que no explicó del todo la disminución del riesgo de fractura del cuello del fémur.

En fecha reciente surgió preocupación respecto a dos posibles reacciones adversas surgidas con el uso del bisfosfonato. La primera es la osteonecrosis del maxilar inferior (ONJ, *osteonecrosis of the jaw*). Tal entidad

suele surgir después de una técnica odontológica en que haya descubrimiento de hueso (extracciones o implantes dentales). Se supone que el hueso al descubierto se infecta y pierde su vitalidad (muere). Dicho trastorno es frecuente en pacientes cancerosos con mieloma múltiple o en quienes reciben dosis grandes de bisfosfonatos contra metástasis en el esqueleto, pero es raro en personas con osteoporosis que reciben las dosis usuales de dicho fármaco. La segunda reacción adversa ha sido llamada fractura atípica del fémur; estos trastornos poco comunes surgen en sentido distal al trocánter menor y en cualquier punto de la diáfisis femoral. Por lo regular surge dolor en la cara externa del muslo o la ingle, semanas o meses antes de la fractura. La pérdida de la continuidad de hueso se produce con traumatismos insignificantes y a veces es totalmente espontánea y por lo regular son de tipo transverso, con una solución de continuidad en la cara interna cuando es completa y con fragmentación mínima. En la corteza externa o lateral suele surgir una reacción perióstica localizada congruente con una fractura por fatiga **(fig. 425-10)**. El riesgo global es bajo (se ha sugerido que es de 1/1 centésimo a 1/1 décimo que el que corresponde a fractura de cuello de fémur), pero su incidencia al parecer aumenta con el empleo de los bisfosfonatos por largo tiempo. Las fracturas pudieran provenir del uso de dicho fármaco en muchas personas, pero sin duda afectan a individuos que no tuvieron contacto con el fármaco en cuestión. Cuando las fracturas son completas obligan a la fijación quirúrgica y puede ser difícil su consolidación. El uso de anabólicos puede acelerar la consolidación de las fracturas en algunos pacientes y de este modo se ahorra a la persona la cirugía. Es necesario advertir al paciente que comienza a usar bisfosfonatos de que en caso de que surja dolor en el muslo o la ingle lo notifiquen a su médico. Las radiografías corrientes pueden mostrar el engrosamiento de la cortical o incluso fracturas por fatiga, pero más a menudo se necesita la práctica de MRI o un gammagrama óseo con tecnecio. La presencia de alguna anormalidad obliga a comenzar, como mínimo, con un periodo de modificación del apoyo ponderal (bipediación) y puede ser necesaria la colocación de varillas en el fémur, de forma profiláctica. Es importante percatarse que estas fracturas pueden ser bilaterales y si se detecta una anormalidad es necesario estudiar y revisar el fémur.

MECANISMO DE ACCIÓN Los bisfosfonatos están relacionados, desde el punto de vista estructural, con los pirofosfatos, compuestos que se incorporan en la matriz ósea. Los bisfosfonatos alteran de manera específica la función de los osteoclastos y reducen su número, en parte al inducir la apoptosis en ellos. La evidencia reciente sugiere que los bisfosfonatos que contienen nitrógeno también inhiben la prenilación de proteínas, uno de los productos finales en la vía del ácido mevalónico, mediante la inhibición de la enzima pirofosfato de farnesilo sintasa. Este efecto interrumpe el tráfico intracelular de proteínas y al final puede conducir a apoptosis. Algunos bisfosfonatos tienen una retención muy prolongada en el esqueleto y ejercen efectos a largo plazo. Las consecuencias de esto, si las hay, se desconocen.

Calcitonina Es una hormona polipeptídica producida por la glándula tiroides **(cap. 424)**. No está clara su función porque no se ha descrito enfermedad alguna del esqueleto producida por su deficiencia o su exceso. La FDA aprobó el empleo de ciertos preparados de calcitonina para tratar la enfermedad de Paget del hueso, hipercalcemia y osteoporosis en mujeres en quienes la menopausia ocurrió hace más de cinco años. Han surgido dudas y preocupación en cuanto al aumento de la incidencia de cáncer vinculado con el uso de calcitonina. Al principio, el cáncer observado fue en la próstata, pero el análisis de todos los datos sugirió un incremento más general en el riesgo de tal neoplasia. En Europa, la *European Medicines Agency* (EMA) eliminó a la osteoporosis como indicación, y en Estados Unidos el *FDA Advisory Committee* votó por un cambio similar.

La calcitonina inyectable produce pequeños incrementos de la masa ósea de la columna lumbar. Sin embargo, limitan su empleo general la dificultad para administrarla y las reacciones frecuentes que produce, entre ellas náusea y bochornos. Hay un aerosol nasal que contiene calcitonina (200 UI/día) disponible para el tratamiento de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Los resultados de un estudio sugieren que la calcitonina nasal produce incrementos pequeños de la masa ósea y también una reducción pequeña de la incidencia de nuevas fracturas vertebrales en pacientes tratadas con calcitonina en comparación con lo ocurrido a las que recibieron sólo calcio. No se ha demostrado su eficacia contra las fracturas no vertebrales.

La calcitonina no está indicada en la prevención de la osteoporosis y no es suficientemente potente para evitar la pérdida de masa ósea en mujeres al principio de la menopausia. Podría tener un efecto analgésico sobre el dolor óseo, tanto en la forma subcutánea como en su presentación nasal.

MECANISMO DE ACCIÓN La calcitonina suprime la actividad de los osteoclastos mediante una acción directa sobre el receptor de la misma. Los osteoclastos expuestos a la calcitonina no pueden mantener su actividad en el borde rugoso, que normalmente mantiene un contacto íntimo con el hueso subyacente.

Denosumab Un fármaco nuevo que se administró dos veces al año por vía subcutánea en un estudio clínico comparativo y con asignación al azar en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis se demostró que incrementa la BMD en la columna vertebral, cadera y antebrazo y reduce las fracturas vertebrales de cadera y no vertebrales 70, 40 y 20% a lo largo de tres años, respectivamente **(fig. 425-11)**. Otros estudios clínicos indican que este fármaco posee el potencial de incrementar la masa ósea en mujeres posmenopáusicas con una masa ósea reducida (por arriba del límite de osteoporosis) y en mujeres posmenopáusicas con cáncer mamario tratado con hormonas. Además, un estudio clínico en varones con cáncer prostático tratados con agonistas de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) indica que el denosumab mejora la masa ósea y reduce las fracturas vertebrales. La FDA aprobó el uso de denosumab en el año 2010 para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con un riesgo elevado de padecer fracturas osteoporóticas, incluidas aquellas con antecedente de fractura o factores de riesgo múltiples y en las que fracasó o no toleran otros tratamientos. El denosumab también ha sido aprobado para tratar la osteoporosis en varones expuestos a gran riesgo, varones con cáncer prostático que reciben un agonista de GnRH, y mujeres con cáncer mamario que reciben un inhibidor de aromatasa.

MECANISMO DE ACCIÓN El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano contra RANKL, que es el efector común final de la formación, actividad y sobrevida de osteoclastos. El denosumab se fija a RANKL, inhibiendo su potencial para inducir la formación de osteoclastos maduros desde precursores osteoclásticos y de llevar a los osteoclastos maduros hasta la superficie del hueso e inducir la reabsorción ósea. Asimismo, el denosumab contribuye a reducir la sobrevida del osteoclasto. Por medio de estas acciones sobre el osteoclasto, el denosumab induce una acción potente contra la resorción, que se puede valorar desde los puntos de vista bioquímico e histomorfométrico y además contribuye a la ONJ. También se han detectado fracturas atípicas de fémur. Las reacciones adversas graves incluyen hipocalcemia, infecciones cutáneas (por lo común celulitis de la extremidad pélvica) y reacciones dermatológicas como dermatitis, erupciones y eccema. Los efectos del denosumab son reversibles rápidamente y en caso de que se interrumpa su administración, se perderá rápidamente hueso si no se usa otro agente.

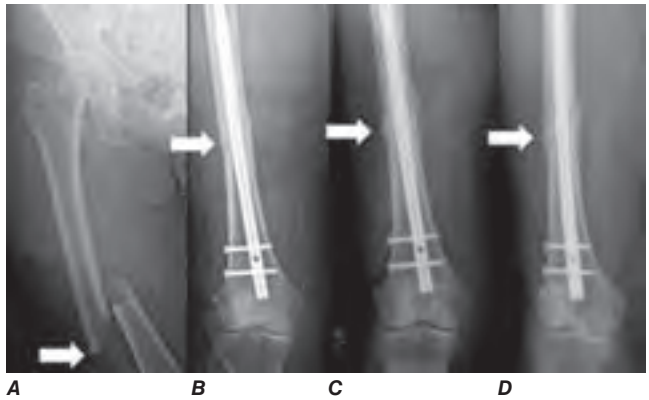


FIGURA 425-10. Fractura atípica (AFF) de la diáfisis femoral. *A.* Se advierte la línea de fractura transversa en la cortical lateral que asume la forma oblicua conforme evoluciona en sentido medial a todo lo ancho del fémur (***flecha blanca***). ***B.*** Radiografía practicada inmediatamente después de la colocación de una varilla intramedular; se identifica una pequeña zona de engrosamiento perióstico de la cortical lateral (***flecha blanca***). ***C.*** En la radiografía practicada a las seis semanas se observa la formación de callo en el sitio de fractura (***flecha blanca***). ***D.*** En la radiografía practicada a los tres meses el callo maduró, pero no cubrió el espacio persistente en la cortical (***flecha blanca***). Se advierte el engrosamiento perióstico, endóstico o de ambos tipos localizado en la cortical lateral en el sitio de fractura (***flecha blanca***). *(Con autorización de E. Shane et al.: J Bone Min Res 29:1-23, 2014. Por cortesía de Fergus McKiernan.)*

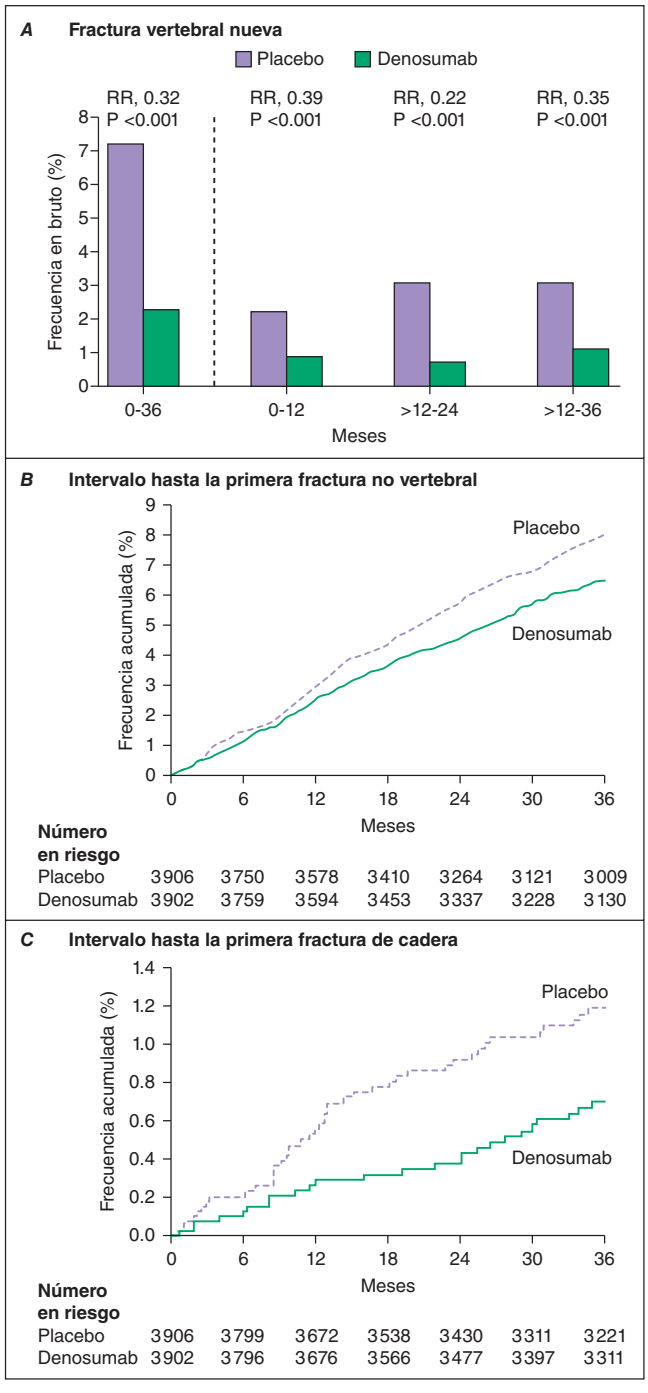


FIGURA 425-11. Efectos de denosumab sobre las fracturas vertebrales (***A***), y proporción frente a las fracturas no vertebrales y de cadera (***B*** y ***C***). RR, riesgo relativo. *(Tomado de SR Cummings et al.: N. Engl J Med:361:756, 2009.)*

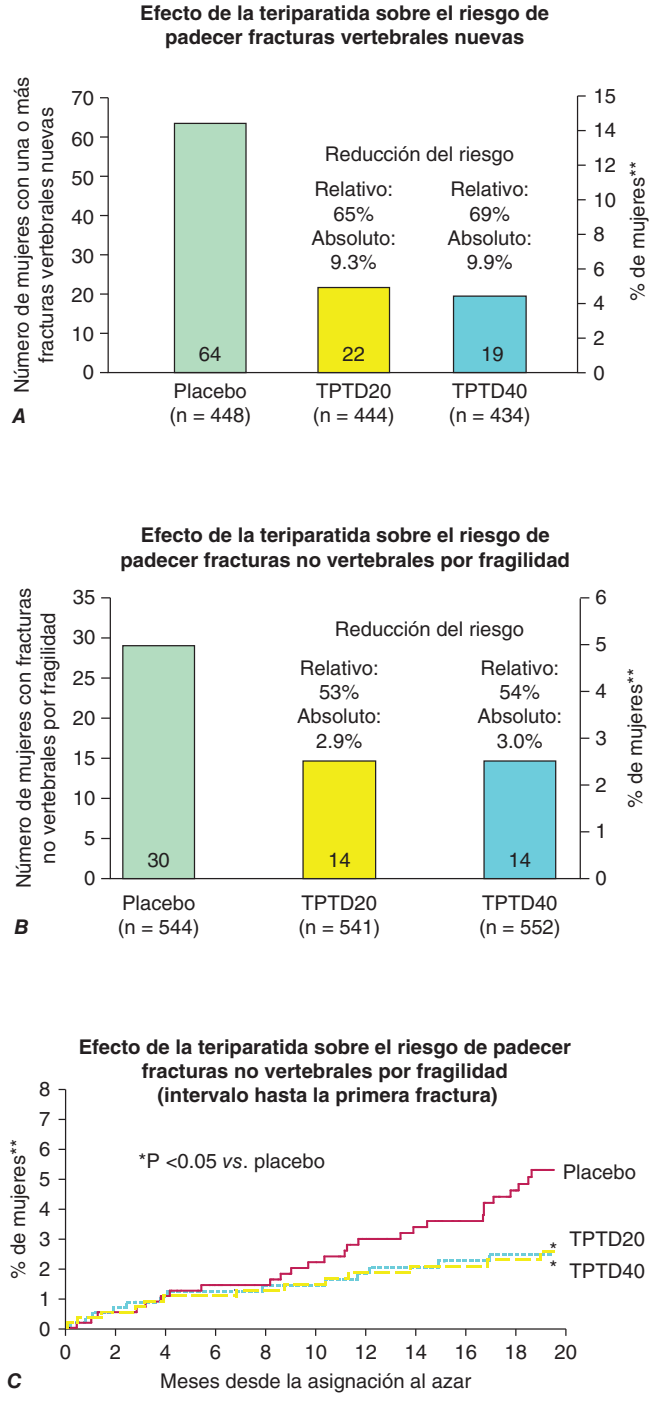


FIGURA 425-12. Efectos de la teriparatida (TPTD) sobre las fracturas vertebrales nuevas (***A***), y las fracturas no vertebrales por fragilidad (***B*** y ***C***). *(Tomado de RM Neer et al.: N Engl J Med 344:1434; 2001.)*

Hormona paratiroidea La PTH endógena es un péptido de 84 aminoácidos cuya función principal es la homeostasis de calcio **(cap. 424)**. El incremento a largo plazo del nivel de PTH como se observa en el hiperparatiroidismo se acompaña de pérdida ósea (en particular de la cortical), pero cuando se aplica exógenamente PTH en una inyección diaria ejerce efectos anabólicos en el hueso. En Estados Unidos se aprobó el uso de teriparatida (1-34hPTH) para tratar la osteoporosis en varones y mujeres expuestos a un alto riesgo de fracturas. En un estudio trascendente (mediana del tratamiento, 19 meses), la inyección subcutánea diaria de 20 μg de teriparatida disminuyó 65% la frecuencia de fracturas vertebrales y 45% la de extravertebrales **(fig. 425-12)**. El tratamiento se administra como inyección diaria única por un máximo de dos años. La teriparatida produce aumentos en la masa ósea e induce mejorías en la estructura esquelética. Estos efectos son menores cuando los pacientes estuvieron expuestos antes a bisfosfonatos, tal vez en proporción con la potencia del efecto contra la resorción. Cuando se considera el uso de 1-34hPTH en pacientes sin tratamiento previo, es mejor administrarla como fármaco único y seguir luego con un fármaco que detenga la resorción, como un bisfosfonato. Si después de administrar teriparatida no se usa un fármaco contra la resorción, el hueso "ganado" se pierde rápidamente.

Los efectos secundarios de teriparatida por lo común son de poca monta e incluyen calambres en músculos de las piernas, mialgias, debilidad, mareos, cefalea y náuseas. Los roedores que recibieron en dosis relativamente altas PTH por largo tiempo terminaron por mostrar sarcomas osteógenos. Los estudios de vigilancia a largo plazo no sugieren vínculo alguno entre la administración de teriparatida durante dos años y el riesgo de osteosarcoma en humanos.

El uso de PTH también puede experimentar limitación según la forma de administración; están en investigación otras formas de administración y uso. Todavía no se define la frecuencia óptima de aplicación y es posible que PTH sea eficaz si se utiliza en forma intermitente. El

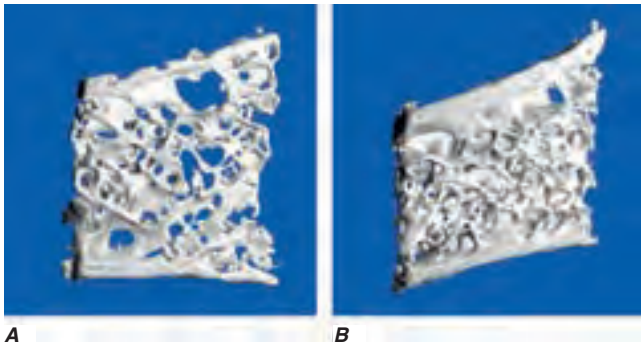


FIGURA 425-13. Efecto de la hormona paratiroidea (PTH) sobre la microestructura ósea. Muestras de biopsias pares de una mujer de 64 años de edad antes (***A***) y después (***B***) del tratamiento con PTH. *(Con autorización de DW Dempster et al.: J Bone Miner Res 16:1846, 2001.)*

costo puede ser también un factor limitante. En algunas situaciones, el efecto de PTH podría incrementarse al combinarlo con un agente contra la resorción, recurso que asumiría importancia particular en pacientes que en etapas anteriores fueron tratados con fármacos de la categoría de los bisfosfonatos.

MECANISMO DE ACCIÓN La PTH administrada de manera exógena parece ejercer acciones directas sobre la actividad de los osteoblastos, con pruebas bioquímicas e histomorfométricas de formación temprana de hueso nuevo como reacción a la PTH, antes de activarse la resorción ósea. De manera subsiguiente, la PTH activa la remodelación del hueso pero sigue favoreciendo al parecer la formación sobre la resorción de éste. La PTH estimula la producción de IGF-I y de colágena, y al parecer acrecienta el número de osteoblastos al estimular su replicación, intensificar su reclutamiento e inhibir la apoptosis en ellos. A diferencia de lo que ocurre con otros tratamientos, la PTH produce aumento verdadero del tejido óseo y restauración manifiesta de la microestructura del hueso **(fig. 425-13)**.

Fluoruro Ha estado disponible desde hace muchos años y resultó un estimulador potente de las células osteoprogenitoras cuando se estudió *in vitro*. Se ha utilizado en estudios múltiples de osteoporosis con resultados contradictorios, en parte por las variaciones en las dosis y las preparaciones. A pesar de los incrementos de la masa ósea de hasta 10% que produce, no parece tener efectos sostenidos sobre la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, que podría aumentar en realidad cuando se administra en grandes dosis. El fluoruro sigue siendo un fármaco experimental a pesar de su historia prolongada y de los numerosos estudios a los que se ha sometido.

Ranelato de estroncio Está aprobado en varios países europeos para el tratamiento de la osteoporosis. Aumenta la masa ósea en todo el esqueleto; en estudios clínicos se observó que este fármaco reduce el riesgo de fracturas vertebrales en 37% y las no vertebrales en 14%. Parece que tiene un ligero efecto de antirresorción, pero al mismo tiempo no produce un descenso tan marcado en la formación ósea (medida por parámetros bioquímicos). El estroncio se incorpora en la hidroxiapatita en lugar del calcio, una característica que podría explicar parte de sus beneficios contra las fracturas. Se ha observado un ligero aumento en el riesgo de trombosis venosa, en ocasiones reacciones dermatológicas, convulsiones y alteraciones cognitivas, lo cual requiere mayor estudio. El uso del estroncio también se ha vinculado con un incremento del riesgo de enfermedades cardiovasculares al grado que la EMA restringió su uso en la actualidad.

Otros anabólicos potenciales Varios estudios pequeños de hormona del crecimiento (GH, *growth hormone*), sola o en combinación con otros fármacos, no han demostrado que cause efectos positivos constantes o sustanciales sobre la masa esquelética. Muchos de estos estudios tuvieron un seguimiento relativamente corto, y los efectos de la GH, hormona liberadora de GH y de IGF siguen siendo motivo de investigación. Los esteroides anabólicos, la mayoría derivados de la testosterona, actúan principalmente como fármacos antirresortivos para reducir el recambio óseo, aunque también pueden estimular la actividad de los osteoblastos. Los efectos sobre la masa ósea siguen sin estar claros, pero parecen ser en general débiles y su aplicación está limitada por los efectos secundarios masculinizantes. Algunos estudios observacionales sugirieron que las estatinas utilizadas para tratar la hipercolesterolemia pudieran vincularse con un incremento de la masa ósea y disminución de la frecuencia de fracturas, pero las conclusiones después de investigaciones en humanos en gran medida han sido negativas. Están en marcha estudios incipientes con anticuerpos contra esclerostina que inhibe esta sustancia que activa Wnt, y que pudiera mostrar una fuerte anabolia en hueso. El odanacatib es un fármaco mixto contra la resorción que estimula en forma parcial la formación de hueso y se encuentra en las etapas finales de estudio y desarrollo.

ESTRATEGIAS NO FARMACOLÓGICAS

En algunos estudios tempranos, con cojincillos protectores alrededor de la cara externa del muslo y que cubrían la región trocantérica, fue posible evitar fracturas del cuello del fémur en ancianos en asilos. Los estudios con asignación al azar y comparativos con tales protectores no pudieron confirmar tales hallazgos tempranos. En consecuencia, hoy día no hay avenencia en cuanto a la eficacia de los protectores mencionados.

La *cifoplastia* y la *vertebroplastia* también son métodos terapéuticos no farmacológicos útiles para las fracturas vertebrales dolorosas. Sin embargo, aún no se cuenta con datos a largo plazo sobre estos procedimientos.

VIGILANCIA DEL TRATAMIENTO

Actualmente no existen guías aceptadas universalmente para la vigilancia del tratamiento de la osteoporosis. Dado que la mayor parte de los tratamientos para este trastorno producen, como media, incrementos pequeños o moderados de la masa ósea, es razonable utilizar como medida de vigilancia la BMD. Los cambios deben superar casi 4% en la columna y 6% en la cadera para considerarse significativos en cualquier individuo. Se prefiere la cadera como lugar de referencia, dada su mayor superficie y reproducibilidad. Los incrementos inducidos por la medicación pueden tardar varios años en producir cambios de esta magnitud, si es que lo hacen. En consecuencia, puede ser razonable no repetir la determinación de la BMD en periodos mayores a dos años. Tan sólo sus reducciones significativas deben inducir a un cambio del tratamiento médico, ya que es de esperarse que muchas de las personas tratadas no muestren respuestas que estén por encima de los límites de detección de las técnicas actuales.

Los marcadores bioquímicos de recambio óseo pueden resultar útiles para vigilar el tratamiento, aunque actualmente existen pocos datos que apoyen esta hipótesis; sigue sin estar claro cuál es el objetivo más útil. Cuando se utilizan indicadores del recambio óseo, se deben medir antes de empezar el tratamiento y repetir ≥4 meses después. En general, el cambio en los indicadores del recambio óseo debe ser de 30 a 40% menor que el basal para ser significativo por las variaciones tanto biológicas como técnicas de estas pruebas. Un cambio positivo en los indicadores bioquímicos, la densidad ósea o ambos ayuda a los pacientes a cumplir con su régimen terapéutico.

OSTEOPOROSIS POR GLUCOCORTICOIDES

Las fracturas osteoporóticas constituyen una consecuencia conocida del hipercortisolismo que acompaña al síndrome de Cushing. Sin embargo, el uso terapéutico de los glucocorticoides es la variedad más frecuente de osteoporosis. Los glucocorticoides se utilizan extensamente en el tratamiento de diversas enfermedades como neumopatía crónica, artritis reumatoide, otras conjuntivopatías, enfermedad inflamatoria intestinal y después de un trasplante. La osteoporosis y fracturas relacionadas son efectos secundarios graves del tratamiento crónico con estos preparados. Dado que sus efectos sobre el esqueleto con frecuencia se superponen a los que producen la edad y la menopausia, no es sorprendente que las mujeres y las personas ancianas sean los grupos que se afectan con mayor frecuencia. No obstante, la respuesta del esqueleto a los esteroides es muy heterogénea, e incluso individuos jóvenes y en crecimiento tratados con glucocorticoides pueden sufrir fracturas.

El riesgo de experimentar fracturas depende de la dosis y duración del tratamiento con glucocorticoides, aunque datos obtenidos recientemente sugieren que quizá no exista una dosis segura por completo. La pérdida de hueso es más rápida durante los primeros meses del tratamiento y el hueso trabecular se afecta de manera más grave que el cortical. Como resultado, se ha visto que la frecuencia de fracturas aumenta dentro de los tres primeros meses del tratamiento con esteroides. Aumenta el riesgo de fracturas tanto del esqueleto axial como del esqueleto apendicular, incluidas las de cadera. Puede ocurrir pérdida ósea tras la administración de esteroides por cualquier vía, incluso la de inhalación de glucocorticoides a grandes dosis y las

inyecciones intraarticulares. La administración de estos fármacos en días alternos no parece mejorar los efectos esqueléticos de los glucocorticoides.

FISIOPATOLOGÍA

Los esteroides incrementan la pérdida de masa ósea por múltiples mecanismos: 1) inhibición de la función de los osteoblastos y posible incremento de su apoptosis, lo que altera la síntesis de hueso nuevo; 2) estimulación de la resorción ósea, probablemente como efecto secundario; 3) alteración de la absorción del calcio en el intestino, tal vez como efecto independiente de la vitamina D; 4) incremento de la pérdida urinaria de calcio e inducción de cierto grado de hiperparatiroidismo secundario; 5) reducción de los andrógenos suprarrenales y supresión de la secreción ovárica y testicular de estrógenos y andrógenos, y 6) inducción de miopatía esteroidea, que agrava los efectos sobre el esqueleto y la homeostasis del calcio, además de incrementar el riesgo de caídas.

VALORACIÓN DEL PACIENTE

Dada la prevalencia de la osteopenia inducida por esteroides es importante valorar el estado del esqueleto en todos los pacientes que vayan a iniciar o que ya estén recibiendo tratamiento con glucocorticoides a largo plazo. Además, es necesario identificar los factores de riesgo modificables, como los que favorecen las caídas. En el estudio es necesario medir la talla y fuerza muscular. Las pruebas de laboratorio deben incluir la medición del calcio en orina de 24 h. En todos los pacientes en los que se vaya a iniciar tratamiento con glucocorticoides, y en los que reciban tratamiento a largo plazo (más de tres meses) es necesario medir la masa ósea en la columna y en la cadera utilizando DXA. Si sólo puede medirse una de estas zonas se prefiere la columna en individuos <60 años y la cadera en >60.

PREVENCIÓN

La pérdida de masa ósea producida por los esteroides se puede evitar, y también es posible reducir de manera significativa el riesgo de fracturas. Las medidas terapéuticas abarcan empleo de pequeñas dosis de glucocorticoides para manejo de la enfermedad. Con tal intención deben utilizarse las dosis de esteroides más bajas posibles y elegir las vías tópica e inhalada siempre que se pueda. Es importante reducir factores de riesgo como el tabaquismo, consumo de alcohol y fomentar la participación en ejercicios con carga de peso. Todos los pacientes deben recibir dosis adecuadas de calcio y vitamina D, en la dieta o mediante complementos.

TRATAMIENTO **OSTEOPOROSIS POR GLUCOCORTICOIDES**

En grandes estudios clínicos se demostró que algunos bisfosfonatos (alendronato, risedronato y ácido zoledrónico) disminuían el riesgo de fracturas vertebrales en personas tratadas con glucocorticoides y también mejoraban la masa ósea de la columna y del fémur. La teriparatida también mejora la masa mencionada y aminora el riesgo de fractura en casos de osteoporosis en sujetos tratados con glucocorticoides, en comparación con un fármaco activo de referencia (alendronato).

426e Enfermedad de Paget y otras displasias óseas

Murray J. Favus, Tamara J. Vokes

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

OSTEOPATÍA DE PAGET

La osteopatía de Paget es una anomalía circunscrita de la remodelación ósea que abarca áreas extendidas y no contiguas del esqueleto. La transformación patológica empieza con resorción ósea osteoclástica excesiva seguida de un aumento compensador en la neoformación ósea osteoblástica, lo que tiene como resultado un mosaico desorganizado desde el punto de vista estructural de hueso entretejido y laminar. El hueso enfermo es dilatado, menos compacto y más vascularizado; por tanto, es más propenso a sufrir deformidades y fracturas. La mayoría de los pacientes permanece asintomática, pero algunos manifiestan molestias que son resultado directo de la lesión ósea (dolor óseo, artritis secundaria, fracturas) o de la expansión del hueso que comprime al tejido nervioso circundante.

SECCIÓN 5 TRASTORNOS DEL METABOLISMO INTERMEDIO

427 Trastornos hereditarios del tejido conjuntivo

Darwin J. Prockop, John F. Bateman

CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS DEL TEJIDO CONJUNTIVO

Algunos de los trastornos más frecuentes de transmisión genética en las familias son los trastornos que producen cambios clínicos evidentes en el esqueleto, piel y otros tejidos con pocas células que se definen con el término general de tejidos conjuntivos. Debido a su carácter hereditario, los trastornos se reconocieron como potencialmente identificables hasta los genes mutados poco después de la introducción de los principios de la genética a la medicina. En las últimas décadas, muchos de esos trastornos se han vinculado con mutaciones en varios cientos de genes distintos. Sin embargo, la clasificación de los trastornos con base en sus manifestaciones clínicas o en las mutaciones causales resulta difícil para el médico clínico y para el genetista.

McKusick hizo un gran avance en este campo cuando sugirió que un grupo de trastornos que incluía fragilidad ósea en niños (osteogénesis imperfecta), piel hiperextensible (síndrome de Ehlers-Danlos [EDS, *Ehlers-Danlos syndrome*]) y distorsiones características del esqueleto (síndrome de Marfan) se consideraran como "trastornos hereditarios del tejido conjuntivo" y que las mutaciones causadas por los trastornos se encontrarían en los genes que codifican las proteínas de esos tejidos.

El desarrollo de la información sobre los trastornos ha continuado en dos planos. Las clasificaciones clínicas iniciales sugeridas por McKusick *et al.* debieron definirse de nuevo cuando se examinaron más pacientes. Por ejemplo, algunas personas tenían cambios cutáneos similares a los que suelen encontrarse en el síndrome de Ehlers-Danlos, pero esta manifestación quedaba ensombrecida por otras, como la hipotonía extrema o la rotura súbita de grandes vasos sanguíneos. Para explicar el espectro completo de los cuadros clínicos de pacientes y sus familias, muchos trastornos tuvieron que clasificarse de nuevo varias veces y cada uno se ha dividido en varios subtipos. Así, un esfuerzo reciente por clasificar todos los trastornos hereditarios que afectan el esqueleto definió 456 alteraciones distintivas que se dividieron en 40 grupos principales.

La identificación de las mutaciones que causan las enfermedades ha avanzado por un camino paralelo. Los primeros genes clonados para los tejidos conjuntivos fueron los dos que codifican la colágena tipo I, la proteína más abundante en los huesos, piel, tendones y varios tejidos más. Algunas de las primeras pruebas en pacientes con osteogénesis imperfecta (OI) revelaron mutaciones en los genes de la colágena tipo I. Los datos bioquímicos obtenidos a partir de cultivos de fibroblastos cutáneos de pacientes afectados demostraron que las mutaciones alteran mucho la síntesis o la estructura de las fibras de colágena. Los resultados estimularon los esfuerzos para identificar más mutaciones en genes que codifican proteínas estructurales. Los genes de colágena proporcionaron un paradigma atractivo para buscar mutaciones, ya que se encontraron varios tipos distintos de colágena en tejidos conjuntivos diferentes y los genes de colágena eran fáciles de aislar por sus secuencias particulares. Además, los genes de la

colágena son muy vulnerables a una gran cantidad de mutaciones distintas por los requerimientos estructurales inusuales de la proteína. La búsqueda de mutaciones en los genes de colágena resultó fructífera porque las mutaciones se encontraron en la mayoría de los pacientes con OI, en muchos pacientes con piel hiperextensible, en algunos con enanismo y en pacientes con otros trastornos, incluido el síndrome de Alport, que al principio no se clasificaron como trastornos del tejido conjuntivo. Además, se encontraron mutaciones en los genes de colágena en un subgrupo de pacientes con diagnóstico de osteoartritis y en uno de sujetos con diagnóstico de osteoporosis. No obstante, la búsqueda de mutaciones se amplió con rapidez a cientos de otros genes que incluyeron los de otras proteínas estructurales, para el procesamiento posterior a la traducción de las proteínas estructurales y para factores de crecimiento y sus receptores, así como otros genes cuyas funciones todavía se desconocen.

En muchos casos, las mutaciones ayudaron a definir el subtipo clínico del trastorno, pero no en otros. Algunos pacientes con los mismos cuadros clínicos tienen mutaciones en distintos genes. Además, algunos individuos con manifestaciones distintas tienen mutaciones en los mismos genes. También fue difícil corroborar si un cambio en la estructura de un gen causa los cambios fenotípicos en los pacientes y no son sólo un polimorfismo neutral. Por tanto, ha habido un debate continuo acerca de si los trastornos deben clasificarse por su cuadro clínico o por sus anomalías genéticas. Como ilustración del problema, se han encontrado mutaciones en 226 genes relacionadas con los 456 trastornos definidos del esqueleto, pero la nosología más reciente se mantiene como un "híbrido" entre una lista de trastornos definidos por sus rasgos clínicos que esperan una clasificación molecular y una base de datos comentada que documenta el espectro fenotípico producido por mutaciones de un gen determinado. Un sistema más sencillo de clasificación resultó factible para un raro trastorno hereditario de la piel, la epidermólisis ampollosa (EB, *epidermolysis bullosa*). Al inicio, esta enfermedad se definió por la presencia de vesículas inducidas por la fricción; luego se dividió en subtipos definidos por las capas ultraestructurales de la piel que se dividían y formaban la vesícula. Más tarde, se demostró que la mayoría de los pacientes de cada subtipo tiene mutaciones en los genes expresados de la capa correspondiente de la piel. Sin embargo, incluso en estos pacientes varía la fuerza de la correlación entre genotipo y fenotipo, y todavía no se encuentran mutaciones en todos los pacientes.

Al final, los informes de consenso hechos por expertos en el campo y fuentes como la base de datos *Online Mendelian Inheritance in Man* proporcionan recursos valiosos para los médicos que buscan diagnósticos en pacientes con manifestaciones clínicas inusuales. Sin embargo, los pacientes con las formas más frecuentes de los trastornos tienen mutaciones en una cantidad limitada de genes. Este capítulo se enfoca sobre todo en estas enfermedades más frecuentes.

COMPOSICIÓN DE LOS TEJIDOS CONJUNTIVOS

Los tejidos conjuntivos, como la piel, hueso, cartílago, ligamentos y tendones, son los marcos estructurales críticos del cuerpo, importantes para su desarrollo y función. Consisten en una matriz reticular extracelular interactiva de colágena, proteoglucanos y una gran cantidad de glucoproteínas distintas a la colágena y proteínas. Aunque estas combinaciones precisas de hasta cerca de 500 bloques de construcción potenciales de la matriz extracelular generan la función del tejido específico, existen muchas similitudes dominantes en la composición, como la función de las fibrillas de colágena compuestas para proporcionar fuerza y forma; fibrillas de elastina, proteoglucanos y otras proteínas que interactúan, además de proteoglucanos que afinan la función **(cuadro 427-1)**. Los componentes más abundantes son tres colágenas fibrilares semejantes (tipos I, II y III). Cuentan con una fuerza tensil similar a los alambres de acero. Las tres colágenas fibrilares se

CUADRO 427-1 Componentes de los tejidos conjuntivos

Tejido conjuntivo	Componentes principales	Cantidades aproximadas (% de peso seco)	Características o funciones
Dermis, ligamentos, tendones	Colágena tipo I	80	Haces grandes de fibrillas
	Colágena tipo III	5-15	Fibrillas finas
	Colágena tipo IV, lamininas y nidógeno	<5	Forman láminas basales bajo el epitelio
	Colágenas, tipos V, VI y VII	<5	V modifica a las fibrillas tipo I; VI constituye la red hexagonal pericelular; VII forma las fibrillas de anclaje para la epidermis
	Cúmulos de fibrilina/elastina	<5	Confiere elasticidad
	Fibronectina	<5	En fibras de colágena y superficies celulares
	Proteoglucanos[a]/hialuronano	<0.5	Confiere resistencia
Hueso (desmineralizado)	Colágena tipo I	90	Red compleja de fibrillas
	Colágena tipo VI	1-2	Red hexagonal pericelular
	Proteoglucanos[a]/hialuronano	1	Función desconocida
	Osteonectina, osteocalcina, osteopontina, glucoproteína α2 y sialoproteínas	1-5	Quizá regula la mineralización
Aorta	Colágena tipo I	20-40	Red de fibrillas
	Colágena tipo III	20-40	Fibrillas finas
	Cúmulos de fibrilina/elastina	20-40	Confieren elasticidad
	Colágena tipo IV, lamininas y nidógeno	<5	Forma la lámina basal bajo las células endoteliales
	Colágena tipos V y VI	<2	V modifica las fibrillas tipo I; VI constituye la red hexagonal pericelular
	Proteoglucanos[a]/hialuronano	<3	Confieren resistencia
Cartílago	Colágena tipo II	40-50	Arcadas de fibrillas finas
	Colágena tipo IX	5-10	Conecta las fibrillas tipo II y otros componentes
	Colágena tipo VI	<1	Microfibrillas con microesferas, sobre todo pericelulares
	Colágena tipo X	5-10	Forma una red pericelular en el cartílago de la placa de crecimiento hipertrófica
	Colágena tipo XI	<10	Incorporada a ciertas fibrillas tipo II
	Proteoglucanos[a]/hialuronano	15-50	Confieren resistencia
	Proteínas pequeñas de repetición ricas en leucina (SLRP; >6 tipos)	<5	Funciones múltiples en el ensamblaje y la función del tejido

[a] Se han identificado más de 30 proteoglucanos, que difieren en las estructuras de sus proteínas centrales y en su contenido de cadenas laterales de glucosaminoglucanos de condroitín-4-sulfato, condroitín-6-sulfato, sulfato de dermatán y sulfato de queratina. La lámina basal contiene un proteoglucano con una cadena lateral de sulfato de heparano que es similar a la heparina.

distribuyen de forma específica en los tejidos: la colágena tipo I constituye la mayor parte de las proteínas de la dermis, los ligamentos, los tendones y el hueso desmineralizado; los tipos I y III son las proteínas más abundantes en los vasos sanguíneos grandes; el tipo II es la proteína más abundante en el cartílago.

BIOSÍNTESIS Y RECAMBIO DE LOS TEJIDOS CONJUNTIVOS

Los tejidos conjuntivos se encuentran entre los componentes más estables en los organismos vivientes, pero no son inertes. Durante el desarrollo embrionario, las membranas de tejido conjuntivo se presentan en la fase muy inicial del blastocisto de cuatro células, para proveer resistencia y una base estructural para el desarrollo del embrión. Con el desarrollo de los vasos sanguíneos y el esqueleto, existe un incremento rápido de la síntesis, la degradación y la nueva síntesis de tejidos conjuntivos. El recambio continúa a una velocidad menor, no obstante aún rápida, durante el desarrollo posnatal, y muestra espigas durante el brote de crecimiento puberal. Durante la edad adulta, el recambio metabólico de la mayor parte de los tejidos conjuntivos es lento, pero continúa a una velocidad moderada en el hueso. Al avanzar la edad, con la desnutrición, la inactividad física y el estrés gravitacional bajo, la velocidad de degradación de la mayor parte del tejido conjuntivo, en especial el del hueso y la piel, comienza a exceder la velocidad de síntesis y los tejidos disminuyen su volumen. En el ayuno prolongado, una fracción importante de la colágena cutánea y de otros tejidos conjuntivos, se degrada y provee aminoácidos para la gluconeogénesis (cap. 97). Tanto en la osteoartritis como en la artritis reumatoide se presenta una degradación amplia de la colágena del cartílago articular. Los glucocorticoides debilitan la mayor parte de los tejidos al reducir la síntesis de la colágena. Sin embargo, en muchos estados patológicos la colágena se deposita en cantidad excesiva. En la mayor parte de las lesiones a los tejidos, las respuestas inflamatorias e inmunitarias estimulan el depósito de fibrillas de colágena a manera de cicatrices fibrosas. El depósito de las fibrillas es en gran medida irreversible e impide la regeneración de los tejidos normales en la cirrosis hepática, la fibrosis pulmonar, la aterosclerosis y la nefrosclerosis.

Estructura y biosíntesis de las colágenas fibrilares La fuerza tensil de las fibras de colágena deriva en especial del autoensamblaje de monómeros proteínicos para constituir estructuras fibrilares largas, en un proceso que se asemeja a la cristalización. El autoensamblaje requiere monómeros con estructura bastante uniforme y rígida. También necesita una serie compleja de pasos de procesamiento postransduccionales que mantienen la solubilidad de los monómeros hasta que se transportan a los sitios extracelulares apropiados para el ensamblaje de las fibrillas. Por efecto de requerimientos estrictos para el autoensamblaje adecuado, no resulta sorprendente que las mutaciones de los genes de las colágenas fibrilares causen muchos de los trastornos de los tejidos conjuntivos.

Los monómeros de las tres colágenas fibrilares se forman a partir de las cadenas polipeptídicas, denominadas *cadenas α*, y se enrollan una sobre otra hasta adquirir una conformación de triple hélice similar a la de una cuerda. La triple hélice es una estructura única entre las proteínas; provee rigidez a la molécula. También orienta las cadenas laterales de los aminoácidos siguiendo una configuración "opuesta" en relación con la mayor parte de las otras proteínas, de manera que los residuos cargados y los hidrofóbicos que se ubican en la superficie pueden dirigir el autoensamblaje de los monómeros para la constitución de las fibrillas. La conformación en triple hélice del monómero se produce porque cada una de las cadenas α contiene una secuencia repetitiva de aminoácidos en la que cada tercer aminoácido corresponde a glicina (Gly). Cada cadena α contiene alrededor de 1 000 aminoácidos. Por ende, la secuencia de cada cadena α puede designarse como $(\text{-Gly-X-Y-})_n$, en que X y Y representan aminoácidos distintos a la glicina, y n es >338. La presencia de la glicina, el aminoácido más pequeño, en cada tercera posición en la secuencia, resulta crítica, puesto que este residuo debe ajustarse a un espacio con restricción estérica en la parte media de la hélice, en que las tres cadenas entran en contacto. La necesidad de que exista un residuo de glicina en cada tercera posición explica los efectos graves de las mutaciones que convierten a cualquiera de los residuos de este aminoácido en otro con una cadena lateral más voluminosa (véase después). Los aminoácidos en las posiciones X- y Y- son prolina e hidroxiprolina, las cuales aportan rigidez adicional a la triple hélice como resultado de sus estructuras en anillo. Otras posiciones X- y Y- se encuentran ocupadas por aminoácidos cargados o hidrófobos, que dirigen de manera precisa el ensamblaje lateral y longitudinal de los monómeros hasta constituir fibrillas delgadas muy ordenadas. Las mutaciones que causan la sustitución de los aminoácidos en algunas posiciones X- y Y- pueden producir enfermedades genéticas con frecuencia baja.

Las fibras que forman las tres colágenas fibrilares difieren por su grosor y longitud, pero cuentan con una estructura fina semejante. En la microscopia electrónica todas muestran una configuración característica de estrías transversas que tienen cerca de una cuarta parte de la longitud de los monómeros y reflejan la constitución precisa de las fibrillas. A pesar de esto, las tres colágenas fibrilares difieren en la secuencia de los aminoácidos en posiciones X- y Y- de la cadena α, y de esa manera en algunas de sus características físicas. La colágena tipo I está compuesta por dos cadenas α1(I) idénticas y una tercera cadena α2(I) que difiere en forma discreta por su secuencia de aminoácidos. La colágena tipo II está compuesto por tres cadenas α(II) idénticas; la tipo III está conformada por tres cadenas α1(III) idénticas.

Para llevar un monómero con la estructura correcta al sitio apropiado para el ensamblaje de las fibrillas, la biosíntesis de colágenas fibrilares implica un número elevado de pasos de procesamiento únicos (fig. 427-1). El monómero, que primero se sintetiza como un precursor soluble denominado *procolágena*, contiene un dominio globular adicional en cada extremo. Al tiempo que las cadenas pro-α de la procolágena se sintetizan en los ribosomas, los extremos terminales N libres se desplazan hacia el interior de las cisternas del retículo endoplásmico rugoso. Los péptidos de señal se escinden en los extremos terminales N y comienzan las reacciones postransduccionales adicionales. Los residuos de prolina en la posición Y de las secuencias de repetición -Gly-X-Y- se convierten en hidroxiprolina mediante la acción de la enzima prolilhidroxilasa. La hidroxilación de los residuos prolilo resulta esencial para que las tres cadenas α del monómero se plieguen para constituir una triple hélice a la temperatura corporal. La enzima necesita ácido ascórbico como uno de sus cofactores esenciales, observación que explica la razón por la cual las heridas no pueden cicatrizar en el escorbuto (cap. 96e). En dicho trastorno, cierta parte de la proteína con hidroxilación y pliegues deficientes se acumula en las cisternas del retículo endoplásmico rugoso y se degrada con lentitud. Los residuos de glicina en la posición Y también se hidroxilan para convertirse en hidroxilisina, por efecto de una lisilhidroxilasa independiente. Muchos de los residuos de hidroxilisina se glucosilan con galactosa o con galactosa y glucosa. En el propéptido terminal C de cada cadena se ensambla un oligosacárido grande rico en manosa. Las cadenas pro-α se ensamblan por las interacciones entre estos propéptidos terminales C, que controlan la selección de las cadenas acompañantes apropiadas para constituir heterotrímeros u homotrímeros y proveen el registro correcto de la cadena, necesario para la formación subsecuente de la triple hélice de colágena. Una vez que los propéptidos terminales C ensamblan tres cadenas pro-α, se forma un núcleo de triple hélice cerca del extremo terminal C, y la conformación helicoidal se propaga hacia el extremo terminal N en forma semejante a lo que ocurre con un cierre, y que recuerda a la cristalización. El pliegue para constituir la triple hélice es espontáneo en solución, pero como se analiza más adelante, la identificación de mutaciones infrecuentes que generan OI demostró que el proceso de pliegue *dentro de la célula* recibe asistencia de proteínas auxiliares. Entonces se secreta la proteína del todo plegada. Después de su secreción, la procolágena se procesa para constituir colágena mediante la escisión de los propéptidos terminales N y C, por la acción de dos proteinasas específicas. La liberación de los propéptidos disminuye casi 1 000 veces la solubilidad de la proteína. La energía entrópica que se libera conduce el autoensamblaje de la colágena para la formación de fibrillas. Las fibras de colágena autoensambladas cuentan con una fuerza tensil considerable, pero su resistencia se incrementa aún más a partir de reacciones de enlace cruzado que constituyen uniones covalentes entre las cadenas α en una molécula y las cadenas α en moléculas adyacentes.

Si bien el ensamblaje de los monómeros de colágena para la formación de fibras es una reacción espontánea, el proceso en los tejidos se modula por medio de la presencia de colágenas menos abundantes (tipo V con tipo I, y tipo XI con tipo II) y por otros componentes, como una serie de proteínas pequeñas ricas en leucina (SLRP, *small leucine-rich proteins*). Algunos de los componentes menos abundantes ajustan la velocidad del ensamblaje de las fibrillas, en tanto otros modifican la morfología de las fibras o sus interacciones con las células y otras moléculas.

Las fibras de colágena son resistentes a la mayor parte de las proteasas, pero durante la degradación de los tejidos conjuntivos son escindidas por metaloproteinasas específicas de la matriz (colagenasas) que producen un desplegamiento parcial de las triples hélices, para constituir estructuras gelatinosas que pueden ser degradadas en mayor medida por proteinasas menos específicas.

OTROS COLÁGENAS Y MOLÉCULAS RELACIONADAS

Las propiedades únicas de la triple hélice se utilizan para definir a una familia de por lo menos 28 colágenas que contienen secuencias repetitivas

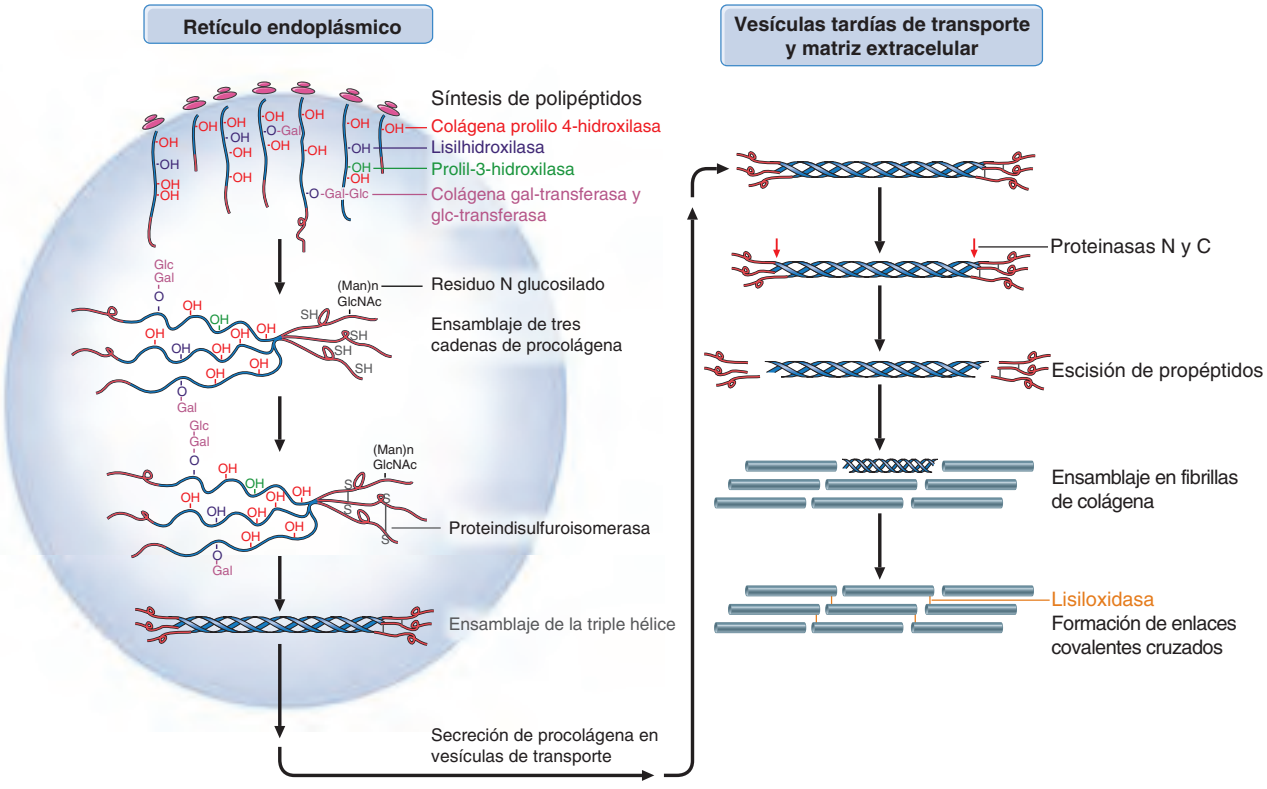


FIGURA 427-1. Resumen esquemático de la biosíntesis de las colágenas fibrilares. *(Modificado y reproducido con autorización de J Myllyharju, KI Kivirikko: Trends in Genetics 20:33, 2004.)*

-Gly-X-Y- y constituyen triples hélices con longitudes y complejidad variables. Las proteínas tienen estructura y función heterogéneas; muchas son lugar de mutaciones que producen enfermedades genéticas. Por ejemplo, la colágena tipo IV que se encuentra en las membranas basales está compuesta por tres cadenas α que se sintetizan a partir de cualquiera de seis genes distintos. Las mutaciones en cualquiera de ellos pueden causar síndrome de Alport.

Cúmulos de fibrilina y elastina Además de la fuerza tensil, muchos tejidos, como el pulmón, los vasos sanguíneos grandes y los ligamentos, requieren elasticidad. Esta última se adscribió primero a una proteína amorfa similar al hule, denominada *elastina*. Los análisis subsecuentes, en gran medida a la luz de los descubrimientos de las mutaciones que producen el síndrome de Marfan (MFS, *Marfan syndrome*), demostraron que la elasticidad depende de fibrillas delgadas compuestas, sobre todo por glucoproteínas grandes denominadas *fibrilinas*. Éstas contienen un gran número de dominios similares al factor de crecimiento epidérmico (EGF, *epidermal growth factor*), intercalados con dominios característicos ricos en cisteína que también se encuentran en las proteínas latentes de unión al factor transformador del crecimiento β (TGF-β, *transformating growth factor-beta*). Las fibrilinas se ensamblan para constituir hilos largos con aspecto de cuentas que también contienen otros componentes numerosos, entre los que se incluyen cantidades bajas y variables de elastina, proteínas morfogénicas del hueso (BMP, *bone morphogenic proteins*) y glucoproteínas vinculadas a microfibrillas (MAGP, *microfibril-associated glycoproteins*). Los principios a partir de los cuales las fibrillas aportan elasticidad al tejido y su ensamblaje biosintético aún se encuentran en investigación. Además de contribuir a la estructura de la matriz extracelular, las fibrilinas tienen una función relevante en la señalización de TGF-β.

Proteoglucanos La resistencia a la compresión de los tejidos conjuntivos, como el cartílago y la aorta, se explica en gran medida por la presencia de proteoglucanos. Éstos se componen de una proteína central a la cual se une una serie numerosa de polímeros con carga negativa de disacáridos (en su mayor parte condroitinsulfatos). Se han identificado por lo menos 30 proteoglucanos. Varían por su unión a las colágenas y otros componentes de la matriz, pero a la mayor parte de ellos no se le han asignado funciones específicas. El proteoglucano principal del cartílago, que se denomina *agrecano*, tiene una proteína central de 2 000 aminoácidos que se encuentra decorada con cerca de 100 cadenas laterales de condroitinsulfato y queratansulfato. La proteína central, a su vez, se une a cadenas largas del disacárido polimérico hialuronano para formar cúmulos de proteoglucanos, una de las estructuras macromoleculares solubles más grandes en la naturaleza. Por su carga negativa alta y su estructura grande, el cúmulo de proteoglucanos liga grandes cantidades de iones pequeños y agua para distender la arcada tridimensional de las fibras de colágena que se encuentran en los mismos tejidos. De esa manera, hace al cartílago resistente a la presión.

TRASTORNOS ESPECÍFICOS

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA (OI)

La característica central de la OI es la disminución intensa de la masa ósea, que hace al hueso quebradizo. A menudo se acompaña de escleróticas azules, anomalías dentales (dentinogénesis imperfecta), pérdida auditiva progresiva y antecedente familiar positivo. La mayoría de los pacientes tiene mutaciones en uno de dos genes que codifican la colágena tipo I.

Clasificación En un principio, la OI se clasificó en dos subtipos, *congénita* y *tardía*, según la edad de inicio de los síntomas. Sillence sugirió varios subtipos basados en los signos clínicos y radiográficos, y en el modo de herencia. Como ocurre con los demás trastornos descritos aquí, la descripción de las formas recesivas raras de OI y el descubrimiento de mutaciones en nuevos genes generaron un debate acerca de si los trastornos deben clasificarse por los fenotipos clínicos o por los genes defectuosos. En el corto plazo, la clasificación basada en los cuadros clínicos parece la más útil **(cuadro 427-2)**.

El tipo I es el subtipo más leve y puede producir deformidades leves o inaparentes del esqueleto. La mayoría de los enfermos tiene escleróticas de un color azul distintivo. El tipo II produce huesos tan frágiles que es letal *in utero* o poco después del nacimiento; puede subdividirse en los tipos IIA, IIB y IIC, según los signos radiográficos. De las formas no letales, el tipo III causa deformación progresiva, con deformidad ósea moderada a grave; y el tipo IV (variable frecuente de OI con escleróticas azules) conlleva una fragilidad ósea leve a moderada.

Las clasificaciones de los pacientes, de acuerdo con los tipos de OI, no siempre predicen la evolución clínica de su enfermedad. Algunos pacientes parecen sanos al nacer y se agravan de forma progresiva; otros tienen múltiples fracturas durante la lactancia e infancia, mejoran después de la pubertad y las fracturas vuelven a aumentar posteriormente. Las mujeres tienen una proclividad particular a las fracturas durante el embarazo y después de la menopausia. Algunas mujeres de familias con variantes leves

CUADRO 427-2 Clasificación de la osteogénesis imperfecta (OI)

Fenotipo	Tipo	Manifestaciones típicas	Herencia	Defecto génico	Defecto proteínico
OI no deformante con escleróticas azules	I	Fragilidad ósea leve a moderada, talla normal o casi normal, escleróticas azules, dentición normal en la mayoría, pérdida auditiva en cerca de 50%	AD	***COL1A1*** ***COL1A2***	Haploinsuficiencia de colágena
OI letal en la etapa perinatal	II	Fragilidad ósea extrema, talla baja, arqueamiento de huesos largos, escleróticas azules	AD	***COL1A1*** ***COL1A2***	Mutaciones estructurales del colágena I
		Escleróticas normales/azul pálido, dentición y audición normales	AR	*CRTAP* *LEPRE1* *PPIB*	Modificación posterior a la traducción de colágena y mecanismos de plegamiento
OI con deformación progresiva	III	Deformidad ósea moderada a grave, escleróticas azules al nacer, pérdida auditiva y dentición anómala frecuentes	AD	***COL1A1*** ***COL1A2***	Mutaciones estructurales de colágena I
			AR	*CRTAP* *LEPRE1* *PPIB* *FKBP10* *SERPINH1*	Modificación posterior a la traducción de colágena y mecanismos de plegamiento
				BMP1	Eliminación proteolítica del propéptido N procolágena
				WNT1	Vía de señalización celular Wnt
				SERPINF1	¿Señalización PEDF-factor de crecimiento?
				TMEM38B	Conducto de calcio, liberación de Ca^{2+}
OI variable común con escleróticas azules	IV	Fragilidad ósea leve a moderada, escleróticas normales, dentición variable, pérdida auditiva en <10%	AD	***COL1A1*** ***COL1A2***	Mutaciones estructurales de colágena I
				WNT1	Vía de señalización celular Wnt
			AR	*CRTAP* *FKBP10*	Modificación posterior a la traducción del colágena y mecanismos de plegamiento
				SP7/OSX	Factor de trascripción, defecto en la formación de hueso
OI con calcificación de las membranas interóseas	V	Calcificación de las membranas interóseas en antebrazos y piernas, o callo hipertrófico; deformidad ósea variable; escleróticas y dentición normales	AD	*IFITM5*	Factor de trascripción, defecto en la formación de hueso
Síndrome de Bruck tipo 1		Contracturas con pterigiones, fracturas en la lactancia o infancia temprana, talla corta posnatal, deformidad grave de extremidades y escoliosis progresiva	AR	*FKBP10*	Mecanismos de plegamiento de colágena
Síndrome de Bruck tipo 2		Igual que el síndrome de Bruck tipo 1	AR	*PLOD2*	Modificación de la lisina posterior a la traducción de colágena

Abreviaturas: AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva.
Nota: Las mutaciones génicas predominantes en la OI (>90%) están en *COL1A1* y *COL1A2* (**en negritas**).

de OI no sufren fracturas hasta después de la menopausia y su enfermedad puede ser difícil de distinguir de la osteoporosis posmenopáusica.

Incidencia La incidencia de la OI tipo I es de cerca de una por cada 15 000 a 20 000 nacimientos. La incidencia publicada de la OI tipo II es cercana a uno en 60 000. Sólo hay informes de un número limitado de pacientes con formas graves de OI y la incidencia combinada de las formas graves que son identificables al nacer (tipos II, III y IV) puede ser mayor de uno en 60 000.

Efectos esqueléticos En la OI tipo I, la fragilidad de los huesos puede ser tan intensa que limite la actividad física o tan leve que las personas no limiten su actividad. Las radiografías del cráneo de los pacientes con formas leves pueden mostrar un aspecto moteado por la existencia de pequeños islotes de osificación irregular. En la OI de tipo II, a menudo se observa osificación incompleta de muchos huesos. También se pueden identificar fracturas costales o costillas arrosariadas y huesos largos aplastados (*accordina femora*). Por razones que se ignoran, los huesos largos pueden ser demasiado gruesos o demasiado delgados. En los tipos III y IV, las fracturas múltiples secundarias a fuerzas físicas menores pueden dar lugar a deformidades graves. La cifoescoliosis puede alterar la respiración, causar cardiopatía pulmonar y predisponer a infecciones pulmonares. El aspecto radiográfico en "rosetas de maíz" de los depósitos de mineral en los extremos de los huesos largos es un signo de mal pronóstico. Algunos pacientes presentan síntomas neurológicos progresivos secundarios a compresión basilar y a hidrocefalia comunicante. La OI tipo V se reconoce por la presencia de luxación de la cabeza radial y formación de un callo hiperplásico.

En todas las formas de OI, la densidad mineral ósea está disminuida. Sin embargo, el grado de osteopenia puede ser difícil de valorar, ya que las fracturas recidivantes limitan el ejercicio, lo que agrava aún más la pérdida de la masa ósea. De forma sorprendente, la consolidación de las fracturas parece normal.

Alteraciones oculares Las escleróticas pueden tener desde un color normal a ligeramente azulado o azul intenso. El color azul probablemente se debe a la delgadez de las capas de colágena de la esclerótica, que permite visualizar las capas de las coroides. Las escleróticas azules son, sin embargo, un rasgo hereditario en algunas familias que no presentan un aumento de la fragilidad ósea.

Dentinogénesis Los dientes pueden ser normales, mostrar una moderada alteración de la coloración o ser claramente anómalos. El esmalte suele tener un aspecto normal, pero los dientes presentan a veces color ámbar, amarillo-marrón o un azul translúcido característico por deficiencia de dentina, que es rica en colágena tipo I. En general, parece que los dientes temporales son menores de lo normal, mientras que los permanentes a menudo son campaniformes con una base reducida. En algunos individuos, los dientes se fracturan con facilidad y deben extraerse. Sin embargo, se pueden heredar defectos dentales similares en ausencia de signos de osteogénesis imperfecta.

Hipoacusia Suele iniciar en el segundo decenio de la vida y ocurre en más de 50% de los pacientes mayores de 30 años. La pérdida puede ser de conducción, neurosensitiva o mixta y su gravedad es muy variable. El oído medio suele mostrar un desarrollo anómalo, osificación deficiente, persistencia del cartílago en zonas que normalmente deberían estar osificadas y depósitos irregulares de calcio.

Otras manifestaciones Éstas incluyen piel fina, en la que se producen grandes cicatrices, laxitud articular con luxaciones permanentes indistinguibles de las del EDS y, en ocasiones, manifestaciones cardiovasculares, como insuficiencia aórtica, prolapso de las válvulas mitrales, insuficiencia mitral y fragilidad de los grandes vasos sanguíneos. Por razones desconocidas algunos enfermos desarrollan un estado hipermetabólico con elevación de la concentración sérica de tiroxina, hipertermia y transpiración excesiva.

Defectos moleculares En promedio, de las 1 360 mutaciones génicas descritas en la OI, más de 90% es heterocigótica en *COL1A1* o *COL1A2*, los genes que codifican la cadena pro-α1 o pro-α2 de procolágena tipo I (cuadro 427-2).

La mayoría de los enfermos con OI tipo I y escleróticas azules tienen mutaciones que reducen a cerca de 50% la síntesis de las cadenas pro-α1. Las mutaciones que reducen la síntesis de cadenas pro-α2 originan fenotipos un poco más graves y defectos cutáneos similares a los del EDS.

En contraste con las mutaciones nulas que se encuentran en la OI tipo I, la mayor parte de las variantes graves (tipos II, III y IV) se deben a mutaciones que generan cadenas pro-α con estructura anómala que comprometen el ensamblaje o un pliegue anómalo de la triple hélice. Al igual que las mutaciones de la colágena en otras enfermedades del tejido conjuntivo, estas mutaciones estructurales por lo general pertenecen a dos categorías funcionales. En primer lugar, las mutaciones más bien raras del dominio C del propéptido pueden impedir o alterar en forma intensa el ensamblaje inicial de los trímeros de procolágena. Estas cadenas mal plegadas se retienen en el retículo endoplásmico (ER, *endoplasmic reticulum*) y se destinan a degradación por medio de la vía de los proteasomas relacionados al ER. Puesto que estas mutaciones inducen una respuesta de estrés en el ER, la respuesta de proteína sin plegamiento (UPR, *unfolded protein response*) puede ejercer muchos efectos posteriores sobre las células. El estrés del ER es un concepto nuevo en la fisiopatología de la enfermedad del tejido conjuntivo, y se encuentra mejor descrito en las condrodisplasias (véase después).

A pesar de esto, las mutaciones más comunes de la colágena tipo I corresponden a sustituciones de una sola base que introducen un aminoácido con una cadena lateral voluminosa en lugar de uno de los residuos de glicina que ocupan cada tercer lugar en la triple hélice. En efecto, cualquiera de los 338 residuos de glicina tanto de la cadena pro-α1 como de la pro-α2 del procolágena tipo I, constituye un sitio potencial para una mutación que genera enfermedad. Estas mutaciones comprometen la integridad estructural de la triple hélice, y generan alteración del pliegue de la hélice, retención de los trímeros mutantes en el ER, y aumento de la hidroxilación postransduccional y la glucosilación de las lisinas. La colágena que contiene mutaciones de la hélice puede constituir agregados insolubles en el ER, que se degradan por efecto del sistema de autofagosomas-endosomas, más que por vía de los proteasomas.

Una secuencia similar de episodios tiene lugar con mutaciones menos frecuentes que causan deleciones parciales de los genes, duplicaciones genéticas parciales y mutaciones de escisión. Además de sus efectos intracelulares, la colágena con mutaciones estructuralmente irregulares secretado por la célula también puede tener efectos extracelulares importantes. Por ejemplo, la presencia de una cadena pro-α anómala en una molécula de procolágena puede interferir con la escisión del propéptido N de la proteína. La persistencia de este segmento en una fracción de moléculas interfiere con el autoensamblaje de la colágena normal, de tal manera que se forman fibrillas delgadas e irregulares de colágena. Además, si se incorporan colágenas con estructura anómala a las fibrillas, pueden producir un efecto desestabilizador y degradarse de manera selectiva, o pudieran alterar las interacciones de la colágena con otros componentes del tejido conjuntivo, lo que trastorna su estructura y estabilidad.

Es posible hacer varias generalizaciones sobre las mutaciones en los genes de colágena tipo I. Una es que los pacientes que no son familiares rara vez comparten la misma mutación en el mismo gen. Las sustituciones de la glicina en la región terminal N de la triple hélice tienden a producir fenotipos más discretos, al parecer porque tienen menos efecto sobre la propagación en cierre de la conformación de la triple hélice a partir del extremo terminal C. Algunas sustituciones raras de aminoácidos cargados (Asp, Arg) o ramificados (Val) en las posiciones X- o Y- producen fenotipos letales, tal vez porque se ubican en sitios propios para el ensamblaje lateral de los monómeros o la unión de otros componentes de la matriz.

La búsqueda de mutaciones que causa las formas menos frecuentes y las autosómicas recesivas de OI identificó genes de varias proteínas que son esenciales para el plegamiento oportuno del monómero de procolágena: proteína relacionada con el cartílago (*CRTAP*), prolil-3-hidroxilasa (*LEPRE1*/P3H1), ciclofilina B (*PPIB*), proteína HSP47 semejante a la chaperona de colágena (*SERPINH1*) y la proteína chaperona de colágena FKBP65 (*FKBP10*). En fecha reciente, ya se caracterizaron las mutaciones en componentes distales adicionales de la vía de fibrilogénesis de colágena: *BMP1*, el gen que codifica una metaloproteinasa que divide el propéptido C de procolágena tipo I, y *PLOD2* (LH2, lisilo oxidasa 2), que participa en el establecimiento de enlaces cruzados de colágena. Además de estas mutaciones que afectan la vía del ensamble de la colágena, se han caracterizado mutaciones en genes que participan en la regulación de la formación y mineralización del hueso, como *SP7* (osterix), *IFITM5, WNT1* y *TMEM38B* (cuadro 427-2).

Herencia y mosaicismo en las células de la línea germinativa y en células somáticas La OI tipo I casi siempre se hereda como rasgo dominante autosómico. Sin embargo, algunos pacientes con esta enfermedad al parecer constituyen mutaciones nuevas esporádicas o un diagnóstico no identificado en generaciones previas. La OI más letal es resultado de mutaciones esporádicas en la línea germinativa de uno de los padres. Por la posibilidad de mosaicismo en la línea germinativa en las mutaciones nuevas, existe una probabilidad cercana a 7% de que un segundo hijo herede una variante grave de osteogénesis imperfecta.

Diagnóstico El diagnóstico se establece con base en los criterios clínicos. Casi siempre basta la presencia de fracturas acompañadas de escleróticas azules, dentinogénesis imperfecta o antecedentes familiares de la enfermedad. Se deben excluir otras causas posibles de fracturas patológicas, como síndrome del niño maltratado, deficiencias alimentarias, cáncer y otros trastornos hereditarios como las condrodisplasias y la hipofosfatasia, que pudieran generar cuadros sobrepuestos. La ausencia de equimosis superficiales ayuda a distinguir a la OI del síndrome del niño maltratado. Las radiografías exhiben reducción de la densidad ósea que se comprueba con absorciometría fotónica o de rayos X. La microscopia ósea ayuda al diagnóstico. En la actualidad, el diagnóstico, como en otros trastornos genéticos, se determina de manera habitual mediante secuenciación del gen sospechoso específico y del exoma, pero en el futuro podría usarse la secuenciación del genoma completo.

TRATAMIENTO OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA (OI)

Muchos pacientes con OI llevan vidas productivas y exitosas a pesar de contar con deformidades graves. Los que tienen una enfermedad más leve pueden requerir poco tratamiento una vez que las fracturas disminuyen después de la pubertad, pero las mujeres necesitan atención especial durante el embarazo y después de la menopausia, cuando las fracturas vuelven a incrementarse. En los casos más graves, los niños necesitan un programa completo de fisioterapia, tratamiento quirúrgico de las fracturas y de las deformidades esqueléticas.

Muchas fracturas sólo provocan desplazamientos discretos y se acompañan de edema mínimo de los tejidos blandos y, por tanto, el tratamiento consta de un apoyo mínimo o tracción durante una o dos semanas seguido de un yeso ligero. Si las fracturas son relativamente indoloras, la fisioterapia se inicia pronto. La pérdida de masa ósea secundaria a la inactividad física se previene por medio de la realización prudente de ejercicio. Algunos médicos recomiendan la inserción de vástagos de acero en los huesos largos para corregir las deformidades de las extremidades, pero es difícil valorar la relación riesgo/beneficio y la rentabilidad de este tipo de intervenciones. En los casos de neumonía y cardiopatía pulmonar está justificado administrar el tratamiento convencional intensivo. Cuando la hipoacusia es acentuada, se puede obtener un resultado satisfactorio por medio de estapedectomía o sustitución del estribo por una prótesis. Los sujetos con una variedad moderada a grave de la enfermedad deben ser valorados de manera periódica para evitar posibles problemas neurológicos. Alrededor de la mitad de los niños logra crecer de modo considerable si reciben hormona del crecimiento. En fecha reciente, se empezó a utilizar el tratamiento con bisfosfonatos para reducir la pérdida ósea en las formas moderada y grave de OI. Las mejoras en la densidad mineral ósea son consistentes en los enfermos. Algunos estudios clínicos observaron

mejorías en el dolor óseo y la incidencia de fracturas. Sin embargo, aún existen preguntas sin resolver sobre los mejores protocolos de administración y los riesgos relacionados con el uso prolongado de los bisfosfonatos en pacientes con OI. Por estas razones, el consenso actual es que el tratamiento con bisfosfonato debe limitarse a la OI moderada o grave, en la que los posibles beneficios rebasan los riesgos. De igual forma, se realizó un estudio clínico en el que los pacientes recibieron tratamiento con infusión intravenosa de células obtenidas a partir de la médula ósea, a las que se hace referencia como células madre mesenquimatosas, o células multipotentes del estroma (MSC, *multipotential stromal cells*; **véase también el cap. 90e**). Se obtuvieron resultados prometedores, pero el estudio clínico requirió un trasplante previo de médula ósea con tejido obtenido a partir de un donante sano, quien de manera subsecuente se utilizó como fuente de MSC normales. El resultado es que el procedimiento no se ha adoptado de forma amplia. Sin embargo, los resultados implican la posibilidad de que en el futuro pudieran desarrollarse terapias efectivas con células madre para la OI.

Es de gran importancia ofrecer asesoramiento y apoyo emocional tanto al paciente como a sus padres; en algunos países existen asociaciones que proporcionan ayuda en estas áreas. La ecografía prenatal permite detectar a los fetos con una variedad grave de la enfermedad alrededor de las 16 semanas de gestación. El diagnóstico siempre se realiza en el DNA sanguíneo.

SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS

El síndrome de Ehlers-Danlos se caracteriza por piel hiperextensible y articulaciones hipermóviles, pero la categoría incluye algunos casos raros de pacientes con otros rasgos distintivos. En muchos sujetos se encuentran mutaciones en distintos tipos de colágena, pero en las formas raras los defectos están en otros genes. Contrario a las expectativas iniciales, no se ha encontrado ningún paciente con EDS que tenga mutaciones en el gen de la elastina.

Clasificación Se han identificado varios tipos de EDS con base en la magnitud del trastorno cutáneo, articular y de otros tejidos; el modo de herencia, y el análisis molecular y bioquímico **(cuadro 427-3)**. El EDS clásico comprende una variedad grave (tipo I) y otra más leve (tipo II), ambas caracterizadas por hipermovilidad articular y piel de textura aterciopelada, hiperextensible y con formación fácil de cicatrices. En el EDS con hipermovilidad articular (tipo III), esta característica es más prominente que los cambios cutáneos. En el EDS tipo vascular (tipo IV), los cambios cutáneos son más prominentes que los articulares y los pacientes tienden a morir súbitamente por rotura de algún vaso grande o víscera hueca. El EDS de tipo V es similar al tipo II, pero se hereda como rasgo ligado a X. La variedad ocular-escoliótica de EDS (tipo VI) se caracteriza por escoliosis, fragilidad ocular y deformidad cónica de la córnea (queratocono). La variedad artrocalásica de EDS (tipos VII A y B) se caracteriza por hipermovilidad articular notable difícil de distinguir del EDS tipo III, salvo por los defectos moleculares específicos en la transformación de la procolágena tipo I a colágena. La variedad periodontal de EDS (tipo VIII) se distingue por cambios periodontales prominentes. Los EDS IX, X y XI se definieron con base en los resultados bioquímicos y clínicos preliminares. Al EDS por deficiencia de tenascina X no se le ha asignado un tipo; es una variedad recesiva autosómica del síndrome similar al EDS II. La variante valvular cardiaca del EDS cuenta con características similares al EDS II, pero también incluye cambios graves en la aorta. La variante progeroide del EDS muestra características tanto de EDS como de progeria. En vista de la superposición de signos y síntomas, muchos pacientes y familias con algunas de las características de EDS no se pueden adscribir a ninguno de los tipos definidos.

Incidencia La incidencia general de EDS es cercana a uno de cada 5 000 nacimientos, con cifras más altas en poblaciones de raza negra. Los tipos más frecuentes de EDS son el clásico y el de hipermovilidad. Los pacientes con variedades más leves no suelen buscar atención médica.

Piel Los cambios cutáneos varían desde una piel delgada y aterciopelada hasta una hiperextensibilidad exagerada (síndrome del "hombre de goma")

CUADRO 427-3 Diferentes formas de síndrome de Ehlers-Danlos

Tipo	Manifestaciones típicas	Herencia	Defecto genético	Defecto proteínico
Clásico (EDS I, grave; EDS II, leve)	Piel hiperextensible y frágil, hipermovilidad articular, fragilidad hística manifestada por cicatrices atróficas anchas	AD	*COL5A1* *COL5A2*	Colágena V
		AD	*COL1A1*	Cadenas pro-α1 (I) y pro-α2 (I) de procolágena I
		AD, AR	*COL1A2*	
Con hipermovilidad (EDS III)	Hipermovilidad articular, lesiones cutáneas moderadas, ausencia de fragilidad hística	AD	*TNXB*	Tenascina X
Vascular (EDS IV)	Longevidad muy reducida por rotura espontánea de órganos internos, como arterias e intestinos; la piel es delgada, traslúcida y frágil, con equimosis extensas; hipermovilidad articular en espejo; apariencia facial característica	AD	*COL3A1*	Colágena III
EDS ligado a X (EDS V)	Similar al tipo clásico	Recesiva ligada a X	Desconocido	Desconocido
EDS VI ocular escoliótico (EDS VIA y EDS VIB)	Manifestaciones de EDS clásico, así como hipotonía muscular grave después de nacer, cifoescoliosis progresiva, fenotipo marfanoide, osteopenia, a veces rotura del globo ocular y grandes arterias	AR	*PLOD1*	Deficiencia de actividad de la dioxigenasa-5 de procolágena-lisina (EDS VIA)
			Desconocido para EDS VIB	Desconocido para EDS VIB
EDS VII artrocalásico (EDS VIIA y EDS VIIB)	Luxación congénita bilateral de la cadera, hipermovilidad articular, lesiones cutáneas moderadas, osteopenia	AD	*COL1A1* *COL1A2*	Mutaciones que impiden la división de los N propéptidos
EDS dermatoesparáctico VII C	Piel frágil y excesiva, hernias prominentes, laxitud articular, rasgos dismorfos	AR	*ADAMTS2*	Deficiencia de proteinasa terminal N de procolágena I
EDS periodontal VIII	Periodontitis por absorción con pérdida prematura de dientes permanentes, fragilidad cutánea, lesiones cutáneas	AD	Desconocido	Desconocido
EDS por deficiencia de tenascina X	Similar al EDS II	AR	*TNXB*	Tenascina X
EDS, variante progeroide		AR?	*B4GALT7*	Deficiencia de galactosiltransferasa 7 (síntesis deficiente de proteoglucanos de dermatán sulfato)

Abreviaturas: AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva.

o una que se lesiona y cicatriza con facilidad. Los pacientes con EDS clásico desarrollan cicatrices características en "papel de cigarrillo". En el EDS tipo vascular se forman grandes cicatrices e hiperpigmentación sobre las prominencias óseas y la piel es tan delgada que se ven los vasos sanguíneos subcutáneos. En la variedad periodontal del síndrome, la piel es más frágil que hiperextensible y fabrica cicatrices atróficas pigmentadas. En varios tipos de EDS se forman equimosis de forma fácil.

Alteraciones de los ligamentos y articulaciones La laxitud e hipermovilidad articular varían de formas leves a luxaciones irreducibles de las caderas y otras grandes articulaciones. En las formas leves, los pacientes aprenden a reducir por sí mismos las luxaciones y a evitarlas limitando sus actividades físicas. Las variedades más graves requieren incluso de reparaciones quirúrgicas. Algunos pacientes tienen dificultad funcional progresiva con la edad.

Otras manifestaciones Algunos casos se acompañan de prolapso mitral y hernias, principalmente el tipo I. Son frecuentes el pie plano y una escoliosis leve a moderada. La laxitud articular extrema y las luxaciones repetidas pueden ocasionar una artritis degenerativa. En el tipo ocular-escoliótico de EDS se pueden producir roturas oculares con traumatismos leves y la cifoescoliosis puede causar dificultad respiratoria. Además, las escleróticas pueden ser azules.

Defectos moleculares Ciertos subgrupos de pacientes con distintos tipos de EDS tienen mutaciones en los genes estructurales de las colágenas (cuadro 427-3). Incluyen mutaciones del gen *COL1A1* en pocos pacientes con EDS clásica moderadamente grave (tipo I); mutaciones del gen *COL1A2* en pacientes aislados con la variante valvular aórtica del EDS; mutaciones en dos de los tres genes (*COL5A1* y *COL5A2*) que codifican la colágena tipo V, una colágena menor que se encuentra relacionada con la colágena tipo I, en casi la mitad de los pacientes con EDS clásica (tipos I y II), y mutaciones en el gen *COL3A1* para la colágena tipo III, que es abundante en la aorta en pacientes con el EDS vascular, muchas veces letal (tipo IV).

Algunas mutaciones relacionadas con la colágena tipo I modifican el procesamiento de la proteína o los genes de las enzimas procesadoras. El EDS artrocalásico (tipo VII) se debe a mutaciones de la secuencia de aminoácidos que hacen a la procolágena tipo I resistente a la escisión que media la procolágena N-proteinasa o por mutaciones que disminuyen la actividad de la enzima. La persistencia del propéptido N induce la formación de fibrillas de colágena que son delgadas e irregulares. Algunos de los pacientes tienen huesos frágiles y, por ello, un fenotipo que se sobrepone a la OI. El tipo ocular-escoliótico del EDS (tipo VI) se debe a mutaciones homocigóticas o heterocigóticas compuestas del gen *PLOD1*, que codifica la procolágena-glicina 5-dioxigenasa (lisilhidroxilasa 1), una enzima que se requiere para la formación de enlaces cruzados estables en las fibras de colágena.

Algunos pacientes que sufren EDS con hipermovilidad (tipo III) y unos cuantos con EDS leve (tipo II) muestran mutaciones en el gen *TNXB*, que codifica la tenascina X, otro componente menor del tejido conjuntivo que al parecer regula el ensamblaje de las fibras de colágena. En unos cuantos pacientes se han identificado mutaciones de los proteoglucanos. La variante progeroide del EDS se debe a mutaciones recesivas autosómicas en *B4GALT7*, el gen de la β-1,4-galactosiltransferasa 7, una enzima clave para la adición de cadenas de glucosaminoglucano a los proteoglucanos.

Diagnóstico El diagnóstico se basa en criterios clínicos cada vez más en la secuenciación del DNA. Las correlaciones entre el genotipo y el fenotipo representan un desafío, pero las pruebas son muy útiles para el diagnóstico del EDS vascular tipo IV con su pronóstico catastrófico.

Como ocurre con otras enfermedades hereditarias del tejido conjuntivo, existe un alto grado de variabilidad entre integrantes de una familia con la misma mutación. Algunos pacientes tienen múltiples fracturas y son difíciles de distinguir de la OI. Unas cuantas familias con aneurisma aórtico hereditario tienen mutaciones en el gen para colágena tipo III sin evidencia de EDS ni osteogénesis imperfecta.

TRATAMIENTO SÍNDROME DE EHLERS-DANLOS

La reparación quirúrgica y el ajuste de los ligamentos articulares requieren una valoración quirúrgica cuidadosa en cada paciente, ya que los ligamentos a menudo no soportan las suturas. Los pacientes con equimosis fáciles se deben valorar en busca de trastornos hemorrágicos. Aquellos con EDS tipo IV y sus familiares se deben valorar a intervalos regulares para la detección oportuna de aneurismas, pero la reparación quirúrgica puede ser difícil por la friabilidad de los tejidos. Además, las mujeres con EDS tipo IV se deben asesorar sobre el riesgo elevado de rotura uterina, hemorragia y otras complicaciones del embarazo.

CONDRODISPLASIAS

(Véase también el cap. 426e) Las condrodisplasias (CD), también llamadas displasias esqueléticas, son trastornos esqueléticos hereditarios caracterizados por enanismo y proporciones corporales anómalas. En esta categoría se incluyen también algunas personas con estatura y proporciones corporales normales que muestran características como alteraciones oculares peculiares o hendidura palatina, que son frecuentes en las formas más graves de CD. Además, muchos pacientes con condrodisplasia presentan alteraciones articulares degenerativas y la condrodisplasia leve en los adultos puede ser difícil de distinguir de la artrosis generalizada primaria. Un número indefinido de pacientes tiene mutaciones en la colágena más abundante en el cartílago (tipo II) o en las colágenas menos abundantes (tipos X y XI). Otros pacientes tienen mutaciones en los genes que codifican otros componentes del cartílago o para proteínas necesarias para el desarrollo embrionario del cartílago, incluida una mutación frecuente en un gen para el receptor del factor de crecimiento del fibroblasto.

Clasificación Se han identificado más de 200 tipos y subtipos distintos basándose en diversos criterios, como "portador de la muerte" (tanatófo-ro), productor de huesos "retorcidos" (diastrófico), con afección de las metáfisis (metafisario), con afección de las epífisis (epifisario), con afección de la columna (espondilo-) o productor de alteraciones histológicas características, como un aumento evidente del material fibroso de las epífisis (fibrocondrogénesis). Además, varios epónimos se basan en los primeros informes de casos o en los más completos. Las formas graves de estas enfermedades producen enanismo con distorsión intensa de la mayor parte las estructuras cartilaginosas y otras, entre las que se encuentra el ojo. Las formas leves son más difíciles de clasificar. Algunas de sus características son cataratas, degeneración del vítreo y desprendimiento de retina, frente alta, cara hipoplásica, paladar hendido, extremidades cortas y delgadas y grandes deformaciones de las epífisis, metáfisis y superficies articulares. Los pacientes con síndrome de Stickler (artrooftalmopatía hereditaria) se clasifican en tres tipos según una combinación del fenotipo ocular y los genes mutados.

INCIDENCIA

La incidencia general de todas las variantes de CD fluctúa entre uno por 2 500 y uno por 4 000 nacimientos. Los datos sobre la frecuencia de CD específicas son incompletos, pero la incidencia del síndrome de Stickler es de uno por 10 000 nacimientos. Por tanto, es probable que estas enfermedades se encuentren entre las conjuntivopatías hereditarias más frecuentes.

Defectos moleculares Las mutaciones del gen *COL2A1* de la colágena tipo II del cartílago se producen en una fracción de pacientes tanto con CD leve como grave. Por ejemplo, en tres familias no relacionadas con displasia espondiloepifisaria (SED, *spondyloepiphyseal dysplasia*) y osteoartritis (OA) generalizada precoz, se encontró una mutación del gen, en la que se sustituye un residuo de cisteína por arginina. También se encontraron mutaciones del gen en algunas CD letales que se caracterizan por deformidad intensa de los huesos y el cartílago, como las que se encuentran en la displasia espondiloepifisaria congénita, en la displasia espondiloepimetafisaria congénita, la hipocondrogénesis/acondrogénesis tipo II y el síndrome de Kniest. No obstante, la incidencia más alta de las mutaciones *COL2A1* se identifica en los pacientes con las características específicas del síndrome de Stickler, que se distingue por cambios esqueléticos, anomalías orofaciales y defectos auditivos. La mayor parte de las mutaciones del *COL2A1* corresponde a codones de detención prematuros que generan insuficiencia haploide. Además, algunos de los pacientes con síndrome de Stickler o un síndrome con relación muy estrecha cuentan con mutaciones en los genes específicos para la colágena tipo XI, un heterotrímero inusual que se integra a partir de dos cadenas α que codifica el gen de la colágena tipo II (*COL2A1*) y dos genes específicos para la colágena tipo IX (*COL11A1* y *COL11A2*). Las mutaciones del gen *COL11A1* también se encuentran en pacientes con síndrome de Marshall, que es similar al síndrome clásico de Stickler, pero con una pérdida auditiva más intensa y características dismorfas, como aplanamiento o retracción del macizo facial medio con puente nasal aplanado, nariz pequeña, narinas en anteversión, surco subnasal largo y ojos de apariencia grande.

Las CD también se deben a mutaciones en colágenas menos abundantes que se encuentran en el cartílago. Por ejemplo, los pacientes con CD metafisaria de Schmid muestran mutaciones en el gen de la colágena tipo X, una colágena corta formadora de redes que se encuentra en la región hipertrófica del cartílago endocondral. El síndrome se caracteriza por talla baja, cuello femoral varo, metáfisis en llama y marcha de pato. Al igual que en el caso de otros genes de la colágena, las mutaciones más frecuentes son de dos tipos: mutaciones sin sentido que inducen insuficiencia haploide y mutaciones estructurales que comprometen el ensamblaje de la colágena. En la colágena de tipo X, las mutaciones estructurales que se detectan afectan al dominio NC1 terminal C que coordina la formación de los trímeros. Este dominio NC1 tiene una función equivalente al propéptido C de las colágenas fibrilares. Dichas mutaciones trastornan la estructura del dominio NC1 y conducen al plegamiento inadecuado y a la generación de estrés celular en el ER a través de la UPR. Si bien esta última evolucionó para permitir que las células ajusten la capacidad de plegamiento de su ER a diferentes cargas de plegamiento proteínico, se activa en las células cuando las proteínas mutantes con pliegue anómalo se acumulan en ese organelo. La activación de la UPR atenúa la transducción de las proteínas y activa las vías de degradación de las proteínas mutantes, como la degradación relacionada con ER. Si estas estrategias no reducen en grado suficiente la respuesta de estrés, puede sobrevenir la muerte celular. En la CD metafisaria de Schmid, la colágena tipo X mutante con plegamiento anómalo induce la UPR, lo que tiene consecuencias distales que contribuyen a la fisiopatología. Este mecanismo general también puede contribuir a la patología de otras CD (y en otros trastornos del tejido conjuntivo), en los que las mutaciones génicas generan irregularidades estructurales en las proteínas.

Algunos pacientes presentan mutaciones de los genes de las proteínas que interactúan con las colágenas. Los pacientes con pseudoacondroplasia o displasia epifisaria múltiple dominante autosómica, presentan mutaciones en el gen de la proteína de la matriz oligomérica del cartílago (*COMP*, *cartilage oligomeric matrix protein*), una proteína que interactúa tanto con la colágena como con los proteoglucanos en el cartílago. Sin embargo, algunas familias con displasia epifisaria múltiple muestran un defecto en uno de los tres genes de la colágena tipo IX (*COL9A1*, *COL9A2* o *COL9A3*) o en la matrilina-3, otra proteína extracelular que se encuentra en el cartílago. Se describe la activación de la UPR con las mutaciones que definen un pliegue inadecuado en la *COMP* y la matrilina-3, lo que aporta datos adicionales de que esta respuesta es un componente de la patología en estos trastornos.

Algunas CD se deben a mutaciones de los genes que afectan en una fase inicial el desarrollo del cartílago de las estructuras relacionadas. La variante más común del enanismo con extremidades cortas, la acondroplasia, se debe a mutaciones del gen del receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (*FGFR3*, *fibroblastic growth factor receptor 3*). Las mutaciones en dicho gen producen acondroplasia y son inusuales en varios sentidos. La misma mutación de una sola base en el gen, que sustituye la glicina en la posición 380 del *FGFR3* por arginina, se encuentra en más de 90% de los pacientes. La mayor parte de los pacientes alberga mutaciones nuevas esporádicas, por lo que este cambio de nucleótido debe ser una de las mutaciones recurrentes más comunes en el genoma humano. La mutación produce la transducción descontrolada de señales por mediación del receptor, así como el desarrollo inapropiado del cartílago. Se han detectado otras mutaciones que alteran otros dominios del *FGFR3* en pacientes con trastornos más graves de hipocondroplasia y displasia tanatofórica, y en algunas familias con una variante de craneosinostosis. Aun así, la mayor parte de los pacientes con craneosinostosis parece tener mutaciones en el gen *FGFR2*. La similitud entre los fenotipos que generan las mutaciones de los genes de los receptores FGF y aquellas de las proteínas estructurales del cartílago, quizá pudiera explicarse a partir de la observación de que la actividad de los FGF se regula en cierta medida por su unión a las proteínas secuestradas en la matriz extracelular. Por ende, la situación es paralela a las interacciones que ocurren entre los factores transformador del crecimiento (TGF, *transforming growth factor*) y la fibrilina en el MFS (véase más adelante).

Otras mutaciones afectan a los proteoglucanos, agrecano (*AGC1*) y perlecano (*HSPG2*) del cartílago, así como a la vía de la sulfatación de proteoglucano posterior a la traducción (DTDST, *PAPSS2* y *CHST3*). Ya se definieron mutaciones en más de 45 genes de las condrodisplasias.

Diagnóstico Se realiza con base en la apariencia física, valoración ocular con lámpara de hendidura, signos radiográficos, cambios histológicos y evolución clínica. Por lo general, para hacer el diagnóstico, se necesita la valoración de especialistas en el área. Se usa la secuenciación génica y del exoma enfocada o técnicas de secuenciación más completa para hacer el diagnóstico molecular. Debido al amplio espectro de los fenotipos de CD, estas pruebas génicas se están convirtiendo en herramientas diagnósticas cruciales. Para el síndrome de Stickler, los criterios diagnósticos más precisos permitieron identificar con gran precisión a las variantes del tipo I con mutaciones en el gen *COL2A1*. Se dice que la variante tipo II con mutaciones en el gen *COL11A1* se identifica por el fenotipo del vítreo en forma de "microesfera", y la variante tipo III con mutaciones en el gen *COL11A2* se identifica por las manifestaciones sistémicas características sin alteraciones oculares. Es posible hacer el diagnóstico prenatal con el análisis del DNA obtenido de las vellosidades coriónicas o el líquido amniótico.

TRATAMIENTO CONDRODISPLASIAS

El tratamiento es sintomático y está encaminado a reparar las manifestaciones secundarias como artritis degenerativa. Muchos pacientes requieren de un remplazo articular y de la corrección quirúrgica del paladar hendido. Los ojos se vigilan con regularidad para detectar el desarrollo de cataratas y la necesidad de aplicar tratamiento con láser para evitar el desprendimiento de retina. Por lo general, es importante recomendar a los pacientes que eviten la obesidad y los deportes de contacto. También es importante el asesoramiento para los problemas psicológicos que conlleva la talla baja; en muchos países incluso se han formado grupos de apoyo.

SÍNDROME DE MARFAN

El síndrome de Marfan (MFS, *Marfan syndrome*) comprende ciertas características, principalmente del esqueleto, el aparato cardiovascular y los ojos. La mayoría de los pacientes tiene mutaciones en el gen de la fibrilina-1.

Clasificación Este síndrome se definió al principio por una tríada de manifestaciones: 1) cambios esqueléticos que incluyen extremidades largas y delgadas, a menudo con articulaciones laxas; 2) reducción de la vista como consecuencia de la luxación del cristalino (ectopia lenticular), y 3) aneurismas aórticos. Un panel internacional desarrolló una serie de "criterios de Gante", que son útiles para clasificar a los pacientes.

Incidencia y herencia La incidencia del MFS se encuentra entre las más altas de los trastornos hereditarios: alrededor de uno por cada 3 000 a 5 000 nacimientos en la mayor parte de los grupos raciales y étnicos. Los síndromes relacionados son menos comunes. Las mutaciones por lo general se heredan bajo un esquema dominante autosómico, pero cerca de una cuarta parte de los pacientes presenta mutaciones esporádicas nuevas.

Alteraciones esqueléticas Los pacientes suelen ser más altos que los demás miembros de la familia y tienen extremidades largas. La relación entre el segmento superior (de la parte superior de la cabeza a la rama superior del pubis) y el segmento inferior (de la rama superior del pubis al suelo) suele encontrarse dos desviaciones estándar por debajo de la media para la edad, raza y sexo. Los dedos y las manos son largos y delgados con aspecto de araña (aracnodactilia). Muchos pacientes tienen graves deformaciones torácicas como depresión (*pectus excavatum*), convexidad (*pectus carinatum*) o asimetría. La escoliosis es frecuente y suele acompañarse de cifosis. Son frecuentes el paladar ojival y los arcos pedios elevados o los pies planos. Algunos pacientes manifiestan hipermovilidad articular pronunciada similar a la del síndrome de Ehlers-Danlos. La tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) y la resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) de la región lumbosacra a menudo revelan crecimiento del canal medular, adelgazamiento de los pedículos y láminas, ensanchamiento de los agujeros intervertebrales o meningocele anterior (ectasia dural).

Manifestaciones cardiovasculares Las alteraciones cardiovasculares constituyen la principal fuente de morbilidad y mortalidad (cap. 301). El prolapso mitral comienza desde las primeras etapas de la vida y avanza hasta convertirse en insuficiencia mitral de gravedad gradual en alrededor de 25% de los pacientes. La dilatación aórtica y de los senos de Valsalva son rasgos característicos y de mal pronóstico de la enfermedad que pueden presentarse a cualquier edad. El ritmo de la dilatación es impredecible, pero puede causar insuficiencia aórtica, disección de la aorta y rotura. Quizá la dilatación se acelera con la presión física y emocional, así como con el embarazo. Los pacientes con aneurismas aórticos familiares tienden a formarlos en la base de la aorta abdominal, si bien la ubicación de los mismos es variable y la gran frecuencia de aneurismas aórticos en la población general (uno en 100) dificulta el diagnóstico diferencial, a menos que haya otras manifestaciones claras de síndrome de Marfan.

Manifestaciones oculares El desplazamiento ascendente del cristalino es bastante frecuente. No suele ser progresivo, pero contribuye a la formación de cataratas. Con frecuencia el globo ocular es alargado, y la gran mayoría de los pacientes son miopes, pero con vista adecuada. Puede presentarse desprendimiento retiniano.

Otras manifestaciones En los hombros y nalgas se forman estrías. Algunos pacientes presentan neumotórax espontáneo y son frecuentes las hernias inguinales y en las incisiones. Los pacientes en general son delgados, con escaso tejido adiposo subcutáneo, pero algunos adultos manifiestan obesidad centrípeta.

Defectos moleculares Más de 90% de los individuos clasificados como MFS a partir de la clínica que define los "criterios de Gante" presentan una mutación en el gen de la fibrilina-1 (*FBN1*). Las mutaciones en él se detectan en pocos pacientes que no cubren los criterios de Gante. De igual forma, algunos pacientes con MFS y sin mutaciones en *FBN1* las padecen en el gen del receptor tipo 2 del TGF-β (*TGFBR2*). Además, las mutaciones ya sea del *TGFBR2* o del *TGFBR1* se detectan en el síndrome relacionado de Loeys-Dietz (LDS, *Loeys-Diestz syndrome*), que se caracteriza por aneurismas aórticos, paladar hendido e hipertelorismo. Las mutaciones del gen *FBN2*, que tiene una estructura similar al *FBN1*, se presentan en pacientes con el síndrome de aracnodactilia congénita con contracturas (CCA, *congenital contractual arachnodactyly*), similar al síndrome de Marfan.

Las mutaciones del gen *FBN1* están diseminadas a través de sus 65 exones codificantes. La mayor parte la constituyen mutaciones privadas, pero cerca de 10% corresponde a mutaciones nuevas recurrentes que en gran medida se localizan en las secuencias CpG que se sabe son "puntos calientes". Las mutaciones más graves se localizan en los codones centrales (24 a 32). Alrededor de una tercera parte de las mutaciones introduce codones de terminación prematuros, y alrededor de dos terceras partes las conforman mutaciones del gen de sentido incorrecto, que modifican los dominios de unión al calcio en los dominios repetitivos similares al factor de crecimiento epidérmico de la proteína. Algunas mutaciones más raras alteran el procesamiento de la proteína. Al igual que en muchos trastornos genéticos, la gravedad del fenotipo no puede predecirse a partir de la naturaleza de la mutación.

El descubrimiento de que algunos síndromes similares al MFS derivan de mutaciones en *TGFBR1* y *TGFBR2* redirige la atención hacia la similitud estructural que existe entre la fibrilina-1 y las proteínas de unión al TGF-β, que agrupan a este factor en la matriz extracelular. Como resultado, algunas de las manifestaciones del MFS provienen de las alteraciones en los sitios de unión que modulan la biodisponibilidad de TGF-β durante el desarrollo del esqueleto y otros tejidos. De igual manera, las mutaciones en *TGFBR1* y *TGFBR2* en el síndrome de LDS alteran la señalización de TGF-β. Tanto en el MFS como el LDS, los mecanismos patógenos implican un aumento en la señalización de TGF-β, lo que contribuye al desarrollo de aneurismas.

Diagnóstico Los pacientes en los que se sospecha el diagnóstico de MFS deben someterse a una valoración con lámpara de hendidura y a una ecocardiografía. Además, se debe descartar homocistinuria por medio del análisis de los aminoácidos plasmáticos **(cap. 434e).** El diagnóstico de MFS de acuerdo con los estándares internacionales de Gante subraya los criterios mayores, que incluyen la presencia de al menos cuatro alteraciones esqueléticas: ectopia lenticular; dilatación de la aorta ascendente con o sin disección; ectasia dural, y un familiar consanguíneo que satisfaga los mismos criterios, con o sin diagnóstico de DNA. El diagnóstico final se basa en una valoración equilibrada de los criterios mayores y varios criterios menores. La ausencia de cambios oculares sugiere LDS y la presencia de contracturas con algunos signos de OI sugiere aracnodactilia contractural congénita.

Existen pruebas diagnósticas basadas en la secuenciación genética o la detección de defectos en las proteínas. Es improbable que estos resultados alteren el tratamiento o el pronóstico, pero son útiles para informar a los pacientes y sus familias, y para descartar pronto el diagnóstico en los familiares sin el problema.

TRATAMIENTO SÍNDROME DE MARFAN

El propranolol u otros bloqueadores adrenérgicos beta se usan para reducir la presión arterial y así retrasar o evitar la dilatación aórtica. La corrección quirúrgica de aorta, válvula aórtica y válvula mitral han tenido éxito en muchos pacientes, pero a menudo los tejidos son friables. Se debe advertir a los pacientes sobre el riesgo de incrementar la actividad física vigorosa, la presión emocional, así como el embarazo.

La escoliosis tiende a ser progresiva y se corrige con férulas mecánicas y fisioterapia si supera los 20°, o con cirugía si es mayor de 45°. La luxación de los cristalinos rara vez obliga a su extirpación quirúrgica, pero se debe vigilar de forma constante la posibilidad de desprendimiento de retina en estos individuos. El dato de que la fisiopatología del MFS implica alteraciones de la señalización del TGF-β generó la posibilidad de formular estrategias terapéuticas nuevas. La atenuación de la señal de TGF-β con fármacos como los bloqueadores del receptor para angiotensina II (p. ej., losartán) fue efectiva en estudios con animales y ha sido muy alentadora en pequeños estudios de observación en pacientes con MFS, reduce de manera significativa el crecimiento progresivo de la aorta. Con base en estos resultados, se realizan grandes estudios clínicos con distribución al azar de bloqueadores del receptor para angiotensina en el síndrome de Marfan.

ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA ELASTINA

Se han encontrado mutaciones en el gen de la elastina (*ELN*) en pacientes con estenosis supravalvular aórtica y piel que cuelga en pliegues laxos y excesivos (piel laxa). Como se indica en el cuadro 427-3, los pacientes con varias formas de EDS tienen cambios cutáneos similares que al principio se pensaba eran reflejo de cambios en la elastina.

EPIDERMÓLISIS AMPOLLOSA (EB)

Este trastorno se define como la categoría de trastornos hereditarios que afecta la piel y que se caracteriza en particular por formación de vesículas como resultado de la fricción. Con base en este criterio, fue posible definir subtipos según la capa ultraestructural de la piel que se separa y genera las vesículas. Estos criterios funcionales y anatómicos hicieron posible confirmar que la mayoría de pacientes con un subtipo específico tiene mutaciones en los genes que codifican una proteína estructural o una proteína de adherencia celular expresada en la capa correspondiente de la piel.

Clasificación e incidencia Los cuatro tipos principales de EB son: 1) EB simple, en el que la separación ocurre dentro de la epidermis; 2) EB de la unión, definida por la separación que ocurre dentro de la lámina lúcida; 3) EB distrófica, en que la separación se produce dentro de la sublámina densa, y 4) síndrome de Kindler con división mixta en varias capas. Además, los pacientes se dividen en los subtipos mayor y menor con base en las manifestaciones clínicas y el análisis de las mutaciones.

La incidencia de EB en Estados Unidos es cercana a uno en 50 000 casos.

Defectos moleculares Las localizaciones anatómicas distintivas de la piel han hecho posible relacionar los subtipos clínicos de EB con las mutaciones de componentes específicos. En la EB simple, las mutaciones se encuentran sobre todo en los genes para las principales queratinas de las células epiteliales basales (queratinas 5 y 14) y en los de las proteínas de adhesión celular de plectina, integrina α6β4, placofilina-1 y desmoplaquina. Los pacientes con el síndrome relacionado, ictiosis epidermolítica, tienen mutaciones en la queratina 1 y la queratina 10. En la EB de la unión, las mutaciones se sitúan en la colágena tipo XVII, una laminina (laminina-332) y la integrina α6β4. En el síndrome grave de EB distrófica, las mutaciones se localizan en el gen que codifica la colágena tipo VII, la cual forma largas asas que fijan la epidermis a la dermis. Los pacientes con manifestaciones más complejas de lo que se clasifica como síndrome de Kindler, tienen mutaciones en la kindlina-1, una proteína de adhesión focal participante en la activación de la integrina.

Diagnóstico y tratamiento El diagnóstico se basa en la piel que se rompe con facilidad y forma vesículas con traumatismos menores. La EB simple casi siempre es más leve que la EB de la unión y la EB distrófica. Las variantes de EB distrófica casi siempre incluyen cicatrices grandes y prominentes. La clasificación precisa en los subtipos casi siempre requiere mapeo inmunofluorescente. Ya se desarrollaron pruebas diagnósticas de DNA como herramientas para la investigación, pero no son accesibles. El tratamiento es sintomático. Las nuevas alternativas terapéuticas como la genoterapia, terapia por sustitución proteínica y terapia celular, están en investigación.

SÍNDROME DE ALPORT (AS)

El síndrome mencionado es un trastorno hereditario caracterizado por hematuria y varias manifestaciones relacionadas. Al principio no se consideró un trastorno del tejido conjuntivo. Sin embargo, la búsqueda de mutaciones en los genes que codifican de colágena encontró que la mayoría de los pacientes tenía mutaciones de la colágena situada en las membranas basales (tipo IV). En la actualidad se conocen cuatro variedades de AS: 1) clásico, que es un trastorno hereditario ligado al cromosoma X y que se

caracteriza por hematuria, hipoacusia neurosensitiva y deformación cónica de la superficie anterior del cristalino (lenticono); 2) un subtipo de la forma ligada el cromosoma X que se acompaña de leiomiomatosis difusa; 3) forma recesiva autosómica, y 4) forma dominante autosómica. Ambas variedades autosómicas pueden causar nefropatía sin hipoacusia ni lenticono.

Incidencia La incidencia del AS es de alrededor de uno por 10 000 nacimientos en la población general, aunque llega a ser de uno por 5 000 en ciertos grupos étnicos. Alrededor de 80% de los pacientes con AS presentan la variante ligada al cromosoma X.

Defectos moleculares La mayoría de los pacientes tiene mutaciones en cuatro (*COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5* y *COL4A6*) de los seis genes para las cadenas de colágena tipo IV. Los genes para las proteínas están dispuestos por pares que forman filas en distintos cromosomas en una orientación inusual cabeza con cabeza y con promotores superpuestos; dicho de otra manera, los genes *COL4A1* y *COL4A2* están cabeza con cabeza en el cromosoma 13q34, los genes *COL4A3* y *COL4A4* se encuentran en el cromosoma 2q35-37 y los genes *COL4A5* y *COL4A6* se ubican en el cromosoma Xq22. Las variantes ligadas a X son secundarias a mutaciones en el gen *COL4A5* o a supresiones parciales de ambos genes adyacentes *COL4A4* y *COL4A5*. Las variantes recesivas autosómicas son resultado de mutaciones en los genes *COL4A3* y *COL4A4* y todavía no se han identificado las mutaciones que generan las variantes autosómicas dominantes, pero se han mapeado en el mismo *locus* que los genes *COL4A3* y *COL4A4*.

Diagnóstico El diagnóstico del AS clásico se basa en la hematuria, hipoacusia neurosensitiva y el lenticono hereditarios y ligados al cromosoma X. El lenticono con hematuria es patognomónico del AS clásico. La hipoacusia neurosensitiva es más notable en el intervalo de tonos agudos. Con frecuencia se detecta sólo con un audiograma y casi nunca es progresiva. Por la transmisión ligada a X, muchas veces el diagnóstico pasa desapercibido en las mujeres, cuya enfermedad es de menor magnitud que en los varones. Por lo general, la hematuria degenera en nefritis y puede causar insuficiencia renal al final de la adolescencia en los varones y en edades más avanzadas en algunas mujeres. El trasplante renal casi siempre tiene éxito.

Agradecimientos

Los autores agradecen las contribuciones a este capítulo de Helena Kuivaniemi, Gerard Tromp, Leena Ala-Kokko y de Malwina Czarny-Ratajcak en ediciones previas de este libro. Los autores también agradecen a David Sillence por su asesoría experta sobre las clasificaciones de los tipos de osteogénesis imperfecta.

428 Hemocromatosis

Lawrie W. Powell

DEFINICIÓN

La hemocromatosis es un trastorno hereditario frecuente del metabolismo del hierro en el que la regulación deficiente de la absorción intestinal de hierro ocasiona el depósito de cantidades excesivas de este mineral en las células parenquimatosas, con lesión hística y deterioro de la función de diversos órganos. El pigmento producido por el almacenamiento del hierro en los tejidos se denominó *hemosiderina* porque se cree que se deriva de la sangre. Se emplea el término *hemosiderosis* para describir la presencia de hierro teñible en los tejidos, pero es necesario medir la cantidad de hierro hístico para valorar con exactitud el hierro corporal (véase más adelante en este capítulo y el cap. 126). El término *hemocromatosis* se refiere a un grupo de enfermedades genéticas que predispone a la sobrecarga de hierro, lo que provoca fibrosis y falla orgánica. Algunas de las manifestaciones más frecuentes de este problema son cirrosis hepática, diabetes mellitus, artritis, miocardiopatía e hipogonadismo hipogonadotrópico.

Aunque hay debate sobre las definiciones, la terminología siguiente se acepta de manera generalizada:

1. La *hemocromatosis hereditaria* es causada muy a menudo por la herencia de un gen mutante denominado *HFE* que se encuentra firmemente enlazado con el *locus* HLA-A sobre el cromosoma 6p (véase "Bases genéticas" más adelante). Los homocigotos para la mutación tienen mayor riesgo de padecer sobrecarga de hierro y componen entre 80 y 90% de los casos de hemocromatosis hereditaria clínica en personas con ascendencia del norte de Europa. En estos individuos, la presencia de fibrosis hepática, cirrosis, artropatía o carcinoma hepatocelular constituye una enfermedad asociada a la sobrecarga de hierro. En fecha reciente se describieron variedades más raras de hemocromatosis independientes del gen *HFE* causadas por mutaciones en otros genes participantes en el metabolismo del hierro (cuadro 428-1). La enfermedad se puede reconocer durante sus etapas incipientes cuando la sobrecarga de hierro y la lesión orgánica todavía son mínimas. En esta etapa, la enfermedad se denomina *hemocromatosis temprana* o *hemocromatosis precirrótica.*
2. La *sobrecarga secundaria de hierro* suele ser consecuencia de anemia con sobrecarga de hierro, como en la talasemia o la anemia sideroblástica, donde la eritropoyesis aumenta pero es ineficaz. En estos trastornos adquiridos por sobrecarga de hierro, los depósitos masivos de hierro en los tejidos parenquimatosos originan las mismas manifestaciones clínicas y patológicas que la hemocromatosis.

CUADRO 428-1 Clasificación de las enfermedades con sobrecarga de hierro

Hemocromatosis hereditaria	
Hemocromatosis, con *HFE* (tipo 1)	
Homocigosidad C282Y	
Heterocigosidad compuesta C282Y/H63D	
Hemocromatosis, sin *HFE*	
Hemocromatosis juvenil (tipo 2A) (mutaciones en hemojuvelina)	
Hemocromatosis juvenil (tipo 2B) (mutación en hepcidina)	
Receptor 2 mutado de transferrina *TFR2* (tipo 3)	
Gen mutado de ferroportina 1, *SLC11A3* (tipo 4)	
Sobrecarga adquirida de hierro	
Anemias con exceso de hierro	Hepatopatías crónicas
Talasemia mayor	Hepatitis C
Anemia sideroblástica	Cirrosis alcohólica, en especial en fase avanzada
Anemias hemolíticas crónicas	Esteatohepatitis no alcohólica
Sobrecarga por transfusión y hierro parenteral	Porfiria cutánea tardía
Exceso de hierro en la alimentación	Síndrome de sobrecarga dismetabólica de hierro
	Posterior a derivación portocava
Diversos	
Sobrecarga de hierro en África subsahariana	
Sobrecarga de hierro neonatal	
Aceruloplasminemia	
Atransferrinemia congénita	

PREVALENCIA

La hemocromatosis asociada al gen *HFE* es uno de los trastornos hereditarios más frecuentes, aunque su prevalencia varía en los distintos grupos étnicos. Es más frecuente en las poblaciones del norte de Europa, en las que más o menos una de cada 10 personas es portadora heterocigota y de 0.3 a 0.5% de la población es homocigota. Sin embargo, la expresión de la enfermedad varía de acuerdo con varios factores, en especial el consumo de alcohol y de hierro en los alimentos, la hemorragia de la menstruación y el embarazo, así como la donación de sangre. Los estudios de población más recientes indican que cerca de 30% de los varones homocigotos padece hemocromatosis por sobrecarga de hierro y cerca de 6% padece cirrosis hepática; en cuanto a las mujeres, la cifra es más cercana a 1%. Al parecer, hay genes modificadores aún no identificados encargados de la expresión y ya se tienen algunas pruebas preliminares que lo demuestran. Alrededor de 70% de los pacientes manifiesta sus primeros síntomas entre los 40 y 60 años de edad. La enfermedad rara vez se manifiesta antes de los 20 años, aunque se puede diagnosticar en personas asintomáticas con sobrecarga de hierro, como mujeres jóvenes menstruantes, gracias a los estudios de detección sistemática familiar (véase más adelante en este capítulo "Detección sistemática de hemocromatosis") y a los análisis periódicos.

A diferencia de la hemocromatosis con *HFE*, las variedades de hemocromatosis sin *HFE* (cuadro 428-1) son raras, pero afectan a todas las razas y a personas jóvenes (hemocromatosis juvenil).

BASES GENÉTICAS

La mutación más frecuente es la mutación homocigota de G a A en el gen *HFE*, que tiene como resultado una sustitución de cisteína por tirosina en la posición 282 (C282Y). Esta mutación se ha identificado en 85 a 90% de los pacientes con hemocromatosis hereditaria en poblaciones del norte de Europa y sólo en 60% de las poblaciones de origen mediterráneo (p. ej., el sur de Italia). Una segunda mutación de *HFE* relativamente frecuente (H63D) causa una sustitución de histidina por ácido aspártico en el codón 63. La homocigosidad para H63D no se acompaña de sobrecarga de hierro con importancia clínica. Algunos heterocigotos mixtos (p. ej., con una copia de C282Y y otra de H63D) tienen un aumento leve o moderado de los depósitos de hierro, pero padecen enfermedad clínica sólo en asociación con cofactores, como el consumo abundante de alcohol o esteatosis hepática. Por eso, la hemocromatosis asociada al *HFE* se hereda como un rasgo autosómico recesivo; los heterocigotos tienen un incremento mínimo o nulo de los depósitos de hierro. Sin embargo, en algunos casos este pequeño incremento del hierro hepático actúa como cofactor que modifica la expresión de otras enfermedades, como la porfiria cutánea tardía (PCT) o la esteatohepatitis no alcohólica.

Hay mutaciones en otros genes que intervienen en el metabolismo del hierro y causan la hemocromatosis que no se asocia a *HFE*, incluida la hemocromatosis juvenil, que se manifiesta entre el segundo y tercer decenios de la vida (cuadro 428-1). Las mutaciones en los genes que codifican la hepcidina, el receptor 2 para transferrina (TfR2) y la hemojuvelina (fig. 428-1) generan manifestaciones clinicopatológicas idénticas a la hemocromatosis asociada al HFE. Sin embargo, las mutaciones en la ferroportina, encargada de la salida de hierro de los enterocitos y la mayor parte de los demás tipos celulares, originan una carga de hierro en las células reticuloendoteliales y macrófagos, así como en las células parenquimatosas.

FISIOPATOLOGÍA

En condiciones normales, el contenido corporal de hierro de 3 a 4 g se mantiene constante, de tal modo que su absorción en la mucosa intestinal equivale a las pérdidas. Esta cantidad es de cerca de 1 mg/día en el varón y 1.5 mg/día en la mujer menstruante. En la hemocromatosis, la absorción en la mucosa es mayor que las necesidades corporales y asciende hasta 4 mg/día o más. La acumulación progresiva de hierro aumenta el hierro plasmático y la saturación de la transferrina, y ocasiona un incremento progresivo de la ferritina plasmática (fig. 428-2). Un péptido hepático, la hepcidina, reprime el transporte basolateral de hierro en el intestino y la liberación de hierro de los macrófagos y otras células por la unión a la ferroportina. A su vez, la hepcidina responde a las señales hepáticas mediadas por HFE, TfR2 y hemojuvelina (fig. 428-1). Por tanto, la hepcidina es una molécula crucial en el metabolismo del hierro que vincula las reservas corporales con la absorción intestinal de este metal.

El gen *HFE* codifica una proteína de 343 aminoácidos que tiene relación estructural con las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, *major histocompatibility complex*) clase I. El defecto básico en la hemocromatosis asociada al gen *HFE* es la falta de expresión en la superficie celular de HFE (a causa de la mutación C282Y). La proteína HFE normal (tipo natural) forma un complejo con la microglobulina β_2 y el receptor 1 de transferrina (TfR1) y esta interacción queda por completo anulada por la mutación C282Y. Como consecuencia, la proteína HFE mutante queda atrapada en el interior de la célula, lo que reduce la captación de hierro mediada por el TfR1 a nivel de las células de las criptas intestinales. La captación anormal de hierro mediada por TfR1 genera aumento del transportador metálico divalente (DMT1, *divalent metal transporter*) en el borde en cepillo de las células vellosas, lo que provoca una absorción intestinal excesiva e inapropiada de hierro (fig. 428-1). En la enfermedad avanzada, el organismo llega a contener 20 g de hierro o más, que se deposita en su mayor parte en las células parenquimatosas del hígado, páncreas y corazón. El hierro en el hígado y páncreas aumenta hasta 50 a 100 veces, y en el corazón se incrementa de cinco a 25 veces. La acumulación de hierro en la hipófisis produce hipogonadismo hipogonadotrópico en varones y mujeres. La lesión histica es producida por la rotura de los lisosomas llenos de hierro, la peroxidación de los lípidos de los

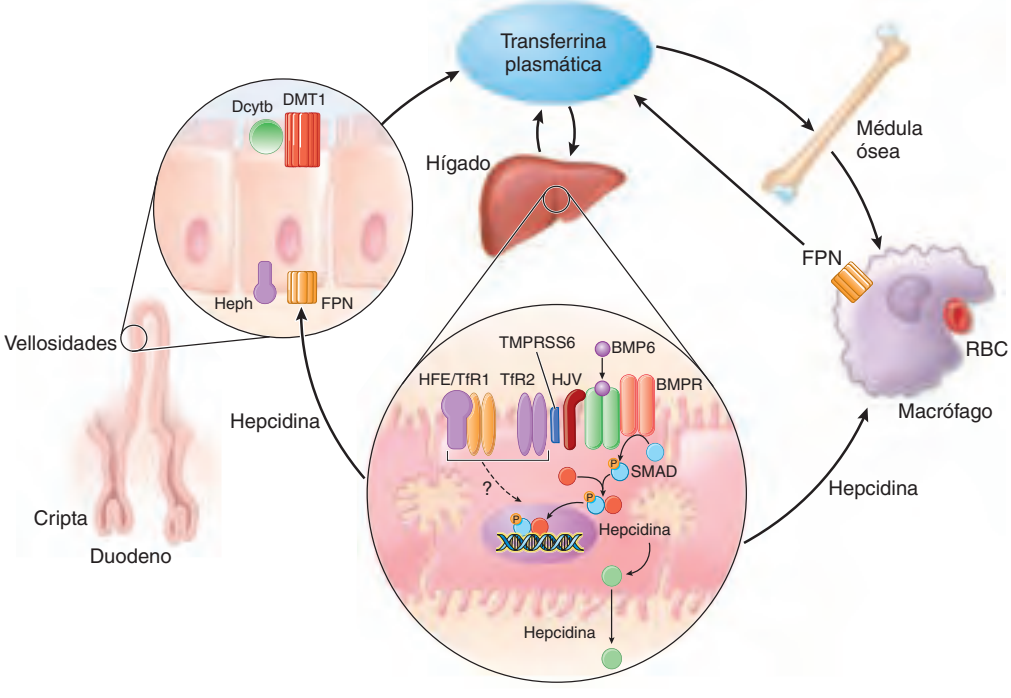


FIGURA 428-1. Vías de la homeostasis normal del hierro. El hierro inorgánico de la alimentación cruza la membrana del borde en cepillo de los enterocitos duodenales a través de DMT1 después de la reducción del hierro férrico (Fe^{3+}) al estado ferroso (Fe^{2+}) por acción del citocromo B duodenal (DcytB, *duodenal cytochrome B*). A continuación, el hierro se desplaza del enterocito a la circulación por un proceso para el que es indispensable el exportador basolateral ferroportina (FPN) y la oxidasa de hierro hefaestina (Heph, *hephaestin*). En la circulación, el hierro se une a la transferrina plasmática y así se distribuye a los sitios donde se utiliza y almacena. Gran parte de esta transferrina diférrica suministra hierro a las células eritroides inmaduras de la médula ósea para la síntesis de hemoglobina. Al final de su vida, los eritrocitos (RBC, *red blood cells*) viejos son fagocitados por los macrófagos y el hierro regresa a la circulación después de su exportación por medio de la ferroportina. El péptido hepático hepcidina reprime el transporte basolateral del hierro en el intestino, así como la liberación de hierro de los macrófagos y otras células; sirve como regulador central del tránsito corporal de hierro. La hepcidina responde a los cambios en las necesidades corporales de hierro por medio de señales que son reguladas por la transferrina diférrica a través de dos mecanismos. En uno participan HFE y TfR2, en tanto que en el otro participa la hemojuvelina (HJV) y la vía de la proteína morfogenética ósea (BMP)/SMAD. TMPRSS6 es una proteasa que modula la actividad de HJV. La molécula hem se metaboliza por acción de la hem oxidasa dentro de los enterocitos y el hierro liberado sigue la misma vía. Todas las mutaciones en los genes que codifican HFE, TfR2, hemojuvelina y hepcidina reducen la liberación de hepcidina y aumentan la absorción de hierro, lo que deriva en hemocromatosis (cuadro 428-1).

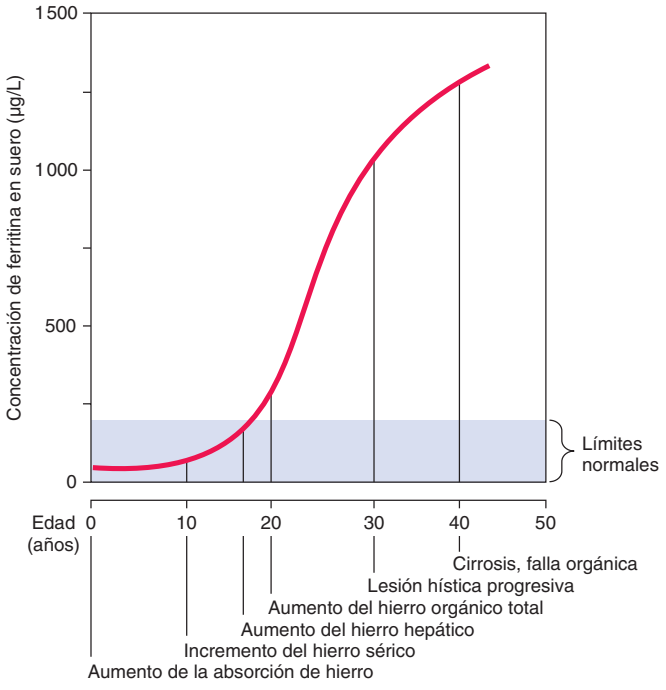


FIGURA 428-2. Secuencia de acontecimientos en la hemocromatosis genética y su relación con la concentración sérica de ferritina. La mayor absorción de hierro persiste durante toda la vida. La enfermedad sintomática manifiesta suele presentarse entre los 40 y 60 años de edad, pero la fase latente puede detectarse mucho antes.

organelos subcelulares por el exceso de hierro o el estímulo de la síntesis de colágena por activación de células estrelladas.

La *sobrecarga de hierro secundaria* con acumulación en las células parenquimatosas se observa en los trastornos crónicos de la eritropoyesis, en particular en enfermedades con defectos en la síntesis de hemoglobina o eritropoyesis ineficaz como anemia sideroblástica y talasemia **(cap. 127)**. En estos trastornos la absorción de hierro aumenta. Además, estos pacientes necesitan transfusiones sanguíneas y con mucha frecuencia reciben, de manera incorrecta, tratamiento con hierro. La porfiria cutánea tardía (PCT), trastorno caracterizado por un defecto en la biosíntesis de porfirinas **(cap. 430)**, también se acompaña en ocasiones de un mayor depósito parenquimatoso de hierro, aunque la magnitud de la sobrecarga no suele ser suficiente como para dañar los tejidos. Sin embargo, varios estudios recientes han observado que muchos pacientes con PCT tienen también mutaciones en el gen *HFE* y en algunos se acompaña de infección por el virus de hepatitis C (HCV, *hepatitis C virus*). Aunque todavía no se conoce la relación exacta entre estos dos trastornos, la sobrecarga de hierro acentúa la deficiencia enzimática hereditaria de la PCT y se debe evitar su combinación con otras sustancias (alcohol, estrógenos, compuestos haloaromáticos) que pueden exacerbar la PCT. Otra causa de sobrecarga parenquimatosa hepática de hierro es la aceruloplasminemia hereditaria. En este trastorno, la alteración en la movilización del hierro por deficiencia de ceruloplasmina (una ferroxidasa) da lugar a sobrecarga del mismo en los hepatocitos.

El *consumo excesivo de hierro* durante muchos años rara vez genera hemocromatosis. La única excepción importante se notificó en Sudáfrica entre grupos que elaboraban bebidas alcohólicas fermentadas en recipientes fabricados con hierro. En ocasiones se ha descrito hemocromatosis en personas al parecer sanas que consumieron hierro farmacológico durante varios años, aunque lo más probable es que estos enfermos tuvieran un trastorno genético.

El denominador común de todos los pacientes con hemocromatosis es una *cantidad excesiva de hierro en los tejidos parenquimatosos.* La administración parenteral de hierro en forma de transfusiones sanguíneas o preparados farmacológicos provoca, en esencia, una sobrecarga de hierro de las células reticuloendoteliales, lo que en principio causa menor daño a los tejidos que el depósito de hierro en las células parenquimatosas.

En el hígado, el hierro del parénquima se encuentra en forma de ferritina y hemosiderina. Al principio estos depósitos se ubican en las células parenquimatosas periportales, en particular dentro de los lisosomas del citoplasma pericanalicular de los hepatocitos. Esta etapa degenera en fibrosis perilobulillar y al final el hierro se deposita en el epitelio del conducto biliar, las células de Kupffer y los tabiques fibrosos por activación de las células estrelladas. En la etapa avanzada aparece cirrosis macronodular o mixta, esto es, tanto macronodular como micronodular. La fibrosis hepática y la cirrosis guardan una relación directa con las concentraciones hepáticas de hierro.

En la autopsia, el hígado y el páncreas son hipertróficos y de aspecto nodular, con una coloración oxidada llamativa. En términos histológicos, el contenido de hierro en muchos órganos se incrementa, sobre todo en el hígado, corazón, páncreas y, en menor medida, en las glándulas endocrinas. La epidermis es delgada y se aprecia un aumento de melanina en las células de la capa basal y la dermis. El hierro también se deposita alrededor de las células del revestimiento sinovial de las articulaciones.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los homocigotos C282Y se clasifican según la etapa de avance de la manera siguiente: 1) predisposición genética sin anomalías; 2) sobrecarga de hierro sin síntomas; 3) sobrecarga de hierro con síntomas (p. ej., artritis y fatiga), y 4) sobrecarga de hierro con lesión orgánica, en particular cirrosis. Por eso, muchos sujetos con sobrecarga de hierro importante permanecen asintomáticos. Por ejemplo, en un estudio de 672 sujetos homocigotos C282Y asintomáticos que fueron identificados por estudios de detección familiar o por un examen médico de rutina, se observó exceso hepático de hierro (grados 2 a 4) en 56% de los varones y 34.5% de las mujeres; fibrosis hepática (etapas 2 a 4) en 18.4 y 5.4%, respectivamente, y cirrosis en 5.6% de los varones y 1.9% de las mujeres.

Los síntomas iniciales son debilidad, cansancio, pérdida de peso, cambio de coloración de la piel, dolor abdominal, pérdida de la libido y síntomas de diabetes mellitus. La hepatomegalia, hiperpigmentación, telangiectasias, esplenomegalia, artropatía, ascitis, arritmias cardiacas, insuficiencia cardiaca congestiva, pérdida de vello, atrofia testicular y la ictericia son signos físicos notorios en la enfermedad avanzada.

El *hígado* suele ser el primer órgano afectado, y se detecta hepatomegalia en más de 95% de enfermos sintomáticos. Algunas veces la hepatomegalia no produce síntoma alguno ni altera las pruebas de función hepática. La hipertensión portal y las varices esofágicas son menos frecuentes que en la cirrosis por otras causas. El carcinoma hepatocelular aparece en cerca de 30% de los pacientes cirróticos y es la causa de muerte más frecuente en los individuos tratados; de ahí la importancia del diagnóstico y tratamiento oportunos. Su frecuencia aumenta con la edad, es más frecuente en varones y se da casi en forma exclusiva en personas cirróticas.

En los individuos con un grado avanzado de la enfermedad se observa hiperpigmentación cutánea. El color gris metálico o de pizarra característico a veces se describe como *bronceado* y obedece a un mayor depósito de melanina y hierro en la dermis. La pigmentación suele ser difusa y generalizada, aunque es más intensa en la cara, cuello, zonas de extensión de los antebrazos, dorso de las manos, piernas, genitales y cicatrices.

Alrededor de 65% de los pacientes tiene *diabetes mellitus.* Esta enfermedad es más probable en aquellos con antecedentes familiares de diabetes, lo que sugiere que el daño directo de los islotes pancreáticos por el depósito de hierro ocurre en combinación con otros factores de riesgo. Su tratamiento es similar al de las otras variedades de diabetes, aunque la resistencia insulínica es más frecuente cuando se acompaña de hemocromatosis. Las secuelas tardías son las mismas que en la diabetes mellitus por otras causas.

Entre 25 y 50% de los pacientes padece *atropatía*, en general después de los 50 años, aunque también puede aparecer antes, como manifestación inicial, o mucho tiempo después del tratamiento. En general, las primeras articulaciones que se dañan son la segunda y tercera articulaciones metacarpofalángicas. Este síntoma contribuye a distinguir entre condrocalcinosis hemocromatósica y la variedad idiopática **(cap. 395)**. Después aparece poliartritis progresiva en muñecas, caderas, tobillos y rodillas. En ocasiones se acompaña de episodios agudos y transitorios de sinovitis por el depósito de pirofosfato cálcico (condrocalcinosis o pseudogota), sobre todo en las rodillas. Las manifestaciones radiológicas consisten en cambios quísticos del hueso subcondral, pérdida del cartílago articular con reducción del espacio articular, desmineralización difusa, proliferación ósea hipertrófica y calcificación sinovial. La artropatía tiende a avanzar pese a la eliminación del hierro por medio de una flebotomía. Aunque se desconoce la relación entre estas alteraciones y el metabolismo del hierro, el hecho de que ocurran cambios similares en otros tipos de sobrecarga de hierro sugiere que éste desempeña una función directa.

En cerca de 15% de los pacientes asintomáticos la manifestación inicial es un *problema cardiaco.* La manifestación clínica más frecuente es insuficiencia cardiaca congestiva y se observa en 10% de los adultos jóvenes con esta

enfermedad, sobre todo en aquellos con hemocromatosis juvenil. Los síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva aparecen en forma súbita y provocan de inmediato la muerte en ausencia de tratamiento. El corazón presenta hipertrofia difusa, por lo que si no se descubren otras manifestaciones clínicas de este trastorno algunos casos se confunden con miocardiopatía idiopática. Las arritmias cardiacas comprenden extrasístoles supraventriculares, taquiarritmias paroxísticas, aleteo auricular, fibrilación auricular y grados variables de bloqueo auriculoventricular.

El *hipogonadismo* es frecuente en ambos sexos y algunas veces precede a otros síntomas. Los síntomas comprenden pérdida de la libido, impotencia, amenorrea, atrofia testicular, ginecomastia y vello corporal escaso. La causa principal de estos cambios es la reducción de la síntesis de gonadotropinas por el deterioro de la función hipotálamo-hipófisis debido al depósito de hierro. Algunas manifestaciones raras son insuficiencia suprarrenal, hipotiroidismo e hipoparatiroidismo.

DIAGNÓSTICO

La combinación de 1) hepatomegalia, 2) pigmentación cutánea, 3) diabetes mellitus, 4) cardiopatía, 5) artritis y 6) hipogonadismo sugiere el diagnóstico. Sin embargo, como se señaló, puede haber sobrecarga importante de hierro sin ninguna o sólo con alguna de estas manifestaciones. Por tanto, se necesita un índice alto de sospecha para establecer el diagnóstico de modo oportuno. El tratamiento antes de que la lesión hística sea irreversible permite corregir los efectos tóxicos del hierro y recuperar la esperanza de vida normal.

La anamnesis debe considerar de forma específica las enfermedades familiares, el consumo de alcohol, la ingestión de hierro y el consumo de dosis excesivas de ácido ascórbico, que fomenta la absorción de hierro **(cap. 96e)**. Se deben realizar las pruebas adecuadas para excluir la sobrecarga de hierro secundaria a una enfermedad hematológica. Los problemas hepáticos, pancreáticos, cardiacos y articulares se confirman con la exploración física, radiografías y pruebas convencionales de la función de estos órganos.

Para valorar la magnitud de las reservas corporales totales de hierro: 1) se mide el hierro sérico y el porcentaje de saturación de la transferrina (o de la capacidad de unión del hierro insaturado); 2) se mide la concentración sérica de ferritina; 3) se realiza una biopsia hepática, con medición de la concentración de hierro y cálculo del índice de hierro hepático **(cuadro 428-2)**; 4) se lleva a cabo una resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) del hígado. Además, se hace una valoración retrospectiva del almacenamiento corporal de hierro por medio de una flebotomía semanal con cálculo de la cantidad de hierro extraído antes que se agoten las reservas de hierro (1 mL de sangre = cerca de 0.5 mg de hierro).

Cada una de estas técnicas posee sus ventajas e inconvenientes. La concentración sérica de hierro y el porcentaje de saturación de la transferrina se incrementan al principio de la enfermedad, pero su especificidad se reduce por el número relativamente alto de resultados positivos falsos y negativos falsos. Por ejemplo, la concentración sérica de hierro aumenta en pacientes con hepatopatía alcohólica sin sobrecarga de hierro; sin embargo, en este caso el índice de hierro hepático no suele aumentar como en la hemocromatosis (cuadro 428-1). Una saturación de transferrina sérica en ayunas >45% en personas por lo demás sanas es anormal y sugiere un estado homocigoto para la hemocromatosis.

La concentración sérica de ferritina constituye un buen índice de los depósitos orgánicos de hierro, tanto si son altos como bajos. De hecho, cada aumento de 1 µg/L en la concentración plasmática de ferritina refleja un incremento aproximado de 5 mg en los depósitos corporales. En la mayoría de los pacientes con hemocromatosis que no recibe tratamiento, la concentración sérica de ferritina aumenta en forma considerable (fig. 428-2 y cuadro 428-1) y la ferritina sérica >1 000 µg/L, constituye el factor pronóstico más poderoso de expresión de la enfermedad entre los homocigotos para la mutación C282Y. Sin embargo, esta misma concentración aumenta de manera desproporcionada en relación con el depósito orgánico de hierro en los pacientes con inflamación y necrosis hepatocelular a causa de una mayor liberación hística. Por consiguiente, una vez que remite la lesión hepatocelular aguda concomitante es necesario medir de nuevo la ferritina sérica (p. ej., en la hepatopatía alcohólica). En general, la medición combinada del porcentaje de saturación de transferrina y de la concentración sérica de ferritina constituye el método más sencillo y adecuado para la detección sistemática de la hemocromatosis, incluida la fase precirrótica de la enfermedad. Si se observa una anomalía en cualquiera de estas dos pruebas, se debe realizar una prueba genética de hemocromatosis **(fig. 428-3)**.

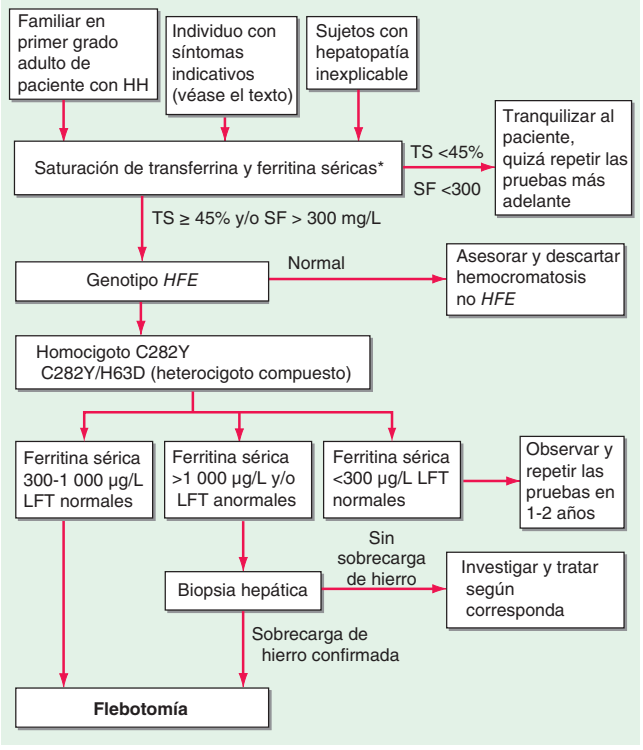
La utilidad de la biopsia hepática en el diagnóstico y tratamiento de la hemocromatosis se está valorando de nuevo como consecuencia de la amplia difusión de la prueba genética para establecer la presencia de la mutación C282Y. La ausencia de fibrosis grave se puede predecir con exactitud en la mayoría de los pacientes con el uso de variables clínicas y bioquímicas. De este modo, no existe prácticamente ningún riesgo de fibrosis grave en una persona homocigota para C282Y si se dan las siguientes condiciones: 1) concentración de ferritina sérica <1 000 µg/L; 2) concentración sérica normal de alanina aminotransferasa; 3) ausencia de hepatomegalia, y 4) ausencia de alcoholismo. Sin embargo, es necesario subrayar que la biopsia hepática es el único método fiable para demostrar o descartar la presencia de cirrosis hepática, que es el factor esencial que determina el pronóstico y riesgo de presentar carcinoma hepatocelular. La biopsia también permite efectuar un cálculo histoquímico del hierro hístico y medir la concentración hepática de hierro. El incremento de la densidad hepática por depósito de hierro se observa en la CT o MRI; con los adelantos tecnológicos, la MRI determina de manera cada vez más exacta la concentración hepática de hierro.

DETECCIÓN SISTEMÁTICA DE HEMOCROMATOSIS

Después de establecer el diagnóstico de hemocromatosis, es importante examinar y asesorar a los familiares **(cap. 84)**. En general, tanto los familiares asintomáticos como los sintomáticos presentan una mayor saturación de transferrina y una concentración alta de ferritina sérica. Todos estos cambios tienen lugar incluso antes de que se deposite demasiado hierro (fig. 428-2). Todos los familiares adultos en primer grado de los pacientes con hemocromatosis se deben someter a pruebas genéticas para identificar mutaciones C282Y y H63D, además de ofrecerles el asesoramiento apropiado (fig. 428-3). En los pacientes afectados es importante confirmar o excluir la presencia de cirrosis y empezar el tratamiento lo antes posible. Para los niños de un probando identificado, es conveniente buscar *HFE* del otro padre porque en caso de ser normal, el niño es sólo

CUADRO 428-2 Cifras representativas de hierro en sujetos sanos, pacientes con hemocromatosis y enfermos con hepatopatía alcohólica

Parámetro	Normal	Hemocromatosis sintomática	Homocigotos con hemocromatosis sintomática temprana	Heterocigotos	Hepatopatía alcohólica
Hierro plasmático, µmol/L (µg/100 mL)	9-27 (50-150)	32-54 (180-300)	Casi siempre alto	Alto o normal	A menudo alto
Capacidad total de unión con hierro, µmol/L (µg/100 mL)	45-66 (250-370)	36-54 (200-300)	36-54 (200-300)	Alta o normal	45-66 (250-370)
Saturación de transferrina, porcentaje	22-45	50-100	50-100	Normal o alta	27-60
Ferritina sérica, µg/L		1 000-6 000	200-500	Casi siempre <500	10-500
Varones	20-250				
Mujeres	15-150				
Hierro hepático, µg/g de peso seco	300-1 400	6 000-18 000	2 000-4 000	300-3 000	300-2 000
Índice de hierro hepático	<1.0	>2	1.5-2	<2	<2



* Por conveniencia, es posible llevar a cabo el genotipo y fenotipo (pruebas de hierro) al mismo tiempo en una sola consulta en los familiares de primer grado.

FIGURA 428-3. Algoritmo para detectar hemocromatosis asociada a *HFE*. HH, hemocromatosis hereditaria, sujeto homocigoto (C282Y +/+); LFT, pruebas de la función hepática; SF, concentración sérica de ferritina; TS, saturación de transferrina.

heterocigoto obligado y no tiene riesgo. Por lo demás, para fines prácticos, no es necesario revisar a los niños <18 años de edad.

La importancia de la detección sistemática de hemocromatosis en la población es tema de debate. En un estudio reciente se demostró que es útil que los médicos de atención primaria realicen la detección por medio del hierro sérico, la saturación de transferrina y la concentración de ferritina sérica. Esta detección también permite identificar la deficiencia de hierro. En la población sana se puede realizar una detección genética, pero es probable que no sea rentable.

TRATAMIENTO HEMOCROMATOSIS

El tratamiento de la hemocromatosis consiste en eliminar el exceso de hierro corporal y administrar tratamiento de sostén a los órganos lesionados. El mejor método para eliminar el hierro es la flebotomía de 500 mL una o dos veces a la semana. Aunque al principio el hematocrito desciende hasta 35 mL/100 mL, este parámetro se estabiliza tras varias semanas. La saturación plasmática de transferrina permanece alta hasta que se reducen los depósitos de hierro. En cambio, la concentración plasmática de ferritina disminuye en forma progresiva, lo que refleja la reducción gradual del depósito de hierro en los órganos. Una unidad de 500 mL de sangre contiene de 200 a 250 mg de hierro, de manera que se extraen hasta 25 g de hierro o más. Por tanto, es necesario realizar flebotomías semanales durante uno a dos años, hasta que la concentración de ferritina sérica sea <50 µg/L. Después, las flebotomías se realizan a los intervalos necesarios para mantener la concentración de ferritina entre 50 y 100 µg/L. Por lo general basta con una flebotomía cada tres meses.

La administración parenteral de quelantes como desferoxamina permite eliminar de 10 a 20 mg de hierro/día, que es mucho menos de lo que se moviliza con una flebotomía semanal. La flebotomía también es más económica, cómoda y segura para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, los quelantes están indicados cuando la anemia o la hipoproteinemia son tan graves que impiden la flebotomía. La administración subcutánea de desferoxamina con una bomba portátil constituye el método más eficaz.

En fecha reciente se puso a la venta un quelante del hierro eficaz que se administra por vía oral, el deferasirox, pero todavía se encuentra en fases de estudios clínicos. Este fármaco es eficaz en la talasemia y la sobrecarga secundaria de hierro, pero todavía no se establece su función en la sobrecarga primaria de hierro.

El consumo de alcohol se debe restringir o eliminar porque aumenta casi 10 veces el riesgo de cirrosis en caso de hemocromatosis hereditaria. No es necesario llevar a cabo ajustes en la alimentación, pero es importante evitar la vitamina C y hierro complementario. El tratamiento de la insuficiencia hepática, la insuficiencia cardiaca y la diabetes mellitus no difiere del tratamiento convencional de estas enfermedades. La pérdida de la libido y los cambios de los caracteres sexuales secundarios se tratan con sustitución de testosterona o gonadotropinas (cap. 411).

La hepatopatía terminal es indicación para realizar un trasplante hepático, aunque los resultados mejoran si antes se elimina el exceso de hierro. Los datos disponibles indican que la anomalía metabólica fundamental de la hemocromatosis se invierte con el trasplante hepático satisfactorio.

PRONÓSTICO

Las causas principales de muerte en los pacientes que no reciben tratamiento son insuficiencia cardiaca, insuficiencia hepatocelular o hipertensión portal y carcinoma hepatocelular.

La esperanza de vida aumenta si se eliminan los depósitos excesivos de hierro y si se mantienen en cifras casi normales. La sobrevida a cinco años aumenta de 33 a 89% con el tratamiento. Las flebotomías repetidas reducen el tamaño del hígado, mejoran las pruebas de función hepática, reducen la pigmentación cutánea y corrigen la insuficiencia cardiaca. La diabetes mejora en cerca de 40% de los casos, pero la eliminación del exceso de hierro no modifica el hipogonadismo ni la artropatía. La fibrosis hepática disminuye en ocasiones, pero la cirrosis es irreversible. El carcinoma hepatocelular es una secuela tardía de los pacientes que acuden con cirrosis. El aumento evidente de su incidencia en los enfermos que reciben tratamiento quizá se debe a que aumenta su esperanza de vida. Esta complicación no ocurre si la enfermedad se trata en fase precirrótica; de hecho, la esperanza de vida de las personas homocigotas diagnosticadas y tratadas antes de la aparición de la cirrosis es normal.

Se debe destacar una vez más la importancia de los estudios sistemáticos de detección familiar y del tratamiento temprano. Las personas asintomáticas, diagnosticadas por estudios familiares, deben someterse a flebotomías si los depósitos de hierro se incrementan de forma moderada a grave. El análisis de los depósitos de hierro a intervalos regulares también es importante porque evita la mayor parte de las manifestaciones clínicas.

IMPORTANCIA DE LAS MUTACIONES DE *HFE* EN OTRAS HEPATOPATÍAS

Hay mucho interés en la importancia de las mutaciones de *HFE* y el hierro hepático en otras hepatopatías. Varios estudios muestran una mayor prevalencia de mutaciones de *HFE* en los pacientes con PCT. El hierro acentúa la deficiencia enzimática hereditaria y las manifestaciones clínicas de la PCT. La situación en la esteatosis no alcohólica es menos clara, pero algunos estudios muestran un aumento de la prevalencia de una de las dos mutaciones en *HFE* en los individuos con esteatosis no alcohólica. Sin embargo, la función de la flebotomía terapéutica no se ha comprobado. En la infección crónica por HCV, las mutaciones del gen *HFE* no son más frecuentes, pero en algunos sujetos se incrementa el hierro hepático. Antes de iniciar el tratamiento antiviral en estas personas, es razonable realizar una flebotomía terapéutica para eliminar las reservas excesivas de hierro, ya que esto reduce la concentración enzimática hepática.

Las mutaciones de *HFE* no son más frecuentes en la hepatopatía alcohólica. La hemocromatosis en un alcohólico se distingue de la hepatopatía alcohólica por la presencia de la mutación C282Y.

La hepatopatía terminal también es causada por sobrecarga de hierro del grado observado en la hemocromatosis. El mecanismo se desconoce, aunque los datos más recientes sugieren que el alcohol suprime la secreción hepática de hepcidina. También contribuye la hemólisis. Las mutaciones de *HFE* son infrecuentes.

En un estudio de población, grande y realizado en fecha reciente, se demostró que los individuos homocigotos para C282Y tienen mayor riesgo de padecer cáncer de mama y colorrectal.

CONSIDERACIONES MUNDIALES

La mutación *HFE* tiene su origen en el norte de Europa (origen céltico o nórdico) con una tasa de portadores heterocigotos de cerca de uno en 10 (uno en ocho en Irlanda). Por tanto, la hemocromatosis asociada a *HFE* es bastante rara en las poblaciones que no son europeas, por ejemplo, las asiáticas. Sin embargo, hay una hemocromatosis no asociada a *HFE*, resultado de mutaciones en otros genes que participan en el metabolismo del hierro (fig. 428-1) y que es universal, por lo que se debe tener en cuenta cuando se observa sobrecarga de hierro.

429 Enfermedad de Wilson

George J. Brewer

La enfermedad de Wilson es un trastorno autosómico recesivo causado por mutaciones del gen *ATP7B*, cuyo producto es una adenosina trifosfatasa (ATPasa, *adenosine triphosphatase*) ligada a la membrana transportadora de cobre. Las manifestaciones clínicas se deben a los efectos tóxicos del cobre, que dañan principalmente al hígado y el encéfalo. Dado que se cuenta con un tratamiento eficaz, es importante establecer este diagnóstico en una etapa temprana.

La frecuencia de la enfermedad de Wilson en casi todas las poblaciones se aproxima a uno por 30 000 a 40 000 y la frecuencia de los portadores de mutaciones del gen *ATP7B* es cercana a 1%. Los hermanos de un enfermo diagnosticado tienen un riesgo de uno de cada cuatro de padecer enfermedad de Wilson, en tanto que los hijos de un paciente tienen un riesgo de 1:200. Puesto que se han observado numerosas mutaciones inactivadoras en el gen *ATP7B*, la detección de mutaciones para el diagnóstico no se realiza de rutina, no obstante esto pudiera resultar práctico en el futuro. El análisis del haplotipo de DNA se utiliza para elaborar el genotipo de los hermanos de los pacientes.

Se han publicado casos de una enfermedad rara multisistémica del metabolismo del cobre con características de enfermedades de Menke y Wilson. Se le llama síndrome MEDNIK (retraso mental, enteropatía, sordera, neuropatía, ictiosis, queratodermia) (por sus siglas en inglés, *Mental retardation, Enteropathy, Deafness, Neuropathy, Ichthyosis, Keratodermia*) y es producida por mutaciones en el gen *AP1S1*, que codifica una proteína adaptadora necesaria para el tráfico intracelular de las proteínas de la bomba de cobre ATP7A (enfermedad de Menke) y ATP7B (enfermedad de Wilson).

PATOGENIA

La deficiencia de proteína ATP7B altera la excreción biliar de cobre, dando por resultado un balance positivo de este elemento, acumulación del mismo en el hígado y efectos tóxicos por daño oxidante. El excedente de cobre en el hígado al principio se une a la metalotioneína, pero a medida que excede su capacidad de almacenamiento el daño hepático comienza ya desde los tres años de edad. La incorporación defectuosa de cobre en la apoceruloplasmina origina un catabolismo excesivo y una concentración sanguínea reducida de ceruloplasmina. La concentración sérica de cobre suele ser menor que lo normal en virtud de la cifra reducida de ceruloplasmina en la sangre, la cual normalmente fija >90% del cobre sérico. A medida que avanza la enfermedad, la concentración sérica de cobre separado de la ceruloplasmina (cobre "libre") se eleva, lo cual ocasiona la acumulación de este elemento en otras partes del organismo, como el cerebro, con los consecuentes trastornos neurológicos y psiquiátricos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Hepáticas La enfermedad de Wilson se manifiesta por hepatitis, cirrosis o descompensación hepática. En los países occidentales, los pacientes son típicamente adolescentes, pero la edad en que se manifiesta por primera vez es amplia y se extiende hasta la quinta década de la vida. Algunas veces se acompaña de un episodio de hepatitis, aminotransferasas (transaminasas) séricas elevadas, con o sin ictericia, y luego mejora en forma espontánea.

La hepatitis a menudo recidiva y la mayoría de estos pacientes eventualmente desarrolla cirrosis. La descompensación hepática origina elevación de la bilirrubina sérica, reducción en la albúmina sérica y de los factores de la coagulación, ascitis, edema periférico y encefalopatía hepática. La insuficiencia hepática grave a menudo se acompaña de anemia hemolítica por la gran cantidad de cobre que se libera hacia el torrente sanguíneo. La presencia simultánea de hemólisis y hepatopatía despierta la sospecha de enfermedad de Wilson.

Manifestaciones neurológicas Las manifestaciones neurológicas de la enfermedad de Wilson por lo general aparecen entre los 20 y 25 años de edad, si bien la edad de inicio va desde el segundo hasta el quinto decenios de vida. La MRI y la CT revelan daño en los ganglios basales y, en ocasiones, en la protuberancia anular, el bulbo raquídeo, el tálamo, el cerebelo y las zonas subcorticales. Los tres principales trastornos del movimiento son distonía, incoordinación y temblores. Con frecuencia aparecen disartria y disfagia. En algunos pacientes el cuadro clínico es similar al de la enfermedad de Parkinson. La distonía se ubica en cualquier parte del cuerpo y de forma eventual origina posturas grotescas de las extremidades, el cuello y el tronco. Los trastornos del sistema nervioso autónomo comprenden hipotensión ortostática, anormalidades de la sudación, disfunción intestinal, vesical y sexual. Otras veces se acompaña de pérdida de la memoria, cefalalgias tipo jaqueca y convulsiones. Los pacientes tienen dificultad para concentrarse en sus tareas, pero el estado mental no suele alterarse notablemente. Las anormalidades sensitivas y la debilidad muscular no son manifestaciones de la enfermedad.

Manifestaciones psiquiátricas Casi 50% de los pacientes con problemas neurológicos tiene antecedentes de alteraciones conductuales que empezaron cinco años antes del diagnóstico. Las manifestaciones son diversas y comprenden desinhibición emocional (rabietas, accesos de llanto), depresión, hiperactividad o desinhibición sexual.

Otras manifestaciones Algunas pacientes sufren abortos espontáneos repetidos y la mayoría manifiesta amenorrea antes del diagnóstico. También son más frecuentes la colelitiasis y la nefrolitiasis. Algunos pacientes presentan osteoartritis, en particular de la rodilla. La hematuria microscópica es frecuente y algunas veces se observa excreción urinaria de fosfatos, aminoácidos, glucosa o uratos; sin embargo, es raro un síndrome de Fanconi con todas sus características. Otras veces se acompaña de cataratas en girasol y anillos de Kayser-Fleischer (depósitos de cobre en el borde externo de la córnea). Se han publicado varias anormalidades electrocardiográficas y otras anomalías cardiacas, pero no son comunes.

DIAGNÓSTICO

En el cuadro 429-1 se numeran los métodos utilizados para el diagnóstico de enfermedad de Wilson. No se recomienda medir la concentración sérica de ceruloplasmina para el diagnóstico definitivo puesto que es normal hasta en 10% de los pacientes y sólo disminuye en 20% de los portadores. El único profesional que puede diagnosticar de manera definitiva los anillos de Kayser-Fleischer (fig. 429-1) es el oftalmólogo utilizando una lámpara de hendidura. Estos fenómenos aparecen en >99% de los pacientes con la variedad neurológica/psiquiátrica de la enfermedad y se han descrito rara vez en ausencia de enfermedad de Wilson. Los anillos de Kayser-Fleischer aparecen únicamente en 30 a 50% de los pacientes diagnosticados en fase hepática o presintomática; por consiguiente, la ausencia de anillos no descarta el diagnóstico.

La medición del cobre en la orina es un método importante para el diagnóstico, pero la muestra se debe obtener con gran cuidado para evitar la contaminación. La concentración urinaria de cobre en los enfermos con síntomas es >1.6 µmol (>100 µg) en 24 h. Los heterocigotos tienen cifras <1.3 µmol (<80 µg) en 24 h. Cerca de 50% de los pacientes presintomáticos a los que finalmente se les diagnostica el problema tiene una concentración urinaria de cobre intermedia de 0.9 a 1.6 µmol (60 a 100 µg) en 24 h. Dado que los heterocigotos pueden tener valores hasta de 1.3 µmol (80 µg) en 24 h, algunos de estos pacientes necesitan una biopsia hepática para el diagnóstico definitivo.

El recurso diagnóstico por excelencia sigue siendo la biopsia hepática con análisis cuantitativos de cobre. Los pacientes tienen concentraciones mayores de 3.1 µmol/g (>200 µg/g, de peso seco hepático). Las tinciones de cobre no son fiables. Pueden ocurrir resultados falsos positivos en los pacientes con hepatopatía obstructiva crónica, la cual eleva el cobre hepático y urinario y rara vez ocasiona anillos de Kayser-Fleischer.

TRATAMIENTO ENFERMEDAD DE WILSON

En el cuadro 429-2 se enumeran los tratamientos anticúpricos recomendados. Antaño la penicilamina era el principal fármaco utilizado para el tratamiento anticúprico, pero en la actualidad desempeña un papel menor debido a sus efectos tóxicos y a que agrava el trastorno neurológico existente si se utiliza como tratamiento inicial. Si se administra penicilamina, siempre se debe acompañar de 25 mg/día de piri-

CUADRO 429-1 Pruebas útiles para el diagnóstico de la enfermedad de Wilson

Prueba	Utilidad[a]	Valor normal	Portadores heterocigotos	Enfermedad de Wilson
Ceruloplasmina sérica	+	180-350 mg/L (18-35 mg/100 mL)	Baja en 20%	Baja en 90%
Anillos de KF	++	Ausentes	Ausentes	Presente en >99% si hay síntomas neurológicos y psiquiátricos Presente en 30 a 50% de la variedad hepática y estado presintomático
Cobre en orina de 24 h	+++	0.3-0.8 µmol (20-50 µg)	Normal a 1.3 µmol (80 µg)	>1.6 µmol (>100 µg) en pacientes sintomáticos; 0.9 a >1.6 µmol (60 a >100 µg) en pacientes presintomáticos
Cobre hepático	++++	0.3-0.8 µmol/g (20-50 µg/g de tejido)	Normal a 2.0 µmol (125 µg)	>3.1 µmol (>200 µg) (la hepatopatía obstructiva origina resultados falsos positivos)
Análisis de haplotipo	++++ (sólo hermanos)	0 cofrecuencias	Uno compatible	Dos compatibles

[a] Utilidad: de +, algo útil, a ++++, muy útil.

doxina. La trientina es un quelante menos tóxico y ha sustituido a la penicilamina cuando conviene utilizar este tipo de fármacos.

En las personas con hepatitis o cirrosis pero sin manifestaciones de descompensación hepática ni síntomas neurológicos/psiquiátricos, el cinc es el tratamiento más indicado, aunque algunos expertos recomiendan el uso de trientina. Se ha demostrado que el cinc es eficaz en la enfermedad de Wilson y esencialmente no es tóxico. Ocasiona un balance de cobre negativo al bloquear la absorción intestinal de cobre e induce la síntesis hepática de metalotioneína, la cual secuestra al cobre nocivo adicional. Todos los pacientes presintomáticos deben recibir profilaxia, puesto que la enfermedad tiene una penetrancia cercana a 100 por ciento.

El primer paso para valorar a los pacientes con descompensación hepática es establecer la gravedad de la enfermedad, la cual se valora utilizando el índice de pronóstico de Nazer **(cuadro 429-3)**. Los pacientes con una calificación <7 suelen recibir tratamiento médico. Aquellos con una calificación >9 se consideran elegibles para el trasplante hepático inmediato y aquellos con una calificación de 7 a 9 se calificarán según el criterio clínico para recomendar el trasplante o el tratamiento médico. Se ha utilizado una combinación de trientina y cinc para tratar a los pacientes con calificaciones de Nazer hasta de 9, pero estos individuos se deben vigilar en busca de signos de deterioro hepático, que obligaría al trasplante.

En el tratamiento médico inicial de la descompensación hepática se recomienda utilizar un quelante (de preferencia trientina) más cinc (cuadro 429-2). Sin embargo, nunca debe ingerirse simultáneamente cinc con trientina, ya que quela el cinc y forma complejos ineficaces desde el punto de vista terapéutico; la administración de los dos medicamentos debe espaciarse por lo menos 1 h.

Para el tratamiento neurológico inicial, el tetratiomolibdato está surgiendo como el fármaco de elección, gracias a que controla con rapidez el cobre, preserva la función neurológica y baja toxicidad. Conviene evitar la penicilamina y la trientina puesto que elevan considerablemente el riesgo de empeorar el problema neurológico. Mientras no se disponga de tetratiomolibdato en el mercado, se recomienda la terapia con el cinc. A pesar de que actúa con relativa lentitud, el cinc en sí mismo, no exacerba las manifestaciones neurológicas.

FIGURA 429-1. Anillo de Kayser-Fleischer. En este paciente era posible observar claramente el anillo pardo en la córnea a simple vista, pero su presencia por lo general se confirma con lámpara de hendidura.

Aunque el trasplante hepático mejora los síntomas, lo hace sólo a expensas de la excreción de cobre, lo que puede hacerse con más seguridad y con menos costo con los fármacos antagonistas del cobre. Las mujeres embarazadas deben recibir cinc o trientina durante la gestación, pero sin un control exhaustivo del cobre, porque la deficiencia de dicho mineral puede ser teratógena.

El tratamiento anticúprico debe ser de por vida. Con el tratamiento, la función hepática suele recuperarse después de más o menos un año, si bien suele haber daño hepático residual. Los síntomas neurológicos y psiquiátricos suelen mejorar después de seis a 24 meses de tratamiento.

VIGILANCIA DEL TRATAMIENTO ANTICÚPRICO

Cuando se utiliza por primera vez trientina o penicilamina es necesario vigilar sus efectos adversos, especialmente la supresión de la médula ósea y la proteinuria. Se deben realizar hemogramas completos, perfiles bioquímicos estándar y análisis de orina a intervalos semanales durante un mes, luego cada dos semanas durante dos o tres meses, después a intervalos de un mes durante tres o cuatro meses, y a partir de entonces a intervalos de cuatro a seis meses.

Los efectos anticúpricos de la trientina y la penicilamina se vigilan midiendo el cobre sérico "libre" en 24 h. Los cambios del cobre urinario son más difíciles de interpretar puesto que la excreción refleja tanto el efecto del fármaco como el contenido corporal de cobre. El cobre sérico libre se calcula sustrayendo el cobre unido a la ceruloplasmina del cobre sérico total. Cada 10 mg/L (mg/100 mL) de ceruloplasmina aporta 0.5 µmol/L

CUADRO 429-2 Fármacos antagonistas del cobre recomendados en la enfermedad de Wilson

Estado de la enfermedad	Primera elección	Segunda elección
Fase hepática inicial		
Hepatitis o cirrosis sin descompensación	Cinc[a]	Trientina
Descompensación hepática		
Leve	Trientina[b] y cinc	Penicilamina[b] y cinc
Moderada	Trientina y cinc	Trasplante de hígado
Intensa	Trasplante de hígado	Trientina y cinc
Signos neurológicos/psiquiátricos iniciales	Tetratiomolibdato[c] y cinc	Cinc
Fármaco de mantenimiento	Cinc	Trientina
Fase presintomática	Cinc	Trientina
Niños	Cinc	Trientina
Embarazadas	Cinc	Trientina

[a] El nombre comercial del acetato de cinc es Galzin y es fabricado por Gate Pharmaceutical. La dosis recomendada en adultos para las indicaciones antes mencionadas es de 50 mg de cinc elemental c/8 h, separando cada dosis por lo menos una hora de los alimentos y bebidas, excepto el agua, y de las dosis de trientina o penicilamina. [b] El nombre comercial de la trientina es Syprine y el de la penicilamina es Cuprimine, ambos fabricados por Merck. La dosis recomendada de ambos productos para el adulto es de 500 mg dos veces al día y cada dosis se debe administrar por lo menos 30 min antes o 2 h después de comer y separada al menos una hora de la administración de cinc. [c] El tetratiomolibdato se está analizando en estudios clínicos.

CUADRO 429-3 Índice pronóstico de Nazer

Análisis	Valor normal	Calificación (en puntos) 0	1	2	3	4
Bilirrubina sérica[a]	0.2-1.2 mg/dL	<5.8	5.8-8.8	8.8-11.7	11.7-17.5	>17.5
Transferasa de aspartato sérica	10-35 UI/L	<100	100-150	151-200	201-300	>300
Prolongación del tiempo de protrombina (s)	—	<4	4-8	9-12	13-20	>20

[a] Cuando existe hemólisis no es posible utilizar la bilirrubina sérica como medida de la función hepática hasta que ceda la hemólisis.

Fuente: Modificado de H Nazer *et al.*: Gut, 27:1377, 1986; con autorización de BMJ Publishing Group.

(3 µg/100 mL) de cobre sérico. El valor normal de cobre libre es de 1.6 a 2.4 µmol/L (10 a 15 µg/100 mL) y en la enfermedad de Wilson no tratada con frecuencia alcanza 7.9 µmol/L (50 µg/100 mL). Con tratamiento, el cobre libre debe alcanzar cifras <3.9 µmol/L (<25 µg/100 mL).

El tratamiento con cinc no requiere de exámenes de sangre ni orina para identificar reacciones adversas. Su único efecto secundario importante es la pirosis o náuseas en casi 10% de los pacientes, por lo general con la primera dosis matutina. Este efecto disminuye al ingerir la primera dosis una hora después del desayuno o con una pequeña cantidad de proteínas.

El cinc modifica principalmente el cobre de las heces fecales, de manera que el cobre en orina de 24 h sirve sólo como aproximación del contenido corporal de cobre. El valor típico en los pacientes sintomáticos sin tratamiento es >3.1 µmol (>200 µg) en 24 h. Esta concentración se debe reducir durante los primeros dos años de tratamiento por debajo de 2.0 µmol (<125 µg) en 24 h. Rara vez se alcanza un valor normal (0.3 a 0.8 µmol [20 a 50 µg]) durante el primer decenio de tratamiento; si ocurre, significa que quizá el tratamiento ha sido excesivo (deficiencia de cobre) y su primer signo es anemia o leucopenia y a veces ambas.

CONSIDERACIONES MUNDIALES

La edad de inicio es mucho menor en India y en otros países del Lejano Oriente, donde aparece desde los cinco o seis años de edad. Su frecuencia aumenta en ciertas poblaciones por los efectos de los procesos de fundición. Por ejemplo, en Cerdeña la frecuencia es de uno en 3 000. En los países que carecen de penicilamina, trientina y acetato de cinc (p. ej., Galzin) la alternativa terapéutica es utilizar sales de dicho metal, como gluconato o sulfato.

430 Las porfirias

Robert J. Desnick, Manisha Balwani

Las porfirias son trastornos metabólicos y cada una de ellas es consecuencia de la deficiencia de alguna enzima específica en la vía de biosíntesis del grupo hem (fig. 430-1 y cuadro 430-1). Estas deficiencias enzimáticas se heredan en forma autosómica dominante, autosómica recesiva o ligada al cromosoma X, con excepción de la porfiria cutánea tardía (PCT), que por lo general es esporádica (cuadro 430-1). Las porfirias se clasifican en *hepáticas* o *eritropoyéticas*, según el sitio primario de producción excesiva y acumulación de sus precursores respectivos porfirínicos o porfirinas (cuadros 430-1 y 430-2), aunque algunas comparten características. Por ejemplo, la PCT, que es la porfiria más frecuente, es de tipo hepático y se manifiesta con fotosensibilidad cutánea ampollosa, la cual suele ser característica de la porfiria eritropoyética. Las principales manifestaciones de las porfirias hepáticas agudas son neurológicas y comprenden dolor abdominal neuropático, neuropatía motora periférica y perturbaciones mentales, y sus crisis suelen ser desencadenadas por la alimentación, algunos fármacos y cambios hormonales. Si bien las porfirias de origen hepático generan síntomas sobre todo en los adultos, se han identificado variantes homocigotas raras de las porfirias autosómicas dominantes de tipo hepático que por lo general tienen manifestaciones clínicas antes de la pubertad.

A diferencia de ello, las porfirias eritropoyéticas suelen manifestarse en un principio por fotosensibilidad cutánea o en el caso de la porfiria congénita eritropoyética (CEP, *congenital erythropoietic porphyria*), incluso en el útero, en forma de anasarca fetoplacentaria no inmunitaria. La sensibilidad cutánea a la luz solar se debe a que la luz ultravioleta de onda larga excita las porfirinas excesivas de la piel, con lo cual surge lesión celular, cicatrices y deformaciones. Por eso, las porfirias son enfermedades metabólicas en que interactúan factores ambientales, fisiológicos y genéticos para originar una enfermedad.

Muchos de los síntomas de las porfirias son inespecíficos, por lo que el diagnóstico no es inmediato. Para confirmar o descartar la presencia de los diversos tipos de porfiria se necesita (véase más adelante en el presente capítulo) cuantificar en el laboratorio los precursores de porfirina [ácido 5′-aminolevulínico (ALA) y el porfobilinógeno (PBG)] o las porfirinas en orina, plasma, eritrocitos o heces. Sin embargo, para el diagnóstico definitivo se necesita demostrar la deficiencia de alguna enzima específica o un defecto genético (cuadro 430-3). La descripción de los genes que codifican todas las enzimas de la biosíntesis del grupo hem han permitido identificar las mutaciones que ocasionan cada porfiria (cuadro 430-2). En la actualidad es posible, con los análisis genéticos moleculares, la identificación precisa heterocigota u homocigota y el diagnóstico prenatal en familias con mutaciones identificadas.

Además de las revisiones recientes sobre las porfirias, la *American Porphyria Foundation* (www.porphyriafoundation.com) y la *European Porphyria Initiative* (www.porphyria-europe.org) han auspiciado páginas electrónicas informativas y actualizadas. En *Drug Database for Acute Porphyrias* (www.drugs-porphyria.com) se incluye una lista extensa de fármacos y sustancias nocivas o inocuas para personas con porfirias agudas.

CONSIDERACIONES MUNDIALES

Las porfirias son enfermedades metabólicas panétnicas que afectan a personas de todo el mundo. Las porfirias hepáticas agudas (porfiria intermitente aguda [AIP, *acute intermittent porphyria*], coproporfiria hereditaria [HCP, *hereditary coproporphyria*] y porfiria variegata [VP, *variegate porphyria*]) son enfermedades autosómicas dominantes. La frecuencia de la AIP, que es la porfiria hepática aguda más frecuente, es de alrededor de uno entre cada 20 000 habitantes caucásicos con antepasados de Europa Occidental, y es especialmente frecuente entre los escandinavos, en quienes alcanza cerca de un caso por 10 000 habitantes en Suecia. La VP es más frecuente en Sudáfrica, donde su prevalencia tan alta (>10 000 personas afectadas) se debe en parte a un "efecto fundador genético". La porfiria hepática aguda autosómica recesiva, porfiria por deficiencia de ALA deshidratasa (ADP), es rara y sólo se han identificado <20 pacientes en el mundo.

Las protoporfirias eritropoyéticas (CEP, protoporfiria eritropoyética [EPP, *erythropoietic protoporphyria*] y protoporfiria ligada a X [XLP, *X-linked protoporphyria*]) también son panétnicas. La EPP es la porfiria predominante en niños, en tanto que la CEP es muy rara y sólo se han descrito unos 200 casos en todo el mundo. La frecuencia de la EPP es variable porque la mayoría de los pacientes posee la mutación común de baja expresión *FECH*, cuya frecuencia varía en las distintas poblaciones. Es rara en africanos, se observa en 10% de los caucásicos y es frecuente (cerca de 30%) entre los japoneses.

Las porfirias autosómicas recesivas (ADP, CEP, EPP y porfiria hepatoeritropoyética [HEP, *hepatoerythropoietic porphyria*]) son más frecuentes en regiones con una tasa alta de uniones consanguíneas. La PCT, que suele ser esporádica, es más frecuente en los países donde predominan sus factores de riesgo predisponentes, como hepatitis C y VIH.

BIOSÍNTESIS DEL HEM

La biosíntesis del hem comprende ocho etapas enzimáticas, para la conversión de glicina y succinil-CoA en hem (fig. 430-2 y cuadro 430-2). Las ocho enzimas son codificadas por nueve genes, ya que la primera enzima en la

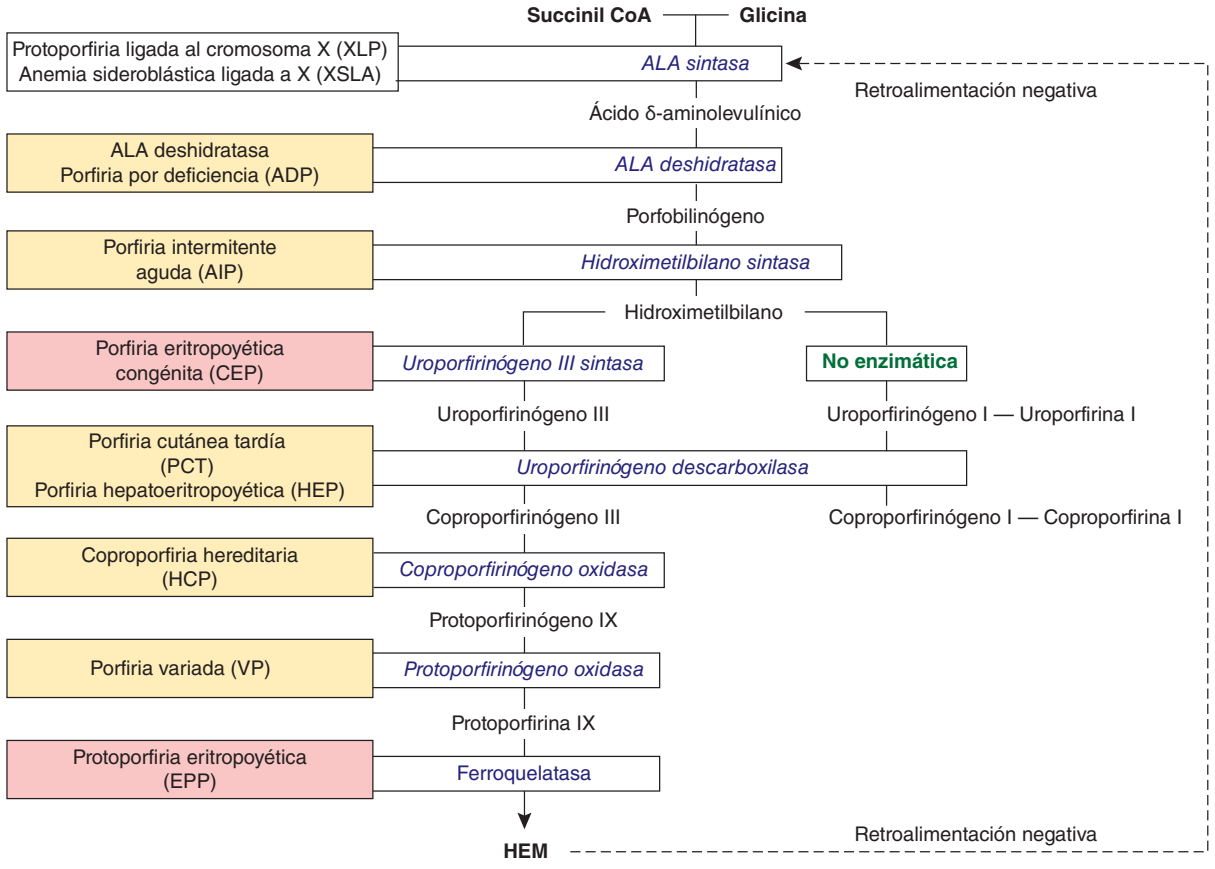


FIGURA 430-1. Vía de la biosíntesis del hem humano en la que se indica con ***recuadros unidos*** la enzima que, cuando es insuficiente, ocasiona la porfiria respectiva. Las porfirias hepáticas se muestran en ***recuadros amarillos*** y las eritropoyéticas en ***recuadros rosas***.

vía, que es la 5′-aminolevulinato sintasa (ALA sintasa), tiene dos genes que codifican las isoenzimas peculiares de acción interna (*ALAS1*) y la eritroide específica (*ALAS2*). La primera y las últimas tres enzimas en la vía están en la mitocondria, en tanto que las otras cuatro están en el citosol. Se necesita hem para diversas hemoproteínas, como la hemoglobina, la mioglobina, citocromos respiratorios y el citocromo P450 (CYP, *cytochrome P450*). La síntesis de hemoglobina en los precursores eritroides comprende cerca de 85% de la síntesis diaria de hem en los seres humanos. Los hepatocitos componen casi todo el resto, sobre todo para la síntesis de CYP que abunda particularmente en el retículo endoplásmico del hígado y que muestra re-

CUADRO 430-1 Porfirias de seres humanos: manifestaciones clínicas y datos de laboratorio importantes

Porfiria	Enzima deficiente	Mecanismo de herencia	Síntomas principales NV o CP+	Actividad enzimática en % de lo normal	Incremento de los precursores de porfirina, de las porfirinas, o de ambos		
					Eritrocitos	Orina	Heces
Porfirias de origen hepático							
Porfiria por deficiencia de 5-ALA deshidratasa (ADP)	ALA deshidrogenasa	AR	NV	Cerca de 5	Protoporfirina-cinc	ALA, coproporfirina III	—
Porfiria intermitente aguda (AIP)	HMB sintasa	AD	NV	Cerca de 50	—	ALA,[a] PBG, uroporfirina	—
Porfiria cutánea tardía (PCT)	URO descarboxilasa	AD	CP	Cerca de 20	—	Uroporfirina, 7-carboxilato porfirina	Isocoproporfirina
Coproporfiria hereditaria (HCP)	COPRO oxidasa	AD	NV y CP	Cerca de 50	—	ALA, PBG, coproporfirina III	Coproporfirina III
Porfiria variada (variegada) (VP)	PROTO oxidasa	AD	NV y CP	Cerca de 50	—	ALA, PBG, coproporfirina III	Coproporfirina III, protoporfirina
Porfirias eritropoyéticas							
Porfiria eritropoyética congénita (CEP)	URO sintasa	AR	CP	1-5	Uroporfirina I Coproporfirina I	Uroporfirina I[b] Coproporfirina I[b]	Coproporfirina I
Protoporfiria eritropoyética (EPP)	Ferroquelatasa	AR[a]	CP	Cerca de 20-30	Protoporfirina	—	Protoporfirina
Protoporfiria ligada a X (XLP)	ALA sintetasa 2	XL	CP	>100[c]	Protoporfirina	—	Protoporfirina

[a] Polimorfismo en el intrón 3 o alelo tipo natural que repercute en la actividad enzimática y la expresión clínica. [b] Isómeros tipo I. [c] Mayor actividad por mutaciones de "ganancia de función" en el exón 11 de *ALAS2*.

Abreviaturas: AD, autosómico dominante; ALA, ácido 5 aminolevulínico; AR, autosómico recesivo; COPRO I, coproporfirina I; COPRO III, coproporfirina III; CP, fotosensibilidad cutánea; ISOCOPRO, isocoproporfirina; + Nv, neurovisceral; PBG, porfobilinógeno; PROTO, protoporfirina IX; URO I, uroporfirina I; URO III, uroporfirina III; XL, ligada a X.

CUADRO 430-2 Enzimas y genes en la biosíntesis del hem humano

Enzima	Símbolo del gen	Sitio en el cromosoma	cDNA (bp)	Gen: Tamaño (kb)	Gen: Exones[a]	Proteína (aa)	Sitio subcelular	Mutaciones identificadas[b]	Estructura tridimensional[c]
ALA sintasa:									
No eritroide	*ALAS1*	3p21.1	2 199	17	11	640	M	—	
Eritroide específica	*ALAS2*	Xp11.2	1 937	22	11	587	M	>30	—
ALA deshidratasa									
No eritroide	*ALAD*	9q32	1 149	15.9	12 (1A + 2 – 12)	330	C	12	Y
Eritroide específica	*ALAD*	9q32	1 154	15.9	12 (1B + 2 – 12)	330	C	—	
HMB sintasa									
No eritroide	*HMBS*	11q23.3	1 086	11	15 (1 + 3 – 15)	361	C	>315	E
Eritroide específica	*HMBS*	11q23.3	1 035	11	15 (2 – 15)	344	C	10	
URO sintasa									
No eritroide	*UROS*	10q26.2	1 296	34	10 (1 + 2B – 10)	265	C	39	H
Eritroide específica	*UROS*	10q26.2	1 216	34	10 (2A + 2B – 10)	265	C	4	
URO descarboxilasa	*UROD*	1p34.1	1 104	3	10	367	C	108	H
COPRO oxidasa	*CPOX*	3q12.1	1 062	14	7	354	M	51	H
PROTO oxidasa	*PPOX*	1q23.3	1 431	5.5	13	477	M	129	—
Ferroquelatasa	*FECH*	18q21.31	1 269	45	11	423	M	125	B

[a] Se indica en paréntesis el número de los exones y los que codifican formas eritroide específicas y eritroide inespecíficas. [b] Número de mutaciones identificadas en la *Human Gene Mutation Database* (www.hgmd.org). [c] Cristalizado de enzimas purificadas humanas (H), murinas (M), *E. coli* (E), *B. subtilis* (B) o levadura (*yeast*, Y). Referencias en *Protein Data Bank* (www.rcsb.org).

Abreviaturas: C, citoplasma; M, mitocondria.

Fuente: Tomado de KE Anderson *et al.*: Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemia and the porphyrias, en *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases.* CR Scriver *et al.* (eds). New York, McGraw-Hill, 2001, pp. 2991-3062.

CUADRO 430-3 Diagnóstico de porfirias agudas y cutáneas

Síntomas	Estudio de primera línea: anomalía	Posible porfiria	Estudio de segunda línea si se obtuvo un resultado positivo con el de primera línea. Incluir: porfirinas en orina (U), plasma (P) y heces (F); en caso de porfirias agudas, agregar HMB sintasa de RBC; en lesiones cutáneas ampollosas agregar porfirinas P y RBC	Prueba confirmatoria: cuantificación enzimática, análisis de mutaciones, o ambas técnicas
Neurovisceral	**Muestra única de orina:** ↑↑ ALA y normal PBG	ADP	**Porfirinas en U:** ↑↑, en su mayor parte COPRO III **Porfirinas en P y F:** normales o un poco ↑ **HMB-sintasa de RBC:** normal	Descartar otras causas de incremento de ALA; ↓↓ de la actividad de ALA deshidratasa de RBC (<10%); análisis para buscar mutación de ALA deshidratasa
	Muestra única de orina: ↑↑ PBG	AIP	**Porfirinas en U:** ↑↑, en su mayor parte URO y COPRO **Porfirinas en P y F:** normales o un poco ↑ **HMB sintasa de RBC:** por lo general ↓	Análisis para buscar mutación de HMB-sintasa
	"	HCP	**Porfirinas en U:** ↑↑, en su mayor parte COPRO III **Porfirinas de P:** normales o un poco ↑(↑ si aparecen lesiones de la piel) **Porfirinas en F:** ↑↑, en su mayor parte COPRO III	Medir la HMB sintasa de RBC; actividad normal Análisis en busca de mutación de COPRO oxidasa
	"	VP	**Porfirinas en U:** ↑↑, en su mayor parte COPRO III **Porfirinas en P:** ↑↑ (pico característico en fluorescencia, con pH neutro) **Porfirinas en F:** ↑↑, en su mayor parte COPRO y PROTO	Medir la HMB sintasa de RBC: actividad normal Análisis en busca de mutación de PROTO oxidasa
Lesiones cutáneas ampollosas	**Plasma:** ↑ de porfirinas	PCT y HEP	**Porfirinas en U:** ↑↑, en su mayor parte URO y porfirina heptacarboxilada **Porfirinas en P:** ↑↑ **Porfirinas en F:** ↑↑, como incremento de isocoproporfirina **Porfirinas en RBC:** ↑↑, PROTO cinc en HEP[a]	Actividad de URO descarboxilasa de RBC; seminormal en PCT familiar (cerca de 20% en todos los casos de PCT); deficiencia importante en HEP Análisis en busca de mutación de URO descarboxilasa; aparecen mutaciones en PCT familiar (heterocigota) y HEP (homocigota)
	"	HCP y VP	Véase HCP y VP en párrafos anteriores. También U ALA y PBG o puede ↑	
	"	CEP	**Porfirinas en RBC y U:** ↑↑, en su mayor parte URO I y COPRO I **Porfirinas en F:** ↑↑, en su mayor parte COPRO I	↓↓Actividad de URO-sintasa de RBC (<15%) Análisis en busca de mutación de URO sintasa
Fotosensibilidad no ampollosa	**Plasma:** por lo general, ↑ de porfirinas	EPP	**Porfirinas en RBC:** ↓↓, en su mayor parte PROTO libre **Porfirinas en U:** normales **Porfirinas en F:** normales o ↓, en su mayor parte PROTO	Análisis en busca de mutación de *FECH*
	Plasma: por lo general porfirinas ↑	XLP	**Porfirinas en RBC:** ↑↑, PROTO libre y de cinc casi iguales **Porfirinas U:** normales **Porfirinas F:** normales o ↑, en su mayor parte PROTO	Análisis de la mutación en *ALAS2*

[a] En otras porfirias a menudo se observa aumento inespecífico de protoporfirinas de cinc.

Abreviaturas: ADP, porfiria con deficiencia de 5-ALA deshidratasa; AIP, porfiria intermitente aguda; ALA, ácido 5-aminolevulínico; CEP, porfiria eritropoyética congénita; COPRO I, coproporfirina I; COPRO III, coproporfirina III; EPP, protoporfiria eritropoyética; F, fecal; HCP, coporfiria hereditaria; HEP, porfiria hepatoeritropoyética; ISOCOPRO, isocoproporfirina; P, plasma; PBG, porfobilinógeno; PCT, porfiria cutánea tardía; PROTO, protoporfirina IX; RBC, eritrocitos; U, orina; URO I, uroporfirina I; URO III, uroporfirina III; VP, porfiria variegata; XLP, protoporfiria ligada a X.

Fuente: Basado en KE Anderson *et al.*: Ann Inter Med 142:439, 2005.

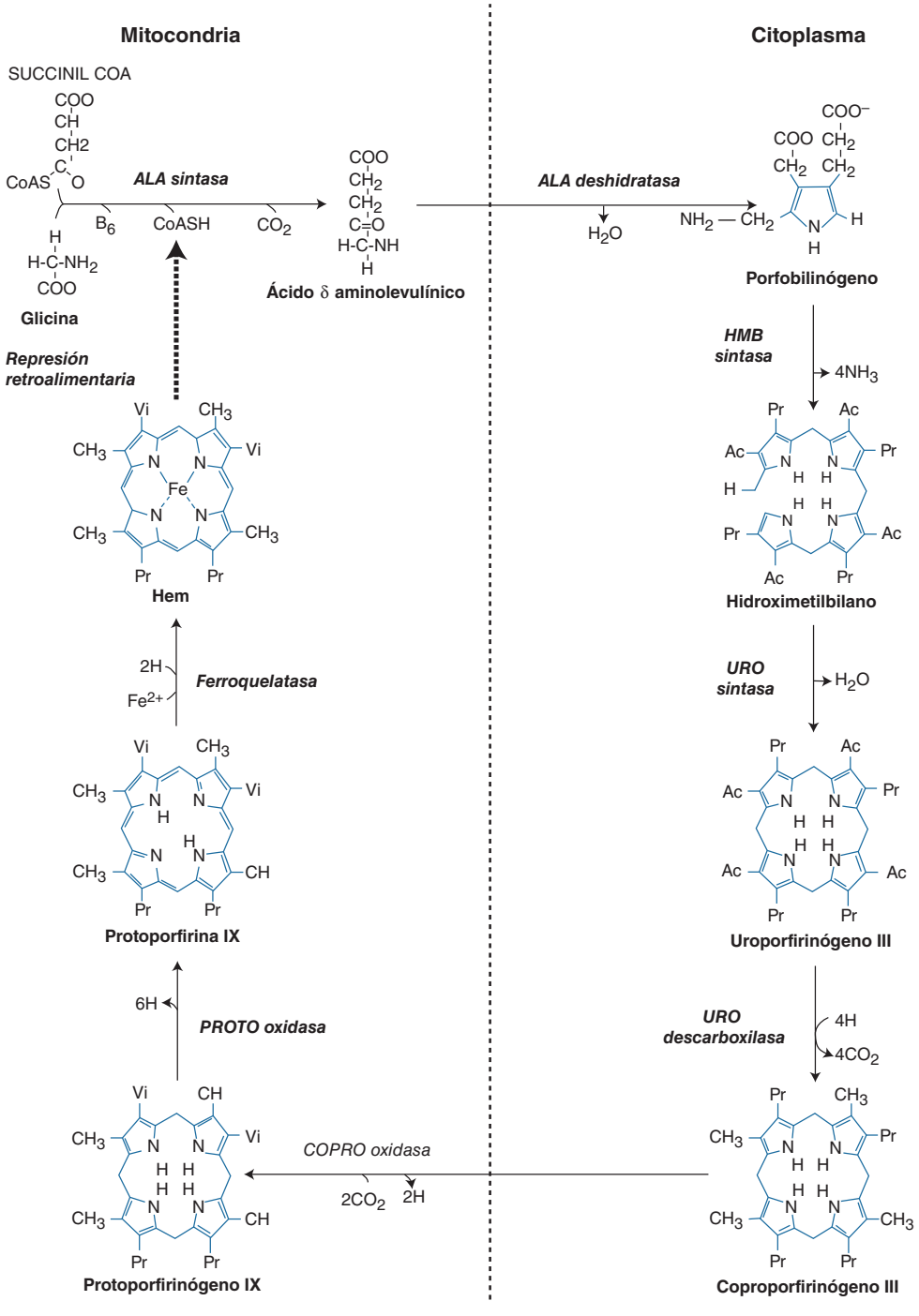


FIGURA 430-2. Vía de la biosíntesis del hem que muestra las ocho enzimas y sus sustratos y productos. Cuatro de las enzimas están en el interior de la mitocondria y las otras cuatro en el citosol.

cambio más rápido que muchas de las demás hemoproteínas, como los citocromos respiratorios mitocondriales. Como se demuestra en la figura 430-2, algunos productos intermedios son los precursores porfirínicos, ALA y PBG y las porfirinas (sobre todo en sus formas reducidas, conocidas como *porfirinógenos*). Por lo menos en los seres humanos, estos productos intermedios no se acumulan en cantidades significativas en condiciones normales ni tienen funciones fisiológicas importantes.

La primera enzima, ALA-sintasa, cataliza la condensación de glicina, activada por el fosfato de piridoxal y la succinilcoenzima A, para formar ALA. En el hígado, esta enzima limitante de la velocidad puede ser inducida por diversos fármacos o drogas, esteroides y otras sustancias químicas. Las diferentes formas no eritroides (p. ej., la de acción interna) y las eritroide específicas de la ALA sintasa son codificadas por genes distintos situados en los cromosomas 3p21.1 (*ALAS1*) y Xp11.2 (*ALAS2*), respectivamente. Los defectos del gen eritroide *ALAS2* que reducen su actividad ocasionan anemia sideroblástica ligada al cromosoma X (XLSA, *X-linked sideroblastic anemia*). En fecha reciente se demostró que las mutaciones con ganancia de funciones en el último exón (11) de *ALAS2* que aumentan su actividad ocasionan una variedad ligada al cromosoma X de protoporfiria eritropoyética (EPP, *erythropoietic protoporphyria*) conocida como protoporfiria ligada al cromosoma X (XLP, *X-linked protoporphyria*).

La segunda enzima, ALA deshidratasa, cataliza la condensación de dos moléculas de ALA para formar PBG. La hidroximetilbilano sintasa (HMB sintasa; conocida también como PBG desaminasa) cataliza la condensación cefalocaudal de cuatro moléculas de PBG por una serie de desaminaciones hasta formar el tetrapirrol lineal, HMB. La uroporfirinógeno sintasa III (URO sintasa) cataliza la redisposición y ciclización rápida de HMB para formar el porfirinógeno octacarboxilado, uroporfirinógeno III (URO), asimétrico y fisiológico.

La quinta enzima en la vía, que es la uroporfirinógeno descarboxilasa (URO descarboxilasa), cataliza la separación seriada de los cuatro grupos carboxilo desde las cadenas laterales de ácido acético de URO III, para formar coproporfirinógeno (COPRO) III, un porfirinógeno tetracarboxilado. Luego, este compuesto penetra en la mitocondria por la vía de un

transportador específico, ABCD6, en donde la COPRO oxidasa, que es la sexta enzima, cataliza la descarboxilación de dos de los cuatro grupos de ácido propiónico hasta formar los dos grupos vinilo del protoporfirinógeno (PROTO) IX, un porfirinógeno descarboxilado. Después, PROTO oxidasa oxida PROTO IX hasta generar la protoporfirina IX por eliminación de seis átomos de hidrógeno. El producto de la reacción es una porfirina (forma oxidada), a diferencia de los anteriores productos intermediarios de tetrapirrol, que son porfirinógenos (formas reducidas). Por último, se inserta el hierro ferroso en la protoporfirina IX hasta formar hem, reacción catalizada por la octava enzima en la vía, que es la ferroquelatasa (conocida también como sintasa de hem o protohem ferroliasa).

REGULACIÓN DE LA BIOSÍNTESIS DE HEM

La regulación de la síntesis del hem difiere en los dos principales tejidos que lo forman, que son el hígado y el eritrón. En el hígado, la concentración del hem "libre" regula la síntesis y la traslocación mitocóndrica de la forma de la ALA-sintasa de acción interna o no eritroide. El hem reprime la síntesis del mRNA de la ALA-sintasa 1 e interfiere en el transporte de la enzima desde el citosol al interior de la mitocondria. La cantidad de ALA-sintasa 1 hepática aumenta por acción de las mismas sustancias químicas que inducen la actividad de las enzimas del citocromo P450 en el retículo endoplásmico de los hepatocitos. Gran parte del hem en el hígado es utilizado para la síntesis de enzimas del citocromo P450, por lo que la ALA sintasa hepática 1 y el citocromo P450 son regulados en forma coordinada y muchos fármacos que inducen la ALA sintasa hepática 1 también inducen los genes CYP. Al parecer, las otras enzimas para biosíntesis de hem en el hígado son expresadas en niveles constantes, aunque hay diferencias en sus actividades relativas y propiedades cinéticas. Por ejemplo, las personas normales tienen gran actividad de ALA deshidratasa, pero escasa actividad de HMB sintasa, y esta última es la segunda etapa que limita la velocidad en la síntesis.

En el eritrón, mecanismos regulatorios nuevos permiten la producción de cantidades muy grandes del hem necesario para la síntesis de hemoglobina. La respuesta a estímulos para que suceda la síntesis surge durante la diferenciación celular, que culmina en un mayor número de células. La ALA sintasa eritroide 2 específica se expresa en concentraciones más altas que la enzima no eritroide, y los mecanismos de control eritroide específico regulan otras enzimas de la vía de síntesis, así como el transporte de hierro al interior de las células eritroides. Se sabe que las primeras cuatro enzimas en esta vía son transcritos independientes eritroide específicos y no eritroides o de actividad o acción interna. Como se señaló, las ALA sintasas no eritroide y eritroide específica son codificadas por genes en cromosomas diferentes, pero para cada uno de los siguientes tres genes en la vía, se transcriben los transcritos eritroide y no eritroide por promotores alternativos, a partir de sus genes propios respectivos (cuadro 430-2).

CLASIFICACIÓN DE LAS PORFIRIAS

Como se mencionó, las porfirias se clasifican en las de tipo *hepático* o *eritropoyético*, con base en el hecho de si los productos intermediarios de la biosíntesis del hem que se acumulan provienen en un inicio del hígado o de los eritrocitos en desarrollo, o también en *agudas* o *cutáneas* con base en sus manifestaciones clínicas. El cuadro 430-1 incluye las porfirias, sus síntomas principales y anomalías bioquímicas importantes. Cuatro de las cinco porfirias de origen hepático (porfiria intermitente aguda [AIP, *acute intermittent porphyria*], coproporfiria hereditaria [HCP, *hereditary coproporphyria*], porfiria variada [VP, *variegate porphyria*] y porfiria por ALA deshidratasa [ADP, *ALA-dehydratase porphyria*]) se manifiestan durante la vida adulta en forma de ataques agudos del sistema nervioso e incremento de las concentraciones de uno o ambos de los precursores porfirínicos, ALA y PBG, por lo que se les clasifica como *porfirias agudas*. También se han observado pacientes con ADP durante la lactancia y adolescencia. La quinta de origen hepático, que es la porfiria cutánea tardía (PCT), tiene como manifestaciones iniciales lesiones vesiculosas de la piel. La HCP y la VP también muestran manifestaciones en la piel semejantes a las de la porfiria cutánea tardía.

Las porfirias eritropoyéticas, es decir, la porfiria eritropoyética congénita (CEP, *congenital erithropoietic porphyria*) y la protoporfiria eritropoyética (EPP), así como la forma ligada al cromosoma X descrita en fecha reciente, XLP, se caracterizan por incremento de las porfirinas en la médula ósea y eritrocitos y se manifiestan con fotosensibilidad cutánea. Las lesiones de la CEP en la piel se asemejan a las de la PCT, pero suelen ser mucho más graves, en tanto que la EPP origina un tipo de fotosensibilidad no ampollosa, dolorosa y más inmediata. La EPP y XLP son las porfirias más comunes que originan síntomas antes de la pubertad. Cerca de 20% de los sujetos con EPP termina por mostrar anomalías menores en la función hepática, y hasta 5% muestra complicaciones hepáticas que pueden ser letales. Las manifestaciones clínicas de la XLP son similares a las de la EPP, con fotosensibilidad y hepatopatía.

DIAGNÓSTICO DE LAS PORFIRIAS

Es importante recurrir a algunos estudios específicos y sensibles de primera línea de laboratorio, siempre que los síntomas o los signos sugieran una porfiria (cuadro 430-3). Si hay anomalías importantes en los resultados del estudio de primera línea, habrá que realizar otro estudio más completo para definir el tipo de porfiria y, por último, la mutación causal específica.

Porfirias agudas Es importante que el médico sospeche la presencia de una porfiria aguda en un individuo con síntomas neuroviscerales después de la pubertad, como dolor abdominal y, si la valoración clínica inicial no sugiere otra causa, habrá que medir los precursores porfirínicos en orina (ALA y PBG) (fig. 430-2). Casi siempre aumenta el nivel de PBG durante las crisis agudas de AIP, HCP y VP, pero no se incrementa en forma sustancial en otras enfermedades. Por tanto, la cuantificación anterior es sensible y específica. Se debe utilizar un método casero rápido para medir PBG en orina, como el equipo Trace PBG (*Thermo Scientific*). Los resultados de muestras de orina obtenidas en el momento (una sola micción) ofrecen mucha información, porque durante las crisis agudas de porfiria se esperan incrementos muy altos del nivel de PBG. Si se obtiene la orina durante 24 h puede retrasarse en forma innecesaria el diagnóstico. Es importante guardar parte de la muestra de orina de una sola micción para la cuantificación de ALA, PBG y creatinina para confirmar el resultado cualitativo de PBG y detectar a los pacientes de porfiria por deficiencia de ALAD (ADP). El valor de porfirinas en orina puede permanecer alto durante un tiempo mayor que el de los precursores porfirínicos en HCP y VP. Por tanto, es conveniente medir las porfirinas totales en la misma muestra de orina, sin olvidar que los incrementos en orina suelen ser inespecíficos. La cuantificación de porfirinas en orina no se debe utilizar como método de detección porque pueden también aumentar en otras patologías, como las hepatopatías crónicas, y a veces se establece el diagnóstico erróneo de porfiria por incrementos mínimos de las porfirinas urinarias, los cuales carecen de significado diagnóstico. Tampoco es conveniente medir la HMB sintasa eritrocítica como estudio de primera línea. Además, la actividad enzimática no disminuye en todos los pacientes con AIP, una cifra dentro de los límites inferiores normales no es diagnóstica y no hay deficiencia de la enzima en otras porfirias agudas.

Porfirias cutáneas Las lesiones cutáneas ampollosas causadas por porfiria casi siempre se acompañan de mayores concentraciones de porfirinas plasmáticas totales. Se prefiere el método fluorométrico, porque las porfirinas plasmáticas en la VP están unidas en forma covalente, en su mayor parte, a proteínas plasmáticas y quizá no se detecten con tanta facilidad con cromatografía líquida de alta presión (HPLC, *high pressure liquid chromatography*). Los límites normales de las porfirinas plasmáticas aumentan un poco en individuos con nefropatía terminal.

Si bien la cuantificación de las porfirinas plasmáticas totales por lo general permitirá detectar EPP y XLP, es más sensible la valoración de la protoporfirina eritrocítica, aunque puedan observarse incrementos de ella en otras enfermedades. Por tanto, para confirmar el diagnóstico de EPP se debe observar un incremento predominante en la protoporfirina libre y no la protoporfirina de cinc. Es difícil interpretar los datos de estudios de laboratorio, porque el término *protoporfirina eritrocítica libre* a veces representa en la realidad la protoporfirina de cinc.

Está justificada la realización de estudios más amplios si el primero arroja resultados positivos. Un incremento notable de la PBG puede provenir de AIP, HCP o VP. Es importante diferenciar las porfirias agudas por medio de la cuantificación de la HMB sintasa eritrocítica, las porfirinas en orina (con la misma muestra de orina de toma única), porfirinas fecales y también las plasmáticas. No se realizan de manera extensa las mediciones de COPRO oxidasa ni de PROTO oxidasa. De manera más específica, el análisis de las mutaciones mediante la secuenciación de los genes que codifican la HMB sintasa, COPRO oxidasa y PROTO oxidasa permite detectar la mayor parte de las mutaciones patógenas y es diagnóstica incluso cuando la concentración urinaria de ALA y PBG se ha restablecido o casi normalizado. Las diversas porfirias que causan lesiones cutáneas ampollosas se distinguen con la medición de las porfirinas en orina, heces fecales y plasma. Estas porfirias también se deben confirmar a nivel del DNA cuando se de-

muestra la mutación causal del gen. A menudo es difícil diagnosticar o "descartar" una porfiria en pacientes que tuvieron síntomas indicativos durante varios meses o años y en los familiares de los individuos con porfirias agudas porque los precursores agudos de la porfirina y las porfirinas muchas veces son normales. En estas situaciones la detección de la mutación génica específica en el caso índice facilita tanto el diagnóstico como el asesoramiento genético en los familiares con riesgo. Vale la pena consultar con un especialista de laboratorio y con un médico para seleccionar el gen o los genes en la biosíntesis de hem de los que se obtendrá la secuenciación.

PORFIRIAS DE ORIGEN HEPÁTICO

Se advierten en particular en las crisis de trastornos neurológicos, en las cuatro porfirias agudas (ADP, AIP, HCP y VP), un incremento muy pronunciado de las concentraciones de precursores porfirínicos ALA o PBG, provenientes del hígado, pero cuantificados en plasma y orina. En la PCT, las porfirinas en exceso se acumulan al inicio en el hígado y ocasionan en la piel las ampollas crónicas en áreas expuestas a la luz solar.

PORFIRIA POR DEFICIENCIA DE ALA DESHIDRATASA

La ADP es una porfiria aguda rara de tipo autosómico recesivo de origen hepático causada por la deficiencia grave de actividad de la ALA deshidratasa. Se conocen sólo unos cuantos casos documentados, en niños y adultos jóvenes, donde se identificaron mutaciones génicas específicas; estos homocigotos afectados tuvieron <10% de la actividad de ALA deshidratasa normal en los eritrocitos, pero sus padres y familiares heterocigotos, ambos asintomáticos, tuvieron cerca de la mitad de los valores normales de actividad y no excretaron más niveles de ALA. Se desconoce la frecuencia de ADP, pero la frecuencia de sujetos heterocigotos con <50% de la actividad normal de ALA deshidratasa fue de cerca de 2% en un estudio de detección en Suecia. Se han identificado múltiples causas de deficiencia de la actividad de ALA deshidratasa, pero es importante confirmar el diagnóstico de ADP con un análisis de mutaciones.

Manifestaciones clínicas Las manifestaciones iniciales dependen del grado de actividad residual de ALA deshidratasa. Cuatro de los seis pacientes corroborados fueron adolescentes varones con síntomas similares a los de AIP, incluidos dolor abdominal y neuropatía. Un paciente fue un lactante con la enfermedad más grave, que desde el nacimiento no se desarrolló ni creció normalmente. La etapa más temprana en que comenzó el problema y las manifestaciones más graves en este lactante reflejan una deficiencia más significativa de la actividad de la ALA deshidratasa. Otro individuo padeció una neuropatía motora aguda a los 63 años, que acompañó de un trastorno mieloproliferativo. Mostraba heterocigosidad respecto de una mutación de *ALAD* que probablemente estaba presente en los eritroblastos que pasaron por una fase de expansión clonal, a causa de la neoplasia maligna en la médula ósea.

Diagnóstico Todos los pacientes tuvieron incremento significativo de los valores plasmáticos y urinarios de ALA y de coproporfirina III en orina; la actividad de ALAD en eritrocitos fue <10% de lo normal. Hay que incluir en el diagnóstico diferencial la tirosinemia hereditaria tipo 1 (deficiencia de fumarilacetoacetasa) y la intoxicación por plomo, dado que la succinilacetona (que se acumula en la tirosinemia hereditaria y cuya estructura es similar a la de ALA) o el plomo inhiben la ALA deshidratasa, incrementan en orina la excreción de ALA y coproporfirina y originan manifestaciones similares a las de las porfirinas agudas. Los heterocigotos no muestran signos clínicos ni excretan mayores cantidades de ALA, pero esta sustancia se puede detectar cuando se demuestran valores intermedios de la actividad de ALA deshidratasa eritrocítica o una mutación específica en el gen de *ALAD*. En la actualidad, por medio de estudios moleculares de individuos con ADP se han identificado nueve mutaciones puntuales, dos mutaciones en el sitio de corte y empalme y deleción de dos bases en el gen de *ALAD* (*Human Gene Mutation Database;* www.hgmd.org). Los progenitores en cada caso no eran consanguíneos y el caso índice heredó una mutación de *ALAD* diferente de cada padre. El diagnóstico prenatal de este problema es posible con la medición de la actividad de ALA deshidratasa, la identificación de la mutación génica en vellosidades coriónicas o amniocitos cultivados.

TRATAMIENTO **PORFIRIA POR DEFICIENCIA DE ALA DESHIDRATASA**

El tratamiento de las crisis agudas de la ADP es semejante al de la AIP (véase más adelante). El lactante con crisis muy grave que se mencionó en párrafos anteriores fue tratado con hiperalimentación y transfusiones periódicas de sangre, pero no mejoró con la hemina intravenosa y falleció después del trasplante de hígado.

PORFIRIA INTERMITENTE AGUDA

Esta porfiria de tipo hepático es una enfermedad autosómica dominante que es consecuencia de la disminución de la actividad de HMB sintasa, a la mitad de lo normal. La enfermedad está muy diseminada pero es en especial frecuente en la península Escandinava y en Gran Bretaña. Su expresión clínica es muy variable y la activación de la enfermedad suele depender de factores ambientales u hormonales, como fármacos o drogas, dieta y hormonas esteroides. Se pueden impedir las crisis si la persona evita la exposición a factores desencadenantes conocidos. En niños se han descrito también casos raros de AIP dominante homocigota (véase más adelante en este capítulo).

Manifestaciones clínicas Se cree que las crisis agudas en AIP se explican por la inducción de la enzima hepática ALA sintasa limitante de la velocidad en sujetos heterocigotos con la mitad de la actividad normal de HMB. El problema permanece latente (o asintomático) en la mayoría de los sujetos heterocigotos respecto de mutaciones de HMB sintasa, y esto casi siempre sucede antes de la pubertad. En individuos sin antecedentes de síntomas agudos es normal la excreción del precursor de porfirina, lo cual sugiere que la actividad de la HMB sintasa hepática de la mitad de lo normal es suficiente y que no aumenta la actividad de la ALA sintasa de origen hepático. Sin embargo, en situaciones donde aumenta la síntesis de hem en el hígado, la actividad de la HMB sintasa de 50% de lo normal se puede tornar un factor limitante, y ALA, PBG y otros productos intermedios en la vía del hem pueden acumularse y excretarse en la orina. Los factores desencadenantes comunes incluyen esteroides endógenos y exógenos, fármacos porfirinógenos, ingestión de alcohol y dietas hipocalóricas para adelgazar.

El hecho de que la AIP casi siempre permanezca latente antes de la pubertad, sugiere que para la expresión clínica son importantes los valores de hormonas esteroides propios de los adultos. Los síntomas son más frecuentes en mujeres y ello sugiere la participación de estrógenos o progestágenos. Es probable que las crisis premenstruales provengan de la progesterona endógena. Las porfirias agudas a veces son exacerbadas por los esteroides exógenos, como los anticonceptivos orales que contienen progestágenos. Es sorprendente que el embarazo se tolere bien, lo cual sugiere que algunos cambios metabólicos beneficiosos reducen los efectos de las concentraciones altas de progesterona. El **cuadro 430-4** ofrece una lista parcial de los principales fármacos (y drogas) que son dañinos en la AIP (y también en HCP y VP). Se pueden obtener en sitios de Internet auspiciados por la *American Porphyria Foundation* (www.porphyriafoundation.com), la *European Porphyria Initiative* (www.porphyria-europe.org) y la *Drug Database for Acute Porphyrias* (www.drugs-porphyria.com) listas extensas de fármacos peligrosos y seguros. La menor ingestión de alimentos calóricos y carbohidratos, como a veces se observa en el caso de enfermedades o en intentos de bajar de peso, pueden intensificar la excreción de precursores de porfirina e inducir crisis de porfiria. El mayor consumo de carbohidratos puede reducir las crisis. Los estudios en un modelo de ratón de AIP, con bloqueo génico, indican que el gen de *ALAS1* hepático es regulado por el coactivador 1α del receptor γ activado por el proliferador de peroxisomas (PGC-1α). El PGC-1α hepático es inducido por el ayuno, que a su vez activa la transcripción de *ALAS1*, con lo cual surge una mayor biosíntesis de hem. El dato anterior sugiere un vínculo importante entre el estado nutricional y las crisis de porfirias agudas, que también pueden ser desencadenadas por infecciones, cirugías y etanol.

Los síntomas neuroviscerales rara vez surgen antes de la pubertad y suelen ser inespecíficos; por eso, el médico necesita tener una fuerte sospecha para establecer el diagnóstico. La enfermedad puede ser incapacitante, aunque rara vez es letal. El dolor abdominal, que es el síntoma más frecuente, suele ser constante y poco localizado pero puede tener características de cólico. Es frecuente identificar íleo adinámico, distensión abdominal y disminución de los ruidos intestinales. Sin embargo, puede haber intensificación de los ruidos y diarrea, pero por lo regular no se identifican o son leves. En general, no hay hiperestesia abdominal, fiebre o leucocitosis porque los síntomas son de índole neurológica y no inflamatoria. Es característico observar náusea, vómito, estreñimiento, taquicardia, hipertensión, síntomas psíquicos, dolor en las extremidades, cabeza, cuello o tórax; debilidad muscular; pérdida sensitiva; disuria, y retención de orina. La taquicardia, hipertensión, inquietud, temblores y la sudoración excesiva provienen de la hiperactividad simpática.

CUADRO 430-4 Fármacos riesgosos en la porfiria

Porfirinógenos documentados	Porfirinógenos probables	Porfirinógenos posibles	
Carbamazepina	Altretamina	Aceclofenaco	Pentifilina
Carisoprodol	Aminofilina	Acitretina	Pentoxiverina
Clindamicina	Amiodarona	Acrivastina	Pizotifeno
Cloranfenicol	Amitriptilina	Alfuzosina	Polidocanol
Dextropropoxifeno	Amlodipina	Anastrozol	Poliestradiol, fosfato
Didrogesterona	Amprenavir	Auranofin	Potásico, canrenoato
Difenilhidantoinato	Aprepitant	Azelastina	Pravastatina
Dihidralazina	Atorvastatina	Benzatropina	Prednisolona
Dihidroergotamina	Azatioprina	Benzidamina	Prilocaína
Drospirenona + estrógeno	Bosentán	Betaxolol	Proguanil
Espironolactona	Bromocriptina	Bicalutamida	Propafenona
Etonogestrel	Buspirona	Biperiden	Pseudoefedrina + dexbromofeniramina
Fenobarbital	Busulfán	Bupropión	Quilaia, extracto
Fosfofenitoína sódica	Butilescopolamina	Carvedilol	Quinagólido
Hidralazina	Cabergolina	Cetobemidona + DDBA	Quinina
Hidroxizina	Ceftriaxona + lidocaína	Ciclandelato	Quinupristina + dalfopristina
Indinavir	Cerivastatina	Ciclofosfamida	Reboxetina
Ketamina	Cetirizina	Ciclosporina	Repaglinida
Ketoconazol	Claritromicina	Ciproheptadina	Rizatriptán
Lidocaína	Clemastina	Cisaprida	Rofecoxib
Linestrenol	Clonidina	Citalopram	Ropinirol
Linestrenol + estrógeno	Ciclizina	Clometiazol	Ropivacaína
Mecilinam	Ciproterona	Clomifeno	Roxitromicina
Medroxiprogesterona	Colina, teofilinato	Clomipramina	Sertralina
Megestrol	Danazol	Clopidogrel	Sevoflurano
Metilergometrina	Delavirdina	Clorambucil	Sibutramina
Metildopa	Desogestrel + estrógeno	Clotrimazol	Sildenafilo
Mifepristona	Diazepam	Clorciclizina + guaifenesina	Sirolimús
Nicotínico, ácido/meclozina/hidroxizina	Dienogest + estrógeno	Cloroquina	Sódico, aurotiomalato
Nitrofurantoína	Diclofenaco	Clorprotixeno	Sódico, oleato + clorocimol
Noretisterona	Diltiazem	Clorzoxazona	Sulindac
Norgestimato + estrógeno	Difenhidramina	Coriónica, gonadotropina	Sumatriptán
Orfenadrina	Disopiramida	Cortisona	Tacrolimús
Pivampicilina	Disulfiram	Dacarbazina	Tadalafilo
Pivmecilinam	Drospirenona + estrógeno	Daunorrubicina	Tegafur + uracilo
Primidona	Didrogesterona	Desogestrel	Telmisartán
Rifampicina	Ergoloide, mesilato	Diclorobenzil alcohol	Tioguanina
Ritonavir	Eritromicina	Ditranol	Tioridazina
Sulfadiazina+ trimetoprim	Estramustina	Docetaxel	Tolfenámico, ácido
Tamoxifeno	Etopósido	Donepezil	Tolterodina
Testosterona inyectable	Etosuximida	Doxiciclina	Torsemida
Tiopental	Exemestano	Ebastina	Triamcinolona
Trimetoprim	Felbamato	Econazol	Trihexifenidilo
Valproico, ácido	Felodipina	Efavirenz	Trimipramina
Venlafaxina	Fenozona + cafeína	Escitalopram	Valeriana
Vinblastina	Fluconazol	Esomeprazol	Venlafaxina
Vincristina	Flunitrazepam	Estavudina	Vinblastina
Vindesina	Fluvastatina	Estradiol/comprimidos	Vincristina
Vinorelbina	Glibenclamida	Estriol/comprimidos	Vindesina
Venlafaxina	Halotano	Estriol/vaginal, crema o tableta	Vinorelbina
Vinblastina	Hiosciamina	Estrógenos conjugados	Xilometazolina
Vincristina	Ifosfamida		Zaleplón
	Imipramina		Ziprasidona
	Irinotecán		

(*Continúa*)

CUADRO 430-4 Fármacos riesgosos en la porfiria (*Continuación*)

Porfirinógenos documentados	Porfirinógenos probables	Porfirinógenos posibles	
Vindesina	Isoniazida	Fenilpropanolamina + cinarizina	Zolmitriptán
Vinorelbina	Isradipina	Finasterida	Zolpidem
Xilometasolina	Itraconazol	Flecainida	Zuclopentixol
Zaleplón	Lamivudina + zidovudina	Flucloxacilina	
Ziprasidona	Lansoprazol	Fluoxetina	
Zolmitriptano	Lercanidipina	Flupentixol	
Zolpidem	Levonorgestrel	Flutamida	
Zuclopentixol	Lidocaína	Fluvoxamina	
	Limeciclina	Folitropina alfa y beta	
	Lopinavir	Galantamina	
	Lutropina alfa	Glimepirida	
	Meclozina	Glipizida	
	Medroxiprogesterona + estrógeno	Gonadorelina	
	Metirapona	Gramicidina	
	Metoclopramida	Guaifenesina	
	Metronidazol	Hidrocortisona	
	Moxonidina	Hidroxicarbamida	
	Nandrolona	Hidroxicloroquina	
	Nefazodona	Ibutilida	
	Nelfinavir	Imatinib	
	Nevirapina	Indometacina	
	Nifedipina	Ketoconazol	
	Nimodipina	Ketorolaco	
	Nitrazepam	Lamotrigina	
	Noretisterona	Letrozol	
	Nortriptilina	Levodopa + benserazida	
	Oxcarbazepina	Levonorgestrel, intrauterino	
	Oxitetraciclina	Levosimendan	
	Paclitaxel	Lidocaína	
	Paroxetina	Linezolida	
	Pioglitazona	Lofepramina	
	Probenecid	Lomustina	
	Progesterona, gel vaginal	Malatión	
	Quinidina	Maprotilina	
	Rabeprazol	Mebendazol	
	Raloxifeno	Mefloquina	
	Rifabutina	Melfalán	
	Riluzol	Melperona	
	Risperidona	Mepenzolato	
	Rosiglitazona	Mepivacaína	
	Saquinavir	Mercaptopurina	
	Selegilina	Metadona	
	Simvastatina	Metilprednisolona	
	Sulfasalazina	Metixeno	
	Telitromicina	Metolazona	
	Teofilina	Metronidazol	
	Terbinafina	Mexiletina	
	Terfenadina	Mianserina	
	Testosterona, parche transdérmico	Midazolam	
	Tetraciclina	Minoxidil	
	Tiamazol	Mirtazapina	
	Tibolona	Mitomicina	
	Ticlopidina	Mitoxantrona	
	Tinidazol	Moclobemida	
	Tiotepa	Montelukast	
	Topiramato	Morfina + escopolamina	
	Topotecán	Multivitaminas	
	Toremifeno	Mupirocina	
	Tramadol	Nabumetona	

(*Continúa*)

CUADRO 430-4 Fármacos riesgosos en la porfiria (*Continuación*)

Porfirinógenos documentados	Porfirinógenos probables	Porfirinógenos posibles
	Trimegestona + estrógeno	Nafarelina
	Verapamilo	Naltrexona
	Voriconazol	NateglinidaNilutamida
	Zidovudina/AZT	Noscapina
		Omeprazol
		Oxibutinina
		Oxicodona
		Pantoprazol
		Papaverina
		Parecoxib

Nota: Basado en la lista de "Patient's and Doctor's Guide to Medication in Acute Porphyria". Swedish Porphyria Association and Porphyria Centre, Suecia. Véase también en la página electrónica Drug Database for Acute Porphyrias (www.drugs-porphyria.com) una lista de consulta de los fármacos seguros y los riesgosos.

La neuropatía periférica es causada por degeneración axónica (y no por desmielinización) y afecta sobre todo a las motoneuronas. No en todas las crisis agudas se desencadena neuropatía grave. Los síntomas abdominales por lo general son intensos. La neuropatía motora afecta al inicio a los músculos proximales, muy a menudo en los hombros y los brazos. El curso y el grado de las crisis son variables y a veces pueden ser focales y afectar a los pares craneales. En el comienzo, los reflejos tendinosos profundos son normales o hiperactivos, pero pueden disminuir o faltar a medida que progresa la neuropatía. Son menos notables los cambios sensitivos como las parestesias y la falta de sensibilidad. Si el diagnóstico y el tratamiento se retrasan, puede evolucionar hasta la parálisis respiratoria y bulbar y la muerte. La muerte repentina puede ser consecuencia de hiperactividad simpática y de arritmias cardiacas.

En las crisis agudas se observan síntomas mentales como ansiedad, insomnio, depresión, desorientación, alucinaciones o paranoia. Las convulsiones pueden provenir de efectos neurológicos o de hiponatremia. El tratamiento de las convulsiones es difícil, porque muchos de los anticonvulsivos exacerban la AIP (el clonazepam puede ser más inocuo que el difenilhidantoinato o los barbitúricos). La hiponatremia es consecuencia de la afectación hipotalámica y de la secreción inapropiada de vasopresina o de la disminución de electrolitos por vómito, diarrea, ingestión insuficiente o pérdida renal excesiva de sodio. También puede haber hipertensión persistente y deterioro de la función renal. Una vez que cede la crisis puede desaparecer el dolor abdominal en término de horas y las paresias comienzan a mejorar en término de días, aunque pueden seguir mejorando en el transcurso de varios años.

La AIP dominante homocigota es una forma rara de AIP en la cual los individuos heredan las mutaciones de *HMBS* de cada uno de sus padres heterocigotos y por este motivo tienen muy baja actividad enzimática (<2%). La enfermedad ha sido descrita en una joven holandesa, en dos hermanos ingleses y en un niño español. En estos pacientes homocigotos afectados, la sintomatología inicial en la lactancia consistió en retraso del crecimiento y del desarrollo, cataratas bilaterales o hepatoesplenomegalia. Hubo incremento importante de las concentraciones de ALA y PBG en orina. Todos los pacientes tuvieron mutaciones de *HMBS* (R167W, R167Q y R172Q) y se localizaron en el exón 10, separadas por cinco bases. Las imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) del encéfalo en niños con AIP homocigota han indicado lesión sobre todo de la sustancia blanca, que muestra mielinización posnatal, en tanto que las valoraciones ulteriores indicaron que los mielinizados en fase prenatal eran normales. Muchos de los niños con AIP homocigota fallecieron a temprana edad.

Diagnóstico Las concentraciones de ALA y PBG aumentan en forma sustancial en plasma y orina, en particular durante las crisis agudas y se normalizan sólo después de una latencia duradera. Por ejemplo, la excreción de PBG en orina durante una crisis suele ser de 50 a 200 mg/24 h (220 a 880 µmol/24 h) [cifras normales, 0 a 4 mg/24 h (0 a 18 µmol/24 h)] y la excreción de ALA por orina desde 20 a 100 mg/24 h (150 a 760 µmol/24 h) [normal, 1 a 7 mg/24 h (8 a 53 µmol/24 h)]. Las concentraciones suelen permanecer altas después de que ceden los síntomas, por lo que el diagnóstico de una crisis aguda en un individuo con AIP corroborada por estudios bioquímicos se basa más bien en las manifestaciones clínicas. Después de la administración de hemina IV disminuyó en forma impresionante la excreción de ALA y PBG. El hecho de que la concentración urinaria de PBG sea normal antes de administrar hemina descarta de un modo eficaz AIP como causa de los síntomas actuales. Los valores de porfirinas en heces suelen ser normales o aumentan muy poco en AIP, a diferencia de lo observado en HCP y VP. Muchos heterocigotos AIP sin antecedentes de síntomas tienen excreción urinaria normal de ALA y PBG. Por esto, la detección de la mutación de *HMBS* familiar permitirá diagnosticar a miembros de la familia asintomáticos.

Los pacientes que tienen mutaciones de *HMBS* en el comienzo del codón de traducción del exón 1 y del intrón 1 del sitio donante del empalme 15′ tienen valores enzimáticos normales en los eritrocitos y deficiencia de la actividad sólo en tejidos no eritroides; esto es porque las formas de la HMB sintasa eritroide y no eritroide (actividad interna) son codificadas por un solo gen que tiene dos sitios promotores. Por eso, el análisis enzimático no siempre es diagnóstico y se deben utilizar pruebas genéticas para confirmarlo.

En la AIP se han identificado >390 mutaciones de *HMBS*, como la de aminoácido, la mutación finalizadora y la de empalme, así como inserciones y deleciones, y muchas se han detectado sólo en una o pocas familias (*Human Gene Mutation Database*, www.hgmd.org). El diagnóstico prenatal de un feto en riesgo se puede realizar por medio del cultivo de células amnióticas o vellosidades coriónicas. Sin embargo, estos métodos rara vez se realizan, porque el pronóstico de personas con las mutaciones de *HMBS* suele ser favorable.

TRATAMIENTO PORFIRIA INTERMITENTE AGUDA

En las crisis agudas se necesitan a veces analgésicos narcóticos para aliviar el dolor abdominal y las fenotiazinas son útiles para la náusea, el vómito, la ansiedad y la inquietud. Se puede administrar hidrato de cloral para tratar el insomnio y es probable que las benzodiacepinas sean inocuas en dosis bajas si se necesita un tranquilizante menor. La saturación con carbohidratos, casi siempre en forma de glucosa intravenosa (cuando menos 300 g diarios) es efectiva en las crisis agudas leves de porfiria (sin paresias, hiponatremia, etc.) cuando no se tiene a la mano hemina. La hemina intravenosa es más efectiva y se debe utilizar como tratamiento de primera línea en todas las crisis agudas. El régimen habitual incluye 3 a 4 mg de hem/kg de peso en forma de hematina liofilizada (*Recordati Pharmaceuticals*), albúmina de hem (hematina reconstituida con albúmina humana) o arginato de hem (*Orphan Europe*) en venoclisis diaria durante cuatro días. El arginato y la albúmina de hem muestran estabilidad química y menor propensión a que la hematina produzca flebitis o tenga un efecto anticoagulante. La recuperación dependerá de la magnitud del daño neuronal y por lo regular es rápida si el tratamiento se inicia en forma temprana. Para la recuperación después de una neuropatía motora grave se necesitan a veces meses o años. Si se identifican y evitan los factores desencadenantes, se puede acelerar la recuperación después de una crisis y evitar las futuras. Los factores desencadenantes por lo regular son múltiples y la eliminación de uno o varios acelera la recuperación y evita más crisis. Las crisis frecuentes durante la fase lútea del ciclo menstrual se previenen con algún análogo de la hormona liberadora de gonadotropina, que impide la ovulación y producción de progesterona, o con la administración de hematina profiláctica.

El riesgo a largo plazo de hipertensión y nefropatía crónica aumenta en caso de AIP. En algunos pacientes se han obtenido buenos resultados con el trasplante renal. Es frecuente observar anomalías crónicas de poca intensidad en los estudios de función hepática y aumenta el riesgo de carcinoma hepatocelular. Se recomienda practicar como mínimo cada año estudios de imagen del hígado para la detección temprana de estos tumores.

Se hizo un alotrasplante de hígado en una joven de 19 años heterocigota con AIP que mostró 37 crisis agudas en los 29 meses anteriores al

injerto. Después de la cirugía, las concentraciones urinarias de ALA y BPG se normalizaron en un lapso de 24 h y no mostró crisis neurológicas agudas durante más de tres años después de colocado el injerto. Dos pacientes con AIP recibieron trasplantes combinados de hígado y riñón por crisis incontrolables de porfiria aguda, neuropatía periférica crónica e insuficiencia renal para la que era indispensable la diálisis. Ambos pacientes mejoraron en forma considerable sin crisis y con una concentración urinaria de PBG normal después del trasplante, además de que mejoraron sus manifestaciones neuropáticas. En fecha reciente, un grupo del Reino Unido publicó su experiencia con trasplantes de hígado en 10 pacientes con AIP y crisis recurrentes resistentes al tratamiento médico y una calidad de vida deficiente. Después del trasplante, estos pacientes presentaron resolución completa tanto bioquímica como sintomática. Los investigadores observaron una tasa alta de trombosis de la arteria hepática en su serie. Sin duda, el trasplante de hígado constituye un procedimiento de alto riesgo y se debe contemplar como último recurso sólo en los pacientes con crisis recurrentes graves. Hace poco se observó que el tratamiento génico dirigido al hígado es efectivo para prevenir las crisis bioquímicas inducidas por fármacos en un modelo murino de AIP humana, y ya empezaron los estudios clínicos de transferencia génica AAV-*HMBS*. Además, hay estudios preclínicos de un tratamiento con RNA de interferencia (RNAi) dirigido al hígado con el fin de inhibir el aumento de *ALAS1* mRNA hepático muy alto en el modelo de ratón de AIP, en los que se logró prevenir las crisis bioquímicas inducidas y se redujo rápidamente el *ALAS1* mRNA durante la crisis.

PORFIRIA CUTÁNEA TARDÍA

Este tipo de porfiria, que es la más común de todas, puede ser esporádica (tipo 1) o familiar (tipo 2) y también surgir después de exposición a los hidrocarburos aromáticos halogenados. La URO descarboxilasa hepática muestra deficiencia en todos los tipos de PCT y para que se manifiesten los signos clínicos debe ser importante la deficiencia de esta enzima (casi 20% de la actividad normal o incluso menos). En la actualidad se le atribuye a la generación de un inhibidor de la URO descarboxilasa en el hígado, que forma uroporfometeno en presencia de hierro y en situaciones de estrés oxidativo. La mayoría de los pacientes con PCT (cerca de 80%) no tiene mutaciones de *UROD* y, según se sabe, muestran la enfermedad esporádica (tipo 1). Los individuos con PCT que son heterocigotos respecto de las mutaciones de *UROD*, tienen la forma familiar de PCT (tipo 2). En ellos, heredar una mutación de *UROD* de uno de los progenitores hace que disminuya a la mitad de lo normal la actividad enzimática en el hígado y en todos los demás tejidos, lo cual es un factor predisponente importante, pero por sí mismo no basta para causar la sintomatología de la PCT. Otros factores genéticos y ambientales contribuyen a la susceptibilidad de todos los tipos de PCT. Es poca la penetrancia de este rasgo genético, y por ello muchos individuos con PCT de tipo familiar no tienen el antecedente familiar de la enfermedad. La porfiria hepatoeritropoyética (HEP, *hepatoerythropoietic porphyria*) es una forma autosómica recesiva de porfiria que es consecuencia de la extraordinaria deficiencia generalizada de la actividad de URO descarboxilasa, con síntomas clínicos desde la niñez.

Manifestaciones clínicas El signo clínico más importante **(fig. 430-3)** es la aparición de ampollas en la piel, con mayor frecuencia en el dorso de la mano. Las ampollas se rompen y forman costra y al final quedan zonas de atrofia y cicatriz. Las lesiones también pueden aparecer en antebrazos, cara, piernas y pies. La friabilidad de la piel y las pequeñas pápulas blancas llamadas milios son frecuentes, en particular en el dorso de las manos y de los dedos. En las mujeres son muy molestas la hipertricosis y la hiperpigmentación, en particular de la cara. A veces la piel en zonas expuestas a la luz solar muestra engrosamiento extraordinario, con cicatrices y calcificación que imitan la esclerosis sistémica. En esos casos no hay manifestaciones neurológicas.

Es posible identificar clínicamente diversos factores de susceptibilidad, además de las mutaciones de *UROD* heredadas en la PCT tipo 2, y pueden modificar el tratamiento; algunos son hepatitis C, VIH, consumo excesivo de alcohol, mayores concentraciones de hierro y estrógenos. La importancia del exceso de hierro en el hígado como factor desencadenante lo destaca el hecho de que en individuos con los tipos 1 y 2 de PCT **(cap. 428)** aumentan la incidencia de las mutaciones frecuentes que originan hemocromatosis, que son las mutaciones del gen de hemocromatosis (*HFE*) C282Y y H63D. El consumo excesivo de alcohol es un factor contribuyente identificado desde hace mucho, así como lo es el consumo de estrógenos en mujeres. Es probable que el VIH constituya un factor de riesgo independiente, aunque menos frecuente, y a semejanza de la hepatitis C, no aparece aislado. Los múltiples factores de susceptibilidad que al parecer actúan de manera sinérgica se pueden identificar en cada paciente de PCT. Los individuos con PCT casi siempre tienen alguna hepatopatía crónica y a veces cirrosis, y están en riesgo de padecer carcinoma hepatocelular. Varias sustancias químicas también inducen PCT; en la zona oriental de Turquía en la década de 1950 surgió una epidemia de PCT como consecuencia de la contaminación del trigo con el fungicida hexaclorobenzeno. La PCT también aparece después de la exposición a otras sustancias como diclofenoles y triclorofenos y 2,3,7,8-tetraclorodibenzeno-(*p*)-dioxina (TCDD, dioxina).

FIGURA 430-3. Lesiones cutáneas típicas en una persona con porfiria cutánea tardía. En el dorso de la mano del paciente con PCT se identifican lesiones crónicas con costras que son consecuencia de ampollas por fotosensibilidad. *(Cortesía del Dr. Karl E. Anderson; con autorización.)*

Diagnóstico La concentración de porfirinas aumenta en el hígado, el plasma, la orina y las heces. Puede haber incremento leve del nivel urinario de ALA, pero el de PBG es normal. Las porfirinas en orina comprenden más bien la uroporfirina y la porfirina heptacarboxilada, con menores cantidades de coproporfirina y porfirinas hexacarboxilada y pentacarboxilada. También aumentan los valores plasmáticos de porfirinas, y por medio de la detección fluorométrica en plasma diluido, con pH neutro, es posible diferenciar en forma rápida entre VP y PCT (cuadro 430-3). Tiene valor diagnóstico respecto de la deficiencia de URO descarboxilasa hepática la presencia de isocoproporfirinas, que aumentan en las heces y a veces en plasma y orina.

La PCT tipo 2 y la HEP pueden diferenciarse de los tipos 1 y 3, por una menor concentración de URO descarboxilasa en los eritrocitos. La actividad de esta enzima en el hígado, eritrocitos y fibroblastos cutáneos cultivados en PCT tipo 2 es de cerca de la mitad de lo normal en los sujetos afectados y en familiares con la enfermedad latente. En la HEP, hay deficiencia extraordinaria de la actividad de UROD y los valores típicos son de 3 a 10% de lo normal. Se han identificado en el gen de *UROD* >121 mutaciones (*Human Gene Mutation Database;* www.hgmd.org). De las mutaciones mencionadas en la base de datos, cerca de 65% son mutaciones finalizadoras o de aminoácidos, y cerca de 10% corresponde a mutaciones de sitios de empalme. La mayor parte de las mutaciones de *UROD* se ha identificado sólo en una o dos familias.

TRATAMIENTO PORFIRIA CUTÁNEA TARDÍA

Es importante interrumpir el consumo de bebidas alcohólicas, estrógenos, complementos de hierro y, de ser posible, de cualquier fármaco que exacerbe la enfermedad. Esta medida no siempre logra la mejoría. Casi siempre se consigue una respuesta completa con el tratamiento habitual, que son las flebotomías repetidas, para así reducir el nivel de hierro hepático. Es posible extraer 450 mL de sangre cada una a dos semanas. El objetivo es disminuir poco a poco el exceso de hierro hepático hasta que la ferritina sérica alcance los límites normales inferiores. En muchos casos la sobrecarga de hierro no es muy grande y por ello a veces se logra remisión después de cinco o seis flebotomías. Sin embargo, se necesitan más tratamientos en individuos con PCT y hemocromatosis, para que sus niveles de hierro sean menores de los límites normales. Para corroborar la mejoría de la PCT es muy cómodo medir en forma seriada las concentraciones plasmáticas totales de porfirina, que se normalizan después de algún tiempo de alcanzado el nivel prefijado de ferritina. Es importante medir en forma rigurosa los valores de hemoglobina o los valores hematocritos y la ferritina sérica para prevenir ferropenia y anemia. Después de lograda la remisión, quizá ya no se necesite la flebotomía continua. Se

hacen valoraciones seriadas de las concentraciones plasmáticas de porfirina a intervalos de seis a 12 meses para detección temprana de recurrencias que se tratarán con más flebotomías.

Cuando la flebotomía está contraindicada o la persona no la tolera, otra posibilidad es iniciar un régimen a base de cloroquina o hidroxicloroquina en dosis bajas, que forman complejos con las porfirinas en exceso y estimulan su excreción. Habrá que administrar dosis bajas (como 125 mg de fosfato de cloroquina dos veces por semana), ya que las dosis habituales inducen incrementos transitorios y a veces importantes de la fotosensibilidad y el daño hepatocelular. Los estudios más recientes indican que las dosis reducidas de hidrocloroquina son tan inocuas y efectivas como la flebotomía en la PCT. Por medio de estudios de imagen del hígado es posible diagnosticar o descartar carcinoma hepatocelular como complicación. El tratamiento de la PCT en sujetos con nefropatía terminal se facilita con la administración de eritropoyetina.

COPROPORFIRIA HEREDITARIA

La coproporfiria hereditaria (HCP, *hereditary coproporphyria*) es una porfiria autosómica dominante de origen hepático que es consecuencia de la actividad seminormal de COPRO-oxidasa. Las manifestaciones iniciales incluyen crisis agudas, como se observa en la AIP. También puede haber fotosensibilidad cutánea, aunque es menos frecuente en la VP. Los individuos con HCP pueden tener crisis agudas y fotosensibilidad cutánea juntas o por separado. La HCP es menos frecuente que la AIP y la VP. La HCP dominante homocigota y harderoporfiria, una variante identificada con estudios bioquímicos de HCP, tiene síntomas clínicos desde la niñez (véase más adelante en este capítulo).

Manifestaciones clínicas En la HCP influyen los mismos factores que originan las crisis de la AIP. La enfermedad es latente antes de la pubertad, y los síntomas, que son prácticamente idénticos a los de la AIP, son más frecuentes en mujeres. Por lo regular, la HCP es menos grave que la AIP. Las ampollas cutáneas son idénticas a las de PCT y VP, y comienzan en la niñez en casos homocigotos raros.

Diagnóstico La COPRO III aumenta de manera sorprendente en la orina y las heces en la enfermedad sintomática y suele persistir en particular en las heces cuando no hay síntomas. Aumentan los niveles urinarios de ALA y PBG (pero menos que en la AIP) en las crisis agudas, aunque pueden normalizarse con mayor rapidez que en la AIP cuando se resuelven los síntomas. Las porfirinas plasmáticas suelen ser normales o con incremento leve, pero pueden ser mayores en casos donde hay lesiones de la piel. El diagnóstico de HCP se puede confirmar fácilmente por el incremento de porfirinas en heces, que consiste casi por completo en COPRO III y que permite diferenciarla de otras porfirias.

Si bien el diagnóstico se confirma cuando se mide la actividad de COPRO oxidasa, no siempre se dispone de los métodos para cuantificar esta enzima mitocondrial y se necesitan células que no sean eritrocitos. Hasta la fecha, se han identificado >64 mutaciones en el gen *CPOX*, 67% de las cuales son mutaciones de aminoácidos o finalizadoras *(Human Gene Mutation Database*; www.hgmd.org*)*. La detección de una mutación de CPOX en un individuo sintomático permite identificar al miembro asintomático de la familia.

TRATAMIENTO COPROPORFIRIA HEREDITARIA

Los síntomas neurológicos se tratan como se hace en la AIP (véase antes en este capítulo). La flebotomía y la cloroquina no son efectivas para las lesiones de la piel.

PORFIRIA VARIADA

La porfiria variada (VP) es una porfiria autosómica dominante de origen hepático que es consecuencia de la actividad deficiente de la PROTO oxidasa, la séptima enzima en la vía del hem y se manifiesta con síntomas neurológicos o fotosensibilidad. La VP es en particular frecuente en Sudáfrica, donde tres personas de cada 1 000 caucásicos tienen el trastorno. Muchos son descendientes de una pareja que emigró de Holanda a este país en 1688. En otros países, la VP es menos común que la AIP. Se han notificado casos raros de VP dominante homocigota que apareció desde la niñez por medio de síntomas cutáneos.

Manifestaciones clínicas Los síntomas iniciales de la VP pueden consistir en fotosensibilidad de la piel o crisis neurovisceral agudas. En dos estudios grandes de individuos con VP, 59% tuvo sólo lesiones de la piel, 20% sólo crisis agudas y 22%, ambos componentes. Las crisis agudas son idénticas a las de la AIP y son desencadenadas por los mismos factores que actúan en la AIP (véase antes en este capítulo). Las ampollas en la piel son semejantes a las que aparecen en la PCT, pero más difíciles de tratar y por lo general duran más. La VP homocigota se acompaña de fotosensibilidad, síntomas neurológicos y perturbaciones del desarrollo, como retraso del crecimiento en lactantes o niños; en todos los casos aumentan los valores de protoporfirina de cinc en eritrocitos, signo característico en todas las porfirias homocigotas descritas hasta el momento.

Diagnóstico Los niveles urinarios de ALA y PBG aumentan durante las crisis agudas y pueden normalizarse con mayor rapidez que en el caso de la AIP. Son más persistentes los incrementos de la protoporfirina y COPRO III fecales y también de COPRO III en orina. También aumentan los valores plasmáticos de porfirina, en particular cuando hay lesiones cutáneas. Es posible diferenciar con rapidez la VP de las demás porfirias cuando se examina el espectro de emisión fluorescente de porfirinas en plasma con pH neutro, porque la VP tiene un pico peculiar de fluorescencia con pH neutro.

No se dispone en forma generalizada de mediciones de la actividad de PROTO oxidasa en fibroblastos o linfocitos cultivados. Se han identificado en el gen *PPOX* de sujetos no emparentados con VP (*Human Gene Mutation Database*; www.hgmd.org) >174 mutaciones. La mutación de aminoácido R59W es la más común en muchos sudafricanos con VP de origen holandés. En sujetos ingleses y franceses con VP fueron frecuentes cinco mutaciones de aminoácidos; sin embargo, muchas de ellas se identificaron sólo en una o dos familias.

TRATAMIENTO PORFIRIA VARIADA

Para las crisis agudas se administra el mismo tratamiento que en la AIP y habrá que iniciar con oportunidad la administración de hemina en la mayor parte de los casos. Salvo evitar la exposición a la luz solar, son escasas las medidas eficaces para tratar las lesiones de la piel. No son útiles el caroteno β, la flebotomía ni la cloroquina.

PORFIRIAS ERITROPOYÉTICAS

En este tipo de porfirias, las porfirinas en exceso procedentes de los precursores eritrocíticos de médula roja son transportadas por el plasma a la piel y originan fotosensibilidad en ella.

ANEMIA SIDEROBLÁSTICA LIGADA AL CROMOSOMA X

Esta patología es consecuencia de la actividad deficiente de la forma eritroide de ALA sintasa y se acompaña de eritropoyesis ineficaz, debilidad y palidez.

Manifestaciones clínicas En forma típica, los varones con anemia sideroblástica ligada al cromosoma X (XLSA, *X-linked sideroblastic anemia*) terminan por mostrar anemia hemolítica resistente al tratamiento, palidez y debilidad durante la lactancia; también muestran hiperesplenismo secundario, sobrecarga de hierro y a veces presentan hemosiderosis. La gravedad depende del nivel de la actividad residual de ALA sintasa eritroide y de la reactividad de la mutación específica a los complementos de 5′-fosfato de piridoxal (véase más adelante en este capítulo). En los frotis de sangre periférica se identifica anemia hipocrómica, microcítica con anisocitosis, poiquilocitosis y policromasia importantes; los leucocitos y las plaquetas tienen aspecto normal. Disminuye el contenido de hemoglobina y también lo hacen el volumen corpuscular medio y la concentración corpuscular media de hemoglobina. En fecha reciente, se han señalado casos de individuos con enfermedad más benigna de comienzo tardío.

Diagnóstico El examen de médula ósea muestra hipercelularidad con desplazamiento de la imagen de Arneth a la izquierda y eritropoyesis megaloblástica, con maduración anormal. Se observan diversos sideroblastos que captan el azul de Prusia. Son normales los valores de precursores porfirínicos en orina y de porfirinas en orina y heces. En la médula roja disminuye la concentración de ALA sintasa eritroide, pero esta enzima es difícil de medir si es normal la enzima ALA sintasa no eritroide. Para el diagnóstico definitivo se necesita la demostración de mutaciones en el gen de *ALAS2* eritroide.

TRATAMIENTO ANEMIA SIDEROBLÁSTICA LIGADA AL CROMOSOMA X

La anemia grave puede mejorar con los complementos de piridoxina; este cofactor es esencial para la actividad de ALA sintasa, y en varios individuos que reaccionaron al tratamiento se han identificado muta-

ciones en el sitio de unión de la enzima con piridoxina. Es posible eliminar o disminuir la frecuencia de transfusiones si se administran complementos del cofactor. Los individuos que no reaccionan quizá dependan de transfusiones y necesitan quelantes.

PORFIRIA ERITROPOYÉTICA CONGÉNITA

Este tipo de porfiria, conocida también como enfermedad de Günther, es una enfermedad autosómica recesiva que proviene de la deficiencia pronunciada (pero no la ausencia) de la actividad de URO sintasa y la acumulación resultante de los isómeros de uroporfirina I y coproporfirina I. La porfiria eritropoyética congénita (CEP, *congenital erythropoietic porphyria*) se acompaña de anemia hemolítica y lesiones cutáneas.

Manifestaciones clínicas La fotosensibilidad cutánea grave comienza desde los inicios de la lactancia. La piel en zonas expuestas a la luz solar es friable y las ampollas y vesículas se rompen e infectan con facilidad. Una característica es el engrosamiento de la piel, la hipopigmentación y la hiperpigmentación focales y la hipertricosis de la cara y las extremidades. La infección secundaria de las lesiones cutáneas puede ocasionar desfiguración de la cara y las manos. Las porfirinas se depositan en dientes y en huesos y con frecuencia estos últimos tienen color pardo rojizo y muestran fluorescencia cuando entran en contacto con la luz ultravioleta de onda larga. Es probable que la hemólisis se deba al incremento importante de las porfirinas eritrocíticas y ocasiona esplenomegalia. Se han descrito casos de adultos con la forma menos grave de la enfermedad.

Diagnóstico La uroporfirina y la coproporfirina (en su mayor parte isómeros tipo I) se acumulan en la médula ósea, eritrocitos, plasma, orina y heces. La porfirina predominante en las heces es la coproporfirina I. Para confirmar el diagnóstico de CEP es necesario demostrar deficiencia importante de la actividad de URO sintasa o identificar mutaciones específicas del gen de *UROS*. La enfermedad se puede detectar en el feto al medir las porfirinas en líquido amniótico y la actividad de URO sintasa en células amnióticas o vellosidades coriónicas en cultivo o por detección de mutaciones en el gen específico de la familia. El análisis molecular de los alelos mutantes de pacientes sin parentesco revelaron la presencia de >48 mutaciones en el gen *UROS*, incluidas cuatro en el promotor específico de la serie eritroide del gen *UROS*. Las correlaciones de genotipo/fenotipo pronostican la gravedad de la enfermedad. El fenotipo CEP puede ser modulado por variaciones en la secuencia de la ALA sintasa 2 específica de la serie eritroide, cuya mutación típicamente provoca XLP. Una mutación (p.ArgR216WTrp) en *GATA1*, que codifica la proteína 1 de unión al factor de transcripción GATA específico de la serie eritroide ligado a X (*GATA1*), se identificó en un individuo con CEP, trombocitopenia y talasemia β.

TRATAMIENTO PORFIRIA ERITROPOYÉTICA CONGÉNITA

Los casos graves obligan a realizar transfusiones contra la anemia. Las transfusiones por largo tiempo con sangre suficiente para suprimir la eritropoyesis logran disminuir la producción de porfirina, aunque originan sobrecarga de hierro. La esplenectomía puede reducir la hemólisis y la necesidad de transfusiones. Es importante proteger a la persona de la luz solar y de pequeños traumatismos de la piel. Pudiera tener alguna utilidad el caroteno β. Es importante tratar de inmediato las infecciones bacterianas. En fecha reciente, han sido eficaces los trasplantes de médula ósea y de sangre del cordón umbilical en algunos niños que dependen de transfusiones, y han sentado las bases teóricas para el tratamiento génico con células madre.

PROTOPORFIRIA ERITROPOYÉTICA

Se trata de un trastorno hereditario que es consecuencia de la deficiencia parcial de actividad de ferroquelatasa (FECH, *ferrochelatase*), la última enzima en la vía de biosíntesis del hem. La protoporfiria eritropoyética (EPP, *erythropoietic protoporphyria*) es la porfiria eritropoyética más frecuente en niños, y después de la PCT ocupa el segundo lugar en los adultos. Los sujetos con EPP tienen actividad de ferroquelatasa incluso de 15 a 25% en linfocitos y fibroblastos cultivados. La protoporfirina se acumula en los reticulocitos de médula roja y después aparece en plasma, es captada por el hígado y excretada por la bilis y las heces. Las protoporfirinas transportadas en la piel originan fotosensibilidad no ampollosa. En la mayoría de los pacientes con síntomas (cerca de 90%) que tienen este trastorno autosómico recesivo, se hereda una mutación en un alelo *FECH* con una alteración intrónica 3 (IVS3-48T>C) relativamente frecuente (cerca de 10% de los individuos sanos de raza caucásica) (IVS3) que tiene como resultado una expresión reducida de la enzima normal. En cerca de 10% de las familias con EPP, se han observado dos mutaciones de *FECH*. En fecha reciente se describieron mutaciones por supresión en el exón 11 del gen *ALAS2*, lo que ocasiona XLP idéntica en términos clínicos a la EPP. La deleción de los aminoácidos C terminales de ALAS2 tiene como resultado su mayor actividad y la acumulación de protoporfirina. XLP compone 2 a 10% de los casos con fenotipo EPP en Europa y Norteamérica.

Manifestaciones clínicas La fotosensibilidad cutánea, diferente de la observada en otras porfirias, suele comenzar en la niñez e incluye dolor, enrojecimiento y prurito en término de minutos de exposición a la luz solar **(fig. 430-4)**. Esta alteración se acompaña de incrementos sustanciales de las concentraciones de protoporfirina eritrocítica y afecta sólo a individuos con genotipos que originan actividades de ferroquelatasa <35% de lo normal. Pocas veces hay lesiones vesiculosas. Poco después de la exposición a la luz solar hay rubor, edema, ardor y prurito que se asemejan a los del angioedema. Los síntomas quizá parezcan no guardar proporción con las lesiones cutáneas visibles. En 10% de los enfermos hay vesículas y ampollas escasas. Algunos cambios crónicos en la piel son liquenificación, pseudovesículas coriáceas, grietas en labios y cambios en uñas. Muy pocas veces hay cicatrices profundas y también son raros los cambios en los pigmentos, la friabilidad y el hirsutismo. Salvo que surjan complicaciones de índole hepática o de otro tipo, las concentraciones de protoporfirina y los síntomas de la fotosensibilidad siempre se mantienen muy estables en el transcurso de los años en muchos individuos. Los factores que exacerban las porfirias de tipo hepático intervienen muy poco o no lo hacen en la protoporfiria eritropoyética.

La fuente primaria del exceso de protoporfirinas son los reticulocitos de médula roja. La protoporfirina eritrocítica es libre (no forma complejos con cinc) y más bien está unida a la hemoglobina. En el plasma, la protoporfirina está ligada a la albúmina. Por lo general no aparecen la hemólisis ni la anemia o son leves.

Si bien la EPP es una porfiria eritropoyética, hasta 20% de los individuos que la padece tiene a veces anomalías menores de la función hepática y en cerca de 5% de ellos la acumulación de protoporfirinas origina hepatopatía crónica que puede evolucionar y llegar a la insuficiencia hepática y la muerte. La protoporfirina es insoluble y sus cantidades excesivas forman estructuras cristalinas en los hepatocitos (fig. 430-4) y con ello disminuye el flujo de bilis hepática. Los estudios en el modelo murino de EPP han indicado que la bilis tóxica puede dañar el epitelio de los conductos biliares y originar fibrosis de tales vías. De este modo, al parecer la hepatopatía de evolución rápida depende de los efectos colestásicos de las protoporfirinas y con ello hace que aumenten los niveles de estas sustancias hepáticas, por la menor excreción hepatobiliar y el incremento de la fotosensibilidad. Las complicaciones hepáticas suelen caracterizarse por mayores niveles de protoporfirinas en los eritrocitos y el plasma, así como dolor intenso del abdomen y la espalda, en especial en el cuadrante supe-

FIGURA 430-4. Eritema y edema de las manos por fotosensibilidad aguda en un niño de 10 años con protoporfiria eritropoyética. *(Con autorización de P Poblette-Gutierrez et al.: Eur J Dermatol 16:230, 2006.)*

rior derecho. En algunos pacientes aparecen cálculos vesiculares compuestos, cuando menos en parte, de protoporfirina. Al parecer las complicaciones hepáticas son más frecuentes en la EPP autosómica recesiva por dos mutaciones *FECH* y en XLP.

Diagnóstico El signo definitorio de la enfermedad es el incremento sustancial de la protoporfirina eritrocítica que es en su mayor parte libre y no está unida en complejos con el cinc. Las concentraciones de protoporfirina también se incrementan de forma variable en la médula roja, plasma, bilis y heces. Las concentraciones del pigmento eritrocítico aumentan en otras enfermedades como la intoxicación por plomo, ferropenia, algunos trastornos hemolíticos, todas las formas homocigotas de porfiria y a veces incluso en porfirias agudas. Sin embargo, en todas estas enfermedades, a diferencia de lo observado en EPP, la protoporfirina está unida en complejos al cinc. En consecuencia, después de que se identifica un incremento de la protoporfirina eritrocítica en un paciente sospechoso de EPP, es importante confirmar el diagnóstico con un estudio que permita distinguir entre la protoporfirina libre y la unida en complejos al cinc. Los eritrocitos en la EPP también muestran fluorescencia rojiza en el microscopio de fluorescencia en 620 nm. Los valores de porfirinas y sus precursores en la orina son normales. La actividad de ferroquelatasa disminuye en los linfocitos o fibroblastos cultivados. Se recomienda realizar el análisis de mutación para el diagnóstico de DNA y así detectar la mutación causal de *FECH* y la presencia de la hipoexpresión del alelo IVS3-48T>C. Hasta la fecha, se han identificado 125 mutaciones en el gen *FECH*, muchas de las cuales tienen como resultado una proteína enzimática inestable o ausente (alelos nulos) (*Human Gene Mutation Database*; www.hgmd.org). Hay estudios que sugieren que los pacientes con EEP y un alelo nulo (y la hipoexpresión del alelo IVS3-48T>C) tienen mayor riesgo de padecer complicaciones hepáticas graves.

En la XLP, la concentración eritrocítica de protoporfirina es mayor que en otras variedades de EPP y las proporciones de protoporfirina libre y de cinc pueden llegar a 50%. Hasta la fecha se han descrito cuatro mutaciones *ALAS2,* tres deleciones de una a cuatro bases y una mutación finalizadora nueva, lo que aumenta en forma considerable la actividad de la ALA sintetasa 2 y provoca XLP. La XLP compone 2% de los pacientes con fenotipo EPP en Europa Occidental. Los estudios más recientes demuestran que cerca de 10% de los pacientes en Norteamérica con fenotipo EPP padece XLP.

TRATAMIENTO **PROTOPORFIRIA ERITROPOYÉTICA**

Algunas medidas esenciales son evitar la exposición a la luz solar y usar ropas que protejan de la fotosensibilidad crónica. El caroteno β oral (120 a 180 mg/100 mL) mejora la tolerancia a la luz solar en muchos pacientes. Los efectos favorables del caroteno β comprenden la extinción de singletes de oxígeno o radicales libres. A veces se necesita ajustar la dosis para que los valores séricos de caroteno estén dentro de los límites recomendados de 10 a 15 mmol/L (600 a 800 mg/100 mL). El único efecto secundario importante sería el cambio leve de color en la piel por la carotenemia. En Estados Unidos ya concluyeron los estudios clínicos de fase III de pacientes con EPP y XLP que recibieron melanótido α, análogo de la hormona estimulante de melanocitos α (MSH). El tratamiento de las complicaciones hepáticas que pueden acompañarse de neuropatía motora es difícil. La colestiramina y otros absorbentes de porfirina como el carbón vegetal activado, pueden interrumpir la circulación enterohepática de la protoporfirina y estimular su excreción por heces y con ello lograr alguna mejoría. La esplenectomía puede ser útil si la enfermedad se acompaña de hemólisis y esplenomegalia notable. A veces se obtienen beneficios con la plasmaféresis y la hemina intravenosa.

En algunos pacientes con EPP y complicaciones hepáticas graves se han realizado trasplantes de hígado que suelen tener resultados satisfactorios a corto plazo. Sin embargo, la hepatopatía casi siempre recurre en el hígado trasplantado por la producción medular excesiva de la protoporfirina. En un estudio retrospectivo de 17 pacientes con EPP que recibieron trasplantes de hígado, en 11 (65%) recurrió la hepatopatía por EPP. Es importante considerar la posibilidad de administrar hematina y plasmaféresis después del trasplante para prevenir la recurrencia del problema hepático. El trasplante de médula ósea, que ha tenido resultados satisfactorios en la EPP del ser humano y previno la hepatopatía en un modelo de ratones, se realiza después del trasplante de hígado cuando se tiene un donante adecuado.

Agradecimientos

Los autores agradecen al Dr. Karl E. Anderson por revisar el manuscrito y hacer comentarios y sugerencias de gran utilidad. Esta investigación ha recibido el apoyo del Porphyrias Consortium (U54 DK083909), que forma parte de la National Institutes of Health (NIH) Rare Disease Clinical Research Network (RDCRN), patrocinado por una colaboración entre la NIH Office of Rare Diseases Research (ORDR) en el National Center for Advancing Translational Science (NCATS) y el National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK). El contenido es responsabilidad sólo de los autores y no necesariamente representa la opinión oficial de los National Institutes of Health. MB es patrocinada por la beca para el desarrollo profesional K23-DK-095946.

431e Trastornos del metabolismo de las purinas y pirimidinas

Christopher M. Burns, Robert L. Wortmann

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Las purinas (adenina y guanina) y las pirimidinas (citosina, timina, uracilo) tienen funciones esenciales en la replicación del material genético, transcripción génica, síntesis de proteínas y metabolismo celular. Los trastornos que implican anomalías en el metabolismo de los nucleótidos comprenden desde enfermedades relativamente frecuentes, como gota e hiperuricemia, en las que existe incremento de la producción o alteración de la eliminación de un producto final del metabolismo de las purinas, el ácido úrico, hasta deficiencias enzimáticas raras que afectan la síntesis o degradación de las purinas y las pirimidinas. El mejor conocimiento de estas vías bioquímicas ha conducido, en algunos casos, a establecer formas específicas de tratamiento, como el empleo del alopurinol para reducir la producción de ácido úrico.

432e Enfermedades por almacenamiento lisosómico

Robert J. Hopkin, Gregory A. Grabowski

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Los *lisosomas* son organelos subcelulares heterogéneos cuyo contenido de hidrolasas específicas permiten el procesamiento o la degradación dirigidos de proteínas, ácidos nucleicos, carbohidratos y lípidos. Hay >40 diferentes enfermedades por almacenamiento lisosómico (LSD, *lysosomal storage diseases*), que se han clasificado con base en el material almacenado. En este capítulo se revisan los trastornos más predominantes en adultos, como las enfermedades de Tay-Sachs, de Fabry, de Gaucher, de Niemann-Pick, las deficiencias de lipasa ácida lisosómica, las mucopolisacaridosis y la enfermedad de Pompe. Las enfermedades por almacenamiento lisosómico deben considerarse en el diagnóstico diferencial de los pacientes que experimentan degeneración neurológica, muscular o renal y hepatomegalia, esplenomegalia, miocardiopatía o displasias y deformaciones esqueléticas inexplicables. Los datos clínicos son específicos de cada enfermedad, y se pueden utilizar estudios enzimáticos o pruebas genéticas para establecer un diagnóstico definitivo. Aunque la nosología de estas enfermedades separa las variantes con base en los distintos fenotipos, se trata de una estrategia heurística, y en la clínica cada enfermedad muestra, en mayor o menor medida, un espectro continuo de manifestaciones que varían entre las formas graves y las atenuadas.

433e Glucogenosis y otros trastornos hereditarios del metabolismo de carbohidratos

Priya S. Kishnani, Yuan-Tsong Chen

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

El metabolismo de los carbohidratos tiene una importancia vital para la célula al proveerle la energía requerida para la mayor parte de sus procesos metabólicos. La glucosa es el sustrato principal del metabolismo energético en el ser humano. Su metabolismo genera trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*) por medio de la glucólisis y la fosforilación oxidativa en las mitocondrias. El organismo obtiene la glucosa a través de la ingestión de polisacáridos (primordialmente de almidón) y disacáridos (como lactosa, maltosa y sacarosa). La galactosa y la fructosa son otros dos monosacáridos que fungen como combustible para el metabolismo celular; sin embargo, su función como fuentes de energía es mucho menos importante que la de la glucosa. La galactosa se deriva de la lactosa (galactosa más glucosa), que se encuentra en los productos lácteos y es un componente importante de ciertos glucolípidos, glucoproteínas y glucosaminoglucanos. La fructosa se encuentra en las frutas, los vegetales y la miel. La sacarosa (fructosa más glucosa) constituye otra fuente dietética de fructosa, y de ordinario se utiliza como edulcorante.

434e Trastornos hereditarios del metabolismo de aminoácidos en adultos

Nicola Longo

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Los aminoácidos no son sólo los bloques de construcción de las proteínas; además sirven como neurotransmisores (glicina, glutamato, ácido aminobutírico gamma), o como precursores de hormonas, coenzimas, pigmentos, purinas o pirimidinas. Ocho aminoácidos denominados *esenciales*, no pueden ser sintetizados por seres humanos y deben obtenerse de fuentes dietéticas. Los otros se forman de manera endógena. Cada aminoácido tiene una vía de degradación única por la cual se utilizan sus nitrógenos y sus carbonos componentes para la síntesis de otros aminoácidos, carbohidratos y lípidos. Los trastornos del metabolismo y transporte de aminoácidos (cap. 435e) son raros de manera individual (la incidencia varía de uno en 10 000 para cistinuria o fenilcetonuria a uno en 200 000 para homocistinuria o alcaptonuria) pero en conjunto afectan quizá a 1 en 1 000 recién nacidos. Casi todos se transmiten como rasgos autosómico recesivos.

435e Defectos hereditarios en el transporte de membrana

Nicola Longo

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Los transportadores específicos de membrana regulan el paso de una gran variedad de sustancias a través de las membranas celulares. Estos sustratos incluyen aminoácidos, azúcares, cationes, aniones, vitaminas y agua. El número de enfermedades hereditarias de transportadores de membrana, continúa creciendo con la identificación de nuevos transportadores en la membrana plasmática o en la de organelos intracelulares y el esclarecimiento de las bases moleculares de las enfermedades con fisiopatología previamente desconocida. Las primeras enfermedades de transporte identificadas afectaban el intestino o el riñón; sin embargo, los procesos de transporte son esenciales para la función normal de todos los órganos. Las mutaciones en las moléculas transportadoras ocasionan enfermedades del corazón, músculo, cerebro y órganos endocrinos y sensoriales. En este capítulo se discuten los defectos hereditarios que impactan sobre el transporte de aminoácidos seleccionados, que pueden presentarse en el adulto como ejemplos de las anormalidades que se han identificado; otros defectos se consideran en otra parte de esta obra.

436e Atlas de manifestaciones clínicas de metabolopatías

J. Larry Jameson

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

La palabra *metabolismo* proviene del griego *metabol*, que significa "cambiar". Este término abarca una amplia variedad de vías químicas indispensables para el desarrollo normal y la homeostasis. En la práctica, los médicos por lo general utilizan el término *metabolismo* para referirse a la utilización de energía para ejecutar procesos anabólicos o catabólicos. También, el metabolismo intermediario describe los miles de vías celulares que transforman la estructura molecular de las fuentes energéticas (p.ej., el ciclo del ácido cítrico). La *metabolómica* es una ciencia emergente que se basa en la premisa de que la identificación y la medición de los productos metabólicos permitirán comprender mejor las enfermedades y los procesos fisiológicos.

SECCIÓN 1 DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

437 Abordaje del paciente con enfermedad neurológica

Daniel H. Lowenstein, Joseph B. Martin, Stephen L. Hauser

Las enfermedades neurológicas son frecuentes y costosas. Según los cálculos de la OMS, más de 1 000 millones de personas en el mundo padecen alguna enfermedad neurológica, lo que corresponde a 12% del total de las enfermedades mundiales, generando 14% de las muertes totales (cuadro 437-1). Se espera que estas tasas se incrementen a medida que la población mundial envejece. La mayoría de los pacientes con síntomas del sistema nervioso buscan la atención de internistas y otros médicos generales y no de neurólogos. En la actualidad existen innumerables tratamientos contra muchos padecimientos de este tipo, por lo que la atención especializada para el diagnóstico es esencial. Los errores suelen surgir por depender en exceso de costosos estudios de imágenes y de laboratorio que, a pesar de ser valiosos, no sustituyen un interrogatorio o una exploración física correctos. La estrategia adecuada para estudiar a un individuo con una enfermedad del sistema nervioso comienza con el propio paciente y consiste en abordar el problema clínico primero en su aspecto anatómico y después en el fisiopatológico; sólo entonces se podrá plantear un diagnóstico específico. Con este método se asegura la aplicación acertada de la tecnología, la formulación eficiente del diagnóstico correcto y el comienzo inmediato del tratamiento.

EL MÉTODO NEUROLÓGICO

DEFINA LA ANATOMÍA

La prioridad es identificar la región del sistema nervioso que posiblemente sea el origen de los síntomas. ¿Es posible localizar el trastorno en un sitio específico, es multifocal o es difuso? ¿Los síntomas están circunscritos al sistema nervioso o aparecen en el marco de una enfermedad diseminada? ¿El problema tiene su origen en los sistemas nerviosos central (SNC), periférico (SNP), o en ambos? Si está confinado al SNC: ¿las manifestaciones patológicas provienen de la corteza encefálica, los ganglios basales, el tallo encefálico, el cerebelo o la médula espinal? ¿Participan las meninges sensibles al dolor? En caso de que la enfermedad se circunscriba al sistema nervioso periférico (SNP): ¿podría originarse en nervios periféricos, y de ser así, están afectados de manera predominante nervios motores o sensitivos o es posible que la lesión se localice en la unión neuromuscular o en los músculos?

Los primeros indicios para definir la zona anatómica afectada surgen en la anamnesis, y luego la exploración física se orienta a confirmar o descartar las impresiones obtenidas y esclarecer dudas. Con frecuencia está indicado realizar una exploración más detallada de una región particular del SNC o del SNP. Por ejemplo, la exploración de la persona que acude por primera vez con antecedentes de parestesias y debilidad debe orientarse a decidir, entre otras cosas, si la lesión está localizada en la médula espinal o en los nervios periféricos. La dorsalgia focal, la presencia de un punto sensitivo en la médula espinal y la incontinencia sugieren que el trastorno proviene de la médula, en tanto que una distribución de hipoestesia en "guante y media" hace pensar en una neuropatía periférica; la arreflexia por lo general denota neuropatía periférica, pero también puede presentarse en casos de choque medular en los trastornos agudos de la médula espinal.

La localización del sitio exacto de la lesión ofrece la ventaja, entre otras, de que limita las causas y las reduce a un número finito y manejable. Además, protege de errores graves. Los síntomas de vértigo recurrente, diplopía y nistagmo no deben hacer pensar de inmediato en "esclerosis múltiple" como explicación (etiología), sino en el "tallo encefálico" o la "protuberancia anular" (sitio); si se aplica tal estrategia, no se omitirá (por no haber pensado en ella) una posible malformación arteriovenosa del tallo encefálico. De la misma manera, en un inicio la combinación de neuritis óptica y paraparesia atáxica espástica debe sugerir alguna lesión del nervio óptico y de la médula espinal. La esclerosis múltiple (MS, *multiple sclerosis*), la sífilis del SNC y la deficiencia de vitamina B_{12} son enfermedades tratables que a veces originan tal síndrome. Una vez que la pregunta: "¿en dónde está la lesión?" haya sido esclarecida se podrá abordar el siguiente planteamiento con respecto a la identidad: "¿qué es la lesión?"

CUADRO 437-1 Años de vida con discapacidad (DALY) global y número de muertes anuales por enfermedades neurológicas seleccionadas en 2010

Trastorno	DALY	Muertes
Lumbalgia y dolor de cuello	116 704 000	—
Enfermedades vasculares cerebrales	102 232 000	5 874 000
Meningitis y encefalitis	26 540 000	541 000
Migraña	22 362 000	—
Epilepsia	17 429 000	177 000
Demencia	11 349 000	485 000
Enfermedad de Parkinson	1 918 000	111 000
% del total de DALY o muertes por todas las causas neurológicas	**12.0%**	**13.6%**
% de cambios de DALY por trastornos neurológicos entre 2000 y 2010	**51.6%**	**114.3%**

Fuente: R. Lozano *et al.*: Lancet 380: 2095, 2012.

IDENTIFIQUE LA FISIOPATOLOGÍA

En la anamnesis pueden estar presentes claves clínicas que permitan identificar la fisiopatología del proceso fisiopatológico. Los trastornos neuronales primarios (sustancia gris) se manifiestan al principio en forma de perturbaciones cognitivas tempranas, trastornos cinéticos o convulsiones, en tanto que la lesión de la sustancia blanca origina de manera predominante trastornos de haces largos en las vías motoras, sensitivas, visuales y cerebelosas. Los síntomas progresivos y simétricos suelen tener origen metabólico o degenerativo; en tales casos las lesiones no están circunscritas de manera clara. Así, es posible que la persona con paraparesia y la demarcación evidente de un nivel sensitivo en la médula espinal, tenga deficiencia de vitamina B_{12}. El síntoma de Lhermitte (sensaciones parecidas a choques eléctricos desencadenadas por la flexión del cuello), proviene de la generación de impulsos ectópicos en las vías de la sustancia blanca y surge con la desmielinización de la médula cervical. Entre muchas causas posibles, tal signo puede denotar la presencia de MS en un adulto joven o espondilosis cervical compresiva en una persona de mayor edad. Los síntomas que se agravan después de la exposición al calor o al ejercicio indican un bloqueo de la conducción en axones desmielinizados, como se observa en la MS. Un paciente con episodios recurrentes de diplopía y disartria vinculados con el ejercicio o la fatiga puede tener un trastorno en la transmisión neuromuscular, como la miastenia grave. El escotoma visual de ensanchamiento lento con bordes luminosos, denominado *espectro de fortificación* denota depresión cortical diseminada, casi siempre con migraña.

LA ANAMNESIS NEUROLÓGICA

Prestar atención a los síntomas que ha mostrado y descrito el paciente, corroborados por familiares y otras personas, permite a menudo la localización y la identificación precisas de la causa probable de las molestias, incluso antes de realizar el examen neurológico. Los datos de la anamnesis también permiten orientar la exploración neurológica posterior. Es importante investigar cada dato hasta donde sea posible para dilucidar el sitio de la lesión, los aspectos fisiopatológicos probablemente implicados y las causas posibles. Por ejemplo, en el caso de una persona que señala debilidad del brazo derecho: ¿cuáles son las manifestaciones clínicas acompañantes ? ¿Tiene dificultad para cepillarse el cabello o elevar la extremidad (debilidad proximal), abrocharse los botones de la camisa o abrir un recipiente con tapa giratoria (distal)? Los vínculos negativos también son importantes. La persona con hemiparesia derecha sin deficiencia de lenguaje tal vez tenga una lesión (en la cápsula interna, el tallo encefálico o la médula espinal), diferente de la del individuo con hemiparesia derecha y afasia (hemisferio izquierdo). Otros datos de la anamnesis incluyen:

1. *Evolución cronológica de la enfermedad*. Es importante determinar la fecha exacta de aparición de los síntomas y la rapidez de su evolución. Si una manifestación neurológica comienza en término de segundos o minutos, ello indicará a menudo un trastorno vascular, una crisis epiléptica o una migraña (jaqueca). Los síntomas sensitivos de una extremidad que comienzan y se propagan en cuestión de segundos a zonas vecinas de la misma extremidad para pasar a otras regiones del cuerpo, hacen pensar en la presencia de una crisis. Un inicio más gradual con síntomas menos localizados orienta hacia la posibilidad de una isquemia cerebral transitoria (TIA, *transient ischemic attack*). La evolución cronológica de los síntomas semejante pero más lenta que se acompaña de cefalea, náusea y perturbaciones visuales, sugiere migraña. La presencia de síntomas sensitivos "positivos" (como disestesias o sensaciones difíciles de describir) o movimientos involuntarios hace pensar en un episodio convulsivo; a diferencia de ello, la pérdida transitoria de la función (síntomas negativos) permite suponer que se trata de TIA. El cuadro de comienzo incierto en donde los síntomas aparecen, se estabilizan y luego evolucionan en horas o días también sugiere enfermedad vascular cerebral; el antecedente de remisión o regresión transitoria denota que tal vez la alteración se deba a isquemia y no a hemorragia. La evolución gradual de los síntomas en el curso de horas o días sugiere un trastorno tóxico, metabólico, infeccioso o inflamatorio. Los síntomas progresivos que se acompañan de manifestaciones generalizadas como fiebre, rigidez de cuello y alteración del nivel de conciencia orientan hacia la posibilidad de un proceso infeccioso. Los síntomas recidivantes y remitentes que afectan niveles diferentes del sistema nervioso hacen pensar en MS u otros cuadros inflamatorios. Los síntomas de evolución lenta sin remisiones son característicos de enfermedades neurodegenerativas, infecciones crónicas, intoxicaciones graduales y neoplasias.
2. *Descripción de los síntomas por el paciente*. Los mismos términos suelen significar cosas o hechos diferentes para cada individuo. El término "mareo" significa tanto síncope inminente, como sensación de desequilibrio o vértigo verdadero. "Insensibilidad" puede denotar la pérdida completa de la sensibilidad, una sensación positiva como el "hormigueo" o incluso debilidad. "Visión borrosa" es un término que se utiliza para describir la pérdida de la visión en un ojo, como sería la ceguera monocular transitoria o la diplopía. La interpretación del significado verdadero de los términos usados por los pacientes para describir sus síntomas se complica mucho más si existen diferencias en las lenguas y culturas originales.
3. *Descripción de los síntomas por el paciente*. Casi siempre es conveniente obtener información complementaria de los familiares, los amigos u observadores, para corroborar o ampliar la descripción hecha por el paciente. La amnesia, la afasia, la pérdida de la introspección, las intoxicaciones y otros factores reducen la capacidad del sujeto para comunicarse de forma normal con el explorador o le impiden señalar los factores que contribuyeron a la enfermedad. Los episodios de inconciencia obligan a solicitar a los observadores que aporten detalles para saber con exactitud lo que ocurrió durante el hecho.
4. *Descripción de los síntomas por el paciente*. Muchas enfermedades del sistema nervioso tienen un componente genético primario. Si se cuenta con datos familiares, por lo general se detecta la presencia de algún trastorno de tipo mendeliano como la enfermedad de Huntington o la neuropatía de Charcot-Marie-Tooth. Se necesitan preguntas más minuciosas sobre los antecedentes familiares para detectar trastornos poligénicos como la MS, la migraña y muchos tipos de epilepsia. Es importante obtener los antecedentes familiares de todas las enfermedades, además de los trastornos neurológicos y psiquiátricos. La propensión familiar de hipertensión o cardiopatías es importante en un individuo cuyo cuadro clínico es un accidente vascular cerebral (apoplejía). Se conocen muchas enfermedades hereditarias del sistema nervioso que se acompañan de manifestaciones en múltiples órganos y sistemas y que aportan claves que conducen hacia el diagnóstico correcto (como neurofibromatosis, enfermedad de Wilson y enfermedades mitocondriales).
5. *Descripción de los síntomas por el paciente* (*enfermedades clínicas*). Muchas enfermedades del sistema nervioso se manifiestan en el contexto de trastornos generalizados. La *diabetes mellitus*, la hipertensión y las alteraciones de los lípidos sanguíneos predisponen a enfermedad vascular cerebral. Una tumoración solitaria en el encéfalo pudiera ser un absceso en un individuo con valvulopatía cardiaca, una hemorragia primaria en un sujeto con una coagulopatía, un linfoma o toxoplasmosis en el paciente de sida o metástasis en una persona con cáncer subyacente. Algunos individuos con cáncer manifiestan en un principio un síndrome paraneoplásico (cap. 122) o bien alguna complicación de la quimioterapia o radioterapia. El síndrome de Marfan y las enfermedades de la colágena relacionadas predisponen a la disección de las arterias intracraneales y hemorragia subaracnoidea aneurismática; el riñón poliquístico también se acompaña de esta última. Diversos cuadros neurológicos surgen con enfermedades tiroideas u otras endocrinopatías. Es muy importante averiguar la presencia de enfermedades generalizadas en personas con neuropatía periférica. Muchos individuos en coma dentro del hospital tienen alguna causa metabólica, tóxica o infecciosa.
6. *Uso y abuso de fármacos y drogas y exposición a toxinas*. Es esencial interrogar los antecedentes farmacológicos, como el uso y abuso de fármacos y drogas prescritos por un médico e ilícitos. Los sedantes, antidepresivos y otros psicoactivos a menudo provocan confusión aguda en los ancianos. Los aminoglucósidos pueden exacerbar los síntomas de debilidad en personas con trastornos de la transmisión neuromuscular como miastenia grave y pueden causar mareos como consecuencia de ototoxicidad. La vincristina y otros antineoplásicos originan en ocasiones neuropatía periférica, y los inmunosupresores como la ciclosporina originan en ocasiones encefalopatía. La ingestión excesiva de vitaminas puede causar trastornos; por ejemplo, la vitamina A origina en ocasiones hipertensión intracraneal (pseudotumor cerebral) o la piridoxina provoca neuropatía periférica. Muchos individuos no se percatan de que los somníferos que se adquieren sin receta, los antigripales y las pastillas para adelgazar en realidad son fármacos. Estos pacientes no se dan cuenta de que el alcohol, que es la neurotoxina que se consume con más frecuencia, y otras drogas adictivas como la cocaína y la heroína originan anomalías neurológicas diversas. El antecedente de exposición ambiental o laboral a las neurotoxinas constituye una pista esencial; se necesita a veces consultar con los compañeros o con el patrón del enfermo.
7. *Elaboración de una impresión del enfermo*. El médico aprovechará la oportunidad al interrogar al paciente, de formarse una impresión de él. ¿Los datos que aporta son directos o lo hace de manera sinuosa? ¿Muestra signos de ansiedad, depresión o hipocondriasis? ¿Hay alguna clave que oriente hacia defectos del lenguaje, la memoria, introspección o comportamiento? La valoración neurológica comienza en cuanto el paciente llega al consultorio y se hace la presentación inicial.

LA EXPLORACIÓN NEUROLÓGICA

La exploración del sistema nervioso es una tarea desafiante y compleja; tiene muchos componentes y se necesitan habilidades y conocimientos teóricos y prácticos que se adquieren sólo después del empleo repetido de las mismas técnicas en un gran número de personas con enfermedades neurológicas o sin ellas. Dominar en forma absoluta la exploración completa del sistema nervioso tiene importancia sólo para los neurólogos y especialistas afines. Sin embargo, es indispensable que todos los médicos clínicos y en particular los médicos generales, conozcan los aspectos básicos de la misma, en especial las técnicas que son eficaces para descartar o detectar cualquier disfunción.

No existe una sola secuencia aceptada de manera unánime para realizar la exploración, pero muchos comienzan con una valoración del estado psíquico, a la que sigue la revisión de pares craneales, aparato motor y sensitivo, coordinación y marcha. Ya sea la exploración básica o integral, es importante realizarla en forma ordenada y sistemática para evitar errores y omisiones graves. De esta manera, la mejor forma de obtener experiencia en cuanto a la exploración es escoger una estrategia personal, practicarla con frecuencia y realizarla siempre de la misma manera.

En la exploración neurológica que se describe a continuación, se mencionan las partes más frecuentes, con énfasis particular en los componentes que, según los expertos, son más útiles para valorar e identificar los problemas más comunes del sistema nervioso. Cada sección incluye también una descripción somera de la exploración mínima necesaria para la identificación inicial y adecuada de anomalías en una persona que no tiene síntomas de alguna disfunción neurológica. El examen inicial de detección que se realiza en la forma mencionada concluye en 3 a 5 min.

Vale la pena destacar algunos aspectos de la exploración. En primer lugar, al registrar las observaciones, es importante describir lo que el médico detectó y no utilizar un término indefinido (como sería el "paciente emitió un quejido al frotarle el esternón", en vez de "mostró respuesta disminuida"). En segundo lugar, las anomalías sutiles del SNC se detectan mejor si se compara la ejecución de tareas por parte del paciente, que requieren la activación simultánea de ambos hemisferios cerebrales (p. ej., obtener el movimiento de pronación con los brazos en extensión total y los ojos cerrados; extinción en un lado del estímulo táctil leve aplicado en ambos lados y con los ojos cerrados, o disminución de la oscilación del brazo o asimetría leve

durante la marcha). En tercer lugar, si algunas actividades desencadenan la molestia o síntoma, habrá que reproducirlas en el consultorio. Si el individuo se queja de mareo cuando gira la cabeza en una dirección, se le pedirá que lo haga y se buscarán signos acompañantes durante la exploración (como sería nistagmo o dismetría). Si el individuo siente dolor después de caminar dos cuadras, se le pedirá que salga del consultorio, que camine dicha distancia y que vuelva de inmediato, y se repetirán las partes importantes de la exploración. Por último, el médico debe adaptar los métodos que conoce al problema del enfermo para valorar los cambios que suceden con el tiempo. Algunos ejemplos son: caminar 7.5 m de distancia (normal, 5 a 6 s; observar si necesita ayuda); percusión repetitiva de los dedos de la mano o del pie (normal, 20 a 25 percusiones en 5 s) o la escritura manual.

EXPLORACIÓN DEL ESTADO PSÍQUICO

- *Como mínimo: durante la entrevista el operador intentará detectar problemas de la comunicación y valorar si el paciente tiene memoria e introspección de hechos pasados y recientes.*

La exploración del estado psíquico inicia cuando el médico ve y habla con el enfermo. Si en la anamnesis existen dudas o preocupación por anomalías de la función cortical superior o si se detectan problemas de la esfera cognitiva durante la anamnesis, convendrá la valoración detallada del estado psíquico. Es importante tener en cuenta la capacidad del sujeto para entender el lenguaje usado en la exploración, sus antecedentes culturales y experiencia académica, problemas sensitivos o motores u otros cuadros coexistentes para decidir los métodos que se utilizarán e interpretar los resultados.

El miniexamen de Folstein del estado psíquico (MMSE, *mini-mental status examination*) es un estudio estandarizado de tamizaje de la función cognitiva, fácil de aplicar y que requiere menos de 10 min. Se utilizan cifras ajustadas a la edad para definir el rendimiento normal, la sensibilidad es de casi 85% y la especificidad es de 85% para establecer demencia moderada o profunda, en especial en individuos con elevado nivel educativo. Si se dispone de tiempo, el MMSE es uno de los mejores métodos para verificar el estado psíquico actual del enfermo y sirve como una valoración inicial contra la cual comparar evaluaciones posteriores del mismo examen.

Los elementos individuales de la exploración del estado psíquico se subdividen en: nivel de conciencia, orientación, habla y lenguaje, memoria, fondo de información, introspección y juicio, pensamiento abstracto y cálculos.

El *nivel de conciencia* es el estado de percepción que la persona tiene de sí misma y del entorno y varía desde la conciencia plena hasta el coma. Si el individuo no está del todo consciente, el explorador debe describir las respuestas con el estímulo mínimo necesario para desencadenar una reacción que va desde órdenes verbales hasta un estímulo breve y doloroso como la presión del músculo trapecio. Es importante distinguir entre las reacciones dirigidas hacia el estímulo y que denotan una función encefálica intacta (como sería abrir los párpados y mirar al examinador o apartar una extremidad para alejarla del estímulo doloroso), y respuestas reflejas de origen medular (como la respuesta de la triple flexión que incluye la flexión del tobillo, la rodilla y la cadera en reacción a un estímulo doloroso del pie).

La *orientación* se valora al solicitar a la persona que diga su nombre, lugar donde se encuentra, día de la semana y fecha; el sentido del tiempo es uno de los primeros elementos que se deterioran en diversos trastornos.

El *habla* se valora al observar la articulación, la rapidez, el ritmo y la prosodia (como serían los cambios en el tono y la acentuación de sílabas y palabras).

El *lenguaje* se valora al observar el contenido de la expresión verbal y escrita, la reacción a órdenes verbales y la capacidad de leer. La prueba típica consiste en solicitar a la persona que diga los componentes de su atuendo, un reloj o una pluma; que repita la frase "ni sí, ni no, ni pero" o bien "en un trigal había tres perros"; que siga una orden verbal de tres frases; que escriba una oración y lea y responda una orden escrita.

La *memoria* debe analizarse con base en tres escalas cronológicas: 1) la memoria inmediata se evalúa mediante una lista de tres ítems y pedir al paciente que la repita de inmediato; 2) para valorar la memoria a corto plazo se solicita a la persona que recuerde 5 y 15 min más tarde, los mismos tres ítems, y 3) la memoria a largo plazo se estudia al valorar la capacidad del paciente para relatar una historia cronológica coherente de su enfermedad o situaciones personales.

El *fondo común de información* se valora al plantear preguntas de hechos históricos, actuales e importantes con atención al nivel académico y experiencias vitales.

Las anomalías de la *introspección y el juicio* (*criterio personal*) se detectan durante la entrevista y se puede profundizar si se pide al paciente que describa la forma como reaccionaría a situaciones diversas (p. ej., "¿qué haría usted si se hallara una cartera en la banqueta?").

El *pensamiento abstracto* se valora solicitando a la persona que describa semejanzas entre diversos objetos o conceptos (p. ej., manzana y naranja; escritorio y silla; poesía y escultura) o que mencione objetos que poseen los mismos atributos (como una lista de animales cuadrúpedos).

La *capacidad de cálculo* se valora al pedir al individuo que realice una operación aritmética adecuada para su edad y nivel de enseñanza (como sería la resta seriada de sietes al número 100 o de tres al número 20; o problemas aritméticos sencillos).

EXPLORACIÓN DE PARES CRANEALES

- *Como mínimo: revisar fondos de ojo, campos visuales, diámetro y reactividad de las pupilas, movimientos extraoculares y de la cara.*

Los pares craneales (CN, *cranial nerves*) se estudian mejor en orden numérico, excepto al agrupar tercero, cuarto y sexto por tener función similar.

I Par (olfatorio) Por lo general no se estudia el nervio olfatorio, salvo que se sospeche alguna enfermedad de la porción inferior del lóbulo frontal, como un meningioma. Con los párpados cerrados se pide a la persona que huela alguna sustancia poco olorosa como un dentífrico o café y que la identifique.

II Par (óptico) El médico valorará la agudeza visual (corregida con anteojos o lentes de contacto) y para ello utilizará una tabla de Snellen o un cartelón semejante. Se estudiarán los campos visuales por confrontación, es decir, comparando los del paciente con los del explorador. Como prueba de detección suele bastar el examen de los campos visuales de ambos ojos de manera simultánea; pero habrá que valorar los campos en forma individual si se sospecha un problema visual, con base en los datos de la anamnesis u otros elementos de la exploración, o si en las pruebas de detección se identifica alguna anomalía. El explorador se coloca cara a cara frente al paciente a 0.6 a 1.0 m de distancia y pone sus manos en la periferia de los campos visuales, en un plano equidistante entre él y el enfermo. Se pide al enfermo que mire de manera directa al centro de la cara del explorador y que indique el momento y el sitio en que detecta el movimiento de alguno de los dedos. La maniobra se inicia en los cuadrantes inferiores y después con los superiores, de modo que el explorador mueve el dedo índice de alguna o ambas manos al mismo tiempo, y observa si la persona detecta los movimientos. Un solo movimiento de poca amplitud del dedo basta para obtener una respuesta normal. Los estudios de perimetría focal y pantalla tangencial se utilizarán para la localización gráfica de defectos del campo visual de manera plena, o para buscar anomalías sutiles. Es necesario explorar el fondo de ambos ojos con un oftalmoscopio y observar el color, el tamaño y el grado de turgencia o elevación del disco óptico, así como el color y la textura de la retina. Se revisan calibre, regularidad, "muescas" arteriovenosas en los puntos de cruce, hemorragias, exudados y otras anomalías de los vasos retinianos.

III, IV y VI Pares (motor ocular común, troclear y motor ocular externo) Es importante describir el diámetro y la forma de las pupilas, su reacción a la luz y a la acomodación (es decir, al converger ambos ojos mientras siguen el dedo del explorador acercándolo hacia el puente de la nariz). Para valorar los movimientos extraoculares se pedirá al enfermo que conserve fija la cabeza en tanto sigue el movimiento del dedo, que se desplazará con lentitud en los planos horizontal y vertical y se buscará cualquier paresia, nistagmo o alteraciones de la búsqueda uniforme (movimientos sacádicos, ataxia de los movimientos oculares y otras). Si es necesario, se valorará la posición relativa de los ojos, con la mirada primaria y multidireccional, comparando los reflejos de luz intensa fuera de las pupilas. Sin embargo, es más útil saber si la persona describe diplopía en cualquier dirección de la mirada. La diplopía verdadera casi siempre se resuelve cuando el individuo cierra un ojo. El nistagmo horizontal se evalúa mejor a 45° y no en el extremo lateral de los campos visuales (situación incómoda para el enfermo); el dedo debe sostenerse en la posición lateral unos segundos para detectar cualquier anomalía.

V Par (trigémino) Se explora la función sensitiva en los tres territorios de las ramas del nervio trigémino (oftálmico, maxilar superior e inferior) y en cada lado de la cara. Como ocurre con otros elementos de la exploración sensitiva, para el estudio de detección basta la valoración de dos modalidades sensitivas derivadas de vías anatómicas diferentes (como el tacto leve y la temperatura). Si algunos datos de la anamnesis lo sugieren, conviene valorar otras modalidades, el reflejo corneal y el componente motor del trigémino (acción del músculo masetero al cerrar la boca con fuerza).

VII Par (facial) Aquí se busca asimetría de la cara en el reposo y con movimientos espontáneos. También se evalúa la elevación de las cejas, la aparición de arrugas en la frente, el cierre de los párpados, la sonrisa y el inflar los carrillos. Se buscarán en particular diferencias en la mitad inferior de los músculos de la cara en comparación con la mitad superior; la debilidad de los dos tercios inferiores de la cara con conservación del tercio superior permite suponer que se trata de una lesión de neurona motora superior, en tanto que la debilidad de toda esa mitad sugiere una lesión de neurona motora inferior.

VIII Par (vestibulococlear) Se valora la capacidad del sujeto para captar el frote de un dedo o la voz susurrada en cada oído. Si la anamnesis o la exploración física detecta alguna alteración, se realizan pruebas más específicas de conducción aérea y ósea en mastoides (Rinne) y de lateralización, colocando un diapasón que suene a 512 Hz en el centro de la frente (Weber). Habrá que hacer audiometría formal después de identificar cualquier problema. **Para un análisis más completo de la valoración de la función del nervio vestibular en casos de mareo, pérdida del oído o coma, habrá que consultar los capítulos 28, 43 y 328, respectivamente.**

IX y X Pares (glosofaríngeo y neumogástrico) Se observa la posición y la simetría del paladar blando y la úvula en el reposo y con la fonación ("aah"). También se valorará el reflejo nauseoso o faríngeo al estimular la pared retrofaríngea en cada lado con un objeto estéril y romo (como un abatelenguas), pero tal reflejo a menudo no se detecta en personas normales.

XI Par (espinal) Aquí se valora el músculo trapecio por medio de la contracción de los hombros (encoger los hombros) y por la rotación de la cabeza hacia cada lado (esternocleidomastoideo) contra resistencia.

XII Par (hipogloso) Se revisa la lengua en busca de atrofia o fasciculaciones, posición con la protrusión y fuerza cuando se le extiende contra la superficie interna de los carrillos.

EXPLORACIÓN MOTORA

- *Como mínimo: habrá que buscar atrofia muscular y valorar el tono de las extremidades. Estudiar la fuerza de la extremidad superior al valorar el impulso pronador y la fuerza de los extensores de la muñeca o de los dedos. Valore la fuerza de la extremidad inferior examinando los extensores del primer dedo y con el paciente caminando de forma normal, sobre las puntas y sobre los talones.*

La exploración motora incluye observaciones del aspecto, el tono, y la fuerza de los músculos. La marcha constituye, en parte, una valoración de la función motora, pero casi siempre se valora por separado al finalizar la exploración.

Aspecto Es importante revisar y palpar los grupos musculares, con iluminación suficiente y con la persona en posición cómoda y simétrica. Se buscarán fasciculaciones, dolor a la palpación y atrofia o hipertrofia de músculos. Algunos individuos exhiben movimientos involuntarios (como tics, mioclono, coreoatetosis) durante el reposo; con la postura sostenida (temblor de "pildorero" propio de la enfermedad de Parkinson) o con movimientos voluntarios (temblor de intención de la enfermedad del cerebelo o el temblor de tipo familiar).

Tono El tono muscular se evalúa al medir la resistencia contra el movimiento pasivo de una extremidad relajada. Las personas a menudo tienen dificultad para relajarse durante tal procedimiento y por ello es útil distraerlas para reducir al mínimo los movimientos activos. En las extremidades superiores el tono se evalúa por la pronación y supinación rápidas del antebrazo y flexión y extensión en la muñeca. En las extremidades inferiores, con el individuo en decúbito dorsal, el explorador coloca sus manos detrás de las rodillas y hará un movimiento de elevación rápida; con el tono normal los tobillos se arrastrarán siguiendo la superficie de la mesa, un tramo variable, antes de elevarse, en tanto que en situaciones de hipertonía, el talón mostrará un movimiento inmediato de levantamiento desde el plano inferior. La hipotonía es más frecuente en trastornos de la neurona motora inferior o de nervios periféricos. La hipertonía se manifiesta en forma de espasticidad (la resistencia depende del ángulo y la velocidad de movimiento; enfermedad de haces corticoespinales), rigidez, resistencia similar en todos los ángulos de movimiento; enfermedad extrapiramidal, o paratonía (cambios fluctuantes de la resistencia; problemas en las vías de los lóbulos frontales o dificultad normal para relajación). La rigidez en rueda dentada se observa en el mal de Parkinson y en ella el movimiento pasivo desencadena interrupciones espasmódicas en la resistencia.

Fuerza La valoración del impulso pronador es un método muy útil para la búsqueda de la debilidad de la extremidad superior. Se pide a la persona que sostenga ambos brazos en extensión completa y en sentido paralelo al suelo y cierre los ojos. Tal posición debe conservarse durante aproximadamente 10 s; signos de debilidad son cualquier flexión del codo o de los dedos de la mano o pronación del antebrazo, en particular si es asimétrica. La fuerza muscular se valora con mayor detalle al solicitar al individuo que imponga el esfuerzo máximo al músculo o grupo muscular en estudio. Es importante aislar los músculos en la medida de lo posible; es decir, sostener la extremidad de manera que sólo los músculos de interés se activen. También es conveniente palpar músculos accesibles a medida que se contraen. La graduación de la fuerza muscular y la valoración del esfuerzo es un arte que necesita tiempo y paciencia para dominarlo. Por costumbre la fuerza muscular se clasifica en la escala siguiente:

0 = ausencia de movimiento
1 = indicios leves o aislados de contracción, pero ningún movimiento concomitante en alguna articulación
2 = el sujeto mueve el miembro si se elimina la fuerza de gravedad
3 = el sujeto mueve el miembro contra la gravedad, pero no contra la resistencia
4– = movimiento contra un grado pequeño de resistencia
4 = movimiento contra resistencia moderada
4+ = movimiento contra resistencia intensa
5 = potencia completa

Sin embargo, en muchos casos es más práctico utilizar los términos siguientes:

Parálisis = ausencia de movimientos
Debilidad intensa = movimiento después de eliminar la fuerza de gravedad
Debilidad moderada = movimiento contra la gravedad, pero no contra resistencia leve
Debilidad leve = movimiento contra resistencia moderada
Potencia completa

Es importante observar el perfil y la magnitud de la debilidad al evaluarla. La debilidad unilateral o bilateral de los extensores de la extremidad superior o de los flexores de la extremidad inferior ("debilidad piramidal") permite suponer que se trata de una lesión de la vía piramidal, la debilidad proximal bilateral sugiere miopatía y la debilidad distal bilateral sugiere neuropatía periférica.

EXPLORACIÓN DE LOS REFLEJOS

- *Como mínimo verifique los reflejos bicipital, rotuliano y Aquíleo.*

Reflejos de estiramiento muscular (miotáticos) Los reflejos de esta categoría que se estudian son bicipital (C5, C6), el del supinador largo (C5, C6) y el tricipital (C7, C8) en las extremidades superiores y el rotuliano o cuadricipital (L3, L4) y el aquíleo (S1, S2) en las extremidades inferiores. Es importante que el sujeto se relaje y coloque el músculo en un punto intermedio entre la contracción y la extensión plenas. Los reflejos aumentan si se solicita a la persona que contraiga de manera voluntaria otros grupos musculares distantes (maniobra de Jendrassik). Por ejemplo, es posible reforzar los reflejos de la extremidad superior si el individuo en forma voluntaria aprieta la mandíbula y también se intensifica el reflejo Aquíleo al trabar los dedos flexionados de las dos manos y se intenta separarlos. Para cada reflejo estudiado habrá que valorar en forma seriada ambos lados y es importante valorar el estímulo mínimo indispensable para desencadenar un reflejo y no la respuesta máxima. Los reflejos se clasifican con la escala siguiente:

0 = ausente
1 = presente, pero disminuido
2 = normal
3 = aumentado
4 = clono

Reflejos cutáneos El reflejo plantar es desencadenado al estimular la zona lateral de la planta del pie con intensidad como por ejemplo con un abatelenguas y se inicia cerca del talón desplazándose a la parte anterior del pie y el primer dedo. El reflejo normal comprende la flexión plantar de los dedos del pie. Si hay lesiones de motoneurona superior por arriba del nivel S1 de la médula espinal, se advierte una extensión paradójica del primer dedo, que se acompaña de extensión lateral y superior de los demás dedos (la llamada *respuesta plantar extensora* o *signo de Babinski*). Sin embargo, no obstante su popularidad, la confiabilidad y validez del signo de Babinski para identificar debilidad de la neurona motora superior es muy limitada (es mucho mejor confiar en pruebas del tono, la fuerza y los reflejos de estira-

miento, y la coordinación). Los reflejos abdominales superficiales se desencadenan al estimular con suavidad la superficie del abdomen cerca del ombligo en sentido diagonal con un objeto agudo (p. ej., el extremo libre de un aplicador) y observando el movimiento del ombligo. En circunstancias normales, el ombligo se desplazará hacia el cuadrante estimulado. Si hay lesiones de neurona motora superior los reflejos no se producirán. Su aparición es útil cuando se conservan los reflejos superiores (nivel T9 de médula espinal), pero no inferiores (T12) del abdomen, lo cual denota una lesión medular entre T9 y T12 o cuando la respuesta es asimétrica. Otros reflejos cutáneos útiles son el cremasteriano (elevación ipsolateral de un testículo después de estimular la cara interna del muslo; es mediado por L1 y L2) y el anal (contracción del esfínter anal cuando se frota la piel perianal; mediado por S2, S3 y S4). Es importante buscar estos reflejos en toda persona en quien se sospeche daño de la médula espinal o de las raíces lumbosacras.

Reflejos primitivos En caso de lesión de las vías del lóbulo frontal aparecen algunos reflejos primitivos que normalmente han desaparecido en el adulto. La respuesta de succión aparece al tocar levemente con un abatelenguas el centro de los labios, y la respuesta radicular ("de puntos cardinales") el ángulo de la boca. El individuo desplazará los labios para succionar o girará su boca en dirección del estímulo. El reflejo de prensión se obtiene al tocar la palma de la mano entre el pulgar y el índice y para ello el explorador usa sus dedos; la respuesta positiva es que el individuo toma con fuerza la mano del explorador. En muchos casos, al estimular la porción dorsal de la mano provocará que el individuo suelte la mano del operador. La respuesta palmomentoniana es una contracción del músculo del mentón en sentido ipsolateral al estímulo de rascado aplicado diagonalmente a la palma.

EXPLORACIÓN DE LA FUNCIÓN SENSITIVA

- *Como mínimo: habrá que preguntar a la persona si percibe el tacto leve y la temperatura de un objeto frío en cada zona distal de las extremidades. Se evaluará el doble estímulo simultáneo por medio del tacto leve en las manos. Realizar la maniobra de Romberg.*

La valoración de la función sensitiva es la parte menos fiable de la exploración, porque las reacciones son subjetivas y difíciles de cuantificar. En el sujeto cooperador y con discernimiento, la exploración de la sensibilidad permite la localización precisa de una lesión. En las personas que no colaboran o que no entienden el sentido de los estudios, esta valoración será inútil. El estudio debe orientarse a la lesión sospechada. Por ejemplo, en anomalías de la médula espinal, raíces raquídeas o nervios periféricos hay que valorar todas las modalidades sensitivas mientras se investiga un perfil compatible con el nivel medular y distribución por dermatomas o nervios. En sujetos con lesiones en el nivel del tallo encefálico o por arriba del mismo, basta con la valoración inicial de las modalidades sensitivas primarias en la porción distal de extremidades, así como los métodos de valoración "cortical".

En cada extremidad se estudian las cinco modalidades sensitivas primarias que son tacto leve, dolor, temperatura, vibración y posición de articulaciones. El primero se valora con sólo tocar la piel de manera suave mediante un dedo (del explorador) o un filamento de algodón. El dolor se explora utilizando un alfiler nuevo y la temperatura se valora con un objeto metálico (como un diapasón) que haya estado en agua tibia o fría. La vibración se estudia con un diapasón que suena a 128 Hz y se aplica en la falange distal del primer dedo del pie o el índice, exactamente por debajo del lecho ungueal. Al colocar un dedo en la cara contraria de la articulación que se estudia, el explorador comparará el umbral de percepción de la vibración del paciente, con la suya propia. Para valorar la posición de articulaciones el explorador sostiene un dedo de la mano o la extremidad en sentido lateral y en sentido distal a la articulación que estudia; por lo general se captan desplazamientos pequeños de 1 a 2 mm. La maniobra de Romberg es sobre todo un estudio de la propiocepción. Se solicita a la persona que se ponga de pie con ambos pies muy cercanos (como se necesita para conservar el equilibrio) con los ojos abiertos, y luego se le pide que los cierre. La pérdida de equilibrio al cerrar los ojos es una respuesta anormal.

La función sensitiva "cortical" es mediada por los lóbulos parietales y representa la integración de las modalidades sensitivas primarias; su valoración adquiere importancia cuando se encuentra intacta la sensación primaria. La estimulación simultánea doble es muy útil como método de detección para evaluar la función de la corteza encefálica; con los ojos cerrados del paciente, el explorador toca levemente una o ambas manos y le pide que identifique los estímulos. Si hay una lesión del lóbulo parietal el individuo no podrá identificar el estímulo en la mitad contralateral cuando se tocan ambas manos. Otras modalidades que dependen de la corteza parietal incluyen la discriminación de dos estímulos aplicados en sitios muy cercanos (discriminación de dos puntos) que percibe como separados; identificación de un objeto por el mero tacto y la manipulación (estereognosia) y la identificación de números o letras escritos sobre su piel (grafestesia).

EXPLORACIÓN DE LA COORDINACIÓN

- *Como mínimo: observar al paciente en reposo y durante los movimientos espontáneos. Habrá que valorar los movimientos de alternancia rápida de los dedos de la mano, del pie y del dedo dirigido a la punta de la nariz.*

La coordinación es un término que señala la concertación y fluidez de los movimientos. Incluso actos sencillos obligan a la colaboración de músculos agonistas y antagonistas, la conservación de la postura y la actuación de servomecanismos complejos para controlar la rapidez y amplitud de un movimiento. Parte de esta integración depende del funcionamiento normal de los ganglios cerebelosos y basales. Sin embargo, también necesita que la fuerza muscular esté intacta y haya información cinestésica y propioceptiva. Por esto, si la exploración detecta anomalías de los sistemas motor o sensitivo, habrá que valorar la coordinación del individuo, sin olvidar tales limitaciones.

Los movimientos alternantes rápidos de extremidades superiores (diadococinesia) se estudian por separado en cada lado al pedir a la persona que contraiga el puño, extienda en forma parcial el dedo índice y después con dicho dedo percuta la porción distal del pulgar con la mayor rapidez posible. En la extremidad inferior, el individuo golpea con rapidez el pie contra el piso o la mano del explorador. La prueba de llevar el dedo a la punta de la nariz valora sobre todo la función cerebelosa; se pide al individuo que toque con su índice repetidas veces la punta de la nariz y después el dedo extendido del explorador que se mueve con cada repetición. Un método semejante en la extremidad inferior es pedir a la persona que eleve la pierna y toque el dedo del explorador con el primer dedo del pie. Otro estudio para valorar la función cerebelosa en las extremidades inferiores es la maniobra de tobillo-rodilla-borde tibial; en decúbito dorsal la persona desliza el talón de cada pie desde la rodilla pasando por el borde tibial del otro miembro. En todos estos movimientos se valoran exactitud, velocidad y ritmo.

EXPLORACIÓN DE LA MARCHA

- *Como mínimo: habrá que observar a la persona cuando camina en forma normal, sobre los talones y puntas de los pies y siguiendo una línea recta.*

Observar a la persona durante la marcha es la parte más importante de la exploración neurológica. La marcha normal demanda la participación de innumerables sistemas, como potencia, sensación y coordinación, que actúan en forma muy integrada. Es posible identificar ciertas anomalías inesperadas que obligan al explorador a volver con mayor detalle a otros aspectos de la exploración. El paciente debe ser observado durante la marcha y los giros normales, cuando camina sobre los talones y sobre la punta de los dedos y cuando sigue una línea recta alternando el talón de un pie con los dedos del otro. En la exploración se observa en ocasiones disminución de la oscilación del brazo en un lado (ataque de vías corticoespinales), una postura agachada y una marcha de pasos cortos (parkinsonismo), una marcha inestable de base amplia (ataxia), marcha en tijeras (espasticidad) u otra marcha con golpeteo de los pies y elevación exagerada de la pierna (enfermedad de columna posterior o nervios periféricos) o la persona parece estar atorada (apraxia con enfermedad de lóbulo frontal).

DIAGNÓSTICO NEUROLÓGICO

Se interpretan los datos clínicos obtenidos en la anamnesis y la exploración física para identificar algún sitio anatómico que explique mejor las alteraciones clínicas **(cuadro 437-2)**, disminuir el número de posibilidades diagnósticas y escoger los métodos de laboratorio con los que se obtendrá información valiosa. Los estudios de laboratorio comprenden: 1) electrolitos en suero, biometría hemática completa y estudios renales, hepáticos, del sistema endocrino e inmunitario; 2) estudio de líquido cefalorraquídeo; 3) estudios de imágenes específicos **(cap. 440e)**, o 4) estudios electrofisiológicos **(cap. 442e)**. Para elaborar un diagnóstico etiológico se integrarán los datos de localización anatómica, inicio y evolución de la enfermedad, otra información médica y resultados de estudios de laboratorio.

Los datos de la exploración neurológica pueden ser normales incluso en los individuos con alguna enfermedad grave del sistema nervioso como convulsiones, meningitis crónica o TIA. Es posible que un sujeto comatoso ingrese sin antecedentes disponibles y en estos casos se sigue la estrategia descrita en el **capítulo 328**. En otros enfermos, la anamnesis insuficiente se sustituye por una serie de exámenes, los cuales ayudan a deducir la evolución de la enfermedad. En casos difíciles es útil recordar que son más probables las manifestaciones inusuales de trastornos comunes que las etiologías extrañas. Por lo anterior, incluso en las instituciones de atención terciaria, las

CUADRO 437-2 Signos útiles para la localización en el sistema nervioso

	Signos
Encéfalo	Alteraciones del estado psíquico o deficiencias cognitivas
	Convulsiones y otras crisis
	Debilidad[a] y anomalías sensitivas, ambas unilaterales, incluidas cabeza y extremidades
	Anomalías en los campos visuales
	Alteraciones motoras (como incoordinación difusa, temblores, corea)
Tallo encefálico	Anomalías de pares craneales aislados (únicos o múltiples)
	Debilidad "cruzada"[a] y anomalías sensitivas de cabeza y extremidades, como debilidad de la mitad derecha de la cara y del brazo y pierna izquierdos
Médula espinal	Dorsalgia o hipersensibilidad del dorso
	Debilidad[a] y anomalías sensitivas que no afectan la cabeza
	Datos de neuronas motoras superior e inferior mixtos
	Nivel sensitivo
	Disfunción de esfínteres
Raíces raquídeas	Dolor que se irradia a extremidades
	Debilidad o anomalías sensitivas, con distribución radicular **(véanse también las figs. 31-2 y 31-3)**
	Arreflexia
Nervios periféricos	Dolor en la porción media o distal de las extremidades
	Debilidad[b] o anomalías sensitivas que siguen la distribución de nervios **(véanse también las figs. 31-2 y 31-3)**
	Distribución en "guante y media" de la pérdida sensitiva
	Arreflexia
Unión neuromuscular	Debilidad bilateral que incluye la cara (ptosis, diplopía, disfagia) y zona proximal de extremidades
	Mayor debilidad con el ejercicio
	Sensibilidad indemne
Músculos	Debilidad proximal o distal en ambos lados
	Sensibilidad indemne

[a] Debilidades junto con otras alteraciones que siguen una pauta de "neurona motora superior" como espasticidad, debilidad de extensores >que de flexores en la extremidad superior, y en flexores >que en extensores en la extremidad inferior, e hiperreflexia. [b] Debilidad junto con otras alteraciones que siguen una pauta de "neurona motora inferior" como flacidez e hiporreflexia.

apoplejías múltiples suelen provenir de émbolos y no de vasculitis, y la demencia senil con mioclono por lo regular denota enfermedad de Alzheimer y no enfermedad por priones ni una anomalía paraneoplásica. Por último, la labor más importante de un médico general que atiende a una persona con un nuevo signo neurológico es evaluar la urgencia con que la enviará a un especialista. En estos casos es importante identificar con rapidez a los individuos que quizá tengan infecciones del sistema nervioso, apoplejías y compresión de médula espinal agudas u otras tumoraciones tratables y preparar los medios para su atención inmediata.

438e El examen neurológico de detección

Daniel H. Lowestein

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

El conocimiento de la exploración neurológica básica es una habilidad clínica esencial. Un simple examen neurológico de detección que incluye la valoración del estado mental, nervios craneales, sistema motor, sistema sensitivo, coordinación y marcha, puede realizarse de manera confiable en 3 a 5 min. Aunque los componentes de la exploración pueden parecer intimidantes al principio, las habilidades casi siempre mejoran en poco tiempo con la repetición y la práctica. En este video se presenta la técnica para realizar un examen de detección simple y eficiente.

439e Videoteca de la exploración neurológica detallada

Martin A. Samuels

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

La exploración neurológica amplia es una herramienta irremplazable para el diagnóstico eficiente de enfermedades neurológicas. El dominio de sus detalles requiere el conocimiento de la anatomía y fisiología normales del sistema nervioso en combinación con la experiencia personal obtenida de la realización de manera ordenada y sistemática de un gran número de pacientes y de individuos sanos. En las manos de un médico experto, la exploración neurológica también adquiere una gran belleza, siendo el pináculo del arte de la medicina. En estos videos, se presentan en detalle los componentes utilizados más a menudo, con particular énfasis en aquellos elementos que podrían ser de mayor utilidad para la valoración de problemas neurológicos comunes.

440e Neuroimágenes en trastornos neurológicos

William P. Dillon

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

El médico que atiende pacientes con síntomas neurológicos cuenta con gran variedad de opciones imagenológicas, incluidas la tomografía computarizada (CT), angiografía por CT (CTA), imágenes de perfusión con CT (pCT), resonancia magnética (MRI), angiografía por MR (MRA), MRI funcional (fMRI), espectroscopia con MR (MRS), neurografía con MR (MRN), resonancia por difusión de fascículos (DTI), MR ponderada para sensibilidad (SWI, *susceptibility weighted MR imaging*), MRI con etiquetado de giro arterial [ASL, *arterial spin label*] y resonancia magnética de perfusión (pMRI). Además existe un número cada vez mayor de técnicas neurorradiográficas intervencionistas, incluidas la embolización mediante catéter por angiografía, colocación de espirales o endoprótesis en las estructuras vasculares, y técnicas diagnósticas e intervencionistas de columna vertebral como discografía, inyección epidural transforaminal y translaminar e inyecciones de las raíces nerviosas y parches hematológicos. Los avances más recientes como la angiografía por CT con detector múltiple de MRA (MDCTA) con gadolinio han restringido las indicaciones de la angiografía habitual, que se reserva en la actualidad para personas en quienes es esencial conocer el detalle de vasos finos o en quienes se planean tratamientos intervencionistas.

En términos generales, la MRI es más sensible que la CT para la detección de lesiones en el sistema nervioso central (SNC), en particular las de médula espinal, pares craneales y estructuras de la fosa posterior del cráneo. La MR por difusión, secuencia que detecta la reducción del movimiento microscópico del agua, es la técnica más sensible para identificar apoplejías isquémicas agudas y permite detectar encefalitis, abscesos y enfermedades por priones. Sin embargo, la CT se puede practicar en forma rápida y se usa de manera más generalizada, de tal forma que es el método ideal para la valoración inicial de individuos en quienes se sospecha accidente vascular cerebral (apoplejía), hemorragia y traumatismo intracraneal o raquídeo. La CT también es más sensible que la MRI para observar los detalles óseos y está indicada en la evaluación inicial de la hipoacusia de conducción, así como en lesiones que afectan la base del cráneo y la bóveda craneal. Sin embargo, la resonancia magnética ofrece información diagnóstica importante sobre las enfermedades infiltrantes de la médula ósea, difíciles de identificar en la tomografía.

441e Atlas de neuroimagen

Andre D. Furtado, William P. Dillon

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Este atlas incluye 48 casos para ayudar al médico que atiende a pacientes con síntomas neurológicos. La mayor parte de las imágenes mostradas corresponden a estudios de resonancia magnética nuclear (MRI); otras imágenes ilustradas corresponden a angiografía por resonancia magnética (MR) y convencional, así como estudios de tomografía computarizada (CT). Se ilustran varias categorías diferentes de enfermedad neurológica, lo que incluye numerosos ejemplos de enfermedades isquémicas, inflamatorias, hereditarias, vasculares y neoplásicas.

442e Estudios electrodiagnósticos de trastornos del sistema nervioso: EEG, potenciales evocados y EMG

Michael J. Aminoff

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

ELECTROENCEFALOGRAFÍA

La actividad eléctrica del cerebro (el electroencefalograma [EEG]) se registra con facilidad por medio de electrodos que se colocan en la piel cabelluda. La diferencia de potencial entre pares de electrodos colocados en la piel cabelluda (derivación bipolar) o entre electrodos individuales situados en la piel cabelluda y un punto de referencia común relativamente inactivo (derivación de referencia) es amplificada y mostrada en el monitor de una computadora, en un osciloscopio o en papel. Los sistemas digitales permiten la reconstrucción del EEG y mostrarlo con el formato deseado, así como su manipulación para un análisis más detallado y también permite el empleo de técnicas computarizadas para detectar ciertas anomalías. Las características del EEG normal dependen de la edad del paciente y de su nivel de conciencia. La actividad rítmica que se registra normalmente representa los potenciales posinápticos de las células piramidales de la corteza cerebral, orientadas verticalmente, y se caracteriza por su frecuencia. En adultos normales y despiertos que están acostados tranquilamente con los ojos cerrados, se observa en la parte posterior del EEG un ritmo alfa de 8 a 13 Hz, mezclado con una cantidad variable de actividad beta, más rápida y generalizada (>13 Hz); el ritmo alfa se atenúa al abrir los ojos. Durante la somnolencia también se atenúa el ritmo alfa; con el sueño ligero se hace evidente una actividad más lenta en los rangos theta (4 a 7 Hz) y delta (<4 Hz).

Por lo común se emprenden métodos de activación en tanto se registra el EEG en un intento para desencadenar las anomalías. Los métodos en cuestión suelen incluir la hiperventilación (por 3 o 4 min), la estimulación fótica, el sueño y la falta de sueño nocturno antes de la sesión de registro.

La electroencefalografía es una técnica relativamente barata y puede ser útil en el tratamiento clínico en diferentes contextos.

443e Técnica de punción lumbar

Elizabeth Robbins, Stephen L. Hauser

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

En manos experimentadas, la punción lumbar (LP, *lumbar puncture*) suele ser un procedimiento seguro. Las complicaciones mayores son muy poco frecuentes, pero pueden consistir en hernia cerebral, lesión de la médula espinal o de las raíces nerviosas, hemorragia (hematoma espinal) o infección. Las complicaciones menores son más frecuentes y entre ellas se encuentran dolor de espalda, cefalea pospunción y dolor o adormecimiento radicular.

TÉCNICAS DE IMAGEN Y ESTUDIOS DE LABORATORIO PREVIOS A LA PUNCIÓN LUMBAR

Los pacientes con alteración del nivel de conciencia, un déficit neurológico focal, convulsiones de nuevo inicio, papiledema o un estado de inmunodeficiencia tienen un riesgo más alto de hernia cerebelosa o tentorial letal tras la LP. En estos casos se deben obtener estudios de neuroimágenes antes de la LP para descartar una tumoración focal o una tumefacción difusa. Los estudios de imagen deben incluir la columna en individuos con síntomas compatibles con compresión medular, como dolor de espalda, debilidad de las extremidades inferiores, retención o incontinencia urinaria. En pacientes con sospecha de meningitis que necesitan estudios de neuroimágenes antes de la LP diagnóstica, la administración de antibióticos, de preferencia después del hemocultivo, debe preceder a dichos estudios.

La punción lumbar no debe realizarse por la piel infectada porque se introducirán microorganismos en el espacio subaracnoideo (SAS, *subarachnoid space*).

Las personas con defectos de la coagulación, incluida trombocitopenia, están expuestas a un mayor riesgo de hematomas espinales subdurales o epidurales después de la LP, y en cualquiera de los dos casos ocasionará daño permanente de nervios o parálisis. Si se sospecha un trastorno hemorrágico, se debe analizar el recuento plaquetario, la razón internacional normalizada (INR, *International Normalized Ratio*) y el tiempo parcial de tromboplastina antes de realizar la punción lumbar. No hay datos que permitan evaluar la seguridad de la LP en pacientes con recuentos plaquetarios bajos; un recuento <20 000/μL se considera una contraindicación para LP. Muy pocas veces se producen complicaciones hemorrágicas con recuentos de plaquetas ≥50 000/μL y una INR ≤1.5. Algunas instituciones recomiendan que el recuento plaquetario sea >40 000 antes de la punción lumbar.

444e Biología de las enfermedades neurológicas

Stephen L. Hauser, Stanley B. Prusiner, M. Flint Beal

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

El sistema nervioso del ser humano es el órgano de la conciencia, del conocimiento, de la ética y del comportamiento; de las estructuras conocidas, es la más complicada. Una tercera parte de los 23 000 genes que codifican el genoma humano se expresan en el sistema nervioso. Todo cerebro maduro está compuesto por 100 000 millones de neuronas, varios millones de kilómetros de axones y dendritas y más de 10^{15} sinapsis. Las neuronas viven dentro de un denso parénquima de células de la neuroglía multifuncional que sintetizan mielina, mantienen la homeostasis y regulan las respuestas inmunitarias. Ante este trasfondo de complejidad, los logros de la neurociencia molecular han sido extraordinarios. En este capítulo se revisan temas escogidos de la neurobiología que ofrecen una base para la comprensión de los mecanismos fundamentales que subyacen en las enfermedades neurológicas.

445 Convulsiones y epilepsia

Daniel H. Lowenstein

Una *convulsión* (lat. *convulsio*, quitar o arrancar con fuerza) es un episodio paroxístico producido por descargas anormales, excesivas o actividad neuronal sincrónica en el cerebro. De acuerdo con la distribución de las descargas, esta actividad anormal del SNC se manifiesta de diferentes formas, que van desde una llamativa actividad convulsiva (crisis convulsivas) hasta fenómenos de experiencia subjetiva difíciles de advertir por un observador. Aunque una gran variedad de factores influyen en la incidencia y prevalencia de las convulsiones, entre 5 y 10% de la población tendrá al menos una convulsión durante su vida; la incidencia es mayor en la primera infancia y al final de la vida adulta.

El significado de los términos *convulsión* (o *crisis*) se debe distinguir claramente del de epilepsia. *Epilepsia* describe un trastorno en el que una persona tiene convulsiones o crisis *recurrentes* debido a un proceso crónico subyacente. Esta definición implica que una persona que ha sufrido una sola convulsión o convulsiones recurrentes debidas a factores corregibles o evitables, no tiene necesariamente epilepsia. El término epilepsia hace referencia a un fenómeno clínico más que a una sola enfermedad, puesto que existen muchas formas y causas de epilepsia. Sin embargo, entre las muchas causas de epilepsia hay diferentes *síndromes epilépticos*, cada uno con sus peculiares manifestaciones clínicas y patológicas, que sugieren una causa específica.

A partir de la definición de epilepsia como dos o más crisis no provocadas, su incidencia es de aproximadamente 0.3 a 0.5% en las distintas poblaciones de todo el mundo, y la prevalencia de epilepsia se ha estimado en 5 a 30 por 1 000 habitantes.

CLASIFICACIÓN DE LAS CONVULSIONES

La identificación del tipo de crisis que ha ocurrido es esencial para enfocar la estrategia diagnóstica a causas particulares, escoger la terapia apropiada y aportar información útil para el pronóstico. La *Commission on Classification and Terminology*, 2005-2009 de la *International League Against Epilepsy* (ILAE) publicó una versión modificada de la clasificación de las crisis **(cuadro 445-1)**. Este sistema se basa en las manifestaciones clínicas y en los hallazgos asociados del electroencefalograma (EEG). Otras características potencialmente distintivas, como la causa o el sustrato celular, no se contemplan en este sistema de clasificación, aunque ello tal vez cambie en el futuro conforme se agregue información de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen en cada tipo de crisis específica.

Un principio fundamental es que existen dos tipos de convulsiones (crisis): focales y generalizadas. Las *crisis focales* se originan en las redes limitadas a un hemisferio cerebral (nótese que ya no se utiliza el término *crisis parciales*). Las *crisis generalizadas* se originan en el interior y se conectan rápidamente con las redes distribuidas en ambos hemisferios cerebrales. Las primeras por lo general aparecen en caso de anormalidades estructurales del encéfalo, en tanto que las segundas son consecuencia de anormalidades celulares, bioquímicas o estructurales que tienen una distribución más amplia. Sin embargo, hay claras excepciones en ambos casos.

CUADRO 445-1 Clasificación de las convulsiones (crisis)

1. **Convulsiones focales**
   (Además se describe si poseen rasgos motores, sensitivos, autónomos, cognitivos o de otro tipo)
2. **Convulsiones generalizadas**
   a. Ausencia
      Típica
      Atípica
   b. Tónico-clónica
   c. Clónica
   d. Tónica
   e. Atónica
   f. Mioclónica
3. **Focal, generalizada o incierta**
   Espasmos epilépticos

CONVULSIONES FOCALES

Las crisis focales se originan a partir de una red neuronal ya sea localizada y circunscrita en un hemisferio cerebral o de distribución más amplia pero dentro del mismo hemisferio. En el sistema nuevo de clasificación se han eliminado los términos "crisis focales simples" y "crisis focales complejas". En su lugar, se describen como crisis focales con o sin características no cognitivas, dependiendo de la presencia de deficiencia cognitiva. Algunas crisis focales llegan a convertirse en generalizadas. Antiguamente este fenómeno se denominaba *crisis focales con generalización secundaria*, pero el sistema nuevo utiliza descripciones específicas del tipo de crisis generalizadas provenientes de una crisis focal.

El electroencefalograma (EEG) interictal o entre los episodios paroxísticos (es decir, entre convulsiones) sistemático en los pacientes con convulsiones focales suele ser normal o muestra descargas breves llamadas *espigas epileptiformes* u *ondas agudas*. Puesto que algunas crisis focales se originan desde la porción medial del lóbulo temporal o la porción inferior del lóbulo frontal (es decir, regiones lejanas al cuero cabelludo) el EEG que se registra durante la convulsión no confina la lesión a un solo sitio. Sin embargo, el foco de la convulsión a menudo se detecta con electrodos intracraneales introducidos por vía esfenoidal o quirúrgica.

Convulsiones focales sin características no cognitivas Las crisis focales producen síntomas motores sensitivos, autónomos o psicológicos sin dañar la función cognitiva. Por ejemplo, el paciente con una crisis motora focal que se origina en la corteza motora primaria derecha cerca del área que regula el movimiento de la mano, advertirá movimientos involuntarios de la mano contralateral, es decir, la izquierda. Estos movimientos son clónicos (es decir, repetidos de flexión y extensión) con una frecuencia de alrededor de 2 a 3 Hz; en ocasiones se observan posturas exclusivamente tónicas. Teniendo en cuenta que la región cortical que controla los movimientos de la mano está situada inmediatamente adyacente a la región de la expresión facial, la convulsión también origina movimientos anormales de la cara sincrónicos con los movimientos de la mano. El EEG registrado con electrodos en el cuero cabelludo durante la convulsión (es decir, un EEG ictal) exhibe, si el foco de la convulsión se ubica en la convexidad cerebral, descargas anormales en una región circunscrita situada sobre el área de la corteza cerebral implicada. La actividad convulsiva que se produce dentro de estructuras cerebrales más profundas no se registra con el EEG estándar y para detectarla es necesario aplicar electrodos intracraneales.

Hay que destacar otras tres características de las crisis focales motoras. La primera es que en algunos pacientes los movimientos anormales comienzan en una región muy restringida, como los dedos de la mano y avanza de manera gradual (durante segundos a minutos) hasta abarcar gran parte de la extremidad. Este fenómeno fue descrito originalmente por Hughlings Jackson y se conoce como "marcha jacksoniana"; representa el avance de la actividad convulsiva sobre una región cada vez más extensa de la corteza motora. La segunda característica es que, después de la convulsión, algunos pacientes sufren una paresia focal (parálisis de Todd) de la parte afectada durante varios minutos a horas. La tercera es que en raras ocasiones la convulsión se prolonga durante varias horas o días. Esta situación, denominada *epilepsia parcial continua*, a menudo es muy resistente al tratamiento médico.

Las crisis focales también se manifiestan en forma de alteraciones sensoriales somáticas (p. ej., parestesias), de la visión (destellos luminosos o alucinaciones elaboradas), del equilibrio (sensación de caída o vértigo) o de la función autónoma (enrojecimiento facial, sudación, piloerección). Las crisis focales que se originan en la corteza temporal o frontal causan alteraciones en la audición, el olfato o las funciones corticales superiores (síntomas psíquicos). Estos últimos comprenden la percepción de olores intensos y poco habituales (p. ej., olor a goma quemada o gasolina), sonidos raros (toscos o muy complejos) o bien una sensación epigástrica que asciende desde el estómago o el tórax hasta la cabeza. Algunos pacientes refieren sensaciones extrañas, como de miedo, de algún cambio inminen-

te, de distanciamiento, de despersonalización, de ya visto (*déjà vu*) o ilusiones en las que los objetos se vuelven más pequeños (micropsia) o más grandes (macropsia). Estos eventos subjetivos, "internos", no observables por terceros, se conocen como *aura.*

Convulsiones focales con características no cognitivas Las crisis focales también pueden acompañarse de una alteración pasajera de la capacidad del paciente para mantener un contacto normal con el medio. De forma práctica, esto significa que el paciente es incapaz de responder a órdenes visuales o verbales durante la convulsión y no se da cuenta de ella ni la recuerda bien. Las crisis a menudo comienzan con un aura (es decir, con una crisis focal sin trastorno cognitivo), que es estereotípica en cada paciente. El inicio de la fase ictal consiste en una interrupción brusca de la actividad del paciente, que se queda inmóvil y con la mirada perdida, lo que marca el comienzo del periodo de merma de la conciencia. La inmovilidad del paciente se acompaña de *automatismos*, que son conductas automáticas, involuntarias, que comprenden una amplia gama de manifestaciones. Los automatismos constan de comportamientos muy básicos, como movimientos de masticación, chupeteo con los labios, de deglución, de coger cosas o bien de comportamientos más elaborados, como la expresión de una emoción o echar a correr. Después de la convulsión el paciente exhibe un estado de confusión característico y el periodo de transición hasta que recupera por completo la conciencia puede durar desde segundos hasta 1 h. La exploración minuciosa del paciente inmediatamente después de una convulsión permite detectar una amnesia anterógrada o en los casos en los que se afecta el hemisferio dominante, una afasia posictal.

La gama de posibles comportamientos clínicos relacionados con las crisis focales complejas es tan amplia que es aconsejable ser cautos antes de llegar a la conclusión de que unos episodios estereotípicos de comportamiento extraño o atípico no se deben a una actividad cerebral paroxística. En estos casos se realizan otros estudios electroencefalográficos detallados.

EVOLUCIÓN DE LAS CONVULSIONES FOCALES A CONVULSIONES GENERALIZADAS

Algunas crisis focales se propagan hasta abarcar ambos hemisferios cerebrales y producen una convulsión generalizada, por lo regular del tipo tonicoclónico (descrita después en este capítulo). Esta evolución casi siempre es posterior a una crisis focal, especialmente si su foco se ubica en el lóbulo frontal, aunque también acompañan a las crisis focales originadas en cualquier parte del cerebro. Es difícil distinguir entre una crisis focal con generalización secundaria y una crisis de inicio generalizado tónico-clónica primaria, dado que los testigos tienden a prestar más atención a la fase generalizada convulsiva, que es la más espectacular y a ignorar los síntomas focales más sutiles que aparecen al inicio. En algunos casos, el comienzo focal de la convulsión sólo se hace aparente cuando una anamnesis detallada identifica el aura previa. Sin embargo, con frecuencia el comienzo focal no es clínicamente percibido a simple vista y sólo se reconoce realizando un estudio minucioso con EEG. La distinción entre estas dos entidades es extremadamente importante, ya que pueden existir grandes diferencias en la valoración y el tratamiento de epilepsias asociadas con crisis focales y las generalizadas.

CONVULSIONES GENERALIZADAS

Se cree que las crisis generalizadas se originan en el mismo punto del encéfalo pero conectan de inmediato y con rapidez las redes neuronales en ambos hemisferios cerebrales. Diversos tipos de convulsiones generalizadas tienen características que las colocan en categorías distintivas y facilitan su diagnóstico clínico.

Convulsiones de ausencia típicas Las crisis de ausencia típicas se caracterizan por breves y repentinos lapsos de pérdida de conciencia sin pérdida del control postural. De forma característica la crisis dura sólo unos segundos, la conciencia se recupera tan rápido como se perdió y no hay confusión posictal. La pérdida breve de la conciencia puede pasar inadvertida o bien ser la única manifestación de la descarga, pero las crisis de ausencia se suelen acompañar de signos motores bilaterales sutiles, como movimientos rápidos de los párpados, movimientos de masticación o clónicos de pequeña amplitud de las manos.

Las crisis de ausencia típicas constituyen un grupo de epilepsia de origen genético que casi siempre empiezan durante la niñez (edad de cuatro a ocho años) o al principio de la adolescencia y constituyen la variedad principal de crisis en 15 a 20% de los niños con epilepsia. En ocasiones se producen cientos de crisis al día, aunque el niño no se dé cuenta o sea incapaz de comunicarlo. Ya que los signos clínicos de las crisis son muy sutiles, especialmente para los padres que se enfrentan por primera vez a esta experiencia, no es de extrañar que la primera pista sobre la existencia de una epilepsia con ausencias suela ser un "ensimismamiento" y una disminución del rendimiento escolar que son reconocidos por un profesor.

El sustrato electrofisiológico de las crisis de ausencia típicas es una descarga de espiga y onda de 3 Hz, generalizada y simétrica, que comienza y termina bruscamente sobre un EEG de fondo normal. Los periodos de descargas de espiga y onda que duran más de unos pocos segundos suelen ser los que tienen traducción clínica, aunque el EEG muestra muchos más periodos de actividad cortical anormal que los que se sospechan clínicamente. La hiperventilación tiende a provocar estas descargas electrográficas e incuso las propias crisis y se utiliza de forma sistemática cuando se registra el electroencefalograma.

Convulsiones de ausencia atípicas Las crisis de ausencia atípicas tienen características algo diferentes, tanto desde el punto de vista clínico, como en el EEG, respecto de las que presentan las crisis de ausencia típicas. Por ejemplo, la pérdida de conciencia suele ser de mayor duración y tiene un comienzo y un final menos bruscos y la crisis se acompaña de signos motores más palpables que comprenden signos focales o lateralizadores. El EEG muestra una configuración de espiga y onda lenta, generalizada, con una frecuencia de 2.5/s o menos, así como otras actividades anormales. Las crisis de ausencia atípicas se suelen acompañar de anomalías estructurales difusas o multifocales del cerebro y, por tanto, se acompañan de otros signos de disfunción neurológica, como retraso mental. Además, en comparación con las crisis de ausencia típicas, estas crisis no responden bien a los anticonvulsivos.

Crisis convulsivas tónico-clónicas Las crisis convulsivas tónico-clónicas de inicio generalizado son el tipo de crisis principal en aproximadamente 10% de todas las personas que sufren epilepsia. Suelen ser también el tipo de crisis más frecuente como consecuencia de trastornos metabólicos y, por este motivo, aparecen con frecuencia en situaciones clínicas muy diversas. La convulsión suele comenzar de forma brusca sin previo aviso, aunque algunos pacientes refieren síntomas premonitorios vagos en las horas previas a la convulsión. Este pródromo se debe distinguir de las auras estereotípicas que se asocian a las crisis focales que se generalizan en forma secundaria. La fase inicial de la convulsión suele ser una contracción tónica de los músculos de todo el cuerpo, de manera que es causa de gran parte de las características típicas del episodio. La contracción tónica inicial de los músculos de la espiración y de la laringe produce un gruñido o "grito ictal". Se altera la respiración, las secreciones se acumulan en la orofaringe y el paciente se torna cianótico. La contracción de los músculos mandibulares provoca la mordedura de la lengua. El considerable incremento del tono simpático causa un aumento del ritmo cardiaco, de la presión arterial y del tamaño pupilar. Transcurridos 10 a 20 s, la fase tónica de la convulsión continúa de forma característica con una fase clónica, producida al superponerse sobre la contracción muscular tónica periodos de relajación muscular. Los periodos de relajación aumentan progresivamente hasta el final de la fase ictal (paroxística), que normalmente no dura más de 1 min. La fase posictal se caracteriza por la ausencia de respuesta, la flacidez muscular y la salivación excesiva, causativa de una respiración con estridor y una obstrucción parcial de la vía aérea. También en este momento aparece incontinencia vesical o intestinal. Gradualmente, los pacientes recuperan la conciencia a lo largo de minutos a horas y durante este periodo de transición habitualmente se produce una fase de confusión posictal. A continuación los pacientes se quejan de cefalea, fatiga y dolores musculares que continúan durante muchas horas. En los pacientes que sufren convulsiones prolongadas o que tienen enfermedades subyacentes del SNC, como atrofia cerebral alcohólica, la duración de la alteración de la conciencia de la fase posictal en ocasiones se prolonga durante varias horas.

Durante la fase tónica de la convulsión el EEG muestra un aumento progresivo de una actividad generalizada rápida de bajo voltaje, seguida de descargas generalizadas y poliespigas de gran amplitud. En la fase clónica, la actividad de gran amplitud se sustituye característicamente por ondas lentas originándose una configuración de espiga y onda. El EEG posictal muestra una lentitud difusa que se normaliza gradualmente a medida que el paciente se despierta.

Existen muchas variantes de las crisis generalizadas tónico-clónicas, entre ellas las crisis puras, sean tónicas o clónicas. Las crisis tónicas breves, que duran únicamente algunos segundos, tienen un interés especial puesto que se asocian a síndromes epilépticos conocidos con fenotipos de convulsiones mixtos, como el síndrome de Lennox-Gastaut (véase después en este capítulo).

Convulsiones atónicas Las crisis atónicas se caracterizan por una pérdida repentina, durante 1 a 2 s, del tono muscular postural. La conciencia se

altera brevemente, pero no suele haber confusión posictal. Algunas convulsiones breves provocan sólo una rápida caída de la cabeza, como un asentimiento, mientras que las convulsiones más prolongadas harán que el paciente se caiga. Este fenómeno es muy espectacular y extremadamente peligroso, ya que existe riesgo de golpearse la cabeza con la caída. El EEG muestra descargas generalizadas y breves de espiga y onda, seguidas inmediatamente de ondas lentas difusas que tienen relación con la pérdida del tono muscular. Al igual que las convulsiones tónicas puras, las convulsiones atónicas se acompañan de síndromes epilépticos conocidos.

Convulsiones mioclónicas Una mioclonía es una contracción muscular breve y repentina de una parte del cuerpo o del cuerpo entero. Una forma fisiológica frecuente y característica de mioclonía es el movimiento brusco de sacudida que aparece cuando alguien se queda dormido. Las mioclonías patológicas aparecen asociadas a trastornos metabólicos, enfermedades degenerativas del SNC o a lesiones cerebrales anóxicas **(cap. 330)**. Aunque la diferenciación con otras formas de mioclonías es poco precisa, las crisis mioclónicas se consideran verdaderos fenómenos epilépticos, puesto que son causadas por una disfunción cortical (frente a las de causa subcortical o medular). En el EEG se observan descargas sincrónicas en ambos lados de espiga y onda, sincronizadas con el mioclono, aunque en ocasiones son disimuladas por artificios cinéticos. Algunas convulsiones mioclónicas coexisten con otras formas de trastornos convulsivos generalizados, pero son el signo predominante de la epilepsia mioclónica juvenil (véase después en este capítulo).

CONVULSIONES ACTUALMENTE NO CLASIFICADAS

No todas las variedades de crisis se pueden considerar focales o generalizadas, por lo que reciben el nombre de "no clasificadas" hasta que indicios adicionales permitan asignarles una clase válida. Un ejemplo son los *espasmos epilépticos.* Se caracterizan por la flexión o extensión sostenida breve de músculos, principalmente proximales, incluidos los del tronco. El EEG en estos pacientes muestra hipsarritmias, que constan de ondas lentas gigantes y difusas con un fondo caótico de espigas multifocales e irregulares y ondas agudas. Durante el espasmo clínico, se suprime el fondo del EEG ("respuesta electrodecreciente"). La electromiografía (EMG) también revela una pauta romboidea característica que ayuda a distinguir a los espasmos de las convulsiones tónicas y mioclónicas breves. Los espasmos epilépticos predominan en los niños y probablemente son resultado de diferencias en la función neuronal y la conectividad en el sistema nervioso inmaduro frente al maduro.

SÍNDROMES EPILÉPTICOS

Los síndromes epilépticos son trastornos en los que la epilepsia es una manifestación predominante y en los que hay pruebas suficientes (p. ej., a través de observaciones clínicas, electroencefalográficas, radiológicas o genéticas) para sugerir un mecanismo subyacente común. A continuación se exponen tres importantes síndromes epilépticos y en el **cuadro 445-2** se enumeran otros ejemplos de base genética conocida.

EPILEPSIA MIOCLÓNICA JUVENIL

La epilepsia mioclónica juvenil (*juvenile myoclonic epilepsy,* JME) es un trastorno epiléptico generalizado de causa desconocida que aparece al inicio de la adolescencia y que se caracteriza por sacudidas mioclónicas bilaterales, que pueden ser únicas o repetitivas. Las crisis mioclónicas son más frecuentes por la mañana, después de despertar y en ocasiones son desencadenadas por la privación de sueño. La conciencia no se altera, a menos que las mioclonías sean especialmente intensas. Muchos pacientes presentan también convulsiones generalizadas tónico-clónicas y hasta 33% tiene crisis de ausencia. Aunque no es frecuente que se produzca una remisión completa, las convulsiones responden bien a un tratamiento anticonvulsivo adecuado. Suelen existir antecedentes familiares de epilepsia y los estudios de ligamiento genético sugieren una causa poligénica.

SÍNDROME DE LENNOX-GASTAUT

El síndrome de Lennox-Gastaut afecta a niños y se caracteriza por la siguiente tríada: 1) múltiples tipos de crisis (generalmente convulsiones generalizadas tónico-clónicas, crisis atónicas y de ausencias atípicas); 2) descargas de espiga y onda lenta (<3 Hz) y otras anomalías diversas en el EEG, y 3) alteración de la función cognitiva en gran parte de los casos, aunque no en todos. El síndrome de Lennox-Gastaut se asocia a enfermedad o disfunción del SNC de diversas causas, entre ellas mutaciones *de novo*, anomalías del desarrollo, hipoxia o isquemia perinatal, traumatismos, infección y otras lesiones adquiridas. La naturaleza multifactorial de este síndrome sugiere que se trata de una respuesta inespecífica del cerebro a una lesión neural difusa. Por desgracia, muchos pacientes tienen un mal pronóstico debido a la enfermedad del SNC subyacente y a las consecuencias físicas y psicosociales de una epilepsia grave mal controlada.

SÍNDROME DE EPILEPSIA DEL LÓBULO TEMPORAL MESIAL

La epilepsia del lóbulo temporal mesial (MTLE, *mesial temporal lobe epilepsy*) es el síndrome más frecuente que se acompaña de crisis focales con características no cognitivas y es ejemplo de un síndrome epiléptico con signos característicos de tipo clínico, electroencefalográfico y patológico **(cuadro 445-3)**. Las MRI de alta resolución permiten identificar a la típica esclerosis del hipocampo, que en muchos pacientes parece ser un elemento fundamental de la fisiopatología de la MTLE **(fig. 445-1)**. La identificación de este síndrome es importante debido a que suele ser rebelde al tratamiento con anticonvulsivos, pero responde extraordinariamente bien a la cirugía. De los estudios de modelos experimentales de MTLE han surgido avances importantes en el conocimiento de los mecanismos básicos de la epilepsia que se comentan más adelante.

CAUSAS DE LAS CONVULSIONES Y DE LA EPILEPSIA

Las crisis son la consecuencia de un desequilibro entre la excitación e inhibición dentro del SNC. Teniendo en cuenta el gran número de factores que controla la excitabilidad neuronal, no sorprende que existan muchas formas diferentes de alterar este equilibrio y, por tanto, muchas causas distintas de convulsiones y de epilepsia. Tres observaciones clínicas destacan la forma en que factores diversos son los que median algunas situaciones que originan crisis o epilepsia en un paciente particular.

1. *El cerebro normal es capaz de sufrir una crisis bajo determinadas circunstancias y existen diferencias entre las personas respecto a la susceptibilidad o el umbral para las crisis.* Por ejemplo, la fiebre induce convulsiones en algunos niños que son sanos y que no presentarán nunca otros problemas neurológicos, incluida la epilepsia. Sin embargo, las convulsiones febriles aparecen sólo en un porcentaje relativamente reducido de niños. Esto sugiere que existen diversos *factores endógenos* subyacentes que influyen sobre el umbral para sufrir una convulsión. Algunos de estos factores son claramente genéticos, ya que se ha demostrado que la existencia de antecedentes familiares de epilepsia influye sobre la probabilidad de que personas normales tengan convulsiones. El desarrollo normal también participa de manera importante, pues parece ser que en los diferentes estadios de maduración el cerebro tiene diferentes umbrales convulsivos.
2. *Algunos procesos tienen muchas probabilidades de resultar en un trastorno convulsivo crónico.* Los traumatismos craneales penetrantes graves son uno de los mejores ejemplos; se asocian a un riesgo de desarrollar epilepsia de hasta 45%. La gran propensión de las lesiones cerebrales traumáticas graves a desencadenar la aparición de epilepsia sugiere que estas lesiones provocan alteraciones anatomopatológicas permanentes en el SNC, que a su vez transforman una red neuronal presumiblemente normal en una anormalmente hiperexcitable. Este proceso se conoce como *epileptogénesis* y los cambios específicos que provocan la disminución del umbral convulsivo se pueden considerar como *factores epileptógenos.* Otros procesos que se asocian con epileptogénesis son los accidentes cerebrales vasculares (apoplejías), las infecciones y las anomalías del desarrollo del SNC. De igual modo, las anomalías genéticas que se asocian a epilepsia probablemente conllevan procesos que desencadenan la aparición de grupos específicos de factores epileptógenos.
3. *Las crisis son episódicas.* Los pacientes con epilepsia sufren crisis de forma intermitente y, según la causa subyacente, en el periodo entre las crisis muchos pacientes permanecen completamente normales durante meses o incluso años. Esto sugiere que existen *factores desencadenantes* importantes que inducen crisis en los pacientes con epilepsia. De igual forma, los factores desencadenantes propician crisis convulsivas aisladas en algunas personas sin epilepsia. Los factores desencadenantes comprenden también a los que se deben a ciertos procesos fisiológicos intrínsecos, como el estrés físico o psicológico, la privación de sueño o los cambios hormonales que acompañan al ciclo menstrual. También comprenden factores exógenos, como la exposición a sustancias tóxicas y a ciertos fármacos.

Estas observaciones refuerzan el concepto de que muchas causas de las crisis y de la epilepsia son el resultado de una interrelación dinámica entre factores endógenos, factores epileptógenos y factores desencadenantes. La

CUADRO 445-2 Ejemplos de genes vinculados con síndromes de epilepsia[a]

Gen (*locus*)	Función del gen	Síndrome clínico	Comentarios
CHRNA4 (20q13.2)	Subunidad del receptor de acetilcolina nicotínico; las mutaciones alteran el flujo de calcio a través del receptor, lo que reduce la cantidad de GABA liberado en terminaciones presinápticas	Epilepsia nocturna dominante autosómica del lóbulo frontal (ADNFLE); comienza en la niñez; episodios nocturnos breves con predominancia de movimientos motores; a menudo se diagnostica erróneamente como un trastorno primario del sueño	Raro; identificado originalmente en una gran familia australiana; se observó que otras familias tenían mutaciones en *CHRNA2* o *CHRNB2* y otras más al parecer tenían mutaciones en otros *loci*
KCNQ2 (20q13.3)	Subunidades de conductos de potasio reguladas por voltaje; las mutaciones en las regiones del poro reducen 20-40% las corrientes de potasio y ello culmina en deficiencias de la repolarización	Convulsiones familiares benignas del recién nacido (BFNS); mecanismo hereditario, autosómico dominante; comienza en la primera semana de vida en lactantes por lo demás normales; habrá remisión en semanas o meses; en 10-15% de los casos hay epilepsia a largo plazo	Raro; otras familias tienen mutaciones en *KCNQ3* o una inversión en el cromosoma 5; homología en secuencias y funcional con mutaciones, *KCNQ1* en las cuales origina síndrome de QT largo y un síndrome cardiaco-auditivo
SCN1A (2q24.3)	Subunidad α de un conducto de sodio activado por voltaje; muchas mutaciones afectan las corrientes de sodio que causan aumento o pérdida de función; los efectos en red parecen relacionarse con la expresión en las células excitadoras o inhibidoras	Epilepsia generalizada con convulsiones febriles más (GEFS+); herencia autosómica dominante; se manifiesta con convulsiones febriles a una mediana de un año que pueden persistir >6 años, luego hay tipos variables de convulsión no relacionada con fiebre; muchos otros síndromes, incluido casi 80% de los pacientes con síndrome de Dravet (epilepsia mioclónica grave de la lactancia) y algunos casos del síndrome de Lennox-Gastaut	No se conoce su incidencia; se identificó GEFS+ en otras familias con mutaciones en otras subunidades de conductos de sodio (*SCN2B* y *SCN2A*) y subunidad en el receptor $GABA_A$ (*GABRG2* y *GABRA1*); notable heterogeneidad fenotípica en la misma familia que incluye miembros que sólo presentan convulsiones con fiebre
LGI1 (10q24)	Gen 1 desactivado en glioma rico en leucina; indicios previos de que participa en la progresión tumoral; estudios recientes sugieren una influencia en el desarrollo posnatal de circuitos glutaminérgicos en el hipocampo	Epilepsia parcial de tipo dominante autosómico con manifestaciones auditivas (ADPEAF); una forma de epilepsia del lóbulo temporal lateral idiopática con síntomas auditivos o afasia como una manifestación focal principal; suele comenzar entre los 10 y 25 años de edad	Se han detectado mutaciones en aproximadamente 50% de familias que tienen dos o más de sus miembros con epilepsia vinculada a la localización, de tipo idiopático y síntomas auditivos en la fase ictal, lo cual sugiere que cuando menos otro gen pudiera explicar el síndrome
DEPDC5 (22q12.2)	Desaliñado, Egl-10 y el dominio de la pleckstrina que incluye la proteína 5; tiene efecto inhibidor en los procesos mediados por el mTOR, como el crecimiento y proliferación celulares	Epilepsia autosómica dominante local familiar con focos variables (FFEVF); los familiares tienen convulsiones originadas de distintas regiones corticales diferentes; las neuroimágenes casi siempre son normales, aunque pueden mostrar malformaciones sutiles; estudios recientes también sugieren una relación con la epilepsia benigna con espigas centrotemporales.	El estudio de familias con un número limitado de miembros afectados reveló mutaciones en casi 12% de las familias; por tanto, puede ser una causa relativamente frecuente de epilepsias focales sin lesión con sospecha de causa genética
CSTB (21q22.3)	Cistatina B, inhibidor de proteasa cisteínica diferente de caspasa; la proteína normal bloquea la apoptosis neuronal al inhibir de manera directa o indirecta las caspasas (a través de las catepsinas) o controlar la proteólisis	Epilepsia mioclónica progresiva (PME) (enfermedad de Unverricht-Lundborg); mecanismo hereditario, autosómico recesivo; comienza entre los 6 y 15 años; convulsiones mioclónicas, ataxia y deterioro cognitivo progresivo; el encéfalo presenta degeneración neuronal	Es rara en forma general, pero relativamente frecuente en Finlandia y zonas occidentales del Mediterráneo (más de un caso en 20 000 habitantes); se desconoce la intervención exacta de la cistatina B en la enfermedad de seres humanos, aunque tienen un síndrome similar los ratones con mutaciones nulas de cistatina B
EPM2A (6q24)	Laforina, tirosina fosfatasa (PTP); participa en el metabolismo del glucógeno y posee actividad antiapoptósica	Epilepsia mioclónica progresiva (enfermedad de Lafora); mecanismo hereditario, autosómico recesivo; comienza entre los 6-19 años y la persona muere en término de 10 años; degeneración encefálica vinculada con la inclusión intracelular de poliglucosanos, en diversos órganos	Es la PME más común en el sur de Europa, Cercano Oriente, norte de África y subcontinente indio; heterogeneidad genética; se desconoce si el fenotipo convulsivo es causado por degeneración o por efectos directos de la expresión anormal de laforina
Doblecortina (Xq21-24)	*Doblecortina*, expresada principalmente en los lóbulos frontales; regula directamente la polimerización y atado de los microtúbulos	Lisencefalia clásica vinculada con retardo psíquico profundo y convulsiones en varones; en mujeres hay heterotopia cortical en bandas con signos más sutiles (quizá por inactivación aleatoria del X); dominante ligado al X	Relativamente rara pero su incidencia no se ha precisado; en fecha reciente aumentó su identificación por mejores técnicas imagenológicas; se desconoce la relación que guarda entre un defecto de migración y el fenotipo de convulsiones

Los primeros cuatro síndromes incluidos en el cuadro (ADNFLE, BFNC GEFS+, ADPEAF y FFEVF) son ejemplos de epilepsias generalizadas idiopáticas que se relacionan con mutaciones de genes identificados. Los últimos tres síndromes son ejemplos de innumerables trastornos mendelianos en que las convulsiones son sólo una parte del fenotipo.

Abreviaturas: GABA, ácido aminobutírico gamma; PME, epilepsia mioclónica progresiva.

participación potencial de cada uno de ellos debe ser considerada minuciosamente cuando haya que decidir el tratamiento más adecuado para un paciente con convulsiones. Así, la identificación de factores predisponentes (p. ej., antecedentes familiares de epilepsia) en un paciente con crisis febriles obligan a vigilarlo con más frecuencia y realizar una valoración diagnóstica más diligente. El hallazgo de una lesión epileptógena ayuda a calcular la recurrencia de la convulsión y la duración del tratamiento. Por último, la supresión o modificación de un factor desencadenante es el método más eficaz y seguro para prevenir futuras convulsiones que el uso preventivo de medicación anticonvulsiva.

ETIOLOGÍA SEGÚN LA EDAD

En la práctica es útil tener en cuenta las causas de las convulsiones según la edad del paciente, puesto que ésta es uno de los factores de mayor importancia en la determinación tanto de la incidencia como del origen más probable de las crisis o de la epilepsia (cuadro 445-4). Son causas potenciales durante el *periodo neonatal* y la *primera infancia,* la encefalopatía hipoxicoisquémica, traumatismos, infecciones del SNC, anomalías congénitas del SNC y los trastornos metabólicos. Los niños que nacen de madres que consumen sustancias neurotóxicas, como cocaína, heroína o etanol, están propensos a sufrir convulsiones por abstinencia de drogas en los primeros días después del parto. La hipoglucemia y la hipocalcemia, que son en ocasiones complicaciones secundarias a lesiones perinatales, son también causas de convulsiones en el puerperio. Las convulsiones secundarias a errores congénitos del metabolismo suelen aparecer después que el niño inicia su alimentación de forma regular, generalmente dos o tres días después del parto. La carencia de piridoxina (vitamina B_6), una causa importante de convulsiones neonatales, se corrige con piridoxina. Las formas idiopáticas o hereditarias de las convulsiones neonatales benignas también aparecen en este periodo.

CUADRO 445-3 Características del síndrome de la epilepsia de la porción mesial del lóbulo temporal

Antecedentes	
Antecedentes de convulsiones febriles	Convulsiones secundariamente generalizadas infrecuentes
Antecedentes familiares de epilepsia	Las convulsiones pueden remitir y reaparecer
Comienzo precoz	Las convulsiones suelen ser intratables
Observaciones clínicas	
Aura frecuente	Desorientación posictal
El paciente queda inmóvil y con la mirada perdida	Pérdida de memoria
Automatismos complejos	Disfasia (con el foco en el hemisferio dominante)
Posturas unilaterales	
Pruebas de laboratorio	
En el EEG: puntas unilaterales o bilaterales en la región temporal anterior	
Hipometabolismo en la PET interictal	
Hipoperfusión en la SPECT interictal	
Deficiencia de la memoria para hechos específicos en la prueba intracraneal con amobarbital (de Wada)	
Datos en la MRI	
Hipocampo reducido con aumento de señal en secuencias ponderadas en T2	
Lóbulo temporal pequeño	
Asta temporal agrandada	
Datos anatomopatológicos	
En gran parte de los casos pérdida muy selectiva de poblaciones celulares específicas en el hipocampo	

Abreviaturas: EEG, electroencefalograma; PET, tomografía por emisión de positrones; SPECT, tomografía computarizada de emisión de fotón único.

CUADRO 445-4 Causas de las convulsiones

Neonatos (<1 mes)	Hipoxia e isquemia perinatales
	Hemorragia y traumatismos intracraneales
	Infecciones agudas del SNC
	Trastornos metabólicos (hipoglucemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, deficiencia de piridoxina)
	Abstinencia de drogas
	Trastornos del desarrollo
	Trastornos genéticos
Lactantes y niños (>1 mes y <12 años)	Crisis febriles
	Trastornos genéticos (metabólicos, degenerativos, síndromes epilépticos primarios)
	Infecciones del SNC
	Trastornos del desarrollo
	Traumatismos
Adolescentes (12-18 años)	Traumatismos
	Trastornos genéticos
	Infecciones
	Consumo de drogas
	Tumores cerebrales
Adultos jóvenes (18-35 años)	Traumatismos
	Abstinencia de alcohol
	Consumo de drogas
	Tumores cerebrales
	Autoanticuerpos
Otros adultos (>35 años)	Apoplejía
	Tumor cerebral
	Abstinencia alcohólica
	Trastornos metabólicos (uremia, insuficiencia hepática, anomalías electrolíticas, hipoglucemia, hiperglucemia)
	Enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades degenerativas del SNC
	Autoanticuerpos

Abreviatura: SNC, sistema nervioso central.

Las crisis más frecuentes que aparecen *al final de la lactancia y comienzo de la infancia* son las febriles, que son crisis convulsivas que se asocian a la fiebre, pero sin datos de infección del SNC ni otras causas definidas. La prevalencia total es de 3 a 5%, y aun mayor en algunas partes del mundo, como en Asia. Los pacientes suelen tener antecedentes familiares de convulsiones febriles o de epilepsia. Las convulsiones febriles suelen aparecer entre los tres meses y los cinco años de edad, con un pico de incidencia entre los 18 y 24 meses. El caso típico es el de un niño que sufre una convulsión generalizada tónico-clónica durante una enfermedad febril en el contexto de una infección propia de la infancia, como una otitis media, una infección respiratoria o una gastroenteritis. Es más probable que la convulsión aparezca cuando sube la curva de temperatura (es decir, en el primer día) más que cuando el curso de la enfermedad está ya avanzado. Una convulsión febril *simple* es un suceso aislado, breve y simétrico. Las crisis febriles *complejas* son las que tienen una actividad convulsiva repetida, duran más de 15 min o tienen signos focales. Casi 33% de los pacientes con convulsiones febriles tendrán una recurrencia, pero menos de 10% sufre tres o más episodios. Las recurrencias son mucho más probables cuando la convulsión febril se produce en el primer año de vida. Las convulsiones febriles simples no se asocian con un aumento del riesgo de presentar epilepsia, mientras que las convulsiones febriles complejas tienen un riesgo de 2 a 5%; otros factores de riesgo son la presencia de deficiencias neurológicas previas y los antecedentes familiares de convulsiones no febriles.

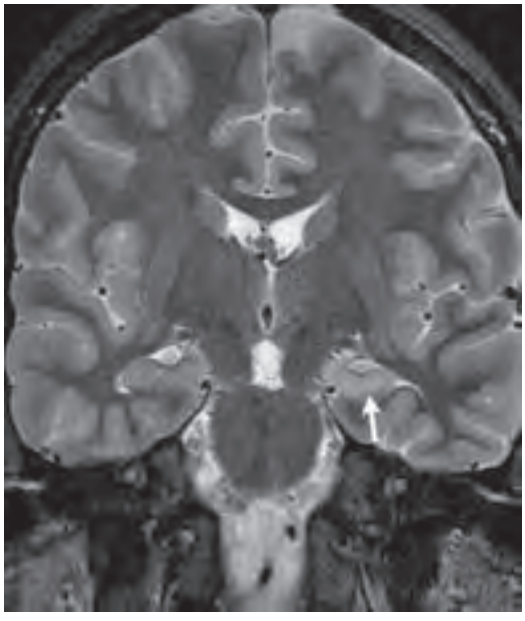


FIGURA 445-1. Epilepsia del lóbulo temporal mesial. El electroencefalograma y semiología de la convulsión eran congruentes con un foco en el lóbulo temporal izquierdo. Esta imagen por resonancia magnética con eco de giro rápido ponderada en T2 coronal de alta resolución obtenida a 3 teslas está al nivel de los cuerpos del hipocampo y muestra una intensidad de señal alta anormal, borramiento de la morfología de la lámina interna y tamaño reducido de la porcion izquierda del hipocampo (***flecha***) con respecto al derecho. Esta tríada de hallazgos en las imágenes es congruente con esclerosis del hipocampo.

La *infancia* es la edad en la que comienzan muchos de los síndromes epilépticos bien definidos. Algunos niños normales presentan crisis generalizadas tónico-clónicas idiopáticas sin otros signos que permitan encuadrarlas en síndromes específicos. La epilepsia del lóbulo temporal suele comenzar en la infancia y en ocasiones acompaña a una esclerosis temporal mesial (como parte del síndrome MTLE) o a otras anomalías focales como la disgenesia cortical. Otros tipos de convulsiones parciales, como las generalizadas secundarias, constituyen una manifestación más bien tardía de un trastorno del desarrollo, de una lesión adquirida, como los traumatismos craneales o las infecciones del SNC (sobre todo las encefalitis virales) y ocasionalmente de un tumor del sistema nervioso central.

La adolescencia y el comienzo de la edad adulta constituyen un periodo de transición durante el cual los síndromes epilépticos idiopáticos o de base genética, como la JME y la epilepsia juvenil con ausencias, se hacen menos frecuentes, mientras que las epilepsias secundarias a las lesiones

adquiridas del SNC comienzan a predominar. En los pacientes de este grupo de edad, las convulsiones son causadas por traumatismos craneales, infecciones del SNC (incluso infecciones parasitarias como la cisticercosis), tumores cerebrales, anomalías congénitas del SNC, consumo de drogas o abstinencia de alcohol. Los autoanticuerpos dirigidos contra antígenos del SNC, como los conductos de potasio o los receptores para glutamato son una nueva causa reconocida de epilepsia que también comienza en este grupo de edad (aunque cada vez se describen más casos de autoinmunidad en la población pediátrica), incluidos pacientes sin un cáncer identificable. Esta causa debe sospecharse cuando una persona hasta entonces normal desarrolla un tipo convulsivo muy grave en cuestión de semanas o meses, caracterizado por convulsiones cada vez más frecuentes y prolongadas combinadas con deterioro cognitivo (cap. 122).

En los adolescentes y los adultos los traumatismos craneales son una causa frecuente de epilepsia. La lesión craneal es producida por diversos mecanismos y la probabilidad de presentar epilepsia tiene una estrecha relación con la gravedad de la lesión. Un paciente con una herida craneal penetrante, una fractura craneal con hundimiento, una hemorragia intracraneal, un coma postraumático prolongado o una amnesia postraumática, tiene 30 a 50% de probabilidades de presentar epilepsia, mientras que alguien con traumatismo craneal cerrado y contusión cerebral presenta un riesgo de 5 a 25%. Las convulsiones recurrentes suelen aparecer en el plazo de un año después del traumatismo, aunque se conocen intervalos de 10 años. En estudios controlados, los traumatismos craneales leves, definidos como una conmoción con amnesia o pérdida de conocimiento inferior a media hora, no se han asociado a un aumento del riesgo de epilepsia. Sin embargo, la mayoría de los epileptólogos conocen pacientes que presentan crisis focales horas o días después de un traumatismo craneal leve y posteriormente presentan crisis crónicas del mismo tipo; estos casos representan ejemplos raros de epilepsia crónica secundaria a traumatismos craneales leves.

Las causas de las crisis en los *adultos de mayor edad* comprenden a las apoplejías, los traumatismos (incluido el hematoma subdural), los tumores del SNC y las enfermedades degenerativas. Las apoplejías causan aproximadamente 50% de los casos nuevos de epilepsia en los pacientes mayores de 65 años. Las crisis agudas (es decir, las que se producen en el momento de la apoplejía) acompañan a apoplejías embólicas con una frecuencia mayor que a las hemorrágicas o trombóticas. Las crisis crónicas habitualmente aparecen meses o años después del episodio inicial y se asocian a todas las formas de apoplejías.

Los trastornos metabólicos, como el desequilibrio electrolítico, la hipoglucemia o hiperglucemia, la insuficiencia renal y la hepática, producen crisis a cualquier edad, al igual que los trastornos endocrinos, hematológicos, vasculitis y muchas otras enfermedades isquémicas producen convulsiones durante un margen etario muy amplio. También se sabe que una gran variedad de fármacos y de drogas desencadenan convulsiones (cuadro 445-5).

CUADRO 445-5 Fármacos y otras sustancias que pueden causar convulsiones

Sustancias alquilantes (p. ej., busulfán, clorambucilo)
Antipalúdicos (cloroquina, mefloquina)
Antimicrobianos/antivirales
Lactámicos beta y compuestos similares
Quinolonas
Aciclovir
Isoniazida
Ganciclovir
Anestésicos y analgésicos
Meperidina
Fentanilo
Tramadol
Anestésicos locales
Complementos alimenticios
Efedra
Gingko
Inmunomoduladores
Ciclosporina
OKT3 (anticuerpos monoclonales contra linfocitos T)
Tacrolimús
Interferones
Psicotrópicos
Antidepresivos (p. ej., bupropión)
Antipsicóticos (p. ej., clozapina)
Litio
Medios de contraste radiográfico
Etapa de abstención
Alcohol
Baclofén
Barbitúricos (de acción breve)
Benzodiacepinas (de acción breve)
Zolpidem
Drogas ilegales
Anfetamina
Cocaína
Fenciclidina
Metilfenidato
Flumazenilo[a]

[a] En pacientes que dependen de benzodiacepina.

MECANISMOS BÁSICOS

MECANISMOS DEL INICIO Y PROPAGACIÓN DE LAS CONVULSIONES

La actividad de crisis focal comienza en una zona muy restringida de la corteza cerebral y luego se propaga hacia las regiones colindantes. La marca distintiva de una convulsión establecida es una "espiga" electrográfica por disparos intensos casi simultáneos de una gran cantidad de neuronas excitatorias locales, lo que produce una hipersincronización aparente de los estímulos excitatorios en una región relativamente grande de la corteza. La actividad de descarga está producida por una despolarización relativamente prolongada de la membrana neuronal debida a la entrada de calcio extracelular (Ca^{2+}), que provoca la abertura de los conductos de sodio (Na^+) dependiente del voltaje, la entrada de Na^+ y la generación de potenciales de acción repetitivos. A continuación se produce un potencial de hiperpolarización regulado por los receptores del ácido aminobutírico gamma o por los conductos del potasio (K^+) según el tipo de célula. Las descargas sincronizadas de un número suficiente de neuronas producen en el EEG una espiga.

En condiciones normales, la propagación de las descargas se evita gracias a una hiperpolarización normal y a la existencia de una región circundante de inhibición creada por las neuronas inhibidoras. Con una activación suficiente se reclutan neuronas circundantes a través de una serie de mecanismos sinápticos y no sinápticos como: 1) elevación del K^+ extracelular, que atenúa la hiperpolarización y despolariza a las neuronas vecinas; 2) acumulación de Ca^{2+} en las terminales presinápticas, que lleva a la liberación de neurotransmisores, y 3) activación inducida por despolarización del subtipo *N*-metil-D-aspartato (NMDA) de los receptores de aminoácidos excitadores, lo que provoca mayor entrada de Ca^{2+} y activación neuronal, y 4) interacciones efápticas que provocan cambios en la osmolaridad de los tejidos y edema celular. El reclutamiento de un número suficiente de neuronas provoca la propagación de la actividad convulsiva hacia las áreas contiguas a través de conexiones corticales locales y hacia áreas más lejanas a través de vías comisurales como el cuerpo calloso.

La excitabilidad neuronal está controlada por muchos factores y por ello existen muchos mecanismos potenciales para alterar la propensión de una neurona a realizar descargas paroxísticas. Ejemplos de mecanismos *intrínsecos* de la neurona son los cambios en la conductancia de los conductos iónicos, las respuestas características de los receptores de la membrana, el amortiguamiento del citoplasma, los sistemas de segundo mensajero y la expresión proteínica que viene determinada por la transcripción, traducción y modificación postraduccional de los genes. Algunos mecanismos *extrínsecos* a la neurona son los cambios en la cantidad o el tipo de neurotransmisores presentes en la sinapsis, la modulación de receptores por medio de iones extracelulares y otras moléculas y las propiedades temporales y espaciales del flujo sináptico y no sináptico. Otras células diferentes a las neuronas, como los astrocitos y los oligodendrocitos, desempeñan también una función importante en muchos de estos mecanismos.

Estos mecanismos explican algunas causas conocidas de crisis. Por ejemplo, la ingestión accidental de ácido domoico, que es un análogo del

glutamato (el principal neurotransmisor excitador cerebral), produce convulsiones intensas por medio de la activación directa de los receptores de los aminoácidos excitadores en todo el SNC. La penicilina reduce el umbral convulsivo en el ser humano y es un potente convulsivo en modelos experimentales; disminuye la inhibición al antagonizar los efectos del GABA y de su receptor. Los mecanismos básicos de otros factores desencadenantes de convulsiones, como privación de sueño, fiebre, abstinencia de alcohol, hipoxia e infecciones no se conocen tan bien, pero supuestamente conllevan alteraciones similares de la excitabilidad neuronal. De igual forma, los factores endógenos que determinan el umbral de convulsión de una persona también están relacionados con estas propiedades.

El conocimiento de los mecanismos causativos del inicio y de la propagación de gran parte de las crisis generalizadas (tónico-clónicas, mioclónicas y atónicas) es aún muy rudimentario y refleja el limitado conocimiento que tiene sobre la conectividad del cerebro en determinados sistemas. Se sabe mucho más sobre el origen de las descargas generalizadas de espiga y onda de las crisis de ausencia. Estas descargas parecen estar relacionadas con los ritmos oscilatorios que se generan normalmente durante el sueño en los circuitos que conectan el tálamo y la corteza cerebral. Dicho comportamiento oscilatorio supone una interrelación entre los receptores del $GABA_B$, los conductos del Ca^{2+} del tipo T y los conductos del K^+ localizados dentro del tálamo. Estudios farmacológicos indican que la modulación de estos receptores y conductos induce crisis de ausencia y existen teorías sobre la participación de ciertas mutaciones en los componentes de este sistema en las ausencias de tipo genético.

MECANISMOS DE LA EPILEPTOGÉNESIS

El término "epileptogénesis" se refiere a la transformación de una red neuronal normal en una que es hiperexcitable de manera repetida. Suele existir un intervalo de meses o años entre una lesión inicial del SNC, como un traumatismo, una apoplejía o una infección y la aparición de la primera crisis. Parece ser que la lesión inicia un proceso que gradualmente disminuye el umbral de crisis en la región afectada hasta que se produce de manera espontánea. En muchas formas idiopáticas y genéticas de epilepsia, la epileptogénesis parece estar determinada por factores que regulan el desarrollo.

Los estudios anatomopatológicos del hipocampo de los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal han sugerido que algunas formas de epileptogénesis tienen relación con *cambios estructurales en las redes neuronales*. Por ejemplo, muchos pacientes con el síndrome de MTLE presentan una pérdida muy selectiva de neuronas que se cree contribuye a la inhibición de las principales neuronas excitadoras de la circunvolución dentada. También existen pruebas de que, en respuesta a la pérdida de neuronas, se produce una reorganización o "brotes" de las neuronas supervivientes en una forma que afecta a la excitabilidad de la red neuronal. Algunos de estos cambios se observan en modelos experimentales de crisis eléctricas prolongadas o en lesiones cerebrales traumáticas. De este modo una lesión inicial, como un traumatismo craneal, origina cambios estructurales en una región muy delimitada que producirán una hiperexcitabilidad local. La hiperexcitabilidad local produce mayores cambios estructurales, que evolucionan con el tiempo hasta que la lesión focal produce crisis clínicamente evidentes. Modelos similares han proporcionado también pruebas de la existencia de alteraciones a largo plazo en las *propiedades bioquímicas e intrínsecas de las células* dentro de la red neuronal, así como las alteraciones crónicas de la función del receptor de GABA. Las investigaciones más recientes sugieren que la inducción de secuencias inflamatorias constituye un factor fundamental en estos fenómenos.

CAUSAS GENÉTICAS DE EPILEPSIA

La identificación de las mutaciones genéticas que se asocian a diferentes síndromes epilépticos ha supuesto el avance reciente más importante en la investigación de la epilepsia (cuadro 445-2). Hasta la fecha, todas las mutaciones que se han identificado son causativas de formas poco frecuentes de epilepsia, pero han aportado importantes avances de carácter conceptual. Por ejemplo, parece ser que muchas de las epilepsias hereditarias idiopáticas (es decir, las formas relativamente "puras" de epilepsia en las que las convulsiones constituyen la anomalía fenotípica y la estructura y la función cerebrales son, por lo demás, normales) se deben a mutaciones que afectan a la función de los conductos iónicos. Estos síndromes son, por tanto, parte del gran grupo de "conductopatías" que provocan trastornos paroxísticos como arritmias cardiacas, ataxia episódica, parálisis periódica y migraña hemipléjica familiar. Por el contrario, las mutaciones genéticas que se observan en las epilepsias sintomáticas (es decir, los trastornos en los cuales con las crisis coexisten otras anomalías neurológicas, p. ej. la alteración cognitiva) se asocian con vías relacionadas al desarrollo del SNC o la homeostasis neuronal. Las mutaciones *de novo* pueden explicar un porcentaje significativo de estos síndromes, sobre todo los que inician en la infancia temprana. Actualmente, la identificación de los genes de susceptibilidad, causativos de las formas más frecuentes de epilepsia idiopática, constituye un gran reto. Los estudios más recientes sugieren que probablemente la causa de la epilepsia en un subgrupo de estos pacientes son mutaciones de los conductos iónicos y variantes del número de copias.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS

Al parecer, los antiepilépticos actúan bloqueando principalmente el inicio o la propagación de las convulsiones. Esto sucede a través de diversos mecanismos que modifican la actividad de los conductos iónicos o neurotransmisores y en la mayor parte de los casos los fármacos tienen efectos pleiotrópicos. Los mecanismos comprenden inhibición de los potenciales de acción dependientes del Na^+ de una manera dependiente de la frecuencia (p. ej., difenilhidantoinato, carbamazepina, lamotrigina, topiramato, zonisamida, lacosamida, rufinamida), inhibición de los conductos de Ca^{2+} regulados por voltaje (difenilhidantoinato, gabapentina, pregabalina), atenuación de la actividad del glutamato (lamotrigina, topiramato, felbamato), reforzamiento de la función de los receptores de GABA (benzodiacepinas y barbitúricos), mayor disponibilidad de GABA (ácido valproico, gabapentina, tiagabina) y modulación de la liberación de las vesículas sinápticas (levetiracetam). Los dos fármacos más eficaces para las crisis de ausencia, la etosuximida y el ácido valproico, probablemente actúan inhibiendo los conductos del Ca^{2+} de tipo T en las neuronas talámicas.

En cambio con el número relativamente alto de antiepilépticos que atenúan la actividad convulsiva, actualmente no existen fármacos para prevenir en los seres humanos la formación de un foco convulsivo después de una lesión del SNC. El posible desarrollo de estos "antiepileptógenos" proporcionaría un medio importante para prevenir la aparición de epilepsia después de lesiones como los traumatismos craneales, apoplejías y las infecciones del sistema nervioso central.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Convulsión

Cuando es atendido un paciente que acaba de sufrir una convulsión, lo primero es el control de los signos vitales, el soporte respiratorio y cardiovascular y el tratamiento de las convulsiones en caso que reaparezcan (véase "Tratamiento: Convulsiones y epilepsia"). Los trastornos que ponen en riesgo la vida, como las infecciones del SNC, los trastornos metabólicos o la intoxicación por fármacos o drogas, se deben identificar y tratar adecuadamente.

Cuando el paciente no presenta un episodio agudo, la valoración se dirigirá en primer lugar a averiguar antecedentes de convulsiones previas **(fig. 445-2)**. Si se trata de la primera convulsión del paciente, se pondrá atención en: 1) aclarar si el episodio referido ha sido una convulsión y no otro suceso paroxístico; 2) determinar la causa de la convulsión identificando los factores de riesgo y los desencadenantes, y 3) decidir si es necesario un tratamiento anticonvulsivo además de tratar cualquier otra enfermedad subyacente.

En el paciente con convulsiones previas o antecedentes conocidos de epilepsia, la valoración se dirigirá hacia: 1) la identificación de la causa subyacente y los factores desencadenantes, y 2) valorar si el tratamiento actual del paciente es el adecuado.

ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA

El objetivo primario es saber si el episodio fue realmente convulsivo. Es esencial el interrogatorio detallado, ya que *en muchos casos el diagnóstico de una convulsión se basa sólo en la sintomatología, es decir, los datos de la exploración y de estudios de laboratorio suelen ser normales.* Las preguntas se deben orientar hacia los síntomas que ocurrieron antes, durante y después del episodio, para diferenciar así una convulsión respecto de otros fenómenos paroxísticos (véase "Diagnóstico diferencial de las convulsiones" después en este capítulo). Las convulsiones suelen aparecer fuera del hospital y la persona quizá no se percate de las fases ictal y posictal inmediata; en estos casos habrá que entrevistar a los testigos del episodio.

La anamnesis se debe enfocar también sobre los factores de riesgo y desencadenantes. Algunos factores que predisponen a padecer convulsiones son el antecedente de convulsiones febriles, las auras o crisis breves no reconocidas como tales y los antecedentes familiares de epilepsia. Se deben identificar factores epileptógenos, como haber padecido un traumatismo

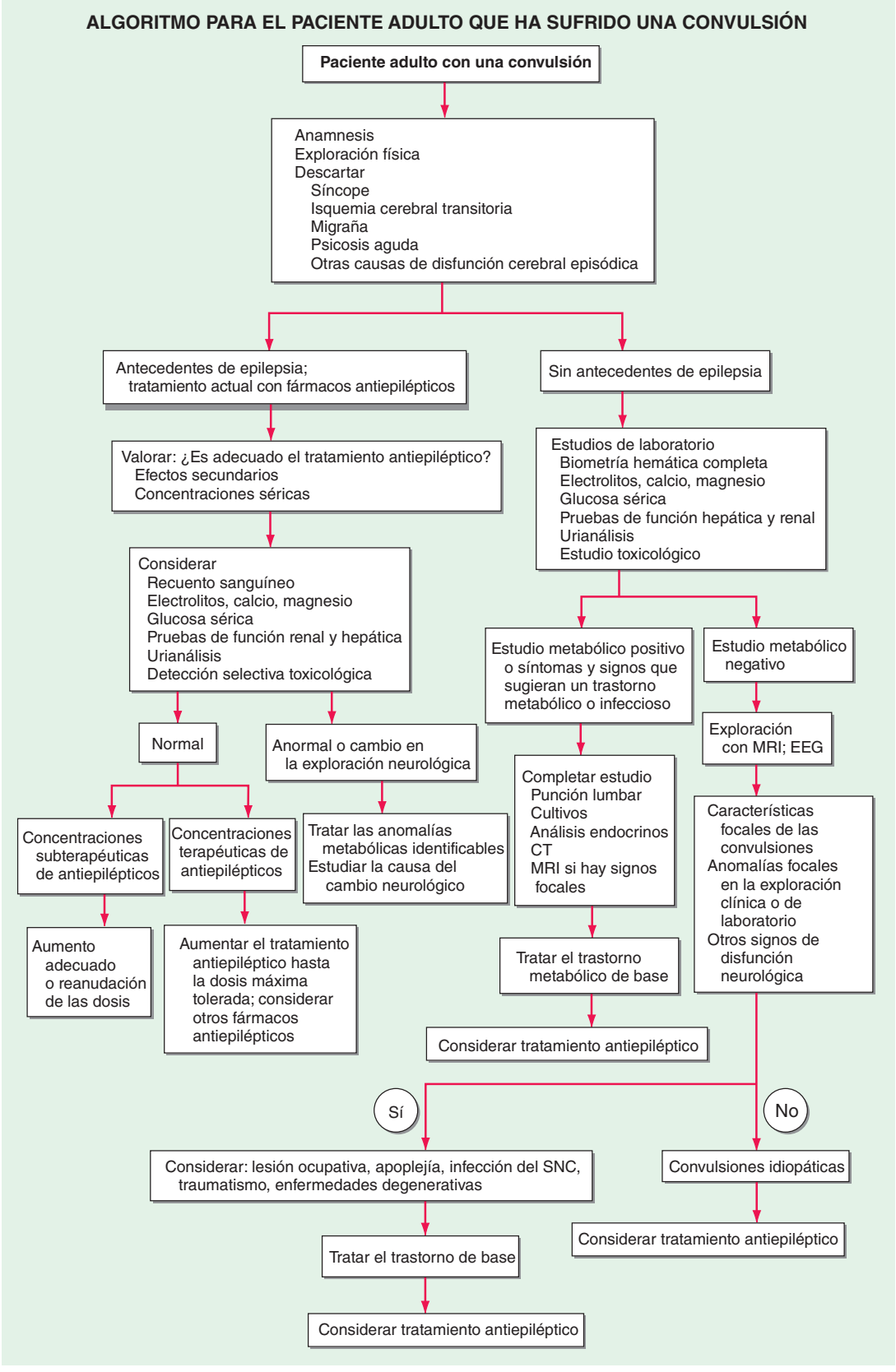


FIGURA 445-2. Valoración del paciente adulto que ha sufrido una convulsión. CBC, cuenta hemática completa; SNC, sistema nervioso central; CT, tomografía computarizada; EEG, electroencefalograma; MRI, imágenes por resonancia magnética.

craneal, una apoplejía, un tumor o una malformación vascular. En los niños, una detallada valoración de las etapas del desarrollo proporciona la clave de una enfermedad subyacente del SNC. También es importante identificar factores desencadenantes, como la privación de sueño, las enfermedades generalizadas, los trastornos electrolíticos o metabólicos, las infecciones agudas, los fármacos que disminuyen el umbral epileptógeno (cuadro 445-5) o el consumo de alcohol o de drogas.

La exploración física general comprende la búsqueda de signos de infección o de enfermedades generales. La exploración minuciosa de la piel revela una serie de signos de trastornos neurocutáneos, como esclerosis tuberosa, nefropatía o hepatopatía crónicas. El hallazgo de organomegalia es indicio de una enfermedad de almacenamiento metabólica y la asimetría de las extremidades despierta la sospecha de una lesión cerebral que ocurrió en las primeras fases del desarrollo. Se debe buscar la presencia de

signos de traumatismo craneal y de consumo de alcohol o de drogas. La auscultación del corazón y de las arterias carótidas permite identificar anomalías que predisponen a padecer un accidente cerebral vascular.

Todos los pacientes requieren una exploración neurológica completa, con especial énfasis en la búsqueda de signos de una lesión cerebral hemisférica (cap. 437). Un estudio minucioso del estado mental (que abarca a la memoria, el lenguaje y el pensamiento abstracto) puede sugerir la presencia de lesiones en los lóbulos parietal, temporal o en la parte anterior del frontal. La exploración de los campos visuales ayudará a detectar lesiones en el nervio óptico y en los lóbulos occipitales. Las pruebas de la función motora, como desviación en pronación, reflejos de estiramiento muscular, marcha y coordinación, pueden sugerir la presencia de lesiones en la corteza motora (frontal) y la exploración de la sensibilidad cortical (p. ej., la estimulación doble simultánea) puede detectar lesiones de la corteza parietal.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Los análisis de rutina están indicados para identificar las causas metabólicas más frecuentes de convulsiones, como son las alteraciones de los electrolitos, glucosa, calcio o magnesio y la enfermedad hepática o renal. En todos los pacientes de determinados grupos de riesgo se debe realizar un análisis toxicológico en sangre y orina, sobre todo cuando no se ha identificado algún factor desencadenante. La punción lumbar está indicada si existe alguna sospecha de meningitis o encefalitis y es obligatoria en todos los pacientes infectados con el VIH, incluso en ausencia de síntomas o signos sugestivos de infección. Las pruebas para autoanticuerpos en el suero y el líquido cefalorraquídeo (LCR) deben considerarse en pacientes con una forma clínica agresiva acompañada de otras anormalidades, como trastornos cognitivos.

ESTUDIOS ELECTROFISIOLÓGICOS

Todo individuo con un probable trastorno convulsivo debe ser sometido a una valoración electroencefalográfica tan pronto sea posible. **En el capítulo 442e se incluyen los detalles de este estudio.**

Al valorar a la persona en quien se sospecha epilepsia, es posible hacer el diagnóstico por la presencia de *actividad convulsiva electrográfica* durante el episodio (es decir, la actividad rítmica, repetitiva y anormal que tiene comienzo y terminación repentinos). Sin embargo, la ausencia de actividad convulsiva en el electroencefalograma no descarta la posibilidad de un cuadro convulsivo, ya que las convulsiones simples o complejas se pueden originar en una región de la corteza que no esté dentro del radio de los electrodos. Los trazos del EEG siempre son anormales durante las convulsiones tónico-clónicas generalizadas. Lo típico es que las convulsiones son poco frecuentes e impredecibles, por lo que a menudo es imposible realizar un EEG durante un episodio clínico. La vigilancia continua durante periodos largos en unidades de telemetría de video-EEG en sujetos hospitalizados o el uso de equipo portátil para registro continuo por 24 h o más en individuos ambulatorios, ha facilitado la captura de los elementos electrofisiológicos que acompañan a los hechos clínicos. En particular, la videotelemetría EEG es una técnica habitual para el diagnóstico preciso de epilepsia en individuos en que hay poca definición de las manifestaciones o cuyas convulsiones son difíciles de controlar.

El EEG también es útil en el periodo interictal al detectar algunas anormalidades que refuerzan el diagnóstico de epilepsia. La *actividad epileptiforme* consiste en andanadas de descargas anormales que contienen espigas u ondas agudas. La actividad epileptiforme no es específica de la epilepsia, pero muestra una prevalencia mucho mayor en sujetos epilépticos que en individuos normales. Sin embargo, incluso en la persona con epilepsia diagnosticada, puede ser normal hasta en 60% del EEG inicial interictal. Por tanto, en muchos casos es imposible diagnosticar epilepsia por medio de EEG.

El EEG también se utiliza para clasificar los trastornos epilépticos y seleccionar los fármacos antiepilépticos. Por ejemplo, la actividad episódica y generalizada en espiga y onda se suele observar en individuos con epilepsia de ausencia típica y también se observa en otros síndromes de epilepsia generalizada. Las descargas epileptiformes intericticales focales reforzarán el diagnóstico de un trastorno de epilepsia parcial como la del lóbulo temporal o la de lóbulos frontales y ello depende del sitio en el que se originan estas descargas.

El EEG habitual registrado en la piel cabelluda se utiliza también para valorar el pronóstico de las crisis convulsivas; en términos generales, los trazos normales equivalen a un mejor pronóstico, en tanto que la actividad anormal de fondo o la epileptiforme profusa sugiere mal pronóstico. Por desgracia, el EEG no ha sido útil para identificar a los pacientes con lesiones predisponentes, como la lesión craneoencefálica o un tumor cerebral, que terminarán por mostrar epilepsia, porque en esas circunstancias se suele detectar actividad epileptiforme, hayan ocurrido o no las crisis convulsivas.

La magnetoencefalografía (MEG) es otra técnica para visualizar en forma incruenta la actividad cortical. En vez de medir la actividad eléctrica del encéfalo se miden los pequeños campos magnéticos generados durante la actividad de esa zona. La fuente de actividad epileptiforme observada en MEG puede ser analizada y su origen en el encéfalo puede ser determinada por medio de una variedad de técnicas matemáticas. Más adelante, los datos pueden ser expresados gráficamente en una imagen anatómica del cerebro como una MRI (véase más adelante en este capítulo), para generar una imagen de origen magnético (*magnetic source image*, MSI), que a su vez sea útil para localizar posibles focos convulsivos.

ESTUDIOS DE IMAGEN CEREBRAL

Todos los pacientes con convulsiones de inicio reciente se deben someter a un procedimiento imagenológico para determinar si existe una anomalía estructural subyacente causativa de las convulsiones. La única posible excepción a esta regla son los niños con antecedentes claros y una exploración sugestiva de trastorno convulsivo generalizado benigno, como una epilepsia de ausencias. La MRI es mejor que la CT para la detección de lesiones cerebrales asociadas a la epilepsia. En algunos casos, la MRI identifica lesiones como tumores, malformaciones vasculares u otros procesos patológicos que exigen un tratamiento inmediato. La aplicación de métodos más modernos de resonancia magnética como los exploradores 3-tesla, serpentines de cabeza múltiples y secuencias nuevas de pulsos incluida FLAIR, ha incrementado la sensibilidad para detectar anomalías en la arquitectura cortical, incluida la atrofia del hipocampo acompañada de esclerosis temporal mesial y anomalías en la migración de las neuronas corticales. En estos casos, los hallazgos no hacen necesario un tratamiento inmediato, pero proporcionan una explicación de las convulsiones del paciente y subrayan la necesidad de un tratamiento anticonvulsivo crónico o de una posible resección quirúrgica.

En el paciente en quien se sospecha una infección o una lesión ocupativa del SNC se debe realizar una CT urgente cuando no sea posible realizar con rapidez una MRI. No obstante, es adecuado realizar un estudio de MRI posterior al primer estudio. Las técnicas de imagen funcional, como la PET y la SPECT se utilizan también para valorar a pacientes con convulsiones rebeldes al tratamiento médico (véase después en este capítulo).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS CONVULSIONES

Los trastornos que simulan convulsiones se enumeran en el cuadro 445-6. En gran parte de los casos, las convulsiones se distinguen de ellos y otros trastornos si se presta atención a los antecedentes y las pruebas de laboratorio relevantes. Algunas veces, para obtener un diagnóstico correcto son necesarias otras pruebas adicionales como vigilancia con video-EEG, estudios de sueño, prueba de la mesa inclinada o estudios electrofisiológicos cardiacos. Se estudian a continuación dos de los síndromes más frecuentes del diagnóstico diferencial.

SÍNCOPE

(Véase también el cap. 27) El problema diagnóstico más frecuente es distinguir entre una crisis generalizada y un síncope. Las observaciones del propio paciente o de los testigos ayudan a distinguir los dos procesos y se enumeran en el cuadro 445-7. Son característicos de una convulsión la presencia de un aura, cianosis, pérdida de la conciencia, manifestaciones motoras que duren más de 15 s, desorientación posictal, dolores musculares y somnolencia. Por el contrario, es más probable que se trate de un síncope si el episodio ha sido provocado por un dolor agudo o por ansiedad o si se ha producido inmediatamente después de levantarse de la posición de decúbito o sentado. Los pacientes que han sufrido un síncope suelen describir una transición entre el estado normal de conciencia y la pérdida de conocimiento muy estereotípica, que comprende debilidad, sudación, náusea y visión en túnel, sufriendo a continuación pérdida del conocimiento relativamente breve. La cefalea o la incontinencia suelen sugerir una convulsión, pero algunas veces también acompañan a un síncope. Es frecuente que al inicio de un síncope exista un periodo breve (1 a 10 s) de actividad motora convulsiva, sobre todo si el paciente permanece de pie después del desvanecimiento (p. ej., en el sillón de un dentista) y por ello sufre una disminución sostenida del riego sanguíneo cerebral. En raras ocasiones un síncope induce una convulsión tónico-clónica completa. En estos casos, la valoración se

CUADRO 445-6 Diagnóstico diferencial de las convulsiones

Síncope	**Isquemia cerebral transitoria (TIA)**
Síncope vasovagal	TIA basilar
Arritmia cardiaca	**Trastornos del sueño**
Cardiopatía valvular	Narcolepsia/cataplejía
Insuficiencia cardiaca	Mioclonías benignas del sueño
Hipotensión ortostática	**Trastornos del movimiento**
Trastornos psicológicos	Tics
Crisis psicógena	Mioclonías no epilépticas
Hiperventilación	Coreoatetosis paroxística
Crisis de pánico	**Trastornos especiales de los niños**
Trastornos metabólicos	Episodios de contención de la respiración
Lapsos de memoria etílicos	Migraña con dolor abdominal recurrente y vómito cíclico
Delirium tremens	Vértigo paroxístico benigno
Hipoglucemia	Apnea
Hipoxia	Terrores nocturnos
Fármacos psicoactivos (p. ej., alucinógenos)	Sonambulismo
Migraña	
Migraña confusional	
Migraña basilar	

debe dirigir tanto a la causa del síncope como a la posibilidad de que el paciente sea propenso a padecer convulsiones recurrentes.

CONVULSIONES PSICÓGENAS

Las crisis psicógenas son comportamientos de naturaleza no epiléptica que simulan convulsiones y que forman parte de una reacción de conversión causada por un estrés psicológico. Ciertos comportamientos, como los giros de la cabeza de lado a lado, los movimientos amplios y asimétricos de sacudidas de las extremidades, los movimientos de agitación de las cuatro extremidades sin pérdida de conocimiento, los movimientos de empuje con la pelvis y el gritar o hablar durante el episodio se asocian más frecuentemente a las crisis psicógenas que a las epilépticas. Las crisis psicógenas suelen durar más que las epilépticas y aparecer y desaparecer en minutos u horas. Sin embargo, en ocasiones resulta difícil realizar la distinción basándose sólo en los datos clínicos, existiendo numerosos ejemplos de diagnósticos erróneos por epileptólogos experimentados. Esto es especialmente cierto para las crisis psicógenas que simulan crisis focales con características no cognitivas, ya que el comportamiento de las convulsiones focales con características no cognitivas (sobre todo las que tienen su origen en el lóbulo frontal) son extremadamente raras y el EEG de superficie habitual puede ser normal en ambos casos. Cuando las observaciones clínicas no son diagnósticas, el control con video-EEG suele ser de utilidad. Las crisis tónico-clónicas generalizadas siempre producen marcadas anomalías en el EEG durante y después de la convulsión. Cuando se sospecha de crisis focales con origen en el lóbulo temporal es necesario ubicar los electrodos en otros sitios además de la piel cabelluda para situar el origen (p. ej., electrodos esfenoidales). En la diferenciación entre crisis psicógenas y convulsiones orgánicas es útil medir la concentración sérica de prolactina, ya que la mayor parte de las convulsiones generalizadas y muchas de las convulsiones parciales complejas se acompañan de elevación de la prolactina sérica (en los 30 min siguientes al periodo posconvulsivo), mientras que en las crisis psicógenas esto no ocurre. El diagnóstico de crisis psicógenas no excluye un diagnóstico concurrente de epilepsia, ya que a menudo coexisten ambos.

CUADRO 445-7 Características clínicas de una convulsión tónico-clónica generalizada en comparación con un síncope

Características	Convulsión	Síncope
Factores desencadenantes inmediatos	Generalmente ninguno	Estrés emocional, maniobra de Valsalva, hipotensión ortostática, causa cardiaca
Síntomas premonitorios	Ninguno o un aura (p. ej., un olor extraño)	Debilidad, náusea, sudación profusa, visión en túnel
Postura al comienzo	Variable	Generalmente erecta
Transición a la inconciencia	Suele ser inmediata	Gradual durante segundos[a]
Duración de la pérdida de conocimiento	Minutos	Segundos
Duración de los movimientos tonicoclónicos	30-60 s	Nunca más de 15 s
Aspecto de la cara durante el episodio	Cianosis, espuma por la boca	Palidez
Desorientación y somnolencia posterior	Muchos minutos a horas	<5 min
Dolores musculares posteriores	Frecuentes	Algunas veces
Mordedura de la lengua	Algunas veces	Raramente
Incontinencia	Algunas veces	Algunas veces
Cefalea	Algunas veces	Raramente

[a] Puede ser brusca con ciertas arritmias cardiacas.

TRATAMIENTO CONVULSIONES Y EPILEPSIA

El tratamiento de un paciente con un trastorno convulsivo es casi siempre multimodal; comprende el tratamiento de los procesos subyacentes que causan o contribuyen a las convulsiones, evitar los factores desencadenantes, la supresión de las convulsiones recurrentes por medio de tratamiento preventivo con antiepilépticos o cirugía y la orientación de diversos factores sociales y psicológicos. El plan de tratamiento debe ser individualizado, teniendo en cuenta los distintos tipos y causas de convulsiones, así como las diferencias en cuanto a eficacia y toxicidad de los fármacos antiepilépticos en cada paciente. En casi todos los casos un neurólogo con experiencia en el tratamiento de la epilepsia debe diseñar y supervisar el cumplimiento del plan terapéutico; además, los pacientes que sufren una epilepsia rebelde o aquellos que requieren varios antiepilépticos deben permanecer bajo la atención periódica de un neurólogo.

TRATAMIENTO DE LOS PROCESOS SUBYACENTES

Si la única causa de una convulsión es un trastorno metabólico, como una anomalía de los electrolitos o de la glucosa sérica, el tratamiento se debe dirigir a revertir el problema metabólico y a prevenir su recurrencia. Generalmente, el tratamiento con antiepilépticos no es necesario, a menos que el trastorno metabólico no se pueda corregir rápidamente y el paciente corra el riesgo de sufrir más convulsiones. Si la causa aparente de una convulsión ha sido una medicación (p. ej., la teofilina) o el consumo de una droga (p. ej., cocaína), el tratamiento más adecuado es la supresión de la sustancia y no es necesaria la medicación antiepiléptica, a menos que aparezcan nuevas convulsiones.

Las convulsiones causadas por una lesión estructural del SNC, como un tumor cerebral, una malformación vascular o un absceso cerebral, no siempre recurren después de corregir la lesión de fondo. Sin embargo, a pesar de extirpar la lesión estructural, existe el riesgo de que el foco convulsivo permanezca en el tejido circundante o que aparezca *de novo*, como resultado de una gliosis y otros procesos inducidos por la cirugía, la radioterapia u otros tratamientos. Por estos motivos, a la mayoría de los pacientes se les mantiene con medicación antiepiléptica al menos un año, retirándola sólo si el paciente ha estado libre de convulsiones. Si las convulsiones son resistentes a la medicación, el paciente se puede beneficiar de la resección quirúrgica de la región cerebral epileptógena (véase después en este capítulo).

EVITAR LOS FACTORES DESENCADENANTES

Lamentablemente, se sabe poco acerca de los factores que determinan cuándo va a ocurrir una convulsión en un paciente con epilepsia. Algunos pacientes son capaces de identificar situaciones concretas que parecen disminuir su umbral a las convulsiones; estas situaciones se deben evitar. Por ejemplo, a un paciente que tiene convulsiones con relación a la privación de sueño hay que aconsejarle que mantenga un horario normal de sueño. Muchos pacientes refieren una asociación entre la ingesta de alcohol y sus convulsiones, por lo que hay que insistirles en que modifiquen su hábito de bebida. En pocos pa-

cientes las convulsiones están inducidas por estímulos muy específicos, como un monitor de videojuegos, la música o la voz de una persona ("epilepsia refleja"). Si existe una relación entre el estrés y las convulsiones es de utilidad recurrir a las técnicas de relajación, como el ejercicio físico, la meditación o el consejo de un especialista.

TRATAMIENTO CON ANTIEPILÉPTICOS

En la mayoría de los pacientes con epilepsia los antiepilépticos constituyen la base del tratamiento. La finalidad es prevenir completamente las crisis sin producir efectos secundarios indeseables, preferiblemente con un solo medicamento y con una dosificación que al paciente le resulte fácil seguir. El tipo de convulsión es un factor importante cuando se elabora el plan de tratamiento, ya que algunos antiepilépticos presentan acciones diferentes frente a los distintos tipos de convulsiones. No obstante, existe superposición entre muchos antiepilépticos, por lo que a menudo la elección depende más de las exigencias del paciente, como la presencia de efectos secundarios.

Cuándo inicar el tratamiento con antiepilépticos El tratamiento con antiepilépticos se debe comenzar en todo paciente con crisis recurrentes de causa desconocida o con un origen conocido que no se puede corregir. Existe controversia sobre cuándo empezar el tratamiento en un paciente que ha sufrido una sola convulsión. Los pacientes que hayan sufrido una sola convulsión deben ser tratados si ésta se debe a una lesión ya identificada, como un tumor, una infección o un traumatismo del SNC y si existen signos inequívocos de que la lesión es epileptógena. El riesgo de recurrencia en un paciente con una convulsión aparentemente no provocada o idiopática es incierto, con estimaciones que varían de 31 a 71% en los primeros 12 meses después de la primera convulsión. Esta incertidumbre proviene de las diferencias entre tipos de convulsiones y etiologías de los diferentes estudios epidemiológicos publicados. Los factores de riesgo que se asocian con convulsiones recurrentes y que están admitidos de forma general son los siguientes: 1) exploración neurológica anormal, 2) convulsiones que se presentan como estado epiléptico, 3) parálisis posictal de Todd, 4) antecedentes familiares frecuentes de convulsiones y 5) EEG anormal. La mayoría de los pacientes que tienen uno o más factores de riesgo deben recibir tratamiento. También influye en la decisión de iniciar o no el tratamiento con fármacos el tipo de trabajo del paciente o si tiene que conducir. Por ejemplo, un paciente que ha sufrido una sola convulsión idiopática y cuyo trabajo es conducir un vehículo, quizá prefiera tomar antiepilépticos a correr el riesgo de que se repita la convulsión y le sea retirado el permiso de conducir.

Selección de antiepilépticos Los antiepilépticos que se distribuyen en Estados Unidos se enumeran en el cuadro 445-8; las características farmacológicas principales de los productos más utilizados figuran en el cuadro 445-9. Otros fármacos, como difenilhidantoinato, ácido valproico, carbamazepina, fenobarbital y etosuximida son frecuentemente utilizados como tratamiento de primera elección en casi todos los trastornos epilépticos, porque han sido tan eficaces y son más baratos que los medicamentos de introducción reciente. La mayor parte de estos fármacos nuevos, aparecidos en los últimos 10 años, se utilizan como terapia aditiva o alternativa, si bien muchos hoy están siendo utilizados como monoterapia de primera línea.

Los factores para seleccionar el medicamento son, además de la eficacia, la comodidad de la posología (como sería una vez al día en comparación con tres o cuatro veces) y los posibles efectos adversos. En este sentido, los nuevos fármacos tienen la ventaja de que no ocasionan (relativamente) interacciones intermedicamentosas y su dosificación es más fácil. Casi todos los antiepilépticos de uso habitual producen efectos secundarios similares, que dependen de la dosis, como sedación, ataxia y diplopía. La administración prolongada de alguno de estos fármacos en los adultos, principalmente en los ancianos, provoca osteoporosis. Es importante vigilarlos para evitar o corregir estos efectos secundarios. Una gran parte de los fármacos produce también efectos tóxicos idiosincrásicos como exantemas, depresión de la médula ósea o hepatotoxicidad. Las reacciones adversas, si bien son raras, deben ser consideradas durante la selección del fármaco y se orientará a la persona sobre los síntomas o signos que deba reportar a su médico. En el caso de algunos fármacos se recomienda realizar estudios de laboratorio (como biometría hemática completa y estudios de función hepática) antes de iniciar su administración (para obtener cifras iniciales) y durante la fase inicial de la dosificación y el ajuste de las dosis. Los estudios más recientes demuestran que los individuos asiáticos con el alelo del antígeno leucocítico humano, HLA-B*1502 tienen gran predisposición a padecer reacciones cutáneas graves con carbamazepina y difenilhidantoinato. Así, para seleccionar los fármacos, también es importante tomar en consideración los antecedentes raciales y el genotipo.

SELECCIÓN DE LOS ANTIEPILÉPTICOS PARA CONVULSIONES FOCALES Actualmente los fármacos de elección aprobados para el tratamiento inicial de las crisis focales, incluidas las que derivan en convulsiones generalizadas, son carbamazepina (o alguna otra sustancia afín como oxcarbazepina), lamotrigina y fenitoína. En general, su eficacia es similar y los factores que determinan cuál fármaco se utilizará en cada paciente son las diferencias en la farmacocinética y los efectos secundarios. Por ejemplo, una ventaja de la carbamazepina (que también se distribuye en la presentación de liberación prolongada) es que su metabolismo cumple con la farmacocinética de primer orden y es lineal la relación entre la dosis, la concentración sérica y los efectos tóxicos. La carbamazepina puede causar leucopenia, anemia aplásica o efectos tóxicos en hígado y por ello está contraindicada en personas con predisposición a estos problemas. La oxcarbazepina tiene la ventaja de que se la metaboliza por una vía que evita la aparición de un metabolito intermedio causante de algunas de las reacciones adversas de la carbamazepina. También genera menos interacciones medicamentosas que la carbamazepina. La lamotrigina es bien tolerada en lo que se refiere a efectos adversos. Sin embargo, hay que vigilar minuciosamente a los pacientes por la posibilidad de que surja un eritema al inicio del tratamiento; el trastorno puede ser muy intenso y culminar en síndrome de Stevens-Johnson si no se le identifica y si no se interrumpe inmediatamente el consumo del fármaco. El riesgo disminuye con la introducción lenta y el ajuste de dosis. Es importante iniciar en forma lenta la administración de lamotrigina cuando se le utiliza como un complemento del ácido valproico, porque este último inhibe el metabolismo del medicamento y prolonga en forma notable su semivida. La semivida del difenilhidantoinato es un poco más prolongada y además ofrece la ventaja de su administración una o dos veces al día frente a dos o tres veces diarias para muchos otros fármacos; sin embargo, el difenilhidantoinato exhibe propiedades de cinética de saturación, de manera que los pequeños incrementos en la dosis por arriba de una dosis estándar de mantenimiento precipita efectos secundarios pronunciados. Ésta es una de las causas principales de intoxicación aguda por difenilhidantoinato. Su uso prolongado produce efectos cosméticos indeseables (p. ej., hirsutismo, rasgos faciales toscos e hipertrofia gingival) y efectos sobre el metabolismo óseo, por lo que suele evitarse en pacientes jóvenes que probablemente necesitarán el medicamento durante varios años. El levetiracetam tiene la ventaja de carecer de interacciones farmacológicas conocidas, lo que resulta muy útil en los ancianos y pacientes que

CUADRO 445-8 Selección de antiepilépticos

Crisis tónico-clónica generalizada primaria	Crisis focales	Crisis de ausencia	Crisis atípicas de ausencia, mioclónicas, atónicas
Primera elección			
Lamotrigina Ácido valproico	Lamotrigina Carbamazepina Oxcarbazepina Difenilhidantoinato Levetiracetam	Ácido valproico Etosuximida Lamotrigina	Ácido valproico Lamotrigina Topiramato
Alternativos			
Zonisamida[a] Difenilhidantoinato Carbamazepina Oxcarbazepina Topiramato Fenobarbital Primidona Felbamato	Topiramato Zonisamida[a] Ácido valproico Tiagabina[a] Gabapentina[a] Lacosamida[a] Exogabina[a] Fenobarbital Primidona Felbamato	Lamotrigina Clonazepam	Clonazepam Felbamato Clobazam Rufinamida

[a] Como terapia complementaria.

CUADRO 445-9 Dosis y efectos secundarios de antiepilépticos de uso habitual

Nombre genérico	Indicación principal	Dosificación habitual e intervalo de la dosis	Semivida	Intervalo terapéutico	Efectos adversos		Interacción con otros fármacos[a]
					Neurológicos	Generales	
Difenilhidantoinato (fenitoína)	Tónicos-clónicos Comienzo focal	300-400 mg/día (3-6 mg/kg en adultos; 4-8 mg/kg en niños) c/24-c/8 h	24 h (gran variación, supeditados a la dosis)	10-20 µg/mL	Mareo Diplopía Ataxia Falta de coordinación Confusión	Hiperplasia gingival Linfadenopatía Hirsutismo Osteomalacia Rasgos faciales toscos Exantema	Aumento de la concentración por isoniazida, sulfonamidas, fluoxetina Disminución de la concentración por inductores enzimáticos[b] Alteración del metabolismo del folato
Carbamazepina	Tónicos-clónicos Comienzo focal	600-1 800 mg/día (15-35 mg/kg en niños); c/12 h (cápsulas o tabletas), c/8-c/6 h (suspensión oral)	10-17 h (variable por autoinducción: completa 3-5 semanas después del inicio)	4-12 µg/mL	Ataxia Mareo Diplopía Vértigo	Anemia aplásica Leucopenia Irritación gastrointestinal Hepatotoxicidad Hiponatremia	Disminución de la concentración por inductores enzimáticos[b] Aumento de la concentración por eritromicina, propoxifeno, isoniazida, cimetidina y fluoxetina
Clobazam	Síndrome de Lennox-Gastaut	10-40 mg/día (5-20 mg/día para pacientes <30 kg de peso corporal); c/12 h	36-42 h (71-82 h para el metabolito menos activo)	No establecido	Fatiga Sedación Ataxia Agresión Insomnio	Estreñimiento Anorexia Exantema	Disminuye la concentración con inhibidores de CYP2C19
Ácido valproico (valproato de sodio, divalproex sódico)	Tónicos-clónicos Ausencias Ausencias atípicas Mioclónicos Comienzo focal Atónico	750-2 000 mg/día (20-60 mg/kg) c/12 a c/6 h (liberación inmediata y tardía), diario (liberación extendida)	15 h	50-125 µg/mL	Ataxia Sedación Temblor	Hepatotoxicidad Trombocitopenia Irritación gastrointestinal Aumento de peso Alopecia pasajera Hiperamonemia	Disminución de la concentración por inductores enzimáticos[b]
Lamotrigina	Comienzo focal Tónicos-clónicos Ausencias atípicas Mioclónicas Síndrome de Lennox-Gastaut	150-500 mg/día c/12 h (liberación inmediata), c/24 h (liberación extendida) (menor dosis con regímenes de ácido valproico, dosis diaria para regímenes con un inductor enzimático)	25 h 14 h (con inductores enzimáticos), 59 h (con ácido valproico)	25-20 µg/mL	Mareo Diplopía Sedación Ataxia Cefalea	Exantema Síndrome de Stevens-Johnson	Disminución de la concentración por inductores enzimáticos[b] y anticonceptivos orales Aumento de la concentración por ácido valproico
Etosuximida	Ausencias	750-1 250 mg/día (20-40 mg/kg) c/24-c/8 h	60 h en adultos 30 h en niños	40-100 µg/mL	Ataxia Aletargamiento Cefalea	Irritación gastrointestinal Exantema Supresión de la médula ósea	Disminución de la concentración por inductores enzimáticos[b] Aumento de la concentración por ácido valproico

(*Continúa*)

CUADRO 445-9 Selección de antiepilépticos (*Continuación*)

Nombre genérico	Indicación principal	Dosificación habitual e intervalo de la dosis	Semivida	Intervalo terapéutico	Efectos adversos		Interacción con otros fármacos[a]
					Neurológicos	Generales	
Ezogabina	Inicio focal	80-1 200 mg/día; c/8 h	7-11 h	No establecido	Mareo Fatiga Sedación Confusión Vértigo Temblor	Anormalidades retinianas Cambio de coloración de piel Conducción cardiaca (prolongación del intervalo QT) Retención urinaria	La concentración disminuye con inductores enzimáticos[b]
Gabapentina	Comienzo focal	900-2 400 mg/día c/8 a c/6 h	5-9 h	2-20 µg/mL	Sedación Mareo Ataxia Cansancio	Irritación gastrointestinal Aumento de peso Edema	No se conocen interacciones significativas
Topiramato	Comienzo focal Tónicos-clónicos Síndrome de Lennox-Gastaut	200-400 mg/día c/12 h (liberación inmediata), c/24 h (liberación extendida)	20 h (liberación inmediata), 30 h (liberación extendida)	2-20 µg/mL	Lentitud psicomotora Sedación Alteración del habla o del lenguaje Cansancio Parestesias	Cálculos renales (evítese su uso con otros inhibidores de la anhidrasa carbónica) Glaucoma Pérdida de peso Hipohidrosis	Disminución de la concentración por inductores enzimáticos[b]
Tiagabina	Comienzo focal	32-56 mg/día c/12 a c/6 h (como adjunto a un régimen antiepiléptico inductor enzimático)	2-5 h (con inductor enzimático), 7-9 h (sin inductor enzimático)	No establecido	Confusión Sedación Depresión Mareo Alteración del habla o del lenguaje Parestesias Psicosis	Irritación gastrointestinal	Disminución de la concentración por inductores enzimáticos[b]
Fenobarbital	Tónicos-clónicos Comienzo focal	60-180 mg/día; c/24 a c/8 h	90 h	10-40 µg/mL	Sedación Ataxia Confusión Mareo Disminución de la libido Depresión	Exantema	Aumento de la concentración por ácido valproico y difenilhidantoinato
Primidona	Tónicos-clónicos Comienzo focal	750-1 000 mg/día c/12 a c/8 h	Primidona, 8-15 h Fenobarbital, 90 h	Primidona, 4-12 µg/mL Fenobarbital, 10-40 µg/mL	Los mismos que el fenobarbital		Aumento de la concentración por ácido valproico La concentración disminuye con difenilhidantoína (aumenta la conversión a fenobarbital)

Clonazepam	Ausencias Ausencias atípicas Mioclónicas	1-12 mg/día; c/24 a c/8 h	24-48 h	10-70 ng/mL	Ataxia Sedación Aletargamiento	Anorexia	Disminución de la concentración por inductores enzimáticos[b]
Felbamato	Comienzo focal Síndrome de Lennox-Gastaut Tónicos-clónicos	2 400-3 600 mg/día; c/8 a c/6 h	16-22 h	30-60 µg/mL	Insomnio Mareo Sedación Cefalea	Anemia aplásica Insuficiencia hepática Pérdida de peso Irritación gastrointestinal	Aumenta la concentración de difenilhidantoinato, ácido valproico y el metabolito activo de la carbamazepina
Levetiracetam	Comienzo focal	1 000-3 000 mg/día; c/12 h (liberación inmediata), c/24 h (liberación extendida)	6-8 h	5-45 µg/mL	Sedación Cansancio Falta de coordinación Cambios de humor	Anemia Leucocitopenia	Ninguna significativa conocida
Zonisamida	Comienzo focal Tónicos-clónicos	200-400 mg/día c/24 a c/12 h	50-68 h	10-40 µg/mL	Sedación Mareo Confusión Cefalea Psicosis	Anorexia Cálculos renales Hipohidrosis	Disminución de la concentración por inductores enzimáticos[b]
Oxcarbazepina[c]	Comienzo focal Tónicos-clónicos	900-2 400 mg/día (30-45 mg/kg en niños); c/12 h	10-17 h (para el metabolito activo)	10-35 µg/mL	Cansancio Ataxia Mareo Diplopía Vértigo Cefalea	Véase carbamazepina	Disminución de la concentración por inductores enzimáticos[b] Puede aumentar el difenilhidantoinato
Lacosamida	Inicio focal	200-400 mg/día c/12 h	13 h	No establecido	Mareo Ataxia Diplopía Vértigo	Irritación digestiva Conducción cardiaca (intervalo PR prolongado)	Su concentración se reduce con inductores enzimáticos[b]
Rufinamida	Síndrome de Lennox-Gastaut	3 200 mg/día (45 mg/kg en niños); c/12 h	6-10 h	No establecido	Sedación Fatiga Mareo Ataxia Cefalea Diplopía	Irritación digestiva Leucopenia Conducción cardiaca (intervalo QT corto)	Su concentración se reduce con inductores enzimáticos[b] Su concentración aumenta con ácido valproico Puede incrementar el difenilhidantoinato

[a] Sólo ejemplos; favor de referirse a otras fuentes respecto a las listas completas de todas las interacciones farmacológicas posibles. [b] Difenilhidantoinato, carbamazepina, fenobarbital. [c] Producto de liberación extendida disponible.

toman otros medicamentos. Sin embargo, una cantidad significativa de los pacientes que toman levetiracetam se quejan de irritabilidad, ansiedad y otros síntomas psiquiátricos. El topiramato se utiliza para las convulsiones tanto focales como generalizadas. En forma similar a otros antiepilépticos, puede causar notable lentificación psicomotora y otros problemas cognitivos y es mejor no usarlo en individuos expuestos al riesgo de presentar glaucoma o cálculos renales.

El ácido valproico es una alternativa eficaz para algunos pacientes con crisis focales, en especial cuando éstas son secundariamente generalizadas. Los efectos secundarios digestivos son menores cuando se utiliza una formulación de liberación prolongada. Es necesario hacer pruebas de laboratorio para vigilar la toxicidad, ya que en casos raros el ácido valproico puede causar supresión reversible de la médula ósea y toxicidad hepática. Este fármaco se debe evitar en los pacientes con antecedentes de enfermedad de la médula ósea o hepática. Una complicación relativamente rara es la insuficiencia hepática irreversible letal, que aparece más como una reacción idiosincrásica que como un efecto secundario sujeto a la dosis; su riesgo es mayor en los niños menores de dos años, especialmente en aquellos que toman otros antiepilépticos o que padecen errores congénitos del metabolismo.

Otros fármacos que se utilizan en la actualidad para el tratamiento de las crisis focales que derivan o no en convulsiones generalizadas son zonisamida, tiagabina, gabapentina, lacosamida y ezogabina. Se utilizaban con frecuencia el fenobarbital y otros barbitúricos como fármacos de primera elección en muchas formas de epilepsia. Sin embargo, todos ellos a menudo originan sedación en los adultos, hiperactividad en niños y otros cambios cognitivos más sutiles; por esas razones, su uso se limita a situaciones en donde no se cuenta con otros tratamientos idóneos.

SELECCIÓN DE UN ANTIEPILÉPTICO CONTRA CONVULSIONES GENERALIZADAS Actualmente el ácido valproico y la lamotrigina son los mejores fármacos para iniciar el tratamiento de las crisis tónico-clónicas primarias generalizadas. Otros medicamentos adecuados son topiramato, zonisamida, fenilhidantoína y carbamazepina. El ácido valproico es particularmente eficaz en crisis de ausencia, en convulsiones mioclónicas y atónicas, y es el fármaco indicado en individuos con síndromes de epilepsia generalizada que tienen combinaciones de las crisis. Como aspecto importante, la carbamazepina y la fenilhidantoína a veces empeoran algunos tipos de convulsiones generalizadas, así como las crisis de ausencia, las mioclónicas, las tónicas y las atónicas. La etosuximida es particularmente eficaz para tratar crisis de ausencia no complicadas, pero no lo es en las tónico-clónicas o convulsiones parciales. Es necesaria la vigilancia periódica de la biometría hemática, ya que raras veces la etosuximida suprime la médula ósea. La lamotrigina es particularmente eficaz en tipos mixtos de epilepsia generalizada como JME y síndrome de Lennox-Gastaut. El topiramato, la zonisamida y el felbamato tienen una eficacia amplia y similar.

INICIO Y SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO

Puesto que no es posible predecir la respuesta a los antiepilépticos, es necesario educar al paciente sobre el tratamiento. La finalidad del tratamiento es evitar las convulsiones y minimizar los efectos secundarios; conseguir la dosis óptima conlleva ajustes del tratamiento. Este proceso puede durar meses o incluso más tiempo si la frecuencia de las convulsiones es reducida. Con la mayor parte de los anticonvulsivos es necesario incrementar las dosis de forma muy lenta para minimizar los efectos secundarios. Los pacientes deben saber que los efectos secundarios menores como una ligera sedación, discretos cambios cognitivos o una sensación de desequilibrio, suelen desaparecer al cabo de unos pocos días. Las dosis de inicio suelen ser los valores más bajos que se enumeran en la columna de dosificación del cuadro 445-9. Los siguientes incrementos se deben realizar únicamente después de haber alcanzado un estado de equilibrio con la dosis previa (es decir, después de cinco o más semividas).

El control de las concentraciones séricas del antiepiléptico es útil para establecer la dosificación inicial. Sin embargo, los intervalos terapéuticos publicados de las concentraciones séricas del fármaco constituyen únicamente una guía en la determinación de la dosis más adecuada para un paciente determinado. Una orientación más importante es la frecuencia de las crisis y la presencia de efectos secundarios, no los valores de laboratorio. Los análisis convencionales de la concentración sérica del fármaco cuantifican su totalidad (es decir, tanto la forma libre como la unida a las proteínas), aunque es la concentración libre la que refleja la concentración extracelular en el cerebro y la que tiene una mejor relación con su eficacia. De este modo, cuando las proteínas séricas disminuyen (p. ej., descenso de la albúmina sérica por un trastorno hepático o renal) el cociente entre el fármaco libre y el unido a proteínas aumenta, aunque la concentración libre del fármaco sea la adecuada para el control de las convulsiones. En estos pacientes quizá la concentración del fármaco es "subterapéutica", pero la dosis total se modifica únicamente si no es posible suprimir las convulsiones y no sólo para alcanzar una concentración "terapéutica". También es útil la vigilancia de la concentración del fármaco libre en estos pacientes. En la práctica, el control de la concentración de los fármacos antiepilépticos además de ser útil durante el inicio o para la modificación del tratamiento, tiene su mayor utilidad para comprobar si el paciente sigue la medicación.

Si las crisis continúan a pesar del incremento posológico gradual hasta la dosis máxima tolerada, es necesario cambiar de fármaco. Esto se hace manteniendo al paciente con el primer fármaco mientras se añade el segundo. La dosis del segundo se debe ajustar hasta que disminuya la frecuencia de las convulsiones sin provocar toxicidad. Una vez que esto se ha conseguido, el primer fármaco se puede retirar de forma gradual (generalmente a lo largo de varias semanas, a menos que exista una importante toxicidad). A continuación se ajusta la dosis del segundo fármaco según la respuesta de las crisis y los efectos secundarios. Siempre que sea posible, el objetivo debe ser la monoterapia.

CUÁNDO SUSPENDER EL TRATAMIENTO

Cerca de 70% de los niños y 60% de los adultos con convulsiones bajo control medicamentoso pueden suspender el tratamiento. Las siguientes características son las que ofrecen las mayores posibilidades de permanecer sin convulsiones después de retirar la medicación: 1) control médico completo de las convulsiones durante uno a cinco años; 2) un solo tipo de convulsiones ya sea parcial o generalizada; 3) exploración neurológica normal, incluso la inteligencia, y 4) EEG normal. Se desconoce cuál es el intervalo sin convulsiones más adecuado y seguramente éste varía con la forma de epilepsia. Sin embargo; en un paciente que cumple los criterios mencionados, que está motivado para dejar la medicación y claramente entiende los posibles riesgos y beneficios, parece razonable retirar la medicación después de dos años. En gran parte de los casos es aconsejable reducir la dosis del fármaco gradualmente a lo largo de dos o tres meses. La mayor parte de las recidivas tienen lugar en los primeros tres meses después de suspender el tratamiento y por este motivo conviene aconsejar a los pacientes que eviten situaciones potencialmente peligrosas, como conducir o nadar, durante este periodo.

TRATAMIENTO DE LA EPILEPSIA RESISTENTE

Aproximadamente una tercera parte de los pacientes con epilepsia no responde al tratamiento con un solo antiepiléptico y es necesario probar una combinación de fármacos para controlar las crisis. Los pacientes que sufren una epilepsia focal relacionada con una lesión estructural subyacente o quienes presentan múltiples tipos de crisis y retraso del desarrollo, son especialmente propensos a necesitar varios fármacos. En la actualidad no hay directrices claras ni bases racionales del tratamiento múltiple, aunque en teoría se obtendría más utilidad con una combinación de fármacos con mecanismos de acción diferentes. En la mayor parte de los casos la combinación terapéutica inicial se lleva a cabo con dos de los tres fármacos de primera elección (es decir, carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina, ácido valproico y difenilhidantoinato). Si estos fármacos no tienen éxito, está indicada entonces la adición de uno nuevo, como levetiracetam, topiramato y zonisamida. Los pacientes con crisis mioclónicas resistentes al ácido valproico se pueden beneficiar de la adición de clonazepam y aquellos que sufren crisis de ausencia pueden responder a la combinación de ácido valproico y etosuximida. Los mismos principios respecto al control de la respuesta terapéutica, toxicidad y concentraciones séricas de la monoterapia se aplican al tratamiento múltiple, siendo necesario conocer posibles interacciones entre los fármacos. Si no se consigue mejoría se adiciona un tercer fármaco mientras se mantienen los dos primeros. Si hay respuesta, el fármaco menos eficaz de los dos primeros debe ser retirado gradualmente.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA EPILEPSIA RESISTENTE

Aproximadamente 20 a 30% de la población de pacientes con epilepsia son resistentes al tratamiento médico a pesar de los esfuerzos para encontrar una combinación eficaz de antiepilépticos. En algunos la

cirugía es de gran utilidad para reducir sustancialmente la frecuencia de sus crisis y hasta para lograr un control completo. Es muy importante conocer la utilidad potencial de la cirugía cuando las crisis del paciente no se logran contener con el tratamiento inicial, puesto que estos pacientes tampoco responden a los medicamentos ulteriores. En lugar de someter al paciente durante años a un tratamiento médico condenado al fracaso y al traumatismo psicosocial que supone tener convulsiones frecuentes, el paciente debe tener un intento adecuado, pero relativamente breve, de tratamiento médico y después se debe remitir para la valoración quirúrgica.

La técnica quirúrgica más frecuente para los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal supone la resección de la porción anteromedial del lóbulo temporal (lobectomía temporal) o una resección más limitada del hipocampo y la amígdala subyacentes (amigdalohipocampectomía). Las crisis focales que se originan en las regiones extratemporales se suprimen por medio de una resección neocortical focal o la resección exacta de una lesión previamente identificada (lesionectomía). También es posible la resección neocortical localizada sin una lesión clara identificada en la MRI cuando otras pruebas (p. ej., MEG, PET, SPECT) implican una región cortical focal como zona de origen de la convulsión. Cuando no es posible resecar la región cortical y para evitar la propagación de las convulsiones, se realiza en ocasiones una transección subpial múltiple, que interrumpe las conexiones intracorticales. La hemisferectomía o la resección multilobular es útil en algunos pacientes con convulsiones graves secundarias a anomalías hemisféricas, como la hemimegaloencefalia u otras anomalías displásicas. La sección del cuerpo calloso es eficaz en las convulsiones tónicas o atónicas intratables, generalmente cuando forman parte de un síndrome de crisis mixtas (p. ej., el síndrome de Lennox-Gastaut).

La valoración prequirúrgica está diseñada para identificar la base estructural y funcional del trastorno convulsivo que sufre el paciente. El seguimiento con video-EEG del paciente hospitalizado se utiliza para averiguar la localización anatómica del foco convulsivo y correlacionar la actividad electrofisiológica anormal con las manifestaciones clínicas de la convulsión. Por lo general basta con registros habituales sobre la piel cabelluda o registros en piel cabelluda-esfenoidales y una MRI de alta resolución para localizar el foco epileptógeno, sobre todo cuando los hallazgos son concordantes. Los estudios de imágenes funcionales, como SPECT, PET y MEG, son pruebas adjuntas que ayudan a revelar o confirmar la localización de una región epileptógena aparente. Una vez que se identifica la supuesta localización del inicio de la convulsión, pueden usarse estudios adicionales que incluyen pruebas neuropsicológicas, la prueba de amobarbital intracarotídeo (prueba de Wada) y la MRI funcional para valorar la localización del lenguaje y la memoria, y determinar las posibles consecuencias funcionales de la extirpación quirúrgica de la región epileptógena. En algunos casos, la evaluación estándar no invasiva es insuficiente para localizar la zona de inicio de la convulsión y se requiere vigilancia electrofisiológica invasiva, como la que usa electrodos profundos o subdurales, para hacer una localización más definitiva. También puede determinarse la extensión exacta de la resección mediante el mapeo cortical al momento del procedimiento quirúrgico, lo que permite una resección ajustada. Esto supone la realización de registros electrofisiológicos en el paciente despierto para identificar la extensión de las alteraciones epileptiformes y la función de las regiones corticales involucradas. Si la región que se va a extirpar se encuentra cerca o dentro de las regiones cerebrales sensoriales, motoras o del área del lenguaje, el mapeo de la estimulación cortical eléctrica se realiza con el paciente despierto para determinar la función de las regiones corticales involucradas y así evitar la resección de la llamada corteza de la elocuencia y minimizar las deficiencias posoperatorias.

Los avances en la valoración prequirúrgica y en las técnicas de microcirugía han conducido a un notable incremento del éxito de la cirugía. Las complicaciones clínicamente significativas de la cirugía son menores de 5% y el uso de técnicas funcionales de mapeo ha reducido considerablemente las secuelas neurológicas secundarias a la resección o a la sección del tejido cerebral; por ejemplo, aproximadamente 70% de los pacientes tratados con lobectomía temporal quedarán libres de crisis y otro 15 a 25% tendrán al menos 90% de reducción de sus crisis. En casos de trastornos convulsivos muy graves debido a grandes anomalías hemisféricas también se observa una marcada mejoría en aquellos pacientes que son tratados con hemisferectomía. Después de la cirugía los pacientes generalmente necesitan seguir con tratamiento antiepiléptico, pero la reducción considerable en el número de crisis que presentan después de la operación tiene un efecto espectacular sobre su calidad de vida.

No todos los pacientes resistentes a tratamiento médico son candidatos idóneos a cirugías ablativas. Por ejemplo, algunos individuos tienen crisis que provienen de diferentes sitios, así que se torna inaceptablemente grande el riesgo de que continúen las crisis o exista posible daño por la cirugía. La VNS se ha usado en algunos de estos casos, aunque los resultados son limitados y es difícil predecir quién se beneficiará. En fecha reciente se aprobó un nuevo dispositivo implantable que puede detectar el inicio de una convulsión (en algunos casos antes que la convulsión sea aparente) y aplica un estímulo eléctrico (*Responsive NeuroStimulation*) que podría ser beneficioso en algunos pacientes. En la actualidad, los estudios evalúan la eficacia de la radiocirugía estereotáctica, termoablación por láser y DBS como otras opciones para el tratamiento quirúrgico en la epilepsia resistente.

ESTADO EPILÉPTICO

Se conoce por estado epiléptico la presencia de crisis continuas o de convulsiones aisladas de repetición, con alteración de la conciencia en el periodo interictal. El estado epiléptico incluye numerosos subtipos, como GCSE (p. ej., convulsiones electrográficas persistentes y generalizadas, coma y movimientos tonicoclónicos) y la variante no convulsiva (crisis de ausencia o crisis focales persistentes, confusión o disminución parcial de la conciencia y anormalidades motoras mínimas). Tradicionalmente se ha estimado que una convulsión debe durar entre 15 y 30 min para que cumpla los criterios de estado epiléptico. Sin embargo, una definición más práctica es la que considera el estado epiléptico como una situación en la que la duración de las convulsiones exige el uso inmediato de tratamiento anticonvulsivo, generalmente cuando las convulsiones duran más de 5 min.

El *GCSE es una urgencia médica que se debe tratar de forma inmediata,* ya que las convulsiones prolongadas pueden provocar disfunción cardiorrespiratoria, hipertermia, alteraciones metabólicas y conducir a una lesión neuronal irreversible. Además, es posible causar una lesión del SNC incluso cuando el paciente aún estando paralizado por un bloqueo neuromuscular continúa presentando convulsiones electrográficas. Las causas más frecuentes del GCSE son supresión de antiepilépticos o no seguir bien el tratamiento, trastornos metabólicos, toxicidad de los fármacos, infecciones y tumores del SNC, epilepsia resistente y traumatismos craneales.

El GCSE es bien palpable cuando el paciente está sufriendo convulsiones manifiestas; sin embargo, después de 30 a 45 min de convulsiones ininterrumpidas, los signos son cada vez más sutiles. Los pacientes manifiestan sólo ligeros movimientos clónicos de los dedos de las manos o movimientos finos de los ojos. Algunas veces aparecen episodios paroxísticos de taquicardia, hipertensión y dilatación pupilar. En estos casos, el EEG es el único método para establecer el diagnóstico. Por tanto, si el paciente deja de tener convulsiones claras pero continúa comatoso, se debe realizar un EEG para descartar un estado epiléptico. Obviamente, esto es esencial cuando una persona con GCSE ha sido paralizada por bloqueo neuromuscular como protección de la ventilación (vías respiratorias).

El primer paso del tratamiento de un paciente con GCSE es atender cualquier complicación cardiorrespiratoria aguda o la hipertermia, realizar una exploración rápida médica y neurológica, conseguir una vía intravenosa y enviar muestras al laboratorio para identificar cualquier anomalía metabólica. A continuación se debe comenzar el tratamiento anticonvulsivo; un posible esquema de tratamiento se muestra en la **figura 445-3**.

El tratamiento del estado epiléptico no convulsivo es menos urgente que el del GCSE, porque las crisis no se acompañan de las perturbaciones metabólicas profundas que surgen con el GCSE. Sin embargo, algunos datos sugieren que la variante no convulsiva, en particular si es causada por actividad focal constante, se acompaña de daño celular en la región del foco epiléptico; en estas condiciones debe ser tratado con la mayor celeridad, por medio de la estrategia descrita para estado epiléptico convulsivo generalizado.

MÁS ALLÁ DE LAS CONVULSIONES: OTROS ASPECTOS DEL TRATAMIENTO

COMPORTAMIENTO INTERICTAL

Los efectos adversos de la epilepsia suponen algo más que el padecimiento de convulsiones clínicas y el grado de intensidad de estos efectos depende en gran medida de la causa del trastorno convulsivo, del grado de control de las convulsiones y de la presencia de efectos secundarios derivados de la medicación antiepiléptica. Muchos pacientes con epilepsia son comple-

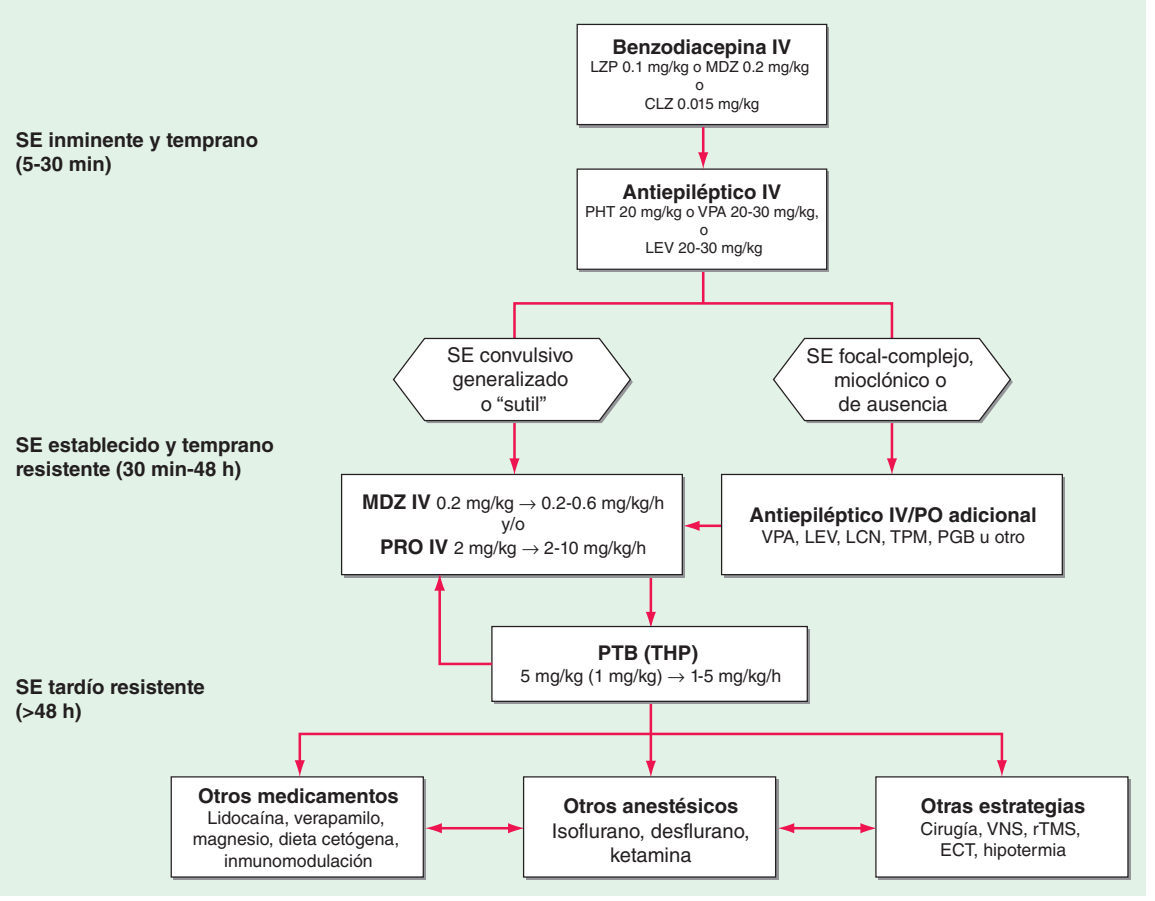


FIGURA 445-3. Tratamiento farmacológico del estado epiléptico (SE) tónico-clónico generalizado en adultos. CLZ, clonazepam; ECT, terapia electroconvulsiva; LCM, lacosamida; LEV, levetiracetam; LZP, lorazepam; MDZ, midazolam; PGB, pregabalina; PHT, difenilhidantoinato o fos-fenitoína; PRO, propofol; PTB, pentobarbital; rTMS, estimulación magnética transcraneal repetitiva; THP; tiopental; TPM, topiramato; VNS, estimulación del nervio vago; VPA, ácido valproico. *(Tomado de AO Rossetti, DH Lowenstein: Lancet Neurol 10:922, 2011.)*

tamente normales entre las crisis y son capaces de llevar una vida fructífera y productiva. Por el contrario, algunos pacientes con convulsiones secundarias a anomalías del desarrollo o a lesiones cerebrales adquiridas, tienen una función cognitiva alterada y presentan otras deficiencias neurológicas. Se ha demostrado que la aparición frecuente de anomalías intercictales en el EEG se asocia a una leve disminución de la memoria y de la atención. Los pacientes que sufren muchas convulsiones, especialmente las que se originan en el lóbulo temporal, suelen notar una alteración de la memoria a corto plazo que avanza con el tiempo.

Los pacientes con epilepsia están expuestos a padecer diversos problemas psiquiátricos, como depresión, ansiedad y psicosis. Este riesgo varía mucho según muchos factores, como la etiología, frecuencia y gravedad de las convulsiones, así como la edad del paciente y los antecedentes personales o familiares de trastorno psiquiátrico. Aproximadamente 20% de los pacientes presentan depresión y la incidencia de suicidio es mayor entre los pacientes epilépticos que en la población general. La depresión se debe atender con psicoterapia o con medicación antidepresiva. Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina no tienen efecto sobre las convulsiones, mientras que los antidepresivos tricíclicos reducen el umbral convulsivo. Algunas veces la ansiedad es una manifestación de crisis y otras se observa un comportamiento ansioso o psicótico como parte de un delirio posictal. La psicosis posictal es un fenómeno raro que ocurre típicamente después de un periodo de aumento del número de convulsiones. Suele existir un breve intervalo lúcido que dura hasta una semana, seguido durante días a semanas de un comportamiento agitado y psicótico. La psicosis se suele resolver espontáneamente, pero algunas veces se necesita tratamiento con antipsicóticos o ansiolíticos.

Existe controversia sobre si algunos pacientes con epilepsia (especialmente con epilepsia del lóbulo temporal) tienen una "personalidad intercictal" típica. La idea predominante es que los rasgos de personalidad atípica existen en varias epilepsias (p. ej., epilepsia generalizada y del lóbulo frontal) y podrían deberse a una lesión cerebral estructural subyacente, efectos del fármaco antiepiléptico y factores psicosociales relacionados con el padecer una enfermedad crónica, además de la epilepsia misma.

MORTALIDAD POR EPILEPSIA

Los pacientes con epilepsia tienen un riesgo de muerte entre dos y tres veces mayor que el esperado en una población de similares características pero sin epilepsia. La mayor parte de este aumento de la mortalidad se debe a la etiología subyacente de la epilepsia (p. ej., a los tumores o apoplejías en los adultos). Sin embargo, un reducido número de pacientes fallece por un síndrome conocido como *muerte súbita inesperada en pacientes epilépticos* (SUDEP, *sudden unexpected death in epileptic patients*), que suele afectar a personas jóvenes con crisis convulsivas y que generalmente ocurre durante la noche. Se desconoce la causa de la SUDEP; podría deberse a los efectos mediados por el tallo encefálico de las convulsiones en las funciones pulmonar, cardiaca y del despertar. Estudios recientes sugieren que en algunos casos, una mutación genética puede ser la causa de la epilepsia y de un defecto en la conducción cardiaca que causa la muerte súbita.

ASPECTOS PSICOSOCIALES

Continúa existiendo un estigma cultural sobre la epilepsia, aunque está declinando lentamente en aquellas sociedades que cuentan con programas de salud eficaces. Debido a este estigma, muchos pacientes con epilepsia albergan miedos, como el miedo a volverse retrasado mental o a morir durante una crisis. Estos aspectos tienen que ser cuidadosamente tratados por medio de la instrucción del paciente respecto a su enfermedad y asegurándose de que los miembros de la familia, profesores, compañeros de trabajo y otras personas cercanas estén igualmente bien informadas. Una fuente útil de material informativo es el sitio Web www.epilepsy.com.

EMPLEO, CONDUCCIÓN DE VEHÍCULOS Y OTRAS ACTIVIDADES

Muchos pacientes con epilepsia encuentran dificultades para conseguir o mantener un empleo, incluso cuando sus convulsiones están bien controladas. La legislación federal y estatal de Estados Unidos está diseñada para evitar que los patrones discriminen a los pacientes con epilepsia y se debe animar a los pacientes para que comprendan y reclamen sus derechos. Los pacientes que se encuentran en estas circunstancias también se benefician de la ayuda de las compañías sanitarias que actúan como defensoras del paciente.

La pérdida de la licencia para conducir es una de las consecuencias de la epilepsia que tiene mayor repercusión social. Los médicos deben conocer bien las normas locales que regulan la conducción en casos de epilepsia, puesto que las leyes varían mucho con la entidad federativa y el país. En todos los casos es responsabilidad del médico advertir a los pacientes del riesgo que corren ellos mismos y otras personas si conducen cuando sus convulsiones no están bien controladas (a menos que las convulsiones no se asocien con alteración de la conciencia ni del control motor). En general, la mayor parte de los estados permiten conducir a los pacientes después de un intervalo sin convulsiones (con o sin medicación) que oscila entre tres meses y dos años.

Las personas con un control incompleto de las convulsiones también deben afrontar el riesgo de situaciones en que la disminución de la conciencia o la pérdida del control motor pueden culminar en daño grave o muerte. Por esto, dependiendo del tipo y la frecuencia de las convulsiones, habrá que orientar a muchos enfermos a que no trabajen en sitios altos o con aparatos y maquinaria, o que cuenten con alguna persona que los vigile de cerca en actividades como el baño y la natación.

ASPECTOS ESPECIALES DE LA EPILEPSIA EN LA MUJER

EPILEPSIA CATAMENIAL

Algunas mujeres experimentan un marcado incremento de la frecuencia de las convulsiones en relación con la menstruación. Se cree que esto es un reflejo del efecto de los estrógenos y la progesterona sobre la excitabilidad neural o de cambios de la concentración de los antiepilépticos provocados por una alteración en la unión o metabolismo de las proteínas. Algunas pacientes mejoran aumentando la dosis del antiepiléptico durante la menstruación. En algunas los progestágenos naturales o la medroxiprogesterona intramuscular tienen efectos favorables.

EMBARAZO

La mayoría de las mujeres con epilepsia que se embarazan tendrán una gestación sin complicaciones y un bebé normal. Sin embargo, la epilepsia conlleva algún riesgo importante para el embarazo. La frecuencia de las crisis durante el embarazo permanece sin cambios en aproximadamente 50% de las mujeres, aumenta en 30% y disminuye en 20%. Los cambios en la frecuencia de las crisis se atribuyen a los efectos endocrinos sobre el SNC, a los cambios de la farmacocinética de los antiepilépticos (como la aceleración del metabolismo hepático del fármaco o los efectos sobre la unión a las proteínas plasmáticas) y a cambios en el seguimiento de la medicación. Por tanto, durante el embarazo es útil ver a las pacientes a intervalos más frecuentes y controlar las concentraciones séricas de los antiepilépticos. El análisis de la concentración de la fracción libre del fármaco es útil si existe un aumento en la frecuencia de las convulsiones o un agravamiento de los efectos secundarios de los antiepilépticos.

La incidencia total de anomalías fetales en los niños nacidos de madres con epilepsia es de 5 a 6% en comparación con 2 a 3% de los de las mujeres sanas. Parte de esta mayor incidencia se debe a los efectos teratógenos de los antiepilépticos, riesgo que aumenta con el número de medicamentos que se utilizan (p. ej., 10 a 20% de riesgo de malformaciones con tres fármacos) y quizá con dosis altas. En un metaanálisis reciente sobre datos publicados de embarazos y grupos, se encontró que las malformaciones más frecuentes son defectos de los sistemas cardiovascular y musculoesquelético (1.4 a 1.8%). El ácido valproico aumenta considerablemente el riesgo de problemas fetales (7 a 20%). Hallazgos recientes en un registro grande de embarazos sugieren que, a diferencia del topiramato, los antiepilépticos más nuevos son mucho más seguros que el ácido valproico.

Debido a que el daño potencial de las crisis no controladas en la madre y el feto es considerablemente mayor que el de los efectos teratógenos de los antiepilépticos, en la actualidad se recomienda que la mujer embarazada continúe con su tratamiento. Siempre que sea posible se deberá utilizar una monoterapia y con las dosis mínimas eficaces, especialmente durante el primer trimestre. Sin embargo, para algunas mujeres el tipo y frecuencia de las convulsiones les permite reducir en forma gradual la dosis del antiepiléptico antes de concebir. Las pacientes también deben tomar folato (1 a 4 mg/día), puesto que tal vez los efectos antifolato de los anticonvulsivos desempeñan una función importante en el desarrollo de los defectos del tubo neural, aunque los beneficios de este tratamiento todavía no han sido probados.

Aproximadamente en 50% de los neonatos los fármacos que inducen la actividad del citocromo 450 en el hígado, como fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato, fenobarbital y primidona, causan una deficiencia reversible y pasajera de los factores de la coagulación que dependen de vitamina K. Pocas veces se presenta hemorragia en el recién nacido, pero la madre debe ingerir vitamina K (20 mg/día, filoquinona) en las últimas dos semanas del embarazo y el pequeño al nacer debe recibir 1 mg por vía intramuscular.

ANTICONCEPCIÓN

Hay que tener un especial cuidado al prescribir antiepilépticos a las mujeres que estén ingiriendo anticonceptivos. Los fármacos como la carbamazepina, el difenilhidantoinato, el fenobarbital y el topiramato disminuyen considerablemente la eficacia de los anticonceptivos orales por medio de inducción enzimática y otros mecanismos. Hay que aconsejar a las pacientes que valoren otros posibles métodos anticonceptivos o habría que ajustar su tratamiento anticonceptivo para compensar los efectos de los antiepilépticos.

LACTANCIA MATERNA

Los antiepilépticos pasan a la leche materna en cantidades variables. El porcentaje de concentración del fármaco en la leche materna respecto a la del suero fluctúa desde aproximadamente 5% (ácido valproico) a 300% (levetiracetam). Dados los beneficios globales que conlleva el amamantar al niño y la ausencia de datos que sugieran un daño a largo plazo para el crío al ser expuesto a los antiepilépticos, las madres con epilepsia deben amamantar a su hijo. No obstante, esto habría que reconsiderarlo si aparece cualquier prueba de efectos del fármaco sobre el recién nacido, como letargo o dificultades para alimentarse.

446 Enfermedades cerebrovasculares

Wade S. Smith, S. Clairborne Johnston, J. Claude Hemphill, III

Las enfermedades cerebrovasculares o apoplejías (infartos cerebrales) comprenden algunos de los trastornos más frecuentes y devastadores: apoplejías isquémicas y hemorrágicas. A nivel mundial representan la segunda causa de muerte; en 2011, 6.2 millones de fallecimientos se debieron a ellas, y sólo en China su frecuencia duplicó a la de cardiopatías. En Estados Unidos las apoplejías causan alrededor de 200 000 fallecimientos anuales y son una causa importante de incapacidad. Su frecuencia aumenta con la edad y se ha deducido que el número de accidentes cerebrovasculares aumentará conforme se incremente la población de ancianos; para el año 2030 la cifra de fallecimientos por apoplejía se duplicará. La apoplejía se define como una deficiencia neurológica repentina atribuible a una causa vascular focal. Por esta razón, la definición es clínica y para reforzar el diagnóstico se utilizan los resultados de varios estudios como los de imagen encefálica. Las manifestaciones clínicas de la apoplejía son muy variables por lo complejo de la topografía y vasculatura encefálicas. La *isquemia cerebral* es causada por la reducción del flujo sanguíneo durante unos cuantos segundos. Los síntomas aparecen en segundos por la privación neuronal de glucosa y, por consiguiente, la deficiencia energética es muy rápida. Si la interrupción del flujo persiste durante un periodo superior a unos pocos minutos, surgirá *infarto* o muerte del tejido encefálico. Si se reanuda a muy breve plazo la irrigación, puede haber recuperación plena del tejido y los síntomas serán sólo transitorios. Esta situación recibe el nombre de *isquemia cerebral transitoria* (TIA). La definición de TIA tiene como condición que haya resolución de todos los signos y síntomas neurológicos en término de 24 h, sin manifestaciones de infarto cerebral en los estudios de imagen. Se considera que el cuadro es de apoplejía si los signos y síntomas mencionados persisten >24 h o se demuestra infarto del cerebro en estudios de imagen. La hipoperfusión cerebral generalizada por hipotensión arterial (como sucede en el caso de arritmias, infarto del miocardio o choque hemorrágico) generalmente produce síncope (cap. 27). Si la deficiencia de la irrigación cerebral persiste, aparecen infartos en las zonas limítrofes de la distribución de las grandes arterias cerebrales. En los casos más graves la *hipoxia-isquemia global* causa una lesión amplia del encéfalo; la constelación de secuelas en la esfera cognitiva recibe el nombre de *encefalopatía hipóxica-isquémica* (cap. 330). Por otra parte, la *isquemia* o el *infarto focal* suelen ser producidos por trombosis de los propios vasos cerebrales o por émbolos que provienen de una arteria proximal o del corazón. La *hemorragia intracraneal* es causada por el paso directo de sangre al parénquima encefálico o

en zonas que lo rodean; genera síntomas neurológicos por un efecto de masa (expansivo) en estructuras nerviosas, por los efectos tóxicos de la propia sangre o por el incremento de la presión intracraneal.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Apoplejía

La valoración rápida es esencial para recurrir a tratamientos cronosensibles como la trombólisis. Sin embargo, los individuos con una apoplejía no suelen acudir al médico por voluntad propia, puesto que rara vez sienten dolor y no siempre se dan cuenta de su padecimiento (anosognosia). En estos casos, quien solicita ayuda es por lo general algún familiar o espectador fortuito. En consecuencia, se debe aconsejar a los pacientes y sus familiares que soliciten los servicios de urgencia en cuanto perciban la aparición repentina de alguno de los signos siguientes: pérdida de la función sensitiva, motora o ambas en una mitad del cuerpo (prácticamente 85% de las personas con accidente isquémico tienen hemiparesia); cambios de la visión, marcha, habla o comprensión; o cefalea intensa inesperada.

Otras causas frecuentes de síntomas repentinos del sistema nervioso que pueden simular apoplejía incluyen convulsiones, tumor intracraneal, migraña y encefalopatía metabólica. Un relato adecuado por parte de un observador de que no hubo actividad convulsiva al inicio permite descartarla de manera razonable. Sin embargo, las crisis parciales complejas continuas sin actividad tonicoclónica pueden simular una apoplejía. Los tumores se manifiestan en ocasiones con algunos síntomas agudos del sistema nervioso como hemorragia, convulsión o hidrocefalia. Como dato sorprendente, la migraña (cap. 447) puede simular una isquemia cerebral incluso en personas sin antecedente migrañoso. Si no se acompaña de cefalea (*migraña acefálgica*), el diagnóstico puede resultar especialmente difícil. Algunos individuos sin antecedente de migraña complicada manifiestan migraña acefálgica incluso después de los 65 años de edad. Por lo general sobresale la perturbación y la deficiencia sensitiva, al igual que las deficiencias motoras de cualquier tipo que tienden a migrar lentamente en toda la extremidad en minutos y no en segundos, como ocurre con la apoplejía. El diagnóstico de migraña se torna más firme conforme la perturbación cortical comienza a cruzar límites o fronteras vasculares o si aparecen los típicos síntomas visuales, como escotomas centelleantes. A veces es imposible hacer el diagnóstico de migraña hasta que se han sucedido múltiples episodios, sin síntomas ni signos residuales, ni cambios en la imagen de resonancia magnética encefálica cerebral. Las encefalopatías metabólicas típicamente producen cambios mentales sin signos neurológicos focales. Sin embargo, en caso de apoplejía o lesión encefálica previa, el paciente con fiebre o septicemia presenta hemiparesia, que desaparece rápidamente cuando la infección es tratada. La enfermedad metabólica sirvió para "desenmascarar" una deficiencia previa.

Una vez que se hace el diagnóstico de apoplejía se necesita un estudio imagenológico del encéfalo para saber si se debió a isquemia o hemorragia (fig. 446-1). El método más utilizado para identificar la presencia o ausencia de hemorragia intracraneal (véase "Estudios de imagen", después en este capítulo) es la tomografía computarizada (CT). En las enfermedades de tipo isquémico conviene administrar activador de plasminógeno hístico recombinante (rtPA) para restaurar el riego cerebral (véase "Tratamiento: Enfermedad isquémica aguda"). La siguiente prioridad es administrar tratamiento médico para reducir el riesgo de complicaciones y a continuación se procede a planear la prevención secundaria. En el caso de las enfermedades isquémicas, existen varias estrategias que reducen el riesgo de nuevos episodios en cualquier paciente, en tanto que otras modalidades son efectivas en las personas con causas específicas como embolias de origen cardiaco y aterosclerosis carotídea. En el caso de enfermedad hemorrágica, las dos causas importantes son las hemorragias subaracnoideas (SAH) aneurismática e intracraneal hipertensiva. El tratamiento y la prevención de esta última se exponen con mayor detalle después en este capítulo. **La SAH es descrita en el capítulo 330.**

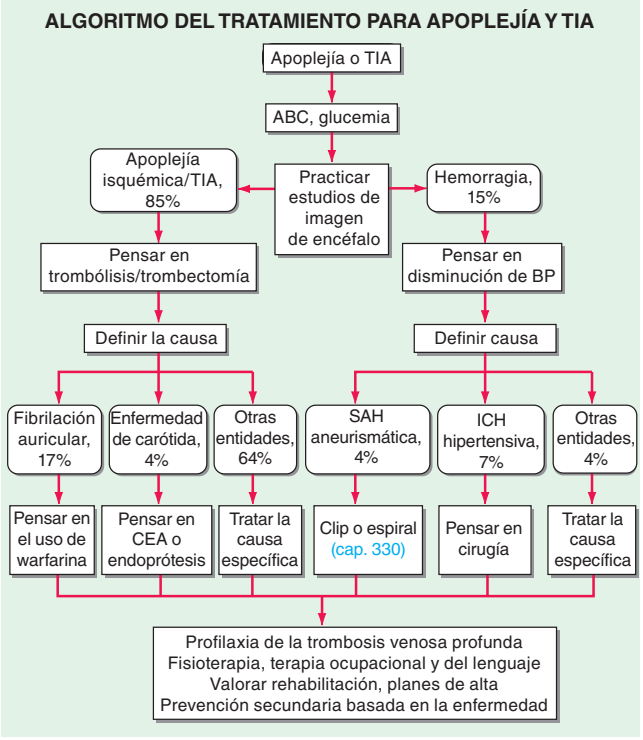


FIGURA 446-1. Tratamiento médico de la apoplejía y de la TIA. Los ***cuadros ovalados*** incluyen entidades diagnósticas; los ***cuadrángulos*** son intervenciones. Las cifras son porcentajes de la apoplejía global. TIA, ataque isquémico pasajero; ABC, medidas inmediatas para restaurar ventilación, respiración y circulación; BP, presión arterial; CEA, endarterectomía carotídea; SAH, hemorragia subaracnoidea; ICH, hemorragia intracerebral.

APOPLEJÍA ISQUÉMICA

FISIOPATOLOGÍA

La oclusión repentina de un vaso intracraneal reduce el flujo sanguíneo en la región encefálica que irriga. Las consecuencias del riego reducido dependen de la circulación colateral, que a su vez está sujeta a la anatomía vascular de cada persona, al sitio de la oclusión y probablemente a la presión sanguínea sistémica. La interrupción completa de circulación cerebral causa la muerte del tejido encefálico en 4 a 10 min; cuando ésta es menor de 16 a 18 mL/100 g de tejido por minuto, se produce un infarto en unos 60 min, y si la irrigación es menor de 20 mL/100 g de tejido por minuto aparece isquemia sin infarto, a menos que se prolongue durante varias horas o días. Si la irrigación se reanuda antes de que haya infarto significativo, el individuo experimenta únicamente síntomas pasajeros, como es el caso de la TIA. Otro concepto importante es la *penumbra isquémica* que se define como la presencia de tejido isquémico, pero disfuncionalmente reversible, que rodea a una zona central de infarto. Esta zona se observa en las técnicas de imagen de perfusión-difusión con MRI (véase después en este capítulo y las figs. 446-15 y 446-16). Si no se producen cambios en la irrigación, finalmente la penumbra isquémica culminará en un infarto y por este motivo el objetivo de la revascularización es salvar la penumbra isquémica.

El infarto cerebral focal ocurre por dos mecanismos (fig. 446-2): 1) la ruta necrótica, en la que la degradación del citoesqueleto celular es rápida, principalmente al faltar sustratos energéticos a la célula, y 2) la ruta de la apoptosis, en que la célula está programada para morir. La isquemia produce necrosis al privar a las neuronas de glucosa, que a su vez impide la producción de ATP en las mitocondrias. Sin este compuesto fosfatado, las bombas iónicas de la membrana dejan de funcionar y las neuronas se despolarizan, con lo que aumenta la concentración intracelular de calcio. La despolarización también provoca la liberación de glutamato en las terminaciones sinápticas y el exceso de esta sustancia fuera de la célula es neurotóxico, puesto que activa los receptores posinápticos de glutamato, lo que aumenta la penetración de calcio a la neurona. La degradación de lípidos de la membrana y la disfunción mitocondrial producen radicales libres. Estos últimos provocan la destrucción catalítica de las membranas y probablemente dañan otras funciones vitales de las células. La isquemia moderada, como la que se observa en la zona de penumbra isquémica, favorece la muerte por apoptosis, donde las células se destruyen días o semanas después. La fiebre acentúa de manera dramática la isquemia, al igual que la hiperglucemia [glucosa >11.1 mmol/L (200 mg/100 mL)], lo que justifica suprimir la hipertermia y evitar la hiperglucemia en la medida de lo posible. La utilidad de la hipotermia leve inducida para mejorar los puntos finales de la apoplejía es tema en el cual no ha cesado la investigación clínica.

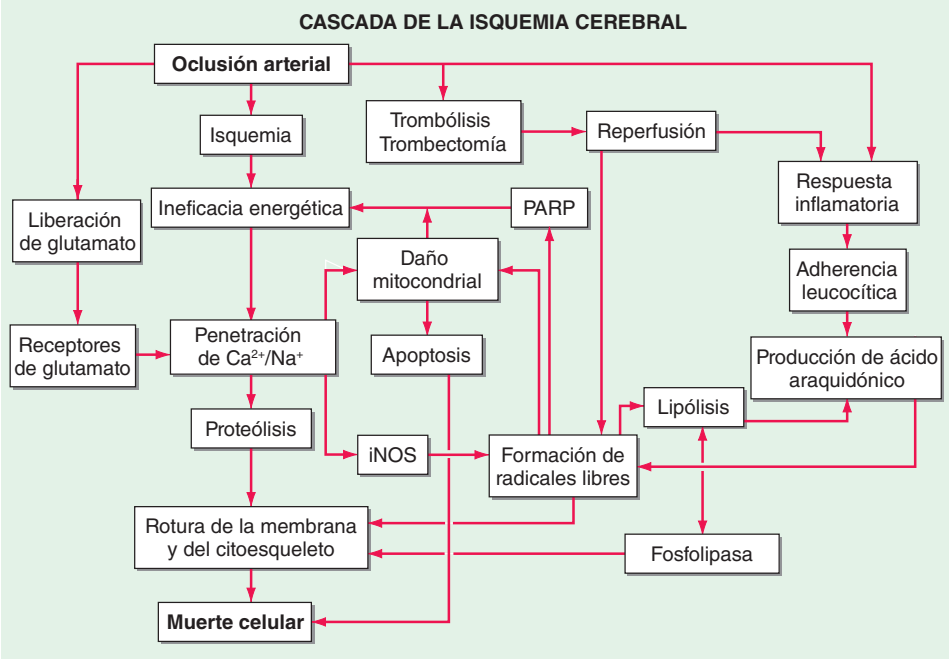


FIGURA 446-2. Fases principales de la cascada de la isquemia cerebral. Consúltese el texto para detalles. iNOS, sintasa inducible de óxido nítrico; PARP, polimerasa de poli-A ribosa.

TRATAMIENTO APOPLEJÍA ISQUÉMICA AGUDA

Una vez corroborado el diagnóstico clínico de apoplejía es importante emprender una estrategia ordenada para la valoración y el tratamiento iniciales (fig. 446-1). El objetivo primario es evitar o revertir el daño encefálico. Las prioridades de atención son la ventilación (libre tránsito de aire por vías respiratorias), la respiración, la circulación y el tratamiento de la hipoglucemia o hiperglucemia, si se identifican. También se debe practicar como método de urgencia una CT de la cabeza, sin medio de contraste, para diferenciar entre las apoplejías isquémica y hemorrágica; no se cuenta con signos clínicos fidedignos que permitan diferenciar en forma concluyente la isquemia de la hemorragia. Se sospecha hemorragia si el grado de conciencia muestra mayor depresión, la presión arterial inicial es más elevada y los síntomas empeoran después del inicio. Las deficiencias que muestran remisión sugieren isquemia. Los tratamientos elaborados para revertir o aminorar la magnitud del infarto hístico y mejorar los resultados clínicos pertenecen a seis categorías: 1) apoyo médico; 2) trombólisis intravenosa; 3) revascularización endovascular; 4) tratamiento antitrombótico; 5) neuroprotección, y 6) centros y rehabilitación para la apoplejía.

APOYO MÉDICO

Después de un infarto cerebral, el objetivo inmediato es mejorar la irrigación en la zona de penumbra isquémica periférica. También es importante prevenir las complicaciones que son frecuentes en individuos que deben permanecer en cama: infecciones (neumonía, vías urinarias y piel) y trombosis venosa profunda con embolia pulmonar. La heparina subcutánea también es inocua y se puede usar de manera concurrente. El empleo de medias compresivas neumáticas brinda beneficio probado para disminuir el riesgo de DVT y es una alternativa segura en vez de la heparina.

La irrigación colateral en el cerebro isquémico depende de la presión arterial, de manera que la reducción inmediata de la presión es todavía controvertida. Por el contrario, la presión se debe reducir en caso de hipertensión maligna **(cap. 298)**, isquemia concomitante del miocardio o presión arterial mayor de 185/110 mmHg y se prevé el uso de trombolíticos. Ante la demanda competitiva del miocardio y el encéfalo, muchas veces el primer paso para reducir el trabajo del corazón y mantener la presión arterial es reducir la frecuencia cardiaca con un bloqueador adrenérgico β_1 (como esmolol). La disminución sistemática de la tensión arterial, según se ha observado, empeora los resultados. La fiebre es perjudicial y debe tratarse con antipiréticos y enfriamiento superficial. Es importante medir en forma seriada la glucemia y conservarla por debajo de 10.0 mmol/L (180 mg/dL) utilizando, si fuese necesaria, insulina en goteo endovenoso.

Entre 5 y 10% de los pacientes desarrollan suficiente edema cerebral como para originar obnubilación o hernia encefálica. El edema alcanza su punto máximo entre el segundo y el tercer días, pero su efecto de masa ocupativa puede durar alrededor de 10 días. Cuanto más grande es el infarto, mayor será la posibilidad de que se forme un edema con consecuencias clínicas. Con el fin de incrementar la osmolaridad sérica se limita el consumo de agua y se administra manitol por vía intravenosa, pero es importante evitar a toda costa la hipovolemia porque contribuye a la hipotensión y empeora el infarto. El análisis combinado de tres estudios con distribución al azar de hemicraniectomía realizados en Europa (craneotomía y extracción de parte del cráneo temporal) indica que este método reduce extraordinariamente la mortalidad y que son aceptables los resultados clínicos de los supervivientes. El volumen del infarto cerebral en imágenes de difusión ponderada durante la apoplejía agudo permite anticipar el deterioro que obligará a practicar hemicraniectomía.

Está justificada la vigilancia especial en individuos con infarto cerebeloso. Tales infartos pueden simular laberintitis por incluir en forma notable vértigo y vómito; la presencia de dolor de cabeza o cuello debe alertar al médico para considerar apoplejía cerebelosa por disección de la arteria vertebral. Aun cantidades pequeñas de edema cerebeloso pueden incrementar con agudeza la ICP mediante obstrucción del flujo de LCR que resulta en hidrocefalia o compresión directa del tallo encefálico. La compresión del tallo cerebral resultante llega a desembocar en coma y paro respiratorio y obligar a la descompresión quirúrgica de urgencia. En muchos centros especializados se practica la descompresión suboccipital profiláctica en caso de grandes infartos cerebelosos y antes que compriman el tallo encefálico, aunque el método no ha sido sometido rigurosamente a prueba en un estudio clínico.

TROMBÓLISIS INTRAVENOSA

El estudio de apoplejía mediante rtPA del *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) mostró un beneficio claro de rtPA IV en algunos pacientes con apoplejía aguda. Se utilizó rtPA IV (0.9 mg/kg hasta un máximo de 90 mg; 10% por vía IV rápida y el resto en un lapso de 60 min) y fue comparado con placebo en sujetos con una enfermedad de origen isquémico durante las primeras 3 h después del episodio. La mitad de los pacientes recibieron el tratamiento en los primeros 90 min. En 6.4% de los individuos que recibieron rtPA y en 0.6% de los que recibieron placebo se observó hemorragia intracerebral sintomática. En el grupo de rtPA también se observó un incremento absoluto significativo de 12% en el número de pacientes con incapacidad mínima (32% recibieron placebo y 44% recibieron rtPA) y se advirtió una reducción no significativa de 4% en la mortalidad de los pacientes que recibieron rtPA (21% recibieron placebo y 17% rtPA).

Por tanto, pese a la mayor frecuencia de hemorragia intracerebral sintomática, la administración intravenosa de rtPA durante las primeras 3 h después de iniciado el episodio isquémico finalmente mejoró el desenlace clínico.

Tres estudios subsiguientes de rtPA IV no confirmaron este beneficio, tal vez por la dosis de rtPA utilizada, el momento de su aplicación y el tamaño pequeño de la muestra. Sin embargo, cuando se combinaron los datos de los estudios con distribución al azar con rtPA IV, se confirmó la eficacia en la ventana temporal <3 h, y es probable que la eficacia se prolongara a 4.5 h y tal vez a 6 h. Con base en estos resultados combinados, el *European Cooperative Acute Stroke Study* (ECASS) III exploró la seguridad y eficacia del rtPA en la ventana temporal de 3 a 4.5 h. A diferencia del estudio NINDS, se excluyeron los pacientes mayores de 80 años de edad y los diabéticos. En este estudio con distribución al azar en 821 pacientes, la eficacia se confirmó de nuevo, aunque resultó menos robusta que en la ventana temporal de 0 a 3 h. En el grupo con rtPA, 52.4% de pacientes obtuvieron un buen resultado a los 90 días, en comparación con 45.2% del grupo placebo (razón de momios [OR] de 1.34, $p = 0.04$). La tasa de hemorragia intracraneal sintomática fue de 2.4% en el grupo con rtPA y 0.2% en el grupo placebo ($p = 0.008$).

Con base en estos datos, el rtPA está en revisión para aprobación en la ventana de 3 a 4.5 h en Europa y Canadá, pero sólo está aprobado para la ventana de 0 a 3 h en Estados Unidos y Canadá. El uso del rtPA ahora se considera un elemento central en sitios primarios de atención de apoplejías (véase después). Representa el tratamiento de primera línea con mejoría comprobada de los resultados clínicos en el infarto cerebral isquémico; es rentable y ahorra costos. Las técnicas de neuroimagen avanzadas (consúltese la sección de neuroimagen más adelante) pueden ser útiles para seleccionar a los pacientes que han rebasado la ventana de 4.5 h y que podrán beneficiarse de los trombolíticos, pero es un tema todavía en investigación. La hora del comienzo de la apoplejía se define como el momento en que, según los testigos, comenzaron los síntomas del enfermo o el último momento en que se observó que el paciente era normal. En el caso de la persona que al despertar tiene el accidente vascular, su comienzo se define tomando como punto de referencia la hora en que se acostó por la noche. En el **cuadro 446-1** se resumen los criterios para considerar a los candidatos y las instrucciones para administrar rtPA por vía intravenosa.

CUADRO 446-1 Tratamiento de las apoplejías isquémicas agudas con activador del plasminógeno hístico recombinante (rtPA)[a]

Indicaciones	Contraindicaciones
Diagnóstico clínico de infarto cerebral	Presión arterial sostenida >185/110 a pesar del tratamiento
Tiempo transcurrido desde el comienzo de los síntomas hasta la administración del fármaco de ≤4.5 h o menos[b]	Plaquetas <100 000; HCT <25%; glucosa <50 o >400 mg/100 mL
CT sin signos de hemorragia ni de edema >1/3 del territorio de la MCA	Tratamiento con heparina en las 48 h previas y PTT prolongado o INR elevado
Edad ≥18 años	Síntomas que mejoran con rapidez
Consentimiento del paciente o de su representante	Antecedente de apoplejía o de traumatismo craneal en los tres meses anteriores; antecedente de hemorragia intracraneal
	Cirugía mayor en los 14 días previos
	Síntomas de infarto menor
	Hemorragia digestiva en los 21 días previos
	Infarto de miocardio reciente
	Estupor o coma

Administración del rtPA
Colocación de dos vías intravenosas periféricas (evítense vías arteriales o centrales)
Revisar la idoneidad del paciente para el tratamiento con rtPA
Administre 0.9 mg/kg IV (máximo 90 mg), 10% de la dosis total en forma de bolo y el resto en 1 h
Vigilancia constante de la presión arterial
No administre ningún otro tratamiento antitrombótico en 24 h
Si se deteriora la situación neurológica o se descontrola la presión arterial, detenga el goteo, administre crioprecipitado y solicite otro estudio imagenológico urgente
Evite la sonda uretral durante >2 h

[a] Véase en la documentación de la activasa (activador del plasminógeno hístico) la lista completa de contraindicaciones y la dosificación.
[b] Según el país, es posible aprobar el uso de rtPA por vía IV durante incluso 4.5 h, con restricciones adicionales.
Abreviaturas: BP, presión arterial; CT, tomografía computarizada; HCT, hematocrito; INR, índice normalizado internacional; MCA, arteria cerebral media; PTT, tiempo parcial de tromboplastina.

TÉCNICAS ENDOVASCULARES

La apoplejía isquémica por oclusión de un gran vaso intracraneal resulta en mortalidad y morbilidad elevadas. Las oclusiones de los vasos gruesos (MCA, carótida interna y tronco basilar) por lo general incluyen un coágulo de gran volumen y a menudo no se canalizan con la administración IV de rtPA. Por esta razón, hay un interés cada vez mayor en el uso de trombolíticos por vía endoarterial para incrementar su concentración en el mismo coágulo y llevar al mínimo las complicaciones hemorrágicas generalizadas. En el estudio *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism* (PROACT) II se obtuvieron beneficios con la prourocinasa endoarterial en oclusiones agudas de MCA incluso hasta la sexta hora de iniciada la apoplejía. El tratamiento endoarterial de oclusiones del tronco basilar también puede ser benéfico en pacientes seleccionados. En Estados Unidos la *Food and Drug Administration* (FDA) no ha aprobado la administración endoarterial de los trombolíticos contra AIS; sin embargo, muchos centros especializados ofrecen el tratamiento con base en los datos mencionados.

Recientemente la trombectomía mecánica intravascular ha sido estudiada como una modalidad terapéutica opcional o anexa del infarto cerebral agudo en individuos no candidatos al uso de trombolíticos, que muestran contraindicaciones para su empleo o en quienes fue ineficaz la recanalización vascular con trombolíticos IV (véase fig. 446-15). Los estudios unimodales *Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia* (MERCI) y multi-MERCI investigaron la capacidad de un nuevo dispositivo de trombectomía endovascular para restaurar el libre tránsito de vasos intracraneales ocluidos, en término de 8 h de aparecer los síntomas del infarto cerebral isquémico comparados con un grupo de referencia histórico. En 48 a 58% de los pacientes hubo recanalización del vaso y también la hubo en 60 a 69% después de emplear métodos endovasculares complementarios. La recanalización satisfactoria a los 90 días tuvo relación con resultados favorables. Con base en estos datos no aleatorios, la FDA aprobó este dispositivo como el primero para la revascularización de vasos ocluidos en AIS aun si el paciente había recibido rtPA y el tratamiento había fallado. El estudio *Penumbra Pivotal Stroke* valoró otro dispositivo mecánico que mostró tasas aun más altas de recanalización y derivó en la autorización del dispositivo cuando éste fue valorado por la FDA. En fecha reciente se demostró que dos dispositivos Stentriever (endoprótesis no desmontable) mejoraban significativamente la recanalización vascular en comparación con el primer dispositivo MERCI aprobado, y se obtenían cifras de recanalización cercanas a 90% en muchos de los grandes vasos intracraneales.

En 2013, tres investigaciones endovasculares con asignación al azar con testigos no endovasculares, no identificaron beneficios con el tratamiento endovascular. El de mayor magnitud fue el llamado estudio de *Interventional Management of Stroke III*, que asignó al azar a 656 pacientes de AIS en término de 3 h de haber comenzado el ataque, a recibir rtPA por vía IV (0.9 mg/kg) como método único, en comparación con la administración IV de rtPA (0.6 mg/kg) seguida de tratamiento coadyuvante endovascular con rtPA por vía IA o trombectomía endovascular lo más pronto posible. Tales grupos no mostraron diferencias significativas y se identificaron más complicaciones (principalmente hemorragia en la ingle) en el grupo que recibió tratamiento endovascular. En la investigación SYNTHESIS, realizada en Italia, se asignaron al azar 363 pacientes para recibir rtPA por vía IV, en comparación con rtPA endoarterial en sujetos dentro de un plazo de 3 h de haber comenzado la apoplejía. A los 90 días no se detectaron diferencias entre los grupos participantes. Estos dos estudios relativamente grandes señalaron que el tratamiento endovascular en que se usó principalmente rtPA endoarterial, no fue mejor que el que usó la vía IV, pero subsisten muchas dudas. Un número relativamente pequeño de pacientes fue sometido a un tratamiento a base de retracción mecánica de coágulo y quienes fueron sometidos a él recibieron lo que hoy la mayoría considera como dispositivos inferiores. Están en marcha las investigaciones que valoran dispositivos más eficaces de trombectomía.

El uso de dispositivos endovasculares en combinación con rtPA al parecer constituye una estrategia relativamente segura, pero algunos centros siguen brindando tratamiento endovascular; esto es válido para pacientes que no cumplen los requisitos para ser sometidos a rtPA por vía IV (cirugía reciente, apoplejía después de cateterismo

cardiaco, y otras situaciones) y algunos siguen utilizando trombectomía porque perciben resultados mejores en individuos con dispositivos más eficaces. En la actualidad centros de atención integral de apoplejía están en fase de cumplir con los requisitos para brindar este tratamiento, a diferencia de los centros primarios que atienden este problema y que realizan solamente rtPA IV.

TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO

Inhibición plaquetaria El ácido acetilsalicílico es el único antiplaquetario con eficacia probada para el tratamiento inmediato de la crisis isquémica; se cuenta con otros fármacos de este tipo para la prevención secundaria de los accidentes vasculares (véase después en este capítulo). En dos estudios grandes, el *International Stroke Trial* (IST) y el *Chinese Acute Stroke Trial* (CAST), se observó que la administración de ácido acetilsalicílico en las primeras 48 h después del accidente reducía en forma mínima el riesgo de una recaída y el de mortalidad. De 19 435 pacientes comprendidos en el estudio IST, los que recibieron 300 mg/día de ácido acetilsalicílico mostraron menos fallecimientos en los primeros 14 días (9.0 comparado con 9.4%), un número significativamente menor de episodios isquémicos recurrentes (2.8 comparado con 3.9%), ningún aumento en la cifra de accidentes de tipo hemorrágico (0.9 comparado con 0.8%) y cierta tendencia a que disminuyera la mortalidad o la invalidez a los seis meses (61.2 comparado con 63.5%). En el caso de CAST, 21 106 individuos con infarto cerebral isquémico recibieron 160 mg/día de ácido acetilsalicílico o placebo durante un periodo hasta de cuatro semanas. En el grupo que recibió ácido acetilsalicílico se observó una reducción mínima en varios aspectos como mortalidad inmediata (3.3 comparado con 3.9%), accidentes isquémicos recurrentes (1.6 comparado con 2.1%), invalidez al volver a casa o muerte (30.5 comparado con 31.6%). Estos estudios demuestran que el ácido acetilsalicílico en el tratamiento del accidente isquémico es inocuo y a la vez genera un beneficio neto modesto. Por cada 1 000 infartos cerebrales agudos tratados con este fármaco, en promedio se evitarán en las primeras semanas nueve fallecimientos o recurrencias no fatales y aproximadamente 13 pacientes menos habrán muerto o quedarán inválidos en los siguientes seis meses.

El clopidogrel está en valoración como una manera de prevenir la apoplejía después de un TIA o apoplejía menor (véase después).

Anticoagulantes En innumerables estudios clínicos no se ha demostrado beneficio de los anticoagulantes en el tratamiento primario de la isquemia cerebral aterotrombótica. En algunas investigaciones se han comparado los antiplaquetarios con los anticoagulantes administrados en las siguientes 12 a 24 h del episodio inicial. El *U.S. Trial of Organon 10172 in Acute Stroke Treatment* (TOAST), en donde se investigó la utilidad de una heparina de bajo peso molecular (LMWH), no demostró beneficio alguno en comparación con el ácido acetilsalicílico. En el IST se probó la heparina SC no fraccionada, en comparación con el ácido acetilsalicílico. Este anticoagulante por vía subcutánea no brindó mayor beneficio en comparación con el ácido acetilsalicílico, pero sí incrementó los índices de hemorragia. Algunas investigaciones con LMWH tampoco han mostrado beneficio constante en el infarto isquémico agudo. Por lo general, los estudios han mostrado un riesgo excesivo de hemorragia cerebral y generalizada con la anticoagulación inmediata o aguda. En un metaanálisis reciente de todas las formas de heparina, no se advirtió beneficio alguno de ellas en sujetos con accidente cerebrovascular agudo, con riesgo grande o pequeño de fenómenos trombóticos. Por este motivo, los estudios no apoyan el empleo de la heparina ni de otros anticoagulantes en sujetos con apoplejía aterotrombótica.

NEUROPROTECCIÓN

La neuroprotección es un concepto relativo a la aplicación de un tratamiento que prolongue la tolerancia del encéfalo a la isquemia. Se ha demostrado que los fármacos que bloquean las vías de los aminoácidos excitadores protegen a las neuronas y las células de la glía en los animales, pero a pesar de los múltiples estudios en humanos no se ha demostrado su utilidad. La hipotermia es un potente tratamiento neuroprotector en pacientes en paro cardiaco (cap. 330) y brinda neuroprotección en modelos animales de accidente cerebrovascular, pero no ha sido estudiado adecuadamente en personas con un accidente isquémico y se acompaña de un incremento en las cifras de neumonía, que pudieran trascender negativamente en los resultados y puntos finales del accidente mencionado.

CENTROS ESPECIALIZADOS EN APOPLEJÍA Y REHABILITACIÓN

La atención dentro de unidades integrales y especializadas en accidentes cerebrovasculares (apoplejías) seguida de rehabilitación mejora los resultados neurológicos y reduce la mortalidad. El empleo de rutas clínicas y personal especializado en la atención primaria y tratamiento especializado de los pacientes con apoplejías mejora la atención. Esto incluye utilizar conjuntos de órdenes estandarizadas contra la apoplejía. Los grupos especializados que atienden a estos pacientes durante las 24 h son muy importantes para el tratamiento médico inmediato y la posible aplicación de trombolíticos o terapéutica endovascular

La rehabilitación correcta del paciente que ha sufrido una apoplejía comprende la aplicación temprana de fisioterapia, terapia ocupacional (ergoterapia) y terapia foniátrica. Es importante enseñar al enfermo y sus familiares todo lo referente a la deficiencia neurológica; la manera de evitar las complicaciones de la inmovilidad (como neumonía, DVT y embolia pulmonar, úlceras de decúbito y contracturas musculares) y brindar apoyo y orientación para superar las deficiencias. El empleo de una media compresiva neumática brinda beneficio probado para disminuir el riesgo de DVT y es una alternativa segura en vez de la heparina. Con la rehabilitación se intenta devolver al paciente a su hogar y optimizar su recuperación al aplicar un régimen seguro y progresivo que se adapte a cada enfermo. Además, se ha demostrado que la terapéutica de sujeción (sujetar el lado no afectado) mejora la hemiparesia incluso varios años después del accidente, lo que indica que tal vez la fisioterapia reclute vías nerviosas no utilizadas. También parecen promisorias las nuevas técnicas robóticas. El sistema nervioso del humano es más adaptable de lo que se pensaba y la creación de estrategias físicas y farmacológicas para mejorar la recuperación nerviosa a largo plazo es un terreno en que tal vez se puedan hacer activamente las investigaciones.

CAUSAS DE APOPLEJÍA ISQUÉMICA

(**Figs. 446-1** y **446-3; cuadro 446-2**) El tratamiento inicial del episodio isquémico no suele depender de su causa, pero es indispensable definirla para reducir el riesgo de una recurrencia. Algunos aspectos a los que hay que prestar atención particular son la fibrilación auricular y la aterosclerosis carotídea, porque obligan a estrategias de prevención secundaria. La sintomatología inicial y los datos de la exploración física son los elementos que a menudo señalan el origen del accidente o limitan las posibilidades a unas cuantas causas. El empleo sensato de los análisis de laboratorio y estudios de imagen completa la evaluación inicial. Sin embargo, cerca de 30% de los accidentes vasculares permanecen sin explicación pese a la evaluación extensa.

La exploración clínica se debe orientar al sistema vascular periférico y cervical (auscultación carotídea en busca de soplos, presión arterial y comparación de la presión en ambos brazos); el corazón (disritmias, soplos), las extremidades (émbolos periféricos) y la retina (efectos de la hipertensión y de los émbolos de colesterol [placas de Hollenhorst]). Se realiza una exploración neurológica completa para localizar el sitio de la lesión. Casi siempre está indicado algún estudio de imagen o del encéfalo y es necesario en sujetos en quienes se piensa usar trombolíticos; se puede combinar con angiografía CT o angiografía por MRI para explorar el cuello y los vasos intracraneales (consúltese "Estudios de imagen" después en este capítulo). Además, se piden varios estudios, como radiografía de tórax, electrocardiograma (ECG), análisis de orina, biometría hemática completa, velocidad de sedimentación globular, electrolitos séricos y nitrógeno ureico en sangre, creatinina, glucemia, los estudios serológicos de sífilis, perfil de lípidos séricos, tiempo de protrombina y tiempo parcial de tromboplastina (PTT). El ECG exhibe normalidades de la conducción y arritmias o bien datos de MI reciente. De todos los estudios mencionados solamente se necesitan antes de usar rtPA por vía IV, los estudios de imagen de cerebro, la medición de glucemia y posiblemente PTT/índice internacional normalizado (INR); los resultados de otros estudios no deben retrasar la administración rápida de rtPA por vía IV si el paciente cumple con los requisitos al respecto.

Apoplejía cardioembólica Los émbolos provenientes del corazón causan alrededor de 20% de las apoplejías isquémicas. La apoplejía que es consecuencia de una cardiopatía se debe casi siempre a la embolia del material trombótico que se formó en la pared auricular o ventricular o en las válvulas de la mitad izquierda del corazón. Los trombos se desprenden y se convierten en émbolos que viajan por la circulación arterial. Algunas veces el trombo se fragmenta o lisa momentáneamente y provoca una TIA. Por el contrario, cuando la oclusión arterial se prolonga, produce apoplejía. Las apoplejías de tipo embólico tienden a ser de inicio repentino e inmediatamente se alcanza la deficiencia neurológica máxima. Después de la isquemia prolongada, el tejido se irriga de nuevo y se forman hemorragias petequiales dentro del territorio isquémico. Por lo general carece de importancia clínica y se debe distinguir de la hemorragia intracraneal franca en la región de la enfermedad isquémica, donde el efecto ocupativo

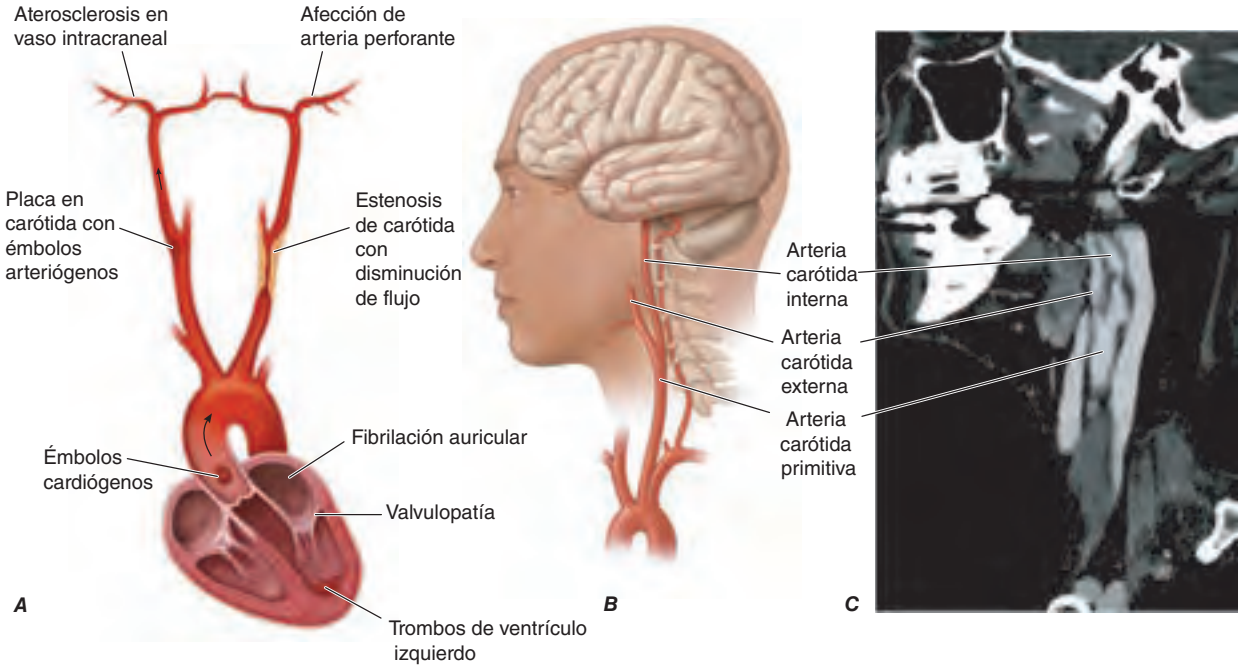


FIGURA 446-3. Fisiopatología de la apoplejía isquémica. *A.* Esquema que ilustra los tres mecanismos principales que explican la apoplejía isquémica: 1) oclusión de vaso intracraneal por un émbolo que se surge en un sitio distante (p. ej., punto de origen en el corazón, como el caso de la fibrilación auricular o émbolos arterioarteriales por una placa aterosclerótica en carótida) y que suelen afectar grandes vasos intracraneales; 2) trombosis *in situ* de un vaso intracraneal que afecta en forma típica las arterias perforantes pequeñas que provienen de las grandes arterias intracraneales; 3) deficiencia de irrigación causada por estenosis que limita el flujo de un gran vaso extracraneal (como la carótida interna) o intracraneal y así se origina isquemia en "parteaguas". ***B*** y ***C.*** Esquema y angiograma por CT reformateado de las arterias carótidas primitiva, interna y externa. La estenosis muy ajustada de la arteria carótida interna que se puede acompañar de émbolos cerebrales o isquemia con limitación de flujo, fue el trastorno identificado en este paciente.

de la sangre (hemorragia) causa un deterioro significativo de la función neurológica.

Los émbolos provenientes del corazón se alojan en la arteria carótida interna intracraneal, la arteria cerebral media (MCA), arteria cerebral posterior (PCA) o alguna de sus ramas; rara vez se instalan en el territorio de la arteria cerebral anterior (ACA). Los émbolos que son lo suficientemente grandes para obstruir el tallo de la MCA (3 a 4 mm) son causa de infartos más grandes que abarcan sustancias blanca y gris, además de algunas porciones de la superficie cortical y la sustancia blanca subyacente. Los émbolos más pequeños casi siempre obstruyen las ramas más pequeñas de las arterias corticales o penetrantes. La ubicación y el tamaño de los infartos en determinado lecho vascular dependen de la circulación colateral.

En casi todo el mundo, las causas principales de enfermedad cardioembólica las constituyen la fibrilación auricular no reumática (llamada a menudo no valvular), el infarto del miocardio, las prótesis valvulares, la cardiopatía reumática y la miocardiopatía isquémica (cuadro 446-2). Los trastornos cardiacos que causan embolias cerebrales se describen en los capítulos correspondientes sobre cardiopatías. Sin embargo, en este apartado serán destacados algunos aspectos pertinentes.

En general, la fibrilación auricular no reumática constituye la causa más frecuente de embolia cerebral. Supuestamente, en la aurícula o la orejuela que se encuentra fibrilando se forma un trombo que posteriormente emboliza. Los individuos con fibrilación auricular tienen un riesgo anual promedio de sufrir un accidente vascular de alrededor de 5%. El riesgo de apoplejía puede calcularse mediante la calificación CHADS2 **(cuadro 446-3)**. Otro factor de riesgo para la formación de trombos auriculares es la dilatación de la aurícula izquierda. La cardiopatía reumática suele causar accidentes de tipo isquémico cuando se acompaña de una estenosis mitral apretada o de fibrilación auricular. El infarto reciente del miocardio puede ser el punto de origen de émbolos, en particular si es transmural y se ubica en la pared anteroapical del ventrículo; se ha demostrado que los anticoagulantes con fines profilácticos después de un infarto reducen el riesgo de que se produzca una apoplejía. El prolapso de válvula mitral no suele producir émbolos, a menos que sea muy pronunciado.

La embolia paradójica se observa cuando los trombos venosos se desplazan hasta la circulación arterial a través de un agujero oval persistente o una comunicación interauricular. La ecocardiografía con medio de contraste de burbujas (inyección intravenosa de solución salina agitada durante una ecocardiografía transtorácica o transesofágica) demuestra la presencia de un cortocircuito de derecha a izquierda en el corazón y exhibe al conducto que provoca la embolia paradójica. Como posibilidad alterna es posible deducir la presencia de un cortocircuito de derecha a izquierda si inmediatamente después de la inyección IV de solución salina agitada se observan por ecografía burbujas durante el estudio Doppler transcraneal de la MCA; hay que pensar en la presencia de AVM pulmonar si el estudio es positivo, aunque en el ecocardiograma no se detecten cortocircuitos intracardiacos. Ambas técnicas son muy sensibles para detectar los cortocircuitos de derecha a izquierda. Además de los coágulos venosos, la embolia paradójica es causada a veces por émbolos de grasa y células neoplásicas, endocarditis bacteriana, aire intravenoso y émbolos de líquido amniótico que se forman durante el parto. La importancia del cortocircuito de derecha a izquierda como causa de accidentes cerebrovasculares es controvertida, especialmente porque estos cortocircuitos se observan en alrededor de 15% de la población general. Algunos estudios indican que el riesgo aumenta únicamente en presencia de un aneurisma concomitante en el tabique interauricular. El hecho de que algunos émbolos se originan en alguna vena, casi siempre un trombo de una vena profunda, confirma la importancia del PFO con un cortocircuito de derecha a izquierda acompañante en casos específicos. Los resultados de tres investigaciones con asignación al azar de oclusión de PFO para evitar en forma secundaria el accidente cerebrovascular isquémico fueron negativos, aunque cada uno no tuvo la suficiente potencia para ser concluyente. En la actualidad no hay pruebas que apoyen plantear la posibilidad de cierre de PFO por vía percutánea y así evitar el accidente cerebrovascular.

La endocarditis bacteriana puede ser causa de la formación de vegetaciones valvulares que constituyen el punto de partida de émbolos sépticos múltiples. La presencia de síntomas y signos multifocales en un paciente con apoplejía abre la posibilidad de endocarditis bacteriana. En estos enfermos aparecen infartos microscópicos y los grandes infartos sépticos evolucionan a veces hasta transformarse en abscesos cerebrales o bien provocan una hemorragia al interior del infarto, lo que impide utilizar anticoagulantes o trombolíticos. Los aneurismas micóticos causados por émbolos sépticos causan una hemorragia subaracnoidea o intracerebral.

Apoplejía embólica arterioarterial Algunos trombos formados en las placas ateroscleróticas se embolizan hasta llegar a las arterias intracraneales originando un accidente embólico arterioarterial. Menos frecuente es la trombosis aguda de un vaso. A diferencia de lo que sucede en los vasos del miocardio, la embolia arterioarterial al parecer constituye el mecanismo que origina la isquemia. El punto de partida más frecuente de los émbolos es la bifurcación carotídea, pero puede ser cualquier vaso enfermo como el

CUADRO 446-2 Causas de apoplejía isquémica

Frecuentes	Poco frecuentes
Trombosis	Hipercoagulación
Infarto lagunar (vaso pequeño)	Deficiencia de proteína C[a]
Trombosis de un vaso grande	Deficiencia de proteína S[a]
Deshidratación	Deficiencia de antitrombina III[a]
Oclusión embólica	Síndrome de antifosfolípidos
Arterioarterial	Mutación del factor V de Leiden[a]
Bifurcación carotídea	Mutación de la protrombina G20210[a]
Cayado aórtico	Neoplasia diseminada
Disección arterial	Drepanocitosis
Cardioembólica	Talasemia beta
Fibrilación auricular	Policitemia verdadera
Trombo mural	Lupus eritematoso sistémico
Infarto del miocardio	Homocisteinemia
Miocardiopatía dilatada	Púrpura trombótica trombocitopénica
Valvulopatías	Coagulación intravascular diseminada
Estenosis mitral	Disproteinemias[a]
Prótesis valvular	Síndrome nefrótico[a]
Endocarditis bacteriana	Enfermedad inflamatoria intestinal[a]
Embolia paradójica	Anticonceptivos orales
Comunicación interauricular	Trombosis de senos venosos[b]
Agujero oval permeable	Displasia fibromuscular
Aneurisma del tabique interauricular	Vasculitis
Contraste espontáneo del eco	Vasculitis diseminada [PAN, poliangitis con granulomatosis (Wegener), Takayasu, arteritis de células gigantes]
Drogas estimulantes: cocaína, anfetaminas	Vasculitis primaria del SNC
	Meningitis (sífilis, tuberculosis, fúngica, bacteriana, zóster)
	Vasculopatías no inflamatorias
	Síndrome de vasoconstricción reversible
	Enfermedad de Fabry
	Linfoma angiocéntrico
	Cardiógena
	Calcificación de la válvula mitral
	Mixoma auricular
	Tumor intracardiaco
	Endocarditis marántica
	Endocarditis de Libman-Sacks
	Vasoespasmo por hemorragia subaracnoidea
	Enfermedad de moyamoya
	Eclampsia

[a] Causa principalmente trombosis de senos venosos. [b] En ocasiones se acompaña de hipercoagulación.

Abreviaturas: SNC, sistema nervioso central; PAN, poliarteritis nudosa.

cayado aórtico, la carótida primitiva o interna, las arterias vertebrales y el tronco basilar.

ATEROSCLEROSIS CAROTÍDEA Este trastorno es más frecuente en la bifurcación de la carótida primitiva y el segmento proximal de la carótida interna. También puede haber aterosclerosis en el sifón carotídeo, que es una zona dentro del seno cavernoso. Algunos de los factores de riesgo de aterosclerosis carotídea son sexo masculino, senectud, tabaquismo, hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia; son los mismos factores de riesgo para padecer cualquier apoplejía (cuadro 446-4). Se ha calculado que la aterosclerosis carotídea causa 10% de las apoplejías isquémicas. **Para una revisión más detallada de la patogenia de la aterosclerosis, consultar el capítulo 291e.**

La estenosis carotídea se clasifica según la presencia o ausencia de síntomas y el grado de estenosis (porcentaje de estrechez del segmento más angosto, comparado con un segmento más distal de la carótida interna). La estenosis carotídea sintomática implica que la persona ha sufrido ya una apoplejía o TIA en la distribución de la arteria y tiene mayor riesgo de recurrir que la estenosis asintomática, donde la persona no tiene síntomas y la estenosis se identifica por métodos de cribado. A mayor estenosis, mayor el riesgo de padecer una apoplejía, con excepción de aquellos con oclusiones cercanas, en quienes el riesgo es menor.

OTRAS CAUSAS DE APOPLEJÍA EMBÓLICA ARTERIOARTERIAL La *aterosclerosis intracraneal* provoca apoplejías por un mecanismo embólico o por trombosis de un vaso enfermo. Es más frecuente en personas con ascendientes asiáticos o afroamericanos. El riesgo de apoplejía recurrente es ~15% por año, similar a la aterosclerosis carotídea sintomática sin tratamiento.

La *disección* de la carótida interna, de las arterias vertebrales o incluso de los vasos ubicados más allá del círculo de Willis, constituye una causa frecuente de accidente embólico en las personas jóvenes (menores de 60 años de edad). Esta disección suele ser dolorosa y se manifiesta varias horas o días antes del infarto. La disección de los vasos extracraneales rara vez causa hemorragia gracias a su capa adventicia tan resistente. Las disecciones intracraneales, por otra parte, causan en ocasiones una hemorragia subaracnoidea, ya que la adventicia de los vasos intracraneales es delgada y facilita la formación de pseudoaneurismas, que obligan a corregirlos en forma urgente para evitar que se rompan de nuevo. Un aspecto controvertido es tratar los pseudoaneurismas asintomáticos después de una disección. La causa de la disección a menudo se desconoce y las recurrencias son ocasionales. Algunas enfermedades vinculadas con la disección son la enfermedad de Ehlers-Danlos tipo IV, el síndrome de Marfan, la necrosis quística de la capa media y la displasia fibromuscular. Los traumatismos (por lo general un accidente automovilístico o una lesión deportiva) causan en ocasiones disecciones de las arterias carótidas y vertebrales. La terapia manual de la columna se ha vinculado de manera independiente con disección de las arterias vertebrales e infarto cerebral. Muchos de los casos de disección se resuelven de manera espontánea y es raro observar infartos cerebrales o TIA después de dos semanas. No se han realizado estudios comparativos de anticoagulantes y antiplaquetarios, pero muchos médicos administran los primeros, luego cambian a antiplaquetarios después que el vaso se ha recanalizado satisfactoriamente.

INFARTO CEREBRAL DE VASOS PEQUEÑOS

El término *infarto lagunar* se refiere a la necrosis residual después de una oclusión aterotrombótica o lipohialinótica de una arteria de calibre pequeño en el encéfalo. El término *infarto de vasos pequeños* se refiere a la oclusión de las arterias penetrantes pequeñas y en la actualidad es el término que se prefiere. Los accidentes de este tipo comprenden alrededor de 20% de todos los accidentes cerebrovasculares.

Fisiopatología El tronco de la arteria cerebral media, las arterias que integran el polígono de Willis (segmento A1, arterias comunicantes anterior y posterior y segmento P1) y las arterias basilares y vertebrales emiten ramas de 30 a 300 µm que penetran en la sustancia profunda gris y blanca del cerebro o el tallo encefálico (fig. 446-4). Cada una de las ramas de menor calibre se puede ocluir por aterotrombosis en su origen o por engrosamiento lipohialinótico. La trombosis de estos vasos origina infartos pequeños conocidos como *lagunas* (lat. *lacuna,* lago o "cúmulo" de líquido detectado en la necropsia). Su diámetro va de 3 mm a 2 cm. Los principales factores de riesgo son la hipertensión y el envejecimiento.

Manifestaciones clínicas Los síndromes lagunares más frecuentes son: 1) *hemiparesia motora pura* con infarto en el brazo posterior de la cápsula interna o la base de la protuberancia; casi siempre se extiende hasta la cara, los brazos y las piernas; 2) *accidente sensitivo puro* por un infarto en la porción ventrolateral del tálamo; 3) *hemiparesia atáxica* por infarto en la porción ventral de la protuberancia o en la cápsula interna, y 4) *disartria y torpeza de la mano* o el brazo por infarto en la porción ventral de la protuberancia o en la rodilla de la cápsula interna.

Los síntomas transitorios (TIA de vasos pequeños) presagian en ocasiones un infarto de vasos pequeños; aparecen varias veces al día y duran sólo unos minutos. La recuperación de un infarto de vasos pequeños comienza en horas o días y concluye en varias semanas o meses; no obstante, en algunos casos causan incapacidad permanente.

Algunas apoplejías que se originan en un vaso grande (por trombosis o embolia) se manifiestan al principio en forma de síndrome lagunar con infarto de vasos pequeños. Por tanto, es importante buscar la causa embólica (carótidas y corazón) al examinar a estos pacientes. La prevención secundaria del infarto lagunar entraña modificar varios factores de riesgo, específicamente reducir la presión arterial (consúltese "Prevención primaria y secundaria de apoplejía y TIA", después en este capítulo).

CAUSAS MENOS FRECUENTES DE APOPLEJÍA

(Cuadro 446-2) Los *estados de hipercoagulación* (cap. 78) aumentan el riesgo de padecer una trombosis venosa y por tanto pueden producir una trombosis de los senos venosos. El lupus eritematoso sistémico con endocarditis de Libman-Sacks causa en ocasiones una embolia cerebral. Estas

CUADRO 446-3 Recomendaciones sobre el uso crónico de antitrombóticos para varios trastornos cardiacos

Trastorno	Recomendación
Fibrilación auricular no valvular	Calcular calificación CHADS2[a]
• Calificación CHADS2 0	ASA o ningún antitrombótico
• Calificación CHADS2 1	ASA o OAC
• Calificación CHADS2 >1	OAC
Valvulopatía mitral reumática	
• Con fibrilación auricular, embolia previa, trombo en orejuela auricular o diámetro auricular izquierdo >55 mm	OAC
• Embolia o coágulo en orejuela a pesar de OAC	OAC más ASA
Prolapso de la válvula mitral	
• Asintomático	Sin tratamiento
• Con infarto cerebral o TIA criptógeno	ASA
• Fibrilación auricular	OAC
Calcificación anular mitral	
• Sin fibrilación auricular, pero con embolia sistémica, o infarto cerebral o TIA criptógeno	ASA
• Embolia recurrente a pesar de ASA	OAC
• Con fibrilación auricular	OAC
Calcificación de válvula aórtica	
• Asintomático	Sin tratamiento
• Infarto cerebral o TIA criptógeno	ASA
Ateroma móvil del cayado aórtico	
• infarto cerebral o TIA criptógeno	ASA o OAC
Persistencia de ventana oval	
• Infarto cerebral o TIA criptógeno	ASA
• Indicación para OAC (trombosis venosa profunda o estado hipercoagulable)	OAC
Válvula cardiaca mecánica	
• Posición aórtica, bivalva o con disco balanceante con tamaño auricular izquierdo normal y ritmo sinusal	VKA, INR 2.5, intervalo 2-3
• Posición mitral, de disco balanceante o bivalva	VKA, INR 3.0, intervalo 2.5-3.5
• Posición mitral o aórtica, infarto miocárdico apical anterior o crecimiento auricular izquierdo	VKA, INR 3.0, intervalo 2.5-3.5
• Posición mitral o aórtica, con fibrilación auricular o estado hipercoagulable o fracción de expulsión baja o enfermedad vascular aterosclerótica	ASA más VKA INR 3.0, intervalo 2.5-3.5
• Embolia sistémica a pesar de INR deseado	Agregar ASA, aumentar INR o ambas cosas a la vez: si el objetivo era 2.5, aumentar a 3.0, intervalo 2.5-3.5; si el objetivo previo era 3.0, aumentar a 3.5, intervalo 3-4
Válvula bioprostética	
• Sin otra indicación para tratamiento con VKA	ASA
Endocarditis infecciosa	Evitar antitrombóticos
Endocarditis trombótica no bacteriana	
• Con embolia sistémica	Dosis completa de heparina no fraccionada o LMWH SC

[a] La calificación CHADS2 se calcula de la siguiente manera: 1 punto para edad >75 años, 1 por hipertensión, 1 por insuficiencia cardiaca congestiva, 1 por diabetes y 2 puntos por apoplejía cerebral o TIA; la suma de puntos es la calificación CHADS2.

Nota: La dosis de ASA es 50-325 mg/día; el INR deseado para OAC es entre 2 y 3, a menos que se especifique lo contrario.

Abreviaturas: ASA, ácido acetilsalicílico; INR, índice normalizado internacional; OAC, anticoagulante oral (VKA, inhibidor de trombina, inhibidores de factor oral Xa); LMWH, heparina de bajo peso molecular; TIA, ataque isquémico pasajero; VKA, antagonistas de vitamina K.

Fuentes: Modificado a partir de DE Singer *et al.*: Chest 133:546S, 2008; DN Salem *et al.*: Chest 133:593S, 2008.

enfermedades se superponen con el síndrome antifosfolípido, que probablemente requiera de anticoagulación en el largo plazo para prevenir nuevos accidentes. La homocisteinemia también causa trombosis arteriales; dicho trastorno es causado por mutaciones en las vías de la homocisteína y reacciona a formas diferentes de cobalamina, según la mutación.

La *trombosis venosa de los senos* lateral o sagital o la trombosis de las pequeñas venas corticales es una complicación del embarazo o puerperio, septicemia, infecciones intracraneales (meningitis) y deshidratación. Es más frecuente en los pacientes con una trombofilia confirmada en el laboratorio como policitemia, drepanocitosis, deficiencia de proteína C o de proteína S, mutación del factor V de Leiden (resistencia a la proteína C activada), deficiencia de antitrombina III, homocisteinemia y mutación G20210 de la protrombina. Las mujeres que ingieren anticonceptivos y portan la mutación G20210 tienen un alto riesgo de sufrir una trombosis venosa. Estas pacientes manifiestan cefalea, signos neurológicos focales (sobre todo paraparesia) y convulsiones. La CT a menudo es normal, a menos que se haya producido una hemorragia venosa intracraneal, pero la venografía por MRI o la arteriografía convencional por rayos X permiten ver fácilmente la oclusión del seno venoso. Si la trombosis de los senos venosos es más grave, se acompaña de signos de hipertensión intracraneal

CUADRO 446-4 Factores de riesgo para apoplejía

Factores de riesgo	Riesgo relativo	Reducción del riesgo relativo con el tratamiento	Núm. necesario para tratar[a]	
			Prevención primaria	Prevención secundaria
Hipertensión	2-5	38%	100-300	50-100
Fibrilación auricular	1.8-2.9	68% con warfarina y 21% con ácido acetilsalicílico	20-83	13
Diabetes	1.8-6	No se obtiene ningún efecto probado		
Tabaquismo	1.8	50% anual; riesgo basal a los 5 años después de interrupción del tabaquismo		
Hiperlipidemia	1.8-2.6	16-30%	560	230
Estenosis asintomática de carótida	2.0	53%	85	N/A
Estenosis sintomática de carótida (reducción de 70-99%)		65% a los 2 años	N/A	12
Estenosis sintomática de carótida (reducción de 50-69%)		29% a los 5 años	N/A	77

[a] Número necesario para tratar o evitar apoplejía anualmente. En este punto no se considera la prevención de otros resultados cardiovasculares.

Abreviatura: N/A, no aplicable.

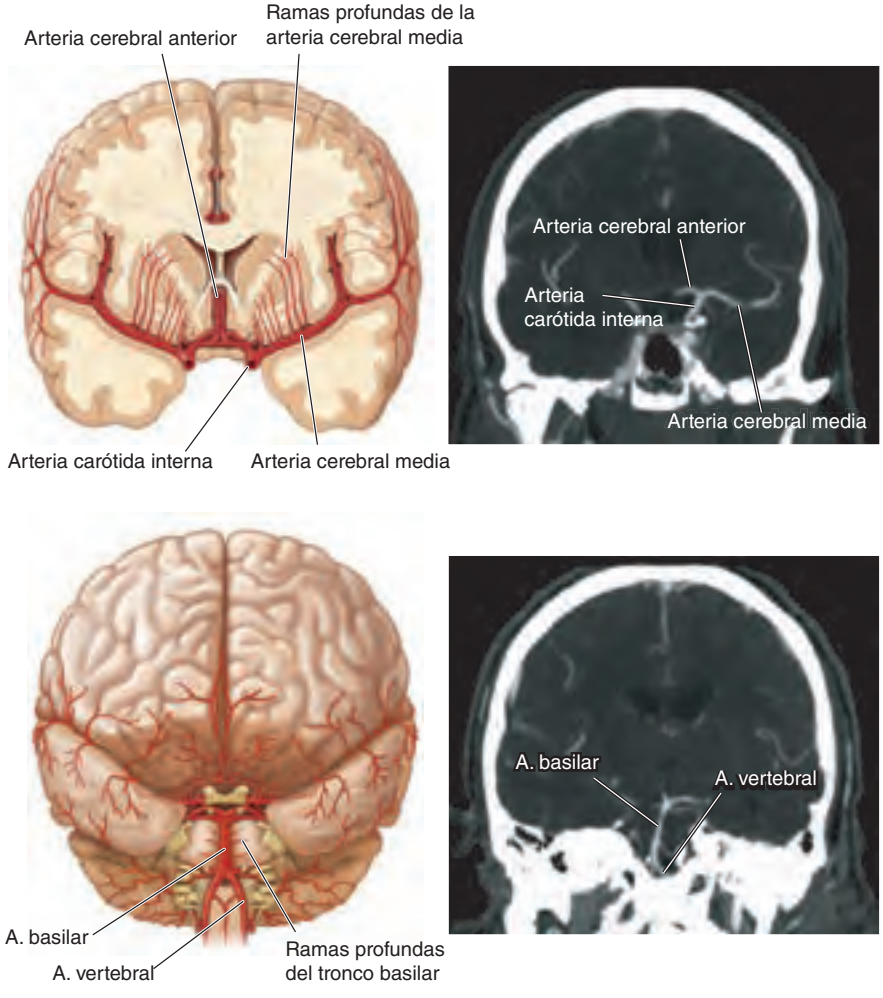


FIGURA 446-4. Esquemas y angiogramas por CT reformateados en planos coronales que ilustran arterias perforantes profundas que intervienen en accidentes de vasos pequeños. En la circulación anterior, las arterias perforantes pequeñas llamadas *lenticuloestriadas* provienen de la porción proximal de las arterias cerebrales anterior y media, llevan sangre a estructuras subcorticales profundas (***esquema e imagen superiores***). En la circulación posterior, arterias similares nacen directamente de la arteria vertebral y del tronco basilar para llevar sangre al tallo encefálico (***esquema e imagen inferiores***). La oclusión de una sola arteria perforante da surgimiento a una zona circunscrita de infarto (en el lenguaje histopatológico recibe el nombre de "laguna"). Estos vasos son demasiado finos para ser visualizados en la angiografía por CT.

y coma. La heparina intravenosa, a pesar de la presencia de hemorragia intracraneal, reduce la morbilidad y mortalidad y el pronóstico a largo plazo es bueno. La heparina impide que la trombosis avance y reduce la hipertensión venosa y la isquemia. Si no se detecta un estado de hipercoagulación subyacente, muchos médicos administran antagonistas de vitamina K (VKA) por tres a seis meses en función del grado de resolución del trombo del seno venoso. A menudo se continúa con anticoagulantes indefinidamente si se diagnostica trombofilia.

La *anemia drepanocítica* (enfermedad SS) es una causa frecuente de apoplejía en niños. Un subgrupo de portadores homocigotos de esta mutación de la hemoglobina presentan el accidente en la niñez, situación que puede ser prevista por la cuantificación del flujo sanguíneo de alta velocidad dentro de la MCA a través de ecografía Doppler transcraneal. En caso de identificar una gran velocidad de flujo en los niños, la exanguinotransfusión intensiva reduce de manera importante el riesgo de apoplejía y, si se interrumpe, aumenta nuevamente el problema, de manera proporcional al aumento de la velocidad de flujo de la arteria cerebral media.

La *displasia fibromuscular* afecta a las arterias cervicales y predomina en mujeres. Las arterias carótidas o vertebrales adquieren aspecto de rosario, con estenosis múltiples que alternan con dilataciones segmentarias. La oclusión vascular suele ser incompleta. Por lo general es asintomática, pero en ocasiones se acompaña de un soplo audible, una TIA o apoplejía. Es frecuente la afección de las arterias renales y puede causar hipertensión. La causa y la evolución natural de la displasia fibromuscular se desconocen **(cap. 302)**. La TIA o la apoplejía se manifiesta únicamente cuando la estenosis es muy apretada. Los anticoagulantes y los antiplaquetarios tienen buenos resultados en algunos casos.

La *arteritis de la temporal* (*arteritis de células gigantes*) **(cap. 385)** es una enfermedad casi exclusiva de los ancianos donde el sistema de la carótida externa, en concreto las arterias temporales, se convierten en el asiento de una inflamación granulomatosa subaguda con células gigantes. La oclusión de las ramas coroideas posteriores de la arteria oftálmica produce ceguera en uno o en ambos ojos, que se puede evitar con corticosteroides. Rara vez es causa de infarto cerebral, pues la arteria carótida interna no se suele inflamar. La arteritis idiopática de células gigantes afecta a los grandes vasos que surgen del cayado aórtico (*arteritis de Takayasu*) y puede, en raras ocasiones, producir trombosis carotídea o vertebral. Esta arteritis es rara en el hemisferio occidental.

La *arteritis necrosante o granulomatosa* ocurre de forma aislada o acompañada de una poliarteritis nudosa generalizada o de una granulomatosis de Wegener; afecta a las pequeñas ramas distales (<2 mm de diámetro) de las principales arterias intracraneales y causa pequeños infartos isquémicos en el cerebro, el nervio óptico y la médula espinal. El LCR exhibe pleocitosis y el contenido de proteínas es elevado. La *vasculitis*

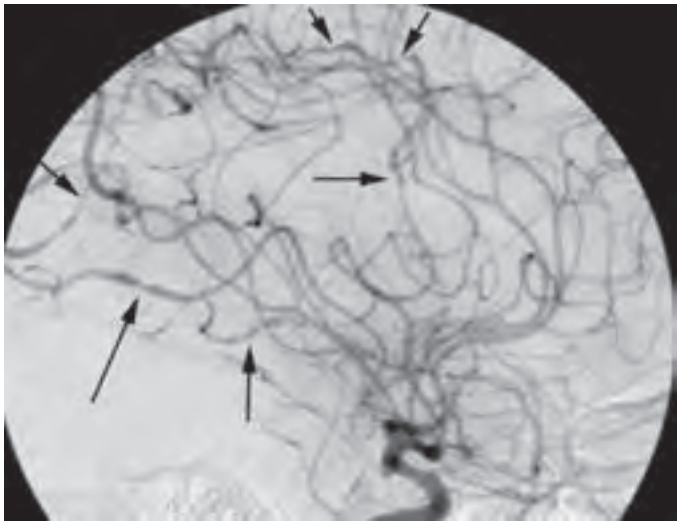


FIGURA 446-5. Angiograma cerebral de un varón de 32 años con vasculopatía del sistema nervioso central. Se observan abundantes imágenes en cuentas (***flechas***) típicas de la vasculopatía.

primaria del sistema nervioso central es rara; por lo general afecta vasos pequeños o de mediano calibre, sin vasculitis generalizada manifiesta. El diagnóstico diferencial incluye otras causas inflamatorias de cambio en el calibre vascular, como infección (tuberculosa, micótica), sarcoidosis, linfoma angiocéntrico, meningitis carcinomatosa, además de causas no inflamatorias como aterosclerosis, embolia, enfermedad del tejido conectivo, espasmo vascular, vasculopatía acompañada de migraña y causas farmacológicas. Algunos casos aparecen en el periodo posparto y se limitan por sí mismos.

Los pacientes con cualquier forma de vasculopatía pueden tener una progresión insidiosa de infartos combinados en la sustancia blanca y la sustancia gris, cefalea intensa y deterioro cognitivo. Casi siempre se requiere una biopsia cerebral o angiografía con rayos X convencionales de alta resolución para hacer el diagnóstico **(fig. 446-5)**. El hallazgo de un perfil inflamatorio en la muestra de punción lumbar favorece una causa inflamatoria. En casos en los que se confirma la inflamación, por lo general es necesaria la inmunosupresión agresiva con glucocorticoides, a menudo también con ciclosporina, para prevenir la progresión. Es indispensable realizar una investigación diligente para descartar causas infecciosas, como la tuberculosis, antes de la inmunosupresión. Con la detección y tratamiento tempranos, la mayoría de los pacientes logran una recuperación excelente.

Algunos *fármacos,* en concreto las anfetaminas y quizá la cocaína, pueden causar apoplejías secundarias a la hipertensión y vasculopatía medicamentosas. No existen datos que avalen algún tratamiento. La fenilpropanolamina ha sido vinculada con la hemorragia intracraneal al igual que la cocaína y la metanfetamina, quizá por una vasculopatía medicamentosa. La *enfermedad de moyamoya* es un padecimiento de tipo oclusivo, poco conocido, que afecta a las grandes arterias intracraneales, sobre todo a la porción distal de la arteria carótida interna y al tronco de las arterias cerebrales media y anterior. No se acompaña de inflamación vascular. Las arterias lenticuloestriadas tienen una circulación colateral abundante alrededor de la lesión oclusiva, que en la arteriografía convencional por rayos X produce la imagen de "bocanadas de humo" (*moyamoya* en japonés). Otras colaterales incluyen anastomosis transdurales, a modo de colaterales entre las ramas superficiales corticales de las arterias meníngeas y las arterias de la piel cabelluda. Esta enfermedad predomina en niños o adultos jóvenes asiáticos, pero el inicio suele ser idéntico en los adultos con aterosclerosis, en particular relacionada con diabetes. Los anticoagulantes son peligrosos por las hemorragias subaracnoideas a causa de la rotura de los vasos anastomóticos transdurales. La rotura de las arterias lenticuloestriadas dilatadas produce una hemorragia parenquimatosa y la oclusión progresiva de las grandes arterias superficiales causa infartos en el territorio de las grandes arterias. La derivación de las arterias carótidas extracraneales hacia las arterias de la duramadre o las arterias cerebrales medias evita el infarto y la hemorragia cerebrales.

Síndrome de encefalopatía reversible posterior (PRES). Se manifiesta en los traumatismos craneoencefálicos, migraña, uso de simpaticomiméticos, eclampsia y durante el puerperio **(cap. 463e)**. Su fisiopatología no se conoce bien, pero probablemente participa un estado de hipoperfusión con vasoconstricción amplia segmentaria cerebral y edema cerebral. Estos pacientes se quejan de cefalea y manifiestan síntomas y signos neurológicos fluctuantes, en particular de la esfera visual. En algunas ocasiones aparece como paso siguiente apoplejía, pero de manera típica, los signos clínicos y de imagen sugieren reversión completa de la isquemia. Los hallazgos de MRI son característicos y el edema aparece dentro de los lóbulos occipitales, aunque puede ser generalizado y no respetar territorio vascular alguno. Con la cefalea repentina e intensa muy similar a la de SAH, suele presentarse un *síndrome reversible de vasoconstricción cerebral* (RCVS). Las personas pueden presentar infarto isquémico y hemorragia intracerebral y, de modo característico, muestran hipertensión intensa de comienzo reciente. Por medio de angiografía radiográfica corriente se identifican cambios en el calibre de los vasos de todos los hemisferios que recuerdan a las vasculitis, pero el proceso no es inflamatorio. Se puede obtener remisión con los antagonistas ingeribles de conductos de calcio y la recurrencia es rara.

La *leucoariosis* o *enfermedad de la sustancia blanca periventricular* es el resultado de múltiples infartos de vasos pequeños dentro de la sustancia blanca subcortical. Se le identifica fácilmente en la CT o MRI en lesiones de la sustancia blanca que rodea los ventrículos y dentro de la corona radiada. Su base fisiopatológica es la lipohialinosis de arterias perforantes pequeñas dentro de la sustancia blanca, quizá producto de la hipertensión crónica. Los pacientes con afectación de la sustancia blanca periventricular también desarrollan un síndrome demencial subcortical, y es probable que esta forma frecuente de demencia se retrase o evite con antihipertensivos **(cap. 448)**.

La *CADASIL* es un trastorno hereditario cuyo inicio incluye infartos de vasos pequeños, demencia progresiva y cambios extensos y simétricos de la sustancia blanca visualizados por la MRI. En promedio, 40% de los pacientes tienen migraña con aura que suele manifestarse como deficiencias motoras o sensitivas pasajeras. El problema comienza entre el cuarto o el quinto decenios de la vida. Este trastorno dominante autosómico es causado por algunas mutaciones en *Notch-3*, miembro de la familia génica muy conservada que se caracteriza por repeticiones del factor de crecimiento epidérmico en su dominio extracelular. Otros síntomas monógenos de enfermedad isquémica son la arteriopatía recesiva autosómica cerebral con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CARASIL), endoteliopatía hereditaria, retinopatía, nefropatía y apoplejía (HERNS). La enfermedad de Fabry también causa arteriopatía de grandes vasos e infartos de vasos pequeños.

ISQUEMIA CEREBRAL TRANSITORIA (TIA)

Las TIA son episodios de apoplejía sintomática que duran poco tiempo; la definición convencional de duración es menor de 24 h, pero muchas TIA duran menos de 1 h. Si en los estudios imagenológicos de cerebro se identifica infarto importante de ese órgano, la entidad clínica se clasifica hoy día como enfermedad o accidente cerebrovascular, sea cual sea el tiempo que hayan durado los síntomas. Las causas de los ataques son similares a las de otras apoplejías, pero ya que la TIA constituye en ocasiones el signo premonitorio de apoplejías, es un factor de riesgo importante que se debe estudiar por separado y de inmediato. Las TIA son consecuencia de una embolia encefálica o una trombosis de un vaso intracraneal. En caso de TIA, el vaso ocluido se recanaliza y la función neurológica se restaura.

El riesgo de apoplejía después de una TIA es de casi 10 a 15% en los primeros tres meses y la mayor parte de los episodios se manifiestan durante los primeros dos días. Es posible hacer una estimación directa de este riesgo con un método bien validado de $ABCD^2$ **(cuadro 446-5)**. Por tanto, está justificada la evaluación y el tratamiento urgentes. Las causas del apoplejía y de TIA son idénticas, de manera que su evaluación debe ser similar (figs. 446-1 y 446-3). La mejoría característica de la TIA constituye una contraindicación para usar trombolíticos. Sin embargo, debido al riesgo elevado de apoplejía subsecuente en los primeros días después de la TIA, la oportunidad de administrar con mayor frecuencia y rapidez rtPA en caso de surgir el accidente, puede justificar la hospitalización de muchos enfermos. En fecha reciente, según informes, la combinación de ácido acetilsalicílico y clopidogrel evita el accidente cerebrovascular después de TIA, en grado mayor que la sola de ácido acetilsalicílico, según datos de un gran estudio en China con asignación al azar, y está en fase de valoración similar en Estados Unidos, en un estudio en marcha auspiciado por los *National Institutes of Health* (NIH) (estudio POINT).

CUADRO 446-5 Riesgo de apoplejía cerebral después de TIA: calificación ABCD²

Factor clínico	Calificación
A: Edad ≥ 60 años	1
B. SBP >140 mmHg o DBP >90 mmHg	1
C: Síntomas clínicos	
Debilidad unilateral	2
Trastorno del habla sin debilidad	1
D: Duración	
>60 min	2
10-59 min	1
D: Diabetes (fármacos orales o insulina)	1
Calificación total	**Suma de cada categoría**
Calificación ABCD² total	Tasa de apoplejía a 3 meses (%)[a]
0	0
1	2
2	3
3	3
4	8
5	12
6	17
7	22

[a] Los intervalos de datos son de cinco cohortes.

Abreviaturas: DBP, presión sanguínea diastólica; SBP, presión sanguínea sistólica.

Fuente: SC Johnson *et al.*: Validation and refinement of score to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack, Lancet 369:283, 2007.

TRATAMIENTO

PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA DE APOPLEJÍA Y TIA

PRINCIPIOS GENERALES

Actualmente existen métodos médicos y quirúrgicos, además de medidas para modificar el estilo de vida, con el fin de prevenir las apoplejías. Algunos se pueden aplicar en grandes poblaciones puesto que son efectivos, baratos y su riesgo es mínimo. Otras medidas son caras y conllevan riesgos considerables, pero son útiles en determinados pacientes de alto riesgo. La identificación y control de los factores de riesgo modificables, sobre todo la hipertensión, es la mejor estrategia para reducir la posibilidad de apoplejía; el número total de estos episodios puede reducirse en forma sustancial por estos medios (cuadro 446-4).

FACTORES DE RIESGO DE ATEROSCLEROSIS

En el **capítulo 291e** se describe la relación entre una serie de factores y el riesgo de padecer aterosclerosis. Algunos de los factores de riesgo comprobados o probables de apoplejía isquémica, en gran medida por su relación con la aterosclerosis, son envejecimiento, antecedente familiar de un infarto trombótico, diabetes mellitus, hipertensión, tabaquismo y colesterolemia anormal (en particular concentración reducida de HDL, concentración elevada de LDL, o ambas), entre otros. El riesgo de una apoplejía isquémica es mucho mayor en caso de un infarto o TIA previo. Varios trastornos cardiacos predisponen al infarto cerebral, como la fibrilación auricular y el infarto reciente del miocardio. Los anticonceptivos orales y la terapia de remplazo hormonal aumentan el riesgo de padecer infartos cerebrales, y aun raros, algunos estados de hipercoagulación hereditarios y adquiridos.

Entre todos los factores de riesgo el más significativo es la hipertensión. En términos generales, todo caso de ese tipo debe ser tratado hasta llegar a una cifra preestablecida menor de 140-150/90 mmHg. Sin embargo, muchos neurólogos vasculares recomiendan que las directrices para evitar en forma secundaria el accidente cerebrovascular deben orientarse a disminuir la tensión arterial a 130/80 mmHg o todavía menos. La apoplejía diagnosticada no impide el tratamiento para lograr la normotensión. Asimismo, se han definido con toda claridad los beneficios del tratamiento antihipertensivo en los ancianos. Al parecer, la reducción de la presión arterial por debajo de las cifras que se consideran tradicionalmente como hipertensión, reduce todavía más el riesgo de padecer una apoplejía. Los informes que apoyan el empleo de diuréticos a base de tiazida y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina son especialmente valiosos.

Los resultados de algunas investigaciones han confirmado que las estatinas reducen el riesgo de padecer una apoplejía incluso en las personas sin LDL elevadas o HDL reducidas. Los datos publicados del estudio *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels* (SPARCL) señalaron beneficios en la disminución secundaria de accidentes vasculares en pacientes con accidente o TIA reciente a quienes se administraron 80 mg de atorvastatina/día. El estudio de prevención primaria *Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin* (JUPITER), encontró que los pacientes con concentraciones bajas de LDL (<130 mg/100 mL) secundaria al aumento de la proteína C reactiva se beneficiaban con el uso diario de esta estatina. La frecuencia de accidente vascular primario se redujo en 5% (índice de riesgo inmediato 0.49, $p = 0.004$) y no aumentaron las tasas de hemorragia intracraneal. Los datos del metaanálisis también han reforzado un efecto terapéutico primario de los estatínicos si se administran en forma inmediata y en dosis adecuadas contra el accidente cerebrovascular isquémico. Por esa razón, hay que pensar en el uso de tales fármacos en todos los pacientes que tuvieron desde antes un accidente isquémico. Hay que instar a todos ellos a que abandonen el tabaquismo (**cap. 470**). El uso de pioglitazona (agonista del receptor gamma activado/proliferador de peroxisoma) en pacientes con diabetes de tipo 2 y un accidente previo puede disminuir el riesgo de repetir dicho trastorno, de MI o muerte de origen cardiovascular, pero no se ha realizado una investigación con suficiente potencia para detectar definitivamente una disminución significativa en la frecuencia de apoplejía en la población general de diabéticos.

ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS

Los *antiagregantes plaquetarios* evitan los episodios aterotrombóticos, como la TIA y la apoplejía, al inhibir la formación de agregados plaquetarios intraarteriales. Estos cúmulos se forman en las arterias enfermas, inducen la formación de trombos y obstruyen la arteria o se embolizan hacia la circulación distal. El ácido acetilsalicílico, el clopidogrel y el ácido acetilsalicílico con dipiridamol de liberación prolongada son los antiplaquetarios de mayor uso. La ticlopidina casi no se utiliza por sus efectos adversos.

El ácido acetilsalicílico es el antiplaquetario más estudiado. Esta sustancia acetila a la ciclooxigenasa plaquetaria, inhibiendo de manera irreversible la formación de tromboxano A_2 plaquetario, que es una prostaglandina que agrega trombocitos y es vasoconstrictora. Este efecto es permanente y dura los ocho días de vida de una plaqueta. Paradójicamente, el ácido acetilsalicílico también inhibe en las células endoteliales la formación de prostaciclina, que es una prostaglandina antiagregante y vasodilatadora. Este efecto es pasajero; tan pronto como el ácido acetilsalicílico desaparece de la sangre, las células endoteliales nucleadas vuelven a producir prostaciclina. El ácido acetilsalicílico en dosis reducidas, administrada una vez al día, inhibe la formación de tromboxano A_2 en las plaquetas sin inhibir la producción de prostaciclina. No se ha corroborado que las dosis elevadas de ácido acetilsalicílico sean más eficaces que las bajas.

La ticlopidina y el clopidogrel bloquean al receptor del ADP en las plaquetas, evitando así la secuencia que origina la activación del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa, que provoca la unión del fibrinógeno a la plaqueta y la consiguiente agregación plaquetaria. La ticlopidina es más eficaz que el ácido acetilsalicílico. Sin embargo, tiene la desventaja de producir diarrea, exantema, algunos casos de neutropenia y púrpura trombocitopénica trombótica (TTP). El clopidogrel rara vez causa TTP, pero nunca neutropenia. El estudio *Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events* (CAPRIE), que condujo a la aprobación de la FDA, mostró que el clopidogrel sólo tiene una mayor efectividad marginal con respecto al ácido acetilsalicílico para disminuir el riesgo de infarto cerebral. El estudio *Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients* (MATCH) fue una investigación multicéntrica grande, con distribución al azar, con doble ocultamiento en que se comparó la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico con sólo clopidogrel para la prevención secundaria de TIA o infarto cerebral. En él, no se identificó diferencia alguna en la prevención de TIA o accidente vascular con la combinación estudiada, pero sí hubo un incremento pequeño aunque significativo de complicaciones hemorrágicas mayores (3% en comparación con 1%). En el estudio *Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance* (CHARISMA), que incluyó un subgrupo de enfermos con

infarto cerebral o TIA previo, con otros grupos de alto riesgo por problemas cardiovasculares agudos, no se obtuvo beneficio de la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico en comparación este último solo. En fecha reciente el estudio SPS3 investigó la utilidad de la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico usados por largo tiempo, en comparación con el clopidogrel solo en el infarto de vasos pequeños, y no identificó mejoría alguna como elemento preventivo de dicho accidente y sí un incremento notable en las complicaciones como hemorragia y muerte. Sobre tal base, para evitar el accidente cerebrovascular no es recomendable la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico utilizada por largo tiempo.

A pesar de lo señalado, la combinación de clopidogrel y ácido acetilsalicílico utilizada por tiempo breve puede ser eficaz para evitar una segunda apoplejía. En una investigación de 5 170 pacientes chinos incorporados en término de 24 h de mostrar TIA o un accidente isquémico de menor cuantía, se advirtió que el régimen de clopidogrel/ácido acetilsalicílico (300 mg de clopidogrel como primera dosis para seguir con 75 mg/día, con 75 mg de ácido acetilsalicílico en los primeros 21 días) fue mejor que el ácido acetilsalicílico solo (75 mg/día) y el riesgo de apoplejía a los 90 días disminuyó de 11.7 a 8.2% (p <0.001) y no hubo incremento en la complicación de hemorragia importante. Está en marcha una investigación de diseño similar auspiciada por NIH internacional.

El dipiridamol es un antiplaquetario que actúa inhibiendo la captación de adenosina en varios tipos de células, entre ellas las del endotelio vascular. La adenosina acumulada actúa como inhibidor de la agregación. Al menos en parte, gracias al efecto sobre las fosfodiesterasas plaquetarias y la pared vascular, el dipiridamol refuerza también el efecto antiagregante de la prostaciclina y el óxido nítrico que produce el endotelio. El dipiridamol actúa inhibiendo a la fosfodiesterasa plaquetaria, que participa en la degradación del AMP. El incremento ulterior del AMP cíclico inhibe la agregación de las plaquetas. El dipiridamol se absorbe en forma irregular dependiendo del pH gástrico, pero en las nuevas presentaciones se combinan 200 mg de dipiridamol de liberación prolongada con 25 mg de ácido acetilsalicílico, y la biodisponibilidad después de su ingestión es mejor. Esta combinación farmacológica se estudió en dos investigaciones. En el *European Stroke Prevention Study* (ESPS) II existió eficacia con 50 mg de ácido acetilsalicílico/día y dipiridamol de liberación prolongada para evitar el infarto cerebral y hubo una disminución significativamente mayor del riesgo cuando se combinaron los dos fármacos. Los datos del *open-label European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischaemia Trial* (ESPRIT) confirmaron los resultados de ESPS-II. Después de 3.5 años de vigilancia, 13% de los pacientes que recibieron ácido acetilsalicílico y dipiridamol y 16% de quienes ingirieron sólo ácido acetilsalicílico (cociente de riesgos instantáneos de 0.80; CI de 95% de 0.66-0.98) alcanzaron el punto final primario de muerte por todas las causas vasculares. En el estudio *Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes* (PRoFESS) se comparó directamente la combinación de dipiridamol de liberación extendida y ácido acetilsalicílico con el clopidogrel combinado con telmisartán, antagonista de receptor de angiotensina o sin este último fármaco; no hubo diferencias en las cifras de un segundo accidente (9% cada uno) ni en el grado de discapacidad en pacientes con una mediana de vigilancia de 2.4 años. El telmisartán no tuvo efecto en tales resultados. Ello sugiere que los regímenes antiplaquetarios son similares y también generan dudas sobre la prescripción universal de fármacos para bloquear la vía de la angiotensina a los pacientes con apoplejía. La principal reacción adversa del dipiridamol fue la cefalea. En Estados Unidos se aprobó una cápsula con la combinación de dipiridamol de liberación prolongada y ácido acetilsalicílico para evitar el infarto cerebral.

En varios estudios clínicos de gran escala se ha demostrado claramente que la mayor parte de los antiplaquetarios reduce el riesgo de accidentes vasculares aterotrombóticos (apoplejía isquémica, infarto del miocardio y muerte por cualquier causa vascular). La reducción global *relativa* del riesgo de padecer un infarto cerebral no letal es de 25 a 30% y de cualquier trastorno vascular es de 25%. La reducción *absoluta* varía sobremanera con el riesgo de cada paciente. Los que tienen un riesgo bajo de padecer un infarto cerebral parecen presentar la misma reducción relativa, pero su riesgo puede ser tan bajo que el "beneficio" sea insignificante. A la inversa, alguien con un riesgo de sufrir procesos vasculares de 10 a 15% por año puede reducir el riesgo situándolo entre 7.5 y 11 por ciento.

El ácido acetilsalicílico es barato, se puede administrar en dosis bajas y se puede recomendar a todos los adultos para prevenir tanto los infartos cerebrales como el infarto del miocardio. Sin embargo, produce efectos secundarios como malestar epigástrico, úlcera gástrica y hemorragia digestiva. La hemorragia gástrica puede ser asintomática o poner en riesgo la vida. En consecuencia, no sería prudente aconsejar a todas las personas en el tercero o cuarto decenios de la vida que tomen ácido acetilsalicílico de forma regular, puesto que el riesgo de sufrir apoplejía aterotrombótica es reducido y mucho menor que el riesgo de los efectos secundarios. Por el contrario, todo paciente que haya sufrido apoplejía aterotrombótica o TIA y que no tenga alguna contraindicación, debe tomar algún antiplaquetario en forma regular, ya que el riesgo anual medio de padecer otra apoplejía es de 8 a 10% y otro pequeño porcentaje tendrá un infarto de miocardio o morirá por una causa vascular. En este contexto, los posibles beneficios superan con mucho a los riesgos del tratamiento.

La selección del antiagregante plaquetario y su dosis deberán equilibrar el riesgo de sufrir un infarto cerebral, el beneficio esperado y los riesgos y costos del tratamiento. Sin embargo, no existen datos definitivos y las opiniones son variables. Muchos expertos consideran que el ácido acetilsalicílico en dosis reducida (30 a 75 mg/día) y elevada (650 a 1 300 mg/día) es igual de eficaz. Hay quienes defienden las dosis muy bajas para evitar efectos adversos, pero también hay quienes argumentan que las dosis muy altas aseguran el máximo beneficio. La mayoría de los médicos en Estados Unidos recomiendan 81 a 325 mg/día, mientras que en Europa se prescribe con más frecuencia entre 50 y 100 mg/día. Cada vez se recomiendan más el clopidogrel o el dipiridamol de liberación prolongada más ácido acetilsalicílico como fármacos de primera línea para la prevención secundaria. De igual modo, la elección entre ácido acetilsalicílico, clopidogrel o dipiridamol con ácido acetilsalicílico debe considerar el hecho de que esta última combinación es más eficaz que el ácido acetilsalicílico, pero su costo es superior y es probable que ello afecte el cumplimiento a largo plazo del paciente. El uso de estudios con agregación plaquetaria en pacientes individuales que toman ácido acetilsalicílico es controvertido por lo limitado de la información.

TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE Y APOPLEJÍA EMBÓLICA

En varios estudios clínicos se ha demostrado que la anticoagulación (INR entre 2 y 3) en los pacientes con fibrilación auricular crónica no valvular (no reumática) evita la embolia cerebral y constituye un tratamiento seguro. En la prevención primaria y en los pacientes que ya han sufrido un infarto cerebral o TIA, la anticoagulación con warfarina reduce el riesgo 67% y claramente compensa el índice de 1 a 3% anual de complicaciones hemorrágicas graves. Es difícil dosificar las VKA, sus efectos varían con el consumo de vitamina K de los alimentos, y se necesita la cuantificación hemática frecuente de PTT/INR. En fecha reciente se demostró que algunos OAC nuevos son más cómodos y eficaces para evitar la apoplejía en NVAF. En una investigación con asignación al azar se comparó el dabigatrán, inhibidor trombínico ingerible, con VKA en un estudio sin inferioridad, para impedir el accidente cerebrovascular o la embolización sistémica en NVAF. Se utilizaron dos dosis de dabigatrán: 110 y 150 mg/día. Ninguna de las dos fue inferior a VKA para evitar un segundo accidente y la embolización sistémica, y la dosis mayor fue superior (riesgo relativo, 0.66; CI de 95%, 0.53-0.82; p <0.001) y la cifra de hemorragia profusa fue menor en el grupo en que se usó dosis menor de dabigatrán en combinación con VKA. Con el dabigatrán no se necesita la práctica seriada de estudios hematológicos para ajustar la dosis, y su efecto es independiente de la ingestión de vitamina K. También se ha observado que nuevos inhibidores orales del factor Xa son equivalentes o más seguros y más eficaces que VKA para evitar la apoplejía en NVAF. En el estudio *Apixaban for Reduction in Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation* (ARISTOTLE) se hizo al azar para que los paciente recibieran 5 mg de apixabán dos veces al día y el otro grupo dosis ajustadas de warfarina (INR 2-3). En 1.27% del grupo que recibió apixabán se obtuvo el punto final combinado de accidente hemorrágico o isquémico o embolia generalizada, y en 1.6% del grupo que recibió warfarina (p <0.001 en el caso de no inferioridad y p <0.01 en el de superioridad). Las hemorragias abundantes mostraron una frecuencia de 1% menos, en apoyo del apixabán (p <0.001). Se obtuvieron resultados similares en el *Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation* (ROCKET-AF). En este caso se hizo asignación al azar de pacientes con NVAF para recibir rivaroxabán, en comparación con la warfarina; 1.7% del grupo con factor Xa y 2.2% del grupo de warfarina alcanzaron el punto final de apoplejía y embolia sistémica (p <0.001 en el caso de no inferioridad); también fue menor la frecuencia de hemorragia intracraneal con el uso de rivaroxabán. Por último, se observó también que el edoxabán, inhibidor del factor Xa, no era inferior que la warfarina. Por todo lo expuesto, los inhibidores VO del

factor Xa son, como mínimo, una alternativa idónea en vez de VKA y posiblemente sean superiores en eficacia y colaboración del paciente.

Con respecto a los pacientes que no pueden tomar anticoagulantes, el *Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events* (ACTIVE-A) comparó el clopidogrel más ácido acetilsalicílico con este último solo. El régimen combinado fue más efectivo que el ácido acetilsalicílico solo para prevenir episodios vasculares, sobre todo apoplejía, pero aumentó el riesgo de hemorragia importante (riesgo relativo 1.57, p <0.001).

La decisión de usar anticoagulantes para la prevención primaria se basa en los factores de riesgo (cuadro 446-3). El antecedente de una TIA o apoplejía inclina la balanza en favor de la anticoagulación, a pesar de otros factores de riesgo. La fibrilación auricular intermitente conlleva el mismo riesgo de accidentes cerebrovasculares que la variante crónica, y en algunas investigaciones hechas en sujetos ambulatorios con accidente cerebrovascular aparentemente "criptógeno", se han obtenido datos de fibrilación auricular intermitente en casi 20% de pacientes vigilados durante algunas semanas. La revisión de marcapasos implantados confirma también el vínculo entre la fibrilación auricular subclínica y el riesgo de accidente cerebrovascular. Sobre tal base, en lo que toca a pacientes con un accidente embólico por lo demás criptógeno (sin manifestaciones de otra causa del accidente), una estrategia razonable para conocer el mejor esquema profiláctico es la monitorización ambulatoria durante tres a cuatro semanas.

Ante el elevado riesgo anual de apoplejías en personas con cardiopatía reumática y fibrilación auricular no sometidas a tratamiento, no se ha estudiado la profilaxia primaria contra el accidente mencionado en una investigación doblemente anónima. Los pacientes de este tipo por lo común reciben anticoagulantes por largo tiempo. En esa población no se han estudiado el dabigatrán ni los inhibidores ingeribles de Xa.

La anticoagulación también reduce el riesgo de embolia cerebral en los pacientes con un infarto agudo del miocardio. La mayoría de los médicos recomiendan anticoagular durante tres meses cuando existe infarto de cara anterior con onda Q, disfunción ventricular izquierda, insuficiencia cardiaca congestiva, trombosis mural o fibrilación auricular. Si persiste la fibrilación auricular hay que mantener los OAC por largo plazo.

La apoplejía secundaria a tromboembolia constituye una de las complicaciones más graves de la colocación de una prótesis valvular cardiaca. La intensidad del tratamiento con anticoagulantes, antiplaquetarios o ambos depende del tipo de prótesis valvular y el sitio en que se colocó. El dabigatrán puede ser menos eficaz que la warfarina, y en esta población no se han estudiado los inhibidores ingeribles de Xa.

Cuando no es posible eliminar la fuente de los émbolos, casi siempre es preciso prolongar indefinidamente la anticoagulación. Muchos neurólogos recomiendan combinar antiplaquetarios con anticoagulantes en pacientes en quienes ha "fallado" la anticoagulación (es decir, que han sufrido otro infarto cerebral o TIA), pero se carece de los fundamentos de estos indicios.

TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE Y APOPLEJÍA NO CARDIÓGENA

La información disponible no confirma la utilidad de la warfarina usada por largo tiempo para evitar el accidente aterotrombótico causado por apoplejía intracraneal o extracraneal. En el *Warfarin-Aspirin Reinfarction Stroke Study* (WARSS) no se detectó beneficio de la warfarina sódica (INR, 1.4 a 2.8) en comparación con el ácido acetilsalicílico a dosis de 325 mg, para la prevención secundaria del accidente vascular, pero se detectó una tasa levemente mayor de hemorragia en el grupo que recibió warfarina. Un estudio europeo reciente confirmó este hallazgo. La investigación *Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease* (WASID) (véase después este capítulo) no demostró beneficio de la warfarina (INR, 2 a 3) en comparación con el ácido acetilsalicílico, en personas con aterosclerosis intracraneal sintomática y también se detectó una tasa mayor de complicaciones hemorrágicas.

TRATAMIENTO ATEROSCLEROSIS DE LA CARÓTIDA

La aterosclerosis de la carótida puede ser extraída por cirugía (endarterectomía), o tratada en forma paliativa con endoprótesis o con angioplastia con balón o sin ella. No se ha hecho una comparación directa de la anticoagulación con el tratamiento antiplaquetario para la enfermedad carotídea.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

La *estenosis carotídea sintomática* se estudió en el *North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial* (NASCET) y el *European Carotid Surgery Trial* (ECST). En ambos estudios se observaron efectos positivos considerables de la cirugía en los pacientes con una estenosis de 70% o más. En el NASCET, el riesgo promedio acumulado de infarto ipsolateral a los dos años fue de 26% en los pacientes tratados con medidas médicas y de 9% en quienes se combinó el mismo tratamiento médico con endarterectomía carotídea; esta reducción *absoluta* de 17% en el grupo tratado quirúrgicamente corresponde a una reducción de 65% del riesgo *relativo* a favor de la cirugía (cuadro 446-4). Asimismo, en el NASCET se demostraron efectos positivos considerables (aunque no tan notables) de la cirugía en los pacientes con una estenosis de 50 a 70%. En el ECST se advirtieron efectos negativos con el tratamiento quirúrgico de los individuos con estenosis <30 por ciento.

El riesgo de apoplejía y el posible beneficio que se obtendría con la cirugía, dependen de la presencia de síntomas retinianos en comparación con los hemisféricos, la magnitud de la estenosis arterial, el grado de otros trastornos médicos (como aspecto destacable, de los estudios NASCET y ECST fueron excluidos pacientes de alto riesgo con enfermedades graves de corazón, pulmones o riñones), las cifras institucionales de morbilidad y mortalidad operatoria, la fecha de la cirugía en relación de los síntomas y otros factores. Un metaanálisis reciente de los datos de los estudios NASCET y ECST señaló que la endarterectomía tiene mayores beneficios si se realiza en las siguientes dos semanas de haber iniciado los síntomas. Como aspecto adicional, el beneficio es más notable en personas mayores de 75 años y al parecer es mayor en los varones que en las mujeres.

En resumen, en el paciente con múltiples factores de riesgo de aterosclerosis, isquemia hemisférica sintomática, estenosis apretada de la arteria carótida interna y un índice institucional de morbilidad y mortalidad perioperatoria de 6% o menor, se debe realizar una endarterectomía. Sin embargo, si el índice de apoplejía perioperatoria es mayor de 6%, los beneficios de la cirugía son dudosos.

Las indicaciones del tratamiento quirúrgico de la *enfermedad asintomática de la carótida* han sido esclarecidas por los resultados del *Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study* (ACAS) y el *Asymptomatic Carotid Surgery Trial* (ACST). En el primer estudio se escogieron de manera aleatoria personas asintomáticas con estenosis de 60% o mayor, para recibir tratamiento médico a base de ácido acetilsalicílico o el mismo tratamiento además de endarterectomía carotídea. En el grupo quirúrgico surgió el riesgo quinquenal de accidente ipsolateral (y cualquier accidente perioperatorio o muerte) de 5.1% en comparación con el riesgo en el grupo médico, que fue de 11%. Los datos anteriores demuestran una disminución de 53% en el riesgo *relativo*, pero la disminución del riesgo *absoluto* es de sólo 5.9% a los cinco años o 1.2% anual (cuadro 446-4). Prácticamente la mitad de los infartos cerebrales del grupo quirúrgico fueron causados por angiogramas preoperatorios. El ACST, realizado en pacientes asintomáticos con asignación aleatoria para ser sometidos a endarterectomía o tratamiento médico con estenosis de la carótida mayor de 60%, muestran que el riesgo quinquenal de infarto cerebral del grupo quirúrgico (incluido el infarto perioperatorio o la muerte) fue de 6.4%, en comparación con 11.8% en el grupo sometido a tratamiento médico (disminución de riesgo relativo de 46%, y de riesgo absoluto de 5.4%).

En los estudios ACAS y ACST, el índice de complicaciones perioperatorias fue mayor en mujeres y ello quizá anula cualquier beneficio en la disminución quinquenal del riesgo de apoplejía. Es posible que con la vigilancia a plazo más largo surja un beneficio neto en ellas. En la actualidad la práctica de endarterectomía carotídea en mujeres asintomáticas es un punto particularmente controvertido.

En resumen, la evolución natural de la estenosis asintomática tiene un índice de infarto cerebral de casi 2% anual, en tanto que el individuo sintomático tiene un riesgo anual de 13%. Todavía no se sabe si la revascularización carotídea es recomendable en el individuo asintomático y la decisión depende de muchos factores, por ejemplo las preferencias individuales, la edad del paciente y la presencia de otras enfermedades. En el paciente con estenosis carotídea asintomática se recomienda utilizar las medidas médicas destinadas a reducir los factores de riesgo de aterosclerosis, por ejemplo, estatinas y ácido acetilsalicílico. Al igual que en la fibrilación auricular, es indispensable orientar al paciente sobre las TIA para poder revisar su tratamiento en caso de presentar síntomas.

TRATAMIENTO ENDOVASCULAR

La angioplastia con balón, combinada con la colocación de endoprótesis, es un procedimiento que se utiliza cada vez con mayor frecuencia para recanalizar arterias carótidas estenóticas y conservar su luz permeable. Estas técnicas permiten tratar la estenosis no sólo en la bifurca-

ción carotídea, sino también cerca de la base del cráneo y en los segmentos intracraneales. En el estudio *Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy* (SAPPHIRE) fueron asignados al azar enfermos de alto riesgo (definidos como aquellos que tenían coronariopatía o neumopatía clínicamente importante, oclusión de la carótida contralateral, nueva estenosis después de una endarterectomía, parálisis del nervio laríngeo contralateral, haber sido sometidos a cirugía radical de cuello o radiación y tener más de 80 años), con estenosis carotídea sintomática mayor de 50% o estenosis asintomática mayor de 80%, a colocación de endoprótesis con un dispositivo para protección de émbolos distales o realizar una endarterectomía. El riesgo de muerte, infarto cerebral o infarto del miocardio en término de 30 días y de accidente ipsolateral en un año, fue de 12.2% en el grupo al que se colocó la endoprótesis y 20.1% en el grupo sometido a endarterectomía ($p = 0.055$), lo cual sugirió que la endoprótesis, como mínimo, es similar a la endarterectomía como opción terapéutica en este grupo de enfermos con elevado riesgo quirúrgico. Sin embargo, los resultados con las dos intervenciones quizá no sean mejores que dejar sin tratamiento las estenosis carotídeas, particularmente en personas asintomáticas y gran parte del beneficio observado en el grupo al que se colocó la endoprótesis provino de disminución en la frecuencia de MI antes y después del procedimiento. Dos estudios con asignación al azar que compararon las prótesis endovasculares con la endarterectomía en pacientes de bajo riesgo han sido publicados. El *Carotid Revasculatization Endarterectomy versus Stenting Trial* (CREST) incluyó 2 502 pacientes con estenosis sintomática o asintomática. El riesgo a 30 días de apoplejía fue de 4.1% en el grupo con endoprótesis vascular y de 2.3% en el grupo quirúrgico, pero el riesgo de MI a 30 días fue de 1.1% en el grupo con endoprótesis vascular y de 2.3% en el quirúrgico, lo que sugiere una equivalencia relativa del riesgo entre los procedimientos. Luego de una mediana de seguimiento de 2.5 años, el parámetro de valoración combinado de apoplejía, MI y muerte fue el mismo (7.2% con endoprótesis vascular comparado con 6.8% con cirugía). La frecuencia de una nueva estenosis a los dos años también fue semejante en los dos grupos. El estudio *International Carotid Stenting* (ICSS) distribuyó de manera aleatoria a 1 713 pacientes sintomáticos para implantación de endoprótesis vascular o endarterectomía y obtuvo un resultado distinto: a los 120 días, la incidencia de apoplejía, MI o muerte fue de 8.5% en el grupo con endoprótesis vascular y de 5.2% en el grupo con endarterectomía ($p = 0.006$); continúa el seguimiento a un plazo más largo. Las diferencias entre los diseños de los estudios, la selección de la endoprótesis y experiencia del operador podría explicar estas importantes diferencias. Mientras no haya más datos sobre ambos estudios, persistirá la controversia acerca de quién debe recibir una endoprótesis o someterse a endarterectomía; es probable que los procedimientos conlleven riesgos similares en manos de médicos experimentados.

CIRUGÍA DE DERIVACIÓN

La cirugía de derivación extracraneal-intracraneal (EC-IC) no ha sido eficaz contra las estenosis ateroscleróticas no accesibles por la endarterectomía carotídea habitual. En personas que recientemente presentaron un accidente cerebrovascular, con una oclusión carotídea acompañante y manifestaciones de riego inadecuado del cerebro tal como se mide en la topografía de emisión positrónica, no se obtuvo beneficio alguno de la derivación EC-IC, y en un estudio hubo que interrumpir la investigación por su inutilidad.

ATEROSCLEROSIS INTRACRANEAL

El estudio WASID distribuyó al azar a pacientes con estenosis sintomática (50 a 99%) de un vaso intracraneal para recibir dosis altas de ácido acetilsalicílico (1 300 mg/día) o warfarina (INR deseado, 2.0 a 3.0), con un parámetro de valoración primario de apoplejía, hemorragia cerebral o muerte por una causa vascular distinta a la cerebral. El estudio se terminó en forma prematura por un incremento en el riesgo de episodios adversos derivados de la anticoagulación con warfarina. Luego de un seguimiento medio de 1.8 años, el parámetro de valoración primaria se presentó en 22.1% del grupo con ácido acetilsalicílico y en 21.8% del grupo con warfarina. La muerte por cualquier causa se produjo en 4.3% del grupo con ácido acetilsalicílico y en 9.7% del grupo con warfarina; 3.2% de los sujetos que recibieron ácido acetilsalicílico experimentaron una hemorragia importante, comparado con 8.3% de los usuarios de warfarina.

Se observó un perjuicio impresionante con la colocación de endoprótesis intracraneales en casos de aterosclerosis de vasos del interior del cráneo, en comparación con ácido acetilsalicílico, todo ello observado en la investigación *Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis* (SAMMPRIS). En el estudio participaron pacientes de incorporación reciente con síntomas de TIA o accidente cerebrovascular insignificante, acompañado de 70-99% de estenosis intracraneal, para la colocación de endoprótesis primarias con un dispositivo autoexpansivo o tratamiento médico. Los pacientes de ambos grupos recibieron clopidogrel, ácido acetilsalicílico, estatínicos o un control intensivo de la tensión arterial. El punto final de accidente cerebrovascular o muerte se produjo en 14.7% del grupo con la endoprótesis y en 5.8% del grupo que recibió tratamiento médico ($p = 0.002$); esta cifra pequeña de un segundo accidente cerebrovascular fue significativamente menor que la observada en la investigación WASID y sugiere que las medidas médicas intensivas ejercen una influencia extraordinaria en el riesgo de un segundo accidente cerebrovascular.

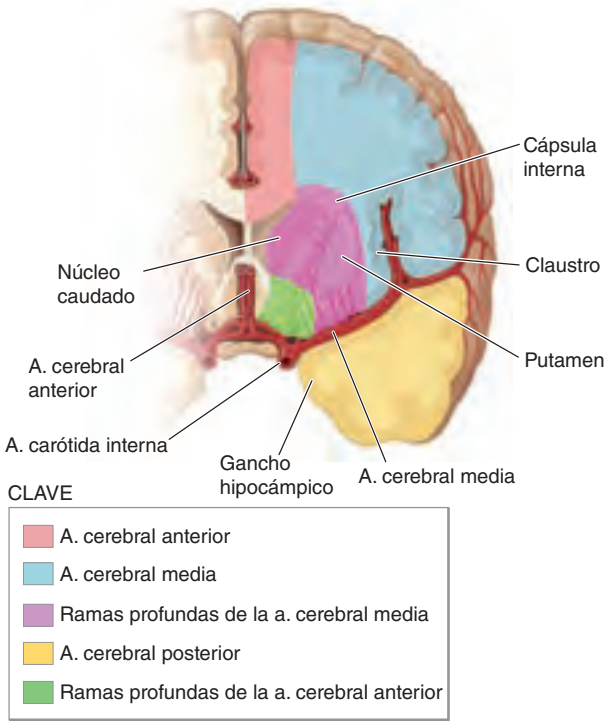


FIGURA 446-6. Esquema de un hemisferio cerebral en corte coronal en el que se identifican los territorios de los grandes vasos cerebrales que provienen de las arterias carótidas internas.

Trombosis de senos durales Son pocas las publicaciones en pro del uso de anticoagulantes por tiempo breve, independientemente de la presencia de hemorragia intracraneal, en lo que respecta al infarto venoso después de trombosis sinusal. El pronóstico a largo plazo de casi todos los pacientes, incluso los que tienen hemorragia intracerebral, es excelente.

SÍNDROMES CEREBROVASCULARES (APOPLEJÍAS)

El interrogatorio detallado y la exploración neurológica minuciosa permiten ubicar la región de la disfunción cerebral; si esta zona corresponde a la distribución de una arteria específica, es posible reducir el número de causas posibles del síndrome. Esto resulta especialmente importante cuando la sintomatología inicial es de TIA y la exploración física es normal. Por ejemplo, si la persona pierde el habla y muestra hemianopsia homónima derecha, se buscarán causas de embolia de la arteria cerebral media izquierda. Si en este paciente se identifica estenosis aislada de la carótida interna derecha que sugiere estenosis carotídea asintomática, se deben buscar otras causas del accidente vascular. En las secciones siguientes se describen los hallazgos clínicos de la isquemia cerebral en el territorio de los vasos cerebrales señalados en las **figuras** 446-4 y **446-6 a 446-14**. Los síndromes cerebrovasculares se dividen en: 1) infarto de un vaso grande dentro de la circulación anterior; 2) infarto de un vaso grande dentro de la circulación posterior, y 3) infarto de vasos pequeños en cualquiera de estos lechos vasculares.

Apoplejía dentro de la circulación anterior La arteria carótida interna y sus ramas irrigan la porción anterior en el encéfalo. Cualquiera de estos vasos

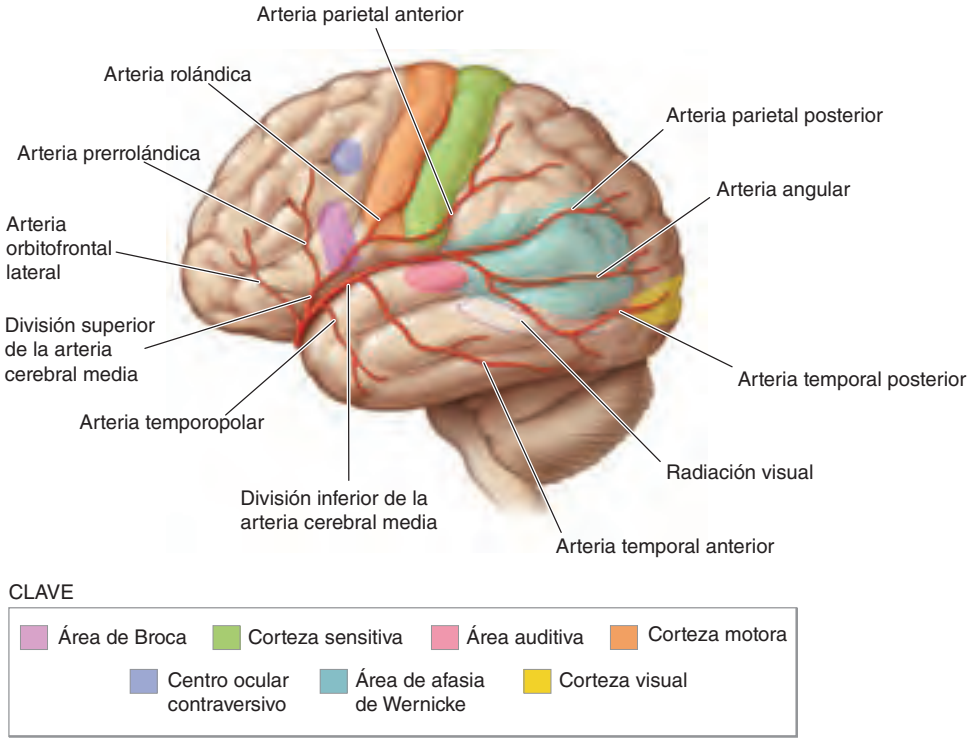


FIGURA 446-7. Esquema de la cara lateral de un hemisferio cerebral en el que se muestran las ramas y territorios de distribución de la arteria cerebral media y las principales áreas de localización cerebral. Obsérvese cómo la arteria cerebral media se bifurca en una división superior y otra inferior.

Signos y síntomas: *estructuras afectadas*

Parálisis de la cara, extremidad superior e inferior contralaterales; afección sensitiva en la misma área (dolorosa, táctil, vibratoria, posicional, discriminación entre dos puntos, estereognosia, localización táctil, barognosia, grafestesia): *área motora somática de la cara y la extremidad superior y fibras que proceden del área de la extremidad inferior y descienden hacia la corona radiada y el sistema sensitivo somático correspondiente*

Afasia motora: *área motora del lenguaje en el hemisferio dominante*

Afasia central, agnosia verbal, anomia, jergafasia, agrafia sensorial, acalculia, alexia, agnosia de los dedos, confusión izquierda-derecha (las cuatro últimas constituyen el síndrome de Gerstmann): *área del lenguaje suprasilviana central y corteza parietooccipital del hemisferio dominante*

Afasia de conducción: *área del lenguaje central (opérculo parietal)*

Apractognosia del hemisferio no dominante (amorfosíntesis), anosognosia, hemiasomatognosia, indiferencia por la mitad del cuerpo, agnosia de la mitad izquierda del espacio externo, "apraxia" de vestirse, "apraxia" de construcción, distorsión de las coordenadas visuales, localización inadecuada en el hemicampo, alteración de la capacidad para medir distancias, lectura de arriba hacia abajo, ilusiones visuales (p. ej., puede parecer que otra persona camina por encima de una mesa): *lóbulo parietal no dominante (área que se corresponde en el hemisferio dominante con el área del lenguaje); la pérdida de memoria topográfica se suele deber a una lesión del hemisferio no dominante y sólo en raras ocasiones al dominante*

Hemianopsia homónima (generalmente cuadrantanopsia homónima inferior): *radiación óptica en la profundidad de la segunda circunvolución temporal*

Parálisis de la mirada conjugada hacia el lado opuesto: *campo contraversivo frontal o sus fibras de proyección*

se puede obstruir por una lesión intrínseca (aterosclerosis o disección) o por émbolo proveniente de un origen proximal, como ya se describió anteriormente. La oclusión de cada vaso intracraneal principal genera manifestaciones clínicas distintas.

ARTERIA CEREBRAL MEDIA La obstrucción de la porción proximal de la arteria cerebral media (MCA) o de alguna de sus ramas principales suele ser producida por un trombo (arterioarterial, cardiaco o de origen desconocido) y no por aterotrombosis intracraneal. Esta lesión envía émbolos distales hacia el territorio de la arteria cerebral media y con menor frecuencia causa TIA por una circulación reducida. La formación de colaterales a través de los vasos leptomeníngeos impide que la estenosis de la MCA se acompañe de síntomas.

Las ramas corticales de la arteria cerebral media (MCA) irrigan la superficie lateral del hemisferio cerebral, con excepción de: 1) el polo frontal y una franja que discurre a lo largo del borde superointerno del lóbulo frontal y que está irrigada por la arteria cerebral anterior y 2) las circunvoluciones temporales inferiores y del polo occipital, que reciben su irrigación de la arteria cerebral posterior (figs. 446-6 a 446-9).

La porción proximal de la MCA (segmento M1) da origen a ramas penetrantes (denominadas *arterias lenticuloestriadas*) que irrigan el putamen, el globo pálido externo, el brazo posterior de la cápsula interna, la corona radiada adyacente y la mayor parte del núcleo caudado (fig. 446-6). En la mayoría de los pacientes la arteria cerebral media se divide en una rama *superior* y otra *inferior* (ramas M2) a nivel de la cisura de Silvio. Las ramas del segmento inferior irrigan la corteza parietal inferior y la temporal inferior, mientras que las ramas procedentes del segmento superior irrigan la corteza frontal y la parietal superior (fig. 446-7).

Si se ocluye totalmente la MCA a nivel de su origen (bloqueando tanto sus ramas penetrantes como corticales) y las colaterales distales son insuficientes, la sintomatología resultante se caracteriza por hemiplejia, hemianestesia y hemianopsia homónima contralaterales acompañadas durante un día o dos de desviación de la mirada, de preferencia hacia el lado ipsolateral. También hay disartria por la debilidad de músculos faciales. Cuando se lesiona el hemisferio dominante aparece además afasia global y cuando se lesiona el hemisferio no dominante se produce anosognosia, apraxia constructiva e inatención para la mitad contralateral del cuerpo **(cap. 36)**.

Los síndromes por obstrucción completa de la MCA tienen lugar cuando un émbolo ocluye el tronco de la arteria, en tanto los de obstrucción parcial quizá resulten de la circulación cortical colateral y las diferentes configuraciones arteriales. Otra causa es el émbolo que penetra en la porción proximal de la MCA sin ocluirla por completo y que obstruye sus ramas distales o que se lisa y desplaza en dirección distal.

Los síndromes por obstrucción parcial son producidos por la oclusión embólica de una sola rama y se manifiestan por pérdida de la fuerza de la mano o de la mano y el brazo (síndrome braquial) o bien por debilidad facial con afasia no fluida (motora de Broca) **(cap. 36)** con o sin pérdida de la fuerza del brazo (síndrome opercular frontal). Una combinación de alteración sensitiva, pérdida de la fuerza y afasia motora sugiere el alojamiento de un émbolo en la porción proximal de la división superior con infarto de grandes zonas de la corteza de los lóbulos frontal y parietal (fig. 446-7). En el caso de afasia fluida (de Wernicke) sin pérdida de la fuerza, lo más probable es que se haya obstruido la división inferior de la MCA que irriga la parte posterior (corteza temporal) del hemisferio dominante. Algunas de las características más importantes de este tipo de afasia son la jergafasia y la incapacidad para comprender el lenguaje escrito y hablado, acompañados frecuentemente de cuadrantanopsia homónima superior contralateral. El síndrome de inatención unilateral o agnosia espacial sin pérdida de la fuerza indica obstrucción de la división inferior de la MCA del hemisferio no dominante.

La oclusión de la arteria lenticuloestriada produce un infarto de vasos pequeños (lagunar) dentro de la cápsula interna (fig. 446-6); ello produce sintomatología de apoplejía motora pura o sensitivomotora contralateral a la lesión. La isquemia en la rodilla de la cápsula interna causa principalmente debilidad de los músculos faciales seguida por la de los músculos del brazo y por último la de los de la pierna, conforme la isquemia se desplaza en sentido posterior dentro de la cápsula. En otros casos se acompaña de ataxia de la mano contralateral y disartria (torpeza en los movimientos, síndrome lagunar de disartria). El infarto lagunar del globo pálido y el putamen a menudo se acompaña de pocos signos clínicos, pero se han señalado casos de parkinsonismo y hemibalismo.

ARTERIA CEREBRAL ANTERIOR La arteria cerebral anterior se divide en dos segmentos: el polígono de Willis precomunicante (A1) o troncal, que comunica a la carótida interna con la arteria comunicante anterior y el segmento poscomunicante (A2), distal a la arteria comunicante anterior (figs. 446-4, 446-6 y 446-8). Del segmento A1 de la arteria cerebral anterior nacen varias ramas penetrantes profundas que irrigan el brazo anterior de la cápsula interna, la

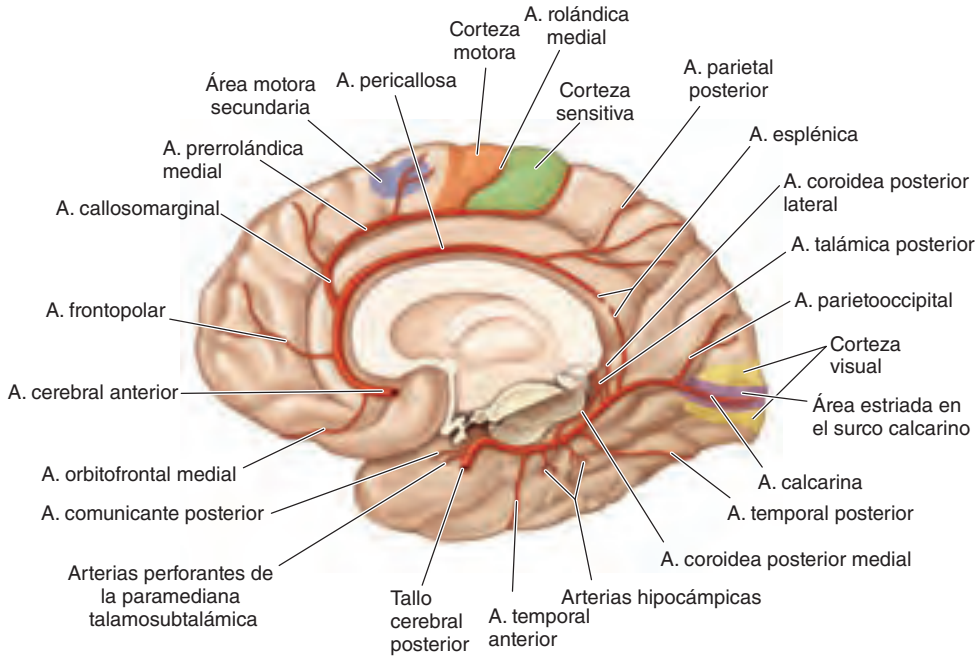


FIGURA 446-8. Esquema de la cara medial de un hemisferio cerebral en el que se muestran las ramas y territorios de distribución de la arteria cerebral anterior y las principales áreas de localización cerebral.

Signos y síntomas: *estructuras afectadas*

Parálisis de la extremidad inferior y del pie contralaterales: *área motora de la extremidad inferior*

Un grado menor de paresia de la extremidad superior contralateral: *área cortical de la extremidad superior o fibras que descienden hacia la corona radiada*

Deficiencia sensitiva cortical en los dedos del pie, pie y pierna: *área sensitiva del pie y de la pierna*

Incontinencia urinaria: *área sensitivomotora del lóbulo paracentral*

Reflejo de presión palmar contralateral, reflejo de succión, resistencia involuntaria a la movilidad pasiva de las extremidades (paratonía): *superficie interna de la parte posterior del lóbulo frontal; al igual al área motora suplementaria*

Abulia (mutismo acinético), enlentecimiento, retraso, interrupciones intermitentes, falta de espontaneidad, emisión de suspiros, distracción refleja con imágenes o sonidos: *localización dudosa, probablemente en la circunvolución del cuerpo calloso y en la parte inferointerna de los lóbulos frontal, parietal y temporal*

Alteración de la marcha y de la bipedestación (apraxia de la marcha): *corteza frontal cerca del área motora de la pierna*

Dispraxia de las extremidades izquierdas, afasia táctil en las extremidades izquierdas: *cuerpo calloso*

sustancia perforada anterior, la amígdala, la porción anterior del hipotálamo y la porción inferior de la cabeza del núcleo caudado (fig. 446-6).

La obstrucción de la porción proximal de la arteria cerebral anterior suele ser bastante bien tolerada gracias a la formación de vasos colaterales que provienen de la arteria comunicante anterior, la MCA y la PCA. La oclusión de un solo segmento A2 produce los síntomas contralaterales que se describen en la figura 446-8. Si ambos segmentos A2 se originan en un solo tronco de la cerebral anterior (atresia del segmento A1 contralateral) la obstrucción lesiona a ambos hemisferios y se manifiesta por abulia pronunciada (retraso en las respuestas verbales y motoras) y signos piramidales bilaterales con paraparesia e incontinencia urinaria.

ARTERIA COROIDEA ANTERIOR Esta arteria nace de la carótida interna e irriga el brazo posterior de la cápsula interna y la sustancia blanca posterolateral a ella, a través de la cual pasan algunas de las fibras geniculocalcarinas (fig. 446-9). El síndrome clínico de obstrucción completa de la arteria coroidea anterior consta de hemiplejia contralateral, hemianestesia (hipoestesia) y hemianopsia homónima. Sin embargo, puesto que este territorio también está irrigado por arterias penetrantes procedentes de la porción proximal de la cerebral media, de la comunicante posterior y de las arterias coroideas posteriores, la deficiencia neurológica en ocasiones es mínima y los pacientes se recuperan bastante bien. Los accidentes en la arteria coroidea anterior son por lo general consecuencia de una trombosis local y este vaso es particularmente propenso a la oclusión yatrógena durante la colocación quirúrgica de clips en los aneurismas que nacen de la carótida interna.

ARTERIA CARÓTIDA INTERNA La sintomatología de la oclusión de la arteria carótida interna varía con la causa de la isquemia: propagación de un trombo, una embolia o flujo reducido. Por lo general se lesiona la corteza del territorio irrigado por la arteria cerebral media (MCA). Cuando el polígono de Willis se encuentra libre, la obstrucción suele ser asintomática. Si el trombo se propaga desde la arteria carótida interna hacia la arteria cerebral media, o la emboliza, los síntomas resultantes son similares a los de la obstrucción proximal de la MCA (véase antes en este capítulo). En ocasiones se forma un infarto masivo de la sustancia blanca profunda y la superficie cortical. Cuando en la parte más distal de la arteria carótida se obstruyen simultáneamente los orígenes de las arterias cerebral anterior (ACA) y media, la sintomatología resultante se caracteriza por abulia o estupor con hemiplejia, hemianestesia y afasia o anosognosia. Si la arteria cerebral posterior (PCA) nace de la carótida interna (fenómeno poco frecuente denominado *arteria cerebral posterior fetal),* también se obstruye y da surgimiento a los síntomas que corresponden a su territorio periférico (figs. 446-8 y 446-9).

Además de irrigar ipsolateralmente al cerebro, la arteria carótida interna nutre al nervio óptico y la retina a través de la arteria oftálmica. Cerca de 25% de los casos de obstrucción sintomática de la carótida interna se acompaña de episodios recurrentes de ceguera monoocular pasajera (amaurosis fugaz) que advierte el problema. Los pacientes refieren una sombra que cubre de arriba hacia abajo o de abajo hacia arriba el campo visual. Otros se quejan de visión borrosa en el ojo afectado o pérdida de la mitad superior o inferior del campo visual. En la mayor parte de los casos estos síntomas duran unos cuantos minutos. En algunos casos raros la isquemia o infarto de la arteria oftálmica o las arterias centrales de la retina aparece al mismo tiempo que una TIA o infarto cerebral.

En presencia de una estenosis apretada se ausculta un soplo carotídeo prolongado de tono alto que se desvanece con la diástole. A medida que la estenosis se acentúa y el flujo distal disminuye, el soplo se debilita y desaparece cuando la oclusión es ya inminente.

ARTERIA CARÓTIDA COMÚN Todos los síntomas y signos neurológicos que acompañan a la oclusión de la arteria carótida interna aparecen también en la oclusión de la arteria carótida común. La claudicación mandibular podría ser resultado del flujo disminuido en las ramas de la carótida externa. En la arteritis de Takayasu algunas veces la obstrucción es bilateral al formarse en el origen de ambas arterias carótidas comunes **(cap. 385)**.

Apoplejía en el territorio de la circulación posterior La circulación posterior está formada por las dos arterias vertebrales, la arteria basilar y las dos arterias cerebrales posteriores. Ambas arterias vertebrales se unen para formar la arteria basilar a nivel de la unión bulboprotuberancial. En la fosa interpeduncular la arteria basilar se divide formando dos arterias cerebrales posteriores (figs. 446-4, 446-8 y 446-9). Cada una de estas arterias principales da lugar a ramas circunferenciales largas y cortas y a pequeñas

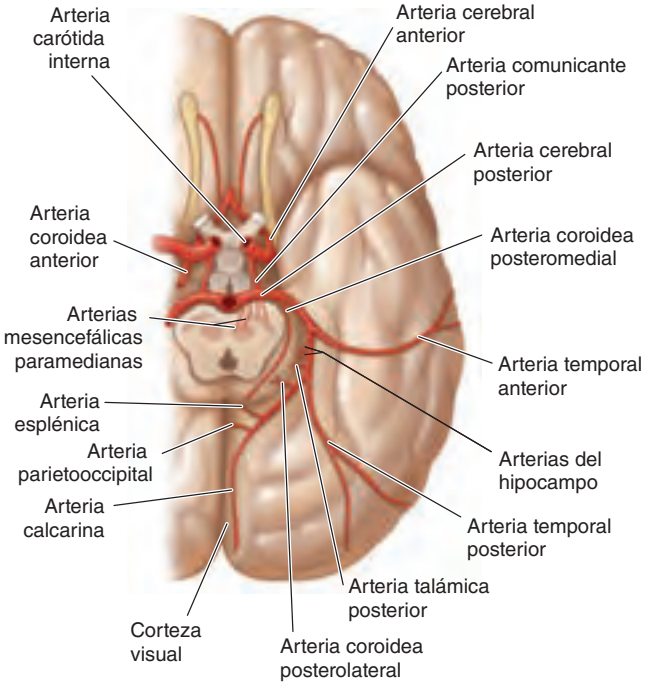


FIGURA 446-9. Cara inferior del cerebro que muestra las ramas y distribución de la arteria cerebral posterior y las principales estructuras anatómicas relacionadas.

Signos y síntomas: *estructuras afectadas*

Territorio periférico (véase también la fig. 446-12). Hemianopsia homónima (generalmente cuadrantanopsia superior): *corteza calcarina o radiación óptica próxima.* Hemianopsia homónima bilateral, ceguera cortical, conciencia o negación de la ceguera; nominación de objetos por el tacto, acromatopsia (ceguera al color), incapacidad para ver movimientos en vaivén, incapacidad para percibir objetos que no estén localizados en el centro del campo visual, apraxia de los movimientos oculares, incapacidad para contar o enumerar objetos, tendencia a chocar con objetos que el paciente ve y trata de evitar: *lóbulo occipital bilateral con posible afección del lóbulo parietal.* Dislexia verbal sin agrafia, anomia para los colores: *lesión calcarina y parte posterior del cuerpo calloso en el hemisferio dominante.* Alteración de la memoria: *lesión hipocámpica bilateral o sólo en el lado dominante.* Desorientación topográfica y prosopagnosia: *generalmente con lesiones de la corteza calcarina y la circunvolución lingual del hemisferio no dominante.* Simultagnosia, indiferencia por el hemicampo visual: *corteza visual dominante, hemisferio contralateral.* Alucinaciones visuales no estructuradas, alucinosis peduncular, metamorfopsia, teleopsia, extensión visual ilusoria, palinopsia, distorsión de los contornos, fotofobia central: *corteza calcarina.* Alucinaciones complejas: *generalmente hemisferio no dominante.*

Territorio central. Síndrome talámico: pérdida de sensibilidad (todas las modalidades), dolor y disestesias espontáneos, coreoatetosis, temblor intencional, espasmos de la mano, hemiparesia leve: *núcleo posteroventral del tálamo; afección del núcleo subtalámico adyacente o de sus vías aferentes.* Síndrome talamoperforante: ataxia cerebelosa cruzada con parálisis ipsolateral del III par (síndrome de Claude): *haz dentotalámico y III par correspondiente.* Síndrome de Weber: parálisis del tercer par y hemiplejia contralateral: *III par craneal y pedúnculo cerebral.* Hemiplejia contralateral: *pedúnculo cerebral.* Parálisis o paresia de los movimientos oculares verticales, desviación oblicua, respuestas pupilares lentas a la luz, miosis y ptosis leves (se puede asociar nistagmo de retracción y "cansancio" de los párpados): *fibras supranucleares para el III par, núcleo intersticial de Cajal, núcleo de Darkschewitsch y comisura posterior.* Temblor contralateral rítmico, atáxico y de acción; temblor rítmico postural o "de mantenimiento" (temblor rúbrico): *haz dentotalámico.*

ramas penetrantes profundas que irrigan al cerebelo, bulbo raquídeo, protuberancia, mesencéfalo, subtálamo, tálamo, hipocampo y la cara interna de los lóbulos temporal y occipital. La oclusión de cada uno de estos vasos produce un síndrome clínico distinto.

ARTERIA CEREBRAL POSTERIOR En 75% de los casos, ambas arterias cerebrales posteriores nacen de la bifurcación de la arteria basilar; en 20%, una nace de la carótida interna ipsolateral a través de la arteria comunicante posterior y en 5% ambas proceden de la carótida interna ipsolateral (figs. 446-8 y 446-9). En estos casos existe atresia del segmento precomunicante, o P1, de la verdadera arteria cerebral posterior.

Los síndromes de la arteria cerebral posterior (PCA) por lo general son consecuencia de la formación de ateromas o émbolos que se alojan en la porción más alta del tronco basilar; la disección de las arterias vertebrales y la displasia fibromuscular también son causas de obstrucción de la arteria comunicante posterior.

La obstrucción de la PCA suele observarse en dos síndromes clínicos: 1) *síndrome de P1:* signos del mesencéfalo, zonas subtalámica y talámica que provienen de la obstrucción del segmento P1 proximal de la PCA o de sus ramas penetrantes (talamogeniculada, de Percheron y arterias coroideas posteriores) y 2) *síndrome de P2:* signos de los lóbulos temporal y occipital (corteza) por oclusión del segmento P2 en sentido distal a la unión de la PCA con la arteria comunicante posterior.

SÍNDROMES DE P1 El infarto suele ocurrir en el subtálamo ipsolateral y porción medial del tálamo, así como en el pedúnculo cerebral ipsolateral y el mesencéfalo (figs. 446-9 y 446-14). El resultado es una parálisis del motor ocular común (tercer nervio) con ataxia contralateral (síndrome de Claude) o hemiplejia contralateral (síndrome de Weber). La presencia de ataxia indica que existe una lesión del núcleo rojo o del fascículo dentado rubrotalámico; la hemiplejia se debe a la lesión en el pedúnculo cerebral (fig. 446-14). En caso de lesión del núcleo subtalámico aparece hemibalismo contralateral. La oclusión de la arteria de Percheron produce paresia de la mirada ascendente, somnolencia y a veces abulia. La sintomatología inicial del infarto extenso del mesencéfalo y el subtálamo por la oclusión proximal y bilateral de la PCA se caracteriza por coma, pupilas no reactivas, signos piramidales bilaterales y rigidez de descerebración.

La oclusión de las ramas penetrantes de las arterias talámica y talamogeniculada produce síndromes talámicos y talamocapsulares lagunares menos extensos. El *síndrome talámico de Déjerine-Roussy* consiste de pérdida hemisensitiva contralateral, seguida de dolor intenso de naturaleza lacerante o urente en las zonas afectadas. Es un cuadro persistente y casi no mejora con los analgésicos. Los anticonvulsivos (carbamazepina y gabapentina) en ocasiones tienen buenos resultados, al igual que los antidepresivos tricíclicos.

SÍNDROMES DE P2 (Figs. 446-8 y 446-9) La oclusión de la porción distal de la PCA causa un infarto de la porción medial y occipital de los lóbulos temporales. Se acompaña de hemianopsia homónima contralateral sin lesión macular. Algunas veces sólo se altera el cuadrante superior del campo visual. En ausencia de lesión en las áreas de asociación visual con infarto de la corteza calcarina, la persona quizá se percate de los defectos visuales. El infarto de la porción medial del lóbulo temporal y el hipocampo puede causar alteraciones inmediatas de la memoria, especialmente cuando se ubica en el hemisferio dominante. Esta anormalidad suele desaparecer puesto que la memoria posee representación en ambos hemisferios. En caso de lesión del hemisferio dominante y extensión del infarto hasta abarcar al rodete del cuerpo calloso, la persona manifiesta alexia sin agrafia. Esta situación se acompaña en ocasiones de agnosia visual (respecto a caras), objetos, símbolos matemáticos y colores y anomia con errores parafásicos (afasia amnésica), incluso sin lesión del cuerpo calloso. La oclusión de la arteria cerebral posterior puede producir *alucinosis peduncular* (alucinaciones visuales con escenas y objetos de colores brillantes).

El infarto bilateral en la porción distal de la PCA causa ceguera cortical (ceguera en que se conserva la reacción fotomotora pupilar). La persona no se percata de su ceguera e incluso la niega (*síndrome de Anton*). En otros casos persisten pequeños segmentos del campo visual y el paciente manifiesta visión fluctuante conforme capta las imágenes en las zonas indemnes. En raras ocasiones se pierde sólo la visión periférica y se conserva la visión central, llamada visión de "túnel". Las lesiones bilaterales del área de asociación visual causan el *síndrome de Balint,* donde se altera el reconocimiento visual sistematizado del entorno **(cap. 36)**; este síndrome suele ser consecuencia de infartos por hipoperfusión de las "zonas limítrofes" entre los territorios de las arterias cerebrales posterior y media en su segmento distal, como sucede después de un paro cardiaco. Estos pacientes manifiestan persistencia de la imagen visual durante varios minutos a pesar de desviar la mirada hacia otro sitio (*palinopsia*) o incapacidad de sintetizar la imagen completa (*simultanagnosia*). La oclusión embólica de la porción superior del tronco basilar da origen a los mismos síntomas del accidente del territorio central o periférico o sólo a pocos de ellos. El signo distintivo es la aparición repentina de signos bilaterales como ptosis, anisocoria o ausencia de la reacción fotomotora y somnolencia.

ARTERIAS VERTEBRAL Y CEREBELOSA POSTEROINFERIOR La arteria vertebral, que tiene su origen en el tronco braquiocefálico en el lado derecho y en la arteria subclavia en el lado izquierdo, se divide en cuatro segmentos anatómicos. El primero (V1) se extiende desde su origen hasta su entrada en el sexto o quinto agujero transverso vertebral. El segundo (V2) atraviesa los agujeros vertebrales desde C6 hasta C2. El tercero (V3) atraviesa el agujero

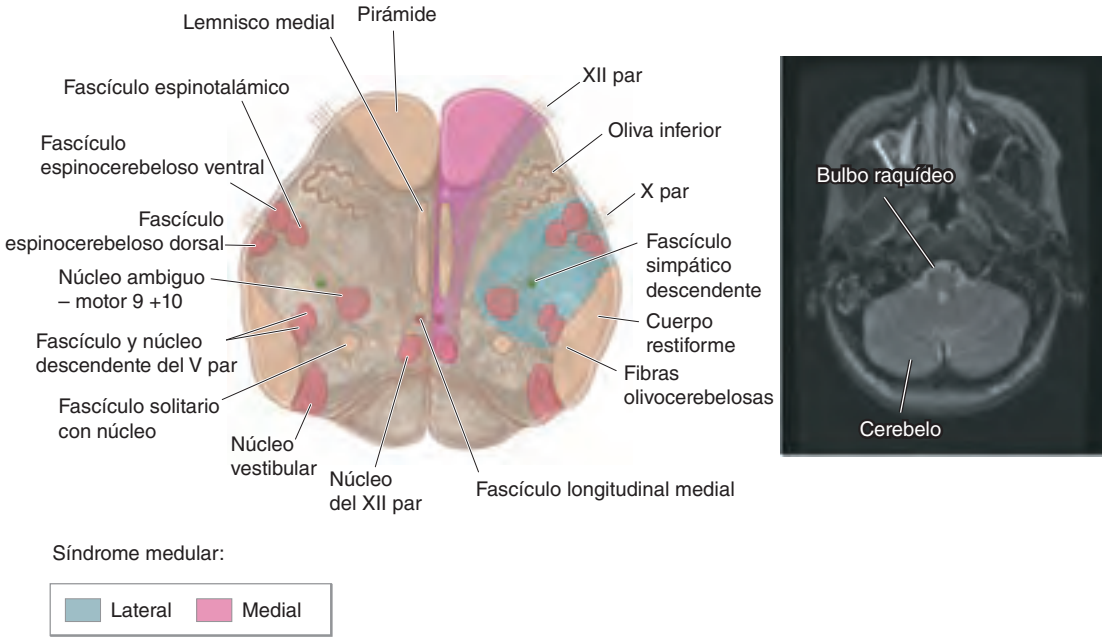


FIGURA 446-10. Corte axial a nivel del bulbo raquídeo, a la izquierda se muestra su esquema y a la derecha su imagen en resonancia magnética. Obsérvese que en las figuras 446-10 a 446-14, todos los esquemas están orientados de manera que la superficie dorsal quede en la parte inferior, que concuerde con la orientación del tallo encefálico que se suele identificar en los modernos estudios neuroimagenológicos. Se incluyen las regiones aproximadas que son afectadas en los síndromes de infarto bulbar medial y lateral.

Signos y síntomas: *estructuras afectadas*

1. Síndrome bulbar medial (oclusión de la arteria vertebral, de alguna de sus ramas o de alguna rama de la parte inferior de la basilar)
   - En el lado de la lesión
     - Parálisis con atrofia de la mitad de la lengua: *XII par ipsolateral*
   - En el lado opuesto de la lesión
     - Parálisis de las extremidades superior e inferior sin afección de la cara: alteración de la sensibilidad táctil y propioceptiva en medio cuerpo: *haz piramidal y lemnisco interno contralaterales*
2. Síndrome bulbar lateral (oclusión de cualesquiera de las cinco arterias siguientes: vertebral, cerebelosa posteroinferior, bulbares laterales superior, media o inferior)
   - En el lado de la lesión
     - Dolor, entumecimiento, alteración de la sensibilidad en la mitad de la cara: *haz descendente y núcleo del V par*
     - Ataxia de miembros, caída hacia el lado de la lesión: *incierto* (*cuerpo restiforme, hemisferio cerebeloso, fibras cerebelosas, haz espinocerebeloso*) *(?)*
     - Nistagmo, diplopía, oscilopsia, vértigo, náusea, vómito: *núcleo vestibular*
     - Síndrome de Horner (miosis, ptosis, disminución de la sudoración): *haz simpático descendente*
     - Disfagia, disfonía, parálisis del paladar, parálisis de cuerda vocal, disminución del reflejo nauseoso: *fibras emergentes de los nervios IX y X*
     - Pérdida del gusto: *núcleo y tracto solitario*
     - Entumecimiento de la extremidad superior, del tronco o de la extremidad inferior ipsolaterales: *núcleos delgado y cuneiforme*
     - Debilidad de la parte inferior de la cara: *genuflexión de las fibras motoras superiores hacia el núcleo facial ipsolateral*
   - En el lado opuesto de la lesión
     - Alteración de la sensibilidad dolorosa y térmica en un hemicuerpo, con afección ocasional de la cara: *haz espinotalámico*
3. Síndrome bulbar unilateral total (oclusión de una arteria vertebral): combinación de los síndromes medial y lateral
4. Síndrome bulboprotuberancial lateral (oclusión de una arteria vertebral): combinación de los síndromes bulbar lateral y protuberancial inferolateral
5. Síndrome de la arteria basilar (el síndrome de la arteria vertebral única es equivalente): combinación de los diferentes síndromes troncoencefálicos, además de los que se producen en el territorio de distribución de la arteria cerebral posterior
   - Signos de afección bilateral de vías largas (sensitivos y motores; alteraciones cerebelosas y de pares craneales a nivel periférico): *vías largas bilaterales; cerebelo y pares craneales periféricos*
   - Parálisis o debilidad en las cuatro extremidades, además de toda la musculatura bulbar: *haces corticobulbar y corticoespinal de forma bilateral*

transverso del atlas y discurre alrededor de su arco hasta cruzar la duramadre a nivel del agujero occipital. El cuarto segmento (V4) tiene un trayecto ascendente hasta que se une con la otra arteria vertebral para formar la arteria basilar; sólo el cuarto segmento origina ramas que irrigan el tronco encefálico y el cerebelo. La arteria cerebelosa posteroinferior (PICA) irriga en su segmento proximal la cara lateral del bulbo raquídeo y, con sus ramas distales, la cara inferior del cerebelo.

Las lesiones aterotrombóticas se suelen establecer en los segmentos V1 y V4 de la arteria vertebral. El primer segmento se obstruye en ocasiones a nivel de su origen, enviando embolias hacia la circulación posterior. Sin embargo, casi siempre basta la irrigación colateral procedente de la arteria vertebral contralateral o de las arterias cervical, tirocervical u occipital ascendentes para prevenir las TIA o por hipoperfusión o el infarto cerebral. En caso de atresia de una de las arterias vertebrales y una lesión aterotrombótica en el origen de la otra, no es suficiente la circulación colateral, que a menudo consta incluso de un flujo retrógrado proveniente de la arteria basilar (figs. 446-4 y 446-9). En este contexto la hipoperfusión origina una TIA, que se caracteriza por síncope, vértigo y hemiplejia alterna; esta situación también favorece la aparición de trombosis. La ateromatosis de la porción distal del cuarto segmento de la arteria vertebral facilita la formación de trombos que se manifiestan en forma de embolia o por su propagación, como trombosis de la arteria basilar. La estenosis del segmento proximal al origen de la arteria cerebelosa posteroinferior pone en riesgo al bulbo raquídeo y la superficie posteroinferior del cerebelo.

En caso de obstrucción de la arteria subclavia en la zona proximal al origen de la arteria vertebral, el flujo de la arteria vertebral ipsolateral se invierte. El ejercicio del brazo ipsolateral incrementa la demanda de irrigación vertebral, provocando una TIA en la circulación posterior, o "robo de la subclavia".

La ateromatosis es rara en el segundo y tercer segmentos de la arteria vertebral, pero esta región puede sufrir disección, displasia fibromuscular y, en ocasiones, compresión por los vértices de los osteofitos situados dentro del agujero vertebral.

La oclusión embólica y la trombosis del segmento V4 causan isquemia de la porción lateral del bulbo. Recibe el nombre de síndrome bulbar lateral y se caracteriza por vértigo, falta de sensibilidad de la mitad ipsolateral de la cara y las extremidades contralaterales, diplopía, disfonía, disartria, disfagia y síndrome de Horner ipsolateral también llamado *síndrome bul-*

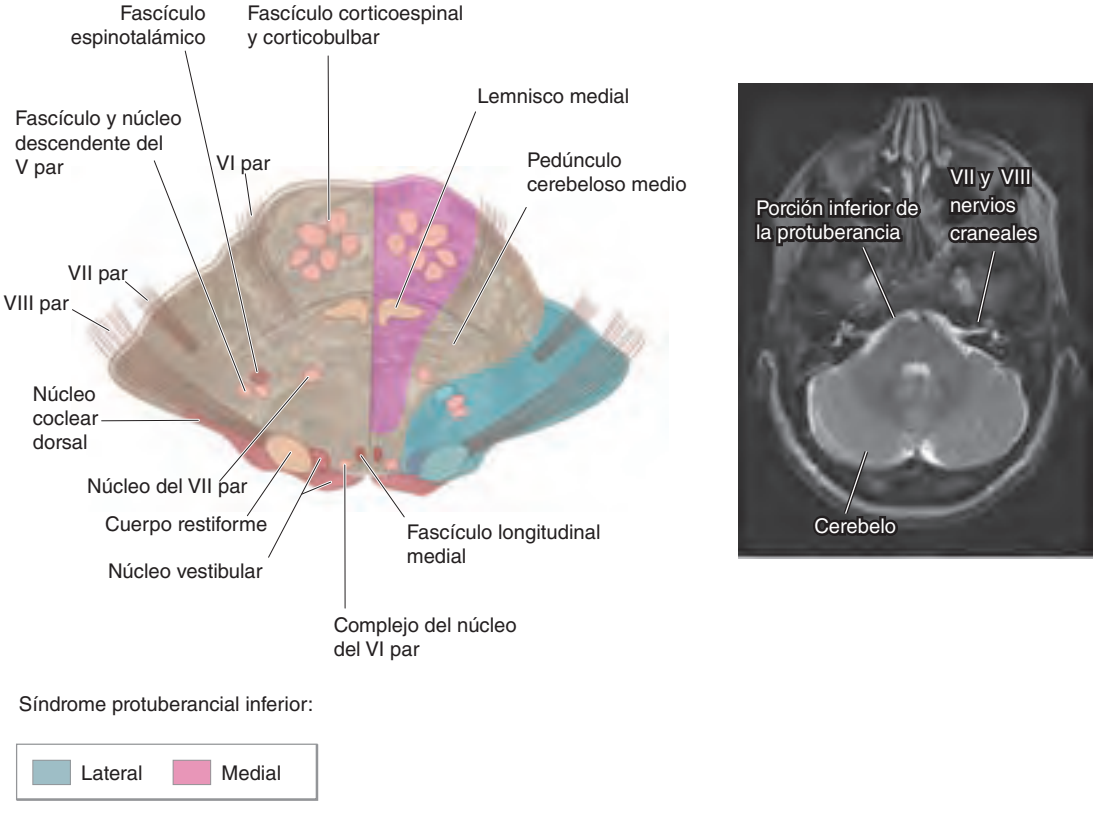


FIGURA 446-11. Corte axial a nivel de la porción inferior de la protuberancia, a la izquierda se muestra su esquema y a la derecha su imagen en resonancia magnética. Se presentan regiones aproximadas afectadas en síndromes protuberanciales inferior, medial y lateral.

Signos y síntomas: *estructuras afectadas*

1. Síndrome protuberancial inferior medial (oclusión de la rama paramediana de la arteria basilar)
   - En el lado de la lesión
     - Parálisis de la mirada conjugada hacia el lado de la lesión (convergencia conservada): *centro de la mirada conjugada lateral*
     - Nistagmo: *núcleo vestibular*
     - Ataxia de las extremidades y de la marcha: *probablemente pedúnculo cerebeloso medio*
     - Diplopía en la mirada lateral: *VI par*
   - En el lado opuesto de la lesión
     - Parálisis de cara, brazo y pierna: *haces corticobulbar y corticoespinal en la parte inferior de la protuberancia*
     - Alteración de la sensibilidad táctil y propioceptiva en la mitad del cuerpo: *lemnisco medio*
2. Síndrome protuberancial inferior lateral (oclusión de la arteria cerebelosa anteroinferior)
   - En el lado de la lesión
     - Nistagmo horizontal y vertical, vértigo, náusea, vómito, oscilopsia: *par o núcleo vestibular*
     - Parálisis facial: *VII par*
     - Parálisis de la mirada conjugada hacia el lado de la lesión: *centro de la mirada conjugada lateral*
     - Hipoacusia, acúfenos: *par auditivo o núcleo coclear*
     - Ataxia: *pedúnculo cerebeloso medio y hemisferio cerebeloso*
     - Alteración de la sensibilidad en la cara: *haz descendente y núcleo del V par*
   - En el lado opuesto de la lesión
     - Alteración de la sensibilidad dolorosa y térmica en la mitad del cuerpo (puede incluir la cara): *haz espinotalámico*

bar lateral (*o de Wallenberg*) (fig. 446-10). Muchos casos son consecuencia de la oclusión de la arteria vertebral ipsolateral, pero en otros también participa la obstrucción de la PICA. La oclusión de las ramas penetrantes bulbares de la arteria vertebral o de la PICA resulta en síndromes parciales. *Sin embargo, la hemiparesia no es un signo de oclusión de la arteria vertebral y la cuadriparesia puede ser consecuencia de oclusión de la arteria espinal anterior.*

En raras ocasiones surge un *síndrome bulbar medial* por infarto de la pirámide del bulbo y hemiparesia contralateral de brazos y piernas, sin alteraciones de la cara. Cuando se lesiona el lemnisco medial, así como las fibras que abandonan el nervio hipogloso, se observa pérdida contralateral del sentido de la posición articular y debilidad ipsolateral de la lengua.

El infarto cerebeloso con edema puede conducir a *paro respiratorio repentino* por elevación de la presión intracraneal en la fosa posterior. Antes del paro respiratorio algunas veces aparece fugazmente somnolencia, signo de Babinski, disartria y debilidad en ambas mitades de la cara. En ocasiones los primeros síntomas y signos son inestabilidad de la marcha, cefalea, mareo, náusea y vómito; su presencia indica la inminencia de una complicación que obligue quizá a realizar una descompresión neuroquirúrgica, a menudo con resultados excelentes. Es difícil distinguir estos síntomas de los de una laberintitis viral, pero la cefalea, la rigidez del cuello y la dismetría unilateral hacen sospechar presencia de apoplejía.

ARTERIA BASILAR Varias ramas de la arteria basilar irrigan la base de la protuberancia y la cara superior del cerebelo y se dividen en tres grupos: 1) paramedianas, cuyo número es de siete a 10, irrigan la franja de la protuberancia situada a ambos lados de la línea media; 2) circunferenciales cortas, cuyo número es cinco a siete, irrigan los dos tercios externos de la protuberancia y los pedúnculos cerebelosos medio y superior, y 3) circunferenciales largas bilaterales (arterias cerebelosas superior y anteroinferior), que yacen alrededor de la protuberancia para irrigar los hemisferios cerebelosos.

En cualquier punto a lo largo del tronco de la basilar se pueden formar lesiones ateromatosas, pero son más frecuentes en la región proximal de la basilar y los segmentos distales de las vertebrales. Estas lesiones ocluyen casi siempre la porción proximal de la basilar y una o ambas arterias vertebrales. La sintomatología varía conforme a la circulación colateral retrógrada proveniente de las arterias comunicantes posteriores. En raras ocasiones la dirección de una arteria vertebral altera a la arteria basilar y, según la ubicación de la luz verdadera o falsa, produce infartos múltiples de las arterias penetrantes.

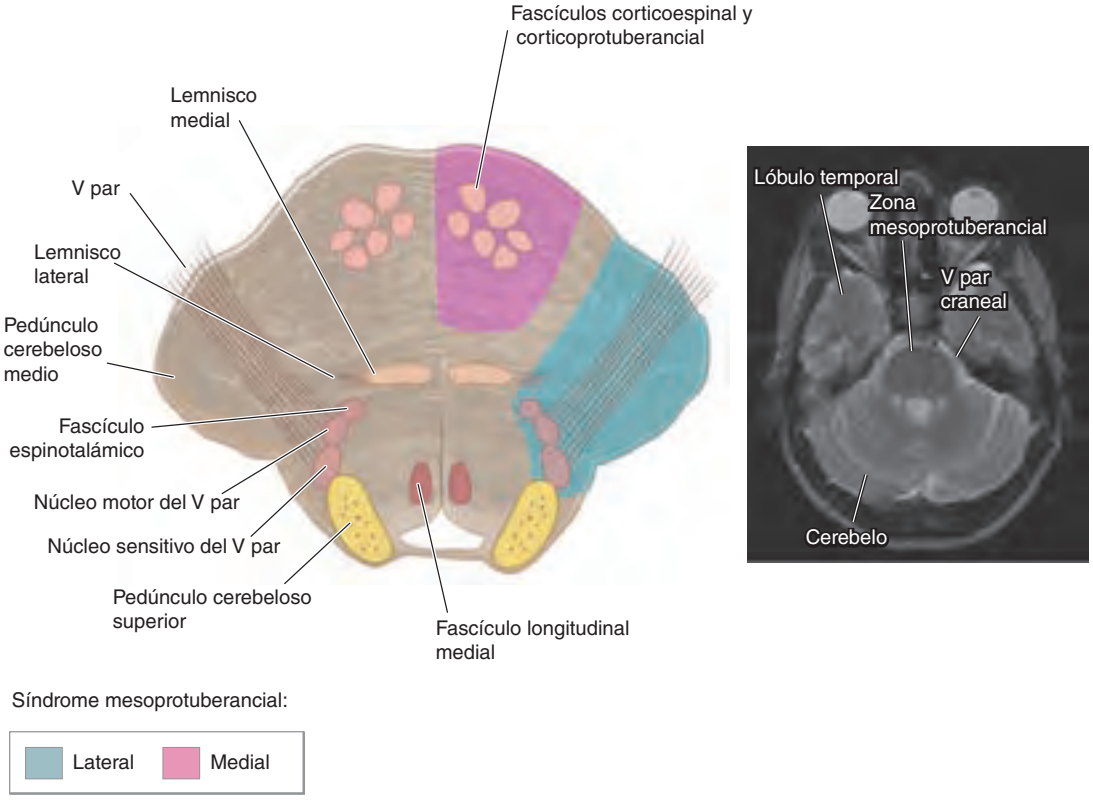


FIGURA 446-12. Corte axial a nivel de la zona media de la protuberancia, a la izquierda se muestra su esquema y a la derecha su imagen en resonancia magnética. Se incluyen las regiones aproximadas afectadas en síndromes de infarto mesoprotuberancial, medial y lateral.

Signos y síntomas: *estructuras afectadas*

1. Síndrome medioprotuberancial medial (rama paramediana de la parte media de la arteria basilar)
   - En el lado de la lesión
     - Ataxia de las extremidades y de la marcha (más llamativa cuando la afección es bilateral): *núcleos de la protuberancia*
   - En el lado opuesto de la lesión
     - Parálisis de cara, brazo y pierna: *haces corticobulbar y corticoespinal*
     - Alteraciones variables del tacto y la propiocepción cuando la lesión se extiende en dirección posterior: *lemnisco medial*
2. Síndrome medioprotuberancial lateral (arteria circunferencial corta)
   - En el lado de la lesión
     - Ataxia de las extremidades: *pedúnculo cerebeloso medio*
     - Parálisis de los músculos de la masticación: *núcleo o fibras motoras del V par*
     - Alteración de la sensibilidad en un lado de la cara: *núcleo o fibras sensitivas del V par*
   - En el lado opuesto de la lesión
     - Alteración de las sensibilidades dolorosa y térmica en las extremidades y el tronco: *haz espinotalámico*

Aunque a veces la aterotrombosis ocluye la porción distal de la arteria basilar, los síndromes de "la punta de la basilar" se deben con mayor frecuencia a émbolos procedentes del corazón, los segmentos proximales de las vertebrales o de la propia arteria basilar.

El tallo cerebral contiene estructuras numerosas en íntima aposición y por ello pueden surgir síndromes clínicos muy diversos que comprenden isquemia que refleja una lesión de los fascículos corticoespinales y corticobulbares, los haces sensitivos ascendentes y los núcleos de los pares craneales (figs. 446-11 a 446-14).

Los síntomas de isquemia transitoria o de infarto en el territorio del tronco basilar a menudo no indican si existe una lesión en el tronco o alguna de sus ramas, aunque hacer esta diferenciación tiene consecuencias importantes para el tratamiento. *A pesar de ello, es fácil identificar la sintomatología de la oclusión completa del tronco basilar, porque comprende un conjunto de signos de los fascículos largos en ambos lados (sensitivos y motores) con signos de disfunción de los pares craneales y el cerebelo.* El estado de "deseferentación" (síndrome de enclaustramiento), donde se conserva la conciencia pero hay cuadriplejía y signos de los pares craneales, sugiere un infarto de toda la protuberancia y de la porción inferior del mesencéfalo. El objetivo terapéutico es identificar la oclusión *inminente* del tronco basilar antes de que se verifique el infarto devastador. La presencia de una serie de TIA y de apoplejía de evolución lenta y fluctuante es de gran importancia, ya que suelen anticipar una oclusión aterotrombótica de la porción distal de la arteria vertebral de la zona proximal del tronco basilar en su zona proximal.

Las TIA dentro de la distribución de la porción proximal del tronco basilar causan mareos (que los pacientes describen como sensación de que "nadan", "se columpian", "se desplazan", "inestabilidad" o "atolondramiento"). Otros síntomas que presagian la aparición de una trombosis del tronco basilar incluyen diplopía, disartria, insensibilidad facial o peribucal y síntomas hemisensitivos. En términos generales, los datos clínicos de las TIA de las ramas del tronco basilar se manifiestan en un lado del tallo encefálico, en tanto que los síntomas de las TIA de todo el tronco se manifiestan en ambos lados, aunque se ha insistido en que uno de los primeros síntomas de obstrucción del tronco basilar es la hemiparesia "anticipadora". Las TIA por la oclusión inminente del tronco basilar o una de sus ramas son muy breves (de 5 a 30 min) y se repiten hasta varias veces al día. Este perfil sugiere una hipoperfusión intermitente. Muchos neurólogos administran heparina para evitar la propagación del coágulo.

La oclusión aterotrombótica del tronco basilar con infarto suele causar signos *bilaterales* del tronco encefálico. La única manifestación de isquemia bilateral del tronco es quizá la paresia de la mirada o la oftalmoplejía internuclear que se acompaña de hemiparesia ipsolateral. Con frecuencia aparecen signos inequívocos de lesión protuberancial en ambos lados. La trombosis completa del tronco basilar tiene un índice de mortalidad muy elevado.

La oclusión de una rama del tronco basilar causa síntomas y signos *unilaterales,* con lesión de los nervios motores y sensitivos y de los nervios craneales. Siempre y cuando los síntomas permanezcan unilaterales, la oclusión del tronco basilar será menos inminente.

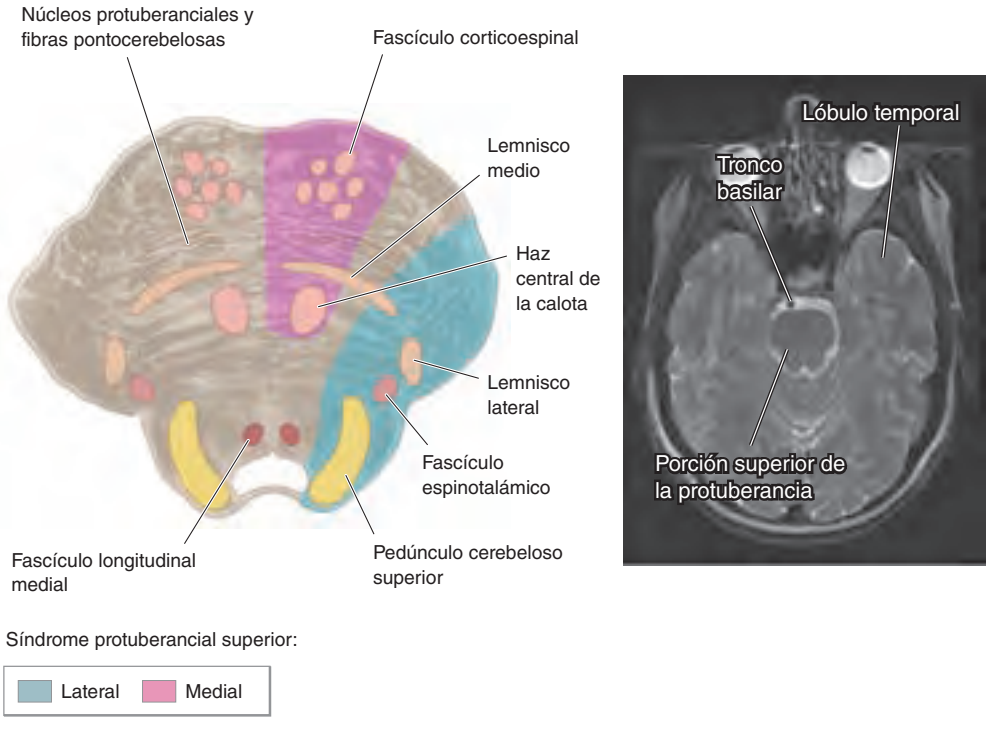


FIGURA 446-13. Corte axial a nivel de la porción superior de la protuberancia, a la izquierda se muestra su esquema y a la derecha su imagen en resonancia magnética. Se incluyen las regiones aproximadas afectadas en síndromes de infarto protuberancial superior, medial y lateral.

Signos y síntomas: *estructuras afectadas*

1. Síndrome protuberancial superior medial (ramas paramedianas de la parte superior de la arteria basilar)
   - En el lado de la lesión
     - Ataxia cerebelosa (no siempre): *pedúnculos cerebelosos superior, medio o ambos*
     - Oftalmoplejia internuclear: *fascículo longitudinal medio*
     - Síndrome mioclónico, con afección de paladar, faringe, cuerdas vocales, aparato respiratorio, cara, aparato oculomotor, etc.: *localización incierta (haz central de la calota, proyección dentada, núcleo olivar inferior)*
   - En el lado opuesto de la lesión
     - Parálisis de la cara, el brazo y la pierna: *haces corticobulbar y corticoespinal*
     - En algunas ocasiones se afecta la sensibilidad táctil, vibratoria y posicional: *lemnisco medial*
2. Síndrome protuberancial superior lateral (síndrome de la arteria cerebelosa superior)
   - En el lado de la lesión
     - Ataxia de extremidades y de la marcha, caída hacia el lado de la lesión: *pedúnculos cerebelosos medio y superior, superficie superior del cerebelo, núcleo dentado*
     - Mareo, náusea, vómito; nistagmo horizontal: *núcleo vestibular*
     - Parálisis de la mirada conjugada (ipsolateral): *mirada contralateral en la protuberancia*
     - Desviación oblicua: *incierta*
     - Miosis, ptosis, disminución de la sudación en la cara (síndrome de Horner): *fibras simpáticas descendentes*
     - Temblor: localización incierta *(núcleo dentado, pedúnculo cerebeloso)*
   - En el lado opuesto de la lesión
     - Alteración de la sensibilidad dolorosa y térmica en la cara, las extremidades y el tronco: *haz espinotalámico*
     - Alteración de la sensibilidad táctil, vibratoria y posicional, con mayor intensidad en la pierna que en el brazo (existe una tendencia a la incongruencia en las deficiencias del dolor y el tacto): *lemnisco medial (porción lateral)*

La oclusión de la arteria cerebelosa superior causa ataxia cerebelosa ipsolateral pronunciada, náusea y vómito, disartria y pérdida contralateral de la sensibilidad al dolor y la temperatura en las extremidades, el tronco y la cara (haz espinotalámico y trigeminotalámico). Pocas veces se acompaña de sordera parcial, temblor atáxico del brazo ipsolateral, síndrome de Horner y mioclono del paladar. Los síndromes parciales son muy frecuentes (fig. 446-13). En el caso de apoplejía grande, el edema y el efecto de masa ocupativa comprimen al mesencéfalo u originan hidrocefalia, síntomas que a veces evolucionan con gran rapidez. La neurocirugía permite salvar a estos pacientes.

La oclusión de la arteria cerebelosa anteroinferior produce grados variables de infarto gracias a que su calibre y el territorio que irriga son inversamente proporcionales a los de las PICA. Los síntomas principales son: 1) anacusia ipsolateral, debilidad facial, vértigo, náusea y vómito, nistagmo, acúfenos, ataxia cerebelosa, síndrome de Horner y paresia de la mirada conjugada lateral, y 2) pérdida contralateral de la sensibilidad al dolor y la temperatura. La oclusión en un punto cercano al nacimiento de la arteria causa signos del haz corticoespinal (fig. 446-11).

La obstrucción de algunas de las ramas circunferenciales cortas del tronco basilar lesiona a las dos terceras partes laterales de la protuberancia y el pedúnculo cerebeloso medio superior, en tanto que la oclusión de algunas de las ramas paramedianas lesiona una zona cuneiforme en uno y otro lados de la porción medial de la protuberancia (figs. 446-11 a 446-13).

ESTUDIOS DE IMAGEN

Véase también el capítulo 440e.

Tomografía computarizada La CT permite identificar o excluir una hemorragia como causa de apoplejía y además comprobar la presencia de hemorragias extraparenquimatosas, neoplasias, abscesos y otros trastornos que simulan una apoplejía. Las imágenes del cerebro por CT que se obtienen en las primeras horas después del infarto no suelen mostrar anomalías, de manera que no siempre se observa el infarto de forma fiable hasta pasadas 24 o 48 h. Es posible que por CT no se identifiquen los accidentes isquémicos pequeños de la fosa posterior; tampoco se distinguen los infartos pequeños en la superficie cortical.

Las CT con medio de contraste aumentan especificidad, puesto que resaltan los infartos subagudos y permiten observar las estructuras venosas. La CTA y la nueva generación de escáneres multidetectores, con la administración de un medio yodado IV, permiten la visualización de las arterias cervicales e intracraneales, venas intracraneales, cayado aórtico e incluso las arterias coronarias en una sola sesión. Con el método se identifican fá-

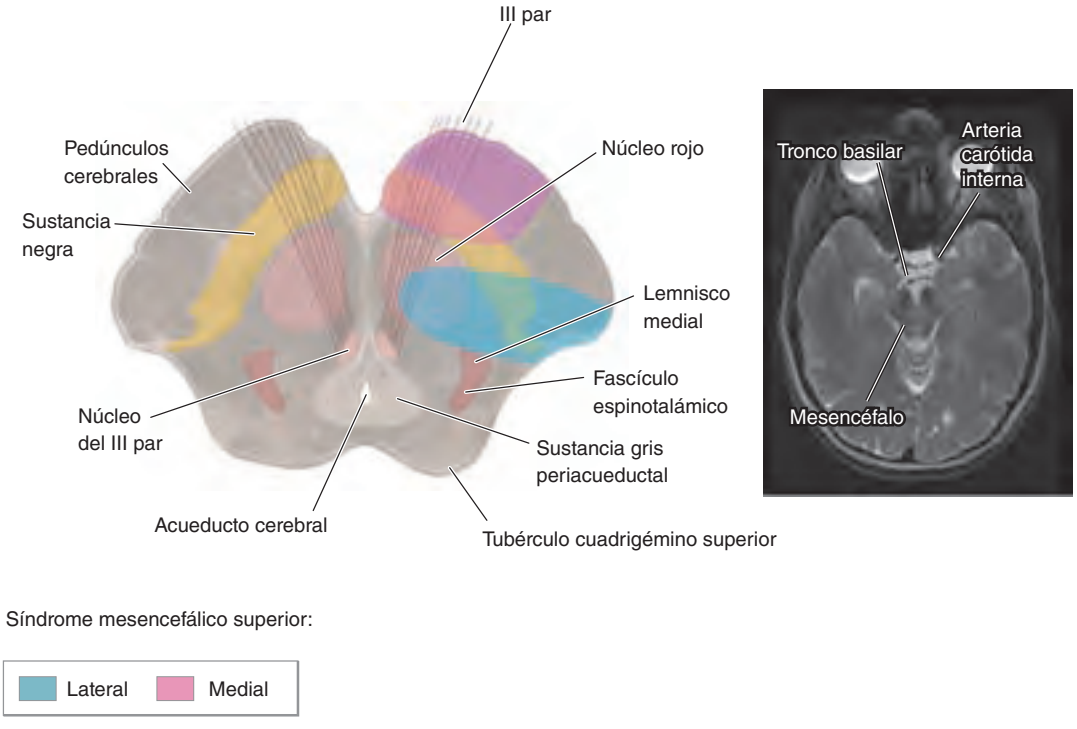


FIGURA 446-14. Corte axial a nivel del mesencéfalo, a la izquierda se muestra su esquema y a la derecha su imagen en resonancia magnética. Se incluyen las regiones aproximadas afectadas en síndromes de infarto mesencefálico medial y lateral.

Signos y síntomas: *estructuras afectadas*

1. Síndrome mesencefálico medial (ramas paramedianas de la porción superior del tronco basilar y de la arteria cerebral posterior en su porción proximal)
   - Mismo lado de la lesión
     - Descenso y desviación externa de los globos oculares a consecuencia de la acción no antagonizada del cuarto y sexto nervios craneales, así como midriasis y pupilas no reactivas: *fibras del tercer par*
   - En el lado contrario de la lesión
     - Parálisis de cara, brazo y pierna: *fascículos descendentes corticobulbar y corticoespinal en pedúnculos cerebrales*
2. Síndrome mesencefálico lateral (síndrome de arterias perforantes pequeñas que nacen de la arteria cerebral posterior)
   - Mismo lado de la lesión
     - Descenso y desviación externa de los globos oculares como consecuencia de la acción no antagonizada de cuarto y sexto nervios craneales, así como midriasis y pupilas no reactivas: *fibras del tercer par, núcleo del tercer par o ambas estructuras*
   - En el lado contrario de la lesión
     - Hemiataxia, hipercinesias, temblor: *núcleo rojo, vía dentadorrubrotalámica*

cilmente lesiones de carótidas y oclusiones en vasos intracraneales (fig. 446-3). Después de la administración rápida del medio de contraste por vía IV, también se identifica la deficiencia en la irrigación encefálica producida por oclusión vascular **(fig. 446-15)** y se utiliza para identificar anticipadamente la región del encéfalo infartado y el tejido cerebral en riesgo de mostrar un nuevo infarto (p. ej., la penumbra isquémica, véase antes "fisiopatología" bajo "Apoplejía isquémica" antes en este capítulo). La CT también es una técnica sensible para observar una hemorragia subaracnoidea (aunque por sí sola no la descarta) y la CTA permite identificar con facilidad los aneurismas intracraneales **(cap. 330)**. Gracias a su velocidad y a la práctica que se tiene en muchas instituciones, la CT de cabeza sin medio de contraste es el método de imagen preferido en los pacientes con una apoplejía (fig. 446-1); la CTA y la CT de perfusión también son métodos complementarios muy útiles y cómodos.

RESONANCIA MAGNÉTICA

La MRI permite conocer con precisión la extensión y ubicación de un infarto en cualquier región del encéfalo, incluida la fosa posterior y la superficie cortical. Identifica también hemorragia intracraneal y otras anormalidades, y por el empleo de secuencias especiales puede ser tan sensible como CT para detectar hemorragia intracerebral aguda. Los aparatos de MRI con imanes de alto poder producen imágenes más confiables y precisas. Las imágenes ponderadas por difusión son más sensibles para identificar un infarto cerebral incipiente que las secuencias ordinarias de MRI o CT **(fig. 446-16)**, al igual que FLAIR **(cap. 440e)**. Gracias a la administración intravenosa de gadolinio como medio de contraste es posible realizar estudios de la irrigación con MRI. Las regiones del cerebro que exhiben hipoperfusión pero sin anormalidades de la difusión equivalen a la llamada penumbra isquémica. La angiografía por resonancia es una técnica muy sensible para identificar estenosis de la porción extracraneal de las carótidas internas y de los vasos grandes intracraneales. En las estenosis apretadas la angiografía por MR tiende a exagerar el grado de estenosis más que la angiografía radiográfica ordinaria. La MRI con saturación de la grasa es una secuencia de imágenes utilizada para observar la disección de las arterias extracraneales o intracraneales. Esta técnica tan sensible proyecta a la sangre coagulada dentro de la pared del vaso disecado. El estudio de imagen por ferrosensibilidad (ISI) es útil para detectar microhemorragias cerebrales que pueden aparecer en la angiopatía cerebral por amiloide y otros cuadros hemorrágicos.

MRI es un estudio más caro y lento que CT y no se practica ampliamente. Otro factor que limita su aplicación es la claustrofobia. Casi todos los protocolos para el diagnóstico inmediato de la apoplejía utilizan la CT a causa de las limitaciones mencionadas. Sin embargo, la MRI puede ser útil después del periodo agudo, porque define con mayor nitidez la magnitud de la lesión hística y permite diferenciar entre regiones nuevas y antiguas de infarto encefálico. La MRI puede tener utilidad particular en sujetos con TIA: da mayor posibilidad de identificar un infarto reciente, dato importante para anticipar la ocurrencia de otro accidente vascular.

Angiografía cerebral Esta técnica radiográfica convencional constituye la pauta para identificar y medir las estenosis ateroscleróticas de las arterias cerebrales y para detectar y definir otras patologías como aneurismas, vasoespasmo, trombos intraluminales, displasia fibromuscular, fístulas arteriovenosas, vasculitis y vasos colaterales. La angiografía convencional conlleva los riesgos de lesionar arterias, causar hemorragia en la ingle, infarto embólico e insuficiencia renal por nefropatía causada por el medio

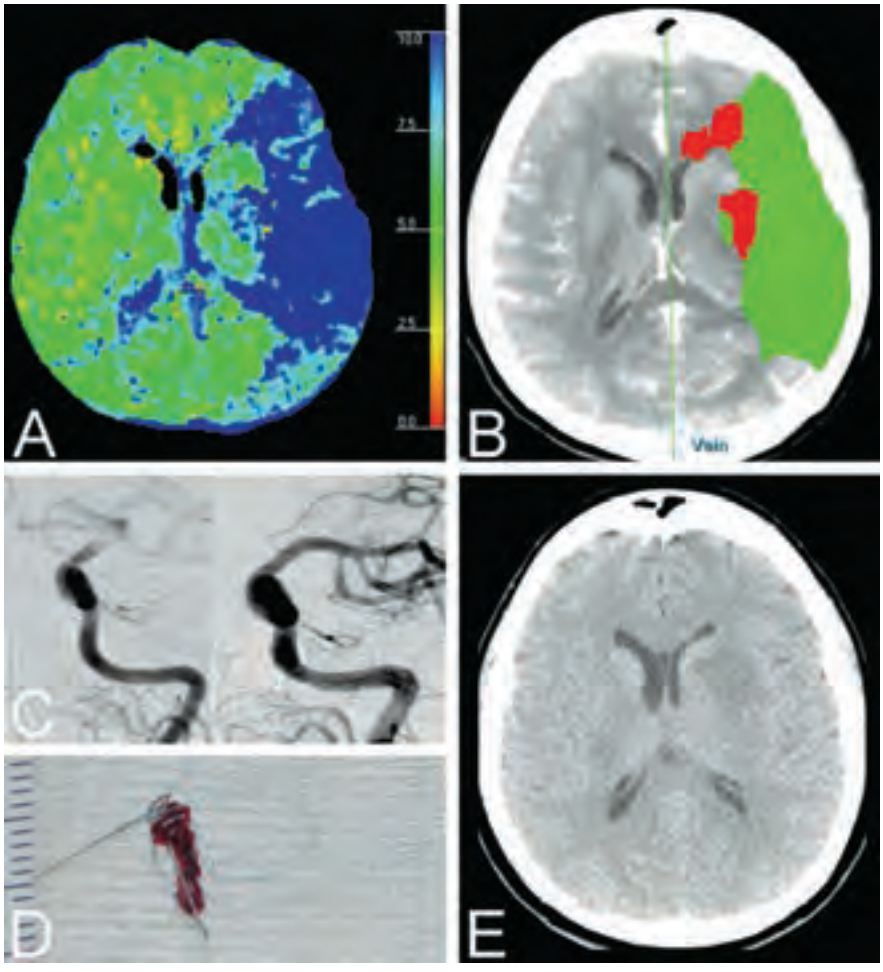


FIGURA 446-15. Infarto agudo en la arteria cerebral media izquierda (MCA) con hemiplejia derecha pero conservación del lenguaje. *A.* Mapa de perfusión de CT del tiempo medio de tránsito, en que se observa retraso del riego en la distribución de MCA izquierda (***azul***). ***B.*** Región anticipada del infarto (***roja***) y penumbra (***verde***) con base en datos del estudio por perfusión de CT. ***C.*** Angiograma convencional en donde se observa oclusión de la bifurcación de MCA-carótida interna izquierda (***conjunto izquierdo***) y revascularización de los vasos luego de trombectomía satisfactoria 8 h después de comenzar los síntomas del accidente (***conjunto derecho***). ***D.*** Extracción del coágulo con un dispositivo de trombectomía (L5, *Concentric Medical, Inc*). ***E.*** CT del encéfalo dos días después: se advierte infarto en la región anticipada en ***B,*** pero conservación de la región de penumbra por revascularización satisfactoria. *Vein,* vena.

de contraste, de tal forma que se debe reservar para situaciones en que no son adecuadas técnicas menos cruentas. En párrafos anteriores de este capítulo fue señalado que el tratamiento endovascular del accidente cerebrovascular no resultó eficaz en tres investigaciones con asignación al azar, y es un terreno en que todavía se realizan varias investigaciones.

Ecografía La ecografía de modo B combinada con el cálculo de la velocidad de flujo por una ecografía Doppler (ultrasonido "dúplex"), permite identificar y medir de manera fiable una estenosis en el origen de la arteria carótida interna. El procedimiento Doppler transcraneal (TCD) también permite valorar el flujo sanguíneo en las arterias cerebrales media, anterior y posterior y en el sistema vertebrobasilar. Asimismo, permite detectar lesiones estenóticas en las grandes arterias intracraneales, ya que estas lesiones aceleran el flujo sistólico. El TCD puede ser de ayuda durante la trombólisis y mejorar la recanalización de arterias grandes después de la administración de rtPA; el beneficio clínico potencial de este tratamiento es objeto de estudios en proceso. TCD también detecta microémbolos en placas carotídeas por lo demás asintomáticas. En muchos casos, la angiografía por MR combinada con una ecografía carotídea y transcraneal elimina la necesidad de una angiografía ordinaria en la valoración de una estenosis vascular. Otra opción es realizar una angiografía por CT de cabeza y cuello como procedimiento imagenológico inicial de una apoplejía. Esta técnica exhibe el árbol arterial completo de interés para la apoplejía con excepción del corazón, de manera que gran parte de la evaluación clínica se puede completar con una sola sesión de estudio de imagen.

Técnicas de perfusión Tanto las técnicas que emplean xenón (sobre todo la variante de CT con tal especificidad), como la PET permiten medir la irrigación cerebral. Estas técnicas se utilizan principalmente con fines de investigación (cap. 440e), pero también son útiles para definir la importancia de una estenosis arterial y para planificar una revascularización quirúrgica. La SPECT, la CT de perfusión y la MRI de perfusión informan sobre la irrigación cerebral relativa. Como ya fue comentado antes, la CT se utiliza como la primera modalidad imagenológica en el diagnóstico de la apoplejía, por lo que en muchos hospitales la angiografía por CT y las técnicas de perfusión por CT se combinan con la CT convencional. El estudio por CT de la irrigación mejora la sensibilidad para detectar isquemia y puede valorar la penumbra isquémica (fig. 446-15). Otra opción es combinar las técnicas de perfusión-difusión por resonancia magnética para identificar la penumbra isquémica en forma de incompatibilidades entre ambas secuencias de imágenes (fig. 446-16).

HEMORRAGIA INTRACRANEAL

Las hemorragias se clasifican según su ubicación y la patología vascular de fondo. La que tiene lugar en los espacios subdural y epidural es causada casi siempre por un traumatismo. La SAH es consecuencia de traumatismo o rotura de un aneurisma intracraneal o de una malformación arteriovenosa (AVM) (cap. 330). En este punto habrá que considerar la posibilidad de hemorragia intracerebral e intraventricular.

DIAGNÓSTICO

La hemorragia intracraneal se suele descubrir al realizar una CT del encéfalo durante la evaluación inmediata de una apoplejía. Dado que la CT es más sensible que la MRI convencional para detectar la presencia inmediata de sangre, es el método preferido en la evaluación inicial de la apoplejía (fig. 446-1). La ubicación de la hemorragia reduce el número de diagnós-

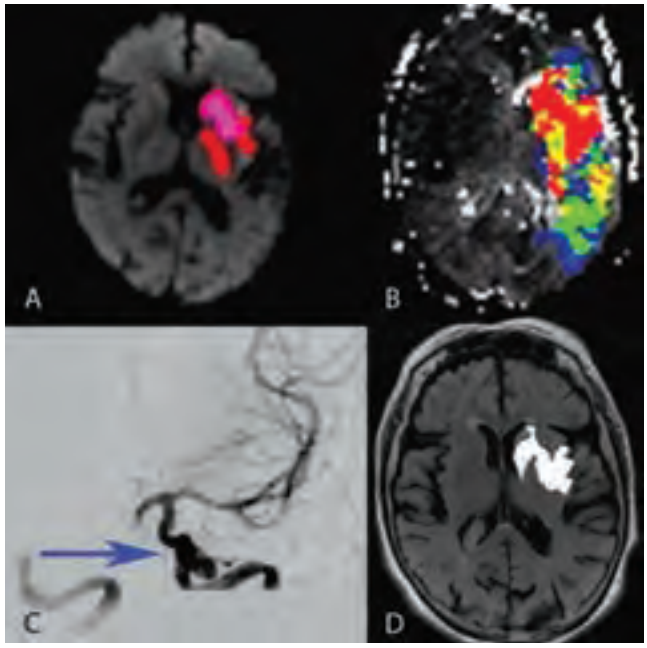


FIGURA 446-16. Imagen de resonancia magnética de una apoplejía aguda. *A.* Imagen de MRI ponderada por difusión (DWI) de una mujer de 82 años de edad 2.5 h después del inicio de debilidad del lado derecho y afasia; revela difusión limitada en los ganglios basales y la cápsula interna del lado izquierdo (***regiones coloreadas***). ***B.*** Defecto de perfusión en el hemisferio izquierdo (***señal coloreada***) en imagen obtenida después de la administración de un bolo IV de contraste de gadolinio. La discrepancia entre la región con perfusión deficiente mostrada en ***B*** y el defecto de difusión de ***A*** se llama *discrepancia entre difusión y perfusión*, y brinda una estimación de la penumbra isquémica. Sin tratamiento específico, la región con infarto se ampliará hasta ocultar la mayor parte o la totalidad del defecto de perfusión. ***C.*** Angiograma cerebral de la arteria carótida interna izquierda en esta paciente antes (***izquierda***) y después (***derecha***) de la embolectomía endovascular exitosa. La oclusión está dentro de la carótida terminal. ***D.*** Recuperación de inversión atenuada por líquido obtenida tres días después que muestra una región de infarto (***codificada en blanco***) que corresponde a la imagen inicial de la DWI en ***A***, pero no a toda el área en riesgo mostrada en ***B***, lo que sugiere que la embolectomía exitosa salvó del infarto a una región amplia de tejido cerebral. *(Por cortesía de Gregory Albers, MD, Stanford University, con autorización.)*

ticos diferenciales a unas cuantas posibilidades. En el **cuadro 446-6** se enumeran las causas y los espacios anatómicos de las hemorragias.

TRATAMIENTO DE URGENCIA

Es importante prestar especial atención al cuidado de las vías aéreas, pues a menudo el estado de vigilia se encuentra abatido y este deterioro es progresivo. Es necesario conservar la tensión arterial inicial hasta que se puedan revisar los resultados de CT y demostrar la presencia de ICH. En teoría, la hipertensión arterial debe inducir la expansión del hematoma, pero no hay certeza de que la disminución de dicha tensión aminore el ensanchamiento o agrandamiento del hematoma. En estudios clínicos recientes se ha demostrado que es posible disminuir inocuamente la presión sistólica (SBP) en forma inmediata y rápida hasta <140 mmHg en sujetos con ICH espontánea cuyo SBP inicial era de 150-220 mmHg. La investigación INTERACT2 es el único estudio grande de fase 3 en seres humanos que se ocupó del efecto de la disminución inmediata de la tensión arterial en los resultados funcionales de ICH. Se asignaron al azar pacientes con ICH espontánea en término de 6 h de haber comenzado y con una SBP inicial o basal de 150 a 220 mmHg, para alcanzar dos objetivos diferentes en la tensión sistólica (<140 mmHg y <180 mm Hg). En pacientes cuya cifra objetivo de SBP fue <140 mmHg, en 52% el punto final fue la muerte o una discapacidad mayor a los 90 días, en comparación con 55.6% de aquellos cuya cifra objetivo de SBP fue <180 mmHg ($p = 0.06$). Se advirtió un cambio significativo de mejoría de los resultados en el componente de menor tensión arterial, en tanto que los dos grupos mostraron una mortalidad similar. La investigación mencionada señaló que no entraña daño y pueden obtenerse beneficios modestos con la disminución de la tensión arterial en ICH aguda. Así, es razonable plantearse el objetivo de que SBP sea <140 mmHg inicialmente en este grupo de pacientes. En personas que en la primera visita tuvieron SBP mayor o que estaban en coma profundo con incremento posible de ICP, no hay certeza de que sean válidos los resultados de INTERACT2. En personas que cuentan con monitores de ICP, las recomendaciones actuales son mantener la CPP (MAP menos ICP) arriba de 60 mmHg. Se debe disminuir con fármacos no vasodilatadores por vía IV, por ejemplo nicardipina, labetalol o esmolol. En caso de hemorragia cerebelosa o depresión del estado mental y signos radiográficos de hidrocefalia, se realiza una evaluación neuroquirúrgica de urgencia; dichos pacientes requieren vigilancia estrecha debido a que pueden sufrir deterioro. Los datos de la exploración física y los resultados de la CT dictarán la necesidad de realizar pruebas de neuroimagen como una resonancia magnética o una angiografía cerebral convencional. Los pacientes letárgicos o en estado de coma deben recibir tratamiento para una supuesta hipertensión intracraneal, así como intubación traqueal e hiperventilación, administración de manitol y elevación de la cabecera de la cama, al mismo tiempo que se solicita una valoración quirúrgica **(cap. 330)**. Otros dos aspectos del tratamiento inicial de suma urgencia son la reversión de las coagulopatías y el planteamiento de realizar la evacuación quirúrgica del hematoma (que serán detallados adelante).

HEMORRAGIA INTRACEREBRAL

Este trastorno explica cerca de 10% de todos los accidentes cerebrovasculares (apoplejías), y 35 a 45% de los pacientes fallecen dentro del primer mes. Su frecuencia de distribución es particularmente alta en asiáticos y negros. Hipertensión, coagulopatía, simpatomiméticos (cocaína, metanfetamina) y angiopatía amiloide cerebral causan la mayor parte de las hemorragias. La senectud y el consumo desmedido de etanol agravan el riesgo y una de las causas más importantes en los jóvenes es el consumo de cocaína y metanfetaminas.

Hemorragia intraparenquimatosa hipertensiva • ***FISIOPATOLOGÍA*** La hemorragia parenquimatosa hipertensiva suele ser consecuencia de la rotura espontánea de una pequeña arteria penetrante en la profundidad del cerebro. Las ubicaciones más frecuentes son: los ganglios basales (el putamen, el tálamo y la sustancia blanca profunda adyacente), la parte profunda del cerebelo y la protuberancia. Las arterias de pequeño calibre en estas áreas al parecer son las más predispuestas a presentar daño vascular inducido por hipertensión. Cuando las hemorragias se producen en otras regiones cerebrales o en pacientes no hipertensos, es necesario descartar la presencia de trastornos hemorrágicos, neoplasias, malformaciones vasculares y angiopatía amiloide cerebral. Algunas veces la hemorragia es escasa y se forma un gran coágulo que comprime al tejido adyacente, provocando la herniación del cerebro y la muerte. La sangre puede penetrar en el sistema ventricular, lo que aumenta considerablemente la morbilidad y puede provocar hidrocefalia.

La mayor parte de las hemorragias intracerebrales hipertensivas evoluciona a lo largo de 30 a 90 min, mientras que las secundarias a un tratamiento anticoagulante se prolongan hasta 24 a 48 h. Sin embargo, en la actualidad se reconoce que aproximadamente 33% de pacientes, incluso sin coagulopatía, pueden mostrar notable expansión del hematoma en el transcurso del primer día. En término de 48 h los macrófagos comienzan la fagocitosis del material hemorrágico en su superficie exterior. Después de uno a seis meses por lo común hay resolución de la hemorragia y se transforma en una cavidad a manera de hendidura de color naranja revestida de una cicatriz glial y macrófagos que tienen abundante hemosiderina en su interior.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS ICH suele comenzar en forma repentina, con un déficit neurológico focal. Las convulsiones son poco frecuentes. Los síntomas clínicos pueden tener carácter máximo en el comienzo, pero por lo regular el déficit focal empeora en término de 30 a 90 min y se acompaña de disminución del nivel de conciencia y signos de incremento de ICP como cefalea y vómito.

La hemorragia del putamen, que es la hemorragia hipertensiva más frecuente, se ubica invariablemente en la cápsula interna adyacente **(fig. 446-17)**. Por ello, la hemiplejia contralateral constituye el signo centinela. En los casos más leves, la cara se desvía hacia un lado durante 5 a 30 min, el lenguaje es entrecortado, los brazos y las piernas pierden fuerza progresivamente y los ojos se desvían hacia el lado contrario de la hemiparesia. En algunos casos, la parálisis empeora hasta que las extremidades son flácidas o presentan rigidez en extensión. Cuando la hemorragia es abundante, la somnolencia degenera en estupor a medida que aparecen los signos de compresión de la parte superior del tronco encefálico. A continuación el paciente cae en coma, que se acompaña de respiración profunda irregular o intermitente, pupila ipsolateral dilatada y fija, signos de Babinski bilaterales y rigidez de descerebración. En los casos más leves, el edema que se acumula en el tejido cerebral adyacente provoca deterioro progresivo a lo largo de 12 a 72 h.

CUADRO 446-6 Causas de hemorragia intracraneal

Causa	Ubicación	Comentarios
Traumatismo craneal	Intraparenquimatosa: lóbulos frontales; parte anterior de los lóbulos temporales; subaracnoidea; extraaxial (subdural, epidural)	Lesión de golpe y contragolpe del cerebro durante la desaceleración
Hemorragia hipertensiva	Putamen, globo pálido, tálamo, hemisferio cerebeloso, protuberancia	La hipertensión crónica produce en estas regiones hemorragias en los vasos pequeños (aproximadamente 30-100 µm)
Transformación hemorrágica de un infarto isquémico previo	Ganglios basales, regiones subcorticales, lobular	Ocurre en 1 a 6% de los accidentes cerebrovasculares isquémicos con predilección por los infartos hemisféricos de gran tamaño
Tumor metastásico	Lobular	Pulmón, coriocarcinoma, melanoma, carcinoma de células renales, tiroides, mixoma auricular
Coagulopatía	Cualquiera	Riesgo de expansión en marcha del hematoma
Drogas o fármacos	Cualquiera, lobular, subaracnoidea	Cocaína, anfetaminas
Malformación arteriovenosa	Lobular, intraventricular, subaracnoidea	Riesgo anual aproximado de hemorragia de 2-3%, en casos sin rotura previa
Aneurisma	Subaracnoidea, intraparenquimatosa, rara vez subdural	Aneurismas micóticos y no micóticos
Angiopatía amiloide	Lobular	Enfermedad degenerativa de los vasos intracraneales; ligada con la enfermedad de Alzheimer, rara en los pacientes menores de 60 años
Angioma cavernoso	Intraparenquimatosa	Angiomas cavernosos múltiples ligados a las mutaciones de los genes, *KRIT1*, *CCM2* y *PDCD10*
Fístula arteriovenosa dural	Lobular, subaracnoidea	Produce hemorragia por hipertensión venosa
Telangiectasia capilar	Generalmente troncoencefálica	Causa rara de hemorragia

Las hemorragias talámicas también producen hemiplejia o hemiparesia por la compresión o disección de la cápsula interna adyacente. El paciente manifiesta por lo general una deficiencia sensitiva pronunciada que abarca a todas las modalidades de sensibilidad. Cuando la hemorragia tiene lugar en el tálamo dominante (izquierdo) se acompaña de afasia, a menudo conservando la repetición verbal, así como de apractognosia o mutismo en algunos casos de hemorragia ubicada en el tálamo no dominante. Otras veces aparece un defecto del campo visual homónimo. Las hemorragias talámicas causan varios trastornos oculares típicos, puesto que se extienden en sentido caudal hacia la parte superior del mesencéfalo. Estos trastornos comprenden desviación de los ojos hacia abajo y adentro, de tal forma que parecen estar mirando a la nariz; anisocoria con ausencia de los reflejos luminosos; desviación oblicua con el ojo contralateral a la hemorragia desplazado hacia abajo y adentro; síndrome de Horner ipsolateral; ausencia de convergencia; parálisis de la mirada vertical, y nistagmo de retracción. Posteriormente estos pacientes padecen un síndrome de dolor crónico contralateral (síndrome de Déjérine-Roussy).

Las hemorragias protuberanciales se acompañan de coma profundo con tetraplejia en el transcurso de varios minutos. Con frecuencia el paciente presenta rigidez de descerebración y pupilas "puntiformes" (1 mm) que reaccionan a la luz. Existe deterioro de los movimientos oculares reflejos horizontales provocados por el giro de la cabeza (maniobra de los ojos de muñeca u oculocefálica) o al irrigar los oídos con agua fría (cap. 328). Son frecuentes la hiperpnea, hipertensión grave e hiperhidrosis. La muerte sobreviene al cabo de pocas horas, aunque en caso de hemorragias leves algunos pacientes sobreviven.

FIGURA 446-17. Hemorragia por hipertensión. CT transaxial sin medio de contraste a través de los ganglios basales, que indica la presencia de un hematoma que afecta el putamen izquierdo en un individuo que mostró una hemiparesia derecha de inicio y evolución rápidos.

Las hemorragias cerebelosas evolucionan a lo largo de varias horas y se manifiestan por cefalea occipital, vómito y ataxia de la marcha. En los casos leves el único signo neurológico es en ocasiones la ataxia de la marcha. El mareo o el vértigo pueden ser muy intensos. A menudo se acompaña de paresia de la mirada conjugada lateral hacia el lado de la hemorragia, desviación forzada de los ojos hacia el lado contrario o parálisis del VI par ipsolateral. Otros signos oculares menos frecuentes son blefaroespasmo, cierre involuntario de un ojo, sacudidas oculares y desviación oblicua. También puede haber disartria y disfagia. A medida que transcurren las horas, el paciente presenta estupor seguido de coma por la compresión del tronco encefálico o por una hidrocefalia obstructiva. La evacuación quirúrgica inmediata de la hemorragia antes de que ocurra compresión del tronco encefálico salva la vida del paciente. La hidrocefalia compresiva del cuarto ventrículo se alivia con un drenaje ventricular externo, pero es indispensable evacuar definitivamente el hematoma para que el paciente sobreviva. Si los núcleos cerebelosos profundos se encuentran intactos, el paciente se recupera por completo.

Hemorragia lobular La deficiencia neurológica principal en caso de hemorragia occipital es la hemianopsia; la hemorragia del lóbulo temporal izquierdo se acompaña de afasia y delirio y en la del lóbulo parietal existe pérdida hemisensitiva; si la hemorragia se ubica en el lóbulo frontal hay debilidad de los miembros superiores. Las grandes hemorragias se acompañan de estupor o coma si comprimen el tálamo o el mesencéfalo. Muchas personas con hemorragias lobulares tienen cefaleas focales y más de la mitad vomita o exhibe somnolencia. Rara vez se advierte rigidez de cuello y convulsiones.

Otras causas de hemorragia intracerebral La *angiopatía por amiloide cerebral* es una enfermedad de los ancianos caracterizada por degeneración arteriolar y depósito de amiloide en las paredes de las arterias cerebrales. Esta enfermedad causa hemorragias lobulares únicas y recurrentes y quizá constituye la causa más frecuente de hemorragia lobular en el anciano. Propicia algunas hemorragias intracraneales producidas por la aplicación de trombolíticos intravenosos contra el infarto del miocardio. El médico sospecha la presencia de este trastorno en un paciente con hemorragias (e infartos) múltiples en el transcurso de meses o años, o en pacientes "con microhemorragias" detectadas en las MRI secuenciales de cerebro sensibles a la hemosiderina, pero se le diagnostica en forma definitiva al demostrar que el amiloide en los vasos cerebrales se tiñe con rojo de Congo. Las

variaciones alélicas ε2 y ε4 del gen de apolipoproteína E se acompañan de un mayor riesgo de hemorragia lobular repetitiva y pudieran ser marcadores de la angiopatía por amiloide. En la actualidad no existe tratamiento específico. Los OAC suelen evitarse típicamente.

La *cocaína* y *metanfetamina* son causas frecuentes de apoplejías en las personas menores de 45 años. Su consumo está relacionado con ICH, infartos cerebrales y SAH. Los hallazgos angiográficos son variables, de forma que es posible encontrar desde unas arterias completamente normales hasta la oclusión o estenosis de grandes vasos, vasoespasmo o alteraciones propias de una vasculopatía. No se conoce el mecanismo por el que ocurren apoplejías relacionadas a simpaticomiméticos, pero se sabe que la cocaína refuerza la actividad simpática provocando hipertensión aguda, en ocasiones pronunciada, que puede ser causa de hemorragia. Poco más de 50% de las hemorragias intracraneales por cocaína son de ubicación intracerebral y el resto son subaracnoideas. En los casos de SAH casi siempre se identifica un aneurisma sacciforme y supuestamente la hipertensión aguda es la que provoca su desgarro.

Los *traumatismos craneales* con frecuencia causan hemorragias intracraneales. Las ubicaciones más frecuentes son la intracerebral (sobre todo en el lóbulo temporal y frontal inferior) y los espacios subaracnoideo, subdural y epidural. Es importante considerar la posibilidad de un traumatismo craneal ante cualquier paciente con una deficiencia neurológica aguda (hemiparesia, estupor o confusión) de causa no aparente, sobre todo si la deficiencia se produjo en el contexto de una caída **(cap. 457e)**.

Las hemorragias intracraneales por un *tratamiento anticoagulante* aparecen en cualquier ubicación; casi siempre son lobulares o subdurales. Este tipo de hemorragia avanza con lentitud, esto es, en plazo de 24 a 48 h. Es importante revertir inmediatamente la coagulopatía y la trombocitopenia. La hemorragia intracerebral que se acompaña de alguna *enfermedad hematológica* (leucemia, anemia aplásica, púrpura trombocitopénica) aparece en cualquier ubicación, incluso en forma de hemorragias intracerebrales múltiples. En este caso suelen ser evidentes las hemorragias cutáneas y mucosas, que proporcionan una clave diagnóstica.

La hemorragia en el seno de un *tumor cerebral* puede ser la primera manifestación del mismo. Algunos de los tumores metastásicos que se acompañan con más frecuencia de una hemorragia intracerebral son el coriocarcinoma, melanoma maligno, carcinoma de células renales y carcinoma broncógeno. El glioblastoma multiforme en los adultos y el meduloblastoma en los niños pueden presentar también áreas de hemorragia.

La *encefalopatía hipertensiva* es una complicación de la hipertensión maligna. En este síndrome agudo la hipertensión grave se acompaña de cefalea, náusea, vómito, convulsiones, confusión, estupor y coma. Aunque pueden aparecer signos neurológicos focales o lateralizados, pasajeros y permanentes, son poco frecuentes y su presencia sugiere otra enfermedad vascular (hemorragia, embolia o trombosis aterosclerótica). Aparecen hemorragias retinianas, exudados y edema de papila (retinopatía hipertensiva), así como signos de nefropatía y cardiopatía. En la mayor parte de los casos la presión intracraneal se eleva y el contenido de proteínas del LCR aumenta. La imagen cerebral por MRI muestra un tipo de edema cerebral posterior típico (occipital >frontal) que es reversible y se llama *leucoencefalopatía posterior reversible*. La hipertensión puede ser esencial o secundaria a una nefropatía crónica, glomerulonefritis aguda, toxemia aguda del embarazo, feocromocitoma u otras causas. El descenso de la presión arterial invierte este proceso, pero en ocasiones provoca un infarto cerebral, especialmente cuando el descenso es demasiado apresurado. El examen anatomopatológico revela la presencia de edema cerebral multifocal o difuso y hemorragias de diferentes tamaños, desde petequiales hasta masivas. Desde el punto de vista microscópico se observa necrosis de las arteriolas, infartos cerebrales diminutos y hemorragias. El término *encefalopatía hipertensiva* se debe reservar para referirse a este síndrome y no a la cefalea crónica recurrente, el mareo, las TIA recurrentes o los infartos cerebrales menores que con frecuencia acompañan a la hipertensión.

La *hemorragia intraventricular primaria* es un cuadro raro y obliga a una revisión detenida en busca de alguna anomalía vascular oculta. En ocasiones la hemorragia comienza dentro del parénquima periventricular del encéfalo y efectúa disección al interior del sistema ventricular sin dejar signos de hemorragia en el interior del parénquima. Otras veces la sangre proviene de las venas periependimarias. La vasculitis, por lo general en forma de poliarteritis nudosa o lupus eritematoso, puede producir hemorragia en cualquier región del sistema nervioso central; muchas hemorragias provienen de una crisis hipertensiva, pero la propia arteritis puede causar salida de sangre al romper la pared del vaso. Casi la mitad de los pacientes con hemorragia intraventricular tienen fuentes hemorrágicas identificables que se observan en la angiografía convencional.

Asimismo, la *septicemia* origina pequeñas hemorragias petequiales en toda la sustancia blanca encefálica. La *enfermedad de moyamoya*, que más bien es una arteriopatía oclusiva que produce síntomas isquémicos, algunas veces puede causar una hemorragia en el interior del parénquima, particularmente en los jóvenes. Las hemorragias en la médula espinal suelen ser consecuencia de un AVM, malformación cavernosa o de metástasis tumorales. La *hemorragia epidural raquídea* produce un síndrome compresivo medular o de las raíces nerviosas que evoluciona rápidamente **(cap. 456)**. Las hemorragias en la columna se suelen manifestar al principio por una dorsalgia repentina y algún signo de mielopatía.

Valoración por estudios de laboratorio e imagenología En forma sistemática se debe realizar una química sanguínea y estudios hematológicos en los pacientes. Es importante prestar atención específica al número de plaquetas y al PT/PTT, para identificar una coagulopatía. La CT detecta de forma fiable las hemorragias focales agudas supratentoriales. Rara vez hemorragias protuberanciales o bulbares muy pequeñas no se identifican por los movimientos y los artificios óseos que ocultan a las estructuras de la fosa posterior. Pasadas las dos primeras semanas, la atenuación radiográfica del coágulo sanguíneo disminuye hasta que se vuelve isodenso respecto del parénquima cerebral adyacente. No obstante, el efecto de masa y el edema persisten. En algunos casos, al cabo de dos a cuatro semanas aparece un ribete periférico de captación de contraste que persiste durante varios meses. La MRI, aunque es más sensible para estudiar las lesiones de la fosa posterior, no es necesaria en la mayor parte de los casos. Las imágenes de flujo sanguíneo en la MRI permiten identificar la presencia de malformaciones arteriovenosas como causa de la hemorragia. Las angiografías por MRI y con CT y la angiografía convencional por rayos X se realizan cuando no queda clara la causa de la hemorragia intracraneal, especialmente si el paciente no es hipertenso y el hematoma no se ubica en ninguna de las cuatro zonas habituales de las hemorragias hipertensivas. La CTA o CT después de uso de contraste pueden identificar una o más zonas pequeñas de contraste dentro de un hematoma; se piensa que este "signo del sitio" representa hemorragia en evolución. La presencia de un signo del sitio se acompaña con un mayor riesgo de expansión del hematoma, mayor mortalidad y menor posibilidad de que se obtengan resultados funcionales favorables. En algunos centros se practican sistemáticamente CT con CTA y CT poscontraste en el momento de realizar los primeros estudios de imagen, para identificar de manera inmediata el origen macrovascular de la hemorragia y aportar al mismo tiempo información pronóstica. Típicamente los pacientes muestran signos neurológicos focales e hiporreflexia y a menudo presentan manifestaciones de incremento de ICP, razón por la cual por lo regular no se necesita la punción lumbar y será mejor no practicarla, porque puede inducir una hernia cerebral.

TRATAMIENTO HEMORRAGIA INTRACEREBRAL

TRATAMIENTO INMEDIATO

Aunque alrededor de 40% de los pacientes con una hemorragia intracerebral hipertensiva fallecen, los demás se pueden recuperar bastante bien o incluso por completo si sobreviven después de la primera hemorragia. El sistema de calificación *ICH Score* **(cuadro 446-7)** es una medición validada que ayuda a predecir la mortalidad y los resultados clínicos. Es importante revertir a la brevedad posible cualquier coagulopatía identificada. En el caso de personas que reciben warfarina sódica se logra la reversión más rápida de la coagulopatía con la aplicación endovenosa de concentrados de complejo de protrombina, con vitamina K administrada al mismo tiempo. El plasma fresco congelado es una medida alternativa, pero por lo común se necesita usar con él mayores volúmenes de líquido y un tiempo más largo para obtener la reversión adecuada, en comparación con PCC. No se cuenta con un antídoto eficaz contra ICH, vinculado con el dabigatrán, inhibidor de trombina por vía oral, aunque se han probado en casos individuales inhibidor del factor VIII con esquivamiento de actividad (FEIBA) y el factor VIIa obtenido por bioingeniería. Es posible revertir con PCC los efectos de los inhibidores ingeribles del factor Xa y es razonable administrarlos en caso de contar con ellos. Si ICH se acompaña de trombocitopenia (recuento plaquetario <50 000 células/μL), está indicada la transfusión de plaquetas recién obtenidas. La utilidad de las transfusiones plaquetarias, sean empíricas o basadas en análisis de inhibición plaquetaria urgentes, es incierta.

CUADRO 446-7 Puntuación de ICH

Factor clínico o de imagen	Calificación en puntos
Edad	
<80 años	0
≥80 años	1
Volumen del hematoma	
<30 mL	0
≥30 mL	1
Presencia de hemorragia intraventricular	
No	0
Sí	1
Origen infratentorial de la hemorragia	
No	0
Sí	1
Calificación en la escala de coma de Glasgow	
13-15	0
5-12	1
3-4	2
Calificación total	Suma de cada categoría previa

Calificación total de ICH	Porcentaje de mortalidad observada a 30 días (CI, 95%)	Porcentaje que camina independiente a los 12 meses (CI, 95%)
0	0 (0-13)	70 (53-84)
1	13 (4-29)	60 (47-73)
2	26 (11-46)	33 (21-48)
3	72 (53-86)	13 (5-25)
4	97 (82-100)	3 (0-16)
5	100 (54-100)	8 (0-38)

Nota: Aunque es posible una calificación de 6 con la escala, no se ha observado ningún paciente con esta combinación de hallazgos y se considera muy probable que sea mortal.

Abreviaturas: CI, intervalo de confianza; ICH, hemorragia intracerebral.

Fuentes: JC Hemphill *et al.*: Stroke 32:891, 2001; JC Hemphill *et al.*: Neurology 73:1088, 2009.

Los hematomas se pueden expandir durante varias horas después de la hemorragia inicial, incluso en personas sin coagulopatía. A pesar de ello, no hay certeza del mecanismo exacto. En la investigación de fase 3 del tratamiento con factor VIIa obtenido por bioingeniería, fue posible disminuir la expansión del hematoma; sin embargo, no hubo mejoría en los puntos clínicos finales, de tal forma que es imposible recomendar el uso de este fármaco hoy día. El riesgo teórico de que aumente con agudeza la tensión arterial en caso de expansión de hematoma, sienta las bases para considerar intervenciones clínicas de disminución aguda de la tensión arterial, tanto terminadas recientemente como las que están en marcha.

La evacuación de los hematomas supratentoriales al parecer no mejora los resultados en la mayoría de pacientes. En el *International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage* (STICH), se hizo asignación aleatoria de sujetos con hemorragia intracerebral supratentorial para ser sometidos a evacuación quirúrgica o a tratamiento médico inicial. En el grupo de la cirugía temprana no se detectó beneficio, aunque el análisis se complicó por el hecho de que 26% de sujetos en el grupo de tratamiento médico inicial, al final tuvieron que ser sometidos a cirugía para tratar el deterioro neurológico. En el estudio de vigilancia STICH-II se observó que la cirugía en término de 24 h de acaecer la hemorragia lobar supratentorial, no mejoraba los puntos finales globales, pero podía ser útil en sujetos escogidos gravemente afectados. Sobre tal base, los datos existentes no respaldan la evacuación quirúrgica sistemática de hemorragias supratentoriales en personas estables. Sin embargo, en muchos centros, aún se plantea la posibilidad de operar pacientes que al parecer son "salvables" y que pueden mostrar deterioro neurológico progresivo a causa de la hernia. No ha cesado la evolución de las técnicas quirúrgicas y en investigaciones futuras quizá se confirme el beneficio de la evacuación del hematoma por medio de endoscopia con invasión mínima.

En el caso de hemorragias cerebelosas es importante consultar inmediatamente a un neurocirujano para que participe en la valoración; se necesitará evacuar quirúrgicamente a muchos hematomas cerebelosos mayores de 3 cm de diámetro. Si la persona está consciente sin signos focales del tronco encefálico y si el hematoma tiene menos de 1 cm de diámetro, por lo general no se necesita la extirpación quirúrgica. Los sujetos con hematomas de 1 a 3 cm requieren observación cuidadosa en busca de signos de disminución del nivel de conciencia e insuficiencia respiratoria repentina. La hidrocefalia por hematoma cerebeloso no debe ser tratada solamente con drenaje ventricular.

El tejido adyacente al hematoma queda desplazado y comprimido, aunque no necesariamente infartado. Por tanto, los sobrevivientes mejoran cuando el hematoma se reabsorbe y el tejido adyacente vuelve a funcionar. El tratamiento escrupuloso del paciente durante la fase aguda del hematoma cerebral ayuda a conseguir una recuperación considerable.

Resulta sorprendente observar que en muchas ICH grandes la ICP es normal. No obstante, cuando el hematoma desvía considerablemente a las estructuras de la línea media con la consiguiente obnubilación, coma o hidrocefalia, es necesario administrar osmóticos e inducir hiperventilación para reducir la ICP (cap. 330). Una vez registrada la ICP, se puede adaptar a las necesidades de cada paciente el drenaje de LCR (si es posible practicarlo), el tratamiento osmótico y el control de la tensión arterial, de modo que se conserve la tensión de riego cerebral por arriba de 60 mmHg (MAP menos ICP). Por ejemplo, si la presión intracraneal es elevada, una opción es extraer LCR del sistema ventricular y mantener el tratamiento osmótico; si la presión se mantiene alta o incluso aumenta, el hematoma se deberá evacuar por medio de cirugía. Por otra parte, si la presión intracraneal se normaliza o persiste sólo ligeramente elevada, es posible suspender la hiperventilación y retirar de manera gradual el tratamiento osmótico. Puesto que la hiperventilación puede producir isquemia cerebral por vasoconstricción, como norma general su uso se debe limitar a la reanimación inmediata del paciente en el que se sospecha la presencia de hipertensión intracraneal y se debe suspender una vez iniciados otros tratamientos como los osmóticos o la cirugía. Los glucocorticoides no son útiles en el tratamiento del edema de los hematomas intracerebrales.

PREVENCIÓN

La hipertensión es la principal causa de ICH. La prevención se enfoca en reducir la hipertensión, eliminar el consumo excesivo de alcohol y suspender el consumo de drogas ilícitas, como cocaína y anfetaminas. En términos generales, es mejor que los pacientes de angiopatía por amiloide no sean sometidos a OAC, pero si subsiste alguna indicación basada en una vasculopatía aterotrombótica, se pueden administrar antiplaquetarios.

ANOMALÍAS VASCULARES

Las anomalías vasculares se dividen en malformaciones vasculares congénitas y lesiones vasculares adquiridas.

MALFORMACIONES VASCULARES CONGÉNITAS

Las AVM verdaderas, las anomalías venosas y las telangiectasias capilares son lesiones congénitas que suelen permanecer silenciosas desde el punto de vista clínico durante toda la vida. Probablemente las malformaciones arteriovenosas son congénitas, pero se han publicado algunos casos de lesiones adquiridas.

Las AVM verdaderas son comunicaciones congénitas entre los sistemas arterial y venoso que causan convulsiones focales y hemorragia intracraneal. Están formadas por un ovillo de vasos anómalos dispuestos sobre la superficie cortical o en la profundidad del tejido cerebral. Su tamaño es variable, desde lesiones pequeñas de unos cuantos milímetros de diámetro, hasta tumoraciones muy grandes formadas por conductos tortuosos y que producen un cortocircuito arteriovenoso suficiente para aumentar el gasto cardiaco y precipitar la insuficiencia cardiaca. Los vasos sanguíneos que forman la maraña interpuesta entre las arterias y venas casi siempre son demasiado delgados y tienen rasgos histológicos parecidos a los de arterias y venas. Las AVM pueden aparecer en cualquier sitio del cerebro, tronco encefálico y médula espinal, aunque las de mayor tamaño se suelen ubicar en la mitad posterior de los hemisferios y con frecuencia aparecen como lesiones en forma de cuña que se extienden desde la corteza cerebral hasta el ventrículo.

Hemorragia, cefalea y convulsiones son más frecuentes entre los 10 y 30 años de edad, a veces hasta el sexto decenio. Las AVM son más frecuentes en varones y se han descrito casos familiares raros. La AVM de índole familiar puede ser parte de un síndrome dominante autosómico de telangiectasia hemorrágica hereditaria (Osler-Rendu-Weber), causado por mutaciones en la endoglina o la cinasa 1 similar al receptor de activina, y

ambas intervienen en el envío de señales del factor de crecimiento transformante (TGF) y la angiogénesis.

La cefalea (sin hemorragia) puede ser del tipo hemicránea pulsátil, igual que la migraña o bien ser difusa. En cerca de 30% de los casos se acompaña de crisis focales, con o sin generalización secundaria. En la mitad de los casos, las AVM se manifiestan como hemorragias intracerebrales. Por lo general la hemorragia se ubica más bien en el interior del parénquima y se extiende en algunos enfermos hasta el espacio subaracnoideo. La sangre no se deposita en las cisternas basales y pocas veces hay vasoespasmo cerebral sintomático. El riesgo de rotura de AVM recibe la influencia definitiva del antecedente de una rotura previa. Las AVM intactas tienen una cifra de hemorragia de 2 a 4% por año, pero las AVM rotas pueden tener una cifra incluso de 17% al año, cuando menos en los primeros 12 meses. Existen hemorragias masivas que culminan con la muerte y otros sangrados hasta de 1 cm de diámetro que originan síntomas focales de poca importancia o incluso son silenciosas. Algunas malformaciones arteriovenosas pueden tener la magnitud suficiente para secuestrar sangre al tejido encefálico sano vecino o incrementar en grado significativo la presión venosa para causar isquemia venosa local y también en zonas remotas del encéfalo; esto se observa más a menudo con las AVM grandes en el territorio de la arteria cerebral media.

Las AVM grandes ubicadas en el sistema de las arterias carótida y cerebral media pueden estar asociadas con soplos sistólicos y diastólicos (incluso algunos pacientes llegan a escucharlos) que se auscultan sobre el ojo, la frente o el cuello, donde se percibe un pulso carotídeo saltón. La cefalea que acompaña a la rotura de las AVM no es tan explosiva como la de la rotura de un aneurisma. La MRI es mejor que la CT para el diagnóstico, aunque la CT sin medio de contraste a veces identifica calcificaciones de AVM y con el medio de contraste se puede demostrar anormalidad de algunos vasos sanguíneos. Una vez identificados, la angiografía convencional es el procedimiento idóneo para valorar las características anatómicas exactas de malformaciones arteriovenosas.

El tratamiento quirúrgico de las AVM en que hay hemorragia, con frecuencia precedido de una embolización preoperatoria para reducir el sangrado quirúrgico, usualmente está indicado para lesiones accesibles. La radiación estereotáxica, una alternativa a la cirugía, produce en ocasiones una esclerosis lenta de los conductos arteriales en un lapso de dos o tres años.

Existen varias características angiográficas de las AVM que se utilizan para predecir el riesgo hemorrágico. Como aspecto paradójico, las lesiones de menor tamaño al parecer tienen un mayor índice de hemorragia. La presencia de drenaje venoso profundo, estenosis del flujo de salida venosa y aneurismas intranidales pueden agravar el riesgo de rotura. Ante la cifra de hemorragia anual relativamente pequeña y el riesgo de complicaciones por el tratamiento quirúrgico o endovascular, aún se debate sobre la indicación para operar las AVM asintomáticas. En el estudio *A Randomized Trial of Unruptured Brain Arteriovenous Malformations* (ARUBA) se hizo asignación al azar de pacientes para incorporarlos al grupo de tratamiento médico, en comparación con los que serían sometidos a intervenciones (cirugía, embolización endovascular, combinación de embolización y cirugía o bisturí gamma). Hubo necesidad de interrumpir prematuramente la investigación por resultados perjudiciales, y el grupo que recibió tratamiento médico alcanzó el punto final combinado de muerte o accidente cerebrovascular sintomático en 10.1% de pacientes en comparación con 30.7% en el grupo sometido a intervención con un lapso promedio de vigilancia de 33 meses. Este dato muy significativo se opone a la intervención sistemática en pacientes cuyo cuadro inicial no incluye hemorragia, aunque subsiste el debate respecto a la posibilidad de generalizar dichos resultados.

Las *anomalías venosas* son el resultado de la aparición de desagües anómalos en el cerebro, cerebelo o tronco encefálico. Estas estructuras, a diferencia de las AVM, son conductos venosos funcionales. No tienen mucha relevancia clínica y hay que ignorarlas si aparecen casualmente en los estudios de neuroimagen. Su resección quirúrgica puede provocar infartos y hemorragias venosas. Algunas anomalías venosas se acompañan de malformaciones cavernosas (véase después en este capítulo) que sí conllevan cierto riesgo de sangrado.

Las *telangiectasias capilares* son verdaderas malformaciones capilares que con frecuencia forman extensas redes vasculares sobre una estructura cerebral normal. Las ubicaciones típicas son la protuberancia y la sustancia blanca cerebral profunda; estas malformaciones capilares se observan en los pacientes con síndrome de telangiectasia hemorrágica hereditaria o síndrome de Osler-Rendu-Weber. En caso de hemorragia, rara vez tiene efecto ocupativo o síntomas relevantes. No existen opciones terapéuticas.

LESIONES VASCULARES ADQUIRIDAS

Los *angiomas cavernosos* son penachos de sinusoides capilares que se forman en la profundidad de la sustancia blanca de los hemisferios cerebrales y el tronco encefálico sin que participen en su formación las estructuras neurales. Su patogenia no se conoce bien. El origen de los angiomas familiares cavernosos han sido diferentes *loci* cromosómicos: *KRIT1*, *CCM2* y *PDCD10*. Estos dos *loci* génicos intervienen en la formación de vasos sanguíneos, en tanto que el tercero es un gen apoptótico. En forma típica, los angiomas tienen menos de 1 cm de diámetro y a menudo se acompañan de alguna anomalía venosa. La pérdida hemática por lo general es pequeña y el efecto expansivo es leve. El riesgo de hemorragia de las malformaciones cavernosas solas es de 0.7 a 1.5% al año y pudiera ser mayor en individuos que han tenido previamente otra hemorragia clínica o que tienen malformaciones múltiples. Si la malformación está situada cerca de la corteza cerebral, puede haber convulsiones. La resección quirúrgica elimina el riesgo hemorrágico y reduce el riesgo convulsivo, pero queda reservada para las malformaciones que se forman cerca de la superficie cerebral. No se ha demostrado eficacia de la radioterapia.

Las *fístulas arteriovenosas durales* son conexiones adquiridas que se establecen generalmente entre una arteria dural y un seno dural. Los pacientes se quejan de percibir un soplo en la cabeza que es sincrónico con el pulso ("acúfeno pulsátil") y de cefalea. Dependiendo de la magnitud de la comunicación, las presiones venosas se elevan hasta provocar isquemia cortical o hipertensión venosa y hemorragia, en particular subaracnoidea. Las técnicas quirúrgicas o endovasculares suelen ser curativas. Estas fístulas se pueden formar a consecuencia de un traumatismo, pero la mayor parte es de tipo idiopático. Existe relación entre las fístulas y la trombosis de los senos durales. Se ha observado que las fístulas aparecen varios meses o años después de la trombosis de un seno venoso, lo que sugiere que quizá la causa de estas conexiones anómalas son los factores angiógenos elaborados durante el proceso trombótico. Por otra parte, las fístulas arteriovenosas durales provocan, con el tiempo, la oclusión de un seno venoso, quizá por la presión elevada y la irrigación excesiva que ocasionan una estructura venosa.

447 Migraña y otras cefaleas primarias

Peter J. Goadsby, Neil H. Raskin

En el **capítulo 21** se revisan los principios generales sobre la cefalea como síntoma cardinal; en el presente capítulo se revisan los trastornos en los cuales la cefalea y sus características asociadas ocurren en ausencia de cualquier otra causa exógena. Las más comunes incluyen la migraña, cefalea tensional y cefalalgias autonómicas del trigémino, sobre todo la cefalea en racimo; en el **cuadro 447-1** se menciona la lista completa.

MIGRAÑA

La migraña es la segunda causa más común de cefalea y la causa más frecuente relacionada con cefalea y la etiología neurológica más importante de incapacidad en el mundo, que afecta a casi 15% de las mujeres y a 6% de los varones en un periodo de un año. Por lo general es una cefalea episódica relacionada con ciertas características como sensibilidad a la luz, al sonido o al movimiento; la cefalea a menudo se acompaña de náusea y vómito. Una descripción útil de la migraña es considerarla como un síndrome recurrente de cefalea relacionada con otros síntomas de disfunción neurológica en combinaciones variables **(cuadro 447-2)**. La migraña con frecuencia se reconoce por los factores que la activan, que a menudo se conocen como *desencadenantes*.

El encéfalo de un individuo con migraña es en particular sensible a los estímulos ambientales y sensitivos; los pacientes propensos a la migraña no se habitúan con facilidad a los estímulos sensitivos. Esta sensibilidad se amplifica en mujeres durante el ciclo menstrual. La cefalea puede iniciarse o amplificarse por diversos desencadenantes lo que incluye luces brillantes, sonidos o estimulación aferente; apetito; después de tensión emocional intensa; esfuerzo físico, cambios en la presión barométrica o clima lluvioso; fluctuaciones hormonales durante la menstruación; falta o exceso de sueño y estimulación por alcohol o por otros compuestos químicos, como los nitratos. El conocimiento de la susceptibilidad del paciente a desencadenantes específicos puede ser útil en la elaboración de estrategias terapéuticas que incluyan modificaciones del estilo de vida.

Patogenia La sensibilidad a los estímulos que es característica de la migraña probablemente se deba a distribución de los sistemas de control sensitivos monoaminérgicos ubicados en el tronco del encéfalo y en el hipotálamo **(fig. 447-1)**.

CUADRO 447-1 Trastornos primarios por cefalea, modificados de la clasificación internacional de la *Headache Disorders-III-beta (Headache Classification Committee of the International Headache Society*, 2013)

1. Migraña	1.1 Migraña sin aura
	1.2 Migrañas con aura
	1.2.1 Migrañas con aura típica
	1.2.1.1 Aura típica con cefalea
	1.2.1.2 Aura típica sin cefalea
	1.2.2 Migrañas con aura del tronco del encéfalo
	1.2.3 Migraña hemipléjica
	1.2.3.1 Migraña hemipléjica familiar (FHM)
	1.2.3.1.1 Migraña hemipléjica familiar tipo 1
	1.2.3.1.2 Migraña hemipléjica familiar tipo 2
	1.2.3.1.3 Migraña hemipléjica familiar tipo 3
	1.2.3.2 Migraña hemipléjica esporádica
	1.2.4 Migraña de la retina
	1.3 Migraña crónica
	1.4 Complicaciones de la migraña
	1.4.1 Estado migrañoso
	1.4.2 Aura persistente sin infarto
	1.4.3 Infarto migrañoso
	1.4.4 Convulsiones desencadenadas por aura migrañosa
	1.5 Probable migraña
	1.5.1 Probable migraña sin aura
	1.5.2 Probable migraña con aura
	1.6 Síndromes episódicos que podrían estar relacionados con migraña
	1.6.1 Trastornos gastrointestinales recurrentes
	1.6.1.1 Síndromes de vómitos cíclicos
	1.6.1.2 Migraña abdominal
	1.6.2 Vértigo paroxístico benigno
	1.6.3 Tortícolis paroxística benigna
2. Cefalea tensional	2.1 Cefalea tensional episódica infrecuente
	2.2 Cefalea tensional episódica frecuente
	2.3 Cefalea tensional crónica
3. Cefalalgias autonómicas del trigémino	3.1 Cefalea en racimo
	3.1.1 Cefalea en racimo episódica
	3.1.2 Cefalea en racimo crónica
	3.2 Hemicránea paroxística
	3.2.1 Hemicránea paroxística episódica
	3.2.2 Hemicránea paroxística crónica
	3.3 Crisis de cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración
	3.3.1 Crisis de cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración con hiperemia conjuntival y epífora (SUNCT)
	3.3.2 Crisis de cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración con síntomas autonómicos de pares craneales (SUNA)
	3.4 Hemicránea continua
4. Otros trastornos de cefalea primaria	4.1 Cefalea primaria con tos
	4.2 Cefalea primaria con el esfuerzo
	4.3 Cefalea primaria relacionada con la actividad sexual
	4.4 Cefalea primaria en trueno
	4.5 Cefalea por estímulos fríos
	4.5.1 Cefalea atribuida a la aplicación externa de un estímulo frío
	4.5.2 Cefalea atribuida a la ingestión o inhalación de un estímulo frío
	4.6 Cefalea por presión externa
	4.6.1 Cefalea por compresión externa
	4.6.2 Cefalea por tracción externa
	4.7 Cefalea primaria pulsátil
	4.8 Cefalea numular
	4.9 Cefalea hípnica
	4.10 Nueva cefalea diaria persistente (NDPH)

CUADRO 447-2 Síntomas que acompañaron a las crisis de migraña intensa en 500 pacientes

Síntoma	Pacientes afectados, %
Náusea	87
Fotofobia	82
Mareo	72
Dolor de la piel cabelluda	65
Vómito	56
Trastornos visuales	36
Parestesias	33
Vértigo	33
Fotopsia	26
Alteración de la conciencia	18
Diarrea	16
Fosfenos	10
Síncope	10
Convulsiones	4
Estado confusional	4

Fuente: Tomado de NH Raskin: *Headache,* 2nd ed. New York, Churchill Livingston, 1988, con autorización.

La activación de las células en el núcleo del trigémino ocasiona la liberación de neuropéptidos vasoactivos, en particular de péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*), en las terminaciones vasculares del nervio trigémino y en el núcleo del mismo.

Los antagonistas de los receptores de CGRP, los *gepantes*, han mostrado ser eficaces en el tratamiento agudo de la migraña y los anticuerpos monoclonales dirigidos contra CGRP han mostrado eficacia en dos estudios clínicos en fases iniciales. En dirección central, las neuronas del trigémino de segundo orden cruzan la línea media y se proyectan a los núcleos ventrobasal y posterior del tálamo para procesamiento adicional. Además, hay proyecciones a la sustancia gris periacueductal y al hipotálamo, a partir del cual los sistemas descendentes recíprocos han establecido efectos antinociceptivos. Otras regiones del tronco del encéfalo que probablemente participen en la modulación descendente del dolor del trigémino incluyen el núcleo del *locus* cerúleo en la protuberancia y en la región rostroventromedial del bulbo raquídeo.

Los datos farmacológicos y de otro tipo señalan a la afección del neurotransmisor 5-hidroxitriptamina (5-HT; también conocido como serotonina) en la migraña. Hace casi 60 años se encontró que la metisergida antagoniza ciertas acciones periféricas de 5-HT y se introdujo como el primer fármaco capaz de evitar las crisis de migraña. Los *triptanos* se desarrollaron para estimular de manera selectiva subpoblaciones de receptores 5-HT; existen al menos 14 receptores diferentes para 5-HT en seres humanos. Los triptanos son agonistas potentes de los receptores 5-HT_{1F} y 5-HT_{1D} y algunos tienen actividad en los receptores 5-HT_{1F}; los agonistas exclusivos de este último receptor se conocen como *ditanos*. Los triptanos detienen la señalización nerviosa en la vía nociceptiva del sistema trigémino vascular, al menos en el núcleo caudado del trigémino y en el tálamo sensitivo del trigémino, además de producir vasoconstricción craneal, mientras que los *ditanos* han mostrado de manera concluyente ser eficaces en las migrañas agudas, al actuar sólo sobre sitios neurales. Ha existido un gran interés en los sitios neurales como objetivo farmacológico para el tratamiento agudo y preventivo de la migraña.

Los datos también apoyan la participación de la dopamina en la fisiopatología de la migraña. La mayor parte de los síntomas de la migraña pueden inducirse por estimulación dopaminérgica. Además, existe hipersensibilidad de los receptores de dopamina en los individuos con migraña, como se demuestra por la inducción de bostezos, náusea, vómito, hipotensión y otros síntomas de crisis migrañosa por agonistas dopaminérgicos en dosis que no afectan a los individuos que no padecen migraña. Los antagonistas de los receptores de la dopamina son fármacos eficaces en individuos con migraña, en especial cuando se administran por vía parenteral o cuando

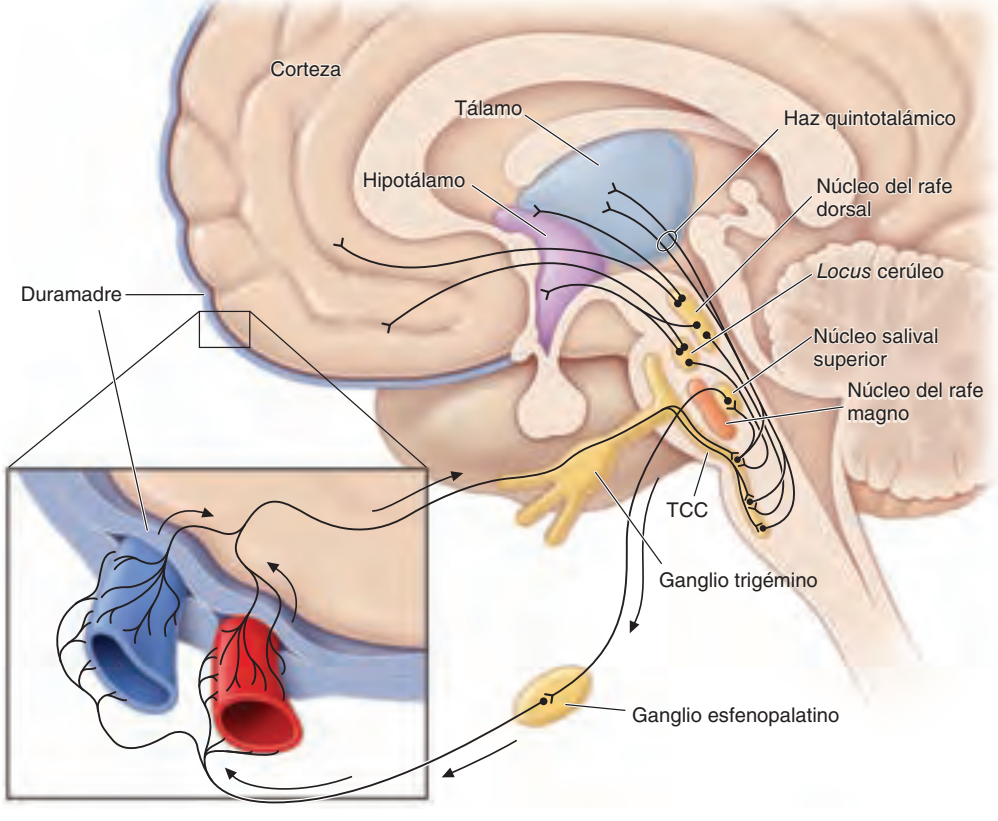


FIGURA 447-1. Vía del tronco del encéfalo que modula los estímulos sensitivos aferentes. La vía fundamental para el dolor en la migraña es la vía aferente trigeminovascular de los vasos meníngeos, que pasan a través del nervio trigémino y hacen sinapsis con neuronas de segundo orden en el complejo trigeminocervical (TCC). Estas neuronas, a su vez se proyectan a través del haz quintotalámico, después se usan en el tronco del encéfalo y hacen sinapsis con las neuronas en el tálamo. La modulación importante de las vías aferentes nociceptivas trigeminovasculares provienen del núcleo del rafe dorsal, del *locus* cerúleo y del núcleo del rafe magno.

se administran en forma simultánea con otros fármacos antimigrañosos. Además, la activación hipotalámica anterior, que se observa en las cefaleas en racimo, se ha observado en la fase premonitoria de la migraña utilizando estudios de imagen funcional, lo que podría ser un aspecto clave para comprender parte de la participación de la dopamina en este trastorno.

Los genes de la migraña identificados por familias estudiadas con migraña hemipléjica familiar (FHM) revelan afección de los conductos iónicos, lo que sugiere alteraciones en la excitabilidad de la membrana lo que podría predisponer a la migraña. Hoy en día se sabe que las mutaciones del gen *CACNA1A*, que afectan los conductos de calcio controlados por voltaje de tipo $Ca_V2.1$ (P/Q) causan FHM 1; esta mutación causa casi 50% de los casos de FHM. Las mutaciones en el gen *ATP1A2* de la Na^+, K^+, ATPasa, designado como FHM 2, ocasiona casi 20% de los FHM. Las mutaciones en el gen *SCN1A* que afecta los conductos de sodio controlados por voltaje en las neuronas causan FHM 3. Los estudios de neuroimagen funcional han sugerido que las regiones en el tronco del encéfalo en la migraña **(fig. 447-2)** y en la región de la sustancia gris hipotalámica posterior cerca de las células del marcapasos circadiano del ser humano en el núcleo supraquiasmático en casos de cefalea en racimo **(fig. 447-3)** parecen sitios adecuados para la afección específica en caso de cefalea primaria.

Diagnóstico y características clínicas Los criterios diagnósticos para la migraña se numeran en el **cuadro 447-3**. Se requiere un elevado índice de sospecha para diagnosticar migraña: el aura migrañosa, que consiste de alteraciones visuales con luces centelleantes por líneas en zigzag que atraviesan el campo visual u otros síntomas neurológicos, se reportan en sólo 20 a 25% de los pacientes. A menudo es útil para establecer el diagnóstico llevar un diario de cefaleas; esto también es de utilidad para valorar incapacidad y la frecuencia de tratamiento por ataques agudos. Se considera que los pacientes con episodios de migraña que ocurren todos los días o casi a diario padecen migraña crónica **(véase "Cefalea crónica diaria" en el cap. 21)**. La migraña debe diferenciarse de la cefalea tensional (que se revisa más adelante), que es el síndrome de cefalea primario más común en la población. La migraña posee diversas formas, definidas como (cuadro 447-1): migraña con y sin aura y migraña crónica, esta última, cuando ocurre por 15 días o por más de un mes, es la más importante. *Al nivel más básico, la migraña es una cefalea con características asociadas, mientras que la cefalea tensional carece de síntomas asociados. La mayor parte de los pacientes con cefalea incapacitante probablemente tengan migraña*.

Los pacientes con migraña acefálgica (aura típica sin cefalea, 1.2.1.2 en el cuadro 447-1) experimentan síntomas neurológicos recurrentes, a menudo con náusea o vómito, pero con poca o ninguna cefalea. El vértigo puede ser una característica prominente; se calcula que hasta una tercera parte de los pacientes enviados a valoración por vértigo o mareo tienen un diagnóstico primario de migraña. El aura migrañosa puede tener síntomas prominentes del tronco del encéfalo y los términos *migraña de la arteria basilar* y *migraña de tipo basilar* han sido sustituidos por el término *migrañas con aura del tronco del encéfalo* (cuadro 447-1).

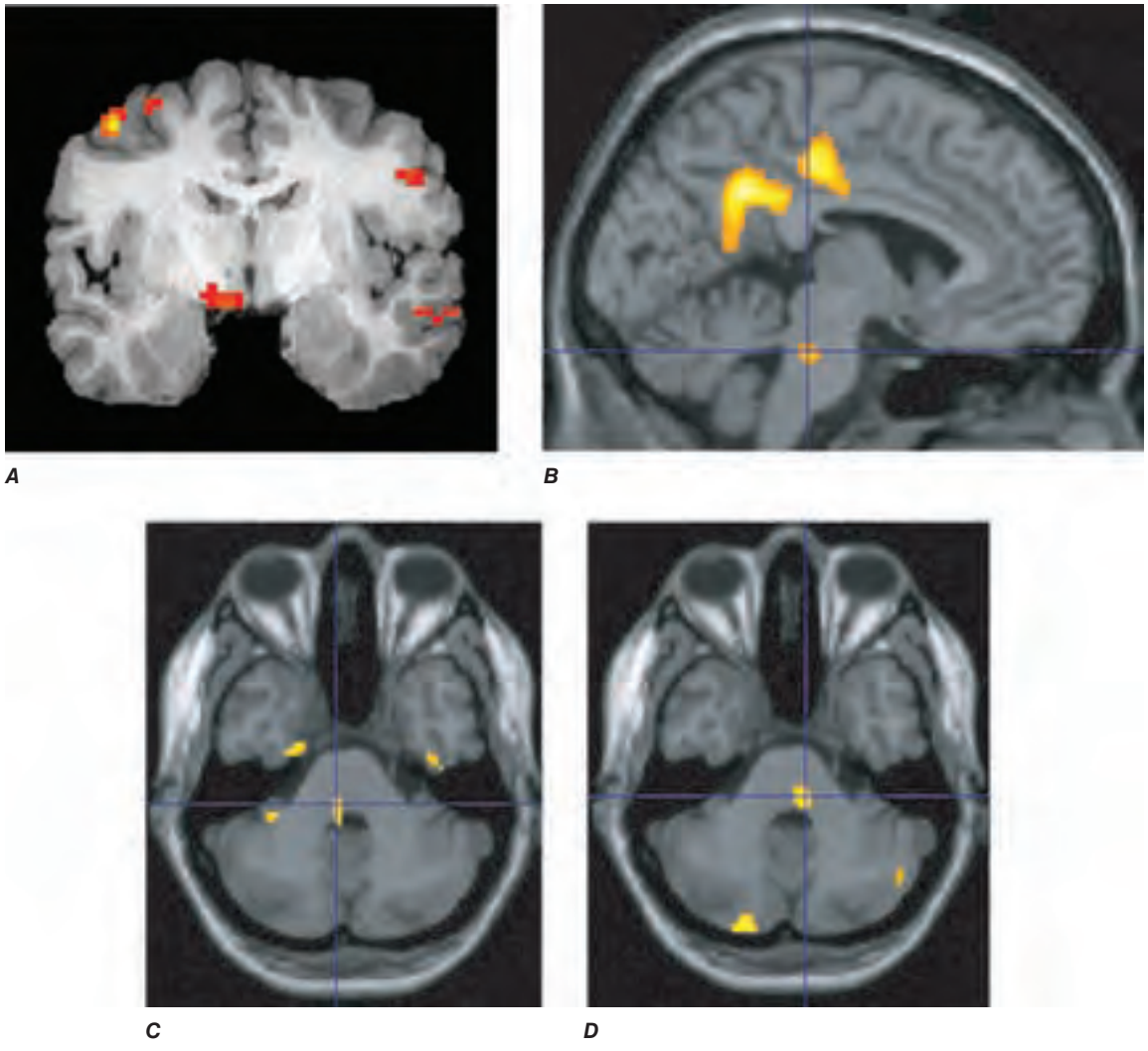
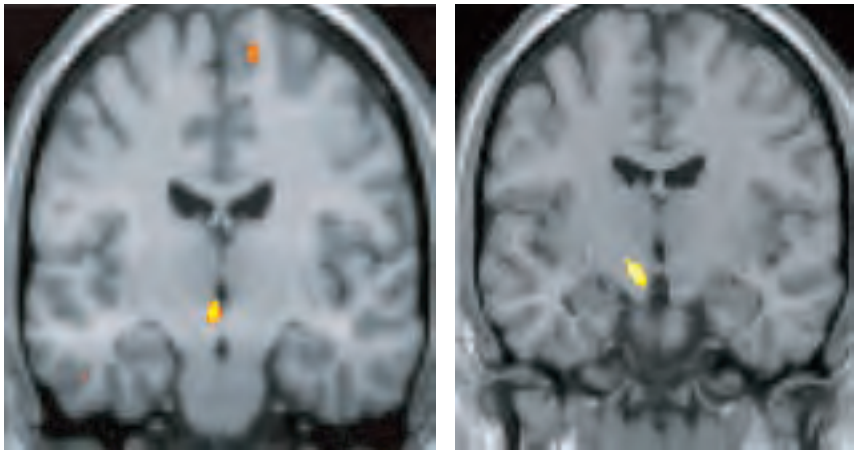


FIGURA 447-2. Tomografía por emisión de positrones (PET), con activación en caso de migraña. Se observa activación hipotalámica, en la región dorsal del mesencéfalo y en la región dorsolateral de la protuberancia anular en los ataques desencadenados en la fase premonitoria antes de la instalación del dolor, mientras que en las crisis de migraña, persiste la activación de la región dorsolateral de la protuberancia conforme la migraña se torna crónica (no se muestra). La región dorsolateral de la protuberancia, que incluye el *locus* cerúleo noradrenérgico es fundamental para la expresión de la migraña. Además, la lateralización de los cambios en esta región del tronco del encéfalo se correlaciona con la lateralización del dolor cefálico en la migraña hemicraneal; los estudios que se muestran en los ***recuadros C*** y ***D*** son de pacientes con migraña aguda en el lado derecho e izquierdo, respectivamente. *(Imagen **A** de FH Maniyar et al.: Brain 137:232, 2014; imagen **B** de SK Afridi et al.: Arch Neurol 2005;62:1270; imágenes **C** y **D** de SK Afridi et al.: Brain 128:932, 2005.)*



A *B*

FIGURA 447-3. ***A.*** Activación de la sustancia gris hipotalámica posterior en una tomografía por emisión de positrones en un paciente con cefalea en racimo aguda. *(Tomado de A May* et al.*: Lancet 352:275, 1998.)* ***B.*** Resonancia magnética con ponderación T1, de alta resolución, obtenida utilizando morfometría con voxel que demuestra incremento de la actividad de la sustancia gris, lateralizada al lado del dolor en un paciente con cefalea en racimos. *(Tomado de A May et al.: Nat Med 5:836, 1999.)*

TRATAMIENTO CEFALEA MIGRAÑOSA

Una vez establecido el diagnóstico de migraña, es importante valorar el grado de enfermedad e incapacidad del paciente. El sistema de calificación *Migraine Disability Assessment Score* (MIDAS) es una herramienta fácil de utilizar y bien validada **(fig. 447-4)**.

La educación del paciente es un aspecto importante en el tratamiento de la migraña. La información para pacientes se encuentra disponible en páginas electrónicas como www.achenet.org, la página electrónica del *American Council for Headache Education* (ACHE). Es útil para los pacientes comprender que la migraña es una tendencia heredada para la cefalea; que puede modificarse y controlarse con modificaciones en el estilo de vida y fármacos, pero que no puede ser erradicada; con excepción de algunos casos aislados en mujeres que reciben estrógenos o anticonceptivos orales, la migraña no se asocia con enfermedad grave que ponga en riesgo la vida.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

La migraña a menudo puede tratarse con diversos métodos no farmacológicos. La mayor parte de los pacientes se benefician de la identificación y evitación de ciertos desencadenantes específicos de cefalea. Es útil un estilo de vida regulado, lo que incluye dieta saludable, ejercicio regular, patrones regulares de sueño, evitar el consumo excesivo de cafeína y de alcohol, así como evitar cambios agudos en los niveles de tensión emocional, con particular precaución por el efecto de la decepción.

Las mediciones que benefician a un individuo dado deben utilizarse de manera sistemática porque proporcionan un método simple y rentable para el tratamiento de la migraña. Los pacientes con migraña no parecen tener más estrés que los individuos sin cefalea; el problema parece radicar en la respuesta excesiva a las modificaciones en la tensión emocional. Como no puede eliminarse la tensión emocional de cada día, para muchos pacientes es de utilidad reducir la respuesta personal al estrés con varias técnicas. Esto puede incluir yoga, meditación trascendental, hipnosis y técnicas de acondicionamiento, como la biorretroalimentación. Para la mayor parte de los pacientes este método es, en el mejor de los casos, un método auxiliar a la farmacoterapia. Es poco probable que las medidas no farmacológicas prevengan las crisis de migraña. Ciertas medidas fallan para evitar un ataque, es necesario contar con métodos farmacológicos para abortar una crisis.

CUADRO 447-3 Criterios diagnósticos simplificados para la migraña

Crisis repetidas de cefalea con duración de 4 a 72 horas en pacientes con exploración física normal, sin otra causa razonable para la cefalea y:	
Al menos dos de las siguientes características:	**Más al menos una de las siguientes características:**
Dolor unilateral	Náusea/vómito
Dolor pulsátil	Fotofobia y fonofobia
Agravado por el movimiento	
Intensidad moderada o grave	

Fuente: Adaptado de la *International Headache Society Classification* (Headache Classification Committee of the International Headache Society, 2013).

TRATAMIENTO PARA LAS CRISIS AGUDAS DE MIGRAÑA

La base del tratamiento farmacológico es el uso juicioso de uno o más fármacos que tengan eficacia en la migraña **(cuadro 447-4)**. La selección del régimen óptimo para un paciente dado depende de diversos factores, siendo el más importante de éstos la gravedad de la crisis. Las crisis leves de migraña pueden tratarse con fármacos orales; la tasa promedio de eficacia es de 50 a 70%. Las crisis graves pueden requerir tratamiento parenteral. La mayor parte de los fármacos eficaces en el tratamiento de la migraña pertenecen a una de las tres principales clases farmacológicas: fármacos antiinflamatorios no esteroideos, agonistas de los receptores 5-$HT_{1B/1D}$ y antagonistas de los receptores de dopamina.

En términos generales, una dosis de cualquiera de estos fármacos elegidos debe utilizarse tan pronto como sea posible después del inicio del ataque. Si se requieren fármacos adicionales en los siguientes 60 min por restablecimiento de los síntomas o porque bien éstos no se ven, la dosis inicial debe incrementarse para crisis subsecuentes o utilizarse un fármaco de diferente clase como tratamiento de primera línea. El tratamiento de la migraña debe individualizarse; no existe un método estándar para todos los pacientes. Un régimen terapéutico podría requerir refinamiento constante hasta que se identifique aquel que proporcione al paciente un alivio rápido, completo y consistente con efectos secundarios mínimos **(cuadro 447-5)**.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) La gravedad y duración de la crisis migrañosa puede reducirse de manera significativa con NSAID (cuadro 447-4). Muchos individuos con migraña no diagnosticadas se prescriben a sí mismos NSAID. El consenso general es que los NSAID son más eficaces cuando se toman en etapas tempranas del ataque migrañoso. Sin embargo, la eficacia de estos fármacos en la migraña suele ser menos óptima en crisis migrañosa moderadas o intensas. La combinación de paracetamol (acetaminofeno), ácido acetilsalicílico y cafeína ha sido aprobada para su uso por la U.S. FDA para el tratamiento de la migraña leve a moderada. La combinación de ácido acetilsalicílico y metoclopramida ha demostrado ser comparable a una dosis de sumatriptano oral. Los efectos secundarios importantes de los NSAID incluyen dispepsia e irritación gastrointestinal.

AGONISTAS DE LOS RECEPTORES 5-$HT_{1B/1D}$

Oral La estimulación de los receptores 5-$HT_{1B/1D}$ puede detener una crisis migrañosa aguda. La ergotamina y la dihidroergotamina son agonistas no selectivos de los receptores, mientras que los triptanos son agonistas selectivos de los receptores 5-$HT_{1B/1D}$. Diversos triptanos, agonistas de los receptores 5-$HT_{1B/1D}$ (sumatriptano, almotriptano,

***Cuestionario MIDAS**

INSTRUCCIONES: por favor responda a las siguientes preguntas sobre TODAS las cefaleas que ha tenido en los últimos tres meses. Escriba un cero si no se ha observado actividad en los últimos tres meses.

1. ¿Cuántos días de los últimos tres meses ha faltado al trabajo o a la escuela a causa de la cefalea?....._____ días
2. ¿Cuántos días en los últimos tres meses se ha reducido su productividad en la escuela o en el trabajo en más de 50% a causa de la cefalea (*no se incluyen los días considerados en la pregunta 1, en los cuales tuvo ausentismo laboral o escolar*)....._____ días
3. ¿Cuántos días en los últimos tres meses no realizó sus actividades domésticas a causa de la cefalea?....._____ días
4. ¿Cuántos días en los últimos tres meses su productividad en las actividades domésticas disminuyó en más de 50% a causa de su cefaleas? (*no se incluyen los días considerados en la pregunta 3, relacionada con la falta de realización de las actividades domésticas*) ..... _____ días
5. ¿Cuántos días de los últimos tres meses no participó en actividades familiares, sociales o de descanso a causa de la cefalea?..... _____ días

A. ¿En cuántos días de los últimos tres meses ha tenido cefalea? (*si la cefalea ha durado más de un día, contar cada día*)..... _____ días

B. En una escala del 0 al 10, en promedio, ¿qué tan dolorosas han sido esas cefaleas? (*donde 0 = ausencia de dolor y 10 = el peor dolor posible*)..... _____días

* Valoración de la incapacidad por migraña
(Las preguntas 1 a 5 se utilizan para calcular la calificación MIDAS)
Grado I: incapacidad mínima o infrecuente: 0-5
Grado II: incapacidad leve o poco frecuente: 6-10
Grado III: incapacidad moderada: 11 a 20
Grado IV: incapacidad grave: >20

© Innovative Medical Research 1997

FIGURA 447-4. Cuestionario *Migraine Disability Assessment Score* (MIDAS).

eletriptano, frovatriptano, naratriptano, rizatriptano y zolmitriptano) se encuentran disponibles para el tratamiento de la migraña.

Cada uno de los fármacos del grupo de los triptanos tiene propiedades farmacológicas similares, pero varía ligeramente en términos de eficacia. El rizatriptano y eletriptano son los más eficaces de los triptanos disponibles a la fecha en Estados Unidos. El sumatriptano y zolmitriptano tienen tasas similares de eficacia y de tiempo de inicio, con la ventaja de contar con múltiples formulaciones, mientras que el almotriptano tiene tasas de eficacia similares al sumatriptano y se tolera mejor, mientras que el frovatriptano y naratriptano tienen un inicio ligeramente más lento y se toleran mejor. La eficacia clínica parece tener relación más con el $t_{máx}$ (tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima) que con la potencia, semivida o biodisponibilidad. Esta observación es compatible con la gran cantidad de datos que indican que los analgésicos de acción más rápida son más eficaces que los fármacos de acción más lenta.

Por desgracia, la monoterapia con agonistas selectivos de los receptores 5-$HT_{1B/1D}$ de administración oral no produce un alivio rápido, consistente y completo de la migraña en todos los pacientes. En términos generales los triptanos no son eficaces en la migraña con aura, a menos que se administren después de que el aura se ha completado e inició la cefalea. Los efectos secundarios son comunes, aunque suelen ser leves y transitorios. Además, los agonistas de los receptores 5-$HT_{1B/1D}$ están contraindicados en individuos con antecedentes de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular. La recurrencia de la cefalea con el tiempo habitual de evolución de un ataque, es otra limitación importante del uso de los triptanos, que ocurre al menos de manera ocasional en la mayor parte de los pacientes. La evidencia de estudios clínicos con asignación al azar y grupo testigo han demostrado que la administración simultánea de un NSAID de acción prolongada, naproxeno, 500 mg con sumatriptano incrementan el efecto inicial del sumatriptano y, de mayor importancia, reduce las tasas de recurrencia de la cefalea.

Las preparaciones con ergotamina ofrecen un método no selectivo de estimulación de los receptores 5-HT_1. Debe buscarse la dosis de ergotamina que no produzca náusea, porque las que producen náusea son demasiado elevadas y pueden intensificar la cefalea. Con excepción de la formulación sublingual de la ergotamina, las formulaciones orales también contienen 100 mg de cafeína (que en teoría incrementa la absorción de ergotamina y posiblemente añaden actividad analgésica). La dosis promedio de ergotamina oral para las crisis de migraña es de 2 mg. Como los estudios clínicos que demuestran la eficacia de la ergotamina en la migraña preceden a la metodología de los estudios clínicos utilizados con los triptanos, es difícil valorar la eficacia clínica de la ergotamina en comparación con los triptanos. En términos generales, la ergotamina parece tener una incidencia mucho más elevada de náusea que los triptanos, pero menor recurrencia de la cefalea.

Vía nasal Las preparaciones nasales de dihidroergotamina, zolmitriptano o sumatriptano pueden utilizarse en pacientes que requieren administración por vía diferente a la oral. Los atomizadores nasales originan concentraciones sanguíneas sustanciales en 30 a 60 min. Aunque en teoría dichos atomizadores podrían proporcionar un alivio más rápido y más eficaz de las crisis de migraña que las preparaciones orales, su eficacia reportada es de sólo 50 a 60%. Los estudios con una nueva formulación inhalada de dihidroergotamina indican que los problemas de absorción pueden superarse para producir un inicio de acción rápido con buena tolerabilidad.

Vía parenteral La administración de fármacos por inyección, como la dihidroergotamina y sumatriptano, fue aprobada por la FDA para el alivio rápido de la crisis migrañosa. Las concentraciones plasmáticas máximas de dihidroergotamina se alcanzan 3, 30 y 45 min después de la administración IV, IM y subcutánea (SC), respectivamente. Si una crisis no ha alcanzado su punto máximo, la administración SC o IM de 1 mg de dihidroergotamina es suficiente en casi 50 a 80% de los pacientes y puede administrarse en un dispositivo sin aguja.

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE DOPAMINA

Vía oral Estos antagonistas por VO pueden considerarse como tratamiento adjunto en la migraña. La absorción del fármaco se afecta durante la migraña por la disminución de la motilidad gastrointestinal. La absorción tardía ocurre incluso en ausencia de náusea y tiene relación con la gravedad de la crisis y no con su duración. Por tanto, cuando fracasa el tratamiento oral con NSAID, con triptanos o combinaciones de éstos, debe considerarse la adición de antagonistas de los receptores de dopamina, como la metoclopramida, 10 mg o domperidona, 10 mg (no disponible en Estados Unidos) para incrementar la absorción

CUADRO 447-4 Tratamiento de la migraña aguda

Fármaco	Nombre comercial	Dosificación
Analgésicos simples		
Acetaminofeno ácido acetilsalicílico, cafeína	Excedrin	Dos cápsulas o tabletas c/6 h (hasta un máximo de ocho por día)
	Migraine	
NSAID		
Naproxeno	Aleve, Anaprox, genérico	220 a 550 mg VO c/12 h
Ibuprofeno	Advil, Motrin, Nuprin, genérico	400 mg VO c/3 a 4 h
Ácido tolfenámico	Clotam Rapid	200 mg VO; puede repetirse una toma después de 1 a 2 h
Diclofenaco potásico	Cambia	50 mg VO con agua
Agonistas de los receptores 5-HT$_1$		
Oral		
Ergotamina 1 mg, cafeína 100 mg	Cafergot	Una o dos tabletas al inicio, después una tableta c/30 min (máximo, seis tabletas por día, 10 tabletas por semana)
Naratriptano	Amerge	Tabletas de 2.5 mg al inicio; puede repetirse una dosis después de 4 h
Rizatriptano	Maxalt	Tabletas de 5 a 10 mg al inicio; puede repetirse la dosis después de 2 h (máximo, 30 mg por día)
	Maxalt-MLT	
Sumatriptano	Imitrex	Tabletas de 50 a 100 mg al inicio; puede repetirse después de 2 h (máximo, 200 mg/día)
Frovatriptano	Frova	Tabletas de 2.5 mg al inicio, puede repetirse la dosis después de 2 h (máximo, 5 mg/día)
Almotriptano	Axert	Tabletas de 12.5 mg al inicio, puede repetirse la dosis después de 2 h (máximo, 25 mg/día)
Eletriptano	Relpax	40 u 80 mg
Zolmitriptano	Zomig	Tabletas de 2.5 mg al inicio; puede repetirse la dosis después de 2 h (máximo, 10 mg/día)
	Zomig Rapimelt	
Nasal		
Dihidroergotamina	Migranal Nasal Spray	Antes de la atomización nasal, el dispositivo debe ser purgado cuatro veces; se administra una atomización (0.5 mg) seguida de una segunda atomización a los 15 min
Sumatriptano	Imitrex Nasal Spray	Atomización intranasal de 5 a 20 mg, cuatro atomizaciones de 5 mg c/una o una atomización de 20 mg (puede repetirse en una ocasión después de 2 h, sin exceder la dosis de 40 mg por día)
Zolmitriptano	Zomig	Atomización intranasal de 5 mg en una ocasión (puede repetirse la dosis después de 2 h, sin exceder la dosis de 10 mg/día)
Parenteral		
Dihidroergotamina	DHE-45	1 mg IV, IM o SC al inicio y c/hora (máximo 3 mg/día, 6 mg por semana)
Sumatriptano	Imitrex Injection Alsuma Sumavel DosePro	6 mg por vía SC al inicio (puede repetirse la dosis en una ocasión después de 1 h hasta un máximo de dos dosis en 24 h)
Antagonistas de los receptores de dopamina		
Oral		
Metoclopramida	Reglan,[a] genérico[a]	5-10 mg/día
Proclorperazina	Compazine,[a] genérico[a]	1-25 mg/día
Parenteral		
Cloropromazina	Genérico[a]	0.1 mg/kg IV a 2 mg/min; dosis máxima 35 mg/día
Metoclopramida	Reglan,[a] genérico	10 mg IV
Proclorperazina	Compazine,[a] genérico[a]	10 mg IV
Otros		
Oral		
Acetaminofeno, 325 mg *más* dicloralfenazona, 100 mg *más* isometepteno, 65 mg	Midrin, genérico	Dos cápsulas al inicio seguido de una cápsula c/hora (hasta un máximo de cinco cápsulas)
Nasal		
Butorfanol	Genérico	1 mg (una atomización en una narina) la cual puede repetirse si es necesario en 1 a 2 h
Parenteral		
Opioides	Genérico[a]	Múltiples preparaciones y dosificaciones; **véase el cuadro 18-1**

[a] No todos los fármacos están indicados de manera específica por la FDA para la migraña. Deben consultarse las guías y regulaciones locales.

Nota: Los antieméticos (p. ej., domperidona, 10 mg u ondansetrón, 4 u 8 mg) o procinéticos (p. ej., metoclopramida, 10 mg) en ocasiones son tratamientos auxiliares útiles.

Abreviaturas: 5-HT, 5-hidroxitriptamina; NSAID, fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

gástrica. Además, los antagonistas de los receptores de dopamina disminuyen la náusea/vómito y restablecen la motilidad gástrica normal.

Vía parenteral Por esta vía, los fármacos como la clorpromazina, proclorperazina, metoclopramida proporcionan alivio significativo de cuadros agudos de migraña; pueden utilizarse en combinación con agonistas de los receptores 5-HT$_{1B/1D}$ por vía parenteral. Un protocolo común por vía IV utilizado en el tratamiento de la migraña grave consiste en la administración de una mezcla de 5 mg de proclorperazina y 0.5 mg de dihidroergotamina, a pasar en 2 min.

OTROS FÁRMACOS PARA LA MIGRAÑA AGUDA

Vía oral La combinación de acetaminofeno, dicloralfenazona e isometepteno, una a dos cápsulas, está clasificada por la FDA como

CUADRO 447-5 Estratificación clínica de los tratamientos específicos para la migraña aguda

Situación clínica	Opciones terapéuticas
Falla terapéutica de los NSAID/analgésicos	**Primer nivel**
	Sumatriptano 50 mg o 100 mg PO
	Almotriptano 12.5 mg PO
	Rizatriptano 10 mg PO
	Eletriptano 40 mg PO
	Zolmitriptano 2.5 mg PO
	Efecto más lento/mejor tolerabilidad
	Naratriptano 2.5 mg PO
	Frovatriptano 2.5 mg PO
	Cefalea infrecuente
	Ergotamina/cafeína, 1 a 2/100 mg VO
	Dihidroergotamina, atomización nasal de 2 mg
Náusea temprana o dificultad para tomar las tabletas	Zolmitriptano 5 mg, atomización nasal
	Sumatriptano 20 mg, atomización nasal
	Rizatriptano 10 mg, obleas
Cefalea recurrente	Ergotamina 2 mg (más eficaz por vía rectal, por lo general con cafeína)
	Naratriptano 2.5 mg PO
	Almotriptano 12.5 mg PO
	Eletriptano 40 mg
Mala tolerancia para los tratamientos en fase aguda	Naratriptano 2.5 mg
	Almotriptano 12.5 mg
Vómito temprano	Zolmitriptano 5 mg, atomización nasal
	Sumatriptano 25 mg PR
	Sumatriptano 6 mg SC
Cefalea relacionada con la menstruación	**Prevención**
	Ergotamina VO por las noches
	Parches de estrógenos
	Tratamiento
	Triptanos
	Dihidroergotamina, atomización nasal
Desarrollo muy rápido de los síntomas	Zolmitriptano 5 mg, atomización nasal
	Sumatriptano, 6 mg SC
	Dihidroergotamina, 1 mg IM

Abreviatura: NSAID, fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

"posiblemente eficaz" en el tratamiento de la migraña. Como los estudios clínicos que demuestran la eficacia de la ergotamina en la migraña preceden a la metodología de los estudios clínicos utilizados con los triptanos, es difícil comparar la eficacia de estos compuestos simpaticomiméticos con otros fármacos.

Vía nasal Se encuentra disponible una preparación nasal de butorfanol para el tratamiento del dolor agudo. Al igual que con todos los opioides, el uso de butorfanol nasal tiene poca utilidad en el tratamiento de la migraña.

Vía parenteral Los opioides tienen eficacia leve en el tratamiento agudo de la migraña. Por ejemplo, la meperidina IV (50 a 100 mg) que se administra a menudo en los servicios de urgencias. Este régimen terapéutico funciona en el sentido de que se elimina el dolor de la migraña; sin embargo, es claramente subóptimo para pacientes con cefalea recurrente. Los opioides no corrigen el mecanismo subyacente a la cefalea; más bien, actúan para alterar la percepción del dolor y hay evidencia de que su uso puede disminuir la probabilidad de respuesta a los triptanos en el futuro. Además, en pacientes que reciben opioides orales, como la oxicodona o hidrocodona, la habituación o adicción puede confundir en gran medida el tratamiento de la migraña. El deseo de consumir opioides o la abstinencia a éstos puede agravar e incrementar la migraña. Por tanto, se recomienda que el uso de opioides en la migraña se limite a pacientes con cefaleas intensas, pero infrecuentes que no responden a otros métodos farmacológicos o cuando existe contraindicación a otros tratamientos.

CEFALEA POR USO EXCESIVO DE FÁRMACOS

Los fármacos para crisis agudas, en particular compuestos analgésicos que contienen barbitúricos u opioides, tienen la propensión a incrementar la frecuencia de la cefalea e inducen un estado de cefalea diaria o casi diaria, resistente al tratamiento, lo que se conoce como *cefalea por uso excesivo de fármacos*. Este trastorno probablemente no sea una entidad separada de cefalea, sino una reacción del paciente con migraña a un fármaco en particular. Los pacientes con migraña que tienen dos o más días de la semana con cefalea deben ser informados de que utilicen con precaución los analgésicos **(véase "Cefalea crónica diaria" en el capítulo 21)**.

TRATAMIENTOS PREVENTIVOS PARA LA MIGRAÑA

Los pacientes con frecuencia creciente de ataques de migraña o con ataques que no responden o responden mal a los tratamientos abortivos son elegibles para tratamiento farmacológico preventivo. En términos generales, debe considerarse a los fármacos preventivos en un subgrupo de pacientes con cuatro o más ataques en el mes. El uso de muchos de estos fármacos se asocia con efectos secundarios significativos; además, la determinación de la dosis puede ser difícil porque las dosis recomendadas se han derivado de enfermedades diferentes a la migraña. El mecanismo de acción de estos fármacos es poco claro; parece probable que se modifique la sensibilidad encefálica a la migraña. Los pacientes suelen iniciar con dosis bajas del tratamiento elegido; la dosis se incrementa gradualmente hasta un máximo razonable, a fin de obtener beneficio clínico.

Los fármacos que tienen la capacidad de estabilizar la migraña se muestran en el **cuadro 447-6**. Los medicamentos deben tomarse en forma diaria y por lo general se requieren entre dos a 12 semanas antes de que se observe el efecto. Los fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento profiláctico de la migraña incluyen propranolol, timolol, valproato sódico, topiramato y metisergida (no disponible). Además, muchos otros fármacos parecen tener eficacia profiláctica. Este grupo incluye amitriptilina, nortriptilina, flunarizina, fenelzina, gabapentina y ciproheptadina. Los estudios clínicos con grupo testigo de toxina onabotulínica de tipo A en migraña episódica fueron negativos, mientras que los estudios clínicos con grupo testigo en migraña crónica obtuvieron resultados positivos. La fenelzina y metisergida por lo general se reservan para casos resistentes al tratamiento por sus efectos secundarios potencialmente graves. La fenelzina es un inhibidor de la monoaminooxidasa (MAOI); por tanto, los alimentos que contienen tiramina, descongestivos y meperidina están contraindicados. La metisergida puede causar fibrosis retroperitoneal o de las válvulas cardiacas cuando se utiliza por más de seis meses y por tanto se requiere vigilancia para pacientes que consumen este fármaco; el riesgo de fibrosis es de casi 1:1 500 y probablemente se corrija una vez que se interrumpa la administración del fármaco.

La probabilidad de éxito con cualquiera de estos fármacos antimigrañosos es de 50 a 75%. Muchos pacientes reciben tratamiento adecuado con dosis bajas de amitriptilina, propranolol, candesartán, topiramato o valproato. Si estos fármacos fallan o se acompaña de efectos secundarios inaceptables, pueden utilizarse fármacos de segunda línea como metisergida o fenelzina. Una vez que se logra la estabilización, el fármaco puede continuarse por seis meses y luego reducirse la dosis gradualmente para valorar la necesidad de continuar el tratamiento. Muchos pacientes pueden interrumpir los fármacos y experimentar crisis más leves y con menos frecuencia por periodos prolongados, lo que sugiere que estos fármacos pueden alterar la evolución de la migraña.

CEFALEA TENSIONAL

Manifestaciones clínicas El término *cefalea tensional* (TTH) se utiliza a menudo para describir el síndrome de cefalea crónica caracterizado por molestia bilateral, similar a la presión producida por una banda. El dolor por lo general se instala con lentitud, varía en intensidad y puede persistir de manera más o menos continua por varios días. La cefalea puede ser episódica o crónica (cuando se presenta por más de 15 días por mes).

CUADRO 447-6 Tratamientos preventivos en migraña[a]

Fármaco	Dosificación	Algunos efectos secundarios
Pizotifeno[a]	0.5-2 mg c/24 h	Aumento de peso Somnolencia
Bloqueadores β		
Propranolol	40-120 mg c/12 h	Disminución de la energía
Metoprolol	25-100 mg c/12 h	Cansancio Síntomas posturales Contraindicado en asma
Antidepresivos		
Amitriptilina	10-75 mg por las noches	Somnolencia
Dosulepina	25-75 mg por las noches	
Nortriptilina	25-75 mg por las noches	***Nota:*** Algunos pacientes pueden necesitar una dosis total de 10 mg, aunque en términos generales se requiere una dosis de 1 a 1.5 mg/kg de peso corporal
Venlafaxina	75-150 mg/día	
Anticonvulsivos		
Topiramato	25-200 mg/día	Parestesias Síntomas cognitivos Pérdida de peso Glaucoma Precaución con la nefrolitiasis
Valproato	400-600 mg c/12 h	Somnolencia Aumento de peso Temblor Pérdida de cabello Anomalías fetales Anomalías hematológicas o hepáticas
Fármacos serotoninérgicos		Somnolencia
Metisergida[c]	1-4 mg c/24 h	Calambres en las extremidades inferiores Pérdida de cabello Fibrosis retroperitoneal (interrumpe el fármaco durante un mes c/seis meses)
Otras clases farmacológicas		
Flunarizina[b]	5-15 mg c/24 h	Somnolencia Aumento de peso Depresión Parkinsonismo
Candesartán	16 mg al día	Mareo
Migraña crónica		
Toxina onabotulínica tipo A	155 U	Desaparición del surco de la frente
Sin evidencia convincente de estudios clínicos		
Verapamilo		
Los estudios clínicos con grupo testigo demostraron *ausencia de efecto*		
Nimodipina		
Clonidina		
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina: fluoxetina		

[a] Utilizados a menudo como preventivos, los cuales se numeran con dosis y efectos secundarios típicos. No todos los fármacos mencionados han sido aprobados por la *U.S. Food and Drug Administration*; deben consultarse las guías y regulaciones locales. [b] No disponible en Estados Unidos. [c] No disponible a la fecha en todo el mundo.

Un método clínico útil es para diagnosticar TTH en pacientes cuya cefalea carece por completo de manifestaciones acompañantes como náusea, vómito, fotofobia, fonofobia, osmofobia, dolor pulsátil y que se agrava con el movimiento. Este método permite diferenciar con claridad la migraña, que se acompaña de una o más de estas manifestaciones y que es el principal diagnóstico diferencial de la TTH. La definición de la *International Headache Society* para la TTH permite la mezcla de síntomas como náusea, fotofobia o fonofobia en diversas combinaciones, aunque el apéndice de definiciones no lo incluye; esto ilustra la dificultad para diferenciar estas dos entidades clínicas. En la práctica clínica, se recomienda diferenciar a los pacientes con base en la presencia de manifestaciones asociadas (migraña) y la ausencia de manifestaciones asociadas (TTH).

Los pacientes cuyas cefaleas corresponden con el fenotipo de TTH y han tenido cuadros de migraña en otras ocasiones, junto con los antecedentes familiares de migraña, enfermedad migrañosa en la infancia o desencadenantes típicos de migraña pueden ser diferentes desde el punto de vista biológico de aquellos que padecen cefalea tensional con ninguna de las manifestaciones asociadas. La TTH puede ser infrecuente (episódica) o bien ocurrir en 15 días, por mes (crónica).

Fisiopatología La fisiopatología de la TTH no se comprende por completo. Parece probable que la TTH se deba a un trastorno primario de la modulación del dolor por el sistema nervioso central, a diferencia de la migraña, que involucra trastornos más generalizados de la modulación sensitiva. Los datos sugieren una contribución genética a la TTH, pero esto podría no ser un dato válido: dados los criterios diagnósticos actuales, los estudios indudablemente incluyen muchos pacientes con migraña. El nombre de *cefalea tensional* implica que el dolor es producto de la *tensión nerviosa*, pero no existe evidencia clara de la tensión emocional como la causa. Se ha considerado que la contractura muscular es una característica que diferencia TTH de la migraña, pero parece no haber diferencias en la contracción entre los dos tipos de cefalea.

TRATAMIENTO CEFALEA TENSIONAL

El dolor de TTH por lo general puede tratarse con analgésicos simples como acetaminofeno, ácido acetilsalicílico o NSAID. Los métodos conductuales, que incluyen relajación también pueden ser eficaces. Los estudios clínicos han demostrado que los triptanos no son de utilidad en la TTH pura, aunque los triptanos son eficaces en TTH cuando el paciente también tiene migraña. Para la TTH crónica, la amitriptilina es el único tratamiento demostrado (cuadro 447-6); otros compuestos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y benzodiacepinas no han demostrado eficacia. No existe evidencia de la eficacia de la acupuntura. Los estudios clínicos con grupo testigo de toxina onabotulínica tipo A en TTH crónica ha producido resultados negativos.

CEFALALGIAS AUTONÓMICAS DEL TRIGÉMINO, LO QUE INCLUYE CEFALEAS EN RACIMO

Las cefalalgias autonómicas del trigémino (TAC, *trigeminal autonomic cephalalgias*) describen un grupo de cefaleas primarias entre las que se incluye la cefalea en racimo, hemicránea paroxística, SUNCT (crisis de cefalea neuralgiforme unilateral de acción corta con hiperemia conjuntival y lagrimeo)/SUNA (cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración con síntomas craneales autonómicos) y hemicránea continua (cuadro 447-7). El dolor suele ser intenso y puede ocurrir más de una vez al día. Por la congestión nasal o rinorrea asociadas, los pacientes a menudo son diagnosticados de manera errónea como "cefalea por sinusitis" y reciben tratamiento con descongestivos, los cuales son ineficaces.

Las TAC deben diferenciarse de la cefalea de corta duración en que no tienen síndromes autonómicos craneales prominentes, sobre todo neuralgia del trigémino, cefalea pulsátil primaria y cefalea hípnica. El patrón cíclico, la duración, frecuencia y momento de aparición de los ataques son útiles para clasificar a los pacientes. Los pacientes con TAC deben someterse a estudios de imagen hipofisarios y a pruebas de función hipofisaria porque hay un exceso de presentaciones de TAC en pacientes con cefalea relacionada con tumores hipofisarios.

Cefalea en racimos La cefalea en racimos es una forma relativamente rara de cefalea primaria con una frecuencia en la población de casi 0.1%. El dolor es profundo, por lo general retroorbitario, a menudo de gran intensidad, no fluctuante y de naturaleza explosiva. Una característica central de la cefalea en racimos es su periodicidad. Al menos ocurre un ataque diario de dolor a la misma hora del día para la duración de un episodio de

CUADRO 447-7 Manifestaciones clínicas de las cefalalgias autonómicas del trigémino

	Cefalea en racimo	Hemicránea paroxística	SUNCT/SUNA
Género	M >F	F = M	F ~ M
Dolor			
Tipo	Penetrante, sordo	Penetrante, sordo, pulsátil	Urente, penetrante, agudo
Intensidad	Muy intenso	Muy intenso	Intenso a muy intenso
Sitio	Órbita y región temporal	Órbita y región temporal	Periorbitario
Frecuencia de la crisis dolorosa	Un cuadro doloroso en días alternos a dolor ocho veces por día	Uno a 20 cuadros dolorosos por día (>5 por día en más de 50% de los casos)	3 a 200 por día
Duración de la crisis	15-180 min	2 a 30 min	5-240 s
Características autonómicas	Sí	Sí	Sí (hiperemia conjuntival prominente con epífora)[a]
Características migrañosas[b]	Sí	Sí	Sí
Desencadenado por el alcohol	Sí	No	No
Desencadenantes cutáneos	No	No	Sí
Efecto de la indometacina	—	Sí[c]	—
Tratamientos abortivos	Sumatriptano inyectable o atomización nasal Oxígeno	Sin tratamiento eficaz	Lidocaína (IV)
Tratamiento profiláctico	Verapamilo Metisergida Litio	Indometacina	Lamotrigina Topiramato Gabapentina

[a] Si no hay hiperemia conjuntival y epífora considérese el diagnóstico de SUNA. [b] Náusea, fotofobia y fonofobia; la fotofobia y fonofobia por lo general son unilaterales en el lado del dolor. [c] Indicar respuesta completa a la indometacina.

Abreviaturas: SUNA, cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración con síntomas craneales autonómicos; SUNCT, crisis de cefalea neuralgiforme unilateral de acción corta con hiperemia conjuntival y lagrimeo.

cefalea en racimo. El paciente típico de cefalea en racimo tiene un episodio diario con uno o dos ataques de dolor unilateral relativamente corto. Ocho a 10 semanas al año; esto por lo general se continúa con un intervalo sin dolor que promedia poco menos de un año. La cefalea en racimo se clasifica como crónica cuando existe menos de un mes de remisión sostenida sin tratamiento. Los pacientes por lo general se encuentran bien entre los episodios. En casi 50% de los pacientes el inicio del cuadro es nocturno y los varones se afectan tres veces más a menudo que las mujeres.

Los pacientes con cefalea en racimos tienden a moverse durante las crisis dolorosas, a estimularse, mecerse o frotarse la cabeza para buscar alivio; algunos pueden tornarse agresivos durante las crisis. Esto consiste en una diferencia notable con los pacientes con migraña, quienes prefieren permanecer inmóviles durante las crisis.

La cefalea en racimo se asocia con síntomas ipsolaterales de activación autonómica parasimpática craneal: hiperemia conjuntival, epífora, rinorrea o congestión nasal o bien, con datos de disfunción simpática como ptosis palpebral. El déficit simpático es periférico y probablemente se deba a activación parasimpática con lesión de las fibras simpáticas ascendentes que rodean una arteria carótida dilatada conforme pasa hacia la cavidad craneal. Cuando ocurre fotofobia y fonofobia con mayor probabilidad son unilaterales y se ubican en el mismo lado del dolor, más que ser bilaterales, como ocurre con la migraña. Este fenómeno de fotofobia/fonofobia unilateral es característico de TAC. La cefalea en racimo probablemente sea un trastorno que involucra a las neuronas marcapasos central en la región hipotalámica posterior (fig. 447-3).

TRATAMIENTO CEFALEA EN RACIMO

El tratamiento más satisfactorio es la administración de fármacos para prevenir las crisis de cefalea en racimos, hasta que éstas cedan. Sin embargo, en algún momento será necesario el tratamiento de las crisis agudas para todos los pacientes con cefalea en racimo.

TRATAMIENTO DE LAS CRISIS AGUDAS

Los ataques de cefalea en racimos alcanzan su máximo con rapidez y por tanto, es necesario un tratamiento que se inicia con rapidez. Muchos pacientes con cefalea aguda en racimos responden muy bien a la inhalación de oxígeno. Debe administrarse oxígeno a 100% a 10 a 12 L/min por 15 a 20 min. Parece que es importante un alto flujo y un elevado contenido de oxígeno. El sumatriptano, 6 mg SC, suele tener un inicio de acción rápido y por lo general acorta la duración de la crisis a 10 a 15 min; no existe evidencia de taquifilaxia. Los atomizadores nasales de sumatriptano (20 mg) y zolmitriptano (5 mg) son eficaces en la cefalea en racimos, ofrecen una opción útil para pacientes que no desean inyectarse diariamente. El sumatriptano oral no es eficaz para la prevención o para el tratamiento agudo de la cefalea en racimo.

TRATAMIENTOS PREVENTIVOS (CUADRO 447-8)

La elección del tratamiento preventivo en la cefalea en racimos depende en parte de la duración del episodio. Los pacientes con episodios prolongados o aquellos con cefalea en racimo crónica requieren fármacos seguros para consumo por periodos prolongados. Para pacientes con episodios relativamente cortos, pueden ser de utilidad ciclos limitados de glucocorticoides orales o metisergida (no disponible en Estados Unidos). Un ciclo de 10 días de prednisona, iniciando con 60 mg/día por siete días y seguida de una reducción rápida de la dosis puede interrumpir el episodio doloroso en el caso de muchos pacientes. El litio (400 a 800 mg/día) parece ser útil en particular para la forma crónica de esta alteración.

Muchos expertos recomiendan el verapamilo como tratamiento preventivo de primera línea en casos de cefalea en racimo crónica o para episodios prolongados. El verapamilo se compara favorablemente con el litio en la práctica, pero algunos pacientes requieren dosis de verapamilo que son mucho más elevadas de las administradas para cardiopatías. La dosis inicial varía de 40 a 80 mg c/12 h; las dosis eficaces pueden ser de hasta 960 mg/día. Los efectos secundarios como el estreñimiento o el edema de extremidades inferiores pueden ser problemáticos. Una preocupación fundamental es la seguridad cardiovas-

CUADRO 447-8 Tratamiento preventivo de la cefalea en racimo

Prevención a corto plazo	Prevención a largo plazo
Cefalea en racimo episódica	**Cefalea en racimo episódica y cefalea en racimo crónica prolongada**
Prednisona, 1 mg/kg hasta 60 mg c/24 h, con reducción gradual de la dosis a lo largo de 21 días	Verapamilo, 160 a 960 mg/día
Metisergida, 3 a 12 mg/día	Litio, 400 a 800 mg/día
Verapamilo, 160 a 960 mg/día	Metisergida[a] 3 a 12 mg/día
Inyección del nervio occipital mayor	Topiramato,[b] 100 a 400 mg/día
	Gabapentina[b] 1 200 a 3 600 mg/día
	Melatonina[b] 9 a 12 mg/día

[a] No disponible en todo el mundo. [b] Eficacia no demostrada, pero beneficio potencial.

cular del verapamilo, en particular con dosis elevadas. Este fármaco puede causar bloqueo cardiaco al reducir la velocidad de conducción en el nódulo auriculoventricular, una alteración que puede vigilarse al medir el intervalo PR en un electrocardiograma estándar (ECG).

En casi 20% de los pacientes tratados con verapamilo ocurren anomalías electrocardiográficas, lo cual puede observarse con dosis desde 240 mg/día; estas anomalías pueden empeorar con el paso del tiempo en pacientes con dosis estables. Se recomienda la toma de un ECG basal para todos los pacientes. El ECG se repite 10 días después de modificar la dosis con incremento por arriba de 240 mg por día. Los aumentos de las dosis suelen realizarse en incrementos de 80 mg. Para pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con verapamilo, se recomienda la vigilancia con ECG cada seis meses.

TRATAMIENTO DE NEUROESTIMULACIÓN

Cuando fracasa el tratamiento médico en la cefalea en racimo crónica, pueden utilizarse estrategias de neuroestimulación. En una proporción sustancial de pacientes ha ocurrido mejoría con la estimulación encefálica profunda de la región de la sustancia gris hipotalámica posterior, aunque la proporción de riesgo/beneficio la hace inapropiada hoy en día, porque existen muchas opciones disponibles. Se han reportado resultados favorables con métodos con menor penetración corporal de estimulación nerviosa occipital, con estimulación del ganglio esfenopalatino y con un estimulador del nervio vagal sin penetración corporal.

HEMICRÁNEA PAROXÍSTICA

La PH (*paroxysmal hemicrania*) se caracteriza por episodios de cefalea frecuentes, unilaterales, intensos de corta duración. Al igual que la cefalea en racimo, el dolor tiende a ser retroorbitario pero puede experimentarse en cualquier parte de la cabeza y se asocia con fenómenos del sistema nervioso autónomo, epífora y congestión nasal. Se dice que los pacientes con remisiones tienen PH episódico, mientras que aquellos con la forma que no cede se consideran como PH crónico. Las características esenciales de PH son dolor unilateral, muy intenso, con crisis de corta duración (2 a 45 min); con crisis muy frecuentes (por lo general >5 por día); dolor ipsolateral con características autonómicas, evolución rápida (<72 h) y excelente respuesta a la indometacina. A diferencia de la cefalea en racimos, que afecta de manera predominante a varones, la proporción de varones/mujeres en casos de PH es cercano a 1:1.

La indometacina (25 a 75 mg c/8 h) puede suprimir por completo las crisis de PH y es el tratamiento preferido. Aunque el tratamiento puede complicarse por los efectos secundarios de tipo gastrointestinal inducidos por la indometacina, a la fecha no existen alternativas eficaces consistentes. El topiramato es útil en algunos casos. Se ha utilizado piroxicam, aunque no es tan eficaz como la indometacina. El verapamilo, que es un tratamiento eficaz para la cefalea en racimos, no parece ser útil para PH. En algunos casos poco comunes, la PH puede coexistir con neuralgia del trigémino (síndrome de PH-tic); similar al síndrome de cefalea en racimos-tic, cada componente puede recibir un tratamiento separado.

Se ha reportado PH secundario con lesiones en la región de la silla turca, lo que incluye malformaciones arteriovenosas, meningioma del seno cavernoso, enfermedades hipofisarias y tumores epidermoides. La PH secundaria es más probable si el paciente requiere dosis elevadas de indometacina (>200 mg/día). En pacientes con PH aparentemente bilateral, debe sospecharse incremento de la presión del líquido cefalorraquídeo (LCR). Es importante observar que la indometacina reduce la presión del LCR. Cuando se considera el diagnóstico de PH, está indicada la MRI nuclear para descartar lesión hipofisaria.

SUNCT/SUNA

La SUNCT (ataques de cefalea neuralgiforme unilateral de acción corta con hiperemia conjuntival y lagrimeo) es un síndrome de cefalea primaria poco común caracterizado por dolor intenso, unilateral, orbitario o en la región temporal que es de tipo punzante o pulsátil. El diagnóstico requiere al menos 20 ataques, con duración de 5 a 240 s; debe haber hiperemia conjuntival ipsolateral y epífora. En algunos pacientes no ocurre la hiperemia conjuntival con la epífora, en cuyo caso puede establecerse el diagnóstico de SUNA (cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración con síntomas craneales autonómicos).

DIAGNÓSTICO El dolor de SUNCT/SUNA es unilateral y puede ubicarse en cualquier parte de la cabeza. Pueden observarse tres patrones básicos: dolor punzante individual, que suele ser de corta duración. Grupos de dolor punzante o bien, ataques más prolongados que incluyen sensación de la percepción de varios dolores punzantes en los cuales el dolor no cede por completo, dando origen al fenómeno de "dientes de sierra" con ataques que duran varios minutos. Cada patrón puede observarse en el contexto de cefalea continua subyacente. Las características que sugieren el diagnóstico de SUNCT son desencadenantes cutáneos (o de otro tipo) para las crisis dolorosas, falta de un periodo refractario entre las crisis dolorosas y la falta de respuesta a la indometacina. Además de los trastornos sensitivos del trigémino, el examen neurológico es normal en la SUNCT primaria.

El diagnóstico de SUNCT/SUNA a menudo se confunde con neuralgia del trigémino (TN) en particular con la primera división del nervio trigémino (cap. 455). Los síntomas craneales autonómicos mínimos o ausentes y un claro periodo refractario para los factores desencadenantes sugieren el diagnóstico de TN.

SUNCT SECUNDARIA (SINTOMÁTICA) La SUNCT puede observarse con lesiones hipofisarias por la fosa posterior. Todos los pacientes con SUNCT/SUNA deben ser valorados con pruebas de función hipofisaria y MRI encefálica con observación de la hipófisis.

TRATAMIENTO SUNCT/SUNA

TRATAMIENTO ABORTIVO

El tratamiento de las crisis agudas no es un concepto útil en casos de SUNCT/SUNA porque los ataques son de corta duración. Sin embargo, la administración IV de lidocaína puede detener los síntomas y utilizarse en pacientes hospitalizados.

TRATAMIENTO PREVENTIVO

El objetivo del tratamiento es la prevención a largo plazo para disminuir la incapacidad y las hospitalizaciones. El tratamiento más eficaz para la prevención es la lamotrigina, 200 a 400 mg/día. El topiramato y la gabapentina también pueden ser eficaces. Se ha reportado que la administración de carbamazepina, 400 a 500 mg/día, puede ofrecer beneficios modestos al paciente.

Los métodos quirúrgicos como la descompresión microvascular o los procedimientos destructivos del trigémino rara vez son beneficiosos y a menudo producen complicaciones a largo plazo. La inyección del nervio occipital mayor ha producido beneficios limitados en algunos pacientes. La estimulación del nervio occipital probablemente sea de utilidad en un subgrupo de estos pacientes. Sólo en un paciente se ha reportado control completo con la estimulación encefálica profunda de la región hipotalámica posterior. En casos intratables, puede ser eficaz la prevención a corto plazo con lidocaína IV, al igual que la estimulación del nervio occipital.

Hemicránea continua Las características esenciales de la hemicránea continua son el dolor moderado y continuo relacionado con fluctuaciones de dolor intenso; resolución completa del dolor con indometacina y exacerbaciones que pueden relacionarse con características autonómicas, lo que incluye la hiperemia conjuntival, epífora y fotofobia en el lado afectado. La edad de inicio varía de 11 a 58 años; las mujeres se afectan dos veces más a menudo que los varones. Se desconoce la causa.

TRATAMIENTO HEMICRÁNEA CONTINUA

El tratamiento consiste en indometacina; otros NSAID parecen tener poco o ningún beneficio. La inyección IM de 100 mg de indometacina se ha propuesto como herramienta diagnóstica; la administración de un placebo inyectable en forma ciega puede ser muy útil para el diagnóstico. Otro método consiste en la administración de un ciclo de indometacina oral, iniciando con 25 mg c/8 h, después 50 mg c/8 h hasta 75 mg c/8 h. Puede ser necesario administrar la dosis máxima hasta por dos semanas para valorar si las dosis tienen efecto útil. El topiramato es beneficioso en algunos pacientes. La estimulación del nervio occipital probablemente sea útil en pacientes con hemicránea continua que no toleran la indometacina.

OTRAS CEFALEAS PRIMARIAS

Cefalea primaria con tos Es una cefalea primaria generalizada que inicia de forma súbita, que dura varios minutos, en ocasiones unas cuantas horas y

es desencadenada por la tos; se previene al evitar la tos u otros eventos precipitantes, lo que incluye estornudos, maniobra de Valsalva, risas o agacharse.

En todo paciente con este síndrome deben descartarse otras causas graves antes de establecer el diagnóstico de cefalea primaria con tos de tipo "benigno". La malformación de Chiari o cualquier lesión que cause obstrucción de la vía del LCR o desplace las estructuras cerebrales puede causar la cefalea. Otras enfermedades que pueden estar presentes con la tos o con la cefalea de esfuerzo como síntoma inicial incluyen aneurisma cerebral, estenosis carotídea y enfermedad vertebral basilar. La cefalea benigna con tos puede comportarse como cefalea benigna de esfuerzo (véase más adelante), pero los pacientes con cefalea primaria suelen ser de edad más avanzada.

TRATAMIENTO CEFALEA PRIMARIA CON TOS

El tratamiento preferido consiste en indometacina, 25 a 50 mg cada ocho a cada 12 horas. Algunos pacientes con cefalea primaria con tos obtienen interrupción completa de sus crisis dolorosas por la punción lumbar; ésta es una opción siempre en comparación con el uso prolongado de indometacina y es eficaz en casi 33% de los pacientes. Se desconoce el mecanismo de esta respuesta.

Cefalea primaria de esfuerzo Tiene características similares a la cefalea con tos y la migraña. Puede ser precipitada por cualquier forma de ejercicio; a menudo es de naturaleza pulsátil, como la migraña. El dolor, que dura de 5 min a 24 h, es bilateral y pulsátil al inicio; pueden desarrollarse características migrañosas en pacientes susceptibles a la migraña. La duración tiende a ser más breve en adolescentes que en adultos de edad avanzada. La cefalea primaria de esfuerzo puede prevenirse al no realizar esfuerzo excesivo, en particular en climas cálidos o en grandes altitudes.

Es poco claro el mecanismo de la cefalea primaria de esfuerzo. La distensión venosa aguda probablemente explique parte del síndrome, el inicio agudo de cefalea con el esfuerzo y al retener la respiración, como ocurre en la cefalea de los levantadores de pesas. Como el esfuerzo puede ocasionar cefalea en varias enfermedades graves, estas alteraciones deben considerarse en pacientes con cefalea de esfuerzo. El dolor de angina puede irradiarse a la cabeza, tal vez por conexiones centrales de las aferentes vagales y puede presentarse como cefalea de esfuerzo (cefalalgia cardiaca). El vínculo con el ejercicio es el principal indicio clínico de que la cefalea es de origen cardiaco. En ocasiones, el feocromocitoma puede causar cefalea de esfuerzo; otras causas posibles son las lesiones intracraneales y la estenosis de las arterias carótidas.

TRATAMIENTO CEFALEA PRIMARIA DE ESFUERZO

Los regímenes de ejercicios deben iniciar con baja intensidad y progresar gradualmente a niveles más elevados de intensidad. La indometacina, en dosis diarias de 25 a 150 mg suelen ser eficaces en la cefalea benigna de esfuerzo. La indometacina (50 mg), ergotamina (1 mg por VO), dihidroergotamina (2 mg en atomización nasal) y metisergida (1 a 2 mg por VO 30 a 45 min antes del ejercicio) son medidas profilácticas útiles.

Cefalea primaria relacionada con la actividad sexual Se reportan tres tipos de cefalea relacionada con la actividad sexual: cefalea bilateral sorda en la cabeza y cuello que se intensifica conforme se incrementa la excitación sexual; cefalea súbita, intensa, explosiva que ocurre al momento del orgasmo y cefalea postural que se desarrolla después del coito y que se comporta de manera similar a la cefalea por disminución de la presión del LCR. Esta última se origina de la actividad sexual enérgica y es una forma de cefalea por baja presión del LCR (cap. 21). Las cefaleas que se desarrollan al momento del orgasmo no siempre son benignas; 5 a 12% de los casos de hemorragia subaracnoidea se desencadenan por actividad sexual. La cefalea relacionada con la actividad sexual se reporta en varones más a menudo que en mujeres y puede ocurrir en cualquier momento durante los años de actividad sexual. Puede desarrollarse en varias ocasiones en forma sucesiva y después no ocurrir de nuevo, incluso sin un cambio evidente en la actividad sexual. En pacientes que interrumpen su actividad sexual cuando la cefalea se percibe por primera vez, el dolor puede ceder en un periodo de 5 min a 2 h. En casi 50% de los pacientes, la cefalea relacionada con la actividad sexual cede en los siguientes seis meses. Casi 50% de los pacientes con este tipo de cefalea tiene antecedente de cefalea de esfuerzo, pero no hay un exceso de cefalea relacionada con tos. Es probable que la migraña sea más común en pacientes con cefalea relacionada con la actividad sexual.

TRATAMIENTO CEFALEA PRIMARIA RELACIONADA CON ACTIVIDAD SEXUAL

Este trastorno presenta recurrencia con irregularidad y poca frecuencia. El tratamiento puede limitarse a tranquilizar al paciente e informarle que debe interrumpir la actividad sexual si se desarrolla una cefalea leve, de advertencia. Puede utilizarse propranolol para prevenir la cefalea que recurre de forma regular o con frecuencia, pero la dosis necesaria varía de 40 a 200 mg/día. Como alternativa se encuentra el antagonista de los conductos de calcio, diltiazem, en dosis de 60 mg c/8 h. La ergotamina (1 mg) o la indometacina (25 a 50 mg) VO 30 a 45 min antes de la actividad sexual también pueden ser de utilidad.

Cefalea primaria en trueno Cefalea intensa de inicio súbito que puede ocurrir en ausencia de cualquier provocación conocida. El diagnóstico diferencial incluye hemorragia centinela de un aneurisma intracraneal, disección arterial cervicocefálica y trombosis venosa cerebral. La cefalea de inicio explosivo puede ser causada por la ingestión de fármacos simpaticomiméticos por alimentos que contengan tiramina en pacientes que reciben MAOI o puede ser un síntoma de feocromocitoma. Se desconoce si la cefalea en trueno puede ser la presentación de un aneurisma cerebral no roto. Cuando los estudios de neuroimagen y la punción lumbar descartan hemorragia subaracnoidea, los pacientes con cefalea en trueno por lo general evolucionan bien a largo plazo. En un estudio de pacientes cuya CT y resultados del LCR fueron negativos, casi 15% tuvo episodios recurrentes de cefalea en trueno y casi 50% desarrolló más tarde migraña o TTH.

La primera presentación de cualquier cefalea intensa de inicio súbito debe investigarse de manera cuidadosa con CT o, cuando sea posible, MRI o angiografía por resonancia magnética y análisis del LCR. La angiografía cerebral formal se reserva para casos en los cuales no hay un diagnóstico primario y para situaciones clínicas que son en particular sugestivas de aneurisma intracraneal. Puede observarse vasoconstricción cerebral segmentaria reversible en la cefalea en trueno primaria sin un aneurisma intracraneal. En presencia de leucoencefalopatía posterior, el diagnóstico diferencial incluye angitis cerebral, toxicidad farmacológica (ciclosporina, metotrexato o citarabina intratecales, pseudoefedrina o cocaína), efectos después de la transfusión de hemoderivados y angiopatía puerperal. El tratamiento con nimodipina puede ser útil, aunque por definición, la vasoconstricción de la cefalea primaria en trueno cede en forma espontánea.

Cefalea por frío Se refiere al dolor de cabeza desencadenado por la aplicación, ingestión o inhalación de algún objeto frío. Inicia con rapidez y por lo general cede en 10 a 30 min una vez que se retira el estímulo. Se reconoce mejor como "cefalea por congelamiento cerebral" o por cefalea por bebidas frías cuando es consecuencia de su ingestión. Aunque el frío puede ser incómodo en cierto nivel para muchas personas, es de naturaleza fiable, intensa y un tanto prolongada lo que permite que se clasifique por separado. El miembro 8 de la subfamilia M de conductos catiónicos que son receptores potenciales transitorios (TRPM8) es un sensor conocido de bajas temperaturas, que puede ser mediador de este síndrome.

Cefalea por presión externa La presión externa por compresión o tensión de la cabeza puede producir dolor que podría tener un componente generalizado, aunque el dolor ocurre en gran medida alrededor del sitio donde ocurre la presión. Por lo general se resuelve en 1 h después de que se ha retirado del estímulo. Ejemplos de estímulos incluyen cascos, anteojos de natación o colas de caballo muy largas. El tratamiento consiste en identificar el problema y eliminar el estímulo.

Cefalea pulsátil primaria La característica esencial de este tipo de cefalea es el dolor punzante confinado a la cabeza o rara vez, a la cara, con duración de uno a varios minutos o segundos y que ocurre como un dolor punzante o una serie de dolores de ese tipo; la ausencia de características autonómi-

cas craneales, la ausencia de factores desencadenantes cutáneos y un patrón de recurrencia a intervalos irregulares (horas a días). El dolor se ha descrito como "dolor en picahielo" o "como pinchazos y toques eléctricos". Son más comunes en pacientes con otras cefaleas primarias como la migraña, TAC y hemicránea continua.

TRATAMIENTO CEFALEA PULSÁTIL PRIMARIA

La respuesta de la cefalea pulsátil primaria a la indometacina (25 a 50 mg c/8 a 12 h) suele ser excelente. Como regla general, los síntomas presentan remisiones y exacerbaciones y después de un periodo de control con indometacina, es apropiado interrumpir el tratamiento y observar los resultados.

Cefalea numular Este trastorno se percibe como una molestia redondeada o elíptica en un lugar fijo, que varía de tamaño de 1 a 6 cm y que puede ser continuo o intermitente. Con poca frecuencia puede ser multifocal. Puede ser episódico, pero más a menudo es continuo durante las exacerbaciones. Acompañando el dolor puede haber trastornos sensitivos locales como alodinia o hiperestesia. Las lesiones óseas o dermatológicas locales deben descartarse por exploración y estudios clínicos. Este trastorno puede ser difícil de tratar; a menudo se utilizan compuestos tricíclicos como la amitriptilina o los anticonvulsivos, como el topiramato o valproato.

Cefalea hípnica Este síndrome de cefalea por lo general inicia unas cuantas horas después del inicio del sueño. Las cefaleas duran de 15 a 30 min y suelen ser moderadamente intensas y generalizadas, aunque pueden ser unilaterales y de características pulsátiles. El paciente podría reportar que se acuesta a dormir sólo para despertarse con una crisis dolorosa unas cuantas horas más tarde; pueden ocurrir hasta tres repeticiones de este patrón a lo largo de la noche. La mayor parte de los pacientes son del género femenino y suele iniciar después de los 60 años de edad. La cefaleas son bilaterales en la mayor parte de los casos, pero pueden ser unilaterales. No suele haber fotofobia, fonofobia o náusea. La principal consideración secundaria en este tipo de cefalea es la hipertensión mal controlada; se recomienda vigilar la presión de 24 h para detectar esta enfermedad susceptible de tratamiento.

TRATAMIENTO CEFALEA HÍPNICA

Los pacientes con cefalea hípnica por lo general responden a una dosis de carbonato de litio (200 a 600 mg) al ir a la cama por la noche. Para las personas intolerantes al litio, estrategias alternativas consisten en la administración de verapamilo (160 mg) o metisergida (1 a 4 mg al ir a la cama por la noche). Una a dos tazas de café o cafeína, 60 mg por vía oral al ir a la cama por las noches puede ser eficaz en casi 33% de los pacientes. Los reportes de casos también sugieren que la flunarizina, 5 mg por la noche, puede ser eficaz.

Nueva cefalea diaria persistente (NDPH) Este trastorno ocurre en varones y en mujeres. Puede ser de tipo migrañoso, con características de migraña o puede carecer de características sobresalientes, comportándose como TTH de inicio reciente. Las características migrañosas son comunes e incluyen cefalea unilateral y dolor pulsátil; cada característica está presente en casi 33% de los pacientes. En 50% de los pacientes ocurre náusea, fotofobia, fonofobia o combinaciones de estos síntomas. Algunos pacientes tienen antecedente de migraña; sin embargo, la proporción de individuos que sufren NDPH con migraña preexistente no es mayor que la frecuencia de la migraña en la población general. A 24 meses, casi 86% de los pacientes se encuentra sin cefalea. El tratamiento de la NDPH del tipo migrañoso consiste en utilizar tratamientos preventivos eficaces en la migraña (véase antes). La NDPH sin síntomas asociados es una de las cefaleas primarias más resistentes al tratamiento. Puede ofrecerse tratamiento preventivo estándar, pero a menudo es ineficaz. En el capítulo 21 de esta obra se revisa la NDPH secundaria.

448 Enfermedad de Alzheimer y otras demencias

William W. Seeley, Bruce L. Miller

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Alrededor de 10% de todas las personas >70 años de edad tienen una pérdida significativa de la memoria y en más de la mitad de ellos, la causa es la enfermedad de Alzheimer (AD, *Alzheimer disease*). Se calcula que la mediana anual del costo total por la atención de un solo paciente con AD avanzada es mayor de 50 000 dólares, en tanto que el costo emocional para los familiares y cuidadores es incalculable. La AD puede manifestarse desde el tercer decenio de vida, pero es la causa más frecuente de demencia en el anciano. Por lo general, los pacientes se presentan con pérdida gradual de la memoria episódica, seguida de demencia de progresión lenta que evoluciona durante años. En la AD amnésica típica, las imágenes cerebrales revelan atrofia que inicia en la parte temporal de los lóbulos temporales antes de extenderse a las partes lateral y medial de los lóbulos parietales y temporales, y la parte lateral de la corteza frontal. En el examen microscópico hay placas neuríticas que contienen amiloide β (Aβ), marañas neurofibrilares (NFT) formadas por filamentos tau hiperfosforilados y acumulación de Aβ en las paredes de los vasos sanguíneos de la corteza y en las leptomeninges (véase "Patología", más adelante). La identificación de las mutaciones causales y los genes de susceptibilidad para AD sentó las bases para avanzar con rapidez en la comprensión de la base biológica del trastorno. El principal factor de riesgo de AD es la apolipoproteína ε4 (Apo ε4). La portación de un alelo E4 aumenta el riesgo de AD dos o tres veces, en tanto que la presencia de dos alelos lo incrementa 16 veces.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los cambios cognitivos en la AD tienden a seguir un patrón característico que comienza con alteración de la memoria y evoluciona a deficiencias del lenguaje y visuoespaciales. Sin embargo, cerca de 20% de los pacientes con AD se presentan con síntomas no relacionados con la memoria, como dificultad para encontrar las palabras, de organización y de navegación. En otros pacientes, las principales manifestaciones de la AD son disfunción del procesamiento visual ascendente (referido como síndrome de atrofia cortical posterior) o una afasia "logopénica" progresiva durante años antes que haya afectación de la memoria y de otros dominios cognitivos. Otros pacientes más se presentan con un síndrome acinético distónico asimétrico ("corticobasal") o una "variante frontal" de la AD con problemas de ejecución.

En las etapas tempranas de la AD amnésica típica, la pérdida de la memoria puede pasar inadvertida o adjudicarse a olvidos benignos del envejecimiento. Una vez que la pérdida de la memoria se vuelve notoria para el paciente y el cónyuge, y desciende 1.5 desviaciones estándar por debajo de las pruebas de memoria estandarizadas, se aplica el término daño cognitivo leve (MCI, *mild cognitive impairment*). Este término proporciona información pronóstica útil, ya que cerca de 50% de los pacientes con MCI (alrededor de 12% por año) evolucionará a AD en cuatro años. Cada vez más el término MCI se sustituye por la noción de "AD sintomática temprana" para indicar que la AD se considera la enfermedad subyacente (con base en evidencia clínica o de biomarcadores) en un paciente que mantiene la compensación clínica. Incluso en una etapa más temprana de la evolución, el término "AD prodrómica" se usa para referirse a una persona con evidencia de biomarcadores de AD (imágenes de amiloide positivas en la tomografía por emisión de positrones o concentración baja de $A\beta_{42}$ en el líquido cefalorraquídeo y aumento pequeño de tau) en ausencia de síntomas. Estas definiciones más precisas se hicieron en anticipación a los estudios sobre el tratamiento y la prevención en etapas tempranas que ya comenzaron en seres humanos. Los nuevos datos sugieren que las convulsiones parciales y a veces generalizadas anuncian la AD y pueden ocurrir incluso antes que comience la demencia.

Al final, con la AD los problemas cognitivos empiezan a interferir en las actividades diarias, como manejar las finanzas personales, seguir instrucciones en el trabajo, conducir un vehículo, hacer compras y realizar las labores domésticas. Algunos pacientes no están conscientes de estas dificultades (*anosognosia*), pero la mayoría perciben sus deficiencias. Los cambios en el ambiente (viajes, cambios de domicilio, hospitalización) tienden a desestabilizar al paciente. Con el tiempo, el paciente se pierde cuando sale a caminar o cuando conduce. Las cortesías sociales, la conducta habitual y la conversación superficial pueden mantenerse intactas, incluso en las etapas avanzadas de la enfermedad, lo que resulta sorprendente.

En las etapas intermedias de la AD, el paciente no está en condiciones de trabajar, se pierde y confunde con facilidad y necesita supervisión diaria. El lenguaje se deteriora, primero para nombrar objetos, luego la comprensión y al final la fluidez. Las dificultades para encontrar las palabras y la circunlocución pueden ser evidentes en las etapas tempranas, inclusive cuando una prueba formal demuestra que la capacidad de asignar nombres y la fluidez están intactas. Surge la *apraxia* y los pacientes tienen problemas para realizar tareas motoras secuenciales aprendidas. Las deficiencias visuoespaciales empiezan a interferir al momento de vestirse, comer e incluso caminar, y los pacientes son incapaces de resolver rompecabezas sencillos o copiar figuras geométricas. Los cálculos simples y la lectura del reloj se dificultan de manera paralela.

En las etapas avanzadas, algunas personas conservan la capacidad para deambular y vagabundean sin destino. La pérdida del criterio y del razonamiento es inevitable. Las ideas delirantes son frecuentes, casi siempre sencillas, con temas comunes de robo, infidelidad o identificación errónea. Cerca de 10% de los pacientes con AD padece *síndrome de Capgras* y creen que su cuidador fue sustituido por un impostor. A diferencia de la demencia con cuerpos de Lewy (DLB, *dementia with Lewy bodies*), en la que el síndrome de Capgras es una manifestación temprana, en la AD este síndrome es tardío. Puede haber desinhibición y la beligerancia poco característica, que se alternan con pasividad y aislamiento. Los patrones de sueño y vigilia se alteran y el vagabundeo nocturno se vuelve perturbador para la familia. Algunos pacientes arrastran los pies cuando caminan, con rigidez muscular generalizada relacionada con lentitud y torpeza de movimientos. Los enfermos a menudo parecen de tipo parkinsoniano **(cap. 449)**, pero rara vez tienen temblor de gran amplitud y baja frecuencia en reposo. Hay una marcada superposición entre la enfermedad de Parkinson (PD, *Parkinson disease*) y la AD, y algunos pacientes con AD tienen rasgos más típicos de PD.

En las etapas finales, los sujetos con AD se vuelven rígidos, mudos, incontinentes y confinados a la cama; necesitan ayuda para comer, vestirse e ir al baño. Los reflejos tendinosos hiperactivos y las sacudidas mioclónicas (contracciones breves y súbitas de varios músculos o de todo el cuerpo) pueden ocurrir de manera espontánea o como respuesta a los estímulos físicos o auditivos. A menudo, la muerte se debe a desnutrición, infecciones secundarias, embolia pulmonar, cardiopatía o, más a menudo, a aspiración. La duración típica de la AD es de ocho a 10 años, pero la evolución varía de uno a 25 años. Por razones desconocidas, algunos pacientes con AD muestran un declive funcional continuo, en tanto que otros tienen mesetas prolongadas sin mayor deterioro.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En la etapa temprana de la enfermedad, deben descartarse otras causas de demencia **(cuadros 35-1, 35-3 y 35-4)**. Los estudios de neuroimágenes (tomografía computarizada [CT, *computed tomography*] e imagen por resonancia magnética [MRI, *magnetic resonance imaging*]) no muestran un patrón único específico en la AD y pueden ser normales en la fase temprana de la enfermedad. A medida que la AD progresa, la atrofia cortical se extiende más, pero por lo general predomina en la región posterior, junto con atrofia de las estructuras mediales temporales de la memoria **(cap. 35, fig. 35-1)**. La finalidad principal de las imágenes es descartar otros trastornos, como neoplasias primarias y secundarias, demencia vascular, enfermedad difusa de la sustancia blanca e hidrocefalia de presión normal (NPH, *normal-pressure hydrocephalus*). Las imágenes también ayudan a distinguir la AD de otros trastornos degenerativos, como la demencia frontotemporal (FTD, *frontotemporal dementia*) o la enfermedad de Creutzfeldt-Jacob (CJD, *Creutzfeldt-Jacob disease*), que tiene patrones característicos en las imágenes. Los estudios de imágenes funcionales, como la tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*), revelan hipometabolismo en la corteza temporal-parietal posterior en la AD **(fig. 35-1)**. La PET también puede servir para detectar la presencia de amiloide fibrilar en el encéfalo **(fig. 35-4)** y cada vez se exige más la positividad para amiloide en la PET para ingresar a estudios terapéuticos de AD. Sin embargo, las barreras para la interpretación siguen limitando el uso de la PET de amiloide en la valoración clínica habitual. Si bien la unión de amiloide con la PET es típica de la AD, muchas personas ancianas sanas y asintomáticas muestran captación de amiloide y la probabilidad de que estos sujetos padezcan AD clínica todavía está en estudio. De igual manera, la demencia por un trastorno distinto a la AD puede ser la causa subyacente en un paciente positivo para amiloide en las imágenes. El electroencefalograma (EEG) es normal o muestra lentitud inespecífica; el EEG prolongado puede usarse para buscar convulsiones "no convulsivas" intermitentes. El examen habitual del líquido cefalorraquídeo (LCR) también es normal. La concentración de $A\beta_{42}$ en LCR es baja, en tanto que la proteína tau aumenta, pero las características de estas pruebas todavía dificultan su interpretación en cada paciente. *El declive progresivo lento de la memoria y la orientación, los resultados normales en las pruebas de laboratorio y una MRI o CT que muestre sólo atrofia cortical distribuida o de predominio posterior y del hipocampo son muy indicativos de AD.* El diagnóstico clínico de AD establecido después de la valoración cuidadosa se confirma en la necropsia en casi 90% de las ocasiones; los casos de diagnóstico erróneo casi siempre representan uno de los otros trastornos con demencia descritos más adelante en este capítulo, una combinación de AD con patología vascular o DLB.

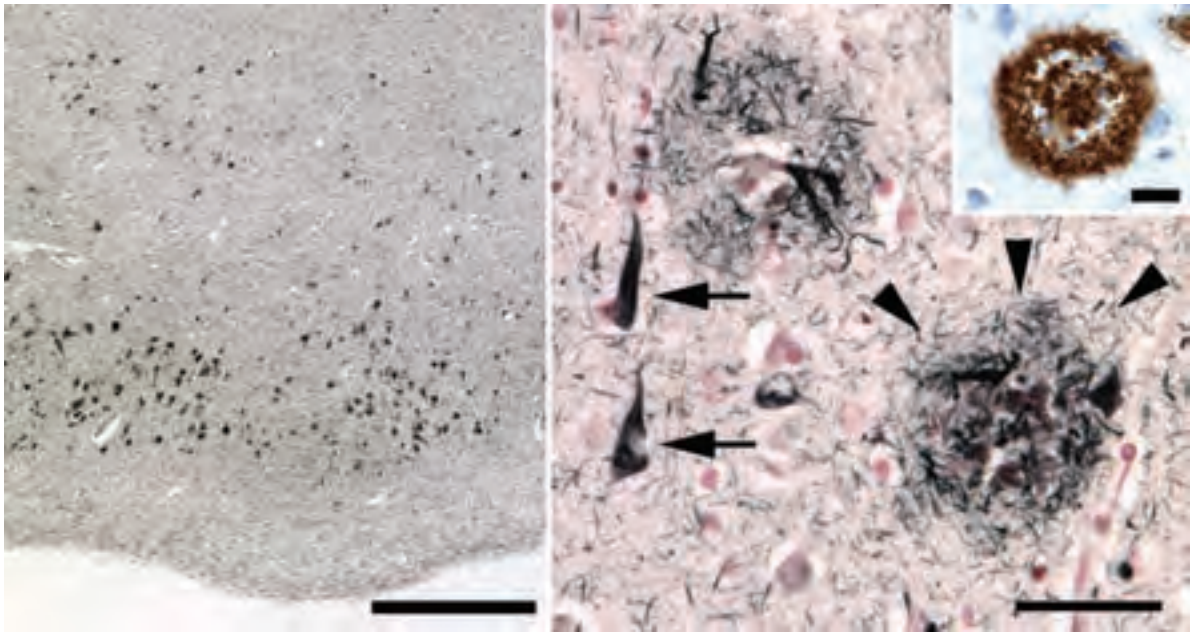
Los indicios clínicos sencillos ayudan a establecer el diagnóstico diferencial. Un trastorno temprano prominente en la marcha con pérdida sólo leve de la memoria sugiere demencia vascular o, raras veces, NPH (véase más adelante). El temblor en reposo con postura encorvada, bradicinesia y facies inexpresiva sugieren PD **(cap. 449)**. Cuando la demencia ocurre después de un diagnóstico bien establecido de PD, la demencia por PD (PDD) casi siempre es el diagnóstico correcto, pero muchos pacientes con este diagnóstico presentarán una mezcla de AD y enfermedad por cuerpos de Lewy en la necropsia. La aparición temprana de manifestaciones de parkinsonismo acompañadas de estado de alerta fluctuante, alucinaciones visuales o ideas delirantes con identificación errónea sugieren DLB. El alcoholismo crónico exige descartar deficiencia vitamínica. La pérdida de la sensibilidad de la posición de las articulaciones y a la vibración acompañadas de signo de Babinski sugieren deficiencia de vitamina B_{12} **(cap. 456)**. El inicio temprano de una convulsión focal sugiere una neoplasia cerebral metastásica o primaria **(cap. 118)**. La depresión previa o vigente genera la sospecha de daño cognitivo relacionado con la depresión, aunque la AD puede tener un pródromo depresivo. Un antecedente de tratamiento para insomnio, ansiedad, trastorno psiquiátrico o epilepsia sugiere intoxicación crónica con fármacos. La progresión rápida en unas cuantas semanas o meses acompañada de rigidez y mioclono sugiere CJD **(cap. 453e)**. Los cambios notorios en la conducta con capacidad de navegación intacta y atrofia focal de predominio anterior en las imágenes cerebrales son típicos de la FTD. Un antecedente familiar de demencia sugiere una de las formas familiares de AD o uno de los demás trastornos genéticos relacionados con demencia, como FTD (véase más adelante), enfermedad de Huntington (véase más adelante), enfermedad por priones **(cap. 453e)** o ataxias hereditarias raras **(cap. 450)**.

EPIDEMIOLOGÍA

Los factores de riesgo más importantes para AD son la edad avanzada y un antecedente familiar positivo. La prevalencia de AD aumenta con cada decenio de la vida adulta y alcanza 20 a 40% en la población >85 años. Un antecedente familiar de demencia sugiere una contribución genética a la AD, aunque la herencia autosómica dominante ocurre sólo en 2% de los pacientes. El sexo femenino es un factor de riesgo independiente de la mayor longevidad de las mujeres, y las que portan un alelo de Apo ε4 son más susceptibles que los varones portadores de ese alelo. Un antecedente de traumatismo craneoencefálico con concusión aumenta el riesgo de AD. La AD es más frecuente en grupos con bajo nivel educativo, pero la educación influye en la capacidad para realizar pruebas y está claro que esta enfermedad afecta a personas de cualquier nivel intelectual. En un estudio se observó que la capacidad para expresar un lenguaje complejo por escrito al comienzo de la edad adulta se relacionaba con un menor riesgo de AD. Se han propuesto muchos factores ambientales, como el aluminio, mercurio y virus, como causas de AD, pero los estudios rigurosos no pudieron demostrar una participación significativa de ninguna de estas exposiciones. De igual manera, varios estudios sugieren que el uso de antiinflamatorios no esteroideos se relaciona con menor riesgo de AD, pero esto no se ha confirmado en grandes estudios prospectivos. La enfermedad vascular, y la apoplejía en particular, parecen reducir el umbral para la expresión clínica de la AD. Además, en muchos pacientes con este trastorno, la angiopatía amiloide puede causar microhemorragias; hemorragias lobulares grandes; infartos isquémicos, más frecuentes en la sustancia blanca subcortical, y en casos raros, una leucoencefalopatía inflamatoria. La diabetes aumenta tres veces el riesgo de AD. Las concentraciones altas de homocisteína y colesterol; la hipertensión; las concentraciones séricas bajas de ácido fólico; el consumo alimentario bajo de frutas, verduras y vino tinto, y los niveles bajos de ejercicio se han explorado como posibles factores de riesgo de AD.

PATOLOGÍA

En la necropsia, la degeneración más temprana y más grave casi siempre se encuentra en el lóbulo temporal medial (corteza entorrinal/perirrinal e hipocampo), corteza temporal lateral y núcleo basal de Meynert. Los hallazgos microscópicos característicos son placas neuríticas y NFT **(fig. 448-1)**. Estas lesiones pueden acumularse en pequeñas cantidades durante



A **B**

FIGURA 448-1. Patología neurológica de la enfermedad de Alzheimer. *A.* Degeneración neurofibrilar temprana, consistente en marañas neurofibrilares y hebras de neuropilos, con afectación preferente de la parte medial de los lóbulos temporales, en particular las neuronas piramidales estelares que componen las islas de la capa 2 de la corteza entorrinal, como se muestra. ***B.*** Una vista con mayor aumento revela la naturaleza fibrilar de las marañas (***flechas***) y la estructura compleja de las placas neuríticas (***puntas de flecha***), cuyo principal componente es Aβ (el ***recuadro*** muestra la inmunohistoquímica para Aβ). Las barras de escala son de 500 µm en ***A***, 50 µm en ***B*** y 20 µm en el recuadro de ***B***.

el envejecimiento normal del encéfalo, pero en la AD dominan el cuadro. Cada vez hay más evidencia que indica que las especies amiloides solubles llamadas *oligómeros* pueden causar disfunción celular y representan la molécula tóxica temprana en la AD. Al final, una mayor polimerización amiloide y formación de fibrillas generan placas neuríticas, que contienen un centro de amiloide, proteoglucanos, Apo ε4, antiquimotripsina α y otras proteínas. Aβ es una proteína de 39 a 42 aminoácidos derivada de la proteólisis de una proteína transmembranaria más grande, la *proteína precursora de amiloide* (APP, *amyloid precursor protein*), cuando la APP se divide mediante secretasas β y γ (fig. 448-2). La función normal de los

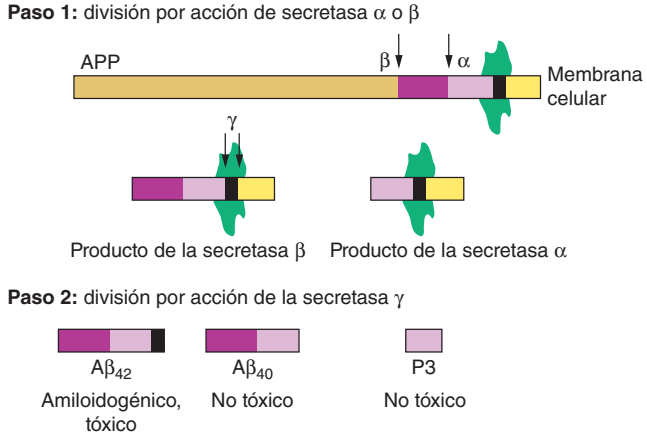


FIGURA 448-2. La proteína precursora amiloide (APP) se cataboliza mediante secretasas α, β y γ. Un paso inicial fundamental es la digestión mediante la secretasa β (BASE) o la secretasa α (ADAM10 o ADAM17 [TACE]), que genera productos más pequeños no tóxicos. La división del producto de la secretasa β por efecto de la secretasa γ (paso 2) genera $A\beta_{42}$ tóxica o el péptido $A\beta_{40}$ no tóxico; la división del producto de la secretasa α por acción de la secretasa γ genera un péptido P3 no tóxico. La producción excesiva de $A\beta_{42}$ es el iniciador clave del daño celular en la enfermedad de Alzheimer (AD). El tratamiento para AD se ha centrado en intentar reducir la acumulación de $A\beta_{42}$ mediante el antagonismo de las secretasas β y γ, promoción de la secretasa α o eliminación de $A\beta_{42}$ que ya se formó mediante anticuerpos específicos.

péptidos Aβ sigue sin conocerse. La APP tiene propiedades neurotróficas y neuroprotectoras. El centro de la placa está rodeado por un halo que contiene neuritas distróficas inmunorreactivas a tau y microglía activada. La acumulación de Aβ en las arteriolas cerebrales se denomina *angiopatía amiloide*. Las NFT se componen de fibrillas citoplásmicas neuronales que se tiñen con plata, formadas por proteína tau fosforilada de manera anormal; aparecen como filamentos helicoidales pares al microscopio electrónico. Tau se une con los microtúbulos y los estabiliza, mantiene el transporte axónico de organelos, glucoproteínas, neurotransmisores y otras cargas importantes a través de la neurona. Una vez hiperfosforilada, tau ya no puede unirse bien con los microtúbulos y se redistribuye del axón por todo el citoplasma neuronal y las dendritas distales, lo que afecta la función. Por último, los pacientes con AD a menudo muestran DLB concomitante o patología vascular. En modelos animales de AD, la disminución de la tau neuronal aminora las deficiencias cognitivas y las convulsiones, aunque continúa la acumulación de $A\beta_{42}$, lo que podría generar esperanzas sobre tratamientos reductores de tau en seres humanos. En términos bioquímicos, la AD se relaciona con una disminución de la concentración cortical de varias proteínas y neurotransmisores, en particular la acetilcolina, su enzima sintética la colina acetiltransferasa y los receptores colinérgicos nicotínicos. La disminución de la acetilcolina refleja la degeneración de las neuronas colinérgicas en el núcleo basal de Meynert que se proyecta por toda la corteza. Hay deficiencia noradrenérgica y serotoninérgica por la degeneración de los núcleos del tronco del encéfalo, como el *locus* cerúleo y el rafe dorsal, donde es posible identificar inclusiones citoplásmicas neuronales inmunorreactivas a tau, incluso en personas sin NFT en la corteza entorrinal.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS

Varios genes tienen una función importante en la patogenia de la AD. Uno es el gen *APP* en el cromosoma 21. Los adultos con trisomía 21 (síndrome de Down) siempre desarrollan los rasgos neuropatológicos típicos de AD si sobreviven >40 años, y muchos padecen una demencia progresiva que se superpone a su retraso mental basal. La dosis adicional del gen *APP* en el cromosoma 21 es la causa original de la AD en el adulto con síndrome de Down y conduce a la producción excesiva de amiloide cerebral. Como apoyo a esta hipótesis, algunas familias con AD familiar (FAD) de inicio a edad temprana tienen mutaciones puntuales en *APP*. Aunque es muy raro, estas familias fueron los primeros ejemplos de transmisión autosómica dominante unigénica de AD.

La investigación de familias grandes con FAD en múltiples generaciones condujo al descubrimiento de otros dos genes causantes de AD, los de las *presenilinas*. El de la presenilina 1 (*PS-1*) está en el cromosoma 14 y codifica una proteína llamada S182. Las mutaciones de este gen causan AD a edad temprana, con inicio antes de los 60 años de edad y a menudo antes de los 50, transmitida en forma autosómica dominante, con marcada penetrancia. Se han encontrado >100 mutaciones distintas en el gen *PS-1* en familias de antecedentes étnicos muy diversos. El gen de la presenilina-2 (*PS-2*) está en el cromosoma 1 y codifica una proteína llamada STM2. Primero se observó una mutación en el gen *PS-2* en un grupo de familias norteamericanas descendientes de los alemanes del Volga. Las mutaciones en *PS-1* son mucho más frecuentes que las de *PS-2*. Las presenilinas tienen marcada homología y codifican proteínas similares que al principio parecían tener siete dominios transmembranarios (de ahí la designación *STM,* [*seven transmembrane*]), pero estudios posteriores sugirieron que había ocho de estos dominios, con una novena región submembranaria. Tanto S182 como STM2 son proteínas neuronales citoplásmicas con expresión amplia en todo el sistema nervioso central. Son homólogas a una proteína de tráfico celular, sel 12, que se encuentra en el nematodo *Caenorhabditis elegans*. Los pacientes con mutaciones en los genes de la presenilina tienen concentraciones plasmáticas altas de $A\beta_{42}$ y las mutaciones en *PS-1* producen aumento de $A\beta_{42}$ en el medio de cultivo celular. Hay evidencia de que *PS-1* participa en la división de APP en el sitio de la secretasa γ y las mutaciones en cualquiera de los genes (*PS-1* o *APP*) pueden alterar la división de la secretasa γ. Las mutaciones en *PS-1* son la causa más frecuente de FAD de inicio a edad temprana, y compone quizá 40 a 70% de todos los casos. Las mutaciones en *PS-1* tienden a ocasionar AD a una edad más temprana (edad media de inicio, 45 años) y una evolución más corta de progresión más rápida (duración media de seis a siete años) que la enfermedad causada por mutaciones en *PS-2* (edad media de inicio 53 años; duración 11 años). Si bien en algunos portadores de mutaciones en *PS-2* la demencia comienza después de los 70 años de edad, las mutaciones en las presenilinas rara vez producen AD de inicio a edad avanzada. Hay pruebas genéticas clínicas de estas mutaciones infrecuentes, pero es probable que revelen sólo la FAD de inicio a edad temprana y deben realizarse en el contexto de la asesoría genética formal.

El gen *Apo ε* en el cromosoma 19 participa en la patogenia de la AD. La proteína, apolipoproteína E, participa en el transporte del colesterol **(cap. 421)** y el gen tiene tres alelos: ε2, ε3 y ε4. El alelo Apo ε4 confiere un mayor riesgo de AD en la población general, incluidas las formas esporádicas y la familiar de inicio tardío. Cerca de 24 a 30% de la población caucásica sin demencia tiene al menos un alelo ε4 (frecuencia de alelo, 12-15%) y alrededor de 2% es homocigótico ε4/ε4. Entre las personas con AD, 40 a 65% tiene al menos un alelo ε4, un aumento muy significativo en comparación con los testigos. Por el contrario, muchos pacientes con AD no tienen el alelo ε4 y es factible que los portadores de ε4 nunca padezcan la enfermedad. Por tanto, el alelo Apo ε4 no es necesario ni suficiente para causar AD. Sin embargo, este alelo es el principal factor de riesgo genético para la AD esporádica y actúa como modificador de enfermedad dependiente de la dosis; la edad más temprana de inicio guarda relación con la homocigosidad de ε4. Todavía se desconocen los mecanismos por los que Apo ε4 confiere un riesgo o acelera el inicio de AD, pero ε4 hace que la eliminación de amiloide sea menos eficiente y permite la producción de fragmentos tóxicos procedentes de la división de la molécula. Apo ε4 puede identificarse en placas neuríticas y es probable que también participe en la formación de marañas neurofibrilares, ya que se une con la proteína tau. Apo ε4 disminuye el crecimiento de neuritas en los cultivos de neuronas de ganglio radicular dorsal, lo que quizá indique un efecto nocivo en la respuesta del encéfalo a la lesión. Hay evidencias que sugieren que el alelo ε2 puede reducir el riesgo de AD. El uso de la prueba para Apo ε en el diagnóstico de AD todavía es motivo de controversia. No está indicada como prueba de predicción en personas normales porque se desconoce su valor pronóstico preciso y muchas personas con el alelo ε4 nunca padecen demencia. Muchos heterocigotos y homocigotos para ε4 con función cognitiva normal muestran una disminución de la función metabólica cerebral con PET, lo que sugiere anomalías presintomáticas por la AD o alguna vulnerabilidad hereditaria en la red afectada por la enfermedad. En personas con demencia que cumplen los criterios clínicos para AD, el hallazgo de un alelo ε4 aumenta la confiabilidad del diagnóstico, pero su ausencia no se considera como evidencia en contra. Además, todos los pacientes con demencia, incluidos los que tienen un alelo ε4, ameritan una búsqueda de causas reversibles del deterioro cognitivo. No obstante, Apo ε4 se mantiene como el marcador biológico más importante vinculado con el riesgo de AD, y los estudios sobre la importancia funcional de ε4 y su utilidad diagnóstica progresan con rapidez. El alelo ε4 no se relaciona con el riesgo de FTD, DLB o CJD, aunque hay datos que sugieren que ε4 podría exacerbar el fenotipo de trastornos degenerativos distintos de AD, traumatismo craneoencefálico y otras lesiones cerebrales. También es probable que otros genes participen en la AD, sobre todo como alelos de riesgo menor para las formas esporádicas de la enfermedad. Los estudios de relación con el genoma completo implicaron a los genes de la clusterina (*CLU*), la proteína de ensamble de la clatrina de unión con fosfatidilinositol (*PICALM*) y del receptor 1 para un componente del complemento (3b/4b). Es posible que *CLU* participe en el recambio de sinapsis, que *PICALM* participe en la endocitosis mediada por clatrina y que *CR1* lo haga en la eliminación de amiloide a través de la vía del complemento. *TREM2* es un gen implicado con la inflamación que aumenta la probabilidad de demencia. Los portadores de una mutación homocigótica padecen una demencia frontal con quistes óseos (enfermedad de Nasu-Hakola), en tanto que los sujetos heterocigóticos están predispuestos a padecer AD.

TRATAMIENTO ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

El tratamiento de AD es difícil y gratificante, a pesar de no haber una cura o un tratamiento farmacológico sólido. Se centra en el mejoramiento a largo plazo de los problemas conductuales y neurológicos relacionados, además de proporcionar el apoyo de un cuidador.

La construcción de una relación de confianza con el paciente, sus familiares y otros cuidadores es esencial para lograr buenos resultados en su tratamiento. En las etapas iniciales de la enfermedad, son útiles los auxiliares para la memoria, como cuadernos y recordatorios diarios visibles. Los familiares deben poner énfasis en las actividades placenteras, al tiempo que limitan las que aumentan el estrés para el paciente. Es necesario que cocinas, baños, escaleras y dormitorios sean lugares seguros, y al final, los pacientes tienen que dejar de conducir. La pérdida de la independencia y el cambio de ambiente pueden agravar la confusión, la agitación y el enojo. Es necesario comunicarse y tranquilizar al paciente en repetidas ocasiones. El "agotamiento" del cuidador es frecuente, lo que a menudo lleva a la colocación del paciente en un asilo o al surgimiento de nuevos problemas de salud para el cuidador. Los periodos de descanso para el cuidador ayudan a mantener un ambiente terapéutico exitoso en el largo plazo. Los centros de cuidado diurno de adultos pueden ser de utilidad. Los grupos de apoyo locales y nacionales, como la *Alzheimer's Association* y la *Family Caregiver Alliance*, son recursos valiosos. Desde hace algunos años ya es posible el acceso de médicos y familias a estos recursos por Internet.

El donepezilo (dosis deseada, 10 mg al día), la rivastigmina (dosis deseada, 6 mg c/12 h o parche de 9.5 mg c/24 h), la galantamina (dosis deseada, 24 mg al día, liberación extendida) y la remantina (dosis deseada, 10 mg c/12 h) están aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) para el tratamiento de la AD. Debido a la hepatotoxicidad, la tacrina ya no se usa. Los incrementos en las dosis de todos estos fármacos deben hacerse durante cuatro a seis semanas para reducir al mínimo los efectos secundarios. La acción farmacológica del donepezilo, rivastigmina y galantamina consiste en inhibir las colinesterasas, en particular la acetilcolinesterasa, con lo que aumenta la concentración cerebral de acetilcolina. La memantina parece actuar mediante el bloqueo de los receptores para *N*-metil-D-aspartato (NMDA) glutamato hiperestimulados. Los estudios transversales, doble ciego, con grupo testigo que recibió placebo con inhibidores de la colinesterasa y memantina en AD moderada a grave mostraron que se relacionan con mejores calificaciones del cuidador acerca del funcionamiento del paciente, y con un descenso evidente de la tasa de deterioro en las calificaciones de pruebas cognitivas en periodos de hasta tres años. El paciente promedio con un inhibidor de la colinesterasa mantiene su calificación en el miniexamen del estado mental (MMSE, *mini-mental state examination*) durante cerca de un año, en tanto que el paciente tratado con placebo pierde dos a tres puntos en ese mismo periodo. La memantina, usada sola o junto con inhibidores de la colinesterasa, reduce el ritmo de deterioro cognitivo y aligera la carga para el cuidador de pacientes con AD moderada a grave, pero no está aprobada para la AD leve. Todos estos fármacos sólo tienen eficacia moderada para la AD. Los inhibidores de la colinesterasa son relativamente fáciles de administrar y sus principales efectos secundarios son síntomas gastrointestinales (náusea, diarrea, cólicos), alteración del sueño con sueños desagradables o vívidos, bradicardia (casi siempre benigna) y calambres musculares.

En un estudio retrospectivo de observación, el tratamiento de sustitución de estrógenos pareció proteger, en cerca de 50%, a las mujeres contra AD. Este estudio parecía confirmar los resultados de dos estudios anteriores de casos y testigos. Tristemente, un estudio prospectivo con grupo testigo con placebo de un tratamiento combinado de estrógenos y progesterona para posmenopáusicas asintomáticas aumentó la prevalencia de demencia, en lugar de reducirla. Este estudio apagó mucho el entusiasmo por los tratamientos hormonales para prevenir la demencia. Además, no se observó beneficio alguno en el tratamiento de la AD con estrógeno solo.

Un estudio con grupo testigo de un extracto de *Ginkgo biloba* observó una mejoría modesta en la función cognitiva de sujetos con AD y demencia vascular. Por desgracia, un estudio multicéntrico integral de prevención durante seis años con esta planta no encontró una disminución de la progresión de la demencia en el grupo tratado.

La vacunación contra $A\beta_{42}$ ha sido muy eficaz en modelos de AD en ratones; ayuda a eliminar la sustancia amiloide cerebral y previene su acumulación adicional. En estudios con seres humanos, esta estrategia condujo a complicaciones que pusieron en peligro la vida, como meningoencefalitis, en una minoría de pacientes. Otro tratamiento experimental para la AD fue el uso de inhibidores de la secretasa β y γ que disminuyen la síntesis de $A\beta_{42}$, pero los primeros dos estudios con grupo testigo con placebo de inhibidores de la secretasa γ, tarenflurbil y semagacestat, resultaron negativos, y es posible que semagascestat acelere el deterioro cognitivo en comparación con el placebo. Se ha intentado la inmunización pasiva con anticuerpos monoclonales contra $A\beta_{42}$ en la AD leve a moderada. Estos estudios resultaron negativos, lo que llevó a algunos a sugerir que los pacientes tratados tenían una enfermedad demasiado avanzada para responder a tratamientos reductores de amiloide. Por tanto, se iniciaron nuevos estudios en personas asintomáticas con AD leve, en las formas autosómicas dominantes asintomáticas de AD y en ancianos con función cognitiva normal que resultaron positivos para amiloide en la PET. Los fármacos que modifican la fosforilación y agregación de tau, incluidos anticuerpos contra tau, empiezan a estudiarse como posibles tratamientos para la AD y los trastornos relacionados con tau distintos a la AU, incluida la FTD y la parálisis supranuclear progresiva.

Varios estudios retrospectivos sugieren que los antiinflamatorios no esteroideos y los inhibidores de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa (estatinas) podrían tener un efecto protector en la demencia si se usan antes del inicio de la enfermedad, pero no influyen en la AD sintomática. Por último, ahora hay un fuerte interés en la relación entre diabetes y AD, y se realizan estudios con regulación de la insulina.

La depresión leve a moderada es frecuente en las etapas tempranas de la AD y podría responder a los antidepresivos o inhibidores de la colinesterasa. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*) se usan a menudo debido a sus efectos secundarios anticolinérgicos leves (p. ej., escitalopram, dosis deseada, 5 a 10 mg al día). Las convulsiones pueden tratarse con levetiracetam, a menos que el paciente tenga un régimen distinto que fuera efectivo antes del inicio de la AD. La agitación, insomnio, alucinaciones y beligerancia son manifestaciones muy problemáticas de algunos pacientes con AD; estos comportamientos pueden hacer que se les traslade a un asilo. La nueva generación de antipsicóticos atípicos, como la risperidona, quetiapina y olanzapina, se usan en dosis bajas para tratar estos síntomas neuropsiquiátricos. Los pocos estudios con grupo testigo que comparan los fármacos con la intervención conductual para tratar la agitación sugieren una eficacia leve con efectos secundarios importantes en el sueño y la marcha, además de complicaciones cardiovasculares e incluso un mayor riesgo de muerte. Todos los antipsicóticos tienen una advertencia de la FDA en recuadro negro y deben usarse con cautela en el anciano con demencia. Sin embargo, a menudo no se cuenta con un control conductual cuidadoso, diario y no farmacológico, lo que hace que los medicamentos sean necesarios en algunos pacientes. Por último, deben evitarse compuestos con efectos anticolinérgicos potentes, incluidos los auxiliares para dormir de venta sin receta médica (p. ej., difenhidramina), así como fármacos para la incontinencia (p. ej., oxibutinina).

DEMENCIA VASCULAR

La demencia relacionada con la enfermedad vascular cerebral puede dividirse en dos categorías generales: demencia por infartos múltiples y enfermedad difusa de la sustancia blanca (también llamada *leucoaraiosis, leucoencefalopatía arteriosclerótica subcortical* o *enfermedad de Binswanger*). Parece que la enfermedad vascular cerebral es una causa más frecuente de demencia en Asia que en Europa y Norteamérica, quizá por la mayor prevalencia de aterosclerosis intracraneal. Las personas con apoplejía pueden padecer deficiencias cognitivas crónicas llamadas *demencia por infartos múltiples*. Las apoplejías pueden ser grandes o pequeñas (a veces lagunares) y por lo general afectan varias regiones cerebrales diferentes. La presencia de demencia depende en parte del volumen total de corteza dañada. Por lo general, los pacientes refieren episodios específicos previos de deterioro neurológico súbito. Muchos pacientes con demencia por infartos múltiples tienen antecedente de hipertensión, diabetes, coronariopatía u otras manifestaciones de aterosclerosis diseminada. La exploración física puede mostrar deficiencias neurológicas focales, como hemiparesia, signo de Babinski unilateral, un defecto en el campo visual o parálisis pseudobulbar. Las apoplejías recurrentes producen una progresión paulatina de la enfermedad. Las imágenes neurológicas revelan múltiples áreas de infarto. Por tanto, la anamnesis y los hallazgos de las imágenes permiten distinguir este trastorno de la AD. Sin embargo, tanto la AD como los infartos múltiples son frecuentes y a veces ocurren al mismo tiempo. Con el envejecimiento normal, también se acumula amiloide en los vasos sanguíneos cerebrales, lo que da lugar a un trastorno llamado *angiopatía amiloide cerebral* (sin demencia) que predispone a los ancianos a la hemorragia lobular y microhemorragias cerebrales. Los pacientes con AD parecen tener mayor riesgo de angiopatía amiloide, y es posible que esta relación explique algunos de los vínculos observados entre la AD y la apoplejía.

En algunas personas con demencia, la MRI muestra zonas de hiperdensidad de la señal T2 bilateral en la sustancia blanca subcortical, llamada *enfermedad difusa de la sustancia blanca*, a menudo en relación con infartos lagunares **(fig. 35-2)**. La demencia puede ser de inicio gradual y evolución lenta, características que la distinguen de la demencia por infartos múltiples, aunque otros pacientes muestran un deterioro paulatino más típico de la demencia por infartos múltiples. Los síntomas tempranos incluyen confusión leve, apatía, ansiedad, psicosis y deficiencias en la memoria, función espacial y ejecutiva. Las dificultades graves en el juicio y la orientación, así como la dependencia de otros para las actividades cotidianas aparecen más tarde. Son frecuentes la euforia, el júbilo, la depresión o las conductas agresivas a medida que la enfermedad avanza. Puede haber signos piramidales y cerebelares, y al menos la mitad de estos pacientes padece un trastorno de la marcha. En la enfermedad avanzada son frecuentes la incontinencia urinaria y disartria, con o sin otras manifestaciones pseudobulbares (p. ej., disfagia, labilidad emocional). Una minoría de pacientes padece convulsiones y sacudidas mioclónicas. A menudo, este trastorno se debe a la isquemia crónica por la oclusión de las pequeñas arterias y arteriolas cerebrales penetrantes (microangiopatía). Cualquier estenosis causante de enfermedad en los vasos cerebrales pequeños puede ser el factor subyacente determinante, aunque la hipertensión es la causa principal. El término *enfermedad de Bisnwanger* debe usarse con cautela, ya que no identifica de manera clara una sola entidad.

Otras causas raras de enfermedad de la sustancia blanca también se manifiestan con demencia, como la leucodistrofia metacromática (deficiencia de arilsulfatasa A) y la leucoencefalopatía multifocal progresiva **(cap. 164)**. Una forma hereditaria dominante de enfermedad de la sustancia blanca se conoce como *arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía* (CADASIL, *cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy*), que se describe más adelante en "Otras causas de demencia".

Los trastornos mitocondriales pueden manifestarse como episodios semejantes a una apoplejía y pueden dañar de manera selectiva los ganglios basales o la corteza. Muchos de estos pacientes tienen otros hallazgos indicativos de un trastorno neurológico o sistémico, como oftalmoplejía, degeneración retiniana, hipoacusia, miopatía, neuropatía o diabetes. El diagnóstico es difícil, pero las concentraciones de lactato y piruvato en suero o en LCR (sobre todo) pueden ser anormales, y la biopsia del tejido afectado, de preferencia músculo, puede ser diagnóstica.

El tratamiento de la demencia vascular debe centrarse en prevenir una nueva lesión isquémica mediante la estabilización o corrección de las causas subyacentes, como hipertensión, diabetes, tabaquismo o falta de ejercicio. No es probable que se recupere la función cognitiva perdida, aunque son frecuentes las fluctuaciones con periodos de mejoría.

ESPECTRO DE DEGENERACIÓN LOBULAR FRONTOTEMPORAL

La *demencia frontotemporal* (FTD) se refiere a un grupo de síndromes clínicos vinculados por la degeneración lobular frontotemporal (FTLD, *frontotemporal lobar degeneration*) subyacente. Por lo general, la FTD comienza

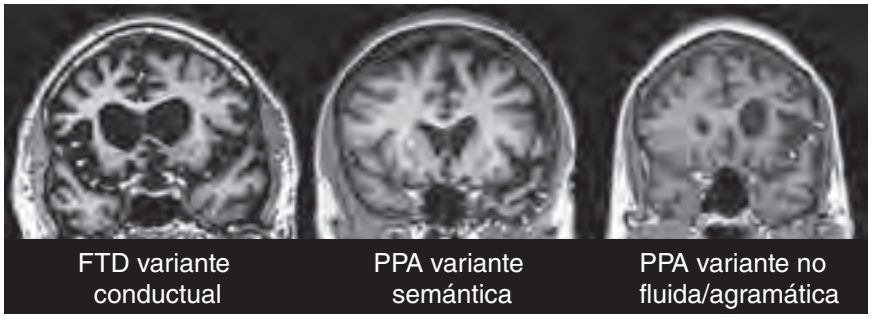


FIGURA 448-3. Tres principales síndromes clínicos de demencia frontotemporal (FTD). Cortes de la imagen por resonancia magnética coronal de pacientes representativos con FTD variante conductual (***izquierda***), demencia semántica (***centro***) y afasia no fluida progresiva (***derecha***). Están resaltadas las áreas de atrofia temprana y grave en cada síndrome (***puntas de flecha blancas***). La variante conductual presenta atrofia del cíngulo anterior y frontoinsular, con diseminación a la corteza orbitaria y dorsolateral. La afasia progresiva primaria (PPA) variante semántica muestra atrofia prominente del polo temporal, más a menudo del lado izquierdo. La PPA variante no fluida/agramática guarda relación con degeneración opercular frontal y de la ínsula dorsal.

en el quinto a séptimo decenios de vida y es casi tan prevalente como la AD en este grupo de edad. Los estudios iniciales sugirieron que la FTD puede ser más frecuente en varones, aunque los informes más recientes hacen dudar de ese hallazgo. Aunque es frecuente que haya un antecedente familiar de demencia, la herencia autosómica dominante sólo se observa en 10 a 20% de todos los casos de FTD.

La heterogeneidad clínica observada en la FTD familiar y esporádica es notoria. Se han descrito tres síndromes clínicos centrales **(fig. 448-3)**. En la variante conductual (bvFTD), el síndrome de FTD más frecuente, la disfunción social y emocional se manifiesta como apatía, desinhibición, compulsividad, pérdida de la empatía e ingestión excesiva de alimento, muchas veces acompañados de deficiencias en el control ejecutivo. La FTLD a menudo causa dos formas de afasia progresiva primaria (PPA, *primary progressive aphasia*), la variante semántica y la no fluida/agramática, y se incluyen en el espectro de la FTLD. En la variante semántica, los pacientes pierden poco a poco la capacidad para decodificar el significado de palabras, objetos, personas específicas y emociones; por su parte, los enfermos con la variante no fluida/agramática desarrollan una marcada incapacidad para generar palabras, a menudo con daño motor prominente del habla. Cualquiera de estos tres síndromes clínicos, aunque con más frecuencia la bvFTD, pueden acompañarse de enfermedad de motoneuronas (MND, *motor neuron disease*), en cuyo caso se aplica el término FTD-MND. Además, el síndrome corticobasal (CBS, *corticobasal syndrome*) y el síndrome de parálisis supranuclear progresiva (PSP-S, *progressive supranuclear palsy syndrome*) pueden considerarse parte del espectro clínico de FTLD. Asimismo, es posible que los pacientes evolucionen de cualquiera de los síndromes motores descritos a manifestaciones prominentes de otro síndrome.

Los hallazgos clínicos dependen de la localización anatómica del trastorno. La degeneración con predominio del hemisferio derecho o la simétrica del cíngulo anterior/prefrontal medial, orbitaria e insular anterior predice la bvFTD. Los pacientes con PPA no fluida/agramática muestran degeneración opercular frontal izquierda (dominante) y del giro precental, en tanto que en la variante semántica de la PPA hay atrofia temporal anterior izquierda. La capacidad visuoconstructiva, los cálculos matemáticos y la navegación pueden mantenerse normales hasta la etapa avanzada de cualquier síndrome de FTD. Muchos pacientes con afasia no fluida o bvFTD padecen después PSP-S, a medida que la enfermedad se extiende a las estructuras diencefálicas y del tronco del encéfalo, o tienen manifestaciones semejantes al CBS si la afectación avanza hacia la corteza perirrolándica dorsal y lateral.

Las mutaciones autosómicas dominantes hereditarias más frecuentes causantes de FTD afectan los genes *C9ORF72* (cromosoma 9), *GRN* (cromosoma 17) y *MAPT* (cromosoma 17). Las expansiones de hexanucleótido (GGGGCC) en la porción no codificante de *C9ORF72* son las identificadas en fecha más reciente y son la causa genética más frecuente de la FTD familiar o esporádica (casi siempre se manifiesta como bvFTD con o sin MND) y la esclerosis lateral amiotrófica (ALS, *amyotrophic lateral sclerosis*). La expansión se relaciona con menor expresión del mRNA de *C9ORF72*; focos de mRNA nuclear que contienen porciones trascritas de la expansión y otros mRNA; inclusiones citoplásmicas neuronales que contienen proteínas con repetición de dipéptidos traducidos del mRNA repetido, e inclusiones citoplásmicas neuronales y gliales de una proteína de unión con DNA de respuesta transactiva de 43 kDa (TDP-43). El significado patogénico de estas diversas manifestaciones es un tema de investigación activa. Las mutaciones en *MAPT* inducen un cambio en el corte y empalme alternado de tau o inducen la pérdida de la función de la molécula tau, lo que altera la unión del microtúbulo. Con *GRN*, las mutaciones en la secuencia codificante del gen de la proteína progranulina producen degradación del mRNA por deterioro mediado por una mutación terminadora, lo que representa un raro ejemplo de una mutación autosómica dominante que causa haploinsuficiencia y produce una reducción de alrededor de 50% en las concentraciones de la proteína progranulina circulante. Curiosamente, en fecha reciente se informó de un paciente con mutaciones en *GRN* en ambos cromosomas que desarrolló lipofuscinosis ceroidea neuronal, lo que hizo que los investigadores se centraran en el lisosoma como un sitio de disfunción molecular en la FTD relacionada con *GRN*. La progranulina es un factor de crecimiento que se une con receptores para el factor de necrosis tumoral (TNF) y participa en la reparación hística y el crecimiento tumoral. Se desconoce cómo es que las mutaciones en la progranulina causan FTD, pero los mecanismos más probables incluyen disfunción lisosómica y aumento de la inflamación neurológica. Las mutaciones en *MAPT* y en *GRN* se relacionan con manifestaciones de parkinsonismo, en tanto que la ALS es rara. Pocas veces, las mutaciones en los genes de la proteína que contiene valosina (*VCP*, cromosoma 9) y la proteína 2b del cuerpo multivesicular cargado (*CHMP2b*, cromosoma 3) también ocasionan FTD familiar autosómica dominante. Las mutaciones en los genes *TARDBP* (codifica TDP-43) y *FUS* (codifica fusionado en sarcoma [FUS]) (véase más adelante) causan ALS familiar, a veces en relación con un síndrome FTD, aunque se ha informado sobre unos cuantos pacientes con FTD sola.

La marca distintiva patológica macroscópica de la FTLD es la atrofia focal de la corteza frontal, insular o temporal, que puede visualizarse en las neuroimágenes (fig. 448-3) y a menudo es muy marcada en la necropsia. Sin embargo, a pesar del aspecto de la enfermedad avanzada, los estudios de imágenes sugieren que la atrofia a menudo comienza de manera focal en un hemisferio, antes de extenderse a regiones con interconexiones anatómicas, incluidos los ganglios basales. En muchos pacientes se observa pérdida de la inervación serotoninérgica cortical. A diferencia de la AD, el sistema colinérgico queda casi intacto en la FTD, lo que explica la escasa eficacia de los inhibidores de la acetilcolinesterasa en este grupo.

Si bien los primeros estudios sugerían que 15 a 30% de los individuos con FTD tenían AD subyacente en la necropsia, el perfeccionamiento progresivo en el diagnóstico clínico ha mejorado la exactitud de la predicción patológica y la mayoría de los pacientes diagnosticados con FTD en una clínica para demencia con experiencia en esta enfermedad mostrarán FTLD en el examen patológico. Los hallazgos microscópicos en todos los enfermos con FTLD incluyen gliosis, microvacuolación y pérdida neuronal, pero la enfermedad se subdivide según la composición proteínica de las inclusiones neuronales y gliales, que contienen tau o TDP-43 en cerca de 90% de los pacientes, 10% restante muestra inclusiones que contienen FUS **(fig. 448-4)**.

La toxicidad y capacidad de diseminación de los agregados de tau explican la patogenia de muchos casos familiares y cada vez se consideran más como factor esencial en las taupatías esporádicas, aunque es probable que también participe la pérdida de la función estabilizadora del microtúbulo de tau. Por el contrario, TDP-43 y FUS son proteínas de unión con RNA/DNA cuya importancia en la función neuronal todavía se investiga, pero

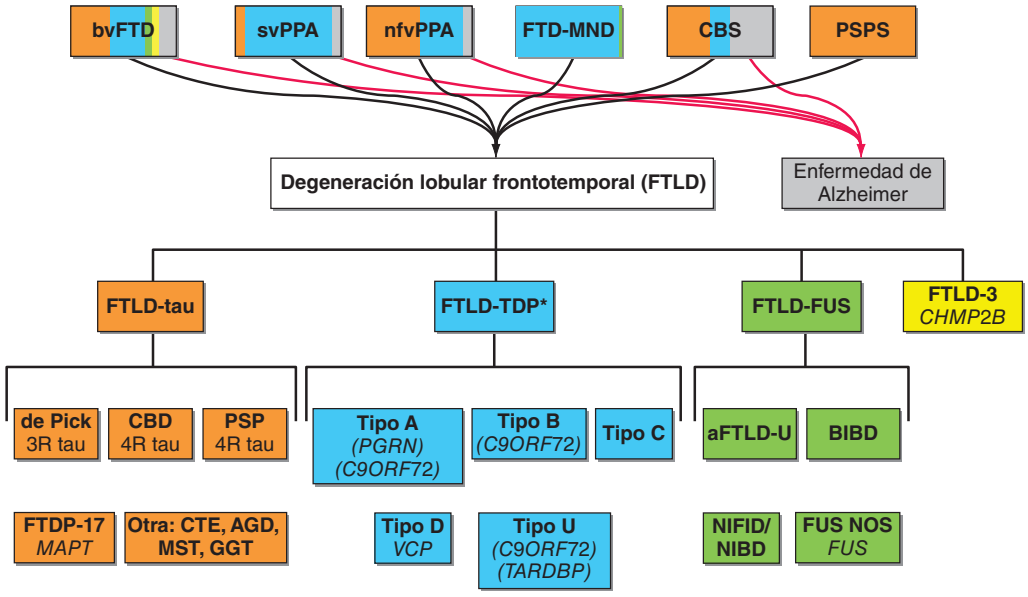


FIGURA 448-4. Los síndromes de demencia frontotemporal se unen por la patología de degeneración lobular frontotemporal, que puede dividirse según la presencia de inclusiones con tau, TDP-43 o FUS en las neuronas y la glía. Las relaciones entre los síndromes clínicos y las principales clases moleculares se muestran con ***sombreado de color***. A pesar de las mejorías en el diagnóstico clínico de los síndromes, un pequeño porcentaje de pacientes con algunos síndromes de demencia frontotemporal muestran la neuropatología de la enfermedad de Alzheimer en la necropsia (***sombreado gris***). aFTLD-U, degeneración lobular frontotemporal atípica con inclusiones positivas para ubiquitina; AGD, enfermedad de granos argirófilos; BIBD, enfermedad con cuerpos de inclusión basófilos; bvFTD, demencia frontotemporal variante conductual; CBD, degeneración corticobasal; CBS, síndrome corticobasal; CTE, encefalopatía traumática crónica; FTD-MND, demencia frontotemporal con enfermedad de neurona motora; FTDP-17, demencia frontotemporal con parkinsonismo vinculado con el cromosoma 17; FUS, fusionado en sarcoma; GGT, taupatía glial globular; MST, taupatía multisistémica; nfvPPA, afasia progresiva primaria variante no fluida/agramática; PSPS, síndrome de parálisis supranuclear progresiva; svPPA, afasia primaria progresiva variante semántica; tipo U, tipo inclasificable.

una función esencial podría ser el de ser chaperonas de moléculas de mRNA y llevarlas a la parte distal de la neurona para la traducción dependiente de la actividad en las espinas dendríticas. Como estas proteínas también forman agregados intracelulares y producen progresión anatómica similar, la toxicidad y diseminación proteínica también puede ser un factor en la patogenia de estas FTLD-TDP y FTLD-FUS.

Cada vez se reconoce más que las proteínas mal plegadas tienen propiedades "semejantes a priones" en las enfermedades neurodegenerativas, ya que actúan como plantilla para el plegamiento anómalo de sus contrapartes proteínicas plegadas originales, un proceso que crea una amplificación exponencial de plegamiento anormal de proteínas entre las células. Esta hipótesis proporciona una explicación unificadora para los patrones estereotípicos de diseminación de la enfermedad observados en todos los síndromes **(cap. 444e)**.

Aunque alguna vez se utilizó el término *enfermedad de Pick* para describir un trastorno degenerativo progresivo caracterizado por afectación selectiva de la neocorteza frontal anterior y temporal y, en el examen patológico, por inclusiones citoplásmicas (*cuerpos de Pick*), ahora sólo se usa para referirse a una entidad histopatológica FTLD-tau específica. Los cuerpos de Pick típicos son argirófilos, se tiñen de manera positiva con el método de plata de Bielschowsky (pero no con el método de Gallya) y también con la inmunotinción para tau hiperfosforilada. La identificación de las tres clases moleculares principales de FTLD permitió definir los distintos subtipos de FTLD en cada clase. Estos subtipos, basados en la morfología y distribución de las inclusiones neuronales y gliales **(fig. 448-5)**, explican la gran mayoría de los casos, y algunos subtipos muestran marcadas relaciones clínicas o genéticas (fig. 448-4). A pesar de este avance, los datos disponibles no permiten hacer una predicción confiable del subtipo de FTLD subyacente, ni siquiera su clase molecular principal, con base sólo en las manifestaciones clínicas. Las imágenes moleculares por PET, con ligandos elegidos para unirse con la proteína tau mal plegada parecen muy prometedoras y ya se aplica para estudiar a los pacientes con AD y FTD. Como la FTLD-tau y FTLD-TDP representan 90% de los casos de FTLD, la capacidad para detectar el depósito patológico de proteína tau *in vivo* mejorará mucho la exactitud de predicción, sobre todo cuando las imágenes en la PET para amiloide resultan negativas.

La carga para los cuidadores de los pacientes con FTD es extrema, sobre todo cuando la enfermedad altera las funciones centrales emocionales y de personalidad de la persona amada. El tratamiento es sintomático y por ahora no se conoce un recurso para reducir el ritmo de progresión o mejorar los síntomas. Muchas de las conductas que acompañan a la FTD, como depresión, hiperoralidad, compulsiones e irritabilidad, pueden aminorarse con antidepresivos, en particular SSRI. La relación con trastornos motores como el parkinsonismo obliga a que el uso de antipsicóticos sea cuidadoso, ya que pueden exacerbar este problema.

El *síndrome de parálisis supranuclear progresiva* (PSP-S, también llamado síndrome de Steele-Richardson-Olzewski) es un trastorno degenerativo que afecta el tronco del encéfalo, ganglios basales, estructuras límbicas y áreas específicas de la corteza. El cuadro clínico del PSP-S comienza con caídas y cambios en la ejecución o modificaciones sutiles en la personalidad (como rigidez mental, impulsividad o apatía). Poco después aparece un síndrome oculomotor progresivo que inicia con sacudidas de onda cuadrada, seguidas por movimientos sacádicos lentos (peor en la vertical que la horizontal) antes de llegar a la oftalmoparesia supranuclear progresiva. La disartria, disfagia y rigidez axial simétrica pueden ser manifestaciones sobresalientes que aparecen en cualquier etapa de la enfermedad. Son características una postura rígida e inestable con hiperextensión del cuello y una marcha lenta, con sacudidas y tambaleos. Las caídas inexplicables frecuentes y a veces espectaculares son habituales por la combinación de rigidez axial, incapacidad para mirar hacia abajo y falta de criterio. Incluso una vez que los pacientes tienen movimientos voluntarios oculares muy limitados, conservan los reflejos oculocefálicos (demostrados con la maniobra vertical de ojos de muñeca); por tanto, el trastorno oculomotor es supranuclear. La demencia se superpone con la bvFTD, lo que causa apatía, disfunción ejecutiva frontal, falta de juicio, procesos del pensamiento lentos, alteración de la fluidez verbal y dificultad para las actividades secuenciales y el cambio de una tarea a otra. Estas manifestaciones son frecuentes en la valoración inicial y a menudo preceden al síndrome motor. Algunos pacientes con diagnóstico patológico de PSP comienzan con afasia no fluida o un trastorno motor del habla y evolucionan hasta el PSP-S típico. La respuesta a L-dopa es limitada o nula; no hay otros tratamientos. La muerte ocurre cinco a 10 años después del inicio. Como la enfermedad de Pick, cada vez se usa más el término PSP para referirse a una entidad histopatológica específica en la clase de FTLD-tau. En la PSP se observa acumulación de tau de cuatro repeticiones hiperfosforilada dentro de las neuronas y células gliales. Las inclusiones neuronales a menudo adquieren la forma de NFT, que pueden ser grandes, esféricas ("globosas") y gruesas en el tronco del encéfalo, núcleo dentado cerebelar y neuronas diencefálicas. El depósito de tau no es prominente en las estructuras subcorticales (incluido el núcleo subtalámico, el globo pálido, *locus*

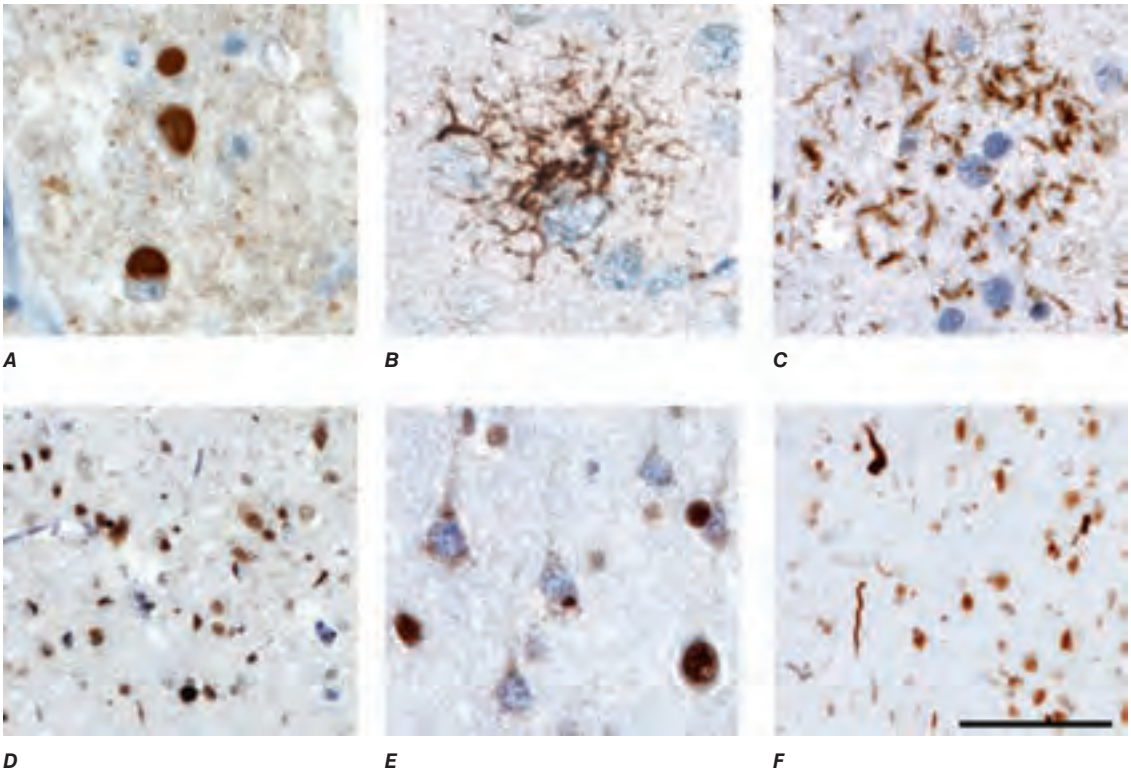


FIGURA 448-5. Neuropatología en la degeneración lobular frontotemporal (FTLD). FTLD-tau (***A-C***) y FTLD-TDP (***D-F***) representan más de 90% de los pacientes con FTLD, y la prueba inmunohistoquímica muestra lesiones características en cada uno de los subtipos histopatológicos en cada clase; (***A***) cuerpos de Pick en la enfermedad de Pick; (***B***) un astrocito en penacho en la parálisis supranuclear progresiva; (***C***) una placa astrocítica en la degeneración corticobasal; (***D***) inclusiones citoplásmicas neuronales compactas pequeñas o semilunares y hebras cortas, luego neuropilos en FTLD-TDP, tipo A; (***E***) inclusiones citoplásmicas neuronales difusas/granulares (con escasez relativa de hebras de neuropilos) en FTLD-TDP, tipo B, y (***F***) neuritas distróficas largas y tortuosas en la FTLD-TDP, tipo C. La TDP puede verse en el núcleo de las neuronas que no tienen inclusiones, pero se localiza mal en el citoplasma y forma inclusiones en FTLD-TDP. Las tinciones inmunitarias son tau 3-repeticiones (***A***), fosfo-tau (***B*** y ***C***) y TDP-43 (***D-F***). Los cortes están contrateñidos con hematoxilina. La barra de escala se aplica a todos los paneles y representa 50 µm en ***A***, ***B***, ***C*** y ***E***, y 100 µm en ***D*** y ***F***.

cerúleo, sustancia gris periacueductal, techo, núcleos oculomotores y núcleo dentado del cerebelo). Las NFT neocorticales, como las de la AD, a menudo adquieren una morfología en flama, pero al microscopio electrónico, puede demostrarse que las marañas de la PSP consisten en túbulos rectos, en lugar de los filamentos helicoidales pareados que se encuentran en la AD. Además, la PSP se relaciona con prominentes rasgos patológicos gliales positivos a tau, como astrocitos en penacho (fig. 448-5), astrocitos espinosos e inclusiones oligodendrogliales helicoidales ("cuerpos helicoidales"). En la mayoría de los pacientes con PSP-S se demuestra la PSP en la necropsia, aunque un pequeño porcentaje muestra otra taupatía (degeneración corticobasal [CBD, *corticobasal degeneration*] o enfermedad de Pick; fig. 448-4).

Además de su superposición con FTD y CBS (véase más adelante), PSP a menudo se confunde con *enfermedad de Parkinson* (PD, *Parkinson's disease*) idiopática. Aunque los pacientes ancianos con PD pueden tener limitación para la mirada superior, no desarrollan paresia para la mirada inferior ni las otras alteraciones de los movimientos oculares voluntarios típicos de la PSP. Existe demencia en ~20% de los pacientes con PD, a menudo por desarrollo de un síndrome completo semejante a DLB. Además, los síndromes conductuales observados con DLB difieren de la PSP (véase más adelante). La demencia en la PD se vuelve más probable con la edad, lo que agrava los signos extrapiramidales, hace que la duración de la enfermedad sea prolongada y causa depresión. Los pacientes con PD que padecen demencia también tienen atrofia cortical en las imágenes cerebrales. En el examen neuropatológico puede haber cambios corticales relacionados con AD; inclusiones de sinucleína α relacionadas con LBD en el sistema límbico y la corteza; o ningún cambio microscópico específico aparte de la gliosis y la pérdida neuronal. **La PD se describe con detalle en el capítulo 449.**

El *síndrome corticobasal* (CBS) es un trastorno del movimiento y demencia de progresión lenta relacionado con la atrofia grave de la corteza perirrolándica y de los ganglios basales (sustancia negra y estriado-pálido). Lo habitual es que el paciente se presente con inicio asimétrico de rigidez, distonía, mioclono y apraxia de una extremidad, a veces con fenómenos de *extremidad ajena*, en el que la extremidad tiene actividad motora no intencional, como la de sujetar, tocar, mover sin rumbo o deshacer. Al final, el CBS se vuelve bilateral y causa disartria, marcha lenta, temblor de acción y casi siempre, demencia de predominio frontal. En tanto que el CBS se refiere al síndrome clínico, CBD se refiere a una entidad FTLD-tau con rasgos histopatológicos específicos (fig. 448-4). Aunque antes se pensaba que el CBS era patognomónico de CBD, cada vez se reconoce más que el CBS puede deberse a CBD, PSP, FTLD-TDP e incluso a AD. En la CBD, las manifestaciones microscópicas incluyen neuronas globosas, acromáticas y positivas para tau; placas astrocíticas (fig. 448-5), y otras morfologías patológicas gliales distróficas de tau que se superponen con las observadas en PSP. En particular, la CBD ocasiona una carga grave de taupatía en la sustancia blanca subcortical, consistente en hebras de cuerpos oligodendrogliales helicoidales. Como se muestra en la figura 448-4, los pacientes con bvFTD, PPA no fluida/agramática y PSP-S también pueden tener CBD en la necropsia, lo que subraya la importancia de la diferenciación entre los constructos y la terminología clínicos y patológicos. El tratamiento del CBS es sintomático; no se cuenta con tratamientos modificadores de la enfermedad.

DEMENCIA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON Y DEMENCIA CON CUERPOS DE LEWY

Cada vez se estudian más los síndromes de demencia parkinsoniana, muchos casos se unifican en la patología de cuerpos de Lewy y neuritas de Lewy que asciende del tronco del encéfalo por la sustancia negra, el sistema límbico y la corteza. El síndrome clínico de DLB se caracteriza por alucinaciones visuales, parkinsonismo, estado de alerta fluctuante, caídas y, a menudo, trastornos conductuales durante el sueño de movimientos oculares rápidos (REM, *rapid eye movement*) (RBD, *REM behaviour disorder*). La demencia puede preceder o seguir a la aparición del parkinsonismo. Por tanto, existe una vía en pacientes con PD de larga evolución sin daño cognitivo, que padecen poco a poco una demencia relacionada con alucinaciones visuales y variación en el estado de alerta. Cuando esto ocu-

rre después del diagnóstico establecido de PD, muchos usan el término *demencia de la enfermedad de Parkinson* (PDD). En otros, la demencia y el síndrome neuropsiquiátrico preceden o surgen junto con el parkinsonismo y este cuadro se denomina DLB. Tanto la PDD como la DLB pueden acompañarse o ir precedidas de síntomas referibles a alteraciones en el tronco del encéfalo inferior a la sustancia negra que incluyen estreñimiento, o mareo ortostático o RBD, y muchos investigadores consideran estos trastornos como puntos en un espectro de patología de la sinucleína α.

Los pacientes con PDD y DLB son muy sensibles a las alteraciones metabólicas y, en algunos casos, la primera manifestación de enfermedad es el delirio, a menudo desencadenado por una infección, un nuevo fármaco u otra perturbación sistémica. Un delirio alucinatorio causado por L-dopa, administrada para síntomas parkinsonianos atribuidos a PD, puede ser el primer indicio para el diagnóstico de PPD o DLB. Por el contrario, los pacientes con deficiencias cognitivas leves y alucinaciones pueden recibir antipsicóticos típicos o atípicos, que causan parkinsonismo marcado en dosis bajas debido a la pérdida subclínica de neuronas dopaminérgicas nigrales relacionada con la DLB. Incluso sin un factor desencadenante subyacente, en la DLB las fluctuaciones pueden ser pronunciadas, con confusión episódica e incluso con estupor combinado con intervalos de lucidez. Sin embargo, a pesar del patrón fluctuante, las manifestaciones clínicas centrales persisten, a diferencia del delirio, que se resuelve después de corregir el factor desencadenante. En cuanto a la cognición, la DLB permite la conservación relativa de la memoria, pero con deficiencias visuoespaciales y ejecutivas más graves que en pacientes con AD temprana.

La característica neuropatológica fundamental en la DLB es la presencia de cuerpos de Lewy y neuritas de Lewy en núcleos específicos del tronco del encéfalo, sustancia negra, amígdala, giro del cíngulo y, al final, de la neocorteza. Los cuerpos de Lewy son inclusiones citoplásmicas intraneuronales que se tiñen con ácido peryódico de Schiff (PAS) y ubiquitina, pero ahora se identifican con anticuerpos dirigidos contra la proteína presináptica sinucleína α. Los cuerpos de Lewy están compuestos por neurofilamentos rectos de 7 a 20 nm de largo, con material amorfo circundante y contienen epítopos reconocidos por anticuerpos dirigidos contra proteínas del neurofilamento fosforiladas y no fosforiladas, ubiquitina y sinucleína α. Los cuerpos de Lewy casi siempre se encuentran en la sustancia negra de pacientes con PD idiopática, donde pueden observarse con facilidad mediante tinción de hematoxilina y eosina. En muchos pacientes con DLB se observa una deficiencia colinérgica profunda, debida a la afectación del prosencéfalo basal y del núcleo pedunculopontino, y puede ser un factor causante de las fluctuaciones, la falta de atención y las alucinaciones visuales.

Debido a la morbilidad concomitante a la AD y la deficiencia colinérgica en DLB, los inhibidores de la colinesterasa a menudo producen un beneficio significativo, reducen las alucinaciones, estabilizan los síntomas delirantes e incluso ayudan con la RBD en algunos casos. Los programas de ejercicio aumentan al máximo la función motora y protegen contra lesiones por caídas. A menudo son necesarios los antidepresivos. En ocasiones se necesitan antipsicóticos atípicos para la psicosis, aunque pueden agravar los síndromes extrapiramidales, incluso en dosis bajas, y aumentan el riesgo de muerte. Los pacientes con DLB tienen una sensibilidad extrema a los fármacos dopaminérgicos, que deben ajustarse con cuidado; la tolerabilidad mejora con el uso concomitante de un inhibidor de la colinesterasa.

OTRAS CAUSAS DE DEMENCIA

Las *enfermedades priónicas* como la *enfermedad de Creutzfeldt-Jakob* (CJD) son trastornos neurodegenerativos raros (prevalencia ~1 por millón) que ocasionan demencia. La CJD es un trastorno de progresión rápida que se acompaña de demencia, signos corticales focales, rigidez y mioclono, lo que causa la muerte <1 año después de los primeros síntomas. La AD casi nunca progresa con la rapidez de la CJD, por lo que la diferenciación entre ambas enfermedades es sencilla. Es más probable que la CBD y la DLB, demencias degenerativas más rápidas con alteraciones prominentes del movimiento, se confundan con CJD. El diagnóstico diferencial para la CJD incluye otros trastornos con demencia de progresión rápida, como encefalitis virales o bacterianas, encefalopatía de Hashimoto, vasculitis del sistema nervioso central (SNC), linfoma o síndromes paraneoplásicos o autoinmunitarios. Los complejos periódicos muy alterados en el EEG y las zonas de hiperdensidad en listón y en los ganglios basales observadas en la MRI con recuperación de inversión atenuada por líquido son rasgos diagnósticos de la CJD, aunque en casos raros las convulsiones focales prolongadas o generalizadas pueden producir una imagen similar. **Las enfermedades priónicas se describen con detalle en el capítulo 453e.**

La *enfermedad de Huntington* (HD) **(cap. 449)** es un trastorno cerebral degenerativo autosómico dominante. Las manifestaciones clínicas típicas de la HD incluyen corea, trastorno conductual y daño en las funciones ejecutivas. Por lo general, los síntomas comienzan en el cuarto o quinto decenios de edad, aunque el intervalo es amplio, va desde la infancia hasta >70 años. Con frecuencia, la memoria se conserva hasta la enfermedad avanzada, pero la atención, juicio, conciencia de sí mismo y funciones ejecutivas a menudo se alteran desde una etapa temprana. Son frecuentes la depresión, apatía, aislamiento social, irritabilidad y desinhibición intermitente. Puede haber delirio y comportamiento obsesivo compulsivo. La duración de la enfermedad es variable, pero por lo general dura alrededor de 15 años.

La *hidrocefalia de presión normal* (NPH) es un síndrome relativamente infrecuente, pero tratable. Las características clínicas, fisiológicas e imagenológicas de la NPH deben distinguirse con cuidado de las de otras demencias que se acompañan de deterioro de la marcha. Muchos pacientes que han sido tratados por NPH han tenido otras demencias, en particular AD, demencia vascular, DLB y PSP. La tríada clínica de la NPH incluye marcha anormal (atáxica o apráxica), demencia (por lo general leve a moderada, con énfasis en daño de las funciones ejecutivas) y urgencia o incontinencia urinarias. Las imágenes revelan crecimiento de los ventrículos laterales (hidrocefalia) con poca o ninguna atrofia cortical, aunque las fisuras de Silvio pueden verse abiertas (llamada "acumulación"), que puede confundirse con atrofia perisilviana. Este síndrome es una hidrocefalia comunicante con acueducto de Silvio permeable **(fig. 35-3)**, a diferencia de la estenosis del acueducto, en la que el acueducto es pequeño. La presión de apertura en la punción lumbar desciende en el intervalo normal alto, y las cifras de proteína, glucosa y recuentos celulares en LCR son normales. La NPH puede deberse a la obstrucción al flujo normal de LCR sobre las convexidades cerebrales y resorción tardía en el sistema venoso. La naturaleza gradual del proceso produce crecimiento de los ventrículos laterales con un aumento relativamente pequeño de la presión del LCR. El edema, estiramiento y distorsión supuestos de los tractos de sustancia blanca subfrontal puede generar síntomas clínicos, pero todavía se desconoce la fisiopatología subyacente. Algunos pacientes refieren el antecedente de trastornos que producen cicatrización meníngea (obstrucción a la resorción del LCR), como meningitis, hemorragia subaracnoidea o traumatismo craneoencefálico. Otros sujetos con hidrocefalia congénita prolongada, pero asintomática, pueden tener deterioro de la marcha o la memoria que inicia en el adulto y se confunde con NPH. A diferencia de la AD, el paciente con NPH se queja de un trastorno de la marcha temprano y prominente, sin atrofia cortical en la CT o la MRI.

Se han hecho muchos intentos por mejorar el diagnóstico de NPH con varios estudios especiales y para predecir el éxito de la derivación ventricular. Estas pruebas incluyen cisternografía con radionúclido (muestra el retraso en la absorción del LCR sobre la convexidad), además de varios esfuerzos para vigilar y modificar la dinámica del flujo de LCR, incluida una prueba de infusión con presión constante. Ninguno ha sido específico ni ha tenido utilidad consistente. Puede haber una mejoría transitoria en la marcha o la función cognitiva después de la punción lumbar (o punciones en serie) con la extracción de 30 a 50 mL de LCR, pero este hallazgo no tiene un valor pronóstico consistente de mejoría posterior a la derivación. Quizá la estrategia más confiable es un periodo de valoración cuidadosa en el hospital antes, durante y después del drenaje lumbar de LCR. En ocasiones, cuando un paciente con AD presenta un trastorno de la marcha (a veces por lesión vascular subfrontal concomitante) y atrofia cortical ausente o sólo leve en la CT o MRI, es difícil distinguir la NPH de la AD. La atrofia del hipocampo en la MRI favorece el diagnóstico de AD, en tanto que una marcha "magnética" característica con rotación externa de la cadera, elevación baja del pie y pasos cortos, junto con un balanceo prominente o inestabilidad del tronco, favorece el diagnóstico de NPH. El diagnóstico de NPH debe evitarse cuando no se detecta hidrocefalia en los estudios de imágenes, incluso si los síntomas coinciden. Entre 30 y 50% de los pacientes en los que se identifica NPH mediante diagnóstico cuidadoso mejoran con la derivación ventricular. Es probable que la marcha mejore más que la función cognitiva, pero es posible que muchas de las faltas de mejoría cognitiva publicadas se deban a AD concomitante. Es frecuente que la mejoría dure poco tiempo. Los pacientes para la derivación deben seleccionarse con cuidado, ya que el hematoma subdural, infección y falla de la derivación son complicaciones conocidas y pueden ser causa del ingreso temprano a un asilo de un paciente anciano que antes tenía demencia leve.

La *hipotensión intracraneal*, a veces denominada síndrome de cerebro colgante, es un trastorno causado por la presión baja del LCR, lo que genera una presión descendente sobre las estructuras subcorticales y trastorno de la función cerebral. Se manifiesta de manera variable con cefalea, a menudo exacerbada por la tos o maniobra de Valsalva, o por el cambio de posición horizontal a vertical. Otros síntomas frecuentes son mareo, vómito, alteración de los ciclos de sueño-vigilia y, en ocasiones, un síndrome semejante a la bvFTD progresiva. Aunque a veces es idiopático, este síndrome puede ser resultado de fugas del LCR por punción lumbar, traumatismo craneoencefálico o quistes aracnoideos en la médula espinal. El tratamiento consiste en encontrar y parchar las fugas de LCR.

La demencia puede acompañar al *alcoholismo crónico* **(cap. 467)** y puede ser resultado de la desnutrición relacionada, sobre todo de vitaminas del grupo B y en particular de tiamina. Sin embargo, otros aspectos poco definidos del alcoholismo crónico también ocasionan daño cerebral. Hay informes de un síndrome idiopático poco frecuente de demencia y convulsiones con degeneración del cuerpo calloso, sobre todo en bebedores de vino tinto italiano (enfermedad de Marchiafava-Bignami).

La *deficiencia de tiamina (vitamina B_1)* causa encefalopatía de Wernicke **(cap. 330)**. El cuadro clínico es el de un paciente desnutrido (con frecuencia alcohólico, aunque no siempre) con confusión, ataxia y diplopía derivada de la inflamación y necrosis de estructuras periventriculares de la línea media, como el tálamo dorsomedial, cuerpos mamilares, cerebelo medial, sustancia gris periacueductal y núcleos troclear y abductor. El daño al tálamo dorsomedial se relaciona más con la pérdida de la memoria. La administración temprana de tiamina parenteral (100 mg por vía intravenosa durante tres días, seguida de administración oral diaria) puede revertir la enfermedad, si se administra en los primeros días después del inicio de los síntomas. La deficiencia de tiamina prolongada sin tratamiento puede ocasionar un síndrome amnésico irreversible y profundo (síndrome de Korsakoff) e incluso la muerte.

En el *síndrome de Korsakoff*, el paciente es incapaz de recordar nueva información a pesar de que la memoria inmediata, la capacidad de atención y el nivel de conciencia sean normales. Hay afectación grave de la memoria para eventos nuevos, en tanto que el conocimiento adquirido antes de la enfermedad se mantiene casi intacto. Los pacientes se confunden con facilidad, están desorientados y no pueden almacenar información más de unos cuantos minutos. En un plano superficial, pueden conversar, participan, realizan tareas sencillas y siguen órdenes inmediatas. Con frecuencia hay confabulación, aunque no siempre existe. No hay un tratamiento específico porque la deficiencia previa de tiamina produjo daño irreversible a los núcleos talámicos mediales y los cuerpos mamilares. La atrofia de los cuerpos mamilares puede ser visible en la MRI en la fase crónica **(fig. 330-6)**.

La *deficiencia de vitamina B_{12}*, como la que ocurre en la anemia perniciosa, causa anemia megaloblástica y también puede dañar el sistema nervioso **(caps. 128 y 456)**. En términos neurológicos, por lo general produce un síndrome de la médula espinal (mielopatía) que afecta las columnas posteriores (pérdida de la sensibilidad a la vibración y posición) y los tractos corticoespinales (actividad excesiva de reflejos tendinosos con signo de Babinski); también daña los nervios periféricos (neuropatía), con pérdida de la sensibilidad e hiporreflexia tendinosa. El daño a los axones mielinizados también puede generar demencia. Se desconoce el mecanismo del daño neurológico, pero es probable que guarde relación con una deficiencia de *S*-adenosil metionina (necesaria para la metilación de los fosfolípidos de la mielina) debida a la hipoactividad de la metionina sintasa o acumulación de metilmalonato, homocisteína y propionato, lo que proporciona sustratos anormales para la síntesis de ácidos grasos de la mielina. Las causas típicas de la hipovitaminosis B_{12} son el uso de bloqueadores de la histamina o de metformina, la dieta vegana, la autoinmunidad contra las células parietales gástricas y diversas causas de malabsorción. Las secuelas neurológicas de la deficiencia de vitamina B_{12} pueden ocurrir en ausencia de manifestaciones hematológicas, por lo que es crucial no sustituir la cuantificación de la vitamina B_{12} con la biometría hemática (CBC, *complete blood count*) o el frotis sanguíneo. El tratamiento con vitamina B_{12} parenteral (1 000 µg por vía intramuscular todos los días por una semana, cada semana por un mes y cada mes de por vida en caso de anemia perniciosa) detiene el avance de la enfermedad, si se inicia pronto, pero no se logra la reversión completa del daño avanzado del sistema nervioso.

La deficiencia de ácido nicotínico (*pelagra*) se acompaña de exantema en áreas expuestas al sol, glositis y estomatitis angular **(cap. 96e)**. La deficiencia alimentaria grave de ácido nicotínico junto con otras vitaminas B, como piridoxina, puede causar paraparesia espástica, neuropatía periférica, fatiga, irritabilidad y demencia. Este síndrome se ha observado en prisioneros de guerra y en campos de concentración, pero debe considerarse en cualquier persona desnutrida. La concentración sérica baja de folato parece un índice general de desnutrición, pero no se ha demostrado que la deficiencia aislada de folato sea una causa específica de demencia.

Las *infecciones del SNC* casi siempre causan delirio y otros síndromes neurológicos. Sin embargo, algunas infecciones crónicas del SNC, en particular la meningitis crónica **(cap. 165)**, pueden ocasionar una enfermedad con demencia. La posibilidad de meningitis infecciosa crónica debe sospecharse en individuos que presentan demencia o un síndrome conductual, y que además tienen cefalea, meningismo, neuropatía craneal o radiculopatía. Entre 20 y 30% de los pacientes en las etapas avanzadas de la infección por VIH tiene demencia **(cap. 226)**. Las manifestaciones cardinales incluyen retraso psicomotor, apatía y daño a la memoria. Este síndrome puede ser consecuencia de infecciones oportunistas secundarias, pero también de la infección directa de las neuronas del SNC por VIH. La neurosífilis **(cap. 206)** era una causa frecuente de demencia en la era previa a los antibióticos; ahora es infrecuente, pero puede observarse en pacientes con múltiples parejas sexuales, sobre todo personas con VIH. Los cambios característicos del LCR consisten en pleocitosis, aumento de proteína y respuesta positiva a la prueba *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL).

Las *neoplasias del SNC* primarias o secundarias **(cap. 118)** casi siempre producen hallazgos neurológicos focales y convulsiones, más que demencia, pero si el crecimiento tumoral comienza en los lóbulos frontal o temporal, las primeras manifestaciones pueden ser la pérdida de la memoria o cambios conductuales. Un síndrome paraneoplásico de demencia relacionada con un carcinoma oculto (a menudo cáncer pulmonar microcítico) se conoce como *encefalitis límbica*. En este síndrome puede haber confusión, agitación, convulsiones, deficiencia de la memoria, cambios emocionales y demencia franca. La *encefalitis paraneoplásica relacionada con anticuerpos contra el receptor NMDA* se manifiesta como un trastorno psiquiátrico progresivo con pérdida de la memoria y convulsiones; los pacientes a menudo son mujeres jóvenes con teratoma ovárico **(cap. 122)**.

Un *trastorno convulsivo no convulsivo* **(cap. 445)** puede ser la causa de confusión, enturbiamiento de la conciencia y habla confusa. A menudo se sospecha enfermedad psiquiátrica, pero el EEG demuestra la naturaleza epiléptica de la enfermedad. Si es recurrente o persistente, el trastorno puede denominarse *estado epiléptico complejo parcial*. La alteración cognitiva a menudo responde al tratamiento anticonvulsivo. La etiología incluye apoplejías pequeñas previas o traumatismo craneoencefálico; algunos casos son idiopáticos.

Es importante reconocer las *enfermedades sistémicas* que afectan de manera indirecta al encéfalo y ocasionan confusión crónica o demencia. Tales trastornos incluyen hipotiroidismo; vasculitis, y enfermedad hepática, renal o pulmonar. La encefalopatía hepática puede comenzar con irritabilidad y confusión, para evolucionar luego despacio a la agitación, letargo y coma.

La *vasculitis aislada del SNC* (angitis granulomatosa del SNC) **(caps. 385 y 446)** a veces causa encefalopatía crónica acompañada de confusión, desorientación y enturbiamiento de la conciencia. La cefalea es frecuente y puede haber apoplejías y neuropatías craneales. El análisis del LCR revela pleocitosis leve o aumento de proteínas. La angiografía cerebral puede mostrar estenosis multifocales que afectan vasos de calibre mediano, aunque algunos pacientes tienen sólo afectación de vasos pequeños que no se ven en la angiografía. El aspecto angiográfico no es específico y puede parecerse a la de aterosclerosis, infección u otras causas de enfermedad vascular. La biopsia cerebral o meníngea demuestra proliferación celular endotelial e infiltrados mononucleares en las paredes de los vasos sanguíneos. El pronóstico a menudo es malo, aunque el trastorno puede remitir de manera espontánea. Algunos pacientes responden a los glucocorticoides o a la quimioterapia.

La *exposición crónica a metales* es una causa rara de demencia. La clave para el diagnóstico es obtener un antecedente de exposición en el trabajo o en casa. Hay informes de intoxicación crónica con plomo por el uso de cerámica vidriada de manera inadecuada. La fatiga, depresión y confusión pueden acompañarse de dolor abdominal episódico y neuropatía periférica. Aparecen líneas de color gris plomo en las encías, casi siempre acompañadas de anemia con punteado basófilo de los eritrocitos. El cuadro clínico puede parecerse al de la porfiria intermitente aguda, incluidas las cifras altas de porfirinas urinarias como resultado de la inhibición de la ácido δ-aminolevulínico deshidrasa. El tratamiento es con quelantes, como ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). La intoxicación crónica con mercurio produce demencia, neuropatía periférica, ataxia y temblor que puede evolucionar al temblor de intención cerebelar o coreoatetosis. La confu-

sión y pérdida de la memoria de la intoxicación crónica con arsénico también se relaciona con náusea, pérdida de peso, neuropatía periférica, pigmentación y descamación de la piel, así como líneas blancas transversales de las uñas (líneas de Mees). El tratamiento es la quelación con dimercaprol (BAL). La intoxicación con aluminio es rara, pero se documentó con el síndrome de demencia por diálisis, en la que el agua usada durante la diálisis renal estaba contaminada con cantidades excesivas de aluminio. Esta intoxicación produjo una encefalopatía progresiva acompañada de confusión, afasia no fluida, pérdida de la memoria, agitación y más tarde, letargo y estupor. La detención del habla y las sacudidas mioclónicas fueron frecuentes y se relacionaron con cambios EEG graves y generalizados. El trastorno se eliminó con el uso de agua desionizada para la diálisis.

El traumatismo craneoencefálico recurrente en deportistas profesionales puede conducir a una demencia que antes se llamaba síndrome de "aturdimiento" o *demencia pugilística*, pero ahora se conoce como encefalopatía traumática crónica (CTE) para indicar que tiene que ver con deportes de contacto, aparte del box. Los síntomas pueden ser progresivos, comienzan tarde en la carrera del deportista o, más a menudo, después de su retiro. En la fase temprana de la evolución hay un cambio en la personalidad que consiste en inestabilidad social y a veces paranoia y delirio. Después, la pérdida de la memoria progresa a la demencia completa, a menudo acompañada de signos parkinsonianos y ataxia o temblor de intención. En la necropsia, la corteza cerebral muestra cambios con NFT inmunorreactivas a tau, más prominentes que las placas amiloides (que por lo general son difusas o ausentes, más que neuríticas). Las NFT y los astrocitos con reacción positiva a tau a menudo se aglomeran en las profundidades de los surcos corticales, y también hay informes de inclusiones de TDP-43, lo que resalta la superposición con el espectro FTLD. La pérdida de neuronas en la sustancia negra es una característica variable.

Un hematoma subdural crónico **(cap. 457e)** también se relaciona a veces con demencia, a menudo en el contexto de la atrofia cortical subyacente por trastornos como AD o HD.

La *amnesia global transitoria* (TGA, *transient global amnesia*) se caracteriza por el inicio súbito de un déficit grave de la memoria episódica, casi siempre en personas >50 años. A menudo la amnesia ocurre en presencia de un estímulo emocional o esfuerzo físico. Durante la crisis, la persona se mantiene alerta y comunicativa, su función cognitiva general parece intacta y no hay otros signos o síntomas neurológicos. El paciente puede parecer confundido y pregunta de manera repetida dónde está y qué día es. La capacidad para formar nuevos recuerdos regresa después de algunas horas y la persona retorna a la normalidad sin recordar el periodo de la crisis. Muchas veces no se identifica una causa, pero se han implicado la enfermedad vascular cerebral, epilepsia (7% en un estudio), migraña o arritmias cardiacas. Casi la cuarta parte de los pacientes experimenta crisis recurrentes. Hay informes de algunos casos raros de pérdida permanente de la memoria en personas con crisis semejantes a la TGA; casi siempre representan un infarto isquémico del hipocampo o los núcleos talámicos dorsomediales de ambos lados. En este síndrome siempre debe sospecharse actividad convulsiva por AD.

El *complejo de ALS/parkinsonismo/demencia de Guam* es una enfermedad degenerativa poco frecuente que ha ocurrido en los nativos de Chamorro en la isla de Guam. Las personas presentan cualquier combinación de manifestaciones parkinsonianas, demencia y MND. Los rasgos patológicos más característicos son la presencia de NFT en neuronas en degeneración de la corteza y sustancia negra, y la pérdida de neuronas motoras de la médula espinal, aunque un nuevo análisis reciente mostró que algunos pacientes con esta enfermedad también tienen patología concomitante de TDP-43. La evidencia epidemiológica respalda una posible causa ambiental, como la exposición a una neurotoxina o un microorganismo infeccioso con un largo periodo de latencia. Hay una neurotoxina que ha despertado interés, pero no se ha comprobado su participación, que se encuentra en la semilla del árbol falso de palma y los pobladores de Guam suelen usar para hacer harina. El síndrome de ALS ya no se observa en Guam, pero todavía hay una enfermedad con demencia y rigidez.

En algunos casos raros, las leucodistrofias de inicio en el adulto, enfermedades por almacenamiento lisosómico y otros trastornos genéticos pueden manifestarse como demencia en la edad madura o avanzada. La leucodistrofia metacromática (MLD, *metachromatic leukodystrophy*) causa un síndrome progresivo psiquiátrico o de demencia relacionado con una anomalía extensa y confluyente en la sustancia blanca frontal. Para establecer el diagnóstico de MLD se mide la actividad de la enzima arilsulfatasa A en los leucocitos. Hay informes de adrenoleucodistrofia de inicio en el adulto en mujeres portadoras, y estas pacientes a menudo tienen afectación de la médula espinal y la sustancia blanca posterior. Para el diagnóstico de adrenoleucodistrofia se miden los ácidos grasos de cadena muy larga en plasma. CADASIL es otro síndrome genético con alteración de la sustancia blanca, a menudo de predominio frontal y temporal. El diagnóstico se establece con biopsia cutánea, la cual muestra gránulos osmofílicos en las arteriolas, o cada vez más a menudo, mediante pruebas genéticas para detectar mutaciones en la Muesca 3. Las lipofuscinosis ceroideas neuronales son un grupo de trastornos con rasgos genéticos heterogéneos relacionados con mioclono, convulsiones, pérdida de la visión y demencia progresiva. El diagnóstico se hace con el hallazgo de inclusiones curvilíneas eosinofílicas en las células sanguíneas o en tejido neuronal.

También existe la *amnesia psicógena* de recuerdos de importancia personal. Aún se desconoce si esto se debe a la eliminación deliberada de recuerdos desagradables, fingimiento franco o represión inconsciente, y es probable que la causa dependa del paciente. La amnesia de eventos específicos es más probable después de crímenes violentos, como el homicidio de un familiar cercano o un amigo, o de abuso sexual. Puede aparecer en presencia de intoxicación grave por drogas o alcohol y a veces con esquizofrenia. La amnesia psicógena más prolongada ocurre en estados de fuga que también son frecuentes después de un episodio de estrés emocional grave. El paciente con un estado de fuga sufre una pérdida súbita de la identidad personal y puede encontrarse vagando lejos de su casa. *A diferencia de la amnesia neurológica, los estados de fuga se relacionan con amnesia de la identidad personal y eventos muy relacionados con el pasado personal.* Al mismo tiempo, se conserva la memoria para otros eventos recientes y la capacidad para aprender y usar nueva información. Los episodios casi siempre duran horas o días y, en ocasiones, semanas o meses, al tiempo que el paciente asume una nueva identidad. Cuando se recupera, hay una brecha amnésica residual acerca del periodo de fuga. En muy raros casos, la pérdida selectiva de la información autobiográfica refleja una lesión focal en áreas cerebrales implicadas en estas funciones.

Las *enfermedades psiquiátricas* pueden simular demencia. Algunas personas con depresión o ansiedad grave parecen dementes, un fenómeno que en ocasiones se denomina *pseudodemencia*. Por lo general, la memoria y el lenguaje permanecen intactos cuando se realizan pruebas cuidadosas, y un trastorno significativo de la memoria casi siempre sugiere demencia subyacente, incluso si el paciente está deprimido. Las personas en estas condiciones pueden sentirse confundidas o incapaces de realizar tareas rutinarias. Son frecuentes los síntomas vegetativos, como el insomnio, falta de energía, falta de apetito y preocupación por la función intestinal. El inicio suele ser más repentino y el ambiente psicosocial puede sugerir razones palpables para la depresión. Estos pacientes responden al tratamiento de la enfermedad psiquiátrica subyacente. La esquizofrenia casi nunca es difícil de distinguir de la demencia, aunque a veces la diferenciación puede ser problemática. Por lo general, la esquizofrenia comienza a una edad mucho más temprana (segundo y tercer decenios de vida) que la mayor parte de las enfermedades con demencia, y no afecta la memoria. Las ideas delirantes y alucinaciones de la esquizofrenia casi siempre son más complejas, extrañas y amenazadoras que las de la demencia. Algunos esquizofrénicos crónicos padecen una demencia progresiva inexplicable a edad avanzada que no se relaciona con AD. Por el contrario, la FTD, HD, demencia vascular, DLB, AD o leucoencefalopatía pueden comenzar con manifestaciones semejantes a las de la esquizofrenia, lo que conduce al diagnóstico erróneo de un trastorno psiquiátrico. La edad más avanzada de inicio, las deficiencias significativas en las pruebas cognitivas o la presencia de imágenes neurológicas anormales sugieren un trastorno degenerativo. La pérdida de la memoria también puede ser parte de un *trastorno de conversión*. En este caso, los pacientes a menudo se quejan amargamente de la pérdida de la memoria, pero las pruebas cognitivas cuidadosas no confirman las deficiencias o demuestran patrones inconsistentes o inusuales de problemas cognitivos. La conducta del paciente y las respuestas "incorrectas" a las preguntas a menudo indican que comprende la pregunta y conoce la respuesta correcta.

El enturbiamiento de la función cognitiva por *consumo crónico de drogas o fármacos*, a menudo recetados por un médico, es una causa importante de demencia. Los sedantes, tranquilizantes y analgésicos para tratar el insomnio, dolor, ansiedad o agitación pueden causar confusión, pérdida de la memoria y letargo, sobre todo en ancianos. La interrupción del fármaco causante a menudo mejora el estado mental.

449 Enfermedad de Parkinson y otras discinesias

C. Warren Olanow, Anthony H.V. Schapira, Jose A. Obeso

ENFERMEDAD DE PARKINSON Y OTROS CUADROS SIMILARES

La enfermedad de Parkinson (PD, *Parkinson's disease*) ocupa el segundo lugar entre las enfermedades neurodegenerativas sólo después de la enfermedad de Alzheimer (AD, *Alzheimer's disease*). Sus signos clínicos peculiares fueron descritos por primera vez en 1817 por James Parkinson, médico inglés. Un hecho destacable es que Parkinson era un médico general que captó la esencia de este trastorno con base en la inspección visual de un puñado de pacientes. Se calcula que, en promedio, un millón de personas en Estados Unidos, otro millón en Europa Occidental y cinco millones a nivel mundial tienen esta enfermedad. PD afecta a varones y mujeres de todas las razas, profesiones y países. El promedio de edad en que comienza es de unos 60 años, pero se han identificado casos en individuos que tienen entre 20 y 29 años y otros todavía más jóvenes. La frecuencia con que se produce la enfermedad aumenta con el envejecimiento, y con base en los cálculos demográficos se sabe que en los próximos años su prevalencia se incrementará de forma impresionante.

Desde el punto de vista clínico, la PD se caracteriza por temblor en reposo, rigidez, bradicinesia (lentitud) y deficiencias de la locomoción, rasgos conocidos como los "signos cardinales" de la misma. Otras manifestaciones incluyen rigidez de la marcha, inestabilidad postural, dificultad del habla, perturbaciones del sistema autónomo, alteraciones de la función sensitiva, cambios en el estado de ánimo, insomnio, deficiencias cognitivas y demencia senil **(cuadro 449-1)**.

Entre las manifestaciones histopatológicas, los signos definitorios del trastorno son la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra pars compacta (SNc, *substantia nigra pars compacta*); disminución de la cantidad de dopamina en núcleos estriados e inclusiones de proteínas citoplásmicas conocidas como cuerpos de Lewy, que en primer lugar contienen la proteína alfa sinucleína **(fig. 449-1)**. El interés de las investigaciones se ha centrado más bien en el sistema dopaminérgico, pero la degeneración neuronal con formación de cuerpos de inclusión también abarca las neuronas colinérgicas del núcleo basal de Meynert (NBM, *nucleus basalis of Meynert*); neuronas noradrenérgicas del *locus* cerúleo (LC, *locus coeruleus*); neuronas serotoninérgicas en los núcleos dorsal del rafe del tronco encefálico y neuronas del sistema olfatorio, hemisferios cerebrales, médula espinal y sistema nervioso autónomo periférico. Esta patología "no dopaminérgica" posiblemente sea el punto de partida de la génesis de las manifestaciones clínicas no dopaminérgicas incluidas en el cuadro 449-1, caracterizadas por carecer de una respuesta satisfactoria con sustitución de dopaminérgicos. Hay datos de que los signos patológicos comienzan en el sistema nervioso autónomo periférico, el sistema olfatorio y el núcleo motor dorsal del nervio neumogástrico en la zona inferior del tronco encefálico, para propagarse en forma seriada y abarcar la porción superior de dicho tronco y los hemisferios cerebrales (estadificación de Braak). Los estudios en cuestión sugieren que las neuronas dopaminérgicas son afectadas en la etapa media de la enfermedad. Por esta razón, algunas investigaciones sugieren que los síntomas que reflejan la degeneración no dopaminérgica como estreñimiento, anosmia, trastornos del sueño, específicamente en la fase de movimientos oculares rápidos (REM, *rapid eye movement*) y alteraciones cardiovasculares, anteceden al inicio de los clásicos signos motores de enfermedad de Parkinson.

CUADRO 449-1 Cuadro clínico de la enfermedad de Parkinson

Manifestaciones cardinales	Otras manifestaciones motoras	Manifestaciones no motoras
Bradicinesia	Micrografía	Anosmia
Temblor en el reposo	Facie de máscara (hipomimia)	Perturbaciones sensitivas (como dolor)
Rigidez	Disminución del parpadeo	Trastornos del ánimo (depresión)
Alteraciones de la locomoción/inestabilidad postural	Voz apagada (hipofonía)	Perturbaciones del sueño (p. ej., RBD)
	Disfagia	Alteraciones del sistema autónomo
	Bloqueo motor	Hipotensión ortostática
		Perturbaciones del tubo digestivo
		Perturbaciones de las vías genitourinarias
		Disfunción sexual
		Deficiencias cognitivas (MCI/demencia)

Abreviaturas: RBD, trastorno conductual con movimientos oculares rápidos; MCI, deficiencia cognitiva leve.

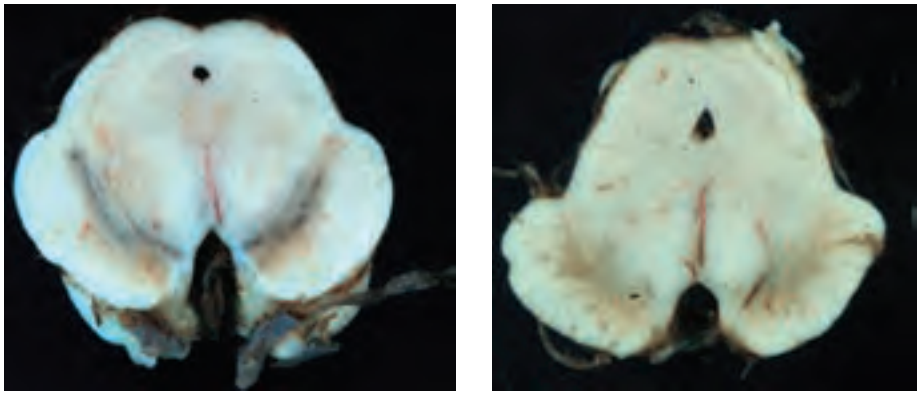
DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las denominaciones parkinsonismo o síndrome parkinsoniano son de índole general y se han acuñado para definir un conjunto de manifestaciones que incluyen bradicinesia con rigidez, temblor o ambos elementos. En esta entidad patológica se incorpora una larga lista de enfermedades por incluir en el diagnóstico diferencial **(cuadro 449-2)** y refleja el daño a diferentes componentes de los ganglios basales; estos últimos son un grupo de núcleos subcorticales que incluyen el cuerpo estriado (putamen y núcleo caudado), el núcleo subtalámico (STN, *subthalamic nucleus*); globo pálido externo (GPe, *globus pallidus pars externa*); globo pálido interno (GPi, *globus pallidus pars interna*), y la SNc **(fig. 449-2)**. Entre las formas de parkinsonismo, la más común es la enfermedad de Parkinson (en promedio, 75% de los casos). Desde el punto de vista histórico, se hacía el diagnóstico de la enfermedad con base en la presencia de dos de los tres componentes del síndrome (temblor, rigidez y bradicinesia). Sin embargo, en la necropsia se detectó un error de 24% en el diagnóstico cuando se utilizaban los criterios mencionados. Más adelante, los estudios de correlación clinicopatológica señalaron que había mayor posibilidad de que el parkinsonismo que incluía temblor en reposo, asimetría y una respuesta buena a la levodopa, permitían anticipar un diagnóstico patológico certero. Con los criterios anteriores revisados (conocidos como los *Brain Bank Criteria* de Reino Unido), el diagnóstico clínico de PD se confirma en los procedimientos patológicos en 99% de los casos. En la actualidad, la definición más completa de PD debe incorporar el hecho de que hay alteraciones amplias más allá del sistema dopaminérgico, de las características clínicas no dopamínicas ni motoras y de la etapa premotora de la enfermedad.

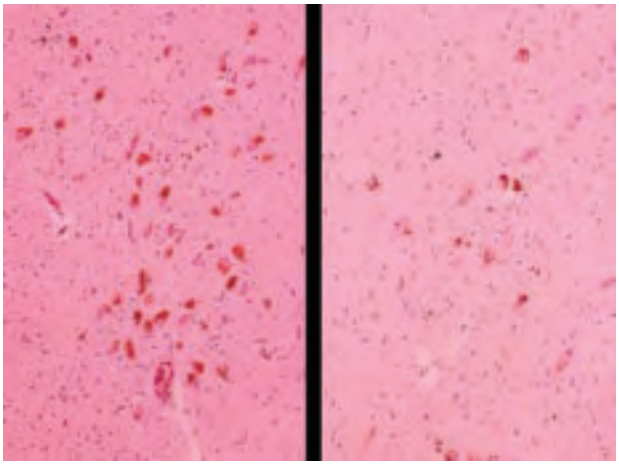
Los estudios de imágenes del sistema dopamínico cerebral en PD, con el uso de tomografía por emisión de positrones (PET, *positron emission tomography*) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT, *single-photon emission computed tomography*) indican menor captación de los marcadores dopaminérgicos estriados, particularmente en la zona posterior del putamen, con conservación relativa del núcleo caudado **(fig. 449-3)**, lo cual refleja la degeneración de las neuronas dopamínicas neuroestriadas. Los estudios de imágenes son útiles en personas en que no hay certeza del diagnóstico (como las que tienen temblor distónico o esencial), o en investigaciones, pero rara vez se necesita en la práctica diaria, porque es posible definir y confirmar el diagnóstico sólo con los criterios clínicos.

Ello puede cambiar en el futuro, momento en que se emprenderán tratamientos de modificación de la enfermedad; también es necesario realizar el diagnóstico lo antes posible. Los estudios genéticos por lo común no se utilizan hoy en día, pero en el marco de las investigaciones pueden ser útiles para identificar a las personas en peligro de presentar la enfermedad. Las mutaciones del gen *LRRK2* (véase después) han atraído interés particular, porque son las causas más frecuentes de PD familiar y propician, en promedio 1% de los casos esporádicos típicos del trastorno. Las mutaciones del gen *LRRK2* constituyen las causas más frecuentes de PD en judíos asquenazíes y de bereberes del norte de África. La penetrancia de la mutación más común del gen *LRRK2* varía de 28 a 74% y guarda una correlación elevada con la edad del portador; así, más de la mitad de los pacientes afectados presentan la enfermedad casi a los 60 años de edad. Las mutaciones del gen *parkin* deben ser tomadas en consideración en individuos cuya enfermedad comenzó antes de los 40 años.

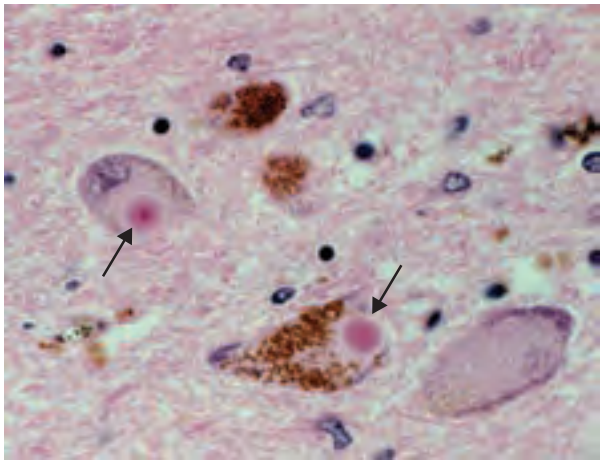
Parkinsonismo atípico y secundario El término parkinsonismo atípico denota un grupo de cuadros neurodegenerativos que por lo común se acompañan de una neurodegeneración más extensa que la observada en la enfermedad de Parkinson (las zonas afectadas con mayor frecuencia son la SNc y los cuerpos estriado, pálido o ambos). Como grupo, su manifestación inicial es el parkinsonismo (rigidez y bradicinesia), pero de manera típica tiene un cuadro clínico algo diferente del PD, y ello se traduce en diferencias en las alteraciones patológicas básicas. En tales situaciones, el parkinsonismo suele caracterizarse por deficiencias iniciales en el habla y la marcha, ausencia de temblor en reposo, no hay asimetría motora, la respuesta a la levodopa es deficiente o no surge y la evolución clínica es devastadora. En las etapas iniciales, la levodopa puede producir un beneficio moderado en las manifestaciones comentadas, lo cual impone dificultades para diferenciarlas de las del parkinsonismo. En la imagen histopatológica, se observa neurodegenera-



A



B



C

FIGURA 449-1. Piezas patológicas de un paciente con enfermedad de Parkinson (PD) en comparación con un testigo sano que demuestran (***A***) disminución del pigmento SNc en PD (***derecha***) en comparación con el testigo (***izquierda***), (***B***) disminución en el número de células SNc en PD (***derecha***) en comparación con el testigo (***izquierda***) y (***C***) cuerpos de Lewy (***flechas***) y neuronas dopamínicas melanizadas en PD. SNc, sustancia negra pars compacta.

ción típica que incluye degeneración de SNc, pero se produce con ausencia de cuerpos de Lewy (consúltense párrafos siguientes, entidades individuales). Los datos de neuroimágenes del sistema dopamínico por lo común no son útiles, porque se observa también depleción dopamínica en PD y el parkinsonismo atípico. A diferencia de ello, los estudios de imágenes metabólicas y la red de los ganglios basales/tálamo (con el empleo de PET con 2-F-desoxiglucosa) pueden ser útiles al mostrar un perfil de menor actividad en GPi, con mayor actividad en el tálamo, situación contraria a la observada en la enfermedad de Parkinson.

La atrofia de múltiples órganos y sistemas (MSA, *multiple-system atrophy*) se manifiesta en la forma de combinación de signos parkinsonianos, cerebelosos y del sistema autónomo, y se divide en variantes parkinsoniana predominante (MSA-p) o cerebelosa (MSA-c). Desde el punto de vista clínico, cabe sospechar MSA cuando el cuadro inicial incluye parkinsonismo atípico junto con signos cerebelosos, disfunción precoz y notable del sistema autónomo (por lo común hipotensión ortostática) o ambos tipos de manifestaciones (cap. 454). En el procedimiento patológico, MSA se caracteriza por degeneración de la SNc, el cuerpo estriado, el cerebelo y los núcleos olivares inferiores, junto con las características inclusiones citoplásmicas gliales (GCI, *glial cytoplasmic inclusions*), en las que se detecta alfa sinucleína, con el uso de un colorante. En la MRI se identifica acumulación patológica de hierro en el núcleo estriado en las resonancias ponderadas en T2, cambio importante de señales en la región de la superficie externa del putamen (reborde putaminal) en MSA-p o atrofia cerebelosa y del tronco encefálico (el signo protuberancial de "panecillos en cruz" [fig. 454-2]) en MSA-c. En las formas familiar y esporádica de la MSA se han identificado mutaciones en el gen *CoQ2* que codifica la parahidrobenzoato-polifenil transferasa, enzima que interviene en la biosíntesis en la coenzima Q10 (CoQ10), cofactor de la cadena respiratoria de la mitocondria.

La parálisis supranuclear progresiva (PSP, *progressive supranuclear palsy*) es una forma de parkinsonismo atípico que se caracteriza por movimientos oculares lentos o sacudidas oculares, apraxia palpebral y restricción de mo-

CUADRO 449-2 Diagnóstico diferencial del parkinsonismo

- Enfermedad de Parkinson
  - De origen genético
  - De tipo esporádico
- Demencia con cuerpos de Lewy
- Parkinsonismo atípico
  - Atrofia de múltiples órganos y sistemas
    - De tipo cerebeloso (MSA-c)
    - De tipo parkinsoniano (MSA-p)
  - Parálisis supranuclear progresiva
  - Degeneración ganglionar corticobasal
  - Demencia frontotemporal
- Parkinsonismo secundario
  - Inducido farmacológicamente
  - Por tumor
  - Por infección
  - De tipo vascular
  - Hidrocefalia normotensa
  - Traumatismo
  - Insuficiencia hepática
  - Toxinas (como monóxido de carbono, manganeso, MPTP, cianuro, hexano, metanol, disulfuro de carbono)
- Otros trastornos neurodegenerativos
  - Enfermedad de Wilson
  - Enfermedad de Huntington
  - Neurodegeneración con acumulación de hierro en encéfalo
  - SCA 3 (ataxia espinocerebelosa)
  - Ataxia-temblor-parkinsonismo que dependen de X frágil
  - Enfermedad por priones
  - Distonía-parkinsonismo (DYT3)
  - Enfermedad de Alzheimer con parkinsonismo

Abreviatura: MPTR, 1-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina.

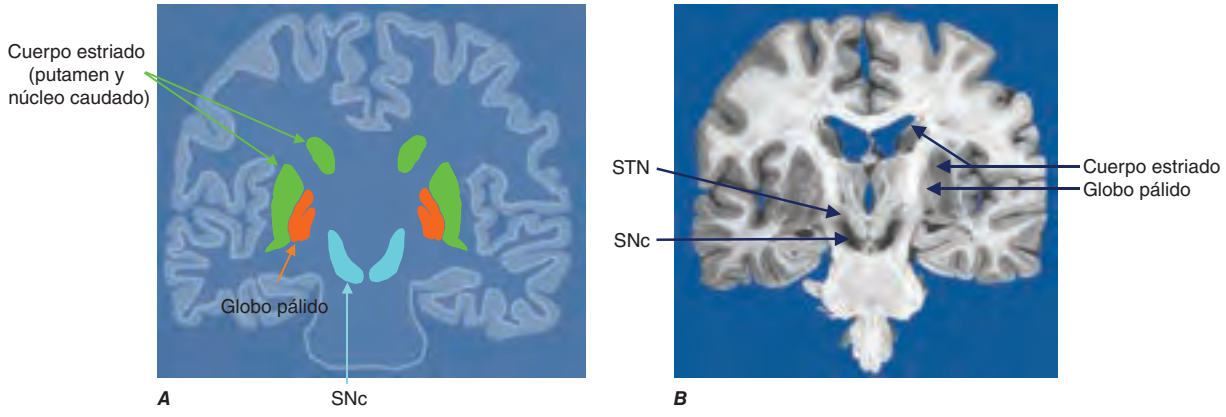
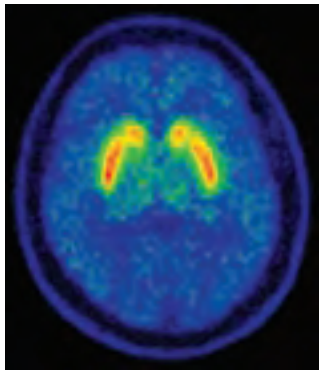


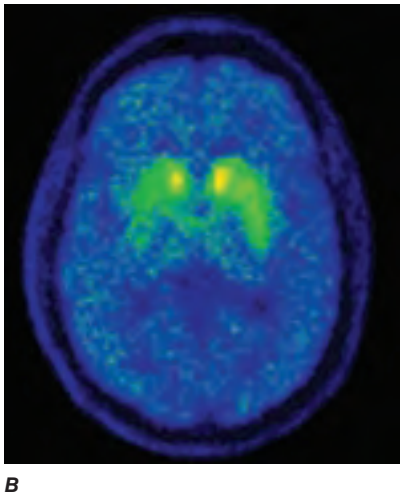
FIGURA 449-2. Ganglios basales. Corte coronal (***A***) y en la necropsia (***B***) de los ganglios basales. SNc, sustancia negra pars compacta; STN, núcleo subtalámico.

vimientos oculares con deficiencia particular en la mirada hacia abajo. Las personas suelen presentar hiperextensión del cuello con perturbaciones iniciales de la locomoción y caídas. En fases ulteriores se manifiesta la dificultad del habla y la deglución, además de deterioro cognitivo de tipo senil. Por medio de MRI se puede identificar la atrofia característica del mesencéfalo con conservación relativa de la protuberancia (el "signo del colibrí" en las imágenes sagitales). En la imagen histopatológica, se advierte que PSP se caracteriza por degeneración del SNc, los núcleos estriado, subtalámico, talámico de la línea media y pálido, junto con ovillos de neurofibrillas e inclusiones que denotan la presencia de proteína tau con tinciones idóneas.

La degeneración ganglionar corticobasal es menos frecuente y por lo común se manifiesta por contracciones distónicas asimétricas y torpeza de una mano, junto con perturbaciones sensitivas corticales que se manifiestan por apraxia, agnosia, movimientos mioclónicos y el fenómeno del miembro fantasma (en la cual asume una posición en el espacio sin que se percate el paciente). La demencia puede desarrollarse en cualquier fase de la enfermedad. Para confirmar el diagnóstico, se deben presentar las características de los ganglios corticales y basales. En la MRI se advierte a menudo atrofia cortical asimétrica. Los signos patológicos incluyen degeneración neuronal acromática con depósitos de la proteína tau. Otros trastornos como PSP tienen un cuadro inicial similar, y por ello debe utilizarse el término de síndrome de ganglios corticobasales hasta que se confirme el diagnóstico preciso con base en las imágenes histopatológicas.



A



B

FIGURA 449-3. Tomografía por emisión de positrones y [^{11}C] dihidrotetrabenazina (marcador de VMAT2) en un testigo sano (*A*) y en una persona con enfermedad de Parkinson (*B*). Se observa la disminución de la captación del marcador por parte del cuerpo estriado, que es más notable en la zona posterior del putamen y tiende a ser asimétrico. *(Por cortesía del Dr. Jon Stoessl.)*

El parkinsonismo secundario puede originarse de factores como fármacos, apoplejía, tumor, infección o exposición a toxinas como el monóxido de carbono o el manganeso. La causa más común de parkinsonismo secundario la constituyen los antagonistas dopaminérgicos, como los neurolépticos; éstos se utilizan mucho en psiquiatría, *pero los médicos deben percatarse que los fármacos como la metoclopramida y la clorperazina, que se usan más bien para combatir problemas del tubo digestivo, también son neurolépticos* y causas frecuentes de parkinsonismo secundario (así como discinesia tardía; véase más adelante). Otros fármacos que originan parkinsonismo secundario son tetrabenazina, antagonistas de los conductos de calcio (flunarizina, cinnarizina), amiodarona y litio.

Por último, cabe considerar al parkinsonismo como una manifestación de otros trastornos degenerativos como las enfermedades de Wilson y Huntington (en particular la forma juvenil conocida como variante de Westphal), distonía que mejora con levodopa y trastornos neurodegenerativos con acumulación de hierro en el encéfalo, como la neurodegeneración causada por la pantotenatocinasa (PANK, *pantothenate kinase*) (antes conocida como enfermedad de Hallervorden-Spatz).

Algunas características que sugieren parkinsonismo pudieran depender de entidades diferentes de la enfermedad de Parkinson y se incluyen en el **cuadro 449-3**.

ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Casi todos los casos de PD son de tipo esporádico (alrededor de 85 a 90%) y se desconoce su causa. Los estudios en gemelos sugieren que es posible que los factores ambientales intervengan en grado más importante en personas mayores de 50 años, en tanto que los factores genéticos son más trascendentes en personas de menor edad. La información epidemiológica sugiere que hay un mayor peligro después de exposición a plaguicidas, vivir en zonas rurales y beber agua de pozos, y un menor riesgo con el tabaquismo (cigarrillos) y la cafeína. Sin embargo, no se ha probado que algún factor ambiental cause PD. La hipótesis del factor ambiental recibió apoyo con la demostración en el decenio de 1980, que MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridina), producto accesorio de la elaboración ilícita de una droga similar a heroína, ocasionaba un síndrome similar a PD en drogadictos del norte de California. La MPTP es transportada al sistema nervioso central, en que se metaboliza hasta formar MPP^+, una toxina mitocondrial captada selectivamente por las neuronas dopaminérgicas que las daña. Sin embargo, no ha sido posible atribuir a MPTP o a compuestos similares a ella, casos esporádicos de enfermedad de Parkinson.

Se sabe que cerca de 10 a 15% de los casos tienen origen familiar y se han identificado múltiples mutaciones específicas y asociaciones génicas **(cuadro 449-4)**. Los factores genéticos también han sido vinculados a casos esporádicos, y en varios casos típicos de PD se identificó la presencia de la mutación *LRRK2*; en estudios de relación con el genoma completo (GWAS,

CUADRO 449-3 Manifestaciones que sugieren una causa atípica o secundaria de parkinsonismo

Síntomas/signos	Otro diagnóstico por considerar
Anamnesis	
Deficiencia precoz del habla y la marcha (no hay temblor ni asimetría motora)	Parkinsonismo atípico
Exposición a neurolépticos	Parkinsonismo inducido farmacológicamente
Comienzo antes de los 40 años	Forma genética de PD
Hepatopatía	Enfermedad de Wilson, degeneración hepatolenticular no wilsoniana
Alucinaciones precoces con demencia y más adelante, signos de PD	Demencia con cuerpos de Lewy
Diplopía, dificultad de la mirada hacia abajo	PSP
Respuesta deficiente o nula a un lapso de prueba adecuado con levodopa	Parkinsonismo atípico o secundario
Exploración física	
Demencia como primer signo o manifestación precoz	Demencia con cuerpos de Lewy
Hipotensión ortostática sobresaliente	MSA-p
Signos cerebelosos notables	MSA-c
Movimientos sacádicos lentos, con deficiencia de la mirada hacia abajo	PSP
Temblor postural simétrico de alta frecuencia (6-10 Hz) con un notable componente cinético	Temblor hereditario

Abreviaturas: MSA-c, atrofia de tipo cerebeloso que afecta múltiples órganos; MSA-p, atrofia de múltiples órganos de tipo parkinsoniano; PSP, parálisis supranuclear progresiva.

genome wide association studies) se advirtió la posibilidad de participación de la alfa sinucleína, de tau y HLA como factores de riesgo. Se ha planteado que casi todos los casos de PD pueden provenir de la teoría del "doble golpe" en que interviene la interacción entre la mutación génica que induce susceptibilidad, junto con la exposición a un factor ambiental tóxico que puede inducir interacciones de DNA epigenéticas o somáticas. En tal situación, se necesita que participen los dos factores para que surja PD, en tanto con la presencia de uno u otra solas no basta para que se produzca la enfermedad.

Se ha dicho que varios factores intervienen en la patogenia de la muerte celular en PD, e incluyen el estrés oxidativo, la inflamación, la disfunción de mitocondrias y el estrés proteolítico. Estudios recientes han demostrado que con el envejecimiento las neuronas dopamínicas cambian de la estimulación con sodio a la estimulación con calcio a través de conductos de calcio; esto puede hacer que dichas neuronas de alta energía sean vulnerables a la neurotoxicidad mediada por calcio. Sea cual sea el mecanismo patógeno, al parecer surge la muerte celular (cuando menos en parte) por medio de un proceso apoptótico o "suicida" mediado por señales. Cada uno de los mecanismos mencionados permite señalar un sitio posible para que actúen fármacos neuroprotectores. Sin embargo, no se sabe cuál de los factores es de índole primario, si el mecanismo es el mismo en cada caso individual, si actúan por medio de una red al grado de que se necesite un conjunto de fármacos para lograr neuroprotección o si los datos hasta la fecha representan simplemente epifenómenos sin vínculo alguno con la causa verdadera de la muerte celular, que aún sigue sin ser dilucidada (fig. 449-4).

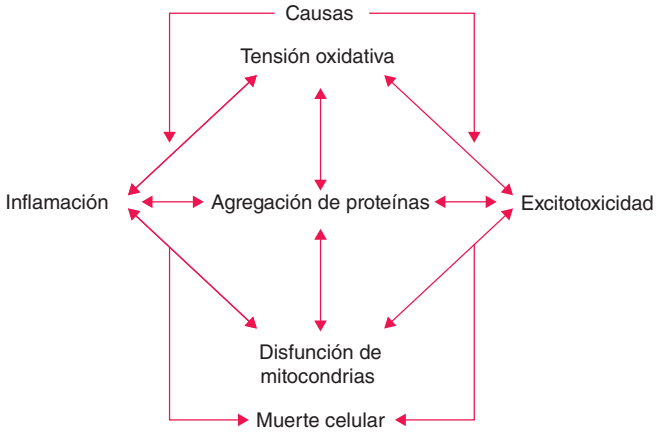


FIGURA 449-4. Esquema de los factores patógenos que intervienen en PD y que ocasionan la muerte celular. La figura ilustra cómo la forma en que interaccionan algunos de los factores señalados no necesariamente interrumpe la cascada de la muerte celular. *(Con autorización de CW Olanow: Movement Disorders, 22:S-335, 2007.)*

Las mutaciones génicas posiblemente no causen todos los casos de PD, pero pueden ser útiles para orientar hacia las vías y mecanismos patógenos específicos que son fundamentales en el proceso de neurodegeneración y que podrían ser importantes en todas las formas de la enfermedad. Hoy en día, gran parte del interés se ha orientado a vías que al parecer intervienen con base en mutaciones en *alfa sinucleína, LRRK2* y *PINK1/Parkin*.

Gran parte del interés se ha centrado en la *alfa sinucleína*. Las mutaciones de tal sustancia ocasionan raras formas familiares de PD y ella constituye el componente principal de los cuerpos de Lewy en individuos con PD esporádica (fig. 449-1). Aún más, la duplicación o triplicación de *alfa sinucleína* de tipo natural también ocasiona una forma de PD, y ello denota que la mayor producción de la proteína normal sola, originaría la enfermedad. En fecha reciente, se identificó que las alteraciones de Lewy habían surgido en neuronas dopamínicas sanas de embriones que habían sido implantadas en el cuerpo estriado de pacientes con PD, lo cual sugirió que la proteína anómala había sido transferida de las células afectadas a neuronas dopamínicas sanas indemnes. Con base en los datos mencionados, se ha planteado que la alfa sinucleína es un prion y PD es un trastorno basado en priones. En este capítulo, se plantea que a semejanza de PrP^{C}, proteína de priones, la alfa sinucleína se puede plegar de forma errónea para formar hojas con abundante β, generar oligómeros y agregados tóxicos, polimerizarse hasta formar placas amiloideas (es decir, cuerpos de Lewy), ocasionar neurodegeneración y extenderse hasta abarcar neuronas sanas. Sobre tal base, la inyección de fibrillas de alfa sinucleína en el cuerpo estriado induce la presencia de alteraciones de Lewy en neuronas del hospedador, neurodegeneración, normalidades conductuales y la propagación de las alteraciones de alfa sinucleína en sitios anatómicamente conectados. Nuevos datos en favor de esta hipótesis es la demostración de que la inoculación de alfa sinucleína derivada de cuerpos de Lewy humanos induce alteraciones de Lewy extensas en ratones y primates. De forma colectiva, los datos orientan hacia la posibilidad de que se podrían lograr tratamientos de PD neuroprotectores con base en la inhibición de la acumulación o la aceleración de la eliminación de agregados de alfa sinucleína.

Las mutaciones en el gen de glucocerebrosidasa (*GBA*) vinculados con la enfermedad de Gaucher representan numéricamente el factor de riesgo más importante para que surja PD. No se conoce en detalle el mecanismo causal, pero es interesante destacar que las mutaciones de GBA se acompañan de alteraciones de la autofagia y de la función lisosómica, y podían anular la eliminación de la alfa sinucleína.

CUADRO 449-4 Causas genéticas de la enfermedad de Parkinson

Nombre	Cromosoma	*Locus*	Gen	Tipo de herencia
Park 1	Chr 4	q21-23	*Alfa sinucleína*	AD
Park 2	Chr 6	q25-27	*Parkina*	AR
Park 3	Chr 2	p13	Se desconoce	AD
Park 4	Chr 4	q21-23	*Alfa sinucleína*	AD
Park 5	Chr 4	p14	*UCHL-1*	AD
Park 6	Chr 1	p35-36	*PINK-1*	AR
Park 7	Chr 1	p36	*DJ-1*	AR
Park 8	Chr 12	p11-q13	*LRRX2*	AR/Sp
Park 9	Chr 1	p36	*ATP13A2*	AR
Park 10	Chr 1	p32	Se desconoce	Sp
Park 11	Chr 2	q36-37	*GIGYF2*	AD
Park 12	Chr X	q21-25	Se desconoce	Sp
Park 13	Chr 2	p13	*Oml/HtrA2*	AD
Park 14	Chr 22	q13	*PLA2G6*	AR
Park 15	Chr 22	q12-13	*FBX07*	AR
Park 16	Chr 1	q32	Se desconoce	Sp

Abreviaturas: AD, dominante autosómico; AR, recesivo autosómico; Sp, esporádico.

Se han vinculado con PD seis mutaciones diferentes de *LRRK2*, y la más común es Gly2019Ser. Se desconoce el mecanismo que ocasionaría la muerte celular con tal mutación, pero se piensa que participan cambios en la actividad de cinasa, con alteración de la fosforilación de proteínas efectoras (que incluyen autofosforilación) y posiblemente disfunción lisosómica. Los inhibidores de cinasa bloquean la toxicidad originada en mutaciones de *LRRK2* en modelos de laboratorio, y ha surgido enorme interés en la síntesis de fármacos dirigidos contra dicha molécula efectora. Sin embargo, es posible que los inhibidores de cinasas sean tóxicos, y con ello se desconoce la participación fisiológica de *LRRK2*; la mayoría de los pacientes de PD no tienen una mutación de dicho gen.

Las mutaciones de *PINK1* y de *parkina* han orientado hacia la posibilidad de que las funciones mitocóndricas sean la causa de PD. Estudios recientes sugieren la participación de la parkina y las proteínas de PINK1 en el recambio y la eliminación de mitocondrias dañadas (mitofagia); las mutaciones de *parkina* y de *PINK1* originan disfunción mitocóndrica en animales transgénicos que se corrige con la sobreexpresión de parkina; ello constituye un punto de acción particularmente atractivo porque la necropsia de pacientes con PD indica un defecto en el complejo I de la cadena respiratoria de neuronas de SNc.

Por tanto, se han acumulado pruebas de que la genética interviene de manera importante en las formas familiar y "esporádica" de PD. Cabe prever que los mejores conocimientos de las vías que participan en la muerte celular causada por dichas mutaciones permitirán la creación de modelos animales más importantes de PD y sitios de acción para el desarrollo de fármacos neuroprotectores.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

En la figura 449-5 se incluye el modelo clásico de la organización funcional de los ganglios basales en situaciones normales y en la PD. Una serie de asas neuronales vinculan a los ganglios basales con las regiones corticales, en una forma somatotópica, que permite regular la función motora. El núcleo estriado constituye la principal región de entrada de los ganglios basales, en tanto que las principales regiones de salida son el GPi y la SNr. Las dos regiones mencionadas están unidas por vías directas e indirectas, que ejercen efectos recíprocos en la vía de salida. La actividad de los ganglios basales transmite tono inhibidor a las neuronas talámicas (GABAérgica) y del tronco encefálico, que a su vez conectan con los sistemas motores de la corteza cerebral y la médula espinal para regular la función motora. Desde el punto de vista fisiológico, la disminución de la actividad neuronal en GPi/SNr se acompaña de facilitación del movimiento y viceversa. Las proyecciones dopaminérgicas de neuronas SNc modulan la activación neuronal y estabilizan la red de ganglios basales. Estos últimos bucles corticales similares, según planteamientos actuales, también intervienen de manera importante para regular las funciones conductual, emocional y cognitivas normales.

En la PD, el agotamiento dopaminérgico intensifica la descarga de impulsos de las neuronas en el STN y la GPi, con lo cual se produce la inhibición excesiva del tálamo, disminuye la activación de los sistemas motores corticales y surgen las manifestaciones parkinsonianas (fig. 449-5). La importancia actual de la cirugía en el tratamiento de PD se basa en el modelo comentado, el cual anticipó que las lesiones o la estimulación de alta frecuencia de STN o GPi podrían disminuir dicha hiperactividad neuronal y mejorar las características de la enfermedad de Parkinson.

TRATAMIENTO ENFERMEDAD DE PARKINSON

LEVODOPA

La levodopa, desde que se introdujo a finales de 1960, ha sido la base del tratamiento de PD. Los experimentos que Carlsson hizo a finales de 1950 demostraron que el bloqueo de la recaptación de la dopamina, con el uso de reserpina, inducía un cuadro parkinsoniano en los conejos, situación que podría ser revertida con la levodopa, precursor de la dopamina. Más adelante, Hornykiewicz demostró una deficiencia de dopamina en el núcleo estriado de sujetos con PD y sugirió el posible beneficio de la sustitución de la dopamina. Este medicamento no cruza la barrera hematoencefálica (BBB, *blood-brain barrier*), y por ello las investigaciones en humanos se comenzaron con el uso de levodopa, un precursor de la dopamina. Las investigaciones en el decenio siguiente confirmaron la utilidad de la levodopa y revolucionaron el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

La levodopa se administra sistemáticamente en combinación con un inhibidor de la descarboxilasa para evitar su metabolismo en tal zona, lo cual permite la formación de la dopamina, y evita el desarrollo de náusea y vómito por la activación de receptores dopaminérgicos en el área postrema, en que no están protegidos por la BBB. En Estados Unidos, la levodopa se combina con la carbidopa, mientras que en otros países se combina con benserazida. La levodopa también se distribuye en la presentación de liberación controlada y en combinación con un inhibidor de la catecol-*orto*-metiltransferasa (COMT, *catechol-Ortho-methyltransferase*) (véase después). La levodopa sigue sien-

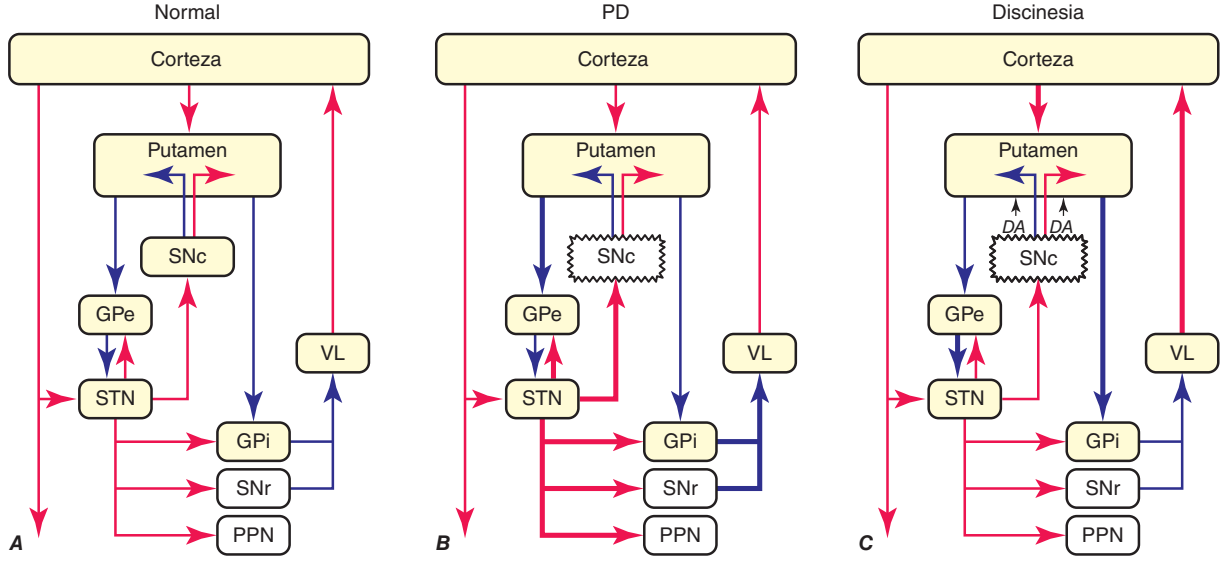


FIGURA 449-5. Organización de los ganglios basales. Modelo clásico de organización de los ganglios basales en el paciente normal (***A***), enfermedad de Parkinson (PD) (***B***), y en la discinesia inducida por levodopa (***C***). Las conexiones inhibidoras están marcadas con ***flechas azules***; las excitadoras, con ***flechas rojas***. El núcleo estriado es la principal estructura de entrada de los impulsos, recibe proyecciones glutamatérgicas provenientes de la corteza. GPi y SNr son las principales regiones de envío de impulsos y establecen proyecciones con las regiones corticotalámicas y motora del tronco encefálico. El estriado y Gpi/SNr están conectados por vías directas e indirectas. El modelo presente anticipa que el parkinsonismo es consecuencia de la intensificación de las descargas neuronales en STN y Gpi y que pudieran ser benéficas las lesiones o DBS orientada a dichos sitios efectores. El concepto anterior sentó las bases para el planteamiento teórico de los tratamientos quirúrgicos en PD. El modelo también permitió anticipar que la discinesia es consecuencia de la disminución de impulsos que llegan de las regiones de expulsión de impulsos y de ello resulta una activación cortical excesiva por parte del tálamo. El componente anterior del modelo no es totalmente cierto, porque las lesiones de Gpi mejoran la discinesia en PD y no la intensifican y ello sugiere que la frecuencia de emisión de impulsos es simplemente uno de los componentes que culmina en la presencia de discinesia. DBS, estimulación encefálica profunda; Gpe, globo pálido externo; Gpi, globo pálido interno; SNc, sustancia negra *pars* compacta; SNr, sustancia negra *pars* reticular; STN, núcleo subtalámico; VL, tálamo ventrolateral; PPN, núcleo pedunculopontino. *(Con autorización de JA Obeso et al.: Trends Neurosci 23:S8, 2000.)*

do el tratamiento sintomático más eficaz en PD y el fármaco de referencia con el cual se comparan los nuevos tratamientos. Ningún tratamiento médico o quirúrgico actual genera beneficios contra los parkinsonismos mayores que los que se obtienen con la levodopa. El fármaco en cuestión logra beneficios en las manifestaciones motoras clásicas de la enfermedad; prolonga la independencia y la capacidad de trabajo remunerado, incrementa la calidad de vida y también prolonga esta última. Prácticamente todos los enfermos de PD experimentan mejoría y el hecho de no lograrla después de un lapso de prueba adecuado debe hacer que se cuestione el diagnóstico.

A pesar de lo comentado, la acción de la levodopa tiene importantes limitaciones. Los efectos secundarios agudos de tipo dopaminérgico incluyen náusea, vómito e hipotensión ortostática. Éstos por lo común son transitorios y es posible evitarlos mediante ajuste gradual de las dosis. Si persisten, se les puede tratar con dosis adicionales del inhibidor de dopa descarboxilasa periférico (como carbidopa) o un antagonista de dopamina periférica como la domperidona (no se distribuye en Estados Unidos). De mayor importancia son las complicaciones motoras (véase adelante) que se presentan en la mayor parte de los pacientes que reciben levodopa por tiempo prolongado. Además, surgen a veces manifestaciones como caídas, bloqueo motor, disfunción de tipo autónomo, trastornos del sueño y demencia, que no son controlados de manera adecuada por la levodopa. Por tal razón, las manifestaciones no dopaminérgicas mencionadas constituyen el origen principal de discapacidad y las razones principales para internar en un asilo a sujetos con PD avanzada.

Las complicaciones motoras inducidas por la levodopa consisten en fluctuaciones de la respuesta motora ("on" episodios cuando el fármaco ejerce su acción terapéutica y "off" episodios cuando las características del parkinsonismo vuelven) y presencia de movimientos involuntarios conocidos como discinesias **(fig. 449-6)**. Cuando los pacientes comienzan a recibir levodopa los beneficios duran muchas horas a pesar de que el fármaco tiene una semivida relativamente corta (60 a 90 min). Sin embargo, al persistir el tratamiento, se tornan cada vez más breves los lapsos de beneficio después de recibir dosis individuales, hasta que se acerca a la semivida del fármaco; esta desaparición del beneficio se conoce como *efecto de esfumación de la respuesta*. En casos más graves, el paciente puede presentar un retraso en el lapso de activación farmacológica (retraso de dicho lapso) o ninguna respuesta a una dosis particular (ausencia de la fase de activación). Las discinesias tienden a presentarse en el momento del máximo beneficio clínico y de la concentración plasmática máxima del fármaco (discinesias con dosis máxima). Por lo común, tienen naturaleza coreiforme, pero pueden manifestarse en la forma de distonía, movimientos mioclónicos y otros trastornos del movimiento. Si son poco intensos, casi no causan molestias, pero pueden ser incapacitantes en caso contrario y limitar la capacidad de utilizar plenamente la levodopa para controlar las manifestaciones de la PD. En fases más avanzadas, se puede definir un ciclo del fármaco de periodos "activos", complicados por discinesias incapacitantes, e "inactivos", en que se presentan las manifestaciones de parkinsonismo intenso y posturas distónicas dolorosas. Los enfermos también presentan las "discinesias difásicas" que se producen cuando la dosis de levodopa comienza a actuar y tal situación se repite cuando la acción está en fase de desaparición. De manera típica, las discinesias en cuestión consisten en movimientos transitorios, estereotípicos, rítmicos que abarcan predominantemente las extremidades inferiores y que a menudo se acompañan de las manifestaciones parkinsonianas en otras regiones corporales. Es posible aliviarlas por incremento posológico del fármaco, aunque dosis cada vez mayores pueden inducir discinesias cada vez más intensas.

No se conoce en detalle el origen de las complicaciones motoras inducidas por levodopa; muestran mayor posibilidad de presentarse en mujeres, sujetos jóvenes con enfermedad intensa y con dosis más altas (mg/kg) del medicamento. El modelo clásico de los ganglios basales ha sido útil para conocer el origen de las manifestaciones motoras en la PD, pero no ha sido tan provechoso para entender lo referente a las discinesias inducidas por levodopa (fig. 449-5). El modelo anticipa que la sustitución de dopamina podría inhibir de manera excesiva el sistema de impulsos de salida del globo pálido y con ello hacer que aumente la actividad talamocortical, haya una mayor estimulación de las regiones motoras corticales y presentarse discinesia. Sin embargo, las lesiones del globo pálido que anulan totalmente su generación de impulsos, se acompañan de mejoría de la discinesia y no de inducción de la misma, tal como lo sugiere el modelo clásico. En la actualidad se piensa que la discinesia es consecuencia de las alteraciones (inducidas por levodopa) en el perfil de desencadenamiento de impulsos por neuronas de la GPi (pausas, andanadas, sincronía y otros más), y no simplemente por la sola frecuencia de emisión de impulsos. Lo anterior a su vez induce la transmisión de información errónea desde el globo pálido al tálamo/corteza y con ello surge discinesia. Sobre tal base, la palidotomía mejoraría la discinesia al bloquear este perfil de emisión de impulsos irregulares y evitar la transferencia de información errónea a los sistemas motores.

Los datos actuales sugieren que la alteración de los perfiles de desencadenamiento de impulsos por las neuronas y las complicaciones motoras depende de la sustitución no fisiológica de levodopa. En circunstancias normales, las concentraciones de dopamina del cuerpo estriado son conservadas en forma relativamente constante. En el caso de la PD, muestran degeneración las neuronas dopaminérgicas y la generación de dopamina del cuerpo estriado depende de la disponibilidad periférica de levodopa. Las dosis intermitentes de levodopa de acción corta originan fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas, dada la variabilidad del tránsito del fármaco del estómago al duodeno, sitio en que se absorbe, y también por la semivida corta del medicamento. Tal variabilidad origina la exposición de los receptores dopamínicos a concentraciones irregularmente altas y bajas de dopamina. Se ha planteado la hipótesis de que el aporte más continuo de levodopa evitaría el surgimiento de complicaciones motoras. Sobre tal base, un estudio reciente con grupo testigo demostró que la infusión intraintestinal continua del gel de levodopa/carbidopa se acompañó de notable mejoría en el lapso de "off" y en el lapso de "on" o presencia de respuestas sin discinesia en personas con PD avanzada, en comparación con la levodopa oral, como norma optimizada.

En sujetos tratados con levodopa se observan a veces alteraciones del comportamiento. Se ha descrito un síndrome de regulación errónea dopaminérgica en individuos que necesitan ávidamente levodopa y que reciben dosis frecuentes e innecesarias del fármaco, casi como una adicción. Los enfermos de PD que reciben dosis altas de levodopa también pueden mostrar comportamientos estereotípicos

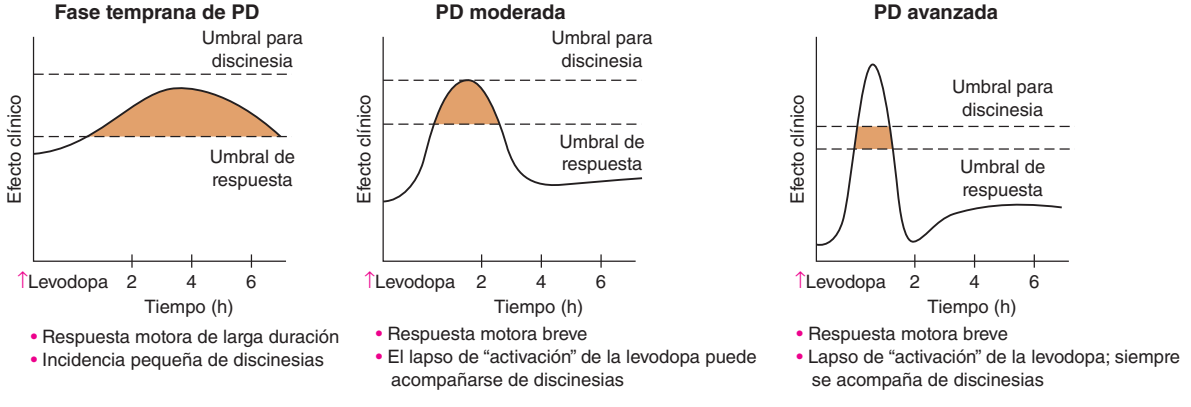


FIGURA 449-6. Cambios en la respuesta motora que ocasiona la administración de la levodopa por tiempo prolongado. Complicaciones motoras inducidas por levodopa. Esquema del acortamiento gradual de la duración de una respuesta motora benéfica a la levodopa (disminución del lapso en que disminuye la acción del fármaco) y la presencia de discinesias que complican el lapso en que actúa el fármaco. PD, enfermedad de Parkinson.

e involuntarios como ensamblar y desensamblar incoherentemente objetos o acumularlos y repartirlos. Lo anterior se conoce como actos compulsivos, término tomado de la descripción sueca para los comportamientos incoherentes de los consumidores de anfetaminas por tiempo prolongado. Con la levodopa a veces surge hipersexualidad y otros trastornos del control de impulsos, aunque más bien se observan con los agonistas dopaminérgicos.

AGONISTAS DOPAMINÉRGICOS

Los fármacos en cuestión integran un grupo heterogéneo de sustancias que actúan directamente en los receptores dopaminérgicos. A diferencia de la levodopa, no necesitan metabolizarse hasta obtener un producto activo y tampoco son objeto de metabolismo oxidativo. Los primeros agonistas dopaminérgicos fueron los derivados de cornezuelo de centeno (como la bromocriptina, la pergolida y la cabergolina) y ocasionaron los efectos secundarios propios de tal sustancia, incluidos daños en válvulas del corazón. Han sido sustituidos en gran medida por la segunda generación de agonistas dopaminérgicos no provenientes del cornezuelo (como pramipexol, ropirinol o rotigotina). En términos generales, los agonistas dopaminérgicos no tienen una eficacia similar a la de levodopa. Se introdujeron de forma inicial en la práctica clínica como complementos de la levodopa para mejorar la función motora y acortar el tiempo de "inactividad" del fármaco en situaciones de fluctuación de las dosis. Más tarde, se demostró que los agonistas dopaminérgicos, a lo mejor por tener una acción relativamente larga, tenían menos efectos colaterales, en comparación con la levodopa para inducir discinecia. Por lo anterior, muchos médicos comienzan el tratamiento con un agonista dopaminérgico, aunque al final se necesitan en todos los casos complementos de levodopa. En Estados Unidos se distribuye el ropirinol y el pramipexol, en presentaciones orales de liberación inmediata (tres veces al día) o prolongada (una vez al día). La rotigotina se administra en un parche transdérmico, una vez al día. La apomorfina es un agonista dopaminérgico cuya eficacia es similar a la de la levodopa, pero debe ser administrada por vía parenteral y su semivida es muy corta, así como la duración de su actividad (45 min). Por lo común, se le aplica por vía subcutánea como fármaco de rescate para tratar los episodios intensos de "inactividad" de la levodopa. La apomorfina también se puede administrar por goteo endovenoso continuo y, según estudios, disminuye el tiempo de "inactividad" y la discinesia en enfermos en fase avanzada. Sin embargo, el goteo endovenoso es difícil de practicar, razón por la cual tal método no ha sido aprobado en Estados Unidos.

El uso de agonistas dopamínicos ocasiona muy diversas reacciones secundarias. Las de tipo agudo son de manera predominante dopaminérgicas e incluyen náusea, vómito e hipotensión ortostática. Tal como se observa con la levodopa, se pueden evitar por medio del ajuste lento de las dosis. Los efectos secundarios que surgen con el uso por tiempo prolongado comprenden alucinaciones y deficiencias de las funciones cognitivas. Se han notificado situaciones de sedación, con crisis repentinas e involuntarias de somnolencia mientras la persona conduce un vehículo motorizado. Es importante indicar a los pacientes todo lo referente a este posible problema, y que si están cansados no conduzcan vehículos. Los agonistas dopaminérgicos se acompañan de trastornos de control de impulsos como serían el juego patológico, la hipersexualidad y el consumo de alimentos y la compra de objetos, ambos de tipo compulsivo. No se ha dilucidado el origen exacto de tales problemas y la razón por la cual se producen con mayor frecuencia con el uso de agonistas dopaminérgicos que con la levodopa, pero se ha dicho que intervienen los sistemas de recompensa propios de la dopamina y alteraciones del cuerpo estriado. En términos generales, los efectos secundarios crónicos dependen de la dosis y es posible evitarlos o llevarlos al mínimo con dosis menores. Las inyecciones de apomorfina o la aplicación de rotigotina en parches se complican con la presencia de lesiones cutáneas en los puntos de administración.

INHIBIDORES DE LA MONOAMINOOXIDASA DE TIPO B

Los compuestos de esta categoría (MAO-B, *monoamine oxidase type B*) inhiben la degradación de la dopamina a nivel central, provocando que aumenten las concentraciones sinápticas de dicho neurotransmisor. La selegilina y la rasagilina constituyen inhibidores relativamente selectivos de la enzima MAO-B. En la esfera clínica, dichos inhibidores generan beneficios antiparkinsonianos insignificantes cuando se utilizan solos en las etapas incipientes de la enfermedad, pero acortan el tiempo de "inactividad" de la levodopa cuando se usan como complementos de ésta en sujetos con fluctuaciones motoras. Los inhibidores de MAO-B por lo común son inocuos y tolerados de manera satisfactoria; pueden intensificar la discinesia en sujetos que reciben levodopa, situación que puede controlarse al ajustar en fracciones cada vez menores su posología. La inhibición de la isoforma de MAO-A impide el metabolismo de la tiramina en el intestino, lo cual propicia una reacción de hipertensión que puede ser letal, conocida como "hipertensión arterial tiramínica" porque llega a ser desencadenada por alimentos con abundante tiramina, como algunos quesos, carnes curadas y vino tinto. La selegilina y la rasagilina no inhiben funcionalmente MAO-A y no ocasionan el efecto por hipertensión arterial tiramínica, que las dosis típicamente utilizadas en la práctica clínica. Se han planteado teóricamente algunos riesgos de la reacción serotoninérgica en individuos que reciben de manera concomitante inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitors*), pero muy pocas veces ocurre así en la práctica.

El interés en los inhibidores de MAO-B también se ha centrado en su capacidad de mostrar efectos beneficiosos en la enfermedad. La toxicidad de MPTP se puede evitar por administración conjunta de un inhibidor de MAO-B que bloquee su conversión en el ion piridínico tóxico MPP^+. Los inhibidores de MAO-B también tienen la capacidad de inhibir el metabolismo oxidativo de la dopamina y evitar el estrés oxidativo. Además, la selegilina y la rasagilina incorporan un anillo de propargil dentro de su estructura molecular y ello les confiere efectos antiapoptóticos en modelos de laboratorio. Los datos del estudio DATATOP indicaron que la selegilina retrasó en grado importante el lapso que medió hasta que se produjo la incapacidad y para ello fue necesaria la introducción de levodopa en sujetos con PD no tratada. Sin embargo, fue imposible dilucidar si ello provino de un efecto neuroprotector que retrasó el tiempo de evolución de la enfermedad o fue un efecto sintomático que simplemente disimuló la neurodegeneración en marcha. En fecha más reciente, el estudio ADAGIO demostró que el tratamiento inicial con 1 mg de rasagilina/día pero no con 2 mg/día se obtuvieron beneficios que no se habían alcanzado con el tratamiento tardío con el mismo fármaco, dato congruente con el tiempo de evolución de la enfermedad; no obstante, se desconoce la importancia de los datos anteriores a largo plazo.

INHIBIDORES DE LA CATECOL-*ORTO*-METILTRANSFERASA

Cuando se administra levodopa con un inhibidor de la descarboxilasa, se metaboliza de forma predominante en la periferia por acción de la catecol-*Orto*-metiltransferasa (COMT, *catechol-Ortho-methyltransferase*). Los inhibidores de dicha enzima prolongan la semivida de eliminación de levodopa y mejoran su biodisponibilidad en el cerebro. La combinación de levodopa con un inhibidor de COMT acorta el lapso de "inactividad" y prolonga el de "actividad" de aquella en sujetos con cuadros fluctuantes, en tanto que mejora las calificaciones motoras. En Estados Unidos se ha aprobado la distribución de dos inhibidores de COMT, tolcapona y entacapona. También se cuenta con un comprimido que combina levodopa, carbidopa y entacapona.

Los efectos secundarios de los inhibidores de COMT son más bien dopaminérgicos (náusea, vómito, intensificación de la discinesia), y se les puede controlar con disminución posológica de la levodopa de 20 a 30%. Con la tolcapona se ha descrito la presencia de diarrea intensa, complicación que se observa en menor grado con la entacapona, y en 5 a 10% de los pacientes ello obliga a interrumpir el uso de los fármacos. Con la tolcapona se han señalado casos de efectos tóxicos letales en el hígado y se necesita para ese fin la medición periódica de la función hepática; este problema no se ha observado con la entacapona. Con los dos inhibidores de COMT, la orina adquiere un color oscuro debido a la acumulación de un metabolito, pero tal hecho no tiene interés clínico.

Se ha propuesto que comenzar el uso de levodopa en combinación con un inhibidor de COMT para mejorar la semivida de eliminación, permitirá obtener un aporte más continuo de levodopa en los sitios efectores y aminorará el riesgo de complicaciones motoras. El resultado anterior se ha demostrado en un modelo preclínico de MPTP, y el goteo continuo acorta el lapso de "inactividad" de la levodopa y la discinesia en sujetos en fases avanzadas de PD, pero no se detectó beneficio alguno si se iniciaba el uso de levodopa junto con un inhibidor de COMT, en comparación con la levodopa sola en pacientes en fases incipientes de PD, en el estudio STRIDE-PD; es posible que ello haya surgido porque la combinación no se administró en intervalos lo suficientemente frecuentes para que se dispusiera en forma continua la levodopa en el sitio de acción. En la actualidad, la utilidad principal de los inhibidores de COMT sigue observándose en pacientes que presentan fluctuaciones motoras.

OTROS TRATAMIENTOS MÉDICOS

En la historia del tratamiento de la PD se utilizaron anticolinérgicos con acción central como el trihexifenidilo y la benztropina, pero su

CUADRO 449-5 Fármacos más usados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson[a]

Fármaco	Dosis (presentaciones)	Dosificación típica
Levodopa[a]		
Carbidopa/levodopa	10/100, 25/100, 25/250 mg	200-1 000 mg de levodopa/día 2-4 veces al día
Benserazida/levodopa	25/100, 50/200 mg	
Carbidopa/levodopa CR	25/100, 50/200 mg	
Benserazida/levodopa MDS	25/200, 25/250 mg	
Parcopa	10/100, 25/100, 25/250 mg	
Carbidopa/levodopa/entacapona	12.5/50/200, 18.75/75/200, 25/100/200, 31.25/125/200, 37.5/150/200, 50/200/200 mg	
Agonistas dopaminérgicos		
Pramipexol	0.125, 0.25, 0.5, 1.0, 1.5 mg	0.25-1.0 mg tres veces al día
Pramipexol ER	0.375, 0.75, 1.5. 3.0, 4.5 mg	1-3 mg/día
Ropinirol	0.25, 0.5, 1.0, 3.0 mg	6-24 mg/día
Ropinirol XL	2, 4, 6, 8 mg	6-24 mg/día
Rotigotina (parche)	Parches de 2, 4, 6, 8 mg	4-24 mg/día
Apomorfina SC		2-8 mg
Inhibidores de COMT		
Entacapona	200 mg	200 mg con cada dosis de levodopa
Tolcapona	100, 200 mg	100-200 mg c/8 h
Inhibidores de MAO-B		
Selegilina	5 mg	5 mg c/12 h
Rasagilina	0.5, 1.0 mg	1.0 mg QAM

[a] El tratamiento debe adaptarse a cada paciente. En términos generales, la administración de los fármacos se comenzará con dosis pequeñas que se ajustarán hasta llegar a la dosis óptima.
Nota: Es importante no interrumpir de forma repentina el uso de los fármacos, sino que se disminuirá poco a poco su dosis o se eliminarán según convenga.
Abreviaturas: COMT, catecol-*Orto*-metiltransferasa; MAO-B, monoaminooxidasa de tipo B; QAM, por la mañana.

uso se abandonó desde que se introdujeron los dopaminérgicos. El principal efecto clínico se localiza en el temblor, aunque no hay certeza de que sea mejor el efecto que se obtiene con fármacos como la levodopa y los agonistas dopaminérgicos. A pesar de todo, puede ser útil en algunos pacientes particulares. Su uso debe limitarse particularmente en el anciano, pues el fármaco muestra propensión a inducir efectos secundarios que incluyen disfunción de vías urinarias, glaucoma y en particular deficiencia de las funciones cognitivas.

La amantadina posee sólo importancia histórica. En el comienzo se usó como un antiviral y se advirtió que también poseía efectos antiparkinsonianos que, en opinión de algunos expertos, provenían del antagonismo del receptor de ácido *N*-metil-D-aspartato (NMDA, *N-methyl-D-aspartate*). Algunos médicos usan la amantadina en individuos con la forma incipiente de la enfermedad por sus efectos sintomáticos poco intensos, pero se le utiliza más bien como fármaco contra la discinesia en pacientes con la forma avanzada de PD. Por esa razón, es el único tratamiento oral que en estudios comparativos aminora la discinesia en tanto que mejora los signos parkinsonianos, aunque sus beneficios pueden ser relativamente transitorios. El deterioro cognitivo es una preocupación principal. Entre sus efectos adversos están la *livedo* reticular e incremento ponderal. Es necesario interrumpir de forma gradual el uso de la amantadina, porque los pacientes pueden presentar manifestaciones de abstinencia.

Están en fase de investigación clases nuevas de fármacos en un intento de mejorar los efectos antiparkinsonianos, disminuir el tiempo en que no actúan los fármacos, y tratar o impedir la discinesia. Éstos incluyen antagonistas de la adenosina A_{2A}, agonistas nicotínicos, antagonistas de glutamato y agonistas de $5\text{-}HT_{1A}$.

En el **cuadro 449-5** se incluyen los principales fármacos y las potencias de dosis con que se cuenta.

NEUROPROTECCIÓN

A pesar de que se cuenta con muchos fármacos terapéuticos para combatir la PD, los enfermos pueden aún presentar resistencia al tratamiento farmacológico. La principal necesidad terapéutica no lograda aún en PD es contar con un tratamiento neuroprotector que lentifique o interrumpa la evolución de la enfermedad. Como se indicó en párrafos anteriores, con los estudios de algunos fármacos (como selegilina y rasagilina) se han obtenido resultados positivos congruentes con un efecto modificador de la enfermedad. Sin embargo, hoy en día no es posible saber si los resultados positivos provinieron de la neuroprotección, con lentificación de la evolución de la enfermedad, o fueron efectos sintomáticos desorientadores que disimularon la evolución constante. CoQ10, un biointensificador y antioxidante mitocóndrico, atrajo la atención en una investigación preliminar positiva, situación que no se repitió en estudios doble ciego de mayor magnitud.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Desde hace más de 100 años se han utilizado tratamientos quirúrgicos en la PD. Las lesiones en la corteza motora disminuyeron el temblor, pero se acompañaron de deficiencias motoras, razón por la cual se dejó de usar tal enfoque. Más adelante se apreció que las lesiones en el núcleo VIM del tálamo disminuían el temblor en la mitad contralateral del cuerpo, sin inducir hemiparesia, pero las lesiones en cuestión no produjeron mejoría significativa en otras manifestaciones incapacitantes de PD. En el decenio de 1990, se demostró que las lesiones realizadas en la zona posteroventral de GPi (territorio motor) mejoraban la rigidez, la bradicinesia y también el temblor. Como dato importante, la palidotomía también se relacionó con mejoría notable de la discinesia contralateral. Esta técnica ha tenido aceptación porque ha ampliado los conocimientos sobre la fisiopatología de PD (véase antes). A pesar de ello, la técnica no es óptima para personas con afectación bilateral porque las lesiones en ambos lados se acompañan de efectos secundarios como disfagia, disartria y deficiencia de funciones cognitivas, y se ha sustituido en gran medida por la estimulación cerebral profunda (DBS, *deep brain stimulation*). Las lesiones unilaterales del STN se acompañan de un mayor beneficio antiparkinsoniano y disminución en las necesidades de dosis de levodopa, pero hay preocupación respecto al riesgo de hemibalismo, razón por la cual esta técnica no se realiza muy a menudo.

Casi todas las técnicas quirúrgicas contra PD que se practican hoy en día utilizan DBS. En este caso, se coloca un electrodo en el área por estimular y se conecta a un estimulador insertado en plano subcutáneo en la pared del tórax. La DBS remeda los efectos de una lesión sin necesidad de efectuar una lesión en el encéfalo. No se ha dilucidado del todo el mecanismo por el cual actúa DBS, pero pudiera actuar al anular la señal irregular vinculada con PD y las complicaciones motoras. Las variables de estimulación pueden ajustarse en aspectos como la configuración de electrodos, voltaje, frecuencia y duración de pulsos para llevar al máximo los beneficios y al mínimo los efectos secundarios. En caso de que éstos sean intolerables, se puede interrumpir la estimulación y extraer el sistema. El método tiene la ventaja de que no necesita que se practique una lesión en el encéfalo, razón por la cual es idóneo para practicarlo en ambos lados con inocuidad relativa.

La DBS en caso de PD tiene como sitios predominantes de acción el STN o la GPi. Con ella se logran resultados impresionantes en particular en lo que toca al lapso de "inactivación" de la levodopa y las discinesias, pero no mejora las manifestaciones que no reaccionan a la levodopa, ni evita el desarrollo o la progresión de los signos no dopaminérgicos, como la sensación de bloqueo motor, caídas y demencia. Por todo lo anterior, el método está indicado más bien para pacientes que padecen discapacidad como consecuencia de las complicaciones motoras inducidas por la levodopa, que no pueden controlarse con la terapia farmacológica. En los pacientes de ese tipo, se ha demostrado que DBS mejora la calidad de la vida, en comparación con el mejor tratamiento médico. Hay efectos secundarios del método quirúrgico (hemorragia, infarto, infección), del sistema de DBS (infección, rotura o desplazamiento de un electrodo, úlceras de la piel) o de la estimulación (alteraciones oculares y del habla, calambres musculares, parestesias, depresión y, en raras ocasiones, suicidio). Datos de estudios recientes indican que los beneficios después de DBS en STN y GPi son similares, pero que la estimulación de esta última puede originar una menor frecuencia de la depresión. No todos los sujetos con PD son elegibles, pero el método es profundamente beneficioso para muchos. Los estudios de DBS en los primeros enfermos con PD indicaron beneficios en comparación con las medidas médicas, pero tal situación debe compararse con el costo del procedimiento y el riesgo de efectos secundarios. Estudios a largo plazo demostraron beneficios continuos en relación con las características motoras clásicas de PD, pero con DBS no evitó que surgieran los signos no dopaminérgicos que siguen siendo causa de discapacidad. Los estudios han seguido valorando la forma óptima de utilizar DBS (en comparación de la estimulación con baja frecuencia y la que se hace con alta frecuencia; sistema cerrado, etc.). No se ha comparado DBS con otros tratamientos

orientados a mejorar la función motora sin ocasionar discinesia como carbidopa/levodopa e infusiones de apomorfina. Algunos estudios exploran puntos adicionales de acción de DBS en que se pudiera obtener beneficio en las disfunciones locomotoras, la depresión y las deficiencias cognitivas en pacientes con enfermedad de Parkinson.

DISEÑOS EXPERIMENTALES PARA LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

Ha surgido enorme interés de científicos hacia nuevos tratamientos como posibles medios de aliviar PD; éstos incluyen tratamientos de tipo celular (como el trasplante de células dopaminérgicas de la sustancia negra fetal o neuronas dopaminérgicas obtenidas de células madre), genoterapia y factores tróficos. Las estrategias de trasplante se basan en la colocación de células dopaminérgicas en el cuerpo estriado para sustituir las neuronas dopaminérgicas de la SNc en fase de degeneración. Se ha demostrado que las células mesencefálicas de la sustancia negra fetal sobreviven el implante, reinervan el cuerpo estriado en forma organotípica y restauran la función motora en modelos de PD. Sin embargo, en dos investigaciones doble ciego no se obtuvieron beneficios importantes del trasplante de células de la sustancia negra del feto en comparación con intervenciones quirúrgicas falsas, en lo referente a sus puntos finales primarios. Como aspecto adicional, el injerto de células de la sustancia negra del feto se acompaña de una forma de discinesia no identificada con anterioridad que persistió después de disminuir o incluso interrumpir la administración de levodopa. Según planteamientos, ese fenómeno se vincula con la liberación no regulada de dopamina desde las neuronas serotonínicas. Además, hay datos de que después de muchos años las neuronas embrionarias sanas trasplantadas, de tipo dopamínico, de donantes no vinculados familiarmente, terminan por mostrar alteraciones propias de PD y se vuelven disfuncionales, lo cual sugiere transferencia de alfa sinucleína de las neuronas afectadas a las indemnes, por un mecanismo similar al que se observa con priones (véase antes). De mayor importancia, quizá no hay certeza respecto a si la forma de sustituir neuronas dopamínicas solas mejorará las características no dopaminérgicas como caídas y demencia, que constituyen las causas principales de discapacidad en personas con enfermedad avanzada. Las mismas preocupaciones son válidas en el caso de neuronas dopamínicas provenientes de células madre, que no se han estudiado de forma apropiada en pacientes con PD; de esta forma, surge la preocupación adicional del desarrollo de tumores y reacciones secundarias no previstas. No es promisorio el futuro a corto plazo de estas técnicas como tratamiento de PD, cuando menos en su estado actual, ni existen bases científicas para justificar su aplicación corriente con células madre, como se dispone en el mercado de algunos países.

Los factores tróficos constituyen una serie de proteínas que inducen el crecimiento neuronal y recuperan la función de neuronas dañadas. Se conocen algunos factores tróficos que, según estudios, han demostrado efectos beneficiosos en las neuronas dopamínicas en estudios de laboratorio. El factor neurotrófico derivado de las células gliales (GDNF, *glial-derived neurotrophic factor*) y la neurturina han atraído la atención particular como posibles formas de tratamiento de PD. Sin embargo, investigaciones doble ciego de infusiones intraventricular e intraputaminal de GDNF no han demostrado beneficios en comparación con el placebo en pacientes con PD, lo cual tal vez se debió a la inserción y llegada inadecuadas de la molécula trófica en toda la región efectora.

El aporte de genes conlleva la posibilidad de un suministro amplio en toda la región efectora y la expresión a largo plazo de una proteína terapéutica con un solo método. La genoterapia entraña la colocación de DNA de una proteína terapéutica en un virus vector que pueda llegar hasta las regiones efectoras específicas. Después de lo mencionado, se incorpora el DNA de la proteína terapéutica en el genoma de la célula del hospedador y se libera en forma continua. El virus AAV2 se ha utilizado más a menudo como el vector, porque no induce una respuesta inflamatoria, no se incorpora en el genoma del hospedador y ocasiona una expresión genómica verdadera. Los estudios de la inserción del factor trófico neurturina con AAV2 como vector, en humanos, generaron resultados promisorios en investigaciones abiertas, pero no se produjeron en estudios doble ciego, tal vez porque el daño axónico en PD impidió la inserción retrógrada de la proteína hasta las neuronas dopamínicas en SNc, donde necesitaba inducir el incremento de genes de reparación necesarios para la respuesta trófica. Sin embargo, también fracasó otro estudio doble ciego de AAV2-neurturina transportados al putamen y al SNc.

La inserción de genes también se ha explorado como forma de hacer llegar la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos con tirosina hidroxilasa o sin ella, al cuerpo estriado, para facilitar la producción de dopamina y la descarboxilasa de ácido glutámico al STN para inhibir la activación hiperactiva de neuronas. Ninguno de estos métodos ha sido eficaz en pacientes con PD. Aún más, aunque la tecnología de inserción génica tiene enorme potencial, conlleva el riesgo de efectos secundarios no previstos, y las estrategias actuales dirigidas al sistema negroestriado no se ocupan de las características no dopaminérgicas de la enfermedad.

TRATAMIENTO DE LOS SIGNOS NO MOTORES NI DOPAMINÉRGICOS DE PD

El tratamiento de PD se ha orientado fundamentalmente a las características dopaminérgicas de la enfermedad, pero es importante tomar en consideración la corrección de los signos no dopaminérgicos. Algunas de ellas, de tipo no motor, a pesar de que se consideró que no reflejaban alteraciones dopaminérgicas, obtuvieron beneficios de fármacos dopaminérgicos. Por ejemplo, durante el periodo de "inactividad" de la levodopa empeoraron problemas como ansiedad, ataques de pánico, depresión, diaforesis, problemas de tipo sensitivo, bloqueo motor y estreñimiento, y mejoraron cuando lo hizo el control dopaminérgico. En promedio, la mitad de los sujetos con PD presentan depresión en la evolución de su enfermedad, que a menudo no es diagnosticada ni tratada con la suficiencia debida. Los fármacos antiparkinsonianos son útiles, pero es importante recurrir a los antidepresivos, particularmente en quienes muestran depresión mayor. Los síndromes serotoninérgicos han constituido una preocupación teórica con el uso combinado de SSRI y los inhibidores de MAO-B, aunque rara vez se presentan. La ansiedad se puede tratar con benzodiacepinas de acción corta.

Las psicosis pueden constituir un gran problema para algunos individuos con PD. A diferencia de AD, de forma típica las alucinaciones son visuales, figuradas y no amenazantes. Un aspecto importante al respecto es que limitan el empleo de fármacos dopaminérgicos para controlar de forma adecuada las manifestaciones de la enfermedad. La psicosis en la PD suele mejorar con dosis pequeñas de neurolépticos atípicos. De ellos, la clozapina es el más eficaz, pero puede generar agranulocitosis y por ello es indispensable la medición sérica del número de leucocitos. Por tal motivo muchos médicos comienzan con quetiapina, a pesar de que no se ha confirmado su eficacia en investigaciones en grupos testigo que recibieron placebo. Las alucinaciones en personas con PD suelen ser las precursoras de demencia en desarrollo.

La demencia en la enfermedad de Parkinson (PDD, *PD dementia*), es frecuente y afecta incluso a 80% de los pacientes. Su frecuencia se incrementa con el envejecimiento, y a diferencia de AD, afecta más bien las funciones ejecutivas y la atención, y deja relativamente intactas el lenguaje, la memoria y el cálculo. Cuando la antecede a la disfunción motora o surge en término de 12 meses de haber comenzado, suele denominársele demencia con cuerpos de Lewy (DLB; **cap. 448**). Los pacientes en este caso fácilmente muestran alucinaciones y fluctuaciones diurnas. En la imagen histopatológica, DLB se caracteriza por la presencia de cuerpos de Lewy distribuidos en toda la corteza cerebral (en particular el hipocampo y la amígdala) y a menudo también se relaciona con AD. Es posible que DLB y PDD sean parte de un espectro de la enfermedad y no entidades patológicas separadas. Antes de que surja la demencia se advierten deficiencias leves en las funciones cognitivas (MCI, *mild cognitive impairment*) y es un índice más fiable de que es inminente la demencia en PD, que en la población general. Los fármacos dopaminérgicos empeoran la función cognitiva en pacientes dementes y es importante abandonar su empleo o disminuir sus dosis, y llegar (si es posible) a un punto medio entre el beneficio antiparkinsoniano y la conservación de la función cognitiva. Por lo común, se interrumpe el uso de fármacos en la secuencia siguiente: anticolinérgicos, amantadina, agonistas dopaminérgicos, inhibidores de COMT e inhibidores de MAO-B. Al final, los sujetos con deficiencias cognitivas deben recibir la dosis mínima de la levodopa ordinaria con que se logren efectos antiparkinsonianos significativos y que no agraven la disfunción mental. Los antagonistas colinérgicos como la rivastigmina y el donepezilo disminuyen el índice de deterioro de los componentes de la función cognitiva en estudios comparativos, y mejoran la atención, aunque, de forma típica, no mejoran la función cognitiva de manera significativa.

Las alteraciones del sistema autónomo son comunes y a menudo obligan a prestarles atención. La hipotensión ortostática puede generar problemas y contribuir a las caídas. El tratamiento inicial debe incluir sal de mesa a la alimentación y elevar la cabecera de la cama para impedir la natriuresis nocturna. Las dosis bajas de fludrocortisol o midodrina controlan gran parte de los trastornos de ese tipo. En casos graves cabe recurrir a vasopresina, eritropoyetina y el precursor noradrenérgico 3-0-metilDOPS. Si desde el comienzo de la enfermedad es notable la hipotensión ortostática, habrá que pensar en el uso de MSA. En la disfunción sexual pueden ser útiles sildenafilo o tadalafilo. Los problemas

de vías urinarias, en particular en los varones, deben ser tratados en consulta con un urólogo, para descartar problemas de la próstata. Los anticolinérgicos, como la oxibutinina pueden ser útiles. El estreñimiento constituye un problema muy grave en personas con PD; en este sentido son útiles los laxantes de acción leve o las enemas, pero los médicos en primer lugar deben asegurar que las personas beban volúmenes adecuados de líquidos y consuman alimentos con abundante fibra vegetal, que incluyen hortalizas foliáceas verdes y salvado. También son útiles algunos fármacos que estimulan la motilidad del tubo digestivo.

Las alteraciones del sueño son frecuentes en sujetos con PD y muchos muestran fragmentación del sueño con lapsos excesivos diurnos de somnolencia. El síndrome de piernas inquietas, apnea hípnica y otros trastornos del sueño deben ser tratados de manera apropiada. El trastorno de la conducta por sueño REM (RBD, *REM behavior disorder*) es un síndrome compuesto de movimientos o vocalizaciones violentas durante el sueño REM y tal vez representa la "expresión manifiesta" de sueños porque es ineficaz la inhibición normal de movimientos que típicamente acompaña al sueño de tipo REM. Muchos enfermos de PD tienen antecedente de RBD que surgió antes de que comenzaran los signos clásicos motores de PD; muchos de los casos de RBD evolucionaron hasta ser una alfa sinucleinopatía (PD o MSA). Para controlar el problema anterior por lo regular son eficaces dosis pequeñas de clonazepam (0.5 a 1 mg a la hora de dormir). A veces se necesita consultar con un hipnólogo y practicar polisomnografía para identificar los problemas del sueño, y ser tratados de manera óptima.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Una causa importante de discapacidad en sujetos con PD es la disfunción locomotora con caídas (deficiencia ortostática). La administración de dopaminérgicos es útil en sujetos cuya marcha empeora en lapsos de "inactividad" de la levodopa, pero en la actualidad no se dispone de medios específicos para corregir el problema. Se necesitan al final bastones y caminadores para mejorar la estabilidad y aminorar el riesgo de caídas.

Una causa principal de las caídas es el fenómeno de bloqueo motor en el cual el paciente de forma repentina queda inmóvil en el sitio en que se encuentra, durante segundos o minutos, como si tuviera adheridos los pies al suelo. El bloqueo motor puede surgir durante los periodos de actividad o inactividad del fármaco; si se producen durante los periodos de inactividad puede reaccionar al uso de dopaminérgicos, aunque no existe un tratamiento específico para utilizar en el bloqueo motor que se presenta en el periodo de actividad de los fármacos. Algunos pacientes reaccionarán a pistas sensitivas como caminar en el mismo sitio, cantar una canción o pisar una línea imaginaria.

Se ha demostrado que el ejercicio con toda una diversidad de movimientos activos y pasivos conserva e incluso mejora la función de pacientes con PD, y los ejercicios activos y pasivos en todo el arco de movimiento aminoran el peligro de artritis y articulaciones bloqueadas. Algunos estudios de laboratorios sugieren la posibilidad de que los ejercicios tendrían también efectos neuroprotectores, situación que no ha sido confirmada en PD. En términos generales, se recomienda el ejercicio en todos los enfermos con PD, aunque no hay tanta certeza de que se necesite fisioterapia o ejercicios específicos como taichi. Es importante que el paciente conserve sus actividades sociales e intelectuales en la medida de lo posible. Elementos importantes del plan asistencial global incluyen educación, auxilio en planificación financiera, servicios sociales y atención a la seguridad dentro del hogar. En Estados Unidos se obtiene información que distribuyen innumerables fundaciones que auxilian a los enfermos de PD y también en Internet, pero es importante revisarlos con los médicos para corroborar su exactitud. Es necesario tomar en consideración también las necesidades de los cuidadores. El cuidado de una persona con PD incluye notable esfuerzo físico, y también hay una mayor incidencia de depresión en estos profesionales. En este sentido, son útiles los grupos de apoyo de pacientes y cuidadores.

TRATAMIENTO ACTUAL DE LA ENFERMEDAD DE PARKINSON

El tratamiento de la enfermedad de Parkinson debe adaptarse a las necesidades de cada enfermo y no hay una sola estrategia aceptada unánimemente que sea pertinente para todos los pacientes. Sin duda, si un fármaco posee efectos modificadores de la enfermedad, su uso se emprenderá desde la fecha del diagnóstico. Por tal motivo, el estreñimiento, RBD y la anosmia pueden constituir manifestaciones premotoras de la enfermedad y permitir el comienzo del uso de terapia farmacológica que modifique la enfermedad incluso antes de que se manifiesten los clásicos signos motores del trastorno. Sin embargo, hasta la fecha ningún tratamiento ha modificado la enfermedad. En lo que se refiere a la situación actual, los médicos deben utilizar su criterio para decidir si comienzan a utilizar rasagilina o no (véase antes), u otros fármacos, por sus posibles efectos modificadores de la enfermedad.

El punto siguiente por abordar es la fecha y momento de emprender el tratamiento de los síntomas. Los datos de algunos estudios sugieren que tal vez sería mejor iniciarlo en el momento del diagnóstico (o poco después), para así conservar los mecanismos compensadores beneficiosos y tal vez brindar beneficios funcionales incluso en la fase incipiente de la enfermedad. La levodopa sigue siendo el fármaco más eficaz para combatir los síntomas de PD y algunos recomiendan comenzar su uso inmediato, en dosis relativamente pequeñas (≤400 mg/día), en tanto que otros prefieren retrasar la administración de tal fármaco, sobre todo en pacientes jóvenes, para así aminorar el riesgo de provocar complicaciones motoras. Una estrategia alterna sería comenzar el tratamiento con un inhibidor de MAO-B, un agonista dopaminérgico o ambos fármacos, y reservar la levodopa para etapas ulteriores en que ya con los dos tipos de medicamentos no se obtenga control satisfactorio. Al tomar la decisión anterior, habrá que considerar factores como edad, grado de incapacidad y el perfil de efectos secundarios del medicamento. En sujetos con discapacidad más grave, ancianos y en los que tienen deficiencias cognitivas, o si no hay certidumbre del diagnóstico, muchos médicos emprenderían el tratamiento con levodopa. Sea cual sea el fármaco elegido en un principio, es importante no abstenerse de administrar levodopa cuando el paciente no puede ser controlado adecuadamente con otros fármacos.

En caso de surgir complicaciones motoras es posible tratarlas en el comienzo por medio de ajustes en la frecuencia y la dosis de la levodopa o combinar dosis menores de ella con un agonista dopaminérgico, un inhibidor de COMT u otro inhibidor de MAO-B. La amantadina es el único fármaco que, según se ha demostrado, trata la discinesia sin empeorar el parkinsonismo, pero sus beneficios pueden ser cortos y genera importantes efectos secundarios relacionados con la función cognitiva. En casos graves, por lo común se necesita pensar en la cirugía como DBS si la persona es elegible pero, como se ha descrito, también conlleva sus propias complicaciones. El goteo continuo del gel intestinal de levodopa/carbidopa al parecer genera beneficios similares al de DBS, aunque también necesita de una intervención quirúrgica con la posibilidad de complicaciones graves. Otra opción terapéutica es la venoclisis continua de apomorfina y no necesita de intervención quirúrgica alguna, pero produce nódulos cutáneos que pueden ser molestos. No se han realizado estudios comparativos de estos procedimientos en pacientes con enfermedad más avanzada. No han cesado los intentos de contar con una presentación oral o transdérmica de larga acción de la levodopa, que posea las mismas propiedades farmacocinéticas del fármaco en solución. Con tal presentación se obtendrían todos los beneficios del medicamento sin las complicaciones motoras que genera y así se ahorraría al sujeto recurrir a otros fármacos y a la intervención quirúrgica.

En la **figura 449-7** se incluye un algoritmo de decisiones que toma en consideración las opciones terapéuticas y puntos de decisión en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

TRASTORNOS HIPERCINÉTICOS

Los trastornos hipercinéticos se caracterizan por movimientos involuntarios sin debilidad que se presentan aislados o combinados **(cuadro 449-6)**. Los trastornos y las enfermedades principales en los cuales se manifiestan se exponen en esta sección.

TEMBLOR

CUADRO CLÍNICO

El temblor consiste en contracciones alternadas de músculos agonistas y antagonistas en una forma oscilatoria y rítmica. Pueden surgir de forma intensa en el reposo (temblor de reposo), al asumir una postura (temblor postural) o al intentar alcanzar de forma activa un objeto particular (temblor cinético). También se valora al temblor de acuerdo con su distribución, frecuencia y disfunción neurológica relacionada.

La PD se caracteriza por temblor en reposo, temblor hereditario (ET, *essential tremor*) expresado por un temblor postural (al tratar de mantener una postura), y enfermedad cerebelosa manifestada por un temblor de intención o cinético (al tratar de alcanzar un objeto). Las personas sin problemas de salud tienen un temblor fisiológico que se manifiesta de forma típica por oscilaciones leves, de alta frecuencia (10 a 12 Hz), de tipo postural o en la acción, sin consecuencias clínicas y a menudo se le identifica con el empleo de un acelerómetro. En hasta 10% de la población se identi-

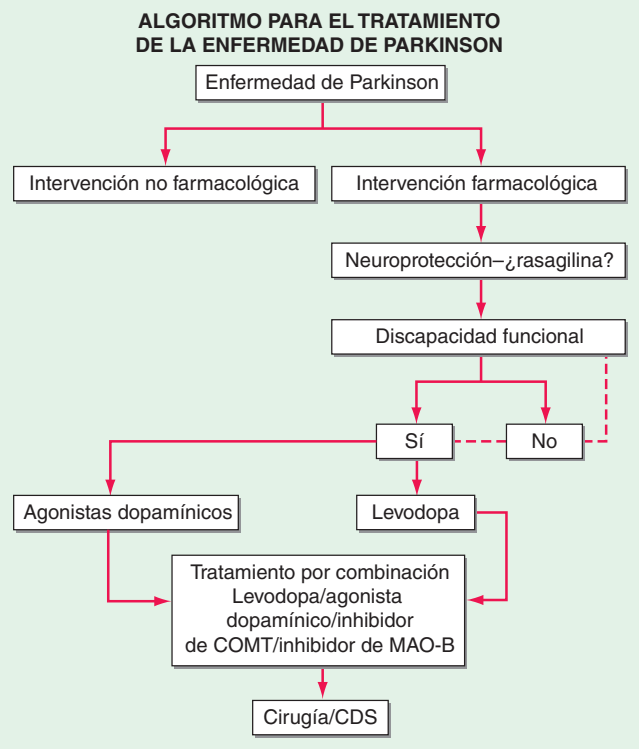


FIGURA 449-7. Opciones terapéuticas en el tratamiento de PD. Los puntos de decisión incluyen: 1) introducción de terapéutica neuroprotectora: hasta la fecha no se ha probado que algún fármaco tenga características neuroprotectoras o de modificación de la enfermedad, ni su uso se ha aprobado, pero algunos fármacos tienen tal capacidad con base en los datos de laboratorio y de estudios clínicos preliminares (p. ej., la administración de 1 mg de rasagilina/día; de 1 200 mg de coenzima Q10/día y los agonistas dopaminérgicos ropinirol y pramipexol). 2) Fecha para emprender el tratamiento sintomático. Ha surgido una tendencia a comenzar el tratamiento para la fecha del diagnóstico o en los comienzos de la evolución de la enfermedad, porque los pacientes pueden tener una discapacidad moderada incluso en las fases incipientes y existe la posibilidad de que el tratamiento temprano pudiera conservar los mecanismos compensatorios benéficos; sin embargo, algunos expertos recomiendan esperar hasta que surja la discapacidad funcional, antes de emprender el tratamiento. 3) Tratamiento por iniciar: muchos expertos se inclinan por comenzar con el uso de un inhibidor de monoaminooxidasa de tipo B (MAO-B) en personas con afectación muy pequeña, por el notable perfil de inocuidad del fármaco y la posibilidad de un efecto que modifique la enfermedad; los agonistas dopamínicos para pacientes más jóvenes con discapacidad funcional significativa para aminorar el riesgo de complicaciones motoras y la levodopa para personas con enfermedad más avanzada, ancianos y aquellas con deficiencia cognitiva. Estudios recientes sugieren el uso oportuno de varios fármacos con dosis pequeñas de ellos, para evitar efectos secundarios que acompañan a las dosis grandes de cualquier fármaco aislado. 4) Tratamiento de complicaciones motoras. Las complicaciones motoras se combaten típicamente con combinaciones terapéuticas en intentos de disminuir la discinesia y mejorar el tiempo en que está activo el fármaco. Si no se logra control satisfactorio con las medidas médicas, cabe considerar el uso de tratamientos quirúrgicos como DBS o el goteo continuo de gel intestinal de levodopa/carbodopa. 5) Estrategias no farmacológicas: cabe considerar en todo el curso de la enfermedad intervenciones como ejercicio, enseñanza y apoyo. CDS, estimulación dopaminérgica continua; COMT, catecol-*O*-metiltransferasa. *(Adaptado con permiso de CW Olanow et al.: Neurology, 72:S1, 2009.)*

fica un temblor fisiológico intensificado (EPT, *enhanced physiologic tremor*), que suele acompañarse de ansiedad, fatiga, alguna alteración del metabolismo (como hipertiroidismo, alteraciones de electrolitos); uso de fármacos (como el ácido valproico, litio) o toxinas (como alcohol). Al inicio, el tratamiento se orienta a controlar el trastorno subyacente y, si es necesario, a menudo mejorará con un bloqueador beta.

TEMBLOR HEREDITARIO

Este tipo de temblor es la discinesia más frecuente en Estados Unidos y ataca en promedio de cinco a 10 millones de personas. Puede presentarse en la niñez, pero su prevalencia aumenta de forma extraordinaria después de los 70 años de vida. El ET se caracteriza por oscilaciones de alta frecuencia (6 a 10 Hz), que afecta predominantemente a extremidades superiores. El temblor muy a menudo se manifiesta en la forma postural o de actividad (cinético) y, en casos graves, interfiere con funciones como la ingestión de alimentos y bebidas. De forma típica es bilateral, pero puede comenzar en un lado y seguir siendo asimétrico. Las personas con la forma intensa del trastorno pueden tener un temblor de intención con actividad supraumbral y lentitud de movimientos. El temblor afecta la cabeza en 30% de los casos, la voz en 20%, la lengua en 20%, la cara y el maxilar inferior en 10% y las extremidades inferiores en 10% de las veces (todas las cifras son aproximadas). De modo característico, mejora con el consumo de bebidas alcohólicas y empeora con el estrés. A veces hay deficiencia sutil de la coordinación o de la marcha en tándem, y se han descrito alteraciones de la audición, funciones cognitivas e incluso el olfato, pero por lo común los datos de la exploración neurológica son normales, salvo el temblor. La entidad patológica principal por incluir en el diagnóstico diferencial es el temblor distónico (véase después) o la PD. Es posible diferenciar dicha enfermedad del temblor esencial, por la presencia de bradicinesia, rigidez, micrografía y otras características parkinsonianas. Sin embargo, el explorador no debe olvidar que los sujetos con PD pueden tener un temblor postural y los sujetos con ET pueden terminar por mostrar un temblor en reposo. Las formas recién mencionadas comienzan de forma típica después de un lapso de latencia de unos segundos (temblor emergente). El explorador tendrá gran cuidado de diferenciar el efecto del temblor en la medición del tono en caso de ET respecto de la rigidez en rueda dentada que se desarrolla en la enfermedad de Parkinson.

CUADRO 449-6 Trastornos hipercinéticos

Temblor	Oscilación rítmica de una zona corporal por contracciones musculares intermitentes
Distonía	Contracciones musculares sostenidas o repetidas con perfil involuntario que a menudo se acompaña de movimientos de retorcimiento y posturas anómalas
Atetosis	Movimientos involuntarios lentos, distales, de retorcimiento, con propensión a abarcar manos y brazos (representa una forma de distonía con movilidad creciente)
Corea	Movimientos involuntarios irregulares como de danza, graciosos, semivoluntarios y rápidos que abarcan grupos musculares distales o proximales. Cuando los movimientos tienen gran amplitud y distribución proximal predominante se utiliza el término *balismo*
Mioclono	Contracciones musculares arrítmicas, a semejanza de espasmos, breves (duran <100 ms) y repentinas
Tic	Contracciones musculares estereotípicas, repetidas y breves que suelen reducir. A veces son simples y abarcan grupos musculares únicos o complejos y abarcan todas las actividades motoras

ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Se desconocen los dos factores mencionados, que son propios del ET. En promedio, la mitad de los pacientes tiene un antecedente familiar positivo, con un perfil dominante autosómico de herencia. Estudios de ligamiento han detectado *loci* en cromosomas 3q13 (ETM-1), 2p22-25 (ETM-2) y 6p23 (ETM-3), pero hasta la fecha no se han identificado genes causales. GWAS demostró un vínculo con el gen *LINGO1*, que interviene en la diferenciación y la mielinización oligodendrocítica, particularmente en pacientes con ET de comienzo reciente. Hace poco tiempo se dijo que la mutación finalizadora en el gen fusionado de sarcoma (*FUS*) constituía una causa de ET en una familia multigeneracional de Canadá; el dato mencionado asume interés particular, porque las mutaciones diferentes en *FUS* son causa identificada de esclerosis lateral amiotrófica familiar (cap. 452). Es posible que existan otros genes sin descubrir como causa de temblor hereditario. Se ha dicho que el cerebelo y las olivas inferiores constituyen sitios posibles de un "marcapaso del temblor", con base en la presencia de signos cerebelosos y una actividad metabólica y un incremento en el flujo sanguíneo en tales regiones en algunos pacientes. Algunos signos patológicos han descrito alteraciones cerebelosas con pérdida de las células de Purkinje y torpedos axónicos. Sin embargo, no se ha definido la correlación patológica precisa con el temblor hereditario.

TRATAMIENTO

El cuadro en muchos casos tiene poca intensidad y no necesita tratamiento, salvo la tranquilización verbal. En ocasiones puede ser intenso e interferir en el consumo de alimentos, la escritura manual y actividades de la vida diaria; tal situación surge con mayor frecuencia conforme envejece el paciente y suele acompañarse de disminución en la frecuencia del temblor. Los bloqueadores beta o la primidona constituyen los fármacos corrientes contra ET y son útiles en promedio en la mitad de los casos. El propranolol (20 a 120 mg al día en fracciones) suele ser eficaz en dosis relativamente pequeñas, pero en algunos enfermos dosis mayores pueden ser eficaces. Dicho fármaco está contraindicado en individuos con bradicardia o asma. El mayor efecto se observa en el temblor de las manos, en tanto que el de la cabeza suele ser

resistente al tratamiento. La primidona puede ser útil pero habrá que empezar su uso con dosis pequeñas (12.5 mg) que se aumentarán poco a poco (125 a 250 mg tres veces al día) para evitar la sedación. Se han señalado beneficios con gabapentina y topiramato. Las inyecciones de toxina botulínica pueden ser útiles en caso de temblor de extremidades o de la voz, pero su aplicación a veces se acompaña de debilidad muscular secundaria. Las intervenciones quirúrgicas practicadas en el núcleo VIM del tálamo pueden ser muy eficaces en pacientes graves que no responden a farmacoterapia.

DISTONÍA

CUADRO CLÍNICO

La distonía es un trastorno caracterizado por las contracciones musculares sostenidas o repetitivas involuntarias que a menudo se acompañan de movimientos de retorcimiento o repetitivos y posiciones anómalas. El trastorno puede variar desde contracciones leves en un grupo individual de músculos, hasta la afectación grave e incapacitante de múltiples grupos musculares. En Estados Unidos se calcula que su frecuencia es de 300 000 casos, pero posiblemente sea una cifra mucho mayor porque en muchas situaciones no se les identifica debidamente. La distonía suele ser desencadenada por movimientos voluntarios (distonía de acción) y extenderse hasta abarcar grupos musculares y regiones corporales no necesarias para una acción particular (flujo excesivo). Es agravada por estrés y fatiga y aplacada por la relajación y trucos sensitivos como tocar una zona afectada del cuerpo (que es antagonista). La distonía se clasifica de acuerdo con la edad de inicio (niñez en comparación con vida adulta), distribución (focal, multifocal, segmentaria o generalizada) o causa (primaria o secundaria).

DISTONÍAS PRIMARIAS

Se han vinculado con las distonías al menos 16 mutaciones de genes y se han clasificado como *DYT1* y *DYT16*. La distonía por torsión idiopática (DYT1) o de Oppenheim es una forma infantil de distonía con un mecanismo de herencia dominante autosómico que afecta a familias de judíos asquenazíes en su mayoría.

La mayor parte de los pacientes tiene menos de 26 años cuando comienza el trastorno (media, 14 años). En individuos en quienes el trastorno se presentó en la juventud, la distonía de modo típico comienza en un pie o un brazo y en 60 a 70% evoluciona hasta abarcar otras extremidades, la cabeza y el cuello. En casos graves pueden surgir deformidades posturales incapacitantes que impidan la movilidad. La intensidad del cuadro varía dentro de los miembros de una familia, en la cual algunos familiares afectados tienen discapacidad grave y otros sólo la forma leve que incluso no se identifica. Muchos casos de origen infantil están ligados a una mutación en el gen *DYT1* situado en el cromosoma 9q34, del cual se produce una deleción del trinucleótido GAG con pérdida de un par de residuos de glutamato en la proteína torsina A. Las mutaciones *DYT1* se observan en 90% de los pacientes asquenazíes con mutaciones en DYT1 que quizá dependan de un efecto fundador que se produjo unos 350 años antes. Se advierte penetrancia variable, pues sólo alrededor de 30% de los portadores del gen expresan un fenotipo clínico. Se desconoce la razón por la que algunos portadores expresan sintonía y otros no. También se desconoce la función de la torsina A, pero es un miembro de la familia AAA^+ (ATPasa) que se asemeja a las proteínas del choque térmico y pudiera vincularse con la regulación de proteínas; asimismo, se desconoce la alteración exacta de la cual proviene la distonía de DYT1.

La distonía que mejora con dopa (DRD, *dopa responsive distonia*) o la variante Segawa (DYT5) constituyen formas de distonía infantil, con herencia dominante, causadas por la mutación del gen que codifica GTP ciclohidrolasa-I, la enzima cineticolimitante que interviene en la síntesis de tetrahidrobiopterina; la mutación mencionada ocasiona un defecto en la síntesis de la tirosina hidroxilasa, enzima esencial en la formación de dopamina. DRD en forma típica se desarrolla en los primeros años de la niñez (uno a 12 años), y se caracteriza por distonía de pies que interfiere en la marcha. A menudo se presentan fluctuaciones diurnas y la locomoción se empeora conforme pasan las horas del día y mejora con el sueño. DRD se caracteriza por una respuesta excelente y sostenida a dosis pequeña de levodopa. El cuadro inicial en algunos pacientes incluye manifestaciones parkinsonianas, pero es necesario diferenciarlas de PD infantil por estudios normales dopamínicos del cuerpo estriado y la ausencia de discinesias inducidas por levodopa. En ocasiones, se confunde a DRD con la parálisis cerebral porque el paciente parece mostrar espasticidad, hiperreflexia y respuestas de Babinski (que posiblemente traducen la presencia de una contracción distónica y no una lesión motoneurona superior). Todo sujeto en quien se sospecha distonía infantil debe recibir levodopa durante un lapso de prueba, para descartar tal cuadro patológico.

Se han identificado en familias de la secta Amish mutaciones en el gen *THAP1* (DYT6) en el cromosoma 8p21q22, y son la causa de 25% de los casos, inclusive de distonía por torsión primaria que comienza en la niñez y que no proviene de DYT1. Hay mayor posibilidad de que la distonía comience en los músculos del brazo y del cuello y más tarde se generalice y se acompañe de deficiencias del habla. La distonía mioclónica (DYT11) es producto de una mutación en el gen sarcoglucano épsilon del cromosoma 7q21. De forma típica, se manifiesta por una combinación de distonía y espasmos mioclónicos, acompañados a menudo de perturbaciones psiquiátricas.

DISTONÍAS FOCALES

Constituyen las formas más frecuentes de distonía; de modo característico se producen entre el cuarto y el sexto decenios de la vida y afectan a mujeres con frecuencia mayor que a varones. Los tipos principales son: 1) *blefaroespasmo*, que comprende contracciones distónicas de los párpados con movimientos cada vez más intensos de parpadeo que interfieren en la lectura, mirar la televisión y conducción de vehículos; el cuadro a veces es tan intenso que ocasiona ceguera funcional. 2) *Distonía oromandibular* (OMD), que incluye contracciones de músculos de la mitad inferior de la cara, labios, lengua y maxilar inferior (abertura o cierre). El síndrome de Meige es una combinación de OMD y blefaroespasmo que ataca de manera principal a mujeres mayores de 60 años. 3) La *distonía espasmódica* que abarca contracciones distónicas de las cuerdas vocales durante la fonación, lo cual impide el habla. Muchos casos afectan los músculos aductores y hacen que el habla tenga una característica de ahogo o gran tensión. Con menor frecuencia, el trastorno abarca los abductores y con ello el habla tiene características sibilantes o de respiración. 4) La *distonía cervical* es un cuadro con contracciones distónicas de los músculos del cuello que hacen que la cabeza se desvíe a un lado (*tortícolis*) en dirección anterógrada (*anterocolis*) o retrógrada (*retrocolis*). Las contracciones musculares son dolorosas y se acompañan de radiculopatía cervical secundaria. 5) Las *distonías de extremidades*, que en el inicio pueden afectar brazos o piernas, suelen ser desencadenadas por actividades específicas como serían la escritura manual (calambre de los escribanos); la ejecución de un instrumento musical (calambre de los músicos) o de lanzamiento de pesas. Las distonías focales pueden extenderse y abarcar otras regiones corporales (en aproximadamente 30% de los casos) y a menudo se les diagnostica de forma errónea como un problema de origen psiquiátrico u ortopédico. Se desconoce su causa, pero se ha sugerido la participación de factores genéticos, autoinmunitarios y traumáticos. Las distonías focales a menudo se acompañan de un temblor de alta frecuencia que se asemeja a ET. Suele ser posible diferenciar un temblor distónico respecto del ET, porque tiende a desarrollarse junto con la contracción distónica y desaparecer cuando esta última cede.

DISTONÍAS SECUNDARIAS

Las distonías mencionadas se producen como consecuencia del consumo de fármacos o de otros trastornos neurológicos. La distonía inducida por fármacos suele presentarse con el consumo de neurolépticos o después de administración de levodopa por tiempo prolongado en sujetos con enfermedad de Parkinson y puede ser aguda o crónica (véase adelante). La distonía secundaria también se observa después de lesiones circunscritas en el cuerpo estriado, el globo pálido, el tálamo, la corteza y el tronco encefálico causadas por infarto, anoxia, traumatismo, tumores, infecciones o toxinas como el manganeso o el monóxido de carbono. En dichos casos la distonía suele presentar una distribución segmentaria. En ocasiones más raras, puede surgir la distonía después de daño de un nervio periférico y acompañarse de manifestaciones del síndrome de dolor regional crónico (cap. 454). Algunos casos de distonía con un cuadro inicial de posturas distónicas inmóviles físicas (véase adelante) pueden ser de tipo psicógeno.

SÍNDROMES QUE INCORPORAN LA DISTONÍA

La distonía puede producirse como parte de cuadros neurodegenerativos como las enfermedades de Huntington, Parkinson y Wilson; la degeneración ganglionar corticobasal, la parálisis supranuclear progresiva (PSP, *progressive supranuclear palsy*), la forma de Lubag de distonía-parkinsonismo (DYT3) y las encefalopatías mitocondriales. A diferencia de lo observado en las distonías primarias, en estos casos la distonía por lo común no constituye la manifestación neurológica dominante.

FISIOPATOLOGÍA DE LA DISTONÍA

Se desconocen las bases fisiopatológicas de la distonía. El fenómeno se caracteriza por la contracción sincrónica y simultánea de grupos musculares agonistas y antagonistas con incorporación de grupos musculares que no son necesarios para un movimiento particular (sobreflujo). La distonía se caracteriza por perturbación del principio fisiológico básico de selección-acción, lo cual origina agrupamiento anómalo de músculos inapro-

piados para una acción particular. Desde el punto de vista fisiológico, se observa pérdida de inhibición en múltiples niveles del sistema motor (como corteza, tronco encefálico, médula espinal) acompañado de hiperexcitabilidad y reorganización cortical. La atención se ha enfocado a los ganglios basales como sitio de origen de algunos tipos (cuando menos) de distonías porque se advierten alteraciones en el flujo sanguíneo y el metabolismo en las estructuras mencionadas basales. Todavía más, la ablación o la estimulación del globo pálido induce y mejora la distonía. También se ha dicho que interviene el sistema dopaminérgico, porque la administración de fármacos dopaminérgicos induce y alivia algunas formas de distonía. Como dato interesante, no se ha identificado de forma invariable alteraciones específicas en la distonía primaria.

TRATAMIENTO DISTONÍA

El tratamiento de la distonía en su mayor parte es sintomático, salvo en raros casos en que se cuenta con formas de combatir el trastorno subyacente. En sujetos jóvenes con distonía es necesario descartar la enfermedad de Wilson. En todos los casos de distonía infantil habrá que emprender un lapso de prueba con levodopa para descartar DRD. Los anticolinérgicos en dosis grandes (como el trihexafenidilo a razón de 20 a 120 mg/día) pueden ser benéficos en niños, pero los adultos rara vez toleran dosis altas porque surgen deficiencias cognitivas y alucinaciones. El baclofeno por vía oral (20 a 120 mg) puede ser útil, pero los beneficios, en caso de surgir, suelen ser insignificantes y producir problemas como los efectos secundarios que incluyen sedación, debilidad y amnesia. Existe una mayor posibilidad de que el goteo intratecal de baclofeno sea útil particularmente en casos de distonía de piernas y tronco, pero los beneficios a menudo son pasajeros y las complicaciones pueden ser graves; incluyen infección, convulsiones y coma. En algunos pacientes pueden ser útiles fármacos como la tetrabenazina (dosis inicial usual, 12.5 mg/día y dosis promedio terapéutica, 25 a 75 mg/día), pero su uso suele ser frenado por el desarrollo de sedación y de parkinsonismo. Los neurolépticos mejoran y también inducen la distonía, pero no se les recomienda de manera típica por su capacidad de inducir parkinsonismo y otras discinesias, como la distonía tardía. El clonazepam y el diazepam rara vez son eficaces.

La toxina botulínica se ha tornado el tratamiento preferido de sujetos con distonía focal en particular si el trastorno se circunscribe a un grupo de músculos pequeños como el blefaroespasmo, la tortícolis y la disfonía espasmódica. La toxina botulínica bloquea la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular y hace que disminuyan las contracciones musculares distónicas, pero puede ocasionar debilidad excesiva que sea muy molesta, en particular si abarca músculos en el cuello y los que participan en la deglución. Se cuenta con dos subtipos de toxina botulínica (A y B), y ambos son eficaces, pero no hay certidumbre de la ventaja de alguno de ellos. Con las dosis utilizadas de forma sistemática no surgen efectos secundarios a nivel general, pero los beneficios son transitorios y se necesita repetir las inyecciones a intervalos de dos a cinco meses. Algunos pacientes dejan de reaccionar después de haber presentado inicialmente beneficio; lo anterior se ha atribuido a la formación de anticuerpos, pero también hay que descartar selección inadecuada de músculos, y técnica de inyección y dosis inadecuadas.

El tratamiento quirúrgico constituye una alternativa para personas con distonía grave que no mejora con otros tratamientos. En el pasado se utilizaron métodos periféricos como la rizotomía y la miotomía para tratar la distonía cervical, pero pocas veces se les emplea hoy. Con DBS del globo pálido se obtienen beneficios impresionantes en sujetos con distonía primaria de tipo DYT1; ello constituye un gran progreso terapéutico, porque en épocas pasadas no había un tratamiento eficaz congruente, en particular para los pacientes que tenían discapacidad grave. Los beneficios tienden a surgir con una menor frecuencia de estimulación y suelen producirse después de un lapso de latencia relativamente largo (semanas) en comparación con lo observado en la PD. De modo típico se obtienen mejores resultados en pacientes más jóvenes con duración menor de la enfermedad. Estudios recientes sugieren que DBS pudiera ser útil en individuos con distonías focales y secundarias, aunque los resultados son menos constantes. Tratamientos de apoyo como la fisioterapia y la educación son importantes y deben formar parte del régimen terapéutico.

Los médicos deben estar conscientes de que puede surgir la llamada crisis distónica, un cuadro raro pero que puede ser letal y que se produce en reacción a una situación de estrés como la cirugía en individuos que tenían desde antes distonía. Comprende contracciones distónicas, generalizadas y persistentes de comienzo agudo, que pueden abarcar las cuerdas vocales o músculos de la laringe y culminar en obstrucción de las vías respiratorias. Los pacientes pueden presentar rabdomiólisis con insuficiencia renal y deben ser atendidos en una unidad de cuidados intensivos que incluya la protección de vías respiratorias. Se emprenderá el tratamiento con el uso de fármacos únicos o en combinación, como anticolinérgicos, difenhidramina, baclofeno, benzodiacepinas y productos dopaminérgicos. Los espasmos pueden ser difíciles de erradicar y a veces se necesita anestesia con parálisis muscular. Muchos de los casos de crisis distónica (tal vez todos) provienen de una causa secundaria.

COREAS

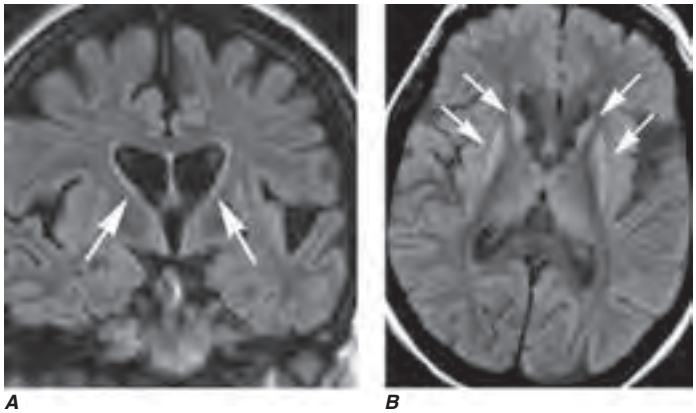
ENFERMEDAD DE HUNTINGTON (HD)

La enfermedad mencionada es un trastorno dominante autosómico altamente penetrante, progresivo y mortal que se caracteriza por disfunción motora, conductual y de la esfera cognitiva. Se debe su nombre a George Huntington, un médico familiar que describió sus casos iniciales en Long Island, Nueva York, en el siglo XIX. En forma típica comienza entre los 25 y los 45 años (límites, tres a 70 años) con una prevalencia de dos a ocho casos por 100 000 personas, y edad promedio en el momento del fallecimiento, de 60 años. Muestra prevalencia en Europa, Norteamérica, Sudamérica y Australia, pero es rara en individuos de raza negra africanos y asiáticos. HD se caracteriza por movimientos coreiformes involuntarios, semivoluntarios, sin un perfil preciso y rápido, razón por la cual se le conoció en épocas pasadas como corea de Huntington. En las etapas iniciales, la corea tiende a ser focal o segmentaria, pero evoluciona con el paso del tiempo y abarca múltiples regiones corporales. Entre sus signos comunes están disartria, trastornos locomotores, irregularidades de músculos oculomotores, perturbaciones conductuales y deficiencias de la función cognitiva, con demencia. Al avanzar la enfermedad, puede disminuir la corea y presentarse distonía, rigidez, bradicinesia y mioclono. El deterioro funcional suele ser anticipado por la pérdida de peso progresiva a pesar de la ingesta calórica adecuada. En personas más jóvenes (casi 10% de los casos), el cuadro inicial de la enfermedad es de un síndrome acinético-rígido o parkinsoniano (variante de Westphal). El paciente al final muestra perturbaciones conductuales y cognitivas y en la mayor parte de los casos evoluciona hasta llegar a la demencia. Manifestaciones notables son la depresión con tendencias suicidas, comportamiento agresivo y psicosis. Los pacientes también pueden mostrar diabetes mellitus tipo 2 y anomalías neuroendocrinas (como la disfunción hipotalámica). Se debe sospechar el diagnóstico clínico de HD en caso de antecedentes familiares positivos de corea, pero los estudios genéticos son los que permiten la confirmación definitiva del diagnóstico. El trastorno afecta de manera predominante el cuerpo estriado. Se visualiza por MRI **(fig. 449-8)** la atrofia progresiva de la cabeza de los núcleos caudados que forman los bordes externos de los ventrículos laterales, pero es posible que haya por igual afectación del putamen, o tal vez el trastorno sea más grave. En las etapas intermedia y tardía de la enfermedad se identifica atrofia cortical más difusa. Las investigaciones de apoyo incluyen disminución de la actividad metabólica en el núcleo caudado y el putamen. Cabe recurrir a métodos genéticos para confirmar el diagnóstico y detectar a las personas de la familia en peligro, maniobras que se realizarán con gran cautela y con la participación conjunta de orientadores entrenados, porque los resultados positivos pueden agravar la depresión y generar reacciones suicidas. La neuropatología de la enfermedad de Huntington consiste en pérdida neuronal intensa y gliosis en el núcleo caudado y el putamen. En la corteza cerebral se observan también cambios similares pero amplios. En los núcleos de neuronas afectadas se identifican inclusiones intraneuronales que contienen agregados de ubiquitina y la huntingtina, proteína mutante.

Antes de contar con tratamientos neuroprotectores, se ha hecho un intento intensivo para definir la etapa de HD antes de su manifestación. En sujetos vulnerables, que más tarde terminan por mostrar la forma manifiesta de la enfermedad, surgen deficiencias motoras sutiles, alteraciones de la función cognitiva y cambios en estudios de imágenes. La definición de la rapidez de evolución de los signos anteriores es de máxima importancia para estudios futuros de tratamientos supuestos que modifican la enfermedad.

ETIOLOGÍA

La HD se origina por un incremento del número de repeticiones de poliglutaminas (CAG) (>40) en la secuencia codificadora del gen de huntingtina situado en el brazo corto del cromosoma 4. Cuanto mayor sea el número



A B

FIGURA 449-8. Enfermedad de Huntington. *A.* Recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR) coronal señala dilación de los ventrículos laterales que refleja atrofia típica (***flechas***). ***B.*** La imagen axial con FLAIR destaca las señales intensas irregulares en el núcleo caudado y el putamen (***flechas***).

de repeticiones, más precozmente se manifestará la enfermedad. La forma intermedia de la enfermedad con 36 a 39 repeticiones se observa en algunos individuos que por lo general tienen afectación clínica menos grave. El proceso tiende a acelerarse de forma particular en los varones y las siguientes generaciones muestran un número todavía mayor de repeticiones, y la enfermedad comenzará en etapas más precoces, fenómeno conocido como anticipación. El gen codifica la huntingtina, proteína citoplásmica muy bien conservada que se distribuye de forma limpia en las neuronas de todo el sistema nervioso central (SNC), pero de la cual se desconoce su función. Es posible inducir modelos de HD en cuadros patológicos del cuerpo estriado por la intervención de fármacos neurotóxicos como el ácido caínico y el ácido 3-nitropropiónico que permiten la entrada de calcio extracelular en la célula, lo cual genera efectos citotóxicos. Se ha demostrado disfunción mitocondrial en el cuerpo estriado y músculos de fibra estriada en sujetos sintomáticos y presintomáticos. Los fragmentos de la proteína mutante huntingtina pueden ser tóxicos, tal vez al traslocar su posición al interior del núcleo e interferir en la regulación de la huntingtina. Las inclusiones neuronales detectadas en regiones afectadas en HD pudieran constituir un mecanismo protector, destinado a segregar y facilitar la eliminación de tales proteínas tóxicas.

TRATAMIENTO ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Hace más de 20 años se identificó el gen de HD, pero no se cuenta con algún tratamiento modificador de este trastorno. Las medidas actuales comprenden una estrategia multidisciplinaria que incluye atención médica, neuropsiquiátrica, social y de consejo genético para los pacientes y su familia. Con antagonistas dopaminérgicos se puede controlar la corea. En fecha reciente se aprobó en Estados Unidos el uso de tetrabenazina (fármaco que causa agotamiento de la dopamina presináptica) para tratar la corea, pero puede ocasionar parkinsonismo secundario. En términos generales, no son recomendables los neurolépticos por su capacidad para inducir otras discinesias más graves y porque la corea de HD tiende a desaparecer por sí sola y por lo común no es incapacitante. Problemas más graves son la depresión y la ansiedad y hay que tratar al paciente con antidepresivos y ansiolíticos apropiados, y vigilarlo con gran detenimiento para desterrar ideas maniacas y suicidas. La psicosis se puede tratar con neurolépticos atípicos como clozapina (50 a 600 mg/día); la quetiapina (50 a 600 mg/día), y la risperidona (2 a 8 mg/día). No se cuenta con tratamiento adecuado del deterioro cognitivo o motor. Uno de los grandes objetivos médicos en HD aún no alcanzados sería contar con medidas neuroprotectoras que disminuyan o interrumpan la progresión de la enfermedad. Se encuentran en fase de estudio como posibles tratamientos modificadores de la enfermedad, fármacos que incrementen la función mitocondrial y mejoren la eliminación de mitocondrias defectuosas. Fármacos contra glutamato, estabilizadores de dopamina, inhibidores de caspasa, factores neurotróficos y trasplante de células fetales del núcleo estriado están en fase de investigación activa, pero no se ha demostrado con ellos algún efecto beneficioso para tratar HD. Es un punto novedoso en fase de exploración la posibilidad de utilizar bloqueo transcriptivo del gen de huntingtina mutante con pequeña interferencia de los RNA (siRNA).

TRASTORNOS SIMILARES A LA ENFERMEDAD DE HUNTINGTON

Se ha identificado a un grupo de cuadros raros de tipo hereditario que pueden remedar HD y que han recibido el nombre de trastornos similares a HD (HDL, *HD-like*). Las variantes HDL-1, -2 y -4 son cuadros dominantes autosómicos y se producen de forma típica en la vida adulta. HDL-1 proviene de la expansión de una repetición octapeptídica en *PRNP,* el gen que codifica la proteína de prion **(cap. 453e)**. Por ello, se considera con bastante propiedad que HDL-1 es una enfermedad de priones. Las personas comienzan a mostrar cambios de personalidad en el tercer o cuarto decenio de la vida, a los que siguen corea, rigidez, mioclonía, ataxia y epilepsia. HDL-2 se manifiesta en el tercer o cuarto decenios de la vida con diversas discinesias, es decir, trastornos cinéticos que incluyen corea, distonía o parkinsonismo y demencia. Muchos de los pacientes tienen ascendencia africana. En ocasiones se identifica acantocitosis en dichos pacientes, y es importante diferenciar tal problema de la neuroacantocitosis. HDL-2 se produce por expansión irregular de la repetición de trinucleótidos CTG-CAG en el gen de *juntofilina-3* (*JTH3*). El signo patológico de HDL-2 consiste en inclusiones intranucleares inmunorreactivas respecto a ubiquitina, y expansión de las repeticiones poliglutamínicas. HDL-4, que es el trastorno más frecuente de este grupo, se origina por expansión de las repeticiones trinucleótidas en *TBP*, el gen que codifica la proteína de unión en la homeosecuencia TATA que interviene en la regulación de la transcripción; el cuadro en este caso es idéntico al de ataxia espinocerebelosa (SCA, *spinocerebellar ataxia*) 17 **(cap. 451e)** y el cuadro inicial en estos pacientes más bien es de ataxia y no de corea. También se han señalado en algunas personas con el fenotipo HDL, mutaciones del gen *C9Orf* vinculado con la esclerosis lateral amiotrófica.

OTRAS COREAS

En diversos trastornos adicionales se observa corea. La corea de Syndenham (llamada originalmente el baile de San Vito) es más frecuente en mujeres y surge de manera típica entre los cinco y 15 años. A menudo se produce vinculada con la exposición previa a infección por estreptococos del grupo A y, según se piensa, su naturaleza es autoinmunitaria. Se caracteriza por movimientos coreiformes y perturbaciones conductuales, ambos de comienzo agudo. Al disminuir la incidencia de fiebre reumática también aminoró la de corea de Syndenham, aunque aún se le detecta en países en desarrollo. En términos generales, la corea mejora con productos que bloquean la dopamina, el ácido valproico y la carbamazepina, pero es un cuadro que remite por sí solo y el tratamiento suele restringirse a pacientes con corea grave. El trastorno puede reaparecer en época ulterior de la vida, particularmente en el periodo del embarazo (corea gravídica) o con la administración de hormonas sexuales. Algunos señalamientos han corroborado casos de corea vinculadas con la encefalitis con positividad de anticuerpos, y el receptor de RNA después de encefalitis por virus de herpes simple.

La corea-acantocitosis (neuroacantocitosis) es un trastorno recesivo autosómico típicamente letal y progresivo que se caracteriza por corea a la que se suman anomalías eritrocíticas en la extensión de sangre periférica (acantocitos). La corea puede ser intensa y acompañarse de manifestaciones como comportamiento automutilante, distonía, tics, convulsiones y una polineuropatía. Se han descrito mutaciones en el gen *VPS13A* que codifica la coreína. También se ha señalado en ancianos que muestran reactividad a los antígenos del grupo sanguíneo Kell (síndrome de McLeod), una forma fenotípicamente similar del trastorno ligada al cromosoma X. También se han mencionado casos de corea hereditaria benigna de tipo infantil (BHC1) por mutaciones del gen del factor 1 de transcripción tiroidea y una corea senil benigna de comienzo tardío (BHC2). Es importante asegurar a los enfermos de estos tipos de corea que no tienen enfermedad de Huntington.

La corea también puede producirse junto con enfermedades vasculares, hipoglucemia e hiperglucemia e infecciones y cuadros degenerativos de diverso tipo. El trastorno sistémico más común que causa corea es el lupus eritematoso sistémico que a veces dura días o años. También se identifican coreas con el hipertiroidismo, enfermedades autoinmunitarias como el síndrome de Sjögren, trastornos infecciosos que incluyen la enfermedad por VIH, metabolopatías, policitemia roja verdadera, después de cirugía a corazón abierto en niños y por la administración de muchos fármacos (en particular anticonvulsivos, cocaína, estimulantes del SNC, estrógenos y litio). La corea surge con frecuencia junto con la administración de levodopa por tiempo prolongado (se expone en la sección de PD en párrafos anteriores). También se identifica corea en síndromes paraneoplásicos que se acompañan de la producción de anticuerpos contra CRMP-5 o Hu **(cap. 122)**.

HEMIBALISMO

El hemibalismo es una forma violenta de corea compuesta de movimientos de gran amplitud, de lanzamiento y violentos en un lado del cuerpo. Tienden a mostrar afección predominantemente los músculos proximales de las extremidades. Estos movimientos pueden afectar sólo una extremidad (monobalismo) o, de forma excepcional, extremidades tanto superiores como inferiores (parabalismo). Los movimientos pueden ser tan intensos que lleguen al grado de provocar agotamiento, deshidratación, lesión local y, en casos extremos, muerte. Por fortuna, son de gran utilidad los fármacos antagonistas de dopamina, y como punto importante, el hemibalismo remite por sí solo y tiende a presentar resolución espontánea después de semanas o meses. La causa más frecuente es una lesión parcial (infarto o hemorragia) en el núcleo subtalámico (STN, *subthalamic nucleus*), pero en ocasiones raras se produce con lesiones del putamen, tálamo y corteza parietal. En casos extremos, la palidotomía es muy eficaz. Como dato interesante, por lo común las lesiones inducidas quirúrgicamente o la DBS del STN en la enfermedad de Parkinson no se acompañan de hemibalismo.

TICS

Un *tic* es una contracción motora estereoespecificada, involuntaria aparentemente, repetitiva, rápida y breve. Los tics motores son simples y sencillos, y el movimiento abarca sólo un grupo de músculos individuales (por ejemplo, parpadeo, contracción de la nariz, movimiento espasmódico del cuello) o complejo, con afectación coordinada de múltiples grupos musculares (como saltar, olfatear, golpeteo de la cabeza y la ecopraxia [remedos de movimientos]). Los tics fónicos (o vocales) también son sencillos (como gruñir) o complejos (como la ecolalia [repetir las palabras de otra persona]; la palilalia [repetir las propias palabras], y la coprolalia [expresión de palabras obscenas]). Los pacientes también presentan tics sensitivos que incluyen sensaciones focales y desagradables de la cara, la cabeza o el cuello; pueden ser mínimos y con escasas consecuencias clínicas, o graves e incapacitantes.

SÍNDROME DE LA TOURETTE (TS)

El síndrome mencionado es un trastorno neuroconductual que recibe su nombre del neurólogo francés Georges Gilles de la Tourette. Afecta predominantemente a los varones y se ha calculado que su prevalencia es de 0.03 a 1.6%, pero es probable que muchos casos poco intensos o benignos no lleguen a la atención médica. El TS se caracteriza por múltiples tics motores que se acompañan frecuentemente de las llamadas vocalizaciones o tics fónicos. De manera característica, el sujeto puede suprimir voluntariamente los tics por un lapso breve, pero después presenta una urgencia irresistible para expresarlos. Los tics varían de intensidad y pueden desaparecer durante días o semanas sólo para reaparecer a veces con algunas características diferentes. Tienden a surgir entre los dos y los 15 años de vida (media, siete años) y frecuentemente disminuyen su intensidad o incluso desaparecen en la vida adulta. Perturbaciones conductuales acompañantes incluyen ansiedad, depresión, trastorno de hiperactividad con déficit de atención y cuadros obsesivo compulsivos. El individuo puede presentar trastornos de la personalidad, comportamientos autodestructivos, dificultades en las tareas escolares y deterioro de las relaciones interpersonales. Los tics a veces se manifiestan en la vida adulta y se producen junto con otros trastornos como las enfermedades de Parkinson y Huntington, la distonía, consumo de fármacos (como levodopa y neurolépticos) y toxinas.

Etiología y fisiopatología Se piensa que el TS es un trastorno de origen genético, pero no se han identificado mutaciones en genes específicos. Las pruebas actuales refuerzan la posibilidad de un perfil de herencia compleja en que intervienen uno o varios genes mayores, múltiples *loci*, poca penetrancia e influencias ambientales. Después de que en una familia hay un primer hijo afectado, el riesgo de que se produzca en otro hijo es de 25%. Se desconoce la fisiopatología de TS, pero se ha planteado la posibilidad de alteraciones en la neurotrasmisión dopaminérgica, opioides y sistemas de segundo mensajero. Algunos casos de TS pudieran ser consecuencia de una respuesta autoinmunitaria a una infección por estreptococo beta hemolítico (trastorno neuropsiquiátrico autoinmunitario de niños por infección estreptocócica [PANDAS, *pediatric autoinmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection*]); sin embargo, éste es un planteamiento controvertido.

TRATAMIENTO **SÍNDROME DE LA TOURETTE**

Las personas con la forma benigna de la enfermedad necesitan sólo orientación y consejo (para sí mismas y para sus familiares). La farmacoterapia está indicada si los tics son incapacitantes y disminuyen la calidad de la vida. El tratamiento es individualizado y no existe régimen terapéutico alguno que haya sido valorado de forma apropiada en investigaciones doble ciego. Algunos médicos utilizan la clonidina, agonista alfa, y comienzan con dosis pequeñas para aumentarlas poco a poco y también incrementar su frecuencia hasta alcanzar el control satisfactorio. Algunos médicos prefieren la guanfacina (0.5 a 2 mg/día), agonista alfa, porque se necesita solamente una sola dosis diaria. Otros prefieren los neurolépticos. Por lo común, se utilizan en el comienzo neurolépticos atípicos (risperidona, olanzapina, ziprasidona), porque, en opinión de algunos, originan un menor riesgo de discinesia tardía. Si son ineficaces, cabe probar dosis pequeñas de los neurolépticos clásicos como haloperidol, flufenacina, pimozida o tiaprida, porque es relativamente bajo el riesgo de discinesia tardía en personas jóvenes. Las inyecciones de toxina botulínica son eficaces para controlar los tics focales que abarcan grupos pequeños de músculos. Una característica incapacitante de TS son las alteraciones de la conducta y en particular la ansiedad y las compulsiones, y es importante tratarlas. En la actualidad se explora la posible utilidad de DBS centrada en la zona anterior de la cápsula interna, el GPi, o el tálamo.

MIOCLONO

El mioclono es un movimiento espasmódico similar al choque, rápido (<100 ms) y que incluye descargas musculares únicas o repetidas. Los espasmos mioclónicos pueden ser focales, multifocales, segmentarios o generalizados y presentarse de modo espontáneo, junto con algún movimiento voluntario (mioclono de acción), o en respuesta a un estímulo externo (mioclono reflejo o de despertamiento). El mioclono negativo comprende una contracción causada por la pérdida breve de la actividad muscular (como el caso de la asterixis en la insuficiencia hepática). Los espasmos mioclónicos pueden ser intensos e interferir en los movimientos normales, o benignos y sin consecuencias clínicas, como suele observarse en personas sanas cuando se despiertan o comienzan a dormir (espasmos hipnagógicos).

Los espasmos mioclónicos difieren de los tics en que no son repetitivos típicamente, interfieren en los movimientos voluntarios normales y no se les puede suprimir. Surgen en relación con descargas neuronales anómalas en regiones corticales, subcorticales, del tronco encefálico o la médula espinal, o se relacionan con lesiones en cada una de las lesiones anteriores específicamente en relación con hipoxemia (en particular después de paro cardiaco), encefalopatía y neurodegeneración. A veces se advierte mioclono reversible con metabolopatías (insuficiencia renal, desequilibrio de electrolitos, hipocalcemia), toxinas y muchos fármacos. El mioclono esencial es un cuadro familiar relativamente benigno que se caracteriza por movimientos multifocales, muy breves, como si cayera un rayo, y suelen ser sensibles al alcohol. La mutación del gen de épsilon-sarcoglucano se ha vinculado con una variedad de mioclono que se desarrolla en casos de distonía (distonía mioclónica).

TRATAMIENTO **MIOCLONO**

El tratamiento consiste predominantemente en erradicar el cuadro primario o eliminar el fármaco lesivo. La farmacoterapia comprende el uso de un solo fármaco GABAérgico o una combinación de ellos, como ácido valproico (800 a 3 000 mg/día); piracetam (8 a 20 g/día); clonazepam (2 a 15 mg/día); levetiracetam (1 000 a 3 000 mg/día) o primidona (500 a 1 000 mg/día), y puede acompañarse de notable mejoría clínica en casos crónicos (por ejemplo, mioclono después de anoxia, epilepsia mioclónica progresiva). El precursor serotonínico 5-hidroxitriptófano (agregado a carbidopa) puede ser útil en algunos casos de mioclono posanóxico.

DISCINESIAS FARMACOINDUCIDAS

Éstas constituyen un grupo importante de trastornos que surgen básicamente por el uso de fármacos antagonistas dopaminérgicos (neurolépticos) o que bloquean la transmisión dopaminérgica a nivel central. Los fármacos en cuestión se utilizan más bien en el tratamiento psiquiátrico,

pero es importante advertir que los utilizados para tratar náusea o vómito (como la proclorperazina) o trastornos gastroesofágicos (como la metoclopramida) son fármacos neurolépticos. Los trastornos hipercinéticos que son consecuencia del uso de fármacos neurolépticos se dividen en los que tienen un cuadro inicial agudo, subagudo o los que surgen después de exposición prolongada (síndromes tardíos). Los antagonistas dopaminérgicos también se acompañan de un síndrome parkinsoniano reversible, contra el cual suelen administrarse también anticolinérgicos, pero hay dudas y preocupación de que agraven el riesgo de que surja un síndrome tardío.

AGUDAS

La distonía es la reacción hipercinética aguda más común relacionada con medicamentos. De forma típica, es generalizada en niños y focal en los adultos (p. ej., blefaroespasmo, tortícolis o distonía oromandibular). La reacción puede producirse en término de minutos de la exposición y se le puede tratar provechosamente en muchos casos con la administración parenteral de anticolinérgicos (benztropina o difenhidramina), benzodiacepinas (lorazepam, clonazepam o diazepam), o fármacos dopaminérgicos. Los espasmos intensos de comienzo repentino a veces se confunden con alguna convulsión; sin embargo, el sujeto no pierde el conocimiento, no surgen automatismos y no hay signos posictales típicos de la epilepsia. El comienzo agudo de corea con comportamiento estereotípico también suele presentarse, en particular después de contacto con estimulantes del SNC como metilfenidato, cocaína o anfetaminas.

SUBAGUDAS

La acatisia es la reacción más común de esta categoría. Consiste en movimientos de inquietud, en que el sujeto necesita moverse y su inquietud sólo es aliviada con los movimientos. El tratamiento comprende eliminar el fármaco patógeno. Si ello no es posible se pueden mejorar los síntomas con benzodiacepinas, anticolinérgicos, beta bloqueadores o agonistas dopaminérgicos.

SÍNDROMES TARDÍOS

Los trastornos de esta categoría tardan en presentarse meses o años a partir de comenzar la administración de neurolépticos. La discinesia tardía (TD, *tardive dyskinesia*) es el cuadro más frecuente y comprende típicamente movimientos coreiformes que abarcan la boca, los labios y la lengua. En casos graves también afecta el tronco, las extremidades y los músculos de la respiración. En cerca de 33% de los pacientes, TD muestra remisión en término de 90 días de haber interrumpido el uso del fármaco y muchos enfermos mejoran poco a poco con el paso de años. Pueden surgir movimientos irregulares después de erradicar al fármaco patógeno. Los movimientos suelen ser poco intensos y perturban más a los familiares que al propio paciente, pero pueden ser violentos e incapacitantes, particularmente en el contexto de algún trastorno psiquiátrico de fondo. Según se piensa, los antipsicóticos atípicos (como clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol), se acompañan de un menor riesgo de TD en comparación con los antipsicóticos tradicionales, situación que habría que confirmar con estudios comparativos. Los pacientes más jóvenes también tienen un riesgo menor de presentar TD inducido por neurolépticos, en tanto que los ancianos, las mujeres y personas con una disfunción cerebral orgánica primaria, según señalamientos, son más vulnerables. El consumo a largo plazo se acompaña de un mayor riesgo y, específicamente en Estados Unidos, la FDA ha emitido un llamado de precaución de que el empleo de metoclopramida por más de 12 semanas incrementa el riesgo de TD. La TD puede ser permanente y resistente a tratamientos, razón por la cual hay que utilizar con gran cautela los antipsicóticos y preferir, siempre que sea posible, a los neurolépticos atípicos; si se utilizan de forma constante, habrá que vigilar su empleo de forma regular y seriada.

El tratamiento comprende más bien interrumpir el uso del fármaco nocivo. Si la persona recibe un antipsicótico tradicional y es imposible interrumpir su uso, habrá que probar la sustitución por un antipsicótico atípico. Es importante que la interrupción del uso del neuroléptico no sea repentina, porque el síndrome de abstinencia aguda induce el empeoramiento del cuadro. La TD puede persistir después de interrumpir el uso de antipsicóticos y es difícil de tratar. Es posible obtener beneficios con el ácido valproico, anticolinérgicos o toxina botulínica inyectada. En casos resistentes, pueden ser útiles fármacos que agotan las catecolaminas como la tetrabenazina, pero se acompaña de sedación que depende de la dosis e hipotensión ortostática, y a veces induce parkinsonismo como efecto secundario. Otros fármacos incluyen baclofeno (40 a 80 mg/día), clonazepam (1 a 8 mg/día) o ácido valproico (750 a 3 000 mg/día). En algunos casos el movimiento irregular es resistente al tratamiento.

El contacto con neurolépticos por tiempo prolongado a veces se acompaña de distonía tardía, con afectación preferente de músculos de cabeza y tronco, y con movimientos oscilatorios característicos del tronco y la pelvis. La distonía tardía puede ser más molesta que la discinesia tardía, y a menudo persiste a pesar de interrumpir el consumo de fármacos. Se obtienen ocasionalmente beneficios con el ácido valproico, los anticolinérgicos y la toxina botulínica. Se presentan rara vez las formas tardías de acatisia, de síndrome De la Tourette y de temblores, pero también pueden producirse después de la exposición a largo plazo de los neurolépticos.

El uso de neurolépticos a veces ocasiona el llamado síndrome neuroléptico maligno (NMS, *neuroleptic malignant syndrome*). Se caracteriza por rigidez muscular, hipertermia, alteraciones del estado psíquico, taquicardia, labilidad de la presión arterial, insuficiencia renal e incremento extraordinario de las concentraciones de creatina cinasa. El cuadro evoluciona típicamente en cuestión de días o semanas de haber comenzado el uso del fármaco. El síndrome también puede ser desencadenado por la interrupción repentina de fármacos dopaminérgicos en sujetos con PD. El tratamiento comprende la interrupción inmediata del consumo del antipsicótico nocivo y la introducción de un dopaminérgico (como un agonista dopaminérgico o levodopa), dantroleno o una benzodiazepina. A veces se necesita emprender el tratamiento en una unidad de cuidados intensivos que practique medidas de apoyo como el control de la temperatura corporal (antipiréticos y enfriamiento con mantas), hidratación, sustitución de electrolitos y control de la función renal y de la presión arterial.

Los fármacos con actividad serotoninérgica (triptófano, MDMA, "éxtasis", meperidina) o que bloquean la recaptación de serotonina, inducen un síndrome serotonérgico raro aunque potencialmente letal que se caracteriza por confusión, hipertermia, taquicardia y coma, así como rigidez, ataxia y temblor. El mioclono suele ser un signo notable a diferencia de lo observado en NMS, entidad que se le asemeja. El tratamiento puede incluir propranolol, diazepam, difenhidramina, clorpromazina o ciproheptadina y también medidas de apoyo.

Fármacos de índole diversa pueden estar asociados a parkinsonismo (véase antes) y trastornos hipercinéticos. De ellos, algunos ejemplos son difenilhidantoinato (corea, distonía, temblor, mioclono); carbamazepina (tics y distonía); antidepresivos tricíclicos (discinesias, temblor, mioclono); fluoxetina (mioclono, corea, distonía); anticonceptivos orales (discinesia); adrenérgicos beta (temblor); buspirona (acatisia, discinesias, mioclono), y digoxina, cimetidina, diazóxido, litio, metadona y fentanilo (discinesias).

DISCINESIAS PAROXÍSTICAS

Las discinesias paroxísticas son un grupo de trastornos raros que se caracterizan por movimientos involuntarios breves y episódicos que se manifiestan en la forma de diversos tipos de actividades hipercinéticas que incluyen coreas, distonías, temblor y mioclono. Se han dividido en dos categorías principales: 1) *discinesia cinesigénica paroxística,* en que los movimientos involuntarios se desencadenan por movimientos repentinos y 2) *discinesias no cinesigénicas paroxísticas,* en que los ataques no son inducidos por movimientos. Se han identificado casos raros de *discinesias inducidas por ejercicio,* en que los ataques son provocados por el ejercicio prolongado.

La *discinesia cinesigénica paroxística (*PKD, *paroxismal kinesigenic dyskinesia*) se caracteriza por ataques autorremitentes y breves inducidos por el comienzo del movimiento como la carrera, pero a veces por algún sonido o estimulación fótica inesperados. Las crisis afectan a veces una mitad del cuerpo, duran segundos o minutos cada vez y reaparecen varias veces al día. Por lo común, se manifiestan en la forma de postura distónica de una extremidad, aunque a veces se tornan generalizados.

La PKD más a menudo es familiar, con un perfil dominante autosómico de herencia, aunque puede ser consecuencia de diversos trastornos cerebrales como esclerosis múltiple o hiperglucemia. PKD es más frecuente en varones (4:1) y su comienzo se manifiesta por lo general en el primero o segundo decenio de la vida. En promedio, 70% de los pacientes señalan síntomas sensitivos como hormigueo o insensibilidad de la extremidad afectada, unos cuando milisegundos antes del ataque. La evolución es relativamente benigna y se advierte una tendencia a la resolución de los ataques con el transcurso del tiempo. Se desconoce su causa, aunque pudiera participar una mutación en el gen de la proteína 2 transmembrana con abundante prolina (*PRRT2, proline-rich transmembrane protein*) en la liberación del neurotransmisor, según se ha identificado en fecha reciente. Es

recomendable la administración de dosis pequeñas de anticonvulsivos como la carbamazepina o el difenilhidantoinato si los ataques son frecuentes e interfieren con las actividades de la vida diaria, y son eficaces en alrededor de 80% de los pacientes. Algunas características clínicas de PKD (ataques repentinos y breves antecedidos de un "aura") y su respuesta favorable a los anticonvulsivos, han hecho que se especule que tienen origen epiléptico, pero es un planteamiento que no se ha corroborado.

La discinesias no cinesigénicas paroxísticas (PNKD, *paroxysmal nonkinesigenic dyskinesia*), comprende ataques de discinesias generalizadas desencadenadas por alcohol, cafeína, estrés o fatiga. En comparación con PKD, los episodios duran un poco más (minutos a horas) y son menos frecuentes (uno a tres al día). PNKD se hereda por un mecanismo dominante autosómico con penetrancia incompleta, en 80% de los casos. Se ha identificado en algunas familias una mutación de aminoácido en el gen regulador de la miofibrilogenesia (*MR-1*). La prioridad absoluta es identificar el trastorno y eliminar los factores desencadenantes que lo causan, en la medida de lo posible. Pueden ser útiles fármacos como la tetrabenazina, los neurolépticos, los fármacos inhibidores de dopamina, el propranolol, el clonazepam y el baclofeno. A veces no se necesita tratamiento si el padecimiento es leve y cede por sí solo. Muchos pacientes con PNKD no se benefician de los anticonvulsivos, aunque algunos pueden mejorar con el clonazepam u otras benzodiacepinas.

SÍNDROME DE LAS PIERNAS INQUIETAS

Dicho síndrome (RLS, *restless legs syndrome*) es un trastorno neurológico que afecta en promedio a 10% de la población adulta (es raro en asiáticos), y en algunas personas ocasiona notables complicaciones. El médico inglés Thomas Willis describió este trastorno al inicio del siglo XVII, pero sólo en fecha reciente se le aceptó como una discinesia real. Los cuatro componentes básicos necesarios para el diagnóstico son: urgencia para mover las piernas que suele ser causada por una sensación desagradable en ellas o que las acompaña; los síntomas comienzan o empeoran con el reposo; alivio parcial o completo con el movimiento, y empeoramiento en la tarde o la noche.

Aunque los síntomas muy a menudo comienzan en las piernas, pueden propagarse o hasta comenzar en las extremidades superiores. El sujeto describe la sensación desagradable como reptante, parestésico o urente. En 80% de los enfermos, el RLS se acompaña de movimientos periódicos de las piernas (PLM, *periodic leg movements*) durante el sueño y a veces en la vigilia. Los movimientos involuntarios en cuestión suelen ser breves, no duran más de unos segundos y reaparecen cada 5 a 90 s. La inquietud y los PLM constituyen una causa importante de interrupción del sueño en individuos, por lo que esta calidad deficiente de su sueño propicia somnolencia diurna.

El RLS es un cuadro heterogéneo. La forma primaria es de origen genético y se han identificado diversos *loci* con un perfil de herencia dominante autosómico, aunque la penetrancia es variable. El promedio de edad en que comienzan las formas genéticas es de 27 años, aunque se han identificado casos en niños. La intensidad de los síntomas es variable. El RLS secundario puede desarrollarse en el embarazo o con diversos trastornos subyacentes como anemia, deficiencia de ferritina, insuficiencia renal y neuropatía periférica. En la patogenia probablemente intervienen trastornos de la función dopaminérgica que pueden ser periféricos o centrales, y se acompañan de alguna anomalía del metabolismo de hierro. El diagnóstico se hace sobre bases clínicas, pero puede ser reforzado por datos de polisomnografía y la demostración de los PLM. Los datos de la exploración radiológica son normales. Habrá que descartar RLS secundario y medir las concentraciones de ferritina, glucosa y la función renal.

Muchos de los pacientes con RLS tienen síntomas poco intensos que no necesitan tratamiento específico. En primer lugar se intentará probar medidas generales que mejoren la higiene y la buena calidad del sueño y si persisten las molestias habrá que probar dosis pequeñas de agonistas dopaminérgicos como pramipexol (0.25 a 0.5 mg) y ropinirol (1 a 2 mg) 1 o 2 h antes de acostarse. La levodopa suele ser eficaz, pero a menudo se acompaña de intensificación (propagación y empeoramiento de la inquietud y su presencia en fecha más temprana en el día), o rebote (reaparición a veces con empeoramiento de los síntomas en un momento compatible con la semivida corta del fármaco). Otros fármacos que a veces son eficaces incluyen anticonvulsivos, analgésicos e incluso opiáceos. El tratamiento del RLS secundario debe orientarse a corregir el trastorno subyacente; por ejemplo, la sustitución de hierro para combatir la anemia. La administración de hierro en goteo endovenoso también puede ser útil para combatir el RLS primario y grave, pero obliga a contar con la supervisión de un experto.

TRASTORNOS QUE TIENEN COMO MANIFESTACIÓN INICIAL PARKINSONISMO Y CUADROS HIPERCINÉTICOS

ENFERMEDAD DE WILSON

La WD (*Wilson's disease*) es un trastorno hereditario autosómico recesivo del metabolismo del cobre que se manifiesta por cuadros neurológicos, psiquiátricos y hepáticos, solos o combinados. Es causado por mutaciones en el gen que codifica una ATPasa de tipo P. La enfermedad fue descrita de forma general por el neurólogo inglés Kinnier Wilson en los comienzos del siglo XX, aunque para las mismas fechas los médicos alemanes Kayser y Fleischer por separado detectaron el vínculo característico de la hiperpigmentación corneal con manifestaciones hepáticas y neurológicas. La WD tiene una prevalencia mundial de un caso en 30 000 personas, aproximadamente con una frecuencia de portador génico de un caso en 90. En promedio, la mitad de los pacientes (en particular los más jóvenes) presentan al inicio anomalías del hígado. El cuadro inicial en el resto es de enfermedades neurológicas (con alteraciones primarias del hígado o sin ellas) y una pequeña proporción tiene como manifestación inicial del trastorno, problemas hematológicos o psiquiátricos.

El comienzo del cuadro neurológico por lo regular se sitúa en el segundo decenio de la vida, con temblor y rigidez. El primero por lo regular abarca extremidades superiores, es bilateral y asimétrico. El temblor puede ser de intención o a veces en reposo, y en las fases avanzadas asumir características de alas que baten. Otras manifestaciones incluyen parkinsonismo con bradicinesia, distonía (en particular gesticulaciones), disartria y disfagia. Más de la mitad de los sujetos con manifestaciones neurológicas tienen el antecedente de trastornos psiquiátricos que incluyen depresión, cambios repentinos del ánimo y psicosis franca. En 80% de los sujetos con cuadro hepático inicial y prácticamente en todos los que tienen manifestaciones neurológicas de comienzo se identifican los anillos de Kayser-Fleischer (KF), que representan el depósito de cobre en la membrana de Descemet alrededor de la córnea. Tienen el aspecto característico de una franja grisácea o círculo en el limbo corneal y se identifican mejor con la lámpara de hendidura. En la exploración neuropatológica se advierte neurodegeneración y astrogliosis en los ganglios basales, en particular en el cuerpo estriado.

El diagnóstico diferencial de discinesias en los primeros decenios de vida siempre hace suponer la posibilidad de WD. Puede haber concentraciones pequeñas de cobre y ceruloplasmina en sangre y concentraciones elevadas de dicho mineral en la orina, pero los valores normales no descartan el diagnóstico. En la CT del encéfalo por lo común se identifica atrofia generalizada en casos de vieja fecha y, en promedio, en la mitad de los pacientes se advierte hipointensidad en la cabeza del núcleo caudado, del globo pálido, la sustancia negra y el núcleo rojo en MRI con ponderación en T2. Sin embargo, no siempre es satisfactoria la correlación de cambios en los estudios de imágenes con los signos clínicos. Es muy raro que los pacientes con WD y manifestaciones neurológicas no tengan anillos de KF; en consecuencia, cuando se piensa en este diagnóstico, es esencial la exploración con lámpara de hendidura. Sin embargo, el método de referencia para el diagnóstico sigue siendo la biopsia hepática, en que se demuestran concentraciones grandes de cobre.

En ausencia de tratamiento, la evolución es progresiva y culmina en disfunción neurológica grave y muerte precoz. El tratamiento se orienta a disminuir las concentraciones de cobre en tejidos, y medidas de sostén para evitar que se acumule de nuevo. No hay un consenso neto respecto al tratamiento, y todos los pacientes deben atenderse en una unidad que cuente con personal experto en la WD. La penicilamina suele utilizarse para incrementar la excreción de cobre, pero a veces empeora los síntomas en las etapas iniciales del tratamiento. Es frecuente que surjan efectos secundarios y en cierta medida se pueden aplacar con la administración conjunta de piridoxina. El tetratiomolibdato bloquea la absorción de cobre y se emplea en vez de la penicilamina en muchos centros. La trientina y el cinc son productos útiles para el tratamiento de sostén. La terapéutica eficaz pueden revertir las manifestaciones neurológicas en casi todos los pacientes, en particular si su uso se comienza en fecha oportuna. Algunos pacientes se estabilizan y otros pocos más progresan, en particular los que tienen enfermedad hepatocerebral. Los anillos de KF tienden a disminuir después de tres a seis meses y, a los dos años, desaparecen. Cumplir con las medidas de sostén constituye un problema de gran magnitud en la atención a largo plazo.

NEURODEGENERACIÓN CON ACUMULACIÓN DE HIERRO EN CEREBRO

La neurodegeneración con acumulación de hierro en cerebro (*NBIA, neurodegeneration with brain iron acumulation*) representa un grupo de tras-

tornos hereditarios que se caracterizan por acumulación de hierro en los ganglios basales. Desde el punto de vista clínico, se manifiesta en la forma de trastornos neurológicos progresivos que incluyen muy diversas características como parkinsonismo, distonía, alteraciones neuropsiquátricas y degeneración retiniana. También se observan trastornos de la función cognitiva y disfunción cerebelosa. El trastorno suele manifestarse por primera vez en la niñez aunque se han descrito casos en adultos. Hasta la fecha, se han identificado múltiples genes. La forma más común de NBIA que explica, en promedio, la mitad de los casos, es la neurodegeneración vinculada con pantotenato cinasa (PKAN, *pantotenate kinase-associated-neurodegeneration*), conocida en épocas pasadas como enfermedad de Hallervorden-Spatz, y causada por una mutación en el gen *PANK2*, y explica, en promedio, la mitad de los casos. Por lo regular, comienza en la primera infancia y se manifiesta por una combinación de distonía, parkinsonismo y espasticidad. MRI muestra una irregularidad característica con señal pequeña en el centro del globo pálido en las resonancias magnéticas con ponderación en T2, imagen como signo de "ojo del tigre", causada por acumulación de hierro. Con dicha acumulación se han descrito innumerables mutaciones de otros genes localizadas en *PLA2G6*, *C19orf12*, *FA2H*, *ATP13A2*, *WDR45*, *FTL*, *CP* y *DCAF17*. Sin embargo, hay que ser cauto y no suponer que todos los casos de acumulación de hierro en los ganglios basales representan NBIA, porque la acumulación comentada en regiones específicas en dichas estructuras es normal y a veces se advierte que es excesiva en esa región como consecuencia de neurodegeneración de múltiples causas, sin vínculo alguno con un defecto del metabolismo de hierro.

OTROS TRASTORNOS

La acantocitosis, algunas atrofias espinocerebelosas hereditarias y las paraparesias espásticas y HD pueden tener como manifestación inicial signos parkinsonianos acompañados de movimientos involuntarios. El diagnóstico en estos casos se corrobora mejor por medio de estudios genéticos.

TRASTORNOS PSICÓGENOS

Prácticamente todas las discinesias que incluyen temblor, tics, distonía, mioclono, corea, balismo y parkinsonismo pueden tener un origen psicógeno. El temblor que afecta las extremidades superiores es la discinesia psicógena más frecuente. Los movimientos psicógenos son consecuencia de un trastorno somatiforme o de conversión, simulación (en particular si se busca un provecho económico), o ser trastorno simulado (buscar algún provecho psicológico). Las discinesias psicógenas son frecuentes (se calcula que las muestran 2 a 3% de los pacientes en una clínica que atiende este tipo de trastornos), afectan más a menudo a mujeres, causan discapacidad en el paciente y su familia, y son costosas para la sociedad (en Estados Unidos se calcula que cada año se gastan 20 000 millones en su atención). Entre las manifestaciones clínicas que sugieren la presencia de una discinesia psicógena están su comienzo agudo y movimientos anormales no compatibles con una discinesia identificada. El diagnóstico se basa en la característica no orgánica del movimiento, el hecho de no detectar manifestaciones de un cuadro orgánico y signos positivos que orientan específicamente hacia una enfermedad psicógena, como la variabilidad y la distracción fácil. Por ejemplo, la magnitud de un temblor psicógeno se intensifica con la atención y disminuye o incluso desaparece si se procura que el paciente se distraiga cuando se le solicita realizar una tarea diferente o no se percata de que se le observa. Otros signos positivos que sugieren un problema psicógeno comprenden una frecuencia del temblor que es variable y que se incorpora con la frecuencia de movimientos en la extremidad contralateral y una respuesta positiva al placebo como fármaco. Los datos relacionados incluyen signos sensitivos no anatómicos, debilidad con lasitud, astasia-abasia (locomoción en giros y desordenada; **cap. 32**) y múltiples molestias somáticas sin una alteración primaria en ellas (trastornos somatiformes). A veces se advierten problemas psiquiátricos coexistentes como ansiedad, depresión y traumatismos emocionales, aunque no son necesarios para el diagnóstico de la discinesia psicógena. Las de este tipo pueden presentarse como entidades aisladas o junto con problemas orgánicos subyacentes. El diagnóstico por lo común se plantea con base en manifestaciones clínicas solas y será mejor no practicar pruebas ni usar fármacos innecesarios. Puede haber problemas psiquiátricos de fondo y habrá que identificarlos y tratarlos, pero muchos sujetos con discinesia psicógena no tienen alteraciones psiquiátricas netas. La psicoterapia y la hipnosis pueden tener alguna utilidad para individuos con reacción de conversión, y la terapia conductual cognitiva puede ser provechosa en quienes tienen trastornos somatiformes. Los individuos con hipocondriasis, cuadros provocados y simulación tienen mal pronóstico.

450 Ataxias

Roger N. Rosenberg

ESTUDIO DEL PACIENTE
Ataxias

Los síntomas y signos de la ataxia son la alteración de la marcha, el habla poco clara (disartria silabeante), visión borrosa secundaria a nistagmo, incoordinación manual y temblor que aparece con el movimiento. Estos síntomas se deben a la afección del cerebelo y de sus vías aferentes y eferentes, incluidas las espinocerebelosas, y de las vías frontopontocerebelosas que se originan en la parte anterior del lóbulo frontal. Hay que distinguir la ataxia cerebelosa verdadera de la ataxia por alguna enfermedad del nervio vestibular, pues esta última provoca un trastorno de la marcha que se asocia a mareo, sensación de obnubilación leve o vértigo de cierta intensidad **(cap. 28)**. La ataxia cerebelosa verdadera no se acompaña de estos síntomas vertiginosos y se manifiesta claramente por una marcha inestable secundaria al desequilibrio. En ocasiones, las perturbaciones sensitivas remedan el desequilibrio propio de enfermedades del cerebelo; con la ataxia sensitiva, el desequilibrio empeora de modo impresionante cuando se eliminan los estímulos visuales (signo de Romberg). En raras ocasiones, la debilidad de los músculos en la porción proximal del miembro pélvico mimetiza la enfermedad del cerebelo. En el paciente con ataxia, la velocidad de aparición y las características de estos síntomas cerebelosos son importantes para determinar los posibles diagnósticos diferenciales **(cuadro 450-1)**. Un aumento progresivo, regular y lento de los síntomas, con afección bilateral y simétrica, sugiere que la causa de éstos puede ser de índole bioquímica, metabólica, inmunitaria o tóxica. Por el contrario, una sintomatología unilateral y focal, con cefalea y alteración del nivel de conciencia, probablemente acompañada de parálisis de los pares craneales ipsolaterales y de pérdida de fuerza contralateral, apunta a la existencia de una lesión cerebelosa.

ATAXIA SIMÉTRICA

La ataxia simétrica y progresiva puede clasificarse también, según su inicio, en aguda (comienzo durante horas o días), subaguda (semanas o meses) o crónica (meses o años). Las formas reversibles y agudas de ataxia son las producidas por la intoxicación con alcohol, difenilhidantoinato, barbitúricos y otros agentes. Son también causas de ataxia aguda o subaguda la intoxicación producida por la exposición al tolueno, la inhalación de gasolina, de pegamento, de pinturas en aerosol, la exposición al metilmercurio o al bismuto, o el tratamiento con quimioterapéuticos citotóxicos, como el fluorouracilo y el paclitaxel. Los pacientes que sufren un síndrome posinfeccioso (sobre todo después de la varicela) pueden presentar ataxia de la marcha y disartria leve, ambas reversibles **(cap. 458)**. Otras causas infecciosas poco frecuentes de ataxia adquirida son los poliovirus, los virus coxsackie, los echovirus, el virus de Epstein-Barr, la toxoplasmosis, *Legionella* y la enfermedad de Lyme.

Una ataxia de la marcha subaguda que se presenta durante semanas o meses (degeneración cerebelosa aguda del *vermis*) puede ser consecuencia directa de la combinación de alcoholismo y desnutrición, sobre todo por la carencia de vitaminas B_1 y B_{12}. También se ha vinculado con ataxia la hiponatremia. La ataxia cerebelosa paraneoplásica acompaña a diversos tumores (y autoanticuerpos) como los cánceres de mama y ovario (anti-Yo), el cáncer pulmonar de células pequeñas (anticonductos de calcio dependiente de voltaje, de tipo PQ) y enfermedad de Hodgkin (anti-Tr) **(cap. 122)**. Otro síndrome paraneoplásico que se acompaña de mioclono y opsoclono se observa en los cánceres de mama (anti-Ri) y pulmón, y el neuroblastoma. Las concentraciones altas de anticuerpos séricos contra la descarboxilasa de ácido glutámico (GAD, *glutamic acid decarboxylase*) se relacionan con un síndrome atáxico progresivo que afecta el habla y la marcha. En lo que toca a todas estas ataxias paraneoplásicas, el síndrome neurológico puede ser el cuadro inicial con el que se manifiesta el cáncer. Otra ataxia progresiva mediada por mecanismos inmunitarios es la que aparece junto con anticuerpos contra gliadina (y contra endomisio) y el haplotipo del antígeno leucocítico humano (HLA, *human leukocyte antigen*) DQB1*0201; en algunas personas afectadas, en la biopsia de intestino delgado se observa atrofia de vellosidades, compatible con la enteropatía sensible a gluten **(cap. 349)**. Por

CUADRO 450-1 Causas de la ataxia cerebelosa

Signos simétricos y progresivos			Signos cerebelosos focales e ipsolaterales		
Aguda (horas a días)	**Subaguda (días a semanas)**	**Crónica (meses a años)**	**Aguda (horas a días)**	**Subaguda (días a semanas)**	**Crónica (meses a años)**
Intoxicación: alcohol, litio, difenilhidantoinato, barbitúricos (antecedentes y estudio toxicológico positivos)	Intoxicación: mercurio, solventes, gasolina, pegamentos; quimioterapéuticos citotóxicos, fármacos hemoterapéuticos	Síndrome paraneoplásico	Vasculares: infartos o hemorragia cerebelosos o hematoma subdural	Neoplásicas: glioma cerebeloso o tumor metastásico (signos positivos de la neoplasia en MRI/CT)	Gliosis estable consecuencia de lesión vascular o placa desmielinizante (lesión estable detectada en MRI/CT que tiene más de algunos meses)
Cerebelitis viral aguda (los datos del LCR apoyan la presencia de infección viral aguda)	Alcohólica-nutricional (deficiencia de vitaminas B_1 y B_{12})	Síndrome de anticuerpos contra gliadina	Infecciosas: absceso cerebeloso (presencia de una masa patológica en MRI/CT; antecedentes positivos prolesivos)	Cuadros desmielinizantes: esclerosis múltiple (los datos de la anamnesis, de LCR y MRI concuerdan)	Lesión congénita: malformaciones de Chiari o Dandy-Walker (la malformación se identificó en MRI/CT)
Síndrome posinfeccioso	Enfermedad de Lyme	Hipotiroidismo		Leucoencefalopatía multifocal vinculada con el sida (positividad de VIH y del recuento de células CD4+ respecto a sida)	
		Enfermedades hereditarias			
		Tabes dorsal (sífilis terciaria)			
		Reacciones tóxicas por difenilhidantoinato			
		Amiodarona			

Abreviaturas: LCR, líquido cefalorraquídeo; CT, tomografía computarizada; MRI, imágenes por resonancia magnética.

último, la ataxia progresiva subaguda puede ser causada por una prionopatía, en particular si hay una causa infecciosa, como la que se transmite por la hormona del crecimiento humano (cap. 453e).

La ataxia locomotora simétrica crónica sugiere un trastorno hereditario (que se revisa adelante, en este capítulo), un trastorno metabólico o una infección crónica. Siempre hay que pensar en el hipotiroidismo como una forma de ataxia locomotora reversible y de tratamiento fácil. Las enfermedades infecciosas que se manifiestan originalmente por ataxia son la sífilis meningovascular y la afección de *tabes* dorsal, por degeneración de las columnas posteriores y las vías espinocerebelosas en la médula espinal.

ATAXIA FOCAL

La ataxia focal aguda suele ser consecuencia de una apoplejía, por lo general un infarto isquémico, o una hemorragia cerebelosa. Estas lesiones producen de manera característica síntomas cerebelosos ipsolaterales a la porción cerebelosa lesionada, y pueden acompañarse de alteración del nivel de conciencia por la compresión del tallo cerebral o por hipertensión intracraneal; pueden producirse signos de afección de la protuberancia ipsolateral, como la parálisis de los pares craneales VI y VII. La presencia de signos focales de ataxia aguda que empeoran de manera progresiva debe propiciar la sospecha cuanto antes de un hematoma subdural de la fosa posterior, un absceso bacteriano o un tumor cerebeloso primario o metastásico. La CT o la MRI revelarán la presencia de cualquier proceso de tal tipo. Muchas de estas lesiones representan verdaderas urgencias neurológicas, como una hernia repentina, sea en sentido rostral a través de la hernia tentorial, con hernias de las amígdalas cerebelosas a través del surco occipital, que suele tener consecuencias devastadoras. A veces se necesita la descompresión quirúrgica inmediata (cap. 330). El cuadro inicial de un linfoma o de una leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML, *progressive multifocal leukoencephalopathy*) en una persona con sida puede incluir un síndrome cerebeloso focal agudo o subagudo. Entre las causas crónicas de la ataxia progresiva están la esclerosis múltiple (cap. 458) y lesiones congénitas como la malformación de Chiari (cap. 456) o un quiste congénito de la fosa posterior (síndrome de Dandy-Walker).

ATAXIAS HEREDITARIAS

Pueden tener mecanismos de herencia autosómico dominante, recesivo autosómico o materno (mitocondrial). La clasificación genómica (cap. 451e) ha sustituido en gran medida a las anteriores basadas en la sola expresión clínica.

Aunque las manifestaciones clínicas y los hallazgos neurohistopatológicos de la enfermedad cerebelosa dominan el cuadro clínico, puede haber también cambios característicos en los ganglios basales, el tallo cerebral, la médula espinal, los nervios ópticos, la retina y los nervios periféricos. En grandes familias con ataxia de herencia dominante hay muchos grados de afección, desde las manifestaciones exclusivamente cerebelosas, hasta los trastornos mixtos cerebelosos y del tallo cerebral, o síndromes cerebelosos y de los ganglios basales, o enfermedad conjunta de la médula espinal y de los nervios periféricos. Rara vez puede haber también demencia. En una misma familia con ataxia de herencia dominante, el cuadro clínico suele ser homogéneo, aunque en ocasiones muchos de los miembros afectados muestran un síndrome característico mientras que uno o varios tienen un fenotipo completamente diferente.

ATAXIAS AUTOSÓMICAS DOMINANTES

Las ataxias espinocerebelosas (SCA, *spinocerebellar ataxias*) autosómicas incluyen desde SCA de tipo 1 hasta SCA36, la atrofia dentadorrubropalidoluisiana (DRPLA, *dentatorubropallidoluysian atrophy*) y la ataxia episódica (EA, *episodic ataxia*) de tipos 1 y 7 (cap. 451e). Surgen SCA1, SCA2, SCA3 [enfermedad de Machado-Joseph (MJD, *Machado-Joseph disease*)], SCA6, SCA7 y SCA17 por expansiones de repetición del triplete CAG en genes diferentes. SCA8 surge como una expansión de repetición de CTG no traducida, SCA12 está vinculada a una repetición de CAG no traducida y SCA10 es causada por una repetición de pentanucleótido no traducida. Hay superposición de los fenotipos clínicos de tales ataxias espinocerebelosas autosómicas. El genotipo se ha convertido en el parámetro para el diagnóstico y la clasificación de las SCA. El triplete CAG codifica la glutamina, y las expansiones de los tripletes CAG determinan la formación de proteínas con poliglutamina expandida, conocidas como *ataxinas*, que producen una ganancia de función tóxica que se hereda con carácter autosómico dominante. Aunque el fenotipo que determina cada gen de la enfermedad es variable, se produce un modelo de pérdida neuronal con gliosis que es relativamente característico de cada tipo de ataxia. Los estudios inmunohistoquímicos y bioquímicos han demostrado la existencia de un cúmulo de la poliglutamina mutante específica, que contiene las proteínas de la ataxina, de localización citoplásmica (SCA2), neuronal (SCA1, MJD, SCA7) o nucleolar (SCA7). Las ataxinas con poliglutamina expandida que contienen más de 40 glutaminas resultan potencialmente tóxicas para las neuronas por diversos motivos, entre ellos los siguientes: alta expresividad del gen de la ataxina con poliglutamina mutante en las neuronas afectadas; cambio conformacional de la proteína agregada a una estructura con plegamiento beta; transporte anormal de la ataxina al interior del núcleo (SCA1, MJD, SCA7); unión a otras proteínas con poliglutamina, entre ellas la proteína de la transcripción que fija TATA y la proteína de unión al elemento de respuesta del monofosfato de adenosina (AMP, *adenosine monophosphate*) cíclico (CREB, *cyclic AMP response element binding*) que altera sus funciones; modificación de la eficiencia del sistema de la ubicuitina-proteosoma del metabolismo de las proteínas, e induccción de apoptosis neuronal. La existencia de una edad de comienzo cada vez más temprana (anticipación) y de una enfermedad cada vez más agresiva en las generaciones siguientes se debe a la posterior expansión de la repetición del triplete CAG y una mayor cantidad de poliglutamina en la ataxina mutante. A continuación se comentan las principales características de los trastornos más frecuentes.

SCA1

Antes se le denominaba *atrofia olivopontocerebelosa*, pero los datos genómicos han demostrado que esta entidad comprendía varios genotipos diferentes cuyas manifestaciones clínicas se solapan.

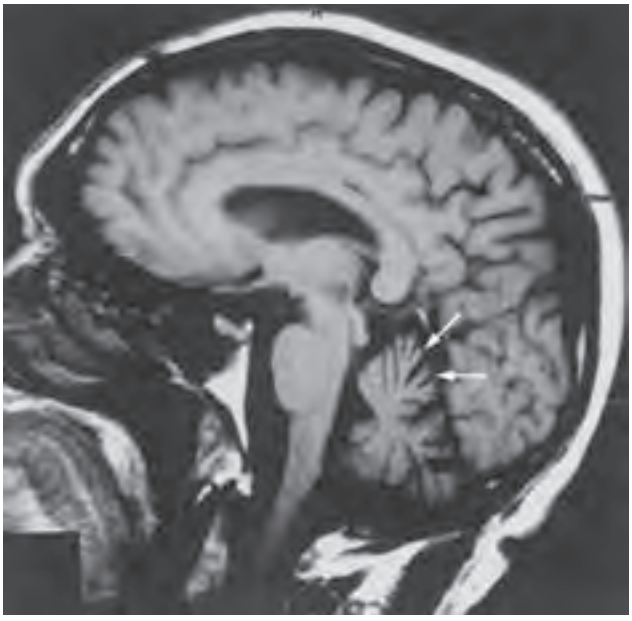


FIGURA 450-1. Plano sagital de MRI cerebral de un varón de 60 años de edad con ataxia de la marcha y disartria debidas a una SCA1, que muestra atrofia cerebelosa (***flechas***). *(Reproducido con autorización a partir de RN Rosenberg, P. Khemani, en RN Rosenberg, JM Pascual [eds]: Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease, 5th ed., London, Elsevier, 2015.)*

Síntomas y signos La SCA1 se manifiesta al comienzo o mediada la edad adulta y se caracteriza por ataxia cerebelosa progresiva del tronco y las extremidades, alteración del equilibrio y de la marcha, lentitud de los movimientos voluntarios, disartria silabeante, movimientos oculares nistagmoides y temblor oscilatorio de la cabeza y del tronco. También puede cursar con disartria, disfagia y parálisis oculomotora y facial. Los síntomas extrapiramidales comprenden rigidez, facies inexpresiva y temblor parkinsoniano. Los reflejos suelen ser normales, pero los rotulianos y los aquíleos pueden estar disminuidos y aparecer respuestas plantares extensoras. Algunas veces también se asocia demencia, pero suele ser leve. Es frecuente la alteración de la función de los esfínteres, con incontinencia urinaria y, a veces, fecal. En la MRI resulta evidente la atrofia del cerebelo y del tronco encefálico **(fig. 450-1)**.

En el examen macroscópico del cerebro en la necropsia, resulta muy evidente la atrofia de la mitad anterior de la protuberancia, la desaparición de la eminencia olivar sobre la superficie anterior del bulbo raquídeo y la atrofia cerebelosa. En el examen histológico se aprecia una pérdida variable de células de Purkinje, disminución del número de células en las capas molecular y granulosa, desmielinización del pedúnculo cerebeloso medio y de los hemisferios cerebelosos, y una intensa pérdida de células en los núcleos de la protuberancia y en las olivas. En los casos que presentan signos extrapiramidales pueden encontrarse cambios degenerativos en el cuerpo estriado, en especial en el putamen, y pérdida de las células pigmentadas de la sustancia negra. Es frecuente encontrar una degeneración más extensa del sistema nervioso central (SNC), con afección de los cordones posteriores y de las fibras espinocerebelosas.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS

SCA1 codifica un producto génico llamado *ataxina 1*, nueva proteína de función desconocida. El alelo mutante posee 40 repeticiones CAG dentro de la región de codificación, en tanto que los alelos de personas no afectadas tienen 36 repeticiones o menos. Se han descrito los casos de algunos pacientes con 38 a 40 repeticiones de CAG. Se advierte una correlación directa entre un número mayor de repeticiones y la edad de comienzo más temprana de SCA1. Los pacientes juveniles tienen mayores cifras de repeticiones y cabe prever que seguirán apareciendo en nuevas generaciones. Los ratones transgénicos que portaban SCA1 terminaron por mostrar ataxia y alteraciones de las células de Purkinje. Para la muerte celular desencadenada por una proteína mutante, al parecer se necesita la localización nuclear, pero no la agregación de ataxina 1.

SCA2

Síntomas y signos Otro fenotipo clínico, la SCA2, ha sido descrito en cubanos e hindúes. Los primeros probablemente comparten un ancestro y esta población puede ser el grupo homogéneo más grande de pacientes atáxicos que se haya descrito. La edad de comienzo varía desde los dos a los 65 años y existe una considerable variabilidad clínica dentro de las distintas familias. Los signos neuropatológicos y clínicos son compatibles con el diagnóstico de SCA1, que incluyen sacudidas oculares lentas, ataxia, disartria, rigidez parkinsoniana, palidez del disco óptico, espasticidad leve y degeneración retiniana, pero SCA2 es una forma peculiar de enfermedad degenerativa del cerebelo.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS

El gen en las familias con SCA2 también tiene expansiones de repeticiones CAG que codifican una proteína que contiene poliglutamina, la ataxina 2. Los alelos normales contienen 15 a 32 repeticiones y los mutantes, 35 a 77 de ellas.

ENFERMEDAD DE MACHADO-JOSEPH/SCA3

La enfermedad de Machado-Joseph (MJD) fue descrita por primera vez en Nueva Inglaterra y en California entre portugueses y sus descendientes. Luego se ha encontrado en familias procedentes de Portugal, Australia, Brasil, Canadá, China, Inglaterra, Francia, India, Israel, Italia, Japón, España, Taiwán y Estados Unidos. En la mayor parte de las poblaciones, es la ataxia hereditaria autosómica dominante más frecuente.

Síntomas y signos La MJD se ha dividido en tres tipos clínicos. En la MJD tipo 1 (tipo esclerosis lateral amiotrófica-parkinsonismo-distonía), los daños neurológicos aparecen en los dos primeros decenios de la vida y se manifiestan por debilidad y espasticidad de las extremidades, sobre todo de las inferiores, generalmente con distonía de la cara, el cuello, el tronco y las extremidades. Son frecuentes los clonos rotuliano y aquíleo, y las respuestas plantares extensoras. La marcha es lenta y rígida, con un ligero aumento de la base de sustentación y tambaleo de un lado a otro; esta marcha se produce por la espasticidad y no por una verdadera ataxia. No hay titubeo del tronco. La debilidad y la espasticidad de la faringe producen dificultades para deglutir y hablar. Son destacables la presencia de nistagmo horizontal y vertical, de sacudidas oculares hipométricas o hipermétricas, la ausencia de sacudidas oculares rápidas, y la alteración de la mirada vertical superior. Son frecuentes como manifestaciones tempranas las fasciculaciones y miocimias faciales, las fasciculaciones linguales sin atrofia, la oftalmoparesia y ciertos exoftalmos.

En la MJD tipo II (tipo atáxico) aparecen verdaderos déficits cerebelosos, como disartria y ataxia de la marcha y de las extremidades, que aparecen entre el segundo y el cuarto decenios de la vida, junto con signos corticoespinales y extrapiramidales de espasticidad, rigidez y distonía. El tipo II es la forma más frecuente de esta enfermedad. También se presenta con oftalmoparesia, déficit de la mirada vertical superior y fasciculaciones faciales y linguales. La MJD tipo II debe distinguirse de la SCA1 y de la SCA2, que comparten con ella algunas manifestaciones.

La MJD tipo III (tipo atáxica-amiotrófica) se manifiesta en el quinto o séptimo decenios de la vida por un trastorno pancerebeloso que comprende disartria y ataxia de la marcha y de las extremidades. Es muy evidente la presencia de un déficit sensitivo distal, que afecta a las sensibilidades dolorosa, táctil, vibratoria y posicional, y de atrofia distal, que indica la presencia de una neuropatía periférica. Los reflejos de estiramiento muscular están disminuidos o abolidos y no aparecen signos de afección corticoespinal ni extrapiramidal.

En la MJD, la edad media de comienzo de los síntomas es de 25 años. Los déficits progresan inexorablemente, hasta conducir a la muerte por debilidad en un plazo de 15 años a partir de su comienzo, sobre todo en los pacientes que sufren los tipos I y II de la enfermedad. Los pacientes conservan, en general, su función intelectual completa.

Los principales hallazgos anatomopatológicos consisten en una pérdida variable de neuronas y la sustitución de las células de la glía en el cuerpo estriado, así como una pérdida intensa de neuronas en la parte compacta de la sustancia negra. Se produce una pérdida moderada de neuronas en el núcleo dentado del cerebelo y en el núcleo rojo. En la corteza cerebelosa, se aprecia una pérdida de células de Purkinje y de células granulosas. También se produce una pérdida neuronal en el núcleo dentado y en los núcleos motores de los pares craneales. En la MJD no se afecta la porción inferior de las olivas, hecho que la distingue de otras ataxias hereditarias dominantes.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS

El gen de la MJD se localiza en 14q24.3-q32. En el gen de la MJD aparecen expansiones de repeticiones de CAG inestables, y éste codifica una proteína que contiene poliglutamina, llamada ataxina 3 o ataxina de MJD. La edad más temprana de comienzo se acompaña de un número mayor de repeticiones. Los alelos de sujetos normales han tenido

entre 12 y 37 repeticiones de CAG y los alelos de MJD, 60 a 84 repeticiones de CAG. Se han descrito en núcleos de neuronas en fase de degeneración, agregados que contienen poliglutamina de ataxina 3 (MJD-ataxina). La MJD ataxina codifica para una ubicuitina proteasa que está inactiva por la expansión de poliglutaminas. La función del proteosoma es anormal, lo que altera la eliminación de proteínas y causa pérdida neuronal en el cerebelo.

SCA6

El estudio genómico para detectar repeticiones CAG en otras familias con ataxia autosómica dominante y déficits de las sensibilidades vibratoria y propioceptiva ha conseguido encontrar otro *locus*. Resulta interesante que mutaciones diferentes en el mismo gen de la subunidad α_{1A} del conducto de calcio dependiente del voltaje (CACNLIAA; también denominado *CACNA1A*), localizado en 19p13, produzcan trastornos clínicos distintos. Las expansiones de repeticiones CAG (21 a 27 en los enfermos; cuatro a 16 tripletes en las personas normales) originan una ataxia progresiva de comienzo tardío con degeneración cerebelosa. Las mutaciones de aminoácidos en este mismo gen son la causa de la migraña hemipléjica familiar. Las mutaciones finalizadoras, que determinan la terminación de la síntesis de proteínas del producto del gen, dan lugar a la ataxia cerebelosa paroxística hereditaria o ataxia episódica. Algunos pacientes con migraña hemipléjica familiar presentan ataxia progresiva y tienen atrofia cerebelosa.

SCA7

El cuadro en cuestión se diferencia de todas las demás SCA por la degeneración pigmentaria de la retina. Las anomalías en la visión asumen en primer lugar la forma de ceguera a los colores azul-amarillo hasta llegar a la pérdida visual total con degeneración macular. En casi todos los demás aspectos, SCA7 se asemeja a otras SCA, en que la ataxia se acompaña de diversos signos no cerebelosos, que incluyen oftalmoparesias o respuestas plantares extensoras. El defecto genético incluye una repetición de CAG expandida, de tamaño muy variable, en el gen SCA7 situado en 3p14-p21.1. Como dato compatible con la situación anterior, la intensidad de los signos clínicos varía desde un cuadro esencialmente asintomático, pasando por un cuadro leve de comienzo tardío, hasta la enfermedad grave y agresiva en niños, con evolución rápida. Se ha registrado anticipación notable en particular con la transmisión materna. La proteína patológica ataxina 7 forma agregados en el núcleo de neuronas afectadas, situación que también se ha descrito en el caso de SCA1 y SCA3/enfermedad de Machado-Joseph.

SCA8

Esta forma de ataxia es causada por expansión de repeticiones CTG en una región no traducida de un gen en el cromosoma 13q21. Se advierte en la transmisión un error por sesgo de la madre, lo cual tal vez refleja contracciones de la repetición durante la espermatogénesis. La mutación no es totalmente penetrante. Los síntomas incluyen disartria y ataxia locomotora, ambas de evolución lenta, y comienzan alrededor de los 40 años, con límites entre los 20 y los 65 años. Otros signos son nistagmo, espasticidad de miembros pélvicos y disminución en la sensibilidad vibratoria. Las personas afectadas gravemente no caminan, si llegan al cuarto, quinto y sexto decenios de la vida. En la MRI se advierte atrofia cerebelosa. El mecanismo patológico puede incluir un efecto "tóxico" dominante que aparece a nivel del RNA, como se observa en la distrofia miotónica.

ATROFIA DENTADO-RUBRO-PÁLIDO-LUISIANA (DRPLA)

Es un cuadro inicial variable que puede incluir ataxia progresiva, coreoatetosis, distonía, convulsiones, mioclono y demencia. Nace de repeticiones del triplete CAG inestables en un marco de lectura abierto del gen llamado *atrofina* situado en el cromosoma 12p12-ter. En individuos con inicio más temprano se identifican expansiones más grandes. El número de repeticiones es de 49 en personas con atrofia dentador-rubro-pálido-luisiana (DRPLA) y de 26 o menos en sujetos normales. Surge anticipación en generaciones sucesivas; la enfermedad comienza más temprano, y se vincula con un número de repeticiones de CAG cada vez mayor en niños que heredan la enfermedad de su padre. Una familia perfectamente estudiada en Carolina del Norte tuvo una variante fenotípica conocida como *síndrome de Haw River* que, hasta donde se sabe, proviene de una mutación de DRPLA.

ATAXIA EPISÓDICA

Los tipos 1 y 2 de ataxia episódica son dos trastornos hereditarios dominantes poco frecuentes que han sido cartografiados en los cromosomas 12p (un gen del canal de potasio) para el tipo 1 y 19p para el tipo 2. Los pacientes con EA-1 sufren crisis breves de ataxia con mioclonos y nistagmo de tan sólo varios minutos de duración. Un sobresalto, un cambio repentino de postura o el ejercicio pueden desencadenar un ataque. Puede haber respuesta al tratamiento con acetazolamida o anticonvulsivos. Los pacientes con EA-2 sufren crisis de ataxia con nistagmo que pueden durar horas o días. El estrés, el ejercicio o el cansancio excesivo pueden actuar como desencadenantes. La acetazolamida puede ser un tratamiento eficaz e invertir la relativa alcalosis intracelular que se detecta mediante espectroscopia por resonancia magnética. Se han encontrado codones de terminación, mutaciones finalizadoras que producen la EA-2 en el gen *CACNA1A*, codificador de la subunidad α_{1A} del canal de calcio dependiente de voltaje (véase antes "SCA6", en este capítulo).

ATAXIAS AUTOSÓMICAS RECESIVAS

Ataxia de Friedreich Ésta es la forma más frecuente de ataxia hereditaria y representa la mitad de todas las ataxias hereditarias. Puede presentarse en su forma clásica o acompañada de un síndrome de carencia de vitamina E determinado genéticamente; las dos formas son clínicamente indistinguibles.

SÍNTOMAS Y SIGNOS La ataxia de Friedreich se manifiesta antes de los 25 años de edad con una marcha tambaleante, caídas frecuentes y titubeos que empeoran de manera progresiva. Las extremidades inferiores se afectan con mayor frecuencia que las superiores. La disartria puede ser algunas veces el síntoma de comienzo y rara vez los primeros signos son la escoliosis progresiva, la deformidad de los pies, el nistagmo o la cardiopatía.

La exploración neurológica pone de manifiesto la presencia de nistagmo, pérdida de las sacudidas oculares rápidas, titubeo del tronco, disartria, dismetría y ataxia de las extremidades y de los movimientos del tronco. Suelen encontrarse respuestas plantares extensoras (con un tono normal en el tronco y en las extremidades), arreflexia y pérdida de fuerza (más distal que proximal). También hay una pérdida de las sensibilidades vibratoria y propioceptiva. La mediana de la edad en el momento de la muerte es de 35 años. Las mujeres tienen un pronóstico ligeramente mejor que los varones.

Noventa por ciento de pacientes con ataxia de Friedreich sufren cardiopatía. Se han descrito cardiomegalia, hipertrofia simétrica, soplos y defectos de la conducción. Un pequeño porcentaje de pacientes presenta retraso mental moderado o síndromes psiquiátricos. Se ha encontrado una incidencia anormalmente alta de diabetes mellitus (20%) que se relaciona con resistencia a la insulina y disfunción de las células beta pancreáticas. Son frecuentes las deformidades musculoesqueléticas, que comprenden el pie cavo, el pie equinovaro y la escoliosis. En las personas afectadas la resonancia magnética de la columna vertebral muestra una considerable atrofia medular **(fig. 450-2)**.

Las principales lesiones anatomopatológicas se localizan en la médula espinal, las células de los ganglios de las raíces dorsales y los nervios periféricos. Puede haber una ligera atrofia del cerebelo y de las circunvoluciones

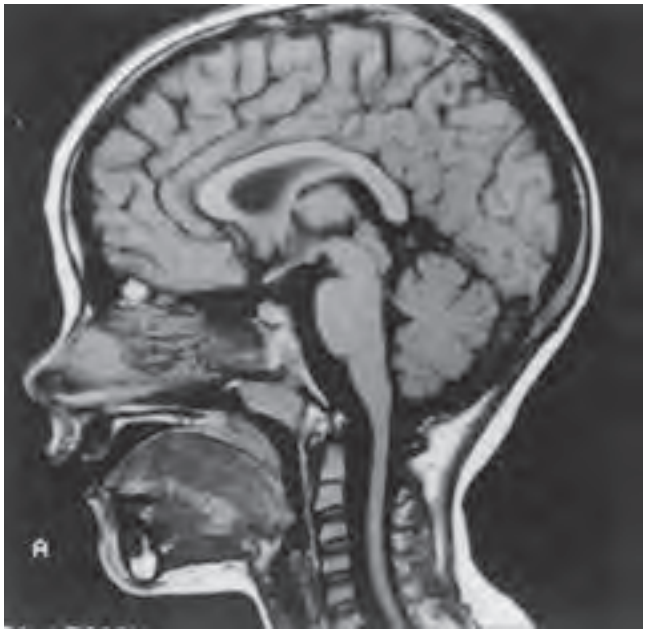


FIGURA 450-2. Plano sagital de MRI cerebral y medular de un paciente con ataxia de Friedreich, que muestra atrofia de la médula espinal. *(Reproducido con autorización a partir de RN Rosenberg, P. Khemani, en RN Rosenberg, JM Pascual [eds]: Rosenberg's Molecular and Genetic Basis of Neurological and Psychiatric Disease, 5th ed., London, Elsevier, 2015.)*

cerebrales. Los signos de esclerosis y de degeneración predominan en las vías espinocerebelosas, en las vías corticoespinales laterales y en los cordones posteriores. Se ha descrito la degeneración de los núcleos de los nervios glosofaríngeo, vago e hipogloso, así como de los núcleos cerebelosos profundos. La corteza cerebral es histológicamente normal, excepto por la pérdida de células de Betz en la circunvolución precentral. Los nervios periféricos se ven muy afectados, con pérdida de las grandes fibras mielínicas. La anatomía patológica del corazón muestra la presencia de hipertrofia miocítica y fibrosis, displasia fibromuscular vascular focal, con depósitos en la capa media o debajo de la íntima de material positivo al ácido peryódico de Schiff (PAS, *periodic acid-Schiff*), miocitopatía con núcleos pleomórficos, y degeneración focal de los nervios mielínicos y amielínicos y de los ganglios cardiacos.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS

La forma clásica de la ataxia de Friedreich se ha cartografiado en 9q13-q21.1, y el gen mutante, *frataxina*, contiene expansiones de la repetición del triplete GAA en su primer intrón. Más de 95% de los pacientes tienen un carácter homocigoto para la expansión de repeticiones GAA. Las personas normales tienen siete a 22 repeticiones GAA, en tanto que los enfermos tienen 200 a 900. Se ha descrito un síndrome clínico más variado en heterocigotos compuestos que tienen una copia de la expansión GAA y la otra con una mutación puntual en el gen de *frataxina*. Cuando dicha mutación está en la región del gen que codifica la mitad de la terminación amino de la frataxina, el fenotipo es menos intenso y suele comprender marcha espástica, conservación de reflejos o hiperreflexia, ningún signo de disartria y ataxia leve o ausente.

Los pacientes con ataxia de Friedreich tienen concentraciones indetectables o extremadamente bajas del RNAm de la *frataxina*, en comparación con los portadores e individuos normales, de lo que se deduce que la enfermedad está originada por una pérdida de función de la proteína frataxina. Ésta es una proteína mitocondrial que interviene en la homeostasis del hierro. El cúmulo mitocondrial de hierro, debido a la pérdida del transportador de hierro codificado por el gen de la *frataxina* mutante, provoca la oxidación del hierro intramitocondrial. El exceso de hierro oxidado determina a su vez la oxidación de los componentes celulares y un daño celular irreversible.

Se han definido dos formas de ataxia hereditaria que se acompañan de anomalías en las interacciones de la vitamina E (tocoferol alfa) con la lipoproteína de muy baja densidad (VLDL, *very low density lipoprotein*). Comprenden la abetalipoproteinemia (síndrome de Bassen-Kornzweig) y la ataxia con deficiencia de vitamina E (AVED, *ataxia with vitamin E deficiency*). La abetalipoproteinemia es causada por mutaciones en el gen que codifica la subunidad de mayor tamaño de la proteína de transferencia de triglicéridos en microsomas (MTP, *microsomal triglyceride transfer protein*). Los defectos en dicha proteína hacen que la formación y secreción de VLDL por el hígado sea deficiente; el defecto origina deficiencia en cuanto al aporte de la vitamina E a los tejidos que abarcan el sistema nervioso central y periférico dado que la VLDL constituye la molécula de transporte de la vitamina E, y otros sustitutivos liposolubles. La AVED proviene de mutaciones en el gen de la proteína de transferencia de tocoferol alfa (α-TTP, *alpha-tocopherol transfer protein*). Los pacientes tienen una menor capacidad de ligar vitamina E al VLDL secretado por el hígado, de lo cual surge deficiencia de vitamina E en los tejidos periféricos. Por ello, la ausencia de VLDL (abetalipoproteinemia) o la menor unión de vitamina E a VLDL (AVED) produce un síndrome atáxico. Una vez más, se ha comprobado que la clasificación por genotipo es esencial para diferenciar las formas de síndrome de enfermedad de Friedreich que pueden ser clínicamente idénticas.

Ataxia-telangiectasia • ***SÍNTOMAS Y SIGNOS*** Estos pacientes presentan en el primer decenio de la vida lesiones telangiectásicas progresivas junto con déficit de la función cerebelosa y nistagmo. Las manifestaciones neurológicas son las mismas que las de la enfermedad de Friedreich y esta enfermedad debe incluirse en el diagnóstico diferencial. Puede cursar con ataxia del tronco y de las extremidades, disartria, respuestas plantares extensoras, sacudidas mioclónicas, arreflexia y déficit sensitivo distal. En los pacientes con ataxia-telangiectasia (AT), hay una incidencia alta de infecciones pulmonares recurrentes y de neoplasias de los sistemas linfático y reticuloendotelial. Se ha descrito la presencia de hipoplasia tímica con inmunodeficiencia celular y humoral (IgA e IgG2), envejecimiento prematuro y trastornos endocrinos como la diabetes mellitus tipo 1 ya descrita. Hay una mayor incidencia de linfomas, enfermedad de Hodgkin, leucemias agudas del tipo de linfocitos T y cáncer de mama.

Las alteraciones neurohistopatológicas más llamativas son la pérdida en la corteza cerebelosa de células de Purkinje, granulosas y en cesto, así como de neuronas en los núcleos cerebelosos profundos. La porción inferior de las olivas del bulbo raquídeo puede presentar también pérdida de neuronas. Existe asimismo una pérdida de neuronas del asta anterior de la médula espinal y de células de los ganglios de las raíces dorsales, junto con desmielinización de los cordones posteriores de la médula. El defecto del sistema linfático más frecuente es la falta de desarrollo o la ausencia del timo.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS

El gen de AT (gen *ATM*) codifica una proteína similar a algunas fosfatidilinositol-3′-cinasas de levaduras y mamíferos, que intervienen en la transducción de señales mitógenas, recombinación meiótica y control del ciclo celular. Se ha demostrado una reparación defectuosa del DNA en fibroblastos de AT expuestos a la luz ultravioleta. El descubrimiento del *ATM* hará posible la identificación de los heterocigotos que corren riesgo de presentar cáncer (p. ej., cáncer de mama) y permitirá realizar un diagnóstico precoz.

ATAXIAS MITOCONDRIALES

En algunos síndromes espinocerebelosos se han identificado mutaciones del DNA mitocondrial (mtDNA). Se conocen 30 mutaciones puntuales patógenas del mtDNA y 60 tipos diferentes de pérdidas del mtDNA, y algunas de estas mutaciones producen o se asocian con ataxia **(cap. 462e)**.

TRATAMIENTO ATAXIAS

El objetivo más importante en el tratamiento de sujetos con ataxia es identificar identidades patológicas tratables. Es importante identificar con rapidez y tratar de modo apropiado a todas las masas patológicas. Los trastornos paraneoplásicos se identifican a menudo por sus perfiles clínicos de la enfermedad que producen, la medición de autoanticuerpos específicos y la detección del cáncer primario; los trastornos suelen ser resistentes al tratamiento, pero algunos pacientes mejoran después de la extirpación del tumor o de inmunoterapia **(cap. 122)**. La ataxia con anticuerpos contra gliadina y la enteropatía sensible al gluten pueden mejorar con una dieta sin dicho carbohidrato. Los síndromes de malabsorción que culminan en deficiencia de vitamina E pueden ocasionar ataxia. Hay que pensar en la forma por hipovitaminosis E de la ataxia de Friedreich y medir los niveles de la vitamina en cuestión en el suero. La administración de dicha vitamina está indicada en estos pacientes ocasionales. También hay que medir los niveles séricos de vitaminas B_1 y B_{12} y administrarlas si hay concentraciones bajas. El hipotiroidismo se trata con facilidad. Es importante estudiar el líquido cefalorraquídeo en busca de una infección sifilítica en individuos con ataxia progresiva y otras manifestaciones de la *tabes* dorsal. De manera semejante, también deben cuantificarse los anticuerpos contra enfermedad de Lyme y *Legionella* e iniciar antibióticos en sujetos que tienen los anticuerpos mencionados. Las aminoacidopatías, las leucodistrofias, las anomalías en el ciclo de la urea y las encefalomiopatías mitocondriales pueden originar ataxia, y contra dichos trastornos se cuenta con algunos tratamientos a base de dietas o de tipo metabólico. Es un hecho conocido el efecto nocivo que tienen el difenolhidantoinato y el alcohol en el cerebelo y se evita la exposición a ellos en individuos con ataxia de cualquier causa.

No se cuenta con tratamiento probado contra ninguna de las ataxias autosómicas dominantes (SCA1 a SCA36). Han surgido datos preliminares de que la idebenona, un antioxidante de radicales libres, mejora la hipertrofia del miocardio en individuos con la clásica ataxia de Friedreich; sin embargo, ningún dato actual indica que mejore la función neurológica. Un estudio preliminar pequeño realizado en una población mixta de pacientes con diversas ataxias hereditarias despertó la posibilidad de que el antagonista del glutamato, riluzole ofrezca beneficios moderados. Los quelantes de hierro y los antioxidantes pueden ser dañinos para los pacientes con ataxia de Friedreich, porque pueden agravar el daño al miocardio. La acetazolamida aminora la duración de los síntomas de la ataxia episódica. En la actualidad, la identificación del genotipo de la persona en peligro, junto con la consulta familiar y genética apropiada, pueden aminorar la incidencia de estos síndromes cerebelosos en generaciones futuras **(cap. 84)**.

LABORATORIOS PARA DIAGNÓSTICO GENÉTICO

1. Baylor College of Medicine; Houston, Texas, 1-713-798-6522
   http://www.bcm.edu/gnetics/index.cfm?pmid=21387
2. GeneDx
   http://www.genedx.com
3. Transgenomic, 1-877-274-9432
   http://www.transgenomic.com/labs/neurology

CARACTERÍSTICAS GLOBALES

Las ataxias con formas de herencia autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al cromosoma X o mitocondrial se encuentran en todo el mundo. La enfermedad de Machado-Joseph (SCA3) (autosómica dominante) y la ataxia de Fredreich (autosómica recesiva) son los tipos más frecuentes en la mayoría de las poblaciones. Ahora los marcadores genéticos están disponibles en el comercio para identificar con exactitud la mutación genética para el diagnóstico correcto y también para la planeación familiar. La detección temprana de la enfermedad preclínica asintomática puede reducir o eliminar la forma hereditaria de ataxia en algunas familias en todo el mundo.

451e Clasificación de las ataxias espinocerebelosas

Roger N. Rosenberg

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Las ataxias con patrones de herencia autosómico dominante, autosómico recesivo, ligadas al cromosoma X o con herencia mitocondrial están presentes en todo el mundo. La enfermedad de Machado-Joseph (SCA3, *spinocerebellar ataxia 3*) (autosómica dominante) y la ataxia de Friedreich (autosómica recesiva) son los tipos más comunes en la mayor parte de las poblaciones. Los marcadores de mutaciones se encuentran disponibles en el comercio para identificar portadores en riesgo en sus familias, lo que permite la identificación precisa de la mutación genética para el diagnóstico correcto y también para la planificación familiar. La identificación de portadores de mutaciones positivas con planificación familiar ha permitido la detección temprana de la enfermedad clínica con el fin de reducir o eliminar las formas hereditarias de ataxia en familias específicas al nivel mundial.

CUADRO 452-1 Etiología de los trastornos de la neurona motora

Categorías diagnósticas	Investigación
Lesiones estructurales Tumores parasagitales o del agujero occipital Espondilosis cervical Malformación de Chiari o siringomielia Malformación arteriovenosa de la médula espinal	MRI craneal (incluyendo al agujero occipital, columna cervical)
Infecciones Bacterianas: tétanos, Lyme Virales: poliomielitis, herpes zóster Mielopatía por retrovirus	Análisis y cultivo del LCR Cuantificación para la enfermedad de Lyme Anticuerpos antivirales Cuantificación de HTLV-1
Intoxicaciones, agentes físicos Toxinas: plomo, aluminio, otros metales Fármacos: estricnina, difenilhidantoinato Choque eléctrico: radiación por rayos X	Metales pesados en orina de 24 h Suero para cuantificación de plomo
Mecanismos inmunitarios Discrasias de células plasmáticas Polirradiculopatía autoinmunitaria Neuropatía motora con bloqueo de conducción Paraneoplásicas Paracarcinomatosa	Biometría hemática completa[a] Velocidad de sedimentación[a] Proteína total[a] Anticuerpos anti-GM1[a] Anticuerpo anti-Hu MRI, biopsia de médula ósea
Metabólicas Hipoglucemia Hiperparatiroidismo Hipertiroidismo Deficiencia de folato, de vitaminas B_{12} y E Malabsorción Deficiencia de cobre, cinc Disfunción mitocondrial	Glucemia en ayunas[a] Bioquímica sistemática que incluya calcio[a] Hormona paratiroidea Prueba de función tiroidea[a] Vitamina B_{12}, vitamina E y folato[a] Zinc sérico, cobre[a] Grasa en heces de 24 h, carotenos, tiempo de protrombina En ayunas: lactato, piruvato, amoniaco Considerar DNA mitocondrial
Hiperlipidemia	Electroforesis de los lípidos
Hiperglicinuria	Aminoácidos en suero y orina Aminoácidos en LCR
Trastornos hereditarios Superóxido dismutasa TDP43 FUS/TLS Defecto del receptor de andrógenos (enfermedad de Kennedy) Deficiencia de hexosaminidasa Infantil (deficiencia de glucosidasa alfa) (enfermedad de Pompe)	DNA de eritrocitos para análisis de las mutaciones

[a] Pruebas que deben realizarse en todos los casos.

Abreviaturas: LCR, líquido cefalorraquídeo; FUS/TLS, fusionada en el sarcoma/traslocada en el liposarcoma; HTLV-1, virus linfotrópico de la leucemia de linfocitos T humano tipo 1; MRI, imágenes por resonancia magnética.

452 Esclerosis lateral amiotrófica y otras enfermedades de la neurona motora

Robert H. Brown, Jr.

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

La esclerosis lateral amiotrófica (ALS, *amyotrophic lateral sclerosis*) es la forma más frecuente de enfermedad progresiva de la neurona motora. Puede considerarse el prototipo de enfermedad neuronal y es, probablemente, el más devastador de todos los trastornos neurodegenerativos.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

En la anatomía patológica de los trastornos degenerativos de las neuronas motoras, el rasgo distintivo es la muerte de neuronas motoras inferiores (células del asta anterior de la médula espinal y sus homólogas del tronco encefálico que inervan la musculatura bulbar) y las neuronas motoras superiores o corticoespinales (cuyo cuerpo se encuentra en la quinta capa de la corteza motora y cuyas prolongaciones descienden a través de la vía piramidal para establecer sinapsis con las neuronas motoras inferiores, sea de manera directa o indirecta a través de interneuronas) (cap. 30). Aunque en un inicio la ALS puede suponer la pérdida de función selectiva sólo de las neuronas motoras superiores o sólo de las inferiores, con el transcurso del tiempo produce la pérdida progresiva de ambas clases de neuronas motoras. De hecho, si no hay una clara afección de ambos tipos de neuronas motoras, el diagnóstico de ALS puede ser cuestionable. En un subgrupo de casos, la ALS se desarrolla junto con demencia frontotemporal (cap. 448); en estos casos, existe degeneración de las neuronas corticales frontotemporales y atrofia cortical correspondiente.

Otras enfermedades de la neurona motora afectan a subgrupos específicos de neuronas motoras (cuadros 452-1 y 452-2). Así, en la parálisis bulbar y en la atrofia muscular espinal (SMA, *spinal muscular atrophy*; también llamada *atrofia muscular progresiva*), se afectan sobre todo las neuronas motoras inferiores del tronco encefálico y de la médula espinal, respectivamente. Por el contrario, en la parálisis pseudobulbar, en la esclerosis lateral primaria (PLS, *primary lateral sclerosis*) y en la paraplejía espástica familiar (FSP, *familial spastic paraplegia*) se afectan sólo las neuronas motoras superiores que inervan el tronco encefálico y la médula espinal.

En todas estas enfermedades, las neuronas motoras afectadas sufren una retracción, por lo general con acumulación de un lípido pigmentado (lipofuscina) que por lo general se presenta con el envejecimiento en dichas neuronas. En la ALS tiene lugar una afección precoz del citoesqueleto de las neuronas motoras. Es frecuente la presencia de engrosamientos focales en la porción proximal de los axones motores; a nivel ultraestructural, estos "esferoides" están formados por cúmulos de neurofilamentos y

CUADRO 452-2 Enfermedades esporádicas de la neurona motora

Crónicas	Enfermedad
De las neuronas motoras superior e inferior	Esclerosis lateral amiotrófica
	Esclerosis lateral primaria
Predominantemente de las neuronas motoras superiores	Neuropatía motora multifocal con bloqueos de la conducción
Predominantemente de las neuronas motoras inferiores	Neuropatía motora con paraproteinemia o cáncer
	Neuropatías periféricas predominantemente motoras
Otras	
Relacionadas con otros trastornos degenerativos	
Trastornos secundarios de la neurona motora (cuadro 452-1)	
Agudas	
Poliomielitis	
Herpes zóster	
Virus coxsackie	
Virus del Nilo occidental	

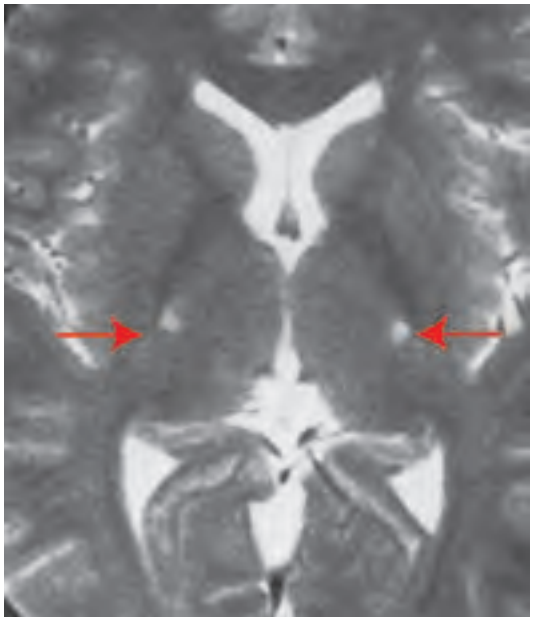


FIGURA 452-1. Esclerosis lateral amiotrófica. La resonancia magnética axial con ponderación en T2 a través de los ventrículos laterales del cerebro revela una hiperdensidad de señal anómala en los fascículos corticoespinales (***flechas***). Esto representa un aumento del contenido de agua en las vías mielinizadas que están sufriendo una degeneración walleriana secundaria a la pérdida de neuronas corticales motoras. Dicha información suele estar presente en la ALS, pero también puede observarse en la encefalopatía relacionada con el sida, el infarto y otros procesos que producen pérdida neuronal corticoespinal de forma simétrica.

otras proteínas. A menudo en la ALS esporádica y familiar, las neuronas afectadas muestran agregados positivos para ubicuitina, casi siempre relacionados con la proteína TDP43 (véase adelante). También se observa en la proliferación de la astroglía y la microglía, acompañamiento inevitable de todos los cuadros degenerativos en el sistema nervioso central (SNC).

La muerte de las neuronas motoras periféricas del tronco encefálico y de la médula espinal provoca la desnervación y la consiguiente atrofia de las fibras musculares correspondientes. Los estudios histoquímicos y electrofisiológicos indican que, en las primeras fases de la enfermedad, el músculo denervado puede reinervarse por la arborización de las terminaciones distales más próximas de los nervios motores, aunque la reinervación es siempre menos extensa en este trastorno que en la mayor parte de las enfermedades que afectan a las neuronas motoras (p. ej., la poliomielitis y la neuropatía periférica). A medida que progresa la desnervación, se hace evidente la atrofia muscular, tanto en la biopsia muscular como en la exploración clínica. Éste es el motivo para nombrarla con el término de *amiotrofia*. La pérdida de las neuronas motoras corticales provoca un adelgazamiento de los fascículos corticoespinales que descienden a través de la cápsula interna **(fig. 452-1)** y del tronco encefálico hasta los cordones laterales de la sustancia blanca de la médula espinal. La pérdida de fibras de los cordones laterales y la gliosis fibrilar secundaria proporcionan a la médula una mayor consistencia (*esclerosis lateral*). Una característica notable de la enfermedad es que el proceso de muerte neuronal afecta de manera muy selectiva a determinado tipo de células. Con el microscopio óptico, todos los sistemas sensitivos, los mecanismos de control y coordinación del movimiento y los componentes del cerebro implicados en los procesos cognitivos aparecen intactos. Salvo en casos de demencia frontotemporal, también se conservan los componentes del cerebro requeridos para el procesamiento cognitivo. Sin embargo, las técnicas de inmunohistoquímica indican que en los sistemas no motores también se encuentran neuronas portadoras de ubicuitina, un marcador de degeneración. Además, los estudios del metabolismo de la glucosa realizados en fases tempranas de la enfermedad indican asimismo disfunción neuronal fuera del sistema motor. Dentro del sistema motor también se produce una afección selectiva. Por tanto, las neuronas motoras necesarias para la movilidad ocular no se afectan, como tampoco lo hacen las neuronas parasimpáticas de la médula espinal sacra (núcleo de Onufrowicz o de Onuf) que inervan los esfínteres del recto y la vejiga.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la ALS pueden variar, según sean las neuronas corticoespinales o las neuronas motoras inferiores del tronco encefálico y de la médula espinal las que más se afecten. De manera característica, cuando se produce una disfunción de las neuronas motoras inferiores con desnervación precoz, el primer signo de la enfermedad es una pérdida de fuerza asimétrica de desarrollo gradual, que suele comenzar en la zona distal de una de las extremidades. A menudo, una anamnesis clínica detallada revela reciente inicio de calambres al hacer movimientos voluntarios, sobre todo durante las primeras horas de la mañana (p. ej., al estirarse en la cama). La pérdida de fuerza secundaria a la desnervación se acompaña de una atrofia progresiva de los músculos y, sobre todo en las fases iniciales de la enfermedad, de contracciones espontáneas de las unidades motoras o fasciculaciones. En las manos, es muy frecuente que la pérdida de fuerza sea mayor para la extensión que para la flexión. Cuando la desnervación inicial afecta más a la musculatura bulbar que a la de las extremidades, los primeros síntomas consisten en dificultad para deglutir, masticar y hacer movimientos con la cara y la lengua. La afección precoz de la musculatura respiratoria puede provocar la muerte antes que la enfermedad haya podido progresar en otras zonas del cuerpo. Cuando predomina la afección corticoespinal, hay hiperreflexia y, a menudo, se produce una resistencia espástica a la movilidad pasiva de las extremidades afectadas. Los pacientes con hiperreflexia se quejan de rigidez muscular que no suele ser proporcional a la pérdida de fuerza. La degeneración de las proyecciones corticobulbares que inervan el tronco encefálico causa disartria y una exageración de la expresión motora de la emoción. Esta última provoca la aparición involuntaria de llanto o risas exagerados (afección pseudobulbar).

Cualquier grupo muscular puede ser el primero en mostrar los signos de la enfermedad pero, con el tiempo, cada vez se afectan más y más músculos hasta que el trastorno adopta una distribución simétrica en todas las regiones. En la ALS, es característico que, independientemente de que al principio se hayan afectado primero las neuronas motoras superiores o las inferiores, acaban afectándose ambos tipos. Las funciones sensitiva, intestinal, vesical y cognitiva se conservan incluso en las fases más avanzadas del proceso. De igual modo, incluidos casos de afección grave del tronco encefálico, la movilidad ocular se conserva hasta las últimas fases de la enfermedad. Como se indicó, en algunas familias, la ALS se desarrolla al mismo tiempo que la demencia frontotemporal, caracterizada por la aparición precoz de anomalías de la conducta con manifestaciones del comportamiento indicativas de una disfunción del lóbulo frontal.

El comité de la *World Federation of Neurology* ha definido unas guías diagnósticas para la ALS. Resulta imprescindible para el diagnóstico la presencia simultánea de afección de las neuronas motoras superiores e inferiores, con la pérdida de fuerza progresiva resultante, siendo necesario descartar otros diagnósticos alternativos. La enfermedad se clasifica como ALS "definitiva" cuando hay afección de las neuronas motoras en tres de las siguientes cuatro estructuras: bulbo raquídeo, médula cervical, dorsal, lumbar y sacra. Cuando están afectadas dos estructuras, el diagnóstico es de "probable", y cuando sólo lo está una el diagnóstico es "posible". Una excepción viene dada por aquellos pacientes que tienen signos motores

progresivos de neurona motora superior e inferior en una sola localización y una mutación en el gen que codifica la superóxido dismutasa (SOD1, *superoxide dismutase*; véase después).

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad es inexorablemente progresiva y lleva a la muerte por parálisis respiratoria; la sobrevida media es de tres a cinco años. Se han publicado algunos casos raros de estabilización o incluso de regresión de una ALS. En la mayor parte de las sociedades hay una incidencia de uno a tres casos nuevos por 100 000 habitantes y una prevalencia de tres a cinco por 100 000 habitantes. Resulta impresionante que casi una de 1 000 muertes de adultos en Norteamérica y Europa Occidental (y quizá en otras regiones) se deban a ALS; este dato pronostica que cerca de 300 000 personas vivas ahora en Estados Unidos morirán por ALS. Se han descrito focos endémicos de mayor prevalencia en el Pacífico occidental (p. ej., en determinadas regiones de Guam y Papúa Nueva Guinea). En Estados Unidos y Europa, los varones se afectan con una frecuencia algo mayor que las mujeres. Los estudios epidemiológicos han señalado algunos factores de riesgo para esta enfermedad que incluyen la exposición a plaguicidas e insecticidas, tabaquismo y, en un informe, servicio en el ejército. Aunque la ALS es un trastorno casi siempre esporádico, entre 5 y 10% de los casos se heredan como rasgo autosómico dominante.

ALS FAMILIAR

Existen varias formas hereditarias de enfermedad selectiva de la neurona motora **(cuadro 452-3)**. La esclerosis lateral amiotrófica familiar (FALS, *familial amyotrophic lateral sclerosis*) afecta tanto a las neuronas motoras corticoespinales, como a las neuronas motoras inferiores. Aparte de su herencia como rasgo autosómico dominante, es indistinguible de la ALS esporádica con base en el cuadro clínico. Los estudios genéticos identificaron mutaciones en múltiples genes, incluidos los que codifican la proteína C9orf72 (marco de lectura abierto 72 en el cromosoma 9), la enzima citosólica SOD1 (superóxido dismutasa), las proteínas de unión TDP43 (codificada por el gen de la proteína de unión con TAR DNA) y FUS/TLS (fusionada en el sarcoma/traslocada en el liposarcoma [*fused in sarcoma/translocated in liposarcoma*]), como las causas más frecuentes de FALS. Las mutaciones en C9orf72 representan cerca de 45 a 50% de la FALS y quizá 4 a 5% de los casos de ALS esporádicos. Las mutaciones en SOD1 explican otro 20% de los casos de FALS, mientras que RDP43 y FUS/TLS representan alrededor de 5% cada una de los casos familiares. En fecha reciente se informó que alrededor de 1 a 2% de los casos se debe también a mutaciones en los genes que codifican las proteínas optineurona y profilina-1.

También se ha dicho que en trastornos similares a ALS intervienen mutaciones raras en otros genes. Por tanto, un trastorno motor familiar que se hereda en forma dominante y que en algunos individuos se parece mucho al fenotipo de ALS, se produce por mutaciones en un gen que codifica una proteína de unión a vesículas. Hay una enfermedad predominantemente en la neurona motora inferior, con ronquera precoz secundaria a la disfunción laríngea que se atribuye a mutaciones en el gen que codifica la proteína motora celular dinactina. Las mutaciones en senataxina, una helicasa, causan una variante de ALS de inicio en el adulto y evolución lenta. El síndrome de Kennedy es un trastorno ligado a X, de inicio en el adulto que puede simular ALS, como se explica más adelante.

Los análisis genéticos comienzan a esclarecer la patogenia de algunas enfermedades de neuronas motoras que inician en la infancia. Por ejemplo, una enfermedad de neurona motora predominantemente superior, degenerativa y lentamente incapacitante, que comienza en el primer decenio de la vida, es causada por mutaciones en un gen que expresa una nueva molécula de señales con propiedades del factor de intercambio de guanina, llamada *alsina*.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Puesto que en la actualidad la ALS carece de tratamiento, es imprescindible descartar todos los casos de disfunción de la neurona motora potencialmente tratables (cuadro 452-1). Esto es importante sobre todo en aquellos casos que son atípicos por presentar: 1) limitación de la enfermedad a la neurona motora superior o a la inferior, 2) afección de neuronas distintas de las neuronas motoras y 3) signos de bloqueo de la conducción nerviosa motora en el procedimiento electrofisiológico. La compresión de la médula espinal cervical o de la unión cervicobulbar por tumores de la región cervical o del agujero occipital, o por espondilosis cervical con osteofitos que protruyen hacia el conducto vertebral, pueden producir pérdida de fuerza, atrofia y fasciculaciones de las extremidades superiores y espasticidad en las inferiores, originando un cuadro muy parecido a la ALS. La ausencia de afección de los pares craneales facilita el diagnóstico diferencial, aunque algunas lesiones del agujero occipital pueden comprimir el XII par craneal (nervio hipogloso), con la consiguiente parálisis de la lengua. A favor del diagnóstico de ALS se encuentran la ausencia de dolor y de alteraciones sensitivas, la función normal de los esfínteres anal y vesical, los resultados normales de los estudios radiográficos de la columna y la ausencia de alteraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En caso de duda, debe realizarse una resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) para ver la médula espinal cervical.

Otra entidad importante por incluir en el diagnóstico diferencial de ALS es la *neuropatía motora multifocal con bloqueo de conducción* (MMCB, *multifocal motor neuropathy with conduction block*), que se expone más adelante. La neuropatía difusa de axones de neuronas motoras inferiores que remedan ALS a veces surge y evoluciona junto con trastornos hematopoyéticos como linfoma o mieloma múltiple. En este marco clínico, la presencia de un componente M en el suero debe obligar a pensar en la necesidad de obtener médula ósea para biopsia. La enfermedad de Lyme **(cap. 210)** también puede causar neuropatía axónica de la neurona motora inferior, aunque casi siempre con dolor intenso en la parte proximal de la extremidad y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo.

Otros trastornos tratables que en ocasiones pueden parecerse a una ALS son la intoxicación crónica por plomo y la tirotoxicosis. Ambos pueden deducirse de los antecedentes sociales o laborales del paciente o por la presencia de signos clínicos no habituales. Cuando los antecedentes familiares son positivos, también deben descartarse trastornos que codifican los genes C9orf72 y enzimáticos como las deficiencias de SOD1, TDP43, FUS/TLS, así como la hexosaminidasa A en adultos o glucosidasa alfa **(cap. 432e)**. Todos ellos son fácilmente identificables mediante las oportunas pruebas de laboratorio. Las fasciculaciones benignas son a veces motivo de preocupación, porque en la inspección recuerdan las contracciones fasciculares que acompañan a la degeneración de las neuronas motoras. La ausencia de pérdida de fuerza, atrofia o desnervación en la exploración clínica y electrofisiológica permite descartar por lo general la ALS y otros trastornos neurológicos graves. Los pacientes que se han recuperado de una poliomielitis pueden presentar un deterioro tardío de las neuronas motoras que se manifiesta por pérdida de fuerza progresiva, atrofia y fasciculaciones. Su causa se desconoce, pero se cree que refleja una lesión previa, que no llega a ser subletal, de las neuronas motoras por el poliovirus **(cap. 228)**.

Raras veces se observan en la ALS otras manifestaciones concurrentes que hagan suponer que la degeneración neuronal es más amplia. Por tanto, con frecuencia se encuentran pacientes con ALS por lo demás típica con un trastorno del movimiento parkinsoniano o demencia frontotemporal, sobre todo en casos de mutaciones en C9orf72, lo que es muy sugestivo de que la presencia simultánea de dos trastornos es una consecuencia directa de la mutación génica. Como otro ejemplo, la presencia de una amiotrofia notoria se ha descrito como un trastorno de carácter dominante en los pacientes con alteración de la conducta y trastorno del movimiento que sugiere síndrome parkinsoniano; hoy en día, muchos de estos casos se explican por mutaciones que alteran la expresión de isoformas de la proteína tau en el cerebro **(cap. 448)**. En otros casos, la ALS se acompaña de una sorprendente demencia frontotemporal. Un trastorno del tipo de la ALS también ha sido descrito en algunos individuos con encefalopatía traumática crónica, asociada con depósito de TDP43 y marañas (ovillos) de neurofibrillas en neuronas motoras.

PATOGENIA

No se ha identificado la causa de ALS esporádica. En ratones y ratas en que se ha inducido una enfermedad en neurona motora por medio de transgenes SOD1 con mutaciones vinculadas con ALS, se han identificado algunos mecanismos que deteriora la viabilidad de las neuronas motoras. Se podrían agrupar de manera general las causas genéticas de ALS en tres categorías. En un grupo, el problema principal es la inestabilidad inherente de las proteínas mutantes, con alteraciones consecuentes en la degradación proteínica (SOD1, ubiquilinas-1 y -2, p62). En la segunda categoría, la de crecimiento más rápido, los genes mutantes causales alteran el procesamiento, transporte y metabolismo del RNA (C9orf73, TDP43m, FUS). En el caso de C9orf72, la patología molecular es una expansión de una repetición de un hexanucleótido intrónico (-GGGGCC-) más allá del límite normal de 30 repeticiones, hasta cientos de repeticiones o más. Como se observa en otros trastornos por repetición de intrones como la distrofia miotónica **(cap. 462e)** y la atrofia espinocerebelar tipo 8 **(cap. 450)**, los datos sugieren que las repeticiones intrónicas aumentadas generan repeticiones expandidas de RNA que forman focos intranucleares y causan toxicidad por el agrupamiento de factores de trascripción o porque se someten a traducción proteínica no canónica en todos los marcos de interpretación posibles de los segmentos de RNA expandidos. TDP43 y FUS son proteí-

CUADRO 452-3 Enfermedades genéticas de la neurona motora

Enfermedad	*Locus*	Gen	Herencia	Inicio	Función génica	Características singulares
I. Neuronas motoras superiores e inferiores (ALS familiar)						
ALS1	21q	Superóxido dismutasa	AD	Adulto	Antioxidante de proteínas	
ALS2	2q	Alsina	AR	Juvenil	Señalización de GEF	Características corticobulbares, corticoespinales pronunciadas
ALS4	9q	Senataxina	AD	Juvenil tardía	DNA helicasa	Inicio de infancia tardía
ALS6	16p	FUS/TLS	AD	Adulto	Enlace de DNA, RNA	
ALS8	20q	Proteína B asociada a vesículas	AD	Adulto	Tráfico vesicular	
ALS9	14q	Angiogenina	AD	Adulto	RNAsa, angiogénesis	
ALS10	1q	TDP43	AD	Adulto	Enlace de DNA, RNA	
ALS12	10p	Optineurina	AD/AR	Adulto	Atenúa NF-κB	
ALS13	12q	Ataxina-2	AD	Adulto	Repetición CAG expandida citotóxica	
ALS14	9p	Proteína que contiene valosina	AD	Adulto	ATPasa	
ALS18	17p	Profilina-1	AD	Adulto	Participa en la polimerización de la actina	
ALS19	2q	ErbB4	AD	Adulto	Molécula de señalización	
ALS20	12q	HNRNPA1	AD	Adulto	Proteína de unión con RNA heteronuclear	
ALS21	5q	MTR3	AD	Adulto	Proteína de matriz nuclear	Compromiso vocal/bulbar precoz
ALS	2p	Dinactina	AD	Adulto	Transporte axonal	
ALS	17q	Paraoxonasas 1-3	AD	Adulto	Desintoxicación de estupefacientes	
ALS	mtDNA	Citocromo C oxidasa	AD	Adulto	Generación de ATP	
ALS	mtDNA	tRNA-isoleucina	AD	Adulto	Generación de ATP	
II. Neuronas motoras inferiores						
Atrofia de músculos espinales	5q	Sobrevida de la neurona motora	AR	Lactancia	Metabolismo de RNA	
GM2-gangliosidosis						
1. Enfermedad de Sandhoff	5q	Hexosaminidasa B	AR	Infancia	Reciclaje de gangliósidos	
2. Variante AB	5q	Proteína activadora de GM2	AR	Infancia	Reciclaje de gangliósidos	
3. Enfermedad de Tay-Sachs del adulto	15q	Hexosaminidasa A	AR	Infancia	Reciclaje de gangliósidos	
Atrofia muscular espinobulbar ligada a X	Xq	Receptor androgénico	XR	Adulto	Señalización nuclear	
III. Neuronas motoras superiores (ciertas FSP)						
SPG3A	14q	Atlastina	AD	Infancia	Reciclaje vesicular de GTPasa	
SPG4	2p	Espastina	AD	Inicio de la madurez	Familia de la ATPasa: asociada a microtúbulos	Cierta pérdida sensitiva
SPG6	15q	NIPA1	AD	Inicio de la madurez	Transportador de membrana o receptor	Suprimida en Prader-Willi, Angelman
SPG8	8q	Estrumpelina	AD	Inicio de la madurez	Omnipresente, tipo espectrina	
SPG10	12q	Cinesina de cadena pesada KIF5A	AD	Segundo a tercer decenios	Proteína motora asociada	± Neuropatía periférica, retraso
SPG12	19q	Reticulon 2	AD	Infancia	Proteína ER, interactúa con espastina	
SPG13	2q	Proteína de choque térmico 60	AD	Inicio de la madurez	Proteína chaperona	
SPG17	11q	Plata (BSCL2)	AD	Variable	Proteína de membrana en ER	Amiotrofia de manos, pies
SPG31	2p	REEP1	AD	Precoz	Proteína mitocondrial	Rara vez amiotrofia
SPG33	10q	ZFYVE27	AD	Adulto	Interactúa con espastina	Pie equino
SPG42	3q	Transportador de acetil-CoA	AD	Variable	Transportador de solutos	
SPG72	5q	REEP2	AD	Infancia	Proteína ER	
SPG5	8q	Citocromo P450	AR	Variable	Degrada sustancias endógenas	Hipoestesia
SPG7	16q	Paraplegina	AR	Variable	Proteína mitocondrial	Rara vez atrofia óptica, ataxia
SPG11	15q	Espastacsina	AR	Infancia	Citosólica, ¿asociada a la membrana?	Cierta hipoestesia, cuerpo calloso delgado
SPG15	14q	Espasticina	AR	Infancia	Proteína de cinc	Cierta amiotrofia, algunas alteraciones del SNC
SPG20	13q	Espartina	AR	Infancia	Proteína de tráfico endosómico	
SPG21	15q	Maspardina	AR	Infancia	Proteína de tráfico endosómico	

(*Continúa*)

CUADRO 452-3 Enfermedades genéticas de la neurona motora (*Continuación*)

Enfermedad	*Locus*	Gen	Herencia	Inicio	Función génica	Características singulares
SPG35	16q	Ácido graso 2 hidrolasa	AR	Infancia	Proteína de membrana	Múltiples alteraciones del SNC
SPG39	19p	Esterasa efectora de neuropatía	AR	Principio de la infancia	Esterasa	
SPG44	1q	Conexina 47	AR	Infancia	Proteína de uniones en hendidura	Posibles alteraciones leves del SNC
SPG46	9p	Glucosidasa β2	AR	Infancia	Glucósido hidrolasa	Cuerpo calloso delgado, retraso mental
SPG2	Xq	Proteína de proteolípido	XR	Al inicio de la infancia	Proteína de mielina	A veces múltiples manifestaciones del SNC
SPG1	Xq	L1-CAM	XR	Lactancia	Molécula de adherencia celular	
SPG22	Xq	SLC16A2	XR	Lactancia	Transportador de ácido monocarboxílico	
	Xq	Suprarrenoleucodistrofia	XR	Principio de la madurez	Proteína transportadora y enlazadora de ATP	Posible insuficiencia suprarrenal, inflamación del SNC
IV. Síndromes ALS-más						
ALS con demencia frontotemporal, enfermedad de Parkinson	9p	C9orf72				
Amiotrofia con trastornos conductuales	17q	Proteína tau				
Parkinsonismo						

Abreviaturas: ALS, esclerosis lateral amiotrófica; BSCL2, lipodistrofia congénita 2B de Bernadelli-Seip; AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; SNC, sistema nervioso central; FSP, paraplejía espástica familiar; FUS/TLS, fusionada en el sarcoma/traslocada en el liposarcoma; TDP43, proteína enlazadora del DNA TAR de 43 kd; XR, recesiva ligada a X.

nas multifuncionales que se unen con el RNA y DNA, y se trasladan entre el núcleo y el citoplasma, por lo que tienen múltiples funciones en el control de la proliferación celular, reparación y trascripción del DNA, y en la traducción de genes, tanto en el citoplasma como a nivel local en las espinas dendríticas como respuesta a la actividad eléctrica. No se sabe cómo las mutaciones en FUS/TLS causan la muerte de las neuronas motoras, aunque podría representar una pérdida de función de FUS/TLS en el núcleo, o una función tóxica adquirida de las proteínas mutantes en el citosol. En el tercer grupo de genes de ALS, el principal problema es el citoesqueleto y transporte axónicos defectuosos (dinactina, profilina 1). Es impresionante que las variantes en otros genes (p. ej., EphA4) influyan en la sobrevida de la ALS, pero no en la susceptibilidad a la enfermedad. Más allá de los defectos primarios proximales, también es evidente que el proceso final de muerte celular neuronal es complejo e implica múltiples procesos celulares que aceleran la muerte celular. Estos procesos incluyen la excitotoxicidad, alteración del transporte axónico, estrés oxidativo, activación del estrés del retículo endoplásmico y la respuesta de proteína no plegada, así como disfunción mitocondrial.

En diversos estudios recientes se ha demostrado de forma convincente que las células no neuronales influyen de manera relevante el curso de la enfermedad, al menos en ratones transgénicos con ALS. Un dato adicional sobresaliente en los trastornos degenerativos es que las proteínas dañosas surgen de los defectos génicos en formas familiares de tales enfermedades que están involucradas a menudo en variantes esporádicas del mismo trastorno. Por ejemplo, las mutaciones de la línea germinal en los genes que codifican la proteína amiloide beta y la alfa sinucleína causan formas familiares de enfermedades de Alzheimer y de Parkinson (AD y PD) y anomalías postraduccionales no hereditarias en tales proteínas son también centrales para AD y PD esporádicas. De igual manera, informes recientes proponen que las modificaciones no hereditarias y postraduccionales en SOD1 son patógenas en ALS esporádica.

TRATAMIENTO ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA

Ningún tratamiento detiene la evolución del cuadro patológico primario en la ALS. En Estados Unidos, se ha aprobado el uso de riluzol (100 mg/día) contra dicha forma de esclerosis, porque prolonga de forma moderada la calidad de vida. En una investigación, el índice de sobrevida a los 18 meses con dicho fármaco fue semejante al del placebo a los 15 meses. No se conoce con certeza el mecanismo de tal efecto; el riluzol puede bloquear la excitotoxicidad al disminuir la liberación de glutamato. El fármaco suele ser tolerado de manera satisfactoria; en ocasiones surgen náusea, mareo, pérdida ponderal e incremento de las concentraciones de enzimas hepáticas. Los estudios fisiopatológicos de la ALS relacionada con SOD1 mutante en ratones han descubierto diversos objetivos terapéuticos; por consiguiente, hoy en día múltiples tratamientos para ALS se encuentran en estudios clínicos, incluidos los de moléculas pequeñas, células madre mesenquimáticas e inmunosupresión. Las intervenciones como los oligonucleótidos antisentido (ASO, *antisense oligonucleotides*) que disminuyen la expresión de proteína mutante SOD1 prolongan la vida en ratones transgénicos con ALS y ratas y están también ahora en prueba para ALS mediada por SOD1.

Al no contar con una terapia primaria contra ALS, los pacientes pueden beneficiarse en grado importante de diversos dispositivos de rehabilitación. Las ortesis que se usan en el pie caído facilitan la ambulación al disminuir la flexión excesiva de la cadera del enfermo y evitar que el pie laxo se mueva de forma irregular. Las férulas para extensión digital pueden potenciar el acto de la prensión. Las medidas de apoyo respiratorio pueden conservar la vida. En el caso de personas que rechazan la traqueostomía para ventilación por tiempo prolongado, la ventilación a presión positiva por la boca o las vías nasales brinda alivio transitorio (semanas), de la hipercapnia y la hipoxia. El respirador artificial (*Cough Assist Device*) que produce tos artificial también es muy benéfico en algunos enfermos; es muy eficaz para limpiar las vías respiratorias y evitar la neumonía por broncoaspiración. Si el daño del bulbo raquídeo impide la masticación y la deglución normal, siempre será útil la gastrostomía para restaurar la nutrición y la hidratación. Por fortuna, en la actualidad se dispone de diversos sintetizadores del habla para intensificar la emisión fónica en la fase avanzada de la parálisis bulbar. Ellos facilitan la comunicación oral y pueden ser eficaces para el uso del teléfono.

A diferencia de la ALS, algunos trastornos (cuadros 452-1 y 452-3) que guardan cierta similitud clínica con la ALS son tratables; por este motivo, es obligatorio descartar adecuadamente tales formas secundarias de enfermedad de la neurona motora.

OTRAS AFECCIONES DE NEURONA MOTORA

TRASTORNOS PARTICULARES DE NEURONA MOTORA INFERIOR

En estas enfermedades de neurona motora, las de tipo periférico son afectadas sin que haya signos de ataque del sistema motor corticoespinal (cuadros 452-1, 452-2 y 452-3).

Atrofia muscular bulboespinal ligada al cromosoma X (enfermedad de Kennedy) La enfermedad de Kennedy es un trastorno de la neurona motora inferior ligado al cromosoma X, que se manifiesta por un cuadro de pérdida de fuerza y atrofia progresivas de los músculos de las extremidades y de los dependientes del bulbo raquídeo; afecta a los adultos de mediana edad y cursa con insensibilidad a los andrógenos, que se manifiesta por el desarrollo de ginecomastia y disminución de la fecundidad (cap. 411). Además de la ginecomastia, que puede ser leve, dos características que permiten distinguir esta enfermedad de la ALS son la ausencia de signos de afección piramidal (espasticidad) y, en algunos pacientes, una neuropatía sensitiva leve. El defecto molecular subyacente es una expansión de la repetición de un trinucleótido (-CAG-) del primer exón del gen del receptor de andrógenos, que se encuentra en el cromosoma X. Se dispone de ensayos de DNA. Parece haber una correlación inversa entre el número de repeticiones -CAG- y la edad de inicio de la enfermedad.

Enfermedad de Tay-Sachs del adulto Se han descrito algunos casos de enfermedad con afección predominante de las neuronas motoras inferiores, que se manifiestan en el adulto y están producidas por una deficiencia de la enzima hexosaminidasa beta (hex A). Se diferencian de la ALS en que su evolución tiene una progresión muy lenta; pueden cursar con disartria y atrofia cerebelosa palpable radiográficamente, muy manifiestas. En raros casos también hay espasticidad (cap. 432e).

Atrofia muscular espinal (SMA) Las SMA constituyen una familia de enfermedades de neurona motora inferior selectivas de comienzo precoz en la vida. A pesar de que hay moderada variabilidad fenotípica (predominante en la edad de comienzo), el defecto en la mayor parte de las familias con atrofia muscular espinal se sitúa en un *locus* del cromosoma 5 que codifica una supuesta proteína de sobrevida de neuronas motoras (SMN [*survival motor neuron*], para dicha función) que es importante en la formación y desplazamiento de los complejos del RNA a través de la membrana nuclear. Desde el punto de vista neuropatológico, los trastornos referidos se caracterizan por la pérdida extensa de grandes neuronas motoras; en las biopsias de músculo se observan signos de atrofia por desnervación. Existen varias formas clínicas.

La *SMA infantil* (SMA I, enfermedad de Werdnig-Hoffmann) es la forma de presentación más precoz y la que sigue un curso más rápidamente fatal. En algunos casos es ya evidente incluso antes del nacimiento, como indica la disminución de los movimientos fetales al final del tercer trimestre del embarazo. Los lactantes afectados, aunque se mantienen conscientes, son débiles y flácidos (hipotónicos) y no tienen reflejos de estiramiento muscular. La muerte suele producirse en el primer año de vida. La *SMA infantil crónica* (SMA II) se manifiesta más tarde en la infancia y su curso progresa con mucha más lentitud. La *SMA juvenil* (SMA III, enfermedad de Kugelberg-Welander) se manifiesta al final de la infancia y sigue un curso lento, sin dolor. A diferencia de la mayor parte de las enfermedades que producen desnervación, en este trastorno crónico la pérdida de fuerza es mayor en los músculos proximales; de hecho, el modelo de la pérdida de fuerza puede sugerir una miopatía primaria del tipo de la distrofia de cintura. La electrofisiología y la biopsia muscular revelan la presencia de desnervación, hecho que permite distinguir la SMA III de los síndromes miopáticos. No existe tratamiento primario para SMA, aunque información experimental reciente importante indica que puede ser posible para suministrar el gen SMN erróneo a las neuronas motoras utilizando virus adenoasociados que se aplican de forma intravenosa o intratecal (p. ej., AAV9) de inmediato después del nacimiento.

Neuropatía motora multifocal con bloqueos de la conducción En este trastorno se produce una alteración crónica y localizada de la función de las neuronas motoras inferiores, debido a la presencia de bloqueos focales de la conducción nerviosa. Muchos pacientes presentan también elevación de las concentraciones séricas de anticuerpos monoclonales y policlonales contra el ganglíosido GM1; se ha dicho que estos anticuerpos podrían producir una desmielinización selectiva paranodal local de las neuronas motoras. La MMCB no suele cursar con signos de afección corticoespinal. Al contrario que la ALS, en la MMCB puede haber una respuesta espectacular a tratamientos como la administración intravenosa de inmunoglobulinas o la quimioterapia; por tanto, es imprescindible descartar esta enfermedad cuando se esté considerando el diagnóstico de una ALS.

Otras formas de enfermedad de la neurona motora inferior En algunas familias se han descrito otros síndromes caracterizados por alteraciones selectivas de la neurona motora inferior con un modelo similar al de las SMA. En estos raros trastornos similares a la SMA, se han encontrado formas ligadas al cromosoma X y autosómicas dominantes. También se ha descrito una variante de ALS de aparición juvenil, el síndrome de Fazio-Londe, que afecta sobre todo a la musculatura inervada por el tronco encefálico. En algunos pacientes con trastornos degenerativos multidiseminados, como la enfermedad de Machado-Joseph y las degeneraciones olivopontocerebelosas, existe también un componente de alteración funcional de la neurona motora inferior (cap. 450).

ENFERMEDADES SELECCIONADAS DE LA NEURONA MOTORA SUPERIOR

Esclerosis lateral primaria (PLS) Esta enfermedad extraordinariamente rara aparece de manera esporádica en adultos de edad media o avanzada. Se caracteriza por pérdida de fuerza y espasticidad progresivas de las extremidades, precedidas o seguidas de disartria y disfagia espásticas, lo que indica la existencia de una afección combinada de los fascículos corticoespinales y corticobulbares. No hay fasciculaciones, amiotrofia ni alteraciones sensitivas, ni signos de desnervación en la electromiografía ni en la biopsia muscular. En el estudio neuropatológico, se observa una pérdida selectiva de las grandes células piramidales de la circunvolución precentral y degeneración de las proyecciones corticoespinales y corticobulbares. Las neuronas motoras periféricas y otros sistemas neuronales no se ven afectados. La evolución de la PLS es variable y, aunque se han descrito casos de recuperación prolongada, puede ser tan agresiva como la ALS, con una sobrevida de unos tres años entre el comienzo de la enfermedad y la muerte. En las primeras fases de la enfermedad, la PLS plantea el diagnóstico diferencial con la esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes, como la adrenoleucodistrofia (cap. 458). En raras ocasiones puede encontrarse una mielopatía parecida a la PLS en casos de infecciones por el retrovirus denominado virus linfotrópico de linfocitos T humano (HTLV-I, *human T cell lymphotropic virus*) (cap. 456). La evolución clínica y las pruebas complementarias permiten diferenciar estas dos enfermedades.

Paraplejía espástica familiar (FSP) En su forma pura, esta enfermedad se transmite en la mayor parte de las familias como carácter dominante autosómico; una gran parte de los casos de comienzo en el adulto tiene una herencia dominante. Los síntomas casi siempre comienzan en el tercero o cuarto decenios de edad, se presenta con debilidad espástica progresiva que comienza en la parte distal de las extremidades inferiores. Sin embargo, hay variantes con inicio tan temprano que el diagnóstico diferencial incluye parálisis cerebral. La sobrevida de estos pacientes suele ser larga, seguramente porque no afecta a la función respiratoria. En fases más avanzadas, suele aparecer incontinencia y micción imperiosa, a veces acompañadas de incontinencia fecal, aunque la función sexual suele conservarse.

En las formas puras de FSP, la debilidad espástica de las piernas a menudo se acompaña de trastornos del cordón posterior medular (vibración y posición), así como trastornos en la función intestinal y vesical. Algunos integrantes de la familia presentan espasticidad sin síntomas clínicos.

Por otro lado, y sobre todo cuando se hereda de forma recesiva, la FSP puede tener formas complejas o complicadas en las que la alteración funcional corticoespinal y del cordón dorsal se acompaña de afectación significativa de otras regiones del sistema nervioso, como amiotrofia, retraso mental, atrofia óptica y neuropatía sensitiva.

Desde el punto de vista neurológico, en la FSP hay degeneración de los cordones corticoespinales, que parecen normales en el tronco encefálico, pero muestran atrofia creciente en concentraciones más caudales de la médula. En efecto, el cuadro patológico es el de una axonopatía con irregularidad retrógrada o distal de las fibras neuronales largas dentro del sistema nervioso central.

Hay defectos en numerosos *locus* subyacentes a las formas dominantes y recesivas de FSP (cuadro 452-3). Ya se identificaron más de 30 genes de FSP. El implicado con mayor frecuencia en la FSP heredada de forma dominante es *espastina*, que codifica una proteína de interacción con los microtúbulos. La forma dominante de inicio en la infancia más frecuente se debe a mutaciones en el gen *atlastina*. La cinesina, una proteína de cadena pesada que según algunos autores interviene en la función motora de microtúbulos, muestra deficiencia en la familia con FSP heredada por mecanismos dominantes con una edad de comienzo variable.

Una forma recesiva ligada a X de FSP de inicio en la infancia se produce por mutaciones en el gen para la proteína del proteolípido de mielina. Éste es un ejemplo de variación alélica muy llamativa, ya que la mayor parte de las otras mutaciones en el mismo gen no causan FSP, sino enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, un trastorno difundido de la mielina del SNC. Otra variante recesiva se produce por defectos en el gen *paraplegina*. Esta última tiene homología con las metaloproteinasas, importantes en la función mitocondrial de la levadura.

SITIOS DE INTERNET

Varios sitios de Internet dan información útil sobre ALS; éstos son la *Muscular Dystrophy Association* (www.mdausa.org), la *Amyotrophic Lateral Sclerosis Association* (www.alsa.org) y la *World Federation of Neurology and the Neuromuscular Unit at Washington University in St. Louis* (www.neuro.wustl.edu).

453e Enfermedades por priones

Stanley B. Prusiner, Bruce L. Miller

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Los *priones* son proteínas que adoptan una conformación alternativa, la cual se propaga a sí misma. Algunos priones causan degeneración del sistema nervioso central (SNC). En algún momento se consideró que causaban sólo un grupo poco común de trastornos del SNC, como enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (CJD, *Creutzfeldt-Jakob disease*) pero hoy en día se ha demostrado que al parecer participan en enfermedades más comunes, como la enfermedad de Alzheimer (AD, *Alzheimer's disease*) y de Parkinson (PD, *Parkinson's disease*). Mientras la CJD se produce por la acumulación de PrP^{Sc}, existen datos que indican que los priones Aβ causan AD, los priones de α-sinucleína causan PD y los priones tau demencia de tipo frontotemporal (FTD, *frontotemporal dementia*). En este capítulo se revisa sólo la CJD, la cual de forma típica se manifiesta como demencia progresiva rápida con anomalías motoras. La enfermedad es lentamente progresiva y por lo general causa la muerte en nueve meses a partir del inicio. La mayor parte de los pacientes con CJD se encuentran entre 50 y 75 años de edad; sin embargo, se han registrado pacientes entre 17 y 83 años.

454 Trastornos del sistema nervioso autónomo

Phillip A. Low, John W. Engstrom

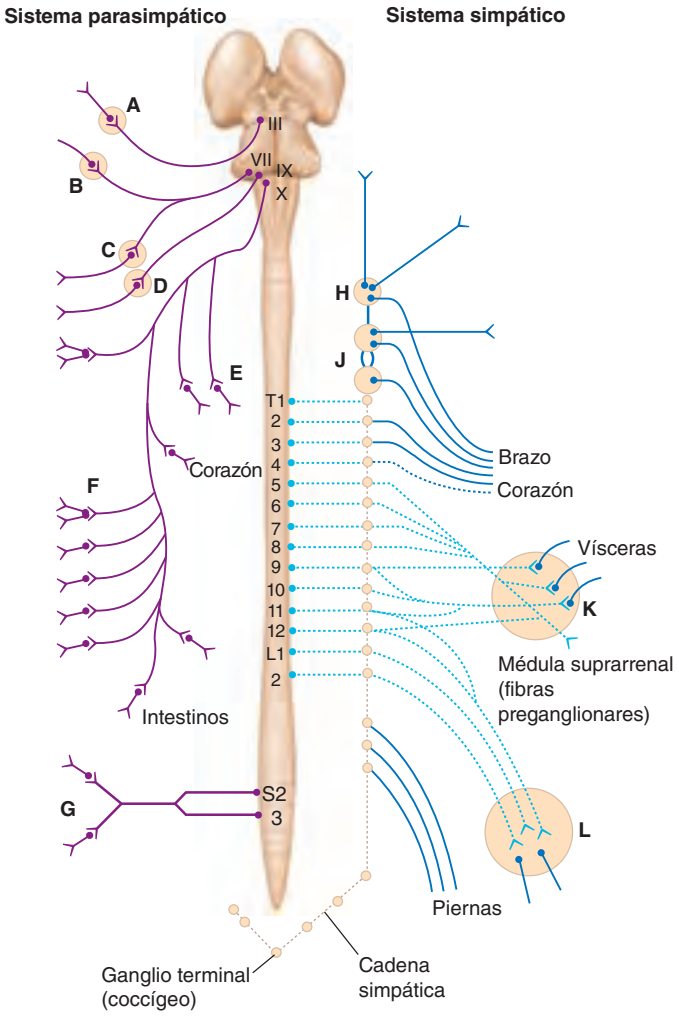
El sistema nervioso autónomo (SNA) se distribuye en todo el neuroeje y llega a todos los órganos y sistemas. Regula la presión arterial (BP, *blood pressure*), la frecuencia cardiaca, el sueño, el sistema urinario y al sistema digestivo. Esta regulación la realiza de manera autónoma, esto es de suma importancia, ya que cuando aparece alguna alteración de su función, se generan las llamadas disautonomías. **Las alteraciones del eje hipotalámico que alteran la homeostasis se exponen en los capítulos 23 y 401e.**

ORGANIZACIÓN ANATÓMICA

La actividad del sistema nervioso autónomo es regulada por diversos estímulos aferentes provenientes del sistema nervioso central. Después que en las estructuras centrales se integra la información de ese tipo, se ajustan los impulsos eferentes del sistema autónomo para permitir la función de los aparatos y sistemas, con arreglo a las necesidades del organismo en su totalidad. Las conexiones entre la corteza cerebral y los centros del sistema autónomo en el tallo cerebral coordinan la salida de impulsos de dicho sistema y las funciones psíquicas superiores.

Las neuronas preganglionares del sistema parasimpático salen del sistema nervioso central (SNC) a través de los pares craneales III, VII, IX y X y también a través del segundo y tercer pares craneales, en tanto que las neuronas preganglionares del sistema simpático salen de la médula espinal entre el primer segmento torácico y el segundo lumbar **(fig. 454-1)**. Las neuronas posganglionares situadas en ganglios fuera del SNC dan origen a los nervios posganglionares del sistema autónomo, que se distribuyen en órganos y tejidos de todo el cuerpo. Las respuestas a los estímulos simpáticos y parasimpáticos suelen ser antagónicas **(cuadro 454-1)** y reflejan interacciones finamente coordinadas dentro del SNC; los cambios resultantes en la actividad de los dos sistemas permiten el control más exacto de las respuestas de tipo autónomo, en comparación con lo que podría lograrse por la regulación de un sistema aislado.

La acetilcolina (ACh) es el neurotransmisor preganglionar en las dos divisiones del sistema nervioso autónomo y también el de tipo posganglionar en las neuronas parasimpáticas; los receptores preganglionares son nicotínicos y los posganglionares, muscarínicos. La noradrenalina (NE, *norepinephrine*) es el neurotransmisor de las neuronas simpáticas posganglionares, excepto las de tipo colinérgico que envían su inervación a las glándulas sudoríparas exocrinas.



Sistema parasimpático
Desde los pares craneales III, VII, IX y X y de los nervios sacros 2 y 3

Sistema simpático
Desde T1-L2
Fibras preganglionares
Fibras posganglionares

- **A** Ganglio ciliar
- **B** Ganglio esfenopalatino (pterigopalatino)
- **C** Ganglio submandibular
- **D** Ganglio ótico
- **E** Neuronas ganglionares vagales de la pared del corazón
- **F** Neuronas ganglionares vagales en la pared intestinal
- **G** Ganglios pélvicos
- **H** Ganglio cervical superior
- **J** Ganglio cervical medio y cervical inferior (estrellado) que incluye el ganglio T1
- **K** Ganglios celiacos y otros de tipo abdominal
- **L** Ganglios simpáticos abdominales inferiores

FIGURA 454-1. Esquema del sistema nervioso autónomo. *(Con autorización de M Moskowitz: Clin Endocrinol Metab 6:77, 1977.)*

VALORACIÓN CLÍNICA

CLASIFICACIÓN

Los trastornos del SNA pueden ser consecuencia de alteraciones del SNC o del sistema nervioso periférico (SNP) **(cuadro 454-2)**. Pueden surgir signos y síntomas con la interrupción del componente aferente, los centros de regulación en el SNC o el componente eferente de los arcos reflejos que controlan las respuestas de tipo autónomo. Por ejemplo, una lesión del bulbo raquídeo producida por una neoplasia en la fosa posterior del cráneo puede alterar las reacciones de la presión arterial a cambios posturales

CUADRO 454-1 Consecuencias funcionales de la activación normal del sistema nervioso autónomo

	Sistema simpático	Sistema parasimpático
Frecuencia cardiaca	Aceleración	Disminución
Presión arterial	Incremento	Disminución leve
Actividad vesical	Incremento del tono del esfínter	Micción (disminución del tono del esfínter)
Motilidad intestinal	Hipomotilidad	Intensificación
Pulmones	Broncodilatación	Broncoconstricción
Glándulas sudoríparas	Sudoración	—
Pupilas	Dilatación (midriasis)	Constricción (miosis)
Glándulas suprarrenales	Liberación de catecolaminas	—
Función sexual	Eyaculación, orgasmo	Erección
Glándulas lagrimales	—	Lagrimeo
Glándulas parótidas	—	Salivación

y ocasionar hipotensión ortostática (OH, *orthostatic hypotension*). Esta última también puede ser causada por lesiones de la médula espinal o fibras de nervios vasomotores periféricos (como en el caso de la neuropatía diabética del sistema autónomo). Las lesiones de las vías eferentes ocasionan hipotensión ortostática (OH) más constante e intensa. El sitio de interrupción del reflejo por lo común se identifica gracias al contexto clínico en que surge la disautonomía, en combinación con el uso racional de métodos propios del SNA y estudios de neuroimagen. La presencia o ausencia de signos del SNC, la relación con polineuropatía sensitiva y motora, enfermedades, uso de medicamentos y antecedentes familiares a menudo son consideraciones importantes. Algunos síndromes no se adaptan con facilidad a ningún esquema de clasificación.

SÍNTOMAS DE DISFUNCIÓN DEL SISTEMA AUTÓNOMO

Las manifestaciones clínicas surgen como consecuencia de la pérdida de la función; la hiperactividad o la pérdida de la regulación de los circuitos del sistema mencionado. Hay que tomar en consideración la posibilidad de que existan trastornos de la función del sistema autónomo en todos los pacientes que muestran hipotensión ortostática, síncope, insomnio, alteraciones de la sudoración (hiperhidrosis o hipohidrosis), impotencia, estreñimiento u síntomas del tubo digestivo alto (distensión abdominal,

CUADRO 454-2 Clasificación de los trastornos clínicos del sistema nervioso autónomo

I. Trastornos del sistema nervioso autónomo con afección del encéfalo
  A. Acompañados de degeneración de múltiples órganos y sistemas
    1. Degeneración de múltiples órganos y sistemas: es notable el cuadro clínico de la insuficiencia del sistema nervioso autónomo
      a. Atrofia múltiple de aparatos y sistemas (MSA)
      b. Enfermedad de Parkinson con insuficiencia del sistema nervioso autónomo
      c. Enfermedad difusa de cuerpos de Lewy
    2. Degeneración de múltiples aparatos y sistemas: por lo común no es notable clínicamente la insuficiencia del sistema nervioso autónomo
      a. Enfermedad de Parkinson
      b. Otros trastornos extrapiramidales [atrofias espinocerebelosas hereditarias, parálisis supranuclear progresiva, degeneración corticobasal, enfermedad de Machado-Joseph, síndrome de cromosoma X frágil (FXTAS)]
  B. No acompañados de degeneración de múltiples órganos (trastornos focales del SNC)
    1. Trastornos causados más bien por ataque de la corteza cerebral
      a. Lesiones de la corteza frontal que originan incontinencia urinaria y de la defecación
      b. Convulsiones complejas parciales (lóbulo temporal o cíngulo anterior)
      c. Infarto cerebral de la ínsula
    2. Trastornos de los circuitos límbico y paralímbico
      a. Síndrome de Shapiro (agenesia del cuerpo calloso, hiperhidrosis, hipotermia)
      b. Convulsiones del sistema nervioso autónomo
      c. Encefalitis límbica
    3. Trastorno del hipotálamo
      a. Deficiencia de tiamina (síndrome de Wernicke-Korsakoff)
      b. Síndrome diencefálico
      c. Síndrome neuroléptico maligno
      d. Síndrome serotonérgico
      e. Insomnio familiar letal
      f. Síndromes de hormona antidiurética (ADH) (diabetes insípida, secreción inapropiada de ADH)
      g. Alteraciones de la regulación térmica (hipertermia, hipotermia)
      h. Perturbaciones de la función sexual
      i. Alteraciones del apetito
      j. Perturbaciones de BP/HR y función gástrica
      k. Síndrome de Horner
    4. Trastornos del tallo cerebral y el cerebelo
      a. Tumores de la fosa posterior
      b. Siringobulbia y malformación de Arnold-Chiari
      c. Trastornos en el control de la BP (hipertensión, hipotensión)
      d. Arritmias
      e. Apnea durante el sueño central
      f. Insuficiencia de barorreflejos
      g. Síndrome de Horner
      h. Síndromes vertebrobasilar y medular lateral (Wallenberg)
      i. Encefalitis del tallo cerebral
II. Trastornos del sistema nervioso autónomo con afectación de la médula espinal
  A. Tetraplejía traumática
  B. Siringomielia
  C. Degeneración combinada subaguda
  D. Esclerosis múltiple
  E. Esclerosis lateral amiotrófica
  F. Tétanos
  G. Síndrome del hombre rígido
  H. Tumores de médula espinal
III. Neuropatías del sistema nervioso autónomo
  A. Neuropatías agudas (subagudas)
    1. Ganglionopatía autoinmunitaria subaguda del sistema nervioso autónomo
      a. Neuropatía paraneoplásica subaguda del sistema nervioso autónomo
      b. Síndrome de Guillain-Barré
      c. Botulismo
      d. Porfiria
      e. Neuropatías inducidas por fármacos del sistema nervioso autónomo, abstinencia de fármacos o drogas, vasoconstrictores, vasodilatadores, antagonistas de receptores beta, agonistas adrenérgicos β
      f. Neuropatías por tóxicos en el sistema nervioso autónomo
      g. Neuropatía colinérgica subaguda
  B. Neuropatías periféricas crónicas del sistema nervioso autónomo
    1. Neuropatía
    2. Combinación de insuficiencia simpática y parasimpática
      a. Amiloidosis
      b. Neuropatía diabética del sistema nervioso autónomo
      c. Neuropatía autoinmunitaria del sistema nervioso autónomo (paraneoplásica e idiopática)
      d. Neuropatía sensitiva con insuficiencia del sistema nervioso autónomo
      e. Disautonomía familiar (síndrome de Riley-Day)
      f. Deficiencia diabética, urémica o nutricional
      g. Disautonomía de los ancianos
    3. Trastornos de síncope reflejo-intolerancia menor al ortostatismo; POTS, vinculado con reposo duradero en cama, vinculado con vuelos espaciales y fatiga crónica

Abreviaturas: BP, presión arterial; HR, frecuencia cardiaca (*heart rate*); ADH, hormona antidiurética (*antidiuretic hormone*); POTS, síndrome de taquicardia ortostática postural (*postural orthostatic tachycardia syndrome*); SNC, sistema nervioso central.

CUADRO 454-3 Síntomas de intolerancia ortostática

Obnubilación leve (mareo)	88%
Debilidad o cansancio	72%
Alteraciones de los procesos cognitivos (ideación/concentración)	47%
Visión borrosa	47%
Temblor	38%
Vértigo	37%
Palidez	31%
Ansiedad	29%
Palpitaciones	26%
Piel pegajosa (fría y sudorosa)	19%
Náusea	18%

Fuente: Tomado de PA Low *et al.*: Mayo Clin Proc 70:617, 1995.

náusea, vómito, diarrea), trastornos vesicales (polaquiuria, incontinencia). Los síntomas pueden tener distribución amplia o regional. El interrogatorio en relación con el sistema nervioso autónomo se orienta a indagar sobre funciones de orden general (tensión arterial, frecuencia cardiaca, sueño, fiebre, sudoración) y afectación de aparatos y sistemas individuales (pupilas, función intestinal, vesical o sexual). El perfil de síntomas de dicho sistema se conoce por medio de un cuestionario respondido por el propio paciente, que puede utilizarse para la valoración formal. También es importante identificar los efectos moduladores del envejecimiento. Por ejemplo, la hipotensión ortostática ocasiona típicamente mareos transitorios en los jóvenes, en tanto que en los ancianos es más común la disminución de las funciones cognitivas. Son diversos los síntomas específicos de la intolerancia ortostática **(cuadro 454-3)**. Las manifestaciones del sistema autónomo pueden variar de manera impresionante y reflejan la naturaleza dinámica del control que él tiene en la función homeostásica. Por ejemplo, la persona puede tener hipotensión ortostática sólo en las primeras horas de la mañana, después de una comida o con el ejercicio, según el lecho vascular regional afectado por la disautonomía.

Los síntomas incipientes pueden pasar inadvertidos. La impotencia sexual, aunque no es un signo específico de insuficiencia del sistema autónomo, suele anticiparla en los varones y surgir años antes que lo hagan otros síntomas **(cap. 67)**. La disminución en la frecuencia de erecciones espontáneas en las primeras horas de la mañana puede surgir meses antes que se pierda la tumescencia peniana nocturna y aparezca la impotencia total. La disfunción vesical puede aparecer temprano en varones y mujeres, en particular los que tienen trastornos del sistema nervioso central (SNC). La hipotermia de las extremidades inferiores puede denotar constricción vasomotora periférica. Las enfermedades de encéfalo y médula espinal por arriba de la columna lumbar ocasionan inicialmente polaquiuria y volúmenes urinarios pequeños y más tarde ocurre incontinencia (enfermedad de neurona motora superior o vejiga espástica). En cambio, el incremento de la actividad de las eferentes del sistema autónomo que van a la vejiga y que salen de ella hacen que este órgano acumule gran volumen de orina, con polaquiuria e incontinencia por rebosamiento. La medición del volumen vesical (volumen residual después de la micción) es un método útil directo para diferenciar entre la disfunción de las neuronas motoras superior e inferior en las etapas incipientes de la disautonomía. De manera característica, la disfunción de tubo digestivo de origen autónomo tiene como cuadro inicial estreñimiento intenso. A veces aparece diarrea (por lo general en la diabetes mellitus) por el tránsito rápido del contenido intestinal o alteraciones en la actividad motora del yeyuno-íleon, o tiene origen osmótico por la proliferación bacteriana excesiva que acompaña a la estasis del intestino delgado. La menor secreción glandular puede dificultar la ingestión de alimentos a causa de la xerostomía, o producir irritación ocular al disminuir el volumen de lágrimas. En ocasiones, la hipertermia y la vasodilatación son consecuencia de hipohidrosis, porque el sudor constituye un elemento importante para la disipación de calor **(cap. 23)**. La hipohidrosis después de un baño caliente, durante el ejercicio o en un día cálido, puede sugerir insuficiencia sudomotora.

La *hipotensión ortostática* (OH) (llamada también *hipotensión postural*) quizá constituya la manifestación más incapacitante de la disfunción del sistema nervioso autónomo. La prevalencia de OH es relativamente grande, en particular si se incluye la vinculada con el envejecimiento **(cuadro 454-4)**. La OH puede originar síntomas muy diversos que incluyen disminución o pérdida de la visión, obnubilación leve, diaforesis, hipoacusia, palidez y debilidad. La persona muestra síncope cuando la disminución de la BP altera el riego cerebral. Otras manifestaciones con una disminución de la actividad de los barorreceptores, son la hipertensión con el sujeto en decúbito, frecuencia cardiaca fija, sea cual sea la postura del individuo, hipotensión posprandial y presión arterial nocturna excesivamente alta. Muchos pacientes con OH tienen un diagnóstico previo de hipertensión o presentan hipertensión en decúbito dorsal, lo que refleja la gran importancia de los barorreceptores para el mantenimiento de la tensión arterial postural y en decúbito. La aparición de OH en pacientes que reciben tratamiento antihipertensivo podría indicar un tratamiento excesivo o el inicio de un trastorno neurovegetativo. Las causas más frecuentes de OH no son de origen neurológico; éstas deben distinguirse de las causas neurógenas **(cuadro 454-5)**. **El síncope neurocardiógeno y cardiaco se revisan en el capítulo 27.**

CUADRO 454-4 Prevalencia de hipotensión ortostática en diferentes trastornos

Trastorno	Prevalencia
Envejecimiento	14-20%
Neuropatía diabética	10%
Otras neuropatías del sistema nervioso autónomo	10-50 por 100 000
Atrofia de múltiples órganos y sistemas	5-15 por 100 000
Insuficiencia pura del sistema nervioso autónomo	10-30 por 100 000

ESTUDIO DEL PACIENTE
Hipotensión ortostática y otros trastornos del sistema nervioso autónomo

El primer paso en la valoración de la OH sintomática es la exclusión de causas tratables. El interrogatorio debe incluir una revisión de medicamentos que pueden afectar al sistema nervioso autónomo **(cuadro 454-6)**. Las principales clases de fármacos que pueden producir OH son los diuréticos, antihipertensivos, antidepresivos, fenotiazinas, etanol, narcóticos, insulina, agonistas de la dopamina, barbitúricos y antagonistas de los conductos de calcio. Sin embargo, el hecho de que la hipotensión sea desencadenada por fármacos, puede ser el primer signo de algún trastorno oculto del sistema nervioso autónomo. Gracias al interrogatorio se puede identificar la causa fundamental de los síntomas (como diabetes, enfermedad de Parkinson) o algunos mecanismos básicos específicos (como la insuficiencia cardiaca y disminución del volumen intravascular). También hay que identificar si hay relación de los síntomas con los

CUADRO 454-5 Causas no neurógenas de la hipotensión ortostática

Insuficiencia cardiaca
- Infarto miocárdico
- Miocarditis
- Pericarditis constrictiva
- Estenosis aórtica
- Taquiarritmias
- Bradiarritmias
- Nefropatía perdedora de sal
- Insuficiencia suprarrenal
- Diabetes insípida
- Obstrucción venosa

Disminución del volumen intravascular
- Esfuerzo o levantamiento de objetos pesados, micción, defecación
- Deshidratación
- Diarrea, vómito
- Hemorragia
- Quemaduras

Metabólicas
- Insuficiencia suprarrenal
- Hipoaldosteronismo
- Feocromocitoma
- Deficiencia grave de potasio

Vascular
- Alcohol
- Dilatación posprandial de lechos vasculares esplácnicos
- Ejercicio intenso sin dilatación de lechos vasculares de músculos estriados
- Calor; ambiente caliente, duchas y baños calientes, fiebre
- Estar de pie o sentado por mucho tiempo
- Sepsis

Medicamentos
- Antihipertensores
- Diuréticos
- Vasodilatadores: nitratos, hidralazina
- Bloqueadores alfa y beta
- Sedantes del SNC: barbitúricos, opiáceos
- Antidepresivos tricíclicos
- Fenotiazinas

CUADRO 454-6 Algunos fármacos que afectan la función neurovegetativa

Síntoma	Clase farmacológica	Ejemplos específicos
Impotencia	Opioides	Tylenol #3
	Esteroides anabólicos	—
	Algunos antiarrítmicos	Prazosina
	Algunos hipertensivos	Clonidina
	Algunos diuréticos	Benazeprilo
	Algunos SSRI	Venlafaxina
Retención urinaria	Opioides	Fentanilo
	Descongestionantes	Bromfeniramina
		Difenhidramina
Diaforesis	Algunos antihipertensores	Amlodipina
	Algunos SSRI	Citalopram
	Opioides	Morfina
Hipotensión	Tricíclicos	Amitriptilina
	Bloqueadores β	Propranolol
	Diuréticos	Hidroclorotiazida
	Antagonistas del conducto de calcio	Verapamilo

Abreviatura: SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitor*), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

alimentos (tránsito lento); al ponerse de pie al despertar por la mañana (disminución del volumen intravascular), vasodilatación periférica, vasodilatación arterial. Es importante, como forma de vigilancia en el tratamiento, conocer el tiempo de bipedestación que media hasta que surge el primer síntoma y el presíncope (cap. 27).

La exploración física incluirá la medición del pulso y la presión arterial con el sujeto en decúbito y también de pie. La OH se define como el descenso sostenido de la presión sistólica (≥20 mmHg) o diastólica (≥10 mmHg) en término de 2 a 3 min después de haberse puesto de pie la persona. Entre las causas no neurógenas de OH (como la hipovolemia), la disminución de la presión arterial se acompaña de una aceleración compensatoria de la frecuencia cardiaca, mayor de 15 latidos por minuto (lpm). Un signo de que la persona tiene OH neurógena es la intensificación o el desencadenamiento de OH por elementos de estrés del sistema nervioso autónomo (como consumir una comida, bañarse con agua tibia en tina o regadera y hacer ejercicio). La valoración neurológica incluirá una exploración del estado mental (psíquico) (para descartar trastornos neurodegenerativos), el examen de pares craneales (se identifica torpeza de la mirada hacia abajo en caso de parálisis supranuclear progresiva); anormalidades de las pupilas (pupilas de Horner o síndrome de Adie), tono motor (enfermedad de Parkinson y síndromes parkinsonianos) y exploración sensitiva (polineuropatías). En individuos sin un diagnóstico inicial claro, el estudio neurológico de vigilancia y la repetición de exámenes de laboratorio en uno o dos años, podrían revelar la causa subyacente.

Es importante considerar la presencia de trastornos de la función del sistema nervioso autónomo en individuos con síntomas como alteración de la sudoración (hiperhidrosis o hipohidrosis), gastroparesia (distensión abdominal, náusea, vómito), estreñimiento, disfunción vesical (polaquiuria, incontinencia).

MÉTODOS PARA ESTUDIAR EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Los métodos que se hacen con tal finalidad son útiles cuando no se llega a resultados concluyentes con base en los datos de la anamnesis y la exploración física, para detectar afección subclínica o para seguir la evolución de un trastorno neurovegetativo.

Variación en la frecuencia cardiaca con la respiración profunda Ésta es una prueba de la acción parasimpática sobre los reflejos cardiovasculares mediante el nervio vago. En los resultados influyen múltiples factores como son la posición del paciente (decúbito dorsal, posición sedente o bipedestación); frecuencia y profundidad de las respiraciones [son cifras óptimas seis respiraciones por minuto y una capacidad vital forzada (FVC) >1.5 L], así como la edad, medicamentos, peso y grado de hipocapnia. La interpretación de los resultados obliga a comparar los datos obtenidos en la prueba con los resultados de personas sanas, conseguidos en las mismas circunstancias del estudio. Por ejemplo, el límite inferior de la variación normal de la frecuencia cardiaca con la respiración profunda en personas menores de 20 años es mayor de 15 a 20 lpm, pero para las personas mayores de 60 años es de 5 a 8 lpm. La atropina, antagonista muscarínico bloquea la variación del latido cardiaco con la respiración profunda (arritmia sinusal de origen respiratorio), pero el bloqueo posganglionar simpático no altera tal función (p. ej., con el propranolol).

Respuesta a la maniobra de Valsalva La respuesta en cuestión (cuadro 454-7) valora la integridad del control barorreflejo de la frecuencia cardiaca (parasimpático) y de la tensión arterial (adrenérgico). En el estado normal, los incrementos de la tensión arterial en el bulbo carotídeo inducen disminución de la frecuencia cardiaca (intensificación del tono vagal) y el fenómeno contrario genera una aceleración en la frecuencia, es decir, la disminución de la tensión arterial desencadena aceleración de la frecuencia cardiaca (disminución del tono vagal). La respuesta con la maniobra de Valsalva se valora con el sujeto en decúbito dorsal. El paciente espira contra la glotis cerrada (o en un manómetro que contiene una tensión espiratoria constante de 40 mmHg) durante 15 s, en tanto se miden los cambios en la frecuencia cardiaca y en la tensión arterial, latido por latido. Se conocen cuatro fases de la BP y de la respuesta de la frecuencia cardiaca a la maniobra de Valsalva. Las fases I y III son mecánicas y dependen de cambios en la presión intratorácica e intraabdominal. En los comienzos de la fase II, la disminución del retorno venoso hace que disminuya el volumen sistólico y la presión arterial, antagonizados por la combinación de taquicardia refleja y de una mayor resistencia periférica total; esta última variable frena el descenso de la BP casi 5 a 8 s después de haber comenzado la maniobra. La fase II tardía comienza con un incremento progresivo de la BP hasta la cifra inicial o por arriba de la misma. El retorno venoso y el gasto cardiaco se normalizan en la fase IV. La vasoconstricción arteriolar periférica persistente y la hipertonía adrenérgica cardiaca originan temporalmente un rebote de la presión arterial y bradicardia de fase IV (mediados por los barorreceptores).

La función del sistema nervioso autónomo durante la maniobra de Valsalva se mide por medio de los cambios en la presión arterial y la frecuencia cardiaca, latido a latido. La *razón de Valsalva* se define como la taquicardia máxima en fase II, dividida entre la mínima en fase IV (cuadro 454-8). La razón mencionada refleja integridad de todo el arco reflejo barorreceptor y de las eferentes simpáticas a los vasos sanguíneos.

Función sudomotora La sudoración es inducida por la liberación de acetilcolina desde las fibras posganglionares simpáticas. La prueba cuantitativa del reflejo axónico sudomotor (QSART, *quantitative sudomotor axon reflex test*) es un índice de la función regional del sistema nervioso autónomo mediada por la sudoración inducida por ACh. La respuesta menor o ausente denota lesión del axón sudomotor posganglionar. Por ejemplo, puede disminuir la sudoración en los miembros inferiores

CUADRO 454-7 Presión arterial normal y cambios en el latido cardiaco durante la maniobra de Valsalva

Fase	Maniobra	Tensión arterial	Frecuencia cardiaca	Comentarios
I	Espiración forzada contra la glotis cerrada parcialmente	Incremento; compresión aórtica por el aumento de la tensión intratorácica	Disminución	Mecánica
II *temprana*	Espiración continua	Disminución; es menor el retorno venoso al corazón	Aceleración (taquicardia refleja)	Disminución del tono vagal
II *tardía*	Espiración continua	Aumento; incremento reflejo en la resistencia vascular periférica	Aceleración con ritmo menor	Necesita que exista una respuesta simpática eferente intacta
III	Final de la espiración	Disminución; mayor capacitancia del lecho pulmonar	Aceleración mayor	Mecánica
IV	Recuperación	Aumento; vasoconstricción persistente y aumento del gasto cardiaco	Bradicardia compensatoria	Necesita de una respuesta simpática eferente intacta

CUADRO 454-8 Vías nerviosas cuya función se estudia en algunas investigaciones estandarizadas del sistema nervioso autónomo

Método de evaluación	Procedimiento	Función del sistema nervioso autónomo
HRBD	6 respiraciones profundas/min	Función cardiovagal
Índice de Valsalva	Presión espiratoria, 40 mmHg durante 10-15 s	Función cardiovagal
QSART	Prueba de reflejos axónicos en sitios de las cuatro extremidades	Función sudomotora posganglionar
BP_{BB} a VM	Respuesta de BP_{BB} a VM	Función adrenérgica: control adrenérgico de barorreflejos, de las funciones vagal y vasomotora
HUT	Respuesta de BP_{BB} y frecuencia cardiaca a HUT	Respuestas adrenérgica y cardiovagal a HUT

Abreviaturas: HRDB (*heart rate response to deep breathing*), respuesta de la frecuencia cardiaca a la respiración profunda; BP_{BB} (*beat-to-beat blood pressure*), presión arterial latido a latido QSART, prueba de reflejo axónico sudomotor cuantitativa; VM (*Valsalva maneuver*), maniobra de Valsalva; HUT (*head-up tilt*), prueba de flexión de la mitad del cuerpo para obtener la posición erecta (basculación).

como consecuencia de neuropatía periférica (como en la diabetes). La prueba de sudoración termorreguladora (TST, *thermoregulatory sweat test*) es un índice cualitativo de la producción regional de sudor en respuesta al incremento de la temperatura corporal bajo condiciones controladas. El polvo indicador aplicado a la cara anterior del cuerpo cambia su color a medida que se produce sudor al aumentar la temperatura. El perfil de los cambios colorimétricos permite valorar la secreción regional de sudor. Se advierte una lesión posganglionar si en los dos estudios no hay producción de sudor. En la lesión preganglionar está intacta la respuesta en la QSART, pero en la TST se observa anhidrosis.

Registros de presión arterial ortostática Las mediciones de la presión arterial latido a latido hechas con el sujeto en decúbito dorsal, con inclinación a 70° de flexión corporal y la posición con inclinación corporal son útiles para cuantificar la incapacidad ortostática para controlar la presión arterial. Debe permitirse reposar en decúbito durante 20 min antes de valorar los cambios en la presión arterial durante las pruebas con inclinación corporal. El cambio de la BP, en combinación con la medición de la frecuencia cardiaca, se puede utilizar para valorar a individuos en quienes se sospecha hipotensión ortostática, un síncope no explicado o para detectar el síncope mediado por mecanismos vagales.

Prueba de inclinación de la mesa para estudio del síncope Casi ningún paciente con síncope tiene una falla neurovegetativa. La prueba con inclinación de la mesa es una herramienta sensible, específica y reproducible para hacer el diagnóstico de síncope vasovagal. Se emplea un protocolo estandarizado que especifica el aparato de inclinación; el ángulo y duración de la inclinación y el procedimiento para inducir vasodilatación (p. ej., nitroglicerina sublingual o en aerosol). Una prueba positiva con estimulación de nitroglicerina predice la recurrencia del síncope. Las recomendaciones sobre la práctica del estudio para el síncope con inclinación se incorporaron en lineamientos de consenso.

SÍNDROMES ESPECÍFICOS DE DISFUNCIÓN DEL SNA

ATROFIA DE MÚLTIPLES APARATOS Y SISTEMAS (CAP. 449)

La atrofia de múltiples aparatos y sistemas (MSA; *multiple sistem atrophy*) es una entidad constituida por insuficiencia del sistema nervioso autónomo (hipotensión ortostática o vejiga neurógena) y parkisonismo (MSA-p) o un síndrome cerebeloso (MSA-c). La forma más común es MSA-p; el parkinsonismo es atípico en el sentido de no acompañarse usualmente de temblor notable o mejoría con la levodopa. La OH sintomática en término de un año de haber comenzado el parkinsonismo anticipa la aparición final de MSA-p en 75% de los pacientes. Las anormalidades del sistema nervioso autónomo son frecuentes en la etapa avanzada de la enfermedad de Parkinson (cap. 449), pero la intensidad y la distribución de la insuficiencia del sistema nervioso autónomo es más grave y más generalizada en MSA. La resonancia magnética del cerebro es un complemento útil en el diagnóstico; en el caso de MSA-p, es posible identificar depósitos de hierro en el cuerpo estriado, en la forma de hipointensidad con ponderación T2 y atrofia cerebelosa en caso

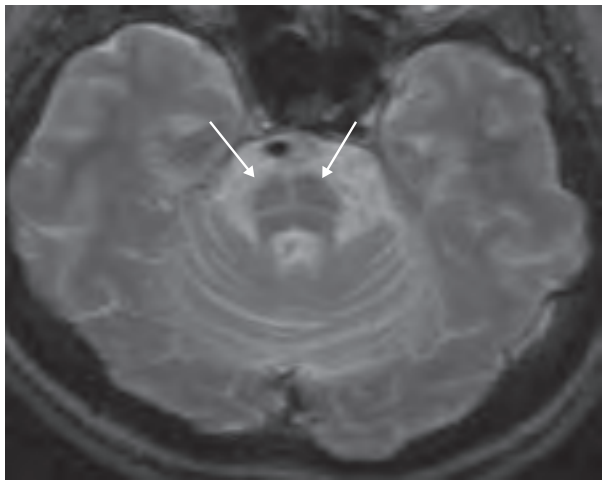


FIGURA 454-2. Atrofia de múltiples aparatos y sistemas, de tipo cerebeloso (MSA-c). La MRI con ponderación en T2 axial a nivel de la protuberancia, presenta una señal hiperintensa característica del llamado signo del "panecillo en cruz" o "croissant". Este aspecto puede observarse en algunos casos de atrofia espinocerebelosa y en otros trastornos neurodegenerativos que afectan el tronco del encéfalo.

de MSA-c y se caracteriza por una señal hiperintensa en ponderación T2 ("signo del panecillo en cruz" o "croissant") en la protuberancia (cap. 454-2). En la disautonomía de la enfermedad de Parkinson, hay trastorno extraordinario en la inervación adrenérgica posganglionar del corazón, que se mide por la captación de fluorodopamina en la tomografía de emisión por positrones, pero tal signo por lo regular es normal en MSA. Los cambios patológicos incluyen pérdida neuronal y gliosis en muchas regiones del SNC, lo que incluye el tronco del encéfalo, cerebelo, cuerpo estriado y columna celular intermediolateral de la médula espinal toracolumbar.

La MSA es poco común, con una prevalencia estimada de dos a cinco por 100 000 individuos. El inicio de las manifestaciones por lo general ocurre a mediados de la sexta década de la vida, siendo los varones ligeramente más afectados que las mujeres y la mayor parte de los casos son esporádicos. Debe considerarse el diagnóstico en adultos de más de 30 años de edad que acuden con OH o incontinencia urinaria o bien, con parkinsonismo que responden mal a la administración de dopamina o que acuden con síndrome cerebeloso. La MSA por lo general progresa con lentitud hasta la muerte en siete a 10 años a partir del inicio, pero se han reportado casos de sobrevida después de 15 años. Los factores que sugieren mal pronóstico incluyen rápida progresión de la incapacidad, disfunción vesical, género femenino, MSA de subtipo p y edad avanzada al inicio de las manifestaciones. Los intentos por reducir la progresión de MSA han sido en gran medida poco exitosos, lo que incluye estudios clínicos con litio, hormona de crecimiento, riluzol, rasagilina, minociclina y en fechas recientes un estudio clínico con rifampicina.

El tratamiento para la hipotensión ortostática neurógena es sintomático (véase más adelante), al igual que para los trastornos del sueño, estridor laríngeo y disfunción de tubo digestivo o urinaria. El tratamiento para los trastornos del tubo digestivo incluye comidas frecuentes, dieta de consistencia blanda, ablandadores de heces y agentes formadores de masa. La gastroparesia es de difícil tratamiento; la metoclopramida estimula el vaciamiento gástrico pero empeora el parkinsonismo, al antagonizar los receptores centrales de dopamina. La domperidona es un agonista de receptores dopaminérgicos periféricos (D_2 y D_3) que se ha utilizado en pacientes con diversas enfermedades gastrointestinales en muchos países y hoy en día se encuentra disponible en Estados Unidos a través de la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) en programas de investigación de fármacos de acceso ampliado.

La disfunción del sistema nervioso autónomo también es un signo frecuente en la demencia con cuerpos de Lewy (cap. 448); su intensidad suele ser menor que la que se observa en MSA o en la enfermedad de Parkinson. En la esclerosis múltiple (MS; cap. 458), las complicaciones del sistema nervioso autónomo reflejan el sitio de afectación en el SNC por MS y por lo común se empeoran mientras más dure la enfermedad y con las discapacidades.

MÉDULA ESPINAL

Las lesiones de la médula espinal de cualquier origen pueden ocasionar déficits focales del sistema nervioso autónomo o hiperreflexia del mismo sistema (como la sección o la hemisección medulares), que afecten las funciones intestinales, vesicales, sexuales, las cardiovasculares y las funciones térmicas. Los sujetos cuadriparésicos muestran hipertensión en decúbito

dorsal o hipertensión ortostática después de flexionar la mitad superior del cuerpo hacia adelante, si están en decúbito dorsal. La *disreflexia del sistema nervioso autónomo* describe un incremento notable en la tensión arterial en individuos con lesiones traumáticas de la médula espinal por arriba de T6, a menudo en respuesta a la estimulación de la vejiga, la piel o los músculos. Desencadenantes comunes incluyen la distensión u obstrucción vesicales, la palpación en la región suprapúbica, la introducción de catéteres y las infecciones urinarias. Síntomas acompañantes incluyen hiperemia cutánea, cefalea o piloerección. Entre las complicaciones posibles están vasoespasmo o hemorragia intracraneales, arritmias cardiacas y muerte. Es esencial tener presente la existencia del síndrome y medir en forma seriada la tensión arterial durante algunos métodos en sujetos con lesión aguda o crónica de la médula espinal. En pacientes con hipertensión en el decúbito dorsal, es posible que disminuya la tensión arterial si se flexiona la cabeza y se la lleva hacia arriba o si el paciente se sienta en posición erecta. Se pueden utilizar vasodilatadores para combatir los incrementos "agudos" de la tensión arterial. Cabe utilizar clonidina con fin profiláctico para aplacar la hipertensión que es consecuencia de estimulación vesical. Los incrementos o decrementos peligrosos en la temperatura corporal pueden ser consecuencia de la incapacidad de percibir los acompañamientos sensitivos de la exposición al calor o al frío o la capacidad de controlar la vasoconstricción periférica o la diaforesis por debajo del nivel de la lesión medular.

TRASTORNOS DE NERVIOS PERIFÉRICOS Y DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

Las neuropatías periféricas (cap. 459) son las causas más frecuentes de insuficiencia crónica del sistema nervioso autónomo. Las polineuropatías que afectan fibras mielínicas y amielínicas finas de nervios simpáticos y parasimpáticos surgen en la diabetes mellitus, la amiloidosis, el alcoholismo crónico, la porfiria y el síndrome de Guillain-Barré. Los trastornos de la unión neuromuscular abarcan el botulismo y el síndrome de Lambert-Eaton (cap. 461).

Diabetes mellitus La neuropatía del sistema nervioso autónomo en pacientes con diabetes incrementa la tasa de mortalidad en 1.5 a 3 veces, incluso después de ajustar otros factores de riesgo cardiovascular. Se estima que el riesgo de mortalidad a cinco años en estos pacientes varía de 15 a 53%. Aunque muchas defunciones son consecuencia de enfermedades vasculares, estos pacientes sufren específicamente paro cardiaco por neuropatía del sistema nervioso autónomo. La afección del sistema nervioso autónomo también pronostica otras complicaciones lo que incluye enfermedad renal, apoplejía y apnea del sueño. **En los capítulos 417 a 419 se revisa el tema de diabetes mellitus.**

Amiloidosis La neuropatía del sistema nervioso autónomo se observa en las formas esporádica y familiar de la amiloidosis (cap. 137). El tipo AL (cadena ligera de inmunoglobulina) se vincula con la amiloidosis primaria, o con la que es consecuencia del mieloma múltiple. El tipo ATTR, en que se aprecia que el componente proteínico primario es la transtiretina, ocasiona la forma más frecuente de amiloidosis hereditaria. El cuadro inicial suele ser el de una neuropatía distal dolorosa acompañada de insensibilidad, pero la insuficiencia del sistema nervioso autónomo puede aparecer antes que lo haga la neuropatía, o surgir de manera aislada. El diagnóstico puede hacerse por electroforesis de proteínas en sangre y orina, por biopsia de tejido (tejido adiposo abdominal, mucosa rectal o nervio sural) para buscar depósitos amiloides y mediante prueba genética para transtiretina en casos familiares. El tratamiento de los casos familiares con trasplante hepático puede tener éxito. Las respuestas de la amiloidosis primaria al melfalán y al trasplante de células primordiales han sido heterogéneas. La persona muere más bien por deficiencia de la función cardiaca o renal. Los estudios de necropsia indican depósito de amiloide en muchos órganos, incluidos dos sitios que contribuyen a la insuficiencia del sistema nervioso autónomo: vasos intraneurales y ganglios del sistema nervioso autónomo. El procedimiento histopatológico revela pérdida de fibras amielínicas y mielínicas.

Neuropatía de origen alcohólico Las anormalidades en la función vagal parasimpática y simpática eferente por lo común son leves en individuos con neuropatía alcohólica. La hipotensión ortostática en general depende del ataque del tallo cerebral. La impotencia es un problema grave, pero las anormalidades coexistentes en las hormonas gonadales pueden disimular el componente parasimpático. Surgen síntomas clínicos de insuficiencia de tipo autónomo por lo común cuando la polineuropatía es grave y coexiste a menudo con encefalopatía de Wernicke (cap. 330). El ataque del sistema nervioso autónomo puede contribuir a los índices altos de mortalidad propios del alcoholismo (cap. 467).

Porfiria (cap. 430) La disfunción del sistema nervioso autónomo se ha documentado de manera más amplia en la porfiria intermitente aguda, pero también puede ocurrir con la porfiria variada y en la coproporfiria hereditaria. Los síntomas del sistema nervioso autónomo incluyen taquicardia, diaforesis, retención urinaria, dolor abdominal, náusea, vómito, insomnio, hipertensión y (con menor frecuencia) hipotensión. Otro síntoma prominente es la ansiedad. La función anormal del sistema nervioso autónomo puede ocurrir durante crisis agudas y durante remisiones. El aumento de las concentraciones de catecolaminas durante un cuadro agudo se correlaciona con el grado de taquicardia e hipertensión presentes.

Síndrome de Guillain-Barré (Cap. 460) Puede haber fluctuaciones graves en la tensión arterial y arritmias por inestabilidad del sistema nervioso autónomo. Se estima que entre 2 y 10% de los pacientes con síndrome de Guillain-Barré grave sufrirán colapso cardiovascular letal. También hay afección neurovegetativa gastrointestinal, trastornos en esfínteres, transpiración anormal y miosis. Hay descripciones de desmielinización de los nervios vago o glosofaríngeo, en la cadena simpática y las ramas comunicantes blancas. Resulta interesante que el grado de afección neurovegetativa parezca independiente de la gravedad en la neuropatía motora o sensitiva. La neuropatía aguda sensitiva y del sistema nervioso autónomo es una variante que respeta el sistema motor y que está presente con hipotensión ortostática y grados variables de pérdida sensitiva. El tratamiento es similar al del síndrome de Guillain-Barré, pero el pronóstico es menos favorable, con déficits sensitivos graves y persistentes y grados variables de hipotensión ortostática en muchos pacientes.

Ganglionopatía autonómica autoinmunitaria (AAG) Este trastorno se manifiesta con desarrollo subagudo de trastornos del sistema nervioso autónomo lo que incluye hipotensión ortostática, neuropatía entérica (gastroparesia, íleo, estreñimiento/diarrea), flaccidez vesical e insuficiencia colinérgica (p. ej., falta de sudor cutáneo, complejo de *sicca* y pupilas tónicas). Una forma crónica de AAG simula a la insuficiencia pura del sistema nervioso autónomo (véase más adelante). Los autoanticuerpos contra el receptor ganglionar de acetilcolina (A_3 AChR), que se encuentran en casi 50% de los pacientes, se considera diagnóstico de AAG. El estudio histopatológico muestra afección preferencial de las fibras nerviosas pequeñas, no mielinizadas con conservación de las fibras mielinizadas más grandes. El inicio de la neuropatía ocurre después de una infección viral en casi 50% de los casos. Hasta en 33% de los pacientes no tratados ocurre mejoría funcional significativa con el paso del tiempo. Las inmunoterapias que se han reportado como de utilidad incluyen plasmaféresis, administración de gammaglobulina inmunitaria intravenosa, glucocorticoides, azatioprina, rituximab y micofenolato de mofetilo. La hipotensión ortostática, gastroparesia y síntomas del síndrome de *sicca* pueden tratarse de forma sintomática.

También puede ocurrir AAG en forma de un trastorno paraneoplásico, con adenocarcinoma o carcinoma microcítico pulmonares, linfoma o timoma, los cuales son los tumores más comunes (cap. 122). En el caso de trastornos paraneoplásicos, pueden observarse otras características distintivas adicionales, como afección cerebelosa o demencia (**cuadros 122-1, 122-2 y 122-3**). La neoplasia puede permanecer oculta y tal vez se encuentre suprimida por autoanticuerpos.

Botulismo La toxina botulínica se une en el espacio presináptico de las terminales nerviosas colinérgicas y, después de la captación hacia el citosol, antagoniza la liberación de acetilcolina. Esta neuropatía colinérgica aguda se manifiesta como parálisis motora y trastornos del sistema nervioso autónomo lo que incluye visión borrosa, resequedad de boca, náusea, pupilas no reactivas o que responden con lentitud a los estímulos, estreñimiento y retención urinaria (cap. 178).

INSUFICIENCIA PURA DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

El síndrome esporádico mencionado comprende hipotensión postural, impotencia, disfunción vesical y alteración en la sudoración. El trastorno comienza en los decenios intermedios de la vida y afecta a mujeres con mayor frecuencia que a varones. Los síntomas pueden ser incapacitantes, pero la enfermedad no acorta la esperanza de vida. Las características clínicas y farmacológicas sugieren ataque primario de las neuronas simpáticas posganglionares. Una disminución intensa en el número de neuronas en los ganglios simpáticos, de lo cual resultan bajas concentraciones de noradrenalina plasmática con el sujeto en decúbito dorsal, e hipersensibilidad noradrenérgica. Algunos pacientes que al inicio fueron diagnosticados de esta manera más tarde desarrollan AAG o MSA. Las biopsias cutáneas pueden demostrar inclusiones fosforiladas de sinucleína-α en fibras nerviosas adrenérgicas y colinérgicas de algunos individuos con PAF, diferenciándolas de AAG, lo que sugiere que AAG es una enfermedad de la sinucleína; los pacientes con PD tienen inclusiones de sinucleína α en las biopsias de nervios del sistema nervioso simpático.

SÍNDROME DE TAQUICARDIA ORTOSTÁTICA POSTURAL

El síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS, *postural orthostatic tachycardia syndrome*) se caracteriza por la intolerancia ortostática sinto-

mática sin hipotensión ortostática, acompañada por aceleración de la frecuencia cardiaca a más de 120 lpm o incremento de 30 lpm al ponerse de pie el sujeto, signo que cede al sentarse o acostarse. La frecuencia de ataque es cinco veces mayor en mujeres que en varones y muchas de las personas presentan el síndrome por primera vez entre los 15 y 50 años de vida. Es frecuente que surjan síntomas de presíncope (obnubilación leve, debilidad, visión borrosa) en combinación con los de hiperactividad del sistema nervioso autónomo (palpitaciones, náusea). Se observan también crisis recurrentes e inexplicadas de disautonomía y fatiga. La patogenia es poco clara, pero se ha demostrado desnervación simpática distal en las extremidades inferiores con conservación de la función cardiovascular. También pueden participar la hipovolemia, acumulación de sangre en las venas, la alteración de la regulación del tronco del encéfalo o incremento de la actividad simpática. Se desconoce cuál es el tratamiento óptimo, pero la expansión del volumen circulante con la administración de agua, sal y fludrocortisona puede ser de utilidad como tratamiento inicial. Si éste no funciona, puede intentarse el tratamiento con midodrina, piridostigmina, fenobarbital, bloqueadores beta o clonidina. Medidas auxiliares importantes en el tratamiento incluyen el reacondicionamiento físico y un programa sostenido de ejercicios.

TRASTORNOS HEREDITARIOS

Existen cinco neuropatías hereditarias, sensitivas y autonómicas conocidas (HSAN I-V). Las variantes autonómicas más importantes son HSAN I y HSAN III. HSAN I es predominantemente hereditaria y a menudo se manifiesta como neuropatía distal de fibras pequeñas (síndrome de ardor de plantas de los pies) asociada con pérdida sensitiva y úlceras en los pies. El gen causante más común se encuentra en el cromosoma 9q y corresponde a *SPTLC1*. Ésa es una enzima importante en la regulación de la ceramida. Las células de pacientes con HSAN I con la mutación producen concentraciones más elevadas de lo normal de glucosil ceramida, lo que quizá desencadene la apoptosis. HSAN III (síndrome de Riley-Day; disautonomía familiar) es un trastorno autosómico recesivo de judíos asquenazí, que afecta niños y adultos y es mucho menos prevalente que HSAN I. Puede observarse disminución de la producción de lágrimas, hiperhidrosis, disminución de la sensibilidad al dolor, arreflexia, ausencia de papilas fungiformes en la lengua y labilidad de la tensión arterial. Son comunes las crisis episódicas de dolor abdominal y fiebre. El estudio histopatológico de los nervios revela pérdida de neuronas simpáticas, parasimpáticas y sensitivas. El gen defectuoso, *IKBKAP*, puede evitar la transcripción normal de moléculas importantes en el desarrollo neural.

HIPERHIDROSIS PRIMARIA

Este síndrome se manifiesta como sudoración excesiva de las palmas de las manos y plantas de los pies a partir de la infancia o la edad adulta temprana. La alteración tiende a mejorar con la edad. El trastorno afecta a 0.6 a 1.0% de la población. La causa es poco clara, pero existe un componente genético porque 25% de los pacientes tienen antecedentes familiares positivos. Esta alteración puede ocasionar problemas sociales (p. ej., al estrechar la mano) o incluso ser incapacitante (incapacidad para escribir sin manchar el papel). A veces son útiles los desodorantes tópicos. Son más útiles los anticolinérgicos potentes como el glucopirrolato, a razón de 1 a 2 mg tres veces al día. En más de 90% de individuos con hiperhidrosis palmar se obtienen buenos resultados con la gangliectomía o la simpatectomía a nivel de T2. El advenimiento de la simpatectomía T2 transaxilar endoscópica ha disminuido el índice de complicaciones de tal método. La complicación más común después de realizado es la hiperhidrosis compensatoria, que mejora de manera espontánea con el transcurso de meses. Otras complicaciones potenciales abarcan la hiperhidrosis recurrente (16%), el síndrome de Horner (menos de 2%), la sudoración gustativa, la infección de heridas, el hemotórax y la neuralgia intercostal. Se ha utilizado la inyección local de toxina botulínica para bloquear fibras simpáticas posganglionares colinérgicas que van a las glándulas sudoríparas en individuos con hiperhidrosis palmar. La técnica anterior tiene como inconveniente la necesidad de inyecciones repetidas (el efecto suele durar cuatro meses).

SÍNDROMES DE HIPERACTIVIDAD SIMPÁTICA AGUDA

En ocasiones, el médico se enfrenta a un estado agudo de hiperactividad simpática.

Una *tormenta neurovegetativa* es un estado agudo de estimulación simpática sostenida que causa combinaciones variables de anomalías en la presión arterial y frecuencia cardiaca, temperatura corporal, respiración y diaforesis. Sus causas son lesiones cerebrales y medulares, toxinas, fármacos, neuropatía neurovegetativa y quimiodectomas (p. ej., feocromocitoma). La lesión cerebral es la causa más frecuente de tormenta neurovegetativa después de un traumatismo encefálico grave (con lesión axónica difusa) y en la encefalopatía posterior a la reanimación luego de una lesión cerebral anóxica-isquémica. La tormenta tiroidea también puede presentarse con otras lesiones intracraneales agudas, como hemorragia, infarto cerebral, tumores de expansión rápida, hemorragia subaracnoidea, hidrocefalia o con menor frecuencia, una lesión aguda de la médula espinal. La situación más constante es la de una catástrofe intracraneal aguda de magnitud y rapidez suficientes para inducir la liberación de las catecolaminas. Este incremento de las catecolaminas endógenas puede causar convulsiones, edema pulmonar y taquicardias. Las manifestaciones incluyen fiebre, taquicardia, hipertensión, taquipnea, hiperhidrosis, midriasis y rubor. Las lesiones de proyecciones en la rama aferente del reflejo barorreceptor pueden originar crisis recurrentes de menor intensidad del sistema nervioso autónomo; muchas de ellas aparecen después de radiación del cuello.

Otra causa posible son fármacos y toxinas, incluidos los simpaticomiméticos, como fenilpropanolamina, cocaína, anfetaminas y antidepresivos tricíclicos; tétanos y, con menor frecuencia, toxina botulínica. La fenilpropanolamina, que ahora está fuera del mercado, antes era causa importante de este síndrome. La cocaína, incluido el "crack", puede producir una crisis hipertensiva con una sobreexcitación central. La sobredosis de tricíclicos, como la amitriptilina, causa rubor, hipertensión, taquicardia, fiebre, midriasis, anhidrosis y psicosis tóxica. El estado hiperadrenérgico que se asocia con síndrome de Guillain-Barré puede producir una tormenta autonómica moderada. El feocromocitoma se manifiesta como estado hiperadrenérgico sostenido o paroxístico, cefalea, hiperhidrosis, palpitaciones, ansiedad, temblor e hipertensión. El *síndrome neuroléptico maligno* se refiere a un síndrome con rigidez muscular, hipertermia e hipertensión en pacientes psicóticos tratados con fenotiazinas **(cap. 449)**. El tratamiento de la tormenta neurovegetativa incluye la exclusión de otras causas de inestabilidad neurovegetativa, incluida hipertermia maligna, porfiria y convulsiones. Es necesario descartar la epilepsia y encefalitis con los estudios apropiados. Debe hacerse un electroencefalograma (EEG) para detectar actividad epileptiforme; a menudo es necesaria la imagen por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) de cerebro y de médula espinal. El paciente debe manejarse en la unidad de cuidados intensivos. El tratamiento con sulfato de morfina (10 mg c/4 h) y labetalol (100 a 200 mg dos veces al día) funciona relativamente bien. A veces es necesario mantener el tratamiento varias semanas. En el caso de crisis crónicas y de menor intensidad del sistema nervioso autónomo, pueden ser eficaces el propranolol, la clonidina o ambos fármacos.

CUADROS DIVERSOS

Otros cuadros que se acompañan de insuficiencia del sistema nervioso autónomo son infecciones, intoxicación (compuestos organofosforados), cánceres y envejecimiento. Las alteraciones del hipotálamo pueden afectar la función del sistema nervioso autónomo y originar anormalidades en el control de la temperatura, la saciedad, la función sexual y los ritmos circadianos **(cap. 403)**.

DISTROFIA SIMPÁTICA REFLEJA Y CAUSALGIA

El hecho de no poder identificar la participación primaria del sistema nervioso autónomo en la patogenia de tales trastornos ha propiciado cambios en la nomenclatura. Hoy en día se prefieren los términos síndrome de dolor regional complejo (CRPS, *complex regional pain syndrome*) de tipos I y II en lugar de distrofia simpática refleja y causalgia.

El CRPS de tipo I es un síndrome de dolor regional que suele surgir después de traumatismo hístico. Ejemplos de situaciones traumáticas son el infarto de miocardio, la lesión leve de hombro o extremidad y la apoplejía. Se observan *alodinia* (percepción de un estímulo no doloroso, como doloroso); *hiperpatía* (respuesta demasiado intensa de dolor a un estímulo doloroso), y dolor espontáneo. Los síntomas no guardan relación con la intensidad del traumatismo inicial y no se circunscriben a la distribución de un solo nervio periférico. El CRPS de tipo II es un síndrome de dolor regional que aparece después de lesión de un nervio periférico, por lo común un tronco nervioso mayor. El dolor espontáneo en el comienzo surge dentro del territorio del nervio afectado, pero al final puede propagarse por fuera de dicha distribución.

El dolor es el signo clínico primario de CRPS. Pueden surgir solos o en combinación la disfunción vasomotora, las anormalidades sudomotoras o el edema focal, pero deben estar presentes para plantear el diagnóstico. Los síndromes dolorosos de extremidades que no cubren dichos criterios se clasifican mejor como "dolor de extremidad" por lo demás no especificado. En el CRPS, la sudoración localizada (una mayor producción de sudor en el reposo) y los cambios en la corriente sanguínea pueden originar diferencias térmicas entre las extremidades afectadas y las indemnes.

De manera clásica, el CRPS de tipo I (RSD) se ha dividido en tres fases clínicas. La fase I incluye dolor e hinchazón en la porción distal de la extremidad que aparece en término de semanas a tres meses de haber actuado el

hecho desencadenante. El dolor es difuso, espontáneo, ardoroso, pulsátil o sordo. La extremidad afectada está caliente y edematosa y las articulaciones son dolorosas al tacto. Aparece mayor sudoración y proliferación capilar. En la fase II (tres a seis meses después del comienzo) surge piel fina, brillosa y fría. Después de tres a seis meses más (fase III), la atrofia de la piel y del tejido subcutáneo y además las contracturas en flexión completan el cuadro clínico. Las pruebas del sistema nervioso autónomo con las gammagrafías óseas en ocasiones son de utilidad cuando existe duda diagnóstica.

La evolución de la CRPS típica puede ser más benigna y más variable de lo que se había reconocido con anterioridad. Se han creado diversos tratamientos quirúrgicos y médicos, con reportes contradictorios en cuanto a su eficacia. Las investigaciones en seres humanos sugieren que la movilización temprana junto con fisioterapia o un ciclo breve a base de glucocorticoides pueden ser útiles en CRPS de tipo I. Otros tratamientos médicos comprenden el uso de bloqueadores adrenérgicos, antiinflamatorios no esteroideos, antagonistas de los conductos de calcio, difenilhidantoína, opioides y calcitonina. Una técnica terapéutica cruenta muy usada es el bloqueo del ganglio estrellado con la que se obtiene a veces alivio temporal del dolor, pero no se sabe cuál es la eficacia de bloqueos repetitivos.

TRATAMIENTO INSUFICIENCIA DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

En la insuficiencia del sistema nervioso autónomo, el tratamiento específico se orienta hacia la causa y el alivio de los síntomas. De importancia particular es eliminar fármacos, o buscar la mejoría de cuadros primarios que originan o agravan los síntomas del sistema comentado, en especial en ancianos. Por ejemplo, la hipotensión ortostática puede ser causada o agravada por los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, los antagonistas del conducto, los antidepresivos tricíclicos, la levodopa, el alcohol o la insulina. En el cuadro 454-6 se presenta un resumen de los fármacos que pueden causar OH por clase, mecanismo putativo y magnitud del descenso en la presión arterial.

ENSEÑANZA DEL ENFERMO

La hipotensión ortostática puede ser asintomática o sintomática. La forma neurógena obliga a emprender tratamiento. Habrá que orientar al paciente sobre los mecanismos de la normotensión postural (estado volumétrico, lechos de resistencia y capacitancia, autorregulación) y la naturaleza de los factores que desencadenan cambios ortostáticos (hora del día y la influencia de comidas, calor, bipedestación y ejercicio). Es importante que la persona aprenda a reconocer los síntomas de ortostatismo desde el comienzo (en particular los síntomas cognitivos sutiles, debilidad y fatiga) y al modificar o evitar actividades que desencadenan los episodios. Otras medidas útiles pueden incluir llevar un registro diario de las mediciones de presión arterial, enseñanza respecto a alimentos (cloruro de sodio/líquidos). Otras de las medidas útiles son aprender "contramaniobras" físicas que disminuyen la OH al ponerse de pie la persona; practicar rehabilitación postural y entrenamiento de resistencia son medidas útiles.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

Las estrategias no farmacológicas se incluyen en el **cuadro 454-9**. Es esencial el consumo adecuado de sodio y líquidos para producir un volumen de orina entre 1.5 a 2.5 L (que contendrá más de 170 meq de sodio) c/24 h. Dormir con la cabecera elevada llevará al mínimo los efectos de la hipertensión nocturna en decúbito dorsal. Cuando sea posible, es importante evitar el decúbito por periodos prolongados. Se recomienda al paciente que se siente de modo que sus extremidades inferiores cuelguen del borde de la cama, algunos minutos, antes de intentar ponerse de pie por la mañana; es importante abordar de modo gradual otros elementos de estrés postural. Una maniobra que aminora la OH es cruzar las piernas y conservar la contracción de los músculos de ellas durante 30 s; ello comprime las venas de las extremidades inferiores e intensifica la resistencia sistémica. Para el empeoramiento transitorio de la hipotensión ortostática, beber dos vasos de agua de 250 mL puede incrementar la presión arterial en posición de pie en 20 a 30 mmHg por casi dos horas, iniciando casi 20 minutos después del consumo de líquidos. El paciente puede incrementar el consumo de sal y líquido ("tratamiento del caldo"), incrementar las maniobras físicas (elevación de las extremidades inferiores con el paciente en decúbito) o el uso transitorio de dispositivos de compresión corporal total (presión de compresión de 30 a 40 mmHg).

Debe corregirse la anemia con la administración subcutánea de eritropoyetina en dosis de 25 a 75 U/kg tres veces por semana. El valor hematocrito aumenta después de dos a seis semanas. Por lo regular se necesita una dosis de sostén semanal. No obstante, el mayor volumen intravascular que acompaña al incremento del valor hematocrito exacerba a veces la hipertensión en decúbito dorsal.

Si no bastan las medidas mencionadas, quizá sea necesaria la farmacoterapia. La midodrina es un agonista α_1 que no cruza la barrera hematoencefálica y que es eficaz. Su acción dura 2 a 4 h. La dosis usual es de 5 a 10 mg ingeridos tres veces al día, pero algunos pacientes mejoran con dosis decrecientes (como 15 mg al despertar, 10 mg al mediodía y 5 mg en la tarde). Es importante no consumir dicho fármaco después de las 18:00 horas. Entre sus efectos adversos están prurito, piloerección incómoda e hipertensión en decúbito dorsal, especialmente en dosis altas. La droxidopa ha sido aprobada en fecha reciente por la FDA para el tratamiento de la hipotensión ortostática neurógena relacionada con PAF, PD o MSA; la droxidopa oral se convierte en norepinefrina y en estudios clínicos a corto plazo fue eficaz para disminuir los síntomas de hipotensión ortostática. La piridostigmina al parecer mejora la hipotensión ortostática sin agravar la hipertensión en decúbito dorsal, al intensificar la transmisión ganglionar (es máxima en el ortostatismo y mínima con el decúbito dorsal). La fludrocortisona aplacará la OH, pero agravará la hipertensión en decúbito dorsal. En dosis de 0.1 mg/día y 0.3 mg ingeridas dos veces al día, intensifica la conservación de sodio por riñones y también la sensibilidad de las arteriolas a la noradrenalina. Las personas susceptibles a veces presentan sobrecarga hídrica, insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión en el decúbito dorsal o hipopotasemia. A menudo se necesitan complementos de potasio si se administra la fludrocortisona por largo tiempo. Es mejor impedir los aumentos sostenidos de la presión arterial mayores de 180/110 mmHg con la persona en decúbito dorsal. La hipertensión en decúbito (>180/110 mmHg) puede ser tratada por el propio paciente al evitar el decúbito dorsal (p. ej., al dormir sentado en una silla) y con la reducción de la dosis de fludrocortisona. Un vaso de vino al día, si es solicitado por el paciente, puede tomarse poco antes de ir a la cama por la noche. Si estas medidas simples no son adecuadas, puede considerarse el tratamiento farmacológico que incluye la administración oral de hidralazina (25 mg cada 24 horas), nifedipina oral (10 mg cada 24 horas) o parches de nitroglicerina.

Una combinación farmacológica promisoria (atomoxetina o yohimbina) se han estudiado para su uso en seres humanos que sufren hipotensión ortostática grave y que no responden a otros fármacos, como ocurre en individuos con diabetes y con neuropatía grave del sistema nervioso autónomo que no responde a otros fármacos. La atomoxetina antagoniza el transportador de la recaptación de norepinefrina, mientras que la yohimbina antagoniza los receptores α_2 que median el asa de retroalimentación simpática para la regulación descendente de la presión arterial en respuesta a la atomoxetina. El resultado es un incremento espectacular en la presión arterial y en la tolerancia a la posición erecta. Esta combinación no ha sido aprobada por la FDA para este propósito. Es posible que dada la limitada duración de acción del fármaco puede utilizarse para interrumpir el tratamiento farmacológico cuando se espera que el paciente permanezca en decúbito (p. ej., al ir a la cama por la noche).

La OH posprandial puede reaccionar a diversas medidas. Las raciones pequeñas y frecuentes de alimentos con pocos carbohidratos pueden disminuir la derivación esplácnica de sangre después de las comidas y aplacar la OH posprandial. A veces son útiles los inhibidores de prostaglandinas (ibuprofeno o indometacina) ingeridos con los alimentos, o la midodrina (10 mg con cada alimento). El octreótido, análogo de somatostatina, puede ser útil en el tratamiento del síncope posprandial, al inhibir la liberación de péptidos gastrointestinales que poseen efectos vasodilatadores e hipotensores. Las dosis subcutáneas varían de 25 µg dos veces al día, a 200 µg tres veces al día.

CUADRO 454-9 Tratamiento inicial de la hipertensión ortostática (OH)

Enseñanza del enfermo: mecanismos y elementos tensores de la OH
Dieta hipersódica (10-20 g/día)
Ingreso de abundantes líquidos (2 L/día)
Elevar la cabecera del lecho 10 cm para reducir la hipertensión arterial en decúbito
Conservar los estímulos posturales
Aprender contramaniobras físicas
Dispositivos personales de compresión
Corregir la anemia

455 Neuralgia del trigémino, parálisis de Bell y otros trastornos de pares craneales

M. Flint Beal, Stephen L. Hauser

Los síntomas y signos de afección de los pares craneales son frecuentes en medicina interna. Suelen aparecer con mayor frecuencia en el contexto de una enfermedad neurológica más extensa, pudiendo constituir la afección de los pares craneales la primera manifestación de la enfermedad. En otros trastornos tan sólo se ven afectados uno o varios pares craneales; en este capítulo se revisan dichas afecciones. **Los trastornos de los movimientos oculares se exponen en el capítulo 39, los del olfato en el capítulo 43, y el vértigo y los trastornos de la función vestibular en el capítulo 28.**

DOLOR O INSENSIBILIDAD DE LA CARA

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

El nervio trigémino (V par) es el encargado de transmitir la sensación de la piel de cara y mitad anterior de la cabeza **(fig. 455-1)** a centros superiores. La porción motora da inervación a los músculos que participan en la masticación (lo que incluye los maseteros y músculos pterigoideos) así como el tensor del tímpano del oído medio (audición en especial para los tonos altos). Es el más grande de los pares craneales. Sale en la porción lateral de la protuberancia y atraviesa la fosa craneal media hacia el ganglio semilunar (ganglio de Gasser, ganglio trigémino) en la cavidad de Meckel donde el nervio se divide en tres ramas (oftálmica [V1], maxilar [V2] y mandibular [V3]). Las ramas V1 y V2 atraviesan el seno cavernoso para salir en la fisura orbitaria superior y en el agujero redondo, ubicados por arriba y por abajo de la cavidad de la órbita, respectivamente; la rama V3 sale a través del agujero oval. El nervio trigémino es predominantemente sensitivo y la inervación motora es realizada de manera exclusiva en V3. La córnea recibe inervación principalmente de la rama V1, aunque una porción inferior

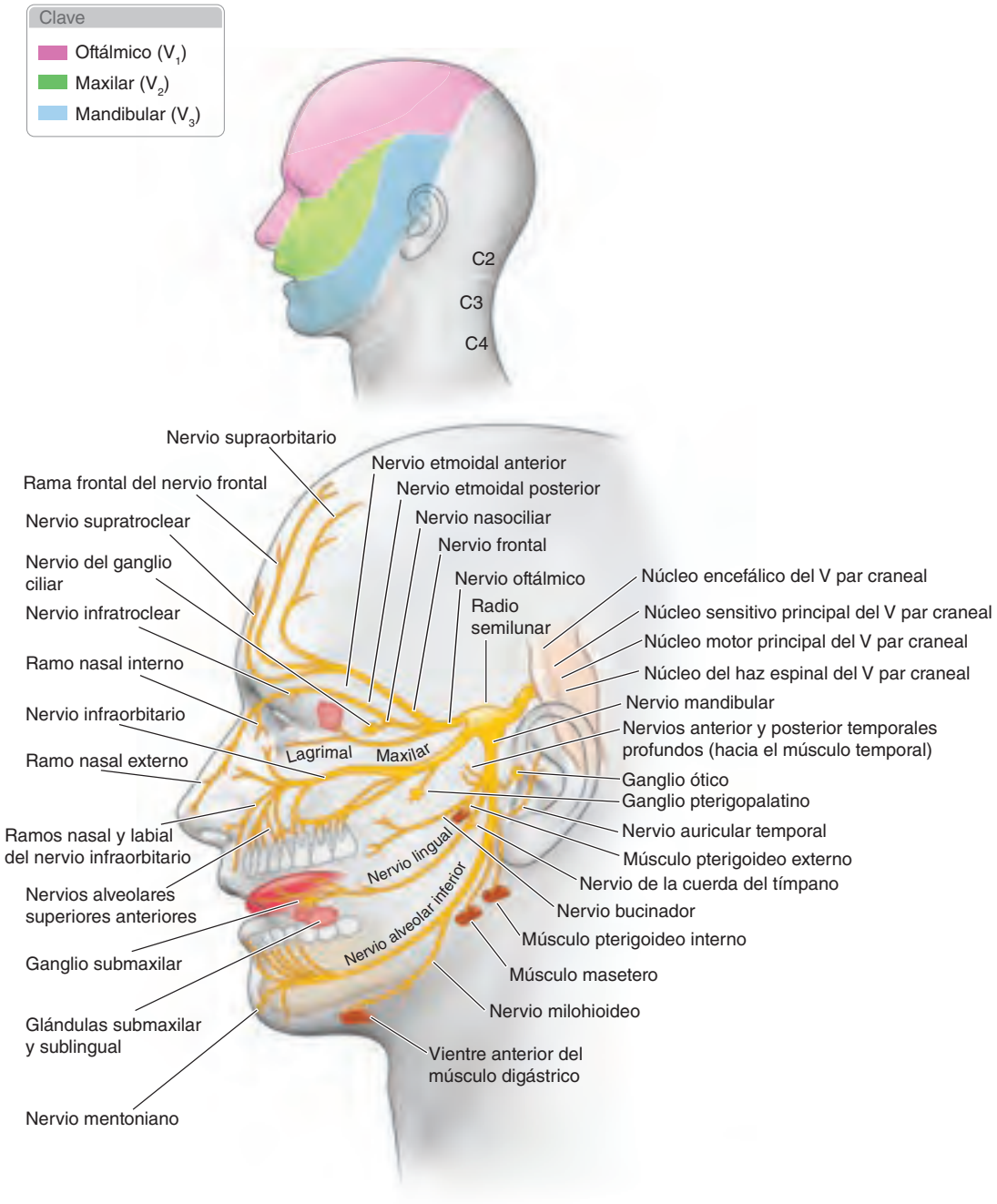


FIGURA 455-1. Nervio trigémino y sus ramas, así como su distribución en la cara. Las tres principales divisiones sensitivas del nervio trigémino son los nervios oftálmico, del maxilar y mandibular. *(Adaptado de Waxman SG: Clinical Neuroanatomy, 26th ed. http://www.accessmedicine.com. Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. Todos los derechos reservados.)*

puede recibir inervación de V2. Al entrar en la protuberancia, las fibras del dolor y de la temperatura desciende en forma ipsolateral hacia la médula espinal cervical superior en forma del haz espinal del V par craneal, antes de hacer sinapsis con el núcleo espinal de V; esto explica las parestesias faciales que pueden ocurrir en las lesiones de la médula espinal por arriba de C2. En el tronco encefálico, el haz espinal de V se ubica adyacente a la recusación de las fibras ascendentes del haz espinotalámico, lo que produce una pérdida sensitiva "cruzada" para el dolor y la temperatura (porción ipsolateral de la cara, porción contralateral de las extremidades superiores/tronco/extremidades inferiores) con lesiones de la porción lateral del tronco encefálico en su porción baja. El V par craneal está rodeado por una vaina derivada de los oligodendrocitos, más que de aquellos de las células de Schwann, con una vaina de mielina de hasta 7 mm después de haber abandonado el tronco encefálico, a diferencia de sólo unos cuantos milímetros para otros pares craneales y nervios espinales; esto puede explicar la elevada frecuencia de neuralgia del trigémino en la esclerosis múltiple (cap. 458), un trastorno de la mielina de los oligodendrocitos.

NEURALGIA DEL TRIGÉMINO (TIC DOLOROSO)

Manifestaciones clínicas La neuralgia del trigémino se caracteriza por paroxismos de dolor muy intenso de los labios, las encías, los carrillos y el mentón y, en raras ocasiones, por afección de la división oftálmica del V par. El dolor rara vez dura más de unos segundos o 1 o 2 min, pero puede ser tan intenso que el individuo gesticule, razón por la cual se le ha llamado *tic*. Los paroxismos, en la forma de crisis aisladas o en grupos, tienden a reaparecer a menudo noche y día, varias veces por semana. En ocasiones surgen de manera espontánea o con movimientos de las áreas afectadas desencadenados por el habla, la masticación o la sonrisa. Otro signo característico es la presencia de zonas desencadenantes, típicamente en la cara, los labios o la lengua, que originan los ataques; los pacientes pueden indicar que los estímulos táctiles, como lavarse la cara, cepillarse los dientes o quedar expuestos a una corriente de aire, generan dolor muy intenso. Un signo esencial de la neuralgia del trigémino es que en la exploración no se identifican signos objetivos de pérdida sensitiva.

La neuralgia mencionada es relativamente frecuente y se ha calculado que en Estados Unidos su incidencia anual es de cuatro a ocho casos por 100 000 personas. Afecta sobre todo a sujetos en la madurez de la vida y ancianos, y alrededor de 60% de los casos se observa en mujeres. El comienzo de manera típica es repentino y las crisis tienden a persistir semanas o meses antes de mostrar remisión espontánea. Éstas pueden ser duraderas, pero en muchos pacientes el trastorno finalmente reaparece.

Fisiopatología Los síntomas son consecuencia de la generación ectópica de potenciales de acción en fibras aferentes sensibles al dolor, de la raíz del V par craneal, antes que penetren en la cara lateral de la protuberancia. La compresión o cualquiera otra alteración del nervio causa desmielinización de gruesas fibras mielínicas que por sí mismas no transportan la sensación de dolor, pero se tornan hiperexcitables y eléctricamente acopladas con fibras más finas amielínicas u oligomielínicas muy cercanas; ello puede explicar por qué los estímulos táctiles, transportados por gruesas fibras mielínicas, estimulan paroxismos de dolor. La compresión de la raíz del nervio trigémino por un vaso sanguíneo, muy a menudo la arteria cerebelosa superior o a veces una vena flexuosa, es el origen de la neuralgia del trigémino en la mayoría de los pacientes. En casos de compresión vascular, el hundimiento encefálico por el envejecimiento y el mayor espesor de la pared de vasos y su flexuosidad pueden explicar la prevalencia de neuralgia del trigémino en etapas ulteriores de la vida.

Diagnóstico diferencial La neuralgia del trigémino debe diferenciarse de otras causas de dolor en cara y cabeza (cap. 21), y del dolor que surge de enfermedades del maxilar inferior, dientes o senos paranasales. El dolor por migraña (jaqueca) o cefalea en racimos tiende a ser profundo y constante, a diferencia de la neuralgia del trigémino, que genera una sensación transfictiva y superficial; en raras ocasiones, la cefalea en racimos acompaña a la neuralgia del trigémino, síndrome conocido como *agrupamiento* (*cluster-tic*). En la arteritis temporal se produce dolor superficial de la cara, pero no es similar al choque típicamente, y la persona suele quejarse de mialgias y otros síntomas generalizados, y también suele haber incremento de la velocidad de eritrosedimentación (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*) (cap. 385). Si la neuralgia del trigémino se presenta en un adulto joven o es bilateral, una de las entidades que deben considerarse de manera decidida es la esclerosis múltiple; en tales casos proviene de una placa desmielinizante en la zona de penetración de la raíz del V par en la protuberancia; a menudo se identifica en la exploración cuidadosa algún signo de pérdida sensitiva en la cara. Los casos que son consecuencia de masas patológicas, como aneurismas, neurofibromas, schwannomas vestibulares (acústicos), o meningiomas, por lo común producen signos objetivos de pérdida sensitiva en la distribución del trigémino (neuropatía trigémina, véase adelante).

Valoración por estudios de laboratorio Conviene medir la eritrosedimentación si se sospecha arteritis temporal. En casos típicos de neuralgia del trigémino, casi nunca son necesarios los estudios de imágenes, aunque pueden ser valiosos si la esclerosis múltiple es una posibilidad, así como para valorar lesiones vasculares suprayacentes a fin de planear el procedimiento quirúrgico para descompresión.

TRATAMIENTO NEURALGIA DEL TRIGÉMINO

El tratamiento con carbamazepina resulta eficaz en casi 50 a 75% de los pacientes. Debe iniciarse con una sola dosis de 100 mg con la comida y aumentarse de manera progresiva 100 mg/día cada uno o dos días, hasta que se consiga un alivio notable (>50%) del dolor. La mayoría de los pacientes precisa una dosis de sostén de 200 mg c/6 h. Las dosis superiores a 1 200 mg/día no resultan más eficaces. Los efectos secundarios más importantes de la carbamazepina son mareo, inestabilidad, sedación y, en raras ocasiones, agranulocitosis. Si el tratamiento resulta eficaz, suele mantenerse durante casi un mes, para retirarlo a continuación de modo escalonado según la respuesta del paciente. La oxcarbazepina (300 a 1 200 mg c/12 h) es una alternativa a la carbamazepina, tiene menor toxicidad para la médula ósea y es probable que tenga la misma eficacia. Si estos fármacos no se toleran o resultan ineficaces, otras opciones son lamotrigina, 400 mg al día, o difenilhidantoinato, 300 a 400 mg al día. También puede administrarse baclofeno, ya sea solo o combinado con un anticonvulsivo. La dosis inicial es 5 a 10 mg c/8 h, con aumento gradual en caso necesario hasta 20 mg c/6 horas.

Si el tratamiento farmacológico falla, debe ofrecerse el quirúrgico. El método más frecuente en la actualidad es la descompresión microvascular para aliviar la presión sobre el nervio trigémino a su salida de la protuberancia anular. Este procedimiento requiere una craneotomía suboccipital. Con base en datos limitados, este procedimiento parece tener una eficacia >70% y tasa baja de recurrencia en los sujetos que responden a él; la respuesta es mejor para los síntomas típicos, parecidos a un tic, que para el dolor facial no lancinante. En algunos casos hay daño perioperatorio al VIII o VII pares craneales, o al cerebelo; también es posible un síndrome de fuga posoperatoria del líquido cefalorraquídeo (LCR). La angiografía por resonancia magnética de alta resolución preoperatoria permite visualizar las relaciones entre el origen del V par craneal y los vasos sanguíneos cercanos.

La radiocirugía con bisturí de rayos gamma también se usa en el tratamiento y produce el alivio completo del dolor (aunque a veces se retrasa al inicio) en más de 66% de los pacientes, con bajo riesgo de entumecimiento facial persistente; a veces la respuesta es duradera, pero el dolor recurre en dos o tres años en la mitad de los pacientes. Comparada con la descompresión quirúrgica, la cirugía con bisturí de rayos gamma parece un poco menos eficaz, pero tiene menos complicaciones graves.

Otro procedimiento, la rizotomía térmica por radiofrecuencia, produce una lesión calórica en el ganglio del trigémino o en el nervio trigémino. Se usa menos ahora que antes. Más de 95% de los pacientes experimentan alivio de corto plazo, pero los estudios de largo plazo indican que el dolor recurre hasta en un tercio de los pacientes tratados. Es frecuente el entumecimiento facial después de la operación; puede haber debilidad del masetero (mandibular), sobre todo después de procedimientos bilaterales, y desnervación corneal con queratitis secundaria luego de la rizotomía por neuralgia del trigémino en la primera división.

NEUROPATÍA DEL TRIGÉMINO

Hay varios trastornos que pueden afectar al nervio trigémino (cuadro 455-1). La mayor parte de ellos provoca pérdida de sensibilidad en la cara o debilidad en los músculos mandibulares. La desviación de la mandíbula al abrir la boca indica debilidad de los músculos pterigoideos del mismo lado hacia el cual se desvía la mandíbula. Algunos casos provienen del síndrome de Sjögren o de alguna colagenopatía como el lupus eritematoso sistémico, la esclerodermia o la enfermedad mixta de tejido conjuntivo. Entre las causas infecciosas hay que pensar en herpes zóster (agudo o posherpético) y lepra. Los tumores de la fosa craneal media (meningiomas), del nervio trigémino (schwannomas) o de la base del cráneo (metástasis) pueden producir una combinación de signos motores y sensitivos. Las lesiones del seno cavernoso pueden afectar a la primera y segunda ramas del nervio trigémino, y las lesiones de la hendidura esfenoidal pueden afectar

CUADRO 455-1 Trastornos del nervio trigémino

Lesiones nucleares (del tronco encefálico)	**Lesiones del nervio periférico**
Esclerosis múltiple	Carcinoma nasofaríngeo
Apoplejía	Traumatismo
Siringobulbia	Síndrome de Guillain-Barré
Glioma	Síndrome de Sjögren
Linfoma	Colagenopatías
Lesiones preganglionares	Sarcoidosis
Neurinoma acústico	Lepra
Meningioma	Fármacos (estilbamidina, tricloroetileno)
Metástasis	Neuropatía trigémina idiopática
Meningitis crónica	
Aneurisma cavernoso carotídeo	
Lesiones del ganglio de Gasser	
Neurinoma del trigémino	
Herpes zóster	
Infección (extensión de una otitis media o de una mastoiditis)	

a la primera rama (oftálmica). La anestesia corneal que se produce incrementa el riesgo de ulceración de la córnea (neuroqueratitis).

La pérdida sensitiva aislada sobre la barbilla (neuropatía mentoniana) puede ser la única manifestación de un cáncer diseminado. En raras ocasiones se observa una forma idiopática de neuropatía trigémina, que cursa con sensación de entumecimiento y parestesias (a veces bilaterales), y pérdida de sensibilidad en la zona del nervio trigémino, pero sin debilidad de la mandíbula. La norma es la recuperación gradual. Un síntoma del tétanos (cap. 177) es el espasmo tónico de los músculos de la masticación, conocido como *trismus*; puede producirse en individuos que reciben fenotiazinas.

DEBILIDAD DEL NERVIO FACIAL

CONSIDERACIONES ANATÓMICAS

(Fig. 455-2) El VII par craneal inerva todos los músculos implicados en la expresión facial. Su componente sensitivo es pequeño (nervio intermediario); transporta la sensación gustativa de los dos tercios anteriores de la lengua y, probablemente, los impulsos cutáneos de la pared anterior del conducto auditivo externo. El núcleo motor del VII par craneal se sitúa por delante y lateralmente respecto al núcleo del motor ocular externo. Tras abandonar la protuberancia, el VII nervio se introduce en el conducto auditivo interno junto con el nervio acústico. El nervio continúa su trayecto en su propio conducto óseo, el conducto facial, y sale del cráneo a través del agujero estilomastoideo. Luego, pasa a través de la parótida y se subdivide para inervar a los músculos faciales.

La interrupción completa del nervio facial en el agujero estilomastoideo paraliza todos los músculos de la expresión facial. La comisura bucal queda flácida, se borran los pliegues y los surcos cutáneos, la frente pierde sus arrugas y el paciente no puede cerrar el ojo. Al intentar cerrar los párpados, el ojo del lado paralizado se ve desplazado hacia arriba (fenómeno de Bell). El párpado inferior pierde su tono y se aleja de la conjuntiva, de manera que las lágrimas caen sobre la mejilla. La comida se acumula entre los dientes y los labios, y la saliva puede escaparse por la comisura bucal. El paciente presenta una sensación de pesadez o entumecimiento en la cara, aunque no suele demostrarse pérdida sensitiva alguna, y el sentido del gusto permanece intacto.

Cuando la lesión ocurre en el trayecto que atraviesa el oído medio, se pierde el sentido del gusto en los dos tercios anteriores de la lengua del mismo lado. Si se interrumpe la rama que inerva al músculo del estribo, se produce hiperacusia (sensibilidad dolorosa para los sonidos fuertes). Las lesiones en el segmento que discurre por el conducto auditivo interno también pueden afectar a los nervios auditivo y vestibular adyacentes, produciendo sordera, acúfenos o mareo. Las lesiones protuberanciales que causan parálisis de la cara suelen afectar al núcleo del motor ocular externo y con frecuencia a las vías corticoespinales y sensitivas.

Si la parálisis facial periférica ha persistido durante algún tiempo y la recuperación de la función motora es incompleta, se puede producir una especie de contractura difusa continua de los músculos faciales. La hendidura palpebral se estrecha y los pliegues nasolabiales aparecen hundidos. Los intentos para mover un grupo de músculos faciales provocan la contracción de todos ellos (movimientos asociados o sincinesia). Pueden producirse espasmos faciales, iniciados por movimientos faciales (espasmo hemifacial). La regeneración anómala de las fibras del VII nervio puede ocasionar otros trastornos molestos. Si las fibras que originalmente conectaban con el músculo orbicular de los ojos terminan inervando al músculo orbicular de los labios, el cierre de los párpados puede provocar la retracción de la boca; o bien, si las fibras que antes inervaban a los músculos de la cara terminan inervando a la glándula lagrimal, tras la realización de cualquier actividad con los músculos faciales, como el comer, se produce un lagrimeo a normal ("lágrimas de cocodrilo"). Otra sincinesia facial poco frecuente consiste en que al abrir la boca se cierran los párpados del lado de la parálisis facial (guiño mandibular).

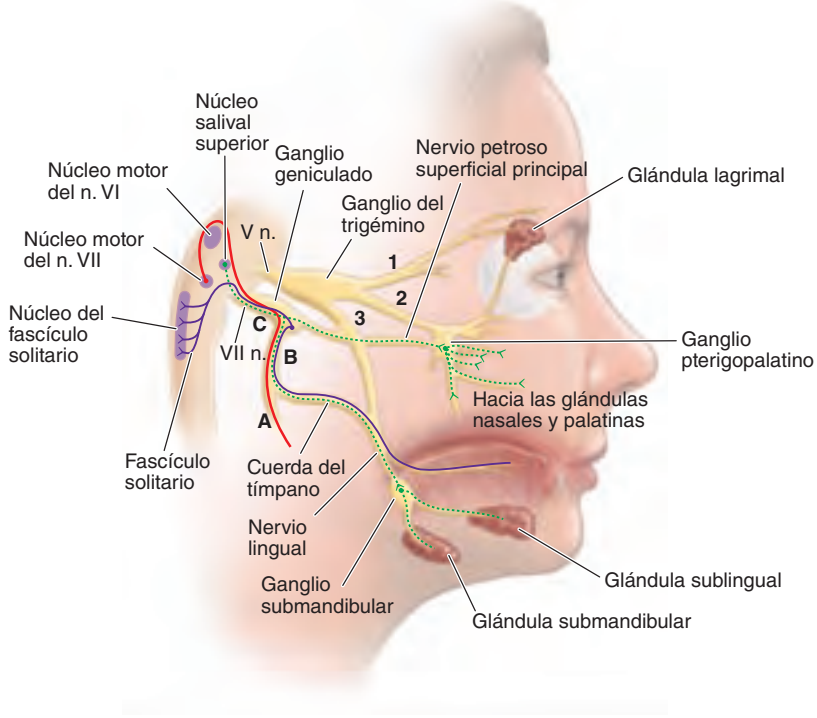


FIGURA 455-2. Nervio facial. ***A***, ***B*** y ***C*** señalan lesiones del nervio en el orificio estilomastoideo, en sentido distal y proximal al ganglio geniculado, respectivamente. Las ***líneas verdes*** señalan las fibras parasimpáticas, las ***rojas*** indican las fibras motoras y las ***violeta*** señalan fibras aferentes viscerales (gusto). *(Adaptado de MB Carpenter: Core Text of Neuroanatomy, 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1978.)*

PARÁLISIS DE BELL

La forma más común de la parálisis facial es la llamada parálisis de Bell. La incidencia anual de este trastorno idiopático se sitúa en aproximadamente 25 casos por 100 000 personas al año o en promedio una de 60 personas durante toda la vida.

Manifestaciones clínicas El comienzo de la parálisis de Bell es bastante brusco y como norma general alcanza el nivel máximo de debilidad pasadas 48 h. Uno o dos días antes de la parálisis, el paciente puede presentar dolor detrás del oído. Suele haber pérdida unilateral de la sensibilidad gustativa e hiperacusia. En algunos casos se observa una ligera linfocitosis en el LCR. La MRI puede revelar edema y reforzamiento uniforme del ganglio geniculado y del nervio facial y, en algunos casos, atrapamiento del nervio edematoso dentro del hueso temporal. Alrededor de 80% de los pacientes se recupera al cabo de unas cuantas semanas o meses. La electromiografía puede tener algún valor; si se observan signos de desnervación al cabo de 10 días, éstos indican que se ha producido una degeneración axónica y que pasará mucho tiempo (tres meses, como regla) antes que se produzca la regeneración, que en todo caso puede ser incompleta. La presencia de una parálisis incompleta en la primera semana es el signo pronóstico más favorable. Se han indicado recurrencias en casi 7% de los casos.

Fisiopatología En la parálisis aguda de Bell hay inflamación del nervio facial con células mononucleares, consistente con una causa infecciosa o inmunitaria. Con frecuencia se detecta DNA del virus herpes simple (HSV) tipo 1 en el líquido endoneural y el músculo auricular posterior, lo que sugiere que una reactivación de este virus en el ganglio geniculado podría ser la causa en la mayoría de los pacientes. La reactivación del virus de varicela zóster se relacionó con parálisis de Bell hasta en un tercio de los casos y podría ser la segunda causa más frecuente. Con menor frecuencia se han vinculado varios virus más. También se reportó una mayor incidencia de parálisis de Bell entre los receptores de la vacuna intranasal desactivada para gripe (influenza); se formuló la hipótesis de que esto podría deberse a la enterotoxina de *Escherichia coli* usada como coadyuvante o a la reactivación del virus latente.

Diagnóstico diferencial Hay muchas otras causas de parálisis facial aguda que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de la parálisis de Bell. La enfermedad de Lyme puede causar parálisis facial unilateral o bilateral; en áreas endémicas es probable que 10% o más de los casos de parálisis facial se deban a la infección con *Borrelia burgdorferi* (cap. 210). El síndrome de Ramsay Hunt, causado por la reactivación de herpes zóster en el ganglio geniculado, consiste en parálisis facial grave acompañada de una erupción vesicular en el conducto auditivo externo, a veces también en la faringe y otras regiones tegumentarias craneales; a menudo se afecta también el VIII par craneal. En la sarcoidosis (cap. 390) y en el síndrome de Guillain-Barré (cap. 460) hay parálisis facial, a menudo bilateral. La lepra afecta con frecuencia al nervio facial, y también puede haber neuropatía facial en la diabetes mellitus, enfermedades del tejido conjuntivo, incluido el síndrome de Sjögren, y en la amiloidosis. El raro síndrome de Melkersson-Rosenthal consiste en parálisis facial recurrente; edema facial (sobre todo labial) recurrente, al final permanente, y un elemento menos constante, el plegamiento de la lengua. Se desconoce su causa. Los neurinomas estatoacústicos con frecuencia comprimen al nervio facial. Los infartos, las lesiones desmielinizantes de la esclerosis múltiple y los tumores son las lesiones protuberanciales frecuentes que interrumpen las fibras del nervio facial; por lo general otros signos de afección del tronco encefálico están inusualmente presentes. Los tumores que invaden el hueso temporal (cuerpo carotídeo, colesteatoma, dermoide) pueden causar parálisis facial, pero el inicio es insidioso y la evolución es progresiva.

Todas estas formas de parálisis facial periférica o nuclear deben diferenciarse de la forma supranuclear. En esta última, los músculos frontal y orbicular de los párpados se afectan menos que aquellos de la porción inferior de la cara, porque los músculos de la porción superior de la cara reciben inervación de vías corticobulbares provenientes de ambas cortezas motoras, mientras que los músculos de la porción inferior de la cara reciben inervación sólo del hemisferio opuesto. En las lesiones supranucleares puede haber una disociación entre los movimientos faciales voluntarios y los psicógenos, y con frecuencia se asocia un cierto grado de parálisis del brazo y de la pierna, o es posible que haya un cuadro afásico (en las lesiones del hemisferio dominante).

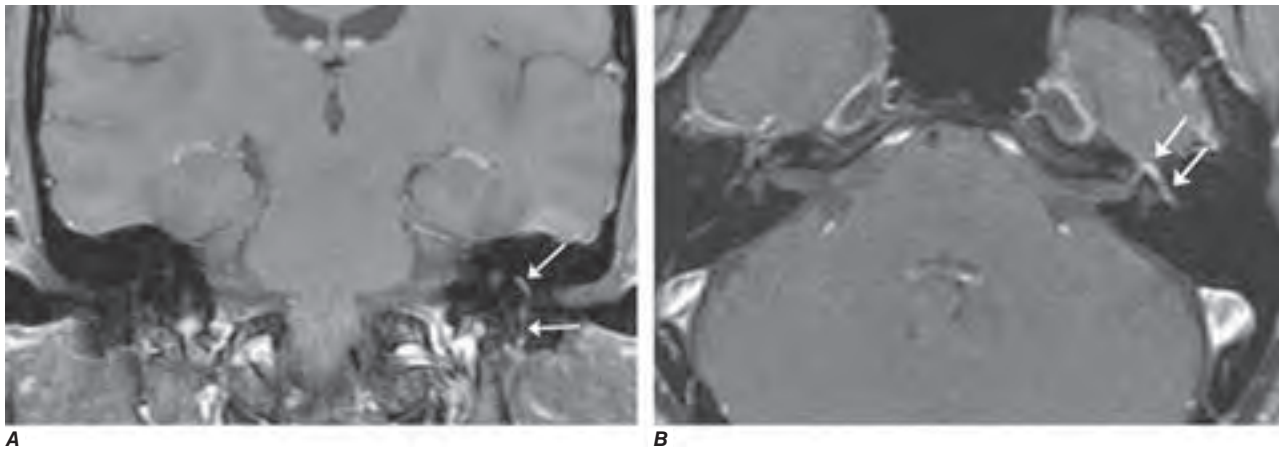
Valoración de laboratorio Por lo general, el diagnóstico de parálisis de Bell puede corroborarse clínicamente en aquellos pacientes con: 1) presentación típica, 2) ausencia de factores de riesgo y de síntomas previos de otras causas de parálisis facial, 3) ausencia de lesiones cutáneas de herpes zóster en el conducto auditivo externo y 4) una valoración neurológica normal, con excepción del nervio facial. Es importante prestar atención al VIII par craneal, que discurre próximo al nervio facial en la unión bulboprotuberancial y en el hueso temporal, y a los otros pares craneales. En casos atípicos o inciertos, están indicados la medición de ESR, prueba para diabetes mellitus, valor cuantitativo de Lyme, estudios de enzima convertidora de angiotensina e imágenes torácicas para descartar sarcoidosis, una punción lumbar en caso de posible síndrome de Guillain-Barré o resonancia magnética (MRI). A menudo, la MRI muestra inflamación e intensificación del nervio facial en la parálisis de Bell idiopática (fig. 455-3).

TRATAMIENTO PARÁLISIS DE BELL

El tratamiento sintomático incluye: 1) la oclusión del ojo durante el sueño para impedir que se seque la córnea y 2) el masaje de los músculos debilitados. Un ciclo de glucocorticoides, como prednisona en dosis de 60 a 80 mg/día durante los cinco primeros días, disminuyendo luego la dosis durante los cinco días siguientes, parece que acorta el periodo de recuperación y mejora de manera moderada el pronóstico funcional. Aunque estudios clínicos grandes, con asignación al azar y grupo testigo, no encontraron beneficios adicionales con fármacos antivirales como valaciclovir (1 000 mg/día durante cinco a siete días) o aciclovir (400 mg cinco veces al día por 10 días) en comparación con los glucocorticoides solos, algunos datos sugieren que el tratamiento combinado con prednisona y valaciclovir podría ser marginalmente mejor que la prednisolona sola, en especial en pacientes con cuadros clínicos graves. Para pacientes con parálisis de Bell permanente, se han utilizado varios procedimientos quirúrgicos estéticos para restablecer el aspecto relativamente simétrico de la cara.

OTROS TRASTORNOS MOTORES DE LA CARA

El espasmo hemifacial consiste en contracciones involuntarias irregulares indoloras en un lado de la cara. La mayor parte de los casos parecen causados por compresión vascular del nervio facial emergente de la protuberancia anular. Otros casos se desarrollan como secuela de la parálisis de Bell o son secundarios a la compresión, desmielinización o ambas del nervio por un tumor, infección o esclerosis múltiple. Los casos leves pueden tratarse con carbamazepina, gabapentina o, si estos fármacos fallan, con baclofeno. Las inyecciones locales de toxina botulínica en los músculos afectados alivian los espasmos durante tres a cuatro meses y las inyecciones pueden repetirse. Los casos resistentes causados por compresión vascular suelen mejorar con la descompresión quirúrgica del nervio facial. El blefaroespasmo es el espasmo recurrente involuntario de ambos párpados que se observa en ancianos como fenómeno aislado, o con grados variables de espasmo de otros músculos de la cara. Los casos graves y persistentes de blefaroespasmo se pueden tratar por la inyección local de toxina botulínica en el músculo orbicular de los párpados. La miocimia facial denota los sacudimientos finos de los múscu-



A *B*

FIGURA 455-3. Imágenes axial y coronal con ponderación en T1 después de inyección de gadolinio con supresión de grasa que demuestran intensificación lineal uniforme difusa del nervio facial izquierdo, que abarca la rodilla del nervio y los segmentos timpánico y mastoideo dentro del hueso temporal (***flechas***). No hay evidencia de alguna masa. Aunque son muy sugerentes de parálisis de Bell, puede haber signos similares en otros trastornos, como enfermedad de Lyme, sarcoidosis y diseminación maligna perineural.

los de la cara; puede ser causada por esclerosis múltiple o surgir después del síndrome de Guillain-Barré (cap. 460).

La hemiatrofia facial afecta principalmente a las mujeres y se caracteriza por la desaparición del tejido adiposo en la dermis y tejido celular subcutáneo de un lado de la cara. Comienza por lo general en la adolescencia o en los primeros años de la edad adulta y tiene un carácter lentamente progresivo. En sus etapas más avanzadas, el lado afectado de la cara aparece demacrado, la piel es delgada, arrugada y de coloración más bien oscura. El vello facial puede aparecer blanquecino, se desprende con facilidad y las glándulas sebáceas se atrofian. Puede haber afectación bilateral. En algunos casos, la causa puede ser una forma limitada de esclerosis sistémica (esclerodermia). No existe otro tratamiento más que el trasplante de piel y grasa subcutánea con fines estéticos.

TRASTORNOS DE OTROS PARES CRANEALES

NEURALGIA DEL GLOSOFARÍNGEO

La neuralgia referida abarca el IX par craneal (glosofaríngeo) y a veces segmentos del X (nervio vago). Se asemeja a la neuralgia del trigémino en algunos aspectos, aunque es mucho menos frecuente. El dolor es intenso y paroxístico; nace en una mitad de la faringe, aproximadamente en la fosa amigdalina. En algunos pacientes, el dolor se localiza en el oído o puede irradiar de la faringe al oído, al haber ataque de la rama timpánica del glosofaríngeo. Los espasmos dolorosos pueden ser desencadenados por la deglución o la tos. No se detecta deficiencia motor o sensitiva alguna; por las fibras del nervio glosofaríngeo cursan las sensaciones del gusto al tercio posterior de la lengua y, junto con el nervio vago, las sensaciones a la retrofaringe. Se han señalado síntomas cardiacos, como bradicardia o asistolia, hipotensión o lipotimia. La neuralgia del glosofaríngeo puede ser consecuencia de compresión vascular, esclerosis múltiple o tumores, pero muchos casos son idiopáticos. Las medidas médicas son similares a las que se siguen contra la neuralgia del trigémino y la carbamazepina por lo común es el fármaco de primera elección. Si la farmacoterapia es ineficaz, a menudo se obtienen buenos resultados con procedimientos quirúrgicos que incluyen la descompresión microvascular en caso de que sea evidente la compresión por un vaso, o la rizotomía de las fibras del glosofaríngeo y el nervio vago a nivel del globo de la yugular.

La neuropatía glosofaríngea junto con la parálisis de los nervios vago y raquídeo puede deberse a un tumor o a un aneurisma situado en la fosa posterior o en el agujero rasgado posterior. Disfonía por parálisis de una cuerda vocal, dificultades en la deglución, desviación del paladar blando hacia el lado intacto, anestesia de la pared posterior de la faringe y debilidad de la parte superior de los músculos trapecio y esternocleidomastoideo constituyen el síndrome del agujero rasgado posterior (cuadro 455-2).

DISFAGIA Y DISFONÍA

Si se interrumpe el segmento intracraneal de un nervio vago (X par) hay descenso del paladar blando del mismo lado y no se eleva con la fonación. Se produce una pérdida del reflejo nauseoso del mismo lado, así como del "movimiento de cortina" de la pared lateral de la faringe, donde los pilares del velo del paladar se mueven medialmente a medida que el paladar se eleva al decir "ah". La voz es ronca, ligeramente nasal, y la cuerda vocal permanece inmóvil en posición intermedia entre la abducción y la aducción. También se puede producir una pérdida de sensibilidad en el conducto auditivo externo y en la parte posterior del pabellón auricular.

En la difteria se pueden afectar las ramas faríngeas de ambos nervios vagos; la voz es nasal y durante la deglución se produce la regurgitación de líquidos a través de la nariz.

La lesión del nervio vago en la vaina carotídea puede ocurrir durante la disección de carótida o después de endarterectomía. El nervio vago puede afectarse en las meninges por la presencia de procesos neoplásicos e infecciosos, y a nivel intrabulbar por tumores y lesiones vasculares (p. ej., en el síndrome bulbar lateral) y en los casos de enfermedad de la motoneurona. Este nervio puede resultar afectado en caso de infección por el virus del herpes zóster. La polimiositis y la dermatomiositis, que causan ronquera y disfagia por afección directa de los músculos laríngeos y faríngeos, pueden confundirse con una afección del nervio vago. La disfagia también es un síntoma en algunos pacientes con distrofia miotónica. **Véanse en el capítulo 53 las formas no neurológicas de disfagia.**

Los nervios laríngeos recurrentes, especialmente el izquierdo, se lesionan con mayor frecuencia por procesos intratorácicos. Los aneurismas del cayado aórtico, el aumento de tamaño de la aurícula izquierda y los tumores mediastínicos y bronquiales son causas mucho más frecuentes de parálisis aislada de una cuerda vocal que los procesos intracraneales. Sin embargo, no se conoce el origen de un número importante de casos de parálisis del nervio laríngeo recurrente.

Cuando el médico se enfrenta a un caso de parálisis laríngea, conviene que intente determinar el sitio de la lesión. Si es intrabulbar, suele haber otros signos como disfunción cerebelosa ipsolateral, pérdida de la sensibilidad dolorosa y térmica en la cara ipsolateral y en el brazo y pierna contralaterales, así como síndrome de Horner ipsolateral. Si la lesión es extrabulbar, con frecuencia se afectan los nervios glosofaríngeo y espinal (síndrome del agujero rasgado posterior). Cuando la afección extracraneal se produce en el espacio laterocondíleo posterior o en el retroparotídeo, se puede producir una combinación de parálisis de los pares craneales IX, X, XI y XII, junto con un síndrome de Horner (cuadro 455-2). Cuando no hay una pérdida sensitiva en el paladar y en la faringe y no se produce debilidad del paladar ni disfagia, la lesión está situada por debajo del origen de las ramas faríngeas, que abandonan el nervio vago en la región cervical alta; en estos casos, la localización habitual de la lesión es el mediastino.

CUADRO 455-2 Síndromes de los pares craneales

Localización	Pares craneales	Causa habitual
Hendidura esfenoidal (orbitaria superior)	III, IV, primera división del V, VI	Tumores invasores del hueso esfenoidal; aneurismas
Pared lateral del seno cavernoso	III, IV, primera división del V, VI, generalmente con proptosis	Infección, trombosis, aneurisma o fístula del seno cavernoso; tumores invasores con origen en los senos paranasales y la silla turca; granuloma benigno que responde a los glucocorticoides
Espacio retroesfenoidal	II, III, IV, V, VI	Tumores de gran tamaño de la fosa craneal media
Vértice de la porción petrosa del temporal	V, VI	Petrositis; tumores del peñasco
Conducto auditivo interno	VII, VIII	Tumores del peñasco (dermoides, etc.); procesos infecciosos; neurinoma acústico
Ángulo pontocerebeloso	V, VII, VIII y algunas veces el IX	Neurinoma acústico; meningioma
Agujero rasgado posterior	IX, X y XI	Tumores y aneurismas
Espacio laterocondíleo posterior	IX, X, XI, XII	Tumores de la glándula parótida, del cuerpo carotídeo y tumores metastásicos
Espacio retroparotídeo posterior	IX, X, XI, XII y síndrome de Horner	Tumores de la glándula parótida, del cuerpo carotídeo, de los ganglios linfáticos; tumores metastásicos, adenitis tuberculosa

DEBILIDAD DE LOS MÚSCULOS DEL CUELLO

La afección aislada del nervio espinal o accesorio (XI par craneal) puede producirse en cualquier punto de su trayecto, dando lugar a una parálisis parcial o completa de los músculos esternocleidomastoideo y trapecio. Ocurre con mayor frecuencia que la afección de este nervio se relaciona con deficiencia de los pares craneales IX y X, lo que se produce a la altura del agujero rasgado posterior o tras su salida del cráneo (cuadro 455-2). Se ha descrito una forma idiopática de neuropatía del nervio espinal, similar a la parálisis de Bell, que en ocasiones puede ser recurrente. La mayoría de los pacientes, aunque no todos, se recuperan.

PARÁLISIS DE LA LENGUA

El nervio hipogloso (XII par craneal) inerva a los músculos ipsolaterales de la lengua. El núcleo del nervio y los axones que de él salen pueden verse afectados por lesiones intrabulbares, como tumores, poliomielitis o, más a menudo, por enfermedad motoneurona. Las lesiones de las meninges basales y de los huesos occipitales (platibasia, invaginación de los cóndilos occipitales, enfermedad de Paget) pueden comprimir al nervio en su trayecto extrabulbar, o en el conducto hipogloso. Se producen a veces lesiones aisladas de causa desconocida. Semanas o meses después de la lesión del nervio, la lengua presenta atrofia y fasciculaciones.

PARÁLISIS DE VARIOS PARES CRANEALES

Un mismo proceso patológico puede afectar a varios pares craneales. En esta situación, el principal problema clínico es determinar si la lesión se sitúa en el tronco encefálico o fuera de él. Las lesiones situadas en la superficie del tronco encefálico producen una afección (con frecuencia de manera consecutiva) de los pares craneales contiguos, y más tarde una ligera afección de las vías sensitivas y motoras largas y de las estructuras segmentarias del interior del tronco encefálico. Ocurre lo contrario en las lesiones primarias dentro del tronco encefálico. Es más probable que una lesión extrabulbar provoque erosión ósea o aumento del tamaño de los orificios de salida de los pares craneales. La lesión intrabulbar que afecta a pares craneales suele producir una parálisis motora o sensitiva cruzada (signos de pares craneales en un lado y signos de vías largas en el lado opuesto del cuerpo).

La afección de pares craneales múltiples fuera del tronco encefálico suele ser resultado de traumatismo, infecciones localizadas como virus de varicela zóster, causas infecciosas y no infecciosas de meningitis (en particular carcinomatosas) **(caps. 164 y 165)**, enfermedades granulomatosas como la granulomatosis de Wegener, enfermedad de Behçet, vasculopatías como las relacionadas con diabetes, aneurismas en fase de agrandamiento o tumores infiltrantes de origen local. Entre estos últimos, los cánceres nasofaríngeos, los linfomas, neurofibromas, meningiomas, cordomas, colesteatomas, carcinomas y sarcomas afectan de forma sucesiva los pares craneales más bajos. Por las relaciones anatómicas que tienen, las parálisis de múltiples nervios forman una serie de síndromes característicos señalados en el cuadro 455-2. La sarcoidosis es la causa de algunos casos de neuropatía múltiple de pares craneales; tuberculosis, malformación de Chiari, platibasia e invaginación de la base del cráneo. Un trastorno totalmente motor sin atrofia siempre plantea la duda de miastenia grave **(cap. 461)**. Como se comentó, el síndrome de Guillain-Barré suele afectar ambos nervios faciales. En la variante de Fisher del síndrome mencionado, surge paresia oculomotora con ataxia y arreflexia de las extremidades **(cap. 460)**. La encefalopatía de Wernicke puede originar una oftalmoplejía grave combinada con otros signos del tronco encefálico **(cap. 330)**.

El síndrome del seno cavernoso **(fig. 455-4)** es un padecimiento característico y a menudo fatal. El cuadro inicial es el de dolor orbitario o facial; surge edema de la órbita y quemosis por oclusión de las venas oftálmicas; fiebre; neuropatía oculomotora que afecta el III, IV y VI pares craneales, así como neuropatía del trigémino que incluye las ramas oftálmica (V1) y a veces la maxilar superior (V2) de dicho nervio. La causa más frecuente es la trombosis del seno cavernoso que suele ser consecuencia de infección por celulitis orbitaria (a menudo por *Staphylococcus aureus*), alguna infección de la piel en la cara o sinusitis (en particular por mucormicosis en los diabéticos); otras causas comprenden el aneurisma de la arteria carótida, una fístula carótido-cavernosa (puede haber soplo orbitario), meningioma, carcinoma nasofaríngeo, otros tumores o un trastorno granulomatoso idiopático (síndrome de Tolosa-Hunt). Los dos senos cavernosos se comunican directamente a través de conductos intercavernosos; así, el ataque de una mitad puede extenderse a la contraria y el cuadro ser bilateral. El diagnóstico oportuno es esencial, sobre todo en casos producidos por infección; el tratamiento depende de la etiología subyacente.

En casos infecciosos resultan esenciales medidas como la administración inmediata de antibióticos de amplio espectro, el drenaje de cualesquiera cavidades con abscesos y la identificación del microorganismo patógeno. Los anticoagulantes pueden ser beneficiosos en casos de trombosis primaria. A veces se necesita reparar u ocluir la arteria carótida, para tratar fístulas o aneurismas. El síndrome de Tolosa-Hunt suele mejorar con los glucocorticoides. Casi siempre se observa una mejoría drástica del dolor en unos cuantos días; por lo general, la prednisona oral (60 mg al día) se continúa por dos semanas y luego se reduce de forma gradual durante un mes o más, si recurre el dolor. En ocasiones es necesario añadir fármacos inmunodepresores, como azatioprina o metotrexato para conservar la respuesta inicial a los glucocorticoides.

A veces se observa una forma idiopática de afección de pares craneales múltiples en uno o ambos lados. El síndrome comprende dolor facial terebrante, seguido de parálisis de nervios motores craneales. El cuadro clínico se traslapa con el del síndrome de Tolosa-Hunt y al parecer se debe a la inflamación idiopática de la duramadre, alteración que a veces se visualiza en la MRI. El síndrome suele mejorar con glucocorticoides.

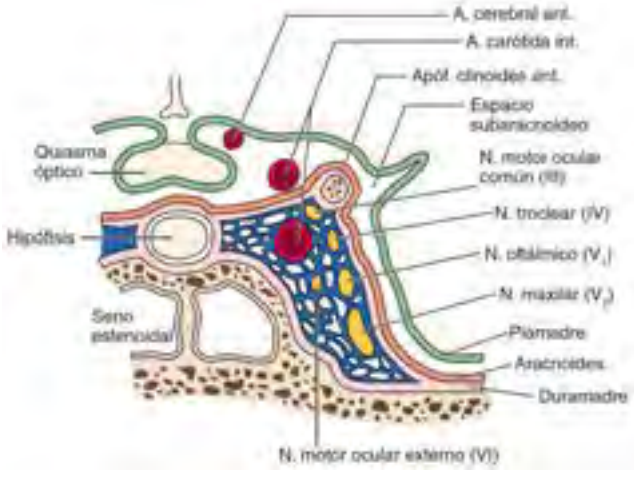


FIGURA 455-4. Anatomía del seno cavernoso en una sección coronal que ilustra la localización de los pares craneales en relación con el seno venoso, la arteria carótida interna (que desde este plano se acoda anteriormente) y las estructuras circundantes.

456 Enfermedades de la médula espinal

Stephen L. Hauser, Allan H. Ropper

Las enfermedades de la médula espinal con frecuencia tienen consecuencias devastadoras. Pueden producir tetraplejía, paraplejía y déficit sensitivos mucho más intensos que los que producirían en cualquier otra parte del sistema nervioso; esto se debe a que la médula espinal contiene, en un área de superficie relativamente pequeña, casi la totalidad de los sistemas motores eferentes y de los sistemas sensitivos aferentes del tronco y las extremidades. Muchas enfermedades de la médula espinal son reversibles si se reconocen y tratan con oportunidad **(cuadro 456-1)**; por ello, constituyen una de las urgencias neurológicas más críticas. El uso racional de los procedimientos diagnósticos, guiado por un buen conocimiento de la anatomía y de las manifestaciones clínicas de las enfermedades medulares más frecuentes, suele ser la mejor forma de obtener un buen resultado.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Enfermedad de la médula espinal

ANATOMÍA DE LA MÉDULA ESPINAL RELACIONADA CON LOS SIGNOS CLÍNICOS

La médula espinal es una prolongación fina y tubular del sistema nervioso central que queda albergada dentro del canal óseo vertebral. Tiene su origen en el bulbo raquídeo y continúa caudalmente hasta terminar en el *filum terminale,* una prolongación fibrosa del cono medular que termina en el cóccix. La médula espinal en el adulto mide casi 46 cm de largo, tiene un contorno oval o redondo que aparece ensanchado en las regiones cervical y lumbar, donde se localizan las neuronas que inervan a las extremidades superiores e inferiores, respectivamente. Los haces de sustancia blanca que contienen las vías sensitivas ascendentes y motoras descendentes se disponen en la periferia, en tanto que los cuerpos de las células nerviosas se agrupan en una región más interna, en forma de trébol de cuatro hojas que rodea el conducto central (anatómicamente, una extensión del IV ventrículo). Las membranas que cubren la médula espinal (piamadre, aracnoides, duramadre) tienen continuidad con las del encéfalo y con el líquido cefalorraquídeo contenido en el espacio subaracnoideo entre la piamadre y la aracnoides.

La médula espinal tiene 31 segmentos, definido cada uno por una raíz motora ventral de salida y una raíz sensitiva dorsal de entrada. En

CUADRO 456-1 Trastornos de la médula espinal susceptibles de tratamiento

Por compresión
Neoplasias epidurales, intradurales o intramedulares
Absceso epidural
Hemorragia epidural
Espondilosis cervical
Hernia discal
Compresión postraumática por fractura o desplazamiento de vértebras o hemorragia
Origen vascular
Malformación arteriovenosa
Síndrome antifosfolípido y otros estados de hipercoagulación
Causas inflamatorias
Esclerosis múltiple
Neuromielitis óptica
Mielitis transversa
Sarcoidosis
Mielopatía relacionada con el síndrome de Sjögren
Lupus eritematoso sistémico
Vasculitis
Origen infeccioso
Virus: VZV, HSV-1 y 2, CMV, VIH, HTLV-I, otros
Bacterias y micobacterias: *Borrelia*, *Listeria*, sífilis, otros
Mycoplasma pneumoniae
Parásitos: esquistosomosis, toxoplasmosis
Factores propios del desarrollo
Siringomielia
Mielomeningocele
Síndrome de compresión medular
Enfermedades metabólicas
Deficiencia de vitamina B_{12} (degeneración combinada subaguda)
Deficiencia de cobre

Abreviaturas: CMV, citomegalovirus; HSV, virus de herpes simple; HTLV, virus linfotrópico de células T humano; VZV, virus de varicela-zóster.

el desarrollo embrionario, el crecimiento de la médula se retrasa respecto del de la columna vertebral, por ello en el adulto los segmentos del cono medular terminan a nivel del cuerpo de la primera vértebra lumbar. Los nervios raquídeos más inferiores siguen un trayecto cada vez más descendente para salir por los agujeros intervertebrales. Los primeros siete pares de nervios raquídeos, los cervicales, salen por arriba, en tanto que los siguientes salen por debajo del cuerpo de las vértebras numeradas, en ambos casos, de igual manera; tal situación se debe a la presencia de ocho segmentos en la médula cervical, pero sólo siete vértebras en esa región. La relación entre los segmentos medulares y los cuerpos de las vértebras correspondientes se presenta en el **cuadro 456-2**. Tales relaciones asumen importancia particular para localizar lesiones que originan compresión de la médula espinal. La pérdida sensitiva por debajo del nivel circunferencial del ombligo, por ejemplo, corresponde al décimo segmento dorsal (T10) de la médula, pero denota afectación de la médula junto a los cuerpos vertebrales séptimo u octavo torácicos **(figs. 31-2 y 31-3)**. Además, en todos los niveles, los fascículos ascendentes y descendentes principales están organizados de manera somatotópica, con una distribución laminar que refleja el origen o destino de las fibras nerviosas.

CUADRO 456-2 Niveles medulares en relación con los cuerpos vertebrales

Nivel medular	Cuerpo vertebral correspondiente
Cervical superior	El mismo que el medular
Cervical inferior	Un nivel por encima
Dorsal superior	Dos niveles por encima
Dorsal inferior	Dos o tres niveles por encima
Lumbar	T10-T12
Sacro	T12-L1

Determinación del nivel de la lesión Uno de los signos definidores de cualquier trastorno de la médula espinal es la presencia de un nivel horizontal definido, por debajo del cual hay daño o deficiencia de las funciones sensitiva, motora y autónoma. El *nivel sensitivo* se investiga al solicitar a la persona que identifique el pinchazo de un alfiler o un estímulo frío que se le aplica en la zona lumbar y luego es desplazado poco a poco hacia el cuello en cada lado. La pérdida sensitiva o hipoestesia por debajo del nivel mencionado es consecuencia del daño del fascículo espinotalámico del lado contrario, uno o dos segmentos más arriba en el caso de la lesión unilateral de la médula espina, y a nivel de la lesión bilateral. Las diferencias en el nivel de una lesión unilateral son resultado de la evolución de las fibras sensitivas de segundo orden, que nacen en el asta dorsal y ascienden uno o dos niveles al cruzar por delante del conducto central para unirse al fascículo espinotalámico contrario. Las lesiones que seccionan los fascículos corticoespinal descendente y otros de tipo motor causan paraplejía o cuadriplejía con reflejos tendinosos profundos aumentados, signos de Babinski y al final espasticidad (síndrome de neurona motora superior). La lesión transversal de la médula también causa trastornos autónomos que consisten en anhidrosis (ausencia de sudación) por debajo del nivel medular afectado y disfunción vesical, intestinal y sexual.

El nivel más alto de una lesión medular también puede localizarse si se presta atención a los *signos segmentarios* que corresponden a la inervación motora o sensitiva alterada, según cada segmento individual de la médula. Puede observarse una banda de alteraciones de la sensación (hiperalgesia o hiperpatía) en el extremo superior de las perturbaciones sensitivas; fasciculaciones o atrofia en músculos inervados por uno o varios segmentos, o disminución o falta del reflejo tendinoso profundo a este nivel. Los signos mencionados también se observan cuando hay trastornos de raíces focales o nervios periféricos; por tal motivo, asumen su máxima utilidad cuando aparecen junto con manifestaciones de lesión de un fascículo largo. En el caso de lesiones transversas intensas y agudas, en el comienzo los miembros pueden estar flácidos y no espásticos. Dicho estado de "choque espinal" dura días, y en ocasiones semanas, y es importante no aceptar equivocadamente que se trata de daño extenso que abarque las células del asta anterior de muchos segmentos de la médula, o una polineuropatía aguda.

Los signos principales del daño transverso en cada nivel de la médula se resumen en párrafos siguientes.

PORCIÓN CERVICAL Las lesiones en la porción superior de la médula cervical producen cuadriplejía y debilidad del diafragma. Las lesiones a nivel de C4 a C5 producen cuadriplejía; en C5 a C6 se pierden potencia y reflejos en los bíceps; a nivel de C7 aparece debilidad en los extensores de dedos y muñeca y el tríceps, y a nivel de C8, hay deficiencia en la flexión de dedos y muñeca. La lesión de la médula cervical en cualquier nivel puede acompañarse del síndrome de Horner (miosis, ptosis e hipohidrosis facial).

PORCIÓN TORÁCICA Las lesiones en esta zona (torácica o dorsal) se localizan con base en el nivel sensitivo en el tronco y la dorsalgia en la línea media. Entre los puntos marcadores útiles están los pezones (T4) y el ombligo (T10). La parálisis se acompaña de debilidad de extremidades pélvicas y perturbaciones de la función vesical e intestinal. Las lesiones de T9 a T10 paralizan los músculos de la mitad inferior del abdomen, pero no los de la mitad superior, por lo cual el ombligo se desplaza hacia arriba cuando se contrae la pared abdominal (*signo de Beevor*).

PORCIÓN LUMBAR Las lesiones a nivel de L2 a L4 paralizan la flexión y la aducción del muslo, debilitan la extensión de la pierna a nivel de la rodilla y anulan el reflejo rotuliano. Las lesiones a nivel de L5 a S1 paralizan los movimientos del pie y el tobillo, la flexión en la rodilla y la extensión del muslo, y anulan el reflejo del tendón de Aquiles (S1).

MÉDULA SACRA Y CONO MEDULAR El cono medular es la terminación de la médula espinal en sentido caudal y de forma cónica, que comprende los últimos segmentos sacros y el único segmento coccígeo. El cuadro peculiar del síndrome del cono consiste en anestesia bilateral en silla de montar (S3 a S5), disfunción intensa de la vejiga y el recto (retención urinaria e incontinencia con atonía del esfínter anal) e impotencia. Desaparecen los reflejos bulbocavernoso (S2 a S4) y anal (S4 a S5) **(cap. 437)**. En gran medida se conserva la potencia muscular. En contraste, las lesiones de la cola de caballo, las raíces nerviosas que nacen de la porción inferior de la médula, se caracterizan por lumbalgia o dolor radicular, debilidad asimétrica de extremidades pélvicas y pérdida sensitiva, arreflexia variable en las extremidades mencionadas

e indemnidad relativa de la función rectal y vesical. Las masas patológicas en la porción inferior del conducto raquídeo suelen producir un cuadro mixto con elementos de los síndromes de la cola de caballo y del cono medular. **Los síndromes de la cola de caballo también se describen en el capítulo 22.**

Características especiales de las mielopatías En la **figura 456-1** se señala el sitio de las principales vías ascendentes y descendentes de la médula espinal. Casi todos los fascículos, incluidas las columnas posteriores y los fascículos espinocerebeloso y piramidal, están situados en la mitad lateral del cuerpo que inervan. Sin embargo, las fibras aferentes que transportan los estímulos de dolor y temperatura al neuroeje ascienden por el fascículo espinotalámico en sentido contralateral al sitio en que se captaron las sensaciones. Las relaciones anatómicas de estos fascículos producen síndromes clínicos característicos que aportan datos que orientan hacia el cuadro patológico primario.

SÍNDROME HEMIMEDULAR DE BROWN-SEQUARD Consiste en la debilidad ipsolateral (fascículo corticoespinal), pérdida del sentido de posición articular y la vibración (columna posterior) con desaparición contralateral del sentido del dolor y la temperatura (fascículo espinotalámico), uno o dos niveles por debajo de la lesión. Los signos segmentarios como el dolor radicular, la atrofia muscular o la arreflexia tendinosa profunda son unilaterales. El síndrome clásico es raro y por lo común se detectan las formas parciales.

SÍNDROME MEDULAR CENTRAL Este síndrome es consecuencia del daño de las neuronas de la sustancia gris y que cruzan los haces espinotalámicos cerca del conducto central (epéndimo). En la médula cervical el síndrome medular central produce debilidad de brazos, que no guarda proporción con la de las piernas, e hipoestesia "disociada", en la cual desaparecen las sensaciones de dolor y temperatura en los hombros, parte inferior del cuello y mitad superior del tronco (distribución en capa), a diferencia de la conservación de sensaciones en dichas regiones, como el tacto ligero, la posición articular y la vibración. Entre las causas principales están traumatismo raquídeo, siringomielia y tumores intrínsecos de la médula espinal.

SÍNDROME DE LA ARTERIA RAQUÍDEA ANTERIOR El infarto de la médula por lo común es consecuencia de la oclusión o disminución del flujo de la arteria mencionada. Como consecuencia, surge destrucción extensa en ambos lados, aunque quedan indemnes las columnas posteriores. Se pierden todas las funciones medulares (motora, sensitiva y del sistema autónomo) por debajo del nivel de la lesión, con excepción del sentido de la vibración y la posición.

SÍNDROME DEL AGUJERO MAGNO Las lesiones en esta zona interrumpen la decusación de los haces piramidales que van a las extremidades inferiores, los cuales cruzan en dirección caudal a los de las extremidades superiores, fenómeno que produce debilidad de las piernas (*paresia crural*). Las lesiones compresivas cerca del agujero occipital pueden causar debilidad del hombro y el brazo ipsolaterales, seguida de debilidad de la pierna ipsolateral, para seguir con la contralateral y por último el brazo contralateral (un perfil "que sigue las manecillas del reloj" y que puede comenzar en cualquiera de las cuatro extremidades). De manera típica, el dolor suboccipital se propaga al cuello y a los hombros.

SÍNDROMES INTRAMEDULARES Y EXTRAMEDULARES Para el clínico es útil diferenciar entre los cuadros patológicos *intramedulares* que nacen del parénquima de la médula, respecto de los *extramedulares,* que comprimen la médula o los vasos que en ella se distribuyen. Las manifestaciones diferenciales son relativas solamente y sirven como orientación clínica. En el caso de las lesiones extramedulares, el signo más notable es el dolor radicular, y tempranamente hay pérdida de la sensibilidad sacra y debilidad espástica de los miembros inferiores con incontinencia; ello se debe a la localización superficial de las fibras que van a los miembros pélvicos en el fascículo corticoespinal (fig. 456-1). Las lesiones intramedulares tienden a originar un dolor ardoroso poco localizado y no dolor radicular, y no se pierde la sensación en las zonas perineal y sacra ("zonas sacras indemnes"), lo cual refleja la configuración laminada del fascículo espinotalámico, en donde están más hacia afuera las fibras mencionadas; los signos del fascículo corticoespinal aparecen más adelante. En lo que se refiere a las lesiones extramedulares, hay que hacer una diferenciación adicional entre las masas extradurales y las intradurales: las primeras son en su mayor parte malignas, las segundas no (el neurofibroma constituye la causa más común). En consecuencia, si los síntomas han durado largo tiempo, se trata de un trastorno de origen intradural.

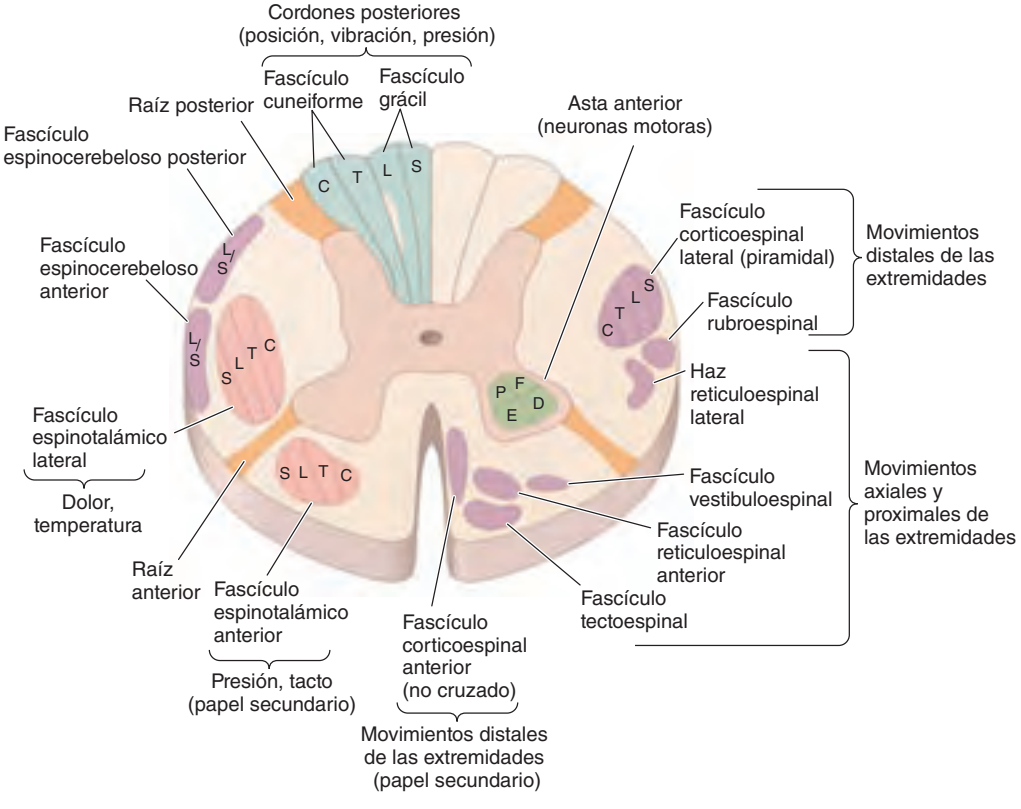


FIGURA 456-1. Representación esquemática de un corte transversal de la médula espinal, en que se aprecian las principales vías ascendentes (***izquierda***) y descendentes (***derecha***). Los haces espinotalámicos lateral y anterior (***rosa***) ascienden por el lado opuesto al sitio del cuerpo que inervan. C, cervical; T, torácica o dorsal; L, lumbar; S, sacra; P, proximal; D, distal; F, flexores; E, extensores.

El síntoma inicial suele ser cervicalgia o dorsalgia focal, seguido de combinaciones de parestesias, pérdida sensitiva, debilidad motora y perturbaciones esfinterianas. Pueden surgir sólo síntomas sensitivos mínimos o los correspondientes a una sección funcional devastadora de la médula. Las formas parciales pueden abarcar de modo selectivo las columnas posteriores, los fascículos espinotalámicos o una hemimédula. Las parestesias o la insensibilidad pueden comenzar en los pies y ascender de manera simétrica o asimétrica. Tales síntomas pueden originar la incertidumbre de que el cuadro sea una polineuropatía, pero con un nivel medular perfectamente definido indica la naturaleza mielopática del trastorno.

En casos graves puede haber arreflexia, que denota choque raquídeo, pero pronto surgirá la hiperreflexia; la parálisis arrefléxica persistente indica que ha habido necrosis de múltiples segmentos de la médula.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Mielopatías compresiva y no compresiva

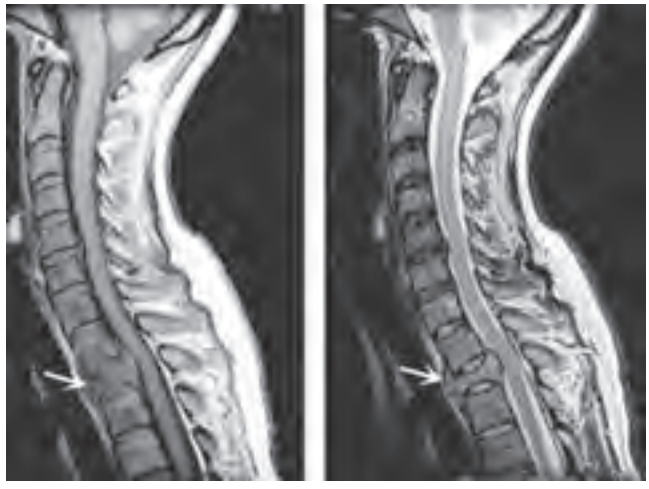
DIFERENCIACIÓN ENTRE MIELOPATÍAS COMPRESIVA Y NO COMPRESIVA

Es prioridad excluir la compresión de la médula por alguna masa patológica tratable. Las causas más comunes dentro de esta categoría son tumores, abscesos o hematoma epidurales, hernia discal u otras alteraciones vertebrales. La compresión epidural por un cáncer o un absceso suele causar signos prodrómicos como cervicalgia o dorsalgia, alteraciones de la función vesical, y síntomas sensitivos que anteceden a la aparición de la parálisis. Hay mayor probabilidad de que la subluxación espinal, la hemorragia y causas no compresivas, como el infarto, causen mielopatías sin síntomas premonitorios. El método diagnóstico que se empleará en un principio lo constituyen las imágenes por resonancia magnética con gadolinio como medio de contraste en el nivel de la lesión sospechada clínicamente; en algunos casos conviene practicar el método en toda la columna (desde la región cervical a la sacra) para buscar más lesiones clínicamente asintomáticas. Una vez descartadas las lesiones compresivas, se pensará en las causas no compresivas de la mielopatía aguda, intrínsecas de la médula: predominantemente factores de tipo vascular, inflamatorios e infecciosos.

MIELOPATÍAS COMPRESIVAS

Compresión de la médula por neoplasias En adultos, la mayor parte de neoplasias tiene origen epidural, como consecuencia de metástasis a los huesos de la columna vecinos. La propensión de los tumores sólidos para enviar metástasis a la columna vertebral quizá refleja el alto porcentaje de médula ósea situado en el esqueleto axial. Casi todos los cánceres envían metástasis a la columna vertebral, y tal situación es muy frecuente en las neoplasias de mama, pulmones, próstata, riñones, linfoma y discrasia de plasmacitos. La zona más atacada es la médula dorsal (torácica); las excepciones son las metástasis de cánceres de próstata y ovario, que aparecen de manera desproporcionada en las vértebras sacras y lumbares, quizá como consecuencia de la propagación a través del plexo de Batson, red de venas en el espacio epidural anterior. Las neoplasias retroperitoneales (en especial linfomas o sarcomas) entran al conducto medular en forma lateral a través de los agujeros intervertebrales y producen dolor radicular con signos de debilidad que corresponden al nivel de la raíz nerviosa afectada.

El dolor es el síntoma inicial de metástasis de la médula; puede ser sordo y localizado o agudo e irradiado, con típico empeoramiento por los movimientos, la tos o el estornudo y de manera característica despierta al paciente de su sueño nocturno. La dorsalgia persistente de comienzo reciente, en particular si se localiza en la columna torácica (zona que pocas veces es afectada por espondilosis), debe obligar al clínico a pensar en metástasis vertebrales. En raras ocasiones no hay dolor o es mínimo. Las radiografías simples de la columna y los gammagramas con radionúclidos tienen escasa utilidad en el diagnóstico, porque no identifican 15 a 20% de las lesiones metastásicas vertebrales y no detectan masas paravertebrales que llegarían al espacio epidural a través de los agujeros intervertebrales. La MRI proporciona excelente resolución anatómica de la extensión de los tumores de la médula espinal (fig. 456-2) y es capaz de diferenciar entre lesiones malignas y otras tumoraciones (absceso epidural, tuberculoma, hemorragia epidural, entre otras) que se presentan en forma similar. Las metástasis vertebrales muestran una imagen hipointensa en relación con la señal normal de la médula ósea en las imágenes ponderadas en T1; después de administrar gadolinio, el contraste logrado puede "normalizar" la imagen del tumor al igualar la intensidad con aquella de la médula ósea normal. Las infecciones de la columna vertebral (osteomielitis o cuadros similares) tienen como característica principal que (a diferencia de los tumores) pueden cruzar el espacio discal para afectar el cuerpo vertebral adyacente.



A *B*

FIGURA 456-2. Compresión medular epidural por carcinoma de mama. Las imágenes sagitales de resonancia magnética con ponderación en T1 (***A***) y T2 (***B***) a nivel de la unión cervicodorsal revelan la presencia de una fractura del cuerpo de la segunda vértebra dorsal con desplazamiento posterior y compresión de la médula dorsal alta. En ***A,*** la señal hipointensa de la médula ósea significa que ha sido sustituida por un tumor.

Si se sospecha compresión de la médula espinal deben obtenerse estudios de imagen con rapidez. Si hay síntomas radiculares pero ningún signo de mielopatía, por lo común es una estrategia segura (si es necesario) practicar el método después de 24 a 48 h. Se observa que incluso 40% de los pacientes cuyo cuadro inicial incluye compresión medular en un nivel, tienen en otros sitios metástasis epidurales asintomáticas; por tal razón, habrá que emprender estudios de imagen de toda la columna si se duda presencia de un cáncer epidural.

TRATAMIENTO COMPRESIÓN DE LA MÉDULA ESPINAL POR NEOPLASIAS

El tratamiento de la compresión espinal comprende el uso de glucocorticoides para reducir el edema intersticial, la aplicación de radioterapia local (iniciándola tan pronto sea posible) en la lesión sintomática y el tratamiento específico del tumor subyacente. Los glucocorticoides (dexametasona, hasta 40 mg por día) pueden administrarse antes del estudio de imagen si existe sospecha clínica de compresión de la médula espinal y el medicamento se continúa en dosis más baja hasta el tratamiento definitivo con radioterapia (por lo general 3 000 cGy administrados en forma fraccionada durante 15 días), descompresión quirúrgica o ambos. En un estudio clínico con asignación al azar y grupo testigo, el tratamiento inicial con cirugía seguido de radioterapia fue más eficaz que la radioterapia sola para pacientes con un área de compresión de la médula espinal por un tumor extradural; sin embargo, de este estudio se excluyó a los pacientes con compresión recurrente de la médula espinal, metástasis cerebrales, tumores radiosensibles o síntomas motores graves de más de 48 h de duración. La radioterapia sola puede ser eficaz incluso para algunas metástasis típicamente radiorresistentes. Puede esperarse una buena respuesta a la radioterapia en aquellos pacientes que al comienzo del tratamiento son capaces de caminar. Con el tratamiento por lo común se evitan las debilidades recientes e incluso en 33% de los enfermos tratados se advierte moderada recuperación de la función motora. Los déficits motores (paraplejía o cuadriplejía), una vez que persisten por más de 12 h, por lo regular no mejoran, y después de 48 h el pronóstico de que se logre recuperación motora sustancial es malo. Muchos enfermos no presentan recurrencias en los meses que siguen a la radioterapia, pero en lo que se refiere a la sobrevida después de

24 meses, se vuelve cada vez más frecuente la recurrencia y puede ser controlada con radioterapia adicional. Técnicas novedosas como la radiocirugía estereotáctica pueden suministrar dosis más elevadas de radiación dirigida y con tasas de respuesta similares en comparación con la radioterapia tradicional. En individuos con cáncer primario identificado no se necesita obtener un fragmento de biopsia de la masa epidural, pero tal maniobra está indicada si no se tiene el antecedente del cáncer primario u oculto. La cirugía, sea la descompresión por laminectomía o la ablación del cuerpo vertebral, es un método por considerar cuando empeoran los signos de compresión medular a pesar de la radioterapia, cuando se ha aplicado previamente en el sitio la dosis máxima tolerada de ella, o cuando la fractura por compresión vertebral o la inestabilidad raquídea contribuyen a la compresión medular.

A diferencia de los tumores del espacio epidural, gran parte de los tumores intradurales son de crecimiento lento y de naturaleza benigna. La mayor parte de estas lesiones son meningiomas o neurofibromas, siendo mucho menos frecuentes los cordomas, los lipomas, los dermoides o los sarcomas. Los meningiomas (fig. 456-3) suelen localizarse por detrás de la médula torácica o cerca del agujero occipital, aunque pueden surgir de las meninges en cualquier parte del conducto vertebral. Los neurofibromas son tumores benignos de la vaina del nervio que nacen típicamente cerca de la raíz posterior; cuando son múltiples, su origen más probable es la neurofibromatosis. La sintomatología suele comenzar con signos sensitivos radiculares a los que se añade un síndrome medular, progresivo y asimétrico. El tratamiento consiste en la resección quirúrgica.

Los tumores intramedulares primarios de la médula espinal son poco frecuentes. Se manifiestan por un síndrome hemimedular o por un síndrome medular central, generalmente en la región cervical; pueden producir un dolor quemante poco localizado en las extremidades, sin afectar a la sensibilidad sacra. En los adultos, la mayor parte de estas lesiones son ependimomas, hemangioblastomas o astrocitomas de baja malignidad (fig. 456-4). Es posible conseguir la resección completa de un ependimoma intramedular utilizando técnicas de microcirugía. La resección de un astrocitoma intramedular también puede ser útil, pues suele tratarse por lo general de lesiones de crecimiento lento; no está claro el valor que puede tener la radioterapia asociada. Los tumores intramedulares secundarios (metastásicos) también son comunes, en especial en pacientes con enfermedad metastásica avanzada (cap. 118), aunque no son tan frecuentes como las metástasis cerebrales.

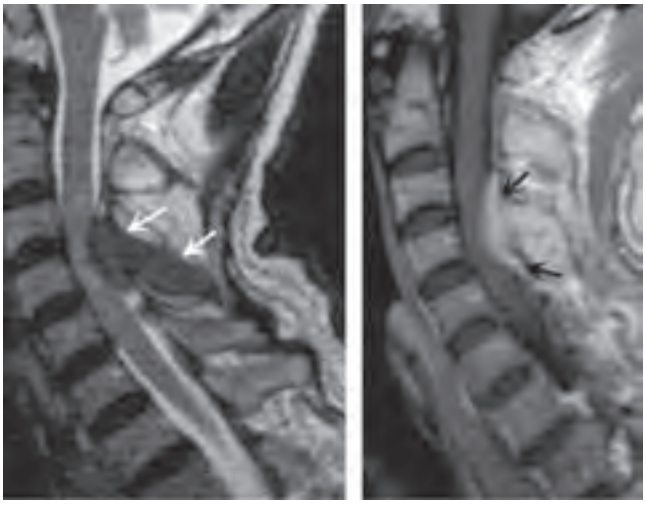
FIGURA 456-3. Resonancia magnética de un meningioma dorsal. Imagen coronal ponderada en T1 después de la administración de contraste, a nivel dorsal, que muestra el refuerzo intenso de una masa extramedular bien delimitada (***flechas***) que desplaza la médula hacia la izquierda.

FIGURA 456-4. Resonancia magnética de un astrocitoma intramedular. Imagen sagital ponderada en T1 tras la administración de contraste a nivel cervical que muestra un ensanchamiento de la porción alta de dicho nivel por un crecimiento tumoral que se origina dentro de la médula espinal a la altura de la unión cervicomedular. Dentro de la lesión hay un realce periférico irregular (***flechas***).

Absceso epidural raquídeo El absceso con dichas características tiene como manifestación inicial la tríada clínica de dolor, fiebre y debilidad progresiva de extremidades. La identificación inmediata de este cuadro peculiar y tratable en muchos casos evitará que surjan secuelas permanentes. Casi siempre el paciente señala dolor sordo, sobre la columna o con un perfil radicular. El dolor antes de acudir al médico por lo común ha durado dos semanas o menos, pero en ocasiones duró meses o más tiempo. La fiebre es usual y se acompaña de leucocitosis, velocidad de eritrosedimentación y proteína C-reactiva elevadas. Conforme se expande el absceso, se produce daño adicional a la médula espinal por congestión venosa y trombosis. Una vez que aparecen signos de debilidad y otros datos de mielopatía, la progresión puede ser rápida e irreversible. También se conoce una forma más crónica granulomatosa estéril, la cual suele ocurrir después del tratamiento de una infección epidural aguda.

Son factores de riesgo del absceso epidural la alteración del estado inmunitario (VIH, diabetes mellitus, insuficiencia renal, alcoholismo, cáncer), el consumo de drogas intravenosas y las infecciones de la piel o de otros tejidos. Dos terceras partes de todas las infecciones epidurales se producen por diseminación hematógena a partir de la piel (furunculosis), de los tejidos blandos (abscesos faríngeos o dentales; sinusitis), o de las vísceras (endocarditis bacteriana). El resto surge de la extensión directa de la infección local hacia el espacio subdural; los factores locales predisponentes son, por ejemplo, la osteomielitis vertebral, las úlceras por decúbito, la punción lumbar, la anestesia epidural o de la cirugía raquídea. La mayor parte de los casos se debe a *Staphylococcus aureus*; los bacilos gramnegativos, *Streptococcus*, anaerobios y los hongos también pueden causar abscesos epidurales. En los países subdesarrollados, la tuberculosis procedente de una vértebra contigua (enfermedad de Pott) continúa siendo una causa importante de abscesos epidurales.

La MRI (fig. 456-5) permite localizar el absceso y descartar otras causas de la mielopatía. Los hemocultivos son positivos en más de 50% de los casos, pero a menudo se requiere la aspiración directa del absceso durante la operación para llegar a un diagnóstico microbiológico. No se necesita la punción lumbar, pero puede convenir su práctica si se presentasen encefalopatía u otros signos clínicos que planteen la duda de que también haya meningitis, que aparece en menos de 25% de los pacientes. Hay que planear el nivel en que se hará la punción, para llevar al mínimo el peligro de inducir meningitis por introducción de la aguja a través de tejido infectado. El método más seguro suele ser la punción cervical alta. Las anormalidades en el LCR en caso de absceso subdural consisten en pleocitosis con predominio de polimorfonucleares, una concentración mayor de proteína



A *B*

FIGURA 456-5. Resonancia magnética de un absceso vertebral epidural por tuberculosis. *A.* Imagen sagital ponderada en T2 con espín-eco libre. Una masa hipointensa sustituye a los elementos posteriores de C3 y se extiende al espacio epidural hasta comprimir la médula espinal (***flechas***). ***B.*** Imagen sagital ponderada en T1 tras la administración de contraste que revela un refuerzo difuso del proceso epidural (***flechas***) con extensión hacia el espacio epidural.

y disminución de la de glucosa, pero no se identifica en cultivo al patógeno, salvo que coexista meningitis.

TRATAMIENTO ABSCESO EPIDURAL ESPINAL

El tratamiento consiste en laminectomía descompresiva con desbridamiento, junto con un tratamiento antibiótico prolongado. La evacuación quirúrgica evitará la aparición de parálisis y puede mejorar o revertir una parálisis en evolución, aunque es muy poco probable que mejore los déficits neurológicos de más de varios días de evolución. La antibioticoterapia debe comenzarse de manera empírica antes de la cirugía, modificándose luego según los resultados de los cultivos; en general, se continúa durante al menos seis semanas. Si la cirugía está contraindicada, o hay una paraplejía o tetraplejía estable con baja probabilidad de mejora con la cirugía, debe recomendarse un tratamiento antibiótico prolongado por vía sistémica y oral; en estos casos, la elección de los antibióticos debe basarse en los resultados de los hemocultivos. El tratamiento quirúrgico sigue siendo el más indicado, salvo que el absceso tenga un diámetro muy pequeño y cause pocos signos neurológicos o ninguno.

Con el diagnóstico y tratamiento rápido del absceso epidural espinal se puede obtener recuperación significativa hasta en 66% de los enfermos.

Hematoma epidural espinal La hemorragia en el espacio epidural (o subdural) causa dolor focal o radicular de comienzo agudo, seguido por signos variables de algún trastorno de la médula o del cono medular. Entre los cuadros predisponentes están el uso terapéutico de anticoagulantes, los traumatismos, tumores o discrasias sanguíneas. Algunos casos raros complican la punción lumbar o la anestesia epidural. Por medio de MRI y CT se confirma la sospecha clínica y se puede definir la magnitud de la hemorragia. El tratamiento incluye la corrección inmediata de cualquier coagulopatía primaria y la descompresión operatoria. Después de la operación se puede lograr recuperación sustancial, sobre todo en individuos que han conservado algún grado de función motora antes de la operación. Ante el peligro de hemorragia, debe evitarse la punción lumbar siempre que sea posible en personas con trombocitopenia u otras coagulopatías.

Hematomielia La hemorragia al interior del parénquima de la médula es resultado raro de traumatismos, malformaciones vasculares intraparenquimatosas (véase más adelante en este capítulo), vasculitis por poliarteritis nudosa o SLE, trastornos hemorrágicos o neoplasias de médula espinal. El cuadro inicial de la hematomielia es el de una mielopatía transversa dolorosa y aguda. En el caso de grandes lesiones, puede haber extensión al espacio subaracnoideo, de lo cual surge una hemorragia subaracnoidea (cap. 330). El diagnóstico se corrobora por MRI o CT. El tratamiento incluye medidas de sostén y por lo común no es útil la intervención quirúrgica. Una excepción sería la hematomielia por alguna malformación vascular primaria, en la cual pudiera convenir la práctica de angiografía raquídea selectiva, y después practicar una operación para evacuar el coágulo y extraer la lesión vascular primaria.

CUADRO 456-3 Valoración de la mielopatía transversa aguda

1. MRI de médula espinal con medio de contraste o sin él (para descartar causas compresivas)
2. Estudios en LCR: cuenta celular, concentraciones de proteína y glucosa, índice de IgG/rapidez de síntesis, bandas oligoclonales, VDRL; tinción de Gram, tinción en busca de bacilos acidorresistentes y con tinta china; práctica de PCR para detectar VZV, HSV-2, HSV-1, EBV, CMV, HHV-6, enterovirus, VIH; anticuerpos contra HTLV-I, *Borrelia burgdorferi, Mycoplasma pneumoniae*, y *Chlamydia pneumoniae*, y cultivos para identificar virus, bacterias, micobacterias y hongos
3. Estudios hemáticos para detectar infección: VIH; RPR; anticuerpos de tipo IgG e IgM contra enterovirus; IgM de parotiditis, sarampión, rubeola, arbovirus del grupo B, *Brucella mellitensis, Chlamidia psittaci, Bartonella henselae* y esquistosomas; cultivos para identificar *B. melitensis*. También considerar la posibilidad de hacer cultivos de material nasal/faríngeo/anal en busca de enterovirus; buscar huevecillos y parásitos de *Schistosoma* en excrementos
4. Trastornos mediados por mecanismos inmunitarios: ESR; ANA; ENA; dsDNA; factor reumatoide; anticuerpos contra SSA y SSB; concentraciones de complemento; anticuerpos antifosfolípidos y cardiolipina; p-ANCA; anticuerpos contra microsomas y tiroglobulina; si se sospecha síndrome de Sjögren, prueba de Schirmer, gammagrafía de glándulas salivales y biopsia de glándulas salivales y lagrimales
5. Sarcoidosis: ACE en suero; calcio en suero; calcio en orina de 24 h; radiografías y CT de tórax; gammagrama corporal total con galio; biopsia de ganglio linfático
6. Enfermedades desmielinizantes: MRI de encéfalo, potenciales provocados, bandas oligoclonales de LCR, anticuerpo de neuromielitis óptica (anticuerpo antiacuaporina-4 [NMO])
7. Causas vasculares: mielograma por CT; angiograma raquídeo

Abreviaturas: ANA, anticuerpos antinucleares; CMV, citomegalovirus; LCR, líquido cefalorraquídeo; CT, tomografía computarizada; EBV, virus de Epstein-Barr; ENA, actividad de neutrófilos epiteliales (péptido); ESR, velocidad de eritrosedimentación; HHV, virus de herpes humano; HSV, virus del herpes simple; HTLV, virus de leucemia/linfoma de linfocitos T del ser humano; MRI, imagen por resonancia magnética; p-ANCA, anticuerpos citoplásmicos perinucleares antineutrófilos; PCR, reacción en cadena de la polimerasa; RPR, prueba de reagina plasmática rápida; VDRL, laboratorio de investigación de enfermedades de transmisión sexual; VZV, virus de varicela-zóster.

MIELOPATÍAS NO COMPRESIVAS

Las causas más frecuentes de ATM no compresiva son el infarto de la médula espinal; trastornos inflamatorios sistémicos, incluidos SLE y sarcoidosis; enfermedades con desmielinización, incluida MS; neuromielitis óptica; mielitis transversal idiopática o posinfecciosa, que se supone es una enfermedad inmunitaria relacionada con encefalomielitis aguda diseminada (cap. 458), y causas infecciosas (sobre todo de origen viral). Después de que se excluyó la compresión de la médula espinal, suele ser necesaria la valoración con punción lumbar y la búsqueda de una enfermedad sistémica subyacente (cuadro 456-3).

Infarto medular La médula espinal está irrigada por tres arterias que discurren en sentido vertical sobre su superficie: una única arteria raquídea anterior y dos arterias raquídeas posteriores. La arteria raquídea anterior se origina en ramas pares de las arterias vertebrales en la unión craneocervical y es alimentada por vasos radiculares adicionales que surgen en C6, en un nivel torácico superior y, con mayor consistencia, en T11-L2 (arteria de Adamkiewicz). En cada segmento un par de vasos penetrantes que son ramas de la arteria raquídea anterior irrigan los dos tercios anteriores de la médula espinal; las arterias raquídeas posteriores, que a menudo provienen de un nivel inferior por debajo del nivel mesotorácico, irrigan las columnas posteriores.

La isquemia medular puede surgir en cualquier nivel; sin embargo, la presencia de la arteria de Adamkiewicz crea un parteaguas del flujo sanguíneo marginal en los segmentos torácicos superiores. En la hipotensión generalizada o durante la cirugía vascular con pinzamiento de la aorta, se puede producir un infarto medular en la zona de mayor riesgo isquémico, que generalmente es T3 a T4, y en las zonas limítrofes entre los territorios de las arterias raquídeas anterior y posterior. La última puede resultar en un síndrome rápidamente progresivo de debilidad y espasticidad en unas horas con poco cambio sensitivo.

El infarto agudo en el territorio de la *arteria raquídea anterior* causa paraplejía o cuadriplejía, pérdida sensorial disociada que afecta los sentidos del dolor y la temperatura, pero deja indemne el de la vibración y la posición, y se pierde el control de los esfínteres ("síndrome medular ventral"). El comienzo puede ser repentino e impresionante, pero de manera típica es progresivo en cuestión de minutos u horas, muy diferente de lo que ocurre en la apoplejía en los hemisferios cerebrales. Con frecuencia hay dolor transfictivo en la línea media o en el dorso irradiado, que se localiza en la zona de isquemia. A menudo inicialmente hay arreflexia por el choque raquídeo; con el paso del tiempo surgen hiperreflexia y espasticidad. Menos común es el infarto en el territorio de las *arterias raquídeas posteriores*, lo que produce pérdida de la función de la columna posterior en uno o ambos lados.

Las causas de infarto de la médula espinal incluyen aterosclerosis aórtica, aneurisma disecante de la aorta, oclusión con disección de la arteria vertebral en el cuello, cirugía aórtica o hipotensión grave de cualquier causa. La "mielopatía del surfista" en la región cervical probablemente tenga origen vascular. Otras causas incluyen la embolia cardiógena, vasculitis **(cap. 385)** y las colagenopatías (en particular SLE **[cap. 378]**, síndrome de Sjögren **[cap. 383]** y el síndrome de anticuerpos antifosfolípido **[cap. 379]**). Surgen casos aislados por mecanismos desconocidos que terminan por causar un *émbolo del material del núcleo pulposo* en los vasos de la columna, por lo común a causa de traumatismo local de la columna. En un número importante de casos no se identifica causa alguna y se sospecha tromboembolia en las arterias nutricias. En la MRI tal vez no se demuestren infartos limitados de la médula, pero más a menudo la zona es anormal en el nivel afectado.

En el infarto por probable tromboembolia, tal vez no esté indicada la anticoagulación aguda, con excepción de la isquemia cerebral pasajera o infarto incompleto con evolución intermitente o progresiva. El síndrome de anticuerpos antifosfolípido se trata con anticoagulantes **(cap. 379)**. Se ha reportado éxito con el drenaje del líquido raquídeo en algunos casos de infarto medular, pero no se han realizado estudios sistemáticos.

Mielopatías inflamatorias e inmunitarias (mielitis) Esta amplia categoría incluye las entidades desmielinizantes, MS, NMO y mielitis posinfecciosa así como sarcoidosis y enfermedad autoinmunitaria generalizada. En casi 25% de los casos de mielitis no puede identificarse alguna causa. Algunos más tarde manifestarán síntomas adicionales de una enfermedad mediada por factores inmunitarios. Los *episodios de mielitis recurrente* en general los causan trastornos inmunitarios o infección por virus del herpes simple tipo 2 (véase luego).

ESCLEROSIS MÚLTIPLE La MS puede manifestarse con mielitis, en particular en individuos descendientes de asiáticos o africanos. En caucásicos, las crisis de MS rara vez causan mielopatía transversa (ataques de alteraciones sensitivas bilaterales, debilidad unilateral o bilateral o síntomas vesicales o intestinales) pero se encuentra entre las causas más comunes de síndrome parcial de médula espinal. Los datos en la MRI en casos de MS relacionada con mielitis por lo general consisten de hinchazón leve de la médula espinal y un área difusa o multifocal con señales anormales en las secuencias ponderadas en T2. El reforzamiento con medio de contraste indica rotura de la barrera hematoencefálica asociada con inflamación, la cual está presente en muchos casos agudos. La MRI encefálica es de gran utilidad para establecer la probabilidad de que la causa de la mielitis represente un ataque inicial de MS. Un estudio normal indica que el riesgo de evolución a MS es bajo, cercano a 10 a 15% en cinco años; en cambio, el encontrar múltiples lesiones periventriculares con reforzamiento T2 indica un riesgo mucho más alto, superior a 50% en cinco años y >90% en 14 años. El LCR puede ser normal, pero más a menudo se observa pleocitosis leve, en ocasiones hasta varios cientos de células mononucleares por microlitro, con cifras normales o ligeramente incrementadas de proteínas en LCR; las bandas oligoclonales son variables, pero cuando están presentes es más probable el diagnóstico de MS.

No hay estudios clínicos adecuados de tratamiento para MS relacionada con mielitis transversa. Se ha utilizado como tratamiento inicial metilprednisolona intravenosa (500 mg una vez al día por tres días) seguida de prednisona oral (1 mg/kg/día por varias semanas, con reducción gradual de la dosis). Un ciclo terapéutico con intercambio de plasma está indicado para casos graves si el tratamiento con glucocorticoides es ineficaz. **La esclerosis múltiple se revisa en el capítulo 458**.

NEUROMIELITIS ÓPTICA La neuromielitis óptica (NMO) es un cuadro desmielinizante mediado por mecanismos inmunitarios que consiste en una mielopatía grave que de manera típica se extiende en sentido longitudinal y denota que la lesión abarca tres o más segmentos vertebrales. La NMO se acompaña de neuritis óptica que suele ser bilateral, y pueden transcurrir semanas o meses antes de que surja la mielitis o después de que lo haga y abarque también el tronco encefálico; en algunos casos hay afectación hipotalámica. En la NMO se observa a veces mielitis recurrente sin afectación del nervio óptico; las personas afectadas por lo común son mujeres y a menudo con ascendientes asiáticos. Los estudios de LCR indican pleocitosis variable con mononucleares, incluso al grado de que haya cientos de ellos por microlitro; a diferencia de MS, por lo común no se detectan bandas oligoclonales. Los autoanticuerpos séricos de índole diagnóstica contra la acuaporina-4, que es una proteína de conductos de agua, aparecen en 60 a 70% de los pacientes con NMO. Esta última entidad también se ha acompañado de SLE y de anticuerpos antifosfolípido (véase adelante) y también de otras enfermedades autoinmunitarias generalizadas; algunos casos raros provienen de cuadros paraneoplásicos. El tratamiento incluye glucocorticoides y en casos resistentes al tratamiento, plasmaféresis (como en el caso de MS, referido en párrafos anteriores). Los datos preliminares sugieren que la administración de azatioprina, micofenolato o anticuerpos monoclonales anti-CD20 (contra las células B) pueden proteger contra recurrencias; por lo regular se recomienda que el tratamiento dure cinco años o más. **La NMO se describe en el capítulo 458.**

TRASTORNOS DE MECANISMOS INMUNITARIOS SISTÉMICOS Se presenta mielitis en un pequeño número de pacientes con SLE, muchos de los cuales se asocian con anticuerpos antifosfolípidos, contra acuaporina-4 o ambos. Pacientes con anticuerpos contra acuaporina-4 tal vez muestren en la MRI mielitis longitudinalmente extensa, se considera que sufren un trastorno del espectro de NMO y tienen alto riesgo de desarrollar episodios de mielitis, de neuritis óptica o de ambos. El LCR en la mielitis por SLE suele ser normal o muestra pleocitosis linfocítica leve; las bandas oligoclonales son un dato variable. Aunque no existen estudios clínicos sistemáticos de tratamiento para la mielitis por SLE, con base en datos limitados, se ha recomendado la administración de dosis elevadas de glucocorticoides seguidos de ciclofosfamida. Los episodios graves agudos de mielitis transversa que al inicio no responden a los glucocorticoides, se tratan a menudo con ciclos de intercambio plasmático. El síndrome de Sjögren **(cap. 383)** también puede asociarse con trastornos del espectro de NMO y con casos de mielopatía progresiva crónica o transversa aguda. Otras mielopatías mediadas por factores inmunitarios incluyen síndrome de anticuerpos antifosfolípidos **(cap. 379)**, colagenopatías mixtas **(cap. 382)**, síndrome de Behçet **(cap. 387)** y vasculitis relacionada con poliarteritis nudosa, anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos perinucleares (p-ANCA) o vasculitis primaria del sistema nervioso central **(cap. 385)**.

Otra consideración importante en este grupo es la mielopatía sarcoide, que inicialmente surge como un trastorno de evolución lenta o recurrente. En la MRI se advierte hinchazón edematosa de la médula espinal, que puede semejar un tumor; las lesiones activas y, en algunos casos, de la superficie vecina de la médula, casi siempre se acentúan con gadolinio; las lesiones pueden ser únicas o múltiples y, en el caso de las imágenes axiales, por lo regular hay gran contraste de la porción central de la médula. El típico perfil del LCR consiste en pleocitosis linfocítica variable e incremento leve de la concentración de proteína y, en una minoría de pacientes, se observa disminución de la glucosa y bandas oligloclonales. Es muy difícil hacer el diagnóstico de sarcoide de la médula espinal cuando son escasas o inexistentes las manifestaciones generalizadas de la enfermedad (alrededor de la mitad de los casos), o cuando no se detectan otras manifestaciones neurológicas de la misma, como neuropatía de pares craneales, ataque hipotalámico o intensificación meníngea visualizada por MRI. El examen oftalmológico con lámpara de hendidura en busca de uveítis, la radiografía y CT torácicas para valorar afección pulmonar y linfadenopatía mediastínica, la medición de ACE en suero (cifras de LCR elevadas en sólo una minoría de casos), el calcio sérico y la gammagrafía con galio, pueden ayudar en el diagnóstico. Se desconoce la utilidad de ACE en líquido raquídeo. El tratamiento inicial consiste en glucocorticoides VO; los inmunodepresores, incluye infliximab, un inhibidor del factor de necrosis tumoral, se utilizan para casos resistentes al tratamiento. **La sarcoidosis se describe en el capítulo 390**.

MIELITIS POSINFECCIOSA Muchos casos de mielitis, denominados *posinfecciosos* o *posvacunales*, aparecen después de una vacuna o infección. Se ha implicado a numerosos microorganismos, incluidos virus de Epstein-Barr (EBV), citomegalovirus (CMV), *Mycoplasma*, gripe (influenza), sarampión, varicela, rubeola y parotiditis. Al igual que en el trastorno relacionado de encefalomielitis diseminada aguda **(cap. 458)**, la mielitis posinfecciosa a menudo inicia conforme el paciente parece recuperarse de una infección febril aguda, o en los días o semanas subsiguientes, pero el agente infeccioso no puede aislarse del sistema nervioso o del LCR. Se supone que la mielitis constituye un trastorno autoinmunitario desencadenado por una infección y que no es

causada directamente por infección de la médula espinal. El tratamiento suele consistir en glucocorticoides o, en casos fulminantes, en intercambio de plasma. No hay estudios que valoren de manera adecuada estos tratamientos.

MIELITIS INFECCIOSA AGUDA Muchos virus se han asociado con mielitis aguda de naturaleza infecciosa más que posinfecciosa. No obstante, los dos procesos a menudo son difíciles de diferenciar. Herpes zóster es la mielitis viral mejor identificada, pero existen otras causas bien descritas como HSV de los tipos 1 y 2, EBV, CMV y virus de la rabia. HSV-2 (y con menos frecuencia, HSV-1) producen un síndrome distintivo de neuritis recurrente de la cauda equina sacra en asociación con episodios de herpes genital (síndrome de Elsberg). La poliomielitis es la mielitis viral prototípica, pero está más o menos restringida a la materia gris anterior de la médula espinal, donde se encuentran las motoneuronas espinales. Un síndrome similar a la poliomielitis también puede ser causado por un gran número de enterovirus (lo que incluye enterovirus 71 y virus coxsackie) así como virus del Nilo occidental y otros flavivirus. En fecha reciente, los casos de parálisis en niños y adolescentes se asociaron con infección por enterovirus D-68, pero no se ha establecido la relación causal con este virus. Las infecciones mielíticas virales crónicas, como las causadas por VIH o por el HTLV-1 se revisan más adelante.

Las mielitis por bacterias o micobacterias (muchas son esencialmente abscesos) son mucho menos frecuentes que las del tipo viral y todavía menos frecuentes que el absceso cerebral bacteriano. Casi cualquier bacteria puede causar la enfermedad, incluidas *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme), *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis* y *Treponema pallidum* (sífilis). *Mycoplasma pneumoniae* puede causar mielitis, pero su estado es incierto porque muchos casos se clasifican de manera más apropiada como posinfecciosos.

La esquistosomosis **(cap. 259)** es una causa importante de mielitis parasitaria en áreas endémicas. Es un proceso inflamatorio y granulomatoso intenso causado por una respuesta local a las enzimas de los huevecillos de los parásitos que digieren tejidos, típicamente *S. mansoni*. La toxoplasmosis **(cap. 253)** en ocasiones puede causar mielopatía focal; debe sospecharse este diagnóstico en particular en pacientes con sida **(cap. 226)**.

En casos de sospecha de mielitis viral podría ser apropiado iniciar el tratamiento específico dependiendo de la confirmación de laboratorio. La mielitis por herpes zóster, HSV y EBV se trata con aciclovir IV (10 mg/kg c/8 h) o valaciclovir VO (2 g c/8 h) por 10 a 14 días; CMV con ganciclovir (5 mg/kg IV c/12 h) más foscarnet (60 mg/kg IV c/8 h) o cidofovir (5 mg/kg/semana por dos semanas).

Lesiones con electricidad de alto voltaje Las lesiones de la médula espinal son prominentes después de electrocución por rayo u otras exposiciones accidentales a la electricidad. El síndrome consiste en debilidad pasajera aguda (a menudo con alteración del estado sensorial y trastornos cerebrales focales), seguida por mielopatía que dura varios días o semanas que puede ser grave y permanente. Éste es un tipo de lesión raro y los datos limitados sugieren una patología vascular que afecta la arteria raquídea anterior y sus ramas en algunos casos. El tratamiento es complementario.

MIELOPATÍAS CRÓNICAS

MIELOPATÍA ESPONDILÓTICA

Esta mielopatía es una de las causas más comunes de la dificultad en la locomoción en los ancianos. Los síntomas tempranos son dolor de cuello y hombro con rigidez; la compresión de las raíces nerviosas por parte de huesos y del exceso de partes blandas causan dolor radicular en las extremidades escapulares que suele seguir la distribución de C5 o C6. La compresión de la médula cervical produce paraparesia espástica de evolución lenta, a veces asimétrica y a menudo acompañada de paraparesias de pies y manos. El sentido de la vibración disminuye en las extremidades pélvicas, se presenta el signo de Romberg, y a veces hay un nivel sensitivo para la vibración en la mitad superior del tórax. En algunos casos, la tos o la maniobra de Valsalva (pujar) produce debilidad de extremidades inferiores o dolor que irradia a brazos u hombros. Es frecuente observar pérdida sensitiva en dermatomas de las extremidades escapulares, atrofia de músculos intrínsecos de la mano, hiperreflexia tendinosa profunda en los miembros pélvicos y respuestas plantares extensoras. La urgencia o incontinencia urinaria se presenta en casos avanzados, pero existen muchas otras causas de estos problemas en individuos de edad avanzada. El reflejo tendinoso en los brazos suele disminuir en algún grado; el bíceps es el músculo más afectado (C5-C6). Pueden predominar en casos particulares signos radiculares, mielopáticos o combinados. Hay que pensar en la posibilidad de mielopatía espondilótica en casos de mielopatía cervical progresiva, parestesias de pies y manos o consunción muscular de las manos.

El diagnóstico suele hacerse por MRI y puede sospecharse mediante imágenes de CT. En las proyecciones axiales se identifica compresión extrínseca de la médula y en las secuencias con ponderación en T2 se pueden advertir zonas de intensidad de señal elevada dentro de la médula adyacentes al sitio de la compresión. En los casos más leves suele ser útil un collarín, pero el tratamiento definitivo comprende la corrección quirúrgica de la compresión. Se necesita a veces laminectomía posterior o una vía de acceso anterior con extirpación del material discal que ha sobresalido. **La espondilosis cervical y enfermedades degenerativas similares de la columna se describen en el capítulo 22.**

MALFORMACIONES VASCULARES DE LA MÉDULA Y LA DURAMADRE

Aunque poco frecuentes, estas lesiones tienen importancia porque representan una causa tratable de mielopatía progresiva. Son muy comunes las fístulas situadas en sentido posterior en la superficie de la médula o dentro de la duramadre. Casi todas las fístulas arteriovenosas (AV) durales están a nivel mesotorácico o por debajo del mismo, y suelen consistir en una conexión directa entre la arteria nutricia radicular en el manguito de la raíz nerviosa, con las venas durales. La presentación típica es un varón de edad madura con mielopatía progresiva que empeora con lentitud o de manera intermitente y que puede tener periodos de aparente remisión que simulan MS. También puede presentarse deterioro agudo por hemorragia en la médula espinal o en el espacio subaracnoideo, pero son poco comunes. Una progresión intermitente es más común y es consecuencia de isquemia local y edema por congestión venosa. La mayoría de los pacientes tienen sensibilidad incompleta con trastornos motores y vesicales. Los trastornos motores pueden predominar y producir una mezcla de signos de neurona motora superior e inferior restringidos, simulando ALS. Puede haber dolor sobre la médula espinal, disestesias o dolor radicular. Otros síntomas que sugieren AVM o fístula dural incluyen claudicación intermitente; síntomas que cambian con la postura, el esfuerzo, la maniobra de Valsalva o la menstruación, y fiebre.

Con menor frecuencia los trastornos AVM son intramedulares y no durales. Un síndrome clásico es el que se manifiesta por una mielopatía dorsal progresiva, con paraparesia que evoluciona durante semanas o meses, y que se asocia a la presencia de vasos anormalmente gruesos y hialinizados (síndrome de Foix-Alajouanine).

A veces se perciben soplos raquídeos, pero hay que buscarlos en el reposo y el ejercicio en casos sospechosos. El nevo vascular en la piel suprayacente puede denotar una malformación vascular intrínseca u oculta como sucede en el síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber. Muchas de las AVM se detectan por MRI de alta resolución con administración de medio de contraste **(fig. 456-6)**. Una proporción incierta de casos de AVM no detectados con MRI pueden ser visualizados a través de mielografía por CT en la forma de vasos agrandados en la superficie medular. El diagnóstico definitivo obliga a practicar angiografía espinal selectiva, que permitirá delinear los vasos nutricios y la magnitud de la malformación. La embolización endovascular de las principales arterias que proporcionan irrigación puede estabilizar un déficit neurológico progresivo o permitir la recuperación gradual. Algunas lesiones, en especial las fístulas pequeñas de la duramadre, pueden extirparse por medios quirúrgicos.

MIELOPATÍAS VINCULADAS CON RETROVIRUS

La mielopatía vinculada con HTLV-I, llamada anteriormente paraparesia espástica tropical, tiene como manifestación inicial paraparesia espástica de evolución lenta con trastornos variables de la función sensitiva y de la vejiga. Casi 50% de los pacientes tienen dolor leve en la región dorsal o en las piernas. Los signos neurológicos pueden ser asimétricos; a menudo no se detecta un nivel sensorial bien definido; el único signo en los brazos puede ser la hiperreflexia después de varios años de enfermedad. El cuadro comienza por lo común de manera insidiosa y el ritmo de evolución es variable, pero en casi todos los enfermos en término de 10 años del comienzo de su trastorno se perdió la locomoción. El cuadro inicial mencionado puede simular MS progresiva primaria o AVM torácica. El diagnóstico se hace al demostrar el anticuerpo específico contra HTLV-I en el suero, por la prueba ELISA, confirmada por radioinmunoprecipitación o el análisis de inmunoelectrotransferencia. Encontrar seropositividad para HTLV-1 en un paciente con mielopatía, en especial en regiones endémicas, no necesariamente demuestra que este virus sea la causa. El índice de anticuerpos en líquido cefalorraquídeo/suero puede proporcionar apoyo al establecer la síntesis intratecal de anticuerpos, lo que sugiere más la mielopatía por HTLV-1 sobre un estado de portador asintomático. La medición del DNA proviral mediante PCR en células de LCR y de suero puede ser de

FIGURA 456-6. Malformación arteriovenosa. Imágenes sagitales de resonancia magnética de la porción medular dorsal: T2 con espín-eco rápido (***izquierda***) e imagen en T1 poscontraste (***derecha***). La imagen ponderada en T2 (***izquierda***) muestra una intensidad anormal alta en la parte central de la médula espinal (***cabezas de flecha***). Numerosos vacíos de flujo puntiformes indentan las caras dorsal y ventral de la médula espinal (***flecha***). Éstos representan los plexos venosos anormalmente dilatados nutridos por una fístula arteriovenosa dural. Después de la administración de contraste (***derecha***) se ven múltiples imágenes venosas con refuerzo, de aspecto arrosariado (***flechas***) en las caras ventral y dorsal de la médula espinal dorsal, diagnósticas de una malformación arteriovenosa. Este paciente era un varón de 54 años de edad con antecedentes de paraparesia progresiva de cuatro años.

FIGURA 456-7. Resonancia magnética de una siringomielia asociada con una malformación de Chiari. Imagen sagital ponderada en T1 a nivel de la columna cervical y torácica alta, que muestra un descenso de las amígdalas cerebelosas y del vermis por debajo del agujero occipital (***flechas negras***). Dentro de la médula cervical y torácica, una recolección de LCR dilata el conducto central (***flechas blancas***).

utilidad como procedimiento auxiliar del diagnóstico, porque las concentraciones de DNA proviral pueden ser más elevadas en pacientes con mielopatía. La mielopatía parece ser consecuencia de un ataque inmunitario de la médula espinal más que de una infección viral directa. No existe tratamiento eficaz, pero son útiles las medidas sintomáticas contra la espasticidad y los síntomas vesicales.

La mielopatía progresiva también puede ser consecuencia de la infección por VIH **(cap. 226)**. Se caracteriza por degeneración vacuolar de los haces posteriores y bilaterales, simulando degeneración subaguda combinada (véase más adelante).

SIRINGOMIELIA

La siringomielia es el desarrollo de una cavidad de la porción cervical de la médula que puede agrandarse y producir mielopatía progresiva o permanecer asintomática. Los síntomas inician de manera insidiosa en la adolescencia o en edad adulta temprana, avanzan con irregularidad y pueden sufrir interrupción espontánea por varios años. Muchos pacientes jóvenes adquieren escoliosis cervical-torácica. Más de 50% de los casos se asocian con malformación de Chiari tipo 1, en la cual las amígdalas cerebelosas protruyen a través del agujero magno hacia el conducto medular cervical. La fisiopatología de la expansión de las cavidades es tema de controversia, pero quizá haya cierta interferencia con el flujo normal de LCR, tal vez por la malformación de Chiari. Las cavitaciones adquiridas de la médula espinal en áreas de necrosis también se denominan *siringocavidades*; aparecen después de traumatismos, mielitis, tumores necróticos de la médula espinal y aracnoiditis crónica por tuberculosis y otras causas.

El cuadro inicial de un síndrome medular central comprende hipoestesia disociada (desaparición de la sensación de dolor y temperatura, pero conservación de la del tacto y la vibración) y debilidad arrefléxica de las extremidades escapulares. El déficit sensitivo muestra una distribución "suspendida" sobre la nuca, hombros y extremidades escapulares (distribución en capa), o en las manos. La mayor parte de los casos inician de manera asimétrica con pérdida sensorial unilateral en las manos que conduce a lesiones y quemaduras que no son apreciadas por el paciente. Aparece desgaste muscular en la porción inferior del cuello, hombros, brazos y manos con reflejos asimétricos o ausentes en los brazos, que refleja la expansión de la cavidad hacia la sustancia gris de la médula. Conforme la cavidad aumenta de tamaño y comprime aún más los haces largos, aparece espasticidad y debilidad de piernas, vejiga y disfunción intestinal con síndrome de Horner. Algunos pacientes desarrollan parestesias faciales y pérdida de sensibilidad por daño en los haces descendentes del nervio trigémino (nivel C2 o superior). En casos con malformaciones de Chiari se ha informado cefalea inducida por la tos y dolor en cuello, brazos o cara. La extensión de la enfermedad hacia el bulbo raquídeo, conocida como siringobulbia, causa parálisis palatina o de las cuerdas vocales, disartria, nistagmo horizontal o vertical, mareo episódico o vértigo y debilidad de la lengua con atrofia.

Por medio de la resonancia magnética se identifican con exactitud las cavidades nacidas durante el desarrollo o adquiridas y la mielomegalia acompañante **(fig. 456-7)**. Es importante obtener imágenes del encéfalo y de toda la médula para determinar la longitud completa de la siringomielia, estudiar las estructuras de la fosa posterior del cráneo en busca de una malformación de Chiari y saber si existe hidrocefalia.

TRATAMIENTO SIRINGOMIELIA

El tratamiento de la siringomielia es insatisfactorio en términos generales. Suele realizarse descompresión de la herniación amigdalina de Chiari, por lo común a través de una craneotomía suboccipital, laminectomia cervical superior y colocación de injerto de duramadre. Con este procedimiento se restablece el flujo al cuarto ventrículo. Si la cavidad es grande, algunos cirujanos recomiendan la descompresión directa o el drenaje por alguno de varios métodos, pero el beneficio adicional de la medida es incierto y la morbilidad es común. Con la malformación de Chiari, la derivación de la hidrocefalia suele preceder a todo intento de corregir la siringocavidad. La cirugía puede estabilizar el déficit neurológico y con ella mejoran algunos pacientes. Los pacientes con pocos signos y síntomas de siringocavidad no requieren cirugía y se vigilan por medios clínicos y con estudios de imagen.

Las siringocavidades secundarias a traumatismo o infección, si son sintomáticas, se tratan con un procedimiento de descompresión y drenaje en el cual se introducen pequeñas derivaciones entre la cavidad y el espacio subaracnoideo; otro método consiste en la fenestración de la cavidad. Los casos por tumor de médula espinal intramedular por lo general se tratan con resección del tumor.

MIELOPATÍA CRÓNICA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Una mielopatía progresiva crónica es la causa más frecuente de incapacidad en las formas progresivas primaria y secundaria de MS. La afección por lo común es bilateral, pero asimétrica y produce trastornos motores, sensoriales, y vesicales e intestinales. La incapacidad motora fija parece ser consecuencia de la pérdida amplia de axones en los haces corticoespinales. El diagnóstico se facilita por la identificación de ataques previos en forma de neuritis óptica. La MRI, análisis de LCR y pruebas de respuestas provocadas confirman el diagnóstico. El tratamiento modificador de la enfermedad está indicado para pacientes con mielopatía progresiva que tienen recaídas de MS. El tratamiento se ofrece en ocasiones a pacientes con evolución progresiva sin recaídas pero MRI con datos de actividad (p. ej., lesiones desmielinizantes focales nuevas) pese a la falta de indicios que apoyen la utilidad del tratamiento en tal situación. **La MS se revisa en el capítulo 458**.

DEGENERACIÓN COMBINADA SUBAGUDA (CARENCIA DE VITAMINA B_{12})

Esta forma tratable de mielopatía se manifiesta por parestesias en las manos y en los pies, pérdida temprana de las sensibilidades vibratoria y posicional, y pérdida de fuerza con espasticidad y ataxia. Un dato diagnóstico importante es la arreflexia secundaria a una neuropatía periférica sobreañadida, que está presente en muchos casos en pacientes con signos de Babinski. La atrofia óptica y la irritabilidad, así como otras alteraciones mentales, pueden ser muy marcadas en los casos avanzados y en raras ocasiones equivalen a los síntomas de presentación. La mielopatía de la degeneración combinada subaguda suele ser difusa más que focal; los signos son casi siempre simétricos y reflejan la afección predominante de los fascículos posteriores y laterales de la médula, incluido el signo de Romberg. El diagnóstico se confirma al encontrar eritrocitos macrocíticos, bajas concentraciones séricas de vitamina B_{12}, aumento de las concentraciones séricas de homocisteína y de ácido metilmalónico y, en casos inciertos, pruebas contra anticuerpos de células antiparietales y prueba de Schilling. El tratamiento consiste en la reposición, iniciando con 1 000 µg de vitamina B_{12} intramuscular en intervalos regulares, repetidos o con tratamiento oral subsiguiente **(cap. 128)**.

MIELOPATÍA HIPOCÚPRICA

Esta mielopatía es similar a la degeneración combinada subaguda (descrita antes), excepto que no hay neuropatía y explica casos de concentraciones séricas normales de vitamina B_{12}. Se encuentran bajas concentraciones séricas de cobre y a menudo hay bajas concentraciones de ceruloplasmina sérica. Algunos casos aparecen después de procedimientos gastrointestinales, en particular de cirugía bariátrica, que causan alteración de la absorción de cobre; otros se han asociado con cantidades excesivas de cinc de complementos alimentarios saludables o, en fecha reciente, cremas dentales que contienen cinc, el cual afecta la absorción de cobre a través de la inducción de metalotioneína, una proteína transportadora de cobre. Muchos casos son idiopáticos. Es de esperarse la mejoría o al menos la estabilización con reconstitución de las reservas de cobre mediante la administración de complementos orales. Se desconoce la anatomía patológica y la fisiopatología.

TABES DORSAL

Son raros los síndromes clásicos de *tabes* dorsal y sífilis meningovascular de la médula, pero hay que pensar en su presencia e incluirlos en el diagnóstico diferencial de las mielopatías. Los síntomas característicos de la tabes son los dolores lancinantes repetitivos y fugaces que afectan predominantemente los miembros pélvicos y, con menor frecuencia, el dorso, el tórax, el abdomen, los brazos y la cara. En la mitad de los enfermos se observa ataxia de extremidades pélvicas y de la marcha, por la pérdida del sentido de la posición. En 15 a 30% de los pacientes aparecen parestesias, perturbaciones vesicales y dolor abdominal agudo con vómito (crisis visceral). Los signos importantes de la *tabes* son la arreflexia de extremidades pélvicas; disminución del sentido de la posición y la vibración; signo de Romberg, y en casi todos los casos, pupilas de Argyll Robertson en ambos lados, en que la pupila no se contrae con la luz, pero sí con las maniobras de acomodación. La polirradiculopatía de origen diabético puede simular el cuadro de *tabes*.

PARAPLEJÍA ESPÁSTICA FAMILIAR

Muchos casos de mielopatía progresiva tienen origen genético **(cap. 452)**. Se han identificado más de 20 *loci*, que incluyen las formas autosómica dominante, autosómica recesiva y ligadas al cromosoma X. En especial para las formas recesivas y las vinculadas con el cromosoma X, pueden no existir antecedentes familiares de mielopatía. El cuadro inicial en muchos pacientes incluye la espasticidad y la debilidad progresivas de las extremidades pélvicas; el síndrome suele ser simétrico, aunque no siempre. Por lo común no hay síntomas y signos sensoriales, o bien son leves, pero puede haber trastornos de los esfínteres. En algunas familias hay signos neurológicos adicionales prominentes, lo que incluye nistagmo, ataxia o atrofia óptica. El inicio puede ser desde el primer año de vida o hasta la edad adulta en la madurez. A la fecha sólo se cuenta con tratamiento sintomático para la espasticidad.

SUPRARRENOMIELONEUROPATÍA

Este trastorno ligado al cromosoma X es una variante de la suprarrenoleucodistrofia. Los varones afectados por lo común tienen antecedente de insuficiencia suprarrenal que inicia en la infancia y más tarde desarrollan paraparesia espástica (o atáxica) progresiva, que inicia en la edad adulta; algunos pacientes pueden tener neuropatía periférica leve. Las mujeres heterocigotas pueden desarrollar una mielopatía espástica progresiva más lenta, insidiosa, que inicia en etapas avanzadas de la edad adulta y ocurre sin insuficiencia suprarrenal. El diagnóstico suele establecerse al demostrar aumento de las concentraciones de ácidos grasos de cadena muy pesada en plasma y en fibroblastos cultivados. El gen que codifica la proteína de la suprarrenoleucodistrofia (ADLP), un transportador de la membrana del peroxisoma que participa en el transporte de ácidos grasos de cadena larga a los peroxisomas para su degradación. Está indicado el tratamiento de sustitución con corticosteroides si hay hiposuprarrenalismo; se han intentado el trasplante de médula ósea y la administración de complementos nutricionales para este trastorno, sin indicios claros de eficacia.

OTRAS MIELOPATÍAS CRÓNICAS

La esclerosis lateral primaria **(cap. 452)** es un trastorno degenerativo que se caracteriza por espasticidad progresiva con debilidad, que en algún momento se acompañará de disartria y disfonía; ocurren síntomas vesicales en casi 50% de los pacientes. Se conserva la función sensorial. El trastorno simula ALS y se considera una variante de las degeneraciones de neurona motora, pero sin los trastornos característicos de la neurona motora inferior. Algunos casos constituyen paraplejía espástica familiar, en particular las variedades recesivas autosómicas ligadas al X, donde puede carecerse de antecedentes heredofamiliares.

El *síndrome de la médula anclada* es un trastorno del desarrollo de la porción inferior de la médula espinal y las raíces nerviosas que en contadas ocasiones se presenta en la vida adulta en la forma de dorsalgia baja acompañada por un síndrome progresivo medular inferior de raíces nerviosas, o ambos tipos. Algunos pacientes tienen una pequeña deformidad de la pierna o el pie, que denota que el trastorno es de vieja fecha; en otros, una pista que orienta hacia la posibilidad de lesión congénita es una depresión, un mechón de cabello o un fondo de saco en la piel que está sobre la mitad inferior del dorso. El diagnóstico se hace por medio de resonancia magnética en la cual se advierte que el cono medular está en situación baja y hay engrosamiento del hilo terminal. Con el mismo método se puede identificar diastematomielia (división de la zona inferior de la médula en dos mitades), lipomas, quistes u otras anomalías congénitas de la zona espinal mencionada, que coexisten con la médula anclada. El tratamiento comprende la liberación operatoria.

Hay varias causas tóxicas poco comunes de mielopatía espástica, lo que incluye latirismo por el consumo de garbanzo que contiene la excitotoxina β-*N*-oxalilaminoalanina (BOAA), observada sobre todo en países pobres; la inhalación de óxido nítrico produce una mielopatía idéntica a la degeneración combinada subaguda. El lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren y sarcoidosis pueden causar una mielopatía sin indicios de enfermedad sistémica. Las causas de mielopatía crónica relacionadas con el cáncer, además de la mielopatía neoplásica por compresión, revisada antes, incluyen lesiones por radiación **(cap. 118)** y mielopatía paraneoplásica poco común. Estas últimas más a menudo acompañan al cáncer de pulmón o de mama y aparecen junto con anticuerpos anti-Hu **(cap. 122)**; la NMO también puede ser de origen paraneoplásico **(cap. 458)**. Las metástasis en la médula probablemente sean más frecuentes que cualquiera de las dos mencionadas en sujetos con cáncer. A menudo, sólo por revaloración periódica se puede identificar una causa de la mielopatía intrínseca.

REHABILITACIÓN DE TRASTORNOS DE LA MÉDULA ESPINAL

Las posibilidades de recuperación después de una lesión aguda de la médula espinal prácticamente desaparecen después de casi seis meses de ocurrida. En la actualidad no se cuenta con medios eficaces para estimular la reparación del tejido lesionado de la médula; entre las estrategias experi-

CUADRO 456-4 Función neurológica esperada después de las lesiones medulares completas

Nivel	Autocuidado	Cambio de ubicación	Movilidad máxima
Tetraplejía alta (C1-C4)	Depende de otros; precisa respiración asistida	Depende de otros	Silla de ruedas motorizada
Tetraplejía baja (C5-C8)	Parcialmente independiente con equipamiento de adaptación	Puede ser dependiente o independiente	Puede utilizar una silla de ruedas manual, conducir un automóvil con equipamiento de adaptación
Paraplejía (por debajo de T1)	Independiente	Independiente	Camina distancias cortas con auxiliares

Fuente: Adaptado con autorización de JF Ditunno, CS Formal: Chronic spinal cord injury. N Engl J Med 330:550, 1994.

mentales y promisorias están el uso de factores que influyen en la reinervación por parte de los axones de fascículos corticoespinales; injertos de nervios que actúan a manera de puentes y estimulan la reinervación en lesiones medulares, y la inyección local de citoblastos. La incapacidad que se asocia a una lesión medular irreversible viene determinada principalmente por el nivel de la lesión y por el grado, completo o incompleto, de alteración de la función **(cuadro 456-4)**. Incluso las lesiones medulares cervicales altas pueden ser compatibles con una vida productiva. Los fines primordiales del tratamiento comprenden la creación de un plan de rehabilitación guiado por expectativas realistas y el cuidado de las complicaciones neurológicas, médicas y psicológicas que suelen aparecer.

Por lo regular faltan muchos de los síntomas comunes propios de enfermedades médicas, en particular el dolor somático y el visceral, porque han sido destruidas las vías aferentes del dolor. La aparición de fiebre de origen desconocido, el empeoramiento de la espasticidad y el deterioro de la función neurológica obligan a descartar rápidamente causas subyacentes como las infecciones, la tromboflebitis, o alguna alteración intraabdominal. La pérdida de la termorregulación normal y la incapacidad para mantener una temperatura corporal normal pueden producir fiebre recurrente (*tetrapléjica*), aunque la mayor parte de los ataques de fiebre se deben a una infección de vías urinarias, del pulmón, de la piel o del hueso.

La disfunción vesical suele obedecer a una pérdida de la inervación supramedular del músculo detrusor de la pared de la vejiga y de la musculatura del esfínter. La espasticidad del músculo detrusor se trata con anticolinérgicos (oxibutinina, 2.5 a 5 mg c/6 h) o antidepresivos tricíclicos con propiedades anticolinérgicas (imipramina, 25 a 200 mg/día). La incapacidad del esfínter vesical para relajarse durante el vaciado de la vejiga (disinergia urinaria) puede tratarse con hidrocloruro de terazosina, un bloqueador adrenérgico alfa (1 a 2 mg tres o cuatro veces al día), con sondeo vesical intermitente o, si esto no es posible, mediante el uso de un colector de orina en forma de preservativo en los varones o de una sonda permanente. Las opciones quirúrgicas incluyen la creación de una vejiga artificial, aislando un segmento de intestino que puede cateterizarse de manera intermitente (enterocitoplastia) o drenarse continuamente a un colector externo (canalización de la orina). La arreflexia vesical producida por un choque medular agudo o por las lesiones del cono medular se debe tratar mediante sonda vesical. En la mayoría de los pacientes son necesarias las dietas que favorecen el tránsito intestinal y el retiro de las heces endurecidas, para asegurar evacuación al menos dos veces por semana y evitar la obstrucción o distensión colónicas.

Los pacientes que sufren una lesión medular aguda corren un alto riesgo de presentar trombosis venosas y embolias pulmonares. Se recomienda el uso de dispositivos de compresión de las extremidades inferiores y la anticoagulación con heparina de bajo peso molecular. En los casos de una parálisis prolongada, la anticoagulación probablemente deba prolongarse durante tres meses.

La profilaxis de las úlceras por decúbito debe incluir cambios frecuentes de postura en la silla o la cama, el uso de colchones especiales, y el acolchado de las superficies donde suelen aparecer las úlceras por presión, como en la prominencia sacra y en los talones. El tratamiento oportuno de las úlceras mediante una cuidadosa limpieza, el desbridamiento quirúrgico o enzimático del tejido necrótico y el vendaje y drenaje apropiados, pueden prevenir la infección del tejido blando adyacente o del hueso.

La espasticidad se puede tratar por medio de ejercicios de estiramiento para conservar la movilidad de las articulaciones. El tratamiento farmacológico es eficaz aunque puede disminuir la función, pues algunos pacientes se valen de su espasticidad como una ayuda para permanecer de pie, cambiar de sitio o caminar. El baclofeno (hasta 240 mg/día en dosis divididas) es el fármaco más eficaz; actúa facilitando la inhibición mediada por el GABA de los arcos reflejos motores. El diazepam actúa por un mecanismo similar y alivia los espasmos de las piernas que interrumpen el sueño (2 a 4 mg en el momento de acostarse). Otra opción es la tizanidina (2 a 8 mg cada 8 h), un agonista adrenérgico α_2 que incrementa la inhibición presináptica de las neuronas motoras. En los pacientes que no logran caminar puede utilizarse el dantroleno, un inhibidor muscular directo (25 a 100 mg c/6 h), pero es potencialmente hepatotóxico. En los casos rebeldes, para controlar la espasticidad se precisa la administración, mediante una bomba implantada, de baclofeno intratecal, las inyecciones de toxina botulínica o la rizotomía dorsal.

A pesar de que la función sensitiva se deteriora, muchos individuos con lesión medular presentan dolor crónico suficiente para mermar su calidad de vida. Los datos de estudios comparativos y con asignación al azar indican que en tal situación son útiles la gabapentina o la pregabalina. La estimulación eléctrica epidural y la administración intratecal de analgésicos son medidas que se han intentado con cierto éxito. **El tratamiento del dolor crónico se expone en el capítulo 18.**

Puede surgir hiperreflexia paroxística del sistema autónomo después de lesiones por arriba de la inervación simpática esplácnica principal a nivel de T6. Los síntomas principales son cefalea, congestión facial y diaforesis por arriba del nivel de la lesión e hipertensión con bradicardia y taquicardia. El factor desencadenante, de manera típica, es un estímulo nocivo (p. ej., distensión de vejiga o recto, o una infección de vías urinarias o úlcera por decúbito) por debajo del nivel de la lesión medular. El tratamiento comprende eliminar los estímulos nocivos; en algunos pacientes son útiles bloqueadores ganglionares (mecamilamina, a razón de 2.5 a 5 mg) u otros antihipertensivos de acción breve.

La atención a los detalles mencionados permite que en casos de mielopatía la persona viva más tiempo y lleve una vida productiva.

457e Conmoción y otras lesiones craneoencefálicas

Allan H. Ropper

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

En Estados Unidos, cada año ocurren alrededor de 10 millones de lesiones craneoencefálicas, de las cuales 20% es tan grave que lesiona el encéfalo. En los varones menores de 35 años la causa principal de fallecimiento son los accidentes, por lo general colisiones en vehículos motorizados, y en más de 70% se lesionan el cráneo. Además, las lesiones moderadas de esta región son tan frecuentes que prácticamente todos los médicos deberán atender a un paciente traumatizado en algún momento, ya sea inmediatamente después del accidente o por alguna secuela.

El personal médico que atiende a las personas con lesiones craneoencefálicas debe saber que: 1) las lesiones craneoencefálicas a menudo se acompañan de lesiones de la columna y es necesario evitar una compresión de la médula espinal por inestabilidad de la columna vertebral; 2) las lesiones encefálicas traumáticas a menudo se acompañan de alguna intoxicación y, cuando así convenga, se deben realizar análisis en busca de drogas o alcohol, y 3) las lesiones generalizadas concomitantes, incluso el estallamiento de vísceras abdominales, provocan colapso vascular o disfunción respiratoria que obligan a brindar atención inmediata.

458 Esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes

Stephen L. Hauser, Douglas S. Goodin

Los trastornos desmielinizantes se caracterizan por inflamación y destrucción selectiva de la mielina en el sistema nervioso central (SNC). El sistema nervioso periférico (SNP) queda indemne y muchos pacientes no tienen manifestaciones de enfermedades diseminadas coexistentes. La esclerosis múltiple (MS) es la enfermedad más frecuente dentro de esta categoría y ocupa el segundo lugar después de los traumatismos como causa de discapacidad neurológica que comienza en las fases temprana y media de la vida adulta.

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La MS es una enfermedad crónica caracterizada por la tríada de inflamación, desmielinización y gliosis (tejido cicatricial) y pérdida neuronal; su evolución incluye recaídas-remisiones o ser progresiva. Las lesiones suelen ocurrir en diferentes instantes y en distintas localizaciones del SNC (es decir, están diseminadas en tiempo y espacio). Afecta a casi de 350 000 estadounidenses y 2.5 millones de personas en el mundo. La evolución clínica puede ser extremadamente variable, desde una enfermedad benigna hasta una alteración de rápida evolución e incapacitante que requiere ajustes notables en el estilo de vida.

PATOGENIA

Patología Las lesiones nuevas de MS comienzan con un manguito perivenular de tipo inflamatorio a base de mononucleares, particularmente células T y macrófagos que también infiltran la sustancia blanca vecina. Se transgrede la barrera hematoencefálica (BBB) en los sitios de inflamación, pero a diferencia de la vasculitis, se conserva y queda indemne la pared vascular. También se advierte afectación del sistema inmunitario humoral; una cantidad reducida de linfocitos B infiltran el sistema nervioso, y en las vainas de mielina en degeneración aparecen autoanticuerpos específicos de dicha sustancia y el complemento es activado. La desmielinización es el sello distintivo de la enfermedad y al inicio de la lesión quística hay indicios de degeneración de mielina. Una característica notable de las placas de MS es que las células precursoras de oligodendrocito sobreviven (y en muchas lesiones están presentes incluso en cifras mayores que en tejido normal), pero estas células no se diferencian en células maduras productoras de mielina. En algunas lesiones, los oligodendrocitos supervivientes o aquellos que se diferencian a partir de células precursoras pueden producir desmielinización parcial de los axones desnudos residuales, produciendo lo que se conoce como *placas de sombra*. Conforme evolucionan las lesiones, existe proliferación prominente de astrocitos (gliosis). Con el paso del tiempo, las estructuras similares a folículos linfocíticos, que consisten en agregados de linfocitos T y B, simulan tejido linfoide secundario, lo que se observa en las meninges y en especial recubriendo los surcos corticales profundos y también los espacios perivasculares. Aunque es típica la indemnidad relativa de los axones de la MS, también llegan a mostrar destrucción parcial o total, en particular dentro de las lesiones fuertemente inflamatorias. Por esa causa, la esclerosis múltiple no es sólo un trastorno que afecta la mielina, y se ha identificado cada vez más a las alteraciones neuronales como un factor fundamental que contribuye a discapacidad neurológica irreversible. En la corteza cerebral se advierte inflamación y formación de placas y es amplia la desaparición de axones, lo cual denota muerte de las neuronas, en particular en casos avanzados (véase "Neurodegeneración", luego en este capítulo).

Fisiología La conducción nerviosa en los axones mielínicos se realiza de manera saltatoria, lo cual significa que el impulso brinca de un nódulo de Ranvier al siguiente sin despolarizar la membrana axónica sobre la cual está la vaina de mielina en la zona internodal (fig. 458-1). Esto hace posible velocidades de conducción considerablemente mayores (alrededor de 70 m/s) que las bajas velocidades (alrededor de 1 m/s) generadas en la propagación continua en nervios amielínicos. Hay bloqueo de la conducción cuando el impulso nervioso no puede atravesar el segmento desmielinizado; esto se observa cuando la membrana del axón en reposo se hiperpolariza por la exposición de los conductos (canales) del potasio dependientes de voltaje que normalmente están ocultos debajo de la vaina de mielina. El fenómeno desmielinizante a menudo causa un bloqueo de conducción temporal, antes de que los conductos del sodio (concentrados originalmente en los nódulos) tengan la posibilidad de redistribuirse en el axón desnudo (sin mielina) (fig. 458-1). Al final, la redistribución permite la propagación continua de potenciales de acción nerviosos en todo el segmento desmielinizado. El bloqueo de conducción es incompleto y afecta las series de impulsos de alta frecuencia, pero no los de baja frecuencia. Es posible un bloqueo de conducción variable cuando hay hipertermia corporal o alteraciones metabólicas y puede explicar algunas fluctuaciones (típicas de la MS) de una hora a otra, o en caso de fiebre o ejercicio. Tiene lugar lentificación de la conducción cuando los segmentos desmielinizados permiten sólo la propagación continua de impulsos nerviosos (conducción lenta).

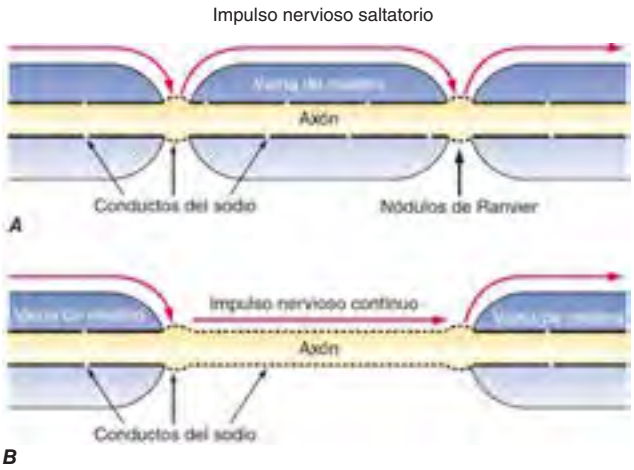


FIGURA 458-1. Conducción nerviosa en axones mielinizados y desmielinizados. *A.* Conducción saltatoria en axones mielinizados que tiene lugar cuando el impulso nervioso brinca de un nódulo de Ranvier al siguiente. Los conductos del sodio (***interrupciones en la línea negra continua***) están concentrados en los nódulos en donde se realiza la despolarización axónica. ***B.*** Después de la desmielinización, conductos del sodio adicionales se redistribuyen en el axón y con ello permiten la propagación continua del potencial de acción del nervio en esa zona a pesar de la ausencia de mielina.

Epidemiología La MS es tres veces más frecuente en mujeres que en varones. La edad de inicio por lo general se encuentra entre 20 y 40 años de edad (un poco más tardía en varones que en mujeres), pero la enfermedad se puede presentar en cualquier momento de la vida. Alrededor de 10% de los casos inicia antes de los 18 años de edad y en un porcentaje menor comienza antes de los 10 años de edad.

En la distribución de la esclerosis múltiple se han observado repetidas veces gradientes geográficos y su máxima prevalencia conocida (250 casos por 100 000 personas) se localizó en las islas Orkney, situadas al norte de Escocia. En otras zonas templadas (p. ej., el norte de Estados Unidos, de Europa, y el sur de Australia y Nueva Zelanda), la prevalencia de MS es de 0.1 a 0.2%. A diferencia de ello, en los trópicos (como Asia, África ecuatorial y el oriente cercano), la prevalencia suele ser de 10 a 20 veces menor.

La prevalencia de esclerosis múltiple ha aumentado de manera constante (e impresionante) en algunas regiones del mundo, y en los últimos 50 años refleja la influencia de algún desplazamiento ambiental. Aún más, el hecho de que dicho incremento se haya observado principalmente (o de modo exclusivo) en mujeres, indica que son más reactivas a dicho cambio ambiental.

Los factores de riesgo bien establecidos para MS incluyen deficiencia de vitamina D, exposición al virus de Epstein Barr (EBV) después de la infancia temprana y tabaquismo.

La deficiencia de vitamina D se asocia con incremento del riesgo de MS y los datos sugieren que la deficiencia continua puede incrementar la actividad una vez que ha iniciado la MS. Los efectos inmunorreguladores de la vitamina D podrían explicar esta relación aparente. La exposición de la piel a la radiación ultravioleta-B (UVB) del sol es esencial para la biosíntesis de vitamina D y esta producción endógena es la fuente más importante de vitamina D en la mayor parte de los individuos; una dieta rica en pescados grasos representa otra fuente de vitamina D. A grandes latitudes, la cantidad de radiación UVB que se alcanza en la superficie terrestre a menudo es insuficiente, en particular durante los meses de invierno y, en consecuencia, es común que en zonas templadas se observen bajas concentraciones

séricas de vitamina D. La práctica común de evitar la exposición directa al sol y el uso amplio de bloqueadores solares, que con factores de protección solar (SPF) mayor de 15 bloquea 94% de la radiación UBV, podría exacerbar la deficiencia de vitamina D en una población amplia.

Existen datos que apoyan que una infección distante por EB EBV tiene cierta participación en MS, lo que se apoya en numerosos estudios epidemiológicos y de laboratorio. Un elevado riesgo de mononucleosis infecciosa (asociada con infección relativamente tardía por EBV) y concentraciones elevadas de anticuerpos contra antígeno nuclear de EBV latente, se han asociado de manera repetida con riesgo de MS, aunque aún no se ha establecido la participación causal de EBV.

El antecedente de tabaquismo también se ha asociado con riesgo de MS. En modelos en animales de MS, se identificó al pulmón como un sitio crítico de la activación de los linfocitos T patógenos causantes de la desmielinización autoinmunitaria.

Datos recientes en modelos de MS también han demostrado que concentraciones elevadas de sodio dietético activan los linfocitos T patógenos autorreactivos, lo que sugiere que el consumo de una dieta rica en sal, que es de uso amplio en los países occidentales, puede ser en parte la explicación del incremento observado en la prevalencia de MS en años recientes.

CONSIDERACIONES GENÉTICAS

Los caucásicos tienen un mayor riesgo de MS que los africanos o asiáticos, incluso cuando residen en entornos ambientales similares. También hay presentación de MS en algunas familias; estudios en individuos adoptados, medios hermanos, mellizos y cónyuges indican que la presentación familiar es causada por factores genéticos, no por factores ambientales **(cuadro 458-1)**.

La susceptibilidad a la MS es poligénica y cada gen contribuye con una cantidad relativamente pequeña al riesgo general. Las señales fuertes de susceptibilidad en estudios amplios de mapas genómicos para el gen HLA-DRB1 en la región de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) señalan que esta asociación se acompaña de casi 10% en el riesgo de padecer la enfermedad. Esta asociación HLA, que fue descrita por primera vez hace varios decenios, sugiere que la MS es una enfermedad autoinmunitaria específica para antígeno. Los estudios de asociación del genoma entero han identificado casi 110 variantes de susceptibilidad para MS, cada una con un efecto individual pequeño en el riesgo de MS. Muchas de las variantes genéticas vinculadas con MS tienen participación sabida en el sistema inmunitario [p. ej., genes del receptor de interleucina (IL) 7 (CD127), el receptor de IL-2 (CD25) y la molécula LFA-3 coestimulante de células T (CD58)]; algunas variantes influyen también en la susceptibilidad al surgimiento de otras enfermedades autoinmunitarias, además de MS. Las variantes identificadas hasta la fecha no tienen especificidad ni sensibilidad respecto a MS, ellas no son útiles para el diagnóstico o para anticipar la evolución de la enfermedad.

INMUNOLOGÍA Los conceptos actuales de la patogenia de MS sugieren una respuesta autoinmunitaria proinflamatoria dirigida contra un componente de la mielina del SNC y quizá contra otros elementos neurales.

LINFOCITOS T AUTORREACTIVOS La proteína básica de mielina (MBP), una proteína intracelular que participa en la compactación de mielina, es un antígeno importante de los linfocitos T en la encefalomielitis alérgica experimental (EAE), un modelo de laboratorio y probablemente también en MS en seres humanos. Se han identificado linfocitos T activados, reactivos contra MBP en la sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) y en el interior de las lesiones de MS. Además, *DRBI*15:01* puede influir en la respuesta autoinmunitaria porque se une con gran afinidad al fragmento de MBP (constituido por 89 a 96 aminoácidos), una proteína que estimula la respuesta de los linfocitos T. Es posible que dos poblaciones diferentes de linfocitos T proinflamatorios medien la autoinmunidad en MS. Los linfocitos T colaboradores de tipo 1 producen interferón γ (IFN-γ) y constituyen una población efectora fundamental; más recientemente se ha definido la participación de linfocitos T_H17 altamente proinflamatorios. Estos últimos linfocitos son inducidos por el factor β transformante de crecimiento (TGF-β) y por IL-6 y su acción es amplificada por IL-21 e IL-23. Los linfocitos T_H17 y las concentraciones de su correspondiente citocina IL-17 muestran incremento en las lesiones de la esclerosis múltiple y también en la sangre circulante de personas con MS activa. Las concentraciones circulantes grandes de IL-17 también pueden constituir un marcador de una evolución mucho más grave de la esclerosis múltiple. Las citocinas T_H1, en que se incluye la interleucina (IL) 2, el factor de necrosis tumoral (TNF) α y el interferón (IFN) γ, participan en la activación y mantenimiento de la respuesta autoinmunitaria, y tanto el TNF-α como el IFN-γ pueden inducir lesión directa de los oligodendrocitos o de la membrana mielínica.

CUADRO 458-1 Riesgo de desarrollar esclerosis múltiple (MS)

1 en 3	Si hay un gemelo idéntico que tenga MS
1 en 15	Si hay un mellizo heterocigoto que tenga MS
1 en 25	Si un hermano tiene MS
1 en 50	Si un padre o medio hermano tiene MS
1 en 100	Si un primo tiene MS
1 en 1 000	Si el cónyuge tiene MS
1 en 1 000	Si ningún miembro de la familia tiene MS

AUTOINMUNIDAD HUMORAL También parece ser necesaria la activación de los linfocitos B y la respuesta de anticuerpos para el desarrollo pleno de las lesiones de desmielinización, tanto en modelos de experimentación como en seres humanos con MS. En las lesiones de MS se observan poblaciones clonales restringidas de linfocitos B de memoria activados, con exposición al antígeno y células plasmáticas, en estructuras similares a los folículos linfoides recubriendo las meninges sobre la corteza cerebral, así como en el líquido cefalorraquídeo. Poblaciones clonales similares o idénticas se encuentran en cada compartimiento, lo que indica una respuesta de linfocitos B muy dirigida que ocurre localmente en el SNC en casos de MS. Los autoanticuerpos específicos contra mielina, algunos dirigidos contra las proteínas de mielina extracelular, glucoproteínas de mielina de oligodendrocitos (MOG), se han detectado unidos a restos de vesículas de mielina en placas de MS. En el líquido cefalorraquídeo, la elevación de las concentraciones de inmunoglobulinas de síntesis local y de anticuerpos oligoclonales derivados de linfocitos B clonales restringidos al SNC y células plasmáticas, también son características de MS. El tipo de bandas oligoclonales es singular para cada individuo e intenta identificar los objetivos de estos anticuerpos, lo que ha carecido en gran medida de éxito.

FACTORES DESENCADENANTES Los estudios seriados de MRI nuclear en las lesiones tempranas de MS en remisión revelan actividad inflamatoria que tiene lugar más a menudo de lo que sería de esperarse con base en la frecuencia de las recaídas. Así, en MS en etapas iniciales, la mayor parte de la actividad de la enfermedad es asintomática. Aunque se desconocen los desencadenantes de estos episodios, la causa puede ser simulación molecular entre agentes ambientales, probablemente patógenos, y linfocitos T patógenos activados por antígenos de mielina **(cap. 377e)**.

Neurodegeneración En cada nueva lesión de MS hay daño a los axones; la pérdida acumulativa de axones parece ser la principal causa de incapacidad neurológica progresiva e irreversible en la MS. Hasta 70% de los axones se pierden en los haces corticoespinales laterales en pacientes con paraparesia avanzada por MS; los estudios longitudinales con MRI sugieren que hay pérdida axónica progresiva con el paso del tiempo en lesiones establecidas, inactivas. La desmielinización puede producir un menor apoyo trófico para los axones, redistribución de los conductos iónicos y desestabilización de los potenciales de acción de membrana. Los axones se pueden adaptar al inicio, pero finalmente ocurre degeneración distal y retrógrada. Por tanto, favorecer la remielinización permanece como un objetivo terapéutico importante.

En la MS progresiva, un aspecto clave no resuelto es si el proceso neurodegenerativo o primario ocurre principalmente en la corteza cerebral, en la sustancia blanca o en alguna combinación de los dos sitios. Como se mencionó antes, son particularmente prominentes los infiltrados meníngeos con linfocitos B y que en casos de MS progresiva y estos "folículos linfoides" se asocian con activación subyacente de la microglía, con placas de la sustancia gris y pérdida de neuronas corticales. Las lesiones de la sustancia blanca también pueden contribuir a MS progresiva tardía; las placas inactivas a menudo no son inflamatorias en el centro, pero en los bordes pueden encontrarse indicios de lesión axónica continua y de microglía y macrófagos. Esto sugiere que puede existir una axonopatía de evolución lenta y posiblemente de expansión concéntrica, incluso en los casos más crónicos. Además, puede haber inflamación difusa de baja intensidad en áreas de la sustancia blanca, asociadas con disminución de la tinción de mielina y con lesión axónica ("sustancia blanca sucia"). Otra característica de la MS progresiva es que la inflamación a menudo está presente sin alteración concomitante de la BBB; tal vez esta característica puede explicar el fracaso de las inmunoterapias, las cuales no tienen la capacidad de atravesar la BBB para beneficiar a los pacientes con MS progresiva.

Los indicios apoyan la participación de uno o probablemente más de los siguientes mecanismos en la MS progresiva. La muerte axónica y neuronal pueden ser consecuencia de excitotoxicidad mediada por glutamato, lesión oxidativa, acumulación de hierro, insuficiencia mitocondrial o combinaciones de éstas, que ocurren como consecuencia del daño por radicales libres o por acumulación o deleción en el DNA mitocondrial.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La esclerosis múltiple puede comenzar en forma repentina o insidiosa. Los síntomas pueden ser acentuados o tan insignificantes que la persona tal vez no acuda al médico durante meses o años. De hecho, en la necropsia de algunas personas que no tuvieron síntomas durante toda su vida se ha descubierto de manera inesperada que tenían MS. De manera similar, en la actualidad, un estudio de resonancia magnética hecho por alguna causa no relacionada con la enfermedad, puede revelar signos de MS asintomática. Las manifestaciones de la enfermedad son muy variadas y dependen del sitio del SNC en que se encuentren las lesiones **(cuadro 458-2)**. En la exploración por lo general se identifican signos de disfunción neurológica, a menudo en sitios asintomáticos. Por ejemplo, una persona inicialmente puede tener síntomas de una extremidad pélvica y signos en ambas.

La *debilidad de las extremidades* se puede manifestar en la forma de pérdida de la potencia o de la destreza, fatiga o trastornos de la marcha. La debilidad inducida por el ejercicio es una manifestación característica de la MS que corresponde al tipo de neurona motora superior **(cap. 30)** y a menudo se acompaña de otros signos piramidales como espasticidad, hiperreflexia y signo de Babinski. En ocasiones se pierde un reflejo tendinoso (lo que parece ser alguna lesión de neurona motora baja) si una lesión de la MS interrumpe las fibras reflejas aferentes en la médula espinal **(fig. 30-2)**.

La *espasticidad* **(cap. 30)** se acompaña a menudo de espasmos musculares espontáneos e inducidos por movimiento. Más de 30% de los sujetos con MS tienen espasticidad que va de moderada a intensa, particularmente en las extremidades pélvicas. Se suele acompañar de espasmos dolorosos e interfiere en la capacidad de desplazarse, trabajar o el cuidado personal. En ocasiones, la espasticidad representa un apoyo al peso corporal durante el desplazamiento. En estos casos, las medidas para combatir la espasticidad pueden causar más daño que beneficio.

La sintomatología inicial de la *neuritis óptica* (ON) incluye disminución de la agudeza visual, penumbra visual o menor percepción del color (desaturación) en el campo central de la visión. Los síntomas pueden ser leves o evolucionar hasta la pérdida visual grave. En raras ocasiones se pierde del todo la percepción lumínica. Por lo general los síntomas visuales son monoculares, pero pueden afectar ambos ojos. Antes de la pérdida visual o al mismo tiempo, suele haber dolor periorbitario (agravado por movimientos de los ojos). Se puede identificar un defecto pupilar aferente **(cap. 39)**. Los datos del examen del fondo de ojo pueden ser normales o señalar edema del disco óptico (papilitis). La palidez de éste (atrofia óptica) a menudo es consecuencia de la ON. La uveítis es rara y debe plantear la posibilidad de que existan otras entidades patológicas en el diagnóstico como sarcoidosis o linfoma.

La *visión borrosa* en la MS puede ser consecuencia de la neuritis óptica o de la diplopía; si el síntoma se resuelve con la oclusión de un ojo, la causa es diplopía.

La *diplopía* puede ocurrir a causa de oftalmoplejía internuclear (INO) o de parálisis del sexto par craneal (en raras ocasiones el tercero o el cuarto). La INO consiste en dificultad para la aducción de un ojo por lesión en el fascículo longitudinal medial ipsolateral **(caps. 41e y 42)**. En el ojo en aducción se observa nistagmo acentuado y con una pequeña desviación asimétrica. La presencia de INO en ambos ojos sugiere fuertemente esclerosis múltiple. Otras perturbaciones frecuentes de la mirada en casos de MS incluyen: 1) parálisis en la visión horizontal; 2) síndrome de "uno y medio" (parálisis de la visión horizontal y además INO), y 3) nistagmo pendular adquirido.

Los *síntomas sensitivos* son diversos e incluyen parestesia (como punzadas, comezón, hormigueo, prurito o ardor doloroso) e hipestesia (disminución de la sensación, insensibilidad o una sensación de que la zona está "muerta"). Son comunes también sensaciones desagradables (p. ej., que algunas partes del cuerpo están edematosas o húmedas, cruentas o envueltas apretadamente). Las deficiencias sensitivas del tronco y los miembros pélvicos por debajo de una línea horizontal en el tronco (nivel sensitivo) sugieren que la médula espinal es el punto de origen de la perturbación sensitiva. Se suele acompañar de una sensación en banda y constricción alrededor del tronco. El dolor es un síntoma frecuente de la MS y lo presentan más de 50% de los pacientes. Puede surgir en cualquier sitio del cuerpo y cambiar con el paso del tiempo a otros sitios.

La *ataxia* por lo general se manifiesta como temblores cerebelosos **(cap. 450)**. También puede abarcar la cabeza y el tronco o la voz, produciendo una disartria cerebelosa característica (lenguaje entrecortado).

La *disfunción vesical* se presenta en más de 90% de los pacientes con MS y, hasta en 33% de los pacientes, sobreviene disfunción con episodios de incontinencia semanales o más frecuentes. Durante la micción refleja normal, la relajación del esfínter vesical (con inervación adrenérgica α) se coordina con la contracción del músculo detrusor en la pared vesical (inervación colinérgica muscarínica). La *hiperreflexia del detrusor* por alteración de la inhibición suprasegmentaria causa polaquiuria, urgencia, nicturia y vaciamiento vesical incontrolado. La *disinergia esfinteriana del detrusor* es propiciada por pérdida de la sincronización entre los músculos detrusor y del esfínter, lo que causa dificultad para iniciar, o interrumpir (o ambos) el chorro de la orina. Se produce así titubeo urinario, retención urinaria, incontinencia por rebosamiento e infecciones recurrentes.

En más de 30% de los enfermos se observa *estreñimiento*. Con menor frecuencia (15%) se presenta urgencia para la defecación o *incontinencia rectal*, pero puede ser un factor socialmente adverso.

La *disfunción cognitiva* puede incluir amnesia, disminución de la atención, dificultad para la solución de problemas, lentitud en el procesamiento de la información y problemas de desplazamiento entre las tareas cognitivas. Se pensó alguna vez que la euforia era característica de la MS, pero en realidad es poco común y sólo se observa en menos de 20% de los enfermos. Ocasionalmente se ha observado disfunción cognitiva lo suficientemente acentuada para entorpecer las actividades de la vida diaria.

La *depresión*, que se presenta en alrededor de 50% de los pacientes, puede ser reactiva, endógena o parte de la propia enfermedad y contribuir a la fatiga.

Casi 90% de los pacientes experimentan *fatiga* **(cap. 29)**; este síntoma es la razón más frecuente para la incapacidad laboral en la MS. La fatiga se puede exacerbar por el incremento de la temperatura, depresión, esfuerzo excesivo para realizar actividades cotidianas o por trastornos del sueño (p. ej., si el individuo se despierta con frecuencia por las noches para orinar).

La *disfunción sexual* se puede manifestar con disminución de la libido, disminución de la sensibilidad en genitales, impotencia en varones y disminución de la lubricación vaginal o espasmo de los aductores en mujeres.

La *debilidad facial* es consecuencia de la lesión en la protuberancia anular y puede tener manifestaciones similares a la parálisis de Bell idiopática **(cap. 455)**. A diferencia de la parálisis de Bell, la debilidad facial en la MS no se asocia con pérdida de la sensibilidad ipsolateral del gusto o con dolor retroauricular.

El *vértigo* puede aparecer de repente por lesiones en el tronco del encéfalo, que de manera superficial parece una laberintitis aguda **(cap. 28)**. Puede ocurrir *hipoacusia* **(cap. 43)** en la MS, pero es poco común.

Síntomas complementarios La *sensibilidad al calor* se refiere a los síntomas del sistema nervioso producidos por el aumento de la temperatura central del cuerpo. Por ejemplo, durante una ducha caliente o con el ejercicio físico puede haber visión borrosa total o parcial pasajera en un solo lado (*síntoma de Uhthoff*). También es frecuente que los síntomas de MS empeoren de manera transitoria y a veces en forma impresionante durante las enfermedades febriles (véase más adelante "Ataques agudos o episodios desmielinizantes iniciales" bajo el apartado de Tratamiento). Estos síntomas relacionados con el calor quizá sean consecuencia de un bloqueo de conducción pasajero (véase antes en este capítulo).

El *síntoma de Lhermitte* es una sensación similar a un choque eléctrico (por lo general inducida por flexión u otros movimientos del cuello) que

CUADRO 458-2 Síntomas iniciales de la esclerosis múltiple

Síntoma	Porcentaje de casos	Síntoma	Porcentaje de casos
Pérdida sensitiva	37	Signo de Lhermitte	3
Neuritis óptica	36	Dolor	3
Debilidad	35	Demencia	2
Parestesias	24	Pérdida visual	2
Diplopía	15	Parálisis facial	1
Ataxia	11	Impotencia	1
Vértigo	6	Miocimia	1
Ataques paroxísticos	4	Epilepsia	1
Síntomas vesicales	4	Caídas	1

Fuente: Tomado de WB Matthews *et al.: McAlpine's Multiple Sclerosis*. New York, Churchill Livingstone, 1991.

se irradia hacia la región dorsal y las piernas. En raras ocasiones lo hace en las extremidades superiores. Por lo general cede por sí solo, aunque puede persistir años. También se observa en otros trastornos de la columna cervical (p. ej., espondilosis cervical).

Los *síntomas paroxísticos* se diferencian por ser breves (10 s a 2 min), por la gran frecuencia con que aparecen (cinco a 40 episodios al día), o por el hecho de que no alteran la conciencia ni alteran el electroencefalograma de fondo durante los episodios y siguen una evolución autolimitada que culmina en la desaparición espontánea (por lo general duran semanas a meses). Pueden ser desencadenados por la hiperventilación o el movimiento. Los síndromes incluyen signo de Lhermitte; contracciones tónicas de una extremidad, la cara o el tronco (crisis tónicas); disartria y ataxia paroxísticas; perturbaciones paroxísticas de la sensibilidad y otros síndromes menos definidos. Los síntomas paroxísticos quizá los propicien descargas espontáneas que se originan en los bordes de placas desmielinizadas y se propagan a fascículos de sustancia blanca vecinos.

Cuando la lesión desmielinizante abarca el punto de entrada (o salida) de la raíz de los pares craneales V, VII y IX, surge a veces *neuralgia del trigémino*, *espasmo hemifacial* y *neuralgia del glosofaríngeo* (cap. 455), respectivamente. La neuralgia del trigémino (tic doloroso) es un dolor facial muy breve y lancinante desencadenado a menudo por un impulso aferente que llega de la cara o los dientes. La mayor parte de los casos de neuralgia del trigémino carecen de relación con la MS; sin embargo, características atípicas como el inicio antes de los 50 años de edad, síntomas bilaterales, pérdida sensorial objetiva o dolor no paroxístico deben hacer sospechar que la causa es esclerosis múltiple.

La *miocimia facial* está determinada por contracciones rápidas y persistentes de los músculos de la cara (en particular la mitad inferior del orbicular de los ojos) o una contracción que se propaga lentamente por la cara. Es consecuencia de lesiones de los fascículos corticobulbares o el trayecto del nervio facial en el tallo encefálico (tallo cerebral).

EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Se han descrito cuatro tipos de esclerosis múltiple (fig. 458-2):

1. *Esclerosis múltiple recidivante/remitente* (RRMS), que comprende 85% de los casos de MS al inicio y se caracteriza por ataques discretos con evolución de días o semanas (rara vez de horas). Con los ataques iniciales, a menudo hay recuperación sustancial o completa en las siguientes semanas o meses, pero los ataques que continúan con el paso del tiempo presentan recuperación menos evidente (fig. 458-2*A*). En el lapso intercrítico están estables las funciones neurológicas.
2. *Esclerosis múltiple progresiva secundaria* (SPMS), que siempre comienza en la misma forma que la RRMS (fig. 458-2*B*). Sin embargo, en algún punto la evolución clínica de la forma recurrente cambia, al grado que se produce un deterioro continuo de las funciones, sin relación con los ataques agudos (que pueden continuar o cesar en la fase progresiva). La SPMS origina un grado mayor de discapacidad neurológica fija que la RRMS. Para pacientes con RRMS, el riesgo de desarrollar SPMS es cercano a 2% por año, lo que significa que la mayor parte de RRMS finalmente evolucionarán a SPMS. Esta última parece representar una etapa tardía de la misma enfermedad subyacente en forma de RRMS.
3. *Esclerosis múltiple progresiva primaria* (PPMS), que explica alrededor de 15% de los casos. Las personas no experimentan ataque, sino un deterioro funcional constante desde que inicia la enfermedad (fig. 458-2*C*). Comparada con la RRMS, la distribución por género es más equitativa, la enfermedad inicia en etapas avanzadas de la vida (mediana de edad cercana a 40 años) y la incapacidad se desarrolla con rapidez (al menos con respecto al inicio del primer síntoma clínico). A pesar de las diferencias mencionadas, PPMS al parecer constituye la misma enfermedad de fondo que RRMS.
4. *Esclerosis múltiple progresiva/recidivante* (PRMS), que se sobreañade a PPMS y SPMS; comprende alrededor de 5% de los casos de MS. A semejanza del paciente con PPMS, los que sufren PRMS tienen un deterioro incesante en su evolución desde que comienza la enfermedad. Sin embargo, a semejanza de lo que ocurre en la SPMS, a veces se sobreañaden ataques a su evolución progresiva (fig. 458-2*D*).

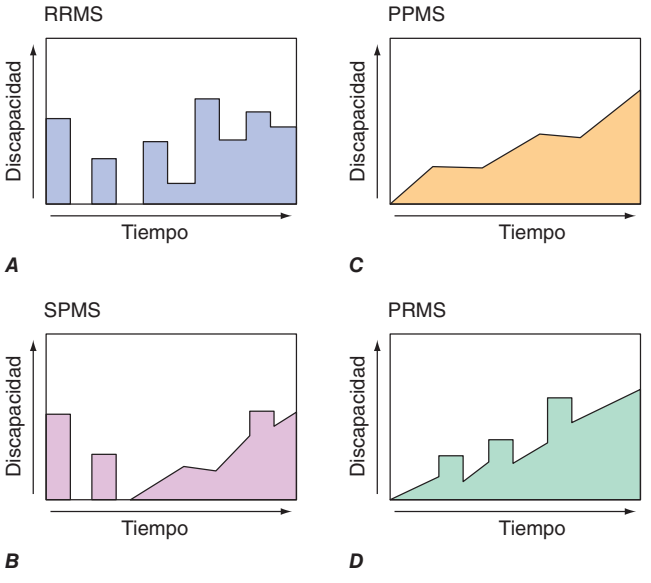


FIGURA 458-2. Evolución clínica de la esclerosis múltiple (MS). *A.* MS recidivante/remitente (RRMS). ***B.*** MS progresiva secundaria (SPMS). ***C.*** MS progresiva primaria (PPMS). ***D.*** MS progresiva/recidivante (PRMS).

DIAGNÓSTICO

No se dispone de un método definitivo para diagnosticar MS. Los criterios diagnósticos de MS clínicamente definida exigen documentar dos o más episodios de síntomas y dos o más signos que reflejen alteraciones en los fascículos de sustancia blanca anatómicamente no vecinos del SNC (cuadro 458-3). Los síntomas deben durar más de 24 h y surgir como episodios separados por un mes o más. En pacientes que tienen sólo uno de los dos signos necesarios en la exploración neurológica, el segundo puede documentarse como una prueba anormal, como MRI o potenciales provocados (EP). De la misma forma, en el esquema diagnóstico más reciente, el segundo episodio clínico (en el tiempo) puede apoyarse solamente en los datos del MRI, que consisten en el desarrollo de nuevas lesiones focales en la sustancia blanca en la MRI o en la presencia simultánea de lesiones con reforzamiento y lesiones con reforzamiento en una ubicación asintomática. En personas que experimentan evolución gradual de su discapacidad durante seis meses o más sin recurrencias sobreañadidas, se puede recurrir a la cuantificación de IgG intrarraquídea y métodos visuales de EP para corroborar el diagnóstico de PPMS.

ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

Resonancia magnética La MRI ha revolucionado el diagnóstico y tratamiento de las MS (fig. 458-3); en más de 95% de los enfermos se detectan anomalías características aunque más de 90% de las lesiones visualizadas por MRI son asintomáticas. Hay un incremento en la permeabilidad vascular por interrupción de la barrera hematoencefálica, que se identifica por la fuga del gadolinio (Gd) intravenoso al interior del parénquima cerebral. Esta fuga aparece tempranamente en la evolución de una lesión por MS y es un marcador útil de inflamación. El contraste por gadolinio persiste alrededor de un mes, y la placa residual de MS se torna visible por periodos indefinidos en la forma de un área focal de hiperintensidad (lesión) en el estudio de espín-eco (ponderado en T2) y de densidad protónica. A menudo las lesiones están orientadas en sentido perpendicular a la superficie ventricular y corresponden a un perfil patológico de desmielinización perivenosa (dedos de Dawson). Las lesiones son multifocales en encéfalo, tallo encefálico y médula espinal. Lesiones de más de 6 mm ubicadas en el cuerpo calloso, sustancia blanca periventricular, tronco del encéfalo, cerebelo o médula espinal son de particular utilidad para el diagnóstico. En el cuadro 458-3 se muestran los criterios actuales para el uso de MRI en el diagnóstico de MS.

El volumen total de las anomalías en las señales con reforzamiento en T2 (el "grueso de la enfermedad") muestra una correlación significativa (aunque pequeña) con la discapacidad clínica, al igual que las medidas de la atrofia cerebral. Alrededor de 33% de las lesiones con reforzamiento en T2 tienen el aspecto de zonas hipointensas (agujeros negros) en los estudios ponderados en T1. Los agujeros negros pueden constituir un marcador mejor de la desmielinización irreversible y la pérdida axónica que las hiperintensidades T2, aunque incluso este índice cuantitativo depende del momento en que se captura la imagen (p. ej., la mayor parte de las lesiones agudas con reforzamiento en T2 con contraste de gadolinio muestran oscurecimiento en T1).

Algunas características nuevas en la MRI como la atrofia encefálica, las imágenes de razón de transferencia de magnetización (MTR) y la espectroscopia por resonancia magnética (MRSI) protónica pueden servir como marcadores indirectos de discapacidad clínica. Por ejemplo, la MRSI

CUADRO 458-3 Criterios diagnósticos de esclerosis múltiple (MS)

Presentación clínica	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico de MS
Dos ataques o más; pruebas clínicas objetivas de dos lesiones o más o pruebas clínicas objetivas/lesión con datos razonables de anamnesis de un ataque previo	Ninguna
Dos ataques o más; prueba clínica objetiva de una lesión	La diseminación en el espacio demostrada por: • ≥1 lesión en T2 en MRI cuando menos en dos de cuatro regiones típicas de MS del SNC (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o médula espinal) O • Esperar un nuevo ataque clínico que afecte un sitio diferente del SNC
Un ataque; prueba clínica objetiva de dos lesiones o más	Diseminación con el transcurso del tiempo demostrada por • Presencia simultánea en cualquier momento, de lesiones asintomáticas con contraste por gadolinio y sin contraste O • Una nueva lesión (lesiones) en T2, con contraste por gadolinio o con ambas características en la resonancia magnética de vigilancia, independientemente de su aspecto cronológico en relación con la resonancia basal O • Esperar un segundo ataque clínico
Un ataque: pruebas clínicas objetivas de una lesión (síndrome clínicamente aislado)	Diseminación en espacio y tiempo, demostrados por: En el caso de diseminación en el espacio • ≥1 lesión en T2 en al menos dos de cuatro regiones típicas de MS en el SNC (regiones periventricular, yuxtacortical, infratentorial o médula espinal) O • Esperar un segundo ataque clínico que afecte un sitio diferente del SNC Y En lo que toca a diseminación en el tiempo • Presencia simultánea de lesiones asintomáticas con contraste por gadolinio y sin contraste, en cualquier momento O • Una nueva lesión en T2, otra con contraste por gadolinio o con ambas características en la resonancia magnética de vigilancia independientemente de la fecha en que aparezca en relación con la resonancia basal O • Esperar un segundo ataque clínico
Evolución neurológica insidiosa que sugiere MS (PPMS)	Un año de evolución de la enfermedad (valoradas en forma retrospectiva o prospectiva) Y ADEMÁS Dos de los tres criterios siguientes: Manifestaciones de diseminación espacial en el cerebro con base en ≥1 lesiones en T2+ en regiones periventricular, yuxtacortical o infratentorial características de MS Manifestaciones de diseminación en espacio en la médula espinal con base en las lesiones ≥2 T2+ de la médula Positividad de LCR (indicios de enfocamiento isoeléctrico que señalan bandas oligoclonales, un mayor índice de IgG o ambos componentes)

Abreviaturas: SNC, sistema nervioso central; LCR, líquido cefalorraquídeo; MRI, resonancia magnética; PPMS, esclerois múltiple progresiva primaria.

Fuente: Con autorización de CH Polman *et al.*: Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2010 Revisions to the "McDonald Crietria". Ann Neurol 69:292, 2011.

puede cuantificar moléculas como *N*-acetilaspartato, un marcador de la integridad axónica y por medio de MTR se puede diferenciar entre desmielinización y edema.

Potenciales provocados (evocados) La cuantificación de los potenciales provocados permite conocer la función en las vías aferentes (visual, auditiva y somatosensitiva) o eferentes (motoras). La técnica utiliza un promedio por computadora para medir los potenciales eléctricos del SNC provocados por la estimulación repetitiva de nervios periféricos escogidos o del encéfalo. El procedimiento aporta abundante información cuando las vías estudiadas no están afectadas clínicamente. Por ejemplo, en la persona con un síndrome medular remitente y recurrente con deficiencia sensitiva en las extremidades inferiores, los EP somatosensitivos anormales después de estimulación del nervio tibial posterior aportan escasa información nueva. En contraste, en esta circunstancia la anormalidad en un EP visual permitiría diagnosticar MS clínicamente definida (cuadro 458-3). En 80 a 90% de las personas con MS se identifican anomalías en una o más de las modalidades de los potenciales provocados. Las anomalías en este estudio no son específicas de la esclerosis múltiple, aunque un dato que sugiere desmielinización es el retraso prolongado en la latencia de un componente específico de los EP (contrario a una amplitud menor).

Líquido cefalorraquídeo (LCR) Las anomalías en el LCR que se identifican en la MS incluyen pleocitosis de mononucleares y mayor concentración de IgG sintetizada de forma intratecal. La proteína total del LCR por lo general es normal. Varias fórmulas permiten diferenciar la IgG sintetizada de manera intratecal de la que ha penetrado pasivamente en el SNC desde el suero. Una fórmula (índice de IgG del LCR) expresa la relación de IgG/albúmina en el LCR, dividida entre la misma relación en el suero. La tasa de síntesis de IgG utiliza cuantificaciones de IgG y albúmina en suero y líquido cefalorraquídeo para calcular la tasa de síntesis de IgG por el SNC. La cuantificación de las bandas oligoclonales (OCB) en el LCR también valora la producción intrarraquídea de IgG. Esas bandas se detectan por medio de electroforesis en gel de agarosa. En >75% de las personas con MS se detectan dos o más de estas bandas. Éstas pueden no aparecer al inicio de la MS y en ciertos pacientes aumenta el número de bandas con el paso del tiempo.

Aparece pleocitosis leve en el LCR (más de 5 células/μL) en alrededor de 25% de los enfermos, por lo general sujetos jóvenes con RRMS. La pleocitosis que excede de 75 células/μL, la presencia de leucocitos polimorfonucleares o una concentración proteínica mayor de 1.0 g/L (mayor de 100 mg/100 mL) en el LCR debe sugerir que la persona quizá no tenga esclerosis múltiple.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ningún signo o prueba clínica aislados confirmarán el diagnóstico de esclerosis múltiple. El diagnóstico se corrobora fácilmente en un adulto joven con síntomas recurrentes y remitentes que abarcan áreas de la sustancia blanca del SNC. Hay que pensar siempre en la posibilidad de que exista otra patología (cuadro 458-4), en particular cuando: 1) los síntomas se localizan exclusivamente en la fosa posterior, la unión craneocervical o la médula espinal; 2) el paciente tiene <15 o >60 años de edad; 3) el trastorno clínico avanza desde el comienzo; 4) la persona nunca experimentó síntomas de la vista, sensitivos o de la vejiga, o 5) los datos de métodos de laboratorio (MRI, LCR o EP) son atípicos. En forma semejante, los síntomas poco comunes o raros en casos de MS (como afasia, parkinsonismo, corea, demencia aislada, atrofia muscular acentuada, neuropatía periférica, pérdida episódica de la conciencia, fiebre, cefalea, convulsiones o coma) deben intensificar la sospecha de que quizá exista otra entidad patológica. El diagnóstico suele ser difícil en personas cuyo comienzo fue rápido o explosivo (similar a una apoplejía) o con síntomas leves y datos normales en la exploración neurológica. En raras ocasiones la inflamación y el edema acentuado producen una tumoración que se parece a un tumor primario o metastásico. En la actualidad los trastornos probablemente que podrían confundirse con MS incluyen la neuromielitis óptica (véase más adelante), sarcoidosis, trastornos vasculares (lo que incluye síndrome antifosfolípido y vasculitis) y, rara vez linfoma del SNC. Los métodos específicos necesarios para descartar otros diagnósticos (enfermedades alternativas) variarán con la situación clínica; sin embargo, probablemente sea necesario medir la velocidad de eritrosedimentación, la concentración de B_{12} en suero, anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos treponémicos en todos los individuos en quienes se sospeche esclerosis múltiple.

PRONÓSTICO

La mayoría de los enfermos con MS presentan discapacidad neurológica progresiva. En estudios más antiguos, 15 años después del inicio, sólo 20% de ellos no tendrán limitaciones funcionales; la mitad habrán avanzado hasta SPMS y necesitarán auxilio para desplazarse; además, se sabe que 25 años después del inicio, alrededor de 80% del grupo de pacientes con MS alcanzaron este grado de discapacidad. El pronóstico a largo plazo para la MS no tratada parece haber mejorado en años recientes, al menos en parte por el desarrollo de tratamientos para la forma de la enfermedad con recaídas tempranas. Aunque es difícil establecer el pronóstico en un individuo, algunas manifestaciones clínicas sugieren un pronóstico más favorable. In-

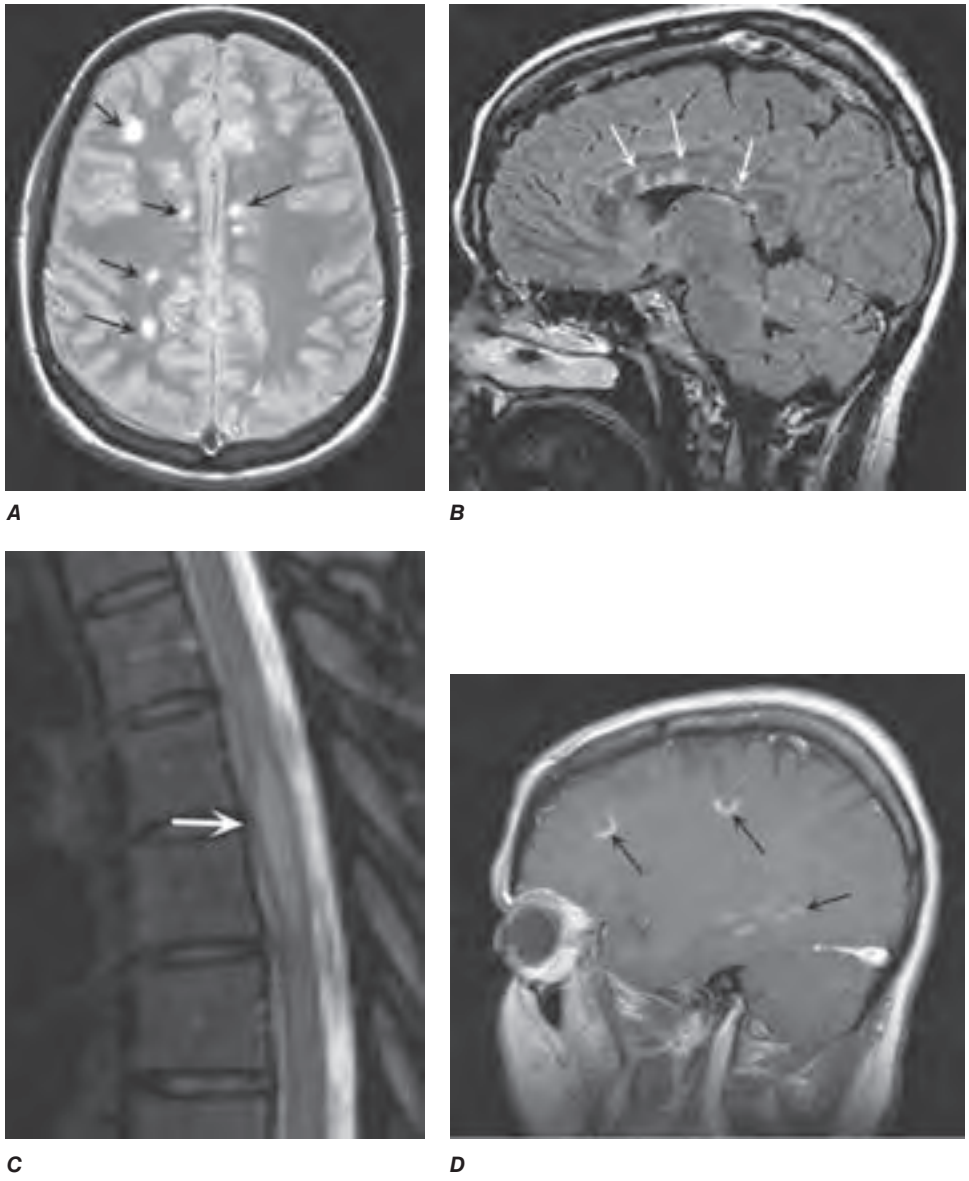


FIGURA 458-3. Signos de MS detectados por MRI. ***A.*** Imagen del primer eco axial obtenida de la secuencia ponderada en T2, que muestra múltiples anomalías con señales brillantes en la sustancia blanca, signo típico de MS. ***B.*** Imagen sagital de FLAIR ponderada en T2 en donde se ha suprimido la señal acentuada del LCR. Este líquido genera una imagen oscura, en tanto que las zonas de edema o desmielinización del cerebro generan una señal acentuada, como se muestra aquí en el cuerpo calloso (***flechas***). Las lesiones en la porción anterior de este cuerpo son frecuentes en la MS y raras en las vasculopatías. ***C.*** Imagen espín-eco rápida sagital ponderada en T2 de la porción torácica de la columna, que muestra una lesión fusiforme de gran intensidad en el tramo medio. ***D.*** Imagen sagital ponderada en T1 obtenida después de administrar ácido dietilenotriaminopentaacético (DTPA) con gadolinio por vía endovenosa, en la que se observan zonas focales en que se ha transgredido la barrera hematoencefálica, identificada por regiones con gran intensidad de señal (***flechas***).

cluyen neuritis óptica o síntomas sensoriales como manifestaciones iniciales; menos de dos recaídas en el primer año de la enfermedad y mínima alteración después de cinco años. Por el contrario, los pacientes con ataxia del tronco, temblor con la actividad, síntomas piramidales o enfermedad de evolución progresiva tienen una mayor probabilidad de sufrir incapacidad. Posiblemente los sujetos con una evolución favorable a largo plazo hayan tenido menos lesiones en MRI durante los años tempranos de la enfermedad y viceversa. Es importante mencionar que algunos pacientes con MS tienen una forma benigna de la enfermedad y nunca sufren discapacidad neurológica. Se piensa que la posibilidad de MS benigna es menor de 20%. Los pacientes con MS benigna que 15 años después del inicio tienen exploración neurológica normal, probablemente seguirán igual.

En pacientes con el primer trastorno desmielinizante (es decir, un síndrome clínicamente aislado), la MRI del encéfalo aporta información pronóstica. Si hay tres o más lesiones ponderadas en T2 típicas, el riesgo de que surja MS después de 20 años es de 80%. Por el contrario, si la MRI del encéfalo es normal, la posibilidad de que ocurra MS es menor de 20%. De manera semejante, dos o más lesiones intensificadas con Gd en la evaluación inicial son fuertemente predictivas de MS, lo mismo que la aparición de nuevas lesiones ponderadas en T2 o nueva intensificación por gadolinio tres meses o más después del episodio.

La muerte como consecuencia directa de la MS es poco frecuente, si bien se ha calculado que la sobrevida a los 25 años es sólo 85% de lo esperado. El sujeto puede fallecer durante un ataque agudo de MS, pero esta situación es muy rara. Con mayor frecuencia la persona muere por alguna complicación de la esclerosis (como neumonía en una persona debilitada). También se produce la muerte por suicidio. El tratamiento modificador de la enfermedad en etapas tempranas parece reducir esta mortalidad excesiva.

Efectos del embarazo Las mujeres embarazadas que tienen MS experimentan menos ataques de los previstos durante la gestación (especialmente en el último trimestre), pero más ataques de los esperados en los primeros tres meses posparto. Al considerar en su totalidad el año del embarazo (nueve meses de embarazo y tres meses posparto) no se modifica la evolución global de la enfermedad. Por ello, las decisiones en cuanto a procrear hijos se deben hacer con base en: 1) el estado físico de la mujer; 2) la capacidad de cuidar a su hijo, y 3) la disponibilidad de apoyo social. El tratamiento que modifica la enfermedad por lo general se interrumpe en el embarazo, aunque al parecer es pequeño el riesgo real que conlleva el empleo de interferones y acetato de glatirámero (véase después en este capítulo).

CUADRO 458-4 Trastornos que se parecen a la esclerosis múltiple

- Apoplejía isquémica
- CADASIL
- Deficiencia de vitamina B_{12}
- Encefalomielitis diseminada aguda (ADEM)
- Enfermedad de Behçet
- Enfermedad de Lyme
- Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
- Leucodistrofias congénitas (como suprarrenoleucodistrofia, leucodistrofia metacromática)
- Lupus eritematoso generalizado y enfermedades similares del tejido conjuntivo
- Malformaciones vasculares (en particular fístulas AV en la duramadre de la columna)
- MELAS
- Neoplasias (como linfoma, glioma, meningioma)
- Neuropatía óptica isquémica (arterítica y no arterítica)
- Paraparesia espástica tropical (infección por HTLV-1/2)
- Sarcoide
- Sífilis
- Síndrome de anticuerpos antifosfolípido
- Síndrome de Sjögren
- Vasculitis (primarias del SNC o de otro tipo)

Abreviaturas: HTLV, virus linfotrópico de células T del ser humano; AV, arteriovenosa; SNC, sistema nervioso central; CADASIL, arteriopatía cerebral dominante autosómica, infartos subcorticales y leucoencefalopatía; MELAS, miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios similares a apoplejía.

TRATAMIENTO ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Éste se divide en varias categorías: 1) el tratamiento de los ataques agudos a medida que surgen; 2) la administración de fármacos que modifican la enfermedad y que reducen la actividad biológica de la MS, y 3) medidas sintomáticas. A la fecha no existen tratamientos que favorezcan la remielinización o la reparación neural, pero se encuentran bajo investigación varios métodos promisorios.

La calificación de *Expanded Disability Status Score* (EDSS) es un índice que refleja las deficiencias neurológicas en la MS **(cuadro 458-5)**. Muchos individuos con valores de EDSS menores de 3.5 tienen RRMS, caminan normalmente y no están discapacitados; en cambio, quienes muestran puntuaciones EDSS mayores de 5.5 tienen la forma progresiva de la enfermedad (SPMS o PPMS), deficiencias de la locomoción y discapacidad ocupacional.

ATAQUES AGUDOS O EPISODIOS DESMIELINIZANTES INICIALES

Cuando la persona muestra un deterioro agudo es importante analizar si refleja actividad nueva de la enfermedad o una "pseudoexacerbación" que es consecuencia de incremento en la temperatura ambiental, fiebre o una infección. Cuando se piensa que el cambio clínico refleja una pseudoexacerbación, no es adecuado el uso de glucocorticoides. Los glucocorticoides se utilizan para tratar los primeros ataques o exacerbaciones agudas. Con ellos se obtiene beneficio clínico a breve plazo al reducir la intensidad y acortar la duración de los episodios. No se ha esclarecido si el tratamiento brinda beneficio a largo plazo en la evolución de la enfermedad. Como resultado, a menudo no se tratan los ataques leves. La fisioterapia y la ergoterapia pueden ser útiles en la movilidad y la destreza manual.

El tratamiento con glucocorticoides consiste en metilprednisolona por vía endovenosa a dosis de 500 a 1 000 mg/día durante tres a cinco días, sin una fase de disminución progresiva o seguida de un ciclo de prednisona por vía oral que comienza con dosis de 60 a 80 mg/día, para disminuirla poco a poco en el curso de dos semanas. El componente intravenoso del tratamiento puede ser sustituido por metilprednisolona o dexametasona ingeribles (en dosis equivalentes), aunque por esa vía son más frecuentes las complicaciones del aparato digestivo. Casi siempre es posible el tratamiento ambulatorio.

Algunos efectos adversos de la administración de glucocorticoides por lapsos breves son retención de líquidos, pérdida de potasio, incremento ponderal, trastornos estomacales, acné y labilidad emocional. Es conveniente utilizar de manera simultánea una dieta hiposódica con abundante potasio y evitar el uso de diuréticos que causan la pérdida de éste. Puede ser útil el carbonato de litio (300 mg dos veces al día VO) para combatir la labilidad emocional y el insomnio que acompañan a la corticoterapia. Los individuos con el antecedente de ulceropatía péptica necesitan cimetidina (400 mg dos veces al día) o ranitidina (150 mg dos veces al día). Los inhibidores de la bomba de protones como el pantoprazol (40 mg por vía oral dos veces al día) pueden aminorar la posibilidad de gastritis, en particular cuando se administran por vía oral grandes dosis. La plasmaféresis (cinco a siete cambios: 40 a 60 mL/kg por cambio, cada 48 h por 14 días) puede beneficiar a pacientes con ataques fulminantes de desmielinización (causados por MS u otros elementos fulminantes) que no mejoran con los glucocorticoides. Sin embargo, el costo es grande y no hay pruebas concluyentes de su eficacia.

TRATAMIENTOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD CONTRA FORMAS RECURRENTES DE MS (RRMS, SPMS CON EXACERBACIONES)

La U.S. FDA aprobó nueve fármacos de este grupo: 1) IFN-β-1a, 2) IFN-β-1b, 3) acetato de glatirámero, 4) natalizumab, 5) fingolimod, 6) dimetilfumarato, 7) teriflunomida, 8) mitoxantrona y 9) alemtuzumab. Otro fármaco se encuentra en etapas variables de desarrollo del producto. Cada uno de estos tratamientos puede utilizarse en pacientes con SPMS que continúan experimentando ataques, porque puede ser difícil diferenciar entre SPMS y RRMS y por la disponibilidad de estudios clínicos, que aunque no definitivos, sugieren que tales pacientes pueden obtener en ocasiones beneficios terapéuticos. Así, en varios estudios clínicos en fase 3, los individuos que reciben estos fármacos experimentan menos exacerbaciones clínicas y menos lesiones nuevas detectadas en la MRI en comparación con aquellos que reciben placebo **(cuadro 458-6)**. Por su potencial tóxico como inmunodepresor, la mitoxantrona por lo general se reserva para pacientes con incapacidad progresiva que no han respondido a otros tratamientos. Sin embargo, cuando se analizan los datos del cuadro 458-6, es importante destacar que no puede ser determinada por comparaciones cruzadas en estudios la eficacia relativa de los diversos fármacos. La eficacia relativa se puede valorar con base en un estudio clínico sin sesgos en forma directa (mano a mano).

Interferón beta El IFN-β es un interferón de clase I identificado originalmente por sus propiedades antivirales. Su eficacia en la esclerosis múltiple quizá es consecuencia de propiedades inmunomoduladoras como: 1) expresión minusreguladora de moléculas de MHC en las células presentadoras del antígeno; 2) reducción de los valores de citocinas proinflamatorias e incremento de las citocinas reguladoras; 3) inhibición de la proliferación de linfocitos T, y 4) limitación del movimiento de células inflamatorias en el SNC. El IFN-β reduce la tasa de ataques y mejora los marcadores de gravedad de la enfermedad como la progresión a EDSS y la carga de la enfermedad documentada por MRI. Hay que pensar en el uso de IFN-β en individuos con RRMS o SPMS con recurrencias sobreañadidas. En pacientes de SPMS pero sin recurrencias no se ha definido su eficacia. Las investigaciones "mano a mano" sugieren que dosis de IFN-β mayores pueden tener una eficacia levemente mayor, pero también surge una posibilidad más grande de inducir la aparición de anticuerpos neutralizantes, lo cual puede aminorar el beneficio clínico (véase adelante). Del IFN-β-1a hay dos fabricantes, uno indica administración de 30 μg una vez por semana mediante inyección IM; el otro, 44 μg tres veces por semana mediante inyección SC. El IFN-β-1b, a razón de 250 μg, se administra por inyección SC cada tercer día.

Entre los efectos adversos comunes de la aplicación de IFN-β están síntomas similares a gripe (influenza) (fiebre, escalofrío y mialgia) y anomalías de poca importancia en los estudios corrientes de laboratorio (como cifras mayores en los estudios de función hepática o linfopenia). En contadas ocasiones surge hepatotoxicidad más grave. La aplicación subcutánea de IFN-β también causa reacciones en el sitio de inyección (dolor, rubor, endurecimiento y en contadas ocasiones necrosis de la piel). Los efectos adversos por lo común se corrigen con la aplicación concomitante de antiinflamatorios no esteroideos. Se han señalado depresión, mayor espasticidad y cambios de la esfera cognitiva, aunque las manifestaciones en cuestión también pueden provenir de la enfermedad de fondo. Sea como sea, los efectos adversos de la administración de IFN-β por lo común ceden con el paso del tiempo.

CUADRO 458-5 Sistemas de cuantificación de esclerosis múltiple

Puntuación expandida de Kurtzke del estado de discapacidad (EDSS)

0.0 = Exploración neurológica normal [todos los componentes de la prueba están en el grado 0 de estado funcional (FS)]
1.0 = No hay discapacidad, signos mínimos en un FS (es decir, grado 1)
1.5 = No hay discapacidad, signos mínimos en varios FS (más de un grado 1)
2.0 = Discapacidad mínima en un FS (un FS de grado 2, otros de grado 0 o 1)
2.5 = Mínima discapacidad en dos FS (dos FS de grado 2, otros en 0 o 1)
3.0 = Moderada discapacidad en un FS (un FS de grado 3, otras en 0 o 1) o discapacidad leve en tres o cuatro FS (tres o cuatro FS de grado 2; otros en 0 o 1) aunque la persona es totalmente ambulatoria
3.5 = Persona totalmente ambulatoria, pero con discapacidad moderada en un FS (uno grado 3) y uno o dos FS de grado 2; o dos FS de grado 3, o cinco FS de grado 2 (otros en 0 o 1)
4.0 = Persona ambulatoria que no necesita auxilio ni reposar en un tramo de ~500 m
4.5 = Persona ambulatoria que no necesita auxilio ni reposar en un tramo de ~300 m
5.0 = Persona ambulatoria que no necesita auxilio ni reposar en un tramo de ~200 m
5.5 = Persona ambulatoria que no necesita auxilio ni reposar en un tramo de ~100 m
6.0 = Se necesita auxilio unilateral para caminar 100 m con lapsos de reposo o sin ellos
6.5 = Se necesita auxilio bilateral constante para caminar 20 m sin reposar
7.0 = Imposibilidad de caminar más de 5 m incluso con auxilio; persona en silla de ruedas obligadamente; conduce por sí mismo la silla y cambia de sitio solo
7.5 = No puede caminar más que pocos pasos; obligadamente requiere de silla de ruedas; puede necesitar auxilio para cambios de sitio o transferencia
8.0 = Persona confinada esencialmente a la cama o silla de ruedas o que apenas se desplaza en esta última, pero fuera del lecho la mayor parte del día; aún es autosuficiente en muchas de las funciones de atención personal; por lo general usa eficazmente los brazos
8.5 = Persona confinada esencialmente a la cama gran parte del día; retiene todavía parte del uso eficaz de los brazos y puede desempeñar algunas funciones de cuidado personal
9.0 = Persona en cama, totalmente dependiente; se puede comunicar y comer
9.5 = Individuo en cama, totalmente dependiente que no puede comunicarse ni comer
10.0 = Fallecimiento por MS

Puntuación del estado funcional (FS)

A. Funciones piramidales
0 = Normal
1 = Signos anormales sin discapacidad
2 = Discapacidad mínima
3 = Paraparesias o hemiparesias leves o moderadas o monoparesia acentuada
4 = Paraparesias o hemiparesias acentuadas, tetraparesias moderadas o monoplejía
5 = Paraplejía, hemiplejía o tetraparesia acentuada
6 = Tetraplejía

B. Funciones cerebelosas
0 = Normal
1 = Signos anormales sin discapacidad
2 = Ataxia leve
3 = Ataxia troncal o de extremidades moderada
4 = Ataxia acentuada de todas las extremidades
5 = Incapaz de realizar movimientos coordinados a causa de la ataxia

C. Funciones del tronco encefálico
0 = Normal
1 = Signos únicamente
2 = Nistagmo moderado u otra discapacidad leve
3 = Nistagmo acentuado, debilidad acentuada de músculos extraoculares o discapacidad moderada de otros pares craneales
4 = Disartria u otra discapacidad acentuada
5 = Incapacidad de deglutir o hablar

D. Funciones sensitivas
0 = Normal
1 = Disminución únicamente del sentido de la vibración o el dibujo de figuras en una o dos extremidades
2 = Disminución leve en el sentido del tacto, del dolor o del sentido de la posición, y disminución moderada del sentido de la vibración en 1 o 2 extremidades, o disminución sola del sentido de vibración en 3 o 4 extremidades
3 = Disminución moderada del sentido del tacto, el dolor o la posición, y/o pérdida esencial del sentido de vibración de 1 o 2 extremidades, o disminución leve del sentido del tacto o del dolor, y/o disminución moderada en todas las pruebas propioceptivas en 3 o 4 extremidades
4 = Disminución acentuada del sentido del tacto o el dolor o pérdida de la propiocepción, sola o combinada en 1 o 2 extremidades, o disminución moderada del sentido del tacto o del dolor, y/o disminución acentuada de la propiocepción en más de 2 extremidades
5 = Pérdida (esencialmente) de la sensación en 1 o 2 extremidades, o disminución moderada del sentido del tacto o el dolor, y/o pérdida de la propiocepción en casi todo el cuerpo por debajo de la cabeza
6 = Se pierde esencialmente la sensación por debajo de la cabeza

E. Defecación y micción
0 = Normal
1 = Urgencia, dificultad para el inicio de la micción o retención leve
2 = Urgencia, dificultad para iniciar la micción, retención fecal o urinaria leve o incontinencia urinaria rara
3 = Incontinencia urinaria frecuente
4 = Necesidad de sonda vesical casi constante
5 = Pérdida de la función vesical
6 = Pérdida de las funciones vesical y rectal

F. Funciones visuales (u ópticas)
0 = Normal
1 = Escotoma con agudeza visual (corregida) que excede 20/30
2 = Ojo peor con escotoma con agudeza visual máxima (corregida) de 20/30 a 20/59
3 = Ojo peor con gran escotoma o disminución moderada de los campos visuales, pero con agudeza visual máxima (corregida) de 20/60 a 20/99
4 = Ojo peor con notable disminución de campos visuales y agudeza máxima (corregida) de 20/100 a 20/200; grado 3 y además agudeza máxima del mejor ojo de 20/60 o menor
5 = Ojo peor con agudeza visual máxima (corregida) menor de 20/200; grado 4 y además agudeza máxima del ojo mejor de 20/60 o menos
6 = Grado 5 y además agudeza visual máxima del ojo mejor de 20/60 o menos

G. Funciones cerebrales (o mentales)
0 = Normal
1 = Sólo alteraciones del estado de ánimo (no afectan la puntuación EDSS)
2 = Disminución leve en los procesos mentales
3 = Disminución moderada de los procesos mentales
4 = Disminución acentuada de los procesos mentales
5 = Síndrome encefálico crónico: profundo o persona incompetente

Fuente: Adaptado de JF Kurtzke: Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: An expanded disability status scale (EDSS). Neurology 33:1444, 1983.

En promedio, 2 a 10% de quienes reciben la variante de IFN-β-1a de 30 μg, 15 a 25% de quienes reciben la variante IFN-β-1a de 44 μg, y 30 a 40% de receptores de IFN-β-1b desarrollan anticuerpos neutralizantes contra IFN-β que pudieran desaparecer con el tiempo. Dos grandes estudios con asignación al azar (uno con más de 2 000 pacientes) aportaron pruebas inequívocas de que los anticuerpos neutralizantes disminuyen la eficacia, tal como se sabe por algunos resultados detectados en MRI. Como dato paradójico, no obstante, los mismos estudios, a pesar de tener abundante fuerza estadística, no demostraron trascendencia concomitante en los resultados clínicos de discapacidad y cifras de recurrencia. No se ha resuelto la causa de tal disociación clinicorradiológica. En el caso del individuo cuya evolución es satisfactoria con el tratamiento, la presencia de anticuerpos no debe afectar este último. Al contrario, en el individuo cuya evolución es insatisfactoria con el tratamiento, habrá que pensar en otra terapéutica incluso si no se detectan anticuerpos.

Acetato de glatirámero El acetato de glatirámero es un polipéptido sintético aleatorio compuesto de cuatro aminoácidos (ácido L-glutámico, L-lisina, L-alanina y L-tirosina). Su mecanismo de acción puede incluir: 1) inducción de células T supresoras del antígeno, específicas; 2) unión a moléculas de MHC y con ello desplazamiento de MBP fija-

CUADRO 458-6 Resultados a dos años de tratamientos de esclerosis múltiple aprobados por la FDA[a]

	Resultados clínicos[b]		Resultados de MRI[c]	
Dosis, vía de administración y esquema	Tasa de ataque, promedio	Cambio en la gravedad de la enfermedad	Nuevas lesiones T2[d]	Carga total de la enfermedad
IFN-β-1b, 250 μg SC cada tercer día	–34%[e]	–29% (NS)	–83%[f]	–17%[e]
IFN-β-1a, 30 μg IM 1 vez por semana	–18%[g]	–37%[g]	–36%[f]	–4% (NS)
IFN-β-1a, 44 μg SC 3 veces por semana	–32%[e]	–30%[g]	–78%[e]	–15%[e]
GA, 20 mg SC 1 vez al día	–29%[f]	–12% (NS)	–38%[f]	–8%[f]
MTX, 12 mg/m^2 IV c/3 meses	–66%[e]	–75%[g]	–79%[g]	NR
NTZ, 300 mg IV 1 vez al mes	–68%[e]	–42%[e]	–83%[e]	–18%[e]
FGM, 0.5 mg PO diarios	–55%[e]	–34%[f]	–74%[e]	–23%[e]
DMF, 240 mg PO c/12 h	–52%[e]	–40%[f]	–71%[e]	NR
TF, 14 mg PO diarios	–31%[e]	–26%[g]	–70%[e]	–20%[g]

[a] Los porcentajes de reducciones (o incrementos) se calcularon al dividir las tasas reportadas en el grupo tratado entre tasas comparables en el grupo testigo, con excepción de la carga de la enfermedad con MRI, la cual se calculó como la diferencia en la mediana de cambio (%) entre los grupos tratado y el testigo con placebo. [b] Gravedad = 1 punto de progresión EDSS, sostenida por tres meses (en el estudio con IFN-β-1a con 30 μg una vez por semana, este cambio se sostuvo por seis meses; en el estudio con IFN-β-1b tuvo tres años de duración). [c] Diferentes estudios cuantificaron estas mediciones de MRI de manera diferente, haciendo comparaciones de dificultad (las cifras de T2 nuevas representan el mejor escenario para cada estudio). [d] Nuevas lesiones observadas en la MRI con reforzamiento en T_2. [e] $p = 0.001$. [f] $p = 0.01$. [g] $p = 0.05$.

Abreviaturas: DMF, dimetilfumarato; FDA, *U.S. Food and Drug Administration*; FGM, fingolimod; GA, acetato de glatirámero; IFN-β, interferón β; IM, intramuscular; IV, intravenoso; MTX, mitoxantrona; NR, no reportado; NS, no significativo; NTZ, natalizumab; VO, oral; SC, subcutáneo; TF, teriflunomida.

do o 3) alteración del equilibrio entre citocinas proinflamatorias y reguladoras. El acetato de glatirámero aminora el índice de ataque (medido clínicamente o por medio de MRI) en RRMS.

El acetato de glatirámero también produce beneficios en las mediciones de gravedad de la enfermedad, aunque para la incapacidad clínica, los resultados están menos bien establecidos en comparación con IFN-β. No obstante, dos estudios clínicos muy grandes han demostrado el impacto del acetato de glatirámero en la tasa de recaídas clínicas e incapacidad comparable con la administración de dosis elevadas y en alta frecuencia de IFN-β. Por tanto, debe considerarse la administración de acetato de glatirámero como una alternativa con eficacia similar a IFN-β en pacientes con RRMS. Se desconoce su utilidad en la enfermedad progresiva.

La dosis de 20 mg de glatirámero se aplica por inyección subcutánea todos los días. A veces con dicho fármaco surgen reacciones en el sitio de inyección. En los comienzos se pensó que ellas eran menos intensas que las observadas con IFN-β-1b, aunque dos comparaciones recientes mano a mano de dosis altas de IFN-β con acetato de glatirámero no generaron dicha impresión. Además, alrededor de 15% de los pacientes presentan uno o más episodios de hiperemia cutánea, sensación de opresión del tórax, disnea, palpitaciones y ansiedad después de la inyección. La reacción sistémica mencionada es impredecible, breve (dura <1 h) y tiende a no reaparecer. Por último, algunos pacientes presentan lipoatrofia, la que en ocasiones desfigura la zona y obliga a veces a interrumpir el tratamiento.

Natalizumab Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la subunidad α_4 de la integrina $\alpha_4\beta_1$, molécula de adherencia celular que se expresa en la superficie de los linfocitos. Impide que estos últimos se unan a las células endoteliales, con lo cual evita que dichas células traspasen la barrera hematoencefálica y entren al sistema nervioso central. El natalizumab es altamente efectivo para reducir el índice de ataque y mejora en grado significativo todos los índices de intensidad de la enfermedad en MS (clínica y MRI). Aún más, es perfectamente tolerado y el plan posológico de goteo intravenoso cada mes puede tornarlo muy cómodo para los pacientes. Sin embargo, la leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML), una enfermedad que pone en riesgo la vida por infección con el virus de John Cunningham (JC), se ha presentado en casi 0.3% de pacientes tratados con natalizumab. La incidencia de PML es muy baja en el primer año de tratamiento, pero después se incrementa hacia el segundo año hasta alcanzar cifras de casi dos casos por 1 000 pacientes por año. No obstante, la medición de anticuerpos contra virus de JC en el suero puede utilizarse para estratificar este riesgo. Así, en pacientes que no tienen esos anticuerpos, el riesgo de PML es mínimo o inexistente (en tanto permanezcan sin anticuerpos contra JC). Por el contrario, en pacientes que tienen estos anticuerpos (en especial en aquellos que los presentan en concentración muy elevada), el riesgo puede ser de hasta 0.6% o mayor. El riesgo también es elevado en pacientes que con anterioridad han recibido tratamiento inmunodepresor. A la fecha se recomienda el natalizumab sólo para pacientes negativos para anticuerpos contra JC, a menos que hayan presentado falla terapéutica a tratamientos alternativos o si presentan enfermedad particularmente agresiva. Los datos comparativos han demostrado que el natalizumab es superior a IFN-β-1a en dosis bajas (administración semanal) en individuos con RRMS. Sin embargo, no se ha establecido de manera concluyente su eficacia en comparación con otros fármacos.

El natalizumab se administra en dosis de 300 mg en goteo IV una vez al mes. Por lo general es bien tolerado. Un pequeño porcentaje de pacientes (<10%) experimenta reacciones de hipersensibilidad (lo que incluye anafilaxia) y casi 6% desarrollan anticuerpos neutralizantes contra la molécula (de ellos sólo 50% persisten).

La principal preocupación con el tratamiento a largo plazo es el riesgo de PML. Casi 50% de la población adulta es positiva para anticuerpos contra JC, lo que indica que han experimentado una infección asintomática con el virus JC en algún momento. No obstante, como el riesgo es extremadamente bajo durante el primer año de tratamiento con natalizumab (con relación al estado de anticuerpos), puede utilizarse con seguridad el fármaco en pacientes positivos para anticuerpos contra JC por un periodo de 12 meses. Después de este tiempo, los pacientes positivos para anticuerpos deben ser considerados para cambio a otro tratamiento modificador de la enfermedad. Por el contrario, los pacientes con anticuerpos negativos persistentes pueden continuar de manera indefinida con el tratamiento. Hasta 2% de los pacientes con MS seronegativos en tratamiento con natalizumab presentarán seroconversión cada año; por tanto, se recomienda la valoración del estado de anticuerpos contra JC cada seis meses en todos los individuos que reciben tratamiento con este fármaco.

Fingolimod Es un inhibidor de S1P que impide la salida de linfocitos desde los órganos linfoides secundarios, como los ganglios linfáticos y el bazo. Su mecanismo de acción probablemente depende en parte del atrapamiento de los linfocitos en la periferia e inhibe su tránsito al SNC. El fingolimod aminora el índice de ataque y mejora significativamente todos los índices de intensidad de la enfermedad en el caso de esclerosis múltiple. Es un fármaco tolerado adecuadamente y el programa posológico oral lo torna cómodo para los pacientes. En un gran estudio con asignación al azar de fase 3 mano a mano, el fingolimod mostró clara superioridad respecto a una dosis pequeña (semanal) de IFN-β-1a. Sin embargo, su eficacia relativa en comparación con otros fármacos no se ha establecido de manera concluyente.

Fingolimod se administra en dosis de 0.5 mg por día, VO. El tratamiento con fingolimod es bien tolerado en términos generales. Anomalías leves en los exámenes de laboratorio sistemáticos (p. ej., alteración de las pruebas de función hepática o linfopenia) son más comunes que en los testigos y en ocasiones son indicación para interrumpir el fármaco. Puede ocurrir bloqueo cardiaco de primero o segundo grados cuando se inicia tratamiento con fingolimod. Se recomienda un periodo de observación por 6 h (lo que incluye vigilancia con electrocardiograma) para todos los pacientes que reciben la primera dosis; los

individuos con cardiopatía preexistente probablemente no deben recibir tratamiento con este fármaco. Otros efectos secundarios incluyen edema macular y, rara vez, infección diseminada por virus de varicela-zóster (VZV); antes de iniciar el tratamiento con fingolimod, está indicado un examen oftalmológico y vacunación contra VZV para individuos seronegativos.

Dimetilfumarato (DMF) Aunque no se comprende por completo su mecanismo de acción preciso, parece tener efectos antiinflamatorios a través de la modulación de la expresión de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias. También inhibe la ubiquitinación y degradación del factor nuclear E2-relacionado con el factor 2 (Nrf2), un factor de transcripción que se une a los elementos de respuesta antioxidante (ARE) ubicados en el DNA y, por tanto, induce la transcripción de varias proteínas antioxidantes. El DMF reduce la tasa de ataques y mejora de manera significativa todas las mediciones de gravedad de la enfermedad en pacientes con MS. Sin embargo, el esquema VO cada 12 h lo hace menos cómodo en comparación con tratamientos de una vez al día, un factor que podría ser motivo de preocupación, dada la observación (en estudios clínicos con grupos pequeños) de que su administración cada 24 h carecía de eficacia. Un estudio clínico comparativo proporcionó pruebas de que DMF era superior al acetato de glatirámero en las mediciones de algunos resultados clínicos.

El DMF se administra en dosis de 240 mg cada 12 h. Con el inicio del tratamiento pueden presentarse efectos secundarios gastrointestinales (dolor abdominal, náusea, vómito, rubor facial, diarrea), que son comunes al inicio del tratamiento, pero por lo general ceden con la administración continua. Otros efectos secundarios incluyen disminución leve en los recuentos de neutrófilos y linfocitos y elevaciones leves en las enzimas hepáticas. No obstante, en términos generales, el tratamiento con DMF es bien tolerado después de un periodo inicial de ajuste. Después de la liberación de DMF se reportaron cuatro casos de PML en pacientes que recibían otros productos que contenían DMF. Cada uno de estos pacientes tuvo linfocitopenia y la mayoría habían recibido tratamiento inmunodepresor previo, de forma que no existe certeza sobre la relación de DMF con PML (si existió alguna). No obstante, los informes resaltan el hecho, ya establecido, de que nunca puede garantizarse seguridad a largo plazo a partir de resultados de estudios clínicos en el corto plazo. En el caso de DMF para el tratamiento de MS, sólo el tiempo y la experiencia proporcionarán información sobre motivos de preocupación.

Teriflunomida La teriflunomida inhibe la enzima mitocondrial dihidro-orotato deshidrogenasa, que es una parte fundamental de la vía de la síntesis *de novo* de pirimidinas para el carbamoilfosfato y aspartato. Es el metabolito activo de la leflunomida (aprobado por la FDA para el tratamiento de la artritis reumatoide) y ejerce sus efectos antiinflamatorios al restringir la proliferación de los linfocitos T y B en rápida proliferación. Esta enzima no participa en la "vía de salvamento" por medio de la cual existen reservas de pirimidinas que son recicladas para la síntesis de DNA y RNA en las células en reposo y en proliferación homeostática. En consecuencia, la teriflunomida se considera citostática más que citotóxica. Reduce la tasa de ataques y mejora de manera significativa todas las mediciones de gravedad de la enfermedad en pacientes con MS. Es bien tolerada y su esquema de dosificación VO diaria la hace muy cómoda para los pacientes. Un estudio clínico comparativo sugirió equivalencia, pero no superioridad, de dosis de teriflunomida y dosis altas de IFN-β-1a (tres veces por semana). La teriflunomida, ya sea en dosis de 7 o de 14 mg, se administra cada 24 h VO. En estudios clínicos esenciales, los síntomas gastrointestinales (náusea, diarrea) y el adelgazamiento del cabello fueron más comunes que en el grupo testigo, pero en términos generales, el tratamiento con teriflunomida fue bien tolerado. Al igual que con cualquier nuevo fármaco, no se garantiza la seguridad a largo plazo con base en los resultados de estudios a corto plazo. Una limitación importante, en especial en mujeres en edad fértil, son sus posibles efectos teratógenos (categorías X durante el embarazo); la teriflunomida puede permanecer en el torrente sanguíneo por dos años y se recomienda que los varones y mujeres expuestos que deseen tener hijos reciban colestiramina o carbón activado para eliminar los restos del fármaco.

Clorhidrato de mitoxantrona La mitoxantrona, una antracenediona, ejerce su acción antineoplásica de varias maneras; a saber: 1) al intercalarse en el DNA y producir roturas bicatenarias y enlaces cruzados intercatenarios; 2) al interferir en la síntesis de RNA, y 3) al inhibir la topoisomerasa II, que participa en la reparación del DNA. En Estados Unidos la FDA aprobó su uso con base en un solo estudio (relativamente pequeño) de fase III en seres humanos realizado en Europa y otro estudio de fase II aún más pequeño terminado antes. La mitoxantrona, según la FDA, está indicada más ampliamente que cualquier tratamiento actual de MS. Por tal razón, está indicado su empleo en SPMS, PRMS y en individuos con RRMS en fase de empeoramiento (definidos como los sujetos cuyo estado neurológico permanece significativamente anormal en la fase intercrítica). A pesar de tales indicaciones amplias, los datos que refuerzan su eficacia son más débiles que en el caso de otros tratamientos aprobados.

La mitoxantrona puede ser cardiotóxica (p. ej., causar miocardiopatía, decremento de la fracción de expulsión de ventrículo izquierdo e insuficiencia cardiaca congestiva irreversible). Como resultado, no se recomienda llegar a la dosis acumulativa mayor de 140 mg/m^2. En las dosis aprobadas (12 mg/m^2 cada tres meses), la duración máxima del tratamiento puede ser de sólo dos a tres años. Asimismo, más de 40% de las mujeres presentarán amenorrea que puede ser permanente. Por último, existe el riesgo de leucemia aguda, complicación que ya ha sido notificada en varios pacientes de MS tratados con mitoxantrona.

A causa de estos riesgos y por el incremento en la lista de tratamientos alternativos, hoy en día rara vez se utiliza la mitoxantrona para MS. No debe utilizarse como tratamiento de primera línea para RRMS o SPMS en recaída, pero puede considerarse en pacientes selectos con evolución progresiva que no respondieron a otros tratamientos.

Alemtuzumab Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el antígeno CD52, que se expresa en monocitos y linfocitos. Causa agotamiento de linfocitos (de linfocitos T y B) y cambia la composición de los subgrupos de linfocitos. Ambos cambios, en particular el impacto sobre los subgrupos de linfocitos, son de larga duración. En estudios clínicos preliminares, alemtuzumab produjo reducción notable de la tasa de ataques y mejoría significativa en todas las mediciones de gravedad de la enfermedad en pacientes con MS. Sin embargo, en estudios clínicos de fase 3, su impacto sobre la incapacidad clínica fue menos convincente. Fue notable que ambos estudios utilizaron un comparador activo de dosis de IFN-β-1a tres veces por semana. Las agencias de fármacos europea y canadiense fueron las primeras en aprobarlo para su uso en RRMS; la FDA también lo aprobó después de una apelación por un rechazo inicial. Las razones de este rechazo inicial se basaron en la falta percibida de un efecto convincente de incapacidad y preocupaciones sobre posibles efectos tóxicos. Los efectos tóxicos de preocupación incluyeron la aparición (durante el estudio clínico o después de éste) de 1) enfermedades autoinmunitarias que incluyen tiroiditis, enfermedad de Gredos, trombocitopenia, anemia hemolítica, pancitopenia, enfermedad de anticuerpos contra la membrana basal glomerular y glomerulonefritis membranosa; 2) neoplasias que incluyen cáncer tiroideo, melanoma, cáncer mamario y cánceres relacionados con el virus del papiloma humano (HPV); 3) infecciones graves, y 4) reacciones durante la administración intravenosa.

Inicio y cambio del tratamiento Con anterioridad, la mayor parte de los pacientes con formas recurrentes de MS recibían fármacos inyectables (IFN-β o acetato de glatirámero) como tratamiento de primera línea. Sin embargo, con la introducción de fármacos orales eficaces y probablemente seguros, incluidos DMF, fingolimod y teriflunomida, se ha iniciado el cambio. Además, el tratamiento IV mensual con natalizumab, que es muy eficaz, bien tolerado y aparentemente seguro en pacientes negativos para anticuerpos contra JC, proporciona una opción atractiva en muchos casos. Como se mencionó antes, con excepción de los fármacos inyectables de primera generación, no existen datos sobre seguridad a largo plazo y en la mayor parte de los casos se carece de datos comparativos. También se desconoce en gran medida la utilidad del tratamiento combinado, aunque estudios clínicos recientes demostraron que no existían beneficios adicionales por la combinación de acetato de glatirámero con dosis bajas semanales de IFN-β-1a.

Pese a la falta de conocimiento sobre estos aspectos, los médicos deben tomar decisiones con base en las mejores pruebas disponibles, aunado a consideraciones prácticas. Un método razonable estratifica la toma de decisiones inicial con base en dos niveles de agresividad de la enfermedad **(fig. 458-4)**.

EVOLUCIÓN INICIAL DE LA ENFERMEDAD LEVE En el caso de inicio reciente, un examen normal o la alteración mínima (EDSS ≤2.5 o menos) o enfermedad de baja actividad, es razonable la administración de un fármaco inyectable (IFN-β o acetato de glatirámero) o uno oral (DMF, fingolimod o teriflunomida).

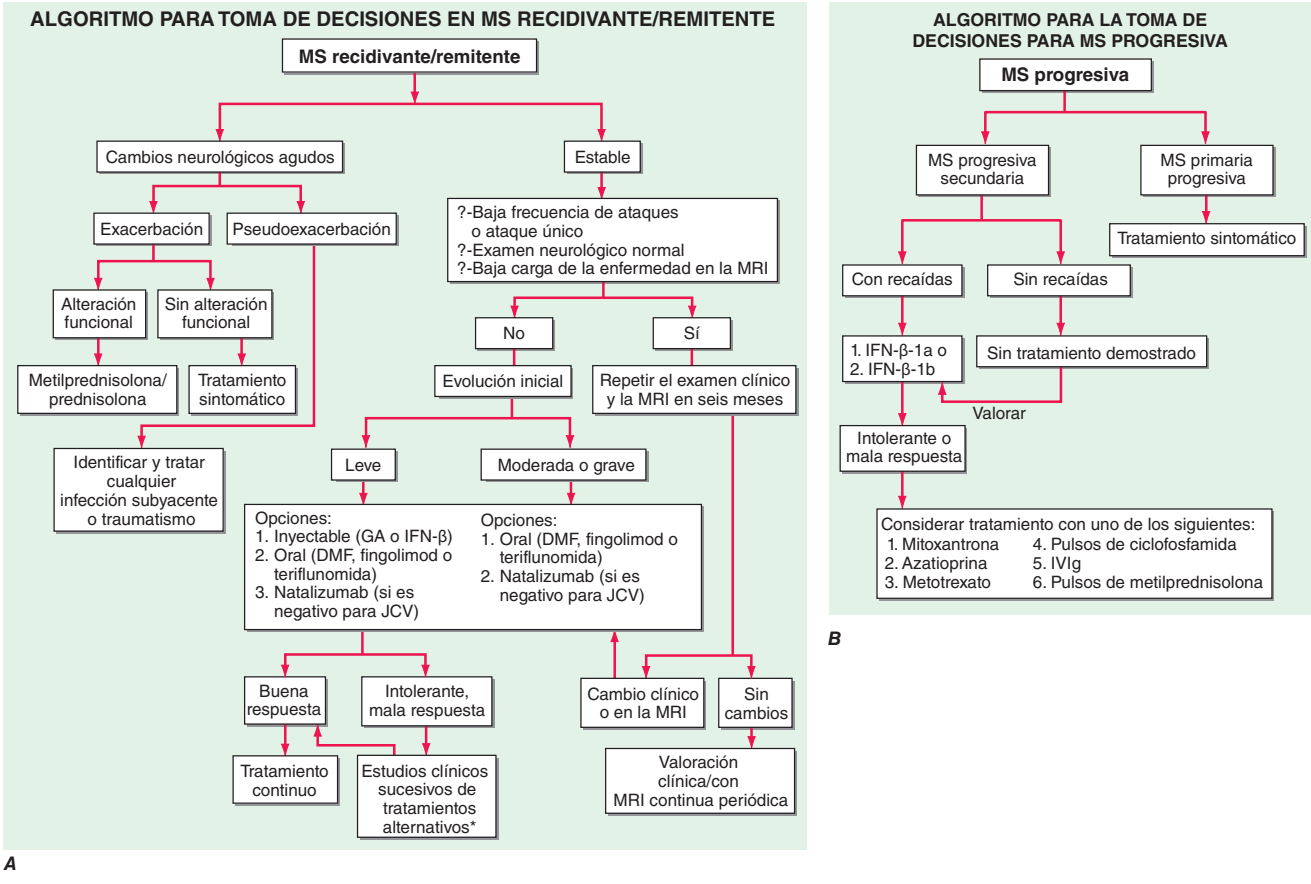


FIGURA 458-4. Algoritmo de toma de decisiones terapéuticas para esclerosis múltiple (MS). * Puede incluir estudios clínicos de diferentes preparaciones de interferón β (IFN-β, en particular avances de la preparación de administración de una vez por semana o regímenes de dosificación más frecuente (en el texto se describen con detalle). Las opciones también incluyen el uso de natalizumab en pacientes positivos para virus de JC. MRI, imagen por resonancia magnética nuclear.

Aunque se carece de estudios comparativos, parece que el natalizumab es más eficaz que los otros fármacos y, por tanto, este tratamiento puede considerarse incluso en pacientes con afección mínima y con anticuerpos negativos contra JCV. Los fármacos inyectables (IFN-β, acetato de glatirámero) tienen un registro notable para seguridad, pero existe un factor elevado de incomodidad por la necesidad de inyecciones frecuentes, así como por algunos efectos molestos que contribuyen a la falta de apego terapéutico. Algunos de los fármacos orales (DMF y fingolimod) probablemente sean más eficaces que los inyectables, pero se desconocen la mayor parte de los factores de riesgo a largo plazo; el DMF produce síntomas gastrointestinales molestos en muchos pacientes, al menos al inicio (que pueden mitigarse al comenzar con una potencia de 25% y avanzar gradualmente hacia la dosis plena) y el fingolimod puede causar bradicardia u otros trastornos cardiacos de importancia clínica incierta. La teriflunomida es menos eficaz que los otros fármacos orales y existen preocupaciones sobre sus posibles riesgos a largo plazo en el embarazo. Sin embargo, su seguridad a largo plazo se ha establecido por la exposición prolongada de seres humanos a los metabolitos activos de la leflunomida (un fármaco aprobado desde hace mucho por la FDA).

EVOLUCIÓN INICIAL DE LA ENFERMEDAD MODERADA A GRAVE En la enfermedad muy activa o con afectación moderada (EDSS >2.5), un fármaco oral de gran eficacia (DMF o fingolimod) o si el paciente es seronegativo para anticuerpos contra JCV, se recomienda el tratamiento intravenoso con natalizumab.

Sin importar qué fármaco se elige en primer lugar, el tratamiento probablemente deba cambiarse en pacientes que continúan con recaídas, alteración neurológica progresiva o datos de actividad continua o subclínica demostrada con MRI (fig. 458-4).

El impacto a largo plazo de estos tratamientos sobre la evolución de la enfermedad continúa bajo controversia, aunque varios estudios recientes han demostrado que dichos fármacos mejoran los resultados a largo plazo de MS, lo que incluye una prolongación del tiempo para alcanzar ciertos resultados de incapacidad (p. ej., SPMS y la necesidad de asistencia para caminar) y la reducción de la mortalidad relacionada con MS. Estos beneficios parecen ser más sobresalientes cuando el tratamiento inicia en etapas tempranas de RRMS. Por desgracia, los síntomas progresivos ya establecidos no responden bien al tratamiento con estos modificadores de la enfermedad. Como es probable que los síntomas resulten de la acumulación de pérdida axónica y neuronal, muchos expertos consideran que el tratamiento muy temprano con fármacos modificadores de la enfermedad es apropiado en la mayor parte de los casos de MS. Podría ser razonable retrasar el inicio del tratamiento en pacientes con 1) exploración neurológica normal; 2) ataque único o baja frecuencia de ataques, y 3) baja carga de la enfermedad valorada por MRI. Los pacientes no tratados deben ser vigilados estrechamente con MRI periódica de encéfalo; debe valorarse nuevamente la necesidad de tratamiento si los estudios muestran enfermedad continua, subclínica. Por último, debe corregirse la deficiencia de vitamina D en todos los pacientes con MS, algo que generalmente requiere la complementación con 4 000 a 5 000 UI diarias de vitamina D.

TRATAMIENTOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD CONTRA MS PROGRESIVA

SPMS Es probable que las dosis altas de IFN-β ejerzan un efecto beneficioso en individuos con SPMS que aún sufren recurrencias agudas. Quizá el IFN-β sea ineficaz en personas con SPMS que no presentan en ese momento ataques agudos. El resto de agentes aún está sin ser estudiado en estos pacientes. La mitoxantrona ha sido aprobada para individuos con MS progresiva, pero ésta no es la población estudiada en la investigación fundamental. Por ello es imposible hacer alguna recomendación basada en pruebas respecto a su empleo en esta situación.

PPMS Ningún tratamiento ha demostrado convincentemente qué modifica el curso de PPMS. Un estudio clínico de fase 3 a base de acetato de glatirámero en PPMS fue interrumpido por su ineficacia. Un estudio clínico de fase 2/3 con rituximab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD20, en individuos con PPMS, también tuvo resultados negativos, pero el análisis secundario planificado previamente demostró progresión lenta de la incapacidad en pacientes con lesiones que se reforzaban con gadolinio; pronto estarán disponibles los resultados del

estudio clínico de vigilancia bajo tratamiento con anticuerpos monoclonales humanizados dirigidos contra CD20 (ocrelizumab).

USO DE OTROS PRODUCTOS EN CASOS DE RRMS Y SPMS

Se ha utilizado la *azatioprina* (2 a 3 mg/kg al día) predominantemente en SPMS. Los metaanálisis de investigaciones publicadas sugieren que apenas es eficaz para disminuir los índices de recurrencia, aunque no se ha demostrado su beneficio para frenar la evolución de la discapacidad.

En un estudio se demostró que el *metotrexato* (7.5 a 20 mg/semana) lentifica el avance de la función de la extremidad escapular en la SPMS. Debido a la posibilidad de hepatopatía irreversible, algunos expertos recomiendan después de dos años de tratamiento hacer una biopsia a ciegas de hígado.

La *ciclofosfamida* (700 mg/m^2 cada 60 días) puede ser útil en individuos resistentes a tratamientos que: 1) tienen buena salud; 2) son ambulatorios, y 3) tienen menos de 40 años de edad. Debido a que la ciclofosfamida se puede usar por periodos mayores de tres años, suele preferirse sobre la mitoxantrona.

El *concentrado de inmunoglobulina intravenosa* (IVIg) aplicado en pulsos mensuales (hasta 1 g/kg) por dos años como máximo, al parecer reduce los índices de exacerbación anuales. Sin embargo, su empleo es limitado debido a su alto costo, las dudas acerca de la dosis óptima e incertidumbre en el pronóstico a largo plazo de discapacidad.

En un estudio en que la *metilprednisolona* se administró en pulsos intravenosos de dosis altas mensuales, redujo el avance de la discapacidad (véase antes en este capítulo).

OTROS TRATAMIENTOS PROBABLEMENTE ÚTILES

Muchos tratamientos propuestos contra la MS nunca han sido sometidos a escrutinio científico; entre ellos están las dietas (p. ej., la de Swank, además de otras), megadosis de vitaminas, orotato de calcio, veneno de abejas, calostro de vaca, oxígeno hiperbárico, procarina (combinación de histamina y cafeína), quelación, acupuntura, acupresión, algunos productos fitoterapéuticos chinos y la eliminación de amalgamas de mercurio en piezas dentales. Es importante que los pacientes no intenten tratamientos costosos, no probados o potencialmente peligrosos. Muchos de ellos no tienen factibilidad biológica. Por ejemplo, nunca se ha descrito algún caso fiable de intoxicación por mercurio que se asemeje a la esclerosis múltiple típica.

En la MS se ha sugerido la participación de virus herpético humano 6, EBV, clamidias, o ambos, pero no han sido confirmados y no se ha probado el uso de antivirales ni antibióticos con ese fin.

En fecha reciente se ha planteado la posibilidad de que la insuficiencia cefalorraquídea crónica (CCSVI) sea una causa de esclerosis múltiple y por ello se ha recomendado la intervención vasculoquirúrgica. Sin embargo, el hecho de que investigadores independientes ni siquiera se han acercado a las afirmaciones iniciales de sensibilidad y especificidad de 100% en relación con el método diagnóstico, ha planteado importantes dudas de que la CCSVI constituye una entidad real. Sin duda, es importante no practicar operaciones que pueden ser peligrosas mientras no se cuente con datos científicos más rigurosos.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

En lo que se refiere a todos los pacientes, es útil insistir en que se siga un modo de vida sano que incluya conservar una actitud optimista, cumplir con una dieta saludable y hacer ejercicios regularmente según sean tolerados (la natación es bien tolerada por el efecto sedante del agua fría). Es razonable corregir la deficiencia de vitamina D con complementos orales de dicha vitamina, así como la complementación dietética con ácidos grasos insaturados de cadena larga (omega-3, que se encuentran en pescados grasos como el salmón) por su posible participación en la patogenia de MS, por su seguridad y por sus beneficios generales para la salud.

La *ataxia/temblor* a menudo es intratable. En este sentido a veces son útiles productos como clonazepam, 1.5 a 20 mg/día; primidona, 50 a 250 mg/día; propranolol, 40 a 200 mg/día, u ondansetrón, 8 a 16 mg/día. Las muñequeras a veces reducen el temblor de la mano o brazo. Se ha probado la talamotomía o la estimulación cerebral profunda, con resultados ambivalentes.

La *espasticidad* y los *espasmos* pueden mejorar con fisioterapia, ejercicio regular y distensión. Es de enorme importancia evitar los factores desencadenantes (como infecciones, retención fecal o úlceras de decúbito). Algunos medicamentos que pueden ser eficaces son baclofén (20 a 120 mg/día), diazepam (2 a 40 mg/día), tizanidina (8 a 32 mg/día), dantroleno (25 a 400 mg/día) y clorhidrato de ciclobenzaprina (10 a 60 mg/día). En caso de espasticidad acentuada es posible obtener alivio sustancial con la bomba de baclofén (que aplica directamente el fármaco en el LCR).

La *debilidad* a veces mejora con los antagonistas de conductos de calcio como la 4-aminopiridina (10 a 40 mg/día) y la 3,4-di-aminopiridina (40 a 80 mg/día) particularmente en el caso en que la debilidad de las extremidades pélvicas interfiera en la capacidad de ambulación. En Estados Unidos la FDA ha aprobado el uso de 4-aminopiridina (en dosis de 20 mg/día) y se le distribuye en la forma de dalfampridina o, en forma más barata, en una farmacia de genéricos. El aspecto principal de preocupación con el uso de tales fármacos, es la posibilidad de inducir convulsiones con dosis grandes.

El *dolor* se trata con anticonvulsivos (carbamazepina, 100 a 1 000 mg/día; difenilhidantoinato, 300 a 600 mg/día; gabapentina, 300 a 3 600 mg/día, o pregabalina, 50 a 300 mg/día); antidepresivos (amitriptilina, 25 a 150 mg/día; nortriptilina, 25 a 150 mg/día; desipramina, 100 a 300 mg/día, o venlafaxina, 75 a 225 mg/día), o con antiarrítmicos (mexiletina, 300 a 900 mg/día). Si los fármacos son ineficaces, habrá que enviar al paciente para que se someta a un programa integral de tratamiento del dolor.

El tratamiento de la *disfunción vesical* se orienta mejor por pruebas urodinámicas. La restricción de líquidos durante la noche o la micción voluntaria frecuente suelen ser útiles en la *hiperreflexia del detrusor*. Si estos métodos son ineficaces, tal vez sea útil el bromuro de propantelina (10 a 15 mg/día), oxibutinina (5 a 15 mg/día), sulfato de hiosciamina (0.5 a 0.75 mg/día), tartrato de tolteridina (2 a 4 mg/día) o solifenacina (5 a 10 mg/día). La administración simultánea de pseudoefedrina (30 a 60 mg) a veces es beneficiosa.

La *disinergia del detrusor/esfínter* puede mejorar con la fenoxibenzamina (10 a 20 mg/día) o el clorhidrato de terazosina (1 a 20 mg/día). La pérdida de la contracción refleja de la pared vesical puede mejorar con betanecol (30 a 150 mg/día). Sin embargo, en ambas patologías suele ser necesario colocar una sonda vesical.

Las *infecciones de vías urinarias* deben ser tratadas inmediatamente. Los individuos con grandes volúmenes residuales de orina posmiccional están predispuestos a ellas. La acidificación de la orina (con jugo de arándano o vitamina C) es una medida preventiva que inhibe la proliferación de algunas bacterias. A veces se necesita administrar antibióticos con fines profilácticos, pero puede originar colonización por microorganismos resistentes. La colocación de una sonda intermitente es útil a veces para evitar las infecciones recurrentes.

El tratamiento del *estreñimiento* consiste en dietas con fibra vegetal y abundantes líquidos. Son útiles los laxantes naturales o de otro tipo. La *incontinencia fecal* puede mejorar con disminución de la cantidad de fibra vegetal en los alimentos.

La *depresión* debe ser tratada y los fármacos útiles para ese fin son los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina (fluoxetina, 20 a 80 mg/día, o sertralina, 50 a 200 mg/día); los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, 25 a 150 mg/día, nortriptilina, 25 a 150 mg/día o desipramina, 100 a 300 mg/día) y los antidepresivos no tricíclicos (venlafaxina, 75 a 225 mg/día).

La *fatiga* mejora con dispositivos de auxilio, ayuda en el hogar o tratamiento satisfactorio de la espasticidad. Los individuos con nicturia frecuente se pueden beneficiar del consumo de anticolinérgicos a la hora de acostarse. La fatiga primaria por MS puede mejorar con amantadina (200 mg/día), metilfenidato (5 a 25 mg/día) o modafinilo (100 a 400 mg/día).

Los *problemas cognitivos* pueden resolverse con clorhidrato de donepezilo, un inhibidor de colinesterasa (10 mg/día).

Los *síntomas paroxísticos* mejoran en forma impresionante con dosis pequeñas de anticonvulsivos (acetazolamida, 200 a 600 mg/día; carbamazepina, 50 a 400 mg/día; difenilhidantoinato, 50 a 300 mg/día, o gabapentina, 600 a 1 800 mg/día).

La *termosensibilidad* mejora a veces si se evita el calor o con el uso de aire acondicionado o dispositivos de enfriamiento.

La *disfunción sexual* puede resolverse con lubricantes para facilitar la estimulación genital y la excitación erótica. También es útil corregir el dolor, la espasticidad, la fatiga y la disfunción vesical y rectal. El sildenafilo (50 a 100 mg), tadalafilo (5 a 20 mg) o vardenafilo (5 a 20 mg) 1 o 2 h antes del coito, es el tratamiento habitual para conservar las erecciones.

TRATAMIENTOS EXPERIMENTALES PROMISORIOS

Se están realizando numerosos estudios clínicos. Incluyen 1) anticuerpos monoclonales dirigidos contra CD20 para disminuir el número de linfocitos B y contra los receptores de IL-2; 2) antagonistas selectivos del

receptor de S1P para secuestrar linfocitos en los órganos linfoides secundarios; 3) estriol para inducir un estado similar al embarazo; 4) moléculas para favorecer la remielinización, y 5) trasplante de médula ósea.

VARIANTES CLÍNICAS DE MS

La *MS aguda* (*variante de Marburgo*) es un proceso de desmielinización fulminante que en algunos casos progresa de manera inexorable a la muerte en uno a dos años. Por lo general no hay remisiones. Cuando la MS aguda se manifiesta como una lesión solitaria, por lo general de tipo cavitaria, a menudo se sospecha un tumor cerebral. En tales casos suele ser necesaria una biopsia encefálica para establecer el diagnóstico. Un trastorno mediado por anticuerpos parece ser la causa en la mayor parte de los casos. La variante de Marburgo no parece presentarse después de infecciones o vacunación y es poco claro si este síndrome representa una forma extrema de MS u otra enfermedad. No existen estudios clínicos de tratamiento con grupo testigo; los glucocorticoides en dosis altas, el intercambio de plasma y la ciclofosfamida son tratamientos que se han intentado con beneficios inciertos.

NEUROMIELITIS ÓPTICA

La neuromielitis óptica (NMO; enfermedad de Devic) es un trastorno inflamatorio agresivo caracterizado por ataques recurrentes de ON y mielitis **(cuadro 458-7)**. La NMO es más frecuente en mujeres que en varones (>3:1) y por lo general inicia en la infancia o en etapas tempranas de la edad adulta, pero puede aparecer a cualquier edad y es poco común en individuos caucásicos en comparación con individuos con ascendientes asiáticos y africanos. Los ataques de ON pueden ser bilaterales (poco común en MS) o unilaterales; la mielitis puede ser grave y transversal (poco común en MS) y típicamente tiene extensión longitudinal, afectando tres o más segmentos vertebrales contiguos. A diferencia de la MS, no se presentan síntomas progresivos en casos de NMO. La MRI encefálica antes se consideraba normal en NMO, pero hoy se reconoce que en casi 50% de los casos presenta lesiones que afectan el hipotálamo y que causan endocrinopatía; la región inferior del tronco del encéfalo causa hipo o vómito intratable por afección del área postrema en la porción inferior del bulbo raquídeo; o bien, los hemisferios cerebrales producen síntomas focales, encefalopatía o convulsiones. Lesiones grandes en la MRI en los hemisferios cerebrales pueden ser asintomáticas, en ocasiones con un aspecto "turbio" y, a diferencia de las lesiones de MS, a menudo no son destructivas y pueden resolverse por completo. Las lesiones de la médula espinal en la MRI por lo general consisten de áreas de reforzamiento focalizado o hinchazón y destrucción hística que se extiende sobre tres o más segmentos de médula espinal y, en secuencias accesibles, corresponden a regiones centrales de la sustancia gris de la médula. Los datos en el LCR incluyen pleocitosis mayor de la observada en casos de MS con neutrófilos y eosinófilos en algunos casos; es poco común la OCB, la cual se observa en menos de 30% de los pacientes con NMO. La patología de NMO es una astrocitopatía distintiva con inflamación, pérdida de astrocitos y ausencia de tinción de las proteínas de acuaporina-4, proteínas de los conductos de agua con técnica inmunohistoquímica más engrosamiento de la pared de los vasos sanguíneos, desmielinización y depósito de anticuerpos y complemento.

La NMO se comprende mejor como un síndrome con diversas causas. Hasta 40% de los pacientes tienen un trastorno autoinmunitario sistémico, a menudo lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, vasculitis relacionada con anticuerpos citoplásmicos perinucleares contra neutrófilos (p-ANCA), miastenia grave, tiroiditis de Hashimoto o colagenopatías mixtas. En otros, el inicio puede verse asociado con infección aguda con VZV, EVB, VIH o tuberculosis. Casos poco comunes parecen ser de origen paraneoplásico, y se relacionan con cáncer mamario, pulmonar o de otros tipos. La NMO a menudo es idiopática. Este trastorno suele ser incapacitante con el paso del tiempo; en una serie de pacientes se observó insuficiencia respiratoria por mielitis cervical en 33% de los pacientes y ocho años después del inicio, 60% de los pacientes presentaron ceguera y más de 50% tuvieron parálisis permanente de una o más extremidades.

Un autoanticuerpo muy específico dirigido contra acuaporinas-4 está presente en el suero de casi dos terceras partes de pacientes con diagnóstico clínico de NMO. Los pacientes seropositivos tienen un riesgo mucho más elevado de recaídas a futuro; más de 50% de los casos presentarán recaída en el lapso de un año si no reciben tratamiento. La acuaporina-4 se ubica en los podocitos de los astrocitos en estrecha oposición con las superficies endoteliales, así como con las regiones paranodales cerca de los nódulos de Ranvier. Es probable que los anticuerpos contra acuaporina-4 sean patógenos, ya que la transferencia pasiva de anticuerpos de pacientes con NMO hacia animales de laboratorio reproducen las características histológicas de la enfermedad.

Cuando la esclerosis múltiple afecta a personas con ascendencia africana o asiática, surge la propensión a que las lesiones desmielinizantes abarquen predominantemente el nervio óptico y la médula espinal, subtipo de MS llamado *opticorraquídeo*. Como dato interesante, algunos individuos con MS opticorraquídea muestran seropositividad en relación con anticuerpos contra acuaporina-4, lo cual sugiere que tales casos representan un trastorno dentro del espectro de NMO.

CUADRO 458-7 Criterios diagnósticos para neuromielitis óptica

Necesarios:

1. Neuritis óptica
2. Mielitis transversal aguda

Complementarios (se necesitan dos de tres criterios)

1. Lesión longitudinal extensa de la médula espinal que abarque tres o más segmentos vertebrales
2. Estudio de resonancia magnética nuclear encefálico normal o que no satisface los criterios de esclerosis múltiple
3. Seropositividad para anticuerpos contra acuaporina-4

Fuente: Adaptado de DM Wingerchuk *et al.*: Neurology 66:1485, 2006.

TRATAMIENTO NEUROMIELITIS ÓPTICA

Los tratamientos con modificación de la enfermedad no han sido estudiados rigurosamente en el caso de NMO. Los ataques agudos de la enfermedad suelen ser tratados con dosis grandes de glucocorticoides (1 a 2 g/día durante cinco a 10 días seguidos de prednisona) en dosis decrecientes. Se ha utilizado empíricamente la plasmaféresis (en forma típica siete intercambios de 1.5 volúmenes plasmáticos cada 48 h), contra episodios agudos que no mejoran con los glucocorticoides. Dada la evolución natural desfavorable de pacientes con NMO que no reciben tratamiento, se recomienda la profilaxia para evitar las recaídas en la mayor parte de los pacientes, utilizando uno de los siguientes regímenes: micofenolato de mofetilo (250 mg cada 12 h con incrementos graduales hasta 1 000 mg cada 12 h); disminución del recuento de linfocitos B con anticuerpos monoclonales dirigidos contra CD20 (rituximab), o una combinación de glucocorticoides (500 mg de metilprednisolona IV diarios por cinco días; después se continúa con prednisona, 1 mg/kg por día durante dos meses seguidos de reducción gradual de la dosis) más azatioprina (2 mg/kg por día iniciando en la semana tres). Los datos disponibles sugieren que el uso de IFN-β es ineficaz y que puede incrementar paradójicamente el riesgo de recaídas de NMO.

ENCEFALOMIELITIS DISEMINADA AGUDA

La encefalomielitis diseminada aguda (ADEM) tiene una evolución monofásica y a menudo se asocia con un antecedente de infección (encefalomielitis posinfecciosa); casi 5% de los casos de ADEM aparecen después de vacunación (encefalomielitis posvacunal). La ADEM es mucho menos común en niños que en adultos y muchos casos en adultos que al inicio parecen experimentar ADEM más tarde experimentan recaídas tardías calificadas como MS u otro trastorno inflamatorio crónico, por ejemplo vasculitis, sarcoidosis o linfoma.

El signo definitorio de ADEM es la presencia de pequeños focos muy diseminados de inflamación perivenular y desmielinización. En la variante más explosiva de ADEM, la leucoencefalitis hemorrágica aguda, las lesiones son vasculíticas y hemorrágicas y la evolución clínica es devastadora.

La forma posinfecciosa muy a menudo se vincula con los exantemas virales de la niñez. El antecedente más común es la infección por virus de sarampión (1 en 1 000 casos). A nivel mundial, la encefalomielitis por sarampión aún es frecuente, aunque el empleo de vacuna con el virus vivo ha reducido de manera impresionante su incidencia en países desarrollados. Rara vez surge un cuadro similar a la ADEM después de aplicar la vacuna con virus del sarampión vivo (uno a dos casos en 10^6 vacunaciones). La ADEM se vincula más a menudo con infecciones por varicela (un caso en 4 000 a 10 000 personas). Puede ocurrir después de la infección por los virus de rubeola, paperas, gripe, parainfluenza, Esptein-Barr, HHV-6, VIH, otros virus y también por *Mycoplasma pneumoniae*. Algunas personas tienen una infección inespecífica de las vías respiratorias altas o ninguna enfermedad conocida previa. Además del sarampión, la encefalomielitis posvacunal puede aparecer después de la aplicación de antivariolosa (cinco

casos por millón), simple antirrábica y contra la encefalitis japonesa. Las vacunas modernas que no necesitan cultivos de virus en tejido del sistema nervioso han disminuido el riesgo de ADEM.

Todas las formas de ADEM probablemente sean consecuencia de respuestas inmunitarias cruzadas a microorganismos infecciosos o a vacunas que más tarde desencadenan una respuesta inflamatoria con desmielinización. Los autoanticuerpos contra MBP y contra otros antígenos de la mielina se han detectado en el LCR en muchos pacientes con ADEM. No han tenido éxito los intentos para demostrar la invasión viral directa del sistema nervioso central.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En casos graves el comienzo es repentino y la evolución rápida (horas o días). En la ADEM posinfecciosa el síndrome neurológico suele comenzar en fase tardía de la evolución de un cuadro viral, a medida que desaparece el exantema. La fiebre reaparece y pueden presentarse cefalea, meningismo y letargia que culmina en coma. Las convulsiones son frecuentes. Siempre aparecen signos de enfermedad neurológica diseminada (como hemiparesia o tetraparesia), respuestas plantares extensoras (Babinski), hiporreflexia o hiperreflexia tendinosa, pérdida de la sensibilidad y afección del tallo encefálico. En la ADEM por varicela en general se advierte afección del cerebelo. Hay incremento leve del valor de proteínas en LCR [0.5 a 1.5 g/L (50 a 150 mg/100 mL)]. En 80% de los enfermos se identifica pleocitosis linfocítica, por lo general de 200 linfocitos/μL. Algunos pacientes tienen cifras mayores o un cuadro mixto de polimorfonucleares y linfocitos en los primeros días de la enfermedad. Se han señalado bandas oligoclonales transitorias en el LCR. En las imágenes de resonancia magnética por lo común se identifican cambios extensos en el encéfalo y la médula espinal y consisten en zonas de hiperintensidad de sustancia blanca en T2 y secuencias FLAIR con contraste por medio de gadolinio en las secuencias ponderadas en T1.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se confirma fácilmente si existe el antecedente de vacunación reciente o una enfermedad exantematosa por virus. En casos graves en que predomina la afectación cerebral puede ser difícil descartar la encefalomielitis aguda causada por virus de herpes simple o de otro tipo (cap. 164); otras entidades por considerar son estados de hipercoagulabilidad que incluyen el síndrome de anticuerpos antifosfolípido, la vasculitis, el neurosarcoide o metástasis cancerosa. La presentación explosiva de MS puede imitar a la ADEM y especialmente en adultos tal vez sea imposible diferenciar tales trastornos desde el comienzo. En la ADEM es frecuente que los síntomas y signos diseminados comiencen de manera simultánea, pero es raro en la MS. De modo similar, el meningismo, somnolencia, coma o convulsiones sugieren ADEM y no MS. A diferencia de lo observado en la MS, en la ADEM el ataque del nervio óptico suele ser bilateral y la mielopatía transversa completa. Los signos en la MRI que pueden reforzar el diagnóstico de ADEM comprenden anomalías extensas y relativamente simétricas de la sustancia blanca e intensificación por gadolinio de todas las zonas anormales. A diferencia de ello, las bandas oligoclonales en LCR son más frecuentes en la MS. En un estudio de enfermos adultos que en opinión de expertos tenía inicialmente ADEM, 30% presentaron recurrencias adicionales en un lapso de vigilancia de tres años y en la actualidad se les clasifica de enfermos de MS. Casos aislados de "ADEM recurrente" también han sido señalados especialmente en niños; sin embargo, no es posible diferenciar tal entidad de MS atípica.

TRATAMIENTO ENCEFALOMIELITIS DISEMINADA AGUDA

El tratamiento inicial es con glucocorticoides en dosis elevadas, al igual que para la exacerbación de NMO (véase antes en este capítulo); dependiendo de la respuesta, podría ser necesario continuar el tratamiento por cuatro a ocho semanas. Los enfermos que no mejoran se pueden beneficiar de un ciclo de plasmaféresis o inmunoglobulina intravenosa. El pronóstico refleja la gravedad del cuadro agudo primario. En una serie de casos reciente de probable ADEM en adultos se informaron tasas de mortalidad de 5 a 20% y muchos supervivientes tuvieron secuelas neurológicas permanentes.

SECCIÓN 3 TRASTORNOS DE NERVIOS Y DE MÚSCULOS

459 Neuropatía periférica

Anthony A. Amato, Richard J. Barohn

Los nervios periféricos están compuestos por elementos sensitivos, motores y autónomos. Las enfermedades pueden afectar el cuerpo celular de una neurona, sus prolongaciones periféricas (axones) o las vainas de mielina que los recubren. La mayor parte de los nervios periféricos son mixtos y contienen fibras sensitivas, motoras y autónomas. Los nervios pueden dividirse en tres clases principales: mielinizados grandes, mielinizados pequeños y no mielinizados pequeños. Los axones motores casi siempre son fibras mielinizadas grandes que conducen con rapidez (alrededor de 50 m/s). Las fibras sensitivas pueden ser de cualquiera de los tres tipos. Las fibras sensitivas de diámetro grande conducen la sensibilidad de la propiocepción y la vibración al cerebro, mientras que las fibras mielinizadas de diámetro pequeño y las fibras no mielinizadas conducen el dolor y la sensibilidad térmica. Los nervios autónomos también son de diámetro pequeño. Por tanto, las neuropatías periféricas pueden afectar la función sensitiva, motora o autónoma, ya sea de manera individual o combinada. Además, las neuropatías periféricas se clasifican en las que afectan sobre todo al cuerpo celular (p. ej., neuronopatía o ganglionopatía), mielina (mielinopatía) o al axón (axonopatía). Estas distintas clases de neuropatías periféricas tienen características clínicas y electrofisiológicas distintas. Este capítulo se enfoca en la valoración clínica de un paciente con sospecha de una neuropatía periférica, así como en neuropatías específicas, incluidas las hereditarias y adquiridas. **Las neuropatías inflamatorias se revisan en el capítulo 460.**

VALORACIÓN GENERAL

Cuando el médico valora a un paciente con una neuropatía, tiene tres objetivos principales: 1) identificar el sitio de la lesión, 2) identificar la causa y 3) determinar el tratamiento apropiado. El primer objetivo se logra mediante anamnesis minuciosa, exploración neurológica, estudios electrodiagnósticos y otras pruebas de laboratorio (fig. 459-1). Para la obtención de esta información se formulan siete preguntas clave (cuadro 459-1), cuyas respuestas casi siempre permiten identificar la clase de alteración existente (cuadro 459-2). A pesar de la valoración amplia, en casi la mitad de los pacientes nunca se encuentra una causa; estas personas casi siempre tienen una polineuropatía de predominio sensitivo y su trastorno se denomina polineuropatía sensitiva idiopática o criptógena (CSPN, *cryptogenic sensory polyneuropathy*).

INFORMACIÓN DEL INTERROGATORIO Y LA EXPLORACIÓN FÍSICA: SIETE PREGUNTAS CLAVE (CUADRO 459-1)

1. ¿Cuáles son los sistemas afectados? Es importante determinar si los síntomas y signos de los pacientes son motores, sensitivos, autónomos o una combinación de ellos. Si el individuo sólo tiene debilidad sin evidencia de disfunción sensitiva o autónoma, debe considerarse una neuropatía motora, una anomalía de la unión neuromuscular o una miopatía. Algunas neuropatías periféricas se acompañan de disfunción considerable del sistema nervioso autónomo. Los síntomas de afectación autónoma incluyen ataques de desmayo o mareo ortostático; intolerancia al calor, o cualquier disfunción intestinal, vesical o sexual (cap. 454). Por lo general ocurre disminución de la presión sanguínea sin aumento adecuado en la frecuencia cardiaca. La disfunción autónoma en ausencia de diabetes debe alertar al

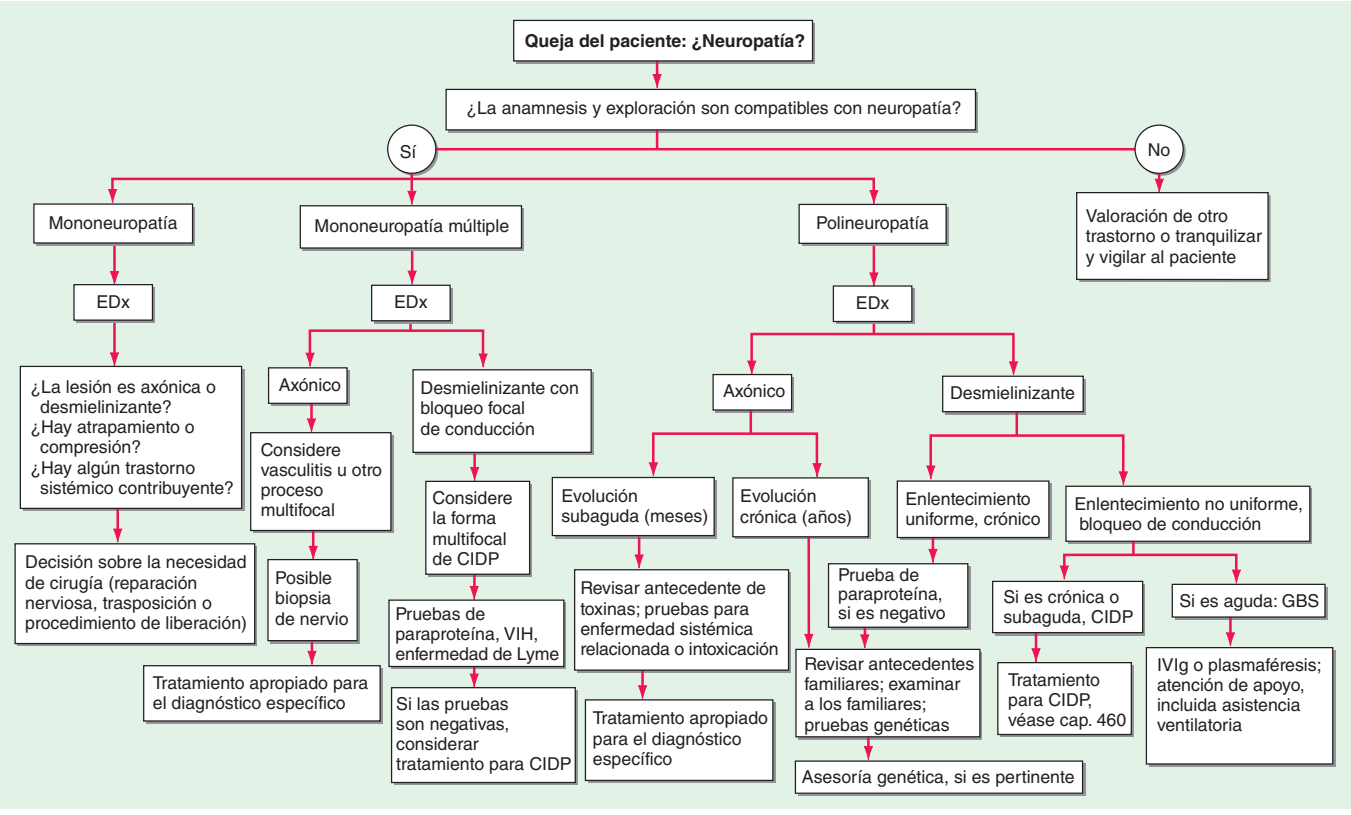


FIGURA 459-1. Estrategia para la valoración de neuropatías periféricas. CIDP, polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; EDx, electrodiagnóstico; GBS, síndrome de Guillain-Barré; IVIg, inmunoglobulina intravenosa.

médico ante la posibilidad de polineuropatía amiloide. En casos raros, un síndrome pandisautónomo puede ser la única manifestación de neuropatía periférica, sin más hallazgos motores o sensitivos. La mayor parte de las neuropatías son de predominio sensitivo.

CUADRO 459-1 Valoración de trastornos neuropáticos: siete preguntas clave

1. ¿Cuáles son los sistemas afectados?

- Motor, sensitivo, autónomo o combinaciones

2. ¿Cuál es la distribución de la debilidad?

- Sólo distal o proximal y distal
- Focal/asimétrica o simétrica

3. ¿Cuál es la naturaleza del compromiso sensitivo?

- Pérdida de sensibilidad a temperatura, o dolor ardoroso o punzante (o sea, fibras pequeñas)
- Pérdida de sensibilidad vibratoria o propioceptiva (o sea, fibras grandes)

4. ¿Hay indicios de afectación de la neurona motora superior?

- Sin pérdida sensitiva
- Con pérdida sensitiva

5. ¿Cuál es la evolución temporal?

- Aguda (días a 4 semanas)
- Subaguda (4 a 8 semanas)
- Crónica (>8 semanas)
- Monofásica, progresiva con recidivas

6. ¿Hay evidencia de neuropatía hereditaria?

- Antecedente familiar de neuropatía
- Falta de síntomas sensitivos a pesar de signos motores

7. ¿Hay trastornos médicos relacionados?

- Cáncer, diabetes mellitus, enfermedad del tejido conjuntivo u otras enfermedades autoinmunitarias, infección (p. ej., VIH, enfermedad de Lyme, lepra)
- Fármacos, incluidos los disponibles en mostrador, que podrían causar una neuropatía tóxica
- Episodios precedentes, fármacos, toxinas

2. ¿Cuál es la distribución de la debilidad? Cuando existe debilidad, es indispensable tipificarla para el diagnóstico; con tal objetivo deben formularse dos preguntas adicionales: 1) ¿la debilidad afecta sólo la parte distal de la extremidad o el trastorno es proximal y distal?, y 2) ¿la debilidad es focal y asimétrica o simétrica? La debilidad simétrica proximal y distal es el rasgo distintivo de las polineuropatías desmielinizantes inmunitarias adquiridas, en sus formas aguda (polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda [AIDP], también conocida como síndrome de Guillain-Barré [GBS]) y crónica (polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica [CIDP]). No puede exagerarse la importancia de encontrar debilidad simétrica proximal y distal en un paciente con síntomas motores y sensitivos, ya que esto identifica a un importante subgrupo de pacientes que podrían tener un trastorno neuropático desmielinizante adquirido tratable (p. ej., AIDP o CIDP).

Los hallazgos de una configuración asimétrica o multifocal de la debilidad reduce el diagnóstico diferencial. Algunos trastornos neuropáticos pueden manifestarse con debilidad unilateral en la extremidad. Si no existen síntomas y signos sensitivos, dicha debilidad que evoluciona durante semanas o meses sugiere la posibilidad preocupante de una enfermedad de la neurona motora (p. ej., esclerosis lateral amiotrófica [ALS, *amyotrophic lateral sclerosis*]), pero sería crucial descartar la neuropatía motora multifocal, que es tratable (cap. 452). En un paciente con manifestaciones sensitivas y motoras asimétricas, subagudas o agudas deben considerarse las radiculopatías, plexopatías, mononeuropatías por compresión o múltiples mononeuropatías (p. ej., mononeuropatía múltiple).

3. ¿De qué tipo es la afectación sensitiva? Es factible que el paciente tenga pérdida de la sensibilidad (entumecimiento), alteración de la sensibilidad táctil (hiperpatía o alodinia), o sensaciones espontáneas incómodas (hormigueo, ardor o dolorimiento) (cap. 31). El dolor neuropático puede ser ardoroso, sordo y mal localizado (dolor protopático), al parecer transmitido por fibras nociceptivas polimodales C, o puede ser agudo y lancinante (dolor epicrítico), transmitido por fibras A-δ. Si se pierden la percepción del dolor y la temperatura, pero se conservan la sensibilidad vibratoria y de posición, los reflejos tendinosos profundos, con resultados normales de estudios de conducción, es probable que se trate de una neuropatía de fibras pequeñas.

CUADRO 459-2 Patrones de trastornos neuropáticos

Patrón 1: debilidad proximal y distal simétrica con pérdida sensitiva

Considerar: polineuropatía desmielinizante inflamatoria (GBS y CIDP)

Patrón 2: pérdida sensitiva distal simétrica, con o sin debilidad distal

Considerar: polineuropatía sensitiva criptógena o idiopática (CSPN), diabetes mellitus y otros trastornos metabólicos, fármacos, toxinas, familiar (Charcot-Marie-Tooth, amiloidosis, otros)

Patrón 3: debilidad distal asimétrica con pérdida sensitiva

Con afectación de múltiples nervios

Considerar: CIDP multifocal, vasculitis, crioglobulinemia, amiloidosis, sarcoide, infección (lepra, enfermedad de Lyme, hepatitis B o C, VIH, CMV), neuropatía hereditaria con supuestas parálisis por presión (HNPP), infiltración tumoral.

Con afectación de nervios/regiones únicas

Considerar: puede ser cualquiera de los previos, pero también mononeuropatía por compresión, plexopatía o radiculopatía

Patrón 4: debilidad proximal y distal asimétrica con pérdida sensitiva

Considerar: polirradiculopatía o plexopatía por diabetes mellitus, carcinomatosis o linfomatosis meníngea, plexopatía hereditaria (HNPP, HNA), idiopática

Patrón 5: debilidad distal asimétrica sin pérdida sensitiva

Con hallazgos de la neurona motora superior

Considerar: enfermedad de neurona motora

Sin hallazgos de la neurona motora superior

Considerar: atrofia muscular progresiva, amiotrofia monomélica juvenil (enfermedad de Hirayama), neuropatía motora multifocal, axonopatía motora adquirida multifocal

Patrón 6: pérdida sensitiva simétrica y arreflexia distal con hallazgos de neurona motora superior

Considerar: deficiencia de vitamina B_{12}, vitamina E y cobre con degeneración sistémica combinada con neuropatía periférica, leucodistrofias hereditarias (p. ej., suprarrenomieloneuropatía)

Patrón 7: debilidad simétrica sin pérdida sensitiva

Con debilidad proximal y distal

Considerar: atrofia muscular espinal

Con debilidad distal

Considerar: neuropatía motora hereditaria (SMA "distal") o CMT atípica

Patrón 8: pérdida sensitiva propioceptiva asimétrica sin debilidad

Considerar causas de neuronopatía sensitiva (ganglionopatía):

Cáncer (paraneoplásica)

Síndrome de Sjögren

Neuronopatía sensitiva idiopática (posible variante de GBS)

Cisplatino u otros antineoplásicos

Toxicidad por vitamina B_6

Neuronopatía sensitiva relacionada con VIH

Patrón 9: síntomas y signos autónomos

Considerar neuropatías relacionadas con disfunción autónoma prominente:

Neuropatía sensitiva y autónoma hereditaria

Amiloidosis (familiar y adquirida)

Diabetes mellitus

Pandisautonomía idiopática (puede ser una variante del GBS)

Porfiria

Neuropatía autónoma relacionada con VIH

Vincristina y otros antineoplásicos

Abreviaturas: CIDP, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; CMT, enfermedad de Charcot-Marie-Tooth; CMV, citomegalovirus; GBS, síndrome de Guillain-Barré; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; HNA, amiotrofia neurálgica hereditaria; HNPP, neuropatía hereditaria con susceptibilidad a parálisis por presión; HSAN, neuropatía hereditaria sensitiva y de tipo autónomo; SMA, atrofia de la musculatura paravertebral.

Esto es importante, ya que la causa más probable de neuropatías de fibras pequeñas identificadas es la diabetes mellitus o intolerancia a la glucosa. También debe considerarse la neuropatía amiloide en tales casos, aunque la mayor parte de estas neuropatías de fibras pequeñas permanece como idiopática, a pesar de la valoración extensa.

La pérdida propioceptiva intensa también estrecha el diagnóstico diferencial. Las personas afectadas perciben desequilibrio, sobre todo en la oscuridad. Cuando el examen neurológico revela una pérdida drástica de la propiocepción, pérdida de la sensibilidad a la vibración y fuerza normal, el médico debe considerar una neuropatía y ganglionopatía sensitiva (cuadro 459-2, patrón 8). En particular, si la pérdida es asimétrica o afecta más los brazos que las piernas, este patrón sugiere un proceso no dependiente de la longitud, como el que se observa en las neuronopatías sensitivas.

4. ¿Hay evidencia de afectación de la neurona motora superior? Si el paciente presenta síntomas sensitivos distales simétricos y signos sugestivos de una neuropatía sensitiva distal, pero existe evidencia adicional de afectación simétrica de neuronas motoras superiores (cap. 30), el médico debe considerar un trastorno como la degeneración del sistema combinada con neuropatía. La causa más frecuente de esta pauta es la deficiencia de vitamina B_{12}, aunque deben considerarse otras causas de degeneración sistémica combinada con neuropatía (p. ej., deficiencia de cobre, infección por VIH, enfermedad hepática grave, suprarrenomieloneuropatía).

5. ¿Cuál es la evolución temporal? Es importante determinar el inicio, duración y evolución de los síntomas y signos. ¿La evolución de la enfermedad es aguda (días a cuatro semanas), subaguda (cuatro a ocho semanas) o crónica (>8 semanas)? ¿La evolución es monofásica, progresiva o recidivante? La mayor parte de las neuropatías es insidiosa y de progresión lenta. Las neuropatías agudas y subagudas incluyen el GBS, vasculitis y radiculopatías secundarias a diabetes o enfermedad de Lyme. La evolución recidivante se observa en la CIDP y porfiria.

6. ¿Hay evidencia de una neuropatía hereditaria? En pacientes con debilidad distal de progresión lenta durante muchos años, con muy pocos síntomas sensitivos, aunque con deficiencias sensitivas significativas en la exploración física, el médico debe considerar una neuropatía hereditaria (p. ej., enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, CMT). En la exploración es posible que los pies muestren anomalías en el arco y dedos (arcos planos o altos, dedos en martillo); puede haber escoliosis. Cuando existe la sospecha clínica, tal vez sea necesario realizar pruebas neurológicas y electrofisiológicas a los familiares, no sólo al paciente.

7. ¿El paciente tiene otros trastornos médicos? Es importante preguntar sobre trastornos médicos relacionados (p. ej., diabetes mellitus, lupus eritematoso sistémico); infecciones previas o concurrentes (p. ej., enfermedad diarreica previa al GBS); cirugías (p. ej., derivación gástrica y neuropatías nutricionales); fármacos (neuropatía tóxica), incluso preparaciones vitamínicas disponibles en mostrador (B_6); alcohol; hábitos dietéticos, y uso de dentaduras (p. ej., fijadores con cinc que pueden causar deficiencia de cobre).

MÉTODO PARA IDENTIFICAR EL PATRÓN DE LOS TRASTORNOS NEUROPÁTICOS

Con base en las respuestas de las siete preguntas clave, los trastornos neuropáticos pueden clasificarse en varios patrones según la distribución o patrón del compromiso sensitivo, motor y autónomo (cuadro 459-2). Cada patrón tiene un diagnóstico diferencial limitado. El diagnóstico final se establece luego de considerar otros datos como la evolución temporal, presencia de otras enfermedades, antecedentes familiares e información de las pruebas de laboratorio.

ESTUDIOS ELECTRODIAGNÓSTICOS

La valoración electrodiagnóstica (EDx) de los pacientes con sospecha de neuropatía periférica consiste en estudios de conducción nerviosa (NCS, *nerve conduction studies*) y electromiografía (EMG) con aguja. Además, los estudios de la función autónoma pueden ser valiosos. Los datos electrofisiológicos aportan información adicional sobre la distribución de la neuropatía que apoyan o refutan los hallazgos del interrogatorio y la exploración física; pueden confirmar si el trastorno neuropático es una mononeuropatía, mononeuropatía múltiple, radiculopatía, plexopatía o polineuropatía generalizada. De igual manera, la valoración EDx puede confirmar si el proceso afecta sólo fibras sensitivas, motoras, autónomas o ambas. Por último, los datos electrofisiológicos ayudan a distinguir las axonopatías de las mielopatías, así como entre la degeneración axónica secundaria a ganglionopatías y las axonopatías dependientes de la longitud, más frecuentes.

Los NCS son más útiles para clasificar una neuropatía como secundaria a la degeneración axónica o a la desmielinización segmentaria (cuadro 459-3). En general, los potenciales de baja amplitud con conservación rela-

CUADRO 459-3 Características electrofisiológicas: degeneración axónica en comparación con desmielinización segmentaria

	Degeneración axónica	Desmielinización segmentaria
Estudios de conducción en nervios motores		
Amplitud CMAP	Disminuida	Normal (salvo con CB)
Latencia distal	Normal	Prolongada
Velocidad de conducción	Normal	Lenta
Bloqueo de conducción	Ausente	Presente
Dispersión temporal	Ausente	Presente
Onda F	Normal o ausente	Prolongada o ausente
Reflejo H	Normal o ausente	Prolongada o ausente
Estudios de conducción en nervios sensitivos		
Amplitud SNAP	Disminuida	Normal
Latencia distal	Normal	Prolongada
Velocidad de conducción	Normal	Lenta
EMG con aguja		
Actividad espontánea		
Fibrilaciones	Presentes	Ausentes
Fasciculaciones	Presentes	Ausentes
Potenciales de unidad motora		
Reclutamiento	Disminuido	Disminuido
Morfología	Duración prolongada/ polifásica	Normal

Abreviaturas: CB, bloqueo de conducción; CMAP, potencial de acción motor compuesto; EMG, electromiografía; SNAP, potencial de acción de nervio sensitivo.

tiva de las latencias distales, velocidad de conducción y potenciales tardíos, además de las fibrilaciones en la EMG con aguja, sugieren una neuropatía axónica. Por otra parte, la velocidad baja de conducción; las latencias distales y potenciales prolongados; la conservación relativa de las amplitudes y la ausencia de fibrilaciones en la EMG con aguja implican una neuropatía desmielinizante. La presencia de enlentecimiento no uniforme de la velocidad de conducción, el bloqueo de la conducción o la dispersión temporal sugieren además una neuropatía desmielinizante adquirida (p. ej., GBS o CIDP), no una neuropatía desmielinizante hereditaria (p. ej., CMT tipo 1).

Los estudios de la función autónoma permiten valorar la afectación de las fibras nerviosas pequeñas mielinizadas (A-δ) o no mielinizadas (C). Estas pruebas incluyen la respuesta de la frecuencia cardiaca a la respiración profunda, frecuencia cardiaca, la respuesta de la presión sanguínea a la maniobra de Valsalva, la prueba de la mesa inclinada y las pruebas de reflejos axónicos sudomotores cuantitativos **(cap. 454)**. Tales estudios son útiles sobre todo en pacientes con neuropatía pura de fibras pequeñas o neuropatía autónoma en la que los NCS habituales son normales.

OTRA INFORMACIÓN DE LABORATORIO IMPORTANTE

En pacientes con neuropatía periférica simétrica generalizada, una valoración de laboratorio estándar debe incluir biometría hemática completa; química sanguínea básica que abarca electrolitos séricos y pruebas de función renal y hepática; glucosa sanguínea en ayuno (FBS, *fasting bloog sugar*); HbA_{1c}; análisis urinario; pruebas de función tiroidea; B_{12}; folato; velocidad de eritrosedimentación (ESR, *erythrocyte sedimentation rate*); factor reumatoide; anticuerpos antinucleares (ANA); electroforesis de proteínas séricas (SPEP, *serum protein electrophoresis*), y prueba de proteína de Bence Jones en orina. La cuantificación de la concentración sérica de cadenas ligeras libres y la proporción kappa/lambda es más sensible que SPEP, que la inmunoelectroforesis o la inmunofijación en busca de gammapatía monoclonal y por tanto, debe realizarse si se sospecha amiloidosis. Debe realizarse una búsqueda en esqueleto en pacientes con neuropatía desmielinizante y adquiridas y deben buscarse espigas M para detectar lesiones líticas o con osteoesclerosis. Los pacientes con gammapatía monoclonal deben referirse a un hematólogo para valorar la realización de biopsia de médula ósea. Está indicada la prueba oral de tolerancia en la glucosa en pacientes con neuropatía sensitiva dolorosa incluso si son normales los resultados de glucemia en ayuno y HbA_{1c}, ya que dichas pruebas son anormales en casi una tercera parte de los pacientes. Además de los estudios previos, los pacientes con un patrón de mononeuropatía múltiple deben someterse a un estudio para vasculitis que incluye anticuerpos citoplásmicos antineutrofílicos (ANCA, *antineutrophil, cytoplasmic antibodies*), crioglobulinas, pruebas serológicas para hepatitis, inmunotransferencia para enfermedad de Lyme, VIH y a veces, títulos de citomegalovirus (CMV).

Existen paneles de autoanticuerpos (varios anticuerpos contra gangliósidos) en el mercado para la detección habitual de neuropatía a fin de identificar un trastorno tratable. Estos autoanticuerpos no tienen utilidad clínica demostrada ni beneficio adicional a la información obtenida en la exploración física completa y la valoración EDx detallada. Tampoco es necesario un tamiz para metales pesados como procedimiento de detección, a menos que exista el antecedente de posible exposición o manifestaciones sugestivas en la exploración física (p. ej., neuropatía autónoma y sensitivomotora dolorosa intensa y alopecia, con talio; neuropatía sensitivomotora dolorosa grave con o sin trastorno gastrointestinal y líneas de Mee, por arsénico; debilidad de los extensores de la muñeca o los dedos y anemia con moteado basófilo en los eritrocitos, por plomo).

En pacientes con sospecha de GBS o CIDP está indicada la punción lumbar para confirmar si hay aumento de la proteína en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En los casos de GBS o CIDP idiopáticos no debe haber pleocitosis en el LCR. Si se encuentran células, debe considerarse la infección por VIH, enfermedad de Lyme, sarcoidosis o la infiltración linfomatosa o leucémica de las raíces nerviosas. Algunos pacientes con GBS o con CIDP tienen resultados anormales en las pruebas de función hepática. En estos casos, es importante descartar también la infección por hepatitis B o C, VIH, CMV y virus Epstein-Barr (EBV). En individuos con GBS axónico (por EMG/NCS) y en aquellos con un antecedente coincidente sospechoso (p. ej., dolor abdominal inexplicable, enfermedad psiquiátrica, disfunción autónoma significativa) es razonable la detección de porfiria.

En enfermos con ataxia sensitiva grave se considera ganglionopatía sensitiva o neuronopatía. Las causas más frecuentes de ganglionopatías sensitivas son el síndrome de Sjögren y una neuropatía paraneoplásica. Por tanto, siempre debe preguntarse si existe sequedad ocular y bucal en pacientes con signos y síntomas sensitivos. Además, algunas personas manifiestan un complejo de síntomas secos sin desarrollar el síndrome de Sjögren completo. Por tanto, en los pacientes con ataxia sensitiva deben solicitarse pruebas para amiloidosis sistémica senil (SSA, *senil systemic amyloidosis*) y unión de cadena sencilla (SSB, *single strand binding*), además de los ANA habituales. Para valorar la posibilidad de una ganglionopatía sensitiva paraneoplásica, deben buscarse anticuerpos antineuronales nucleares (p. ej., anticuerpos anti-Hu) **(cap. 122)**. Estos anticuerpos se encuentran más a menudo en sujetos con carcinoma pulmonar microcítico, aunque también pueden observarse en el cáncer mamario, cáncer ovárico, linfoma y otros tumores malignos. Un dato importante es que la neuropatía paraneoplásica puede preceder a la detección del cáncer; la presencia de estos autoanticuerpos obliga a la búsqueda de un tumor maligno.

BIOPSIAS DE NERVIOS

Hoy en día, rara vez están indicadas para la valoración de las neuropatías; la principal indicación es la sospecha de neuropatía amiloide o vasculitis. En la mayor parte de los casos, los hallazgos anómalos en la biopsia no ayudan a distinguir una forma de neuropatía periférica de otra (además de lo que ya se sabe por la exploración física y los NCS). La biopsia de nervio sólo debe solicitarse si los NCS son anormales. El sitio más frecuente para la biopsia es el nervio sural porque es un nervio sensitivo puro y la biopsia no produce pérdida de función motora. Ante la sospecha de vasculitis, se obtienen mejores resultados diagnósticos con una biopsia combinada de un nervio peroneo superficial (sensitivo puro) y el músculo peroneo corto subyacente obtenida por una sola incisión pequeña. El tejido puede analizarse en un corte congelado y preparación en parafina para valorar las estructuras de soporte en busca de indicios de inflamación, vasculitis o depósitos amiloides. Se usan cortes plásticos delgados, preparaciones de fibras cardadas y el microscopio electrónico para valorar la morfología de las fibras nerviosas y distinguir las axonopatías de las mielinopatías.

BIOPSIAS CUTÁNEAS

En ocasiones, las biopsias de piel se usan para diagnosticar una neuropatía de fibras pequeñas. Después de una biopsia por sacabocado de la piel de la parte distal de la extremidad inferior, puede usarse la tinción inmunitaria

para medir la densidad de las fibras no mielinizadas pequeñas. La densidad de estas fibras nerviosas disminuye en pacientes con neuropatías de fibras pequeñas, en los que a menudo los resultados de los estudios de conducción y las biopsias nerviosas habituales son normales. Esta técnica permite una medición objetiva en pacientes con síntomas subjetivos. Sin embargo, aporta poco a lo que ya se sabe con la exploración clínica y las pruebas electrodiagnósticas.

TRASTORNOS ESPECÍFICOS

NEUROPATÍAS HEREDITARIAS

La enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT) es el tipo más frecuente de neuropatía hereditaria. En lugar de ser una enfermedad, se trata de un síndrome de varios trastornos con anomalías genéticas distintivas **(cuadro 459-4)**. Los diversos subtipos de CMT se clasifican con base en la velocidad de conducción nerviosa y los hallazgos patológicos predominantes (p. ej., desmielinización o degeneración axónica), al tipo de herencia (autosómica dominante, recesiva o ligada al cromosoma X) y a los genes específicos mutados. El síndrome CMT tipo 1 (CMT1) se aplica a las neuropatías sensitivomotoras desmielinizantes hereditarias, mientras que las neuropatías sensitivas axónicas se clasifican como CMT2. Por definición, la velocidad de conducción motora en los brazos disminuye a <38 m/s en el CMT1 y es >38 m/s en el CMT2. Sin embargo, la mayor parte de los casos de CMT1 en realidad tienen velocidades de conducción nerviosa motora (NCV, *nerve conduction velocities*) entre 20 y 25 m/s. Por lo general, tanto CMT 1 como CMT2 comienzan en la infancia o en la vida adulta temprana, aunque puede aparecer a una edad más avanzada, sobre todo el síndrome CMT2. Ambas formas se heredan en forma autosómica dominante, con pocas excepciones. El síndrome CMT3 es una neuropatía autosómica dominante que aparece en la lactancia y se relaciona con desmielinización o hipomielinización grave. El síndrome CMR4 es una neuropatía autosómica recesiva que casi siempre comienza en la infancia o edad adulta temprana. No hay tratamiento médico para ninguna de las formas de CMT, pero la terapia física y ocupacional puede ser provechosa, al igual que el uso de abrazaderas (p. ej., ortopedia para tobillo y pie en caso de pie caído) y otros dispositivos ortopédicos.

Charcot-Marie-Tooth tipo 1 El síndrome CMR1 es la forma más frecuente de neuropatía hereditaria; la proporción de CMT1:CMT2 es casi 2:1. Las personas afectadas casi siempre se presentan entre la primera y tercera décadas de edad con debilidad de la parte distal de la pierna (p. ej., pie caído), aunque es posible que los pacientes permanezcan asintomáticos incluso en una edad avanzada. Las personas con CMT casi nunca se quejan de entumecimiento u hormigueo, lo cual puede ayudar a distinguir el CMT de las formas adquiridas de neuropatía, en las que casi siempre predominan los síntomas sensitivos. Aunque por lo general no se informan síntomas, en la exploración resulta evidente la disminución en todas las modalidades de sensibilidad. Los reflejos por estiramiento muscular son inexistentes o muestran una disminución generalizada. A menudo existe atrofia de los músculos distales a la rodilla (sobre todo del compartimiento anterior), lo que genera las llamadas piernas en botella de champaña invertida.

Por lo general, la NCV motora está entre 20 y 25 m/s. Casi nunca se realizan biopsias nerviosas a los pacientes con sospecha de CMT1, ya que el diagnóstico casi siempre puede hacerse con pruebas menos sin penetración corporal (p. ej., NCS y estudios genéticos). Sin embargo, cuando se realiza, la biopsia revela disminución de las fibras nerviosas mielinizadas, con predominio de pérdida de las fibras de diámetro grande y proliferación de células de Schwann alrededor de las fibras poco mielinizadas o desmielinizadas, lo que genera la imagen conocida como bulbo de cebolla.

El CMT1A es el subtipo más frecuente de CMT1, representa 70% de los casos y se debe a la duplicación de un segmento de 1.5 megabases (Mb) en el cromosoma 17p11.2-12, donde se encuentra el gen para la proteína-22 de mielina periférica (PMP-22). Esto hace que el sujeto tenga tres copias del gen PMP-22, en lugar de dos. Esta proteína constituye 2 a 5% de la mielina y se expresa en porciones compactas de la vaina de mielina periférica. Cerca de 20% de los pacientes con CMT1 tiene el subtipo CMT1B, que se debe a las mutaciones en la proteína cero de mielina (MPZ, *myelin protein zero*). En mayor medida, el CMT1B tiene características clínicas, electrofisiológicas e histológicas indistinguibles de CMT1A. La MPZ es una proteína integral de la mielina y constituye más de la mitad de la mielina en los nervios periféricos. Otras formas de CMT1 son mucho menos frecuentes y también indistinguibles entre sí por medios clínicos y electrofisiológicos.

Charcot-Marie-Tooth tipo 2 El CMT2 tiende a manifestarse a una edad más avanzada que el CMT1. Las personas afectadas casi siempre presentan síntomas en la segunda década de edad; algunos casos se manifiestan más temprano en la infancia, otros sujetos permanecen asintomáticos hasta la edad adulta avanzada. El cuadro clínico del CMT2 es indistinguible del CMT1. Los NCS ayudan a diferenciarla; en contraste con CMT1, las velocidades son normales o sólo disminuyen un poco. La causa más frecuente de CMT2 es una mutación en el gen de la mitofusina 2 (MFN2) y representa un tercio de todos los casos de CMT2. La MFN2 se localiza en la membrana mitocondrial externa, donde regula la estructura de la red mitocondrial mediante la fusión de mitocondrias. Las otras causas génicas de CMT2 son mucho menos frecuentes.

CMTDI En CMT dominante-intermedia (CMTDI) la NCV suele ser más rápida de lo que se observa habitualmente en CMT1 (p. ej., >38 m/s) pero más lenta que en CMT2.

Charcot-Marie-Tooth tipo 3 El CMT3 fue descrito por primera vez por Dejerine y Sottas como una polineuropatía sensitivomotora desmielinizante hereditaria que se manifiesta en la lactancia o la infancia temprana. Los niños afectados tienen debilidad grave. La NCV está muy disminuida, casi siempre es de 5 a 10 m/s o menos. La mayor parte de los casos de CMT3 se debe a mutaciones puntuales en los genes para PMP-22, MPZ o ERG-2, que también son los causantes de CMT1.

Charcot-Marie-Tooth tipo 4 El CMT4 es raro en extremo y se caracteriza por polineuropatía sensitivomotora grave de inicio en la infancia; casi siempre se hereda en forma autosómica recesiva. El estudio electrofisiológico e histológico muestra características desmielinizantes o axónicas. El origen genético de CMT4 es heterogénico (cuadro 459-4).

Charcot-Marie-Tooth tipo 1X El síndrome CMT1X es un trastorno dominante ligado al cromosoma X con manifestaciones clínicas similares a CMT1 y CMT2, salvo que la neuropatía es mucho más grave en varones que en mujeres. El CMT1X representa cerca de 10 a 15% de todos los casos de CMT. Por lo general, el trastorno se manifiesta en los varones durante los primeros 20 años de edad con atrofia y debilidad distales en brazos y piernas, arreflexia, pie cavo y dedos en martillo. Las mujeres portadoras obligadas a menudo permanecen asintomáticas, aunque en ocasiones tienen signos y síntomas. Por lo general, en las mujeres el trastorno inicia después del segundo decenio de edad y la neuropatía es menos grave.

Los NCS revelan datos de desmielinización y degeneración axónica, más graves en varones que en mujeres. En los varones se observa disminución moderada de la NCV en brazos y piernas (en el intervalo bajo o intermedio de los 30 m/s). Cerca de 50% de los varones con CMT1C tiene NCV motora entre 15 y 35 m/s, y casi 80% de éstos cae en el intervalo de 25 a 35 m/s (enlentecimiento intermedio). En contraste, casi 80% de las mujeres con CMT1C tiene NCV normal y 20% tiene NCV motora en el intervalo intermedio. El CMT1X se produce por mutaciones en el gen de la conexina 32. Las conexinas son proteínas estructurales de la unión comunicante, importantes para la comunicación intercelular.

Neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión La neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión (HNPP, *hereditary neuropathy with liability to pressure palsies*) es un trastorno dominante relacionado con CMT1A. Aunque éste casi siempre se genera por una duplicación de 1.5 Mb en el cromosoma 17p11.2 que genera una copia adicional del gen *PMP-22*, la HNPP se debe a la herencia del cromosoma con la deleción correspondiente de 1.5 Mb en ese mismo segmento, por lo que las personas afectadas sólo tienen una copia del gen *PMP-22*. Por lo común, la enfermedad se manifiesta en el segundo o tercer decenios de edad con entumecimiento indoloro y debilidad en la distribución de nervios periféricos individuales, aunque puede haber mononeuropatías múltiples. La mononeuropatía sintomática o mononeuropatías múltiples a menudo se desencadenan por la compresión trivial de los nervios, como puede suceder por llevar una mochila colgada a los hombros, reclinarse sobre los codos o cruzar las piernas, incluso por un periodo corto. Estas mononeuropatías relacionadas con la presión pueden tardar semanas o meses en resolverse. Además, algunas personas afectadas presentan neuropatía periférica sensitivomotora, progresiva o recidivante, generalizada y simétrica, parecida al síndrome de Charcot-Marie-Tooth.

Amiotrofia neurálgica hereditaria La amiotrofia neurálgica hereditaria (HNA, *hereditary neuyralgic amyotrophy*) es un trastorno autosómico dominante caracterizado por ataques recurrentes de dolor, debilidad y pérdida sensitiva en la distribución del plexo braquial, que a menudo comienzan en la infancia. Los ataques son similares a los observados en la plexitis braquial idiopática (véase después). Estos episodios pueden aparecer en el puerperio, después de una intervención quirúrgica o en otras situaciones con estrés. La mayoría de los pacientes se recupera en varias semanas o meses. En algunos individuos se observan rasgos dismórficos ligeros, como

CUADRO 459-4 Clasificación de la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth y neuropatías relacionadas

Nombre	Patrón de herencia	Ubicación del gen	Producto génico
CMT1			
CMT1A	AD	17p11.2	PMP-22 (por lo general duplicación génica)
CMT1B	AD	1q21-23	MPZ
CMT1C	AD	16p13.1-p12.3	LITAF
CMT1D	AD	10q21.1-22.1	ERG2
CMT1E (con sordera)	AD	17p11.2	Mutaciones puntuales en el gen PMP 22
CMT1F	AD	8p13-21	Neurofilamentos de cadena ligera
CMT1G	AD	14q32.33	INF2
CMT1X	Dominante vinculada con cromosoma X	Xq13	Conexina-32
HNPP	AD	17p11.2	PMP-22
		1q21-23	MPZ
CMT dominante intermedia (CMTD1)			
CMTD1A	AD	10q24.1-25.1	?
CMTD1B	AD	19.p12-13.2	Dinamina 2
CMTD1C	AD	1p35	YARS
CMTD1D	AD	1q22	MPZ
CMT2			
CMT2A2 (alélica para HMSN VI con atrofia óptica)	AD	1p36.2	MFN2
CMT2B	AD	3q13-q22	RAB7
CMT2B1 (alélica para LGMD 1B)	AR	1q21.2	Lámina A/C
CMT2B2	AR y AD	19q13	MED25 para AR desconocida para AD
CMT2C (con parálisis de las cuerdas vocales y del diafragma)	AD	12q23-24	TRPV4
CMT2D (alélica para SMA5 distal)	AD	7p14	Glicina tRNA sintetasa
CMT2E (alélica para CMT 1F)	AD	8p21	Neurofilamentos de cadena ligera
CMT2F	AD	7q11-q21	Proteína 1 de golpe de calor de 27 kDa
CMT2G	AD	12q23	Desconocido
CMT2I (alélica para CMT1B)	AD	1q22	MPZ
CMT2J	AD	1q22	MPZ
CMT2H, CMT2K (alélica para CMT4A)	AD	8q13-q21	GDAP1
CMT2L (alélica para neuropatía motora hereditaria distal tipo 2)	AD	12q24	Proteína 8 de golpe de calor
CMT2M	AD	16q22	Dinamina 2
CMT2N	AD	16q22.1	AARS
CMT2O	AD	14q32.31	DYNC1H1
CMT2P	AD	9q34.13	LRSAM1
CMT2P-Okinawa (HSMN2P)	AD	3q13-q14	TFG
CMT2X	Relacionada con cromosoma X	Xq22-24	PRPS1
CMT3	AD	17p11.2	PMP-22
(Enfermedad de Dejerine-Sottas, neuropatía hipomielinizante congénita)	AD	1q21-23	MPZ
	AR	10q21.1-22.1	ERG2
	AR	19q13	Periaxón
CMT4			
CMT4A	AR	8q13-21.1	GDAP1
CMT4B1	AR	11q23	MTMR2
CMT4B2	AR	11p15	MTMR13
CMT4C	AR	5q23-33	SH3TC2
CMT4D (HMSN-Lom)	AR	8q24	NDRG1
CMT4E (neuropatía hipomielinizante congénita)	AR	Múltiple	Incluye PMP22, MPZ y ERG-2
CMT4F	AR	19q13.1-13.3	Periaxón
CMT4G	AR	10q23.2	HKI
CMT4H	AR	12q12-q13	Frabin
CMT4J	AR	6q21	FIG4
HNA	AD	17q24	SEPT9
HSAN1A	AD	9q22	SPTLC1
HSAN1B	AD	3q21	RAB7
HSAN1C	AD	14q24.3	SPTLC2
HSAN1D	AD	14q21.3	ATL1
HSAN1E	AD	19p13.2	DNMT1
HSAN2A	AR	12p13.33	PRKWNK1

(*Continúa*)

CUADRO 459-4 Clasificación de la enfermedad de Charcot-marie-tooth y neuropatías relacionadas (*Continuación*)

Nombre	Patrón de herencia	Ubicación del gen	Producto génico
HSAN2B	AR	5p15.1	FAM134B
HSAN2C	AR	12q13.13	KIF1A
HSAN3	AR	9q21	IKAP
HSAN4	AR	3q	Receptor trkA/NGF
HSAN5	AD o AR	1p11.2-p13.2	NGFb
HSAN6	AR	6p12.1	Distonina

Abreviaturas: AARS, alanil-tRNA sintetasa; AD, autosómica dominante; AR, autosómica recesiva; ATL, atlastina; CMT, Charcot-Marie-Tooth; DNMT1, DNA metiltransferasa 1; DYNC1HI, cadena pesada de dineína 1 citoplásmica; ERG2, proteína 2 de respuesta temprana al crecimiento; FAM134B, familia con similitud en la secuencia 134, miembro B; FIG4, proteína transportadora de actina relacionada con F; GDAP1, proteína 1 vinculada con la diferenciación inducida por ganglióside; HK1, hexocinasa 1; HMSN-P, neuropatía proximal hereditaria, motora y sensitiva; HNA, amiotrofia neurálgica hereditaria; HNPP, neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión; HSAN; neuropatía hereditaria sensitiva y autonómica; IFN2, formina-2 invertida; IKAP, proteína relacionada con el complejo de cinasa kB; LGMD, distrofia muscular de la cintura de las extremidades; LITAF, factor de necrosis tumoral α inducido por lipopolisacáridos; LRSAM1, ligasa de ubiquitina-proteína E3; MED25, mediador 25; MFN2, gen 2 de mitofusina, la proteína de fusión mitocondrial; MPZ, proteína cero de la proteína de mielina; MTMR2, proteína 2 relacionada con miotubularina; NDRG1, N-myc 1 con regulación ulterior; PMP-22, proteína periférica de mielina-22; PRKWNK1, proteína cinasa con deficiencia de lisina 1; PRPS1, fosforibosilpirofosfato sintetasa 1; RAB7, proteína 7 relacionada con Ras; SEPT9, septina 9; SH3TC2, dominio SH3 y repeticiones de tetratricopéptido 2; SMA, atrofia de los músculos paravertebrales; SPTLC, bases de cadena larga de serina palmitoiltransferasa; TFG, gen de fusión TRK; TrkA/NGF, tirosin cinasa A/factor de crecimiento nervioso; tRNA, ácido ribonucleico de transferencia; TRPV4, conducto de cationes potencial transitorio del receptor, subfamilia V, miembro 4; WNK1, WNK deficiente de lisina; YARS, tirosil-tRNA sintetasa.

Fuente: Modificado de: AA Amato, J Russell: *Neuromuscular Disease.* New York, McGraw-Hill, 2008.

hipotelorismo, epicanto, paladar hendido, sindactilia, micrognatia y asimetría facial. El estudio EDx muestra un proceso axónico. La HNA se debe a mutaciones en la septina-9 (*SEPT9*). Las septinas son importantes en la formación del citoesqueleto neuronal y participan en la división celular, pero se desconoce el mecanismo que causa este trastorno.

Neuropatía sensitiva y autónoma hereditaria La neuropatía sensitiva y autónoma hereditaria (HSAN, *hereditary sensory and autonomic neuropathy*) es un grupo muy raro de neuropatías hereditarias en las que predomina la disfunción sensitiva y autónoma sobre la debilidad muscular, a diferencia del CMT, en el que los hallazgos más notorios son los motores (cuadro 459-4). Sin embargo, los individuos afectados a veces desarrollan debilidad motora y existe una superposición con CMT. No hay tratamiento médico para estas neuropatías, aparte de la prevención y tratamiento de las lesiones cutáneas y óseas mutilantes.

De las distintas formas de HSAN, sólo HSAN1 es típica de los adultos; es el tipo más frecuente de este trastorno y se hereda en forma autosómica dominante. Las personas con HSAN1 casi siempre tienen manifestaciones entre el segundo y cuarto decenios de edad. Se origina en la degeneración de las fibras nerviosas pequeñas, mielinizadas y no mielinizadas, lo que causa pérdida marcada de la sensibilidad al dolor y temperatura, ulceraciones dérmicas profundas, osteomielitis recurrente, articulaciones de Charcot, pérdida ósea, deformidades graves de los pies y manos, y dedos amputados. Aunque la mayoría de los pacientes con HSAN1 no se queja de entumecimiento, a menudo describen dolores ardorosos, doloridos o lancinantes. La neuropatía autónoma no es una manifestación prominente, pero puede haber disfunción vesical y la disminución en la transpiración de los pies. El HSAN1A se produce por mutaciones en el gen de la base 1 de la cadena larga de la serina palmitoiltransferasa (*SPTLC1*).

OTRAS NEUROPATÍAS HEREDITARIAS (CUADRO 459-5)

ENFERMEDAD DE FABRY

La enfermedad de Fabry (angioqueratoma corporal difuso) es un trastorno dominante ligado al cromosoma X. Aunque la afectación es más frecuente y grave en los varones, las mujeres también pueden presentar signos intensos de la enfermedad. Los angioqueratomas son lesiones maculopapulares púrpuras rojizas que por lo general se forman alrededor del ombligo, en el escroto, región inguinal y perineo. Con frecuencia los varones desarrollan dolor ardoroso o lancinante en las manos y pies hacia el final de la infancia o principio de la edad adulta. Sin embargo, la neuropatía casi siempre se oculta en las complicaciones derivadas de la aterosclerosis prematura (p. ej., hipertensión, insuficiencia renal, enfermedad cardiaca y apoplejía) que a menudo causan la muerte hacia el quinto decenio de edad. En algunos pacientes la principal manifestación es la miocardiopatía dilatada.

La enfermedad de Fabry se origina en mutaciones en el gen de la galactosidasa a, lo que conduce a la acumulación de trihexósido de ceramida en los nervios y vasos sanguíneos. Hay descenso evidente en la actividad de la galactosidasa a en los leucocitos y fibroblastos cultivados. Es posible observar los gránulos de glucolípidos en las células ganglionares de los sistemas nerviosos periférico y simpático, así como en las células perineurales. El tratamiento de remplazo enzimático con galactosidasa a B mejora la neuropatía si se inicia pronto, antes de la pérdida irreversible de las fibras nerviosas.

SUPRARRENOLEUCODISTROFIA/SUPRARRENOMIELONEUROPATÍA

La suprarrenoleucodistrofia (ALD) y la suprarrenomieloneuropatía (AMN) son trastornos alélicos dominantes ligados al cromosma X causados por mutaciones en el gen del transportador casete de unión con trifosfato de adenosina (ABC) transmembranal de los peroxisomas. Los pacientes con ALD manifiestan anomalías del sistema nervioso central (SNC). Sin embargo, 30% de las personas con mutaciones en este gen presentan el fenotipo de la AMB, que por lo general aparece entre el tercero y quinto decenios de edad con neuropatía periférica leve a moderada combinada con paraplejía espástica progresiva (cap. 456). Muy pocos pacientes manifiestan ataxia espinocerebelosa de inicio en la edad adulta o sólo insuficiencia suprarrenal.

La valoración EDx sugiere axonopatía primaria con desmielinización secundaria. Las biopsias nerviosas demuestran pérdida de fibras nerviosas mielinizadas y no mielinizadas, con inclusiones laminares en el citoplasma de las células de Schwann. Las concentraciones de los ácidos grasos de cadena muy larga (VLCFA, *very long chain fatty acids*) (C24, C25 y C26) se elevan en la orina. Existen indicios de laboratorio de insuficiencia suprarrenal en casi dos tercios de los pacientes. El diagnóstico se confirma con pruebas genéticas.

CUADRO 459-5 Neuropatías hereditarias poco comunes

Trastornos hereditarios del metabolismo de lípidos
Leucodistrofia metacromática
Enfermedad de Krabbe (leucodistrofia de células globosas)
Enfermedad de Fabry
Suprarrenoleucodistrofia/suprarrenomieloneuropatía
Enfermedad de Refsum
Enfermedad de Tangier
Xantomatosis cerebrotendinosa
Ataxias hereditarias con neuropatía
Ataxia de Friedreich
Deficiencia de vitamina E
Ataxia espinocerebelar
Abetalipoproteinemia (enfermedad de Bassen-Kornzweig)
Trastornos por reparación defectuosa del DNA
Ataxia-telangiectasia
Síndrome de Cockayne
Neuropatía axónica gigante
Porfiria
Porfiria intermitente aguda (AIP)
Coproporfiria hereditaria (HCP)
Porfiria mixta o variada (VP)
Polineuropatía amiloide familiar (FAP)
Relacionada con transtiretrina
Relacionada con gelsolina
Relacionada con apolipoproteína A1

Para la insuficiencia suprarrenal se establece tratamiento de remplazo, pero no hay un tratamiento eficaz comprobado para las manifestaciones neurológicas de la ALD/AMN. Las dietas bajas en VLCFA y el uso del aceite de Lorenzo (ácidos erúcico y oleico) disminuyen las concentraciones de VLCFA y elevan la concentración de C22 en el suero, fibroblastos e hígado, pero varios estudios abiertos con el aceite de Lorenzo no demostraron su eficacia.

ENFERMEDAD DE REFSUM

Ésta puede manifestarse desde la lactancia hasta la adultez temprana, con la tétrada temprana de 1) polineuropatía periférica, 2) retinitis pigmentosa, 3) ataxia cerebelar y 4) aumento en la concentración de proteína en el LCR. La mayoría de los individuos afectados desarrolla pérdida sensitiva distal progresiva y debilidad en las piernas que causan caída del pie hacia el tercer decenio de edad. Más tarde se debilitan los músculos proximales de piernas y brazos. También es posible que los pacientes desarrollen pérdida auditiva sensitiva-neural, anomalías en la conducción cardiaca, ictiosis y anosmia.

La concentración sérica de ácido fitánico se eleva. Los NCS sensitivos y motores revelan disminución de amplitud, prolongación de las latencias y descenso en la velocidad de conducción. La biopsia nerviosa demuestra pérdida de fibras nerviosas mielinizadas, y los axones restantes a menudo tienen una capa delgada de mielina, con formación de bulbos de cebolla.

El origen genético de la enfermedad de Refsum es heterogéneo, pero se hereda como rasgo recesivo autosómico. La enfermedad de Refsum típica de inicio en la infancia o adultez temprana se debe a mutaciones en el gen que codifica la fitanoil-CoA hidroxilasa α (*PAHX*). Con menor frecuencia, la causa es una mutación en el gen que codifica la proteína receptora para peroxina 7 (PRX7). Estas mutaciones permiten la acumulación de ácido fitánico en los sistemas nerviosos central y periférico. La enfermedad de Refsum se trata mediante la eliminación de los precursores fitánicos (fitoles: aceites de pescado, lácteos y grasas de rumiantes) de la dieta.

ENFERMEDAD DE TANGIER

La enfermedad de Tangier es un raro trastorno recesivo autosómico que puede manifestarse como 1) mononeuropatías múltiples asimétricas, 2) una polineuropatía simétrica progresiva de predominio en las piernas o 3) un patrón semejante a la siringomielia con pérdida sensitiva disociada (o sea, percepción alterada del dolor y temperatura, pero conservada para vibración y posición en los brazos [cap. 456]). Es probable que las amígdalas se vean hinchadas y de color amarillo-naranja; también puede haber esplenomegalia y linfadenopatía.

La enfermedad de Tangier se produce por mutaciones en el gen del transportador 1 del casete de unión con ATP (ABC1, *ATP-binding cassette*), más conocido como familia transportadora de ATP, lo que reduce mucho la concentración del colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL), al tiempo que se eleva la concentración de triglicéridos. Las biopsias nerviosas revelan degeneración axónica con desmielinización y remielinización. La microscopia electrónica muestra acumulación anormal de lípidos en las células de Schwann, sobre todo las que rodean a los nervios no mielinizados y mielinizados pequeños. No existe un tratamiento específico.

PORFIRIA

La porfiria es un grupo de trastornos hereditarios causados por defectos en la síntesis de hemo (cap. 430). Tres formas de porfiria se acompañan de neuropatía periférica: porfiria intermitente aguda (AIP, *acute intermittent porphyria*), coproporfiria hereditaria (HCP) y porfiria mixta o variada (VP). Las manifestaciones neurológicas agudas son similares en las tres, excepto por el exantema fotosensible que se observa en la HCP y la VP, pero no en la AIP. Los ataques de porfiria pueden desencadenarse por ciertos fármacos (casi siempre los metabolizados por el sistema P450), cambios hormonales (p. ej., embarazo, ciclo menstrual) y restricciones dietéticas.

Un ataque agudo de porfiria puede comenzar con dolor abdominal intenso. Más tarde, los pacientes desarrollan agitación, alucinaciones o convulsiones. Varios días más tarde aparece dolor en la espalda y extremidades, seguidos de debilidad, similar al GBS. La debilidad afecta los brazos o piernas y puede ser asimétrico, proximal o distal, además de afectar la cara y musculatura bulbar. Con frecuencia hay disautonomía y signos de hiperactividad simpática (p. ej., dilatación pupilar, taquicardia e hipertensión). También es posible encontrar estreñimiento, retención urinaria e incontinencia.

La concentración de proteína en el LCR es normal o elevada. Por lo general, las pruebas de función hepática y los parámetros hematológicos son normales. Algunos pacientes tienen hiponatremia por la secreción inadecuada de hormona antidiurética (cap. 401e). En ocasiones la orina tiene color pardo por aumento en la cantidad de metabolitos de la porfirina. Los precursores intermediarios de hemo (o sea, ácido aminolevulínico δ, porfobilinógeno, uroporfobilinógeno, coproporfiriógeno y protoporfirinógeno) se acumulan en la orina. También es posible medir la actividad de enzimas específicas en los eritrocitos y leucocitos. Las principales alteraciones en el estudio EDx son descensos marcados en la amplitud de los potenciales de acción motores compuestos (CMAP, *compound motor action potential*) y signos de degeneración axónica activa en la EMG con aguja.

Las porfirias se heredan en forma autosómica dominante. En la AIP existe deficiencia de la desaminasa de porfobilinógeno, la HCP se debe a defectos en la oxidasa de coproporfirina y en la VP existe deficiencia de la oxidasa de protoporfirinógeno. La patogenia de la neuropatía no se comprende del todo. El tratamiento con glucosa y hematina disminuye la acumulación de precursores del hemo. La glucosa intravenosa se inicia en dosis de 10 a 20 g/h. Si no se observa mejoría en 24 h, se administra hematina intravenosa, 2 a 5 mg/kg al día por tres a 14 días.

POLINEUROPATÍA AMILOIDE FAMILIAR

La polineuropatía amiloide familiar (FAP, *familial amyloid polyneuropathy*) tiene características fenotípicas y genotípicas heterogéneas; se produce por mutaciones en los genes de la transtiretina (TTR), apolipoproteína A1 o gelsolina (cap. 137). La mayoría de los pacientes con FAP tienen mutaciones en el gen para la TTR. El depósito amiloide puede resultar evidente en las biopsias del tejido adiposo abdominal, recto o nervios. Las manifestaciones clínicas, hallazgos histopatológicos y EDx revelan anomalías consistentes con una polineuropatía sensitivomotora generalizada o multifocal con predominio axónico, aunque a veces desmielinizante.

Los pacientes con FAP tratada con TTR casi siempre desarrollan entumecimiento y parestesias dolorosas de inicio insidioso en la parte distal de las extremidades inferiores durante el tercer o cuarto decenios de edad, aunque algunos desarrollan el trastorno más tarde. Es frecuente el síndrome del túnel del carpo (CTS, *carpal tunnel syndrome*). La afectación autónoma puede ser grave, causa hipotensión postural, estreñimiento o diarrea persistente, disfunción eréctil y transpiración anormal. También puede haber depósitos amiloides en corazón, riñones, hígado y córneas. Por lo general, los enfermos mueren 10 a 15 años después del inicio de los síntomas por insuficiencia cardiaca o complicaciones de la desnutrición. Como el hígado produce gran parte de la TTR del cuerpo, se ha usado el trasplante hepático para tratar la FAP secundaria a mutaciones en la TTR. La concentración de TTR disminuye después del trasplante y hay informes de mejoría en las manifestaciones clínicas y EDx.

Los pacientes con FAP relacionada con apoplipoproteína A1 (tipo Van Allen) casi siempre se presentan en el cuarto decenio de edad por entumecimiento y disestesias en la parte distal de las extremidades. Los síntomas progresan en forma gradual, lo que causa debilidad proximal y distal, con atrofia. Aunque la neuropatía autónoma no es grave, algunos sujetos experimentan diarrea, estreñimiento o gastroparesia. La mayoría muere por complicaciones sistémicas de la amiloidosis (p. ej., insuficiencia renal) 12 a 15 años después del inicio de la neuropatía.

La amiloidosis relacionada con gelsolina (tipo finlandés) se caracteriza por la combinación de distrofia corneal en encaje y múltiples neuropatías craneales que casi siempre empiezan después de los 20 años de edad. Con el tiempo aparece una polineuropatía sensitivomotora generalizada leve. No existe disfunción autónoma.

NEUROPATÍAS ADQUIRIDAS

AMILOIDOSIS PRIMARIA O POR CADENAS LIGERAS (CAP. 137)

Aparte de la FAP, la amiloidosis también puede ser adquirida. En la amiloidosis primaria o por cadena ligera amiloide (AL, *amyloid light-chain*), el depósito proteínico anormal está compuesto por cadenas ligeras de inmunoglobulina. La amiloidosis AL se desarrolla en presencia de mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, linfoma, otros plasmacitomas y trastornos linfoproliferativos, aunque también puede carecer de una causa identificable.

Cerca de 30% de los pacientes con amiloidosis primaria AL se presenta con polineuropatía, casi siempre disestesias dolorosas y sensaciones ardorosas en los pies. Sin embargo, puede afectar al tronco y algunos enfermos presentan un patrón de mononeuropatía múltiple. Existe CTS en 25% de los pacientes, puede ser la manifestación inicial. La neuropatía progresa con lentitud y al final causa debilidad, además de pérdida sensitiva de fibras largas. La mayoría de los pacientes desarrolla daño autónomo con hipertensión postural, síncope, incontinencia intestinal y vesical, estreñimiento, impotencia y transpiración alterada. Por lo general, las personas

mueren por la enfermedad sistémica (insuficiencia renal, enfermedad cardiaca).

La proteína monoclonal está formada por IgG, IgA, IgM o sólo por cadenas ligeras libres. En la amiloidosis AL, la cadena ligera lambda (λ) es más frecuente que la kappa (κ) (>2:1). La proteína en el LCR a menudo se eleva (con recuento celular normal), por lo que la neuropatía puede confundirse con CIDP (cap. 460). Las biopsias nerviosas revelan degeneración axónica y depósito amiloide con una configuración globular o difusa que infiltra el tejido del perineuro, epineuro y endoneuro conectado, además de las paredes de los vasos sanguíneos.

La mediana de sobrevida de los pacientes con amiloidosis primaria es <2 años, la muerte casi siempre se produce por insuficiencia cardiaca progresiva o insuficiencia renal. El tratamiento antineoplásico con melfalán, prednisona y colquicina para disminuir la concentración de las proteínas monoclonales, y el trasplante autólogo de células madre, pueden prolongar la vida, pero existe controversia sobre si esto mejora la neuropatía.

NEUROPATÍA DIABÉTICA

La diabetes mellitus (DM) es la causa más frecuente de neuropatía periférica en los países desarrollados; se relaciona con varios tipos de neuropatía: polineuropatía sensitiva o sensitivomotora distal simétrica, neuropatía autónoma, caquexia neuropática diabética, polirradiculopatías, neuropatías craneales y otras mononeuropatías. Los factores de riesgo para el desarrollo de neuropatía incluyen DM de larga evolución mal controlada, presencia de retinopatía y de nefropatía.

Polineuropatía sensitiva y sensitivo-motora distal simétrica diabética (DSPN) La DSPN (*diabetic distal symmetric sensory and sensorimotor polyneuropathy*) es la forma más frecuente de neuropatía diabética; se manifiesta por pérdida sensitiva que comienza en los dedos de los pies y avanza en forma gradual por las piernas, y en dedos de las manos y brazos. Cuando es grave, el paciente pierde sensibilidad en el tronco (pecho y abdomen), que inicia en la línea media anterior y luego se extiende a los lados. También puede haber hormigueo, ardor y dolorimiento profundo. Por lo general, los NCS muestran reducción de amplitud y disminución leve a moderada de la velocidad de conducción (CV, *conduction velocity*). La biopsia nerviosa revela degeneración axónica, hiperplasia endotelial y, a veces, inflamación perivascular. El control estricto de la glucosa disminuye el riesgo de neuropatía y mejora la neuropatía subyacente. Se han usado diversos fármacos con éxito variable para tratar los síntomas dolorosos de la DSPN, como antiepilépticos, antidepresivos, antagonistas del conducto de sodio y otros analgésicos (cuadro 459-6).

Neuropatía autónoma diabética La neuropatía autónoma casi siempre se presenta con DSPN. La neuropatía autónoma se manifiesta como disfunción en la termorregulación; sequedad de ojos y boca; anomalías pupilares; arritmias cardiacas; hipotensión postural; alteraciones gastrointestinales (p. ej., gastroparesia, distensión posprandial, diarrea crónica o estreñimiento), y disfunción genitourinaria (p. ej., impotencia, eyaculación retrógrada, incontinencia). Las pruebas de función autónoma casi siempre tienen resultados anormales, incluidas las respuestas cutáneas simpáticas y las pruebas reflejas axónicas sudomotoras cuantitativas. Por lo general, los NCS sensitivos y motores muestran las características de la DSPN que se describen antes.

Neurorradiculoplexopatía diabética (amiotrofia diabética o síndrome de Bruns-Garland) La neurorradiculoplexopatía diabética es la manifestación inicial de la DM casi en un tercio de los pacientes. Por lo general, el individuo presenta dolor intenso en la región lumbar, cadera y muslo de un lado. En casos raros, la polirradiculoneuropatía comienza en ambas piernas al mismo tiempo. La atrofia y debilidad de los músculos proximales y distales de la pierna afectada se tornan palpables en unos días o semanas. La neuropatía a menudo se acompaña o va precedida por pérdida de peso notoria. Por lo general, la debilidad progresa durante varias semanas o meses, aunque puede avanzar por 18 meses o más. Después existe una recuperación lenta, aunque en muchos casos hay debilidad residual, pérdida sensitiva y dolor. A diferencia de la neurorradiculoplexopatía lumbosacra más típica, algunos pacientes desarrollan radiculopatía torácica o, con menor frecuencia, polirradiculopatía cervical. La proteína del LCR casi siempre está elevada, pero la cuenta de células es normal; en muchas ocasiones también se incrementa la velocidad de eritrosedimentación. El examen EDx muestra indicios de desnervación en los músculos proximales y distales afectados, así como en los músculos paraespinales. Las biopsias nerviosas muestran degeneración axónica, además de inflamación perivascular. Los pacientes con dolor intenso a veces se tratan con glucocorticoides en la fase aguda, aunque aún no se realiza un estudio con asignación al azar y grupo testigo y la evolución natural de esta neuropatía es la mejoría gradual.

CUADRO 459-6 Tratamiento de las neuropatías sensitivas dolorosas

Tratamiento	Vía	Dosis	Efectos secundarios
Primera línea			
Lidocaína 5%, parches	Aplicar a la zona dolorosa	Hasta 3 parches al día	Irritación cutánea
Antidepresivos tricíclicos (p. ej., amitriptilina, nortriptilina)	PO	10-100 mg al acostarse en la noche	Cambios cognitivos, ojos y boca secos, retención urinaria, estreñimiento
Gabapentina	PO	300-1 200 mg c/8 h	Cambios cognitivos, sedación, edema periférico
Pregabalina	PO	50-100 mg c/8 h	Cambios cognitivos, sedación, edema periférico
Duloxetina	PO	30-60 mg c/24 h	Cambios cognitivos, sedación, ojos secos, diaforesis, náusea, diarrea, estreñimiento
Segunda línea			
Carbamazepina	PO	200-400 mg c/6-8 h	Cambios cognitivos, mareo, leucopenia, disfunción hepática
Difenilhidantoinato	PO	200-400 mg al acostarse en la noche	Cambios cognitivos, mareo, disfunción hepática
Venlafaxina	PO	37.5-150 mg al acostarse en la noche	Astenia, transpiración, náusea, estreñimiento, anorexia, vómito, somnolencia, boca seca, mareo, nerviosismo, ansiedad, temblor y visión borrosa, así como eyaculación y orgasmo anormales e impotencia
Tramadol	PO	50 mg c/6 h	Cambios cognitivos, molestia GI
Tercera línea			
Mexiletina	PO	200-300 mg c/8 h	Arritmias
Otros fármacos			
Crema EMLA Lidocaína 2.5% Prilocaína 2.5%	Aplicación cutánea	c/6 h	Eritema local
Capsaicina 0.025-0.075%, crema	Aplicación cutánea	c/6 h	Ardor y dolor cutáneos

Fuente: Modificado a partir de AA Amato y J Russell: *Neuromuscular Disease*. New York, McGraw-Hill, 2008.

MONONEUROPATÍAS MÚLTIPLES O MONONEUROPATÍAS DIABÉTICAS

Las mononeuropatías más frecuentes son la del mediano en la muñeca y la cubital en el codo, aunque puede haberlas en la cabeza del peroné, ciática, femorolateral, cutáneas o craneales. Con respecto a las mononeuropatías craneales, la más frecuente es la parálisis del VII par, seguida por parálisis del III, VI y, con menor frecuencia, del IV par craneal. Por lo general, las neuropatías diabéticas del III par craneal respetan la función pupilar (cap. 39).

HIPOTIROIDISMO

Lo más frecuente es que el hipotiroidismo se acompañe de una miopatía proximal, pero algunos sujetos desarrollan una neuropatía, casi siempre síndrome del túnel del carpo. En casos raros existe una polineuropatía sensitiva generalizada que se caracteriza por parestesias dolorosas y entumecimiento en ambas piernas y manos. El tratamiento es la corrección del hipotiroidismo.

SÍNDROME DE SJÖGREN

El síndrome de Sjögren, caracterizado por el complejo de sequedad en los ojos, boca y otras mucosas, puede complicarse por neuropatía (cap. 383). La más frecuente es la neuropatía sensitivomotora axónica dependiente de la longitud, caracterizada sobre todo por pérdida sensitiva en la parte distal de las extremidades. También es posible que haya neuropatía pura de fibras pequeñas o una neuropatía craneal, sobre todo del nervio trigémino. El síndrome de Sjögren también se relaciona con neuropatía y ganglionopatía sensitiva. Los individuos con ganglionopatías sensitivas experimentan entumecimiento y hormigueo progresivos de las extremidades, tronco y cara en forma no dependiente de la longitud, por lo que los síntomas pueden ser más notorios en la cara o brazos que en las piernas. El inicio es agudo o insidioso. La exploración sensitiva demuestra pérdida grave de la sensibilidad vibratoria y propioceptiva que causa ataxia sensitiva.

Algunos pacientes con neuropatía por síndrome de Sjögren tienen anticuerpos antinucleares (ANA), contra SS-A/Ro y SS-B/La en el suero, aunque no la mayoría. Los NCS muestran disminución de la amplitud de las señales sensitivas en las extremidades afectadas. La biopsia nerviosa demuestra la degeneración axónica. Es posible que haya inflamación perivascular inespecífica, pero sólo rara vez hay vasculitis necrosante. No existe tratamiento específico para las neuropatías secundarias al síndrome de Sjögren. Cuando se sospecha vasculitis, los fármacos inmunodepresores pueden ser provechosos. En ocasiones la neuronopatía y ganglionopatía sensitiva se estabiliza o mejora con la inmunoterapia, como la Ig intravenosa.

ARTRITIS REUMATOIDE

Existe neuropatía periférica al menos en 50% de los pacientes con artritis reumatoide (RA) y puede ser de origen vasculítico (cap. 380). La neuropatía vasculítica puede manifestarse como mononeuropatía múltiple, con tipo de afectación simétrica generalizada o con una combinación de ellas (cap. 385). Las neuropatías también pueden ser resultado de los fármacos usados para tratar la RA (p. ej., antagonistas del factor de necrosis tumoral, leflunomida). La biopsia nerviosa a menudo revela engrosamiento de los vasos sanguíneos del epineuro y el endoneuro, además de inflamación perivascular o vasculitis, con infiltración transmural de células inflamatorias y necrosis fibrinoide de las paredes vasculares. La neuropatía a menudo responde a los fármacos inmunomoduladores.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO

Entre 2 y 27% de los sujetos con lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic erythematosus lupus*) desarrolla neuropatía periférica (cap. 378). Por lo general, experimentan pérdida sensitiva de progresión lenta que comienza en los pies. Algunos pacientes informan dolor ardoroso y parestesias, con reflejos normales; los estudios de conducción nerviosa sugieren neuropatía pura de fibras pequeñas. Son menos frecuentes las mononeuropatías múltiples, tal vez secundarias a vasculitis necrosante. Raras veces se observa polineuropatía sensitivomotora generalizada que cumple los criterios clínicos, de laboratorio, electrofisiológicos e histológicos para GBS o CIDP. El tratamiento inmunodepresor es beneficioso para los pacientes con SLE y neuropatía por vasculitis. Es menos probable que los fármacos inmunosupresores sean efectivos en enfermos con polineuropatía sensitiva o sensitivomotora generalizada sin evidencia de vasculitis. Los pacientes con neuropatía semejante a GBS o CIDP deben tratarse en consecuencia (cap. 385).

ESCLEROSIS SISTÉMICA (ESCLERODERMIA)

La polineuropatía simétrica distal de predominio sensitivo complica 5 a 67% de los casos de esclerodermia (cap. 382). También puede haber mononeuropatías craneales, sobre todo del nervio trigémino, lo que causa entumecimiento y disestesias faciales. También existen mononeuropatías múltiples. Las características de la EDx e histológicas de la biopsia nerviosa son las de polineuropatía axónica sensitiva, más que motora.

ENFERMEDAD MIXTA DEL TEJIDO CONJUNTIVO

Cerca de 10% de los pacientes con enfermedad mixta del tejido conjuntivo experimenta polineuropatía sensitivomotora axónica distal.

SARCOIDOSIS

En casi 5% de los pacientes con sarcoidosis hay afectación de los sistemas nerviosos periférico y central (cap. 390). El nervio craneal que se altera con mayor frecuencia es el VII par, incluso con daño bilateral. Algunos pacientes desarrollan radiculopatía o polirradiculopatía. Cuando existe daño radicular generalizado, el cuadro clínico se parece al GBS o CIDP. También es factible que haya mononeuropatías múltiples o polineuropatía generalizada de progresión lenta sensitiva, más que motora. Algunos sujetos tienen rasgos de neuropatía pura de fibras pequeñas. El estudio EDx muestra neuropatía axónica. La biopsia nerviosa revela granulomas no caseosos que infiltran el endoneuro, perineuro y epineuro, además de angitis necrosante linfocítica. La neurosarcoidosis a veces responde a los glucocorticoides u otros inmunodepresores.

SÍNDROME HIPEREOSINOFÍLICO

Éste se caracteriza por eosinofilia relacionada con anomalías cutáneas, cardiacas, hematológicas y neurológicas. En 6 a 14% de los pacientes hay neuropatía periférica generalizada o mononeuropatía múltiple.

ENFERMEDAD CELIACA (ENTEROPATÍA POR GLUTEN O ESPRUE NO TROPICAL)

Se calcula que en 10% de los pacientes con enfermedad celiaca hay complicaciones neurológicas, sobre todo ataxia y neuropatía periférica (cap. 349). Hay informes de polineuropatía sensitivomotora generalizada, neuropatía motora pura, mononeuropatías múltiples, neuropatía autónoma, neuropatía de fibras pequeñas y neuromiotonía en relación con la enfermedad celiaca o con la presencia de anticuerpos contra gliadina o endomisio. La biopsia nerviosa revela pérdida de las fibras mielinizadas grandes. La neuropatía puede ser secundaria a malabsorción de vitaminas B_{12} y E. Sin embargo, algunos pacientes no tienen deficiencias vitamínicas evidentes. No está clara la base patógena de la neuropatía en estos pacientes, pero es posible que sea autoinmunitaria. La neuropatía no parece responder a la dieta sin gluten. En personas con deficiencia de vitamina B_{12} o E, el tratamiento de remplazo mejora o estabiliza la neuropatía.

ENFERMEDAD INTESTINAL INFLAMATORIA

La colitis ulcerativa y la enfermedad de Crohn pueden complicarse por GBS, CIDP, polineuropatía sensitiva o sensitivomotora axónica generalizada, neuropatía de fibras pequeñas o mononeuropatía (cap. 351). Estas neuropatías pueden ser autoinmunitarias, nutricionales (p. ej., deficiencia de vitamina B_{12}), farmacológicas (p. ej., metronidazol) o idiopáticas. Es posible que se presente una neuropatía aguda con desmielinización parecida al GBS, sobre todo en personas tratadas con antagonistas del factor de necrosis tumoral α.

NEUROPATÍA URÉMICA

Cerca de 60% de los pacientes con insuficiencia renal desarrolla una polineuropatía caracterizada por entumecimiento, hormigueo, alodinia y debilidad distal leve dependientes de la longitud. En muy pocos casos puede haber debilidad de progresión rápida y pérdida sensitiva muy similar a la del GBS, que mejora con el incremento en la intensidad de la diálisis renal o con el trasplante. También es posible observar mononeuropatías, la más frecuente de las cuales es el síndrome del túnel del carpo. La neuropatía monomélica isquémica (véase después) puede complicar los cortocircuitos arteriovenosos creados en el brazo para la diálisis. Los datos del EDx en los pacientes urémicos muestran rasgos de polineuropatía sensitivomotora, axónica sobre todo, dependiente de la longitud. Las biopsias del nervio sural demuestran pérdida de las fibras nerviosas (sobre todo fibras mielinizadas grandes), degeneración axónica activa y desmielinización seg-

mentaria y paraganglionar. La polineuropatía sensitivomotora se estabiliza con la hemodiálisis y mejora con el trasplante renal exitoso.

HEPATOPATÍA CRÓNICA

En los enfermos con insuficiencia hepática crónica aparece una neuropatía sensitivomotora generalizada, manifestada por entumecimiento, hormigueo y debilidad motora sobre todo en las partes distales de las extremidades inferiores. Los estudios EDx son congruentes con una axonopatía sensitiva, más que motora. La biopsia del nervio sural revela desmielinización segmentaria y pérdida axónica. No se sabe si la insuficiencia hepática aislada puede ocasionar neuropatía periférica, ya que la mayoría de los pacientes tienen enfermedad hepática secundaria a otros trastornos, como alcoholismo o hepatitis viral, que también pueden causar neuropatía.

POLINEUROPATÍA DE ENFERMEDAD GRAVE

Las causas más frecuentes de debilidad aguda generalizada que obliga al ingreso a la unidad de cuidados intensivos (ICU, *intensive care unit*) son GBS y miastenia grave **(cap. 461)**. Sin embargo, la debilidad que afecta a los pacientes graves mientras están en la ICU casi siempre es consecuencia de polineuropatía de enfermedad grave (CIP, *critical illness polyneuropathy*), de miopatía de enfermedad grave (CIM, *critical illness myopathy*) o, con mucho menor frecuencia, del bloqueo neuromuscular prolongado. Desde el punto de vista clínico y EDx, puede ser muy difícil distinguir estos trastornos. La mayoría de los especialistas sugieren que la CIM es más frecuente. Tanto la CIM como la CIP aparecen como complicación de septicemia e insuficiencia orgánica múltiple. Casi siempre se manifiestan como incapacidad para separar al paciente del ventilador. Una encefalopatía concomitante podría limitar el examen neurológico, sobre todo la exploración sensitiva. Los reflejos por estiramiento muscular disminuyen o desaparecen.

Por lo general, la creatina cinasa (CK) es normal; el aumento de su concentración sérica indica CIM, en lugar de CIP. Los NCS revelan ausencia o disminución marcada en la amplitud de las respuestas motoras y sensitivas en la CIM. La EMG con aguja casi siempre revela ondas agudas positivas abundantes y potenciales de fibrilación, y no es inusual que las personas con debilidad grave sean incapaces de inducir potenciales de acción de la unidad motora. Se desconoce la base patógena de la CIP. Es posible que las toxinas circulantes y las alteraciones metabólicas relacionadas con la septicemia y la insuficiencia orgánica múltiple afecten el transporte axónico y la función mitocondrial, lo que causa la degeneración axónica.

LEPRA (ENFERMEDAD DE HANSEN)

La lepra, causada por la bacteria acidorresistente *Mycobacterium leprae*, es la causa más frecuente de neuropatía periférica en el sureste de Asia, África y Sudamérica **(cap. 203)**. Las manifestaciones clínicas varían desde la lepra tuberculoide en un extremo, hasta la lepra lepromatosa en el otro extremo del espectro, con la lepra limítrofe entre ellas. Las neuropatías son más frecuentes en pacientes con lepra limítrofe. Afecta a menudo los nervios cutáneos superficiales de las orejas y la parte distal de las extremidades. Es posible que haya mononeuropatías, mononeuropatías múltiples o una polineuropatía sensitivomotora simétrica de progresión lenta. Los NCS sensitivos casi siempre están ausentes en la extremidad inferior y con amplitud reducida en los brazos. Los NCS motores muestran amplitudes disminuidas en los nervios afectados, aunque a veces se observan características desmielinizantes. La lepra casi siempre se diagnostica mediante biopsia de lesiones cutáneas. La biopsia nerviosa también puede ser diagnóstica, sobre todo cuando no hay lesiones cutáneas aparentes. La forma tuberculoide se caracteriza por granulomas, aunque no se observan bacilos. En cambio, en la lepra lepromatosa se observan grandes cantidades de bacilos infiltrantes, linfocitos T_H2 y macrófagos espumosos cargados con los bacilos, con infiltración granulomatosa mínima. Los bacilos se observan mejor con la tinción de Fite, que los muestra como bacilos rojos en cúmulos libres en el endoneuro, dentro de macrófagos o dentro de células de Schwann.

Por lo general, el tratamiento incluye múltiples fármacos: dapsona, rifampicina y clofazimina. Otros medicamentos usados incluyen talidomida, pefloxacina, ofloxacina, esparfloxacina, minociclina y claritromicina. Por lo general, el tratamiento se mantiene dos años y a veces se complica por la llamada reacción inversa, sobre todo en la lepra limítrofe. La reacción inversa puede presentarse en cualquier momento durante el tratamiento y se produce por un cambio hacia el extremo tuberculoide del espectro, con aumento en la inmunidad celular durante el tratamiento. La respuesta celular se intensifica, como lo demuestra la liberación del factor de necrosis tumoral α, interferón γ e interleucina 2 (IL-2), con formación de nuevos granulomas. Esto puede exacerbar el exantema y la neuropatía, así como la aparición de nuevas lesiones. Las dosis altas de glucocorticoides amortiguan esta reacción y pueden usarse de manera profiláctica al principio del curso terapéutico en pacientes de alto riesgo. El eritema nodular leproso (ENL) también se trata con glucocorticoides o talidomida.

ENFERMEDAD DE LYME

La enfermedad de Lyme es causada por la infección con *Borrelia burgdorferi*, una espiroqueta que por lo general transmite la garrapata del venado *Ixodes dammini* **(cap. 210)**. Las complicaciones pueden aparecer durante la segunda y tercera etapas de la infección. La neuropatía facial es la más frecuente, es bilateral en casi la mitad de los casos, lo cual es raro para la parálisis de Bell idiopática. La afectación nerviosa a menudo es asimétrica. Algunos pacientes presentan una polirradiculoneuropatía o mononeuropatías múltiples. Los datos EDx sugieren axonopatía primaria. Las biopsias nerviosas revelan degeneración axónica con inflamación perivascular. El tratamiento es con antibióticos **(cap. 210)**.

NEUROPATÍA DIFTÉRICA

La causa de la difteria es la bacteria *Corynebacterium diphtheriae* **(cap. 175)**. Las personas infectadas presentan síntomas similares a la gripe (influenza), con mialgias generalizadas, cefalea, fatiga, febrícula e irritabilidad una semana a 10 días después de la exposición. Entre 20 y 70% de los pacientes desarrolla neuropatía periférica causada por la toxina bacteriana. Tres a cuatro semanas después de la infección los enfermos notan disminución en la sensibilidad faríngea y desarrollan disfagia, disartria, ronquera y visión borrosa por trastorno en la acomodación. Es posible que haya una polineuropatía generalizada dos o tres meses después de la infección inicial, caracterizada por entumecimiento, parestesias y debilidad de los brazos y piernas, con insuficiencia ventilatoria ocasional. El estudio con EDx sugiere polineuropatía sensitivomotora axónica difusa. La antitoxina y los antibióticos deben administrarse en las 48 h siguientes al inicio de los síntomas. Aunque el tratamiento temprano disminuye la incidencia y gravedad de algunas complicaciones (p. ej., miocardiopatía), no parece modificar la evolución natural de la neuropatía periférica relacionada; por lo general, ésta se resuelve después de varios meses.

VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA

La infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) puede causar varias complicaciones neurológicas, incluidas neuropatías periféricas **(cap. 226)**. Cerca de 20% de los individuos infectados con VIH desarrolla una neuropatía como resultado directo del virus, por otras infecciones virales relacionadas (p. ej., citomegalovirus) o por la neurotoxicidad de los fármacos antivirales (véase más adelante). Las principales manifestaciones de neuropatía periférica relacionada con la infección por VIH incluyen 1) polineuropatía simétrica distal (DSP, *distal symmetric polyneuropathy*), 2) polineuropatía desmielinizante inflamatoria (incluidos GBS y CIDP), 3) mononeuropatías múltiples (p. ej., vasculitis, CMV), 4) polirradiculopatía (casi siempre por CMV), 5) neuropatía autónoma y 6) ganglionitis sensitiva.

Polineuropatía simétrica distal (DSP) relacionada con VIH La DSP (*distal symmetric polyneuropathy*) es la forma más frecuente de neuropatía periférica vinculada con la infección por VIH y casi siempre se observa en pacientes con sida. Se caracteriza por entumecimiento y parestesias dolorosas que afectan la parte distal de las extremidades. Se desconoce la base patógena de la DSP, pero no se debe a la infección real de los nervios periféricos. Es posible que la neuropatía esté mediada por mecanismos inmunitarios, tal vez causada por la liberación de citocinas de las células inflamatorias circundantes. La deficiencia de vitamina B_{12} podría contribuir en algunos casos, pero no es una causa considerable de la mayor parte de los casos de DSP. Algunos antirretrovirales (p. ej., didesoxicitidina, didesoxiinosina, estavudina) también son neurotóxicos y pueden causar una neuropatía sensitiva dolorosa.

Polirradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria relacionada con VIH Tanto la AIDP como la CIDP pueden ser complicaciones de la infección por VIH. Por lo general, la AIDP se desarrolla al momento de la seroconversión, mientras que la CIDP puede ocurrir en cualquier momento en el curso de la infección. Las características clínicas y el EDx son indistinguibles de la AIDP o CIDP idiopáticas (se tratan en el **cap. 460**). Además del aumento en la concentración de proteínas, resulta evidente la pleocitosis linfocítica en el LCR, un hallazgo que ayuda a diferenciar esta polirradiculoneuropatía vinculada con VIH de la AIDP y CIDP idiopáticas.

Polirradiculopatía progresiva relacionada con VIH Es posible que los pacientes con sida desarrollen una polirradiculoneuropatía lumbosacra aguda y progresiva, casi siempre secundaria a la infección por citomegalovirus (CMV). Los individuos experimentan dolor radicular intenso, entumecimiento y debilidad en las piernas, casi siempre asimétrico. El LCR es anormal, con aumento de proteína, descenso en la concentración de glucosa y pleocitosis neutrofílica notoria. Los estudios EDx revelan datos de degeneración axónica activa. La polirradiculoneuropatía puede mejorar con el tratamiento antiviral.

Mononeuropatías múltiples relacionadas con VIH También pueden desarrollarse mononeuropatías múltiples en los pacientes con VIH, casi siempre en presencia de sida. Ocurre debilidad, entumecimiento, parestesias y dolor en la distribución de los nervios afectados. Las biopsias nerviosas revelan degeneración axónica con vasculitis necrosante o inflamación perivascular. Está indicado el tratamiento con glucocorticoides para la vasculitis causada de manera directa por el VIH.

Neuronopatía/ganglionopatía sensitiva relacionada con VIH La ganglionitis de la raíz dorsal es una complicación muy rara de la infección por VIH y la neuronopatía puede ser la manifestación inicial. Los pacientes desarrollan ataxia sensitiva similar a la neuronopatía y ganglionopatía sensitiva idiopática. Los NCS revelan amplitudes disminuidas o ausencia de potenciales de acción en los nervios sensitivos (SNAP, *sensory nerve action potentials*).

VIRUS HERPES VARICELA-ZÓSTER

La neuropatía periférica de la infección por herpes varicela-zóster (HVZ) se debe a la reactivación del virus latente o por una infección primaria (cap. 217). Dos tercios de las infecciones en los adultos se caracterizan por zóster dérmico, con dolor intenso y parestesias en un dermatoma, seguidos una o dos semanas después por exantema vesicular en la misma distribución. Entre 5 y 30% de los pacientes tiene debilidad de los músculos inervados por las raíces correspondientes al dermatoma donde se distribuyen las lesiones cutáneas. Alrededor de 25% de los sujetos afectados tiene dolor continuo (neuralgia posherpética, PHN). Un estudio clínico extenso demostró que la vacunación contra este virus disminuye la incidencia de herpes zóster en 51% y la incidencia de PHN en 67%. El tratamiento de la neuralgia posherpética es sintomático (cuadro 459-6).

CITOMEGALOVIRUS

El CMV puede causar polirradiculopatía lumbosacra aguda y mononeuropatías múltiples en personas infectadas con VIH o con otros estados de inmunodeficiencia (cap. 219).

VIRUS DE EPSTEIN-BARR

La infección por el virus de Epstein-Barr (EBV) se vincula con GBS, neuropatías craneales, mononeuropatía múltiple, plexopatía braquial, radiculoplexopatía lumbosacra y neuronopatías sensitivas (cap. 218).

VIRUS DE HEPATITIS

Las hepatitis B y la C pueden causar mononeuropatías múltiples secundarias a vasculitis, AIDP o CIDP (cap. 362).

NEUROPATÍAS RELACIONADAS CON NEOPLASIAS MALIGNAS

Los pacientes con neoplasias malignas pueden desarrollar neuropatías por 1) efecto directo del cáncer por invasión o compresión de nervios; 2) efecto remoto o paraneoplásico; 3) efecto tóxico del tratamiento, o 4) consecuencia de la afectación inmunitaria causada por los inmunosupresores. La neoplasia maligna más frecuente en estos casos es el cáncer pulmonar, aunque las neuropatías también son complicaciones del carcinoma de mama, ovario, estómago, colon, recto y otros órganos, incluido el sistema linfoide.

NEURONOPATÍA/GANGLIONOPATÍA SENSITIVA PARANEOPLÁSICA

La encefalomielitis paraneoplásica/neuronopatía sensitiva (PEM/SN) casi siempre es complicación del cáncer pulmonar microcítico (cap. 122). Por lo general, los pacientes presentan entumecimiento y parestesias en la parte distal de las extremidades, a menudo asimétricas. El inicio puede ser agudo o insidioso y progresivo. La pérdida prominente de la propiocepción causa ataxia sensitiva. En ocasiones hay debilidad, casi siempre secundaria a mielitis relacionada, neuronopatía motora o síndrome miasténico de Lambert-Eaton (LEMS) concurrente. Muchos pacientes también experimentan confusión, pérdida de memoria, depresión, alucinaciones, convulsiones o ataxia cerebelar. En el LCR o el suero de la mayoría de los pacientes con PEM/SN paraneoplásica existen anticuerpos antineuronales policlonales (IgG) dirigidos contra una proteína de 35 a 40 kDa o un complejo de proteínas. El LCR puede ser normal o mostrar ligera pleocitosis linfocítica leve y aumento de proteínas. Es probable que la PEM/SN sea resultado de la similitud antigénica entre proteínas expresadas en las células tumorales y en las células neuronales, lo que genera una respuesta inmunitaria dirigida contra ambos tipos celulares. El tratamiento del cáncer subyacente casi nunca modifica la evolución de la PEM/SN. Sin embargo, algunos pacientes mejoran después del tratamiento del tumor. Desafortunadamente, la plasmaféresis, la inmunoglobulina intravenosa y los inmunosupresores no producen beneficio alguno.

NEUROPATÍA SECUNDARIA A LA INFILTRACIÓN TUMORAL

Las células malignas, en particular la leucemia y el linfoma, pueden infiltrar los nervios craneales y periféricos, lo que causa mononeuropatía, mononeuropatía múltiple, polirradiculopatía, plexopatía o incluso polineuropatía distal simétrica generalizada o proximal y distal. La neuropatía relacionada con la infiltración tumoral a menudo es dolorosa; puede ser la manifestación inicial del cáncer o el síntoma que anuncia una recaída. La neuropatía puede mejorar con el tratamiento de la leucemia o el linfoma subyacentes, o con glucocorticoides.

NEUROPATÍA COMO COMPLICACIÓN DEL TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA

Los pacientes que se someten a trasplante de médula ósea (BMT, *bone marrow transplantation*) pueden desarrollar neuropatías por los efectos tóxicos del tratamiento antineoplásico, radiación, infección o por una respuesta autoinmunitaria dirigida contra los nervios periféricos. La neuropatía periférica en el BMT a menudo se relaciona con enfermedad injerto contra hospedador (GVHD, *graft-versus-host disease*). La GVHD crónica comparte muchas características con diversos trastornos autoinmunitarios y es posible que una respuesta inmunitaria dirigida contra los nervios periféricos sea la causa. Los pacientes con GVHD crónica pueden desarrollar neuropatías craneales, polineuropatías sensitivomotoras, mononeuropatías múltiples y neuropatías periféricas generalizadas graves parecidas a AIDP o CIDP. Es posible que la neuropatía mejore si se intensifica el tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador y se resuelve la enfermedad de injerto contra hospedador.

LINFOMA

Los linfomas pueden causar neuropatía por infiltración o por compresión directa de los nervios, o por un proceso paraneoplásico. La neuropatía puede ser sensitiva o motora pura, pero lo más frecuente es que sea sensitivomotora. El tipo de afectación puede ser simétrico, asimétrico o multifocal, y la evolución puede ser aguda, progresiva gradual o con remisiones y exacerbaciones. Los datos EDx son compatibles con un proceso axónico o desmielinizante. El LCR muestra pleocitosis linfocítica e incremento de proteína. La biopsia nerviosa muestra células inflamatorias endoneurales en los casos de origen infiltrativo y paraneoplásico. Una población monoclonal de células sugiere invasión linfomatosa. Es probable que la neuropatía responda al tratamiento del linfoma subyacente o a los tratamientos inmunomoduladores.

MIELOMA MÚLTIPLE

El mieloma múltiple (MM) casi siempre se manifiesta entre el quinto y séptimo decenios de edad con fatiga, dolor óseo, anemia e hipercalcemia (cap. 136). Las características clínicas y EDx de la neuropatía se encuentran hasta en 40% de los pacientes. El tipo más frecuente es el de una polineuropatía distal, axónica, sensitiva o sensitivomotora. Con menor frecuencia se desarrolla una polirradiculoneuropatía desmielinizante crónica (véase POEMS, cap. 460). El MM puede complicarse por polineuropatía amiloide y debe considerarse en personas con parestesias dolorosas; pérdida de sensibilidad a pinchazos y discriminación de temperatura; disfunción autónoma (sugestiva de una neuropatía de fibras pequeñas), y síndrome del túnel del carpo. Los plasmacitomas crecientes pueden comprimir también los nervios craneales y las raíces espinales. Es posible identificar en el suero o la orina una proteína monoclonal, casi siempre compuesta por cadenas pesadas γ o μ, o por cadenas ligeras κ. Por lo general, los estudios EDx muestran amplitudes disminuidas con latencias distales normales o sólo un poco anormales y velocidad de conducción baja. Es frecuente que haya una neuropatía mediana superpuesta en la muñeca. Se puede realizar biopsia del panículo adiposo abdominal, recto o nervio sural para buscar depósitos amiloides. Por desgracia, el tratamiento del MM subyacente no suele influir en la evolución de la neuropatía.

NEUROPATÍAS RELACIONADAS CON GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE SIGNIFICANCIA INCIERTA (CAP. 460)

Neuropatías tóxicas secundarias a tratamientos farmacológicos Muchas de las farmacoterapias comúnmente usadas pueden causar neuropatía tóxica (cuadro 459-7). Los mecanismos por los cuales los fármacos causan neuropatías varían, al igual que el tipo específico de neuropatía que producen. El riesgo de desarrollar una neuropatía tóxica o una más grave parece más alto en pacientes con neuropatía preexistente (p. ej., síndrome de Charcot-Marie-Tooth, neuropatía diabética) y los que toman otros fármacos con capacidad neurotóxica (p. ej., nitrofurantoína, isoniazida, disulfiram, piridoxina). Por lo general, los tratamientos farmacológicos causan neuropatía axónica dependiente de longitud o neuronopatía/ganglionopatía sensitivas, más que motoras.

OTRAS NEUROPATÍAS TÓXICAS

Las neuropatías pueden ser complicaciones de los efectos tóxicos de varios fármacos y otras exposiciones ambientales (cuadro 459-8). En la presente sección se describen las neuropatías más frecuentes relacionadas con estos fármacos.

CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA

La cloroquina y la hidroxicloroquina pueden causar miopatía tóxica caracterizada por debilidad proximal, indolora, de progresión lenta, con atrofia, más grave en las piernas que en los brazos. Además, también puede desarrollarse la neuropatía con o sin miopatía, lo que causa pérdida sensitiva y debilidad distal. La "neuromiopatía" casi siempre aparece en pacientes que toman 500 mg al día durante un año o más, pero existen informes con dosis de sólo 200 mg al día. Por lo general, la concentración sérica de CK se eleva por la miopatía superpuesta. Los NCS revelan disminución ligera en las velocidades de conducción nerviosa motora y sensitiva, con reducción leve a moderada en las amplitudes, aunque los resultados pueden ser normales en pacientes que sólo tienen miopatía. La EMG demuestra potenciales de acción musculares (MUAP, *muscle action potentials*) miopáticos, aumento en la actividad de inserción en forma de ondas agudas positivas, potenciales de fibrilación y miotónicos ocasionales, sobre todo en los músculos proximales. En los músculos más distales se encuentran MUAP neurógenos y reclutamiento disminuido. La biopsia nerviosa demuestra vacuolas autofágicas dentro de las células de Schwann; también puede haber vacuolas en la biopsia muscular. No se conoce la base patógena de la neuropatía, pero es probable que se relacione con las propiedades anfifílicas del fármaco. Estos compuestos tienen regiones hidrófobas e hidrófilas que les permiten interactuar con los fosfolípidos aniónicos de las membranas celulares y organelos. Es factible que los complejos de fármaco y lípido sean resistentes a la digestión mediante enzimas lisosómicas, lo que conduce a la formación de vacuolas autofágicas llenas con detritos mieloides que a su vez podrían causar

CUADRO 459-7 Neuropatías tóxicas secundarias a tratamiento antineoplásico

Fármaco	Mecanismo de neurotoxicidad	Manifestaciones clínicas	Histopatología nerviosa	EMG/NCS
Alcaloides de la pervinca (vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina)	Interfieren con el ensamble de microtúbulos axónicos; afectan el transporte axónico	Simétrica, SM, PN de fibras pequeñas/grandes; síntomas autónomos frecuentes; neuropatías craneales infrecuentes	Degeneración axónica de fibras mielinizadas y no mielinizadas; cúmulos de regeneración, desmielinización segmentaria mínima	PN sensitivomotora axónica; desnervación distal en la EMG; QST anormal, sobre todo percepción vibratoria
Cisplatino	Daño preferente a los ganglios de la raíz dorsal: ¿Se une y forma enlaces cruzados con DNA? ¿Inhibe síntesis de proteínas? ¿Afecta transporte axónico?	Neuronopatía sensitiva de predominio en fibras grandes; ataxia sensitiva	Pérdida de fibras mielinizadas y no mielinizadas grandes >pequeñas; degeneración axónica con cúmulos pequeños de fibras en regeneración; desmielinización segmentaria secundaria	SNAP de baja amplitud o inexistentes con CMAP y EMG normales; QST anormal, sobre todo la percepción vibratoria
Taxanos (paclitaxel, docetaxel)	Favorece ensamble de microtúbulos axónicos; interfiere con transporte axónico	PN simétrica, de predominio sensitivo; las modalidades de fibras grandes más afectadas que las de fibras pequeñas	Pérdida de fibras mielinizadas y no mielinizadas grandes >pequeñas; degeneración axónica con pequeños cúmulos de fibras en regeneración; desmielinización segmentaria secundaria	PN sensitivomotora axónica; desnervación distal en la EMG; QST anormal, sobre todo la percepción vibratoria
Suramina				
PN axónica	Desconocida; ¿inhibición de unión con factor de crecimiento neurotrófico? ¿Almacenamiento lisosómico neuronal?	PN simétrica, dependiente de longitud, predominio sensitivo	Ninguna descrita	Anomalías consistentes con PN SM axónica
PN desmielinizante	Desconocido; ¿efectos inmunomoduladores?	PN subaguda SM con debilidad proximal y distal difusa; arreflexia; aumento de proteína en LCR	Pérdida de fibras mielinizadas grandes y pequeñas con desmielinización primaria y degeneración axónica secundaria; infiltrados ocasionales de células inflamatorias en epineuro y endoneuro	Manifestaciones sugestivas de PN sensitivomotora desmielinizante adquirida (p. ej., CV lenta, latencias distales y latencias de onda F prolongadas, bloqueo de conducción, dispersión temporal)
Citarabina (ARA-C)	Desconocido; ¿toxicidad selectiva a células de Schwann? ¿Efectos inmunomoduladores?	Síndrome similar a GBS; neuropatía sensitiva pura; plexopatía braquial	Pérdida de fibras mielinizadas; degeneración axónica; desmielinización segmentaria; sin inflamación	PN axónica, desmielinizante o SM mixta; desnervación en la EMG
Etopósido (VP-16)	Desconocido, ¿toxicidad selectiva a los ganglios de la raíz dorsal?	PN dependiente de longitud, predominio sensitivo; neuropatía autónoma	Ninguna descrita	Anomalías consistentes con PN sensitivomotora axónica
Bortezomib	Desconocido	PN dependiente de la longitud, sensitiva, con predominio en fibras pequeñas	No publicada	Anomalías consistentes con neuropatía sensitiva axónica, con afectación temprana de fibras pequeñas (estudios autónomos anormales)

Abreviaturas: CMAP, potencial de acción muscular compuesto; LCR, líquido cefalorraquídeo; CV, velocidades de conducción; EMG, electromiografía; GBS, síndrome de Guillain-Barré; NCS, estudios de conducción nerviosa; PN, polineuropatía; QST, pruebas sensitivas cuantitativas; SM, sensitivomotora; SNAP, potencial de acción en los nervios sensitivos.

Fuente: Tomado a partir de AA Amato y J Russell: *Neuromuscular Disease*. New York, McGraw-Hill, 2008.

CUADRO 459-8 Neuropatías tóxicas

Fármaco	Mecanismo de neurotoxicidad	Manifestaciones clínicas	Histopatología nerviosa	EMG/NCS
Misonidazol	Desconocido	Parestesias dolorosas y pérdida de modalidades sensitivas de fibras grandes y pequeñas, a veces debilidad distal con patrón dependiente de longitud	Degeneración axónica de fibras mielinizadas grandes, desmielinización segmentaria	SNAP de baja amplitud o inexistentes, con amplitudes de CMAP normales o sólo un poco bajas
Metronidazol	Desconocido	Parestesias dolorosas y pérdida de modalidades sensitivas de fibras grandes y pequeñas, a veces debilidad distal con patrón dependiente de longitud	Degeneración axónica	SNAP de baja amplitud o inexistentes, con CMAP normales
Cloroquina e hidroxicloroquina	Las propiedades anfifílicas pueden generar complejos de fármaco y lípido indigeribles y que causan acumulación en las vacuolas autofágicas	Pérdida de modalidades sensitivas de fibras grandes y pequeñas, debilidad distal con patrón dependiente de la longitud; la miopatía superpuesta puede causar debilidad proximal	Degeneración axónica con vacuolas autofágicas en nervios y fibras musculares	SNAP de baja amplitud o inexistentes, con amplitud de CMAP normal o reducida; desnervación distal en la EMG; irritabilidad y MUAP de apariencia miopática proximales en pacientes con miopatía tóxica superpuesta
Amiodarona	Las propiedades anfifílicas pueden generar complejos de fármaco y lípido indigeribles y que causan acumulación en las vacuolas autofágicas	Parestesias y dolor con pérdida de modalidades sensitivas de fibras grandes y pequeñas, y debilidad distal con patrón dependiente de la longitud; la miopatía superpuesta puede causar debilidad proximal	Degeneración axónica y desmielinización segmentaria con inclusiones mieloides en nervios y fibras musculares	SNAP de baja amplitud o inexistentes, con amplitud de CMAP normal o reducida; también puede haber descenso marcado en la CV; desnervación distal en la EMG; irritabilidad y MUAP de apariencia miopática proximales en pacientes con miopatía tóxica superpuesta
Colquicina	Inhibe la polimerización de tubulina en microtúbulos y afecta el flujo axoplásmico	Entumecimiento y parestesias con pérdida de modalidades de fibras grandes en forma dependiente de la longitud; la miopatía superpuesta puede causar debilidad proximal, además de la distal	La biopsia nerviosa demuestra degeneración axónica; la biopsia muscular revela fibras con vacuolas	SNAP de baja amplitud o inexistentes con amplitudes de CMAP normales o reducidas; irritabilidad y MUAP proximales de apariencia miopática en pacientes con miopatía tóxica superpuesta
Podofilina	Se une con los microtúbulos y afecta el flujo axoplásmico	Pérdida sensitiva, parestesias, debilidad muscular y disminución de los reflejos miotáticos en un patrón dependiente de longitud; neuropatía autonómica	Degeneración axónica	SNAP de baja amplitud o inexistentes con amplitudes de CMAP normales o reducidas
Talidomida	Desconocido	Entumecimiento, hormigueo y dolor ardoroso, debilidad con patrón dependiente de la longitud	Degeneración axónica; estudios de autopsia revelan degeneración de los ganglios de la raíz dorsal	SNAP de baja amplitud o inexistentes con amplitudes de CMAP normales o reducidas
Disulfiram	Acumulación de neurofilamentos y flujo axoplásmico alterado	Entumecimiento, hormigueo y dolor ardoroso con patrón dependiente de la longitud	Degeneración axónica con acumulación de neurofilamentos en los axones	SNAP de baja amplitud o inexistentes con amplitudes de CMAP normales o reducidas
Dapsona	Desconocido	Debilidad distal que puede progresar a músculos proximales; pérdida sensitiva	Degeneración axónica y desmielinización segmentaria	SNAP de baja amplitud o inexistentes con amplitudes de CMAP normales o reducidas
Leflunomida	Desconocido	Parestesias y entumecimiento con patrón dependiente de la longitud	Desconocida	SNAP de baja amplitud o inexistentes con amplitudes de CMAP normales o reducidas
Nitrofurantoína	Desconocido	Entumecimiento, parestesias dolorosas y debilidad grave que puede simular GBS	Degeneración axónica; estudios de autopsia revelan degeneración de ganglios de la raíz dorsal y células del asta anterior	SNAP de baja amplitud o inexistentes con amplitudes de CMAP normales o reducidas
Piridoxina (vitamina B_6)	Desconocido	Disestesias y ataxia sensitiva; modalidades sensitivas de fibras grandes afectadas en la exploración	Pérdida marcada de los axones y cuerpos celulares de neuronas sensitivas en los ganglios de la raíz dorsal	SNAP de baja amplitud o inexistentes
Isoniazida	Inhibe la fosfocinasa de piridoxal, lo que causa deficiencia de piridoxina	Disestesias y ataxia sensitiva; modalidades sensitivas de fibras grandes alteradas en la exploración	Pérdida marcada de axones y cuerpos celulares sensitivos en los ganglios de la raíz dorsal, degeneración de las columnas dorsales	SNAP de baja amplitud o inexistentes, los CMAP afectados en menor medida
Etambutol	Desconocido	Entumecimiento con pérdida de modalidades de fibras grandes en la exploración	Degeneración axónica	SNAP de baja amplitud o inexistentes
Antinucleósidos	Desconocido	Disestesia y ataxia sensitiva; modalidades sensitivas de fibras grandes alteradas en la exploración	Degeneración axónica	SNAP de baja amplitud o inexistentes
Difenilhidantoinato	Desconocido	Entumecimiento con pérdida de modalidades de fibras grandes en la exploración	Degeneración axónica y desmielinización segmentaria	SNAP de baja amplitud o inexistentes con amplitudes de CMAP normales o reducidas
Litio	Desconocido	Entumecimiento con pérdida de modalidades de fibras grandes en la exploración	Degeneración axónica	SNAP de baja amplitud o inexistentes con amplitudes de CMAP normales o reducidas

(*Continúa*)

CUADRO 459-8 Neuropatías tóxicas (*Continuación*)

Fármaco	Mecanismo de neurotoxicidad	Manifestaciones clínicas	Histopatología nerviosa	EMG/NCS
Acrilamida	Desconocido; tal vez por transporte axónico alterado	Entumecimiento con pérdida de modalidades de fibras grandes en la exploración; ataxia sensitiva; debilidad distal leve	Degeneración de axones sensitivos en nervios periféricos y columnas posteriores, haces espinocerebelares, cuerpos mamilares, cintillas ópticas y haces corticoespinales en el SNC	SNAP de baja amplitud o inexistentes con amplitudes de CMAP normales o reducidas
Disulfuro de carbono	Desconocido	Entumecimiento y hormigueo dependientes de la longitud con debilidad distal leve	Inflamación axónica con acumulación de neurofilamentos	SNAP de baja amplitud o inexistentes con amplitudes de CMAP normales o reducidas
Óxido de etileno	Desconocido; puede actuar como alquilante y unirse con DNA	Entumecimiento y hormigueo dependiente de la longitud; puede haber debilidad distal leve	Degeneración axónica	SNAP de baja amplitud o inexistentes con amplitudes de CMAP normales o reducidas
Organofosforados	Se unen e inhiben la esterasa de nervios blanco	Las manifestaciones tempranas son las del bloqueo neuromuscular con debilidad generalizada; más tarde hay PN sensitivomotora axónica	Degeneración axónica con degeneración del fascículo grácil y haces corticoespinales	Temprano: disparos repetidos de CMAP y descenso con estimulación nerviosa repetitiva. Tardío: PN sensitivomotora axónica
Hexacarbonos	Desconocido; puede formar enlaces cruzados covalentes entre los neurofilamentos	PN sensitivomotora aguda grave que puede simular GBS	Degeneración axónica y axones gigantes hinchados con neurofilamentos	Manifestaciones de PN axónica mixta, PN sensitivomotora axónica desmielinizante, o ambas; amplitudes reducidas, latencias distales prolongadas, bloqueo de conducción y descenso de CV
Plomo	Desconocido; tal vez interfiera con las mitocondrias	Encefalopatía; neuropatía motora (a menudo parece neuropatía radial con caída de muñeca y dedos); neuropatía autónoma; coloración negra azulada de encías	Degeneración axónica de axones motores	Reducción de amplitudes de CMAP con desnervación activa en la EMG
Mercurio	Desconocido; podría combinarse con grupos sulfhidrilo	Dolor abdominal y síndrome nefrótico; encefalopatía; ataxia; parestesias	Degeneración axónica; degeneración de ganglios de la raíz dorsal, corteza calcarina y cerebelar	SNAP de baja amplitud o inexistentes con amplitudes de CMAP normales o reducidas
Talio	Desconocido	Encefalopatía; síntomas sensitivos dolorosos; pérdida leve de sensibilidad a vibración; puede haber debilidad distal o generalizada; neuropatía autónoma; alopecia	Degeneración axónica	SNAP de baja amplitud o inexistentes con amplitudes de CMAP normales o reducidas
Arsénico	Desconocido; tal vez se combine con grupos sulfhidrilo	Molestia abdominal; dolor ardoroso y parestesias; debilidad generalizada; insuficiencia autónoma; puede simular GBS	Degeneración axónica	SNAP de baja amplitud o inexistentes con amplitudes de CMAP normales o reducidas; puede haber datos de desmielinización; latencias distales prolongadas y disminución de CV
Oro	Desconocido	Parestesias distales y reducción de todas las modalidades sensitivas	Degeneración axónica	SNAP de baja amplitud o inexistentes

Abreviaturas: CMAP, potencial de acción motor compuesto; CV, velocidad de conducción; EMG, electromiografía; GBS, síndrome de Guillain-Barré; MUAP, potencial de acción muscular; NCS, estudios de conducción nerviosa; PN, polineuropatía; SM, sensitivomotora; SNAP, potencial de acción de nervios sensitivos.
Fuente: A partir de AA Amato y J Russell: *Neuromuscular Disease*. New York, McGraw-Hill, 2008.

degeneración de nervios y fibras musculares. Los signos y síntomas de la neuropatía y miopatía casi siempre son reversibles después de suspender el fármaco.

AMIODARONA

La amiodarona puede causar una neuromiopatía similar a la producida por cloroquina e hidroxicloroquina. La neuromiopatía casi siempre aparece después de tomar el fármaco por dos o tres años. La biopsia nerviosa demuestra una combinación de desmielinización segmentaria y pérdida axónica. La microscopia electrónica revela inclusiones laminares o densas en las células de Schwann, pericitos y endoteliocitos. Las inclusiones en las biopsias de músculos y nervios persisten hasta dos años después de suspender el fármaco.

COLQUICINA

La colquicina también puede causar neuromiopatía. Por lo general, los pacientes experimentan debilidad proximal, así como entumecimiento y hormigueo en la parte distal de las extremidades. Las pruebas EDx revelan características de polineuropatía axónica. La biopsia muscular revela miopatía vacuolar, mientras que los nervios sensitivos tienen degeneración axónica. La colquicina inhibe la polimerización de la tubulina en los microtúbulos. Es probable que la interrupción de los microtúbulos altere el desplazamiento intracelular de proteínas importantes, nutrimentos y productos de desecho en los músculos y nervios.

TALIDOMIDA

La talidomida es un fármaco inmunomodulador usado para tratar el mieloma múltiple, GVHD, lepra y otros trastornos autoinmunitarios. La talidomida tiene efectos teratógenos graves, además de causar neuropatía periférica que limita la dosis. Los pacientes desarrollan entumecimiento, hormigueo doloroso y molestia ardorosa en los pies y manos, con menor frecuencia hay debilidad muscular y atrofia. Incluso luego de suspender el fármaco durante cuatro a seis años, hasta 50% de los pacientes tienen síntomas significativos. Los NCS demuestran amplitudes disminuidas o ausencia completa SNAP. Los NCS motores casi siempre son normales. La biopsia nerviosa revela pérdida de fibras mielinizadas de diámetro grande y degeneración axónica. Hay informes de degeneración de las células del ganglio de la raíz dorsal en la autopsia.

TOXICIDAD POR PIRIDOXINA (VITAMINA B_6)

La piridoxina es una vitamina esencial que actúa como coenzima en la transaminación y descarboxilación. Sin embargo, en dosis altas (116 mg/

día) puede causar neuropatía sensitiva grave con disestesias y ataxia sensitiva. Los NCS revelan ausencia o disminución marcada de amplitudes de SNAP, con conservación relativa de CMAP. La biopsia nerviosa revela pérdida axónica de fibras de todos los diámetros. En modelos animales se ha informado la pérdida de células del ganglio de la raíz dorsal con la degeneración subsiguiente de los haces sensitivos periféricos y centrales.

ISONIAZIDA

Uno de los efectos secundarios más frecuentes de la isoniazida (INH) es la neuropatía periférica. Las dosis estándar de este fármaco (3 a 5 mg/kg al día) se acompañan de una incidencia de neuropatía de 2%, mientras que la neuropatía se desarrolla al menos en 17% de los pacientes que toman más de 6 mg/kg al día. Los individuos ancianos, desnutridos y con "acetilación lenta" tienen mayor riesgo de neuropatía. La INH inhibe la piridoxal fosfocinasa, lo que causa deficiencia de piridoxina y la neuropatía. La administración profiláctica de 100 mg al día de piridoxina evita la neuropatía.

ANTIRRETROVIRALES

En el tratamiento de la infección por VIH se utilizan los análogos de nucleósido zalcitabina (didesoxicitidina o ddC), didanosina (didesoxiinosina o ddI), estavudina (d4T), lamivudina (3TC) y el nucleósido antirretroviral inhibidor de la transcriptasa inversa (NRTI, *nucleoside reverse transcriptase inhibitor*). Uno de los principales efectos limitantes de la dosis de estos fármacos es una neuropatía de predominio sensitivo, dependiente de la longitud, dolorosa y simétrica. La zalcitabina (ddC) es el más estudiado de los análogos nucleosídicos y en dosis mayores de 0.18 mg/kg al día se acompaña de ardor intenso y dolores lancinantes en pies y manos de inicio subagudo. Los NCS revelan disminución de las amplitudes de los SNAP, con resultados motores normales. Los análogos nucleosídicos inhiben la DNA polimerasa mitocondrial, y se sospecha que ésta es la base patógena de la neuropatía. Debido a un "efecto de inercia", es probable que continúe la agravación incluso dos o tres semanas después de suspender el fármaco. Luego de reducir la dosis se observa mejoría de la neuropatía en la mayoría de los pacientes después de varios meses (tiempo medio cercano a 10 semanas).

NEUROPATÍA POR HEXACARBONOS (*n*-HEXANO, METIL *n*-BUTILCETONA) O DE INHALADORES DE PEGAMENTO

El *n*-hexano y la metil *n*-butilcetona son solventes orgánicos industriales insolubles en agua que también se encuentran en algunos pegamentos. La exposición por inhalación, ya sea accidental o intencional (inhaladores de pegamento), o por absorción cutánea puede causar una polineuropatía sensitiva y motora subaguda grave. Los NCS demuestran amplitudes disminuidas de los SNAP y CMAP, con CV un poco lentas. La biopsia nerviosa revela pérdida de fibras mielinizadas y axones gigantes llenos con neurofilamentos de 10 nm. La exposición a hexacarbonos genera enlaces cruzados covalentes entre los neurofilamentos axónicos, lo que hace que se agreguen, altera el transporte axónico, produce edema de los axones y su degeneración final.

PLOMO

La neuropatía por plomo es poco común, pero puede encontrarse en niños que ingieren pinturas con plomo de manera accidental en edificios antiguos, también en trabajadores industriales expuestos a productos con plomo. La forma de presentación más frecuente de la intoxicación con plomo es una encefalopatía, aunque también puede haber síntomas y signos de neuropatía de predominio motor. La neuropatía se caracteriza por debilidad de inicio insidioso y progresivo, casi siempre comienza en los brazos y afecta en especial los extensores de la muñeca y dedos, parecida a una neuropatía radial. La sensibilidad casi siempre se conserva, pero es posible que se afecte el sistema nervioso autónomo. Las pruebas de laboratorio revelan anemia hipocrómica con punteado basófilo en los eritrocitos, aumento en la concentración de plomo y de coproporfirina en suero. La recolección de la orina de 24 h demuestra la excreción elevada de plomo. Los NCS muestran disminución de las amplitudes de los CMAP, mientras que los SNAP permanecen normales. Es posible que la base patógena se relacione con el metabolismo anormal de la porfirina. El principio terapéutico principal es eliminar la fuente de exposición. La quelación con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) disódico de calcio, antilewisita británica (BAL) y penicilamina tiene eficacia variable.

MERCURIO

La toxicidad por mercurio puede ser resultado de la exposición a mercuriales orgánicos o inorgánicos. La intoxicación por mercurio se presenta con parestesias en manos y pies que progresan en sentido proximal, pueden afectar la cara y la lengua. También puede haber debilidad motora. Los datos EDx muestran rasgos predominantes de una polineuropatía sensitivomotora axónica. Parece que el sitio principal de anomalía neuromuscular son los ganglios de la raíz dorsal. La base del tratamiento es la eliminación de la fuente de exposición.

TALIO

El talio puede encontrarse en forma monovalente o trivalente y se emplea sobre todo como raticida. Por lo general, la neuropatía tóxica se manifiesta por parestesias ardorosas de los pies, dolor abdominal y vómito. Es posible que haya aumento de la sed, trastornos del sueño y comportamiento psicótico. En la primera semana se observa pigmentación del pelo, un exantema parecido al acné en la región malar e hiperreflexia. Para la segunda y tercera semanas se observa inestabilidad autónoma con labilidad de la frecuencia cardiaca y la presión sanguínea. También hay hiporreflexia y alopecia, pero es posible que no sean evidentes hasta tres o cuatro semanas después de la exposición. En la intoxicación grave hay debilidad proximal y afectación de los nervios craneales. Algunos pacientes requieren ventilación mecánica por daño de los músculos respiratorios. La dosis letal de talio es variable, varía de 8 a 15 mg/kg de peso corporal. La muerte puede producirse menos de 48 h después de una dosis muy grande. Los NCS muestran características predominantes de una polineuropatía sensitivomotora axónica. En la intoxicación aguda puede ser efectivo el ferrocianuro férrico de potasio II para prevenir la absorción intestinal de talio, pero no produce ningún beneficio una vez que el talio se absorbe. Desafortunadamente, los quelantes no son muy eficaces. La diuresis adecuada es indispensable para eliminar el talio del cuerpo sin aumentar la disponibilidad del talio sérico hacia los tejidos.

ARSÉNICO

Éste es otro metal pesado que puede causar polineuropatía tóxica sensitivomotora. La neuropatía se manifiesta cinco a 10 días después de la ingestión de arsénico y evoluciona durante varias semanas, a veces simula GBS. Los síntomas de presentación casi siempre comienzan en forma súbita con molestia abdominal, náusea, vómito, dolor y diarrea, seguidos varios días después de dolor ardoroso en pies y manos. La exploración de la piel puede ayudar al diagnóstico, ya que la pérdida de la capa epidérmica superficial produce regiones con aumento o disminución de la pigmentación cutánea varias semanas después de la exposición o cuando se ingieren concentraciones bajas por periodos prolongados. Las líneas de Mee, que son transversales en la base de las uñas de manos o pies, se tornan claras únicamente hasta uno o dos meses después de la exposición. Es posible observar múltiples líneas de Mee en pacientes con uñas largas que tuvieron exposición crónica al arsénico. Las líneas de Mee no son específicas para la toxicidad por arsénico, también pueden encontrarse después de la intoxicación con talio. Como el arsénico se elimina pronto de la sangre, su concentración sérica no tiene utilidad diagnóstica. Sin embargo, la concentración de arsénico se eleva en orina, pelo y uñas de las personas expuestas. Es frecuente la anemia con punteado de los eritrocitos; a veces hay pancitopenia y anemia aplásica. Es posible encontrar aumento en la proteína del LCR sin pleocitosis; esto conduce al diagnóstico erróneo de GBS. Por lo general, los NCS sugieren polineuropatía sensitivomotora axónica, aunque puede haber rasgos de desmielinización. La terapia quelante con BAL tiene resultados anómalos, por lo que no suele recomendarse.

NEUROPATÍAS DE CAUSA NUTRICIONAL

COBALAMINA (VITAMINA B_{12})

La anemia perniciosa es la causa más frecuente de deficiencia de cobalamina. Otras causas incluyen deficiencia dietética (vegetarianos), gastrectomía, cirugía de derivación gástrica, enfermedad intestinal inflamatoria, insuficiencia pancreática, crecimiento bacteriano excesivo y tal vez antagonistas del receptor 2 para histamina e inhibidores de la bomba de protones. Una causa menospreciada de deficiencia de cobalamina es su malabsorción alimentaria. Por lo general, esto ocurre en ancianos y se debe a la incapacidad para absorber en forma adecuada la cobalamina de la proteína alimentaria. En una cantidad considerable de sujetos con deficiencia de cobalamina no se identifica una causa. El uso de óxido nitroso como anes-

tésico o en forma recreativa puede producir neuropatía por deficiencia aguda de cobalamina y degeneración combinada subaguda.

Las quejas de entumecimiento de manos casi siempre aparecen antes que se noten las parestesias en las extremidades inferiores. Existe pérdida sensitiva preferente de las fibras grandes que afecta la propiocepción y la vibración, pero se conservan las modalidades transmitidas por las fibras pequeñas; la marcha inestable refleja la ataxia sensitiva. Estas manifestaciones, junto con la hiperreflexia difusa y ausencia de reflejos de Aquiles, deben enfocar la atención a la posibilidad de deficiencia de cobalamina. Puede presentarse atrofia óptica y, en casos graves, cambios conductuales que van desde la irritabilidad leve y olvidos, hasta la demencia grave y psicosis franca. Es infrecuente el cuadro clínico completo de degeneración combinada subaguda. Es posible que no haya manifestaciones del SNC, en especial signos piramidales; en realidad algunos pacientes sólo tienen manifestaciones de neuropatía periférica.

Los datos EDx muestran neuropatía sensitivomotora axónica. La afectación del SNC produce latencias anormales de los potenciales provocados somatosensitivos y visuales. El diagnóstico se confirma con el hallazgo de la concentración baja de cobalamina sérica. Hasta 40% de los pacientes carece de anemia y macrocitosis. Se elevan las concentraciones de ácido metilmalónico y homocisteína sérica, los metabolitos que se acumulan cuando se bloquean las reacciones dependientes de cobalamina. Existen anticuerpos contra el factor intrínseco en casi 60% y anticuerpos contra las células parietales en cerca de 90% de los sujetos con anemia perniciosa.

La deficiencia de cobalamina puede tratarse con varios regímenes. Uno típico consiste en 1 000 µg de cianocobalamina IM cada semana por un mes y luego cada mes. Los pacientes con malabsorción de la cobalamina alimentaria pueden absorberla en su forma libre, por lo que pueden tratarse con complementos orales. Una dosis oral de 1 000 µg al día debe ser suficiente. El tratamiento de la deficiencia de cobalamina casi nunca revierte del todo las manifestaciones clínicas, al menos 50% de los pacientes tiene cierto déficit neurológico permanente.

DEFICIENCIA DE TIAMINA

La deficiencia de tiamina (vitamina B_1) es una causa poco común de neuropatía periférica en países desarrollados. Ahora es más frecuente encontrarla como consecuencia del abuso crónico de alcohol, vómito recurrente, nutrición parenteral total y cirugía bariátrica. La polineuropatía por deficiencia de tiamina puede ocurrir en adultos jóvenes normales y sanos que no abusan del alcohol, pero llevan una dieta restrictiva exagerada. La tiamina es hidrosoluble. Se encuentra en la mayor parte de los tejidos animales y vegetales, pero sus principales fuentes son cereales integrales, germen de trigo, levadura, harina de soya y carne de cerdo. Beriberi significa "no puedo, no puedo" en cingalés, el idioma de los nativos de lo que alguna vez fue parte de las Indias Holandesas Orientales (ahora Sri Lanka). El *beriberi seco* se refiere a los síntomas neuropáticos. El término *beriberi húmedo* se usa cuando predominan las manifestaciones cardiacas (en referencia al edema). El beriberi era relativamente infrecuente hasta finales del siglo XIX, cuando se diseminó entre las personas cuya base dietética era el arroz. Esta técnica se debió a una nueva técnica para procesamiento del arroz que eliminaba la cascarilla del mismo, lo que volvía al llamado arroz refinado con deficiencia de tiamina y otros nutrimentos esenciales.

Los síntomas de la neuropatía aparecen después de deficiencia prolongada. Comienzan con pérdida sensitiva leve y disestesias ardorosas en los dedos de los pies y los pies, además de calambres en las piernas. Es posible que el dolor sea el síntoma predominante. Conforme avanza el trastorno, los pacientes desarrollan manifestaciones de polineuropatía generalizada inespecífica, con pérdida sensitiva distal en pies y manos.

Las pruebas sanguíneas y urinarias para tiamina no son confiables para el diagnóstico de la deficiencia. La actividad de la transcetolasa eritrocítica y el porcentaje de aumento en la actividad (*in vitro*) después de la adición de pirofosfato de tiamina (TPP) son parámetros más precisos y confiables. Los datos EDx muestran hallazgos inespecíficos de una polineuropatía sensitivomotora. Cuando se establece o sospecha el diagnóstico de deficiencia de tiamina, debe reponerse la vitamina hasta que se restaure la alimentación adecuada. Por lo general, la tiamina se administra por vía intravenosa o intramuscular en dosis de 100 mg al día. Aunque la respuesta de las manifestaciones cardiacas es drástica a la reposición de tiamina, la mejoría neurológica casi siempre es más variable y menos rápida.

DEFICIENCIA DE VITAMINA E

El término *vitamina E* casi siempre se usa para el tocoferol α, el más activo de los cuatro tipos principales de vitamina E. Como la vitamina E está presente en la grasa animal, aceites vegetales y varios cereales, la deficiencia casi siempre se debe a factores distintos a la ingestión insuficiente. Por lo general, la deficiencia de vitamina E es secundaria a la malabsorción de lípidos o a trastornos infrecuentes en el transporte de la vitamina. Un trastorno hereditario es la abetalipoproteinemia, un raro trastorno autosómico dominante caracterizado por esteatorrea, retinopatía pigmentaria, acantosis y ataxia progresiva. Los pacientes con fibrosis quística también pueden tener deficiencia de vitamina E secundaria a esteatorrea. Existen formas genéticas de deficiencia aislada no acompañada de malabsorción de lípidos. La deficiencia de vitamina E también puede ser consecuencia de varios trastornos colestásicos y hepatobiliares, así como síndromes de intestino corto derivados del tratamiento quirúrgico para anomalías intestinales.

Es posible que las manifestaciones clínicas no aparezcan hasta muchos años después del inicio de la deficiencia. El inicio de los síntomas tiende a ser insidioso, la progresión es lenta. Las principales características son ataxia espinocerebelar y polineuropatía, lo que asemejan ataxia de Friedreich u otras ataxias espinocerebelares. Existe ataxia progresiva y signos de disfunción de la columna posterior, como anomalías en la sensibilidad de la posición articular y la vibración. Debido a la polineuropatía existe hiporreflexia, pero las respuestas plantares pueden ser extensoras a causa del daño de la médula espinal. Otras manifestaciones neurológicas incluyen oftalmoplejía, retinopatía pigmentada, ceguera nocturna, disartria, pseudoatetosis, distonía y temblor. La deficiencia de vitamina E puede presentarse como polineuropatía aislada, pero esto es muy raro. La utilidad de la medición de la vitamina E sérica en pacientes con polineuropatía aislada es muy baja; esta prueba no debe ser parte de la práctica habitual.

El diagnóstico se establece con la medición de la concentración sérica de tocoferol α. El estudio EDx muestra datos de neuropatía axónica. El tratamiento es la reposición con vitamina E oral, pero no se requieren dosis altas. Para personas con deficiencia aislada de vitamina E, el tratamiento consiste en 1 500-6 000 U/día en tomas divididas.

DEFICIENCIA DE VITAMINA B_6

La vitamina B_6, o piridoxina, puede causar manifestaciones neuropáticas por deficiencia o toxicidad. La toxicidad de la piridoxina ya se describió antes. La deficiencia de esta vitamina es más frecuente en pacientes tratados con isoniazida o hidralazina. La polineuropatía de la vitamina B_6 es inespecífica, se manifiesta como polineuropatía sensitivomotora axónica generalizada. La deficiencia puede detectarse con la prueba directa. Se sugiere la complementación con 50 a 100 mg al día de piridoxina para pacientes tratados con isoniazida o hidralazina. La misma dosis es adecuada para la reposición en casos con deficiencia nutricional.

PELAGRA (DEFICIENCIA DE NIACINA)

La pelagra se produce por deficiencia de niacina. Aunque puede encontrarse en alcohólicos, este trastorno ya casi se erradicó en la mayor parte de los países occidentales mediante el enriquecimiento del pan con niacina. Sin embargo, la pelagra todavía es un problema en diversas regiones subdesarrolladas, sobre todo en Asia y África, donde el maíz es la principal fuente de carbohidratos. Las manifestaciones neurológicas son variables; las anomalías pueden situarse en el cerebro y la médula espinal, además de los nervios periféricos. Cuando están afectados los nervios periféricos, la neuropatía casi siempre es leve y se parece al beriberi. El tratamiento es con 40 a 250 mg de niacina al día.

DEFICIENCIA DE COBRE

Hasta hace poco se describió un síndrome de mieloneuropatía por deficiencia de cobre. La mayoría de los pacientes presenta parestesias en las extremidades inferiores, debilidad, espasticidad y dificultad para la marcha. Se altera la función de las fibras sensitivas grandes, los reflejos son intensos y las respuestas plantares son extensoras. En algunos casos se altera la sensibilidad al tacto ligero y al pinchazo, y los estudios de conducción nerviosa indican polineuropatía axónica sensitivomotora, además de la mielopatía.

Ya se conocen las anomalías hematológicas causadas por la deficiencia de cobre; incluyen anemia microcítica, neutropenia y pancitopenia ocasional. Como el cobre se absorbe en el estómago y la parte proximal del yeyuno, muchos casos de deficiencia de cobre se desarrollan luego de una cirugía gástrica. El exceso de cinc es una causa establecida de deficiencia

de cobre. El cinc incrementa la producción de metalotionina en los enterocitos, lo que reduce la absorción de cobre. El exceso de cinc complementario en la dieta puede causar este cuadro clínico. Otras causas posibles de deficiencia de cobre incluyen desnutrición, premadurez, nutrición parenteral total e ingestión de quelantes del cobre.

Después de la reposición oral o intravenosa de cobre, algunos pacientes muestran mejoría neurológica, pero puede tardar meses o no presentarse. El remplazo consiste en sulfato o glucuronato de cobre oral, 2 mg una a tres veces al día. Si el remplazo oral de cobre no es efectivo, puede administrarse cobre elemental en forma de sulfato o cloruro de cobre en dosis de 2 mg IV durante tres a cinco días, luego cada semana durante uno o dos meses, hasta que la concentración de cobre se normalice. Después puede reanudarse el remplazo oral de cobre. En contraste con las manifestaciones neurológicas, la mayor parte de los parámetros hematológicos se normalizan por completo con el tratamiento de remplazo.

NEUROPATÍA RELACIONADA CON CIRUGÍA GÁSTRICA

La polineuropatía puede desarrollarse después de una cirugía gástrica por úlcera, cáncer o para reducción de peso. Por lo general, esto sucede en el contexto de la pérdida rápida y significativa de peso y el vómito recurrente y prolongado. El cuadro clínico es el de pérdida sensitiva y debilidad aguda o subaguda. La neuropatía subsiguiente a una cirugía para pérdida de peso casi siempre aparece en los primeros meses después de la operación. Los procedimientos quirúrgicos para reducción de peso incluyen gastroyeyunostomía, engrapado gástrico, gastroplastia vertical con banda y gastrectomía con anastomosis en Y de Roux. Las manifestaciones iniciales frecuentes son entumecimiento y parestesias en los pies. En muchos casos no se identifica un factor deficiente nutricional específico.

El tratamiento consiste en complementar con vitaminas parenterales, sobre todo con tiamina. Se ha observado mejoría con la complementación, el apoyo nutricional parenteral y la reversión de la derivación quirúrgica. La duración y gravedad de las deficiencias antes de la identificación y tratamiento de la neuropatía son factores predictivos importantes del resultado final.

POLINEUROPATÍA SENSITIVA Y SENSITIVOMOTORA CRIPTÓGENA (IDIOPÁTICA)

La CSPN [*cryptogenic (idiopathic) sensory and sensorimotor polyneuropathy*] es un diagnóstico de exclusión, se establece después de la anamnesis cuidadosa de los antecedentes médicos, familiares y sociales; exploración neurológica, y pruebas de laboratorio dirigidas. A pesar de la extensa valoración, la causa de la polineuropatía queda como idiopática hasta en 50% de todos los pacientes. La CSPN debe considerarse un subtipo diagnóstico distintivo de la neuropatía periférica. Este trastorno suele comenzar en el sexto o séptimo decenios de edad. Las personas se quejan de entumecimiento distal, hormigueo y, a menudo, dolor ardoroso que siempre comienza en los pies y al final afecta los dedos de las manos y las manos. Existe pérdida de la sensibilidad distal al pinchazo, contacto y vibración en los dedos de los pies y los pies, a veces también en los dedos de las manos. Es infrecuente que haya deficiencias significativas en la propiocepción, aunque es posible que los pacientes se quejen de inestabilidad para la marcha. Sin embargo, la marcha con un pie delante del otro puede ser anormal en una minoría de los casos. No hay indicio considerable de debilidad, subjetiva u objetiva. La mayoría de los pacientes tiene evidencia de pérdida de fibras grandes y pequeñas en el examen neurológico y en el EDx. Cerca de 10% de los individuos sólo tiene indicios de afectación de las fibras pequeñas. Con frecuencia desaparece el reflejo de estiramiento muscular en el tobillo, aunque es probable que se conserve en casos con pérdida predominante de fibras pequeñas. Los hallazgos EDx varían desde anomalías aisladas en el potencial de acción de nervios sensitivos (casi siempre con pérdida de amplitud), hasta indicios de neuropatía sensitivomotora axónica y hasta resultados normales (si afecta sobre todo las fibras pequeñas). El tratamiento principal es controlar el dolor neuropático (cuadro 459-6), si existe. Estos fármacos no deben usarse si el paciente sólo tiene entumecimiento y hormigueo, pero no dolor.

Aunque no hay tratamiento disponible que pueda revertir una neuropatía periférica distal idiopática, el pronóstico es bueno. A menudo el trastorno no avanza, o la progresión es mínima, con síntomas y signos sensitivos que avanzan en sentido proximal a las rodillas y codos. El trastorno no causa discapacidad motora significativa con el tiempo. Debe explicarse a los pacientes la evolución relativamente benigna del trastorno.

MONONEUROPATÍAS/PLEXOPATÍAS/RADICULOPATÍAS

NEUROPATÍA DEL MEDIANO

El CTS es la compresión del nervio mediano en el túnel referido, en la muñeca. El nervio mediano entra a la mano a través del túnel, bajo el ligamento transversal carpiano. Los síntomas del CTS son entumecimiento y parestesias variables en los dedos pulgar, índice, medio y la mitad del meñique. En ocasiones las parestesias incluyen toda la mano y se extienden al antebrazo o al brazo, o se limitan a uno o dos dedos. El dolor es otro síntoma frecuente, puede localizarse en la mano y antebrazo, a veces en la parte proximal del brazo. El CTS es frecuente y a menudo se diagnostica mal como síndrome del opérculo torácico. Los signos del CTS incluyen disminución de la sensibilidad en la distribución del nervio mediano; reproducción de la sensación de hormigueo cuando se aplica un pequeño golpe sobre la muñeca con el martillo de reflejos (signo de Tinel) o cuando se flexiona la muñeca durante 30 a 60 s (signo de Phalen), y debilidad de la oposición del pulgar y de la abducción. El estudio EDx es muy sensible y muestra enlentecimiento de los potenciales de acción sensitivos y motores (éstos en menor medida) del nervio mediano en la muñeca. Las opciones terapéuticas consisten en evitar las actividades desencadenantes; controlar los trastornos sistémicos subyacentes, si los hay; antiinflamatorios no esteroideos; férulas para la muñeca en posición neutra (volar), sobre todo durante la noche; inyección de glucocorticoide/anestésico en el túnel del carpo, y descompresión quirúrgica mediante la división del ligamento transversal del carpo. Se considera intervención quirúrgica si la respuesta a los tratamientos no quirúrgicos es deficiente; si existe atrofia o debilidad del músculo tenar, y si existen potenciales de desnervación significativa en la electromiografía.

Otras neuropatías proximales del mediano son muy infrecuentes e incluyen síndrome del pronador redondo y neuropatía interósea anterior, que a menudo ocurren como una forma parcial de plexitis braquial.

NEUROPATÍA CUBITAL EN EL CODO: "SÍNDROME DEL TÚNEL CUBITAL"

El nervio cubital pasa por la hendidura condílea, entre el epicóndilo medial y el olécranon. Los síntomas consisten en parestesias; hormigueo y entumecimiento en la parte medial de la mano, la mitad del cuarto dedo y el quinto dedo completo; dolor en el codo o antebrazo, y debilidad. Los signos consisten en disminución sensitiva con distribución cubital, signo de Tinel en el codo, junto con la debilidad y la atrofia de los músculos de la mano inervados por el cubital. El signo de Froment indica debilidad del aductor del pulgar; consiste en la flexión del pulgar en la articulación interfalángica cuando se intenta oponer el pulgar con el borde lateral del segundo dedo. Los datos EDx muestran enlentecimiento de la conducción motora del nervio cubital en el codo, con prolongación de las latencias sensitivas cubitales. El tratamiento consiste en evitar los factores agravantes, uso de cojinetes en los codos y cirugía para descomprimir el nervio en el túnel cubital. En raras ocasiones, las neuropatías cubitales también se producen en la muñeca, en el canal cubital (de Guyon), o en la mano, casi siempre después de un traumatismo.

NEUROPATÍA RADIAL

El nervio radial rodea la parte proximal del húmero en la hendidura espiral y continúa por la cara lateral del brazo para entrar al antebrazo, donde se divide en el nervio interóseo posterior y en el nervio superficial. Los síntomas y signos consisten en caída de la muñeca; debilidad para la extensión de los dedos; debilidad para la abducción del pulgar, y pérdida sensitiva en la cara dorsal del pliegue interdigital entre el pulgar y el índice. La fuerza del tríceps y el braquiorradial a menudo es normal; el reflejo del tríceps casi siempre se conserva intacto. La mayor parte de los casos de neuropatía radial se debe a lesiones compresivas (neuropráxicas) transitorias que se recuperan de manera espontánea en seis a ocho semanas. Si hubo compresión prolongada y daño axónico grave, tal vez se requieran varios meses para la recuperación. El tratamiento consiste en férulas para lesión de muñeca y para dedos; la prevención de compresión adicional, y terapia física para evitar la contractura en flexión. Si no hay mejoría en dos o tres semanas, se recomienda un estudio EDx para confirmar el diagnóstico clínico y determinar la gravedad del trastorno.

NEUROPATÍA CUTÁNEA FEMORAL LATERAL (MERALGIA PARESTÉSICA)

El nervio cutáneo femoral lateral nace del plexo lumbar superior (nervios espinales L2/3), cruza por el ligamento inguinal cerca de su inserción en el hueso iliaco y brinda sensibilidad a la cara anterolateral del muslo. La alte-

ración de este nervio también se conoce como meralgia parestésica. Las manifestaciones consisten en parestesias, entumecimiento y dolor ocasional en la cara lateral del muslo. Los síntomas se intensifican al estar de pie o caminar, se alivian al sentarse. La fuerza es normal y los reflejos de la rodilla permanecen intactos. El diagnóstico es clínico y casi nunca se realizan pruebas adicionales. La valoración EDX sólo es necesaria para descartar plexopatía lumbar, radiculopatía o neuropatía femoral. Si los síntomas y signos son típicos, no es necesaria la electromiografía. Las manifestaciones a menudo se resuelven en forma espontánea en unas semanas o meses, pero es posible que el entumecimiento sea permanente. El tratamiento consiste en pérdida de peso y evitación de cinturones ajustados. Pueden usarse analgésicos en forma de parche de lidocaína, fármacos no esteroideos y a veces, medicamentos para el dolor neuropático (cuadro 459-6). En casos raros se intenta la inyección local del nervio con un anestésico. La cirugía no tiene aplicación.

NEUROPATÍA FEMORAL

Las neuropatías femorales pueden ser complicaciones de un hematoma retroperitoneal; posición de litotomía; artroplastia o luxación de la cadera; oclusión de la arteria iliaca; procedimientos arteriales femorales; infiltración por neoplasia hematógena maligna; traumatismo inguinal penetrante; cirugía pélvica, incluidos histerectomía y trasplante renal, y diabetes (una forma parcial de plexopatía diabética lumbosacra); algunos casos son idiopáticos. Las personas con neuropatía femoral tienen dificultad para extender la rodilla y flexionar la cadera. Los síntomas sensitivos se localizan en la cara anterior del muslo y la parte medial de la pierna, aunque sólo existen en la mitad de los casos informados. Un componente doloroso prominente es la excepción, más que la regla; puede ser tardío y a menudo se limita por sí mismo. El reflejo del cuádriceps (rotuliano) está disminuido.

NEUROPATÍA CIÁTICA

Las neuropatías ciáticas a menudo complican la artroplastia de cadera, procedimientos pélvicos en los que los pacientes permanecen en posición de litotomía por mucho tiempo, traumatismos, hematomas, infiltración tumoral y vasculitis. Además, muchas neuropatías ciáticas son idiopáticas. La debilidad puede afectar todos los movimientos de los tobillos y dedos de los pies, así como la flexión de la pierna en la rodilla; se conservan la abducción y extensión del muslo en la cadera. Existe pérdida sensitiva en todo el pie y la región lateral distal de la pierna. Están disminuidos el reflejo del tobillo y a veces el de la corva, aunque lo más usual es que estén ausentes del lado afectado. La rama peronea del nervio ciático casi siempre se afecta en forma desproporcionada a su contraparte tibial. Por tanto, es posible que sólo haya debilidad para la dorsiflexión y eversión del tobillo, con conservación de la flexión de la rodilla, inversión del tobillo y flexión plantar; estas características pueden llevar al diagnóstico erróneo de neuropatía peronea común.

NEUROPATÍA PERONEA

El nervio ciático se divide en la parte distal del fémur en los nervios tibial y peroneo. El nervio peroneo común pasa por detrás y por fuera de la cabeza del peroné, bajo el túnel peroneo. Luego se divide en el nervio peroneo superficial, que se distribuye en los músculos eversores del tobillo y brinda sensibilidad de la parte anterolateral distal de la pierna y el dorso del pie; el nervio peroneo profundo inerva los músculos dorsiflexores del tobillo y los extensores de los dedos de los pies, además de brindar sensibilidad a la superficie del primero y segundo dedos del pie.

Los síntomas y signos consisten en caída del pie (debilidad para la dorsiflexión del tobillo, extensión de los dedos y eversión del tobillo) y pérdida variable de la sensibilidad, que puede tener el tipo del peroneo superficial o el profundo. Casi nunca hay dolor. Es posible que comience por la mañana al despertar. Es necesario distinguir la neuropatía peronea de la radiculopatía de L5. En ésta existe debilidad de los inversores y eversores del tobillo, y la EMG con aguja revela desnervación. La valoración EDx ayuda a localizar la lesión. La velocidad de conducción motora peronea está disminuida y la amplitud se reduce al pasar la cabeza del peroné. El tratamiento consiste en pérdida rápida de peso y en no cruzar las piernas. La caída del pie se trata con una abrazadera para tobillo. Puede usarse un cojinete para la rodilla sobre la cara lateral para evitar la compresión adicional. La mayor parte de los casos se resuelve en forma espontánea en semanas o meses.

RADICULOPATÍAS

Por lo general, las radiculopatías se deben a la compresión por enfermedad articular degenerativa y discos herniados, pero hay varias causas inusuales (**cuadro 459-9**). La enfermedad espinal degenerativa afecta a varias estructuras distintas, lo que estrecha el diámetro del orificio neural o el conducto espinal en la columna y compromete la integridad de las raíces nerviosas; estas alteraciones se describen con detalle en el **capítulo 22**.

PLEXOPATÍAS

PLEXO BRAQUIAL

El plexo braquial está compuesto por tres troncos (superior, medio e inferior), con dos divisiones (anterior y posterior) por tronco (**fig. 459-2**). Más adelante, los troncos se dividen en tres cordones (medial, lateral y posterior), de los cuales surgen los múltiples nervios terminales que se distribuyen en el brazo. Las ramas primarias anteriores de C5 y C6 se fusionan para formar el tronco superior; la rama primaria anterior de C7 continúa como tronco medio, mientras que las ramas anteriores de C8 y T1 se unen para formar el tronco inferior. Existen varios trastornos que a menudo se relacionan con la plexopatía braquial.

Neuropatía del plexo braquial mediada por mecanismos inmunitarios La neuropatía del plexo braquial inmunitaria (IBPN, *immune-mediated brachial plexus neuropathy*) recibe varios nombres, como *plexitis braquial aguda*, *amiotrofia neurálgica* y *síndrome de Parsonage-Turner*. Por lo general, la IBPN se presenta con inicio agudo de dolor intenso en la región del hombro. Por lo general, el dolor intenso dura de varios días a unas cuantas semanas, aunque a veces persiste un dolor sordo. Es posible que los pacientes no perciban debilidad del brazo en la etapa temprana de la evolución porque el dolor limita el movimiento. Sin embargo, conforme el dolor se disipa se perciben la debilidad y, a menudo, la pérdida sensitiva. En ocasiones los ataques recurren.

Los datos clínicos dependen de la distribución de la afectación (p. ej., tronco específico, divisiones, cordones o nervios terminales). El tipo más frecuente de la IBPN afecta al tronco superior, o implica mononeuropatías únicas o múltiples que afectan sobre todo los nervios supraescapular, torácico largo o axilar. Además, pueden afectarse al mismo tiempo los nervios frénico e interóseo anterior. También es posible que cualquiera de estos nervios se afecte de manera aislada. La valoración EDx permite confirmar y localizar el (los) sitio(s) afectado(s). Con frecuencia se recurre al tratamiento empírico del dolor intenso con glucocorticoides en el periodo agudo.

Plexopatías braquiales relacionadas con neoplasias Las neoplasias que afectan el plexo braquial pueden ser tumores nerviosos primarios, cánceres locales que se extienden al plexo (p. ej., tumor pulmonar de Pancoast o linfoma) o tumores metastásicos. Los tumores primarios del plexo bra-

CUADRO 459-9 Causas de radiculopatía

- Hernia del núcleo pulposo
- Enfermedad articular degenerativa
- Artritis reumatoide
- Traumatismo
- Fractura por compresión del cuerpo vertebral
- Enfermedad de Pott
- Compresión por tumoración extradural (p. ej., meningioma, tumor metastásico, hematoma, absceso)
- Tumor nervioso primario (p. ej., neurofibroma, schwannoma, neurinoma)
- Meningitis carcinomatosa
- Diseminación perineural de tumor (p. ej., cáncer prostático)
- Polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria aguda
- Polirradiculopatía desmielinizante inflamatoria crónica
- Sarcoidosis
- Amiloidoma
- Radiculopatía diabética
- Infección (enfermedad de Lyme, herpes zóster, citomegalovirus, sífilis, esquistosomosis, estrongiloidosis)

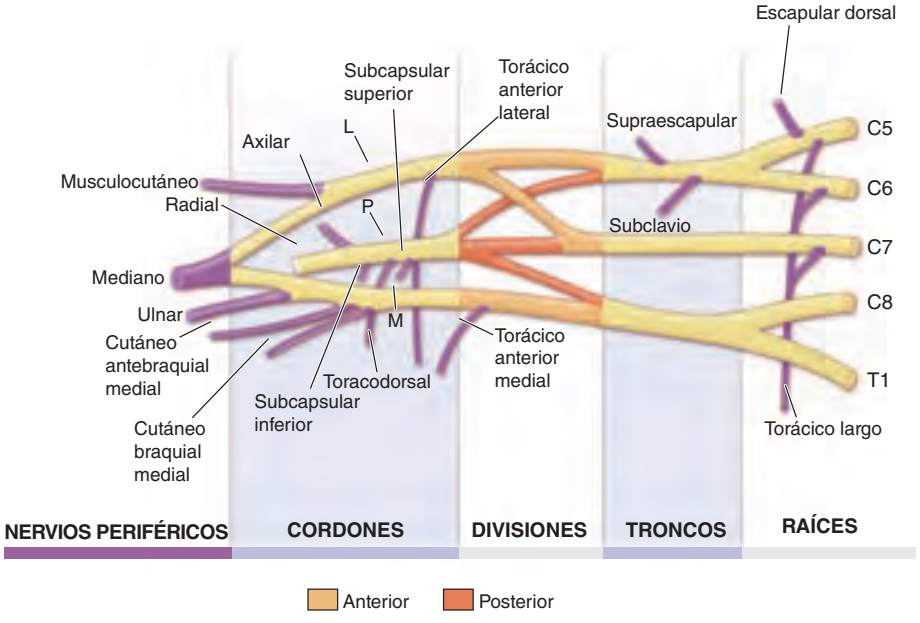


FIGURA 459-2. Anatomía del plexo braquial. L, lateral; M, medial; P, posterior. *(Tomado con autorización a partir de J Goodgold: Anatomical Correlates of Clinical Electromyography. Baltimore, Williams and Wilkins, 1974, p. 126.)*

quial son menos frecuentes que las neoplasias secundarias; incluyen schwannomas, neurinomas y neurofibromas. Son más frecuentes los tumores secundarios que afectan al plexo braquial y siempre son malignos. Surgen de neoplasias locales que se extienden hacia el plexo. Por ejemplo, el tumor de Pancoast del lóbulo superior del pulmón puede invadir o comprimir el tronco inferior, mientras que un linfoma primario originario de los ganglios linfáticos cervicales o axilares también podría infiltrar el plexo. Los tumores de Pancoast casi siempre se manifiestan por dolor en el brazo de inicio insidioso; trastorno sensitivo en la cara medial del antebrazo y la mano, y debilidad y atrofia de los músculos intrínsecos de la mano, junto con síndrome de Horner ipsolateral. La CT o MRI del tórax permiten demostrar la extensión del tumor hacia el plexo. El daño metastásico del plexo braquial puede ocurrir por la diseminación del cáncer mamario hacia los ganglios linfáticos, con diseminación a los nervios cercanos.

Plexopatías perioperatorias (esternotomía mediana) Los procedimientos quirúrgicos complicados más a menudo por plexopatía braquial son los que incluyen esternotomía mediana (p. ej., cirugías a corazón abierto y toracotomías). La plexopatía braquial se presenta hasta en 5% de los pacientes después de una esternotomía mediana y casi siempre afecta el tronco inferior. Por tanto, las personas manifiestan un trastorno sensitivo que afecta la parte medial del antebrazo y mano, además de debilidad de los músculos intrínsecos de la mano. El mecanismo se relaciona con el estiramiento de tronco inferior, por lo que la mayoría de los individuos se recupera en unos cuantos meses.

Plexo lumbosacro El plexo lumbar se origina de las ramas primarias ventrales de los primeros cuatro nervios espinales lumbares (fig. 459-3). Estos nervios descienden en sentido lateral desde la columna vertebral dentro del músculo psoas mayor. El nervio femoral deriva de las ramas dorsales de las segunda a cuarta ramas ventrales lumbares. El nervio obturador nace de las ramas ventrales de las mismas ramas lumbares. El plexo lumbar se comunica con el plexo sacro mediante el tronco lumbosacro, que contiene algunas fibras de la cuarta rama ventral lumbar y todas las fibras de la quinta (fig. 459-4).

El plexo sacro es parte del plexo lumbosacro que se forma por la unión del tronco lumbosacro con las ramas ventrales del primero al cuarto nervios sacros. El plexo se encuentra en la pared posterior y posterolateral de la pelvis, y sus componentes convergen hacia la hendidura ciática. El tronco lateral del nervio ciático (que forma el nervio peroneo común) nace de la unión de las ramas dorsales del tronco lumbosacro (L4, L5) y las ramas dorsales de las ramas ventrales de los nervios espinales S1 y S2. El tronco medial del nervio ciático (que forma el nervio tibial) nace de las divisiones ventrales de las mismas ramas ventrales (L4-S2).

PLEXOPATÍAS LUMBOSACRAS

Por lo general, las plexopatías se reconocen cuando existen deficiencias motoras, sensitivas y, si es aplicable, reflejas en múltiples nervios y distribuciones segmentarias limitadas a una extremidad. Cuando es posible llevar a cabo su localización dentro del plexo lumbosacro, la mejor localización que puede esperarse es la designación como plexopatía lumbosacra, plexopatía sacra, lesión del tronco lumbosacro o panplexopatía. Aunque las plexopatías lumbares pueden ser bilaterales, casi siempre se desarrollan en forma gradual y en momentos distintos; es más probable que las plexopatías sacras se comporten de esta manera por su mayor proximidad anatómica. El diagnóstico diferencial de la plexopatía incluye trastornos del cono medular y la cauda equina (polirradiculopatía). Si el dolor y el daño sensitivo son ligeros, también debe considerarse la enfermedad de la neurona motora.

Las causas de las plexopatías lumbosacras se listan en el cuadro 459-10. La radiculopatía diabética (descrita antes) es una causa bastante frecuente de debilidad dolorosa en las piernas. Las plexopatías lumbosacras son una complicación bien reconocida de hemorragia retroperitoneal. Varios tumores malignos primarios y metastásicos pueden afectar también el plexo lumbosacro; incluyen carcinoma cervicouterino, endometrial y ovárico;

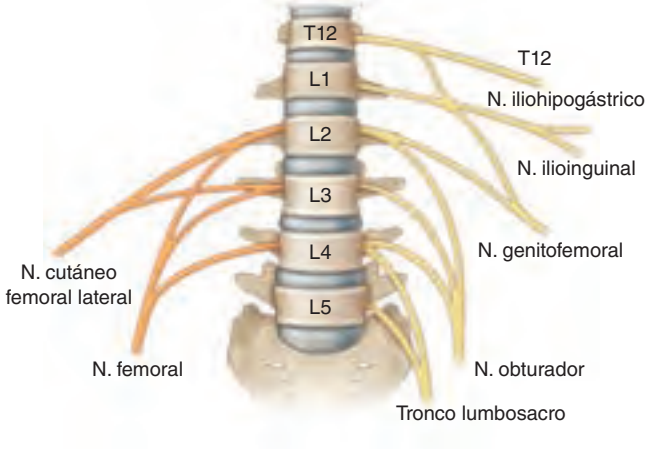


FIGURA 459-3. Plexo lumbar. Las divisiones posteriores están en ***color anaranjado***, las anteriores en ***amarillo***. *(Tomado con autorización a partir de J Goodgold: Anatomical Correlates of Clinical Electromyography. Baltimore, Williams and Wilkins, 1974, p. 126.)*

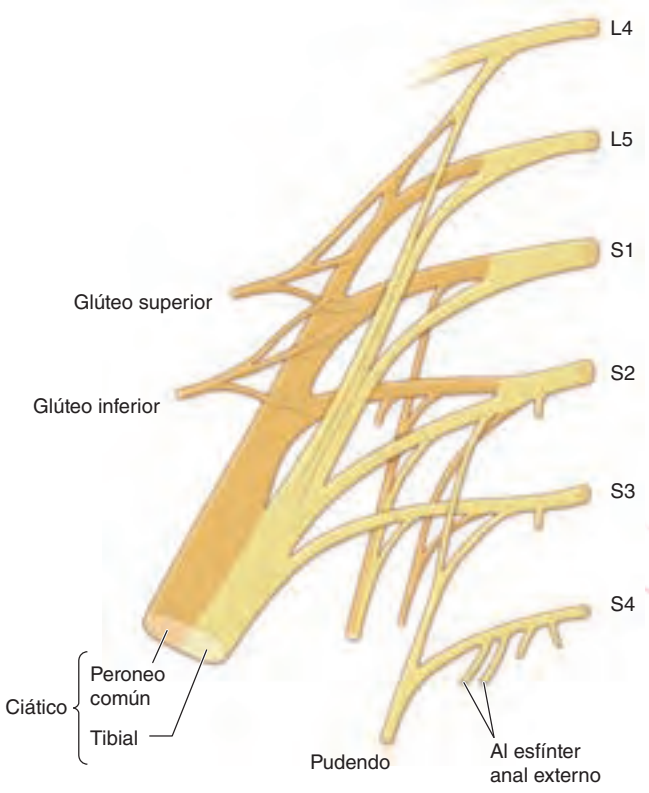


FIGURA 459-4. Plexo lumbosacro. Las divisiones posteriores están en ***color anaranjado***, las anteriores en ***amarillo***. *(Tomado con autorización a partir de J Goodgold: Anatomical Correlates of Clinical Electromyography. Baltimore, Williams and Wilkins, 1974, p. 126.)*

osteosarcoma; cáncer testicular; mieloma múltiple; linfoma; leucemia mielógena aguda; cáncer colónico; carcinoma de células epidermoides del recto; adenocarcinoma de origen desconocido, y diseminación intraneural de cáncer prostático.

ENFERMEDAD NEOPLÁSICA RECURRENTE O PLEXOPATÍA INDUCIDA POR RADIACIÓN

Un tratamiento frecuente para varias neoplasias malignas es la radiación, y el campo expuesto puede incluir partes del plexo braquial. En tales situaciones a veces es difícil determinar si una nueva plexopatía braquial o lumbosacra se debe a la presencia tumoral dentro del plexo o a daño nervioso causado por la radioterapia. La radiación puede causar anomalías microvasculares y fibrosis en los tejidos circundantes, lo cual daña los axones y las células de Schwann. La plexopatía inducida por radiación puede aparecer meses o años después del tratamiento y depende de la dosis.

La invasión tumoral casi siempre es dolorosa y afecta más a menudo al tronco superior. Los estudios de imágenes, como la MRI y la CT son útiles, aunque pueden ser engañosos cuando hay invasión microscópica del plexo. La EMG aporta información útil si se observan descargas semejantes a las musculares, ya que este hallazgo sugiere daño inducido por la radiación.

CUADRO 459-10 Plexopatías lumbosacras: causas

- Hematoma retroperitoneal
- Absceso en el psoas
- Neoplasia maligna
- Neoplasia benigna
- Radiación
- Amiloide
- Radiculoplexopatía diabética
- Radiculoplexopatía idiopática
- Sarcoidosis
- Oclusión/cirugía aórtica
- Posición de litotomía
- Artroplastia de cadera
- Fractura pélvica
- Lesión obstétrica

VAORACIÓN Y TRATAMIENTO DE LAS PLEXOPATÍAS

La mayoría de los pacientes con plexopatías se valoran con MRI y pruebas EDx. El dolor intenso de la plexopatía lumbosacra idiopática a veces responde a un curso corto de glucocorticoides.

460 Síndrome de Guillain-Barré y otras neuropatías mediadas por mecanismos inmunitarios

Stephen L. Hauser, Anthony A. Amato

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

El síndrome de Guillain-Barré (GBS, *Guillain-Barré syndrome*) es una polirradiculoneuropatía aguda, con frecuencia grave y de evolución fulminante, de origen autoinmunitario. Se presenta todo el año, con una tasa de uno a cuatro casos por cada 100 000 habitantes cada año; en Estados Unidos ocurren cerca de 5 000 a 6 000 casos al año. El riesgo de GBS es un poco mayor en los varones que en las mujeres, y en los países occidentales afecta más a menudo a los adultos que a los niños.

Manifestaciones clínicas El GBS se manifiesta como un cuadro de parálisis motora arrefléxica de evolución rápida, con o sin alteraciones sensitivas. El modelo habitual es una parálisis ascendente que al principio se percibe como si las piernas fueran de goma. Lo habitual es que la debilidad evolucione en un lapso de horas a pocos días, y a menudo se acompaña de disestesias con hormigueos en las extremidades. Las piernas son afectadas con mayor intensidad que los brazos y en 50% de los pacientes se observa paresia facial. Los pares craneales inferiores también se afectan a menudo, con debilidad bulbar que causa dificultad para el manejo de secreciones y mantenimiento de la vía respiratoria; a veces, en estos pacientes, el diagnóstico se confunde al principio con isquemia del tronco del encéfalo. También es habitual el dolor en el cuello, hombro, espalda o difuso en toda la columna en las etapas iniciales del GBS y ocurre en cerca de 50% de los casos. En la mayoría de los pacientes es indispensable la hospitalización, y en distintas series, hasta 30% necesita asistencia ventilatoria en algún momento de la enfermedad. La necesidad de ventilación mecánica tiene que ver con debilidad más grave al momento del ingreso, progresión rápida y presencia de debilidad facial o bulbar durante la primera semana de evolución. Al inicio no suele haber fiebre ni síntomas generales; cuando el paciente los presenta, hay que poner en duda el diagnóstico. Los reflejos tendinosos profundos suelen desaparecer a los pocos días del inicio. Los déficits sensitivos cutáneos (como pérdida de la sensibilidad dolorosa y térmica) suelen ser relativamente leves; no obstante, las funciones mantenidas por fibras sensitivas de calibre grueso, como los reflejos tendinosos profundos y la propiocepción, suelen tener una mayor afectación. En los casos graves suele observarse disfunción vesical, aunque de manera transitoria. Cuando la disfunción vesical es una característica destacada y aparece al inicio de la enfermedad es necesario considerar otras posibilidades distintas del GBS, en especial procesos medulares. Una vez que se detiene el empeoramiento del cuadro y el paciente se estabiliza (casi siempre a las cuatro semanas del inicio), es poco probable que la enfermedad siga avanzando.

Es frecuente el daño al sistema nervioso autónomo y puede ocurrir incluso en pacientes con GBS leve. Las manifestaciones habituales son pérdida del control vasomotor con amplia fluctuación de la presión arterial,

CUADRO 460-1 Subtipos del síndrome de Guillain-Barré (GBS)

Subtipo	Características	Electrodiagnóstico	Patología
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP)	Afectación más frecuente en adultos que en niños; 90% de los casos en países occidentales; recuperación rápida; anticuerpos anti-GM1 (<50%)	Desmielinizante	Ataque inicial en la superficie de las células de Schwann; lesión difusa de la mielina, activación de macrófagos e infiltración linfocítica; lesión axónica secundaria variable
Neuropatía axónica motora aguda (AMAN)	Niños y adultos jóvenes; prevalencia alta en China y México; puede ser estacional; recuperación rápida; anticuerpos anti-GD1a	Axónico	Ataque inicial en los nódulos motores de Ranvier; activación de macrófagos, escasos linfocitos, abundantes macrófagos periaxónicos; grandes variaciones en la gravedad de la lesión axónica
Neuropatía axónica sensitivomotora aguda (AMSAN)	Principalmente adultos; rara; recuperación lenta y a menudo incompleta; muy relacionada con la AMAN	Axónico	Similares a las de la AMAN, pero también con afectación de nervios y raíces sensitivos; lesión axónica por lo común grave
Síndrome de Miller-Fisher (MFS)	Adultos y niños; oftalmoplejía, ataxia y arreflexia; anticuerpos anti-GQ1b (90%)	Axónico o desmielinizante	Pocos casos estudiados; características similares a las de la AIDP

hipotensión postural y arritmias cardiacas. Estas manifestaciones ameritan vigilancia y tratamiento estrictos y pueden ser letales. El dolor es otra manifestación frecuente del GBS; además del dolor agudo descrito antes, es factible que haya dolor sordo en los músculos debilitados que los pacientes comparan al que se siente al día siguiente de un ejercicio excesivo. Otros cuadros dolorosos que se observan en el GBS son el dolor disestésico en las extremidades, debido a la afectación de fibras nerviosas sensitivas. Estos cuadros dolorosos se resuelven espontáneamente y se deben tratar con analgésicos comunes **(cap. 18)**.

En la actualidad se consideran varios subtipos de GBS, determinados principalmente por sus características electrodiagnósticas y anatomopatológicas **(cuadro 460-1)**. La variante más frecuente es la polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP, *acute inflammatory demyelinating polyneuropathy*). Además hay dos variantes axónicas que a menudo tienen un cuadro clínico grave: la neuropatía axónica motora aguda (AMAN, *acute motor axonal neuropathy*) y la neuropatía axónica sensitivomotora aguda (AMSAN, *acute motor sensory axonal neuropathy*). También hay diversos síndromes de Guillain-Barré limitados o regionales. Entre éstos, es notable el síndrome de Miller-Fisher (MFS, *Miller-Fisher syndrome*) que se presenta como ataxia y arreflexia de evolución rápida en las extremidades sin debilidad, junto con oftalmoplejía, muchas veces con parálisis pupilar. La variante del MFS representa cerca de 5% de todos los casos de GBS y guarda una relación importante con anticuerpos contra el ganglíosido GQ1b (véase más adelante "Inmunopatogenia"). Otras variantes regionales del GBS son: 1) formas sensitivas puras; 2) oftalmoplejía con anticuerpos contra GQ1b como parte del GBS motor-sensitivo grave; 3) GBS con parálisis bulbar y facial grave, a veces relacionada con infección previa por citomegalovirus (CMV) y anticuerpos contra GM2, y 4) pandisautonomía aguda **(cap. 454)**.

Antecedentes Alrededor de 70% de los casos de GBS son precedidos en una a tres semanas por un proceso infeccioso agudo, generalmente respiratorio o gastrointestinal. Los cultivos y las pruebas seroepidemiológicas muestran que 20 a 30% de todos los casos que ocurren en Estados Unidos, Europa y Australia van precedidos de infección o reinfección por *Campylobacter jejuni*. Una proporción similar es precedida de infección por alguno de los virus del herpes, a menudo citomegalovirus (CMV) o virus de Epstein-Barr. Otros virus, así como *Mycoplasma pneumoniae*, han sido identificados como microorganismos implicados en las infecciones que anteceden al GBS. También la vacunación reciente se ha asociado al GBS. La vacuna contra la gripe (influenza) porcina, de aplicación generalizada en Estados Unidos en 1976, es el ejemplo más notable. Sin embargo, las vacunas contra la gripe usadas de 1992 a 1994 sólo produjeron un caso adicional de GBS por millón de personas vacunadas, y las vacunas contra gripe estacional más recientes parecen conferir un riesgo de GBS <1 por millón. Los estudios epidemiológicos que analizan la vacunación demostraron sólo un aumento pequeño en el riesgo de GBS, cuando mucho. Las vacunaciones meningocócicas no parecen aumentar el riesgo. Las vacunas antirrábicas antiguas, que se preparaban con tejido nervioso, están implicadas como factor desencadenante del GBS en los países pobres, en los que todavía se usan; es posible que el mecanismo patógeno sea la inmunización contra los antígenos nerviosos. El GBS también se observa con frecuencia mayor de la que podría atribuirse al azar en los pacientes con linfoma, incluida la enfermedad de Hodgkin, en los pacientes seropositivos para VIH y en los individuos con lupus eritematoso sistémico (SLE, *systemic lupus erythematosus*). *C. jejuni* se ha visto implicado en los brotes estivales de AMAN entre niños y adultos jóvenes expuestos a pollos en las regiones rurales de China.

Inmunopatogenia Hay diferentes datos que apoyan el origen autoinmunitario de la AIDP, que es el tipo más frecuente y mejor estudiado de GBS; este concepto se extiende a todos los subtipos de GBS (cuadro 460-1).

Es probable que a la lesión hística producida en la AIDP contribuyan mecanismos inmunitarios celulares y humorales. La activación de los linfocitos T es sugerida por la observación de valores altos de citocinas y receptores de citocinas en el suero [interleucina (IL) 2, receptor de IL-2 soluble] y en el líquido cefalorraquídeo (LCR) [IL-6, factor de necrosis tumoral α, interferón gamma]. La AIDP presenta, además, una analogía muy importante con una inmunopatía experimental mediada por linfocitos T denominada *neuritis alérgica experimental* (EAN, *experimental allergic neuritis*); la EAN puede ser inducida en animales de laboratorio mediante sensibilización inmunitaria contra fragmentos proteínicos derivados de proteínas del nervio periférico y, en particular, contra la proteína P2. Con base en su analogía con la EAN, en un inicio se consideró que la AIDP podría ser una enfermedad primaria mediada por linfocitos T; sin embargo, en la actualidad hay abundantes datos que sugieren que los autoanticuerpos dirigidos contra determinantes no proteínicos podrían ser esenciales en la patogenia de muchos casos.

Datos de tipo circunstancial sugieren que todos los casos de GBS se deben a respuestas inmunitarias contra antígenos extraños (microorganismos infecciosos, vacunas) que se desvían al tejido nervioso del hospedador por un mecanismo de similitud de epítopo (semejanza molecular) **(fig. 460-1)**. Es probable que los objetivos nerviosos sean glucoconjugados, de manera específica gangliósidos **(cuadro 460-2; fig. 460-2)**. Los gangliósidos son glucoesfingolípidos complejos que contienen uno o más residuos de ácido siálico; diferentes gangliósidos participan en las interacciones célula-célula (incluidas las interacciones entre los axones y las células de la neuroglía), en la modulación de los receptores y en la regulación del crecimiento. Suelen estar expuestos en la membrana plasmática celular, lo que los hace vulnerables a un ataque mediado por anticuerpos. En el ser humano, los gangliósidos y otros glucoconjugados están presentes en grandes cantidades en el tejido nervioso y en sitios clave, como los nódulos de Ranvier. En el GBS son frecuentes los anticuerpos antiganglíosido (20 a 50% de los casos), sobre todo contra GM1, en particular en AMAN y AMSAN, y los casos precedidos de infección por *C. jejuni*. Además, *C. jejuni* aislado de las heces de los pacientes con GBS presenta estructuras glucolipídicas en la superficie que muestran reactividad cruzada antigénica con los gangliósidos, incluido GM1, más abundantes en los nervios del ser humano. Los residuos de ácido siálico de las cepas patógenas de *C. jejuni* también pueden activar las células dendríticas mediante la señalización por medio del receptor tipo *toll* (TLR4), que induce la diferenciación de los linfocitos B y amplifica aún más la autoinmunidad humoral. Otra serie de datos procede de la experiencia obtenida en Europa con el uso parenteral de gangliósidos de cerebro bovino purificados para el tratamiento de diferentes cuadros neuropáticos. Al cabo de cinco a 15 días de su inyección, algunos receptores han desarrollado un GBS axónico motor agudo con títulos altos de anticuerpos anti-GM1 que reconocen epítopos en los nódulos de Ranvier y en las placas motoras. En condiciones experimentales, los anticuerpos contra GM1 pueden desencadenar una lesión mediada por complemento en las uniones paranodales entre el axón y la célula glial, lo que interrumpe la aglomeración de conductos del sodio y tal vez contribuya al bloqueo en la conducción (véase más adelante "Fisiopatología").

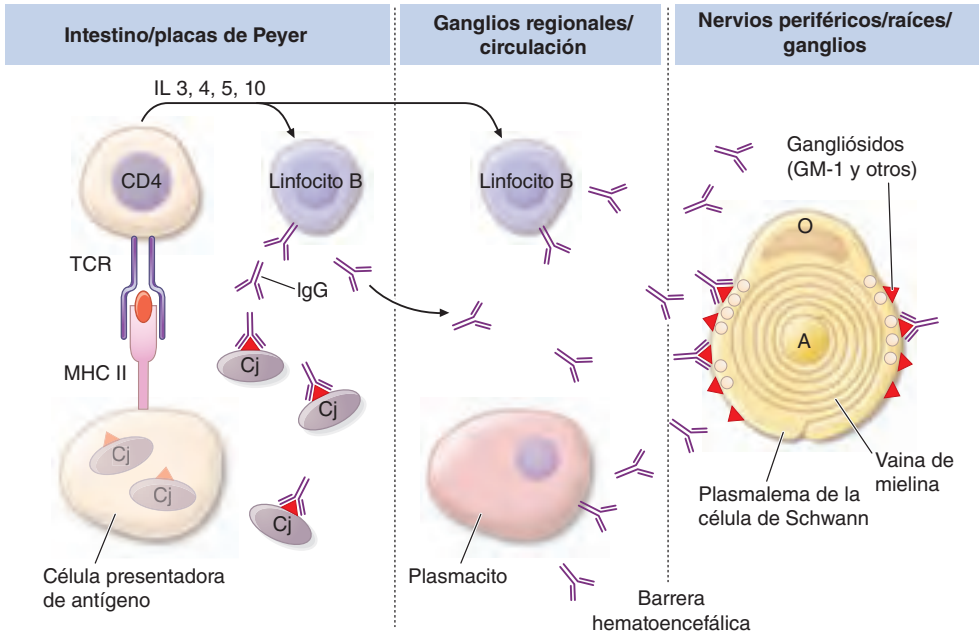


FIGURA 460-1. Inmunopatogenia propuesta para el síndrome de Guillain-Barré (GBS) asociado a la infección por *C. jejuni*. Los linfocitos B reconocen glucoconjugados en *C. jejuni* (Cj) (***triángulos***) que muestran reactividad cruzada con el ganglósido presente en la superficie celular de Schwann y en la mielina del nervio periférico. Algunos linfocitos B, activados a través de un mecanismo independiente de los linfocitos T, secretan principalmente IgM (no mostrado en el dibujo). Otros linfocitos B (***parte superior izquierda***) son activados a través de una vía parcialmente dependiente de linfocitos T y secretan principalmente IgG; la participación de los linfocitos T está representada por los linfocitos CD4 activados localmente por fragmentos de proteínas Cj que son presentados en la superficie de las células presentadoras de antígeno. Un paso esencial en el desarrollo del GBS es la salida de linfocitos B activados de las placas de Peyer hacia los ganglios linfáticos regionales. Es probable que los linfocitos T activados también faciliten la abertura de la barrera hematonerviosa, y propicien de esta manera la penetración de autoanticuerpos patógenos. Las primeras alteraciones en la mielina (***derecha***) consisten en edema entre las laminillas de la propia mielina y rotura vesicular (se muestra como ***pequeñas burbujas circulares***) en las capas más externas de la mielina. Estos efectos se asocian a la activación del complejo de ataque de membrana C5b-C9 y probablemente son mediados por la entrada de calcio; es posible que la citocina de macrófagos denominada factor de necrosis tumoral (TNF, *tumor necrosis factor*) también participe en la lesión de la mielina. A, axón; B, linfocito B; MHC II, complejo principal de histocompatibilidad (*major histocompatibility complex*) de clase II; O, oligodendrocito; TCR, receptor de linfocitos T (*T cell receptor*).

CUADRO 460-2 Principales anticuerpos contra glucolípidos que al parecer intervienen en las neuropatías de origen inmunitario

Cuadro clínico inicial	Anticuerpo blanco	Isotipo usual
Neuropatías inmunitarias agudas (síndrome de Guillain-Barré)		
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (AIDP)	No hay tipos claros	IgG (policlonal)
	GM1 más común	
Neuropatía axónica motora aguda (AMAN)	GD1a, GM1, GM1b, GalNAc- GD1a (<50% para cualquiera)	IgG (policlonal)
Síndrome de Miller-Fisher (MFS)	GQ1b (>90%)	IgG (policlonal)
Neuropatía cervicobraquial faríngea aguda (APCBN)	GT1a (¿casi todos?)	IgG (policlonal)
Neuropatías inmunitarias crónicas		
Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP) (75%)	PO, proteína P2 de mielina, PMP22, neurofascina	No hay un modelo claro
CIDP-M (vinculada a MGUS) (25%)	Sitios de unión neural	IgG, IgA (monoclonal)
Neuropatía crónica sensitiva >motora	SPGP, SGLPG (en MAG) (50%)	IgG, IgA (monoclonal)
	Incierto (50%)	IgM (monoclonal)
Neuropatía motora multifocal (MMN)	M1, GalNAc-GD1a, otros (25-50%)	IgM (policlonal, monoclonal)
Neuropatía atáxica sensitiva crónica	GD1b, GQ1b y otros gangliósidos de serie b	IgM (monoclonal)

Abreviaturas: CIDP-M, CIDP con gammapatía monoclonal; MAG, glucoproteína vinculada con mielina; MGUS, gammapatía monoclonal de importancia incierta.

Fuente: Modificado con autorización de HJ Willison, N Yuki: Brain 125:2591, 2002.

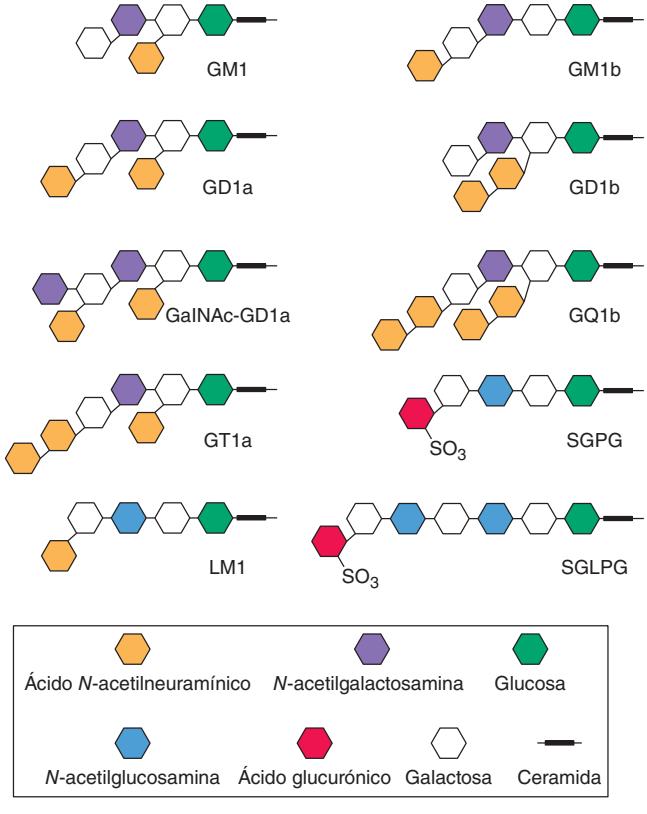


FIGURA 460-2. Glucolípidos implicados como antígenos en las neuropatías mediadas por mecanismos inmunitarios. *(Modificado de HJ Willison, N Yuki: Brain 125:2591, 2002.)*

En >90% de los pacientes con MFS se detectan anticuerpos anti-GQ1b IgG (cuadro 460-2; fig. 460-2) y las concentraciones de IgG son mayores al inicio de la enfermedad. En otras formas de GBS no se detectan anticuerpos anti-GQ1b, a menos que exista afectación de los nervios motores extraoculares. Una posible explicación para este vínculo es que dichos nervios presentan cantidades importantes de gangliósidos GQ1b, en comparación con los nervios periféricos de las extremidades. Además, en modelos experimentales se ha observado que un anticuerpo monoclonal anti-GQ1b elaborado contra *C. jejuni* aislado de un paciente con MFS bloquea la transmisión neuromuscular.

En conjunto, las observaciones anteriores constituyen pruebas de gran peso, pero no concluyentes, de que los autoanticuerpos tienen un cometido importante en la patogenia del GBS. Se han estudiado de manera más exhaustiva los anticuerpos contra gangliósidos, pero pudieran ser importantes también otros antígenos en la patogenia. Un estudio identificó anticuerpos de tipo IgG contra células de Schwann y neuronas (región del cono de crecimiento nervioso) en algunos casos de GBS. Para probar que tales anticuerpos son patógenos es necesario demostrar que pueden mediar la enfermedad después de la transferencia pasiva directa a hospedadores sin exposición previa; esto no ha ocurrido, aunque se ha descrito un caso de posible transferencia transplacentaria del GBS de madre a feto.

En la AIDP parece que en un paso temprano en la inducción del daño hístico se completa el depósito en la superficie externa de la célula de Schwann. La activación del complemento inicia una desintegración vesicular característica de la vaina de mielina y también conduce a la atracción de macrófagos activados, que participan en el daño a la mielina y los axones. En la AMAN, el patrón es distinto, ya que se deposita complemento junto con IgG en los nódulos de Ranvier a lo largo de los axones motores. Un dato interesante es que en la AMAN, los anticuerpos contra GD1a parecen tener una especificidad excelente que favorece su unión con las raíces nerviosas motoras, más que las sensitivas, aunque este ganglósido se expresa en ambos tipos de fibras.

Fisiopatología En las formas desmielinizantes del GBS, el mecanismo fisiopatológico de la parálisis flácida y de las alteraciones sensitivas es el bloqueo de la conducción. Esta observación, demostrable por medios electrofisiológicos, implica que las conexiones axónicas permanecen intactas. Por tanto, la recuperación puede tener lugar en cuanto se produce la desmielinización. En casos graves de GBS desmielinizante se suele producir degeneración axónica secundaria; su extensión se demuestra electrofisiológicamente. La mayor gravedad de la degeneración axónica secundaria se relaciona con mayor lentitud en la recuperación y con un mayor grado de discapacidad residual. Cuando el estudio electrofisiológico indica un modelo axónico primario, la explicación es que los axones han sufrido degeneración y se han desconectado de sus objetivos (de manera específica, de las uniones neuromusculares) y, por tanto, deben regenerarse para que ocurra la recuperación. En los casos con afectación axónica motora en que la recuperación es rápida, se considera que la lesión está localizada en ramas motoras preterminales, lo que permite que tengan lugar rápidamente la regeneración y la reinervación. Otra posibilidad en los casos leves es que los renuevos colaterales y la reinervación a partir de los axones motores que sobreviven cercanos a la unión neuromuscular empiecen a restablecer la continuidad fisiológica con las células musculares durante un periodo de varios meses.

Datos de laboratorio Los datos del LCR son peculiares y comprenden un mayor valor de proteína en dicho líquido (1 a 10 g/L [100 a 1 000 mg/100 mL]) sin pleocitosis acompañante. El LCR suele ser normal cuando los síntomas han durado 48 h o menos; al final de la primera semana por lo común aumentan los valores de proteínas. En ocasiones se observa un aumento transitorio del recuento de leucocitos en el LCR (10 a 100/μL) en el GBS por lo demás típico. Sin embargo, la pleocitosis sostenida del LCR sugiere otro diagnóstico (mielitis viral) o un diagnóstico concurrente, como infección por VIH no identificada; leucemia o linfoma con infiltración de los nervios, o neurosarcoidosis. Los datos en el estudio electrodiagnóstico son leves o nulos en las etapas iniciales del GBS y van retrasados con respecto a la evolución clínica. En la AIDP, las manifestaciones más tempranas son latencias distales prolongadas y reducción en la amplitud de los potenciales de acción muscular compuestos (CMAP, *compound muscle action potentials*), tal vez por el daño preferente a las raíces nerviosas y las terminaciones motoras distales en la parte temprana de la evolución. Después se observan disminución de la velocidad de conducción, bloqueo de la conducción y dispersión temporal (cuadro 460-1). En ocasiones, los potenciales de acción en los nervios sensitivos (SNAP, *sensory nerve action potentials*) son normales en los pies (p. ej., nervio sural), pero anormales en los brazos. Esto también es signo de que el paciente no tiene una de las polineuropatías más típicas "dependientes de la longitud". En casos con alteraciones axónicas primarias, el principal hallazgo del estudio electrodiagnóstico es la disminución de la amplitud de los CMAP (también los SNAP en la AMSAN) sin que se reduzca la velocidad de conducción ni se prolonguen las latencias distales.

Diagnóstico El GBS es una entidad descriptiva. El diagnóstico de AIDP se establece cuando se identifica el patrón de parálisis de evolución rápida con arreflexia, ausencia de fiebre y otros síntomas sistémicos, y los fenómenos antecedentes característicos. En 2011, la *Brighton Collaboration* elaboró una nueva serie de definiciones de caso para GBS en respuesta a las necesidades de los estudios epidemiológicos de vacunación y valoración de riesgos de GBS **(cuadro 360-3)**. Estos criterios se validaron después. Otros trastornos que podrían incluirse en el diagnóstico diferencial son mielopatías agudas (sobre todo si hay dolor de espalda prolongado y trastorno de los esfínteres); difteria (trastornos bucofaríngeos tempranos); polirradiculitis de Lyme y otras parálisis causadas por garrapatas; porfiria (dolor abdominal, convulsiones, psicosis); neuropatía vasculítica (revisar la velocidad de eritrosedimentación, descrita más adelante); poliomielitis (es frecuente que haya fiebre y meningismo); virus del Nilo occidental; polirradiculitis por CMV (en pacientes inmunodeprimidos); neuropatía o miopatía de enfermedad grave; trastornos de la unión neuromuscular, como miastenia grave y botulismo (se pierde pronto la reactividad pupilar); intoxicación con organofosforados, talio o arsénico; intoxicación paralítica por mariscos, o hipofosfatemia grave (rara). Las pruebas de laboratorio ayudan a descartar los trastornos que simulan el GBS. Es posible que los datos en el estudio electrodiagnóstico sean mínimos y la concentración de proteína en LCR no aumente hasta el final de la primera semana. Si hay una fuerte sospecha del diagnóstico, el tratamiento debe iniciarse sin esperar la evolución de los signos en el estudio electrodiagnóstico y de LCR característicos. Los pacientes con GBS y factores de riesgo para VIH, o con pleocitosis del LCR, deben someterse a prueba serológica para VIH.

TRATAMIENTO SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

En casi todos los pacientes con GBS, el tratamiento debe iniciarse lo antes posible después del diagnóstico. Cada día cuenta; alrededor de dos semanas después de los primeros síntomas motores aún no se sabe si la inmunoterapia es efectiva. Si el paciente ya se estabilizó, es probable que el tratamiento ya no esté indicado, a menos que exista debilidad motora grave y no sea posible descartarse que aún continúe el ataque inmunitario. Puede iniciarse inmunoglobulina intravenosa (IVIg) en dosis altas o plasmaféresis, ya que tienen la misma eficacia para el GBS típico. La combinación de ambos tratamientos no es mucho mejor que cualquiera de ellos solo. A menudo se elige la IVIg como tratamiento inicial por la facilidad de administración y por la seguridad ya confirmada. Los datos anecdóticos también sugieren que la IVIg es preferible a la plasmaféresis (PE, *plasma exchange*) para las variantes AMAN y MFS del síndrome. La IVIg se administra en cinco infusiones diarias hasta una dosis total de 2 g/kg de peso corporal. Hay ciertos indicios de que los autoanticuerpos del GBS se neutralizan por los anticuerpos antiidiotípicos presentes en las preparaciones de IVIg, lo que tal vez explique su efecto terapéutico. Un curso de plasmaféresis casi siempre consiste en PE de cerca de 40 a 50 mL/kg cuatro o cinco veces en una semana. El metaanálisis de estudios clínicos con asignación al azar indica que el tratamiento reduce la necesidad de ventilación mecánica casi a la mitad (de 27 a 14% con PE) y aumenta la probabilidad de recuperación completa luego de un año (55 a 68%). Es posible observar una mejoría funcional significativa hacia el final de la primera semana de tratamiento, aunque el cambio puede retrasarse varias semanas. La falta de mejoría notable después de un curso de IVIg o plasmaféresis no es indicación para usar otro tratamiento. Sin embargo, hay algunos pacientes que reciben tratamiento en etapas tempranas del GBS y mejoran, pero luego recaen en un mes. Un nuevo curso breve del tratamiento original casi siempre es efectivo en tales casos. No se ha observado que los glucocorticoides sean efectivos en el GBS. Pocos pacientes con formas muy leves del síndrome, sobre todo los que parecen haber alcanzado ya la meseta cuando reciben atención, pueden tratarse en forma conservadora, sin IVIg ni PE.

Durante la fase de agravación del GBS, la mayoría de los enfermos necesita vigilancia en la unidad de cuidados intensivos, con atención especial a la capacidad vital, ritmo cardiaco, presión sanguínea, nutrición, profilaxia para trombosis venosa profunda, estado cardiovascu-

CUADRO 460-3 Criterios de Bbrighton para el diagnóstico del síndrome de Guillain-Barré (GBS) y el síndrome de Miller Fisher

Definiciones de caso clínico para diagnóstico de GBS

Nivel 1 de certeza diagnóstica

- Debilidad bilateral Y flácida de las extremidades
  - *Y*
- Disminución o ausencia de reflejos tendinosos profundos en extremidades débiles
  - *Y*
- Patrón de enfermedad monofásico e intervalo entre el inicio y el nadir de la debilidad ente 12 h y 28 días, con meseta clínica subsiguiente
  - *Y*
- Hallazgos electrofisiológicos consistentes con GBS
  - *Y*
- Disociación citoalbuminológica (o sea, aumento de proteína en el LCR por arriba del valor normal del laboratorio y cifra total de leucocitos en LCR <50 células/μL)
  - *Y*
- Ausencia de un diagnóstico alternativo identificado para la debilidad

Nivel 2 de certeza diagnóstica

- Debilidad bilateral Y flácida de las extremidades
  - *Y*
- Disminución o ausencia de reflejos tendinosos profundos en extremidades débiles
  - *Y*
- Patrón de enfermedad monofásico e intervalo entre el inicio y el nadir de la debilidad ente 12 h y 28 días, con meseta clínica subsiguiente
  - *Y*
- Recuento total de leucocitos en el LCR <50 células/μL (con o sin aumento de proteína en el LCR sobre el nivel normal del laboratorio)
  - *O*
- Si no se obtiene LCR o no se tienen los resultados, estudios electrofisiológicos indicativos de GBS
  - *Y*
- Ausencia de diagnóstico alternativo identificado para la debilidad

Nivel 3 de certeza diagnóstica

- Debilidad bilateral Y flácida de las extremidades
  - *Y*
- Disminución o ausencia de reflejos tendinosos profundos en extremidades débiles
  - *Y*
- Patrón de enfermedad monofásico e intervalo entre el inicio y el nadir de la debilidad ente 12 h y 28 días, con meseta clínica subsiguiente
  - *Y*
- Ausencia de diagnóstico alternativo identificado para la debilidad

Definiciones de caso clínico para el diagnóstico de síndrome de Miller Fisher

Nivel 1 de certeza diagnóstica

- Oftalmoparesia bilateral y ausencia o reducción bilateral de reflejos tendinosos, y ataxia
  - *Y*
- Ausencia de debilidad de extremidades
  - *Y*
- Patrón de enfermedad monofásico e intervalo entre el inicio y el nadir de la debilidad entre 12 h y 28 días, con meseta subsiguiente
  - *Y*
- Disociación citoalbuminológica (o sea, aumento de proteína en el LCR por arriba del valor normal del laboratorio y cifra total de leucocitos en LCR <50 células/μL)
  - *Y*
- Estudios de conducción nerviosa normales O indicativos de afectación sólo de nervios sensitivos
  - *Y*
- Sin alteraciones en la conciencia ni signos del tracto corticoespinal
  - *Y*
- Ausencia de diagnóstico alternativo identificado

Nivel 2 de certeza diagnóstica

- Oftalmoparesia bilateral y ausencia o reducción bilateral de reflejos tendinosos, y ataxia
  - *Y*
- Ausencia de debilidad de extremidades
  - *Y*
- Patrón de enfermedad monofásico e intervalo entre el inicio y el nadir de la debilidad entre 12 h y 28 días, con meseta subsiguiente
  - *Y*
- LCR con recuento total de leucocitos <50 células/μL (con o sin aumento de proteína en el LCR por arriba del valor normal del laboratorio)
  - *O*
- Estudios de conducción nerviosa normales O indicativos de afectación sólo de nervios sensitivos
  - *Y*
- Sin alteraciones de la conciencia ni en los signos del tracto corticoespinal
  - *Y*
- Ausencia de diagnóstico alternativo identificado

Nivel 3 de certeza diagnóstica

- Oftalmoparesia bilateral y ausencia o reducción bilateral de reflejos tendinosos, y ataxia
  - *Y*
- Ausencia de debilidad de extremidades
  - *Y*
- Patrón de enfermedad monofásico e intervalo entre el inicio y el nadir de la debilidad entre 12 h y 28 días, con meseta subsiguiente
  - *Y*
- Sin alteraciones en la conciencia ni en los signos del tracto corticoespinal
  - *Y*
- Ausencia de diagnóstico alternativo identificado

Abreviatura: LCR, líquido cefalorraquídeo.

Fuente: Tomado de JJ Sejvar *et al.*: Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine 29:599, 2011. Estudio de validación publicado por C Fokke *et al.*: Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and validation of Brighton criteria. Brain 137:33, 2014.

lar, consideración temprana (luego de dos semanas de intubación) de traqueotomía y fisioterapia torácica. Como se indicó, cerca de 30% de los pacientes con GBS necesita asistencia ventilatoria, a veces por largos periodos (varias semanas o más). Son importantes los cambios de posición frecuentes y la atención asidua de la piel, al igual que los ejercicios diarios de la amplitud de movimiento para evitar las contracturas articulares, además de tranquilizar al paciente todos los días en cuanto a la expectativa casi siempre buena de recuperación.

Pronóstico y recuperación Alrededor de 85% de los pacientes con GBS logra la recuperación funcional completa en varios meses o un año, aunque es posible que persistan hallazgos menores en la exploración (como arreflexia) y las personas a menudo se quejan de síntomas persistentes, como fatiga. La tasa de mortalidad es <5% en el mejor de los contextos; en los casos de fallecimiento, la causa de la muerte suelen ser complicaciones pulmonares secundarias. El pronóstico es peor en los pacientes con lesión axónica proximal motora y sensitiva grave. Esta lesión axónica puede ser primaria o secundaria (véase antes "Fisiopatología"), pero en cualquier caso no es posible una regeneración eficaz. Otros factores que empeoran el pronóstico de recuperación son edad avanzada, cuadros fulminantes o muy graves y retraso en el inicio del tratamiento. Se sabe que 5 a 10% de los pacientes con GBS típico tienen una o más recidivas tardías; en tal situación, dichos casos se clasifican como polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (CIDP, *chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy*).

POLINEUROPATÍA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA CRÓNICA

La CIDP se diferencia del GBS por su evolución crónica. En otros aspectos, esta neuropatía comparte muchas características con el GBS, como el aumento de los valores de proteínas en el LCR y las alteraciones electro-

diagnósticas de desmielinización adquirida. La mayor parte de los casos se observan en adultos y el proceso es un poco más común en varones que en mujeres. La incidencia de la CIDP es menor que la del GBS, pero debido a su evolución más prolongada su prevalencia es mayor.

Manifestaciones clínicas Por lo general, el trastorno inicia de manera gradual durante meses o más tiempo, pero en unos cuantos casos la crisis inicial es indistinguible del GBS. Debe considerarse una forma de CIDP de inicio agudo cuando se observa deterioro en el GBS >9 semanas después del inicio o cuando hay al menos tres recaídas. Por lo general, los síntomas son motores y sensitivos. La debilidad de las extremidades casi siempre es simétrica, aunque puede haber una asimetría pronunciada en la variante neuropatía multifocal adquirida desmielinizante sensitiva y motora (MADSAM) (síndrome de Lewis-Sumner), en la que se afectan los nervios periféricos pequeños. Se observan variaciones considerables en los distintos casos. Algunos pacientes muestran una evolución progresiva crónica, en tanto que otros, por lo general de menor edad, tienen una evolución con recidivas y remisiones. Algunos pacientes sólo presentan alteraciones motoras, y en unos pocos casos se observa un síndrome relativamente puro de ataxia de origen sensitivo. El temblor se detecta en casi 10% de los casos, y puede ser más intenso durante los periodos de empeoramiento subagudo o de mejoría. Una pequeña proporción de los pacientes presenta alteraciones de los pares craneales, como oftalmoplejía externa. En los casos que reciben tratamiento, la CIDP suele reducir su gravedad con el transcurso del tiempo; el resultado es que muchos años después de su inicio, alrededor de 75% de los pacientes presenta una recuperación funcional razonable. En la CIDP es inusual el fallecimiento.

Diagnóstico El diagnóstico se basa en los datos clínicos, del LCR y del estudio electrofisiológico característicos. Por lo general, el LCR es acelular, con valor de proteínas alto, en ocasiones varias veces por encima del normal. Como en el GBS, la pleocitosis en el LCR obliga a considerar la infección por VIH, leucemia, linfoma y neurosarcoidosis. Los hallazgos en el estudio electrodiagnóstico revelan grados variables de disminución de la velocidad de conducción, latencias distales prolongadas, dispersión distal y temporal de los CMAP y bloqueo de la conducción, como las principales características. En particular, la presencia de bloqueo a la conducción es un signo seguro de un proceso desmielinizante adquirido. La evidencia de pérdida axónica, tal vez secundaria a la desmielinización, se observa en >50% de los pacientes. Está indicada la electroforesis de las proteínas séricas con inmunofijación para buscar gammapatía monoclonal y trastornos relacionados (véase más adelante "Gammapatía monoclonal de importancia incierta"). En todos los sujetos con diagnóstico preliminar de CIDP también es razonable descartar la vasculitis, enfermedad del tejido conjuntivo (sobre todo SLE), hepatitis crónica, infección por VIH, amiloidosis y diabetes mellitus. Otros trastornos relacionados son enfermedad intestinal inflamatoria y linfoma.

Patogenia Aunque en la CIDP hay indicios de activación inmunitaria, los mecanismos precisos de la patogenia se desconocen. La biopsia suele revelar poca inflamación y formación de capas de cebolla (capas imbricadas de prolongaciones atenuadas de las células de Schwann alrededor de un axón) debido a las fases recurrentes de desmielinización y remielinización (fig. 460-1). La respuesta al tratamiento sugiere que la CIDP es mediada por mecanismos inmunitarios; la CIDP responde a los glucocorticoides, en tanto que el GBS no. En fecha reciente se logró la transferencia pasiva de la desmielinización en animales de laboratorio, y para ello se utilizó IgG purificada obtenida del suero de algunos enfermos de CIDP, lo cual apoya una patogenia autoinmunitaria humoral. Una minoría de pacientes tiene anticuerpos séricos contra P0, la proteína P2 de mielina, PMP22 o neurofascina. También es interesante que se haya desarrollado en forma espontánea una enfermedad semejante a CIDP en ratones diabéticos no obesos (NOD, *nonobese diabetic*) cuando se eliminó por medios genéticos la molécula coestimulante inmunitaria B7-2 (CD86). Esto sugiere que la CIDP puede ser resultado de la activación alterada de los linfocitos T por las células presentadoras de antígeno.

Alrededor de 25% de los pacientes con manifestaciones clínicas de CIDP también presenta una gammapatía monoclonal de importancia incierta (MGUS, *monoclonal gammopathy of undetermined significance*). Los casos relacionados con Ig A o IgGκ monoclonales casi siempre responden al tratamiento de manera tan favorable como los casos sin gammapatía monoclonal. Los pacientes con gammapatía monoclonal IgM y anticuerpos contra la glucoproteína relacionada con mielina (MAG, *myelin-associated glycoprotein*) tienen una polineuropatía distinta, tienden a tener más signos sensitivos y una evolución motora prolongada; por lo general su respuesta al tratamiento es menos satisfactoria.

TRATAMIENTO POLINEUROPATÍA DESMIELINIZANTE INFLAMATORIA CRÓNICA

La mayor parte de las autoridades inician el tratamiento para CDIP cuando la progresión es rápida o se afecta la marcha. Si el trastorno es leve, el tratamiento puede ser expectante, en espera de la remisión espontánea. Los estudios con grupo testigo muestran que la IVIg en dosis alta, la PE y los glucocorticoides son más efectivos que el placebo. El tratamiento inicial casi siempre es con IVIg, en dosis de 2.0 g/kg de peso en dosis divididas durante dos a cinco días; por lo general se recomiendan tres cursos mensuales antes de concluir que hubo un fracaso terapéutico. Si el paciente responde, los intervalos de la infusión pueden prolongarse en forma gradual o se disminuye la dosis (p. ej., 1 g/kg/mes). La plasmaféresis, que parece tan efectiva como la IVIg, se inicia con dos o tres sesiones por semana durante seis semanas; es probable que sea necesaria la repetición periódica del tratamiento. La administración de glucocorticoides es otra opción (60 a 80 mg de prednisona oral al día por uno a dos meses, seguida de reducción gradual de la dosis de 10 mg por mes, según la tolerancia), pero son problemáticos los efectos adversos de largo plazo, que incluyen desmineralización ósea, hemorragia de tubo digestivo y cambios tipo Cushing. Hasta un tercio de los pacientes con CIDP no responde en forma adecuada al tratamiento inicial elegido y debe intentarse uno distinto. Los enfermos que no responden a la IVIg, PE y glucocorticoides, a veces se benefician con inmunodepresores, como azatioprina, metotrexato, ciclosporina y ciclofosfamida, ya sea solos o como tratamiento complementario. La experiencia inicial con anticuerpos anti-CD20 (rituximab) también parece alentadora. El uso de estos fármacos exige valoración periódica de los riesgos y beneficios. En personas con neuropatía semejante a CIDP que no responden al tratamiento es importante descartar el síndrome POEMS (*p*olineuropatía, *o*rganomegalia, *e*ndocrinopatía, gammapatía *m*onoclonal, alteraciones cutáneas [*s*kin]; véase más adelante).

NEUROPATÍA MOTORA MULTIFOCAL

La neuropatía motora multifocal (MMN) es un tipo de neuropatía muy poco frecuente, pero peculiar, que se manifiesta como debilidad motora de progresión lenta y atrofia que evoluciona durante años en la distribución de troncos nerviosos específicos, acompañada de sitios con bloqueo persistente de la conducción motora focal en los mismos troncos nerviosos. Las fibras sensitivas se mantienen relativamente intactas. La enfermedad afecta más los brazos que las piernas y >75% de los pacientes son varones. Algunos casos se han confundido con otras formas neuronales motoras de esclerosis lateral amiotrófica (cap. 452). Menos de 50% de los enfermos tiene concentraciones altas de anticuerpo policlonal IgM contra el ganglósido GM1. No se sabe qué relación tenga este hallazgo con los focos específicos de bloqueo persistente en la conducción motora, pero las concentraciones altas de gangliósidos GM1 son parte normal de los nódulos de Ranvier en las fibras nerviosas periféricas. El examen patológico revela desmielinización y cambios inflamatorios leves en los sitios de conducción bloqueada.

La mayoría de los pacientes con MMN responde a dosis altas de IVIg (dosis como las usadas en CIDP, indicadas antes); es necesario el tratamiento periódico (cada mes, por lo menos) para mantener el beneficio. Algunos casos resistentes al tratamiento mejoran con rituximab o ciclofosfamida. Los glucocorticoides y la plasmaféresis no son efectivos.

NEUROPATÍAS CON GAMMAPATÍA MONOCLONAL

MIELOMA MÚLTIPLE

Se observa mielopatía clínica evidente en cerca de 5% de los individuos con el tipo frecuente de mieloma múltiple, que se acompaña de lesiones osteoporóticas líticas o difusas. Estas neuropatías son sensitivomotoras, casi siempre leves y de progresión lenta, aunque pueden ser graves; por lo general no se revierten cuando se logra eliminar el mieloma. En la mayor parte de los casos, las características en el estudio electrodiagnóstico y patológicas indican un proceso de degeneración axónica.

Por el contrario, el mieloma con rasgos osteoescleróticos, que sólo representa 3% de todos los casos de mieloma, se acompaña de polineuropatía en la mitad de los pacientes. Estas neuropatías, que también pueden aparecer en el plasmacitoma solitario, se distinguen porque 1) casi siempre son de tipo desmielinizante y se parecen a la CIDP; 2) a menudo respon-

den a la radioterapia o la eliminación de la lesión primaria; 3) se relacionan con distintas proteínas y cadenas ligeras monoclonales (casi siempre λ, a diferencia del predominio de las κ en el tipo lítico del mieloma múltiple); 4) por lo general son resistentes a los tratamientos estándar de la CIDP, y 5) pueden presentarse relacionadas con otros hallazgos sistémicos, como engrosamiento cutáneo, hiperpigmentación, hipertricosis, organomegalia, endocrinopatía, anasarca y dedos hipocráticos. Éstas son características del síndrome POEMS. La concentración sérica del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) aumenta; se considera que este factor tiene alguna participación en la patogenia de este síndrome. Es mejor dirigir el tratamiento de la neuropatía hacia el mieloma osteoesclerótico, con cirugía, radioterapia, quimioterapia o trasplante de células primordiales sanguíneas periféricas autólogas.

También hay neuropatías en otros trastornos sistémicos con gammapatía, como la macroglobulinemia de Waldenström, amiloidosis sistémica primaria y estados con crioglobulinemia (crioglobulinemia esencial mixta, algunos casos de hepatitis C).

GAMMAPATÍA MONOCLONAL DE IMPORTANCIA INCIERTA

Las polineuropatías crónicas que se presentan en relación con MGUS, casi siempre se relacionan con los isotipos de inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM. La mayoría de los sujetos se presenta con síntomas sensitivos aislados en la parte distal de las extremidades y en el estudio electrodiagnóstico presentan datos de polineuropatía axónica sensitiva o sensitivomotora. Por lo demás, el cuadro de estos pacientes parece una polineuropatía sensitiva idiopática y la MGUS podría ser una coincidencia. Por lo general, no responden a la inmunoterapia creada para disminuir la concentración de la proteína monoclonal. Sin embargo, algunos pacientes tienen debilidad generalizada y pérdida sensitiva, y los resultados en el estudio electrodiagnóstico son indistinguibles de la CIDP sin gammapatía monoclonal (véase antes "Polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica") y su respuesta a los fármacos inmunodepresores también es similar. Una excepción la constituye el síndrome de la gammapatía monoclonal IgM κ asociada a una neuropatía sensitiva de evolución lenta y larga, a menudo con temblor y ataxia sensitiva. Muchos de los pacientes son varones >50 años de edad. En la mayoría, la inmunoglobulina IgM monoclonal se une a un constituyente normal del nervio periférico, la glucoproteína asociada a la mielina (MAG, *myelin-associated glycoprotein*), que se encuentra sobre todo en las regiones paranodulares de las células de Schwann. Esta unión parece ser específica para un epítopo polisacarídico que también se encuentra en otras glucoproteínas de la mielina del nervio periférico normal, P0 y PMP22, así como en otros glucoesfingolípidos del nervio normal (fig. 460-1). En los casos con positividad para MAG, la paraproteína IgM aparece incorporada en las vainas de mielina de los pacientes afectados, amplía la distancia entre las laminillas de mielina y da lugar de esta manera a un modelo distintivo en el estudio ultraestructural. Lo característico de estas lesiones son los signos de desmielinización y remielinización, pero la pérdida de axones se desarrolla con el tiempo. Estas polineuropatías anti-MAG casi siempre son resistentes a la inmunoterapia. En un pequeño porcentaje de pacientes (30% a los 10 años), con el tiempo la MGUS evoluciona a trastornos francamente malignos, como mieloma múltiple o linfoma.

NEUROPATÍA VASCULÍTICA

La afectación de nervios periféricos es frecuente en la poliarteritis nudosa (PAN), con manifestaciones clínicas en la mitad de los casos y lesiones anatomopatológicas en la necropsia en 100% (cap. 385). El modelo más frecuente es una neuropatía sensitivomotora multifocal asimétrica (mononeuropatía múltiple) debida a lesiones isquémicas en troncos nerviosos y raíces; no obstante, algunos casos de neuropatía vasculítica evolucionan como una polineuropatía sensitivomotora simétrica y distal. Los síntomas de neuropatía constituyen una forma de presentación frecuente en los pacientes con PAN. Los datos electrodiagnósticos son los de un proceso axónico. En la PAN se afectan las arterias de calibre pequeño e intermedio correspondientes a los vasos de los nervios, en especial los vasos epineurales, lo que ocasiona una neuropatía isquémica diseminada. También se observa una frecuencia alta de neuropatía en los pacientes con vasculitis y granulomatosis alérgica (síndrome de Churg-Strauss [CSS, *Churg-Strauss syndrome*).

Siempre se debe considerar la posibilidad de una vasculitis generalizada cuando aparece una mononeuropatía múltiple subaguda o crónica junto con síntomas generales (fiebre, anorexia, pérdida de peso, sensación de fatiga, malestar y molestias inespecíficas). El diagnóstico de sospecha de neuropatía vasculítica se establece mediante la combinación de biopsias de nervio y músculo, con cortes seriados para detectar las lesiones vasculares.

Alrededor de la tercera parte de los casos de neuropatía vasculítica demostrados mediante biopsia corresponden a cuadros "no sistémicos", en el sentido de que la vasculitis parece afectar sólo el nervio periférico. Los pacientes no presentan síntomas generales y la evolución es menos activa que la de la PAN. La velocidad de eritrosedimentación puede aumentar, pero otras pruebas para detectar enfermedades sistémicas son negativas. De todas maneras, es probable la afectación clínicamente asintomática de otros órganos, y es común observar vasculitis en la biopsia de músculo esquelético tomada al mismo tiempo que la del nervio.

La neuropatía vasculítica también puede formar parte del síndrome vasculítico que ocurre en la evolución de otras enfermedades del tejido conjuntivo (cap. 385). La más frecuente es la artritis reumatoide, pero la neuropatía isquémica por afectación de los *vasa nervorum* también puede aparecer en la crioglobulinemia mixta, el síndrome de Sjögren, granulomatosis con poliangitis (de Wegener), angitis por hipersensibilidad, lupus eritematoso sistémico y esclerosis sistémica progresiva.

Algunas vasculitis tienen que ver con anticuerpos citoplásmicos antineutrofílicos (ANCA, *antineutrophil cytoplasmic antibodies*), que a su vez se subdividen en citoplásmicos (cANCA) y perinucleares (pANCA). Los cANCA se dirigen contra la proteinasa 3 (PR3), en tanto que los pANCA se dirigen contra la mieloperoxidasa (MPO). Los PR3/cANCA se relacionan con granulomatosis con poliangitis (de Wegener), en tanto que los MPO/pANCA casi siempre se vinculan con poliangitis microscópica, CSS y, menos a menudo, con PAN. Destaca el hecho de que MPO/pANCA también se observan en la vasculitis inducida por minociclina.

El tratamiento de estas neuropatías, incluidas la neuropatía vasculítica "no sistémica", consiste en el del trastorno subyacente, además del uso intensivo de glucocorticoides y ciclofosfamida. Estos inmunodepresores han producido mejorías asombrosas en el resultado, con tasas de sobrevida a cinco años que ya son mayores de 80%. Los estudios clínicos recientes observaron que la combinación de rituximab con glucocorticoides no es inferior a la ciclofosfamida con glucocorticoides. Por tanto, el tratamiento combinado con glucocorticoides y rituximab se recomienda cada vez más como el régimen inicial estándar, sobre todo para vasculitis relacionada con ANCA.

NEUROPATÍA PARANEOPLÁSICA ANTI-Hu (CAP. 122)

Este trastorno infrecuente mediado por mecanismos inmunitarios se manifiesta como neuronopatía sensitiva (o sea, daño selectivo de los cuerpos neuronales sensitivos en los ganglios de la raíz dorsal). El inicio a menudo es asimétrico, con disestesias y pérdida sensitiva en las extremidades que pronto progresa hasta afectar todas las extremidades, el tronco y la cara. Las manifestaciones frecuentes incluyen ataxia sensitiva marcada, pseudoatetosis e incapacidad para caminar, ponerse de pie e incluso para sentarse sin apoyo; estas alteraciones son secundarias a la desaferenciación extensa. La neuronopatía sensitiva subaguda puede ser idiopática, pero en más de la mitad de los casos es paraneoplásica, sobre todo relacionada con cáncer pulmonar y más frecuente entre aquellos con cáncer pulmonar microcítico (SCLC, *small cell lung cancer*). Para establecer el diagnóstico del SCLC subyacente es necesario conocer la relación, hacer pruebas para anticuerpos paraneoplásicos y, a menudo, tomografía por emisión de positrones en busca del tumor. Los antígenos blanco son una familia de proteínas que se unen a RNA (HuD, HuC y Hel-N1), que en los tejidos normales sólo los expresan las neuronas. Las mismas proteínas por lo común son expresadas por SCLC, y en algunos pacientes desencadenan una respuesta inmunitaria que se caracteriza por la aparición de anticuerpos y la actividad de linfocitos T citotóxicos que muestran reacción cruzada con las proteínas Hu de las neuronas del ganglio de la raíz dorsal, con lo que ocurre destrucción de tales células mediada por mecanismos inmunitarios. La neuropatía sensitiva se puede acompañar de un cuadro de encefalomielitis, y al parecer tiene la misma patogenia. Los síntomas neurológicos en muchos casos anteceden a la identificación del SCLC en ≤6 meses. La neuropatía sensitiva evoluciona durante unas pocas semanas o meses y luego se estabiliza y dejan incapacitado al paciente. La mayor parte de los casos no responden al tratamiento con glucocorticoides, IVIg, plasmaféresis o fármacos inmunodepresores.

461 Miastenia grave y otras enfermedades de la sinapsis neuromuscular

Daniel B. Drachman, Anthony A. Amato

La miastenia grave (MG, *myasthenia gravis*) es un trastorno neuromuscular caracterizado por debilidad y fatiga fácil de músculo estriado. El defecto fundamental es la disminución en el número de receptores de acetilcolina activos (AChR, *acetylcholine receptors*) en las uniones neuromusculares, a causa de un ataque autoinmunitario mediado por anticuerpos. El tratamiento con que se cuenta hoy en día contra la enfermedad es muy eficaz, aunque todavía no se ha encontrado una cura específica.

FISIOPATOLOGÍA

En la unión neuromuscular **(fig. 461-1, video 461-1)**, la acetilcolina (ACh) se sintetiza en la terminación nerviosa motora y se almacena en vesículas (cuantos). Cuando un potencial de acción desciende por un nervio motor y alcanza su terminación, se libera acetilcolina de 150 a 200 vesículas y se combina con sus receptores que están apiñados densamente en los picos de los pliegues postsinápticos. El AChR consiste en cinco subunidades (2α, 1β, 1δ, y 1γ o ε) dispuestas alrededor de un poro central. Cuando la ACh se combina con los sitios de unión en las subunidades alfa del receptor, se abre el conducto en dicho receptor que permite la penetración rápida de cationes, de manera predominante sodio, lo cual despolariza la región de la placa terminal en la fibra muscular. Si la despolarización es lo suficientemente grande, surge un potencial de acción que se propaga en toda la fibra muscular e induce su contracción. El proceso anterior termina con rapidez por intervención de la hidrólisis de la acetilcolina, por parte de la acetilcolinesterasa (AChE, *acetylcholinesterase*), presente dentro de los pliegues sinápticos, y por la difusión de la ACh fuera del receptor.

En la MG, el defecto fundamental es la disminución en el número de AChR activos en la porción postsináptica de la membrana muscular. Además, los pliegues postsinápticos están aplanados o "simplificados", cambios que originan que la transmisión neuromuscular sea menos eficiente. Por tal motivo, a pesar de que se libera normalmente ACh, genera pequeños potenciales de placa motora que no alcanzan a inducir potenciales de acción musculares. La ineficacia de la transmisión en muchas uniones neuromusculares culmina en debilidad de la contracción muscular.

La cantidad de ACh liberada en cada impulso disminuye por lo general cuando se repite la actividad (fenómeno llamado *debilitamiento presináptico*). En el enfermo miasténico, la menor eficiencia de la transmisión neuromuscular, en combinación con el debilitamiento normal, hace que se activen cada vez menos fibras musculares por acción de impulsos nerviosos sucesivos y se intensifique la debilidad, es decir, se presenta la *fatiga miasténica*. El mecanismo mencionado también explica la reacción cada vez menor a los estímulos nerviosos repetitivos que se detecta en los métodos electrodiagnósticos.

Las anomalías neuromusculares en la MG son inducidas por una respuesta autoinmunitaria mediada por anticuerpos específicos contra receptores de ACh. Estos anticuerpos aminoran el número de los que están activos en las uniones neuromusculares, por medio de tres mecanismos diferentes: 1) recambio acelerado de los AChR por mecanismos que comprenden los enlaces cruzados y la endocitosis rápida de los receptores; 2) daño de la membrana muscular postsináptica por parte del anticuerpo, junto con la acción del complemento, y 3) bloqueo del sitio activo del receptor acetilcolínico, es decir, el sitio que por lo general se une con la ACh. La respuesta inmunitaria a la cinasa mioespecífica (MuSK, *muscle-specific kinase*), proteína que participa en el agrupamiento de los receptores en las uniones neuromusculares, también ocasiona miastenia grave, y en experimentos se ha demostrado disminución en el número de AChR. En casi 40% de los pacientes sin anticuerpos contra AChR existen anticuerpos contra MuSK. Una pequeña proporción de pacientes negativos para ambos anticuerpos tiene anticuerpos contra otra proteína de la unión neuromuscular, la proteína 4 relacionada con el receptor para lipoproteína de baja densidad (lrp4, *low-density lipoprotein receptor related protein 4*), importante para la aglomeración de AChR. Los anticuerpos nocivos son IgG y dependen de los linfocitos T. De ese modo, las estrategias inmunoterapéuticas orientadas contra los linfocitos B productores de anticuerpos o de linfocitos T colaboradores, son eficaces en esta enfermedad mediada por anticuerpos.

No se conoce en detalle la forma en que comienza la respuesta autoinmunitaria y se perpetúa en la MG, pero al parecer en tal fenómeno interviene el timo. Dicha glándula es anormal en alrededor de 75% de los pacientes con MG y anticuerpos positivos contra AChR (AChR, *antibody–positive MG*); en cerca de 65%, dicho órgano presenta "hiperplasia", con la presencia de centros germinales activos detectados por medio de histología, a pesar de que el timo hiperplásico no está obligadamente agrandado. El adicional 10% de los pacientes tiene tumores tímicos (timomas). Las células mioides dentro del timo que tienen en su superficie AChR pueden ser la fuente de autoantígenos e inducir la reacción autoinmunitaria dentro de la glándula mencionada.

CUADRO CLÍNICO

La MG no es una enfermedad rara, y su prevalencia en la población estadounidense es de dos a siete casos en 10 000. Afecta a personas de todos los grupos de edad, pero su incidencia máxima se observa en mujeres entre los 21 y 39 años, y en los varones entre los 50 y los 69. De forma general, la frecuencia de ataque es mayor en las mujeres que en los varones, con una proporción de 3:2, en promedio. Las manifestaciones cardinales son *debilidad* y *fatiga fácil* de los músculos. La debilidad se intensifica con el uso repetido (fatiga), en las horas finales del día y puede mejorar después del reposo o el sueño. La evolución de la MG suele ser variable. Se observan a veces exacerbaciones y remisiones particularmente en los primeros años después de haber comenzado la enfermedad. Las remisiones rara vez son completas o permanentes. Las infecciones o trastornos sistémicos sin relación alguna con el trastorno pueden ocasionar mayor debilidad miasténica y desencadenar una "crisis" (véase más adelante).

La debilidad muscular sigue una distribución característica. Los músculos craneales, en particular los párpados y los extraoculares, de manera típica son los más afectados en los comienzos de la enfermedad; manifestaciones iniciales comunes son la diplopía y la ptosis. La debilidad facial ocasiona una expresión de "refunfuño" cuando el paciente intenta sonreír. La debilidad al mascar se advierte más después de intentos prolongados, como sería al masticar un trozo de carne. El habla puede tener un timbre nasal, por la debilidad del paladar blando y una característica disártrica "apagada", por debilidad de la lengua. También puede haber dificultad de la deglución como consecuencia de la debilidad del paladar blando, la lengua o la faringe, lo cual ocasiona reflujo nasal o broncoaspiración de líquidos o alimentos. La debilidad de músculos lumbares es notable, especialmente en la forma de la miastenia con positividad de anticuerpos MuSK. En alrededor de 85% de los enfermos la debilidad se generaliza y también afecta los músculos de extremidades. Si la debilidad se circunscribe

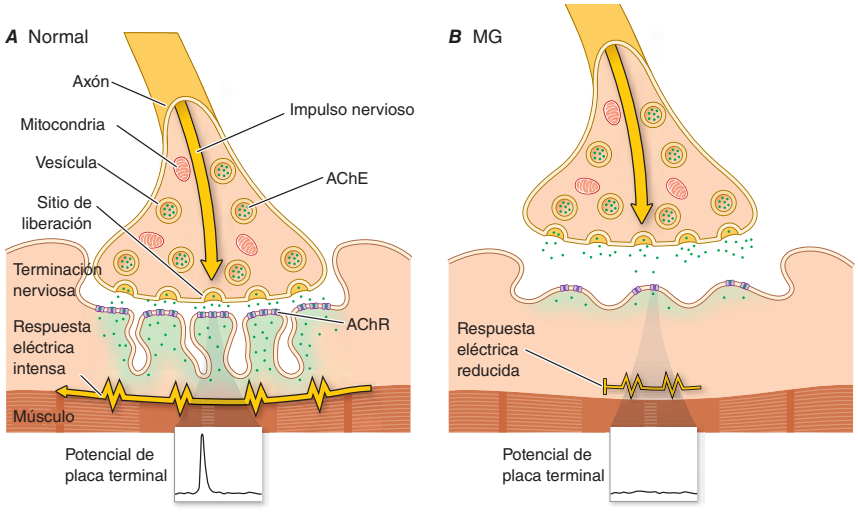


FIGURA 461-1. Esquemas de las uniones neuromusculares (*A*) normal y (*B*) miasténicas. AChE, acetilcolinesterasa. Consúltese el texto para la descripción de la transmisión neuromuscular normal. La unión en caso de miastenia grave (MG) señala una terminación nerviosa normal; disminución del número de receptores acetilcolínicos (AChR) (***puntos moteados***); pliegues sinápticos aplanados y simplificados; ensanchamiento del espacio sináptico. **Véase también el video 461-1.** *(Con autorización de DB Drachman; N Engl J Med 330:1797, 1994.)*

CUADRO 461-1 Diagnóstico de miastenia grave (MG)

- Anamnesis
  - Diplopía, ptosis, disartria, disfagia, disnea
  - Debilidad con distribución característica: parte proximal de extremidades, extensores del cuello, generalizada
  - Fluctuación y fatiga: empeoramiento con la repetición de la actividad y mejoría con el reposo
  - Efectos de tratamientos previos
- Exploración física
  - Ptosis, diplopía
  - Revisión de la potencia motora: valoración cuantitativa de la fuerza muscular
  - Tiempo de abducción con el brazo hacia adelante (5 min)
  - Medición de la capacidad vital
  - Ausencia de otros signos neurológicos
- Datos de estudios de laboratorio
  - Radioinmunoanálisis de anticuerpos contra AChR: en promedio, positividad de 85% en MG generalizada; 50% en MG ocular; el diagnóstico definitivo si es positivo; resultado negativo no descarta MG. En promedio, 40% de los individuos sin anticuerpos contra AChR y MG generalizada tiene anticuerpos contra MuSK
  - Estimulación nerviosa repetitiva: disminuciones >15% a nivel de 3 Hz: muy probable
  - Electromiografía de una fibra: bloqueo e hiperactividad; con densidad normal de fibras; es un estudio confirmatorio pero no específico
  - Cloruro de edrofonio en dosis de 2 mg + 8 mg por vía IV; diagnóstico muy probable si de manera inequívoca es positivo
  - En el caso de MG extraocular o craneal: descartar lesiones intracraneales por práctica de CT o MRI

Abreviaturas: AChR, receptor de acetilcolina; CT, tomografía computarizada; MRI, imágenes por resonancia magnética; MuSK, cinasa mioespecífica.

durante tres años a los músculos extraoculares es posible que no se generalice y se califica a estos pacientes como con *MG ocular*. La debilidad de extremidades en el caso de la MG suele ser proximal y a veces es asimétrica. A pesar de la debilidad muscular, no desaparecen los reflejos tendinosos profundos. Si la debilidad se torna muy grave al grado de ser necesario el auxilio ventilatorio, se dice que se produce una *crisis*.

DIAGNÓSTICO Y VALORACIÓN INICIAL

(Cuadro 461-1) El diagnóstico se sospecha con base en la debilidad y la fatiga en la distribución típica mencionada, sin arreflexia ni disminución de las sensaciones o de otras funciones neurológicas. El diagnóstico sospechado debe confirmarse siempre antes de emprender el tratamiento definitivo, situación esencial porque: 1) otros trastornos tratables se asemejan de forma extraordinaria a la MG y 2) el tratamiento de MG puede incluir la cirugía y el uso prolongado de fármacos que pueden tener efectos secundarios potenciales.

Anticuerpos contra AChR, MuSK o lrp4 Como ya se destacó, los anticuerpos contra receptores acetilcolínicos se detectan en el suero de aproximadamente 85% de todos los enfermos miasténicos, pero sólo en alrededor de la mitad de los sujetos con debilidad circunscrita a los músculos extraoculares. La presencia de anticuerpos contra los receptores mencionados prácticamente confirma el diagnóstico de la enfermedad, pero una prueba negativa no la descarta. La concentración medida de los anticuerpos en cuestión no guarda relación exacta con la intensidad de la MG en diferentes pacientes. Sin embargo, en un paciente individual, la disminución de la concentración de anticuerpos inducida por el tratamiento muestra con frecuencia correlación con la mejoría clínica, en tanto que el fenómeno contrario, es decir, el aumento en la concentración de ellos, se acompaña de exacerbaciones del trastorno. Se ha observado que los anticuerpos contra MuSK se desarrollan en cerca de 40% de los pacientes sin el anticuerpo contra el AChR y que tienen MG generalizada, y su presencia constituye un recurso diagnóstico útil en tales pacientes. Los anticuerpos contra MuSK rara vez se presentan en individuos que tienen anticuerpos contra AChR o en la enfermedad circunscrita a los músculos extraoculares. Estos anticuerpos pueden interferir con la aglomeración de AChR en las uniones neuromusculares, al igual que se sabe que ocurre con MuSK durante el desarrollo inicial. Es probable que un pequeño porcentaje de los pacientes con MG sin anticuerpos contra AChR o MuSK tenga anticuerpos contra lrp4, aunque todavía no existe una prueba comercial para este último tipo de anticuerpos. Por último, en fecha reciente se encontraron anticuerpos contra agrina en algunos pacientes con MG. La agrina es una proteína derivada de los nervios motores que en condiciones normales se une con lrp4 y por tanto, también interfiere con la aglomeración de AChR en las uniones neuromusculares. Es posible que existan otros anticuerpos, aún no definidos, que afectan la transmisión neuromuscular.

Estudios electrodiagnósticos La estimulación repetida de nervios puede aportar datos diagnósticos útiles en la MG. Seis a 24 h antes de practicar los métodos se interrumpe el consumo de cualquier fármaco anti-AChE. Es mejor estudiar los músculos débiles o los grupos proximales. Los choques eléctricos se aplican con un ritmo de 2 a 3 s a los nervios apropiados y se registran los potenciales de acción muscular. En sujetos sanos, la amplitud de los potenciales provocados de acción muscular no cambia con los ritmos de estimulación mencionados. Sin embargo, en enfermos de miastenia se advierte una disminución rápida >10 a 15% en la amplitud de las respuestas provocadas.

Método con anticolinesterásicos En la miastenia grave los fármacos que inhiben la enzima AChE permiten a la ACh interactuar repetidas veces con el escaso número de sus receptores, y con ello mejora la fuerza muscular. El edrofonio es el fármaco más utilizado para tales métodos diagnósticos porque su acción comienza en término de 30 s y dura en promedio 5 min. El médico debe escoger un punto final objetivo para valorar el efecto del edrofonio, como la debilidad de los músculos extraoculares, las deficiencias del habla y el tiempo que necesita el paciente para conservar los brazos en abducción hacia delante. Se aplica una dosis IV inicial de 2 mg de edrofonio. Si se advierte mejoría neta se considera que la prueba es positiva y se da por terminada. Si no surge cambio alguno se aplican 8 mg adicionales por vía IV. La dosis se administra en dos partes, porque algunos pacientes reaccionan al edrofonio con efectos secundarios como náusea, diarrea, sialorrea, fasciculaciones, y en contadas ocasiones, síntomas intensos de síncope o bradicardia. Es importante extraer 0.6 mg de atropina en una jeringa y tenerla lista para administración IV en caso de que los síntomas sean más molestos. En la actualidad, se reserva la prueba con edrofonio para personas con signos clínicos que sugieren miastenia grave pero que no tienen anticuerpos, y en quienes los resultados de estudios electrodiagnósticos son negativos. En pacientes ocasionales con otros trastornos neurológicos se obtienen resultados positivos falsos, como el caso de la esclerosis lateral amiotrófica o en personas que reaccionan a placebo. También se observan a veces resultados negativos falsos o equívocos. En algunas situaciones es muy útil utilizar un fármaco de acción más larga como la neostigmina (15 mg VO), porque con ella se cuenta con mayor tiempo para una valoración detallada de la fuerza muscular.

Síndromes miasténicos hereditarios Los síndromes miasténicos congénitos (CMS, *congenital myasthenic syndromes*) comprenden un grupo heterogéneo de trastornos de la unión neuromuscular que no son autoinmunitarios sino más bien provienen de mutaciones genéticas, y en los que puede haber afectación prácticamente de cualquier componente de la unión neuromuscular. Se han identificado alteraciones en la función de la terminación nerviosa presináptica, en las diversas subunidades de AChR, AChE, o en las otras moléculas participantes en el desarrollo o mantenimiento de la placa terminal, en las distintas formas de CMS. Estos trastornos comparten muchas de las manifestaciones clínicas de la MG autoinmunitaria, incluidas la debilidad y la tendencia a la fatiga de los músculos esqueléticos, en algunos casos con compromiso de los músculos extraoculares (EOM, *extraocular muscles*), párpados y músculos proximales, similar a la distribución de la MG autoinmunitaria. Deben sospecharse CMS cuando los síntomas de miastenia comienzan en la lactancia o en la infancia, y las pruebas de anticuerpos contra AChR se mantienen negativas. Por mucho, los defectos genéticos más frecuentes ocurren en el AChR u otras moléculas postsinápticas (67% en la serie de la *Mayo Clinic* de 350 pacientes con CMS), con frecuencias casi iguales de alteraciones en la AChE (13%) y las diversas moléculas de mantenimiento (DOK7, GFPT, etc., cerca de 14%). En la forma que afecta al AChR se han identificado muchas mutaciones diversas en cada una de las subunidades, pero la subunidad ε está alterada en alrededor de 75% de estos casos. En la mayoría de las formas hereditarias recesivas de CMS, las mutaciones son heteroalélicas; o sea, existen distintas mutaciones que afectan a cada uno de los dos alelos. Las manifestaciones de las cuatro formas más frecuentes de CMS se resumen en el cuadro 461-2. Aunque las manifestaciones clínicas y las pruebas electrodiagnósticas y farmacológicas sugieren el diagnóstico correcto, es necesario el análisis molecular para la aclaración precisa del defecto; esto puede ser una guía para el tratamiento y la asesoría genética.

Diagnóstico diferencial Entre las entidades patológicas que ocasionan debilidad en los músculos craneales, los somáticos, o en los de ambos tipos, están los CMS no autoinmunitarios señalados en párrafos anteriores, la miastenia farmacoinducida, el síndrome miasténico de Lambert-Eaton (LEMS, *Lam-*

CUADRO 461-2 Síndromes miasténicos congénitos

Tipo	Cuadro clínico	Signos electrofisiológicos	Factores genéticos	Efectos en placa terminal	Tratamiento
Conducto lento	Muy frecuente; debilidad de extensores del antebrazo; comienza entre el segundo y el tercero decenios de la vida y tiene intensidad variable	Respuesta muscular recidivante con la estimulación nerviosa; abertura duradera de conductos y duración prolongada de MEPP	Dominante autosómico; mutaciones de AChR, α, β y ε	Miopatía de placa terminal excitotóxica; disminución del número de AChR; daño postsináptico	Quinidina, fluoxetina: disminuye el daño de la placa terminal; el cuadro empeora por acción de anticuerpos contra AChE
Conducto rápido de poca afinidad	Comienzo temprano: moderadamente intenso; ptosis, afectación de EOM, debilidad y fatiga	Aberturas breves y poco frecuentes de conductos; es lo contrario del síndrome de conductos lento	Recesivo autosómico; puede ser heteroalélico	Estructura de placa terminal normal	3,4-DAP; anti-AChE
Deficiencias graves de AChR	Comienzo temprano, intensidad variable; fatiga; signos típicos de MG	Respuesta cada vez menor a la estimulación nerviosa repetitiva; disminución de las amplitudes de MEPP	Recesivo autosómico; son muy comunes las mutaciones ε; muchas mutaciones distintas	Duración mayor de las placas terminales; pliegues sinápticos variables	Anti-AChE; 3,4-DAP
Deficiencia de AChE	Comienzo temprano; intensidad variable; escoliosis; los EOM pueden ser normales y faltar a las respuestas pupilares	Respuesta cada vez menor a la estimulación nerviosa repetitiva	Gen mutante de la fijación de colágena de AChE (COLQ)	Terminaciones nerviosas pequeñas; pliegues de la unión degenerados	Empeora con fármacos anti-AChE; usar albuterol, efedrina, 3,4-DAP

Abreviaturas: AChE, acetilcolinesterasa; AChR, receptor de acetilcolina; EOM, músculos extraoculares; MEPP, potenciales en miniatura de placa terminal; MG, miastenia grave; 3,4-DAP, 3,4-diaminopiridina.

bert-Eaton myasthenic syndrome), la neurastenia, el hipertiroidismo (enfermedad de Graves), botulismo, lesiones intracraneales voluminosas, distrofia bucofaríngea y miopatía mitocondrial (síndrome de Kearns-Sayre, oftalmoplejía externa progresiva). La administración de penicilamina (contra la esclerodermia o la artritis reumatoide) ocasiona a veces MG autoinmunitaria verdadera, pero la debilidad suele ser pequeña y el sujeto se recupera en término de semanas o meses de haber interrumpido el uso de dicho fármaco. Los antibióticos aminoglucósidos o la procainamida exacerban la debilidad en los enfermos miasténicos; dosis muy grandes pueden originar debilidad neuromuscular en personas sanas.

El LEMS es un trastorno presináptico de la unión neuromuscular que origina debilidad similar a la que es propia de MG. Los músculos proximales de extremidades pélvicas son los más afectados, pero puede haber ataque de otros también. Los signos de pares craneales que incluyen ptosis de los párpados y diplopía, se identifican incluso en 70% de los pacientes y se asemejan a algunas manifestaciones de MG. Sin embargo, los dos trastornos se pueden diferenciar con facilidad porque los individuos con LEMS muestran hiporreflexia o arreflexia y también cambios del sistema autónomo como xerostomía e impotencia. La estimulación nerviosa origina una respuesta inicial de baja amplitud, y con ritmos pequeños de estimulación repetitiva (2 a 3 Hz) surgen respuestas cada vez menores, similares a las de MG; sin embargo, con ritmos mayores (50 Hz) o después de ejercicio se producen respuestas cada vez mayores. El LEMS se origina por autoanticuerpos dirigidos contra los conductos del calcio de tipo P/Q en las terminaciones nerviosas motoras, que se detectan en cerca de 85% de los pacientes de LEMS por medio de radioinmunoanálisis. Los anticuerpos mencionados entorpecen la liberación de ACh desde las terminaciones nerviosas. Muchos individuos con LEMS tienen también un cáncer, muy a menudo carcinoma microcítico pulmonar, que puede expresar conductos del calcio que estimulan la respuesta autoinmunitaria. La presencia de LEMS puede traducir la existencia de un tumor mucho antes de que se le detecte por otros medios, y ello permite su extirpación oportuna. El tratamiento de LEMS comprende plasmaféresis e inmunodepresión, al igual que se hace contra MG. Para combatir los síntomas pueden ser útiles la 3,4-diaminopiridina (3,4-DAP) y la piridostigmina; la primera actúa al bloquear los conductos del potasio, con lo cual surge despolarización duradera de las terminaciones nerviosas motoras, situación que intensifica la liberación de ACh. La piridostigmina prolonga la acción de ACh y ello permite las interacciones repetidas con los receptores de dicho neurotransmisor.

El *botulismo* **(cap. 178)** se produce por las potentes toxinas bacterianas producidas por cualesquiera de las siete cepas de *Clostridium botulinum*. Por mecanismos enzimáticos, las toxinas degradan proteínas específicas que son esenciales para la liberación de ACh desde las terminaciones nerviosas motoras, con lo cual interfieren en la transmisión neuromuscular. Muy a menudo, el botulismo es causado por la ingestión de alimentos mal preparados que contienen la toxina. En contadas ocasiones en las heridas pueden germinar las esporas de *C. botulinum* de distribución muy amplia. En lactantes, las esporas pueden germinar en el tubo digestivo y liberar toxina, lo cual ocasionará debilidad muscular. El cuadro inicial es de debilidad de músculos lumbares, similar a la de la miastenia (diplopía, disartria o disfagia) y la desaparición de síntomas y signos sensitivos. La debilidad puede generalizarse y abarcar las extremidades e incluso culminar en insuficiencia respiratoria. En los comienzos se conservan los reflejos, pero pueden disminuir conforme evoluciona la enfermedad. Las funciones psíquicas son normales. Entre los signos del sistema autónomo están íleo paralítico, estreñimiento, retención urinaria, midriasis o poca reactividad pupilar y xerostomía. Demostrar la presencia sérica de la toxina por bioanálisis es un hecho definitivo, pero para obtener los resultados se necesita que transcurra algún tiempo para que se completen, y pueden ser negativos. Los estudios de estimulación nerviosa indican signos de bloqueo neuromuscular presináptico con disminución de los potenciales de acción muscular compuestos (CMAP, *compound muscle action potential*) cuya amplitud aumenta después de la estimulación repetitiva de alta frecuencia. El tratamiento incluye apoyo ventilatorio, medidas de apoyo intensivas intrahospitalarias (como nutrición, profilaxia contra trombosis venosa profunda), según se necesiten. La antitoxina se administrará lo antes posible para ser eficaz y puede obtenerse a través de los *Centers for Disease Control and Prevention*. Se cuenta con una vacuna preventiva para quienes trabajan en laboratorios u otras personas que están expuestas con frecuencia a las toxinas.

La *neurastenia* es el término histórico que se daba a un síndrome de fatiga similar a la miastenia, sin un fundamento orgánico. El cuadro inicial en tales casos puede incluir síntomas subjetivos de debilidad y fatiga, pero los estudios en músculos por lo común indican la presencia de una "debilidad después de un hecho consumado" que es característico de trastornos no orgánicos; el señalamiento de fatiga en dichos pacientes denota cansancio o apatía y no disminución de la potencia muscular con esfuerzos repetidos. El hipertiroidismo se diagnostica con facilidad o se descarta por estudios de función tiroidea que deben realizarse de manera sistemática en quien se sospecha la presencia de MG. Las irregularidades de la función tiroidea (hipertiroidismo o hipotiroidismo) pueden intensificar la debilidad de origen miasténico. La diplopía que se asemeja a la de la MG en ocasiones proviene de una masa intracraneal patológica que comprime los nervios que llegan a los EOM (como el meningioma del borde esfenoideo), pero por medio de imágenes por resonancia magnética (MRI, *magnetic resonance imaging*) de la cabeza y las órbitas suele identificarse la lesión.

La oftalmoplejía externa progresiva es un trastorno raro que ocasiona debilidad de los músculos extraoculares y se puede acompañar de debilidad de los músculos proximales de las extremidades y otras manifestaciones de orden general. Muchos sujetos con este trastorno tienen alteraciones de la mitocondria que se pueden detectar en la biopsia de músculo **(cap. 462e)**.

Búsqueda de cuadros intercurrentes **(Cuadro 461-3)** Las personas con miastenia muestran una mayor incidencia de tener otros trastornos coexistentes. Como ya se mencionó, en alrededor de 75% de los pacientes con anticuer-

CUADRO 461-3 Enfermedades relacionadas con la miastenia grave y estudios recomendados de laboratorio

Trastornos asociados

- *Trastornos del timo:* timoma, hiperplasia
- *Otros trastornos autoinmunitarios:* tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves, artritis reumatoide, lupus eritematoso, dermatosis, antecedente familiar de un trastorno autoinmunitario
- *Trastornos o circunstancias que pueden exacerbar la miastenia grave:* hipertiroidismo o hipotiroidismo, infección oculta, tratamiento médico de otras enfermedades (cuadro 461-4)
- *Trastornos que pueden interferir en el tratamiento:* tuberculosis, diabetes, úlcera péptica, hemorragia del tubo digestivo, nefropatía, hipertensión, asma, osteoporosis, obesidad

Métodos o estudios de laboratorio recomendados

- CT o MRI de tórax
- Estudios en busca de lupus eritematoso, anticuerpos antinucleares, factor reumatoide y anticuerpos antitiroideos
- Pruebas de función tiroidea
- Cutirreacción con PPD
- Medición de la glucemia con sujeto en ayunas; hemoglobina A1c
- Pruebas de función pulmonar
- Densitometría ósea

Abreviaturas: CT, tomografía computarizada; MRI, imagen por resonancia magnética; PPD, derivado proteínico purificado.

pos contra AChR se advierten anomalías del timo. Los cambios neoplásicos (timoma) pueden originar agrandamiento de dicha glándula, detectada por tomografía computarizada (CT, *computed tomography*) en el mediastino anterior. Por lo general, se identifica la sombra tímica con CT en los adultos jóvenes, pero el agrandamiento del timo en personas mayores de 40 años debe despertar la fuerte sospecha de un timoma. El hipertiroidismo se desarrolla en 3 a 8% de sujetos y puede agravar la debilidad de origen miasténico. Habrá que practicar las pruebas de función tiroidea en todo paciente en quien se sospeche MG. Ante el vínculo de MG con otros trastornos autoinmunitarios, habrá que practicar estudios hematológicos en busca del factor reumatoide y de anticuerpos antinucleares. La infección crónica de cualquier tipo exacerba la MG y hay que identificarla con gran cuidado. Por último, son útiles las mediciones de la función ventilatoria, por la frecuencia y gravedad de la deficiencia respiratoria en personas miasténicas.

Ante los efectos secundarios de los glucocorticoides y otros fármacos inmunodepresores utilizados en el tratamiento de MG, habrá que emprender una investigación médica minuciosa en que se busquen de manera específica manifestaciones de infección crónica o latente (como tuberculosis o hepatitis), hipertensión, diabetes, nefropatía y glaucoma.

TRATAMIENTO MIASTENIA GRAVE

El pronóstico ha mejorado de forma notable como consecuencia de los progresos en el tratamiento. Es posible que casi todos los pacientes miasténicos recuperen una vida productiva con el tratamiento apropiado. Los recursos más útiles contra MG incluyen anticolinesterásicos, inmunodepresores, timectomía y plasmaféresis o administración de concentrado inmunoglobulínico intravenoso (IVIg) **(fig. 461-2)**.

ANTICOLINESTERÁSICOS

Los fármacos de este tipo permiten obtener una mejoría parcial (cuando menos) en muchas personas con miastenia, pero sólo en unas cuantas la mejoría es completa. Los pacientes con MG anti-MuSK casi siempre se benefician menos con los fármacos anticolinesterásicos que aquellos con anticuerpos contra AChR. La piridostigmina es el fármaco más usado dentro de esta categoría. Su acción después de administrada comienza en término de 15 a 30 min y dura 3 a 4 h, aunque son variables las respuestas individuales. El tratamiento se comienza con una dosis mediana, de 30 a 60 mg tres o cuatro veces al día. La frecuencia y la cantidad de la dosis deben adaptarse a las necesidades de cada persona durante todo el día. Por ejemplo, los pacientes con debilidad para la masticación y la deglución pueden beneficiarse de la ingestión del fármaco antes de las comidas, para que la potencia máxima muscular coincida con los horarios de consumir alimentos. En ocasiones, la piridostigmina puede ser útil para que el paciente duerma de manera adecuada en la noche, pero no se utilizará en horarios diurnos, por su absorción variable. La dosis máxima útil de piridostigmina rara vez es mayor de 120 mg cada 4 a 6 h durante las horas diurnas. Las dosis excesivas de este anticolinesterásico pueden intensificar la debilidad y generar otros efectos secundarios. En algunos pacientes, los efectos secundarios muscarínicos (diarrea, cólicos abdominales, sialorrea, náusea) pueden limitar la dosis tolerada. La atropina/difenoxilato o loperamida son útiles en el tratamiento de los síntomas del tubo digestivo.

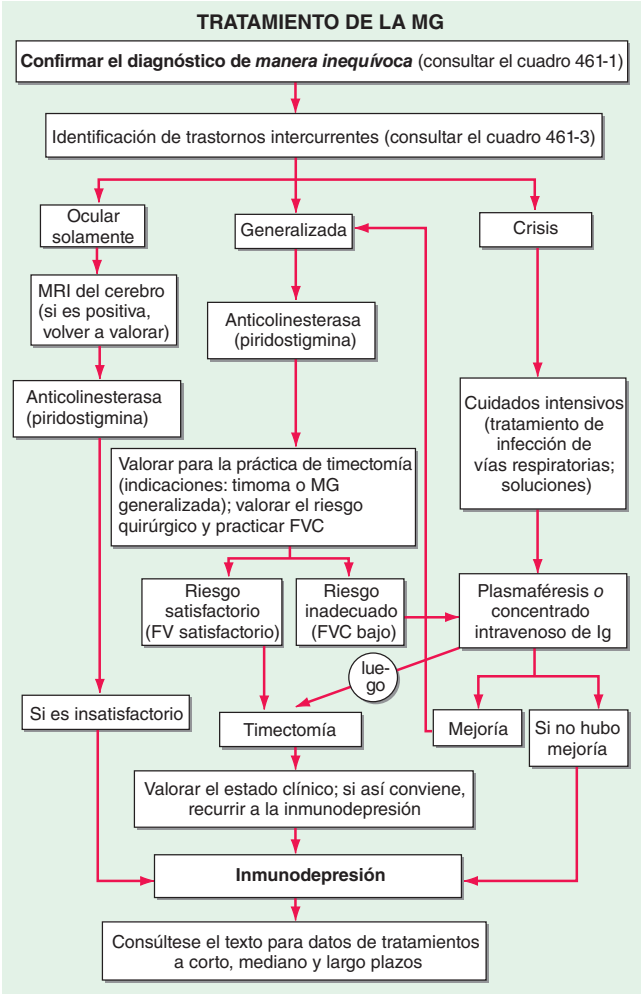


FIGURA 461-2. Algoritmo para el tratamiento de la miastenia grave. FVC, capacidad vital forzada; MRI, imágenes por resonancia magnética.

TIMECTOMÍA

En este renglón hay que diferenciar dos aspectos diferentes: 1) la extirpación quirúrgica de un timoma y 2) la timectomía como tratamiento de la MG. La extirpación quirúrgica del timoma es necesaria ante la posibilidad de propagación local del tumor, aunque muchas de estas neoplasias son histológicamente benignas. En caso de no haber tumor, las pruebas disponibles sugieren que incluso 85% de los pacientes presente mejoría después de la extirpación del timo; de ese grupo, 35% en promedio presenta remisión sin consumo de fármacos. A pesar de ello, la mejoría se retrasa de manera típica meses o años. La ventaja de la timectomía es que permite la posibilidad de beneficio a largo plazo, y en algunos casos disminuye o elimina la necesidad de que el tratamiento médico sea ininterrumpido. La revisión de los estudios publicados mostró que después de la timectomía, los pacientes con MG tenían una probabilidad 1.7 mayor de mejorar y dos veces mayor de alcanzar la remisión que los sujetos sin timectomía. Ante los beneficios posibles mencionados y el muy bajo riesgo en manos de personal experto, la timectomía ha tenido aceptación muy amplia en el tratamiento de MG. Por consenso, se acepta que la timectomía debe realizarse en todos los pacientes con MG generalizada, que están entre los primeros años de la pubertad y (como mínimo) 55 años. Sigue siendo un punto debatible si la timectomía es recomendable en niños, en adultos que tienen >55 años de vida y en individuos cuya debilidad se circunscribe a los músculos oculares. Hay pruebas que sugieren que los individuos con MG con

positividad de anticuerpo MuSK pueden mostrar una respuesta menos satisfactoria a la extirpación del timo que aquellos con anticuerpos contra AChR. La cirugía debe realizarse en un hospital en que se le practique con regularidad y cuente con personal experto en la asistencia preoperatoria y posoperatoria, la anestesia y las técnicas quirúrgicas de la timectomía total. La timectomía nunca debe realizarse como procedimiento de urgencia, sólo cuando el paciente está bien preparado. Si es necesario, puede recurrirse al tratamiento con IVIg o plasmaféresis antes de la operación, pero conviene intentar evitar los inmunosupresores por el riesgo de infección.

INMUNOSUPRESIÓN

La inmunosupresión con uno o más de los fármacos disponibles es efectiva en casi todos los pacientes con MG. En la selección de los fármacos y otros tratamientos inmunomoduladores se debe contar con orientación de los beneficios y riesgos relativos en cada paciente, y de la urgencia del tratamiento. Es útil elaborar un plan terapéutico basado en objetivos a corto, mediano y largo plazos. Por ejemplo, si es esencial la mejoría inmediata por la intensidad de la debilidad o porque el paciente necesita reanudar sus actividades con la mayor prontitud posible, se administrará el concentrado de IVIg o se emprenderá la plasmaféresis. Si se buscan resultados a mediano plazo, con glucocorticoides y ciclosporina o tacrolimús, por lo regular se obtiene mejoría clínica en término de uno a tres meses. Los efectos beneficiosos de la azatioprina y el micofenolato mofetilo por lo común comienzan después de varios meses (incluso a veces un año), pero los dos fármacos tienen ventajas para el tratamiento a largo plazo de personas con MG. Cada vez hay más datos de que el rituximab es efectivo en muchos pacientes con MG, sobre todo los que tienen anticuerpos contra MuSK.

Corticoterapia Con los glucocorticoides, utilizados en forma apropiada, se obtiene mejoría en la debilidad miasténica en la mayor parte de los enfermos. Para disminuir los efectos secundarios habrá que administrar la prednisona en una sola dosis y no en fracciones durante el día. La primera dosis debe ser relativamente pequeña (15 a 25 mg/día), para evitar el debilitamiento inicial o temprano que se presenta en cerca de 33% de los pacientes que reciben inicialmente una dosis alta. La dosis se aumenta poco a poco, según lo tolere la persona (por lo común 5 mg/día, a intervalos de dos a tres días), hasta obtener notable mejoría clínica o llegar a una dosis de 50 a 60 mg/día; la dosis no se cambia durante uno a tres meses y después de esa fecha se modifica poco a poco hasta llegar a un régimen en que se administra cada 48 h durante uno a tres meses adicionales; el objetivo es disminuir la dosis en el "día sin acción de fármaco" hasta llegar a 0 o a un nivel mínimo. Por lo regular, los pacientes comienzan a mejorar en el término de las primeras semanas después de haber llegado a la dosis máxima y la mejoría continúa hasta evolucionar durante meses o años. La dosis de prednisona se puede disminuir poco a poco, pero a veces se necesitan meses o años para fijar la dosis mínima eficaz, y se necesita vigilancia minuciosa. Unos pocos pacientes pueden evolucionar del todo sin fármacos inmunodepresores. Los individuos que reciben glucocorticoides por tiempo prolongado deben vigilarse con gran cuidado para evitar los efectos secundarios, o combatirlos. Los errores más comunes en la corticoterapia de los enfermos de miastenia incluyen: 1) persistencia insuficiente (la mejoría puede tardarse y ser gradual); 2) disminuir la dosis en fecha demasiado temprana con demasiada rapidez o en forma excesiva, y 3) no prestar atención a la prevención y al tratamiento de los efectos secundarios.

El tratamiento con glucocorticoides se expone en el capítulo 406.

Otros inmunodepresores El micofenolato mofetilo, la azatioprina, la ciclosporina, el tacrolimús y a veces la ciclofosfamida, solos o en combinaciones, son eficaces en muchos pacientes.

El micofenolato mofetilo se ha vuelto uno de los medicamentos más utilizados en el tratamiento de la MG, por su eficacia y porque no genera relativamente efectos secundarios. Se recomienda una dosis de 1 a 1.5 g dos veces al día. Su mecanismo de acción entraña la inhibición de la síntesis de purina por la vía *de novo*. Los linfocitos no tienen la otra vía colateral que existe en otras células, razón por la cual el micofenolato inhibe la proliferación de los linfocitos, pero no la de otras células. No destruye ni elimina los linfocitos autorreactivos preexistentes, y con ello la mejoría clínica a veces no se produce durante meses o un año, hasta que mueren de manera espontánea los linfocitos autorreactivos preexistentes. La ventaja del micofenolato incluye su ausencia relativa de efectos secundarios y la producción ocasional de síntomas del tubo digestivo, el desarrollo raro de leucopenia y riesgos muy bajos de cáncer o de leucoencefalopatía multifocal progresiva inherente en todos los tratamientos inmunodepresores. En dos estudios publicados no se obtuvieron resultados positivos, pero muchos expertos atribuyen los resultados negativos a sesgos y deficiencias en los diseños de la investigación y el micofenolato se utiliza ampliamente para el tratamiento a largo plazo de los enfermos miasténicos.

Hasta fecha reciente, la azatioprina era el producto inmunodepresor más utilizado contra MG, por su inocuidad relativa en muchos enfermos y el antiguo historial de uso. Su efecto terapéutico se puede sumar al de los glucocorticoides, permitir disminuir las dosis de estos últimos o recurrir a ambas alternativas. Sin embargo, incluso 10% de los pacientes no tolera la azatioprina a causa de razones idiosincrásicas, que consisten en síntomas similares a los de la gripe, como son fiebre y malestar general; supresión de médula ósea o alteraciones de la función hepática. Hay que administrar una dosis inicial de 50 mg/día durante varios días, para identificar los efectos secundarios mencionados. Si el paciente tolera dicha dosis, se aumenta de forma gradual hasta llegar a 2 a 3 mg/kg de peso corporal total o hasta que el recuento de leucocítico disminuya a 3 000 a 4 000/μL. Se necesita que transcurran tres a seis meses para que comiencen los efectos beneficiosos de la azatioprina e incluso lapsos mayores para llegar a su nivel máximo. En individuos que reciben dicho fármaco nunca se utilizará alopurinol para tratar la hiperuricemia. Los dos medicamentos comparten una vía común de degradación y el resultado puede ser la supresión intensa de médula ósea, por los efectos intensificados de la azatioprina.

Los inhibidores de calcineurina, ciclosporina y tacrolimús (FK506), tienen casi la misma eficacia que la azatioprina y se les ha utilizado cada vez más en el tratamiento de MG. Su efecto beneficioso se produce con mayor rapidez que la de la azatioprina. Cualquiera de los dos fármacos se puede utilizar solo, pero por lo común se utilizan sólo como complemento de los glucocorticoides para permitir la disminución de la dosis de estos últimos. La dosis usual de la ciclosporina es de 4 a 5 mg/kg al día y la dosis promedio del tacrolimús es de 0.07 a 0.1 mg/kg al día, en dos fracciones iguales (para llevar al mínimo los efectos secundarios). Este tipo de efectos con los dos fármacos mencionados incluyen hipertensión y nefrotoxicidad, que es necesario vigilar con gran detenimiento. Doce horas después de la dosis correspondiente a la tarde se miden las concentraciones sanguíneas "mínimas". Los límites terapéuticos de la concentración mínima de la ciclosporina son 150 a 200 ng/L y para el tacrolimús lo son de 5 a 15 ng/L.

El rituximab es un anticuerpo monoclonal que se une con la molécula CD20 de los linfocitos B. Se ha usado mucho en el tratamiento de los linfomas de células B y también ha tenido éxito en el tratamiento de varias enfermedades autoinmunitarias, incluidas artritis reumatoide, pénfigo y algunas neuropatías relacionadas con IgM. Ahora existe abundante bibliografía sobre el beneficio de rituximab en la MG. Es muy efectivo en la MG positiva para anticuerpos contra MuSK, aunque algunos pacientes con MG con anticuerpos contra AChR responden también. La dosis usual es 375 mg/m^2, administrados por vía IV en infusiones cada cuatro semanas, o 1 g por vía IV en dos ocasiones separadas por dos semanas.

Para el paciente ocasional con MG con resistencia real al tratamiento óptimo con los inmunosupresores convencionales, un ciclo con dosis alta de ciclofosfamida puede inducir un beneficio prolongado al "reiniciar" el sistema inmunitario. En dosis altas, la ciclofosfamida elimina los linfocitos maduros, pero no afecta a los precursores hematopoyéticos (células madre), ya que expresan la enzima aldehído deshidrogenasa, que hidroliza la ciclofosfamida. En la actualidad, este procedimiento se reserva para pacientes con resistencia y sólo debe administrarse en una instalación familiarizada con esta estrategia. Casi siempre se necesita inmunoterapia de mantenimiento después del reinicio para mantener el efecto provechoso.

PLASMAFÉRESIS Y CONCENTRADO INTRAVENOSO DE INMUNOGLOBULINA

La plasmaféresis se ha utilizado con fines terapéuticos en la MG. El plasma que contiene los anticuerpos patógenos es separado de forma mecánica de las células hemáticas, que son devueltas al paciente. Por lo común, se practica un ciclo de cinco cambios (3 a 4 L por cambio) en un lapso de 10 a 14 días. El método logra una disminución en la concentración de anticuerpos contra AChR a corto plazo, con mejoría clínica en muchos sujetos. Es útil como un recurso temporal en individuos afectados gravemente o para mejorar el estado del enfermo antes de operarlo (como el caso de la timectomía).

Las indicaciones para usar IVIg son iguales a las que se siguen con la plasmaféresis: inducir mejoría rápida para que el paciente supere un

periodo difícil de debilidad miasténica o como preparación para la cirugía. El tratamiento en cuestión tiene entre sus ventajas, que no necesita equipo especial ni accesos venosos de grueso calibre. La dosis usual es de 2 g/kg, que se administran de forma típica en un lapso de cinco días (400 mg/kg al día). Si el sujeto la tolera, se puede administrar la dosis total del concentrado en un lapso de tres a cuatro días. En aproximadamente 70% de los pacientes comienza la mejoría durante el tratamiento o en término de una semana, que persiste durante semanas o meses. Se desconoce el mecanismo de acción del concentrado de IVIg; el tratamiento no tiene efecto constante en la cantidad mensurable de anticuerpo circulante contra el receptor acetilcolínico. Las reacciones adversas, en términos generales, no son graves, pero incluyen cefalea, sobrecarga de líquidos y en raras ocasiones meningitis aséptica o insuficiencia renal. La IVIg debe utilizarse en contadas ocasiones por largo tiempo en vez del tratamiento inmunodepresor controlado sobre bases racionales. Por desgracia, los médicos poco conocedores de los tratamientos inmunodepresores tienden a depender de la administración repetida de los concentrados de IVIg en goteo, con lo cual se obtiene sólo beneficio intermitente, no disminuye la respuesta autoinmunitaria primaria, y son caros. El tratamiento a mediano y largo plazos de los enfermos de miastenia obliga a recurrir a otros métodos, ya mencionados al inicio de este capítulo.

TRATAMIENTO DE LA CRISIS MIASTÉNICA

La crisis miasténica se define como la exacerbación de la debilidad que basta para poner en peligro la vida; por lo común comprende insuficiencia respiratoria causada por debilidad del diafragma y de los músculos intercostales. La crisis rara vez se produce en enfermos tratados de forma apropiada. El tratamiento se deberá emprender en unidades de cuidado intensivo que cuenten con personal experto en la asistencia de estos casos, de la insuficiencia respiratoria y de enfermedades infecciosas, y administración de soluciones y electrolitos. Se excluye mejor la posibilidad de que el deterioro pudo provenir del exceso del fármaco anticolinesterásico ("crisis colinérgica"), al interrumpir temporalmente el consumo de los anticolinesterásicos. La causa más frecuente de la crisis es la infección intercurrente; debe ser tratada de manera inmediata porque se supone que disminuye las defensas mecánicas e inmunológicas del paciente. El sujeto miasténico con fiebre e infección incipiente debe ser tratado de la misma manera que se hace con otros pacientes inmunodeficientes. Elementos esenciales del programa terapéutico son la antibioticoterapia oportuna y eficaz, el auxilio respiratorio (de preferencia con técnicas no penetrantes y uso de presión positiva de dos niveles de vías respiratorias) y la fisioterapia pulmonar. Como ya se expuso, la plasmaféresis y la administración del concentrado de IVIg suelen ser útiles para acelerar la recuperación.

CUADRO 461-4 Fármacos que interactúan con la miastenia grave (MG)

Fármacos que pueden exacerbar MG
Antibióticos
Aminoglucósidos: como estreptomicina, tobramicina, kanamicina
Quinolonas: como ciprofloxacino, levofloxacino, ofloxacino, gatifloxacino
Macrólidos: como eritromicina, azitromicina
Miorrelajantes no despolarizantes para cirugía
D-tubocurarina (curare), pancuronio, vecuronio, atracurio
Bloqueadores beta
Propranolol, atenolol, metoprolol
Anestésicos locales y fármacos similares
Procaína y xilocaína en grandes dosis
Procainamida (contra arritmias)
Toxina botulínica
La toxina botulínica exacerba la debilidad
Derivados de quinina
Quinina, quinidina, cloroquina, mefloquina
Magnesio
Disminuye la liberación de acetilcolina
Penicilamina
Puede ocasionar MG
Fármacos con interacciones importantes en MG
Ciclosporina
Gran variedad de interacciones medicamentosas que pueden aumentar o disminuir las concentraciones de ciclosporina
Azatioprina
Es importante no usar de forma simultánea alopurinol, pues la combinación puede originar mielosupresión

Historia	Lista de revisión de la miastenia grave			
General	Normal	Buena	Mediana	Inadecuada
Diplopía	Ninguna	Rara	Ocasional	Constante
Ptosis	Ninguna	Rara	Ocasional	Constante
Brazos	Normal	Limitación moderada	Déficit moderado de las actividades de la vida diaria	Limitación definitiva
Piernas	Normal	La caminata y las carreras fatigan	Camina distancias limitadas	Locomoción mínima
Habla	Normal	Disartria	Disartria grave	Habla ininteligible
Voz	Normal	Apagamiento	Disminución	Disminución grave
Masticación	Normal	Fatiga con alimentos normales	Fatiga con alimentos blandos	Alimentación por sonda
Deglución	Normal	Alimentos normales	Consumo únicamente de alimentos blandos	Sonda de alimentación
Respiración	Normal	Disnea con esfuerzo extraordinario	Disnea con cualquier esfuerzo	Disnea en reposo

Exploración

TA _____ Pulso _____ Peso _____
Edema _____
Capacidad vital _____
¿Cataratas? Der_____Izq_____
Músculos extraoculares _____
Tiempo de ptosis _____
Cara _____

Tiempo de abducción de brazos	Der____	Izq____
Deltoides	Der____	Izq____
Bíceps	Der____	Izq____
Prensión manual	Der____	Izq____
Psoas iliaco	Der____	Izq____
Iliopsoas	Der____	Izq____
Cuádriceps	Der____	Izq____
Músculos isquiotibiales	Der____	Izq____
Otros	Der____	Izq____

FIGURA 461-3. Forma abreviada de valoración en el intervalo para valorar el tratamiento de la miastenia grave.

FÁRMACOS QUE NO DEBEN USARSE EN MIASTÉNICOS

Según señalamientos, muchos fármacos exacerban la debilidad en personas con MG **(cuadro 461-4)**, pero no todos los pacientes reaccionan de manera adversa. Por el contrario, no todos los fármacos "inocuos" pueden utilizarse de manera indistinta en sujetos con MG. Por regla general, será mejor no utilizar los fármacos de dicho cuadro *en la medida de lo posible* y habrá que vigilar con gran minuciosidad a los pacientes de esta enfermedad cuando se comience a usar *cualquier fármaco nuevo.*

VALORACIÓN DEL PACIENTE

Para valorar la eficacia del tratamiento e identificar los efectos secundarios farmacoinducidos, es importante valorar el estado clínico del individuo de manera sistemática en la primera vez y con estudios a intervalos repetidos. La miastenia grave muestra variabilidad de sus síntomas, razón por la cual es necesario tomar en consideración los datos de anamnesis y signos físicos en la exploración, a determinados intervalos. Los estudios clínicos más útiles incluyen el tiempo de abducción de brazos hacia adelante (incluso 5 min completos), la espirometría con medición de la capacidad vital forzada, el arco de los movimientos de músculos extraoculares, y el tiempo hasta que surge ptosis con la mirada hacia arriba. También es importante valorar los músculos de las manos o de preferencia, practicar dinamometría cuantitativa de músculos de extremidades, en particular, los de zonas proximales. Una forma de intervalo permite hacer un resumen breve del estado del sujeto con lo cual se obtiene una guía de los resultados del tratamiento; la **figura 461-3** incluye una forma resumida. La disminución progresiva en la concentración de anticuerpos contra AChR del enfermo permite obtener una confirmación útil clínicamente de la eficacia del tratamiento; al contrario, el aumento en las concentraciones de dichos anticuerpos durante la fase de disminución gradual de las dosis de inmunodepresores puede anticipar una exacerbación clínica. Para cuantificación fiable de las concentraciones de anticuerpos contra los AChR, es mejor compararlas a partir de muestras parciales de suero congelado con las muestras séricas actuales en diversas cuantificaciones simultáneas.

462e Distrofias musculares y otras enfermedades del músculo

Anthony A. Amato, Robert H. Brown, Jr.

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Las enfermedades que afectan el músculo estriado, llamadas también miopatías, son trastornos con cambios estructurales o deficiencia funcional de tales órganos. Los cuadros patológicos de esta categoría se pueden diferenciar de otras enfermedades de la unidad motora (como serían las de la motoneurona inferior o de la unión neuromuscular) por algunos signos clínicos y datos de laboratorio característicos.

La miastenia grave y enfermedades similares se exponen en el capítulo 461; dermatomiositis, polimiositis y miositis por cuerpos de inclusión se tratan en el capítulo 388.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayor parte de las miopatías se manifiesta con debilidad simétrica proximal de las extremidades (brazos o piernas), con reflejos y sensibilidad conservados. Sin embargo, se puede observar debilidad asimétrica y predominantemente distal en algunas miopatías. Si se agrega pérdida sensitiva, esto sugiere lesión del nervio periférico o del sistema nervioso central (SNC), más que una miopatía. En ocasiones los trastornos que afectan los cuerpos celulares de las neuronas motoras en la médula espinal (enfermedad de las células del asta anterior), la unión neuromuscular o los nervios periféricos pueden simular el cuadro clínico de la miopatía.

463e Aspectos especiales de la consulta neurológica intrahospitalaria

S. Andrew Josephson, Martin A. Samuels

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Las consultas neurológicas intrahospitalarias casi siempre implican preguntas sobre procesos patológicos específicos o la elaboración de pronósticos después de varias lesiones cerebrales. Las razones frecuentes para una consulta neurológica son apoplejía **(cap. 446)**, convulsiones **(cap. 445)**, alteración del estado mental **(cap. 34)**, cefalea **(cap. 21)** y tratamiento del coma y de otros padecimientos que necesitan atención neurológica intensiva **(caps. 326 y 330)**. Este capítulo se centra en otras razones frecuentes de consulta que no se abordan en ninguna otra parte del libro.

CONSULTAS SOBRE LA DISFUNCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

ESTADOS DE HIPERPERFUSIÓN QUE CONDUCEN AL SÍNDROME DE ENCEFALOPATÍA REVERSIBLE POSTERIOR

Un grupo de trastornos neurológicos comparte la característica común de hiperperfusión, quizá derivada de disfunción endotelial, que tiene una función muy importante en la patogenia. Estos síndromes que parecen diversos incluyen encefalopatía hipertensiva, eclampsia, síndrome posendarterectomía carotídea y toxicidad por un inhibidor de la calcineurina u otros fármacos. Los estudios de imagen modernos y los modelos experimentales sugieren que el edema vasógeno es el proceso primario que conduce a la disfunción neurológica; por tanto, la detección y tratamiento tempranos de este trastorno deben permitir la recuperación clínica, siempre que no se superponga una hemorragia o infarto.

SECCIÓN 4 SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA

464e Síndrome de fatiga crónica

Gijs Bleijenberg, Jos W. M. van der Meer

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

DEFINICIÓN

El síndrome de fatiga crónica (CFS, *chronic fatigue syndrome*) es un trastorno caracterizado por fatiga persistente e inexplicable que causa un daño grave al funcionamiento diario. Además de la fatiga intensa, la mayoría de los pacientes con CFS refieren síntomas como dolor, disfunción cognitiva y sueño no reparador. También es posible que haya cefalea, dolor faríngeo, ganglios linfáticos sensibles, dolores musculares, dolores articulares, febrícula, dificultad para dormir, trastornos psicológicos, alergias y calambres abdominales. Los *Centers for Disease Control and Prevention* desarrollaron criterios para el diagnóstico de CFS.

465e Biología de los trastornos psiquiátricos

Robert O. Messing, Eric J. Nestler

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Los trastornos psiquiátricos son enfermedades del sistema nervioso central que se caracterizan por alteraciones en la emoción, cognición, motivación y socialización. Son fuertemente hereditarios, con factores de riesgo genético que comprenden 20 a 90% de vulnerabilidad a la enfermedad. Como consecuencia de su prevalencia, inicio temprano y persistencia, contribuyen de manera sustancial a la carga de enfermedad en todo el mundo. Todos los trastornos psiquiátricos son síndromes amplios y heterogéneos que a la fecha carecen de una neuropatología bien definida y de marcadores biológicos auténticos. Por tanto, los diagnósticos continúan estableciéndose sólo por las observaciones clínicas y con la aplicación de los criterios del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM) de la *American Psychiatric Association*, que se encuentra en su quinta edición, publicada en el año 2013.

466 Trastornos mentales

Victor I. Reus

Las enfermedades mentales son frecuentes en la práctica médica y sus manifestaciones iniciales pueden ser las de un trastorno primario o un cuadro coexistente. La prevalencia de trastornos mentales o por uso de estupefacientes en Estados Unidos se aproxima a 30%, pero sólo 33% de los individuos afectados recibe tratamiento hoy día. Las estadísticas de la carga global de la enfermedad indican que cuatro de las 10 causas más frecuentes de enfermedad y costos por atención de la salud en todo el mundo son de origen psiquiátrico.

Los cambios a los que se halla sometido el sistema de atención sanitaria actual subrayan la necesidad de que los médicos de atención primaria asuman la responsabilidad del diagnóstico y tratamiento iniciales de los trastornos mentales más frecuentes. Es importante que se realice un diagnóstico lo antes posible para asegurar que los pacientes accedan a los servicios médicos adecuados y mejorar el pronóstico clínico. Se han elaborado cuestionarios validados basados en el paciente, con los que se investiga sistemáticamente la presencia de signos y síntomas vinculados con las entidades psiquiátricas más prevalentes y orientan al médico hacia una valoración "más selectiva". La *Primary Care Evaluation of Mental Disorders* (PRIME-MD) y el *Patient Health Questionnaire* una forma de autocuestionario, y el llamado *Sympton-Driven Diagnostic System for Primary Care* (SDDS-PC) son formatos que se completan en 10 min y vinculan las respuestas del enfermo con los criterios diagnósticos formales en casos de trastornos de ansiedad, del ánimo, somatomorfos y de la alimentación, y de abuso o dependencia de alcohol.

El médico que envía pacientes al psiquiatra debe conocer no sólo cuándo conviene hacerlo, sino también cómo hacerlo, ya que la concepción social y el estigma asociado a los trastornos mentales dificultan el proceso. Los médicos de atención primaria deben basar su consulta en el psiquiatra en presencia de los síntomas o signos de un trastorno mental, y no en la simple ausencia de razones físicas que justifiquen la sintomatología del paciente. El médico debe analizar con el paciente las razones por las que se indica la consulta, y tranquilizarlo acerca de que continuará prestándole los cuidados médicos y que trabajará en colaboración con el profesional de la salud mental. Está indicado el envío a un psiquiatra cuando el médico general detecte síntomas de enfermedad psicótica, manía, depresión o ansiedad grave, síntomas de trastorno de estrés postraumático (PTSD, *posttraumatic stress disorder*), ideas tanto suicidas como homicidas, o ausencia de respuesta a un tratamiento de primera línea. En este capítulo se revisa la valoración clínica inicial de algunos pacientes con trastornos psiquiátricos más comunes que acuden por primera vez a atención primaria, y se basa en el *Statistical Manual of Mental Disorders* 5a. edición en donde se sientan las bases esenciales para la división de enfermedades psiquiátricas utilizadas en Estados Unidos. **Los trastornos de la alimentación se describen en este capítulo y la biología de los trastornos psiquiátricos y adictivos, en el capítulo 465e.**

CONSIDERACIONES MUNDIALES

El DSM-5 y la décima revisión de la Clasificación internacional de enfermedades (ICD-10; *International Classification of Diseases*) que se usa más a menudo a nivel mundial, han adoptado enfoques levemente distintos en el diagnóstico de enfermedades psiquiátricas, pero se han hecho intentos importantes para lograr una "traducción" operativa entre las dos nosologías. Ambos sistemas son en esencia puramente descriptivos y destacan el pragmatismo clínico, a diferencia de los *Research Domain Criteria* (RDOC), propuestos por el *National Institute of Mental Health*, que buscan establecer una estructura causal para clasificar los trastornos conductuales. Ninguno de los sistemas mencionados ha logrado validación adecuada. El *Global Burden of Disease Study* de 2010 que utilizó datos epidemiológicos publicados, han reforzado la conclusión de cualesquiera que sean las diferencias nosológicas, los trastornos mentales y el abuso de estupefacientes constituyen las causas principales de años-vida perdidos por discapacidad entre todas las enfermedades médicas. En términos generales, se acepta que los países con altos ingresos deben generar preparación profesional suficiente en países con ingresos bajos y medios para contar con un modelo de atención adecuadamente equilibrado para emprender tratamientos de tipo científico-estadístico de los trastornos clínicos. Investigaciones recientes han indicado un incremento impresionante en la prevalencia de trastornos mentales en países de desarrollo rápido como China, que pudieran reflejar un mayor reconocimiento del problema y también las consecuencias de perturbaciones sociales, estigmas y recursos históricamente inadecuados. Un aspecto de interés global a nivel mundial sigue siendo la necesidad de mejorar las estrategias preventivas y emprender programas de intervención más definitivos y eficaces.

TRASTORNOS DE ANSIEDAD

Son las enfermedades psiquiátricas de mayor prevalencia en la población y se encuentran en 15 a 20% de los pacientes que acuden a las consultas médicas. La ansiedad, definida como una sensación subjetiva de inquietud, temor o aprensión, puede indicar un proceso psiquiátrico primario o formar parte de una enfermedad médica primaria, o ser una reacción a ésta. Los trastornos primarios de ansiedad se clasifican de acuerdo con su duración y evolución, y según la existencia y naturaleza de todos los factores desencadenantes.

En la valoración del paciente con ansiedad, se debe establecer primero si ésta precede o sigue a la enfermedad médica o si se debe a un efecto secundario de los fármacos. Alrededor de la tercera parte de los pacientes que se presentan con ansiedad tiene una etiología médica de sus síntomas psiquiátricos, pero también puede haber un trastorno de ansiedad con síntomas somáticos en ausencia de una enfermedad médica identificable.

TRASTORNO DE ANGUSTIA

Manifestaciones clínicas Este trastorno se define por la presencia de crisis recurrentes e impredecibles de angustia, que son episodios identificables de miedo y malestar intensos asociados a distintos síntomas físicos, como palpitaciones, sudor, temblor, sensación de ahogo, dolor torácico, mareo y temor a una desgracia inminente o a morir. También son frecuentes parestesias, molestias digestivas y sensaciones irreales. Entre los criterios diagnósticos también se exige como mínimo un mes de preocupación o interés por los ataques o un cambio en el comportamiento vinculado con ellos. La prevalencia de por vida del trastorno de angustia (o de pánico) es de 2 a 3%. Los ataques de angustia comienzan de modo repentino, se manifiestan en término de 10 min y por lo regular muestran resolución en el lapso de 1 h, y aparecen inesperadamente. Alguno puede aparecer al despertar. La frecuencia y gravedad de los ataques de pánico varían desde una vez a la semana hasta grupos de ataques separados por meses de bienestar. El primer ataque por lo común

ocurre fuera del hogar y comienza típicamente en el final de la adolescencia o el comienzo de la vida adulta. Con el tiempo, algunas personas desarrollan ansiedad de anticipación, que desemboca en miedo generalizado que les obliga a evitar un número progresivamente creciente de lugares o situaciones que pueden provocar el episodio. La *agorafobia*, que suele aparecer en los pacientes con trastorno de angustia, es un miedo irracional adquirido a estar en lugares donde alguien puede sentirse atrapado o ser incapaz de escapar. Sin embargo, puede ser diagnosticado incluso si no existe un trastorno de pánico. Típicamente, hace que los pacientes limiten cada vez más sus actividades y en un sentido literal, su movilidad geográfica. A menudo los pacientes sienten vergüenza por no poder abandonar la casa y depender de la compañía de terceros para salir a la calle; no es raro que el diagnóstico pase inadvertido si el médico omite hacer un interrogatorio directo.

Diagnóstico diferencial El diagnóstico se establece después de descartar la etiología orgánica de las crisis. Son muchos los procesos cardiovasculares, respiratorios, endocrinos y neurológicos en los que la ansiedad es el síntoma principal. Los pacientes con trastorno de angustia verdadero a menudo prestan atención a un componente específico, marginando a los demás. Por ejemplo, 20% de los pacientes con síncope como síntoma clínico principal sufren un trastorno primario del estado de ánimo, de ansiedad o por abuso de sustancias, y el más frecuente de ellos es el trastorno de angustia. El diagnóstico diferencial del trastorno de angustia se complica por la frecuente existencia de comorbilidad psiquiátrica, sobre todo el abuso de alcohol y de benzodiacepinas, que los pacientes pueden utilizar como forma de automedicación. Setenta y cinco por ciento de los pacientes con un trastorno de angustia satisface también los criterios de depresión mayor en algún momento de su enfermedad.

Cuando los antecedentes son inespecíficos, la exploración física y las pruebas analíticas orientadas permiten descartar los estados de ansiedad de causa orgánica, como los debidos a feocromocitoma, tirotoxicosis o hipoglucemia. El electrocardiograma (ECG) y el ecocardiograma permiten identificar los procesos cardiovasculares que se asocian a la angustia, como la taquicardia auricular paroxística y el prolapso de válvula mitral. En dos estudios, el trastorno de angustia fue el diagnóstico principal en 43% de los pacientes con dolor torácico que tenían angiografías normales, y se encontró en 9% de todos los pacientes ambulatorios remitidos para exploración cardiaca. Este trastorno se diagnostica también en muchos pacientes remitidos para pruebas funcionales respiratorias o con síntomas de síndrome de colon irritable.

Etiología y fisiopatología La etiología del trastorno de angustia se desconoce, pero parecen confluir factores como predisposición genética, alteración de la respuesta vegetativa y aprendizaje social. El trastorno de angustia muestra agregación familiar; es concordante en 30 a 45% de los gemelos monocigotos, y mediante pruebas de detección en el genoma se han identificado *loci* de riesgo probables. Los ataques agudos de angustia al parecer guardan relación con mayores descargas noradrenérgicas en el *locus* cerúleo. El goteo intravenoso de lactato sódico desencadena un ataque en 66% de los sujetos con el trastorno de angustia, y tienen el mismo efecto la yohimbina (un antagonista adrenérgico α_2), el tetrapéptido de colecistocinina (CCK-4, *cholecystokinin tetrapeptide*) y la inhalación de dióxido de carbono. Se ha planteado la hipótesis de que cada uno de los estímulos mencionados activa una vía en la que participan neuronas noradrenérgicas en el *locus* cerúleo y neuronas serotoninérgicas en el rafe dorsal. Los fármacos que bloquean la recaptación de serotonina pueden evitar los ataques. Los sujetos con trastorno de angustia tienen mayor sensibilidad a los síntomas somáticos, lo cual desencadena crisis de activación encefálica cada vez más intensas y así se desencadena el ataque de angustia. Sobre tal base, las intervenciones terapéuticas se enfocan en modificar la interpretación cognitiva que hace el paciente de las experiencias ansiógenas y prevenir el propio ataque.

TRATAMIENTO TRASTORNO DE ANGUSTIA

Los objetivos alcanzables del tratamiento consisten en reducir la frecuencia de las crisis de angustia y amortiguar su intensidad. El componente fundamental del tratamiento farmacológico lo constituyen los antidepresivos **(cuadros 466-1 a 466-3)**. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*) benefician a la mayoría de pacientes con trastorno de angustia y no tienen los efectos adversos de los antidepresivos tricíclicos (TCA, *tricyclic antidepressants*). La fluoxetina, paroxetina, sertralina y el inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (SNRI, *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor*) venlafaxina recibieron la aprobación de la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para esta indicación. Las dosis iniciales de SSRI deben ser entre la tercera parte y la mitad de la dosis antidepresiva habitual (p. ej., 5 a 10 mg de fluoxetina, 25 a 50 mg de sertralina, 10 mg de paroxetina, 37.5 mg de venlafaxina). Los inhibidores de la monoaminooxidasa (MAOI, *monoamine oxidase inhibitors*) son también eficaces y pueden ser beneficiosos en especial en pacientes con manifestaciones comórbidas de depresión atípica (p. ej., hipersomnia y aumento de peso). Sin embargo, el insomnio y la hipotensión ortostática que producen, junto a la necesidad de seguir una dieta baja en tiramina (evitando el queso y el vino), limitan su utilización. Los antidepresivos suelen tardar dos a seis semanas en producir su efecto, y las dosis deben ajustarse a la respuesta clínica.

Al comienzo del tratamiento y luego en forma esporádica, son útiles las benzodiacepinas para mejorar la ansiedad de anticipación y aliviar de inmediato los síntomas de angustia **(cuadro 466-4)**. Así, el alprazolam, en dosis inicial de 0.5 mg cuatro veces al día, que puede incrementarse hasta 4 mg/día en varias tomas, resulta eficaz, pero obliga a una estrecha vigilancia de los pacientes, ya que algunos presentan dependencia y comienzan a aumentar las dosis del fármaco. El clonazepam, en una dosis de mantenimiento final de 2 a 4 mg/día, es igualmente útil; su semivida más larga permite administrarlo dos veces al día y parece que las probabilidades de dependencia son menores.

La intervención psicoterapéutica temprana y la orientación destinada a controlar los síntomas y desterrarlos mejora la eficacia de la farmacoterapia. Es posible enseñar a los enfermos técnicas de respiración, señalarles los cambios fisiológicos que se suceden con la angustia y enseñarles a exponerse voluntariamente a los hechos desencadenantes en un programa terapéutico que abarca 12 a 15 sesiones. Son componentes importantes de un tratamiento satisfactorio las asignaciones de tareas en el hogar y la vigilancia del cumplimiento de las órdenes terapéuticas. Una vez lograda una respuesta satisfactoria se continúa la administración de fármacos durante uno a dos años, para evitar recidivas. Los datos de estudios comparativos indican un índice de buenos resultados de 75 a 85%, aunque es un poco menor la posibilidad de que se obtenga la remisión completa.

TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA

Manifestaciones clínicas Los pacientes con trastorno de ansiedad generalizada (GAD, *generalized anxiety disorder*) tienen una preocupación persistente, excesiva o no realista asociada a otros signos y síntomas que, en general, consisten en tensión muscular, dificultad para concentrarse, hiperreactividad del sistema nervioso autónomo, sensación de estar "al límite" o inquietud e insomnio **(cuadro 466-5)**. El trastorno suele comenzar antes de los 20 años, y pueden encontrarse antecedentes de miedos infantiles e inhibición social. La prevalencia de por vida del GAD es de 5 a 6%; el peligro es mayor en parientes de primer grado de personas con la entidad diagnóstica. Como dato interesante, estudios de familias indican que el GAD y el trastorno de angustia se segregan de manera independiente. Más de 80% de los pacientes con GAD y trastorno de angustia sufre también depresión mayor, distimia o fobia social. Es frecuente el consumo de sustancias, en especial de alcohol, sedantes hipnóticos o ambos. Estos pacientes admiten fácilmente que se preocupan en exceso por temas nimios, con grave repercusión para su vida cotidiana; sin embargo, y a diferencia de lo que ocurre en el trastorno por angustia, no suelen referir síntomas vegetativos, como sensación de ahogo, palpitaciones o taquicardia.

Etiología y fisiopatología Todos los agentes que generan ansiedad actúan en el complejo del receptor para ácido aminobutírico γ-conducto iónico del cloro, lo que implica a este sistema neurotransmisor en la ansiedad y ataques de angustia. Se piensa que las benzodiacepinas se unen a dos lugares receptores de $GABA_A$ diferentes: el tipo I, con amplia distribución neuroanatómica, y el tipo II, concentrado en hipocampo, cuerpo estriado y neocorteza. Los efectos antiansiedad (ansiolíticos) de las distintas benzodiacepinas reciben influencia de su unión relativa a las subunidades α2 y 3 del receptor $GABA_A$, y la sedación y la deficiencia de la memoria, a la subunidad α1. También parece que la serotonina [5-hidroxitriptamina (5-HT)] y los esteroides neuroactivos reducidos 3α (moduladores alostéricos de $GABA_A$) participan en la ansiedad, y la buspirona, un agonista parcial del receptor para $5\text{-}HT_{1A}$, y ciertos antagonistas del receptor $5\text{-}HT_{2A}$ y $5\text{-}HT_{2C}$ (p. ej., nefazodona) pueden tener efectos beneficiosos.

TRATAMIENTO TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA

La combinación de intervenciones farmacológica y psicoterapéutica es la más eficaz, aunque rara vez se consigue un alivio completo de los síntomas. Suele estar indicado un ciclo breve de benzodiacepinas,

CUADRO 466-1 Antidepresivos

Nombre	Dosis diaria usual, mg	Efectos secundarios	Comentarios
SSRI			
Fluoxetina	10-80	Cefalea; náusea y otros efectos GI; nerviosismo; insomnio; disfunción sexual; pueden afectar las concentraciones plasmáticas de otros fármacos (excepto sertralina); acatisia rara	Administración una vez al día, casi siempre en la mañana; la fluoxetina tiene semivida muy prolongada; no debe combinarse con MAOI
Sertralina	50-200		
Paroxetina	20-60		
Fluvoxamina	100-300		
Citalopram	20-60		
Escitalopram	10-30		
TCA			
Amitriptilina	150-300	Anticolinérgicos (boca seca, taquicardia, estreñimiento, retención urinaria, visión borrosa); transpiración; temblor; hipotensión postural; retraso en la conducción cardiaca; sedación; aumento de peso	Administración una vez al día, casi siempre al acostarse; concentraciones sanguíneas disponibles de la mayor parte de TCA; la sobredosis puede ser letal (dosis letal = 2 g); la nortriptilina es la mejor tolerada, sobre todo en ancianos
Nortriptilina	50-200		
Imipramina	150-300		
Desipramina	150-300		
Doxepina	150-300		
Clomipramina	150-300		Aprobada por la FDA para OCD
Inhibidores mixtos de la recaptación de noradrenalina/serotonina (SNRI) y antagonistas de receptor			
Venlafaxina	75-375	Náusea, mareo, boca seca, cefalea, aumento de la presión sanguínea, ansiedad e insomnio	Administración tres veces al día (formulación de liberación prolongada disponible); menor posibilidad de interacciones farmacológicas que los SSRI; contraindicada con MAOI
Desvenlafaxina	50-400	Náusea, mareo, insomnio	Principal metabolito de la venlafaxina. No aumenta su eficacia con una dosis más alta
Duloxetina	40-60	Náusea, mareo, cefalea, insomnio, estreñimiento	Puede ser útil en el tratamiento del dolor neuropático e incontinencia de esfuerzo
Mirtazapina	15-45	Somnolencia, aumento de peso, neutropenia rara	Administración una vez al día
Vilazodona	40	Náuseas, diarrea, cefalea, ajustes de dosis si se administra junto con inhibidor/estimulante de CYP3A4	También agonista parcial del receptor $5HT_{1a}$
Vortioxetina	5-20	Náusea, diarrea, hiperhidrosis, cefalea, baja incidencia de sedación o aumento de peso	No ejerce efectos específicos en p450, $5\text{-}HT_{1a}$ y antagonistas del receptor 5-HT, agonista parcial de $5HT_{1b}$ y agonista de $5\text{-}HT_{1a}$
Levomilnacipram	40-120	Náusea, estreñimiento, hiperhidrosis, incremento raro de la presión arterial/pulso	Más bien noradrenérgicos de SNRI
Agentes de acción mixta			
Bupropión	250-450	Nerviosismo; rubor; convulsiones en pacientes con riesgo; anorexia; taquicardia; psicosis	Administración tres veces al día, pero hay formulación disponible de liberación sostenida; menos efectos secundarios sexuales que SSRI o TCA; puede ser útil para ADD del adulto
Trazodona	200-600	Sedación, boca seca, irritabilidad ventricular, hipotensión postural, priapismo raro	Útil en dosis bajas para el sueño por efectos sedantes, sin efectos secundarios anticolinérgicos
Trazodona de liberación extendida	150-375	Somnolencia diurna, mareos, náuseas	
Amoxapina	200-600	Disfunción sexual	Letal en sobredosis; EPS posible
MAOI			
Fenelzina	45-90	Insomnio, hipotensión, anorgasmia, aumento de peso, crisis hipertensiva, reacciones tóxicas con SSRI	Pueden ser más eficaces en pacientes con manifestaciones atípicas o depresión resistente al tratamiento
Tranilcipromina	20-50		
Isocarboxazida	20-60		Incremento de peso e hipotensión menores que con la fenelzina
Selegilina transdérmica	6-12	Reacción cutánea local, hipertensión	Sin restricciones dietéticas con dosis de 6 mg

Abreviaturas: ADD, trastorno por déficit de atención (*attention deficit disorder*); FDA, *U.S. Food and Drug Administration*; MAOI, inhibidor de la monoaminooxidasa; OCD, trastorno obsesivo-compulsivo; SSRI, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; TCA, antidepresivo tricíclico; EPS, síntomas extrapiramidales.

preferiblemente lorazepam, oxazepam o alprazolam (los dos primeros se metabolizan por conjugación más que por oxidación y, por tanto, no se acumulan en caso de afección hepática; el último también tiene metabolitos activos limitados). Su administración debe iniciarse con la menor dosis posible y según las necesidades.

Existen diferencias entre la potencia en miligramos por kilogramo, la semivida, la liposolubilidad, las rutas metabólicas y la presencia de metabolitos activos entre las distintas benzodiacepinas. Los compuestos liposolubles que se absorben con rapidez, como el diazepam, tienen un comienzo de acción rápido y mayor potencial de abuso. En general, las benzodiacepinas no deben prescribirse por más de cuatro a seis semanas, debido a la aparición de tolerancia y el riesgo de abuso y de dependencia. Debe vigilarse de cerca la suspensión del tratamiento, ya que es posible que ocurran recaídas. Es importante advertir a los pacientes que el uso concomitante de alcohol o de otros fármacos sedantes puede exacerbar la neurotoxicidad y dificultar su capacidad funcional. Son elementos esenciales de la terapéutica un planteamiento optimista que anime al paciente a clarificar los desencadenantes ambientales, a anticipar sus reacciones y a planificar estrategias de respuesta eficaces.

Los efectos secundarios de las benzodiacepinas suelen ser paralelos a sus respectivas semividas. Los fármacos de acción más prolongada, como diazepam, clorodiazepóxido, flurazepam y clonazepam, tienden a producir acumulación de metabolitos activos, con sedación, alteración cognitiva y decremento del rendimiento psicomotor. Los fármacos de acción más breve, como alprazolam, lorazepam y oxazepam, pueden dar lugar a ansiedad diurna y a insomnio matutino precoz, y provocar ansiedad e insomnio de rebote cuando se interrumpen. Si bien los pacientes presentan tolerancia a los efectos sedantes de las benzodiacepinas, es menos probable que se habitúen a los efectos secundarios de tipo psicomotor. La suspensión de las benzodiacepinas de acción más prolongada puede llevarse a cabo mediante el descenso progresivo y gradual de la dosis (10% cada una a dos semanas) a lo largo de seis a 12 semanas. La interrupción es más difícil en los pacientes que han recibido benzodiacepinas de acción breve; a veces, para lograrla, es preciso cambiar a otra benzodiacepi-

CUADRO 466-2 Tratamiento de los efectos secundarios de los antidepresivos

Síntomas	Comentarios y estrategias terapéuticas
Digestivos	
Náusea, anorexia	Generalmente breves y proporcionales con las dosis; considerar una reducción transitoria de la dosis o administrar con las comidas o con antiácidos
Diarrea	Famotidina, 20-40 mg/día
Estreñimiento	Esperar tolerancia; intentar cambios de dieta, ablandadores de heces, ejercicio; evitar los laxantes
Disfunción sexual	Considerar la reducción de la dosis o las vacaciones terapéuticas
Anorgasmia/impotencia; trastorno de la eyaculación	Betanecol, 10-20 mg 2 h antes de la actividad, o ciproheptadina, 4-8 mg 2 h antes de la actividad, o bupropión, 100 mg dos veces al día, o amantadina, 100 mg 2-3 veces al día
Hipotensión ortostática	Tolerancia improbable; aumentar el consumo de líquidos, ejercicios de piernas, usar medias elásticas; fludrocortisona, 0.025 mg/día
Anticolinérgicos	Esperar tolerancia
Sequedad de boca, ojos	Mantener una buena higiene oral; usar lágrimas artificiales; goma de mascar sin azúcar
Temblor, sacudidas	Los antiparkinsonianos no son eficaces; usar reducción de dosis-incremento lento; lorazepam, 0.5 mg dos veces al día, o propranolol, 10-20 mg dos veces al día
Insomnio	Programar las dosis por la mañana; trazodona, 50-100 mg al acostarse
Sedación	Cafeína; programar todas las dosis para la hora de acostarse; bupropión, 75-100 mg por la tarde
Cefalea	Valorar alimentación, estrés, otros medicamentos; intentar la reducción de dosis; amitriptilina, 50 mg/día
Ganancia de peso	Reducir los carbohidratos; ejercicio; considerar fluoxetina
Pérdida del efecto terapéutico con el tiempo	¿Relacionada con tolerancia?; aumentar la dosis o dar descansos terapéuticos; añadir amantadina, 100 mg dos veces al día, o buspirona, 10 mg tres veces al día, o pindolol, 2.5 mg dos veces al día

na de acción larga o usar medicación coadyuvante, como un antiadrenérgico β o carbamazepina, antes de intentar la suspensión de la benzodiacepina. La gravedad y duración de las reacciones de supresión o abstinencia varían; comprenden depresión, ansiedad, letargia, diaforesis, hiperreactividad del sistema nervioso autónomo y, en raras ocasiones, convulsiones.

CUADRO 466-3 Posibles interacciones farmacológicas de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Fármaco	Efecto
Inhibidores de la monoaminooxidasa	Síndrome de serotonina, contraindicación absoluta
Agonistas serotoninérgicos, por ejemplo triptófano, fenfluramina, triptanos	Posible síndrome de serotonina
Fármacos metabolizados por las isoenzimas de P450: tricíclicos, otros SSRI, antipsicóticos, antagonistas β, codeína, triazolobenzodiacepinas, antagonistas del conducto del calcio	Lentificación del metabolismo con aumento de las concentraciones sanguíneas y toxicosis potencial
Fármacos que se unen fuertemente a las proteínas del plasma, por ejemplo warfarina	Tendencia a la hemorragia por desplazamiento
Fármacos inhibidores del metabolismo de los SSRI por las isoenzimas P450, por ejemplo quinidina	Aumento de los efectos secundarios de los SSRI

Abreviatura: SSRI, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina.

La buspirona es un ansiolítico no benzodiacepínico. No tiene efecto sedante, no induce tolerancia ni dependencia, no interactúa con el receptor de benzodiacepinas ni con el alcohol, y carece de potencial de desinhibición o abuso. Sin embargo, su efecto sólo aparece después de varias semanas y precisa tres dosis diarias. Es improbable que los pacientes con respuesta previa a las benzodiacepinas consideren que este fármaco es tan eficaz como aquéllas, pero los que han sufrido traumatismos craneoencefálicos o tienen demencia suelen responder bien a él. El escitalopram, la paroxetina y la venlafaxina tienen la aprobación de la FDA para el tratamiento del GAD, casi siempre en dosis similares a las que son eficaces en la depresión mayor, y tal vez sean preferibles al uso de benzodiacepinas en el tratamiento de la ansiedad crónica. Las benzodiacepinas están contraindicadas durante el embarazo y la lactancia.

Los anticonvulsivos con propiedades GABAérgicas pueden ser eficaces también contra la ansiedad. Los fármacos como gabapentina, oxcarbazepina, tiagabina, pregabalina y divalproex han producido algún beneficio en diversos síndromes vinculados con la ansiedad. Los fármacos que de modo selectivo actúan en los subtipos de receptores de $GABA_A$ están en desarrollo; se espera que no tendrán las propiedades sedantes, amnésicas y adictivas de las benzodiacepinas.

CUADRO 466-4 Ansiolíticos

Nombre	Dosis oral equivalente, mg	Comienzo de la acción	Semivida, horas	Comentarios
Benzodiacepinas				
Diazepam	5	Rápido	20-70	Metabolitos activos; muy sedante
Flurazepam	15	Rápido	30-100	El flurazepam es un profármaco; los metabolitos son activos; muy sedante
Triazolam	0.25	Intermedio	1.5-5	Sin metabolitos activos; puede inducir confusión y delirio, especialmente en ancianos
Lorazepam	1	Intermedio	10-20	Sin metabolitos activos; conjugación hepática directa con glucurónido; muy sedante
Alprazolam	0.5	Intermedio	12-15	Metabolitos activos; no demasiado sedante; puede poseer actividad antidepresiva y antiangustia específica; aparición fácil de tolerancia y dependencia
Clordiazepóxido	10	Intermedio	5-30	Metabolitos activos; moderadamente sedante
Oxazepam	15	Lento	5-15	Sin metabolitos activos; conjugación directa con glucurónido; no demasiado sedante
Temazepam	15	Lento	9-12	Sin metabolitos activos; moderadamente sedante
Clonazepam	0.5	Lento	18-50	Sin metabolitos activos; moderadamente sedante
Clorazepato (tranxene)	15	Rápido	40-200	Sedación baja, absorción poco fiable
No benzodiacepínicos				
Buspirona	7.5	2 semanas	2-3	Metabolitos activos; administración c/8 h, la dosis usual es 10-20 mg c/8 h; no sedante; sin efectos aditivos con etanol; útil para controlar la agitación en pacientes con demencia o lesión cerebral

Abreviatura: FDA, *U.S. Food and Drug Administration.*

CUADRO 466-5 Criterios diagnósticos del trastorno de ansiedad generalizada

A. Ansiedad y preocupación excesivas (expectación aprensiva) que ocurren la mayor parte de los días durante un periodo de al menos seis meses, en relación con ciertas actividades o acontecimientos (como el rendimiento laboral o escolar)
B. El individuo encuentra difícil controlar la preocupación
C. La ansiedad y la preocupación se asocian a tres (o más) de los seis síntomas siguientes (y algunos de estos síntomas se hallan presentes la mayor parte de los días durante un periodo de seis meses): 1) inquietud o sensación de estar atrapado o al límite; 2) fatigabilidad excesiva; 3) dificultad para concentrarse o bien la mente se queda en blanco; 4) irritabilidad; 5) tensión muscular; 6) alteraciones del sueño (dificultades para conciliar el sueño o permanecer dormido, sueño inquieto no reparador)
D. Los síntomas de ansiedad, preocupación o de tipo físico causarán perturbaciones clínicamente importantes o deficiencias en áreas sociales, de ocupación y otras importantes del funcionamiento
E. La perturbación no es atribuible a los efectos fisiológicos de una sustancia (como estupefacientes, o fármacos), u otro cuadro médico (como hipertiroidismo)
F. La perturbación no se explica mejor por otro trastorno mental (como ansiedad o preocupación por ataques de pánico en el trastorno de angustia; valoración negativa en el trastorno de ansiedad social [fobia social], contaminación u otras obsesiones en el trastorno obsesivo-convulsivo; separación de las figuras de vinculación en el trastorno de ansiedad y separación, recordatorios de hechos traumáticos en el trastorno de estrés postraumático, incremento de peso en la anorexia nerviosa, molestias físicas en el trastorno de síntomas somáticos, percepción de imperfecciones en la imagen en el trastorno dismórfico corporal; tener una enfermedad grave en el trastorno de ansiedad patológica o el contenido de ideas delirantes de la esquizofrenia o un trastorno delirante)

Fuente: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed. Washington, DC. American Psychiatric Association, 2013.

TRASTORNOS FÓBICOS

Manifestaciones clínicas La característica fundamental de los trastornos fóbicos es un miedo intenso y persistente a ciertos objetos o situaciones, de modo que la exposición a ellos provoca una reacción de ansiedad inmediata. El paciente evita el estímulo fóbico y esta evitación suele deteriorar su funcionamiento profesional o social. Las crisis de angustia pueden ser desencadenadas por el estímulo fóbico o aparecer espontáneamente. Al contrario de los pacientes con otras formas de trastornos de ansiedad, los que sufren fobias desarrollan ansiedad sólo en situaciones específicas. Las fobias más frecuentes son el miedo a los espacios cerrados (claustrofobia), a la sangre o a viajar en aeronaves. La fobia social se caracteriza por un miedo específico a situaciones sociales o a actividades donde la persona se ve expuesta a desconocidos, o a su posible examen o valoración por terceros. Como ejemplos pueden citarse mantener una conversación en una fiesta, usar baños públicos o conocer extraños. En cada caso, el afectado sabe que su miedo es irracional y exagerado respecto a las circunstancias. El contenido específico de cada fobia puede variar con el género sexual, el origen étnico o los límites culturales.

Los trastornos fóbicos son frecuentes y afectan alrededor de 7 a 9% de la población. Se afecta el doble de mujeres en comparación con los varones. Los criterios completos para el diagnóstico por lo común son satisfechos primeramente en la etapa inicial de la vida adulta, pero es frecuente que desde su niñez temprana el sujeto evite en su conducta situaciones u objetos no familiares.

En un estudio de gemelas se observó que los índices de concordancia en entidades como agorafobia, fobias sociales y fobia a animales eran de 23% para las gemelas monocigotas y 15% para las dicigotas. En un estudio del condicionamiento al miedo en gemelos, un modelo para la adquisición de fobias demostró una heredabilidad de 35 a 45%. Estudios de condicionamiento al miedo en animales han señalado que el procesamiento del estímulo del miedo se hace a través del núcleo lateral de la amígdala, que se extiende por el núcleo central y que envía proyecciones a la región gris periacueductal y a las zonas lateral y paraventricular del hipotálamo.

TRATAMIENTO TRASTORNOS FÓBICOS

Los antiadrenérgicos β (p. ej., propranolol, 20 a 40 mg VO 2 h antes del acontecimiento) resultan especialmente eficaces en la "ansiedad de actuación" (aunque no en la fobia social general) y parecen lograr sus efectos al evitar la aparición de las manifestaciones periféricas de la ansiedad, como son sudor, taquicardia, palpitaciones y temblor. Los MAOI alivian la fobia social de manera independiente a su actividad antidepresiva, y la paroxetina, sertralina y venlafaxina tienen la aprobación de la FDA para el tratamiento de la ansiedad social. Las benzodiacepinas pueden ser útiles para reducir la conducta de evitación temerosa, pero el carácter crónico de estos trastornos fóbicos limita su administración.

La psicoterapia centrada en la conducta es un componente importante del tratamiento, ya que cuando sólo se utilizan fármacos suele haber elevadas tasas de recaída. Las estrategias cognitivo-conductuales son la clave del tratamiento; están basadas en el hecho de que la perpetuación de las fobias se debe en gran medida a las percepciones e interpretaciones distorsionadas de los estímulos causantes del miedo. Las sesiones de terapia individual y de grupo enseñan al afectado a identificar los pensamientos negativos específicos asociados a la situación productora de ansiedad y lo ayudan a reducir su temor a perder el control. En la terapia de desensibilización se establecen jerarquías de situaciones temidas y se anima al paciente a buscar y dominar la exposición gradual a los estímulos provocadores de ansiedad.

Los pacientes con fobia social en especial tienen una elevada incidencia de consumo de alcohol, así como de otros trastornos psiquiátricos (p. ej., de la conducta alimentaria), por lo que debe intervenirse sobre cada uno de ellos para lograr el alivio de la ansiedad.

TRASTORNOS POR ESTRÉS

Manifestaciones clínicas Los pacientes pueden desarrollar ansiedad después de la exposición a sucesos traumáticos extremos, como una amenaza de muerte o lesión, o la pérdida de un ser querido. Es probable que la reacción aparezca poco después del trauma (*trastorno por estrés agudo*) o que sea de inicio tardío y esté sujeta a recurrencias (PTSD) **(cuadro 466-6)**. En ambos síndromes, los individuos presentan síntomas relacionados con el desprendimiento y pérdida de capacidad de respuesta emocional. Es probable que el paciente se sienta despersonalizado e incapaz de recordar aspectos específicos del trauma, aunque casi siempre lo experimenta de nuevo a través de intrusiones en el pensamiento, sueños o recuerdos, sobre todo en presencia de indicios del episodio original. Muchas veces los pacientes evitan de manera activa los estímulos que precipitan los recuerdos del trauma y muestran un aumento consecuente del estado de alerta, vigilia y respuesta al sobresalto. Los pacientes con trastornos por estrés tienen riesgo de desarrollar otras alteraciones relacionadas con ansiedad, estado de ánimo y abuso de sustancias (sobre todo alcohol). Entre 5 y 10% de los estadounidenses en algún momento de su vida satisfacen los criterios de PTSD, con mayor probabilidad de afectación de mujeres que de varones.

Los factores de riesgo para el desarrollo de PTSD incluyen antecedentes psiquiátricos y rasgos de personalidad con alto grado de neurosis y extroversión. Los estudios en gemelos muestran una influencia genética importante en todos los síntomas relacionados con PTSD, con menor evidencia de un efecto ambiental.

Etiología y fisiopatología Se formuló la hipótesis de que en el PTSD hay una liberación excesiva de noradrenalina del *locus* cerúleo como respuesta al estrés y aumento en la actividad noradrenérgica en los sitios de proyección en el hipocampo y la amígdala. En teoría, dichos cambios facilitarían la codificación de recuerdos basados en miedos. En el PTSD surgen respuestas simpáticas más intensas a estímulos vinculados con un hecho traumático, aunque están embotadas las respuestas hipofisariosuprarrenales.

TRATAMIENTO TRASTORNOS POR ESTRÉS

Las reacciones agudas por estrés comúnmente ceden por sí solas, y de manera típica el tratamiento entraña el uso breve de benzodiacepinas, así como psicoterapia de apoyo y expresión. Sin embargo, la naturaleza crónica y recurrente del PTSD obliga a seguir una estrategia más compleja que utilice farmacoterapia y terapia conductual. El PTSD guarda relación íntima con síntomas de disociación peritraumática y la aparición de un trastorno agudo de estrés en el momento del trauma. Los SSRI (la paroxetina y la sertralina, que han sido aprobadas en Estados Unidos por la FDA contra PTSD), la fenelzina y el topiramato disminuyen la ansiedad, los síntomas de intrusión y comportamientos de esquivamiento como lo hace la prazosina, antagonista α_1. El propranolol y los opiáceos como la morfina administrados durante periodos de estrés agudo pueden brindar efectos beneficiosos para evitar la aparición de PTSD, y la naltrexona complementaria es eficaz cuando existe como cuadro patológico concomitante el alcoholismo. La trazodona, un antidepresivo sedante, a menudo se usa por la no-

CUADRO 466-6 Criterios diagnósticos de trastorno de estrés postraumático

A. Exposición a la muerte real o amenaza de fallecimiento, lesiones graves o violencia sexual en una o más de las formas siguientes:
   1. Experiencia directa del hecho traumático
   2. Presenciar en persona los hechos tal como ocurrieron a terceros
   3. Saber que se produjeron hechos traumáticos en un pariente muy cercano o amigo íntimo en casos de muerte real o amenaza de muerte de un miembro de la familia o amigo, y que los hechos fueron violentos o accidentales
   4. Experimentar exposición repetida o extrema a detalles aversivos respecto a hechos traumáticos (como el personal de primeros auxilios que reunió restos humanos; miembros de la policía expuestos repetidamente a detalles de abuso de niños)

B. Presencia de uno o más de los síntomas de intrusión siguientes que acompañan al hecho traumático y comienza con hechos traumáticos ocurridos:
   1. Memorias-recuerdos angustiantes, invasores, involuntarios y repetitivos
   2. Sueños angustiantes y recurrentes en los cuales el contenido, el tinte afectivo del sueño o ambos se relacionaron con hechos traumáticos
   3. Reacciones de disociación (reviviscencia) en las cuales la persona siente o actúa como si se repitieran los hechos traumáticos (las reacciones mencionadas pueden aparecer de manera continua, y cuya expresión extrema es la pérdida completa de la percepción del entorno presente)
   4. Angustia psicológica intensa o duradera en la exposición a pistas internas y externas que simbolizan o recuerdan un aspecto del hecho traumático
   5. Reacciones fisiológicas intensas a pistas internas o externas que simbolizan o recuerdan un aspecto de los hechos traumáticos

C. Evitar persistentemente estímulos vinculados con hechos traumáticos, que comenzaron después de que éstos ocurrieron, como se manifiestan por uno o más de los factores siguientes:
   1. Evitar recuerdos perturbadores o intentos de anularlos, ideas o sentimientos respecto a hechos traumáticos o íntimamente vinculados
   2. Evitar o intentar evitar recordatorios externos (personas, sitios, conversaciones, actividades, objetos, situaciones) que despierten recuerdos perturbadores, ideas o sentimientos en cuanto a hechos traumáticos o muy vinculados a ellos

D. Alteraciones negativas en ideas y ánimo vinculados con hechos traumáticos que comienzan o empeoran después de que se produjeron como lo manifiestan dos o más de los factores siguientes:
   1. Imposibilidad de recordar un aspecto importante de los hechos traumáticos típicamente por amnesia de disociación y no de otros factores como lesión craneoencefálica, consumo de bebidas alcohólicas o drogas
   2. Ideas o expectativas negativas persistentes o demasiado intensas en cuanto a la propia persona, terceros o al mundo (p. ej., "soy malo", "no hay nadie en quién confiar", "el mundo es totalmente peligroso", "está permanentemente destrozado mi sistema nervioso")
   3. Ideas persistentes y deformes en cuanto a las causas de hechos traumáticos o consecuencias, que pudieran hacer que la persona se culpe a sí misma, o a otros
   4. Estados emocionales negativos persistentes (como horror, miedo, ira, culpa o vergüenza)
   5. Interés o participación notablemente menores de actividades significativas
   6. Sentimientos de lejanía o extrañeza respecto a otros
   7. Incapacidad persistente de presentar emociones positivas (como imposibilidad para sentir felicidad, satisfacción o sentimientos amorosos)

E. Alteraciones notables en la vigilia y la reactividad vinculados con hechos traumáticos que comienzan o empeoran después de ellas, como se manifiestan por dos o más de los siguientes factores:
   1. Comportamiento irritable o accesos de ira (con mínima provocación o sin ella) que se expresan típicamente por agresiones verbales o físicas hacia personas u objetos
   2. Comportamiento insistente o autodestructivo
   3. Hipervigilia
   4. Respuesta demasiado intensa de despertamiento
   5. Problemas con la concentración
   6. Trastornos del sueño (dificultad para conciliar el sueño o permanecer dormido o dormir inquietamente)

F. Duración de perturbaciones (criterios B, C y D) >1 mes

G. La perturbación ocasiona angustia clínica o deficiencias significativas en áreas sociales, ocupacionales importantes o de otro tipo del funcionamiento

H. La perturbación es atribuible a los efectos fisiológicos y alguna sustancia adictiva (como fármacos o alcohol) u otro cuadro médico

Fuente: *Diagnostic and Stadistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed, Washington DC, American Psychiatric Association, 2013.

che para mejorar el insomnio (50 a 150 mg a la hora de acostarse). La carbamazepina, ácido valproico y el alprazolam también produjeron mejoría de manera independiente en estudios no controlados. Las estrategias psicoterapéuticas para PTSD ayudan al paciente a dominar comportamientos de evitación y desmoralización, así como a dominar el temor a la recurrencia del trauma; las terapias que llevan al paciente a desarmar los comportamientos de evitación mediante el enfoque gradual en la experiencia del episodio traumático, como el tratamiento cognitivo/conductual enfocado a traumatismos, el tratamiento de exposición, y las de desensibilización y reprogramación de movimientos oculares, son las más eficaces.

TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO

Manifestaciones clínicas El trastorno obsesivo-compulsivo (OCD, *obsessive-compulsive disorder*) se caracteriza por pensamientos obsesivos y comportamientos compulsivos que afectan el funcionamiento diario. Son frecuentes los temores a la contaminación y los microorganismos, al igual que los comportamientos de lavarse las manos y contar, o la necesidad de revisar una y otra vez medidas como asegurarse que una puerta está cerrada. El grado de perturbación personal que causa el trastorno varía, pero en todos los casos las actividades obsesivas compulsivas ocupan más de una hora al día y se realizan para aliviar la ansiedad generada por el temor central. Los pacientes a menudo ocultan sus síntomas, casi siempre porque se avergüenzan del contenido de sus pensamientos o la naturaleza de sus acciones. Los médicos deben hacer preguntas específicas sobre pensamientos y comportamientos recurrentes, sobre todo si existen indicios físicos, como manos irritadas y enrojecidas, o pérdida de pelo en parches (por tirones repetidos del cabello o tricotilomanía). Con frecuencia hay trastornos concomitantes, los más frecuentes son depresión, otros trastornos por ansiedad, trastornos de la alimentación y tics. El OCD tiene una prevalencia general de 2 a 3% en todo el mundo. Por lo general, el inicio es gradual, comienza en la adultez temprana, pero no es raro el inicio en la infancia. El trastorno casi siempre tiene una evolución con exacerbaciones y remisiones, pero en algunos casos existe deterioro gradual en el funcionamiento psicosocial.

Etiología y fisiopatología Los estudios en gemelos sugieren una contribución genética al OCD, pero no se ha identificado hasta la fecha gen de susceptibilidad alguno del trastorno en cuestión. Los estudios familiares muestran agregación del trastorno con el síndrome de Tourette, y ambos son más frecuentes en varones y en primogénitos.

Se cree que el origen anatómico del comportamiento obsesivo-compulsivo incluye la corteza orbitaria, núcleo caudado y globo pálido. Parece que el núcleo caudado participa en la adquisición y mantenimiento de los hábitos y el aprendizaje de habilidades, y las intervenciones exitosas para disminuir los comportamientos obsesivo-compulsivos también disminuyen la actividad metabólica medida en el núcleo caudado.

TRATAMIENTO **TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO**

La clomipramina, fluoxetina, fluvoxamina y sertralina están aprobadas para el tratamiento del OCD en adultos (la fluvoxamina también está aprobada para niños). La clomipramina es un TCA que a menudo resulta poco tolerable por sus efectos colaterales anticolinérgicos y sedantes en las dosis necesarias para tratar la enfermedad (25 a 250 mg/día); su eficacia en el OCD no se relaciona con su actividad antidepresiva. La fluoxetina (5 a 60 mg/día), fluvoxamina (25 a 300 mg/día) y sertralina (50 a 150 mg/día) son tan efectivas como la clomipramina y tienen un perfil de efectos secundarios más benigno. Sólo 50 a 60% de los pacientes con OCD logra una mejoría adecuada con el tratamiento farmacológico solo. En los casos resistentes al tratamiento, el aumento con otros fármacos serotoninérgicos, como la buspirona, o con un neuroléptico o una benzodiacepina puede ser beneficioso; en los casos graves es efectiva la estimulación cerebral profunda. Cuando se logra una respuesta terapéutica, casi siempre está indicada la terapia de mantenimiento prolongada.

Para muchas personas, sobre todo aquellas con compulsiones que ocupan mucho tiempo, la terapia conductual produce una mejoría mucho mayor que un fármaco. Las técnicas efectivas incluyen el aumento gradual en la exposición a situaciones estresantes, elaboración de un diario para aclarar los factores de estrés y tareas en casa que sustituyan las conductas compulsivas por actividades nuevas.

TRASTORNOS DEL ESTADO DE ÁNIMO

Estos trastornos se caracterizan por una alteración en la regulación del ánimo, comportamiento y afecto; se subdividen en 1) trastornos depresivos, 2) trastornos bipolares y 3) depresión relacionada con una enfermedad médica o con abuso de alcohol o sustancias **(caps. 467 a 471e)**. El trastorno depresivo mayor (MDD, *major depressive disorder*) se distingue del trastorno bipolar por la ausencia de un episodio maniaco o hipomaniaco. No se comprende bien la relación entre los síndromes depresivos puros y los trastornos bipolares; el MDD es más frecuente en las familias de pacientes bipolares, pero lo contrario no es cierto. En el *Global Burden of Disease Study* realizado por la OMS, la depresión mayor unipolar se colocó en el cuarto lugar en el porcentaje de años de vida ajustados a la incapacidad, y se calculó que pasará al segundo lugar en el año 2020. En Estados Unidos, la pérdida de la productividad que depende directamente de la depresión se ha estimado en 55 100 millones de dólares al año.

DEPRESIÓN ASOCIADA A ENFERMEDADES MÉDICAS

La depresión que aparece en el contexto de una enfermedad orgánica es difícil de valorar. La sintomatología depresiva puede reflejar el estrés psicológico de afrontar la enfermedad, deberse al propio proceso de enfermedad o a la medicación administrada, o bien simplemente coexistir en el tiempo con el diagnóstico médico.

Prácticamente todos los tipos de *fármacos* contienen algún agente capaz de inducir depresión. Antihipertensivos, hipocolesterolemiantes y antiarrítmicos son disparadores comunes de síntomas depresivos. Es preciso valorar la posibilidad de depresión yatrógena en los pacientes que toman glucocorticoides, antimicrobianos, analgésicos generalizados, antiparkinsonianos y anticonvulsivos. Para decidir si existe una relación causal entre el tratamiento farmacológico y el cambio del estado de ánimo del paciente es preciso estudiar la cronología de los síntomas y a veces, llevar a cabo incluso un ensayo empírico con un fármaco alternativo.

Se sabe que de 20 a 30% de los pacientes con enfermedades *cardiacas* presenta un trastorno depresivo; un porcentaje mayor experimenta síntomas depresivos cuando se utilizan las escalas de autoinforme. Los síntomas de depresión surgen después de angina inestable, infarto del miocardio o trasplante de corazón, y entorpecen la rehabilitación. Se acompañan de índices mayores de mortalidad y complicaciones médicas. Los pacientes deprimidos a menudo tienen variabilidad de la frecuencia cardiaca (un índice de actividad disminuida del sistema nervioso parasimpático), lo cual los predispone a arritmia ventricular y mayor morbilidad. También parece que la depresión aumenta el riesgo de cardiopatía coronaria, tal vez por incremento de la agregación plaquetaria. Los antidepresivos tricíclicos están contraindicados en personas con bloqueo de rama del haz de His y la taquicardia inducida por los antidepresivos constituye un punto adicional de preocupación en individuos con insuficiencia cardiaca congestiva. Los inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina al parecer no inducen cambios ECG ni alteraciones en el corazón y, de este modo, constituyen fármacos razonables de primera línea para personas en peligro de mostrar complicaciones por los TCA. Sin embargo, los SSRI pueden interferir en el metabolismo de los anticoagulantes por el hígado y con ello prolongar o intensificar la anticoagulación.

En pacientes con *cáncer*, la prevalencia media de depresión es de 25%, pero tal problema surge en 40 a 50% de los individuos con cánceres de páncreas o la bucofaringe. Esta relación no se debe al efecto sólo de la caquexia, ya que la prevalencia más alta de depresión en pacientes con cáncer pancreático persiste cuando se les compara con aquellos que padecen cáncer gástrico avanzado. Se ha demostrado que el inicio del uso de antidepresivos en los cancerosos mejora su estilo de vida y su ánimo. Las estrategias psicoterapéuticas y en particular la terapia de grupo pudieran tener alguna influencia en ciclos breves de depresión, ansiedad y dolor.

La depresión aparece a menudo en individuos con *trastornos del sistema nervioso*, en particular los de tipo cerebrovascular, enfermedad de Parkinson, demencias, esclerosis múltiple y lesión encefálica traumática. Se sabe que uno de cada cinco individuos con apoplejía del hemisferio izquierdo que afecta la corteza frontolateral dorsal presenta depresión profunda. La depresión de inicio tardío en personas que por lo demás tienen funciones cognitivas normales agrava el peligro de que más adelante surja enfermedad de Alzheimer. Todas las clases de fármacos antidepresivos son eficaces contra tales depresiones, como lo son en algunos casos los compuestos estimulantes.

La prevalencia notificada de depresión en individuos con *diabetes mellitus* varía de 8 a 27%, y la profundidad de las alteraciones del estado de ánimo guarda relación con el nivel de hiperglucemia y la presencia de complicaciones de la diabetes. El tratamiento de la depresión puede complicarse por el efecto de los antidepresivos en el control de la glucemia. Los MAOI pueden inducir hipoglucemia e incremento ponderal. Un posible efecto de los TCA es hiperglucemia y apetito irrefrenable por carbohidratos. Los SSRI, a semejanza de los MAOI, pueden disminuir el valor de glucosa plasmática en ayuno, pero son más fáciles de utilizar y con frecuencia mejoran el cumplimiento de órdenes dietéticas y de farmacoterapia.

El *hipotiroidismo* se asocia a menudo con síntomas de depresión, sobre todo con estado de ánimo deprimido y alteración de la memoria. Los estados hipertiroideos también pueden dar lugar a estos cuadros, en especial en la población geriátrica. El restablecimiento de la función tiroidea normal suele ir acompañado de mejoría del estado de ánimo, pero a veces es necesario añadir un tratamiento antidepresivo. Los pacientes con hipotiroidismo subclínico pueden sufrir asimismo síntomas de depresión y dificultades cognitivas que responden al tratamiento de sustitución tiroidea.

Se ha calculado que la prevalencia permanente de depresión en sujetos *VIH-positivos* va de 22 a 45%. La relación entre la depresión y el avance de la enfermedad es multifactorial y tal vez abarque factores psicológicos y sociales, alteraciones en la función inmunitaria y enfermedades del SNC. La infección por hepatitis C crónica también se acompaña de depresión y a veces empeora al administrar interferón α.

Algunos trastornos crónicos de etiología desconocida, como el síndrome de fatiga crónica **(cap. 464e)** y la fibromialgia **(cap. 396)**, tienen una relación marcada con la depresión y ansiedad; es posible que los pacientes se beneficien con el tratamiento antidepresivo y con anticonvulsivos como la pregabalina.

TRASTORNOS DEPRESIVOS

Manifestaciones clínicas La *depresión mayor* se define como un estado de ánimo deprimido que se mantiene diariamente por un mínimo de dos semanas **(cuadro 466-7)**. El episodio puede caracterizarse por tristeza, indiferencia, apatía o irritabilidad, y suele asociarse a cambios de los modelos de sueño, apetito o peso corporal; agitación o retardo motor; fatiga; pérdida de la capacidad de concentración y de decisión; sensación de culpa o vergüenza, y pensamientos relacionados con la muerte. Los pacientes con depresión tienen una pérdida profunda de la capacidad de sentir placer en todas las actividades susceptibles de producirlo, despiertan muy pronto por la mañana, sienten que su estado de ánimo disfórico es cualitativamente distinto de la tristeza y con frecuencia observan variaciones diurnas de su estado de ánimo (peor por la mañana). Los pacientes en la fase de duelo o pesar pueden presentar muchos de los síntomas de la depresión mayor, aunque por lo regular se concede importancia a los sentimientos de vacío y pérdida, y no a la anhedonia y pérdida de la autoestima, y su duración por lo común es limitada. Sin embargo, en algunos casos puede estar justificado el diagnóstico de depresión mayor en el contexto de una pérdida significativa.

Casi 15% de la población general sufre un episodio de depresión mayor en algún momento de su vida, y entre 6 y 8% de todos los pacientes ambu-

CUADRO 466-7 Criterios diagnósticos de un episodio de depresión mayor

A. Persistencia de cinco (o más) de los síntomas siguientes durante el mismo periodo de dos semanas. Estos síntomas suponen un cambio con respecto al funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es: 1) estado de ánimo deprimido, o 2) pérdida del interés o del placer. ***Nota:*** no incluir síntomas claramente secundarios a una enfermedad orgánica
   1. Estado de ánimo deprimido casi todo el día, la mayor parte de los días, indicado por el propio paciente (p. ej., se siente triste o vacío) u observado por terceros (p. ej., parece lloroso)
   2. Pérdida marcada del interés o del placer por todas o casi todas las actividades, casi todo el día, la mayor parte de los días (indicado por el propio paciente)
   3. Pérdida de peso significativa en ausencia de dieta de adelgazamiento, o ganancia ponderal (p. ej., cambio de más de 5% del peso corporal en un mes), o aumento o pérdida del apetito casi todos los días
   4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días
   5. Agitación o retardo psicomotor casi todos los días (observable por terceros, no sólo la sensación subjetiva de inquietud o de lentitud)
   6. Cansancio o pérdida de energía casi todos los días
   7. Sensación de inutilidad o culpa excesiva o inadecuada (que puede ser delirante), casi todos los días (no sólo autorreproches o sensación de culpa por estar enfermo)
   8. Disminución de la capacidad de pensar o concentrarse, o indecisión, casi todos los días (indicado por el propio paciente u observado por terceros)
   9. Ideas de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideación suicida recurrente sin plan específico, o intento de suicidio, o plan específico de suicidio
B. Los síntomas causan angustia o deficiencias clínicamente significativas en áreas sociales, ocupacionales o de otro tipo, importantes en el funcionamiento
C. El episodio no es atribuible a los efectos fisiológicos de una sustancia adictiva u otro cuadro médico
D. La aparición de un episodio depresivo grave no se explica mejor por algún trastorno afectivo estacional, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastornos delirantes u otros componentes del espectro de esquizofrenia especificados y no especificados y de otros trastornos psicóticos
E. Nunca hubo un episodio maniaco o hipomaniaco

Fuente: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed. Washington, DC. American Psychiatric Association, 2013.

latorios de los servicios de atención primaria cumple los criterios diagnósticos de este trastorno. La depresión pasa muchas veces inadvertida y se trata incorrectamente incluso con mayor frecuencia. Si el médico sospecha un episodio de depresión mayor, su primera tarea es establecer si se trata de una depresión unipolar o bipolar, o si forma parte de 10 a 15% de los casos secundarios a una enfermedad orgánica o al abuso de sustancias. También deberá valorar el riesgo de suicidio mediante interrogatorio directo, pues los pacientes suelen mostrarse renuentes a exponer tales pensamientos por sí solos. Si se descubren planes específicos o existen otros factores de riesgo importantes (p. ej., antecedentes de intentos previos, desesperanza profunda, enfermedades médicas concomitantes, abuso de sustancias, aislamiento social), el paciente debe referirse a un especialista de salud mental para tratamiento inmediato. El médico debe investigar específicamente cada una de estas áreas de manera empática y esperanzadora, al tiempo que debe ser sensible a la posible negación o minimización del malestar. La presencia de ansiedad, angustia o agitación aumenta de forma significativa el riesgo de suicidio a corto plazo. En promedio, 4 a 5% de todos los sujetos deprimidos termina por suicidarse. Muchos buscaron ayuda médica 30 días antes de su muerte.

En algunos pacientes deprimidos el trastorno del estado de ánimo no parece ser episódico y no se asocia de manera tan clara a una disfunción psicosocial o a un cambio de la experiencia vital habitual de la persona. El trastorno depresivo persistente (*trastorno distímico*) consiste en un conjunto de síntomas depresivos constantes y crónicos (por al menos dos años), que por lo regular son menos intensos, menos numerosos (o con ambas características), que los observados en la depresión mayor, pero sus consecuencias funcionales pueden ser equivalentes o incluso más intensas. A veces es difícil diferenciar las dos entidades y coexiste la "depresión doble". Muchas personas que muestran un perfil de pesimismo, falta de interés y baja autoestima, reaccionan a fármacos antidepresivos. Los trastornos depresivos persistentes y crónicos se observan en casi 2% de la población general.

La frecuencia de depresión es casi dos veces mayor en mujeres que en varones y la incidencia aumenta con el envejecimiento en ambos géneros. Los estudios en gemelos indican que la causa de la depresión mayor de inicio temprano (antes de los 25 años) es genética, sobre todo. Desde luego, los acontecimientos vitales negativos pueden precipitar una depresión y contribuir a ella, pero estudios recientes indican que los factores genéticos influyen en la sensibilidad de las personas a los acontecimientos estresantes. En la mayor parte de los casos están implicados tanto los factores biológicos como los psicosociales en el desencadenamiento y en la conservación de los episodios depresivos. Los factores de estrés más intensos son los relacionados con la muerte de un familiar, la agresión física o los problemas graves de pareja o con amistades.

Los *trastornos depresivos unipolares* por lo común comienzan al principio de la etapa adulta y reaparecen episódicamente durante toda la vida. El elemento que mejor predice el riesgo futuro es el número de episodios previos; 50 a 60% de los pacientes que tienen un primer episodio tendrá como mínimo una o dos recidivas. Algunos sujetos presentan múltiples episodios que se tornan más intensos y frecuentes con el paso del tiempo. La duración de un episodio no tratado es muy variable y va de meses a un año o más. También es variable el tipo de recurrencia y evolución clínica en un episodio en desarrollo. En el propio individuo puede ser similar la naturaleza de los ataques con el paso del tiempo (p. ej., síntomas iniciales específicos, frecuencia y duración de los episodios). En una minoría, la gravedad puede avanzar hacia la sintomatología psicótica; en los ancianos, los síntomas depresivos se pueden asociar a confusión mental y asemejarse a demencia ("pseudodemencia"). A veces existe un tipo estacional (*trastorno afectivo estacional*) que se manifiesta por comienzo y remisión de los episodios en épocas predecibles del año. Este trastorno es más frecuente en mujeres; sus síntomas consisten en anergia, fatiga, aumento de peso, hipersomnia y ansiedad episódica (un síndrome de abstinencia) de hidratos de carbono. La prevalencia aumenta con la distancia desde el ecuador; puede lograrse una mejoría del estado de ánimo incrementando la exposición a la luz.

Etiología y fisiopatología Las pruebas de que existe transmisión genética de la depresión unipolar no tienen tanto peso como en el trastorno bipolar, pero en los gemelos monocigotos existe un índice mayor de concordancia (46%) que en los hermanos dicigotos (20%), y hay pocos datos de que exista algún efecto del entorno familiar común.

Las alteraciones neuroendocrinas que reflejan los signos y síntomas neurovegetativos son: 1) aumento de la secreción de cortisol y de hormona liberadora de corticotropina (CRH, *corticotropin-releasing hormone*); 2) aumento del tamaño de las suprarrenales; 3) disminución de la respuesta inhibidora de los glucocorticoides a la dexametasona, y 4) respuesta amortiguada de la tirotropina (TSH, *thyroid-stimulating hormone*) a la inyección de hormona liberadora de tirotropina (TRH, *thyroid-releasing hormone*). Los tratamientos antidepresivos normalizan estas anomalías. La depresión mayor también se relaciona con cambios en las concentraciones de las citocinas proinflamatorias y neutrofinas.

Las variaciones diurnas en la intensidad de los síntomas y las alteraciones en los ritmos circadianos de varios factores neuroquímicos y neurohumorales sugieren que las diferencias biológicas podrían ser consecuencia de un defecto primario en la regulación de los ritmos biológicos. En los pacientes con depresión mayor se observa constantemente disminución del tiempo de inicio del sueño de movimientos oculares rápidos (REM) (latencia de REM), aumento de la densidad de REM y, en algunos sujetos, reducción de la etapa IV del sueño con ondas δ lentas.

Aunque los antidepresivos inhiben la recaptación de neurotransmisores en unas horas, sus efectos terapéuticos casi siempre se obtienen varias semanas después, lo que implica a los cambios adaptativos en los sistemas de segundos mensajeros y factores de transcripción como posibles mecanismos de acción.

La patogenia de la depresión se describe con detalle en el capítulo 465e.

TRATAMIENTO TRASTORNOS DEPRESIVOS

Al planificar el tratamiento es necesario coordinar la remisión de los síntomas a corto plazo con las estrategias de mantenimiento a largo plazo diseñadas para prevenir las recaídas. La intervención más eficaz para lograr la remisión y evitar la recaída es el tratamiento farmacológico, pero el tratamiento combinado, que incorpora la psicoterapia para ayudar al paciente a afrontar su pérdida de autoestima y su desmoralización, mejora significativamente los resultados **(fig. 466-1)**.

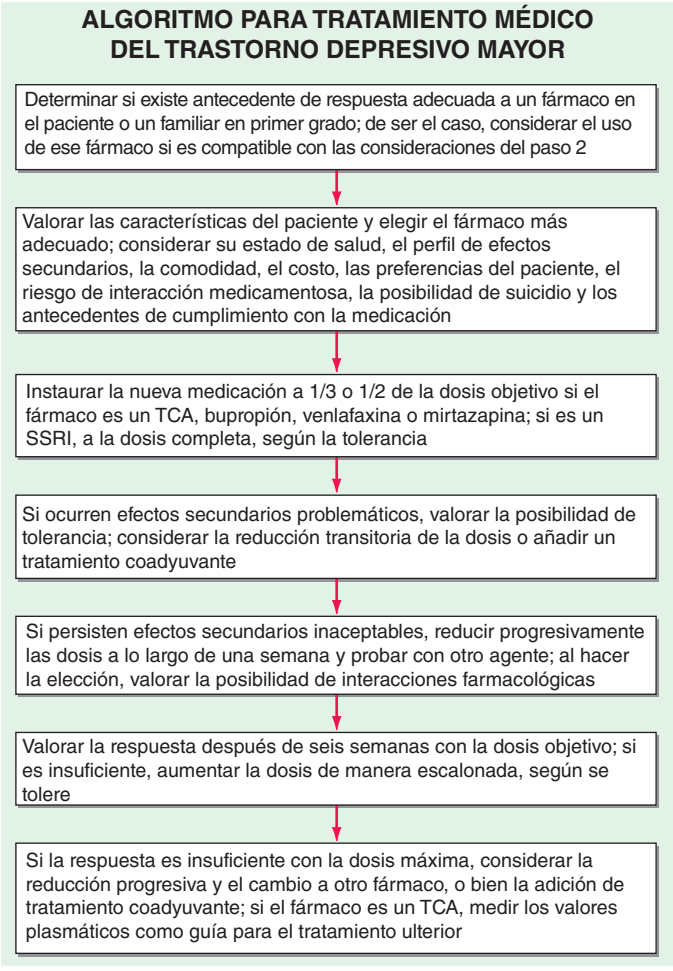


FIGURA 466-1. Guía para el tratamiento médico de la depresión mayor. SSRI, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; TCA, antidepresivo tricíclico.

Casi 40% de los pacientes de atención primaria con depresión abandona el tratamiento e interrumpe la medicación cuando no observa mejoría sintomática en el plazo de un mes, salvo que reciba apoyo adicional. La respuesta mejora con: 1) mayor intensidad y frecuencia de las visitas durante las primeras cuatro a seis semanas de tratamiento; 2) adición de material educativo, y 3) consulta psiquiátrica cuando procede. Pese al empleo generalizado de los SSRI, no existen pruebas convincentes de que esta clase de antidepresivos sea más eficaz que los TCA. Entre 60 y 70% de los pacientes deprimidos responde al fármaco elegido, cualquiera que sea, si se administra en dosis suficientes por seis a ocho semanas.

Para seleccionar el antidepresivo más adecuado es preciso adoptar un enfoque racional, basado en el conocimiento de las diferencias metabólicas y el perfil de efectos secundarios de los fármacos, así como de las preferencias del paciente (cuadros 466-4 y 466-5). Una respuesta anterior, o antecedentes familiares de respuesta positiva a un antidepresivo específico, hacen pensar que ese fármaco debe ser la primera elección. Antes de iniciar el tratamiento antidepresivo, el médico debe valorar la posible contribución de las enfermedades comórbidas y considerar su tratamiento específico. En las personas con ideación suicida debe prestarse especial atención a la elección de un fármaco con escaso potencial de producir toxicidad en caso de sobredosis. Los fármacos modernos son claramente más seguros a este respecto; no obstante, no superan del todo las ventajas de los TCA. Los equivalentes genéricos de éstos son relativamente económicos. Además, se han definido las relaciones entre dosis, concentración plasmática y respuesta terapéutica de algunos de los tricíclicos, en especial de nortriptilina, imipramina y desipramina, lo que facilita la planificación individual del tratamiento. La concentración plasmática del estado de equilibrio con determinada dosis de fármaco puede variar más de 10 veces en las distintas personas. Las concentraciones plasmáticas pueden ayudar a interpretar la resistencia aparente al tratamiento, la toxicidad farmacológica inesperada, o ambas a la vez. Los inconvenientes principales de los TCA son sus efectos secundarios antihistamínicos (sedación) y anticolinérgicos (estreñimiento, sequedad de boca, dificultad para iniciar la micción, visión borrosa). Los TCA probablemente están contraindicados en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular. La sobredosis de tricíclicos es letal y la desipramina es el más peligroso de todos ellos. Puede ser sensato no prescribir dosis para más de 10 días cuando existe el riesgo de suicidio. Casi todos los pacientes precisan dosis diarias de 150 a 200 mg de imipramina o amitriptilina o su equivalente, para lograr una concentración sanguínea terapéutica de 150 a 300 ng/mL y una remisión satisfactoria; algunos enfermos presentan respuestas parciales con dosis menores. Los pacientes geriátricos, en especial, pueden empezar con una dosis baja que luego se aumenta de manera escalonada. Las diferencias étnicas en el metabolismo farmacológico son considerables; los pacientes hispanos, asiáticos y negros casi siempre requieren menores dosis que los caucásicos para alcanzar una concentración sanguínea comparable. La identificación del perfil de P450 mediante tecnología de microprocesadores (chips) génicos podría tener utilidad clínica para predecir la sensibilidad individual.

Los antidepresivos de segunda generación son semejantes a los tricíclicos en su efecto en la recaptación del neurotransmisor, a pesar de que algunos también poseen acciones específicas en los receptores de catecolaminas e indolaminas. La amoxapina es una dibenzoxazepina que bloquea la recaptación de noradrenalina y serotonina; tiene un metabolito que causa cierto grado de bloqueo de la dopamina. Su administración a largo plazo conlleva el riesgo de discinesia tardía. La maprotilina es un antagonista potente de la recaptación noradrenérgica con escaso efecto anticolinérgico, pero puede producir convulsiones. El bupropión es un antidepresivo nuevo que se cree que participa la facilitación de la actividad noradrenérgica. No tiene efectos secundarios anticolinérgicos, sedantes ni ortostáticos específicos y su incidencia de disfunción sexual es baja. Sin embargo, puede asociarse a efectos secundarios de tipo estimulante, reducir el umbral de las convulsiones, y tiene semivida excepcionalmente breve, por lo que requiere varias tomas al día. Está disponible un preparado de liberación extendida.

Los SSRI, como fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram y escitalopram tienen menor frecuencia de efectos secundarios anticolinérgicos, sedantes y cardiovasculares pero, posiblemente, mayor incidencia de molestias digestivas, alteraciones del sueño y disfunción sexual, en comparación con los TCA. También la acatisia, con una sensación interior de inquietud y ansiedad además de aumento de la actividad motora, puede ser más frecuente, sobre todo durante la primera semana de tratamiento. Un problema importante, además de las interacciones medicamentosas, es el riesgo del "síndrome serotoninérgico", que se cree debido a la hiperestimulación de los receptores de 5-HT_{1A} del tronco encefálico y que se caracteriza por mioclonía, agitación, cólicos abdominales, hiperpirexia, hipertensión y, en algunos casos, la muerte. Ello obliga a vigilar estrechamente su combinación con los agonistas serotoninérgicos. La elección entre los SSRI depende principalmente de las variaciones de su semivida, el cumplimiento del tratamiento, la toxicidad y el riesgo de provocar interacciones farmacológicas nocivas. Por ejemplo, la fluoxetina y su metabolito activo más importante, la norfluoxetina, tienen una semivida combinada de casi siete días, lo que implica que tardan alrededor de cinco semanas en alcanzar concentraciones de estado de equilibrio y que se necesita un periodo similar para su eliminación del organismo una vez que se suspende el fármaco. Todos los SSRI pueden alterar la función sexual, con disminución de la libido, impotencia o dificultad para llegar al orgasmo. La disfunción sexual suele originar falta de cumplimiento de las órdenes terapéuticas y es importante preguntar al paciente específicamente sobre tal situación. La disfunción sexual a veces se reduce al disminuir la dosis, al suspender los fines de semana el uso de los fármacos (dos a tres veces al mes) o cuando se administran amantadina (100 mg tres veces al día), betanecol (25 mg tres veces al día), buspirona (10 mg tres veces al día) o bupropión (100 a 150 mg/día). La paroxetina al parecer tiene mayores efectos anticolinérgicos que la fluoxetina o la sertralina, y esta última conlleva un menor riesgo de originar interacciones medicamentosas adversas que las dos anteriores. Entre los efectos adversos raros de los SSRI están angina por vasoespasmo y prolongación del tiempo de protrombina. Entre los SSRI disponibles, el escitalopram es el más específico y al parecer no ejerce efectos inhibidores específicos en el sistema de P450.

Venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, vilazodona, vortioxetina y levomilnacipram bloquean la recaptación de noradrenalina y serotonina, pero producen pocos de los efectos colaterales de los fármacos tricíclicos usuales. A diferencia de los SSRI, la venlafaxina y la vortioxetina tienen una curva de dosis-respuesta relativamente lineal. Es preciso vigilar de inmediato a los pacientes luego de administrar la venlafaxina, por la posibilidad de aumento en la presión arterial diastólica, y se necesitan varias tomas al día por la semivida corta del fármaco. Existe una forma de liberación prolongada con incidencia un poco menor de efectos GI secundarios. La mirtazapina es un TCA con un espectro de actividad único. Aumenta la neurotransmisión noradrenérgica y serotoninérgica a través del bloqueo de los autorreceptores y heterorreceptores adrenérgicos α_2 centrales y los receptores de 5-HT_2 y 5-HT_3 postsinápticos; también es un potente antihistamínico y, como tal, puede causar sedación. El levomilnasipram es el que mayor actividad noradrenérgica posee entre los SNRI, y en teoría podría ser adecuado para personas con fatiga y anergia más intensas.

Excepto citalopram y escitalopram, todos los SSRI pueden inhibir una o más enzimas del citocromo P450. Dependiendo de la isoenzima específica inhibida, pueden afectar de manera impresionante el metabolismo de otros fármacos administrados de forma simultánea. Por ejemplo, la fluoxetina y la paroxetina pueden causar aumentos drásticos en el nivel sanguíneo de antiarrítmicos del tipo 1C porque inhiben la isoenzima 2D6, mientras que la sertralina actúa sobre 3A4 y altera la concentración sanguínea de carbamazepina y digoxina. Con base en la especificidad farmacológica por una enzima de CYP particular y su propio metabolismo, los fármacos simultáneos o factores de la alimentación como el consumo de jugo de toronja, pueden afectar la eficacia y la toxicidad de los SSRI.

Los MAOI son muy eficaces, en especial en el tratamiento de la depresión atípica, pero conllevan el riesgo de causar crisis hipertensivas cuando se acompañan de alimentos con abundante tiramina o simpaticomiméticos, por lo que no están indicados como tratamiento de primera elección. Este riesgo puede evitarse con el uso transdérmico de selegilina en dosis bajas. Sus efectos secundarios más frecuentes son hipotensión ortostática, ganancia de peso, insomnio y disfunción sexual. Los MAOI no deben administrarse en proximidad temporal con los SSRI, a causa del riesgo de inducir un síndrome serotoninérgico, ni tampoco con TCA, por los posibles efectos hiperadrenérgicos.

La terapia electroconvulsiva es al menos tan eficaz como la farmacológica, pero su uso se reserva para los casos resistentes a este último tratamiento y para la depresión delirante. La estimulación magnética transcraneal (TMS, *transcranial magnetic stimulation*) está aprobada para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento y ya se demostró su eficacia en varios estudios controlados. La estimulación del nervio vago (VNS, *vagus nerve stimulation*) también se aprobó en fecha reciente para la depresión resistente al tratamiento, pero su grado de eficacia está en discusión. La estimulación cerebral profunda y la ketamina, un antagonista glutamaérgico, es otra estrategia terapéutica en fase experimental para el tratamiento de los casos resistentes.

Cualquiera que sea la modalidad terapéutica, la respuesta debe valorarse después de dos meses. Tres cuartas partes de los pacientes muestran mejoría para entonces, pero si la remisión es insuficiente, debe cuestionarse al sujeto sobre la observancia del tratamiento y se debe considerar un aumento en la dosis del fármaco si los efectos colaterales no son problemáticos. Si esta estrategia es infructuosa, se debe referir a un especialista en salud mental. Las estrategias terapéuticas incluyen la selección de un fármaco alternativo, combinaciones de antidepresivos y el uso adjunto de otras clases de fármacos, como litio, hormona tiroidea, antipsicóticos atípicos y agonistas de la dopamina. Un extenso estudio con asignación al azar (STAR-D) no pudo demostrar una eficacia preferencial, pero la adición de antipsicóticos atípicos (quetiapina de liberación extendida; aripiprazol) se han aprobado por la FDA en Estados Unidos como parte de combinaciones medicamentosas como son olanzapina con fluoxetina. Los pacientes cuya respuesta a un SSRI se desvanece con el tiempo a veces mejoran con la adición de buspirona (10 mg tres veces al día) o pindolol (2 a 5 mg tres veces al día), o pequeñas dosis de TCA como desipramina (25 mg c/12 h o tres veces al día). La mayoría de los sujetos tiene cierto grado de respuesta, pero debe intentarse el tratamiento enérgico hasta obtener la remisión, luego el esquema se continúa al menos por seis a nueve meses a fin de evitar la recaída. En pacientes que han tenido dos o más episodios depresivos debe considerarse el tratamiento de sostén por tiempo indefinido.

Es esencial enseñar a los enfermos en lo referente a la depresión y los beneficios y reacciones adversas de los medicamentos que reciben. Es útil la orientación para disminuir el estrés y tener cautela con las bebidas alcohólicas, que pueden exacerbar los síntomas de depresión y reducir la respuesta farmacológica. Hay que dar tiempo a los pacientes para que describan su experiencia, su visión del futuro y el impacto que tiene la depresión en ellos y su familia. El silencio empático ocasional puede ser útil para establecer una alianza terapéutica, y lo mismo la tranquilización verbal. Estudios con testigos han mostrado que las terapias cognitivo-conductual e interpersonal son eficaces para mejorar los ajustes psicológicos y sociales, y que en muchos enfermos es más útil un tratamiento combinado que sólo el farmacológico.

TRASTORNO BIPOLAR

Manifestaciones clínicas El trastorno bipolar se caracteriza por oscilaciones impredecibles del estado de ánimo, desde la manía (o hipomanía) a la depresión. Algunos pacientes presentan sólo crisis repetidas de *manía*, que en su forma pura se asocia con un incremento de la actividad psicomotriz, extroversión social excesiva, menor necesidad de dormir, impulsividad y afección de la capacidad de juicio y un estado de ánimo expansivo, grandilocuente y a veces irritable **(cuadro 466-8)**. En la manía grave puede haber ideas delirantes y paranoides, indistinguibles de las asociadas a la esquizofrenia. Casi la mitad de todos los pacientes con trastorno bipolar presenta una mezcla de agitación psicomotriz y activación con disforia, ansiedad e irritabilidad. Puede ser difícil distinguir la *manía mixta* de la *depresión agitada*. En algunos enfermos con trastorno bipolar (*trastorno bipolar II*) faltan los criterios completos de manía; los periodos recurrentes de depresión están separados por otros de activación leve y aumento de la energía (hipomanía). En el *trastorno ciclotímico* existen numerosos periodos de hipomanía, generalmente de escasa duración, alternados con agrupaciones de síntomas depresivos que no cumplen los criterios de gravedad ni duración de la depresión mayor. Para poder hacer el diagnóstico, las fluctuaciones del estado de ánimo deben ser crónicas y estar presentes durante un intervalo mínimo de dos años.

Los episodios de manía suelen emerger a lo largo de un periodo de días a semanas, pero también es posible que aparezcan en un plazo de horas, por lo general de madrugada. Un episodio de manía o depresión no tratado puede durar desde varias semanas hasta ocho a 12 meses; en raras ocasiones, la enfermedad sigue un curso crónico sin remisiones. El término *ciclador rápido* se utiliza para los pacientes que tienen cuatro o más episodios de depresión o manía en un mismo año. Esta configuración se en-

CUADRO 466-8 Criterios para diagnosticar un episodio maniaco

A. Un periodo distintivo de estado de ánimo anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable, e incremento anormal y persistente de energía o actividad dirigida por objetivos, con duración de al menos una semana y presente la mayor parte del día, casi todos los días (o de cualquier duración si es necesaria la hospitalización)
B. Durante el periodo de trastorno anímico y aumento de energía o actividad, existen tres (o más) de los siguientes síntomas (cuatro si el estado de ánimo es sólo irritable) en grado significativo y representan un cambio notable respecto al comportamiento usual:
   1. Autoestima exagerada o grandiosidad
   2. Necesidad disminuida de sueño (p. ej., se siente descansado después de dormir sólo 3 h)
   3. Habla más de lo usual o ejerce presión para seguir hablando
   4. Lluvia de ideas o experiencia subjetiva de que los pensamientos están acelerados
   5. Tendencia a la distracción (o sea, la atención se desvía con mucha facilidad a estímulos externos sin importancia o irrelevantes), informada u observada
   6. Aumento en la actividad dirigida por objetivos (ya sean sociales, laborales, escolares o sexuales) o agitación psicomotora (o sea, actividad sin propósito específico)
   7. Participación excesiva en actividades con alta probabilidad de consecuencias dolorosas (p. ej., realizar compras ilimitadas, indiscreciones sexuales o inversiones financieras poco inteligentes)
C. El trastorno del estado de ánimo es lo bastante grave para producir una alteración marcada en el funcionamiento social o laboral; para ameritar hospitalización para evitar el daño al sujeto mismo o a otros; o se observan rasgos psicóticos
D. El episodio no es atribuible a los efectos fisiológicos de alguna sustancia (p. ej., droga de abuso, un medicamento u otro tratamiento) ni a otro trastorno médico

Fuente: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2013.

cuentra en 15% de todos los enfermos, en su mayoría mujeres. En ciertos casos, el ciclado rápido se asocia con una disfunción tiroidea subyacente y en otros, es un efecto yatrógeno de un tratamiento antidepresivo prolongado. Casi la mitad de los pacientes tiene dificultades sostenidas en el desempeño laboral y el funcionamiento psicosocial; las fases depresivas causan más estos trastornos que la manía.

El trastorno bipolar es frecuente, afecta a casi 1.5% de la población en Estados Unidos. Por lo general, inicia entre los 20 y 30 años de edad, aunque muchos individuos refieren síntomas prodrómicos al final de la infancia o principio de la adolescencia. La prevalencia es similar en varones y mujeres; es más probable que las mujeres experimenten episodios depresivos y que los varones tengan más episodios maniacos durante su vida.

Diagnóstico diferencial El diagnóstico diferencial de la manía incluye manía secundaria a fármacos estimulantes o simpaticomiméticos; hipertiroidismo; sida; trastornos neurológicos, como las enfermedades de Huntington o de Wilson, y apoplejías. Es común el abuso concurrente de alcohol y sustancias, ya sea por el juicio alterado y la impulsividad aumentada o por un intento de automedicación para los síntomas anímicos y los trastornos del sueño subyacentes.

Etiología y fisiopatología La predisposición genética al trastorno bipolar resulta evidente en los estudios familiares; la tasa de concordancia entre los gemelos monocigóticos alcanza 80%. Los pacientes con trastorno bipolar también parecen tener alteración de los ritmos circadianos y es probable que el efecto terapéutico del litio se deba a la recuperación de la sincronía en los ritmos intrínsecos vinculados con el ciclo de luz y oscuridad.

TRATAMIENTO TRASTORNO BIPOLAR

(Cuadro 466-9) El carbonato de litio es el fármaco básico para tratar el trastorno bipolar, si bien el valproato sódico y la carbamazepina y también diversos antipsicóticos de segunda generación (aripiprazol, asenapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona) también han recibido la aprobación de FDA para tratar la manía aguda. No ha recibido dicha aprobación la oxcarbazepina, pero al parecer comparte el espectro de eficacia de las carbamazepinas. Las tasas de respuesta al carbonato de litio alcanzan 70 a 80% en la manía aguda y los efectos beneficiosos aparecen en un plazo de una a dos semanas. El litio posee también efectos profilácticos en la prevención de las recidivas de manía y, en menor grado, para evitar la depresión recurrente. Como catión simple, el litio se absorbe con rapidez en el tubo digestivo y no se une a las proteínas del plasma o de los tejidos. Noventa y cinco por ciento de la dosis administrada se excreta intacta por los riñones en el transcurso de 24 h.

CUADRO 466-9 Farmacología clínica de los estabilizadores del estado de ánimo

Fármaco y dosificación	Reacciones adversas y de otro tipo
Litio	**Efectos adversos comunes**
Dosis inicial: 300 mg dos veces al día o tres veces al día	Náusea/anorexia/diarrea, temblor fino, sed, poliuria, fatiga, incremento ponderal, acné, foliculitis, neutrofilia, hipotiroidismo
Concentración terapéutica en sangre: 0.8-1.2 meq/L	La concentración en sangre aumenta con el uso de tiazidas, tetraciclinas y NSAID
	La concentración en sangre disminuye con el uso de broncodilatadores, verapamilo e inhibidores de la anhidrasa carbónica
	Efectos adversos raros: neurotoxicosis, nefrotoxicosis, hipercalcemia, cambios ECG
Ácido valproico	**Efectos adversos comunes**
Dosis inicial: 250 mg tres veces al día	Náusea/anorexia, incremento ponderal, sedación, temblor, erupciones, alopecia
Concentración terapéutica en sangre: 50-125 µg/mL	Inhibe el metabolismo de otros fármacos en el hígado
	Efectos adversos raros: pancreatitis, hepatotoxicidad, síndrome de Stevens-Johnson
Carbamazepina-oxcarbazepina	**Efectos adversos comunes**
Dosis inicial: 200 mg dos veces al día, carbamazepina; 150 mg dos veces al día, oxcarbazepina	Náusea-anorexia, sedación, erupciones, mareos/ataxia
Concentración terapéutica en sangre: 4-12 µg/mL para la carbamazepina	La carbamazepina, pero no la oxcarbazepina, induce el metabolismo de otros medicamentos en el hígado
Lamotrigina	*Efectos adversos raros:* hiponatremia, agranulocitosis, síndrome de Stevens-Johnson
Dosis inicial: 25 mg/día	Erupciones cutáneas, mareos, cefalea, temblor, sedación, náusea
	Efecto adverso raro: síndrome de Stevens-Johnson

Abreviaturas: ECG, electrocardiograma; NSAID, antiinflamatorios no esteroideos.

Los efectos secundarios graves asociados con la administración de litio son raros, pero son frecuentes las molestias leves, como malestar digestivo, náusea, diarrea, poliuria, ganancia de peso, erupciones cutáneas, alopecia y edema. Con el tiempo, puede producirse pérdida de la capacidad de concentración de la orina, pero no es común la nefrotoxicosis importante. El litio tiene efectos antitiroideos, pues interfiere en la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas. Otros efectos secundarios más graves son temblor, afectación en la concentración y la memoria, ataxia, disartria y pérdida de la coordinación. Se ha sugerido, aunque no demostrado, que el litio es teratógeno y que provoca malformaciones cardiacas cuando se administra durante el primer trimestre del embarazo.

En el tratamiento de la manía aguda, el litio se inicia con dosis de 300 mg dos a tres veces al día, y luego se incrementa en fracciones de 300 mg cada dos a tres días, hasta conseguir concentraciones sanguíneas de 0.8 a 1.2 meq/L. Puesto que el efecto terapéutico tal vez no se manifieste sino hasta después de siete a 10 días de tratamiento, es útil administrar lorazepam (1 a 2 mg c/4 h) o clonazepam (0.5 a 1 mg c/4 h) como coadyuvantes para controlar la agitación. Los pacientes con agitación grave y que sólo responden parcialmente a las benzodiacepinas deben recibir antipsicóticos. Los tratados con litio deben ser objeto de vigilancia estrecha, ya que las concentraciones sanguíneas necesarias para conseguir el beneficio terapéutico se hallan muy próximas a las asociadas con toxicidad.

El ácido valproico podría ser preferible al litio en los enfermos cicladores rápidos (más de cuatro episodios al año) o que presentan una manía mixta o disfórica. Las reacciones adversas más frecuentes son temblor e incremento ponderal, y las más raras, efectos tóxicos en el hígado y pancreatitis.

La naturaleza recurrente del trastorno bipolar del ánimo obliga a seguir un tratamiento de sostén. Para la profilaxia óptima es importante que haya en forma sostenida un valor de litio en sangre de 0.8 meq/L como mínimo; se ha demostrado que éste disminuye el peligro de suicidio, dato que no se ha identificado con otros fármacos que estabilizan el ánimo. A fin de conservar la estabilidad anímica, pueden ser necesarios estabilizadores junto con los antipsicóticos atípicos. En Estados Unidos se aprobó el uso de quetiapina de liberación extendida, olanzapina, risperidona y lamotrigina dentro del tratamiento de sostén como fármacos únicos en combinación con litio y también con aripiprazol y ziprasidona como fármacos complementarios. También han recibido aprobación para tratar episodios depresivos agudos en trastornos bipolares furazolidona, olanzapina/fluoxetina y quetiapina. A veces surgen dificultades en el cumplimiento de las órdenes terapéuticas, lo que obliga al reclutamiento y la enseñanza de familiares interesados en el tratamiento del enfermo. Es importante el intento por identificar y limitar los factores psicosociales que pueden desencadenar los episodios, así como insistir en la necesidad de observar una regularidad en la forma de vivir. A veces deben administrarse antidepresivos para los episodios de depresión grave intercurrente, pero conviene evitar su empleo durante el tratamiento de mantenimiento, dado el posible riesgo de precipitar la manía o de acelerar la frecuencia de los ciclos. Todos los fármacos estabilizadores del estado de ánimo pueden perder eficacia con el tiempo. En estos casos, suele resultar útil el uso de un fármaco alternativo o de un tratamiento combinado.

TRASTORNO CON SÍNTOMAS SOMÁTICOS

Muchos pacientes que acuden con el médico general (quizá 5 a 7%) presentarán síntomas somáticos como una situación particularmente angustiante y preocupante, al grado de que terminan por dominar en sus ideas, sentimientos y creencias, e interferir en grado variable en el funcionamiento diario. El hecho de no contar con una explicación médica de estas molestias, se ha destacado históricamente como un elemento diagnóstico, pero se ha reconocido que la interpretación y la elaboración de la expe-

riencia por parte del paciente constituyen el factor de definición crítico y que los individuos con causas médicas bien establecidas pueden calificar para el diagnóstico. Es típico escuchar señalamientos de múltiples molestias, pero también puede haber síntomas únicos e intensos. Es frecuente que coexista el trastorno con problemas de depresión y ansiedad, y puede afectar la intensidad de la experiencia y sus consecuencias funcionales.

La personalidad puede constituir un factor de riesgo importante y también el bajo nivel educativo o socioeconómico o el antecedente de hechos traumáticos recientes de la vida. Los factores culturales también son importantes y hay que incorporarlos en la valoración inicial. Las personas que muestran preocupaciones insistentes en cuanto a la posibilidad de contagiarse o tener una enfermedad grave, pero que no tienen un signo somático específico, pueden ser consideradas idóneas para incluirlas en una entidad diagnóstica similar (trastorno de la ansiedad como enfermedad). El diagnóstico del trastorno de conversión (trastorno con síntomas neurológicos funcionales) se utiliza para identificar específicamente a los individuos cuyas molestias somáticas abarcan una o más manifestaciones de alteraciones de las funciones motoras o sensitivas voluntarias, que no pueden explicarse por mecanismos médicos y que causan angustia notable o disfunción o exigen valoración médica.

En las *enfermedades fingidas*, el paciente produce síntomas físicos de enfermedad de manera consciente y voluntaria. El término *síndrome de Munchausen* se reserva para aquellos que manifiestan procesos fingidos especialmente crónicos, graves o impresionantes. En las enfermedades fingidas verdaderas, lo que resulta gratificante para el sujeto es adoptar el papel de enfermo. Son muchos los signos, síntomas y enfermedades simuladas o causadas por el comportamiento referido; los más frecuentes son diarrea crónica, fiebre de origen desconocido, hemorragia intestinal o hematuria, convulsiones e hipoglucemia. El trastorno fingido no suele diagnosticarse sino hasta transcurridos cinco a 10 años desde su comienzo, y puede implicar importantes costos médicos y sociales. En la *simulación*, la invención deriva del deseo de recibir una recompensa externa, como un medicamento narcótico o una compensación por incapacidad.

TRATAMIENTO TRASTORNOS CON SÍNTOMAS SOMÁTICOS Y TRASTORNOS RELACIONADOS

Los pacientes con trastornos de somatización suelen ser objeto de numerosas pruebas diagnósticas e intervenciones exploradoras, en el intento de encontrar su enfermedad "real". Este enfoque está condenado al fracaso, pues no aborda el problema fundamental. El tratamiento debe dirigirse a modificar el comportamiento; incluye que el acceso al médico esté estrictamente limitado y un diseño de apoyo programado y duradero, así como notoria menor dependencia del malestar del paciente. Las visitas deben ser breves y no asociadas a la necesidad de tomar una medida diagnóstica o terapéutica. Aunque la bibliografía al respecto es limitada, algunos pacientes con trastorno de somatización pueden mejorar con un tratamiento antidepresivo.

Cualquier intento de confrontar al paciente genera sólo una sensación de humillación y hace que éste abandone la consulta del especialista. La mejor estrategia consiste en introducir la causalidad psicológica como una de las posibles explicaciones y englobar la enfermedad simulada como opción en el diagnóstico diferencial que se plantea. Sin vincular directamente la intervención psicoterapéutica con el diagnóstico, es posible ofrecer al paciente una forma de conservar su orgullo y examinar su relación patológica con los servicios de salud a fin de desarrollar formas alternativas de afrontar los factores de estrés de su vida. Pueden estar indicados los tratamientos médicos específicos y ser eficaces para combatir algunas de las consecuencias funcionales del trastorno de conversión.

TRASTORNOS DE LA ALIMENTACIÓN Y CONSUMO DE ALIMENTOS

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los trastornos de la alimentación y el consumo de alimentos constituyen un grupo de problemas en que hay alteración persistente de la alimentación o comportamientos coexistentes que perturban en grado significativo la salud física o psicosocial de la persona. En el DCM-5 las categorías descritas (con excepción de la pica) se definen por ser mutuamente excluyentes en un episodio particular con base en el conocimiento de que a pesar de que son fenotípicamente similares en algunos sentidos, pueden diferir en su evolución, pronóstico e intervenciones terapéuticas eficaces. En comparación con DCM-IV-TR, tres trastornos (de evitación/restricción del consumo de alimentos, de rumia y de pica), clasificados previamente como trastornos de la lactancia o la niñez, se han agrupado junto con los trastornos de anorexia y bulimia nerviosa. En la actualidad se incluyen como un diagnóstico formal las comilonas, en un intento de que cada una de estas modificaciones aliente a los clínicos a ser más específicos en su codificación de la patología de la alimentación y el consumo de alimentos.

PICA

Se plantea el diagnóstico de pica cuando la persona mayor de dos años consume una o más sustancias no alimenticias o nutritivas durante un mes o más y en ese lapso necesita atención médica como consecuencia. En términos generales, no hay una aversión específica hacia los alimentos, pero sí una preferencia por ingerir sustancias como yeso, almidón, jabón, papel o cenizas. Para el diagnóstico se necesita descartar prácticas culturalmente aprobadas y específicas y que comúnmente no son causadas por una deficiencia nutricional particular. El comienzo es más frecuente en la niñez, pero el trastorno aparece junto con otros cuadros psiquiátricos en adultos. Se ha observado un vínculo con el embarazo, pero el problema se diagnostica sólo cuando el comportamiento agrava los riesgos médicos.

RUMIA

En este cuadro, personas que no tienen trastornos del tubo digestivo, ni perturbaciones médicas de otra índole acompañantes, regurgitan repetidas veces el alimento después de ingerirlo y lo vuelven a deglutir o masticar o lo escupen. La conducta aparece típicamente todos los días y debe persistir como mínimo un mes. Secuelas frecuentes son pérdida de peso y desnutrición y la persona a veces intenta ocultar su comportamiento al cubrirse la boca o por evitación social mientras consume alimentos. En la lactancia el problema típicamente inicia entre los tres y 12 meses y el comportamiento puede desaparecer espontáneamente, aunque en algunos casos al parecer es repetitivo.

TRASTORNOS DE EVITACIÓN/RESTRICCIÓN DE CONSUMO DE ALIMENTOS

El signo fundamental de este trastorno es evitar o restringir el consumo de alimentos, y por lo común proviene del desinterés o el desagrado hacia los mismos, y se acompaña de adelgazamiento, deficiencia nutricional, dependencia de complementos nutricionales o perturbación extraordinaria del funcionamiento psicosocial, solos o en combinación. Se deben descartar como causas posibles, prácticas aprobadas en cada cultura como el ayuno, o el hecho de no contar con suficiente alimento. El problema debe distinguirse de la anorexia nerviosa por la presencia de factores emocionales, como el temor de aumentar de peso o la distorsión de la imagen corporal en este último trastorno. El trastorno por lo común comienza en la lactancia o en la niñez temprana, pero los comportamientos de evitación persisten a veces en la vida adulta. El problema es igualmente prevalente en varones y mujeres y a menudo coexiste con ansiedad, trastornos de déficit cognitivo y de la atención y situaciones de grandes tensiones familiares. El retraso en el desarrollo y los déficits funcionales pueden ser notables si el problema es de larga duración y pasa inadvertido.

ANOREXIA NERVIOSA

Se hace el diagnóstico de anorexia nerviosa si la persona restringe su consumo calórico al grado de que su peso corporal se desvía significativamente del correspondiente a su edad, género, salud y desarrollo, o si presenta miedo de aumentar de peso y el trastorno acompañante en su imagen corporal. El trastorno se caracteriza aún más, por diferenciar entre quienes logran la pérdida ponderal predominantemente por restricción del consumo o por ejercicio excesivo (tipo restrictivo), en comparación con los que realizan repetitivamente comilonas y luego el uso de purgantes, o recurren a las dos maniobras, a vómito autoinducido, uso de enemas, laxantes y diuréticos (tipo de comilona/purgantes). Dichos subtipos muestran en mayor grado especificidad de estado que de rasgos, dado que los individuos pueden transitar de un perfil a otro con el paso del tiempo. Es un problema complejo saber si la persona "satisface" el criterio primario de peso significativamente bajo y es necesario individualizarlo, y para ello se realiza anamnesis meticulosa, y se compara la talla corporal con las normas y guías internacionales de masa corporal.

Las personas con anorexia nerviosa no tienen percepción íntima de su problema y niegan cualquier posible consecuencia médica; a menudo no se sienten cómodos por la pérdida ponderal lograda y persisten en su comportamiento a pesar de que alcanzaron objetivos de peso autoimpuestos. Estudios recientes identificaron alteraciones en los circuitos de la sensibilidad de recompensa y funciones directivas en la anorexia y perturbaciones intrínsecas en la corteza frontal y la regulación de la captación interoceptiva por parte de la ínsula anterior, de la saciedad y el hambre. Siguen siendo puntos controvertidos los datos neuroquímicos que incluyen la participación de la ghrelina.

El problema comienza más a menudo en la adolescencia, aunque puede hacerlo en etapas ulteriores de la vida. Las mujeres se afectan más que los varones, con una prevalencia permanente en ellas incluso de 4%. El trastorno al parecer prevalece más en países posindustrializados y urbanizados y a menudo coexiste con problemas de ansiedad.

Las consecuencias médicas de la anorexia nerviosa duradera afectan múltiples órganos y sistemas, y pueden amenazar la vida en caso de ser grave. Los cambios en la química sanguínea incluyen leucopenia con leucocitosis, incrementos del nitrógeno ureico sanguíneo, así como alcalosis metabólica e hipopotasemia, si se incorpora el elemento de purgantes. Por medio de la anamnesis y la exploración física se puede detectar amenorrea, anormalidades cutáneas (petequia, vello de tipo lanugo, sequedad) y tipo de funciones metabólicas como hipotensión, hipotermia y bradicardia sinusal. Los efectos endocrinos comprenden hipogonadismo, resistencia a la hormona de crecimiento e hipercortisolemia. La osteoporosis constituye un elemento de preocupación por largo tiempo.

La evolución del problema es variable y algunas personas se recuperan de un solo episodio, en tanto que otras presentan crisis repetitivas o siguen una evolución crónica. Sin tratamiento, la anorexia conlleva una mortalidad de 5.1/1 000 personas, y constituye el trastorno más frecuente entre los problemas psiquiátricos. El tratamiento basado en la familia Mosley ha resultado ser eficaz en personas jóvenes, y se utilizan contingencias conductuales estrictas si la pérdida de peso adquiere características muy graves. Ninguna intervención farmacológica ha sido específicamente beneficiosa pero hay que tratar la depresión y la ansiedad coexistentes. El incremento ponderal debe hacerse poco a poco de modo que el objetivo sea de 225 a 400 g por semana para evitar un síndrome de "realimentación". Muchas personas logran la remisión en término de cinco años del diagnóstico original.

BULIMIA NERVIOSA

Describe a las personas que comienzan periodos repetitivos y frecuentes (cuando menos una vez por semana durante tres meses) de comilonas para después recurrir a comportamientos compensadores como purgas autoinducidas, enemas, laxantes o ejercicio excesivo para no aumentar de peso. La comilona se define como el consumo excesivo de alimentos en un lapso particular, por lo común <2 h. Como ocurre en la anorexia nerviosa, se perciben perturbaciones de la imagen corporal y son el elemento promotor del comportamiento, pero a diferencia de la anorexia, las personas tienen peso normal o un poco de sobrepeso. Típicamente la persona describe pérdida de control, se avergüenza de sus actos, y suele comentar que los episodios son desencadenados por sentimientos de autoestima negativa o sobretensiones sociales. La prevalencia permanente en mujeres es de casi 2% y la proporción de mujeres/varones es de 10:1. El trastorno inicia por lo común en la adolescencia y a veces persiste por varios años. Sólo en 10 a 15% de los casos se produce la transición a la anorexia. Muchos de los riesgos médicos que conlleva la bulimia nerviosa siguen una evolución correspondiente a la de la anorexia nerviosa y son consecuencia directa del acto de purgarse que incluyen trastornos hidroelectrolíticos y anomalías de conducción. En la exploración física por lo común no hay signos específicos pero puede observarse erosión de piezas dentales y agrandamiento de la glándula parótida. Las estrategias terapéuticas eficaces incluyen antidepresivos de tipo SSRI, por lo común en combinación con terapia cognitiva/conductual, de regulación de emociones, o de base interpersonal.

COMILONAS

El trastorno de consumo excesivo de alimentos se diferencia de la bulimia nerviosa en que no se producen comportamientos compensadores para evitar el incremento ponderal después de un episodio y en que no se hacen intentos para restringir el aumento de peso entre uno y otro episodios. Otros signos son similares e incluyen la angustia por el comportamiento y la experiencia de perder el control, que culmina en el consumo más rápido o de mayores cantidades de los alimentos, de lo que se pretendía o comer cuando no se tenía hambre. La prevalencia a los 12 meses en mujeres es de 1.6% y hay una proporción mucho menor de mujeres/varones que en el caso de la bulimia nerviosa. Son escasos los conocimientos en cuanto a la evolución del trastorno, ante su definición reciente, pero su pronóstico es mucho mejor que el de otros trastornos de la alimentación, en término de su evolución natural y su respuesta al tratamiento. Se piensa que es poco común la transición a otros trastornos alimentarios.

TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los trastornos de la personalidad son modelos característicos del pensamiento, de los sentimientos y de la relación interpersonal que son relativamente inflexibles y que producen graves alteraciones funcionales o sufrimiento subjetivo en la persona. Los comportamientos observados no son secundarios a otros trastornos mentales ni desencadenados por el consumo de sustancias tóxicas o por una enfermedad orgánica general. En la práctica clínica es difícil a menudo hacer esta distinción porque la alteración de la personalidad puede ser el primer signo de una enfermedad neurológica, endocrina u otra enfermedad médica grave. Los pacientes con tumores del lóbulo frontal, por ejemplo, pueden tener cambios de la motivación y de la personalidad durante el periodo en que la exploración neurológica se encuentra dentro de límites normales. Suele considerarse a las personas con trastornos de la personalidad como "pacientes difíciles" en la práctica clínica, porque parecen ser excesivamente exigentes, reacios a cumplir con los planes terapéuticos recomendados o tener ambas características. Aunque el DSM-5 muestra los trastornos de la personalidad como categorías cualitativamente distintas, hay una perspectiva alterna, según la cual las características de la personalidad varían como un continuo entre el funcionamiento normal y el trastorno mental formal.

Los trastornos de la personalidad se han clasificado en tres grupos que se superponen. El *grupo A* comprende los trastornos paranoide, esquizoide y esquizotípico de la personalidad, e incluye a personas peculiares y excéntricas que se mantienen emocionalmente distantes de los demás; estas personas tienen un abanico emocional restringido y permanecen aisladas socialmente. Los pacientes con trastorno esquizotípico de la personalidad suelen tener percepciones anómalas y expresan creencias mágicas sobre el mundo que los rodea. Los rasgos esenciales de la personalidad paranoide son desconfianza y sospecha constantes, no justificadas por la evidencia. El *grupo B* comprende los tipos antisocial, limítrofe, histriónico y narcisista, y describe a personas de comportamiento impulsivo, excesivamente emocional y errático. El *grupo C* abarca los tipos de personalidad evitador, dependiente y obsesivo-compulsivo, cuyos rasgos más constantes son ansiedad y temor. Las fronteras entre los tipos son un tanto artificiales, y muchas personas que cumplen los criterios de un trastorno de la personalidad también tienen aspectos de otro. Además, los pacientes que cumplen los criterios diagnósticos de trastorno de la personalidad corren mayor riesgo de sufrir un trastorno mental mayor comórbido.

TRATAMIENTO TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD

La terapia conductual dialéctica (DBT, *dialectical behavior theraphy*) es una estrategia cognitiva-conductual que se centra en los cambios conductuales, y al mismo tiempo brinda aceptación, compasión y validación del enfermo. Algunas investigaciones con asignación al azar han demostrado la eficacia de la DBT en el tratamiento de trastornos de la personalidad. Los antidepresivos y las dosis bajas de antipsicóticos pueden tener alguna eficacia en los trastornos de la personalidad de grupo A, en tanto que los estabilizadores del estado de ánimo (timolépticos), anticonvulsivos y los MAOI pudieran ser útiles en individuos con entidades del grupo B que presentan intensa reactividad anímica, descontrol conductual, hipersensibilidad de rechazo o alguna combinación de estas manifestaciones. Los sujetos ansiosos o temerosos del grupo C suelen mejorar con fármacos utilizados contra trastornos de ansiedad del eje I (véase antes en este capítulo). Es importante que el médico y el paciente tengan esperanzas razonables frente a los beneficios posibles de cualquier fármaco utilizado y sus reacciones adversas. La mejoría puede ser sutil y observable sólo después de un lapso considerable.

ESQUIZOFRENIA

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La esquizofrenia es un síndrome heterogéneo que se caracteriza por perturbaciones del lenguaje, la percepción, el pensamiento, la relación social, el afecto y la voluntad. No tiene manifestaciones patognomónicas. Este síndrome suele aparecer en los últimos años de la adolescencia, su comienzo es insidioso (menos común, agudo) y, clásicamente, su pronóstico es adverso, ya que el paciente avanza desde el retraimiento social y las distorsiones de la percepción, hasta un estado crónico de ideación delirante y alucinaciones. Los enfermos con esquizofrenia pueden presentar síntomas positivos (como desorganización conceptual, ideas delirantes o alucinaciones) o síntomas negativos (deterioro funcional, anhedonia, expresión emocional reducida, alteración de la concentración y decremento de las relaciones sociales) y deben tener al menos dos de estos síntomas durante un periodo mínimo de un mes, y síntomas continuos de la enfermedad al menos por seis meses para cumplir los criterios diagnósticos formales. A veces se iden-

tifica desorganización de las ideas y del habla y también, de manera importante, del comportamiento motor, que incluye catatonia.

Conforme los individuos envejecen, los síntomas psicóticos positivos tienden a atenuarse y recuperan cierta medida de funcionamiento social y ocupacional. Los síntomas "negativos" predominan en la tercera parte de los esquizofrénicos y se asocian con mal pronóstico a largo plazo y con escasa respuesta al tratamiento farmacológico; no obstante, la evolución es muy variable de unos pacientes a otros y los síntomas son típicamente individuales.

El término *trastorno esquizofreniforme* describe casos de pacientes que cumplen con las exigencias sintomáticas, pero no con las condiciones de duración en cuanto a esquizofrenia, y se usa el término *trastorno esquizoafectivo* para aquellos que manifiestan síntomas de esquizofrenia y periodos independientes de trastornos del ánimo. Los términos "esquizotípicos" y "esquizoides" denotan problemas específicos de personalidad y se exponen en esa sección. El diagnóstico de trastornos delirantes se usa para individuos que tienen delirios de contenido diverso por al menos un mes, pero por lo demás no satisfacen los criterios de esquizofrenia. Las personas que presentan por <1 mes una alteración breve de inicio repentino en sus mecanismos ideatorios, caracterizados por delirios, alucinaciones, desorganización del habla o comportamiento motor grueso, reciben la designación más adecuada de enfermos de un trastorno psicótico breve. La catatonia se reconoce como un síndrome inespecífico que aparece como consecuencia de otros trastornos psiquiátricos/médicos graves y se diagnostica al corroborar tres o más manifestaciones de un conjunto de síntomas motores y conductuales que incluyen estupor, cataplexia, mutismo, flexibilidad cérea y estereotipificación, entre otros. El pronóstico no depende de la intensidad de los síntomas, sino de la respuesta a los fármacos antipsicóticos. A veces se observa remisión permanente sin recidiva del trastorno. En promedio, 10% de los esquizofrénicos se suicida.

La esquizofrenia afecta a 0.85% de la población mundial y tiene prevalencia de por vida de casi 1 a 1.5%. En Estados Unidos cada año ocurren unos 300 000 episodios de esquizofrenia aguda, con costos directos e indirectos que suman 62 700 millones de dólares.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico es fundamentalmente de exclusión, y exige la ausencia de síntomas asociados y significativos del estado de ánimo, de cualquier enfermedad orgánica importante y de consumo de sustancias tóxicas. Los fármacos que con mayor frecuencia producen alucinaciones, paranoia, confusión o comportamientos extraños son antiadrenérgicos beta, clonidina, quinacrina y derivados de la procaína; las reacciones farmacológicas pueden ser proporcionales a la dosis o idiosincrásicas. Ante cualquier psicosis de nueva aparición hay que descartar una causa farmacológica. La exploración neurológica general de los pacientes con esquizofrenia suele ser normal, pero en la cuarta parte de los pacientes no tratados ocurre rigidez motora, temblor y discinesias.

EPIDEMIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA

Las encuestas epidemiológicas han identificado varios factores de riesgo de esquizofrenia, entre los que se incluyen susceptibilidad genética, lesiones en los comienzos del desarrollo y haber nacido en meses de invierno y de padres añosos. Los factores genéticos intervienen cuando menos en un subgrupo de personas que terminan por mostrar esquizofrenia. El trastorno se observa en alrededor de 6.6% de todos los parientes de primer grado de un caso índice afectado. Si los padres tienen la enfermedad, el riesgo de transmitirla a sus hijos es de 40%. El índice de concordancia de gemelos monocigotos es de 50%, en comparación con 10% para los dicigotos. Las familias predispuestas a la esquizofrenia también están en riesgo de presentar otros trastornos psiquiátricos, como el esquizoafectivo y trastornos de la *personalidad esquizotípica* y *esquizoide*; estas dos últimas entidades designan a personas que durante toda su vida presentan un perfil de déficit social e interpersonal que se caracteriza por incapacidad de consolidar relaciones interpersonales íntimas, comportamiento excéntrico y distorsiones perceptivas leves.

TRATAMIENTO ESQUIZOFRENIA

Los antipsicóticos **(cuadro 466-10)** son el elemento básico del tratamiento inmediato y de sostén de la esquizofrenia; tienen eficacia para tratar alucinaciones, ideas delirantes y trastornos ideatorios, sea cual sea su causa. El mecanismo de acción incluye, al menos en parte, unión con receptores D_2/D_3 para dopamina en la parte ventral del estriado; las potencias clínicas de los antipsicóticos tradicionales tienen afinidad semejante por el receptor D_2 e incluso los fármacos "atípicos" nuevos ejercen cierto grado de bloqueo sobre el receptor D_2. Todos los neurolépticos inducen la expresión del gen inmediato temprano c-*fos* en el núcleo auditivo (*accumbens*), un sitio dopaminérgico que conecta las cortezas prefrontal y límbica. Sin embargo, la eficacia clínica de los neurolépticos atípicos nuevos tal vez incluya bloqueo del receptor para NMDA, actividad noradrenérgica α_1 y α_2, alteración de la relación entre 5-HT_2 y la actividad del receptor D_2, así como una disociación más rápida de la unión de D_2 y efectos en la neuroplasticidad.

Los neurolépticos ordinarios tienen distintas potencias y perfiles de efectos secundarios. Los más antiguos, como cloropromazina y tioridazina, son más sedantes y anticolinérgicos, y tienden a causar mayores grados de hipotensión ortostática, mientras que los antipsicóticos más potentes, como haloperidol, perfenazina y tiotixeno, conllevan mayor riesgo de inducir efectos secundarios extrapiramidales. El antipsicótico "atípico" modelo es la *clozapina*, una dibenzodiacepina que tiene mayor potencia para bloquear al receptor 5-HT_2 que al D_2 y una afinidad mucho mayor por el receptor D_4 que por el D_2. Su principal desventaja es el riesgo de discrasias sanguíneas. La paliperidona es un fármaco recién aprobado; es metabolito de la risperidona y comparte muchas de sus propiedades. A diferencia de otros antipsicóticos, este fármaco no incrementa la concentración de prolactina. Casi 30% de los pacientes que no se benefician con los antipsicóticos convencionales tiene una mejor respuesta a este fármaco, que también demostró superioridad sobre otros antipsicóticos para evitar el suicidio. Sin embargo, su perfil de efectos secundarios lo hace más apropiado para los casos resistentes al tratamiento. La *risperidona*, un derivado de benzisoxazol, es más potente a nivel de 5-HT_2 que en los sitios receptores de D_2, a semejanza de la clozapina, pero también posee antagonismo notable de tipo α_2, propiedad que puede contribuir a su capacidad percibida de mejorar el ánimo e intensificar la actividad motora. La risperidona no tiene tanta eficacia como la clozapina en casos resistentes al tratamiento, pero no conlleva el peligro de discrasias sanguíneas. La *olanzapina* es, desde el punto de vista neuroquímico, semejante a la clozapina pero conlleva el riesgo significativo de inducir incremento ponderal. La *quetiapina* tiene la peculiaridad de mostrar un débil efecto D_2, pero un bloqueo potente α_1 e histamínico. La *ziprasidona* causa aumento mínimo de peso y es poco probable que aumente los valores de prolactina, pero puede intensificar la prolongación de QT. El *aripiprazol* también conlleva poco riesgo de incremento ponderal o del valor de prolactina, pero puede intensificar la ansiedad, la náusea y el insomnio como resultado de sus propiedades agonistas parciales. La asenapina se acompaña de incremento mínimo de peso y efectos anticolinérgicos pero presenta un mayor riesgo al esperado de aparición de síntomas extrapiramidales.

Los antipsicóticos son eficaces en alrededor de 70% de los pacientes que sufren un primer episodio de la enfermedad. La mejoría aparece en el plazo de horas o días, pero la remisión completa suele tardar seis a ocho semanas. La elección depende sobre todo del perfil de efectos secundarios, de los antecedentes del paciente, del costo del tratamiento o de los antecedentes personales o familiares de respuesta favorable a uno de estos fármacos. Los antipsicóticos atípicos parecen ser más eficaces en el tratamiento de los síntomas negativos y en la mejoría de la función cognitiva. Suelen conseguirse respuestas terapéuticas equivalentes con dosis relativamente bajas de cualesquiera de los fármacos elegidos: 4 a 6 mg/día de haloperidol, 10 a 15 mg/día de olanzapina o 4 a 6 mg/día de risperidona. Estas dosis producen bloqueos superiores a 80% de los receptores de D_2 y no se ha demostrado que dosis más altas incrementen la rapidez o la magnitud de la respuesta. El tratamiento de mantenimiento obliga a prestar gran atención tanto a la posibilidad de una recaída como a la aparición de alteraciones del movimiento. El tratamiento intermitente es menos eficaz que el continuo, pero es probable que la reducción paulatina de las dosis mejore el funcionamiento social de muchos pacientes esquizofrénicos que reciben dosis de mantenimiento elevadas. Sin embargo, la interrupción total del tratamiento se asocia con una tasa de recaídas de 60% en el plazo de seis meses. Se considera el uso de preparados inyectables de acción larga (risperidona, paliperidona, olanzapina, aripiprazol), cuando el paciente no cumple con el tratamiento a base de productos ingeribles y surgen recidivas, pero no debe considerarse como intercambiable, porque los fármacos difieren en sus indicaciones, intervalos de inyección y sitios/volúmenes y posiblemente reacciones adversas, entre otros factores. En los que no responden al tratamiento, el paso a clozapina suele producir una mejoría rápida, pero el retraso prolongado de la respuesta de algunos enfermos obliga a mantener la prueba terapéutica por seis a nueve meses para lograr el máximo beneficio.

CUADRO 466-10 Antipsicóticos

Nombre	Dosis usual diaria oral, mg	Efectos adversos	Sedación	Comentarios
Antipsicóticos de primera generación				
Potencia baja				
Cloropromazina	100-1 000	Efectos anticolinérgicos, ortostasis, fotosensibilidad, colestasis, prolongación de QT	+++	EPSE casi nunca prominentes; pueden causar delirio anticolinérgico en ancianos
Tioridazina	100-600			
Potencia intermedia				
Trifluoperazina	2-50	Menos efectos colaterales anticolinérgicos	++	La mayoría de los pacientes lo tolera bien
Perfenazina	4-64	Menos EPSE que con fármacos de potencia alta	++	
Loxapina	30-100	EPSE frecuentes	++	
Molindrona	30-100	EPSE frecuentes	0	Ligero aumento de peso
Potencia alta				
Haloperidol	5-20	Sin efectos secundarios anticolinérgicos; EPSE a menudo prominentes	0/+	A menudo se prescribe en dosis demasiado altas; existen formas inyectables de acción prolongada de haloperidol y flufenazina
Flufenazina	1-20	EPSE frecuentes	0/+	
Tiotixeno	2-50	EPSE frecuentes	0/+	
Antipsicóticos de segunda generación				
Clozapina	150-600	Agranulocitosis (1%), aumento de peso, convulsiones, babeo, hipertermia	+ +	Requiere contar semanalmente leucocitos por los primeros 6 meses, luego c/2 semanas, si permanece estable
Risperidona	2-8	Ortostasis	+	Requiere ajuste lento de la dosis, se observan EPSE con dosis >6 mg al día
Olanzapina	10-30	Aumento de peso	++	Aumento leve de prolactina
Quetiapina	350-800	Sedación; aumento de peso; ansiedad	+++	Administración c/12 h
Ziprasidona	120-200	Hipotensión ortostática	+/++	Aumento mínimo de peso; prolonga el intervalo QT
Aripiprazol	10-30	Náusea, ansiedad, insomnio	0/+	Agonista/antagonista mixto
Paliperidona	3-12	Inquietud, EPSE, prolactina incrementada, cefalea	+	Metabolito activo de la risperidona
Iloperidona	12-24	Mareo, hipotensión	0/+	Requiere ajuste de la dosis, disponible en presentación inyectable de actividad prolongada
Asenapina	10-20	Mareo, ansiedad, EPSE, aumento de peso mínimo	++	Tabletas sublinguales; administración c/12 h
Lurasidona	40-80	Náusea, EPSE	++	Utiliza CYP3A4

Abreviatura: EPSE, efectos extrapiramidales adversos.

La medicación antipsicótica puede producir una amplia gama de efectos secundarios como somnolencia, ganancia de peso, hipotensión postural, estreñimiento y sequedad de boca. Con los fármacos tradicionales son también frecuentes los síntomas extrapiramidales, como distonía, acatisia y acinesia, y si no se tratan, contribuyen al mal cumplimiento terapéutico.

Los síntomas anticolinérgicos y parkinsonianos responden bien a trihexifenidilo, 2 mg dos veces al día, o a mesilato de benztropina, 1 a 2 mg dos veces al día. Es probable que la acatisia responda a los antagonistas β. En casos raros surgen efectos colaterales más graves, potencialmente letales; incluyen hiperprolactinemia, arritmias ventriculares, obstrucción gastrointestinal, pigmentación retiniana, ictericia obstructiva y síndrome neuroléptico maligno (caracterizado por hipertermia, disfunción autónoma, rigidez muscular y aumento de la creatina fosfocinasa). Los efectos más graves de la clozapina son la agranulocitosis, con incidencia de 1%, y la inducción de convulsiones, con incidencia de 10%. Es preciso revisar semanalmente el recuento de leucocitos, en especial en los tres primeros meses de tratamiento.

El riesgo de diabetes mellitus tipo 2 al parecer aumenta en la esquizofrenia; como grupo, los fármacos atípicos causan mayores efectos secundarios en la regulación de glucosa, independientemente de los efectos en la obesidad, que los medicamentos tradicionales. Existe mayor posibilidad de que clozapina, olanzapina y quetiapina causen hiperglucemia, aumento de peso e hipertrigliceridemia respecto a otros antipsicóticos atípicos. Debe cuantificarse en forma seriada la glucosa plasmática y los valores de lípidos cuando se usan dichos agentes.

El efecto adverso grave del uso a largo plazo de los antipsicóticos clásicos es la *discinesia tardía*, que se caracteriza por movimientos repetitivos, involuntarios y quizá irreversibles de lengua y labios (tríada buco-linguo-masticatoria) y, en alrededor de la mitad de los enfermos, coreoatetosis. La discinesia tardía tiene incidencia de 2 a 4% por año de exposición y prevalencia de 20% en pacientes tratados por largo tiempo. La prevalencia aumenta con la edad, la dosis total y la duración de la farmacoterapia. El riesgo que acompaña al uso de nuevos agentes atípicos al parecer es mucho menor. La causa puede incluir la formación de radicales libres y quizá la falla de energía de la mitocondria. La vitamina E puede disminuir los movimientos anormales involuntarios si se le administra al inicio del síndrome.

El estudio CATIE, una investigación a gran escala sobre la eficacia de agentes antipsicóticos en pacientes del "mundo real", reveló un alto índice de suspensión del tratamiento en 18 meses. La olanzapina mostró mucho mayor efectividad que la quetiapina, risperidona, perfenazina o ziprasidona, aunque también mayor índice de suspensión a causa del aumento de peso y los efectos metabólicos. De forma sorprendente, la perfenazina, un fármaco de primera generación, mostró poca evidencia de inferioridad con respecto a los medicamentos nuevos.

La farmacoterapia de la esquizofrenia por sí misma es insuficiente. Se ha demostrado que es necesario dedicar esfuerzos educativos dirigidos a familias y recursos importantes de la comunidad para conservar la estabilidad y optimizar los resultados. Un modelo terapéutico en el que interviene un equipo multidisciplinario de tratamiento por casos, que busca y da seguimiento estrecho al paciente en la comunidad, ha resultado ser un método eficaz.

DETERMINACIÓN Y VALORACIÓN DE LA VIOLENCIA

Los médicos de atención primaria pueden encontrar o sospechar situaciones de violencia familiar, doméstica o social. Este conocimiento puede traer consigo responsabilidades morales o legales; muchos estados tienen leyes que obligan a denunciar los abusos cometidos contra niños, el cónyuge o los ancianos. Los médicos son a menudo el primer punto de contacto tanto de la víctima como del agresor. Se calcula que, cada año, alrededor de dos millones de ancianos y 1.5 millones de niños sufren alguna forma de maltrato físico en Estados Unidos, y se cree que la violencia conyugal es aún más común.

Un estudio que incluyó las entrevistas de 24 000 mujeres en 10 países encontró una prevalencia en toda la vida de violencia física o sexual entre 15 y 71%. Estas personas tienen mayor probabilidad de sufrir depresión, ansiedad, trastorno por somatización y abuso de sustancias, así como intentos de suicidio. Además, las víctimas de maltrato suelen expresar baja autoestima, síntomas somáticos imprecisos, aislamiento social y un sentimiento pasivo de pérdida de control. Aunque el tratamiento de estos aspectos es fundamental, la primera obligación del médico consiste en asegurar que el agresor se abstenga de seguir cometiendo actos de violencia. Cuando éste padece un trastorno de abuso o dependencia de sustancias o una enfermedad mental grave, el riesgo es mayor y obliga a una intervención directa. Dependiendo de la situación individual, el plan terapéutico puede incluir a las fuerzas de seguridad, a grupos de apoyo comunitario, como las organizaciones de ayuda mutua y asesoramiento personal y familiar. Es preciso diseñar un plan de seguridad con la víctima, además de proporcionar información sobre el maltrato, la probabilidad de que se repita, y la tendencia a que su intensidad y frecuencia aumenten con el tiempo. A veces, para tratar los síntomas agudos resultan útiles los antidepresivos y ansiolíticos, pero sólo deben prescribirse cuando existen datos independientes del correspondiente diagnóstico psiquiátrico.

PROBLEMAS DE SALUD MENTAL EN INDIGENTES

Existe una elevada prevalencia de trastornos mentales y consumo de sustancias tóxicas entre vagabundos y personas desfavorecidas. Según la definición que se utilice, los cálculos del número total de individuos indigentes en Estados Unidos varían entre 800 000 y dos millones, un tercio de los cuales califica para el diagnóstico de un trastorno mental grave. Higiene y nutrición deficientes, consumo de sustancias tóxicas, enfermedad psiquiátrica, traumatismos físicos y la carencia de un techo se combinan para hacer de la provisión de servicios médicos una empresa difícil. Sólo una minoría de estas personas recibe atención de salud mental formal; los puntos de contacto principales son las clínicas médicas para pacientes ambulatorios y los servicios de urgencia. Los entornos de asistencia sanitaria primaria constituyen el sitio determinante donde pueden tratarse la carencia de hogar y la dependencia de sustancias y donde puede procederse a la valoración y tratamiento de las enfermedades psiquiátricas de la forma más eficiente posible. Para que la intervención tenga éxito es preciso destruir las barreras administrativas tradicionales de la atención sanitaria y reconocer los obstáculos físicos y los costos emocionales asociados a la atención a las personas sin hogar. Entre las técnicas posibles para establecer una buena relación terapéutica se hallan la simplificación de las instrucciones y del seguimiento, las consultas frecuentes y la facilitación de los medicamentos en cantidades limitadas que obliguen a mantener un contacto constante.

467 Alcohol y alcoholismo

Marc A. Schuckit

El alcohol (etanol en bebida) se distribuye en todo el organismo, afecta casi a todos los sistemas y modifica prácticamente todo proceso neuroquímico que tiene lugar en el cerebro. Esta droga posiblemente exacerba la mayor parte de los trastornos médicos, afecta casi a cualquier fármaco metabolizado en el hígado y temporalmente simula varios trastornos médicos (p. ej., diabetes) y psiquiátricos (p. ej., depresión). El riesgo de por vida de tener problemas repetitivos con el alcohol es de casi 20% en varones y 10% en las mujeres, sin importar la educación de una persona o sus ingresos. Aunque las dosis bajas de alcohol podrían aportar beneficios a la salud, el consumo de más de tres bebidas estándar por día eleva el riesgo de cáncer y enfermedad vascular, y los trastornos por consumo de etanol reducen la esperanza de vida en casi 10 años. Por desgracia, la mayoría de los médicos clínicos sólo tiene un entrenamiento limitado respecto a los trastornos vinculados con el alcohol. Este capítulo presenta una revisión breve de información con utilidad clínica sobre el consumo y los problemas con el alcohol.

FARMACOLOGÍA Y REPERCUSIÓN NUTRICIONAL DEL ETANOL

Las concentraciones sanguíneas de etanol se expresan en miligramos o gramos de etanol por 100 mL (p. ej., 100 mg/100 mL = 0.10 g/100 mL) y la ingestión de una bebida típica da por resultado valores de casi 0.02 g/100 mL. En números redondos, una bebida estándar contiene 10 a 12 g, como en 340 mL (12 oz) de cerveza; 115 mL (4 oz) de vino no fortificado y 43 mL (1.5 oz) (un *shot*) de una bebida de 80 grados (p. ej., whisky); 0.5 L (1 pinta) de una bebida de 80 grados contiene alrededor de 160 g de etanol (alrededor de 16 bebidas estándar) y 750 mL de vino contienen alrededor de 60 g de etanol. Estas bebidas también tienen componentes adicionales conocidos como *congéneres*, que afectan al sabor de la bebida y que podrían contribuir a los efectos adversos sobre el organismo. Los congéneres comprenden metanol, butanol, acetaldehído, histamina, taninos, hierro y plomo. El alcohol produce una disminución aguda de la actividad neuronal y tiene efectos similares en la conducta y tolerancia cruzada con otros depresores, como las benzodiacepinas y los barbitúricos.

El alcohol se absorbe en las mucosas de la cavidad bucal y el esófago (en pequeñas cantidades), en el estómago y el intestino grueso (en cantidades moderadas) y en la porción proximal del intestino delgado (el principal órgano de absorción). La velocidad de absorción aumenta con el vaciamiento gástrico rápido (como el que se puede desencadenar con la carbonación); por la falta de proteínas, grasas o hidratos de carbono (lo que interfiere en la absorción), y por la dilución a un porcentaje moderado de etanol (máximo alrededor de 20% por volumen).

Entre 2 (a bajas concentraciones sanguíneas de alcohol) y 10% (a altas concentraciones sanguíneas de alcohol) del etanol es excretado directamente por los pulmones, la orina o el sudor, pero la mayor parte es metabolizado para formar acetaldehído, sobre todo en el hígado. La vía más importante ocurre en el citosol celular, donde la alcohol deshidrogenasa (ADH) produce acetaldehído, el cual después es destruido rápidamente por la aldehído deshidrogenasa (ALDH, *aldehyde dehydrogenase*) en el citosol y las mitocondrias (fig. 467-1). Una segunda vía metabólica en los microsomas del retículo endoplásmico liso (el sistema microsómico oxidante de etanol (MEOS, *microsomal ethanol oxidizing system*) interviene en ≥10% de la oxidación de etanol en caso de altas concentraciones sanguíneas de alcohol.

Si bien una bebida contiene alrededor de 300 kJ o 70 a 100 kcal, éstas carecen de minerales, proteínas y vitaminas. Además, el alcohol también interfiere en la absorción de vitaminas en el intestino delgado y disminuye su almacenamiento en el hígado con efectos moderados sobre el folato (folacina o ácido fólico), la piridoxina (B_6), la tiamina (B_1), el ácido nicotínico (niacina, B_3) y la vitamina A.

Una ingestión intensa y rápida, en un individuo sano en ayunas posiblemente produce hipoglucemia transitoria al cabo de 6 a 36 h, lo cual se debe a las acciones agudas del etanol sobre la gluconeogénesis. Esto puede dar por resultado anomalías transitorias en las pruebas de tolerancia a la glucosa (con un diagnóstico erróneo resultante de diabetes mellitus) hasta que el alcohólico se ha abstenido de beber durante dos a cuatro semanas. La cetoacidosis alcohólica, que probablemente refleja una disminución de la oxidación de ácidos grasos aunada a una dieta deficiente o a vómitos recidivantes, se puede diagnosticar erróneamente como cetosis diabética. Con la primera, los pacientes muestran un incremento de las cetonas en suero junto con un incremento leve de la glucosa pero un desequilibrio aniónico considerable, un incremento leve a moderado del lactato sérico y un cociente hidroxibutirato β/lactato de entre 2:1 y 9:1 (lo normal es 1:1).

En el cerebro, el alcohol afecta a casi todos los sistemas de neurotransmisión y tiene acciones agudas que suelen ser opuestas a las observadas tras desistir después de un periodo de bebida intensa. Las acciones más destacadas se relacionan con la intensificación de la actividad del ácido aminobutírico γ (GABA, *gamma aminobutyric acid*), sobre todo en los receptores $GABA_A$. La intensificación de este complejo sistema del conducto del cloro contribuye a los efectos anticonvulsivos, somníferos, ansiolíticos y miorrelajantes de todos los fármacos que intensifican la actividad del GABA. La in-

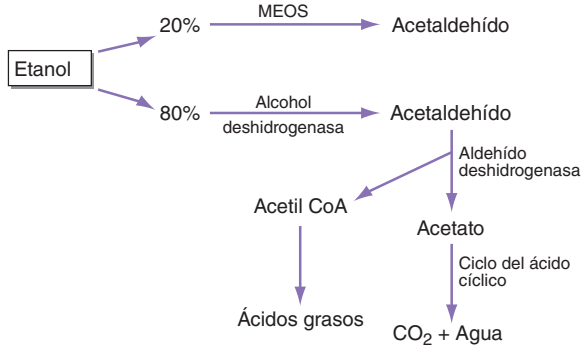


FIGURA 467-1. El metabolismo del alcohol. CoA, coenzima A; AMEOS, sistema microsómico oxidante de etanol.

gestión de alcohol en exceso produce la liberación de GABA; su empleo persistente aumenta la densidad de los receptores $GABA_A$, en tanto que los estados de privación alcohólica se caracterizan por reducciones de la actividad relacionada con GABA. También es importante la capacidad de la ingestión grave de alcohol para inhibir los receptores de glutamato excitadores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA, N-*methyl*-D-*aspartate*) postsinápticos, en tanto que el consumo crónico de bebidas alcohólicas y el desistimiento conllevan una regulación por incremento de estas subunidades de receptor excitador. Las relaciones entre una mayor actividad de GABA y una menor actividad del receptor de NMDA durante una intoxicación aguda y la disminución de GABA con intensificación de las acciones de NMDA durante la privación de alcohol, explica gran parte de los fenómenos de intoxicación y abstinencia.

Al igual que con todas las actividades placenteras, el alcohol aumenta las concentraciones de dopamina en el área tegmentaria ventral y regiones cerebrales relacionadas; este efecto tiene una participación destacada en el consumo continuo de alcohol, el deseo compulsivo de tomarlo y las recaídas. Los cambios en las vías de la dopamina también están vinculados a incrementos de las "hormonas del estrés", como cortisol y corticotropina (ACTH) durante la intoxicación y la privación. Es posible que estas alteraciones contribuyan tanto a las sensaciones de recompensa durante la embriaguez, como a la depresión cuando descienden las concentraciones sanguíneas de alcohol. Los cambios provocados por el alcohol en los receptores de opiáceos están muy vinculados con alteraciones de la dopamina (sobre todo en el núcleo *accumbens*), de manera que la intoxicación alcohólica aguda también produce liberación de endorfinas β.

Otros cambios neuroquímicos importantes son los incrementos de las concentraciones de serotonina en la sinapsis durante la intoxicación aguda y la subsiguiente regulación por incremento de los receptores de serotonina. Los incrementos agudos en los sistemas de acetilcolina nicotínicos contribuyen en las repercusiones del alcohol sobre la región tegmentaria ventral, lo que ocurre junto con la intensificación de la actividad de la dopamina. En las mismas regiones, el alcohol tiene una repercusión en los receptores de canabinol, lo cual da por resultado la liberación de dopamina, GABA y glutamato, así como los efectos subsiguientes sobre los circuitos de recompensa cerebrales.

EFECTO SOBRE LA CONDUCTA, TOLERANCIA Y ABSTINENCIA

Los efectos agudos de una droga dependen de la dosis, la velocidad con la que se incrementa en el plasma, la presencia concomitante de otros fármacos en el organismo y las experiencias previas con la misma. La "intoxicación alcohólica aguda" desde el punto de vista legal en casi todas las entidades federativas de Estados Unidos exige una concentración sanguínea de alcohol de 0.08 g/100 mL, pero en otros países se consideran concentraciones de 0.04 o incluso más bajas. Sin embargo, se observan cambios conductuales, psicomotores y cognitivos a concentraciones de 0.02 a 0.04 g/100 mL (es decir, después de uno a dos tragos) **(cuadro 467-1)**. El sueño profundo pero alterado puede observarse a concentraciones del doble de las consideradas legalmente como embriaguez y puede presentarse la muerte de la persona bajo concentraciones de 0.30 y 0.40 g/100 mL. Las bebidas alcohólicas probablemente sean la causa de más muertes por sobredosis que cualquier otra droga.

El consumo repetido de alcohol contribuye a una tolerancia adquirida, fenómeno complejo en el que participan por lo menos tres mecanismos compensadores. 1) Después de una a dos semanas de bebida diaria, se observa una *tolerancia metabólica* o *farmacocinética*, con un incremento de hasta 30% en la tasa de metabolismo hepático del etanol. Esta alteración desaparece casi con la misma rapidez con la que se presenta. 2) Aparece *tolerancia celular o farmacodinámica* a través de cambios neuroquímicos que mantienen un funcionamiento fisiológico relativamente normal pese a la presencia de alcohol. Las disminuciones subsiguientes de las concentraciones sanguíneas contribuyen a síntomas de abstinencia. 3) Los individuos aprenden a adaptar su conducta de manera que pueden funcionar mejor que lo esperado bajo la influencia del alcohol(*tolerancia aprendida o conductual*).

CUADRO 467-1 Efectos de las concentraciones sanguíneas de alcohol en la abolición de la tolerancia

Concentración sanguínea, g/100 mL	Efecto habitual
0.02	Inhibiciones reducidas, una leve sensación de intoxicación
0.08	Disminución de funciones cognitivas complejas y del desempeño motor
0.20	Voz farfullante evidente, incoordinación motriz, irritabilidad y criterio deficiente
0.30	Coma leve y depresión de signos vitales
0.40	Muerte

Los cambios celulares causados por la exposición crónica al etanol pueden no resolverse durante varias semanas o más después de suspender la ingestión. Las disminuciones rápidas de las concentraciones sanguíneas de alcohol antes de ese lapso pueden dar por resultado un síndrome de abstinencia, el cual es más intenso durante los primeros cinco días, pero algunos síntomas (p. ej., alteraciones del sueño y ansiedad) pueden tardar hasta cuatro a seis meses en resolverse.

EFECTOS DEL ETANOL SOBRE ÓRGANOS Y SISTEMAS

Las dosis relativamente bajas de alcohol (una o dos bebidas al día) tienen posibles efectos favorables de incrementar el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad y disminuir la agregación plaquetaria, lo cual da por resultado una disminución del riesgo de arteriopatía coronaria obstructiva y accidentes cerebrovasculares embólicos. El vino tinto tiene además características favorecedoras de la salud potenciales en dosis relativamente bajas gracias a los flavonoides y sustancias afines. La bebida moderada también podría disminuir el riesgo de demencia vascular y, posiblemente, enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, cualquier posible efecto saludable desaparece con el consumo constante de tres o más bebidas al día y el conocimiento de los efectos perjudiciales del alcohol ayuda al médico a identificar a los pacientes con anomalías en el consumo del alcohol y proporcionarles información que podría ayudarlos a motivar un cambio en su conducta.

SISTEMA NERVIOSO

Alrededor de 35% de los bebedores (y una proporción mucho más alta de los alcohólicos) presenta un *desmayo*, es decir, un episodio de amnesia anterógrada transitoria, en el cual la persona olvida todo o parte de lo que ocurrió durante una noche de embriaguez. Otro problema frecuente que se presenta después que se han consumido una o dos bebidas poco antes de la hora de acostarse, es la alteración del sueño. Aunque el alcohol al principio podría ayudar a una persona a dormir, altera el sueño durante el resto de la noche. También se alteran las etapas del sueño y se reduce el tiempo transcurrido en el sueño de movimientos oculares rápidos (REM, *rapid eye movement*) y profundo. El alcohol relaja los músculos de la faringe, lo cual puede ocasionar ronquidos y exacerbar la apnea del sueño; los síntomas de esto último ocurren en 75% de los varones alcohólicos mayores de 60 años de edad. Los pacientes también presentan ensoñaciones inquietantes y a veces perturbadoras. Todos estos problemas de sueño son más acentuados en los alcohólicos y su persistencia puede contribuir a las recaídas.

Otra consecuencia frecuente del consumo de alcohol es la alteración del juicio y la coordinación, lo que aumenta el riesgo de lesiones. En Estados Unidos, alrededor de 40% de los bebedores en algún momento ha conducido en estado de embriaguez. El consumo intenso de alcohol también se acompaña de cefalea, sed, náusea, vómito y fatiga al día siguiente, un síndrome de resaca que es la causa de gran parte del ausentismo y de las disfunciones cognitivas transitorias en el trabajo y en la escuela.

El consumo crónico de dosis altas causa *neuropatía periférica* en casi 10% de los alcohólicos; como en la diabetes, los pacientes experimentan entumecimiento bilateral de las extremidades, hormigueo y parestesias, todo lo cual es más intenso en las regiones distales. Cerca de 1% de los alcohólicos desarrolla *degeneración o atrofia cerebelar*, lo que ocasiona un síndrome de bipedestación y marcha inestables progresivas, a menudo acompañadas de nistagmo ligero; los estudios de neuroimágenes revelan atrofia del vermis cerebelar. Por fortuna, muy pocos alcohólicos (quizá sólo uno de 500 para el síndrome completo) desarrollan los *síndromes de Wernicke* (oftalmoparesia, ataxia y encefalopatía) y de *Korsakoff* (amnesia retrógrada y anterógrada), aunque una proporción más alta tiene uno o más hallazgos neuropatológicos relacionados con estos trastornos. Esto se debe a las bajas concentraciones de tiamina, sobre todo en personas predispuestas con deficiencias de la transcetolasa. Los alcohólicos pueden manifestar *problemas cognitivos* y alteraciones transitorias de la memoria que persisten por semanas a meses después de beber intensamente durante días o semanas. La atrofia del cerebro, que se manifiesta como crecimiento de los ventrículos y ensanchamiento de los surcos corticales en la MRI y la CT, se presenta en cerca de 50% de los alcohólicos crónicos; estos cambios suelen ser reversibles cuando se mantiene la abstinencia. No hay un síndrome de demencia alcohólica solo; más bien, la designación se utiliza para describir a los pacientes con alcoholismo crónico que tienen cambios cognitivos al parecer irreversibles (por diversas causas).

Morbilidad psiquiátrica concomitante Hasta dos tercios de las personas con trastornos por consumo de alcohol cumplen los criterios para otro síndrome psiquiátrico en la 5a. edición del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) de la *American Psychiatric Association* **(cap. 466)**. La mitad de ellos se relaciona con una personalidad antisocial preexistente que se manifiesta como impulsividad y desinhibición que contribuyen a los tras-

tornos por consumo de alcohol y drogas. El riesgo de por vida es de 3% en los varones y ≥80% de tales individuos tiene trastornos relacionados con el alcohol o fármacos. Otra morbilidad concomitante frecuente son los problemas por uso de sustancias ilegales. Los alcohólicos restantes con síndromes psiquiátricos tienen trastornos preexistentes como esquizofrenia o enfermedad maniaco-depresiva y trastornos por ansiedad como el trastorno por pánico. Los trastornos concomitantes de alcoholismo y psiquiátricos independientes podrían representar una sobreposición de las vulnerabilidades genéticas, alteraciones del juicio en el consumo de alcohol por el trastorno psiquiátrico independiente o un intento de consumir etanol para aliviar los síntomas del trastorno o efectos secundarios de los fármacos.

Muchos síndromes psiquiátricos pueden presentarse *temporalmente* durante el consumo intenso de bebidas y la privación subsiguiente. Estos trastornos desencadenados por el alcohol comprenden una *tristeza* intensa que persiste días o semanas en medio de la bebida intensa y que se observa en 40% de los alcohólicos, la que tiende a desaparecer después de varias semanas de abstinencia (trastorno afectivo provocado por el alcohol); *ansiedad* grave temporal en 10 a 30% de los alcohólicos, que a menudo comienza durante la privación de alcohol y que puede persistir durante un mes o más después de dejar de beber (trastorno de ansiedad provocado por alcohol), y *alucinaciones* auditivas o delirios paranoides en una persona que está alerta y orientada, lo que se observa en 3 a 5% de los alcohólicos (*trastorno psicótico provocado por el alcohol*).

El tratamiento de todas las formas de psicopatología provocada por el alcohol consiste en ayudar a los pacientes a lograr la abstinencia y ofrecer cuidados de apoyo, así como tranquilización con "terapia de charla" como los métodos cognitivo-conductuales. Sin embargo, con la excepción de los antipsicóticos a corto plazo o fármacos similares para las psicosis provocadas por sustancias, los trastornos psiquiátricos provocados por sustancias raras veces precisan medicación. El restablecimiento es factible tras varios días a cuatro semanas de abstinencia. Por lo contrario, debido a que los trastornos desencadenados por el alcohol son transitorios y no indican una necesidad de farmacoterapia a largo plazo, un antecedente de ingesta de alcohol es una parte importante del estudio diagnóstico en todo paciente con uno de estos síntomas psiquiátricos.

APARATO DIGESTIVO

Esófago y estómago La ingestión de alcohol puede dar por resultado inflamación del esófago y del estómago y causar dolor epigástrico y hemorragia del tubo digestivo, por lo que el alcohol es una de las causas más frecuentes de gastritis hemorrágica. Los vómitos violentos pueden producir hemorragia grave a consecuencia de una lesión de Mallory-Weiss, es decir, un desgarro longitudinal en la mucosa de la unión gastroesofágica.

Páncreas e hígado La frecuencia de pancreatitis aguda (alrededor de 25 por 1 000 por año) es casi tres veces mayor en alcohólicos que en la población general, lo que contribuye a un 10% o más de todos los casos. El alcohol altera la gluconeogénesis hepática y propicia un descenso de la cantidad de glucosa que se produce a partir del glucógeno, un aumento de la producción de lactato y una menor oxidación de ácidos grasos. Esto contribuye a un incremento de la acumulación de tejido adiposo en las células hepáticas. En personas sanas estos cambios son reversibles, pero ante la exposición crónica al etanol, sobre todo el consumo intenso diario, tienen lugar cambios más graves en el hígado, como hepatitis, esclerosis perivenular y cirrosis; esta última se observa en casi 15% de los alcohólicos (cap. 363). Tal vez a causa de un aumento de la vulnerabilidad a las infecciones, los alcohólicos tienen una considerable frecuencia de hepatitis C y el consumo de bebidas por los pacientes con esta enfermedad conlleva una disfunción hepática aún más grave.

CÁNCER

Un consumo mínimo de 1.5 bebidas estándar al día incrementa 1.4 veces el riesgo en una mujer de padecer cáncer de mama. En personas de uno u otro género, cuatro bebidas al día aumentan alrededor de tres veces el riesgo de sufrir neoplasias malignas en boca y esófago, y carcinomas rectales en un factor de 1.5; siete a ocho o más bebidas al día producen cerca de cinco tantos los riesgos de muchas neoplasias malignas. Estas consecuencias pueden ser el resultado directo de los efectos favorecedores de cáncer por el alcohol y el acetaldehído o indirectamente al interferir en la homeostasis inmunitaria.

SISTEMA HEMATOPOYÉTICO

El etanol produce un incremento del tamaño de los eritrocitos [volumen globular medio (MCV, *mean corpuscular volume*)], lo que refleja sus efectos sobre las células precursoras. Si el consumo intenso de alcohol se acompaña de deficiencia de ácido alcohólico, también puede haber neutrófilos hipersegmentados, reticulopenia y una médula ósea hiperplásica; cuando hay desnutrición, se observan cambios sideroblásticos. El consumo intenso y crónico de bebidas alcohólicas puede reducir la producción de leucocitos, disminuir la movilidad y la adherencia de los granulocitos y alterar las respuestas de hipersensibilidad tardía a nuevos antígenos (con un posible resultado negativo falso en la prueba cutánea con tuberculina). Las deficiencias inmunitarias concomitantes contribuyen a la vulnerabilidad a las infecciones, entre ellas hepatitis e infección por VIH y la interferencia en su tratamiento. Por último, muchos alcohólicos tienen trombocitopenia leve, la cual se suele resolver al cabo de una semana de abstinencia, a menos que haya cirrosis hepática o esplenomegalia congestiva.

SISTEMA CARDIOVASCULAR

En las etapas agudas el etanol disminuye la contractilidad miocárdica y produce vasodilatación periférica, lo que resulta en una leve disminución de la tensión arterial y un incremento compensador del gasto cardiaco. Los aumentos del consumo cardiaco de oxígeno desencadenados por el ejercicio son mayores después de la ingesta de alcohol. Estos efectos agudos tienen escasa importancia clínica en el bebedor sano promedio pero pueden ser problemáticos cuando hay una cardiopatía persistente.

El consumo de tres o más bebidas al día da por resultado un incremento de la tensión arterial dependiente de la dosis, la cual se normaliza al cabo de semanas de abstinencia. Por consiguiente, el consumo intenso de bebidas alcohólicas es un factor importante en la hipertensión leve a moderada. Las personas con un considerable consumo crónico de bebidas alcohólicas también tienen un incremento de seis tantos en el riesgo de arteriopatía coronaria, lo cual, en parte, está relacionado con un aumento del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad y conlleva un incremento del riesgo de miocardiopatía por los efectos directos del alcohol sobre el músculo cardiaco. Los síntomas de este último comprenden arritmias inexplicables en personas con alteraciones de ventrículo izquierdo, insuficiencia cardiaca, hipocontractilidad del músculo cardiaco y dilatación de las cuatro cavidades cardiacas, con trombos murales asociados e insuficiencia de la válvula mitral. Las arritmias auriculares y ventriculares, sobre todo la taquicardia paroxística, también pueden presentarse en forma temporal después del consumo intenso de bebidas en personas que no muestran ninguna otra manifestación de cardiopatía, un síndrome que se conoce como "corazón festivo" o "corazón de vacaciones".

CAMBIOS EN EL SISTEMA GENITOURINARIO, EL FUNCIONAMIENTO SEXUAL Y EL DESARROLLO FETAL

El consumo de bebidas alcohólicas durante la adolescencia puede afectar al desarrollo sexual normal y el inicio de la capacidad de reproducción. A cualquier edad las dosis moderadas de etanol (p. ej., concentraciones sanguíneas de alcohol de 0.06 g/100 mL pueden incrementar la libido pero también disminuir la capacidad eréctil de los varones. Aun cuando no existan alteraciones hepáticas, una minoría importante de los varones alcohólicos crónicos muestra atrofia testicular irreversible con retracción de los túbulos seminíferos, decrementos del volumen del semen y una disminución de la cifra de espermatozoides (cap. 411).

La ingestión repetida de dosis altas de etanol por las mujeres puede dar por resultado amenorrea, disminución del tamaño de los ovarios, la abolición de cuerpos lúteos con esterilidad concomitante y un incremento del riesgo de aborto espontáneo. El consumo intenso de bebidas durante el embarazo conlleva el transporte rápido de etanol y acetaldehído a través de la placenta, lo que puede tener consecuencias graves en el desarrollo fetal. Un resultado grave es el *síndrome de alcoholismo fetal* (FAS, *fetal alcohol syndrome*), que se presenta en alrededor de 5% de los niños que nacen de madres muy bebedoras y que comprende cualesquiera de los siguientes: cambios faciales con pliegues en los epicantos oculares; formación deficiente del pabellón auricular; microdoncia con esmalte defectuoso; comunicaciones interauriculares o interventriculares; un pliegue palmar anómalo y limitación del movimiento articular, y microcefalia con retraso mental. Los trastornos menos penetrantes del FASD incluyen combinaciones de peso bajo al nacer, menor cociente intelectual (IQ), comportamiento hiperactivo y algunas deficiencias cognitivas modestas. No se ha definido la cantidad de etanol necesaria ni el tiempo de vulnerabilidad durante el embarazo, por lo que es recomendable aconsejar a las mujeres embarazadas que se abstengan por completo de consumir bebidas alcohólicas.

OTROS EFECTOS

Entre la mitad y dos tercios de los alcohólicos tienen debilidad musculoesquelética causada por *miopatía alcohólica* aguda, un trastorno que mejora pero que podría no remitir del todo con la abstinencia. Los efectos del consumo intenso y repetido de alcohol sobre el *sistema esquelético* comprenden cambios en el metabolismo del calcio, una menor densidad ósea y una disminución del crecimiento de las epífisis, lo que lleva a un incremento del riesgo de fracturas y osteonecrosis de la cabeza del fémur. Los *cambios hor-*

monales consisten en un aumento de las concentraciones de cortisol, que pueden mantenerse elevadas durante la bebida intensa; inhibición de la secreción de vasopresina a concentraciones crecientes de alcohol en sangre (con el resultado final de que la mayoría de los alcohólicos posiblemente está levemente sobrehidratada); una disminución moderada, además reversible, de la tiroxina (T_4) sérica y una disminución más acentuada de la triyodotironina sérica (T_3). Se han de revalorar las irregularidades hormonales, ya que pueden desaparecer tras un mes de abstinencia.

ALCOHOLISMO (ABUSO O DEPENDENCIA DE ALCOHOL)

Dado que muchos bebedores a veces ingieren hasta el exceso, las alteraciones transitorias relacionadas con el alcohol son frecuentes en individuos no alcohólicos, sobre todo entre los años tardíos de la adolescencia y los últimos años del tercer decenio de vida. Sin embargo, los problemas repetidos en múltiples áreas de la vida indican un trastorno por consumo de alcohol, tal como lo define el DSM-5.

DEFINICIONES Y EPIDEMIOLOGÍA

Un *trastorno por consumo de alcohol* se define como las dificultades repetidas relacionadas con el etanol en al menos dos de las 11 áreas de la vida que se acumulan en el mismo periodo de 12 meses (**cuadro 467-2**). Diez de los 11 elementos se tomaron directamente de los siete criterios de dependencia y los cuatro de abuso del DSM-IV, después de eliminar los problemas legales y agregar el deseo intenso. La gravedad de un trastorno por consumo de alcohol se basa en el número de elementos afectados: leve si existen dos o tres elementos; moderada con cuatro o cinco, y grave si se cumplen seis o más de los criterios. La nueva estrategia diagnóstica es muy similar a la del DSM-IV, por lo que las siguientes descripciones de los fenómenos relacionados todavía son exactas.

El riesgo en el curso de la vida por la dependencia de alcohol en casi todos los países occidentales fluctúa entre 10 y 15% para los varones y 5 a 8% para las mujeres. Las tasas por lo general son similares en Estados Unidos, Canadá, Alemania, Australia y el Reino Unido; tienden a ser más bajas en casi todos los países mediterráneos, como Italia, Grecia e Israel y son más altas en Irlanda, Francia y Escandinavia. Se ha comunicado una prevalencia en el curso de la vida aún más alta en casi todas las culturas autóctonas, como en indios americanos, esquimales, grupos maoríes y tribus aborígenes de Australia. Estas diferencias reflejan influencias tanto culturales como genéticas, según se describe más adelante. En países occidentales, es más frecuente que el alcohólico típico sea un obrero o un empleado o un ama de casa. El riesgo de alcoholismo en el curso de la vida en médicos es similar al de la población general.

GENÉTICA

Aproximadamente 60% del riesgo de trastornos por consumo de alcohol se atribuye a los genes, según lo indica el riesgo cuatro veces mayor para abuso y dependencia al alcohol en niños de alcohólicos (aun cuando estos niños fuesen adoptados en las primeras etapas de la vida y criados por no alcohólicos) y un riesgo más alto en gemelos idénticos que en gemelos fraternos de alcohólicos. Las variaciones genéticas parecen operar principalmente a través de características intermedias que después se relacionan con el ambiente al modificar el riesgo de consumo intenso de bebidas alcohólicas y problemas de alcohol. Éstos comprenden los genes relativos a un alto riesgo para todos los trastornos por consumo de sustancias que operan a través de la impulsividad, la esquizofrenia y el trastorno bipolar. Otra característica, una respuesta de bochorno intenso al beber, disminuye el riesgo para únicamente trastornos por consumo de alcohol a través de variaciones de genes de varias enzimas que metabolizan alcohol, sobre todo la aldehído deshidrogenasa (una mutación que sólo se observa en asiáticos) y, en menos grado, variantes de la alcohol deshidrogenasa.

Una característica adicional sujeta a influencia genética, una baja sensibilidad al alcohol, afecta al riesgo de bebida intensa y puede operar, en parte, mediante variaciones en los genes relacionados con los conductos del potasio y los sistemas del GABA, nicotínico y de la serotonina. Se observa una escasa respuesta por bebida en las primeras etapas del hábito de beber y antes que se presenten los trastornos por consumo de alcohol. Todos los estudios de seguimiento han demostrado que esta necesidad de dosis más altas de alcohol para lograr los efectos deseados anuncia un hábito de beber más intenso en el futuro, problemas con el alcohol y trastornos por su abuso. La repercusión de una escasa respuesta al alcohol sobre desenlaces adversos es mediada, al menos en parte, por una gama de influencias ambientales, como la selección de amigos más bebedores, la elaboración de expectativas más positivas de los efectos de altas dosis de alcohol y formas no óptimas de enfrentar las tensiones.

CUADRO 467-2 ***Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5a. edición, clasificación del trastorno por consumo de alcohol (AUD)**

Criterios
La presencia de dos o más de los siguientes elementos que ocurren en el mismo periodo de 12 meses apoya el diagnóstico de un trastorno por consumo de alcohol:[a]
El beber conduce a la falla recurrente en el cumplimiento de obligaciones personales
Consumo de alcohol recurrente en situaciones peligrosas
Ingestión continua a pesar de los problemas sociales o interpersonales relacionados con el alcohol
Tolerancia
Abstinencia, o consumo de la sustancia para aliviar/evitar la abstinencia
Beber grandes cantidades o por más tiempo de lo planeado
Deseo persistente/intentos infructuosos de suspender o reducir el consumo
Dedicar mucho tiempo a obtener, consumir o recuperarse del alcohol
Abandono o reducción de actividades importantes a causa del alcohol
Consumo continuado a pesar de saber que se tienen problemas físicos o psicológicos causados por el alcohol
Deseos intensos de ingerir alcohol

[a] *AUD* leve, 2-3 criterios; *AUD moderado*, 4-5 elementos; *AUD grave*, 6 o más elementos.

EVOLUCIÓN NATURAL

Aunque la edad a la que se comienza a beber (casi 15 años) es similar en la mayoría de alcohólicos y no alcohólicos, un inicio levemente más temprano de bebida periódica y embriaguez, sobre todo en personas con problemas de conducta, conlleva más riesgo de trastornos ulteriores por consumo de alcohol. Entre los años iniciales y medios del tercer decenio de vida, la mayoría de los varones no alcohólicos y mujeres moderan su bebida (tal vez tras aprender de problemas más leves), en tanto que los alcohólicos posiblemente intensifiquen su hábito de beber pese a las dificultades. El principal problema en la vida por el alcohol suele aparecer en los últimos años de la adolescencia y a principios del tercer decenio y un patrón de múltiples dificultades con el alcohol en los años medios del tercer decenio de vida. Una vez establecido el alcoholismo, su evolución posiblemente consiste en exacerbaciones y remisiones con escasas dificultades para la suspensión temporal o controlar el consumo etílico cuando sobrevienen problemas; sin ayuda, el desistimiento por lo general da origen a un incremento gradual del consumo y problemas subsiguientes. Después del tratamiento, entre la mitad y dos tercios de los alcohólicos mantienen la abstinencia por años y a menudo de manera permanente. Aun sin un tratamiento formal o sin grupos de autoayuda, también hay por lo menos una posibilidad de 20% de remisión espontánea con la abstinencia a largo plazo. Sin embargo, si el alcohólico sigue bebiendo con intensidad, se acorta su vida alrededor de 10 años en promedio; las principales causas de muerte son cardiopatía, cáncer, accidentes y suicidio.

TRATAMIENTO

El enfoque terapéutico de los trastornos relacionados con el alcohol es relativamente directo: 1) reconocer que un mínimo de 20% de todos los pacientes tiene abuso o dependencia del alcohol; 2) aprender a identificar y tratar los trastornos agudos relacionados con el alcohol; 3) saber cómo ayudar a los pacientes a comenzar a resolver sus problemas de alcoholismo, y 4) tener los conocimientos suficientes sobre el tratamiento del alcoholismo para remitir en forma apropiada a los pacientes para que reciban ayuda adicional.

IDENTIFICACIÓN DEL ALCOHÓLICO

Aun en lugares prósperos, aproximadamente 20% de los pacientes tiene un trastorno por consumo de alcohol. Es posible identificar a estos hombres y mujeres haciéndoles preguntas sobre *problemas de alcohol* y observando los resultados de los análisis de laboratorio que posiblemente identifiquen un consumo periódico de seis a ocho o más bebidas al día. Los dos análisis de sangre con sensibilidad y especificidad ≥60% para el consumo intenso de alcohol son glutamiltransferasa γ (GGT, *γ-glutamyltransferase*) (>35 U) y transferrina con deficiencia de carbohidratos (CDT, *carbohydrate-deficient transferrin*) (>20 U/L o >2.6%); su combinación posiblemente es más exacta que cualquiera de las dos por separado. Los valores de estos biomarcadores serológicos posiblemente se normalizan al cabo de varias semanas de abstinencia. Otros análisis de sangre útiles son el MCV normal elevado (≥91 μm^3) y el ácido úrico en suero (>416 mol/L o 7 mg/100 mL).

El diagnóstico de abuso o dependencia del alcohol en última instancia se basa en documentar una pauta de dificultades repetidas relacionadas con el alcohol (cuadro 467-2). Por consiguiente, en la detección sistemática es importante investigar problemas conyugales o laborales, dificultades legales, antecedentes de accidentes, problemas médicos, signos de tolera-

CUADRO 467-3 La prueba de identificación de trastornos por consumo de alcohol (AUDIT)[a]

Apartado	Escala de 5 puntos (mínimo a máximo)
1. ¿Cada cuándo toma una bebida alcohólica?	Nunca (0) a 4+ por semana (4)
2. ¿Cuántas bebidas alcohólicas toma en un día típico?	1 o 2 (0) a 10+ (4)
3. ¿Cada cuándo toma seis o más bebidas en una ocasión?	Nunca (0) a diariamente o casi diariamente (4)
4. ¿Con qué frecuencia en el último año no pudo dejar de beber una vez que comenzó?	Nunca (0) a diariamente o casi diariamente (4)
5. ¿Con qué frecuencia en el último año no ha logrado hacer lo que normalmente se había propuesto a causa de la bebida?	Nunca (0) a diariamente o casi diariamente (4)
6. ¿Con qué frecuencia en el último año ha necesitado una primera bebida por la mañana para comenzar a realizar sus actividades después de una sesión de bebida intensa?	Nunca (0) a diariamente o casi diariamente (4)
7. ¿Con qué frecuencia en el último año ha tenido una sensación de culpabilidad o remordimiento después de beber?	Nunca (0) a diariamente o casi diariamente (4)
8. ¿Con qué frecuencia durante el último año no ha podido recordar lo que sucedió la noche previa por haber estado bebiendo?	Nunca (0) a diariamente o casi diariamente (4)
9. ¿Ha resultado usted o alguien más lesionado a consecuencia de su consumo de etanol?	No (0) a sí, durante el último año (4)
10. ¿Tiene un familiar, amigo, médico u otra persona del medio sanitario a quien le haya preocupado su consumo de etanol o que le haya recomendado dejarlo?	No (0) a sí, durante el último año (4)

[a] La AUDIT se califica simplemente sumando los valores asociados a la respuesta aceptada. Una calificación ≥8 quizás indique consumo de alcohol nocivo.

bilidad, y otros, y luego tratar de vincular el consumo de alcohol o de alguna otra sustancia. Algunos cuestionarios normalizados son útiles, como la *Alcohol Use Disorders Identification Test* (AUDIT) de 10 apartados **(cuadro 467-3)**, pero éstas son sólo herramientas de detección y de todas maneras es necesaria una entrevista personal para un diagnóstico significativo.

TRATAMIENTO TRASTORNOS RELACIONADOS CON EL ALCOHOL

INTOXICACIÓN AGUDA

La medida prioritaria en el tratamiento de la intoxicación grave es valorar los signos vitales y, si están presentes, tratar la depresión respiratoria, las arritmias cardiacas o la inestabilidad de la presión arterial. Se ha de valorar la posibilidad de intoxicación con otras drogas mediante la obtención de pruebas de toxicología para opiáceos u otros depresores del sistema nervioso central (SNC), como las benzodiacepinas. La conducta agresiva debe controlarse brindando tranquilidad, pero también tomando en cuenta la posibilidad de un despliegue de fuerza con un equipo de intervención. Si continúa la conducta agresiva, se pueden utilizar dosis relativamente bajas de una benzodiacepina de acción breve como el clorazepam (p. ej., 1 a 2 mg VO o IV) y se puede repetir según sea necesario, pero debe cuidarse no desestabilizar los signos vitales o agravar la confusión. Un método alternativo consiste en utilizar un antipsicótico (p. ej., 0.5 a 5 mg de haloperidol VO o IM c/4 a 8 h según sea necesario, o bien, 2.5 a 10 mg de olanzapina IM repetidos a las 2 y a las 6 h, si es necesario).

INTERVENCIÓN

Hay dos elementos principales para la intervención terapéutica en una persona con alcoholismo: las entrevistas motivacionales y las intervenciones breves. Durante las entrevistas motivacionales, el médico ayuda al paciente a reflexionar en los beneficios (p. ej., comodidad en las situaciones sociales) y los riesgos (p. ej., problemas de salud e interpersonales) de su condición actual de bebedor. Las respuestas del paciente son determinantes y el médico ha de escuchar con una actitud comprensiva, ayudando a ponderar opciones y fomentando que aquél asuma la responsabilidad de los cambios necesarios. Se debe recordar a los pacientes que sólo ellos deciden evitar las consecuencias que ocurrirán si no hay cambios en el hábito de beber. El proceso de las entrevistas motivacionales se ha resumido mediante el acrónimo en inglés FRAMES que significa: retroalimentación al paciente; responsabilidad asumida por el paciente; consejo, más que órdenes, acerca de lo que es necesario hacer; menús de opciones que podrían valorarse; comprensión para entender los pensamientos y sentimientos del paciente, y autoeficacia, es decir, ofrecer apoyo a la capacidad del paciente para lograr realizar cambios.

Una vez que el paciente comienza a valorar el cambio, el énfasis se desvía a las intervenciones breves ideadas para ayudarlo a comprender más sobre posibles acciones. Las discusiones se enfocan en las consecuencias del consumo considerable de alcohol, los métodos recomendados para suspender la bebida y ayudar a reconocer y evitar situaciones que posiblemente conduzcan al consumo intenso de bebidas alcohólicas. Tanto las entrevistas motivacionales como las intervenciones breves pueden llevarse a cabo en sesiones de 15 min, pero como los pacientes no siempre modifican de inmediato su conducta, suelen necesitarse múltiples reuniones para explicar el problema, analizar los tratamientos óptimos y explicar las ventajas de la abstinencia.

ABSTINENCIA DE ALCOHOL

Si el paciente está de acuerdo en dejar de beber, las disminuciones bruscas en el consumo de alcohol pueden producir síntomas de abstinencia, muchos de los cuales son opuestos a los producidos por la intoxicación. Las manifestaciones comprenden temblores de las manos (sacudidas), agitación y ansiedad; hiperactividad del sistema nervioso autónomo que se caracteriza por un incremento del pulso, la frecuencia respiratoria, la diaforesis y la temperatura corporal e insomnio. Estos síntomas por lo general comienzan al cabo de 5 a 10 h de disminuir la ingesta de etanol, alcanzan su máximo al segundo o tercer día y mejoran en el cuarto o quinto día, aunque los grados leves de estos problemas pueden persistir durante cuatro a seis meses en un síndrome de abstinencia prolongado.

Alrededor de 2 a 5% de los alcohólicos presenta una convulsión de abstinencia y el riesgo aumenta en caso de problemas médicos concomitantes, mal uso de drogas adicionales e ingestión de mayores cantidades de alcohol. Los mismos factores de riesgo también contribuyen a una tasa similar de alucinosis alcohólica (DT, *delirium tremens*), en la que la abstinencia se manifiesta por delirio (confusión mental, agitación y grados fluctuantes de conciencia) asociado a temblor e hiperactividad autónoma (p. ej., incrementos notables del pulso, la presión arterial y las respiraciones). Los riesgos de convulsiones y de alucinosis alcohólica pueden reducirse si se identifica y se trata cualquier trastorno médico subyacente en las primeras etapas de evolución de la abstinencia.

Por tanto, el primer paso es una exploración física minuciosa en todos los alcohólicos que consideren la abstinencia, lo que comprende una búsqueda de signos de insuficiencia hepática, hemorragia del tubo digestivo, arritmias cardiacas, infecciones y glucosa o desequilibrio electrolítico. También es importante ofrecer nutrición adecuada y vitaminas B múltiples por vía oral, lo cual comprende 50 a 100 mg de tiamina al día durante una semana o más. Puesto que la mayoría de los alcohólicos que entran en abstinencia tiene un estado de hidratación normal o están levemente sobrehidratados, se han de evitar los líquidos intravenosos, a menos que haya un problema médico pertinente o una hemorragia reciente importante, vómito o diarrea.

El siguiente paso es reconocer que los síntomas de abstinencia reflejan la eliminación rápida de un depresor del SNC, el etanol, por lo que los síntomas pueden controlarse con la administración de cualquier depresor en dosis que disminuya los mismos (p. ej., el pulso rápido y el temblor) para luego reducir la dosis durante tres a cinco días. Aunque la mayoría de los depresores son efectivos, las benzodiacepinas **(cap. 466)** tienen el mayor margen de seguridad y el menor costo; por lo que son la clase farmacológica preferida. Las benzodiacepinas de semivida breve pueden valorarse en los pacientes con alteraciones hepáticas graves o signos de daño cerebral, pero se deben administrar c/4 h para evitar las fluctuaciones bruscas en las concentraciones sanguíneas que pueden aumentar el riesgo de convulsiones. Por tanto, la mayoría de los médicos utiliza fármacos con semividas más prolongadas (p. ej., clordiazepóxido), ajustando la dosis si aumentan los signos de abstinencia y suspendiendo el fármaco si el paciente está soñoliento o tiene signos de hipotensión ortostática. El paciente promedio necesita dosis de 25 a 50 mg de clorodiazepóxido o 10 mg de diazepam administrados c/4 a 6 h por vía oral el primer día y luego se disminuyen las dosis hasta cero en los siguientes cinco días. Aunque la abstinencia de alcohol se puede tratar en un hospital, en los pacientes que están en buen estado físico, que muestran signos leves de abstinencia pese

a las bajas concentraciones sanguíneas de alcohol y que no tienen un antecedente de alucinosis alcohólica o de convulsiones por abstinencia, se puede valorar la desintoxicación ambulatoria. En los siguientes cuatro a cinco días, estos pacientes deben regresar diariamente para valoración de los signos vitales y se puedan hospitalizar cuando aumenten gradualmente los signos y síntomas de abstinencia.

El tratamiento del *delirium tremens* (alucinosis alcohólica) puede ser difícil y es posible que el trastorno siga una evolución de tres a cinco días, independientemente del tratamiento que se utilice. El centro de la atención radica en identificar y corregir los problemas médicos, así como controlar la conducta y evitar las lesiones. Muchos médicos recomiendan el empleo de dosis altas de una benzodiacepina (se han comunicado dosis de hasta 800 mg de clorodiazepóxido al día), un tratamiento que disminuirá la agitación e incrementará el umbral convulsivo pero probablemente es poco útil para mejorar la confusión. Otros médicos recomiendan el empleo de antipsicóticos, como haloperidol u olanzapina, según se señaló antes, aunque estos fármacos no se han evaluado directamente para tratar la alucinosis alcohólica. Los antipsicóticos tienen menos posibilidades de exacerbar la confusión, pero pueden incrementar el riesgo de convulsiones; no son útiles en el tratamiento de los síntomas de abstinencia leves.

Las convulsiones por abstinencia generalizadas pocas veces precisan más que la administración de una dosis adecuada de benzodiacepinas. Se dispone de escasos datos indicativos de que los antiepilépticos como la difenilhidantoína o la gabapentina sean más eficaces en las convulsiones por abstinencia de drogas; el riesgo de que se presenten por lo general ha pasado en el momento que se alcanzan las concentraciones eficaces del fármaco. El paciente raro con estado epiléptico debe recibir tratamiento intensivo **(cap. 445)**.

REHABILITACIÓN DE ALCOHÓLICOS

Generalidades Después de finalizar la rehabilitación alcohólica, 60% o más de los alcohólicos, sobre todo pacientes de clase media, mantienen la abstinencia durante un mínimo de un año y muchos logran mantenerse sobrios de por vida. La parte central del tratamiento consiste en utilizar terapia cognitiva-conductual para ayudarlos a reconocer la necesidad de cambiar y a la vez trabajar con ellos para modificar sus conductas a fin de mejorar su cumplimiento. Un paso clave radica en optimizar la motivación hacia la abstinencia mediante la educación en torno al alcoholismo y las instrucciones a los familiares para que dejen de proteger al paciente de los problemas ocasionados por el alcohol. Después de años de beber intensamente, los pacientes también necesitan terapia, algunos requieren ayuda vocacional o no vocacional para ayudar a estructurar sus días y todos deben intentar los grupos de autoayuda como Alcohólicos Anónimos (AA) para ayudarlos a desarrollar un grupo de pares sobrios y a aprender a enfrentar el estrés de la vida en sobriedad. Un tercer componente, la *prevención de las recaídas,* ayuda al paciente a identificar las situaciones en las cuales es probable una reanudación de la bebida, planificar maneras de controlar estos riesgos y establecer estrategias de adaptación que aumenten las posibilidades de reanudar la abstinencia si ocurre un desliz.

Aunque muchos pacientes pueden recibir tratamiento ambulatorio, las intervenciones más intensas funcionan mejor y algunos alcohólicos no responden a los grupos de AA o de pacientes externos. Cualquiera que sea el contexto, el contacto subsiguiente con el personal de tratamiento ambulatorio se ha de mantener durante un mínimo de seis meses y de preferencia un año después de iniciada la abstinencia. La asesoría se centra en los dominios de mejor funcionamiento sin el consumo de alcohol (es decir, por qué es una buena idea continuar con la abstinencia) y ayudar al paciente a manejar su tiempo libre sin alcohol, desarrollar un grupo de compañeros abstemios y controlar las tensiones.

El médico tiene una participación importante en la identificación del alcohólico, para diagnosticar y tratar los síndromes médicos o psiquiátricos concomitantes, vigilar la desintoxicación, remitirlo a programas de rehabilitación, proporcionar asesoría y, si es apropiado, seleccionar los fármacos (en caso de haberlos) necesarios. Para el insomnio, se debe tranquilizar a los pacientes informándoles que los trastornos del sueño son normales después de la abstinencia de alcohol y que mejorarán en las semanas subsiguientes. Deben explicársele los elementos básicos de "higiene del sueño", lo que comprende mantener horarios uniformes para acostarse y despertarse. Los somníferos conllevan el peligro de mal uso y de producir insomnio de rebote cuando se suspenden. Los antidepresivos sedantes (p. ej., trazodona) no se deben utilizar porque interfieren en el funcionamiento cognitivo a la mañana siguiente y alteran la estructura normal del sueño, pero se puede valorar el empleo esporádico de somníferos de venta sin receta (antihistamínicos sedantes). La ansiedad se puede tratar ayudando a la persona a comprender el carácter temporal de los síntomas y a establecer estrategias para lograr la relajación y también mediante el empleo de formas de psicoterapia cognitivas.

Farmacoterapia para la rehabilitación Varios fármacos ofrecen ventajas moderadas cuando se utilizan durante los primeros seis meses del restablecimiento. El antagonista opiáceo naltrexona, en dosis de 50 a 150 mg/día VO, parece abreviar las recaídas subsiguientes, se utilice en la forma oral o como una inyección de 380 mg una vez al mes, sobre todo en individuos con el alelo G del polimorfismo AII8G del receptor μ de opiáceo. Al bloquear los receptores de opiáceo, la naltrexona puede disminuir la actividad del sistema de recompensa tegmentario ventral rico en dopamina y disminuir la sensación de placer o recompensa si se ingiere alcohol. Otro fármaco, el acamprosato, en dosis de casi 2 g/día divididos en tres tomas VO, tiene efectos moderados similares; inhibe los receptores de NMDA, lo cual disminuye los síntomas leves de abstinencia prolongada. En varios estudios sobre la combinación de naltrexona y acamprosato en dosis similares a las antes señaladas se ha informado que la combinación puede ser superior al empleo de cualquiera de los dos por separado, aunque no todos los estudios coinciden en los resultados.

Es más difícil establecer el cociente ventaja:desventaja de un tercer fármaco, el disulfiram, un inhibidor de la ALDH, utilizado en dosis de 250 mg/día. Causa vómito e inestabilidad del sistema nervioso autónomo en presencia de alcohol, como resultado del incremento rápido de las concentraciones sanguíneas del primer metabolito del alcohol, el acetaldehído. Tal reacción puede ser peligrosa, sobre todo en pacientes con cardiopatía, apoplejía, diabetes mellitus o hipertensión. El fármaco en sí conlleva riesgos potenciales de depresión, síntomas psicóticos, neuropatía periférica y lesión hepática. Es mejor administrarlo con la supervisión de otra persona (p. ej., el cónyuge), sobre todo en los lapsos de inminentes circunstancias que incitan a beber (como en la temporada navideña). Otros fármacos relevantes que están en fase de investigación son el nalmefeno que es otro antagonista opiáceo, el agonista de receptor nicotínico vareniclina, el antagonista de serotonina ondansetrón, el agonista adrenérgico α prazosina, el agonista de receptor de $GABA_B$ baclofeno, el anticonvulsivo topiramato y los antagonistas de receptor de canabinol. En la actualidad son insuficientes los datos para determinar el cociente ventaja:desventaja de estos fármacos en el tratamiento del alcoholismo y, por consiguiente, no se dispone de datos que ofrezcan respaldo sólido para su empleo en el contexto clínico.

CONSIDERACIONES GLOBALES

Como se describió antes, las tasas de trastornos por consumo de etanol difieren según el sexo, edad, grupo étnico y país. También existen diferencias entre los países respecto a la definición de una bebida estándar (p. ej., 10-12 g de etanol en Estados Unidos y 8 g en el Reino Unido), así como en la definición de la embriaguez legal. La bebida alcohólica preferida también varía entre los grupos, incluso dentro de un mismo país. Aclarado esto, sin importar el sexo, grupo étnico o país, el fármaco real en la bebida es etanol, y los riesgos de problemas, evolución de los trastornos por consumo de alcohol y las estrategias terapéuticas son similares en todo el mundo.

468e Trastornos relacionados con los opiáceos

Thomas R. Kosten, Colin N. Haile

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Los analgésicos opiáceos han sido objeto de abuso desde hace al menos 300 años a.C. El nepente (que significa en griego "libre de pena") ayudó al héroe de la *Odisea*; sin embargo, el uso generalizado del opio fumado en China y el Cercano Oriente ha provocado daño durante siglos. Desde que el opio y la codeína se aislaron químicamente por primera vez, hace 200 años, se ha desarrollado una amplia gama de opiáceos sintéticos y en el decenio de 1990 se clonaron los receptores de opioides. Dos

de los efectos adversos más importantes de todas estas sustancias son el trastorno por consumo de opiáceos y la sobredosis. La prevalencia anual de la dependencia de heroína (0.1%) en Estados Unidos constituye sólo cerca de 33% de la tasa de uso de opiáceos que requieren prescripción y es mucho más baja que la tasa de usuarios de morfina (2%) en el sureste y suroeste de Asia. Los opioides que se adquieren sólo con prescripción médica se utilizan en primera instancia para tratar el dolor, pero por su fácil disponibilidad, los adolescentes obtienen y consumen estas sustancias con consecuencias terribles. En 2011, por ejemplo, 11 millones de individuos en Estados Unidos utilizaron analgésicos sin indicaciones médicas, lo cual se vinculó con más de 420 000 visitas al servicio de urgencias y con cerca de 17 000 muertes por sobredosis. Aunque estas tasas son bajas en comparación con las de otras sustancias de abuso, el consumo de opiáceos tiene consecuencias sustanciales sobre la salud; genera altos índices de morbilidad y mortalidad; favorece la transmisión de enfermedades; incrementa la incidencia de crímenes; aumenta los gastos de salud pública y aplicación de la ley, y causa consecuencias menos tangibles por estrés familiar y pérdida de productividad.

469e Cocaína y otras drogas de abuso frecuente

Nancy K. Mello,[1] Jack H. Mendelson[1]

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

El abuso de cocaína y otros psicoestimulantes refleja una compleja interacción entre sus propiedades farmacológicas, la personalidad y las expectativas del sujeto y el contexto ambiental en el que se consume la droga. El abuso de múltiples drogas se ha convertido en una situación cada vez más frecuente, es decir, el uso simultáneo de varias de ellas con diferentes efectos farmacológicos. Algunas veces se utiliza una droga para intensificar los efectos de otra, como la mezcla de benzodiacepinas y metadona o de cocaína y heroína en sujetos que reciben metadona como fármaco de mantenimiento. Algunas formas de abuso de múltiples fármacos, como el uso combinado de heroína IV y cocaína son especialmente peligrosos y constituyen muchas de las visitas a los servicios de urgencias de los hospitales.

470 Adicción a la nicotina

David M. Burns

El uso de la hoja de tabaco para crear y satisfacer la adicción a la nicotina, fue introducido a Cristóbal Colón por los americanos nativos y se propagó con rapidez a Europa. Sin embargo, su consumo en forma de cigarrillos es un fenómeno del siglo xx, al igual que la epidemia provocada por dicho modo de fumar el tabaco.

La nicotina es el componente principal del tabaco que le confiere su naturaleza adictiva, pero también contribuyen a la intensidad de la adicción otros componentes y asociaciones conductuales. Los fumadores adictos regulan su consumo de nicotina al ajustar la frecuencia e intensidad con que fuman para obtener los efectos psicoactivos deseados y evitar la abstinencia.

El tabaco curado no quemado que se consume por vía oral contiene nicotina, carcinógenos y otras sustancias tóxicas que causan enfermedades gingivales, cánceres bucal y pancreático, y una mayor frecuencia de cardiopatías. Cuando el tabaco se quema, el humo resultante contiene, además de nicotina, más de 7 000 compuestos derivados de la volatilización, pirólisis y pirosíntesis del tabaco y distintos aditivos químicos utilizados para elaborar los diversos productos de tabaco. El humo está compuesto de aerosol fino y una fase de vapor; las partículas en aerosol tienen un diámetro que permite su depósito en las vías respiratorias y superficies alveolares del pulmón. El conjunto de partículas, con excepción de la nicotina y la humedad, se denomina alquitrán.

[1] Fallecido.

El pH alcalino del humo de las mezclas de tabaco empleadas en pipas y cigarros puros posibilita una absorción suficiente de la nicotina a través de la mucosa para satisfacer la necesidad de esta droga en el fumador. Por tanto, los fumadores de pipa y puros tienden a no inhalar el humo al pulmón, por lo que en este tipo de fumadores la exposición tóxica y carcinógena (y el aumento de los índices de patología) queda confinada en gran medida a las vías respiratorias altas. El pH ácido del humo generado por el tabaco usado en los cigarrillos reduce demasiado la absorción de la nicotina en la boca, de tal manera que es necesario inhalar el humo hacia la mayor superficie pulmonar con el fin de absorber las cantidades de nicotina necesarias para satisfacer la adicción del fumador. La preferencia de consumir el tabaco en la forma de cigarrillos, con el consiguiente incremento del depósito de humo en el pulmón, ha creado la epidemia de cardiopatía, neumopatía y cáncer de pulmón que domina las manifestaciones actuales de la patología relacionada con el consumo de tabaco.

Se ha corroborado el vínculo de ciertos genes con la adicción a la nicotina. Algunos reducen la eliminación de este alcaloide, en tanto que otros se relacionan con una mayor posibilidad de que la persona se torne dependiente del tabaco y otras drogas, y también con una mayor incidencia de depresión. Es poco probable que los factores genéticos solos sean los determinantes de la adicción. Los índices de inicio del tabaquismo en varones y las cifras correspondientes de adicción a la nicotina han disminuido casi 50% desde mediados del decenio de 1950, lo cual sugiere que son importantes factores diferentes de los genéticos. Es más probable que la susceptibilidad genética influya en la probabilidad de que la experimentación con tabaco en el adolescente culmine en adicción en la vida adulta.

La prevalencia de tabaquismo (cigarrillos) en adultos ha disminuido en promedio 19% en Estados Unidos; 20 a 40% de esos fumadores deja de fumar cada día. La prevalencia del tabaquismo en varones se encuentra en fase de disminución, pero aún es grande en muchos países asiáticos, y en ellos se ha observado una cifra cada vez mayor del consumo en mujeres. El mayor índice de tabaquismo y menor frecuencia de abandono del hábito de fumar se observa en los países del este de Europa. Un fenómeno preocupante es el índice cada vez mayor de tabaquismo registrado en los países en desarrollo. El *World Health Organization Framework Convention on Tabacco Control* promueve la creación de métodos efectivos para contener el tabaquismo en estos países con la esperanza de evitar una epidemia de enfermedades por tabaquismo en el futuro.

MANIFESTACIONES PATOLÓGICAS DEL CONSUMO DE CIGARRILLOS

En Estados Unidos, más de 400 000 personas mueren prematuramente cada año como consecuencia del consumo de cigarrillos; esto representa alrededor de una de cada cinco muertes en ese país. Alrededor de 40% de los fumadores morirá de manera prematura como consecuencia de su hábito si no consigue abandonarlo.

Las principales enfermedades causadas por el humo de los cigarrillos se incluyen en el **cuadro 470-1**. La proporción de cifras de enfermedades por tabaquismo en fumadores, en comparación con las observadas en no fumadores (riesgo relativo), es mayor en sujetos más jóvenes, sobre todo en el caso de la arteriopatía coronaria y la apoplejía. A edades más avanzadas, la frecuencia de fondo de las enfermedades en no fumadores aumenta, lo cual disminuye la aportación relativa del tabaquismo al riesgo relacionado; sin embargo, el exceso absoluto de la mortalidad debida a las enfermedades que se encuentra en los fumadores, en comparación con los no fumadores, se incrementa con la edad. La lesión de los órganos causada por fumar y el número de fumadores que mueren a consecuencia del hábito son mayores en los ancianos, como cabe esperar de un proceso de lesión acumulativa.

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Los fumadores tienen más probabilidades de padecer aterosclerosis de grandes y pequeños vasos respecto de los no fumadores. Casi 90% de la enfermedad vascular periférica en los no diabéticos puede atribuirse al consumo de cigarrillos, al igual que alrededor de 50% de los aneurismas aórticos. Por el contrario, 20 a 30% de la cardiopatía isquémica y aproximadamente 10% de las apoplejías hemorrágicas e isquémicas, se debe al hábito de fumar. Existe una interacción de efecto multiplicador entre el consumo de cigarrillos y otros factores de riesgo, de tal forma que el aumento del riesgo provocado por fumar en los hipertensos o los individuos con lípidos séricos elevados es sustancialmente mayor que el incremento del riesgo producido por el tabaco en los sujetos sin dichos factores de riesgo.

Además de su participación en la aterosclerosis, fumar eleva la probabilidad de sufrir infarto del miocardio y muerte repentina al favorecer la agregación plaquetaria y la oclusión vascular. La reversión de estos efectos sobre la coagulación explica los beneficios inmediatos en cuanto a un epi-

CUADRO 470-1 Riesgos relativos de los fumadores

Enfermedad o trastorno	Fumadores	
	Varones	Mujeres
Coronariopatía		
35-64 años	2.8	3.1
65 años o más	1.5	1.6
Apoplejía		
35-64 años	3.3	4
≥65 años	1.6	1.5
Aneurisma aórtico	6.2	7.1
Obstrucción crónica de vías respiratorias	10.6	13.1
Cáncer		
Pulmón	23.3	12.7
Laringe	14.6	13
Labios, cavidad bucal, faringe	10.9	5.1
Esófago	6.8	7.8
Vejiga y otros órganos de vías urinarias	3.3	2.2
Riñones	2.7	1.3
Páncreas	2.3	2.3
Estómago	2	1.4
Hígado	1.7	1.7
Cuello uterino	1.2	1.2
Cérvix		1.6
Leucemia mieloide aguda	1.4	1.4
Síndrome de muerte súbita del lactante		2.3
Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda del lactante		1.3
Bajo peso al nacer		1.8

sodio coronario nuevo al abandonar el hábito de fumar, un punto demostrable en las personas que sobreviven a un primer infarto del miocardio. Este efecto puede explicar también las tasas muy superiores de oclusión de los injertos en los pacientes sometidos a un procedimiento de revascularización coronaria o periférica que continúan el consumo.

El abandono del tabaquismo reduce el riesgo de un segundo episodio coronario en seis a 12 meses a partir de la abstinencia, y las tasas de un primer infarto o de muerte de causa coronaria también decrecen en el transcurso de unos cuantos años tras el abandono, entre quienes carecen de antecedentes cardiovasculares. A partir de los 15 años del abandono, el riesgo de un nuevo infarto o de muerte de origen coronario en ex fumadores es similar al de quienes nunca fumaron.

CÁNCER

Fumar tabaco provoca cáncer de pulmón, cavidad bucal, nasofaringe, bucofaringe e hipofaringe, cavidad nasal y senos paranasales, laringe, esófago, estómago, páncreas, hígado (hepatocelular); colon y recto; riñones (cuerpo y pelvis), uréteres, vejiga y cuello uterino, además de leucemia mieloide. Diversas pruebas demuestran que el tabaquismo incrementa el riesgo de padecer cáncer mamario. Al parecer no existe un vínculo causal entre el humo de los cigarrillos y el cáncer del endometrio; hay un menor riesgo de cáncer uterino en posmenopáusicas que fuman. Los riesgos de cáncer se elevan con el número de cigarrillos consumidos por día y la duración del hábito, con una interacción sinérgica entre el consumo de cigarrillos y de alcohol en el cáncer de la cavidad bucal y el esófago. Diversas exposiciones laborales incrementan también de forma sinérgica el riesgo de cáncer de pulmón en los fumadores, en especial la exposición laboral al asbesto y radón.

Dejar de fumar reduce el riesgo de sufrir cáncer en relación con los individuos que lo continúan, pero incluso 20 años después del abandono persiste un discreto incremento del riesgo de padecer cáncer de pulmón.

ENFERMEDAD RESPIRATORIA

El consumo de cigarrillos es causa de más de 90% de los casos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En el plazo de uno a dos años a partir del inicio regular de fumar, muchos fumadores jóvenes presentan alteraciones inflamatorias de las vías respiratorias pequeñas, aunque las mediciones de las variaciones de la función pulmonar secundarias a estas alteraciones no predicen el desarrollo de obstrucción crónica al flujo aéreo. Luego de 20 años de fumar, se desarrollan alteraciones fisiopatológicas de los pulmones, y progresan en proporción a la intensidad y duración del hábito. La hiperplasia mucosa crónica de las vías respiratorias grandes ocasiona tos crónica productiva hasta en 80% de los fumadores >60 años de edad. La inflamación crónica y el estrechamiento de las vías respiratorias pequeñas, la digestión enzimática de las paredes alveolares que provoca enfisema pulmonar, o ambos procesos, pueden reducir el flujo espiratorio lo suficiente para causar limitación respiratoria en alrededor de 15 a 25% de los fumadores.

Las alteraciones en las vías respiratorias pequeñas de los fumadores jóvenes se revierten tras uno a dos años desde el abandono del hábito. Después de suspender el consumo, algunos individuos con obstrucción aérea crónica muestran un pequeño aumento de las medidas del flujo espiratorio, pero el cambio principal después del abandono es un menor ritmo de deterioro de la función pulmonar con la edad, más que la normalización de la función pulmonar.

EMBARAZO

Fumar se vincula con diversas complicaciones maternas del embarazo: rotura prematura de membranas, desprendimiento prematuro de placenta y placenta previa; también existe un pequeño incremento del riesgo de aborto espontáneo en las fumadoras. Los hijos de fumadoras tienen mayor posibilidad de nacer antes del término, presentar una cifra mayor de mortalidad perinatal, ser pequeños para la edad gestacional, mostrar índices mayores de síndrome de insuficiencia respiratoria del lactante, mayor posibilidad de fallecer por el síndrome de muerte súbita del lactante y, al parecer, tener retrasos del desarrollo en los primeros años de la vida.

OTRAS ANOMALÍAS

Fumar retrasa la curación de las úlceras pépticas; aumenta el riesgo de diabetes, tuberculosis activa, artritis reumatoide, osteoporosis, cataratas seniles y formas atróficas y neovasculares de degeneración macular, y provoca menopausia prematura, arrugas en la piel, colelitiasis y colecistitis en la mujer, e impotencia en el varón.

HUMO AMBIENTAL DE TABACO

La exposición prolongada al humo ambiental de tabaco eleva el riesgo de sufrir cáncer de pulmón y cardiopatía isquémica en los individuos no fumadores. También incrementa la frecuencia de infecciones respiratorias, otitis media crónica y asma en los niños, además de agravar el asma en los niños. Diversas pruebas sugieren que el contacto ambiental con el humo del tabaco aumenta el riesgo de padecer cáncer mamario premenopáusico. Las pacientes que continúan el hábito durante el tratamiento para cáncer con quimioterapia o radiación tienen peores resultados y menor supervivencia.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

El humo de los cigarrillos puede interactuar con fármacos diversos (cuadro 470-2). Induce el sistema del citocromo P450, que puede alterar la eliminación metabólica de fármacos, como la teofilina. Lo anterior puede generar valores séricos inadecuados en los fumadores ambulatorios, cuando se define la dosis en el hospital en una situación que no incluye el tabaquismo. De manera correspondiente, los valores séricos de los fármacos pueden elevarse cuando los fumadores son hospitalizados y no se les permite fumar. Éstos pueden tener una eliminación mayor de primer paso de productos como la lidocaína y los efectos estimulantes de la nicotina pueden atenuar la acción de las benzodiacepinas o bloqueadores beta.

OTRAS FORMAS DE CONSUMIR TABACO

Otras modalidades importantes de consumo de tabaco son el rapé húmedo que se deposita entre la mejilla y la encía, el tabaco de mascar, las pipas y cigarros puros y, en fecha reciente, el *bidi* (tabaco envuelto en hojas de *tendu* o *temburni* empleado con frecuencia en la India), los cigarrillos de clavo y las pipas de agua. El consumo de tabaco por vía oral provoca enfermedades gingivales y algunas veces cánceres bucal y pancreático, así como cardiopatía, con diferencias notables en cuanto a los riesgos derivados de los productos utilizados en África y Asia respecto de los que se usan en Estados Unidos y Europa.

Todas las formas de tabaco quemado liberan un humo tóxico y carcinógeno similar al de los cigarrillos. Las diferencias en cuanto a las consecuencias patológicas radican en la frecuencia de consumo y la profundidad de la

CUADRO 470-2 Interacciones del tabaco y fármacos de prescripción

Fármaco	Interacción
Amitriptilina	Filtración aumentada
Benzodiacepinas	Menor sedación
Bloqueadores beta	Atenúan la acción reductora de la frecuencia cardiaca y la presión arterial
Cafeína	Mayor eliminación metabólica
Clomipramina	Menores concentraciones séricas[a]
Cloropromazina	Menores concentraciones séricas[a]
Clozapina	Menores concentraciones séricas[a]
Dextropropoxifeno	Menor analgesia
Estrógenos orales	Mayor eliminación hepática
Flecainida	Mayor eliminación de primer paso
Flufenazina	Menores concentraciones séricas[a]
Fluvoxamina	Menores concentraciones séricas[a]
Haloperidol	Menores concentraciones séricas[a]
Heparina	Eliminación más rápida
Imipramina	Menores concentraciones séricas[a]
Insulina	Retraso de la absorción por vasoconstricción cutánea
Lidocaína	Mayor eliminación de primer paso
Mexiletina	Mayor eliminación de primer paso
Naratriptan	Aumento de la eliminación
Olanzapina	Eliminación más rápida
Pentazocina	Analgesia menor, quizá mayor eliminación
Propranolol	Mayor eliminación de primer paso
Propoxifeno	Aumento de metabolismo hepático
Rivastigmina	Aumento de la eliminación
Tacrina	Aumento de la eliminación
Tacrina	Eliminación metabólica más rápida
Teofilina	Eliminación metabólica más rápida
Tiotixeno	Eliminación metabólica más rápida
Trazodona	Menores concentraciones séricas[a]
Verapamilo	Aumento de la eliminación

[a] No se conocen los efectos clínicos.

inhalación. El riesgo de desarrollar cánceres de vías respiratorias altas es similar en los fumadores de cigarrillos y cigarros puros; en cambio, quienes sólo han fumado pipas y cigarros puros muestran un riesgo muy inferior de sufrir cáncer de pulmón, cardiopatía isquémica y EPOC. Sin embargo, los fumadores de cigarrillos que cambian a pipas o cigarros puros sí tienden a inhalar el humo, lo cual eleva el riesgo; es probable que si la inhalación y la frecuencia de exposición al humo de tabaco de cualesquiera de estas formas de consumo son equiparables, los resultados patológicos sean similares.

El resurgimiento del consumo de puros, *bidi* y pipas de agua en los adolescentes de ambos sexos suscita el temor de que estas formas antiguas de consumo de tabaco sean otra vez un motivo de preocupación de salud pública. En la actualidad, se venden diversos dispositivos que suministran nicotina al calentar por vía electrónica materiales que contienen dicha sustancia, los denominados cigarrillos electrónicos. Estos dispositivos se comercializan como sustitutos de cigarros y herramientas para abandonar el hábito, pero la composición del vapor y el suministro de nicotina varían mucho de un producto a otro, lo que genera dudas sobre la inocuidad y la eficacia en ausencia de una supervisión regulatoria.

CIGARRILLOS CON ESCASO ALQUITRÁN Y NICOTINA

Los cigarrillos con filtro que suministran una menor cantidad de alquitrán y nicotina, según las máquinas de medición, utilizan por lo general agujeros de ventilación en los filtros y otros diseños de ingeniería para reducir de forma artificial las medidas de las máquinas. Los fumadores compensan el menor aporte de nicotina cambiando la manera de inhalar el cigarrillo o el número de cigarrillos fumados al día, y el suministro de alquitrán y nicotina no se reducen con el uso de estos productos. Los cambios en el diseño de los cigarrillos que reducen el alquitrán y la nicotina medidos por máquina conducen a la inhalación más profunda del humo y a un aumento en la carcinogenicidad del humo inhalado por los fumadores. La presentación del humo más carcinógeno a las partes alveolares del pulmón ha derivado en un aumento en el riesgo de cáncer pulmonar y quizá, de EPOC, entre los fumadores en los últimos 60 años. El cambio en el producto del cigarrillo también es causa del incremento drástico en las tasas de adenocarcinoma pulmonar observado en el último medio siglo. No ha habido un aumento con el tiempo del riesgo de cáncer pulmonar o adenocarcinoma pulmonar en los sujetos que nunca han fumado.

ABANDONO DEL HÁBITO DE FUMAR

El proceso de abandonar el cigarrillo es casi siempre cíclico y el fumador hace algunas veces múltiples intentos para dejarlo, pero recae antes de conseguir un logro definitivo. Se sabe que 70 a 80% de los fumadores desearía abandonar el tabaquismo. Más de la mitad de los fumadores activos intentó dejar de fumar en el año previo, pero sólo 6% lo abandonó por seis meses y sólo 3% se mantiene abstinente por dos años. Las intervenciones del tabaquismo basadas en técnicas clínicas deben estimular los intentos de abandonar el consumo de los fumadores y de utilizar formas diferentes de auxilio para cada fin, con cada intento nuevo, sin enfocarse exclusivamente en la interrupción inmediata en el momento de la primera visita.

La recomendación de un médico para que el sujeto abandone el tabaquismo, en particular en el contexto de una enfermedad aguda, constituye un elemento potente de motivación para sus intentos de dejar de fumar; hasta la mitad de los pacientes que reciben esta recomendación hace un intento serio por no fumar. Otros elementos disuasorios incluyen el costo de los cigarrillos, las campañas de publicidad y cambios en las normas para restringir el tabaquismo en el sitio de trabajo.

INTERVENCIÓN DEL MÉDICO (CUADRO 470-3)

A todos los pacientes se les debe preguntar si fuman, cuánto fuman, cuánto tiempo han fumado, su experiencia pasada con el cese del tabaquismo y si en ese momento están interesados en dejar de fumar. La intensidad del tabaquismo y el fumar en los 30 min siguientes al despertar son mediciones útiles de la intensidad de la adicción a la nicotina. Aun los individuos que no muestran interés en abandonar el hábito deben ser alentados para dejar de fumar; el médico debe ser enfático al señalarles que fumar es pe-

CUADRO 470-3 Guías para la práctica clínica

Acciones del médico
Interrogar: identificar de manera sistemática a todos los fumadores en cada visita
Aconsejar: insistir en dejar el tabaquismo
Identificar a los fumadores que desean abandonar el tabaquismo
Auxiliar al paciente en sus intentos de no fumar
Establecer un contacto de vigilancia
Intervenciones farmacológicas eficaces[a]
Tratamientos de primera línea
Goma de mascar con nicotina (1.5)
Parche con nicotina (1.9)
Inhalador nasal de nicotina (2.7)
Inhalador bucal de nicotina (2.5)
Trociscos de nicotina (2.0)
Bupropión (2.1)
Vareniclina (2.7)
Tratamientos de segunda línea
Clonidina (2.1)
Nortriptilina (3.2)
Otras intervenciones eficaces[a]
Consejos del médico u otro personal asistencial (10 min) (1.3)
Programas de abandono intensivo del tabaquismo (como mínimo, 4-7 sesiones de 20-30 min durante dos semanas, de preferencia ocho semanas) (2.3)
Sistema de identificación del tabaquismo, basado en clínicas (3.1)
Consejo de profesionales no médicos y apoyo social por parte de familiares y amigos
Consejo por teléfono (1.2)

[a] La cifra después de la intervención representa el múltiplo de los intentos logrados de abandonar el hábito en comparación con la ausencia de una intervención.

ligroso para la salud y ofrecerles ayuda si muestran el deseo de hacerlo en un momento posterior. No obstante, muchos de los que en el momento no expresan interés en abandonar el tabaquismo intentan dejarlo en el año siguiente. Para los interesados en abandonarlo, debe negociarse una fecha para suspenderlo, casi nunca el día de la visita, sino en las siguientes semanas, y el personal del consultorio debe hacer un contacto de seguimiento alrededor de la fecha de suspensión. Existe una relación entre la magnitud de la asistencia que un paciente está dispuesto a aceptar y el éxito del intento de eliminación.

Se expenden muy diversos productos para sustituir la nicotina, como parches y gomas de mascar nicotinados de venta libre, así como inhaladores nasales y bucales que se obtienen mediante prescripción. Los productos mencionados se pueden utilizar incluso durante tres a seis meses y algunos tienen una presentación que permite la disminución gradual de su dosis y con ello la duración mayor de la abstinencia. Se ha demostrado que son eficaces los antidepresivos como el bupropión (300 mg en fracciones hasta seis meses) y también la vareniclina, agonista parcial del receptor de acetilcolina nicotínico (dosis inicial 0.5 mg/día con aumento a 1 mg dos veces al día en el octavo día; el tratamiento puede durar seis meses). Se han informado síntomas psiquiátricos graves, incluidas ideas suicidas, con la vareniclina, por lo que la *Food and Drug Administration* recomendó incluir un aviso y mantener una supervisión terapéutica estrecha, pero aún no se dispone de la evidencia para confirmar la frecuencia de estas respuestas y la especificidad de su relación con la vareniclina. Existen pruebas que apoyan el uso combinado de tratamiento de remplazo de nicotina (NRT, *nicotine-replacement therapy*) y antidepresivos, así como el uso de goma de mascar o trociscos para el deseo de dejar de fumar en los pacientes que utilizan parches. Se recomienda el tratamiento previo con antidepresivos o vareniclina durante una o dos semanas antes de la fecha de abandono y también se encuentra bajo investigación el tratamiento previo con productos de remplazo de nicotina, así como la duración más prolongada del remplazo de nicotina como tratamiento de mantenimiento para los que no tienen éxito en eliminar el tabaquismo con una duración más corta de uso. El NRT se administra a distintas dosis y se recomienda una dosis mayor para los grandes fumadores. La clonidina y nortriptilina son de utilidad cuando fracasa el tratamiento farmacológico de primera línea y en quienes no pueden adoptar otros tratamientos. Los antidepresivos son más efectivos en personas que han padecido síntomas depresivos.

Las recomendaciones actuales consisten en ofrecer tratamiento farmacológico, por lo general con NRT o vareniclina, a todos aquellos que lo acepten y proporcionar asesoramiento y apoyo en general como parte del intento de abandonar el hábito. Algunos datos publicados sugieren que el empleo del NRT por mayor tiempo hace posible el abandono del tabaco en algunos fumadores que no pueden hacerlo con lapsos más breves, es decir, algunos individuos consiguen la abstinencia nicotínica con la utilización a largo plazo del NRT. Por sí sola, la recomendación que emite el médico o su personal de abandonar el hábito tiene más probabilidades de incrementar la tasa de éxito cuando se compara con la falta absoluta de alguna intervención; un enfoque integral con orientación para el abandono, asistencia farmacológica y asesoramiento pueden aumentar el éxito del abandono casi tres veces.

La incorporación de ayuda para dejar el cigarrillo, en la práctica, obliga a cambiar la infraestructura de prestación de atención. Los cambios sencillos comprenden: 1) incluir preguntas sobre el consumo de tabaco y el interés en abandonar el hábito en los cuestionarios de recepción de los pacientes; 2) preguntar a los pacientes si fuman como parte de la toma de mediciones de signos vitales realizada por el personal de la consulta; 3) hacer constar el tabaquismo en la lista de problemas de la anamnesis, y 4) automatizar el contacto de seguimiento de los pacientes en su fecha de abandono. Estas modificaciones son esenciales para institucionalizar la intervención sobre el tabaquismo en las consultas; sin este factor, las mejores intenciones de los médicos para tratar a los pacientes que fuman se pierden con frecuencia por la falta de tiempo del ejercicio de una profesión tan saturada.

PREVENCIÓN

Alrededor de 85% de las personas que se tornan fumadoras inicia esta conducta en la adolescencia. Los factores que estimulan el hábito en esa etapa son el tabaquismo de los padres o de personas mayores, la propaganda y las actividades promocionales de los fabricantes, la disponibilidad de los cigarrillos y la aceptación social del tabaquismo. La necesidad de una mejor autoimagen y de imitar el comportamiento de los adultos alcanza su máximo en los adolescentes que tienen la mínima validación externa de su propia estima y ello podría explicar en parte las enormes diferencias en la prevalencia de tabaquismo en adolescentes, según los estratos socioeconómicos y el rendimiento escolar.

La prevención del inicio del tabaquismo debe comenzar en fecha temprana, de preferencia en las escuelas primarias. Los médicos que tratan a adolescentes deben ser sensibles a la prevalencia del problema. Debe interrogarse a todo adolescente para saber si ha fumado o lo hace, reforzar la percepción de que la mayoría de los adolescentes y adultos no fuma, y explicar que todas las formas de tabaco causan adicción y son nocivas.

471e Enfermedades neuropsiquiátricas en veteranos de guerra

Charles W. Hoge

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Las secuelas neuropsiquiátricas son comunes en veteranos de guerra. Los avances en la protección corporal, vehículos blindados, reanimación en el campo de batalla y la evacuación rápida para recibir atención de alta especialidad han mejorado de forma importante la supervivencia de los individuos lesionados en el campo de batalla, lo que ha incrementado la conciencia sobre las "heridas silenciosas" relacionadas con el servicio en zonas de guerra. Aunque los problemas psiquiátricos y neurológicos están bien documentados en veteranos de guerras anteriores, los conflictos en Irak y en Afganistán que iniciaron después del 11 de septiembre de 2001 fueron singulares en términos del nivel de compromiso del departamento de defensa de Estados Unidos (DoD, *U.S. Department of Defense*) y el *Department of Veterans Affairs* (VA), *Veterans Health Administration* (VHA) para apoyar la investigación conforme se desarrollan los conflictos armados y utilizar el conocimiento para guiar la detección en la población, para realizar las valoraciones e iniciar los tratamientos.

Los conflictos armados de Irak y Afganistán produjeron más de 2.5 millones de veteranos de guerra, muchos de los cuales han recibido o necesitarán atención en el futuro en instituciones médicas gubernamentales y civiles. Los estudios han demostrado claramente que el servicio militar en Irak y Afganistán se asoció con tasas elevadas de trastornos mentales. En particular, dos enfermedades se han mencionado como lesiones características relacionadas con los conflictos armados: trastorno de estrés postraumático (PTSD, *posttraumatic stress disorder*) y lesión encefálica traumática leve (mTBI, *mild traumatic brain injury*), también conocida como concusión. Aunque en este capítulo se hace especial énfasis en el PTSD y en la contusión/mTBI, es importante comprender que las secuelas neuropsiquiátricas de los conflictos armados son mucho más amplias que tan sólo estas dos enfermedades. El servicio en conflictos armados se asocia con numerosas preocupaciones para la salud que coexisten y se superponen, por lo que es necesario un método de atención multidisciplinaria y centrado en el paciente.

472e Intoxicación por metales pesados

Howard Hu

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Los metales representan un riesgo significativo para la salud por la exposición ambiental o laboral a niveles bajos de dichos elementos. Un indicador de su importancia en relación con otros peligros potenciales es la clasificación que reciben de la *Agency for Toxic Substances and Disease Registry* de Estados Unidos, la cual mantiene una lista actualizada de todos los riesgos presentes en sitios de desecho de sustancias tóxicas según su prevalencia y la gravedad de su toxicidad. El plomo, el mercurio, el arsénico y el cadmio se encuentran en el primero, segundo, tercero y séptimo lugares en la lista, en dicho orden (http://www.atsdr.cdc.gov/spl/).

Los metales se inhalan en primera instancia en forma de polvo o gases (estos últimos se definen como partículas diminutas generadas por combustión). La intoxicación por metales también puede ser consecuencia de exposición a vapores (p. ej., el vapor de mercurio que se genera cuando se elaboran amalgamas dentales). Cuando estos elementos se ingieren en alimentos o bebidas contaminados, o por llevarse las manos a la boca (que por lo general ocurre en niños), su absorción gastrointestinal varía en gran medida según el estado nutricional del hospedador y la forma química específica del metal. Una vez que éste se ha absorbido, se transporta en primera instancia por la sangre y su cinética precisa depende de su capacidad de difusión, su unión a proteínas, sus tasas de biotransformación, la disponibilidad de ligandos intracelulares y otros factores. Algunos órganos (p. ej., los huesos, el hígado y los riñones) almacenan metales en concentraciones altas, en términos relativos, durante años. La mayor parte de dichos elementos se excreta por vía renal o gastrointestinal; cierta cantidad también se elimina a través de la saliva, la transpiración, la exhalación, la lactancia, la exfoliación cutánea y la pérdida de cabello y uñas. La estabilidad intrínseca de los metales facilita su rastreo y medición en material biológico, aunque la importancia clínica de los niveles medidos no siempre es clara.

473e Intoxicaciones y sobredosis de fármacos y drogas

Mark B. Mycyk

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

El término intoxicación denota el desarrollo de reacciones adversas que surgen con determinadas dosis después de exposición a sustancias químicas, fármacos o drogas u otros xenobióticos. Según Paracelso, la dosis es la que hace al veneno. En cantidades excesivas, sustancias que suelen ser inocuas, como el oxígeno y el agua, se tornan tóxicas. Por el contrario, en dosis pequeñas, sustancias consideradas venenosas como el arsénico y el cianuro, se pueden consumir sin efectos nocivos. Casi todos los venenos tienen efectos predecibles vinculados con sus dosis, pero las respuestas individuales a una particular pueden variar por intervención de factores como polimorfismos genéticos, inducción o inhibición enzimática en presencia de otros xenobióticos, o tolerancia adquirida. La intoxicación puede ser local (como la que ocurre en piel, ojos o pulmones), o generalizada según la vía de exposición, las propiedades químicas y físicas del producto tóxico, y su mecanismo de acción. La intensidad y el carácter reversible de las intoxicaciones dependen también de la reserva funcional del individuo o del órgano efector, factores en los que influyen la edad y la enfermedad preexistente.

474 Trastornos causados por mordedura por víboras venenosas y exposición a animales marinos

Charles Lei, Natalie J. Badowski, Paul S. Auerbach, Robert L. Norris

En este capítulo se revisan los principios generales para la valoración y tratamiento de las víctimas de envenenamiento por víboras venenosas y animales marinos. Como la incidencia de estas picaduras y mordeduras graves es relativamente baja en los países desarrollados, falta investigación clínica relevante; como consecuencia, la toma de decisiones terapéuticas a menudo se basa en información anecdótica.

MORDEDURAS POR VÍBORAS VENENOSAS

EPIDEMIOLOGÍA

Las víboras venenosas en el mundo pertenecen a las familias Viperidae (subfamilia Viperinae: víboras del viejo continente; subfamilia Crotalinae: víboras del nuevo continente y víboras asiáticas), Elapidae (lo que incluye cobras, serpientes de coral, serpientes marinas, Bungarus [kraits] y todas las víboras venenosas australianas), Lamprophiidae (subfamilia Atractaspidinae: víboras de madriguera) y Colubridae (una gran familia en la cual la mayor parte de las especies no son venenosas y sólo unas cuantas son tóxicas para los seres humanos en un grado peligroso). La mayor parte de las mordeduras por víbora ocurren en países en vías de desarrollo con climas templados y tropicales, en los cuales la población subsiste de la agricultura y pesca. Cálculos recientes indican que en todo el mundo ocurren alrededor de 1.2 y 5.5 millones de mordeduras por víbora cada año, con 421 000 a 1 841 000 envenenamientos y 20 000 a 94 000 defunciones. Este amplio intervalo refleja los retos de obtener datos precisos en las regiones más afectadas por víboras venenosas; muchas de las víctimas no buscan tratamiento hospitalario y los reportes y registros suelen ser imprecisos.

ANATOMÍA E IDENTIFICACIÓN DE LA VÍBORA

El aparato típico de suministro de veneno de víbora consiste en glándulas bilaterales de veneno situadas por debajo y por detrás de los ojos y conectadas por conductos a colmillos maxilares anteriores huecos. En los vipéridos estos colmillos son largos y muy móviles; se retraen contra el techo de la boca cuando la víbora se encuentra en reposo y se colocan en posición erecta al preparar la mordida. En los elápidos los colmillos son más pequeños y están relativamente fijos en posición erecta. Casi 20% de las mordeduras por víbora y un elevado porcentaje de otros tipos de mordedura (hasta 75% para las serpientes marinas) son mordeduras "secas", es decir, no se inyecta veneno. Probablemente ocurra un envenenamiento significativo en casi 50% de todas las mordeduras por serpiente venenosa.

La diferenciación de especies de víboras venenosas y no venenosas puede ser difícil. Los vipéridos se caracterizan por cabezas ligeramente triangulares (característica que comparten con muchas víboras inofensivas), pupilas elípticas (que también se observan en algunas víboras no venenosas como las boas y los pitones), colmillos maxilares grandes y, en los costados, por hoyuelos sensibles al calor (órganos foveales) a cada lado de la cabeza que ayudan a localizar la presa y el dirigir la mordida. Las serpientes de cascabel del nuevo mundo poseen una serie de placas de queratina interpuestas (el cascabel) en la punta de la cola que emite un zumbido cuando la víbora hace vibrar con rapidez su cola; esto sirve como señal de alerta al percibir amenazas. La identificación de víboras venenosas por el patrón de color es notablemente confuso, ya que muchas víboras no peligrosas poseen patrones de color que simulan estrechamente a las de las víboras venenosas que se encuentran en la misma región.

VENENOS Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los venenos de víbora son muy variables y son mezclas complejas de enzimas, polipéptidos de bajo peso molecular, glucoproteínas y otros constituyentes. Entre los componentes nocivos se encuentran hemorraginas que favorecen la fuga vascular y que causan hemorragia local y sistémica.

Las enzimas proteolíticas causan necrosis quística local, afectan la vía de la coagulación en diversas etapas y afectan la función de los órganos. Las hialuronidasas favorecen la diseminación del veneno a través del tejido conjuntivo. Los factores depresores del miocardio reducen el gasto cardiaco y las bradicininas causan vasodilatación e hipotensión. Las neurotoxinas actúan al nivel presináptico o postsináptico para antagonizar la transmisión en la unión neuromuscular, lo que causa parálisis muscular. La mayor parte de estos venenos tiene efectos multisistémicos en las víctimas.

Después de una mordedura por víbora venenosa, el tiempo de presentación de los síntomas y de las manifestaciones clínicas puede ser bastante variable y depende de la especie involucrada, la ubicación anatómica de la mordedura y la cantidad de veneno inyectada. Los envenenamientos de la mayor parte de los vipéridos y de algunos elápidos con venenos necrosantes causan dolor local progresivo, hinchazón, equimosis **(fig. 474-1)** y (en el lapso de horas o días) vesículas hemorrágicas o llenas de suero y ampollas. En las mordeduras graves, la pérdida de tejido puede ser significativa **(figs. 474-2 y 474-3)**. Los hallazgos sistémicos pueden ser extremadamente variables e incluyen taquicardia o bradicardia, hipotensión, debilidad generalizada, cambios en el gusto, parestesias bucales, fasciculaciones musculares, edema pulmonar, falla renal y hemorragia espontánea (en cualquier sitio anatómico). Los envenenamientos por elápidos neurotóxicos como víboras del género *Bungarus*, muchos elápidos australianos (p. ej., víboras del género *Acanthophis* o *Notechis*), algunas cobras (del género *Naja*) y algunos vipéridos (como las víboras de Russell [*Daboia russelii*]) causan disfunción neurológica. Las manifestaciones tempranas pueden consistir de náusea, vómito, cefalea, parestesias y alteración del estado mental. Las víctimas pueden desarrollar anomalías de los pares craneales (p. ej., ptosis, dificultad para la deglución) seguidas por debilidad motora periférica. Varios envenenamientos pueden producir parálisis muscular, lo que incluye músculos de la respiración, lo que lleva a la muerte por insuficiencia respiratoria y broncoaspiración. El envenenamiento por serpientes marinas ocasiona dolor local (variable), mialgias generalizadas, trismo, rabdomiólisis y parálisis flácida progresiva; estas manifestaciones pueden retrasarse durante varias horas.

A

B

FIGURA 474-1. Envenenamiento por víboras de cascabel de la región del pacífico Norte (*Crotalus oreganus oreganus*). *A.* Envenenamiento moderadamente grave. Obsérvense el edema y la equimosis temprana 2 h después de la mordedura en el dedo. ***B.*** Envenenamiento grave. Obsérvense las equimosis extensas cinco días después de la mordedura en el tobillo.

FIGURA 474-2. Etapas tempranas de una necrosis grave, de espesor total, cinco días después de una mordedura por víboras de Russell (*Daboia russelii*) en la región suroccidental de la India.

TRATAMIENTO MORDEDURA POR VÍBORAS VENENOSAS

SITIO DE LA LESIÓN

El aspecto más importante de la atención prehospitalaria en una persona que sufrió mordedura por una víbora venenosa es el transporte rápido a una institución médica equipada para proporcionar tratamiento de sostén (control de la vía respiratoria, respiración, circulación) y que cuente con el antiveneno. La mayor parte de las medidas de primeros auxilios recomendadas en el pasado eran de poco beneficio y algunas en realidad empeoran los resultados. Es razonable aplicar una férula a la extremidad donde ocurrió la mordedura para disminuir la hemorragia y la incomodidad, en la medida de lo posible y para mantener la extremidad casi al nivel del corazón. En los países en vías de desarrollo, las personas de la localidad deben ser informadas de buscar atención médica de inmediato en una unidad hospitalaria equipada con antiveneno en lugar de consultar sanadores tradicionales, lo que produce un retraso significativo para lograr la atención médica

FIGURA 474-3. Necrosis grave 10 días después de una mordedura por Crotalinae en un niño en Colombia. *(Cortesía de Jay R. Stanka, con autorización.)*

apropiada. No se recomienda capturar y transportar viva o muerta a la víbora agresora; es mejor tomar fotografías digitales de la víbora desde una distancia segura porque puede ayudar en la identificación de la víbora y para la toma de decisiones terapéuticas.

Debe evitarse la realización de incisiones o de succión en el sitio de la mordedura, ya que estas medidas son ineficaces y exacerban el daño hístico local. De la misma forma, carecen de eficacia y son potencialmente nocivos tratamientos como la aplicación de cataplasmas, hielo y choques eléctricos. Las técnicas o dispositivos utilizados en un esfuerzo para limitar la diseminación del veneno (p. ej., vendajes por torniquetes con el fin de obstruir el flujo linfático) son ineficaces y pueden ocasionar mayor daño hístico local al restringir la diseminación de un veneno potencialmente necrosante. El uso del torniquete puede ocasionar pérdida de la función y amputación incluso en ausencia de envenenamiento.

Los venenos de elápidos, que son principalmente neurotóxicos y no tienen efectos significativos en los tejidos locales, pueden permanecer localizados mediante inmovilización y presión locales, una técnica en la cual la totalidad de la extremidad es rodeada de inmediato con una venda (p. ej., una venda elástica) y después se inmoviliza. Para que esta técnica sea eficaz, la presión del vendaje debe ser precisa (40 a 70 mmHg cuando se aplica en la extremidad superior y de 55 a 70 mmHg en las extremidades inferiores) y la víctima debe ser transportada, porque la marcha genera actividad de bomba muscular que (sin importar el sitio afectado) producirá dispersión del veneno hacia la circulación sistémica. El mecanismo de presión-inmovilización debe utilizarse sólo en casos en los cuales se identifica la víbora agresora y que se sabe que sus efectos son principalmente neurotóxicos, cuando el rescatador tiene experiencia en la aplicación de presión-vendaje, cuando se cuenta con los suministros necesarios y cuando la víctima puede inmovilizarse por completo y transportarse al sitio donde recibirá atención médica; es poco común que se combinen todos estos factores, en particular en las regiones del mundo donde son más comunes este tipo de mordeduras.

TRATAMIENTO HOSPITALARIO

En el hospital, la víctima debe someterse a vigilancia estrecha (signos vitales, ritmo cardiaco, saturación de oxígeno, diuresis) mientras se obtiene con rapidez la anamnesis y se realiza una exploración física completa, rápida. Para valorar de manera objetiva la progresión del envenenamiento local, debe marcarse el nivel de hinchazón en la extremidad lesionada a intervalos de 15 min hasta que se estabilice la hinchazón. Durante este periodo de observación, la extremidad debe colocarse casi al nivel del corazón. Las medidas aplicadas en el campo (como vendajes) se retiran una vez que se ha obtenido el acceso IV, reconociendo que la liberación de tales ligaduras puede ocasionar hipotensión, arritmias, cuando la sangre acidótica estancada que podría contener veneno, se libera hacia la circulación sistémica. Deben colocarse dos vías intravenosas de grueso calibre en extremidades no afectadas. Por la posibilidad de coagulopatía, se reducen al mínimo los intentos de punción venosa y se evita el empleo de los sitios no susceptibles de compresión (p. ej., acceso a través de la vena subclavia). La hipotensión temprana se debe a la acumulación de sangre en los lechos vasculares pulmonares y esplácnicos. Más tarde, la hemorragia sistémica, hemólisis y la pérdida de volumen intravascular en los tejidos blandos puede desempeñar una función importante. Debe iniciarse la administración de solución salina isotónica (20 a 40 mL/kg por vía IV) si existe evidencia de inestabilidad hemodinámica y puede administrarse albúmina al 5% (10 a 20 mL/kg por vía IV) si hay una respuesta inadecuada a la administración de solución salina. Sólo después de la administración intensiva de soluciones parenterales y de la administración del antiveneno (véase más adelante) debe iniciarse el uso de vasopresores (p. ej., dopamina). Puede ser de utilidad la vigilancia hemodinámica con penetración corporal (colocación de catéter venoso central o catéter arterial para medición continua de la presión) aunque lograr los accesos centrales puede ser riesgoso si ocurre coagulopatía. Las víctimas de envenenamiento neurotóxico deben vigilarse cuidadosamente en busca de datos de disfunción de los pares craneales (p. ej., ptosis) que puede preceder al inicio de dificultades para la deglución o insuficiencia respiratoria que sean indicación para protección definitiva de las vías respiratorias con intubación endotraqueal.

Debe obtenerse sangre para tipificación y pruebas cruzadas y debe realizarse valoración por laboratorio tan pronto como sea posible. Estudios importantes incluyen biometría hemática completa para determinar el grado de hemorragia o hemólisis e identificar trombocitopenia; se realizan estudios de función hepática y renal; estudios de coagulación para diagnosticar coagulopatía por consumo; creatina cinasa si se sospecha rabdomiólisis, y pruebas de orina en búsqueda de sangre o mioglobina. En regiones en vías de desarrollo, puede utilizarse la prueba de coagulación de sangre entera en 20 min para diagnosticar con fiabilidad coagulopatía. Se colocan unos cuantos mililitros de sangre fresca en un contenedor de cristal simple, limpio (p. ej., un tubo de ensayo) y se mantiene en observación por 20 min. El tubo se inclina a 45° para determinar si se ha formado el coágulo. Si esto no ocurre, se establece el diagnóstico de coagulopatía. Pueden ser útiles los estudios de gases en sangre arterial, electrocardiografía y radiografía de tórax en casos de envenenamiento grave o cuando existen enfermedades simultáneas significativas. Cualquier punción arterial en caso de coagulopatía requiere gran cuidado y debe realizarse en sitios anatómicos susceptibles de aplicación de presión directa. Después del tratamiento con antiveneno (véase más adelante), deben verificarse los estudios de laboratorio cada 6 h hasta que se logre la estabilidad clínica. Si los exámenes iniciales de laboratorio son normales, debe repetirse la biometría hemática completa y estudios de coagulación cada hora hasta que sea evidente que no ha ocurrido envenenamiento sistémico.

La base del tratamiento en casos de mordedura por víbora venenosa que causan envenenamiento significativo consiste en la administración rápida del antiveneno específico. Los antivenenos se producen al inyectar veneno a animales (por lo general caballos u ovejas) con víboras de importancia médica. Una vez que los animales de ganado han desarrollado anticuerpos contra los venenos, se obtiene el suero y se aíslan los anticuerpos para la preparación de antiveneno, lo que involucra grados variables de digestión y purificación de moléculas de IgG. El objetivo de la administración del antiveneno es permitir que los anticuerpos (o fragmentos de anticuerpo) se unan a los componentes circulantes del veneno antes de que se fije en los tejidos efectores y causen efectos nocivos. Los antivenenos pueden ser monoespecíficos (dirigidos contra una especie en particular de la víbora) o poliespecíficos (que incluyen varias especies de importancia médica en la región) pero rara vez ofrecen protección cruzada contra especies de víboras que no se utilizaron en su producción, a menos que se sepa que tienen venenos homólogos. Así, la selección de antiveneno debe ser específica para la víbora causal; si el antiveneno elegido no contiene los anticuerpos contra los componentes del veneno de la víbora, no proporcionará beneficios y puede ocasionar complicaciones innecesarias (véase más adelante). En Estados Unidos, puede obtenerse asistencia sobre el antiveneno apropiado al establecer contacto con los centros de control regional de envenenamientos.

Para víctimas de mordeduras por vipéridos o elápidos citotóxicos, las indicaciones para administración de antiveneno incluyen manifestaciones locales progresivas significativas (p. ej., hinchazón de tejidos blandos que atraviesa una articulación o que afecta más de la mitad de la extremidad mordida) y datos de envenenamiento sistémico (síntomas o signos generales, anomalías de laboratorio). Debe tenerse precaución para determinar la importancia de hinchazón aislada de tejidos blandos después de mordedura de una víbora no identificada, porque la saliva de algunas especies relativamente inocuas puede causar edema leve en el sitio de la mordedura; en tales casos, los antivenenos carecen de utilidad y podrían ser nocivos. Los antivenenos tienen eficacia limitada para prevenir el daño hístico causado por venenos necrosantes, ya que los componentes del veneno se unen con gran rapidez a los tejidos locales, antes de que pueda iniciarse la administración del antiveneno. Sin embargo, el antiveneno debe administrarse tan pronto como sea necesario para limitar el daño hístico adicional y los efectos sistémicos. La administración de antiveneno después de una mordedura por elápidos neurotóxicos está indicada con el primer signo de neurotoxicidad (p. ej., disfunción de pares craneales, neuropatía periférica). En términos generales, los antivenenos son eficaces sólo para corregir la toxicidad del veneno activo; no tiene beneficios para corregir los efectos que ya se han establecido (p. ej., insuficiencia renal, parálisis establecidas) y que mejorarán sólo con el tiempo y con otras medidas de sostén.

En el **cuadro 474-1** se muestran comentarios específicos relacionados con el tratamiento de mordeduras por serpientes venenosas en Estados Unidos y Canadá. Puede consultarse el prospecto del envase del antiveneno elegido con respecto a las especies contra las cuales tiene efecto, los métodos de administración, dosis inicial y nuevas dosificaciones (si son necesarias). Sin embargo, la información en el prospecto de envase de los antivenenos no siempre es precisa y fiable. Siempre que sea posible, es recomendable que el médico tratante busque asistencia de expertos en el tratamiento de mordeduras de serpientes con respecto a las indicaciones y dosificación del antiveneno.

CUADRO 474-1 Tratamiento de las mordeduras por serpientes venenosas en Estados Unidos y Canadá[a]

Mordeduras por víboras de cascabel (*Crotalus* y *Sistrurus* spp.), mocasines boca de algodón (*Agkistrodon piscivorus*) y cabezas de cobre (*Agkistrodon contortrix*)

- Estabilizar la vía respiratoria, la ventilación y circulación
- Iniciar vigilancia (signos vitales, ritmo cardiaco, saturación de oxígeno)
- Colocar dos catéteres IV de calibre grueso
  - Si el paciente se encuentra hipotenso, administrar solución salina isotónica (20 a 40 mL/kg por vía IV)
  - Si persiste la hipotensión, considerar la administración de albúmina al 5% (10 a 20 mL/kg por vía IV)
- Realizar anamnesis rápida y exploración física meticulosa
- En la medida de lo posible, identificar la serpiente que ocasionó la lesión
- Medir y registrar la circunferencia de la extremidad lesionada cada 15 min hasta que se estabilice la hinchazón
- Solicitar exámenes de laboratorio (biometría hemática completa, panel metabólico, PT/INR/PTT, concentración de fibrinógeno, FDP, tipo sanguíneo y reacciones cruzadas, análisis de orina)
  - Si es normal, repetir la biometría hemática y los estudios de coagulación cada hora hasta que sea evidente que no hay envenenamiento sistémico
  - Si es anormal repetir cada 6 h después de la administración del antiveneno (véase más adelante)
- Determinar la gravedad del envenenamiento
- Ninguno: sólo marcas de colmillos (mordedura "seca")
- Leve: sólo manifestaciones locales (p. ej., dolor, equimosis, hinchazón no progresiva)
- Moderada: hinchazón claramente progresiva, síntomas o signos sistémicos, anomalías de laboratorio o ambas
- Graves: disfunción neurológica, insuficiencia respiratoria, inestabilidad cardiovascular o estado de choque
- Establecer contacto con el Centro regional para el control de envenenamientos
- Localizar y administrar el antiveneno según esté indicado: Crotalidae Polyvalent Immune Fab (CroFab) (Ovine) (BTG International Inc., West Conshohocken, PA)
  - Dosis inicial
    - Con base en la gravedad del envenenamiento
      - Ninguno o leve: ninguno
      - Moderado: cuatro a seis ampolletas
      - Grave: seis ampolletas
    - Diluir las ampolletas reconstituidas en 250 mL de solución salina isotónica
    - No realizar pruebas por posible hipersensibilidad; no tratamiento previo
    - Administrar por vía IV en 1 h (con vigilancia estrecha por parte del médico)
  - Si ocurre reacción aguda al antiveneno
    - Detener la administración
    - Tratamiento con dosis estándar de epinefrina (IM o IV; esta última vía sólo en casos de hipotensión grave), antihistamínicos (IV) y glucocorticoides (IV)
    - Cuando se ha controlado la reacción, reiniciar el antiveneno tan pronto como sea posible (diluir aún más en un volumen más elevado de solución salina isotónica)
  - Vigilar el estado clínico cada hora
    - Estabilización o mejoría: hospitalizar
    - Progresión o falta de mejoría: repetir la dosis inicial (y continuar con este patrón hasta que mejore el estado del paciente o éste se encuentre estable)
- Actualizar la vacunación antitetánica, según sea necesario
- Los antibióticos profilácticos son innecesarios a menos que la atención prehospitalaria haya incluido incisión o aspiración con la boca
- Analgesia: paracetamol o analgésicos narcóticos, según sea necesario; evitar la administración de salicilatos o fármacos antiinflamatorios no esteroideos
- Hospitalizar (si no hay evidencia de envenenamientos, vigilar por 8 h antes del alta)
  - Administrar suero anticrotálico adicional (dos ampolletas cada 6 h por tres dosis adicionales, con vigilancia estrecha)
  - Vigilar en busca de aumento de las presiones intracompartimentales (véase texto)
  - Proporcionar cuidados de la herida (véase texto)
  - Iniciar fisioterapia (véase texto)
- Al alta, informar al paciente de posible coagulopatía recurrente e informar de los síntomas y signos de enfermedad del suero de aparición tardía

Mordeduras por serpientes de coral (*Micrurus* spp. y *Micruroides euryxanthus*)

- Estabilizar las vías respiratorias, la ventilación y la circulación
- Iniciar la vigilancia (signos vitales, ritmo cardiaco y saturación de oxígeno)
- Colocar un catéter intravenoso de grueso calibre e iniciar la administración de solución salina isotónica
  - Realizar anamnesis rápida y exploración física meticulosa
- En la medida de lo posible, identificar la serpiente que ocasionó la lesión
- Es poco probable que los estudios de laboratorio sean de utilidad
- Establecer contacto con el Centro regional para el control de envenenamientos
- Localizar y administrar el antiveneno según esté indicado: Antivenin (*Micrurus fulvius*) (equinos) (a menudo conocido como antiveneno contra serpientes de coral americanas; Wyeth Pharmaceuticals, New York, NY)
  - Revisar el prospecto de información del antiveneno
  - Diluir tres a cinco ampolletas reconstituidas del antiveneno en 250 mL de solución salina isotónica
  - Administrar por vía IV en 1 h (con vigilancia estrecha por parte del médico)
  - Si progresan los signos de envenenamiento pese a la administración inicial del antiveneno, repetir la dosis inicial (podrían necesitarse hasta 10 ampolletas)

(*Continúa*)

CUADRO 474-1 Tratamiento de las mordeduras por serpientes venenosas en Estados Unidos y Canadá[a] (*Continuación*)

- Si ocurren reacciones secundarias agudas a la administración del antiveneno
  - Interrumpir la administración
  - Tras tratamiento con dosis estándar de epinefrina (IM o IV; esta última vía en casos de hipotensión grave), antihistamínicos (IV) y glucocorticoides (IV)
  - Cuando se controle la reacción, reiniciar el antiveneno tan pronto como sea posible (diluir aún más en un volumen más elevado de solución salina isotónica)
- Si hay evidencia de disfunción neurológica (p. ej., anomalías de los pares craneales como dosis palpebral):
  - Administrar un ciclo de inhibidores de la acetilcolinesterasa (cuadro 474-2)
  - Con cualquier dato de dificultad en la deglución o en la respiración, proceder con la intubación endotraqueal y apoyo con respirador mecánico (que puede ser necesario por días o semanas)
- Actualización del esquema de vacunación antitetánica, según sea necesario
- No se requieren antibióticos profilácticos a menos que la atención prehospitalaria haya incluido incisión o aspiración con la boca
- Hospitalizar (en la unidad de cuidados intensivos) incluso si no existe evidencia de envenenamiento; vigilar por al menos 24 h

[a] Estas recomendaciones son específicas para la atención de víctimas de mordeduras por víboras venenosas en Estados Unidos y Canadá y no deben aplicarse a las víctimas de mordeduras en otras regiones geográficas. [b] Al momento de la publicación, existe un lote de antiveneno con fecha de expiración ampliada del 30 de abril de 2015.

Abreviaturas: FDP, productos de la degradación de fibrina; PT/INR/PTT, tiempo de protrombina/índice internacional normalizado/tiempo parcial de tromboplastina.

El antiveneno debe administrarse sólo por vía IV y debe aplicarse con lentitud, con el médico preparado al lado de la cama para intervenir de inmediato al primer signo de reacción adversa aguda. En ausencia de efectos secundarios, puede incrementarse gradualmente la velocidad de administración, hasta que se suministre la totalidad de la dosis (en un periodo de casi 1 h). Puede ser necesario administrar antiveneno adicional si el estado clínico agudo del paciente empeora, si no se estabiliza o si los efectos del veneno que se controlaron inicialmente presentan recurrencia. La decisión de administrar antiveneno adicional a pacientes estables debe basarse en evidencia clínica de componentes del veneno persistentes, circulantes, en estado libre. Para mordeduras por vipéridos, la administración de antiveneno debe continuarse hasta que la víctima muestre una mejoría definitiva (p. ej., estabilización de los signos vitales, disminución del dolor, restablecimiento de la coagulación). La neurotoxicidad por mordeduras por elápidos puede ser más difícil de corregir con el antiveneno. Una vez que se establece la neurotoxicidad y es necesaria la intubación endotraqueal, es poco probable que sean beneficiosas dosis adicionales de antiveneno. En tales casos, la víctima debe mantenerse con respirador mecánico, lo que puede requerir días o semanas.

Las reacciones adversas a la administración de antiveneno incluyen reacciones de hipersensibilidad inmediata (no alérgicas y, con menor frecuencia, anafilaxia) y reacciones de hipersensibilidad de tipo tardío (enfermedad del suero). Las manifestaciones clínicas de hipersensibilidad inmediata incluyen urticaria, edema laríngeo, broncoespasmo e hipotensión. Las pruebas cutáneas en busca de posible hipersensibilidad, aunque son recomendadas por algunos fabricantes de antiveneno, no son sensibles y específicas y deben omitirse. En todo el mundo, la calidad de los antivenenos es muy variable. Las tasas de reacción anafiláctica no alérgica aguda ante algunos de estos productos son >50%. Por esta razón, algunos autores han recomendado el tratamiento previo con antihistamínicos IV (p. ej., difenhidramina, 1 mg/kg hasta una dosis máxima de 100 mg; cimetidinas, 5 a 10 mg/kg hasta una dosis máxima de 300 mg) o incluso dosis profilácticas SC o IM de epinefrina (0.01 mg/kg, hasta 0.3 mg). Sin embargo, es necesaria investigación adicional para establecer si la administración previa de fármacos es verdaderamente beneficiosa. La expansión leve del volumen circulante del paciente con soluciones cristaloides puede reducir la disminución aguda de la presión arterial como efecto secundario. Siempre debe estar disponible epinefrina y equipo para control de las vías respiratorias durante la administración de antiveneno. Puede anticiparse una reacción anafiláctica aguda por la aparición de una roncha o prurito leve o bien, puede manifestarse como broncoespasmo por colapso cardiovascular agudo. Si el paciente desarrolla reacción aguda al antiveneno, debe interrumpirse transitoriamente la administración en goteo intravenoso y tratarse de inmediato la reacción con epinefrina IM o antihistamínicos IV y glucocorticoides. Una vez que se ha controlado la reacción, si la gravedad del envenenamiento es indicación para administración adicional de antiveneno, la dosis debe diluirse aún más en solución salina isotónica y reiniciarla tan pronto como sea posible. Con poca frecuencia, en casos de hipotensión resistente al tratamiento, puede iniciarse la administración simultánea de epinefrina IV y ajustarse la dosis para lograr el efecto clínico mientras se administra el antiveneno. Se realiza vigilancia estricta durante el tratamiento, de preferencia en la unidad de cuidados intensivos. La enfermedad del suero típicamente se desarrolla una a dos semanas después de la administración del antiveneno y puede manifestarse como fiebre, escalofríos, urticaria, mialgias, artralgias, linfadenopatía y disfunción renal o neurológica. El tratamiento de la enfermedad del suero consiste en la administración de glucocorticoides sistémicos (p. ej., prednisona oral, 1 a 2 mg/kg por día) hasta que se resuelvan los síntomas, seguida de reducción gradual de la dosis a lo largo de una o dos semanas. Los antihistamínicos y analgésicos orales pueden proporcionar alivio adicional de los síntomas.

Rara vez es necesaria la administración de hemoderivados en el tratamiento de pacientes con envenenamiento. Los venenos de muchas víboras pueden agotar los factores de coagulación y causar disminución en el recuento plaquetario y del hematocrito. No obstante, estos componentes por lo general se restablecen pocas horas después de la administración del antiveneno adecuado. Si parece ser evidente la necesidad de hemoderivados (p. ej., recuento plaquetario excesivamente bajo en un paciente con hemorragia), estos productos deben administrarse sólo después de la administración adecuada del antiveneno para evitar alimentar una coagulopatía de consumo.

La rabdomiólisis y hemólisis deben tratarse en forma habitual. Las víctimas que desarrollan insuficiencia renal aguda deben ser valoradas por un nefrólogo y enviarse a hemodiálisis o diálisis peritoneal, según sea necesario. Tal insuficiencia renal, que suele deberse a necrosis tubular aguda, a menudo es reversible. Si ocurre necrosis cortical bilateral, el pronóstico para la recuperación renal es menos favorable y podría ser necesaria la diálisis a largo plazo con posible trasplante renal.

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa (p. ej., edrofonio y neostigmina) pueden favorecer la mejoría neurológica en pacientes mordidos por víboras con neurotoxina postsináptica. Las víctimas de mordedura de víbora con evidencia objetiva de disfunción neurológica deben recibir una dosis de prueba de inhibidores de la acetilcolinesterasa, como se menciona en el **cuadro 474-2**. Si ocurre mejoría, pueden adminis-

CUADRO 474-2 Uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa en envenenamiento por víboras neurotóxicas

1. Los pacientes con evidencia clara y objetiva de neurotoxicidad (p. ej., ptosis palpebral o incapacidad para mantener la mirada hacia arriba) deben recibir una dosis de prueba de edrofonio (si está disponible) o de neostigmina
   a. Dar tratamiento previo con atropina: 0.6 mg por vía IV (en niños, 0.02 mg/kg con un mínimo de 0.1 mg)
   b. Tratamiento con:
      Edrofonio: 10 mg por vía IV (niños, 0.25 mg/kg)
      o
      Neostigmina: 1.5 a 2.6 mg/día IM (niños, 0.025-0.08 mg/kg)
2. Si hay mejoría evidente después de 5 min, dar tratamiento con:
   a. Neostigmina: 0.5 mg/día IV o SC (niños 0.01 mg/kg) cada 30 min según sea necesario
   b. Atropina: 0.6 mg/día IV en goteo continuo en 8 h (niños, 0.02 mg/kg en 8 h)
3. Vigilancia estrecha de las vías respiratorias y realizar intubación endotraqueal según sea necesario

trarse dosis adicionales de neostigmina de acción prolongada, según sea necesario. Se requiere vigilancia estrecha para evitar la broncoaspiración cuando se utilizan dosis repetitivas de neostigmina en un intento por evitar la intubación endotraqueal. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa no sustituyen a la administración de un antiveneno apropiado, cuando éste se encuentra disponible.

El cuidado de la herida por mordedura incluye limpieza simple con jabón y agua; aplicación de apósitos secos y estériles y ferulación de la extremidad afectada con acojinamiento interdigital. Una vez que se ha iniciado el tratamiento con antiveneno, debe elevarse la extremidad por arriba del nivel del corazón para reducir la hinchazón. La vacunación antitetánica debe actualizarse según sea apropiado. Suelen ser innecesarios los antibióticos profilácticos después de mordeduras por víboras de Norteamérica, porque la incidencia de infección secundaria es baja. En algunas regiones es más común la infección bacteriana secundaria y las consecuencias suelen ser fatales; en tales regiones a menudo se utilizan antibióticos profilácticos (p. ej., cefalosporinas). También puede considerarse la administración de antibióticos si el tratamiento de primeros auxilios incluyó conductas inapropiadas como la realización de incisiones o succión con la boca en el sitio de mordedura. El control del dolor puede lograrse con paracetamol (acetaminofeno) o analgésicos narcóticos. Debe evitarse la administración de salicilatos y fármacos antiinflamatorios no esteroideos por sus efectos en la coagulación sanguínea.

La mayor parte de envenenamientos por víbora incluyen el depósito de veneno en el tejido subcutáneo. Sin embargo, en ocasiones el veneno puede inyectarse a tejidos más profundos, al compartimiento muscular, en particular si la serpiente agresora era grande y la mordedura ocurrió en la extremidad inferior, en el antebrazo o en la mano. La hinchazón intramuscular de la extremidad afectada puede acompañarse de dolor intenso, disminución de la fuerza, alteración de la sensibilidad, cianosis y ausencia de pulsos, signos que sugieren síndrome compartimental. Si existe preocupación sobre que el edema subaponeurótico puede impedir la perfusión de los tejidos, deben medirse las presiones intracompartimentales con una técnica de invasión mínima (p. ej., catéter dirigido o un dispositivo de lectura digital). Si la presión intracompartimental es alta (>30 a 40 mmHg), la extremidad debe mantenerse elevada mientras se administra el antiveneno. Puede administrarse una dosis de manitol IV (1 g/kg) en un esfuerzo por reducir el edema muscular si el paciente se encuentra estable desde el punto de vista hemodinámico. Si la presión intracompartimental permanece elevada 1 h después de dicho tratamiento, se solicita valoración quirúrgica para posible fasciotomía. Aunque la evidencia obtenida de estudios en animales sugiere que la fasciotomía en realidad podría empeorar la mionecrosis, aún es necesaria la descompresión de los compartimientos para conservar la función nerviosa. Por fortuna, la incidencia de síndrome compartimental es muy baja después de mordeduras por víbora, siendo necesaria la fasciotomía en <1% de los casos. No obstante, es esencial la vigilancia. Si parece necesaria la fasciotomía, debe solicitarse consentimiento informado, siempre que sea posible.

El cuidado de la herida en los días siguientes a la mordedura incluye desbridamiento aséptico cuidadoso del tejido claramente necrótico, una vez que se ha restablecido la coagulación. Las vesículas intactas llenas de suero o hemorrágicas deben dejarse intactas. Si se rompen, debe realizarse desbridamiento con técnica estéril. Cualquier desbridamiento de músculo lesionado debe ser conservador, porque existe evidencia de que dicho tejido muscular puede recuperarse en grado significativo después del tratamiento con antiveneno.

Se inicia fisioterapia tan pronto como sea posible, de forma que la víctima pueda recuperar su estado funcional. La incidencia a largo plazo de pérdida de la punción (p. ej., disminución del arco de movimientos, alteración de la función sensitiva) es poco clara, pero probablemente sea bastante elevada (>30%), en particular después de mordeduras por vipéridos.

Cualquier paciente con signos de envenenamiento debe vigilarse en el hospital al menos por 24 h. En Norteamérica, un paciente con mordedura aparentemente "seca" por vipéridos debe vigilarse por al menos 8 h antes del alta; en ocasiones se desarrolla toxicidad significativa después de un retraso de varias horas. El inicio de los síntomas sistémicos por lo general se retrasa por varias horas después de las mordeduras por varios elápidos (lo que incluye víboras de coral, víboras del género *Micrurus*), en caso de algunos vipéridos que no pertenecen a Norteamérica (p. ej., *Hypnale hypnale*) y serpientes marinas. Los pacientes mordidos por estas serpientes se vigilan en el hospital por al menos 24 h. Los pacientes cuya condición no sea estable se hospitalizan en la unidad de cuidados intensivos.

En víctimas de mordedura por serpiente venenosa, al momento del alta se les informa sobre los síntomas y signos de infección de la herida, enfermedad del suero relacionada con el antiveneno y las posibles secuelas a largo plazo, como insuficiencia hipofisaria por la serpiente de Russell (*D. russelii*). Si se desarrolla coagulopatía en las etapas agudas del envenenamiento, ésta puede recurrir durante las primeras dos a tres semanas después de la mordedura. En tales casos, se informa a la víctima para evitar la cirugía programada o actividades de riesgo de traumatismo durante este periodo. Se proporciona tratamiento ambulatorio con analgésicos, cuidados de la herida y fisioterapia.

MORBILIDAD Y MORTALIDAD

Las tasas de mortalidad general para víctimas de mordeduras por serpientes venenosas son bajas en regiones con acceso rápido a la atención médica y con antivenenos apropiados. Por ejemplo, en Estados Unidos la tasa de mortalidad es <1% para las víctimas que reciben antiveneno. En ese país, los crotalus diamante orientales y occidentales (*Crotalus adamanteus* y *Crotalus atrox*, respectivamente) causan la mayor parte de las muertes por mordedura de serpiente. Las serpientes responsables por el gran número de defunciones en otros países incluyen cobras (*Naja* spp.), víbora gariba (*Echis* sp.), serpiente Russell (*D. russelii*), grandes serpientes africanas (*Bitis* spp.), víboras de foseta (*Bothrops* spp.) y cascabel tropical (*C. durissus*).

La incidencia de morbilidad, definida como la pérdida funcional permanente en la extremidad mordida, es difícil de valorar pero es sustancial. La morbilidad puede deberse a lesión muscular, nerviosa o vascular o bien a contractura de la cicatriz. Dicha morbilidad puede causar consecuencias devastadoras para la víctima en los países en vías de desarrollo cuando pierden la capacidad para trabajar y actuar como proveedores para su familia. En Estados Unidos, la pérdida funcional tiende a ser más común después de mordeduras graves de víboras de cascabel que después de mordeduras de serpiente cabeza de cobre (*Agkistrodon contortrix*) o boca de algodón oriental (*Agkistrodon piscivorus*).

CONSIDERACIONES GLOBALES

En muchos países en vías de desarrollo, donde son comunes las mordeduras por serpiente, el acceso limitado a atención médica y al antiveneno contribuye a las elevadas tasas de morbilidad y mortalidad. En muchos países, la disponibilidad de antiveneno es inapropiada e ineficaz contra los venenos de serpientes nativas de importancia médica. En aquellas regiones, se requiere investigación adicional para establecer el impacto real de las mordeduras de serpientes venenosas y la necesidad de antivenenos en términos de cantidad y espectro de cobertura. Sin estadísticas precisas, es difícil persuadir a los fabricantes de antiveneno que inicien y sostengan la producción de antisueros apropiados en las naciones en vías de desarrollo. Existe evidencia de que los antivenenos pueden producirse en formas mucho más rentables de las que a la fecha se utilizan. De igual importancia que contar con los antivenenos adecuados en regiones con recursos limitados, se encuentra la necesidad de educar a la población en la prevención de mordedura de serpientes y capacitar al personal médico sobre métodos terapéuticos apropiados. Deben desarrollarse y distribuirse protocolos locales escritos con información significativa obtenida de expertos en la región de preocupación. Debe contarse con antivenenos apropiados en el punto probable donde se otorgue la primera atención médica para pacientes (p. ej., en unidades médicas de atención primaria) a fin de reducir las prácticas comunes de enviar a las víctimas a centros de atención más distantes para el inicio del tratamiento con antiveneno. Para aquellos que dan atención a las víctimas de mordeduras en estas clínicas a menudo distantes, se debe contar con capacitación y experiencia necesaria para iniciar el tratamiento con antiveneno (y para el tratamiento de las posibles reacciones) tan pronto como sea posible, cuando sea necesario.

ENVENENAMIENTO EN EL MAR

Gran parte del tratamiento del envenenamiento por criaturas marinas es de sostén. Pueden utilizarse antivenenos específicos contra criaturas marinas, cuando sea apropiado.

INVERTEBRADOS

Cnidarios El aparato de Golgi de las células del cnidioblasto en cnidarios, como hidroides, Millepora, medusas, carabela portuguesa y anémonas de mar secretan organelos especializados vivos que producen prurito, denominados *cnidae* (también conocidos como *cnidoquistes*, un término que abarca los nematocistos, pticoquistes y espiroquistes. En cada organelo se recibe un mecanismo para producir prurito y veneno. En el proceso de producción de prurito, los cnidoquistes se liberan por estimulación meca-

no sensitiva. El veneno de esos organismos contiene sustancias bioactivas como tetramina, 5-hidroxitriptamina, histamina, serotonina y toxinas de alto peso molecular, las cuales pueden, entre otros efectos, cambiar la permeabilidad de las células a los iones.

Las víctimas por lo general reportan de inmediato sensación urente, prurito, parestesias y dolor punzante con irradiaciones. La piel se torna eritematosa, de color oscuro, con edema y se forman vesículas y pueden encontrarse signos de necrosis superficial. Se han descrito numerosos síntomas neurológicos, cardiovasculares, respiratorios, reumatológicos, gastrointestinales, renales y oculares, en especial después de lesiones inducidas por anémonas del género *Physalia* y escifozoos. Es posible la anafilaxia. Se han reportado cientos de defunciones, muchas de ellas causadas por *Chironex fleckeri*, *Stomolophus nomurai*, *Physalia physalis* y *Chiropsalmus quadrumanus*. El síndrome de Irukandji, relacionado con la medusa *Carukia barnesi* y con otras especies, es una enfermedad potencialmente letal que más a menudo se caracteriza por hipertensión, dolor en la cara posterior del torso, en el tórax y dolor abdominal, náusea, vómito, cefalea, diaforesis y en casos más graves, fuga de troponina miocárdica, edema pulmonar y finalmente hipertensión. Este síndrome parece estar mediado, al menos en parte, por la liberación de catecolaminas endógenas seguidas de citocinas y óxido nítrico.

Los rescatadores deben identificar los envenenamientos por los diferentes cnidarios (por lo general por medusa) que pueden responder de manera diferente a tratamientos tópicos similares; así, las recomendaciones en este capítulo deben ajustarse a las especies y prácticas clínicas locales. Durante la estabilización, la piel debe descontaminarse de inmediato con la aplicación generosa de lidocaína (hasta 4%), un fármaco genérico que parece ser útil para aliviar el dolor causado por un gran número de especies. El vinagre (ácido acético al 5%), alcohol de frotaciones (alcohol isopropílico al 40 a 70%), bicarbonato sódico (en especial para lesiones inducidas por Chrysaora), papaína (ablandador de carne no sazonada), jugo de limón fresco o de lima, aceite de oliva o azúcar pueden ser eficaces, dependiendo de la criatura que produzca la lesión. El amoniaco casero puede causar por sí mismo irritación cutánea.

La técnica de presión e inmovilización ya no se recomienda para contener el veneno en el caso de lesiones inducidas por medusas. Para lesiones inducidas por veneno de cubozoos (*C. fleckeri*) debe utilizarse vinagre. La aplicación local de calor (hasta 45°C) a menudo mediante inmersión en agua caliente, también puede ser eficaz. La mezcla de bicarbonato de sodio (bicarbonato de sodio y agua al 50%) se ha recomendado para lesiones inducidas por organismos de los géneros *Cyanea* y *Chrysaora*. Las compresas comerciales frías (química) o compresas con hielo real aplicadas sobre un paño húmedo y delgado o una membrana de plástico han demostrado ser eficaces para aliviar las lesiones leves a moderadas inducidas por *Physalia utriculus* (carabela portuguesa) pero pueden ser menos eficaces que la aplicación de calor. La aplicación de perfumes, loción para después de afeitar y etanol en altas concentraciones podría no ser tan eficaz y podría ser nociva; no deben utilizarse formaldehído, éter, gasolina y otros solventes orgánicos. Afeitar la piel ayuda a retirar los nematoquistes. Debe evitarse la irrigación con agua fresca y las frotaciones, ya que pueden ocasionar lesión adicional por los nematoquistes adherentes.

Después de la descontaminación, la aplicación tópica de ungüento anestésico (lidocaína, benzocaína), un antihistamínico (difenhidramina) o glucocorticoide (hidrocortisona) pueden ser de utilidad. El dolor intenso y persistente después de la descontaminación puede tratarse con morfina, meperidina, fentanilo y con otros analgésicos narcóticos. El espasmo muscular puede responder a la administración de diazepam (2 a 5 mg, con ajuste de la dosis al alza según sea necesario), gluconato de calcio al 10% (5 a 10 mL) administrados por vía IV. Se encuentra disponible con antiveneno IgG contenido de ovinos elaborado por Commonwealth Serum Laboratories (véase la sección "Fuentes de antiveneno y otras asistencias", más adelante) para lesiones inducidas por cubozoos encontrados en Australia y en aguas del Indopacífico. Sin embargo, pese a su eficacia clínica reportada, un grupo de autores considera que quizá el antiveneno es incapaz de unirse al veneno con rapidez suficiente para antagonizar sus efectos. Hasta que se tengan noticias adicionales, actualmente se recomienda su aplicación. El tratamiento del síndrome de Irukandji puede requerir la administración de analgésicos opioides y $MgSO_4$, así como tratamiento intensivo de la hipertensión (fentolamina, 5 mg IV). Todas las víctimas con reacciones sistémicas deben vigilarse por al menos 6 a 8 h en busca de rebote después de cualquier tratamiento; todas las personas de edad avanzada deben ser revisados en busca de arritmias cardiacas. Los pacientes pueden sufrir hiperpigmentación posinflamatoria e hipersensibilidad cutánea persistente en las áreas de contacto cutáneo.

Los protectores cutáneos de marca Safe Sea aplicados a la piel antes de que el individuo penetre al agua desactiva los mecanismos de reconocimiento y descarga de los nematoquistes y se ha utilizado con éxito contra diferentes criaturas marinas y puede evitar o disminuir los efectos de las lesiones por celenterados. Siempre que sea posible, deben utilizarse trajes de buceo antes de entrar al mar.

Esponjas marinas Muchas esponjas producen crinotoxinas que están presentes en su superficie o en secreciones internas. Como consecuencia, el contacto con una esponja de mar puede ocasionar una dermatitis o "enfermedad del buzo", una reacción cutánea necrótica. Puede ocurrir dermatitis por irritantes si pequeñas espículas de sílice o carbonato de calcio penetran la piel. Es imposible diferenciar entre una reacción alérgica y una reacción producida por espículas, de forma que el tratamiento es el mismo para ambos. La piel afectada debe secarse cuidadosamente y se utiliza cinta adhesiva para retirar las espículas impregnadas. Debe aplicarse de inmediato solución con vinagre y después por 10 a 30 min tres o cuatro veces al día. Si no se cuenta con vinagre puede utilizarse alcohol para frotaciones (alcohol isopropílico). Una vez que se han retirado las espículas y se ha descontaminado la piel, puede aplicarse una crema con glucocorticoides o con antihistamínicos en el sitio de la lesión. Las vesículas graves pueden tratarse con un ciclo de glucocorticoides sistémicos con reducción de la dosis a lo largo de dos semanas. Las reacciones leves ceden en tres a siete días, mientras que la afección de grandes áreas de piel puede ocasionar síntomas generales como fiebre, mareo, náusea, calambres musculares y parestesias.

Gusanos anélidos Éstos poseen espinas blandas, similares a cactus, capaces de infligir picaduras dolorosas. El contacto produce síntomas similares al envenenamiento por nematoquistes. Sin tratamiento, el dolor por lo general cede después de varias horas, pero la inflamación puede persistir hasta por semanas (fig. 474-4). Las víctimas deben resistir la urgencia de rascarse, porque el rascado puede fracturar espinas recuperables. Las espinas visibles deben retirarse con pinzas o cinta adhesiva; otro método consiste en utilizar una capa delgada de pegamento para fijar y después retirar las espinas. El uso de vinagre o alcohol de frotaciones o la aplicación breve de lidocaína o de ablandador de carne (papaína) pueden proporcionar alivio adicional. La inflamación local debe tratarse con glucocorticoides tópicos o sistémicos.

Erizos de mar Los erizos de mar venenosos poseen espinas calcificadas huecas, llenas de veneno o pedicelarios globíferos de triple mandíbula, con glándulas venenosas. El veneno también puede encontrarse en vainas integumentarias de la superficie externa de las espinas de ciertas especies. El veneno contiene componentes tóxicos, lo que incluye glucósidos esteroides, hemolisinas, proteasas, serotonina y sustancias colinérgicas. El contacto con cualquier aparato de veneno produce una lesión inmediata y dolor intenso. Si una o más espinas penetran a una articulación pueden causar una sinovitis que con el tiempo puede progresar a artritis si la espina permanece cerca de la articulación. Si múltiples espinas penetran la piel, el paciente puede desarrollar síntomas generales que incluyen náusea, vómito, parestesias, parálisis muscular e insuficiencia respiratoria. Se ha descrito una reacción de hipersensibilidad tardía siete a 10 días después de la resolución de los síntomas primarios.

La parte afectada debe sumergirse de inmediato en agua caliente hasta un punto en que no tolera el paciente (hasta 45°C). Los pedicelarios deben ser retirados por afeitado, de forma que no continúe el envenenamiento. Las espinas accesibles deben ser retiradas pero pueden romperse y perma-

FIGURA 474-4. Lesión cutánea de la mano de un buzo por espinas de un poliqueto. *(Cortesía de Paul Auerbach, con autorización.)*

necer fijas en la víctima. El colorante residual de la superficie de la espina que permanece después del retiro de ésta puede simular una espina retenida, pero esto no tiene consecuencias.

La radiografía de tejidos blandos o MRI puede confirmar la presencia de espinas detenidas, puede ser indicación para intento de extirpación quirúrgica si las espinas se encuentran cerca de estructuras vitales (p. ej., articulaciones, haces neurovasculares). Las espinas detenidas pueden causar la formación de granulomas que son susceptibles de ablación o bien, de la inyección intralesional de hexaacetónido de triamcinolona (5 mg/mL). La artritis granulomatosa crónica de las articulaciones interfalángicas proximales se ha tratado con sinovectomía y eliminación del tejido de granulación. La ablación con láser de erbio-YAG se ha utilizado para destruir múltiples espinas de erizo de mar incrustadas en el pie y para identificar visualmente el nivel de la superficie sin causar necrosis térmica de los tejidos adyacentes. Se ha observado neumonía eosinofílica y neuropatía local y difusa después de la penetración de múltiples espinas de erizo de mar negro (probablemente del género *Diadema*). No se ha determinado la fisiopatología de estos fenómenos.

Estrella de mar *Acanthaster planci* produce veneno en el tejido glandular por debajo de la epidermis, el cual se libera a través de sus superficies espinosas (fig. 474-5). La punción cutánea causa dolor, hemorragia y edema local, por lo general con remisión en 30 a 180 min. Punciones múltiples pueden ocasionar reacciones como parálisis muscular local; la retención de fragmentos puede causar lesiones granulomatosas y sinovitis. Se han reportado casos de aumento de las concentraciones de enzimas hepáticas después del envenenamiento por *A. planci*. Las personas envenenadas se benefician del tratamiento agudo de inmersión en agua caliente, aplicación de anestésicos locales, limpieza de la herida y posible exploración para extraer material extraño.

Pepinos de mar (Holothuroidea) Producen holoturina (una toxina líquida similar a la cantarina) en sus paredes corporales. Esta toxina se concentra en órganos similares a tentáculos que se proyectan cuando el animal se siente amenazado. Bajo el agua, la holoturina produce mínima dermatitis por contacto, pero puede causar irritación significativa de córnea y conjuntivas. Una reacción grave que puede ocasionar ceguera. La piel debe desintoxicarse con ácido acético al 5% (vinagre), papaína o alcohol isopropílico. Debe aplicarse anestésico a los ojos, una o dos gotas de proparacaína al 0.5% y realizarse irrigación con 100 a 250 mL de solución salina isotónica, con examinación subsiguiente con lámpara de hendidura para identificar defectos corneales.

Caracoles marinos Éstos utilizan dientes desprendibles en forma de dardos para inyectar toxinas a su presa, lo que induce tetania seguida de parálisis. En una persona sin conocimientos que manipule estas criaturas pueden producirse pequeñas picaduras que se manifiestan con heridas puntiformes, concentración urente seguido de isquemia local, cianosis y parestesias. Se han documentado disfagia, síncope, disartria, ptosis, visión borrosa y prurito. Algunos envenenamientos inducen parálisis que ocasiona insuficiencia respiratoria, estado de coma y muerte. No existen antivenenos. El método de presión-inmovilización (véase la sección "Pulpos" más adelante), las compresas de agua caliente y los anestésicos locales se han utilizado con éxito en forma empírica. La herida debe inspeccionarse de inmediato en busca de un cuerpo extraño. Se ha recomendado la administración de edrofonio como tratamiento para la parálisis si es positiva la prueba terapéutica con este fármaco.

FIGURA 474-5. Espinas de una estrella de mar "corona de espinas" (*Acanthaster planci*). *(Cortesía de Paul Auerbach, con autorización.)*

Pulpos Han ocurrido envenenamientos graves y defunciones después de picaduras por pulpos australianos de anillos azules (*Octopus maculosus* y *Octopus lunulata*). Aunque estos animales rara vez exceden 20 cm de longitud, su veneno salival contiene una potente neurotoxina (maculotoxina) que inhibe la transmisión en los nervios periféricos al antagonizar la conductancia de sodio. Varios minutos después se manifiesta parestesia peribucal y de la cara en casos de envenenamiento grave que progresan con rapidez a parálisis flácida total, lo que incluye a los músculos respiratorios. Inmediatamente después del envenenamiento, debe aplicarse un apósito circunferencial con presión-inmovilización, sobre una compresa de gasa (de casi $7 \times 7 \times 2$ cm) que se coloca directamente sobre el sitio de la picadura. El apósito debe aplicarse con presión sobre los sistemas venoso y linfático, con conservación de los pulsos arteriales distales. Debe aplicarse una férula a la extremidad. Una vez que la víctima ha sido transportada a la institución médica más cercana, puede liberarse el vendaje. Como no existe antídoto y la inmunoterapia pasiva (anticuerpos IgG de conejo) ha demostrado ser eficaz sólo contra la tetrodotoxina en ratones, el tratamiento es de sostén. Los pacientes con insuficiencia respiratoria pueden necesitar el uso de respirador mecánico. Si se realiza apoyo de la respiración, la víctima puede permanecer consciente aunque completamente paralizada. Incluso con envenenamientos graves, la recuperación significativa a menudo tarda 4 a 10 h, aunque la recuperación completa puede necesitar dos a cuatro días. Las secuelas son poco comunes, a menos que tengan relación con la hipoxia.

VERTEBRADOS

Al igual que para todas las lesiones penetrantes, deben aplicarse los primeros auxilios. Además, debe tomarse en consideración la infección local por bacterias marinas del género vibrio y bacterias de agua dulce como *Aeromonas hydrophila*, así como otras "bacterias acuáticas" en particular si permanecen incrustadas espinas y agujas.

Rayas con púa La lesión por raya con púa es una lesión traumática y por envenenamiento. Se han observado casos de heridas penetrantes torácicas y cardiacas, lesión de los grandes vasos y síndrome compartimental. El veneno, que contiene serotonina, 5′-nucleotidasa y fosfodiesterasa causa dolor inmediato e intenso que puede persistir hasta por 48 h. La herida es muy dolorosa (el dolor alcanza su punto máximo en 30 a 60 min a partir de la lesión y dura hasta 48 h), a menudo es de aspecto isquémico y cicatriza mal, con hinchazón de los tejidos blandos adyacentes e incapacidad prolongada. Los efectos sistémicos incluyen debilidad, diaforesis, náusea, vómito, diarrea, arritmias, síncope, hipotensión, calambres musculares, fasciculaciones, parálisis y (en casos poco comunes) muerte. Por las diferencias en las toxinas presentes en los tejidos que recubren a las rayas, las rayas de agua dulce pueden causar lesiones más graves que las rayas marinas.

Pez escorpión La designación de *pez escorpión* incluye a miembros de la familia *Scorpaenidae* e incluye no sólo a los peces escorpión sino también al pez león y al pez piedra. Administran un veneno complejo con oxidasa neuromuscular a través de 12 o 13 espinas dorsales, dos pélvicas y tres anales. En términos generales, la picadura de un pez piedra se considera como la más grave (que pone en riesgo la vida); la del pez escorpión tiene una gravedad intermedia mientras que la del pez león es la menos grave. Al igual que con las rayas, la picadura del pez escorpión causa dolor intenso e inmediato. El dolor por envenenamiento del pez piedra puede durar días. Las manifestaciones sistémicas de las picaduras por pez escorpión son similares a los envenenamientos por raya, pero pueden ser más intensas, en particular en el caso de picaduras por pez piedra, el cual puede causar necrosis quística local grave además de falla de aparatos y sistemas. Los casos poco comunes de defunciones después de envenenamiento por pez piedra por lo general ocurren en 6 a 8 h. Existen antivenenos comerciales para el pez piedra.

Otros peces Existen tres especies de peces gato *Plotosus lineatus* (bagre oriental), *Bagre marinus* (bagre marino) y *Galeichthys felis* (bagre común) y varias especies de bagre de agua dulce pueden causar envenenamientos a los seres humanos. El veneno se administra a través de una espina dorsal y dos espinas pectorales. Desde el punto de vista clínico, la picadura por bagre es comparable a la de la raya con púa, aunque los envenenamientos por bagre marino en general son más graves que los causados por especies de agua dulce. Los peces cirujano, pez araña, pez rata y tiburones venenosos también han causado envenenamientos en seres humanos.

Ornitorrinco Es un mamífero venenoso. El macho tiene un espolón queratinizado en cada extremidad posterior, el cual se conecta con una glándula venenosa en la porción superior del muslo. La punción cutánea causa edema de tejidos blandos y dolor que puede durar días o semanas. El tra-

tamiento es de sostén y el tratamiento con agua caliente no parece producir beneficios en la víctima.

TRATAMIENTO PICADURAS POR VERTEBRADOS MARINOS

Las picaduras de los vertebrados marinos se tratan en forma similar. Con excepción de las lesiones por pez piedra y los envenenamientos graves por pez escorpión (véase más adelante), no existe antiveneno. La parte afectada debe sumergirse de inmediato en agua caliente que pueda ser tolerada (45°C) por 30 a 90 min o hasta que exista alivio significativo del dolor. El dolor recurrente puede responder al tratamiento repetido con agua caliente. Está contraindicada la crioterapia y no existen datos que apoyen el uso de antihistamínicos o esteroides. Los opioides producen alivio del dolor y es útil la infiltración local de la herida o el bloqueo nervioso regional con lidocaína al 1%, más bupivacaína al 0.5% y bicarbonato de sodio en una mezcla de 5:5:1. Después de sumergir la parte lesionada y de la administración de anestésicos, debe realizarse exploración de la herida y desbridamiento de la misma. Las radiografías (en particular, la MRI) es útil para identificar cuerpos extraños. Después de la exploración y desbridamiento, debe realizarse irrigación intensiva de la herida con solución salina estéril tibia o solución de povidona yodada al 1%. La hemorragia puede controlarse con compresión local por 10 a 15 min. En términos generales, las heridas deben permanecer abiertas para cicatrizar por segunda intención o tratarse con cierre primario tardío. Debe actualizarse la vacunación antitetánica. Se considera la antibioticoterapia para heridas graves y para envenenamientos en hospedadores con inmunodepresión. El antibiótico administrado al inicio debe tener actividad contra *Staphylococus* y *Streptococcus*. Si la víctima es un individuo con inmunodepresión, si la herida será sometida a reparación primaria, si la reparación no es pequeña o si se desarrolla infección, la antibioticoterapia debe tener espectro para incluir bacterias del género *Vibrio*. La infección por *Aeromonas* es una preocupación similar para heridas relacionadas con agua fresca.

ESTUDIO DEL PACIENTE
Envenenamientos por criaturas marinas

Es útil familiarizarse con la fauna marina local e identificar los patrones de lesión.

Una herida puntiforme profunda o una herida irregular (en particular en las extremidades inferiores) que es más dolorosa de lo que sería de esperarse por el tamaño y configuración de la herida debe hacer pensar en envenenamiento por raya. Las punciones pequeñas, como las antes descritas, representan la actividad de erizos de mar (fig. 474-6) o de estrellas marinas. Los corales causan abrasiones y, en casos poco comunes, laceraciones o heridas puntiformes.

Las picaduras por celenterados (criaturas marinas invertebradas) en ocasiones crean patrones cutáneos diagnósticos. Un exantema difuso urticariforme en piel expuesta a menudo indica la exposición a hidroides fragmentados o de larvas de anémonas. Un patrón con forma de látigo aparece cuando el tentáculo de una medusa ha hecho contacto con la piel. En el caso de cubozoos, un aspecto con líneas transversales, seguido del desarrollo de una coloración púrpura oscura en unas cuantas horas después de la picadura, anticipa necrosis cutánea. Un aspecto congelado puede crearse por remedios con sales de aluminio aplicados a la herida. Un encuentro con un Millepora (coral de fuego) causa dolor inmediato e irritación cutánea eritematosa en el sitio de contacto, similar a las lesiones ocasionadas por la exposición a un hidroide intacto. La erupción del bañista, causada por anémonas barbaries y medusas puede producir exantema difuso que consiste en grupos de máculas eritematosas y pápulas elevadas y que se acompañan de prurito intenso (fig. 474-7). Las esponjas tóxicas crean un exantema urente y doloroso en la piel expuesta, que más tarde puede formar vesículas y descamarse. Como prácticamente todas las lesiones por criaturas marinas desencadenan una respuesta inflamatoria, eritema local, hinchazón y adenopatía, estos datos son inespecíficos.

FUENTES DE ANTIVENENO Y OTRAS ASISTENCIAS

La mejor forma de localizar un antiveneno específico en Estados Unidos es llamar al Centro regional para el control de envenenamientos y pedir apoyo. La *Divers Alert Network* es una organización no lucrativa diseñada para colaborar en la atención de nadadores lesionados y puede ayudar con el tratamiento de las lesiones inducidas por criaturas marinas. Puede establecerse comunicación con esta organización a través de la página electrónica www.diversalertnetwork.org o por teléfono, las 24 h del día al número (919) 684-9111. Un antiveneno para los envenenamientos por cubozoos (*C. fleckeri*) y para el pez piedra (y también para envenenamientos

FIGURA 474-6. Erizo de mar espinoso. *(Cortesía de Paul Auerbach, con autorización.)*

FIGURA 474-7. Exantema papular eritematoso típico de la erupción del bañista ocasionado por medusas y larvas de anémona.

graves por pez escorpión) es producido en Australia por *Commonwealth Serum Laboratories* (CSL; 45 Poplar Road, Parkville, Victoria, Australia 3052; www.csl.com.au; 61-3-9389-1911). Cuando se administra antiveneno para cubozoos, es esencial el tiempo. Para la descompensación cardiaca o respiratoria, se administra como mínimo una ampolleta y hasta seis ampolletas en forma consecutiva por vía IV, de preferencia en dilución 1:10 con solución salina isotónica. Para envenenamientos por pez piedra (o envenenamientos graves por pez escorpión) se administra una ampolleta del antiveneno específico por vía IM o por cada una o dos punciones, hasta un máximo de tres ampolletas.

ENVENENAMIENTO POR CRIATURAS MARINAS

CIGUATERA

Epidemiología y patogenia El envenenamiento por ciguatera es el envenenamiento alimentario no bacteriano más común relacionado con pescados en Estados Unidos; la mayor parte de los casos en Estados Unidos ocurren en Florida y en Hawái, aunque con el transporte de pescado importado en toda la nación, todos los médicos deben estar conscientes de la intoxicación por ciguatera. El envenenamiento involucra casi exclusivamente pez de coral marino tropical y semitropical que son comunes en el océano Índico, en el Pacífico sur y en el mar Caribe. Estimaciones globales predicen que 20 000 a 50 000 personas podrían ser afectadas por este envenenamiento cada año. Más de 400 especies diferentes de peces se han asociado con intoxicación por ciguatera, pero 75% de los envenenamientos involucra a la barracuda de los arrecifes, pargo, mero o carángidos. La toxina de la ciguatera es producida por microalgas marinas de aguas templadas del género *Gambierdiscus toxicus*, cuyo consumo por cardúmenes de peces permite la bioacumulación de toxinas en la cadena alimentaria. Las tres principales ciguatoxinas que se encuentran en la carne y en las vísceras de peces que producen esta intoxicación son CTX en sus variantes 1, 2 y 3. Investigaciones recientes sugieren que CTX-1 activa a los astrocitos y la astroglía. Además, TRPV1, un conducto catiónico no selectivo que es expresado en las neuronas nociceptivas puede participar en los trastornos neurológicos que son singulares al envenenamiento por ciguatera. La mayor parte, si no es que todas las toxinas, no se ven afectadas por el congelamiento, secado, calor, frío y ácido gástrico. Ninguna de las toxinas afecta el olor, color o sabor del pescado. Los métodos de cocción pueden alterar las concentraciones relativas de varias toxinas.

Manifestaciones clínicas El inicio de los síntomas ocurre en 15 a 30 min después de la ingestión, pero puede ocurrir en un lapso de 2 a 6 h. Los síntomas se incrementan en gravedad en las 4 a 6 h siguientes. La mayor parte de las víctimas desarrolla síntomas 12 h después de la ingestión y prácticamente todos se ven afectados en término de 24 h. Se han reportado más de 150 signos y síntomas, lo que incluye aquellos mostrados en el cuadro 474-3. Por lo general se desarrollan diarrea, vómito y dolor abdominal 3 a 6 h después de la ingestión de un pez con ciguatoxina. Los síntomas pueden persistir por 48 h y por lo general ceden en forma espontánea (incluso sin tratamiento). Un síntoma patognomónico es la inversión de la percepción táctil de los objetos fríos y calientes, signo que se desarrolla en algunas personas después de tres a cinco días y que puede persistir por meses. Tienden a ocurrir reacciones más graves en personas que habían sido afectadas previamente con esta enfermedad. Las personas que han ingerido pez loro (escaritoxina) pueden desarrollar envenenamiento clásico por ciguatera así como síndrome de "segunda fase" (después de un retraso de cinco a 10 días) de pérdida del equilibrio con ataxia locomotora, disimetría y temblor cinético o en reposo. Este síndrome puede persistir por dos a seis semanas.

CUADRO 474-3 Signos y síntomas representativos de intoxicación por ciguatera

Sistema	Signos/síntomas
Gastrointestinal	Dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea
Neurológico	Parestesias, prurito, entumecimiento o ardor de la lengua y faringe, sensación de "efervescencia" durante la deglución, odontalgia o disestesias dentales, disfagia, temblor, fasciculaciones, atetosis, meningismo, afonía, ataxia, vértigo, dolor y debilidad de las extremidades inferiores, visión borrosa, ceguera transitoria, hiporreflexia, convulsiones, coma
Dermatológico	Conjuntivitis, exantema maculopapular, vesículas cutáneas, dermografismo
Cardiovascular	Bradicardia, bloqueo cardiaco, hipotensión, falla respiratoria central[a]
Otro	Escalofrío, disuria, disnea, dispareunia, debilidad, fatiga, congestión y sequedad nasal, insomnio, sialorrea, diaforesis, cefalea, artralgias, mialgias

[a] Puede haber taquicardia e hipotensión después de la bradicardia e hipotensión transitorias potencialmente graves. La muerte es un evento raro.

Diagnóstico El diagnóstico diferencial de ciguatera incluye envenenamiento paralítico por mariscos, meningitis eosinofílica, botulismo tipo E, envenenamiento por insecticidas organofosforados, envenenamiento por tetrodotoxina e hiperventilación psicógena. A la fecha, el diagnóstico de envenenamiento por ciguatera se establece con bases clínicas, porque no existen pruebas de laboratorio que detecten de manera sistemática la ciguatoxina en sangre del ser humano. Se encuentra disponible la cromatografía líquida, espectrometría de masas para la ciguatoxina pero es de utilidad clínica limitada porque la mayor parte de instituciones de salud no tiene el equipo necesario para realizar la prueba. Puede utilizarse un inmunoanálisis enzimático de ciguatoxina o un radioinmunoanálisis para analizar pequeñas porciones del pez sospechoso, pero incluso estas pruebas podrían no detectar las pequeñas cantidades de la toxina que son necesarias para hacer que el pescado sea tóxico (0.1 ppb). Un nuevo análisis para neuroblastoma podría tener la sensibilidad suficiente para detectar pequeñas cantidades de toxina, pero no se encuentra disponible para uso clínico.

TRATAMIENTO ENVENENAMIENTO POR CIGUATERA

El tratamiento es de sostén y sintomático. La náusea y el vómito pueden controlarse con fármacos antieméticos como ondansetrón (4 a 8 mg/día IV). El jarabe de ipecacuana y el carbón activado no se recomiendan para envenenamientos por ciguatera. Para la hipotensión podría ser necesario administrar soluciones cristaloides por vía IV y, en casos poco comunes, fármacos vasopresores. Las bradiarritmias que pueden ocasionar insuficiencia cardiaca e hipotensión por lo general responden bien a la administración de atropina (0.5 mg/día IV, hasta 2 mg). Podría ser necesario el tratamiento combinado dirigido a objetivos terapéuticos con soluciones parenterales y tratamiento vasopresor. El prurito puede aliviarse con la administración de baños fríos y de hidroxizina (25 mg por VO cada 6 a 8 h). Se ha reportado que la amitriptilina (25 mg por VO cada 12 h) alivia el prurito y las disestesias. En tres casos de falta de respuesta a la amitriptilina, la tocainida parece ser eficaz. Se ha utilizado nifedipina para el tratamiento de las cefaleas y los trastornos de la circulación a fin de evitar la hipotensión, pero sólo después de que ha pasado la fase aguda del envenenamiento. La administración IV de manitol puede ser beneficiosa en casos moderados a graves en pacientes con buen estado de líquidos, en particular para el alivio de los síntomas neurológicos o cardiovasculares, aunque la eficacia de este tratamiento se ha puesto en duda y no se ha demostrado de manera definitiva. La administración inicia con 1 g/kg por día en 45 a 60 min durante la fase aguda (días 1 a 5). Si mejoran los síntomas, puede administrarse una segunda dosis en 3 a 4 h y una tercera dosis puede administrarse al día siguiente. Debe tenerse cuidado de evitar la deshidratación en pacientes que reciben este tratamiento. El mecanismo beneficioso en caso de intoxicación por ciguatera quizá sea el arrastre de agua por soluciones hiperosmóticas, al tiempo que corrige el edema de la célula de Schwann inducida por la ciguatoxina. El manitol también actúa en cierta forma como "barredor de iones hidroxilo" o puede producir inhibición competitiva de ciguatoxina en las membranas celulares.

Durante la recuperación de envenenamiento por ciguatera, la víctima debe eliminar de su dieta durante los siguientes seis meses pescados (frescos o conservados), salsas de pescado, mariscos, salsas de mariscos, bebidas alcohólicas, nueces y aceites de nueces. Debe evitarse el consumo de pescado en regiones donde la ciguatera es endémica. Todos los peces de gran tamaño o las especies depredadoras de arrecifes deben considerarse portadoras de ciguatoxina. No se deben consumir las morenas ni las vísceras de peces marinos tropicales.

INTOXICACIÓN DIARREICA POR MARISCOS

Ésta ocurre con el consumo de mariscos que causan enfermedad diarreica. El primer incidente sospechado, que ocurrió en los Países Bajos en 1961, se continuó con brotes epidémicos en Japón, Reino Unido y (en fecha reciente) en China. Los agentes causales son compuestos lipofílicos de ácido okadoico y dinofisistoxinas, que inhiben las fosfatasas de serina y treonina, con la consecuente acumulación y secreción continua de líquido en las células intestinales, lo que ocasiona diarrea. Los mariscos adquieren estas toxinas al alimentarse por dinoflagelados, en particular de los géneros *Dinophysis* y *Prorocentrum*.

Los síntomas incluyen diarrea, náusea, vómito, dolor abdominal y escalofríos. El inicio ocurre en 30 min a 12 h. La enfermedad por lo general

cede en forma espontánea y la mayor parte de los pacientes se recupera en tres o cuatro días; sólo unos cuantos casos requieren hospitalización. El tratamiento es de sostén y dirigido a la hidratación. Las toxinas pueden detectarse en muestras de alimentos y por bioanálisis en ratón, por inmunoanálisis y por cromatografía líquida de alto desempeño con detección por fluorometría (HPLC-FLD).

ENVENENAMIENTO PARALÍTICO POR MARISCOS

El envenenamiento paralítico por mariscos ocurre por la ingestión de cualesquiera de las variantes de los microorganismos filtrantes silvestres o de acuacultivo, lo que incluye almejas, ostras, vieiras, mejillones, quitones, lapas, estrellas de mar y cangrejos de arena. El origen de su toxicidad es la toxina química que acumulan y concentran al alimentarse de diversos dinoflagelados presentes en el plancton (p. ej., *Protogonyaulax*, *Ptychodiscus* y *Gymnodinium*) y protozoarios. Los microorganismos unicelulares del fitoplancton forman la base de la cadena alimentaria y en los meses cálidos del verano estos microorganismos proliferan de manera excesiva en aguas templadas y semitropicales en la costa rica en nutrientes. En Estados Unidos, el envenenamiento paralítico por mariscos se adquiere principalmente de mariscos recolectados del noreste de Estados Unidos, de la costa noroccidental del Pacífico y en Alaska. Estas especies de plancton pueden liberar cantidades masivas de metabolitos tóxicos en el agua y causar mortalidad de población marina y de aves. La toxina paralítica de los mariscos es hidrosoluble, termoestable y estable al ácido; no puede destruirse por la cocción ordinaria o por el congelamiento. Los alimentos contaminados son normales en cuanto al aspecto, olor y sabor. La toxina paralítica de mariscos mejor identificada más potente y señalada más a menudo es la saxitoxina, que toma su nombre de la almeja de Alaska *Saxidomus giganteus*. La saxitoxina parece antagonizar la conductancia de sodio, inhibir la transmisión neuromuscular al nivel de los axones y de la membrana muscular. La concentración de toxina >75 µg por 100 g de alimento se considera peligrosa para seres humanos. En 1972, durante la "marea roja" de Nueva Inglaterra las concentraciones de saxitoxina en mejillones azules excedieron 9 000 µg/100 g de alimento.

El inicio de las parestesias peribucales e intrabucales (sobre todo de los labios, lengua y encías) aparece unos cuantos minutos a pocas horas después de la ingestión de mariscos contaminados; estas parestesias progresan con rapidez afectando el cuello y la porción distal de las extremidades. La sensación ardorosa o de hormigueo más tarde cambia a parestesias. Se desarrollan otros síntomas con rapidez lo que incluye mareo, desequilibrio, incoordinación, debilidad, hiperreflexia, incoherencia, disartria, sialorrea, disfagia, sed, diarrea, dolor abdominal, náusea, vómito, nistagmo, disimetría, cefalea, diaforesis, pérdida de la visión, dolor torácico y taquicardia. Casi 2 a 12 h después de la ingestión pueden aparecer parálisis flácida e insuficiencia respiratoria. En ausencia de hipoxia, la víctima permanece alerta pero paralizada y hasta 12% de los pacientes fallece.

TRATAMIENTO **ENVENENAMIENTO PARALÍTICO POR MARISCOS**

El tratamiento es de sostén y se basa en los síntomas. Si la víctima busca atención médica en las primeras horas después del envenenamiento, el estómago debe ser vaciado con lavado gástrico y después realizar irrigación con 2 L de solución de bicarbonato de sodio al 2% (en alícuotas de 200 mL); no se ha demostrado que esta intervención sea beneficiosa, pero se basa en la noción de que la acidez gástrica puede incrementar la potencia de la saxitoxina. Como puede aparecer dificultad respiratoria de inicio rápido, no se recomienda la inducción del vómito. La administración de carbón activado (50 a 100 g) y de un catártico (sorbitol, 20 a 50 g) tiene sentido como tratamiento empírico, porque se cree que estas toxinas de mariscos se unen bien al carbón activado. Algunos autores recomiendan no administrar soluciones con magnesio (p. ej., ciertos catárticos), porque comentan que la hipermagnesemia podría contribuir a la supresión de la conducción nerviosa.

El problema más grave es la parálisis respiratoria. La víctima debe someterse a vigilancia estrecha por al menos 24 h de estancia hospitalaria para detectar insuficiencia respiratoria. Con el reconocimiento temprano de la insuficiencia respiratoria, la intubación endotraqueal y el uso de respiradores mecánicos podrían evitarse la anoxia del miocardio y la lesión cerebral por hipoxia. Si el paciente sobrevive por 18 h, el pronóstico es bueno para una recuperación completa.

No se cuenta con un análisis directo en suero humano para identificar la toxina que causa el envenenamiento paralítico por mariscos; el bioanálisis en ratones, que es de uso amplio, puede sustituirse por un bioanálisis de cultivo de tejidos. El enzimoinmunoanálisis de adsorción (ELISA) para la medición de toxinas específicas se encuentra en desarrollo, al igual que en la HPLC-FLD. Además, se encuentra en investigación un inmunoanálisis de inhibición que podría ser capaz de detectar de manera simultánea toxinas que causan parálisis por mariscos, intoxicación diarreica por mariscos y envenenamiento amnésico por toxinas de mariscos.

INTOXICACIÓN POR ÁCIDO DOMOICO (ENVENENAMIENTO AMNÉSICO POR TOXINAS DE MARISCOS)

A finales del año 1987 en el este de Canadá se documentó un brote epidémico de síntomas gastrointestinales y neurológicos (envenenamiento amnésico por toxinas de mariscos) en personas que consumieron mejillones, que estaban contaminados con ácido domoico. En este brote epidémico, la fuente de la toxina fue *Nitzschia pungens*, una diatomea ingerida por los mejillones. Desde el brote epidémico canadiense, se ha encontrado la toxina en mariscos de Estados Unidos, Reino Unido y España. En 1991, un brote epidémico de envenenamiento por ácido domoico en el estado de Washington se atribuyó al consumo de almejas navaja. El ácido domoico es un aminoácido neuroexcitador hidrosoluble, termoestable, con analogías bioquímicas con el ácido kaínico y el ácido glutámico, que se une a los receptores de glutamato de tipo kainato con una afinidad tres veces superior al ácido kaínico y es una toxina 20 veces más potente. Los mariscos deben ser analizados en busca de ácido domoico por bioanálisis en ratones y por HPLC. El límite regulatorio para el ácido domoico en mariscos es de 20 partes por millón.

Las anomalías observadas en las 24 h siguientes a la ingestión de mejillones contaminados (*Mytilus edulis*) incluyen excitación, confusión, desorientación y pérdida de la memoria. La mediana de tiempo de inicio es de 5.5 h. Otros signos y síntomas prominentes incluyen cefalea intensa, náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal cólico, hipo, arritmias, hipotensión, convulsiones, oftalmoplejía, dilatación pupilar, piloerección, hemiparesia, mutismo, gesticulación, agitación, labilidad emocional, estado de coma, secreciones bronquiales abundantes y edema pulmonar. El estudio histológico de tejido encefálico tomado durante la necropsia ha mostrado necrosis neuronal o pérdida celular y astrocitos y, más prominente en el hipocampo y en el núcleo amigdaloide, datos similares a los encontrados en animales envenenados con ácido kaínico. Varios meses después de la intoxicación primaria, las víctimas aún muestran déficit residual crónico de la memoria y neuropatía motora o axonopatía. No persisten datos de enfermedad no neurológica.

TRATAMIENTO **INTOXICACIÓN POR ÁCIDO DOMOICO**

El tratamiento es de sostén y se basa en los síntomas. Como la neuropatología del ácido kaínico parece ser mediada casi por completo por convulsiones, debe hacerse énfasis en el tratamiento anticonvulsivo, para lo cual el diazepam parece ser tan eficaz como cualquier otro fármaco.

ENVENENAMIENTO POR ESCOMBROIDES

El envenenamiento por peces escombroides puede ser el tipo más común de envenenamiento por alimentos marinos en todo el mundo. Aparece después del consumo de peces escombroides (como la caballa), lo que incluye albacora, atún rojo, atún aleta amarilla, caballa, paparda, pez aguja, sierra golfina, barrilete y bonito, así como peces no escombroides, como el dorado (Hawaiian mahimahi, *Coryphaena hippurus*), Arripis trutta (kahawai), sardina, marlín negro, anchoa, arenque, jurel y salmón del océano de Australia. En el noreste y porción media del Atlántico en Estados Unidos, la anchoa (*Pomatomus saltatrix*) se ha relacionado con envenenamiento por escombroides. Por el gran número de peces no escombroides que se han reconocido como tóxicos, el síndrome podría denominarse de manera más apropiada como *envenenamiento pseudoalérgico por pescado*.

Bajo condiciones de conservación o refrigeración inadecuada, la musculatura de estos peces de carne roja oscura sufre descomposición por las bacterias *Proteus morganii* y *Klebsiella pneumoniae* con la consecuente descarboxilación del aminoácido L-histidina a histamina, fosfato de histamina y clorhidrato de histamina. En los peces tóxicos se han observado concentraciones de histamina de 20 a 50 mg por 100 g, con concentraciones >400 mg/100 g en ocasiones. Sin embargo, es posible que algunos otros compuestos podrían ser la causa de esta intoxicación, porque grandes dosis de histamina oral no producen la afección. Se ha propuesto que una sustancia desconocida inhibe el metabolismo de la histamina, lo que favorece la desgranulación de las células cebadas para liberar histamina endógena o bien, actuar como agonista del receptor de histamina.

Cualquiera que sea la toxina o toxinas que participan en esta reacción, son termoestables y no son destruidas por la cocción doméstica o comercial. Los pescados afectados por lo general tienen un sabor metálico, pimienta; sin embargo tienen aspecto, olor y sabor normales. No todas las personas que consumen pescado contaminado sufren necesariamente de la enfermedad, quizá por distribución desigual de la descomposición en el pescado.

Los síntomas se desarrollan en 15 a 90 min después de la ingestión. La mayor parte de los casos son leves con hormigueo de labios y boca, dolor abdominal leve y náusea. Los cuadros más graves y la presentación descrita más a menudo incluye rubor cutáneo (claramente delimitado; se exacerba por la exposición a la luz ultravioleta; es particularmente pronunciado en cara, cuello y porción superior del tronco), sensación de calor sin incremento en la temperatura central, hiperemia conjuntival, prurito, urticaria y edema angioneurótico. Este síndrome puede progresar a broncoespasmo, náusea, vómito, diarrea, dolor epigástrico, dolor abdominal cólico, disfagia, cefalea, sed, faringitis, sensación puramente en las encías, palpitaciones, taquicardia, mareo e hipotensión. Sin tratamiento, los síntomas por lo general ceden en 8 a 12 h. Por el bloqueo de la histaminasa del tubo digestivo, la reacción puede ser más grave en personas que ingieren de manera simultánea isoniazida.

TRATAMIENTO ENVENENAMIENTO POR ESCOMBROIDES

El tratamiento se dirige antagonizar el efecto de la histamina con antihistamínicos, ya sea de tipo H1 o H2. Si el broncoespasmo es grave, puede utilizarse un broncodilatador inhalado (o rara vez, en circunstancias extremas, puede inyectarse epinefrina). Los glucocorticoides carecen de beneficio demostrado. La náusea y el vómito prolongado pueden vaciar la toxina del estómago, pero estos síntomas pueden controlarse con antieméticos específicos como ondansetrón o proclorperazina. La cefalea persistente del envenenamiento por escombroides puede responder a la cimetidina o a un antihistamínico similar si los analgésicos estándar no son eficaces.

475 Infestaciones por ectoparásitos y lesiones por artrópodos

Richard J. Pollack, Scott A. Norton

Entre los ectoparásitos se encuentran los artrópodos y organismos de otros tipos que infestan la piel y el pelo de los animales; los hospedadores les proporcionan sustento y albergue. Los ectoparásitos son capaces de penetrar a su hospedador y permanecer en su interior o cerca de su superficie o adherirse utilizando la boca y pinzas especializadas. Estos organismos pueden provocar daño mecánico directo, consumir sangre o nutrientes, inducir reacciones de hipersensibilidad, inocular toxinas, transmitir patógenos e incitar temor o repulsión. El ser humano es el único hospedador obligado de numerosos tipos de ectoparásitos y sirve como hospedero facultativo o de transporte (accidental) para muchos otros.

Los artrópodos que son ectoparásitos o que provocan lesiones de otra manera incluyen a los insectos (como pedículos, pulgas, avispas, chinches, hormigas, abejas y moscas), arácnidos (arañas, escorpiones, ácaros y garrapatas) y miriápodos. Ciertos nematodos (helmintos), como los de la familia Ancylostomatidae (cap. 256), son ectoparásitos, puesto que penetran la piel y migran sobre ella. Los pentastómidos (gusanos con forma de lengua) y las sanguijuelas son ectoparásitos poco frecuentes que pertenecen a otros *fila*.

Los artrópodos también son capaces de causar lesiones cuando intentan extraer sangre o al defenderse mordiendo, picando o exudando veneno. Varios arácnidos (arañas y escorpiones), insectos (abejas, abejorros, avispas, hormigas, moscas, hemípteros, orugas y escarabajos) y miriápodos generan daño mediante estos mecanismos. De manera similar, ciertos ectoparásitos (p. ej., garrapatas, ácaros y pulgas) que por lo general infestan a animales no humanos pueden tener utilidad médica. En Estados Unidos las lesiones causadas por picaduras y mordeduras de artrópodos son tan diversas y variables, que con muy poca frecuencia es posible identificar al agente causal preciso sin un espécimen genuino y pericia en taxonomía.

ESCABIOSIS

El ácaro de la sarna humana, *Sarcoptes scabiei* var. *hominis*, es una causa común de dermatosis pruriginosa; en el mundo hay cerca de 300 millones de personas infestadas en un momento determinado. Las hembras preñadas (que miden casi 0.3 mm de longitud) anidan de manera superficial dentro del estrato córneo y depositan tres huevos o más cada día. Las larvas de seis patas maduran y se transforman en ninfas de ocho patas y después en parásitos adultos. Las hembras adultas preñadas emergen a la superficie de la piel cerca de ocho días después y a continuación invaden de nuevo la epidermis del mismo hospedador o la de algún otro. Los ácaros hembra recién fertilizados se transfieren de persona a persona principalmente por contacto cutáneo; la transmisión se facilita en condiciones de hacinamiento, falta de higiene y promiscuidad. Si estos ácaros no entran en contacto con un hospedador en aproximadamente un día, mueren. La transmisión a través de fómites o de camas compartidas es mucho menos frecuente de lo que se piensa. En Estados Unidos la escabiosis representa hasta 5% de las causas para acudir a un dermatólogo. Los brotes ocurren en guarderías, hospitales, casas de reposo para adultos mayores y otras instituciones residenciales.

El prurito y el exantema iniciales vinculados con la escabiosis derivan de la sensibilización del hospedador a los ácaros y a sus excreciones y secreciones. La infestación inicial es asintomática por hasta seis semanas antes del inicio de prurito intenso; sin embargo, una infestación reincidente produce con rapidez una reacción de hipersensibilidad. Las madrigueras se rodean de infiltrados inflamatorios formados por eosinófilos, linfocitos e histiocitos, y después se desarrolla un sarpullido generalizado por hipersensibilidad en sitios remotos. El sistema inmunitario y el prurito que se genera limitan la mayoría de las infestaciones a menos de 15 ácaros por persona. La hiperinfestación por miles de ácaros (una condición conocida como *sarna costrosa* [antes llamada *sarna noruega*]) puede ocurrir por el uso de glucocorticoides, estados de inmunodeficiencia y enfermedades neurológicas o psiquiátricas que limitan la sensación de prurito, la respuesta de rascado o ambas situaciones.

El prurito por lo general se intensifica en las noches y después de tomar duchas con agua caliente. A menudo las madrigueras clásicas son difíciles de encontrar puesto que son escasas y las excoriaciones pueden oscurecerlas. Aparecen como líneas lóbregas y zigzagueantes en la epidermis superficial y tienen una longitud de 3 a 15 mm. Las lesiones de la escabiosis son más comunes en la región volar de las muñecas y en los espacios interdigitales. En los varones puede haber invasión del pene y del escroto. Con frecuencia aparecen de manera simétrica pápulas y vesículas pequeñas acompañadas a menudo de placas eccematosas, pústulas o nódulos en los genitales; en áreas de fricción; alrededor del ombligo y en la línea del cinturón; en las axilas; en la nalgas, y en el área superior de los muslos. Por lo general no se ven afectados la cara, el cuero cabelludo, el cuello, las palmas de las manos y las plantas de los pies, excepto en niños. La sarna costrosa a menudo se asemeja a la psoriasis; ambas condiciones se caracterizan por gruesas regiones de queratosis diseminadas, placas de descamación y uñas distróficas. En la sarna costrosa no aparecen las madrigueras características y los pacientes por lo general no experimentan prurito, aunque sus infestaciones son muy contagiosas y han sido responsables de brotes de escabiosis clásica en hospitales.

Se debe considerar la posibilidad de escabiosis en pacientes con prurito y lesiones cutáneas papulovesiculares, superficiales, simétricas y excoriadas en ubicaciones específicas, en particular si hay antecedentes de contacto domiciliario con una persona infestada. Hay que identificar y desbridar las madrigueras con una aguja estéril o con una navaja de bisturí. Asimismo, el tejido eliminado debe examinarse con microscopia en busca de ácaros, huevos y materia fecal. Las biopsias o los frotis de piel (incluyendo la biopsia superficial con cianoacrilato), las imágenes dermatoscópicas de las lesiones papulovesiculares y la inspección microscópica de cinta adhesiva transparente despegada de las lesiones también pueden ayudar a determinar el diagnóstico. En ausencia de huevos o ácaros identificables, el diagnóstico se basa en antecedentes de prurito, la exploración clínica y un vínculo epidemiológico. A menudo se confunden con escabiosis diversos tipos de dermatitis por otras causas, en particular en situaciones en las que se presume un brote. Los ácaros que producen sarna en otros animales en ocasiones generan irritación transitoria en humanos; sin embargo, no residen ni se reproducen en ellos.

TRATAMIENTO ESCABIOSIS

La crema de permetrina (5%) es menos tóxica que las preparaciones de lindano al 1% y es eficaz contra infestaciones resistentes al último fármaco. Los escabicidas se aplican en capas delgadas, pero de manera enérgica, detrás de los oídos y del cuello hacia abajo después de la ducha (la aplicación debe ser rigurosa en los espacios interdigitales, el

ombligo y debajo de las uñas) y se remueven de 8 a 14 h después con agua y jabón. Para que el tratamiento de la sarna costrosa sea efectivo, es necesario aplicar con anterioridad un queratolítico, como ácido salicílico al 6%, y después escabicidas sobre el cuero cabelludo, la cara y los oídos. En ocasiones es necesario tratar a los pacientes en múltiples ocasiones o usar numerosos agentes de manera secuencial. La FDA no ha aprobado el uso de ivermectina para tratar ninguna forma de escabiosis, sin embargo una sola dosis oral (200 µg/kg) es eficaz en personas sanas; los pacientes con sarna costrosa pueden requerir dos dosis separadas por un intervalo de una a dos semanas. Todos los escabicidas aprobados por la FDA requieren prescripción médica.

Las infestaciones por escabiosis se eliminan después de un día de tratamiento efectivo; sin embargo, la dermatitis pruriginosa (generada por la hipersensibilidad inducida por los ácaros muertos y sus productos remanentes) a menudo persiste durante semanas. El tratamiento reincidente innecesario con fármacos tópicos puede provocar dermatitis por contacto. Los antihistamínicos, los salicilatos y las lociones con calamina alivian el prurito durante el tratamiento. Asimismo, los glucocorticoides tópicos son útiles para aliviar el prurito que prevalece después del tratamiento. Para evitar infestaciones subsiguientes es imperativo planchar, lavar y secar la ropa de cama y las prendas de vestir a temperaturas elevadas. Es necesario tratar a personas que estén en contacto estrecho con individuos infectados, aunque no presenten síntomas.

NIGUAS Y OTROS ÁCAROS PICADORES

Las niguas son las larvas de los ácaros trombicúlidos (de las cosechas) que se alimentan por lo general de ratones que habitan localidades pastosas o con muchos arbustos en áreas tropicales, subtropicales y (con menor frecuencia) templadas durante los meses cálidos. Residen en la vegetación terrestre y se adhieren a hospedadores mamíferos que encuentran en su paso. Mientras se alimentan, las larvas secretan saliva con enzimas proteolíticas que crean una invaginación en forma de tubo en la piel del hospedero llamada *estilostoma*, la cual permite que el ácaro absorba los fluidos hísticos. Esta saliva es muy antigénica y genera lesiones papulares, papulovesiculares o papulourticantes extremadamente pruriginosas (≤2 cm de diámetro). Las pápulas se desarrollan después de horas a partir de la infestación en personas que ya han sido sensibilizadas a los antígenos salivales. Mientras están adheridos, estos ácaros aparecen como pequeñas vesículas eritematosas sobre la piel. En general las lesiones forman vesículas y desarrollan una base hemorrágica. El rascado, sin embargo, destruye de manera invariable el cuerpo de un ácaro. El prurito y la sensación quemante persisten durante semanas. El sarpullido es común en los tobillos y en áreas en las que la ropa obstruye el paso de los ácaros. Los repelentes son útiles para evitar las picaduras por niguas.

Muchos tipos de ácaros relacionados con aves y roedores peridomésticos son en particular problemáticos cuando invaden hogares y muerden a sus moradores. En Norteamérica el ácaro de las aves de corral (*Ornithonyssus sylviarum*), el ácaro rojo (*Dermanyssus gallinae*), el ácaro tropical de las ratas (*Ornithonyssus bacoti*) y el ácaro de los ratones domésticos (*Liponyssoides sanguineus*) por lo general se alimentan de aves de corral, diversos pájaros cantores y mamíferos pequeños. Son abundantes en los nidos de los hospedadores y en las regiones circundantes. Después de que sus hospederos naturales mueren o abandonan sus nidos, estos ácaros a menudo invaden residencias humanas. Aunque por su tamaño los ácaros casi nunca se observan, sus mordeduras pueden ser dolorosas y pruriginosas. Una vez que se ha confirmado la causa de la irritación, los ácaros de roedores o aves se eliminan mejor al erradicar a sus hospedadores, retirando los nidos y tratando las áreas afectadas con acaricidas adecuados. *Pyemotes* y otros ácaros que infestan granos, paja, queso, heno u otros productos, en ocasiones generan episodios de sarpullido e incomodidad similares y pueden producir una lesión dermatológica única llamada "signo de cometa" (una placa urticante en forma de estampado de cachemira).

El diagnóstico de dermatitis inducidas por ácaros (incluyendo a aquellas causadas por niguas) se basa en la confirmación de la identidad del ácaro o en antecedentes de exposición a la fuente de dichos parásitos. Los antihistamínicos orales o los esteroides tópicos pueden suprimir de manera temporal el prurito inducido.

PICADURAS Y PARÁLISIS POR GARRAPATAS

Las garrapatas se adhieren de manera superficial a la piel y se alimentan sin producir dolor; la sangre es su único alimento. Sus excreciones salivales son activas en términos biológicos y pueden producir reacciones locales, inducir fiebre, provocar parálisis y transmitir diversos patógenos. Existen dos familias principales de garrapatas; una está compuesta por organismos duros (*ixodidae*) y la otra por blandos (*argasidae*). En general, las garrapatas blandas se adhieren durante menos de una hora, dejando máculas eritematosas después de que se desprenden. Algunas especies en África, el oeste de Estados Unidos y México producen dolorosas lesiones hemorrágicas. Las garrapatas duras son mucho más comunes y transmiten la mayoría de las infecciones conocidas. Aquéllas se adhieren a su hospedador y se alimentan durante muchos días, en ocasiones hasta por más de una semana. En los sitios en los que pican dichos artrópodos se desarrollan con frecuencia pequeñas áreas de induración, a menudo de color púrpura, que pueden estar rodeadas de un anillo eritematoso. En ocasiones se desarrolla una escara necrótica llamada *tâche noire*. Los nódulos crónicos que se generan (granulomas persistentes por mordedura de garrapata) pueden medir algunos centímetros de diámetro y persistir meses después de la remoción de la garrapata. Estos granulomas se tratan con glucocorticoides inyectados de manera directa en las lesiones o mediante escisión quirúrgica. La fiebre inducida por garrapatas, no vinculada con la transmisión de patógeno alguno, a menudo se acompaña de cefalea, náusea y malestar general, pero por lo común desaparece en menos de 36 h después de la remoción del ectoparásito.

Se cree que la parálisis por mordedura de garrapata (una parálisis flácida, aguda y que progresa de manera ascendente, semejante al síndrome de Guillain-Barré) es provocada por una o más toxinas contenidas en la saliva del parásito, las cuales bloquean la transmisión neuromuscular y disminuyen la conducción nerviosa. Esta complicación inusual se ha registrado después de la mordedura de más de 60 tipos de garrapatas, aunque en Estados Unidos algunas especies del género *Dermacentor* (cuyos hospederos son los perros y la madera) están involucradas con mayor frecuencia. La debilidad comienza de manera simétrica en las extremidades inferiores menos de seis días después de la adhesión de la garrapata, asciende de forma simétrica durante varios días y puede culminar en parálisis total de las extremidades y de los pares craneales. Los reflejos osteotendinosos profundos disminuyen de intensidad o se encuentran ausentes; sin embargo, la exploración sensitiva y los datos observados en una punción lumbar son por lo común normales. Al remover las garrapatas por lo general se observa una mejoría rápida en pocas horas y después de varios días la recuperación es total, aunque la condición de los pacientes puede continuar deteriorándose durante un día completo. Si no se remueve la garrapata puede surgir disartria, disfagia y por último muerte por aspiración o parálisis respiratoria. El diagnóstico depende de la observación del parásito, que a menudo se esconde debajo del cabello. Un antisuero que actúa contra la saliva de *Ixodes holocyclus*, una causa habitual de parálisis por mordedura de garrapata en Australia, revierte de manera eficaz la parálisis provocada por este organismo.

Si las garrapatas duras se remueven en las 36 h posteriores a su adhesión, casi siempre se evita la transmisión de agentes patógenos como los que provocan la enfermedad de Lyme, babesiosis, anaplasmosis y ehrlichiosis, aunque muchos virus diseminados por estos parásitos pueden transmitirse con mayor rapidez. Las garrapatas se remueven mediante tracción con fórceps de punta fina, colocados con firmeza alrededor de la boca del arácnido. Para evitar contaminación accidental con patógenos contenidos en los fluidos de la garrapata, es importante que la manipulación sea cuidadosa (para evitar la fragmentación del parásito) y emplear guantes. El uso de vendajes oclusivos, calor o ciertas sustancias (para que la garrapata se desprenda) sólo retrasa el desprendimiento. Después de que se ha quitado el arácnido, debe desinfectarse el sitio de la mordedura. En ocasiones permanecen fragmentos de la boca en la piel, pero por lo general se desprenden de manera espontánea después de algunos días de la remoción. Aunque son un tanto controversiales, los lineamientos actuales de los *Centers for Disease Control and Prevention* sugieren que en vez de esperar que surja eritema migratorio, que se tengan resultados de pruebas de laboratorio o que ocurra la seroconversión a antígenos para diagnosticar la enfermedad de Lyme, se debe administrar profilaxia con una sola dosis oral de doxiciclina (200 mg) en las 72 h posteriores a la remoción en pacientes adultos en quienes se sospecha de picaduras por garrapatas del venado **(fig. 475-1)** en Wisconsin, Minnesota y de Maryland a Maine, donde la enfermedad de Lyme es endémica.

INFESTACIÓN POR PIOJOS (PEDICULOSIS Y PTHIRIASIS)

Tres tipos de piojos humanos y sus ninfas se alimentan al menos una vez al día, ingiriendo sólo sangre humana. Los piojos de la cabeza (*Pediculus capitis*) infestan en primera instancia el cabello, los piojos del cuerpo (*Pediculus humanus*) la ropa y los piojos púbicos o ladillas (*Pthirus pubis*) principalmente el vello púbico. La saliva de los piojos produce un pruriginoso sarpullido morbiliforme en algunas personas sensibilizadas. Las hembras de *P. capitis* y de *P. pubis* cementan con firmeza sus huevos (liendres) al pelo, mientras que las de *P. humanus* los adhieren a la ropa, en particular a hilos a lo largo de costuras de la tela. Después de cerca de 10

FIGURA 475-1. Garrapatas del venado (*Ixodes scapularis*, garrapatas de patas negras) sobre un centavo: larva (***debajo del oído***), ninfa (***a la derecha***), macho adulto (***arriba***) y hembra adulta (***a la izquierda***).

FIGURA 475-2. Piojo de la cabeza adulto hembra (*Pediculus capitis*) sobre un peine para extraer liendres (huevos de piojos).

días de desarrollo dentro del huevo, la ninfa eclosiona. Los huevos vacíos prevalecen pegados durante meses.

En Norteamérica, los piojos de la cabeza infestan a cerca de 1% de los niños en edad escolar. *P. capitis* se transmite en primera instancia por contacto directo entre cabezas en vez de por fómites como sombreros, ropa de cama, cepillos, peines u otros implementos de aseo personal. Las infestaciones crónicas por dichos organismos tienden a ser asintomáticas. El prurito, provocado principalmente por hipersensibilidad a la saliva de los piojos, en general es transitorio y de intensidad leve. Al ser removidos de una persona mueren por desecación e inanición en cerca de un día. Hasta donde se sabe, estos organismos no son vectores naturales de ningún patógeno.

Los piojos corporales permanecen en la ropa excepto cuando se alimentan y por lo común mueren en dos días o menos si se separan de su hospedador. En la mayoría de los países occidentales estos parásitos se encuentran por lo general en una pequeña proporción de personas indigentes; sin embargo, su prevalencia puede aumentar después de desastres naturales o causados por humanos, cuando las víctimas están en contacto cercano con individuos infestados con quienes comparten residencia. Los piojos del cuerpo se adquieren por contacto directo o al compartir ropa o aditamentos de cama infestados. Estos organismos son vectores de los agentes etiológicos del tifus (epidémico) (cap. 211) y de la fiebre recidivante transmitidos por piojos (cap. 209) y del agente causal de la fiebre de las trincheras (cap. 197). Las picaduras pruriginosas son muy comunes alrededor de la línea del cuello. Las infestaciones crónicas generan hiperpigmentación posinflamatoria y engrosamiento de la piel, signos conocidos en conjunto como *enfermedad del vagabundo*.

Los piojos púbicos o ladillas se transmiten en primer lugar por contacto sexual. Se encuentran de manera predominante en el vello púbico y con menor frecuencia en el vello axilar o facial, incluyendo las pestañas. Los niños y los adultos pueden adquirir piojos púbicos por contacto sexual o mediante contacto cercano no coital. En los sitios de las picaduras se desarrollan máculas pruriginosas azuladas de casi 3 mm de diámetro (*maculae ceruleae*). Las infestaciones de las pestañas por lo general están acompañadas de blefaritis.

A menudo se sospecha pediculosis por la detección de liendres cementadas con firmeza al pelo o a la ropa. Muchas liendres genuinas, sin embargo, están muertas o son vestigios eclosionados de una infestación previa. A menudo estas pseudoliendres se consideran signos de una infestación activa. La confirmación de una infestación por piojos, en consecuencia, se sustenta en el descubrimiento de un piojo vivo.

TRATAMIENTO INFESTACIÓN POR PIOJOS

En general, el tratamiento se justifica nada más cuando se encuentran piojos vivos. La presencia sólo de liendres es evidencia de una infestación previa, no necesariamente de una actual. La remoción mecánica de piojos y sus huevos con un peine de dientes finos y angostos (fig. 475-2) a menudo es infructuosa. El tratamiento de infestaciones activas recién identificadas por lo general se basa en la aplicación tópica de soluciones de permetrina o piretrinas a casi 1% durante 10 min, con una segunda aplicación 10 días después. Los piojos que sobreviven a este tratamiento pueden ser resistentes a los piretroides. Las infestaciones crónicas se tratan aplicando malatión al 0.5% por 12 h o menos. El lindano se aplica sólo por 4 min, pero parece ser menos efectivo y tiene mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas, en particular cuando se utiliza de manera errónea. Se ha informado que existen piojos de la cabeza resistentes a la permetrina, al malatión y al lindano. Los pediculicidas tópicos más recientes aprobados por la FDA contienen alcohol bencílico, dimeticona, spinosad e ivermectina. Aunque los niños infestados por piojos de la cabeza (o aquellos que sólo tienen liendres remanentes de una infestación previa) se aíslan o excluyen a menudo de las escuelas, esta práctica con mayor frecuencia se considera injustificada e ineficaz.

Los piojos corporales por lo general se eliminan con duchas y con el uso de ropa limpia. Puede ser necesario aplicar pediculicidas tópicos desde la cabeza hasta los pies en pacientes hirsutos. Los piojos se eliminan de la ropa de cama y de las prendas de vestir al calentarlas a 55°C (≥131°F) o más en una secadora de ropa durante 30 min o mediante el planchado. Durante periodos de conflicto civil y después de desastres naturales se justifica la eliminación masiva de emergencia de piojos, para reducir el riesgo de transmisión de patógenos.

Las infestaciones púbicas de piojos se tratan con pediculicidas tópicos, excepto por las infestaciones de los párpados (*pthiriasis palpebrum*), que por lo general responden a la aplicación de vaselina por tres a cuatro días.

MIASIS (INFESTACIÓN POR LARVAS DE MOSCAS)

El término *miasis* se refiere a infestaciones de tejidos vivos o necróticos (o cavidades corporales) por diversos tipos de larvas de moscas, que producen diferentes síndromes clínicos dependiendo de la especie.

En regiones forestadas del centro y el sur de América, las larvas de *Dermatobia hominis* (tórsalo) producen pápulas forunculares o nódulos subcutáneos ≤3 cm de diámetro. Una hembra adulta preñada captura a un mosquito o a algún otro insecto hematófago y deposita sus huevos en el abdomen de su víctima. Cuando el insecto portador ataca a un hospedador humano o bovino muchos días después, la calidez y la humedad de la piel del hospedador estimulan la eclosión de los huevos. Las larvas emergentes penetran con rapidez la piel intacta. Después de seis a 12 semanas de desarrollo, las larvas maduras emergen de la piel y caen al suelo para formar pupas y después convertirse en adultos.

La mosca tumbu africana (*Cordylobia anthropophaga*) deposita sus huevos en arena húmeda, en hojarasca o en ropa secándose en la intemperie, en particular en aquella que está contaminada con orina o sudor. Las larvas salen de los huevos al entrar en contacto con el cuerpo de un hospedador y penetran la piel, produciendo lesiones forunculares de las cuales emergen larvas alrededor de nueve días después. Se sospecha de miasis furuncular cuando hay lesiones molestas con poros de respiración en el centro que emiten burbujas cuando se sumergen en agua. La sensación de movimiento debajo de la piel del paciente puede causar estrés emocional grave.

Se puede inducir la salida de las larvas si se tapa el poro de ventilación con vaselina o alguna otra sustancia oclusiva. La remoción puede facilitarse mediante la inyección de un anestésico local en el tejido circundante; sin embargo, en ocasiones es necesaria la escisión quirúrgica porque las larvas de algunas especies tienen espinas que apuntan hacia arriba y que las mantienen con firmeza en su lugar.

Otras larvas de moscas causan miasis furuncular. Por ejemplo, los reznos del estro del caballo (*Gasterophilus intestinalis*) emergen de huevos depositados en los flancos de los caballos y pueden entrar en contacto con humanos e infestarlos. Después de penetrar la piel humana, estas larvas rara vez maduran; sin embargo, pueden migrar durante semanas a través de la dermis. La erupción pruriginosa y serpiginosa resultante se asemeja a la larva *migrans* cutánea causada por algunas especies de *Ancylostoma*,

en particular las que afectan a caninos y felinos (cap. 256) Los reznos de los estros de los conejos o de los roedores (especies de *Cuterebra*) provocan miasis dérmica o traqueopulmonar de manera ocasional.

Ciertas moscas son atraídas por la sangre y el pus, y depositan sus huevos en úlceras abiertas o supurantes. Las larvas que acaban de eclosionar entran a las heridas o a la piel enferma. Los gusanos de numerosos tipos de moscas verdes (especies de *Lucilia/Phaenicia*) por lo general permanecen en la superficie de tejidos necróticos y se confinan en ellos. En ocasiones se utilizan de manera intencional "larvas quirúrgicas" estériles criadas sólo con el objetivo de desbridar heridas. Las larvas de la mosca del gusano barrenador, *Cochliomyia*, y las de la moscarda de la carne invaden con mayor profundidad a los tejidos viables y producen lesiones supurativas extensas. Las larvas que infestan las heridas también entran en ocasiones a cavidades corporales como la boca, la nariz, los oídos, los senos paranasales, el ano, la vagina y las vías urinarias inferiores, en particular en pacientes inconscientes o debilitados. Las consecuencias van desde la colonización no dañina hasta la destrucción de la nariz, meningitis y sordera. El tratamiento consiste en la remoción de las larvas y la desbridación de los tejidos.

Las larvas que provocan miasis foruncular y de las heridas también pueden provocar oftalmomiasis. Las secuelas incluyen formación de nódulos en los párpados, desprendimiento de la retina y destrucción del globo ocular. La presencia de larvas en las heces de humanos es resultado de la deposición de huevos o de larvas por moscas sobre la materia fecal recién expulsada, no de una infestación larvaria intestinal.

PENTASTOMIASIS

Los pentastómidos (gusanos con forma de lengua) habitan las vías respiratorias de reptiles y mamíferos carnívoros. La infestación humana por *Linguatula serrata* es común en el Medio Oriente y resulta del consumo de larvas enquistadas en el hígado crudo o los ganglios linfáticos de ovejas y cabras, que son los hospedadores intermediarios genuinos de *L. serrata*. Las larvas migran a la nasofaringe y producen un síndrome agudo autolimitante (conocido como *halzoun* o *marrara*) caracterizado por dolor y prurito en la faringe y los oídos, tos, ronquera, disfagia y disnea. La formación de edema grave puede provocar obstrucción que requiere de traqueostomía. También se ha descrito invasión ocular. El diagnóstico se confirma con la presencia de larvas que miden ≤10 mm en el flujo nasal (que es copioso) o en el vómito. Otro gusano con forma de lengua, *Armillifer armillatus*, es capaz de infectar a individuos que consumen sus huevos en alimentos o bebidas contaminados o después de manipular al hospedador definitivo, la pitón africana. Las larvas se enquistan en varios órganos, sin embargo provocan síntomas con muy poca frecuencia. Puede ser necesario remover los quistes por medios quirúrgicos conforme crecen durante las mudas, pero por lo general se encuentran como hallazgos incidentales durante las autopsias. Las lesiones inducidas por parásitos pueden interpretarse de manera errónea como procesos carcinógenos; el diagnóstico correcto se confirma mediante estudios de histopatología. Se han reportado síndromes de tipo larva *migrans* cutánea producidos por otros pentastómidos en el sureste de Asia y en Centroamérica.

INFESTACIONES POR SANGUIJUELAS

Las sanguijuelas que tienen importancia médica son los gusanos anélidos que se adhieren a sus hospedadores con quijadas cortantes quitinosas y extraen sangre a través de succionadores musculares. Las sanguijuelas medicinales (*Hirudo medicinalis*) aún se utilizan de manera ocasional con propósitos terapéuticos para reducir la congestión venosa en colgajos quirúrgicos o partes del cuerpo reimplantadas. Esta práctica se complica por sangrado intratable, infecciones de heridas, mionecrosis y septicemia por *Aeromonas hydrophila*, un microorganismo que coloniza las vías digestivas de sanguijuelas disponibles en el mercado.

Las sanguijuelas acuáticas ubicuas que parasitan a los peces, las ranas y las tortugas se adhieren con facilidad a la piel de los humanos y succionan sangre con avidez. Las sanguijuelas arbóreas terrestres que viven en la vegetación húmeda de selvas tropicales son más notorias. La adhesión por lo general no es dolorosa y las sanguijuelas se desprenden por sí mismas cuando están saciadas con sangre. La hirudina, un poderoso anticoagulante secretado por estos organismos, causa sangrado continuo después del desprendimiento. La cicatrización de heridas causadas por estos anélidos es lenta, y las infecciones bacterianas no son inusuales. Muchos tipos de sanguijuelas acuáticas en África, Asia y el sur de Europa pueden entrar a la boca, la nariz y las vías genitourinarias y adherirse a las superficies mucosas en lugares tan profundos como el esófago y la tráquea. Las sanguijuelas que se adhieren de manera externa por lo general se desprenden después de saciarse; sin embargo, la remoción se agiliza mediante raspado gentil paralelo a los succionadores anterior y posterior, los cuales utilizan dicho organismo para adherirse y alimentarse. Algunos especialistas refieren que es posible remover sanguijuelas con alcohol, sal, vinagre, repelente de insectos, una llama, algún instrumento caliente o mediante la aplicación de otras sustancias nocivas. Los anélidos adheridos en el interior de un hospedador se desprenden con gargarismos de solución salina o mediante tracción con fórceps.

PICADURAS DE ARAÑA

De las más de 30 000 especies de arañas conocidas, sólo alrededor de 100 se defienden de manera agresiva y tienen colmillos lo suficientemente largos para penetrar la piel humana. El veneno que algunas arañas utilizan para inmovilizar y digerir a sus presas causa necrosis cutánea y toxicidad sistémica. Las picaduras de la mayoría de estos organismos son dolorosas e inertes; sin embargo, el veneno de las arañas reclusas o violinistas (especies de *Loxosceles*) y el de las arañas viudas (especies de *Latrodectus*) pueden poner en riesgo la vida. Es importante identificar a la araña agresora puesto que existen tratamientos específicos para mordeduras de arañas viudas y debido a que las lesiones atribuidas a dichos organismos a menudo tienen otras causas. Excepto en casos en los que el paciente de hecho observa a una araña justo después de ser atacado o que huye del sitio, las lesiones que se reportan como reacciones por picaduras de estos arácnidos la mayoría de las veces tienen otra etiología o son consecuencia de infecciones por bacterias como el *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA, *methicillin-resistant* Staphylococcus aureus).

Picaduras de arañas reclusas y aracnoidismo necrótico Las arañas reclusas marrón viven por lo general en el sur y el centro de Estados Unidos y tienen parientes cercanos en Centroamérica, Suramérica, África y el Medio Oriente. Las picaduras de la araña reclusa marrón por lo común sólo causan lesiones menores, con edema y eritema. El envenenamiento, sin embargo, provoca de manera ocasional necrosis dérmica y subcutánea graves y aun con menor frecuencia hemólisis sistémica. Estas arañas no son agresivas con los humanos y pican sólo si son amenazadas u oprimidas contra la piel. Se esconden debajo de rocas y troncos o en cuevas y madrigueras de animales. Invaden los hogares y buscan sitios oscuros y tranquilos para ocultarse, como armarios y pliegues de la ropa o debajo de muebles y basura acumulados en almacenes, estacionamientos y áticos. A pesar de su impresionante abundancia en algunos hogares, estas arañas pican a humanos con muy poca frecuencia. Los ataques suceden cuando la víctima se viste y ocurren en primera instancia en las manos, los brazos, el cuello y los cuadrantes inferiores del abdomen.

Al inicio, la picadura no provoca dolor o puede producir una sensación punzante. En el transcurso de pocas horas, el sitio de la lesión se hace doloroso y pruriginoso, con induración central rodeada por una pálida zona isquémica circundada por eritema. En la mayoría de los casos la lesión sana sin tratamiento en unos cuantos días. En eventos graves el eritema se disemina y el centro de la lesión se torna hemorrágico o necrótico con una ulceración superficial. Después se forma una escara negra que se desprende varias semanas después, dejando una úlcera que de manera eventual puede crear una cicatriz hendida. La curación por lo general ocurre en seis meses o menos tiempo, pero puede tardar hasta tres años si se afecta el tejido adiposo. Las complicaciones locales incluyen lesiones de los nervios e infecciones bacterianas secundarias. En ocasiones se presentan fiebre, escalofríos, debilidad, cefalea, náusea, vómito, mialgia, artralgia, sarpullido maculopapular y leucocitosis hasta ≤72 h después de la picadura. No se han confirmado los reportes de muertes atribuidas a ataques de arañas reclusas marrón norteamericanas.

TRATAMIENTO **PICADURAS DE ARAÑAS RECLUSAS**

El manejo inicial incluye reposo, elevación, compresión y la aplicación de hielo (RICE, por sus siglas en inglés, *rest, ice, compression, elevation*). Es necesario administrar antihistamínicos, analgésicos, antibióticos y profilaxia contra el tétanos, si está indicado. La desbridación temprana o la escisión quirúrgica de la herida sin cierre retrasa la curación. El uso sistemático de antibióticos o dapsona es innecesario. Se debe vigilar a los pacientes de manera estricta en busca de signos de hemólisis, insuficiencia renal y otras complicaciones sistémicas.

Picaduras de arañas viudas La viuda negra es una araña común en el sureste de Estados Unidos, su cuerpo mide 1 cm o menos y su longitud incluyendo las patas puede ser de hasta 5 cm. Es de color negro brillante y ostenta una marca similar a un reloj de arena en el abdomen ventral. Otras especies peligrosas de *Latrodectus* se encuentran en diversas regiones templadas y subtropicales del mundo. Las picaduras de las viudas negras hembra son notorias por sus poderosas neurotoxinas.

Las arañas viudas tienden sus telarañas debajo de piedras, troncos, plantas o pilas de piedras y en espacios oscuros en graneros, garajes y letrinas. Los ataques son más frecuentes durante el verano y al inicio del otoño y ocurren cuando se atrapa o provoca a uno de estos artrópodos o se perturba su telaraña. Al inicio la picadura se percibe como un piquete de alfiler o puede no notarse. Las marcas de punción de los colmillos son poco comunes. El veneno que se inyecta no produce necrosis local y algunas personas no experimentan otros síntomas. La latrotoxina α, el componente más activo del veneno, se une de manera irreversible a las terminales nerviosas presinápticas e induce la liberación y la depleción eventual de acetilcolina, noradrenalina y otros neurotransmisores. Calambres dolorosos se dispersan en un lapso de 60 min del sitio de la picadura a músculos grandes de las extremidades y del tronco. La presencia de rigidez extrema de los músculos abdominales y dolor intenso sugiere peritonitis; sin embargo, el abdomen no es hipersensible a la palpación y no se justifica la cirugía. El dolor comienza a ceder en las primeras 12 h, pero puede recurrir durante muchos días o semanas antes de desaparecer de manera espontánea. Un amplio rango de otras secuelas neurológicas incluye sialismo, diaforesis, vómito, hipertensión, taquicardia, disnea, ansiedad, cefalea, debilidad, fasciculaciones, parestesias, hiperreflexia, retención urinaria y contracciones uterinas y trabajo de parto prematuro en mujeres embarazadas. Asimismo, se han informado casos de rabdomiólisis e insuficiencia renal. En personas muy jóvenes, ancianas o debilitadas, pueden ser fatales eventos de paro respiratorio, hemorragia cerebral o insuficiencia cardiaca.

TRATAMIENTO **PICADURAS DE ARAÑAS VIUDAS**

El tratamiento consiste en RICE y profilaxia contra el tétanos. La hipertensión que no responde a analgésicos y antiespasmódicos (p. ej., benzodiacepinas o metocarbamol) requiere tratamiento farmacológico antihipertensivo específico. La eficacia y la seguridad de los antídotos para el veneno de la viuda negra y el de la araña de espalda roja son controversiales debido a la probabilidad de experimentar anafilaxia o enfermedad del suero.

Tarántulas y otras arañas Las tarántulas son arañas hirsutas de las cuales 30 especies se encuentran en Estados Unidos, muchas de ellas en el sureste. Las tarántulas, que se han convertido en mascotas domésticas populares, por lo general se importan de Centroamérica y Suramérica. Estos artrópodos pican sólo cuando se les amenaza y por lo general no causan más daño que una picadura de abeja; sin embargo, en ocasiones el veneno provoca dolor intenso e inflamación. Muchas especies de tarántulas están cubiertas con pelos urticantes que se desprenden en millares cuando éstas frotan sus patas traseras contra su abdomen dorsal. Estos filamentos son capaces de penetrar la piel humana y producir pápulas pruriginosas que persisten durante semanas. Si se manipula a una tarántula chilena rosada, una mascota popular, sin usar guantes o sin lavarse las manos después del manejo, los pelos se pueden transferir a los ojos y provocar una inflamación ocular devastadora. El tratamiento de las picaduras incluye lavado local, elevación del área afectada, profilaxia contra el tétanos y administración de analgésicos. En casos de exposición a pelos urticantes se administran antihistamínicos y glucocorticoides, sistémicos o tópicos.

Atrax robustus, una araña australiana que teje su tela en forma de embudo, y especies de *Phoneutria*, la araña bananera de Suramérica, se encuentran entre las arañas más peligrosas del mundo debido a su comportamiento agresivo y a sus potentes neurotoxinas. El envenenamiento por *A. robustus* provoca un síndrome neuromotor que progresa con rapidez, capaz de causar la muerte en 2 h. La picadura de la araña bananera genera dolor local intenso seguido de síntomas sistémicos intensos y parálisis respiratoria capaz de provocar la muerte en 2 a 6 h. Hay antídotos específicos disponibles para el veneno de cada uno de estos arácnidos. Las arañas de saco amarillo (especies de *Cheiracanthium*) son comunes en los hogares en todo el mundo. Sus picaduras, aunque son dolorosas, por lo general sólo producen eritema, edema y prurito menores.

PICADURAS DE ESCORPIÓN

Los escorpiones son arácnidos que se alimentan de artrópodos que radican en la tierra y de lagartijas pequeñas. Paralizan a sus presas y se defienden inyectando veneno con un aguijón que se encuentra en la punta de su cola. Es importante reconocer entre las picaduras de escorpiones inocuas y los envenenamientos potencialmente letales que producen cerca de 30 de las casi 1 000 especies conocidas y que causan más de 5 000 muertes en el mundo cada año. Los escorpiones son nocturnos y se esconden durante el día en hendiduras o madrigueras y debajo de maderos, cortezas de troncos desprendidas o piedras. En ocasiones entran a los hogares y a las tiendas de campaña y se esconden en zapatos, ropa o camas. Los escorpiones pican a los humanos sólo cuando se les amenaza.

De las cerca de 40 especies que se encuentran en Estados Unidos, sólo los escorpiones de las cortezas (p. ej., *Centruroides sculpturatus* [*C. exilicauda*] en el sureste) producen venenos potencialmente letales para los seres humanos. Estas sustancias contienen neurotoxinas que inducen que los conductos de sodio permanezcan abiertos. La inoculación de estas ponzoñas por lo general provoca inflamación leve; sin embargo, al percutir el área afectada (*prueba del golpeteo*) se genera dolor prominente, parestesias e hiperestesias. Estos síntomas se dispersan con rapidez a otros sitios; en horas se desarrolla disfunción de los nervios craneales e hiperexcitabilidad de los músculos esqueléticos. Los pacientes presentan ansiedad, visión borrosa, movimientos oculares anormales, salivación profusa, lagrimeo, rinorrea, disartria, dificultad para controlar secreciones, diaforesis, náusea y vómito. Las contracciones, los espasmos y los temblores musculares pueden confundirse con convulsiones. Las complicaciones incluyen taquicardia, arritmias, hipertensión, hipertermia, rabdomiólisis y acidosis. Los síntomas progresan hasta su máxima gravedad en casi 5 h y remiten en uno a dos días, aunque el dolor y las parestesias pueden durar semanas. Los eventos de paro respiratorio fatal son más comunes en niños pequeños y en ancianos.

Envenenamientos por *Leiurus quinquestriatus* en el Medio Oriente y el norte de África; por *Mesobuthus tamulus* en India; por especies de *Androctonus* en el litoral mediterráneo, en el norte de África y en el Medio Oriente, y por *Tityus serrulatus* en Brasil causan la liberación masiva de catecolaminas endógenas con crisis hipertensivas, arritmias, edema pulmonar y daño del miocardio. Las picaduras de *Tityus trinitatis* en personas que radican en Trinidad provocan pancreatitis aguda y las de los escorpiones sudafricanos *Parabuthus* y *Buthotus* se complican con toxicidad del sistema nervioso central. Las picaduras del artrópodo iraní *Hemiscorpius lepturus* son capaces de generar necrosis hística y hemólisis.

Las picaduras de la mayoría de las otras especies provocan dolor local agudo inmediato seguido de edema, equimosis y sensación quemante. Los síntomas por lo general remiten en unas cuantas horas y la piel no se descama. En ocasiones se desarrollan reacciones alérgicas al veneno.

TRATAMIENTO **PICADURAS DE ESCORPIÓN**

Identificar al escorpión agresor ayuda a determinar el curso del tratamiento. Las picaduras de especies no letales requieren cuando más la aplicación de hielo sobre el área afectada y la administración de analgésicos y antihistamínicos. Debido a que la mayoría de las víctimas experimenta sólo malestar local, el manejo puede ser ambulatorio con la instrucción de regresar al servicio de emergencias si experimentan signos de disfunción neuromuscular o de los nervios craneales. Cuidados de sostén agresivos y el uso sensato de antídotos reducen o impiden la muerte en los casos de envenenamiento más graves. La absorción del veneno disminuye manteniendo al paciente calmado y con la aplicación de vendajes compresivos y hielo sobre el sitio de la picadura. La infusión de midazolam por vía intravenosa (IV) controla la agitación y los espasmos musculares involuntarios producidos por las picaduras de estos arácnidos. Es imperativo vigilar de forma estrecha a los pacientes con síntomas neuromusculares tratados con este medicamento y otros sedantes o narcóticos debido al riesgo de paro respiratorio. La hipertensión y el edema pulmonar responden al nifedipino, al nitroprusiato, a la hidralazina o a la prazosina. Las bradiarritmias peligrosas por lo regular se controlan con atropina.

En muchos países están disponibles antídotos comerciales para algunas de las especies más peligrosas. En la actualidad hay un antisuero equino disponible para el veneno de *C. sculpturatus* aprobado por la FDA. La administración IV de antisuero restablece con rapidez la función de los nervios craneales y mejora los síntomas musculares. Análisis sobre la eficacia y el costo de estos antídotos sugieren aplicarlos sólo en los envenenamientos más graves.

PICADURAS DE HIMENÓPTEROS

Los insectos que pican en defensa propia o para someter a sus presas pertenecen al orden de los himenópteros, que incluye abejas, avispas, avispones, especies del género *Vespula* y hormigas. Sus venenos contienen una amplia gama de aminas, péptidos y enzimas que provocan reacciones sistémicas y locales. Aunque el efecto tóxico de múltiples picaduras puede ser letal para el ser humano, cerca de las más de 100 muertes provocadas por picaduras de himenópteros en Estados Unidos cada año son resultado de reacciones alérgicas.

Picaduras de abejas y avispas El aguijón de una abeja melífera (*Apis mellifera*) es único puesto que tiene púas. Cuando una abeja pica a un enemigo, su aguijón y el saco de veneno adjunto se desprenden de su cuerpo. Las contracciones musculares del saco continúan inyectando el veneno en la piel. Otros tipos de abejas, hormigas y avispas tienen aguijones lisos y pueden picar muchas veces de manera sucesiva. Las abejas melíferas, los abejorros y las avispas sociales por lo general atacan sólo cuando se perturba una de sus colonias. Las abejas africanas (ahora presentes en Centroamérica, Suramérica y el sur y el oeste de Estados Unidos) responden a intrusiones mínimas con mayor agresividad. Mientras que la picadura de una abeja africana contiene menos ponzoña que la de sus parientes no africanizados, las víctimas tienden a recibir muchas más picaduras y por tanto se inocula de manera global un volumen mayor de veneno. No obstante, la mayoría de las personas que refiere haber sido "picada por una abeja" por lo general ha sido atacada por una avispa.

Los venenos de diferentes especies de himenópteros son distintos en términos bioquímicos e inmunológicos. Los efectos tóxicos directos son mediados por combinaciones de compuestos de bajo peso molecular como la serotonina, la histamina, la acetilcolina y numerosas quininas. Las toxinas polipeptídicas del veneno de las abejas melíferas son la melitina, que daña las membranas celulares; la proteína de desgranulación de los mastocitos, que induce la liberación de histamina; la apamina, una neurotoxina, y la adolapina, una molécula antiinflamatoria. Las enzimas incluidas en la ponzoña son la hialuronidasa y ciertas fosfolipasas. Parece haber poca sensibilización cruzada entre el veneno de las abejas melíferas y el de las avispas.

Las picaduras no complicadas de himenópteros provocan dolor inmediato, edema local y una reacción de habón y eritema, que por lo general desaparecen en pocas horas. Los ataques múltiples llegan a ocasionar vómito, diarrea, edema generalizado, disnea, hipotensión y colapso circulatorio no anafiláctico. Eventos de rabdomiólisis y hemólisis intravascular tienen el potencial de generar insuficiencia renal. Las picaduras de varios cientos de abejas llegan a ser letales por los efectos directos (no alérgicos) del veneno. En ocasiones la inoculación de ponzoña en la lengua o en la boca produce edema de las vías respiratorias superiores que pone en riesgo la vida.

Es frecuente que se desarrollen reacciones locales amplias acompañadas de eritema, edema, calor e hipersensibilidad, que se extienden 10 cm o más alrededor de la picadura en un lapso de uno a dos días. De manera ocasional estas reacciones se asemejan a celulitis bacterianas, pero son provocadas por hipersensibilidad en vez de por una infección secundaria. Dichos eventos tienden a recurrir en exposiciones subsiguientes; sin embargo, son raras las ocasiones en las que se acompañan de anafilaxia y no se evitan con inmunoterapia contra el veneno.

De 0.4 a 4% de la población estadounidense muestra hipersensibilidad clínica de tipo inmediato a las picaduras de himenópteros y 15% puede experimentar sensibilización asintomática manifestada por pruebas cutáneas positivas. Las personas que desarrollan reacciones alérgicas graves tienden a presentar reacciones similares después de picaduras subsiguientes por insectos de la misma especie o de especies muy cercanas. Individuos que han tenido reacciones leves con anterioridad, experimentarán de manera ocasional reacciones más graves a picaduras subsiguientes. Los eventos anafilácticos leves por picaduras de insectos, u otras causas, incluyen calambres abdominales, náusea, urticaria generalizada, rubefacción y angioedema. Las reacciones graves (entre las que se incluyen edema de las vías aéreas superiores, broncoespasmo, hipotensión y choque) pueden provocar la muerte con rapidez, por lo general comienzan en los primeros 10 min luego de la picadura y en raras ocasiones se desarrollan después de 5 h.

TRATAMIENTO PICADURAS DE ABEJAS Y AVISPAS

Los aguijones de abejas melíferas introducidos en la piel tienen que removerse lo más pronto posible para limitar la administración de ponzoña. El aguijón y el saco de veneno se retiran al raspar con una navaja, con el borde de una tarjeta de crédito o con una uña o mediante tracción con fórceps. Es necesario limpiar, desinfectar y aplicar hielo en la lesión para lentificar la diseminación del veneno. La elevación del sitio afectado y la administración de analgésicos, antihistamínicos orales y loción de calamina tópica ayudan a aliviar los síntomas. Las reacciones locales extensas requieren tratamiento oral breve con glucocorticoides. Es importante vigilar por 24 h a aquellos pacientes con numerosas picaduras por la posibilidad que tienen de desarrollar insuficiencia renal o coagulopatía.

La anafilaxia se trata con la administración subcutánea de 0.3 a 0.5 mL de clorhidrato de epinefrina en una dilución de 1:1 000; el tratamiento se repite cada 20 a 30 min conforme sea necesario. La infusión de epinefrina por vía IV (de 2 a 5 mL de una solución 1:10 000 administrada de forma lenta) está indicada en casos de choque profundo. Un torniquete puede lentificar la dispersión del veneno. Es posible que se requiera restituir fluidos, intubar y administrar broncodilatadores, antihistamínicos parenterales, oxígeno y vasopresores. Los pacientes se mantienen en observación por 24 h en caso de que ocurra anafilaxia recurrente.

Las personas con antecedentes de alergia a picaduras de insectos deben portar un kit para casos de anafilaxia con una jeringa precargada con epinefrina para su autoadministración. Estos pacientes deben buscar asistencia médica justo después de aplicarse el medicamento.

Las inyecciones repetidas de ponzoña purificada bloquean la respuesta de la IgG al veneno y reducen la incidencia de anafilaxia recurrente. Los venenos de abejas melíferas, avispas y *Vespula germanica* están disponibles en el mercado para inducir desensibilización y para realizar pruebas cutáneas. Los resultados de estos exámenes y las pruebas de radioalergoabsorbencia (RAST, *radioallergosorbent tests*) de venenos específicos ayudan a seleccionar pacientes elegibles para inmunoterapia y orientan el diseño de dicho tratamiento.

HORMIGAS PONZOÑOSAS

Las hormigas de fuego (especies de *Solenopsis*) representan un importante problema médico en Estados Unidos. Estos insectos importados infestan en la actualidad los estados del sur de dicho país, desde Texas hasta Carolina del Norte, y tienen colonias establecidas en California, Nuevo México, Arizona y Virginia. Ligeras perturbaciones de sus nidos en forma de montículos provocan el flujo masivo de hormigas y se han informado hasta 10 000 picaduras en una sola persona. Los individuos de edad avanzada y aquellos incapaces de moverse tienen mayor riesgo de ser atacados cuando estas hormigas invaden residencias.

Los insectos se adhieren a la piel con mandíbulas poderosas y giran sus cuerpos mientras inyectan veneno de manera repetitiva con aguijones situados en la parte posterior de sus cuerpos. El veneno alcaloide contiene piperidinas citotóxicas y hemolíticas, además de numerosas proteínas con actividad enzimática. La reacción inicial de habón y eritema, la sensación quemante y el prurito desaparecen en casi 30 min. Después se desarrolla una pústula estéril en un lapso de 24 h, que se transforma en una úlcera en los dos días siguientes y que sana en una semana o más tiempo. No es poco común que se desarrollen extensas áreas de eritema y edema que prevalecen por varios días, y que en casos extremos son capaces de comprimir nervios y vasos sanguíneos. Las reacciones anafilácticas ocurren en <2% de las víctimas; se han informado casos de mononeuritis y convulsiones. Las picaduras se tratan con la aplicación de hielo, glucocorticoides tópicos y antihistamínicos orales. Es necesario limpiar las pústulas y cubrirlas con vendajes y pomadas antibióticas para evitar infecciones bacterianas. En reacciones anafilácticas se indica la administración de adrenalina y proporcionar medidas de sostén. Hay extractos de hormigas de fuego disponibles para realizar valoraciones cutáneas y para administrar inmunoterapia, la cual parece disminuir la tasa de reacciones anafilácticas.

Las hormigas de fuego europeas (rojas) (*Myrmica rubra*) se han transformado en fecha reciente en plagas que afectan la salud púbica en el noreste de Estados Unidos y en el sur de Canadá. En el oeste de Estados Unidos hay hormigas cosechadoras (especies de *Pogonomyrmex*). Las reacciones locales dolorosas que producen las picaduras de estos insectos a menudo se extienden a los nódulos linfáticos y pueden generar anafilaxia. La hormiga bala o conga (*Paraponera clavata*) de Suramérica se conoce de manera local como *hormiga veinticuatro* (u "hormiga de 24 horas"), una nominación que alude a las 24 h de dolor punzante e intenso que siguen a una picadura que inocula la potente neurotoxina paralizante llamada poneratoxina.

PICADURAS DE DÍPTEROS (MOSCAS Y MOSQUITOS)

Para alimentarse de sangre y fluidos hísticos de vertebrados, los adultos de ciertas moscas infligen dolorosas picaduras, producen reacciones alérgicas locales y en ocasiones transmiten agentes patógenos. Las picaduras de mosquitos, pequeños jejenes (ceratopogónidos) y moscas de arena de la subfamilia Phlebotominae por lo general producen habones y pápulas pruriginosas. Las picaduras de las pequeñas moscas jorobadas (simúlidos) laceran la piel, provocando lesiones dolorosas y pruriginosas que secretan un fluido seroso-sanguinolento. En ocasiones ocurre linfadenopatía regional, fiebre o anafilaxia. Las moscas del venado, los tábanos y las moscas tsetsé de África son abundantes insectos robustos ≤25 mm de longitud que atacan durante el día y producen grandes picaduras dolorosas que sangran. Las moscas domésticas (*Musca domestica*) no consumen sangre, sin embargo utilizan sus ásperas piezas bucales para formar escaras en la piel y alimentarse de fluidos hísticos y sales. Más allá de la lesión directa provocada por la

picadura de cualquier tipo de mosca, los riesgos incluyen la transmisión de diversos patógenos e infecciones secundarias de las áreas afectadas.

TRATAMIENTO PICADURAS DE MOSCAS Y MOSQUITOS

El tratamiento de las picaduras de moscas se basa en la sintomatología. La aplicación tópica de fármacos antipruriginosos, glucocorticoides o lociones antisépticas alivia el dolor y el prurito. Las reacciones alérgicas requieren tratamiento con antihistamínicos orales. Puede ser necesaria la administración de antibióticos para tratar heridas extensas que se infectan de manera secundaria.

PICADURAS DE PULGA

Las pulgas que pican comúnmente a los humanos son las de los gatos, las de los perros (especies de *Ctenocephalides*) y las de las ratas (*Xenopsylla cheopis*). Éstas infestan a sus hospedadores respectivos, sus nidos y sus sitios de reposo. Las personas sensibilizadas desarrollan pápulas eritematosas pruriginosas (*urticaria papular*) y en ocasiones vesículas e infecciones bacterianas graves en los sitios de las picaduras. El tratamiento se basa en la sintomatología y consiste en la administración de antihistamínicos, glucocorticoides tópicos y agentes antipruriginosos locales.

Las infestaciones de pulgas se eliminan mediante la remoción y el tratamiento de los nidos de animales parasitados, la limpieza frecuente de las camas de las mascotas y la aplicación de insecticidas sistémicos y de contacto a animales domésticos. Es posible erradicar o prevenir infestaciones de pulgas en los hogares si se trata a las mascotas de manera regular con agentes antiparasitarios de uso veterinario y reguladores del crecimiento de los insectos.

Tunga penetrans (al igual que otras pulgas) es un insecto sin alas, aplanado de manera lateral, que se alimenta de sangre. También conocido como pulga de arena (o *jigger*, en inglés), este artrópodo se encuentra en regiones tropicales de África y América. Las pulgas de arena hembras adultas viven en tierra arenosa y hacen madrigueras debajo de la piel, por lo general entre los dedos, debajo de las uñas o en las plantas de los pies de personas que acostumbran andar descalzas. Las pulgas de arena preñadas se llenan de la sangre de su hospedador y crecen del tamaño de la cabeza de un alfiler hasta el tamaño de un chícharo en un intervalo de dos semanas. Producen lesiones, semejantes a una pústula blanca con una depresión central negra, que generan dolor y prurito. Las complicaciones ocasionales incluyen tétanos, infecciones bacterianas y autoamputación de los dedos de los pies (*ainhum*). El tratamiento de la tungiasis consiste en la remoción de la pulga intacta con un escalpelo o una aguja estériles, vacunación contra el tétanos y aplicación tópica de antibióticos.

PICADURAS DE HEMÍPTEROS

Las picaduras de muchos hemípteros de la familia Reduviidae producen reacciones alérgicas que en ocasiones son dolorosas. Las vinchucas son hemípteros con cabezas alargadas en forma de cono que incluyen a los redúvidos y *Arilus cristatus* (que se alimentan de otros insectos y pican a vertebrados sólo en defensa propia) y a las chinches besuconas, que por lo general se alimentan de sangre de vertebrados durante la noche sin producir dolor. Las reacciones a las picaduras dependen de si ha habido sensibilización previa e incluyen la formación de pápulas pruriginosas e hipersensibles, lesiones bulosas o vesiculares, urticaria extensa, fiebre, linfadenopatía y (de manera inusual) anafilaxia. Las picaduras de estos hemípteros se tratan con agentes tópicos para disminuir el prurito o antihistamínicos orales. Las personas con reacciones anafilácticas a las picaduras de redúvidos deben tener al alcance un kit de adrenalina disponible. Algunos de estos artrópodos transmiten al patógeno *Trypanosoma cruzi*, el agente etiológico de la tripanosomiasis del Nuevo Mundo (también llamada *enfermedad de Chagas*) (cap. 252). Las chinches de cama cosmopolitas (especies de *Cimex*) se ocultan en hendiduras de colchones, marcos de camas y otros muebles, paredes y marcos de fotografías y debajo de papel tapiz parcialmente desprendido. Las poblaciones de chinches de cama han resurgido, alcanzando en fecha reciente niveles y extensiones que no se veían desde la mitad del siglo XX. Estos insectos ahora son plagas comunes en hogares, dormitorios, hoteles, cruceros e incluso hospitales. Por lo general, estos insectos se esconden durante el día y se alimentan de sangre por la noche. Sus picaduras no son dolorosas, pero después de minutos a días las personas sensibilizadas desarrollan eritema, prurito y habones alrededor de un punto central hemorrágico. Las chinches de cama no transmiten patógenos.

PICADURAS DE CIEMPIÉS Y DERMATITIS POR MIRIÁPODOS

Los colmillos de los ciempiés del género *Scolopendra* penetran la piel humana e inyectan un veneno que produce dolor quemante intenso, inflamación, eritema y linfangitis estéril. De manera ocasional ocurre mareo, náusea y ansiedad. Asimismo, se han informado casos de rabdomiólisis e insuficiencia renal. El tratamiento incluye lavado del sitio afectado, aplicación de paños fríos, administración de analgésicos orales o infiltración local de lidocaína y profilaxia contra el tétanos.

Los miriápodos son dóciles y no pican; sin embargo, algunos secretan fluidos defensivos que pueden quemar y decolorar la piel humana. La región afectada adquiere una coloración marrón en el transcurso de la noche y puede desarrollar ampollas y experimentar exfoliación. Las secreciones en los ojos provocan dolor intenso e inflamación que puede resultar en la formación de úlceras corneales e incluso ceguera. El manejo incluye irrigación con agua o solución salina abundante, administración de analgésicos y cuidado local de la piel desnuda.

PICADURAS DE ORUGAS Y DERMATITIS

Las orugas de numerosas especies de palomillas están cubiertas con pelos o espinas que producen irritación mecánica y que pueden contener veneno o estar cubiertas por él. El contacto con estas orugas o sus capilares puede provocar lepidopterismo o envenenamiento por orugas. La respuesta por lo general consiste en una sensación quemante inmediata seguida de inflamación local y eritema y en ocasiones linfadenopatía regional, náusea, vómito y cefalea. El contacto con la oruga sudamericana, *Lonomia obliqua*, de manera ocasional produce coagulopatía diseminada y choque hemorrágico fatal, aunque estas reacciones son inusuales. En Estados Unidos, las dermatitis por orugas se relacionan con mayor frecuencia con las larvas de las palomillas *Automerisio*, *Cerura vinula*, *Acharia stimulea* y *Euproctis chrysorrhoea*. Incluso el contacto con los capilares desprendidos de otras orugas, como la larva de la palomilla *Lymantria dispar*, puede producir un sarpullido pruriginoso urticante o papular llamado *erucismo*. Las espinas se depositan en troncos de árboles o en ropa secándose en exteriores o se diseminan a través del aire y causan irritación de los ojos y de las vías aéreas superiores. El tratamiento de las picaduras de orugas consiste en la aplicación reiterativa de cinta adhesiva para remover los capilares, que pueden identificarse mediante microscopio. La aplicación de hielo y glucocorticoides tópicos y la administración de antihistamínicos orales alivian los síntomas.

FORMACIÓN DE VESÍCULAS Y DERMATITIS POR TOXINAS DE ESCARABAJOS

Muchas familias de escarabajos han desarrollado de manera independiente la habilidad de producir toxinas vesicantes no relacionadas en términos químicos. Cuando son amenazados, los escarabajos vesicantes (de la familia Meloidae) liberan cantaridina, una toxina de bajo peso molecular que produce ampollas de paredes delgadas (≤5 cm de diámetro) de 2 a 5 h después del contacto. Las ampollas no son dolorosas ni pruriginosas, a menos que se rompan, y se curan sin tratamiento en 10 días o menos. La exposición abundante a la cantaridina puede producir nefritis. El contacto ocurre cuando las personas se sientan en la tierra, trabajan en jardines o manipulan a los escarabajos de manera deliberada. La hemolinfa de ciertos estafilínidos (de la familia Staphylinidae) contiene pederina, un vesicante poderoso. Cuando estos escarabajos se aplastan con la piel, o se frotan contra ésta, el fluido liberado causa la formación de ampollas dolorosas, eritematosas y flácidas. Estos escarabajos se encuentran en todo el mundo, pero son más abundantes y problemáticos en regiones de África (donde se les llama "moscas de Nairobi") y el suroeste de Asia. Cuando los escarabajos voladores se impactan con los ojos durante la noche o la sustancia vesicante se pasa a los ojos con las manos de manera no intencional, se desarrollan lesiones oftálmicas. Por lo general no se requiere tratamiento, aunque las ampollas rotas tienen que mantenerse limpias y vendadas.

Las larvas de los escarabajos de los tapetes comunes están cubiertas con arreglos densos de capilares ornamentales llamados *hastisetae*. El contacto con estas larvas o sus cerdas provoca reacciones dermatológicas retardadas en individuos sensibilizados. Las lesiones se confunden por lo común con picaduras de chinches de cama.

INFESTACIONES ILUSORIAS

La convicción sin fundamento de que se está infestado por artrópodos u otros parásitos (síndrome de Ekbom, parasitosis ilusoria, delirio de parasitosis y quizá síndrome de Morgellons) es muy difícil de tratar y, por desgracia, no es inusual. Los pacientes describen sensaciones molestas provocadas por algo que se mueve sobre su piel o dentro de ella. Las excoriaciones y las ulceraciones autoinflígidas por lo general son producto de síntomas de prurito, disestesias y mordeduras imaginarias de insectos. Los individuos a menudo creen que criaturas invisibles o aun no descritas infestan su piel, su ropa, sus hogares o el ambiente en general. Con frecuencia los sujetos proporcionan evidencias de su infestación, que consisten en artrópodos peri-

domésticos que se alimentan de plantas o que no muerden ni pican, pedazos de piel, materia vegetal, pelusas y otros detritos inanimados. Cuando se valora a una persona con posible parasitosis ilusoria, es imperativo descartar infestaciones verdaderas y mordeduras de artrópodos, endocrinopatías, trastornos sensitivos secundarios a neuropatías, el uso de opiáceos u otras drogas, exposición a irritantes ambientales (p. ej., fibra de vidrio) y otras causas de cosquilleo o sensación punzante. Estos pacientes a menudo buscan atención médica de manera reiterativa, no creen en las explicaciones alternativas de sus síntomas y exacerban su malestar al tratarse ellos mismos. La farmacoterapia a largo plazo con pimozida u otros agentes psicotrópicos es más útil que la psicoterapia en el tratamiento de este trastorno. Los pacientes con parasitosis ilusoria a menudo desarrollan la convicción firme de que están infestados por un patógeno hasta ahora desconocido, mientras sus vidas personales, el apoyo familiar y su empleo se colapsan ante ellos.

Reconocimiento

Se reconocen con gratitud las contribuciones sustanciales de Andrew Spielman y James H. Maguire para la elaboración de este capítulo en ediciones previas.

476e Enfermedad de las altitudes

Buddha Basnyat, Geoffrey Tabin

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

EPIDEMIOLOGÍA

Las montañas cubren una quinta parte de la superficie terrestre; 38 millones de personas viven de manera permanente en altitudes ≥2 400 m y 100 millones de personas viajan a ubicaciones con grandes altitudes cada año. Los esquiadores en los Alpes o en Aspen, los peregrinos religiosos a Lhasa o Kailash, excursionistas y escaladores al Kilimanjaro, Aconcagua o al Everest y los militares desplegados en regiones con grandes altitudes se encuentran en riesgo de desarrollar enfermedad de montaña aguda (AMS, *acute mountain sikcness*), edema cerebral de las grandes altitudes (HACE, *high-altitude cerebral edema*), edema pulmonar de las grandes altitudes (HAPE, *high-altitude pulmonary edema*) y otros problemas relacionados con la altitud. La AMS es la forma benigna de enfermedad de las grandes altitudes, mientras que HACE y HAPE son trastornos que ponen en riesgo la vida. La enfermedad por la altitud probablemente ocurrirá por arriba de los 2 500 m, pero se ha documentado con altitudes de incluso 1 500 a 2 500 m. En la montaña del Everest, en la región de Nepal, casi 50% de los excursionistas que avanza a altitudes >4 000 m por cinco días, desarrollan AMS, al igual que 84% de las personas que vuelan directamente a altitudes de 3 860 m. La incidencia de HACE y HAPE son mucho más bajas que las de AMS, con estimaciones de frecuencia de 0.1 a 4 por ciento.

477e Medicina hiperbárica y del buceo

Michael H. Bennett, Simon J. Mitchell

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

MEDICINA HIPERBÁRICA Y DEL BUCEO

La medicina hiperbárica es el tratamiento con exposición corporal total a presiones superiores a 101.3 kPa (una atmósfera o 760 mmHg). En la práctica, esto casi siempre significa la administración de *tratamiento con oxígeno hiperbárico* (HBO_2T). La *Undersea and Hyperbaric Medical Society* (UHMS) define a la HBO_2T como: "el tratamiento en el cual el paciente respira oxígeno a 100%... mientras permanece en el interior de una cámara con una presión más elevada a la del nivel del mar (p. ej., >1 atmósfera absoluta o ATA)". La cámara de tratamiento es un compartimiento hermético conocido por muchas personas como cámara hiperbárica, cámara de recompresión o cámara de descompresión, dependiendo del contexto clínico e histórico. Tales cámaras pueden tener la capacidad de ofrecer tratamiento a un solo paciente (cámaras monoplaza) o a varios según sea necesario (cámaras multiplaza) (fig. 477e-1 y 477e-2). Desde el punto de vista histórico, estas cámaras de compresión se utilizaron por primera vez para el tratamiento de buzos y para brindar tratamiento con precisión a individuos que sufrían la enfermedad por descompresión (DCS, *decompression sickness*). Aunque la prevención y tratamiento de los trastornos que se originan después de la descompresión en el buceo, aviación o vuelos espaciales se ha desarrollado en campos especializados por sí mismos, aún persiste un vínculo con la práctica más amplia de la medicina hiperbárica.

Pese a la mayor comprensión sobre los mecanismos e información basada en datos, la medicina hiperbárica ha luchado por lograr un reconocimiento amplio como una medida terapéutica "legítima". Existen varios factores que contribuyen a esto, entre los que se encuentran un conocimiento insuficiente sobre la fisiología general del oxígeno y de la oxigenoterapia en las escuelas de medicina y una tradición continua de charlatanes que recomiendan el tratamiento hiperbárico (a menudo utilizando aire) como una panacea. Las bases para la investigación básica y clínica han sido difíciles en un entorno en el cual el fármaco en estudio es abundante, de bajo costo y no susceptible de ser patentado. Sin embargo, en fechas recientes ha habido signos de mejor apreciación de la importancia potencial de HBO_2T con fondos significativos de los *National Institutes of Health* (NIH) para la investigación y de la investigación clínica hecha por la milicia estadounidense.

478e Hipotermia y congelamiento

Daniel F. Danzl

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

HIPOTERMIA

La hipotermia accidental se produce cuando disminuye la temperatura central del cuerpo a menos de 35°C, por una situación involuntaria. En ese nivel térmico comienzan a fallar muchos de los mecanismos fisiológicos que conservan el calor corporal. La *hipotermia accidental primaria* es resultado de la exposición directa al entorno frío de una persona previamente sana. La cifra de mortalidad es mucho mayor en personas que terminan por mostrar *hipotermia secundaria* como complicación de un trastorno sistémico grave.

479e Enfermedades causadas por calor

Daniel F. Danzl

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Las enfermedades causadas por calor comprenden un espectro de trastornos que van desde el síncope y calambres musculares y agotamiento por calor hasta ciertas urgencias médicas como la insolación. La temperatura central por lo general se mantiene dentro de un margen estrecho. El cuerpo humano tolera una hipotermia considerable (cap. 478e), pero por arriba de 41 a 43°C se presenta disfunción de órganos múltiples. A diferencia de la hipertermia pronunciada, la fiebre, el signo más frecuente, refleja una termorregulación íntegra.

APÉNDICE: Valores de laboratorio de importancia clínica

Alexander Kratz, Michael A. Pesce, Robert C. Basner, Andrew J. Einstein

Este apéndice contiene cuadros de valores de referencia para pruebas comunes de laboratorio. Diversos factores pueden influir en los valores de referencia. Tales variables incluyen la población estudiada, la duración y los medios de transporte de muestras, los métodos y la instrumentación del laboratorio y hasta el tipo de contenedor usado para la obtención de la muestra. Los rangos de referencia o "normales" dados en este apéndice pueden, por tanto, no ser apropiados para todos los laboratorios y deben usarse sólo como guía general. Siempre que sea posible, en la interpretación de los datos de laboratorio deben utilizarse los valores suministrados por el laboratorio que lleva a cabo la prueba. Los valores que aparecen en este apéndice reflejan rangos típicos de referencia en personas adultas no embarazadas. Los intervalos de referencia en población pediátrica y en embarazadas pueden variar de forma significativa con los datos presentados aquí.

Al preparar el apéndice, los autores han tomado en consideración el hecho de que en la mayoría de los países y en algunas publicaciones médicas se usa el sistema internacional de unidades (SI, *systéme international d'unités*). Sin embargo, los laboratorios clínicos pueden continuar informando valores en las unidades "tradicionales" o convencionales. Como consecuencia, ambos sistemas se proporcionan en el texto. El sistema dual se usa también en el texto, excepto para aquellos casos en que los números son iguales y sólo cambia la terminología (mmol/L, en lugar de meq/L o UI/L en lugar de mUI/mL), cuando se dan sólo las unidades del sistema internacional de unidades.

CUADRO 1 Hematología y coagulación

Analito	Muestra	Unidades SI	Unidades convencionales
Actividad ADAMTS13	P	≥0.67	≥67%
Actividad del inhibidor de ADAMTS13	P	No aplicable	≤0.4 U
Agregación plaquetaria	PRP	No aplicable	>65% de agregación en respuesta a difosfato de adenosina, adrenalina, colágeno, ristocetina y ácido araquidónico
Anticuerpo contra la glucoproteína beta-2	S		
IgG		0 a 20 unidades arbitrarias	0-20 SGU
IgM		0 a 20 unidades arbitrarias	0-20 SGU
Anticuerpo de ADAMTS13	P	No aplicable	≤18 U
Anticuerpos de trombocitopenia inducidos por heparina	P	Negativo	Negativo
Antígeno del factor de Von Willebrand (vWF) (antígeno del factor VIII:R)	P		
Grupo sanguíneo O		0.75 el promedio de lo normal	75% el promedio de lo normal
Grupo sanguíneo A		1.05 el promedio de lo normal	105% el promedio de lo normal
Grupo sanguíneo B		1.15 el promedio de lo normal	115% el promedio de lo normal
Grupo sanguíneo AB		1.25 el promedio de lo normal	125% el promedio de lo normal
Antiplasmina alfa-2	P	0.87-1.55	87-155%
Antitrombina III	P		
Antigénica		220-390 mg/L	22-39 mg/100 mL
Funcional		0.7-1.30 U/L	70-130%
Anti Xa, prueba de heparina			
Heparina no fraccionada		0.3-0.7 kUI/L	0.3-0.7 UI/mL
Heparina de bajo peso molecular		0.5-1.0 kUI/L	0.5-1.0 UI/mL
Danaparoide		0.5-0.8 kUI/L	0.5-0.8 UI/mL
Biometría hemática diferencial	WB		
Recuento absoluto:			
Neutrófilos		1.42-6.34 × 10^9/L	1 420-6 340/mm^3
Cayados		0-0.45 × 10^9/L	0-450/mm^3
Linfocitos		0.71-4.53 × 10^9/L	710-4 530/mm^3
Monocitos		0.14-0.72 × 10^9/L	140-720/mm^3
Eosinófilos		0-0.54 × 10^9/L	0-540/mm^3
Basófilos		0-0.18 × 10^9/L	0-180/mm^3
Recuento relativo:			
Neutrófilos		0.40-0.70	40-70%
Cayados		0.0-0.05	0-5%
Linfocitos		0.20-0.50	20-50%
Monocitos		0.04-0.08	4-8%
Eosinófilos		0.0-0.6	0-6%
Basófilos		0.0-0.02	0-2%
Cofactor de ristocetina (factor funcional de Von Willebrand)	P		
Grupo sanguíneo O		0.75 el promedio de lo normal	75% el promedio de lo normal

(*Continúa*)

CUADRO 1 Hematología y coagulación (*Continuación*)

Analito	Muestra	Unidades SI	Unidades convencionales
Grupo sanguíneo A		1.05 el promedio de lo normal	105% el promedio de lo normal
Grupo sanguíneo B		1.15 el promedio de lo normal	115% el promedio de lo normal
Grupo sanguíneo AB		1.25 el promedio de lo normal	125% el promedio de lo normal
Complejo de trombina-antitrombina (TAT)	P	<4 µg/L	<4 ng/mL
Concentración media de hemoglobina corpuscular (MCHC)	WB	323-359 g/L	32.3-35.9 g/100 mL
Contenido de hemoglobina en reticulocitos	WB	>26 pg/célula	>26 pg/célula
Criofibrinógeno	P	Negativo	Negativo
Cristales en líquido sinovial	JF	No aplicable	No se observaron cristales
Detección de factor XIII	P	No aplicable	Presente
Detección de precalicreína	P		No se detectó deficiencia
Dímero D	P	220-740 ng/mL FEU	220-740 ng/mL FEU
Electroforesis de hemoglobina	WB		
Hemoglobina A		0.95-0.98	95-98%
Hemoglobina A_2		0.015-0.031	1.5-3.1%
Hemoglobina F		0-0.02	0-2.0%
Hemoglobinas distintas de A, A_2 o F		Ausentes	Ausentes
Eosinófilos totales	WB	150-300 × 10^6/L	150-300/mm^3
Eritrocitos, amplitud de distribución	WB	<0.145	<14.5%
Factor de Von Willebrand unido a colágeno	P	590 a 2 490 unidades/L	59 249 unidades/100 mL
Factor II, protrombina	P	0.50-1.50	50-150%
Factor V	P	0.50-1.50	50-150%
Factor VII	P	0.50-1.50	50-150%
Factor VIII	P	0.50-1.50	50-150%
Factor IX	P	0.50-1.50	50-150%
Factor X	P	0.50-1.50	50-150%
Factor XI	P	0.50-1.50	50-150%
Factor XII	P	0.50-1.50	50-150%
Fibrinógeno	P	2.33-4.96 g/L	233-496 mg/100 mL
Fracción de plaquetas inmaduras (IPF)	WB	0.011-0.061	1.1-6.1%
Fragilidad osmótica de eritrocitos	WB		
Directa		0.0035-0.0045	0.35-0.45%
Indirecta		0.0030-0.0065	0.30-0.65%
Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (eritrocitos)	WB	<2 400 s	<40 min
Hematocrito	WB		
Varones adultos		0.388-0464	38.8-46.4
Mujeres adultas		0.354-0444	35.4-44.4
Hemoglobina			
Plasma	P	6-50 mg/L	0.6-5.0 mg/100 mL
Sangre completa:	WB		
Varones adultos		133-162 g/L	13.3-16.2 g/100 mL
Mujeres adultas		120-158 g/L	12.0-15.8 g/100 mL
Hemoglobina corpuscular media (MCH)	WB	26.7-31.9 pg/célula	26.7-31.9 pg/célula
Hemoglobina corpuscular media de reticulocitos (CH)	WB	24-36 pg	24-36 pg
Hemólisis de sacarosa	WB	<0.1	<10% de hemólisis
Inhibidor del activador de plasminógeno 1		4-43 µg/L	4-43 ng/mL
Leucocitos			
Fosfatasa alcalina (LAP)	WB	0.2-1.6 µkat/L	13-100 µ/L
Recuento (WBC)	WB	3.54-9.06 × 10^9/L	3.54-9.06 × 10^3/mm^3
Mucina en líquido sinovial	JF	No aplicable	Sólo mucina de tipo 1 presente
Multímeros del factor de Von Willebrand	P	Distribución normal	Distribución normal
Mutación G20210A del gen de protrombina	WB	No aplicable	No presente
Panel de anticuerpos antifosfolípidos			
PTT-LA (detección de anticoagulante lúpico)	P	Negativo	Negativo
Procedimiento de neutralización de plaquetas	P	Negativo	Negativo
Detección de veneno de serpiente diluido	P	Negativo	Negativo

(*Continúa*)

CUADRO 1 Hematología y coagulación (*Continuación*)

Analito	Muestra	Unidades SI	Unidades convencionales
Anticuerpo anticardiolipina	S		
IgG		0-15 unidades arbitrarias	0-15 GPL
IgM		0-15 unidades arbitrarias	0-15 MPL
Plaquetas, volumen medio	WB	6.4-11 fl	6.4-11.00 μm^3
Plasminógeno	P		
Antígeno		84-140 mg/L	8.4-14.0 mg/100 mL
Funcional		0.70-1.30	70-130%
Productos de degradación de fibrina/fibrinógeno	P	0-1 mg/L	0-1 µg/mL
Proteína C	P		
Antígeno total		0.70-1.40	70-140%
Funcional		0.70-1.30	70-130%
Proteína S	P		
Antígeno total		0.70-1.40	70-140%
Funcional		0.65-1.40	65-140%
Antígeno libre		0.70-1.40	70-140%
Proteína transportadora de C4	P	305-695 mg/L	30.5-69.5 mg/100 mL
	S	275-604 mg/L	27.5-60.4 mg/100 mL
Protoporfirina, eritrocitos libres	WB	0.28-0.64	16-36 µg/100
Prueba de autohemólisis	WB	0.004-0.045	0.4-4.50%
Prueba de autohemólisis con glucosa	WB	0.003-0.007	0.3-0.7%
Prueba de drepanocitos	WB	Negativo	Negativo
Prueba de Ham (suero ácido)	WB	Negativa	Negativa
Prueba de inhibidor de factor	P	<0.5 unidades Bethesda	<0.5 unidades Bethesda
Prueba de liberación de serotonina	S	<0.2 de liberación	<20% de liberación
Prueba de precalicreína	P	0.50-1.5	50-150%
Receptor de transferrina	S, P	9.6-29.6 nmol/L	9.6-29.6 nmol/L
Recuento de eritrocitos	WB		
Varones adultos		4.30-5.60 × 10^{12}/L	4.30-5.60 × 10^6/mm^3
Mujeres adultas		4.00-5.20 × 10^{12}/L	4.00-5.20 × 10^6/L
Recuento de reticulocitos	WB		
Varones adultos		0.008-0.023 de eritrocitos	0.8-2.3% de eritrocitos
Mujeres adultas		0.008-0.020 de eritrocitos	0.8-2.0% de eritrocitos
Recuento plaquetario	WB	165-415 × 10^9/L	165-415 × 10^3/mm^3
Resistencia de proteína C activada (factor V de Leiden)	P	No aplicable	Relación >2.1
Retracción de coágulo	WB	0.50-1.00/2 h	50-100%/2 h
Tiempo de coagulación activada	WB	70-180 s	70-180 s
Tiempo de lisis de euglobulina	P	7 200-14 400 s	120-240 min
Tiempo de protrombina	P	12.7-15.4 s	12.7-15.4 s
Tiempo de reptilasa	P	16-23.6 s	16-23.6 s
Tiempo de sangrado (adulto)		<7.1 min	<7.1 min
Tiempo de trombina	P	15.3-18.5 s	15.3-18.5 s
Tiempo de vida de eritrocitos	WB		
Supervivencia normal		120 días	120 días
Marcados con cromo, semivida ($t_{1/2}$)		25-35 días	25-35 días
Tiempo parcial de tromplastina, activada	P	26.3-39.4 s	26.3-39.4 s
Velocidad de eritrosedimentación	WB		
Varones		0-15 mm/h	0-15 mm/h
Mujeres		0-20 mm/h	0-20 mm/h
Viscosidad			
Plasma	P	1.7-2.1	1.7-2.1
Suero	S	1.4-1.8	1.4-1.8
Volumen corpuscular medio (MCV)	WB	79-93.3 fl	79-93.3 μm^3
Volumen plaquetario medio (MPV)	WB	9.00-12.95 fl	9.00-12.95

Abreviaturas: JF, líquido sinovial; P, plasma; PRP, plasma rico en plaquetas; S, suero; WB, sangre completa.

CUADRO 2 Química clínica e inmunología

Analito	Muestra*	Unidades SI	Unidades convencionales
Acetoacetato	P	49-294 µmol/L	0.5-3.0 mg/100 mL
Ácidos biliares	S		
Ácido cólico		0-1.9 µmol/L	0-1.9 µmol/L
Ácido desoxicólico		0-3.4 µmol/L	0-3.4 µmol/L
Ácido quenodesoxicólico		0-2.5 µmol/L	0-2.5 µmol/L
Ácido ursodesoxicólico		0-1.0 µmol/L	0-1.0 µmol/L
Total		0-7.0 µmol/L	0-7.0 µmol/L
Ácido úrico	S		
Varones		0.18-0.41 mmol/L	3.1-7.0 mg/100 mL
Mujeres		0.15-0.33 mmol/L	2.5-5.6 mg/100 mL
Ácidos grasos (libres, no esterificados)	P	0.1-0.6 mmol/L	2.8-16.8 mg/100 mL
Adrenalina	P		
Decúbito (30 min)		<273 pmol/L	<50 pg/mL
Sedente		<328 pmol/L	<60 pg/mL
De pie (30 min)		<491 pmol/L	<90 pg/mL
Adrenocorticotoprina (ACTH)	P	1.3-16.7 pmol/L	6.0-76.0 pg/mL
Alanina aminotransferasa (ALT, SGPT)	S	0.12-0.70 µkat/L	7-41 U/L
Albúmina	S	40-50 g/L	4.0-5.0 mg/100 mL
Albúmina modificada por isquemia	S	<85 KU/L	<85 U/mL
Aldolasa	S	26-138 nkat/L	1.5-8.1 U/L
Aldosterona (adulto)			
Decúbito, dieta de sodio normal	S, P	<443 pmol/L	<16 ng/100 mL
Erecta, normal	S, P	111-858 pmol/L	4-31 ng/100 mL
Amilasa (dependiente del método)	S	0.34-1.6 µkat/L	20-96 U/L
Amoniaco, como NH_3	P	11-35 µmol/L	19-60 µg/100 mL
Androstenediona (adulto)	S		
Varón		0.81-3.1 nmol/L	23-89 ng/100 mL
Mujer			
Premenopáusica		0.91-7.5 nmol/L	26-214 ng/100 mL
Posmenopáusica		0.46-2.9 nmol/L	13-82 ng/100 mL
Antígeno carcinoembrionario (CEA)	S		
No fumadores		0.0-3.0 µg/L	0.0-3.0 ng/mL
Fumadores		0.0-5.0 µg/L	0.0-5.0 ng/mL
Antígeno prostático específico (PSA)	S	0.0-4.0 µg/L	0.0-4.0 ng/mL
Antígeno prostático específico, libre	S	Con PSA total entre 4 y 10 µg/L y cuando el PSA libre es: >0.25, riesgo disminuido de cáncer de próstata <0.10, riesgo aumentado de cáncer de próstata	Con PSA total entre 4 y 10 ng/mL y cuando el PSA libre es: >25%, riesgo disminuido de cáncer de próstata <10%, riesgo aumentado de cáncer de próstata
Antitripsina α_1	S	1.0-2.0 g/L	100-200 mg/100 mL
Apoliproteína A-1	S		
Varón		0.94-1.78 g/L	94-178 mg/100 mL
Mujer		1.01-1.99 g/L	101-199 mg/100 mL
Apoliproteína B	S		
Varón		0.55-1.40 g/L	55-140 mg/100 mL
Mujer		0.55-1.25 g/L	55-125 mg/100 mL
Aspartato aminotransferasa (AST, SGOT)	S	0.20-0.65 µkat/L	12-38 U/L
Anticuerpo contra péptidos desaminados de gliadina, IgA	S		
Negativos		≤19 unidades	≤19 unidades
Positivos débiles		20-30 unidades	20-30 unidades
Positivos		≥31 unidades	≥31 unidades
Anticuerpo contra péptidos desaminados de gliadina, IgG	S		
Negativos		≤19 unidades	≤19 unidades
Positivos débiles		20-30 unidades	20-30 unidades
Positivos		≥31 unidades	≥31 unidades

(*Continúa*)

CUADRO 2 Química clínica e inmunología (*Continuación*)

Analito	Muestra*	Unidades SI	Unidades convencionales
Anticuerpo IgG contra péptidos cíclicos citrulinados (CCP)	S	Negativo: <20 unidades Positivo débil: 20-39 unidades Positivo moderado: 40-59 unidades Positivo fuerte: ≥60 unidades	Negativo: <20 unidades Positivo débil: 20-39 unidades Positivo moderado: 40-59 unidades Positivo fuerte: ≥60 unidades
Anticuerpo contra receptores de tirotropina	S	≤1.75 UI/L	≤1.75 mUI/mL
Anticuerpo contra transglutaminasa hística (tTG), IgA	S		
Negativos		<4.0 unidades/mL	<4.0 unidades/mL
Positivos débiles		4.0-10.0 unidades/mL	4.0-10.0 unidades/mL
Positivos		>10.0 unidades/mL	>10.0 unidades/mL
Anticuerpo del receptor de tirotropina	S	≤1.75 UI/l	≤1.75 mUI/mL
Autoanticuerpos	S		
Anticuerpo IgG anti-centrómero		≤29 AU/mL	≤29 AU/mL
Anti-DNA bicatenario (nativo)		<25 UI/L	<25 UI/L
Anticuerpos contra membrana basal glomerular			
IgG, IgA cualitativo		Negativo	Negativo
Anticuerpo IgG cuantitativo		≤19 AU/mL	≤19 AU/mL
Anticuerpos contra histona		<1.0 U	<1.0 U
Anticuerpo anti-Jo-1		≤29 AU/mL	≤29 AU/mL
Anticuerpo antimitocondrial		No aplicable	<20 unidades
Autoanticuerpos contra neutrófilos citoplásmicos		No aplicable	<1:20
Anticuerpos de proteinasa sérica 3		≤19 AU/mL	≤19 AU/mL
Anticuerpos de mieloperoxidasa		≤19 AU/mL	≤19 AU/mL
Anticuerpo antinuclear		No aplicable	Negativo a 1:40
Anticuerpo contra célula parietal		No aplicable	Ninguno detectado
Anticuerpo anti-RNP		No aplicable	<1.0 U
Anticuerpo anti-Scl 70		No aplicable	<1.0 U
Anticuerpo anti-Smith		No aplicable	<1.0 U
Anticuerpo contra músculo liso		No aplicable	<1.0 U
Anticuerpo anti-SSA		No aplicable	<1.0 U
Anticuerpo anti-SSB		No aplicable	Negativo
Anticuerpo contra tiroglobulina		<40 KUI/L	<40 UI/mL
Anticuerpo contra peroxidasa tiroidea		<35 KUI/L	<35 UI/mL
Anticuerpos contra transglutaminasa hística (tTG), IgG	S		
Negativos		<6.0 unidades/mL	<6.0 unidades/mL
Positivos débiles		6.0-9.0 unidades/mL	6.0-9.0 unidades/mL
Positivos		>9.0 unidades/mL	>9.0 unidades/mL
Anticuerpos IgA contra el endomisio	S	<1:10	<1:10
Anticuerpos IgG contra el endomisio	S	<1:10	<1:10
β-2-microglobulina	S	1.1-2.4 mg/L	1.1-2.4 mg/L
Bilirrubina	S		
Total		5.1-22 µmol/L	0.3-1.3 mg/100 mL
Directa		1.7-6.8 µmol/L	0.1-0.4 mg/100 mL
Indirecta		3.4-15.2 µmol/L	0.2-0.9 mg/100 mL
CA 125	S	< kU/L	<35 U/mL
CA 15-3	S	<33 kU/L	<33 U/mL
CA 19-9	S	<37 kU/L	<37 U/mL
CA 27-29	S	0-40 kU/L	0-40 U/mL
Calcio	S	2.2-2.6 mmol/L	8.7-10.2 mg/100 mL
Calcio, ionizado	WB	1.12-1.32 mmol/L	4.5-5.3 mg/100 mL
Calcitonina	S		
Varón		0-7.5 ng/L	0-7.5 pg/mL
Mujer		0-5.1 ng/L	0-5.1 pg/mL
Capacidad total de transporte de hierro	S	45-73 µmol/L	251-406 µg/100 mL

(*Continúa*)

CUADRO 2 Química clínica e inmunología (*Continuación*)

Analito	Muestra*	Unidades SI	Unidades convencionales
Carboxihemoglobina (contenido de monóxido de carbono)	WB		
No fumadores (en un ambiente de no fumadores)		0.0-0.015	0-2.5% del valor total de hemoglobina (Hgb)
Fumadores		0.04-0.09	4-9% del valor total de hemoglobina (Hgb)
Pérdida del estado de conciencia y muerte		>0.50	>50% del valor total de hemoglobina (Hgb)
Ceruloplasmina	S	250-630 mg/L	25-63 mg/100 mL
Cetona (acetona)	S	Negativo	Negativo
Cistatina C	S	0.5-1.0 mg/L	0.5-1.0 mg/L
Cloruro	S	102-109 mmol/L	102-109 meq/L
Colesterol (LCL, total, HDL): los intervalos dependen de factores individuales del paciente; véanse las guías de 2013 de la ACC/AHA para el tratamiento de colesterol en sangre			
Colinesterasa	S	5-12 kU/L	5-12 U/mL
Complemento	S		
C3		0.83-1.77 g/L	83-177 mg/100 mL
C4		0.16-0.47 g/L	16-47 mg/100 mL
Complemento total		60-144 unidades CAE	60-144 unidades CAE
Contenido de dióxido de carbono (TCO_2)	P (a nivel del mar)	22-30 mmol/L	22-30 meq/L
Contenido de oxígeno (edad y género relacionados)	WB		
Arterial (a nivel del mar)		17-21	17-21 vol%
Venoso (a nivel del mar)		10-16	10-16 vol%
Cortisol			
Ayuno, 8 a.m.-12 a.m.	S	138-690 nmol/L	5-25 µg/100 mL
12 a.m.-8 p.m.		138-414 nmol/L	5-15 µg/100 mL
8 p.m.-8 a.m.		0-276 nmol/L	0-10 µg/100 mL
Creatina cinasa (total)	S		
Varón		0.87-5.0 µkat/L	51-294 U/L
Mujer		0.66-4.0 µkat/L	39-238 U/L
Creatina cinasa-MB	S		
Masa		0.0-5.5 µg/L	0.0-5.5 ng/mL
Fracción de actividad total (por electroforesis)		0-0.04	0-4.0%
Creatinina	S		
Varón		53-106 µg/L	0.6-1.2 mg/100 mL
Mujer		44-80 µg/L	0.5-0.9 mg/100 mL
Crioglobulinas	S	No aplicable	Ninguna detectada
Cristales en líquido sinovial	JF	No aplicable	No se ven cristales
Cromogranina A	S	0-95 µg/L	0-95 ng/mL
Dehidroepiandrosterona (DHEA) (adulto)			
Varón	S	6.2-43.4 nmol/L	180-1 250 ng/100 mL
Mujer		4.5-34.0 nmol/L	130-980 ng/100 mL
Dehidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de	S		
Varón (adulto)		100-6 190 µg/L	10-619 µg/100 mL
Mujer (adulta, premenopáusica)		120-5 350 µg/L	12-535 µg/100 mL
Mujer (adulta, posmenopáusica)		300-2 600 µg/L	30-260 µg/100 mL
Desequilibrio aniónico	S	7-16 mmol/L	7-16 mmol/L
11-desoxicortisol (adulto) (compuesto S)	S	0.34-4.56 nmol/L	12-158 ng/100 mL
Dihidrotestosterona			
Varón	S, P	1.03-2.92 nmol/L	30-85 ng/100 mL
Mujer		0.14-0.76 nmol/L	4-22 ng/100 mL
Dopamina	P	0-130 pmol/L	0-20 pg/mL
Electroforesis de proteína sérica	S	No aplicable	Patrón normal
Enzima convertidora de angiotensina (ACE)	S	0.15-1.1 µkat/L	9.67 U/L
Eritropoyetina	S	4-27 U/L	4-27 U/L
Estradiol	S, P		
Mujer			
Menstruando:			
Fase folicular		74-532 pmol/L	<20-145 pg/mL

(*Continúa*)

CUADRO 2 Química clínica e inmunología (*Continuación*)

Analito	Muestra*	Unidades SI	Unidades convencionales
Fase lútea		74-885 pmol/L	<20-241 pg/mL
Pico de medio ciclo		411-1 626 pmol/L	112-443 pg/mL
Posmenopáusica		217 pmol/L	<59 pg/mL
Varón		74 pmol/L	<20 pg/mL
Estrona	S, P		
Mujer			
Menstruando:			
Fase folicular		<555 pmol/L	<150 pg/mL
Fase lútea		<740 pmol/L	<200 pg/mL
Posmenopáusica		11-118 pmol/L	3-32 pg/mL
Varón		33-133 pmol/L	9-36 pg/mL
Factor reumatoide	S	<15 KUI/L	<15 UI/mL
Ferritina	S		
Varón		29-248 µg/L	29-248 ng/mL
Mujer		10-150 µg/L	10-150 ng/mL
Fetoproteína alfa (adulto)	S	0-8.5 µg/L	0-8.5 ng/mL
Fosfatasa alcalina	S	0.56-1.63 µkat/L	33-96 U/L
Fosfatasa alcalina, hueso	S		
Varones		≤20 µg/L	≤20 ng/mL
Mujeres			
Premenopáusicas		≤14 µg/L	≤14 ng/mL
Posmenopáusica		≤22 µg/L	≤22 ng/mL
Fósforo inorgánico	S	0.81-1.4 mmol/L	2.5-4.3 mg/100 mL
Fracciones proteínicas:	S		
Albúmina		35-55 g/L	3.5-5.5 g/100 mL (50-60%)
Alfa-1		2-4 g/L	0.2-0.4 g/100 mL (4.2-7.2%)
Alfa-2		5-9 g/L	0.5-0.9 g/100 mL (6.8-12%)
Beta		6-11 g/L	0.6-1.1 g/100 mL (9.3-15%)
Gamma		7-17 g/L	0.7-1.7 g/100 mL (13-23%)
Globulina		20-35 g/L	2.0-3.5 g/100 mL (40-50%)
Fructosamina	S	<285 umol/L	<285 umol/L
Galectina-3	S		
Bajo riesgo		≤17.8 µg/L	≤17.8 ng/mL
Riesgo intermedio		17.9-25.9 µg/L	17.9-25.9 ng/mL
Riesgo elevado		>25.9 µg/L	>25.9 ng/mL
Gases en sangre arterial	WB		
Carboxihemoglobina y metemoglobina con un Ph 7.40 a 37°C		≤0.01	≤0.01
(HCO_3^-)		22-30 mmol/L	22-30 meq/L
Pco_2 (a nivel del mar, 0.21)		4.7-6.0 kPa	35-45 mmHg
pH		7.35-7.45	7.35-7.45
Po_2 (nivel del mar, Fio, 0.21, relacionado con la edad)		8.9-13.8 kPa	67-104 mmHg
Gastrina	S	<100 ng/L	<100 pg/mL
Globulina fijadora de hormonas sexuales (adulto)	S		
Varón		11-80 nmol/L	11-80 nmol/L
Mujer		30-135 nmol/L	30-135 nmol/L
Globulina fijadora de hormonas tiroideas	S	13-30 mg/L	1.3-3.0 mg/100 mL
Glucagon	P	40-130 ng/L	40-130 pg/mL
Glucoproteína ácida alfa-1	S	0.50-1.2 g/L	50-120 mg/100 mL
Glucosa	WB	3.6-5.3 mmol/L	65-95 mg/100 mL
Glucosa (en ayuno)	P		
Normal		4.2-5.6 mmol/L	75-100 mg/100 mL
Riesgo aumentado de diabetes		5.6-6.9 mmol/L	100-125 mg/100 mL
Diabetes mellitus		En ayuno ≥7.0 mmol/L Una concentración ≥11.1 mmol/L durante una prueba de tolerancia de glucosa oral	En ayuno ≥126 mg/100 mL Una concentración ≥200 mg/100 mL durante una prueba de tolerancia de glucosa oral durante 2 h

(*Continúa*)

CUADRO 2 Química clínica e inmunología (*Continuación*)

Analito	Muestra*	Unidades SI	Unidades convencionales
		durante 2 h	Una concentración al azar de glucosa
		Una concentración al azar de glucosa ≥11.1 mmol/L en pacientes con síntomas de hiperglucemia	≥200 mg/100 mL en pacientes con síntomas de hiperglucemia
Glutamiltransferasa gamma	S	0.15-0.99 µkat/L	9-58 U/L
Gonadotropina coriónica humana (HCG)	S		
No embarazada		<5 UI/L	<5 mUI/mL
1-2 semanas posconcepción		9-130 UI/L	9-130 mUI/mL
2-3 semanas posconcepción		75-2 600 UI/L	75-2 600 mUI/mL
3-4 semanas posconcepción		850-20 800 UI/L	850-20 800 mUI/mL
4-5 semanas posconcepción		4 000-100 200 UI/L	4 000-100 200 mUI/mL
5-10 semanas posconcepción		11 500-289 000 UI/L	11 500-289 000 mUI/mL
10-14 semanas posconcepción		18 300-137 000 UI/L	18 300-137 000 mUI/mL
Segundo trimestre		1 400-53 000 UI/L	1 400-53 000 mUI/mL
Tercer trimestre		940-60 000 UI/L	940-60 000 mUI/mL
Hemoglobina A_{1c}	WB	0.04-0.06 fracción de Hgb	4.0-5.6%
Prediabetes		0.057-0.064 fracción de Hgb	5.7-6.4%
Diabetes mellitus		Una concentración de hemoglobina A_{1c} ≥0.065 de la fracción de HgB, como lo sugiere la *American Diabetes Association*	Una concentración de hemoglobina A_{1c} ≥6.5%, como lo sugiere la *American Diabetes Association*
Hemoglobina A_{1c} con glucosa promedio estimada (eAG)	WB	eAg mmol/L= $1.59 \times HbA_{1c} - 2.59$	eAg(mg/100 mL) = $28.7 \times HbA_{1c} - 46.7$
Hidroxibutirato beta	P	60-170 µmol/L	0.6-1.8 mg/100 mL
17-Hidroxiprogesterona (adulto)	S		
Varón		<4.17 nmol/L	<139 ng/100 mL
Mujer			
Fase folicular		0.45-2.1 nmol/L	15-70 ng/100 mL
Fase lútea		1.05-8.7 nmol/L	35-290 ng/100 mL
Hierro	S	7-25 µmol/L	41-141 µg/100 mL
Homocisteína	P	4.4-10.8 µmol/L	4.4-10.8 µmol/L
Hormona de crecimiento	S	0-5 µg/L	0-5 ng/mL
Hormona estimulante de la tiroides (tirotropina)	S	0.34-4.25 mUI/L	0.34-4.25 µUI/mL
Hormona foliculoestimulante (FSH)	S, P		
Mujer			
Menstruando		3.0-20.0 UI/L	3.0-20.0 mUI/mL
Fase folicular		9.0-26.0 UI/L	9.0-26.0 mUI/mL
Fase ovulatoria		1.0-12.0 UI/L	1.0-12.0 mUI/mL
Fase lútea		18.0-153.0 UI/L	18.0-153.0 mUI/mL
Posmenopáusica			
Varón		1.0-12.0 UI/L	1.0-12.0 mUI/mL
Hormona luteinizante (LH)	S, P		
Mujer			
Menstruando			
Fase folicular		2.0-15.0 U/L	2.0-15.0 mUI/mL
Fase ovulatoria		22.0-105.0 U/L	22.0-105.0 mUI/mL
Fase lútea		0.6-19.0 U/L	0.6-19.0 mUI/mL
Posmenopáusica		16.0-64.0 U/L	16.0-64.0 mUI/mL
Varón		2.0-12.0 U/L	2.0-12.0 mUI/mL
Hormona paratiroidea (intacta)	S	8-51 ng/L	8-51 pg/mL
Índice de tiroxina (libre)	S	6.7-10.9	6.7-10.9
Inhibina A			
Varones		≤2.0 ng/L	≤2.0 pg/mL
Mujeres			
Fase folicular inicial		1.8-17.3 ng/L	1.8-17.3 pg/L
Fase folicular media		3.5-31.7 ng/L	3.5-31.7 pg/L
Fase folicular tardía		9.8-90.3 ng/L	9.8-90.3 pg/L

(*Continúa*)

CUADRO 2 Química clínica e inmunología (*Continuación*)

Analito	Muestra*	Unidades SI	Unidades convencionales
Mitad del ciclo		16.9-91.8 ng/L	16.9-91.8 pg/L
Fase lútea inicial		16.1-97.5 ng/L	16.1-97.5 pg/L
Fase lútea media		3.9-87.7 ng/L	3.9-87.7 pg/L
Fase lútea tardía		2.7-47.1 ng/L	2.7-47.1 pg/L
Posmenopáusica		<1.0-2.1 ng/L	<1.0-2.1 pg/L
Inmunofijación	S	No aplicable	No se detectaron bandas
Inmunoglobulina, cuantificación (adulto)			
IgA	S	0.70-3.50 g/L	70-350 mg/100 mL
IgD	S	0-140 mg/L	0-14 mg/100 mL
IgE	S	1-87 KUI/L	1-87 UI/mL
IgG	S	7.0-17.0 g/L	700-1 700 mg/100 mL
IgG_1	S	2.7-17.4 g/L	270-1 740 mg/100 mL
IgG_2	S	0.3-6.3 g/L	30-630 mg/100 mL
IgG_3	S	0.13-3.2 g/L	13-320 mg/100 mL
IgG_4	S	0.11-6.2 g/L	11-620 mg/100 mL
IgM	S	0.50-3.0 g/L	50-300 mg/100 mL
Insulina	S, P	14.35-143.5 pmol/L	2-20 µU/mL
Lactato	P, arterial	0.5-1.6 mmol/L	4.5-14.4 mg/100 mL
	P, venosa	0.5-2.2 mmol/L	4.5-19.8 mg/100 mL
Lactato deshidrogenasa	S	2.0-3.8 µkat/L	115-221 U/L
Lipasa	S	0.51-0.73 µkat/L	3-43 U/L
Lipoproteína (a)	S	0-300 µg/L	0-30 mg/100 mL
Lipoproteína relacionada con fosfolipasa A2	S, P	0.234 µg/L	0.234 ng/mL
Magnesio	S	0.62-0.95 mmol/L	1.5-2.3 mg/100 mL
Metahemoglobina	WB	0.0-0.01	0-1% del valor total de Hgb
Metanefrina	P	<0.5 nmol/L	<100 pg/mL
Mioglobina	S		
Varón		20-71 µg/L	20-71 µg/L
Mujer		25-58 µg/L	25-58 µg/L
Mucina en líquido sinovial	JF	No aplicable	Sólo mucina tipo I presente
Nitrógeno ureico	S	2.5-7.1 mmol/L	7-20 mg/100 mL
Noradrenalina	P		
Decúbito (30 min)		650-2 423 pmol/L	110-410 pg/mL
De pie (30 min)		739-4 137 pmol/L	125-700 pg/mL
Sedente		709-4 019 pmol/L	120-680 pg/mL
NT-Pro BNP	S, P	<125 ng/L hasta los 75 años de edad <450 ng/L >75 años de edad	<125 pg/mL hasta los 75 años de edad <450 pg/mL >75 años de edad
N-telopéptido (enlace cruzado), NTx	S		
Varón		5.4-24.2 nmol BCE	5.4-24.2 nmol BCE
Mujer, premenopáusica		6.2-19.0 nmol BCE	6.2-19.0 nmol BCE
BCE = equivalente de colágena ósea			
5′ Nucleotidasa	S	0.00-0.19 µκat/L	0-11 U/L
Osmolalidad	P	275-295 mosmol/kg agua sérica	275-295 mosmol/kg agua sérica
Osteocalcina	S	11-50 µg/L	11-50 ng/mL
Péptido C	S	0.27-1.19 nmol/L	0.8-3.5 ng/mL
Péptido natriurético tipo B (BNP)	P	Específico de edad y género: <100 ng/L	Específico de edad y género: <100 pg/mL
Piruvato	P	40-130 µmol/L	0.35-1.14 mg/100 mL
Polipéptido intestinal vasoactivo	P	0-60 ng/L	0-60 pg/mL
Potasio	S	3.5-5.0 mmol/L	3.5-5.0 meq/L
Prealbúmina (transtiretina)	S	170-340 mg/L	17-34 mg/100 mL
Procalcitonina	S	<0.1 µg/L	<0.1 ng/mL

(*Continúa*)

CUADRO 2 Química clínica e inmunología (*Continuación*)

Analito	Muestra*	Unidades SI	Unidades convencionales
Progesterona	S, P		
Mujer: folicular		<3.18 nmol/L	<1.0 ng/mL
Lútea media		9.54-63.6 nmol/L	3-20 ng/mL
Varón		<3.18 nmol/L	<1.0 ng/mL
Prolactina	S		
Varón		53-360 mUI/L	2.5-17.0 ng/mL
Mujer		40-530 mUI/L	1.9-25.0 ng/mL
Proporción de lecitina/esfingomielina (L/S)	AMF		
Inmaduros		≤1.5	≤1.5
De transición		1.5-1.9	1.5-1.9
Maduros		2.0-2.5 o más	2.0-2.5 o más
Proteína transportadora de retinol	S	0.71-2.9 µmol/L	1.5-6.0 mg/100 mL
Proteína C-reactiva	S	<10 mg/L	<10 mg/L
Proteína C-reactiva, alta sensibilidad	S	Riesgo cardiaco	Riesgo cardiaco
		Bajo: <1.0 mg/L	Bajo: <1.0 mg/L
		Promedio: 1.0-3.0 mg/L	Promedio: 1.0-3.0 mg/L
		Alto: >3.0 mg/L	Alto: >3.0 mg/L
Proteína de Bence Jones cualitativa en suero	S	No aplicable	Ninguna detectada
Proteína de Bence Jones cuantitativa en suero	S		
κ (kappa) libre		3.3-19.4 mg/L	0.33-1.94 mg/100 mL
λ (lambda) libre		5.7-26.3 mg/L	0.57-2.63 mg/100 mL
Relación K/L		0.26-1.65	0.26-1.65
Proteína humana del epidídimo 4 (HE-4)	S	0-150 pmol/L	0-150 pmol/L
Proteína inhibidora de esterasa C1	S	210-390 mg/L	21-39 mg/100 mL
Proteína, total	S	67-86 g/L	6.7-8.6 g/100 mL
Protoporfirina de cinc	WB	0-400 µg/L	0-40 µg/100 mL
Recuento de cuerpos laminares	AMF		
Inmaduros		<15 000/µL	<15 000/µL
Indeterminados		15 000-50 000/µL	15 000-50 000/µL
Maduros		>50 000/µL	>50 000/µL
Relación protoporfirina de cinc (ZPP) a hemo	WB	0-69 µmol ZPP/mol de hemo	0-69 µmol ZPP/mol de hemo
Saturación de la capacidad de fijación de hierro	S	0.16-0.35	16-35%
Saturación de oxígeno (a nivel del mar)	WB	Fracción:	Porcentaje:
Arterial		0.94-1.0	94-100%
Venosa, brazo		0.60-0.85	60-85%
Serotonina	WB	0.28-1.14 µmol/L	50-200 ng/mL
Sodio	S	136-146 mmol/L	136-146 meq/L
Somatomedina-C (IGF-1) (adulto)	S		
16 años		226-903 µg/L	226-903 ng/mL
17 años		193-731 µg/L	193-731 ng/mL
18 años		163-584 µg/L	163-584 ng/mL
19 años		141-483 µg/L	141-483 ng/mL
20 años		127-424 µg/L	127-424 ng/mL
21-25 años		116-358 µg/L	116-358 ng/mL
26-30 años		117-329 µg/L	117-329 ng/mL
31-35 años		115-307 µg/L	115-307 ng/mL
36-40 años		119-204 µg/L	119-204 ng/mL
41-45 años		101-267 µg/L	101-267 ng/mL
46-50 años		94-252 µg/L	94-252 ng/mL
51-55 años		87-238 µg/L	87-238 ng/mL
56-60 años		81-225 µg/L	81-225 ng/mL
61-65 años		75-212 µg/L	75-212 ng/mL
66-70 años		69-200 µg/L	69-200 ng/mL
71-75 años		64-188 µg/L	64-188 ng/mL
76-80 años		59-177 µg/L	59-177 ng/mL
81-85 años		55-166 µg/L	55-166 ng/mL
Somatostatina	P	<25 ng/L	<25 pg/mL

(*Continúa*)

CUADRO 2 Química clínica e inmunología (*Continuación*)

Analito	Muestra*	Unidades SI	Unidades convencionales
Testosterona, libre			
Varón, adulto		312-1 041 pmol/L	90-300 pg/mL
Mujer, adulta	S	10.4-65.9 pmol/L	3-19 pg/mL
Testosterona, total	S		
Varón		9.36-37.10 nmol/L	270-1 070 ng/100 mL
Mujer		0.21-2.98 nmol/L	6-86 ng/100 mL
Tiroglobulina	S	1.3-31.8 µg/L	1.3-31.8 ng/mL
Tiroxina libre (fT_4)	S	9.0-16 pmol/L	0.7-1.24 ng/100 mL
Tiroxina total (T_4)	S	70-151 nmol/L	5.4-11.7 µg/100 mL
Transferrina	S	2.0-4.0 g/L	200-400 mg/100 mL
Transferrina, deficiente de carbohidratos, por consumo de alcohol	S	0.017	1.7%
Triglicéridos	S	0.34-2.26 mmol/L	30-200 mg/100 mL
Triyodotironina libre (fT_3)	S	3.7-6.5 pmol/L	2.4-4.2 pg/mL
Triyodotironina total (T_3)	S	1.2-2.1 nmol/L	77-135 ng/100 mL
Troponina I	S, P		
Percentil 99 de una población sana		Dependiente del método	Dependiente del método
Troponina T	S, P		
Percentil 99 de una población sana		0.14 ng/L	0-14 ng/L

Abreviaturas: AMF, líquido amniótico; P, plasma; S, suero; WB, sangre completa.

Fuente: NJ Stone *et al.*: J Am Coll Cardiol 63:2889-2934, 2014.

CUADRO 3 Vigilancia del tratamiento farmacológico y toxicología

	Límites terapéuticos		Nivel tóxico	
Fármaco	Unidades SI	Unidades convencionales	Unidades SI	Unidades convencionales
Ácido valproico	346-693 µmol/L	50-100 µg/mL	>693 µmol/L	>100 µg/mL
Amikacina				
Máximo	34-51 µmol/L	20-30 µg/mL	>60 µmol/L	>35 µg/mL
Mínimo	0-17 µmol/L	0-10 µg/mL	>17 µmol/L	>10 µg/mL
Amitriptilina/nortriptilina (total del fármaco)	430-900 nmol/L	120-250 ng/mL	>1 800 nmol/L	>500 ng/mL
Anfetamina	150-220 nmol/L	20-30 ng/mL	>1 500 nmol/L	>200 ng/mL
Bromuro	9.4-18.7 mmol/L	75-150 mg/100 mL	>18.8 mmol/L	>150 mg/100 mL
Letal			>37.5 mmol/L	>300 mg/100 mL
Toxicidad intensa			>18.8 mmol/L	>150 mg/100 mL
Toxicidad leve			6.4-18.8 mmol/L	51-150 mg/100 mL
Cafeína	25.8-103 µmol/L	5-20 µg/mL	>206 µmol/L	>40 µg/mL
Carbamazepina	17-42 µmol/L	4-10 µg/mL	>85 µmol/L	>20 µg/mL
Ciclosporina				
Trasplante cardiaco				
0-6 meses	208-291 nmol/L	250-350 ng/mL	>291 nmol/L	>350 ng/mL
6-12 meses después del trasplante	125-208 nmol/L	150-250 ng/mL	>208 nmol/L	>250 ng/mL
>12 meses	83-125 nmol/L	100-150 ng/mL	>125 nmol/L	150 ng/mL
Trasplante de hígado				
Inicio	208-291 nmol/L	250-350 ng/mL	>291 nmol/L	>350 ng/mL
Sostén	83-166 nmol/L	100-200 ng/mL	>166 nmol/L	>200 ng/mL
Trasplante de pulmón				
0-6 meses	250-374 nmol/L	300-450 ng/mL	>374 nmol/L	>450 ng/mL
Trasplante renal				
0-6 meses	208-312 nmol/L	250-375 ng/mL	>312 nmol/L	>375 ng/mL
6-12 meses después del trasplante	166-250 nmol/L	200-300 ng/mL	>250 nmoVL	>300 ng/mL
>12 meses	83-125 nmol/L	100-150 ng/mL	>125 nmol/L	>150 ng/mL
Clonazepam	32-240 nmol/L	10-75 ng/mL	>320 nmol/L	>100 ng/mL
Cloranfenicol				
Máximo	31-62 µmol/L	10-20 µg/mL	>77 µmol/L	>25 µg/mL
Mínimo	15-31 µmol/L	5-10 µg/mL	>46 µmol/L	>15 µg/mL
Clorodiazepóxido	17-10 µmol/L	0.5-3.0 µg/mL	>17 µmol/L	>5.0 µg/mL
Clozapina	0.6-2.1 µmol/L	200-700 ng/mL	>3.7 µmol/L	>1 200 ng/mL
Cocaína			>3.3 µmol/L	>1.0 µg/mL
Codeína	43-110 nmol/mL	13-33 ng/mL	>3 700 nmol/L	>1 100 ng/mL (letal)

(*Continúa*)

CUADRO 3 Vigilancia del tratamiento farmacológico y toxicología (*Continuación*)

	Límites terapéuticos		Nivel tóxico	
Fármaco	**Unidades SI**	**Unidades convencionales**	**Unidades SI**	**Unidades convencionales**
Desipramina	375-1 130 nmol/L	100-300 ng/mL	>1 880 nmol/L	>500 ng/mL
Diazepam (y metabolito)				
Diazepam	0.7-3.5 µmol/L	0.2-1.0 µg/mL	>7.0 µmol/L	>2.0 µg/mL
Nordiazepam	0.4-6.6 µmol/L	0.1-1.8 µg/mL	>9.2 µmol/L	>2.5 µg/mL
Difenilhidantoinato	40-79 µmol/L	10-20 µg/mL	>158 µmol/L	>40 µg/mL
Difenilhidantoinato, libre	4.0-7.9 µmol/L	1-2 µg/mL	>13.9 µg/mL	>3.5 µg/mL
% libre	0.08-0.14	8-14%		
Digoxina	0.64-1.6 nmol/L	0.5-1.2 ng/mL	>3.1 nmol/L	>2.4 ng/mL
Disopiramida	5.3-14.7 µmol/L	2-5 µg/mL	>20.6 µmol/L	>7 µg/mL
Doxepina y nordoxepina				
Doxepina	0.38-0.98 µmol/L	101-274 ng/mL	>1.8 µmol/L	>503 ng/mL
Nordoxepina	0.38-1.04 µmol/L	106-291 ng/mL	>1.9 µmol/L	>531 ng/mL
Etanol				
Cambios conductuales			>4.3 mmol/L	>20 mg/100 mL
Crítico en exposición aguda			>54 mmol/L	>250 mg/100 mL
Límite legal			≥17 mmol/L	≥80 mg/100 mL
Etilenglicol				
Tóxico			>2 mmol/L	>12 mg/100 mL
Letal			>20 mmol/L	>120 mg/100 mL
Etosuximida	280-700 µmol/L	40-100 µg/mL	>700 µmol/L	>100 µg/mL
Everolimus (nadir farmacológico)				
Trasplante renal	3.1-8.34 nmol/L	3.8 ng/mL	>12.5 nmol/L	>12 ng/mL
Oncología	5.2-10.4 nmol/L	5.0-10.0 ng/mL	>12.5 nmol/L	>12 ng/mL
Felbamato (nadir farmacológico)	126-252 µmol/L	30-60 µg/mL	No se ha confirmado el intervalo tóxico	
Flecainida	0.5-2.4 µmol/L	0.2-1.0 µg/mL	>3.6 µmol/L	>1.5 µg/mL
Fenobarbital	65-172 µmol/L	15-40 µg/mL	>258 µmol/L	>60 µg/mL
Gabapentina (nadir farmacológico)	11.7-116.8 µmol/L	2-20 µg/mL	No se ha confirmado el intervalo tóxico	
Gentamicina				
Máximo	10-21 µmol/mL	5-10 µg/mL	>25 µmol/mL	>12 µg/mL
Mínimo	0-4.2 µmol/mL	0-2 µg/mL	>4.2 µmol/mL	>2 µg/mL
Heroína (diacetilo de morfina)			>700 µmol/L	>200 ng/mL (como morfina)
Ibuprofeno	49-243 µmol/L	10-50 µg/mL	>970 µmol/L	>200 µg/mL
Imipramina (y metabolito)				
Desimipramina	375-1 130 nmol/L	100-300 ng/mL	>1 880 nmol/L	>500 ng/mL
Imipramina total + desimipramina	563-1 130 nmol/L	150-300 ng/mL	>1 880 nmol/L	>500 ng/mL
Isopropanol			>8.3 mmol/L	>50 mg/100 mL
Lamotrigina	11.7-54.7 µmol/L	3-14 µg/mL	>58.7 µmol/L	>15 µg/mL
Levetiracetam	29-176 µmol/L	5-30 µg/mL	No se ha confirmado el intervalo tóxico	
Lidocaína	5.1-21.3 µmol/L	1.2-5.0 µg/mL	>38.4 µmol/L	>9.0 µg/mL
Litio	0.5-1.3 µmol/L	0.5-1.3 meq/L	>2 mmol/L	>2 meq/L
Metadona	1.0-3.2 µmol/L	0.3-1.0 µg/mL	>6.5 µmol/L	>2 µg/mL
Metanfetamina	0.07-0.34 µmol/L	0.01-0.05 µg/mL	>3.35 µmol/L	>0.5 µg/mL
Metanol			>6 mmol/L	>20 mg/100 mL
Metotrexato				
Dosis alta (24 h)	<5.0 µmol/L	<5.0 µmol/L	>5.0 µmol/L	>5.0 µmol/L
Dosis alta (48 h)	<0.50 µmol/L	<0.50 µmol/L	>0.5 µmol/L	>0.5 µmol/L
Dosis alta (72 h)	<0.10 µmol/L	<0.10 µmol/L	>0.1 µmol/L	>0.1 µmol/L
Dosis baja	0.01-0.1 µmol/L	0.01-0.1 µmol/L	>0.1 mmol/L	>0.1 mmol/L
Micofenólico, ácido	3.1-10.9 µmol/L	1.0-3.5 ng/mL	>37 µmol/L	>12 ng/mL
Morfina	232-286 µmol/L	65-80 ng/mL	>720 µmol/L	>200 ng/mL
Nitroprusiato (como tiocianato)	103-499 µmol/L	6-29 µg/mL	860 µmol/L	>50 µg/mL
Nortriptilina	190-569 nmol/L	50-150 ng/mL	>1 900 nmol/L	>500 ng/mL
Paracetamol (acetaminofeno)	66-199 µmol/L	10-30 µg/mL	>1 320 µmol/L	>200 µg/mL
Primidona y metabolito				
Primidona	23-55 µmol/L	5-12 µg/mL	>69 µmol/L	>15 µg/mL
Fenobarbital	65-172 µmol/L	15-40 µg/mL	>215 µmol/L	>50 µg/mL
Procainamida				
Procainamida	17-42 µmol/L	4-10 µg/mL	>43 µmol/L	>10 µg/mL
NAPA (*N*-acetilprocainamida)	22-72 µmol/L	6-20 µg/mL	>126 µmol/L	>35 µg/mL

(*Continúa*)

CUADRO 3 Vigilancia del tratamiento farmacológico y toxicología (*Continuación*)

Fármaco	Límites terapéuticos		Nivel tóxico	
	Unidades SI	Unidades convencionales	Unidades SI	Unidades convencionales
Quinidina	6.2-15.4 µmol/L	2.0-5.0 µg/mL	>19 µmol/L	>6 µg/mL
Salicilatos	145-2 100 µmol/L	2-29 mg/100 mL	>2 900 µmol/L	>40 mg/100 mL
Sirolimus (concentración mínima)				
Trasplante renal	4.4-15.4 nmol/L	4-14 ng/mL	>16 nmol/L	>15 ng/mL
Tacrolimús (FK506) (mínimo)				
Riñón y trasplante de hígado				
Inicio	12-19 nmol/L	10-15 ng/mL	>25 nmol/L	>20 ng/mL
Sostén	6-12 nmol/L	5-10 ng/mL	>25 nmol/L	>20 ng/mL
Trasplante de corazón				
Inicio	19-25 nmol/L	15-20 ng/mL		
Sostén	6-12 nmol/L	5-10 ng/mL		
Teofilina	56-111 µg/mL	10-20 µg/mL	>168 µg/mL	>30 µg/mL
Tiocianato				
Después de infusión de nitroprusiato	103-499 µmol/L	6-29 µg/mL	860 µmol/L	>50 µg/mL
No fumador	17-69 µmol/L	1-4 µg/mL		
Fumador	52-206 µmol/L	3-12 µg/mL		
Tobramicina				
Máximo	11-22 µg/L	5-10 µg/mL	>26 µg/L	>12 µg/mL
Mínimo	0-4.3 µg/L	0-2 µg/mL	>4.3 µg/L	>2 µg/mL
Topiramato (nadir farmacológico)	5.9-58.9 µmol/L	2.0-200 µg/mL	No se ha confirmado el intervalo tóxico	
Vancomicina				
Máximo	14-28 µmol/L	20-40 µg/mL	>55 µmol/L	>80 µg/mL
Mínimo	3.5-10.4 µmol/L	5-15 µg/mL	>14 µmol/L	>20 µg/mL
Zonisamida (nadir farmacológico)	47-188 µmol/L	10-40 µg/mL	No se ha confirmado el intervalo tóxico	

CUADRO 4 Vitaminas y oligoelementos selectos

Muestra	Analito	Rango de referencia	
		Unidades SI	Unidades convencionales
Ácido fólico	RC	340-1 020 nmol/L células	150-450 ng/mL células
Ácido fólico	S	12.2-40.8 nmol/L	5.4-18.0 ng/mL
Aluminio	S	<0.2 µmol/L	<5.41 µg/L
Arsénico	WB	0.0-0.17 µmol/L	0-23 µg/L
Cadmio	WB	<44.5 nmol/L	<5.0 µg/L
Caroteno β	S	0.07-1.43 µmol/L	4-77 µg/100 mL
Cinc	S	11.5-18.4 µmol/L	75-120 µg/100 mL
Cobre	S	11-22 µmol/L	70-140 µg/100 mL
Coenzima Q10 (ubiquinona)	P	433-1 532 µg/L	433-1 532 µg/L
Mercurio	WB	0-50 µmol/L	0-10 µg/L
Plomo	S		
Adultos		<0.5 µmol/L	<10 µg/100 mL
Niños		<0.25 µmol/L	<5 µg/100 mL
Selenio	S	0.8-2.0 µmol/L	63-160 µg/L
Vitamina A	S	0.7-3.5 µmol/L	20-100 µg/100 mL
Vitamina B_1 (tiamina)	S	0-75 nmol/L	0-2 µg/100 mL
Vitamina B_2 (riboflavina)	S	106-638 nmol/L	4-24 µg/100 mL
Vitamina B_6	P	20-121 nmol/L	5-30 ng/mL
Vitamina B_{12}	S	206-735 pmol/L	279-996 pg/mL
Vitamina C (ácido ascórbico)	S	23-57 µmol/L	0.4-1.0 mg/100 mL
Vitamina D_3, 1,25-dihidroxi, total	S, P	36-180 pmol/L	15-75 pg/mL
Vitamina D_3, 25-hidroxi, total	P	75-250 nmol/L	30-100 ng/mL
Vitamina E	S	12-42 µmol/L	5-18 µg/mL
Vitamina K	S	0.29-2.64 nmol/L	0.13-1.19 ng/mL

Abreviaturas: P, plasma; RC, eritrocitos; S, suero; WB, sangre completa.

CUADRO 5 Líquido cefalorraquídeo[a]

Constituyente	Límites de referencia	
	Unidades SI	**Unidades convencionales**
Amoniaco	15-47 µmol/L	25-80 µg/100 mL
Creatinina	44-168 µmol/L	0.5-1.9 mg/100 mL
Electrolitos		
Calcio	1.0-1.5 mmol/L	2.1-3.0 meq/L
Cloro	116-122 mmol/L	116-122 meq/L
Contenido de CO_2	20-24 mmol/L	20-24 meq/L
Magnesio	1.0-1.2 mmol/L	2.0-2.5 meq/L
Potasio	2.7-3.9 mmol/L	2.7-3.9 rneq/L
Sodio	137-145 mmol/L	137-145 meq/L
Eritrocitos	0	0
Glucosa	2.22-3.89 mmol/L	40-70 mg/100 mL
Lactato	1-2 mmol/L	10-20 mg/100 mL
Leucocitos		
Total	0-5 células mononucleares por µL	
Diferencial		
Linfocitos	60-70%	
Monocitos	30-50%	
Neutrófilos	Ninguno	
Osmolaridad	292-297 mmol/kg de agua	292-297 mosm/L
Pco_2	6-7 kPa	45-49 mmHg
pH	7.31-7.34	
Presión LCR		50-180 mmH_2O
Proteína básica de mielina	<4 µg/L	
Proteína total:		
Albúmina	0.066-0.442 g/L	6.6-44.2 mg/100 mL
Bandas oligoclonales (OGB)	<2 bandas no presentes en muestra sérica	
De la cisterna	0.15-0.25 g/L	15-25 mg/100 mL
IgG	0.009-0.057 g/L	0.9-5.7 mg/100 mL
Índice IgG[b]	0.29-0.59	
Lumbar	0.15-0.5 g/L	15-50 mg/100 mL
Ventricular	0.06-0.15 g/L	6-15 mg/100 mL
Volumen LCR (adulto)	Casi 150 mL	

[a] Como las concentraciones de líquido cefalorraquídeo son valores de equilibrio, se recomienda obtener de modo simultáneo las mediciones de los mismos parámetros en el plasma sanguíneo. Sin embargo, hay un tiempo de retraso para obtener el equilibrio y las concentraciones cefalorraquídeas de los constituyentes del plasma, que pueden fluctuar rápidamente (como la glucosa plasmática), podrían no lograr valores estables hasta después de una fase de retraso importante. [b] Índice IgG = IgG de LCR (mg/100 mL) × albúmina sérica (g/100 mL)/IgG sérica (g/100 mL) × albúmina de LCR (mg/100 mL).

CUADRO 6 Análisis de orina y pruebas de función renal

	Rango de referencia	
	Unidades SI	**Unidades convencionales**
Acidez, titulable	20-40 mmol/d	20-40 meq/d
Ácido 5-hidroxindolacético [5-HIAA]	0-78.8 µmol/d	0-15 mg/d
Ácido úrico (dieta normal)	1.49-4.76 mmol/d	250-800 mg/d
Ácido vainillilmandélico (VMA)	<30 µmol/d	<6 mg/d
Adrenalina	0-109 nmol/d	0-20 µg/día
Aldosterona	Dieta normal: 6-25 µg/d	Dieta normal: 6-25 µg/d
	Dieta baja en sal: 17-44 µg/d	Dieta baja en sal: 17-44 µg/d
	Dieta rica en sal: 0-6 µg/d	Dieta rica en sal: 0-6 µg/d
Aluminio	0.19-1.11 µmol/L	5-30 µg/L
Amilasa		4-400 U/L
Amoniaco	30-50 mmol/d	30-50 meq/d
Arsénico	0.07-0.67 µmol/d	5-50 µg/d
Calcio (10 meq/d o 200 mg/d de calcio de la dieta)	<7.5 mmol/d	<300 mg/d
17-Cetoesteroides	3-12 mg/d	3-12 mg/d
Cetona (acetona)	Negativo	Negativo
Citrato	320-1 240 mg/d	320-1 240 mg/d
Cloruro	140-250 mmol/d	140-250 mmol/d
Cobre	<0.95 µmol/d	<60 µg/d
Coproporfirinas (tipos I y III)	0-20 µmol/mol creatinina	0-20 µmol/mol creatinina
Cortisol, libre	55-193 nmol/d	20-70 µg/d
Creatina, como creatinina		
Varón	<380 µmol/d	<50 mg/d
Mujer	<760 µmol/d	<100 mg/d
Creatinina	8.8-14 mmol/d	1.0-1.6 g/d
Dopamina	392-2 876 nmol/d	60-440 µg/d
Eosinófilos	<100 eosinófilos/mL	<100 eosinófilos/mL
Fosfato (fósforo) (varía con la ingestión)	12.9-42.0 mmol/d	400-1 300 mg/d
Glucosa (método de glucosa oxidasa)	0.3-1.7 mmol/d	50-300 mg/d
Gravedad específica:		
Tras 12 h de ingestión deliberada de agua	≤1.003	≤1.003
Tras restricción de 12 h de líquidos	>1.025	>1.025
Hidroxiprolina	53-328 µmol/d	53-328 µmol/d
Metanefrinas		
Metanefrina	30-350 µg/d	30-350 µg/d
Normetanefrina	50-650 µg/d	50-650 µg/d
Microalbúmina		
Albuminuria clínica	>0.3 g/d	>300 mg/d
Microalbuminuria	0.03-0.30 g/d	30-300 mg/d
Normal	0.0-0.03 g/d	0-30 mg/d
Microglobulina β_2	0-160 µg/L	0-160 µg/L
Nitrógeno ureico	214-607 mmol/d	6-17 g/d
Noradrenalina	89-473 nmol/d	15-80 µg/d
N-telopéptido (enlace cruzado), NTx		
Varón	21-83 nmol BCE/mmol creatinina	21-83 nmol BCE/mmol creatinina
Mujer posmenopáusica	26-124 nmol BCE/mmol creatinina	26-124 nmol BCE/mmol creatinina
Mujer premenopáusica	17-94 nmol BCE/mmol creatinina	17-94 nmol BCE/mmol creatinina
Osmolalidad	100-800 mosmol/kg	100-800 mosmol/kg
Oxalato		
Varón	80-500 µmol/d	7-44 mg/d
Mujer	45-350 µmol/d	4-31 mg/d
pH	5.0-9.0	5.0-9.0
Porfobilinógeno	Ninguno	Ninguno
Potasio (varía con la ingestión)	25-100 mmol/d	25-100 meq/d
Proteína	<0.15 g/d	<150 mg/d
Proteína de Bence Jones, orina, cualitativa	No aplicable	Ninguna detectada
Proteína de Bence Jones, orina, cuantitativa		
κ (*kappa*) libre	1.4-24.2 mg/L	0.14-2.42 mg/100 mL

(*Continúa*)

CUADRO 6 Análisis de orina y pruebas de función renal (*Continuación*)

	Rango de referencia	
	Unidades SI	**Unidades convencionales**
λ (*lambda*) libre	0.2-6.7 mg/L	0.02-0.67 mg/100 mL
Relación K/L	2.04-10.37	2.04-10.37
Reabsorción tubular, fósforo	0.79-0.94 de carga filtrada	79-94% de carga filtrada
Relación de depuración de amilasa/creatinina $[(Cl_{am}/Cl_{cr}) \times 100]$	1-5	1-5
Relación microalbúmina/creatinina		
Normal	0-3.4 g/mol creatinina	0-30 µg/mg creatinina
Microalbuminuria	3.4-34 g/mol creatinina	30-300 µg/mg creatinina
Albuminuria clínica	>34 g/mol creatinina	>300 µg/mg creatinina
Relación proteína/creatinina	Varón: 15-68 mg/g	Varón: 15-68 mg/g
	Mujer: 10-107 mg/g	Mujer: 10-107 mg/g
Sedimento		
Bacterias	Ninguna	
Células de vejiga	Ninguna	
Células escamosas	Ninguna	
Células tubulares	Ninguna	
Cilindro de leucocitos	Ninguno	
Cilindros cerosos	Ninguno	
Cilindros de células epiteliales	Ninguno	
Cilindros de eritrocitos	Ninguno	
Cilindros granulares	Ninguno	
Cilindros gruesos	Ninguno	
Cilindros hialinos	0-5/campo de bajo poder	
Cristales	Ninguno	
Eritrocitos	0-2/campo de alto poder	
Leucocitos	0-2/campo de alto poder	
Sodio (varía con la ingestión)	100-260 mmol/d	100-260 meq/d
Velocidad de filtración glomerular	>60 mL/min/1.73 m^2	>60 mL/min/1.73 m^2
	Para estadounidenses de raza negra, multiplicar el resultado por 1.21	Para estadounidenses de raza negra, multiplicar el resultado por 1.21
Yodo, muestra en orina		
Clasificación de la OMS de la deficiencia de yodo:		
Deficiencia grave de yodo	<20 µg/L	<20 µg/L
Deficiencia leve de yodo	50-100 µg/L	50-100 µg/L
Deficiencia moderada de yodo	20-49 µg/L	20-49 µg/L
Sin deficiencia de yodo	>100 µg/L	>100 µg/L

Abreviaturas: BCE, colágeno óseo equivalente.

Agradecimientos

Los autores agradecen la contribución de los Dres. Daniel J. Fink, Patrick M. Sluss, James L. Januzzi, Kent B. Lewandrowski, Amudha Palanisamy y Scott Fink a este capítulo en ediciones previas. También se expresa agradecimiento a los Dres. Alex Rai y Jeffrey Jhang por sus útiles sugerencias.

480e Laboratorio clínico en la atención médica moderna

Anthony A. Killeen

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

La medicina moderna depende mucho del laboratorio clínico como un componente clave de la atención a la salud. Se calcula que en la práctica actual, al menos 60 a 70% de todas las decisiones clínicas dependen en cierta medida de un resultado de laboratorio. Para muchas enfermedades, el laboratorio clínico proporciona información diagnóstica esencial. Por ejemplo, el análisis histopatológico aporta información básica sobre el tipo histológico y la clasificación de tumores y su grado de invasión a los tejidos adyacentes. Se requieren pruebas microbiológicas para identificar organismos infecciosos y conocer su susceptibilidad antibiótica. Para muchas enfermedades frecuentes, los grupos de expertos han generado guías de referencia para el diagnóstico que dependen de valores definidos de laboratorio clínico; por ejemplo, la glucosa sanguínea o el porcentaje de hemoglobina A_{1C} representan la base para el diagnóstico de diabetes mellitus; la presencia de anticuerpos séricos específicos es necesaria para el diagnóstico de muchas enfermedades reumatoides; la concentración sérica de marcadores cardiacos son la base para el diagnóstico de síndromes coronarios agudos.

Con su número y alcance siempre crecientes, las pruebas de laboratorio clínico proporcionan al médico un conjunto poderoso de herramientas, pero presentan dificultades en términos de la selección apropiada y el uso prudente y rentable para dar una atención eficaz al paciente.

481e Demostración de procedimiento clínico: colocación de un catéter venoso central

Maria A. Yialamas, William E. Corcoran, Gyorgy Frendl, Kurt Fink

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

482e Demostración de procedimiento clínico: toracocentesis

Charles A. Morris, Andrea Wolf

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

483e Demostración de procedimiento clínico: paracentesis abdominal

Maria A. Yialamas, Anna E. Rutherford, Lindsay King

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

484e Demostración de procedimiento clínico: intubación endotraqueal

Charles A. Morris, Emily Page Nelson

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

485e Demostración de procedimiento clínico: gasometría arterial percutánea

Christian D. Becker
Editores médicos: Sean Sadikot, Jeremy Matloff

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

486e Demostración de procedimiento clínico: punción lumbar

Beth Rapaport, Stephen Krieger, Corey McGraw
Editores médicos: Sean Sadikot, Jeremy Matloff

Éste es un capítulo electrónico que se encuentra disponible en http://www.mhhe.com/harrison19e

Los procedimientos clínicos forman parte importante del entrenamiento de residentes y estudiantes de medicina, y algunos son necesarios para la certificación de hospitales e instituciones examinadoras. En los **capítulos 481e a 486e** de este libro se presentan demostraciones audiovisuales para aprender a realizar procedimientos de paracentesis abdominal, toracocentesis, intubación endotraqueal, colocación de catéter venoso central, toma de gasometría arterial percutánea y punción lumbar. Estos videos se crearon de manera específica para esta obra. Cada uno muestra el equipo necesario e incluye indicaciones, contraindicaciones, complicaciones potenciales y consideraciones de seguridad relacionadas con los pacientes. Los suscriptores de *Harrison's Online* y *AccessMedicine* (disponible en la página www.accessmedicine.com) tienen acceso a videos educativos adicionales sobre procedimientos clínicos como toma de biopsia de mama, inserción de catéteres intravenosos, flebotomía, inserción de catéteres arteriales, artrocentesis, toma de biopsia de médula ósea, examinación pélvica, aspiración tiroidea, suturado básico y cateterización uretral.

ÍNDICE

Los números de página en **negritas** indican el inicio de la revisión principal del tema. Los números de página seguidos por una "f" o "c" se refieren a la página donde se ubican las figuras y cuadros, respectivamente; la "v" indica el video. Los números que contienen una "e" seguida por un número (p. ej., 91e-3) se refieren a las páginas de los capítulos electrónicos.

A
AAG (ganglionopatía autonómica autoinmunitaria), 2642
AAS, abuso. *Véase* Esteroides andrógenos anabólicos (AAS), abuso
AAV (virus adenoasociados), 91e-1c, 91e-3, 214e-4, 214e-9
AAV-RPE65, 91e-3
Abacavir
  efectos secundarios
    consideraciones genéticas, 373e-7, 373e-8c, 378, 1241
    hipersensibilidad, 382, 1277. *Véase también* Hipersensibilidad inducida por fármacos, síndrome (DIHS)
    infección por VIH, 1260, 1274c, 1277
  estructura molecular, 1276f, 1277
  infección por VIH, 1274c, 1277-1278
  resistencia, 1278, 1279f
  variantes genéticas y respuesta, 38, 39c, 41
Abatacept, 2146c, 2147
ABC, reanimación, 1750
ABCA1, deficiencia (enfermedad de Tangier), 1443, 2445, 2681
ABCA1, gen, 291e-2
ABCB11, gen, mutaciones, 284
ABCD, regla, 76e-6
ABCDE, valoración del nevo, 494
Abciximab
  acción, 746f, 748-749
  dosis, 749
  efectos secundarios, 727, 727c, 749
  farmacología, 749c
  indicaciones, 749
  infarto del miocardio, 1598c
  PCI, 296e-1
  respuesta a variaciones genéticas, 743c
  suspensión antes de punción lumbar, 443e-1
Abdomen
  exploración física, 286, 1443
  movimiento paradójico, 47e-3
Abducción y rotación externa, prueba, 1647
Abeja, picadura/veneno, 2116, 2748-2749
Abejas africanas, 2749
Abetalipoproteinemia (acantocitosis), **2444**
  biopsia de la mucosa del intestino delgado, 1939, 1940c
  características clínicas, 269, 436e-4f, 2444
  consideraciones genéticas, 2444, 2630
  deficiencia de vitamina E, 96e-8
  fisiopatología, 1939, 2444, 2630
  frotis de sangre periférica, 81e-4f
  tratamiento, 96e-8, 2444
ABI (índice tobillo/brazo), 1616, 1643
Abiotrophia, 821, 971
Abiraterona, 103e-15, 586
Ablación
  con radiofrecuencia
    arritmias cardiacas, 103e-6, 103e-6f
    características, 103e-5
    carcinoma hepatocelular, 549
    enfermedad venosa crónica, 1652
    lesiones metastásicas, 103e-5
    NET, 574
  por catéter
    arritmia ventricular, 1499-1500
    arritmias cardiacas, 273e-5-273e-7, 273e-6f
    fibrilación auricular, 1489
    flúter auricular, 1485
    taquicardia de reentrada nodular AV, 1479
    vía accesoria, 1483
  tabique por alcohol, 1569
Aborto, 338
  espontáneo, 83e-4
  seguimiento de infecciones, 1165
  séptico, 1060, 1099
ABPA. *Véase* Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)
Abrasiones corneales, 199
Absceso/infecciones intraabdominales
  actinomicosis, 1089, 1090f
  bacterianos anaeróbicos, 1099, 1102
  C. septicum, 1099
  enterocócicos, 974
  esplénicos. *Véase* Abscesos esplénicos
  hepáticos. *Véase* Abscesos hepáticos
  intraperitoneales. *Véase* Abscesos, intraperitoneales
  perinéfricos, 851
  psoas, 852
  receptor de trasplante, 927
  renales, 851
  Salmonella no tifoídica, 1054
  tratamiento, 767c, 1102
Abscesos
  anorrectales, 1977-1978, 1977f
  cerebrales. *Véase* Abscesos cerebrales
  craneales, 904-905, 904f
  epidurales. *Véase* Abscesos epidurales
  etiología, 780c
  formación, 145e-10
  fríos, 423
  intraabdominales. *Véase* Absceso/infecciones intraabdominales
  intracraneales, 784
  intraperitoneales, **849**, 850f
  pélvicos, 1099
  periamigdalinos, 234, 235, 1097
  periapicales, 236
  perinéfricos, 851
  perivalvulares, 818
  raquídeos, 117, 780c, 784, 2654, 2655f
  renales, 851
  retrofaríngeos, 235
  subperiósticos, 230, 231
  tratamiento, 767c, 780c, 2655
  tuboováricos, 1089, 1099
Abscesos cerebrales, **900**
  bacterias anaeróbicas, 1097-1098
  características clínicas, 783, 901
  consideraciones globales, 900
  definición, 900
  diagnóstico, 440e-5f, 901, 902f
    diferencial, 902
  epidemiología, 900
  estudio del paciente, 883-884, 884f-885f
  etiología, 780c, 900-901, 1097-1098
  histopatología, 901
  nocardiosis, 1085, 1087
  pacientes con cáncer, 488, 488c
  patogenia, 901
  pronóstico, 902
  tratamiento, 780c, 902
Abscesos epidurales
  características clínicas, 784
  columna vertebral
    diagnóstico, 2654, 2655f
    etiología, 784, 2654
    factores de riesgo, 2654
    manifestaciones clínicas, 117, 784, 2654
    tratamiento, 780c, 2655
Abscesos esplénicos
  actinomicótico, 1089, 1090f
  dolor abdominal, 105, 106c, 851
  endocarditis infecciosa, 826
  etiología, 851
  manifestaciones clínicas, 851
  tratamiento, 851
Abscesos hepáticos, 850
  actinomicosis, 1089, 1090f
  amebiano
    complicaciones, 1365
    diagnóstico, 245e-1, 850, 1366, 1366f
    manifestaciones clínicas, 1365
    patogenia, 1365
    tratamiento, 1367, 1367c
  Candida, 850
  características clínicas, 850
  consideraciones globales, 850
  diagnóstico, 850
  etiología, 850
  K. pneumoniae, 850, 1032, 1032f
  tratamiento, 850-851
Abscesos pulmonares, **813**
  bacterias anaerobias, 1098, 1098f
  complicaciones, 815, 901
  definición, 813
  diagnóstico, 815
    diferencial, 815
  epidemiología, 813-814
  estudio del paciente, 815
  etiología, 813, 814c, 1098
  hemoptisis, 245
  manifestaciones clínicas, 814
  patogenia, 814, 814f
  patología y microbiología, 814
  prevención, 815
  pronóstico, 815
  tratamiento, 815, 1102
Absorciometría radiográfica con doble energía (DEXA), 2067, 2472, 2493
Absorción
  antibióticos, 934-935
  carbohidratos, 1937
  fármacos, 33-34
  lípidos, 62f, 1935-1936, 1935c
  nutrientes, **1933**
  proteínas, 1937
  trastornos. *Véase* Malabsorción, síndromes
Abstinencia, síndrome
    alcohol. *Véase* Alcohol, síndrome de abstinencia
    benzodiacepinas, 169, 2710-2711
    marihuana, 469e-3
    opioides, 468e-2, 468e-3
Abuela, hipótesis de envejecimiento, 94e-3
Abulia, 1771, 2574f
Abúlico frontal, síndrome, 183-184
Abuso
  doméstico. *Véase* Violencia/abuso intrafamiliar
  infantil, 17e-1, 167e-2, 2722
  sexual
    disfunción sexual en adultez después de, 326, 330c
    infecciones gonocócicas, 1006, 1008
Acalasia, **1904**
  características clínicas, 1904
  crónica, cáncer esofágico, 532
  diagnóstico, 1904, 1905f
    diferencial, 1904
  disfagia, 256
  relajación anómala del LES, 1904, 1905f
  subtipos, 1905f
  tratamiento, 258, 1905
Acalculia, 179
Acamprosato, 2059, 2728
Acanthamoeba, 245e-4c, 1367
  infecciones
    características clínicas, 1367
    diagnóstico, 245e-4c, 245e-6c, 1367-1368
    epidemiología, 245e-4c
    meningitis crónica, 908c

Acanthamoeba (*Cont.*)
meningoencefalitis, 896
queratitis, 1368, 1368f
tratamiento, 1368
Acantocitos, 81e-1, 396f
Acantocitosis. *Véase* Abetalipoproteinemia (acantocitosis)
Acantólisis, 370
Acantosis, 372e-24c, 1654f
nigricans
anticuerpos contra los receptores para insulina, 2348
cáncer gástrico, 535
diabetes mellitus, 2405, 2430
hiperpigmentación, 76e-16f, 359
obesidad, 415e-6
síndrome metabólico, 2452
trastornos asociados con, 76e-15, 359
Acarbosa, 1926, 2414c
Ácaros
mordedura, 2745
polvo, en asma, 1669, 1671
Acatisia, 2624, 2716, 2722
Acceso vascular, infecciones relacionadas. *Véase* Catéteres, infecciones sanguíneas relacionadas
Accidentes
en atención a la salud, 12e-1, 12e-1f
muertes, 6e-1c, 6e-2f, 56c
ACE. *Véase* Angiotensina, enzima convertidora de (ACE)
inhibidores. *Véase* Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE)
Acebutolol, 473e-9c, 1480c, 1589c
Aceclofenaco, 1923
Aceite
mineral, absorción de la vitamina A, 96e-6
tóxico, síndrome, 2155
Aceites de pescado. *Véase* Omega-3, ácidos grasos (aceites de pescado)
Aceruloplasminemia, 96e-10
Acetato, 98e-5c
de ciproterona
efectos adversos, 7e-6, 334
hirsutismo, 334
síndrome de ovario poliquístico, 337
de cortisona, 2259c
de mafenida, 166e-3, 262e-4
Acetazolamida
acción, 332e-6
acidosis inducida por salicilatos, 319
alcalosis metabólica, 322
ataxia episódica, 2630
calcinosis tumoral, 426e-8
cefalea por mayor presión de LCR, 110
efectos secundarios, 297, 380
enfermedad de las altitudes, 476e-2, 476e-2c, 476e-4, 476e-5
glaucoma de ángulo cerrado agudo, 200
hiperpotasemia, 64e-3
nefropatía por ácido úrico, 431e-5
parálisis periódica
hiperpotasémica, 462e-18
hipopotasémica, 462e-17
pseudotumor cerebral, 203
síntomas paroxísticos en MS, 2672
Acetiladores
lentos, 40
rápidos, 40
Acetilcolina (ACh)
acción, 444e-3c, 2637
aspectos clínicos, 444e-3c
deficiencia, delirio, 167
deglución, 255
estructura, 444e-3c
neuronal, receptor nicotínico, 372e-25c
regulación nerviosa del sistema gastrointestinal, 264
Acetilcolina, receptor (AChr), miastenia grave, 372e-24c, 377e-4
Acetilcolinesterasa (AChE)
exposición a agentes nerviosos, 262e-4, 262e-4f
inhibidores
gastroparesia, 260c, 261
sobredosis/intoxicación, 473e-10c
tratamiento por mordedura de víboras, 2737, 2737c
N-Acetilglutamatosintasa, deficiencia, 434e-3c
N-Acetiltransferasa, 34c
Acetoacetato, 318
ACh. *Véase* Acetilcolina (ACh)
AChE. *Véase* Acetilcolinesterasa (AChE)
AChR. *Véase* Acetilcolina, receptor (AChr)
Achromobacter xylosoxidans, 183e-2, 183e-2c
Aciclovir
acción, 214e-4, 215e-6, 896-897
consideraciones globales, 1183
efectos secundarios
gastrointestinales, 897
hematológicos, 897
musculoesqueléticos, 2218c
neurológicos, 215e-7, 897, 2547c
renales, 215e-7, 1181, 1804
encefalitis viral, 896-897
farmacología, 215e-7
herpes zóster, 215e-3c-215e-4c, 215e-7, 832c, 1187, 2657
infecciones por HSV
encefalitis, 215e-2c, 1179, 1181, 1182c
esofagitis, 1182c, 1910
faringitis, 234
genitales, 215e-2c, 215e-7, 832c, 1182c
mucocutáneas, 215e-7, 234, 1182c
ocular, 200
profilaxia
infección por VIH, 1253c
receptores de trasplantes, 139e-4c, 215e-6, 921, 925c, 927
recién nacidos, 1180, 1182c
leucoplasia vellosa bucal, 1190
meningitis viral, 893
mielitis viral, 2657
parálisis de Bell, 2648
prevención de varicela, 917
profilaxia contra VZV
infección por VIH, 1252c
receptores de trasplante, 139e-4
resistencia, 215e-7, 897, 1182-1183
tratamiento de varicela, 215e-2c, 215e-7, 1185-1186
Acidemia, 309, 434e-1, 2092
aciduria metilmalónica congénita y, 645-646
argininosuccínica, 434e-3c
cetoadípica alfa, 434e-3c
glutárica, 434e-3c
isovalérica, 434e-3c
metilmalónica, 434e-2c, 434e-3c
propiónica, 434e-3c
Acidez gástrica, 1901
Ácido
acetohidroxámico, 1871
algínico, 263
ε-aminocaproico
deficiencia de C1INH, 2120
efectos secundarios, 309, 2199
enfermedad de Von Willebrand, 731-732
hemofilia, 734
trombocitosis, 678
5-aminolevulínico (ALA), 386
deshidratasa, 2523c, 2524
sintasa, 2522, 2523c, 2524-2525
ascórbico. *Véase* Vitamina C
azelaico, 352
biliar
diarrea, 268, 1934-1935, 1935c
malabsorción, 268, 272
clavulánico, 284
cólico, 2076
domoico, intoxicación (envenenamiento amnésico por mariscos), 2548, 2743
etacrínico, 322, 1624c
etilendiaminotetraacético (EDTA), 2237
holo-trans reonoico (ATRA). *Véase también* Retinoico, ácido
acción y blancos, 102e-5c, 102e-7, 103e-16
efectos secundarios, 103e-16, 366
leucemia promielocítica aguda, 102e-5c, 102e-7, 686
lipoico α, 216, 239, 2348
lipoteicoico, 145e-5
mefenámico, 338, 2382
nalidíxico, 389c, 727c, 932-933
nicotínico. *Véase también* Niacina (vitamina B_3)
efectos secundarios, 462e-19, 462e-20c, 2447, 2448c
síndrome metabólico, 2454
trastornos de lipoproteínas, 291e-6, 2447, 2448c
nucleico, pruebas
amplificación, 214e-9, 769c, 1247, 1247c
aplicación, 150e-8
estrategias para amplificación de ácidos nucleicos, 150e-7f
pruebas cuantitativas, 150e-7-150e-8
sondas de identificación detección directa patógenos, 150e-6-150e-7
quenodesoxicólico (CDCA), 2076
urocánico, 388
Ácido acetilsalicílico, **746**
acción, 746, 746f
alergia, 746
apoplejía isquémica, 2563
arteriopatía periférica, 1644
arteritis de células gigantes, 2189
asma sensible, 1680
cardiopatía isquémica, 1590
cefalea
por abuso de fármacos, 109
tensional, 2594
con clopidogrel, 747
dolor, 90-91, 91c
dosis, 746
reducidas, 277
efectos secundarios
anafilaxia, 44
cutáneas, 377, 381
eosinofilia, 422
exacerbación del asma, 1680
factores inmunológicos, 377
gota, 2218c
hemorragia, 404, 746
hemorragia/irritación gástrica, 90, 746, 1590
nefropatía, 1861
síndrome de Reye, 1184, 1185, 1213
uricosuria, 431e-5
enfermedad de Kawasaki, 2193
eritromelalgia, 1650
fiebre, 126
reumática, 2152-2153
indicaciones, 746
infarto del miocardio
NSTEMI-ACS, 1596, 1598c
prevención secundaria, 1610
STEMI, 1603, 1606, 1610
manejo
antes de procedimientos endoscópicos, 1889c
antes de punción lumbar, 443e-1
perioperatorio, 54
metabolismo, 34
migraña, 2592c
mujeres, 6e-3
PCI, 296e-1, 296e-2, 1591
pericarditis aguda, 1573
pretratamiento para cateterismo cardiaco, 1461
prevención
apoplejía/TIA, 291e-9, 2569-2570
aterosclerosis, 291e-9
cáncer colorrectal, 477, 539
cáncer de mama, 524
cardiopatía coronaria, 29c, 291e-9
preeclampsia en mujeres con alto riesgo, 45
resistencia, 1596
síndrome
antifosfolípidos, 2136
de Behçet, 2194
tiroiditis subaguda, 2299
uso crónico en cardiopatía, 2566c
variación genética en respuesta, 277, 277c, 742, 743c

Ácido úrico
cálculos renales, 431e-4-431e-5, 1866, 1870-1871. *Véase también* Nefrolitiasis
excreción disminuida. *Véase* Hipouricemia
metabolismo, 431e-1, 431e-1f, 431e-2f
nefropatía
AML, 681-682
enfermedad renal poliquística, 1852
fisiopatología, 1862
hiperuricemia y, 431e-4, 1862
tratamiento, 431e-5, 1862
producción aumentada. *Véase* Hiperuricemia
sedimentación hística. *Véase* Tofos
urinario, 62e-12f, 1867
valoración de laboratorio, 2222-2223, 2764c
Acidobásicos, trastornos, **315**. *Véase también trastorno específico*
acercamiento al paciente, 317, 317c
desequilibrio aniónico, 64e-8, 317
mixtos, 64e-1, 64e-8, 316-317, 316c
simples, 315-316
Ácidos biliares, 1934-1935, 1934f, 1934c, 2076
en el organismo, 2076
secuestrantes/captadores
diabetes mellitus tipo 2, 2415
efectos adversos, 2448c, 2453
interacciones farmacológicas, 42c
síndrome metabólico, 2453
trastornos de lipoproteínas, 2448c, 2449
Ácidos grasos, 1935, 1935c. *Véanse también* Ácidos grasos, libres (FFA); Lípido(s)
cadena
corta, 1935, 1935c, 1936
larga, triglicéridos, 1935, 1935c, 1936
media, 1935, 1935c
libres (FFA)
metabolismo cardiaco, 265e-10
resistencia a insulina, 2450, 2451f
utilización de glucosa, 2405
valores de referencia, 2760c
Ácidos orgánicos, transporte renal, 332e-8
Acidosis láctica
cáncer, 1794
estudio del paciente, 318
etiología, 318
paludismo, 1373-1374
tratamiento, 318, 322
Acidosis metabólica, **317**
ácido láctico. *Véase* Acidosis láctica
cetoacidosis
alcohólica, 299, 318-319
diabética. *Véase* Cetoacidosis diabética (DKA)
desequilibrio aniónico, 64e-6, 320-321, 320c
alto, 64e-9, 318, 318c
fármacos y toxinas, 64e-2, 64e-9, 319-330. *Véanse también* Etilenglicol, envenenamiento; Metanol, envenamiento
hiperpotasemia, 64e-2-64e-3, 309, 311
intoxicación por sobredosis, 473e-3
lesión renal aguda, 1808, 1810
manifestaciones clínicas, 317
nefropatía crónica, 1814
nomograma acidobásico, 316f
nutrición parenteral, 98e-7
respuestas compensadoras, 316c
trastornos acidobásicos mixtos, 316-317, 316c
tratamiento, 317-318
Acidosis respiratoria, **322**
etiología, 322-323, 323c
hiperpotasemia, 309
inducida por fármacos, 322
manifestaciones clínicas, 322
nomograma acidobásico, 316f
respuestas compensatorias, 316c, 322
trastornos acidobásicos mixtos, 316c, 317
tratamiento, 323
Acidosis tubular renal (RTA)
distal (tipo I)
acidosis metabólica, 320
consideraciones genéticas, 332e-7c
hipopotasemia, 307
obstrucción de vías urinarias, 1872
síndrome de Sjögren, 64e-6
proximal (tipo II)
acidosis metabólica, 320
consideraciones genéticas, 332e-7c
tipo IV, 320, 2425
Acidosis urémica, 320
Aciduria
3 metilglutacónica, 434e-3c
orótica, 431e-5c, 431e-6
anemia megaloblástica, 649
carcinoma hepatocelular, 545
metabolopatías de pirimidina, 431e-5c, 431e-6, 431e-6f
urocánica, 434e-2c
Acinetobacter, 150e-2c, 934, 1036
infecciones, **1036**
características clínicas, 1037
complicaciones, 1038
consideraciones globales, 1036, 1037
diagnóstico, 1037
epidemiología, 1036
estudio del paciente, 1037
etiología, 1036
neumonía
por ventiladores, 811, 915
vinculada con la atención de la salud, 803c, 914
paciente con cáncer, 486c, 487
patogenia, 1036-1037
prevención, 1038
pronóstico, 1038
quemaduras, 166e-1
resistencia a antibióticos, 1037
tratamiento, 152e-5c, 152e-9, 940c, 1037-1038, 1037c
veteranos de guerra, 152e-5c, 152e-9
vía urinaria, 862
ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*), 786
Acitretina
efectos secundarios, 348c, 354, 380
pitiriasis rubra pilar, 354c
psoriasis, 348, 348c
aCL (anticuerpos anticardiolipina), 2131, 2135c, 2754c
Aclasia diafisaria (exostosis múltiple), 426e-7
Aclorhidria, 350e-1
ACLS (apoyo cardiaco vital avanzado), 1769-1770, 1769f
ACMV (ventilación asistida-controlada), 1741, 1742c. *Véase también* Ventilación mecánica
Acné
rosácea, **352**
características clínicas, 76e-1f, 341c, 342f, 352, 352f
tratamiento, 352
vulgar, **351**
características clínicas, 76e-1f, 341c, 342f, 351-352, 352f
deficiencia de 21-hidroxilasa, 2355
exacerbado por fármacos, 378
fisiopatología, 351
foliculitis, 829
tratamiento, 352
Acondrodisplasia, 426e-7
Acondroplasia, 2512
Acotiamida, 263
ACP Journal Club, 25c
Acrilamida, 2688c
Acrocefalopolisindactilia (síndrome de Pfeiffer), 435
Acrocianosis, 1442, 1648f, **1649**, 1754
Acrocordones, 341c, 359
Acrodermatitis
crónica atrófica, 1151
enteropática, 96e-9
Acroleína, exposición, 1692c
Acromatopsia, 182, 197
Acromegalia, **2269**
características clínicas, 359, 462e-19, 2269, 2270f
artropatía, 2240-2241
cardiacas, 290e-1c, 290e-3
hipertensión, 1620
hirsutismo, 332
orales, 236
causas, 2240, 2269, 2269c
comparada con paquidermoperiostosis, 426e-7
diagnóstico, 2269
estudios de laboratorio, 2269
familiar, 2266
GRFoma, 571
paraneoplásicas, 609c
pruebas de detección, 2262c
tratamiento, 2269-2271, 2270f
Acroosteólisis, 2160, 2160f
Acropaquia tiroidea, 2245, 2295, 2295f
Acroparestesia, enfermedad de Fabry, 432e-1
ActA, 982
ACTA1, gen, 462e-12
ACTH. *Véase* Hormona adrenocorticotrópica (ACTH)
prueba con estimulación, 2310
ACTHoma, 559c, 571
Actina, 265e-5, 265e-5f, 372e-24c, 1555c, 1556f
Actinobacillus. *Véase Aggregatibacter*
Actinomicetoma, nocardial, 1085-1086, 1086f, 1087c. *Véase también Nocardia*, infecciones
Actinomicosis, **1088**
características clínicas
abdominal, 1089
cervicofacial, 239c, 241, 1088, 1089f, 1097
diseminada, 1090
hígado y bazo, 1089, 1090f
mordeduras de perro, 167e-2
musculoesquelética y tejidos blandos, 1089-1090
pélvica, 1089, 1090f
SNC, 1089
torácica, 1088-1089, 1089f
diagnóstico, 150e-1, 150e-2c, 1090
epidemiología, 1088
etiología, 1088
patogenia, 1088
tratamiento, 1090-1091, 1091c
Actinomyces, 150e-2c, 1088. *Véase también* Actinomicosis
organismos tipo, 1089
pyogenes, 981
Activación angiogénica, 102e-13
Activador de plasminógeno hístico recombinante (rtPA). *Véase* Alteplasa (rtPA)
Activasa. *Véase* Alteplasa (rtPA)
Actividad epileptiforme, 442e-1, 2550
Actividades
de la vida diaria (ADL), 72c, 78c
independencia, índice, 78c
instrumentales de la vida diaria (IADL), 72c, 78c
Activina, 401e-4
Acuaporina
acción de AVP, 2275, 2276f
asa de Henle, 332e-8
conducto colector, 332e-9
diabetes insípida nefrógena, 303, 1872
equilibrio hídrico, 295-296, 296f, 332e-10, 332e-10f
neuromielitis óptica, 2673
túbulo proximal, 332e-6
Acuestimulación, 1880
Acúfenos, 220, 224, 2586
Acupresión, 14e-1c, 261, 1880
Acupuntura, 14e-1c, 14e-3, 120, 338
AD. *Véase* Alzheimer, enfermedad (AD)
Adalimumab
artritis reumatoide, 2145, 2146c
efectos secundarios, 422, 2146c, 2173
enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias, 372e-30
espondilitis anquilosante, 2172-2173
IBD, 1961
psoriasis/artritis psoriásica, 2177
sarcoidosis, 2212
vigilancia durante el tratamiento, 2146c
Adamantinoma, 119e-3
ADAMTS13, 729, 1863, 2754c
metaloproteasa, 1848

ADCC (citotoxicidad celular y dependiente de anticuerpos), 372e-1, 372e-6, 1244
Addison, enfermedad. *Véase también* Insuficiencia suprarrenal
  anemia, 630
  APS-1, 2345, 2346c
  APS-2, 2346, 2346c, 2347c
  autoanticuerpos, 372e-24c, 2346
  consideraciones genéticas, 2346
  diarrea, 269
  hiperpotasemia, 310
  hipoglucemia, 2433
  manifestaciones
    clínicas, 2324, 2326f
    cutáneas, 359, 360
    orales, 240c
  tumores tímicos, 2348
Adecuación bélica, microbios para bioterrorismo, 261e-1
Adefovir
  acción, 215e-9
  efectos secundarios, 215e-9, 2035
  infección crónica por HBV, 215e-4c, 215e-9, 2035, 2038f, 2074
  profilaxia para HBV en receptores de trasplante, 927
  resistencia, 2040c
Adelfa amarilla, 309
ADEM (encefalomielitis diseminada aguda), 441e-26f, **2673**
Adenilato cinasa (AK), deficiencia, 654c
Adenilosuccinato liasa, deficiencia, 431e-3c, 431e-6
Adenina, 426
  fosforribosiltransferasa (APRT), deficiencia, 431e-3c, 431e-5-431e-6
Adenocarcinoma
  cervical, 595. *Véase también* Cáncer cervical
  colon. *Véase* Cáncer colorrectal
  con mínima invasión, 515-516
  endometrial. *Véase* Cáncer uterino
  esófago, 532-533, 533c. *Véase también* Cáncer esofágico
  gástrico. *Véase* Adenocarcinoma gástrico
  in situ, 515-516
  intestino delgado, 537
  primario de origen desconocido, 120e-3, 120e-3f
  pulmonar, 507, 507f. *Véase también* Pulmón, cáncer
  vejiga, 575. *Véase también* Cáncer de vejiga
Adenocarcinoma gástrico, **534**
  anemia ferropénica y, 535
  consideraciones
    genéticas, 101e-2c, 101e-6c, 1039
    globales, 534
  diagnóstico, 535
  diseminación por extensión directa, 534
  epidemiología, 534
  estadificación, 535c, 1885f
  etiología, 534, 534c
  incidencia, 468, 534
  indigestión, 262
  infección por *H. pylori* y, 1039-1040, 1039f, 1922
  manifestaciones clínicas, 534-535
  metastásico, 535
  mortalidad, 469f, 534
  patología, 534
  posgastrectomía, 1927
  tipo
    difuso, 534
    intestinal, 534
  tratamiento, 535
  úlceras y, 534
Adenoidectomía, 230
Adenoma
  hepático, 553-554
  hipofisario. *Véase* Hipofisarios, tumores (adenomas)
  intestino delgado, 536
  pleomórfico, 241
  polipoides, 536
  productor de ACTH. *Véase* Cushing, síndrome
  sebáceo, 359, 364, 365, 364c
  suprarrenal productor de aldosterona, **2318**. *Véase también* Mineralocorticoides, exceso
    diagnóstico, 1619
    etiología, 2318-2319
  tiroideo, 2303-2304
  tóxico, 2302-2303, 2302f
  velloso, 254, 305
Adenomatosis, células de glucagon, 569
Adenomiomatosis, 2083
Adenopatía cervical, 120e-4, 503, 503f
S-Adenosilhomocisteína hidrolasa, deficiencia, 434e-2
Adenosina
  arritmias, 1479c
  cinasa, deficiencia, 434e-2c
  desaminasa, 288
    deficiencia, 91e-2, 375e-1, 431e-3c, 2108
  dosis, 1479c
  efectos secundarios, 1467c, 1471c, 1480c, 1484
  farmacología, 1479c
  receptores, 742
  taquicardia
    supraventricular, 35, 47, 1483-1484
    ventricular, 1494
  taquicardias preexcitadas, 1482
  vasoconstrictor, 332e-2
Adenovirus
  características, 1208
  entéricos, 1286f, 1286c, 1289
  estructura, 214e-2c
  expresión génica y replicación, 214e-4
  fidelidad de la replicación, 214e-5
  identificación en laboratorio, 214e-9
  inhibición de las defensas del hospedador, 214e-8
  vehículos para inserción génica, 91e-1c, 214e-4, 214e-9
Adenovirus, infecciones, **1208**
    características clínicas, 1208
      conjuntivitis, 199, 1208
      diarrea, 266, 1208, 1289
      exantemas, 362, 362c
      vías respiratorias superiores, 231, 1202c
    diagnóstico, 1208
    epidemiología, 1208
    paciente inmunodeprimido, 1208
    prevención, 1209
    receptor de trasplante, 920c, 925, 1208
    tratamiento, 1208
ADH (hormona antidiurética). *Véase* Arginina vasopresina (AVP)
Adhesina A de la superficie neumocócica, 947
Adhesinas, 145e-1
  bacterianas, 145e-2-145e-3, 145e-2f, 1043
  micóticas, 145e-3
  protozoarios, 145e-3
  virales, 145e-1-145e-2
Adhesión leucocítica, deficiencia (LAD)
    defectos celulares o moleculares, 419, 420c, 2106
    diagnóstico, 420c, 2106
    manifestaciones clínicas, 375e-1, 419, 420c
    subtipos, 419, 420c
    tratamiento, 2106
ADHH (hipercalciuria hipocalcémica dominante autosómica), 2483
Adicción oncogénica, 102e-6, 102e-7
Adie, síndrome, 196
Adipocitos, 415e-2, 415e-3f, 2405
Adiponectina, 415e-2, 2452
Adipostato, 415e-5
Adipsina, 415e-2
ADL (actividades de la vida diaria), 72c, 78c
ADNFLE (epilepsia nocturna dominante autosómica del lóbulo frontal), 2545c
Adolescencia
  convulsiones, 2546-2547, 2546c
  espondilitis anquilosante, 2170
  muerte cardiaca súbita, 1766
  necesidades de hierro, 626
  tabaquismo, 475
Ado-trastuzumab emtansina, 102e-4, 102e-5c, 103e-22
ADPEAF (epilepia parcial de tipo dominante autosómico con manifestaciones auditivas), 2545c
ADPKD (forma autosómica de la enfermedad renal poliquística). *Véase* Renal poliquística, enfermedad, autosómica dominante
Adrenalina, prueba de estimulación, 423
Adrenarca, 2357
Adrenoleucodistrofia/suprarrenoleucodistrofia
  características clínicas, 2324c, 2608, 2680
  consideraciones genéticas, 2323, 2324c, 2680
  diagnóstico, 441e-41f, 2325, 2608
  tratamiento génico, 91e-2-91e-3
Adresina en ganglios periféricos (PNad), 372e-26
Adresinas vasculares, 102e-17f
ADT. *Véase* Andrógenos, tratamiento de privación (ADT)
Adventicia, 265e-1, 265e-1f
Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 786
AE1 (intercambiador aniónico eritrocítico), 309
AED (desfibriladores externos automáticos), 1769
AED. *Véase* Antiepilépticos (AED)
Aerofagia, 285
Aerofobia, 896, 1301
Aeromonas, infecciones
    características clínicas, 183e-2, 266c
    celulitis, 830
    epidemiología, 183e-2, 266
    infestaciones por sanguijuelas, 2747
    mordeduras de animales, 167e-1
    tratamiento, 183e-2, 183e-2c, 830
Aerosoles con DNAsa, 1699
AF. *Véase* Fibrilación auricular (AF)
Afagia, 254
Afasia, 37e-1v, **177**
  AD, 2598
  aislamiento, 177c, 178
  alexia pura sin agrafia, 177c, 178-179
  atención de enfermos, 184
  Broca, 177c, 178
  conducción, 177c, 178
  exploración clínica, 177
  global, 177c, 178
  jerga, 177
  progresiva, 37e-1v, 179-180
    primaria, 2603. *Véase también* Demencia frontotemporal (FTD)
  signos clínicos, 177c
  sordera pura a palabras, 177c, 178
  subcortical, 179
  transcortical, 177c, 178
    fluida, 177c, 178
    no fluida, 177c, 178
  Wernicke, 177-178, 177c
Afatinib
  acción y objetivos, 102e-5c, 103e-16f, 103e-17c, 103e-18
  cáncer de pulmón, 103e-17c, 103e-19, 521
  efectos secundarios, 103e-17c, 103e-26
Afectivo estacional, trastorno, 2715
Afemia, 179
Aferente primario, 87, 87f
Aferentes sensitivos, 47e-1
Aféresis, 138e-2
  de lipoproteína de baja densidad (LDL), 2441, 2449
Affirm, prueba, 873
Affordable Care Act, 15e-2, 59
Aflatoxina, 102e-2
  B1, 544, 545c
Aflibercept, 205
AFP. *Véase* Fetoproteína α (AFP)
África subsahariana
  expectativas de vida, 13e-3f
  personal de salud y carga mundial de enfermedad, 13e-3, 13e-4f
  servicios de atención, 13e-6-13e-7
Agammaglobulinemia
  biopsias de la mucosa del intestino delgado, 1939, 1940c

consideraciones genéticas, 2111
fisiopatología, 2110f, 2111
ligada al cromosoma X, 377e-2
Agenesia
pancreática, 431c
sacra, 48
Agenesia/disgenesia, renal, 48, 333e-1
AGEP. *Véase* Pustulosis exantematosa generalizada aguda (AGEP)
Aggregatibacter, 183e-1, 183e-2c. *Véase también* Endocarditis infecciosa, grupo HACEK
Aggrenox, 748
Agitación, paciente con enfermedad terminal, 69c
Aglutinación con látex, técnicas, 150e-2, 888
Agnosia visual de objetos, 182, 2575
Agonistas adrenérgicos α_1, 473e-8c
Agonistas adrenérgicos α_2, 468e-3, 473e-9c
Agonistas adrenérgicos β
acciones, 265e-6, 265e-7f, 1676
asma, 1676, 1679, 1679c
edema pulmonar de las grandes altitudes, 476e-4
efectos adversos, 65, 305, 312, 1676
EPOC, 1705, 1707
hiperpotasemia, 312
seguridad, 1676
sobredosis/envenenamiento, 473e-3, 473e-8c
tolerancia, 1676
Agonistas muscarínicos, 473e-10c
Agorafobia, 151, 2709
Agotamiento por calor con deficiencia de sal, 479e-2
Agrafestesia, 159
Agrafia, 177
Agramatismo, 178
Agranulocitosis, 237
Agrobacterium, 487
Agua
corporal total, 64e-4, 332e-10, 332e-10f
libre, déficit, 64e-4
necesidades, 95e-1
pérdidas, 95e-1
insensibles, 298
renales, 294-295
privación, hiponatremia, 64e-5, 302
prueba de privación, 64e-3-64e-4, 295
transporte renal, 332e-9-332e-10, 332e-10f
Agudeza visual, 149, 195, 196f, 2537
dinámica, 149
Agujero oval, 1520
persistencia, 296e-4, 476e-3, 2566c
Agutí, péptido relacionado (AgRP), 415e-2, 415e-4, 415e-4f, 415e-4c
Ahlstrom, síndrome, 415e-5c
AHO. *Véase* Albright, osteodistrofia hereditaria (AHO)
aHUS (síndrome urémico hemolítico atípico), 657
AIDP (polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda), 2695, 2695c, 2696c
AIM2, inflamasoma, 145e-8f
AIN. *Véase* Nefritis intersticial aguda (AIN)
Ainhum, 2750
AION (neuropatía óptica isquémica anterior), 202, 202f
AIP. *Véase* Porfiria intermitente aguda (AIP)
Aire
contaminación
asma, 1670, 1671
EPOC, 1703
neumopatía, 1693
en interiores, contaminación, 1693
falta, 47e-1
flujo
EPOC, 1701-1702, 1704c
pulmón, 306e-1-306e-2, 306e-3f, 306e-6
AIRE, gen, mutaciones, 377e-2, 1343, 2113, 2323, 2345, 2483
AIS. *Véase* Andrógenos, síndrome de insensibilidad (AIS)
Aislamiento, técnicas, 916
Ajo, 404c
AK (adenilato cinasa), deficiencia, 654c
AKI. *Véase* Renal, lesión aguda (AKI)
AKR1C2, gen, mutaciones, 2353, 2354c
AKT, mutaciones del gen
asociadas con cáncer, 101e-2c
cáncer pulmonar, 507c, 509f
melanoma, 496
síndrome de Cowden, 2344
ALA (ácido 5-aminolevulínico), 386
deshidratasa, 2523c, 2524
deshidratasa, porfiria deficiente, 2521, 2522f, 2522c, 2523c, **2526**
sintasa, 2522, 2523c, 2524-2525
ALAD, gen, 2523c
Alanina aminotransferasa (ALT)
hepatitis
autoinmunitaria, 2050
viral aguda, 2008f, 2010f, 2016
hepatopatía alcohólica, 2053, 2053c
infección crónica por HBV, 2033
SLE, 2131
valoración de la función hepática, 1997, 1998c
Albendazol
acción, 246e-1
ascariosis, 1413-1414
capilariosis, 1417
cisticercosis, 1432
efectos secundarios, 246e-1, 246e-3c
embarazo y lactancia, 246e-3c
enterobiosis, 1416
equinococosis, 1433, 1434
estrongiloidosis, 1416
farmacología, 246e-1
filariosis linfática, 1419
indicaciones, 246e-3c
infección por anquilostoma, 1415
infecciones por *Giardia*, 1406
interacciones farmacológicas, 246e-1, 246e-3c
larva migratoria
cutánea, 1411c
visceral, 1411c
loasis, 1422
natostomiosis, 1411c
neurocisticercosis, 903
tricuriosis, 1416
triquinosis, 1411c
Albers-Schonberg, enfermedad, 426e-4
Albinismo
cáncer cutáneo, 500
ocular, 434e-2c
oculocutáneo, 357, 357c, 434e-2c
parcial, 357c, 358c, 359
Albright, osteodistrofia hereditaria (AHO)
consideraciones genéticas, 430, 437, 2284c, 2486, 2486c
hipotiroidismo, 2284c
Albúmina
sérica
causas de valores anormales, 464c
edema, 253
hipercalcemia, 314
valoración de la función hepática, 1997-1998
valoración nutricional, 462, 464c
urinaria, 293, 1813. *Véase también* Microalbuminuria
Albuterol, 312, 473e-8c
Alcaligenes xylosoxidans. *Véase Achromobacter xylosoxidans*
Alcalinización urinaria para sobredosis/intoxicación, 473e-7
Alcalino, tratamiento, 320, 321. *Véase también* Bicarbonato, tratamiento
Alcaloide de belladonna, 473e-8c
Alcaloides
del cornezuelo, 473e-3, 473e-8c, 1649
de la vinca. *Véanse también fármacos específicos*
cáncer de mama, 531
características, 103e-11c-103e-12c, 103e-14-103e-15
efectos secundarios, 380, 622, 2686c
fármacos, 246e-3c
Alcalosis metabólica, **321**
diagnóstico diferencial, 321
etiología, 321-322, 321c
hipopotasemia, 64e-8, 307
manifestaciones clínicas, 321-322
nomograma acidobásico, 316f
patogenia, 321
respuestas compensadoras, 316c
trastornos acidobásicos mixtos, 316c, 317
tratamiento, 322
Alcalosis respiratoria, **323**
diagnóstico, 324
etiología, 323-324, 323c
hipoxia, 248
nomograma acidobásico, 316f
respuestas compensatorias, 316c
septicemia/choque séptico, 1756
trastornos acidobásicos mixtos, 316c, 317
tratamiento, 324
Alcaptonuria, 434e-2c, 434e-4
Alcohol, **2723**. *Véanse también* Alcohol, consumo; Alcohol, trastornos por consumo (alcoholismo)
absorción, 2058, 2723
deshidrogenasa (ADH), 2058
efectos en la conducta, 2724, 2724c, 2765c
farmacología, 2723-2724
interacciones farmacológicas, 939c
metabolismo, 2723, 2723f
tolerancia, 2724
Alcohol, consumo
cáncer
cabeza y cuello, 502
esofágico, 532-533, 2725
mama, 524, 2725
carcinoma hepatocelular, 545
disfunción testicular, 2365
efectos
cardiovasculares, 2725
en sistema nervioso, 2724
genitourinarios, 2725
hematopoyéticos, 2725
embarazo, 2725
enfermedad hepática. *Véase* Hepatopatía alcohólica
hipertensión, 1622-1623, 1622c
hiperuricemia, 431e-3
porfiria cutánea tardía, 2530
prevalencia, 2058
trastornos
de lipoproteínas, 2438
sueño, 190, 2724
Alcohol, síndrome de abstinencia
delirio, 166, 169
hipopotasemia, 64e-7, 305
manifestaciones clínicas, 2727
tratamiento, 2727-2728
Alcohol, trastornos por consumo (alcoholismo), **2726**. *Véase también* Alcohol, síndrome de abstinencia
anemia, 398
consideraciones
genéticas, 2726
globales, 2728
defectos testiculares, 2365
deficiencia
folato, 647
tiamina, 96e-1, 461
definición, 2726, 2726c
detección, 29c, 1992, 1992c
diagnóstico, 2725-2726, 2726c
disfunción
cognitiva, 2607, 2724
eréctil, 326
olfativa/gustativa, 215
efectos
en sistema nervioso, 2724
gastrointestinales, 277, 2725
enfermedad
cardiovascular, 1562, 2725
dental, 236
hepática. *Véase* Hepatopatía alcohólica
epidemiología, 2726, 2728
evolución natural, 2726
hepatitis, 283
hipoglucemia, 2433
hiponatremia, 300
insuficiencia pancreática, 269
intoxicación aguda, 164
irregularidades hormonales, 2725-2726

Alcohol, trastornos por consumo (*Cont.*)
miopatía, 462e-20, 462e-20c, 2725
morbilidad psiquiátrica concomitante, 2724-2725
mujeres, 6e-5
neuropatía, 2642, 2724
palpitaciones, 254
pancreatitis, 2091, 2725
participación ocular, 211
pérdida involuntaria de peso, 275
prevalencia, 2058
rehabilitación, 2728
riesgo
de cáncer, 477c, 2725
de por vida, 2723
toxicidad por paracetamol, 2027
tratamiento, 2726-2728
veteranos de guerra, 471e-4, 471e-5c
Alcohólico, síndrome fetal, 2725
Aldehído deshidrogenasa (ALDH), 2058, 2726
ALDEN (Causalidad farmacológica en caso de necrólisis epidérmica), 384
Aldesleucina. *Véase* Interleucina 2 (IL-2), tratamiento
Aldolasa, deficiencia, 654c
Aldosterona
acción, 296, 304-305, 306, 332e-5f, 332e-9
antagonistas, 1623, 1624c
equilibrio de sodio, 332e-11
escape, 332e-11
estado de choque, 1745-1746
exceso. *Véase* Aldosteronismo que responde a glucocorticoides (GRA; hiperaldosteronismo familiar tipo I); Hiperaldosteronismo
regulación del potasio, 304-305
sintasa, 434
síntesis, 2309f, 2313, 2314f
tasa de actividad de renina plasmática, 1618
valores de referencia, 2757c
Aldosterona/renina, razón (ARR), 1618, 2319, 2320c
Aldosteronismo que responde a glucocorticoides (GRA; hiperaldosteronismo familiar tipo I)
complicaciones, 2319
consideraciones genéticas, 307, 434, 1620c, 2318-2319, 2318c
diagnóstico, 307, 1619
manifestaciones clínicas, 1619, 1620c
tratamiento, 1619, 2320
Alelo(s), 435
apo ε4, 2601
asociación, 442
exclusión, 439
frecuencia, 442
heterogeneidad, 433f, 435, 436c
normal, 435
segregación, 437, 438
tipos, 435
Alelos compartidos, métodos, 442c
Alemtuzumab
acción y blancos, 102e-5c, 103e-21c, 2670
CLL, 102e-5c, 703
efectos secundarios, 488, 1798, 2670
inmunodepresión, 1828
mielodisplasia, 671
MS, 2670
prevención de enfermedad de injerto contra hospedador, 921
síndromes hipereosinófilos, 135e-8
Alendronato
efectos secundarios, 2499
osteopatía de Paget, 426e-3, 426e-3c
tratamiento/prevención de osteoporosis, 2383, 2499, 2500f, 2504
Alergia, **2114**
asma, 1669-1670, 1671
atópica, 2115
eosinofilia, 423
fisiopatología, 2114-2116, 2115f
Aleteo ocular, 41e-1v, 211
Alexander, técnica, 14e-1c
Alexia, 177, 177c, 178-179
pura sin agrafia, 177c, 178-179
Alfa, diversidad, 86e-1c, 86e-4-86e-5
Alfaradina (cloruro de radio-233), 586, 587
Alfavirus, 91e-1c, 1306c
Alfavirus (togavirus), infecciones
distribución geográfica, 1311c-1312c
encefalitis equina
occidental, 1317
oriental, 1316
venezolana, 1317
infección por virus
del bosque Barmah, 1313
del chikungunya. *Véase* Chikungunya, infección por virus
del río Ross (poliartritis epidémica), 1313
virus Zika, 1314
síndromes clínicos, 1306c, 1313
Alfentanilo, 246e-3c, 1741
Alfimeprasa, 760
ALG. *Véase* Globulina, antilinfocítica (ALG)
ALI. *Véase* Lesión pulmonar aguda (ALI)
Aliento, prueba, 272
Alilaminas, 350
Alimentación
antecedentes, 95e-5
entérica, sondas, 98e-8, 98e-8c
trastornos
anorexia nerviosa, 259, **2719**
bulimia nerviosa. *Véase* Bulimia nerviosa
comilonas, **2720**
diarrea, 270
estreñimiento, 273-274
hipopotasemia, 307
relacionados con el sueño, 192
trastornos de evitación/restricción de consumo de alimentos, 2719
valoración, 95e-5, 461
anamnesis, 462
anciano, 81
antropometría, 462
apoyo nutricional especializado, 98e-1-98e-2
atención a casos agudos, 95e-5
consideraciones globales, 95e-6
estudios de laboratorio, 462, 464c
exploración física, 462
paciente con cáncer, 474
pacientes ambulatorios, 95e-5-95e-6
pacientes de alto riesgo, 95e-6, 462c
Alimentos
consumo, en obesidad, 415e-5
cuestionarios sobre frecuencia, 95e-5
guía, 95e-5
inseguridad, 461
listas de intercambios, 95e-5
redes, 86e-5
Alimentos, enfermedades relacionadas
bacterias, 855-856, 856c
B. cereus, 856, 856c
C. botulinum, 987-988
C. jejuni. *Véase Campylobacter*, infecciones
C. perfringens, 856, 856c, 991
E. coli. *Véase Escherichia coli*, infecciones, intestinales
L. monocytogenes, 266, 983
S. aureus. *Véase Staphylococcus aureus,* infecciones, transmitidas por alimentos
Salmonella. *Véase Salmonella*, infecciones, gastroenteritis
Shigella. *Véase Shigella*, infecciones
V. cholera no 01/0139, 1065-1066, 1065c
V. cholerae. *Véase* Cólera
V. parahaemolyticus, 856c, 1065, 1065c
V. vulnificus, 782, 1065c, 1066
ciguatera, intoxicación, 2742
diagnóstico diferencial, 266, 266c
diarrea, 266, 855-856, 856c. *Véase también* Diarrea, infecciosa
escombroides, intoxicación, 2743-2744
intoxicación por ácido domoico, 2743
mariscos, intoxicación, 2742-2743
paralítica, 2743
transmitidas por nematodos. *Véase* Nematodos/infecciones por nematodos
viral, 266c, 855
Alineación ocular, 197
Alipogen tiparvovec, 2440
Aliskiren, 1512, 1623, 1624c, 1625
ALK, gen, mutaciones, 507c, 508, 521
ALL. *Véase* Leucemia linfoide aguda (ALL)
Allen, prueba, 1445
Almacenamiento lisosómico, enfermedades, **432e-1**
consideraciones genéticas, 432e-1
gangliosidosis GM_2, 432e-3c. *Véase también* Tay-Sachs, enfermedad
glucoesfingolipidosis neutras. *Véanse* Fabry, enfermedad; Gaucher, enfermedad; Niemann-Pick, enfermedad
glucogenosis, 432e-4c. *Véase también* Pompe, enfermedad (deficiencia de ácido α-1,4 glucosidasa)
glucoproteinosis, 432e-3c
leucodistrofias, 432e-4c
mucolipidosis, 432e-3c
mucopolisacaridosis, 432e-2c, 432e-5-432e-6, 436e-5f
patogenia, 432e-1
trastornos de los lípidos neutros, 432e-4c
Almizclena, 388, 389c
Almotriptano, 2591, 2592c, 2593c
Aloanticuerpo, detección, 138e-2
Aloanticuerpos, 138e-1-138e-2, 138e-1c
Alodinia, 158, 2643
Alogliptina, 291e-7, 2414c
Aloinmunización, 138e-1, 138e-2, 138e-5
Alopecia, **354**
androgénica, 331, 354, 355c
areata, 76e-3f, 354, 355c
cicatricial, 354, 355c
definición, 340c
etiología, 354-355, 355c
inducida por fármacos, 103e-25, 354, 379-380
no cicatricial, 354, 355c
tiña de la cabeza, 350
tratamiento, 355c
traumática, 354, 355c
Alopurinol
efectos secundarios
consideraciones genéticas, 378
cutáneos, 353, 361, 2235
fiebre, 138, 2705
hipersensibilidad, 382. *Véase también* Hipersensibilidad inducida por fármacos, síndrome (DIHS)
serios, 2234
SJS o TEN, 383. *Véanse también* Stevens-Johnson, síndrome (SJS); Necrólisis epidérmica tóxica (TEN)
vasculitis, 382, 2193, 2218c
gota, 2234
hiperuricemia en enfermedades mieloproliferativas, 676
interacciones con fármacos, 42, 42c, 2234
azatioprina, 103e-10c, 2705
6-mercaptopurina, 103e-10c
teofilina, 1677
metabolismo de pirimidinas, 431e-6
nefrolitiasis por ácido úrico, 431e-5, 1871
nefropatía por ácido úrico, 431e-5
Alorreactividad, 373e-5
directa, 373e-5
indirecta, 373e-5
Alosetrón, 272, 566, 1970, 1970c
Alostasis, 186
Alotipos, inmunoglobulinas, 710
ALP. *Véase* Fosfatasa alcalina (ALP)
Alport, síndrome, **2513**
biopsia renal, 62e-8f, 1847
características clínicas, 220, 1836, 1847
consideraciones genéticas, 1832, 1847, 2514
diagnóstico, 1847, 2514
formas, 2513
incidencia, 2514

pérdida auditiva, 220, 222c
tratamiento, 1847
Alprazolam
depresión, 64
efectos secundarios, 64
farmacología, 2711c
interacción farmacológica, 246e-3c
sobredosis/intoxicación, 473e-10c
tratorno de angustia, 2709
trastornos de ansiedad, 2711c
Alprostadilo, 329
ALPS (síndrome linfoproliferativo autoinmunitario), 2112
Alquilantes, fármacos, 103e-8, 103e-9c. *Véanse también fármacos específicos*
acción, 103e-8
cáncer de mama, 530
carcinogenicidad, 477c, 678
efectos secundarios, 103e-8, 103e-9c
anemia, 398, 664c
convulsiones, 2547c
infertilidad, 623
pérdida del cabello, 380
pulmonar, 621
tardíos, 620c, 621, 670, 678
trombocitosis esencial, 678
ALS. *Véase* Esclerosis lateral amiotrófica (ALS)
ALS/parkinsonismo/demencia de Guam, 2608
ALT. *Véase* Alanina aminotransferasa (ALT)
Alteplasa (rtPA)
acción, 759
apoplejía isquémica, 2561-2562, 2562c
catéter ocluido, 98e-7
embolia pulmonar, 1636
estructura de dominio, 759, 759f
indicaciones, 759
tratamiento dirigido por catéter, 1636
Alternancia eléctrica, 1457-1458, 1572, 1572f
Altretamina, 103e-9c, 103e-11
Alucinaciones
acidosis respiratoria, 322
hipnagógicas, 189
quimiosensitivas, 215
Alucinosis peduncular, 2575
Aluminio, toxicidad
etiología, 320
hipercalcemia por, 2479
neurológica, 472e-3, 2607
pulmonar, 1691
respuesta con tratamiento con eritropoyetina, 631
Alveolitis alérgica extrínseca. *Véase* Neumonitis por hipersensibilidad
Alzheimer, enfermedad (AD), **2598**
aluminio, 472e-3
anatomía funcional, 170
características clínicas, 173, **2598**
afasia, 178, 179-180
depresión, 2714
disfunción olfativa, 211, 215
pérdida de la memoria, 183
pérdida involuntaria de peso, 275
síndrome de Balint, 182
síndromes del lóbulo frontal, 184
con y sin otro tipo de demencia, 94e-1
consideraciones genéticas, 444e-9, 2600-2601
demencia con cuerpos de Lewy, 2606. *Véase también* Demencia con cuerpos de Lewy
diagnóstico diferencial, 171c, 2599
epidemiología, 2599
familiar, 2600-2601
fisiopatología
factores genéticos, 172c
molecular, 172c
péptido Aβ, 453e-6, 719
placas amiloides, 444e-9
priones, 444e-8f, 444e-10, 453e-1, 453e-6
vías de señalización, 444e-4
imágenes, 174f, 175f, 2599
incidencia, 2598
muertes por, 6e-1c, 56c
mujeres, 6e-1-6e-2, 6e-2f
patología, 172c, 2599-2600, 2600f
PD, 2599
presenilinas, 2601
síndrome de Down, 2600-2601
tratamiento, 176, 2601-2602
"A manera de rieles", signo, 62e-3f, 1695, 1841
AMA (anticuerpos antimitocondriales), 2060
Amamantamiento
requerimientos de agua, 95e-1
transmisión de VIH, 1223
tratamiento
con antibióticos, 936, 937c
durante SLE, 2133
uso de AED durante, 2559
AMAN (neuropatía axónica motora aguda), 2695, 2695c, 2696c
Amanita, setas, 283, 473e-9c
Amantadina
acción, 214e-9, 215e-5-215e-6
disfunción sexual relacionada con SSRI, 2716
efectos secundarios, 215e-6, 1213-1214, 2616
farmacología, 215e-5
fatiga en MS, 2672
PD, 2616, 2618
profilaxia de influenza, 215e-2c, 215e-5, 1213c, 1214, 1252c
resistencia, 215e-2c, 215e-5
sobredosis/intoxicación, 473e-8c, 473e-13c
tratamiento para la influenza, 215e-2c, 1213-1214, 1213c
Amaurosis
congénita. *Véase* Leber, neuropatía óptica hereditaria (amaurosis congénita)
fugaz, 40e-4, 2574
Ambliopía, 208
Ambrisentán, 1660, 1660c
Amebomas, 1364, 1366
Amebosis, **1363**. *Véase también Entamoeba histolytica*
absceso hepático. *Véase* Abscesos hepáticos, amebiano
características clínicas, 152e-4c, 1365
cutánea, 369
diagnóstico, 152e-1, 152e-4c, 245e-4c
análisis de heces, 245e-1, 1366
biopsia de la mucosa, 1366
métodos alternativos, 245e-5c
pruebas moleculares y serológicas, 245e-6, 245e-6c, 1365-1366
diagnóstico diferencial, 1366, 1957
epidemiología, 245e-4c, 1363
intestinal, 1365, 1957
patogenia, 1364-1365, 1364f
periodo de incubación, 152e-4c
prevención, 1367
tratamiento, 152e-4c, 1366-1367, 1367c
furoato de diloxanida, 246e-8
tinidazol, 246e-13, 1367c
yodoquinol, 246e-9, 1367c
veteranos de guerra, 152e-4c, 152e-8
viajeros, 855c
Amelogénesis imperfecta, 236
Amenamevir, 215e-9
Amenorrea
diagnóstico, 337f
eje hipotálamo-hipófisis-gónada, 336f
hipotalámica, 336
primaria, 335
relacionada con quimioterapia, 103e-25-103e-26
secundaria, 335
síndromes de malabsorción, 1946c
trastornos
ovulación, 336-337
útero o el trayecto de salida, 336
tratamiento, 336, 337
American Society of Anesthesiologists, estado epiléptico, clasificación, 1973c
Americio, exposición, 263e-3c, 263e-6c, 263e-7
AMH (hormona antimülleriana), 332, 2376, 2378
AMI (infarto agudo del miocardio). *Véase* Infarto del miocardio (MI)
Amiba, vida libre. *Véase Acanthamoeba*; *Balamuthia*; *Naegleria*
Amígdalas de color anaranjado, 1443
Amigdalectomía, 230, 404
Amigdalitis, 235
Amigdalohipocampectomía, epilepsia, 2557
Amikacina
acción, 930, 931c
efectos secundarios, 205e-6, 942
embarazo y lactancia, 937c
indicaciones, 940c, 942
infección extraintestinal por *E. coli*, 1029
infecciones causadas por bacilos gramnegativos, 1026
infecciones por
Acinetobacter, 1037c
Enterobacter, 1034
Klebsiella, 1033
micobacterias no tuberculosas, 205e-8
Nocardia, 1087
P. aeruginosa, 808c, 1045c
Proteus, 1034
neumonía
extrahospitalaria, 767c, 808c
vinculada con la atención a la salud, 767c, 812c
resistencia, 931c, 934, 940c, 1029
TB, 205e-6
vigilancia durante el tratamiento, 2764c
Amilasa
líquido ascítico, 288, 2087c, 2088
líquido pleural, 2088
valoración de la enfermedad pancreática, 2087-2088, 2087c, 2089c
Amilina, agonistas, 2414c
Amiloidosis, **719**
AA. *Véase* Amiloidosis AA
Aβ, 719
$A\beta_2M$, 719, 720c, 724
AF, 719, 723-724
AH. *Véase* Amiloidosis
AL. *Véase* Amiloidosis AL
ATTR, 720c, 723-724
biopsia de la mucosa del intestino delgado, 1939, 1940c
características clínicas, **719**
cutáneas, 364c, 365, 367
esplenomegalia, 411
gastroparesia, 258
hemorragia, 404
hepática, 367e-3
hiperpotasemia, 307
neuropatía, 2681-2682
del sistema autónomo, 2642
ocular, 196
proteinuria, 293
renal, 62e-6f, 1835c, 1845
cardiacas, 290e-1c, **1566**
bloqueo de la conducción AV, 1471, 1471c
características clínicas, 1566
diagnóstico
biopsia, 1567, 1567f
CMR, 270e-21, 271e-6f, 1566-1567
ecocardiografía, 271e-6f, 271e-6v, 1566-1567, 1567f
disfunción del nódulo SA, 1467
epidemiología, 1566
mediadas por transtiretina, 271e-6f, 1566
tratamiento, 1567
clasificación, 719, 720c
diagnóstico, 719, 720f, 2642
epidemiología, 367e-3
familiar, 720c, 723-724
fiebre mediterránea familiar, 723, 1845, 2214
gammapatía monoclonal de importancia incierta, 721
IBD, 1959
lepra lepromatosa, 1126
liquenoide, 365
localizada, 720c
maculosa, 365
mieloma múltiple, 721, 1567
nodular, 365
patogenia, 721, 2642
pronóstico, 1567
renal, 62e-6f, 1845
senil, 1467, 1566

Amiloidosis (*Cont.*)
sistémica, 720c
tratamiento, 721-723, 724, 1845
Amiloidosis AA**, 723**
características, 719
clínicas, 720c, 723, 1835c
diagnóstico, 720f, 1845
etiología, 723
incidencia, 723
patogenia, 1845
tratamiento, 723, 1845
Amiloidosis AL, **720**. *Véase también* Amiloidosis
características clínicas, **721**, 721f, 2642
diagnóstico, 365, 720f, 721, 722f, 1845
diferencial, 1835c
etiología e incidencia, 720-722
patogenia, 1845
tratamiento, 721-723, 1845
Amilorida
acción, 332e-5f, 332e-9
ascitis, 288
diabetes insípida
nefrógena, 2279
por litio, 303, 304
efectos secundarios, 310
exceso de mineralocorticoides, 2319
hipertensión, 1623, 1624c
interacciones farmacológicas, 43
síndrome de Liddle, 306, 307, 2320
Aminas aromáticas, 477c, 1692
Aminoácidos
análisis, 434e-1
esenciales, 95e-1, 434e-1
fórmulas especializadas de soporte nutricional, 98e-5
funciones, 434e-1
hiperpotasemia, 309
metabolismo, trastornos, 434e-1, 434e-2c-434e-3c
tipos, 434e-1
transporte renal, 332e-3f, 332e-8
Aminoaciduria(s), 435e-1c, 435e-2
dibásica (intolerancia proteínica lisinúrica), 332e-7c, 435e-1c, 435e-2
dicarboxílica, 435e-1c
Aminoacil-tRNA, sintetasa, 372e-24c
Aminobenzoico, ácido y ésteres, 389c
Aminofilina, 254, 324, 1677, 1679, 2117
Aminoglucósidos
acción, 930, 931c, 932f, 942
efectos secundarios, 938c
hipoacusia, 219
hipopotasemia, 306
miastenia, 2703
nefrotoxicidad, 1803
endocarditis infecciosa, 821
endomiometritis posparto, 50
fibrosis quística, 1699
indicaciones, 942
infecciones
bacterianas anaeróbicas, 1101c
enterocócicas, 974, 975c
pacientes con cáncer, 491
osteomielitis, 840c
resistencia, 821, 931c, 934, 976, 1118
tuberculosis, 205e-2c
Aminoglutetimida, 103e-16, 2273
4-Aminopiridina, 2672
Aminosidina. *Véase* Paromomicina
Aminotransferasa(s), 283, 1997, 1998c
Amiodarona
acción, 273e-6c
arritmias, 1479c, 1480c
ventriculares, 1494, 1495, 1498-1499
cambios en ECG causados por, 1458f
dosis, 1479c, 1480c
efectos secundarios
antiarrítmicos, 1480c, 1499
cutáneos, 361, 379
enfermedad pulmonar crónica, 36
fototoxicidad, 389c
hepatotoxicidad, 2025, 2029
hipertiroxinemia, 2286c
miopatía, 462e-20, 462e-20c, 2199
neumopatía intersticial, 1714
neuropatía, 2687c, 2688
óptica, 203
parkinsonismo secundario, 2611
proarrítmicos, 1480c, 1499
tirotoxicosis, 2300
trombocitopenia, 727c
farmacología, 1480c
fibrilación
auricular, 1489
ventricular, 1498
función tiroidea, 2300
interacciones farmacológicas
digoxina, 42c
estatinas, 2199
inhibidores de
la proteasa, 34c
los conductos del calcio, 34c
quinidina, 246e-6c
warfarina, 34c, 42c
paro cardiaco, 1769f, 1770
taquicardia
auricular focal, 1479
auricular multifocal, 1485
ventricular, 1608
vigilancia durante el tratamiento, 1499
Amiotrofia, 2632
neurálgica hereditaria, 2678, 2679c
Amitriptilina
cefalea
crónica diaria, 109
tensional, 2594
depresión, 473, 2672, 2710c, 2716
disfunción olfativa, 216
dolor, 91c, 2672
efectos secundarios, 2710c, 2716
cardiacos, 1467c
distorsión del olfato y el gusto, 216
hipotensión, 2640c
somnolencia, 2594c
envenenamiento por ciguatera, 2742
fibromialgia, 2240, 2240c
insomnio, 191
náusea y vómito, 260c
prevención de la migraña, 2593, 2594c
síndrome de cistitis intersticial/dolor vesical, 60e-3
sobredosis/intoxicación, 473e-9c, 473e-10c, 2764c
tos, 245
vigilancia durante el tratamiento, 2764c
AML. *Véase* Leucemia mieloide aguda (AML)
Amlodipino, 1513, 1589, 1589c, 1649, 2640c
AMN, gen, mutaciones, 645
Amnesia, **182**
anterógrada, 182
atención del paciente, 184
después de lesión craneoencefálica, 457e-1
etiología, 183
exploración clínica, 37e-1v, 182-183
global pasajera, 183, 2608
psicógena, 2608
retrógrada, 182
Amniocentesis, 83e-3, 444
Amniótica, infección, 50
Amodiaquina
acción, 246e-1, 246e-6
efectos secundarios, 246e-1c, 246e-7, 1380c, 1383
farmacología, 246e-1, 246e-7, 1380c
paludismo, 1378c, 1380c
Amoniaco
amortiguador urinario, 332e-7
exposición, 1692c
Amoniaco/amonio, 320, 1996
Amoniogénesis, 332e-7
Amoxapina, 2710c, 2716
Amoxicilina
actinomicosis, 1090-1091, 1091c
artritis gonocócica, 835
carbunco, 261e-5c
efectos secundarios, 377, 1923
embarazo y lactancia, 937c
endocarditis profiláctica, 826c
enfermedad de Lyme, 836, 1153, 1153f
erradicación de *H. pylori*, 1042c, 1922c, 1923
faringitis, 232f
fiebre
entérica, 1052c
reumática, 2152
indicaciones, 937-938, 940c
infección por *C. trachomatis*, 1171
infecciones por *Salmonella* no tifoídica, 1054c
leptospirosis, 1145c
neumonía, 952
extrahospitalaria, 808c
osteomielitis, 841c
otitis media, 229c, 230, 953
profiláctica, 945c
resistencia, 940c
sinusitis, 227, 227c
Amoxicilina-clavulanato
absceso pulmonar, 815
efectos secundarios, 2023, 2025c, 2028
enfermedad inflamatoria pélvica, 878
infección por mordeduras, 167e-3c, 832c
infecciones por *Nocardia*, 1087
neumonía extrahospitalaria, 808c
neutropenia febril, 103e-23
osteomielitis, 841c
otitis media, 229c
profiláctica, 945c
sinusitis, 227, 227c
TB resistente a múltiples fármacos, 205e-7
AmpC, 933
Ampicilina
efectos secundarios, 25e-2f, 284, 362, 727c
embarazo y lactancia, 937c
endocarditis infecciosa, 822c, 823c, 824, 826c, 975c
fascitis necrosante, 832c
indicaciones, 937-938, 940c
infecciones
enterocócicas, 975c, 976
estreptocócicas durante el embarazo, 50
vías urinarias, 975c
infecciones por
clostridios, 991c
HACEK, 183e-2c
L. monocytogenes, 983
Salmonella no tifoídica, 1054c
interacciones farmacológicas, 246e-1c, 1921
leptospirosis, 1145c
meningitis, 887c, 889, 889c, 975c, 1011
resistencia, 940c, 976
bacterias gramnegativas, 1033, 1034, 1035
H. influenzae, 235
Ampicilina-clavulanato, 937
Ampicilina-sulbactam
celulitis, 832c
endocarditis infecciosa, 822c
enfermedad de Lemierre, 234
epiglotitis, 235
indicaciones, 938-939
infecciones
bacterianas anaeróbicas, 1101c
piel y tejidos blandos, 832
profundas del cuello, 235
infecciones por
Capnocytophaga, 183e-2c, 183e-3
HACEK, 183e-2c, 822c
mordedura de animal, 167e-2, 167e-3c, 832c
neumonía
extrahospitalaria, 767c
vinculada con atención a la salud, 812c
osteomielitis, 841c
resistencia, 1101, 1102
AMPK (proteína cinasa activada por 5′-monofosfato de adenosina), 94e-5, 102e-13
Amplificación basada en la secuencia del ácido nucleico (NASBA), 1247, 1247c
Amplitud de movimiento, 2219c, 2220
Ampolla. *Véase también* Vesículas/ampolla
características, 127
descripción, 339c, 340f
etiología, 828c, 829
de Vater, carcinoma, 553

Ampollante/vesicante, 262e-1c, 262e-2c. *Véase también* Mostaza, de azufre
Ampollas
  análisis, *in vivo*, 423
  paciente comatoso, 361c, 362
Amprenavir, 1276f, 1278
Amputación
  congelamiento, 478e-4-478e-5
  riesgo, diabetes mellitus, 2428
AMS. *Véase* Enfermedad, de montaña aguda (AMS)
AMSAN (neuropatía axónica sensitivomotora aguda), 2695, 2695c, 2696c
Amsel, criterios, vaginosis bacteriana, 874
Amur/Soochong, virus, 1307c
ANA. *Véase* Antinucleares, anticuerpos (ANA)
Anafilaxia, **2116**
  acidosis respiratoria, 322
  definición, 2116
  diagnóstico, 2116-2117
  etiología, 2116
  factores predisponentes, 2116
  fisiopatología, 2116
  inducida por
    ejercicio, 2118
    fármacos, 381
  manifestaciones clínicas, 2116
  prevención, 2117
  tratamiento, 2117, 2749
Anágena, 331
Anagliptina, 2414c
Anagrelida, 674, 678
Anakinra
  acción, 372e-30
  artritis reumatoide, 2146c, 2147
  efectos secundarios, 2146c
  enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio, 2236
  fiebre
    de origen desconocido, 141
    mediterránea familiar, 2214
  gota, 2234
  indicaciones, 372e-8c, 2147
Anal, fisuras, **1978**
Analgesia (sensación anormal), 158
  controlada por el paciente, 92
Analgésicos
  cefalea por abuso de fármacos, 109, 2593
  efectos secundarios, 1861, 1861f
  punción lumbar, 443e-1-443e-2
  urinarios, 867
Análisis
  de decisiones, 24, 24f
  de pares de hermanos y familiares afectados, 442c
Anaplasma, infecciones, 888, 1152, 1160. *Véase también* Anaplasmosis granulocítica humana
Anaplasmosis granulocítica humana
  coinfección con *Babesia*, 1385, 1386
  diagnóstico, 1159f, 1160
  epidemiología, 1160
  manifestaciones clínicas, 1152, 1155c, 1160
  patogenia, 1155c
  prevención, 1161
  tratamiento, 1161
Anasarca, 251
Anastrozol, 103e-15
ANCA. *Véase* Anticuerpos citoplasmáticos contra neutrófilos (ANCA)
  perinuclear (pANCA), 2180
Ancianos, **70**. *Véase también* Envejecimiento
  abscesos hepáticos, 850
  abuso de personas de edad avanzada, 17e-1
  apendicitis, 1987
  artritis reumatoide, 2148-2149
  asma, 1680
  atención, coordinación, 83-84, 83c
  caídas, 76, 79-80, 80f, 162, 164. *Véase también* Caída(s)
  convulsiones, 2546c, 2547
  coordinación de la atención, 83-84, 83c
  cuidado preventivo, 84
  deficiencia de vitamina D, 75, 2465
  delirio, 79, 79f, 166. *Véase también* Delirio
  desnutrición y anorexia, 81
  diabetes mellitus, 82. *Véase también* Diabetes mellitus (DM)
  discapacidad, 71, 72c, 93e-4-93e-5, 93e-4f
  disfunción olfatoria, 214, 214f, 217
  dosis de levotiroxina, 2293
  ejercicio, 84
  enfermedad
    musculoesquelética, 2219, 2228
    relacionada con el calor, 479e-1
  enfermedades farmacoinducidas, 38
  estrategias para la atención, 82-83, 83c
  fragilidad. *Véase* Fragilidad
  hemoglobina/hematocrito, 394c
  hipernatremia, 303
  hipoacusia, 219, 219f
  hipotermia, 478e-1, 478e-3
  incontinencia urinaria, 80-81, 81f
  necesidades de líquidos, 95e-1
  olvido benigno, 171
  PD, 82. *Véase también* Parkinson, enfermedad (PD)
  pérdida de peso involuntaria, 81, 274-275
  polifarmacia, 77-78
  principios básicos de una dieta, 84-85
  principios del cuidado, 4
  pruebas de detección, 31c, 84
  regulación de peso, 275
  salud bucal, 242
  tapón de cerumen, 220
  toma de decisiones clínicas, 82
  tratamiento del dolor, 80
  uso de fármacos, 38
  vacunas, 84
  valoración de la función, 78-79, 78c
Ancylostoma braziliense, 245e-3c, 1415. *Véase también* Larva migratoria, cutánea
Ancylostoma caninum, 1415. *Véase también* Larva migratoria, cutánea
Ancylostoma duodenale, 245e-3c, 1413, 1414c. *Véase también* Anquilostoma, infecciones
Andersen, síndrome (tipo IV GSD), 433e-2c
Andersen-Tawil, síndrome, 462e-17c, 462e-18
Andersson, lesiones, 840
Andes, virus, 1307c
Andrógeno(s)
  abuso. *Véase* Esteroides andrógenos anabólicos (AAS), abuso
  acción y metabolismo, 2359, 2359f. *Véase también* Andrógenos, síndrome de insensibilidad (AIS)
  crecimiento y diferenciación del folículo piloso, 331-332
  distribución de la grasa corporal, 6e-4
  efectos secundarios, 377
  exceso, 332-333
  síndrome de agotamiento, 585
  síntesis
    trastornos, 2353, 2354c
    vías, 2309f, 2355f, 2358-2359, 2359f
  suprarrenales, insuficiencia suprarrenal, 2327
Andrógenos, deficiencia
    artritis reumatoide, 2139
    diagnóstico, 2369
    estudio del paciente, 2368f, 2369
    ginecomastia, 2366
    relacionada con la edad, 7e-1
    tratamiento, **2369**. *Véase también* Testosterona, tratamiento
Andrógenos, síndrome de insensibilidad (AIS), **2353**
    amenorrea, 335
    características clínicas, 2354-2355, 2354c
    completo, 2353-2354
    consideraciones genéticas, 335, 2354, 2366
    disfunción testicular, 2366
    ginecomastia, 2366
    parcial, 2355
    tratamiento, 336
Andrógenos, tratamiento. *Véase también* Testosterona, tratamiento
  anemia aplásica, 667
  cáncer de mama, 530c
  contraindicaciones, 2372, 2372c
  disfunción sexual femenina, 331
  efectos secundarios, 380
    carcinogenicidad, 477c
    colestasis, 2025c
    vigilancia, 2372-2374, 2373c
  indicaciones, 2371-2372
  nuevas formulaciones, 2371
  regímenes recomendados, 2372
Andrógenos, tratamiento de privación (ADT)
  cáncer de próstata, 103e-15, 585-586
  efectos secundarios, 7e-5-7e-6, 585
  estudio del paciente, 7e-6, 7e-6c
  hirsutismo, 334
  uso intermitente, 586
Andropausia, 2367
Androstenediona, 332, 2757c
Anemia, **393**. *Véanse también tipos específicos*
  acantocítica, 282
  acidosis láctica, 318
  antecedentes, 393
  asociada con quimioterapia, 103e-24-103e-25
  cáncer colorrectal, 540
  características clínicas, 393
  clasificación, 398, 398f
  después de trasplante
    hepático, 2072
    renal, 1831
  diagnóstico, **393**
    estudio de médula ósea, 397
    estudio inicial, 393-394, 394c
    frotis de sangre periférica, 394, 394f-396f. *Véase también* Sangre periférica, frotis
    pruebas de aporte y reserva de hierro, 397
    recuento de reticulocitos, 394, 396-397, 396c, 397c
  disnea, 47e-1c, 47e-2, 47e-2c
  eritropoyetina, 392f
  estados
    de deficiencia endocrinos, 630
    hipometabólicos, 630-631, 630c
    inflamatorios, 628, 628c, 629-630, 630f
  estudio del paciente, **393**
  hallazgos endoscópicos, 1896, 1897f
  hemolítica. *Véase* Anemia hemolítica
  hemorragia de tubo digestivo, 276
  hepatopatías, 631
  hipoproliferativa, 398, 625, **630**, 631, 662. *Véanse también* Anemia aplásica; Anemia por deficiencia de hierro
  hipotermia, 478e-2
  hipoxia, 248
  inanición proteínica, 630-631
  infección por VIH, 1262
  insuficiencia cardiaca, 1514
  lesión aguda renal, 1807, 1810
  macrocítica, 81e-8f
  mieloma múltiple, 714
  mieloptisis, 671-672
  nefropatía crónica. *Véase* Nefropatía crónica (CKD), anomalías hemorrágicas
  normocítica, artritis reumatoide, 2138
  pacientes con enfermedad grave, 1735
  pérdida de sangre, 399, 662
  resistente, 669, 669c. *Véase también* Mielodisplasia
  sideroblástica, 398, 451e-4c, 628c
    diagnóstico, 628c
    ligada al cromosoma, 451e-4c, 2522f, 2522c, 2531-2532
    mielodisplasia, 399
  síndromes de malabsorción, 1945
  SLE, 2131
  talasemia, 637
  trastornos de la maduración, 398-399
  tratamiento, 399
  valoración física, 393
Anemia aplásica, **663**
  adquirida, 663c
  antecedentes, 665
  clasificación, 663c
  definición, 663

Anemia aplásica (*Cont.*)
después de trasplante hepático, 2072
diagnóstico, 81e-7f, 665f, 666
epidemiología, 663
etiología
embarazo, 664
hemoglobinuria paroxística nocturna, 660, 664
heredada, 663c, 664-665
inducida por
fármacos, 664, 664c
productos químicos, 663, 664c
radiación, 663
infecciosa, 664
inmunitaria, 664
exploración física, 666
fisiopatología, 665
monocitopenia, 422
pronóstico, 666
tratamiento, 139e-2, 139e-5, 139e-5c, 666-667
Anemia hemolítica, **649**
adquirida, 649c, **657**, 657c
destrucción mecánica de eritrocitos, 657
infecciones, 657c, 658
inmunitaria, 658, 658c
anemia hemolítica autoinmunitaria, 377e-4, **658**, 659f
criohemoglobinuria paroxística, 657c, 659
enfermedad por aglutininas frías, 659
hemoglobinuria nocturna paroxística. *Véase* Hemoglobinuria, nocturna paroxística
inducida por fármacos, 658c
microangiopática, 81e-4f, 282, 657, 657c, 726f
microangiopática, 657, 657c
sustancias tóxicas y fármacos, 659-660
autoinmunitaria, 377e-4, **658**
babesiosis, 1385
contra hemólisis compensada, 650-651
crisis aplásica, 639
deficiencia
de folato, 647
de G6PD, 39c, 40
diagnóstico, 399, 649-650, 649c
drepanocitosis, 634
estudio de médula ósea, 81e-8f
fisiopatología, 650-651, 650f
frotis de sangre periférica, 81e-4f
hepatopatía alcohólica, 2059
hereditaria, 649c
alteraciones de membrana-citoesqueleto, 651, 653c
eliptocitosis hereditaria, 652f, 653, 653c
esferocitosis hereditaria. *Véase* Esferocitosis, hereditaria
alteraciones enzimáticas, 653-654, 654c
deficiencia de piruvato cinasa, 281, 650f, 653-654, 654c
síndrome hemolítico-urémico familiar, 657
trastornos del metabolismo redox, 654f, 657
deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. *Véase* Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), deficiencia
deficiencia de pirimidina-5′-nucleotidasa (P5N), 431e-5c, 431e-6f, 654c, 657
trastornos del transporte de cationes, 653, 653c
inducida por fármacos, 39, 44
manifestaciones clínicas, 393, 399, 649-650, 649c
microangiopática, 81e-4f, 282, 657, 657c, 726f. *Véase también* Microangiopatía trombótica renal
no esferocítica crónica, 656
Anemia megaloblástica, **641**
aciduria orótica, 648
autosómica recesiva, 645
base bioquímica, 642f
datos hematológicos, 643-644, 644f
etiología, 640c, 644c
fármaco, 647
manifestaciones clínicas, 642-643
respuesta a la tiamina, 435e-1c, 648
sangre periférica, 644f
tratamiento, 648
Anemia perniciosa
absorción de cobalamina, 350e-1, 350e-1c, 644-645
APS-1, 2346c
APS-2, 2346c, 2347c
autoanticuerpos, 372e-24c, 2347c
diagnóstico, 645
juvenil, 645
manifestaciones bucales, 237
Anemia por deficiencia de hierro, **626**
cáncer gastrointestinal, 535, 541
causas, 627, 627c
consideraciones globales, 626
diagnóstico, 627-628, 628c
diferencial, 628, 628c
etapas, 626-627, 627f
fisiopatología, 398
frotis de sangre periférica, 81e-2f, 394f
hemorragia gastrointestinal, 279, 1896-1897
infecciones por anquilostoma, 1414
manifestaciones clínicas, 627
relacionada con cirugía, 1927
tratamiento, 628-629, 629c
Anemias por mieloptisis, 671-672
Anémona marina, envenenamiento, 2738
Anestesia
epidural, 54
espinal, 54
Anestesia (anormalidad sensitiva), 158
Anestésicos, 54, 64, 64c
inhalados, 54
locales, 242, 473e-13c
Aneuploidía, 83e-1, 83e-4
Aneurisma
aórtico. *Véase* Aneurisma de la aorta
torácico, 1638-1639, 1639f. *Véase también* Aneurisma de la aorta
arteria
coronaria, 271e-4f, 2192-2193
poplítea, 1647
renal, 1630f
fusiforme, 1637
intracraneales, 1784-1785. *Véase también* Hemorragia subaracnoidea
micótico. *Véase* Aneurisma micótico
sacular, 1784-1785. *Véase también* Hemorragia subaracnoidea
aórtico, 1637, 1638. *Véase también* Aneurisma de la aorta
cerebral, 1784-1785. *Véase también* Hemorragia subaracnoidea
seno aórtico de Valsalva, 1523
ventrículo izquierdo, 1610
Aneurisma de la aorta, **1637**
abdominal, **1639**
características clínicas, 118, 285, 1639
detección, 29c, 1639
diagnóstico, 118, 1639
epidemiología, 1639
exploración física, 1443, 1446
rotura, 1639
tratamiento, 1640, 1640f
causas infecciosas, 1638
dolor torácico, 96c, 97
etiología, 1637-1638, 1638c
familiar, 1638
micótico. *Véase* Aneurisma micótico
necrosis quística de la capa media, 1638
rotura, 104, 106c, 118, 1639
sífilis tardía, 1134, 1638
torácico, 1638-1639, 1639f
tratamiento, 1639, 1640
traumáticos, 1638
vigilancia de la expansión, 1638
Aneurisma micótico
endocarditis infecciosa, 819, 826
etiología, 1638
manifestaciones clínicas, 1639
polígono de Willis, 1784-1785. *Véase también* Hemorragia subaracnoidea
tratamiento, 1643
Anexina 2, 402
Anfetamina(s)
acción, 444e-4, 465e-5c
efectos secundarios
alopecia, 354
miocardiopatía, 1562
miopatía, 462e-20, 462e-20c
palpitaciones, 254
vasculitis, 2218c
fatiga, 153
sobredosis/intoxicación, 473e-8c, 473e-13c, 2764c
vigilancia terapéutica, 2764c
Anfifisina, 372e-25c
Anfotéricas, características, 849
Anfotericina B
efectos secundarios, 1330
frecuentes, 246e-2c, 1390
hipopotasemia, 306
miopatía, 2199
nefrotoxicidad, 1803
ocasionales, 246e-2c
raros, 1390
embarazo y lactancia, 246e-2c
formulaciones lipídicas, 1330
infecciones por
Aspergillus, 1348, 1349c
Blastomyces, 1338
Candida
abscesos hepáticos, 851
candidosis, 233
diseminadas, 1344c, 1830
endocarditis, 824
profiláctica, 1345
Coccidioides, 899, 1336, 1336c
Cryptococcus, 899, 1264, 1341
Fusarium, 1356
Histoplasma, 899, 1334, 1334c
Leishmania, 1390-1391
Sporothrix, 1354c
interacciones farmacológicas, 246e-2c
leishmaniosis
mucosa, 1394
visceral, 1390-1391
mucormicosis, 1352c, 1353
neutropenia febril, 491
paracoccidioidomicosis, 1354, 1354c
peniciliosis, 1354c
septicemia/choque séptico, 1757c
sinusitis, 227
Ang1/Ang2. *Véase* Angiopoyetinas
Angelman, síndrome, 83e-7, 439, 444e-2
Angiítis
alérgica. *Véase* Granulomatosis eosinofílica con poliangiítis (síndrome de Churg-Strauss)
granulomatosa aislada, meningitis crónica, 909c
leucocitoclástica cutánea, 2119, 2191
Angina
cervical, síndrome, 122
de pecho, 95. *Véase también* Angina, estable; Angina, inestable
en decúbito, 1581
estable, **1581**. *Véase también* Cardiopatía isquémica
aterosclerosis, 291e-4
atípica, 1581
clasificación de la gravedad, 1581, 1581c
de esfuerzo, 1581
estenosis aórtica, 1530
exploración física, 1581-1582
hipotensión ortostática, 145
historia clínica, 1580
isquemia miocárdica, 95-97, 96c, 99-100, 99f, 1439, 1581, 1594
probabilidad de infarto de miocardio, 99f
tratamiento, 296e-3, 1586-1587. *Véase también* Cardiopatía isquémica, tratamiento
umbral de desarrollo, 1581
inestable, 96, 96c, 97, 1593. *Véase también* Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (NSTE-ACS)

microvascular, 1579
variante de Prinzmetal, 1456, 1579, 1588, **1598**
Anginosos, equivalentes, 1581
Angiodermatitis acral, 367
Angioedema, **2117**
características clínicas, 363, 2119
causas, 363c, 2117-2118, 2118c
clasificación, 2117, 2118c
definición, 2117
diagnóstico, 2119
factores predisponentes, 2117-2118, 2118c
fisiopatología, 2119
hereditario, 2118, 2119
inducido por fármacos, 381, 384c, 1623
tratamiento, 381, 2119-2120
vibratorio, 2118
Angiofibroma, 364, 364c
Angiofibromas, 101e-6c, 2336c, 2340
Angiogénesis, 265e-4
mucosa gástrica, 1912
inhibición, **102e-15**
estrategias terapéuticas, 102e-17f
mecanismos, 102e-17f
tratamiento con genes, 91e-4
tumoral, 102e-1c, 102e-13
inhibición, 102e-15, 102e-16f, 102e-17
mecanismos de la formación de vasos, 102e-13-102e-15
vías de señalización, 102e-14-102e-15, 102e-15f, 102e-16f
Angiografía
cerebral
apoplejía, 2581, 2581f
complicaciones, 440e-10
indicaciones, 440e-10
vasculitis del SNC, 441e-19f
vasculopatía del SNC, 2568f
coronaria. *Véase* Angiografía coronaria
CT. *Véase* Angiografía por tomografía computarizada (CTA)
espinal, 440e-10-440e-11
intraarterial renal, 1628c
pulmonar, 1634, 1666-1667
resonancia magnética. *Véase* Angiografía por resonancia magnética (MRA)
Angiografía coronaria
angina variante de Prinzmetal, 1598
choque cardiógeno, 1760
conducto arterioso del paciente, 1524f
CT. *Véase* Angiografía por tomografía computarizada (CTA)
ecografía intravascular, 1465, 1465f
STEMI, 1605
tomografía de coherencia óptica, 1465, 1465f
visualización de la arteria coronaria, 1464-1465, 1464f
Angiografía por resonancia magnética (MRA)
aneurisma en la aorta torácica, 1639f
arterias renales, 1628, 1628c
arteriopatía periférica, 1643, 1644f
contraste de fase, 440e-7
enfermedad neurológica, 440e-6-440e-8, 441e-16f
tiempo de vuelo, 440e-3f, 440e-7
valoración de enfermedad respiratoria, 1666, 1667f
Angiografía por tomografía computarizada (CTA)
aneurisma de la arteria cerebral, 440e-2f
arterias renales, 1628, 1628c, 1630f
coronaria
aneurisma
aórtico, 1640f
coronario, 271e-4f
anomalía de la arteria coronaria derecha, 271e-4f
estenosis aórtica, 270e-17
medios de contraste, 270e-9
principios, 270e-4
valoración
CAD, 270e-5f, 271e-2f, 1594-1595, 1594f
dolor torácico, 270e-14, 270e-14f, 270e-15, 270e-16f
soplos, 51e-8
hipertensión pulmonar, 1656
neurológica, 440e-1
aneurisma de la arteria cerebral, 440e-2f
apoplejía de vasos pequeños, 2567f
hemorragia subaracnoidea, 1786f
obstrucción de la arteria cerebral, 440e-3f
Angioma
aracniforme, 28, 1992, 2058, 2059f
cavernoso, 2586
intestino delgado, 536
senil, 342f
Angiomatosis bacilar, **1082**
características clínicas, 133c, 1082, 1083f
diagnóstico, 1083
epidemiología, 1082
etiología, 1082
infección por VIH, 365, 1082, 1083f, 1268
manifestaciones cutáneas, 133c, 364c, 365
patología, 1082-1083
prevención, 1083
tratamiento, 832c, 1081c, 1083
Angiomiolipoma de riñón, 101e-6c, 1854
Angiopatía amiloide cerebral, 2583-2584, 2583c, 2600
Angioplastia con globo
carotídea, 2571-2572
coronaria, 296e-1, 296e-1f. *Véase también* Percutáneas coronarias, intervenciones (PCI)
Angiopoyetinas, 89e-2, 102e-14-102e-15, 102e-15f, 102e-17f
Angioqueratoma, 364c, 365, 432e-1, 436e-7f
Angiosarcoma, 119e-2, 364c, 367
Angiostrongylus, infecciones
abdominal, 1417
características clínicas, 908c, 1412
ciclo vital de parásitos, 245e-3c, 1412, 1412f
diagnóstico, 245e-3c, 245e-6c, 765c, 1412
epidemiología, 245e-3c
patogenia, 1412
tratamiento, 1411c, 1412
Angiotensina, antagonistas de los receptores de (ARB)
efectos de la razón aldosterona/renina, 2320c
efectos secundarios, 1623
hiperpotasemia, 310
renales, 1800, 1801f, 1815
estenosis de la arteria renal, 1618
fenómeno de Raynaud, 2164
hipertensión, 1623, 1624c
comparación con otros fármacos, 1625
nefropatía crónica, 1817, 1821
síndrome metabólico, 291e-7, 2454
infarto del miocardio, 1607
insuficiencia cardiaca, 1507, 1511-1512, 1512c
interrupción preoperatoria, 54
metabolismo, 40
nefropatía diabética, 2426
síndrome de Marfan, 445
Angiotensina, enzima convertidora de (ACE)
absorción del sodio, 332e-11
regulación de tasa de filtración glomerular, 332e-2, 332e-2f
sarcoidosis, 2209
valores de referencia, 2757c
Angiotensina II
estado de choque, 1745
niveles de aldosterona, 306
obstrucción de las vías urinarias, 1872
reabsorción del sodio, 296, 332e-11
regulación
presión arterial, 1613-1614
tasa de filtración glomerular, 332e-2, 332e-2f, 1800
Angiotensinógeno, 1613
Ángulo anorrectal (rectoanal), 265, 265f
Angustia moral, 17e-2-17e-3
Angustia/pánico, ataque, 254
Anhidrasa carbónica, 332e-3f, 332e-6-332e-7
inhibidor, 64e-3, 205, 246e-6c
Anhidrasa carbónica II, 372e-24c
Anhídridos ácidos, exposición, 1692, 1692c
Anidulafungina, 234, 1331, 1344c, 1352c
Anilina, colorantes, 575
"Anillo de sello, signo", 1695
Anillo vaginal mensual, 2391
Anillos esofágicos, 1902, 1902f
Aniones orgánicos, transportadores (OAT), 431e-1, 431e-2f
Anisakis/anisaquiosis, 765c, 1416-1417
Anisocitosis, 81e-1, 394, 413
Anisocoria, 196
Anistreplasa, 758
ANK, gen, mutaciones, 653c
ANKH, gen, mutaciones, 2235
Anomia, **177**, 179, 197
del color, 178, 197
digital, 179
Anorexia
alimentación entérica por sonda, 98e-3
ancianos, 81
apendicitis, 1987
cáncer gástrico, 534
nerviosa, 259, **2719**
pacientes con enfermedad terminal, 69c
Anorexígenos, 2396-2397
Anorrectales, trastornos, **1973**
abscesos anorrectales, 1977-1978, 1977f
acrocordones cutáneos perianales, IBD, 1958
enfermedad de Crohn, 1954
enfermedad hemorroidal. *Véase* Hemorroidal, enfermedad
fístula anal, 1111, 1978
fisura anal, 1978
incontinencia fecal. *Véase* Incontinencia, fecal
proctitis por *C. trachomatis*, 1168
prolapso rectal. *Véase* Prolapso rectal
síndrome de úlcera rectal solitaria, 277, 1957
Anosmia. *Véase* Olfatorios, trastornos
Anosognosia, 180, 2560, 2598
Anovulación, 335
Anquilostoma, infecciones
diagnóstico, 245e-3c, 245e-5c, 245e-6c, 765c, 1414-1415
eosinofilia, 245e-6c, 1687
epidemiología, 245e-3c, 765c, 1414
hospedador, ciclo de vida, 245e-3c, 1414
manifestaciones
clínicas, 1414, 1414c
cutáneas, 829
tratamiento, 1414c, 1415
viajeros, 797
Ansiedad
acidosis respiratoria, 322
comparada con síncope, 147
definición, 2708
disfunción
eréctil, 327
sexual de la mujer, 330
Ansiedad, trastornos, **2708**
ansiedad generalizada. *Véase* Trastorno de ansiedad generalizada
disnea, 47e-1
grandes altitudes, 476e-5
inducidos por alcohol, 2725
insomnio, 190
mujeres, 6e-5
náusea y vómito, 259
palpitaciones, 254
pánico, 96c, 101, **2708**
trastorno obsesivo-compulsivo, **2713**
trastornos
de la marcha, 164
estrés, **2712**. *Véase también* Estrés, trastorno postraumático (PTSD)
fóbicos, **2712**
vértigo, 151
Ansiolíticos. *Véase* Benzodiacepina(s)
Antagonistas
de bomba de ácido competitiva de potasio, 1921
de vitamina K, 754. *Véase también* Warfarina
Antagonistas adrenérgicos α
hipertensión, 1624, 1624c
interacción farmacológica, 587
síntomas de vías urinarias bajas, 7e-4
sobredosis/intoxicación, 473e-3, 473e-9c

Antagonistas adrenérgicos β (bloqueadores β)
alcalosis respiratoria, 324
aneurismas de la aorta, 1639, 1640
arteriopatía periférica, 1644, 1645
cardiopatía isquémica, 1588-1590, 1589c
contraindicaciones, 1588, 1603-1604, 2117
disección aórtica, 1641
efectos adversos, 1588-1589
alopecia, 354
asma, 1671
bloqueo de la conducción AV, 1471c
cutáneos, 347, 353, 378
disfunción
eréctil, 326
nódulo SA, 1467c, 1469
enfermedades causadas por calor, 479e-1
fenómeno de Raynaud, 1649
pérdida de cabello, 380
xerostomía, 241
efectos sobre la razón aldosterona/renina, 2320c
enfermedad cardiovascular inducida por radiación, 621
feocromocitoma, 2330
fibrilación auricular, 1487-1488
glaucoma, 205
ángulo cerrado agudo, 200
hemorragia por varices, 277, 2063
hipertensión, 1623-1624, 1624c
infarto del miocardio, 1596, 1597c, 1603-1604, 1607, 1610
insuficiencia cardiaca, 1511, 1511f, 1512c
interacciones farmacológicas, 44, 2711c
miocardiopatía hipertrófica, 1570
palpitaciones, 254
preoperatorio, 53-54
síncope, 145
síndrome de vómito cíclico, 261
sobredosis/intoxicación, 473e-9c, 473e-13c
taquicardia
mediada por vía accesoria, 1483
reentrada nodular AV, 1479
sinusal inapropiada, 1477
ventricular, 1498
trastornos fóbicos, 2712
variaciones genéticas en respuesta, 40
Antebrazo, prueba de ejercicios, 462e-5
Antecedentes
farmacológicos, 44
sociales, 1
Anterocollis, 2620
Anterolateral, sistema, 158
Anti-AChR, anticuerpos, 614c, 2701, 2702c
Antiácidos
contaminación interna por radionúclidos, 263e-6, 263e-6c
efectos secundarios, 267, 269, 321
enfermedad de úlcera péptica, 1919-1920, 1920c
GERD, 263
interacciones entre fármacos, 41, 42c, 246e-1c, 246e-3c, 939c
Antiagregantes plaquetarios, **745**
acción, 745-746
apoplejía isquémica, 2563
apoplejía/prevención de TIA, 2566c, 2569-2570
arteriopatía periférica, 1644
cardiopatía isquémica, 1590
desarrollo, 749
durante y después de PCI, 296e-2
infarto del miocardio, 1596, 1598, 1598c, 1606
interrupción antes de procedimientos dentales, 241-242
perioperatorios, 54
suspensión antes de punción lumbar, 443e-1
Anti-AMPA, receptores de anticuerpos, 617
Antiandrógenos. *Véase* Andrógenos, tratamiento de privación (ADT)
Anti-anfifisina, 614c
Antiarrítmicos, **273e-5**. *Véanse también fármacos específicos*
acciones, 273e-5, 273e-6c
clasificación, 273e-5, 273e-6c
dolor, 91c, 94
dosis oral/indicaciones primarias, 1480c
efectos secundarios, 267, 1467c, 1471c, 1480c
límites de dosis intravenosas/indicaciones primarias, 1479c
sobredosis/intoxicación, 473e-13c
Antibacterianos, fármacos, **930**. *Véanse también fármacos y enfermedades específicos*
absorción, 934
acciones, 930-932, 931c, 932f
acercamiento al tratamiento, 935-936
administración, 918, 945-946, 1026, 1027
alergia, 936
bacilos anaeróbicos gramnegativos, 1101c
dependiente de la concentración, 935
distribución, 935
efectos en la microbiota, 86e-7
efectos secundarios, 936
deficiencia de G6PD, 656c
infección por *C. difficile*, 858
excreción, 935
farmacocinética, 934-935, 935f
farmacodinámica, 935, 935f
infecciones en pacientes con cáncer, 490-491
interacciones farmacológicas, 936
metabolismo, 935
pruebas de susceptibilidad, 150e-8
resistencia, **933**. *Véanse también fármacos específicos*
bacteria gramnegativa, 807, 1026-1027
bacterias anaeróbicas, 1101, 1101c
genómica en la detección, 769c, 773-775
infecciones relacionadas con el cuidado de la salud, 918
mecanismos, 933
S. pneumoniae, 807
selección, 775
tratamiento empírico
endocarditis infecciosa, 824
fiebre de origen desconocido, 141
neumonía extrahospitalaria, 807, 808c
neutropenia febril, 103e-23
paciente con enfermedad febril aguda, 779, 780c
septicemia/choque séptico, 1756, 1757c
uso inapropiado, 918, 1026
uso profiláctico, **945**, 945c
bronquiectasia, 1696
endocarditis infecciosa, 826-827, 826c
mordeduras de animales, 167e-3, 167e-3c
neutropenia crónica, 423
paciente con cáncer, 492
procedimientos dentales, 242
receptor de trasplante, 925c, 927
Antibióticos antitumorales, 103e-9c-103e-10c, 103e-13
Anticardiolipina, anticuerpos (aCL), 2131, 2135c, 2754c
Anti-Caspr2, anticuerpos, 614c, 617
Anti-CCP, anticuerpos, 2141, 2142f
Anticipación, 440
Anticoagulante(s), **749**
cardiopatía y prevención de apoplejía, 1485c, 1487, 1488, 2566c, 2570-2571
DVT, 47, 1634-1635, 1635c
embolia pulmonar, 1634-1635, 1635c
hemorragia intracraneal por, 2584
infarto del miocardio, 1597, 1598c, 1606
interacciones farmacológicas, 43
isquemia aguda de las extremidades, 1646
orales, **754**, 756c, 1889c. *Véase también fármacos específicos*
parenterales. *Véase fármacos específicos*
prevención de apoplejía no cardiogénica, 2571
procedimientos dentales, 241-242
tromboflebitis supurativa, 906
tumores cerebrales, 598
Anticoagulantes lúpicos
síndrome antifosfolípidos, 2134
SLE, 2131
tratamiento por warfarina, 756
trombosis, 740
valoración de laboratorio, 406, 2135c
Anticolinérgicos. *Véase también fármaco específico*
asma, 1676-1677
efectos secundarios, 81, 167, 241, 1969
EPOC, 1705
náusea y vómito, 260, 260c
síndrome de colon irritable, 1969
síntomas de las vías urinarias bajas, 7e-4
sobredosis/intoxicación, 473e-1, 473e-8c
Anticolinesterasa, fármacos. *Véase* Colinesterasa, inhibidores
Anticoncepción, **2389**
AED, 2559
después del coito, 2391
dispositivo intrauterino, 2390, 2390c
eficacia, 2390, 2390c
esterilización, 2390c
impacto de la obesidad, 2391
métodos de barrera, 2390, 2390c
métodos hormonales
acción prolongada, 2390c, 2391
anticonceptivos orales. *Véase* Anticonceptivos orales
inyección, 2390c, 2391
parche, 2390c, 2391
varones, 2372
poscoital, 2391
Anticonceptivos orales, **2390**
acné vulgar, 352
amenorrea, 337
contraindicaciones, 334, 2391, 2391c
dismenorrea, 339
efectos secundarios, 2391c
alopecia, 380
colestasis, 284, 2025c, 2029
cutáneos, 132c, 352, 353, 366, 379
hepatotoxicidad, 2025, 2027
hiperpotasemia, 310
hipertensión, 6e-4
hirsutismo, 380
pigmentación, 240c
trastornos de lipoproteínas, 2443-2444
trombosis venosa, 744
formulaciones, 2390-2391
hirsutismo, 334
interacciones farmacocinéticas, 42c, 44, 2559
perimenopausia, 2382
riesgo de
cáncer de mama, 524
infección por VIH, 1221
síndrome de ovarios poliquísticos, 337
Anticonvulsivos. *Véanse* Antiepilépticos (AED)
Anticuerpo(s). *Véase también* Inmunoglobulina(s); *anticuerpos específicos*
anti-CRMP5, 614c, 616
anti-dsNDA, 2126c, 2131
anti-PL (aPL), 2135
anti-Sm, 2126c, 2131
anti-Tr, 614c, 618
definición, 372e-1
dependientes de fármacos, 727
grupos sanguíneos, 138e-1-138e-2, 138e-1c
infecciones parasitarias, 245e-6, 245e-6c
linfocitos T y B, 372e-30-372e-31
maduración de la afinidad, 372e-21
reacciones citotóxicas, 372e-29
síndromes neurológicos paraneoplásicos, 614, 614c
tratamiento de cáncer. *Véase* Cáncer, terapia biológica
Anticuerpos
antiplaquetarios, 2126c
antitreponémicos, prueba fluorescente de absorción (FTA-ABS), 1137, 1137f
celulares parietales, 645
contra
CD34, 139e-1
citoplasma de neutrófilos citoplásmico (c-ANCA), 377e-4, 2180
CTLA-4, 102e-17, 372e-30, 498, 499f
dependientes de fármacos, 727
mejora, 1244
Anticuerpos citoplasmáticos contra neutrófilos (ANCA)
citoplásmicos, 2180
granulomatosis
con poliangiítis, 2180
eosinófila con poliangiítis, 1685, 2180
perinuclear, 2180

poliangiítis microscópica, 2186
policondritis recurrente, 2204
vasculitis, 1840, 2180
farmacoinducida, 2193
Antidepresivos. *Véanse también fármacos específicos*
acciones, 465e-2
depresión, 2710c, 2716-2717, 2716f
dolor, 91c, 93-94, 93c, 2672
efectos secundarios, 65, 81, 267, 378, 380, 2710c
fatiga, 153
insomnio, 65, 191
síndrome de colon irritable, 1969
trastornos de personalidad, 2720
tratamiento de los efectos secundarios, 2711c
Antidepresivos tricíclicos (TCA)
acción, 465e-2
cefalea, 109, 111
contraindicaciones, 2716
depresión, 2710c, 2716, 2716f
distribución, 34
dolor, 91c, 93-94, 93c
efectos secundarios, 93-94, 2682c, 2710c, 2716
disfunción eréctil, 327
hiperactividad autonómica, 2643
hipertensión, 1617c
hipotensión ortostática, 146
hipotermia, 478e-1
obesidad, 2392
farmacología, 2716
interacciones farmacológicas, 34c, 42c, 246e-2c, 2711c
metabolismo, 34c
narcolepsia, 190
náusea y vómito, 260c, 261
neuropatía, 2682c
prevención de migraña, 2594c
síndrome de colon irritable, 1969, 1970c
sobredosis/intoxicación, 269e-17f, 473e-9c, 473e-10c, 473e-13c, 1458f
variaciones genéticas en respuesta a, 39c, 40
Antídotos, 473e-7. *Véanse también fármacos/venenos específicos*
Anti-DPPX, anticuerpos, 614c, 617
Antieméticos, 260, 260c
Antiepilépticos (AED). *Véanse también fármacos específicos*
absceso cerebral, 902
acción, 2548
convulsiones
focales, 2552, 2556
generalizadas, 2556
dolor, 91c, 94
durante el embarazo, 2559
efectos secundarios
consideraciones genéticas, 385
deficiencia de vitamina D, 2485
hipersensibilidad, 382. *Véase también* Hipersensibilidad inducida por fármacos, síndrome (DIHS)
incidencia, 377
malabsorción de cobalamina, 644c
neurológicos, 2553c-2555c
osteoporosis, 2492
pérdida del cabello, 380
sensibilidad cruzada, 385
sistémicos, 2553c-2555c
SJS/TEN, 383. *Véanse también* Stevens-Johnson, síndrome (SJS); Necrólisis epidérmica tóxica (TEN)
farmacología, 2553c-2555c
inicio, 2552
interacciones farmacológicas, 246e-10, 1793, 2553c-2555c, 2559
interrupción, 2556
lactancia materna, 2559
neurocisticercosis, 903
seguimiento, 2556
selección, 2552, 2552c
sobredosis/intoxicación, 473e-10c
tumores cerebrales, 598
vigilancia de la dosis, 36
Antiestrógenos, 530, 530c
Antifactor Xa, valoración, 407, 750, 752
Antifibrinolíticos, fármacos, 734
Antifosfolípidos
anticuerpos
clasificación, 2135c
estudios de laboratorio, 406, 2754c
SLE, 2126c, 2131
síndrome (APS), **2134**
cáncer, 613
características clínicas, 1835c, 1865, 2135-2136, 2136c
clasificación, 2135c
definición, 2134-2135
diagnóstico, 2135c, 2136
diferencial, 2136
epidemiología, 2135
manifestaciones
cutáneas, 369
renales, 1865
patogenia, 372e-24c, 377e-4, 1865, 2135
síntomas de grandes altitudes, 476e-4
SLE, 2133
tratamiento, 1865, 2136
Anti-GABA, anticuerpos, 614c, 617
Anti-GAD, anticuerpos, 614c, 617
Antígeno leucocítico humano (HLA), complejo, **372e-1**
desequilibrio de ligamiento, 373e-3
enfermedad relacionada, 372e-27c, 373e-6-373e-7, 373e-8-373e-9, 435
genes HLA clase I, 373e-1-373e-2, 373e-1f
biosíntesis, 373e-3-373e-4, 373e-4f
estructura, 373e-1f, 373e-3
funciones, 373e-4-373e-5
reconocimiento de linfocitos NK, 373e-4-373e-5
relaciones con enfermedad, 372e-27c, 373e-7, 373e-8c, 2109
VIH, infección, 1239, 1240c, 1241
genes HLA clase Ib, 373e-1
genes HLA clase II, 373e-1f, 373e-2
biosíntesis, 373e-4f, 373e-5
estructura, 373e-1f, 373e-5, 373e-6f
funciones, 373e-4f, 373e-5
relaciones con enfermedad, 372e-27c, 373e-7-373e-8, 373e-8c, 2109
VIH, infección, 1240c
mapa, 373e-1f
trasplante, 139e-1, 373e-5-373e-6, 1826-1827
Antígeno(s)
A de la superficie neumocócica, 947f
carcinoembrionario (CEA), 473c
cáncer colorrectal, 76, 542c
colangiocarcinoma, 552
valores de referencia, 2758c
células presentadoras, 103e-22, 103e-22f
definición, 372e-1
detección macroscópica, 150e-2
eritrocitos, 138e-1-138e-2, 138e-1c
leucocítico común, 120e-2c
menores de histocompatibilidad, 373e-6
peptídico, en molécula HLA clase I, 373e-4
polisacáridos, deficiencia selectiva de anticuerpos, 2112
receptores de linfocitos B, 372e-1
reconocimiento por linfocitos T, 372e-18-372e-19, 372e-18f
relacionado con la función leucocítica (LFA-1), 372e-24c
superficie leucocíticos humanos, 372e-1, 372e-3c-372e-4c
TCR, 372e-2
Antiglobulinas directas (Coombs directa), prueba, 138e-4, 138e-4f
Antiglucoproteína β_2, anticuerpos, 2131, 2135
Antihistamínicos. *Véanse también fármacos específicos*
angioedema, 2119
dermatitis
atópica, 354c
por contacto, 354c
efectos secundarios, 273e-4
envenenamiento por escombroides, 2744
insomnio, 191
mastocitosis sistémica, 2121
náusea y vómito, 260
otitis media, 230
picaduras de insectos, 2749
pitiriasis rosada, 349
premedicación para antiveneno, 2737
prurito, 345
rinitis alérgica, 2122, 2123f
sobredosis/intoxicación, 473e-8c, 473e-13c
tos, 244
vértigo, 151c
Antihistonas, anticuerpos, 2126c
Anti-Hu
anticuerpo, 614c, 616
neuropatía paraneoplásica, 2700
Antiinflamatorios no esteroideos (NSAID)
acción, 1912
artritis
reactiva, 2175
reumatoide, 2145
artropatía drepanocítica, 635
cefalea tensional, 2594
diabetes insípida nefrógena, 304
dismenorrea, 338-339
dolor, 60, 90-91, 91c
de espalda, 119
efectos secundarios
cardiopatía isquémica, 1590
colitis comparada con IBD, 1957
cutáneas, 360, 361, 377, 378, 381
diarrea, 267
edema, 252, 253c
estenosis proximal del íleon, 1884f
hemorragia, 404
de tubo digestivo, 277, 2232, 2232c
hiperpotasemia, 64e-2, 310
hipertensión, 1617c
infarto del miocardio, 1604
mecanismos inmunológicos, 377
renal, 90-91, 291, 1800, 1801f, 1821, 1857, 2232
sensibilidad cruzada, 385
SJS o TEN, 383. *Véase también* Stevens-Johnson, síndrome (SJS); Necrólisis epidérmica tóxica (TEN)
SLE, 2130c, 2132
trastorno de uñas, 380
úlceras gastrointestinales, 262. *Véase también* Úlcera péptica, enfermedad, inducida por NSAID
vasculitis, 382
enfermedad por depósito de pirofosfato de calcio, 2236
epiescleritis y escleritis, 200
espondilitis anquilosante, 2172
estenosis de la columna, 116
fiebre, 126
de origen desconocido, 141
reumática, 2152-2153
fototoxicidad, 389-390
gota, 2234
infecciones de vías respiratorias superiores, 226
infecciones por rinovirus, 1203
interacciones farmacológicas, 43, 103e-11c, 103e-14, 2130c
menorragia perimenopáusica, 2382
migraña, 2590, 2592c
osteoartritis, 2231-2232, 2232c
prevención
cáncer colorrectal, 539
demencia, 2602
protección gástrica, 1923-1924, 1924c
quemadura solar, 387
síndromes de poliposis, 539
SLE, 2130c, 2132
tiroiditis subaguda, 2299
tópicos, 199, 2232, 2232c
Anti-Jo-1, 2196
Anti-La, anticuerpos, 2126c
Antileucotrienos, 1678, 1680
Anti-LGI1, anticuerpos, 614c, 617
Antimembrana basal del glomérulo (anti-GBM), enfermedad
biopsia renal, 62e-6f, 1839
características clínicas, 1835c, 1839
consideraciones genéticas, 1833

Antimetabolitos. *Véanse también fármacos específicos*
antibacterianos, 931c, 932, 932f
quimioterapia en cáncer, 103e-10c-103e-11c, 103e-13c-103e-14c
Antimicobacterianos, fármacos, **205e-1**. *Véase también* Tuberculosis (TB), tratamiento
Antimicóticos, **1330**. *Véanse también fármacos específicos*
profilácticos, receptores de trasplantes, 921
prueba de susceptibilidad, 150e-8
septicemia/choque séptico, 1756, 1757c
tópicos, 1331-1332
Antimicrobianos, administración, 918, 945-946, 1026, 1027
Antimieloperoxidasa (MPO), anticuerpos, 1840, 2180, 2193
Antimitocondriales (AMA), anticuerpos, 2060
Antimitóticos, 103e-11c-103e-12c, 103e-14c-103e-15c. *Véanse también fármacos específicos*
Antimonato de meglumina, 246e-2c, 246e-7, 1390
Antimoniales pentavalentes, 246e-2c, 246e-7, 1390, 1393
Antineuronales, anticuerpos, 614, 614c, 2126c
Antineutrófilos, anticuerpos, 418
Antinucleares, anticuerpos (ANA)
enfermedad musculoesquelética, 2223, 2223c
esclerosis sistémica, 2163
SLE, 2126-2127, 2126c, 2131, 2223c
Antipalúdicos. *Véanse también fármacos específicos*
efectos secundarios, 353, 1380c, 2132
convulsiones, 2547c
cutáneos, 347, 349, 360, 378, 379, 381
deficiencia de G6PD, 656, 656c
embarazo y lactancia, 246e-1c-246e-2c
interacción farmacológica, 246e-1c-246e-2c, 798
lupus eritematoso cutáneo agudo, 375
lupus eritematoso discoide, 375
profilaxia del paludismo, 1383c
propiedades, 1380c
resistencia, 14-15, 1370f, 1379, 1381f, 1384
SLE, 2132
sobredosis/intoxicación, 473e-11c, 473e-13c
tratamiento del paludismo, 1378c
Antiparasitarios, **246e-1**, 246e-1c-246e-7c. *Véanse también fármacos específicos*
Anti-PD-1, 499
Antipiréticos, 126
Antiplasmina α_2, 402f, 403, 758, 758f
Antiprogestinas, 2391
Antiproteinasa 3, anticuerpos, 1840
Antipsicóticos
acción, 2721
demencia, 175-176, 2602
efectos secundarios, 2624, 2721-2722, 2722c
esquizofrenia, 2721-2722, 2722c
interacciones farmacológicas, 2711c
intoxicación aguda con alcohol, 2727
sobredosis/intoxicación, 473e-8c, 473e-9c, 473e-12c, 473e-13c
Anti-Ri, anticuerpo, 614c, 618
Anti-RNP, anticuerpo, 2126c, 2757c
Anti-Ro, anticuerpo, 2126c, 2131, 2133
Antirreceptores de NMDA, anticuerpos, 614c, 615f, 617
Antirretroviral, tratamiento de alta actividad (HAART). *Véase* Tratamiento antirretroviral combinado (cART)
Antirretrovirales. *Véase* Tratamiento antirretroviral combinado (cART)
Antirreumático modificador de la enfermedad (DMARD), 2145-2147, 2146-2147c
Antirribosómicos P, anticuerpo, 2126c
Anti-*Saccharomyces cerevisiae,* anticuerpo, 2194
Antitiroideos, fármacos, 2296-2297. *Véanse también fármacos específicos*
Anti-TNF-α, anticuerpos. *Véase* Factor de necrosis tumoral α (TNF-α), inhibidores
Antitoxina
botulínica, 261e-9, 989
diftérica, 979
origen equino, tétanos, 986
Antitripsina α_1, 1706, 1945
deficiencia
características clínicas
cutáneas, 366
granulomatosis con poliangiítis, 1840
hepáticas, 367e-2, 1992, 2062
pulmonares, 1695, 1700-1701, 1703, 1705
carcinoma hepatocelular, 545, 545c
consideraciones genéticas, 367e-2, 435
diagnóstico, 366e-4f, 367e-2, 1993c
epidemiología, 367e-2
intervenciones tempranas, 450c
pruebas genéticas, 443, 450c
tratamiento, 367e-2
Antitrombina
acción, 402, 402f, 405
activación, 749, 750f, 752
deficiencia, 744
Antitrombóticos
fármacos, 745, 745f
antiagregantes plaquetarios. *Véase* Antiagregantes plaquetarios
anticoagulantes. *Véase* Anticoagulante(s)
fibrinolíticos. *Véase* Fibrinolíticos
mecanismos, 402, 402f
Antitusígenos, 245
Antiuricosúricos, componentes, 431e-1
Antiveneno
efectos secundarios, 2737
envenenamiento en el mar, 2739
fuentes, 2741-2742
indicaciones, 2735
tratamiento de mordeduras de serpientes, 2735, 2736c
Anti-VGCC, anticuerpos, 614c
Antiviral, tratamiento, **215e-1**. *Véanse también* Tratamiento antirretroviral combinado (cART); *fármacos y enfermedades específicas*
infecciones
respiratorias, 215e-1, 215e-2c, 215e-5-215e-6
virus de la hepatitis, 215e-4c-215e-5c, 215e-9-215e-11
virus del herpes, 215e-2c-215e-3c, 215e-6-215e-9
Anti-Yo, anticuerpos, 614c, 618
Anton, síndrome, 2575
Antraciclinas
cáncer de mama, 530
efectos secundarios, 103e-25, 380-381, 620c, 621, 1562
sarcoma de los tejidos blandos, 119e-2
timoma, 123e-2
Antralina, 355c
Antrectomía de úlcera duodenal, 1925, 1925f
Antropométricos, 462
Anuria, 292
Años de vida ajustados en función de la incapacidad (DALY), 9, 10f, 11c
AOA1 (ataxia con apraxia oculomotora), 451e-3c
AOA2 (ataxia con apraxia oculomotora 2), 451e-3c
Aorta
aneurisma. *Véase* Aneurisma de la aorta
anomalías congénitas, 1637
aterosclerosis, 1638, 1642
base, enfermedad, 51e-5, 1535, 1538, 1538f, 2442
coartación, **1525**, 1620
disección. *Véase* Disección aórtica
enfermedad
inflamatoria. *Véase* Aortitis
relacionada con IgG4, 391e-1c, 391e-2
oclusión aguda, 1642
rotura, 1637
Aortitis, **1642**
aneurisma, 1638
arteritis
de células gigantes. *Véase* Arteritis de células gigantes (arteritis temporal)
de Takayasu. *Véase* Takayasu, arteritis
causas, 1638c
idiopática, 1642
imágenes, 270e-24, 270e-25f
infecciosa, 1642-1643
relacionada con IgG4, 391e-1c, 391e-2
reumática, 1642
sifilítica, 1136, 1643
Aortografía, 1464
Aortoilíaca, enfermedad, 1643. *Véase también* Arteria periférica, enfermedad
Aparato
de interferencia cuántica superconductor (SQUID), 639
yuxtaglomerular, 332e-2f
Aparato cardiovascular
biología, **265e-1**
contracción cardiaca. *Véase* Contracción cardiaca
control del funcionamiento y el gasto cardiaco, 265e-7-265e-8, 265e-9c, 265e-9f,
desarrollo, 265e-11-265e-12, 265e-11f
hipoxia, 247
valoración de la función cardiaca, 265e-9-265e-11, 265e-10f
vasos sanguíneos. *Véase* Vasos sanguíneos
exploración física, **1442**
abdomen, 1443
auscultación cardiaca
dinámica, 1449-1450, 1450c
enfermedad pericárdica, 1450
prótesis valvulares, 1450
ruidos cardiacos, 1447-1448, 1447f. *Véase también* Ruidos cardiacos
soplos cardiacos, 1448-1449, 1448f, 1449f. *Véase también* Soplos cardiacos
cabeza y cuello, 1443
estudio, 1442
extremidades, 1443
inspección y palpación del corazón, 1446-1447
piel, 1442-1443
presión arterial, 1444-1445
presión y trazo venoso yugular, 1443-1444, 1444f
pulso arterial, 1445-1446, 1445f, 1446f
tórax, 1443
imágenes. *Véase* Imagen cardiaca
Aparato reproductor femenino, trastornos
alteraciones menstruales. *Véase* Menstruales, trastornos
cáncer. *Véanse órganos específicos*
cromosoma sexual, trastornos. *Véase* Cromosoma(s) sexuales, trastornos
46,XX, trastornos. *Véase* 46,XX, trastornos del desarrollo sexual
disfunción sexual, 330-331, 330c, 2427
enfermedad inflamatoria pélvica. *Véase* Pélvica, enfermedad inflamatoria (PID)
enfermedad tubaria, 2388
infertilidad. *Véase* Esterilidad
obesidad y, 415e-6
ováricos. *Véanse* Ovario, trastornos
Aparato reproductor masculino, trastornos, **2360**
cáncer. *Véanse órganos específicos*
cromosomas sexuales. *Véase* Cromosoma(s) sexuales, trastornos
edad adulta, **2363**
diagnóstico, 2360-2361
disfunción eréctil. *Véase* Disfunción eréctil (ED)
envejecimiento. *Véase* Andrógenos, deficiencia
ginecomastia. *Véase* Ginecomastia
hipogonadismo hipogonadotrópico. *Véase* Hipogonadismo hipogonadotrópico
hipogonadismo. *Véase* Hipogonadismo
infertilidad, 2360, 2388, 2388f, 2389
obesidad, 415e-6
síndromes de insensibilidad a andrógenos. *Véase* Andrógenos, síndrome de insensibilidad (AIS)
pubertad
precoz. *Véase* Pubertad precoz, masculina
tardía, 2361c, 2362-2363
testicular. *Véase* Testículos, trastornos
trastornos 46,XY. *Véase* 46,XY, trastornos del desarrollo sexual
Apatita de calcio, enfermedad por depósito, 2236-2237, 2236c, 2237f

APC, mutaciones del gen
cáncer colorrectal, 101e-1f, 538
cáncer de tiroides, 2305c
germinales y somáticas, 101e-7f
poliposis adenomatosa familiar, 101e-5, 101e-6c
síndrome de Gardner, 599c
APECED (poliendocrinopatía autoinmunitaria-candidosis-distrofia ectodérmica). *Véase* Poliendocrino (poliglandular) autoinmunitario de tipo 1, síndrome (APS-1)
Apéndice, 1986, 1986f
Apendicectomía, 1988
Apendicitis, **1985**
características clínicas, 1986-1987
anorexia, 1987
clásica, 1987c
dolor abdominal, 103, 106, 106c, 1986-1987, 1987c
náusea y vómito, 258, 1987, 1987c
patrones atípicos, 1987
complicaciones, 1985
diagnóstico, 1987-1988
diferencial, 877, 1986, 1986c
durante el embarazo, 1988
envejecimiento, 1987
epidemiología, 1985
estudios radiográficos, 1988f
pacientes inmunodeprimidos, 1988
patogenia, 1986
peritonitis, 847
tratamiento, 1988
Apetito, 95e-5, 415e-2, 415e-2f
supresores. *Véase* Anorexígenos
Apeú, virus, 1309c
Apixabán
DVT/PE, 1635
efectos secundarios, 757
farmacología, 756c
indicaciones, 756-757
prevención de apoplejía en fibrilación auricular/flúter auricular, 757, 1485c, 1488, 2570
profilaxia para VTE, 1637c
tratamiento antes de la endoscopia, 1889c
aPL (anticuerpos anti-PL), 2135
APL. *Véase* Leucemia promielocítica aguda (APL)
Aplasia
cutánea, 48, 2297
eritrocítica pura, **667**
clasificación, 668c
congénita (anemia de Diamond-Blackfan), 669, 669c
definición, 668
diagnóstico diferencial, 668
etiología, 668
inducida por fármacos, 44, 668c
infección por parvovirus B19, 138e-6, 668, 668f, 1196
relaciones clínicas, 669
timoma, 123e-2, 668
tratamiento, 668-669
leucocítica pura, 667
Apnea
pacientes con enfermedades terminales, 69c
prueba, 1776
sueño. *Véase* Apnea del sueño
Apnea del sueño, **189**. *Véase también* Apnea/hipopnea obstructiva del sueño, síndrome (OSAHS)
central, 189, 1727
complejo, 1727
diferencias sexuales, 6e-5
disfunción del nódulo SA, 1467, 1467c
mixta, 189
somnolencia diurna, 188
Apnea/hipopnea obstructiva del sueño, síndrome (OSAHS)
calidad de vida, 1726
definición, 1723
diagnóstico, 188c, 1721, 1721c, 1725, 1725c
efectos cardiovasculares, 1726
epidemiología, 1724
escala de gravedad, 1725c
factores de riesgo, 1724
fatiga, 152
fisiopatología, 306e-5, 1723-1724, 1723f
hipertensión, 1619, 1725
pulmonar, 1657
insuficiencia cardiaca, 1514
manifestaciones clínicas, 1724-1725
obesidad, 415e-6, 1620, 1724
polisomnografía, 1725, 1726f
síndrome metabólico, 2452
somnolencia diurna, 188, 1723, 1726
tratamiento, 188c, 1620c, 1727, 1727c
ApoB-100 defectuosa familiar, 2440c, 2442
APOBEC, 225e-2
APOBEC3G, 214e-5
Apobec-3G, gen, infección por VIH, 1240c
APOE, gen, 94e-4, 435, 1241, 1241c, 2443
APOL1, gen, mutaciones, 1811, 1832, 1847-1848
APOL1/MYH9, gen, 1241, 1241c
Apolipoproteína(s), 2436-2437, 2436c
A-I (ApoA-I), 2436c, 2445, 2757c
A-V (ApoA-V), 2436c, 2440
B, 1241c, 2436-2437, 2444, 2757c
B-48, 2436c, 2437
B-100, 2436c, 2437, 2442
C-II (ApoC-II), 2436c
deficiencia, 2091, 2439-2440
E, 2436c, 2437, 2443
Apomorfina, 263e-6, 2615, 2616c
Apoplejía, **2559**. *Véanse también* Cerebrovascular, enfermedad; Hemorragia intracraneal; Apoplejía isquémica
a grandes altitudes, 476e-4
cardioembólica, 2563-2564. *Véase también* Apoplejía isquémica
centros, 2563
consideraciones globales, 266e-3
cuidado dental, 242
de pequeños vasos, 2565, 2567f. *Véase también* Apoplejía isquémica
definición, 2559
embarazo, 49
embólica. *Véase* Apoplejía isquémica
arterioarterial, 2564-2565. *Véase también* Apoplejía isquémica
estudio del paciente, 2560, 2560f
etiología, 2560
factores de riesgo, 2567c, 2569
fatiga después de, 152
fibrilación auricular, 1487-1488
hipofisaria, 207, 2257, 2325c
hipopotasemia y progresión, 307
hipotermia, 478e-1
imágenes, 2580-2581
infección por VIH, 1266
manifestaciones clínicas, 2559
afasia, 178, 179-180
coma, 1775-1776
debilidad, 156
delirio, 169
depresión, 2714
dermatitis seborreica, 347
disfagia, 256
ocular, 204, 211
trastornos de la marcha, 163
mediadores inflamatorios, 372e-29c
muertes, 56c, 266e-3c
paciente críticamente enfermo, 1735
pontina superior, síndrome, 2579f
radiación carotídea, 621
tratamiento, 758, 1627, 2560, 2560f
hormonal posmenopáusico, 2384c, 2385
variaciones circadianas, 194, 1616
volumen
cálculo y valores normales, 1748c
choque, 1746
determinantes, 265e-8, 265e-9f, 265e-9c
Apoplejía isquémica, **2560**
después de TIA, 2568, 2569c
etiología, **2563**, 2565c
arteritis
de células gigantes, 2567
necrosante, 2567-2568
CADASIL, 2568
cardioembólica, 2563-2564
displasia fibromuscular, 2567
drepanocitosis, 636, 2567
enfermedad
de Fabry, 432e-1, 2568
de moyamoya, 2568
leucoaraiosis, 2568
relacionada con fármacos, 2568
trastornos hipercoagulables, 2565-2566
trombosis del seno venoso, 2566-2567
vasculitis de SNC, 2568
vasculopatía de SNC, 2568, 2568f
vasos pequeños, 2564, 2567f
fisiopatología, 2560-2561, 2561f, 2563, 2564f
imágenes, 2580-2581, 2581f, 2582f
manifestaciones clínicas, 2572, 2572f
con oclusión de arteria
basilar, 2577-2579, 2577-2580f
carótida común, 2574
carótida interna, 2574, 2574f, 2575f
cerebelosa inferior posterior, 2576-2577
cerebral anterior, 2573, 2574f
cerebral media, 2572-2573, 2573f
cerebral posterior, 2574-2575, 2574f, 2575f
coroidea anterior, 2573-2574, 2575f
vertebral, 2575-2576, 2575f
síndrome
medular, 2576f
mesencefálico, 2580f
pontino inferior, 2577f
pontino medial, 2578f
pontino superior, 2579f
prevención, **2569**
antiagregantes plaquetarios, 291e-9, 747, 2566c, 2569-2570
manejo de factores de riesgo, 2569
tratamiento anticoagulación, 2570-2571
tratamiento, **2561**
algoritmo, 2560f
anticoagulantes, 2563
antitrombóticos , 2563
apoyo médico, 2561
centros de apoplejía, 2563
neuroprotección, 2563
rehabilitación, 2563
técnicas endovasculares, 2562-2563
trombólisis intravenosa, 2561-2562, 2562c
Apoptosis
células
cancerosas, 102e-1c, 102e-9, 102e-9f, 103e-6, 103e-7f
espumosas, 291e-2
definición, 372e-1, 372e-4, 444e-9
enfermedades neurológicas, 444e-9
eritrocitos, 392
infección por VIH, 1234
infecciones virales, 214e-6
mitocondria, 444e-9
regulación celular y molecular, 372e-23, 372e-26f, 372e-27c
tabaquismo, 1701
vías, 102e-8-102e-9, 102e-9f, 372e-26f
Apoptosis, proteínas, inhibidor de (IAP), 102e-9, 102e-9f
Apósitos de plata nanocristalinos, 166e-3
Apotransferrina, 625
Apoyo cardiaco vital avanzado (ACLS), 1769-1770, 1769f
Apoyo nutricional y tratamiento
cirugía bariátrica, 2398
diabetes mellitus, 2408-2409, 2409c
enfermedad gastrointestinal, 1879
esclerosis múltiple, 2672
hipertensión, 1622c, 1623
IBD, 2147
infarto del miocardio, 1606
obesidad, 2394-2396
septicemia/choque séptico, 1757
síndrome
de colon irritable, 1968-1969, 1968c
metabólico, 2453
APP, gen, mutaciones, 172c, 2600-2601
APP. *Véase* Proteína precursora amiloide (APP)

Apraxia, 179
AD, 2599
bucofacial, 178, 179
cinética de extremidades, 179
construcción, 182
definición, 154
extremidades, 179
ideatoria, 179
ideomotora, 179
lenguaje, 179
marcha, 163
oculomotora, 181
óptica, 181
para vestirse, 182
simpática, 179
Apremilast, 2177
Aprepitant, 103e-25, 109, 260c, 474
Aprosodia, 179
APRT (adenina fosforribosiltransferasa), deficiencia, 431e-5, 431e-5c
APS. *Véase* Antifosfolípidos, síndrome (APS)
APS-1. *Véase* Poliendocrino (poliglandular) autoinmunitario de tipo 1, síndrome (APS-1)
APS-2. *Véase* Poliendocrino (poliglandular) autoinmunitario de tipo 2, síndrome (APS-2)
aPTT. *Véase* Tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT)
APUDomas, 557. *Véase también* Neuroendocrinos gastrointestinales, tumores (GI-NET)
Arabinósido de citosina, 103e-11c, 103e-14, 103e-25, 620c, 649
Araçatuba, 220e-1c, 220e-2
Aracnodactilia, 2512
Aracnoidismo necrótico, 2747
Aracnoiditis adhesiva lumbar, 117
Arándano, 404c
Araña
bananera, 2748
con tela en forma de embudo, 2748
de saco amarillo, 2748
picaduras, 365, **2747**
reclusa marrón, mordedura, 2747
viuda, picaduras, 2747-2748
Arañazo de gato, enfermedad
características clínicas, 1079, 1080f-1081f
diagnóstico, 1079
epidemiología, 1078
estudio del paciente, 1079-1080
etiología, 1078
infección por VIH, 1268
manifestaciones cutáneas, 829, 1080f
patogenia, 1079
prevención, 1080
tratamiento, 1080, 1081c
Araraquara, virus, 1307c
Araucaria, virus, 1307c
ARB. *Véase* Angiotensina, antagonistas de los receptores de (ARB)
"Árbol en capullo", patrón, 308e-12f, 1695
Arbovirus, 214e-6, 894
infecciones, 892, 894
Arcanobacterium haemolyticum, infecciones, 129c, 363, 981
Archaea, microbioma humano, 86e-4
Arco corneal, 436e-4f
Arcobacter, infecciones, 1059, 1059c
ARDS. *Véase* Insuficiencia respiratoria aguda, síndrome (ARDS)
Área postrema (zona desencadenante quimiorreceptora), 258
Área valvular, medición, 1463
Arenavirus
consideraciones globales, 782
estructura, 1305
infecciones
coriomeningitis linfocítica (LCM), 891, 893, 1317-1318
distribución geográfica, 1311c-1312c
fiebre de Lassa. *Véase* Lassa, fiebre
fiebre hemorrágica por virus
Junín/Argentina, 1320
Machupo/boliviano, 1320
síndromes clínicos, 1306c, 1312c
reservorios y vectores, 1305, 1306c
Argatrobán
acción, 754
farmacología, 753c
suspensión antes de la punción lumbar, 443e-1
trombocitopenia inducida por heparina, 728, 1461
vigilancia del tratamiento, 754
Arginasa, deficiencia, 434e-3c
Arginina, 434e-5
trastornos del metabolismo, 434e-3c
Arginina vasopresina (AVP), **2274**
acción, 2275, 2276f
antagonistas del receptor 2, 2281-2282, 2282f
deficiencia
diabetes insípida. *Véase* Diabetes insípida (DI)
hipernatremia hipodípsica, **2279**, 2279f
estructura, 2275f
insuficiencia cardiaca, 1502f
metabolismo, 2275
producción ectópica. *Véase* Hormona antidiurética, síndrome de secreción inapropiada (SIADH)
regulación del balance hídrico, 64e-6
secreción, 2274-2275
sed, 2275
síntesis, 2274
Argiria, 361
Argyll Robertson, pupila, 195, 1136
Aripiprazol, 2721, 2722c
Aristolochia, 14e-3, 1861
Armas nucleares, 263e-1, 263e-2
Armodafinilo, 153, 194
Aromatasa
deficiencia, 337
inhibidores
acción, 102e-7
cáncer de mama, 102e-7, 103e-15, 528-529, 529c, 530c
efectos secundarios, 103e-15, 2218c, 2492
inducción ovulatoria, 2389
prevención de cáncer de mama, 478, 531
pubertad prematura en varones, 2362
ARR (razón aldosterona-renina), 2320c
Arritmia sinusal de origen respiratorio, 278e-1f
Arritmias cardiacas. *Véanse también arritmias específicas*
alcalosis respiratoria, 323
bradiarritmias. *Véase* Bradiarritmias
cardiopatía isquémica, 1580
diagnóstico, 273e-5
estudio del paciente, 273e-4-273e-5
exploración física, 273e-5
hiperpotasemia, 310
hipertensión, 1615
hipomagnesemia, 2462
hipopotasemia, 307
hipotermia, 478e-3
infarto del miocardio, 1608-1610
insolación, 479e-3, 479e-4
mecanismos, **273e-2**, 273e-3c
alteraciones en el inicio del impulso, 273e-2-273e-3, 273e-3c
impulso de conducción anormal, 273e-3c, 273e-4, 273e-4f
sarcoidosis, 2208
síncope. *Véase* Síncope, cardiaco
sinusal de origen respiratorio, 278e-1f
taquiarritmias. *Véase* Taquiarritmias supraventriculares; Taquicardia
tratamiento, 273e-5-273e-7, 273e-6f, 273e-6c
Arroz dorado, 96e-7
ARSACS (ataxia espástica autosómica recesiva de Charlevoix-Saguenay), 451e-3c
Arsénico, exposición/envenenamiento
características clínicas, 472e-2c, 2607, 2689
carcinogenicidad, 472e-1, 477c
consideraciones globales, 472e-2
diagnóstico, 472e-2c
diarrea, 267
fisiopatología, 472e-2c
fuentes, 472e-2c
hiperpigmentación, 361
neuropatía óptica, 203
neuropatías, 2688c, 2689
tratamiento, 472e-2c
valoración en laboratorio, 2766c
Arsina, 262e-1c
Arteéter, 246e-2c, 246e-7
Artemeter
acción, 246e-7
efectos secundarios, 246e-2c, 1380c
embarazo y lactancia, 246e-2c
farmacología, 246e-7, 1380c
paludismo, 1378c, 1379, 1380c
resistencia, 1379
Artemisinina, derivados. *Véanse* Artemeter; Artesunato
Arteria
basilar, obstrucción, 2577-2579, 2577f-2580f
bronquial, embolia, 247
cerebelosa, oclusión, 2575-2576, 2575f
coroidea
anterior, 2573-2574, 2575f
obstrucción, 2573-2574, 2575f
coronaria izquierda, origen anómalo, 1523
de Percheron, oclusión, 2575
mesentérica superior, oclusión, 104, 258
raquídea anterior, síndrome, 2652, 2655
retiniana
central, obstrucción, 201, 201f
oclusión, 201, 201f
vertebral, oclusión, 2575-2577
Arteria carótida
común, 2574
desarrollo embrionario, 265e-11
engrosamiento de la capa íntima y media, 1241
interna, 2574, 2574f, 2575f
oclusión, 386e-4f, 2574, 2574f, 2575f. *Véase también* Estenosis carotídea
pulso, 1445, 1445f
Arteria cerebral
anatomía, 2572f
aneurisma, 440e-2f
anterior
lesión, 156, 178
obstrucción, 2573, 2575f
media
estenosis, 441e-16f
lesión en territorios, 178
oclusión, 440e-3f, 2572-2573, 2573f, 2581
territorios, 2572f, 2573f
posterior fetal, 2574
Arteria periférica, enfermedad, **1643**
cianosis, 249
diagnóstico, 1446, 1446f, 1643, 1644f
enfermedad cardiovascular y, 747, 1644
fisiopatología, 1643
hipertensión, 1616
manifestaciones clínicas, 1643
pronóstico, 1644
tratamiento
farmacológico, 1644-1645
programa de ejercicios, 1644
revascularización, 296e-5, 296e-6f, 1645
valoración de riesgo preoperatorio, 1645
Arteria pulmonar
catéter
choque cardiógeno, 1760
complicaciones, 1734
edema pulmonar, 1763
paciente en choque, 1747
presión capilar pulmonar, 1444
respuesta a hipoxia, 248
Arteria renal
estenosis, **1627**
diagnóstico, 1618, 1628, 1628c
fisiopatología, 1627-1628
hiperaldosteronismo, 306
hiperazoemia, 292
incidencia, 1627
tratamiento, 1618, 1628-1629, 1629c
trombosis, 292
Arteria(s) coronaria(s)
aneurisma, 271e-4f
angiografía por CT. *Véase* Angiografía por tomografía computarizada (CTA)

calcificación, 270e-4, 270e-7f, 270e-11f, 271e-2f, 1585
CT. *Véase* Tomografía computarizada (CT), cardiopatía
desarrollo embrionario, 265e-11
estenosis, 1465, 1465f
fístula, 1523
imagen por perfusión. *Véase* Perfusión miocárdica, imágenes
MRI. *Véase* Resonancia magnética cardiaca (CMR)
normal, 1464, 1464f
Arterias. *Véase* Vasos sanguíneos
cerebrales, embolia gaseosa, 477e-7
lenticuloestriadas, 2572
Arteriografía coronaria, 1585-1586
Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL), 441e-18f, 2568, 2608
Arteriopatía coronaria (CAD). *Véanse también* Aterosclerosis; Cardiopatía isquémica
aloinjerto, 1517-1518
anticonceptivos orales, 2391, 2391c
arteriopatía periférica, 1644
bloqueo de la conducción AV, 1472
características clínicas, 1439
angina de pecho. *Véase* Angina, de pecho
disnea, 47e-2
palpitaciones, 254
síntomas cardiacos, 1439
diagnóstico
angiografía coronaria, 1465, 1465f
CMR, 270e-12-270e-13, 270e-13f, 270e-20f, 270e-26v
CT, 270e-10, 270e-11f, 270e-12, 270e-12f, 270e-13f, 1585
diferencias sexuales, 6e-3
ECG, 269e-7f
ecocardiografía de esfuerzo, 270e-10, 270e-26v, 271e-1f, 271e-1v
imágenes de perfusión del miocardio, 270e-10, 270e-10f, 270e-11f, 270e-20f, 271e-2f
proteína reactiva C, 291e-9
pruebas de imagen, 270e-9-270e-10, 270e-9c
dieta, 95e-5
disfunción del nódulo SA, 1467, 1467c
enfermedad periodontal, 236
estrogenoterapia, 291e-7-291e-8
fisiopatología, 372e-24c, 1579-1580
hipertensión, 1615
insuficiencia cardiaca, 1501. *Véase también* Insuficiencia cardiaca (HF)
muertes, 6e-1c, 6e-2f
mujeres, 6e-1c, 6e-2-6e-3, 6e-2f
paro cardiaco/muerte cardiaca súbita, 1765
PCI. *Véase* Percutáneas coronarias, intervenciones (PCI), revascularización en cardiopatía isquémica estable
prevención, 291e-6c, 291e-9
pruebas preoperatorias, 52f, 53
relacionada con la radiación, 621
síndrome metabólico, 2450
taquicardia ventricular, 1494-1495
trastornos de lipoproteínas, 291e-5-291e-6, 2442. *Véase también* Lipoproteínas, trastornos
trastornos del uso de alcohol, 2725
tratamiento hormonal posmenopáusico, 2384c, 2385
uso vasoconstrictor, 242
viaje a grandes altitudes, 476e-5
Arteritis
células gigantes (temporal). *Véase* Arteritis de células gigantes (arteritis temporal)
granulomatosa (necrosante), 2567-2568
obliterante, 391e-2-391e-3
Takayasu. *Véase* Takayasu, arteritis
temporal. *Véase* Arteritis de células gigantes (arteritis temporal)
Arteritis de células gigantes (arteritis temporal), **2188**
apoplejía isquémica, 2567
como causa de fiebre de origen desconocido, 138, 141
definición, 2188
diagnóstico, 2188-2189
arteriograma, 386e-4f
biopsia de arteria temporal, 386e-6f, 2188-2189
velocidad de eritrosedimentación, 108
incidencia y prevalencia, 2188
manifestaciones clínicas, 108, 2188
aneurisma aórtico, 386e-4f, 1638
aortitis, 1642
cefalea, 108
dolor bucal, 239
oculares, 202, 202f, 2188
patogenia, 1638, 2188
tratamiento, 141, 2189
Artesunato
acción, 246e-7
efectos secundarios, 1380c
embarazo y lactancia, 246e-2c
farmacología, 246e-7, 1380c
interacciones farmacológicas, 246e-2c
paludismo, 780c, 1378c, 1379, 1380c
resistencia, 1379
Articulación, remplazo, 2233. *Véase también* Rodilla(s), remplazo
Articulaciones
alineación defectuosa, 2221, 2228, 2228f
deficiencias nutricionales, 463c
falla, 2226-2227, 2227f
mecanismos de protección, 2226-2227
protésica, infecciones. *Véase* Articulaciones prostéticas, infecciones
pruebas de sensibilidad, 159, 160c
trastornos. *Véanse* Artritis; Musculoesqueléticos, trastornos; Osteoartritis (OA)
Articulaciones prostéticas, infecciones
bacterias gramnegativas, 183e-3
clasificación, 843
diagnóstico, 838, 843
epidemiología, 843
manifestaciones clínicas, 837-838, 843
microbiología, 843
patogenia, 843
prevención, 844
procedimientos dentales, 242
tratamiento, 838, 843-844, 963
Articular, síndrome doloroso, 1261
Artritis
gonocócica. *Véase* Gonocócicas, infecciones, diseminadas
idiopática sistémica de inicio juvenil (SOJIA), 372e-8c
juvenil, 373e-7-8
asociaciones de gen con los HLA, 373e-8c
ocronótica, 434e-4
piógena, pioderma gangrenoso, y acné (PAPA), síndrome, 372e-8c, 422, 2215
séptica. *Véase* Artritis infecciosa (séptica)
Artritis/artropatía. *Véase también* Osteoartritis (OA)
acromegalia, 2240-2241
bacteriana. *Véase* Artritis infecciosa (séptica)
costocondritis, 2246
diagnóstico diferencial, 833c
dolor de espalda, 117
enfermedad
de células drepanocíticas, 2242, 2242c
de Lyme, 1151
enteropática. *Véase* Artritis enteropática
espondilitis anquilosante, 2170
exantemas, 1312c, 1313
fiebre mediterránea familiar, 2213
gonocócica. *Véase* Gonocócicas, infecciones, diseminadas
hemocromatosis, 2241
hemofilia, 2241-2242
hiperlipidemia, 2242-2243
hipertrófica. *Véase* Osteoartropatía hipertrófica
IBD, 1958
inducida por cristales, 2233, 2233c
enfermedad por depósito de
apatita de calcio, 2236-2237, 2236c, 2237f
oxalato de calcio, 2237, 2237f
pirofosfato de calcio, 2235-2236, 2235c, 2236f
gota. *Véase* Gota
infección por VIH, 1261
infecciosa. *Véase* Artritis infecciosa (séptica)
juvenil, 373e-7-373e-8, 373e-8c
monoarticular, 833c
neoplasias, 2246-2247
neuropático, 1136, 2243-2244, 2243c, 2243f
nueva aparición, paciente hospitalizado, 2219
ocronótica, 434e-4
paraneoplásica, 2247
poliarticular, 833c
policondritis recurrente, 2203
posinfecciosa, 837. *Véase también* Artritis reactiva (síndrome de Reiter)
psoriásica. *Véase* Artritis psoriásica
síndrome
de Sjögren, 2167, 2167c
de Tietze, 2246
dolor miofacial, 93
dolor regional complejo, 2246
SLE, 2127, 2129c
talasemia, 2242
Artritis enteropática, **2178**
antecedentes históricos, 2178
diagnóstico, 2179
epidemiología, 2178
manifestaciones clínicas, 2178-2179
patología, 2178
tratamiento, 2179
Artritis infecciosa (séptica), **833**. *Véanse también tipos específicos*
articulaciones prostéticas. *Véase* Articulaciones prostéticas, infecciones
artritis de Lyme, 372e-24c, 835-836
bacteriana
anaerobia, 1100, 1102
Brucella, 194e-2
gonocócica, 835, 1006, 1007c, 1009c
micobacteriana, 836
microbiología, 834
no gonocócica, **834**, 834f
patogenia, 833-834
S. aureus, 957, 963
Salmonella, distinta de la tifoidea, 1054
consideraciones globales, 837
enfermedad drepanocítica, 2242
estudio del paciente, 833
etiología, 833, 833c
infección por VIH, 1261
infecciones por mordedura, 167e-1
micótica, 836
parasitaria, 837
posinfecciosa, 837. *Véase también* Artritis reactiva (síndrome de Reiter)
prevención, 838
sifilítica, 836
viral, 836-837
Artritis psoriásica, **2175**
actividad de inflamasoma, 372e-8c
aneurisma aórtico, 1638
antecedentes históricos, 2175
aortitis, 290e-3, 1638
criterios CASPAR, 2177, 2177c
definición, 2175
diagnóstico, 2177, 2177c
epidemiología, 2175-2176
KIR con, 372e-15c
manifestaciones clínicas, 348, 353, 2176-2177, 2176f
patogenia, 2176
patología, 2176
tratamiento, 348c, 2177-2178
Artritis reactiva (síndrome de Reiter), **2173**
antecedentes, 2173
C. trachomatis, 1168, 1170c
contra artritis
de Lyme, 1152
gonocócica, 1006, 1007f, 2175
contra policondritis recurrente, 2204

después de infecciones por
Salmonella no tifoídica, 1054
Shigella, 1057
Yersinia, 1077
diagnóstico, 2175
epidemiología, 2173-2174
etiología, 2174
gen HLA relacionado con, 373e-7, 373e-8c
infección por VIH, 1261
manifestaciones clínicas, 837, 2174
aneurisma aórtico, 1638
aortitis, 290e-3, 1638
bucales, 237, 2174
cutáneas, 353, 353c
diarrea, 266-267
patogenia, 2174
patología, 2174
tratamiento, 1078, 2175
Artritis reumatoide (RA), **2136**
consideraciones
genéticas, 373e-8, 373e-8c, 2139-2140
globales, 2139, 2139f, 2149
contra policondritis recurrente, 2204
diagnóstico, 41c, 2143-2144, 2144f
discapacidad, 2144
EBV, 2140
epidemiología, 2139, 2139f
estudio del paciente, 2147-2148
evolución natural, 2144
factores ambientales, 2140
manifestaciones clínicas, 2136-2139
cardiovasculares, 290e-1c, 290e-3, 2138
aneurisma aórtico, 1638
aortitis, 1638
bloqueo de conducción AV, 1471, 1471c
disfunción del nódulo SA, 1467
constitucional, 2138
cutáneas, 76e-16f, 364, 364c, 2138
dolor bucal, 237
dolor de cuello, 122
extraarticular, 2137-2138, 2137f
fenómeno de Raynaud, 1649
hematológicas, 372e-15c, 393, 630, 630f
inflamación/distensión, 2137f, 2142, 2142f
leucemia de linfocitos T granulares grandes, 2138
linfoma, 2138
neuropatía, 2683
pulmonar, 1713-1714, 2138
síndrome de Felty, 372e-15c
síndrome de Sjögren, 2138
vasculitis, 372e-15c, 2138, 2193
patogenia, 372e-22, 372e-24c-372e-25c, 372e-29c, 2141-2143, 2142f
patología, 2140-2141
progreso de investigación, 2136
pronóstico, 2144
remisión, 2148, 2148c
trastornos relacionados con, 2137f, 2138-2139
tratamiento, **2144**
agentes biológicos, 372e-30, 377e-5, 2145, 2146c-2147c, 2147
ancianos, 2148-2149
cirugía, 2148
consideraciones globales, 2149
dispositivos de asistencia, 2148
DMARD, 2145, 2146c
embarazo, 2148
glucocorticoides, 2145
NSAID, 2145
tofacitinib, 2147, 2147c
tratamiento físico, 2148
valoración, 2144-2145, 2147-2148
Artroconidios, 1335
Artrogriposis, 462e-9
Artropatía. *Véase* Musculoesqueléticos, trastornos
neuropática (articulaciones de Charcot), 1136, 2243-2244, 2243c, 2243f
Artroplastia, 2233. *Véase también* Rodilla(s), remplazo
Artrópodos, lesiones, 2744. *Véanse también organismos específicos*
Artroscopia, 2233
ARVC. *Véase* Miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho (ARVC)
ARX, gen, mutaciones, 2354c
Asa
aferente, síndrome, 1926
ciega, síndrome. *Véase* Proliferación bacteriana, síndrome
intestinal con estancamiento, síndrome, 645
Asa de Henle
absorción y excreción de agua, 296, 296f
desarrollo embrionario, 332e-1-332e-2
funciones, 332e-4f, 332e-8
trastornos, 332e-7c
Asbestos, 477c, 1688-1689, 1688c
enfermedades relacionadas
asbestosis, 1689, 1689f
cáncer pulmonar, 506, 1689. *Véase también* Pulmón, cáncer
CT, 308e-15f
imágenes torácicas, 1689, 1689f
mesotelioma, 1689. *Véase también* Mesotelioma
riesgos, 1689
sarcoma de los tejidos blandos, 119e-1
Ascaris lumbricoides/ascariosis, **1413**
características clínicas, 1413, 1414c, 1686-1687
ciclo de vida del parásito, 245e-3c, 1413
diagnóstico, 245e-3c, 245e-5c, 245e-6c, 765c, 1413, 2084
epidemiología, 245e-3c, 765c, 1413
tratamiento, 246e-8, 246e-11-246e-12, 1413-1414, 1414c
Ascitis, **286**
cáncer ovárico, 593
carcinoma hepatocelular, 545
cirrosis, 250, 286, 2064, 2065f
complicaciones, 288, 2065-2066
definición, 251, 2064
diagnóstico, 287-288, 287f, 2065
enfermedad cardiovascular, 1443
etiología, 285, 287
hepatopatía, 1992
ictericia con, 283
insuficiencia cardiaca, 1504
maligna, 474
manifestaciones clínicas, 2065
pancreática, 288, 2087c, 2088
patogénesis, 286-287, 287f, 2064-2065, 2065f
peritonitis, 288, 846, 2065-2066
quilosa, 287
tratamiento, 288, 2065, 2065f
Ascitis-albúmina, gradiente sérico, 287
ASD. *Véase* Comunicación interauricular (ASD)
Asenapina, 2721, 2722c
Asesoría genética, **449**
aspectos éticos, 445
directiva, 449
indicaciones, 449, 449c
no directiva, 449
previa a la prueba, 449-450
síndromes cancerosos familiares, 101e-6-101e-7, 101e-8f
trastornos del DNA mitocondrial, 85e-9
Asfixiante, 262e-1c, 262e-2c. *Véase también* Cianuro, intoxicación
Asialoglucoproteína, receptor, 372e-24c
Asistolia, 1769f. *Véase también* Paro cardiaco
Askin, tumor, 119e-4
Asma, **1669,** 1671
acidosis respiratoria, 322
alergias, 1669-1670, 1671
ancianos, 1680
aspergilosis broncopulmonar, 1681
atopia, 1669-1670
características clínicas, 1675
cardiaca, 1504
consideraciones genéticas, 1670
contaminación del aire, 1670
crónica, 1678-1679
desencadenantes, 1670c, 1671
diagnóstico, 1675-1676, 1675f
diferencial, 1676
disnea, 47e-1c, 47e-2, 47e-2c, 47e-3
embarazo, 1680
factores
ambientales, 1670-1671
de riesgo, 1670c, 1671
dietéticos, 1670
fisiopatología, 306e-3, **1671**, 1673f
efectos de la inflamación, 1674-1675
fisiología, 1675
hiperreactividad de las vías respiratorias, 1675
inflamación de las vías respiratorias, 1672-1673, 1672f
mediadores de la inflamación, 1673-1674, 1673f
patología, 1671-1672, 1672f
remodelación de las vías respiratorias, 1675
grave aguda, 1679
hipótesis de higiene, 1670
incumplimiento del tratamiento, 1679-1680
inducida por
ejercicio, 1671
fármacos, 1671
infecciones, 1670, 1671
intrínseca, 1671
lábil, 1680
laboral, 1670
mediadores inflamatorios, 372e-29c
paciente quirúrgico, 1680
prevalencia, 1669
resistente, 1679-1680
a corticosteroides, 1680
sensibilización micótica, 1348
sensible al ácido acetilsalicílico, 1680
tabaquismo, 1680
tos, 244
tratamiento, **1676**
agonistas β_2, 1676
alternativo, 1678
anticolinérgicos, 1676-1677
antileucotrienos, 1678
aproximación gradual, 1679, 1679f
broncodilatadores, 1676
corticosteroides
inhalados, 1677, 1678f
sistémicos, 1677-1678
cromonas, 1678
enfermedad
crónica, 1678-1679
grave aguda, 1679
resistente, 1680
enseñanza, 1679
indicaciones futuras, 1678
inmunoterapia, 1678
objetivos, 1676c, 1678-1679, 1679c
omalizumab, 1678
teofilina, 1677, 1677c
tratamiento que necesite menos esteroides, 1678
valores de la función pulmonar, 306e-5, 306e-5f
variante de tos, 243
viaje a grandes altitudes, 476e-5
Asparaginasa, 103e-11c, 103e-14, 607c, 1798
Aspartato aminotransferasa (AST)
hepatitis
autoinmunitaria, 2050
viral aguda, 2016
hepatopatía alcohólica, 2053, 2053c
infección crónica por HBV, 2033
SLE, 2131
valoración de la función hepática, 1997, 1998c
valores de referencia, 2757c
Aspartilglucosaminuria, 432e-3c
Aspectos éticos, **17e-1**
actuando en el mejor interés del paciente, 17e-2
atención fútil, 67
autonomía del paciente, 17e-1
confidencialidad, 17e-1
conflictos
de interés, 17e-3-17e-4
entre respetar al paciente y actuar en su mejor interés, 17e-2
consentimiento informado, 17e-1
ética de la virtud, 17e-2
evitar el engaño, 17e-1

experiencias globales en el campo de la salud, 17e-3
guías de práctica clínica, 17e-3
horas laborales, 17e-3
juramentos y códigos profesionales, 17e-2
justicia, 17e-2
nuevas tecnologías, 7
pacientes que carecen de capacidad de toma de decisiones, 17e-1-17e-2
pruebas genéticas, 445
trabajo en equipo, 17e-3
tratamiento con células madre, 90e-4
uso de las redes sociales, 17e-3
valores personales, 17e-2-17e-3
Aspectos legales
eutanasia y suicidio con la ayuda del médico, 67-68
incapacidad para un paciente, 17e-1-17e-2
planificación de la atención médica avanzada, 58-59
reporte, 17e-1
Aspergillus
aflatoxina B_1, 544
ecología, 1345
epidemiología, 1345
identificación en laboratorio, 1330, 1348
prueba de susceptibilidad antimicótica, 150e-8
Aspergillus, infecciones, **1345**
aparato respiratorio
asma, 1348
broncopulmonar alérgica. *Véase* Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)
paciente con cáncer, 489
pulmonar
crónica, 1347, 1347f
invasora, 1346, 1346c
sinusitis
alérgica, 1348
crónica, 228, 1347
invasora, 441e-10f-441e-11f, 1346
traqueobronquitis, 1346
características clínicas, 489, **1346**
aspergiloma, 1347
cerebral, 441e-9f-441e-10f, 1346, 1346c
cutáneas, 25e-10f, 76e-12f, 135, 1346c, 1347
endocarditis, 1346c, 1347
meningitis crónica, 908c
otitis externa, 229, 1348
queratitis, 1348
consideraciones genéticas, 1346
diagnóstico, 489, 1346c, 1348
diseminada, 25e-10f, 1346
epidemiología, 1345, 1346c
factores de riesgo, 1345-1346
heridas por quemaduras, 166e-1, 166e-3
infección por VIH, 1255
pacientes con cáncer, 486c, 488, 488c, 491
patogenia, 1345-1346
prevención, hospitales, 491, 492, 845
profilaxia, 1349
pronóstico, 1349
receptores de trasplantes, 320e-4, 920, 925, 926
tratamiento, 1348-1349, 1349c, 1349f
Aspergillus terreus, 491
Aspergiloma, 1347, 1349c
Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)
bronquiectasia, 1694
características clínicas, 1346c, 1347
consideraciones genéticas, 1346
diagnóstico, 1681, 1686
etiología, 1686
fibrosis quística, 1699
tratamiento, 1349c, 1681, 1686
Aspiración
bronquial, 150e-4c
disfagia, 257
disnea, 47e-4
endotraqueal, 810, 1467, 1467c
neumonía, 804
neumonitis, 1098. *Véase también* Neumonitis
nutrición entérica, 98e-8-98e-9
tos, 244
trastornos por uso de opioides, 468e-2
vómito, 259
Asplenia, 375e-1, 413, 788f, 2104-2105
AST. *Véase* Aspartato aminotransferasa (AST)
Astasia-abasia, 164
Astenia, 462e-1, 1212
Astereognosia, 160
Asterixis, 1773
Astigmatismo, 195
Astrocitomas
alto grado, 600
bajo grado, 599-600
glioblastoma, 599-600, 600f
intramedulares, 2654, 2654f
pilocítico, 441e-39f
Astrovirus, 1286c, 1286f, 1289
Asunaprevir, 2049
ASXL1, gen, mutaciones, 135e-6, 680, 680c
AT. *Véase* Taquicardia auricular (AT)
Ataque sexual, 6e-5
Ataxia, **2626**
autosómica dominante
ataxia episódica, 444e-2c, 451e-3c, 2629
ataxia espinocerebelosa. *Véase* Ataxia espinocerebelosa (SCA)
atrofia dentadorrubropalidoluisiana, 440c, 451e-2c, 2629
autosómica recesiva. *Véanse* Ataxia telangiectasia (AT); Friedreich, ataxia
características
clínicas, 33e-1v, 2626
globales, 2631
causada por quimioterapia, 607c
cerebelosa. *Véase* Ataxia cerebelosa
conductopatías, 444e-2c
deficiencia de vitamina E, 2630
enfermedades relacionadas, 2626-2627
episódica, 444e-2c, 451e-3c, 2629
espástica autosómica recesiva de Charlevoix-Saguenay (ARSACS), 451e-3c
fisiopatología, 87e-2, 87e-3c
focal, 2627
mitocondrial, 2630
MS, 2663, 2672
óptica, 181
posinfecciosas, 2626
sensitiva, 158, 163, 164c
simétrica, 2626-2627
tratamiento, 2630, 2672
videoteca, 33e-1v
Ataxia cerebelosa
conductopatías, 444e-2c
con deficiencia de coenzima Q muscular, 451e-3c
etiología, 2626, 2627c
inicio temprano, 451e-3c
retraso mental, 451e-2c
sordera, narcolepsia, 451e-2c
tipo 1, 451e-4c
tipo 2, 451e-4c
trastornos de la marcha, 163, 164c
Ataxia con apraxia oculomotora (AOA1), 451e-3c
Ataxia con apraxia oculomotora 2 (AOA2), 451e-3c
Ataxia espinocerebelosa (SCA)
clasificación, 451e-1, 451e-1c-451e-4c, 2627
conductopatías, 444e-2c
consideraciones genéticas, 431c, 451e-1c-451e-2c, 2627-2629
inicio en la infancia, 451e-4c
manifestaciones clínicas, 2627-2629
neuropatía (SCAN1) y, 451e-4c
SCA1, 206, 440c, 451e-1c, 2627-2628, 2628f
SCA2, 440c, 451e-1c, 2628
SCA3 (enfermedad de Machado-Joseph), 440c, 451e-1c, 2628-2629
SCA4, 451e-1c
SCA5, 451e-1c
SCA6, 440c, 451e-1c, 2629
SCA7, 440c, 451e-1c, 2629
SCA8, 451e-1c, 2629
SCA10, 451e-1c
SCA11, 451e-1c
SCA12, 440c, 451e-1c
SCA13-36, 451e-1c
tratamiento, 2630
Ataxia-telangiectasia (AT)
características clínicas, 451e-3c, 2109, 2630
consideraciones genéticas
mutaciones de gen *ATM*, 101e-6c, 434, 451e-3c, 2630
reparación de los defectos de DNA, 375e-1, 434, 2630
diagnóstico, 2109
incidencia, 2109
linfoides malignos, 375e-1, 2109, 2630
mutada (ATM), 102e-1
patología, 2630
riesgo de cáncer pancreático, 554
tratamiento, 2630
Ataxias mitocondriales, 2630
Ataxina 1, 2628
Ataxinas, 2627
Atazanavir
efectos secundarios, 1258, 1259, 1275c, 1278, 1280
estructura molecular, 1276f
infección por VIH, 1275c, 1278
interacciones farmacológicas, 1278, 1280, 1920
resistencia, 1278, 1280f
Atelectasia, 1732
Atención
ambulatoria, 5
centrada en el paciente, 16e-6
fútil, 67, 1735
valoración, 168
Atención de la salud, calidad, **12e-2**
datos relacionados con el estado actual, 12e-3
desigualdades raciales/étnicas y, 16e-1
difusión al público, 12e-4
estrategias para mejorar, 12e-3
factores relacionados, 12e-3
pago por rendimiento, 12e-4
situación estadounidense de la medición, 12e-3-12e-4
teoría de la calidad, 12e-2-12e-3
Atención médica
avanzada
instrucciones, 58, 66
planificación, 58-59, 59c
interrupción/omisión
nutrición entérica/parenteral, 98e-2
paciente con enfermedad
grave, 1735-1736
terminal, 66-67
Atención primaria PTSD (PC-PTSD), detección, 471e-5c
Atenolol
arritmias, 1480c
cardiopatía isquémica, 1589c
dosis, 1480c
hipertensión, 1624c
síntomas adrenérgicos en enfermedad de Graves, 2296
sobredosis/intoxicación, 473e-9c
Aterectomía, 296e-2
rotacional, 296e-2
Ateroembolia, 1629, 1646, 1647f, 1806c
Aterosclerosis, **291e-1**
aórtica, 1638, 1642
carotídea. *Véase* Estenosis carotídea
consecuencias, 291e-4
coronaria. *Véase* Arteriopatía coronaria (CAD)
endotelio, 265e-2
envejecimiento, 94e-4
factores de riesgo, 291e-6c, 2569
alteración de la regulación de la coagulación y fibrinólisis, 291e-8-291e-9
diabetes mellitus, 291e-6-7
estado posmenopáusico, 291e-7-291e-8
género, 291e-7-291e-8
hipertensión, 291e-6
inflamación, 291e-9, 291e-9f
trastorno de lípidos, 291e-4-291e-6, 291e-7c
valoración, 291e-9-291e-10
hipercolesterolemia familiar, 2441-2442
hipertensión, 1614

Aterosclerosis (*Cont.*)
intracraneal, 2572
mediadores inflamatorios, 372e-29c
patogenia, **291e-1**
estabilización de la placa, 291e-3f, 292e-1v
evolución del ateroma, 291e-1f, 291e-2-291e-3
formación de células espumosas, 291e-2
formación de plaquetas, 291e-3, 292e-1v, 1579
inestabilidad y rotura de la placa, 291e-3f, 291e-4, 291e-5f, 292e-1v, 1579, 1599. *Véase también* Infarto del miocardio (MI)
inicio, 291e-1-291e-2, 291e-1f
reclutamiento de leucocitos, 291e-2
periférica. *Véase* Arteria periférica, enfermedad
prevención, 291e-8c, 291e-9, 291e-9f
reducción del riesgo cardiovascular, 291e-6c, 291e-7f, 291e-8c, 291e-8f
renal, 1835c, 1847. *Véase también* Renovascular, enfermedad
trastornos de lipoproteínas, 2435. *Véase también* Lipoproteínas, trastornos
Aterotrombosis, 291e-3
Atetosis, 2619c
ATF1, gen, mutaciones, 101e-3c
ATG. *Véase* Globulina, antitimocítica (ATG)
Atlastina, gen, 2634c, 2636
ATM (ataxia-telangiectasia mutada), 102e-2
ATM, mutaciones del gen
acciones, 102e-1, 102e-2f, 434
ataxia-telangiectasia, 101e-6c, 434, 451e-3c, 2630
leucemia prolinfocítica de linfocitos T, 135e-3
riesgo de cáncer
de mama, 101e-6c
pancreático, 554
ATNAA (Autoinyector para tratamiento con antídoto contra agentes neurotóxicos), 262e-6, 262e-6f
Atomoxetina, 2644
Atopia, 1669-1670, 2114
Atopobium vaginae, 874
Atorvastatina, 41, 42c, 2448c
Atovacuona
acción, 246e-7
efectos secundarios, 246e-2c, 1380c
embarazo y lactancia, 246e-2c
farmacología, 246e-7-246e-8, 1380c
infección por *Babesia*, 780c, 1386, 1386c
interacciones farmacológicas, 246e-2c
paludismo, 1380c
PCP, 1361c
profilaxia
paludismo, 1382, 1383, 1383c
PCP, 1251c, 1362c
toxoplasmosis en infección por VIH, 1251c
ATP III (*National Cholesterol Education Project Adult Treatment Panel III*), 480e-3c
ATP1A1, gen, mutaciones, 306
ATP2B3, gen, mutaciones, 306
ATP7B, gen, mutaciones, 367e-2, 2519
ATP8B1, gen, mutaciones, 284
ATPasa
dependiente de DNA estimulada por nucleósidos, 372e-24c
de Na^+ y K^+, 296, 332e-8
ATRA. *Véase* Ácido, holo-trans retinoico (ATRA)
Atrapamiento, síndrome, 2248
Atrax robustus, 2748
Atresia
biliar, 2068, 2083
esofágica, 1904
tricuspídea, 1527
Atrofia
cortical posterior, síndrome, 182
dentadorrubropalidoluisiana, 451e-2c, 2629
difusa (vasculopatía livedoide), 369, 369c
inflamatoria proliferativa de próstata, 580
olivopontocerebelosa. *Véase* Ataxia espinocerebelosa (SCA)
óptica, 203, 203f, 1136
Atrofia muscular
espinal (SMA), 2631, 2634c, 2636
espinobulbar (enfermedad de Kennedy)
consideraciones genéticas, 431c, 434, 440c, 2634c, 2636
contra ALS, 2636
manifestaciones clínicas, 2366, 2636
progresiva. *Véase* Atrofia muscular, espinal (SMA)
Atropina
bloqueo de conducción AV, 1473, 1474
bradiarritmias, 1770
disfunción del nódulo SA, 1469
efectos secundarios, 254
envenenamiento por ciguatera, 2742
exposición a agentes nerviosos, 262e-5c, 262e-6, 262e-6f, 473e-10c
sobredosis/intoxicación, 473e-8c
tratamiento de mordeduras de serpiente, 2737c
ATRX, gen, mutaciones, 2354c
ATRX, vía, 632-633, 638
AUC/MIC, 935, 935f
Audición, 217, 218f
Audiograma, 222
Audiometría, 221-222
de tonos puros, 222
AUDIT (prueba de identificación de trastornos por consumo de alcohol), 2727, 2727c
AUDIT-C (prueba de detección de abuso de alcohol), 471e-5c
Auditivos, auxiliares, 219, 223-224
Auer, bastones, 81e-9f, 681, 682f
Aura, 2543, 2589
migrañosa, 2589
Aurícula derecha, 1476, 1478f
Auscultación
abdominal, 286
cardiaca. *Véanse* Soplos cardiacos; Ruidos cardiacos
pulmonar, 47e-3, 1662
Austin Flint, soplo, 51e-6, 1449, 1536, 1540
Autoanticuerpo(s)
autoantígenos, 372e-24c-372e-25c
células de los islotes, 2404
grupos sanguíneos, 138e-1
inducidos por fármacos, 44
miopatías inflamatorias, 2196
patogenicidad, 377e-3c, 377e-4
SLE, 377e-5, 2125, 2126c, 2131
Autoexploración mamaria, 480, 481c, 526
Autofagia
alterada, envejecimiento, 94e-3
células cancerosas, 102e-10, 103e-6
enfermedad neurodegenerativa, 444e-9
infección microbiana, 145e-7
Autoinflamatorias, enfermedades. *Véase también enfermedad específica*
consideraciones genéticas, 372e-4, 372e-8c
definición, 372e-1, 2212
fiebre, 126, 126c
hereditarias, 2215
pioderma gangrenosa, el acné y la artritis piógena, 372e-8c, 422, 2215
síndromes de fiebre recurrente. *Véase* Fiebre recurrente hereditaria, síndromes
Autoinflamatorio crioinducido familiar, síndrome, 422
Autoinflamatorio, síndrome familiar por frío (FCAS), 372e-8c, 2213c, 2215
Autoinmunidad, **377e-1**
citocinas, 372e-25c
citoespecífica u organoespecífica, 372e-24c
enfermedades de inmunodeficiencia primaria, 2113
manifestaciones, 377e-4, 377e-4c
mecanismos, 372e-23, 377e-1-377e-3, 377e-1c
paraneoplásica, 372e-25c
prevención, 377e-1, 377e-1c
proteínas plasmáticas, 372e-25c
sistémica, 372e-24c
Autoinmunitarias, enfermedades, **377e-1**. *Véase también enfermedad específica*
autoantígenos relacionados, 372e-23, 372e-24c-372e-25c
causa de fiebre de origen desconocido, 137c
células u órganos específicos, 372e-24c
consideraciones genéticas, 377e-3
cutáneas, **370**
daño de tejidos, 377e-3c, 377e-4
defectos
citocinas, 372e-27c
molécula HLA, 372e-27c
moléculas y sistema inmunitario, 372e-27c
proteínas apoptósicas, 372e-27c, 377e-2
definición, 372e-1
después de HSCT, 139e-4
envejecimiento, 94e-4
fiebre, 126, 126c
infección por VIH, 1234
inmunopatogenia, 377e-3-377e-4, 377e-3c, 377e-4c
inmunoterapia, 372e-30-372e-31
manifestaciones clínicas, 377e-4, 377e-4c
mecanismos, 377e-1-377e-3, 377e-1c
miastenia grave, 2703
mujeres, 6e-4
órgano específico comparado con sistémico, 377e-4-377e-5, 377e-5c
relacionada con síndrome de Sjögren, 2166, 2166c
sistémicas, 372e-24c
tipos, 377e-5c
tratamiento, 377e-5
Autoinyector para el tratamiento con antídoto contra agentes neurotóxicos (ATNAA), 262e-6, 262e-6f
Autolisinas, 930
Automaticidad cardiaca, 273e-2-273e-4
Automatismos, 2543
Autonomía del paciente, 17e-2
Auto-PEEP, 1733, 1734f
Autosoma, 426
Autosómico
dominante, trastorno, 436c, 437-438, 438f. *Véase también trastorno específico*
recesivo, trastorno, 436c, 437f, 438. *Véase también trastorno específico*
Avalon, virus, 1308c
Avanafilo
acción, 325f, 326f
características, 329c
contraindicaciones, 328, 329c
disfunción eréctil, 328
efectos secundarios, 328, 329c
Avispa, picaduras, 2116, 2748-2749
AVM. *Véase* Malformación arteriovenosa (AVM)
Avobenzona, 391, 391c
AVP. *Véase* Arginina vasopresina (AVP)
AVP-NPII, gen, 2276
Axitinib
acción y objetivos, 102e-5c, 102e-17
carcinoma de células renales, 102e-17, 579
Axonal difusa, lesión, 457e-2
Ayuno periódico, 94e-6
5-Aza-2′-desoxicitidina, 102e-8, 102e-8f
5-Azacitidina
acción, 103e-20
AML, 683
efectos secundarios, 671
mielodisplasia, 671
Azatioprina
acción, 1829c
artritis reactiva, 2175
crioaglutinemia, 659
efectos secundarios, 103e-10c, 1829c, 1960, 2130c, 2132
aplasia eritrocítica pura, 668c
carcinogenicidad, 477c
carcinoma, 1962
mayores, 2182c
neutropenia, 417
pancreatitis, 1960
prevención, 2182
supresión de la médula ósea, 1831, 1960
epidermólisis ampollosa adquirida, 374
fibrosis pulmonar idiopática, 1712
fotoalergia, 390
granulomatosis con poliangiítis, 2185
hepatitis autoinmunitaria, 2051-2052

IBD, 1960
inmunodepresión, 1828, 1829c
interacciones farmacológicas, 42c, 103e-10c, 1828
metabolismo, 34c, 103e-10c
miastenia grave, 2705
miopatías inflamatorias, 2201
MS, 2672
neumopatía intersticial, 1711, 1712
neuromielitis óptica, 2673
pénfigo vulgar, 371
penfigoide
ampolloso, 372
de las mucosas, 374
sarcoidosis, 2211, 2212c
síndrome de Behçet, 2194
SLE, 2130c, 2132
variaciones genéticas en respuesta, 39c, 40, 444
vasculitis, 2182
Azelastina, aerosol nasal, 2122
AZF, gen, mutaciones, 439
Azidotimidina. *Véase* Zidovudina (AZT)
Azitromicina
acción, 205e-8, 931, 931c, 943
artritis reactiva, 2175
cervicitis mucopurulenta, 876
chancroide, 880c, 1013
cólera, 1064
diarrea del viajero, 797, 857c
donovanosis, 198e-1, 198e-2c
efectos secundarios, 246e-4c, 943
en embarazo y lactancia, 246e-4c, 937c
enfermedad por arañazo de gato, 1081c
faringitis, 232f, 233
estreptocócica, 966
fiebre entérica, 1052c
indicaciones, 940c, 943
infecciones
gonocócicas, 1008, 1009c
heridas por mordedura, 167e-2
infecciones por
Babesia, 780c, 1386-1387, 1386c
C. trachomatis, 1171, 1172
Legionella, 1020c
M. pneumoniae, 1164
micobacterias no tuberculosas, 205e-8
Shigella, 1058c
interacciones farmacológicas, 246e-4c
leptospirosis, 1145c
neumonía, 952
extrahospitalaria, 767c, 808c
otitis media, 229c
profiláctica
infección por *Bartonella* en infección por VIH, 1252c
infección por MAC en infección por VIH, 1251c
meningitis, 889
profilaxia
bronquiectasia, 1696
endocarditis infecciosa, 826c
exacerbación de EPOC, 1706
resistencia
mecanismos, 931c
micobacterias no tuberculosas, 205e-8
prevalencia, 940c
prevención, 226
S. pyogenes, 234
T. pallidum, 1138
sífilis, 1138
tifus de los matorrales, 1159
tos ferina, 1024c
tracoma, 1172
trepanomatosis endémicas, 207e-2
uretritis, 871, 872c
Azólicos, fármacos, 1330-1331. *Véanse también fármacos específicos*
AZT. *Véase* Zidovudina (AZT)
Aztreonam
indicaciones, 940c, 941
infecciones en pacientes con cáncer, 491
resistencia, 940c
Azufre
dióxido, exposición, 1692c
gránulos, 1090
Azul. *Véase* Pinta
de metileno, 637, 656c

B
BAALC, expresión excesiva, 680, 680c
Babes, nódulos, 1301
Babesia
ciclo de vida de hospedador, 245e-4c
coinfecciones, 781
distribución geográfica, 245e-4c
identificación por laboratorio, 250e-1, 250e-4f, 1386f
transmisión, 245e-4c, 1384
Babesia, infecciones, **1384**
características clínicas, 1384-1385
coinfección con enfermedad de Lyme, 1152, 1385
complicaciones, 781
consideraciones globales, 1384, 1385f
diagnóstico, 150e-8, 245e-4c, 245e-6c, 250e-4f, 1385-1386, 1386f
epidemiología, 245e-4c, 1384
etiología, 780c, 781
paciente
inmunodeprimido, 1387
sometido a esplenectomía, 413
pacientes con cáncer, 484, 484c
patogenia, 1385
prevención, 1387
transmisión, 138e-6, 1384
tratamiento, 780c, 1386-1387, 1386c
Babinski, signo, 154, 154c, 1772, 1776, 2538
Bacillus anthracis, 261e-2. *Véase también* Carbunco
Bacillwus cereus, infecciones
características clínicas, 258, 266c, 853
receptores de trasplante, 919
transmitido por alimentos, 856, 856c
Bacilo Calmette-Guérin (BCG)
cáncer de vejiga, 576
vacuna, 1120, 1128
Bacitracina, 930, 931c
Baclofeno
discinesia tardía, 2624
distonía, 2621
dolor, 61
espasticidad, 2660, 2672
GERD, 263
neuralgia del trigémino, 2646
síndrome de la persona rígida, 618
sobredosis/intoxicación, 473e-10c
Bacteria microaerófila, 1094
Bacterias
acidorresistentes, 150e-1
adherencia, 145e-2-145e-3, 852
anaerobias, **1094**
factores de virulencia, 1096
manipulación de muestras, 1100
microbiota humana normal, 1094-1095, 1095c
resistencia a antibióticos, 1101-1102, 1101c
colon, 265
estudios independientes de cultivo, 86e-2-86e-4
evasión de las defensas del hospedador, 145e-4-145e-7, 145e-6f
facultativas, 1094
gramnegativas. *Véase* Gramnegativas, bacterias
grampositivas. *Véase* Grampositivas, bacterias
identificación por laboratorio, **150e-1**
algoritmos para preparación de muestras, 150e-6f
cromatografía de gas y líquido, 150e-3
detección macroscópica de antígeno, 150e-2
hemocultivo, 150e-3
microscopia, 150e-1
pruebas de susceptibilidad, 150e-8
secuenciación múltiple, 86e-2-86e-4, 86e-3f
tinción, 150e-1-150e-2
invasión de los tejidos, 145e-7-145e-8, 145e-9-145e-10
microbioma humano, 86e-2-86e-3
producción de toxinas, 145e-9, 852-853
proliferación después del ingreso, 145e-4
receptores del hospedador, 145e-3
resistencia a antibióticos. *Véase* Antibacterianos, fármacos, resistencia
virus que infectan, 86e-4
Bactericidas, 930. *Véase también* Antibacterianos, fármacos
Bacteriemia
A. baumannii, 1037
bacterias anaeróbicas, 1100
clostridios, 992
crónica por *B. quintana*, 1081c, 1082
definición, 1751c
E. coli, 1029
Enterobacter, 1034
estreptocócica, 968
Klebsiella, 1033
L. monocytogenes, 983
P. aeruginosa, 1044, 1045c
Proteus, 1033
Salmonella no tifoídica, 1054, 1054c
Bacteriostáticos, 930. *Véase también* Antibacterianos, fármacos
Bacteriuria. *Véase* Vías urinarias, infecciones (UTI)
asintomática, 861, 863, 866, 868
Bacteroides, 1094-1095
Bacteroides fragilis
factores de virulencia, 849
función inmunitaria del intestino, 86e-8
microbiota humana normal, 1094-1096, 1095c
resistencia a antibióticos, 1101
Bacteroides fragilis, infecciones. *Véase también* Microorganismos anaerobios mixtos, infecciones
absceso intraperitoneal, 849
abscesos hepáticos, 850
aparato genital femenino, 849, 1099
bacteriemia, 1100
cabeza y cuello, 1097
intraabdominal, 1099
patogénesis, 1096
peritonitis, 847
tratamiento, 940c, 1101
BAEP (potenciales evocados auditivos del tronco encefálico), 223, 442e-3
Bagassosis, 1681c
Bagre, picadura, 2740
Baker (poplíteo), quiste, 1632, 2221
Balamuthia, 245e-4c, 1367, 1368
infecciones
características clínicas, 1368
diagnóstico, 245e-4c, 245e-6c, 1368
encefalitis, 896, 1368, 1368f
epidemiología, 245e-4c
meningitis crónica, 908c
tratamiento, 1368
Balanitis, 1343, 2174
circinada, 2174
Balantidium coli/balantidosis, 246e-9, 1409
Balcanes, nefropatía, 577, 1804, 1856c, 1861
Balint, síndrome, 181, 209, 2575
Balsalazida, 1959, 1959c
Banco de semen, 103e-25, 592, 623
Banco Mundial, 8
Banda A, sarcómero, 265e-5
Banda gástrica, colocación laparoscópica, 2398, 2398f
Banda(s)
estrecha, imagen de (NBI), 1668
frotis de sangre periférica, 81e-1-81e-2
iliotibial, síndrome, 2248-2249
Bandeo cromosómico, 83e-1
Bangladesh, 13e-3f, 13e-6
Bannwarth, síndrome, 907c, 1150
Bañista, erupción, 2741, 2741f
Barbitúricos
efectos adversos
cutáneos, 360, 361
defectos mitocondriales, 85e-9
deficiencia de folato, 646c
hipersensibilidad, 382. *Véase también* Hipersensibilidad inducida por fármacos, síndrome (DIHS)
hipotermia, 478e-1
sensibilidad cruzada, 385
epilepsia, 2556
interacciones de fármacos, 42c, 103e-9c
sobredosis/intoxicación, 473e-10c

BARDA (*Biomedical Advanced Research and Development Authority*), 261e-10
Bardet-Biedl, síndrome
características clínicas, 415e-4, 1850c, 1855, 2256
consideraciones genéticas, 415e-4, 1850c, 1855
fisiopatología, 1851f
Bario, radiografía
constipación, 273
detección de cáncer colorrectal, 540
disfagia, 257
enfermedad de úlcera péptica, 1919, 1919f
náusea y vómito, 260
síndrome de malabsorción, 1938, 1939f
Barlow, síndrome. *Véase* Prolapso de la válvula mitral
Barorreceptores, 142, 143f, 332e-10, 1613
Barorreflejo, 1613
Barotraumatismo
buceadores, 477e-6-477e-7
sinusitis, 226
tratamiento con oxígeno hiperbárico, 477e-2
ventilación mecánica, 1743
Barra cricofaríngea, 256
Barrera hematoencefálica, 33, 37f
Barreras idiomáticas, 16e-4
Barrett, esófago/metaplasia
cáncer esofágico, 262, 533, 1907-1908, 1907f
displasia, 1907, 1908f
esclerosis sistémica, 2161
GERD, 262, 1894-1895, 1907
hallazgos endoscópicos, 1881, 1882f, 1894-1895, 1907, 1907f
tratamiento endoscópico, 346e-1v
Barro biliar, 2077-2078
Barth, síndrome, 375e-1
Barthel, índice, 78c
Bartonella, 765c, 1078, 1079c, 1082
infecciones
angiomatosis bacilar. *Véase* Angiomatosis bacilar
artritis, 834
consideraciones globales, 1082
endocarditis, 816, 817, 823c, 824, 1081c, 1082
enfermedad
de Carrión, 1081c, 1083
por arañazo de gato. *Véase* Arañazo de gato, enfermedad
fiebre
de las trincheras, 1080-1082, 1081c
de Oroya, 1081c, 1083
infección por VIH, 1252c
peliosis bacilar, 1081c, 1082-1083
verruga peruana, 829, 1081c, 1083
Bartter, síndrome
características, 295, 306, 332e-8, 2483
clásico, 306
consideraciones genéticas, 306, 332e-7c, 332e-8, 2461
diagnóstico diferencial, 321
prenatal, 306
sordera neurosensitiva, 332e-7c
subtipos, 332e-7c, 2483
BASDAI (*Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*), 2171
Base del cráneo, fracturas, 457e-2
BASFI (*Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index*), 2171
Basiliximab, 372e-30, 1517
Basófilo(s)
diferenciación hematopoyética, 89e-3f
frotis de sangre periférica, 81e-1, 81e-6f
inmunidad
adaptativa, 372e-7c
innata, 372e-7c, 372e-8-372e-9, 372e-14f
mediadores liberadores, 372e-15c
morfología, 416f
Bassen-Kornzweig, enfermedad, 206, 2630
Bastones, 195
Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), 2171
Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), 2171
Battle, signo, 457e-2
BAX, 103e-6, 103e-23, 444e-9
Bayes, regla (teorema), 3, 21-22, 23f
Baylisascaris procyonis, infecciones
ciclo de vida del hospedador, 245e-3c
diagnóstico, 245e-3c, 765c
encefalitis, 896
epidemiología, 245e-3c, 765c
larva migratoria visceral, 1411
meningitis crónica, 908c
Bayou, virus, 1307c
Bazedoxifeno, 2383, 2499
Bazex-Dupré-Christol, síndrome, 500
Bazo
accesorio, 409
ausencia congénita. *Véase* Asplenia
estructura y función, 409-410, 410f
infarto, 106c, 410
linfoma de la zona marginal, 135e-1, 135e-2c, 706
palpable, 410-411
percusión, 411
pulpa roja, 409, 410f
rotura, 106c, 410, 413, 1188
BCC. *Véase* Células basales, carcinoma (BCC)
BCG (Bacilo Calmette-Guérin), vacuna, 1120, 1128
BCNU. *Véase* Carmustina (BCNU)
BCR-ABL1, oncogén, 41, 687-688, 688f, 689-690. *Véase también* Leucemia mieloide crónica (CML)
BCX4430, 1328
bDNA (DNA de cadena ramificada), pruebas, 150e-7-150e-8, 1247, 1247c
BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro), 444e-7c
Beau, línea, 380
Beck, tríada, 1573
Beck Depression Inventory, 93
Becker, distrofia muscular, **462e-8**
características clínicas, 462e-5c, 462e-8
consideraciones genéticas, 435, 462e-5c
diagnóstico, 462e-8
intervenciones tempranas, 450c
pruebas genéticas, 450c
tratamiento, 462e-8
Becker, enfermedad, 462e-18
Beckwith-Wiedemann, síndrome, 83e-7, 439
Bedaquilina, 205e-7, 1115, 1118-1119
Beevor, signo, 2651
Behçet, síndrome, **2194**
actividad del inflamasoma, 372e-8c
características clínicas, 2194
aneurisma aórtico, 1638
cutáneos, 356c, 2194
diarrea, 270
disuria, 60e-1
meningitis crónica, 909c
neurológicas, 2194
ocular, 200, 2194
oral, 237, 239c
vasculitis, 2192, 2194
consideraciones genéticas, 2194
definición, 2194
diagnóstico, 2194, 2194c
epidemiología, 2194
KIR, 372e-15c
patogenia, 2194
relacionado con gen HLA, 373e-7, 373e-8c
tratamiento, 2194
Bejel. *Véase* Sífilis, endémica
Belatacept, 1829, 1829c
Beleño, 473e-9c
Belimumab
efectos adversos, 2130c
SLE, 2128f, 2130c, 2132, 2133
Bell, fenómeno, 2647
Bell, parálisis, **2647**
diagnóstico, 2648
diferencial, 2648
dolor en la boca, 237
embarazo, 49
etiología, 1178
fiebre recurrente, 1147
fisiopatología, 2648
imágenes, 441e-24f, 2648f
incidencia, 2647
manifestaciones clínicas, 2647
trastornos gustativos, 215
tratamiento, 2648
antiviral, 1178
Bellini (colectores), conductos, tumores, 578, 578c. *Véase también* Carcinoma de células renales (RCC)
Bence-Jones, proteínas
estudios de laboratorio, 293, 1859, 1859f
mieloma múltiple, 293, 712, 715
Benceno, exposición, 477c, 663, 678
Bendamustina, 103e-9, 703, 704, 718
Benedikt, síndrome, 208
Beneficencia, 17e-2
Benserazida/levodopa, 2614, 2616c
Benzbromarona, 2234
Benzfetamina, 2396
Benzilpenicilina, 991
Benznidazol
acción, 246e-8
efectos adversos, 246e-3c, 246e-8, 1396, 1560
enfermedad de Chagas, 246e-8, 1266, 1396, 1560
farmacología, 246e-8
Benzoato, 434e-5
Benzodiacepina(s). *Véase también fármaco específico*
abstinencia, 169, 2710
de alcohol, 2727
delirio, 170
disnea, 62
efectos adversos, 168, 478e-1
farmacología, 2711c
insomnio, 62, 191
intoxicación aguda por alcohol, 2727
náusea y vómito, 260c, 261
síndrome de piernas inquietas, 192
sobredosis/intoxicación, 473e-10c
trastornos
ansiedad, 2709-2710, 2711c
por estrés, 2712
tratamiento de sobredosis de opiáceos, 468e-3
ventilación mecánica, 1741
Benzonatato, 245
Benztropina, 64, 2615, 2722
BEP, régimen, 590, 594
Berg, escala de equilibrio, 78c
Beriberi. *Véase también* Tiamina (vitamina B_1), deficiencia
características clínicas, 96e-1c, 96e-2-3
húmedo, 96e-2-3, 463c, 2690
manifestaciones cardiacas, 252, 290e-1-290e-2, 1563
seco, 96e-3, 2690
Berilio, 1688c, 1691
enfermedad/toxicidad, 367, 373e-7, 1691
prueba de proliferación en el linfocito, 1691
Beriliosis crónica, 367, 373e-7, 1691
Berlín, cuestionario, 1721
Bermejo, virus, 1307c
Bernard-Soulier, síndrome, 729, 730
Bernoulli, efecto, 306e-2
Berquelio, exposición, 263e-7
Betametasona, 347, 462e-19
Betanecol, 473e-10c, 2673, 2716
Betaxolol, 1589c
Bethesda, análisis, 735, 740
Bevacizumab
acción y objetivos, 102e-5c, 102e-16f, 102e-17, 103e-21, 103e-21c
cáncer
colorrectal, 102e-5c, 102e-17
esofágico, 533
gástrico, 535
mama, 102e-17, 530-531
ovarios, 594
pulmón, 102e-17, 520, 520c
carcinoma
células renales, 102e-5c
hepatocelular, 550-551

colangiocarcinoma, 553
degeneración macular, 205
efectos adversos, 102e-17, 103e-21, 103e-26, 520
hemoptisis, 1794
nefrotoxicidad, 1804, 1864
neurológicos, 607, 607c
reacción de hipersensibilidad, 1798
glioblastoma, 102e-5c, 600, 601f
metástasis en el cerebro, 605
Bexaroteno, 103e-17c, 103e-19
Bezold-Jarisch, reflejo, 100
bFGF (factor básico de crecimiento de los fibroblastos), 102e-14, 102e-14f, 2265
Bicalutamida, 103e-15, 585
Bicarbonato
secreción pancreática, 2090
transporte renal, 332e-6
tratamiento
acidosis
inducida por salicilatos, 319
láctica, 318
metabólica, 318
urémica, 320
contaminación interna por radionúclidos, 263e-6c
DKA, 2419
hiperpotasemia, 312
hipovolemia, 298
septicemia/choque séptico, 1757
Bicarbonaturia, 299
Biguanidas. *Véase también* Metformina
contraindicaciones, 2414c
diabetes mellitus, 2413, 2414c, 2416
efectos adversos, 318
farmacología, 2414c
síndrome metabólico, 2454
ventajas, 2414c
Biliproteína, 280
Bilirrubina. *Véase también* Ictericia
conjugada, 280, 1998c, 1999-2000, 2000f
disposición extrahepática, 2000
excreción
biliar, 2000
renal, 2000
fracción delta, 280
intestinos, 2000
metabolismo, 280, 1999-2000
no conjugada, 280, 1996
orina, 280, 1996, 1998c, 2000
producción, 280, 2000
sérica, 280
elevación. *Véase* Hiperbilirrubinemia
medición, 280
valoración de la función hepática, 283, 1995-1996, 1996f, 1998c
valores normales, 280
transporte hepatocelular, 1999-2000, 1999f
Bilirrubinuria, 279
Bilis
composición, 2075
efectos sobre el epitelio esofágico, 1907
fuga, conducto de Luschka, 1885f
funciones, 1875
hepática, concentración en la vesícula biliar, 2076
leche cálcica, colecistitis, 2082
regulación del flujo, 2075-2076
secreción, 2075-2076
volumen y contenido de electrolitos, 98e-4c
Biliverdina, 280
Bill & Melinda Gates Foundation, 8
Billroth, técnicas, 1925-1926, 1925f
Binet, sistema de estadificación, linfoides malignos, 700c
Binswanger, enfermedad (enfermedad difusa de la sustancia blanca), 163, 2568, 2602
Biocapas, 145e-4, 166e-1
Biocompatible, 1822
Biodisponibilidad, 33-34, 33f
Biodosimetry Assessment Tool, 263e-7
Bioimpresión, 92e-2, 92e-3v
Bioinformática, 425
Biolimús, 296e-2
Biológicos
sistemas, **87e-1-87e-2,** 87e-2f
aplicaciones de patobiología, 87e-3-87e-4
clasificación de enfermedad humana, 87e-3-87e-4, 87e-4f, 87e-5f, 87e-6f
práctica médica, 6
propiedades de sistemas biológicos, 87e-1-87e-2, 87e-2f
tratamientos. *Véase también* Génico, tratamiento
artritis reumatoide, 2145, 2146c-2147c, 2147
cáncer. *Véase* Cáncer, terapia biológica
IBD, 1961-1962
Biomarcadores cardiacos
infarto del miocardio, 1594, 1596c, 1600-1601, 1601f
VTE, 1633
Biomasa, enfermedad provocada por humo, 1693-1694, 1694f
Biomedical Advanced Research and Development Authority (BARDA), 261e-10
Biometría hemática completa (CBC), 393, 394c
Biopsia. *Véanse también tipos y sitios específicos*
aguja gruesa, 103e-1
aspiración con aguja fina, 103e-1, 103e-2, 409
cerebral, 175, 386e-6f, 895
diagnóstico de cáncer, 103e-1-103e-2, 103e-1c, 468
endomiocárdica, 1559, 1560f
en sacabocados, 340
excisional, 103e-1
incisional, 103e-1
meníngea, 910
obtención y transporte de muestras, 150e-5c
transbronquial, 1667
Biopsia hepática, **366e-1**, 1994
aloinjerto hepático con infección por citomegalovirus, 366e-3f
carcinoma hepatocelular, 366e-4f
cirrosis, 366e-3f
biliar primaria, 366e-3f
secundaria a hemocromatosis con carcinoma hepatocelular, 366e-4f
colangitis esclerosante primaria, 366e-5f
contraindicaciones, 1998
deficiencia de antitripsina α_1, 366e-4f
enfermedad de Wilson, 366e-6f, 2519
esteatohepatitis no alcohólica, 366e-5f
hemocromatosis, 366e-4f, 366e-5f, 2517
hepatitis
aguda, 366e-1f, 366e-6f
autoinmunitaria, 366e-2f-366e-3f
hepatotoxicidad por paracetamol y lesión hepática alcohólica, 366e-4f
indicaciones, 1996f, 1998
infección
HBV crónica, 366e-2f
HCV crónica, 366e-1f-366e-2f, 366e-3f
infecciones por *Brucella*, 194e-3, 194e-3f
NAFLD, 2056
rechazo de aloinjerto hepático, 366e-3f
Biopsia muscular
dermatomiositis, 2200f
distrofia muscular, 462e-6
enfermedad
de núcleos centrales, 462e-12
relacionada con DNA mitocondrial, 85e-5f, 85e-7
miopatías, 462e-5
miositis por cuerpos de inclusión, 2201f
polimiositis, 2200f
Biopsia pulmonar
granulomatosis con poliangiítis, 386e-1, 386e-5f
neumonitis por hipersensibilidad, 1683, 1683f
neumopatías intersticiales, 1710
poliangiítis microscópica, 386e-5f
síndromes vasculíticos, 386e-1
Biopsia renal
atlas, 62e-1-62e-10
enfermedad
con cambios mínimos, 62e-1f, 1841-1842
de Fabry, 62e-7f, 1846
renal crónica, 1820
enfermedades glomerulares, 62e-1f-62e-6f, 1836-1837
glomeruloesclerosis focal segmentaria, 62e-1f, 62e-2f
glomerulonefritis
mediada por anticuerpos contra la membrana basal glomerular, 62e-6f, 1839
membranoproliferativa, 62e-3f, 62e-4f, 1841
membranosa, 62e-3f, 1843
posestreptocócica, 62e-2f, 1837
granulomatosis con poliangiítis, 62e-5f, 386e-1, 386e-6f, 1840
lesión renal aguda, 62e-10f, 1808
mieloma múltiple, 62e-7f, 1859f
nefritis
intersticial aguda, 62e-10f
lúpica, 62e-5f, 1838
nefroesclerosis hipertensiva, 62e-9f, 1848
nefropatía
diabética, 62e-8f, 1844
por IgA, 62e-3f, 1839
oxalosis, 62e-10f
pielonefritis, 62e-10f
síndrome
de Alport, 62e-8f, 1847
hemolítico-urémico, 62e-9f, 1848
síndromes
nefríticos agudos, 62e-1f-62e-6f
vasculíticos, 386e-1
tinciones, 1836
valoración, 1836-1837
Biorretroalimentación, acondicionamiento, 274, 2590
Bioterrorismo, **261e-1**
adecuación bélica de los agentes, 261e-1
agentes
categoría A, 261e-1, 261e-1c, 261e-2
categoría B, 261e-1, 261e-1c, 261e-9
categoría C, 261e-1, 261e-1c, 261e-9
características de los agentes efectivos, 261e-1, 261e-7c
medidas preventivas y preparativos, 261e-9-261e-10
microbiano. *Véase* Bioterrorismo
preparaciones, 918
veteranos de guerra en exposición, 152e-8
Biotina, 95e-2c, **96e-5**, 98e-5c
Bipolar, trastorno, **2717**
Bipolar II, trastornos, 2717
Bipolaris, 228, 491
Birbeck, gránulos, 135e-6
Bisacodilo, 62c, 274
Bisclorometil, éter, 506
Bisfosfonatos
acción, 102e-10, 2501
cáncer de mama metastásico, 530
displasia fibrosa, 426e-7
dolor de huesos, 61, 119e-4
efectos adversos
fractura atípica del fémur, 2501, 2501f
osteomielitis actinomicótica, 1088, 1089f
osteonecrosis del maxilar, 242, 623, 717, 2218c, 2501
hipercalcemia, 314, 610, 2481
metástasis óseas, 119e-4
mieloma múltiple, 717
osteopatía Paget, 426e-3-426e-4, 426e-3c
profilácticos
cáncer de mama, 529
cáncer de próstata, 586
osteoporosis, 2383
tratamiento de osteoporosis, 2499-2501, 2500f, 2504
Bisinosis, 1688c, 1691
Bismuto
intoxicación, 240c
preparaciones, 1920c, 1921, 1923
Bisoprolol, 1512c, 1589c
Bisturí gamma, cirugía, 1792, 2263, 2646
Bitionol, 389c
Bitot, manchas, 96e-6
Bivalirudina
acción, 754
comparada con heparina, 754
farmacología, 753c
infarto del miocardio, 1597, 1598c

Bivalirudina (*Cont.*)
interrupción antes de la punción lumbar, 443e-1
PCI, 296e-1
trombocitopenia inducida por heparina, 728, 1461
BK-A (calicreína basófila de la anafilaxia), 372e-15c
Blanco de la rapamicina (TOR), 94e-5. *Véase también* mTOR
Blastocystis hominis, infección, 1409
Blastomyces, 145e-2c, 145e-3, 1338
infecciones, **1337**
características clínicas, 829, 836, 908c, 1338
diagnóstico, 1338
epidemiología, 1337
estudio del paciente, 1338
paciente inmunodeprimido, 925c
patogenia, 1337-1338
pronóstico, 1338
tratamiento, 1338-1339
Blau, síndrome, 2215
Blefaritis, 199, 2746
Blefaroespasmo, 2620, 2648-2649
Blefaroptosis, 207
Bleomicina
acción, 103e-13
cáncer testicular, 590
derrame
pericárdico, 474
pleural, 474
efectos adversos, 103e-9c, 103e-13, 590
cutáneos, 379, 2218c
disfunción gonadal, 103e-25
fenómeno de Raynaud, 590, 623, 1649
fibrosis pulmonar, 103e-13
hiperpigmentación, 359, 360c
náusea y vómito, 103e-25
neurológicos, 1794
pérdida de cabello, 380
pulmonares, 489, 590, 621, 1797
síndrome hemolítico urémico, 1796
terapia con oxígeno hiperbárico, 477e-2
enfermedad trofoblástica gestacional, 597
tumores de células germinales, 594
Blinatumomab, 103e-22
BLM, gen, mutaciones, 101e-6c
Blomstrand, condrodisplasia letal, 2476f
Bloom, síndrome, 101e-6c, 375e-1, 427
Bloqueadores beta. *Véase* Antagonistas adrenérgicos β (bloqueadores β)
Bloqueo
androgénico. *Véase* Andrógenos, tratamiento de privación (ADT)
AV paroxístico, 1473, 1473f
bifascicular, 1455, 1476, 1476c. *Véase también* Bloqueo de la conducción auriculoventricular (AV)
cardiaco. *Véase* Bloqueo de la conducción auriculoventricular (AV)
completo, 278e-4f, 278e-10f, 1472. *Véase también* Bloqueo de la conducción auriculoventricular (AV)
de entrada, 273e-3
génico, ratones, 432
neuromuscular, 462e-20c, 1732-1733, 1741, 1784
SA completo, 1468
Bloqueo de la conducción auriculoventricular (AV), **1471**
CMR, 270e-22f, 271e-7f
completa, 1471, 1472
congénita, 1471c, 1472
diagnóstico, 1473-1474
electrofisiología, 1472-1473
enfermedad de Lyme, 278e-4f, 1471
epidemiología, 1466
etiología, 1471-1472, 1471c
grado alto, 1473, 1473f, 1474f
infarto del miocardio, 1609
mesotelioma cardiaco, 289e-2
paroxístico, 1473, 1473f
primer grado, 269e-6f, 269e-16f, 1472-1473, 1472f
segundo grado, 278e-2f, 278e-3f, 278e-4f, 1472-1473, 1472f
tratamiento, 1474-1476, 1475c, 1476c
yatrógeno, 1472
Bloqueo de la rama izquierda del haz de His
condiciones, 1454-1455
ECG, 269e-16f, 278e-9f, 1454, 1455f
ruidos cardiacos, 1447f
Blumer, cresta, 534
BMI. *Véase* Índice de masa corporal (BMI)
Bmi-1, gen 89e-2, 89e-4
BNP. *Véase* Péptido natriurético tipo B (BNP)
Boca
ardorosa, síndrome (glosodinia; glosalgia), 215, 239
cáncer
diagnóstico, 237
factores de riesgo, 237, 2725
incidencia y muertes, 467c
manifestaciones clínicas, 46e-3f, 46e-4f, 239c, 503
prevención, 476
tabaquismo, 476
seca. *Véase* Xerostomía
Bocavirus, 1197
humano, 1197
Boceprevir
acción, 215e-11
efectos adversos, 2047
infección crónica por HCV, 2044, 2045c-2046c, 2047-2048
interacciones farmacológicas, 2047
Bocio, **2301**
coloide, 2301
difuso no tóxico, 2301
endémico, 2301
esporádico, 2301
juvenil, 2301
multinodular, 2301-2302
tóxico, 2302
simple, 2301
subesternal, 2301
Bociógenos, 2301
Boerhaave, síndrome, 98, 1910
Bohr, efecto, 323, 393, 632, 632f, 636
Bolas micóticas, 1347, 1348, 1349c
Bolsa ileal, 1960, 1962-1963
Bombas atómicas, sobrevivientes, 678
"Bombas inteligentes", 12e-2
Bombay, fenotipo, 138e-1
Bombeo con globo intraaórtico (IABP), 296e-5, 1763
Boqueras, 342f, 351
BOR (braquio-oto-renal), síndrome, 222c
Borde en cepillo, 332e-6
Bordetella, 1021
Bordetella pertussis, 145e-2c, 1021-1022. *Véase también* Tos ferina
Bornholm, enfermedad (pleurodinia), 1291
Boro, 96e-9c
Borrelia, 150e-1, 150e-8, 1146, 1146c. *Véase también* Fiebre recurrente
Borrelia burgdorferi, 145e-3, 1149-1150, 1561. *Véase también* Borreliosis de Lyme (enfermedad de Lyme)
Borreliosis de Lyme (enfermedad de Lyme), **1149**
cambio climático, 151e-5-151e-6, 151e-6f
características clínicas, 129c, 356, 1150-1151
artritis, 372e-24c, 835-836
bloqueo auriculoventricular, 278e-4f, 1151, 1471c, 1472
disfunción del nódulo SA, 1467c
eritema migratorio, 25e-2f, 129c, 134, 355-356, 1150, 1150f
evolución, 129c, 134, 356, 1150
infección
diseminada, 1150-1151
localizada, 1150
persistente, 1151
meningitis crónicas, 907c
miocarditis, 1561
miositis, 2198
neuropatía, 2633, 2684
parálisis facial, 2648
crónica, 1151, 1153
diagnóstico, 770, 1151-1152, 1152c
diferencial, 134, 1152
epidemiología, 1149
etiología, 1149
garrapatas, 1149, 2745
infección
concomitante con *Babesia*, 1152, 1385, 1386
recurrente, 1153
patogenia, 1150
prevención, 1153, 2745
profilaxia, 1153, 2745
pronóstico, 1153
tratamiento, 836, 1152-1153, 1152c, 1153f
variaciones regionales, 1151
Bortezomib
acción y objetivos, 102e-5c, 103e-18c, 103e-19
amiloidosis, 722
efectos adversos, 103e-18c, 103e-19, 607, 607c, 716-717, 2686c
linfoma de células del manto, 704
macroglobulinemia de Waldenström, 718
mieloma múltiple, 102e-5c, 103e-19, 716-717
rechazo del trasplante de riñón, 1829
Bosentano
edema pulmonar de las grandes altitudes, 476e-3
hipertensión arterial pulmonar, 1513, 1659-1660, 1660c, 2164
úlceras por isquemia, 2164
Bosque de Barmah, virus, infección, 837, 1306c, 1313
Bosutinib
acción y objetivos, 102e-3, 102e-5c, 103e-17c
CML, 691-692, 691c
efectos adversos, 103e-17c, 692
resistencia, 103e-16
Botriomicosis, 1086, 1090
Botsuana, 13e-6
Botulínica, antitoxina heptavalente (HBAT), 261e-9
Botulismo, **987**
antitoxina, 989
bioterrorismo, 261e-8
características clínicas, 261e-5c, **988**
neurológico, 261e-9, 1784, 2642
consideraciones globales, 987
diagnóstico, 261e-5c, 988-989
diferencial, 989
diplopía, 208
epidemiología, 987-988
etiología, 987
heridas, 987, 988, 1784
inhalación, 988
intencional, 988
intestinal, 988
lactantes, 987, 988, 1784
notificación, 989
patogenia, 987
prevención, 261e-5c, 261e-9, 989
transmitido por alimentos, 987
tratamiento, 261e-5c, 261e-9, 989
yatrógeno, 988
Bouchard, nódulos, 2226f
Bourneville, enfermedad. *Véase* Esclerosis tuberosa (enfermedad de Bourneville)
Bowen, enfermedad, 351, 353c, 501
Bowman, cápsula, 332e-1
Bpi (proteína bactericida/que incrementa la permeabilidad), 372e-24c
Bradiarritmias
asístole y, 1769f
bloqueo de conducción AV. *Véase* Bloqueo de la conducción auriculoventricular (AV)
bradicardia
de unión, 278e-3f
relativa, 126
disfunción del nódulo SA. *Véase* Nódulo sinoauricular (SA), enfermedad/trastornos
etiología, 763c, 1466, 1469
marcapasos, 273e-7
mecanismo, 1466, 1466f, 1467f
síncope. *Véase* Síncope, cardiaco

Bradicardia
de unión, ECG, 278e-3f
relativa (signo de Faget), 763, 763c
sinusal, 269e-17f, 273e-3c, 1609
Bradicinesia, 154, 2609
BRAF, inhibidores
acción, 102e-3, 103e-19
efectos adversos, 103e-17c, 380
melanoma, 499, 501
BRAIN (*Brain Research through Advancing Innovative Neurotechnologies*), Iniciativa, 444e-12-444e-13
Braquial, plexopatía
imágenes, 441e-30f-441e-31f
mediada por mecanismos inmunitarios, 2692
neoplásica, 618, 2692-2693
Braquio-oto-renal (BOR), síndrome, 222c, 1855
Braquiterapia
cáncer de próstata, 584
colangiocarcinoma, 553
definición, 103e-4
sarcoma de tejidos blandos, 119e-2
Brasil, 13e-6, 13e-6f
BRC (colestasis recurrente benigna), 284
Brenner, tumor, 592
Brentuximab vedotina, 102e-4, 102e-5c, 103e-22
Breslow, espesor, 496
BRIC (colestasis intrahepática recurrente benigna), 284, 2003c, 2004, 2075
Brill-Zinsser, enfermedad, 152e-5c, 1154, 1158
Brim, signo, 426e-2
Brincidofovir (CMX-001), 215e-7, 261e-6
Briostatina, 102e-4f
Broadbent, signo, 1576
Broca
afasia, 177c, 178
área, 177, 180f
Brodalumab, 2177
Brodie-Trendelenburg, prueba, 1651
Bromocriptina
acromegalia, 2271
diabetes mellitus tipo 2, 2415
efectos adversos, 1650, 2268
prolactinoma, 2268
sobredosis/intoxicación, 473e-8c
tumores secretores de prolactina, 103e-16
Bromuros, 366, 2764c
de demecario, 197
de ipratropio, 1676, 1705, 2122, 2123f
Bronceado, 386, 387, 498, 500
en interiores, 387, 388
hemocromatosis, 2516
Broncodilatadores. *Véase* Agonistas adrenérgicos β
Broncoscopia
autofluorescente, 1667, 1668
diagnóstico de cáncer pulmonar, 512
fibra óptica, 512, 1667, 1710
flexible, 1667
neumonitis por hipersensibilidad, 1683
tratamiento, 1667
valoración de la enfermedad respiratoria, 1663, 1667
virtual, 1666, 1666f
Bronquiectasias, **1694**
complicaciones, 1696
consideraciones globales, 1695
CT, 308e-3f, 308e-12f
definición, 1694
diagnóstico, 1694c, 1695, 1695f
epidemiología, 1695
estudio del paciente, 1695
etiología, 1694-1695, 1695c
hemoptisis, 245
imágenes, 308e-11f-308e-12f, 1695, 1695f
manifestaciones clínicas, 1695
micobacterias no tuberculosas, 205e-8, 1129, 1130, 1694, 1696
osteoartropatía hipertrófica, 250
patogenia, 1695
prevención, 1696
pronóstico, 1696
radiografía torácica, 308e-11f
sonidos de las vías respiratorias, 1662
tracción, 1695
trasplante de pulmón, 320e-1c
tratamiento, 1696
Bronquiolitis
HMPV, 1206
HRSV, 1205
neumopatía intersticial relacionada, 1713
obliterante, 320e-4, 372
virus de parainfluenza, 1207
Bronquitis
crónica, 244, 1692c, 1701. *Véase también* EPOC (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica)
fisiopatología, 306e-3
hemoptisis, 245
Brown-Séquard, síndrome, 156, 161, 2652
Brucella, 194e-1, 194e-2
infecciones, **194e-1**
características clínicas, 152e-3c, 194e-2-194e-3
comparada con tuberculosis, 194e-2, 194e-2c
consideraciones globales, 194e-1
diagnóstico, 194e-3-194e-4, 194e-3f
epidemiología, 194e-1
inmunidad, 194e-1-194e-2
manifestaciones cutáneas, 366
meningitis crónica, 907c
monocitosis, 421
osteomielitis, 839
patogenia, 194e-1-194e-2
periodo de incubación, 152e-3c, 194e-2
prevención, 152e-3c, 194e-4-194e-5
pronóstico, 194e-4
tratamiento, 152e-3c, 194e-4
veteranos de guerra, 152e-3c, 152e-8
Brudzinski, signo, 883
Brugada
signo, 310
síndrome
arritmia ventricular, 1495c
características clínicas, 147, 1497
consideraciones genéticas, 147
ECG, 273e-5, 1493f, 1497
tratamiento, 1497-1498
Brugia malayi, 245e-3c, 1417, 1418c. *Véase también* Filariosis linfática
Brugia timori, 1417, 1418c. *Véase también* Filariosis linfática
Brunner, glándulas, adenomas, 536
Bruns-Garland, síndrome, 2682-2683
Bruxismo, 192, 237
durante el sueño, 192
BSE (encefalopatía espongiforme bovina), 453e-1c, 453e-2
BTK, gen, 2111
Bubón, 261e-4, 829, 1072, 1072f
Buceo, medicina de, **477e-6**
barotraumatismo, 477e-6-477e-7
enfermedades por descompresión, 477e-4c, 477e-7-477e-8, 477e-7c
equipos de respiración, 477e-6
idoneidad, 477e-6
Bucindolol, 40
Bucofaríngea, enfermedad
cáncer, 477, 502, 503, 505, 1198. *Véase también* Cabeza y cuello, cáncer
disfagia, 256
tularemia, 1068
Budd-Chiari, síndrome (trombosis de la vena hepática)
ascitis, 287
carcinoma hepatocelular, 545, 2027
dolor abdominal, 106c
esplenomegalia, 411
hemoglobinuria paroxística nocturna, 660
policitemia, 399, 673
recurrencia, después del trasplante hepático, 2074
trasplante hepático, 2068
Budesonida, 270, 1960
Buerger, enfermedad (tromboangiítis obliterante), 1645-1646, 1649
Bufadienólido, 310
Bufo marinus (bufadienólido), 309
Bufonidae, 473e-9c
Bulbar
lateral, síndrome, 2576f, 2577
medial, síndrome, 2576f, 2577
síndrome, 2576f
Bulbo olfatorio, 211, 212f
Bulimia nerviosa
características clínicas, 2720
hipopotasemia, 307
manifestaciones orales, 236
náusea y vómito, 259
tratamiento, 2720
Bumetanida, 322, 1510c, 1763
BUN. *Véase* Nitrógeno ureico sanguíneo (BUN)
Bunyamwera, virus, 1308c
Bunyavirus
consideraciones globales, 782
distribución geográfica, 1311c
estructura, 214e-2c, 214e-3f
replicación y expresión genética, 214e-4
vectores y reservorios, 1305, 1306c
Bunyavirus, infecciones. *Véase también* Hantavirus, infección
fiebre del valle del Rift. *Véase* Valle Rift, fiebre
fiebre hemorrágica con síndrome renal, 1321
fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, 1321
fiebre por flebótomos, 152e-5c, 1318
meningoencefalitis de California, 1314
serogrupo C del grupo de Orthobunyavirus, 1318
serogrupo Simbu de Orthobunyavirus, 1318
síndrome de fiebre grave con trompocitopenia, 1322
síndromes clínicos, 1306c, 1312c, 1318
Buprenorfina, 94, 468e-3-468e-4
Bupropión
con naltrexona, obesidad, 2397
depresión, 64, 2710c, 2716
disfunción sexual relacionada con SSRI, 2716
efectos adversos, 64, 506, 2710c, 2716
tratamiento de la interrupción del tabaquismo, 507, 1705, 2732
Burbuja, estudio, 1655
Burkholderia cepacia, infecciones, 1045c, 1048, 1697
Burkholderia mallei, 1049
Burkholderia pseudomallei, 152e-4c, 1045c, 1048
Burkitt, linfoma, **706**
características clínicas, 702c, 706
consideraciones genéticas, 101e-3, 101e-3c, 698, 699c, 706
diagnóstico, 81e-9f, 81e-11f, 706, 706f
durante el embarazo, 124e-4
endémico, 706
esporádico, 706
infección por EBV, 101e-7, 477c, 706
infección por VIH, 706, 1270
inmunología, 698
manifestaciones orales, 236
paludismo, 1375
síndrome de lisis tumoral, 1795
tratamiento, 706
Burnett, síndrome, 2479
Burow, solución, 228
Bursitis, **2247**
anserina, 2222, 2248
Aquiles, 2247
diagnóstico, 2247
fisiopatología, 2247
iliopsoas, 2222, 2222f, 2247
isquiática, 2247
olécranon, 2247
prerrotuliana, 2247, 2248
retrocalcánea, 2247
subacromial, 2221, 2222, 2247
tratamiento, 2247
trocantérea, 2222, 2222f, 2247
Buschke-Ollendorff, síndrome (dermatofibrosis lenticular diseminada), 426e-5
Buspirona
abuso/dependencia de cocaína, 469e-2
disfunción sexual relacionada con SSRI, 2716
dispepsia funcional, 263

Buspirona (*Cont.*)
interacciones farmacológicas, 246e-3c
trastornos de ansiedad, 2711, 2711c
Busulfán
CML, 694
efectos adversos, 694
hepáticos, 2025
hiperpigmentación, 361, 379
náusea y vómito, 103e-25
neurológicos, 607c
pulmonares, 1797
interacciones farmacológicas, 246e-3c
preparación de HSCT, 139e-2
variaciones genéticas en respuesta, 39c
Butabarbital, 473e-10c
Butirato, hemoglobina fetal, estimulación, 639
Butorfanol
acción, 94
dolor, 91c, 92
migraña, 2592c, 2593

C

c, síndrome, 2652
C1, inhibidor (C1INH), deficiencia, 105, 372e-25c, 2118, 2119, 2120
C1q, 372e-25c
C9ORF72, gen, mutaciones, 2603
CA-19-9, 473c, 553
CA-125
cáncer ovárico, 481, 593
colangiocarcinoma, 552
marcador tumoral, 473c
valores de referencia, 2758c
Ca^{2+}/calmodulina, vía, 1106
Cabazitaxel, 103e-15, 586
Cabello
ciclo de crecimiento, 331-332
deficiencias nutricionales, 463c
eliminación, 334
pérdida. *Véase* Alopecia
terminal, 331
trastornos inducidos por fármacos, 103e-25, 354, 379-380
vello, 331
Cabergolina, 565, 2267, 2271
Cabeza
blanca, 351
negra, 351
prueba de inclinación, 209
Cabeza caída, síndrome, 462e-1
Cabeza y cuello, cáncer, **502**
carcinoma primario de origen desconocido, 120e-4
consideraciones
genéticas, 503
globales, 502
diagnóstico, 503-505, 503f
epidemiología, 502
estadificación, 504, 504f
etiología, 502-503
histopatología, 503
incidencia, 502
infecciones, 484c
lesiones premalignas, 503
linfadenopatía, 408
manifestaciones clínicas, 503
segundos cánceres, 503
en sobrevivientes, 623
síndromes paraneoplásicos, 609c
tratamiento
complicaciones, 505-506
efectos tardíos, 623, 624c
enfermedad localizada, 505
enfermedad local o regionalmente avanzada, 505
enfermedad recurrente/metastásica, 505
génico, 91e-4
CABG. *Véase* Derivación arterial coronaria con injerto
c-abl, gen, mutaciones, 83e-7
Cabozantinib
acción y objetivos, 102e-5c, 103e-18c
cáncer pulmonar, 521
carcinoma medular tiroideo, 2342
efectos adversos, 103e-18c
CACNA1, gen, mutaciones, 465e-2, 2589, 2629
CAD. *Véase* Arteriopatía coronaria (CAD)
Cadena invariable, 373e-5
Cadena pesada gamma, enfermedad (enfermedad de Franklin), 718
Cadenas α, 2506
Cadenas pesadas
alfa, enfermedades (enfermedad de Seligman), 537, 718-719
enfermedades, 718-719
Cadera
bursitis, 2222, 2222f, 2247
dolor, 112, 2222, 2222f, 2230
fractura
ancianas, 6e-4
bisfosfonatos para prevención, 2499-2500, 2500f
denosumab para prevención, 2501, 2502f
detección de riesgo, 28
epidemiología, 2488-2489, 2489f
PPI, 1921
riesgo acumulado de por vida, 27c
tratamiento, 2495
osteoartritis, 2228, 2230
remplazo, 2233
Cadherinas, 102e-11f
Cadmio, exposición/envenenamiento, 472e-1, 472e-2c, 1692c, 1856c, 1862, 2766c
Ca-DTPA, 263e-6c, 263e-7
Caenorhabditis elegans, 255e-1
Cafeína
acción, 186
cefalea
hípnica, 2598
por disminución del volumen, 110
pospunción lumbar, 443e-3
efectos adversos, 65, 194, 254, 305, 1861
migraña, 2592c
rango terapéutico, 2764c
sobredosis/intoxicación, 473e-8c, 2764c
trastorno por cambio de turno laboral, 194
CAGE, cuestionario, 1992, 1992c
CAH. *Véase* Hiperplasia suprarrenal congénita (CAH)
Caída, ataques, 165. *Véase también* Caída(s)
Caída(s), **164**
ancianos, 76, 79-80, 80f, 162, 164-165
deficiencias sensitivas, 164
epidemiología, 162, 164
factores de riesgo, 76, 165, 165c
hiponatremia y, 301
mecánicas, 164
patrones, 165
prevención, 165
recurrentes, 165
reducción del riesgo de lesión, 165
Caimanes, mordedura, 167e-1
Calabar, edemas, 1421
Calambres
musculares, 462e-2-462e-3, 479e-2, 1824
por calor, 479e-2
Calcificación
arterias coronarias, 270e-4, 270e-7f, 271e-2f, 1585
distrófica, 363, 426e-7c, 426e-8
extraesquelética, 426e-7-462e-8, 426e-7c
metastásica, 426e-7, 426e-7c
nódulo pulmonar solitario, 515
Calcifilaxia, 363, 1816, 1816f
Calcinosis
circunscrita, 426e-8
cutánea
características clínicas, 363, 364c, 2160f
esclerosis sistémica, 376, 2160, 2160f
metastásica, 364c
dermatomiositis, 2202
enfermedad por depósito de apatita de calcio, 2236
tratamiento, 2237
tumoral, 426e-7c, 426e-8, 1815, 1815f, 2460
universal, 426e-8
Calcio
absorción, 2457
consumo, 2457, 2497c
recomendado, 95e-3c, 2496-2497, 2496c
consumo y riesgo
de nefrolitiasis, 1867, 1870
de osteoporosis, 2491
contracción cardiaca, 265e-5f, 265e-6-265e-7, 1563
defectos de la señalización, 2109
deficiencia. *Véase* Hipocalcemia
destellos, 265e-3
exceso. *Véase* Hipercalcemia
excreción urinaria, 1867
extracelular, 313, 313f
funciones de la célula de músculo liso vascular, 265e-3-265e-4, 265e-3f
homeostasia, 2456-2457, 2457f, 2467
malabsorción, posgastrectomía, 1927
metabolismo, 2208, 2456-2458, 2457f
nefropatía crónica, 333e-3, 1816-1817, 1816f
nivel superior del consumo tolerable, 96e-9c
receptor "sensor", 313, 372e-24c
requerimientos parenterales, 98e-5c
suplementos. *Véase* Calcio, suplementos
toxicidad, 96e-9c
transporte renal, 332e-4f, 332e-8
valores de referencia, 2758c
Calcio, antagonistas de conductos (CCBc)
angina variante de Prinzmetal, 1589, 1598
cardiopatía isquémica, 1589-1590, 1589c
disección aórtica, 1641
efectos adversos, 326-327, 1625
bloqueo de la conducción AV, 1471c
disfunción del nódulo SA, 1467c, 1469
edema, 1443, 1651
periférico, 2392
enfermedades causadas por calor, 479e-1
eritromelalgia, 1650
hiperplasia gingival, 46e-1f, 237
incontinencia urinaria, 81
parkinsonismo secundario, 2611
síndrome lúpico, 2218c
xerostomía, 241
efectos sobre la razón aldosterona/renina, 2320c
fenómeno de Raynaud, 1649, 2164
hipertensión, 1624c, 1625, 1821
insuficiencia cardiaca, 1513
interacción con fármacos, 42c, 2711c
metabolismo, 34c, 42
miocardiopatía hipertrófica, 1569
NSTEMI-ACS, 1596, 1597c
profiláctico perioperatorio, 54
sobredosis/intoxicación, 473e-9c
taquicardia
auricular focal, 1479
sinusal no fisiológica, 1477
supraventricular durante el embarazo, 47
ventricular, 1498
Calcio, conductos
cardiacos, 273e-2, 273e-2f
inicio de convulsiones, 2546
músculo
características, 265e-3-265e-4, 265e-3f, 462e-17f
trastornos, 462e-16-462e-17, 462e-17f, 462e-17c
Calcio-fósforo, elevación del producto, 363
Calcio, suplementos
absorción, 2457
ancianos, 84
deficiencia de vitamina D, 2466
hiperpotasemia, 312
hipocalcemia, 315
hipoparatiroidismo, 2484
prevención de cáncer colorrectal, 477-478, 539
tratamiento/prevención de la osteoporosis, 2497
Calcipotrieno, 348
Calcitonina, **2469**
acciones, 2469, 2501
actividad hipocalcémica, 2469
carcinoma de médula tiroidea, 2341
dolor óseo, 61
efectos adversos, 426e-4

gen(es), 2469
hipercalcemia, 610, 2480c, 2481
marcador tumoral, 473c
nivel circulante, 2469
osteopatía de Paget, 426e-3c, 426e-4
prevención/tratamiento de la osteoporosis, 2501
producción ectópica, 609c
que secreta pNET, 559c
recursos, 2469
valores de referencia, 2758c
Calcitriol, 315, 1816, 2466, 2484, 2488
Calcoflúor, blanco, 150e-1
Cálculo, 46e-5f, 236
salival (sialolitiasis), 46e-5f, 241
valoración de la capacidad, 2537
Cálculo(s) biliar(es), **2076**
anemia hemolítica, 399
asintomático, 2080
cálculos
colesterol, 2076-2078, 2077f, 2078c
pigmento, 2078, 2078c
complicaciones, 2080
consideraciones genéticas, 2076-2077
diagnóstico, 2078-2079, 2079c
epidemiología, 2076
evolución natural, 2080
ictericia, 281-282
lodo biliar y, 2077-2078
manifestaciones clínicas, 2079-2080
obesidad y, 415e-6
patogenia, 2076
prevención, durante pérdida de peso, 2396
tratamiento, 2080
Cálculos de pigmento, 2078, 2078c
Calentamiento
arteriovenoso continuo, 478e-3c
sanguíneo extracorpóreo, 478e-3, 478e-3c
Caliciformes, células, 86e-8
Calicivirus. *Véase también* Norovirus (virus de Norwalk), infecciones
características, 1285
estructura, 214e-2c, 214e-3f, 1286f, 1286c
replicación y expresión genética, 214e-4
Calicreína basófila de la anafilaxia (BK-A), 372e-15c
"Calidad de vida", aspectos, 5
Calidad, mejora continua, 12e-2-12e-3
Calificación CHADS2, 2564, 2566c
Californio, exposición, 263e-7
Calor, 414f, 1753
agotamiento, 479e-2
conservación, 124
ondas, 151e-2
pérdida, 124, 478e-1
producción, 124
prueba de estabilidad, hemoglobina, 637
tratamiento, para dismenorrea, 338
Calor, enfermedad relacionada, **479e-1**
agotamiento por calor, 479e-2
calambres por calor, 479e-2
diagnóstico diferencial, 124, 479e-1, 479e-2c
factores de riesgo, 479e-1, 479e-2c
golpe de calor, 124, 479e-2-479e-3, 479e-3c
medidas de enfriamiento, 479e-3
pronóstico, 479e-4
reanimación, 479e-3-479e-4
síndromes menores, 479e-1
Calórica, irrigación, 209
Calóricas, necesidades, 95e-1, 462
Calorimetría indirecta, 462
CALR, gen, mutaciones, 675
Calretinina, 120e-2c, 120e-3, 508
Calsecuestrina, 265e-7
Calstabina 2, 265e-6
Calymmatobacterium granulomatis, 198e-1. *Véase también* Donovanosis
Cambio climático, **151e-1**
adaptación, 151e-9
desplazamiento de la población, 151e-8
enfermedad de Lyme, 151e-5-151e-6, 151e-6f
enfermedades transmitidas por el agua, 151e-6-151e-8, 151e-7f
eventos de El Niño, 151e-4, 151e-4f, 151e-8, 151e-8f
gases de efecto invernadero, 151e-1, 151e-2f, 151e-2c
generalidades, 151e-1, 151e-1f
infecciones por arbovirus, 151e-4
intensidad del huracán, 151e-4
migración y conflictos poblacionales, 151e-3-151e-4
mitigación, 151e-9
nivel del mar, 151e-4
patrones de precipitación, 151e-3-151e-4
temperatura global promedio, 151e-1-2
vector de transmisión de enfermedades, 151e-4-151e-6, 151e-5f, 151e-6f
Cambio de turno laboral, trastorno, 193-194
Cambios mínimos, enfermedad de
biopsia renal, 62e-1f, 1841-1842
manifestaciones clínicas, 1835c, 1841-1842
patogenia, 1841-1842, 1842f
proteinuria, 293, 1805, 1834, 1842
tratamiento, 1842
cAMP, respuesta del monofosfato de adenosina cíclico. *Véase* CREB (unión al elemento de respuesta a AMP cíclico)
Campo visual frontal, 209
Campos oculares frontales, 180, 180f
Camptotecina, 103e-13
Campylobacter, 1058-1059
infecciones, **1058**
características clínicas, 266c, 856c, 1059c, 1060
colitis, comparada con IBD, 1956
complicaciones, 1060
diagnóstico, 150e-2c, 150e-6, 856, 1060
diferencial, 1060-1061
enfermedad inmunoproliferativa del intestino delgado, 719
epidemiología, 855c, 1059
infección por VIH, 1257
intoxicación alimentaria, 266, 855c, 856c, 857, 1059
patogenia, 1059-1060
pronóstico, 1061
síndrome de Guillain-Barré, 2695, 2696f
tratamiento, 857, 1061
Camurati-Engelmann, enfermedad (displasia diafisaria progresiva), 426e-5
Canabinoide(s), 260c, 261, 469e-2. *Véase también* Marihuana
Canadian Cardiovascular Society, clasificación de enfermedades cardiovasculares, 1581c
Canagliflozina, 2414c
Canakinumab, 2214, 2234
c-ANCA (anticuerpo citoplásmico contra neutrófilos), 377e-4
Cancelación de objetivos visuales, prueba, 180
Cáncer
anal, 543-544, 1198, 1199
anaplásico de tiroides, 2307
anemia, 630
anomalías cromosómicas, 83e-7, 471. *Véase también* Cáncer, genética
capacidad de autorregeneración, 89e-4
carga global, 16
causa de infecciones, 761
como un órgano que ignora su nicho, 102e-2-102e-3
consecuencias tardías, 473, **620**, 620c, 624c
consideraciones
genéticas. *Véase* Cáncer, genética
globales, 467-468, 490
definición, 103e-1
depresión, 2714
derrames, 474
detección. *Véase* Cáncer, detección
diagnóstico, 103e-1-103e-2, 103e-1c, 468
dolor, 473-474
durante el embarazo, **124e-1**
emergencias
acidosis láctica, 1794
aumento en la presión intracraneal, 1792
cistitis hemorrágica, 1798
compresión de la médula espinal. *Véase* Médula espinal, compresión
convulsiones, 1793
derrame y taponamiento pericárdicos, 1788-1789
enterocolitis neutropénica, 1797-1798, 1798f
hemoptisis, 1793-1794
hipocalcemia. *Véase* Hipocalcemia
hipoglucemia, 1794-1795
infiltrados pulmonares, 1797
insuficiencia suprarrenal, 1795
leucostasia pulmonar e intracerebral, 1793
meningitis neoplásica, 1792-1793
neumonía, 488-489, 489c, 1797
neumonitis, 489, 489c, 621-622, 1797
obstrucción
biliar, 1790
intestinal, 1789-1790
respiratoria, 1794, 1794f
urinaria, 1790
reacciones a la infusión de anticuerpos humanos, 1796
reacciones de hipersensibilidad a sustancias antineoplásicas, 1798
SIADH. *Véase* Hormona antidiurética, síndrome de secreción inapropiada (SIADH)
síndrome
hemolítico urémico, 1796-1797
lisis tumoral. *Véase* Lisis tumoral, síndrome
vena cava superior. *Véase* Vena cava superior, síndrome
enfermedad
estable, 472
progresiva, 472
estadificación, 103e-2, 470
estado nutricional del paciente, 474
estudio del paciente, **467**
estudios genéticos, 101e-6-101e-7, 101e-8f, 450c
extensión de la enfermedad, 470-471
factores de riesgo, 467, 2725, 2730, 2730c
fatiga, 152
hepático. *Véase* Carcinoma hepatocelular (HCC)
incidencia, 467, 467c, 468f, 471c
infecciones, **484**
a causa de catéteres, 487, 487c
antibioticoterapia, 490-491
aparato digestivo, 487-488, 1797-1798
cardiovascular, 489
cutáneas, 76e-12f, 485-487, 486f
endocrinos, 489
factores de predisposición, 484-485, 484c, 490
musculoesqueléticas, 489-490
neutropenia febril, 103e-23, 490, 490f
prevención, 492
profilaxia con antibióticos, 492
pulmonares, 488-489, 489c, 1797
renales y uretrales, 490
sistema nervioso central, 488, 488c
transfusiones de granulocitos, 492
tratamiento
antimicótico, 491
antiviral, 491-492
con citocinas, 492
inmunización, 485c, 492
laringe, 503. *Véase también* Cabeza y cuello, cáncer
meningitis crónica, 909c
metástasis, 102e-1c. *Véase también* Metástasis
microambiente tumoral, 102e-13
miopatías inflamatorias, 2196
muerte y agonías, 475
muertes
edad, 470c
Estados Unidos y Reino Unido, 56c
nivel mundial, 472f
raza y origen étnico, 16e-1f, 470f, 471c
sexo, 6e-1c, 6e-2f, 467c, 469f, 470c
sitios, 467c, 469f
tendencias, 467, 469f
nasofaríngeo. *Véase también* Cabeza y cuello, cáncer
exposición a formaldehído, 1692c
histopatología, 503
infección por EBV, 214e-7, 502, 1188-1189

Cáncer (*Cont.*)
obesidad, 415e-6
origen clonal, 101e-1, 101e-1f
países con ingresos bajos y medios, 16, 16f
patogénesis. *Véase* Células cancerosas
pérdida de peso involuntaria, 275
prevención. *Véase* Cáncer, prevención
problemas de los sobrevivientes, 475, 620, 622, 624, 624c
pronóstico, 470-471
reserva fisiológica del paciente, 470, 472c
segundo cáncer, 103e-4, 623
receptores de trasplante, 928
relacionado con
quimioterapia, 623
radioterapia, 623
tratamiento hormonal, 623
tratamiento inmunodepresor, 623-624
tipo de cáncer, 623
síndrome familiar, 101e-6-101e-7, 101e-6c, 101e-8f, 450c
síntomas nuevos, 472
tasas de crecimiento tumoral, 102e-2, 103e-2, 103e-3f
tratamiento
apoyo psicosocial, 475
células madre cancerosas como objetivo, 102e-11
consideraciones genéticas, 101e-8-101e-9
efectos tardíos, 624c
espectro, 103e-1c
genoterapia, 91e-2f, 91e-3-91e-4, 91e-3c
medicina complementaria y alternativa, 473
medidas de apoyo, **473**
objetivo, 103e-2
paciente, **468**
paliativa, 103e-3, 472
plan de salvamiento, 473
planeación, 471-472
principios, **103e-1**
quimioterapia. *Véase* Quimioterapia, cáncer
quirúrgico. *Véase* Cáncer, cirugía
radioterapia. *Véase* Radioterapia
respuesta completa, 472
respuesta parcial, 472
tratamiento biológico. *Véase* Cáncer, terapia biológica
valoración de la respuesta, 472-473, 473c
vigilancia por tiempo indefinido, 473, 624
vasos linfáticos, 102e-15
virus, 101e-7
vulvar, 351, 1198
Cáncer, cirugía, **103e-3**
consecuencias tardías, 620, 620c
curativa, 103e-3
diagnóstica, 103e-3
paliativa, 103e-3
preventiva, 103e-3, 479
Cáncer, detección, 27, **479**. *Véase también cáncer específico*
exactitud, 479, 479c
recomendaciones para sujetos con riesgo normal, 481c
riesgos, 480
sesgos potenciales en las pruebas, 479-480
valoración de las pruebas, 480
Cáncer, genética, **101e-1**. *Véase también cáncer específico*
análisis citogenético, 83e-7
clases de genes, 101e-1-101e-2. *Véanse también* Oncogén(es); Genes supresores de tumores
estrategia de tratamiento, 101e-8-101e-9, 425
expresión génica, 101e-7, 101e-8f
futuro, 101e-9
historia, 101e-1
inestabilidad cromosómica en los tumores sólidos, 101e-3-101e-4
influencias epigenéticas sobre la transcripción génica, 102e-7-102e-8, 102e-8f
islas de CpG, 430, 431
mecanismos de control epigenético, 101e-4
metilación de DNA, 431
microRNA, 101e-7
mutaciones somáticas, 440
origen clonal y naturaleza multifásica, 101e-1, 101e-1f
perfiles mutacionales del genoma completo, 101e-7-101e-8, 101e-9f
síndromes de cáncer familiar, 101e-6-101e-7, 101e-6c, 101e-8f
virus, 101e-7
Cáncer, prevención, 17, **475**. *Véase también cáncer específico*
actividad física, 476
educación y hábitos saludables, 475-476
eliminación del tabaquismo, 475-476
equilibrio energético, 476
métodos quirúrgicos, 103e-3, 479
modificación de la alimentación, 476
protección contra la luz solar, 476
quimioprevención, 476-478
vacunas, 478-479
Cáncer, terapia biológica, **103e-20**
acción y objetivos, 103e-5, 103e-5c, 103e-7f
citocinas, 103e-22
constructos dirigidos contra el receptor para ligando, 103e-22
efectos adversos, 103e-21
mediada por anticuerpos, 103e-20-103e-21
antiangiogénico, 102e-15, 102e-16f, 102e-17, 102e-17f, 102e-21c
conjugados, 102e-4, 102e-5c, 103e-22
inmunorreguladores, 102e-5c, 102e-17-102e-18, 102e-18f, 103e-21-103e-22, 103e-21c, 103e-22f
reguladores tumorales, 102e-5c, 103e-21, 103e-21c
mediado por células inmunitarias, 102e-17-102e-18, 103e-20
mediado por linfocitos T, 103e-20
principios, 102e-17-102e-18, 103e-20
Cáncer cervical, **595**
características clínicas, 595
consideraciones globales, 595, 1198
detección, 28, 29c, 84, 480, 481c, 482, 595, 1200
durante el embarazo, 124e-1c, 124e-2-124e-3
epidemiología, 595, 1198
estadificación, 593c, 596, 596f
etiología, 595
factores de riesgo, 27c, 595
HPV. *Véase* Papiloma humano, virus (HPV), infecciones, cáncer cervicouterino
incidencia, 468, 471c, 595
infección por VIH, 1198, 1271-1272
KIR, 372e-15c
muertes, 470c, 471c
prevención, 478-479, 595
pronóstico, 593c
receptor de trasplante, 926
síndromes paraneoplásicos, 609c
tratamiento, 595-596
Cáncer colorrectal
carcinoma primario de origen desconocido, 120e-4
consideraciones genéticas
anormalidades cromosómicas, 101e-1f, 101e-2c, 101e-3c, 101e-5, 537-538
perfil del genoma, 101e-9f
síndromes familiares, 101e-1f, 101e-5, 101e-6c, 538-539, 538c
detección. *Véase también* Colonoscopia, detección de cáncer colorrectal
ancianos, 84
antecedente personal o familiar, 1898c
beneficios, 27, 30, 540
enfermedad intestinal inflamatoria, 1898c
recomendaciones para adultos con riesgo normal, 29c, 481c, 482, 540-541, 1898c
técnicas, 540-541, 540c
dolor de espalda, 118
estadificación, 541-542, 542f
etiología, 538-539, 538c
extensión, 542
factores de riesgo, 538-539, 538c
IBD, 1964-1965, 1965f
inactivo epigenéticamente, 102e-7
incidencia, 467c, 468, 468f, 471c, 537
infecciones, 486c, 539
manifestaciones clínicas, 540-541, 541f
marcadores tumorales, 473c
metastásica, 542, 553, 604c
muertes, 467c, 469f, 471c, 537
patogenia, 101e-1f, 537-538
pólipos adenomatosos, 537-538
prevención, 476, 477-478, 479, 539
pronóstico, 541-542, 542f, 542c
recurrencia, 542
resistencia a la insulina, 538
riesgo acumulado de por vida, 27c
tratamiento, 543-544
cirugía, 542-543
colocación endoscópica de una endoprótesis, 1895f
consecuencias tardías, 624c
disección endoscópica, 346e-1v, 1887f
hormonal posmenopáusico, 2384c, 2385
quimioterapia, 543
dirigida, 103e-18, 543
radioterapia, 543
terapia biológica, 102e-5c, 103e-21, 103e-21c, 543
Cáncer de mama, **523**
anticonceptivos orales, 2391c
biología, 526
cáncer ovárico, 592
carcinoma de origen primario desconocido, 120e-1, 120e-2c, 120e-3
clasificación histológica, 528
consideraciones
genéticas, 101e-2c, 101e-3, 101e-6c, 446, 447f, 523-524
globales, 524
derrame pleural, 474
detección
ancianos, 84
beneficios, 27, 28c, 480, 526
recomendaciones para mujeres
con alto riesgo, 480
con riesgo normal, 480, 481c, 526
diagnóstico, 524-526, 525f, 526f
durante embarazo y lactancia, 124e-1c, 124e-3-124e-4, 124e-3c, 525-526
epidemiología, 524
estadificación, 526, 527c, 528
estado referente a receptores de estrógeno y progesterona, 528
factores de riesgo
consumo de alcohol, 524, 2725
dieta, 476, 524
obesidad, 95e-5, 524
uso de hormonas, 2383
fase S, análisis, 528
hereditario, 447, 450c. *Véase también* Gen *BRCA*, mutaciones
incidencia, 467c, 468, 468f, 471c, 523
inducido por radiación, 103e-4, 524, 623
infecciones, 484c
mama contralateral, 531
marcadores tumorales, 473c, 526
medidas de la tasa de crecimiento del tumor, 528
metástasis
corazón, 289e-2
diagnóstico, 529
estudio de la médula ósea, 81e-7f
hígado, 553
linfadenopatía, 408
ojo, 206
ósea, 119e-4
pronóstico, 529
SNC, 604, 604c, 606f, 2653, 2653f
tratamiento, 529-531
muertes, 467c, 523, 2014
grupo de edad, 6e-2f
grupos raciales y étnicos, 471c
tendencias, 469f, 470c
no invasivo, 531-532
percibido como problema de salud, 6e-2f
perfil de expresión genética, 526

prevención
cirugía profiláctica, 103e-3, 450c, 479
farmacológica, 478, 531
modificación del estilo de vida, 476
tamoxifeno, 478
pronóstico, 528, 528c
recurrente, 528
riesgo en el tiempo de vida, 6e-1, 524
segundos cánceres en sobrevivientes, 623
silenciamiento epigenético, 102e-7
síndromes paraneoplásicos
endocrinológicos, 609, 609c, 614c
hematológicos, 612, 612c
neurológicos, 618
subtipos, 526
tratamiento, **526**
ado-trastuzumab emtansina, 102e-4, 102e-5c, 103e-22
biopsia de ganglio linfático centinela, 528
consecuencias tardías, 622, 624c
después del linfedema, 1654
dirigido al receptor hormonal, 102e-7, 103e-15-103e-16, 530, 530c
enfermedad en etapa III, 531
enfermedad metastásica, 529-530
mujeres
posmenopáusicas, 528-529, 529c
premenopáusicas, 528, 529c
quimioterapia, 528-531, 529c
dirigida, 102e-5c, 102e-6, 102e-16, 103e-19
quirúrgico, 526-528
radioterapia, 526
tamoxifeno, 102e-7
trastuzumab, 102e-4, 102e-5c, 102e-6, 102e-10, 103e-21, 103e-21c
tratamiento biológico, 103e-20, 103e-21c
varón, 523, 532
vigilancia, 532
Cáncer de vejiga, **575**
adenocarcinoma, 575
asociado con quimioterapia, 575, 622
características clínicas, 576
carcinoma primario de origen desconocido, 120e-2c
células de transición, 575
diagnóstico, 576
epidemiología, 575
estadificación, 575, 576, 576f
factores de riesgo, 575
incidencia, 467c, 468f, 575
muertes, 467c, 575
patogenia, 575-576
patología, 575
pronóstico, 577c
superficial, 577c
tratamiento, 576-577, 577c
Cáncer esofágico, **532**
adenocarcinoma, 532-533, 533c
aspecto endoscópico, 1907, 1907f
características clínicas, 257, 533, 1904
células escamosas, 532-533, 532c
consideraciones globales, 532
diagnóstico, 533
esófago de Barrett. *Véase* Barrett, esófago/metaplasia
estadificación, 1885f
etiología, 532-533, 532c, 533c
factores de riesgo, 262, 2725, 2730c
incidencia, 467c, 468, 532-533, 1903
infección por *H. pylori*, 1040
muertes, 467c, 532, 1903
prevención, 476
pronóstico, 533
tabaco sin humo, 476
tratamiento, 91e-4, 533
Cáncer ovárico, **592**
anticonceptivos orales, 2391c
cáncer de mama, 592
carcinoma primario de origen desconocido, 120e-3
consideraciones genéticas, 101e-2c, 101e-6c, 523, 592
epidemiología, 592
epitelial, 592-593
estadio, 593, 593c
factores de riesgo, 592
factores protectores, 592
gestación, 124e-1c
incidencia, 467c, 592, 593
infecciones, 484c
manifestaciones clínicas, 592-593
marcadores tumorales, 473c, 593
metastásico, 408
muertes, 467c, 469f, 470c
patogenia, 592
patología, 592
prevención quirúrgica, 479
pronóstico, 593c, 594
proyección, 482, 593
recurrencia, 593-594
síndromes paraneoplásicos
endocrinológicos, 609c
hematológicos, 612, 612c
neurológicos, 614c, 615f, 617
tratamiento, 593-594
hormonal posmenopáusico, 2384c, 2386
tumores
células germinales, 594-595
cordones sexuales, 594
Cáncer uterino, **596**
anticonceptivos orales, 2391c
características clínicas, 596-597
consideraciones genéticas, 596
dolor de espalda, 118
epidemiología, 596
estadificación, 593c, 596
factores de riesgo, 596
incidencia, 467c, 468f
muertes, 467c, 469f, 596
pronóstico, 593c, 597
segunda malignidad en paciente con cáncer de mama, 623
tratamiento, 597
hormonal posmenopáusico, 2383, 2384c, 2386
tumor de células de la granulosa, 594
uso de tamoxifeno, 623
CancerNet, 471
Cancrumoris (noma), 236, 487, 1097
Candesartán, 1512c, 1624c, 2594c
Candida
adherencia, 145e-2c, 145e-3
características, 1342
epidemiología, 1342
identificación en laboratorio, 150e-8, 1330
invasión de los tejidos, 145e-8
prueba de susceptibilidad de antimicóticos, 150e-8
Candida, infecciones, **1342**
articulaciones, 836
diabetes mellitus, 2429
diagnóstico, 341, 1343-1344
diseminada/invasión profunda, 1343f
absceso hepático, 850
absceso renal, 851
endocarditis, 817c, 824
factores de riesgo, 1342, 1342c
gastrointestinal, 488, 850
manifestaciones cutáneas, 25e-10f, 135, 1343, 1343f
meningitis crónica, 908c
ocular, 1343, 1343f, 1345
osteomielitis, 839
parénquima encefálico, 441e-8f
recién nacido, 441e-8f
tratamiento, 1344-1345, 1344c
vías urinarias, 914
epidemiología, 1342
esofágicas
complicaciones, 1910
diagnóstico, 1256f, 1896f, 1909f
infección por VIH, 1256, 1908
tratamiento, 1344c, 1910
etiología, 350, 350c
infección por VIH, 1253c
mucocutánea, **350**
características clínicas, **1342**
apariencia, 350c, 351
distribución, 341c
crónica, 1343, 2110, 2345, 2346c
intertriginosa, 350
perianal, 1343
tratamiento, 350c, 351, 1344c
paciente inmunodeprimido, 351
pacientes con cáncer, 486, 486c, 487-488, 489
patogenia, 1342
profilaxia, 1253c, 1345
quemaduras, 166e-1
receptores de trasplante, 920
sanguíneas relacionadas con el catéter, 98e-7, 915
urinaria, 868
vulvovaginal
características clínicas, 873c, 875, 1342
diagnóstico, 873c, 875
enfermedad sistémica, 873
infección por VIH, 1259
tratamiento, 873c, 875, 1344c
Candidatus Neoehrlichia mikurensis, 1160
Candiru, virus, 1309c
CANDLE (dermatosis neutrófila atípica crónica con lipodistrofia e hipertermia), 2215
Cangrelor, 749
Cantagalo, 220e-1c, 220e-2
Cantaridina, 2750
Cañón de Jamestown, virus, 1309c, 1315
Capacidad aeróbica, 73, 74f
Capacidad residual funcional (FRC), 306e-2, 306e-5f, 306e-6, 1733
Capacidad vital, 306e-2, 306e-2f
forzada (FVC), 306e-5f, 306e-6
CAPD. *Véase* Diálisis peritoneal, ambulatoria continua (CAPD)
Capecitabina
acción, 103e-11c
cáncer
colorrectal, 543
gástrico, 535
mama, 531
pancreático, 557, 557c
efectos adversos, 103e-11c, 574
pNET, 574
variaciones genéticas en respuesta, 39c
Capgras, síndrome, 171, 2599
Capilares. *Véase* Vasos sanguíneos
Capilaritis, 367
Capillaria philippinensis/capilariosis, 245e-3c, 765c, 1417
Capitación, 15e-2
Caplan, síndrome, 1690, 2138
Capnocytophaga, infecciones
características clínicas, 183e-2-183e-3, 782
complicaciones, 782, 1754
etiología, 782
mordeduras de perro, 167e-1, 183e-3
pacientes con cáncer, 484, 484c
tratamiento, 167e-3, 167e-3c, 183e-2c, 183e-3
Capreomicina, 205e-6, 1115
CAPS (síndromes periódicos relacionados con criopirina), 141, 2215
Capsaicina, 2232c, 2682c
Cápsides virales, 214e-1
Capsulitis adhesiva, 2249
Captopril
edema pulmonar, 1761f
efectos adversos, 371, 380
hipertensión, 1624c
insuficiencia cardiaca, 1511-1512, 1512c
renografía con, 1628, 1628c
urgencias por hipertensión, 1627
Captura híbrida, 150e-6, 150e-7f
Caquexia (desnutrición por enfermedad crónica), 459-460, 1504
cardiaca, 1504
CAR (receptor antigénico quimérico), 91e-4
Caraparú, virus, 1309c
Carate. *Véase* Pinta
Carbamazepina
contraindicaciones, 2552

Carbamazepina (*Cont.*)
corea, 2153
dolor, 61, 91c, 94, 2672
efectos adversos, 2646
colestasis, 2023
comunes, 2718c
consideraciones genéticas, 378
cutáneos, 353, 361
disfunción hepática, 2682c
fiebre, 138
hipersensibilidad, 382. *Véase también* Hipersensibilidad inducida por fármacos, síndrome (DIHS)
lupus, 2218c
neurológicos, 2553c, 2682c
obesidad, 2392
pérdida de cabello, 380
raros, 2718c
sensibilidad cruzada, 385
sistémicos, 2553c
trastornos de uñas, 380
trombocitopenia, 727c
epilepsia, 2552, 2553c
farmacología, 2553c, 2718c
interacciones farmacológicas, 42c, 205e-3, 246e-3c, 2553c
neuralgia del trigémino, 2646
neuromiotonía, 619
neuropatía, 2682c
prevención de SUNCT/SUNA, 2596
respuesta a variaciones genéticas, 38, 39c
síntomas paroxísticos en MS, 2672
sobredosis/intoxicación, 473e-10c, 473e-13c, 2764c
trastorno bipolar, 2718, 2718c
vigilancia terapéutica, 2764c
Carbamoilfosfato sintasa-1, deficiencia, 434e-3c
Carbapenemasas, 933, 1027
Carbapenémico(s)
acción, 930, 931c
indicaciones, 941
infecciones
anaeróbicas bacterianas, 1101, 1101c
bacterianas gramnegativas, 1026-1027
estafilocócicas, 961
interacciones farmacológicas, 939c
resistencia, 941
Acinetobacter, 1037
bacterias anaeróbicas, 1101
bacterias gramnegativas, 1027
detección, 769c, 774
mecanismos, 931c, 933
TB resistente a multifármacos, 205e-7
Carbenicilina, 305, 322
Carbenoxolona, 64e-8
Carbidopa/levodopa, 2614, 2616c
Carbimazol, 354, 2199, 2296
Carbinolamina deshidratasa, deficiencia, 434e-2c
Carbohidrato(s)
absorción y digestión, 1937, 1937c
consumo elevado, trastornos de lipoproteínas, 2438
fórmulas especializadas de apoyo nutricional, 98e-5
malabsorción, 269
metabolismo, 433e-1, 433e-1f
necesidades, 95e-1
trastornos del metabolismo
enfermedades por almacenamiento de glucógeno. *Véase* Glucógeno, enfermedades por almacenamiento (GSD)
fructosa, 433e-1f, 433e-3c, 433e-5
galactosa, 433e-1f, 433e-3c, 433e-5
Carbón activado
envenenamiento paralítico por mariscos, 2743
indigestión, 263
intoxicación/sobredosis farmacológica, 473e-6
Carbón, polvo, 1688c
Carbonato de calcio, 1920
Carboplatino
cáncer
cabeza y cuello, 505
ovárico, 593
pulmón, 518c, 520, 521c, 521
testicular, 590, 591
carcinoma primario de origen desconocido, 120e-4
efectos adversos, 103e-9c, 103e-12, 103e-24, 1798, 1804
melanoma, 499
sustituto de cisplatino, 622
timoma, 123e-2
Carboxihemoglobina, 400, 639
Carboxilasa/biotinidasa, deficiencia múltiple, 434e-3c
Carboxipeptidasa E, 415e-4, 415e-4c
Carbunco
bioterrorismo, 261e-2-261e-3, 261e-261e-2f
características clínicas, 261e-2-261e-3, 261e-3f, 261e-5c, 784
cutáneo, 134c, 135, 261e-2, 261e-3f, 829
diagnóstico, 261e-5c
espora, 261e-2
gastrointestinal, 261e-2
inhalado, 261e-2-261e-3, 784
prevención, 261e-3, 261e-5c
radiografía de tórax, 261e-3, 261e-4f
tratamiento, 261e-3, 261e-5c
vacuna, 261e-3
adsorbida, 261e-3
Carcinogénesis
campo, 477
cutánea, 387-388
iniciación, 476
modelo del doble golpe de Knudson, 440
multipaso, 440, 475
radiación, 103e-4
Carcinógeno(s), 387, 476
Carcinoide, síndrome, **564**
atípico, 565
características clínicas, 96e-4, 268, 559c, 563c, 564-565
complicaciones, 565
diagnóstico, 356, 560f, 566
diarrea, 268
enfermedad cardiaca, 565, 567, 1568
estenosis/insuficiencia pulmonar, 1550
localización de tumores, 559c
manifestaciones cutáneas, 356
patobiología, 559c, 560f, 565
relacionado con tumores neuroendocrinos, 558, 559c, 560f
tratamiento, 272, 566-567, 566f
Carcinoide(s). *Véase* Neuroendocrinos gastrointestinales, tumores (GI-NET)
Carcinoma, 102e-1, 103e-1
células claras renales, 578, 578c. *Véase también* Carcinoma de células renales (RCC)
ductal *in situ*, 531
in situ, vejiga, 575, 576
nevoide de células basales, síndrome. *Véase* Gorlin, síndrome (síndrome de carcinoma basocelular nevoide)
renal papilar, 101e-5, 101e-6c, 578, 578c. *Véase también* Carcinoma de células renales (RCC)
seroso papilar peritoneal, 120e-3-120e-4
seroso peritoneal primario, 120e-3-120e-4
Carcinoma corticosuprarrenal
clasificación, 2322
consideraciones genéticas, 2318c, 2321-2322
diagnóstico, 2320, 2323f
estadificación, 2322, 2323c
incidencia, 2321, 2321c
MEN 1, 2339
tratamiento, 2322-2323
Carcinoma de células renales (RCC), **578**
colestasis intrahepática, 284
consideraciones genéticas, 578, 578c
epidemiología, 578
esclerosis tuberosa, 578, 1854
estadificación, 578, 579f
manifestaciones clínicas, 578
metastásico, 604c
patología, 578, 578c
pronóstico, 578, 579, 579f
silenciamiento epigenético, 102e-7
síndrome de Von Hippel-Lindau, 578, 1854, 2343
síndromes paraneoplásicos, 578, 612, 612c
tratamiento, 102e-5c, 102e-17, 103e-19, 103e-22, 578-579
Carcinoma embrionario
células, 453c
ovárico, 594-595
síndromes paraneoplásicos, 609c
testicular, 588
Carcinoma espinocelular, 76e-6f
bucal, 237, 239c
cervical. *Véase* Cáncer cervical
cutáneo
consideraciones genéticas, 500
detección, 481
distribución, 342f
epidemiología, 500
evolución natural, 501
exposición solar, 387, 500
factores de riesgo, 500
fisiopatología, 500
formas premalignas, 35
infecciones, 484c
manifestaciones clínicas, 76e-6f, 341c, 500-501, 501f
metastásicas, 35
prevención, 502
receptor de trasplante, 500
tratamiento, 102e-5c, 502
endometrio. *Véase* Cáncer uterino
esófago, 532-533, 532c. *Véase también* Cáncer esofágico
nasales y sinusales, 226
primario desconocido, 120e-3f, 120e-4
pulmón, 507, 507f. *Véase también* Pulmón, cáncer
región de cabeza y cuello, 503. *Véase también* Cabeza y cuello, cáncer
vesical, 575. *Véase también* Cáncer de vejiga
Carcinoma hepatocelular (HCC), **544**
antecedentes, 547
biopsia, 547
consideraciones globales, 544-545, 544c
detección, 547-548
diagnóstico, 366e-4f, 547, 1993c
epidemiología, 544
estadificación, 546-547, 546c
estudio del paciente, 547
etiología, 102e-2, 214e-7, 544-545, 545c
exploración física, 547
factores de riesgo, 544-545, 545c, 2530
fibrolamelar, 552
hemofilia, 735
hepatitis, 101e-7, 214e-7, 477c, 544-545, 545c
imágenes, 547
incidencia, 467c, 468, 468f, 471c, 544, 544c
inmunopatología, 372e-25c, 547
manifestaciones clínicas, 545-546, 545c
marcadores tumorales, 473c
muertes por, 467c, 469f, 471c, 544
prevención, 548
síndromes paraneoplásicos, 545-546, 609c
tratamiento, 102e-5c, 102e-17, **548**
adyuvante, 550
algoritmo, 548f
etapas I y II, 548-549, 549c
etapas III y IV, 550-551, 551c
nuevas direcciones, 551, 551c
opciones, 549c, 552
quimioembolización de arteria transhepática, 549, 549c
quimioterapia, 550
dirigida, 550-551, 551c
respuesta, 551-552
trasplante hepático, 549-550, 2068
Carcinoma medular de tiroides (MTC), **2341**
consideraciones genéticas, 2341, 2342
diagnóstico, 2341, 2341f
estadificación, 2304c
familiar, 2307, 2340-2341, 2342
manifestaciones clínicas, 269
marcadores tumorales, 473c
MEN 2, 2307, 2332, 2332f, 2340, 2341

prevalencia, 2303c
síndromes paraneoplásicos, 609c
tratamiento, 102e-5c, 272, 2341-2342
Carcinoma primario de origen desconocido, **120e-1**, 503
análisis inmunohistoquímico, 120e-2-120e-3, 120e-2c
biología, 120e-1
citogenética, 120e-1
consideraciones genéticas, 120e-1
imagen, 120e-1
incidencia, 120e-1
marcadores tumorales, 120e-1, 120e-2f
patología, 120e-1-120e-3, 120e-1c
perfil molecular, 120e-2-120e-3
pronóstico, 120e-3
tratamiento, 120e-3-120e-4, 120e-3f, 120e-4f
Carcinomatosis peritoneal, 286, 287f, 288
carD, gen, 1106
CARD15, gen, mutaciones. *Véase NOD2*, gen, mutación
Cardiaca
auscultación. *Véanse* Soplos cardiacos; Ruidos cardiacos
lesión, 289e-3
Cardiobacterium hominis, 183e-1, 183e-2c
Cardiofaciocutáneo, síndrome, 436c
Cardiolipina, 372e-24c, 406
Cardiología intervencionista, 296e-1. *Véase también* Percutáneas coronarias, intervenciones (PCI)
Cardiopatía. *Véase* Cardiovascular, enfermedad
Cardiopatía isquémica, **1578**
angina de pecho. *Véase* Angina, de pecho
arritmia, 1580
asintomática (silenciosa), 1580, 1592-1593
cardiomegalia, 1580
clasificación funcional, 1439-1440, 1440c, 1501, 1501c, 1581c
diagnóstico
antecedentes, 1580-1581
arteriografía coronaria, 1585-1586
ECG, 1455-1457, 1455f, 1456f, 1457c, 1582, 1583f
exploración física, 1581-1582
imágenes cardiacas, 1582, 1584f, 1585
prueba de esfuerzo, 1582, 1583f, 1584f, 1585c
pruebas de laboratorio, 1582
valoración, 1583f
dislipidemia, 1588
dolor de cuello, 122
enfermedad renal crónica, 1816-1817
epidemiología, 1578
factores de riesgo, 1587
insuficiencia cardiaca, 1579, 1590
miocardiopatía, 1580
patogenia, 1578-1580, 1580f. *Véanse también* Aterosclerosis; Arteriopatía coronaria (CAD)
pronóstico, 1586
sintomático, 1580
tratamiento, **1586**
adaptación de actividad, 1587, 1587c
algoritmo, 1591f
alteraciones agravantes, 1586-1587
antiagregantes plaquetarios, 1590
bloqueadores beta, 1588-1590, 1589c
bloqueadores del conducto de calcio, 1589-1590, 1589c
CABG. *Véase* Derivación arterial coronaria con injerto (CABG)
células madre, 90e-2
contrapulsación externa mejorada, 1592
explicación y seguridad, 1586
inhibidores de la ACE, 1590
manejo de factor de riesgo, 1587
mujeres, 1588
nicorandil, 1590
nitratos, 1588, 1588c
PCI. *Véase* Percutáneas coronarias, intervenciones (PCI), revascularización en cardiopatía isquémica estable
principios, 1441
ranolazina, 1590
tratamiento hipolipemiante, 1588
Cardiopatía pulmonar, **1505**
características clínicas, 1506
comparada con pericarditis constrictiva, 1576
diagnóstico, 1454, 1506
disfunción del ventrículo derecho, 270e-7
EPOC, 1704
etiología, 1505, 1506c
fisiopatología, 1505-1506
policitemia, 400
tratamiento, 320e-2
Cardiopatías congénitas (CHD), **1519**. *Véanse también defectos específicos*
absceso cerebral, 901
bloqueo de la conducción AV, 1472
características de cabeza y cuello, 1443
cianosis, 249
complejas, 1521
complejidad intermedia, 1520c
deformidad de la pared torácica, 1443
derivaciones intracardiacas, 1463
embarazo, 47, 1519, 1522, 1528
imágenes, 270e-24-270e-25, 270e-25f, 270e-26f
incidencia, 1519
intervenciones percutáneas, 296e-4
osteoartropatía hipertrófica, 250
policitemia, 400
profilaxia de la endocarditis, 1528
simple, 1520c
síndrome de Turner, 2351-2352
Cardiorrenal, síndrome, 1508
Cardiovascular, enfermedad
anemia megaloblástica, 643
antecedentes familiares, 1440
arritmias. *Véase* Arritmias cardiacas
arteria coronaria. *Véase* Arteriopatía coronaria (CAD)
artritis reumatoide, 2138
biología, **265e-1**
carga global, 11c, 15-16, 266e-2-266e-3, 266e-3f, 266e-3c
cianosis, 249
clasificación funcional, 1439-1440, 1440c, 1501, 1501c, 1581c
congénita. *Véase* Cardiopatías congénitas (CHD)
consideraciones genéticas, 291e-10
depresión, 2714
diabetes mellitus, 290e-1, 290e-1c
aterosclerosis, 291e-6-291e-7
consideraciones globales, 266e-4
factores de riesgo, 2428
miocardiopatía, 1563
isquémica, 1587
morbilidad y mortalidad, 2427
tratamiento y prevención, 2427-2428
diagnóstico, 1439-1440
dificultades latentes, 1440-1441
mujeres en comparación con varones, 6e-2-6e-3
pruebas de imagen. *Véase* Imagen cardiaca
valoración física. *Véase* Aparato cardiovascular, exploración física
dieta, 266e-4
disfunción eréctil, 326
disnea, 47e-1c, 47e-2, 47e-2c
durante el embarazo, 46-47
edema, 251-252, 252c
pulmonar, 47e-4
efectos secundarios del cáncer/tratamiento del cáncer, 621, 1562-1563
ejercicio, 266e-4
epidemiología, **266e-1**, 266e-3, 266e-3f
esclerosis sistémica, 2158, 2162
estrategias de la ingeniería de tejidos, 92e-2, 92e-3v
estudio del paciente, **1439**
evolución natural, 1439
factores de riesgo, 266e-4, 291e-4, 291e-6c, 2725. *Véase también* Aterosclerosis
genoterapia, 91e-2f, 91e-4
hemocromatosis, 270e-21, 290e-1c, 1471, 1564, 2517
hipercolesterolemia, 266e-4
hipotermia, 478e-2c
infarto del miocardio. *Véase* Infarto del miocardio (MI)
infecciones en pacientes con cáncer, 489
insuficiencia cardiaca. *Véase* Insuficiencia cardiaca (HF)
isquémica. *Véase* Cardiopatía isquémica
muertes, 56c, 467
contra otras causas, 266e-2f
estimadas, 2010-2030, 266e-3c
globales por grupos de ingreso, 11c, 266e-3, 266e-3f
globales por región, 266e-4, 266e-4f
mujeres, 6e-1c, 6e-2f
origen y raza hispana, 16e-1f
por sexo, 6e-1c
mujeres, 6e-1c, 6e-2-6e-3, 6e-2f
obesidad, 266e-4, 415e-6
osteopatía de Paget, 426e-2
países de ingresos bajos y medios, 11c, 15-16
prevención, 17, 266e-4-266e-5, 1441
reumática. *Véase* Fiebre reumática, complicaciones cardiovasculares
sarcoidosis, 2208
sífilis. *Véase* Sífilis, secundaria
síncope. *Véase* Síncope, cardiaco
síndrome
carcinoide, 564-565, 564-567
metabólico, 1439, 2450
síntomas cardiacos, 1439
SLE, 27, 2129c
tabaquismo, 266e-4, 2729-2730, 2730c
transición epidemiológica, 266e-1-266e-2, 266e-1c
trastornos del uso de alcohol, 2725
tratamiento, 1441
con testosterona, 2373-2374
valvular. *Véase* Valvulopatía cardiaca
viajeros, 799
Cardioversión
antes de los anticoagulantes, 1485, 1485c, 1487
fibrilación auricular, 1487
flúter auricular, 1485
paro cardiaco, 1769
taquicardias preexcitadas, 1482
Cardioversor-desfibrilador implantable (ICD)
arritmias ventriculares, 273e-7, 1495, 1499, 1499f
CMR en paciente con, 270e-9
complicaciones, 1499
endocarditis relacionada. *Véase* Endocarditis infecciosa, dispositivo cardiovascular implantable relacionado con
indicaciones, 1499
infarto miocárdico, 1609, 1609f, 1770
insuficiencia cardiaca, 1514, 1515c, 1770
miocardiopatía hipertrófica, 1569-1570
taquicardia ventricular y, 1491
viajeros con, 799
Carey-Coombs, soplo, 51e-6
Carfilzomib, 102e-5c, 103e-18c, 103e-19, 717
Carga
global de la enfermedad. *Véase* Salud global
viral, 150e-8
Caries dental, 46e-4f, 236, 1097
Cariorrexis, 102e-8
Carisoprodol, 473e-10c
Carmustina (BCNU)
efectos adversos, 103e-9c, 607c, 1714
interacciones farmacológicas, 103e-10c
melanoma, 499
Carney, síndrome/complejo (síndrome LAMB/NAME)
consideraciones genéticas, 2266, 2337c, 2344
manifestaciones
clínicas, 2265c, 2266, 2343
cutáneas, 359, 360c, 1443
mixoma, 289e-1
nódulos suprarrenales, 2314, 2321, 2343
Carnitina
deficiencia, 435e-1c
trastornos del metabolismo, 1563, 1565
L-carnitina, tratamiento, 63

Carnitina palmitoiltransferasa (CPT), 462e-15
Caroli, enfermedad/síndrome, 552, 1853, 2068
Carotenemia, 96e-7
Caroteno β
  cáncer, 96e-7
  degeneración macular, 205
  exceso, 463c
  prevención de cáncer pulmonar, 477
  protoporfirina eritropoyética, 390, 2533
Carotenodermia, 279
Carotenoides, 96e-6, 96e-7
Carpenter, síndrome, 415e-5c
Carrión, enfermedad, 1081c, 1083
cART. *Véase* Tratamiento antirretroviral combinado (cART)
Cartílago
  ingeniería de tejido para el remplazo, 92e-3c
  insuficiencia articular relacionada, 2227, 2227f
  regeneración, osteoartritis, 2233
Carvajal, síndrome, 1555c
Carvallo, signo, 51e-3, 51e-4, 1506
Carvedilol
  hipertensión, 1623, 1624c
  insuficiencia cardiaca, 1512c
  metabolismo, 34c
  sobredosis/intoxicación, 473e-9c
  variaciones genéticas en respuesta, 39c, 40
Casal, collar, 96e-4
Cascada de la coagulación
  destino de los eritrocitos, 661f
  generalidades, 743-744, 744f
  vía
    extrínseca, 401, 733f
    intrínseca, 401, 401f, 733f
Cascada isquémica, 1777-1778
Cáscara, 273
Caspa, 1357
  champús, 347
CASPAR (Criterios de clasificación de la artritis psoriásica), 2177, 2177c
Caspasa, 102e-8, 102e-9f, 372e-23, 444e-9
Caspasa-8, 102e-8, 102e-10
Caspofungina
  indicaciones, 1331
  infecciones en pacientes con cáncer, 686
  infecciones por *Candida*, 233, 1344c, 1345, 1910
  mucormicosis, 1352c
  neutropenia febril, 491
  septicemia/choque séptico, 1757c
CaSR, gen, mutaciones, 2092, 2340, 2475
Castell, método, percusión esplénica, 411
Castelo dos Sonhos, virus, 1307c
Castleman, enfermedad
    comparada con
      amiloidosis AA, 723
      linfoma, 710
      tuberculosis, 1109
    HHV-8, 214e-7, 697, 924, 1194
    multicéntrica, infección por VIH, 1271
    pénfigo paraneoplásico, 372
    tratamiento, 710
Catágena, 331
Catalasa peroxisomal, 2058
Catalepsia, 1771
Catálogo de Mutaciones Somáticas en Cáncer (COSMIC), 101e-7
Cataplejía, 147, 190, 194v
Catarata
  en girasol, 2519
  etiología, 204
  inducida por la radiación, 103e-4, 623
  pérdida visual, 204
  receptor de HSCT, 139e-3
  tratamiento quirúrgico, 204
  uso de tamoxifeno, 531
Catatonia, 1771
Catecolamina(s)
  feocromocitoma, 2329, 2330c
  marcador tumoral, 473c
  regulación cardiovascular, 1613
Catecol-*Orto*-metiltransferasa (COMT), inhibidores, 2615, 2616c
Catéter
  aterectomía direccional, 296e-2
  central de inserción periférica, 98e-4, 98e-6
Catéteres, infecciones sanguíneas relacionadas
    bacterias gramnegativas, 183e-3
    Candida, 98e-7, 915
    diagnóstico, 916
    enterocócicas, 973
    fisiopatología, 915
    nutrición parenteral, 98e-7-98e-8
    pacientes con cáncer, 487, 487c, 489
    prevención, 12e-2, 914c, 916
    receptores de trasplantes, 919, 928
    sitio de salida, 487, 487c
    sitio túnel, 487, 487c
    tratamiento, 916
Catéteres venosos centrales
  infecciones relacionadas. *Véase* Catéteres, infecciones sanguíneas relacionadas
  síndrome de vena cava superior, 1788
  tutorial del procedimiento clínico, 481e-1v
Cateterismo cardiaco, **1460**
  acceso vascular, 1461
  choque cardiógeno, 1760
  cuidados después del procedimiento, 1465
  diferencias étnicas y raciales en referencia, 16e-1
  durante
    angiografía coronaria. *Véase* Angiografía coronaria
    aortografía, 1464
    ventriculografía, 1463-1464, 1464f
  estenosis
    aórtica, 1531-1532
    mitral, 1541
  hipertensión pulmonar, 1657, 2161
  indicaciones, 1460, 1460c
  reflujo aórtico, 1536
  riesgos, 1460-1461
  STEMI, 1605
  técnica, 1461
  tratamiento antes del procedimiento, 1461
  valoración hemodinámica, **1461**
    área valvular, 1463
    condiciones constrictivas/restrictivas, 1462, 1463c
    derivaciones intracardiacas, 1463
    gasto cardiaco, 1462-1463
    ondas normales, 1462f
    resistencia vascular, 1463
    valores de referencia, 1461c
    valvulopatía, 1462, 1462f
Catinonas sintéticas (sales de baño), 469e-3-469e-4
Cationes, alteración del transporte, 653
Catu, virus, 1309c
Causalgia, 105
Causalidad farmacológica en caso de necrólisis epidérmica (ALDEN), 384
Cavernomas, 441e-38f
Cavidad
  intraperitoneal, 846, 846f
  oral. *Véase también* Mucosa de la boca
    deficiencias nutricionales, 463c
    efectos del tratamiento del cáncer, 623
    infección por *F. tularensis*, 1068
    infecciones, 233-234, 487
      por microorganismos anaerobios, 1095, 1097, 1102
    microbiota humana anaerobia, 1094-1095, 1095c
    signos de enfermedades sistémicas, **46e-1**, **235**
  radicular, 46e-4f
Cayado aórtico, síndrome. *Véase* Takayasu, arteritis
CBC (biometría hemática completa), 393, 394c
CBG (globulina transportadora de corticosteroides), 2378
CBG (globulina transportadora de cortisol), 2312
CBT. *Véase* Cognitiva-conductual, terapia (CBT)
CCB. *Véase* Calcio, antagonistas de conductos (CCBc)
CCI (incremento corregido del recuento), 138e-3
CCK (colecistocinina), 415e-2, 2090
  factor liberador, 2091
CCL11. *Véase* Eotaxina (CCL11)
CCL17 (TARC), 372e-12c, 1674, 1674f
CCL2, gen, 1240c, 1241
CCL22 (MDC), 372e-12c, 1674, 1674f
*CCL3*G, gen, 1240c, 1241
CCL4L, gen, 1240c
CCL5, gen, 1240c
CCNU (lomustina), 103e-9c, 601
CCR1, 372e-13c
CCR2, 372e-13c
  receptor, 1240c
CCR3, 372e-13c, 1674
CCR4, 372e-13c
CCR5, receptor
    ensayos, 1248-1249
    infección por VIH
      ciclo de replicación viral, 1216, 1218f
      patogenia, 145e-1, 145e-2c, 145e-4, 372e-31, 1235-1236, 1236f, 1238
      susceptibilidad y respuesta, 1239, 1240c, 1241c
    ligandos, tipos de células, conexión de enfermedad, 372e-13c
    respuesta a maraviroc, 39c, 1239, 1280f
CCR6, 372e-13c
CCR7, 372e-13c
CCR8, 372e-13c
CCR9, 372e-13c
CCR10, 372e-13c
CD (conglomerados de diferenciación), clasificación, antígenos de diferenciación de los linfocitos humanos, 372e-1, 372e-3-372e-4c
CD1a (T6, HTA-1), 372e-3c
CD1b, 372e-3c
CD1c, 372e-3c
CD1d, 372e-3c
CD2 (T12, LFA-2), 372e-3c
CD3 (T3, Leu-4), 372e-3c
CD4 (T4, Leu-3), 372e-3c
CD7 (3A1, Leu-9), 372e-3c
CD8 (T8, Leu-2), 372e-3c
CD14 (receptor de LPS)
  fagocitosis, 145e-5, 145e-6f
  respuesta inmunitaria, 372e-2, 372e-3c
CD16 (FcγRIIIa), 372e-3c, 372e-6
CD18, gen, mutaciones, 419
CD19 (B4), 372e-3c
CD20 (B1), 372e-3c
CD21 (B2, C2, EBV-R, C3dR), 372e-3c
CD22 (BL-CAM), 372e-3c
CD23 (FcεRII), 372e-3c
CD25, marcador tumoral, 473c
CD28, 372e-3c
CD30, marcador tumoral, 473c
CD32 (FcγRII), 372e-3c
CD40, 372e-3c
  deficiencia, 418, 2110
  ligando, 276, 742, 2110
CD45 (LCA, T200, B220), 372e-3c
CD45RA, 372e-3c
CD45RB, 372e-3c
CD45RC, 372e-3c
CD45RO, 372e-3c
CD56, 372e-6
CD64 (FcγRI), 372e-3c
CD80 (B7-1, BB1), 372e-3c
CD86 (B7-2, B70), 372e-3c
CD89 (FCαR), 372e-3c
CD95 (APO-1, Fas), 372e-3c
CD152 (CTLA-4), 372e-3c
CD154 (CD40L), 372e-3c
CD279 (PD-1), 372e-3c
CDC. *Centers for Disease Control and Prevention*
CDCA (ácido quenodesoxicólico), 2076
CDC73, gen, mutaciones, 2340
CDH1, gen, mutaciones, 101e-6c, 534
CDK4, gen, mutaciones, 101e-2c, 494
CDKN2A, gen, mutaciones, 494, 554
CDNKIB, gen, mutaciones, 2336c, 2342
CDX-2, carcinoma primario de origen desconocido, 120e-2, 120e-2c
CEA. *Véase* Antígeno(s), carcinoembrionario (CEA)

CEAP, clasificación, insuficiencia venosa crónica, 1651, 1652c
CEBPA, gen, mutaciones, 679, 680, 680c
Cecitis. *Véase* Enterocolitis, neutropénica
Cefaclor, 363, 941
Cefadroxilo, 939, 941
Cefalea, **107**, **2586**
  absceso cerebral, 901
  abuso de fármacos, **109**, 2593
  acidosis respiratoria, 322
  aguda, de inicio reciente, 107-108, 108c, 1785
  anatomía y fisiología, 107
  arteritis de células gigantes, 108
  brotes. *Véase* Cefalea, en racimo
  depresión, 108
  después
    de lesión cefálica, 457e-4
    de punción lumbar, 443e-3, 443e-3f, 443e-3c
  diaria crónica, **109**
    clasificación, 109, 109c
    estudio del paciente, 109-110
    medicación excesiva, 109, 2593
    tratamiento, 109
  embarazo, 49
  en racimo, **2594**
    manifestaciones clínicas, 2594-2595, 2595c
    incidencia, 107c
    prevención, 2595-2596, 2595c
    tratamiento, 2595, 2595c
    imágenes, 2590f
  en trueno, 1785, 2597
    primaria, 2597
  esfuerzo primario, 107c, 2597
  estimulada por frío, 2597
  glaucoma, 108
  hemicránea
    continua, 109c, 2596
    paroxística, 109c, 2595c, 2596
  hemorragia subaracnoidea, 107c, 108, 1785
  hipertensiva, 1621
  hípnica, 2598
  mal agudo de montaña, 476e-2
  medicación excesiva, **109**
  meningitis, 108
  migraña. *Véase* Migraña
  nueva diaria persistente, **109**
    cefalea por disminución del volumen de LCR, 110, 110f
    cefalea por presión elevada de LCR, 110
    diagnóstico diferencial, 109c
    manifestaciones clínicas, 110, 2598
    postraumática, 107c, 110-111
    tratamiento, 111, 2598
  numular, 2598
  papiledema, 203
  por frío, 2597
  presión externa, 2597
  primaria, 107, 107c, 108, 2587c
    por esfuerzo, 107c, 2597
  pulsátil primaria, 2597-2598
  secundaria, 107, 107c, 108
  sexual primaria, 2597
  síndrome de hiperperfusión, 463e-1
  síntomas
    autónomos, 107
    de trastorno subyacente grave, 108c
  SLE, 2129, 2129c
  SUNCT/SUNA, 109c, 2595c, 2596
  tensional, 107c, 2587c, 2593-2594
  tos primaria, 2597-2598
  tratamiento primario, 111
  tumor cerebral, 107c, 108, 598
Cefalexina
  embarazo y lactancia, 937c
  endocarditis profiláctica, 826c
  faringitis, 232f
  impétigo, 967
  indicaciones, 939, 941
  infecciones cutáneas/tejido blando estafilocócicas, 345, 768c
Cefálica, lesión, **457e-1**
    absceso cerebral, 901
    acidosis respiratoria, 322
    afasia, 178
    amnesia, 183
    atención inmediata, 457e-1
    cefalea, 107c, 110-111
    choque neurógeno, 1750
    concusión. *Véase* Conmoción
    contusión, 457e-1, 457e-1f
    convulsiones, 457e-2-457e-3, 2547
    demencia, 173, 2608
    epilepsia, 2544, 2547
    fracturas craneales, 457e-2
    gradación, 457e-5, 457e-5c
    grave, 457e-4-457e-5
    gravedad intermedia, 457e-4
    hematoma
      epidural. *Véase* Hematoma, epidural
      subdural. *Véase* Hematoma, subdural
    hemorragia intracraneal, 457e-2, 2584
    hiponatremia, 299
    hipopotasemia, 305
    incidencia, 457e-1
    lesión axonal difusa, 457e-2, 457e-2f
    lesiones de nervios craneales, 457e-2
    menor, 457e-4
    pronóstico, 457e-5
    recurrente, 173, 457e-4, 471e-2, 2608
    síndrome posconcusión, 457e-5, 471e-3, 471e-5-471e-6
    síndromes
      clínicos, 457e-4
      lobulares frontales, 183-184
    tratamiento con oxígeno hiperbárico, 477e-4c
    veteranos de guerra, 152e-9, 471e-2-471e-3, 471e-3c, 471e-5-471e-6
Cefálico, impulso, prueba, 149
Cefalosporinas
  acción, 930, 931c
  artritis bacteriana no gonocócica, 835
  efectos adversos, 356, 371, 377, 422, 491
  embarazo y lactancia, 937c
  indicaciones, 939-940
  infecciones
    estafilocócicas, 961
    gonocócicas, 1008
    pacientes con cáncer, 491
  peste, 261e-5
  resistencia
    bacterias gramnegativas, 1026
    E. coli, 1026
    infecciones gonocócicas, 1005
    Klebsiella, 1033
    mecanismos, 931c, 933
  sensibilidad cruzada, 385
Cefamandol, 941
Cefazolina
  celulitis, 228, 832c
  endocarditis infecciosa, 822c, 826c
  indicaciones, 940c, 941, 945c
  infecciones
    estafilocócicas, 962c
    intraabdominales, 767c
  profiláctica, 945c
  resistencia, 940c
Cefdinir, 229c, 941
Cefepima
  efectos secundarios, 942
  indicaciones, 940c, 941
  infección por
    bacterias gramnegativas, 1026
    Citrobacter, 1035
    Enterobacter, 1034
    P. aeruginosa, 808c, 1045c
  infecciones intraabdominales, 767c
  meningitis, 887c, 889, 889c
  neumonía
    extrahospitalaria, 808c
    vinculada con la atención de la salud, 767c, 812c
  neutropenia febril, 491
  osteomielitis, 840c
  resistencia, 933, 940c
  septicemia/choque séptico, 767c, 780c, 1757c
Cefixima, 937c, 941, 1009c
Cefoperazona, 941
Cefotaxima
  artritis bacteriana no gonocócica, 835
  endocarditis infecciosa, 821, 823
  enfermedad de Lyme, 1153, 1153f
  epiglotitis, 234, 1011
  indicaciones, 941
  infecciones
    gonocócicas, 1009c
    intraabdominales, 767c
    meningocócicas, 1000
    neumocócicas, 952
  leptospirosis, 1145c
  meningitis, 887c, 889, 889c, 952, 1011
  neumonía extrahospitalaria, 767c, 808c
  peritonitis, 288, 847, 2065
  resistencia, 933
  septicemia/choque séptico, 1757c
Cefotetan
  enfermedad pélvica inflamatoria, 878c, 879
  indicaciones, 940c, 941
  infecciones por bacterias anaeróbicas, 1101
  profiláctico, 945c
  resistencia, 940c, 1026, 1101
Cefoxitina
  enfermedad pélvica inflamatoria, 878, 878c, 879
  gangrena gaseosa, 832c, 991c
  indicaciones, 940c, 941
  infecciones
    bacterianas anaeróbicas, 1101
    gonocócicas, 1009c
    intraabdominales, 767c
    piel y tejidos blandos, 832
  infecciones por micobacterias no tuberculosas, 205e-8
  mordeduras, 167e-2, 167e-3c
  peritonitis, 848
  profiláctica, 945c
  resistencia, 940c, 1026, 1101
Cefpiroma, 941
Cefpodoxima, 808c, 937c, 941
Cefprozilo, 941
Ceftarolina
  acción, 961
  endocarditis infecciosa, 823
  indicaciones, 940c, 941
  infección por MRSA, 933, 961, 962c
  resistencia, 940c
Ceftazidima
  artritis bacteriana no gonocócica, 835
  indicaciones, 940c, 941
  infección por *P. aeruginosa*, 1045c
  infecciones intraabdominales, 767c
  melioidosis, 1045c
  meningitis, 887c
  muermo, 1045c
  neumonía extrahospitalaria, 767c, 812c
  neutropenia febril, 103e-23, 491, 1045c
  osteomielitis, 840c
  resistencia, 940c
Ceftizoxima, 1009c, 1091c
Ceftriaxona
  absceso epidural, 780c
  actinomicosis, 1091c
  artritis bacteriana no gonocócica, 835
  chancroide, 880c, 1013
  donovanosis, 198e-2
  embarazo y lactancia, 937c
  endocarditis infecciosa, 767c, 780c
    Bartonella, 823c
    enterocócica, 821
    estreptocócica, 822c, 823
    HACEK, 183e-1, 183e-2c, 822c
  endocarditis por *Bartonella*, 1081c
  enfermedad
    de Lyme, 836, 1153, 1153f
    de Whipple, 1093-1094
  enfermedad pélvica inflamatoria, 878c
  epididimitis, 872
  epiglotitis, 235, 1011
  fiebre
    entérica, 1052c
    recurrente, 1148, 1148f
  indicaciones, 940c

Ceftriaxona (*Cont.*)
infección por
Nocardia, 1087
Shigella, 1058c
infecciones
enterocócicas, 975c, 976
gonocócicas, 835, 872, 1008, 1009c
intraabdominales, 767c
intracraneales, 780c
meningocócicas, 1000
neumocócicas, 952
profundas de cuello, 235
infecciones por *Salmonella* no tifoídica, 1054c
interacciones con fármacos, 939c
leptospirosis, 1145c
meningitis, 767c, 780c, 887c, 889, 889c, 952, 1011
neumonía extrahospitalaria, 767c, 808c, 812c
osteomielitis, 840c, 841c
otitis media, 229c
peritonitis, 847, 848
profiláctica, 826c, 889
profilaxia para meningococo, 1003
púrpura fulminante, 780c
resistencia, 872f, 933, 940c
septicemia después de esplenectomía, 780c
septicemia/choque séptico, 1757c
sífilis, 1139
usos empíricos, 767c, 780c
Cefuroxima
embarazo y lactancia, 937c
enfermedad de Lyme, 1153, 1153f
epiglotitis, 234
indicaciones, 941
infección por mordeduras, 167e-2
infecciones intraabdominales, 767c
neumonía extrahospitalaria, 808c
otitis media, 229c
Ceguera. *Véase* Visual, pérdida
a los colores, 197, 2629
de los ríos. *Véase Onchocerca volvulus*/oncocercosis
nocturna, 96e-1c, 96e-6, 1946c
Celecoxib
gota, 2234
interacciones farmacológicas, 43
osteoartritis, 2232
poliposis, 539
variaciones genéticas en respuesta, 39c
Celiaca, enfermedad (enteropatía por gluten), **1940**
características clínicas, 1940
ataxia, 2626
diarrea, 1940, 1942
neuropatía, 2683
orales, 236, 237
complicaciones, 1942, 2347, 2366
consideraciones genéticas, 373e-7, 373e-8c, 1941-1942, 2347c
diagnóstico, 1941c, 1942
biopsia de la mucosa del intestino delgado, 1939, 1940c, 1941f, 1942
prueba anticuerpos tTg, 2347
radiografía con bario, 1939f
enfermedades asociadas, 1942
APS-2, 2346c, 2347, 2347c
dermatitis herpetiforme, 1942
diabetes, 1942
etiología, 1940-1942
factores ambientales, 1940
incidencia, 269, 1940
inmunología, 372e-23, 372e-24c
malabsorción de cobalamina, 645
patología, 269
resistente, 1942
restricción del gluten, 1942
tratamiento, 263, 272
Célula
oxíntica, 1911, 1911f
parietal, 1911, 1912f, 1913
Células
B, factor activador, 2166
bipolares, anticuerpos contra, 614c
blanco, 81e-1, 81e-4f, 395f
clave, 873, 874, 875f
cooperadoras naturales, 2115-2116
"de cambio", 396, 396f
endodérmicas extraembrionarias, 453c
espumosas, 291e-2, 365
fusiformes, tumor, 372
germinales embrionarias, 453, 453c
gigantes, tumor, 119e-3, 609c
intercaladas, 332e-5f, 332e-9
lacunares, 81e-11f
monopotenciales, 454
mordidas, 655
múltiples linajes-diferenciación fortalecidas por la tensión, 453c
nodales, 273e-1, 273e-3, 1466
plasmocitoides dendríticas, 1, 372e-6, 372e-7c. *Véase también* Células dendríticas
precursoras, 454
principales, 64e-2f, 304, 332e-5f, 332e-9, 1914
progenitoras, 89e-4f, 454
unipotentes, 454, 454f
Células basales, carcinoma (BCC)
características clínicas
color, 364-365, 364c
distribución, 341c, 342f, 500
morfología, 76e-5f, 341c, 500
consideraciones genéticas, 500
detección, 483
epidemiología, 500
etiología, 500
evolución natural, 501
exposición a la luz solar, 387, 500
factores de riesgo, 500
fisiopatología, 387, 500
metastásico, 501
micronodular, 500
morfeaforme (fibrótico), 500
nodular, 500
pigmentada, 500
prevención, 502
superficial, 500
tratamiento, 102e-5c, 386, 500, 501-502
Células cancerosas
activación de la telomerasa, 102e-3
adicción del oncogén, 102e-6
alteraciones de la estructura de la cromatina, 102e-7-102e-8, 102e-8f
angiogénesis tumoral. *Véase* Angiogénesis, tumoral
apoptosis, 102e-1c, 102e-8-102e-10, 102e-9f, 103e-6, 103e-7f
autofagia, 102e-10
biología, **102e-1**
características fenotípicas, 102e-1c
ciclo celular, 102e-1-102e-2, 103e-8
cinética/curva de crecimiento de Gompertzian, 102e-2, 103e-2, 103e-3f
diferenciación, 103e-6
evasión del sistema inmunitario, 102e-1c
expresión génica, 102e-1c, 102e-7-102e-8, 102e-8f
incapacidad para la diferenciación, 102e-1c
inducción de la diferenciación, 103e-6
invasión de tejidos, 102e-1c, 102e-10
latencia, 103e-6
letalidad sintética, 102e-6f
metabolismo, 102e-12-102e-13, 102e-13f
mutaciones, 101e-8, 102e-1
necrosis, 102e-10
pérdida de senescencia replicativa, 102e-1c, 102e-3
plasticidad, 102e-12
resistencia, 102e-12
vías de transducción de señales, 102e-3-102e-7, 102e-4f
Células dendríticas
asma, 1672
definición, 372e-1
diferenciación hematopoyética, 89e-3f, 372e-6, 372e-9f
foliculares, 135e-9, 1232
funciones, 372e-5f, 372e-6, 372e-7c, 372e-14f
infección por VIH, 1238
mieloides, 372e-6, 372e-7c
neoplasias, 135e-8-135e-9
plasmacitoide 1, 372e-6, 372e-7c
Células epiteliales
alta resistencia, 332e-9
gástricas, 1911-1914
inmunidad innata, 372e-7c
intestinales, 86e-7, 1933
patógenos, 145e-4-145e-5, 145e-4f
vías respiratorias, asma, 1673, 1674
Células madre, 89e-2, 453c
adiposas, 453c
adultas, 453
aisladas, 453c
autorrenovación, 89e-2-89e-4, 89e-4f, 453-454
biología, **453**
cancerosas, 102e-11, 102e-12f, 103e-2
cardiacas, 453c
cordón umbilical, 89e-3-89e-4, 90e-2, 139e-2, 453c
cultivo, 453, 453c
de colon, 453c
de pulpa dental, 453c
derivadas de
líquido amniótico, 453c
orina, 453c
dirigidas a diferenciación, 455
división celular, 89e-1, 454
estabilidad de genotipo/fenotipo, 454
estado quiescente, 89e-2
factor (SCF), 372e-11c
facultativas, 454-455
folículo capilar, 453c
fuente de la etapa de desarrollo, 454f
funciones, 89e-1, 89e-1f
genómicas y proteómicas, 455
hematopoyéticas. *Véase* Células madre hematopoyéticas
hepáticas, 453c
hísticas, 453
imágenes, 90e-3
ingeniería de tejidos, 92e-1
inmortalidad, 454
intestinales, 453
multipotenciales, 90e-2, 453c, 454, 454f
mutaciones de DNA mitocondrial, 85e-10
neurales, 90e-3, 453c
neurológicas, 444e-7
nicho, 89e-2
oligopotenciales, 454, 454f
plasticidad, 454-455
pluripotenciales, 413
pluripotentes, 90e-2, 92e-1, 444e-7, 453c, 454, 454f
potencia, 453, 454f
proliferación, 454
pulmonares, 453, 453c
regulación génica, 454
relación con cáncer, 89e-4
renales, 453c
reprogramación nuclear, 454
residentes, 453
somáticas no restringidas, 453c
totipotenciales, 454
transdiferenciación, 90e-2, 454-455
unipotenciales, 454
Células madre embrionarias, 454-455
aspectos éticos, 90e-4
ingeniería de tejidos, 92e-1
paciente específico, 454
potencia, 454f
recursos, 90e-1-90e-2, 453c
regulación, 455
reparación de tejidos, 90e-1-2
Células madre hematopoyéticas, **89e-1**, 392
angiogénesis tumoral, 102e-14f, 102e-15f
autorregeneración, 89e-2-89e-4, 89e-4f
biología del desarrollo, 89e-1
capacidad excesiva, 89e-2
características, en HSCT, 139e-1. *Véase también* Células madre hematopoyéticas, trasplante (HSCT)
circulantes, 89e-1-89e-2
diferenciación, 89e-2, 89e-3f
división celular, 89e-1
funciones, 89e-1, 89e-1f
microambiente, 89e-2

movilidad, 89e-1-89e-2
quiescencia, 89e-2
Células madre hematopoyéticas, trasplante (HSCT), **139e-1**
ALL, 139e-5-139e-6, 139e-5c
alogénicas, 103e-7, 139e-1, 919
amiloidosis, 722
AML, 139e-5, 139e-5c, 684-685
anemia aplásica, 139e-2, 139e-5, 139e-5c, 666
autólogas, 103e-7, 139e-1, 919
cáncer
mamario, 139e-6, 531
testicular, 139e-6
categorías, 139e-1-2
células madre de sangre periférica, 139e-1-139e-2
CLL, 139e-5c, 139e-6, 703
CML, 139e-5c, 139e-6, 692-693, 693c
complicaciones
cistitis hemorrágica, 1798
complicaciones directas tardías, 139e-3
enfermedad de injerto contra hospedador. *Véase* Injerto contra hospedador, enfermedad (GVHD)
fracaso del injerto, 139e-3
infecciones, **919**
bacterianas, 919-920, 1084
CMV, 1191c, 1192
fuentes y aparición, 139e-4, 920c
micóticas, 920-921
profilaxia, 139e-4, 139e-4c
riesgos, por tipo de trasplante, 920c
virales, 921-923, 921c, 1185, 1208
lesión renal microangiopática, 1864, 1864c
neuropatía, 2685
quimiorradiotoxicidad directa temprana, 139e-3
tardías, 623-624, 624c
deficiencia de piruvato cinasa, 654
drepanocitosis, 139e-2, 139e-5, 636
enfermedades
autoinmunitarias e inflamatorias, 372e-31
no malignas, 139e-5
hemoglobinopatías, 139e-5, 639
hemoglobinuria nocturna paroxística, 662
hemorragia alveolar difusa posterior, 245
ictericia posterior, 285
injerto, 139e-2-139e-3
inmunización en receptor, 928-929, 929c
linfoma
de Hodgkin, 139e-5c, 139e-6
difuso de linfocitos B grandes, 706
no Hodgkin, 139e-5c, 139e-6
mielodisplasia, 139e-5c, 139e-6, 671
mielofibrosis primaria, 676
mieloma múltiple, 139e-5c, 139e-6, 717
mucopolisacaridosis, 432e-6
osteopetrosis, 426e-4
procedimiento, 139e-2
recolección de médula ósea, 139e-1, 139e-2
recurrencia postrasplante, 139e-6
regímenes preparativos, **139e-2**
sangre del cordón, 139e-2, 919
SCID, 139e-2, 139e-5, 139e-5c, 2108
talasemia, 139e-2, 139e-5, 139e-5c, 639
tasas de supervivencia posteriores, 139e-5c
trastornos
fagocíticos, 423
por inmunodeficiencia, 139e-5
Células madre, tratamiento, **90e-1**
aspectos éticos, 90e-4
diabetes mellitus, 90e-2-90e-3
enfermedad
cardiaca isquémica, 90e-2
de Huntington, 444e-7-8
hepática, 90e-3
estrategias, 90e-1, 90e-1f
fuentes de células, 90e-1-90e-2, 444e-7
PD, 444e-7, 2617
trastornos neurológicos, 90e-3
Celulitis
auricular, 228
bacterias anaerobias, 995, 1099
diagnóstico, 830
diferencial, 366
E. coli, 1028-1029
estreptocócica, 830, 967-968
etiología, 828c, 830
fisiopatología, 827f, 830
H. influenzae, 1011
Nocardia, 1085, 1087c
pacientes con cáncer, 485-486
periorbitaria, 207, 830
quemaduras, 166e-2, 166e-2f
tratamiento, 832c, 965c
Cemento, 236
Centers for Disease Control and Prevention (CDC), guía para el control de la infección y vigilancia, 912c, 913
sitio *Vaccines & Immunizations*, 791
Centrómero, proteínas relacionadas, 372e-24c, 2157c
Cenurosis, 1435
Cepacia, síndrome, 487, 1045c, 1048, 1697
Cercariosis cutánea, 829, 1426
Cerebral, lesión
posterior a derivación cardiaca, 463e-2-463e-3, 463e-2f
posterior a trasplante de órganos sólidos, 463e-3
tratamiento con células madre, 90e-3
traumática. *Véase* Cefálica, lesión
Cerebral posterior, arteria
fetal, 2574
lesión en territorio, 179, 183
oclusión, 199, 2574-2575, 2575f, 2580f
territorio, 2572f, 2575f
Cerebritis, 901
Cerebro
atrofia, 75-76, 76f
cara
inferior, 2575f
lateral, 2573f
medial, 2574f
corte coronal, 2572f
hemisferios cerebrales, 176f, 2572f, 2573f, 2574f
hendido, síndrome, 2607
metástasis, 1792
microbiota intestinal, 86e-7-86e-8
Cerebrovascular, enfermedad, **2559**. *Véase también* Apoplejía
anomalías vascular, 2585-2586
consideraciones globales, 11c, 2559
convulsiones por, 2547
definición, 2559
demencia relacionada con, 170, 172, 173c, 2602
estudio del paciente, 2560, 2560f
estudios de imagen. *Véase* Neuroimágenes
incidencia, 2559
muertes, 6e-1c, 11
mujeres, 6e-2f
tipos, 2559
Cerivastatina, 246e-3c
Certolizumab
artritis enteropática, 2179
artritis reumatoide, 2145, 2146c
efectos adversos, 422, 2146c
IBD, 1961
Ceruloplasmina, 2519, 2520c
Cervicitis mucopurulenta
C. trachomatis, 1168-1169, 1170c
diagnóstico, 876, 1005
etiología, 870c, 876, 876f
gonocócica, 1005
tratamiento, 876
Cesárea, 50
CESD (enfermedad por almacenamiento de ésteres de colesterol), 432e-4c, 432e-5, 2443
Cesio, exposición, 263e-3c, 263e-6c
Cestodos/infecciones por cestodos, 255e-1-255e-2, **1430**
coenurosis, 1435
Diphyllobothrium latum (tenia del pescado), 245e-2c, 1434
Dipylidium caninum/dipilidiosis, 1435
Echinococcus. *Véase* Equinococosis (hidatidosis)
esparganosis, 1435
Hymenolepiasis diminuta, 1434
Hymenolepiasis nana (tenia enana), 245e-2c, 246e-11, 1434
Taenia. *Véase Taenia saginata* (tenia bovina), infección; *Taenia solium* (tenia porcina), infección
Cetoacidosis
alcohólica, 299, 318-319
diabética. *Véase* Cetoacidosis diabética (DKA)
mal olor, 242
náusea y vómito, 259
Cetoacidosis diabética (DKA), **2418**
complicaciones, 2420
diagnóstico, 64e-1, 2418, 2418c
fisiopatología, 318, 2418, 2418c
hiponatremia, 299
hipopotasemia, 305
manifestaciones clínicas, 2418, 2418c
prevención, 2420
tratamiento, 64e-1-64e-2, 318, 2419-2420, 2419c
Cetólidos, 931, 931c, 934. *Véase también* Telitromicina
CETP (proteínas de transporte de ésteres de colesterilo), 2438, 2438f
deficiencia, 2446
inhibidores, 291e-6
Cetuximab
acción y objetivos, 102e-5c, 103e-21, 103e-21c
cáncer
cabeza y cuello, 505
colorrectal, 102e-5c, 103e-21, 103e-21c, 543
carcinoma escamoso celular, 102e-5c
efectos secundarios, 103e-26, 380, 505, 543, 1798
enfermedad de Ménétrier, 1932
variaciones genéticas en respuesta, 39c, 41
Cevimelina, 241
CF. *Véase* Fibrosis quística (CF)
CFM (microscopia confocal de láser por fluorescencia), 1668
CFTR, mutaciones del gen
fibrosis quística, 145e-5, 429f, 435, 480e-5, 1697-1698, 1698f
infecciones por *Aspergillus*, 1346
pancreatitis, 2092, 2098-2099
pruebas genéticas, 480e-5
resistencia a fiebre tifoidea, 145e-3, 442
tipos, 435
CGD. *Véase* Granulomatosa crónica, enfermedad (CGD)
CGH (hibridación genómica comparativa), 83e-3, 83e-3c
CGRP (péptido relacionado con el gen de calcitonina), 444e-3, 2469
Chagas, enfermedad
características clínicas, 1394f, 1395
diagnóstico, 245e-2, 245e-4c, 245e-6c, 1395
diferencial, 1904
epidemiología, 245e-4c, 1395
infección por VIH, 1265
manifestaciones cardiacas, 1471, 1471c, 1495, 1560
patología, 1394, 1394f
prevención, 1396
relacionada con transfusión, 138e-6, 1394
tratamiento, 246e-8, 246e-11, 1395-1396, 1560
Chagoma, 1395
Chagres, virus, 1309c
Chal, signo, 2195
Chalazión, 199
Champú con azufre, para tiña versicolor, 350c
Chancro
sifilítico, 25e-4f, 76e-9f, 237, 238c, 1134, 1134f
tripanosómico, 25e-12f, 1397
Chancroide
características clínicas, 76e-11f, 879f, 880c, 1012-1013, 1012f
consideraciones globales, 879
diagnóstico, 881, 1013
epidemiología, 879, 1012
etiología, 1012
infección por VIH, 1259
linfadenopatía, 408
tratamiento, 880c, 881, 1013

Chandipura, virus, 1310c, 1316
Chao1, 86e-4
Chapare, virus, 1306c
Charcot
  articulación (artropatía neuropática), 1136, 2243-2244, 2243c, 2243f
  pie, 845, 845f
  tríada, 1891, 2083
Charcot-Leyden, cristales, 270, 422, 1348
Charcot-Marie-Tooth (CMT), enfermedad
  consideraciones genéticas, 434, 435, 436c, 444e-1, 2678
  diagnóstico, 2678
  manifestaciones clínicas, 2678
  patogenia, 2678
  tratamiento, 2678
CHARGE (coloboma del ojo, anomalías del corazón, atresia de coanas, retraso, anomalías de genitales y oídos), síndrome, 375e-1, 2108
Charter on Medical Professionalism, 5
Chasquido paricárdico, 286
CHD. *Véase* Cardiopatías congénitas (CHD)
CHD7, deficiencia, 375e-1, 2108
CHD7, mutaciones del gen, 2363, 2364c
Chédiak-Higashi, síndrome
  características clínicas, 236, 357c, 375e-2, 419, 420c
  defectos celulares/moleculares, 372e-6, 419, 420c
  diagnóstico, 81e-1, 81e-7f, 420c, 421f
  tratamiento, 96e-5
CHEK2, gen, mutaciones, 446
Cheyne-Stokes, respiración
  apnea central del sueño, 1726f, 1727
  coma, 1775
  insuficiencia cardiaca, 1504
  paciente con enfermedad terminal, 68, 69c
CHF (insuficiencia cardiaca congestiva). *Véase* Insuficiencia cardiaca (HF)
Chiari, malformación, 2658, 2658f
Chikungunya, infección por virus
  cambio climático, 151e-4-151e-5
  características clínicas, 130c, 134, 837, 1313
  epidemiología, 130c, 134, 151e-4-151e-5, 802, 894, 1313
  reservorio y vectores, 1306c
  tratamiento, 1313
Child-Pugh, clasificación, cirrosis, 1994-1995, 1995c
Child-Turcotte-Pugh (CTP), puntuación, 2069
Chile, 13e-6
Chimpancé, reservorio del VIH, 1219
China, 13e-7, 13e-7f
Chinches, 2750
Chios, virus, 1309c
CHIPS, 956
Chironex fleckeri, picadura, 76e-11f
Chlamydia, 1165-1166, 1166f
Chlamydia psittaci, 1172-1173
Chlamydia trachomatis, 1165-1166
  infecciones
    anorrectal, 881
    artritis reactiva, 1168
    durante el embarazo, 1169
    enfermedad pélvica inflamatoria. *Véase* Pélvica, enfermedad inflamatoria (PID)
    genitales, **1167**
      cervicitis mucopurulenta, 1168-1169
      detección, 29c, 882, 1172
      diagnóstico, 150e-6, 771, 1170-1171, 1170c
      epidemiología, 869, 1167
      epididimitis, 872, 1168
      espectro, 1167
      incidencia, 869
      linfogranuloma venéreo. *Véase* Linfogranuloma venéreo (LGV)
      patogenia, 1166-1167
      proctitis, 1168, 1169
      síndrome uretral en la mujer, 1169
      tratamiento, 871, 872c, 1171
      uretritis, 870, 872, 1167-1168
    pacientes inmunodeprimidos, 489, 489c
    perihepatitis, 1169
    prevención, 1171-1172
    recién nacidos, 1169, 1170c, 1171
    tracoma, 199, **1172**
Chlamydophila pneumoniae, infecciones, **1173**
Choclo, virus, 1307c
Cholera gravis, 1061, 1063
Choose My Plate, 95e-5, 95e-6c
CHOP, régimen, 705-706
Choque cardiógeno, **1759**
  características
    clínicas, 1760
    fisiológicas, 1748c
  compresivo, **1750**
  diagnóstico, 1759-1760, 1761f
  etiología, 1759, 1760c
  fisiopatología, 1759, 1759f
  incidencia, 1759
  infarto del miocardio, 1608
  insuficiencia
    mitral, 1762
    ventricular derecha, 1762
  miocarditis, 1762
  patrones hemodinámicos, 1762c
  perfil del paciente, 1759
  pronóstico, 1762
  rotura
    pared libre, 1762
    tabique interventricular, 1762
  tiempo, 1759
  tratamiento, 1760-1762, 1761f
  yatrógeno, 1764
Choque hipovolémico, **1748**
  características fisiológicas, 1748c
  diagnóstico, 1748
  manifestaciones clínicas, 21c, 298, 393, 1748
  patrones hemodinámicos, 1762c
  predictores de la respuesta a los líquidos, 1729, 1731f, 1732f
  tratamiento, 1749-1750
  valoración inicial, 1729
Choque neurógeno, 1748c, **1750**
Choque tóxico, síndrome (TSS)
  clostridios, 991c, 994-995
  diarrea, 267
  estafilocócico
    diagnóstico, 959
    exantemas, 130c, 134
    manifestaciones clínicas, 130c, 363, 782, 959, 959c
    patogenia, 124, 372e-19, 955, 956
    relacionado con tampón, 959
    tratamiento, 963
  estreptocócico
    definición de caso, 968, 968c
    diagnóstico, 968-969
    epidemiología, 130c
    etiología, 130c, 968-969
    exploración, 130c, 134
    manifestaciones clínicas, 130c, 134, 363, 782, 968, 968c
    tratamiento, 965c, 969c
  etiología, 782
  infecciones focales, 784
  manifestaciones cutáneas, 362c, 363, 782, 1755
Choque traumático, 1748c, **1750**
CHRNA4, gen, mutaciones, 2545c
Chromobacterium violaceum, 183e-3
Chronic Care Model, 12e-3, 12e-3f
Chryseobacterium indologenes, infecciones, 183e-2c, 183e-3
Chryseobacterium meningosepticum, infecciones. *Véase Elizabethkingia meningoseptica,* infecciones
Churg-Strauss, síndrome. *Véase* Granulomatosis eosinofílica con poliangitis (síndrome de Churg-Strauss)
Chvostek, signo, 315
Cianocobalamina, cobalamina, deficiencia, 648
Cianosis, **248**
  cardiopatía pulmonar, 1506
  central, 249, 249c, 1442
  diagnóstico diferencial, 248
  estudio del paciente, 249
  etiología, 248-249c
  exposición al frío, 249
  fisiopatología, 248-249
  grado, 248
  periférica (acrocianosis), 249, 249c, 1442
Cianuro, intoxicación
  características clínicas, 262e-7, 473e-11c
  complicaciones, 1782
  diagnóstico diferencial, 262e-7
  mecanismos, 248, 262e-7, 473e-11c
  pronóstico, 262e-8
  terrorismo químico, 262e-1, 262e-1c, 262e-7
  tratamiento, 262e-7-262e-8, 262e-8c, 473e-11c
Ciática, 121, 2222, 2222f
Ciclina B1, 372e-25c
Ciclo
  celular
    células cancerosas, 102e-1-102e-2, 102e-1c
    puntos de control, 101e-3, 102e-1-102e-2
    replicación del DNA, 427
    segregación del DNA mitocondrial, 85e-2
  circadiano, 400e-6
  menstrual
    duración, 400e-6
    fase folicular, 2378-2379, 2379f
    fase lútea, 2379, 2379f
    integración hormonal, 400e-5, **2378**, 2378f
Ciclobenzaprina, 119, 473e-10c, 2672
Ciclofosfamida
  acción, 103e-8
  cáncer
    mama, 530
    pulmonar, 522
  CLL, 703
  crioaglutinemia, 659
  degeneración cerebelar, 618
  durante el embarazo, 124e-4
  efectos adversos, 103e-8, 103e-9c, 2130c, 2132, 2163
    cáncer de vejiga, 575, 622-623, 2182
    cardiovasculares, 621, 1563
    cistitis, 622-623, 1798
    cutáneos, 361, 379
    infertilidad, 623, 2365
    insuficiencia ovárica, 2132
    leucopenia, 2182
    mayores, 2182c
    náusea y vómito, 103e-2
    neurológicos, 1793
    pulmonar, 621
    trastornos de uñas, 380
  encefalitis paraneoplásica, 617
  enfermedad trofoblástica gestacional, 124e-5, 597
  esclerosis sistémica, 2163
  feocromocitoma maligno, 2331
  fotoalergia, 390
  granulomatosis
    con poliangitis, 2184-2185
    eosinófila con poliangiítis, 1686, 2187
  hepatotoxicidad, 2025
  interacciones farmacológicas, 2130c
  linfoma
    de Burkitt, 706
    gástrico, 536
  miastenia grave, 2705
  miopatía inflamatoria, 2201
  MS, 2672
  nefritis lúpica, 1838
  neumopatía intersticial, 1711
  pénfigo vulgar, 371
  penfigoide
    bulloso, 372
    de mucosas, 374
  preparación de HSCT, 139e-2
  púrpura trombocitopénica, 729

sarcoma de Ewing, 119e-4
síndrome de Behçet, 2194
SLE, 2130c, 2132
vasculitis, 2182
Ciclooxigenasa (COX), 126, 1912, 1914f
inhibidores, 92-93, 126, 746f. *Véase también* Ácido acetilsalicílico
Ciclooxigenasa 2 (COX-2), inhibidores. *Véase también* Antiinflamatorios no esteroideos (NSAID)
asma, 1679
dolor, 91-92
efectos adversos, 92, 310, 1912
enfermedad por úlcera péptica, 277
fiebre, 126
interacciones farmacológicas, 43
osteoartritis, 2232, 2232c
prevención
cáncer colorrectal, 477
ulceraciones inducida por NSAID, 1923-1924
síndromes de poliposis, 538
Ciclopirox, 347
Ciclos rápidos, en trastorno bipolar, 2717
Ciclosarina, 262e-4. *Véase también* Neurotóxicas, sustancias
Cicloserina, 96e-4, 205e-6, 1116c
Ciclosporina
acción, 1828, 1829c, 1960, 2071
anemia aplásica, 666-667
angioedema, 2119
artritis psoriásica, 2177
contraindicaciones, 348
dermatitis atópica, 354c
efectos adversos, 348c, 667, 1829c, 1961, 2071
cáncer de piel, 388
carcinogenicidad, 477c
convulsiones, 1961, 2547c
gota, 2218c
hiperplasia gingival, 237
hiperpotasemia, 310
hipertensión, 1617c
hirsutismo, 332
miopatía, 2218c
nefrotoxicidad, 1828-1829, 1856c, 1862, 1864, 2071
neurológicos, 1793
osteoporosis, 2492
síndrome de hiperfusión, 463e-2f
trombocitopenia, 729
epidermólisis ampollosa adquirida, 374
fotoalergia, 390
glucoproteína P, 34c
hemoglobinuria paroxística nocturna, 662
IBD, 1960-1961
inmunodepresión después de trasplante
hepático, 2071
renal, 1828, 1829c
interacciones farmacológicas, 34c
azitromicina, 246e-4c
azoles, 246e-3c
cloroquina, 246e-1c
digoxina, 42c
estatinas, 2199
metabolismo, 34c, 42
miopatías inflamatorias, 2201
psoriasis, 348, 348c, 354c
síndrome de Behçet, 2194
SJS/TEN, 383
SLE, 2133
urticaria, 2119
vigilancia terapéutica, 2764c
Ciclotímico, trastorno, 2717
Ciclooxigenasa 3 (COX-3), 126
Cidofovir
acción, 215e-7, 897
adenovirus, 1208
efectos adversos, 897, 1804
encefalitis viral, 897
farmacología, 215e-7
infección por CMV, 215e-2c, 215e-7, 922, 1194, 2657
infecciones por
HHV-6, 922
HSV, 1182-1183
molusco contagioso, 220e-1
profilaxia de la infección por CMV en infección por VIH, 1252c
viruela, 261e-6
CIDP (polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica), 2696c, **2698**
Ciempiés
dermatitis, 2750
picaduras, 2750
Ciencia médica, 1
Ciervos, virus, 220e-1c
Cifoescoliosis, 47e-2, 118
Cifoplastia, 2503
Cigarrillos, fumar, 476
Cigomicosis. *Véase* Mucormicosis
Ciguatera, intoxicación, 267, 2742, 2742c
CIITA, 373e-3
Cilancetrón, 1970
Cilindros
anchos, urinarios, 294
cerosos, urinarios, 294
granulares, 62e-11f
urinarios, 62e-11f-62e-12f, 294
Cilio, 1851f
Cilostazol, 1645
Cimetidina
acción, 332e-8
efectos adversos
artralgias, 2218c
disfunción del nódulo SA, 1467c
disfunción eréctil, 1920
hepatitis colestásica, 284
miopatía, 462e-20
trombocitopenia, 727c
enfermedad por úlcera péptica, 1920, 1920c
gastrinoma, 2337
GERD, 263
interacciones farmacológicas, 42c
altretamina, 103e-9c
cloroquina, 246e-1c
difenilhidantoinato, 1920
inhibidores de PDE-5, 328
macrólidos, 939c
mebendazol, 246e-3c
metronidazol, 246e-5c
prazicuantel, 246e-12
quinidina, 246e-6c
quinina, 246e-13
teofilina, 1920
warfarina, 1920
premedicación
para antiveneno, 2737
para taxanos, 103e-15
síndrome carcinoide, 566
Cinarizina, 2611
Cinasa, inhibidores, 102e-3-102e-4, 102e-4f, 103e-18c, 103e-19, 2307. *Véanse también fármacos específicos*
Cinasa de mevalonato, 372e-8c
Cinasas, 102e-3
dependientes de ciclina, 102e-1
inhibidores, 102e-1
Cinc, 96e-9
absorción, 96e-9
consumo recomendado, 95e-3c
deficiencia
características clínicas, 96e-9, 96e-9c, 461
con deficiencia de vitamina A, 96e-6
consideraciones globales, 96e-9, 461
riesgo de cáncer esofágico, 533
tratamiento, 461
degeneración macular, 205
enfermedad de Wilson, 2520-2521, 2520c, 2625
funciones, 96e-9
nivel superior de consumo tolerable, 96e-9c
toxicidad, 96e-9c, 96e-10
Cinc, suplementos
deficiencia de cinc, 96e-9
efectos secundarios, 215
encefalopatía hepática, 2066
parenterales, 98e-6c
trastornos olfatorios, 216
CINCA (síndrome neurológico o cutáneo y articular infantil crónico), 372e-8c
Cinetosis, 62, 259, 260, 260c
Cíngulo, corteza, 180
Cininógeno de peso molecular alto, deficiencia, 733c
Cintura/cadera, cociente, 2392
Ciprofloxacina
acción, 931c, 933, 943
artritis
bacteriana no gonocócica, 835
gonocócica, 835
carbunco, 261e-3, 261e-5c
chancroide, 880c, 1013
cólera, 1064
diarrea infecciosa, 268, 857c
efectos adversos, 203, 246e-6c, 943, 2023, 2025c
fascitis necrosante, 832c
fiebre entérica, 1052c
fiebre Q, 1162
indicaciones, 246e-6c, 941c, 943
infección en pacientes con cáncer, 491
infecciones
intraabdominales, 767c
quemaduras, 166e-3
infecciones por
Aeromonas, 183e-2, 183e-2c
Bartonella, 1081c
Campylobacter, 1061
clostridios, 991c
Legionella, 1020c
mordeduras, 167e-3, 167e-3c, 832c
P. aeruginosa, 808c, 1045c
Salmonella no tifoídica, 1054c
Shigella, 1057, 1058c
interacciones farmacológicas, 246e-6c
microbiota intestinal, 86e-7
neumonía
extrahospitalaria, 767c, 808c
vinculada con la atención a la salud, 812c
neutropenia febril, 103e-23
osteomielitis, 840c, 841c
otitis externa, 229
pericondritis, 228
pielonefritis, 867
profilaxia
bronquiectasias, 1696
infecciones por *Salmonella*, infección por VIH, 1252c
peritonitis, 847
peste, 1075c
resistencia
Campylobacter, 1061
E. coli, 862
mecanismos, 931c
S. pneumoniae, 807
tasas, 941c
septicemia/choque séptico, 1757c
tratamiento de la peste, 261e-5, 261e-5c, 1075
tularemia, 261e-5c, 261e-7
Ciproheptadina
angioedema, 2119
prevención de la migraña, 2593
síndrome
carcinoide, 566
de Cushing, 2273
serotonínico, 473e-13c
vómito cíclico, 261
sobredosis/intoxicación por alcaloide de ergot, 473e-8c
urticaria, 2119
CIRCI (deficiencia de corticosteroides relacionada con enfermedad grave), 1755, 1757
Circonio, 367
Circuncisión, riesgo de infección por VIH, 1221
Circunferencia de la parte media del brazo, 462
Cirrosis
alcohólica, 2058-2059, 2059f, 2075. *Véase también* Hepatopatía alcohólica

Cirrosis (*Cont.*)
biliar. *Véase* Cirrosis biliar
biopsia hepática, 366e-3f, 366e-4f
carcinoma hepatocelular, 545, 545c
cardiaca, 2062
causas, 2058, 2059c
complicaciones, **2062**, 2062c
anomalías hematológicas, 2067
ascitis. *Véase* Ascitis
coagulopatía, 2067
desnutrición, 2066
encefalopatía. *Véase* Encefalopatía, hepática
esplenomegalia, 2064
hiperesplenismo, 2064
hipertensión portal. *Véase* Hipertensión portal
lesión renal aguda, 1800, 1809-1810
osteopatía, 2067
peritonitis bacteriana espontánea, 2065-2066
síndrome hepatorrenal, 1800, 1809-1810, 2066
consideraciones globales, 2059-2060
criptógena, comparada con hepatitis autoinmunitaria, 2051
deficiencia de α_1-AT, 2062
definición, 2031, 2058
enfermedad de Wilson, 2062
estadificación, 1994-1995, 1995c
fibrosis quística, 2062
hepatitis autoinmunitaria, 2060
infección por
HBV, 2060
HCV, 2059-2060
Laennec, 282
manifestaciones clínicas, 2058
ascitis, 286f, 287
atrofia testicular, 2366
cianosis, 249
derrame pleural, 1717
diarrea, 269
edema, 252, 252c
esplenomegalia, 411
ginecomastia, 2366
hiponatremia, 299
ictericia, 284
varices esofágicas, 277
marcador tumoral, 473c
NAFLD/NASH, 2054-2055
patogénesis, 286
patología, 2058
posnecrótica, comparada con hepatitis autoinmunitaria, 2051
recurrente, después de trasplante renal, 2073-2074
trasplante hepático, 2068, 2068c
trastornos de la coagulación, 739
tratamiento, 1995, 2060
valoración física, 282-283
Cirrosis biliar, **2060**
características clínicas, 284, 2061
comparada con hepatitis autoinmunitaria, 2051
diagnóstico, 284, 366e-3f, 2061
enfermedades relacionadas, 545
epidemiología, 2060
fisiopatología, 372e-24c
manifestaciones cutáneas, 360, 360c, 365, 2061
patología, 366e-3f, 2060-2061
recurrencia, después del trasplante hepático, 2073-2074
secundaria, coledocolitiasis, 2084
trastornos de la coagulación, 739
tratamiento, 2061
Ciruela pasa, jugo, 62c
Cirugía
antirreflujo, 263
bariátrica
complicaciones, 2398, 2690
diabetes mellitus tipo 2, 2417
NALFD, 2057
procedimientos, 2398, 2398f
resultados, 2398
síndrome metabólico, 2453
de disminución del volumen pulmonar, 1706
torácica asistida por video, 1668-1669
Cirugía endoscópica transluminal a través de orificios naturales (NOTES), 346e-1v, 1881, 1883, 1886f
Cisaprida, 42c
Cisplatino
acción, 103e-12
cáncer
cabeza y cuello, 505
cervical, 596
gástrico, 535
pulmonar, 517-518, 518c, 520c, 521c, 522
testicular, 590, 591
vesical, 577
carcinoma
células escamosas, 502
hepatocelular, 550
primario de origen desconocido, 120e-4
colangiocarcinoma, 553
efectos adversos, 103e-9c, 103e-12, 590
cardiotoxicidad, 1563
disfunción gonadal, 103e-25
fenómeno de Raynaud, 103e-12, 1649
náusea y vómito, 103e-12, 103e-25, 474
nefrotoxicidad, 1804
neurológicos, 607, 607c, 622, 1793, 2686c
pérdida auditiva, 219, 622
síndrome hemolítico-urémico, 1796
enfermedad trofoblástica gestacional, 597
melanoma, 499
osteosarcoma, 119e-3
timoma, 123e-2
tumores
células germinales ováricas, 594
glándulas salivales, 506
Cistatina C, 291, 2759c
Cistationina
sintetasa, 642f, 643
trastornos del metabolismo, 434e-2c
Cistationinuria, 434e-2c
Cistectomía, cáncer vesical, 576-577, 577c
Cisteinil-leucotrienos, 1678
Cisternografía por tomografía computarizada, 440e-2
Cisticercosis
diagnóstico, 245e-6c, 1431-1432, 1431c
etiología, 902
manifestaciones clínicas, 1430-1431
meningitis crónica, 908c
neurológica. *Véase* Neurocisticercosis
tratamiento, 246e-1, 1432
Cistina
cálculos, 1868, 1869f, 1871. *Véanse también* Cistinuria; Nefrolitiasis
trastornos del metabolismo, 434e-2c
Cistinosis, 434e-2c, 435e-1c
Cistinuria
consideraciones genéticas, 332e-7c, 332e-8, 435e-1c, 435e-2
diferente del tipo I, 332e-7c
manifestaciones clínicas, 435e-1c, 435e-2, 1868, 1937
tipo I, 332e-7c
tratamiento, 435e-2
Cistitis. *Véase también* Vías urinarias, infecciones (UTI)
alcalina con depósito, 981
bacteriana, 60e-1
características clínicas, 60e-1, 863
definición, 861
diagnóstico, 865, 865f
E. coli, 60e-1, 1028
epidemiología, 861
hematuria, 294
hemorrágica, 139e-3, 1208, 1798
inducida por quimioterapia, 103e-8
intersticial/síndrome de dolor vesical, **60e-1**
pronóstico, 868
recurrente, 868, 945c
transmisión sexual, 870c
tratamiento, 60e-1, 866-867, 867c
varones, 866
Cistopatía diabética, 2427
Cistoscopia, 60e-4, 587
Cistouretrograma de micción, 1872, 1873
Citalopram
depresión, 64, 2710c, 2716
efectos adversos, 2640c, 2710c, 2716
síndrome de colon irritable, 1969
Citarabina
acción, 682
AML, 682-683, 684
efectos adversos, 380, 607c, 682-683, 2686c
linfoma primario del sistema nervioso central, 602
meningitis neoplásica, 1793
Citidindesaminasa, 103e-23
Citoadherencia, 1371
Citocina(s), **372e-9**
actividad biológica, 372e-10c-372e-13c
asma, 1673-1674
aterosclerosis, 291e-2
bloqueo, 377e-5
deficiencia en la señalización, SCID, 2108
definición, 372e-1
enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, 372e-25c, 372e-27c, 372e-30
expresión, 2114-2115
familias estructurales, 372e-14c
oftalmopatía de origen tiroideo, 2294
pirógenas, 124-125, 125f
producción en el SNC, 125
proinflamatorias
anemia, 630, 630f
asma, 1673-1674
infección por VIH, 1234-1235
respuesta del hospedador a patógenos, 145e-10, 372e-26
síndrome metabólico, 2452
vías de señalización celular, 145e-5, 145e-6f
receptor, cinasa vinculada, 400e-1c
receptores, 372e-15-372e-16, 372e-10-13c, 400e-3-400e-4, 400e-3f. *Véanse también receptores específicos*
recursos y objetivos, 372e-10-372e-13c
secreción, 372e-14f
septicemia/choque séptico, 1753
síndrome por liberación, 1796
síntesis de la hormona tiroidea, 2285
sistema inmunitario innato, 372e-2, 372e-4c
tratamiento, 103e-22, 487, 492
Citocromo b5 (CYB5A), 2353
reductasa, deficiencia, 654c
Citocromo C mitocondrial, 372e-23
Citocromo *c*, 102e-8-9
oxidasa, deficiencia, 85e-3-85e-4, 85e-5f, 85e-7
Citocromo oxidasa, inhibidores, 473e-11c
Citoesqueleto, proteínas, 1553, 1555c, 1556f
Citogenético, análisis
estándar, 83e-1, 83e-1f
indicaciones
antes del nacimiento, 83e-3-83e-4, 83e-4c
después del nacimiento, 83e-4c
molecular, 83e-2, 83e-2f. *Véase también* Hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH)
Citogenómico, análisis
hibridación genómica comparativa, 83e-3, 83e-3c
indicaciones, 83e-3-83e-4, 83e-4c
matrices de SNP, 83e-2f, 83e-3, 83e-3c. *Véase también* Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP)
Citolíticos naturales (NK), linfocitos T
asma, 1673
definición, 372e-2
diferenciación hematopoyética, 89e-3f
funciones, 372e-7
infección por
HBV, 2010
VIH, 1238, 1245

inmunidad
adaptativa, 372e-7c
innata, 372e-7, 372e-7c
neoplasias, 135e-3-135e-4, 697, 708
receptores, 372e-7
de HLA clase I y reconocimiento, 373e-4-373e-5
señalización, 372e-7
Citomegalovirus (CMV), 214e-4, 1190
inmunoglobulina, 1193
Citomegalovirus (CMV), infecciones, **1190**
aloinjerto
hepático, 366e-3f
pulmonar, 320e-4
congénito, 50, 1191, 1191c
diagnóstico, 150e-7-150e-8, 1192-1193
diferencial, 1190c
diarrea, 266
embarazo, 50
enfermedad de injerto contra huésped, 921-922
epidemiología, 1190-1191
esofagitis, 1896f, 1910
faringitis, 231
infección por VIH, 1191c, 1192, 1252c, 1257, 1267
linfadenopatía, 407
manifestaciones cutáneas, 362, 362c
mononucleosis, 1191-1192
náusea y vómito, 258
neumonía, 1192
neuropatías, 2685
paciente con cáncer, 489, 489c, 492
pacientes quemados, 166e-3
patogenia, 1191
patología, 1191
perinatal, 1191
prevención, 1193
proctitis, comparada con IBD, 1956
receptor de trasplante
características clínicas, 1191c, 1192
después de trasplante de
corazón, 926
pulmón, 927
fisiopatología, 921, 926
herpesvirus, 927
posterior a HSCT, 920c, 921-922, 921c, 1191c
prevención, 1191c
profilaxia, 139e-4, 139e-4c, 215e-8, 1831
sitios, 924c
trasplante de riñón, 925-926
tratamiento, 320e-4, 922, 926, 1191c, 1831
retinitis
características clínicas, 1192, 1192f
infección con VIH, 1267
tratamiento, 215e-7, 215e-8, 1193
transmitida por transfusión, 138e-6, 1193
tratamiento, 215e-2c, 215e-7-215e-9, 1193-1194, 2656
Citopenia resistente con displasia de linajes múltiples, 669c
Citoqueratinas
cáncer pulmonar, 508
carcinoma primario de origen desconocido, 120e-1, 120e-2, 120e-2f, 120e-2c
Citosina, 429, 431f
Citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC), 372e-1, 372e-6, 1244
Citrato
de clomifeno, 7e-4, 337, 2389
de magnesio, 62c
en orina, 1867, 1870
transfusiones, 138e-5
Citrobacter, especies, infecciones, 486c, 862, 1034-1035
Citrulina, 435e-2
Citrulinemia, 545, 545c
tipo 2 (deficiencia de citrina), 434e-3c, 435e-1c, 435e-2
CJD. *Véase* Creutzfeldt-Jakob, enfermedad (CJD)
CK. *Véase* Creatina cinasa (CK)
CKD. *Véase* Nefropatía crónica (CKD)
c-kit, 2114, 2115
mutaciones
melanoma, 499
respuesta a imatinib, 39c, 536
timoma, 123e-2
tumores de células germinales del ovario, 594
tumores del estroma gastrointestinal, 119e-1
Cladophialophora, 1355
Cladribina, 135e-2, 682, 706, 718, 2121
CLAH (hiperplasia suprarrenal congénita lipoidea), 2324c
Claritromicina
acción, 205e-8, 931, 931c, 943
efectos adversos, 205e-8, 943
embarazo y lactancia, 937c
erradicación de *H. pylori*, 1042c, 1922c, 1923
indicaciones, 940c, 943
infecciones por
Legionella, 1020c
micobacterias no tuberculosas, 205e-8
interacción farmacológica, 42c, 205e-8, 246e-3c, 943, 2235
neumonía, 953
extrahospitalaria, 808c
profilaxia
endocarditis, 826c
infección por *Bartonella* en infección por VIH, 1252c
infección por MAC en infección por VIH, 1251c
resistencia, 931c, 940c, 1042
tos ferina, 1024c
Clase, cambio, 710
Clasismo, 16e-4
Claude, síndrome, 208, 2575, 2575f
Claudicación
intermitente, 291e-4, 1616, 1643. *Véase también* Arteria periférica, enfermedad
neurógena, 115
oclusión aórtica, 1642
tromboangiítis obliterante, 1645
valoración física, 1446, 1446f
Claustrofobia, 2712
Clavulanato, 933
CLCN5, gen, mutaciones, 332e-8, 2459
CLDN16, gen, mutaciones, 332e-8
CLIA (*Clinical Laboratory Improvement Amendments Act*), 480e-6
Clindamicina
absceso pulmonar, 815
acción, 931, 931c, 943
acné vulgar, 352
actinomicosis, 1091c
angina de Vincent, 233
carbunco, 261e-3, 261e-5c
celulitis, 832, 832c
colonización faríngea asintomática con GAS, 966
efectos adversos, 246e-3c, 938c, 943
embarazo y lactancia, 246e-3c, 937c
enfermedad
de Lemierre, 234
pélvica inflamatoria, 879
estreptococos del grupo B, 50
faringitis, 232f
fascitis necrosante, 780c, 832c
gangrena gaseosa, 832c, 991c
indicaciones, 246e-3c, 940c, 943
infecciones de la piel y tejidos blandos, 768c, 832, 962c
infecciones por
anaerobios, 1101
Babesia, 780c, 1386-1387, 1386c
Capnocytophaga, 183e-3
clostridios, 991c, 994
M. hominis, 926
mordeduras, 167e-2, 167e-3c, 832c
MRSA, 345, 962c
mionecrosis por clostridios, 780c
neumonía neumocócica, 952
osteomielitis, 840c, 841c
otitis media, 229c
PCP, 1361c
profilaxia, 945c
endocarditis, 826c
toxoplasmosis en infección por VIH, 1251c
resistencia
bacterias anaerobias, 1101
estreptococo del grupo A, 969
inducible, 345
mecanismos, 931c, 934
prevalencia, 940c
septicemia/choque séptico, 1757c
síndrome de choque tóxico, 780c, 963, 965c, 969
sinusitis, 227c
toxoplasmosis del SNC, 903
tratamiento del paludismo, 1378c
vaginosis bacteriana, 873c, 875
Clinical Laboratory Improvement Amendments Act (CLIA), 480e-6
Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS), 811, 811c
CLIP, estadificación, carcinoma hepatocelular, 546, 546c
Clítoris
congestión, 330
dispositivo de vacío, 331
CLL. *Véase* Leucemia linfoide crónica de linfocitos B (CLL)/Linfoma linfocítico pequeño
Clobazam, 2553c
Clobetasol, 347
Clofarabina, 103e-11c, 683
Clofazimina
acción, 205e-7
efectos adversos, 205e-7, 361, 379, 1126, 1263
lepra, 1126-1127, 1127c
TB, 205e-7
Clofibrato, 2199, 2218c
Clomipramina, 190, 2710c, 2714
Clonación, 441, 454
posicional, 441
Clonalidad, células madre, 454
Clonazepam
ataxia/temblor, 2672
discinesia tardía, 2624
disnea, 62c
dolor, 91c
efectos adversos, 2553c
epilepsia, 2553c
estado epiléptico, 2558f
farmacología, 2711c
glosodinia, 239
mioclonías poshipóxicas, 1782
mioclono, 2623
sobredosis/intoxicación, 2764c
trastornos
ansiedad, 2711c
conductual del sueño REM, 193
pánico, 2709
sueño en PD, 2618
vértigo, 151c
vigilancia terapéutica, 2764c
Clonidina
ascitis, 288
diarrea diabética, 272
dolor, 61
efectos adversos, 253c, 1467c, 2640c
hipertensión, 1624c
interacciones farmacológicas, 41
perioperatoria, 54
prueba de supresión, 2329
síndrome
de abstinencia a opiáceos, 468e-3
de Tourette, 2623
síntomas de la menopausia, 2383
sobredosis/intoxicación, 473e-9c
taquicardia sinusal inapropiada, 1477
tratamiento para la interrupción del tabaquismo, 507, 2732
urgencias hipertensivas, 1627

Clonorchis sinensis/clonorquiasis. *Véase también* Trematodos biliares (hepáticos)
características clínicas, 1428
ciclo de vida del hospedador, 245e-2c
diagnóstico, 245e-2c, 245e-5c, 245e-6c, 765c
epidemiología, 245e-2c, 765c, 1428
Clopidogrel
acción, 746f, 747
ácido acetilsalicílico con, 747, 2570
apoplejía/prevención de TIA, 2569-2570
arteriopatía periférica, 1644
cardiopatía isquémica, 1590
dosis, 747
efectos adversos, 404, 729, 747, 1864
indicaciones, 147l
infarto del miocardio
NSTEMI-ACS, 1596, 1598, 1598c
prevención secundaria, 1610
STEMI, 1606
interacciones farmacológicas, 205e-3, 1921
metabolismo, 34c, 35
PCI, 296e-1, 296e-2, 1596
pretratamiento para cateterismo cardiaco, 1461
resistencia, 747
tratamiento antes de
procedimientos endoscópicos, 1889c
punción lumbar, 443e-1
variaciones genéticas y respuesta, 39c, 40, 43, 742-743, 743c, 1596
Clorambucilo, 103e-8, 103e-9c
Cloranfenicol
acción, 931c, 932
donovanosis, 198e-2
efectos adversos, 938c, 945
anemia aplásica, 664c
aplasia eritrocítica pura, 668c
insuficiencia de la médula espinal, 678
neuropatía óptica, 203
neutropenia, 417
embarazo y lactancia, 937c
enfermedad
de Carrión, 1081c
de Whipple, 1945
fiebre transmitida por garrapatas, 1157
indicaciones, 941c, 944-945
infecciones bacterianas anaeróbicas, 1101, 1102
infecciones por
Campylobacter, 1061
meningococos, 1000
interacciones farmacológicas, 945
meningitis, 1011
peste, 261e-5, 261e-5c, 1074c
resistencia, 931c, 934
tifus de la maleza, 1159
tularemia, 261e-5c, 261e-7
vigilancia terapéutica, 2764c
Clorazepato, 2711c
Clorhexidina
baño, 918
lavado bucal, 216
Clorhidrato de ciclopentolato, ojo rojo o doloroso, 199
Clornafazina, 575
Cloro
agente de terrorismo químico, 262e-1
consumo recomendado, 95e-2c
necesidades parenterales, 98e-5c
transporte renal, 332e-3f, 332e-7-332e-8
2-Clorodesoxiadenosina, 103e-10c, 103e-14
Clorodiazepóxido
abstinencia alcohólica, 2727, 2728
farmacología, 2711c
sobredosis/intoxicación, 2764c
trastornos de ansiedad, 2711c
vigilancia terapéutica, 2764c
Cloromas cutáneos (sarcomas granulocíticos), 366
Cloropromazina
cefalea por abuso de fármacos, 109
delirio, 64c, 65
disnea, 62
efectos adversos, 2721, 2722c
colestasis crónica, 284
cutáneos, 379
fotoalergia, 389c
hepatitis colestáticas, 284
esquizofrenia, 2721, 2722c
interacciones con fármacos, 42
migraña, 2592, 2592c
parenteral, 2592, 2592c
sobredosis/intoxicación, 473e-8c, 473e-9c
Cloroquina
acción, 246e-8
efectos adversos
comunes, 1380c
cutáneos, 353, 381
decoloración del cabello, 380
insuficiencia de la médula ósea, 664c
miopatía, 462e-20, 462e-20c, 2199
neuropatía, 2686, 2687c
ocasionales, 246e-1c, 1383
oculares, 206, 1383
raros, 246e-1c, 246e-8, 1380c
enfermedad de Whipple, 1094
farmacología, 246e-8, 1380c
hipercalcemia, 314
interacciones farmacológicas, 246e-1c
paludismo, 1378c, 1379, 1380c
porfiria cutánea tardía, 390, 2531
profilaxia del paludismo, 796c, 1383, 1383c
resistencia, 1370f, 1379
SLE, 2132
sobredosis/intoxicación, 473e-13c
variaciones genéticas y respuesta, 39c
Clorotiazida, 462e-18
Clorproguanilo, 246e-4c
Clorpropamida, 82, 727c, 2413
Clortalidona, 1624c
Cloruro de sodio, cotransportador, sensible a tiazidas, 296, 310
Cloruro de vinilo, 283, 477c, 2218c
Clostridium, 990, 990f, 1096
infecciones
bacteriemia, 992, 1100
cardiacas, 1561
comparada con IBD, 1956
consideraciones globales, 990
entéricas, 991
epidemiología, 990
infecciones polimicrobianas que incluyen, 990-991, 991c
piel y tejido suave, 992. *Véase también* Gangrena gaseosa (mionecrosis clostridial)
sitio quirúrgico, 915
tratamiento, 991c
Clostridium baratii, 987
Clostridium botulinum, 261e-8, 987. *Véase también* Botulismo
Clostridium butyricum, 987
Clostridium difficile, 145e-9, 857-858
enfermedades relacionadas
alimentación entérica, 98e-9
antibióticos, 858
asociadas al cuidado de la salud, 266, 913, 917
cáncer, 488, 1798
consideraciones globales, 859
diagnóstico, 770-771, 856, 859, 859c
epidemiología, 855, 857-858
etiología, 857-858
fulminante, 861
manifestaciones clínicas, 266c, 859
patogenia, 858-859, 858f
PPI, 858, 1921
prevención y control, 861, 913, 946
pronóstico, 861
receptores de trasplante, 919, 920c, 924c
recurrente, 860
tratamiento, 86e-10, 859-860, 860c
Clostridium perfringens, infecciones
bacteriemia, 992
características clínicas, 266c
enterocolitis necrosante, 991
fascitis necrosante, 783. *Véase también* Fascitis, necrosante
gangrena gaseosa. *Véase* Gangrena gaseosa (mionecrosis clostridial)
pacientes con cáncer, 490
transmitido por la comida, 856, 856c, 991
Clostridium septicum, infecciones
bacteriemia, 992
gangrena gaseosa. *Véase* Gangrena gaseosa (mionecrosis clostridial)
intraabdominales, 1099
toxinas, 993
Clostridium sordellii, infecciones, 782, 831, 994-995
Clostridium tertium, infecciones, 992, 994
Clostridium tetani, 984-985. *Véase también* Tétanos
Clotrimazol, 233, 873c, 875
Cloxacilina, 937c
Clozapina
efectos adversos, 2617, 2721, 2722, 2722c
esquizofrenia, 2721, 2722c
psicosis
en enfermedad de Huntington, 2622
en PD, 2617
sobredosis/intoxicación, 473e-9c, 2764c
vigilancia terapéutica, 2764c
CLR (receptores de lectina tipo C), 372e-5c
Cluster-tic, 2646
Clutton, articulación, 836, 1137
CMD (distrofias musculares congénitas), 462e-9, 462e-10c
CML. *Véase* Leucemia mieloide crónica (CML)
CMML (leucemia mielomonocítica crónica), 102e-3, 135e-5c, 135e-6, 669
CMR. *Véase* Resonancia magnética cardiaca (CMR)
CMS. *Véase* Miasténicos congénitos, síndromes (CMS)
CMT, enfermedad. *Véase* Charcot-Marie-Tooth (CMT), enfermedad
CMV. *Véase* Citomegalovirus (CMV), infecciones
CMX-001 (brincidofovir), 215e-7, 261e-6
C-myc, gen, 706
mutaciones, 101e-2c, 2305c
Cnidae (cnidoquistes), envenenamiento, 2738-2739
CNS. *Véase* Sistema nervioso central (SNC)
Coactivadores, 428
Coagulación
estado de choque, 1746
factores. *Véanse también factores específicos*
análisis de factor específico, 406
defectos, 367
hemostasia normal, 401, 401f
valoración en laboratorio, 733f
formación
coágulo de fibrina, 401, 401f
trombo plaquetario, 400-401, 725
pruebas, 405-406, 406c, 2754-2756c
septicemia/choque séptico, 1753
valoración, estudios de mezcla, 406
Coagulación, trastornos, **732**
aterosclerosis, 291e-8-291e-9
características genéticas, 733c
cirrosis, 2067
coagulación intravascular diseminada. *Véase* Coagulación intravascular diseminada (DIC)
deficiencia de vitamina K. *Véase* Vitamina K, deficiencia
deficiencias familiares multiples, 736
hemofilia. *Véase* Hemofilia
hipotermia, 478e-2
inhibidores de los factores adquiridos, 740
insolación, 479e-4
insuficiencia hepática, 739, 739c
nefropatía crónica, 1818
valoración de laboratorio, 733f, 733c, 2754-2756c
Coagulación intravascular diseminada (DIC), **736**
características clínicas, 737
crónica, 738
diagnóstico, 737

durante el embarazo, 49
etiología, 737, 737c
fisiopatología, 737, 737f
infección por filovirus, 1327
leptospirosis, 1142
manifestaciones cutáneas, 368, 782
septicemia/estado de choque séptico, 1754, 1757
tratamiento, 738
Coat, enfermedad, 462e-11
Cobalamina (vitamina B_{12}), **640**
absorción, 350e-1, 640, 645
deficiencia. *Véase* Cobalamina (vitamina B_{12}), deficiencia
estructura, 96e-2f
folato, 641
funciones, 96e-2f, 640
hipogammaglobulinemia, 375e-2
malabsorción, 216, 350e-1, 350e-1c, 644-645
necesidades parenterales, 98e-5c
necesidades-consumo recomendado, 95e-2c, 640
niveles posgastrectomía, 1927
rango de referencias, 2766c
recursos de la dieta, 640, 644
sérica, 647
transporte en sangre, 640
trastornos del metabolismo, 646
Cobalamina (vitamina B_{12}), deficiencia. *Véase también* Anemia megaloblástica
biopsia de la mucosa del intestino delgado, 1940c
características clínicas, 96e-1c, 360, 463c, 642-643, 2607
anemia, 398
cardiovasculares, 290e-2, 643
demencia, 2607
disfunción olfatoria, 216
mielopatía, 2607, 2659
neuropatías, 2690
óptica, 203
periférica, 643
trastornos de la marcha, 163
datos hematológicos, 81e-3f, 643-644, 644f
después de gastrectomía, 645
diagnóstico, 647, 2690
durante el embarazo, 642
etiología, 644-646, 644c, 2607, 2689-2690
factores de riesgo, 96e-1c
infantes, 644, 646
infección por
D. latum, 1434
VIH, 1262
PPI, 568
síndromes de proliferación bacteriana, 1944. *Véase también* Proliferación bacteriana, síndrome
tratamiento, 648, 2607, 2690
Cobalto, exposición, 263e-3c, 472e-3, 1691
Cobras, 2734, 2738. *Véase también* Serpientes, mordeduras
Cobre, **96e-10**
complementación parental, 98e-6c
consumo recomendado, 95e-3c
deficiencia
características clínicas, 96e-9c, 2690-2691
consideraciones genéticas, 96e-10
diagnóstico, 96e-10
etiología, 96e-10, 1927, 2691
tratamiento, 2691
en orina, 2519, 2520c
funciones, 96e-10
hepático, 2520c
nivel superior de consumo tolerable, 96e-9c
toxicidad, 96e-9c, 96e-10. *Véase también* Wilson, enfermedad
valores de referencia, 2766c
Cobre-plata, ionización, suplemento del agua, 1020
Cocaína, **469e-1**
acción y efectos, 444e-4, 465e-5c, 469e-1
efectos adversos, **469e-1**
disfunción eréctil, 327c
hemorragia intracraneal, 2568, 2584
hiperactividad del sistema autónomo, 2643
hipertensión, 1617c
miocardiopatía, 1562
miopatías, 462e-20, 462e-20c, 2218c
nasales y auriculares, 2184, 2204
palpitaciones, 254
vasculitis, 2218c
sobredosis y abuso
características clínicas, 473e-3, 473e-8c, 473e-13c
prevalencia, 469e-1
tratamiento, 469e-2, 473e-8c, 473e-13c
valoración en laboratorio, 2764c
Coccidioides, 1329-1330, 1334, 1335f, 1336
infecciones, **1334**
artritis, 836
características clínicas, 1335-1336, 1336c
complicaciones, 1336
diagnóstico, 765c, 1336
diseminada, 1335-1336
epidemiología, 1334-1335
infección por VIH, 1252c, 1255
manifestaciones cutáneas, 366, 829, 1335
meningitis
crónica, 441e-7f, 908c
subaguda, 898-899
patogenia, 1335
prevención, 1337
tratamiento, 1336-1337, 1336c
Cochrane Collaboration Complementary Medicine Reviews, 14e-4c
Cochrane Database of Systematic Reviews, 25
Cociente respiratorio, 306e-3
Cockayne, síndrome, 94e-4
Cockcroft-Gault, ecuación, 291
Cóclea, 217, 218f
Codeína
diarrea, 272
disnea, 62c
dolor, 60, 91c
interacciones farmacológicas, 2711c
metabolismo, 34c, 35
variaciones genéticas y respuesta, 39c, 40
Codificante de latencia (LAT), HSV, 1175
Código de barras, medicamentos, 12e-2
Codman, triángulo, 119e-3
Codo
bursitis, 2247
epicondilitis, 2249
neuropatía. *Véase* Cubital, nervio
Codones, 426
Coenzima Q10, 2610, 2766c
Coeur en sabot, 1527
Cogan, síndrome, 1638, 2192, 2204
Cognitiva, disfunción
cuidado del paciente, 184
delirio, 166
MS, 2663
relacionada a la hipertensión, 1615
tratamiento, 444e-11f
uso de alcohol, 2724
valoración, 37e-1v
Cognitiva-conductual, terapia (CBT)
depresión, 2717
dolor de espalda, 120
fatiga, 153
fibromialgia, 2240
glosodinia, 239
insomnio, 191
obesidad, 2396
PTSD, 471e-5
síndrome
de fatiga crónica, 464e-2-464e-3
metabólico, 2453
Cohen, síndrome, 415e-5c
Coiloniquia, 627
Coito anal, infección por VIH, riesgo, 1221
Cojinetes hemorroidales, 1976
COL1A1/2, mutaciones del gen
condrodisplasias, 2511
osteogénesis imperfecta, 435, 2454, 2508c, 2509
síndrome de Ehlers-Danlos, 2510c, 2511
COL4A4/5, mutaciones del gen, 2514
COL17A1, mutaciones del gen, 434
Cola de caballo, síndrome
características clínicas, 115, 1791
debilidad, 156
diagnóstico, 115
tratamiento, 115
Colágena, enfermedades vasculares, 47e-4, 1467c, 1911
Colágeno
autoanticuerpos, 372e-24c
fibrillas, 2506-2507, 2506f
tejidos conjuntivos, 2505
tipo IV-cadena α 3, 372e-24c
Colagenoma, 2336c, 2340
Colágenos solubles de defensa (colectinas), 145e-5
Colangiocarcinoma, **552**
características clínicas, 552
causas, 552
colangitis esclerosante, 2086
colestasis intrahepática, 285
diagnóstico, 552-553
sitios de origen, 552
tratamiento, 553, 1885f
Colangiografía
por resonancia magnética, 283
transhepática percutánea, 2085c
Colangiopancreatografía por resonancia magnética (MRCP)
cáncer pancreático, 555
colangitis esclerosante primaria, 139e-3, 2061-2062
conducto biliar, 1892, 1895f, 2085c
diagnosticar pancreatitis, 2087c, 2089
hepatopatía, 1993
pancreatitis crónica, 2099, 2100f
Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP)
cálculos en el conducto biliar, 1884f, 1892
cáncer pancreático, 555, 555f, 1894f
colangiocarcinoma, 552-553, 1885f
colangitis esclerosante primaria, 1958, 2061
colestasis, 283-284
después de pancreatitis, 2091
enfermedad pancreática, 2089
fuga del conducto biliar, 1885f
indicaciones, 1878, 1879c, 1881
nefropatía, 1993
obstrucción biliar aguda, 1892
pancreatitis, 2095f
biliar, 1893
procedimiento, 1881
riesgos, 1884
valoración de vías biliares, 2085c
Colangitis
ascendente, 1892-1893
coledocolitiasis, 1884f, 2083
dolor abdominal, 106c
esclerosante primaria. *Véase* Colangitis esclerosante primaria (PSC)
receptores de trasplantes, 924c, 927
relacionada con inmunoglobulina G4, 2085
Colangitis esclerosante primaria (PSC), **2061**
colangiocarcinoma, 552
conducto pequeño, 1958, 2086
diagnóstico
biopsia hepática, 366e-5f
colangiografía, 284, 1958, 2061-2062, 2079f, 2085-2086
pruebas de laboratorio, 1993c, 2061
enfermedades relacionadas, 2084-2085
evolución natural, 2086
IBD, 1958
inducida por fármacos, 2023
infección por VIH, 2086
manifestaciones clínicas, 284, 1958, 2061, 2085-2086
relacionada con IgG4, 391e-1, 391e-2. *Véase también* IgG4, enfermedad relacionada con (IgG4-RD)
tratamiento, 2062, 2068, 2086
Colapso
alveolar, 1738
cardiovascular, 1764, 1765c. *Véase también* Paro cardiaco

Colecistectomía
colecistosis hiperplásicas, 2083
complicaciones, 2080, 2082-2083
con esplenectomía, esferocitosis hereditaria, 652
indicaciones, 2080
Colecistitis, **2080**
acalculosa, 2081
aguda, 2080-2081
cáncer vesicular, 553
características clínicas, 2080
dolor abdominal, 106, 106c, 2080
dolor torácico, 98
náusea y vómito, 258, 2080
complicaciones, 2081-2082
crónica, 2081
diagnóstico, 107, 2081
enfisematosa, 2081
inducida por ayuno, 415e-6
tratamiento, 2080, 2082
Colecistocinina (CCK), 415e-2, 1913f, 2090
factor liberador, 2091
Colecistografía oral (OCG), 2078
Colecistopatía acalculosa, 2081
Colecistosis hiperplásica, 2083
Colectinas, 145e-5, 372e-2
Colectomía, 274, 479, 539, 861
Colédoco, quistes, 552, 2083
Coledocolitiasis, **2083**
colangiocarcinoma, 552
complicaciones, 2083-2084
diagnóstico, 2084, 2085c
fisiopatología, 2083
manifestaciones clínicas, 2083
tratamiento, 2084
Colelitiasis. *Véase* Cálculo(s) biliar(es)
Cólera, **1061**
características clínicas, 266c, 856c, **1063**, 1063f
consideraciones globales, 1061-1062, 1062f
diagnóstico, 1063
diferencial, 266c, 856c
epidemiología
cambio climático, 151e-8, 151e-8f
factores ambientales, 1061
genómica, 777, 777f
pancreático, 269. *Véase* VIPoma (péptido intestinal vasoactivo)
patogenia, 856c, 1062-1063. *Véase también Vibrio cholerae*
prevención, 1064-1065. *Véase también* Cólera, vacuna
tratamiento, 1063-1064, 1064c
vacuna
microorganismos vivos atenuados, 1065
viajeros, 795, 795c
Colesevelam, 2415, 2448c, 2449
Colestásicas, enfermedades, 1990, 1990c. *Véase también* Hepática, insuficiencia
Colestasis
benigna del posoperatorio, 284
embarazo, 49, 284, 2029, 2078
extrahepática, 283, 284c, 285
ictericia, 283-285
imágenes, 283-284
inducida por fármacos, 284, 2023, 2025, 2025c, 2026c, 2030
intrahepática, 284, 284c
del embarazo, 49
familiar progresiva, 284, 2003c, 2004
recurrente benigna (BRIC), 284, 2003c, 2004, 2075, 2076
nutrición parenteral, 2030
pruebas de función hepática, 1997, 1998c
trastornos de lipoproteínas, 2443
Colesteatoma, 218, 230
Colesterol, 2437-2438
cadena lateral, enzima que desdobla (CYPIIa), 372e-24c
cálculos
biliares, 2076-2077, 2077f, 2078c. *Véase también* Cálculo(s) biliar(es)
síndrome del intestino corto, 1943
inhibidores de la absorción, 2448-2449, 2448c
transporte inverso, 291e-2
Colesterolosis, 2083
Colestipol, 2448c, 2449
Colestiramina
absorción de vitamina A, 96e-6
efectos adversos, 269, 2448c
interacciones farmacológicas, 42c
prurito, 2086
síndrome
de colon irritable, 1970c
metabólico, 2453
trastornos de lipoproteínas, 2448c, 2449
"Colibrí, signo", 2610
Cólico biliar
diagnóstico diferencial, 262
dolor abdominal, 103, 106, 262
enfermedad de la vesícula biliar, 2079-2080
náusea y vómito, 258
tratamiento, 263
Cólico renal, 1866, 1868, 1872. *Véase también* Nefrolitiasis
Colina, 95e-2c, **96e-5**
Colinesterasa, inhibidores
AD, 2601
demencia, 176
con cuerpos de Lewy, 2606
efectos adversos, 2601
Colistina. *Véase* Polimixina E (colistina)
Colitis
amebiana, 1365
causas, 1882f
células madre de cordón umbilical, 772
CMV, infección por VIH, 1257
colagenosa, 1957
colonoscopia, 1881, 1882f, 1899f
comparada con IBD, 1956-1957
del cordón, 772
diarrea, 270
enfermedad de Crohn, 1953
enfermedades inmunodeficientes primarias, 2113
hemorrágica, 277
isquémica, 267, 1882f, 1957, 1980
linfocítica, 1957
microscópica, 270
pseudomembranosa, 855, 858, 858f, 1882f. *Véase también Clostridium difficile*, enfermedades relacionadas
transmisión sexual, 881
Colitis ulcerativa. *Véase también* Inflamatoria intestinal, enfermedad (IBD)
cáncer colorrectal, 1964, 1964f
complicaciones, 1953
consideraciones genéticas, 1949, 1950c
diagnóstico, 1952-1953, 1952c, 1953f
diferencial, 1061, 1956-1957, 1956c
diferencias raciales y étnicas, 1947-1948
efectos del tabaquismo, 1947
embarazo, 49, 1964
epidemiología, 1947, 1947c
espondiloartritis y, 2178-2179
etiología, 1947
manifestaciones clínicas, 1952, 1952c
marcadores
serológicos, 1954-1955
tumorales, 473c
patogenia, 372e-23, 1948
patología, 1951, 1951f
regulación inmunitaria, 1949-1950
tratamiento, 1962-1963, 1963f, 1963c
Collarines cervicales, 123
Colles, fractura, 2488f
Collier, signo, 210
Coloboma renal, síndrome, 1855
Colon
divertículos. *Véase* Diverticular, enfermedad
fisiología, 264-265, 264c
funciones, 1875, 1933-1934
hemorragia, 277
longitud, 1933
obstrucción. *Véase* Obstrucción intestinal
perfusión sanguínea, 1979, 1979f
pólipos, 482, 1897, 1897f. *Véase también* Cáncer colorrectal
reservorio y recuperación, 265
tránsito, medición, 273
Colon, cáncer hereditario sin poliposis (HNPCC; Lynch, síndrome)
cáncer endometrial, 596
cáncer ovárico, 592
consideraciones genéticas, 101e-6c, 539
APC, gen supresor tumoral, 101e-5
DNA, reparación de errores de emparejamiento, 434
detección, 434, 539
intervenciones tempranas, 450c, 451
manifestaciones clínicas, 538c
pólipos, distribución y características, 538c
prueba genética, 450c
riesgo de cáncer pancreático, 554
silenciamiento epigenético, 102e-7
tipo 2, 592
Colonias, factores estimulantes, 413
Colonización, 145e-1
factores, 145e-2
Colonografía por tomografía computarizada (CT), 481c, 482
Colonoscopia, **1881**
acceso abierto, 1900
colitis, 1881, 1882f
ulcerosa, 1952, 1953f
después de retirar los pólipos, 538
detección de cáncer colorrectal
antecedentes familiares o personales, 1898c
apariencia del adenocarcinoma, 1883f
apariencia poliposa, 1877, 1882f, 1883f, 1897f, 1899f
comparada con sigmoidoscopia flexible, 540-541
costos, 30
enfermedad intestinal inflamatoria, 1898c
estrategias, 1897-1898
pacientes con riesgo promedio, 29c, 481c, 482, 1898c
sensibilidad, 1881
diarrea, 267, 272
estreñimiento, 273
hemorragia gastrointestinal, 278-279
indicaciones, 1878, 1879c
isquemia intestinal, 1980
náusea y vómito, 260
preparación del paciente, 1900
virtual, 540, 1898-1899, 1899f
Color rojo de cabello (RHC), fenotipo, 494
Colquicina
contraindicaciones, 1573
efectos adversos, 2214
absorción de cobalamina, 644c
alopecia, 354
diarrea, 269, 1573, 2234
miopatía, 462e-20, 462e-20c, 2199, 2218c
neuropatía, 2687c, 2688
enfermedad por depósito de
apatita de calcio, 2236
pirofosfato de calcio, 2236
fiebre
de origen desconocido, 141
mediterránea familiar, 2214
gota, 2234
interacciones farmacológicas, 2235
pericarditis idiopática aguda, 1573
síndrome de Behçet, 2194
Coltivirus, 1305, 1306c
infecciones, 1306c, 1319
Columna cervical
enfermedad de los discos, 122
implicación atlantoaxoidea en artritis reumatoide, 2137
lesiones, 2651
traumatismo, 121-122, 441e-31f
"Columna de bambú", 2169
Columna lumbar, estenosis, 115-116, 116f
Columna vertebral
anatomía, 111, 112f
cervical. *Véase* Columna cervical
estructuras sensibles al dolor, 111
fusión, 120
lumbar
anomalías congénitas, 118
cirugía de fusión, 120

dolor referido a, 118
enfermedad de disco, 113f, 114-115, 115f
remplazo de disco, 120
sacra, 118
Colza, aceite, 2218c
Coma, **1771**
anatomía, 329e-1v, 1771-1772
definición, 1771
diagnóstico, 329e-1v, 442e-2, 1772f, 1775
diferencial, 1775-1776, 1776c
estudio del paciente
anamnesis, 1773
nivel de vigilia, 1774
reflejos del tronco encefálico, 1774-1775, 1774f
valoración
física, 329e-1v, 1773
neurológica, 41e-1v, 1773-1774
fisiopatología, 1772-1773, 1772f
metabolopatías, 1772-1773
mixedematoso, 2293
muerte cerebral determinada, 1776
pronóstico, 1777
tratamiento, 1776-1777
Coma α, 1775
Comedones, 351
Comensales, 86e-1
Comilonas, **2720**
COMMIT (*Community Intervention Trial for Smoking Cessation*), 476
Commonwealth Serum Laboratories, 2742
Community Intervention Trial for Smoking Cessation (COMMIT), 476
COMP, gen mutaciones, 2512
Compañías farmacéuticas, regalos, 17e-3-17e-4
Compartimiento muscular, síndrome, 2738
Complejo
desmosómico, 1556f, 1564
motor migratorio, 264-265
Complejo IV (COX), 94e-3
Complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). *Véase* Antígeno leucocítico humano (HLA), complejo
Complejos inmunitarios, formación, 372e-28, 372e-29c
Complementos nutricionales, 14e-3-14e-4, 14e-4c, 95e-3
Componente M
cadenas pesadas, 718
enfermedades de las células plasmáticas, 712
inmunoglobulina, 710-712
macroglobulinemia de Waldenström, 718
mieloma múltiple, 715
Comportamiento emergente, sistemas biológicos, 87e-2
Composición corporal, 71, 73c, 74f
Comprensión, valoración, 177
Compresión medular epidural, 2653, 2653f
Compuestos antimoniales. *Véanse* Antimonato de meglumina; Antimoniales pentavalentes
COMT (catecol-*Orto*-metiltransferasa), inhibidores, 2615, 2616c
Comunicación
factores de raza/étnicos, 16e-3-16e-4, 16e-4f
malas nuevas, 57-58, 57c
Comunicación genómica nuclear-mitocondrial, perturbación 85e-7, 85e-7f
Comunicación interauricular (ASD), **1520**
bloqueo de conducción AV, 1472
características clínicas, 297e-9, 1520-1521
comparado con estenosis mitral, 1540
complicaciones, 1521
diagnóstico
cateterismo cardiaco, 1463
ECG, 269e-11f, 1521
ecocardiografía, 270e-25, 270e-25f, 297e-7f, 297e-8f, 1521, 1522f
exploración física, 1521
ruidos cardiacos/soplos, 51e-1, 51e-3-51e-4, 51e-6, 1447f, 1448, 1521
diagnóstico diferencial, 1521
ostium
primum, 51e-4, 297e-7f, 1472, 1520
secundum, 51e-4, 297e-7f, 1520
seno venoso, 51e-4, 1520
sitios, 297e-7f, 1521f
tratamiento, 296e-4, 297e-7-297e-9, 297e-7f, 297e-8f, 297e-9v, 1521
Concentración
bactericida mínima (MBC), 150e-9
de hemoglobina corpuscular media (MCH/MCV), 393, 394c, 2755c
fungicida mínima (MFC), 150e-9
inhibidora mínima (MIC), 150e-9, 935
Condiloma acuminado (verrugas anogenitales)
cáncer anal, 544
características clínicas, 76e-11f, 1198, 1199f
infección por VIH, 1263
tratamiento, 215e-4c, 351, 1200-1201, 1201f
Condritis, 166e-2, 2203, 2203f
Condritis auricular, 2203, 2204f
Condrocalcinosis, 306, 2235
Condrocito(s), 2227, 2227f, 2233
Condrodisplasia(s), **2511**
clasificación, 2511
consideraciones genéticas, 2511-2512
diagnóstico, 2512
fetal punteada, 47
incidencia, 2511
tratamiento, 2512
Condroitin, 2232
Condromatosis sinovial, 2246-2247
Condrosarcoma, 101e-6c, **119e-3**
Conducción
aérea, umbrales, 222
cardiaca, sistema
automaticidad, 273e-2-273e-3
componentes, 1451, 1451f
desarrollo embrionario, 265e-11
en decremento, 1471
ósea, umbral, 222
sinoauricular (SA), tiempo de (SACT), 1469
Conducción nerviosa, estudios
dolor de espalda, 114
neuropatía periférica, 2676-2677, 2677c
principios, 442e-4-442e-5, 442e-5f
Conducto arterioso persistente (PDA)
localización, 1521f, 1524f
manifestaciones clínicas, 1523, 1524f
patogenia, 1523
ruidos/soplos cardiacos, 1449
tratamiento, 1523
Conducto biliar, enfermedad, **2083**
anomalías congénitas, 2083
cálculos, 346e-1v, 1881, 1884f
colangitis esclerosante primaria. *Véase* Colangitis esclerosante primaria (PSC)
coledocolitiasis. *Véase* Coledocolitiasis
compresión extrínseca, 2084
contracción, 2084
hemobilia, 2084
infección por VIH, 1258
parasitosis hepatobiliar, 2084
traumatismo relacionado, 2084
Conducto biliar, síndrome de desaparición, 284, 2027-2028
Conducto colector
funciones, 332e-5f, 332e-6f, 332e-8-332e-9
trastornos relacionados, 332e-7c
tumores, 578, 578c. *Véase también* Carcinoma de células renales (RCC)
Conducto mülleriano persistente, síndrome, 2355
Conductopatía(s)
miocardiopatía, 1554, 1555c
musculares, 462e-16-462e-18, 462e-17f, 462e-17c
neurológicas, 444e-2, 444e-2c
Conductos de cloruro
activadores. *Véase* Lubiprostona
trastorno, músculo, 462e-18
Conexina(s), 220, 444e-4
Confianza entre paciente y proveedor de atención de la salud, 16e-4-16e-5, 16e-6-16e-7
Confidencialidad
conservación, 17e-1
relación médico-paciente, 17e-1
Conflictos de interés, 17e-3-17e-4
Confusión, 166, 1771. *Véase también* Delirio
método de valoración, 167, 167c
Congelamiento, **478e-3**, 478e-4
fisiopatología, 478e-4
manifestaciones clínicas, 76e-5f, 478e-4, 478e-4f, 1648f, 1650
tratamiento, 478e-4-478e-5, 478e-4c, 1650
Congéneres, 2723
Congestión nasal. *Véanse* Rinitis, alérgica; Resfriado común
Conglomerados
bacterianos, 145e-5
de diferenciación (CD), clasificación, 372e-1, 372e-3c-372e-4c
Conivaptan, 302, 610, 2281
Conjuntivitis, 199
alérgica, 199
atópica, 199
C. trachomatis, 1169, 1170c, 1171, 1172
gonocócica, 1006, 1009c
hemorrágica aguda, 1293, 1293f
Onchocerca, 1421
tularemia, 1068
Conmoción, **457e-1**
características clínicas, 471e-3
definición, 457e-1
mecánica, 457e-1
relacionada con actividades deportivas, 457e-4
veteranos de guerra, 471e-2-471e-3, 471e-3c
Conn, síndrome. *Véase* Adenoma, suprarrenal productor de aldosterona
Cono medular, síndrome, 2651
Cono(s), 195, 197
Conocimiento, valoración, 2537
CoNS (estafilococos coagulasa negativos), 954, 960. *Véase también* Estafilocócicas, infecciones
Consentimiento informado, 4, 17e-1, 443, 449
Consumo
adecuado, 95e-1, 95e-3
de alimentos, trastornos de evitación/restricción, 2719
Consumo de opioides, trastorno, **468e-1**
complicaciones, 468e-2
diagnóstico, 468e-1
epidemiología, 468e-1
manifestaciones clínicas, 468e-2
paciente en etapa terminal, 61
patogenia, 465e-3, 465e-3f
prevención, 468e-4
tratamiento, 468e-3-468e-4, 468e-3c
Consumos dietéticos de referencia, 95e-1
Consunción. *Véase* Tuberculosis (TB)
crónica, enfermedad (CWD), 453e-1c, 453e-2
Contracción
muscular, modelo de filamentos de deslizamiento, 265e-5-265e-6
ventricular posprematura, 51e-8
Contracción cardiaca, **265e-5**
acoplamiento de la excitación y la contracción, 265e-7f
activación cardiaca, 265e-6-265e-7, 265e-8f
modelo de filamentos de deslizamiento, 265e-5-265e-6
proceso contráctil, 265e-5-265e-6, 265e-5f, 265e-6f, 265e-7f
puentes cruzados, ciclo, 265e-5f, 265e-6
ultraestructura cardiaca, 265e-5
Contracciones auriculares prematuras, palpitaciones, 254
Contracciones ventriculares prematuras (PVC)
características, 1491-1492
cardiopatía congénita, 1494
definición, 1489
diagnóstico, 1492
disfunción ventricular, 1494
etiología, 1492
función ventricular deprimida e insuficiencia cardiaca, 1493-1494
idiopática, 1492-1493
insuficiencia cardiaca, 1493-1494
miocardiopatía hipertrófica, 1494
multifocal, 1489, 1490f

Contracciones ventriculares prematuras (PVC) (*Cont.*)
palpitaciones, 254
ritmo idioventricular, 1489, 1490f, 1494
síndromes coronarios agudos, 1493
unifocal, 1489, 1490f
Contracorriente, intercambiador térmico directo, 478e-3
Contractura(s)
causas, 2220
definición, 2219c
distrofia muscular, 462e-6, 462e-9
miopatías, 462e-3
musculares, 462e-3
Contrapulsación externa intensificada, 1592
Control de la enfermedad, 785
Contusión
cerebral, 457e-1, 457e-1f
miocárdica, 289e-3
Conversión
maligna, 387
trastorno, 2608, 2719
Convulsiones, **2542**. *Véase también* Epilepsia
absceso cerebral, 901
abstinencia de alcohol, 2728
acidosis láctica, 318
antecedentes y estudio, 2548-2550
atónicas, 2543-2544
ausencia, 2543
clasificación, 2542-2543, 2542c
coma, 1773
continua. *Véase* Estado epiléptico
contra síncope, 147, 2550-2551, 2551c
definición, 2542
delirio y, 169, 2607
dependientes de piridoxina, 434e-3c
después de lesión cefálica, 457e-2-457e-3
diagnóstico diferencial, 2550-2551, 2551c
eclámpticas, 46
EEG, 442e-1-442e-2, 442e-2f, 2550
embarazo, 46, 49
estudio del paciente, 2548, 2549f
estudios de laboratorio, 2550
etiología, 2544-2547, 2546c, 2547c
evolución de convulsiones focales, 2543
febriles, 126, 2545-2546
focales, 2542-2543, 2586
generalizadas, 2543
golpe de calor, 479e-3
imágenes, 2550
inducida por quimioterapia, 607c
infección por VIH, 1265, 1265c
lesión cefálica, 2547
lóbulo temporal, 183
magnetoencefalografía, 442e-3, 2550
mecanismos, 2547-2548
meningitis, 887
mioclónicas, 2544
neurocisticercosis, 1430-1431, 1432
no clasificables, 2544
paciente con cáncer, 1793
paludismo, 1373
psicógenas, 2551
sensitivas focales, 162
síndrome de hiperperfusión, 463e-1
sobredosis/intoxicación, 473e-3, 473e-5
tonicoclónicas, 2543, 2550-2551, 2551c
tratamiento, 2551. *Véase también* Epilepsia, tratamiento
tumor cerebral, 598
Coocurrencia, análisis, 86e-5
Coombs indirecta (antiglobulina indirecta), prueba, 138e-4f
Coordenadas principales, análisis, 86e-1c, 86e-3f, 86e-5
Coordinación, valoración, 2539
Coprolalia, 2623
Coproporfiria hereditaria (HCP)
consideraciones genéticas, 2681
diagnóstico, 2522c, 2531
fármacos inseguros, 2526, 2527-2529c
fisiopatología, 2522f, 2681
manifestaciones clínicas, 2522c, 2531, 2681
tratamiento, 2531, 2681
Coral de fuego, envenenamiento, 2741
Corales, lesión, 2741
Corazón
artificial total (TAH), 1518
desarrollo fetal, 1520
electrofisiología, **273e-1**
embriogénesis, 265e-11-265e-12, 265e-11f, 1520
exploración física, 1447-1448. *Véanse también* Soplos cardiacos; Ruidos cardiacos
función diastólica, 265e-10, 265e-10f
ingeniería de tejidos, estrategias, 92e-2, 92e-3v
metabolismo, 265e-10-265e-11
potencial regenerativo, 265e-12
trasplante. *Véase* Trasplante cardiaco
valoración funcional, 265e-9-265e-10, 265e-10f
"Corazón de vacaciones", 2725
Cordoma, 119e-3, 2264
Cordón
sexual, tumores ováricos, 594
umbilical, sangre, trasplante, 139e-2, 919
Cordón posterior-lemnisco interno, vía, 158, 159f
Corea-acantocitosis, 2622
Corea(s), **2621**
características clínicas, 2619c
enfermedad de Huntington. *Véase* Huntington, enfermedad
gravídica, 49
hereditaria benigna de tipo infantil, 2622
paraneoplásica, 614c
Sydenham, 49, 377e-1, 2151, 2622
trastornos relacionados, 2622-2623
tratamiento, 2153
Cori, síndrome (GSD tipo IIIa), 433e-2c, 433e-4
Coriocarcinoma. *Véase también* Gestacional trofoblástica, enfermedad
incidencia, 124e-5
ovárica, 594-595
parasillar, 2264
síndromes paraneoplásicos, 609c
testicular, 588
Coriomeningitis linfocítica (LCM), 837, 891, 893, 908c, 1306c, 1317-1318
Coriorretinopatía serosa central, 205-206
Coroide, 40e-1
atrofia girata, 434e-3c
lesión de masa, 40e-5-40e-6, 40e-5f
melanoma, 206, 206f
Corona, dientes, 236
Coronario agudo, síndrome
angina inestable, 96, 1593. *Véase también* Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (NSTE-ACS)
diagnóstico, 1599, 1599f
edema pulmonar, 1764
infarto del miocardio
con elevación del segmento ST. *Véase* Infarto miocárdico con elevación del segmento ST (STEMI)
sin elevación del segmento ST. *Véase* Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (NSTE-ACS)
PCI, 296e-4. *Véase también* Percutáneas coronarias, intervenciones (PCI)
terapia con oxígeno hiperbárico, 477e-4c
valoración y tratamiento, 1595, 1595f
Coronavirus
características, 1203-1204
estructura, 214e-2c, 214e-3f, 1204
expresión y replicación génica, 214e-4
infecciones, **1203**
características clínicas, 225, 231, 234, 1202c, 1204
diagnóstico, 1204-1205
diarrea, 266
epidemiología, 1204
MERS. *Véase* Síndrome, respiratorio del Medio Oriente (MERS)
patogenia, 1204
prevención, 1205
receptor de trasplante, 923
SARS. *Véase* Respiratorio, síndrome agudo grave (SARS)
tratamiento, 1205
Coronina A, deficiencia, 375e-1
Corpúsculos carotídeos, 47e-1
Correpresores, 428
Corrigan (martillo de agua), pulso, 51e-6, 1445, 1535
Corteza
asociación, 176, 176f
auditiva, 176f
gustativa
primaria (PTC), 214
secundaria, 214
motora, 176f
olfatoria primaria, 211, 212f
orbitofrontal, 211
parietal posterior, 180, 180f
somatosensitiva, 88, 89f, 176f
visual, 176f
Corti, órgano, 217, 218f
Corticoespinal, vía, 155f
Corticosteroides. *Véase* Glucocorticoides
Corticotropina, hormona liberadora, producción ectópica, 609c, 611
Cortisol
estado de choque, 1745
hipoglucemia, 2431c
inactivación, 2313, 2313f
ritmo circadiano, 2310, 2310f
síntesis, 2309f
valoración en laboratorio, 2310
Cortocircuito
intracardiaco, 1463
pulmonar, 248, 249, 306e-4, 306e-4f
Corynebacterium, 980-981
Corynebacterium diphtheriae, 150e-2c, 231, 977. *Véase también* Difteria
Corynebacterium minutissimum, 343, 981
Corynebacterium ulcerans, 231, 980
Cosintropina, prueba, 2310, 2325
COSMIC (Catálogo de Mutaciones Somáticas en Cáncer), 101e-8
Costocondritis, 96c, 98, 100, 2246
Costra (lesiones cutáneas), 340c, 827f, 828c, 829
Costra láctea, 347, 1357
Cotransportadores, 332e-6
bidireccional (intercambiadores), 332e-6
de sodio-glucosa 2 (SLGT2), inhibidores, 2414c, 2415, 2416f
Coumarina, plantas que contiene, 404c
Courvoisier, signo, 555
Cowden, síndrome (hamartomas múltiples)
características clínicas, 101e-6c, 364c, 365, 451e-2c
consideraciones genéticas, 101e-6c, 365, 446, 451e-2c, 599c, 2337c, 2344
tumores relacionados, 365, 599c
COX. *Véase* Ciclooxigenasa (COX), inhibidores
COX (complejo IV), 94e-3
Coxiella burnetii, 1154, 1161. *Véase también* Fiebre Q
Coxsackievirus, infecciones. *Véase también* Enterovirus, infecciones
comparada con herpes zóster, 1185
conjuntivitis hemorrágica aguda, 1293, 1293f
diagnóstico, 1293
enfermedad de mano-pie-boca. *Véase* Mano-pie-boca, enfermedad
faringitis, 231
herpangina, 231, 238c, 1293
laringitis, 234
manifestaciones cutáneas, 362, 362c, 1292
erupción petequial, 133c
erupciones
maculopapulares, 128c
periféricas. *Véase* Mano-pie-boca, enfermedad
manifestaciones orales, 238c
meningitis, 890
miocarditis y pericarditis, 1292

pleurodinia (enfermedad de Bornholm), 1291
síndromes clínicos relacionados, 1291c
tratamiento, 1293-1294
CPAP. *Véase* Vías respiratorias, presión positiva continua (CPAP)
CPC (complejo de polisacáridos capsulares), 849
CPHD (deficiencia combinada de hormonas hipofisarias), 2325c
CPIS (*Clinical Pulmonary Infection Score*), 811, 811c
CPPD (depósito de pirofosfato de calcio), enfermedad, 372e-8c, 2235-2236, 2235c, 2236f
CPT (carnitina palmitoiltransferasa), 462e-15
Crack, 469e-1. *Véase también* Cocaína
Cráneo, fracturas, 457e-2
Craneofaringiomas, 197, 415e-4, 603, 2262, 2264
Creatina, deficiencia, 435e-1c
Creatina cinasa (CK)
banda miocárdica (CK-MB)
infarto del miocardio, 1594, 1600-1601, 1601f
traumatismo cardiaco, 289e-3
valores de referencia, 2759c
sérica
defectos glucolíticos, 462e-14
distrofias musculares progresivas, 462e-5c, 462e-6, 462e-8, 462e-9
enfermedades musculares, 462e-4
miopatía inflamatoria, 2199, 2199c
miopatías distales, 462e-12, 462e-13c
síndrome de la distrofia muscular de cinturas, 462e-6c, 462e-7c
trastornos de almacenamiento de glucógeno, 462e-14
valores de referencia, 2759c
Creatinina
depuración, 37, 38, 46, 290-291
orina, 291c
causas de valores anormales, 464c
valoración nutricional, 464c
sérica, 291c
causas de valores anormales, 464c
estimación de la tasa de filtración glomerular, 480e-3, 480e-3f, 1813c
hipovolemia, 298
lesión renal aguda, 1805
sustituto de la tasa de filtración glomerular, 291
valoración nutricional, 464c
CREB (unión al elemento de respuesta a AMP cíclico)
acción, 444e-4
adicción a los opiáceos, 465e-3, 465e-3f, 468e-1, 468e-2f
enfermedades relacionadas, 431c
Crecimiento
compensador, 291e-4
enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo Ia, 436e-5f
hormonas, 400e-5. *Véase también* Crecimiento, hormona (GH)
humanas. *Véase* Crecimiento, hormona (GH)
intrauterino, retraso, 333e-1-333e-2, 2355
somático, maduración esquelética y, 2257
trastornos, 2257-2258. *Véase también* Talla corta
Crecimiento, factor liberador de hormona, tumores con (GRFomas), 559c, **571**
Crecimiento, hormona (GH), **401e-3**
acción, 401e-3
deficiencia idiopática (IGHD), 2258
efectores y vías de señalización, 400e-1c
enfermedad de Creutzfeldt-Jakob después de, 453e-3
expresión y regulación, 401e-1c
gen, mutaciones, 434
hormona liberadora de (GHRH), 401e-3, 609c, 2258, 2265
agonistas, 327
insensibilidad, 2258
obesidad, 415e-4
producción ectópica, 609c
pubertad, 2379
receptores antagonistas, para acromegalia, 2271
recombinante
deficiencia de hormona de crecimiento, adultos, 2260, 2260f
deficiencia de hormona de crecimiento, niños, 2259
efectos secundarios, 2260
secreción, 401e-3
síntesis, 401e-3
tratamiento/prevención de osteoporosis, 2503
valoración de laboratorio, 2258c
Crepitación, 2219c, 2220
Crepitaciones, 1662
CREST, síndrome, 357, 376, 2154, 2223. *Véase también* Esclerosis sistémica (esclerodermia)
Cretinismo, 236, 2285
Creutzfeldt-Jakob, enfermedad (CJD)
base molecular, 172c
características clínicas, 173, 173c, 453e-1, 453e-4, 2606
consideraciones genéticas, 172c, 453e-3
control de la infección, 453e-5-453e-6
después de
injertos de material, 453e-3
tratamiento con gonadotropina hipofisaria, 453e-4
diagnóstico, 442e-1f, 442e-2, 453e-4
diferencial, 453e-4-453e-5, 2606
enfermedades priónicas, 453e-2
familiar, 453e-1c, 453e-4
neuropatología, 172c, 453e-4
prevención, 453e-6
pruebas de laboratorio, 453e-5, 453e-5f
tratamiento, 453e-6
variante, 453e-1c, 453e-2, 453e-4
yatrógena, 453e-1c, 453e-2, 453e-3
Cri-du-chat, síndrome, 83e-6
Crigler-Najjar, síndrome, **2001**
características clínicas, 282, 1995, 2001-2002, 2001c
consideraciones genéticas, 2001-2002
diagnóstico, 2001-2002, 2001c
subtipos, 282, 2001c
tratamiento, 2068
Crioablación, taquicardia ventricular, 1500
Crioaglutinemia, 659
Criocirugía, 103e-5, 501
Criofibrinogenemia, 369
Crioglobulina(s), 2190
Crioglobulinemia
arteriograma de una mano, 386e-5f
infección crónica por HCV, 2041, 2048, 2180, 2191
manifestaciones clínicas, 1835c, 2191
mixta esencial, 2189, 2190
monoclonal, 368
patogenia, 2191
trastornos de la pared vascular, 732
tratamiento, 2191
vasculitis, 2190-2191
Criohemoglobinuria paroxística, 657c, 659
Criohidrocitosis, 653
Criomapeo, 273e-7
Criopirina, síndromes periódicos relacionados (CAPS), 141, 2213c, 2215
Crioprecipitados, 138e-2, 138e-2c, 138e-3
DIC, 738
enfermedad hepática en trastornos de coagulación, 739
hemofilia, 734
trastornos de coagulación en nefropatías crónicas, 1818
Crioterapia, 351, 1201, 1201c
Criptococomas, 1340
Criptorquidia, 588, 2355, 2365
Crisiasis, 361
Crisis
adrenérgica, 1626c, 1627
aplásica transitoria, 1196, 1196c
aplásicas, 639
carcinoidea, 565
distónica, 2621
miasténica, 2706
CRISPR, 636, 776
Cristal(es)
artritis inducida. *Véase* Artritis/artropatía, inducida por cristales
obstrucción tubular renal, 1858-1859
urinarios, 1868f, 1869. *Véase también* Nefrolitiasis
Cristaluria, envenenamiento con etilenglicol, 64e-9
Crizotinib
acción y blanco, 101e-8, 102e-3, 102e-5c, 103e-16f, 103e-17c, 103e-18
cáncer pulmonar, 103e-18, 521
efectos adversos, 103e-17c
CroFab (*Crotalidae Polyvalent Immune Fab*), 2736c
Crohn, enfermedad. *Véase también* Inflamatoria intestinal, enfermedad (IBD)
actividad del inflamasoma, 372e-8c
cáncer colorrectal, 1964-1965
características clínicas
enfermedad
gastroduodenal, 262, 1954
gastrointestinal, 277
perianal, 1953-1954
ileocolitis, 1953
náusea y vómito, 258
yeyunoileítis, 1953
complicaciones, 1954
consideraciones genéticas, 1947, 1949, 1950c
deficiencia de vitamina K, 96e-8
diagnóstico
biopsia de la mucosa del intestino delgado, 1939, 1940c
endoscópico, 1954, 1954f
MRI, 1954, 1955f
radiología, 1939f, 1954
diagnóstico diferencial, 1061, 1168, 1956-1957, 1956c
diferencias étnicas y raciales, 1947-1948
efectos del tabaquismo, 1947
embarazo, 49, 1964
epidemiología, 1947, 1947c
espondiloartritis, 2178-2179
etiología, 1948, 1948f
marcadores serológicos, 1954-1956
mediadores inflamatorios, 372e-29c, 1950-1951
patogenia, 372e-23, 372e-24c, 1948f, 1949-1951
patología 1951-1952, 1951f, 1952f
regulación inmunitaria, 1950-1951
riesgo de cáncer, 1965
"signo de la cuerda", 1953, 1954
tratamiento, 1963-1964, 1963c
Cromatina
células cancerosas, 102e-7-102e-8, 102e-8f, 103e-6
DNA, 427, 427f
immunoprecipitación, 455
Cromatografía de gas-líquido, 150e-3
Cromo, **96e-10**
carcinogenicidad, 96e-10, 472e-3
complementación parental, 98e-6c
consumo recomendado, 95e-3c
deficiencia, 96e-9c
funciones, 96e-10
nivel superior de consumo tolerable, 96e-9c
recursos dietéticos, 96e-10
suplementos, 96e-10
toxicidad, 96e-9c, 477c
Cromoblastomicosis, 1355
Cromóforos, 386
Cromogranina
cáncer pulmonar, 507, 508
carcinoma de origen primario desconocido, 120e-2c 120e-4
GI-NET, 566
pNET no funcional, 571
Cromolín sódico, 1678

Cromosoma 15, duplicación invertida, síndrome, 83e-6
Cromosoma X. *Véase también* Cromosoma X, trastornos ligados
  anemia sideroblástica ligada (protoporfiria), 2522c, 2522f, 2531
  bandas G, 83e-1f
  ideograma, 83e-1f
  inactivación, 101e-4, 430, 439
Cromosoma X frágil
  premutación, 163
  síndrome, 336, 434, 440c, 465e-1
  temblor/ataxia, síndrome, 451e-3c
Cromosoma X, trastornos ligados
    agammaglobulinemia, 377e-2
    atrofia muscular espinobulbar. *Véase* Atrofia muscular, espinobulbar (enfermedad de Kennedy)
    ceguera para los colores, 197
    deficiencia de NEMO, 420c, 421, 2106
    enfermedades granulomatosas crónicas, 375e-1, 2106
    herencia, 438-439, 438f
    incidencia, 437
    leucodistrofia suprarrenal. *Véase* Adrenoleucodistrofia/suprarrenoleucodistrofia
    retraso mental, 444e-4
Cromosoma Y, 426, 439
  trastornos ligados, 439
Cromosoma(s)
  acrocéntricos, 83e-5
  análisis. *Véase* Citogenético, análisis; Citogenómico, análisis
  entrecruzamiento y recombinación, 428, 430f
  estructura, 426, 427f
  inversión, 83e-6
  replicación, 426
  técnicas de tinción, 83e-1
Cromosoma(s) sexuales, 426, 437
  trastornos, 2350c
    mosaicismo 45,X/46,XY (disgenesia gonadal mixta), 2351c, 2352-2353
    síndrome
      de Klinefelter. *Véase* Klinefelter, síndrome
      de Turner. *Véase* Turner, síndrome
Cromosomas, anormalidades/trastornos, **83e-1**. *Véanse también* Genéticos, trastornos; *enfermedades específicas*
    cáncer, 83e-7, 101e-3c
    cromosomas sexuales, 2350c. *Véase también* Desarrollo sexual, trastornos (DSD)
    deleciones, 83e-6, 434
    disomía uniparental, 83e-6-83e-7, 83e-6f
    duplicaciones, 83e-6
    entrecruzamiento desigual, 434
    estructuras, 83e-1, 83e-5-83e-7, 83e-5f
    inserciones, 434
    inversiones, 83e-6
    numéricas, 83e-1, 83e-4-83e-5
    pacientes con exposición a radiación, 263e-7
    polimorfismo de un solo nucleótido. *Véase* Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP)
    síndromes de genes contiguos, 432, 437
    traslocación. *Véase* Traslocación, cromosómica
    variaciones en el número de copias, 427, 430f
Cromosómica
  duplicación, 83e-1, 83e-6
  inestabilidad, 101e-3-101e-4, 101e-5. *Véase también* Cáncer, genética
Cronkhite-Canadá, síndrome, 270
Crotálidos, mordedura, 2734, 2734f, 2736c, 2738. *Véase también* Serpientes, mordeduras
Crouzon, síndrome (sinostosis craneofacial), 435
Crow-Fukase, síndrome. *Véase* POEMS, síndrome (síndrome de Crow-Fukas)
CRP. *Véase* Proteína C reactiva (CRP)
CRPS. *Véase* Dolor regional complejo, síndrome (CRPS)
Cruceros de barcos, pasajeros, 266
Crup, 234, 1206, 1207
Cruz de Malta, formación, 62e-12f, 1846
Cryptococcus, 765c, 1329-1330, 1339
  infecciones, **1339**
    características clínicas, 1340
    complicaciones, 1341-1342
    diagnóstico, 150e-1, 765c, 1340-1341
    diseminada, 25e-9f, 135
    epidemiología, 765c, 1339
    estudio del paciente, 1340
    infección por VIH, 1252c, 1264, 1341-1342
    manifestaciones cutáneas, 25e-9f, 356c, 1340, 1341f
    meningitis
      crónica, 908c
      subaguda, 898-899
    paciente con cáncer, 488, 488c, 491
    patogenia, 1340, 1340f
    prevención, 1342
    pronóstico, 1341-1342
    receptor de trasplante, 924c, 926
    tratamiento, 899, 1341
Cryptosporidium/criptosporidiosis, **1407**
  características clínicas, 152e-5c, 266, 266c, **1407**
  ciclo vital, 245e-4c, 1407
  diagnóstico, **1407**
    aspiración duodenal o biopsia yeyunal, 245e-5c
    enzimas para inmunoanálisis, 245e-6c
    estudios fecales, 152e-5c, 245e-1, 245e-4c, 1406c
  diagnóstico diferencial, 266c
  epidemiología, 245e-4c, 1407
  infección por VIH, 1257
  patogenia, 1407
  periodo de incubación, 152e-5c
  tratamiento, 246e-11, 1407
  veteranos de guerra, 152e-5c, 152e-8
  viajeros, 855c
Csende, técnica, 1926
CSF. *Véase* Líquido cefalorraquídeo (LCR)
CSF3R, gen, mutaciones, 135e-5
CSPN (polineuropatía sensitiva y sensitivomotora criptógena), 2691
CSTB, gen, mutaciones, 2545c
CT. *Véase* Tomografía computarizada (CT)
CTCL (linfoma cutáneo de linfocitos T). *Véase* Micosis fungoide (linfoma cutáneo de linfocitos T)
Ctenocephalides felis, 1158
CTL (linfocitos T citolíticos CD8), infección por VIH, 1229-1230, 1237, 1244
CTLA-4, gen, mutaciones, 103e-22, 103e-22f, 2125
CTNNB1, gen, mutaciones, 101e-2c, 2304, 2305c
CTRC, gen, mutaciones, 2092
Cuadrantanopsia, 198f
Cuadriparesia, 157, 157c
Cuadripléjica, fiebre, 2660
"Cuádruple", detección, 83e-4
Cubilina, 640
Cubital, nervio, 442e-5f
Cuello
  debilidad, 2649
  infecciones profundas, 235
Cuello, dolor, **121**
    artritis reumatoide, 122
    cáncer, 122
    enfermedad de disco cervical, 121c, 122
    espondilitis anquilosante, 122
    espondilosis cervical, 122
    exploración física, 121c
    herpes zóster, 122
    hipotensión ortostática, 146
    lesión del plexo braquial, 122
    síndrome del túnel del carpo, 122
    síndromes del estrecho torácico superior, 122
    trastornos de los nervios periféricos, 122-123
    tratamiento, 123
    traumatismo de la columna cervical, 121-122
Cuello de bisonte, 1259, 1260f
Cuello de cisne, deformidad, 2136
Cuello de la vejiga, obstrucción, 1805
Cuerno de ciervo, cálculos, 1871
Cuerpo
  calloso, agenesia, 478e-1
  elemental, 1166, 1166f
  extraño
    aspiración, 1768
    esófago, 1891-1892, 1893f, 1911
    granuloma, 367
    ojo, 199
  geniculado lateral, 195
  lúteo, 2376f, 2379
Cuerpo-mente, prácticas, 14e-3
Cuerpos apoptósicos, 103e-6
Cuestionario
  de movilidad, 78c
  preoperatorio, 51, 51c
Cuidador(es), 65-66
Cuidados
  a largo plazo, 83-84, 83c
  asilos, 65
  de salud domiciliarios, 83, 83c
  paliativos, 56, 70, 103e-8. *Véase también* Cuidados al final de la vida
  primarios
    acceso universal, 13e-1. *Véase también* Países en desarrollo (ingresos bajos a medios)
    definición, 13e-1
    revitalización, 13e-4-13e-6, 13e-5f
Cuidados al final de la vida, **55**. *Véase también* Paciente terminal
  atención fútil, 67
  comunicación de malas noticias al paciente, 57-58, 57c
  cuidados
    hospitalarios, 56, 70
    últimas horas, 68-69, 68f, 69c
  dirección a futuro, 70
  epidemiología, 55-56, 56f
  eutanasia, 67-68, 67c
  paciente con cáncer, 119e-4, 475
  planificación de la atención avanzada, 58-59, 59c
  principios, 4
  resultados medibles, 70
  retiro/retención del tratamiento del mantenimiento de la vida, 66-67. *Véase también* Atención médica, interrupción/omisión
  suicidio con ayuda del médico, 67-68, 67c
  valoración del paciente, 56-57
Culicoides paraensis, 1318
Cullen, signo, 2092
Cultivador de tabaco, pulmón, 1681c
Cultivo, análisis independiente, 86e-1c, 86e-2-86e-3, 86e-3f
Cúmulo pancreático necrótico agudo, 2093c
Curanderismo, 14e-1c
CURB-65, criterio, neumonía, 806-807
Cúrcuma, 404c
Curio, exposición, 263e-6c, 263e-7
Curling, úlcera, 1929
Curva
  de disociación hemoglobina-oxígeno, 247, 393, 632, 632f
  de eficacia diagnóstica (ROC), 21, 22f
  de presión-volumen
    pared torácica, 306e-1f
    pulmón, 306e-1, 306e-1f
Curvularia, 228
Cushing
  respuesta, 1467
  úlcera, 1929
Cushing, enfermedad
    comparada con síndrome de Cushing, 2313
    definición, 2313
    manifestaciones cutáneas, 356c
    patogenia, 2251
    pruebas de detección, 2262c
    tratamiento, 2318
Cushing, síndrome, **2271**, **2313**
    abstinencia de glucocorticoides, 103e-15
    cáncer pulmonar, 511

características clínicas, 2271, 2272c, 2315-2316, 2315c
cutáneas, 359, 367, 436e-2f, 2315f
hemorragia, 403
hipertensión, 1619
hipopotasemia, 64e-9
hirsutismo, 332
obesidad/grasa abdominal, 415e-4, 436e-2f, 2315f
trastornos de la pared vascular, 732
trastornos de lipoproteínas, 2439
causado por producción ectópica de ACTH. *Véase* Hormona adrenocorticotropina (ACTH), producción ectópica
comparado con enfermedad de Cushing, 2313
complejo de Carney, 2343
consideraciones genéticas, 2318c
diagnóstico, 415e-4, 1619, 2271-2272, 2316-2317, 2316f, 2317f
diferencial, 2272c, 2316f, 2317, 2317f
epidemiología, 2313-2314
estudios de laboratorio, 2272
etiología, 2271, 2314-2315, 2314c
GI-NET, 564
periódico, 2343
pNET, 571
prevalencia, 2271
ritmos hormonales, 400e-6
tratamiento, 64e-9, 2272-2273, 2273f, 2316f, 2318
tumores de Sertoli-Leydig, 594
Cutáneas, lesiones figuradas, 354-355, 356c
Cutis verticis gyrata, 2245
CVID (inmunodeficiencia variable común), 2111
CWD (enfermedad por consunción crónica), 453e-1c, 453e-2
CX_3CR1, 372e-13c
CX3CR1, receptor, 1240c
CXCL12, 89e-1, 89e-2, 139e-1
CXCR1, 372e-13c
CXCR1, gen, mutaciones, 863
CXCR2, 372e-13c
CXCR3-A, 372e-13c
CXCR3-B, 372e-13c
CXCR4, gen, 2111
CXCR4, receptor
células madre hematopoyéticas, 89e-1, 139e-1
infección por VIH, 1216, 1235, 1236f
ligandos, tipo celular, conexión de enfermedades, 372e-13c
patogenia del VIH, 145e-1
CXCR5, 372e-13c
CXCR6, 372e-13c
receptor 1240c
CYB5A, gen, mutaciones, 2354c
Cyclops, 1412, 1422, 1435
Cyclospora cayetanensis/ciclosporiasis
características clínicas, 266, 1407
diagnóstico, 245e-1, 245e-4c, 245e-6c, 1406c, 1407
epidemiología, 266, 1407
tratamiento, 1408
CYP11A1, 2311
CYP11A1, gen, mutaciones, 2353, 2354c
CYP11B1, gen, mutaciones, 306, 434, 2356c
CYP11B2, gen, mutaciones, 306, 434, 2357
CYP17 (17α-hidroxilasa), gen, mutaciones, 372e-24c, 2311, 2353, 2354c
CYP19, gen, mutaciones, 2356c, 2357, 2366
CYP1A1, 507
CYP21A1P, pseudogén, 434
CYP21A2 (gen de la 21-hidroxilasa), mutaciones
CAH, 2327, 2328c, 2355, 2356c
conversión génica, 434
CYP2C19
respuesta a fármacos, 39c, 40, 277, 742-743, 747
vías del metabolismo de fármacos, 34c
CYP2C9
necesidades de dosis de warfarina, 754, 755, 755c
respuesta a fármacos, 36, 39c, 41, 42
vías de metabolismo de fármacos, 34c
CYP2D6
hepatitis autoinmunitaria, 372e-24c
respuesta a fármacos, 34c, 39c, 40, 42
vías del metabolismo de fármacos, 34c, 38f
CYP3A, 34c, 42, 277, 742
CYP3A4, 40, 42, 935
CYP3A5, 39c, 40
CYP7A1, gen, mutaciones, 2077
CYPIIa (enzima que desdobla la cadena lateral de colesterol), 372e-24c
CysLT (cisteinil-leucotrienos), 2114
Cystoisospora belli/cistoisosporosis
diagnóstico, 1406c, 1407
epidemiología, 765c
infección con VIH, 1407, 1957
manifestaciones clínicas, 266, 765c, 1407, 1957
tratamiento, 246e-9, 246e-12, 1407

D

d4T (estavudina), 1273, 1276f, 1279f
Dabigatrán
dosis, 757
DVT/PE, 1635
efectos adversos, 757, 1487
embarazo, 757
farmacología, 756c
indicaciones, 379, 756-757
interacciones farmacológicas, 41
prevención de apoplejía en fibrilación auricular/flúter auricular, 1485c, 1488, 2570
profilaxia de VTE, 1637c
tratamiento antes de procedimientos endoscópicos, 1889c
vigilancia del tratamiento, 407, 757
Dabrafenib
acción y objetivos, 102e-5c, 103e-16f, 103e-17c, 103e-19
efectos adversos, 103e-17c
melanoma, 103e-17c, 103e-19, 498, 499
Dacarbazina (DTIC)
acción, 103e-11
efectos adversos, 103e-9c, 103e-11, 103e-25, 389c, 474, 607c
feocromocitoma maligno, 2331
melanoma, 499
sarcoma de tejidos blandos, 119e-2
Daclatasvir, 2049
Daclizumab, 1517
Dacriocistitis, 199
Dacriocitos, 81e-1, 81e-5f
Dactilitis
artritis psoriásica, 2176, 2176f
artritis reactiva, 2174
características, 829, 2176f, 2220
drepanocitosis, 2242
etiología, 829, 2220
Dactinomicina
efectos adversos, 103e-9c
enfermedad trofoblástica gestacional, 124e-5, 597
sarcoma de Ewing, 119e-4
DAD (posdepolarizaciones tardías), 273e-3, 273e-3f
Dakin, solución, 262e-3
Dalbavancina
acción, 930, 931c, 961
efectos adversos, 938c, 942
embarazo y lactancia, 937c
indicaciones, 940c, 942
infecciones estafilocócicas, 961, 962c
resistencia, 931c, 933-934
Dalfampridina, 2672
Dalfopristina. *Véase* Quinupristina-dalfopristina
Dalteparina, 1635c, 1637c
DALY (años de vida ajustados en función de la discapacidad), 9, 10f, 11c
Damocles, síndrome, 475
Danaparoide, 728
Danazol, 225e-5
Danon, enfermedad (deficiencia de LAMP2), 432e-4c, 433e-5, 1566
Dantroleno, 2660, 2672
Dapagliflozina, 2414c
Dapsona
acné vulgar, 352
dermatitis
herpetiforme, 373
por lupus, 2134
efectos adversos
deficiencia de G6PD, 656, 656c, 1126, 1262
frecuentes, 246e-4c
hemólisis, 373
hipersensisibilidad, 382. *Véase también* Hipersensibilidad inducida por fármacos, síndrome (DIHS)
metahemoglobinemia, 373, 1384
neuropatía, 2687c
ocasionales, 246e-4c, 1126
embarazo y lactancia, 246e-4c
enfermedad IgA lineal, 373
epidermólisis ampollosa adquirida, 374
interacciones farmacológicas, 246e-4c
lepra, 1126-1127, 1127c
PCP, 1362c
penfigoide de las mucosas, 374
policondritis recurrente, 2204
profilaxia
de PCP, 1251c, 1362c
de toxoplasmosis, infección por VIH, 1251c
sobredosis/intoxicación, 473e-11c
Daptomicina
acción, 931c, 932f, 933, 961
efectos adversos, 938c, 942, 976
endocarditis infecciosa, 823
indicaciones, 940c, 942
infecciones
enterocócicas, 975c, 976
estafilocócicas, 961, 962c
por MRSA, 962c, 963
osteomielitis, 840c
resistencia, 931c, 934, 940c, 961
Darbepoyetina alfa, 631
DARC, receptor, 1240c
Darier, signo, 367, 2120
Darifenacina, 81
Darmbrand (enteritis necrosante), 991
Dartmouth Atlas of Health Care, 12e-3
Darunavir
efectos adversos, 1275c, 1281
infección por VIH, 1275c, 1276f, 1280-1281
resistencia, 1280f
DAS181, influenza, 215e-6
Dasatinib
acción y objetivos, 102e-3, 102e-5c, 103e-16, 103e-17c
CML, 102e-3, 102e-5c, 691-692, 691c
efectos adversos, 103e-17c, 103e-26, 692
variaciones genéticas y respuesta, 39c, 103e-16
Daunorrubicina
acción, 103e-13
AML, 682, 683
efectos adversos, 103e-10c, 103e-13, 354, 379
interacciones farmacológicas, 103e-10c
liposómica, sarcoma de Kaposi, 1270
David, método, 1538f
DAX-1, 401e-1, 401e-1c, 2310
DBS. *Véase* Estimulación, cerebral profunda (DBS)
DBT (terapia conductual dialéctica), 2720
DCA (dicloroacetato), 102e-13
DC-CK1/PARC, 372e-12c
DCP (desgammacarboxiprotrombina), 547
DC-SIGN, 1216
DDAVP. *Véase* Desmopresina (DDAVP)
ddC (zalcitabina), 1276f
ddI (didanosina), 1276f, 1278, 1279f, 2023, 2030
de Quervain (subaguda), tiroiditis, 239, 2298-2299, 2298c
de Quervain, tenosinovitis, 2220-2221, 2220f, 2248
Debilidad, 154, 185
aguda, 2198
botulismo, 2703

Debilidad (*Cont.*)
caídas, 163
comparada con fatiga, 151
definición, 154
displasia diafisaria progresiva, 426e-5
distal, 157
distribución, 154
distribución restringida, 157
distrofia muscular de cinturas, 462e-6c, 462e-7c, 462e-8
distrofias musculares
congénitas, 462e-10, 462e-10c
progresivas, 462e-5-462e-6, 462e-5c, 462e-8, 462e-9, 462e-11
facial. *Véase* Facial, debilidad/parálisis
generalizada (cuadriparesia), 157, 157c
hemiparesia, 156
hipopotasemia, 64e-7, 64e-8, 298, 307
miastenia grave, 2701-2702
miopatía nemalínica, 462e-12
miopatías distales, 462e-12, 462e-13c
miopática, 154c, 155-156
monoparesia, 157
MS, 2663, 2672
neurona motora
inferior (neuropática), 154, 154c, 155f
superior, 154, 154c, 155f
neuropatías periféricas, 2675, 2675c
pacientes con enfermedad grave, 1734-1735, 1784
parálisis periódica hipopotasémica, 462e-16
paraparesia, 156-157
patrones, 462e-1
progresiva subaguda o crónica, 2197-2198
proximal, 157
psicógena, 154c, 156
relacionada con anormalidades, 154
síndrome de Guillain-Barré, 2694
síndromes de malabsorción, 1946c
trastornos
almacenamiento del glucógeno, 462e-14
endocrinos, 462e-18-462e-19
paratiroideos, 462e-19
unión neuromuscular, 155
valoración, 156f, 462e-1-462e-2, 462e-1f, 462e-2f, 462e-3c
DEC. *Véase* Dietilcarbamazina (DEC)
Decitabina
acción, 103e-20
AML, 683
anemia drepanocítica, 636
efectos adversos, 671
mielodisplasia, 671
Decorporación, 263e-6
Decorticación, rigidez, 1773-1774
Dectina 1, 1342, 1752
Dedo a nariz, prueba, 2539
Dedo de foca, 167e-1, 167e-3
"Dedo violáceo", síndrome, 1646, 1647f
Dedo(s)
artritis gotosa, 436e-2f
artritis psoriásica, 2176, 2176f
pies
gota, 436e-2f
osteoartritis, 2229f
DEET, productos que contienen, 796
Defecación, 265, 265f
Defecografía, 274
Defensinas, 415
Deferasirox, 639, 1353, 2518
Deferoxamina, 473e-11c, 639
Deficiencia cognitiva leve (MCI), 75, 76f, 171, 175f, 2598
Déficit de atención, 183
Deformidad
articular, 2219c, 2220
en botonero, 2136
Degarelix, 585
Degeneración
lobar frontotemporal (FTLD), 2603-2604, 2604f
subaguda combinada, 2659
vítrea, 204
Degeneración corticobasal, síndrome
características clínicas, 163, 173, 179, 2605, 2611
neuropatología, 2604f, 2605, 2605f, 2611
Degeneración macular
diagnóstico, 205, 205f
genoterapia, 91e-3
húmeda (exudativa), 204
patogenia, 205
pérdida de la visión, 204
prevención, 96e-7
seca (no exudativa), 205
tratamiento, 205
Degeneración/atrofia cerebelosa
caídas, 147, 164
identificación de proteína identificadora de enfermedad, 87e-2, 87e-3c
paraneoplásica, 372e-25c, 614c, 617-618
trastornos
de la marcha, 163, 164c
de uso de alcohol, 2724
Deglución
dificultad. *Véase* Disfagia
fisiología, 255, 255f
inhibición, 255
pruebas, 257
Dehidroepiandrosterona (DHEA)
efectos adversos, 2130c
hirsutismo, 332
insuficiencia suprarrenal, 2327
síntesis, 2309f
SLE, 2130c
valores de referencia, 2759c
Déjerine-Roussy, síndrome, 161, 2575, 2583
talámico, 2575
Delamanida, 205e-7, 1115, 1119
Delavirdina, 1276f, 1278
Deleción
cromosomas, 83e-1, 83e-6
genética, 432
Delirio, **166**
ancianos, 79, 79f, 166
antecedentes, 167
características clínicas, 166
demencia, 79, 166
diagnóstico, 169-170, 169c
epidemiología, 166
estudio del paciente, 167-170
etiología, 64, 168-169, 168c
factores de riesgo, 79, 166
farmacoinducida, 167, 168c, 1606
grandes altitudes, 476e-5
paciente con enfermedad terminal, 64, 64c
pacientes con enfermedad grave, 1735, 1782
patogenia, 166-167
posoperatorio/ICU, 1735
prevención, 170
reversibilidad, 166
septicemia/choque séptico, 1755
tratamiento, 64-65, 65c, 170, 1782
valoración, 64, 167, 167c
física, 168-169
Delirium tremens, 166, 2727, 2728
Delta, receptores, 468e-1c
Demanda inducida por un médico, 21
Demeclociclina
efectos adversos, 64e-5, 302
SIADH, 64e-5, 302, 511, 610, 2282
Demencia, **170**
abuso de sustancias, 2608
afasia, 179-180
alcoholismo, 2607
amnesia global transitoria, 2608
anatomía funcional, 170
antecedentes, 171-172, 172c
características clínicas, 173, 173c
complejo de ALS/parkinsonismo/demencia de Guam, 2608
deficiencia
de cobalamina, 2607
de tiamina, 2607
definición, 170
degenerativa
base molecular, 172c
demencia
con cuerpos de Lewy. *Véase* Demencia con cuerpos de Lewy
frontotemporal temporal. *Véase* Demencia frontotemporal (FTD)
enfermedad
de Alzheimer. *Véase* Alzheimer, enfermedad (AD)
de Creutzfeldt-Jakob. *Véase* Creutzfeldt-Jakob, enfermedad (CJD)
tipos, 172
delirio, 166
diagnóstico, 172c, 174
diferencial, 171c
EEG, 442e-2
encefalopatía traumática crónica, 2608
enfermedad de Huntington, 2606
enfermedades psiquiátricas, 2608
envejecimiento, 94e-1
estudio del paciente, 171-175
etiología, 171, 171c, 2606-2608
exploración
cognitiva, 173-174
física, 172c, 173
neurológica, 173, 173c
exposición a metales, 2607-2608
familiar, 451e-2c
con angiopatía amiloidea y ataxia espástica, 451e-2c
hidrocefalia con presión normal, 175f, 2606-2607
hipotensión intracraneal, 2607
imágenes, 174f, 175f
infartos múltiples, 2602
infecciones del SNC, 2607
insomnio, 191
neoplasias del SNC, 2607
PD. *Véase* Parkinson, enfermedad con demencia (PDD)
pelagra, 2607
prevalencia, 170
pugilística. *Véase* Encefalopatía, traumática crónica
relacionada al VIH, 1263, 1264c, 1265f
semántica, 182
síndrome de Korsakoff, 2607
trastornos convulsivos, 2607
tratamiento, 175-176
hormonal posmenopáusico, 2384c, 2385-2386
variante semántica, 182
vascular, 170, 172, 173c, **2602**
vasculitis del SNC, 2607
Demencia con cuerpos de Lewy
AD, 2606
base molecular, 172c
características clínicas, 166, 172, 173, 173c, 2606
comparada con
demencia en la enfermedad de Parkinson, 2617
enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, 453e-4-453-5
disfunción olfatoria, 214-215
neuropatología, 2606
priones, 444e-8f
tratamiento, 2606
Demencia frontotemporal (FTD), **2602**
ALS y, 2633
anatomía funcional, 170
bases moleculares, 172c
consideraciones genéticas, 172c, 444e-1, 444e-9, 2603
imágenes, 2603f
manifestaciones clínicas, 172, 173, 173c, 2602-2603
patogenia, 172c, 2603-2604, 2604f
priones, 453e-1
síndromes
corticobasal. *Véase* Degeneración corticobasal, síndrome
neuropatología, 2604f

parálisis supranuclear progresiva. *Véase* Parálisis supranuclear progresiva, síndrome
PD, 2605
Pick, enfermedad, 444e-8f, 2604, 2604f, 2605f
tratamiento, 2604
variante
conductual, 183-184, 2603, 2603f
no fluida/agramática, 2603, 2603f
semántica, 2603, 2603f
Dengue, virus, 1306c
Dennie-Morgan, línea, 344
Denosumab
acción, 102e-5c, 102e-11, 2501
efectos adversos, 2501
enfermedad metastásica ósea, 119e-4
hipercalcemia, 2481
indicaciones, 2501
osteopatía de Paget, 426e-4
prevención/tratamiento osteoporosis, 2501, 2502f
profiláctico, cáncer de próstata, 586
Densidad energética, 2395
Dent, enfermedad, 332e-7c, 332e-8, 2459
Dental, enfermedad
absceso cerebral, 901
cálculo, 46e-5f
caries, 46e-4f, 236, 1097
gingivitis. *Véase* Gingivitis
linfadenopatía, 408
pérdida involuntaria de peso, 275
periodontitis. *Véase* Periodontal, enfermedad (periodontitis)
placa, 236, 1097
Dentales, cuidados/procedimiento
antibióticos profilácticos, 242, 826-827, 826c
pacientes con problemas médicos complejos, 241-242
preventivos, 236
Dentina, 236
Denys-Drash, síndrome, 2353
Dependencia
alcohol. *Véase* Alcohol, trastornos por consumo (alcoholismo)
índices, 93e-4-93e-5
sustancias. *Véase* Sustancias, consumo, trastornos
Depilatorio, método, 334
Deportistas
abuso de andrógenos. *Véase* Esteroides andrógenos anabólicos (AAS), abuso
conmoción, 457e-4
muerte cardiaca súbita, 1767
Depósito de cadenas ligeras/nefropatía, enfermedad
biopsia renal, 62e-7f, 1859f
características clínicas, 1835c, 1845, 1859
diagnóstico, 1859
etiología, 1859
fisiopatología, 1859
tratamiento, 1845, 1859
Depósitos densos, enfermedad, 62e-4f, 1841. *Véase también* Glomerulonefritis, membranoproliferativa
Depresión mayor, 2715, 2715c, 2716f. *Véase también* Depresión/trastornos depresivos
Depresión/trastornos depresivos, **2714**
agitada, 2717
alteraciones quimiosensitivas, 215
cáncer, 473, 524, 2714
características clínicas, 2714-2715, 2715c
cefalea, 108
detección, 29c
diabetes mellitus, 2714
diagnóstico, 2715c
disfunción sexual, 326, 330
dolor, 93
enfermedades
cardiovasculares, 1514, 2714
crónicas, 2714
etiología, 63, 2715
fisiopatología, 465e-3-465e-4, 465e-4f, 2715
hipotiroidismo, 2714
infección por VIH, 2714
insomnio, 190
mareos, 151
mayor, 2715, 2715c, 2716f
mujeres, 6e-5, 2715
náusea y vómito, 259
paciente con enfermedad terminal, 63-64
pérdida de peso involuntaria, 275
persistente, 2715
posparto, 6e-5
relacionada con fármacos, 2714
trastornos neurológicos, 2714
AD, 2602
epilepsia, 2558
MS, 2663, 2672
PD, 2617
tratamiento, **2715**
algoritmo, **2716f**
antidepresivos, 2710c, 2711c, 2716-2717
apoyo, 2715-2716
paciente con enfermedad terminal, 63-64
trastornos de la función cerebral, 184
unipolar, 2715
valoración, 63
veteranos de guerra, 471e-4-471e-5, 471e-5c
Depresivo unipolar, trastorno, 2715. *Véase también* Depresión/trastornos depresivos
Depuradores, receptores, 291e-1f, 291e-2
Derecha a izquierda, cortocircuito
intracardiaco, 1463
intrapulmonar, 248, 249
Derivación
aortobifemoral, 1645
axilofemoral, 1645
biliopancreática, 2398, 2398f
gástrica, cirugía. *Véase* Cirugía, bariátrica
peritoneovenosa, 474
portosistémica intrahepática transyugular (TIPS)
ascitis, 288, 2065
varices sangrantes, 277, 2064, 2064f
urinaria, 577
Derivación arterial coronaria con injerto (CABG)
beneficios de los sobrevivientes, 1592
cardiopatía isquémica, **1591**
comparada con PCI, 296e-3-296e-4, 296e-3f, 1592, 1593f
indicaciones, 1591-1592
mínima invasión, 1592
resultados, 1592
choque cardiógeno, 1762
complicaciones, 1602c
infarto del miocardio, 1598c
insuficiencia cardiaca, 1514-1515
mujeres, 6e-3
perioperatoria, 53
posterior a lesión cerebral, 463e-2-463e-3, 463e-2f
referencias en disparidades raciales/étnicas, 16e-1, 16e-2
Dermacentor, picaduras, 1154, 1319, 2745. *Véase también* Garrapata, enfermedades transmitidas
Dermatitis, **344**
actínica, 389
alérgica por contacto. *Véase* Dermatitis por contacto, alérgica
atópica. *Véase* Dermatitis atópica
contacto. *Véase* Dermatitis por contacto
estasis. *Véase* Dermatitis por estasis
por yodo, 246e-9
seborreica. *Véase* Dermatitis seborreica
Dermatitis atópica, **344**
asma, 1669-1670
consideraciones genéticas, 344
dermatitis por contacto alérgica, 345
diagnóstico, 354c
diferencial, 2119
eritrodermia, 344c
etiología, 344
inmunopatología, 372e-24c
manifestaciones clínicas, 344c, 354c, 2119
distribución de lesiones cutáneas, 341c, 342f, 344, 354c
escala y liquenificación, 76e-1f, 344f
lactantes, 344
morfología de las lesiones cutáneas, 341c, 354c
niños, 344
prurito, 344
mediadores inflamatorios, 372e-29c
tratamiento, 344-345, 354c, 391
Dermatitis herpetiforme, **373**
características clínicas, **373**
distribución de las lesiones, 76e-14f, 340, 343f, 370c
pápulas/vesículas, 76e-14f, 370c
vesículas/ampollas, 361c
celiaquía, 373, 1942
diagnóstico, 373
histología, 370c, 373
inmunopatología, 370c, 373
relación con el gen HLA, 373, 373e-8c
tratamiento, 373
Dermatitis por contacto, **345**
actividad del inflamasoma, 372e-8c
alérgica, 76e-2f, 345, 354c
características clínicas
distribución de las lesiones cutáneas, 341c, 342f, 354c
eritroderma, 354c
fase aguda, 343f
fase crónica, 343f
morfología de las lesiones cutáneas, 341c, 354c
vesículas/ampollas, 361, 361c
diagnóstico, 344, 354c
farmacoinducida, 44, 381
irritante, 345, 354c
tratamiento, 345, 354c
Dermatitis por estasis, **346**
manifestaciones clínicas
distribución y morfología, 341c, 342f
eritema y escamas, 76e-2f, 346, 354c
evolución, 346f
tratamiento, 346-347, 354c
Dermatitis seborreica, **347**
infección por
Malassezia, 1357
VIH, 1262
manifestaciones clínicas
distribución y morfología de lesiones cutáneas, 341c, 342f, 347, 354c
eritroderma, 354c
faciales, 76e-2f, 347f
tratamiento, 347, 354c
Dermatofibroma, 341c, 342f
Dermatofibrosarcoma protuberante, 119e-2
Dermatofibrosis lenticular diseminada (síndrome de Buschke-Ollendorff), 426e-5
Dermatofitos. *Véase* Dermatofitosis
Dermatofitosis, **349**
características clínicas, **349**
distribución de las lesiones, 341c
lesiones papuloescamosas, 347c, 350c
características histológicas, 347c
diagnóstico, 350, 1357
epidemiología, 1357
etiología, 349, 350c, 1357
patogenia, 1357
tratamiento, 350, 350c, 1357-1358, 1358c
Dermatografismo. *Véase* Dermografismo
Dermatoheliosis, 387
Dermatomas, 161f
Dermatomiositis, **2194**
características clínicas, 157, 374, 2194-2196, 2195c
calcinosis, 2202
cutáneas, 374-375
faciales, 374f
manos, 76e-14f, 374f

Dermatomiositis (*Cont.*)
fenómeno de Raynaud, 1649
miocarditis, 1562
telangiectasias, 356c, 357
diagnóstico, 374, 2199-2200, 2199c, 2200f
diferencial, 2197-2199
inmunopatogenia, 372e-24c, 2196, 2197f
malignidad relacionada, 2196
neumopatía intersticial, 1714
pronóstico, 2202
sin miositis, 374, 2195
tratamiento, 2200-2202
Dermatophagoides farinae, 2121
Dermatophagoides pteronyssinus, 1669, 1671, 2121
Dermatosis
acantolítica transitoria, 341c
neutrófila atípica crónica con lipodistrofia e hipertermia (CANDLE), 2215
neutrofílica febril. *Véase* Sweet, síndrome
Dermografismo, 76e-4f, 363, 2118, 2118f
Dermopatía
fibrótica nefrógena, 1819
tiroidea, 2295, 2295f, 2297-2298
Derrame pericárdico
crónico, 1575, 1577
después de lesión cardiaca, 289e-3
ECG, 1458, 1459f
ecocardiografía, 270e-22-270e-23, 270e-22f, 271e-8f, 271e-8v, 1572f
etiología, 270e-22
exploración física, 1450
maligno, 474, 1788-1789
pericarditis, 1571-1572
síndrome de Churg-Strauss, 386e-3f
tuberculoso, 1577
Derrame pleural, **1716**
cirrosis, 1717
diagnóstico, 308e-14f, 1717f, 1725
diferencial, 1718-1719, 1718c
disnea, 47e-2
embolia pulmonar, 1717
etiología, 47e-4, 1716
exudativo, 1716
hemotórax, 1718
infección viral, 1718
insuficiencia cardiaca, 1725-1726
maligno, 474, 510, 512, 1717
mesotelioma, 1717
neumónico, 1717
pancreatitis, 2092, 2095f
quilotórax, 1718
sonda torácica, drenaje, 474
trasudativo, 1716
tuberculoso, 1109-1110, 1718
Derrame sinovial, 2221-2222
DES (dietilestilbestrol), 103e-15, 477c, 585
Desacondicionamiento, 47e-1c, 47e-2c
Desarrollo embrionario
corazón, 1520
riñón, 332e-1-332e-2, 332e-1f, 333e-1
sistema cardiovascular, 265e-11-265e-12, 265e-11f
vasos sanguíneos, 265e-1
Desarrollo sexual, trastornos (DSD), **2349**
clasificación, 2350c
consideraciones globales, 2357
cromosomas sexuales. *Véase* Cromosoma(s) sexuales, trastornos
46,XX. *Véase* 46,XX, trastornos del desarrollo sexual
46,XY. *Véase* 46,XY, trastornos del desarrollo sexual
Descarboxilasa de L-aminoácidos, 372e-24c
Descargas miotónicas, EMG, 442e-4
Descenso perineal, 265f, 273-274
Descerebración, rigidez, 1773-1774
Descompresión, enfermedad por, 477e-4c, 477e-7-477e-8, 477e-7c
Desconexión terminal, 66-67
Descongestivos
congestión nasal, 2122, 2123f
efectos adversos, 1617c
infecciones
respiratorias superiores, 226
rinovirus, 1203
otitis media, 230
sinusitis, 227
sobredosis/intoxicación, 473e-8c
Desensibilización, 384
Desequilibrio, 164. *Véase también* Equilibrio
aniónico, 317
de ligamiento, 373e-3, 442, 442c
osmolar, 319
Desfase horario social, 194
Desfibrilación, 1769
Desfibrilador(es)
externos automáticos, 1769
implantable. *Véase* Cardioversor-desfibrilador implantable (ICD)
Desfibriladores externos automáticos (AED), 1769
Desgammacarboxiprotrombina (DCP), 546, 547
Desgaste, síndrome, 475
Deshalogenasa 1, 2284c
Deshidratación
cólera, 1063-1064, 1064c
delirio, 169
diarrea, 267
hipotermia, 478e-2
mecanismos, 332e-9, 332e-10f
paciente con enfermedad terminal, 69c
Deshidroemetina. *Véase* Emetina
Deshidrogenasa láctica (LDH)
cáncer testicular, 588
deficiencia, 433e-2c, 462e-14
líquido de ascitis, 287-288
marcadores tumorales, 473c
melanoma, 498
Deshidrogenasa málica, 246e-10
Desigualdades en la atención de la salud, raciales/étnicas, **16e-1**
causas fundamentales, 16e-2-16e-5
comunicación proveedor-paciente, 16e-3-16e-4, 16e-4f
decisiones clínicas, 16e-4
desconfianza, 16e-4-16e-5, 16e-6-16e-7
implicaciones para la práctica clínica, 16e-6-16e-7
intervenciones del
paciente, 16e-6
proveedor, 16e-5-16e-6
sistema de salud, 16e-5
naturaleza y extensión, 16e-1-16e-2
recomendaciones para tratar, 16e-5-16e-6
Desinfectante, 913
Desinhibición frontal, síndrome, 183-184
Desintubación terminal, 66-67
Desipramina
depresión, 473, 2672, 2710c, 2716
dolor, 91c, 93, 2672
neuropático, 94
efectos adversos, 2710c, 2716
síndrome de colon irritable, 1969
vigilancia terapéutica, 2764c
Desmayo, 2724
Desmetilación, DNA, 102e-8
Desmielinización osmótica, síndrome, 64e-5, 301, 302
Desmina
funciones, 1553-1554
mutaciones, 1553
trastornos autoinmunitarios, 372e-24c
Desmogleínas, 370, 372e-24c, 373e-7, 377e-4
Desmoplaquina, 372e-25c
Desmoplásico, tumor de microcitos redondos, 101e-3c
Desmopresina (DDAVP)
diabetes insípida, 2278-2279, 2279f
central, 304
gestacional, 303
nefrógena, 64e-3, 304
efectos adversos, 731
enfermedad de Von Willebrand, 731
enuresis durante el sueño, 192
estructura, 2275f
hemofilia, 734
hipernatremia, 304
hipodípsica, 2280
hiponatremia, 303
hipopituitarismo de adulto, 2259c
hipotensión ortostática, 146
trastornos
coagulación en nefropatía crónica, 1818
función plaquetaria, 730
Desmoteplasa, 759, 759f
Desnervación con radiofrecuencia, 120, 1625
Desnudamiento paradójico, 478e-1
Desnutrición, **459**
ancianos, 81
cirrosis, 2066
consideraciones globales, 461
deficiencia de gonadotropina, 2364
fatiga, 152
hipotermia, 478e-1
índice de masa corporal, 98e-1c
lesión renal aguda, 1810
micronutrientes, **461**. *Véanse también micronutrientes específicos*
nefropatía crónica, 1819
por enfermedad crónica. *Véanse* Caquexia (desnutrición por enfermedad crónica)
primaria en comparación con secundaria, 459
proteínico-energética
caquexia, 459-460, 1504
kwashiorkor. *Véase* Kwashiorkor (enfermedad aguda —o lesión— relacionada con desnutrición)
marasmo. *Véase* Marasmo (relacionado con desnutrición)
relacionada con inanición. *Véase* Marasmo (relacionado con desnutrición)
riesgo, 95e-5
síndromes de malabsorción, 1946c
Desoxicoformicina, 103e-10c, 103e-14, 135e-2
Desoxicorticosterona (DOC), 2309f, 2313, 2319
Desoxihemoglobina, 632, 632f
Desprendimiento placentario, 46, 49
Destello oscilante, prueba, 196, 196f
Desvenlafaxina, 2710c
Desviación oblicua, 210
Desyodasa(s), 2283f, 2286
Detección, estudios, 480
Detección rápida, pruebas
infecciones estreptocócicas del grupo A, 232
parásitos, 245e-3
Deterioro médico, 17e-4
Detumescencia, 325, 325f
Devic, enfermedad (neuromielitis óptica), 2656, 2673, 2673c
DEXA (absorciometría radiográfica con doble energía), 2067, 2472
Dexametasona
absceso cerebral, 902
acción, 936
aumento en la presión intracraneal, 1780c
CAH, 334, 2329
choque por insuficiencia suprarrenal, 1751
compresión de la médula espinal, 2653
dolor, 61
edema cerebral, 598
efectos adversos, 462e-19
enfermedad de grandes altitudes, 476e-2-476e-3, 476e-4
fatiga, 63
fiebre entérica, 1052
interacciones farmacológicas, 246e-3c
meningitis, 780c, 889, 890, 1011
tuberculosa, 899
metástasis cerebrales, 1792
mieloma múltiple, 716-717
náusea y vómito, 62, 103e-25, 474
neurocisticercosis, 903
premedicación para taxanos, 103e-15
prueba de supresión, 332, 415e-4, 2310
tratamiento prenatal de CAH, 2356
Dexlansoprazol, 263, 1920, 1920c
Dexmedetomidina, 1782
Dexrazoxano, 103e-13, 621

Dextrinosis limítrofe (GSD tipo III), 432e-2c, 433e-2c, 433e-3, 436e-6f, 462e-14, 1565
Dextroanfetamina, 61, 63, 190
Dextrocardia, 269e-16f, 1528
Dextrometorfán, 245, 473e-13c
Dextrosa, 302
DF (función discriminante), valor, 2059
DGM (difosfoglicerato mutasa), deficiencia, 654c
DHEA. *Véase* Dehidroepiandrosterona (DHEA)
DHF (dihidrofolato) reductasa, 641, 642f, 931c, 934
  inhibidores, 246e-4c, 246e-12
Dhori, virus, 1310c
DHPR (dihidropteridina reductasa), deficiencia, 434e-2c
Diabetes insípida (DI), **2275**
  adípsica, 303
  diagnóstico diferencial, 2277-2278, 2278f
  etiología, 2275-2276, 2277c
  fisiopatología, 2276-2277
  gestacional, 303, 2276
  hipofisaria (central, neurohipofisaria)
    características clínicas, 294-295, 303
    consideraciones genéticas, 435
    diagnóstico, 294f, 304
    etiología, 294f, 295, 297, 2277c
    formas genéticas, 2275, 2277c
    intervenciones tempranas, 450c
    pruebas genéticas, 450c
    tratamiento, 304
  nefrógena
    asociada con litio, 64e-3-64e-4
    características clínicas, 64e-3, 294-295, 303
    consideraciones genéticas, 332e-7c
    diagnóstico, 294f, 304
    etiología, 294f, 295, 297, 303, 2276, 2277c
    intervenciones tempranas, 450c
    patogenia, 303
    pruebas genéticas, 450c
    tratamiento, 64e-4, 304
  tratamiento, 2278-2279, 2279f
Diabetes juvenil de inicio en la madurez (MODY), 431c, 441c, 2400, 2406
Diabetes mellitus (DM), **2399**
  ancianos, 82
  anemia, 398
  antecedentes, 2406
  aplicación de la biología de sistemas, 87e-3c
  apnea obstructiva del sueño, 1724
  autoinmunitaria latente del adulto, 2407
  cáncer pancreático, 554
  clasificación, 2399-2400, 2399f, 2399c, 2407
  complicaciones, **2422**, 2422c
    acidosis láctica, 318
    cardiovasculares. *Véase* Cardiovascular, enfermedad, diabetes mellitus
    cetoacidosis diabética. *Véase* Cetoacidosis diabética (DKA)
    control glucémico, 2422-2423, 2423f
    cutáneas, 2429-2430
    detección y prevención, 2408, 2408c
    disfunción eréctil, 326, 2427
    disfunción sexual femenina, 330, 2427
    dislipidemia, 2428
    estado hiperosmolar hiperglucémico, 2417, 2417c, 2420
    extremidades inferiores
      fisiopatología, 839, 2428
      osteomielitis, 845, 845f
      prevención, 2428-2429
      tratamiento, 477e-4c, 2429
    gastrointestinal, 258, 2427
    genitourinaria, 862, 2427
    hipertensión, 2428
    hipoglucemia. *Véase* Hipoglucemia, diabetes mellitus
    infecciones, 2429
    mecanismos, 2423-2424
    neuropatía. *Véase* Neuropatía diabética
    oculares
      cataratas, 204
      degeneración vítrea, 204
      membrana epirretinal, 206
      parálisis del nervio abductor, 209
      pupila tónica, 196
      retinopatía. *Véase* Retinopatía, diabética
    relación neuromuscular, 462e-19
    renal. *Véase* Nefropatía diabética
    retinopatía. *Véase* Retinopatía, diabética
  consideraciones
    genéticas, 431c, 440, 441c, **2404**
    globales, 266e-4, 2400, 2400f
  deficiencia de eritropoyetina, 398
  definición, 2399
  depresión, 2714
  detección, 29c, 84, 2401c, 2402
  diagnóstico, 2401, 2401f, 2401c
  dolor abdominal, 106, 106c
  durante el embarazo, 47-48
  enfermedad celiaca, 1942
  epidemiología, 2400
  estudio del paciente, 2406-2407
  etiología, 2399-2400, 2400c
  exploración física, 2406-2407
  fragilidad, 77, 82
  fulminante, 2400
  gestacional, 6e-3-6e-4, 48, 2400, 2422
  hemocromatosis, 2516
  hereditaria de inicio en la madurez (MODY), 2400, 2406
  incidencia, 2400
  infección por HCV, 2041
  lipodistrófica, 2422
  manifestaciones
    cutáneas, 359, 361c, 362, 363, 365, 436e-4f, 2429-2430
    orales, 236
  microbiota intestinal, 86e-8-86e-9
  muertes, 6e-1c, 56c
  mujeres, 6e-2f, 6e-3-6e-4
  náusea y vómito, 258
  no insulinodependiente (NIDDM). *Véase* Diabetes mellitus, tipo 2
  nutrición parenteral, 2421
  países desarrollados, 266e-4
  poliuria, 295
  prevalencia, 2400, 2400f
  recomendaciones para inmunización, 788f
  relacionada con la fibrosis quística, 1697
  riesgo
    apoplejía, 2567c
    mecanismos de contraste, 1461, 2425
  síndrome de Kearns-Sayre, 462e-15
  tipo 1, **2403**
    APS-1, 2346c
    APS-2, 2346, 2347c
    consideraciones genéticas, 2403
    factores ambientales, 2404
    fisiopatología, 2403-2404
    inmunomarcadores, 2404
    inmunopatogenia, 372e-24c, 372e-27c, 372e-28, 2403, 2403f
    KIR, 372e-15c
    mediadores inflamatorios, 372e-29c
    prevención, 2404
    relacionadas con el gen HLA, 373e-8, 373e-8c
    tratamiento, **2410**
      efectos adversos, 2417
      hipertensión, 2426
      objetivos, 2408c, 2410-2411
      pramlintida, 2412-2413
      preparaciones de insulina, 2411, 2411c
      regímenes de insulina, 2411-2412, 2412f
      tratamiento intensivo, 2411
      tratamientos novedosos, 2417
  tipo 2, **2404**
    anomalías metabólicas, 2404-2405, 2405f
    cirugía bariátrica, 2398
    consideraciones genéticas, 440-441, 441c, 2404
    detección/pruebas, 2254c
    esquizofrenia, 2722
    factores de riesgo, 2401, 2401c
    fisiopatología, 2404, 2405f
    obesidad, 415e-6
    prevalencia, 2254c
    prevención, 2406
    proclive a cetosis, 2407
    síndrome metabólico, 291e-6-291e-7, 2450, 2452
    síndromes de resistencia a la insulina, 2405-2406
    tratamiento, **2413**, 2413f, 2414c
      biguanidas, 2413
      bromocriptina, 2415
      efectos adversos, 2417
      hipertensión, 2426
      hormonal posmenopáusico, 2384c
      inhibidores de la glucosidasa α, 2415
      inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa, 2415
      insulinoterapia, 2415-2416
      resinas fijadoras de ácidos biliares, 2415
      secretagogos de insulina, 2413-2415
      selección de los agentes inicial, 2416, 2416f
      tiazolidinedionas, 2415
      tratamiento de combinación, 2416-2417
      tratamientos novedosos, 2417
  trastornos gustativos, 215
  tratamiento, **2407**
    ancianos, 82
    aspectos, 2407-2408, 2408c
    detección y prevención de las complicaciones, 2408, 2408c
    durante el embarazo, 2422. *Véase también* Diabetes mellitus (DM), gestacional
    educación del paciente, 2408-2409
    ejercicio, 2408
    equipo interdisciplinario, 2407
    glucocorticoides, 2421-2422
    nutrición médica, 2408-2409, 2409c
    nutrición parenteral durante el tratamiento, 2421
    objetivo del control glucémico, 2410
    objetivos y principios, 2407-2408, 2408c
    pacientes hospitalizados, 2420-2421
    tratamiento con células madre, 90e-2-90e-3
    tratamientos novedosos, 2417
    valoración preoperatoria y, 55
    vigilancia
      control glucémico, 2410
      glucemia, 2409-2410
  viajes a grandes altitudes, 476e-5
Diacepam
  abstinencia al alcohol, 2727
  envenenamiento en el mar, 2739
  espasticidad, 2660, 2672
  exposición a agentes nerviosos, 262e-5c, 262e-6-262e-7, 262e-6f
  farmacología, 2711c
  insomnio, 65
  interacciones farmacológicas, 246e-3c, 1920
  sedación después de un infarto al miocardio, 1606
  síndrome de la persona rígida, 618
  sobredosis/intoxicación, 473e-10c, 2764c
  toxicidad por cocaína, 469e-2
  trastornos de ansiedad, 2711c
  vértigo, 151c
  vigilancia terapéutica, 2764c
Diacetato de etinodiol, 334
Diacetilo, exposición, 1692
Diálisis. *Véanse* Hemodiálisis; Diálisis peritoneal
  acceso, 1823
  diaria extendida (EDD), 1811
  lenta de poca eficiencia (SLED), 1811
  peritoneal ambulatoria continua (CAPD). *Véase también* Diálisis peritoneal
    lesión renal aguda, 1811
    nefropatías crónicas, 1824
    peritonitis, 848, 1825
Diálisis peritoneal
  acceso, 1824-1825
  ambulatoria continua, 848, 1811, 1824
  cíclica continua, 1824
  complicaciones, 1825
  dosis, 1825
  hipercalcemia, 2481
  principios, 1824
  soluciones, 1824
Dializado, 1822

Dializador, 1822, 1824
Diaminas, 205e-7
3,4-Diaminopiridina, 2672, 2703
Diamond-Blackfan, anemia, 668, 669c
Diapédesis, 416, 417f
Diarilquinolinas, 205e-7
Diarrea, 265
  ácidos
    biliares, 1934-1935, 1935c
    grasos, 1935, 1935c
  acidosis metabólica, 298, 320
  aguda, **265**. *Véase también* Diarrea, infecciosa
    estudio del paciente, 267, 267f
    etiología, 265-267
    tratamiento, 267-268
  alimentación entérica, 98e-9
  colitis ulcerosa, 1952, 1952c
  crónica, **268**
    definición, 265
    estudio del paciente, 270-272, 271c, 271f
    etiología, 268-270, 268c
    hallazgos endoscópicos, 1899, 1899f
    tratamiento, 272
    veteranos de guerra, 152e-8
  definición, 265
  después de la colecistectomía, 2083
  diabética, 270, 272, 1942
  diagnóstico diferencial, 1877, 1877c, 1932-1933
  enfermedad
    celiaca, 1942
    de Crohn, 1953
    de Whipple, 1945
  enteropatía perdedora de proteínas, 1945
  epidemiología, 264
  esprúe tropical, 1942
  hemorrágica, 266, 266c, 267
  hipernatremia, 303
  hiponatremia, 298
  hipopotasemia, 305
  hipovolemia, 298
  infección por VIH, 1257, 1257f
  infecciosa, 266, **852**. *Véanse también* Gastroenteritis; Diarrea del viajero
    adenovirus, 266, 1208
    B. fragilis, 1099
    bacteriana comparada con viral, 1287c. *Véase también* Gastroenteritis
    Campylobacter. *Véase Campylobacter*, infecciones
    características clínicas, 266, 266c, 1287c
    complicaciones, 854, 855c
    contra defensas del hospedador, 853
    diagnóstico, 1031
    E. coli. *Véase Escherichia coli*, infecciones, intestinales
    epidemiología, 266, 855-856
    estudio del paciente, 853-854, 854f
    Giardia, 1406
    inflamatoria, 852c
    manifestaciones sistémicas, 266-267
    no inflamatoria, 852c
    patogenia, 265-266, 852-853, 852c
    penetrante, 852c
    personas con inmunodeficiencias, 266
    prevención, 857
    protozoarios, 1405-1409
    relacionada con alimentos, 266, 855-856, 856c. *Véase también* Alimentos, enfermedades relacionadas
    Salmonella. *Véase Salmonella*, infecciones
    Shigella. *Véase Shigella*, infecciones
    T. whipplei, 1092
    tratamiento, 856-857, 857c, 1031
    V. cholera. *Véase* Cólera
    valoración de laboratorio, 856
    vibriones no coléricos, 1065-1066, 1065c
  inflamatoria, 269-270
  osmótica, 269, 303, 1933
  paraneoplásica, 609c
  persistente, 265
  posvagotomía, 1926
  rebosamiento, 265
  relacionada con
    antibióticos, 267, 991, 1936. *Véase también Clostridium difficile,* enfermedades relacionadas
    quimioterapia, 103e-25, 103e-26
  secretora, 268-269, 268c, 303, 1933
  síndrome
    carcinoide, 564
    colon irritable, 1965
    intestino corto, 1943
    proliferación bacteriana, 1945
  síndromes de malabsorción, 1932-1933, 1937, 1946c
  sódica congénita, 268
  variedad Brainerd, 267
  viajero. *Véase* Diarrea del viajero
  VIPoma, 570
  ZES, 568, 1927
Diarrea del viajero, 796
  al regreso, 797
  autotratamiento, 796-797
  embarazo, 797
  epidemiología, 266, 855
  etiología, 266, 797, 855, 855c
  infección por VIH, 798
  prevención, 268, 797, 857
  tratamiento, 856-857, 857c
Diascopia, 342
Diastólica, disfunción, 265e-10, 265e-10f, 270e-7, 270e-8f
Diazóxido, 380, 569, 2434
Dibutil ftalato, 1963
DIC. *Véase* Coagulación intravascular diseminada (DIC)
Dichuchwa. *Véase* Sífilis, endémica
Dick, prueba, 966
Diclofenaco
  efectos adversos, 389c
  gota, 2234
  osteoartritis, 2232c
  ventajas, 1923
Dicloralfenazona, 2592, 2592c
Dicloroacetato (DCA), 102e-13
Dicloxacilina
  celulitis auricular, 228
  efectos adversos, 284, 305
  impétigo, 967
  indicaciones, 937
  infecciones estafilocócicas de piel/tejidos blandos, 345, 768c, 962c
  otitis externa, 228
Dicromatismo, 197
Didanosina (ddI)
  efectos adversos, 2024, 2030
  estructura molecular, 1276f
  interacciones farmacológicas, 1278, 2030
  resistencia, 1279f
Didesoxinucleósidos, 1267
DIDMOAD (Wolfram), síndrome, 2275, 2348
Dientamoeba fragilis, 246e-9, 765c, 1409
Dientes
  cambio de coloración, 236
  cambios relacionados con la edad, 242
  desarrollo, 235-236
  enfermedades, **46e-1**, **235**
  estructura, 235-236
  extracción, 242
  Hutchinson, 237
  osteogénesis imperfecta, 2508
  pérdida, 236-237, 242
Dieta
  ancianos, 84-85
  asma, 1670, 1671
  baja en bacterias, 492
  baja en grasas, 476
  cáncer
    colorrectal, 538
    mama, 524
  composición, 95e-4
  consideraciones globales, 266e-4
  densidad energética, 2395
  enfermedad
    cardiovascular, 266e-4
    de úlcera péptica, 1917
  exposición a enfermedades infecciosas, 763
  líquida, 95e-5
  muy pocas calorías, 2396
  nefrolitiasis, 1867, 1870
  prevención de cáncer, 476
  vegetariana, 300, 626, 644
Dietary Supplements Health and Education Act (DSHEA), 14e-3
Dietilamida del ácido lisérgico (LSD), 469e-4
Dietilcarbamazina (DEC)
  acción, 246e-8
  efectos secundarios, 1419
  eosinofilia pulmonar tropical, 1420
  farmacología, 246e-8
  filariosis linfática, 1419
  loasis, 1422
Dietileno glicol, envenenamiento, 64e-9
Dietilestilbestrol (DES), 103e-15, 477c, 585
Dietilpropión, 2396
Dieulafoy, lesión, 277, 346e-1v, 1891, 1891f
Difenhidramina
  anafilaxia, 2117
  efectos adversos, 2640c
  insomnio, 191
  premedicación
    antiveneno, 2737
    taxanos, 103e-15
  prevención de reacciones diastónicas, 103e-25
  prurito, 345
  síndrome carcinoide, 566
  sobredosis/intoxicación, 473e-8c, 473e-13c
Difenilhidantoinato, 407, 569
  acroparestesia, 432e-1
  dolor, 91c, 94, 2672
  efectos secundarios
    a largo plazo, 2552
    cutáneos, 352, 353, 360, 361
    deficiencia de folato, 646c, 647
    enfermedad renal, 37
    fiebre, 138
    hepatotoxicidad, 2023, 2029, 2682c
    hiperplasia gingival, 236
    hipersensibilidad, 382. *Véase también* Hipersensibilidad inducida por fármacos, síndrome (DIHS)
    hipertricosis, 380
    hirsutismo, 332
    miopatía, 462e-20
    neurológicos, 2554c, 2682c, 2687c
    osteopenia, 2218c
    sensibilidad cruzada y, 385
    síndrome lúpico, 2218c
    sistémico, 2554c
    trombocitopenia, 727c
    vasculitis, 2193
  epilepsia, 2554c
  estado epiléptico, 1735, 2558f
  farmacología, 2552, 2554c
  interacciones farmacológicas
    acetaminofeno, 43
    anticonceptivos orales, 42c
    azoles, 246e-3c
    ciclosporina, 42c
    fluoxetina, 2554c
    glipizida, 34c
    isoniazida, 205e-3
    losartán, 42, 42c
    metadona, 42c
    PPI, 1921
    quinidina, 42c, 246e-6c
    rufinamida, 2555c
    sulfonamidas, 246e-4c, 2554c
    TMP-SMX, 939c
    warfarina, 42c
  metabolismo, 34c, 40
  miotonía, 462e-11
  neuralgia del trigémino, 2646
  neuromiotonía, 619
  neuropatía, 2682c
  síntomas paroxísticos en esclerosis múltiple, 2672
  sobredosis/intoxicación con, 473e-10c, 2765c
  vigilancia terapéutica, 2765c
Difenoxilato, 272

Diflunisal, 724
2,3-Difosfoglicerato, 632
Difosfoglicerato mutasa (DGM), deficiencia, 654c
Difteria, **977**
  complicaciones, 979
  consideraciones globales, 977, 979
  cutáneas, 977, 978, 978f, 979
  diagnóstico, 979
    diferencial, 978
  epidemiología, 977
  estudio del paciente, 978
  etiología, 977
  incidencia antes y después de la vacunación, Estados Unidos, 785c, 977
  manifestaciones clínicas, 978-979, 978f, 1471c, 1561
  patogenia, 977-978
  patología, 978
  prevención, 980
  profilaxia de los contactos, 980
  pronóstico, 980
  tratamiento, 979-980
  vacuna, viajeros, 794
Difteria-tétanos, vacuna. *Véase* Tétanos-difteria (Td), vacuna
Difteria-tétanos-tos ferina, vacuna (DTaP), 929, 929c, 980, 1024. *Véase también* Tétanos-difteria-pertusis acelular (Tdap), vacuna
Difusión facilitada, 332e-6
DiGeorge (velocardiofacial), síndrome, 83e-6, 375e-1, 465e-2, 2113, 2483
Digital, 310, 473e-9c
Digitálicos
  acción, 265e-6
  edema pulmonar, 1763
  efecto del ECG, 1457
  efectos adversos, 44, 273e-3c, 1471c, 1477, 2365
  enfermedad cardiovascular inducida por radiación, 621
Dígitos, prueba de memoria, 183
Digoxina
  arritmia supraventricular, 1609
  arritmias, 1479c, 1480c
  distribución, 34
  dosis, 1479c, 1480c
  efectos adversos, 81, 727c, 1480c
  farmacología, 1479c, 1480c
  fibrilación auricular, 1487-1488
  insuficiencia cardiaca, 1512
  interacciones farmacológicas, 34c, 41, 42c
    azitromicina, 246e-4c
    azoles, 246e-3c
    pironaridina, 246e-12
    PPI, 1921
  metabolismo, 34c, 86e-9
  sobredosis/intoxicación, 309-310, 473e-9c, 2764c
  toxicidad, 42, 307, 312
  vigilancia terapéutica, 2764c
Dihidroartemisinina, 246e-2c, 246e-7
Dihidroergotamina
  atomización nasal, 2591, 2592c
  cefalea
    abuso de fármacos, 109
    de esfuerzo, 2597
  migraña, 2591, 2592c, 2593c
  parenteral, 2591, 2592, 2592c
Dihidrofolato (DHF), reductasa
    inhibidores, 246e-4c, 246e-12
    resistencia a antibióticos, 931c, 934
    síntesis del DNA, 641, 642f
Dihidropirimidina deshidrogenasa, 39c
  deficiencia, 431e-5c, 431e-6, 431e-6f
Dihidropirimidinasa, deficiencia, 431e-5c
Dihidropteridina reductasa (DHPR), deficiencia, 434e-2c
Dihidropteroato sintasa, 931c, 932, 934
Dihidrorrodamina, prueba de oxidación, 423
Dihidrotestosterona (DHT), 332, 2357, 2359f, 2759c. *Véase también* Testosterona
1,25-Dihidroxivitamina D. *Véase también* Vitamina D
  acción, 313, 313f, 2464-2465
  síntesis, 387
  sobreproducción, 313, 314, 609c, 610
DIHS. *Véase* Hipersensibilidad inducida por fármacos, síndrome (DIHS)
Diisocianatos, exposición, 1692
DILIN (*Drug-Induced Liver Injury Network*), 2025
DILS (síndrome de linfocitosis infiltrante difuso), 1260-1261
Diltiazem
  arritmia supraventricular, 1609
  arritmias, 1479c, 1480c
  cardiopatía isquémica, 1589, 1589c
  disección aórtica, 1641
  dosis, 1479c, 1480c
  efectos adversos, 1589c, 2218c
  farmacología, 1479c, 1480c
  fenómeno de Raynaud, 1649
  fibrilación auricular, 1488
  hipertensión, 1624c, 1625
    en nefropatía crónica, 1821
  interacciones farmacológicas, 246e-6c, 1590
  NSTEMI-ACS, 1596
  prevención de la cefalea relacionada con actividad sexual, 2597
  sobredosis/envenenamiento, 473e-9c
  taquicardia
    de reentrada nodular AV, 1479
    mediada con vías accesorias, 1483
Dimenhidrinato, 151c, 260, 260c
Dimercaprol, 472e-2-3c
Dímero D, prueba, 403, 407
    DIC, 737
    infección por VIH, 1249c
    VTE/PE, 1632
Dímeros de ciclobutano, 386
Dimetil sulfóxido, 60e-4
1,3-Dimetilamilamina (DMAA), 14e-3
Dimetilfumarato (DMF), 2669c, 2670, 2671
Diminutos, 101e-3
Dióxido de carbono (CO_2), 151e-1, 151e-2f, 151e-2c
Dióxido de nitrógeno, exposición, 1692c
Dipeptidil peptidasa-4 (DPP-IV), inhibidores, 2414-2415, 2414c, 2416
Diphyllobothrium latum (tenia del pescado), 245e-2c, 645, 1434
Dipiridamol, 748, 748f, 1889c, 2570
Diploides, 426, 427
Diplopía, **208**
  miastenia grave, 208. *Véase también* Miastenia grave
  monocular en comparación con binocular, 208
  nistagmo. *Véase* Nistagmo
  parálisis
    nervio oculomotor, 208
    nervio troclear, 209
    nervios oculares múltiples, 209
  trastornos
    mirada horizontal, 209-210
    supranucleares de la mirada, 209
Dipropionato de beclometasona, 1679
Dípteros, mordeduras, 2749-2750
Dipylidium caninum/dipilidiosis, 1435
DIRA (deficiencia del antagonista del receptor IL-1), 2215
Dirofilaria, infecciones, 1423
Dirofilariasis, 1423
Disbetalipoproteinemia familiar, 2440c, 2443
Disbiosis, 86e-1c
Discapacidad
  fragilidad, 78-79
  prevalencia, población mayor, 93e-4-93e-5, 93e-4f
  relacionada con osteoartritis, 2226
  valoración, 1693
Discectomía con fusión, cervical, 123
Discinesia
  cinesigénica paroxística (PKD), 2624-2625
  no cinesigénica paroxística (PNKD), 2625
Discinesia(s)
  biliar, poscolecistectomía, 2082
  difásica, relacionada con levodopa, 2614
  fisiopatología, 2613f
  inducida por ejercicio, 2624
  paroxística, 2624-2625
  tardía, 163, 261, 2624, 2722
Discitis séptica. *Véase* Osteomielitis, vertebral
Disco intervertebral
  anatomía, 111, 112f
  herniación, 113f, 114-115, 115f
  remplazo, 120
Disco óptico
  anatomía, 40e-1
  daño, 197
  drusen, 203-204, 203f
  edema, 203
  hinchazón, 40e-5, 40e-5f
  normal, 40e-1, 40e-1f
Disco Z, defectos genéticos, 1555c
Discografía, 440e-10
Discondroplasia (enfermedad de Ollier), 426e-7, 594
Discriminación, 16e-4
  de dos puntos, prueba, 159, 2539
Disease Control Priorities in Developing Countries, 9, 10
Disección aórtica, **1640**
  clasificación, 1640, 1641f
  diagnóstico, 19-20, 101, 1641
  dolor torácico, 96c, 97, 99
  factores de riesgo, 1640-1641
  hematoma intramural, 97, 1640
  manifestaciones clínicas, 1641
  soplo, 51e-5
  tratamiento, 1626c, 1641-1642
  úlcera aterosclerótica penetrante, 97, 1640
Disentería
  amebosis. *Véase* Amebosis
  etiología, 266, 853
  infección por *Shigella*. *Véase Shigella*, infecciones
  tratamiento, 268, 857
  V. parahaemolyticus, 1065
Disestesia, 158. *Véase también* Sensibilidad, alteraciones
Disfagia, **254**
  anamnesis, 256-257
  cáncer
    esofágico, 262, 533
    gástrico, 534
  diagnóstico, 257, 1895-1896, 1896f, 1897f
  esofágica, 256, 1901
  estructural, 255
  estudio del paciente, 256-257, 256f
  exploración física, 257
  fisiopatología, 255-256
  GERD, 1907
  miastenia grave, 2703
  orofaríngea, 256
  pacientes con enfermedad terminal, 69c
  pérdida involuntaria de peso, 275
  propulsión (motora), 255-256
  relacionada con radioterapia, 505
  sólidos en comparación con líquidos, 256
  transferencia, 1895
  trastornos de pares craneales, 2649
  tratamiento, 258
Disferlina, 462e-8, 462e-8f
Disfibrinogenemia, 736, 739
Disfonía, 2649
  espasmódica, 2620
Disfunción autonómica, **2637**
  clasificación, 2637-2638, 2638c
  diagnóstico, 2640-2641, 2640c
  estudio del paciente, 2639-2641, 2640c
  manifestaciones clínicas, 2638-2639, 2639c
  relacionada con fármacos, 2639, 2640c
  síndromes, **2641**
    atrofia de múltiples sistemas, 2641. *Véase también* Sistemas múltiples, atrofia (MSA)
    diabetes mellitus, 2426, 2642
    hiperactividad aguda, 2643
    hiperhidrosis primaria, 2643
    hipoglucemia, 2432, 2432f
    hipotensión ortostática. *Véase* Hipotensión ortostática
    insuficiencia autónoma pura, 2642

Disfunción autonómica (*Cont.*)
lesiones de la médula espinal, 2641-2642
neuropatías hereditarias y autónomas sensitivas, 2643
paraneoplásicos, 614c, 619
síndrome de dolor regional complejo, 2643-2644
síndrome de taquicardia ortostática postural, 1477, 2642-2643
trastornos de nervios periféricos y de la unión neuromuscular, 2642
tratamiento, 2644
Disfunción de ventrículo izquierdo
choque cardiógeno, 1759
diagnóstico
CMR, 270e-6-270e-7, 270e-26v
ecocardiografía, 270e-6-270e-7, 270e-8f
ventriculografía, 1463-1464, 1464f
infarto del miocardio, 1607
insuficiencia
cardiaca, 1502, 1502f. *Véase también* Insuficiencia cardiaca (HF)
mitral, 1543
Disfunción eréctil (ED), **326**
consumo de alcohol, 2725
después de
prostatectomía, 583
radioterapia, 583, 623
detección/pruebas, 2254c
diabetes mellitus, 2427
disfunción del sistema autónomo, 2639
epidemiología, 326
esclerosis sistémica, 2162
estudio del paciente, 327-328, 327f
fisiopatología, 326-327
prevalencia, 2254c
relacionada con fármacos, 326-327, 327c
tratamiento, 328-330, 329c
Disfunción sexual
consumo de alcohol, 2725
consumo de cocaína, 469e-1
esclerosis múltiple, 2663, 2672
femenina, 330-331, 330c, 2427
incidencia, 324
masculina, 7e-1-7e-2. *Véase también* Disfunción eréctil (ED)
relacionada con SSRI, 2716
Disfunción vestibular, 149, 149c, 151, 164
Disgenesia
gonadal, 2353
mixta (mosaicismo 45,X/46,XY), 2351c, 2352-2353
reticular, 375e-1, 2108
testicular, 2353, 2354c
Disgerminoma
cerebral, 2264
ovárica, 594-595
Disgeusia. *Véase* Gusto, trastornos
Disgrafia, 179
DISH (hiperostosis esquelética idiopática difusa), 2172
Dishematopoyético, síndrome, 729
Dislipidemias. *Véase* Lipoproteínas, trastornos
Dismenorrea, 338-339
Disminución de la masa muscular, 81, 1268, 1704
Dismorfia muscular, síndrome, 7e-2
Disnea, **47e-1**
acidosis respiratoria, 322
ansiedad, 47e-1
antecedentes, 47e-3
cor pulmonale, 1506
de esfuerzo, 47e-4
definición, 47e-1
desajuste eferente-aferente, 47e-1f
diagnóstico diferencial, 47e-2, 47e-4
enfermedad
cardiovascular, 47e-1c, 47e-2, 47e-4, 1439, 1503-1504
respiratoria, 47e-2, 47e-2c, 47e-4, 1661
EPOC, 1704
estenosis aórtica, 1530
estudio del paciente, **47e-3**, 47e-4f
estudios de laboratorio, 47e-4
fisiopatología, 47e-1, 47e-1f
hipotensión ortostática, 146
imágenes, 47e-4
índice basal, 47e-2
intensidad y cualidad, 47e-1-47e-2, 47e-1c
nocturna, 47e-3
paroxística, 1503-1504
paciente con enfermedad terminal, 62, 62c
tratamiento, 47e-4, 62, 62c
valoración, 47e-1-47e-2, 1661
física, 47e-3-47e-4
Disociación sensitiva, 161
Disomía parental, 597
Disomía uniparental, 83e-6-83e-7, 83e-6f, 439
Disopiramida
arritmias, 1479, 1480c, 1489, 1498
dosis, 1480c
efectos adversos, 1480c
farmacología, 1480c
vigilancia terapéutica, 2764c
Dispareunia, 330
Dispepsia. *Véase también* Indigestión
características clínicas, 258, 1894
endoscopia, 1894
funcional (esencial), 261, 1040, 1918
inicio reciente, estudio, 1924, 1924f
no ulcerosa, 1894, 1895
Displasia(s)
caudal, 47
cleidocraneal, 2455
craneoectodérmica (síndrome de Sensenbrenner), 1850c
diafisaria progresiva (enfermedad de Camurati-Engelmann), 426e-5
esquelética. *Véase* Condrodisplasia(s)
fibromuscular, 1617, 1627, 1645, 2567
fibrosa, 426e-6-426e-7, 426e-6f. *Véase también* McCune-Albright, síndrome
hipofisaria, 2255-2256
óseas. *Véase* Osteopatía
septoóptica, 2256
Disponibilidad heurística, 19
Dispositivo de asistencia ventricular izquierda (LVAD)
componentes, 1519f
edema pulmonar, 1763
insuficiencia cardiaca, 1518
puente para el trasplante cardiaco, 1518
resultados, 1519
tipos, 1517-1518
Dispositivo intravascular relacionado con infecciones. *Véase* Catéteres, infecciones sanguíneas relacionadas
Dispositivos de constricción por vacío, 329
Dispositivos intrauterinos (IUD), 1089, 1090f, 2390, 2390c
Disqueratosis congénita (síndrome de Hoyeraal-Hreidarsson)
características clínicas, 359-360, 360c, 664
consideraciones genéticas, 375e-1, 664, 2109
Disquerina, 664
Disreflexia
autónoma, 2641
del sistema nervioso autónomo, 2641-2642, 2660
Distanciamiento social, 917
Distensión apical, síndrome, 289e-3
Distensión/inflamación abdominal, **285**, 286f, 1983. *Véase también* Ascitis
Distímico, trastorno, 2715
Distonía, **2620**
características clínicas, 163, 2619c, 2620
cervical, 2620
de torsión idiopática, 2620
enfermedad de Wilson, 2519
farmacoinducida, 2624
fisiopatología, 2620-2621
focal, 2620
primaria, 2620
que mejora con dopa, 434e-2c, 2620
secundaria, 2620
tardía, 2624
tratamiento, 2621
variante Segawa (con respuesta a dopa), 434e-2c, 2620
Distonías de extremidades, 2620
Distrofia
oculofaríngea, 208, 462e-5c, 462e-11
simpática refleja. *Véase* Dolor regional complejo, síndrome (CRPS)
Distrofia miotónica, **462e-9**
bloqueo auriculoventricular, 1471, 1471c
congénita, 462e-10
consideraciones genéticas, 434, 440c, 462e-5c, 462e-10-462e-11
diagnóstico, 462e-10-462e-11
disfunción
nódulo SA, 1467, 1467c
testículo, 2366
manifestaciones clínicas, 462e-5c, 462e-10
ocular, 208
tratamiento, 462e-11
Distrofia muscular, **462e-1**
Becker. *Véase* Becker, distrofia muscular
bloqueo auriculoventricular, 1471, 1471c
cintura, 462e-6, 462e-6c, 462e-7c
congénita, 462e-9, 462e-10c
consideraciones genéticas, 434, 436, 436c
diagnóstico, 462e-1f, 462e-2f, 462e-3c, 462e-4-462e-5
Duchenne. *Véase* Duchenne, distrofia muscular
Emery-Dreifuss. *Véase* Emery-Dreifuss, distrofia muscular
facioescapulohumoral, 462e-1, 462e-2f, 462e-5c, 462e-11
manifestaciones clínicas, 462e-1-462e-4, 462e-3f
miembros y cintura (LGMD), 436c, 462e-6c, 462e-7c, 462e-8
miotónica. *Véase* Distrofia miotónica
oculofaríngea, 208, 462e-5c, 462e-11
progresiva, 462e-5c
proteínas, 462e-6, 462e-8, 462e-8f, 462e-9f
pseudohipertrófica. *Véase* Duchenne, distrofia muscular
trastornos de la marcha, 163
Distrofina, 436, 462e-6, 462e-8, 462e-8f, 462e-9f, 1556f
Distroglucanos, 462e-8, 462e-8f, 462e-9f
Disulfiram
efectos adversos, 203, 2687c
interacciones farmacológicas, 246e-5c
tratamiento del alcoholismo, 2728
Disulfuro de carbono, 2688c
Disuria, **60e-1**
cistitis. *Véase* Cistitis
infecciones urinarias. *Véase* Vías urinarias, infecciones (UTI)
mujeres, 60e-1
síndrome doloroso vesical por cistitis intersticial. *Véase* Cistitis, intersticial/síndrome de dolor vesical
varones, 60e-1
DITRA (deficiencia del antagonista del receptor IL-36), 2215
Diuresis
acuosa, 64e-3, 2275, 2276f
hídrica, 2275, 2276f
hipercalcemia, 2480c, 2481
osmótica, 297
posterior a la obstrucción, 1874
de soluto, 295
Diuréticos
abuso, 307
acción, 297
ascitis, 288
edema pulmonar, 1763
efectos adversos
gota, 2218c
hiponatremia, 299
hipopotasemia, 305-306, 307
hipovolemia, 297
incontinencia urinaria, 81
renal, 291
trastornos acidobásicos, 322
efectos sobre la razón aldosterona/renina, 2320c
enfermedad
de Meniére, 219
venosa crónica, 1652
hiperpotasemia, 312

hipertensión, 1623, 1624c
insuficiencia cardiaca, 1508, 1509f, 1510c, 1512-1513, 1608
vértigo, 151c
Diuréticos de asa
acción, 299, 332e-4f, 332e-8
edema pulmonar, 1763
efectos secundarios, 306
hipercalcemia, 610, 2480c
hiperpotasemia, 312
hiponatremia, 302
hipopotasemia, 308
nefropatía crónica, 1814, 1815
Diuréticos tiazídicos
acción, 332e-4f, 332e-9
diabetes insípida nefrógena, 304, 2279
efectos secundarios, 326
cutáneos, 349, 353, 379
fototoxicidad, 389c
hipercalcemia, 2478
hiponatremia, 299, 301
hipopotasemia, 306
vasculitis, 382, 2193
enfermedad renal crónica, 1814
hiperpotasemia, 312
hipertensión, 1623
hipoparatiroidismo, 2484
interacciones farmacológicas, 246e-4c, 246e-6c
nefrolitiasis, 1870
paramiotonía congénita, 462e-18
pseudohipoaldosteronismo, 310
Divers Alert Network, 2741
Diversidad, 86e-1c
beta, 86e-1c, 86e-5
Diverticular, enfermedad, **1971**
anatomía, 1971
diagnóstico, 1891, 1893f, 1971-1972
epidemiología, 1971
esofágicos, 1903, 1903f
fisiopatología, 1971, 1971f
hemorragia, 277, 1971
incidencia, 1971
manifestaciones clínicas, 1971-1972, 1972c
recurrente, 1973
tratamiento, 1893f, 1972-1973, 1973c, 1973f
yeyunal, 1939f
Zenker, 256, 259, 1903, 1903f
Diverticulitis
características clínicas, 106c, 267, 1971-1972, 1972c
clasificación de Hinchey, 1972, 1972f
comparada con IBD, 1957
diagnóstico, 1971-1972
Dividendo de la longevidad, 94e-1
Dix-Hallpike, maniobra, 149
DJ-1, 444e-9
DKA. *Véase* Cetoacidosis diabética (DKA)
DKC1, gen, mutaciones, 664
DKK-1, 2143
DL_{CO} (capacidad de difusión del pulmón para el monóxido de carbono), 306e-5f, 306e-6, 1710
DM. *Véase* Diabetes mellitus (DM)
DMAA (1,3-dimetilamilamina), 14e-3
DMARD (antirreumático modificador de la enfermedad), 2145-2147, 2146-2147c
DMD, gen mutaciones, 434, 436, 1555c
DMF (dimetilfumarato), 2669c, 2670, 2671
DMSA (succímero), 472e-2c-472e-3c
DNA
de cadena ramificada (bDNA), pruebas, 150e-7-150e-8, 1247, 1247c
desmetilación, 102e-8
estructura, 426-427, 427f
fármacos de interacción, 103e-8, 103e-9c, 103e-12. *Véase también fármaco específico*
fecal, prueba, 481c
fetal de células libres, detección, 83e-4
humano, 425
metilación, 101e-4, 429-430, 431f, 432f
metiltransferasa, inhibidores, 103e-20
mitocondrial. *Véase* DNA mitocondrial (mtDNA)
modificaciones epigenéticas, 429-431, 431f
reparación, 375e-1-375e-2, 2109
secuencia, prueba genética, 427, 447. *Véase también* Genéticas, pruebas
secuencias inestables, 434
virus, 214e-4-214e-5. *Véanse también virus específicos*
DNA mitocondrial (mtDNA), **85e-1**. *Véanse también* DNA mitocondrial y enfermedades
envejecimiento, 85, 85e-8, 85e-8f, 94e-3, 94e-5
estructura, 85e-1-85e-3, 439
funciones, 85e-1-85e-3, 439
hereditario, 85e-1, 85e-2f, 85e-3f, 462e-15
heteroplasmia, 85e-2, 85e-3f
perturbación en la comunicación genómica nuclear-mitocondrial, 85e-7, 85e-7f
poliploidía, 85e-1-85e-3
replicación, 85e-1
segregación mitótica, 85e-2
variantes homoplásmicas, 85e-3-85e-4
DNA mitocondrial y enfermedades, 85e-1
asesoramiento genético, 85e-9
características patológicas, 85e-3-85e-4, 85e-5f
control genético, 85e-2f
diagnóstico, 85e-6-85e-7, 85e-7f
ejemplos, 85e-4f, 85e-5-85e-7, 85e-6c
esporádica, 85e-9
hereditario, 85e-1, 85e-2f, 438f, 439
heterogeneidad fenotípica, 85e-4
heteroplasmia, 85e-3-85e-4, 85e-3f
manifestaciones
clínicas, 85e-4-85e-6, 85e-5c, 220, 2602
de múltiples órganos, 85e-2f
miocardiopatía, 1554, 1555c
mutaciones
genéticas, **85e-1**, 85e-3-85e-4, 85e-4f, 85e-6-85e-7
puntuales, 85e-6c
prevención, 85e-9, 85e-10f
relacionadas con la edad, 85e-8, 85e-8f
renal, 1855
reordenamientos del DNA a gran escala, 85e-6c
síndromes por agotamiento, 462e-16
tratamiento, 85e-9
variación de la secuencia homoplásmica, 85e-2-85e-3, 85e-7-85e-8
DNAgirasa, 932
DNMT3A, gen, mutaciones, 680, 680c
Doblecortina, 2545c
Dobutamina
choque, 1751
cardiógeno, 1761, 1761f
edema pulmonar, 1761f, 1763
insuficiencia cardiaca, 1509-1510
prueba de esfuerzo, 270e-3
septicemia/choque séptico, 1757
DOC (desoxicorticosterona), 2313, 2319
Docetaxel
acción, 103e-14-103e-15
cáncer
cabeza y cuello, 505
mama, 529
pulmonar, 520, 520c, 521
efectos adversos, 103e-12c, 103e-15, 1797, 2218c, 2686c
interacciones farmacológicas, 246e-3c
melanoma, 499
premedicación, 103e-12c, 103e-15
sarcomas de tejidos blandos, 119e-2
DOCK8, deficiencia, 420c, 423
Docosanol, 215e-3c
Docusato, 61, 62c
cálcico, 62c
Dofetilida
acción, 273e-6c
arritmias, 1480c
ventriculares, 1498
dosis, 1480c
en enfermedad renal, 37
efectos adversos, 1480c, 1489, 1498
farmacología, 1480c
fibrilación auricular, 1489
flúter auricular, 1485
interacciones farmacológicas, 42, 246e-3c
vigilancia de dosis, 36
Döhle, cuerpos, 81e-2, 81e-7f, 415, 415f
Dolasetrón, 62, 103e-25
Dolor, 414f, 1753
agudo, tratamiento, **90**
acetaminofeno. *Véase* Paracetamol (Acetaminofeno)
ácido acetilsalicílico. *Véase* Ácido acetilsalicílico
antiinflamatorios no esteroideos. *Véase* Antiinflamatorios no esteroideos (NSAID)
opioides. *Véase* Opioide(s)
boca, no dental, 237, 239
cáncer, 473-474
crónico, 80, **93**, 93c. *Véase también* Opioide(s)
depresión, 93
desigualdades raciales/étnicas en tratamiento, 16e-1
esclerosis múltiple, 2672
estudio del paciente, 111-114
etiología, 60
fisiopatología, **87**
dolor neuropático, 89-90
mecanismos centrales, 88-89, 89f
mecanismos periféricos, 87-88, 87f, 88f
modulación del dolor, 89, 90f, 91f
frecuencia, 60
mantenido por mecanismos simpáticos, 90
miofascial, síndrome, 93, 237, 2246
muscular, 462e-2, 462e-4c
neuropático, 60, 89-90, 94-95. *Véase también* Neuropatía(s)
nociceptivo, 60
pacientes terminales, 60-61
percepción, 107
pruebas sensitivas, 159, 160c
referido. *Véase* Dolor referido
torácico, unidades dedicadas, 102-103, 1595
valoración, 60, 2539
variables psicológicas, 93
visceral, 60
Dolor abdominal, **103**
antecedentes, 106
apendicitis, 1986-1987, 1987c
diagnóstico diferencial, 106c, 1876, 1877c
durante el embarazo, 50
enfermedad
de Fabry, 432e-1
inflamatoria pélvica, 877
por úlcera péptica, 1918
estudio del paciente, 103c, 105-107
exploración física, 106
imágenes, 106-107
isquemia intestinal, 1979-1980
mecanismos
inflamación del peritoneo parietal, 103, 104c
metabólicos, 104c, 105
neurógenos, 105
neurológicos/psiquiátricos, 104c
obstrucción mecánica, 103-104, 104c
tóxicos, 104c
trastornos
de pared abdominal, 104-105
vasculares, 104
obstrucción intestinal, 1983
pacientes inmunodeprimidos, 105
pancreatitis, 106, 106c, 2092, 2099, 2101
peritonitis, 846, 1989
porfiria intermitente aguda, 2526
referido, 105
síndrome de colon irritable, 1965
síndromes de malabsorción, 1946c
Dolor óseo
al final de la vida, 119e-4
anemia drepanocítica, 635
enfermedad de Gaucher, 432e-5
metástasis óseas, 119e-4
tratamiento, 61, 119e-4
Dolor referido, 88
a la espalda, 111, 118
abdominal, 104c, 105
hipótesis de convergencia-proyección, 89f

Dolor regional complejo, síndrome (CRPS)
características clínicas, 2246, 2644
tipo I, 2246, 2643
tipo II, 2643-2644
tratamiento, 2644
Dolor/molestia torácica, **95**
anemia drepanocítica, 634
disfagia, 256
epidemiología, 95, 95f
estudio del paciente, **98**, 98c
algoritmos clínicos, 101, 102f
anamnesis, 99-100, 99f
angiografía CT, 102, 270e-14, 270e-14f, 270e-15, 270e-16f
biomarcadores cardiacos, 101
CMR, 102, 270e-15, 270e-15f, 270e-26v
departamento de emergencias, 270e-15
ECG, 100-101
ecocardiografía, 102, 271e-1f, 271e-1v
exploración física, 100
pacientes
con CAD conocida, 270e-14-270e-15
sin CAD conocida, 270e-13-270e-14, 270e-14f
prueba de esfuerzo, 101-102, 270e-13-270e-14, 270e-14f
radiografía torácica, 101
evolución, 95
incidencia, **95**
origen cardiopulmonar, 96c
cáncer de pulmón, 510, 510c
embolia pulmonar, 97
enfermedad
aórtica, 97, 99
pericárdica, 97, 99, 1571, 1580, 1600, 1610
pulmonar, 98
respiratoria, 98, 1661
isquemia miocárdica. *Véanse* Angina; Infarto del miocardio (MI)
mecanismos, 97
neumotórax, 98
origen gastrointestinal, 96c
enfermedad hepatobiliar, 98, 100
GERD, 98, 99, 262, 1907
pancreatitis, 98
trastornos esofágicos, 98, 100, 1901, 1905
origen musculoesquelético, 96c
costocondritis, 98
herpes zóster, 98
origen psicológico/emocional, 96c, 98
pericarditis, 1571
probabilidad de infarto del miocardio, 99f
valoración del paciente ambulatorio, 103
vías críticas, 102-103
Dolutegravir, 1275c, 1281
Dominios de la vida, 86e-1c
Domperidona
efectos adversos, 261-262
gastroparesia, 260, 260c, 2164, 2641
migraña, 2591
náusea, 109
Donación de ovocitos, 85e-9, 85e-10f, 337
Donath-Landsteiner, anticuerpos, 138e-2, 659
Donepezilo
AD, 217, 2601
demencia en la enfermedad de Parkinson, 2617
problemas cognitivos en MS, 2672
somnolencia inducida por opiáceos, 61
Donovan, cuerpos, 198e-1, 198e-1f
Donovanosis, **198e-1**
características clínicas, 198e-1, 198e-1f, 880c
consideraciones globales, 198e-1
diagnóstico, 198e-1-198e-2, 198e-1f
diferencial, 198e-2
epidemiología, 198e-1, 879
etiología, 198e-1
prevención y control, 198e-2
tratamiento, 198e-2, 198e-2c
L-Dopa. *Véase* Levodopa
Dopamina
acción, 444e-3c
aspectos clínicos, 444e-3c
choque, 1749, 1751
cardiógeno, 1761, 1761f
edema pulmonar, 1763
estructura, 444e-3c
hipotermia, 478e-3
migraña, 2588
regulación cardiovascular, 1613
valores de referencia, 2759c
Dopamina, agonistas
acromegalia, 2271
disfunción ovulatoria, 2389
efectos adversos, 192, 2268, 2615
PD, 2615, 2616c
prolactinoma, 2267
síndrome de piernas inquietas, 192
Dopamina, antagonistas del receptor
efectos adversos, 565
migraña, 2588, 2591-2592, 2592c
náusea y vómito, 260, 260c
parenteral, 2592, 2592c
Dopaminérgicas nigrales, células fetales, 2617
Doppler
de flujo a color, 270e-2, 270e-2f. *Véase también* Ecocardiografía
de onda pulsada, 270e-2, 270e-2f. *Véase también* Ecocardiografía
Doripenem
indicaciones, 941
infecciones intraabdominales, 767c
infecciones por
bacterias anaerobias, 1101
P. aeruginosa, 1045c
resistencia, 933
Dornasa, 1696
Dorsalgia/dolor de espalda, **111**
causas, **114**, 115c
anomalías congénitas, 118
artritis, 117
degenerativas, 115-116, 116f
enfermedad
de discos lumbares, 113f, 114-115, 115f
inflamatoria autoinmunitaria, 118
metastásica, 2653
espondilolistesis, 117
espondilosis, 117
infecciones/inflamación, 117, 784, 839
metabólicas, 117-118, 426e-2
postural, 118
psiquiátricas, 118
traumáticas, 117
costos, 111
crónicas, 119-120
diagnóstico, 113-114, 440e-10
educación del paciente, 119
espondilitis anquilosante, 2170, 2172
factores de riesgo para una causa grave, 113c
hemólisis, 393
idiopáticas, 118
locales, 111
origen en la columna vertebral, 111
paciente con cáncer, 117, 118, 530, 588, 1790-1792, 1791f
radicular, 112
relacionadas con otras localizaciones, 111, 118
tipos, 111-112
tratamiento, **118**
dolor con radiculopatía, 120-121
inyecciones de raíces nerviosas y epidural espinal, 440e-10
lumbalgia aguda sin radiculopatía, 119
lumbalgia crónica sin radiculopatía, 119-120
punto de vista de la atención a la salud, 118-119
valoración física, 112-113, 114c
Dosis
de impregnación, 35, 35f
eritematógena mínima, 389
mantenimiento, 36
tolerada máxima (MTD), 103e-5
Dosulepina, 2594c
DOTS/DOTS-Plus, estrategia, tuberculosis, 12, 1121
Down, síndrome (trisomía 21)
AD, 2600-2601
AML, 678
anomalías cromosómicas, 83e-1, 83e-4
características clínicas, 83e-4, 1653
deficiencias poliendocrinas autoinmunitarias, 2348
manifestaciones bucales, 236
mielodisplasia, 670
trastorno mieloproliferativo transitorio, 135e-7
Doxazosina, 1624c, 1649
Doxepina
angioedema, 2119
efectos adversos, 2710c
insomnio, 191
prurito, 345
sobredosis/intoxicación, 473e-9c, 473e-10c, 2764c
urticaria, 2119
vigilancia terapéutica, 2764c
Doxiciclina
acción, 930, 931c, 943
acné
rosáceo, 352
vulgar, 352
actinomicosis, 1091c
anaplasmosis granulocitotrópica humana, 1161
angiomatosis bacilar/peliosis, 832c, 1081c
artritis reactiva, 2175
carbunco, 261e-3, 261e-5c
cervicitis mucopurulenta, 876
cólera, 1064
derrame
pericárdico, 474
pleural, 474
donovanosis, 198e-2c
efectos adversos, 361, 943, 1380c
ehrlichiosis, 1160
endocarditis infecciosa, 823c
endocarditis por *Bartonella*, 1081c
enfermedad
arañazo de gato, 1081c
de Lyme, 836, 1153, 1153f
de Whipple, 1094
inflamatoria pélvica, 878, 878c, 879
fiebre
exantemática de las Montañas Rocosas, 780c, 782, 1157
Q, 1162
recurrente, 1148, 1148f
filariosis linfática, 1419
indicaciones, 940c, 943
infección gonocócica, 1009c
infecciones
mordeduras, 167e-3, 167e-3c, 832c
piel y tejidos blandos, 962c
infecciones por
Brucella, 194e-4
C. trachomatis, 1171
Legionella, 1020c
M. pneumoniae, 1164
MRSA, 345, 962c
leptospirosis, 1145c
neumonía extrahospitalaria, 808c
oncocercosis, 1421
paludismo, 1378c, 1380c
profiláctica, 945c
profilaxia
enfermedad de Lyme, 2745
infección por *Bartonella* en infección por VIH, 1252c
paludismo, 796c, 1382, 1383c
peste, 1075c
resistencia, 931c, 940c
rickettsias, 1158
sífilis, 1139, 1139c
sinusitis, 227c
tifus
de los matorrales, 1159
epidémico, 1159
tratamiento de la peste, 261e-5, 261e-5c, 261e-6, 1075
treponematosis endémica, 207e-2
tularemia, 261e-5c, 261e-7
Doxilamina, 261, 473e-8c
Doxorrubicina
acción, 103e-13

cáncer
mama, 528, 529
ovárico, 593
pulmonar, 522
vesical, 577
carcinoma hepatocelular, 550
durante el embarazo, 124e-4
efectos adversos, 103e-10c, 103e-13
cardiotoxicidad, 103e-13, 1563, 1567
eritema acral, 380
mielosupresión, 103e-13
neurológicos, 1793
tardíos, 621
insulinoma, 2338
interacciones farmacológicas, 103e-10c
linfoma gástrico, 536
pNET, 574
sarcoma
de Ewing, 119e-4
de tejidos blandos, 119e-2
sarcomas óseos, 119e-3
tumores de las glándulas salivales, 506
DPP-IV (dipeptidil peptidasa-4), inhibidores, 2414-2415, 2414c, 2416
Dracunculus medinensis (gusano de Guinea)/dracunculosis
características clínicas, 829, 837, 1422
ciclo de vida, 245e-3c, 1422
diagnóstico, 245e-3c, 1422
epidemiología, 1422
prevención, 1423
tratamiento, 246e-13, 1423
Dravet, síndrome, 2545c
Drepanocíticas, crisis
fisiopatología, 634f
hiperbilirrubinemia, 281
infarto esplénico, 410
manifestaciones clínicas, 2242
Drepanocítico, rasgo, 634c, 635
Drepanocitosis, **634**
consideraciones genéticas, 87e-3, 435, 438
diagnóstico, 441e-41f, 634c, 635, 635f
fisiopatología, 634, 634f
frotis de sangre periférica, 81e-4f, 635f
índice reticulocítico, 399
manifestaciones clínicas, 634-635, 634c
absceso esplénico, 851
apoplejía, 636, 2567
atrofia testicular, 2366
autoesplenectomía, 413
crisis de secuestro esplénico, 634
crisis dolorosas, 634, 635
hiperpotasemia, 307
hipertensión pulmonar, 1659
ictericia, 281
musculoesqueléticas, 2242, 2242c
nefropatía, 1835c, 1848, 1860, 1865-1866
priapismo, 325
síndrome de tórax agudo, 634, 635-636
síndrome mano-pie, 103e-26, 634, 2242
prueba genética, 443, 445
sistemas biológicos aplicados a, 87e-5f
tratamiento, 139e-2, 139e-5, 635-636, 639
viaje a grandes altitudes, 476e-5
DRESS (reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos). *Véase* Hipersensibilidad inducida por fármacos, síndrome (DIHS)
Droga de club, 469e-5
Dronabinol, 81, 469e-3
Dronedarona
arritmias, 1480c, 1489, 1499, 1514
dosis, 1480c
efectos adversos, 1480c, 1489
farmacología, 1480c
interacciones farmacológicas, 205e-3
Drospirenona, 310, 334
Droxidopa, 2644
Drp1, 444e-9
Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN), 2025
Drusen
degeneración macular, 205, 205f
disco óptico, 203-204, 203f
DSD. *Véase* Desarrollo sexual, trastornos (DSD)
DSG1/2, gen, mutaciones, 2483
DSHEA (*Dietary Supplements Health and Education Act*), 14e-3
DTaP. *Véase* Difteria-tétanos-tos ferina, vacuna (DTaP)
DTIC. *Véase* Dacarbazina (DTIC)
DTPA, radionúclidos contra contaminación interna, 263e-6c, 263e-7
Dubin-Johnson, síndrome, 282, 2003-2004, 2003c
Duchenne, distrofia muscular, **462e-5**
consideraciones genéticas, 436, 462e-5c, 462e-6
diagnóstico, 462e-6
incidencia, 462e-5
intervenciones tempranas, 450c
manifestaciones clínicas, 462e-5-462e-6, 462e-5c
patogenia, 462e-6, 462e-8, 462e-8f
pruebas genéticas, 450c
tratamiento, 462e-8
Ductopenia del adulto, 284
Duelas. *Véase* Trematodos/infecciones por trematodos
Duelo, 64, 70, 275
Duff, sistema de grupo sanguíneo, 138e-1c, 138e-2
Dugbe, virus, 1308c
Duke, criterios, endocarditis infecciosa, 819, 819c
Dulaglutida, 2414c
Duloxetina
depresión, 2710c
dolor, 91c, 94
neuropático, 94-95, 2427, 2682c
efectos adversos, 2682c, 2710c
fibromialgia, 2240, 2240c
osteoartritis, 2232
Duodenitis, 277
DUOX, 2285
DUOXA, 2285
Duramadre, malformaciones vasculares, 2657, 2658f
Dutasterida, 7e-4, 478, 580
Duvenhage, virus, 1304
DUX4, gen, 462e-2f
DVT. *Véase* Trombosis venosa profunda (DVT)
DYT, gen, mutaciones, 2620

E

E. coli
enteroagregativa (EAEC), 1028c, 1031
enterohemorrágica (EHEC). *Véase también Escherichia coli*, infecciones, intestinales
características, 852, 1028c, 1030
consideraciones globales, 1030
epidemiología, 1028c, 1030
intoxicación alimentaria, 856c, 857
enteroinvasiva (EIEC), 1028c, 1031. *Véase también Escherichia coli*, infecciones, intestinales
enteropatógena (EPEC), 852, 1028c, 1030-1031. *Véase también Escherichia coli*, infecciones, intestinales
enterotoxigénica (ETEC). *Véase también Escherichia coli*, infecciones, intestinales
adherencia, 852
características, 1028c, 1030
epidemiología, 1028c, 1030
intoxicación alimentaria, 856c
producción de toxinas, 853
EAEC (*E. coli* enteroagregativa), 1028c, 1031
EAP (proteína de adhesión extracelular), 956
Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)
escala funcional, 103e-7, 472, 472c
valoración de la fatiga, 63
Eaton-Lambert, síndrome. *Véase* Lambert-Eaton, síndrome miasténico (LEMS)
Ébola
enfermedad
complicaciones, 1328
control y profilaxia, 1328-1329
diagnóstico, 1328
epidemiología, 782-783, 1324, 1325f, 1326f
manifestaciones clínicas, 783, 1327-1328, 1327c
patogenia, 1326-1327
pronóstico, 1328
tratamiento, 1328
virus, 261e-8, 1324, 1324f
Ebstein, anomalía, 1527
EBV. *Véase* Epstein-Barr, virus (EBV)
infecciones. *Véase* Epstein-Barr, virus (EBV), infecciones
E-cadherina, cáncer gástrico, 534
Ecalantida, 2120
Ecamsula, 391, 391c
Eccema, **344**. *Véase también* Dermatitis atópica
asteatótico, 342f, 346
características clínicas, 344
dishidrótico, 76e-2f, 341c, 342f, 346, 346f
herpético, 1178
manos, 342f, 346, 346f
numular, 346
xerótico (eccema asteatótico), 342f, 346
ECF-A (factor quimiotáctico de eosinófilos de la anafilaxia), 372e-15c, 422
ECG. *Véase* Electrocardiografía (ECG)
Echinococcus granulosus, 245e-2c, 1432. *Véase también* Equinococosis (hidatidosis)
Echinococcus multilocularis, 245e-2c, 1432. *Véase también* Equinococosis (hidatidosis)
Eclampsia, 49, 1626c
ECMO. *Véase* Oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO)
Ecocardiografía, **270e-1**
amiloidosis cardiaca, 271e-6f, 271e-6v
bidimensional, 270e-1, 270e-1f
cardiomiopatía hipertrófica, 271e-6f, 271e-6v
cardiopatía reumática, 2151f, 2151c, 2154v
comunicación interauricular, 270e-25, 270e-25f, 297e-7f, 297e-8f, 1521, 1522f
cor pulmonale, 1506
derrame pericárdico, 270e-22-270e-23, 271e-8f, 271e-8v, 1572f
después del infarto del miocardio, 270e-19-270e-20, 270e-20f
disección aórtica, 1641
Doppler, 270e-1-270e-2, 270e-2f
endocarditis infecciosa, 270e-24, 270e-24f, 820, 820f, 821f
de esfuerzo
indicaciones, 270e-2
riesgo de estratificación, 270e-14, 270e-14f
valoración
cardiopatía isquémica, 1585
de CAD, 270e-10, 270e-26v, 271e-1f, 271e-1v
ventajas, 270e-10
hipertensión pulmonar, 271e-9f, 271e-9v, 1655-1656, 1657f
infarto del miocardio, 271e-1f, 271e-1v, 1601
medios de contraste, 270e-9
modo M, 270e-1, 270e-1f
principios, 270e-1-270e-2, 270e-1f
pulso paradójico, 271e-8f, 271e-8v
soplos cardiacos, 51e-8, 1440
transesofágica. *Véase* Ecocardiografía transesofágica (TEE)
tridimensional, 270e-1, 270e-2f
tumores cardiacos, 270e-23-270e-24, 270e-24f, 289e-1, 289e-1f
valoración
dolor torácico, 102, 271e-1f, 271e-1v
embolia pulmonar, 1634
función del miocardio, 265e-9
valvulopatía cardiaca, 270e-15-270e-16
estenosis
aórtica, 270e-16-270e-17, 270e-17f, 271e-5f, 271e-5v, 297e-6f, 1531
mitral, 270e-19, 270e-19f, 1540, 2154v
tricuspídea, 1548
insuficiencia
aórtica, 270e-17-270e-18, 270e-17f, 1536
mitral, 270e-18-270e-19, 270e-18f, 270e-19f, 1545, 2154v
tricuspídea, 1548
múltiple/mixta, 1552
prolapso de la válvula mitral, 270e-16, 1546-1547

Ecocardiografía transesofágica (TEE)
cardiopatía valvular, 1540
comunicación interauricular, 1521, 1522f
disección aórtica, 1641
endocarditis infecciosa, 820, 820f, 821f
estenosis
aórtica, 270e-17, 1531
pulmonar, 1526
fibrilación auricular, 1487
indicaciones, 270e-2
insuficiencia mitral, 1545
principios, 270e-2
prolapso de válvula mitral, 1547
valoración de soplo, 51e-8
ECOG. *Véase Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG)
Ecografía
apendicitis, 1987-1988
apoplejía, 2581
arterias renales, 1628, 1628c
artritis reumatoide, 2144
con compresión, venas de piernas, 613
Doppler, 270e-2, 270e-2f. *Véase también* Ecocardiografía
endobronquial, 512, 1664, 1668
endoscópica. *Véase* Ecografía endoscópica (EUS)
enfermedad
arterial periférica, 1643
hepática, 1993
venosa crónica, 1651
vesicular, 2078, 2079f, 2079c
fiebre de origen desconocido, 138
intravascular arterial coronaria, 1465, 1465f
medición de masa ósea, 2493
nódulo tiroideo, 2289, 2289c, 2289f
pleural, 1663
prenatal, 83e-4
valoración
colédoco, 2085c
disfunción tiroidea, 2289, 2289f
enfermedad
hepática, 1999
musculoesquelética, 2223-2224, 2224c
pancreática, 2087c, 2088
venas profundas en la pierna, 1633, 1633f
Ecografía endoscópica (EUS)
aspiración con aguja fina, 1881, 1886f, 1900
cáncer pancreático, 554, 555
conducto biliar, 1892, 1895f
enfermedad esofágica, 1901
estadificación del cáncer gastrointestinal, 1878, 1881, 1885f
indicaciones, 1878, 1879c, 1881
pancreatitis crónica, 2100
pNET, 572
valoración
enfermedad pancreática, 2087c, 2089, 2089c
vías biliares, 2085c
Ecolalia, 177c, 178, 2623
Economía
normativa, 15e-3
positiva, 15e-3
Ecovirus, 1289
infecciones
exantemas, 128c, 135, 362, 362c, 1292
meningitis crónica, 908c
Ectasia
anuloaórtica, 51e-5
biliar congénita, 2083
Ectasias vasculares
antral gástrica, 2161, 2164
diagnóstico, 1891, 1892f
hemorragia, 277
tratamiento, 1897, 1897f
yeyuno, 1883f, 1897f
Ectima, 349
gangrenoso
características clínicas, 76e-12f, 132c, 1044
epidemiología, 132c, 135
etiología, 132c, 183e-2, 782, 830, 1044
manifestaciones cutáneas, 25e-9f, 132c, 369, 782
paciente con cáncer, 485
pacientes quemados, 166e-2
septicemia/choque séptico, 1754
Ectopia
cervical, 876
del cristalino, 436e-6f
Ectropión, 199, 1977
Eculizumab
glomerulonefritis mesangioproliferativa, 1841
hemoglobinuria paroxística nocturna, 661-662, 661f
rechazo del trasplante renal, 1829
síndrome hemolítico urémico familiar, 657, 1864
ED. *Véase* Disfunción eréctil (ED)
Edad
discriminación, 16e-4
materna, trisomía, 83e-4
ósea, 2257
EDD (diálisis diaria extendida), 1811
Edema, **250**
angiógeno, 1777
blando, 251, 1443
características clínicas, 251
cerebral, 1777
después de hemorragia subaracnoidea, 1785
grandes altitudes. *Véase* Edema cerebral por grandes altitudes (HACE)
hiponatremia, 300
cirrosis, 252, 252c
citotóxico, 1777
dermatitis por estasis, 346
distribución, 253
enfermedad
cardiovascular, 1439
renal, 252, 252c
estudio del paciente, 253
etiología, 251-253, 252c, 253c
extremidades inferiores, 1443
farmacoinducido, 252, 253c
fóvea, 410
hipoalbuminemia, 294
hipoxia localizada, 248
inflamatorio, 250
insuficiencia cardiaca, 251-252, 252c, 1504
localizado, 253
neumonía, 804
origen nutricional, 252-253
patogenia, 250-251, 251f, 332e-10f
pedio, 1662
presacro, 1504
pulmonar. *Véase* Edema pulmonar
realimentación, 253
relacionado con calor, 479e-1
síndrome nefrótico, 252, 252c
Edema cerebral por grandes altitudes (HACE)
epidemiología, 476e-1
factores de riesgo, 476e-1
fisiopatología, 476e-1-476e-2, 476e-2f
manifestaciones clínicas, 247, 476e-1
prevención, 476e-2
tratamiento, 476e-2-476e-3, 476e-2c
Edema pulmonar, **47e-4**
cardiógeno, 47e-4, 1763
cianosis, 249
diagnóstico, 1763
diferencial, 47e-5
disnea, 47e-2c, 47e-4
etiología, 47e-5c
exploración física, 47e-5, 1662
fisiopatología, 47e-4, 306e-3
grandes altitudes. *Véase* Edema pulmonar por grandes altitudes (HAPE)
no cardiógeno, 47e-4, 47e-5c, 1763
obstrucción de vías respiratorias altas, 1764
paludismo, 1374, 1381
patrones hemodinámicos, 1762c
radiografía de tórax, 47e-5, 308e-7f
reexpansión, 1764
tratamiento, 1761f, 1763
Edema pulmonar por grandes altitudes (HAPE)
factores de riesgo, 476e-3
fisiopatología, 47e-4, 247, 476e-3-476e-4
manifestaciones clínicas, 476e-3, 476e-3f
prevención, 476e-4, 1764
tratamiento, 476e-2c, 476e-4, 1764
"Edificación sellada", síndrome, 1693
Edinger-Westphal, núcleos, 195
Edoxabán, 756-757, 756c, 1635, 2570
Edrofonio
prueba con anticolinesterasa
botulismo, 989
miastenia grave, 208, 2702, 2702c
mordeduras de serpiente, 2737c
tratamiento para mordedura de serpiente, 2737, 2737c
EDSS (Puntuación Expandida del Estado de Discapacidad), 2668c
EDTA (ácido etilendiaminotetraacético), 2237
Educación
médica, 7, 17e-4
transcultural, 16e-5-16e-6
Edwardsiella tarda, infecciones, 1025, 1035-1036
EEG. *Véase* Electroencefalografía (EEG)
Efalizumab, 372e-31
Efavirenz
contraindicaciones, 1273
efectos secundarios, 1274c, 1278
estructura molecular, 1276f
infecciones por VIH, 1274c, 1278
metabolismo, 34c
resistencia, 1278, 1279f
Efecto abscopal, 412
Efectos lusítropos, 265e-7f
Efedrina, 305, 473e-8c
Efélides (pecas), 359, 360c
Eflornitina
acción, 246e-8
crema, hirsutismo, 334
efectos secundarios, 246e-3c
embarazo y lactancia, 246e-3c
enfermedad del sueño, 1398, 1398c
farmacología, 246e-8-246e-9
Efluvio anágeno, 354, 379
Efrinas, 102e-15, 102e-15f
EGF (factores de crecimiento epidérmicos), 400e-1c, 1912, 1913f, 2286
EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), 39c, 41, 507, 1932
anticuerpos, 103e-21, 103e-21c
inhibidores. *Véase* Factor de crecimiento epidérmico, receptor (EGFR), inhibidores
EGFR, mutaciones del gen
cáncer de cabeza y cuello, 503
cáncer pulmonar, 507c, 508, 509, 509f, 521
trastornos del espectro del autismo, 599
Eggerthella lenta, 86e-9
Egofonía, 1662
EGPA. *Véase* Granulomatosis eosinofílica con poliangiítis (síndrome de Churg-Strauss)
EHEC. *Véase E. coli,* enterohemorrágica (EHEC)
Ehlers-Danlos, síndrome, **2510**
características clínicas
alteraciones de los ligamentos y articulaciones, 2511
cardiacas, 290e-1c, 1638, 1640, 2511
cutáneas, 367, 2510-2511
escoliosis, 2511
hemorragia, 403
hernias, 2511
pie plano, 2511
trastornos vasculares, 732
clasificación, 2510, 2510c
consideraciones genéticas, 732, 2510c, 2511
diagnóstico, 2511
durante el embarazo, 47
incidencia, 2510
tratamiento, 2511
Ehrlichia, 150e-8, 1159
Ehrlichia chaffeensis, 129c, 888, 1159-1160. *Véase también* Ehrlichiosis monocitotrópica humana
Ehrlichia ewingii, 1155c, 1160
Ehrlichiosis, 1155c, 1159-1160, 1159f
Ehrlichiosis monocitotrópica humana, 129c, 1155c, 1159-1160
Ehrliquiosis. *Véase* Ehrlichiosis

EIA (enzimoinmunoanálisis), 150e-2, 1245
EIEC (*E. coli* enteroinvasiva), 1028c, 1031. *Véase también Escherichia coli*, infecciones, intestinales
Eikenella corrodens, 167e-1, 183e-1, 183e-2c. *Véase también* Endocarditis infecciosa, grupo HACEK
Eisenmenger, síndrome
  características clínicas, 399, 1522, 1523
  durante el embarazo, 47, 1522
  hipoxia, 248
  trasplante de pulmón y corazón, 320e-2
  tratamiento, 1523
Ejercicio
  anafilaxia debida a, 2118
  ancianos, 84, 94e-7
  bloqueo del conducto AV, 1473
  claudicación intermitente, 1644
  deficiencia gonadotrópica, 2364
  diabetes mellitus, 2409
  dismenorrea, 338
  dolor de espalda, 119, 120
  enfermedad cardiovascular, 266e-4
  fatiga, 153
  gradual, tratamiento, 153, 464e-2-464e-3
  insuficiencia cardiaca, 1513
  necesidades
    de energía para actividades comunes, 1587, 1587c
    hísticas de oxígeno, 248
  osteoartritis, 2231
  PD, 2618
  pérdida de peso, 2396
  prevención
    aterosclerosis, 291e-9
    caídas, 165
    cáncer, 476
  prevención/retraso de la diabetes mellitus tipo 2, 2406
  prevención/tratamiento de la osteoporosis, 2497
  prueba
    enfermedad pulmonar intersticial, 1710
    valoración de dolor torácico, 101-102, 270e-13-270e-14, 270e-14f. *Véanse también* Ecocardiografía, de esfuerzo; Electrocardiografía (ECG), de esfuerzo
  respuesta cardiaca, 265e-8, 265e-9f
  síndrome metabólico, 2453
  tolerancia
    cardiopatía isquémica, 1587
    preoperatoria, 51, 52c
    trastornos de la glucólisis, 462e-14
Ekbom, síndrome, 2750
Ekiri, síndrome, 1056
El Niño, episodios
  brotes de enfermedades, 151e-8, 151e-8f
  efectos del clima, 151e-4, 151e-4f
Elápidos, 2734, 2737. *Véase también* Serpientes, mordeduras
  australianos, picaduras, 2739
Elastasa, heces, 2087c, 2090
Elastasa: hipótesis antielastasa, enfisema, 1700-1701
Elastina, 1700, 2507, 2513
Elastografía
  por resonancia magnética, 1993, 1999
  transitoria, 1999
Elastosis solar, 386, 387
ELC/MIP-3β, 372e-12c
Electrocardiografía (ECG), **1450**. *Véase también trastorno específico*
  ambulatoria, 273e-5
  arritmia sinusal de origen respiratorio, 278e-1f
  complejo QRS, 273e-1, 1451, 1452-1453, 1453f
  computarizada, 1459
  de esfuerzo
    contraindicaciones, 1582
    farmacológica, 1582, 1585
    valoración
      arritmias, 273e-5
      cardiopatía isquémica, 1582, 1583f, 1595
      dolor torácico, 101-102, 270e-3
  electrofisiología, **273e-1**, 1451, 1451f
  elevaciones del segmento ST, 1457, 1457c, 1457f
  formas de las ondas, 1451, 1451f
  interpretación clínica, 1440, 1458-1459
  intervalos, 1451, 1451f
  normal, 269e-14f, 269e-15f, 273e-1, 278e-1f, 1452-1453, 1453f
  onda P, 1452
  onda T, 273e-1, 1453
  ondas U, 1453
  sensibilidad y especificidad, 1451
  sobredosis/envenenamiento, 473e-3
  valoración del dolor torácico, 100-101
Electrococleografía, 223
Electroencefalografía (EEG), **442e-1**, 442e-1f
  coma, 442e-2, 1775
  convulsiones, 2550
  delirio, 167
  demencia, 442e-2
  encefalitis, 442e-2
  enfermedad neurológica grave, 1779
  epilepsia, 442e-1-442e-2, 442e-2f
  muerte cerebral, 1776
  síncope mediado por mecanismos neurológicos, 144f
  vigilancia continua, 442e-2-442e-3
Electroforesis
  en gel en campo pulsado, 150e-8
  proteínas séricas, 710-712, 712f
Electrólisis, remoción capilar, 334
Electrolíticos, trastornos. *Véanse también condiciones específicas*
  complicaciones neurológicas, 463e-3-463e-4
  delirio, 169
  hipotermia, 478e-2
Electrolito(s)
  apoyo en fórmulas de nutrición adecuada, 98e-4
  diarrea, 267
  heces, medición, 1933
  necesidades en nutrición parenteral, 98e-5c
  secreción
    entérica, 98e-4c
    pancreática, 2090
  toxicidad, transfusiones, 138e-5
Electromiografía (EMG)
  de fibra única, 442e-6
  dolor de espalda, 114
  incontinencia fecal, 274
  miastenia grave, 2702c
  miopatías inflamatorias, 2199-2200, 2199c
  neuropatía periférica, 2676-2677, 2677c
  principios, 442e-4, 442e-4f
  una sola fibra, 442e-6
Elefantiasis, 1418, 1419f. *Véase también* Filariosis linfática
Elemento genético móvil, 769c
Eletriptano, 2591, 2592c, 2593c
Eleuterio, 404c
Elevación de la pierna en extensión, maniobra, 112-113
Eliminación
  enfermedad, 785
  fármacos, 35
  primer paso/efecto, 33-34, 33f, 935
  presistémica, 33, 33f
Eliptocitos, 81e-1, 81e-4f
Eliptocitosis, 81e-4f, 652f, 653, 653c
  hereditaria, 81e-4f, 652f, 653, 653c
ELISA (enzimoinmunoanálisis de adsorción), 214e-8
Elizabethkingia meningoseptica, infecciones, 183e-2c, 183e-3
ELN, gen, mutaciones, 2513
Elongina (pVHL), 2343
Elsberg, síndrome, 2657
Eltrombopag, 728
Elvitegravir, 1275c, 1281
Emaciación, síndrome, 1268
Embarazo, **45**
  ácido retinoico, 96e-7
  alcalosis respiratoria, 324
  análisis AVP, 304
  anemia aplásica, 664
  antiparasitarios, 246e-1c-246e-7c
  apoplejía, 49
  artritis reumatoide, 2148
  asma, 1680
  bacteriuria asintomática, 49-50, 862
  cáncer
    cervicouterino durante, 124e-1c, 124e-2-124e-3
    mamario, 124e-1c, 124e-3-124e-4, 124e-3c
    tiroideo, 124e-4
  cardiopatía congénita, 47, 1519, 1522, 1528
  cefalea, 49
  colestasis, 49, 284, 2029, 2078
  consumo
    alcohol, 2725
    mercurio, 472e-1
  deficiencia
    cobalamina, 642
    folato, 642-643, 646
  depresión, 6e-5
  diabetes
    insípida, 303
    mellitus, 6e-3-6e-4, 47-48, 2400, 2422
  diagnóstico prenatal, 83e-3-83e-4, 83e-4c
  DIC, 737
  distensión abdominal, 285
  DVT, 47
  ectópico, 106c, 338
  edema, 253
  efectos del tabaquismo, 2730, 2730c
  embolia pulmonar, 47
  enfermedad
    biliar vesicular, 49, 2078
    bucal, 237
    cardiaca, 46-47
    de Graves, 2297
    gastrointestinal, 49
    hematológica, 49
    hepática, 49
    neurológica, 49, 463e-5
    renal crónica, 46, 1819
  epilepsia, 49, 2559
  eritema infeccioso, 127
  esclerosis
    múltiple, 49, 2666-2667
    sistémica, 2162
  estenosis
    aórtica, 46-47
    mitral, 46, 1542
  fatiga, 152
  feocromocitoma, 2331
  fiebre Q, 1161
  función
    gustativa, 215
    tiroidea durante, 48, 124e-4, 124e-5c, 2286, 2300
  gripe, 1212
  hemoglobina/hematocrito, 394c
  hemoglobinopatía, 49
  herpes genital, 50
  hígado graso agudo, 49
  hipertensión, 45-46, 1620c, 1621
    pulmonar, 47
  hipertiroidismo, 48
  hipotiroidismo, 48, 49, 2293, 2300
  IBD, 49, 1964
  infección por
    C. trachomatis, 1169, 1171
    CMV, 50, 1191
    GBS, 970
    HBV, 49
    HSV, 1180
    parvovirus B19, 50, 1196
    T. gondii, 1399-1400, 1404
    VIH, 50, 1223
  infecciones
    bacterianas, 49-50
    filovirus, 1328
    gonocócicas, 1006, 1008
    por *L. monocytogenes*, 983
    transmisión sexual, 50
    vías urinarias, 867
    virales, 50
  inmunización durante, 50-51, 788f, 790
  insuficiencia
    aórtica, 46-47
    mitral, 46-47

Embarazo (*Cont.*)
integración hormonal, 400e-5
intoxicación por plomo, 472e-1
linfoma
Hodgkin, 124e-4
no Hodgkin, 124e-4
marcadores tumorales, 473c
masa mamaria, 124e-3, 525-526
melanoma durante, 124e-4
migraña, 49
miocardiopatía, 47, 1562
molar. *Véase* Gestacional trofoblástica, enfermedad
mortalidad materna, 51
náusea y vómito, 49, 259, 261
necesidades
agua, 95e-1
folato, 47, 265e-12, 643, 646, 648
hierro, 626
obesidad, 48
oriomeningitis linfocítica, 1318
paludismo, 1374
penfigoide gestacional, 370c, 372-373
portadoras de hemofilia, 735
prevención de paludismo, 1382
prolactinoma, 2268-2269
psoriasis, 347
quimioterapia para cáncer durante, 103e-26, 124e-1, 124e-2
radioterapia durante, 124e-1-124e-2, 124e-1c
riesgo
cáncer mamario y edad de primer hijo de término, 524
de VTE, 744
rubeola, 50, 127, 230e-1. *Véase también* Rubeola (sarampión alemán), congénita
sífilis, 1136, 1139, 1139c
síndrome
antifosfolípidos, 2135c, 2136
de Marfan, 47
HELLP, 46, 49, 1865, 2019
SLE, 2133
soplos cardiacos, 51e-6
trastornos nerviosos periféricos, 49
tratamiento
antibacteriano, 936, 937c
CML durante, 694
tuberculosis, 1116c, 1120
trombocitopenia, 49
varicela, 1184
viaje a grandes altitudes, 476e-5
viajes, 797-798
virus del herpes, 50
vitamina A, 96e-7
warfarina, 756
Embden-Meyerhof, vía, defectos, 399
Embolectomía, 1636, 1980, 1980c
Embolia
arteria mesentérica, 1980, 1980c
arteria retiniana, 40e-4
cutánea, 361c, 362
endocarditis infecciosa, 818, 818f, 825
gaseosa en las arterias cerebrales, 477e-7
grasa, 40e-4, 368, 1632
infecciosa, 369
isquemia aguda de las extremidades, 1646
plaquetaria, 40e-4
por talco, 40e-4
pulmonar. *Véase* Embolia pulmonar (PE)
séptica
endocarditis infecciosa, 76e-12f, 818, 818f
retiniana, 40e-4
Embolia pulmonar (PE), **1631**
adecuación de la ventilación, 306e-3
clasificación, 1632
derrame pleural, 1717
después de hemorragia subaracnoidea, 1787
diagnóstico
algoritmos de imágenes, 1632f, 1634f
angiografía pulmonar, 1634, 1667-1668
biomarcadores cardiacos, 1594, 1633
CT, 308e-17f, 1664
de tórax, 1633, 1633f
detección pulmonar, 1633-1634
ECG, 101, 269e-11f, 1633
ecocardiografía, 1634
gammagrafías, 1664
MRI, 1634
pistas clínicas útiles, 1632
pruebas sanguíneas, 1632
radiografía de tórax, 101, 1633
regla de predicción clínica de Wells, 24c
reglas para decisión clínica, 1632c
valoración clínica, 1632
disfunción ventricular derecha, 270e-7, 1635
disnea, 47e-2c, 47e-4, 1632
dolor torácico, 96c, 97-98
embarazo, 47
epidemiología, 743
estenosis mitral, 1540
estratificación del riesgo, 1634
fisiopatología, 1631-1632
hemoptisis, 100, 246
heterogeneidad de ventilación-perfusión, 306e-4
incidencia, 274, 740
infección por VIH, 1262
no trombótica, 1632
paciente quemado, 166e-2
paraneoplásico, 613
prevención, 1636-1637, 1637c
séptico, 958, 958f
tratamiento
algoritmo, 1634f
anticoagulantes, 1634-1635, 1635c
apoyo emocional, 1636
duración de anticoagulación, 1635-1636
embolectomía pulmonar, 1636
fibrinólisis, 1636
filtro en vena cava inferior, 1636
hormonal posmenopáusico, 2384c
PE masiva, 1636
tratamiento dirigido con catéter, 1636
tromboendarterectomía pulmonar, 1636
tratamientos basados en catéter, 296e-5
Embolias de colesterol
manifestaciones cutáneas, 368
retinal, 40e-4
riñón, 62e-9f, 1835c, 1848
Embolización de arteria hepática, 567, 2338
Émbolos
calcificados, 40e-4
retinianos de plaquetas, 40e-4
Emery-Dreifuss, distrofia muscular, **462e-9**
consideraciones genéticas, 435, 436c, 462e-5c
diagnóstico, 462e-9
manifestaciones clínicas, 462e-5c, 462e-9
patogenia, 462e-9, 462e-9f
tratamiento, 462e-9
Emesis, 103e-25, 258. *Véase también* Náusea y vómito
Emetina, 203, 246e-4c, 246e-8, 2199
Emetropía, 195
EMG. *Véase* Electromiografía (EMG)
Emisiones otoacústicas, 219
Emmanuel, síndrome, 83e-5
Emolientes, 346
Empagliflozina, 2414c
Empalme alternativo, 444e-1
Empiema
actinomicótico, 1089, 1089f
bacteria anaeróbica, 1098-1099
colecistitis, 2081
definición, 1717
dolor abdominal, 106c
neumonía
estreptocócica, 968
neumocócica, 951
subdural. *Véase* Empiema subdural
tuberculoso, 1110
Empiema subdural, 783, **903**
definición, 903, 903f
diagnóstico, 904, 904f
diferencial, 904
epidemiología, 903
estudio del paciente, 883-884, 884-885f
etiología, 903, 1097
fisiopatología, 903
manifestaciones clínicas, 903-904
pronóstico, 904
tratamiento, 904
EMS. *Véase* Eosinofilia-mialgia, síndrome (EMS)
Emtricitabina (FTC)
efectos secundarios, 1274c
estructura molecular, 1276f, 1277
infección por VIH, 1274c, 1277
resistencia, 1277, 1279f
Enalaprilat, 1627c, 1641
Enalaprilo, 371, 1507, 1512c
Encefalitis
amebiana, 896
granulomatosa, 1368
anticuerpos contra la superficie celular o proteínas sinápticas, 614c, 617, 617f
autoinmunitaria, 895
consideraciones globales, 896
cortical, 616
crónica
leucoencefalopatía progresiva multifocal. *Véase* Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML)
panencefalitis esclerosante subaguda, 900, 1298
panencefalitis progresiva por rubeola, 900
delirio, 169
EEG, 442e-1f
equina occidental, virus, 1306c, 1317
equina venezolana, virus, 1306c, 1317
estudio del paciente, 883-884, 884-885f
fiebre exantemática de las Montañas Rocosas, 1156
focal, 614c, 616-617, 616f
hiponatremia, 299
influenza, 1212
japonesa, virus, 1306c, 1315
vacuna, 795, 795c
L. monocytogenes, 983
límbica, 441e-1f, 444e-2c, 616, 616f, 2607
M. pneumoniae, 1164
paciente con cáncer, 488, 488c
rabia, 1301
relacionada con sarampión, 1298
toxoplasmosis, 1401-1402, 1402f
tronco del encéfalo, 614c, 616
viral, **893**
arbovirus, 1314-1317. *Véase también* Virus del Nilo occidental, infección
características clínicas, 893
CMV, 1192
definición, 893
diagnóstico, 766c, 894-895, 895f, 895c
diferencial, 895-896
enterovirus, 1291, 1291c
epidemiología, 896
estudio del paciente, 883-884, 884-885f
etiología, 891c, 893-894
HHV-6, 1194
HSV. *Véase* Herpes simple, virus (HSV), infecciones, encefalitis
relacionada con parotiditis, 231e-2, 231e-3, 893
secuelas, 898
transmitida por garrapatas, 1316-1317
tratamiento, 896-898
virus California, 1309c, 1314
Encefalomielitis
aguda diseminada (ADEM), 441e-26f, **2673**
alérgica experimental, 444e-5, 444e-6f
paraneoplásica, 372e-25c, 614c, 616-617
posinfecciosa, 1298, 2673
rigidez y, 617
Encefalopatía. *Véase también* Delirio
enfermedad de Lyme, 1151
espongiforme bovina (BSE), 453e-1c, 453e-2
grandes altitudes. *Véase* Edema cerebral por grandes altitudes (HACE)
Hashimoto, 441e-29f, 453e-5
hepática, **2066**
asterixis, 1782
exploración física, 1992
fisiopatología, 1773
MRI, 441e-42f

hipertensiva, 1615, 1626-1627, 2584
hiponatrémica, 300
hipóxica-isquémica, 1773, 1781-1782, 1782f, 2559
HIV. *Véase* VIH, infección, enfermedad neurológica
inducida por quimioterapia, 607, 607c
metabólica, 178, 1772-1773, 1782
necrosante, 622
paludismo, 783-784, 1373, 1373f, 1374c
relacionada con septicemia, 1782
reversible posterior, 2568
traumática crónica, 173, 457e-4, 471e-2, 2608
Encefalopatía posterior reversible, síndrome (PRES), 1793, 2568, 2584
Encefalopatías metabólicas, 178, 1782
Encephalitozoon, 245e-4c, 246e-9, 1408
Encías en fresa, 237
Encondromatosis (enfermedad de Ollier), 426e-7, 594
Endarterectomía
aortoilíaca, 1645
carotídea, 2571
Endocarditis
aguda, 816
infecciosa. *Véase* Endocarditis infecciosa
Libman-Sacks, 2136
marasmática, 367
subaguda, 816
trombótica no bacteriana, 816, 817, 2566c
Endocarditis infecciosa, **816**
Abiotrophia, 821
abscesos, 818, 901
actinomicótico, 1089
aguda, 816
aneurisma micótico, 819, 826
anticuerpos IgM, 372e-22
Aspergillus, 1347
bacteriana anaerobia, 1100
Bartonella, 816, 817, 823c, 824, 1081c, 1082
bloqueo de conducción AV, 1471c
Candida, 817c, 824, 1345
causa de fiebre de origen desconocido, 137-138
complicaciones, 826
consumidores de fármacos inyectados, 816, 817, 817c, 958
Corynebacterium, 823-824
Coxiella burnetii, 816, 823c
cultivo negativo, 817c
diagnóstico, 817c, 819-820, 819c
CT-PET, 270e-24, 270e-25f
ecocardiografía, 270e-24, 270e-24f, 820, 820f, 821f
dispositivo cardiovascular implantable relacionado con
diagnóstico, 819-820
etiología, 816
tratamiento
antimicrobiano, 824
quirúrgico, 825
émbolos sépticos, 25e-6f, 76e-12f, 818, 818f, 2564
Enterobacter, 823
enterocócica
incidencia, 817c
manifestaciones clínicas, 973-974
tratamiento, 821-823, 822c, 975c
episodios embólicos, 818, 818f, 825
esplenomegalia, 411
estafilocócica
diagnóstico, 958
ecocardiografía, 820f
émbolos, 818, 818f, 958, 958f
epidemiología, 958
incidencia, 817c
manifestaciones clínicas, 130c, 817, 958
patogenia, 817
tratamiento, 822c, 823, 824, 963
estreptocócica
grupo C o D, 969
grupo D, 971
incidencia, 817c
manifestaciones clínicas, 130c
tratamiento, 820, 822c, 823
etiología, 780c, 784, 816, 817c
fiebre Q, 1162
Gemella morbillorum, 821, 822c
glomerulonefritis relacionada con, 1835c, 1837-1838
Granulicatella, 821
grupo HACEK
epidemiología, 183e-1
etiología, 183e-1
incidencia, 817c
manifestaciones clínicas, 183e-1, 817
patogenia, 183e-1
tratamiento, 183e-1, 183e-2c, 822c, 824
hemorragia retiniana, 200
infección perivalvular, 825
insuficiencia cardiaca, 818, 825
manifestaciones
clínicas, 784, 817-819, 817c, 818f, 1443
cutáneas, 130c, 134, 784
neumocócica, 817c, 823
Nocardia, 1085
osteoartropatía hipertrófica/dedos en palillo de tambor, 250
osteomielitis, 839
P. aeruginosa, 823, 1045c, 1046
paciente
con cáncer, 489
quemado, 166e-2
patogenia, 816-817
polimicrobiana, 817c
prevención, 826-827, 826c
paciente quirúrgico, 55
profilaxia
cuidado dental, 242, 826c, 945c
enfermedad cardiaca congénita, 1522
relacionada con cuidados de salud, 819, 958-959
resultado, 826
Salmonella no tifoídica, 1054, 1054c
soplo, 51e-2
subaguda, 816
T. whipplei, 1092
tratamiento
antimicrobiano, 780c, 820-824, 822c-823c, 826, 975c
empírico, 767c, 824
paciente externo, 824
quirúrgico, 824-826, 824c, 825c
vigilancia, 824
válvula protésica. *Véase* Válvula cardiaca protésica, endocarditis
Endocrino, 2251
Endocrinología, **2251**
Endocrinos, trastornos, **2251**. *Véase también trastorno específico*
cáncer pulmonar, 511
detección/pruebas, 2253, 2254c
embarazo, 47-48
fatiga, 152
hipotermia, 478e-1, 478e-2c
mecanismos patológicos, 2251-2252
miopatía, 462e-18-462e-19
paraneoplásicos. *Véase* Paraneoplásicos, síndromes, endocrinológico
prevalencia, 2254c
tipos, 2251, 2252c
valoración clínica, 2252-2253
Endoftalmitis
Candida, 1343, 1343f, 1345
características clínicas, 200, 201f
etiología, 200
Nocardia, 1086
P. aeruginosa, 1045c, 1046
Endometriosis
características clínicas, 118, 338, 2388
causa de infertilidad, 2388
definición, 2388
diagnóstico, 338
etiología, 338
pulmonar, 246
síndrome de cistitis intersticial/dolor vesical, 60e-3
tratamiento, 2389
Endometritis
actinomicosis, 1089
aislada, comparada con salpingitis, 877
anaerobia, 1099
C. trachomatis, 1169
características clínicas, 338
clostridios, 994
etiología, 338
Endomiometritis posparto, 50
Endoprótesis
aneurisma aórtico, 1640, 1640f
arteria coronaria. *Véase también* Percutáneas coronarias, intervenciones (PCI)
características, 296e-1-296e-2, 296e-1f
liberadoras de fármaco, 296e-2, 296e-3f, 747, 1591
reestenosis, 296e-2-296e-3, 297e-5, 297e-5f, 297e-5v, 1591
enfermedad arterial periférica, 1645
estenosis de arteria renal, 1618, 1629
obstrucción relacionada con cáncer pancreático, 1892, 1894f
Endoprótesis con entramado vascular biodegradable (BVS), 296e-2
Endorfinas β, 386
Endoscopia con cápsula
de video, 279
ectasia vascular del yeyuno, 1883f
enfermedad de Crohn, 1954, 1954f
esprúe celiaco, 1897f
hemorragia gastrointestinal, 279
indicaciones, 1878, 1879c
intestino delgado, 1881, 1883f
Endoscopia de acceso abierto, 1900
Endoscópico, tratamiento. *Véase también* Gastrointestinal, endoscopia
acalasia, 1905
cirugía endoscópica transluminal a través de orificios naturales (NOTES), 346e-1v, 1881, 1883, 1886f
desgarros de Mallory-Weiss, 277
disección
mucosa, 346e-1v, 1883-1884
submucosa, 346e-1v, 1883-1884, 1887f, 1896
ectasia vascular, 1897, 1897f
esfinterotomía, 1884f
estenosis ileal, 1884f
hemorragia gastrointestinal, 277, 278f, 1890f
indicaciones, 1880
malignidad gastrointestinal, 1885f, 1886f, 1887f, 1896
obstrucción
intestinal, 1895f
salida gástrica, 1893f, 1894f
pancreatitis crónica, 2101
pseudoobstrucción del colon, 1894f
sutura, 346e-1v, 1884, 1887f, 1888f
varices esofágicas, 277, 1890-1891, 1890f, 2063-2064, 2064f
Endosomas, 373e-5
Endosporas, 1335, 1335f
Endostatina, 102e-17f
Endotelina(s)
antagonistas de los receptores, 1615, 1659-1660, 1660c
choque, 1745
función
cardiovascular, 265e-1, 265e-4
sexual masculina, 324, 325f
tiroidea, 2285
Endotelio
angiogénico tumoral, 102e-14-102e-15, 102e-14f, 102e-15f, 102e-16f
biología, 265e-1-265e-2
efectos antitrombóticos, 402
factor hiperpolarizante derivado, 265e-1, 265e-4
funciones, 265e-1-265e-2, 265e-2c
interacción con linfocitos, 372e-26-372e-28, 372e-29c
lesión en septicemia/choque séptico, 1754
modulación del tono vascular, 1615
valoración clínica, 265e-2f
Endoteliopatía hereditaria, retinopatía, nefropatía, y apoplejía (HERN), 2568
Endotoxina 145e-9, 1752
prueba con estimulación, 423

Endovasculares, procedimientos. *Véase* Percutáneas, intervenciones
Enema
  bario. *Véase* Bario, radiografía
  contraste. *Véase* Bario, radiografía
  estreñimiento, 61, 62c
Energía
  balance, 95e-1
    envejecimiento, 73, 74f, 75
    regulación fisiológica, 415e-2, 415e-2f
    valoración, 73c
  necesidades, 95e-1, 98e-4-98e-5, 461, 462-463
Enfermedad
  clasificación, 87e-3, 87e-4f
  correlación genotipo-fenotipo, 87e-3, 87e-4f
  de las alturas. *Véase* Grandes altitudes, enfermedad
  de montaña aguda (AMS), 476e-1-476e-3, 476e-2c
  definición, 145e-1
  IgA lineal, 370c, 373, 379
  inflamatoria multiorgánica que comienza en la fase neonatal (NOMID), 2213c, 2215
  linfoproliferativa ligada al cromosoma X, 1188
  probabilidad, medición, 21-22
  redes, 87e-3-87e-4, 87e-5f, 87e-6f, 87e-7f
  teoría de gérmenes, 761
  vascular. *Véase también enfermedad específica*
    envejecimiento, 94e-4
    genoterapia, 91e-4
    manifestaciones oftalmológicas, 41e-1v
  venooclusiva
    con inmunodeficiencia (VODI), síndrome (deficiencia de Sp110), 375e-2, 2110
    hepática. *Véase* Sinusoidal, obstructivo, síndrome
Enfermedad arterial de extremidades
  acrocianosis, 1442, **1649**, 1754
  aneurisma de la arteria poplítea, 1647
  ateroembolia, 1646
  atrapamiento de la arteria poplítea, 1647
  displasia fibromuscular, 1617, 1627, 1645, 2567
  enfermedad arterial periférica. *Véase* Arteria periférica, enfermedad
  eritromelalgia (eritermalgia), 674, 1648f, **1650**
  fenómeno de Raynaud. *Véase* Raynaud, fenómeno
  fístula arteriovenosa. *Véase* Fístulas arteriovenosas
  isquemia aguda de las extremidades, 1646
  lesiones por congelamiento. *Véase* Congelamiento
  livedo reticular, 68, 369, 1648f, **1649**, 2135
  sabañón, 478e-4, 1648f, **1649**
  síndrome de compresión del estrecho torácico, 1646-1647
  tromboangiítis obliterante, 1645-1646, 1649
Enfermedad febril aguda, **779**
  anamnesis, 779
  estudio del paciente, 779
  exantemas relacionados, **25e-1**
  exploración física, 779
  presentación clínica, 780c, 781-783
  pruebas de diagnóstico, 779
  tratamiento, 779-781, 780c
Enfermedad inducida por fármacos. *Véanse también* Fármacos, reacciones adversas; Intoxicación/sobredosis farmacológica
  anafilaxia, 381
  condiciones musculoesqueléticas, 2218c
  cutáneas, 103e-26, 127, **377**
    cambios en la pigmentación, 379
    consideraciones
      genéticas, 378
      globales, 378
    dependientes de complejos inmunitarios, 377
    dermatitis por contacto irritante, 381
    desensibilización para prevención, 384
    diagnóstico, 383, 383c
    erupción
      exantematosa, 128c
      maculopapulosa, 380-381
      pustulosa, 382. *Véase también* Pustulosis exantematosa generalizada aguda (AGEP)
    erupciones farmacológicas, 381, 382f
    exacerbación e inducción de enfermedades dermatológicas, 378-379
    exantemas, 362, 362c
      por fotosensibilidad, 379, 379f, 389-390, 389c
    hiperpigmentación, 361
    hipersensibilidad tardía, 377-378
    incidencia, 377
    inmediatas, 377
    oncopatías, 380
    patogenia, 377-378
    prurito, 381
    reacciones de hipersensibilidad, 384c, 909c
    selección de fármacos, 383-384
    sensibilidad cruzada, 384-385
    severos. *Véanse* Stevens-Johnson, síndrome (SJS); Necrólisis epidérmica tóxica (TEN)
    síndrome de hipersensibilidad. *Véase* Hipersensibilidad inducida por fármacos, síndrome (DIHS)
    por superposición, 383
    trastornos capilares, 379-380
    tratamiento, 383-384
    urticaria/angioedema, 381
    vasculitis, 382, 2193
    vesículas, 361
  disfunción del sistema autónomo, 2639, 2640c
  fatiga, 152
  fiebre de origen desconocido, 138, 139
  inmunodeficiencia primaria, 375e-2
  lesión hepática. *Véase* Hepática, insuficiencia, inducida por fármacos
  lupus, 2134
  trastornos del movimiento, **2624**
  vasculitis, 2218c
Enfermedad metabólica. *Véanse también* Enfermedades específicas
  coma, 1772-1773
  clasificación, 436e-1
  etiología, 436e-1
  miopatía, 462e-19
  manifestaciones clínicas, 436e-1, 436e-1-8f
Enfermedad ocupacional. *Véase también* Salud, cuidado, trabajadores
  asma, 1670, 1671
  dermatitis por contacto, 345
  eccema de la mano, 346
  enfermedad pulmonar, 1662
    anamnesis, 1687
    asbestos. *Véase* Asbestos, enfermedades relacionadas
    beriliosis crónica, 1691
    características de los fármacos, 1688
    categorías, 1688c
    EPOC, 1703
    exposición, 1687
    imagen de tórax, 1687-1688
    incidencia, 1687
    neumoconiosis de los mineros del carbón, 1690
    neumonitis por hipersensibilidad. *Véase* Neumonitis por hipersensibilidad
    polvos inorgánicos, 1688c, 1691
    polvos orgánicos, 1688c, 1691
    pruebas de función pulmonar, 1687
    químicos tóxicos, 1691-1692, 1692c
    rescatadores, World Trade Center, 1692
    silicosis, 1689-1690, 1690f
    valoración de la discapacidad, 1693
  mordeduras-lesiones por animales, 167e-1-167e-2
  osteoartritis, 2229
  pérdida auditiva, 224-225, 225c
  trastorno por cambio de turno laboral, 194
Enfermedades granulomatosas crónicas. *Véase* Granulomatosa crónica, enfermedad (CGD)
Enfisema. *Véase también* EPOC (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica)
  centroacinar, 1701
  cianosis, 249
  CT, 308e-5f
  diagnóstico, 1664f
  fisiopatología, 306e-3
  panacinar, 1701
  radiografía torácica, 308e-5f
  valores de la función pulmonar, 306e-5-306e-6, 306e-5f
Enfriamiento
  estrategias, enfermedades causadas por calor, 479e-3
  por evaporación, 479e-3
  por inmersión en agua fría, 479e-3
Enfuvirtida
  acción, 214e-3, 214e-9, 1281
  efectos secundarios, 1275c, 1281
  estructura molecular, 1277f
  infección por VIH, 214e-9, 1275c, 1281
  resistencia, 1280f, 1281
Engaño, 17e-1
Enlace genético, 441-442, 442c
Enoftalmía, 207
Enolasa, 947f
Enolasa β, deficiencia, 433e-2c, 462e-14
Enolasa neuronoespecífica (NSE)
  carcinoma de origen primario desconocido, 120e-2c
  indica daño cerebral, 1781
  marcador tumoral, 473c
  pNET no funcionales, 571
eNOS. *Véase* Óxido nítrico, endotelial sintasa (eNOS)
Enoxaparina
  descontinuación de la punción lumbar, 443e-1
  infarto del miocardio, 1597, 1598c
  PCI, 296e-1
  profilaxia para VTE, 1637c
  tratamiento de VTE, 1635c
Enseñanza médica, 7
Entacapona, 2615, 2616c
Entamoeba dispar, 1363
Entamoeba histolytica. *Véase también* Amebosis
  adherencias, 145e-2c, 145e-3
  ciclo de vida, 1363, 1364f
  entrada al hospedador, 145e-8
  epidemiología, 245e-4c
  factores de virulencia, 1364
  hospedadores durante el ciclo de vida, 245e-4c
  identificación en laboratorio, 245e-1, 245e-3, 245e-4c, 245e-5c, 245e-6, 1365-1366
  interacción con fagocitos, 145e-7
  invasión de tejidos, 145e-8, 1364, 1364f
  respuesta inmunitaria, 1365
Entamoeba moshkovskii, 1363
Entecavir
  acción, 215e-9
  farmacología, 215e-9
  infección crónica por HBV, 215e-4c, 215e-10, 2036, 2037c, 2038f
  profilaxia para HBV en receptores de trasplantes, 927
  resistencia, 215e-10, 2040c
Enteritis
  adquirida sexualmente, 881
  inducida por fármacos, 1940c
  necrosante, 991
  radiación, 103e-4, 1940c
Enterobacter, 1034
  infecciones, **1034**
    características clínicas, 1034
    diagnóstico, 1034
    endocarditis, 823
    epidemiología, 1025
    factores de riesgo, 805
    neumonía
      asociada a cuidados de la salud, 803c
      relacionada con ventilación, 915
    osteomielitis, 840c, 841c
    paciente con cáncer, 486c
    resistencia a antibióticos, 807, 933, 1027, 1034
    septicemia y choque séptico, 1752

sinusitis, 226
tratamiento, 1034
Enterobius vermicularis/enterobiosis (oxiuros), 245e-3c, 245e-5c, 1414c, 1416
Enterocele, 274
Enterocinasa, 2090
deficiencia, 1937
Enterococcus faecalis, 941c, 972, 976. *Véase también* Enterocócicas, infecciones
Enterococcus faecium, 941c, 971, 976. *Véase también* Enterocócicas, infecciones
Enterocócicas, infecciones, **971**
bacteriemia, 973, 975c
consideraciones globales, 973
endocarditis, 817c, 821-823, 822c, 973-974, 975c
epidemiología, 973
etiología, 971-972, 972f
huesos y articulaciones, 974
intraabdominal, 974
meningitis. *Véase* Meningitis, bacteriana
osteomielitis, 841c
paciente con cáncer, 486c
patogenia, 972-973
receptores de trasplantes, 923, 927
recién nacidos, 974
relacionadas con el cuidado de la salud, 973
resistente a vancomicina. *Véase* Vancomicina, enterococos resistentes (VRE)
tejidos blandos, 974
tratamiento, 974-976, 975c
vías urinarias, 973, 975c
Enterococos. *Véase también* Enterocócicas, infecciones
características, 971-972
factores de virulencia, 972
genoma, 776, 972-973
identificación en laboratorio, 971-972, 972f
resistencia a antimicrobianos, 150e-9, 941c, 976
Enterocolitis
necrosante, 991
neutropénica, 488, 1099, 1797-1798, 1798f
radiación, 270
transmisión sexual, 881
Enterocytozoon bieneusi, 1257
Enteroglucagon, secreción de pNET, 559c, 571
Enteropatía
inducida por gluten. *Véase* Celiaca, enfermedad (enteropatía por gluten)
perdedora de proteínas, **1945**
VIH, 1257
Enteroscopia, 346e-1v, 1881, 1883f
de globo único, 1881
espiral, 1881, 1883f
por pulsión, 279, 1881
Enteroscopia/endoscopia con doble globo
indicaciones, 1878, 1879c
intestino delgado, 346e-1v, 1881, 1883f, 1897f
Enterotipos, análisis, 86e-5-86e-6
Enterotoxina
termoestable, *E. coli*, 853
termolábil, *E. coli*, 853
Enterovirus, 1289-1290
infecciones, **1290**. *Véase también* Coxsackievirus, infecciones
complicaciones neurológicas, 1293
conjuntivitis hemorrágica aguda, 1293, 1293f
consideraciones globales, 1290, 1292
diagnóstico, 1293
encefalitis, 1291
enfermedad de mano-pie-boca. *Véase* Mano-pie-boca, enfermedad
enfermedad sistémica del recién nacido, 1291
epidemiología, 1290, 1293
erupción, 127, 133c, 1292
exantema, 1292, 1292f
herpangina, 1293
inmunidad, 1290
meningitis, 892, 1291
mielitis, 2656
patogenia, 1290
pleurodinia, 1291
poliovirus. *Véase* Poliovirus, infección
proceso febril inespecífico (gripe de verano), 1291
síndromes clínicos relacionados, 1291c, 1293
tratamiento, 1293-1294
vías respiratorias superiores, 226, 1202c, 1293
Entesitis, 2219c
Entonación melódica, terapia, 178
Entrenamiento
cognitivo con videojuegos, 444e-11f, 444e-12
de fuerza mediante resistencia, 165
Entropión, 199, 1172
Entumecimiento, 158
Enuresis durante el sueño, 192
env, gen, 225e-1, 225e-2, 225e-3f, 1219, 1219f
Envejecimiento, **70**, **94e-1**. *Véase también* Ancianos
cambios en tejidos, 94e-4
definiciones, 94e-1
demografía mundial, **93e-1**
antecedentes, 93e-1-93e-2
cantidades y porcentajes
población >60 años de edad, 93e-1c, 93e-2, 93e-2f
población >80 años, 70f, 71, 71f, 93e-2-93e-3, 93e-3f
esperanza de vida, 93e-3-93e-4, 93e-3f
a los 60 años, 93e-1c
implicaciones económicas, 93e-4
índices de dependencia y provisión de la atención, 93e-1c, 93e-4-93e-5, 93e-4f
proyecciones del tamaño de la población, 93e-2-93e-3
tendencias
de logros educativos, 93e-3
demográficas, 70-71, 70f, 71f
dividendo de la longevidad, 94e-1
efectos cutáneos, 387
efectos sistémicos. *Véase también* Fragilidad
composición corporal, 71, 73c
energéticos, 73c, 74f
interacción, 73f, 76-77
neurodegeneración, 73c, 75-76
niveles hormonales, 75c
regulación homeostática, 73c, 74f, 75
estrategias de retraso
ayuno periódico, 94e-6
ejercicio y actividad física, 94e-7
hormesis, 94e-7
intervenciones farmacológicas, 94e-6-94e-7, 94e-6f
restricción calórica, 85, 94e-5-94e-6
función olfatoria, 214, 214f, 217
impacto en la medicina, 94e-1
influencias genéticas, 94e-4-94e-5
mutaciones mitocondriales del DNA, 85, 85e-8-85e-9, 85e-8f, 94e-3, 94e-5
patrones del sueño, 185, 185f
proceso celular, 94e-3
regulación de peso, 275
riesgo de osteoartritis, 2228
salud de la boca, 242
síndrome metabólico, 2449
susceptibilidad a la enfermedad, 94e-1, 94e-1f
tasas de mortalidad, 94e-1f
teoría de los radicales libres, 94e-3
teorías
biológicas, 77
evolutivas, 94e-1-94e-3, 94e-2f
muerte programada, 94e-2
vías sensibles a nutrientes, 94e-4-94e-5
Envenenamiento
criaturas marinas, **2742**
ciguatera, 267, 2742, 2742c
intoxicación por ácido domoico, 2547-2548, 2743
mariscos, 2743
peces escómbridos, 267, 2743-2744
en el mar, **2738**
estudio del paciente, 2741-2742
invertebrados, 2738-2740, 2738f, 2739f, 2741f
tratamiento, 2739, 2741-2742
vertebrados, 2740-2741
por pez escorpión, 2740, 2742
Enzalutamida, 103e-15, 586
Enzima(s) pancreática(s)
activación, en pancreatitis, 2090
diagnóstico de enfermedad pancreática, 2087-2088, 2087c, 2089c
síndrome de intestino irritable, 1969
Enzimas
amiolíticas, 2090
desramificantes, deficiencia (tipo IIIa/GSD), 433e-2c, 433e-4, 436e-6f, 462e-14
lipolíticas, 2090
proteolíticas, 2090
ramificantes (glucogenosis tipo IV), deficiencia, 462e-14
Enzimoinmunoanálisis (EIA), 150e-2, 1245
de adsorción (ELISA), 214e-8
Eosinofilia. *Véase también* Hipereosinofílicos, síndromes (HES)
causas infecciosas, 764, 765c
clonal, 135e-7
enfermedades relacionadas, 422
farmacoinducidas, 422
mutación de *FGFR1*, 135e-8
mutación de *PDGFR*, 135e-8
paraneoplásica, 612c, 613
primaria, 135e-7, 135e-7c
pulmonar tropical, 422, 1420
relacionada con parásitos, 245e-4, 245e-6c, 255e-1
Eosinofilia-mialgia, síndrome (EMS)
características clínicas, 376, 423, 2155, 2195
consumo de L-triptófano, 14e-3, 376, 423, 462e-20, 2155
fisiopatología, 423
Eosinófilo(s), **422**
asma, 1673
diferenciación hematopoyética, 89e-3f
frotis de sangre periférica, 81e-6f
funciones, 422
infecciones parasitarias, 245e-4, 245e-6c, 422
inflamación, 372e-8-372e-9
inmunidad
adaptativa, 372e-7c
innata, 372e-7c, 372e-8, 372e-14f
morfología, 416f
trastornos, 422-423
Eosinopenia, 423
Eotaxina (CCL11), 372e-12c, 1674, 1674f
EPB41, gen, mutaciones, 653c
EPB42, gen, mutaciones, 653c
EPEC (*E. coli* enteropatógena), 852, 1028c, 1030-1031. *Véase también Escherichia coli*, infecciones, intestinales
Ependimomas, 441e-39f, 601
Ephedra sinica (ma huang), 14e-3
Epicondilitis, 2219c, 2249
externa, 2249
interna, 2249
Epidermólisis ampollosa, 257, 434, 2513
adquirida, 361c, 362, 370c, **373**
Epididimitis, 870c, 871-872, 1168, 1170c
Epididimoorquitis, 194e-3, 231e-2
Epiescleritis, 200, 1958
Epigenéticos, 102e-7, 444e-1-444e-2
eventos
células cancerosas, 102e-7-102e-8, 102e-8f
expresión genética, 101e-4, 429-430, 431f
Epigenoma, 429
Epigenómica, 6
Epiglotitis, **234**, 235f, 1011, 1207
Epilepsia, **2542**. *Véase también* Convulsiones
aspectos psicosociales, 2558
autonómica, 147
catamenial, 2559
causas, 2544-2545
conductopatías, 444e-2, 444e-2c
factores genéticos, 444e-2c, 2545c, 2548
relacionadas con fármacos, 2547c
relacionadas con la edad, 2545-2547, 2546c
coma, 1772
comportamiento interictal, 2557-2558
convulsiones continuas. *Véase* Estado epiléptico
definición, 2542
EEG, 442e-1-442e-2, 442e-2f
embarazo, 49, 2559

Epilepsia (*Cont.*)
esquistosomiasis, 1427
focal familiar con focos variables, 2545c
generalizada con convulsiones febriles, 2545c
incidencia, 2542
jacksoniana, 1427
lóbulo temporal, 2546
mesial, 2544, 2546c, 2546f
magnetoencefalografía, 442e-3
mioclónica
juvenil, 2544
progresiva, 2545c
y fibras musculares estriadas rasgadas. *Véase* MERRF (epilepsia mioclónica y fibras musculares estriadas rasgadas), síndrome
mortalidad, 2558
mujeres, 2559
nocturna dominante autosómica del lóbulo frontal (ADNFLE), 2545c
parcial continua, 616, 2542
pérdida de licencia para conducir, 2559
resistente, 2556-2557
síndromes, **2544**
epilepsia
del lóbulo temporal mesial, 2544, 2546c, 2546f
mioclónica juvenil, 2544
genética, 2545c
relacionados con la edad, 2545-2547
síndrome de Lennox-Gastaut, 2544
trastornos psiquiátricos relacionados, 2558
tratamiento, **2551**
antiepilépticos. *Véanse* Antiepilépticos (AED); *fármacos específicos*
enfermedades resistentes, 2556-2557
evitación de factores desencadenantes, 2551-2552
otros aspectos del tratamiento, 2551
quirúrgico, 2556-2557
Epilepsia parcial de tipo dominante autosómico con manifestaciones auditivas (ADPEAF), 2545c
Epileptogénesis, 2548
Epinefrina
anafilaxia, 2117, 2749
angioedema/urticaria inducia por fármacos, 381
asma lábil, 1680
células vasculares del músculo liso, 265e-4
envenenamiento por escombroide, 2744
estado de choque, 1745
hipoglucemia, 2431c
interacción farmacológica, 381
paro cardiaco, 1769, 1769f
premedicación para antiveneno, 2737
regulación cardiovascular, 1613
Epirrubicina, 103e-10c, 124e-3, 535
Epistasis, 440
Epistaxis
cáncer nasofaríngeo, 503
comparada con hemoptisis, 245
enfermedad
de Osler-Weber-Rendu, 732
de Von Willebrand, 730
estudio del paciente, 403
Epitelial-mesenquimatosa, transición, 102e-10, 102e-11f
Epitelio pigmento de la retina, 40e-1
Epitelios ocluyentes, 332e-3
Epítopo compartido, 2139
Epítopos, 377e-2
crípticos, 377e-2
Eplerenona
efectos secundarios, 64e-2
exceso de mineralocorticoides, 2319
hipertensión, 1623, 1624c, 1625
insuficiencia cardiaca, 1511, 1512c
interacción farmacológica, 205e-3
Epley, maniobra, 150, 150f
EPM2A, gen, mutaciones, 2545c
EPOC (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica)
anamnesis, 1704
comparada con asma, 1676
consideraciones genéticas, 1703
corazón pulmonar, 1506, 1704
CT, 1705, 1705f
datos de laboratorio, 1704-1705, 1704c
definición, 1700
disnea, 47e-1c, 47e-2c, 47e-3, 1704
ECG, 269e-12f, 278e-5f
evolución natural, 1703-1704, 1704f
exacerbaciones, 1706-1707
infecciones por
H. influenzae, 1011
M. catarrhalis, 1013, 1014f
ventilación
mecánica, 1707
sin penetración corporal, 1707, 1740
factores de riesgo, 1702-1703, 1702f
fisiopatología, 41-42
gravedad, criterios de la GOLD, 1704c
incidencia, 1700
morbilidad, 1700
patogenia, 1700-1701, 1700f
patología, 1701
signos físicos, 1704
tratamiento
cirugía para reducir el volumen pulmonar, 1706
farmacoterapia, 1705-1706
interrupción del tabaquismo, 1704
rehabilitación pulmonar, 1706
trasplante de pulmón, 320e-1c, 1706
viajeros, 799
EPOCH, régimen, 135e-2
Epoprostenol, 1659, 1660c, 2164
Epotilonas, 103e-15, 531
Epóxido reductasa de vitamina K (VKOR), 736, 754
EPP. *Véase* Protoporfiria eritropoyética (EPP)
Eprodisato, 723
Epstein, síndrome, 729
Epstein-Barr, virus (EBV), 145e-2c, 214e-3, 1186-1187
infecciones, **1187**
aplicación de la biología de sistemas, 87e-3c
artritis reumatoide, 2140
cáncer, 477c
nasofaríngeo, 214e-7, 502, 503, 1188-1189
características clínicas, 1186-1187
complicaciones, 1188
diagnóstico, 150e-2, 150e-7, 233, 1188, 1189, 1189f, 1190c
encefalitis, 895c
enfermedad linfoproliferativa de linfocitos B, 214e-6, 623-624, 922, 1188
epidemiología, 1187
faringitis, 231
leucoplasia vellosa bucal, 1188, 1188f
linfadenopatía, 408
linfoide maligno, 135e-3, 135e-4, 214e-7, 488, 601, 697, 697c, 1188-1189
linfoma
con derrame primario, 135e-2
de Burkitt, 101e-7, 477c, 695, 1188, 1375
de Hodgkin, 214e-6, 697, 1189
manifestaciones cutáneas, 362, 362c
meningitis, 892
mielitis, 2656
mononucleosis infecciosa. *Véase* Mononucleosis infecciosa
neuropatía, 2685
patogenia, 1187
reactivación en el síndrome de hipersensibilidad, 382
receptores de trasplante
después de HSCT, 920c, 921c, 922-923
después de trasplante sólido de órganos, 924c, 925, 926
tratamiento, 926
síndrome de fatiga crónica, 1188
SLE, 2126
timoma, 123e-2
tratamiento, 1189-1190
vasculitis, 2193
Eptifibatida
acción, 746f, 748-749
descontinuación antes de la punción lumbar, 443e-1
dosis, 749
efectos secundarios, 727c, 749
farmacología, 749c
indicaciones, 749
infarto del miocardio, 1598c
PCI, 296e-1
Épulis (hipertrofia gingival), 46e-2f
fisurado, 46e-2f
Epworth, calificación de somnolencia, 1721
Equilibrio
anatomía y fisiología, 162
de pie, 163
hídrico
nefropatía crónica, 1814
regulación, 295-296, 332e-9-332e-10, 332e-10f
osmótico, 296
peritoneal, prueba, 1825
sensitivo, entrenamiento, 163
trastornos, 162, 164. *Véase también* Caída(s)
Equimosis, 127, 403, 721, 721f, 1442
Equinocandinas, 1331, 1344c, 1352c, 1353, 1910
Equinocitos, 81e-1
Equinococosis (hidatidosis)
características clínicas, 152e-4c, 1432-1433, 1561
diagnóstico, 245e-2c, 245e-6c, 1433
eosinofilia, 245e-6c
epidemiología, 152e-4c, 1432
estadificación, 1433, 1433f
etiología, 245e-2c, 1432
participación de articulaciones, 837
periodo de incubación, 152e-4c
prevención, 152e-4c, 1434
tratamiento, 152e-4c, 1433-1434
veteranos de guerras, 152e-4c
Equipo médico, viajero, 797
Erb, parálisis, 48
erbB2, mutaciones del gen
cáncer de mama, 101e-3, 528, 531
tumores relacionados, 101e-2c
ERBB4, gen, mutaciones, 465e-4
ERCC-6, gen, 94e-4
ERCC-8, gen, 94e-4
ERCP. *Véase* Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP)
Erección, 324, 325f
ERG, expresión excesiva, 680c
Ergotamina
cefalea por esfuerzo, 2597
efectos secundarios, 2591
migraña, 2591, 2592c, 2593c
prevención de la cefalea relacionada con la actividad sexual, 2597
sobredosis/intoxicación, 473e-8c
Erisipela
etiología, 828c, 967
fisiopatología, 827f, 830
manifestaciones cutáneas, 25e-4f, 76e-8f, 364c, 830, 967, 967f
tratamiento, 830, 965c, 967
Eritema, 386
anular centrífugo, 355, 356c
elevado diutino, 364c, 367
gingival lineal, 237
gyratum repens, 355, 356c
indurado, 366
infeccioso (quinta enfermedad)
características clínicas, 128c, 1196
diagnóstico, 1196c
epidemiología, 128c
etiología, 128c
manifestaciones cutáneas faciales, 25e-1f, 1196f
progresión, 127, 128c, 362, 362c
marginado, 129c, 134, 356, 2152. *Véase también* Fiebre reumática

migratorio, 355. *Véase también* Borreliosis de Lyme (enfermedad de Lyme)
características clínicas, 25e-2f, 76e-9f, 134, 355-356, 1150f
evolución, 1150
multiforme
características clínicas, 340, 343f, 361, 361c
clasificación, 361
diagnóstico diferencial, 130c
epidemiología, 130c
etiología, 361
infección con HSV, 1177, 1182c
manifestaciones
cutáneas, 25e-6f, 76e-14f, 130c, 134
orales, 239c
paciente con cáncer, 487
nodular leproso, 1124, 1124f, 1128
nudoso
epidemiología, 132c
etiología, 132c
IBD, 1957
manifestaciones
clínicas, 132c, 366
cutáneas, 25e-10f, 76e-15f, 132c, 135
palmar, 1992, 2058, 2059f
pañal, 1343
pernio (sabañón), 478e-4, 1648f, **1649**
tóxico de quimioterapia, 380
Eritrasma, 343, 981
Eritroblastosis fetal, 236
Eritrocíticos, concentrados, 138e-2, 138e-2c
Eritrocitos
activación del complemento, 661f
aglutinación, 81e-1, 81e-3f
anemia, 392-393. *Véase también* Anemia
antígenos y anticuerpos, 138e-1-138e-2, 138e-1c
ciclo de vida, 626, 650
cilindros urinarios, 62e-11f
complejo membrano-citoesqueleto, 651, 651f
concentraciones de protoporfirina, 627f, 628
contenido de hierro, 626
destrucción
inmunitaria, 658, 659f
mecánica, 657, 657c
diferenciación hematopoyética, 89e-3f
exceso. *Véase* Policitemia
folato, 648
fragilidad osmótica, 651
fragmentados, 81e-4f
frotis de sangre periférica, 81e-1, 81e-2-7f
gammagrafía, 279
glucólisis, 650, 650f
índices, 393, 394c
metabolismo redox, 654f
nucleados, 81e-5f
producción, 392, 392f
supervivencia, estudio, 650
transfusiones. *Véase* Transfusiones
volumen, amplitud de la distribución (RDW), 81e-1, 393
Eritrocitosis, 399. *Véase también* Policitemia
CHD cianótica, 1523
estrés (espuria), 673
etiología, 673, 673c, 1872
hemoglobinopatía, 637
paraneoplásica, 612, 612c
tratamiento con testosterona, 2372-2373
Eritrodermia, **353**
etiología, 353-354, 353c, 354c
exfoliativa, síndrome, 25e-7f, 130c, 134
inducida por fármacos, 353-354
síndrome de choque tóxico, 780c, 782. *Véase también* Choque tóxico, síndrome (TSS)
Eritrofagocitosis, linfoma agresivo, 81e-11f
Eritroleucemia, 81e-9f, 639
Eritromelalgia (eritermalgia), 674, 677, 1648f, **1650**
Eritromicina
acción, 931, 931c
acné vulgar, 352
actinomicosis, 1091c
angiomatosis bacilar, 832c, 1081c
celulitis, 832c
chancroide, 1013
cólera, 1064
difteria, 979
donovanosis, 198e-2c
efectos secundarios, 261, 284, 2023, 2029
embarazo y lactancia, 937c
enfermedad de Lyme, 1153, 1153f
fiebre recurrente, 1148, 1148f
gastroparesia, 260, 260v
indicaciones, 940c
infección de mordeduras, 167e-3c
infecciones por
C. pneumoniae, 1174
C. trachomatis, 1171
Campylobacter, 1061
interacciones farmacológicas, 34c, 943
azoles, 246e-3c
ciclosporina, 42c
cisaprida, 42c
digoxina, 42c
estatinas, 34c
inhibidores de PDE-5, 328
profilaxia, 945c
para bronquiectasia, 1696
psittacosis, 1173
resistencia, 931c, 940c, 966
tos ferina, 1024c
Eritrón, 392
Eritroplasia, 237, 240c, 503
Eritropoyesis
deficiente de hierro, 627, 627f
fisiología, 392-393, 392f
ineficaz, 281, 398, 2000
megaloblástica, 81e-8f
Eritropoyética, protoporfiria. *Véase* Protoporfiria eritropoyética (EPP)
Eritropoyetina
acción, 392
anemia, 392-393, 392f, 629-630
deficiencia, 398
diferenciación hematopoyética, 89e-3f
elevada, 400
plasmática, 392
pNET que secreta, 559c, 571
producción ectópica, 400, 612
regulación de producción, 392-393, 392f
tratamiento
anemia, 399
en nefropatía crónica, 1818
inducida por quimioterapia, 103e-24-103e-25
anemias hipoproliferativas, 631
demanda de hierro, 631
efectos secundarios, 103e-24, 668c
hipotensión ortostática, 146, 2644
Eritrosedimentación, velocidad (ESR)
arteritis de células gigantes, 108
enfermedades infecciosas, 764, 766c
valoración de la fiebre, 125
valores de referencia, 2755c
Erizo
de la India, 2455
de mar negro, 2739-2740, 2741f
envenenamiento, 2740
proteína, 387, 500, 500f
Erlotinib
acción y objetivos, 102e-3, 102e-5c, 103e-16, 103e-16f, 103e-17c, 103e-19
cáncer
cabeza y cuello, 505
pancreático, 102e-5c, 557, 557c
pulmonar, 102e-3, 102e-5c, 103e-16, 103e-19, 520c, 521, 521c
carcinoma hepatocelular, 550
colangiocarcinoma, 553
efectos secundarios, 103e-17c, 103e-26, 380, 380f, 1797
resistencia, 103e-23
ermB, gen, 807
Erosión interdigital blastomicética, 1343
Erradicación, enfermedades, 785
Errores médicos, 4, 17e-4
Ertapenem
embarazo y lactancia, 937c
indicaciones, 940c, 941
infecciones por anaerobios, 1101
neumonía
extrahospitalaria, 808c
vinculada con la atención de la salud, 812c
resistencia, 933, 940c
Erucismo, 2750
Erupción liquenoide, 340c
Erupciones
escarlatiniformes, 362-363, 362c. *Véase también* Exantema
maculopapulosas, 127, 339c, 340f. *Véase también* Papulonodulares, lesiones cutáneas
morbiliformes
definición, 340c
etiología, 362, 362c
fármacos, 377-378, 380-381, 381f
Erysipelothrix rhusiopathiae, celulitis, 830
ESBL (lactamasas β de amplio espectro), 933, 1026
Escabicidas, 2743-2744
Escalador mucociliar, 949
Escaleno, maniobra, 1647
Escalofríos, 124, 478e-1
Escápula alada, 462e-2f, 462e-11
Escara
características, 127, 827f
carbunco, 134c, 261e-2, 261e-3f
ectima gangrenoso, 132c
quemaduras, 166e-1, 166e-2f
rickettsiosis, 132c, 135
tifus de la maleza, 128c, 135
Escarabajo, formación de vesículas/dermatitis, 2750
Escaritoxina, 2742
Escarlatina, fiebre (segunda enfermedad)
diagnóstico diferencial, 134, 966
epidemiología, 130c
etiología, 130c, 232, 966
exantema
diagnóstico diferencial, 127
eritematoso, 25e-6f, 134
escarlatiniforme, 362-363, 362c, 966f
evolución, 130c
manifestaciones clínicas, 130c, 232, 362-363, 966
Escherichia coli
adherencias, 145e-2, 145e-2c, 852, 863
cepas
comensales, 1027
patógenas extraintestinales, 1027-1028
cepas patógenas intestinales, 1028c, 1029-1030
enteroagregante, 1031
enterohemorrágica. *Véase E. coli,* enterohemorrágica (EHEC)
enteroinvasiva, 1031
enteropatogénica, 852, 1030-1031
enterotoxigénica. V*éase E. coli,* enterotoxigénica (ETEC)
productora de toxina Shiga. *Véase* Shiga, toxina productora de *E. coli* (STEC)
epidemiología, 1025
estructura y función, 1025
factores de virulencia, 863, 1025
genomas, 776
identificación de laboratorio, 150e-2c
interacciones con el hospedador, 1025-1026, 1025c
pili, 145e-2, 863
producción de toxinas, 853
resistencia a antibióticos, 807, 862, 934, 941c, 1026-1027
Escherichia coli, infecciones, **1027**
epidemiología, 1025
extraintestinales
abdominales/pélvicas, 846, 1028
absceso perinéfrico, 851
bacteriemia, 1029
celulitis, 1028-1029
ectima gangrenoso, 369
endovasculares, 1029
intrauterinas, 50
meningitis, 1028
neumonía, 1028

Escherichia coli, infecciones (*Cont.*)
osteomielitis, 839
peritonitis, 288
tratamiento, 1029
vías urinarias, 862, 863, 866, 1028
intestinales. *Véanse también* Diarrea, infecciosa; Diarrea del viajero
características clínicas, 266, 1028c
comparada con IBD, 1956
diagnóstico, 267, 1031
enterohemorrágica: cepa O157:H7, 267, 856, 1030, 1031, 1863. *Véase también* Hemolítico-urémico, síndrome (HUS)
epidemiología, 855
etiología, 1030-1031
productora de toxina Shiga, 1864
transmisión, 1030
tratamiento, 1031
intraabdominal, 1099
paciente con cáncer, 486, 486c, 486f
quemaduras, 166e-1
receptor de trasplante, 919, 924
septicemia y choque séptico, 1752
tratamiento, 940c
Escitalopram
depresión, 64, 2602, 2710c, 2716
efectos secundarios, 2710c
trastorno de ansiedad generalizada, 2711
Escleredema diabético, 2430
Escleritis, 200
Esclerodactilia, 375, 1649, 2159, 2159f
Esclerodermia. *Véase* Esclerosis sistémica (esclerodermia)
lineal, 376
Esclerodérmica, crisis renal, 62e-9f, 1864-1865, 2158, 2162, 2164. *Véase también* Esclerosis sistémica (esclerodermia)
Escleromixedema (mucinosis papular), 364c, 365
Esclerosis
concéntrica de Baló, 441e-27-28f. *Véase también* Esclerosis múltiple (MS)
sistémica sin esclerodermia, 2155. *Véase también* Esclerosis sistémica (esclerodermia)
Esclerosis lateral amiotrófica (ALS), **2631**
consideraciones genéticas, 444e-1, 444e-9, 2634c
demencia frontotemporal, 2633, 2635c
diagnóstico, 2632-2633
diferencial, 2633
disfagia, 256, 257
epidemiología, 2633
familiar, 437, 444e-9, 2633, 2634c
imágenes, 2632f
inicio en la infancia, 2636
lateral, 2632, 2659
primaria, 2636, 2659
manifestaciones clínicas, 2632-2633
parkinsonismo, 2633, 2635c
patogenia, 2633, 2635
patología, 2631-2632, 2632f
tratamiento, 90e-3, 2633
Esclerosis lateral amiotrófica (ALS)/parkinsonismo/demencia de Guam, 2608
Esclerosis múltiple (MS), **2661**
asociación de gene con HLA, 373e-5, 373e-8c
comparada con sarcoidosis, 2208
consideraciones genéticas, 373e-8c, 444e-1, 444e-2, 2662
diagnóstico, 2664-2665, 2665c
diferencial, 2665, 2667c
embarazo, 49, 2666-2667
epidemiología, 2661-2662
evolución, 2664, 2664f
factores desencadenantes, 2662
imagen, 441e-27f-441e-28f, 441e-35f, 2664-2665, 2666f
inmunopatología
actividad del inflamasoma, 372e-8c
autoinmunitaria, 372e-24c, 2662
linfocitos T autorreactivos, 2662
mediadores inflamatorios, 372e-29c
microbiota intestinal, 86e-8
manifestaciones clínicas, 41e-1v, 2663-2664, 2663c
debilidad, 156, 2663
disfunción eréctil, 326
disfunción olfatoria, 214
estreñimiento, 274
fatiga, 152
hipoacusia, 219
mielitis, 2656
mielopatía, 2659
ocular, 200, 202, 210, 2663
paroxísticas, 2664, 2672
síndrome del lóbulo frontal, 184
trastornos de la marcha, 163
neurodegeneración, 2662-2663
patogenia, 444e-4f, 2661-2663, 2661f
progresiva
primaria, 2664, 2664f
secundaria, 2664, 2664f
progresiva/recidivante, 2664, 2664f
pronóstico, 2665-2666
recidivante/remitente, 2664, 2664f
sistemas de cuantificación, 2667, 2668c
tratamiento, **2667**
acetato de glatirámero, 2668-2669
alemtuzumab, 2670
ataques agudos, 2667
clorhidrato de mitoxantrona, 2670
complementos con vitamina D, 2671
dietético, 96e-7, 2672
dimetilfumarato, 2670
episodios desmielinizantes iniciales, 2667
fingolimod, 2669-2670
forma progresiva, 2671-2672, 2671f
glucocorticoides, 2667
INF-β, 2667-2668
inicio y cambio, 2670-2671, 2671f
natalizumab, 2669
resultados, 2669c
sintomático, 2672
teriflunomida, 2670
tratamientos experimentales, 444e-5, 2672-2673
variante de Marburg, 2673
variantes clínicas, 2673
Esclerosis sistémica (esclerodermia), **2154**
cáncer relacionado, 2162-2163
consideraciones genéticas, 2155
cutánea
difusa, 2155c
limitada, 2155c
definición, 2154
diagnóstico, 2163
embarazo, 2162
epidemiología, 2155
evolución natural, 2165
factores
ambientales, 2155
de riesgo, 2155-2156
lineal, 376
localizada, 2165
manifestaciones clínicas, 2158, 2158c
acroosteólisis, 2160, 2160f
afectación/disfagia esofágicas, 256, 257, 1911
cardiacas, 1471, 1471c, 1567, 2158, 2160
cutáneas, **375**, 2159-2160
calcificación distrófica, 363
calcinosis, 376, 2160, 2160f
contra dermatomiositis, 375
esclerodactilia, 2159f
facial, 76e-14f, 376f
hiperpigmentación, 360, 360c
hipopigmentación, 357c, 359
limitadas contra difusas, 2155c
necrosis digital, 376f, 2159f
patología, 2157, 2157f
telangiectasias, 356c, 357, 376, 2160f
vascular, 2160, 2160f
fenómeno de Raynaud, 1649, 2156, 2159, 2159f, 2160f
gastrointestinal, 259, 2158, 2161-2162, 2164
hemiatrofia facial, 2649
musculoesquelética, 2162, 2218c
neuropatía, 2683
ocular, 2162
presentación inicial, 2159
pulmonar
enfermedad pulmonar intersticial, 1713, 2160-2161, 2161f
hipertensión arterial pulmonar, 1658, 2161, 2164
patología, 2157-2158, 2158f
renal, 62e-9f, 1864-1865, 2158, 2162, 2164
vasculopatía, 2156, 2162
patogenia, 372e-15c, 372e-24-372e-25c, 2156-2157, 2157c
patología, 2157-2158, 2158f
pronóstico, 2165
tratamiento, **2163**
antifibrótico, 21
complicaciones
gastrointestinales, 2164
musculoesqueléticas, 2165
pulmonares, 1713, 2164
renales, 1865, 2164
cuidado de la piel, 2164-2165
inmunodepresores, 2163-2164
principios, 2163, 2163c
vascular, 2164
Esclerosis tuberosa (enfermedad de Bourneville)
carcinoma de células renales, 578, 1854
consideraciones genéticas, 101e-6c, 562, 562c, 599c, 604, 1850c, 1854
imágenes, 441e-36f
manifestaciones
clínicas, 599c, 604, 1850c, 1854
cutáneas, 344, 359, 364
patogenia, 604, 1854
pNET, 562, 562c
tratamiento, 604
tumores cerebrales, 600
Esclerosteosis, 426e-5
Esclerostina, anticuerpos, 2503
Escleroterapia para enfermedad venosa crónica, 1652
Esclerótica azul, 1443
Escólex, 255e-1
Escoliosis, 118, 462e-6
Escopolamina
desconexión terminal, 67
exceso de secreciones, 62, 68, 69c
náusea y vómito, 62, 260, 260c
sobredosis/intoxicación con, 473e-8c
vértigo, 151c
Escorbuto
etiología, 96e-5
manifestaciones
bucales, 237
clínicas, 96e-1c, 96e-5, 461, 732
cutáneas, 367, 463c, 436e-1f
tratamiento, 96e-5
Escorpión, picadura, 2748
Escorpiones de las cortezas, 2748
Escotoma, 197, 198f, 204
Escritura, valoración, 177
Esferocitosis, 81e-3f, 281
hereditaria, **651**
anemia, 399
consideraciones genéticas, 651, 652f, 653c
diagnóstico, 652
esplenomegalia, 411
frotis de sangre periférica, 652f
manifestaciones clínicas, 651-652
tratamiento, 652
Esférulas, 1335, 1335f
Esfínter
anal, 265f
esofágico inferior (LES), 255, 1904, 1905f, 1906
esofágico superior, 255
Esfinteroplastia, 1976
por superposición, 1976
Esfinterotomía endoscópica, 1881, 1884f
Esfuerzo
incontinencia, 80-81
prueba
ECG. *Véase* Electrocardiografía (ECG), de esfuerzo

ecocardiografía. *Véase* Ecocardiografía, de esfuerzo
enfermedad arterial periférica, 1643
estratificación del riesgo mediante, 270e-14, 270e-14f
imágenes de perfusión miocárdica. *Véase* Perfusión miocárdica, imágenes
Esmalte, jaspeado, 236
Esmolol
arritmias, 1479c
cardiopatía isquémica, 1589c
disección aórtica, 1641
dosis, 1479c
hipertensión en hemorragia subaracnoidea, 1787
sobredosis/intoxicación, 473e-9c
urgencias hipertensivas, 1627c
Esofagectomía, cáncer esofágico, 533
Esofágica, enfermedad, **1900**
anillo de Schatzki, 1895, 1896f, 1902
anillos, 1902, 1902f
anomalías congénitas, 1904
características clínicas
acidez, 262, 1876, 1900, 1901
disfagia, 256-257, 1901, 1904
dolor torácico, 96c, 98, 1901, 1905
indigestión, 262. *Véase también* Indigestión
odinofagia, 1901
pirosis, 1901
regurgitación, 1901
sensación del globo, 1901
diagnóstico, 1901-1902, 1902f
divertículos, 1903, 1903f
enfermedades dermatológicas, 1911
esclerosis sistémica, 2161
esofagitis. *Véase* Esofagitis
GERD. *Véase* Reflujo gastroesofágico, enfermedad (GERD)
hernia hiatal, 1902, 1902f
lesión yatrógena, 1910
membranas, 1902-1903
obstrucción, 1891-1892, 1893f
trastornos de la motilidad, 1904
acalasia. *Véase* Acalasia
espasmo esofágico difuso, 1905-1906, 1906f
trastornos estructurales, 1902-1904, 1902f, 1903f
traumatismo mecánico, 1910-1911
tumores, 1904. *Véase también* Cáncer esofágico
varices. *Véase* Varices, esofágicas
Esofagitis
características clínicas, 106c, 256-257, 1909
corrosiva, 1910
diagnóstico, 1894
eosinofílica. *Véase* Esofagitis eosinofílica
GERD. *Véase* Reflujo gastroesofágico, enfermedad (GERD)
hallazgos endoscópicos, 1896f
infección por VIH, 1256, 1256f, 1909-1910, 1909f
infecciosa, 1909
Candida. *Véase Candida*, infecciones, esofágicas
CMV, 1896f, 1910
HSV, 1179, 1182c
paciente con cáncer, 488
péptica, 1907f
por píldoras, 257, 1910
radiación, 1910
tratamiento, 263
Esofagitis eosinofílica, **1908**
características clínicas, 1909
diagnóstico, 1895, 1897f, 1909, 1909f
disfagia, 257, 1895
epidemiología, 1908
etiología, 1908
GERD, 1908
histopatología, 1909, 1909f
tratamiento, 257, 1909
Esófago
anatomía, 255, 1900
Barrett. *Véase* Barrett, esófago/metaplasia
cuerpos extraños, 1891-1892, 1893f, 1911
efectos
de enfermedad sistémica, 1911
del jugo gástrico, 1906-1907
esclerodérmico, 1911
felino, 1895
funciones, 1900
"sacacorchos", 1905, 1906, 1906f, 1907f
Esofagogastroduodenoscopia, 1881, 1901
Esofagoscopia, 533
Esomeprazol
enfermedad por úlcera péptica, 1920, 1920c
GERD, 263
ZES, 1929
Espacio
entre discos, infecciones. *Véase* Osteomielitis, vertebral
extravascular, 295
periplásmico, 930
Espalda plana, síndrome, 1443
Esparganosis, 1435
Espasmo esofágico
difuso, 256, 1905-1906, 1906f
dolor torácico, 96c, 98
Espasmos
esclerosis múltiple, 2663, 2672
hemifacial, 2648, 2664
musculares, 462e-2-462e-3
tétanos, 985, 986
Espasticidad, 154, 163, 2660
Especificidad
analítica, 480e-2
pruebas, 21, 22, 479, 479c
respuesta inmunitaria, 372e-2
Espectador, destrucción, 1244
Espectinomicina
acción, 930
infecciones gonocócicas, 1008, 1009c
resistencia, 1004-1005
Espectrina beta IV, 372e-25c
Espectro
de absorción, 385
de acción, 385
Espectro autista, trastornos, 444e-5, 465e-1, 465e-2c
Esperanza de vida
carga global de la enfermedad, 9
consideraciones genéticas, 85e-8
detección e incremento, 28c
diferencias, 13e-1-13e-2, 13e-2f, 13e-3f, 93e-1c, 93e-2
edad 60, 93e-1c
mujeres, 6e-1
nacimiento, 93e-1c, 93e-2
tendencias, 93e-3-93e-4, 93e-3f
Espermatogénesis
alteraciones, en consideraciones genéticas, 433, 437
efectos inducidos por radiación, 623
proceso, 2358f, 2359-2360
Espermatogonias
células madre, 453c, 454
mutaciones, 433
Espermidina, 94e-6f, 94e-7
Espículas óseas, 206, 206f
Espina bífida oculta, 118
Espiramicina, 246e-5c, 246e-13, 1404
Espirometría
asma, 1675, 1675f
enfermedades pulmonares intersticiales, 1710
EPOC, 1701, 1704, 1704c
preoperatoria, 55, 55c
valoración de enfermedad respiratoria, 306e-2f, 306e-6, 1662
Espironolactona
acción, 332e-9
ascitis, 288, 2065
efectos secundarios, 1623
disfunción eréctil, 327
ginecomastia, 288
hiperpotasemia, 43, 64e-2, 288, 335
hiponatremia, 288
hipotensión, 335
exceso de mineralocorticoides, 2319
hipertensión, 1617, 1623, 1624c
hirsutismo, 335
insuficiencia cardiaca, 1511, 1512c
interacciones farmacológicas, 43
parálisis hipopotasémica periódica, 462e-17
pubertad masculina precoz, 2362
síndrome
de exceso aparente de mineralocorticoides, 307
de ovarios poliquísticos, 337
Esplenectomía, **411**
absceso esplénico, 851
anemia
drepanocítica, 635
hemolítica autoinmunitaria, 658
CML, 694
efectos de largo plazo, 413
esferocitosis hereditaria, 652
estadificación de linfoma de Hodgkin, 412
hemoglobinopatías, 637
infecciones después de, 484, 652, 780c, 781
inmunizaciones después de, 635, 652, 788f, 929
leucemia, 412
linfoma, 412
mielofibrosis, 676
policitemia vera, 674
porfiria eritropoyética congénita, 2532
púrpura trombocitopénica
inmunitaria, 728
trombótica, 730
talasemia, 638
Esplenomegalia, **409**
anemia hemolítica, 399
carcinoma hepatocelular, 545
CML, 689
congestiva, 411
diagnóstico diferencial, 411
distensión abdominal, 286
enfermedad
de Gaucher, 432e-5
hepática, 1992
enfermedades relacionadas, 412c
esquistosomiasis, 1426f, 1427
estudio del paciente, 410-411
hipertensión portal, 2064
leishmaniosis visceral, 1389, 1390f
linfadenopatía con, 408
manifestaciones clínicas, 410-411
masiva, 411, 412c
mielodisplasia, 670
mielofibrosis, 676
palúdica hiperreactiva, 1374-1375
policitemia vera, 399, 673-674
sarcoidosis, 2208, 2208f
tropical, 1374-1375
Esplenosis, 413
Espolones óseos, 2493
Espondilitis
anquilosante. *Véase* Espondilitis anquilosante
psoriásica, 373e-8c
tuberculosa. *Véase* Pott, enfermedad
Espondilitis anquilosante, **2169**
adolescencia, 2170
asociación con el gen HLA, 373e-7, 373e-8c
características clínicas, **2170**
aortitis, 290e-3, 1642
dolor de cuello, 122
esquelética, 1443
inflamación de la columna, 2170-2171, 2172f
ocular, 2171
pseudoartrosis, 2171
sacroilitis, 2171, 2172f
soplo, 51e-5, 1443
clasificación, 2169, 2169c
comparada con osteomielitis vertebral, 840
complicaciones, 2171
diagnóstico, 2169c, 2172, 2172f
epidemiología, 2169
IBD, 1958-1959, 2178-2179
KIR, 372e-15c
patogenia, 2170
patología, 2169-2170
pronóstico, 2171
tratamiento, 2172-2173

Espondiloartritis, 372e-15c, 2169. *Véanse también trastornos específicos*
axal, 2169, 2169c. *Véase también* Espondilitis anquilosante
criterios para, 2178, 2178c
indiferenciada, 2178
inicio juvenil, 2178
Espondilodiscitis. *Véase* Osteomielitis, vertebral
Espondilolisis, 118
Espondilolistesis, 117
Espondilosis, 117, 122, 163
Esponjas
marinas, "enfermedad del buzo", 2739
tóxicas, 2741
Esporogonia, 1371
Esporozoítos, *Plasmodium*, 1369, 1369f
Esprúe
celiaco. *Véase* Celiaca, enfermedad (enteropatía por gluten)
colagenoso, 1942
no tropical. *Véase* Celiaca, enfermedad (enteropatía por gluten)
tropical, **1942**
biopsias de la mucosa del intestino delgado, 1939, 1940c, 1941f, 1942
deficiencia de cobalamina, 645
diagnóstico, 1943
etiología, 1943
manifestaciones clínicas, 269, 1942
patrón clínico, 1943
tratamiento, 1943
Espumoso, virus humano, 91e-1c
Esputo, análisis
cáncer pulmonar, 512
neumonía, 806
obtención y transporte de la muestra, 150e-4c, 1667
tinción de Gram, 806, 1085f
tos, 244
tuberculosis, 1114
valoración de enfermedad respiratoria, 1663, 1667
Esquistocitos, 81e-1, 726f, 729, 737
Esquistosomiasis, **1423**
cáncer vesical y, 477c, 575, 1427
diagnóstico, 152e-4c, 245e-2c, 245e-3, 245e-6c, 765c, 1427
epidemiología, 245e-2c, 765c, 1425, 1425f
etiología. *Véase Schistosoma*
inmunidad a, 1426
manifestaciones clínicas, 152e-4c, 1426-1427
cutáneas, 829, 1426
eosinofilia, 245e-6c
hepatoesplénicas, 1426f, 1427
intestinales, 1426-1427
mielitis, 2657
prurito de los nadadores, 1426
pulmonares, 1427, 1659
renales, 1836c, 1849
SNC, 1427
patogenia, 1425-1426
periodo de incubación, 152e-4c
prevención y control, 1428
tratamiento, 152e-4c, 1428, 1428c
metrifonato, 246e-10
oxamniquina, 246e-11
prazicuantel, 246e-12, 1428c
veteranos de guerra, 152e-4c, 152e-8
viajeros, 245e-3, 797
Esquizoafectivo, trastorno, 2721
Esquizofrenia, **2720**
alteraciones quimiosensitivas, 215
comparada con demencia, 2608
consideraciones genéticas, 444e-1, 465e-2, 465e-4, 2721
diabetes mellitus tipo 2, 2722
diagnóstico diferencial, 2721
epidemiología, 2721
estudio CATIE, 2722
fisiopatología, 2721
insomnio, 190
manifestaciones clínicas, 2720-2721
neuropatología, 465e-3-465e-4
tratamiento, 2721-2722, 2722c
Esquizofreniforme, trastorno, 2721
Esquizogonia, 1369
Esquizoide, personalidad, trastornos, 2721
Esquizonte, *Plasmodium*, 1369
Esquizotípica, trastornos de la personalidad, 2721
ESR. *Véase* Eritrosedimentación, velocidad (ESR)
ESRD (nefropatía en etapa terminal). *Véase* Nefropatía crónica (CKD), etapa 5 (nefropatía en etapa terminal)
Estabilizadores del estado de ánimo, 2718c. *Véanse también fármacos específicos*
Estado
amnésico, 182
confusional agudo. *Véase* Delirio
de equilibrio, 34, 35f, 36
funcional, 52c
latencia, 214e-6, 214e-7
mental, evaluación, 2537. *Véase también* Miniexamen Cognitivo (MMSE)
vegetativo, 1771
Estado de ánimo, trastornos, **2714**
alcohol, 2725
depresión. *Véase* Depresión/trastornos depresivos
fibromialgia, 2239
neuropatología, 465e-3-465e-4, 465e-4f
sin hogar, 2723
trastorno bipolar. *Véase* Bipolar, trastorno
Estado de choque
acidosis láctica, 318
cardiógeno. *Véase* Choque cardiógeno
cianosis, 249
clasificación, 1744, 1745c
definición, 1744
efecto en concentración y respuesta farmacológicas, 37
estudio del paciente, 1729-1731, 1731f, 1744
hiposuprarrenal, 1748c, 1750-1751
hipotensión, 1729-1730, 1744-1745
hipovolémico. *Véase* Choque hipovolémico
hipoxia, 248
insuficiencia respiratoria, 1732
neurógeno, 1748c, **1750**
patogenia y respuesta orgánica, **1744**, 1745f
alteraciones metabólicas, 1746
cardiovascular, 1746
celular, 1745
inflamatoria, 1746-1747, 1747f
microcirculación, 1744-1745
neuroendocrina, 1745-1746
pulmonar, 1746
renal, 1746
séptica. *Véase* Septicemia/choque séptico
tratamiento
algoritmo, 1749f
complementario, 1751
recalentamiento, 1751
ventilación mecánica, 1731
vigilancia, 1747-1748, 1748c
traumática, 1748c, **1750**
Estado epiléptico, **2557**
complejo parcial, 2607
definición, 2557
delirio, 169
EEG, 442e-2f
exposición a agente nervioso, 262e-5, 262e-6-262e-7
no convulsivo, 2557
paciente críticamente enfermo, 1735, 1782
tonicoclónico generalizado, 2557, 2558f
tratamiento, 2558f
Estado funcional (FS), calificación, 2668c
Estafilocócica, toxina α, 956
Estafilocócicas, infecciones, **954**
aortitis, 1642
celulitis, 830
diagnóstico, 956, 960
dispositivos prostéticos, 960
endocarditis. *Véase* Endocarditis infecciosa, estafilocócica
meningitis. *Véase* Meningitis
mordedura de perro, 167e-1
osteomielitis, 839, 840c, 841c, 844
paciente con cáncer, 484c, 486, 486c, 487c
patogenia, 960
receptor de trasplante, 919, 926
S. aureus. *Véase Staphylococcus aureus,* infecciones
sanguíneas relacionadas con catéter, 915
síndrome por choque tóxico. *Véase* Choque tóxico, síndrome (TSS), estafilocócico
síndromes clínicos, 960
sitio quirúrgico, 915
transmitidas por alimentos, 856, 856c, 956, 959
tratamiento, 940c, 960-963, 962c
Estafilococos de coagulasa negativos (CoNS), 954, 960. *Véase también* Estafilocócicas, infecciones
Estaño, exposición, 472e-3
Estapedectomía, 217, 223
Estatinas
claudicación intermitente, 1644
efecto de reducción de LDL, 291e-6, 291e-7f, 291e-9, 291e-9
efectos antiinflamatorios, 291e-9, 291e-9f
efectos secundarios, 2448c
hepatotoxicidad, 2023, 2030, 2448, 2453
miopatía, 462e-19, 462e-20c, 2199, 2218c, 2243, 2447-2448
tendinitis, 2218c
interacciones farmacológicas, 42, 96e-4, 246e-3c, 2199, 2447-2448
metabolismo, 34c
NSTEMI-ACS, 1596, 1598
prevención
apoplejía, 2569
cáncer colorrectal, 478
cáncer de próstata, 580
demencia, 2602
profilácticas perioperatorias, 54
trastornos lipoproteínicos
cardiopatía isquémica, 1588
dosis, 2448c
efectos secundarios, 2448c
estudio del paciente, 2447-2448
guías de ACC/AHA, 291e-5-291e-6, 291e-6c, 291e-7f, 291e-8f
síndrome metabólico, 2453
variaciones genéticas en respuesta a, 42
Estavudina (d4c), 1276f, 1279f, 2030
Estazolam, 473e-10c
Esteatohepatitis no alcohólica (NASH)
carcinoma hepatocelular, 545c
cirrosis, 2060
consideraciones genéticas, 2518
diagnóstico, 366e-5f, 1993c
etiología, 2055c, 2056c
evolución natural, 2054
patogenia, 2055
Esteatorrea
alteraciones en digestión y absorción de lípidos, 1935, 1935c
detección, 1938
enfermedad de Whipple, 269, 1945
enteropatía perdedora de proteína, 1945
etiología, 269, 1932-1933, 1935-1936, 1941c
pancreatitis crónica, 2100-2101
síndrome
de intestino corto, 1943
de sobrecrecimiento bacteriano, 1945
valoración de función pancreática exocrina, 1940
Esteatosis hepática. *Véase* Hígado graso
Esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD), **2054**
cirrosis, 2060
consideraciones globales, 2057
diagnóstico, 2055-2056, 2056c
epidemiología, 2054
etiología, 2054, 2055c, 2056c
manifestaciones clínicas, 2056
obesidad, 415e-6
patogenia, 2055
síndrome metabólico, 2452
tratamiento, 2056-2057

Estenosis
cuello uterino, 338
de columna lumbar, 115-116, 116f
ileal, 1884f
laringotraqueal, 2203-2203c
papilar, 2082
subaórtica, 1525
Estenosis aórtica, **1529**
características clínicas, 1530-1531
congénita, 1524, 1529
diagnóstico
área valvular, 1463
cateterismo cardiaco, 1531-1532
ECG, 1531
ecocardiografía, 270e-16-270e-17, 270e-17f, 271e-5f, 271e-5v, 297e-6f, 1531
medición hemodinámica, 1462, 1462f
radiografía de tórax, 1531
durante el embarazo, 46-47
etiología, 1529, 1529c
evolución natural, 1532
fisiopatología, 1530
insuficiencia
aórtica, 1551
mitral, 1551
isquemia miocárdica, 1579
palpitaciones, 254
patogenia, 1529, 1530f
pulso carotídeo, 1445, 1445f
reumática, 1529
ruidos cardiacos/soplo, 1449
características, 1447-1448, 1447f, 1531
duración, 51e-1
intensidad e irradiación, 51e-2f, 51e-3
resistencia vascular sistémica, 51e-7
subaórtica, 1525
supravalvular, 1525
tratamiento
estrategia, 1533f
médico, 1524-1525, 1532
remplazo de válvula. *Véase* Válvula aórtica, reemplazo
valvulopatía con globo, 296e-5, 1525, 1533
válvula aórtica bicúspide, 1529
Estenosis carotídea. *Véase también* Aterosclerosis
asintomática, tratamiento quirúrgico, 2571
causada por apoplejía, 2565, 2567c
factores de riesgo, 2569
tratamiento, 296e-5, 296e-5f, **2571**
Estenosis mitral, **1539**
cardiopatía reumática, 51e-6, 1539, 2151, 2154v
diagnóstico
área de válvula, 1463
cateterismo cardiaco, 1541
ECG, 269e-8f, 269e-9f, 1540
ecocardiografía, 270e-19, 270e-19f, 1540, 2154v
mediciones hemodinámicas, 1462, 1462f, 1539
radiografías de tórax, 1540
diagnóstico diferencial, 1540-1541
embarazo, 46, 1442
etiología, 1539, 1539c
fisiopatología, 1539
insuficiencia mitral, 1552
lesiones acompañantes, 1540, 1551
manifestaciones clínicas, 1539-1540
patología, 1539
ruidos cardiacos/soplos, 51e-1, 51e-1f, 51e-6, 51e-6f, 1448f, 1449, 1540
tratamiento
catéter, 296e-4
estrategia, 1541f
remplazo de válvula, 1542-1543, 1543c
tratamiento médico, 1541-1542
valvuloplastia, 296e-4, 1542, 1542f
valvulotomía, 1542-1543, 1542f
Estenosis pulmonar, **1549**
congénita, 1525
diagnóstico, 1524-1525, 1525f, 1549-1550
etiología, 1547c, 1549
fisiopatología, 1549
manifestaciones clínicas, 1549
ruidos/soplos cardiacos
auscultación, 1447, 1448, 1525, 1549-1550
duración, 51e-3, 51e-4f
intensidad y radiación, 51e-2f
ritmo, 51e-1f
síndrome carcinoide, 564
tratamiento, 296e-5, 1525f, 1550
Estenosis tricuspídea, **1547**
contra pericarditis constrictiva, 1576
diagnóstico, 1547-1548
etiología, 1547, 1547c
fisiopatología, 1547
manifestaciones clínicas, 1443, 1547
ruidos cardiacos/soplo, 51e-1f, 51e-6, 1449, 1547
síndrome carcinoide, 564
tratamiento, 1548
Esterasa leucocítica, prueba, 864-865
Estereognosia, 160, 2539
Estereopsia, 197
Estereotipia, 2615
Estereotipos, 16e-4, 16e-6
Ésteres de colesterol, enfermedad por almacenamiento (CESD), 432e-4c, 432e-5, 2443
Esterilidad, **2387**
aspectos psicológicos, 2388
definición, 2387
después de
cáncer testicular, 592
linfoma de Hodgkin, 709
parotiditis, 231e-2
detección/pruebas, 2254c
disfunción/trastornos de la ovulación, 336-337, 437, 2388, 2389
enfermedad tubaria, 2388, 2389
estudio del paciente, 2388
etiología, 2387-2388, 2388f
fibrosis quística, 1697
hiperplasia suprarrenal congénita, 2356
prevalencia, 2254c, 2387
relacionada con quimioterapia, 103e-25-26, 623
síndrome
de Klinefelter, 2350-2351
de Turner, 2352
STI que causan, 870c
trastornos menstruales, 2388. *Véase también* Menstruales, trastornos
tratamiento, 2388-2389
varones, 2360, 2388, 2388f, 2389, 2725
Esterilización, 2390c
Esternoclavicular, articulación, artritis infecciosa, 834, 834f
Esteroide(s). *Véanse hormonas específicas*
Esteroides andrógenos anabólicos (AAS), abuso
diagnóstico, 7e-3-7e-4, 7e-3c, 2374
efectos secundarios, 7e-2-7e-4, 7e-3c, 2374
cardiovascular, 2374
hepatotoxicidad, 2029
hirsutismo, 380
largo plazo, 2374
epidemiología, 7e-2, 2374
síntomas de abstinencia, 2374
tratamiento, 7e-4
Esteroidogénesis. *Véanse hormonas y glándulas específicas*
Esteroidogénica, enzima, vías, trastornos, 2353, 2354c, 2355f
Esteroidogénico, factor 1 (SF1), 2310, 2349
Estertor de la agonía, 68, 69c
Estertores, 1504, 1662
similares al ruido del velcro, 2161
Estesioneuroblastoma, 119e-4
Estilostoma, 2745
Estimulación
cerebral profunda (DBS)
depresión, 2717
distonía, 2621
PD, 2616-2617
trastorno obsesivo-compulsivo, 2714
magnética transcraneal, 2717
simultánea bilateral, prueba, 160
Estiramiento muscular (tendón), 71, 74f, 2220, 2538
reflejos, 154, 154c, 155f, 2538
Estómago
anatomía epitelial, 1911-1912, 1911f, 1912f
biopsia en deficiencia de cobalamina, 645
defensa y reparación de mucosa, 1912, 1913f
en sandía, 277, 2161
funciones, 1875
secreción de ácido y hormonas, 1912-1914, 1914f
tumores
adenocarcinoma. *Véase* Adenocarcinoma gástrico
linfoma, 535-536
sarcoma, 536. *Véase también* Gastrointestinal, tumor del estroma (GIST)
volumen de líquidos y contenido de electrolitos, 98e-4c
Estomatitis, 342f, 1946c
papulosa de bovinos, 220e-1c
Estomatocitos, 81e-1
Estomatocitosis, 81e-4f, 653c, 653f
hereditaria, 81e-4f, 653c, 653f
Estramonio, 473e-9c
Estramustina, 103e-12c, 103e-15
Estrecho torácico
con manifestaciones verdaderamente neurógenas, síndrome (TOS), 122
síndrome, 122
Estrella de mar, envenenamiento, 2740, 2740f
Estreñimiento, **272**
definición, 272
diagnóstico diferencial, 1877
distensión abdominal, 285
epidemiología, 264
estudio del paciente, 273, 273f
etiología, 61, 272, 272c
grave, 273-274
idiopático, 272
inducido por opioides, 61, 92
paciente con enfermedad terminal, 61
prolapso rectal, 1974
síndrome de colon irritable, 1965
tratamiento, 61, 62c, 85, 92, 274
valoración, 61
Estreptocercosis/*Mansonella streptocerca*, 245e-6c, 1418c, 1422
Estreptocinasa, 758, 758f, 1605
Estreptocócicas, infecciones. *Véanse también* Estreptococos del grupo A (GAS), infecciones; Estreptococos del grupo B (GBS), infecciones
absceso cerebral. *Véase* Abscesos cerebrales
aortitis, 1642
consideraciones globales, 1529
endocarditis. *Véase* Endocarditis infecciosa, estreptocócica
glomerulonefritis después de. *Véase* Glomerulonefritis, posestreptocócica
herida por mordedura de perro, 167e-1
herida por mordedura humana, 167e-2
heridas por quemadura, 166e-1
infecciones cutáneas, 829
meningitis. *Véase* Meningitis
osteomielitis, 839, 840c, 841c
paciente con cáncer, 484, 484c, 486c
profundas de cuello, 235
receptor de trasplante, 919, 920c
síndrome de choque tóxico. *Véase* Choque tóxico, síndrome (TSS), estreptocócico
Estreptococos
anaeróbicos, 971. *Véase también* Bacterias, anaerobias
características, 963, 964c
clasificación, 963, 964c
grupo C, infecciones, 969
grupo D, infecciones, 486c, 490, 539, 971
grupo G, infecciones, 231, 969
hemolíticos α, 963, 964c, 971. *Véase también Streptococcus pneumoniae*
hemolíticos β, infecciones. *Véase* Estreptococos del grupo A (GAS), infecciones; Estreptococos del grupo B (GBS), infecciones

Estreptococos (*Cont.*)
identificación de laboratorio, 150e-2c
variante nutricional, 971
viridans, 940c, 963, 964c, 971
Estreptococos del grupo A (GAS), infecciones, **963**. *Véase también Streptococcus pyogenes*
articulaciones, 834. *Véase también* Artritis infecciosa (séptica)
celulitis, 830, 967-968
choque tóxico, síndrome. *Véase* Choque tóxico, síndrome (TSS), estreptocócico
complicaciones. *Véanse* Glomerulonefritis, posestreptocócica; Fiebre reumática
consideraciones globales, 964, 964f, 966
cuidado relacionado con la salud, 913
diagnóstico, 150e-2, 150e-6, 232-233
ectima, 349
endocarditis. *Véase* Endocarditis infecciosa
epidemiología, 963-964
epiglotitis, 234
erisipela. *Véase* Erisipela
faringitis. *Véase* Faringitis estreptocócica
fascitis necrosante. *Véase* Fascitis, necrosante
fiebre
escarlatina. *Véase* Escarlatina, fiebre (segunda enfermedad)
reumática y, 963-964, 2152. *Véase también* Fiebre reumática
impétigo. *Véase* Impétigo
infección, medidas de control, 917
laringitis, 234
miositis, 831, 968
neumonía, 968
paciente con cáncer, 486
patogenia, 964-965
piomiositis, 831
portador asintomático, 966
prevención, 969
puerperal, 968
sitio quirúrgico, 915, 968
tratamiento, 965-966, 965c
Estreptococos del grupo B (GBS), infecciones
celulitis, 830, 970
diagnóstico, 150e-8, 969
embarazo, 50, 970
endocarditis. *Véase* Endocarditis infecciosa
epidemiología, 969
faringitis, 231
miocarditis, 992
neonatal, 970
prevención, 970
síndromes clínicos, 970
tratamiento, 50, 970
Estreptograminas. *Véase* Quinupristina-dalfopristina
Estreptolisina O, 145e-7
Estreptomicina
acción, 205e-5, 930
dosis, 205e-5
efectos secundarios, 203, 205e-5, 821, 942
embarazo y lactancia, 937c
endocarditis infecciosa, 821
farmacología, 205e-5
indicaciones, 942
infecciones por *Brucella*, 194e-4
países desarrollados, 205e-5
peste, 261e-5c, 1074, 1074c
resistencia, 205e-5, 934, 976
TB, 205e-2c, 205e-5, 1115
tularemia, 261e-5c, 261e-7, 1070
verruga peruana, 1081c
Estreptozotocina, 103e-25, 474, 574, 2337
Estrés, trastorno postraumático (PTSD)
definición, 471e-2
diagnóstico, 471e-2-471e-3, 2713c
fisiopatología, 471e-2, 2712
manifestaciones clínicas, 2712
tratamiento, 471e-4-471e-5, 2712-2713
veteranos de guerra, 471e-2-471e-3
Estrés, trastornos, **2712**. *Véase también* Estrés, trastorno postraumático (PTSD)
Estría grasa, 291e-1, 291e-1f
Estribo, 217, 218f
Estridor, 1662
Estrógeno(s)
acciones, 2377f
cardioprotectiva, 6e-2-6e-3
neuroprotectiva, 6e-2
cáncer de mama, 524
carcinogenicidad, 477c
deficiencia, 6e-4
exceso, 2366
perimenopausia, 2381, 2381f
producción, 2359f, 2377, 2377f
remodelación ósea, 2491-2492, 2492f, 2498
valores de referencia, 2759
Estrógenos, tratamiento
amenorrea, 337
anticoncepción. *Véase* Anticoncepción
cáncer
colorrectal, 478, 539
endometrial, 596
cardiopatía coronaria, 291e-7-291e-8
disfunción sexual femenina, 331
efectos secundarios, 2498, 2498f
colestasis, 2023, 2025c
cutáneos, 353
disfunción eréctil, 327
hipertensión, 1617c
trastornos de lipoproteínas, 2443-2444
hipogonadismo, 2261
hipopituitarismo de adulto, 2259c
hirsutismo, 334
osteoporosis, 2497-2498
prevención de migraña, 2593c
síndrome de Turner, 2352
vaginales, 2383, 2386
Estroma
células, factor derivado de (SDF), 372e-12c, 1235
ovárico. *Véase* Teratoma, ovárico
Estromales, tumores ováricos, 594
Estroncio, ranelato, 2503
^{89}Estroncio, tratamiento
cáncer mamario metastásico, 530
dolor óseo, 61, 474
enfermedad ósea metastásica, 119e-4
^{90}Estroncio, exposición, 263e-3c, 263e-6c
Estros, 2746-2747
Estructura (teoría de la calidad), 12e-2
Estructura familiar, 93e-4-93e-5
Estruvita, cálculos, 1871. *Véase también* Nefrolitiasis
Estudio clínico, 25-26, 43, 2025
Estudio genealógico
antecedentes familiares, 443
asesoría genética, 446, 447f
enfermedades mitocondriales relacionadas con DNA, 85e-1, 85e-2f
símbolos estándar, 438f
trastornos mendelianos, 437-438, 438f
Estudios
de asociación, 442, 442c
de ligamiento, 441-442, 442c
Estudios electrodiagnósticos, **442e-1**
conducción nerviosa. *Véase* Conducción nerviosa, estudios
electroencefalografía. *Véase* Electroencefalografía (EEG)
estudios electrofisiológicos. *Véase* Estudios electrofisiológicos
magnetoencefalografía, 442e-3, 2550
miastenia grave, 2702
miopatías, 462e-4, 462e-4c
neuropatía periférica, 2676-2677, 2677c
potenciales evocados. *Véase* Potenciales evocados
Estudios electrofisiológicos, **442e-4**
cardiacos. *Véase* Electrocardiografía (ECG)
conducción nerviosa. *Véase* Conducción nerviosa, estudios
convulsiones, 2550
electromiografía. *Véase* Electromiografía (EMG)
estudios
de onda F, 442e-5
reflejo H, 442e-5
reflejos de parpadeo, 442e-6
respuesta muscular a la estimulación nerviosa repetitiva, 442e-5-442e-6
Estupor, 1771
Eszopiclona, 191, 215
ET. *Véase* Trombocitosis, esencial (ET)
Etambutol
acción, 205e-4
dosis, 205e-4
efectos secundarios, 205e-4
deficiencia de cinc, 96e-9
gota, 2218c
neuritis óptica, 205e-4
neuropatía, 2687c
neuropatía óptica, 203
farmacología, 205e-4
infecciones por micobacterias no tuberculosas, 205e-4, 205e-8, 1131-1132, 1696
meningitis tuberculosa, 898
profilaxia para infección por MAC, 1251c
resistencia, 205e-4, 1118
TB, 205e-2c, 205e-4, 1115-1117, 1115c, 1116c
Etanercept
acción, 372e-30
artritis reumatoide, 2145, 2146c
efectos secundarios, 348c, 422, 834, 2146c, 2173
espondilitis anquilosante, 2172-2173
psoriasis/artritis psoriásica, 348c, 2177
sarcoidosis, 2211-2212
vigilancia durante el tratamiento, 2146c
Etanol
bebida. *Véase* Alcohol
intoxicación con etilenglicol, 64e-9, 319
inyección, carcinoma hepatocelular, 549
ETEC. *Véase E. coli,* enterotoxigénica (ETEC)
Ética de la virtud, 17e-2
Etidronato
hipercalcemia, 610, 2481
osteopatía de Paget, 426e-3, 426e-3c
prevención/tratamiento de la osteoporosis, 2499
Etilenglicol, envenenamiento
acidosis, 64e-9, 319
características clínicas, 473e-11c
diagnóstico, 64e-9, 1805
lesión renal aguda, 1804
mecanismos, 473e-11c
neuropatía óptica, 203
tratamiento, 64e-9, 319, 473e-11c
valoración de laboratorio, 2765c
Etinilestradiol, 334, 2382, 2391. *Véase también* Estrógenos, tratamiento
Etionamida, 205e-6, 1116c
Etoclorvinol, 203, 473e-11c
Etomidato
síndrome de Cushing, 2273, 2318
sobredosis/intoxicación, 473e-10c
ventilación mecánica, 1741
Etopósido
acción, 103e-13
cáncer
mama, 531
pulmonar, 522
testicular, 590, 591
efectos secundarios, 103e-10c, 103e-13, 590
disfunción gonadal, 103e-25
leucemia aguda, 103e-13
náusea y vómito, 103e-25
neurológicos, 1793, 2686c
enfermedad trofoblástica gestacional, 124e-5, 597
interacciones farmacológicas, 1793
sarcoma de Ewing, 119e-4
sarcomas de tejidos blandos, 119e-2
tumores de células germinales del ovario, 594
Etosuximida, 473e-10c, 2553c, 2556, 2765c
Etravirina
efectos secundarios, 1274c, 1278
estructura molecular, 1276f
infección por VIH, 1274c
resistencia, 1279f
VIH, 1278
Etretinato, 2199
Eucariotas, microbioma humano, 86e-4
Eumicetoma, 1355, 1356

EUS. *Véase* Ecografía endoscópica (EUS)
Eutanasia, 67-68, 67c
  activa involuntaria, 67c
  activa voluntaria, 67c
Eutiroideo enfermo, síndrome, 478e-3, 2286, **2299**
Evacuación, trastornos, 272
Everolimús
  acción y objetivos, 102e-5c, 103e-16f, 103e-18c, 103e-19, 1829c
  cáncer de mama, 102e-5c, 103e-19, 530
  carcinoma de células renales, 102e-5c, 579
  efectos secundarios, 102e-5c, 103e-18c, 103e-19, 103e-26, 574, 1829c, 2071
  endoprótesis farmacoactivas, 296e-2
  inmunodepresión, 1829, 1829c, 2071
  insulinoma, 569
  NET, 562, 574-575
  reducción del riesgo de cáncer de piel en receptores de trasplantes, 388
  vigilancia terapéutica, 2765c
Evidencia clínica (directorio), 25c
Evolución humana, 85e-3
Ewing, sarcoma, **119e-4**
    consideraciones genéticas, 101e-3c, 119e-4
    diagnóstico, 119e-4
    incidencia, 119e-4
    manifestaciones orales, 236
    marcadores tumorales, 473c
    tratamiento, 119e-4
Examen rectal digital, 481, 482c
Exantema. *Véanse también* Piel, trastornos/lesiones; *enfermedades específicas*
  de Boston, 1292
  eritemas exfoliativos confluyentes, 130-131c, 134
  erupciones
    maculopapulares de distribución central, 127, 128c-130c, 134
    nodulares, 132-133c, 135
    periféricas, 130c, 134
    purpúricas, 133c, 135, 999c
    pustulares, 131-132c, 134-135
    similares a urticaria, 132c, 135
    vesiculoampollares, 131-132c, 134-135
  escarlatiniforme, 362-363, 362c
  fiebre y, **25e-1**, **127**, 128c-134c, 369-370, 998
  fototóxico, 361
  glucagonoma, 569
  inducido por fármacos, 25e-2f, 103e-26, 127, 380-381, 381f. *Véase también* Enfermedad inducida por fármacos, cutánea
  morbiliforme, 340c, 362, 362c
  petequial, 999c, 1155, 1156f
  polimorfo solar, 364c, 366, 388-389
  súbito (roséola), 25e-2f, 127, 128c, 1194
  úlceras y escaras, 133-134c, 135
Exantemas acneiformes, 356, 356c
Exantemática, enfermedad, vinculada con garrapatas del sur (enfermedad de Master), 129c, 134, 1152
Exantematosa, enfermedad vinculada con garrapatas del sur, 1152
Excitación-contracción, acoplamiento, defectos genéticos, 1555c
Excitación sexual, trastorno, femenino, 330
Excitotoxicidad, 444e-8-9
Exclusión alélica, 372e-20, 710
Exemestano, 103e-15, 478
Exenatida, 2414, 2414c
Exfoliatina, 829
Exocrino, 2251
Exoftalmía, 207
Exoma completo, secuenciación, 448-449
Exones, 427
Exostosis múltiples, 101e-6c, 426e-7
Exotoxina A, 1043, 1043c
Expedientes, revisión, 25
Exploración
  clínica mamaria, 480, 481c, 524
  física
    habilidades clínicas, 1-2
    pruebas de detección, 26-27, 29c
  sensitiva, **2539**
Exposición a ruidos, 224-225, 225c
Exposómica, 6
Expresividad variable, 436-437
Expulsión del globo, prueba, 274
Exsanguinotransfusión, 636, 1386c, 1387
Exserohilum rostratum, infección, 836
Éxtasis (MDMA), 168, 300, 469e-3
Extinción (fenómeno sensitivo), 160, 180
Extramedular, síndrome, 2652
Extremidad, conservación, cirugía, 119e-2, 119e-3
Extremidades
  arteriopatía. *Véase* Enfermedad arterial de extremidades
  inferiores, elevación, dermatitis y úlceras por estasis, 346, 354c
  trastornos linfáticos. *Véase* Linfedema
  trastornos venosos
    consideraciones anatómicas, 1650
    enfermedad venosa crónica. *Véase* Venosa, enfermedad crónica
  valoración cardiovascular, 1443, 1446, 1446f
Exudado faríngeo, 150e-4c, 232
Eyaculación, 325, 327
  precoz, 325
  retrógrada, 325, 2427
Ezetimibe, 462e-19, 2448-2449, 2448c, 2453
Ezogabina, 2553c

F
F, células, 632
Fab, intercambio, en enfermedad relacionada con IgG4, 391e-3
Fabry, enfermedad, **432e-1**
    biopsia renal, 62e-7f, 1846
    consideraciones genéticas, 432e-1, 1554, 1846, 2680
    deficiencia enzimática, 432e-3c
    enfermedad cerebrovascular (apoplejía), 432e-1, 2568
    manifestaciones
      clínicas, 432e-1, 432e-3c, 1835, 1846, 2680
      cutáneas, 364c, 365, 432e-1, 436e-7f
    miocardiopatía, 1565, 1566f
    neuropatía, 2680
    patogenia, 1846
    portadores, 437, 1846
    prevalencia, 432e-1
    tratamiento, 432e-1, 1565, 1846, 2680
Facial
  debilidad/parálisis
    consideraciones anatómicas, 2647, 2647f
    esclerosis múltiple, 2663
    espasmo hemifacial, 2648
    hemiatrofia facial, 2649
    mioquimia facial, 2649
    parálisis de Bell. *Véase* Bell, parálisis
  dolor/entumecimiento, 2645-2646
  nervio
    afectación en otitis externa, 229
    anatomía, 213f, 2647, 2647f
    exploración, 2538
    imágenes, 441e-24f
    lesiones, 220, 457e-2
  reconocimiento, 182
Facticia, enfermedad
    características, 2719
    fiebre, 138
    hipoglucemia, 2434
    pérdida visual, 204
Factor
  CAMP, 969
  estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), 372e-11c
  H del complemento, 205, 1832
  inhibidor de la leucemia, 372e-11c, 455
  neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), 444e-7c
  neurotrópico derivado de las células gliales (GDNF), 444e-7
  quimiotáctico de eosinófilos de la anafilaxia (ECF-A), 372e-15c, 422
  quimiotáctico de neutrófilos (NCF), 372e-15c
Factor de crecimiento
  nervioso (NGF), 444e-7c
  queratinocitos, tratamiento, mucositis, 103e-25
  similar a insulina (IGF), en envejecimiento, 85, 94e-5
Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)
  angiogénesis tumoral, 102e-14-102e-15, 102e-14f, 102e-15f, 102e-16f
  anticuerpos, 103e-21, 103e-21c
  desarrollo renal, 332e-1
  enfermedad de las altitudes, 476e-1
  esclerosis sistémica, 2156
  genoterapaia, 91e-4
  inhibidores, 91e-4
  preeclampsia, 45
  retinopatía diabética, 2424
  tratamiento con células madre, 90e-3
Factor de crecimiento epidérmico (EGF), 400e-1c, 1912, 1913f, 2285
  receptor (EGFR), 39c, 41, 103e-16, 507, 1932. *Véase también EGFR*, mutaciones del gen
    anticuerpos, 103e-21, 103e-21c
    inhibidores
      acción, 103e-16, 103e-17c
      cáncer de cabeza y cuello, 505
      cáncer pulmonar, 103e-16, 103e-17c, 507, 521, 521c
      efectos secundarios, 103e-26, 356, 356c, 378-379
      resistencia, 103e-23
Factor de crecimiento similar a insulina I (IGF-I)
  acción, 401e-3, 401e-4
  defensa y reparación de mucosa gastroduodenal, 1913f
  efectos secundarios, 401e-4
  estructura, 400e-1
  factores que afectan las concentraciones, 401e-3
  inyectada, 401e-4
  pNET secretores, 559c, 571
  síntesis de hormona tiroidea, 2285
  vía de transducción de señal, 400e-1c
Factor de crecimiento similar a insulina II (IGF-II)
  acción, 401e-3
  gen, 439, 611
  producción ectópica, 609c, 611-612
  sarcoma, 119e-1
Factor de necrosis tumoral (TNF)
  anemia por inflamación, 630, 630f
  generación de fiebre, 124, 125f
  sarcoidosis, 2205, 2205f
  receptor-1, síndrome relacionado, 372e-8c, 1845
  receptores, 102e-8
Factor de necrosis tumoral α (TNF-α)
  angiogénesis tumoral, 102e-15
  artritis reumatoide, 2141, 2142f, 2143
  choque, 1746-1747
  depresión, 465e-4
  espondilitis anquilosante, 2170
  fiebre reumática, 2150
  fuente, sitio de acción y actividad biológica, 372e-11c
  funciones, 422
  infección por VIH, 1235
  infecciones
    micobacterianas no tuberculosas, 1129
    por *Brucella*, 194e-2
  septicemia/choque séptico, 1753
  síndrome periódico asociado al receptor del (TRAPS), 141, 422, 2213c, 2214-2215
Factor de necrosis tumoral α (TNF-α), inhibidores. *Véanse también fármacos específicos*
    artritis
      psoriásica, 2177
      reumatoide, 2145, 2146c, 2147, 2148
    contraindicaciones, 348, 2173
    efectos secundarios, 1962, 2146c, 2173
      cutáneos, 378-379, 1962
      desarrollo de anticuerpos, 1961
      graves, 348, 348c, 2146c
      infecciones, 1962, 2145, 2147, 2173

Factor de necrosis tumoral α (TNF-α), inhibidores (*Cont.*)
linfoma hepatoesplénico de linfocitos T, 1962
linfoma no Hodgkin, 1961-1962
reactivación de tuberculosis latente, 2147
síndrome periódico (TRAPS), 141, 422, 2213c, 2214-2215
enfermedad
hepática alcohólica, 2053, 2054f, 2059
intestinal inflamatoria, 1961, 2179
enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, 372e-30
espondilitis anquilosante, 2172-2173
psoriasis, 348, 348c
vigilancia durante tratamiento con, 2146c
Factor de necrosis tumoral β (TNF-β), 372e-11c
Factor de necrosis tumoral (tipo III), familia de receptores, 372e-16
Factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1)
cáncer pulmonar, 120e-2, 508
carcinoma con tumor primario desconocido, 120e-2
hipotiroidismo congénito, 2283, 2284c
Factor nuclear kappa B (NF-κB)
activador del receptor. *Véase* RANK (receptor activador de NFκB)
altos niveles, 102e-10
asma, 1674
biología de sistemas, 87e-2
defectos de activación, 420c
inhibición, 102e-6, 102e-9f
modulador esencial. *Véase* NEMO (NF-κB modulador esencial)
traslocación nuclear, 145e-5, 145e-6f
Factor transformador del crecimiento α (TGF-α)
angiogénesis tumoral, 102e-15
defensa y reparación de la mucosa gastroduodenal, 1912, 1913f
enfermedad de Ménétrier, 1932
Factor transformador del crecimiento β (TGF-β), 87e-3
desarrollo cardiaco, 265e-11
enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 1700
espondilitis anquilosante, 2170
familia de citocinas, 372e-14c
fibrosis inducida por radiación, 622
fuente, objetivo y actividad biológica, 372e-11c
hipercalcemia de neoplasia maligna, 609
hipertensión arterial pulmonar familiar, 87e-3
mutaciones, 87e-3
nefropatía diabética, 2424
preeclampsia, 45
síntesis de hormona tiroidea, 2285
vía de señalización oncogénica, 102e-11f
Factor V
deficiencia, 404, 733c, 736
inhibidores, 732, 740
pruebas de detección, 405, 406f, 2755c
Factor VII
cascada de la coagulación, 743
deficiencia, 404, 736
pruebas de detección, 405, 406f, 2755c
Factor VIII
deficiencia, 403, 404, 736. *Véase también* Hemofilia
embarazo, 735
enfermedad de Von Willebrand, 730
inhibidores, 734-735, 740
pruebas de detección, 405, 406f, 2755c
remplazo, para hemofilia, 734
Factor IX
deficiencia, 403, 404. *Véase también* Hemofilia
embarazo, 735
inhibidores, 734-735, 740
pruebas de detección, 2755c
remplazo, para hemofilia, 734
Factor X
deficiencia, 403, 404, 733c, 736
inhibidores, 740
pruebas de detección, 405, 406f, 2755c
Factor Xa, 401, 743, 752
Factor XI
deficiencia, 733c, 736
formación de coágulo de fibrina, 401, 401f
inhibidores, 736, 740
Factor XII, deficiencia, 733c
Factor XIII, deficiencia, 733c, 736
Factor(es) de la coagulación
deficiencias múltiples, 736
dependiente de vitamina K, 736, 736f
enfermedades hepatobiliares, 1998, 1998c
inhibidores, 732, 734-735, 740
septicemia/choque séptico, 1753
Factores neurotróficos, 444e-7, 444e-7c
Factors Study 2010 (GBD 2010), 9, 761
FADD (dominio de muerte relacionado con Fas), 102e-8, 102e-9f, 372e-26f
Faget, signo (bradicardia relativa), 763, 763c
Fagocito(s). *Véase también* Neutrófilo(s)
defectos de activación, 419c, 421-422
encuentros con patógenos con, 145e-5, 145e-6f
enfermedades por deficiencia inmunitaria primaria, 2104, 2105f
mononuclear. *Véase* Monocito(s)
pruebas *in vitro*, 423
supervivencia intracelular microbiana, 145e-7
Fagocitosis, 145e-5, 1105-1106
Fagofobia, 254
Fagos, 86e-4
Fagosoma, 145e-7
Falopio, trompas, cáncer, 595
Famciclovir
efectos secundarios, 215e-8
farmacología, 215e-8
herpes zóster, 215e-3c-215e-4c, 215e-8, 832c, 1186
HSV
infecciones, 215e-3c, 215e-8, 832c, 1182c, 1910
profilaxia, en infección por VIH, 1253c
meningitis viral, 893
resistencia, 215e-8
varicela, 1185-1186
Familia de receptores nucleares, 400e-1
Famotidina, 263, 727c, 1920, 1920c
FAN1, gen, mutaciones, 1855, 1861
Fanconi
anemia, 434, 664
síndrome, 320, 714, 2519
Fanconi-Bickel, síndrome (GSD tipo IX; transportador de la glucosa 2, deficiencia), 332e-7c, 433e-2c, 435e-1c, 2434-2435
Fantasma, dolor bucal, 237
Farber, enfermedad, 432e-4c
Faringitis, **231**
arcanobacteriana, 129c, 981
C. imitans, 981
C. ulcerans, 980
diagnóstico, 232-233, 232f
diferencial, 978
difteria, 978, 978f
estreptocócica
complicaciones, 233, 966
diagnóstico, 232-233, 232f, 965, 1190c
epidemiología, 965
etiología, 231
manifestaciones clínicas, 231-232, 965
tratamiento, 233, 965-966, 965c
etiología, 231, 965c, 1097
Fusobacterium, 231
GERD, 262
gonocócica, 1006, 1008, 1009c
infección por VIH, 231
mononucleosis infecciosa, 1187, 1187c
necrosante, 1097
peste, 1072-1073
viral, 965c
etiología, 231, 1202c
manifestaciones clínicas, 231
tratamiento, 233
virus coxsackie, 1292
Faringoconjuntival, fiebre, 231, 1208
Fármaco-blanco
análisis de red, 87e-3
interacción, 40-41
Fármaco(s)
administración intravenosa, 35
beneficios, 32
biodisponibilidad, 33
concentraciones plasmáticas, 33-34, 33f, 36-37, 37f
depuración/eliminación, 35
desarrollo
agentes dirigidos, 103e-6
blancos moleculares, 32
cáncer, 103e-5-103e-6, 103e-6f
sistemas biológicos, 87e-2-87e-3
determinantes genéticos de la respuesta, **38**
disposición. *Véase* Fármaco(s), metabolismo
distribución, 34-35
efectos adversos. *Véanse* Fármacos, reacciones adversas; Enfermedad inducida por fármacos
eliminación, 35
errores de medicación, 3
falta de eficacia, 36
fijos, exantemas, 381, 382f
hora del día, 194
indicaciones, 32
interacciones. *Véase* Fármacos, interacciones
metabolismo
efecto de primer paso, 33-34, 33f, 934
enzimas, 935
metabolitos activos, 35
microbiota intestinal, 86e-7
variaciones genéticas, 38-41, 38f, 39c
múltiples, abuso, 469e-5. *Véase también* Sustancias, consumo, trastornos
nuevos, sesgos en la ciencia, 13e-4
prescripción, uso en Estados Unidos, 377
productos de liberación
lenta, 33
sostenida, 33
relaciones de dosis/respuesta, 32, 32f
riesgos, 32
selección de dosis, **36**
semivida, 34, 35f
sobredosis. *Véase* Intoxicación/sobredosis farmacológica
vigilancia terapéutica, 2764c-2766c
Farmacocinética, 31, **33**
absorción de fármacos, 33-34
antibacterianos, 934-935, 935f
conceptos, 34
distribución farmacológica, 34-35
eliminación farmacológica, 35
interacciones, 41-43, 42c
metabolitos farmacológicos, 35
riesgo alto, 35-36
Farmacodinámica
antibacterianos, 935, 935f
definición, 31
principios, 36
Farmacogenéticos, 31, 425
estudios con gen candidato, 38, 38f
inhibidores plaquetarios, 277, 277c, 742-743, 743c
práctica clínica, 41
Farmacogenómica
definición, 32, 427
estudios de relación con genoma completo, 38-39, 39c
práctica clínica, 445, 451
vascular, 265e-4-5
Farmacología, **31**
clínica, 31
consideraciones globales, 32
determinantes genéticos de respuesta a fármacos, 38
enfermedades que afectan la concentración y respuesta farmacológicas, 37
Fármaco-receptor, interacción, 36
Fármacos, dosis
ancianos, 38
concentración plaquetaria como guía del tratamiento, 35
dosis
de acumulación, 35, 35f
de mantenimiento, 36

hepatopatías, 37
insuficiencia cardiaca y estado de choque, 37
intervalos de dosis, 34
nefropatías, 37
selección, 36-37
Fármacos, interacciones, 36, **41**
ancianos, 77-78
farmacocinéticas, 41-43, 42c
hierbas/suplementos dietéticos, 14e-4, 14e-4c
infección por VIH, 798
no mediadas por cambios en la eliminación de medicamentos, 43
Fármacos, reacciones adversas, **43**. *Véanse también* Enfermedad inducida por fármacos; *fármacos específicos*
clasificación, 43
diagnóstico, 44
envejecimiento, 77-78
hepatotoxicidad idiosincrásica, 2023
identificación, 32
incidencia, 43
mecanismos inmunitarios, 44
tratamiento, 44
Fármacos inyectados, consumidores
botulismo por herida, 988
endocarditis, 816, 817c, 819, 958
infección por VIH, 1220c, 1222, 1285
infecciones por *Candida*, 836
septicemia/choque séptico, 1757c
tétanos, 984
Farnesil transferasa, inhibidores, 102e-4f
Farnesoide X, receptor, 2076
Fas, dominio de muerte relacionado (FADD), 102e-8, 102e-9f, 372e-26f
FAS, gen, mutaciones, 101e-6c
Fas, ligando, 102e-8
Fasciculación, potenciales, EMG, 442e-4
Fasciculaciones, 154, 154c, 262e-5
Fasciculus Medicinae, 2f
Fasciola, 2747
Fasciola/fascioliasis. *Véase también* Trematodos biliares (hepáticos)
diagnóstico, 245e-2c, 245e-5c, 245e-6c, 765c
epidemiología, 245e-2c, 765c, 1428-1429
hospedador, ciclo de vida, 245e-2c
manifestaciones clínicas, 1429
tratamiento, 246e-13, 1428c
Fasciolopsis buski, 245e-2c, 1428c, 1429. *Véase también* Trematodos, intestinales
Fascitis
difusa con eosinofilia, 376
eosinofílica, 376, 664, 2165
necrosante
etiología, 780c, 783, 828c, 830, 968, 1099, 2199
fisiopatología, 830-831, 968
imagen, 831f
manifestaciones clínicas, 783, 831, 968, 2199
tratamiento, 780c, 832-833, 832c, 965c, 968
palmar, 2247
plantar, 2249-2250
Fase blástica, CML, 693-694
Fase de sueño y vigilia, trastorno por retraso, 193
FASL, gen, mutaciones, 101e-6c
fat, gen, 415e-4, 415e-4c
Fatiga, **151**. *Véase también* Fatiga crónica, síndrome
cirrosis biliar, 2061
consideraciones globales, 152
contra somnolencia, 188
cuidado de salud, errores, y, 12e-1
definición, 151-152, 462e-1
diagnóstico diferencial, 152-153
enfermedad hepática, 1991
epidemiología, 152
esclerosis múltiple, 2663, 2672
estudio del paciente, 153
etiología, 63, 152
fibromialgia, 2238
hepatitis crónica, 2033, 2041
inducido por radiación, 103e-4
insuficiencia cardiaca, 1503
miastenia grave, 2701
miopatías, 462e-1-462e-2
paciente terminal, 63-64, 69c
pronóstico, 153
sarcoidosis, 2209
tratamiento, 64, 153
valoración, 62, 464e-2f
Fatiga crónica, síndrome, **464e-1**
características clínicas, 464e-1, 2199
comparado con enfermedad de Lyme, 1152
definición, 464e-1
diagnóstico, 464e-1c, 464e-2, 464e-2f
epidemiología, 464e-1
etiología, 464e-1, 464e-1c
fisiopatología, 464e-1-464e-2
infección por EBV, 1188
pronóstico, 464e-3
tratamiento, 464e-2-464e-3
Fatigabilidad, 152, 154
Favismo, 655, 656f, 657c
Fazio-Londe, síndrome, 2636
FBHH (hipercalcemia hipocalciúrica familiar benigna). *Véase* Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH)
FBN1, gen, mutaciones, 2513
Fc, receptores. *Véase* Ig, receptores Fc
FCAS (síndrome autoinflamatorio familiar por frío), 372e-8c, 2213c, 2215
FCGRIIA, gen, mutaciones, 2125
FDH (hipertiroxinemia disalbuminémica familiar), 2286, 2286c
Febril, síndrome, 372e-8c
Febuxostat, 431e-5, 1871, 2235
Fecal, prueba inmunoquímica, 481c, 482
Fecalitos apendiculares, 1987, 1988f
FECH, gen, 2523c
mutaciones, 2521
Fechtner, síndrome, 729
Fecundidad, tasas, 93e-1-93e-2
Felbamato, 473e-10c, 2553c, 2765c
Felodipina
cardiopatía isquémica, 1589, 1589c
efectos secundarios, 1589c
fenómeno de Raynaud, 1649
insuficiencia cardiaca, 1513
Felty, síndrome, 411, 418, 2138
Feminización
testicular, síndrome. *Véase* Andrógenos, síndrome por insensibilidad (AIS)
varón, paraneoplásico, 609c
Femoral, arteria
intervención percutánea para oclusión, 296e-5, 296e-6f
PCI, acceso, 296e-1
pulso, en insuficiencia aórtica, 1536-1537
Femoral-femoral, derivación, 1645
Femoral-poplítea, enfermedad arterial, 1643. *Véase también* Arteria periférica, enfermedad
Fémur
fractura atípica, 2501, 2501f
pigmentación ocronótica, 436e-7f
FeNa (excreción fraccional de sodio), 1807
Fenacetina, 477c, 575, 577, 1856c, 1861
Fenazopiridina, 473e-11c, 867
Fenciclidina (PCP)
acciones, 465e-5c, 469e-4
efectos secundarios, 469e-4, 2199
sobredosis/intoxicación con, 469e-4, 473e-3, 473e-6
Fendimetrazina, 2396
Fenelzina
cefalea persistente diaria nueva, 111
depresión, 2710c
efectos secundarios, 2593, 2710c
prevención de migraña, 2593
sobredosis/intoxicación con, 473e-8c
Fenfluramina, 2199, 2711c
Fenformina, 34c, 644c
Fenilacetato, 434e-5
Fenilalanina, trastornos del metabolismo, 434e-2c
Fenilbutazonas, 42c, 678
Fenilcetonuria
detección, 434e-1
factores ambientales, 437
manifestaciones clínicas, 357c, 434e-1, 434e-2c
materna, 434e-1
prevalencia, 434e-1
tratamiento, 434e-1
Fenilefrina
choque neurógeno, 1750
rinitis alérgica, 2122
sobredosis/intoxicación, 473e-8c
Fenilpropanolamina, 3, 473e-8c
Fenobarbital
efectos secundarios, 352, 2554c
epilepsia, 2554c
interacciones farmacológicas, 43, 246e-3c, 246e-5c, 246e-6c, 2554c
sobredosis/intoxicación con, 473e-10c, 2765c
vigilancia terapéutica, 2765c
Fenocopia, 40, 436
Fenofibrato, 431e-5, 2448c, 2453
Fenogreco, 404c
Fenol, exposición, 279
Fenoprofeno, 91c
Fenotiazinas
disnea, 62
efectos secundarios
cardiacos, 273e-4, 1467c
cutáneos, 349, 353, 379, 389c
enfermedad relacionada con calor, 479e-1
hipotensión ortostática, 146
hipotermia, 478e-1
oculares, 206
Fenotipo, 435, 437
mutador, 101e-2
Fenotoxicidad, 91e-2c
Fenoxibenzamina
congelación, 478e-4c
disfunción vesical, 2672
hipertensión, 1624c, 2330-2331
Fentanilo
dolor, 91c, 92
efectos secundarios, 2640c
transdérmico, 92
ventilación mecánica, 1741
Fentermina, 2396, 2453
Fentermina/topiramato (PHEN/TPM), 2396, 2397c, 2453
Fentolamina
crisis adrenérgica, 1627
edema pulmonar por grandes altitudes, 476e-3
emergencias hipertensivas, 1627c
exposición a un agente nervioso, 262e-5c
síndrome de Irukyji, 2739
sobredosis/intoxicación simpatomimética, 473e-8c
Feocromocitoma, **2329**
carcinoma de células renales y, 578
consideraciones genéticas, **2329**
distribución de mutación, 2334-2335, 2334f
RET, gen, mutaciones, 1619, 1620c
definición, 2329
diagnóstico, 2329-2330, 2330c, 2341f, 2342
diferencial, 2330
durante embarazo, 2331
epidemiología, 2329
etiología, 2329
familiar, 1619, 2334
maligno, 2331
manifestaciones clínicas, **2329**
cardiacas, 254, 290e-1c, 290e-3, 1563
frecuencia de aparición, 2330c
hipertensión, 1613, 1620c
síndromes paraneoplásicos, 610
sobreactividad simpática, 2342, 2643
marcadores tumorales, 473c
neurofibromatosis, 1619, 1620c, 2331-2332, 2331f, 2343
patogenia, 2329, 2330f
síndrome
de paraganglioma, 2332, 2333f
de Von Hippel-Lindau, 2332, 2333f
síndromes MEN, 1619, 1620c, 2332, 2332f, 2342
tratamiento, 1619, 2330-2331
Feohifomicosis, 1355
Feomelanina, 388
FERMT3, gen, mutaciones, 419

Ferriman y Gallwey, escala de hirsutismo, 332, 333f
Ferritina
  formación, 625
  sérica, 393
    anemia hipoproliferativa, 398, 630c
    anemia microcítica, 628c
    depósitos de hierro, 628c
    estados ferropénicos, 627f, 630c
    factores que afectan, 397
    hemocromatosis, 2516f, 2517, 2517c
    hepatopatía alcohólica, 2517c
    normal, 397, 627f, 628, 628c, 2760c
Ferroportina, 626
Fertilización *in vitro* (IVF), 444, 2360, 2389
Fesoterodina, incontinencia urinaria, 81
Fetal, espectro del trastorno alcohólico, 2725
Fetoproteína α (AFP)
  cáncer testicular, 588
  carcinoma
    hepatocelular, 546
    primario de origen desconocido, 120e-1, 120e-2c
  marcador tumoral, 473c
  producción ectópica, 608
FEV_1 (volumen espiratorio forzado en 1 s), 306e-5f, 306e-6
FFA (ácidos grasos libres), 265e-10
FFI (insomnio familiar letal), 191, 453e-1c, 453e-4
FGF23 (factor 23 de crecimiento de fibroblastos), 333e-3, 612, 1815
FGF8, gen, mutaciones, 2364c
FGFR1
  eosinofilia, 135e-8
  mutaciones del gen
    cáncer pulmonar, 507c, 509
    eosinofilia, 135e-7, 135e-7c
    hipogonadismo hipogonadotrópico, 2363, 2364c
FGFR2, gen, mutaciones, 435
FGFR3, gen, mutaciones, 426e-7, 2512
FGFR23, gen, mutaciones, 2458
FHH. *Véase* Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH)
Fialuridina, 2025
Fibra alimenticia
  cáncer, 476
    colorrectal, 538
  síndrome de colon irritable, 1969
Fibras rojas rasgadas, 462e-15
Fíbrico, ácido, derivados (fibratos)
    efectos secundarios, 462e-19, 462e-20c, 2447, 2448c
    hipertrigliceridemia, 2447, 2448c
    síndrome metabólico, 2453
Fibrilación, potenciales, EMG, 155, 442e-4, 442e-4f
Fibrilación auricular (AF), **1485**
  apoplejía, 1485c, 1488, 2564, 2567c, 2570
  características clínicas, 1485-1486
  cartografía de válvula pulmonar por CT, 271e-10f
  disfunción del nódulo SA, 1468
  ECG, 278e-9f, 278e-10f, 278e-11f, 1487f
  edema pulmonar, 1763
  epidemiología, 1486
  estenosis mitral, 1539
  factores de riesgo, 1486
  inicio temprano, 436c
  insuficiencia cardiaca, 1514
  mecanismo, 273e-2, 273e-3c
  miocardiopatía hipertrófica, 1570
  palpitaciones, 254
  paroxística, 1486, 1486f
  persistente, 1486, 1486f
  preexcitadas, 1482, 1483f
  síncope, 1487, 1487f
  tirotoxicosis, 2294
  tratamiento, **1487**
    ablación con catéter y quirúrgica, 1489
    cardioversión y anticoagulantes, 1487
    control de la frecuencia, 1488
    control del ritmo, 1488-1489
    prevención de apoplejía, 1485c, 1488, 2566c
Fibrilarina, 372e-24c, 2157c
Fibrilina, agregados, 2507
Fibrina, 402, 725, 745, 746f
  coágulo, 401, 401f
  productos de degradación, 737
Fibrinógeno
  deficiencia, 404, 733c
  funciones, 402, 746f
  productos de degradación, 402, 402f, 407
Fibrinólisis
  aterosclerosis y, 8-9
  DIC, 737, 737f
  regulación, 402-403, 402f
  trombosis y, 744
Fibrinolíticos, **757**
  acción, 757f, 758
  alteplasa. *Véase* Alteplasa (rtPA)
  anistreplasa, 758
  contraindicaciones, 1605, 1636
  desarrollo, 759-760
  efectos secundarios, 1605
  embolia pulmonar, 1636
  estreptocinasa. *Véase* Estreptocinasa
  indicaciones, 757
  infarto miocárdico, 1604f, 1605
  isquemia aguda de extremidades, 1646
  reteplasa. *Véase* Reteplasa
  tenecteplasa. *Véase* Tenecteplasa
  urocinasa, 758-759
Fibroblastos, 102e-3
  factor básico de crecimiento (bFGF), 102e-14, 102e-15f, 1912, 2265
  factor 19 de crecimiento (FGF-19), 268
  factor 23 de crecimiento (FGF-23), 333e-3, 1815, 2455, 2458
Fibrocistina/poliductina, 1851f, 1853
Fibrodisplasia osificante progresiva, 426e-7c, 426e-8
Fibroelastoma papilar, 289e-2
Fibrogénesis imperfecta ósea, 426e-6
Fibroides uterinos (leiomioma), 596
Fibromas
  cardiacos, 270e-24, 270e-24f, 289e-2
  ováricos, 594
  síndromes paraneoplásicos, 609c
Fibromatosis gingival idiopática familiar, 237
Fibromialgia, **2238**
  consideraciones genéticas, 2239-2240
  definición, 2238
  diagnóstico, 2239, 2239c
    diferencial, 462e-2, 1152, 2239, 2239c
  epidemiología, 2238
  estudio del paciente, 2240
  fisiología, 2240
  infección por VIH, 1261
  manifestaciones clínicas, 2199, 2221, 2238-2239, 2238f
  punto sensible, valoración, 2238, 2238f
  síndromes superpuestos, 2239
  tratamiento, 2240, 2240c
Fibronectina, 145e-3, 372e-24c
  proteína de unión a, 817
Fibroquística, enfermedad mamaria, 526
Fibrosis
  endomiocárdica, 1567-1568
  esclerosis sistémica, 2157
  masiva progresiva, 1690
  miocardio, radiación, 621
  pulmonar. *Véase* Fibrosis pulmonar
  retroperitoneal, 391e-1c, 391e-2
  sistémica nefrógena, 270e-9, 440e-5
  vías respiratorias, en asma, 1674
Fibrosis pulmonar
  bronquiectasia, 1694
  como consecuencia tardía de cáncer/tratamiento de cáncer, 621
  disnea, 47e-1c, 47e-4
  esclerosis sistémica, 2157-2158, 2158f
  fisiopatología, 306e-3, 1709f
  idiopática. *Véase también* Neumopatías intersticiales (ILD)
    hallazgos histológicos, 1711
    imágenes, 308e-7f
    manifestaciones clínicas, 1711
    patogenia, 1709f
    trasplante pulmonar, 320e-1c
    tratamiento, 1712
  inducida por radiación, 103e-4
  relacionada con
    bleomicina, 621
    quimioterapia, 103e-8, 103e-13
  valores de función pulmonar, 306e-5, 306e-5f
Fibrosis quística (CF), **1697**
  bronquiectasia, 1695
  características clínicas
    gastrointestinal, 269, 1697
    hemoptisis, 245
    hepática, 367e-2, 1697, 2062
    otros órganos o sistemas, 1697
    pancreáticos, 1697
    respiratorias, 1697
    sinusitis, 226
  consideraciones genéticas
    mutación del gen *CFTR*, 145e-5, 429f, 435, 480e-5, 1697-1698, 1698f
    ventaja heterocigota, 442
  deficiencia de vitamina E, 96e-8
  diagnóstico, 1699
  fiebre tifoidea resistente, 145e-3
  incidencia, 1699
  infecciones
    Aspergillus, 1686
    micobacterias no tuberculosas, 776-777, 1128
    P. aeruginosa, 145e-4f, 145e-5, 1044
    transmisión, 776-777
  patogenia
    autoantígenos, 372e-24c
    deficiencia de CFTR, 1697, 1698f, 1700v
    inflamación y remodelación pulmonares, 1697
    inmunodeficiencias, 375e-2
    resistencia al flujo del aire, 306e-3
  pruebas genéticas, 443, 450c
  radiografía torácica, 308e-11f
  tratamiento
    corrección del defecto *CFTR*, 1699
    efectividad, 1700
    intervenciones tempranas, 450c
    ivacaftor, 1699
    terapéutica orientada a secuelas, 1699
    trasplante pulmonar, 320e-1c, 320e-2
    tratamientos moleculares personalizados, 1699
Fick, método, determinación de gasto cardiaco, 1462-1463
Fidaxomicina, 860, 860c
Fiebre, **123**. *Véanse también* Enfermedad febril aguda; Fiebre de origen desconocido(FUO)
  central, 1773
  cinco días. *Véase* Trincheras, fiebre
  coma, 1773
  contra hipertermia, 124
  cuadripléjica, 2660
  de patos, 1681c
  del valle. *Véase Coccidioides*, infecciones
  deshidratación, 95e-1
  emanaciones de metales, 1692
  embarazo, 50
  enfermedad autoinmunitaria/autoinflamatoria, 126, 126c
  estudio del paciente, 125
  exantema y, **25e-1**, **127**, 128c-134c, 369-370, 998. *Véase también* Exantema
  exantemática
    astrakán, 1157
    israelí, 1157
    japonesa, 1157
    mediterránea, 128c, 782, 1155c, 1157
  facticia, 138
  fiebre reumática, 2152
  fraudulenta, 138
  garrapatas del Colorado, virus, 1306c, 1319
  hiberniana familiar. *Véase* TRAPS (síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral α)
  hipotalámica, 124
  hipoxia y, 248
  manchada de la isla Flinders, 1157

manchada transmitida por pulgas, 1155c
mialgia y, 1312c, 1317-1319
ondulante. *Véase Brucella*, infecciones
patogenia, 124-125, 125f
Pel-Ebstein, 126
quebrantahuesos. *Véase* Fiebre del dengue
recaída. *Véase* Fiebre recurrente
recurrente, 126, 139-140, 140c. *Véase también* Fiebre recurrente hereditaria, síndromes
relacionada con transfusión, 138e-4-138-5
reumática aguda. *Véase* Fiebre reumática
tratamiento, 126
con anticitocinas, 125
viajeros que regresan, 801-802, 802c
Fiebre amarilla, 8, 1307c, 1322-1323
vacuna
contraindicaciones, 798
efectos adversos, 795
receptor de trasplante, 929
viajeros, 794-795, 795c
Fiebre de origen desconocido (FUO). *Véase también* Enfermedad febril aguda
consideraciones globales, 136, 136c
definición, 135
diagnóstico diferencial, 136-138
estudio del paciente, 139f
fiebre recurrente, 139-140
gammagrafía, 140
PET, 140-141
pruebas diagnósticas de etapa avanzada, 141
pruebas diagnósticas de primera etapa, 138-139
etiología, 135-136, 136c
pronóstico, 142
recurrente, 140c
tratamiento, 141
Fiebre del dengue
cambio climático, 151e-4, 151e-5f, 151e-6f, 151e-8, 151e-8f
características clínicas, 129c, 362, 783, 1319
diagnóstico, 1319
epidemiología, 151e-4, 151e-5f, 151e-8, 151e-8f, 783, 1318-1319
prevención, 796
severa, 783, 1322
viajeros que regresan, 802, 802c
Fiebre entérica (tifoidea)
características clínicas, 129c, 1050-1051, 1051f
comparada con infección por *Brucella*, 194e-2
consideraciones globales, 1050, 1050f, 1052
diagnóstico, 1051
epidemiología, 1050, 1050f
etiología, 1050
manifestaciones cutáneas, 25e-3f, 362, 362c, 1051f
patogenia, 1049
prevención y control, 1052-1053
resistencia, 145e-3
resistente a múltiples fármacos, 1050, 1052, 1052c
tratamiento, 1052, 1052c
Fiebre hemorrágica
con síndrome renal, 1321
Crimea-Congo, virus, 1308c, 1321
viral. *Véase* Fiebres hemorrágicas virales
virus argentino, 1320
virus boliviano (Machupo), 1320
Fiebre manchada de las Montañas Rocosas (RMSF)
diagnóstico, 1156-1157
diferencial, 888, 1156
epidemiología, 1154, 1155c
etiología, 780c, 782
fulminante, 1156
manifestaciones clínicas, **1155**, 1155c
cambios ECG, 1561
cutáneas
características, 130c
cutáneas, 888
evolución, 134, 782, 888, 1155
exantema petequial, 25e-4f, 76e-9f, 782, 1155, 1156f
púrpura, 369
septicemia, 1754
patogenia, 1154-1155
prevención, 1157
tratamiento, 780c, 782, 1157
Fiebre mediterránea familiar, **2212**
actividad de inflamasoma, 372e-8c
ascitis, 287
consideraciones genéticas, 2212-2213, 2213c
diagnóstico, 2214
diferencial, 2214
interleucina 1, 422
intervenciones tempranas, 450c
manifestaciones clínicas, 2213-2214, 2213c
amiloidosis, 723, 1845, 2214
artritis, 2213
crisis agudas, 2213-2214
cutánea, 2214
dolor abdominal, 105, 106c, 2213
patrón/duración, 126, 2213-2214
prueba genética, 450c, 2214
tratamiento, 141, 723, 2213c, 2214
Fiebre Q
aguda, 1155c, 1161
consideraciones globales, 1161
crónica, 1162
diagnóstico, 2658, 1162
epidemiología, 1155c, 1161
etiología, 1155c, 1161
manifestaciones clínicas, 137, 152e-3c, 1561
periodo de incubación, 152e-3c
prevención, 152e-3c, 1162
síndrome de fatiga , 1161
tratamiento, 152e-3c, 1162
vacuna, 1162
veteranos de guerra, 152e-3c, 152e-8
Fiebre recurrente
consideraciones globales, 1146
diagnóstico, 152e-5c, 1147-1148, 1148f
epidemiología, 1146
etiología, 1146, 1146c
manifestaciones clínicas, 126, 152e-5c, 167e-1-167e-2, 1147
patogenia, 1146-1147
periodo de incubación, 152e-5c
prevención, 1149
pronóstico, 1148-1149
transmitida por piojo, 1146
tratamiento, 152e-5c, 1148, 1148f
veteranos de guerra, 152e-5c
Fiebre recurrente hereditaria, síndromes
consideraciones genéticas, 2213c
enfermedad inflamatoria multisistémica, inicio neonatal, 2215
fiebre mediterránea familiar. *Véase* Fiebre mediterránea familiar
hiperinmunoglobulinemia D con síndrome febril periódica, 2215
manifestaciones clínicas, 2213c
Muckle-Wells, síndrome. *Véase* Muckle-Wells, síndrome (MWS)
síndrome inducido por frío autoinflamatorio familiar, 372e-8c, 2215
síndrome periódico relacionado con receptor de factor de necrosis tumoral α, 141, 422, 2214-2215
tratamiento, 2213c
Fiebre reumática, **2149**
complicaciones cardiovasculares
consideraciones globales, 16, 964, 964f, 1501, 2149
diagnóstico, 2151, 2151c, 2151f
disfunción de nódulo SA, 1467, 1467c
ecocardiografía, 2151, 2151c, 2151f, 2154v
enfermedad de válvula aórtica, 1529
estenosis mitral, 51e-6, 1539, 2151, 2154v. *Véase también* Estenosis mitral
insuficiencia cardiaca, 2153
patogenia, 2149-2150, 2150f
pericarditis, 1575
profilaxia antitrombótica, 2566c
consideraciones
genéticas, 2150
globales, 1528-1529, 2149
diagnóstico, 2151c, 2152, 2152c, 2153c
epidemiología, 2149, 2150f
etiología, 129c
infección por estreptococo del grupo A, 233, 2152
inmunopatología, 372e-24c, 377e-1, 2150
manifestaciones clínicas, 129c, 2150
afectación articular, 837, 2151
corea, 2151-2152, 2153
eritema marginado, 129c, 134, 356, 2152
fiebre, 2152
nódulos, 364, 2152
patogenia, 2149-2150, 2150f
prevención, 2153-2154, 2154c
pronóstico, 2153
tratamiento, 2152-2153
Fiebres hemorrágicas virales, **1320**. *Véanse también enfermedades específicas*
bioterrorismo, 261e-8
diagnóstico, 261e-5c, 1320
epidemiología, 133c, 783
erupción, 135
etiología, 782-783, 1320-1323
manifestaciones clínicas, 133c, 261e-5c, 261e-8, **782**, **1320**
patogenia, 1320
prevención, 261e-5c, 261e-8
tratamiento, 215e-6, 261e-5c, 261e-8
FIHP (hiperparatiroidismo aislado familiar), 2340
Filadelfia, cromosoma
AML, 83e-1
CML, 101e-3, 101e-4f, 687-688, 688f, 689
respuesta farmacológica y, 39c, 41
Filagrina, 344
Filárica, signo de la danza, 1419
Filariosis linfática, **1417**
diagnóstico, 152e-6c, 245e-3c, 245e-6, 245e-6c, 1418-1419
diferencial, 1419
epidemiología, 1417, 1418c
manifestaciones clínicas, 152e-6c, 837, 1417-1418, 1418f, 1419f, 1654
patología, 1417
periodo de incubación, 152e-6c
prevención y control, 1420
tratamiento, 152e-6c, 246e-8, 837, 1419-1420
veteranos de guerras, 152e-6c
Filogenética
diversidad, 86e-4-86e-5
molecular, 86e-2
Filogenético
análisis, 86e-1c
árbol, 86e-1c
Filoquinona, 96e-8. *Véase también* Vitamina K
Filotipo, 86e-1c, 86e-2
Filovirus
consideraciones globales, 782
estructura, 214e-2c, 214e-3f, 1323
expresión y replicación génicas, 214e-4
filogenia/evolución, 1324f
genoma, 1323
taxonomía, 1323f
Filovirus, infecciones. *Véanse también* Ébola, virus; Ébola, enfermedad; Marburg virus, enfermedad
complicaciones, 1328
control y prevención, 1328-1356
diagnóstico, 1328
manifestaciones clínicas, 1327-1328, 1327c
patogenia, 1326-1327
pronóstico, 1328
tratamiento, 1328
Filtración glomerular, tasa (GFR)
creatinina sérica y, 290-291
declinación relacionada con la edad, 1812
embarazo, 46
enfermedad renal, 290-291
reducida, 290-291
regulación, 332e-2-332e-3, 1800, 1801f
valoración, 290-291, 1812, 1813c
Filtro en vena cava inferior, 613, 1636
Filtros solares
exantema polimorfo solar, 389
ingredientes, 391c
medusas, 2739

Filtros solares (*Cont.*)
prevención
cáncer cutáneo, 476
melanoma, 494
resistencia al agua, 391
SLE, 2130c
SPF, 391
FIM (medición de la independencia funcional), 78c
Fimbrias. *Véase* Pili (fimbrias), bacterianos
Finasterida
alopecia androgénica, 355c
cáncer prostático, prevención, 478, 580
hirsutismo, 335
vías urinarias bajas, síntomas, 7e-4
Fingolimod, 2669-2670, 2669c
Finkelstein, signo/prueba, 2220-2221, 2248
FISH. *Véase* Hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH)
Fisher, síndrome, 41e-1v, 209
Física, actividad
energía necesaria, 95e-1. *Véase también* Ejercicio
prolongar la vida independiente, 94e-7
Fisiología, 87e-1
Fisioterapia
lumbalgia, 120
torácica, 1696, 1699
vértigo, 151c
Fisostigmina
envenenamiento por hongos/plantas, 473e-9c
sobredosis
anticolinérgicos, 473e-5, 473e-8c, 1776
belladona alcaloide, 473e-8c
sobredosis/intoxicación con, 473e-10c
Fístula(s). *Véase también* Fístulas arteriovenosas
anal, 1111, **1978**
aortocólica, 277
aortointestinal, 277
arteria coronaria, 1523
arteriovenosa coronaria, 1523
cavernosa carotídea, 207
enterocólicas, 268
hepatobronquial, 1365
pancreatopleural, 2095f
perilinfática, 220
traqueoesofágica, 401e-1, 401e-1c, 533
vesícula biliar, 2081
Fístulas arteriovenosas
acceso de la diálisis, 1823
adquiridas, 1647
características clínicas, 367, 1647
congénitas, 1647
coronaria, 1523
diagnóstico, 1647
durales, 2586
pulmonares, cianosis, 249
tratamiento, 1647
Fisura(s), anal, **1978**
Fitohemaglutinina (PHA), 83e-1
Fitz-Hugh-Curtis, síndrome (perihepatitis), 877, 1169
Fitzpatrick, piel, tipos, 386, 386c
Flacidez, 154
Flagelos
de bacterias, 145e-2f, 145e-3, 145e-5
P. aeruginosa, 1043, 1043c
FLAIR. *Véase* MRI, recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR)
Flatos/flatulencia, 285, 1945, 1965-1966
Flavivirus
consideraciones globales, 782
estructura, 214e-2c, 214e-3f
expresión y replicación génicas, 214e-4
reservorios y vectores, 1305, 1306-1307c
Flavivirus, infecciones
distribución geográfica, 1311-1312c
encefalitis de San Luis, 1315
encefalitis japonesa, 1315
encefalitis viral transmitida por garrapatas, 1315-1316
fiebre amarilla, 8, 1322-1323
fiebre de dengue. *Véase* Fiebre del dengue
fiebres hemorrágicas virales, 1322-1323
síndromes clínicos, 1306-1307c
virus del Nilo occidental. *Véase* Virus del Nilo occidental, infección
Flavoenzimas, 96e-3
Flavonoides, **96e-6**
Flavopiridol, 102e-4f
Flebectasia, corona, 1651
Flebectomía por punción, 1653
Flebotomía
CHD cianótico, 1523
eritrocitosis, 612
hemocromatosis, 367e-2, 2518
hemoglobinopatías, 637
policitemia, 400, 674
porfiria cutánea *tarda*, 367e-3, 390, 2530
Flebovirus, 1305, 1309-1310c
infecciones
fiebre por flebótomo, 1310c, 1318
fiebre del valle de Rift. *Véase* Valle Rift, fiebre
síndrome de trombocitopenia con fiebre grave, 1322
virus Punta Toro, 1318
virus Toscana, 894
Flecainida
acción, 273e-6c
arritmias, 1480c
ventriculares, 1498
dosis, 1480c
efectos secundarios, 1480c, 1489
farmacología, 1480c
fibrilación auricular, 1489
metabolismo, 34c
taquicardia
auricular focal, 1479
de reentrada del nódulo AV, 1480
vigilancia terapéutica, 2765c
Flemón, 236
Flexible, sigmoidoscopia. *Véase* Sigmoidoscopia
FLI1, gen, mutaciones, 101e-3c, 119e-4
FLNC, gen, mutaciones, 135e-1
Flotadores, 204
Floxuridina, 2023
FLT3-ITD, gen, mutaciones, 679, 680, 680c, 685
FLT3-KTD, mutación, 680c
Flucitosina
acción, 1331
efectos secundarios, 417, 1331
endocarditis por *Candida*, 824
endoftalmitis por *Candida*, 1345
indicaciones, 1331
infecciones por *Cryptococcus*, 899
meningitis criptocócica, 1264, 1331, 1341
pruebas de susceptibilidad, 150e-8
Flucloxacilina, 822c, 937, 2023
Fluconazol
efectos secundarios, 246e-3c, 727c, 1330
embarazo y lactancia, 246e-3c
indicaciones, 1330
infecciones por
Blastomyces, 1338, 1339c
Candida, 233
abscesos hepáticos, 851
candidosis bucofaríngea, 233, 487
diseminadas, 1344c
endocarditis, 1345
esofagitis, 1344c, 1910
vías urinarias, 868
vulvovaginales, 873c, 875, 1332, 1344c
Coccidioides, 899, 1336
Cryptococcus, 899, 1264, 1341
Malassezia, 1357
interacciones farmacológicas, 34c, 246e-3c
leishmaniosis cutánea, 1393
neutropenia febril, 491
pruebas de susceptibilidad, 150e-8
tiña versicolor, 350
uso profiláctico
infección por VIH, 1252-1253c
infecciones micóticas, 1330
infecciones por *Candida*, 1345
infecciones por *Cryptococcus*, 1341
receptores de trasplante, 139e-4, 139e-4c
ventajas, 1330
Fludarabina
acción, 103e-14
CLL, 703
efectos secundarios, 103e-11c, 103e-14, 103e-25, 488, 607, 607c
macroglobulinemia de Waldenström, 718
preparación de HSCT, 139e-2
Fludrocortisona
hipotensión ortostática, 146, 2617, 2644
insuficiencia suprarrenal, 2326
prueba de supresión, 2319
SIADH, 2282
síncope, 145
taquicardia ortostática postural, síndrome, 1477
Flufenazina, 2722c
Fluidoterapia
cetoacidosis alcohólica, 319
cetoacidosis diabética, 318
choque hipovolémico, 1749
diarrea, 267
DKA, 2419
estreñimiento, 61
HHS, 2420
hipercalcemia, 314, 2480c
hipovolemia, 298
prevención de nefropatía inducida por contraste, 1461
septicemia/choque séptico, 1757
Flujo
laminar, habitaciones, pacientes neutropénicos, 492
pulmonar, límite, 306e-2
sanguíneo
cerebral, 1615, 1627, 1778, 1778f
coronario, 1579
Flujo-volumen, curva, 306e-3f, 306e-6, 1675, 1675f
Flumazenilo, tratamiento de sobredosis de opiáceos, 468e-3
Flunarizina
cefalea hípnica, 2598
efectos secundarios, 2594c, 2611
prevención de migraña, 2593, 2594c
Flunitrazepam, 469e-5, 473e-10c
Fluoración, 236
Fluorocitosina, 431e-6
Fluorocromo, tinciones, 150e-2
Fluorodesoxiuridina, 431e-6
Fluoroquinolonas
absorción, 205e-6
acción, 931c, 932-933, 943
cistitis, 867, 867c
efectos secundarios, 205e-6, 867, 867c, 938c, 943
fotosensibilidad, 379, 389c
onicólisis, 380
vesículas/ampollas, 361
embarazo y lactancia, 937c
indicaciones, 943
infecciones por
bacterias anaerobias, 1101
bacterias gramnegativas, 183e-2c
C. trachomatis, 1171
Enterobacter, 1034
M. pneumoniae, 1164
mordeduras, 167e-2
interacciones farmacológicas, 939c
pielonefritis, 867
profiláctica, 945c
resistencia
bacterias anaerobias, 1101
bacterias gramnegativas, 1027
Campylobacter, 1061
detección, 773, 807
E. coli, 1029
Klebsiella, 1033
mecanismos, 931c, 943
micobacterias, 205e-6, 1118
Proteus, 1033
Shigella, 1057
V. cholerae, 1064
TB, 205e-6
uso empírico, 767c
Fluoroscopia en disfagia, 256
Fluorosis, 96e-10

5-Fluorouracilo (5-FU)
acción, 103e-14
cáncer
cabeza y cuello, 505
colorrectal, 543
gástrico, 535
mamario, 530
pancreático, 556c, 557
carcinoma basocelular, 502
efectos secundarios, 103e-11c, 103e-14, 389c
cardiotoxicidad, 1563
cutáneo, 361, 380
diarrea, 103e-25
gastrointestinal, 1798
náusea y vómito, 103e-25
neurológicos, 607c, 1793
trastornos ungueales, 380
embarazo, 124e-4
gastrinoma, 2337
insulinoma, 2338
interacciones farmacológicas, 103e-11c
pirimidina, metabolismo y, 431e-6
variaciones genéticas en respuesta a, 39c
Fluoruro
consumo recomendado, 95e-3c
deficiencia, 96e-9c
funciones, 96e-10
nivel superior de consumo tolerable, 96e-9c
toxicidad, 96e-9c, 96e-10, 310
tratamiento/prevención de osteoporosis, 2503
Fluoxetina
cataplexia, 190
depresión, 64, 473, 2672, 2710c, 2716
dolor, 94
efectos secundarios, 2710c, 2716
farmacología, 2716, 2717
fenómeno de Raynaud, 2164
interacciones farmacológicas, 34c, 40, 42, 42c
metabolismo, 34c, 40
trastorno
angustia (pánico), 2709
obsesivo-compulsivo, 2714
Fluoximesterona, 103e-15, 2371
Flurazepam, 473e-10c, 2711c
Flutamida, 103e-15, 335, 585
Flúter-aleteo auricular
comparado con artefactos de temblor, 278e-5f
derecho común, 1484, 1484f
ECG, 278e-8f, 278e-9f, 1484f
tratamiento, 1484
Fluvastatina, 2448c
Fluvoxamina, 2710c, 2714
FMR1, gen, mutaciones, 336, 465e-1, 465e-2c
Fobia social, 2712
Fóbicos, trastornos, **2712**
Foca, mordedura, 167e-1, 167e-3
Focales, convulsiones. *Véase* Convulsiones, focales
Focas, virus, 220e-1c
FODMAP, 1968-1969, 1968c
dietas con bajo, 263
Fogo salvagem, 371
Folato, **640**
absorción, 640-641
acidosis inducida por alcohol, 64e-9
análisis de sistemas de efectos, 87e-3
cobalamina y, 641
complementos. *Véase* Folato, complementos
consumo necesario/recomendado, 95e-2c, 641
deficiencia. *Véase* Folato, deficiencia
eritrocitos, 648
estructura, 96e-2f
fuentes dietarias, 640
funciones, 96e-2f, 641, 641c, 642f
necesidades parenterales, 98e-5c
sérico, 647-648
síntesis, antagonistas, 931c, 932, 932f
transporte sanguíneo, 641
valores de referencia, 2766c
Folato, complementos
deficiencia de piruvato cinasa, 654
embarazo, 29c, 47, 642, 648-649
esprúe tropical, 1943
hemoglobinuria nocturna paroxística, 661
lactantes y niños, 649
prevención de cáncer colorrectal, 539
profiláctica, 648
profilaxia contra toxicidad por metotrexato, 2182
talasemia, 638
Folato, deficiencia. *Véase también* Anemia megaloblástica
anemia, 398
biopsias de mucosa de intestino delgado, 1940c
causas, 646-647, 646c
diagnóstico, 647-648
embarazo, 265e-12, 642-643, 646
frotis de sangre periférica, 81e-3f
hallazgos hematológicos, 643-644
lactantes prematuros, 647
manifestaciones clínicas, 96e-1c, 461, 642-643
manifestaciones cutáneas, 360
neuropatía óptica, 203
profilaxia, 647-648
segmentación neutrófila, 415
trastornos psiquiátricos, 643
tratamiento, 461, 647
tubo neural, defectos y, 642-643
FOLFIRI, régimen, 543
FOLFIRINOX, régimen, 557, 557c
FOLFOX, régimen, 543
Fólico, ácido, 640. *Véase también* Folato
Foliculitis, **356**
agua caliente en tinas, 131c, 134, 356, 829, 1047
Candida, 1343
decalvante, 355, 355c
eosinófila, 356
etiología, 828c, 829
infección por VIH, 1262-1263
Malassezia, 1357
manifestaciones clínicas, 341c, 342f
pustulosa eosinofílica, 1263
Folículo(s)
de De Graaf, 2376f
ovárico, 2375f, 2376, 2376f
Foliculoestimulante, hormona (FSH)
acción, 401e-4
deficiencia, 2259c
desarrollo de folículos ováricos, 2375f, 2376
desarrollo de pubertad masculina, 2358
espermatogénesis, 2359-2360
expresión y regulación, 401e-1c
mujeres, cambios de concentración relacionados con la edad, 2376-2377, 2377f
perimenopausia, 2381, 2381f
receptor, 437
regulación del ciclo menstrual, 2378-2379, 2378f, 2379f
secreción, 401e-4
síntesis, 401e-4
tratamiento, 337, 2369
valoración de laboratorio, 2258c, 2760c
Folínico, ácido
cáncer pancreático, 556c, 557
deficiencia de folato, 648
profilaxia contra toxicidad por metotrexato, 2182
profilaxia de anemia megaloblástica, 903
Fomepizol, 64e-9, 319, 1777
Fomivirsén, 215e-2c, 215e-7-215e-8, 215e-8
Fondaparinux, **752**
acción, 750f, 753
contra heparina de bajo peso molecular, 753c
efectos secundarios, 753
farmacología, 753
infarto miocárdico, 1597, 1598c
profilaxia VTE, 55, 1637c
síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, 2136
tratamiento DVT/PE, 1635, 1635c
trombocitopenia inducida por heparina, 728
Fondo, 40e-1
enfermedad cardiovascular, 1443
lesiones pigmentadas planas, 40e-6, 40e-6c, 40e-6f
Fondo Monetario Internacional, 8
Fonsecaea, 1355
Forbes, síndrome (tipo IIIa GSD), 433e-2c, 433e-3
Forchheimer, manchas, 127
Fordyce, manchas, 127, 240c
Formación continua, 6
Formaldehído, exposición, 345, 1692c
Formalina-éter, sedimentación, 152e-1
10-Formil (CHO)tetrahidrofolato, 641c
Formoterol, 1705
Fortificación, espectro, 204, 2535
FOS, gen, mutaciones, 101e-2c
Fosa posterior, tumor cerebral, 108
Fosamprenavir, 1278, 1280f
Foscarnet
acción, 215e-8, 897
CMV
infección, 215e-2c, 215e-8, 922, 1193-1194, 2657
profilaxia en infección por VIH, 1252c
efectos secundarios
alteraciones electrolíticas, 215e-8-215e-9, 1193-1194
hipopotasemia, 306
nefrotoxicidad, 215e-8, 897, 1193-1194, 1804
encefalitis viral, 897
HHV-6, infecciones, 215e-8, 922
HSV, infecciones, 215e-8, 1182, 1182c
Fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAP), 426e-4
Fosfatasa alcalina (ALP)
absceso hepático, 850
hipofosfatasia, 426e-5
osteopatía de Paget, 426e-1, 426e-3
paciente con ictericia, 283
tejido no específico, 426e-5
valoración de la función hepática, 1996f, 1997, 1998c
Fosfatasa de dinucleótido de nicotinamida y adenina (NADPH), oxidasa, 416
Fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K), 102e-6, 2403
Fosfato
calcio, cálculos, 1866, 1870. *Véase también* Nefrolitiasis
creatina, 265e-11
cristales, en orina, 62e-12f
Fosfato/fósforo
cetoacidosis diabética, 64e-2
consumo recomendado, 95e-3c
deficiencia. *Véase* Hipofosfatemia
enfermedad renal crónica, 333e-3, 333e-3f
exceso. *Véase* Hiperfosfatemia
exposición al fósforo 32, 263e-3c
hipercalcemia, 610, 2480c, 2481
metabolismo, 2458
necesidades parenterales, 98e-5c
nivel superior de consumo (alimenticio) tolerable, 96e-9c
toxicidad, 96e-9c
transporte tubular renal, 332e-3f, 332e-7
valores de referencia, 2762c
Fosfatonina, producción ectópica, 609c, 612
Fosfenitoína, 1735
Fosfodiesterasa tipo 5, inhibidores
acción, 324, 325f, 326f
características, 329c
contraindicaciones, 329c
disfunción
eréctil, 324, 329c
sexual femenina, 331
edema pulmonar por grandes altitudes, 476e-3, 476e-4
efectos secundarios, 329c
fenómeno de Raynaud, 1649, 2164
hipertensión arterial pulmonar, 1659, 1660, 1660c, 2164
interacción con nitratos, 43, 328, 1596, 1603
síntomas de vías urinarias bajas, 7e-4, 587
Fosfofructocinasa, deficiencia (glucogenosis tipo VII; enfermedad de Tarui), 433e-2c, 462e-14, 654c
Fosfoglicerato
cinasa, deficiencia, 433e-2c, 462e-14, 654c
deshidrogenasa, deficiencia, 434e-2c
mutasa, deficiencia (GSD tipo X), 433e-2c, 462e-14

Fosfolambán, 265e-4, 265e-7, 265e-7f
Fosfolipasa A2, 126, 386
Fosfolípidos de fase hexagonal, prueba, 740
Fosfomicina
  acción, 930, 931c, 944
  Citrobacter, infecciones, 1035
  efectos secundarios, 938c, 944
  indicaciones, 941c, 944
  infecciones
    por *Proteus*, 1034
    vías urinarias, 866, 867c, 975c, 1029
  resistencia, 931c, 944
Fosforilación oxidativa, 462e-15
Fosforilasa
  cinasa hepática, deficiencia (GSD tipo IX), 433e-2c, 433e-4
  de hígado, deficiencia (enfermedad de Hers de tipo VI), 433e-2c, 433e-4
  muscular, deficiencia de cinasa, 433e-2c
Fosforilato cinasa, deficiencia (glucogenosis tipo IX), 332e-7c, 433e-2c, 433e-4, 462e-14
Fosforribosilpirofosfato (PRPP), 431e-2
  sobreactividad de sintetasa, 431e-3c, 431e-5
Fosgeno, 262e-1c
  exposición, 1692c
  oxima, 262e-1, 262e-1c
Foster Kennedy, síndrome, 216
Fotoalergia, 389-390, 389c
Fotocoagulación con láser, 2424
Fotodinámico, tratamiento
    acción, 386
    carcinoma de células basales, 501
    colangiocarcinoma, 553
Fotoenvejecimiento, 387
Fotón, 103e-4
Fotoparche, pruebas, 389
Fotoproductos, 386
Fotoprotección, 391, 391c. *Véase también* Filtros solares
Fotoquimioterapia, 391
  con PUVA
    acción, 391
    dermatitis atópica, 354c
    efectos secundarios, 348
    linfoma cutáneo de linfocitos T, 391
    morfea, 376
    psoriasis, 348, 354c, 391
    vitíligo, 358c, 391
Fotorreceptores, 195
Fotosensibilidad, enfermedades, **388**
    clasificación, 389c
    diagnóstico, 390f
    exantema polimorfo solar, 364c, 366, 388-389
    inducida por fármacos, 379, 379f, 389-390, 389c
    porfirias. *Véase* Porfiria(s)
    SLE, 2129c
    tratamiento, 390
Fotosensibilizadores, 389
Fototerapia. *Véase también* Fotoquimioterapia, con PUVA
  acción, 391
  artritis psoriásica, 2177
  dermatitis atópica, 354c
  efectos secundarios, 391
  morfea, 376
  pitiriasis rosada, 349
  psoriasis, 348, 354c
  trastorno por cambio de turno laboral, 194
  tratamiento de cáncer, 103e-5
  vitíligo, 358c
Fototoxicidad, 389-390, 389c. *Véase también* Fotosensibilidad, enfermedades
Fournier, gangrena, 831, 1099, 2199
Fóvea, 40e-1, 195
  edema, 251. *Véase también* Edema
Foveación, 195
Foville, síndrome, 209
FOXL2, gen, mutaciones, 594
FOXO3A, gen, 94e-4
FOXP3, 377e-2, 2113, 2141, 2348
FOXP3, gen, mutaciones, 2348
Fracción
  de expulsión, 265e-9
  delta, 280
  indirecta, 1995
Fractalquina, 372e-13c
Fractura(s)
  arrancamiento, 441e-34f
  cadera. *Véase* Cadera, fractura
  Colles, 2488f
  craneal, 457e-2
  en lágrima, 441e-34f
  femoral atípica, 2501, 2501f
  hiponatremia y, 301
  hueso
    frontal, 457e-2
    temporal, 220
  Lisfranc, 2244
  muñeca, 2489
  odontoidea, 441e-33f
  osteogénesis imperfecta, 2508
  osteoporótica. *Véase* Osteoporosis, fracturas
  Paget, enfermedad ósea y, 426e-2
  pélvica, 2489
  relacionada con IBD, 1958
  valoración del riesgo, 2495-2496, 2496f
  vertebral. *Véase* Fracturas vertebrales
Fracturas vertebrales
  deficiencia de estrógenos, 2492
  dolor, 117, 2495
  epidemiología, 2488-2489, 2488f, 2489f
  imágenes, 441e-31f-431e-34f
  osteoporosis, 117
  prevención
    bisfosfonatos, 2499-2500, 2500f
    denosumab, 2501, 2502f
    teriparatida, 2502, 2502f
  tratamiento, 2495
Fragilidad
  caídas y, 163
  definición, 77
  efectos, 77-79
  gravedad, 77
  modelo, 73f
  osmótica, 651
  valoración, 78-79, 78c
Frambesia, 207e-2, 207e-2c, 207e-2f, 207e-3
  de cangrejo, 207e-2
Framework Convention on Tabaco Control (WHO), 17
Francisella, 1066-1067
Francisella tularensis, 261e-7, 1066-1067. *Véase también* Tularemia
Franklin, enfermedad (enfermedad de cadena pesada gamma), 718
Frasier, síndrome, 2353
Frataxin, gen, 2630
Fraudulenta, fiebre, 138
FRAX, herramienta, valoración de riesgo de fractura, 2495-2496, 2495f
FRC (capacidad residual funcional), 306e-2, 306e-5f, 306e-6, 1733
Frecuencia cardiaca
  durante el sueño, 187
  embarazo, 45
  estado de choque, 1730c
  intrínseca, 1468
  maniobra de Valsalva, 2640, 2640c
  reposo, 1468
  respiración profunda, 2640, 2641c
Frémito, 1662
Frenzel, anteojos, 149
Friedreich, ataxia
    consideraciones genéticas, 440c, 444e-9, 451e-2c, 1555c, 2630
    disfunción del nódulo SA, 1467c
    imágenes, 2629, 2629f
    manifestaciones clínicas, 451e-2c, 2629-2630
    tratamiento, 2630
Frote pericárdico
  infarto miocárdico, 1600, 1610
  pericarditis, 1450, 1571
Frovatriptán, 2591, 2592c, 2593c
Fructosa, 433e-1
  intolerancia, hereditaria, 433e-3c
  metabolismo, trastornos, 433e-1f, 433e-3c, 433e-5
Fructosa 1,6-bifosfato aldolasa A, deficiencia, 433e-2c
Fructosa 1,6-bifosfato aldolasa B, deficiencia, 433e-1f, 433e-3c, 433e-5
Fructosa 1,6-difosfatasa, deficiencia, 433e-1f, 433e-3c, 433e-5
Fructosuria, 433e-3c
  esencial, 433e-3c
FS (Estado funcional), calificación, 2668c
FSH. *Véase* Foliculoestimulante, hormona (FSH)
FSHD (distrofia muscular facioescapulohumeral), 462e-1, 462e-2f, 462e-5c, 462e-11
FSHβ, gen, mutaciones, 2364, 2364c
FSP. *Véase* Paraplejía espástica familiar (FSP)
FTA-ABS (prueba fluorescente de absorción de anticuerpos antitreponémicos), 1137, 1137f
Ftalocianinas, 103e-5
FTC. *Véase* Emtricitabina (FTC)
FTD. *Véase* Demencia frontotemporal (FTD)
FTLD (degeneración lobar frontotemporal), 2603-2604, 2604f
Fucosidosis, 432e-3c
Fuente microbiana, seguimiento, 86e-1c
Fuerte Sherman, virus, 1308c
Fuerza, prueba, 2538
Fuga, estados, 2608
Fukutina, proteína relacionada con, deficiencia, 462e-9, 462e-10c
Fukuyama, distrofia muscular congénita, 462e-9, 462e-10c
Fulvestrant, 530
Fumagilina, 246e-4c, 246e-9
Fumarato, reductasa, 246e-13
Fumigación en interiores, 14
Función
  cognitiva
    tratamiento hormonal posmenopáusico, 6e-2, 2384c, 2385-2386
    valoración, 167
  discriminante (DF), valor, 2059
  ejecutiva, 183
Función hepática, pruebas, **1995**
    amoniaco sanguíneo, 1996
    anormal, valoración, 1993, 1994f, 1995, 1996f
    bilirrubina sérica. *Véase* Bilirrubina sérica
    bilirrubinuria. *Véase* Bilirrubina, orina
    enzimas séricas, 1997. *Véanse también* Alanina aminotransferasa (ALT); Fosfatasa alcalina (ALP); Aspartato aminotransferasa (AST); γ-glutamiltranspeptidasa (GGT)
    factores de la coagulación, 1998
    globulinas séricas, 1998
    séricas de albúmina. *Véase* Albúmina, sérica
    uso, 1998c, 1999
Función renal, tratamiento de sustitución continua, lesión renal aguda, 1811
Función respiratoria
  alteraciones. *Véase* Respiratorios, trastornos
  durante el sueño, 187
  heterogeneidad ventilación-perfusión, 306e-4, 306e-4f
  intercambio gaseoso, 306e-3-306e-4
  propiedades relacionadas con
    el flujo, 306e-2, 306e-2f, 306e-3f, 1733, 1734f
    volumen, 306e-1-306e-2, 306e-1f, 1733
  trabajo respiratorio, 306e-2-306e-3
  ventilatoria adecuada, 306e-3
Función visual, valoración
    agudeza visual, 195, 196f
    campos visuales, 197-199, 198f, 2537
    estado de refracción, 195
    estereopsia, 197
    movimientos y alineación oculares, 197
    pupilas, 195-197, 196f
    visión cromática, 197
Fundador, efecto, 435
Funduplicación, 263, 1908

FUO. *Véase* Fiebre de origen desconocido (FUO)
Furazolidona, 246e-4c, 246e-9
Furoato de diloxanida, 246e-8
Furosemida
  ascitis, 288, 2065
  disnea, 47e-4
  edema pulmonar, 62, 1761f, 1763
  efectos secundarios, 138, 322, 362, 379, 389c, 727c
  hipercalcemia tumoral, 610
  hipertensión, 1624c
  insuficiencia cardiaca, 1510c, 1608
  lesión renal aguda, 1810
  nefropatía por ácido úrico, 431e-5
  septicemia/choque séptico, 1757
  SIADH, 64e-5, 302, 610
Furrier, pulmón, 1681c
Furunculosis, 228, 349
FUS, mutaciones del gen
    ALS, 444e-1, 444e-9
    demencia frontotemporal, 2603, 2604f
    temblor esencial, 2619
FUS, proteína, 172c
FUS/TLS, gen, 2633, 2634c
Fusarium, 1355
  infecciones
    diagnóstico, 1356
    epidemiología, 1355-1356
    manifestaciones clínicas, 1356, 1356f
    paciente con cáncer, 491
    receptor de trasplante, 920
    tratamiento, 1356
Fusídico, ácido, 840c, 841c
Fusión lumbar, 120
Fusobacterium, 1094
  infecciones. *Véase también* Microorganismos anaerobios mixtos, infecciones
    abscesos periamigdalinos, 233
    abscesos pulmonares, 814
    artritis infecciosa, 1100
    enfermedad/síndrome de Lemierre. *Véase* Lemierre, enfermedad/síndrome
    faringitis, 231
    mordeduras caninas, 167e-1
    mordeduras humanas, 167e-2
    paciente con cáncer, 487
    tratamiento, 233
FVC (capacidad vital forzada), 306e-5f, 306e-6
FXR, deficiencia, 86e-9

G

G, bandas, 83e-1, 83e-1f, 83e-3c
G, proteína(s), 400e-3, 400e-3f, 468e-1, 1613
    receptores acoplados a (GPCR), 212, 400e-1, 400e-1c, 2252
G20210A, mutación, 745
$G_{5\alpha}$, 2305c
G6PC3 (glucosa-6-fosfatasa), deficiencia, 375e-1
G6PD, deficiencia. *Véase* Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), deficiencia
GABA. *Véase* γ-aminobutírico, ácido (GABA)
Gabapentina
  cefalea persistente diaria nueva, 111
  dolor, 91c, 94, 2672
  efectos secundarios, 61, 2392, 2553c, 2682c
  epilepsia, 2553c
  farmacología, 2553c
  fibromialgia, 2240, 2240c
  neuropatía, 61, 2682c
  piernas inquietas, síndrome, 192
  prevención
    cefalea en racimos, 2595c
    migraña, 2593
    SUNCT/SUNA, 2596
  síntomas
    menopáusicos, 2383
    paroxísticos en esclerosis múltiple, 2672
  sobredosis/intoxicación con, 473e-10c, 2765c
  tos, 245
  trastornos de ansiedad, 2711
  vigilancia terapéutica, 2765c
GAD1, gen, mutaciones, 465e-4
GAD65 (glutamato decarboxilasa), 372e-24c
Gadolinio
  contraste, 270e-9, 379, 440e-5, 1819. *Véase también* Medios de contraste
  exposición, 263e-3c
Gag, gen, 225e-1, 225e-2, 225e-3f, 1218, 1219, 1219f
Gag, proteína, 214e-5
Gaisböck, síndrome, 400, 673
Galactocinasa, deficiencia, 433e-1f, 433e-3c, 433e-5
Galactomanano, prueba, 1330, 1348
Galactorrea, 2267
Galactosa, 433e-1
  trastornos del metabolismo, 433e-1f, 433e-3c, 433e-5
Galactosemia, 336, 433e-3c, 433e-5
α-Galactosidasa A, gen, mutaciones. *Véase* Fabry, enfermedad
Galantamina, 176, 2601
Galio, nitrato, 314, 607c
Gallavardin, efecto, 51e-1, 51e-3, 1450, 1531
GALNT3, gen, mutaciones, 2460
GALT (tejido linfoide relacionado con el intestino), 1228, 1232
γ-aminobutírico, ácido (GABA)
    acción, 444e-3c
    agonistas, 263
    alcohol y, 2723-2724
    aspectos clínicos, 444e-3c
    estructura, 444e-3c
    promoción del sueño, 185, 186f
    trastornos del metabolismo, 434e-2c
γ-carboxilasa, 736
γ-glutamilcarboxilasa, 736, 736f
γ-glutamiltranspeptidasa (GGTP), 1997, 2053, 2053c
γ-hidroxibutírico, ácido (GHB)
    abuso, 168, 469e-5
    acción, 469e-5
    narcolepsia, 190
    sobredosis/intoxicación, 473e-10c
γ, neuronas motoras, 155f
γ, radiación, 103e-4, 263e-1
Gammagrafía
  con [^{99m}Tc]difosfato, 2224. *Véase también* Gammagrafía/radionúclidos, detección
  enfermedad respiratoria, 1664
  fiebre de origen desconocido, 140
  suprarrenal, 1619
  tiroidea, 2288
Gammagrafía/radionúclidos, detección
    determinación de tránsito colónico, 273
    enfermedad vesicular, 2078-2079, 2079c
    hemorragia gastrointestinal, 279
    NET, 572, 572f
    valoración de enfermedad musculoesquelética, 2224, 2224c
Gammapatía monoclonal, maligna, 618-619, 712. *Véanse también* Leucemia linfoide crónica de linfocitos B (CLL)/Linfoma linfocítico pequeño; Mieloma múltiple; Waldenström, macroglobulinemia
Gammapatía monoclonal de importancia incierta (MGUS)
  amiloidosis, 721
  características, 103e-2
  diagnóstico, 714-715, 715c
  enfermedad de Von Willebrand, 731
  infección por VIH, 1262
  marcadores tumorales, 473c
  mononeuropatía, 2696c, 2699, 2700
Gan Gan, virus, 1306c, 1313
Ganciclovir
  acción, 214e-4, 215e-8, 897
  efectos secundarios, 215e-8, 897, 2547c
  encefalitis viral, 897
  farmacología, 215e-8
  infección por CMV, 1193
    profilaxia, 215e-8
    receptor de trasplante, 139e-4c, 922, 926, 927
    tratamiento, 215e-2c, 215e-8, 2657
  resistencia, 215e-8
Ganglio linfático
  biopsia, 409
  centinela, biopsia, 103e-3, 496-497, 528
Gangliocitomas, 2264
Ganglionopatía
  autonómica autoinmunitaria (AAG), 2642
  raíz dorsal, 618, 2685
Ganglios basales, 2613, 2613f
Gangosa, 207e-2
Gangrena
  bacterias anaerobias, 1099
  de Fournier, 831
  estreptocócica hemolítica. *Véase* Fascitis, necrosante
  gaseosa. *Véase* Gangrena gaseosa (mionecrosis clostridial)
  vesícula biliar, 2081
Gangrena gaseosa (mionecrosis clostridial), **99**
  diagnóstico, 993, 2429
  etiología y patogenia, 780c, 783, 831, 992-993, 993f
  hallazgos histológicos, 993, 994f
  intestinal, 991
  manifestaciones clínicas, 783, 992, 993f
  no traumática (espontánea), 992, 993f
  prevención, 994
  pronóstico, 994
  tratamiento, 780c, 832c, 833, 991c, 993-994
  traumática, 992
GAPD (gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa), deficiencia, 654c
Gardner, síndrome
    adenomas de intestino delgado, 536
    consideraciones genéticas, 599c
    distribución de pólipos y características, 538c
    manifestaciones clínicas, 538c, 539, 599c
    manifestaciones cutáneas, 364, 364c
Gardner-Diamond, síndrome, 368
Gardnerella vaginalis, 150e-6. *Véase también* Vaginosis bacteriana
Garrapata. *Véase también* Garrapata, enfermedades transmitidas
  africana, fiebre por picaduras, 1155c, 1157
  Amblyomma, 1152, 1154
  argasidae (blanda), 2745
  características de la mordedura, 2745
  del venado. *Véase Ixodes*, garrapatas
  dura (*ixodidae*), 2745
  fiebre de las Montañas Rocosas, 1154
  Ixodes. *Véase Ixodes*, garrapatas
  Ornithodoros, 1146, 1147f
  profilaxia de enfermedad de Lyme después de mordedura, 1153, 2745
  retiro, 2745
Garrapata, enfermedades transmitidas
    anaplasmosis granulocítica humana, 1152, 1155c, 1159f, 1160-1161
    borreliosis de Lyme. *Véase* Borreliosis de Lyme (enfermedad de Lyme)
    ehrlichiosis, 1155c, 1159-1160, 1159f
    encefalitis, 1307c, 1315-1316
    enfermedad exantemática relacionada con garrapata del sur, 129c, 134, 1152
    fiebre
      garrapata de Colorado, 1306c, 1319
      hemorrágica de Crimea-Congo, 1308c, 1321
      manchada de las Montañas Rocosas. *Véase* Fiebre manchada de las Montañas Rocosas (RMSF)
      recidivante. *Véase* Fiebre recurrente
    granuloma por garrapata, 2745
    infecciones por *Babesia*. *Véase Babesia*, infecciones
    linfadenopatía transmitida por garrapata, 1155c
    parálisis por garrapata, 989, 2745
    por rickettsias. *Véase* Rickettsiales, enfermedades
Garrapatas blandas (argásidos), 2745. *Véase también* Garrapata
Gas
  alveolar, ecuación, 306e-3
  inerte, dilución, 306e-6
  intestinal. *Véase* Flatos/flatulencia

GAS, infecciones. *Véase* Estreptococos del grupo A (GAS), infecciones
Gases
  con efecto invernadero, 151e-1, 151e-2c, 151e-2f
  sanguíneos. *Véase* Sangre arterial, gases
Gasto cardiaco
  cálculo y valores normales, 1748c
  choque, 1729, 1745, 1747, 1748c
  control, **265e-7**
  durante el embarazo, 45
  medición, 1462-1463
  septicemia/choque séptico, 1755
Gasto energético, 95e-1, 415e-2, 415e-5
  en reposo (REE), 95e-1, 98e-4
Gasto urinario, 95e-1
Gastos energéticos basales, 462
Gastrectomía
  adenocarcinoma gástrico, 535
  cobalamina, deficiencia por, 645
  complicaciones, 1926-1927
  enfermedad por úlcera péptica, 1925-1926
  en manguito, laparoscópica, 2398, 2398f
  linfoma gástrico, 536
Gástrica, salida, obstrucción, 1892, 1893f, 1894f, 1918
Gástrico, ácido, 853, 1912-1913, 1914f, 2090
Gastrina, 1928, 1928c
Gastrinoma. *Véase también* Zollinger-Ellison, síndrome (ZES)
  manifestaciones clínicas, 269, 568
  MEN 1, 1927-1928, 2336-2337, 2336c
  pruebas de detección, 1928, 1928c, 2337c
  tratamiento, 272, 1929, 2337
Gastritis, **1930**
  aguda, 1930, 1930c
  atrófica multifocal, 1931
  autoinmunitaria, 372e-24c
  clasificación, 1930, 1930c
  crónica, 1930-1931, 1930c
  después de colecistectomía, 2083
  dolor abdominal, 106c
  eosinofílica, 1931-1932
  granulomatosa, 1932
  halitosis, 242
  linfocítica, 1931
  relacionada con estrés, 277, 1929-1930
  sangrado, 277
  tipo A, 1931
  tipo B, 1931, 1931f
  tratamiento, 1931
  varioliforme, 1931
Gastroenteritis. *Véase también* Diarrea, infecciosa
  apendicitis o, 1987
  eosinofílica, 270, 1939, 1940c
  relacionada con alimentos. *Véase* Alimentos, enfermedades relacionadas
  Salmonella. *Véase Salmonella*, infecciones, gastroenteritis
  viral, **1285**
    adenovirus, 1286c, 1286f, 1289
    astrovirus, 1286c, 1286f, 1289
    bacteriana o, 1287c
    calicivirus, 1286f, 1286c. *Véase también* Norovirus (virus de Norwalk), infecciones
    diagnóstico, 1286c
    manifestaciones clínicas, 1287c
    picobirnavirus, 1286f, 1289
    rotavirus. *Véase* Rotavirus, infecciones
    sapovirus, 1285, 1286c
    torovirus, 1286f, 1289
    tratamiento, 1287c
Gastroesofágica, unión, 1902, 1902f
Gastrointestinal, cáncer
    anal, 351, 543-544, 1198, 1199
    colorrectal. *Véase* Cáncer colorrectal
    esofágico. *Véase* Cáncer esofágico
    gástrico. *Véase* Adenocarcinoma gástrico
    intestino delgado, 536-537
    linfoma gástrico, 535-536. *Véase también* Tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT), linfoma
    sarcoma gástrico, 536
Gastrointestinal, endoscopia, **1880**. *Véanse también tipos específicos, p. ej.,* Endoscopia con cápsula
  acceso abierto, 1900
  anemia, 1896
  detección de cáncer colorrectal. *Véase* Colonoscopia
  diarrea, 267, 1899
  disfagia, 257, 1895-1896, 1896f
  dispepsia, 1894
    no ulcerosa, 1895
  enfermedad celiaca. *Véase* Celiaca, enfermedad (enteropatía por gluten)
  enfermedad esofágica, 1901
  enfermedad por úlcera péptica
    anestesia, 1881
    enfermedad benigna, 1919f
    hemorrágica, 1886, 1889f, 1890, 1890f
    procedimiento, 1881
    úlcera duodenal, 1881f
    úlceras gástricas, 1881f
    ventajas, 1919
  esófago de Barrett, 1881, 1882f, 1894-1895
  estadificación del cáncer, 1885f, 1900
  GERD, 1894, 1896f
  hematoquecia, 1899, 1899f
  indicaciones, 1878, 1879c
  náusea y vómito, 260
  obstrucción
    biliar, 1885f, 1892
    gastrointestinal, 1891-1892, 1893f-1894f
    salida gástrica, 1892, 1893f
  pancreatitis, 1899-1900
  preparación de paciente, 1900
  profilaxia antibiótica, 1884, 1888c
  pseudoobstrucción colónica, 1892, 1894f
  riesgos, 1884
  sangrado gastrointestinal. *Véase* Hemorragia gastrointestinal
  tracto superior, 262, 1881, 1881f, 1882f
  tratamiento. *Véase* Endoscópico, tratamiento
    antitrombótico previo, 1884, 1889c
  urgente, **1885**
Gastrointestinal, enfermedad, **1875**. *Véanse también enfermedades específicas*
  a grandes altitudes, 476e-4
  clasificación, 1875-1876
  consideraciones genéticas, 1876
  diabetes mellitus, 2427
  embarazo, 49
  estudio del paciente, 1878-1879, 1879c. *Véase también* Gastrointestinal, endoscopia
  exposición a mostaza de azufre, 262e-4
  exposición a un agente nervioso, 262e-5
  infecciones en paciente con cáncer, 487-488
  manifestaciones clínicas, 1876-1877, 1877c
    ascitis, 286
    dolor abdominal, 1877. *Véase también* Dolor abdominal
    hábitos intestinales alterados, 1877. *Véanse también* Estreñimiento; Diarrea
    ictericia, 1877. *Véase también* Ictericia
    náusea y vómito, 258, 1876-1877. *Véase también* Náusea y vómito
    pérdida de peso involuntaria, 275. *Véase también* Pérdida de peso involuntaria
    pirosis, 1876
    sangrado gastrointestinal, 1877. *Véase también* Hemorragia gastrointestinal
  septicemia/choque séptico, 1755
  SLE, 2129c, 2131
  tratamiento, 98e-3, 1878-1879. *Véase también* Endoscópico, tratamiento
  viajeros. *Véase* Diarrea del viajero
Gastrointestinal, pseudoobstrucción. *Véase* pseudoobstrucción intestinal (enfermedad de Ogilvie)
Gastrointestinal, tumor del estroma (GIST)
  consideraciones genéticas, 102e-3, 119e-1
  metastásico, 119e-2
  patología, 119e-1
  tratamiento
    imatinib, 102e-3, 536
    inhibidores angiógenos, 102e-17
    quimioterapia dirigida, 102e-5c, 103e-19
    resección endoscópica, 346e-1v, 1886f
Gastroparesia
  diabetes mellitus, 2427
  diagnóstico, 263
  dolor abdominal, 262
  esclerosis sistémica, 2161
  etiología, 258
  indigestión, 261, 262
  náusea y vómito, 258
  paciente con ventilación mecánica, 1743
  pancreatitis crónica, 2101
  tratamiento, 261, 1743
Gastropatía
  prolapso, 277
  por reflujo biliar, relacionada con cirugía, 1926-1927
Gastrostomía, sonda, alimentación, 98e-8c, 258
Gastroyeyunostomía, 98e-8c
GATA1, gen, mutaciones, 135e-7, 729
GATA2, deficiencia, 420c, 2105-2106, 2105f
GATA2, gen, mutaciones, 670
GATA4, gen, mutaciones, 2354c
GATA6, gen, mutaciones, 2406
Gates Foundation, 8
Gatifloxacina, 1115
Gato(s)
  ciclo vital de *T. gondii*, 1399, 1399f
  enfermedad por rasguño de gato. *Véase* Arañazo de gato, enfermedad
  mordeduras, **167e-1**
    celulitis, 830
    estudio del paciente, 167e-2
    infecciones, 167e-1, 183e-3
    microbiología, 167e-1
    tratamiento, 167e-2-167e-3, 167e-3c, 832c
      profiláctico, 167e-3
  pulgas, 1078, 2750
  tenia, 1435
Gaucher
  células, 432e-5
  enfermedad, **432e-5**
    consideraciones genéticas, 432e-5
    deficiencia enzimática, 432e-3c
    diagnóstico, 432e-5
    esplenomegalia, 411
    manifestaciones clínicas, 432e-3c, 432e-5
    mielofibrosis, 672
    miocardiopatía, 1565
    tipo 2, 432e-5
    tipo 3, 432e-5
    tratamiento, 432e-5
GB, virus C (virus de hepatitis G), infección, 1258
GBA, gen, mutaciones, 2612
GBA1, gen, 432e-5
GBD 2010 (*Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study 2010*), 9
GBS, infecciones. *Véase* Estreptococos del grupo B (GBS), infecciones
GBS. *Véase* Guillain-Barré, síndrome (GBS)
GC, régimen, para cáncer vesical, 577
G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos), 372e-11c, 414f, 804
  tratamiento. *Véase* Granulocitos, factor estimulante de colonias (G-CSF), tratamiento
GDNF (factor neurotrófico derivado de la glía), 444e-7
Gefirina, 372e-25c
Gefitinib
  acción y objetivo molecular, 103e-16, 103e-17c
  cáncer
    cabeza y cuello, 505
    pulmonar, 102e-3, 102e-16, 520c, 521
  efectos secundarios, 103e-16, 103e-17c, 380, 1797
  interacciones farmacológicas, 1793
  resistencia, 103e-23
Gegenhalten (paratonía), 154

Gemcitabina
acción, 103e-14
cáncer
mamario, 531
ovárico, 594
pancreático, 555, 556c, 557, 557c
pulmonar, 519-520, 520c
vesical, 576, 577
carcinoma
hepatocelular fibrolamelar, 552
primario de origen desconocido, 120e-4
colangiocarcinoma, 553
efectos secundarios, 103e-11c, 103e-14, 577, 621, 1796, 1797, 1864
sarcoma de tejidos blandos, 119e-2
Gemella morbillorum, 821, 822c, 971
Gemfibrozilo
efectos secundarios, 2448c
hipertrigliceridemia, 2448c
interacciones farmacológicas, 42c, 2199, 2449
síndrome metabólico, 2453
Gemifloxacina
acción, 931c, 932-933
indicaciones, 943
infecciones gonocócicas, 1008
neumonía adquirida en la comunidad, 767c, 808c
resistencia, 931c
Gemigliptina, 2414c
Gemtuzumab, 683, 1795, 1796, 1798
Gen
ABL, mutaciones, 101e-3, 689
agr, 955
AIP, mutaciones, 2340
alsina, 2633, 2634c
APAF-1, 102e-10
Apo ε, 2601
BCL1, mutaciones, 101e-3c
BCL2, mutaciones, 101e-3c
BCL6, mutaciones, 703
BIB1, 462e-14
calcitonina, péptido relacionado (CGRP), 444e-3, 2469
CBFA2, mutaciones, 431c
CBL, mutaciones, 135e-6
CBX2, mutaciones, 2354c
conversión, 434
cpe, 991
CPOX, 2523c
DAX1, mutaciones, 435, 2349, 2354c, 2364
DAZ, mutaciones, 437
DCC, 538
DDR2, mutaciones, 507c, 508
DEPDC5, mutaciones, 2545c
DHCR7, mutaciones, 2354c
DHH, mutaciones, 2354c
DICER, mutaciones, 594
DISC1, mutaciones. *Véase* DiGeorge (velocardiofacial), síndrome
ELANE, 2104
Expresión *Omnibus*, 101e-7
EXT1/2, mutaciones, 101e-6c, 426e-7
globina β, mutaciones, 433f, 435
mielina, factor regulador (MRF), 444e-5
proteína C que se une a miosina, 437
vanA, 961
WASP, 2104, 2110
WIPI, mutaciones, 562
WNT1, mutaciones, 101e-2c
WNT4, mutaciones, 2354c, 2356c, 2357
WRN, 94e-4
Xist, 430
Yin Yang 1, 444e-5
ZNRD1, infección por VIH, 1240c
Gen, expresión
alteraciones, 91e-2c, 94e-3, 102e-7-102e-8, 102e-8f
células cancerosas, 101e-7
regulación epigenética, 429-431, 431f
regulación por factores de transcripción, 428-429, 428f, 431c
Gen 1, inducible por ácido retinoico, receptores similares a (RLR), 372e-2, 372e-4, 372e-4c
Gen *BRAF*, mutaciones
asociado con tumores, 101e-2c
blanco del fármaco, 32, 101e-8, 102e-6, 103e-19
cáncer
colorrectal, 101e-1f
pulmonar, 507c, 509, 509f, 521
tiroideo, 2304, 2305c
leucemia de células pilosas, 135e-1, 706
melanoma, 496, 499
Gen *BRCA*, mutaciones
asociado con cáncer, 101e-6c
cáncer
mama, 523-524
ovárico, 592
pancreático, 554
intervenciones tempranas en pacientes, 450c
letalidad sintética, 102e-7
prueba genética, 101e-6, 450c, 480, 523
silenciamiento epigenético, 102e-7
Generalizadas, convulsiones. *Véase* Convulsiones, generalizadas
Genes. *Véanse también genes específicos*
ALAS, 2523c, 2524, 2526
contiguos, síndrome, 432, 437
cuidadores, 101e-2, 101e-5
definición, 427
DQB, 373e-7-373e-8
DRB, 373e-2, 373e-7
estructura, 427
mutaciones. *Véase* Mutación(es)
red, 87e-3, 87e-6f, 87e-7f
regiones reguladoras, 427, 428f
selección y segregación durante la meiosis, 427-428, 430f
Genes supresores de tumores, 387
cáncer
pulmonar, 508
tiroideo, 2304-2305, 2305c
definición, 101e-2, 101e-4
genes cuidadores, 101e-2, 101e-5
inactivación, 101e-2, 101e-4
silenciamiento/inactivación epigenético, en cáncer, 102e-7-102e-8, 102e-8f
Genetic Information Nondiscrimination Act (GINA), 101e-6, 445, 449, 480e-6
Genética, **425**
aplicaciones en medicina clínica, **446**
bases de datos/sitios web, 426c
educación, 449-450
efecto en la práctica médica, 425
población, 442
Genéticas, pruebas
aspectos éticos, 445
consentimiento informado, 443, 449, 480e-5
generalidades, 448-449, 448f
limitaciones, 480e-5-480e-6
métodos, 444-445, 447-449
presintomáticas, 448
programas de detección, 443-444
prueba de predisposición, 448
relaciones familiares y, 448-449
seguimiento, 449
síndromes cancerosos familiares, 101e-6-101e-7, 101e-8f
Genéticos, trastornos. *Véanse también trastornos específicos*
análisis mutacional, 444-445
antecedentes familiares, 442-443
bases de datos/sitios web, 426c
complejos, 440-441
diagnóstico, 425
prenatal, 444
estudio del paciente, **442**, 444f
expresión variable, 446
identificación del gen causante de la enfermedad, 442c, 443
inicio en el adulto
antecedente familiar, 446-447, 447f
intervenciones terapéuticas, 450-451, 450c
patrones hereditarios, 446
prueba genética, 447-449, 448f. *Véase también* Genéticas, pruebas
mendeliano. *Véase* Mendelianos, trastornos
mitocondrial, DNA. *Véase* DNA mitocondrial y enfermedades
modelos animales, 431-432
multifactorial, 425, 440-441, 441c, 446
penetrancia, 446
poligénico, 426, 441c
transmisión. *Véase* Mutación(es)
trastornos cromosómicos. *Véase* Cromosomas, anormalidades/trastornos
X ligado. *Véase* Cromosoma X, trastornos ligados
Y ligado, 439
Génica, inactivación, 101e-4
Génico, tratamiento, **91e-1**
amaurosis congénita de Leber, 91e-3
antecedentes de sujetos incluidos en estudios, 91e-5, 91e-5c
cáncer, 91e-2f, 91e-3c, 91e-4
complicaciones, 91e-2, 91e-2c
deficiencia
adenosina desaminasa, 91e-2
LPL, 2440
degeneración macular, 91e-3
drepanocitosis, 635, 639
enfermedad
cardiovascular, 91e-2f, 91e-4
vascular, 91e-4
hemofilia, 91e-3
insuficiencia cardiaca, 1515
leucemia, 91e-4
PD, 2617
suprarrenoleucodistrofia, 91e-2-91e-3
talasemia, 639
trastornos
genéticos, 91e-1-91e-3
por inmunodeficiencia, 91e-1-91e-2, 423, 2108
tratamiento angiógeno, 91e-4
vectores virales, 91e-1c, 214e-9, 225e-2
vehículos para inserción, 91e-1c
Genisteína, 580
Genital, aparato
flora anaerobia, 1094, 1095c
infecciones
abscesos, 849
bacterianas anaerobias, 1099
HSV. *Véase* Herpes simple, virus (HSV), infecciones, genitales
tuberculosis, 1110
verrugas, 351, 829, 1198, 1199f, 1200-1201. *Véase también* Condiloma acuminado (verrugas anogenitales)
Genoma, 425, 769c. *Véase también* Genoma humano
accesorio, 972
cáncer, atlas, 101e-8
completo, secuenciación, 449, 769c
Genoma completo, estudios de relación (GWAS)
enfermedades neurológicas, 444e-1
farmacogenómica, 38-39
rasgos complejos, 425, 442, 442f
ventajas y limitaciones, 442c
Genoma humano, **425**. *Véanse también* Cromosoma(s); Genes
bases de datos/sitios web, 426c
estructura, 425-427, 427f
replicación, 427, 428f
Genoma Humano, Proyecto, 425-426, 445
Genomas de cadena
negativa, 214e-1
positiva, 214e-1
Genómica, 5-6, **425**. *Véase también* Farmacogenómica
bases de datos/sitios web, 426c
células madre, 455
comparativa, 2, 426
efecto en la práctica médica, 425
enfermedad infecciosa. *Véase* Infecciosas, enfermedades, genómica
funcional, 426, 428
medicina, 443
salud global y, 445
terminología, 769c

Genotipificación, 40, 41
Genotipo, 435
Genotipo-fenotipo, correlación
  definición, 435
  drepanocitosis, 87e-3, 87e-5f
  enfermedad de Von Hippel-Lindau, 435
  tipos patológicos comunes, 87e-4f
Genotoxicidad, 91e-2c
Gentamicina
  acción, 930, 931c
  choque séptico, 780c
  donovanosis, 198e-2
  efectos secundarios, 821, 942
  embarazo y lactancia, 937c
  endocarditis
    infecciosa, 821, 822c, 823, 823c, 824, 963
    por *Bartonella*, 1081c
  enfermedad inflamatoria pélvica, 878c, 879
  fascitis necrosante, 780c
  fiebre de las trincheras, 1081c
  indicaciones, 940c
  infección de heridas, 166e-3
  infecciones cutáneas y de tejidos blandos, 832
  infecciones por
    Brucella, 194e-4
    Campylobacter, 1061
    L. monocytogenes, 983
  intratimpánica, para enfermedad de Ménière, 219
  meningitis, 887c, 889, 889c
  neumonía relacionada con cuidados de salud, 767c, 812c
  peste, 261e-5, 261e-5c, 1074-1075, 1074c
  profiláctica, 945c
  resistencia, 821, 931c, 934, 940c, 976
  tularemia, 261e-5c, 261e-7, 1069-1070
  vigilancia terapéutica, 2765c
Genu valgum, 2221, 2228, 2228f
Genu varum, 2221, 2228, 2228f
GERD. *Véase* Reflujo gastroesofágico, enfermedad (GERD)
Geriátricos, síndromes, 73f, 76, 79. *Véanse también* Envejecimiento; Ancianos
Germinal, teoría de enfermedad, 761
Germinales, células
  ováricas, 2349, 2375-2376, 2376f
  primordiales, 2349, 2375, 2375f
  tumor
    carcinoma primario de origen desconocido y, 120e-2c, 120e-4
    extragonadal, 120e-4, 591
    marcadores tumorales, 473c
    ovárico, 594-595
    testicular. *Véase* Testicular, cáncer
Germinoma, 609c, 2264-2265
Germiston, virus, 1308c
Gerstmann, síndrome, 179, 2573f
Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), enfermedad, 444e-10, 453e-1c, 453e-4
Gestacional trofoblástica, enfermedad, **597**
  consideraciones globales, 597
  diagnóstico, 124e-5
  factores de riesgo, 597
  incidencia, 124e-5
  inflamasoma, actividad, 372e-8c
  manifestaciones clínicas, 124e-5, 597
  marcadores tumorales, 473c
  síndromes paraneoplásicos, 609c
  tratamiento, 124e-5, 597
Gfi-1, 89e-4
GFR. *Véase* Filtración, glomerular, tasa (GFR)
GGTP (γ-glutamiltranspeptidasa), 1997, 2053, 2053c
GH. *Véase* Crecimiento, hormona (GH)
GH, gen, mutaciones, 434
GHB. *Véase* γ-hidroxibutírico, ácido (GHB)
GH-N, gen, 2258
Ghrelina, 415e-2
  funciones, 1912-1913, 2357-2358
  liberación de GH y, 401e-3
  pNET secretor, 559c
GHRH (hormona liberadora de hormona del crecimiento), 401e-3, 609c, 2258, 2265
Giardia, 245e-4c, 1405-1406, 1405f
  infecciones, **1405**
    diagnóstico, 152e-4c
      análisis de contenido duodenal, 245e-1
      análisis de heces, 1406, 1406c
      biopsias de mucosa de intestino delgado, 1939, 1941f
      procedimientos alternativos, 245e-5c
      pruebas de laboratorio, 245e-4c
      pruebas serológicas y moleculares, 245e-6c, 267
      sangre y tejidos, 245e-4c
    diagnóstico diferencial, 266c
    epidemiología, 266, 855, 1405-1406
    manifestaciones clínicas, 152e-4c, 266c, **1406**
      enfermedad aguda, 266
      enfermedad crónica, 269, 797
    patogenia, 1406
    periodo de incubación, 152e-4c
    prevención, 1407
    tratamiento, 152e-4c, 1406
      albendazol, 1406
      furazolidona, 246e-9
      metronidazol, 268, 1406
      nitazoxanida, 246e-11, 1406
      quinacrina, 246e-12
      tinidazol, 246e-13
    veteranos que regresan de la guerra, 152e-8
    viajeros, 855c
Giba, 1110
Giemsa, tinción, 83e-1, 245e-2, 342
Gigantismo. *Véase* Acromegalia
Gilbert, síndrome, **2002**
  bilirrubina no conjugada, 280
  consideraciones genéticas, 40, 282, 2002-2003
  diagnóstico, 1995, 1996f, 1998c, 2003c
  manifestaciones clínicas, 282, 2002-2003, 2003c
  sensibilidad farmacológica, 103e-13
GINA (*Genetic Information Nondiscrimination Act*), 101e-6, 445, 449, 480e-6
Ginecomastia, **2366**
  cáncer testicular, 588
  consumo de cocaína, 469e-1
  definición, 2366
  diagnóstico, 2254c, 2366, 2367f
  enfermedad hepática, 286
  etiología, 2366
  obesidad, 415e-6
  prevalencia, 2254c, 2366
  prevención, en privación de andrógenos, tratamiento, 7e-6
  riesgo de cáncer mamario, 532
  síndrome de Klinefelter, 2350
  tratamiento, 2366-2367
GI-NET. *Véase* Neuroendocrinos gastrointestinales, tumores (GI-NET)
Gingivitis
  etiología, 1097
  factor de riesgo de neumonía, 805
  manifestaciones clínicas, 46e-3f, 46e-4f, 236
  prevención, 423
  ulcerativa necrosante aguda (angina de Vincent), 231, 233, 236, 238c, 1097
Gingivoestomatitis herpética. *Véase* Herpes simple, virus (HSV), infecciones, bucal-facial
Ginkgo biloba, 404c, 2547c, 2602
Ginseng, 63, 404c
GIRK4, conductos, 306
Giro arterial etiquetado, MRI, 440e-8
GIST. *Véase* Gastrointestinal, tumor del estroma (GIST)
Gitelman, síndrome
  consideraciones genéticas, 306, 332e-7c, 332e-8, 2461
  diagnóstico, 306, 307
    diferencial, 321
  manifestaciones clínicas, 306, 332e-8
GJB2, gen, mutaciones, 220
"Glándula maestra". *Véase* Hipófisis, glándula
Glándula oxíntica, 1911, 1911f
Glándula suprarrenal
  anatomía y desarrollo, 2309-2310
  esteroidogénesis, 2309, 2309f
    activación/inactivación, 2311-2313, 2312f, 2313f
    regulación, 2310-2311, 2310f, 2311f, 2314f
  trastornos
    exceso de mineralocorticoides. *Véase* Mineralocorticoides, exceso
    hiperplasia suprarrenal congénita. *Véase* Hiperplasia suprarrenal congénita (CAH)
    insuficiencia suprarrenal. *Véase* Insuficiencia suprarrenal
    síndrome de Cushing. *Véase* Cushing, síndrome
    tumores
      carcinoma suprarrenal. *Véase* Carcinoma corticosuprarrenal
      clasificación, 2321c
      feocromocitoma. *Véase* Feocromocitoma
      identificada en forma incidental, 2321, 2321c, 2322f
      MEN 1, 2339
Glándulas
  endocrinas, 2251. *Véanse también glándulas específicas*
  gástricas, 1911, 1911f
  lagrimales, 199, 391e-2, 391e-2f
Glándulas salivales
  crecimiento, 2167, 2167c
  enfermedades, 239, 241
  lesiones relacionadas con IgG-4, 391e-1c, 391e-2, 391e-2f
  tumores
    benignos, 503, 506
    malignos, 241, 503, 506
Glanzmann, trombastenia, 730
Glasgow, Escala del Coma, 457e-5, 457e-5c, 1730c, 1777
Glatiramer, acetato, 2668-2669, 2669c
Glaucoma
  ángulo cerrado agudo, 200, 205
  cefalea, 108
  fisiopatología, 204-205, 205f
  manifestaciones clínicas, 205
  pérdida visual, 204-205
  presión baja, 205
  tratamiento, 205
  valoración de campo visual, 197-199
Gleason, sistema de gradación, para cáncer prostático, 582
Gliadina, 373e-7
Glibornurida, 2414c
Gliburida, 48, 727c, 2414c
Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPD), deficiencia, 654c
Glicina, 444e-3c
  anticuerpos receptores, 614c, 617
  encefalopatía, 434e-2c
  N-metiltransferasa, deficiencia, 434e-2c
  trastornos del metabolismo, 434e-2c
Glicinuria de 3-metilcrotonilo, 434e-3c
Glicirrizínico, ácido, 64e-8, 306, 307
Gliclazida, 2414c
Glimepirida, 2413, 2414c
Glioblastoma(s), 440e-9f, 599, 600, 600f, 601f
  multiforme, 91e-4
Gliomas
  cerebral, 440e-9f
  consideraciones genéticas, 101e-2c
  EEG, 442e-1f
  hipotalámicos, 2264
  imágenes, 2262
  ópticos, 2264
  signos oculares, 198
  tronco encefálico, 441e-39f, 601
Gliomatosis cerebral, 600
Gliosarcomas, 601
Glipizida, 34c, 40, 2413, 2414c
Gliquidona, 2414c
Global Burden of Diseases, Injures, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010), 9, 761

Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis, and Malaria, 8
Global Health Initiative, 13e-8
Global Paludism Action Plan (GMAP), 14
Globina, genes, 631, 631f, 632-633
Globo
  faríngeo, 254
  sensación, 1901
Globos, 1124
Globulina
  antilinfocítica (ALG), 1828
  antitimocítica (ATG)
    anemia aplásica, 666-667
    efectos secundarios, 2071
    hemoglobinuria paroxística nocturna, 662
    inmunodepresión después de trasplante hepático, 2071
    mielodisplasia, 671
    preparación para el HSCT, 139e-2
  transportadora
    de corticosteroides (CBG), 2378
    de cortisol (CBG), 2312
    hormona sexual, 332, 2378, 2763c
Glomerulares, enfermedades, **1831**. *Véanse también enfermedades específicas*
  biopsia renal, 62e-1f-62e-6f, 1836-1837
  consideraciones genéticas, 1832
  estudio del paciente, 1834-1836, 1834c
  glomerulonefritis. *Véase* Glomerulonefritis
  hematuria, 294, 1834, 1835c
  membrana basal, síndromes. *Véase* Membrana basal, síndromes
  microalbuminuria, 1834c
  nefróticos, síndromes agudos. *Véase* Nefróticos, síndromes
  patogenia, 1832-1834, 1833f
  progresión, 1834
  proteinuria, 1834, 1834c, 1835c
  síndromes
    clínicos, 1835-1836, 1835-1836c
    glomerulares-vasculares, 1835c, 1836, 1847-1848
    nefróticos. *Véase* Nefróticos, síndromes
    pulmonares-renales, 1835c, 1836, 1846
    relacionados con enfermedad infecciosa, 1836, 1836c, 1848-1850
Glomeruloesclerosis
  relacionada con la edad, 1837
  segmentaria focal
    biopsia renal, 62e-1f, 62e-2f, 1842
    consideraciones genéticas, 1832
    manifestaciones clínicas, 1835c, 1842
    patogenia, 1842, 1842c, 1842f
    relacionada con VIH, 1849
    tratamiento, 1842-1843
Glomerulonefritis
  aguda, 1806c, 1836
  alteraciones tubulointersticiales con, 1860-1861
  biopsia renal, 62e-1f-62e-6f, 1836-1837
  C3, 62e-4f
  clasificación, 1836-1837
  crónica, 1836
  hematuria, 294, 1834
  membranoproliferativa
    autoanticuerpos, 372e-25c
    biopsia renal, 62e-3f, 62e-4f, 1841
    clasificación, 1841c
    manifestaciones clínicas, 1835c, 1841
    patogenia, 1832, 1840-1841, 1841f
    tratamiento, 1841
  membranosa
    biopsia renal, 62e-3f, 1843
    etiología, 1843, 1843c
    manifestaciones clínicas, 1835c, 1844
    patogenia, 1843-1844, 1844f
    tratamiento, 1844
  mesangioproliferativa, 1835c, 1841
  patogenia, 1832-1833
  pauciinmunitaria, 1840
  policondritis recurrente, 2204
  posestreptocócica
    biopsia renal, 62e-2f, 1837
    epidemiología, 1837
    etiología, 1837
    fisiopatología, 1837, 1837f
    manifestaciones clínicas, 233, 1835c, 1836c, 1837
    tratamiento, 1837
  progresión, 62e-9f-62e-10f, 1834
  progresiva rápida (creciente), 1836, 1846f
  relacionada con endocarditis, 1835c, 1837-1838
  síndrome de Sjögren, 2167
  SLE. *Véase* Nefritis, lúpica
Glomerulopatía
  C3, 62e-4f
  inmunotactoide-fibrilar, 1835c, 1845
  por lipoproteínas, 1847
Glomérulos
  anatomía, 1812f, 1831-1832, 1832f
  desarrollo embriológico, 332e-1
  filtración por, 333e-1
  histología, 1813f
Glositis, 241c, 463c, 1946c
Glosodinia (síndrome de boca ardiente; glosalgia), 215, 239
Glosofaríngeo, nervio, 213, 213f, 2538
GLP-1. *Véase* Péptido(s), similar a glucagon 1 (GLP-1)
Glucagon
  bradicardia por intoxicación/sobredosis, 473e-9c
  choque, 1745
  desalojo de alimentos impactados, 1911
  hipoglucemia, 2431c
Glucagonoma, **569**
  diagnóstico, 570
  incidencia, 561
  manifestaciones
    clínicas, 559c, 569, 2338
    cutáneas, 356c
  MEN 1, 2338
  tratamiento, 570, 2338
Glucano, escudo, 1244
Glucano β, prueba, 1330
Glucémico, control
    diabetes mellitus, 2409-2410
    embarazo, 48
    nefropatía diabética, 2425-2426
    paciente críticamente enfermo, 1734
    perioperatorio, 55
    retinopatía diabética y, 2423f
    septicemia/choque séptico, 1758
    síndrome metabólico, 291e-7, 2454
    valoración de largo plazo, 2410
Glucilciclinas. *Véase* Tigeciclina
Glucocorticoides
  abstinencia, 103e-15, 378
  acciones, 1829c
  anafilaxia, 2117
  anemia hemolítica autoinmunitaria, 658
  angioedema, 2119-2120
  arteritis
    de células gigantes, 2189
    de Takayasu, 2190
  artritis reumatoide, 2145
  bronquiectasia, 1696
  CAH, 2328-2329
  cáncer, 103e-15
  conjuntivitis alérgica, 199
  deficiencia, 2324c
    de ACTH, 2260
  degeneración cerebelosa, 618
  dermatitis de contacto, 354c
  diabetes mellitus y, 2421-2422
  disnea, 62
  dolor, 61
    de cuello, 123
  efectos secundarios, 598, 1677, 1831, 2130c, 2667
    carcinogenicidad, 477c
    cataratas, 204
    cutáneos, 352, 356, 379, 381, 732
    depresión, 63
    edema, 253c
    embarazo, 373
    eosinopenia, 423
    hipertricosis, 380
    infarto miocárdico, 1604
    miopatía, 462e-19-462e-20, 462e-20c, 2199, 2218c
    osteoporosis, 2492, 2503-2504
    principales, 2182c
    protección, 622, 2667
    psicosis, 2129
    tardíos, 620c
eosinofilia, 613
epidural, para dolor lumbar, 120
epiescleritis y escleritis, 200
equipotentes, 2326
esclerosis sistémica, 2164-2165
fatiga, 63
fiebre, 126
  de origen desconocido, 141
  reumática, 2153
genómica de la respuesta a, 775
gota, 2234
granulomatosis eosinofílica con poliangiítis, 1685, 1686, 2187
hepatitis autoinmunitaria, 2051-2052
hepatopatía alcohólica, 2053, 2054f, 2059
hipercalcemia, 314, 610, 2480c, 2481
IBD, 1960
infección por virus de parainfluenza, 1208
inhalados
  acciones, 1677, 1678f
  asma, 1677, 1678f
  efectos secundarios, 1677, 1705
  EPOC, 1705
  tos, 245
inmunodepresión, 1828, 1829c
insuficiencia suprarrenal, 2325-2326
interacciones farmacológicas, 2130c
intraarticulares, para osteoartritis, 2232, 2232c
intralesional
  alopecia *areata*, 355c
  pénfigo foliáceo, 372
  penfigoide de membrana mucosa, 374
intranasales
  efectos secundarios, 2122
  rinitis alérgica, 2122, 2123f
  sinusitis, 216, 227, 228
meningitis tuberculosa, 775
miopatías inflamatorias, 2200-2201
náusea y vómito, 62, 260c
neuritis óptica, 202
neuropatía, 2699
  óptica isquémica anterior, 202
oftalmopatía de Graves, 2297
otitis externa, 228
pancreatitis autoinmunitaria, 2099
prevención de cefalea en racimos, 2595, 2595c
pseudotumor orbital, 207
púrpura trombocitopénica
  inmunitaria, 728
  trombótica, 730
receptores, gen, mutaciones, 2356c
resistencia, 1680, 2318c
semivida, 400e-2
síndrome
  ACTH ectópica, 611
  de Behçet, 2194
  de Sweet, 487
síndromes hipereosinofílicos, 423, 1686
síntesis, 2309, 2309f, 2355f
sistémicos
  asma, 1677-1678
  dermatitis atópica, 345
  distrofia muscular de Duchenne, 462e-8
  edema cerebral, 598
  efectos secundarios, 1677-1678, 1706, 2130c, 2132, 2182c
  enfermedad
    de cambios mínimos, 1842
    de Ménière, 219
    del suero, 2737
    relacionada con IgG4, 391e-3
  enfermedades pulmonares intersticiales, 1711
  epidermólisis ampollosa adquirida, 374
  eritema nudoso leproso, 1128
  esclerosis múltiple, 2667
  exacerbación de EPOC, 1707

Glucocorticoides (*Cont.*)
fototoxicidad, 390
hipercalcemia, 314
inducido por fármacos, 382
interacciones farmacológicas, 2130c
liquen simple crónico, 345
lupus eritematoso cutáneo subagudo, 375
mastocitosis sistémica, 2121
miastenia grave, 2705
nefritis lúpica, 1838
neuromielitis óptica, 2673
pénfigo
foliáceo, 372
vulgar, 371
penfigoide
ampolloso, 372
gestacional, 373
sarcoidosis, 2210-2211, 2212c
síndrome de hipersensibilidad
sinusitis, 214
SJS o TEN, 383
SLE, 2130c, 2132
urticaria/angioedema inducidos por fármacos, 381
tópicos
candidosis, 351
dermatitis, 354c
atópica, 345
de contacto, 345
por estasis, 346
seborreica, 347
dermatomiositis, 375
eccema de mano, 346
efectos secundarios, 381, 2130c
erupción morbiliforme farmacológica, 381
exposición a mostaza de azufre, 262e-4
fototoxicidad, 390
liquen
plano, 349
simple crónico, 345
pénfigo foliáceo, 372
penfigoide
ampolloso, 372
gestacional, 373
membrana mucosa, 374
pitiriasis rosada, 349
psoriasis, 348, 354c
queratitis por herpes simple, 200
SLE, 2130c
uveítis, 200
vitíligo, 358c
urticaria, 2119-2120
vasculitis, 2181-2182
cutánea idiopática, 2192
por IgA, 2190
Glucoesfingolipidosis neutral, 432e-3c
Glucogénesis Ib, enfermedad, 375e-1
Glucógeno, 433e-1
enfermedades por almacenamiento (GSD), **433e-1**
alteración de la energía muscular
β-enolasa, deficiencia, 432e-2c, 462e-14
lactato deshidrogenasa, deficiencia, 432e-2c, 462e-14
piruvato cinasa, deficiencia, 281, 433e-2c, 650f, 653-654, 654c
tipo V (enfermedad de McCardle), 433e-2c, 433e-4, 462e-14
tipo VII (enfermedad de Tarui), 433e-2c, 462e-14, 654c
tipo X, 433e-2c, 462e-14
cirrosis hepática (tipo IV), 433e-2c, 462e-14
consideraciones globales, 433e-5
enfermedad intestinal inflamatoria, 1949c
hepatomegalia e hipoglucemia
tipo 0, 433e-2c
tipo Ia (enfermedad de Von Gierke), 432e-2c, 433e-1, 433e-3, 436e-5f
tipo Ib, 432e-2c, 433e-3
tipo III, 432e-2c, 433e-3, 436e-6f, 462e-14, 1565
tipo VI (enfermedad de Hers), 433e-2c, 433e-4
tipo IX, 332e-7c, 432e-2c, 433e-4, 462e-14
tipo X, 462e-14
tipo XI (síndrome de Fanconi-Bickel), 332e-7c, 433e-2c, 433e-4, 462e-14
hiperuricemia, 431e-2
inicio tardío, 432e-4c
manifestaciones clínicas, 433e-2c-433e-3c, 2198, 2434-2435
miopatía esquelética progresiva o miocardiopatía
enfermedad de Danon, 432e-2c, 432e-4c, 433e-5, 1566
PRKAG2, deficiencia, 433e-2c, 433e-5
tipo II. *Véase* Pompe, enfermedad (deficiencia de ácido α-1,4 glucosidasa)
patogenia, 433e-1, 433e-1f
Glucogenólisis miocárdica, 265e-10
Glucolípido fenólico (PGL-1), 1122, 1126
Glucolípidos, anticuerpos contra, 2695, 2696f
Glucólisis
aerobia, 102e-12, 102e-13f
alteraciones, 462e-14, 650f, 653-654
bacterias anaerobias, 461
miocardio, 265e-10
Gluconato
de calcio, 312, 315, 2739
de cinc, trocisco, 96e-9
Gluconeogénesis, 95e-1, 461, 2430
Glucopéptidos, 930, 931c, 942
Glucopirrolato, 2643
Glucoproteína
Ib/IX, 372e-25c
Ib-IX-V, complejo, 275-276, 741-742
IIb/IIIg, 372e-25c
β2, 372e-24c. *Véase también* Antiglucoproteína β_2, anticuerpos
gp120, 214e-3
hormonas, 400e-1
mielina de oligodendrocitos (MOG), 372e-24c, 444e-4f
relacionada con la mielina (MAG), 372e-24c, 444e-8, 718
Glucoproteína IIb/IIIa, 401, 745, 746f, 748
antagonistas. *Véanse también fármacos específicos*
dosis, 749
efectos secundarios, 749
farmacología, 749c
indicaciones, 749
infarto miocárdico, 1596, 1606
interrupción antes de punción lumbar, 443e-1
PCI, 296e-1
receptores, 276, 725, 742
Glucoproteinosis, 432e-3c
Glucosa
concentraciones plasmáticas, 2401, 2401c, 2401f, 2760c
defecto de transporte, 435e-1c
equilibrio y contrarregulación, 2430, 2431f
fórmulas nutricionales de apoyo especiales, 98e-4-98e-5, 98e-7
hiperpotasemia, 312
líquido ascítico, 287-288
malabsorción, 269
metabolismo en células cancerosas, 102e-12
regulación, 2399f, 2401, 2402-2403, 2402f
sangre, vigilancia, 2409-2410. *Véase también* Glucémico, control
tolerancia, 2401, 2401c, 2451, 2454
transportadores 1 (GLUT-1), 225e-3, 247
transportadores 2 (GLUT-2), 247
deficiencia (síndrome de Fanconi-Bickel; GSDI tipo X), 332e-7c, 433e-2c, 435e-1c, 2434-2435
transportadores 9 (GLUT-9), 431e-1, 431e-2f, 431e-3
transporte renal, 332e-3f, 332e-8
Glucosa-6-fosfatasa, deficiencia (tipo Ia GSD; enfermedad de Von Gierke), 375e-1, 433e-1, 433e-2c, 433e-3
Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), deficiencia, **654**
alteraciones enzimáticas eritrocíticas, 654c
consideraciones genéticas, 654c, 655
consideraciones globales, 655, 655f
contraindicaciones farmacológicas, 656, 656c
dapsona, 1126, 1262
furazolidona, 246e-9
primaquina, 246e-12, 1378c, 1380c, 1381, 1384
rasburicasa, 1795
diagnóstico, 656, 656f, 2755c
epidemiología, 393, 655, 655f
fiebre manchada de las Montañas Rocosas, 1156
fisiopatología, 650f, 654-655, 654f
ictericia, 281
intervenciones tempranas, 450c
manifestaciones clínicas, 393, 655-656
prueba genética, 450c
reacciones farmacológicas, 39c, 40
resistencia a paludismo y, 656, 1371
tratamiento, 656-657
Glucosa-6-fosfato isomerasa (GPI), 372e-24c
deficiencia, 650f, 654c
Glucosa-galactosa, malabsorción, 435e-1c
Glucosamina, 2232
α-Glucosidasa, inhibidores, 2414c, 2415, 2416
Glucósidos cardiacos, 473e-9c
Glucosilación avanzada, productos finales, 2424
Glucosuria, 299, 332e-7c
GLUR (receptor de glutamato), 372e-24c
GLUT-9 (glucosa, transportadores 9), 431e-1, 431e-2f, 431e-3
Glutamato, 88, 444e-3c
descarboxilasa (GAD65), 372e-24c
monosódico, 216
receptor (GLUR), 372e-24c
Glutamina
metabolismo, trastornos, 434e-3c
sintasa, deficiencia, 434e-3c
Glutatión
peroxidasa, deficiencia, 657
sintasa, deficiencia, 654c
Glutatión-*S*-transferasa, proteínas, 280
Gluten
dieta sin
dermatitis herpetiforme, 373
enfermedad celiaca, 1942
trastornos atácticos, 2630
intolerancia, no celiaca, 269
Glutetimida, 41, 42c, 473e-11c
GM, gangliósidos, 372e-24c
GMAP (*Global Paludism Action Plan*), 14
GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos), 372e-11c, 414f, 416-417
tratamiento. *Véase* Granulocitos-macrófagos, factor estimulante de colonias (GM-CSF), tratamiento
GMP cíclico, función sexual masculina, 324, 325f
GNA11, gen, mutaciones, 2475
GNAS, gen, mutaciones, 2315, 2486
GNAS1, gen, mutaciones, 426e-6, 430, 437, 2344
Gnathostoma spinigerum
diagnóstico, 245e-6c, 765c, 1413
epidemiología, 765c, 1412
manifestaciones clínicas, 908c, 1412-1413
tratamiento, 1411c, 1413
Gnotobióticos, 86e-1c, 86e-7
GnRH. *Véase* Gonadotropina, hormona liberadora (GnRH)
GnRH1, gen, mutaciones, 2363
GnRHR, gen, mutaciones, 2363, 2364c
GOBI, 8
GOBI-FFF, 8
Golgina, 372e-24c
Golimumab
artritis reumatoide, 2145, 2146c
efectos secundarios, 348c, 2146c, 2173
enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, 372e-30
espondilitis anquilosante, 2172-2173
IBD, 1961
psoriasis/artritis psoriásica, 348c, 2177
Golpe de calor, 124, 479e-2-479e-3, 479e-3c
por esfuerzo, 479e-3

Golpeteo, prueba, 2748
Gomas, 1134, 1136
Gompertz, curva de crecimiento/cinética, 102e-2, 103e-3f
Gonadal, desarrollo, 2349f, 2351f
Gonadectomía, 336
Gonadotropina, hormona liberadora (GnRH)
  acción, 401e-2f, 401e-4
  análogos, 2362
  deficiencia. *Véase* Hipogonadismo hipogonadotrópico
  desarrollo puberal masculino, 2357
  frecuencia del pulso, 400e-6, 401e-4
  hipogonadismo hipogonadotrópico, 337
  hipotalámico, 401e-1, 401e-2f
  prueba de estimulación, 2360
  regulación de función ovárica, 2376-2377, 2377f
  regulación del ciclo menstrual, 2378
Gonadotropina coriónica humana (hCG)
  cáncer testicular, 588
  carcinoma de primario desconocido, 120e-1, 120e-2c
  enfermedad trofoblástica gestacional, 124e-5, 597
  marcador tumoral, 473c
  pNET no funcional, 571
  producción ectópica, 608, 609c, 612
  prueba de estimulación, 2361
  tratamiento, 7e-4, 2369
  tumores de células germinales, 594
  valores de referencia, 2760c
Gonadotropina menopáusica humana (hMG), 337
Gonadotropinas, **401e-4**. *Véanse también* Folículoestimulante, hormona (FSH); Luteinizante, hormona (LH)
  acción, 401e-4
  deficiencia. *Véase* Hipogonadismo
  función reproductiva masculina, 2360
  inducción ovulatoria, 2389
  producción hipofisaria tumoral, 2273-2274
  secreción, 401e-4
  síntesis, 401e-4
Gonioscopia, 200
Gonocócicas, infecciones, **1003**
  anorrectales, 1005-1006
  consideraciones globales, 1003, 1004
  detección, 29c, 882
  diagnóstico, 150e-6, 150e-8, 1007-1008
  diseminadas
    complicaciones, 1006
    compromiso articular, 1006, 1007c
    epidemiología, 133c, 1006
    factores de riesgo, 1006
    manifestaciones bucales, 238c
    manifestaciones clínicas, 133c, 835, 1006, 1007f
    manifestaciones cutáneas, 25e-11f, 76e-13f, 133c, 135, 369, 1007f
    tratamiento, 1008, 1009c
  embarazo, 50, 1006, 1008
  enfermedad inflamatoria pélvica. *Véase* Pélvica, enfermedad inflamatoria (PID)
  epidemiología, 869, 1003
  epididimitis, 872
  faríngea, 231, 1006, 1008, 1009c
  infección por VIH, 1006-1007
  manifestaciones bucales, 238c
  mujeres, 872, 1005
  niños, 1006, 1008
  oculares, 1006, 1009c
  patogenia, 1003-1004. *Véase también Neisseria gonorrhoeae*
  prevención y control, 1009
  recién nacidos, 1006, 1009c
  resistente a quinolonas, 1004
  resistentes a cefalosporina, 1005
  resistentes a espectinomicina, 1004-1005
  tratamiento, 871, 872c, 1008, 1009c
  varones, 870-871, 881, 1005, 1005f
Gonorrea. *Véase* Gonocócicas, infecciones
Good, síndrome, 123e-1
Goodpasture, síndrome
  diagnóstico, 1839
  fisiopatología, 372e-24c, 377e-4, 1715, 1833
  gen relacionado con HLA, 373e-8c
  hemoptisis, 245
  manifestaciones clínicas, 377e-4, 1715, 1835c, 1836, 1839
  pronóstico, 1839
  tratamiento, 1715, 1839
Gordon, síndrome. *Véase* Pseudohipoaldosteronismo tipo II (síndrome de Gordon)
Gorlin
  fórmula, medición de área valvular, 1463
  síndrome (síndrome de carcinoma basocelular nevoide)
    cáncer cutáneo distinto al melanoma, 500
    consideraciones genéticas, 101e-6c, 599c, 602
    fibroma ovárico, 594
    manifestaciones clínicas, 364c, 365, 599c
Gorro frigio, 2076
Goserelina, 103e-15, 585
Gota, **2233**
  actividad de inflamasoma, 372e-8c
  consideraciones genéticas, 431e-3, 431e-3c
  diagnóstico, 2233-2234, 2234f
  hiperuricemia, 431e-4
  inducida por fármacos, 2218c
  manifestaciones clínicas, 2233
  nefropatía, 431e-4, 1862
  obesidad y, 415e-6
  prevalencia, 431e-1, 431e-4
  tofácea, 365, 436e-2f
  tratamiento, 2234-2235
Goteo posnasal, 244
Gottron, signo, 374, 374f, 2195
Gou, virus, 1307c
Gowers, signo, 462e-1, 462e-3f
gp41, 1230, 1244
gp120, 1216, 1230, 1237
gp160, 1237
GPC, régimen, para cáncer vesical, 577
GPCR (receptores acoplados a la proteína G), 212, 400e-1, 400e-1c, 2252
GPCR, familia, con siete receptores transmembrana, 372e-16, 400e-3, 400e-3f
GPI (glucosa-6-fosfato isomerasa), deficiencia, 650f, 654c
GPIHP1, deficiencia, 2440, 2440c
GRA. *Véase* Aldosteronismo que responde a glucocorticoides (GRA; hiperaldosteronismo familiar tipo I)
Graaf, folículo, 2376f
Gradenigo, síndrome, 209, 906
Gradientes de concentración, 332e-6
Grafestesia, 160, 2539
Graham Steell, soplo, 51e-6, 1540, 1550
Gram, tinción, **150e-1**, 150e-2c, 806, 1085f
Gramicidina, 945c
Gramnegativas, bacterias. *Véase también bacteria específica*
  causadas por infecciones, 1026, 1752c
  consideraciones globales, 1026-1027
  diagnóstico, 150e-1, 150e-2c, 1026
  epidemiología, 1025
  estructura y función, 1025
  hospedador, interacciones, 1025, 1025c
  objetivos de antibióticos, 932f
  resistencia a antibióticos, 807, 933, 1026-1027
  septicemia/choque séptico, 1752c
Grampositivas, bacterias. *Véase también bacteria específica*
  diagnóstico, 150e-1, 150e-2c
  objetivos de antibióticos, 932f
  resistencia a antibióticos, 933
  septicemia/choque séptico, 1752c
Grandes altitudes, enfermedad, **476e-1**
  afecciones médicas preexistentes, 476e-5
  alteración del sueño, 476e-4
  consideraciones genéticas, 476e-1
  edema
    cerebral. *Véase* Edema cerebral por grandes altitudes (HACE)
    pulmonar. *Véase* Edema pulmonar por grandes altitudes (HAPE)
  enfermedad crónica de la montaña, 248, 476e-5
  epidemiología, 476e-1
  episodios neurológicos, 476e-4-476e-5
  fisiología, 476e-1
  gastrointestinal, 476e-4
  hipertensión pulmonar, 476e-6
  hipoxia, 248
  mal agudo de montaña. *Véase* Enfermedad, de montaña aguda (AMS)
  policitemia, 399
  problemas psicológicos/psiquiátricos, 476e-5
  tos, 476e-4
Granisetrón, 62, 103e-25, 109, 260, 260c
Granos, polvo, exposición, 1688c, 1691
Granulaciones tóxicas, neutrófilos, 415
Granulicatella, 821, 971
Granulocitopenia, paciente con cáncer, 486, 486c, 488
Granulocitos, 81e-6f, 89e-3f, 419c. *Véanse también* Eosinófilo(s); Neutrófilo(s)
Granulocitos, factor estimulante de colonias (G-CSF), 372e-11c, 414f, 804
  tratamiento
    AML, 686
    anemia aplásica, 667
    efectos secundarios, 366, 379
    exposición a mostaza de azufre, 262e-4
    HSCT, 89e-1, 139e-1-139e-2
    indicaciones, 103e-23-103e-24, 103e-24c
    mielodisplasia, 671
    neutropenia, 423
Granulocitosis, 612, 612c, 634
Granulocitos-macrófagos, factor estimulante de colonias (GM-CSF), 372e-11c, 414f, 416-417
  tratamiento
    AML, 686
    HSCT, 139e-1-139e-2
    indicaciones, 103e-23-103e-24, 103e-24c
Granuloma(s)
  anular, 355, 356c, 2430
  Candida, 1343
  diagnóstico, 342
  esquistosomiasis, 1426
  formación, 145e-10
  hepático, 367e-3, 2026c
  inguinal. *Véase* Donovanosis
  letal de la línea media. *Véase* Linfoma, extraganglionar de linfocitos T/NK tipo nasal
  palizada, 364
  periapical, 236
  picadura de garrapata, 2745
  piógeno, 237, 380, 380f
  sarcoidosis, 2205. *Véase también* Sarcoidosis
  vasculitis, 2180-2181
Granulomatosa crónica, enfermedad (CGD)
  características clínicas, 419c, 420, 2106
  complicaciones, 420
  defecto celular/molecular, 419, 419c, 420, 2106
  diagnósticos, 419c
  ligada a X, 375e-1, 2106
  tratamiento, 372e-30, 423, 2106
Granulomatosis
  alérgica, 366
  angiítis alérgica y. *Véase* Granulomatosis eosinofílica con poliangiítis (síndrome de Churg-Strauss)
  broncocéntrica, 1716
  eosinófilo, con angiítis alérgica. *Véase* Granulomatosis eosinofílica con poliangiítis (síndrome de Churg-Strauss)
  infantiséptica, 983
  linfomatoide, 135e-3, 1716, 2184

Granulomatosis con poliangiítis (de Wegener), **2182**
definición, 2182
diagnóstico, 2184
ANCA, 2184
biopsia pulmonar, 386e-1, 386e-5f
biopsia renal, 62e-5f, 386e-1, 386e-6f, 1840
CT, 386e-1f, 386e-2f, 386e-3f, 2183f
histología pulmonar, 2182, 2183f
imágenes torácicas, 386e-1, 386e-1f
diagnóstico diferencial, 2184, 2204
incidencia y prevalencia, 2182
manifestaciones clínicas, 1840, 2183-2184, 2183c
bucales, 237
cutáneas, 366, 2184
deformidad nasal en silla de montar, 1443, 2183
hemoptisis, 245
infartos intracraneales, 2568-2569
infiltrados nodulares bilaterales, 386e-1f
meningitis crónica, 909c
neumonía bacteriana, 386e-2f
oculares, 200, 386e-2f, 2184
renales, 1835c, 1840, 2184
sinusitis, 226, 386e-3f
patogenia, 377e-4, 2180, 2182-2183
patología, 2182-2183, 2183f
tratamiento
específico de órgano, 2185-2186
inducción por
ciclofosfamida, 2185
metotrexato, 2185
rituximab, 2185
mantenimiento de remisión, 2185
principios, 2181-2182, 2184-2185
toxicidades, 2182c
trimetoprim-sulfametoxazol, 2185
Granulomatosis eosinofílica con poliangiítis (síndrome de Churg-Strauss), **2186**
ANCA, 1685, 2180
derrame pericárdico, 386e-3f
diagnóstico, 386e-1, 386e-3f, 1685, 1840, 2186-2187
incidencia y prevalencia, 2186
manifestaciones clínicas, 1685, 1840, 2186
participación renal, 1840
patología y patogenia, 2180, 2186
pronóstico, 1686
tratamiento, 1685-1686, 2187
Gránulos
alfa, 741
azurófilos, 415
densos, 741
eosinófilos, 422
específicos, deficiencia, 419, 419c
Granulosas, células, 2375
tumor, 594
Grasa corporal, 6e-4, **462**. *Véase también* Obesidad
Grasa(s)
dietética, cáncer y, 476, 538, 580
fórmulas nutricionales especializadas, 98e-4-98e-5
malabsorción, 269. *Véase también* Esteatorrea
metabolismo, en diabetes mellitus tipo 2, 2404-2405
necesidades, 95e-1
Gravedad de la enfermedad (SOI), sistemas de calificación, 1729, 1730c
Graves, enfermedad, **2293**. *Véase también* Tirotoxicosis
anti-*Yersinia,* anticuerpos, 1077
APS-2 y, 2346, 2347c
consideraciones genéticas, 2294
curso clínico, 2296
diagnóstico, 2254c, 2288, 2295, 2295f
diferencial, 2295-2296
edema, 253
embarazo, 2297
epidemiología, 2293
manifestaciones clínicas, **2294**
acropaquia tiroidea, 2245, 2295f
bocio, 2301
dermopatía tiroidea, 2295f
mixedema pretibial, 76e-16f
oftalmopatía. *Véase* Graves, oftalmopatía
signos y síntomas, 2294c
niños, 2297
patogenia, 372e-24c, 2251, 2294
prevalencia, 2254c
síndrome insulínico autoinmunitario, 2348
tasas de remisión, 2296
tratamiento, 2296-2297
relacionado con radiación, 623
tumores tímicos, 2348
Graves, oftalmopatía
curso clínico, 2296
diagnóstico, 207
tratamiento, 207, 2297
manifestaciones clínicas, 41e-1v, 207, 2294-2295, 2295f
patogenia, 462e-18, 2294
Gray, hepatización, 804
Gray (Gy), 103e-4, 263e-1
GRFoma (factor tumoral liberador de hormona del crecimiento), 559c, **571**
Griffiths, punto, 1979, 1979f
Gripe
A, virus, 1209-1211, 1209f, 1209c
aviar, virus A, 145e-3, 784, 917, 1209
B, virus, 1209, 1211
C, virus, 1209, 1211
de verano, 1291
porcina A, virus, 778, 784, 917. *Véase también* Gripe (influenza)
Gripe (influenza), **1209**
astenia posterior, 1212
complicaciones, 1211, 1211c, 1212-1213
extrapulmonares, 1212-1213
control, 916-917
definición, 1209
diagnóstico, 775, 1213
disfunción de monocito, 422
embarazo, 50, 1212
epidemiología, 778, 1209-1211
evolución de patógeno, 778, 1209-1210, 1209c
faringitis, 231
infecciones respiratorias altas, 225
laringitis, 234
manifestaciones clínicas, 784, 1202c, 1211-1212
miocarditis, 1560
morbilidad y mortalidad causadas por, 1211
muertes, 6e-1c, 56c
neumonía, 1212
otitis media, 229
paciente con cáncer, 489
patogenia, 1211
patrones patológicos y características pandémicas e interpandémicas, 1209c, 1210
prevención, 215e-2c, 215e-5, 1213c, 1214. *Véase también* Gripe, vacuna
receptor de trasplante, 923
síndrome Reye, 1212-1213
sinusitis, 226
tratamiento, 214e-5-214e-6, 215e-1, 215e-2c, 215e-5-6, 1213-1214, 1213c
Gripe, vacuna
administración recomendada
adultos, 29c, 84, 787f, 788f, 809, 1214
embarazo, 50
enfermedad hepática, 1995
infección por VIH, 798, 1252c
pacientes con cáncer, 485c, 492
receptor de trasplantes, 929c
viajeros, 794
atenuada viva, 789c, 1214
cobertura en Estados Unidos, 792
contraindicaciones, 789c, 1213
inactivada, 789c, 1214
precauciones, 789c
síndrome de Guillain-Barré, 1214, 2695
Gripe, virus
adherencia, 145e-2c
agente de bioterrorismo, 261e-9
ensamble y liberación virales, 214e-5
interacciones con membrana celular, 214e-3
mutaciones, 214e-5
subtipos, 1209c
variedad de hospedadores, 214e-6
virología, 1209
Griscelli, síndrome, 375e-2
Griseofulvina, 350, 350c, 355c, 1331
GRN, gen, mutaciones, 172c, 2603
GRO-α/MGSA, 372e-12c
GRO-β/MIP-2α, 372e-12c
Grupo respiratorio dorsal, 1720
Grupo sanguíneo, antígeno y anticuerpo, 138e-1, 138e-1c
Grupos étnicos. *Véase también* Desigualdades en la atención de la salud, raciales/étnicas
respuesta a fármacos, base genética, 40
valores de circunferencia abdominal, 2394c
Grupos sanguíneos ABO, sistema, 138e-1
GSD. *Véase* Glucógeno, enfermedades por almacenamiento (GSD)
GSS (Gerstmann-Sträussler-Scheinker), enfermedad, 453e-1c, 453e-4
GSTP1, gen, promotor, 580
GTP ciclohidrolasa I, deficiencia, 434e-2c
Guama, virus, 1309c
Guanabenz, 473e-9c
Guanarito, virus, 1306c
Guanetidina, 253c
Guanfacina, 468e-3, 1624c, 2623
Guanina, 426
Guardabarreras, genes, 101e-5
Guarderías, 266
Guerra del Golfo, síndrome, 152e-8-152e-9
Guías de práctica clínica, 3, 17e-3, 26
Guillain-Barré, síndrome (GBS), **2694**
contra botulismo, 989
contra polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, 2699
después de diarrea infecciosa, 855c
diagnóstico, 2695c, 2697
episodios previos, 2695
fisiopatología, 2697
gripe, 1212-1213
imágenes, 441e-42f
inmunopatogenia, 372e-24c, 2695, 2696c, 2696f, 2697
manifestaciones clínicas, 2694-2695, 2698c
debilidad, 156, 157, 2694
disfunción autonómica, 2642, 2643, 2695-2696
disnea, 47e-2
parálisis de nervios craneales, 2650
trastornos de nervio facial, 2648
mononucleosis por CMV, 1192
paraneoplásicos, 614c, 618
prevalencia, 2694
pronóstico, 2698
subtipos, 2695, 2695c
tratamiento, 2697-2698
vacuna contra gripe y, 1214, 2695
variante de Miller Fisher, 989
Guinea, gusano, infección. *Véase Dracunculus medinensis* (gusano de Guinea)/dracunculiasis
Gusano(s)
ancho de los peces (*Diphyllobothrium latum*), 245e-2c, 645, 1434
anélidos, picaduras, 2739, 2739f
ojo africano (*Loa loa*)/loasis. *Véase Loa loa* (gusano ocular de África)/loasis
planos, infecciones. *Véanse* Cestodos/infecciones por cestodos; Trematodos/infecciones por trematodos
redondos, 255e-1. *Véase también* Nematodos/infecciones por nematodos
Gusto
sentido, 212-214, 213f
trastornos
deficiencia de cinc, 96e-9
disfunción olfatoria, 215
enfermedades y trastornos relacionados, 215

etiología, 215
lesión cefálica, 457e-2
relacionados con fármacos, 215
tratamiento, 216-217
valoración, 215-216
GVHD. *Véase* Injerto contra hospedador, enfermedad (GVHD)
GWAS. *Véase* Genoma completo, estudio de relación (GWAS)
Gy (Gray), 103e-4, 263e-1

H
H, reflejo, estudios, 442e-5
H^+, K^+-ATPasa, 372e-24c, 1913-1914
H1, receptores antagonistas. *Véase* Antihistamínicos
H_2, receptores antagonistas. *Véase* Histamina H_2, receptores antagonistas
H6PDH (hexosa-6-fosfato deshidrogenasa), 2312
HAART (tratamiento antirretroviral de alta actividad). *Véase* Tratamiento antirretroviral combinado (cART)
Habilidades clínicas, 1-3
Habla
audiometría, 222
espontánea, 177
umbral de recepción, 222
valoración, 37e-1v, 2537
HACE. *Véase* Edema cerebral por grandes altitudes (HACE)
HACEK, grupo, 183e-1
infecciones, 183e-1, 183e-2c. *Véase también* Endocarditis infeccciosa, grupo HACEK
Hachís, 469e-2. *Véase también* Marihuana
HAD (demencia relacionada con VIH), 1263, 1264c, 1265f
Haemophilus, vaginitis. *Véase* Vaginosis bacteriana
Haemophilus ducreyi, 1012. *Véase también* Chancroide
Haemophilus influenzae
cepas no tipificables, 1010, 1010c
identificación de laboratorio, 150e-2c, 1011
microbiología, 1010
resistencia a antibióticos, 1012
respuesta del hospedador, 1010
tipo b, 1010, 1010c
Haemophilus influenzae, infecciones, **1010**
consideraciones globales, 1010, 1012
diagnóstico, 1011
epidemiología, 1010, 1010f
fibrosis quística, 1697
incidencia antes y después de vacunación, Estados Unidos, 785c
manifestaciones clínicas, 1010c, 1011
celulitis, 830, 1011
epiglotitis, 234-235, 1011
hemoptisis, 245
mastoiditis, 231
meningitis, 1011. *Véase también* Meningitis
neumonía, 915, 1011
otitis media, 229-230, 1011
sinusitis, 226
mordeduras humanas, 167e-2
neumonía, 1212
paciente con cáncer, 484, 484c, 486c, 488
patogenia, 1010
prevención. *Véase Haemophilus influenzae,* vacuna
quimioprofilaxia, 1012
receptor de trasplante, 920c
septicemia posesplenectomía, 413, 781
tratamiento, 230, 940c, 1011-1012
Haemophilus influenzae, vacuna
administración recomendada
niños, 1012
paciente con cáncer, 485c, 492
paciente posesplenectomía, 413, 635
receptor de trasplante, 929, 929c
consideraciones globales, 1012
Haemophilus parainfluenzae, 183e-1, 183e-2c, 234. *Véase también* Endocarditis infecciosa, grupo HACEK
Hakki, fórmula, medición de área valvular aórtica, 1463
Halitofobia, 226
Halitosis, 226, 233, 242
Hallervorden-Spatz, enfermedad. *Véase* PKAN (neurodegeneración relacionada con pantotenato cinasa)
Halo azul, efecto, 328
Halo, signo, 1348
Halocarbonos, 151e-2c
Halofantrina
acción, 246e-9
efectos secundarios, 246e-2c, 1380c
embarazo y lactancia, 246e-2c
farmacología, 246e-9, 1380c
interacciones farmacológicas, 246e-2c, 246e-5c, 246e-10, 798
paludismo, 1380c
Halogenuro, exposición, 1692c
Haloperidol
delirio, 64, 64c, 79, 1782
efectos secundarios, 2721, 2722c
esquizofrenia, 2722c
interacciones farmacológicas, 42
intoxicación alcohólica aguda, 2727
náusea y vómito, 61, 103e-25
psicosis inducida por PCP, 469e-4
sobredosis/intoxicación, 473e-9c
HAM (mielopatía relacionada con HTLV-1), 163, 225e-5, 697, 707, 2657
Hamartina, 562, 604, 1854
Hamartoma
colónico, 538c
hipotalámico, 2264
intestino delgado, 536
iris, 2343
pulmonar, 515
Hamartomas múltiples, síndrome. *Véase* Cowden, síndrome (hamartomas múltiples)
Hambre, 415e-2
Hamman, signo, 1720
Hamman-Rich, síndrome (neumonía intersticial aguda), 1712
Hampton, joroba, 101, 1633
HAND (trastornos neurocognitivos relacionados con VIH), 1241, 1263, 1264c, 1265f
Hand-Schüller-Christian, enfermedad, 2264
Hansen, enfermedad. *Véase* Lepra
Hantaan, virus, 1307c
Hantavirus, 1307-1308c
infecciones
epidemiología, 151e-8f, 784, 1319
fiebre hemorrágica con síndrome renal, 784, 1321
síndrome pulmonar, 784, 1319-1320
HAPE. *Véase* Edema pulmonar por grandes altitudes (HAPE)
Haploide, 426
Haploinsuficiencia, 434
Haplotipo, 373e-2, 427, 429f, 435
bloque, 429f
HapMap, proyecto, 425, 426c, 427, 435, 442
Haptocorrinas, 640
Harris-Benedict, ecuaciones, 462
Hartmann, procedimiento, 1973, 1973f
Hartnup, enfermedad/síndrome, 96e-4, 435e-1c, 435e-2, 1937
Hastisetae, 2750
HAV (virus de hepatitis A), 2004-2005, 2005f, 2006c. *Véase también* Hepatitis, virus (HAV), infección
infecciones. *Véase* Hepatitis A, virus (HAV), infección
Haverhill, fiebre (fiebre por mordedura de rata), 130c, 167e-1-167e-2
Haversianos, sistemas, 2455, 2456
Hawkinsinuria, 434e-2c
Haw River, síndrome, 2629
HAX-1, gen, 375e-1
Hayflick, límite, 94e-3
Haz
auriculoventricular (AV), 1470-1471
espinotalámico, 88, 89f, 158, 159f
Haz de His, rama derecha, 1471
bloqueo
alteraciones relacionadas con, 1453-1454
ECG, 269e-4f, 269e-5f, 269e-7f, 278e-3f, 1454, 1455f
enfermedad de Chagas, 1395
ruidos cardiacos, 1447f
HAZMAT, 262e-1
HbA1c. *Véase* Hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c})
HBAT (antitoxina botulínica heptavalente), 261e-9
HBcAg (antígeno central del virus de la hepatitis B), 2006, 2006c
HBeAg (hepatitis B y antígeno), 2006, 2006c
HBsAg (antígeno de superficie de la hepatitis B), 2005-2006, 2006c
HBV. *Véase* Hepatitis B, virus (HBV)
gen C, 2005f, 2006
infección. *Véase* Hepatitis B, virus (HBV), infección
HBxAG (antígeno x de la hepatitis B), 2005f, 2007
HCC. *Véase* Carcinoma hepatocelular (HCC)
hCG. *Véase* Gonadotropina coriónica humana (hCG)
HCOM. *Véase* Miocardiopatía hipertrófica
HCP. *Véase* Coproporfiria hereditaria (HCP)
HCP5, gen, infección por VIH, 1240c, 1241
HCV (virus de la hepatitis C), 2005f, 2006c, 2009-2010, 2009f, 2010f. *Véase también* Hepatitis C, virus (HCV), infección
HDAC. *Véase* Histona desacetilasa (HDAC)
HDL. *Véase* Lipoproteína de alta densidad (HDL)
HDR (hipoparatiroidismo, sordera y displasia renal), síndrome, 2483
HDV (virus de la hepatitis D), 2005f, 2006c, 2008-2009. *Véase también* Hepatitis D, virus (HDV), infección
HEART, calificación, 102f
Heartland, virus, 1309c
HeartMate II LVAD, 1518, 1519f
HeartWare Ventricular Assist Sistem, 1519
Heberden, nódulos, 2226f
Heces
ablandadores, 61, 62c
"agua de arroz", 1063, 1063f
análisis
detección intestinal de parásitos, 245e-1
diarrea crónica, 272
prueba de antígeno para *H. pylori*, 1040, 1040c
recolección y transporte de espécimen, 150e-4c
sangre oculta. *Véase* Sangre, oculta en heces
valoración de enfermedad pancreática, 2087c, 2090
aumentadores de volumen, 1969
concentraciones de aniones, 19
cultivo, 267
efectos del ayuno, 1933
electrolitos, 1933
microbioma, 86e-6, 86e-6f, 86e-9
osmolalidad, 1933
retenidas, distensión abdominal, 285
vómito, 259
Hechos adversos, **12e-1**, 792
Hedor
hepático, 1992
urémico, 1819
Hefaestina, 626
Heimlich, maniobra, 1768
Heinz, cuerpos
deficiencia de G6PD, 655
después de esplenectomía, 413
esplenomegalia, 410
identificación de laboratorio, 81e-1, 81e-5f
síndromes drepanocíticos, 636
variantes de hemoglobina inestable, 637
Helicobacter cinaedi, infección, 1059, 1059c
Helicobacter fennelliae, infección, 1059, 1059c
Helicobacter pylori, 1038-1039, 1915
infecciones
aliento, 242
cáncer gástrico, 534, 1039-1040, 1931

Helicobacter pylori (*Cont.*)
diagnóstico, 262, 1040, 1040c, 1919, 1920c
enfermedad por úlcera péptica, **1915**
diagnóstico, 1919, 1920c
epidemiología, 1039, 1039f, 1915
evolución natural, 1916, 1917f
factores bacterianos, 1916f
factores del hospedador, 1916f
fisiopatología, 1915-1916
hemorragia recurrente, 277
mecanismos, 1916, 1916f
epidemiología, 1038, 1915
evolución natural, 1916, 1917f
factores del hospedador, 1916, 1916f
fisiopatología, 1038-1039, 1039f, 1915-1916, 1916f
indigestión, 261
linfoma MALT, 536, 697, 703,1038
manifestaciones clínicas, 1039-1040
policitemia *vera*, 673
prevención, 1042
púrpura trombocitopénica, 728
resistencia a antibióticos, 934
tratamiento
efectos secundarios, 1042, 1923
"ensayo y error", método, 262, 1922
fracaso, 1042, 1924
indicaciones, 1922
investigaciones, 1923
linfoma gástrico, 536
principios, 1041, 1041f, 1924
regímenes, 263, 1042c, 1922, 1922c
reinfección posterior, 1923
resistencia a antibióticos, 1042, 1922
tratamiento cuádruple, 1922, 1922c
tratamiento triple, 1922, 1922c
Heller, miotomía, para acalasia, 1905
HELLP, síndrome, 46, 49, 1865, 2019
Helmínticas, infecciones, 255e-1-255e-2. *Véanse también infecciones específicas*
Helmintos, 255e-1-255e-2. *Véase también organismo específico*
Hemaglutinina filamentosa, 1021, 1022
Hemangioblastoma, 578, 612c
Hemangioendotelioma, 119e-3, 552
epiteloide, 552
Hemangioma
cardiaco, 289e-2
cavernoso azul, síndrome, 364c
cereza, 76e-4f, 364c, 365
en fresa, 76e-4f, 364c
hepático, 553
intestino delgado, 536
retiniano, carcinoma de células renales, 578
Hemangiopericitoma, 609c
Hemartrosis, 403, 2241-2242
Hematemesis, 245, 259, 276. *Véase también* Hemorragia gastrointestinal
Hematina, 2529
Hematocrito
cambios relacionados con la edad, 394c
concentraciones normales, 392, 394c, 2755c
elevado, 393, 399, 405
embarazo, 394c
Hematológica, enfermedad
artritis reumatoide, 2138
cirrosis, 2067
embarazo, 49
fatiga, 152
neoplásicas. *Véase* Paraneoplásicos, síndromes, hematológico
SLE, 2129c, 2131
valores de referencia, 2754-2756c
Hematoma
epidural, 441e-32f, 457e-3, 457e-3f, 2655
espinal, 2655
hemofilia, 733, 734
muscular espontáneo, 404
subdural
agudo, 457e-3, 457e-3f
coma, 1772
crónico, 457e-3-457e-4, 457e-3f
debilidad, 156
demencia, 2608
imágenes, 441e-34f, 1772f
Hematomielia, 2655
Hematoporfirinas, 103e-5
Hematopoyesis, 81e-5f, 392, 392f, 410
Hematopoyética, diferenciación, 89e-3f
Hematopoyético, factor de crecimiento (tipo 1), receptor, 372e-15-372e-16
Hematopoyetinas, 372e-14, 372e-14c
Hematoquecia, 276, 1899, 1899f. *Véase también* Hemorragia gastrointestinal
Hematuria, **294**
aislada, 294
cáncer vesical, 576
carcinoma de células renales, 578
enfermedad
glomerular, 62e-11f, 294, 1834, 1835c-1836c
renal poliquística, 1851-1852
estudio del paciente, 292f
familiar benigna, 1847
hemofilia, 733
macroscópica, 294
microscópica, 294
nefrolitiasis, 1868
síndrome de Alport, 2514
trastornos hemorrágicos, 404
Hemianopsia, 198, 198f, 199
Hemiatrofia facial, 2649
Hemibalismo, 2623
Hemicigótico, 435
Hemicránea
continua, 109c, 2596
paroxística, 107, 109c, 2595c, 2596
Hemiesferectomía, 2557
Hemilaminectomía, 121
Hemina, 2529
Hemiparesia, 156, 156f
Hemípteros, picadura, 2750
Hemisferios cerebrales. *Véase* Cerebro
Hemitransportadores ABCG5/G8, 2075
Hemo
biosíntesis
enzimas y genes, 625, 2523c, 2524f
regulación, 2523c, 2525
vías, 2521-2522, 2522f, 2523-2524, 2524f
características, 390, 631
oxigenasa, 280
Hemobilia, 277, 2084
Hemocromatosis, **2514**
carcinoma hepatocelular, 366e-4f, 545
clasificación, 2514, 2514c
detección, 2517-2518
diagnóstico, 2517
biopsia endomiocárdica, 1564, 1564f
biopsia hepática, 366e-4f, 366e-5f, 2517
CMR, 270e-21, 270e-27v
pruebas de laboratorio, 1993c, 2517, 2517c
factores ambientales, 437
fisiopatología, 2515-2516, 2516f
hereditaria, **367e-1**
diagnóstico, 367e-1, 2062
manifestaciones clínicas, 367e-1, 367e-1c, 367e-2c, 2062
mutaciones génicas, 367e-1c, 2514c, 2515
prueba genética, 367e-1, 450, 450c, 1992
tratamiento, 367e-2
infección por *V. vulnificus*, 1066
intervenciones tempranas, 450c
manifestaciones clínicas, 450, 2516-2517
artropatía, 2220, 2241, 2517-2518
cardiacas, 270e-21, 290e-1c, 1471, 1564, 2518
cutáneas, 360, 360c
diabetes mellitus, 2517
hepáticas, 367e-1-367e-2, 367e-1c, 367e-2c, 1992, 2062, 2517
hipogonadismo, 2365, 2518
mujeres contra varones, 437
precirrótica (temprana), 2514
prevalencia, 2514
pronóstico, 2518
secundaria. *Véase* Hierro, sobrecarga
tratamiento, 1564, 2220, 2518
Hemocultivo, prueba. *Véase* Sangre, oculta en heces
Hemocultivos, 806, 819-820, 824
Hemoderivados, contaminación
bacterias, 138e-6
detección, 1222
infecciones, 138e-3c, 138e-6
paludismo, 1374
T. cruzi, 1394
VIH, 138e-3c, 138e-6, 735, 1220c, 1222
virus de hepatitis, 138e-3c, 138e-6, 735
Yersinia, 1077
Hemodiálisis
acidosis inducida por fármacos y toxinas, 64e-9, 319
deficiencia de folato, 647
dermatosis ampollosa, 361c, 362
diabetes mellitus, 2426
enfermedad renal crónica, **1822**
acceso, 1823
complicaciones, 1824
componentes, 1822-1823, 1823f
dosis, 1824
educación del paciente, 1821
objetivos, 1823-1824
preparación, 1821
programación, 1821
hipercalcemia, 314, 610, 2480c, 2481
hipermagnesemia, 2463
hiperpotasemia, 312
intoxicación/sobredosis farmacológica, 473e-7, 473e-8c, 473e-9c
lesión renal aguda, 1810-1811
oxalosis, 2237
pericarditis, 1575
recalentamiento, 478e-3, 478e-3c
Hemodinámica, valoración
cálculo y valores normales, 1461c, 1748c, 1762c
cardiopatía valvular, 1462, 1462f
cateterización cardiaca, 1461-1463
choque, 1762c
formas de onda normales, 1461c
infarto miocárdico, 1607, 1762c
miocardiopatía restrictiva, 1463c
pericarditis, 1463c
taponamiento cardiaco, 1463c
Hemofagocítico, síndrome, 135e-4, 135e-9
Hemofilia, **732**
artropatía, 2241-2242
autosómica, 731. *Véase también* Von Willebrand, enfermedad
complicaciones, 734-735
consideraciones genéticas, 732-733, 733c
diagnóstico, 733c
hemorragia, 403
manifestaciones clínicas, 732-733
patogenia, 732-733
portadores, 735
tratamiento, 91e-3, 733c, 734
Hemofilia A, 403, 437, 450c, 733. *Véase también* Hemofilia
Hemofilia B, 450c, 733. *Véase también* Hemofilia
Hemoglobina, **631**
afinidad
alta, 636
baja, 636
anemia microcítica, 628c
aumentada, en hipoxia, 248
biología del desarrollo, 632
biosíntesis, 632-633
cambios relacionados con la edad, 394c
capacidad de transporte de oxígeno, 1748c
contenido de hierro, 625c
corpuscular media (MCH), 393, 394c, 2755c
electroforesis, 633, 634c
elevada, 399
embarazo, 394c
estructura, 631, 631f
fetal
biología del desarrollo, 632, 633
manipulación, para hemoglobinopatía, 639
persistencia hereditaria, 633, 633c, 639
funciones, 632
genética, 632-633

interacción hemo-hemo, 632
Kansas, 636, 636c
Köln, 636c
Lepore, 638
metabolismo férrico, 625
normal, 393, 394c, 2755c
reducida, en cianosis, 248-249
transportadores de oxígeno basados en (HBOC), 662
trastornos. *Véase* Hemoglobinopatías
tratamiento con testosterona, 2372-2373
Yakima, 636, 636c
Hemoglobina A, 631, 633
Hemoglobina A_{1c} (HbA_{1c})
objetivos en ancianos, 82
objetivos en diabetes, 2408c, 2410
valores de referencia, 2760c
Hemoglobina A_2, 631
Hemoglobina C, 634, 636c
enfermedad, 81e-4f
Hemoglobina E, 636c, 638-639
Hemoglobina H, enfermedad, 638, 638c
Hemoglobina M. Iwata, 636c
Hemoglobina S, 636c. *Véase también* Drepanocitosis
Hemoglobina SC, enfermedad, 634c, 635
Hemoglobinemia, 81e-12f
Hemoglobinopatías, **633**
adquiridas, 633, 633c, 639
artropatías relacionadas, 2242, 2242c
clasificación, 633, 633c
consideraciones
genéticas, 633
globales, 633
crisis aplásica, 639
detección y caracterización, 633-634, 636-637
embarazo, 49
epidemiología, 633
estructural, 633c, 634, 634c. *Véase también* Drepanocitosis
globina α, 633
globina β, 633
hemoglobinas
con afinidad por oxígeno alterada, 636, 636c
inestables, 636-637, 636c
HSCT, 139e-5
índices eritrocíticos, 399
talasemias, 633, 633c. *Véase también* Talasemia, síndromes
Hemoglobinuria
de la marcha, 657, 657c
nocturna paroxística, **660**
diagnóstico, 660, 660f
evolución natural, 660
fisiopatología, 660, 661f
manifestaciones clínicas, 282, 399, 660, 660f, 664
tratamiento, 661-662, 661f
Hemojuvelina, 2515, 2515f
Hemolisinas, 145e-7
Hemólisis
compensada, 651
extravascular, 658, 659f
hiperbilirrubinemia, 2000
inmunomediada
aguda, 138e-3-138e-4
tardía, 138e-4
intravascular, 657c, 658
Hemolítico-urémico, síndrome (HUS)
atípico, 657, 730, 1832
biopsia renal, 62e-9f, 1848
cáncer, 1796
consideraciones genéticas, 1848
contra púrpura trombocitopénica trombótica, 729, 1863
después de diarrea infecciosa, 855c, 1864
diagnóstico, 1807
E. coli, infecciones, 267, 856, 1030, 1031, 1863
etiología, 133c, 267
familiares (atípicos), 657, 1863
lesión renal aguda, 292, 1806c
manifestaciones clínicas, 133c, 1863
exantema, 135
ictericia, 282
relacionadas con quimioterapia, 1796
relacionadas con toxina Shiga, 1057
síndrome de nefritis aguda, 292
patogenia, 265e-2, 730, 1030, 1796, 1848, 1863
relacionado con toxina Shiga, 1057
Shigella, infecciones, 1056-1057, 1864
sin relación con diarrea, 730
SLE, 2133-2134
tratamiento, 730, 1796-1797, 1848, 1864
Hemolítico urémico familiar, síndrome (aHUS), 657, 730, 1832
Hemoptisis, **245**
cáncer, 1793-1794
pulmonar, 510, 510c
embolia pulmonar, 100
enfermedad respiratoria, 1661
estenosis mitral, 1540
etiología, 245-246
masiva, 246
tratamiento, 247
tuberculosis, 1108
valoración, 246-247, 246f
Hemorragia, **400**
alveolar difusa, 245
anemia, 662
antecedentes, 403-404
astilla, 1443
de mucosas, 404
DIC, 737
enfermedades sistémicas que la originan/exacerban, 404
espinal epidural, 2584
estudio del paciente, **403**
farmacoinducida, 404, 404c
fondaparinux, 753
heparina, 751
de bajo peso molecular, 752
warfarina, 756
gastrointestinal. *Véase* Hemorragia gastrointestinal
hemofilia, 734
hepatopatías, 739c
hipovolemia, 298
intracraneal. *Véase* Hemorragia intracraneal
intraventricular primaria, 2582-2584
nefropatía crónica, 1818
retiniana, 40e-2-40e-3, 40e-2f, 40e-3f
subconjuntival, 199
tiempo, 405
uterina disfuncional, 335
valoración de laboratorio, 405-407
varicosa
esofágica. *Véase* Varices, esofágicas
gástrica, 346e-1v, 1891, 1891f, 2097
Hemorragia gastrointestinal, **276**
desgarro de Mallory-Weiss, 346e-1v, 1891, 1892f
diagnóstico, 278-279
diferencial, 1877c
diverticular, 1971
divertículos colónicos y, 1891, 1893f
ectasias vasculares y, 1891, 1892f
enfermedad
de Crohn, 1953
por úlcera péptica. *Véase* Úlcera péptica, enfermedad, complicaciones
estudio del paciente, 278-279, 278f, 279f, 1885-1886
inducida por ácido acetilsalicílico, 746
lesión de Dieulafoy, 1891, 1891f
menor, hallazgos endoscópicos, 1899, 1899f
origen
colónico, 277, 1877. *Véase también* Hemorroidal, enfermedad
intestino delgado, 277, 1877
ocultos, 276, 279, 1896-1897, 1897f
oscuros, 279
tubo digestivo alto, 276-277, 276c, 1877
síndromes de malabsorción, 1946c
trastornos hemorrágicos, 404
valoración endoscópica, 1885-1886
varices esofágicas. *Véase* Varices, esofágicas
Hemorragia intracraneal, **2581**
afasia, 178
atención de emergencia, 2582
cefalea, 108
coma, 1775-1776
diagnóstico, 2582, 2584
etiología, 2559, 2582-2584, 2583c
hipertensión, 1615, 1627, 2582-2583, 2583f
lesión cefálica, 457e-2, 2584
lobular, 2583
malformaciones vasculares, 2585-2586
manifestaciones clínicas, 2582-2583
prevención, 2585
pronóstico, 2585c
resultados clínicos, 2585c
tratamiento, 2584-2585
Hemorragia subaracnoidea, **1784**
a grandes altitudes, 476e-4
cefalea, 107c, 108, 1785
centinela, 1785
comparada con meningitis bacteriana, 888
déficits neurológicos después de, 1785-1786
diagnóstico, 1786, 1786f
ECG, 1457, 1458f
enfermedad renal poliquística, 1852
epidemiología, 1784
etiología, 1784-1785
fisiopatología, 1785
gradación, 1785c
hiponatremia, 299, 1785-1786
hipotermia, 478e-1
manifestaciones clínicas, 1785
paciente críticamente enfermo, 1735, 1787
profilaxia para DVT después de, 1787
tratamiento, 1786-1787
Hemorragias en astilla, 1443
Hemorroidal, enfermedad, **1976**
a grandes altitudes, 476e-4
clasificación, 1976, 1976c
diagnóstico, 1977
epidemiología, 1976
etiología, 273
fisiopatología, 1976
interna, hallazgos endoscópicos, 1899, 1899f
manifestaciones clínicas, 1976-1977
tratamiento, 1976c, 1977
Hemorroidectomía, 1976c, 1977
Hemosiderina, 346, 397, 2514
Hemosiderosis, 639, 2514
Hemostasia, **400**
endotelio, 265e-2
formación de coágulo de fibrina, 401, 401f
formación de tapón de plaquetas, 400-401
mecanismos antitrombóticos, 402, 402f
pruebas, 732, 733f
sistema fibrinolítico, 401f, 403
trastornos, 403-404, 403c, 406c. *Véanse también trastornos específicos*
Hemosuccus pancreaticus, 277
Hemotórax, 1718
Henderson-Hasselbalch, ecuación, 315
Hennekam, síndrome, 1654
Henoch-Schönlein, púrpura. *Véase* Vasculitis por IgA (Henoch-Schönlein)
Hensina, 332e-9
Hepadnavirus, 214e-2c, 214e-3f. *Véase también* Hepatitis B, virus (HBV)
Heparán, proteoglucanos, 402
Heparán sulfato, glucosaminoglucanos, 265e-2
Heparina, **749**
acción, 749-750, 750f
alteraciones en pruebas de coagulación, 407
cateterización cardiaca, 1461
comparada con heparina de peso molecular bajo, 752c. *Véase también* Heparina de bajo peso molecular (LMWH)
congelación, 478e-4
DIC, 738
dosis, 751

Heparina (*Cont.*)
DVT/PE, 47, 1635, 1635c
efectos secundarios
alopecia, 354
elevación de transaminasas, 752
hemorragia, 751
necrosis cutánea, 379
osteoporosis/osteopenia, 752, 2218c
trombocitopenia. *Véase* Trombocitopenia inducida por heparina
farmacología, 750, 751c
fórmula parenteral, 98e-6
infarto miocárdico, 1597, 1598c, 1606
interacciones farmacológicas, 44, 103e-10c
isquemia aguda de extremidad, 1646
limitaciones, 751, 751c
necrosis por warfarina, 379
no fraccionada. *Véase* Heparina
PCI, 296e-1
profilaxia de VTE, 1637c
proteínas de unión, 750
tratamiento
antes de procedimientos endoscópicos, 1889c
antes de punción lumbar, 443e-1
vigilancia de tratamiento, 750-751
tromboflebitis, 613
vigilancia de tratamiento, 2754c
Heparina de bajo peso molecular (LMWH), **752**
acción, 750f, 752
comparada con
fondaparinux, 753c
heparina, 752c
dosis, 752-753
efectos secundarios, 753
farmacología, 752
infarto del miocardio, 1597, 1598c, 1606
profilaxia para VTE, 55, 1637c
punción lumbar, 443e-1
tratamiento para DVT/PE, 47, 1635, 1635c
trombocitopenia inducida. *Véase* Trombocitopenia inducida por heparina
tromboflebitis, 613
valoración, 407
vigilancia del tratamiento, 752
Hepática, encefalopatía. *Véase* Encefalopatía, hepática
Hepática, insuficiencia, **1989**. *Véase también* Cirrosis
abuso de alcohol. *Véase* Hepatopatía alcohólica
amiloidosis, 367e-3
antecedentes
clínicos, 1991-1992, 1992c
familiares, 1992
apoyo nutricional para enfermedades específicas, 98e-4
clasificación, 1994-1995
colestático, 283-284, 1990, 1990c, 2060. *Véase también* Cirrosis biliar
consideraciones genéticas, 367e-1-367e-2, 367e-1c, 1992, 2515, 2518
deficiencia de antitripsina α_1, 367e-2, 1992
deficiencia de folato, 647
diabetes mellitus tipo 2, 2405
diagnóstico
algoritmo, 1994f
biopsia, 1994. *Véase también* Biopsia hepática
contra DIC, 738
imágenes, 1993-1994, 1999
paciente con ictericia, 282-283
pruebas de función hepática. *Véase* Función hepática, pruebas
pruebas de laboratorio, 1993, 1993c, 1999
efecto en la concentración y la respuesta farmacológicas, 37
embarazo, 49
enfermedad de Wilson, 1992, 2519
enfermedad intestinal inflamatoria, 1958
enfermedades por almacenamiento de los lípidos, 367e-2-367e-3
esquistosomosis, 1426
estadificación, 1994-1995
etiología, 1990, 1990c
exploración física, 282-283, 1992-1993
factores de riesgo, 1991-1992
fibrosis quística, 367e-2, 1697
frotis de sangre periférica, 81e-5f
granuloma, 367e-3, 2026c
hemocromatosis, 367e-1-367e-2, 367e-1c, 367e-2c, 2516, 2516f
hepatitis. *Véase* Hepatitis
hepatocelular, 1990, 1990c
hormona tiroidea, concentraciones, 2300
inducida por fármacos, **2023**, 2056c
amiodarona, 2029
amoxicilina-clavulanato, 2029
anticonceptivos orales, 2025c, 2029
antirretrovirales, 2030
detectar la presencia de hepatopatía, 1995
eritromicina, 2029
estatinas, 2030
esteroides anabólicos, 2029
fenitoína/difenilhidantoinato, 2029
isoniazida, 2025c, 2029
manifestaciones clínicas, 2025c
mecanismos, 2023-2025, 2024f
medicamentos herbolarios, 2030
nitrofurantoína, 2029
nutrición parenteral, 2030
paracetamol, 43-44, 283, 366e-4f, 2025c, 2027, 2028
tratamiento, 2025
trimetoprim con sulfametoxazol, 2029-2030
tuberculosis, 1117
valproato, 2028
infiltrante, 367e-1c, 367e-3
leptospirosis, 1144
linfoma, 367e-3
manifestaciones clínicas, 286, 1990-1991
acidosis láctica, 318
anemia, 631
ascitis, 286, 286f, 1992
bucal, 236
cutánea, 1992-1993
dolor, 1991
esplenomegalia, 1992
fatiga, 1991
halitosis, 242
hemorragia, 404
hepatomegalia, 1992
ictericia, 283, 1991, 1992
náusea y vómito, 259, 1991
neuropatía, 2684
respiratoria, 324
trastornos de la coagulación, 739, 739c, 739f,
trastornos de lipoproteínas, 2443
tromboembolia, 739-740, 739f
metabólico, 367e-1c, 367e-2-367e-3
muertes, 6e-1c
mujeres, 6e-1c
NAFLD. *Véase* Esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD)
obesidad, 415e-6
paciente con cáncer, 488, 622
patrones, 1990, 1990c
porfirias, 367e-3
receptor de HSCT, 139e-3
recomendaciones de inmunización, 788f
sarcoidosis, 2207-2208
tóxico, 2023, 2025c, 2026c
tratamiento
células madre, 90e-3
trasplante hepático. *Véase* Trasplante hepático
tumores. *Véase* Tumores hepáticos
Hepatitis
alcohólica, 283, 2053, 2053c. *Véase también* Hepatopatía alcohólica
anemia aplásica, 664
autoinmunitaria, **2049**
cirrosis por, 2060
definición, 2049
diagnóstico, 366e-2-366e-3f, 1993c, 2031c, 2050-2051
diferencial, 2051
inmunopatogenia, 372e-24c, 2049-2050
manifestaciones clínicas, 283, 2050-2051
pronóstico, 2049
tipo I, 2050
tipo II, 2050
tipo III, 2050
tratamiento, 2051-2052
crónica, **2031**. *Véanse también* Hepatitis B, virus (HBV), infección, crónica; Hepatitis C, virus (HCV), infección, crónica
clasificación, 2031, 2031c, 2032c
estadificación, 2031, 2031c
gradación, 2031, 2032c
valoración de laboratorio, 2019, 2031c
exploración física, 282-283
fibrosante colestásica, 284, 2011, 2074
fulminante, 2018, 2020
HSV, 1180
ictericia, 283
inducida por fármacos. *Véase* Hepática, insuficiencia, inducida por fármacos
marcadores tumorales, 473c
mediadores inflamatorios, 372e-29c
neuropatía, 2685
radiación, 551
receptor de trasplante, 927
tóxica, 2023, 2025c, 2026c. *Véase también* Hepática, insuficiencia, inducida por fármacos
trastornos de la coagulación, 739
viral aguda, **2004**
comparada con hepatitis autoinmunitaria, 2051
complicaciones y secuelas, 2012, 2018-2019
diagnóstico
algoritmo, 2017-2018, 2018c
biopsia hepática, 366e-1f, 366e-6f
pruebas de función hepática, 283, 1998c, 2016
pruebas serológicas, 2016-2017
diagnóstico diferencial, 2019
etiología. *Véanse virus de hepatitis específicos*
factores de riesgo, 1991
fuerzas militares, 152e-7
fulminante, 2018
infección por VIH, 1258
manifestaciones clínicas, 283, 2013c, 2015-2016
manifestaciones extrahepáticas, 2011-2012
patogenia, 2010-2011
patología, 2012
profilaxia, 2020
pronóstico, 2018
relacionada con niacina, 96e-4
tratamiento, 2020
Hepatitis A, virus (HAV), 2004-2005, 2005f, 2006c
infección
complicaciones y secuelas, 2018
consideraciones globales, 2012
diagnóstico, 152e-2c, 1993c, 2005, 2005f, 2016, 2018c
epidemiología, 2012, 2013c
etiología. *Véase* Hepatitis A (HAV), virus
factores de riesgo, 1991
fuerzas militares, 152e-2c, 152e-7
incidencia antes y después de vacunación, 785c
manifestaciones clínicas, 152e-2c, 2005f, 2013c, 2015-2016
periodo de incubación, 152e-2c
prevención. *Véase* Hepatitis A, virus (HAV), vacuna
recurrencia, después de trasplante de hígado, 2074
serología, 2016
transmisión, 2012
tratamiento, 2020
vacuna
administración recomendada
adultos, 787f-788f, 2021, 2021c
enfermedad hepática, 1995, 2021

infección por VIH, 1252c
niños, 2021, 2021c
paciente con cáncer, 485c
receptor de trasplante, 929, 929c
viajeros, 795, 795c
precauciones, 790c
profilaxia posexposición, 2020-2021
Hepatitis B
antígeno central (HBcAg), 2006, 2006c
antígeno e (HBeAg), 2006, 2006c
antígeno de superficie (HBsAg), 2005-2006, 2006c
antígeno x (HBxAg), 2005f, 2007
Hepatitis B, virus (HBV)
estructura, 214e-2c
genómica, 2005, 2005f
expresión y replicación génicas, 214e-5
marcadores serológicos y virales, 2007-2008, 2007f, 2008f
proteínas y partículas, 2005-2007, 2005f, 2006c
sitios extrahepáticos, 2008
variantes moleculares, 2008
Hepatitis B, virus (HBV), infección
carcinoma hepatocelular, 214e-7, 544, 545c
complicaciones y secuelas, 2018-2019
consideraciones globales, 2013-2014
crónica, **2031**
cirrosis por, 2060
compromiso renal, 1849
consideraciones globales, 2060
después de trasplante renal, 927, 1831
diagnóstico, 366e-2f, 2031c, 2033
fase no replicativa, 2032
fase replicativa, 2032
HBeAg negativo, 2032-2033, 2035, 2038, 2039c
HBeAg reactivo, 2032, 2038, 2039c
HDV, infección, 2014, 2040
histología, 2031-2032
manifestaciones clínicas, 2033
pronóstico, 2032
tratamiento, **2033**
adefovir, 215e-4c, 215e-9, 2035, 2037c, 2038f
antivirales y conductas nuevos, 2038
combinado, 215e-4c, 215e-9, 2037-2038
entecavir, 215e-4c, 215e-9-215e-10, 2036, 2037c, 2038f
IFN-α, 2033
IFN-α2a, 2036
IFN-α2b, 215e-4c, 215e-10, 2035
lamivudina, 215e-4c, 215e-9, 2034-2035, 2037c, 2038f
PEG IFN, 215e-4c, 215e-10, 2035-2036, 2037c, 2038f, 2039, 2040c
recomendaciones, 2038-2040, 2039c, 2040c
telbivudina, 215e-4c, 215e-10, 2036, 2037c, 2038f
tenofovir, 215e-4c, 215e-9, 2037, 2037c, 2038f
trasplante hepático, 2068
detección, 882-883, 2013-2014, 2014c
diagnóstico, **2016**
algoritmo, 2017-2018, 2018c
prueba de ácido nucleico cuantitativa, 150e-7-150e-8
pruebas de laboratorio, 1993c
serología, 152e-2c, 2007-2008, 2008f, 2016-2017, 2017c, 2018c
embarazo, 49
epidemiología, 2012-2014, 2013c
etiología. *Véase* Hepatitis B, virus (HBV)
factores de riesgo, 1991, 2014c
fuerzas militares, 152e-2c, 152e-7
genotipos, 2005-2006
HDV, infección, 2009, 2011, 2039
incidencia, 785c, 869
manifestaciones clínicas, 152e-2c, 2013c, 2015-2016
colestasis, 284
exantema, 132c, 135
poliarteritis nudosa, 2187
séricas, similares de enfermedad, 837
tiempo de evolución, 2007f
manifestaciones extrahepáticas, 2011-2012
mutantes precentral, 2008
patogenia, 2010-2011
periodo de incubación, 152e-2c
prevención, 152e-2c, 1284. *Véase también* Hepatitis B, virus (HBV), vacuna
pronóstico, 2018
recurrencia, después de trasplante hepático, 2068, 2074
trabajadores de cuidado de salud, 1284
transmisión, 2012-2013, 2013c
transmitida por transfusión, 138e-3c, 138e-6
tratamiento, 2020
vasculitis urticarial, 363, 363c
VIH, infección, 1258, 1273, 2030
Hepatitis B, virus (HBV), vacuna
administración recomendada
adultos, 787-788f, 883, 2021, 2022c
enfermedad hepática, 1995
infección por VIH, 788f, 1252c
lactantes y niños, 2021, 2022c
paciente con cáncer, 485c
paciente con hemodiálisis, 2022c
receptor de trasplante, 929, 929c
viajeros, 795, 795c
contraindicaciones, 790c
efectos secundarios, 2218c
profilaxia posexposición, 2021-2022
riesgo de cáncer hepático, 478
Hepatitis C, virus (HCV), 2006c, 2009-2010, 2009f, 2010f
infección
características globales, 2014-2015
carcinoma hepatocelular, 214e-7, 544-545, 545c, 550
complicaciones y secuelas, 2018-2019
consideraciones genéticas, 2011
crónica, **2040**
actividad de aminotransferasa, 2041
cirrosis por, 2040-2041, 2059-2060
compromiso renal, 1849
consideraciones globales, 2059-2060
diagnóstico, 366e-1f-366e-3f, 2031c, 2041
enfermedad hepática alcohólica relacionada, 2052, 2052c, 2725
manifestaciones clínicas, 2041
artritis, 837
colestasis, 284
depresión, 2714
liquen plano, 349, 353
miocardiopatía, 1560
osteoesclerosis, 426e-5
porfiria cutánea tardía, 390
vasculitis crioglobulinémica, 2041, 2048, 2180, 2191
vasculitis urticarial, 363, 363c
progresión de enfermedad hepática, 2040-2041
pronóstico, 2041
sobrecarga de hierro, 2518
tratamiento, **2041**
boceprevir, 2044, 2046-2047
compuestos en desarrollo, 215e-11, 2047
después de recurrencia o falta de respuesta, 2048
después de trasplante hepático, 2048
genotipos, 2042, 2047-2048
IFN-α, 2041-2042
IFN-alfa con, 215e-4c, 215e-10
infección por VIH, 2048-2049
insuficiencia renal, 2049
PEG IFN y ribavirina, 2041-2042, 2042f
PEG IFN-α2a, 215e-4c, 215e-10, 2043-2044, 2043c
PEG IFN-α2b, 215e-4c, 215e-10, 2043-2044, 2043c
recomendaciones, 2045-2046c, 2047
ribavirina, 215e-4c, 215e-6, 2041-2042
simeprevir, 215e-5c, 215e-11, 2047
sofosbuvir, 215e-5c, 215e-10-215e-11, 2047
telaprevir, 2044, 2046-2047
trasplante hepático, 2068
tratamiento antiviral, 2044, 2045-2046c, 2047-2049
tratamiento combinado, 215e-4c, 215e-6, 215e-10-215e-11, 2041-2043, 2042f
detección, 29c, 49, 2015, 2015c
diagnóstico, 150e-7-150e-8, 152e-6c, 480e-1, 1993c, **2017**, 2018c
epidemiología, 2013c, 2014-2015
etiología. *Véase* Hepatitis C, virus (HCV)
factores de riesgo, 1991, 2015c
hemofílicos, 734, 735
infección por VIH, 1258, 2030
KIR, 372e-15c
manifestaciones clínicas, 152e-6c, 2013c, 2015-2016
patogenia, 2011
periodo de incubación, 152e-6c
prevención, 2022
pronóstico, 2018
receptor de trasplante, 927
recurrente, después de trasplante hepático, 2068, 2074-2075
transmisión, 2013c, 2014-2015
transmitida por transfusión, 138e-3c, 138e-6
tratamiento, 152e-6c, 2020
tumores linfoides, 697
Hepatitis D, virus (HDV), 2005f, 2006c, 2008-2009
infección
complicaciones y secuelas, 2018-2019
consideraciones globales, 2014
crónica, 2031c, **2040**
diagnóstico, 1993c, 2017
epidemiología, 2013c, 2014
etiología. *Véase* Hepatitis D, virus (HDV)
HBV, infección, 2011, 2014
manifestaciones clínicas, 2013c, 2015-2016
patología, 2012
prevención, 2022
pronóstico, 2018
transmisión, 2013c, 2014
tratamiento, 215e-5c, 2020
Hepatitis E, virus (HEV), 2005f, 2006c, 2010
infección
consideraciones globales, 1991, 2015
diagnóstico, 152e-2c, 1993c
epidemiología, 152e-2c, 1991, 2013c, 2015
etiología. *Véase* Hepatitis E, virus (HEV)
factores de riesgo, 1991
manifestaciones clínicas, 152e-2c, 2013c, 2015-2016
patología, 2012
periodo de incubación, 152e-2c
prevención, 2022
pronóstico, 2018
transmisión, 2013c, 2015
tratamiento, 2020
veteranos que regresan de la guerra, 152e-2c
Hepatitis G, virus (virus GB C), infección, 1258
Hepatización roja, 804
Hepatocelular fibrolamelar, carcinoma, 552
Hepatocelulares, enfermedades, 1990, 1990c. *Véase también* Hepática, insuficiencia
Hepatocitos, 1990
factor de crecimiento/c-Met, vías, 102e-11f
Hepatomegalia
carcinoma hepatocelular, 545
distensión abdominal, 286

Hepatomegalia (*Cont.*)
enfermedad
de Gaucher, 432e-5
hepática, 1992
enfermedades por almacenamiento lisosómico, 432e-5
esquistosomiasis, 1426f, 1427
infecciones por *Brucella*, 194e-3
insuficiencia cardiaca, 1504
Hepatopatía alcohólica, **2052**
características clínicas, 2053, 2058-2059
cirrosis, 2058-2059, 2058f, 2075
consideraciones mundiales, 2052
diagnóstico, 1998c, 2053, 2053c, 2059, 2517c
etiología, 2052
factores de riesgo, 1991-1992, 1992c, 2052, 2052c
hepatotoxicidad por paracetamol, 366e-4f
patogenia, 2052, 2058, 2725
patología, 2053
pronóstico, 2053
tratamiento, **2053**, **2059**
abstinencia del consumo de alcohol, 1995
algoritmo, 2054f
glucocorticoides, 2053, 2054f
trasplante de hígado, 2068, 2075
Hepatopulmonar, síndrome, 47e-3, 1992
Hepatorrenal, síndrome, 1800, 1809-1810, 2066
Hepcidina, 398, 630
HER2, mutaciones del gen
adenocarcinoma gástrico, 534
cáncer mamario, 101e-3, 526, 528
cáncer pulmonar, 507c, 509, 509f
HER2/neu
cáncer mamario, 102e-10, 103e-19, 103e-21, 528
GI-NET, 562
respuesta farmacológica, 39c
Herbales, medicinas/complementos
causantes de hemorragia, 404, 404c
hepatotoxicidad, 2030
interacciones farmacológicas, 14e-4, 14e-4c, 43, 44
nefrotoxicidad, 577, 1804, 1861
regulación, 14e-3
toxicidad, 14e-3-14e-4
Herencia
materna, 85e-1, 85e-2f. *Véanse también* DNA mitocondrial y enfermedades; Cromosoma X, trastornos ligados
multifactorial, 446
Herida(s)
crónicas. *Véase* Úlceras cutáneas, crónicas
infecciones. *Véase* también Sitio quirúrgico, infecciones
anaerobios, 1099
botulismo, 987, 988, 1784
clostridios, 990
obtención y transporte de muestras, 150e-5c
veteranos de guerra, 152e-5c, 152e-9
Hermafroditismo verdadero. *Véase* Ovotesticular, trastornos del desarrollo sexual
Hermanos, par, análisis, 442c
Hermansky-Pudlak, síndrome, 375e-2, 730, 1715, 1949c
Hernia(s)
esofágica, 1902
hiatal, 1902, 1902f
paraesofágica, 1902
transtentorial central, 1772, 1772f
Herniación
cerebral, 1772, 1772f
foraminal, 1772, 1772f
HERNS (endoteliopatía hereditaria, retinopatía, nefropatía y apoplejía), 2568
Heroína
acción, 468e-1
concentraciones tóxicas, 2765c
efectos
secundarios, 462e-20, 462e-20c, 2199
sistémicos, 468e-2
Herpangina, 231, 238c, 1293
Herpes
del gladiador, 829, 1178
gestacional (penfigoide gestacional), 370c, 372-373
labial, 215e-7, 215e-8, 238c, 342f, 829
Herpes simple, virus (HSV)
adhesión, 145e-1-145e-2, 145e-2c
estructura, 214e-1f, 1175
gen, expresión y regulación, 214e-4
genoma, 1175
identificación de laboratorio, 214e-8, 1180-1181
ligando-receptor, interacciones, 1175
mecanismos de reactivación, 1175
respuesta del hospedador, 1176
tratamiento génico de inserción, 91e-1c
Herpes simple, virus (HSV), infecciones, **1175**
actinomicosis, 1088
anorrectal, 881, 1178, 1956
"asintomático", 1177
bucal-facial
curso, 238c
manifestaciones clínicas, 238c, 1177-1178
patogenia, 233, 827, 829, 1177-1178
tratamiento, 215e-3c, 215e-7, 233, 1182c
diagnóstico, 342, 1180-1181
diseminado
exantema, 132c
manifestaciones clínicas, 132c, 134, 258, 266
pacientes inmunodeprimidos, 1176, 1179-1180
tratamiento, 1181, 1182c
embarazo, 50, 1180
encefalitis
complicaciones, 1179
consideraciones genéticas, 1179
contra meningitis, 888
diagnóstico diferencial, 894-896, 895c
manifestaciones clínicas, 1179, 1179f
MRI, 440e-6f
patogenia, 1178-1179
tratamiento, 215e-2c, 1179, 1181, 1182c
epidemiología, 1176-1177
genitales, 341c
diagnóstico, 881
embarazo, 50
epidemiología, 869, 879, 1177
linfadenopatía, 408
manifestaciones clínicas, 880c, 880f, 1178, 1178f
profilaxia, 215e-7, 215e-8, 1181
tasas de recurrencia, 1178
tratamiento, 215e-3c, 215e-7, 215e-8-215e-9, 832c, 1181, 1182c
herpes del gladiador, 829, 1178
infección por VIH
perirrectal, 1257-1258, 1258f, 1263
profilaxia, 1253c
tratamiento, 1181, 1182c, 1263
latente, 1176
manifestaciones cutáneas
distribución, 341c, 342f
morfología, 341c
vesículas/ampollas, 132c, 238c, 361, 361c, 827, 829
meningitis, 892, 908c, 1179
neonatal, 50, 215e-2c, 1180, 1182c
paciente con cáncer, 487, 488
pacientes inmunodeprimidos, 1176
panadizo herpético, 1178, 1182c, 1263
patogenia, 1175-1176
prevención, 1183
quemaduras, 166e-1
queratitis, 200, 215e-3c, 215e-9, 1178, 1182c
reactivación, 1176
receptor de trasplante
manifestaciones clínicas, 921c
profilaxia, 139e-4c, 215e-6, 921
programación, 920c
tratamiento, 1181-1183, 1182c
viscerales, 1179-1180
esofagitis, 1179, 1182c, 1896f, 1910
faringitis, 231, 1177
hepático, 1180
neumonitis, 1179-1180
vías respiratorias altas, 1202c
Herpes virus. *Véanse también virus específicos*
ensamble y liberación virales, 214e-5
estructura, 214e-1, 214e-1f, 214e-2c, 214e-3f
funciones proteínicas, 214e-6
gen, expresión y regulación, 214e-4
inhibición de la defensa del hospedador por, 214e-8
microRNA, 214e-6
transmisión, 214e-6
Herpes zóster, **1184**
diagnóstico, 1185
diferencial, 1185
epidemiología, 1184
infección por VIH, 1185, 1185f, 1252c, 1263
manifestaciones clínicas, 341c, 1184-1185
cuello, dolor, 122
dolor abdominal, 105
manifestaciones
bucales, 237, 238c
cutáneas, 25e-8f, 76e-8f, 827, 1184-1185, 1184f
molestias torácicas, 96c, 98
neuralgia posherpética, 237, 1185, 1186, 2685
neuropatía, 2685
glosofaríngea, 2649
trigeminal, 2646
ocular, 200
oftálmico, 200, 215e-4c, 1184
patogenia, 89, 1183
prevención, 485c, 929, 1186, 1186c, 1252c
receptor de trasplante, 921, 921c, 925, 1185
tratamiento, 215e-3c-215e-4c, 215e-6-215e-7, 215e-8, 832c, 1186
vacuna
administración recomendada, 29c, 84, 787-788f, 893
almacenamiento y manipulación, 791
contraindicaciones, 790c
Herpesvirus-6 humano (HHV-6), 145e-2c, 1194
infección, **1194**
diagnóstico, 1190c
epidemiología, 1194
manifestaciones clínicas, 1194
paciente con cáncer, 492
reactivación en síndrome de hipersensibilidad, 382
receptor de trasplante, 920c, 921c, 922, 1194
roséola, 25e-2f, 127, 128c, 1194
tratamiento, 1194
Herpesvirus-7 humano (HHV-7), infección, **1194**
epidemiología, 1194
manifestaciones clínicas, 1194
paciente con cáncer, 492
receptor de trasplante, 920c, 921c, 922, 928
tratamiento, 1194
Herpesvirus-8 humano (HHV-8), infección, **1194**
epidemiología, 1194, 1242
linfoma con derrame primario, 135e-2, 214e-7, 1194
manifestaciones clínicas, 1194
paciente con cáncer, 492
receptor de trasplante, 921c, 923, 928
sarcoma de Kaposi, 119e-1, 214e-7, 1194, 1242
tratamiento, 1194
tumores linfoides, 214e-7, 697, 697c, 1194
Herpetiformes, lesiones, 340c
Hers, enfermedad (tipo VI GSD), 433e-2c, 433e-4
Hertel, exoftalmómetro, 207
HES. *Véase* Hipereosinofílicos, síndromes (HES)
HESX1, gen, 2256
mutaciones, 2325c, 2364, 2364c
Heterocigosidad, pérdida (LOH), 101e-4, 101e-5f, 2305c
Heterocigoto, 433f, 435

Heterogeneidad
  fenotípica, 435, 436c
  no alélica (*locus*), 435-436, 436c
Heterophyes heterophyes, 245e-2c, 765c, 1428c, 1429. *Véase también* Trematodos, intestinales
Heteroplasmía, 85e-3-85e-4, 85e-5f, 439
Heterotopia, 197
HEV (vénulas endoteliales altas), 372e-26
HEV (virus de hepatitis E), 2005f, 2006c, 2010. *Véase también* Hepatitis E, virus (HEV), infección
Hexacarbonos, 2688c, 2689
Hexocinasa (HK), deficiencia, 654c
Hexosa-6-fosfato deshidrogenasa (H6PDH), 2312
Hexosaminidasa, deficiencia. *Véase* Tay-Sachs, enfermedad
Hexosas, trastornos genéticos, 435e-1c
Heyde, síndrome, 731
HF. *Véase* Insuficiencia cardiaca (HF)
HFE, mutaciones del gen
  consideraciones globales, 2519
  enfermedad hepática, 1992, 2515, 2518
  hemocromatosis, 367e-1, 367e-1c, 367e-3
  porfiria cutánea tardía, 390, 2515, 2530
2-HG (2-hidroxiglutarato), 102e-13
hGH-N, gen, 401e-3
hGH-V, gen, 401e-3
HHIP, gen, mutaciones, 1703
HHS (estado hiperosmolar hiperglucémico), 2417c, 2420
HHV-6, infección. *Véase* Herpesvirus-6 humano (HHV-6), infección
HHV-7, infección. *Véase* Herpesvirus-7 humano (HHV-7), infección
HHV-8, infección. *Véase* Herpesvirus-8 humano (HHV-8), infección
Hialuronano, 2140
Hialuronato liasa, 947f
Hialurónico, ácido, 2226, 2232, 2232c
Hibridación
  genómica comparativa (CGH), 83e-3, 83e-3c
  identificación de patógenos, 772
Hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH)
  análisis mutacional, 444
  interfase, 83e-2, 83e-2f, 83e-3c
  metafase, 83e-2, 83e-2f, 83e-3c
  sondas, 83e-2
Hic (inhibidor H neumocócico), 947
Hidatídica, enfermedad. *Véase* Equinococosis (hidatidosis)
Hidradenitis
  neutrofílica ecrina, 366, 380
  supurativa, 1099
Hidralazina
  efectos secundarios, 40, 44, 253c, 363, 1625, 2218c
  emergencias hipertensivas, 1627c
  hipertensión, 1624c, 1625, 2644
  insuficiencia cardiaca, 1512c
  metabolismo, 34c
  preeclampsia, 46
  variaciones genéticas en respuesta, 39c, 40
Hidrato de cloral, 473e-11c
Hidrocarbonos policíclicos, 119e-1, 477c
Hidrocefalia
  coma, 1776
  comunicante, 174, 175f
  después de hemorragia subaracnoidea, 1785
  diabetes insípida adípsica, 304
  diagnóstico, 163
  meningitis intracraneal, 906
  obstructiva, neurocisticercosis, 1430-1431, 1431f, 1432
  presión normal, 175f, 2606-2607
  trastornos de la marcha, 162c, 163
Hidrocele, 1418, 1418f
Hidroclórico, ácido, tratamiento, alcalosis metabólica, 322
Hidroclorotiazida, 727c, 1623, 1624c, 2640c
Hidrocodona, disnea, 62c
Hidrocortisona
  ACTH, deficiencia, 2260
  CAH, 2328-2329, 2356
  candidosis, 233
  choque
    hiposuprarrenal, 1751
    séptico, 1755
  coma mixedematoso, 2293
  hipercalcemia, 314
  hipopituitarismo del adulto, 2259c
  IBD, 1960
  insuficiencia suprarrenal, 2325-2326
  tormenta tiroidea, 2297
Hidrofobia, 896, 1301, 1302f
Hidrógeno
  cianuro. *Véase* Cianuro, intoxicación
  cloruro, fármaco en bioterrorismo, 262e-1c
  peróxido (H_2O_2), en endotelio, 265e-1
  sulfuro, exposición/envenenamiento, 473e-11c, 1692c
Hidrogenotróficas, especies, en microbioma humano, 86e-4
Hidroides, 2738
  fragmentados, envenenamiento, 2741
Hidromorfona, 62c, 91c, 92
Hidronefrosis, 1871
Hidropesía, 2081
  fetal
    concentraciones de hemoglobina, 638, 638c
    diagnóstico, 1196f
    IgG, anticuerpos, 138e-1
    manifestaciones clínicas, 638, 1196
Hidropos endolinfáticos. *Véase* Ménière, enfermedad
Hidrotórax, 251, 288, 1717
  hepático, 288, 1717
Hidrouréter, 1871
3-Hidroxi-3-metilglutárica, aciduria, 434e-3c
β-Hidroxibutirato, 318, 2434
4-Hidroxibutírica, aciduria, 434e-2c
Hidroxicloroquina
  artritis reumatoide, 2145, 2146c
  efectos secundarios, 2130c
    comunes, 2146c
    cutáneos, 353, 380
    graves, 2146c
    miopatía, 462e-20, 462e-20c, 2218c
    neuropatía, 2686, 2687c
    oculares, 206
  endocarditis infecciosa, 823c
  enfermedad
    de Whipple, 1094
    por depósito de pirofosfato de calcio, 2236
  fiebre Q, 1162
  hipercalcemia, 314
  porfiria cutánea tardía, 390, 2530
  profilaxia para paludismo, 1383c
  sarcoidosis, 2211, 2212c
  SLE, 2130c, 2132
  sobredosis/intoxicación, 473e-13c
  vigilancia durante tratamiento, 2146c
Hidroxicobalamina (vitamina B_{12A})
  antídoto para cianuro, 262e-7-262e-8, 262e-8c, 473e-11c
  deficiencia de cobalamina, 648
Hidróxido
  de aluminio, 1920
  de magnesio, 62c, 1920, 1970c
3β-Hidroxiesteroide deshidrogenasa, deficiencia, 2328c, 2357
11β-Hidroxiesteroide deshidrogenasa, 64e-8, 64e-8f, 611, 2312
  deficiencia. *Véase* Mineralocorticoides, síndrome de exceso aparente (SAME; 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, deficiencia)
17β-Hidroxiesteroide deshidrogenasa, deficiencia, 2353
2-Hidroxiglutarato (2-HG), 102e-13
7α-Hidroxilasa, 1934
11β-Hidroxilasa, 434
  deficiencia
    consideraciones genéticas, 1620c
    fisiopatología, 1621f
    manifestaciones clínicas, 306, 1620, 1620c, 2313, 2357
    marcadores diagnósticos, 2328c
17α-Hidroxilasa (CYP17), 372e-24c
17α-Hidroxilasa, deficiencia
    consideraciones genéticas, 2353, 2354c
    fisiopatología, 1621f
    genética, 1620c
    hipertensión, 1621
    hipogonadismo hipergonadotrópico, 337
    manifestaciones clínicas, 306, 1620c, 1621, 2353, 2354c
    marcadores diagnósticos, 2328c
21-Hidroxilasa (CYP21), 372e-24c
21-Hidroxilasa
  anticuerpos, 2346
  deficiencia, 2355-2356
    diagnóstico, 333
    no típica, 2355
    perdedora de sal, 2355-2356
    típica. *Véase* Hiperplasia suprarrenal congénita (CAH)
    virilizante simple típica, 2355
  gen, mutaciones. *Véase CYP21A2* (gen de 21-hidroxilasa), mutaciones
Hidroxilo, radicales, 103e-4
17-Hidroxiprogesterona, 2329, 2760c
Hidroxiquinureninuria, 434e-2c
5-Hidroxitriptofán, 2623
Hidroxiurea
  acción, 103e-4, 103e-10c, 103e-14, 632
  CML, 694
  drepanocitosis, 636
  efectos secundarios, 103e-10c, 379, 649
  leucemia mielomonocítica crónica, 135e-6
  síndromes hipereosinofílicos, 423
Hidroxizina
  angioedema, 2119
  intoxicación por ciguatera, 2742
  prurito, 345
  urticaria, 2119
HIDS (hiperinmunoglobulinemia D con síndrome febril periódico), 2213c, 2215
Hiedra venenosa, 345
Hierro
  absorción, 625-626, 625f
  aporte, estudios, 397
  acumulación en cerebro, 2625-2626
  balance nutricional, 626
  ciclo, 625-626, 625f
  complementos. *Véase* Hierro, complementos
  consumo
    promedio, 626
    recomendado, 95e-3c, 626
  deficiencia, 96e-9c, 98e-5, 192, 461, 463c. *Véanse también* Anemia por deficiencia de hierro; Eritropoyesis, deficiente en hierro
  depósitos, 625c, 625f, 626, 627c, 628c, 2517c
  dextrán, 629
  distribución en el cuerpo, 625, 625c
  exceso. *Véase* Hierro, sobrecarga
  gluconato, 629
  hígado parenquimatoso, 2516
  intoxicación, 473e-11c
  médula ósea, 81e-8f
  metabolismo, 625-626, 625f
  prueba de tolerancia, 629
  sales, 628-629, 629c
  sérico, 393, 397. *Véase también* Ferritina, sérica
    anemia hipoproliferativa, 398, 629-630, 630c
    estados de ferropenia, 627f
    valores por edad y género, 627-628, 627f
  toxicidad. *Véase* Hierro, sobrecarga
  vías de homeostasis, 2515f
Hierro, capacidad total de unión
    anemia
      ferropénica, 627f
      hipoproliferativa, 398, 630c
      microcítica, 628c
    causas de valores anormales, 464c
    normal, 397, 627
    valoración
      de anemia, 393
      nutricional, 462, 464c

Hierro, complementos
anemia por deficiencia de hierro, 628-629, 629c
efectos secundarios, 629
orales, 628-629, 629c
parenterales, 629
Hierro-hematoxilina, tinción, 245e-1
Hierro, sobrecarga
aguda, 626
CMR, 270e-21, 270e-27v
crónica, 650
enfermedad de Wilson. *Véase* Wilson, enfermedad
etiología, 367e-1c, 2514c, 2516
hemocromatosis. *Véase* Hemocromatosis
manifestaciones clínicas, 96e-9c
relacionada con transfusión, 138e-5, 631, 639, 667
tratamiento, 639
HIF (factor inducible por hipoxia) 1α, 333e-4, 392
HIF-1 (factor 1 inducible por hipoxia), 247
Hifas, 1329
Hígado
anatomía, 366e-1, 366e-1f, 1989-1990
cambios por envejecimiento, 94e-4
descelularización, 92e-2, 92e-3v
dolor, 1991
efectos del alcohol. *Véase* Hepatopatía alcohólica
funciones, 1989-1990
metabolismo de fármaco, 33-34, 33f
palpación, 286
receptor X, 2076
tumores metastásicos, **553**
ascitis, 287
cáncer de colon, 542
NET, 560, 572-573, 572f
tratamiento, 574
Hígado graso
alcohólico, 2053, 2053c. *Véase también* Hepatopatía alcohólica
embarazo, 49
IBD, 1958
inducido por fármacos, 2026c
Higiene
bronquial, 1696
hipótesis, 1670
"Higiene respiratoria universal y etiqueta de la tos", 917
Himen imperforado, 335
Himenópteros, veneno/picadura, 2116, 2748-2749
Hinchey, clasificación, de diverticulitis, 1972, 1972f
Hiosciamina, 473e-8c, 2672
Hiperabducción, maniobra, 1647
Hiperaldosteronismo
acidosis metabólica, 320-321
consideraciones genéticas, 306, 307
debilidad, 462e-119
diagnóstico, 307, 1618-1619
familiar, 306
tipo I. *Véase* Aldosteronismo que responde a glucocorticoides (GRA; hiperaldosteronismo familiar tipo I)
tipos II y III, 306
hiperreninémico secundario, 321-322
hipertensión, 1614, 1618
hipopotasemia, 306
idiopático, 306
mineralocorticoides excesivos. *Véase* Mineralocorticoides, exceso
primario, 306, 307, 1614, 1618-1619
secundario, 306, 1614
tratamiento, 1619
Hiperalgesia, 87, 158
Hiperamilasemia, 2089c
Hiperamilasuria, 2089c
Hiperamonemia, 434e-3c, 434e-5, 435e-1c, 435e-2, 1996
Hiperazoemia, **290**. *Véase también* Renal, lesión aguda (AKI)
estudio del paciente, 290f, 291
nutrición parenteral, 98e-7c
obstrucción de vías urinarias, 1872
tasa de filtración glomerular, 290-291
Hiperbárica, medicina, 477e-1, 477e-1f
Hiperbárico, oxígeno, tratamiento, **477e-1**
contraindicaciones, 477e-2
efectos secundarios, 477e-2
enfermedad por descompresión, 477e-4c, 477e-8
enfermedad por grandes altitudes, 476e-2c, 476e-3, 476e-4
gangrena gaseosa, 833, 994
heridas crónicas, 477e-3, 477e-4c, 477e-5, 477e-5f
hipoacusia súbita neurosensitiva idiopática, 477e-4c
indicaciones, 477e-3, 477e-3c
infecciones de tejidos blandos, 1102
intoxicación con monóxido de carbono, 477e-5-477e-6
lesión cerebral traumática, 477e-4c
lesión por radiación hística tardía, 477e-3, 477e-4c
mecanismos, 477e-1, 477e-2f
reforzamiento de radioterapia, 477e-4c
síndrome coronario agudo, 477e-4c
Hiperbilirrubinemia, **2000**
aislada, 281-282, 282c
conjugada
colestasis intrahepática familiar progresiva, 284, 2003c, 2004
colestasis intrahepática recurrente benigna, 284, 2003c, 2004
con otras alteraciones hepáticas
enfermedad hepatocelular, 283, 283c
estudio del paciente, 281f, 282-283
trastornos colestásicos, 283-285, 284c
diagnóstico diferencial, 282
Dubin-Johnson, síndrome, 282, 2003-2004, 2003c
Rotor, síndrome, 282, 2003c, 2004
septicemia/choque séptico, 1756
enfermedad hepática alcohólica, 2053, 2053c
estudio del paciente, 281-282, 281f
fisiopatología, 280
no conjugada
defectos hereditarios. *Véanse* Crigler-Najjar, síndrome; Gilbert, síndrome
depuración disminuida de bilirrubina hepática, 2001
diagnóstico diferencial, 281-282, 282c
producción aumentada de bilirrubina, 2000
pancreatitis, 2093
Hipercalcemia, **313**, **2469**
asintomática, 2479
consideraciones genéticas, 2475, 2476f
consulta neurológica para paciente hospitalizado, 463e-4
crónica, 1862, 2479, 2479f
después de trasplante renal, 1831
diabetes insípida nefrógena, 303
diagnóstico, 314, 2469-2470, 2479f
diferencial, 2469-2470, 2479-2480, 2479f
ECG, 269e-13f, 269e-14f, 1457, 1458f
efectos renales, 1862
enfermedad renal crónica, 1815, 2478
etiología, 313, 313c, 2469, 2470c, 2480
hiperparatiroidismo. *Véase* Hiperparatiroidismo, primario
hipertensión, 1620
hipertiroidismo, 2478
hipocalciúrica familiar. *Véase* Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH)
humoral por tumor, 2476. *Véase también* Hipercalcemia, relacionada con tumor
idiopática, de la infancia, 83e-6, 2477-2478
infancia idiopática (síndrome de Williams), 83e-6, 2477-2478
inmovilización, 2478
intoxicación con aluminio, 2479
leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto, 225e-4
manifestaciones clínicas, 96e-9c, 152, 313, 463e-4, 2469-2470
metástasis óseas, 119e-4
mieloma múltiple, 714, 717
nutrición parenteral, 98e-7c
Paget, enfermedad ósea, 426e-3
pNET, 559c, 571
relacionada con recambio óseo, 2478
relacionada con tumor, **609**
diagnóstico, 610, 2476-2477
etiología, 609-610, 609c
manifestaciones clínicas, 610, 2479-2480
mecanismos, 2476
patogenia, 609c
síndromes clínicos relacionados, 2475-2477
tratamiento, 610, 2477
relacionada con vitamina D, 2477-2478
sarcoidosis, 2208, 2477
síndrome de leche y alcalinos, 313, 2458, 2479
tiazidas, 2478
tratamiento, 314, 610, 2480-2482, 2480c
con litio, 2475
vitamina A, intoxicación, 2478
Hipercalcemia hipocalciúrica familiar (FHH)
consideraciones genéticas, 2340, 2467, 2475
etiología, 313
pruebas genéticas, 450c
Hipercalciuria
Bartter, síndrome, 306, 2483
diuréticos de asa, 306
hematuria, 294
hipocalcémica, 2483
dominante autosómica (ADHH), 2483
Paget, enfermedad ósea, 426e-3
riesgo de nefrolitiasis, 1867
Hipercapnia, 315
acidosis respiratoria, 323
alcalosis metabólica posterior, 322
permisiva, 322, 1741
Hipercolesterolemia. *Véase también* Lipoproteínas, trastornos
autosómica dominante, 2440c, 2442
tipo 2, 2442
tipo 3, 2442
autosómica recesiva, 2442, 2440c
familiar, 436e-4f, 2440c, 2441-2442, 2449
grave, 2446
Hipercortisolismo, 2271. *Véase también* Cushing, síndrome
HiperC-VAD, régimen, 704
Hiperemesis
gravídica, 49, 259, 2300
por canabinoides, síndrome, 259
Hiperemia reactiva, 1648
Hipereosinofilia variante linfocítica, 135e-7, 135e-7c
Hipereosinofílicos, síndromes (HES)
diagnóstico, 135e-8, 135e-c
enfermedades relacionadas, 422
fisiopatología, 372e-8, 1567
idiopáticos, 422-423
manifestaciones clínicas, 135e-8, 1567, 1686, 2683
subtipos, 135e-7, 135e-7c, 1686
tratamiento, 135e-8, 1686
Hiperesplenismo, 411, 2064
Hiperestesia, 158
Hiperfagia, 2264
Hiperfenilalaninemias, 434e-1, 434e-2c
Hiperfiltración
glomerular, 333e-1
hipótesis, 333e-1
Hiperfosfatemia, **2460**
aguda grave, 2487
calcinosis tumoral, 426e-8
enfermedad renal crónica, 1815, 2485
etiología, 2460-2461, 2461c
hipocalcemia, 2487
lesión renal aguda, 1808, 1810
manifestaciones clínicas, 2461
nutrición parenteral, 98e-7c
síndrome de lisis tumoral, 1795
tratamiento, 2461
Hipergammaglobulinemia, 2050
Hipergastrinemia, 568, 1927

Hiperglobulinemia, 64e-6
Hiperglucemia
  apoyo nutricional especializado, 98e-4
  β-agonistas, 312
  cetoacidosis diabética. *Véase* Cetoacidosis diabética (DKA)
  choque cardiógeno, 1760
  hipernatremia, 303
  hiponatremia, 301
  manifestaciones clínicas, 2406
  nutrición parenteral, 98e-7
  pancreatitis, 2092-2093
  perioperatoria, 55
  septicemia/choque séptico, 1756
  síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, 98e-4
  sobredosis/intoxicación, 473e-3
Hiperhidrosis primaria, 2643
Hiperhidroxiprolinemia, 434e-2c
Hiperhomocistinemia
  deficiencia de piridoxina, 96e-4
  factores de riesgo, 434e-4
  manifestaciones
    cardiacas, 290e-1c, 290e-2
    clínicas, 434e-4
  riesgo de trombosis venosa, 744
  tratamiento, 434e-4
Hiperhomocistinuria, 434e-1, 434e-4
Hiper-IgD, síndrome, 126
Hiper-IgE, síndrome (síndrome de Job), **423**
  autosómico
    dominante, 375e-2, 2109
    recesivo, 2109
  defectos celulares/moleculares, 420c, 423
  diagnóstico, 420c, 2109
  manifestaciones clínicas, 375e-2, 420c, 423, 830, 2109
  monocitosis, 421
Hiper-IgM, síndrome, 2110, 2110f, 2111
Hiperinmunoglobulinemia D con síndrome de fiebre periódico (HIDS), 2213c, 2215
Hiperinsuflación, 47e-1, 1702
Hiperinsulinemia, 98e-7, 332, 2405
Hiperinsulinismo endógeno, 2434
Hiperleucina-isoleucinemia, 434e-3c
Hiperlipidemia. *Véase* Lipoproteínas, trastornos
  combinada familiar (FCHL), 2439
Hiperlipoproteinemia, tipo III (disbetalipoproteinemia familiar), 2440c, 2443
Hiperlisinemia, 434e-3c
Hipermagnesemia, **2462**
  bloqueo de conducción AV, 1471c
  consulta neurológica en paciente hospitalizado, 463e-4
  etiología, 2462-2463, 2463c
  manifestaciones clínicas, 463e-4, 2463
  tratamiento, 2463
Hipermetabólico, estado, **460**, 460c
Hipermetioninemia, 434e-2c
Hipermetropía, 195
Hipermutación somática, 372e-20, 372e-21
Hipernatremia, **303**
  consulta neurológica en paciente hospitalizado, 463e-3
  deficiencia de agua libre, 64e-4
  diagnóstico, 303-304, 303f
  etiología, 64e-3-64e-4, 303, 463e-3
  hipodípsica, **2279**, 2279f
  manifestaciones clínicas, 303
  nutrición parenteral, 98e-7c
  tratamiento, 302c, 304
Hiperornitinemia, 434e-3c, 435e-1c
Hiperosmolalidad, 463e-3
Hiperosmolar hiperglucémico, estado (HHS), 2417c, 2420
Hiperostosis
  cortical generalizada (enfermedad de Van Buchem), 426e-5
  esquelética idiopática difusa (DISH), 2172
Hiperoxaluria, 434e-2c, 1868, 1943
  entérica, 1943
Hiperóxico, preacondicionamiento, 477e-1
Hiperparatiroideos, síndromes similares, 2475, 2476f
Hiperparatiroidismo
  aislado familiar, 2340
  anemia, 630
  consideraciones globales, 315
  debilidad muscular, 462e-19
  detección/prueba, 2254c
  prevalencia, 2254c
  primario, **2470**
    asintomático, 2470, 2472, 2473c
    consideraciones genéticas, 2471-2472, 2471f
    diagnóstico, 2472, 2473, 2473f, 2479
    etiología, 2470
    evolución natural, 2470
    incidencia, 2470
    manifestaciones clínicas, 2472-2473
    patología, 2470-2471
    síndromes MEN. *Véanse entradas en* Neoplasia endocrina múltiple
    tratamiento, 2473-2475, 2473c
  secundario, 314c, 1815, 2478-2479
  terciario, 2479
Hiperparatiroidismo-tumor mandibular (HPT-JT), síndrome
  consideraciones genéticas, 2337c, 2342, 2470, 2472
  manifestaciones clínicas, 2342
  pruebas de detección, 2343c
  tratamiento, 2342
Hiperpatía, 89-90, 158, 2643
Hiperperfusión, estados, 463e-1-463e-2, 463e-1c, 463e-2f
Hiperpigmentación, **359**
  difusa, 360-361, 360c
  enfermedad de Whipple, 1093
  inducida por fármacos, 361, 379
  insuficiencia suprarrenal, 2324, 2326f
  localizada, 359-360, 360c
Hiperpirexia, 124, 126
Hiperplasia
  adenomatosa atípica, 515
  eritroide, 397, 397f, 626, 637
  gingival, 237
  linfoide
    atípica, 710
    cutánea (pseudolinfoma), 353-354, 364c, 365, 366
  nodular focal hepática, 553-554
  sebácea, 365
  suprarrenal
    congénita. *Véase* Hiperplasia suprarrenal congénita (CAH)
    hipopotasemia, 306
    macronodular, 609c
    primaria, 306, 1619
Hiperplasia suprarrenal congénita (CAH), **2327**
  asociaciones del gen HLA, 373e-8c
  características clínicas
    cutáneas, 2355
    diferencias sexuales, 2328
    genitales ambiguos, 437, 2355
    hipopotasemia, 306
    hirsutismo, 2355
    pubertad precoz, 2362
  consideraciones genéticas
    conversión génica, 434
    mutaciones del gen *CYP*, 2318c, 2327-2328, 2328c, 2355, 2356c
  diagnóstico, 332-333, 2328, 2328f
  etiología, 2355
  lipoidea (CLAH), 2324c
  tratamiento, 334, 2328-2329, 2356-2357
  variantes, 2327-2328, 2328c
Hiperpotasemia, **308**
  acidosis metabólica, 64e-2-64e-3
  bloqueo de conducción AV, 1471c
  consulta neurológica para paciente hospitalizado, 463e-4
  definición, 308
  después de suprarrenalectomía, 1619
  diagnóstico, 311, 311f
  ECG, 310, 1457, 1458f
  efectos renales, 1862
  enfermedad renal crónica, 333e-2, 1814, 1815
  etiología, 304, 308-310, 309c
  inducida por fármacos, 43, 64e-2, 310
  infección por VIH, 310
  lesión renal aguda, 1808
  manifestaciones clínicas, 310-311
  nutrición parenteral, 98e-7c
  obstrucción de vías urinarias, 1872
  rebote, 307
  relacionada con transfusión, 138e-5
  síndrome por lisis tumoral, 1795
  sobredosis/intoxicación, 473e-3
  taquicardia ventricular, 1489
  tratamiento, 64e-3, 312, 463e-4
Hiperprolactinemia, **2266**
  consumo de cocaína, 469e-1
  detección/prueba, 2254c
  diagnóstico, 328, 2267
  disfunción eréctil, 326
  etiología, 2266, 2266c, 2339
  galactorrea, 2267
  hipogonadismo hipogonadotrópico, 2365
  hirsutismo, 332
  investigación de laboratorio, 2267
  manifestaciones clínicas, 2266-2267
  prevalencia, 2254c
  tratamiento, 2267
Hiperprolinemia, 434e-2c
Hipersensibilidad, reacciones. *Véase también* Reacciones, anafilácticas
  anticuerpos humanos, 1796
  fisiopatología, 2115-2116
  inmediata, 372e-29, 2115
  intermedia, 2115
  medios de contraste. *Véase* Medios de contraste
  picadura de insecto, 2749
  relacionada con fármacos. *Véanse* Hipersensibilidad inducida por fármacos, síndrome (DIHS); Enfermedad inducida por fármacos
  tardía, 372e-29-372e-30, 377-378, 1107
  transfusiones, 138e-5
Hipersensibilidad inducida por fármacos, síndrome (DIHS)
  características clínicas, 131c, 134, 138, 382
  consideraciones genéticas, 378
  diagnóstico, 382
  etiología, 131c, 353, 382
  manifestaciones cutáneas, 25e-12f, 131c
  relacionado con fármacos, 382
  tiempo de inicio, 382
  vías inmunitarias, 378, 378c
Hipersensibilidad visceral aferente, 261
Hipertensión, **1611**
  antecedentes, 1622, 1622c
  anticonceptivos orales, 2391c
  apoplejía, 2567c
  arterial pulmonar. *Véase* Hipertensión arterial pulmonar (PAH)
  de bata blanca, 1445, 1616
  capa leucocítica, 1445, 1616
  captación de sodio, 1612
  consecuencias patológicas, **1615**
    apoplejía, 1615, 1627, 2582-2583, 2583c. *Véase también* Hemorragia intracraneal
    cardiovasculares, 266e-4, 291e-6, 1587
    disfunción cognitiva, 1615
    disfunción eréctil, 326
    enfermedad arterial periférica, 1616
    insuficiencia cardiaca, 1501, 1615. *Véase también* Insuficiencia cardiaca (HF)
    renal, 62e-9f, 289c, 1615-1616, 1835c, 1847-1848
  consideraciones
    genéticas, 1612, 1620c
    globales, 266e-4
  definición, 1616, 1616c
  después
    de apoplejía, 1627
    de trasplante renal, 1831
  detección, 29c
  diabetes mellitus, 2426, 2428

Hipertensión (*Cont.*)
diagnóstico, 1621-1622, 1621c
dieta, 95e-5
diferencias raciales en complicaciones, 1612
ECG, 269e-15f
embarazo, 45-46, 1620c, 1621
epidemiología, 1611-1612
estudio del paciente, 1621-1622
exploración física, 201, 201f, 1444-1445, 1616, 1621-1622
factores de riesgo, 1612
ganglioma, 1620
gestacional, 46
hipopotasémica, 64e-8, 307, 1618, 2319
inducida por progesterona, 2318c
maligna. *Véase* Hipertensión maligna
mecanismos
presión arterial, 1612, 1612f
sistema nervioso autónomo, 1613
sistema renina-angiotensina-aldosterona, 1613-1614, 1614f
vascular, 1614-1615
volumen intravascular, 1612-1613
mediada por mineralocorticoides, 64e-8, 1614
monógena, 1620-1621, 1620c, 1621f
mortalidad, 6e-1c
mujeres, 6e-1c, 6e-4
neoplásica, 609c
obesidad, 1617
obstrucción de vías urinarias, 1873
portal. *Véase* Hipertensión portal
primaria (esencial), 46, 1616-1617
resistente, 1626
secundaria
acromegalia, 1620
aldosteronismo, 1614, 1618-1619
apnea del sueño, 1619-1620
coartación de la aorta, 1620
enfermedad
renal, 1617
renovascular, 1617-1618
tiroidea, 1620
etiología, 1617c
feocromocitoma, 1613, 1619, 2329
inducida por fármacos, 1617c
síndrome de Cushing, 1619
síndrome metabólico, 291e-6, 1617, 2451-2452, 2454
sistólica
aislada, 1616, 1616c
con presión amplia del pulso, 1616
supina, 146
tratamiento, **1622**
antagonistas de aldosterona, 1623, 1623c
ARB, 1623, 1623c, 1625
bloqueadores α, 1623c, 1624
bloqueadores β, 1623c, 1624-1625
bloqueadores del conducto del calcio, 1624c, 1625
desnervación renal, 1625-1626
basada en catéter, 296e-5
diabetes mellitus, 2428
diuréticos, 1623, 1623c, 1625
enfermedad renal
crónica, 1817
poliquística, 1853
estimulación del seno carotídeo, 1625-1626
inhibidores de la ACE, 1623, 1623c, 1625
modificaciones al estilo de vida, 1622-1623, 1622c
objetivos de presión arterial, 1626
selección, 1625-1626
simpatolíticos, 1623c, 1625
síndrome metabólico, 2454
vasodilatadores, 1623c, 1625
uso de vasoconstrictores, 242
valoración de laboratorio, 1622, 1622c
venosa, 357, 367
viaje a grandes altitudes, 476e-5
Hipertensión arterial pulmonar (PAH), **1658**. *Véase también* Hipertensión pulmonar
diagnóstico, 47e-4, 308e-18f
enfermedad de tejido conjuntivo, 1658
esclerosis sistémica, 1658, 2161, 2164
familiar, 87e-3, 87e-3c
hipertensión portal, 1658
idiopática (primaria), 271e-9f, 271e-9v, 1658
infección por VIH, 1255, 1658
patogenia, 1655, 1656f, 1657c
sarcoidosis, 2207
sistemas biológicos aplicados a, 87e-3, 87e-3c
trastornos relacionados, 1658
tratamiento, 320e-1c, 1659-1660, 1660c
Hipertensión maligna
consideraciones genéticas, 1630
efectos
en cerebro, 1615, 1626
oculares, 40e-5f, 1626
renales, 1615-1616, 1626, 1630, 1832
epidemiología, 1630
tratamiento, 1626-1627, 1626c, 1627c
Hipertensión portal
ascitis, 287, 2063, 2064. *Véase también* Ascitis
carcinoma hepatocelular, 545
cirrosis, 2058
clasificación, 2063c
definición, 2062-2063
diagnóstico, 2063
esplenomegalia e hiperesplenismo, 2064
etiología, 2063
hemorragia gastrointestinal, 277, 2063. *Véase también* Varices, esofágicas
hipertensión pulmonar y, 1658
manifestaciones clínicas, 2063
varices esofágicas. *Véase* Varices, esofágicas
Hipertensión pulmonar, **1655**
arterial. *Véase* Hipertensión arterial pulmonar (PAH)
cardiopatía izquierda, 1658-1659
diagnóstico, 1655-1657
CT, 1656, 1658f
ECG, 269e-11f
ecocardiografía, 271e-9f, 271e-9v, 1655-1656, 1657f
pruebas de función pulmonar, 1656-1657
radiografía de tórax, 47e-4, 1658f
ruidos cardiacos, 1447, 1655
drepanocitosis, 1659
embarazo, 47
enfermedad pulmonar, 1659
esquistosomiasis, 1659
estenosis mitral, 1539
fenómeno de Raynaud, 1649
grandes altitudes, 476e-6
manifestaciones clínicas, 1655
disnea, 47e-2, 47e-2c, 1655
dolor torácico, 96c, 98
insuficiencia tricuspídea, 1655
patogenia, 1655, 1657c
respiración alterada por el sueño, 1657
sarcoidosis, 1659
tratamiento, 1660
tromboembólica, 1659
Hipertensivas, emergencias, 1626-1627, 1626c, 1627c. *Véase también* Hipertensión maligna
Hipertermia, 124, 138. *Véase también* Calor, enfermedad relacionada
maligna, 40-41, 450c, 462e-12
Hipertiroidismo
definición, 2293
embarazo, 48
enfermedad
de Graves. *Véase* Graves, enfermedad
trofoblástica gestacional, 597
HLA, gen, relación, 373e-8c
infección por VIH, 1259
manifestaciones clínicas, 152
afectación muscular, 462e-18
alopecia, 355
cardiacas, 290e-1c, 290e-2, 1563
cutáneas, 360, 363
diarrea, 855c
edema, 253
hipercalcemia, 2478
hipertensión, 1620
hipopotasemia, 64e-7, 305
miastenia grave, 2703
neoplásico, 609c
primario, 2293
secundario, 2293
Hipertiroxinemia
disalbuminémica familiar (FDH), 2286, 2286c
eutiroidea, 2286, 2286c
Hipertricosis, 332, 380, 390
Hipertrigliceridemia. *Véase también* Lipoproteínas, trastornos
familiar, 2440
grave, 2446-2447
primaria, 2439-2440, 2440c
síndrome metabólico, 2453-2454
Hipertrofia
gingival (épulis), 46e-2f
prostática benigna (BPH)
características clínicas, 60e-1, 587, 1871
diagnóstico, 587
niveles de PSA, 580
tratamiento, 587
ventricular izquierda
ECG, 269e-15f, 1454, 1454f
hipertensión, 269e-15f, 1615
isquemia miocárdica, 1579
nefropatía crónica, 1817
Hiperuricemia, **431e-1**
AML, 681-682
asintomática, 431e-4
complicaciones, 431e-1, 431e-4
defectos congénitos del metabolismo de purina, 431e-3c
definición, 431e-1
efectos renales, 1862
etiología, 431e-1-431e-3, 431e-2c, 431e-3f
fármacos causantes, 431e-2c, 431e-3
gota. *Véase* Gota
síndrome
de lisis tumoral, 1795
metabólico, 431e-4, 2452
tratamiento, 431e-4-431e-5, 2234-2235
valoración, 431e-4
Hiperuricosuria, 294, 431e-3c
Hipervalinemia, 434e-3c
Hiperventilación
alcalosis respiratoria, 324
diagnóstico, 1723
manifestaciones clínicas, 1722-1723
septicemia/choque séptico, 1756
tratamiento, 1723
Hiperviscosidad
cardiopatía congénita, 1523
fenómeno de Raynaud, 1649
policitemia, 399
tratamiento, 1523
Hipervolemia, 295, 296f, 1808
Hipnosis, 14e-1c
Hipnóticos sedantes, 473e-3, 473e-10c. *Véanse también fármacos específicos*
Hipnozoítos, *Plasmodium*, 1369
Hipoacusia, **217**
barotrauma, 477e-7
causas genéticas, 85e-6, 85e-6c, 220, 221c, 222c, 444e-2c, 444e-4
conductiva, 217-219
conductopatías, 444e-2, 444e-2c
estudio del paciente, 219f, 220-221
estudios de imágenes, 223
exploración física, 220
inducida por fármacos, 219
inducida por ruido, 224-225, 225c
mixta, 220
neurosensitiva, 85e-6c, 219-220
osteogénesis imperfecta, 2509
prevención, 224-225
relacionada
con la edad, 219, 219f
con parotiditis, 231e-3
respuestas provocadas, 223
síndrome de Alport, 2514
súbita, 220
tratamiento, 223-224, 224f
valoración audiológica, 221-222
Hipoalbuminemia, 252, 294, 298, 1997-1998

Hipoaldosteronismo
etiología, 310
hiperpotasemia, 310
hiponatremia, 299
hiporreninémico, 64e-2, 309c, 310, 320-321
Hipoalfalipoproteinemia, 2445-2446
Hipoalgesia, 158
Hipoaminoacidemia, 569
Hipobetalipoproteinemia familiar, 2444
Hipocalcemia, **314**, **2482**
clasificación, 2482, 2482c
consideraciones globales, 315
consulta neurológica en pacientes hospitalizados, 463e-4
crónica, 2482, 2487
después de paratiroidectomía, 2474
diagnóstico, 315
diferencial, 2487-2488
ECG, 269e-14f, 1457, 1458f
etiología, 314-315, 314c, 2483-2484
fisiopatología, 2482, 2491
hiperfosfatemia, 2460, 2487
lesión renal aguda, 1808-1809
manifestaciones clínicas, 96e-9c, 315, 463c, 463e-4, 1563, 2474, 2482
nutrición parenteral, 98e-7c
pancreatitis, 2093, 2482
PTH ausente. *Véase* Hipoparatiroidismo
PTH inefectiva, 2482c, 2484
deficiencia de vitamina D, 2484
enfermedad renal crónica, 2484-2485
metabolismo de vitamina D defectuoso, 2484
pseudohipoparatiroidismo. *Véase* Pseudohipoparatiroidismo (PHP)
PTH superada, 2482c, 2487
relacionada con transfusión, 138e-5
síndromes genéticos relacionados, 2483
trastornos hereditarios, 332e-7c, 332e-8
tratamiento, 315, 2484, 2488
Hipocalciuria, 306
Hipocapnia, 315, 323
Hipoceruloplasminemia, 451e-1c
Hipocondria, 409
Hipocretina (orexina), 185, 186f, 189, 215
Hipocromía, 81e-1, 393
Hipoesplenismo, 413. *Véase también* Esplenectomía
Hipoestesia, 158
Hipofisarias, hormonas, **401e-1**. *Véanse también tipos específicos*
expresión y regulación, 401e-1c, 2274
regulación de la función ovárica, 2376-2377, 2377f
secreción, 401e-1, 401e-2f
Hipofisarios, ejes, 401e-2f
Hipofisarios, tumores (adenomas), **2265**
clasificación, 603, 2265, 2265c
efectos de masa local, 2261-2263
etiología, 2265
hipogonadismo hipogonadotrópico y, 2365
insuficiencia suprarrenal secundaria y, 2325c
investigación de laboratorio, 2262, 2262c
manifestaciones clínicas, 2261-2262, 2261c, 2339
MEN 1, 2265-2266, 2265c, 2336c, 2339
MRI, 2262, 2262f
no funcionales, 603, 2273-2274, 2274f
patogenia, 2265
productores de
ACTH. *Véase* Cushing, síndrome
gonadotropina, 2273-2274
secretores de TSH, 2274, 2298
signos oculares, 198, 207
síndromes
familiares, 2265-2266, 2265c, 2340
por hipersecreción de hormona por, 2265
tratamiento, 603, 2262-2264, 2263f, 2339
valoración
histológica, 2262
oftalmológica, 2262c
Hipófisis
anterior. *Véase también* Hipófisis, glándula
expresión y regulación de las hormonas, 401e-1-401e-4, 401e-1c. *Véanse también hormonas específicas*
trastornos
insuficiencia. *Véase* Hipopituitarismo
tumores. *Véase* Hipofisarios, tumores (adenomas)
glándula
anatomía, 401e-1, 401e-2
desarrollo, 401e-1, 401e-1c
displasia, 2255-2256
hormonas producidas por. *Véanse* Hipofisarias, hormonas; *hormonas específicas*
insuficiencia. *Véase* Hipopituitarismo
pruebas de función, 2258c
posterior
producción hormonal, 2274. *Véanse también* Arginina vasopresina (AVP); Oxitocina
trastornos
diabetes insípida. *Véase* Diabetes insípida (DI)
hipernatremia hipodípsica. *Véase* Hipernatremia, hipodípsica
trastornos
anterior
insuficiencia. *Véase* Hipopituitarismo
tumores. *Véase* Hipofisarios, tumores (adenomas)
posterior
diabetes insípida. *Véase* Diabetes insípida (DI)
hipernatremia hipodípsica. *Véase* Hipernatremia, hipodípsica
relacionados con IgG4, 391e-1c
Hipofisitis, 2257, 2346c, 2347c
linfocítica, 2257
Hipofosfatasia, 237, 426e-1, 426e-5-426e-6
Hipofosfatemia, **2458**
etiología, 2458-2459, 2459c
hipopotasemia, 64e-7
manifestaciones clínicas, 96e-9c, 463c, 1563, 2459-2460
nutrición parenteral, 98e-7c
osteomalacia, 2465. *Véase también* Osteomalacia oncógena, 612
pacientes hospitalizados, 461
tratamiento, 2460, 2460c
Hipogammaglobulinemia
bronquiectasias, 1694, 1694c
CLL, 485, 486c
diarrea infecciosa, 855
manifestaciones clínicas, 270
mieloma múltiple, 486c, 492, 714
remplazo de inmunoglobulina, 492
timoma, 123e-1
trastornos relacionados, 375e-2
Hipogeusia. *Véase* Gusto, trastornos
Hipogloso, nervio, 2538, 2649
Hipoglucemia, **2430**
accidental, 2434
ancianos, 82
cáncer, 1794-1795
defectos congénitos del metabolismo, 2434-2435
defensa hormonal contra, 400e-5
deficiencias hormonales, 2433
diabetes mellitus, **2431**, 2432f
diagnóstico, 2435
enfermedad crítica, 2433
estudio del paciente, 2435
etiología, 2430, 2430c
facticia, 2434
fisiopatología, 2430-2431, 2431c
golpe de calor, 479e-3
hiperinsulinismo endógeno, 2434
hipotermia, 478e-1
inducida por
fármacos, 2433
insulina, 2260
tumor, 609c, 611-612
insulina más glucosa, 312
insulinoma, 569
manifestaciones clínicas, 2430-2431, 2431c
paludismo, 1373, 1381
perioperatoria, 55
recurrente, prevención, 2435
síncope, 147
sobredosis/intoxicación, 473e-3
tratamiento, 2435
tumores de células no beta, 2433-2434
Hipogonadismo
causas testiculares adquiridas, 2365-2366
criptorquidia, 2365
detección/prueba, 2254c
diagnóstico, 2367f
disfunción eréctil, 326
hemocromatosis, 2517
hipergonadotrópico, 336-337
hipogonadotrópico. *Véase* Hipogonadismo hipogonadotrópico
infección por VIH, 1260
prevalencia, 2254c
síndrome de Klinefelter, 2365. *Véase también* Klinefelter, síndrome
Hipogonadismo hipogonadotrópico, **2363**. *Véase también* Andrógenos, deficiencia
adquirido, 2364-2365
aislado, 336, 2260
amenorrea, 336
diagnóstico, 2261
familiar, 2363
fisiopatología, 2363
hemocromatosis, 2365
hiperprolactinemia, 2365
idiopático, 2363
manifestaciones clínicas, 2260-2261
obesidad, 415e-3, 2364-2365
pubertad tardía en niñas, 2380, 2381c
trastornos congénitos relacionados, 2363-2364, 2364c
tratamiento, 2261, 2369
tumoraciones de la silla turca, 2365
Hipomagnesemia, **2461**
alcalosis, 322
arritmia, 273e-4
consideraciones genéticas, 2461-2462
consulta neurológica en paciente hospitalizado, 463e-4
deficiencia de vitamina D, 2462
después de paratiroidectomía, 2474
etiología, 2461-2462, 2462c
hipercalcémica familiar, 332e-7c, 332e-8
hipocalcemia, 2484
hipoparatiroidismo, 2484
hipopotasemia, 64e-8, 305, 306-307
manifestaciones clínicas, 463c, 463e-4, 2462
nutrición parenteral, 98e-7c
primaria, 332e-7c
síndromes, 2461-2462, 2462c
tratamiento, 64e-8-64e-9, 307, 2462, 2484
Hipomelanosis, 357, 357c, 358c
de Ito (hipopigmentación nevoide lineal), 357, 357c
Hipometabólicos, estados, **460**
anemia, 630-631, 630c
características fisiológicas, 460-461, 460c
catabolismo proteínico, 461
gluconeogénesis, 461
tasa metabólica, 461
Hiponatremia, **298**, **2280**
cáncer pulmonar, 511
consideraciones globales, 2283
consulta neurológica en paciente hospitalizado, 463e-3-463e-4
crónica, 64e-5-64e-6, 301, 303
después de hemorragia subaracnoidea, 300, 1785-1786
diagnóstico, 299f, 301
diferencial, 2281, 2282c
enfermedad renal crónica, 1814
etiología, 301c, 332e-10f, 2280-2281
euvolémica, 299-300, 2280, 2282c. *Véase también* Hormona antidiurética, síndrome de secreción inapropiada (SIADH)
fisiopatología, 2281
hipervolémica
diagnóstico diferencial, 2282c
fisiopatología, 299, 2281

Hiponatremia (*Cont.*)
trastornos relacionados, 299, 2280
tratamiento, 302, 2282-2283
hipopotasemia, 302
hipovolémica
diagnóstico diferencial, 301, 2282c
fisiopatología, 298-299, 2281
trastornos relacionados, 299, 2280
tratamiento, 64e-5-64e-6, 302
ingestión baja en solutos, 300
insuficiencia suprarrenal, 2324
lesión renal aguda, 1808
manifestaciones clínicas, 300-301, 2280
neoplásica, 610
nutrición parenteral, 98e-7c
relacionada con ejercicio, 300-301
tratamiento, 64e-5-64e-6, 302-303, 463e-3-463e-4, 2281-2283
Hipoparatiroidismo
adquirido, 2483-2484
afectación muscular, 462e-19
APS-1, 2345, 2346c
APS-2, 2347c
crónico, 2483-2484
etiología, 314c, 2482c
hiperfosfatemia por, 2460
hipocalcemia, 314-315, 314c, 2482-2483
manifestaciones clínicas, 2482-2483
síndromes genéticos relacionados, 2483
transitorio, 2484
tratamiento, 2484
Hipoparatiroidismo, sordera y displasia renal (HDR), síndrome, 2483
Hipopigmentación, **357**
difusa, 357
etiología, 357, 357c, 358c, 359
localizada, 357
nevoide lineal (hipomelanosis de Ito), 357, 357c
posinflamatoria, 358c, 359
Hipopituitarismo, **2255**
causas
adquiridas, 2256-2257
genéticas y del desarrollo, 2256-2257
etiología, 2255-2257, 2255c
hipotermia, 478e-1
investigación de laboratorio, 2257, 2258c
manifestaciones
bucales, 236
clínicas, 2257
tratamiento, 2257, 2259c
Hipoplasia
biliar, 2083
cartilagocapilar, 375e-2, 418, 2109
del esmalte, 236
suprarrenal congénita, 2324c, 2364
Hipopotasemia, **305**
aldosteronismo, 1618
arritmias, 273e-3
consulta neurológica en paciente hospitalizado, 463e-4
deficiencia de magnesio, 64e-8, 306-307
diagnóstico, 307, 308f
DKA, 2419
ECG, 43, 269e-13f, 307, 1457, 1458f
efectos renales, 1862
enfermedad renal crónica, 1814
etiología, 305-307, 305c
hipertiroidismo, 64e-7
hiponatremia, 302
manifestaciones clínicas, 307
mineralocorticoides excesivos, 2319
nutrición parenteral, 98e-7c
sobredosis/intoxicación, 473e-3
tratamiento, 64e-8-64e-9, 307-308, 463e-4
Hipoproteinemia, 253
Hiposensibilización. *Véase* Inmunoterapia
Hiposmia. *Véase* Olfatorios, trastornos
Hipospadias, aislado, 2355
Hiposuprarrenal, choque, 1748c, 1750-1751
Hipotalámica, enfermedad
efectos metabólicos, 2264
hipopituitarismo por, 2256. *Véase también* Hipopituitarismo
IgG4, relacionada, 391e-1c
obesidad, 415e-4
temperatura corporal, 124
tumores de la silla turca, 2264-2265
Hipotálamo
cambios relacionados con la edad, 76
disfunción del desarrollo, 2256
inicio del sueño, 185-186
regulación de la función ovárica, 2376-2377, 2377f
Hipotálamo-hipófisis-gónada, eje, 335, 336f
Hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA), eje, 2310, 2310f
Hipotálamo-hipófisis-testículo, eje, 2358, 2358f
Hipotensión
choque, 1729-1730, 1731f, 1732f, 1744-1745
coma, 1773
golpe de calor, 479e-4
hemodiálisis, 1824
hemorragia gastrointestinal, 277
hipovolemia, 298
intracraneal, 2607
ortostática. *Véase* Hipotensión ortostática
paciente con ventilación mecánica, 1743
postural. *Véase* Hipotensión ortostática
relacionada con transfusión, 138e-5-138e-6
septicemia/choque séptico, 1755
síndromes de malabsorción, 1946c
Hipotensión ortostática
caídas, 165
definición, 1445
diagnóstico, 2639-2640
enfermedad de Parkinson, 2617
estudio del paciente, 2639-2640
etiología, 145c, 2639c
fármaco, 2640c, 2644
feocromocitoma, 1613
fisiopatología, 142, 145, 146f, 1445
hipovolémica, 298
manifestaciones clínicas, 145-146, 2639, 2639c
mareo, 147
neurógena, 146
prevalencia, 2639c
trastorno por consumo de opioides, 468e-2
tratamiento, 146, 2644, 2644c
Hipotermia, **478e-1**
accidental primaria, 478e-1
ancianos, 478e-1, 478e-1c, 478e-3
bradiarritmia, 1467
cambios fisiológicos, 478e-2c
choque, 1751
coma, 1773
mixedematoso, 2293
diagnóstico, 478e-2
disfunción del nódulo SA, 1467c
ECG, 1457, 1458f
etiología, 478e-1
factores de riesgo, 478e-1c
inducida por fármacos, 478e-1, 478e-1c
manifestaciones clínicas, 478e-1-478e-2, 478e-2c
periódica, síndrome, 2264
secundaria, 478e-1
terapéutica, después de reanimación cardiaca, 1770, 1781
tratamiento, 478e-3, 1751
Hipótesis
de intercambio, 333e-3, 333e-3f
diagnóstica, 19-20
Hipotiroidismo, **2289**
autoinmunitario, 2290-2292
clasificación, 2290
diagnóstico diferencial, 2291
manifestaciones clínicas, 2290c, 2291, 2291f
patogenia, 372e-24c, 377e-4-377e-5, 2290-2291
prevalencia, 2290
valoración de laboratorio, 2291
clínico, 2290, 2292
congénito, 2283, 2284c, 2289-2290
detección/prueba, 2254c
diagnóstico, 2291, 2292f
diferencial, 2291
embarazo, 48, 49, 2293, 2300
enfermedades relacionadas, 2291
etiología, 2289c, 2292
infección por VIH, 1259-1260
manifestaciones clínicas, 152, 2290c, 2291, 2291f
afectación muscular, 462e-18
alopecia, 355
anemia, 630
ascitis, 287
cardiacas, 290e-1c, 290e-2
bloqueo de conducción AV, 1471c
disfunción del nódulo SA, 1467, 1467c
insuficiencia cardiaca, 1563
carotenemia, 96e-7
cutáneas, 363
depresión, 2714
edema, 253
hemorragia, 404
hipertensión, 1620
hiponatremia, 299, 301
hipotermia, 478e-1, 478e-3
hirsutismo, 332
neuropatía, 2683
obesidad, 415e-4
trastornos lipoproteinémicos, 2441
manifiesto, 2290
patogenia, 2290-2291
prevalencia, 2254c, 2290
relacionado con radioterapia, 506, 623
secundario, 2292
subclínico, 2290, 2292-2293
tratamiento, 2292-2293
yatrógeno, 2292
Hipouricemia, 332e-7c, 431e-3c, **431e-5**, 435e-1c
Hipoventilación. *Véase también* Apnea/hipopnea obstructiva del sueño, síndrome (OSAHS)
acidosis respiratoria, 322
alveolar, 1732
central congénita, síndrome, 1722
diagnóstico, 1721-1722
fisiopatología, 1721f
hipoxia, 247-248
manifestaciones clínicas, 1720-1721, 1721c
obesidad, 415e-6, 1722
síndrome de hipoventilación central, 1722, 1782
tratamiento, 1722
Hipovolemia, **297**
AVP, concentraciones, 295, 296f
diagnóstico, 298
etiología, 297-298
infarto miocárdico, 1607
lesión renal aguda, 1808
manifestaciones clínicas, 298
pérdida sanguínea aguda, 393
respuesta endógena, 1745
tratamiento, 298
Hipoxantina fosforribosiltransferasa (HPRT), 431e-2
deficiencia, 431e-3c, 431e-5
Hipoxemia, 47e-5, 392, 1755
Hipoxia, **247**
adaptación, 248
angiogénesis, 102e-14, 102e-16f
disfunción del nódulo SA, 1467, 1467c
efectos, 247
etiología, 247-248
factor inducible por (HIF)1, 247
factor inducible por (HIF)1α, 333e-4, 392
histotóxica, 248
lesión renal aguda, 333e-5
Hirata, síndrome (síndrome insulínico autoinmunitario), 2348
Hirsutismo, **331**
calificación, 332, 333f
deficiencia de 21-hidroxilasa, 2355
detección/pruebas, 2254c
estudio del paciente, 332, 334f
etiología, 331, 331c
inducido por fármacos, 331c, 332, 380
posmenopáusico, 332
prevalencia, 2254c
tratamiento, 334-335
valoración hormonal, 332-333
Hirudina, 2747
His, haz, 273e-1, 1471
electrograma, 1472f, 1474

Histamina, 88f, 372e-15c
Histamina H_1, receptores antagonistas. *Véase* Antihistamínicos
Histamina H_2, receptores antagonistas
  angioedema, 2119
  efectos secundarios, 1920
  enfermedad por úlcera péptica, 1920, 1920c
  gastritis, 277
  GERD, 263, 1908
  interacciones farmacológicas, 42c, 246e-3c
  mastocitosis sistémica, 2121
  premedicación en quimioterapia, 1798
  urticaria, 2119
  ZES, 568
Histerectomía, 593, 597
Hístico
  factor (TF), 401, 401f, 745
    inhibidor de la vía
      acciones antitrombóticas, 402, 402f, 750
      septicemia/choque séptico, 1758
  tropismo de patógenos, 145e-8-145e-9
Histidina, trastornos del metabolismo, 434e-2c
Histidinemia, 434e-2c
Histidinuria, 435e-1c
Histiocitoma fibroso maligno, 119e-1. *Véase también* Sarcoma de tejidos blandos
Histiocitosis, 135e-9, 441e-16f
  pulmonar de células de Langerhans, 1713
  sinusal con linfadenopatía masiva, 710
Histiocitosis X (histiocitosis por células de Langerhans), 135e-9, 1713, 2257, 2264
Histona(s), 102e-7, 430, 431f
  acetilasa, 102e-7
  desacetilasa (HDAC), 102e-7, 102e-8f
    inhibidores, 102e-7-102e-8, 102e-8f, 103e-18c, 103e-19-103e-20
  desacetilasa-2, 1677, 1701
  H2A-H2B-DNA, 372e-24c
Histoplasma, infecciones, **1332**
  complicaciones, 1333
  diagnóstico, 152e-4c, 1332f, 1333, 1333f
  diseminadas
    curso clínico, 1333
    infección por VIH, 1252c, 1255, 1268
    tratamiento, 1334, 1334c
  epidemiología, 1332
  manifestaciones clínicas, 1333
    artritis, 836, 837f
    bucales, 239c
    cavitarias, 1333
    cutáneas, 366
    laringitis, 234
    linfadenopatía, 408, 1333
    mediastinitis, 1333
    meningitis crónica, 908c
    meningitis subaguda, 898-899
  patogenia, 1332
  periodo de incubación, 152e-4c
  prevención, 152e-4c
  protuberancia, 441e-6f
  receptor de trasplante, 925c
  tratamiento, 152e-4c, 899, 1333-1334, 1334c
  veteranos de guerra, 152e-4c
Histoplasma capsulatum, 145e-3, 1330, 1332, 1332f, 1333f
Historia de vida y envejecimiento, teoría, 94e-2
HK (hexocinasa), deficiencia, 654c
HLA, complejo. *Véase* Antígeno leucocítico humano (HLA), complejo
HLA-B, gen, 1239, 1240c
HLA-B, *locus*, 38, 39c, 41, 373e-1, 373e-7, 378. *Véase también* Antígeno leucocítico humano (HLA), complejo
HLA-B8, gen, mutaciones, 2346
HLA-C, gen, 1240c, 1241
HLA-DR3, gen, mutaciones, 2323, 2346
HLA-DR4, 2202
HLA-DRB1, gen, 2139
HMB, sintasa, 2523c, 2524
HMBS, gen, 2523c
  mutaciones, 2526, 2529
hMG (gonadotropina menopáusica humana), 337
HMG-CoA reductasa, inhibidores. *Véase* Estatinas
hMLH1, gen, mutaciones, 539, 554
HMPV (metaneumovirus humano), infecciones, 1202c, 1206-1207
hMSH2, gen, mutaciones, 539, 554
HNF, gen, mutaciones, 431c, 2406
HNPCC. *Véase* Colon, cáncer hereditario sin poliposis (HNPCC; Lynch, síndrome)
HNPP (neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión), 2678, 2679c
Hockey, disco, signo, 1014
Hodgkin, linfoma, **708**
  agotamiento de linfocitos, 708
  celularidad mixta, 697, 708, 709f
  clasificación, 696c
  contra linfoma mediastínico de linfocitos B, 135e-2
  diagnóstico, 708-709
  durante embarazo, 124e-1c, 124e-4
  EBV, infección, 214e-7, 697, 1189
  epidemiología, 697
  esplenomegalia, 410
  estadificación, 413, 700, 701c, 709
  estudio del paciente, 700
  fiebre, 126
  frotis de sangre periférica, 81e-11f
  infecciones, 484c, 486c, 489
  manifestaciones
    clínicas, 708
    cutáneas, 366
  marcadores tumorales, 473c
  nodular de predominio linfocítico, 709
  nodular esclerosante, 81e-11f, 697, 708
  radioterapia después de cáncer mamario, 103e-4, 524, 623
  segundos cánceres en supervivientes, 623
  síndromes paraneoplásicos, 612, 612c, 617, 618
  típico, 708-809
  tratamiento, 709
    brentuximab vedotina, 102e-4, 102e-5c, 103e-22
    consecuencias tardías, 623, 624c, 709, 2365
    HSCT, 139e-5c, 139e-6
Hollenhorst, placas, 40e-4, 201, 201f, 1443
Holobionte, 86e-1, 86e-1c
Holter, vigilancia, 273e-5
Holt-Oram, síndrome, 431c, 1443
Homan, signo, 1443
"Hombre de goma", síndrome, 2510
Hombre rojo, síndrome, 381, 938c, 942
Hombro
  anatomía, 2248f
  bursitis, 2247
  "congelado", 2249
  dolor, 123, 2221, 2221f
  tendinitis, 2248
Homeopatía, 14e-1c, 14e-3
Homeostasis, 400e-5
  acidobásica, 315
Homer-Wright, rosetas, 602
Homocigótico, 433f, 435
Homocisteína, 96e-4, 647
Homocistinuria(s), **434e-1**
  defectos enzimáticos, 434e-2c
  deficiencia de folato, 643, 647
  enfermedad cardiovascular, 643
  manifestaciones clínicas, 434e-2c, 434e-4
  típica, 434e-1
  tratamiento, 434e-4
  vías, enzimas, y coenzimas afectadas, 434e-4, 434e-4f
Homocitrulinuria, 434e-3c, 435e-1c
Homogentísico, ácido, oxidasa, 434e-4
Homoplasmia, 85e-2-85e-3, 85e-7-85e-8
Hongo dimórfico, 1329, 1353
Hongos
  adherencia, 145e-2c, 145e-3
  crecimiento después de la penetración, 145e-4
  invasión hística por, 145e-8, 145e-9
  microbioma humana, 86e-4
  penetración en hospedador, 145e-1
  valoración de laboratorio
    algoritmo para preparación de muestras, 150e-6f
    obtención y transporte de la muestra, 150e-4c, 150e-5c
    pruebas de susceptibilidad, 150e-8
    tinción, 150e-2
Hoover, signo, 1704
Hormesis, 94e-7
Hormiga
  bala, 2749
  conga, 2749
  veinticuatro, 2749
Hormigas
  cosechadoras, 2749
  de fuego europeas, 2749
  fuego, 2116, 2749
  picaduras, 2749
Hormigueo, 158. *Véase también* Sensibilidad
Hormona adrenocorticotrópica (ACTH), **401e-4**
  acción, 400e-2, 401e-4
  autoanticuerpos, 372e-24c
  deficiencia, 372e-24c, 2259c, 2260
  estado de choque, 1745
  exceso. *Véase* Cushing, síndrome
  expresión y regulación, 401e-1c
  producción ectópica, 608, **610**
    cáncer pulmonar, 511
    características clínicas, 64e-8, 611
    diagnóstico, 611, 2272c
    epidemiología, 2314c
    etiología, 64e-8, 609c, 610-611, 2314
    GI-NET, 564
    manifestaciones cutáneas, 360
    tratamiento, 611, 2318
  prueba de estimulación, 1750
  pruebas para valoración, 2258c, 2272, 2325
  regulación de la esteroidogénesis suprarrenal, 2310-2311, 2310f, 2312f
  secreción, 401e-4, 2310
  síntesis, 401e-4, 2310
Hormona antidiurética, síndrome de secreción inapropiada (SIADH)
  cáncer pulmonar, 511
  características clínicas, 2280
  diagnóstico diferencial, 301, 2281, 2282c
  etiología, 300, 300c, 2280-2281, 2281c
  fisiopatología, 299, 2279f, 2281
  hiponatremia, 64e-4-5, 299-300, 2280
  infección por VIH, 1259
  pérdida de sal cerebral, 299
  relacionado con tumor, 64e-4-5, 610
  subtipos, 299-300
  tratamiento, 64e-5, 302, 2281-2283, 2282f
Hormona de crecimiento (GH), deficiencia
  adultos, 2259-2260, 2259c, 2260f
  idiopática, 2258
  investigación de laboratorio, 2259
  niños, 2257-2258, 2259c, 2433
Hormona estimulante de los melanocitos α (MSH)
  control del apetito, 415e-3, 415e-4c, 415e-4f
  piel, 386
  producción
    ectópica de ACTH, 611-612
    excesiva, 360
Hormona(s), **400e-1**. *Véanse también hormonas específicas y tipos*
  antidiurética (ADH). *Véase* Arginina vasopresina (AVP)
  antimülleriana (AMH), 332, 2376, 2378
  cambios de concentraciones relacionados con la edad, 75c, 94e-4
  clases, 400e-1
  control
    autocrino, 400e-6
    paracrino, 400e-6
  cuantificación, 2253
  deficiencia, 2252, 2252c
  degradación, 400e-3
  exceso, 2251-2252, 2252c
  función, 2251
  funciones, 400e-4-400e-5
  liberadora de hormona luteinizante (LHRH), agonista, 103e-15

Hormona(s) (*Cont.*)
libre, 400e-2-400e-3
producción
ectópica, 608-612, 609c
eutópica, 608
proteínas de unión a suero, 400e-2
pruebas
de estimulación, 2253
de supresión, 2253
receptores
características, 400e-1-400e-2
de membrana, 400e-3-400e-4, 400e-3f
familias, 400e-1-400e-2, 400e-1c
nucleares, 400e-4, 400e-4f
resistencia, 2252, 2252c
secreción, 400e-2
semivida, 400e-2
síntesis y procesamiento, 400e-2
sistemas reguladores de retroalimentación, 400e-5-400e-6, 400e-5f
tiroidea, resistencia (RTH), 435, 2286c, 2287
transporte, 400e-2-400e-3
Hormonal
síndromes de resistencia, 2252
tratamiento de sustitución
hipopituitarismo, 2257, 2259c
posmenopáusico. *Véase* Posmenopáusico, tratamiento hormonal
tratamiento dirigido a receptor, 102e-7, 103e-5, 103e-15-103e-16. *Véanse también* fármacos específicos
Hormonas hipofisarias, deficiencia combinada (CPHD), 2325c
Horner, síndrome
cáncer pulmonar, 510, 519
lesiones de médula cervical, 2651
manifestaciones oculares, 196, 208
Hospital Compare (sitio web), 12e-4
Hospital Quality Initiative, 12e-3-12e-4
Hospitales
cuidado médico, 5
desigualdades raciales/étnicas en la atención por, 16e-2f
Howell-Jolly, cuerpos
asplenia, 2105
esplenomegalia, 410
identificación de laboratorio, 81e-1, 81e-5f, 395f
posesplenectomía, 413
Howship, laguna, 2456, 2472
Hox, genes, 89e-4
HoxB4, 89e-4
Hoyeraal-Hreidarsson, síndrome (disqueratosis congénita), 102e-3, 360-361, 375e-1, 664, 2109
HPC1, gen, mutaciones, 101e-6c
HPRT (hipoxantina fosforribosiltransferasa), 431e-2
deficiencia, 431e-3c, 431e-5
HPT-JT, síndrome. *Véase* Hiperparatiroidismo-tumor mandibular (HPT-JT), síndrome
HPV. *Véase* Papiloma humano, virus (HPV)
infecciones. *Véase* Papiloma humano, virus (HPV), infecciones
HRAS, gen, mutaciones, 101e-2c, 680
HRPT2, gen, mutaciones, 2471-2472
HRSV, infecciones. *Véase* Sincitial respiratorio, virus humano (HRSV), infecciones
HSAN (neuropatía sensitiva y autónoma hereditaria), 2643, 2679-2680c, 2680
hs-CRP (proteína C reactiva de alta sensibilidad), en infección por VIH, 1249c
HSCT. *Véase* Células madre hematopoyéticas, trasplante (HSCT)
HSD3B2, gen, mutaciones, 2353, 2354c, 2356c, 2357
HSD17B3, gen, mutaciones, 2353, 2354c
HSV. *Véase* Herpes simple, virus (HSV)
infecciones. *Véase* Herpes simple, virus (HSV), infecciones
5-HT. *Véase* Serotonina
hTERT, 102e-3
HTLV-1. *Véase* Linfotrópico, virus de linfocitos T humanos 1 (HTLV-1)
HTLV-2 (virus linfotrópico de linfocitos T humanos 2), infecciones, 225e-5-225e-6
Hu, proteínas, 372e-25c
"Huella digital", signo, 234, 235f
Hueso laminar, 2456
Huesos
crecimiento, 2456
estructura, 2454
metabolismo, 2454-2456, 2455f
remodelación, 2456, 2456f, 2467
resorción
estado estrogénico, 2491-2492, 2492f
marcadores bioquímicos, 2494-2495
mecanismos, 2489-2490, 2491f
Human Microbiome Project, 145e-1
Humidificador, fiebre, 1681c
Humo
inhalación, 1692
secundario. *Véase* Tabaquismo, exposición pasiva
Humos de ácido, exposición, 1692c
Hunner, lesión, 60e-1
Hunter, enfermedad, 432e-2c, 432e-6
Hunt-Hess, escala, para hemorragia subaracnoidea, 1785c
Huntingtina, 453e-6, 2621-2622
Huntington, enfermedad, **2621**
anatomía funcional, 170
consideraciones genéticas, 434, 440, 440c, 444e-9, 2621-2622
etiología, 2621-2622
imágenes, 441e-23f, 2622f
manifestaciones clínicas, 163, 184, 2606, 2621
neuropatología, 444e-10, 2622
prevalencia, 2621
prueba genética, 448
tratamiento, 444e-7, 2622
Huntington, trastornos similares a la enfermedad, 2622
Huracanes, 151e-3, 151e-8
Hurler, enfermedad, 432e-2c, 432e-6, 436e-5f
Hurler-Scheie, síndrome, 432e-2c, 432e-6
HUS. *Véase* Hemolítico-urémico, síndrome (HUS)
Huso
mitótico, inhibidores, 103e-14-103e-15
muscular, 155f
Hutchinson
dientes (incisivos), 236, 1137
signo, 200
Hutchinson-Gilford, síndrome de progeria, 94e-4, 435, 436c
HV, intervalo, 1474
Hy, ley, 2025
Hymenolepiasis diminuta, 1434
Hymenolepiasis nana (tenia enana), 245e-2c, 246e-11, 765c, 1434

I

I, banda, de sarcómero, 265e-5
I, sistema de grupo sanguíneo, 138e-1, 138e-1c
131I, 263e-3c, 263e-6c, 263e-7, 550
131I-MIBG, 2331
I-309/TCA-3, 372e-12c
IA-2 (ICA512), 372e-24c
IABP (bomba con globo intraaórtico), 296e-5, 1763
IADL (actividades instrumentales de la vida diaria), 72c, 78c
IAP (inhibidor de las proteínas de apoptosis), 102e-9, 102e-9f
IAPP (polipéptido amiloide insular), 2402
IBD. *Véase* Inflamatoria intestinal, enfermedad (IBD)
Ibironato, 314, 2383, 2499, 2500f
IBMPFD (miopatía por cuerpos de inclusión con enfermedad de Paget y demencia frontotemporal), 426e-1
IBPN (neuropatía del plexo braquial inmunitaria), 2692
Ibritumomab tiuxetán, 103e-19, 103e-22
Ibrutinib, 703
IBS. *Véase* Intestino irritable, síndrome (IBS)
Ibuprofeno
congelamiento, 478e-4c
dismenorrea, 338
dolor, 60, 91c
efectos secundarios, 727c, 2232c
fiebre, 126
gota, 2234
hipotensión ortostática posprandial, 2644
interacciones farmacológicas, 2232, 2232c
migraña, 2592c
osteoartritis, 2232c
pericarditis idiopática aguda, 1573
ventajas, 1923
vigilancia terapéutica, 2765c
Ibutilida
acción, 273e-6c
arritmias, 1479c, 1483, 1483f
dosis, 1479c
efectos secundarios, 1480c
fibrilación auricular, 1487
ICAM-1 (molécula de adherencia intercelular 1), 1242, 2170
ICD. *Véase* Cardioversor-desfibrilador implantable (ICD)
ICF (inmunodeficiencia con inestabilidad de centrómero y anomalías faciales), 375e-2, 2109
ICMA (análisis inmunoquimioluminométrico), 2288
Icodextrina, 1825
ICOS, gen, 2111
Icosapentetil, 2448c
ICP. *Véase* Presión intracraneal (ICP)
Ictericia, 279, 1992
anamnesis, 282
anemia hemolítica, 649
ascitis, 283
cáncer pancreático, 554-555
coledocolitiasis, 2084
condiciones hepatocelulares, 283, 283c
consideraciones generales, 285
diagnóstico diferencial, 279-280, 1877, 1877c
enfermedad cardiovascular, 1442
estudio del paciente, 280-281, 281f
estudios clínicos, 2025
exploración física, 282-283
fármacos, 283, 283c, 284
fisiopatología, 280
hepatitis
crónica, 2033
viral aguda, 2015, 2016
hepatopatía, 1991
leche materna, 2001
neonatal, 653, 654, 2001
pruebas de laboratorio, 280, 283
septicemia y choque séptico, 1755
trastornos colestásicos, 283-285, 284c, 2080
Ictiosis en infección por VIH, 1263
ICU
paciente. *Véase* Paciente con enfermedad grave
psicosis. *Véase* Delirio
Idarrubicina, 103e-10c, 103e-13, 682
IDDM (diabetes mellitus dependiente de insulina). *Véase* Diabetes mellitus (DM), tipo 1
Idelalisib, 703
Ideograma, 83e-1, 83e-1f
IDH1/IDH2, gen, mutaciones, 102e-13, 599, 680, 680c
IDL (lipoproteínas de densidad intermedia), 1241c, 2436-2437, 2436c, 2436f
IFN-α. *Véase* Interferón α (IFN-α)
IFN-α2a. *Véase* Interferón α2a (IFN-α2a)
IFN-α2b. *Véase* Interferón α2b (IFN-α2b)
IFN-λ4, gen, 2011, 2042
Ifosfamida
acción, 103e-8
cáncer testicular, 591
efectos secundarios, 103e-9c
cardiotoxicidad, 621, 1563
cistitis, 622-623, 1798
diabetes insípida nefrógena, 303
hipopotasemia, 306
náusea y vómito, 103e-25
nefrotoxicidad, 1804
neurológicos, 103e-8, 607, 607c, 1793
pulmonares, 621, 1797

osteosarcoma, 119e-3
sarcoma
de Ewing, 119e-4
de tejidos blandos, 119e-2
Ig, leucocítico-receptor similar (LIR), 373e-4
Ig, receptores Fc, 372e-1, 372e-6, 372e-7
Ig. *Véase* Inmunoglobulina(s)
IgA, deficiencia selectiva, 2112
IGF. *Véase* Factor de crecimiento, similar a insulina (IGF)
IgG4, enfermedad relacionada con (IgG4-RD)
epidemiología, 391e-2
fisiopatología, 391e-3
hallazgos serológicos, 391e-2
manifestaciones clínicas, 391e-1-391e-2, 391e-1c, 391e-2f, 1638, 1858, 2085
patología, 391e-2-391e-3, 391e-3f
tratamiento, 391e-3
IGHD (deficiencia de hormona del crecimiento idiopática), 2258
IGRA (análisis con liberación de interferón γ), 1115, 1131
IKBKAP, gen, mutaciones, 2643
IKK (IκB cinasa), 102e-6
iKNR (receptores de linfocitos citolíticos inhibidores), en infección por VIH, 1238
IL-1, deficiencia de antagonista del receptor (DIRA), 2215
IL28B, gen, mutaciones, 2011, 2042
IL2RG, gen, 91e-1
IL-36, deficiencia de antagonista del receptor (DITRA), 2215
ILD. *Véase* Neumopatías intersticiales (ILD)
ILD respiratoria relacionada con bronquiolitis, 1713
Íleo
cálculos biliares, 1985, 2081-2082
distensión abdominal, 286
etiología, 1982, 1982c, 1985
hipopotasemia y, 307
meconial, 1697
posoperatorio, 92
tratamiento, 1985
Ileocecal, síndrome. *Véase* Enterocolitis, neutropénica
Ilesha, virus, 1308c
Iloperidona, 2722c
Iloprost, 1659, 1660c
IMAGe, síndrome, 2324c
Imagen cardiaca, **270e-1**
angiografía por CT. *Véase* Angiografía por tomografía computarizada (CTA)
cardiopatía congénita, 270e-24-270e-25, 270e-25f, 270e-26f. *Véanse también defectos específicos*
CT. *Véase* Tomografía computarizada (CT), cardiopatía
después del infarto del miocardio, 270e-19-270e-20
ecocardiografía. *Véase* Ecocardiografía
enfermedad pericárdica, 270e-22-270e-23, 270e-22f, 271e-8f, 271e-8v
enfermedades infecciosas inflamatorias, 270e-24, 270e-24f, 270e-25f
exposición a radiación, 270e-7-270e-9
insuficiencia cardiaca de inicio reciente, 270e-21-270e-22, 270e-21f, 270e-22f, 270e-27v
medios de contraste, 270e-9
MRI. *Véase* Resonancia magnética cardiaca (CMR)
nuclear, 270e-2-270e-4, 270e-2f. *Véase también* Perfusión miocárdica, imágenes
precisión diagnóstica, 270e-9c
valoración
de CAD. *Véase* Arteriopatía coronaria (CAD), diagnóstico
dolor torácico. *Véase* Dolor/molestia torácica, estudio del paciente
estructura y función cardiaca, 270e-6
masa cardiaca, 270e-23-270e-24, 270e-23f, 270e-24f
valvulopatía cardiaca, 270e-15-270e-16. *Véanse también condiciones específicas*
Imagen con tensor de difusión (DTI), 440e-8
Imagen corporal, 7e-2
Imaginación guiada, 14e-1c
Imatinib
acción y objetivo molecular, 102e-3, 102e-5c, 103e-16f, 103e-17c
CML, 101e-3, 102e-3, 102e-5c, 103e-16, 688, 691-692, 691c, 693
costo, 694-695
efectos secundarios, 103e-17c
cardiacos, 103e-26, 621
comunes, 692
graves, 692
hepáticos, 103e-26
miopatía, 2218c
pulmonares, 1797
interacciones farmacológicas, 1793
leiomiosarcoma de intestino delgado, 537
resistencia, 102e-3-102e-4, 102e-16, 102e-19, 103e-23, 689
sarcoma de tejidos blandos, 119e-2
síndromes hipereosinofílicos, 1686
timoma, 123e-2
tumores de células estromales gastrointestinales, 102e-3, 102e-5c, 103e-19, 536
variaciones genéticas en respuesta a, 39c, 41
Imerslund, síndrome, 645
Imerslund-Gräsbeck, síndrome, 645
IMF (*International Monetary Fund*), 8
Iminoglicinuria, 435e-1c
Imipenem
choque séptico, 767c
efectos secundarios, 942
excreción renal, 935
indicaciones, 940c, 941
infecciones
bacterianas anaerobias, 1101, 1101c
enterocócicas, 975c
intraabdominales, 767c
infecciones por
Campylobacter, 1061
mordedura, 167e-3c
Nocardia, 1087
P. aeruginosa, 808c, 1045c
melioidosis, 1045c
muermo, 1045c
neumonía
adquirida en la comunidad, 808c
vinculada con la atención de la salud, 767c, 812c
neutropenia febril, 103e-23, 491
osteomielitis, 840c, 841c
peritonitis, 848
resistencia, 933, 940c
TB resistente a múltiples fármacos, 205e-7
Imipenem-cilastatina, 727c, 937c, 1091c, 1757c
Imipramina
depresión, 2710c, 2716
dolor, 91c
efectos secundarios, 284, 2710c
enuresis durante el sueño, 192
espasticidad del detrusor, 2660
sobredosis/intoxicación con, 473e-9c, 473e-10c, 2765c
vigilancia terapéutica, 2765c
Imiquimod
carcinoma basocelular, 501, 502
enfermedad de Paget extramamaria, 502
melanoma, 496
verrugas genitales, 351, 1201, 1201c
Impacción fecal, 265, 268
Impétigo, **349**
ampolloso, 349, 361c, 362, 829, 966, 967
contagioso, 25e-4f, 76e-8f, 829
diagnóstico diferencial, 967
estreptocócico, 966-967
etiología, 349, 350c, 966-967
lesión de mordedura, 166e-1
manifestaciones clínicas, 341c, 349, 350c, 967, 967f
S. aureus, 349, 350c, 967
tratamiento, 349, 350c, 965c, 967
Implante coclear, 219, 223-224, 224f
Impronta parental, 101e-4
Impulsos eferentes o motores, 47e-1
IMV (ventilación obligatoria intermitente), 1741-1742, 1742c. *Véase también* Ventilación mecánica
Incapacitantes/conducta modificadora, agentes, 262e-1c, 262e-2c
Incertidumbre clínica, 16e-4
Incidentalomas suprarrenales, 2321, 2321c, 2322f
Incompetencia cronotrópica, 1468
Incontinencia
fecal, **1975**
epidemiología, 1975
esclerosis sistémica, 2164
fisiopatología, 265, 1975, 1975c
manifestaciones clínicas, 1975
prolapso rectal y, 1974
tratamiento, 1976
valoración, 1975-1976
pigmentaria, 359, 360c, 431c
por sobreflujo, 80-81
urgencia, 80
urinaria
ancianos, 80-81, 81f
después de prostatectomía, 583
paciente en fase terminal, 69c
posmenopáusica, tratamiento hormonal, 2384c
tratamiento, 81
Incubación extrínseca, 1304
India, 13e-7
Índice
cardiaco, 1748c
creatinina/talla, 460
inoculación entomológica, 1371
revisado de riesgo cardiovascular (RCRI), 52, 53c, 53f
síntoma de AUA, 587c
terapéutico, 103e-5
Índice de masa corporal (BMI)
cálculo, 415e-1, 415e-1f, 462, 2392
estado nutricional, 98e-1c
valores de referencia, 2393c
Indigentes, problemas de salud mental, 2723
Indigestión, **261**
definición, 258
diagnóstico diferencial, 261-262, 1894
enfermedad esofágica, 1901
estudio del paciente, 262-263
GERD. *Véase* Reflujo gastroesofágico, enfermedad (GERD)
mecanismos, 261
tratamiento, 263
Indinavir
efectos secundarios, 380, 1258, 1259, 2030
estructura molecular, 1276f
infección por VIH, 1278
interacciones farmacológicas, 14e-4, 42c, 246e-3c
metabolismo, 34c
resistencia, 1280f
Indometacina
artritis reactiva, 2175
cáncer tiroideo medular, 272
cefalea
de esfuerzo, 2597
por tos, 2597
poscoital, 2597
diabetes insípida nefrógena, 2279
dolor, 91c
gota, 2234
hemicránea
continua, 2596
paroxística, 2596
hipotensión ortostática posprandial, 2644
interacciones farmacológicas, 43
pericarditis idiopática aguda, 1573
Infarto
lagunar, 441e-17f, 2565, 2573
mesoprotuberancial, 2578f
pulmonar, 105, 1632
Infarto del miocardio (MI)
análisis con base en sistemas, 87e-4
arritmias
bloqueo auriculoventricular, 1471c, 1472, 1609

Infarto del miocardio (MI) (*Cont.*)
bradicardia sinusal, 1609
disfunción del nódulo SA, 1467, 1467c
supraventriculares, 1609
ventricular, 1496, 1608-1609, 1770
atención dental, 242
aterosclerosis, 291e-4
choque cardiógeno. *Véase* Choque cardiógeno
clasificación, 1602c
comparado con pericarditis aguda, 1571, 1575
definición, 1602c
diagnóstico
anamnesis, 99, 99f
CMR, 271e-4f, 271e-4v
ECG, 269e-3f-269e-7f
ecocardiografía, 271e-1f, 271e-1v
perfusión del miocardio, 271e-5f
disfunción eréctil, 328
dolor
abdominal, 105, 106c
torácico, 99f, 1594, 1599-1600, 1609-1610
elevación de segmento ST. *Véase* Infarto miocárdico con elevación del segmento ST (STEMI)
elevaciones de onda Q, 269e-4f, 269e-5f, 269e-8f, 1456, 1456f
evolución natural, 1439
hipocalcemia, 64e-7, 305
hipotermia, 478e-1
imagen cardiaca, 270e-19-270e-20, 270e-25f, 1464f
incidencia, 1593, 1594f, 1599
infección por VIH, 1255
insuficiencia mitral, 1543
mediadores inflamatorios, 372e-29c
modelos hemodinámicos, 1762c
mujeres, 6e-3, 6e-3f
náusea y vómito, 259
PCI, 296e-2, 1602c
prevención, 84, 747
radiación, 103e-4, 621
receptores de trasplante renal, 1831
riesgo de paro cardiaco, 1767, 1767f
sin elevación del segmento ST, 1593, 1594, 1595f. *Véase también* Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (NSTE-ACS)
soplo, 51e-2, 1600
tratamiento
desfibrilador cardioversor implantable, 1766-1770
desigualdades raciales y étnicas, 16e-2, 16e-3f
fibrinolítico, 758
hormonal posmenopáusico, 2384c
marcapasos, 1475-1476, 1475c
variaciones circadianas, 194, 1599, 1616
ventrículo derecho. *Véase* Ventrículo derecho, insuficiencia/infarto
Infarto miocárdico con elevación del segmento ST (STEMI), **1599**. *Véase también* Infarto del miocardio (MI)
clasificación, 1602c
complicaciones, 1602, **1607**
aneurisma ventricular izquierdo, 1610
arritmias, 1608-1609, 1609f
choque cardiógeno, 1608
disfunción ventricular, 1607
dolor torácico recurrente, 1609-1610
hipovolemia, 1607-1608
infarto ventricular derecho, 160
insuficiencia cardiaca, 1607-1608
pericarditis, 1610
tromboembolia, 1610
definición, 1602c
diagnóstico
biomarcadores, 1600-1601, 1601f
CMR, 1601-1602
ECG, 269e-3f, 269e-4f, 297e-2f, 1456-1457, 1457c, 1457f, 1599f, 1600
ecocardiografía 271e-1f, 271e-1v, 160
exploración física, 1500
imágenes con radionúclidos, 1601
diagnóstico diferencial, 1600
edema pulmonar, 1764
epidemiología, 1599
estratificación del riesgo y tratamiento después de, 1610
etapas, 1600
factores de riesgo, 1599
fisiopatología, 1599. *Véanse también* Aterosclerosis; Arteriopatía coronaria (CAD)
incidencia, 1593, 1594f, 1599
manifestaciones clínicas, 96, 96c, 1599-1600
prevención secundaria después de, 1610-1611
recurrente, 1610
sistema de clasificación TIMI, 1605
tratamiento
antiagregantes plaquetarios, 1603, 1606
antitrombótico, 1606
ARB, 1607
bloqueadores beta, 1603-1604, 1607
cardioversor-desfibrilador implantable, 1609, 1609f
control del dolor, 1603-1604
cuidado prehospitalario, 1602, 1603f
departamento de urgencias, 1603, 1604f
fibrinolítico, 1605
hospital/unidad de cuidados coronarios, 1605-1606
inhibidores de la ACE, 1607
intestinal, 1606
limitación del tamaño del infarto, 1604
marcapasos, 1609
morfina, 1603
nitratos, 1603, 1607
nutricional, 1606
PCI
con trombectomía manual, 297e-2, 297e-2f, 297e-2v
indicaciones, 1604-1605, 1604f
principal izquierda, 297e-3-297e-4, 297e-3v-297-4v, 297e-4f
rescate, 1605
tiempo de inicio de síntomas a, 1603, 1603f
urgente, 1605
reperfusión, 1604, 1604f, 1605
restricción de actividad, 1606
sedación, 1606
tratamiento con oxígeno, 1603
valoración integrada, 1604f, 1605
valoración hemodinámica, 1607
variaciones circadianas, 1599
Infección, programas de control
aspectos de servicio de salud de los empleados, 918
diarrea nosocomial, 917
genómica, 776
gripe, 916-917
infecciones micóticas, 917
infecciones por filovirus, 1329
legionelosis, 917-918
organización, responsabilidades y escrutinio, 912-913, 912c, 913c
Streptococcus del grupo A, 917
técnicas de aislamiento, 916
tuberculosis, 917
unidad de cuidados de enfermos en estado crítico, 1734
varicela, 917
vigilancia por, 912-913
Infección(es), 145e-1
congénitas. *Véase* Recién nacido(s), infecciones
espacio parafaríngeo, 235
hospitalarias. *Véase* Salud, cuidado, infecciones relacionadas
lesión de mordedura. *Véase* Mordeduras, infecciones
sitio quirúrgico. *Véase* Sitio quirúrgico, infecciones
susceptibilidad a, síndromes, 421, 422f
Infecciones bacterianas. *Véase también bacteria específica y tipos de bacteria*
anaeróbica, mixta. *Véanse* Microorganismos anaerobios mixtos, infecciones
causa de fiebre de origen desconocido, 137c. *Véase también* Enfermedad febril aguda
embarazo, 49-50
receptores de trasplantes
después del HSCT, 919-920, 920c
posterior al trasplante de riñón, 924c, 927-928, 1341f, 2072-2073
trasplante renal, 924-926, 924c, 1829-1831, 1830c
transmitidas por transfusión, 138e-6
Infecciones virales. *Véanse también enfermedades específicas*
desarrollo de cáncer, 101e-7, 214e-7
diagnóstico, 214e-8-9. *Véase también* Virus, identificación en laboratorio
embarazo, 50
fiebre de origen desconocido, 137c
persistente y latente, 214e-7
prevención, 214e-9
primaria, 214e-6
producción de interferón, 214e-8
receptor de trasplante
HSCT, 920c, 921-923, 921c
trasplante
hepático, 924c, 927-928, 1341f, 2072-2073
renal, 924-926, 924c, 1829-1831, 1830c
renal, 1849
resistencia, 214e-8
transmisión, 214e-6
transmitida por roedores. *Véase* Roedor, virus transmitido por
transmitidas por artrópodos. *Véase* Virus transmitidos por artrópodos
tratamiento, 214e-9
vías respiratorias superiores, 225-226
Infecciosas, enfermedades, **761**. *Véanse también enfermedades y agentes específicos*
antecedentes, 762-763
cambios climáticos y
brotes de enfermedad relacionados con El Niño, 151e-8, 151e-8f
enfermedad de Lyme, 151e-5-151e-6, 151e-6f
enfermedad transmitida
por agua, 151e-6-151e-8, 151e-7f
por vectores, 151e-4-151e-6, 151e-5f, 151e-6f
infecciones por arborvirus, 151e-5-151e-6
consideraciones globales, 761, 762f
consulta de especialista, 766
control de infección, 766
diagnóstico de laboratorio, **150e-1**, 764-765
algoritmo para preparación de muestras, 150e-6f
cromatografía de gas y líquido, 150e-3
cultivo, 150e-3, 764
detección directa, 150e-1-150e-2
detección microbiana en sangre, automatización, 150e-3
fenotipificación, 150e-3
MALDI-TOF MS, 150e-3
métodos de detección, 150e-1
obtención y transporte de muestras, 150e-2-150e-3, 150e-4-150e-5c
pruebas de ácido nucleico, 150e-7-150e-8, 150e-7f
pruebas de susceptibilidad, 150e-8
emergentes, 802, 916
estado inmunitario, 763
estudio del paciente, **762**. *Véase también* Enfermedad febril aguda
exploración física, 763-764
fatiga, 152
genómica, **768**
aplicaciones clínicas, 768, 769c
consideraciones globales, 778
desarrollo de fármacos y vacunas, 776-777
descubrimiento de patógenos, 772-773, 773f
detección de microorganismos, 771-772
detección de resistencia a antibióticos, 773-775
diagnóstico microbiano, 768, 770f
diagnósticos basados en el hospedador, 775

limitaciones y evolución, 770-771
métodos epidemiológicos, 776-778
potencial epidémico, 777-778
tratamientos, 775
imágenes, 765
patogenia microbiana. *Véase* Patogenia microbiana
perspectiva, 766
histórica, 761
signos cutáneos, 76e-7, 764
transmisión sexual. *Véase* Sexuales, transmisión de infecciones (STI)
tratamiento, 765-766, 767c-768c
génico, 91e-2f
vacuna prevenible, 785, 785c, 786
veteranos de guerra. *Véase* Veteranos de guerra, infecciones
Infestaciones
gusanos, 2747
ilusorias, 2750-2751
moscas, 2746-2747
obnubilación, 2750-2751
pentastómidos, 2747
piojos, 2745-2746
sanguijuelas, 2747
sarna, 2744-2745
Infiltrados pulmonares con eosinofilia
aspergilosis broncopulmonar alérgica. *Véase* Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)
C. pseudotuberculosis, 980
causas infecciosas, 1685-1686, 1685c
clasificación, 1683-1684
consideraciones globales, 1687
fisiopatología, 1683
granulomatosis eosinofílica con poliangiítis. *Véase* Granulomatosis eosinofílica con poliangiítis (síndrome de Churg-Strauss)
inducida por fármacos y toxinas, 1687
neumonía eosinofílica
aguda, 1684, 1684c
crónica, 1685
síndromes hipereosinofílicos. *Véase* Hipereosinofílicos, síndromes (HES)
trastornos relacionados, 1684c
Inflamación
activación de fagocito, 145e-5
anemia, 398, 628, 628c
asma, 1672-1673, 1672f
aterosclerosis, 291e-2, 291e-9, 291e-9f
células inmunitarias en sitios de, 372e-28f
crónica, 145e-10
endotelio, 265e-2
envejecimiento, 75, 75f, 76, 94e-4
inducida por nociceptores, 88
moléculas de transporte, 372e-29c
peritoneal, 103
respuesta sistémica (SRI), 98e-3, 98e-4
signos cardinales, 414f
valoración *in vivo*, 423
Inflamasoma(s)
características, 372e-1, 372e-4
criopirina/NALP3, 145e-7
enfermedades relacionadas, 372e-8c, 1845, 2215
microbiota intestinal, 86e-8
respuesta a infección, 145e-7, 145e-8f, 1752
Inflamatoria, respuesta, 1746-1747, 1747f, 1950-1951
Inflamatoria intestinal, enfermedad (IBD), **1947**. *Véanse también* Crohn, enfermedad; Colitis ulcerativa
cáncer colorrectal, 539, 1898c, 1964-1965, 1964f
cascada inflamatoria, 1950-1951
colitis atípica que semeja, 1957
consideraciones
genéticas, 1947, 1948f, 1949, 1949c, 1950c
globales, 1947
después de diarrea infecciosa, 855c
diagnóstico diferencial, 1061, 1956-1957
diferencias raciales y étnicas, 1947-1948
displasia, 1964f, 1965
embarazo, 49, 1964
enfermedades no infecciosas similares a, 1957
epidemiología, 1947, 1947c
espondilitis anquilosante, 2171
espondiloartritis, 2178-2179
etiología, 1947-1948, 1947f
inicio temprano, 1949, 1949c
manifestaciones extraintestinales
aortitis, 1642
bucal, 237
cardiopulmonar, 1959
dermatológica, 369, 1956-1957
hepatobiliar, 1958
neuropatía, 2683
ocular, 1958
reumatológica, 1958
trastornos óseos metabólicos, 1958
trastornos tromboembólicos, 1958
urológicos, 1958
marcadores tumorales, 473c
microbiota
comensal, 1948f, 1949
intestinal, 86e-8
patogenia, 1948-1950, 1948f
regulación inmunitaria, 372e-27c, 1949-1950
riesgo de cáncer, 1965
tabaquismo, 1947
trastornos relacionados con, 1949c, 2178-2179
tratamiento, **1959**, 1963f
antibióticos, 1960
azatioprina, 1960
biológico, 1961
ciclosporina, 1960-1961
cirugía, 1962-1964, 1963c
durante embarazo, 1964
en desarrollo, 1962
fármacos 5-ASA, 1959-1960, 1959c
glucocorticoides, 1960
6-mercaptopurina, 1960
metotrexato, 1960
nutricional, 1960
tacrolimús, 1961
Infliximab
anticuerpos, 1961
artritis
psoriásica, 348c, 2177
reumatoide, 2145, 2146c
efectos secundarios
actinomicosis, 1088
artritis séptica, 834
comunes, 2146c
cutáneos, 377
graves, 348c, 1962, 2146c
infecciones, 422, 1962
enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, 372e-30
espondilitis anquilosante, 2172-2173, 2172f
IBD, 1961, 2179
sarcoidosis, 2211-2212, 2212c
vigilancia durante tratamiento, 2146c
Información, tecnología, 3
Infusión contaminada, 915
Ingeniería de tejidos, andamiaje, 92e-1
Inguinal, síndrome, 1170
INH. *Véase* Isoniazida (INH)
Inhalación de humo, lesión, 2568
Inhibidores
de entrada. *Véase* Tratamiento antirretroviral combinado (cART)
de moléculas pequeñas, 102e-9f, 102e-17
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE)
acción, 1623
aneurisma aórtico en síndrome de Marfan, 1639
arteriopatía periférica, 1645
cardiopatía isquémica, 1590
crisis renal de la esclerodermia, 1865, 2164
disección aórtica, 1641
edema pulmonar, 1761f, 1763
efectos secundarios
anafilaxia, 43
angioedema, 1623, 2118, 2119
cutáneas, 353, 378, 379, 381
disfunción eréctil, 326
hipercalcemia, 64e-2, 310
hipotensión asociada con la transfusión, 138e-5-138e-6
lupus, 2218c
renales, 291, 1623, 1800, 1801f, 1815
tos, 244, 1623
trastornos acidobásicos, 321c
enfermedad cardiovascular inducida por radiación, 621
estenosis de arteria renal, 1618
hipertensión, 1623, 1624c
comparación con otros agentes, 1625
nefropatía crónica, 1817, 1821
síndrome metabólico, 291e-7, 2454
infarto del miocardio, 1596, 1598, 1607
insuficiencia cardiaca, 1511, 1511f, 1512c
interrupción preoperatoria, 54
metabolismo, 35
nefropatía diabética, 2425
Inhibina, 401e-4, 2360, 2378, 2761c
Injerto contra hospedador, enfermedad (GVHD)
CMV, infección y, 921-922
cobalamina, malabsorción, 646
crónica, 139e-4
diarrea, 267, 270
grados y estadificación, 139e-3-139e-4, 139e-3c
incidencia, 139e-1
manifestaciones clínicas, 139e-3
manifestaciones cutáneas, 139e-3, 349, 353, 361, 362, 362c
prevención, 138e-5, 139e-4
relacionada con transfusión, 138e-5, 664
tratamiento, 139e-4
Injerto contra tumor, efecto, 139e-1
Injertos de duramadre, enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, 453e-4
Inkoo, virus, 1309c
Inmunidad celular
destrucción de células tumorales, 103e-20
infección por VIH, 1243c, 1244-1245
tuberculosis, 1106
Inmunitarias primarias, enfermedades, deficiencia. *Véase* Inmunodeficiencia, enfermedades primarias
Inmunización, **785**. *Véase también* Vacuna(s)
acceso del consumidor a, y demanda, 792
adultos, 29c, 786
administración, 791-792, 791f
contraindicaciones, 786, 789-790c, 790
determinación de necesidad, 786
esquemas, 786, 787f-788f
recomendación del proveedor, 792
sistemas de apoyo, 792-793
documentación, 792
embarazo, 50-51, 788f, 790
infección por VIH, 788f, 798
instituciones no médicas, 793
niños, 2021-2022, 2022c
paciente con cáncer, 485c, 492
receptor de trasplante, 928-929, 929c
receptores de HSCT, 139e-4
trabajadores de cuidados de salud, 793, 918
viajeros, 794-796, 795c
vigilancia del desempeño, 793
Inmunodeficiencia
humana, virus. *Véase* VIH
inestabilidad de centrómero y anomalías faciales (ICF), 375e-2, 2109
variable común (CVID), 2111
virus, 1216, 1216f, 1219-1220. *Véase también* VIH
Inmunodeficiencia combinada grave (SCID)
consideraciones genéticas, 372e-16
diagnóstico, 2107-2108
diferenciación de linfocito T, 2108f
etiología, 2108
HSCT, 139e-2, 139e-5, 139e-5c
manifestaciones clínicas, 375e-1, 2107
tratamiento, 91e-1-91e-2, 2108
Inmunodeficiencia, enfermedades primarias, **2103**
células fagocíticas, 2104, 2105f
clasificación, 2104c
colitis, 2113

Inmunodeficiencia, enfermedades primarias (*Cont.*)
consecuencias, 2103-2104
consideraciones genéticas, 2103
defectos reguladores, 2104c, 2112
linfohistiocitosis hemofagocítica, 2112
PLCγ, deficiencia de anticuerpo relacionada con, y desregulación inmunitaria, 2113
poliendocrinopatía ligada al cromosoma X e inmunodesregulación, síndrome, 2113
síndrome de poliendocrinopatía-candidosis-displasia ectodérmica autoinmunitario. *Véase* Poliendocrino (poliglandular) autoinmunitario de tipo 1, síndrome (APS-1)
síndrome linfoproliferativo autoinmunitario, 2113
definición, 2103
diagnóstico, 2104, 2105c, 2111
diferenciación de linfocito B, 2110f, 2111
enfermedades relacionadas, 375e-1-375e-2
expresión variable, 2113
HSCT, 139e-5
linfocitos T, diferenciación, 2107, 2107f, 2108f
sistema inmunitario adaptivo, 2104c, **2107**
deficiencias de linfocito B. *Véase* Linfocitos B, deficiencia
deficiencias de linfocito T. *Véase* Linfocitos T, deficiencia
sistema inmunitario innato, **2104**
asplenia, 375e-1, 413, 788f, 2104-2105
deficiencia de adhesión leucocitaria. *Véase* Adhesión leucocítica, deficiencia (LAD)
deficiencia de complemento, 372e-28, 372e-29c, 2106-2107
deficiencias de vías de receptor tipo Toll, 2106
enfermedades granulomatosas crónicas. *Véase* Granulomatosa crónica, enfermedad (CGD)
enfermedades relacionadas con, 375e-1
neutropenia congénita grave, 375e-1, 2104, 2105f
susceptibilidad mendeliana a enfermedad micobacteriana, 2106
tratamiento génico, 91e-1-91e-2
vías efectoras, 2107, 2107f
Inmunodepresión
células cancerosas, 102e-17-102e-18, 102e-18f
inducida por UV, 388
pacientes quemados, 166e-2
Inmunodepresor, tratamiento
después de trasplante
cardiaco, 1517
hepático, 2070-2071
renal, 1828-1829, 1829c
durante inmunización, 790
meningitis crónica, relacionada con, 911
miastenia grave, 2705
osteoporosis relacionada con, 2492
Inmunodeprimido, paciente. *Véase también* Trasplante, receptor
actinomicosis, 1091
cáncer cutáneo, 388
Candida, infecciones, 350
CMV, infecciones, 1191c, 1192
cuidados al final de la vida, 66
diarrea, 266, 270, 855
dolor abdominal, 105
elección y función de sustitutos, 17e-1-17e-2
HRSV, infección, 1205
infección por
adenovirus, 1208
mordedura, 167e-1
rinovirus, 1203
inmunización, 788f, 790
instrucciones avanzadas, 58
linfoma primario de SNC, 601-602
prácticas sexuales, 492
sinusitis, 226
tratamiento antibacteriano, 936
valoración de capacidad de toma de decisiones médicas, 17e-1
Inmunodesregulación, poliendocrinopatía, enteropatía, síndrome ligado al cromosoma X (IPEX), 377e-2, 2113, 2347-2348
Inmunofluorescente, técnica de anticuerpo, 150e-2
Inmunoglobulina A (IgA), 372e-21c, 372e-22, 372e-25c
deficiencia, 2111-2112
nefropatía. *Véase* Nefropatía por IgA
Inmunoglobulina D (IgD), 372e-21c, 372e-22
Inmunoglobulina E (IgE)
alergias y, 1670
análisis, 2122
anticuerpo, 1678, 2119
asma, 1672
dermatitis atópica, 344
propiedades, 372e-21c
receptor, 372e-24c
Inmunoglobulina G (IgG), 138e-1, 2112
propiedades, 372e-21c, 372e-22
receptores, 372e-7
rubeola, 230e-2
Inmunoglobulina intravenosa (IVIg)
dermatomiositis, 2201
efectos secundarios, 309, 2706
enfermedad de Kawasaki, 2193
enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, 372e-31
epidermólisis ampollosa adquirida, 374
esclerosis múltiple, 2672
fiebre reumática, 2153
infección por parvovirus B19, 669, 1197
infecciones por *C. difficile*, 860c, 861
miastenia grave, 2705-2706
neumonía por CMV, 922
pénfigo vulgar, 371
penfigoide de las mucosas, 374
polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, 2699
púrpura trombocitopénica inmunitaria, 728
síndrome
antifosfolípido, 2136
de choque tóxico estreptocócico, 965c, 969
de Guillain-Barré, 2697
de persona rígida, 618
tratamiento de sustitución para paciente con cáncer, 492
Inmunoglobulina M (IgM)
infecciones por *Brucella*, 194e-3
producción, 138e-1
propiedades, 372e-21c
rubeola, 230e-2
Inmunoglobulina(s). *Véase también* Anticuerpo(s)
antirrábica, 167e-3, 1303
clasificación, 710
contra varicela-zóster (VZIG), 1186, 1186c, 1252c
electroforesis, 710-712, 712f
equina hiperinmunitaria, 1328
estructura, 372e-20f, 372e-21, 710, 711f
hiperinmunitaria, para fiebre hemorrágica viral, 261e-5c
idiotipos, 710
inmunidad adaptativa, 372e-21-22
linfocito citolítico-receptores activadores o inhibidores (KIR), 372e-7, 372e-15c, 373e-4-5
monoclonal, 473c
propiedades, 372e-21c
reordenamientos génicos, 372e-20-372e-21, 710, 711f
reposición, 492, 2112
tipos, 372e-15
valores de referencia, 2761c
Inmunoglobulinas estimulantes de la tiroides (TSI), 2288, 2294
Inmunomoduladores, relación con transfusión, 138e-6
Inmunoproliferativa, enfermedad del intestino delgado, 537, 719
Inmunoquimioluminométricos, análisis (ICMA), 2288
Inmunoterapia
asma, 1678
cáncer, 102e-17-18
contraindicaciones, 2124
enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, 372e-30-372e-31
rinitis alérgica, 2122-2124, 2123f
Inmunotoxicidad, 91e-2c
Inmunotransferencia/Western blot, 214e-8, 1245, 1246f
Innato, sistema inmunitario, 372e-1, **372e-2**. *Véase también* Reacción inmunitaria/sistema inmunitario
células efectoras, **372e-4**, 372e-7c
basófilos. *Véase* Basófilo(s)
células dendríticas. *Véase* Células dendríticas
eosinófilos. *Véase* Eosinófilo(s)
linfocitos citolíticos. *Véase* Linfocitos citolíticos naturales (NK)
macrófagos. *Véase* Macrófago(s)
monocitos. *Véase* Monocito(s)
neutrófilos. *Véase* Neutrófilo(s)
componentes, 372e-2, 372e-4c
deficiencia primaria. *Véase* Inmunodeficiencia, enfermedades primarias
definición, 372e-1
PRR, 372e-2, 372e-4, 372e-5c
sistema inmunitario adaptativo, 372e-2
Inoue, técnica con globo, valvotomía mitral, 1542f
Inquietud terminal, 169
INR (Razón Internacional Normalizada), 405, 755
Insecticidas, 41, 473e-10c
Insectos
enfermedades transmitidas por, prevención, 796
mordeduras/picaduras, 341c, 364c, 365, 371, **2748**. *Véanse también insectos específicos*
Inseminación intrauterina, 2389
Inserción, gen, 434
Insomnio
etiología, 65
factores psicofisiológicos, 190
familiar letal (FFI), 191, 453e-1c, 453e-4
higiene del sueño, 190
inducido por fármacos, 190
paciente en estado terminal, 65
trastornos
médicos, 190-191
neurológicos, 191
psiquiátricos, 190
tratamiento, 65, 191-192, 191c
valoración, 65, 190
Institute of Medicine (IOM), 16e-2, 16e-5-16e-6
Insuficiencia
aguda cerebral. *Véase* Delirio
cardiaca congestiva. *Véase* Insuficiencia cardiaca (HF)
de corticosteroides relacionada con enfermedad grave (CIRCI), 1755, 1757
diastólica. *Véase* Insuficiencia cardiaca (HF)
múltiples órganos y sistemas, 1733
ovárica prematura. *Véase* Ovárica, insuficiencia primaria
renal aguda. *Véase* Renal, lesión aguda (AKI)
sacra, fractura, 441e-33f
Insuficiencia aórtica, **1534**
anamnesis, 1535
aortitis, 1642
características clínicas, 254, 1535-1536
cardiopatía reumática, 2151
causas, 1529c, 1534-1535
diagnóstico
cateterismo cardiaco, 1536
CMR, 270e-18, 270e-18f, 270e-27v
ECG, 1536
ecocardiografía, 270e-17-270e-18, 270e-17f, 1536
radiografía de tórax, 1536
disección aórtica, 1641
durante el embarazo, 46-47
estenosis
aórtica, 1551
mitral, 1551

fisiopatología, 1535
palpitaciones/soplos, 51e-1, 51e-1f, 51e-5-51e-6, 1448f, 1449, 1536
policondritis recurrente, 2204
pulso carotídeo, 1445, 1445f
tratamiento, **1536**, 1537f, 1538f
Insuficiencia cardiaca (HF), **1500**, **1507**
anemia, 1514
arritmias auriculares, 1514
cardiopatía isquémica, 1579, 1590
choque cardiógeno. *Véase* Choque cardiógeno
cirrosis cardiaca, 2062
clasificación funcional, 1439-1440, 1440c, 1501, 1501c, 1581c
consideraciones globales, 15, 1500-1501
deficiencia de folato, 647
definición, 1500
depresión, 1514
diagnóstico, 1504-1505
biomarcadores, 1505
ecocardiografía, 1505
enfermedad de nuevo inicio, 270e-20-270e-21, 270e-21f, 270e-22f, 270e-27v
función ventricular izquierda, 1505
prueba de esfuerzo, 1505
pruebas de laboratorio, 1504-1505
radiografía torácica, 308e-7f, 1505
diagnóstico diferencial, 1505
efecto en concentración y respuesta farmacológica, 37
endocarditis infecciosa, 818, 825
enfermedad renal crónica, 1817
epidemiología, 15, 1500-1501
etiología, 1501, 1501c
exploración física, 1504
fiebre reumática, 2153
fragilidad, 77
hipertensión, 1615, 1625
infarto miocárdico, 1607-1608
insuficiencia mitral, 1515
manifestaciones clínicas
cerebrales, 1504
derrame pleural, 1716-1717
disnea, 47e-3, 1503, 1661
nocturna paroxística, 1503-1504
edema, 251-252, 253
esplenomegalia, 411
fatiga, 152, 1503
gastrointestinales, 1504
hemoptisis, 246
hiponatremia, 299, 302
hipopotasemia, 307
hipoxia, 248
ortopnea, 1503
respiración de Cheyne-Stokes, 1503-1504
muerte cardiaca súbita, 1514
patogenia
fracción de expulsión deprimida, 1501-1503, 1501c, 1502f
fracción de expulsión preservada, 1501, 1501c, 1508f
remodelamiento ventricular izquierdo, 1502-1503, 1503c
pronóstico, 1501
trastorno respiratorio del sueño, 1514
tratamiento
apoyo nutricional especializado, 98e-4
celular y génico, 1515
conservación fracción de expulsión, 1507, 1508f
consideraciones globales, 1516
control de comorbilidad, 1514
desfibrilador cardiaco implantable, 1514, 1515c, 1770
desigualdades raciales/étnicas, 16e-1
dispositivos de asistencia ventriculares, 1518-1519, 1519f
enfermedad descompensada aguda, **1507**
antagonistas neurohormonales, 1510
control de volumen, 1508-1509, 1510c
principios, 1507-1508, 1509f
tratamiento inotrópico, 1509-1510, 1510c
tratamiento vascular, 1509, 1510c
quirúrgica, 1514-1515
reducción de la fracción de expulsión, **1510**
aceite de pescado, 1513
antagonistas de los conductos del calcio, 1513
antagonistas neurohormonales, 1511
nuevos, 1513
anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios, 1513
ARB, 1511-1512
contrapulsación externa reforzada, 1513
digoxina, 1512
diuréticos, 1512-1513
ejercicio, 1513
estatinas, 1513
inflamación, 1513
micronutrientes, 1513
modificación de frecuencia cardiaca, 1512
principios, 1510-1511, 1511f
vasodilatadores arteriovenosos, 1512
relación con STEMI, 1578
resincronización cardiaca, 1514
trasplante cardiaco. *Véase* Trasplante cardiaco
trastornos respiratorios del sueño, 1514
tratamiento de sostén, 1515-1516
Insuficiencia mitral, **1543**
artritis reumatoide, 2138
aurícula izquierda, 1543-1544
cardiopatía reumática, 2151-2152, 2154v
choque cardiógeno, 1762
diagnóstico
CMR, 270e-19
ECG, 269e-9f, 1545
ecocardiografía, 270e-18-270e-19, 270e-18f, 270e-19f, 1545, 2154v
modelos hemodinámicos, 1762c
radiografía de tórax, 1545
disnea, 47e-2
embarazo, 46
estenosis mitral, 1552
etiología, 1539c, 1543
fisiopatología, 1543-1544
hemoptisis, 246
insuficiencia cardiaca, 1515
manifestaciones clínicas, 1545
miocardiopatía
dilatada, 1556
hipertrófica, 1569
radiación, 621
ruido cardiaco/soplo, 51e-1-51e-5, 51e-1f, 51e-2f, 51e-5f, 1448, 1448f, 1545
tratamiento
estrategia, 1544f
médico, 1544
quirúrgico, 1544-1545
reparación de válvula transcatéter, 296e-4, 1546
Insuficiencia respiratoria aguda, síndrome (ARDS), **1736**
diagnóstico, 1736c
CT, 308e-10f, 1737, 1738f
radiografía de tórax, 308e-10f, 1737, 1737f
estado de choque, 1746
etiología, 1736
evolución clínica, 1736-1738, 1736f, 1737f, 1738f
fisiopatología, 1736-1738, 1737f
incidencia, 1736
pronóstico, 1739-1740
recuperación funcional posterior, 1740
relación presión-volumen, 1732f
septicemia/choque séptico, 1755
trastornos relacionados, 1736, 1736c
tratamiento, 1738-1739, 1739c, 1739f. *Véase también* Ventilación mecánica
Insuficiencia suprarrenal, **2323**
aguda, 2324
bloqueo de la conducción AV, 1471c
cáncer, 1795
características clínicas, 2324, 2325c, 2326f
debilidad muscular, 462e-19
estado de choque, 1750
fatiga, 152
hiperpotasemia, 64e-2, 310
hiponatremia, 299
hipotermia, 478e-1, 478e-3
crónica, 2324
diagnóstico, 2325, 2327f
epidemiología, 2323
etiología, 2323-2324, 2324c, 2325c
primaria, 2323-2324, 2324c. *Véase también* Addison, enfermedad
relacionado con el gen HLA, 373e-8c
secundaria, 2324, 2325c
septicemia/choque séptico, 1755, 1757
tratamiento, 2325-2327, 2327f
Insulina. *Véase también* Insulina, tratamiento
acción, 2402-2403, 2430, 2431c
anticuerpos antirreceptores, 2347c, 2348
aspart, 2411, 2411c
autoinmunitaria, síndrome (síndrome de Hirata), 2348
biosíntesis, 2402
detemir, 2411, 2411c
diabetes mellitus dependiente (IDDM). *Véase* Diabetes mellitus (DM), tipo 1
efectores, 400e-1c
estructura, 400e-1
glargina, 2411, 2411c
glulisina, 2411, 2411c
lispro, 2411, 2411c
producción ectópica, 609c
prueba de tolerancia, 2310-2311
receptor, 372e-24c
sustratos, 2403
secreción, 2402, 2402f, 2405
septicemia/choque séptico, 1758
valores de referencia, 2761c
vías de señalización, 400e-1c
Insulina, resistencia
ácidos grasos libres, 2450
apoyo nutricional especializado, 98e-4
aterosclerosis, 291e-6
autoinmunitaria, 372e-24c, 377e-4, 2348
cáncer colorrectal, 538
embarazo, 48
obesidad, 415e-6
síndrome metabólico. *Véase* Metabólico, síndrome
síndromes, 2405-2406
trasplante de microbiota fecal, 86e-10
trastornos lipoproteínicos, 2438, 2439
tratamiento, 2454
Insulina, secretagogos
diabetes mellitus tipo 2, 2414c
incretinas, 2414-2415, 2414c, 2416
sulfonilureas. *Véase* Sulfonilureas
Insulina, tratamiento
cetoacidosis diabética, 64e-1
diabetes mellitus
tipo 1, 2411-2412, 2411c, 2412f
tipo 2, 2414c, 2415-2416
DKA, 2419
efectos secundarios, 2392
embarazo, 48
hiperpotasemia, 312
hipopotasemia, 305
nutrición parenteral, 98e-7
Insulinoma, **569**
diagnóstico, 569, 2337, 2434
hiperinsulinismo endógeno debido a, 2434
incidencia, 559c, 2434
manifestaciones clínicas, 559c, 569, 2337
MEN 1, 2337-2338
obesidad, 415e-4
pruebas de detección, 2337c
tratamiento, 569, 2338, 2434
Insulinomatosis, 569
Integrasa, 1217
inhibidores. *Véase* Tratamiento antirretroviral combinado (cART)
Integridad circulatoria, conservación, 296-297, 297f
Integrina α4β7, 1234-1235
Integrina(s)
adhesión de neutrófilos, 416
angiogénesis tumoral, 102e-14f, 102e-15, 102e-16f, 102e-17c
células madre, 89e-1, 139e-1
sistema inmunitario innato, 372e-2

Intensificación presistólica, 51e-6
Intercambiador aniónico eritrocítico (AE1), 309
Intercambiadores (cotransportador bidireccional), 332e-6
Intercambio gaseoso
  difusión de oxígeno y dióxido de carbono, 306e-3-306e-4
  EPOC, 1702
  fisiología, 306e-3-306e-4
  medición, 306e-6
  ventilación-perfusión, heterogeneidad, 306e-4, 306e-4f
Interfalángica, articulación proximal (PIP), artritis reumatoide, 2136, 2137f
Interferón α (IFN-α)
  acción y blanco molecular, 103e-22
  carcinoma de células renales, 579
  CML, 694
  disfunción tiroidea, 2299
  efectos secundarios, 103e-22, 567, 574, 2033
    cardiacos, 1563
    cutáneos, 378, 379, 381
    depresión, 63
  fiebre hemorrágica viral, 261e-8
  fuente, objetivo y actividad biológica, 372e-11c
  infección por
    HBV crónica, 2033
    HCV crónica, 2041-2043, 2042f
    HDV crónica, 215e-10, 2040
  leucemia/linfoma de linfocitos T en adultos, 225e-5
  linfoma folicular, 705
  mastocitosis sistémica, 2121
  NET, 574
  policitemia *vera*, 674
  producción, 372e-6
  sarcoma de Kaposi, 1270, 1270c
  síndrome carcinoide, 567
  síndromes hipereosinofílicos, 423
  verruga genital, 1201, 1201c
Interferón α2a (IFN-α2a)
  efectos secundarios, 498
  infección por
    HCV crónica, 215e-4c, 215e-10
    HDV crónica, 215e-5c
  melanoma, 498
  pegilado (PEG IFN-α2a)
    infección crónica por
      HBV, 215e-4c, 215e-10, 2035-2036, 2037c, 2040c
      HCV, 215e-4c, 2043-2044, 2043c, 2045-2046c, 2048
      HDV, 215e-5c, 2040
Interferón α2b (IFN-α2b)
  condiloma acuminado, 215e-4c
  infección por
    HBV crónica, 215e-4c, 215e-10
    HCV crónica, 215e-4c
    HDV crónica, 215e-5c
  pegilado (PEG IFN-α2b)
    efectos secundarios, 498, 2060
    infección crónica por
      HBV, 2035-2036, 2037c, 2038f, 2039, 2040c
      HCV, 215e-4c, 2042-2043, 2043c, 2045-2046c, 2048
      HDV, 215e-5c, 215e-10, 2040
    melanoma, 498
    ribavirina con, 215e-4c, 215e-10, 2043-2044
Interferón αn3 (IFN-αn3), condiloma acuminado, 215e-4c
Interferón β (IFN-β)
  efectos secundarios, 2667
  embarazo, 49
  esclerosis múltiple, 2667, 2669c, 2671
  fuente, objetivo y actividad biológica, 372e-11c
Interferón β1a (IFN-β1a), 2667-2668, 2669c
Interferón β1b (IFN-β1b), 2667-2668, 2669c
Interferón γ (IFN-γ)
  análisis con liberación de (IGRA), 138, 1115, 1131
  enfermedad granulomatosa crónica, 372e-30, 423
  fiebre Q, 1162
  fuente, objetivo y actividad biológica, 372e-11c
  indicaciones, 423
  infección por VIH, 422
  infecciones
    micobacterianas no tuberculosas, 1129, 1129f
    por *Brucella*, 194e-2
  linfoma de linfocito T, 422
  supresión de producción de eritropoyetina por, 630, 630f
Interferón(es)
  aerosol, 1203
  estructura, 372e-16
  farmacología, 215e-10
  infecciones virales, 214e-8, 215e-10
  variaciones genéticas en respuesta a, 39c
Interferón-alfa, infección por HCV crónica, 215e-4c
Interleucina 1 (IL-1)
  cinasa 4 asociada al receptor (IRAK-4), 145e-5, 145e-6f, 950
  fiebre mediterránea familiar, 422
  fuente, objetivo y actividad biológica, 372e-10c
  inducción de fiebre, 124, 125f, 141
  neumonía, 804
  receptor antagonista (IL-1Ra)
    deficiencia, 2215
    recombinante. *Véase* Anakinra
Interleucina 1β (IL-1β)
  infección por VIH, 1235
  osteoartritis, 2227, 2227f
  septicemia/choque séptico, 1752
Interleucina 2 (IL-2), 372e-10c
  tratamiento
    acción y objetivo molecular, 103e-22
    carcinoma de células renales, 103e-22, 579
    efectos secundarios, 63, 103e-22, 253c, 379, 621, 2299
    melanoma, 103e-22, 498
Interleucina 3 (IL-3), 372e-10c
Interleucina 36 (IL-36), receptor antagonista, 2215
Interleucina 4 (IL-4), 372e-10c
Interleucina 5 (IL-5), 372e-10c, 422, 1673
Interleucina 6 (IL-6)
  cambios relacionados con la edad de valores, 75, 75f
  depresión, 465e-4
  exceso, 612
  fuente, objetivo y actividad biológica, 372e-10c
  inducción de fiebre, 124, 125f
  infección por VIH, 1240c, 1249c
  septicemia/choque séptico, 1753
Interleucina 7 (IL-7), 372e-10c, 1237
Interleucina 8 (IL-8), 372e-10c, 416-417, 1701
Interleucina 9 (IL-9), 372e-10c
Interleucina 10 (IL-10), 372e-10c, 1240c, 1753
Interleucina 11 (IL-11), 103e-23, 372e-10c
Interleucina 12 (IL-12), 372e-10c, 1129, 1129f
Interleucina 13 (IL-13), 372e-10c
Interleucina 14 (IL-14), 372e-10c
Interleucina 15 (IL-15), 39c, 372e-10c
Interleucina 16 (IL-16), 372e-10c
Interleucina 17 (IL-17), 372e-10c, 2141, 2142f
Interleucina 18 (IL-18), 372e-10c, 1752, 1808
Interleucina 21 (IL-21), 372e-10c
Interleucina 22 (IL-22), 372e-10c
Interleucina 23 (IL-23), 372e-10c
Interleucina 24 (IL-24), 372e-11c
Interleucina 25 (IL-25; IL-17E), 372e-11c
Interleucina 26 (IL-26), 372e-11c
Interleucina 28B (IL-28B), 39c
Interleucina(s), 372e-10-372e-11c, 372e-14, 372e-14c, 413
International Cancer Genome Consortium, 101e-8
International Classification of Functioning, Disability, and Health, 78-79
International Prognostic Index, para linfoma no Hodgkin, 700, 701c, 701f
International Sensitivity Index (ISI), 405, 755, 1998
Internet, recursos
  complementos dietéticos-interacciones farmacológicas, 14e-4c
  enfermedad por VIH , 1273c
  genómica y trastornos genéticos, 426c
  información médica, 6
  medicina complementaria y alternativa, 14e-4c
Intersticial
  espacio, 295
  nefritis. *Véase* Nefritis intersticial aguda (AIN)
Intertrigo, *Candida*, 1343
Intervalo AH, 1474, 1474f
Intestinal, pseudoobstrucción. *Véase* Pseudoobstrucción intestinal (enfermedad de Ogilvie)
Intestinales, movimientos masivos, 265
Intestino corto, síndrome, **1943**
  acidosis láctica, 318
  deficiencia de vitamina A, 96e-7
  manifestaciones clínicas, 1943
  tratamiento, 1944
Intestino delgado
  absorción y secreción, 626
  biopsia de mucosa, 1938-1940, 1940c, 1941f
  digestión y absorción de nutrientes, 1933-1934
  endoscopia, 1881. *Véase también* Endoscopia con cápsula
  enteroscopia de globo doble, 1881, 1883f
  fisiología, 264-265, 264c
  funciones, 1875, 1933
  hemorragia, 277
  isquemia. *Véase* Isquemia intestinal
  longitud, 1933
  motilidad, 264-265
  obstrucción, 103, 259, 1981. *Véase también* Obstrucción intestinal
  perfusión, 1979, 1979f
  resección, 96e-8
  tumores
    benignos, 536
    malignos, 536-537
    neuroendocrinos, 560c, 563, 567. *Véase también* Neuroendocrinos, gastrointestinales, tumores (GI-NET)
  volúmenes de líquido y contenido de electrolitos, 98e-4c
Intestino irritable, síndrome (IBS), **1965**
  características psicológicas, 1966
  criterios diagnósticos, 1965, 1966c, 1967c
  diagnóstico diferencial, 1968
  espectro de gravedad, 1970c
  estudio del paciente, 1967-1968
  fisiopatología, 1966-1967, 1966c, 1967f
  incidencia, 266
  manifestaciones clínicas, **1965**
    dolor/presión abdominales, 105, 106c, 285, 1965
    gas y flatulencia, 1965-1966
    gastrointestinales altas, 1966
    hábitos intestinales alterados, 266, 272c, 1965
    náusea y vómito, 259
  posinfeccioso, 797, 855c, 1966-1967
  tratamiento, 272, 1968-1970, 1968c, 1970c
Íntima, 265e-1
  disección, 296e-1, 296e-2f
Intolerancia
  a lácteos, malabsorción. *Véase* Lactasa, deficiencia
  proteínica lisinúrica, 332e-7c, 435e-1c, 435e-2
Intoxicación
  diarreica por mariscos, 2742-2743
  hídrica, 332e-9, 332e-10f
  por metales pesados, **472e-1**, 1862. *Véanse también metales específicos*
Intoxicación/sobredosis farmacológica. *Véanse también sustancias específicas*
  antecedentes, 473e-1
  epidemiología, 473e-1
  exploración física, 473e-1
  fases, 473e-4
  hipotermia, 478e-1
  reconocimiento de patrón, 473e-1, 473e-2c
  tratamiento
    administración de antídoto, 473e-7
    cardiovascular, 473e-5
    cuidados de apoyo, 473e-5
    cuidados respiratorios, 473e-5

descontaminación
en otros sitios, 473e-6-473e-7
gastrointestinal, 473e-6
prevención de reexposición, 473e-7
principios generales, 473e-4-473e-5, 473e-4c
reforzamiento de la eliminación del veneno, 473e-7
tratamiento de SNC, 473e-5-473e-6
valoración
de gravedad, 473e-1-473e-3, 473e-2c
de laboratorio, 473e-3-473e-4, 2764-2766c
Intraarticulares, inyecciones, 2232, 2232c
Intracelular, líquido, 295
Intracraneales, infecciones, 780c, 784
Intramedulares, síndromes, 2652
Intraocular, presión elevada, 200
Intrauterina, infección, 50
Intravascular, espacio, 295
Intraventricular, hemorragia primaria, 2584
Intravesical, tratamiento, para cáncer vesical, 576
Intrínseca, vía, coagulación, 401, 401f
Intrínseco, factor (IF), 350e-1, 372e-24c, 640, 645
Intrones, 427
Intubación
endotraqueal. *Véase también* Ventilación mecánica
demostración de procedimiento clínico, 484e-1v
hemoptisis, 247
paro cardiaco, 1769
nasotraqueal, 226
traqueal, 324, 1776
Intususcepción, 258, 274, 277, 1985
Inundación alveolar, 1731
Invasina, 1076
Invasión hística por patógenos, 145e-7-145e-8
Inversa, transcripción, 214e-5
Inversión en salud, 9
Investigación
aspectos éticos, 17e-4
médico saturado, 7
sesgos, efectos globales, 13e-4
Inyección intracitoplásmica de espermatozoides (ICSI), 2360, 2389
Iones, absorción, defectos congénitos, 268
Iónicos, conductos
cardiacos, 273e-1f, 273e-2, 273e-2f
neurológicos, 444e-2, 444e-2c
Ionización, 103e-4
por desorción láser asistida por matriz con espectrometría de masa de detección de iones (MALFDI-TOF MS), 150e-3, 183e-1, 194e-3
Iopanoico, ácido, 727c, 2286c, 2297
IP-10 (proteína 10 inducible por IFN-γ), 372e-12c
IPAF, inflamasoma, 145e-7
Ipecacuana, jarabe
contaminación interna de radionúclidos, 263e-6
efectos secundarios de uso crónico, 473e-6, 2199
intoxicación/sobredosis farmacológica, 473e-6
IPEX (inmunodesregulación, poliendocrinopatía, enteropatía, ligado al cromosoma X), síndrome, 377e-2, 1949c, 2113, 2347-2348
IPF1, gen, mutaciones, 431c, 2406
Ipilimumab
acción, 102e-5c
cáncer pulmonar, 521
efectos secundarios, 359, 380, 499, 607
indicaciones, 103e-21c
melanoma, 103e-22, 498-499
Ipodato, 2286c, 2297, 2300
ipr1, gen, 1106
Iquitos, virus, 1309c
IRAK1, gen, mutaciones, 2155
IRAK-4 (receptor de cinasa 4 asociada a interleucina 1), 950
deficiencia, 420c
Iridectomía con láser, 200
Iridio, exposición, 263e-3c
Iridociclitis. *Véase* Uveítis
Irinotecán
acción, 103e-13
cáncer
colorrectal, 543
gástrico, 535
pancreático, 557
pulmonar, 520c, 522
carcinoma primario de origen desconocido, 120e-4
efectos secundarios, 40, 103e-10c, 103e-13, 103e-25, 543, 1798
interacciones farmacológicas, 14e-4, 1793
metabolismo, 34c, 35
sarcoma
de Ewing, 119e-4
de tejidos blandos, 119e-2
variaciones genéticas en respuesta a, 39c
IRIS. *Véase* Reconstitución inmunitaria, síndrome inflamatorio (IRIS)
Iritis. *Véase* Uveítis
Irukyji, síndrome, 2739
IRV (ventilación de proporción inversa), 1738, 1742. *Véase también* Ventilación mecánica
Isaacs, síndrome, 462e-3, 619
Isfahán, virus, 1310c
Ishihara, láminas de color, 197
ISI (*International Sensitivity Index*), 405, 755, 1998
Islas CpG, 102e-7, 102e-8, 430, 431
Islet-1, 265e-11
Islotes, célula(s)
adenoma, 536
autoanticuerpos, 2404
pancreáticos, 2403-2404
regeneración, 90e-3
tumores. *Véase* Neuroendocrinos pancreáticos, tumores (pNET)
Isoaglutininas, 138e-1
Isobutil-CoA deshidrogenasa, deficiencia, 434e-3c
Isocarboxazida, 2710c
Isocianato, exposición, 1692c
Isoflavonas, 96e-6
Isoformas, 427
Isoleucina, metabolismo, trastornos, 434e-3c
Isometepteno, 2592, 2592c
Isomórfico, fenómeno (de Koebner), 347
Isoniazida (INH)
acción, 205e-2-205e-3
dosis, 205e-3
efectos secundarios, 205e-3
aplasia eritrocítica pura, 668c
convulsiones, 2547c
cutáneos, 353, 360
fiebre, 138
hepatotoxicidad, 40, 205e-3, 1121, 2023, 2025c, 2028
neuropatía, 205e-3, 2687c, 2689
óptica, 203
pelagra, 96e-4
piridoxina para prevención, 96e-4, 205e-3, 1116
síndrome lúpico, 2218c
trastornos acidobásicos, 318
farmacología, 205e-3
infecciones micobacterianas no tuberculosas, 1131-1132
interacciones farmacológicas, 205e-3, 246e-3c
meningitis tuberculosa, 898
metabolismo, 34c
resistencia, 205e-3, 1118
sobredosis/intoxicación con, 473e-5, 473e-12c
TB
infección activa, 205e-2-205e-3, 205e-2c, 1115c, 1116-1117, 1116c
infección latente, 205e-1c, 205e-2c, 1121
profilaxia en infección por VIH, 1251c
variaciones genéticas en respuesta a, 39c, 40
Isoprinosina, 900
Isopropil alcohol, intoxicación, 319
8-Isoprostano, 1674
Isoproterenol, 1469, 1473, 1474
Isosexual, precocidad, 2361
Isosorbida, 1512c, 1588c, 1608, 1763
Isospora belli/isosporiasis. *Véase Cystoisospora belli*/cistoisosporiasis
Isotipos de inmunoglobulinas, 710
Isótopo de anticuerpo, cambio, 372e-22
Isotretinoína
acné vulgar, 352
efectos secundarios, 352, 354, 380, 380f, 2218c
leucoplaquia bucal, 477
pitiriasis rubra pilar, 354c
Isquemia
aguda de extremidad, 1646
cardiaca. *Véase* Cardiopatía isquémica
cerebral, 2559, 2561f. *Véase también* Apoplejía isquémica
de extremidades
aguda, 1646
arteriopatía periférica. *Véase* Arteria periférica, enfermedad
intestinal. *Véase* Isquemia intestinal
mesentérica no oclusiva, 1979-1980, 1980c
mesentérica/insuficiencia vascular. *Véase* Isquemia intestinal
Isquemia cerebral transitoria (TIA), **2568**
definición, 2559
distribución de la arteria basilar, 2578
grandes altitudes, 476e-4
lupus eritematoso sistémico, 2129, 2129c
pequeños vasos, 2565
prevención, 2569-2570
riesgo de apoplejía después, 2568, 2569c
síntomas visuales, 204
tratamiento, 2560, 2560f
Isquemia intestinal, **1978**
aguda, 1979-1980, 1980c
anatomía, 1979, 1979f
arterioclusiva, 1979, 1980c
crónica, 1981
diagnóstico, 1979-1980
epidemiología, 1978-1979
fisiopatología, 1979-1980
incidencia, 1978
manifestaciones clínicas, 106c, 258, 259, 1979-1980
no oclusiva, 1980, 1980c
tratamiento, 1980-1981, 1980c
trombosis mesentérica venosa, 1979, 1980c
Isquemia miocárdica. *Véase también* Cardiopatía isquémica
asintomática, 1580, 1592-1593, 1598
diagnóstico, 1440
disnea, 47e-1c, 47e-3
ECG, 269e-1f-269e-3f, 1455-1457, 1455f, 1456f, 1457f, 1580
efectos, 1579-1580
estenosis aórtica, 1579
fisiopatología, 1578-1579, 1580f
hipertrofia ventricular izquierda, 1579
lateral, 269e-2f
manifestaciones clínicas, 1439
pared
anterior, 17, 269e-1f, 1455f
anterolateral, 269e-2f
taquicardia ventricular, 1496
transmural, 17, 1455f
Isradipina, 1589, 1589c, 1649
ITAM (motivos de activación de inmunorreceptores basados en tirosina), 372e-19, 2115
Itaqui, virus, 1309c
ITPA, gen, 39, 39c
Itraconazol
candidosis bucofaríngea, 233
contraindicaciones, 350
efectos secundarios, 246e-3c, 1331
embarazo y lactancia, 246e-3c
indicaciones, 1331
infecciones dermatofíticas, 1358, 1358c
infecciones por
Aspergillus, 1348, 1349c, 1681
Blastomyces, 1338, 1339c
Candida, 233, 1345
Coccidioides, 1336
Histoplasma, 899, 1334, 1334c

Itraconazol (*Cont.*)
Malassezia, 1357
Sporothrix, 1354, 1354c
interacciones farmacológicas, 34c, 42c, 246e-3c, 328
onicomicosis, 350c, 1358, 1358c
paracoccidioidomicosis, 1354, 1354c
peniciliosis, 1354c
profilaxia para *Aspergillus*, 1349
pruebas de susceptibilidad, 150e-8
resistencia, 1348
tiña versicolor, 350
uso profiláctico, en infección por VIH, 1252c
Itrio, exposición, 263e-6c
Itrio-90
carcinoma hepatocelular, 551
linfoma/leucemia de linfocitos T adultos, 225e-5
NET, 575
IUD. *Véase* Dispositivos intrauterinos (IUD)
Ivabradina, 1477, 1512
Ivacaftor, 1699
Ivermectina
acción, 246e-9
ascariasis, 1413-1414
efectos secundarios, 246e-4c, 246e-9, 1420, 1421, 1422
embarazo y lactancia, 246e-4c
estrongiloidiasis, 1416
farmacología, 246e-9
filariosis linfática, 1419
gnatostomiasis, 1411c
indicaciones, 246e-9
larva migrante cutánea, 1411c
loiasis, 1422
oncocercosis, 1421
resistencia, 246e-9
sarna, 2745
tricuriasis, 1416
IVF (fertilización *in vitro*), 444, 2360, 2389
IVIg. *Véase* Inmunoglobulina intravenosa (IVIg)
Ixabepilona, 103e-12c, 103e-15
Ixodes, garrapatas. *Véase también* Garrapata
anaplasmosis granulocitotrópica humana, 1160
borreliosis de Lyme, 1149, 2745. *Véase también* Borreliosis de Lyme (enfermedad de Lyme)
cambio climático y hábitat, 151e-6, 151e-6f
características y ciclo de vida, 1149, 2745, 2746f
eliminación, 2745
encefalitis por arbovirus, 1316
infecciones por *Babesia*, 1384. *Véase también Babesia*, infecciones
transmisión de fiebre recurrente, 1146. *Véase también* Fiebre recurrente
Ixodid, garrapata dura, 2745
Izumi, fiebre, 1077

J

Jacobsen, síndrome, 375e-2
Jadeos agónicos, 1775
Jaffe, reacción, 480e-2
JAK (familia cinasa Janus de proteínas tirosina cinasas), 372e-16, 401e-3, 2143
JAK2, inhibidores, 102e-3, 674
JAK2, mutaciones del gen
IBD, 1949, 1950c
MDS/MPN, 135e-6
policitemia *vera*, 399, 672-673, 674, 675
JAK3, deficiencia, 372e-16
JAK3, mutaciones del gen, 135e-3
Jalea cardiaca, 265e-11
Janeway, lesiones, 784, 818f, 1443
Jansen
condrodistrofia, 2458
enfermedad, 2475, 2476f
Jarisch-Herxheimer, reacción
borreliosis, 1147, 1148
enfermedad de Lyme, 1152-1153
enfermedad de Whipple, 1093
fiebre Q, 1162
leptospirosis, 1145
sífilis, 1140, 1259
JC virus, infección
infección por VIH, 1266
leucoencefalopatía multifocal progresiva, 899, 1962, 2669
paciente con cáncer, 488c, 490
receptor de trasplante, 923, 925, 1831
Jefferson, fractura, 441e-32f
Jengibre, 261, 404c, 1880
Jerbo, herida por mordida, 167e-1
Jergafasia, 177
Jervell y Lange-Nielsen, síndrome, 220, 222c, 444e-2c
Jet lag, trastorno, 194
JK, infección por bacilos, 486c
JMML (leucemia mielomonocítica juvenil), 135e-6
Job, síndrome. *Véase* Hiper-IgE, síndrome (síndrome de Job)
Jod-Basedow, efecto, 2300, 2302
Joint Commission, programas para la vigilancia, prevención y control de infecciones, 911-912
Joint United Nations Program on HIV/AIDS (UNAIDS), 8, 12
Jones, criterios, 2152, 2152c
Josamicina, 1157
Joubert, síndrome, 451e-4c, 1851f, 1855
JPH3, mutaciones del gen, 2622
Judíos asquenazí, población
deficiencia de factor XI, 736
distonía, 2620
enfermedad
de Gaucher, 432e-5. *Véase también* Gaucher, enfermedad
de Tay-Sachs, 432e-1. *Véase también* Tay-Sachs, enfermedad
PD, 2609
pérdida auditiva, 220
prueba del gen *BRCA*, 101e-6
Judíos e iraquíes, factor XI, deficiencia, 736
"Jugueteo", síndrome por, 1469
JUN, mutaciones del gen, 101e-2c
Junín, virus, 1306c
Junín/argentino, fiebre hemorrágica, 1320
Juquitiba, virus, 1308c
Justicia, 17e-2
social, 5

K

K8/18 (queratinas 8 y 18), 2056
KAL1, mutaciones del gen, 2256, 2363, 2364c
Kala-azar, 245e-2, 245e-4c. *Véase también* Leishmaniosis visceral
Kallmann, síndrome, 215, 2256, 2363
Kanagawa, fenómeno, 1065
Kanamicina, 205e-6, 930, 937c, 942
Kaolín y pectina, 41, 246e-1c
Kaposi, sarcoma
diagnóstico, 1269
epidemiología, 1242
estadificación, 1269, 1269c
etiología, 502, 1242
infección por HHV, 119e-1, 214e-7, 1194
infección por VIH, 1268-1269, 1269c, 1269f, 1270c
manifestaciones clínicas, 76e-5f, 364c, 367, 1268-1269, 1269f
orofaríngea, 240c
patogenia, 1242
pericárdico, 1255
receptor de trasplante, 924, 925
tratamiento, 1269-1270, 1270c
Kaposi, virus de herpes asociado al sarcoma (KSHV). *Véase* Herpesvirus-8 humano (HHV-8), infección
Kappa, receptores, 468e-1c
Karnofsky, escala, 472, 472c
Katayama, síndrome, 1425, 1427
katG, gen, 1106
Kava, 43, 283
Kawasaki, enfermedad
epidemiología, 2192
erupción, 25e-7f, 130c, 362c, 363
manifestaciones clínicas, 130c, 134, 363
pronóstico, 2193
tratamiento, 2193
vasculitis, 2192-2193
Kayser-Fleischer, anillo, 436e-8f, 2519, 2520c, 2520f, 2625
KCl. *Véase* Potasio, cloruro (KCl)
KCNH2, mutaciones del gen, 1496c
KCNJ5, mutaciones del gen, 306
KCNJ18, gen, 462e-18
KCNQ1, mutaciones del gen, 1496c
KCNQ2, mutaciones del gen, 2545c
Kearns-Sayre, síndrome (KSS), 451e-3c
consideraciones genéticas, 451e-3c, 462e-15, 2324c
diagnóstico, 462e-15
manifestaciones clínicas, 85e-6, 85e-6c, 462e-15, 2483
bloqueo auriculoventricular, 1471, 1471c
disfunción del nódulo SA, 1467, 1467c
endocrino, 2324c, 2348
ocular, 206, 207
mutación mitocondrial DNA, 85e-6, 85e-6c, 462e-15, 2348
tratamiento, 462e-15
Kegel, ejercicios (ejercicios de los músculos pélvicos), 80-81
Kell, sistema de grupo sanguíneo, 138e-1c, 138e-2
Kelley-Seegmiller, síndrome, 431e-5
Kelling-Madlener, técnica, 1925-1926
Kemerovo, virus, 1308c
Kennedy, enfermedad. *Véase* Atrofia muscular, espinobulbar (enfermedad de Kennedy)
Kenney-Caffey, síndrome, 2483
Kerley B, líneas, 476e-3, 1552
Kernícterus, 2001c, 2002
Kernig, signo, 883
Kernohan-Woltman, signo, 1772
Keshan, enfermedad, 96e-10, 1563
Ketamina
abuso, 168, 469e-5
efectos
antidepresivos, 465e-2, 2717
secundarios, 1741
sedación durante la ventilación mecánica, 1741
sobredosis e intoxicación, 473e-3
Ketoconazol
bloqueo suprarrenal en cánceres de mama y próstata, 103e-16
candidosis, 233
champú, tiña, 355c
CYP3A, 34c, 42c
dermatitis seborreica, 347
efectos secundarios, 246e-3c, 310, 2273
embarazo y lactancia, 246e-3c
hipocalcemia, 314
infecciones por *Blastomyces*, 1339c
interacciones farmacológicas, 34c, 42c, 246e-3c, 328, 1590, 1921
leishmaniosis cutánea, 1393
pubertad prematura en varones, 2362
síndrome
de ACTH ectópica, 611
de Cushing, 2273, 2318
tiña versicolor, 350
Ketoprofeno, 338
Ketorolaco, 91, 91c, 199, 478e-4c, 635
Khat, hojas, 469e-3-469e-4
KI. *Véase* Potasio, yoduro (KI)
Ki-67, 560, 2322
Kidd, sistema de grupo sanguíneo, 138e-1c, 138e-2
Kikuchi, enfermedad, 1109
Killian, triángulo, 1903, 1903f
KIM-1 (molécula-1 de lesión renal), 1808
Kimmelstiel-Wilson, nódulos, 62e-8f, 1844
Kimura, enfermedad, 1109
Kindler, síndrome, 357, 2513
Kingella kingae, 183e-1, 183e-2c. *Véase también* Endocarditis infecciosa, grupo HACEK
Kir 2.1, gen, 462e-18
Kir 2.6, 305
KIR, gen, 1241c
Kirby-Bauer, método, 150e-8-150e-9

KISS1, mutaciones del gen, 401e-4, 2363, 2364c
KISS1R, mutaciones del gen, 2377
Kisspeptina, 401e-4, 2357, 2363, 2377
Kit, ligando, 89e-2
KIT, mutaciones del gen, 135e-8, 680, 680c
Klatskin tumor, 552
Klebsiella, 1025, 1031
  infecciones, **1031**
    abdominal, 288, 1032, 1032f
    absceso hepático, 850
    atención a la salud, 776, 1031
    bacteriemia, 1033
    celulitis, 1032-1033
    consideraciones globales, 1031-1032
    diagnóstico, 1032f, 1033
    diarrea, 266c, 855
    ectima gangrenoso, 369
    epidemiología, 1025
    manifestaciones clínicas, 266c, 1031
    neumonía, 915, 1032
    pacientes con cáncer, 486c
    quemaduras, 166e-1
    receptor de trasplante, 919
    rinoescleroma, 1352
    septicemia y choque séptico, 1752
    sinusitis, 226
    tratamiento, 940c, 1033
    vías urinarias, 862, 1032, 1871
Klebsiella granulomatis, 198e-1, 198e-2. *Véase también* Donovanosis
Klebsiella oxytoca, 1031
Klebsiella pneumoniae
  consideraciones globales, 1031-1032
  epidemiología, 1025, 1031
  hipervirulenta, 1025, 1031-1032, 1032f
  productoras de carbapenemasa (KPC), 916, 918
  resistencia a los antibióticos, 933
Klf4, gen, 454
Klinefelter, síndrome, **2350**
    consideraciones genéticas, 83e-5, 2365
    enfermedades relacionadas, 2126, 2365
    fisiopatología, 2350
    imagen y examen, 2254c
    manifestaciones clínicas, 83e-5, 1654, 2350, 2351c, 2360, 2365, 2366
    prevalencia, 2254c
    tratamiento, 2350-2351, 2365
    tumores primarios de células germinales, 588
Klippel-Trenaunay, síndrome, 1651, 1654
KLLN, mutaciones del gen, 2344
Kluyvera, 1036
Knudson, modelo del doble golpe, 101e-2, 431c, 440
Koebner (isomórfico), fenómeno, 347, 1269
KOH (hidróxido de potasio) preparados húmedos, 150e-1, 341
Kokobera, virus, 1306c, 1313
Kommerell, divertículo, 1637
Koplik, manchas, 25e-1f, 127, 362, 1297. *Véase también* Sarampión (rubeola)
Korotkoff, ruidos, 1621-1622
Korsakoff, psicosis/síndrome, 1783, 2607, 2724
Kostmann, síndrome, 418, 678
KPC (*Klebsiella pneumoniae*, productoras de carbapenemasa), 916, 918
Krabbe, enfermedad, 432e-4c, 441e-41f
Kraits, 2734. *Véase también* Serpientes, mordeduras
KRAS, mutaciones del gen
    AML, 680
    cánceres, 101e-2c
      de pulmón, 507c, 508, 509, 509f, 521
      pancreático, 554
    carcinoma de colon, 101e-1f, 101e-8, 101e-9f, 537-538
    efectos de fármaco, 39c, 41
    leucemia mielomonocítica crónica, 135e-6
    síndromes asociados, 436c
Krukenberg, tumores, 534, 592, 593
KSHV (sarcoma de Kaposi-relacionado a herpesvirus), infección. *Véase* Herpesvirus-8 humano (HHV-8), infección
KSS. *Véase* Kearns-Sayre, síndrome (KSS)
Ku-DNA-proteína cinasa, 372e-24c
Kugelberg-Welander, enfermedad, 2636
Kupffer, células, 1990
Kuru, 453e-1c, 453e-2
Kussmaul
  respiración, 317, 1775, 2418, 2420
  signo, 286, 1444, 1566, 1576
Kveim-Siltzbach, procedimiento, 2210
Kwashiorkor (enfermedad aguda —o lesión— relacionada con desnutrición), **460**
  apoyo nutricional especializado. *Véase* Nutrición, apoyo especializado
  biopsias de la mucosa del intestino delgado, 1940c
  características fisiológicas, 460c
  clasificación, 98e-1, 98e-1c
  diagnóstico, 460, 460c
  global, 461
  manifestaciones
    cardiacas, 290e-1, 290e-1c
    clínicas, 460, 460c, 463c
  pronóstico, 460c
Kyasanur, enfermedad del bosque, virus, 1307c, 1322

L
La Crosse, virus, 1309c, 1314-1315
Laberintectomía, 219
Laberintitis, 61-62, 259, 260c
Labetalol
  cardiopatía isquémica, 1589c
  disección aórtica, 1641
  hipertensión, 46, 1624, 1624c, 1787
  preeclampsia, 46
  sobredosis e intoxicación, 473e-8c, 473e-9c
  tormenta autonómica, 2643
  urgencias hipertensivas, 1625, 1626c
Laboratorio clínico, pruebas, **480e-1**
    curva ROC, 21, 22f
    detección de la enfermedad, 480e-1
    diagnóstico de la enfermedad, 480e-1
    domésticas, 480e-5
    especificidad, 21, 21c, 479, 479c
      analítica, 480e-2
    exactitud, 21, 21c
    fuentes de error, 480e-4-480e-5, 480e-4c
    genéticas. *Véase* Genéticas, pruebas
    orden para pruebas "inmediatas", 480e-2-480e-3
    principios de diagnóstico, 480e-2-3
    punto de atención, 480e-5
    regulación, 480e-6
    sensibilidad, 21, 21c, 479, 479c
      analítica, 480e-2
    uso y valoración física, 2-3
    valoración del riesgo, 480e-1
    valores críticos, 480e-2, 480e-2c
    valores de referencia, 480e-3-480e-4, 480e-3f
      análisis de orina y función renal, 2768-2769c
      colesterol, 480e-3, 480e-4f
      función renal, 480e-3-480e-4, 480e-4f
      hematología y coagulación, 2754-2756c
      líquido cefalorraquídeo, 2766c
      química clínica e inmunología, 2757c-2764c
      vigilancia del tratamiento farmacológico y toxicología, 2764c-2766c
      vitaminas y oligoelementos, 2766c
    valores predictivos, 22, 479, 479c
    vigilancia de la enfermedad y del tratamiento, 480e-1
Lacosamida, 2553c, 2558f
Lactamasa β, 933, 1026, 1037
  AmpC, 1026-1027, 1033-1034
  de amplio espectro (ESBL), 933, 1026
Lactámicos β
  acción, 930, 931c, 932f, 937
  cistitis, 867, 867c
  efectos adversos, 138, 938c, 942
  endocarditis infecciosa, 963
  fibrosis quística, 1699
  infecciones
    bacterianas anaeróbicas, 1101
    neumocócicas, 952
    por *P. aeruginosa*, 1044
  neumonía, 767c
  resistencia
    bacterias anaeróbicas, 1101
    detección, 807
    Klebsiella, 1033
    mecanismos, 931c, 933, 976
Lactancia. *Véase* Amamantamiento
Lactantes. *Véase también* Recién nacido(s)
  convulsiones, 2545-2546, 2546c
  costra láctea, 347
  deficiencia de cobalamina, 644
  dermatitis atópica, 344
  infecciones por *C. trachomatis*, 1171
  microbioma, 86e-5
  necesidades de agua, 95e-1
Lactasa, 1937
  deficiencia
    diagnóstico, 272
    diarrea, 269
    enfermedad, 263
    epidemiología, 1937c
    indigestión, 262
    primaria, 1937
    secundaria, 1937
    tratamiento, 263, 269, 272
Lactobacillus, 86e-5, 874, 875
Lactofenol, tinción azul de algodón, 150e-1
Lactoferrina, 416
Lactulosa, 62c, 274, 1970c, 2066
LAD. *Véase* Adhesión leucocítica, deficiencia (LAD)
Ladillas (*Pthirus pubis*), 2745-2746
Lady Windermere, síndrome, 1130
Laennec, cirrosis, 282
Lafora, enfermedad (epilepsia mioclónica progresiva), 2545c
Lago venoso, 364c
Lágrimas artificiales, 199
Laguna Negra, virus, 1308c
Laing, miopatía distal, 462e-12, 462e-13c
LAMB, síndrome. *Véase* Carney, síndrome/complejo (síndrome LAMB/NAME)
Lambert-Eaton, síndrome miasténico (LEMS)
    cáncer pulmonar, 511, 616, 2703
    comparado con miastenia grave, 2703
    conductopatías, 444e-2c
    contra botulismo, 989
    diagnóstico, 2703
    manifestaciones clínicas, 2703
    respuestas reflejas, 154
    tratamiento, 2703
Lambrolizumab, 103e-21-103e-22
Laminectomía, dolor de cuello, 123
Laminina, 462e-6
Lamivudina (3TC)
  efectos secundarios, 380, 1274c, 2034
  estructura molecular, 1273, 1276f
  infección
    crónica por HBV, 215e-4c, 215e-9, 2034-2035, 2037c, 2038f, 2074
    por VIH, 1274c, 1276-1277
  profilaxia para los receptores de trasplante, 927
  resistencia, 215e-9, 1276, 1279f, 2034-2035, 2040c, 2074
Lamotrigina
  efectos adversos comunes, 2718c
    cutáneos, 381, 2552
    fiebre, 138
    hipersensibilidad, 382. *Véase también* Hipersensibilidad inducida por fármacos, síndrome (DIHS)
    neurológicos, 2554c
    sistémicos, 2554c
    SJS o TEN, 383, 2718c. *Véase también* Stevens-Johnson, síndrome (SJS); Necrólisis epidérmica tóxica (TEN)
  epilepsia, 2552, 2554c, 2556
  fármaco, 2554c
  farmacología, 2554c
  neuralgia del trigémino, 2646
  prevención de SUNCT/SUNA, 2596
  sobredosis e intoxicación, 473e-10c
  trastornos del estado de ánimo, 2718, 2718c

LAMP2, deficiencia (enfermedad de Danon), 432e-4c, 433e-5, 1566
LAMP2, mutaciones del gen, 1555c, 1566
Langerhans, células
histiocitosis, 135e-9, 2257, 2264
sarcoma, 135e-9
Laninamivir, 215e-5
Lanreótido
acromegalia, 2271
efectos secundarios, 567, 574
estructura, 566f
gastrinoma, 2337
glucagonoma, 570
insulinoma, 569
NET, 574
síndrome carcinoide, 567
VIPoma, 571
Lansoprazol, 263, 1920, 1920c, 2337
Laparoscopia, 103e-3, 877-878
Laparotomía, 1980
Lapatinib
acción, 102e-5c, 103e-19
cáncer de mama, 102e-5c, 529
efectos secundarios, 103e-26, 621
embarazo, 124e-4
variantes genéticas y respuestas, 39c
Laplace, ley, 265e-8
LA-PTT, 406
LARC/MIP-3α/Exodus-1, 372e-12c
Laringitis, 234
Laron, enanismo, 94e-4, 375e-2
Laropiprant, 96e-4
Larva migratoria
cutánea
diagnóstico, 245e-3c, 245e-5c
manifestaciones clínicas, 829, 1412
patogenia, 1412
pentastómidos, 2747
tratamiento, 1411c
ocular, 1411
viscerales
diagnóstico, 152e-6c, 245e-3c, 245e-6c, 1411
epidemiología, 1411
manifestaciones clínicas, 152e-6c, 1411
patogenia, 1411
periodo de incubación, 152e-6c
tratamiento, 152e-6c, 246e-8, 246e-9, 1411-1412, 1411c
veteranos de guerras, 152e-6c
Láser, tratamiento
carcinoma en células basales, 501
depilación, 334
dolor de cuello, 123
hemoptisis, 247
remover espinas de erizo de mar, 2740
verrugas, 1201, 1201c
LASIK, 195
Lasofoxifeno, 531
Lassa
fiebre, 215e-6, 782-783, 1306c, 1320-1321
virus, 1304. *Véase también* Rabia
LAT (codificante de latencia), HSV, 1175
Latigazo, mecanismo, lesiones por, 121-122
Latrotoxina α, 2748
Laugier-Hunziker, síndrome, 359
Laurence-Moon-Biedl, síndrome, 415e-5c
Laurence-Moon, síndrome, 2364
Lavado
broncoalveolar
enfermedad pulmonar intersticial, 1710, 1711c
procedimiento, 1667
sarcoidosis, 2210, 2210f
gástrico, 319, 473e-6
peritoneal, como estrategia de recalentamiento, 478e-3
pulmonar, 263e-7
torácico, como estrategia de recalentamiento, 478e-3
Laxantes
abuso, 268, 270, 305, 307
contaminación por radionúclidos, 263e-6
efectos secundarios, 267, 269, 307
estreñimiento, 61, 62c, 273, 274
LCAT, deficiencia, familiar, 2445
LCK, mutaciones del gen, 101e-3c
LCM (coriomeningitis linfocítica), 891, 893, 908c, 1306c, 1317-1318
LCZ696, 1507
LDH. *Véase* Deshidrogenasa láctica (LDH)
LDL. *Véase* Lipoproteínas de baja densidad (LDL)
Leber, neuropatía óptica hereditaria (amaurosis congénita)
asesoramiento genético, 85e-9
campos visuales, 197
consideraciones genéticas, 202-203, 1850c
diagnóstico, 85e-5, 85e-6-7
genoterapia, 91e-3
manifestaciones clínicas, 85e-5, 85e-6c, 202-203, 1850c
mutación mitocondrial DNA, 85e-5, 85e-6-85e-7, 85e-6c
tratamiento, 206
Lebombo, virus, 1308c
Leche
cálcica o bilis calcárea, 2082
de magnesia, 62c
Leche y alcalinos, síndrome, 313, 2458, 2479
Lechiguanas, virus, 1308c
Lectina tipo C, 372e-6c
receptores (CLR), 372e-5c
Lectinas, 89e-1
fijadora de manosa, 1752
Lectura de labios, 224
Ledipasvir, 2049
Leflunomida
artritis psoriásica, 2177
artritis reumatoide, 2145, 2146c
efectos secundarios, 2146c, 2687c
infección por CMV, 922
metabolismo de las pirimidinas, 431e-6
SLE, 2133
vigilancia durante el tratamiento, 2146c
Legionario, enfermedad. *Véase Legionella*, infecciones
Legionella
adherencia, 145e-2c
ecología, 1014-1015
genoma, 1016
identificación en el laboratorio, 150e-5c, 150e-8, 1017, 1020c
microbiología, 1014
Naegleria, 1367
respuesta del hospedador, 1015-1016
serotipos, 1014
virulencia, 1016
Legionella, infecciones, **1014**
diagnóstico
CT, 1016, 1018f-1019f
datos clínicos, 1016c
obtención y transporte de muestras, 150e-5c
pruebas de ácidos nucleicos, 150e-8, 1017
pruebas de antígenos urinarios, 806, 1017
pruebas de laboratorio, 1017, 1020c
radiografía de tórax, 1016, 1017f
epidemiología, 1015
etiología, 1014-1015
extrahospitalarias, 1015
extrapulmonar, 1016, 2198
factores de riesgo, 805
hospitalaria, 1015, 1020
manifestaciones clínicas, 1016
paciente con cáncer, 489, 489c
patogenia, 1015-1016
prevención, 917-918, 1020
pronóstico, 1020
receptores de trasplantes, 1015
tratamiento, 1017, 1020c
Leiden, factor V (factor Va)
embarazo, 47
formación de coágulo de fibrina, 401
intervenciones tempranas, 450c
prueba genética, 450c
resistencia de proteína C, 402
riesgo de trombosis, 404, 405f, 744
Leigh, síndrome, 85e-6, 85e-6c, 441e-40f, 462e-16
Leiomioma
intestino delgado, 536
uterino, 596
Leiomiosarcoma. *Véase también* Sarcomas de tejidos blandos
gástrico, 536
intestino delgado, 537
patología, 119e-1
tratamiento, 119e-2
Leishmania
adherencia, 145e-3
características, 1387, 1388c
ciclo de vida, 245e-4c, 1387, 1388c
distribución geográfica, 1388c
epidemiología, 1388c
hospedador, 145e-1, 372e-22
identificación en laboratorio, 245e-2, 245e-4c, 245e-6c
L. aethiopica, 1388c, 1393
L. braziliensis, 245e-4c, 1388c, 1393
L. donovani, 245e-4c, 1388c. *Véase también* Leishmaniosis visceral
L. guyanensis, 1393
L. infantum, 1388, 1388c
L. major, 1388c, 1392, 1393
L. mexicana, 1388c, 1392, 1393
L. tropica, 245e-4c, 1388c, 1392
Leishmania, infecciones, **1387**
cutánea difusa, 1388c, 1393
cutáneas
diagnóstico, 152e-3c, 245e-4c, 1392
diferencial, 1392
epidemiología, 152e-3c, 1388c, 1389f, 1392
inmunopatogenia, 1392
manifestaciones clínicas, 152e-3c, 1392, 1392f
periodo de incubación, 152e-3c
prevención, 152e-3c
tratamiento, 152e-3c, 152e-7, 1393
veteranos de guerras, 152e-3c, 152e-8
epidemiología, 152e-8, 245e-4c, 1387, 1388c, 1389f
mucosa, 1388c, 1393-1394, 1393f
prevención, 1394
visceral. *Véase* Leishmaniosis visceral
Leishmaniosis visceral, **1387**. *Véase también Leishmania,* infecciones
diagnóstico, 152e-3c, 245e-4c, 245e-6c, **1389**, 1389f
diferencial, 1390
epidemiología, 1387-1388, 1388c, 1389f
infección por VIH, 798, 1268, 1389, 1391
inmunopatogenia, 1389
lesiones cutáneas, 1391-1392, 1391c, 1392f
manifestaciones clínicas, 152e-3c, 1389, 1390f
periodo de incubación, 152e-3c
pronóstico, 1391
tratamiento, 152e-3c, 152e-7, 246e-10-246e-11, 1390-1391
veteranos de guerra, 152e-3c, 152e-8
Lemierre, enfermedad/síndrome
manifestaciones clínicas, 233-234, 784, 1097
mortalidad, 784
patogenia, 231, 814, 1097
tratamiento, 234
LEMS. *Véase* Lambert-Eaton, síndrome miasténico (LEMS)
Lenalidomida
acción y objetivos, 103e-19
amiloidosis, 722-723
efectos secundarios, 671, 716-717
mielodisplasia, 671
mieloma múltiple, 716-717
Lenegre, enfermedad, 1471c
Lengua
alteraciones, 241c
cubierta blanca, 46e-5f
en frambuesa, 241c
en fresa, 241c, 362, 966
fisurada (escrotal), 46e-5f, 241c
geográfica, 46e-3f, 241c, 342f
"lisa", 241c

microbioma, 86e-5, 86e-6f
negra vellosa, 240c
parálisis, 2649
úlcera, 46e-4f
Lenguaje
red perisilviana, 177
valoración, 37e-1v, 177, 2537
Lennox-Gastaut, síndrome, 2544
Lenticono, 2514
Lentigo, 359, 360c
Lentiviral, 91e-1c, 91e-2, 225e-2, 1216, 1216f. *Véase también* VIH
LEOPARD, síndrome, 359, 360c
LEP, mutaciones del gen, 415e-4c, 2364c
Lepirudina, 728, 753-754, 753c, 754
LEPr, mutaciones del gen, 415e-4c, 2364c
Lepra, **1122**
complicaciones, 228, 1125-1126
consideraciones globales, 1123, 1124, 2684
diagnóstico, 1126
diferencial, 1126
epidemiología, 1123
estados reactivos, 1125, 1125f, 1127-1128
lepromatosa, 76e-11f, 829, 1123c, 1124-1125, 1124f, 2684
limítrofe, 1123c
manifestaciones clínicas, 152e-6c, 1124-1125
cutáneas, 76e-11f, 357c, 829, 1123c, 1124f, 1125f
neuropatía, 2648, 2684
renal, 1836c, 1849
multibacilar, 1127
paucibacilar, 1127
periodo de incubación, 152e-6c, 1124
prevención y control, 1128
transmisión, 1123-1124
tratamiento, 152e-6c, 2684
antibióticos, 1126
reacciones, 1127-1128, 2684
regímenes, 1126-1127, 1127c
tuberculoide, 357c, 359, 1123c, 1124, 1124f, 2684
veteranos de guerras, 152e-6c
Lepromatosis, difusa, 1124
Leptina
acciones, 415e-3, 415e-3f
deficiencia, 2256
desarrollo del varón en la pubertad, 2357-2358
hipogonadismo hipogonadotrópico, 336, 2364
obesidad, 415e-4c, 415e-5
receptores, 415e-3, 415e-4c, 415e-4f
resistencia, 2450
Leptospira/leptospirosis (síndrome de Weil), **1140**
consideraciones globales, 1141-1142
diagnóstico, 150e-1, 152e-2c, 772, 1144-1145
diferencial, 1145
epidemiología, 1141-1142
etiología, 1140-1141, 1141f, 1142f
manifestaciones clínicas, 129c, 285, 908c, 1144
patogenia, 1142-1143, 1143f, 1144f
periodo de incubación, 152e-2c, 1144
prevención, 152e-2c, 1145, 1145c
pronóstico, 1145
tratamiento, 152e-2c, 1145, 1145c
veteranos de guerras, 152e-2c
Leriche, síndrome, 1642
LES. *Véase* Esfínter, esofágico inferior (LES)
Lesch-Nyhan, síndrome, 431e-5
Leser-Trélat, signo, 359, 535
Lesión
cerebral anóxica, paciente con enfermedad grave, 1735
estallamiento, 457e-1
osteolítica, 119e-4
Lesión pulmonar aguda (ALI). *Véase también* Insuficiencia respiratoria aguda, síndrome (ARDS)
estado de choque, 1746
fisiopatología, 1736, 1737f
inducida por el ventilador, 1738
relacionada con la transfusión, 138e-5
Lesiones
con electricidad, 1649, 2657
cutáneas anulares, 340c
de batalla. *Véase* Veteranos de guerra
osteoblásticas, 119e-4
Letalidad sintética, 102e-6f, 102e-7, 103e-23
Letermovir, 215e-9
Letrozol, 103e-15, 337, 1795
Leucemia
anomalías cromosómicas, 102e-7
articulación, 2247
células pilosas. *Véase* Leucemia de células pilosas
crónica neutrófila, 135e-4-135e-5, 135e-5c, 672
cutánea, 364c, 366
definición, 102e-1, 103e-1
efectos a largo plazo del tratamiento, 623, 624c
eosinofílica crónica, 135e-7-135e-8, 135e-7c, 422, 672
esplenomegalia, 411
genoterapia, 91e-4
incidencia, 467c
infecciones, 486
líneas celulares mixtas (MLL), traslocaciones, 643
linfoblástico, precursores de linfocitos T, 702c
linfocítica granulosa de linfocitos T grandes, 135e-3
linfocitos B precursores, linfoblástica, 91e-4, 701
linfocitos citolíticos, 135e-3
linfocitos T
adultos. *Véase* Leucemia/linfoma de linfocitos T en adultos
granulares grandes, 135e-3, 2138
linfoide
aguda. *Véase* Leucemia linfoide aguda (ALL)
crónica. *Véase* Leucemia linfoide crónica de linfocitos B (CLL)/Linfoma linfocítico pequeño
manifestaciones bucales, 236, 237
mastocítica, 2120
megacarioblástica aguda, 135e-7
mieloide
aguda. *Véase* Leucemia mieloide aguda (AML)
crónica. *Véase* Leucemia mieloide crónica (CML)
mielomonocítica
aguda, 237, 239c
crónica (CMML), 102e-3, 135e-5c, 135e-6, 669
juvenil (JMML), 135e-6
muertes, 467c, 469f, 470c
ocular, 206
plasmacitos, 715
policitemia *vera*, 674
prolinfocítica, 412
linfocitos B, 135e-1, 135e-2c
linfocitos T, 135e-3
promielocítica aguda. *Véase* Leucemia promielocítica aguda (APL)
quimioterapia-asociada, 103e-8
síndromes paraneoplásicos, 612c
virus, 101e-7
Leucemia de células pilosas
esplenomegalia, 411
infecciones, 484c, 486c, 706
manifestaciones
clínicas, 135e-1, 706, 2247
cutáneas, 369, 2187, 2193
marcadores tumorales, 135e-1-135e-2, 135e-2c, 473c
monocitopenia, 422
tratamiento, 135e-2, 412, 706
Leucemia linfoide aguda (ALL)
clasificación, 695, 695c
consecuencias tardías, 622, 624c
consideraciones genéticas, 101e-3c, 699c
epidemiología, 695, 696f
estudio del paciente, 699-700
etiología, 695
frotis de sangre periférica, 81e-9f
hiperleucocitosis, 1793
infecciones, 485, 486c, 486f, 488
inmunología, 698f
linfadenopatía, 407
precursores
linfocitos B, 701, 701f
linfocitos T, 702c, 707
prevención, 643
pronóstico, 700
tratamiento, 103e-22, 139e-5-139-6, 139e-5c
Leucemia linfoide crónica de linfocitos B (CLL)/Linfoma linfocítico pequeño, **701**
anemia, 393
aplasia eritrocítica pura, 668
características clínicas, 702c
consideraciones genéticas, 699, 699c
diagnóstico, 695c, 701-702
enfermedad por cadenas pesadas de mu, 719
epidemiología, 695, 696f
esplenomegalia, 411
estadificación, 700c
estudio del paciente, 700
frotis de sangre, 81e-10f, 702f
hipogammaglobulinemia, 492
infecciones, 484c, 485, 486c, 488
inmunología, 698f, 699
linfadenopatía, 407
manifestaciones cutáneas, 372
marcadores tumorales, 135e-2c
participación renal, 1859
pronóstico, 700
síndromes paraneoplásicos, 618
trastornos linfoides que pueden presentarse, 695c
tratamiento, **703**
biológico, 103e-21
genoterapia, 91e-4
HSCT, 139e-5c, 139e-6
rituximab, 102e-5c, 102e-6, 103e-21, 703
Leucemia-linfoma de células madre humanas, síndrome. *Véase FGFR1,* eosinofilia
Leucemia/linfoma linfoblásticos
linfocitos B, precursores, 91e-4, 701
linfocitos T, precursores, 702c, 707
Leucemia mieloide aguda (AML), **678**. *Véase también* Leucemia promielocítica aguda (APL)
cáncer, células madre, 102e-11
características clínicas, 681
CEBPA mutada, 679
clasificación, 678-679, 679c
consideraciones genéticas, 101e-2c, 679, 679c
enfermedades relacionadas, 678
etiología, 678
frotis de sangre periférica, 81e-9f, 681, 682f
hiperleucocitosis, 1793
incidencia, 678
infecciones, 484c, 486c, 488, 685-686
manifestaciones cutáneas, 366, 369
mielodisplasia, 669
monocitopenia, 422
nucleofosmina mutada, 679
pronóstico, 679-681, 680c
sobrevivientes a segundos cánceres, 623, 678
tratamiento
algoritmo, 682-684, 684f
atención de apoyo, 685-686
consecuencias tardías, 624c
fármacos en estudio, 685c
HSCT, 139e-5, 139e-5c, 684-685
recidivante, 686
tratamiento posterior a la remisión, 684
valoración previa al tratamiento, 681-682, 683c
Leucemia mieloide crónica (CML), **687**
anormalidades cromosómicas, 687-689, 688f
amplificaciones, 101e-2c
traslocaciones, 83e-7, 101e-3, 101e-3c, 101e-4f, 672, 687-688
atípica (negativa *BCR-ABL1*), 135e-5-135e-6, 135e-5c
características clínicas, 689, 689c
células madre cancerosas, 102e-11
consideraciones globales, 694-695, 694f
diagnóstico, 689-690
epidemiología, 687
esplenomegalia, 411
etiología, 687
fase
acelerada y blástica, 690
blástica, 690

Leucemia mieloide crónica (CML) (*Cont.*)
fisiopatología, 687-689
frotis de sangre periférica, 81e-10f
incidencia, 687
manifestaciones cutáneas, 369
pronóstico, 690-691, 690f
tratamiento, **691**, 693c
embarazo, 694
esplenectomía, 412, 694
fase blástica y acelerada, 693-694
HSCT, 139e-5c, 139e-6, 692-693, 693c
inhibidores de tirosina cinasa, 101e-3, 102e-3-102e-4, 102e-5c, 103e-16, 691-692, 691c, 693c
interferón, 691, 694
leucoféresis, 694
metas, 692
quimioterapia, 694
vigilancia, 693
Leucemia promielocítica aguda (APL)
anomalías cromosómicas, 102e-7, 431c, 679
frotis de sangre periférica, 81e-9f
relacionada con quimioterapia, 103e-13
tratamiento, 102e-5c, 102e-7, 103e-16, 686-687
Leucina, trastornos del metabolismo, 434e-3c
Leucoariosis (enfermedad difusa de la sustancia blanca), 174f, 2568, 2602
Leucocidinas, 145e-7
Leucocitos, 62e-12f, 81e-1-81e-2, 413. *Véanse también* Basófilo(s); Eosinófilo(s); Linfocito(s); Monocito(s); Neutrófilo(s)
polimorfonucleares (PMN), 150e-1, 1601
Leucodermia, 357, 357c, 358c, 359
Leucodistrofia(s), 432e-4c, 2608
metacromática (MLD), 91e-2-91e-3, 432e-4c, 2608
Leucoencefalopatía
multifocal progresiva. *Véase* Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML)
posterior reversible, 1793, 2568, 2584
radioterapia, 607
Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML), **899**
anticuerpos monoclonales, 372e-31, 1962, 2147, 2669
diagnóstico, 899-900
infección por VIH, 899-900, 1266
inhibidores de TNF-α, 348
manifestaciones clínicas, 899
paciente con cáncer, 488, 488c, 490
patología, 899
tratamiento, 899-900
Leucoeritroblastosis, 671. *Véase también* Mielofibrosis primaria
Leucoféresis, CML, 694
Leucopenia. *Véase* Neutropenia
Leucoplasia, 342f
boca, 46e-3f, 76e-9f, 237, 240c, 342f, 477, 503
sublingual, 46e-2f
vellosa, 76e-9f, 240c
bucal, 1188, 1188f, 1190, 1255, 1256f
Leucostasia, 1793
Leucotrienos, 87, 372e-15c, 1746
Leucovorina, 103e-11c, 103e-14
cáncer
colon, 543
gástrico, 535
pancreático, 556c
enfermedad trofoblástica gestacional, 124e-5, 597
osteosarcoma, 119e-3
profilaxia
para PCP, 1251c, 1362c
para toxoplasmosis, 1251-1252c
Leuprolida, 103e-15, 585, 2132
Lev, enfermedad, 1471c
Levaduras, 1329
Levamizol, 2184, 2218c
Levetiracetam
demencia, 175
efectos secundarios, 2554c, 2556
epilepsia, 2554c
estado epiléptico, 2558f
mioclono, 2623
síndrome de vómito cíclico, 261
sobredosis e intoxicación, 473e-10c, 2765c
valoración del tratamiento, 2765c
Levine, signo, 100, 1580
Levocardia, aislados, 1528
Levodopa
acción, 2614, 2614f
distonía, 2621
efectos secundarios, 96e-4, 2614, 2618
PD, 2613-2615, 2614f, 2616c, 2618
Levofloxacina
acción, 931c, 932-933, 943
artritis bacteriana no gonocócica, 835
diarrea infecciosa, 857c
efectos secundarios, 2023
endocarditis HACEK, 183e-1, 183e-2c
enfermedad inflamatoria pélvica, 878
epididimitis, 872
equipo médico del viajero, 797
erradicar *H. pylori*, 1042c
indicaciones, 941c, 943
infección por *C. trachomatis*, 1171
infecciones
intraabdominales, 767c
pacientes con cáncer, 491
por *Legionella*, 1020c
por *P. aeruginosa*, 808c, 1045c
neumonía, 951-952
extrahospitalaria, 767c, 808c
vinculada con la atención de la salud, 767c, 812c
osteomielitis, 840c, 841c
peritonitis, 848
profilaxia de la peste, 1075c
resistencia, 807, 931c, 941c
resistente a múltiples fármacos, TB, 205e-6
septicemia/choque séptico, 1757c
tratamiento peste, 261e-5, 261e-6, 1075
Levomilnacipram, 2710c, 2717
Levonorgestrel, 2391
Levorfanol, 91c, 94
Levosimendano, 1510, 1510c
Levotiroxina
bocio multinodular no tóxico, 2302
cáncer tiroideo, 2295
coma mixedematoso, 2293
efectos secundarios, 2292
embarazo, 2293
hipotiroidismo, 2292-2293
pacientes adultos, 2293
tiroiditis subaguda, 2299
Lewis, sistema de grupo sanguíneo, 138e-1, 138e-1c
Lewisite, 262e-1c
Lewis-Sumner, síndrome, 2699
Lewy, cuerpo(s)
características, 2606
demencia. *Véase* Demencia con cuerpos de Lewy
priones, 444e-8f, 453e-6
Leydig, células, 2358, 2358f
LFA-1 (antígeno relacionado con la función leucocítica), 372e-24c
LGI1, mutaciones del gen, 2545c
LGMD (distrofias musculares de cinturas), 462e-6c, 462e-7c, 462e-8
LGV. *Véase* Linfogranuloma venéreo (LGV)
LH. *Véase* Luteinizante, hormona (LH)
LHβ, mutaciones del gen, 2364, 2364c
Lhermitte, signo
compresión de la médula espinal, 1790
esclerosis múltiple, 2535, 2663
lesiones de la columna cervical, 121, 161, 2535
radioterapia, 622, 709
LHR, mutaciones del gen, 2354c
LHX3, mutaciones del gen, 2364, 2364c
Libido
disminución, síndromes de malabsorción, 1946c
femenino, 330
masculino, 324
Libman-Sacks, endocarditis, 2136
Licopeno, 96e-7
Liddle, síndrome (pseudoaldosteronismo)
características clínicas, 306, 322, 332e-9, 1620c
consideraciones genéticas, 306, 332e-7c, 1620c, 2318c, 2319
diagnóstico, 307, 2319
fisiopatología, 332e-9, 1621
patogenia, 322
tratamiento, 307, 2319
Lidocaína
anestésico tópico en punción lumbar, 443e-2
arritmias, 1479c, 1498
dosis, 1479c
efectos secundarios, 1480c
envenenamiento en el mar, 2739, 2741
metabolismo, 34c
neuropatía, 94, 2682c
parches, 2682c
paro cardiaco, 1769f, 1770
picadura de medusa, 2739
síndrome de cistitis intersticial/dolor vesical, 60e-4
SUNCT/SUNA, 2596
valoración del tratamiento, 2765c
Liebre de patas blancas, virus, 1309c
Liendre(s), 2745-2746
Li-Fraumeni, síndrome
características clínicas, 523, 599c
consideraciones genéticas, 101e-6c, 102e-2, 119e-1, 431c, 523, 599c
riesgo de cáncer de pulmón, 507
(*Lif*)/*Stat3* (factor inhibidor de la leucemia), 455
Ligandos Wnt, 89e-4
Lille, calificación, 2053
LILRB2 gen, 1241c
Limaprost, 478e-5
Límites de decisión, 480e-3
Limulus, prueba del lisado de amebocitos, 888
Linaclotida, 273, 274, 1970, 1970c
Linagliptina, 2414c
Lincosamidas. *Véase* Clindamicina
Lindano, 2744, 2746
Línea germinal, células madre, 453c
Línea media
enfermedades con destrucción, 2184
granuloma, 237
Línea Z
deformidad, 2136
sarcómera, 265e-5
Linezolida
acción, 205e-7, 931c, 932, 961
efectos secundarios, 205e-7, 727c, 938c, 944, 961, 976
embarazo o la lactancia, 937c
indicaciones, 941c, 944
infecciones
enterocócicas, 975c, 976
estafilocócicas, 832c, 961, 962c
por MRSA, 767c, 808c, 962c
por *Nocardia*, 1087
quemaduras, 166e-3
interacciones farmacológicas, 205e-7, 939c, 944
neumonía
extrahospitalaria, 767c, 808c
vinculada con la atención de la salud, 812c
osteomielitis, 841c
resistencia, 931c, 934, 941c, 961
síndrome de choque tóxico, 963
TB, 205e-7
Linfadenitis
mesentérica, 106c
tuberculosa, 1109, 1109f
Linfadenopatía, **407**
benigno, 407
enfermedades que se acompañan, 408c
esplenomegalia, 408
estudio del paciente, 407-409
estudios de laboratorio, 409
fiebre de origen desconocido, 141
infecciones asociadas, 408, 408c, 763-764
Brucella, 194e-3
enfermedad por arañazo de gato, 1079, 1080f
infección por VIH, 1232-1233, 1262. *Véase también* VIH, infección

micobacterias no tuberculosas, VIH, 1130
peste, 1072, 1072f
tularemia, 1068, 1068f
local o regional, 408
relacionada con IgG4, 391e-1c, 391e-3
síndrome de Sjögren, 2167, 2167c
torácico o abdominal, 408-409
Linfangiectasia intestinal
biopsias de mucosa de intestino delgado, 1939, 1940c, 1941f, 1941c
congénita, 269
manifestaciones clínicas, 269, 1654, 1945
Linfangiografía, 1654
Linfangioleiomiomatosis pulmonar, 308e-5f, 1714-1715
Linfangitis, 968, 1654
Linfática, filariosis. *Véase* Filariosis linfática
Linfedema, **1653**
congénito, 1653
consideraciones anatómicas, 1653
diagnóstico, 1654-1655
diferencial, 1654
etapas, 1654c
etiología, 1653-1654, 1653c
filariosis linfática, 1418, 1418f, 1419f, 1654
fisiopatología, 253
manifestaciones clínicas, 1654, 1654f
precoz (síndrome de Meigs), 594, 1653-1654, 2620
tardío, 1653
tratamiento, 1655
Linfocentelleografía, 1654
Linfocito(s)
B. *Véase* Linfocitos B
citolíticos, receptores inhibidores (iNKR), en infección por VIH, 1238
deformados, 81e-2, 702, 702f
frotis de sangre periférica, 81e-2
granular grande, 81e-2, 372e-1, 372e-6
granulares, 81e-2
interacciones, célula endotelial, 372e-26-372e-28, 372e-28f, 372e-29c
reactivo, 81e-2
T. *Véase* Linfocitos T
Linfocitoma cutáneo, 364c, 367
Linfocitopenia de linfocitos T CD4+ idiopática, 1272
Linfocitos B
anticuerpos monoclonales, 372e-30-372e-31
artritis reumatoide, 2143
deficiencia, 375e-2, 2104c, 2110f, 2111
agammaglobulinemia. *Véase* Agammaglobulinemia
deficiencia de IgA, 2111-2112
deficiencia selectiva de anticuerpos contra antígenos polisacáridos, 2112
diagnóstico, 2111
inmunodeficiencia variable común, 2111
síndrome de hiper-IgM, 2110, 2110f, 2111
definición, 372e-1
desarrollo, 372e-17f, 372e-20
diferenciación, 89e-3f, 697-698, 698f, 710
funciones, 372e-19-372e-21
infección por VIH, 1237-1238
localización, 372e-19
receptores
activación, 372e-19-372e-20, 372e-20f
antígeno, 372e-1
rearreglos defectuosos, 2108
reordenamientos de los genes de Ig, 372e-20-372e-21
Linfocitos B, linfoma difuso, **705**
características clínicas, 702c, 705
consideraciones genéticas, 698-699, 699c, 705
diagnóstico, 705, 705f
durante el embarazo, 124e-4
infección por VIH, 1270
mediastínico primario, 705
tratamiento, 705-706
valoración del nódulo linfático, 81e-10f
Linfocitos citolíticos naturales (NK)
funciones, 372e-1, 372e-6-372e-7, 372e-7c
receptores superficiales, 372e-7
señalización, 372e-7, 372e-15f
Linfocitos T
agotamiento, 372e-2, 372e-19
anticuerpos monoclonales contra, para enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, 372e-30-372e-31
asma, 1673, 1674f
autólogos, manipulación, 103e-20
autorreactivo, en esclerosis múltiple, 2662
citolíticos CD8+ (CTL), infección por VIH, 1229-1230, 1237, 1244
citotóxicos. *Véase* Linfocitos T CD8+
colaboradores. *Véase* Linfocitos T CD4+
deficiencia, 375e-1, 2104c, 2107, 2107f, 2108f
defectos
en reparación de DNA, 375e-1-375e-2, 2109. *Véase también* Ataxia telangiectasia (AT)
funcionales, 2109
tímicos, 2108
hiper-IgE. *Véase* Hiper-IgE, síndrome (síndrome de Job)
hipoplasia de cartílago y pelo, 418, 2109
inmunodeficiencia combinada grave. *Véase* Inmunodeficiencia combinada grave (SCID)
síndrome
de Omenn, 2108-2109
de Wiskott-Aldrich. *Véase* Wiskott-Aldrich, síndrome
hiper-IgM, 2110
definición, 372e-2
desactivación por células tumorales, 102e-17, 102e-18f
desarrollo, 372e-16-372e-18, 372e-17f
diferenciación, 697-698, 699f
enfermedades por deficiencia inmunitaria primaria, 2107, 2107f, 2108f
hematopoyética, 89e-3f
enfermedades autoinmunitarias, 372e-23, 377e-1c, 377e-2, 377e-4
linfoma de tipo enteropático, 135e-3, 708
linfomas periféricos, 708
localizaciones, 372e-16
memoria
central, 372e-16
efectora, 372e-15-372e-16
NK. *Véase* Linfocitos citolíticos naturales (NK)
psoriasis, 348
reconocimiento de antígeno por, 372e-18-372e-19, 372e-18f
reducción relacionada con la edad, 94e-4
reguladores (T-regs), 377e-2, 1237, 1672. *Véase también* Linfocitos T CD4+
respuesta a *S. aureus*, 956
restringidas por clase MHC, 372e-18, 373e-3, 373e-4
sangre de cordón, 89e-3-89e-4
sarcoidosis, 2205f
selección
negativa, 372e-17
positiva, 372e-17
sensibilización, 103e-20
contra péptidos tumorales, 103e-20
superantígenos, 372e-19
transferencia alogénica, 103e-20
vasculitis, 2180-2181
Linfocitos T CD4+
artritis reumatoide, 2141, 2142f
colaboradores, 372e-14f, 1673
funciones, 372e-17
infección por
M. tuberculosis, 1107
T. gondii, 1401
infección por VIH
competencia inmunitaria, 1247-1248, 1248f
disfunción y depleción, 1227-1228, 1231, 1236-1237
efectos tempranos, 1228, 1229f
infección latente, reposo, 1230, 1230f
invasión viral, 1216-1217, 1217f, 1229-1230
VIH específico, 1244
infecciones por micobacterias no tuberculosas, 1129
inmunidad
a abscesos, 849
adaptativa, 372e-9f, 372e-22
linfocitopenia idiopática, 1272
rechazo de trasplante, 1827, 1828f
respuesta a infecciones virales, 214e-8
Linfocitos T CD8+
EPOC, 1700
infección por
L. monocytogenes, 982
M. tuberculosis, 1107
T. gondii, 1401
VIH, 1237, 1244-1245
inmunidad adaptativa, 372e-9f
rechazo de trasplante, 1827, 1828f
respuesta a infecciones virales, 214e-8
Linfocitos T, leucemia/linfoma, **707**
aguda, 225e-4-5
características clínicas, 225e-4-225e-5, 707
consideraciones genéticas, 101e-3, 101e-3c
crónica, 225e-5
diagnóstico, 81e-10f, 707, 707f
HTLV-1, 214e-7, 225e-4, 697, 707
infección por *Strongyloides*, 225e-4
linfomatosa, 225e-5
manifestaciones cutáneas, 707
marcadores tumorales, 473c
síndromes paraneoplásicos, 609
tratamiento, 225e-5, 707
Linfocitos T, receptores (TCR)
antígenos, 372e-2, 372e-18-372e-19
complejo trimolecular, 373e-2f
diversidad, 372e-18-372e-19
genes HLA, 373e-1, 373e-3
reordenamientos defectuosos, 2108
señalización, 372e-18f
Linfocitosis infiltrante difuso, síndrome (DILS), 1260-1261
Linfogranuloma venéreo (LGV)
complicaciones, 1170
diagnóstico, 1170c
epidemiología, 879, 1169
linfadenopatía, 408
manifestaciones clínicas, 880c, 880f, 1169-1170, 1654
Linfohistiocitosis hemofagocítica, 375e-2, 2112
Linfoide, tejido, relacionado con el intestino (GALT), 1228, 1232
Linfoides malignos, **135e-1**, **695**. *Véase también* Leucemia
anemia, 393
artritis reumatoide, 2138
bloqueo auriculoventricular, 1471c
carcinoma de origen primario desconocido, 120e-2c
clasificación, 135e-1c, 695, 695c, 696c
consideraciones genéticas, 101e-2c, 101e-3c, 698-699, 699c
definición, 102e-1
derrame pleural, 474
enfermedad hepática, 367e-3
enfermedades o exposiciones, 697c
epidemiología, 695-697, 695f
eritrofagocitosis, 81e-11f
esplenomegalia, 411
estudio del paciente, 699-701
etiología, 695-697, 697c, 1188-1189
fiebre, 126
incidencia, 467c
infección por
EBV, 135e-3, 135e-4, 697, 697c, 1188-1189
VIH, 1270-1271, 1271f
infecciones, 488
inmunología, 697-699, 698f
intestino delgado, 537
linfadenopatía, 408
linfocito B
células pilosas. *Véase* Leucemia de células pilosas
granulomatosis linfomatoide, 135e-3

Linfoides malignos (*Cont.*)
leucemia
de células del manto. *Véase* Linfomas de células de manto
linfoide crónica. *Véase* Leucemia linfoide crónica de linfocitos B (CLL)/linfoma linfocítico pequeño
prolinfocítica de linfocitos B, 135e-2c, 706
linfoblásticos de precursores de los linfocitos B, 701
linfocitos B de la zona marginal, 135e-2, 707
linfoma
con derrame primario, 135e-2, 214e-7, 1194, 1270
de Burkitt. *Véase* Burkitt, linfoma
difuso de linfocitos B. *Véase* Linfocitos B, linfoma difuso
folicular. *Véase* Linfoma folicular
intravascular de linfocitos B grandes, 135e-2
MALT. *Véase* Tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT), linfoma
mediastínico de linfocitos B grandes (tímico), 135e-2
zona marginal del bazo, 135e-1, 135e-2c, 706
linfocitos NK
blástico, 135e-4
extraganglionar de linfocitos NK de tipo nasal, 135e-3, 697, 708
linfocitos T
adulto. *Véase* Leucemia/linfoma de linfocitos T en adultos
linfoma
anaplásico de linfocitos T grandes/linfoma de células nulas, 102e-5c, 699c, 702c, 707-708
cutáneo primario de linfocitos T CD30+, 135e-4
extraganglionar de linfocitos T, tipo nasal, 135e-3, 697, 708, 2184
linfoblástico de precursores de linfocitos T, 702c, 707
linfocitos T angioinmunoblástico, 135e-4-135e-5, 708
linfocitos T hepatoesplénico, 135e-3, 708
linfocitos T similar a paniculitis subcutánea, 135e-4, 708
tipo enteropático, 135e-3, 708
micosis fungoide. *Véase* Micosis fungoide (linfoma cutáneo de linfocitos T)
linfoma de Hodgkin. *Véase* Hodgkin, linfoma
manifestaciones
bucales, 239c, 1271f
cutáneas, 76e-5f, 353, 353c, 2193
marcadores tumorales, 473c
muertes, 467c, 470c
neuropatía, 2685
nodular (folicular), 81e-7f
perfiles de expresión génica, 699
proteinuria, 293
síndrome de Sjögren, 2167, 2167c
síndromes paraneoplásicos, 608, 609c, 612c, 618-619
SNC, primario. *Véase* Linfoma primario del sistema nervioso central (PCNSL)
timo, 123e-1. *Véase también* Timoma
tiroideo, 2307
tratamiento, 102e-3, 102e-5c
urticaria, 135
Linfoma. *Véase también* Linfoides malignos
anaplásico de linfocitos T/células nulas grandes, 699c, 702c, 707
angiocéntrico/lesión angiocéntrica inmunoproliferativa. *Véase* Linfoma, extraganglionar de linfocitos T/NK tipo nasal
células pequeñas no divididas. *Véase* Burkitt, linfoma
con derrame pleural (primario), 214e-7, 1194
cutáneo, 364c, 366, 367
de linfocitos T CD30+, 135e-4
de linfocitos T. *Véase* Micosis fungoide (linfoma cutáneo de linfocitos T)
primario de linfocitos TCD30+, 135e-4
extraganglionar de linfocitos T/NK tipo nasal, 135e-3, 697, 708, 2184
gástrico, 535-536. *Véase también* Tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT), linfoma
intravascular de linfocitos B grandes, 135e-2
linfocitos B de la zona marginal ganglionar, 135e-2, 707
linfocitos T
angioinmunoblástico, 135e-4-1 135e-5, 708
hepatoesplénico, γδ, 135e-3, 708, 1962
similar a paniculitis subcutánea, 135e-4, 708
linfoplasmocitario, 706-707
mediastínico de linfocitos B grandes (tímico), 135e-2
Mediterráneo, 537, 718-719
monocitoide de linfocitos B, 707
NK con aspecto de blastocito, 135e-4
plasmacítico de la cavidad bucal, 1270
primario con derrame (pleural), 135e-2, 214e-7, 1194, 1270
Linfoma folicular, **704**
consideraciones genéticas, 101e-3c, 699c, 704
epidemiología, 704
estudio de ganglio linfático, 81e-10f, 704f
inmunología, 698, 698f
manifestaciones clínicas, 702c, 704
marcadores tumorales, 135e-2c
transformación a linforma difuso de linfocitos B, 705
tratamiento, 704-705
Linfoma no Hodgkin. *Véase también* Linfoides malignos
clasificación, 695, 696c
consideraciones genéticas, 101e-3c
efectos del tratamiento a largo plazo, 623, 624c
embarazo, 124e-4
epidemiología, 697
esplenomegalia, 411
estadificación, 700c, 702c
estudio del paciente, 700-701
etiología, 697, 697c
HSCT, 139e-5c, 139e-6
HTLV-1, 697, 707
infecciones, 484, 484c, 486c
International Prognostic Index, 700-701, 701c, 701f
manifestaciones
clínicas, 702c
cutáneas, 76e-5f, 366, 372, 501
primario del sistema nervioso central. *Véase* Linfoma primario del sistema nervioso central (PCNSL)
renal, 1859
rituximab, 372e-30
tiopurina, 1962
Linfoma primario del sistema nervioso central (PCNSL)
diagnóstico, 601, 602f, 910f
incidencia, 601
infección por VIH, 1270-1271, 1271f
patogenia, 601
tratamiento, 601-602
Linfomas de células del manto, **704**
consideraciones genéticas, 101e-3c, 699, 699c, 704
diagnóstico, 704
estadificación, 704
manifestaciones clínicas, 702c, 704
tratamiento, 103e-19, 704
tumor, 135e-2c
Linfomas inmunoblásticos, 1270. *Véase también* Linfoma B, linfoma difuso
Linfopoyetina tímica estromal (TSLP), en asma, 1672
Linfoproliferativo autoinmunitario, síndrome (ALPS), 2112
Linfotrópico, virus de linfocitos T humanos 1 (HTLV-1)
biología molecular, 225e-3-225e-4
carcinogenicidad, 477c
descubrimiento, 225e-2-225e-3
estructura, 225e-1-225e-2, 225e-3f
expresión y regulación génicas, 214e-5
Linfotrópico, virus de linfocitos T humanos 1 (HTLV-1), infecciones
consideraciones globales, 225e-4, 225e-4f
epidemiología, 152e-6c, 225e-4, 225e-4f
leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto. *Véase* Leucemia/linfoma de linfocitos T en adultos
manifestaciones clínicas, 152e-6c
mielopatía, 163, 225e-5, 697, 707, 2657
prevención, 225e-5
síndromes artríticos, 837
transmitidos por transfusión, 138e-3c, 138e-6
tratamiento, 225e-5
tumores linfoides, 697
veteranos de guerra, 152e-6c
Linfotrópico, virus de linfocitos T humanos 2 (HTLV-2), infecciones, 225e-5-225e-6
LINGO-1, 444e-5
LINGO1, mutaciones del gen, 2619
Linitis plástica, 534
Lionización, 735
Liotironina, 2292, 2306
Lipasa, 2087c, 2088, 2100-2101
ácida lisosómica, deficiencia (depósito del éster de colesterilo), 432e-4c, 432e-5, 2443
endotelial, 2438
hepática familiar, deficiencia, 2440c, 2443
Lipedema, 1654
Lipemia *retinalis*, 2439
Lipídico A, 1752
Lípido-tratamiento modificador. *Véase* Lipoproteínas, trastornos, tratamiento
Lípido(s)
defectos en el metabolismo, 462e-15
depósitos, hipercolesterolemia familiar, 436e-4f
digestión y absorción, 1935-1936, 1935c, 1936f
fuente de energía, 462e-14-462e-15
enfermedades por almacenamiento, 367e-2-367e-3, 367e-3c
lipoproteínas como transporte, 2437, 2437f
producción, 2405
trastornos, 432e-3c
Lipoarabinomanano, 1106
Lipoatrofia, 2429
Lipocalina vinculada con la gelatinasa de neutrófilos (NGAL), 1808
Lipodermatoesclerosis, 366, 1651
Lipodistrofia
congénita generalizada, 436e-8f
diabetes mellitus, 2422
familiar, 435, 436c, 2450
formas, 436e-8f, 2439
infección por VIH, 1259, 1260f, 1273, 2422, 2450
inhibidores de la proteasa, 2422
síndrome metabólico, 2450
trastorno de lipoproteínas, 2439
tratamiento, 2439
Lipofuscina, 94e-3
Lipohipertrofia, 2429
Lipólisis, 1935
Lipomas
cardiacos, 289e-2
intestino delgado, 536
manifestaciones clínicas, 364, 364c
MEN 1, 2336c, 2340
Lipooligosacárido (LOS), *N. gonorrhoeae*, 1004
5-Lipooxigenasa, 40
Lipopéptidos. *Véase* Daptomicina
Lipopolisacárido (LPS)
A. baumannii, 1037
B. cepacia, 1048
Brucella, 194e-2, 194e-3
choque séptico, 1025
P. aeruginosa, 1043, 1043c
respuesta inflamatoria, 145e-5, 145e-6f, 1752

Lipoproteína de alta densidad (HDL)
aterosclerosis, 291e-2, 291e-6
composición, 2436-2437, 2436c, 2436f
concentraciones bajas, 291e-6, 2445-2446, 2451. *Véase también* Lipoproteínas, trastornos
concentraciones muy elevadas, 2446
metabolismo, 2437-2438, 2438f
síndrome metabólico, 2454
Lipoproteína lipasa (LPL), 2450
deficiencia, 91e-3, 2439-2440, 2440c
Lipoproteína(s)
clasificación, 1241c, 2435-2437, 2436f
composición, 1241c, 2435-2437. *Véanse también* Lipoproteína de alta densidad (HDL); Lipoproteínas de baja densidad (LDL); Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)
metabolismo, 292e-1v
oxidadas, 291e-2
proteínas, 2436-2437
transporte de lípidos alimentarios, 2437, 2437f
Lipoproteínas, 1241c, 2436c
trastornos
artritis, 2243
aterosclerosis, 291e-4-291e-6, 291e-6c
causas metabólicas
absorción de LDL, 2440-2441
primaria (genética), 2441-2443
secundaria, 2441
afectación de la lipólisis de lipoproteínas con abundantes triglicéridos, 2439-2440
primaria (genética), 2439-2440, 2440c
secundaria, 2439
bajas de HDL-C, 2445-2446, 2451
bajo ApoB, 2444-2445. *Véase también* Abetalipoproteinemia (acantocitosis)
muy altos de HDL-C, 2446
producción excesiva de VLDL, 2438-2439, 2451
causas secundarias, 2444c
diabetes mellitus, 291e-6, 2428
fármaco, 2443-2444
hepatopatía, 2443
hipotiroidismo, 2441
insulina, 2438, 2450
nefropatía, 2438-2439, 2441
obesidad, 2438
pancreatitis, 2091, 2093, 2096
síndrome metabólico, 2451
consideraciones globales, 266e-4
diagnóstico, 2446
disfunción eréctil, 326
estudio del paciente, **2446**
factores de riesgo de CVD, 266e-4, 1588
imágenes
ancianos, 84
cálculos, 2446
clasificación de resultados, 480e-3c, 2446
intervalos de referencia, 480e-3
recomendaciones, 29c, 2254c
manifestaciones cutáneas, 365
trastornos musculoesqueléticos, 2242-2243
tratamiento, **2446**
ácido nicotínico. *Véase* Ácido, nicotínico
ácidos grasos omega 3. *Véase* Omega-3, ácidos grasos (aceites de pescado)
aféresis de LDL, 2449
derivados del ácido fíbrico. *Véase* Fíbrico, ácido, derivados (fibratos)
estatinas. *Véase* Estatinas
evitar enfermedades cardiovasculares, 2447
guías ACC/AHA 291e-4-291e-6, 291e-6c, 291e-7f
hipertrigliceridemia grave, 2446-2447
inhibidores de la absorción de colesterol, 462e-19, 2449-2450, 2449c
modificaciones al estilo de vida, 291e-6, 291e-8c, 291e-9, 2447
secuestrantes de ácidos biliares. *Véase* Ácidos biliares, secuestrantes/captadores
síndrome metabólico, 2453-2454
tratamiento LDL, 291e-6-291e-7, 291e-8f, 291e-9f, 2447-2449, 2448c
Lipoproteínas de baja densidad (LDL)
aterosclerosis, 291e-5-291e-6
causas hereditarias de concentraciones bajas, 2444-2445. *Véase también* Abetalipoproteinemia (acantocitosis)
composición, 2436-2437, 2436c, 2436f
estimación, 2446
niveles elevados. *Véase también* Lipoproteínas, trastornos
causa primaria (genética), 2440c, 2441-2443
causas secundarias, 2441
fisiopatología, 2440-2441
síndrome metabólico, 2451, 2453
tratamiento, 291e-6-291e-7, 291e-8f, 291e-9f, 2453
transporta lípidos del hígado, 2437, 2437f
Lipoproteínas de densidad intermedia (IDL), 1241c, 2436-2437, 2436c, 2436f
Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)
características, 1241c, 2436-2437, 2436f
estimación, 2446
sobreproducción, 2438-2439, 2451. *Véase también* Lipoproteínas, trastornos
Liposarcoma, 119e-1. *Véase también* Sarcomas de tejidos blandos
Liquen
mixedematoso, generalizado (mucinosis papulosa), 364c, 365
simple crónico, 342f, 345
tropical, 479e-1
Liquen plano, **349**
datos histológicos, 347c
erosivo, 46e-1f
fármacos, 349
infección por HCV, 349, 353, 2041
manifestaciones clínicas, 347c
alopecia, 355, 355c
distribución, 341c, 342f, 349
esofágico, 257
lesiones papuloescamosas, 353, 353c
manifestaciones bucales, 46e-1f, 237, 239c, 240c
morfología, 341c
pápulas y placas, 76e-3f, 349
placas, 349
tratamiento, 349
Liquen planopilaris, 349
Liquenificación, 344f
Líquido
amniótico, émbolos, 40e-4, 49, 1632
extracelular, 295
intersticial, 250
Líquido cefalorraquídeo (LCR)
análisis
coma, 1775
delirio, 170
encefalitis, 764, 766c
viral, 894
fiebre de origen desconocido, 138
infección por VIH, 1264
infecciones por parásitos, 245e-6c
leucoencefalopatía multifocal progresiva, 899
meningitis
bacteriana, 764, 766c, 887-888, 888c
crónica, 907-909c, 909-910
subaguda, 898
meningitis viral, 891
MS, 2665
obtención y transporte de muestras, 150e-4c
valores
de referencia, 2767c
normales, 443e-3c, 443e-4, 766c
aumento en la presión. *Véase* Presión intracraneal (ICP), aumento
derrame, 110, 110f, 457e-2, 2607
Líquido sinovial, análisis
artritis reumatoide, 2144
enfermedad por depósito de
oxalato de calcio, 2237, 2237f
pirofosfato de calcio, 2235, 2236f
interpretación, 2223, 2224f
Líquidos
claros, dieta, 95e-5
necesidades, 95e-1, 98e-4
restricción, 98e-4, 1739
retención, 98e-4, 98e-7, 138e-5
Líquidos corporales
composición, 295-297
detección de parásitos, 245e-1-245e-2, 245e-5c
obtención y transporte de muestras, 150e-4c-150e-5c
LIR (receptor similar a Ig leucocítico), 373e-4
Liraglutide, 2397, 2414-2415, 2414c
Lisch, nódulos, 2343
Lisfranc, fractura-luxación, 2244
Lisina, trastornos del metabolismo, 434e-3c
Lisinopril, 1512c, 1624c
Lisis celular, hipotermia, 478e-2
Lisis tumoral, síndrome
hiperpotasemia, 310
hipocalcemia, 315
lesión renal aguda, 1804, 1806c
manifestaciones clínicas, 1795, 1804
tratamiento, 431e-5, 1795-1796, 1796f
Lisosomas(s), 94e-3, 432e-1
Lispro, 2411, 2411c
Listeria monocytogenes, 145e-7, 150e-2c, 982, 982f
infecciones
alimentos, 266, 983
bacteriemia, 983
complicaciones, 984
diagnóstico, 983
embarazo, 983
epidemiología, 982-983
meningitis, 886, 889-890, 889c, 983
neonatal, 983
paciente con cáncer, 484c, 486c
patogenia, 982
prevención, 984
pronóstico, 984
receptor de trasplante, 924c, 925, 926
SNC, 983
tratamiento, 983-984
Listeriolisina (LLO), 982
Lítico, estado sistémico, 758
Litio
acción, 465e-2
cefalea hípnica, 2598
efectos adversos
alopecia, 354
bloqueo auriculoventricular, 1471c
comunes, 2718, 2718c
convulsiones, 2547c
cutánea, 352, 353, 356, 356c, 378
diabetes insípida nefrógena, 64e-3-64e-4, 303
disfunción del nódulo SA, 1467c
hiperpotasemia, 2475
lupus, 2218c
nefropatía, 1856c, 1861-1862
neuropatía, 2687c
nistagmo, 211
obesidad, 2392
parkinsonismo secundario, 2611
psoriasis, 347
raros, 2718c
trastornos acidobásicos, 317
trastornos de uñas, 380
farmacología, 2718c
interacciones farmacológicas, 246e-5c
prevención de cefalea en racimos, 2595, 2595c
sobredosis e intoxicación, 473e-12c, 2765c
trastorno bipolar, 2718, 2718c
valoración del tratamiento, 2765c
Litotripsia con choque de onda extracorpórea, 1869
Livedo reticularis, 68, 369, 1648f, **1649**, 2135
LiverTox, página electrónica, 2027
LL3858, 205e-7
LLO (listeriolisina), 982
LMNA, mutaciones del gen, 94e-4, 435, 436c
LMO-2 gen, 91e-2
LMWH. *Véase* Heparina de bajo peso molecular (LMWH)
LMX1B, mutaciones del gen, 1847
LMYC, mutaciones del gen, 101e-2c, 101e-3

Loa loa (gusano ocular de África)/loasis
características de las filarias, 1418c, 1421
diagnóstico, 245e-3c, 245e-6c, 765c, 1422
epidemiología, 765c, 1418c, 1421
manifestaciones clínicas, 1421, 1422f
patogenia, 1421
profilaxia, 1422
tratamiento, 246e-8, 1422
Lobectomía
cáncer del pulmón, 514, 516
temporal, 2557
epilepsia resistente, 2557
Lobelina, sobredosis e intoxicación, 473e-10c
Lóbulo occipital, 204
Loci menores de histocompatibilidad, 373e-6
Loción cutánea reactiva descontaminante (RSDL), 262e-6
Locus
cerúleo, 465e-3, 465e-3f
heterogeneidad (alélica), 435-436, 436c, 447
Lod, valor, 442
Loeffler, síndrome, 422
Loeys-Dietz, síndrome, 1443, 1638, 1641, 2513
Lofexidina, 468e-3
Löffler
endocarditis, 1567
síndrome, 1686-1687, 1686c
Lofgren, síndrome, 2206, 2207
LOH. *Véase* Heterocigosidad, pérdida (LOH)
Lomitapide, 2448c, 2449
Lomustina (CCNU), 103e-9c, 601
Longevidad. *Véase* Esperanza de vida
Looser, zonas, 2466
Loperamida
colitis microscópica, 270
diarrea, 103e-25, 267-268, 272
del viajero, 797, 857c
síndrome de colon irritable, 1969, 1970c
Lopinavir, 1276f, 1278, 1280f
LOPS (pérdida de sensibilidad protectora), 2407
Lorazepam
anestésico en punción lumbar, 443e-1
delirio, 64c, 65
disnea, 62c
estado epiléptico, 1735, 2558f
farmacología, 2711c
insomnio, 65
intoxicación alcohólica, 2727
náusea y vómito, 62, 103e-25, 260c, 261
sedación después del infarto del miocardio, 1606
sobredosis e intoxicación, 473e-10c
trastorno de ansiedad, 2712c
Lorcaserina, 2396-2397, 2397c, 2453
Lordosis
lumbar, 285
postura, 462e-1, 462e-4f
Losartán
efectos secundarios, 431e-5
fenómeno de Raynaud, 2164
hipertensión, 1624c
insuficiencia cardiaca, 1512c
metabolismo, 34c, 35, 42
variantes genéticas y respuestas, 39c, 40
Louis, ángulo, 1443
Lovastatina
efectos secundarios, 2199, 2218c, 2447-2448, 2448c
interacciones farmacológicas, 42, 246e-3c, 2447
trastornos de lipoproteínas, 2448c
Loxapina, 2722c
LPL (lipoproteína lipasa), deficiencia, 91e-3, 2439-2440, 2440c, 2450
LPS. *Véase* Lipopolisacárido (LPS)
receptor. *Véase* CD14 (receptor de LPS)
LPS-proteína de unión, 372e-2
LP-X, 2443
Lrp4, anticuerpos, 2702
LRP5, mutaciones del gen, 2489
LRRK2, mutaciones del gen, 444e-9, 444e-10, 2609, 2613
LSD (dietilamida del ácido lisérgico), 469e-4
LTA4H gen, 775
LTBI (infección latente por *M. tuberculosis*). *Véase* Tuberculosis (TB), infección latente
LTR (repeticiones terminales largas), 225e-1, 1218-1219, 1219f
LT-β, 372e-11c
Lubiprostona
estreñimiento, 273, 274
síndrome de colon irritable, 1970, 1970c
Lubricantes oculares, 199
Lubricina, 2140, 2226
Lucio, fenómeno, 829, 1124, 1128
Ludwig, angina, 233, 236, 1097
Lues maligna, 1135, 1259
Lujo, virus, 1306c
Lumbar
fractura, 2489
lesiones, 2651
Lumbo, virus, 1309c
Lumefantrina, 246e-2c, 246e-9, 798
Luminal
A cáncer de mama, 526
B cáncer de mama, 526
Lumpectomía, 526-528, 531
Lupus
eritematoso
cutáneo agudo, **375**, 375f
cutáneo subagudo, 356, 356c, 364c, 366, 367, 375, 2218c
discoide (cutáneo crónico). *Véase* Lupus eritematoso discoide (cutáneo crónico)
farmacoinducidos, 40, 44, 2218c
sistémico. *Véase* Lupus eritematoso sistémico (SLE)
subagudo, 25e-3f, 2128
pernio, 364c, 367, 2207, 2207f
profundo, 2127-2128
vulgar, 364c, 367
Lupus eritematoso discoide (cutáneo crónico)
alopecia, 355, 355c
características clínicas, 375
diagnóstico, 375
manifestaciones
cutáneas, 25e-3f, 76e-13f, 375, 376f, 2127-2128, 2129c
orales, 237
telangiectasia, 357
tratamiento, 375
Lupus eritematoso sistémico (SLE)
autoanticuerpos, 377e-5, 2125, 2126c, 2127c, 2131
consideraciones
genéticas, 373e-8c, 2125-2126, 2125f
globales, 2134
crisis trombótica microvascular, 2133-2134
curso, 2131
definición, 2124
diagnóstico, 2126-2127, 2127c, 2131, 2328f
EBV, 2126
epidemiología, 2124
factores
ambientales, 2125f, 2126
relacionados con sexo, 2125-2126
incidencia y prevalencia, 2124
inducida por fármacos, 379, 2134
inmunopatología, 372e-24-372e-25c, 372e-27c, 377e-2
manifestaciones clínicas, 129c, 377e-5, 2127, 2129c
bucales, 237
cardiovasculares, 290e-1c, 290e-3, 2129
bloqueo de conducción AV, 1471, 1471c
disfunción del nódulo SA, 1467
pericarditis, 1575, 2129, 2129c
cutáneas, **366**, 2127-2128, 2129c
alopecia, 354, 355c
características, 129c, 134
discoide (crónica), 25e-3f, 76e-13f, 2127-2128, 2129c
distribución, 366
eritema malar, 25e-3f, 76e-13f, 2128
lesiones papuloescamosas, 76e-13f, 353
lesiones rojas papulonodulares, 366
paniculitis, 366
subaguda, 25e-3f, 2128
telangiectasias, 356c, 357
tratamiento, 2132, 2134
vasculitis, 363, 2193
esplenomegalia, 411
fenómeno de Raynaud, 1649
gastrointestinales, 2129c, 2131
hematológicas, 664, 2129c, 2131
hemoptisis, 245
linfadenopatía, 408
musculoesqueléticas, 2127, 2129c
neurológicas, 909c, 2128-2129, 2129c, 2623, 2656, 2683
oculares, 2129c, 2131
pulmonares, 1714, 2129, 2129c
renales, 1858. *Véase también* Nefritis, lúpica
sistémicas, 2127, 2129c
patogenia, 2124-2126, 2125f, 2126c
patología, 2124-2126, 2125f, 2126
pronóstico, 2134
relación de gen HLA, 373e-8c
síndrome antifosfolípidos, 2133
tasas de supervivencia, 2134
tratamiento, 2128f, **2131**
alteraciones especiales, 2133-2134
bloqueadores de citocinas, 377e-5
durante embarazo, 2133
enfermedad amenazante para la vida, 2132-2133
enfermedad no amenazante para la vida, 2132
farmacológico, 2130c, 2132-2134
prevención de complicaciones, 2134
resultados, 2134
tratamientos experimentales, 2134
Lurasidone, 2718, 2722c
Luschka, conducto, fuga biliar, 1885f
^{177}Lutecio, 575
Luteína, 96e-7
Luteinizante, hormona (LH), **401e-4**
acción, 400e-2, 401e-4, 2377
control por retroalimentación, 400e-6
deficiencia, 2259c
desarrollo de un folículo en ovario, 2375f, 2376
desarrollo del varón en la pubertad, 2358
expresión y regulación, 401e-1c, 401e-2f
mujeres, edad relacionada con cambios, 2376-2377, 2377f
perimenopausia, 2381, 2381f
pNET, 559c, 571
producción ectópica, 609c
prueba de laboratorio, 2258c
receptor, 437, 2252
regulación del ciclo menstrual, 2378-2379, 2379f
secreción, 401e-4, 2376
síntesis, 401e-4
valores de referencia, 2761c
LUTS (síntomas de vías urinarias bajas), 7e-4, 587, 587c
Luxación anterior, 441e-30f
Luz azul, queratosis actínica, 386
Luz roja, carcinomas basocelulares, 386
LVAD, Thoratec, 1518
LVAD. *Véase* Dispositivo de asistencia ventricular izquierda (LVAD)
LVR (Rectopexia ventral laparoscópica), prolapso rectal, 1974, 1975f
Lymphotactin/SCM-1, 372e-11c
Lyn, 2115
Lynch, síndrome. *Véanse* Colon, cáncer hereditario sin poliposis (HNPCC; Lynch, síndrome)
Lyssa, virus, 1299, 1304. *Véase también* Rabia
Lyssavirus del murciélago europeo, 1304

M

M. tuberculosis, infección latente (LTBI). *Véase* Tuberculosis (TB), infección latente
Ma huang (*Ephedra sinica*), 14e-3-14e-4, 2547c
MAC infecciones. *Véase Mycobacterium avium complex* (MAC), infecciones

Machado-Joseph, enfermedad (SCA3), 440c, 451e-1c, 2628-2629
Machupo, virus, 1306c
Machupo/boliviano, fiebre hemorrágica, 1320
Maciel, virus, 1308c
Macitentán, 1659-1660, 1660c
MACOP-B, tratamiento, 135e-2
Macroalbuminuria, 1616, 2425, 2425f
Macroamilasemia, 2102
Macroaneurismas de la retina, 40e-3
Macrocitosis, 81e-3f, 393, 395f, 2067
Macrófago-quimiocina. *Véase* MDC (CCL22)
Macrófago(s)
  asma, 1672
  choque, 1747
  fumadores, 1701
  funciones, 421
  infección por VIH, 1238
  inmunidad
    adaptativa, 372e-7c, 372e-9f
    innata, 372e-4, 372e-6, 372e-7c, 372e-14f
  neumonía, 804
  tuberculosis, 1106-1107
Macroglosia, 241c, 721, 721f
Macrólidos
  acción, 931, 931c, 942
  efectos secundarios, 938c, 943
  indicaciones, 943
  interacciones farmacológicas, 939c
  resistencia
    M. pneumoniae, 1164
    manifestaciones, 807
    mecanismos, 931c, 934
    neumococos, 807
    prevalencia, 966
    prevención, 230
    S. pyogenes, 233
    T. pallidum, 1138
Macroovalocitos, 81e-3f
Macrotrombocitopenia, 726f
Mácula
  anatomía, 195
  daño, 197
  densa, 332e-2, 332e-2f
  mancha cereza, 40e-4, 40e-4f
  normal, 40e-1, 40e-1f
Maculae ceruleae, 2746
Máculas, 127, 240c, 339c, 340f
  discrómicas, 207e-3
Maculatum, enfermedad, 1155c
Madre, células, aisladas, 453
Madrid, virus, 1309c
Maduración esquelética, crecimiento somático, 2257
Madurella, 1355
Maffucci, síndrome, 367, 426e-7, 594
MAG (glucoproteína propia de la mielina), 372e-24c, 444e-8, 718
MAGIC, síndrome, 2204
Magnesio
  deficiencia. *Véase* Hipomagnesemia
  exceso. *Véase* Hipermagnesemia
  metabolismo, 2461
  necesidad parenteral, 98e-5c
  recomendaciones dietéticas y consumos, 95e-3c
  suplementos, 216, 2497
  transporte renal, 332e-4f, 332e-8
  valores de referencia, 2761c
Magnetoencefalografía (MEG), 442e-3, 2550
Mahaim, fibras, 1481
Mahvash, enfermedad, 562, 569
Majocchi, granuloma, 356
MAL (metilaminolevulinato), 386
Mal de montaña crónico, 248, 476e-5
Mal del pinto. *Véase* Pinta
Malabsorción
  cirugía, 1927
  de mucosa, 269
Malabsorción, síndromes, **1932**
    ataxia, 2630
    clasificación, 1946c
    diagnóstico
      biopsia de la mucosa del intestino delgado, 1938-1940, 1940c, 1941f
      imágenes, 1938, 1939f
      prueba de D-xilosa en orina, 1938
      prueba de Schilling, 350e-1, 350e-1c, 1938
    enfermedad celiaca. *Véase* Celiaca, enfermedad (enteropatía por gluten)
    enfermedad de Whipple. *Véase* Whipple, enfermedad
    enteropatía perdedora de proteínas, **1945**
    esprúe tropical. *Véase* Esprúe, tropical
    estudio del paciente, **1937**
    fisiopatología, 1946c
    intestino delgado, síndrome. *Véase* Intestino corto, síndrome
    manifestaciones clínicas, 1937-1938, 1946c
    síndromes de proliferación bacteriana. *Véase* Proliferación bacteriana, síndrome
"Malas nuevas", situaciones, comunicación, 57-58, 57c
Malassezia, 1357
  infecciones
    diagnóstico, 1357
    epidemiología, 1357
    foliculitis, 356, 1357
    manifestaciones clínicas, 1357
    receptores de trasplante, 921
    tiña versicolor. *Véase* Tiña, versicolor
    tratamiento, 1357
Malatión, 2746
Maldición de la madre, envejecimiento, 94e-3
Maldonado, virus, 1309c
MALFDI-TOF MS (Desorción/ionización láser asistida por matriz con espectrometría de masa de detección de iones), 150e-3, 183e-1, 194e-3
Malformación arteriovenosa (AVM)
  cerebrales, 2585-2586
  hemoptisis, 246
  médula espinal, 2657, 2658f
  pulmonar, 308e-17f, 1666
  síndrome de Osler-Weber-Rendu, 732
Malformación venosa, 364c, 367
Malformaciones
  cavernosas, 440e-7f
  vasculares congénitas, 2585-2586
Mallenkot, sonda, 1978
Mallory-Weiss, desgarros
    diagnóstico, 1891, 1892f
    hematemesis, 259
    hemorragias, 276c, 277, 1910
    tratamiento, 277, 346e-1v, 1891, 1910
MALT. *Véase* Tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT)
  linfoma. *Véase* Tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT), linfoma
Maltasa ácida (ácido α-glucosidasa), deficiencia. *Véase* Pompe, enfermedad (deficiencia de ácido α-1,4 glucosidasa)
Mama, desarrollo, 2379, 2379c
Mamario, cáncer, triple negativo, 526
Mamíferos objeto de la rapamicina. *Véase* mTOR
MAMLD1, mutaciones del gen, 2354c
Mamografía
  anomalías, 526, 526f
  diagnóstico, 525
  imagen, 28c, 29c, 480, 481c, 525. *Véase también* Cáncer de mama, detección
Mancha en hoja de fresno, 359
Manchas
  algodonosas, retinianas, 40e-3, 40e-3f, 201f
  azuladas, 360
  café con leche, 359, 360c, 426e-6
  rojo cereza, 40e-4, 40e-4f, 436e-7f
  rosas, 25e-3f, 1051f
"Manchas cutáneas diabéticas", 2429
Manganeso
  complementación parenteral, 98e-5c
  deficiencia, 96e-9c, 96e-10
  nivel superior de consumo tolerable, 96e-9c
  recomendaciones dietéticas y consumos, 95e-3c
  toxicidad, 96e-9c, 472e-3
Manganeso-56, exposición, 263e-3c
Manía, 190, 2717, 2717c. *Véase también* Bipolar, trastorno
  mixta, 2717
Maniobra costoclavicular, 1647
Manitol
  administrar potasio intravenoso, 462e-17
  efectos adversos, 295, 297, 303, 309
  envenenamiento por ciguatera, 2742
  tratamiento de la hipertensión intracraneal, 1780c
Mano ajena, síndrome, 179
Manometría
  anorrectal, 274
  esofágica
    disfagia, 257
    GERD, 262
    indicaciones, 1901
    normal, 1902f
  intestinal, 260
Mano-pie-boca, enfermedad
    epidemiología, 1292-1293
    consideraciones globales, 1292-1293
    manifestaciones bucales, 25e-6f, 76e-8f, 238c, 1292, 1292f
    manifestaciones cutáneas, 130c, 134, 361c, 1292, 1292f
Mano-pie, síndrome, 103e-26, 634, 2242
Mano(s)
  aspectos mecánicos, 2195
  crioglobulinemia, 386e-5f
  dolor, 2220-2221, 2220f
  eccema, 342f, 346, 346f
  higiene, 86e-7, 913, 916
  lesiones por mordedura, 167e-1-167e-2. *Véase también* Mordeduras
  osteoartritis, 2226, 2226f
Manos de mecánico, 2195
Manosa, receptor, 372e-6c
Manosidosis, 432e-3c
Mansonella ozzardi, 1418c, 1422
Mansonella perstans, 1418c, 1422
Mansonella streptocerca/estreptocercosis, 245e-5c, 1418c, 1422
Mantarraya, lesión, 2740
Mantas de enfriamiento, 126, 479e-3
Manzanilla, 404c
MAO-B (monoaminooxidasa de tipo B), inhibidores, 2615, 2616c
MAOI. *Véase* Monoaminooxidasa, inhibidores (MAOI)
MAP cinasa
  fosfatasa-1, 1677
  melanoma, 496, 496f
MAP3K1, mutaciones del gen, 2354c
Mapache, signo, 457e-2, 721, 721f
Maprotilina, 2716
MAPT, mutaciones del gen, 172c, 444e-1, 2603, 2604f
Mar, aumento del nivel, 151e-3
Marasmo (relacionado con desnutrición)
  anemia, 630-631
  características fisiológicas, 460c
  comparado con kwashiorkor, 460c
  consideraciones globales, 461
  diagnóstico, 459-460
  manifestaciones
    cardiacas, 290e-1
    clínicas, 459-460
Maraviroc
  acción, 214e-3
  efectos secundarios, 1275c, 1281
  estructura molecular, 1277f
  infección por VIH, 1275c, 1281
  interacciones con fármacos, 205e-3, 1281
  resistencia, 1280f
  variantes genéticas y respuestas, 39c, 1239, 1248-1249, 1280f
Marburg, variante, esclerosis múltiple, 2673
Marburg virus, 1323, 1324f
  enfermedad
    complicaciones, 1328
    control y prevención, 1328-1329
    diagnóstico, 1328
    epidemiología, 782-783, 1324, 1325f, 1326f
    manifestaciones clínicas, 783, 1327-1328, 1327c

Marburg virus (*Cont.*)
patogenia, 1326-1327
pronóstico, 1328
tratamiento, 1328
Marcapasos, **1469**
bloqueo de conducción AV, 1474-1476, 1475c, 1476c
bradiarritmia, 273e-7, 1466
circadiano, 193
CMR en paciente con, 270e-9
complicaciones, 816, 1469
disfunción del nódulo SA, 1470, 1470c
edema pulmonar, 1763
hipersensibilidad del seno carotídeo, 1470
indicaciones, 273e-7
infarto miocárdico, 1475-1476, 1475c, 1609
modo de control del ritmo, 1469, 1476
nomenclatura, 1469
síncope vasovagal, 1470
síndrome, 1469
viajeros con, 799
Marcas epigenéticas, 455
Marcha
anatomía y fisiología, 162
cautelosa, 163
cerebelosa, 616
ciclo, 162
congelada, 163, 165. *Véase también* Parkinson, enfermedad (PD)
corredor de larga distancia, 78c
estudio, 2539
por 6 min, prueba, 78c, 1710
tarea doble, 76, 162
trastornos, **162**
ancianos, 79-80, 80f
ataxia cerebelosa, 163, 164c
ataxia sensitiva, 163, 164c
congelada, 163, 165. *Véase también* Parkinson, enfermedad (PD)
enfermedad neuromuscular, 163-164
estudio del paciente, 164
etiología, 162c
frontal, 163, 164c
marcha cautelosa, 163
piernas rígidas, 163
psicógena, 164
trastornos tóxicos y metabólicos, 164
videoteca, 33e-1v
velocidad, 78c
"Marcha jacksoniana", 2542
Marchiafava-Bignami, enfermedad, 2607
"Marco de fotografía", vértebra, 426e-2
Marcus Gunn, pupila, 196, 196f
Marea roja, 2743
Mareo, **148**. *Véase también* Vértigo
análisis diagnóstico, 149
estudio del paciente, 148-149
etiología, 148
psicosomático, 151
valoración física, 149
Marfan, síndrome, **2512**
características esqueléticas, 436e-6f, 2512
clasificación, 2512
consideraciones genéticas, 2513
deformidades
boca, 1443
mano, 1443
diagnóstico, 2513
edad paterna, 433, 438
embarazo, 47
incidencia, 2512
manifestaciones cardiacas, 100, 290e-1c, 2512
aneurisma aórtico, 1638, 1639
disección aórtica, 1641
soplo, 51e-5
manifestaciones oculares, 2513
neumotórax espontáneo, 2513
pruebas genéticas, 450c
trastornos de la pared vascular, 732
tratamiento, 445, 450-451, 450c, 2513
Marfany, síndrome, edad paterna, 433, 438
"Marfil, vértebra", 426e-2
Mariana Pastora (*Salvia divinorum*), 469e-4
Maribavir, 215e-9, 922
Marihuana, **469e-2**
acciones, 465e-5c
dependencia, 469e-3
dopamina, 444e-4
efectos físicos, 469e-2-469e-3
hipogonadismo, 2364
intoxicación aguda y crónica, 469e-2
prevalencia, 469e-2
riesgo de cáncer en cabeza y cuello, 502
síndromes de supresión, 469e-3
THC, 469e-2
tolerancia, 469e-3
uso terapéutico, 260c, 469e-3
Marinesco-Sjögren, síndrome, 451e-3c
Maripa, virus, 1308c
Mariscos, intoxicación
amnésica (intoxicación por ácido domoico), 2547-2548, 2743
diarreica, 2741-2742
paralítica, 2742
Markesbery-Griggs, miopatía distal, 462e-12, 462e-13c
Maroteaux-Lamy, enfermedad, 432e-2c, 432e-6
Marrara, 2747
Marshall, síndrome, 2511
Martillo de agua (Corrigan), impulso, 51e-5, 1445, 1535
Masa
grasa, envejecimiento y, 71
muscular, 154
Masa/fuerza ósea
diferencias sexuales, 6e-4
edad, 71
IBD, 1958
medición, 2493, 2493c, 2493f
microbiota del intestino, 86e-7
Masaje terapéutico, 14e-1c, 14e-3
Masaoka, estadificación, timoma, 123e-1, 123e-1c
Masas/tumores de los anexos, 338, 364, 364c, 593, 595
Mastadenovirus, 1208. *Véase también* Adenovirus, infecciones
Mastectomía
cáncer de mama, 103e-3, 527-528
complicaciones, 484
profiláctica, 479
varones, 532
Mastitis, 957, 1112
Mastocito(s)
activación, 2114, 2115f
alérgeno, 2115-2117, 2115f
asma, 1672
diferenciación hematopoyética, 89e-3f
distribución, 2115
gránulos secretores, 2114
inmunidad
adaptativa, 372e-7c
innata, 372e-7c
membrana, mediadores lipídicos, 2115, 2115f
proliferación. *Véase* Mastocitosis
Mastocitosis
biopsias de la mucosa del intestino delgado, 1940c
cutánea, 135e-8, 357, 363, 367, 2119
sistémica, **2120**
agresiva, 135e-8, 2120
clasificación, 18c, 2120
definición, 2120
diagnóstico, 135e-8, 2120-2121, 2121c
diferencial, 2121
enfermedad de linaje no mastocítico hematológico clonal (SM-AHNMD), 2120, 2120c
fisiopatología, 2120
indolora, 2120
manifestaciones clínicas, 135e-8, 254, 269, 2119, 2120
pronóstico, 135e-8
tratamiento, 135e-8, 2121
Mastoidectomía, 230, 231
Mastoiditis, 230-231, 231f, 900
Materia blanca periventricular, enfermedad, 2568
Matricaria, 404c
Matrilina-1, 2202
Mayaro, virus, 837, 1306c
Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser, síndrome, 335, 2357
May-Hegglin, anomalía, 729
Mazindol, 2396
Mazzotti, reacción, 246e-8
MBC (concentración bactericida mínima), 150e-9
MBL gen, 1240c
MBP (proteína básica de la mielina), 372e-24c, 444e-4f
McArdle, enfermedad (deficiencia de miofosforilasa; glucogenosis tipo V), 433e-2c, 433e-4, 462e-14
McBurney, punto, 1987
McConnell, signo, 270e-7, 1634
McCune-Albright, síndrome, **426e-6**
consideraciones genéticas, 439, 2252, 2266, 2314-2315, 2344, 2362, 2476f
diagnóstico, 426e-6, 426e-6f
manifestaciones clínicas
cutáneas, 359, 360v
displasia fibrosa, 426e-6, 2266
endocrinas, 2266, 2344
pubertad precoz, 2362
síndrome de Cushing, 2314-2315
tumoraciones suprarrenales, 2321
tratamiento, 426e-7
MCH (hemoglobina corpuscular media), 393, 393c, 394c, 2755c
MCH (melanina-hormona concentradora), 415e-2
MCH/MCV (concentración de hemoglobina corpuscular media), 393, 393c
MCI (deficiencia cognitiva leve), 75, 76f, 171
MCIR, mutaciones del gen, 386, 494
McLeod
fenotipo, 138e-2, 375e-1
grupo sanguíneo, 81e-4f
McMurray, prueba, 2222
MCP (proteína quimiotáctica de monocitos), 1242
MCP-1 (proteína quimiotáctica de monocitos-1), 372e-11c, 465e-4
MCP-2 (proteína quimiotáctica de monocitos-2), 372e-11c
MCP-3 (proteína quimiotáctica de monocitos-3), 372e-12c
MCP-4 (proteína quimiotáctica de monocitos-4), 372e-12c
M-CSF (factor estimulante de colonias de macrófagos), 372e-11c
MCT8, mutaciones del gen, 2286
MCTD. *Véase* Tejido conjuntivo, trastornos mixtos (MCTD)
MCV (volumen corpuscular medio), 393, 394c
MD-2, 145e-5, 145e-6f
MDC (CCL22), 372e-12c, 1674, 1674f
MDCT (tomografía computarizada de multidetección), 440e-1, 1664-1666. *Véase también* Tomografía computarizada (CT)
MDM2, mutaciones del gen, 562
MDM3, mutaciones del gen, 2077
MDM4, mutaciones del gen, 562
MDMA (éxtasis), 168, 301, 469e-3
MDR (resistencia a múltiples fármacos) fenotipo, 102e-10, 103e-23
MDRD, ecuación, 291
MDS (síndromes mielodisplásicos). *Véase* Mielodisplasia
Means-Lerman, brote, 290e-2
Mebendazol
acción, 246e-10
ascariosis, 1413
efectos secundarios, 246e-3c, 246e-10
embarazo y lactancia, 246e-3c
enterobiosis, 1416
farmacología, 246e-10
indicaciones, 246e-3c
infecciones por anquilostoma, 1415
interacciones farmacológicas, 246e-3c
trichuris, 1416
triquinelosis, 1411c
MecA, gen, 774, 807, 961
Mecamilamina, 2660

Mecanorreceptores, pulmón, 47e-1
Mecanotransducción, 217
mecC gen, 774
Mechón de nailon, exposición, 1692
Meckel, divertículo, 277, 279
Meckel-Gruber, síndrome, 1850c, 1851f
Meclizina, 62, 260, 260c, 261
Meclofenamato, 727c
Mecloretamina (mostaza nitrogenada)
  acción, 103e-8
  efectos secundarios, 103e-8, 103e-9c, 103e-25, 474, 607c
  terrorismo químico, 262e-1c
MECP2, mutaciones del gen, 431, 444e-4, 465e-2, 465e-2c
Mediadores
  inflamatorios en sensibilización, 87-88
  lipídicos, generación, 2115, 2115f
Medias de compresión
  dermatitis/úlcera por estasis, 344c, 346
  enfermedad venosa crónica, 1652
  linfedema, 1655
  profilaxia para DVT, 1634
Mediastinitis
  actinomicosis, 1089
  aguda, 1719
  bacteria anaerobia, 1098
  crónica, 1719-1720
  fibrótica, histoplasmosis, 1333, 1334
  nocardia, 1085
  osteomielitis del esternón, 844
  receptores de trasplante, 926, 927
Mediastino, 1719, 1720c
Mediastinoscopia, 1668
Mediastinotomía, 1668
Medicaid, 15e-2, 82-83, 83c
Medicare
  beneficios de asilo, 70
  programa, 15e-3
  servicios, 82, 83c
Medicina, **1**
  antroposófica, 14e-1c
  arte, 1
  basada en evidencias, 3, 18, 24-26
    herramientas, 25c
  ciencia, 1
  cuestiones económicas. *Véase* Recursos económicos
  de cuidados intensivos, **1729**. *Véase también* Paciente con enfermedad grave
  defensiva, 20
  integradora, 14e-1-14e-2. *Véase también* Complementaria y alternativa, medicina
  nativa norteamericana, 14e-1c
  personalizada, 425
  práctica. *Véase* Práctica de la medicina
  regenerativa, 453
  sistemas alternativos, 14e-1. *Véase también* Medicina complementaria y alternativa
  tradicional china, 14e-1c, 14e-3
Medicina complementaria y alternativa, **14e-1**
  asma, 1678
  definiciones y alcance, 14e-1-14e-2
  dolor de espalda, 120
  hierbas medicinales. *Véase* Herbales, medicinas/complementos
  licencia y acreditación, 14e-2
  patrones de uso, 14e-2
  recursos de información, 14e-4, 14e-4c
  suplementos de vitaminas y minerales. *Véase* Suplementos dietéticos
  tratamiento del cáncer, 473
Medición de la independencia funcional (FIM), 78c
Médico-paciente, relación, 1, **16e-4**-**16e-5**
    confianza, 16e-4-16e-5
    factores raciales/étnicos en comunicación, 16e-3-16e-4, 16e-4f
Médicos
  angustia moral, 17e-2-17e-3
  aprendizaje, aspectos éticos, 17e-4
  como ciudadano, 7
  conflictos
    de conciencia, 17e-2
    de interés, 17e-3-17e-4
  continuidad de educación, 7
  cualidades humanísticas, 5
  deterioro, 17e-4
  errores, 4, 12e-1, 17e-4
  estudiante, 7
  fuga de cerebros, 13-14
  horas de trabajo, 7, 12e-1, 17e-3
  investigación y docencia por, 7
  juramentos y códigos, 17e-2
  riesgos ocupacionales, 17e-4
  uso de redes sociales por, 17e-3
  valores personales, 17e-2-17e-3
  virtudes éticas, 17e-2
Medios de contraste
  efectos adversos
    convulsiones, 2547c
    cutáneos inmediatos, 377
    exantema pustuloso, 382. *Véase también* Pustulosis exantematosa generalizada aguda (AGEP)
    fibrosis sistémica nefrógena, 379, 440e-5, 1819
    nefropatía, 270e-9, 440e-2, 1461, 1803, 1806c, 1820
    neurológicos, 440e-10
    reacciones alérgicas, 440e-4, 440e-5, 1461
    SJS/TEN, 383. *Véanse también* Stevens-Johnson, síndrome (SJS); Necrólisis epidérmica tóxica (TEN)
    uricosuria, 431e-5
    urticaria/anafilaxia, 381
  imagen cardiaca, 270e-9
  medidas de precaución, 440e-4, 440e-4c, 440e-10, 1820
  MRI, 440e-5
Meditación, 14e-1c
MEDLINE, 25, 25c
MEDNIK, síndrome, 2519
Medroxiprogesterona
  anticoncepción, 2391
  cáncer de mama, 103e-15
  efectos secundarios, 7e-6
  menorragia perimenopáusica, 2382
  síndrome de ovarios poliquísticos, 337
  tratamiento de privación de andrógenos, 7e-6
Medscape, 14e-4c
Médula espinal
  anatomía, 2650-2651, 2652f
  cambios relacionados con la edad, 76
  compresión. *Véase* Médula espinal, compresión
  fijación, síndrome, 118, 2659
  mecanismos de dolor, 88, 89f
  trastornos. *Véase* Médula espinal, enfermedad/lesión
Médula espinal, compresión
    absceso epidural raquídeo, 780c, 784, 2654-2655, 2655f
    hematoma epidural raquídeo, 2655
    hematomielia, 2655
    neoplásica
      cáncer pulmonar, 513
      diagnóstico, 1791, 1791f, 2653, 2653f
      lesiones por masa intradural, 2654, 2654f
      manifestaciones clínicas, 1790-1791, 2653
      metastásico, 1790, 2653
      patogenia, 2653
      tratamiento, 1791-1792, 1791f, 2653-2654
      tumores primarios intramedulares, 2654, 2654f
    relacionada con IgG4, 391e-1c
Médula espinal, enfermedad/lesión, **2650**
    aguda, 2653
    alteraciones sensitivas, 161
    cervical. *Véase* Columna cervical
    choque neurógeno, 1750
    compresiva. *Véase* Médula espinal, compresión
    consideraciones anatómicas, 2650-2651, 2651c, 2652f
    disfunción
      autónoma, 2641-2642, 2660
      eréctil, 326
    dolor abdominal referido, 105
    estreñimiento, 274
    estudio del paciente, 2650-2653, 2651c
    inducida por radiación, 103e-4, 622
    infarto, 441e-25f, 2655-2656
    infección por VIH, 1266-1267
    infecciosa. *Véase* Meningitis
    malformaciones vasculares, 2657, 2658f
    mielopatías. *Véase* Mielopatía
    nivel de lesión, 2540c, 2651-2652, 2651c
    patrones, 2653
    pronóstico, 2660c
    remielinización después de, 90e-3
    síndromes paraneoplásicos, 618
    subaguda, 2653
    tratamiento, 2659-2660
      con células madre, 90e-3
Médula ósea
  insuficiencia, **662**
    anemia aplásica. *Véase* Anemia aplásica
    células patognomónicas, 668f
    diagnóstico diferencial, 663c
    fascitis eosinofílica, 376, 664
    tendencia hemorrágica, 404
  trasplante. *Véase* Células madre hematopoyéticas, trasplante (HSCT)
Médula ósea, estudio
    anemia, 397
      aplásica, 81e-7f, 665f, 666
      megaloblástica, 643, 644f
    celularidad, 81e-7f, 663c
    CML, 689, 689c
    depósitos de hierro, 81e-8f, 628, 628c
    diagnóstico diferencial de una "punción seca", 135e-2c
    hiperplasia
      eritroide, 81e-8f, 397f
      mieloide, 81e-8f, 397f
    hipocelular, 663c
    mielofibrosis, 675, 675f. *Véase también* Mielofibrosis primaria
    nichos de células madre, 89e-2
    normal, 81e-7f, 397f
    obtención para trasplante, 139e-1
    sarcoidosis, 2208
    síndromes mielodisplásicos, 668f, 670-671
Medular central, síndrome, 2652
Meduloblastomas, 599, 602
Medusa
  cabeza, 286, 1992
  picadura, 2738-2739, 2741f
Mees, líneas, 2608, 2689
Mef, gen, 807
Mefenitoína, 34c
Mefloquina
  acción, 246e-10
  contraindicaciones, 1383
    efectos secundarios, 246e-5c, 246e-10, 1380c, 1381, 1383
  embarazo, 246e-5c, 246e-10, 1382
  farmacología, 246e-10, 1380c
  interacciones farmacológicas, 246e-2c, 246e-5c, 246e-10, 798
  paludismo, 1378c, 1380c
  profilaxia del paludismo, 796c, 1382, 1383c
  resistencia, 1381f
Megacariocitos, 677
Megacolon, 273, 274, 1395
  tóxico
    colitis ulcerativa, 1953
    infecciones por *Shigella*, 1056-1057
    tratamiento, 1058, 1953
Megalina, 400e-3
Megarrecto, 274
Megestrol, 81, 310, 1795
Meibomio, glándulas, 199
Meibomitis, 199
Meigs, enfermedad/síndrome (linfedema precoz), 594, 1653-1654, 2620
Meiosis, 427-428
Mejilla, lesión traumática, 46e-3f

Mejillones contaminados, 2743
MEK, inhibidores, 102e-3, 102e-4f
MEK1, mutaciones del gen, 507c, 509f
Melamina, 1804
Melanina-hormona concentradora (MCH), 415e-2
Melanocito(s), 386
Melanocortina, receptor 2, 401e-4, 2311, 2312f
Melanoma, 76e-6, **493**
  acral lentiginoso, 76e-7f, 493f, 495, 495c
  amelanótico, 495
  biopsia del ganglio centinela, 496-497
  bloqueo auriculoventricular, 1471c
  boca, 240c
  carcinoma de origen primario desconocido, 120e-2c
  clasificación
    clínica, 495, 495c
    molecular, 495-496, 496f
  consideraciones genéticas, 32, 101e-2c, 101e-3c, 494, 496, 496f
  desmoplástico, 495
  diagnóstico, 76e-6, 494-495
  epidemiología, 388, 493
  estadificación, 496, 497c
  exposición solar-UV, 388, 476, 477c, 493, 494
  extensión superficial, 76e-7f, 339f, 495, 495c
  factores de riesgo, 493-494, 493c, 1962
  familiar, 101e-6c, 554
  gestación, 124e-1c, 124e-4
  imágenes, 481
  incidencia, 467c, 468f
  KIR, 372e-15c
  lentigo maligno, 76e-7f, 493f, 495, 495c
  leucodermia, 358
  linfadenopatía, 408
  manifestaciones clínicas, 493f, 494-495
  metastásico, 289e-2, 360, 360c, 498-499, 553, 604c
  muertes, 467c
  nevo, 493-494
    displásico, 493f
  nodular, 76e-7f, 495, 495c
  ojo, 40e-5f, 206, 206f
  patogenia, 372e-24c, 388, 495-496, 496f
  prevención, 494
  pronóstico, 496, 497c
  retinopatía, 614c, 619
  tratamiento
    biológico, 102e-17, 103e-22, 372e-30, 498-499
    clínico localizado, 496-497
    enfermedad metastásica, 497-499, 498c
    quimioterapia, 102e-3, 102e-5c, 103e-17c, 103e-19, 499
    seguimiento, 499-500
Melanopsina, 195
Melanosis
  colon, 273
  neurocutánea, 441e-37f
Melanosomas, 386
Melarsoprol, 246e-5c, 246e-10, 1398, 1398c
MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a apoplejía), síndrome
  diagnóstico, 85e-5, 441e-40f
  manifestaciones clínicas, 85e-5, 85e-6c, 451e-3c, 462e-16, 2483
  mutación mitocondrial DNA, 85e-5, 85e-6c, 451e-3c, 462e-16
Melasma, 341c, 353, 379
Melatonina, 187, 193, 2595c
MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*), puntuación, 1995, 1996, 2069, 2069c
Melena, 276
Meleney
  gangrena, 1099
  úlcera, 369
Melfalán
  acción, 103e-8
  efectos secundarios, 103e-8, 103e-9c, 621, 2025
  mieloma múltiple, 716-717
Melioidosis, 152e-4c, 1045c, 1048
Melkersson-Rosenthal, síndrome, 2648
Melorreostosis, 426e-5
Memantina, 176, 2601
Membrana
  basal delgada, enfermedad, 294, 1835c, 1847
  epirretiniana, 206
  familias de receptores, 400e-1c
  nuclear, defectos hereditarios, 1555c
  receptor(es), 400e-3-400e-4, 400e-3f
  timpánica, 217, 218f
    perforación, 217, 223
    termómetro, 124
    valoración, 220
  transporte, defectos, 435e-1-435e-2, 435e-1c
Membrana basal, síndromes, 1835c, 1836, **1846**
    adelgazamiento de la membrana basal, 294, 1835c, 1847
    enfermedad de la membrana basal antiglomerular. *Véase* Antimembrana basal del glomérulo (anti-GBM), enfermedad
    patogenia, 1846-1847
    síndrome
      de Alport. *Véase* Alport, síndrome
      de Goodpasture. *Véase* Goodpasture, síndrome
      onicorrotuliano, 1835c, 1847
Membranas esofágicas, 532, 1902
Memoria
  implícita, 182
  inmunitaria, 372e-2
  inmunológica, 372e-16
  pérdida. *Véase* Amnesia
  red límbica, 182
  retentiva, 183
  trabajo, 183
  valoración, 183, 2537
MEN1/MENIN, mutaciones del gen
    expresividad variable, 437
    GI-NET, 562-563, 562c
    pruebas genéticas, 2340
    síndrome MEN, 599c, 1928, 2251, 2265-2266, 2336c, 2340, 2471, 2471f
    tumores, 101e-6c
Menaquinona, 96e-8. *Véase también* Vitamina K
Menarca, 335, 524, 2379, 2379c
Mendelianos, trastornos, 437, 437f
    autosómicos
      dominantes, 437-438
      recesivos, 438
    ligado X. *Véase* Cromosoma X, trastornos ligados
    ligado Y, 439
    Online Mendelian Inheritance in Man, 425, 426c
Mendelson, síndrome, 1098
Ménétrier, enfermedad, 534, **1932**, 1945
Ménière, enfermedad
    diagnóstico, 149, 150, 223
    epidemiología, 219
    fisiopatología, 150, 219
    hipoacusia, 219, 222
    manifestaciones clínicas, 149, 150, 219, 220
    nistagmo, 210
    tratamiento, 150, 219
Meningiomas
  dorsal, 2654, 2654f
  fisiopatología, 602
  imágenes, 602, 603f, 2262
  manifestaciones clínicas, 602
  MEN 1, 2340
  selar (sillar), 2263
  signos visuales, 198
  torácico, 2654f
  tratamiento, 602
Meningitis
  bacteriana, **885**
    A. baumannii, 1037
    coli, 1028
    complicaciones, 952
    definición, 885
    diagnóstico, **887**
      análisis de líquido cefalorraquídeo, 764, 766c, 888c, 951
      hemocultivo, 887, 951
      signos y síntomas, 998-999
    diagnóstico diferencial, 888, 951
    enterococos, 974, 975c
    epidemiología, 885
    estafilocócica, 886, 889c, 890
    estreptocócica, 970
    etiología, 780c, 783, 885-886
    factores de riesgo, 783
    fisiopatología, 886-887, 886f
    gramnegativo, 889c, 890
    H. influenzae, 886, 1011
    ICP muy elevada, 890
    incidencia, 885
    L. monocytogenes, 886, 889-890, 889c, 983
    manifestaciones clínicas, 783, 887, 998-999
    meningocócica, 780c, 885, 889, 889c, 998-999
    muertes, 890
    neumocócica, 780c, 885, 889, 889c, 951
    peste, 1072
    profilaxia, 945c
    pronóstico, 890
    recién nacidos, 970
    Salmonella no tifoídica, 1054, 1054c
    T. pallidum, 1135
    tratamiento
      algoritmo, 884-885f
      antibioticoterapia empírica, 767c, 780c, 887c, 889, 1000
      antimicrobiano, 889-890, 889c, 975c, 1011
      complementario, 890
      ICP, 890
  basal, 906
  cefalea, 108
  Coccidioides, 441e-7f, 1336, 1337
  complicaciones, 974
  consideraciones globales, 898
  crónica, **906**
    amebiana, 1367-1368
    bacteriana, 907-908c
    basal, 906
    causas no infecciosas, 909c
    diagnóstico, 907-909c, 909-910, 910f
    epidemiología, 907
    espinal, 906-907
    estudio del paciente, 907, 909
    fisiopatología, 906
    helmíntica, 908c
    infección por VIH, 907, 911
    intracraneal, 906
    manifestaciones clínicas, 906, 906c
    manifestaciones sistémicas, 907
    micosis, 908c
    Mollaret, 909c
    pacientes inmunodeprimidos, 911
    protozoario, 908c
    tratamiento, 910-911, 945c
    virus, 908c
  Cryptococcus, 1264, 1340, 1341
  debilidad, 156
  delirio, 169
  estudio del paciente, 883-884, 884-885f
  fisiopatología, 145e-8
  hiponatremia, 299
  intracraneales, 906
  linfocítica, 909c
  micótica, 898
  Mollaret, 1179
  neoplásica, 1792-1793
  neurosífilis, 898-899, 1136
  paciente con cáncer, 488, 1792-1793
  sífilis secundaria, 1135
  subaguda, 898-899
  tuberculosa, 766c, 775, 897-899, 907c, 1111
  viral, **890**
    arbovirus, 892
    coriomeningitis linfocítica, 891, 893, 908c, 1306c, 1317-1318
    crónico, 908c
    diagnóstico, 764, 766c, 891
      diferencial, 892
    EBV, 892
    enteroviral, 892, 1291, 1291c
    epidemiología, 890
    etiología, 890, 891c, 892-893
    HSV, 892, 908c, 1179, 1182c

infección por paperas, 231e-2-231e-3, 893
infección por VIH, 892-893, 1264
manifestaciones clínicas, 890
pronóstico, 893
tratamiento, 893
VZV, 892
Meningococemia
aguda, 133c, 135
choque, 998
complicaciones, 781-782, 1000
crónica, 25e-11f, 133c, 135, 999
epidemiología, 781
etiología, 780c, 781
fulminante, 25e-11f, 1754, 1755
manifestaciones clínicas, 781, 999
manifestaciones cutáneas
erupción, 362, 362c
lesiones papulares, 25e-11f
petequias, 781
púrpura, 25e-11f, 76e-9f, 133c, 342f, 369, 998
patogenia, 998
pronóstico, 1000
tratamiento, 780c, 1000
Meningocócica, vacuna
administración recomendada
adultos, 787-788f
paciente esplenectomizado, 413
pacientes con cáncer, 485c, 492
receptor de trasplante, 920c, 929, 929c
viajeros, 795, 795c
almacenamiento y manejo, 791
conjugada, 1001-1002
consideraciones globales, 1001, 1002
contraindicaciones, 790c
elaboradas con antígenos subcapsulares, 1002, 1002f
polisacárido, 1001, 1001f
Meningocócicas, infecciones, 995
complicaciones, 1000
consideraciones
genéticas, 997
globales, 995-996
diagnóstico, 999-1000
epidemiología, 996-997, 996f, 997f
etiología. *Véanse Neisseria* (meningococos); *Neisseria meningitidis*
factores de riesgo, 997
manifestaciones clínicas, 998-999
cutáneas, 362, 780c, 998, 999c
enfermedad posmeningocócica reactiva, 999
meningitis. *Véase* Meningitis
meningococemia, septicemia. *Véase* Meningococemia
septicemia después de esplenectomía, 780c, 781
paciente con cáncer, 484, 484c, 486c, 488
patogenia, 998
prevención. *Véase* Meningocócica, vacuna
profilaxia, 1002-1003
pronóstico, 1000
tratamiento, 940, 1000
Meningoencefalitis
Balamuthia, 1368, 1368f
Cryptococcus, 1340, 1340f
L. monocytogenes, 983
Naegleria, 1367
por virus California, 1314
Menkes, síndrome del cabello acerado, 96e-10
Menopausia, **2381**
definición, 2381
edad y riesgo de cáncer de mama, 524
fisiología, 2381, 2381f
hirsutismo, 332
imagen y exploración, 2254c, 2381-2382, 2382f
manifestaciones clínicas, 2382, 2382f
prematura. *Véase* Ovárica, insuficiencia primaria
después del tratamiento del cáncer, 103e-25, 623
prevalencia, 2254c
remodelación ósea, 2491-2492, 2492f
riesgo de cardiopatía, 6e-3
transición, 2382, 2382f
tratamiento hormonal. *Véase* Posmenopáusico, tratamiento hormonal
Menorragia, 403, 730, 2382
Menstruales, trastornos, **335-336**
amenorrea. *Véase* Amenorrea
definición, 336
diagnóstico, 335, 337f
dismenorrea, 338-339
dolor sacro, 118
eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, 336, 336f
etiología, 335-336
menorragia, 403, 730
obesidad, 415e-6
prevalencia, 335
tratamiento, 335-336
Menta mágica (*Salvia divinorum*), 469e-4
Mentir al paciente, 17e-1
MEON. *Véase* Neoplasias endocrinas múltiples y de otros órganos (MEON)
MEOS (sistema microsómico oxidante de etanol), 2058
Meperidina
dolor, 91c
dosis en hepatitis, 37
dosis en nefropatía, 37, 1821
efectos secundarios, 462e-20, 462e-20c, 2547c
sobredosis e intoxicación, 473e-13c
Mepolizumab, 135e-8, 422, 1686, 2187
Meprobamato, 473e-11c
Meralgia parestésica (nervio femorocutáneo), 49, 463e-5, 463e-5f, 2692
6-Mercaptopurina (6-MP)
acción, 103e-14
efectos secundarios, 103e-10c, 103e-14, 417, 648-649, 1960, 1962
enfermedad intestinal inflamatoria, 1960
interacciones farmacocinéticas, 42, 42c, 103e-10c
metabolismo, 34c, 40, 42
variantes genéticas y respuestas, 39c, 40, 445, 1960
Mercurio, exposición y envenenamiento
consideraciones globales, 472e-3
diagnóstico, 472e-3c
embarazo, 472e-1
enfermedades de la piel, 239c, 382
manifestaciones clínicas, 472e-3c, 2608
neuropatía, 2688c, 2689
tratamiento, 472e-3c
Merkel, carcinoma de células, 502, 926, 928
Merogonia, 1369
Meropenem
embarazo o lactancia, 937c
enfermedad de Whipple, 1093-1094
indicaciones, 940c, 941
infección por *B. cepacia*, 1045c
infecciones intraabdominales, 767c
infecciones por
Acinetobacter, 1037c
bacterias anaerobias, 1101, 1101c
P. aeruginosa, 808c, 1045c
melioidosis, 1045c
meningitis, 887c, 889, 889c
muermos, 1045c
neumonía
extrahospitalaria, 767c, 808c
vinculada con la atención de la salud, 812c
neutropenia febril, 491
osteomielitis, 841c
resistencia, 933, 940c
resistente a múltiples fármacos, TB, 205e-7
septicemia y choque séptico, 767c, 1757c
Merosina, deficiencia, 462e-9, 462e-10c
Merozoítos, *Plasmodium*, 1369
MERRF (epilepsia mioclónica y fibras musculares estriadas rasgadas), síndrome
diagnóstico, 85e-7, 462e-16
manifestaciones clínicas, 85e-5, 85e-6c, 451e-3c, 462e-16
mutación mitocondrial DNA, 85e-5, 85e-6c, 85e-7, 451e-3c, 462e-16
MERS (síndrome respiratorio del Oriente Medio), 261e-9, 1204-1205
Mesa
de inclinación, prueba, 148, 2641, 2641c
oscilante, prueba, 273e-5, 2641, 2641c
Mesalamina, 1959-1960, 1959c
Mesangiales, células, 332e-1
Mesencefálico medial, síndrome, 2580f
Mesenquimatosas, células madre, 90e-2, 453c
Mesenquimatoso, tumor, 609c
MESNA, 103e-9, 139e-3, 623, 1798
Mesocardia, 1528
Mesotelioma, 120e-2c
bloqueo auriculoventricular, 289e-2, 1471c
carcinoma de origen primario desconocido, 120e-2c, 120e-4
derrame
pericárdico, 1577
pleural, 1717
inmunohistoquímica, 508
intramiocárdico, 289e-2
manifestaciones clínicas, 1577
relacionado con el asbesto, 1689
MET (relación de los equivalentes metabólicos), 1585c, 1587, 1587c
MET, mutaciones del gen
cánceres, 101e-2c
pulmón, 507c
tiroides, 2305c
carcinoma renal papilar hereditario, 101e-5, 101e-6c
Metaanálisis, 26
Metabisulfito, asma, 1671
Metabólico, síndrome, **2449**
adiponectina, 2452
apnea obstructiva del sueño, 2452
citocinas proinflamatorias, 2452
diabetes mellitus, 2405, 2449, 2452, 2454
diagnóstico, 2450c, 2452
edad, 2449
enfermedad cardiovascular, 1439, 2450, 2452
epidemiología, 2449, 2450f
factores de riesgo, 2449-2450
fisiopatología, 292e-1v, 2450-2452, 2451f
hepatopatía adiposa no alcohólica, 2452
hipertensión, 291e-6, 1617, 2451-2452, 2454
hiperuricemia, cálculos de ácido úrico, 431e-4, 2452
imagen y examen, 2254c
infección por HCV, 2041
infección por VIH, 1259
lipodistrofia, 2450
manifestaciones clínicas, 291e-6, 2452
obesidad y sobrepeso, 2449
perímetro abdominal, 2450c, 2451
prevalencia, 2254c
psoriasis, 348
resistencia a la insulina, 2450, 2454
riesgo de trombosis, 744
síndrome de ovarios poliquísticos, 337, 2452
trastorno de las lipoproteínas, 2451, 2453-2454
tratamiento, 291e-7, 2452-2454
Metabolismo
celular, defectos genéticos, 1555c
ultrarrápido, 38f, 40
Metabolizadores
deficientes, 38f, 40
extensivos, 38f, 40
intermedios, 40
Metacualona, 473e-11c
Metadona
dolor, 61, 91c, 94
efectos secundarios, 1467c
uso de opioides en trastornos, 468e-2, 468e-3
valoración del tratamiento, 2765c
Metagenoma, 86e-11
Metagenómicas. *Véase también* Microbioma humano
definición, 6, 86e-1c, 86e-2, 769c
descubrimiento de patógenos, 772-773, 773f
diagnóstico de enfermedad infecciosa, 769c
medicina, 86e-2

Metagonimus yokogawai, 245e-2c. *Véase también* Trematodos, intestinales
Metahemoglobina, 249, 636, 637, 2761c
  inductores, 473e-11c
Metahemoglobinemia, 636
Metales
  divalentes, transportador, 626
  pesados, pigmentación, 240c, 361
Metaloproteinasa
  de matriz 3, 2170
  de matriz 9, 1106
  de matriz 12, 1701
Metaloproteinasas de matriz (MMP)
  angiogénesis tumoral, 102e-15, 102e-17f
  artritis reumatoide, 2143
  fotoenvejecimiento de la piel, 387
  metástasis, 102e-10
  señalización de célula cancerosa, 102e-11f
Metamielocitos, 414f, 415
Metamorfopsia, 204-205, 206
Metanefrinas, 2330c
Metanfetaminas
  acciones, 465e-5c, 469e-3
  hemorragia intracerebral, 2568, 2584
  sobredosis e intoxicación, 469e-3, 473e-6, 2765c
Metano, 151e-2c, 151e-3f
Metanógenos, 86e-4
Metanol, envenenamiento
    acidosis, 319
    manifestaciones clínicas, 473e-12c
    mecanismo, 473e-12c
    neuropatía óptica, 203
    tratamiento, 64e-9, 319, 473e-12c
    valoración de laboratorio, 2765c
Metaplasia mieloide. *Véase* Mielofibrosis primaria
  agnogénica. *Véase* Mielofibrosis primaria
Metapneumovirus humano (HMPV), infecciones, 1202c, 1206-1207
Metapneumovirus, infecciones. *Véase* Metapneumovirus humano (HMPV), infecciones
Metástasis, **102e-10**
  cáncer
    colon, 542
    pulmón, 511, 511c
    vejiga, 577
  características, 102e-1c, 102e-10-102e-11, 102e-11f
  carcinoma de células renales, 579
  cerebro. *Véase* Tumores cerebrales
  cirugía, 103e-3
  corazón, 270e-24, 271e-8f, 271e-8v, 289e-2
  cutáneas, 76e-6f, 355, 359, 364c, 367, 501f
  epidurales, 606, 606f, 1791
  espinales, 117, 605, 606, 606f
  esplenomegalia, 411
  examen de médula ósea, 81e-7f
  genoterapia, 91e-4
  hígado, 542, 553
  hueso, 102e-10-102e-11, 119e-4
  leptomeníngeas, 605, 606f
  linfadenopatía, 408
  ojo, 206, 207
  pericárdica, 1788
  pulmón, 246
Metástasis-genes supresores, 102e-10
Metaxolona, 473e-10c
Metformina
  acción, 102e-13, 2413, 2414c
  ancianos, 82
  contraindicaciones, 2414c
  diabetes mellitus tipo 2, 2413, 2414c, 2416-2417, 2416f
  efectos
    secundarios, 644c, 1461, 1821, 2413, 2414c
    sobre las células tumorales, 102e-13
  estructura, 94e-6f
  NALFD, 2057
  prediabetes, 2406
  síndrome metabólico, 2454
Meticilina, 727c, 807, 961
2-Metil-3-hidroxibutiril-CoA deshidrogenasa, deficiencia, 434e-3c
7α-metil-19-nortestosterona, 2371
Metilación
  ciclo, 642f
  DNA, 101e-4
Metilaminolevulinato (MAL), 386
2-Metilbutiril-glicinuria, 434e-3c
Metilcelulosa, 1970c
6-Metilcoumarina, 389c
α-Metildopa
  efectos secundarios, 253c, 727c, 2023, 2218c
  hipertensión, 1624c
    en embarazo, 46
  síndrome carcinoide, 567
5-Metilentetrahidrofolato, 641, 641c
5,10-Metilentetrahidrofolato (5-10-MTHF), 641, 641c
Metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), 47, 641c, 642f, 643, 744
Metilfenidato
  depresión, 63
  fatiga, 63, 2672
  narcolepsia, 188c, 190
  somnolencia inducida por opiáceos, 61
Metilfolato, trampa, 641
Metilmalonato, suero, 647
Metilmalonil CoA mutasa, deficiencia, 645-646
Metilnaltrexona, 61, 92
Metilprednisolona
  arteritis de células gigantes, 2189
  efectos adversos, 2130c
  enfermedad
    del suero, 667
    intestinal inflamatoria, 1960
  esclerosis múltiple, 2667, 2672
  gota, 2234
  interacciones farmacológicas, 246e-3c
  náusea y vómito, 260c
  neuritis óptica, 202
  oftalmopatía de Graves, 2297
  PCP, 1361c
  rechazo al trasplante, 1828, 1829
  síndrome de ILD con hemorragia alveolar difusa, 1715
  SLE, 2130c, 2132
  vértigo, 151c
17-α-Metiltestosterona, 2370c, 2371
Metilxantinas, 324, 473e-8c
Metimazol
  efectos secundarios, 2296, 2348
  enfermedad de Graves, 2296
  exposición al yodo radiactivo, 263e-7
  hipertiroidismo en el embarazo, 48
  tormenta tiroidea, 2297
Metionina
  aminopeptidasa, 246e-9
  sintetasa, 642f, 643
  trastornos del metabolismo, 434e-2c, 434e-3c
Metiprilon, 473e-11c
Metirapona, 611-612, 2273, 2318
Metisergida
  cefalea hípnica, 2598
  cefalea por esfuerzo, 2597
  efectos secundarios, 1649, 2593, 2594c
  prevención
    cefalea en racimos, 2595, 2595c
    migraña, 2593, 2594c
  síndrome carcinoide, 566
  sobredosis e intoxicación, 473e-8c
Metocarbamol, 119, 473e-10c
Metoclopramida
  efectos secundarios, 260, 261, 2611
  estreñimiento, 61
  gastroparesia, 260, 260c, 2427
  interacciones farmacológicas, 246e-2c
  migraña, 2591, 2592c
  náusea y vómito, 62, 103e-25, 474
  parenteral, 2592c
Método de difusión de disco, 150e-9
Metoprolol
  arritmias, 1479c, 1480c
  cardiopatía isquémica, 1589c
  disección aórtica, 1641
  dosis, 1479c, 1480c
  farmacología, 1479c, 1480c
  hipertensión, 1624c
  infarto del miocardio, 1604
  insuficiencia cardiaca, 1512c
  interacciones farmacológicas, 246e-12
  metabolismo, 34c
  prevención de migraña, 2594c
  sobredosis e intoxicación, 473e-9c
  variantes genéticas y respuestas, 39c, 40
Metotrexato
  acción, 103e-14, 641, 1960
  arteritis
    de células gigantes, 2189
    de Takayasu, 2190
  artritis
    psoriásica, 2177
    reactiva, 2175
    reumatoide, 2145, 2146c, 2148
  cáncer
    cabeza y cuello, 505
    mama, 530
    vejiga, 577
  contraindicaciones, 1964
  efectos secundarios, 103e-11c, 103e-14, 1960
    anemia, 398
    comunes, 2146c
    convulsiones, 607c, 1793
    cutáneos, 379, 380
    deficiencia de folato, 647
    fetales, 124e-4
    grave, 348c, 2130c, 2146c, 2182c
    hepáticos, 622, 2025
    infección por VIH, 1261
    mielopatía, 607c
    neurológicos, 622
    prevención, 2182
    pulmonar, 1797
    renal, 103e-11c, 103e-14
    tardíos, 620c, 622
  embarazo ectópico, 338
  enfermedad
    intestinal inflamatoria, 1960
    trofoblástica gestacional, 124e-5, 597
  esclerosis
    múltiple, 2672
    sistémica, 2164, 2165
  granulomatosis con poliangiítis, 2185
  interacciones farmacocinéticas, 42, 42c, 2130c
    asparaginasa, 103e-11c
    NSAID, 103e-11c, 103e-14
    probenecid, 103e-14
    salicilatos, 103e-14
    sulfonamidas, 246e-4c
    trimetoprim, 246e-4c, 939c
  linfoma primario del sistema nervioso central, 601-602
  miopatías inflamatorias, 2201-2202
  morfea, 376
  osteosarcoma, 119e-3
  pacientes de edad avanzada, 2148-2149
  polimialgia reumática, 2189
  psoriasis, 348, 348c
  sarcoidosis, 2211, 2212c
  SLE, 2130c, 2133
  vasculitis, 2182
  vigilancia, 2146c, 2212c, 2765c
2-Metoxiestradiol, 102e-17f
8-Metoxipsoraleno, 391, 678
Metrifonato, 246e-5c, 246e-10
Metronidazol
  abscesos, 767c
  acción, 931c, 932f, 933
  acné rosáceo, 352
  amebosis, 1367, 1367c
  angina
    de Ludwig, 233
    de Vincent, 233
  efectos secundarios, 246e-5c, 353, 938c, 944, 2687c
  embarazo o lactancia, 246e-5c, 937c
  encefalopatía hepática, 2066
  endomiometritis posparto, 50
  enfermedad
    inflamatoria pélvica, 878, 878c
    intestinal inflamatoria, 1960
  erradicar *H. pylori*, 1042c, 1922, 1922c

fascitis necrosante, 832c
indicaciones, 246e-5c, 941c, 944, 945c
infección por
C. difficile, 860, 860c
D. fragilis, 1409
T. vaginalis, 871, 873c, 874, 1409
infecciones
intraabdominales, 767c
intracraneales, 780c
infecciones por
bacterias anaerobias, 1101, 1101c
clostridios, 991c, 994
Giardia, 268, 1406
interacciones farmacológicas, 246e-5c, 939c, 944
meningitis, 887c, 889, 889c
neutropenia febril, 103e-23
osteomielitis, 841c
peritonitis, 848
resistencia
bacterias anaerobias, 1101
H. pylori, 1042
mecanismo, 931c, 934
prevalencia, 941c, 944
tétanos, 986
vaginosis bacteriana, 873c, 875
Mevalonatocinasa, deficiencia, 2215
Mexiletina
arritmias, 1480c, 1498
dolor, 95, 2672
dosis, 1480c
efectos secundarios, 1480c, 2682c
farmacología, 1480c
hiperpotasemia, parálisis periódica, 462e-18
metabolismo, 34c
miotonía, 462e-11
neuropatía, 2682c
paramiotonía congénita, 462e-18
Meyer, asa, 199
Mezlocilina, 166e-3, 835
MFC (concentración fungicida mínima), 150e-9
MGMT, 600
MGUS. *Véase* Gammapatía monoclonal de importancia incierta (MGUS)
MHC (complejo mayor de histocompatibilidad). *Véase* Antígeno leucocítico humano (HLA), complejo
MHC, clase-restringida linfocito T, 372e-18, 373e-3, 373e-4
MHC-complejo péptido, 373e-3
MI. *Véase* Infarto del miocardio (MI)
Mialgia, 462e-2, 462e-4c
Miasis, 2746-2747
furuncular, 2746
Miasma, 761
Miastenia grave, **2701**
APS-2, 2346c, 2347c
asociación de gen con HLA, 373e-8c
autoanticuerpos, 372e-24c, 377e-4, 2701
comparada con botulismo, 989
diagnóstico, 2702-2703, 2702c, 2703c, 2704c
diferencial, 2702-2703
enfermedades relacionadas, 2703-2704, 2704c
fármaco, 462e-20
fármacos que no deben usarse, 2706, 2706c
fisiopatología, 2701, 2701f
manifestaciones clínicas, 157, 2701-2702
debilidad, 156, 157, 2701-2702
diplopía, 208
disfagia, 257
disnea, 47e-2
nistagmo, 210
ocular, 2701-2702
ptosis, 41e-1v, 207
pénfigo, 371
prevalencia, 2701
reflejo, 154
respuesta muscular a la estimulación nerviosa repetitiva, 442e-6
síndromes congénitos, 2702, 2703c
timoma, 123e-2, 2348
tratamiento, **2704**
algoritmo, 2704f
inmunodepresores, 2705
IVIg, 2705-2706
plasmaféresis, 2705
timectomía, 123e-2, 2704
valoración de respuesta, 2706, 2706f
valores de la función pulmonar, 306e-5, 306e-5f
Miasténicos congénitos, síndromes (CMS), 2702, 2703c
Mibefradil, 328
MIC (concentración inhibidora mínima), 150e-9, 935
mic-2, gen, 119e-4
MICA, gen, 1240c, 1241
MIC-A5.1, alelo, 2346
Micafungina, 233, 1331, 1344c, 1352c
Micelas, 1935, 2076
Micetoma, 228, 308e-17f, 1090
Micobacterias no tuberculosas (NTM)
bronquiectasia, 1128, 1694, 1696. *Véase también* Bronquiectasias
complejo de *M. avium*. *Véase Mycobacterium avium complex* (MAC), infecciones
consideraciones globales, 1128-1129, 1132
diagnóstico, 205e-7-205e-8, 1130-1131, 1131f
enfermedad
diseminada, 1129-1130
pulmonar, 1130
epidemiología, 205e-7, 1128-1129
infecciones, **1128**
linfadenopatía, 1130
M. marinum. *Véase Mycobacterium marinum*, infecciones
niños, 1130
patobiología, 1129, 1129f
piel y tejidos blandos, 1130
prevención, 1131
pronóstico, 1132
tratamiento, 205e-3-205e-4, 205e-8, 1131-1132
Micofenolato mofetilo/sodio
acción, 1829c
efectos secundarios, 269, 1829c, 1831, 2071, 2130c
esclerosis sistémica, 2164
fotoalérgica, 390
inmunodepresor
trasplante hepático, 2071
trasplante renal, 1828, 1829c
interacciones farmacológicas, 2130c
miastenia grave, 2705
miopatías inflamatorias, 2201-2202
nefritis lúpica, 1838
neumopatías intersticiales, 1711, 1712
neuromielitis óptica, 2673
pénfigo vulgar, 371
penfigoide
ampolloso, 372
de las mucosas, 374
síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos, 382
SLE, 2130c, 2132
Miconazol, 349, 873c, 875
Micosis fungoide (linfoma cutáneo de linfocitos T)
frotis de sangre periférica, 81e-10f
manifestaciones
clínicas, 501f, 707
cutáneas, 76e-5f, 353, 353c, 354, 357c, 707
tratamiento, 102e-5c, 103e-20, 391, 707
Micóticas, infecciones, **1329**. *Véanse también enfermedades específicas*
artritis, 836
cáncer, 491
choque séptico, 781, 1752c
clasificación, 1329
como causa de fiebre de origen desconocido, 137c
diagnóstico, 1330
endémicas, 1329, 1329c
epidemiología, 1329
medidas de control de infecciones, 917
miocarditis, 1561
mucocutáneas, 1357-1358, 1358c
oportunistas, 1329, 1329c, 1355-1357
quemaduras, 166e-1, 166e-3
receptor de trasplante
después de HSCT, 920-921, 920c
después de trasplante de órgano sólido, 139e-4, 139e-4c, 926, 927, 1830-1831, 2072-2073
terminología, 1329
tratamiento, resumen, 1330-1332. *Véanse también fármacos específicos*
Micotoxinas, carcinoma hepatocelular, 544, 545c
Microalbuminuria
definición, 1834c
enfermedad glomerular, 1834c
hipertensión, 1616
infección por VIH, 1258
nefropatía
crónica, 1813
diabética, 1844, 2425, 2425f
Microangiopatía trombótica renal, **1863**
drepanocitosis, 1865-1866. *Véase también* Drepanocitosis
esclerosis sistémica, 1864-1865. *Véase también* Esclerosis sistémica (esclerodermia)
fisiopatología, 1863
púrpura trombocitopénica trombótica. *Véase* Púrpura trombocitopénica trombótica (TTP)
relacionada con
fármacos, 1864
radiación, 1864
trasplante de células madre hematopoyéticas, 1864, 1864c
VIH, 1864
síndrome
HELLP, 1865
hemolítico-urémico. *Véase* Hemolítico-urémico, síndrome (HUS)
por anticuerpos antifosfolípidos, 1865
Microbiología clínica, laboratorio, 150e-1. *Véanse también* Infecciosas, enfermedades, diagnóstico de laboratorio; Virus, identificación en laboratorio
Microbioma. *Véase también* Microbioma humano
análisis, 145e-1, 145e-4
definición, 86e-1, 425
valoración de enfermedades infecciosas, 761
Microbioma humano, **86e-1**
análisis
coocurrencia, 86e-5
enterotipos, 86e-5-86e-6
arqueobacterias, 86e-4
bacteria, 86e-2-86e-3, 1094-1095, 1095c
definición, 86e-1c, 425
dinámica viral, 86e-4
diversidad
alfa, 86e-4-86e-5
beta, 86e-4
efectos en la biología del hospedador, 86e-9-86e-10
enfermedad neurológica, 444e-6-444e-7
estabilidad, 86e-6-86e-7
estados de enfermedad, 86e-7-86e-9, 425
estudios
de investigación, 86e-9-86e-11
independientes de cultivos, 86e-2-86e-4, 86e-3c
eucariotas, 86e-4
metabolismo xenobiótico, 86e-9
redundancia funcional, 86e-6, 86e-6f
resiliencia, 86e-7
terminología relacionada, 86e-1c
variación interpersonal, 86e-6f
Microbiómicas, 6
Microbiota, 86e-1, 86e-1c
intestinal
diabetes y, 86e-8-86e-9
función
cerebral y, 86e-7-86e-8
inmunitaria y, 86e-8
IBD, 1948f, 1949
masa ósea y, 86e-7
obesidad y, 86e-8
sistema cardiovascular y, 86e-7
trasplante fecal, 86e-10, 860, 860c
Microcitosis, 393, 398

Microdominios de membrana lipídica (balsas lipídicas), 372e-19
Microfilaria, 245e-1, 245e-6c
β_2-Microglobulina
  amiloidosis, 719, 720c, 724
  mieloma múltiple, 715-716, 716c
  valoración de laboratorio, 406, 2758c
Microinmunofluorescencia, prueba, 1171
Micromatrices multigénicas, tecnología
  carcinoma primario de origen desconocido, 120e-3
  definición, 769c
  diagnóstico de enfermedad infecciosa, 769c
  expresión génica en el cáncer, 101e-7, 101e-8f
Micronúcleos, exposición, 263e-7
Microorganismos anaerobios mixtos, infecciones, **1094**
  acercamiento al paciente, 1096-1097
  características clínicas
    bacteriemia, 1100
    boca, cabeza y cuello, 1097, 1102
    endocarditis y pericarditis, 1100
    heridas por mordeduras de humanos, 167e-2
    heridas por mordeduras de perros, 167e-1
    heridas por quemaduras, 166e-1
    intraabdominales, 1099, 1102
    óseas y articulares, 1099-1100
    pélvicas, 1099
    piel y tejidos blandos, 1099
    pleuropulmonares, 1098-1099, 1098f
    relacionadas con clostridios, 990-991, 991c
    SNC, 1098
  definiciones, 1094
  diagnóstico, 150e-5c, 1100
  epidemiología, 1097
  etiología, 1095-1096
  medidas de sostén, 1102
  patogenia, 1096
  tratamiento, 1101-1102, 1101c
MicroRNA (miRNA)
  AML, 681
  cáncer, 101e-7
  células madre, 455
  envejecimiento, 94e-3
  inactivan la expresión génica, 102e-8
  virus, 214e-6
Microsatelital, inestabilidad, 101e-1f, 101e-5
Microscopia
  con auramina fluorescente, 245e-1
  confocal de láser por fluorescencia (CFM), 1668
Microsporidios/microsporidiosis, **1408**
  ciclo de vida, 245e-4c, 1408, 1408f
  diagnóstico, 245e-1, 245e-4c, 245e-5c, 245e-6c, 1408
  epidemiología, 245e-4c
  infección por VIH, 1257, 1408
  manifestaciones clínicas, 1408
  tratamiento, 1408
Microtúbulos, 103e-14
MIDAS (*Migraine Disability Assessment Score*), 2590, 2591f
Midazolam
  delirio, 64c, 65
  disnea, 62c
  dosis en enfermedad hepática, 37
  estado epiléptico, 2558f
  exposición al agente neurotóxico, 262e-7
  interacciones farmacológicas, 246e-3c
  picaduras de escorpión, 2748
  sedación, 35
  sobredosis e intoxicación, 473e-10c
Middleton, maniobra, 411
Midodrina
  ascitis, 288
  efectos secundarios, 2644
  hipotensión, 1824
    ortostática, 146, 2644
  síndrome
    hepatorrenal, 1809-1810
    taquicardia ortostática postural, 1477
Midriasis, 196
Miectomía quirúrgica, 1569
Mielina
  defectos, 444e-3f, 444e-5-444e-6, 444e-5f
  estructura, 444e-4, 444e-4f
  proteína básica (MBP), 372e-24c, 444e-4f
Mielinólisis protuberancial central, 301, 1782, 1782f
Mielitis. *Véase* Mielopatía, inflamatoria e inmunitaria (mielitis)
Mieloblastos, 414f, 415
Mielocitos, 414f, 415
Mielodisplasia, 415, **669**
  clasificación, 669-670, 669c
  consideraciones genéticas, 670
  diagnóstico, 668f, 670-671
    diferencial, 628
  epidemiología, 670
  etiología, 670
  fisiopatología, 670
  hemoglobinopatía, 639
  manifestaciones clínicas, 670
  pronóstico, 671, 671c
  segundo cáncer, 623
  tratamiento, 102e-8, 139e-6, 671
Mielodisplásicos, síndromes (MDS). *Véase* Mielodisplasia
Mielofibrosis primaria, **674**
  complicaciones, 675
  consideraciones genéticas, 672, 674-675
  diagnóstico, 675
    estudio de médula ósea, 81e-5f, 397f, 675f
    frotis de sangre periférica, 81e-5f, 395f, 675f
  enfermedades relacionadas, 674c
  esplenomegalia, 411
  manifestaciones
    clínicas, 675
    cutáneas, 369
  pronóstico, 675-676, 676c
  tratamiento, 102e-5c, 676
Mielofibrosis secundaria, 671-672
Mielografía, 440e-2, 440e-9-440e-10
  por tomografía computarizada, 440e-2, 440e-9-440e-10
Mieloide/eritroide, cociente, 397
Mieloides malignas, 135e-4
  clasificación, 135e-4, 135e-4c
  leucemia
    crónica neutrófila, 135e-5-135e-6, 135e-6c, 672
    mieloide crónica atípica, 135e-5-135e-6, 135e-5c
    mielomonocítica crónica, 102e-3, 135e-5c, 135e-6, 669
    mielomonocítica juvenil (JMML), 135e-6
  MDS/MPN, inclasificable, 135e-6
  MDS/MPN, superposición, 135e-6
  neoplasia mieloproliferativa inclasificable, 135e-6-135e-7
  síndromes mielodisplásicos. *Véase* Mielodisplasia
  trastorno mieloproliferativo transitorio (TMD), 135e-7
Mieloma
  cadenas ligeras, 1804, 1805, 1859
  esclerótico, 614, 618-619
Mieloma múltiple, **712**
  biopsia renal, 62e-7f
  cambios epigenéticos, 102e-7
  componente M, 715
  consideraciones
    genéticas, 101e-2c, 712, 716
    globales, 713
  diagnóstico, 81e-11f, 712f, 713f, 714-715, 715c, 2494
  enfermedad de Von Willebrand, 731
  epidemiología, 712-713
  estadificación, 715-716, 716c
  etiología, 712
  inmunología, 698f
  latente, 715c
  manifestaciones clínicas, 713-714
    amiloidosis, 721
    cardiaco, 271e-6f, 271e-6v
    crioglobulinémica, 386e-5f
    dolor en lesiones óseas, 102e-11, 119e-4, 713, 714f, 717
    eritropoyetina, 398
    hipercalcemia, 610, 714
    hipogammaglobulinemia, 486c, 492, 714
    infecciones, 76e-12f, 484c, 486c, 713-714
    neuropatía, 2685-2686, 2699-2700
    proteinuria, 293
    renal
      lesión tubular, 714
      nefropatía por cilindros de cadenas ligeras, 62e-7f, 1805, 1859, 1859f
      nefropatía por medio de contraste, 1803, 1806c
    síndromes paraneoplásicos, 610, 618-619
  marcadores tumorales, 473c
  no secretor, 715c
  patogenia, 102e-11, 713, 713f
  pronóstico, 715-716, 716c
  segunda neoplasia maligna en cáncer de mama, 529
  tratamiento
    bortezomib, 102e-5c, 102e-6, 716-717
    carfilzomib, 102e-5c
    cuidados de sostén, 717
    denosumab, 102e-11
    enfermedad, 717
    HSCT, 139e-5c, 139e-6, 717
    lenalidomida, 716-717
    quimioterapia, 716-717
    talidomida, 716-717
Mielopatía
  compresiva. *Véase* Médula espinal, compresión en comparación con no compresiva, 2653
  crónica, **2657**
    esclerosis lateral primaria, 2636, 2659
    esclerosis múltiple, 2659
    espondilótica, 2657
    hipocúprica, 2659
    malformaciones vasculares de médula y duramadre, 2657, 2658f
    paraplejía espástica familiar. *Véase* Paraplejía espástica familiar (FSP)
    relacionada con el HTLV-1, 163, 225e-5, 697, 707, 2657-2658
    síndrome de fijación de la médula, 118, 2659
    siringomielia, 2658, 2658f
    suprarrenomieloneuropatía, 2659
    tabes dorsal, 1136, 2659
    tóxica, 2659
  espondilítica, 2657
  hipocúprica, 2658f
  infarto de la médula, 441e-25f, 2656-2657
  infección por VIH, 1266-1267
  inflamatoria e inmunitaria (mielitis), **2656**
    esclerosis múltiple, 2656. *Véase también* Esclerosis múltiple (MS)
    infección, 1212, 2656
    infecciosa aguda, 441e-25f, 2656-2657
    neuromielitis óptica, 2656, 2673
    paraneoplásico, 616
    trastornos de mecanismos inmunitarios sistémicos, 2656
  lesiones con electricidad de alto voltaje, 2657
  necrosante
    paraneoplásica, 614c
    subaguda, síndromes paraneoplásicos, 614c
  no compresiva transversa aguda, 2655, 2655c
  paraneoplásico, 618, 2659
  quimioterapia inducida, 607c
  radioterapia, 622
  trastornos de la marcha, 162c
  valoración, 2655c
Mieloperoxidasa, 372e-24c, 416
  deficiencia, 419, 420c
Mieloproliferativa, enfermedad, **672**
    clasificación, 672, 672c
    esplenomegalia, 411
    evolución a AML, 678
    inhibidores de la cinasa Janus, 102e-3
    úlceras cutáneas, 369
Mieloproliferativo, trastorno transitorio (TMD), 135e-7

Mielosupresión, quimioterapia, 103e-23-103e-25, 103e-24c. *Véase también* Neutropenia
Mifepristona
  anticoncepción después del coito, 2391
  efectos secundarios, 2273
  síndrome de Cushing, 2273
MIG (monocina inducida por IFN-γ), 372e-12c
Miglitol, 2414c
Migraine Disability Assessment Score (MIDAS), 2590, 2591f
Migraña, **2586**
  acefálgica, 2560, 2589
  clasificación, 2587c
  comparada con apoplejía, 2560
  conductopatías, 444e-2c
  consideraciones genéticas, 444e-2c, 2589
  crónica, 2589
  desencadenantes, 2586
  diagnóstico, 2589, 2590c
  embarazo, 49
  fatiga, 152
  fenómeno de Raynaud, 1649
  hemipléjica familiar, 2589
  imágenes, 441e-43f, 2589, 2589f, 2590f
  manifestaciones
    clínicas, 2588c, 2589
    oculares, 204
  patogenia, 89, 2586, 2588-2589, 2588f
  prevalencia, 107c, 2586
  prevención, 2593, 2593c, 2594c
  síntomas autonómicos, 107
  trastornos gustativos, 215
  tratamiento, **2590**
    agonistas 5-HT1, 2590-2591, 2592c
    antagonistas de dopamina, 2591-2592, 2592c
    combinación de fármacos, 2592-2593
    crisis agudas, 2590, 2592c, 2593c
    no farmacológica, 2590
    NSAID, 2590, 2592c
    opioides, 2592c, 2593
    valoración de la incapacidad, 2590, 2591f
  vértigo, 148
  vestibular, 150
  vómito cíclico, 259
Mikulicz, enfermedad, 391e-1. *Véase también* IgG4, enfermedad relacionada con (IgG4-RD)
Miliaria, 479e-1
Millard-Gubler, síndrome, 209
Miller Fisher, síndrome, 989, 2695, 2696c, 2698c. *Véase también* Guillain-Barré, síndrome (GBS)
Miller, pulmón, 1681c
Milnacipran, 2240, 2240c
Milrinona, 1509-1510, 1510c, 1763
Milroy, enfermedad (linfedema congénito), 1653
Miltefosina
  acción, 246e-10-246e-11
  efectos secundarios, 246e-5c, 1391
  farmacología, 246e-10-246e-11
  infección por amiba de vida libre, 1367, 1368
  leishmaniosis, 1391
    cutánea, 1393
Milwaukee, hombro, 2236
Mimetismo
  molecular, 377e-1, 444e-6-444e-7
  vascular, 102e-13
Mineral(es), **96e-9**. *Véanse también minerales específicos*
  absorción, 1933
  complementación parenteral, 98e-5c
  deficiencias, 96e-9c
  depósitos corporales, 96e-1
  fórmulas de apoyo nutricional especializado, 98e-5
  nivel superior de consumo tolerable, 96e-9c
  rangos de referencia, 2766c
  recomendaciones dietéticas y consumos, 95e-3c
  tóxicos, 96e-9c
  traza. *Véase* Mineral(es)
  valorar el estado nutricional, 462
Mineralocorticoide(s)
  insuficiencia suprarrenal, 2326
  resistencia, 297
  síntesis, 2309f, 2311, 2311f
Mineralocorticoides
  exceso, **2318**
    diagnóstico, 2319, 2320f
      diferencial, 2319, 2320f
    epidemiología, 2318
    etiología, 2318-2319, 2318c, 2320c
    fisiopatología, 64e-8, 64e-8f
    manifestaciones clínicas, 2319
    tratamiento, 2319-2320, 2320f
  receptores, 297, 306, 310
  síndrome de exceso aparente (SAME; 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, deficiencia)
    consideraciones genéticas, 306, 1620c, 2318c, 2319
    diagnóstico, 307
    manifestaciones clínicas, 306, 1620c, 2319
    patogenia, 1621, 1621f
    tratamiento, 307
Mini Nutritional Assessment, 81, 276
Miniexamen Cognitivo (MMSE)
  exploración neurológica, 2537
  valoración
    delirio, 64, 168
    demencia, 173
Minitrasplante, 103e-20, 636, 703
Minociclina
  acción, 930, 931c, 943
  acné
    rosáceo, 352
    vulgar, 352
  actinomicosis, 1091c
  efectos secundarios, 943
    cutáneos, 379
    fiebre, 138
    hiperpigmentación, 360, 361
    hipersensibilidad, 382. *Véase también* Hipersensibilidad inducida por fármacos, síndrome (DIHS)
    lesiones de la boca, 240c
    vasculitis, 363, 2218c
  enfermedad de Whipple, 1093
  indicaciones, 940c, 943
  infecciones estafilocócicas en piel y tejidos blandos, 962c
  infecciones por
    Legionella, 1020c
    MRSA, 345, 962c
    Nocardia, 1087
  lepra, 1126, 1127
  osteomielitis, 841c
  resistencia, 931c, 940c
  sarcoidosis, 2211
Minoxidil
  alopecia androgénica, 355c
  desarrollo, 43
  efectos secundarios, 253c, 332, 380, 1625
  hipertensión, 1624c
Mioadenilato desaminasa, deficiencia, 431e-3c, 431e-6, 462e-15
Miocardio
  demanda de oxígeno, 1578-1579
  potencial regenerativo, 265e-12
  rotura, 289e-3, 1762
Miocardiocitos, 90e-2, 265e-5, 265e-5f
Miocardiopatía arritmógena del ventrículo derecho (ARVC)
  arritmias ventriculares, 1493f, 1495, 1495c
  características clínicas, 1564
  consideraciones genéticas, 1555c
  diagnóstico, 1564, 1564f
Miocardiopatía dilatada, **1556**
  causas metabólicas, 1558c, 1563-1564
  consideraciones genéticas, 436c, 1498, 1554, 1555c
  diagnóstico, 1554c, 1559-1560, 1559f
  ecocardiografía, 1557f
  evolución natural, 1439
  familiar, 1555c, 1564-1565, 1564f
  fisiopatología, 372e-24c, 1556-1557, 1559f
  hemocromatosis, 1564, 1564f
  idiopática, 1565
  imagen torácica, 47e-4
  infección por VIH, 1560
  insuficiencia cardiaca, 1501. *Véase* Insuficiencia cardiaca (HF)
  manifestaciones clínicas, 1554c
  miocarditis. *Véase* Miocarditis
  nefropatía crónica, 1817
  patología, 1557f
  relacionada con
    alcohol, 1562
    quimioterapia, 1562-1563
  Takotsubo (relacionada con el esfuerzo), 97, 1565
  taquicardia ventricular, 1495
  tóxica, 1562-1563
Miocardiopatía hipertrófica, **1568**
  apical, 1569
  consideraciones genéticas, 436c, 437, 1555c, 1568
  diagnóstico, 1569
    CMR, 270e-21, 270e-21f, 271e-7f, 271e-7v
    ECG, 269e-10f, 1569
    ecocardiografía, 271e-6f, 271e-6v, 1568, 1568f
    valoración inicial, 1554c
  diagnóstico diferencial, 433e-5
  enfermedad de Fabry, 432e-1
  epidemiología, 1568
  evolución natural, 1439
  fisiopatología, 1568-1569
  incidencia, 1498
  insuficiencia mitral, 1543
  intervenciones tempranas, 449c, 450
  manifestaciones clínicas, 1554c, 1569
    disnea, 47e-4
    ruidos/soplos cardiacos, 51e-2f, 51e-3, 51e-7, 1448, 1450
    síncope. *Véase* Síncope, cardiaco
    taquicardia ventricular, 1495c
  muerte súbita, 1498, 1569-1570, 1570c, 1767
  patología, 1568f, 1569f
  pronóstico, 1570
  prueba genética, 450c
  taquicardia ventricular, 1498
  tratamiento, 1498, 1569-1570, 1570f
Miocardiopatía restrictiva
  amiloidosis, 1566-1567, 1566f, 1567f
  consideraciones genéticas, 1555c
  diagnóstico, 1554c, 1566f, 1573c
    diferencial, 1462, 1463c, 1573c, 1576
  endomiocárdica, 1567-1568
  esclerosis sistémica, 1567
  etiología, 1565c, 1566
  fibrótica, 1567
  inducida por fármacos, 1567
  manifestaciones clínicas, 1554c, 1573c
  patogenia, 1566
  relacionada con radiación, 1567
  superpuesta a otras miocardiopatías, 1565c
  trastornos metabólicos, 1565-1566
Miocardiopatías, **1553**
  artritis reumatoide, 2138
  asociadas a VIH, 1255, 1560
  características clínicas, 1553, 1554c
  choque cardiógeno. *Véase* Choque cardiógeno
  clasificación, 1553, 1554c
  consideraciones genéticas, 1553-1556, 1555c, 1556f
  definición, 1553
  dilatada. *Véase* Miocardiopatía dilatada
  disnea, 47e-2
  enfermedad de Chagas, 1395, 1396
  factores de riesgo en paro cardiaco, 1767
  hipertrófica. *Véase* Miocardiopatía hipertrófica
  idiopática, 1565
  isquémica, 1580
  países con ingresos medios y bajos, 15-16
  periparto, 47, 1562
  relacionada con la radiación, 1567
  restrictiva. *Véase* Miocardiopatía restrictiva
  síncope. *Véase* Síncope, cardiaco
  sobrecarga de hierro, 270e-21, 270e-27v

Miocardiopatías (*Cont.*)
superposición de tipos, 1558c, 1565-1566
Takotsubo (relacionada con el estrés), 97, 289e-3, 1565
taquicardia ventricular, 1495, 1495c, 1498
trastornos metabólicos, 1565-1566
valoración inicial, 1554c
Miocarditis, **1557**
bacterianas, 1561
borreliosis, 1147
células gigantes, 1561-1562
choque cardiógeno, 1762. *Véase también* Choque cardiógeno
CMR, 270e-15, 270e-15f
dermatomiositis, 1562
difteria, 979
disfunción del nódulo SA, 1467, 1467c
eosinofílica, 1561, 1562
espiroquetas, 1561
fisiopatología, 372e-24c
granulomatosa, 1561
gripe, 1212
hipersensibilidad, 1562
infección por VIH, 1560
micótica, 1561
miocardiopatía dilatada, 1558c. *Véase también* Miocardiopatía dilatada
parasitaria, 1560-1561
rickettsias, 1561
sarcoidosis, 1561, 1562
viral
aguda, 1558, 1762
crónica, 1558
diagnóstico, 1558-1560, 1559f
fisiopatología, 1557-1558
manifestaciones clínicas, 1558
tratamiento, 1560
virus, 1558
Miocimia, 462e-3, 2649, 2664
Miocitos, 265e-5
Mioclono, **2623**
báltico (enfermedad de Unverricht-Lundborg), 451e-3c, 451e-4c
enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, 453e-4
manifestaciones clínicas, 2619c, 2623
poshipóxica, 1782
tratamiento, 2623
Miofascitis, 2198-2199
eosinofílica, 2198
Miofosforilasa, deficiencia (*V*) (enfermedad de McArdle; Glucogenosis tipo V), 433e-2c, 433e-4, 462e-14
Mioglobina, 625, 625c, 1804, 2762c
Mioglobinuria, 462e-15, 1212
Mionecrosis
bacteria anaerobia, 1099
clostridios. *Véase* Gangrena gaseosa (mionecrosis clostridial)
etiología, 828c
fascitis necrosante, 831
sinérgica anaerobia, 831
Miopatía(s)
alcohólica, 2725
cáncer de pulmón, 511
caquéctica, 1784
centronuclear (miotubular), 462e-12, 462e-14
congénita, 462e-12, 462e-14
debilidad, 155-156, 2197-2199
diabetes mellitus, 462e-19
diagnóstico, 462e-1f, 462e-2f, 462e-4-462e-5
distal, 462e-12, 462e-13c
enfermedades sistémicas críticas, 462e-19, 1784
farmacoinducidas, 462e-19-462e-20, 462e-20c, 2199, 2218c, 2447-2448
filamento grueso, 1784
hereditaria, 462e-5, 462e-5c. *Véase también* Distrofia muscular
por cuerpos de inclusión, 2195-2196
infección por VIH, 1266-1267
inflamatoria. *Véase* Miopatías inflamatorias
manifestaciones clínicas, 462e-1-462e-4, 462e-2c, 462e-3c
miofibrilares, 462e-12, 462e-13c
miotónica proximal (PROMM), 462e-3, 462e-9, 462e-10
mitocondrial. *Véase* Miopatía(s) mitocondrial(es)
necrosante aguda, 614c, 619, 1784
nemalínica, 462e-12
progresiva, 436e-6f
glucogenosis tipo IIIa, 436e-6f
trastornos
hipofisarios, 462e-19
marcha, 163
paratiroideos, 462e-19
tiroideos, 462e-18
Miopatía(s) mitocondrial(es), **462e-15**
inducidas por fármacos, 462e-20
oftalmoplejía externa progresiva. *Véase* Oftalmoplejía, externa progresiva
patogenia, 462e-15
síndrome de Kearns-Sayre. *Véase* Kearns-Sayre, síndrome (KSS)
síndromes de miopatía pura, 462e-16
síndromes musculoesquelético-SNC
MELAS. *Véase* MELAS (encefalomiopatía mitocondrial, acidosis láctica y episodios similares a apoplejía), síndrome
MERRF. *Véase* MERRF (epilepsia mioclónica y fibras musculares estriadas rasgadas), síndrome
Miopatías inflamatorias. *Véanse también* Dermatomiositis; Miositis por cuerpos de inclusión; Polimiositis
autoanticuerpos, 2196
consideraciones globales, 2197
diagnóstico, 2199-2200, 2199c
diferencial, 2195c, 2197-2199
inducidas por fármacos, 462e-20, 2197, 2199
manifestaciones clínicas, 2194-2195, 2195c
patogenia, 2196-2197, 2197f, 2198f
pronóstico, 2202
síndrome superpuesto, 2196
tratamiento, 2200-2202
tumores relacionados con, 2196
Miopericarditis, vacuna vaccinia, 261e-7
Miopía, 195
Mioquimia facial, 2649, 2664
Miosina
cadena ligera, 265e-4
contracción cardiaca, 265e-5, 265e-5f
defectos, 1556f
fiebre reumática, 372e-24c
Miosis, 473e-3, 1774
Miositis
autoinmunitaria necrosante, 2198
estreptocócica, 831, 968
etiología, 828c, 831
manifestaciones clínicas, 831
osificante, 426e-7c, 426e-8
progresiva, 426e-7, 426e-7c
SLE, 2127
tratamiento, 832-833
triquinelosis, 1410
Miositis por cuerpos de inclusión, **2194**
diagnóstico, 2199-2200, 2199c, 2201f
diferencial, 2197-2199
factores no inmunitarios, 2197
familiar/hereditaria, 2195-2196
infecciones virales y, 2197
inflamatoria, 2195
inmunopatología, 2196, 2198f
manifestaciones clínicas, 462e-1, 2194-2196, 2195c
pronóstico, 2202
tratamiento, 2200-2202
Miotonía
agravada por potasio, 462e-17-462e-18
canalopatías, 444e-2c
condiciones, 462e-3
congénita, 444e-2c
definición, 462e-3
diagnóstico, 462e-4, 462e-4c
distrofia muscular, 462e-10
trastornos de los conductos del cloruro, 462e-18
Miotubular (centronuclear), miopatía, 462e-12, 462e-14
MIP-1α (proteína inflamatoria de macrófagos-1α), 372e-12c, 1241
MIP-1β (proteína inflamatoria de macrófago-1β), 372e-12c
Mipomersen, 2448c, 2449
Mirada
estabilización, reflejo, 195
trastornos
esclerosis múltiple, 2663
horizontal, 209-210, 210f
supranuclear, 209
vertical, 210
Miringoplastia, 230
Miringotomía, 230
Mirizzi, síndrome, 2081
miRNA. *Véase* MicroRNA (miRNA)
Mirtazapina
depresión, 63-64, 2710c, 2717
efectos secundarios, 2392, 2710c, 2717
insomnio, 65
leucoencefalopatía multifocal progresiva, 900
pérdida involuntaria de peso, 276
Misonidazol, 2687c
Misoprostol, 49, 1920c, 1921, 1924c
MITF, 359, 386, 431c, 494
Mitiglinida, 2413, 2414c
Mitocondria, 85e-1
apoptosis, 372e-26f, 444e-5f, 444e-9
defectos genéticos, 1555c
disfunción, enfermedad neurodegenerativa, 444e-9
funciones, 85e-1, 85e-1c
producción de energía, 462e-15
Mitomicina C
cáncer de vejiga, 576
carcinoma hepatocelular, 550
efectos secundarios, 621, 729, 1796, 1797, 1864
Mitosis, 427
Mitotano
efectos secundarios, 2273, 2323
quimioterapia, 103e-16
síndrome
de ACTH ectópica, 611-612
de Cushing, 2273, 2318
tumoraciones suprarrenales, 2322-2323
Mitoxantrona
acción, 103e-13, 2670
AML, 683
cáncer prostático, 586
efectos secundarios, 103e-10c, 103e-13, 2670
esclerosis múltiple, 2669c, 2670
fármacos que interactúan, 103e-10c
Mittelschmerz, 338, 2379
Mivazerol, 54
Mixedema
derrame pericárdico, 1575
edema, 253
etiología, 1651
hipotermia, 478e-3
manifestaciones clínicas, 2291
pretibial, 76e-16f, 1654
Mixofibrosarcoma, 119e-1
Mixoma, **289e-1**
CMR, 270e-24, 289e-2f
comparada con estenosis mitral, 1541
disnea, 47e-3
ecocardiografía, 289e-1, 289e-1f
epidemiología, 289e-1
manifestaciones clínicas, 289e-1
palpitaciones, 254
patología, 289e-1
signos cutáneos, 359
síncope. *Véase* Síncope, cardiaco
soplo, ruidos cardiacos, 51e-6, 289e-1
tratamiento, 289e-2
Miyoshi, miopatía, 462e-12, 462e-13c
MK3475, 521
MLD (leucodistrofia metacromática), 91e-2-91e-3, 432e-4c, 2608
MLH1, mutaciones del gen, 101e-6c, 102e-7, 592, 596
MLH6, mutaciones del gen, 592

MLL (leucemia de líneas celulares mixtas), traslocaciones, 643
MLL, mutaciones del gen, 699
MM12, mutaciones del gen, 1703
MMP. *Véase* Metaloproteinasas de matriz (MMP)
MMR. *Véase* Sarampión-parotiditis-rubeola, vacuna (MMR)
MMSE. *Véase* Miniexamen Cognitivo (MMSE)
MN1, expresión excesiva, 680, 680c
MNSsU, sistema de grupos sanguíneos, 138e-1c, 138e-2
Mocasines boca de algodón, mordedura, 2736c. *Véase también* Serpientes, mordeduras
Modafinilo
  depresión, 63
  fatiga, 63, 153, 2672
  narcolepsia, 188c, 190
  somnolencia inducida por opiáceos, 61
  trastorno por cambio de turno laboral, 194
Model for End-Stage Liver Disease (MELD), puntuación, 1995, 1996, 2069, 2069c
"Modelado de sodio", en diálisis, 1822
Modelo de proceso dual, 18
Modelos
  de predicción, 23-24, 24c
  estadísticos multivariados, 3
Modificaciones del estilo de vida
  diabetes mellitus, 82
  GERD, 1908
  hipertensión, 1622-1623, 1622c
  NAFLD, 2056-2057
  obesidad, 2394
  prevención de aterosclerosis, 291e-8c, 291e-9
  síndrome metabólico, 2452-2453
Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), ecuación, 480e-4, 480e-4f, 1813c
Moduladores
  AR selectivos, 2371
  selectivos de la respuesta a estrógenos (SERM)
    acción, 102e-4f, 102e-7, 2499
    tratamiento/prevención de osteoporosis, 2498-2499
MODY (diabetes juvenil de inicio en la madurez), 431c, 441c, 2400, 2406
Moffett, posición, 216
MOG (glucoproteína de mielina de oligodendrocitos), 372e-24c, 444e-4f
Mogamulizumab, 225e-5
Mohos, 1329
Mohs, cirugía micrográfica, 501-502
Mokola, virus, 1304
Mola
  atípica, 493
  hidatiforme, 124e-5, 372e-8c, 439. *Véase también* Gestacional trofoblástica, enfermedad
Molares en mora, 236, 1137
Molécula de adhesión
  células vasculares 1 (VCAM-1), 89e-1, 1242, 2150
  intercelular 1 (ICAM-1), 1242, 2170
Molécula-1 de lesión renal (KIM-1), 1808
Moléculas
  coestimuladoras, 372e-1, 372e-19
  de reconocimiento de patrón (colectinas), 145e-5
Molibdeno
  deficiencia, 96e-9c, 96e-10, 533
  funciones, 96e-10
  nivel superior de consumo tolerable, 96e-9c
  nutrición parenteral, 98e-6c
  recomendaciones dietéticas, 95e-3c
  toxicidad, 96e-9c, 263e-3c
Molindrona, 2722c
Mollaret, meningitis, 909c, 1179
Molly (MDMA), 168, 301, 469e-3
Molusco contagioso, **220e-1**
  diagnóstico, 220e-1
  epidemiología, 220e-1, 220e-1c
  infección por VIH, 220e-1, 1263
  infecciones persistentes, mecanismo, 214e-7
  manifestaciones de la piel, 76e-9f, 220e-1, 220e-1f
  tratamiento, 220e-1
Monge, enfermedad (mal de montaña crónico), 248, 476e-5
Monoaminooxidasa, inhibidores (MAOI)
  acción, 465e-2
  depresión, 2710c, 2717
  efectos secundarios, 1617c, 2392, 2710c, 2717
  interacciones farmacológicas, 246e-4c, 246e-9, 2711c, 2717
  sobredosis e intoxicación, 473e-8c, 473e-13c
  trastorno de angustia (pánico), 2709
Monoaminooxidasa de tipo B (MAO-B), inhibidores, 2615, 2616c
Monobactámicos. *Véase* Aztreonam
Monoblastos, 421
Monocina inducida por IFN-γ (MIG), 372e-12c
Monocito(s), **421**
  diferenciación hematopoyética, 89e-3f
  frotis de sangre periférica, 81e-2, 81e-6f
  infección por VIH, 1238
  trastornos, 419c, 421-422
  tuberculosis, 1107
Monocitosis, 421
5′-Monofosfato de adenosina (AMP cíclico), 125, 125f
Monogénicas, enfermedades. *Véase* Mendelianos, trastornos
Mononeuropatías, 463e-4-463e-5, 463e-5f, 1124, 2691-2692
Monongahela, virus, 1308c
Mononucleosis infecciosa
  CMV, 1191-1192
  complicaciones, 664, 1188
  diagnóstico, 1188, 1188f, 1189, 1189f, 1190c
    diferencial, 1190c, 1403c
  esplenomegalia, 411
  exantema, 127, 128c, 362, 1187, 1187f
  faringitis, 231
  linfadenopatía, 409
  manifestaciones
    bucales, 238c
    clínicas, 128c, 152, 1187-1188, 1187c
  prevención, 1190
  tratamiento, 1189-1190
  viajeros que regresan, 802c
Monooxigenasa del citocromo P450, 33
Monos, mordeduras-lesiones, 167e-1, 167e-3c
Monóxido de carbono
  capacidad de difusión del pulmón (DL_{CO}), 306e-5f, 306e-6, 1710
  intoxicación
    acidosis láctica, 318
    características clínicas, 248, 477e-5
    complicaciones, 1782
    epidemiología, 477e-5
    fisiopatología, 477e-5-477e-6, 639
    hipoxia, 248
    neuropatía óptica, 203
    tratamiento, 477e-6, 1782
Montelukast
  angioedema, 2119
  asma, 1678
  efectos secundarios, 2218c
  rinitis alérgica, 2122, 2123f, 2124
  urticaria, 2119
Moraxella catarrhalis, 150e-2c, 1013, 1014
  infecciones
    diagnóstico, 1013-1014
    epidemiología, 1013
    EPOC, 1013, 1014f
    manifestaciones clínicas, 1013
      hemoptisis, 245
      laringitis, 234
      mastoiditis, 231
      neumonía, 1013
      otitis media, 229-230, 1013
      sinusitis, 226, 1013
    patogenia, 1013
    tratamiento, 230, 1014
Mordeduras, **167e-1**
  acercamiento al paciente, 945c
  epidemiología, 167e-1
  gato. *Véase* Gato(s), mordeduras
  humanas, **167e-2**, 167e-3c, 830
  infecciones, 167e-1-167e-2, 167e-3c
  otros animales, 167e-1-167e-2
  perro. *Véase* Perro(s), mordeduras
  profilaxia
    con antibiótico, 167e-3
    contra rabia y tétanos, 167e-3
  tratamiento, 167e-2-167e-3, 167e-3c, 832c
Morfea, 355, 355c, **376**
Morfemas ligados, 178
Morfina
  crisis dolorosas, 635
  disnea, 47e-4, 62c
  dolor, 60, 91c, 92
  dosis en enfermedad hepática, 37
  edema pulmonar, 1761f, 1763
  efectos secundarios, 1603, 1741, 2640c
  fase terminal, 67
  infarto del miocardio, 1597c, 1603
  liberación, 91c, 94
  tormenta autonómica, 2643
  valoración del tratamiento, 2765c
  ventilación mecánica, 1741
  vías de administración, 92
Morganella, infecciones, 862, 1035
Morgellons, síndrome, 2750-2751
Morquio, síndromes, 432e-2c
Morsa, mordeduras, 167e-1
Mortalidad. *Véase* Muerte
  materna, 51
Morumbi, virus, 1309c
Morvan, síndrome, 617, 619
Mosaicismo, 432, 439
  cromosómico, 439
  gonadal, 433
  somático, 439
Mosaicismo 45,X/46,XY (disgenesia gonadal mixta), 2351c, 2352-2353
Mosca(s)
  de arena
    enfermedad de Carrión, 1083
    enfermedad por virus
      de Punta Toro, 1318
      Toscana, 1318
    fiebre, 152e-5c, 1310c, 1318
    infecciones por *Leishmania*, 1387, 1388c
    pénfigo foliáceo, 371
  de la carne, 2747
  de Nairobi, 2750
  infestación, 2746-2747
  larva, 2747
  picadura, 2749-2750
  tumbu africana, 2747
  verde, 2747
Mosquiteros, tratados con insecticida, 14, 796
Mosquito(s)
  Aedes
    cambio climático y hábitat, 151e-5, 151e-6f
    encefalitis equina oriental, 1316
    fiebre
      amarilla, 1323
      del dengue, 1318-1319, 1322
      del valle Rift, 1322
    filariosis linfática, 1418c
    infección por virus
      de La Crosse, 1315
      del cañón Jamestown, 1315
      del chikungunya, 1313
      Zika, 1314
  Anopheles
    cambio climático, 151e-4
    filariosis linfática, 1418c
    transmisión del paludismo, 1368-1370, 1369f, 1371
  Culex, 1315, 1317, 1418c
  Culiseta, 1316
  encefalitis por arbovirus, 1314-1317
  mordeduras, 2749-2750
  transmisión del paludismo, 1368-1370, 1369f, 1371

Mostaza
de azufre
agente químico de terrorismo, 262e-1
acción, 262e-1-262e-2
características y efectos en la salud, 262e-1c, 262e-2-262e-3, 262e-3f
descontaminación y tratamiento de exposición a, 262e-2c, 262e-3-262e-4
gas, 262e-1c, 506
nitrogenada. *Véase* Mecloretamina (mostaza nitrogenada)
Motilidad gastrointestinal, prueba, 260
Motilina, agonistas, 260c
Motivo de activación de inmunorreceptores basado en tirosina (ITAM), 372e-19, 2115
Motor ocular, par, 2537
Motora, exploración, 2538
Mounier-Kuhn, síndrome, 1695
Movimiento hipercinético, trastornos, **2618**, 2619c
corea. *Véase* Corea(s)
discinesia paroxística, 2624-2625
distonía. *Véase* Distonía
hemibalismo, 2623
inducida por fármacos, 2624
mioclono. *Véase* Mioclono
síndrome de piernas inquietas. *Véase* Piernas inquietas, síndrome
temblor. *Véase* Temblor
tics, 2623
Tourette, síndrome, 2623
Movimiento periódico de la extremidad, trastorno, 192
Movimientos, trastornos
coreas. *Véase* Corea(s)
distonía. *Véase* Distonía
embarazo, 49
enfermedad
de Huntington. *Véase* Huntington, enfermedad
de Parkinson. *Véase* Parkinson, enfermedad (PD)
de Wilson. *Véase* Wilson, enfermedad
fármaco-inducidos, **2624**
hipercinéticos. *Véase* Trastornos hipercinéticos por movimientos
mioclónicos. *Véase* Mioclono
neurodegeneración con acumulación de hierro en cerebro, 2625-2626
piernas inquietas, síndrome. *Véase* Piernas inquietas, síndrome
psicógenos, 2626
síndrome de Tourette, 2623
Movimientos oculares, 41e-1v, 195
"bobbing", 1775
coma, 1774-1775, 1774f
conjugados, 1775, 1774f
"inmersión", 41e-1v, 1774-1775
valoración, 197
de mareos, 149
Moxifloxacina
absceso pulmonar, 815
acción, 931c, 932-933
cervicitis mucopurulenta, 876
efectos secundarios, 943
enfermedad inflamatoria pélvica, 878
indicaciones, 941c, 943
infecciones por
bacterias anaerobias, 1101
Legionella, 1020c
lepra, 1126
neumonía, 953
extrahospitalaria, 767c, 808c
vinculada con la atención de la salud, 812c
neutropenia febril, 103e-23
peste, 1075
resistencia, 931c, 941c, 1101
resistente a múltiples fármacos, TB, 205e-6
sinusitis, 227c
Moxonidina, 1513
Moyamoya, enfermedad, 441e-41f, 2568, 2584
6-MP. *Véase* 6-Mercaptopurina (6-MP)
MPN-U (neoplasia mieloproliferativa, inclasificable), 135e-6-135e-7
MPTP, 444e-3, 2611
MRA. *Véase* Angiografía por resonancia magnética (MRA)
MRCP. *Véase* Colangiopancreatografía por resonancia magnética (MRCP)
MRE11 gen, 375e-1, 2109
MRF (factor regulador del gen de mielina), 444e-5
MRI. *Véase* Resonancia magnética (MRI)
funcional, 90f, 440e-8, 444e-12
MRI, recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR)
características, 440e-4
convulsiones, 2550
encefalitis límbica, 441e-1f
encefalitis viral, 888, 895, 895c, 895f
encefalopatía de Hashimoto, 441e-29f
enfermedad de Huntington, 441e-23f, 2622f
esclerosis múltiple, 441e-27f, 441e-35f
infarto lacunar, 441e-17f
neurofibromatosis tipo 1, 441e-36f
tumores cerebrales, 440e-9f, 598, 600f
MRP2 (proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos), 2000
MRP3 (proteína 3 asociada a resistencia a múltiples fármacos), 2000
MRSA, infecciones. *Véase S. aureus* resistente a meticilina (MRSA), infecciones
MS. *Véase* Esclerosis múltiple (MS)
MSA. *Véase* Sistemas múltiples, atrofia (MSA)
MSCRAMM, 145e-7, 817, 955-956, 972
MSH. *Véase* Hormona estimulante de los melanocitos α (MSH)
MSH2, mutaciones del gen, 101e-6c, 538c, 592, 596
MSH6, mutaciones del gen, 101e-6c
MSM. *Véase* Varones que tienen relaciones sexuales con varones (MSM)
MSMD (Susceptibilidad mendeliana a enfermedades por micobacterias), 2106
MTC. *Véase* Carcinoma medular de tiroides (MTC)
MTD (dosis tolerada máxima), 103e-5
mtDNA. *Véase* DNA mitocondrial (mtDNA)
5-MTHF (5,10-metilentetrahidrofolato), 641, 641c
MTHFR (metilentetrahidrofolato reductasa), 47, 641c, 642f, 643, 744
mTOR, 94e-5, 103e-16f, 562, 1701
inhibidores, 102e-3, 103e-19, 119e-4, 562, 1853. *Véanse también* Everolimús; Temsirolimús
Mu, enfermedad por cadenas pesadas, 719
μ, receptores, 468e-1, 468e-1c, 468e-2f
Mucambo, virus, 1306c
Mucinosis papular, 364c, 365
Muckle-Wells, síndrome (MWS)
amiloidosis, 1845
consideraciones genéticas, 2213c
manifestaciones clínicas, 372e-8c, 2213c, 2215
patogenia, 372e-8c
tratamiento, 2213c
Mucolipidosis, 432e-3c
Mucopolisacaridosis, 432e-2c, 432e-5-432e-6, 436e-5f, 1565
Mucorales, 1350, 1351. *Véase también* Mucormicosis
Mucormicosis, **1350**
diagnóstico, 1351, 1351f
diferencial, 1351-1352
epidemiología, 1350
etiología, 1350, 1350c
infección por VIH, 1250
manifestaciones clínicas, 135, 226, 784, 1350-1351
pacientes inmunocomprometidos, 76e-12f, 489, 489c
patogenia, 1350
receptor de trasplante, 925, 926
tratamiento, 1352-1353, 1352c
Mucosa de la boca
cambios relacionados con la edad, 242
enfermedades
lesiones blancas, 240c
lesiones pigmentadas, 240c
lesiones vesiculosas, ampollosas o ulceradas, 238-239c
úlceras, 237
Mucositis
quimioterapia, 103e-25
radioterapia, 505
trasplante, 139e-3
ulceronecrosante aguda (noma), 236, 487, 1097
Muermo, 1045c, 1049
Muerte
anatómica, espacio, 306e-3
cáncer, 467, 467c, 469f, 470c
cardiaca súbita. *Véase* Muerte cardiaca súbita
causas principales, 6e-1
edad específica, 30-31c
enfermedad cardiovascular, 266e-1, 266e-3, 266e-3c, 266e-3f
Estados Unidos y Reino Unido, 56c
mujeres, 6e-1c, 6e-2f
mundiales, 9, 266e-2f
por sexo, 6e-1c
transición epidemiológica, 266e-1
varones, 7e-1
celular programada. *Véase* Apoptosis
cerebral, 442e-2, 1735, 1776
cónyuge, 69
infancia, 9
natural súbita, 1764
receptores, 102e-8-102e-9, 102e-9f, 102e-10, 372e-23, 372e-26f
relacionada con enfermedades infecciosas, 761, 762f
signos cardinales, 68-69
sitio, 55-56, 56f
tasas, grupos de edad, 94e-1f
viajes internacionales, 793
Muerte cardiaca súbita, **1764**
adultos jóvenes y adolescentes, 1764, 1767
consideraciones genéticas, 1765
definición, 1764, 1765c
epidemiología, 1764-1765, 1766f
etiología, 1764-1765, 1765c
incidencia, 1764
insuficiencia cardiaca, 1514
miocardiopatía hipertrófica, 1569-1570, 1570c
patología, 1766
predicción, 1766-1767, 1767f
prevención, 1766-1767, 1767f, 1770-1771
variaciones circadianas, 194
Muestra venosa petrosa inferior, en síndrome de Cushing, 2272
Muir-Torre, síndrome, 365
Muju, virus, 1307c
Muleshoe, virus, 1308c
Müller, agenesia del conducto, 335, 336, 2357
Multiplicación a contracorriente, 332e-8
Munchausen, síndrome, 2719
Muñeca
caída, 463e-4
fractura, 2489
Muñón del conducto cístico, síndrome, 2082
Mupirocina
acción, 931c, 932, 932f
impétigo, 967
indicaciones, 941c
nasal, infecciones cutáneas, 345
pacientes con quemaduras, 166e-3
profilaxia, 945c
resistencia, 931c, 934, 941c
Murino (endémico) tifus. *Véase* Tifus endémico (murino)
Murphy, signo, 283, 2080
Murutucu, virus, 1309c
Musculares, trastornos
conductos
calcio, 462e-16-462e-17, 462e-17c, 462e-17f
cloro, 462e-18

potasio, 462e-17c, 462e-18
sodio, 462e-17-462e-18, 462e-17f, 462e-17c
distrofia muscular. *Véase* Distrofia muscular
fibra muscular. *Véase* Miopatía(s)
metabolismo energético, 462e-14-462e-15. *Véase también* Glucógeno, enfermedades por almacenamiento (GSD)
Muscular-ocular-cerebral, enfermedad, 462e-9, 462e-10c
Músculo liso vascular
aterosclerosis, 291e-2-291e-3
calcio, 265e-3-265e-4, 265e-3f
contracción, 265e-3-265e-4, 265e-3f
control de tono celular, 265e-4
estructura, 265e-1f
funciones, 265e-3-265e-4
Músculo(s)
atrofia, 462e-3-462e-4
estudios electrofisiológicos. *Véase* Electromiografía (EMG)
fatigabilidad, 152, 154
relajantes, 119, 377, 473e-9c, 473e-10c
respuesta a la estimulación nerviosa repetitiva, 442e-5-442e-6
Musculoesqueléticos, trastornos, **2216**
anamnesis, 2218-2219, 2218f
ancianos, 2219
articular en comparación con no articular, 2216
artritis. *Véase* Artritis
dolor torácico y molestia, 96c, 98
esclerosis sistémica, 2162
estudio del paciente, **2216**, 2216c, 2217f, 2218f
dolor de cadera, 2222, 2222f, 2230
dolor de hombro, 2221, 2221f
dolor de mano, 2220-2221, 2220f
dolor de rodilla, 2221-2222, 2230
exploración física, 2219-2220
farmacoinducidos, 2218c
fiebre reumática, 2151-2152
hemocromatosis, 2516-2517
hiperlipidemia, 2242-2243
imagen, 2223-2225, 2224c, 2225f
infecciones
actinomicosis, 1089-1090
articulaciones protésicas. *Véase* Articulaciones prostéticas, infecciones
paciente con cáncer, 489-490
uniones. *Véase* Artritis infecciosa (séptica)
inflamatoria en comparación con no inflamatorias, 2215-2217
obesidad, 415e-6
osteoartritis. *Véase* Osteoartritis (OA)
paciente hospitalizado, 2219
prevalencia, 2216
pruebas de laboratorio, 2222-2223, 2223c, 2224f
sarcoidosis, 2209, 2209f
SLE, 2127
términos, 2219c
Músculos respiratorios
fatiga/debilidad, 306e-5, 1731-1732
hipoperfusión, 1732
valoración de fuerza, 306e-6
MuSK, anticuerpos, 2702
MUT4, mutaciones del gen, 539
Mutación(es), **432**. *Véase también gen específico*
acumulación, teoría del envejecimiento, 94e-2
alelos, 435
células cancerosas, 102e-1. *Véase también* Cáncer, genética
consecuencias funcionales, 434-435
definición, 432
desplazamiento del marco de lectura, 432
dinámica, 434
disomía uniparental, 439
expresividad variable, 436-437
fenocopias, 436
fenotipos, 435
genotipos, 435
heterogeneidad
alélica, 435
fenotípica, 435, 436c
locus, 435-436, 436c
identificación, 442-445, 443c
impronta, 439
inactivación-X, 439
influidos por el sexo, 437
mitocondrial. *Véase* DNA mitocondrial y enfermedades
mosaicismo, 439
orígenes y tipos, 432-434, 433f
penetrancia, 437
puntual, 101e-2-101e-3, 101e-4, 432-433, 433f
repeticiones de nucleótidos, 440, 440c
sin sentido, 433f
somáticas, 440
desarrollo de cáncer, 101e-1, 101e-1f, 440
DNA mitocondrial, 439
tasa, 433
trastorno cromosómico. *Véase* Cromosomas, anormalidades/trastornos
trastornos mendelianos. *Véase* Mendelianos, trastornos
virus, 214e-5
Mutantes de escape, HBV, 2008
Mutismo, 179
acinético, 1771
Mutualista, 86e-1
MWS. *Véase* Muckle-Wells, síndrome (MWS)
MYB, mutaciones del gen, 101e-2c
MYC, gen, 454
mutaciones, 101e-3c, 508
Mycobacterium, infecciones
artritis, 836
diagnóstico, 150e-2, 150e-2c, 150e-5c, 150e-6
laringitis, 234
lepra. *Véase* Lepra
meningitis crónica, 907c
meningitis subaguda, 766c, 775, 898-899, 1111
no tuberculosa. *Véase* Micobacterias no tuberculosas (NTM), infecciones
osteomielitis, 836, 839, 844
susceptibilidad, 420c, 421, 422f
tuberculosis. *Véase* Tuberculosis (TB)
Mycobacterium abscessus, 205e-9, 776-777, 1132
Mycobacterium africanum, 1103
Mycobacterium avium complex (MAC), infecciones
bronquiectasia, 1694, 1696. *Véase también* Bronquiectasias
diagnóstico, 1131
enfermedad diseminada, 1129-1130
infección por VIH, 269, 1131, 1251c, 1254
linfadenopatía, 1130
profilaxia, 1251c
pulmonar, 1130
tratamiento, 205e-8, 1131-1132
Mycobacterium bovis, 1103
bacilo Calmette-Guérin. *Véase* Bacilo Calmette-Guérin (BCG), vacuna
Mycobacterium canetti, 1103
Mycobacterium chelonae, infecciones, 205e-9, 829
Mycobacterium fortuitum, infecciones, 205e-9
Mycobacterium intracellulare, infecciones. *Véase Mycobacterium avium complex* (MAC), infecciones
Mycobacterium kansasii, infecciones, 205e-8, 1130, 1131-1132
Mycobacterium leprae, 145e-4, 1123. *Véase también* Lepra
Mycobacterium marinum, 1106
infecciones
celulitis, 830
piel, 366, 829, 1130
receptor de trasplante, 926
tratamiento, 205e-8, 830, 1132
Mycobacterium orygis, 1103
Mycobacterium pinnipedii, 1103
Mycobacterium tuberculosis. *Véase también* Tuberculosis (TB)
adherencia, 145e-2c
fagosoma, 1105-1106
microbiología, 1102-1103, 1103f
resistencia innata, 1106
respuesta del hospedador, 372e-26, 1106-1107
rifampicina, 774, 778
transmisión, 1105
virulencia, 1106
Mycobacterium ulcerans, 829, 1130
Mycoplasma, 1163
infecciones
AGEP, 382
mordeduras-lesiones por animales, 167e-1
Mycoplasma genitalium, infecciones, 870-871, 872c, 876, 1164c, 1165
Mycoplasma hominis, infecciones
mediastinitis, 926
no urogenital, 1165
posaborto y parto, 1165
receptor de trasplante, 926
tratamiento, 1164c, 1165
urogenital, 1165
Mycoplasma pneumoniae, 1163, 1164
infecciones, **1163**
diagnóstico, 1164, 1164c
epidemiología, 1163
extrapulmonar, 1163-1164
patogenia, 1163
tratamiento, 1164, 1164c
vías respiratorias altas, 226, 231, 1163
MyD88, 86e-8, 145e-5, 145e-6f, 372e-5f
deficiencia, 420c
MYH7, mutaciones del gen, 1555c, 1568
MYH9, gen, 1241, 1241c
MYH-poliposis asociada, 538c, 539
MyPlate Food Guide, 95e-3
MYPPC3, mutaciones del gen, 1555c, 1568

N

Na^+-K^+-$2Cl^-$ cotransportador, 296, 332e-8
NAAT (amplificación de ácidos nucleicos, prueba), 214e-9, 769c, 1247, 1247c
Nab-paclitaxel, 103e-12c, 103e-15, 557, 557c
Nabumetona, 2232
N-acetilcisteína (NAC), 43
EPOC, 1706
exposición a la mostaza de sulfuro, 262e-4
fibrosis pulmonar idiopática, 1712
prevención de la nefropatía inducida por medios de contraste, 1461
sobredosis por paracetamol, 2027
N-acetil-*p*-benzoquinonaimina (NAPQI), 2027
N-acetilprocainamida (NAPA), 35
Nadolol
arritmias, 1480c
cardiopatía isquémica, 1589c
dosis, 1480c
farmacología, 1480c
síndrome QT largo, 1497
sobredosis e intoxicación, 473e-9c
Naegleria, 1367
infecciones
encefalitis, 896
epidemiología, 245e-4c, 1367
manifestaciones clínicas, 1367
patogenia, 896, 1367
tratamiento, 246e-11, 1367
valoración en laboratorio, 245e-4c, 245e-6c, 1367
Nafamostat, 310
Nafcilina
artritis bacteriana no gonocócica, 835
celulitis, 228, 832c
efectos secundarios, 306
endocarditis infecciosa, 823
indicaciones, 937, 940c
infecciones estafilocócicas, 961, 962c
interacciones farmacológicas, 939c
meningitis, 887c, 889c
osteomielitis, 840c, 841c
pericondritis, 228
resistencia, 933, 940c

Nafcilina/oxacilina, 768c
NAFLD. *Véase* Esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD)
Naftaleno, 655, 656c
Nairobi, virus de la enfermedad ovina, 1308c
Nairovirus, 1305, 1308c
Nalmefeno, 2728
Naloxona, 92-93, 468e-3, 468e-3c
NALP1b, inflamasoma, 145e-7-145e-8
NALP3, gen, 372e-8c
NALP7, gen, 372e-8c
NALP12, gen, 372e-8c
Naltrexona
  bupropión y, para la obesidad, 2397
  trastorno por consumo de opiáceos, 468e-3, 468e-4
  tratamiento de alcoholismo, 2728
NAME, síndrome. *Véase* Carney, síndrome/complejo (síndrome LAMB/NAME)
^{13}N-amoniaco, 270e-3, 270e-3c
Nanog, gen, 455
NAP-2 (proteína 2 activadora de neutrófilos-2), 372e-12c
NAPA (*N*-acetilprocainamida), 35
NAPQI (*N*-acetil-*p*-benzoquinonaimina), 2027
Naproxeno
  cefalea por abuso de fármacos, 109
  dismenorrea, 338
  dolor, 91c
  efectos secundarios, 362, 727c, 2232, 2232c
  fiebre reumática, 2153
  gota, 2234
  migraña, 2592c
  osteoartritis, 2232c
Napsina-A (Nap-A), 508
Naratriptano, 2591, 2592c, 2593c
Narcolepsia, **189**
  asociación de gen con HLA, 373e-8c
  consideraciones genéticas, 189, 373e-8c
  diagnóstico, 188c, 189-190, 189f
  disfunción olfatoria, 214-215
  manifestaciones clínicas, 188c, 189
  tratamiento, 188c, 190
Narcóticos. *Véase* Opioide(s)
NARES (síndrome de rinitis no alérgica perenne con eosinofilia), 2122
Nariz
  deformidad en silla de montar
    granulomatosis con poliangiítis, 1443, 2183
    policondritis recurrente, 1443, 2203, 2203f
  granulomatosis con poliangiítis, 1443, 2183
  lepra lepromatosa, 1126
  policondritis recidivante, 1443, 2203, 2203f
  torunda, obtención y transporte de muestras, 150e-4c
NARP (neuropatía, ataxia y retinitis pigmentaria), síndrome, 85e-6, 85e-6c, 451e-3c
NASBA (amplificación basada en la secuencia del ácido nucleico), 1247, 1247c
NASH. *Véase* Esteatohepatitis no alcohólica (NASH)
Nasoduodenal, sonda, 98e-8c
Nasogástrica, sonda, 98e-8c, 257
NAT-2, 39c, 40
Natalizumab
  efectos secundarios, 372e-31, 1962, 2669
  enfermedad intestinal inflamatoria, 1962
  esclerosis múltiple, 372e-31, 2669, 2669c, 2671
Nateglinida, 2413, 2414c
National Childhood Vaccine Injury Act (NCVIA), 790
National Cholesterol Education Project Adult Treatment Panel III (ATP III), 480e-3c
National Family Caregivers Association, 66
National Health Care Disparities Report, 16e-2
National Healthcare Safety Network, 912-913
National Institutes of Health National Center for Complementary and Alternative Medicine (NCCAM), 14e-4c
National Library of Medicine (NLM), 14e-4c
National Lung Cancer Screening Trial (NLST), 509-510, 510c
National Quality Forum, 12e-2
Natriuresis por presión, fenómeno, 1613
Natural Medicines Comprehensive Database, 14e-4c
Natural Standard, 14e-4c
Naturopatía, 14e-1c, 14e-3
Náusea y vómito, **258**, 259
  apendicitis, 1987
  cáncer gástrico, 534
  diagnóstico diferencial, 258-259, 258c, 1877c
  embarazo, 49, 259, 261
  enfermo terminal, 61-62
  estudio del paciente, 259-260
  hepatopatía, 1991
  infarto del miocardio, 100
  quimioterapia, 103e-25, 474
    anticipatorio, 62, 103e-25, 259, 474
    emesis
      aguda, 259, 474
      tardía, 259, 474
    tratamiento, 103e-25, 261, 474
  radiación, 103e-4
  septicemia/choque séptico, 1755
  tratamiento, 260-261, 260c
Navaja de muelle, fenómeno, 154
Naxos, síndrome, 1555c
Nazer, índice pronóstico, enfermedad de Wilson, 2520, 2521c
NBI (imagen de banda estrecha), 1668
NBIA (neurodegeneración por acumulación de hierro en cerebro), 2625-2626
NBTE (endocarditis trombótica no bacteriana), 817
NCCAM (*National Institutes of Health National Center for Complementary and Alternative Medicine*), 14e-4c
NCF (Factor quimiotáctico de neutrófilos), 372e-15c
NCR (receptores de citotoxicidad natural), 372e-7, 1238
NCVIA (*National Childhood Vaccine Injury Act*), 790
NEB, gen, 462e-12
Nebivolol, 1507, 1589c, 1624
Necator americanus, 245e-3c, 1414, 1414c. *Véase también* Anquilostoma, infecciones
necdin, gen, 439, 2256
Necesidades nutricionales, 95e-1
  consumo recomendado, **95e-1**
  factores, 95e-4-95e-5
  paciente crítico, 1734
Necesidades promedio calculadas, 95e-1
Necleótido de adenina, traductor (ANT), 372e-24c
Necrobiosis lipoídica, 364c, 365
  diabeticorum, 436e-2f, 2429-2430
Necrólisis epidérmica tóxica (TEN)
  causas no farmacológicas, 382-383, 384c
  consideraciones genéticas, 378
  contra
    AGEP, 382
    síndrome estafilocócico de la piel escaldada, 134, 362, 829
  epidemiología, 131c
  etiología, 131c
  fármacos
    causantes, 383
    relacionados, 361
  manifestaciones
    clínicas, 361, 361c, 382-383, 384c
    cutáneas
      desprendimiento epidérmico, 25e-7f, 131c, 134
      erupciones, 382-383, 383f, 384c
  prevención de episodios futuros, 384
  tratamiento, 383
  vías inmunitarias, 378, 378c
Necrosis
  celular, 372e-1
  células cancerosas, 102e-10, 103e-6
  digital, esclerosis sistémica, 2159, 2159f
  gaseosa, 1107
  grasa, 366
  hepática, inducida por fármacos, 43-44
  intestinal, 312
  pancreática, 346e-1v, 1881, 2095-2096
    tabicada, 2093c, 2095f, 2097
  papilar, 1860, 1860c
  quística de la capa media, 1638
  tubular aguda (ATN). *Véase* Renal, lesión aguda (AKI)
Nedocromil sódico, 1678
Neer, maniobra, 2221
nef, gen, 225e-3f, 1219f
Nef, proteína, 1234
Nefrectomía, 578-579
Nefritis. *Véanse también* Nefritis intersticial aguda (AIN); Renal, lesión aguda (AKI); Glomerulonefritis; Pielonefritis
  con uveítis tubulointersticial (TINU), 1857-1858, 1857c, 1858f
  hereditaria, 294
  intersticial
    aguda. *Véase* Nefritis intersticial aguda (AIN), alérgica
    granulomatosa, 1857f, 1858
  lúpica
    biopsia renal, 62e-5f, 1838
    clasificación, 1838, 1838c, 2126, 2127c
    manifestaciones clínicas, 1838, 1858, 2128, 2129c
    membranosa, 2133
    patogenia, 1833, 1838
    tratamiento, 1838-1839, 2128, 2130c, 2133
Nefritis intersticial aguda (AIN), **1856**
  alérgica, 1804, 1857, 1857f
  biopsia renal, 62e-10f
  características clínicas, 62e-10f, 289c, 1806c, 1856, 1857
  causas, 1856c
  diagnóstico, 289c, 1806c
  granulomatosa, 1857f, 1858
  hipovolemia, 297
  idiopática, 1858
  infiltración linfomatosa del riñón, 1859
  nefropatía por cilindros de cadenas ligeras, 62e-7f, 1859f
  relacionada con
    IgG4, 391e-2, 1858
    infección, 1858
  síndrome de Sjögren, 1857
  SLE, 1858. *Véase también* Nefritis, lúpica
  trastornos por depósito de cristales, 1858-1859
  tratamiento, 1857c, 1857f
  tubulointersticial con uveítis, 1857-1858, 1858f
  tubulopatías obstructivas, 1858-1859
Nefrocalcinosis, 1862
Nefroesclerosis, hipertensiva, 62e-9f, 1617, 1630, 1835c, 1847-1848
Nefrolitiasis, **1866**
  anamnesis, 1869
  condiciones asociadas, 1866
  consideraciones genéticas, 1867-1868
  diagnóstico, 289c, 1868-1870, 1868f, 1869f
    diferencial, 1868
  dolor
    abdominal, 106c
    de espalda, 118
  enfermedad de Wilson, 2519
  epidemiología, 1866
  estudio del paciente, **1868**
  factores de riesgo, 1867
  hereditario, 332e-7c
  hiperparatiroidismo, 2472
  hiperuricemia, 431e-4f
  manifestaciones clínicas, 289c, 1868
  patogenia, 1866-1867
  prevención, 1869, 1870
  tratamiento, 431e-4-431e-5, 1870-1871
Nefronas(s)
  desarrollo embrionario, 332e-1-332e-2, 332e-1f, 333e-1
  funciones, **332e-3**
    asa de Henle, 332e-4f, 332e-8
    conducto colector, 332e-5f, 332e-6f, 332e-8-332e-9

transporte
celular, 332e-3
por la membrana, 332e-6
solutos por epitelios, 332e-3
túbulo
contorneado distal, 332e-4f, 332e-8
proximal, 332e-3f, 332e-6-332e-8
número reducido, 333e-1-333e-2, 333e-1c
trastorno hereditario, 332e-7c
Nefronoftisis, 1850c, 1851f, 1855
Nefropatía
ácido aristolóquico, 577, 1804, 1856c, 1861
ácido úrico. *Véase* Ácido úrico, nefropatía
analgésico, 1861, 1861f
aterosclerótica, 1835c, 1847
cadena ligera. *Véase* Depósito de cadenas ligeras/nefropatía, enfermedad
diabética. *Véase* Nefropatía diabética
en etapa terminal (ESRD). *Véase* Nefropatía crónica (CKD), etapa 5 (nefropatía en etapa terminal)
epidémica, 1321
fosfato, 62e-11f, 1859
hipercalcémica, 1862
hipopotasemia, 1862
IgA. *Véase* Nefropatía por IgA
inducida-contraste, 440e-2, 1461, 1803, 1806c, 1820
inhibidor de la calcineurina, 1829, 1862
litio, 1861-1862
membranoso. *Véase* Glomerulonefritis, membranosa
mesoamericana, 1855-1856
metales pesados, 1862
palúdica cuartana, 1375
radiación inducida, 1864
reflujo, 1859-1860, 1860f
té chino, 1804
urato, 431e-4, 1858
VIH, 62e-1f, 1258-1259, 1849
Nefropatía crónica (CKD), **1811**
anomalías de la piel, 362, 363, 462e-19, 1819
anomalías hematológicas
anemia hipoproliferativa, 398, 630, 630c
causas, 1818, 1818c
hemostasia anormal, 1818
anomalías neuromusculares, 1818-1819
coma, 1773
delirio, 169
dolor de espalda, 118
fatiga, 152
miopatía, 462e-19
neuropatía, 1819, 2683-2684
trastornos de la marcha, 164
anomalías nutricionales y del aparato digestivo, 1819
características clínicas, 289c
causas, 1813, 1813c
diabetes mellitus. *Véase* Nefropatía diabética
glomerulonefritis, 1813. *Véase también* Glomerulonefritis
obstrucción de las vías urinarias, 1873
clasificación, 1811, 1812f
consideraciones
genéticas, 332e-7c, 1811-1812
globales, 1821, 1822, 1825
diagnóstico, 289c
durante el embarazo, 46, 1819
epidemiología, 1813
estudio del paciente
anamnesis y exploración física, 1819
biopsia renal, 1820
establecimiento de diagnóstico y etiología, 1820
estadificación, 1812-1813
estudios de laboratorio, 1813, 1813c, 1819-1820, 2768c-2769c
imágenes, 1820
etapa 5 (nefropatía en etapa terminal)
enfermedad cardiovascular, 1824
hipertensión, 1847-1848
incidencia, 1822
infección por VIH, 1259
síndrome urémico, 1811, 1813
tratamiento, 1822. *Véanse también* Hemodiálisis; Renal, trasplante; Diálisis peritoneal
factores de riesgo, 1811-1812
fisiopatología, 1811, 1813f
hiperfunción de la nefrona, 333e-1, 333e-1f, 1812f
hipertrofia tubular, 333e-1, 333e-1f
inflamación, 1814
síndrome urémico, 1811, 1813, 1814
inmunización, 788f
medio de contraste, 1461
mieloma múltiple, 714
muertes, 6e-1c, 11c, 56c
respuesta renal, 333e-2-333e-3, 333e-2c, 333e-2f, 1812f
respuesta y concentración de fármacos, 37
SLE. *Véase* Nefritis, lúpica
tasa de filtración glomerular, 290-291, 1813c
trastornos cardiovasculares
enfermedad
pericárdica, 1575, 1817-1818
vascular isquémica, 1816-1817
epidemiología, 1816, 1816f
factores de riesgo, 1825
hipertensión, 201f, 1615, 1617, 1817
hipertrofia ventricular izquierda, 1817
insuficiencia cardiaca, 1817
tratamiento, 1817
trastornos de lipoproteínas, 2441
trastornos de líquidos, electrolitos y acidobásicos
acidosis metabólica, 318, 320, 1814
edema, 252, 252c
hiperpotasemia, 64e-2, 310
hiponatremia, 299, 1814
hipopotasemia, 307, 1814
regulación del agua, 1814
regulación del sodio, 333e-3, 1814
tratamiento, 320, 1815
trastornos del metabolismo del calcio y del fosfato
calcifilaxia, 1816, 1816f
calcinosis tumoral, 1815, 1815f
fisiopatología, 333e-3, 333e-3f
hiperfosfatemia, 2485
hiperparatiroidismo secundario, 1815, 2478-2479
hipopotasemia, 333e-3, 462e-19, 2484-2485
manifestaciones
cardiovasculares, 1815
óseas, 1815
regulación del potasio, 333e-2-333e-3, 1814
tratamiento, 1816, 2478-2479, 2485
trastornos endocrinos-metabólicos, 1819, 2366
tratamiento
ajuste de la dosis de fármacos, 1821
enseñanza del enfermo, 1821
nefropatía diabética. *Véase* Nefropatía diabética
preparación para trasplante renal, 1821. *Véanse también* Hemodiálisis; Renal, trasplante; Diálisis peritoneal
tiempo del tratamiento del remplazo renal, 1821
tratamiento antihipertensivo, 1820-1821
viajes a grandes altitudes, 476e-5-476e-6
Nefropatía diabética, **2424**
biopsia renal, 62e-8f, 1844
características clínicas, 1835c
control glucémico, 2423
diabetes mellitus tipo 1 comparada con tipo 2, 1844-1845, 2425
epidemiología, 1844
evolución natural, 1844, 2425, 2425f
microalbuminuria, 1844, 2425, 2425f
patogenia, 1813, 1832, 1844, 2424-2425
tratamiento, 1845, 2425-2426
Nefropatía por IgA
biopsia renal, 62e-3f, 1839
contra vasculitis por IgA, 1839
epidemiología, 1839
hematuria, 294
manifestaciones clínicas, 1835c, 1839-1840
patogenia, 372e-9, 1839, 1840f
tratamiento, 1840
Nefrosis, urato, 431e-4
Nefróticos, síndromes, **1841**
diagnóstico, 289c
enfermedad de cambios mínimos. *Véase* Cambios mínimos, enfermedad de
enfermedad de Fabry. *Véase* Fabry, enfermedad
enfermedades por depósito glomerular, 1845
amiloidosis renal, 62e-6f, 1835c, 1845
depósitos de cadenas ligeras. *Véase* Depósito de cadenas ligeras/nefropatía, enfermedad
enfermedad fibrilar-inmunotactoide, 1835c, 1845
glomeruloesclerosis segmentaria focal. *Véase* Glomeruloesclerosis, segmentaria focal
glomerulonefritis membranosa. *Véase* Glomerulonefritis, membranosa
manifestaciones clínicas, 289c, 1835c, 1836, 1841
ascitis, 287
edema, 252, 252c
hipoalbuminemia, 294
hiponatremia, 299
trastornos acidobásicos, 317
nefropatía diabética. *Véase* Nefropatía diabética
trastornos de lipoproteínas, 2438-2439
tratamiento, 1841
Nefroureterectomía, 577
Negativas verdaderas, pruebas, 21, 22
Negligencia
atención de enfermos, 184
definición, 160, 180
hemiespacial, 180-182, 180f, 181f
Negri cuerpo, 1301, 1302f
Neisseria (meningococos). *Véase también* Meningocócicas, infecciones
adherencia, 145e-2, 145e-2c
identificación en el laboratorio, 150e-2c
invasión de tejidos, 145e-7
serogrupos, 995-996, 995c
tropismo hístico, 145e-8-145e-9
Neisseria gonorrhoeae. *Véase también* Gonocócicas, infecciones
identificación en el laboratorio, 150e-2c, 150e-6, 1007-1008
lipooligosacárido, 1004
microbiología, 1003
proteínas de la membrana externa, 1003-1004
resistencia antibiótica, 872f, 933, 1004-1005
respuesta del hospedador, 1004
tropismo hístico, 145e-8-145e-9
Neisseria meningitidis. *Véase también* Meningocócicas, infecciones
antibiótico, 933
colonización, 998
estructura, 995-996, 995c, 995f, 996f
identificación en el laboratorio, 150e-2c
portador asintomático, 998
respuesta del hospedador, 998
tropismo hístico, 145e-8-145e-9
vacuna. *Véase* Meningocócica, vacuna
vesículas de la membrana externa, 1002, 1002f
Nelarabina, 103e-11c
NELF, mutaciones del gen, 2364c
Nelfinavir, 246e-4c, 1276f, 1280f
Nelson, síndrome, 360, 2273
Nematodo. *Véase Angiostrongylus*, infecciones
Nematodos, infecciones por peces, 1412, 1416
Nematodos/infecciones por nematodos, 255e-1
filaria
Brugia, 245e-3c, 1417, 1418c. *Véase también* Filariosis linfática
Dracunculus medinensis. *Véase Dracunculus medinensis* (gusano de Guinea)
eosinofilia pulmonar tropical, 422, 1420

Nematodos/infecciones por nematodos (*Cont.*)
Loa loa. *Véase Loa loa* (gusano ocular de África)/loasis
Mansonella, 245e-6c, 1418c, 1422
Onchocerca volvulus. *Véase Onchocerca volvulus*/oncocercosis
Wuchereria bancrofti, 245e-3c, 765c, 1417, 1418c. *Véase también* Filariosis linfática
zoonótica, 1423
intestinal, 1404c, **1413**
anisaquiosis, 1416-1417
anquilostoma. *Véase* Anquilostoma, infecciones
Ascaris lumbricoides. *Véase Ascaris lumbricoides*/ascariosis
Capillaria philippinensis/capilariosis, 245e-3c, 765c, 1417
Enterobius vermicularis/enterobiosis (gusano intestinal), 245e-3c, 245e-5c, 1414c, 1416
Strongyloides stercoralis. *Véase Strongyloides stercoralis*/estrongiloidosis
Trichuris trichiura. *Véase Trichuris trichiura*/tricocefalosis (tricocéfalo)
tricoestrongilosis, 1416
tejido, **1410**
Ancylostoma braziliense, 245e-3c, 1415
Ancylostoma caninum, 1415
Angiostrongylus. *Véase Angiostrongylus,* infecciones
Gnathostoma. *Véase Gnathostoma spinigerum*
síndromes de larva migratoria. *Véase tambiém* Larva migratoria
Ancylostoma braziliense, 245e-3c, 1412
Baylisascaris procyonis. *Véase Baylisascaris procyonis,* infecciones
Toxocara canis, 245e-3c, 765c, 1411
Toxocara cati, 245e-3, 765c, 1411
Trichinella. *Véase Trichinella*/triquinelosis
NEMO (NF-κB modulador esencial)
deficiencia, 420c, 421, 2106, 2111
infecciones por micobacterias no tuberculosas, 1129, 1129f
vías de señalización celular, 145e-6f
Neocarzinostatina, 550
Neomicina
absorción de la vitamina A, 96e-6
acción, 942
efectos secundarios, 269, 381, 644c, 942
encefalopatía hepática, 2066
otitis externa, 228
profilaxia, 945c
síndrome de colon irritable, 1969
Neoplasia
lobular, 531-532
mieloproliferativa, inclasificable (MPN-U), 135e-6-135e-7
pancreática intraepitelial (PanIN), 554
Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1; síndrome de Wermer), **2335**
consideraciones genéticas, **2340**
cromosoma, 101e-6c, 562c, 2340, 2471, 2471f
expresividad variable, 437
mutaciones del gen *MEN1*/*Menin*, 599c, 2265-2266, 2265c
epidemiología, 2335
manifestaciones clínicas, 2335, 2336c
angiofibromas, 364, 2340
colagenomas, 2340
gastrinoma, 1927-1928
glucagonoma, 2338
hiperparatiroidismo, 2470
insulinomas, 2337-2338
lipomas, 2340
meningiomas, 2340
NET, 562, 562c, 2339
neuropatía, 2685-2686
pNET, 571, 2336, 2338-2339, 2338f
tumores
hipofisarios, 2265-2266, 2265c, 2339-2340
paratiroideos, 2335-2336, 2470
tiroideos, 2340
VIPomas, 2338
ZES, 562, 568, 2336-2337
métodos de detección, 2337c, 2340
patogenia, 2251
pruebas genéticas, 2340
Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN 2)
carcinoma medular de tiroides, 2307, 2332, 2332f, 2336c, 2340-2342. *Véase también* Carcinoma medular de tiroides (MTC)
consideraciones genéticas, 101e-5, 2332, 2341c, 2342
feocromocitoma, 2332, 2332f, 2342
intervenciones tempranas, 450c
manifestaciones clínicas, 2340
métodos de detección, 2341c, 2342
patogenia, 2251-2252
pruebas genéticas, 449, 450c, 2342
tipo 2A
consideraciones genéticas, 101e-6c, 2336c
hiperparatiroidismo, 2470
manifestaciones clínicas, 365, 1619, 1620c, 2332, 2336c, 2340
tipo 2B (MEN 3)
consideraciones genéticas, 2336c
manifestaciones clínicas, 436e-3f, 1619, 1620c, 2332, 2336c, 2340, 2470
tumores paratiroideos, 2342
Neoplasia endocrina múltiple tipo 4 (MEN 4), 2265c, 2336c, 2342
Neoplasias endocrinas múltiples y de otros órganos (MEON), 2335
Carney, síndrome. *Véase* Carney, síndrome/complejo (síndrome LAMB/NAME)
Cowden, síndrome. *Véase* Cowden, síndrome (hamartomas múltiples)
enfermedad de Von Hippel-Lindau. *Véase* Von Hippel-Lindau, enfermedad/síndrome
McCune-Albright, síndrome. *Véase* McCune-Albright, síndrome
neurofibromatosis tipo 1. *Véase* Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)
neurofibromatosis tipo 2. *Véase* Neurofibromatosis tipo 2 (NF2)
Neorrickettsia, 1159
Neostigmina
acetilcolinesterasa, 2702
mordedura de serpiente, tratamiento, 2737, 2737c
obstrucción intestinal, 1985
sobredosis e intoxicación, 473e-10c
Neovejiga ortotópica, 577
Nepuyu, virus, 1309c
Nervio
auditivo, 217
biopsia, indicaciones, 2677
occipital, estimulación, 2596
óptico, 195
examen, 2537
lesiones, 457e-2
trastornos, 197-199. *Véanse también* Neuritis óptica; Neuropatía óptica
tumores, 206-207
vago
anatomía, 213f
estimulación, depresión, 2717
exploración, 2538
sentido del gusto, 213
trastornos, 2649
Nervios, abscesos, lepra, 1126
Nesidioblastosis, 570, 572, 2434
Nesiritida, 1509, 1510c, 1763
NET (trampas extracelulares de neutrófilos), 1753
NET. *Véase* Neuroendocrinos, tumores (NET)
Netilmicina, 930
Neumatosis intestinal, 1979, 2162
Neumocócica, vacuna
administración recomendada
adultos, 29c, 787f-788f, 809
ancianos, 84
después de esplenectomía, 413, 635
enfermedad hepática, 1995
infección por VIH, 798, 1252c-1253c
pacientes con cáncer, 485c, 492
receptores de trasplante, 929, 929c
viajeros, 794
conjugado polisacárido-proteína, 949f, 953, 953f
consideraciones globales, 947
genómica, 778
polisacárido capsular, 953-954
Neumocócicas, infecciones, **946**
consideraciones globales, 949
endocarditis, 817c, 823. *Véase también* Endocarditis infecciosa
epidemiología, 947-949, 948f, 949f
epiglotitis, 234-235
estudio del paciente, 950
etiología, 946-947. *Véase también Streptococcus pneumoniae*
factores de riesgo, 949, 949c
incidencia antes y después de vacunación, Estados Unidos, 785c, 949f, 953, 953f
infección por VIH, 1250
mastoiditis, 231
mecanismos de defensa del hospedador, 950
meningitis. *Véase* Meningitis
neumonía. *Véase* Neumonía, bacteriana relacionada con ventilador, 915
otitis media. *Véase* Otitis media
paciente con cáncer, 484, 484c, 486c
patogenia, 949-950
posesplenectomía, 413
prevención, 952-953. *Véase también* Neumocócica, vacuna
sinusitis, 226, 952
tasa de mortalidad, 949-950
tratamiento, 940c, 952-953
variaciones estacionales, 949
Neumocócico, inhibidor H (Hic), 947
Neumoconiosis de los mineros del carbón, 1690
Neumolisina, 947, 947f
Neumomediastino, 1720
Neumonectomía para cáncer pulmonar, 514, 516-517
Neumonía, **803**
adquirida en la comunidad
complicaciones, 808-809
diagnóstico, 805-806
epidemiología, 805, 805c
etiología, 804-805, 804c, 806, 1015
factores de riesgo, 805, 805c
indicadores de gravedad, 806-807, 807c
manifestaciones clínicas, 805
PPI y, 1921
prevención, 809
pronóstico, 809
seguimiento, 809
tratamiento
antibióticos empíricos, 767c, 807-808, 808c
consideraciones generales, 808-809
disparidades raciales/étnicas, 16e-1, 16e-2f
falta de respuesta a, 808
resistencia a antibióticos, 807
sitio de atención, 806-807
adquirida en el hospital, 767c, 813, 1015, 1020, 1028
atípica, 804
bacteriana. *Véase también* Neumonía, adquirida en la comunidad
actinomicótica, 1088
complicaciones, 951, 968
derrame parapneumónico, 1717
después de gripe, 958, 1212
diagnóstico, 308e-10f, 951, 951f
diferencial, 951
E. coli, 1028
F. tularensis, 1068
granulomatosis con poliangiítis, 386e-2f
H. influenzae, 1011
incidencia antes y después de vacunación, Estados Unidos, 785c, 949f, 953, 953f
infección por VIH, 1250. *Véase también* Neumonía por *Pneumocystis* (PCP)
K. pneumoniae, 1032
Legionella. *Véase Legionella*, infecciones
M. catarrhalis, 1013

manifestaciones clínicas, 950-951, 968
Nocardia, 308e-6f, 1084-1086, 1085f, 1086f
P. aeruginosa, 1044-1045, 1045c, 1047
Salmonella no tifoídica, 1054
T. whipplei, 1092
tasa de mortalidad, 949-950
tratamiento, 952-953, 965c
C. pneumoniae, 1173-1174
C. psittaci, 1173
cianosis, 249
Coccidioides, 1335
definición, 803
dolor
abdominal, 105, 106c
torácico, 96c, 98
eosinofílica. *Véase* Infiltrados pulmonares con eosinofilia
fiebre Q, 1161
fisiopatología, 306e-3, 804
hemoptisis, 245
incidencia, 804
índice de gravedad (PSI), 806
intersticial
aguda (síndrome de Hamman-Rich), 1712
descamativa, 1713
inespecífica, 1255, 1712, 1712f
infección por VIH, 1255
linfoide, 1255
receptor de HSCT, 139e-3
lactantes (*C. trachomatis*), 1170c, 1171
M. pneumoniae, 1163
muertes por, 6e-1c, 56c, 804
necrosante, 812
organizada criptógena, 1712-1713
paciente
con cáncer, 488-489, 489c, 1797
quemado, 166e-2
patología, 804
Pneumocystis. *Véase* Neumonía por *Pneumocystis* (PCP)
R. equi, 981
receptor de trasplante, 923, 925-926
relacionada con cuidado de la salud
diagnóstico, 958
factores de riesgo, 809, 914
prevención, 914-915
trastornos relacionados con, 803, 803c
tratamiento, 767c, 915
típica, 804
viral
adenovirus, 1208
CMV, 1192
gripe primaria, 1212
HMPV, 1207
HRSV, 1206
influenza, 1207
terovirus, 1293
varicela, 1184
viral y bacteriana mixtas, 1212
Neumonía por *Pneumocystis* (PCP)
diagnóstico, 489, 1359-1360, 1360f
epidemiología, 1358
infección por VIH, 1250, 1251c, 1253, 1358, 1361
manifestaciones clínicas, 1359, 1360f
obtención de esputo, 1667
paciente con cáncer, 485, 489, 489c
patogenia, 1358-1359, 1359f
prevención, 492
producción ectópica de ACTH, 611-612
profilaxia, 1361-1362, 1362c
infección por VIH, 1251c
pentamidina, 667
trimetoprim-sulfametoxazol, 139e-4c, 423
pronóstico, 1360-1361
receptor de trasplante
después de HSCT, 921, 1358
después de trasplante de órgano sólido, 924c, 926, 927, 1358
profilaxia, 139e-4, 139e-4c, 1361-1362, 1830
tratamiento, 1361, 1361c
"Neumonía redonda", 951
Neumonitis
aspiración anaeróbica, 1098
células gigantes, 1297, 1298
HSV, 1179-1180
inducida por radiación, 1797
linfocítica intersticial, 1716
mortalidad, 6e-1c
necrosante anaeróbica, 1098
paciente con cáncer, 489, 489c, 621-622, 1797
tipo verano, 1681c
VZV, 1183
Neumonitis por hipersensibilidad, **1681**
consideraciones globales, 1683
definición, 1681
diagnóstico, 1682-1683, 1682f, 1683f, 1711c
diferencial, 1683
etiología, 1681, 1681c, 1691
fisiopatología, 1682
manifestaciones clínicas, 1682
regla de predicción clínica, 1683
tratamiento, 1683
Neumopatía. *Véanse también* Respiratorios, trastornos; *trastornos específicos*
acidosis respiratoria, 323
artritis reumatoide, 2138
cáncer. *Véase* Pulmón, cáncer
cianosis, 249
consecuencias tardías del cáncer, tratamiento, 621-622
consideraciones globales, 1693-1694
contaminantes ambientales, 1693
esclerosis sistémica, 2157-2158, 2158f, 2160-2161, 2161f
exposición en interiores, 1693
fibrosis quística, 1686. *Véase también* Fibrosis quística (CF)
hipertensión pulmonar, 1658
humo de la biomasa, 1693-1694, 1694f
infecciones en pacientes con cáncer, 488-489, 489c
leptospirosis, 1143f
lisis de células leucémicas, 1793
muertes, 56c
obesidad, 415e-6
ocupacional. *Véase* Enfermedad ocupacional, enfermedad pulmonar
relacionada con barotrauma, 477e-7
relacionada con IgG4, 391e-1c
sarcoidosis, 2206-2207, 2206c, 2206f
SLE, 1714, 2129, 2129c
tularemia, 1068
viajes, grandes altitudes, 476e-5
Neumopatías intersticiales (ILD)
antecedentes, 1709
artritis reumatoide, 2138
clasificación, 1708, 1708c
consideraciones globales, 1716
disnea, 47e-2, 47e-2c
eosinofílica. *Véase* Infiltrados pulmonares con eosinofilia
esclerosis sistémica, 2160-2161, 2161f
exploración física, 1709
fibrosis idiopática pulmonar. *Véase* Fibrosis pulmonar, idiopática
hemorragia alveolar difusa con, 1715
hipertensión pulmonar, 1659
histiocitosis de células de Langerhans pulmonares, 1713
imágenes, 308e-7f-308e-9f, 1710, 1710f
inducidas por fármacos, 1714
lavado broncoalveolar, 1710
linfangioleiomiomatosis pulmonar, 308e-5f, 1714-1715
linfocítica, 1715-1716
neumonía. *Véase* Neumonía, intersticial
patogenia, 1708, 1709f
proteinosis alveolar pulmonar, 1714
relacionada con
bronquiolitis respiratoria, 1713
tabaquismo, 1713
respuesta granulomatosa, 1715
granulomatosis eosinofílica con poliangiítis. *Véase* Granulomatosis eosinofílica con poliangiítis (síndrome de Churg-Strauss)
granulomatosis con poliangiítis. *Véase* Granulomatosis con poliangiítis (de Wegener)
neumonitis por hipersensibilidad. *Véase* Neumonitis por hipersensibilidad
sarcoidosis. *Véase* Sarcoidosis
trastornos
hereditarios relacionados con, 1715
tejido conjuntivo, 1713-1714
tratamiento, 1711
valoración de laboratorio, 1709-1711, 1711c
Neumoperitoneo, 847, 847f
Neumotórax
a tensión, 98, 1719, 1750
contraindicación para oxígeno hiperbárico, tratamiento, 477e-2
dolor torácico, 96c, 98
espontáneo, 98, 1719
imágenes, 308e-13f-308e-14f
paciente con ventilación mecánica, 1743
traumática, 1719
Neuralgia(s)
glosofaríngea, 237, 2649, 2664
migrañosa, 237
posherpética, 215e-8, 237, 1185, 1186, 2685
trigémino. *Véase* Trigémino, neuralgia
Neuraminidasa, 214e-5, 947, 947f
Neurastenia, 2703
Neuritis
alérgica experimental, 2695
braquial, 122
bucal, 237
óptica. *Véase* Neuritis óptica
vestibular, 149, 149c. *Véase también* Vértigo
Neuritis óptica, 196
defectos de campos visuales, 197
epidemiología, 202
esclerosis múltiple, 202, 2663
etambutol, 205e-4
neuromielitis óptica, 2656
paraneoplásica, 614c, 619
recurrente, 202
retrobulbar, 196, 202, 202f
sarcoidosis, 2208
tratamiento, 202
Neuroacantocitosis, 2622
Neuroblastoma
consideraciones genéticas, 101e-2c, 101e-3
marcadores tumorales, 473c
síndromes paraneoplásicos, 618
Neurociencia, sistemas, 444e-12, 465e-3-465e-4
Neurocinina (NK_1), 258
absceso cerebral, 900
diagnóstico, 903, 1431, 1431c
etiología, 902
manifestaciones clínicas, 902-903, 1430-1431, 1431f
receptor antagonista, 103e-25
tratamiento, 903, 1432
Neurocognitivos, trastornos relacionados con VIH (HAND), 1241, 1263, 1264c, 1265f
Neurodegeneración
por acumulación de hierro en cerebro (NBIA), 2625-2626
relacionada con pantotenato cinasa (PKAN), 2611, 2626
Neuroectodérmicos, tumores primitivos (PNET), 119e-4. *Véase también* Ewing, sarcoma
Neuroendocrinos
gástricos, tumores (carcinoides), 560c, 564. *Véase también* Neuroendocrinos gastrointestinales, tumores (GI-NET)
tumores rectales (carcinoides), 560c, 563, 564, 567. *Véase también* Neuroendocrinos, tumores gastrointestinales (GI-NET)
Neuroendocrinos, tumores (NET)
apendiculares, 561c, 563, 567
bien diferenciados, 560
bronquiales, 560c, 563-564, 2339
características generales, 557, 558c

Neuroendocrinos, tumores (NET) (*Cont.*)
carcinoma de origen primario desconocido, 120e-2c, 120e-4
clasificación, 560, 561c
factores pronósticos, 561c
MEN 1, 2336c, 2339
ovario, 564
pancreático. *Véase* Neuroendocrinos pancreáticos, tumores (pNET)
patología, 557-558, 558c
síndromes genéticos, 562, 562c
testiculares, 564
timo, 564, 2339
tubo digestivo. *Véase* Neuroendocrinos gastrointestinales, tumores (GI-NET)
Neuroendocrinos gastrointestinales, tumores (GI-NET), **557**. *Véase también* Neuroendocrinos pancreáticos, tumores (pNET)
apendiculares, 561c, 563, 567
características generales, 557, 558c
clasificación, 558, 560
con síntomas sistémicos por productos de secreción, 564
diagnóstico, 566, 2339
evolución maligna, 559c, 560c, 561-562
gástricos, 564
hemoptisis, 246
incidencia, 559c, 560-561
intestino delgado, 560c, 563, 567
localización del tumor, 571-572, 572f
manifestaciones
cardiacas, 290e-1c, 290e-2-290e-3, 1568
clínicas, 268-269, 559c
MEN 1, 2336c, 2339
metastásicos, 269
pronóstico, 561c, 573f
rectales, 560c, 563, 567
sin síndrome carcinoide, 564
síndrome carcinoide y. *Véase* Carcinoide, síndrome
síndromes, 559c. *Véase también* Carcinoide, síndrome
genéticos relacionados con, 562, 562c
paraneoplásicos, 609c, 610, 619
sitios, 537, 560, 560c
tratamiento, 567, 572-575, 2339
Neuroendocrinos pancreáticos, tumores (pNET), **567**
características generales, 558c
clasificación, 558, 559c, 560
evolución maligna, 559c, 561-562
incidencia, 559c, 560-561, 561c
localización de tumor, 571-572, 572f
manifestaciones clínicas, 559c, 567
no funcional, **571**, 2338, 2338f
pronóstico, 561c, 573f
pruebas de detección, 2337c
síndromes, 559c
de Cushing, 559c, 571
genéticos relacionados con, 562, 562c
glucagonoma. *Véase* Glucagonoma
GRFoma, 559c, **571**
insulinoma. *Véase* Insulinoma
MEN 1, 2336, 2336c
paraneoplásicos, 609c
raros, 559c, 571
somatostatinoma, 269, 559c, 561, **570**
VIPoma. *Véase* VIPoma (péptido intestinal vasoactivo)
Zollinger-Ellison, síndrome. *Véase* Zollinger-Ellison, síndrome (ZES)
tratamiento, 102e-3, 103e-16, 568, 572-573
Neuroepitelioma periférico, 119e-4
Neuroestimulación, tratamiento, 2596
Neurofibroma, 364
Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)
consideraciones genéticas, **603**, **2343**
localización cromosómica, 101e-6c, 562c, 2337c
mutaciones del gen *NF1*, 101e-6c, 599c, 1620c, 2331
feocromocitoma, 2330-2331, 2331f
imágenes, 441e-35f, 2331f
manifestaciones clínicas, **2343**
feocromocitoma, 2331-2332, 2331f
hipertensión, 1620c
tumor cerebral primario, 599c, 603-604
manifestaciones cutáneas, **2331**
hiperpigmentación, 359, 360c
lesiones papulonodulares, 364
neurofibromas, 76e-16f, 604, 2331f
nódulos de Lisch del iris, 2331f
pecas en las axilas, 2331f
NET, 562, 562c
sarcomas de los tejidos blandos, 119e-1
Neurofibromatosis tipo 2 (NF2)
consideraciones genéticas, 101e-6c, 599c, 604
imágenes, 441e-36f
manifestaciones clínicas, 220, 599c, 604, 2343
tumores cerebrales, 599c, 604
Neurofibromina, 603, 2343
Neurografía por resonancia magnética, 440e-8
Neurohipófisis. *Véase* Hipófisis, posterior
Neuroimágenes, **440e-1**. *Véanse también trastornos específicos*
angiografía por resonancia magnética, 440e-6-440e-8
atlas, 441e-1f-441e-43f
CT, **440e-1**. *Véase también* Tomografía computarizada (CT), enfermedad neurológica
complicaciones, 440e-2, 440e-4, 440e-4c
guías, 440e-1c
indicaciones, 440e-1c, 440e-2
técnica, 440e-1, 440e-2f
intervenciones en la columna, 440e-10
mielografía, 440e-9-440e-10
MRI, **440e-4**. *Véase también* Resonancia magnética (MRI), enfermedad neurológica
complicaciones, 440e-5-440e-6
ecoplanar, 440e-8
etiquetado de giro arterial, 440e-8
FLAIR. *Véase* MRI, recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR)
guías, 440e-1c
medio de contraste, 440e-5
neurografía por resonancia magnética, 440e-8
perfusión, 440e-8
ponderada por difusión, 440e-3f, 440e-5f, 440e-8
recuperación (FLAIR) MRI funcional, 90f, 440e-8
técnica, 440e-4-440e-5, 440e-4c
tensor de difusión, 440e-8, 440e-9f
neurorradiología intervencionista, 440e-11
tomografía por emisión de positrones, 440e-8-440e-9. *Véase también* Tomografía por emisión de positrones (PET), enfermedad neurológica
Neuroléptico maligno, síndrome (NMS), 2624, 2643
Neurolépticos. *Véase también* Antipsicóticos
delirio, 64, 64c
efectos secundarios, 65, 326, 2624
síndrome de Tourette, 2623
Neurológica, enfermedad. *Véanse también enfermedades específicas*
anemia megaloblástica, 643
células madre, 90e-3, 444e-7-444e-8
deficiencias nutricionales, 463c
depresión, 2714
disfunción del testículo, 2366
efectos tardíos de la oncoterapia, 622-624
embarazo, 49
enfermedad de Wilson, 2519
estudio del paciente. *Véase* Neurológico, examen/consulta
estudios
asociación del genoma completo, 444e-1
electrodiagnóstico. *Véanse técnicas específicas y* estudios electrodiagnósticos
imagen. *Véase* Neuroimágenes
fatiga, 152
genoterapia, 91e-2f
global, 2535, 2535c
hipotermia, 478e-2c
hipoventilación, 1721, 1721f
infección por VIH. *Véase* VIH, infección, enfermedad neurológica
insomnio, 191
investigación, 444e-12-444e-13
localización, 2535, 2540c
mecanismos, **444e-1**
agregación proteínica, 444e-9-444e-10
células muertas, 444e-8-444e-9, 444e-8f
conductopatías, 444e-2, 444e-2c
factores neurotróficos, 444e-7, 444e-7c
genéticos, 444e-1-444e-2, 444e-2c
microbioma, 444e-6-444e-7
mielina, 444e-4-444e-5, 444e-4f
neurotransmisor y receptores de neurotransmisores, 444e-2-444e-4, 444e-3c
paraneoplásico. *Véase* Paraneoplásicos, síndromes, neurológico
priones, 444e-10-444e-12, 444e-12c
transcripción de los genes, 444e-4
vías de señalización, 444e-4
paciente grave. *Véase* Paciente con enfermedad grave, trastornos neurológicos
pérdida involuntaria de peso, 275
prevalencia, 2535
sarcoidosis, 2206c, 2208
sífilis. *Véase* Neurosífilis
síndrome de Behçet, 2194
SLE, 2128-2129, 2129c
Neurológico, examen/consulta, **463e-1**, **2535**
alteraciones en los electrolitos, 463e-3-463e-4
anamnesis neurológica, 2535-2536
cefalea, 107
coma, 1773-1775, 1774f
delirio, 168
derivación, 463e-2-463e-3, 463e-2f
detección, 438e-1v
disfunción
olfatoria y gustativa, 216
sistema nervioso periférico, 463e-4-463e-5, 463e-5f
dolor
cuello, 121c
espalda, 113, 114c
estados de hiperperfusión, 463e-1-463e-2, 463e-1c, 463e-2f
estudios de imagen. *Véase* Neuroimágenes
exploración
coordinación, 2539
estado psíquico, 2537
función sensitiva, **2539**
marcha, **2539**
motora, 2538
pares craneales, 2537-2538
reflejos, 2538-2539
localización en el sistema nervioso, 2539-2540, 2540c
mareo y vértigo, 149
método neurológico, 2535
resumen, 438e-1v, 439e-1v, 2536-2537
trasplante de órgano sólido, 463e-3
Neurológico o cutáneo y articular infantil crónico, síndrome (CINCA), 372e-8c
Neurológicos-miopáticos, síndromes, cáncer pulmonar, 511
Neuroma, 364c, 2340. *Véase también* Schwanoma vestibular (neuroma acústico)
acústico. *Véase* Schwanoma vestibular (neuroma acústico)
Neuromielitis óptica (NMO), 2656, 2673, 2673c
Neuromiotonía, 444e-2c, 462e-3, 619
Neurona motora
inferior
debilidad neuropática, 154, 154c, 157
enfermedades, 2634c, 2636. *Véase también* Esclerosis lateral amiotrófica (ALS)
vías, 155f
superior, 154, 154c
enfermedades, 2634c-2635c, 2636
vías, 155f

Neurona motora, enfermedades. *Véase también* Esclerosis lateral amiotrófica (ALS)
diagnóstico diferencial, 2633
esporádica, 2632c
etiología, 2631c
genética, 2634-2635c
inferior, 2632c, 2634c, 2635-2636
superior, 2632c, 2634c-2635c, 2636
Neurona posganglionar simpática, 87f
Neuronas motoras α, 155f
Neuronas motoras, cambios relacionados con la edad, 76
Neurooftalmología, 41e-1v
Neuropatía. *Véanse también* Neuropatía periférica; Polineuropatía
ataxia y retinitis pigmentaria (NARP), síndrome, 85e-6, 85e-6c, 451e-3c
atáxica sensitiva y oftalmoparesia (SANDO), 451e-2c
atrapamiento, 49
axónica motora aguda (AMAN), 2695, 2695c, 2696c
axónica sensitivomotora aguda (AMSAN), 2695, 2695c, 2696c
cervicobraquial faríngea aguda, 2696c
ciática, 2692
compresión, 49, 463e-4
cubital, 463e-4, 463e-5f, 1124, 2683, 2691
cutánea femoral lateral (meralgia parestésica), 49, 463e-5, 463e-5f, 2692
déficit sensitivo, 161
diabética. *Véase* Neuropatía diabética
dolor, 60, 89-90, 94-95
femoral, 2692
proximal, 463e-5, 463e-5f
hereditaria. *Véase* Neuropatía periférica, hereditaria
infección por VIH. *Véase* VIH, infección, enfermedad neurológica
inhaladores de pegamentos, 2688c, 2689
inmunitaria, 2696c
gammapatía monoclonal de importancia incierta, 2700
mieloma múltiple, 2699-2700
neuropatía
axónica motora aguda, 2695, 2695c
axónica sensitivomotora aguda, 2695, 2695c
motora multifocal, 2699
paraneoplásica anti-Hu, 2700
vasculítica, 2700
polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, 2698-2699
síndrome
de Guillain-Barré. *Véase* Guillain-Barré, síndrome (GBS)
de Miller-Fisher, 2695, 2695c
mediano, 2683, 2691
motora, 618, 2699
motora multifocal, 2696c, 2699
con bloqueos de la conducción, 2633, 2636
obstétrica, 463e-5
óptica. *Véase* Neuropatía óptica
paraneoplásica anti-Hu, 2700
peronea, 463e-4, 463e-5f, 2683, 2692
plexo braquial inmunitaria (IBPN), 2692
proximal femoral, 463e-5, 463e-5f
radial, 463e-4, 463e-5f, 2691
sacro, 274
supraescapular, 122
tetrapléjica aguda, 462e-20
trastornos de la marcha, 163-164
trigémino, 2646-2647
vasculítica, 2700
Neuropatía diabética, **2426**
autónoma, 2426, 2427, 2682
estreñimiento, 274
factores de riesgo, 2426
mononeuropatía, 2426, 2683
neurorradiculoplexopatía, 2682
polineuropatía, 2426, 2683
sensitiva y sensitivo-motora distal simétrica, 2682
polirradiculopatía, 2426
prevalencia, 2426
proximal, 462e-19
tratamiento, 93, 93c, 2426-2427, 2682c
Neuropatía hereditaria con susceptibilidad a la parálisis por presión (HNPP), 2678, 2679c
Neuropatía óptica
fármaco, 203
isquémica
anterior, 202, 202f
posterior, 202
Leber. *Véase* Leber, neuropatía óptica hereditaria (amaurosis congénita)
tóxica, 203, 203f
Neuropatía periférica, **2674**. *Véanse también* Plexopatías; Polineuropatía
amiloidosis, 2681-2682. *Véase también* Amiloidosis
artritis reumatoide, 2683
debilidad, 156, 157, 2675, 2675c
deficiencias nutricionales, 463c, 643, 2689-2691
diabetes mellitus. *Véase* Neuropatía diabética
difteria, 979, 2684
disfunción autónoma y, 2642
embarazo, 49
enfermedad
celiaca, 2683
de Lyme, 2633, 2684
hepática crónica, 2684
mixta de tejido conjuntivo, 2683
renal crónica, 1819, 2683-2684
esclerosis sistémica, 2683
hepatitis, 2685
hereditaria, **2678**, 2679c-2680c
enfermedad
de Charcot-Marie-Tooth. *Véase* Charcot-Marie-Tooth (CMT), enfermedad
de Fabry, 2680. *Véase también* Fabry, enfermedad
de Refsum, 206, 451e-4c, 2681
de Tangier, 1443, 2445, 2681
miotrofia neurálgica hereditaria, 2678
neuropatía
hereditaria con predisposición a, 2680
sensitiva y autonómica hereditaria, 2680
parálisis por presión, 2678
polineuropatía amiloidea familiar, 2681
porfiria, 2681. *Véase también* Porfiria(s)
suprarrenoleucodistrofia. *Véase* Adrenoleucodistrofia/suprarrenoleucodistrofia
suprarrenomieloneuropatía, 2680-2681
herpes zóster, 2685
hipotiroidismo, 2683
IBD, 2683
inducida por fármacos, **2686**, 2687c-2688c
amiodarona, 2687c, 2688
antirretrovirales, 2687c, 2689
cloroquina, 2686, 2687c
colquicina, 2687c, 2688
hidroxicloroquina, 2686, 2687c
isoniazida, 2687c, 2689
piridoxina, 2687c, 2688-2689
quimioterapia para cáncer, 607, 607c, 622, 2686c
talidomida, 2687c, 2688
infección por VIH, 1267, 2684-2685
infecciones por
CMV, 2685
EBV, 2685
lepra, 1124, 2684
mononeuropatías, 463e-4-463e-5, 463e-5f, 1124, 2691-2692
paraneoplásicos, 614c, 618-619
polineuropatía
grave, 1755, 1783-1784, 2684
sensitiva y sensitivomotora criptógena, 2691
relacionada con tumor, 614c, 618-619, 2685-2686
sarcoidosis, 2683
síndrome
de Sjögren, 2683
hipereosinofílico, 2683
síndromes de malabsorción, 1946c
SLE, 2683
tóxica, 2688c, 2689
trastornos por consumo de alcohol, 2724
valoración, **2674**, 2675f
biopsia cutánea, 2677-2678
biopsia de nervio, 2677
estudios de laboratorio en, 2677
estudios electrodiagnósticos, 2676-2677, 2677c
preguntas clave, 2674-2676, 2675c
reconocimiento de patrón, 2676c
Neuropatías hereditarias sensitiva y autónoma (HSAN), 2643, 2679c-2680c, 2680
Neuropática, debilidad (neurona motora inferior), 154, 154c, 157
Neuropéptido Y, 415e-2
Neuroprotección, 2563, 2616
Neurorradiología intervencionista, 440e-11
Neurosarcoidosis, 40e-4f, 441e-11f-441e-15f, 909c, 2208. *Véase también* Sarcoidosis
Neurosífilis
comparada con meningitis viral, 892
diagnóstico, 1135-1136, 1138c
imágenes, 441e-3f-441e-5f
infección por VIH, 1259
manifestaciones clínicas, 105, 163, 898-899, 907c, 1135-1136, 2607
sífilis congénita, 1137
tratamiento, 1139, 1139c
Neurotensina, 559c
Neurotóxicas, sustancias, **262e-4**
acción, 262e-4, 262e-4f, 473e-10c
características clínicas a la exposición, 262e-4-262e-5, 473e-10c
tratamiento a la exposición, 262e-5-262e-7, 262e-5c, 262e-6f, 473e-10c
Neurotransmisor(es), 265e-4, 444e-2-444e-4, 444e-3c
Neutrofilia, 413, 418-419, 418c
Neutrófilo(s), 413
alteraciones
defectos de activación de fagocitos, 420c, 421
deficiencia en la adhesión leucocítica, 419, 420c
enfermedades granulomatosas crónicas. *Véase* Granulomatosa crónica, enfermedad (CGD)
neutropenia. *Véase* Neutropenia
trastornos de granulocitos, 419, 420c
trastornos hereditarios, 420c
apoptosis, 416
asma, 1673
en bandas, 415, 415f
choque, 1747
compartimientos circulantes, 415-417, 416f
desplazamiento a la izquierda, 413
frotis de sangre periférica, 81e-1-81e-2
hipersegmentados, 81e-3f
inmunidad
adaptativa, 372e-7c
innata, 372e-7c, 372e-8, 372e-15c
liberación desde la médula, 415-417
maduración, 413-415, 414f
marginados, 415-416, 416f
morfología, 414f
recuento, 417, 2754c, 2755c
viajan por los capilares pulmonares, 417f
Neutrófilos gránulos
granulaciones tóxicas, 415
primarios (azurófilos), 415
secundarios (específico), 415
trastornos, 419, 419c
Neutrones (η), partículas, 263e-1
Neutropenia, 413, **417**
aguda, 417-418
cíclica, 126, 237, 418
congénita grave (SCN), 375e-1, 2104, 2105f
crónicas, 423
diagnóstico, 423
enterocolitis, 488, 1099, 1797-1798, 1798f
etiología, 418c
fármaco, 417-418, 418c
febril, 103e-23, 490, 490f, 1047
hepatitis viral, 2016
hereditaria, 418

Neutropenia (*Cont.*)
infección por VIH, 1262
manifestaciones cutáneas, 76e-12f
pacientes con cáncer, 103e-3c, 103e-23-103e-25. *Véase también* Cáncer, infecciones
receptor de HSCT. *Véase* Células madre hematopoyéticas, trasplante (HSCT), complicaciones
resistente, 669c. *Véase también* Mielodisplasia
septicemia y choque séptico, 1756, 1757c
SLE, 2129c, 2131
tratamiento, 423
Nevirapina
acción, 1278
efectos secundarios
cutáneos, 362, 381, 1278
fiebre, 138
hepatotoxicidad, 1258, 2030
infección por VIH, 1274c
SJS y TEN, 46e-1f, 383, 1278. *Véanse también* Stevens-Johnson, síndrome (SJS); Necrólisis epidérmica tóxica (TEN)
estructura molecular, 1276f
infección por VIH, 1274c, 1278
interacciones farmacocinéticas, 42c
resistencia, 1278, 1279f
Nevos
azul, 364c, 367
boca, 240c
células basales, síndrome. *Véase* Gorlin, síndrome (síndrome de carcinoma basocelular nevoide)
despigmentado, 359
displásico, 76e-7f, 493-494, 493f
esponjoso plano, 240c
melanocítico, 359
gigante, 493
melanocitos, 493-494
melanoma atípico, 493
nevomelanocítico, 76e-6f, 339f
New York, virus, 1308c
New York Heart Association (NYHA), clasificación de enfermedades cardiovasculares, 1439-1440, 1440c, 1501, 1501c, 1581c
NF1. *Véase* Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)
NF1, mutaciones del gen
acción, 603, 2343
feocromocitoma y paraganglioma, 2334, 2334f
leucemia mielomonocítica juvenil, 135e-6
melanoma, 496
neurofibromatosis 1, 2331
pNETS, 562, 562c
sarcomas de los tejidos blandos, 119e-1
tumores, 101e-6c
cerebrales, 599c, 603-604
NF2. *Véase* Neurofibromatosis tipo 2 (NF2)
NF2, gen, mutación, 101e-6c, 599c, 604
NF-κB. *Véase* Factor nuclear kappa B (NF-κB)
NF-κB modulador esencial. *Véase* NEMO (NF-κB modulador esencial)
NGAL (lipocalina vinculada con la gelatinasa de neutrófilos), 1808
Ngari, virus, 1308c
NGF (factor de crecimiento nervioso), 444e-7c
Niacina (vitamina B_3), **96e-4**. *Véase también* Ácido, nicotínico
deficiencia. *Véase* Pelagra
estructura, 96e-2f
funciones, 96e-2f, 96e-4
metabolismo, 96e-4
nutrición parenteral, 98e-5c
recomendaciones dietéticas, 95e-2c
toxicidad, 96e-4
Nicardipina
cardiopatía isquémica, 1589, 1589c
efectos secundarios, 1589c, 2218c
hipertensión en hemorragia subaracnoidea, 1787
urgencias hipertensivas, 1625, 1627c
Niclosamida, 246e-5c, 246e-11
Nicoladoni-Branham, signo, 1647
Nicorandil, 1590
Nicotina, 444e-4, 465e-5c, 473e-10c, 2729. *Véase también* Tabaquismo
tratamiento de sustitución, 507, 1705
Nicotínicos, agonistas, 473e-10c
Nicturia, 1872
NIDDM (diabetes mellitus no insulinodependiente). *Véase* Diabetes mellitus (DM), tipo 2
Niemann-Pick, enfermedad, 432e-3c, 432e-5, 436e-7f, 451e-4c
Nifedipina
alcaloides del cornezuelo, sobredosis e intoxicación, 473e-8c
cardiopatía isquémica, 1589, 1589c
dosis en enfermedad hepática, 37
efectos secundarios, 237, 253, 1589c
enfermedad por grandes altitudes, 476e-2c, 476e-4
envenenamiento por ciguatera, 2742
fenómeno de Raynaud, 1649, 2168f
hipertensión y embarazo, 46
hipertensión, 1624c, 1625, 2644
interacciones farmacológicas, 246e-6c
sabañones, 478e-4-478e-5
sobredosis e intoxicación, 473e-9c
Nifurtimox
acción, 246e-11
efectos secundarios, 246e-5c, 246e-11, 1396, 1560
enfermedad de Chagas, 1266, 1395-1396, 1560
farmacología, 246e-11
Niguas, 2745
Nijmegen, síndrome de rotura, 375e-1, 2109
Nikolsky, signo, 134, 370, 959, 960f
Nilotinib
acción y objetivos, 102e-3, 102e-5c, 103e-16, 103e-17c
CML, 691-692, 691c
efectos secundarios, 103e-17c, 692
variantes genéticas y respuestas, 39c, 102e-16f
Nilutamida, 585
Nimesulida, 338
Nimodipina, 1787, 2597
Nintedanib, 2164
Niños
convulsiones, 2545-2546, 2546c
deficiencia de GH, 2257-2258
dermatitis atópica, 344
ECG, 269e-14f
enfermedad de Graves, 2296
fiebre reumática, 2149
infección por VIH, 1226, 1226f
paludismo, 1374
tabaquismo, 475
tasas de mortalidad, 9, 13e-3f, 13e-6f, 93e-1-93e-2
trasplante hepático, 2068, 2068c
tratamiento de la fiebre, 126
Nipah, virus, 894
Nippostrongylus brasiliensis, infección, 372e-8
Níquel
alérgeno, 76e-2f, 345
exposición, 472e-3, 477c, 502, 506
NIS, mutaciones del gen, 2284
NIS (transportador paralelo simportador) de sodio/yoduro), 372e-24c, 2284, 2284c
Nisoldipina, 1589c
Nissen, funduplicatura, 1908
Nistagmo, 41e-1v, **210**
ascendente, 211
con desplazamiento hacia abajo, 211
congénito, 210
convergencia-retracción, 210
etiología, 210
patrones, 149, 149c
provocado por la mirada, 210
rotatorio, sobredosis, 473e-3
vestibular, 210
Nistatina
candidosis, 350c, 351, 1332, 1344c
bucofaríngea, 233, 1344c
infecciones por quemaduras, 166e-3
Nitazoxanida
acción, 246e-11
efectos secundarios, 246e-5c
embarazo y lactancia, 246e-5c
farmacología, 246e-11
infección por *C. difficile*, 860c, 861
infecciones por
Cryptosporidium, 1407
Giardia, 1406
H. nana, 1434
Nitisisona, 434e-4
Nitrato de plata, 166e-3
Nitratos
acción, 1588
prolongada, 1588
amilo/butilo, 328
angina variante de Prinzmetal, 1598
cardiopatía isquémica, 1588, 1588c
dietéticos
cáncer esofágico, 532
cáncer gastrointestinal, 534, 534c
edema pulmonar, 1763
efectos secundarios, 1603
infarto del miocardio, 1595-1596, 1597c, 1603
insuficiencia cardiaca, 1509, 1608
interacción de inhibidores de la fosfodiesterasa tipo-5, 43, 328, 1596, 1603
sobredosis e intoxicación, 473e-11c
tolerancia, 1588
Nitrito de amilo, intoxicación por cianuro, 262e-7-262e-8
Nitritos, 473e-11c, 637
Nitrofurantoína
acción, 931c, 932f, 933, 944
cistitis, 866, 867, 867c
efectos secundarios, 938c, 944
deficiencia de folato, 646c
deficiencia de G6PD, 656c
eosinófila, 422, 1687
frecuencia, 867c
hepatotoxicidad, 2028
neuropatía, 2687c
embarazo o lactancia, 937c
indicaciones, 941c, 944
infecciones de vías urinarias, 975c, 1029
profilaxia, 945c
resistencia, 931c, 934, 941c, 944
Nitrógeno
líquido, tratamiento, 351
ureico urinario, 462-463, 464c
Nitrógeno ureico sanguíneo (BUN)
causas de valores anormales, 464c
hiperazoemia prerrenal, 298
hiponatremia, 301
hipovolemia, 298
valoración nutricional, 464c
Nitroglicerina
alcaloides del cornezuelo, sobredosis e intoxicación, 473e-8c
angina variante de Prinzmetal, 1598
cardiopatía isquémica, 1588, 1588c
edema pulmonar, 1761f, 1763
efectos secundarios, 1588, 1603
fármacos, 43
hipotermia, 478e-3
infarto del miocardio, 1603, 1607
insuficiencia cardiaca, 1510c, 1608
intravenoso, 1607
metabolismo, 34
urgencias hipertensivas, 1627c
Nitroimidazoles, 205e-7
Nitroprusiato
alcaloides del cornezuelo, sobredosis e intoxicación, 473e-8c
crisis adrenérgica, 1622-1627c
disección aórtica, 1641
edema pulmonar, 1763
insuficiencia cardiaca, 1510c
reacción cetónica, 318
urgencias hipertensivas, 1626c, 1625
valoración del tratamiento, 2765c
Nitrosoureas, 103e-8, 621, 1797
NIV. *Véase* Ventilación sin penetración corporal (NIV)
Nivolumab, 103e-21, 521
Nixon, método, percusión esplénica, 411
Nizatidina, 263, 1920, 1920c
Njovera. *Véase* Sífilis, endémica

NK linfocito. *Véase* Linfocitos citolíticos naturales (NK)
NK linfocitos T. *Véase* Citolíticos naturales (NK), linfocitos T
NLM (*National Library of Medicine*), 14e-4c
NLR (NOD-receptores), 145e-7, 145e-8f, 372e-2, 372e-5c
NLRC4/IPAF, inflamasoma, 145e-8f
NLRP1, gen, 372e-8c
NLRP1/NALP1b, inflamasoma, 145e-8f
NLRP2/NALP3, inflamasoma, 145e-8f
NLRP3, gen, 372e-8c, 2215
NLST (*National Lung Cancer Screening Trial*), 509-510, 510c
NMDA, receptor de anticuerpo, 444e-9, 614c, 615f, 617, 2607
NMS (síndrome neuroléptico maligno), 2624, 2643
NMYC, mutaciones del gen, 101e-2c, 101e-3
No alcohólica, esteatohepatitis. *Véase* Esteatohepatitis no alcohólica (NASH)
No seminoma
  mediastino, 591
  testicular. *Véase* Testicular, cáncer
NO SPECS, enfermedad de Graves, 2295
NO-1, 167e-2
Nocardia, 1084, 1084c, 1086
  infecciones, **1084**
    actinomicetoma, 1085-1086, 1086f, 1087c
    diagnóstico, 150e-1, 150e-2c, 1086-1087, 1086f
    epidemiología, 1084
    infección por VIH, 1084
    manifestaciones clínicas, 308e-6f, 1084-1086, 1085f
    meningitis crónica, 907c
    paciente con cáncer, 488, 488c
    patogenia, 1084
    receptor de trasplante, 926
    resistencia antimicrobiana, 1084c
    tratamiento, 1084c, 1087-1088, 1087c
Nocebo, efecto, 89
Nociceptina y orfanina, receptores, 468e-1c
Nociceptivo, dolor, 60
Nociceptor(es), 87
  aferentes primarios, 87, 87f, 88f, 89f
  silenciosos, 88
Nociceptor-inflamación inducida, 88, 88f
NOD, proteínas, 145e-7, 372e-6c, 1752
NOD2, gen, mutación, 1949, 1950c, 2215
NOD-receptores (NLR), 145e-7, 145e-8f, 372e-2, 372e-5c
Nódulo, 127, 339c, 340f. *Véase también* Papulonodulares, lesiones cutáneas
  auriculoventricular (AV), 273e-1, 1466, 1470-1471
  de hermana Mary Joseph, 282, 534, 555
  sinusal, 1476, 1478f
Nódulo sinoauricular (SA), 273e-1, 1451, 1451f, 1466-1467, 1466f
  enfermedad/trastornos, **1467**
    ECG, 1469, 1469f
    epidemiología, 1466
    etiología, 1467, 1467c
    formas heredadas, 1467
    manifestaciones clínicas, 1467-1468
    marcapasos, 1469-1470, 1470c
    pruebas diagnósticas, 1468-1469
    tratamiento, 1469
Nogo, 444e-8
Noma (*cancrum oris*), 236, 487, 1097
NOMID (enfermedad inflamatoria multiorgánica que comienza en la fase neonatal), 2213c, 2215
Nomograma acidobásico, 315, 316f
Nonaka, miopatía distal, 462e-12, 462e-13c
Nonoxinol 9, 863, 1009
Noonan, síndrome, 436c, 1654
Noradrenalina
  acción, 444e-3c, 2637
  aspectos clínicos, 444e-3c
  células del músculo liso vascular, 265e-4
  choque, 1750, 1751, 1757
    cardiógeno, 1760-1761, 1761f
    neurógeno, 1750
  contracción cardiaca, 265e-6
  edema pulmonar, 1761f
  estructura, 444e-3c
  regulación cardiovascular, 1613
  valores de referencia, 2762c
Noretindrona, 2382
Norfloxacina
  acción, 931c, 932-933
  diarrea infecciosa, 857c
  donovanosis, 198e-2
  peritonitis, 847
    bacteriana, 288
  resistencia, 931c
Norgestimato, 334
Normeperidina, 92-93
Normocrómica, 81e-1
Norovirus (virus de Norwalk), infecciones
    atención a la salud, 917
    diagnóstico, 1286
    etiología, 1285, 1286c
    epidemiología, 266, 855, 855c, 1285-1286
    inmunidad, 1286
    manifestaciones clínicas, 258, 266, 266c, 1286, 1286c
    patogenia, 1286
    prevención, 917, 1287
    tratamiento, 1287
Noroviruses, 1285, 1286f
Norrie, enfermedad, 222c
North American Chest Pain Rule, 102f
Nortriptilina
  cefalea diaria crónica, 109
  depresión, 2672, 2710c
  dolor, 91c, 94, 2672
    neuropático, 61, 93
  efectos secundarios, 2710c
  eliminar el tabaquismo, tratamiento, 507, 2732
  náusea y vómito, 260c
  prevención de migraña, 2594c
  valoración del tratamiento, 2765c
Nosema, 1408
NOTCH1, mutaciones del gen, 1529
NOTCH2, mutaciones del gen, 135e-1
NOTCH3, mutaciones del gen, 2568
NOTCH4, mutaciones del gen, 2155
NOTES (endoscópica transluminal a través de orificios naturales), cirugía, 346e-1v, 1881, 1883, 1886f
Nothnagel, síndrome, 208
NPH, insulina, 2411, 2411c
NPHS1/2, mutaciones del gen, 1832
NPHP2, mutaciones del gen, 1855
NPM1, mutaciones del gen, 680, 680c
Nramp1, 1106
NRAS, mutaciones del gen
    cáncer pulmonar, 507c, 509f
    cánceres, 101e-2c
    leucemia mielomonocítica crónica, 135e-6
    melanoma, 496
NREM, sueño, 184-185, 185f
NRG1, mutaciones del gen, 465e-4
NRL, mutaciones del gen, 431c
NRXN1, mutaciones del gen, 465e-2
NSAID. *Véase* Antiinflamatorios no esteroideos (NSAID)
NSE. *Véase* Enolasa neuronoespecífica (NSE)
NSTE-ACS. *Véase* síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (NSTE-ACS)
N-terminal pro-BNP (NT-proBNP), 1505, 2762c
NTM, infecciones. *Véase* Micobacterias no tuberculosas (NTM) infecciones
Núcleo
  del haz solitario (NTS), 213-214, 213f
  pulposo, herniado, 105
Nucleocápside, viral, 214e-1
Nucleoproteína Ku Fosfoproteína La, 372e-24c
Núcleos centrales, enfermedad, 462e-12
Nucleósidos de la transcriptasa inversa, inhibidores. *Véase* Tratamiento antirretroviral combinado (cART)
Nucleosoma, 427f, 431f
5′-Nucleotidasa, valoración de la función del hígado, 1997
Número
  de copias, variaciones (CNV), 427, 430f, 444e-1
  necesario a tratar, 26
  reproducción (R0), 778
Nuocitos, 2115-2116
Nutrición, apoyo especializado, **98e-1**
    beneficios, 98e-3-98e-4
    en casa, 98e-4
    diseño de regímenes
      aminoácidos, 98e-5
      fórmulas monoméricas, 98e-5
      minerales y vitaminas, 98e-5, 98e-5c, 98e-6c
      necesidades de líquidos, 98e-4, 98e-4c
      necesidades energéticas, 98e-4-98e-5
      proteínas, 98e-5
    enfermedades específicas, 98e-4
    entérica. *Véase* Nutrición entérica
    estudio del paciente, 98e-1-98e-4
    hiperglucemia, 98e-4
    implementación, 98e-2f
    indicaciones, 98e-1-98e-3, 98e-2f
    parenteral. *Véase* Nutrición parenteral
    riesgos, 98e-3-98e-4
Nutrición entérica, **98e-1**. *Véase también* Nutrición, apoyo especializado
  colocación de sonda, 98e-1, 98e-8
  combinada con nutrición parenteral, 98e-3
  complicaciones, 98e-8-98e-9
  definición, 98e-1
  desventajas, 98e-1, 98e-3
  fórmulas, 98e-8c
  IBD, 1962
  indicaciones, 98e-3
  vigilancia del paciente, 98e-8
Nutrición parenteral, **98e-1**. *Véase también* Nutrición, apoyo especializado
  adición de electrolitos a, 98e-5, 98e-5c
  alcalosis metabólica, 322
  casa, 98e-4
  colestasis, 284, 2030
  colocación de catéter, 98e-3-98e-4, 98e-6
  combinación con alimentación entérica, 98e-3
  complementación mineral, 98e-6c
  complicaciones, 98e-6-98e-8, 98e-7c, 295
  composición de la alimentación, 95e-4
  consideraciones globales, 98e-9
  definición, 98e-1
  diabetes mellitus y, 2421
  hipercalcemia, 313
  indicaciones, 98e-3
  necesidades vitamínicas, 98e-5, 98e-5c
  riesgos, 98e-3, 431e-5
  total. *Véase* Nutrición parenteral
  vigilancia, 98e-6, 98e-6c
Nutricional, transición, 461
Nutriente(s)
  definición, 95e-1
  digestión y absorción, **1933**. *Véanse también nutrientes específicos*
    ácidos biliares, 1934-1935, 1934c, 1934f
    epitelios intestinales, 1933-1934
    microbiota intestinal, 86e-6, 1875
Nutriente-vía de administración, 94e-4-94e-5
Nutritional Screening Initiative, 265-276
Nyando, virus, 1309c
NYHA (*New York Heart Association*), clasificación de enfermedades cardiovasculares, 1439-1440, 1440c, 1501c, 1581c

O

O_2 arteriovenoso, diferencia, 1748c
O_2 venoso, concentración, 1748c
O_2, concentración arterial, 1748c
OA. *Véase* Osteoartritis (OA)
OAT (transportadores específicos de aniones orgánicos), 431e-1, 431e-2f
OATB1B1 (proteína 1B1 de transporte de aniones orgánicos), 38, 2000
ob, gen, 415e-4, 415e-5
Obesidad, **2392**
  adiposidad central, 6e-4, 2449
  anamnesis, 2392
  anticonceptivos orales, 2391

Obesidad (*Cont.*)
cáncer, 415e-6, 476
definición, 98e-1c, 415e-1
disnea, 47e-2
embarazo, 48
escala mundial, 17, 266e-4
etiología, **415e-3**
craneofaringioma, 415e-4
gasto energético, 415e-5
genética en comparación con factores ambientales, 415e-3
hipotiroidismo, 415e-4
ingestión de alimento, 415e-5
insulinoma, 415e-4
leptina, 415e-4c, 415e-5
síndrome de Cushing, 415e-4
síndromes genéticos, 415e-3-415e-4, 415e-4c
trastornos que afectan al hipotálamo, 415e-4
fármaco, 2392
fatiga, 152
física, 2392
fisiología, 415e-2, 415e-2f
imagen y exploración, 29c, 2254c
índice de masa corporal, 98e-1c, 2392
microbiota intestinal, 86e-8-86e-9
mitad superior del cuerpo, 6e-4
mujer, 6e-4
prevalencia, 415e-1-415e-2, 2254c
riesgo de cáncer de mama, 524
síndrome metabólico, 2450, 2450c, 2453
trastornos subyacentes, 2392, 2394c
apnea del sueño, 415e-6
asma, 1670-1671
cálculos biliares, 415e-6
diabetes mellitus, 82, 415e-6, 2401, 2401c, 2404-2405
disfunción eréctil, 326
enfermedad
cardiovascular, 266e-4, 290e-1c, 290e-2, 291e-9, 415e-6, 1563, 1587
del hígado, 415e-6, 2054, 2055, 2057
pulmonar, 415e-6
hipertensión, 415e-6, 1612, 1622
hipogonadismo hipogonadotrópico, 2364-2365
hueso y trastornos de la articulación, 415e-6, 2229
lesiones hipotalámicas, 2264
trastornos
cutáneos, 415e-6
de lipoproteínas, 2438, 2439
reproductivos, 415e-6
tratamiento, **2393**
cirugía bariátrica, 2398, 2398f
disposición al cambio, 2392-2393
farmacoterapia, 2396-2397
objetivo, 2393-2394
programa de ejercicio, 2396
selección, 2395c, 2395f
síndrome metabólico, 2453
terapia conductual, 2396
tratamiento con dieta, 2394-2396
valoración, 415e-1, 415e-1f, 2392-2393, 2393c, 2394c
valores de la función pulmonar, 306e-5, 306e-5f
viaje a grandes altitudes, 476e-5
Obinutuzumab, 103e-21, 103e-21c, 703
Obsesivo-compulsivo, trastorno (OCD), **2713**
Obstinación, efectos, 18
Obstrucción
colónica. *Véase* Obstrucción intestinal
gastrointestinal. *Véase* Obstrucción intestinal
linfática, 253, 269
Obstrucción intestinal, **1981**
asa cerrada, 1982
cáncer, 1789-1790
diagnóstico, 107, 1892, 1892f, 1983-1984
diferencial, 103-104, 106
epidemiología, 1981-1982, 1982c
esclerosis sistémica, 2162, 2164
etiología, 1981-1982, 1981c, 1982c
exploración física, 1983
fibrosis quística, 1697
fisiopatología, 1982
manifestaciones clínicas, 1982-1983
acidosis láctica, 318
distensión abdominal, 285, 1983
dolor abdominal, 103, 106c, 1983
náusea y vómito, 258, 259, 1983
posoperatoria, 1985
tratamiento, 346e-1v, 1892, 1895f, 1984-1985
Occam, navaja, 19
OCD (trastorno obsesivo-compulsivo), **2713**
OCG (colecistografía oral), 2078
Ochrobactrum, 183e-3, 194e-1
Oclusión aórtica, 1642
Ocrelizumab, 2671
Ocronosis, 434e-4
OCT (tomografía de coherencia óptica), 1668
Octreótido
acromegalia, 2271
cuidados al final de la vida, 61
dermopatía tiroidea, 2297
ectasias vasculares, 277
efectos secundarios, 567, 574, 2271
estructura, 566f
gastrinoma, 2337
glucagonoma, 570
hemorragia de varices, 277, 2064
hipomotilidad del intestino delgado, 2164
hipotensión ortostática posprandial, 2644
insulinoma, 569, 2434
NET, 574
osteomalacia oncógena, 612
pseudoobstrucción intestinal, 260c, 261
quimioterapia-diarrea, 103e-16, 103e-25
radiomarcador, 575
síndrome
carcinoide, 272, 565, 567
hepatorrenal, 1809-1810
somatostatinoma, 570
timoma, 123e-2
VIPoma, 571
ZES, 1929
Odanacatib, 2503
Oddi, esfínter, 2076, 2082-2083
Odinofagia, 254, 262, 533, 1901, 1909
Odontoide, fractura, 441e-33f
Ofatumumab, 103e-21, 103e-21c, 703
Office of Research on Women's Health (NIH), 6e-1
Ofloxacina
enfermedad inflamatoria pélvica, 878
fiebre entérica, 1052
infección por *C. trachomatis*, 1171
lepra, 1127
peste, 1075
Oftalmía neonatal, 1006, 1009c
Oftalmomiasis, 2747
Oftalmopatía
de Graves. *Véase* Graves, oftalmopatía
diabética. *Véase* Retinopatía, diabética
tiroidea, 2294
Oftalmoplejía
causas neuromusculares, 462e-2c
externa progresiva
consideraciones genéticas, 85e-6, 85e-6c, 85e-7f, 462e-16
diagnóstico, 462e-15-462e-16
diferencial, 2703
manifestaciones clínicas, 41e-1v, 85e-6, 85e-6c, 207, 462e-15-462e-16
internuclear, 209-210, 210f
videoteca, 41e-1v
Oftalmoscopio, **40e-1**, 40e-2, 40e-2c
panóptico, 40e-2, 40e-2c
Ogilvie, enfermedad. *Véase* Pseudoobstrucción intestinal (enfermedad de Ogilvie)
Oído. *Véase también* Hipoacusia
anatomía y fisiología, 217, 218f
condritis, 2202
infecciones
celulitis auricular, 228
comparada con condritis auricular, 2204
otitis externa, 228-229, 1045c, 1046-1047
otitis media. *Véase* Otitis media
P. aeruginosa, 1046-1047
pericondritis, 228
interno, 219
nadador (otitis externa), 228-229, 1045c, 1046
Ojo(s). *Véase también* Trastornos de ojos
alineación, 197
cámara anterior, 40e-1
de gato, síndrome, 83e-6
de pescado, enfermedad, 2445
deficiencias nutricionales, 463c
estructura, 40e-1
lesión, 262e-3, 262e-3f, 262e-4-262e-5
mancha de color "rojo cereza", 436e-7f
melanoma, 206, 206f
"movimiento equivocado", 1774
movimientos. *Véase* Movimientos oculares
rojo o doloroso, 199-200
seco. *Véase* Queratoconjuntivitis, seca (ojo seco)
tumores, 206-207
"Ojos de muñeca", 1775
Oka. *Véase* Varicela, vacuna
OKT3, 253c, 372e-30, 2071
Okuda, estadificación, carcinoma hepatocelular, 546, 546c
Olanzapina
delirio, 64, 64c, 65
efectos secundarios, 2721, 2722c
esquizofrenia, 2721, 2722c
intoxicación aguda por alcohol, 2727
náusea y vómito, 61, 261
sobredosis e intoxicación, 473e-8c
trastorno bipolar, 2718
Olfato, 211-212, 212f. *Véase* Olfatorios, trastornos
Olfatorios, trastornos, 214
deficiencia de gonadotropina, 2363, 2364c
epidemiología, 214, 214f
etiología, 214, 214c
lesiones de la cabeza, 457e-2
trastornos del gusto, 215
trastornos y estados relacionados, 214-215, 214c
tratamiento, 216-217
valoración, 215-216
Olig 2, gen, 444e-5
Oligoastrocitoma, 601
Oligodendroglioma, 600-601
Oligomenorrea, 335, 337f, 2355
Oligómero(s), 444e-9
Ollier, enfermedad (encondromatosis), 426e-7, 594
Olmesartán, 269
Olor a pescado, síndrome (trimetilaminuria), 96e-6
Olsalazina, 1959, 1959c
Omacetaxina, 691, 691c
Omalizumab
asma, 1678, 1680
efectos secundarios, 372e-30, 377
rinitis alérgica, 372e-30, 2124
urticaria, 2119, 2120
Omapatrilat, 1513
Omecamtiv mecarbilo, 1510, 1510c
Omega-3, ácidos grasos (aceites de pescado)
actividad antiplaquetaria, 404
efectos secundarios, 2447, 2448c
fórmulas de nutrición enteral, 98e-5
hipertrigliceridemia, 2447, 2448c
insuficiencia cardiaca, 1513
síndrome metabólico, 2454
Omenn, síndrome, 2108-2109
Omentectomía, 593
Omeprazol
acción, 1920
erradicar *H. pylori*, 1042c, 1922, 1922c
formulaciones, 1920
gastrinoma, 2337
GERD, 263
metabolismo, 34c, 40
tos de las grandes altitudes, 476e-4
úlcera péptica, 1920-1921, 1920c
variantes genéticas y respuestas, 39c, 40
ZES, 1929
OMGP (glucoproteína mielínica oligodendrocítica), 444e-8
OmpA, proteína, 1036
OMS (Organización Mundial de la Salud), 8, 12, 12e-1, 13e-7
Omsk, fiebre hemorrágica, virus, 1307c, 1322

OMV (vesículas de la membrana externa), 1002, 1002f
Onchocerca volvulus/oncocercosis
  características de las filarias, 1418c, 1420
  diagnóstico, 245e-3c, 245e-6c, 765c, 1421
  epidemiología, 765c, 1418c
  etiología, 1420
  manifestaciones clínicas
    ganglios linfáticos, 1421
    ocular, 1421
    oncocercomas, 1420-1421
    piel, 357, 357c, 829, 1420, 1421f
    sistémica, 1421
  patogenia, 1420
  prevención, 1421
  tratamiento, 246e-9, 1421
Oncocíticos, nidos tumorales, 578, 578c
Oncoestatina M (OSM), 372e-11c
Oncogén(es)
  activación, 101e-2-101e-3, 101e-7f
  cáncer de seres humanos, 101e-1-101e-2, 101e-2c. *Véase también* Cáncer, genética
  definición, 101e-1-101e-2, 102e-1
  linfoides malignos, 699c
  vías de señalización, 102e-11f
Oncolíticos, virus, 91e-4
Oncología, 103e-2
Onda
  Doppler continua, 270e-2, 270e-2f. *Véase también* Ecocardiografía
  épsilon, 1495
Onda F, estudios, 442e-5
Onda P, 273e-1
Onda Q
  características, 1451
  infarto miocárdico, 1456
    anterior, 269e-4f, 269e-7f, 1456f
    anteroseptal, 269e-5f
    inferior, 269e-8f, 1456f
    variabilidad, 1457f, 1600
Onda R, 269e-5f, 1451
Onda S, 1451
Onda T, 273e-1, 1453
Ondansentrón
  ataxia/temblor, 2672
  envenenamiento por
    ciguatera, 2742
    escombroides, 2744
  náusea y vómito, 62, 103e-25, 109, 259, 260c, 474
  síndrome carcinoide, 566
Ondas *c* y *v*, 51e-4
Ondina, maldición, 1722
Onicólisis, 348, 351, 380
Onicomadesis, 380
Onicomicosis, 350, 1343, 1357, 1358c
Onicorrotuliano, síndrome, 1835c, 1847
Online Mendelian Inheritance in Man, 425, 426c
O'nyong-nyong, infección por virus, 837, 1306c, 1313
Ooforectomía, 103e-3, 530c, 592, 594
Opa, proteína, 1003
Opacidades corneales, 1125
OPC-31260, 1853
OPC-67683 (delamanida), 205e-7
Opérculo torácico, 122
  síndromes, 123, 1646-1647
OPG. *Véase* Osteoprotegerina (OPG)
Opioide(s)
  acción, 92, 444e-4, 465e-3, 465e-3f, 465e-5c
  administración intratecal, 92
  combinaciones e inhibidores de la COX, 92-93
  congelamiento, 478e-4
  desintoxicación, 468e-3
  disnea, 62
  dolor, 60-61, 91c, 92, 94, 94c
    de espalda, 119
  dosis, 60
  efectos en el sistema, 468e-2
  efectos secundarios, 61, 468e-1, 2232c
    delirio, 168
    depresión respiratoria, 92
    hipogonadismo, 2364
    prurito, 381
    tratamiento, 92
  endógenos, 89
  farmacología, 468e-1-468e-3
  migraña, 2592c, 2593
  neurobiología, 468e-1, 468e-1c, 468e-2f
  osteoartritis, 2232, 2232c
  receptores, 89, 468e-1, 468e-1c, 468e-2f
  síndrome de piernas inquietas, 192
  sobredosis e intoxicación, 468e-3, 468e-3c, 473e-3, 473e-13c, 1773
  tolerancia cruzada, 60
  ventilación mecánica, 1741
  vías de administración, 92
Opisthorchis/*opistorquiosis*, 552, 765c, 1428, 1428c. *Véase también* Trematodos biliares (hepáticos)
Oppenheim, distonía, 2620
Oprelvekina (IL-11), 103e-24
"Opresión pectoral del lunes", 1691
Opsoclono, 211
Opsoclono-mioclono, síndrome, paraneoplásico, 372e-25c, 614c, 618
Opsonización, 372e-3
Oral-facial-digital tipo 1, síndrome, 1850c
Orán, virus, 1308c
Órbita, trastornos, 207
Orbivirus, 1305, 1308c, 1319
Orden de no reanimar (DNR), 67
Órdenes del médico para emprender medidas para prolongar la vida (POLST), 58
Orexina (hipocretina), 185, 186f, 189, 215
Orf, 220e-1c, 829
Orfenadrina, 473e-10c, 473e-13c
Organización Mundial de la Salud (OMS), 8, 12, 12e-1, 13e-7
Organofosforados, 267, 473e-10c, 2688c
Órganos, trasplante. *Véase* Trasplante de órgano sólido
Oriboca, virus, 1309c
Orientación espacial, 180-182, 180f
Orientia tsutsugamushi, 782, 1159. *Véase también* Tifo de los matorrales
Orificio macular, 206
Orina
  alteraciones, 289c, **293**. *Véase también* Urinario, análisis
    cilindros, 62e-11f-62e-12f, 294
    cristales, 62e-12f, 435e-2
    hematuria. *Véase* Hematuria
    piuria, 294
    poliuria. *Véase* Poliuria
    proteinuria. *Véase* Proteinuria
  color té/cola, 279, 462e-1
  en jarabe de arce, enfermedad, 434e-3c
  negra, 434e-4
  osmolalidad, 291c, 294-295, 301, 304
  pérdida de sodio, 298, 301
  prueba con tira reactiva, 280, 864
  riesgo de nefrolitiasis y, 1867
Oritavancina
  acción, 930, 931c
  efectos secundarios, 938c, 942
  embarazo o lactancia, 937c
  indicaciones, 940c, 942, 976
  interacciones farmacológicas, 939c
  resistencia, 931c, 933-934
Orlistat, 96e-8, 2397, 2453
Ornithodoros, garrapata, 1146, 1147f
Ornitina
  descarboxilasa, 246e-8
  trastornos del metabolismo, 434e-3c
Ornitorrinco, 2740-2741
Oro, efectos secundarios, 349, 361, 379, 727c, 2193, 2688c
Oromandibular distonía, 2620
Oropouche, virus, 1309c, 1318
Oroya, fiebre, 1081c, 1083
Orquidectomía
  cáncer de próstata, 103e-3, 103e-15, 585, 586
  cáncer testicular, 590
Orquidopexia, 588
Orquitis
  infección por parotiditis, 231e-2, 231e-3
  lepra lepromatosa, 1126
  viral, 2365
ORS. *Véase* Soluciones de rehidratación oral (ORS)
Orthobunyavirus, 1305, 1308c-1309c
  infecciones, 1308-1309c, 1318
Orthomyxoviridae, 214e-2c, 214e-3f, 214e-4, 1305. *Véase también* Gripe (influenza)
Orthopoxvirus, 220e-1c
Ortodesoxia, 1992
Ortopnea, 47e-3, 1503
Ortostática, proteinuria, 1834
Oruga, picaduras/dermatitis, 2750
Orungo, virus, 1308c
Orzuelo, 199
OSAHS. *Véase* Apnea/hipopnea obstructiva del sueño, síndrome (OSAHS)
Osborn, onda, 1457
Oscilopsia, 148, 149
Óseas, enfermedades
  calcificación y osificación extraesquelética, 426e-7-426e-8
  cirrosis, 2067
  displasia fibrosa, 426e-6, 426e-6f
  displasias, 426e-7
  enfermedad
    de Gaucher, 432e-5
    de Paget. *Véase* Paget, enfermedad ósea
  esclerosantes, 426e-4-426e-5
  IBD, 1958
  infecciones por bacterias anaeróbicas, 1099-1100
  inmunodeficiencia primaria, 375e-2
  metástasis de otros sitios, 102e-10, **119e-4**
  mieloma múltiple. *Véase* Mieloma múltiple, manifestaciones clínicas
  mineralización defectuosa, 426e-5-426e-6
  nefropatía crónica, 1815
  osteogénesis imperfecta, 2508
  sarcoma. *Véase* Sarcomas óseos
  tuberculosis, 1110-1111
Oseltamivir
  acción, 214e-5, 214e-9, 215e-1
  efectos secundarios, 215e-1, 1213
  farmacología, 215e-1, 215e-2c
  gripe, profilaxia, 215e-2c, 1213c, 1214, 1252c
  resistencia, 215e-1, 215e-2c
  tratamiento para la gripe, 215e-2c, 215e-5, 233, 1213, 1213c
Osificación
  ectópica, 426e-7c, 426e-8
  extraesqueléticas, 426e-7-426e-8, 426e-7c
Osler
  maniobra, 1625
  nódulos, 1443
Osler-Weber-Rendu, enfermedad (telangiectasia hemorrágica hereditaria)
  angioma intestino delgado, 536
  hemorragia, 403
  hemorragia de tubo digestivo, 277
  malformaciones vasculares, 732, 2585
  manifestaciones
    clínicas, 357
    cutáneas, 356c, 357, 1442
Oslo, estudio, 1134
OSM (oncoestatina M), 372e-11c
Osmolalidad, 295
Osmoles ineficaces, 295
Osmolitos, 301
Osmorreceptores, 295, 332e-9-332e-10, 332e-10f, 2274-2275
Osmorregulación, 332e-9-332e-10, 332e-10f, 2279f
Oso polar, herida por mordida, 167e-1
OspA, 1150
OspC, 1150
Ospemifeno, 2383
Ossa, virus, 1309c
Osteítis fibrosa quística, 1815, 2472, 2487
Osteoartritis (OA), **2226**
  acromegalia, 2240-2241
  articulaciones afectadas, 2226, 2226f
    cadera, 2228, 2230
    dedo del pie, 2229f
    mano, 2226, 2226f
    rodilla, 2226, 2228-2229, 2228f, 2230, 2230f
  causas del dolor, 2230
  consideraciones globales, 2228

Osteoartritis (OA) (*Cont.*)
definición, 2226
diagnóstico, 2226, 2230, 2230f
dolor
boca, 237
cuello, 122
espalda, 117
factores de riesgo, 2227-2229, 2228f
manifestaciones clínicas, 2230
patogenia, 2226-2227, 2227f
patología, 2229-2230, 2229f
prevalencia, 2226
tratamiento, **2230**, 2232c
analgésicos opiáceos, 2232
cirugía, 2233
corrección de la alineación defectuosa, 2231
ejercicio, 2231
inhibidores de la COX-2, 2232
inyecciones intraarticulares, 2232
no farmacológico, 2230-2231
NSAID, 2231-2232
paracetamol, 2231
regeneración de cartílago, 2233
Osteoartropatía hipertrófica, **2244**
dedos hipocráticos, 250, 426e-7, 2244, 2244f, 2245
diagnóstico, 250, 2245
diferencial, 426e-7
familiar, 2244-2245
fisiopatología, 2245
manifestaciones clínicas, 426e-7, 2244-2245
patogenia, 250
trastornos relacionados, 2245, 2245c
tratamiento, 2246
Osteoblasto(s), 426e-1f, 2455f, 2456f, 2467
Osteoblastoma, 609c
Osteocarcinoma, 101e-2c
Osteocito(s), 2455
Osteoclasto(s), 426e-1f, 2455-2456, 2455f, 2456f, 2467
factores activadores, 713
Osteocondrodisplasias, 426e-7
Osteocondromas, 119e-3
Osteocondromatosis (exostosis múltiples), 426e-7
Osteodistrofia renal, 291, 2478
Osteoesclerosis, 118, 426e-5, 675. *Véase también* Paget, enfermedad ósea
Osteogénesis, 119e-4
imperfecta, **2507**
clasificación, 2507-2508, 2508c
consideraciones genéticas, 435, 2509
diagnóstico, 2509
incidencia, 2508
manifestaciones clínicas, 219, 1443, 2508-2509
tratamiento, 96e-5, 2509-2510
Osteoma cutáneo, 363-364
Osteomalacia
axial, 426e-6
después de la gastrectomía, 1927
diagnóstico, 2465-2466
hiperparatiroidismo secundario, 2478
hipofosfatasia, 426e-5-426e-6
hipofosfatemia, 2465
inducida por tumores, 2459, 2460
oncógena (inducida por tumor), 609c, 612
patogenia, 462e-19, 2465
Osteomielitis, **838**
abscesos del psoas, 852
actinomicosis, 1088, 1089f
articulaciones protésicas. *Véase* Articulaciones prostéticas, infecciones
B. dermatitidis, 1338
bacteria anaerobia, 1099-1100, 1102
base del cráneo, 229
clasificación, 838-839
E. coli, 1028
enterococos, 974
espinal. *Véase* Osteomielitis, vertebral
esternal, 844-845, 844f
huesos largos
complicaciones, 843
diagnóstico, 842
epidemiología, 842
manifestaciones clínicas, 842, 842f
patogenia, 841-842
tratamiento, 840c, 841c, 842-843
infecciones por mordeduras o lesiones, 167e-1
manifestaciones clínicas, 152e-6c
Nocardia, 1087c
P. aeruginosa, 1045c, 1046
patogenia, 194e-2, 838-839, 844
pie, 845, 845f, 1046
S. aureus, 957, 957f
Salmonella no tifoídica, 1054
tratamiento, 840c, 841c, 963, 1102, 2429
tuberculosa, 836, 839, 844
vertebral, 957, 957f, 1046
complicaciones, 841
diagnóstico, 117, 839-840, 842f
epidemiología, 839
manifestaciones clínicas, 117, 839
microbiología, 839
patogenia, 839
tratamiento, 840-841, 840c, 841c
veteranos de guerras, 152e-6c, 152e-9
Osteonecrosis
bucal, 46e-4f
enfermedad intestinal inflamatoria, 1958
farmacoinducida, 2218c
infección por VIH, 1261
maxilar, 242, 623, 2481, 2501
Osteopatía, 14e-1c, 14e-2
marmórea (osteopetrosis), 426e-4
Osteopenia, 2218c
Osteopetrosis, 426e-4
Osteopoiquilosis, 426e-5
Osteopontina, 89e-2
Osteoporosis, **2488**
artritis reumatoide, 2138
biopsia ósea, 2494
definición, 2488
diagnóstico diferencial, 2494
dieta, 95e-5
dolor de espalda, 117
enfermedad hepática, 2067
epidemiología, 2488
estudio del paciente, 2494-2495, 2495c
factores de riesgo, 2489, 2490c
actividad física, 2492
consumo insuficiente de calcio, 2491
deficiencia de vitamina D, 2491
enfermedad crónica, 2492
estado estrogénico, 2491-2492, 2492f
medicación, 2492-2493
tabaquismo, 2493
valoración, 2495-2496, 2496f
fisiopatología, 2489-2490, 2491f
fractura de la columna vertebral, 117
fracturas
epidemiología, 2488-2489, 2488f
factores de riesgo, 2489, 2490c
prevención, 2499-2502, 2500f, 2502f
tratamiento, 2495
glucocorticoides, 2503-2504
imagen, 28, 29c, 84, 2254c
inducida por heparina, 752
infección por VIH, 1261
marcadores biomecánicos, 2494-2495, 2494c
medición de la masa ósea, 2493, 2493c, 2493f
mujeres, 6e-4
prednisona, 2145
prevalencia, 2254c
prevención, 84, 2383, 2384c
tratamiento, 117, **2495**
anabólicos, 2503
bisfosfonatos, 2499-2501, 2500f
calcio complementario, 2496-2497, 2496c, 2497c
calcitonina, 2501
denosumab, 2501, 2502f
ejercicio, 2497
estrógenos, 2497-2498, 2498f
fluoruro, 2503
hormona del crecimiento, 2503
no farmacológico, 2503
progestinas, 2498
PTH, 2502-2503, 2503f
ranelato de estroncio, 2503
recomendaciones nutricionales, 2496
reducción de los factores de riesgo, 2495-2496, 2496f
SERM, 2498-2499
vigilancia, 2503
vitamina D, 2497
Osteoprotegerina (OPG)
metástasis ósea, 102e-10-102e-11
mielofibrosis primaria, 675-676
osteopetrosis, 426e-4
remodelación ósea, 2490, 2492f
Osteosarcoma, 101e-2c, **119e-3**, 236
Ostium
primum, 51e-4, 1520
secundum, 51e-4, 1520
Otitis externa, 228-229, 1045c, 1046-1047, 1348
necrosante, 229
Otitis media, **229**
absceso cerebral, 901
aguda, 229-230, 229c, 952, 953
bacterias anaerobias, 1097
C. auris, 981
cáncer nasofaríngeo, 503
crónica, 230, 1097
gripe, 1212
H. influenzae, 229-230, 1011
hipoacusia, 217
M. catarrhalis, 229-230, 1013
manifestaciones clínicas, 230, 952
recurrente, 230
serosa, 230
tratamiento, 229c, 230, 953
Otoesclerosis, 219
Otoscopia, 217
OTU (unidades taxonómicas operacionales), 86e-2
Ovalocitosis del sudeste asiático, 653, 653c
Ovalocitosis, resistencia al paludismo, 1371
Ovárica
falla primaria, 437
insuficiencia primaria, 336
Ovario
desarrollo, 2375-2376, 2375f, 2376f
enfermedad metastásica, 593
folículo, 2376, 2376f
función, **2376**
esteroides ováricos, 2377-2378, 2377f. *Véanse también* Estrógeno(s); Progesterona
péptidos ováricos, 2378
secreción hipofisaria, 2376-2377, 2377f
secreción hipotalámica, 2376-2377, 2377f
valoración, 2379
trastornos
cáncer. *Véase* Cáncer ovárico
disfunción/insuficiencia, 336-337, 437, 2388, 2389
fármacos, 2132
quiste, 106, 404
teratoma. *Véase* Teratoma, ovárico
tumores de cordones sexuales, 594
Ovarios poliquísticos, síndrome (PCOS)
apnea del sueño, 6e-5
CAH, 2356
detección/pruebas, 2254c
hirsutismo, 331, 332
infertilidad, 2389
manifestaciones cutáneas, 352, 356c, 359
obesidad y, 415e-6
prevalencia, 2254c
resistencia a insulina, 2406
síndrome metabólico y, 337, 2452
trastornos menstruales, 337
tratamiento, 337
Ovillos neurofibrilares, 76
Ovogonio, 2375, 2375f
Ovotesticular, trastornos del desarrollo sexual, 2351c, 2353
Oxacilina
artritis bacteriana no gonocócica, 835
celulitus, 832c
efectos secundarios, 306, 2023
endocarditis infecciosa, 823
indicaciones, 937, 940c

infecciones
estafilocócicas, 961, 962c
por quemaduras, 166e-3
osteomielitis, 840c, 841c
resistencia, 933, 940c
Oxalato, 318, 319, 1867
de calcio
cristales/cálculos
intoxicación por etilenglicol, 64e-9, 1858-1859
riñón, 62e-10f, 1866, 1868f, 1870. *Véase también* Nefrolitiasis
enfermedad por depósito, 2237, 2237f
Oxaliplatino
acción, 103e-12
cáncer
colon, 543
pancreático, 557
efectos secundarios, 103e-9c, 103e-12, 543, 1793
Oxalosis, 62e-10f, 2237, 2237f
Oxamniquina, 246e-5c, 246e-11
Oxandrolona, 2371
Oxazepam, 473e-10c, 1606, 2711c
Oxazolidinonas, 931c, 932, 932f. *Véanse también* Linezolida; Tedizolida
Oxcarbazepina
dolor, 61, 91c
efectos secundarios, 2554c, 2718c
epilepsia, 2552, 2554c
farmacología, 2554c, 2718
fármacos, 2554c
neuralgia del trigémino, 2646
sobredosis e intoxicación, 473e-10c
trastorno bipolar, 2718, 2718c
trastornos de la ansiedad, 2711
Oxibutinina, 192, 2660, 2672
Oxicam, 383
Oxicodona
abuso. *Véase* Consumo de opioides, trastornos
disnea, 62c
dolor, 91c
Óxido
de cinc, exposición, 1692
de etileno, 2688c
de nitrógeno, terrorismo químico, 262e-1c
de plomo, exposición, 472e-3
Óxido nítrico
asma, 1674, 1676
choque, 1745, 1747
cirrosis, 286
congestión del clítoris, 330
deglución, 255
endotelial sintasa (eNOS)
células en cepillo, 212
cirrosis, 286
función vascular, 291e-2
respuesta sexual femenina, 330
valvulopatía aórtica bicúspide, 1529
erección, 324, 325f
mucosa gástrica, 1912
tratamiento, 1739, 1739c, 1743
vasos sanguíneos, 265e-2, 265e-4
Óxido nitroso
crisis dolorosas, 634-635
efectos secundarios, 635
gases con efecto invernadero, 151e-2c, 151e-3f
inhalación, deficiencia de cobalamina, 646
Oxigenación con membrana extracorpórea (ECMO)
ARDS, 1739, 1739c
edema pulmonar, 1761, 1764
procedimientos clínicos, 1742-1743
Oxígeno
concentración
arterial, 1748c, 2762c
de plasma, 1748c
venosa, 1748c, 2762c
consumo, 306e-3, 1748c
máximo, 73, 74f
índice
de captación, 1748c
de suministro, 1748c
razón de extracción, 1748c
suministro, 1733, 1748c
toxicidad, 477e-2
transporte en sangre, 631
tratamiento
acidosis respiratoria, 324
cefalea en racimos, 2595
choque hipovolémico, 1748
disnea, 47e-4, 62
edema pulmonar, 1763
de las grandes altitudes, 476e-4
EPOC, 1706, 1707
exacerbación asmática, 1679
hiperbárico. *Véase* Hiperbárico, oxígeno, tratamiento
hiponatremia, 302
hipotermia, 478e-2
infarto del miocardio, 1603
Oxígeno reactivo, especies (ROS)
daño a DNA mitocondrial, 85e-8-85e-9, 85e-8f
daño cutáneo causado por, 386
endotelio, 265e-2
envejecimiento, 85e-8
generación, 386
tratamiento con oxígeno hiperbárico, 477e-1, 477e-2f
Oxígeno-capacidad de la hemoglobina para descargar, 632, 1748c
Oxígeno-hemoglobina curva de disociación, 247, 393, 632, 632f
Oxihemoglobina, 632, 632f
Oxima, tratamiento, 262e-5c, 262e-6, 262e-6f
Oximetazolina, 2122
Oximetía de pulso, 1662, 1733
Oxitocina, 2274, 2275, 2275f
Oxiuro de mapache. *Véase Baylisascaris procyonis,* infecciones
Oxiuros. *Véanse Baylisascaris procyonis,* infecciones; *Enterobius vermicularis*/enterobiasis (oxiuros)
5-Oxoprolina, 320
3-Oxotiolasa, deficiencia, 434e-3c
Ozono, exposición, 1692c

P

P, gen, mutaciones, 357
P, sistema, grupo sanguíneo, 138e-2
P1, síndrome, 2575
P2, síndrome, 2575
P2Y12, inhibidores reversibles, 749
P5N (pirimidina-5′-nucleotidasa)
deficiencia, 431e-5c, 431e-6f
superactividad, 431e-5c
p14ARF, 102e-2, 494
p16, gen, mutaciones, 554, 2305c
p16, proteína, 494
p16/CDKN2A, gen, mutaciones, 554
p16INK4a, 89e-3, 101e-6c, 102e-1, 102e-7
p21, gen, mutaciones, 576
p21, proteína, 102e-1
p21/WAF, gen, mutaciones, 2305c
p24, antígeno, prueba, 770, 771f, 1243f, 1246-1247, 1247c
p27, proteína, 102e-1
p53, gen, expresión mediante adenovirus, 91e-4
p53, mutaciones del gen
cáncer, 101e-8, 102e-2, 102e-2f, 431c
cabeza y cuello, 503
colorrectal, 101e-9f
cutáneo, 387
esofágico, 533
mamario, 523, 528
pancreático, 554
pulmonar, 507
tiroideo, 2304, 2305c
vesical, 576
reacción cutánea al sol, 386
síndrome de Li-Fraumeni, 119e-1, 599c
p53, proteína
activación, 102e-2, 102e-2f
cáncer colónico, 101e-1f
células cancerosas, 102e-2, 102e-15, 372e-23, 372e-25c
inhibición de VEGF y, 102e-16f
melanoma, 494
SLE, 372e-25c
p62, 372e-25c
p63, 508
p70S6K, 102e-4f
p-80-Collin, 372e-24c
P450 oxidorreductasa, deficiencia, 2328c
PA 824, 205e-7
PA/PRA. *Véase* Aldosterona-renina, razón (ARR)
Pabellón auditivo. *Véase* Oído
PACE (*Program for All Inclusive Care the Elderly*), 82-83
Paciente
expectativas, 6-7
experiencia hospitalaria, 5
hospitalizado
cuidado, 5
muertes, 55, 56f
principios de la atención del paciente, 3-4
quemado
acidosis respiratoria, 323
complicaciones, 166e-1. *Véase también* Quemaduras, infecciones
hipocalcemia, 315
hipotermia, 478e-1
hipovolemia, 298
lesión renal aguda, 1803
satisfacción, 16e-4-16e-5
uso de Internet por, 6
Paciente con enfermedad grave
anemia, 1735
apoyo nutricional especializado, 98e-3
colestasis, 284-285
control de la glucemia, 1734
debilidad, 1734
DVT, 1734. *Véase también* Trombosis venosa profunda (DVT)
estado
de choque, 1729-1731, 1731f. *Véase también* Estado de choque
nutricional, 1734
estudio, **1729**
hipoglucemia, 2433
hipogonadismo, 2364
insuficiencia
de múltiples órganos y sistemas, 1733
respiratoria, 1731-1732, 1732f. *Véase también* Insuficiencia respiratoria aguda, síndrome (ARDS)
interrupción/omisión de la atención médica, 1735-1736
lesión renal aguda, 1735
prevención de las complicaciones, 1734-1735
septicemia, 1734
trastornos neurológicos, **1777**, 1778c. *Véase también* Coma
apoplejía. *Véase* Apoplejía
coma. *Véase* Coma
delirio. *Véase* Delirio
encefalopatía
hipóxica-isquémica, 1735, 1773, 1781, 1781f
relacionada con septicemia, 1782
encefalopatías metabólicas, 1782
enfermedad/encefalopatía de Wernicke. *Véase* Wernicke, enfermedad/encefalopatía
estado epiléptico. *Véase* Estado epiléptico
estudio del paciente, **1779**
estudios diagnósticos, 1779
lesiones encefálicas secundarias, 1780-1781
vigilancia del aumento de ICP y tratamiento, 1779-1780, 1780c. *Véase también* Presión intracraneal (ICP), aumento
fisiopatología
cascada isquémica y daño celular, 1777-1778, 2561f
edema cerebral, 1777
LCR y presión intracraneal, 1778-1779, 1779f
perfusión y autorregulación cerebrales, 1778, 1778f
hemorragia subaracnoidea. *Véase* Hemorragia subaracnoidea

Paciente con enfermedad grave (*Cont.*)
mielinólisis protuberancial central, 301, 1782, 1782f
miopatía, 462e-19, 1784
muerte cerebral, 1735
polineuropatía, 1755, 1783-1784, 2684
sistema nervioso periférico, 1778c, 1783-1784
trastornos de la transmisión neuromuscular, 1784
valoración respiratoria, 1783
úlceras por estrés, 1734, 1930
valoración de la gravedad de la enfermedad, 1729, 1730c, 1730f
vigilancia, 1733-1734, 1734f
Paciente quirúrgico
asma, 1680-1681
diabetes mellitus, 55
estrategias de modificación del riesgo perioperatorio
agonistas adrenérgicos α2, 54
antagonistas adrenérgicos β, 53-54
antiagregantes plaquetarios orales, 54
bloqueadores de los conductos del calcio, 54
estatinas, 54
inhibidores de la ACE, 54
pulmonar, 54-55, 55c
revascularización coronaria, 53
pérdida de sangre, 662
profilaxia
endocarditis infecciosa, 55
VTE, 55, 1636-1637, 1637c
valoración preoperatoria, **51**
anestesia, 54
cuestionario preoperatorio, 51c
estado funcional, 52c
paciente de riesgo intermedio a alto, 51
valoración de riesgo
cardiaco, 51-53, 52f, 53c, 53f
pulmonar, 54-55, 54c
Paciente terminal, **55**
atención fútil, 67
cargas económicas, 65
comunicación de "malas nuevas", 57-58, 57c
con cáncer, 475
cuidado durante las últimas horas, 68-69, 69c
delirio, 169
depresión, 64-65
eutanasia y suicidio asistido por el médico, 67-68, 67c
evoluciones clínicas, 68f
intervenciones en últimas etapas, 66-67
necesidades
existenciales, 66
sociales, 65-66
omisión/interrupción de atención, 66-67
planificación de la atención médica anticipatoria, 58-59, 59c
síntomas físicos, **59**, 60c
anorexia, 69c
apnea, 69c
delirio, 69c
deshidratación, 69c
disfagia, 69c
disnea, 62, 62c
dolor, 60-61
estreñimiento, 61, 62c
fatiga, 63-64, 69c
incontinencia, 69c
náusea y vómito, 61-62
síntomas psicológicos, 60c, **63**
delirio, 64-65, 65c
depresión, 64-65
insomnio, 65
valoración, 56-57
continua de objetivos, 48
Paciente-médico, relación. *Véase* Médico-paciente, relación
Paciente-ventilador, sincronía, 1743
Paclitaxel
acción, 103e-14-103e-15
cáncer
cabeza y cuello, 505
mamario, 529, 530
ovárico, 593
pulmonar, 518c, 520c, 521c
testicular, 591
vesical, 577
carcinoma primario de origen desconocido, 120e-4
efectos secundarios, 103e-12c, 103e-15
miopatía, 2218c
neurológico, 1793, 2686c
reacción de hipersensibilidad, 1798
síndrome lúpico, 2218c
trastornos ungueales, 380
endoprótesis liberadora de fármaco, 296e-2
melanoma, 499
premedicación, 103e-12c, 103e-15
PAD14, gen, mutaciones, 2140
PAF (insuficiencia pura del sistema autónomo), 2642
Paget
enfermedad extramamaria, 502
enfermedad juvenil, 426e-1
Paget, enfermedad ósea, **426e-1**
complicaciones, 426e-2
consideraciones
genéticas, 426e-1
globales, 426e-1
diagnóstico, 426e-2-426e-3, 426e-2f, 426e-3f
dolor lumbar, 118
epidemiología, 426e-1
etiología, 426e-1, 426e-1f
fisiopatología, 426e-1-426e-2
juvenil, 426e-1
manifestaciones
bucales, 236
clínicas, 426e-2
múltiples sitios, 436e-3f
tibia, 436e-3f
tratamiento, 426e-3-426e-4, 426e-3c
Paget-Schroetter, síndrome, 1647
Pago por rendimiento, sistema, 12e-4
PAH. *Véase* Hipertensión arterial pulmonar (PAH)
PAI-1. *Véase* Plasminógeno, activador, inhibidor I (PAI-1)
Países en desarrollo (ingresos bajos a medios)
atención primaria, 13e-1
experiencias, 13e-6-13e-7, 13e-6f
oportunidades para construir, 13e-7-13e-8
revitalización, 13e-4-13e-6
demográfico
esperanza de vida, 93e-1c
índice entre anciano, 93e-1c
población ≥60 años, 93e-2, 93e-2f
población ≥80 años, 93e-2-93e-3, 93e-3c
retos a la salud
cáncer, 16, 16f
desempeño de los sistemas de salud, 13e-3-13e-4, 13e-4f
diabetes, 15
enfermedad, 9, 11c, 13e-1-13e-2, 13e-2f, 93e-5, 93e-5f, 93e-5c
cardiovascular, 15-16, 266e-2-266e-3, 266e-2f, 266e-3f
esperanza de vida, 13e-1-13e-2, 13e-2f, 13e-3f
estratificación social, 13e-4
fuga de cerebros, 13-14
mortalidad infantil, 13e-3, 13e-3f
paludismo, 14-15
sesgos en la ciencia, 13e-4
sida, VIH, 12, 12f, 13f, 1223-1225, 1224f
tuberculosis, 12-13
tabaquismo, 266e-4
viaje, problemas de salud, 793-794, 794f, 800-801f, 802, 802c
Palatino, tumor, 41e-1v
PALB2, gen, mutaciones, 554
Paliativos, cuidados, **56**. *Véase también* Cuidados al final de la vida
cáncer, 103e-3, 103e-7, 472, **473**
cobertura de seguros, 70
paciente no indigente, 70
Palifermin para mucositis, 103e-25, 139e-3
Palilalia, 177, 2623
Paliperidona, 2721, 2722c
Palivizumab, 1206
Palla, signo, 1633
Pallister-Hall, síndrome, 2264
Pallister-Killian, síndrome, 83e-6
Palmar, pliegue, 393, 1442
Palmomentoniano, reflejo, 2539
Palonosetrón, 62, 103e-25, 261
Palpación
abdomen, 106
corazón, 1447
hígado, 411
tórax, 1662
Palpitaciones, **254**
arritmia, 254, 273e-5
estudio del paciente, 254
etiología, 254
fibrilación auricular, 254
tratamiento, 254
Paludismo, **1368**
alteraciones de los eritrocitos, 1371
cambio climático, 151e-4, 151e-8, 151e-8f
complicaciones, 1374, 1374c, 1381
consideraciones globales, 14, 151e-4, 1370-1371, 1370f
crónico, 1374-1375
diagnóstico, 152e-2c, 245e-4c
contra infección por *Brucella*, 194e-2
datos de laboratorio, 1378
parásitos en frotis de sangre, 245e-2, 245e-6c, 250e-2f-250e-4f, 1375-1377, 1375f-1377f, 1377c
procedimientos alternativos, 1377c
pruebas serológicas y moleculares, 245e-6c, 1377-1378, 1377c
embarazo, 1374
epidemiología, 151e-8, 151e-8f, 152e-2c, 245e-4c, 1370-1371, 1370f
etiología. *Véase Plasmodium*
fármacos, 13e-4
infección por VIH, 798, 1268, 1374
manifestaciones clínicas, 152e-2c, 1372-1374, 1372c
acidosis, 318, 1373
alteraciones hematológicas, 1374
disfunción hepática, 1374
edema pulmonar, 1374, 1381
encefalopatía, 780c, 783-784, 1373, 1373f, 1374c
fiebre, 1372
hemorragia retiniana, 1373, 1373f
hipoglucemia, 1373, 1381
ictericia, 285
insuficiencia renal, 1374, 1381, 1836c, 1849
mecanismos de defensa del hospedador, 1371, 1672
niños, 1374
patogenia, 1368-1370, 1369f
periodo de incubación, 152e-2c
prevención, 152e-2c
embarazo, 1382
esfuerzos organizativos, 14-15, 1382
fumigación en interiores, 14
mosquiteros tratados con insecticida, 14
niños, 1383c
protección personal, 1382
quimioprofilaxia, 796, 796c, 1382-1384, 1383c. *Véanse también fármacos específicos*
viajeros, 796, 796c, 1382-1384, 1383c
pronóstico, 1373c
resistencia
anemia drepanocítica, 442, 1371
deficiencia de G6PD, 656, 1371
hemoglobinopatías, 633
ovalocitosis, 1371
talasemias, 1371
transmisión, 1368-1370, 1369f
transmitida por transfusión, 138e-3c, 138e-6, 1374
tratamiento
antipalúdicos, 246e-1-246e-2c, 1380c. *Véanse también fármacos específicos*
Medicines for Malaria venture, 13e-4
paludismo
grave, 1378c, 1379
no complicado, 1378c, 1379, 1381

regímenes, 14-15, 1378-1379, 1378c, 1379, 1381
resistencia farmacológica, 14-15, 1379, 1381f
veteranos de guerra, 152e-1, 152e-2c, 152e-7
viajeros, 801-802, 802c
2-PAM Cl (cloruro de 2-pralidoxima, 262e-5c, 262e-6, 262e-6f
Pamidronato
dolor óseo, 61
enfermedad de Paget ósea, 426e-3-426e-4, 426e-3c
hipercalcemia, 314, 610, 2480c, 2481
metástasis óseas, 119e-4
mieloma múltiple, 717
PAMP (patrones moleculares asociados a los microorganismos patógenos), 145e-5, 145e-8f, 372e-2, 1747
Pan American Sanitary Bureau, 8
Panadizo herpético, 828, 1178, 1182c, 1263
pANCA (ANCA perinuclear), 2180
Pancitopenia, 662, 663c
Pancoast, tumor
cáncer pulmonar, 510
dolor de cuello, 123
dolor de hombro, 2221
tratamiento, 519
Páncreas
anular, 2102
biopsia, 2087c, 2089
células beta, 2403-2404
dividido, 2102
secreción exocrina, **2090**
autoprotección de páncreas, 2091
contenido de agua y electrolitos, 2090
eje enteropancreático e inhibición de enzimas, 2090-2091
esteatorrea, 1940
insuficiente, 2098, 2098c. *Véase también* Pancreatitis crónica
regulación, 2090
retroalimentación, 2091
valoración de laboratorio, 2087c, 2090
trasplante, 928, 2417, 2433
trastornos. *Véase* Pancreática, enfermedad
volumen y composición de secreciones corporales, 98e-4c
Pancreatectomía, 2101
Pancreática, enfermedad. *Véase también* Pancreatitis
ascitis, 288
cáncer. *Véase* Pancreático, cáncer
diagnóstico
biopsia, 2089
enzimas pancreáticas, 2087-2088, 2087c
imágenes, 2087c, 2088-2089, 2089c
pruebas de función pancreática, 2087c, 2090
dolor
abdominal, 103-104
lumbar, 118
estudio del paciente, **2086**
etiología, 2086
fibrosis quística, 1697. *Véase también* Fibrosis quística (CF)
macroamilasemia, 2102
manifestaciones cutáneas, 366
páncreas
anular, 2102
dividido, 2102
tumores endocrinos. *Véase* Neuroendocrinos pancreáticos, tumores (pNET)
Pancreáticas enzimáticas, preparaciones, 272, 2100-2101, 2101c
Pancreático, cáncer, **554**
colestasis extrahepática, 285
consideraciones
genéticas, 101e-2c, 102e-7, 554
globales, 554
detección, 554
diagnóstico, 555, 555f
epidemiología, 554
estadificación, 555, 556f
factores de riesgo, 554
gastroparesia, 259
incidencia, 467c
lesiones precursoras, 554
manifestaciones clínicas, 366, 554-555
marcadores tumorales, 473c, 555
mortalidad, 467c, 468f, 470c
obstrucción por, 1892, 1894f
pronóstico, 556f
síndromes paraneoplásicos, 609c, 612c, 619
tratamiento, 102e-5c, 555, 556c, 557, 557c
Pancreaticoduodenectomía, 553, 555
Pancreáticos, tumores secretores de polipéptidos (PPomas), 559c, 2338
Pancreatitis. *Véanse también* Pancreatitis aguda; Pancreatitis crónica
ascitis, 287
autoinmunitaria, 391e-1, 391e-1c, 2099, 2099c
cálculos biliares, 1893-1894, 2096
coledocolitiasis y, 2084
derrames pleurales, 2092, 2095f
después de ERCP, 1891
diagnóstico, 107
diferencial, 2093
esclerosante linfoplasmocítica. *Véase* IgG4, enfermedad relacionada con (IgG4-RD)
hallazgos endoscópicos, 1899-1900
hereditario, 554, 2101
hipocalcemia, 315
hipovolemia, 298
malabsorción de cobalamina, 645
marcadores tumorales, 473c
náusea y vómito, 259
necrosante. *Véase también* Pancreatitis aguda
absceso intraabdominal, 849
diagnóstico, 2093c, 2094f, 2095f
patogenia, 2092
tratamiento, 346e-1v
parotiditis, 231e-3
Pancreatitis aguda, **2091**
activación de enzimas pancreáticas, 2092
cálculos biliares, 1893-1894
características clínicas, **2094**
dolor abdominal, 106, 106c, 2092
hipocalcemia, 2482
hipovolemia, 298
lesión aguda renal, 1803
náusea y vómito, 258
necrosis grasa, 366
complicaciones, 2096-2097, 2097c
consideraciones genéticas, 2092
diagnóstico
comparación de estudios de imagen, 2087c, 2088-2089, 2094-2095
CT, 2093c, 2094f, 2095f
endoscopia, 1899, 2087c
ERCP, 2095f
estudios de laboratorio, 2087, 2087c, 2092-2093
diagnóstico diferencial, 2093
epidemiología, 2086
estudio del paciente, 2086, 2092
etiología, 2091-2092, 2091c
evento centinela (SAPE), hipótesis, 2098
exploración física, 2092
fases, 2093-2094
grave, 2094, 2094f, 2095c, 2095f
incidencia, 2091
infección por VIH, 1258, 2097-2098
intersticial, 2092, 2093c, 2095
necrosante. *Véase* Pancreatitis aguda
patogenia, 2092
recidivante, 2097
relacionada con fármacos, 1273, 2092
signos morfológicos, 2093c
trastornos por consumo de alcohol, 2091, 2725
tratamiento, 2095-2096
Pancreatitis crónica, **2098**
absorción de cobalamina, 350e-1, 350e-1c
características clínicas, 269, 366, 2099-2100
complicaciones, 2100, 2100c
consideraciones genéticas, 2098-2099
diagnóstico
endoscópico, 1900
estudios, 2086, 2088f
imágenes, 2087c, 2088-2089, 2089c, 2099-2100, 2100f
prueba de Schilling, 1941c
epidemiología, 2086
estudio del paciente, 2088f
etiología, 2098-2099, 2098c
fisiopatología, 2098
tratamiento, 2100-2101, 2101c
Pancuronio, 1784
Panecillo de mora azul, síndrome, 230e-1, 230e-2c. *Véase también* Rubeola (sarampión alemán), congénita
"Panecillo en cruz, signo", 2641, 2641f
Paneles múltiplex, 447
Panencefalitis, 900
esclerosante subaguda (SSPE), 900, 1298
progresiva por rubeola, 900
Paneth, células, 86e-8
Pangenoma, 86e-1c, 86e-2
Pánico/angustia, trastorno, 96c, 101, **2708**
Paniculitis, 364c, 366
septal. *Véase* Eritema, nudoso
PanIN (neoplasia intraepitelial pancreática), 554
Panitumumab
acción y objetivo molecular, 102e-5c
cáncer colorrectal, 102e-5c, 543
efectos secundarios, 103e-26, 543
variaciones genéticas en respuesta a, 39c, 41
Panton-Valentine, leucocidina (PVL), toxina, 807, 830, 956
Pantoprazol, 263, 1920, 1920c, 1930
Pantoténico, ácido (vitamina B_5), 95e-2c, **96e-5**, 98e-5c
Panuveítis, 200
PAP (proteinosis alveolar pulmonar), 1714
PAPA (artritis piógena, pioderma gangrenoso, y acné), síndrome, 372e-8c, 422
"Papa caliente", voz, 233
Papaína, 2739, 2740
Papanicolaou, estudio, 28c, 29c, 480, 481c, 595
Papilas
dérmicas, 827f
en empedrado, 199
gustativas, 212, 213f, 215
Papiledema, 40e-5, 40e-5f, 203, 203f
Papillon-Lefevre, síndrome, 236
Papiloma cutáneo (acrocordón), 341c, 342f, 359, 1958
Papiloma humano, virus (HPV)
estructura, 214e-2c, 214e-3f, 1197
expresión y regulación génicas, 214e-4, 1197
interacciones con membrana celular, 214e-3
tipos, 595, 1197
Papiloma humano, virus (HPV), infecciones, **1197**
asesoría, 1201
cáncer anal, 544, 1198
cáncer bucofaríngeo, 477, 502, 505, 1198
cáncer cervicouterino
factores de riesgo, 351, 595
mecanismos, 101e-7, 214e-7
tipos relacionados, 595, 1198
consideraciones globales, 595, 1198
diagnóstico, 150e-7
embarazo, 124e-2
epidemiología, 1198
incidencia, 869
infección por VIH, 1271-1272
manifestaciones clínicas, 1198-1199, 1199f
patogenia, 1197-1198
prevención, 1200, 1201. *Véase también* Papiloma humano, virus (HPV), vacuna
reacción inmunitaria, 1198
receptor de trasplante, 926
tratamiento, 1200-1201, 1201c
verrugas, 240c, 351, 829, 1198, 1199f
VIH, infección, 1198
Papiloma humano, virus (HPV), vacuna
administración recomendada
adultos, 29c, 787f, 788f, 883
infección por VIH, 1253c
niños y adolescentes, 883, 1200
receptor de trasplante, 929c
bivalente, 1199-1200

Papiloma humano, virus (HPV), infecciones (*Cont.*)
contraindicaciones, 789c
cuadrivalente, 1200
eficacia, 476-477
partículas similares a virus, 1199
precauciones, 789c
prevención de cáncer cervicouterino, 595
prevención de verruga anogenital, 351
protección cruzada, 1200
segunda generación, 1200
Papilomavirus. *Véase* Papiloma humano, virus (HPV)
Pápulas pretibiales pigmentadas, 2429
Papuloescamosas, lesiones, **353**, 353c
Papulonodulares, lesiones cutáneas, **363**
amarillas, 364c, 365
azulosas, 364c, 367
blancas, 363-364, 364c
color de la piel, 364-365, 364c
etiología, 828c, 829
pardas rojizas, 364c, 367
púrpuras, 364c, 367
rojas, 364c, 365-367
rosas, 364c, 365
violáceas, 364c, 367
Papulosis linfomatoide, 710
"Paquetes de urgencia", 261e-9
Paquidermoperiostosis, 2244. *Véase también* Osteoartropatía hipertrófica
Par olfatorio, 2537
PAR1 (receptor de activación de proteasa 1), 276, 742
Paraaminosalicílico, ácido, 205e-6-205e-7, 644c
Parabacteroides distasonis, 1094
Paracentesis abdominal, 287, 288, 474, 483e-1v
Paracetamol (Acetaminofeno)
ácido acetilsalicílico y cafeína, 2590, 2592c
cefalea tensional, 2594
dolor, 60
de espalda, 118, 119
relacionado con SLE, 2132
efectos secundarios
acidosis metabólica, 320
hepatotoxicidad, **2027**
biopsia hepática, 366e-4f
características clínicas, 2025c
dosis relacionada, 2028f
patogenia, 43-44
trombocitopenia, 727c
estenosis espinal, 116
fiebre, 126
influenza, 1214
interacciones farmacológicas, 103e-10c, 205e-3, 2232c
límites terapéuticos, 2764c
metabolismo, 2027
migraña, 2592c
osteoartritis, 2231, 2232c
sobredosis/intoxicación, 2027, 2764c
Paraclorofenilalanina, 567
Paracoccidioidomicosis, 1354, 1354c
Paracrina, regulación, 400e-6
Parafacial respiratorio, grupo, 1720
Parafasia, 177
fonémica, 177
semántica, 177
Parafibromina, 2337c, 2342
Paraganglioma
consideraciones genéticas, 1619, 2329, 2334-2335, 2334f
definición, 2329
diagnóstico, 2329-2330, 2330c
hipertensión, 1619
patogenia, 2329, 2330f
síndromes, 2332, 2333f
tratamiento, 2330-2331
Paragonimus. Véase Trematodos pulmonares (*Paragonimus*)
Parainfluenza, virus, 1207
infecciones, **1207**
diagnóstico, 1207
epidemiología, 1207
manifestaciones clínicas, 225, 226, 231, 234, 1202c, 1207
paciente con cáncer, 489, 1207
patogenia, 1207
prevención, 1208
receptor de trasplante, 923, 1207
tratamiento, 214e-5, 1207-1208
Parálisis
Bell. *Véase* Bell, parálisis
cerebral, 163
de Todd, 2542
definición, 154
facial, 157, 1152
laríngea, 2649
lingual, 2649
nervio
craneal. *Véase* Craneales, pares, trastornos
oculomotor, 195, 208
periódica. *Véase* Parálisis periódica
por picadura de garrapata, 989, 2745
pseudobulbar, 154
rabia, 1301-1302
sueño, 188c, 189
Parálisis periódica
conductopatías, 444e-2c
hiperpotasémica (HiperKPP)
conductopatías, 444e-2c
consideraciones genéticas, 444e-2c, 462e-17f, 462e-18
diagnóstico, 462e-18
intervenciones tempranas, 450c
manifestaciones clínicas, 310, 462e-3, 462e-17-462e-18, 462e-17c
prueba genética, 450c
secundaria, 310
tratamiento, 462e-18
hipopotasémica (HipoKPP)
conductopatías, 444e-2c
consideraciones genéticas, 305, 444e-2c, 462e-17, 462e-17f
etiología, 305
familiar, 305
manifestaciones clínicas, 305, 462e-16-462e-17, 462e-17c
tirotoxicosis, 64e-7, 444e-2, 462e-16, 462e-18, 2294
tratamiento, 307
tirotóxica (TPP), 462e-16, 462e-18. *Véase* también Parálisis periódica, hipopotasémica (HipoKPP)
Parálisis supranuclear progresiva, síndrome
caídas, 163, 165
manifestaciones clínicas, 173, 2604, 2612c
movimientos oculares, 41e-1v, 2604, 2610
neuropatología, 2604-2605, 2604f, 2605f, 2610-2611
trastornos de la marcha, 163, 2610
Paramiotonía congénita, 444e-2c, 462e-3, 462e-17c, 462e-18
Paramixovirus
estructura, 214e-2c
expresión y replicación génicas, 214e-4
metapneumovirus humano, 1206
parotiditis. *Véase* Parotiditis
sarampión. *Véase* Sarampión (rubeola)
Paraneoplásicos, síndromes
afectación articular, 2247
ataxia, 2626
cáncer pulmonar, 511
carcinoma
de células renales, 578
hepatocelular, 545-546
definición, 608
endocrinológico, **608**
etiología, 608-609, 609c
hipercalcemia. *Véase* Hipercalcemia, relacionada con tumor
hipoglucemia inducida por tumor, 611-612
osteomalacia oncógena, 612
producción ectópica de ACTH. *Véase* Hormona adrenocorticotrópica (ACTH), producción ectópica
producción ectópica de hCG, 608, 612
SIADH relacionado con tumor, 610. *Véase también* Hormona antidiurética, síndrome de secreción inapropiada (SIADH)
hematológico, **612**, 612c
inmunopatología, 372e-25c
movimientos oculares, 41e-1v
neurológico, **614**, 614c
cefalomielitis y encefalitis focal, 372e-25c, 616-617, 616f
comparada con enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, 453e-5
conductopatías, 444e-2c
degeneración/atrofia cerebelosas, 372e-25c, 614c, 617-618
diagnóstico, 615-616, 615f
encefalitis con anticuerpos contra la superficie celular o proteínas sinápticas, 614c, 617, 617f, 2607
estudio del paciente, 615-616
ganglionopatía autónoma autoinmunitaria, 2642
ganglionopatía de la raíz dorsal, 618
Lambert-Eaton, síndrome miasténico. *Véase* Lambert-Eaton, síndrome miasténico (LEMS)
médula espinal, 618
miopatía necrosante aguda, 619
neuronopatía/ganglionopatía sensitiva, 618, 2685
neuropatía anti-Hu, 2700
neuropatías periféricas, 618-619
patogenia, 614, 614c
síndrome de la persona rígida, 618
síndrome de opsoclono-mioclono, 372e-25c, 614c, 618
síndromes visuales, 619
pénfigo, 361, 361c, 370c, **372**
Paranoá, virus, 1308c
Paraparesia, 156-157, 156f
espástica tropical. *Véase* Linfotrópico, virus de linfocitos T humanos 1 (HTLV-1), infecciones, mielopatía
Paraplegin, gen, 2634c, 2636
Paraplejía espástica familiar (FSP), **2636**
consideraciones genéticas, 2634-2635c, 2636, 2659
manifestaciones clínicas, 163, 2636, 2659
Parapneumónico, derrame, 951, 1717
Parapoxvirus, 220e-1c, 220e-2
Paraproteinemia, 404. *Véase también* Trastornos, células plasmáticas
Parapsoriasis, 353, 353c
Parasitarias, infecciones. *Véanse también infecciones específicas*
afectación renal, 1849-1850
artritis, 837-838
como causa de fiebre de origen desconocido, 137c
hepatobiliar, 2084
miocarditis, 1560-1561
polimiositis, 2198
receptor de trasplante, 921
transmitida por transfusión, 138e-6
tratamiento, **246e-1**
Parásito(s)
adherencia, 145e-2c, 145e-3
identificación de laboratorio, **245e-1**
infecciones por
nematodos, 245e-3c. *Véase también* Nematodos/infecciones por nematodos
platelmintos, 245e-2c. *Véanse también* Cestodos/infecciones por cestodos; Trematodos/infecciones por trematodos
protozoarios, 245e-4c. *Véase también* Protozoarios
métodos moleculares, 245e-6, 245e-6c
parásitos
intestinales, 245e-1
sanguíneos e hísticos, 245e-1-245e-4
procedimientos
alternativos, 245e-5c
menores, 245e-5c
pruebas inespecíficas, 245e-4, 245e-6
incursión en el hospedador, 145e-1
invasión hística, 145e-8

Parásitos o sus huevos, examen, 267
Parasomnias, 192-193
Paratiroidea, hormona (PTH), **2466**
  acción cruzada de los receptores, 400e-1
  acciones, 313, 313f, 2466-2467
  contra PTHrP, 2468, 2468f
  deficiencia, 314-315
  enfermedad renal crónica, 333e-3, 1815, 1816
  estructura, 2467, 2468f
  exceso, 313
  hipercalcemia, 2480
  hiperparatiroidismo primario, 2473, 2473f
  hipoparatiroidismo, 2484
  homeostasia del calcio, 2457, 2476f
  inyección exógena de. *Véase* Teriparatida
  metabolismo, 2467-2468
  producción ectópica, 314, 511, 608, 609c
  proteína relacionada con (PTHrP), **2468**
    acciones, 2468-2469, 2469f
    contra PTH, 400e-1, 2468, 2468f
    estructura, 2468, 2468f
    producción ectópica, 609-610, 609c
  regulación, 2467
  resistencia, 2486f
  semivida, 400e-2
  síntesis, 2467
  valoración, 400e-6
  valores de referencia, 2762c
Paratiroidea, hormona (PTH)/PTHrP, receptor, 400e-1, 2469, 2469f, 2476f
Paratiroidectomía, 2473-2474, 2487
Paratiroideos, trastornos
  adenoma, 2470
  carcinoma, 2471, 2473
  consideraciones genéticas, 2471-2472, 2471f
  hiperparatiroidismo. *Véase* Hiperparatiroidismo
    con tumor mandibular, síndrome. *Véase* Hiperparatiroidismo-tumor mandibular (HPT-JT), síndrome
  hiperplasia, 2470
  hipoparatiroidismo. *Véase* Hipoparatiroidismo
  síndromes MEN. *Véanse entradas en* Neoplasia endocrina múltiple
Paratonía (*gegenhalten*), 154
Parchado, gen, 387
Parche (lesión cutánea), 339c
Parches, pruebas con, 344
PARD3B, gen, 1241c
Parechovirus, 894, 1294-1295
Pared
  abdominal, trastornos, 104-105
  torácica
    anormalidad, por restricción ventilatoria, 306e-5, 1721
    curvas de presión-volumen, 306e-1f
    palpación, 100
    trastornos, 47e-2
    traumatismo, 51e-2
  vascular, 725, 732
Pareja, tratamiento, 883
Pares craneales
  exploración, 2537-2538
  trastornos
    botulismo, 988
    debilidad del cuello, 2649
    disfagia y disfonía, 2649
    etiología, 2649c
    hemorragia subaracnoidea, 1785
    lesiones, 457e-2
    múltiples, 2650
    nervio del trigémino, 215, 2646-2647, 2647c. *Véase también* Trigémino, neuralgia
    nervio facial, 2648-2649. *Véase también* Bell, parálisis
    neuralgia del glosofaríngeo, 237, 2649
    parálisis de la lengua, 2649
    síndrome de Guillain-Barré, 2650, 2694
Paresia, 1136. *Véase también* Parálisis periódica
Parestesia, 158, 1946c
Parietales, lesiones, 209
Parinaud, síndrome/complejo
  etiología, 210
  infecciones por *Bartonella*, 1079
  manifestaciones clínicas, 195, 210
  tularemia, 1067
  tumores de la región pineal, 602
Parkes-Weber, síndrome, 1651, 1654
Parkin, gen, mutaciones, 2609, 2613
Parkinson, enfermedad (PD), **2609**
  AD y, 2599
  ancianos, 82
  caídas, 163
  consideraciones genéticas, 444e-9-444e-10, 2611-2612, 2612c
  contra parálisis supranuclear progresiva, 2605
  diagnóstico diferencial, 2609-2611, 2610c, 2612c
  ECG, 278e-5f
  etiología, 2611-2613
  familiar, 444e-9, 2611-2612
  fisiopatología, 2609, 2610f, 2611f, 2612f, 2613, 2613f
  fragilidad y, 77, 82
  imágenes, 2609, 2611f
  manifestaciones clínicas, 2609, 2609c
    alteraciones autónomas, 2617-2618
    cardinal, 2609, 2609c
    delirio, 166
    demencia, 171, 2599, 2605, 2617
    dermatitis seborreica, 347
    disfagia, 256, 257
    disfunción olfatoria, 211, 214-215
    estreñimiento, 274, 2618
    motor, 33e-1v, 163, 2609, 2609c, 2618
    no motor, 2609c, 2617-2618
    psicosis, 2617
    síndrome de lóbulo frontal, 184
    trastornos del sueño, 191, 192, 2618
  muertes por, 6e-1c
  prevalencia, 2609
  priones, 453e-1, 2612
  tratamiento, **2613**
    agonistas de dopamina, 2615, 2616c, 2618
    amantadina, 2616
    anticolinérgicos, 2615
    características no motoras y no dopaminérgicas, 2617-2618
    con células madre, 90e-3, 444e-7, 2617
    estimulación cerebral profunda, 2616, 2618
    experimental, 2617
    fármacos neuroprotectores, 2616
    inhibidores COMT, 2615, 2616c
    inhibidores de MAO-B, 2615, 2616c, 2618
    levodopa, 2613-2614, 2614f, 2616c, 2618
    no farmacológico, 2618
    quirúrgico, 2616-2617
    valoración, 2618, 2619f
Parkinson, enfermedad con demencia (PDD), 171, 2605-2606, 2617
Parkinsonismo
  ALS, 2633, 2635c
  atípico, 2609-2611, 2612c
  atrofia sistémica múltiple, 2641
  cuerpo inferior, 163
  diagnóstico diferencial, 2610c
  enfermedad de Wilson. *Véase* Wilson, enfermedad
  inducido por fármacos, 2611, 2624
  secundario, 2611, 2612c
  trastornos de la marcha, 162c, 163
Paro cardiaco, **1768**
  apoyo vital básico, 1768
  características clínicas, 1768
  causas, 1764, 1765c
  compresión torácica, 1768
  definición, 1764, 1765c
  en hospitales, 1768, 1770
  evolución a muerte biológica, 1768
  extrahospitalario, 1768
  hipotérmico, 478e-2
  prevención, 1767
  primario, 1768
  pronóstico, 1768
  secundario, 1768
  síntomas prodrómicos, 1768
  taquicardia ventricular, 1491
  tratamiento, **1768**
    a largo plazo después de sobrevivir, 1770
    algoritmo, 1769f
    apoyo
      cardiaco vital avanzado, 1769-1770
      vital básico, 1768-1769
    cuidados después de la reanimación, 1770
    desfibrilación externa automatizada, 1769
    respuesta inicial, 1768
Paro sinusal, 1468
Paromomicina
  acción, 246e-11
  amebosis, 246e-9, 1366
  efectos secundarios, 246e-2c, 246e-11, 942, 1391
  embarazo y lactancia, 246e-2c
  farmacología, 246e-11
  indicaciones, 246e-2c
  infecciones por
    D. fragilis, 1409
    por *Giardia*, 1406
  leishmaniosis
    cutánea, 1393
    visceral, 1391
Paroniquia, 351
  Candida, 1343
  inducida por fármacos, 380, 380f
  P. aeruginosa, 1047
Parótida, glándula
  crecimiento bilateral, 2167c
  tumores, 503
Parotiditis, **231e-1**
  bacteriana aguda, 241
  complicaciones, 231e-2-231e-3, 893
  consideraciones globales, 231e-1, 231e-1f
  diagnóstico, 231e-3
    diferencial, 231e-3
  epidemiología, 231e-1-231e-2
  etiología, 231e-1, 231e-1f
  incidencia antes y después de la vacunación, Estados Unidos, 785c
  infección, 231e-2, 231e-2f
  inmunidad, 231e-4
  manifestaciones clínicas, 231e-2-231e-3, 231e-2f
  meningitis, 908c
  orquitis, 2365
  patogenia, 231e-2
  prevención, 231e-3-231e-4. *Véase también* Sarampión-parotiditis-rubeola, vacuna (MMR)
  transmisión, 231e-2
  tratamiento, 231e-3
Paroxetina
  bochornos, 623
  depresión, 64, 473, 2710c, 2716
  efectos secundarios, 2392, 2710c, 2716
  farmacología, 2717
  interacciones farmacológicas, 34c, 40
  metabolismo, 34c
  PTSD, 2712
  síndrome de intestino irritable, 1969
  síntomas menopáusicos, 2383
  trastorno de pánico, 2709
  trastornos de ansiedad, 2711
PARP, inhibición, 102e-6f, 102e-7, 529
Parpadeo
  corneal reflejo, 1774f, 1775
  reflejos, 442e-6
Párpados, trastornos, 199, 207-208
Parrot, pseudoparálisis, 836
Parsonage-Turner, síndrome, 2692
"Parte superior de la basilar", síndrome, 2578
Partículas semejantes a virus, 86e-4
Parulis, 237
PARV4/5, secuencias virales, 1197
Parvovirus, 214e-2c, 214e-3f, 214e-4, 1195
Parvovirus B19, infecciones, **1195**
  anemia aplásica y, 664
  aplasia eritrocítica pura, 668, 668f, 1196. *Véase también* Aplasia, eritrocítica pura
  diagnóstico, 1196-1197, 1196c
  embarazo, 50, 1196

Parvovirus B19, infecciones (*Cont.*)
epidemiología, 1195
eritema infeccioso. *Véase* Eritema, infeccioso (quinta enfermedad)
hidropesía fetal. *Véase* Hidropesía, fetal
manifestaciones clínicas, 1195f, 1196
miocarditis, 1560
patogenia, 1195-1196, 1195f
prevención, 1197
receptor de trasplante, 923
transmitida por transfusión, 138e-6
tratamiento, 669, 1197
Pasteur, efecto, 247
Pasteurella, infecciones
celulitis, 830
manifestaciones clínicas, 183e-3, 834
mordedura de gato, 167e-1, 183e-3, 830
mordedura de perro, 167e-1, 183e-3
tratamiento, 167e-3, 167e-3c, 183e-2c, 183e-3, 830
Pastia, línea, 134, 966, 966f
Paterson-Kelly, síndrome, 532
Patient Health Questionnaire-2 (PHQ-2) Depression Screen, 471e-5c
Pátina fecal, 916, 918
Patogenia microbiana, **145e-1**
crecimiento, 145e-4
entrada y adherencia, 145e-1-145e-3
evasión de las defensas del hospedador, 145e-4-145e-7, 145e-4f, 145e-6f
invasión de los tejidos, 145e-7-145e-8
lesión hística y enfermedad, 145e-9-145e-10
receptores del hospedador, 145e-2c, 145e-3
respuesta del hospedador, 145e-10, 372e-23, 372e-26
transmisión a nuevos hospedadores, 145e-10
tropismo hístico, 145e-8-145e-9
Patrones moleculares relacionados con
lesión (DAMP), 145e-8f, 1747, 2227f
patógenos (PAMP), 145e-5, 145e-8f, 372e-2, 377e-1, 1747
Pausa sinusal, 1468, 1468f
"Pavimento loco", 1690, 1690f
Pavos, enfermedad por manipulación, 1681c
PAX3, gen, mutaciones, 101e-3c, 359, 431c
PAX7, gen, mutaciones, 101e-3c
PAX8, gen, mutaciones, 2283, 2284c, 2304, 2305c
Pazopanib
acción y objetivo molecular, 102e-17, 102e-18c, 103e-19
carcinoma de células renales, 579
efectos secundarios, 102e-18c, 103e-26
sarcoma de tejidos blandos, 119e-2
PC-1, gen, mutaciones, 415e-4c, 2364c
PCI. *Véase* Percutáneas coronarias, intervenciones (PCI)
PCNSL. *Véase* Linfoma primario del sistema nervioso central (PCNSL)
PCOS. *Véase* Ovarios poliquísticos, síndrome (PCOS)
PCP. *Véanse* Fenciclidina (PCP); Neumonía por *Pneumocystis* (PCP)
PCR. *Véase* Polimerasa, reacción en cadena (PCR)
PCSK9
deficiencia, 2445
inhibidores, 2442
mutaciones, 2442, 2445
PCT (procalcitonina), 806
PCV (ventilación controlada por presión), 1742. *Véase también* Ventilación mecánica
PD. *Véase* Parkinson, enfermedad (PD)
PD-1, anticuerpos, 498, 499, 499f, 521
PDGFR, gen, mutaciones, 135e-7, 135e-7c
PDK (piruvato deshidrogenasa cinasa), 102e-13
PD-L1, 103e-21, 103e-22f
PE. *Véase* Embolia pulmonar (PE)
Pearson, síndrome, 85e-6, 85e-6c
Pectoriloquia, 1662
cuando se susurra, 1662
Pectus carinatum (tórax en quilla), 1443, 2512
Pectus excavatum (tórax en embudo), 1443, 2512
Pediculiasis, 2745-2746
Pediculicidas, 2746
Pediculus capitis (piojos en cabeza), 2745-2746, 2746f
Pediculus humanus (piojo corporal), 1146, 2745-2746. *Véase también* Tifus epidémico (transmitido por piojos)
PEEP (presión positiva al final de la espiración), 1738. *Véase también* Ventilación mecánica
Pefloxacina, 379
PEG IFN-α2a. *Véase* Interferón α2a, pegilado (PEG IFN-α2a)
PEG IFN-α2b. *Véase* Interferón α2b, pegilado (PEG IFN-α2b)
PEG-ADA, 91e-2
Pegfilgrastim, 103e-24, 103e-24c
Pegloticasa, 2235
Pegvisomant, 2271
Pelagra
consideraciones globales, 2690
contra enfermedad de Hartnup, 435e-2
factores de riesgo para, 96e-4
"en guante", 436e-1f
manifestaciones clínicas, 96e-1c, 96e-4, 360, 463c, 2607, 2690
tratamiento, 96e-4, 2690
PELD, sistema, en trasplante hepático, 1995
Pel-Ebstein, fiebre, 126, 708
Pelger-Hüet, anomalía, 81e-6f, 415, 415f
Peliosis
bacilar, 1081c, 1082-1083
hepática, 2027
Pelizaeus-Merzbacher, enfermedad, 2636
Pelos lúpicos, 354
Pélvica, enfermedad inflamatoria (PID), **876**
anaeróbica, 1099
C. trachomatis, 1169
diagnóstico, 877-878
dolor abdominal, 103, 106
dolor pélvico, 338, 338c
epidemiología, 877
etiología, 870c, 877
M. hominis, 1165
manifestaciones clínicas, 877
prevención, 879
pronóstico, 879
seguimiento, 879
tratamiento, 878-879, 878c
Pélvicas, fracturas, 2489
Pélvico, dolor, **337**
agudo, 338
cáncer cervicouterino, 595
cistitis intersticial/síndrome de dolor vesical, 60e-1-60e-2
crónico, 338
enfermedad inflamatoria pélvica. *Véase* Pélvica, enfermedad inflamatoria (PID)
estudio del paciente, 338
etiología, 337-338, 338c
Pélvicos, ejercicios musculares (ejercicios de Kegel), 81
Pelvis renal, carcinoma. *Véanse* Riñón, cáncer; Carcinoma de células renales (RCC)
Pemberton, signo, 2301, 2302
Pembrolizumab, 102e-5c, 103e-21c, 103e-22
Pemetrexed
acción, 103e-14
cáncer
ovárico, 594
pulmonar, 520, 520c, 521
efectos secundarios, 103e-11c, 103e-14
Pemolina, 63
Penciclovir, 215e-3c, 215e-8, 233, 1182c
Pendred, síndrome, 220, 222c, 2284, 2284c
Pendrina, 2284, 2284c
Penetrancia incompleta, 437
Pénfigo
foliáceo, **371**
histología, 370c
inducido por fármacos, 371-372
inmunopatología, 370c, 371, 372e-24c
manifestaciones clínicas, 370c, 371
tratamiento, 372
inducido por fármacos, 379
neoplásico, 361, 361c, 370c, **372**
vulgar, **370**
diagnóstico, 371
histología, 370c
inmunopatología, 370-371, 370c, 372e-24c, 377e-4
manifestaciones
bucales, 237, 239c
clínicas, 76e-15f, 370, 370c, 371f
relación con gen HLA, 373e-7, 373e-8c
tratamiento, 371
Penfigoide
afectación esofágica/disfagia, 257
ampolloso, **372**
histología, 370c, 372
inmunopatología, 370c, 372, 372e-24c
manifestaciones clínicas, 76e-15f, 370c, 372, 372d
tratamiento, 372
gestacional, 361c, 370c, 372-373
mucosa, 237, 239c, 370c, 372e-24c, **374**
Peniana
prótesis, 329
tumescencia, 324
Peniano, cáncer, 351, 1198
D-Penicilamina
cistinuria, 435e-2
efectos secundarios
cutánea, 349, 371, 379
deficiencia de cinc, 96e-10
miastenia grave autoinmunitaria, 2702-2703
miopatía, 462e-20, 462e-20c, 2199, 2218c
neuropatía óptica, 203
piridoxina y, 96e-4
síndrome lúpico, 2218c
vasculitis, 2218c
enfermedad de Wilson, 367e-2, 2519, 2520c, 2625
esclerosis sistémica, 2164
intoxicación por mercurio, 472e-3c
Penicilina benzatínica
faringitis, 233, 965c
fiebre reumática, 2152
sífilis, 880c
treponematosis endémicas, 207e-3
Penicilina G
artritis bacteriana no gonocócica, 835
difteria, 979
enfermedad de Lyme, 1153, 1153f
faringitis, 965c
fiebre recurrente, 1148, 1148f
indicaciones, 937, 940c
infecciones
estafilocócicas, 962c
neumocócicas, 952
por *Streptococcus* del grupo B, 50, 970
meningitis, 887c, 889, 889c
sifilítica, 899
neurosífilis, 1139, 1139c
osteomielitis, 840c, 841c
resistencia, 940c
sífilis, 1138-1139, 1139c
Penicilina V, para difteria, 979
Penicilina(s)
acción, 930, 931c, 937
actinomicosis, 1090-1091, 1091c
carbunco, 261e-3
efectos secundarios
anemia hemolítica, 44
convulsiones, 2547c, 2548
desensibilización a, 385
disfunción plaquetaria, 730
eritema nudoso, 366
eritrodermia, 353
exantema, 362
hipopotasemia, 306
inmunitarios cutáneos, 377
necrólisis epidérmica tóxica, 361
neutropenia, 418
pénfigo, 371
sensibilidad cruzada, 385
trastornos acidobásicos, 322
vasculitis, 2193
embarazo y lactancia, 937c
endocarditis infecciosa, 821, 822c, 823

erisipela, 965c
faringitis, 232f, 233, 965c
fascitis necrosante, 780c, 965c
fiebre reumática, 2152
gangrena gaseosa, 832c
infecciones
bacterianas anaerobias, 1101
enterocócicas, 975c
estreptocócicas de los grupos C o G, 969
infecciones por
Capnocytophaga, 183e-2c, 183e-3
GAS, 965c
HACEK, 183e-2c
mordedura, 167e-3, 167e-3c
Streptococcus del grupo B, 970
interacciones farmacológicas, 42-43
laringitis, 234
leptospirosis, 1145c
meningococemia, 780c
mionecrosis por clostridios, 780c
neumonía, 965c
portación de GAS faríngeo asintomático, 966
proteínas de unión, 930, 947f, 976
resistencia
bacterias anaerobias, 1101
mecanismos, 931c, 933
meningococos, 1000
N. gonorrhoeae, 1004
neumococos, 807
síndrome de choque tóxico, 965c
tétanos, 986
Penicillium marneffei, infección (peniciliosis), 1252c, 1268, 1354-1355, 1354c
Pensamiento abstracto, valoración, 2537
Pentamidina
acción, 246e-11, 332e-9
efectos secundarios
broncoespasmo, 1362c
disfunción del nódulo SA, 1467c
frecuentes, 246e-6c, 1398
hiperpotasemia, 64e-2, 310
hipotensión, 1361
hipovolemia, 297
nefrotoxicidad, 1804
ocasional, 246e-6c, 1398
pancreáticos, 1258
poco comunes, 246e-6c
trastornos acidobásicos, 321
embarazo y lactancia, 246e-6c
enfermedad del sueño, 1398, 1398c
farmacología, 246e-11
PCP, 1361c
profilaxia de PCP, 1251c, 1253, 1362c
Pentasa, 1959
Pentastomiasis, 2747
Pentastómidos, 2747
Pentazocina, 462e-20, 2218c
Pentobarbital, 473e-10c, 2558f
Pentosán, polisulfato, 60e-3-60e-4
Pentoxifilina
claudicación intermitente, 1645
enfermedad hepática alcohólica, 2053, 2054f, 2059
Penumbra, 1777
isquémica, 2560
PEP. *Véase* Profilaxia después de exposición (PEP)
PEPFAR (*U.S. President's Emergency Plan for AIDS Relief*), 8
Pepino de mar, envenenamiento, 2740
Pepsina, 1914
Péptido C, 2402, 2434, 2758c
Péptido intestinal vasoactivo (VIP)
acciones, 570
deglución, 255
producción ectópica, 609c
regulación, 2090
secreción de prolactina, 401e-2
valores de referencia, 2764c
Péptido natriurético auricular (ANP), 251, 310, 332e-6f, 332e-9, 511
acción, 332e-6f, 332e-9
cáncer pulmonar, 511
edema, 251
hipoaldosteronismo hiporreninémico, 310
Péptido natriurético tipo B (BNP)
amiloidosis, 720
edema pulmonar, 1763
estado de choque, 1746
hipertensión pulmonar, 1657, 2161
insuficiencia cardiaca, 101, 1505
valoración del dolor torácico, 101
Péptido(s)
amiloide beta (Aβ), 453e-6, 2600, 2600f
antimicrobianos, 372e-1, 372e-2, 372e-4c
inhibidor gástrico, producción ectópica, 609c, 611
nanoestructuras, 92e-1
natriurético
cerebral. *Véase* Péptido natriurético tipo B (BNP)
renal, 332e-9
ováricos, 2378
radiorreceptor, tratamiento (PRRT), 575
similar a glucagon 1 (GLP-1), 559c, 572, 2402
receptores agonistas, 2414c, 2416
YY, 415e-2
Peptidoglucano, 145e-5, 145e-6f, 930, 1752
Peptostreptococcus, infecciones, 167e-2, 1095, 1099, 1100. *Véase también* Microorganismos anaerobios mixtos, infecciones
Peramivir, 215e-5, 923, 1213
Perclorato, 2300
Percusión
bazo, 411
tórax, 47e-3, 1662
Percutánea
aspiración con aguja, en lesión pulmonar, 1667
toma de muestras de sangre umbilical (PUBS), 83e-4, 444
rinitis perenne no alérgica, 2122
síndrome de rinitis perenne no alérgica con eosinofilia (NARES), 2122
Percutáneas, intervenciones. *Véase también* Trombectomía percutánea mecánica
angioplastia transluminal renal, 1618
arteria periférica, 296e-5, 296e-5f, 296e-6f, 1645
aterosclerosis carotídea, 2571
coronaria. *Véase* Percutáneas coronarias, intervenciones (PCI)
embolia pulmonar, 296e-5
hipertensión resistente, 296e-5
Percutáneas coronarias, intervenciones (PCI), **296e-1**, **297e-1**
alambre guía dirigible, 296e-1
angioplastia
con globo y endoprótesis, 296e-1-296e-2, 296e-1f
coronaria transluminal, 296e-1
antiagregantes plaquetarios, 296e-1, 296e-2, 1596
apoyo circulatorio, 296e-5
aterectomía, 296e-2
cardiopatía valvular, 296e-4-296e-5
choque cardiógeno, 1762
complicaciones, 296e-2-296e-3, 1602c
contra tratamiento médico en síndromes coronarios agudos, 296e-4
desigualdades raciales/étnicas en remisión, 16e-2
disección de la íntima, 296e-1, 296e-2f
dispositivo
de protección distal, 296e-2, 297e-3, 297e-3f, 297e-3v
de protección embólica, 296e-2
Impella, 296e-5
enfermedad cardiaca congénita en adultos, 296e-4
éxito, 296e-2-296e-3, 296e-3f
globo intraaórtico para apoyo circulatorio, 296e-5
indicaciones y selección de paciente, 296e-3-296e-4
infarto miocárdico
NSTEMI-ACS
izquierdo en paciente de alto riesgo, 297e-3, 297e-3v
múltiples vasos en paciente diabético, 297e-4, 297e-4v
rescate, 1605
selección de paciente, 296e-3f, 296e-4
STEMI. *Véase* Infarto miocárdico con elevación del segmento ST (STEMI), tratamiento
tiempo desde inicio de síntomas hasta, 1603, 1603f
urgente, 1605
infarto miocárdico relacionado, 296e-2
perioperatorio, 52f, 53
remplazo de válvula aórtica. *Véase* Válvula aórtica, remplazo transcatéter
reparación de válvula mitral, 1546, 1546f
revascularización en cardiopatía isquémica estable, **1590**
contra CABG, 296e-3-296e-4, 296e-3f, 1592, 1593f
eficacia, 1591
indicaciones y selección de paciente, 1590-1591
injerto de vena safena con protección distal, 296e-2, 297e-3, 297e-3f, 297e-3v
lesiones de bifurcación, 297e-1-297e-2, 297e-1f, 297e-2v-297e-3v
oclusión total crónica, 297e-1, 297e-1v
reestenosis posterior, 1591
riesgos, 1591
trombosis de endoprótesis en lesión LAD proximal posterior, 297e-5, 297e-5f, 297e-5v
técnicas, 296e-1-296e-2
valvuloplastia aórtica, 1533
valvulotomía mitral con globo, 1542, 1542f
Pérdida
alélica, 538
capilar, síndrome, 46
ósea. *Véase* Osteoporosis
Pérdida de peso involuntaria, **274**
ancianos, 81, 274-275
cáncer, 474
esofágico, 533
pulmonar, 511
etiología, 275, 275c
infección por VIH, 1268
significado, 274
síndromes de malabsorción, 1946c
tirotoxicosis, 2294
tratamiento, 275
valoración, 275-276, 275c
Perfenazina, 2721, 2722c
Perfringolisina, 993
Perfusión cerebral, presión, 1779, 1779f
Perfusión miocárdica, imágenes
anomalías de la contractilidad, 270e-4f
cardiopatía isquémica, 1582, 1584f
cuantificaciones de CAD, 270e-10, 270e-10f, 270e-11f, 271e-2f, 271e-3f
exposición a la radiación, 270e-8
indicaciones, 270e-3
infarto del miocardio, 1601
infarto miocárdico, 270e-20, 270e-20f
multidimensional, 270e-5f
PET comparada con SPECT, 270e-3
protocolos, 270e-3
radiofármacos, 270e-3, 270e-3c
valoración
dolor retroesternal, 271e-3f, 271e-3v
infarto del miocardio, 271e-5f
Pergamino, virus, 1308c
Pergolida, 473e-8c, 565, 1650
Perianal, enfermedad. *Véase* Anorrectales, trastornos
Periapendicitis, 877
Periapical, enfermedad, 236, 1097
Pericardio
defectos congénitos , 1571
estructura y función, 1571
metástasis a, 1577, 1788
quistes, 1577
tumores, 1577
Pericardiocentesis, 1574
Pericarditis, **1571**
aguda
CMR, 271e-8f

Pericarditis (*Cont.*)
diagnóstico diferencial, 1575
ECG, 101, 269e-7f, 269e-8f, 1571, 1572f
ecocardiografía, 1572, 1572f
lesión poscardiaca, 1575
manifestaciones clínicas, 1571-1572, 1580, 1600, 1610
tratamiento, 1573
viral/idiopático, 1574-1575
artritis reumatoide, 2138
causas infecciosas, 1085, 1100, 1212, 1292, 1575
clasificación, 1571c
constrictiva
CMR, 270e-23f, 270e-27v, 271e-8f, 1576f
con derrame subaguda, 1577
diagnóstico diferencial, 1462, 1463c, 1573c, 1574, 1576
disnea, 47e-2
ECG, 1573c, 1576
ecocardiografía, 1573c, 1576
fisiopatología, 1574f, 1575-1576
manifestaciones clínicas, 1573c, 1576
perfil hemodinámico, 1576
presión del pulso, 1576
tratamiento, 1576-1577
derrame pericárdico, 1571-1572, 1572f
diagnóstico diferencial, 1575
disfunción del nódulo SA, 1467, 1467c
dolor
abdominal, 105, 106c
torácico, 96c, 97, 99, 1571
enfermedad
neoplásica, 1575
renal crónica, 1575, 1817-1818
vascular del colágeno, 1575
etiología, 1571c
frote pericárdico, 1450, 1571
inducido por radiación, 103e-4, 621, 1575, 1788
infarto miocárdico, 1610
SLE, 1575, 2129, 2129c
taponamiento cardiaco. *Véase* Taponamiento cardiaco
tuberculoso, 1111-1112
Pericitos, 265e-1, 265e-1f
Pericondritis, 228
Perifaríngeo, espacio, infecciones, 1097
Periféricos, nervio(s)
campos cutáneos, 160f
componentes, 87f
mecanismos del dolor, 89-90
Perihepatitis (síndrome de Fitz-Hugh-Curtis), 877, 1169
Perimenopausia, 2381-2382, 2381f
Perímetro abdominal
durante la vida calculada, 74f
síndrome metabólico, 2450c, 2451
valoración de la obesidad, 2392, 2394c
Perineo descendido, síndrome, 273
Periodoncio, 236
Periodontal, enfermedad (periodontitis)
absceso, 1097
ancianos, 242
etiología, 236, 1097
factores de riesgo, 236
juvenil localizada, 236
manifestaciones clínicas, 46e-2f, 46e-5f, 236
prevención, 236, 423
relacionada con sida, 236
Periostitis en cáncer pulmonar, 511
Perisilviana, red, 177
Peristalsis, 255
Peritonitis, **846**, **1989**
aguda, 1989
ascitis y, 287-288, 2065-2066
aséptica, 1989
bacteriana, 288, 846-847, 1099, 2065-2066
diagnóstico, 288, 847
diálisis peritoneal, 848, 1825
dolor abdominal, 103, 106, 106c, 846
etiología, 846, 1028, 1989, 1989c
fisiopatología, 846, 846f
hipovolemia, 298
manifestaciones clínicas, 288, 846-847, 1989
marcadores tumorales, 473c
posoperatoria, 848
prevención, 847
primaria, 846-847, 1989
pronóstico, 1989
receptor de trasplante, 924c, 927
recurrencia, 847, 945c
secundaria, 847-848, 1989
tratamiento, 288, 847, 848, 1989
tuberculosa, 1111
Perkinsus marinus, 151e-4
Permetrina, 2744-2745, 2746
Peroxidasa tiroidea (TPO)
anticuerpos, 2288, 2294
desarrollo tiroideo, 2283, 2284c
hipotiroidismo autoinmunitario, 372e-24c
síntesis de hormona tiroidea, 2285
Peróxido de benzoílo, 352
Peroxisoma γ, receptor activado por proliferador de (PPARγ), 96e-6, 415e-2, 1959, 2415
PERRLA, 195
Perro(s)
garrapata, 1154
infecciones por filarias, 1423
mordeduras, **167e-1**, 782
celulitis, 830
estudio del paciente, 167e-2
infecciones, 167e-1, 183e-3
microbiología, 167e-1
profilaxia
con antibióticos, 167e-3
contra rabia, 167e-3
tratamiento, 167e-2-167e-3, 167e-3c, 832c
pulgas, 2750
tenia, 1435
Persistencia del conducto arterioso (PDA)
Persona rígida, síndrome
manifestaciones clínicas, 462e-3
paraneoplásicos, 614c, 618
patogenia, 372e-25c, 462e-3
trastornos de la marcha, 16
Personalidad, trastornos, **2720**
Pertactina, 1021, 1022
Perthes, prueba, 1651f
Pertuzumab
acción y objetivo molecular, 102e-5c, 102e-6, 103e-21, 103e-21c
cáncer mamario, 529
Peso
aumento. *Véase* Obesidad
edema, 251
fisiología, 415e-2
grasa abdominal, 285
hipotiroidismo, 2291
bajo, 2393c
al nacer, 333e-1
cambios en la vida, 74f
pérdida
formación de barro biliar, 2078
formación de cálculos de colesterol, 2078
hipertensión, 1622c
involuntaria. *Véase* Pérdida de peso involuntaria
síndrome metabólico, 2453
tratamiento de la obesidad. *Véase* Obesidad, tratamiento
punto de ajuste, 415e-5
regulación, 275, 415e-2
Peste, **1070**. *Véase también Yersinia pestis*
bioterrorismo, 261e-3-261e-4
bubónica, 261e-4, 1072, 1072f
consideraciones globales, 1070-1071, 1071f, 1073
definiciones de caso, 1073c
diagnóstico, 150e-8, 261e-5c, 1073-1074, 1074f
epidemiología, 151e-8f, 1070-1071, 1071f
faringitis, 1072-1073
manifestaciones clínicas, 261e-4-261e-5, 261e-5c
meníngea, 1072
negra, 261e-5
neumónica, 261e-4, 261e-5c, 1072, 1073f
patogenia, 1071-1072
prevención, 261e-5c, 261e-6, 1075-1076, 1075c
pulmonar, 261e-3, 261e-5c, 1072, 1073f
resistente a múltiples fármacos, 261e-6
septicémica, 261e-4-5, 781, 1072
tratamiento, 261e-5-261e-6, 261e-5c, 1074-1075, 1074c
vacuna, 261e-6, 1075-1076
PET. *Véase* Tomografía por emisión de positrones (PET)
Petequias. *Véase también* Púrpura
anemia, 393
deficiencia de vitamina C, 463c
etiología, 999c
fiebre manchada de las Montañas Rocosas, 1155, 1156f
meningococemia, 781, 998
patogenia, 368
Petroso, hueso, fracturas, 457e-2
Petrus de Montagnana, 2f
Peutz-Jeghers, síndrome
distribución de pólipos, 536, 538c
lesiones relacionadas con, 538c
manifestaciones
bucales, 240c
cutáneas, 359, 360c
riesgo de cáncer pancreático, 554
tumores del cordón ovárico sexual, 594
Peyer, parches, 372e-26-372e-27, 1049, 2696f
Pez
león, picadura, 2740
loro, envenenamiento, 2742
piedra, picadura, 2741-2742
PF-4 (factor plaquetario 4), 372e-13c, 727, 750
PFA-100, 405, 407
Pfeiffer, síndrome (acrocefalopolisindactilia), 435
PGA (poliglandular autoinmunitaria), insuficiencia, 2366, 2483
PGC-1α, 444e-10
PGL-1 (glucolípido fenólico), 1122, 1126
P-glucoproteína (PGP), 33, 34c, 37f, 102e-10, 284
pH
arterial, 315
esofágico, 262
urinario, 1867
Phalen, signo, 2221
PHEX, gen, mutaciones, 2458
Phoneutria, 2748
PhoP/PhoQ, genes, 145e-7
PHP. *Véase* Pseudohipoparatiroidismo (PHP)
PHQ-2 (*Patient Health Questionnaire-2*) *Depression Screen*, 471e-5c
PI3K (fosfatidilinositol-3-cinasa), 102e-6
PI3K/AKT, vía
cáncer, 102e-10
cabeza y cuello, 503
endometrial, 596
melanoma, 496, 496f
PI3P, 1106
Pian. *Véase* Frambresia
PIC3CD, gen, 2111
Pica, 2719
Picaduras verdaderas de insectos, 2750
Pick, enfermedad, 444e-8f, 2604, 2604f, 2605f
Picnodisostosis, 426e-4-426e-5
Picobirnavirus, 1286f, 1289
Picornavirus
estructura, 214e-2c, 214e-3f
expresión y replicación génicas, 214e-4
rinovirus, 1202-1203. *Véase también* Rinovirus, infecciones
virus sincitial respiratorio humano, 1205. *Véase también* Sincitial respiratorio, virus humano (HRSV), infecciones
PID. *Véase* Pélvica, enfermedad inflamatoria (PID)
Pie
caída, 463e-4, 1124
exploración, en diabetes mellitus, 2407
por inmersión (trinchera), 478e-4
"Pie en mecedora", 2244
Piel
biopsia
lepra lepromatosa, 1126
neuropatía periférica, 2677-2678
síndromes vasculíticos, 386e-1, 386e-6f
técnica, 340
cambios relacionados con la edad, 387

cianosis, 248
clasificación de Fitzpatrick, 386, 386c
color, 386
componentes estructurales, 827, 827f
corte, 245e-3
de naranja, 967, 1654
efectos de radiación ultravioleta en. *Véase* Sol, exposición
exploración
aparato cardiovascular, 1442-1443
completa, 481, 482c
ingeniería de tejidos para remplazo, 92e-1, 92e-3c
lesiones actínicas, 356c, 357
trastornos/lesiones. *Véase* Piel, trastornos/lesiones
trastornos numulares, 340c
Piel, cáncer, **493**
autoexploración, 476
consideraciones genéticas, 101e-2c
detección, 481, 482c
enfermedad de Paget extramamaria, 502
exposición solar/UV, 387-388, 476, 477c, 500
melanoma. *Véase* Melanoma
no melanótico, 76e-1, **500**, 502
carcinoma
células basales. *Véase* Células basales, carcinoma (BCC)
células de Merkel, 502, 926, 928
epidermoide. *Véase* Carcinoma espinocelular
receptor de trasplante, 388, 928
sarcoma de Kaposi. *Véase* Kaposi, sarcoma
prevención, 502
síndromes paraneoplásicos, 609c
tratamiento con luz UV, 348
Piel, trastornos/lesiones. *Véanse también* Exantema; *enfermedades específicas*
antecedentes, 340
aspecto, 340
cáncer. *Véase* Piel, cáncer
costras, 827f, 828c, 829
descripciones, 339c
diagnóstico, 340-344
distribución, 341c, 342f
escaras, 828c, 829
estudio del paciente, **339**
excavadas, 829
exploración física, 340
ganglios, 828c, 829
inducido por luz solar. *Véase* Fotosensibilidad, enfermedades
inducidos por fármacos. *Véanse* Enfermedad inducida por fármacos; *fármacos específicos*
induración, 2154, 2154c
infecciones, **827**. *Véanse también infecciones específicas*
bacterianas anaeróbicas, 1099
diagnóstico, 831
fisiopatología, 827, 827f
paciente con cáncer, 484
tratamiento, 768c, 832-833, 832c
lesiones papulonodulares. *Véase* Papulonodulares, lesiones cutáneas
manifestaciones de enfermedad interna/sistémica, **76e-1**, 76e-15, **353**. *Véanse también enfermedades específicas*
alopecia, 354-355, 355c. *Véase también* Alopecia
eritroderma, 353-354, 353c, 354c
erupciones acneiformes, 356, 356c
exantemas, 362-363, 362c. *Véase también* Exantema
hiperpigmentación, 359-361, 360c
hipopigmentación, 357-359, 357c, 358c
lesiones figuradas, 355-356, 356c
lesiones papuloescamosas, 353, 353c
lesiones pustulosas, 356
púrpura, 127, 367-369
telangiectasias, 356-357, 356c
urticaria, 363, 363c
viajeros que regresan, 802
manifestaciones esofágicas, 1911
mediación inmunológica, **76e-7**, **370**
morfología, 341c
pápulas, 828c
púrpura. *Véase* Púrpura
telangiectasias. *Véase* Telangiectasia(s)
úlceras. *Véase* Úlceras cutáneas
vacunación de viruela, 352
vesículas/ampollas
"Piel de cebolla", 1865
Piel escaldada, síndrome estafilocócico
contra fiebre escarlatina, 134
contra necrólisis epidérmica tóxica, 134, 362, 829
epidemiología, 959
manifestaciones clínicas, 131c, 959
manifestaciones cutáneas
descamación generalizada, 25e-7f, 959
exantema, 131c, 134, 362c, 363
progresión, 362
signo de Nikolsky, 134, 959, 960f
vesículas/ampollas, 361c, 362
patogenia, 956
Pielonefritis. *Véase también* Vías urinarias, infecciones (UTI)
actinomicóticos, 1089
biopsia renal, 62e-10f
definición, 861
embarazo, 49-50
enfisematosa, 863, 864f
factores de riesgo, 862
M. hominis, 1165
manifestaciones clínicas, 863, 864f
pronóstico, 868
tratamiento, 867
xantogranulomatosa, 863, 864f
Pierna
arqueada, 2221
en extensión, maniobra de elevación, 113
ocre, 1443
Piernas inquietas, síndrome
consideraciones genéticas, 2625
diagnóstico, 188c, 192
embarazo, 49
enfermedad renal crónica, 1819
incidencia, 2625
manifestaciones clínicas, 188c, 192, 2625
tratamiento, 188c, 192, 2625
PIEZO1, gen, mutaciones, 653, 653c
PIG-A, gen, mutaciones, 664
Pigbel (enteritis necrosante), 991
Pigmentación ocronótica, 436e-7f
PIK3A, gen, mutaciones, 101e-2c
PIK3CA, mutaciones del gen
cáncer pulmonar, 507c, 509, 509c
síndrome de Cowden, 2344
Pili (fimbrias), bacterianos, 145e-2, 145e-2c
B. pertussis, 1021
E. coli, 145e-2, 145e-2f
enterococos, 972
N. gonorrhoeae, 1003
P. aeruginosa, 1043, 1043c
S. pneumoniae, 947, 947f
tipo IV, 145e-2, 145e-8
Pilocarpina
diagnóstico de pupila tónica, 197
glaucoma agudo de ángulo cerrado, 200
sobredosis/intoxicación con, 473e-10c
xerostomía, 241
Pilosebácea, unidad, 331
Pimecrolimús, 345, 354c
Pimozida, 246e-3c, 2751
Pindolol, 473e-9c, 1589c
Pineal, región, tumores, 602
Pinguécula, 199
PINK1, gen, mutaciones, 444e-9, 2092, 2613
Pinta, 207e-2-207e-3, 207e-2c, 207e-2f
Píntides, 207e-3
Pioderma. *Véase* Impétigo
gangrenoso
diagnóstico diferencial, 366
enfermedades relacionadas, 369
IBD, 1957
inducido por fármacos, 379
manifestaciones clínicas, 76e-17f, 369, 369c
vegetante, en IBD, 1958
Pioestomatitis vegetante, en IBD, 1958
Pioglitazona, 2057, 2414c, 2415
Piojos
cabeza (*Pediculus capitis*), 2745-2746, 2746f
corporal (*Pediculus humanus*), 1146, 2745-2746
enfermedades transmitidas
fiebre recurrente. *Véase* Borreliosis de Lyme (enfermedad de Lyme)
tifus epidémico. *Véase* Tifus epidémico (transmitido por piojos)
púbico (*Pthirus pubis*), 2745-2746
Piomiositis, 831, 958, 2198
Piperacilina
efectos secundarios, 727c
indicaciones, 938
infecciones de herida por quemadura, 166e-3
otitis externa, 229
resistencia, 938
Piperacilina-tazobactam
actinomicosis, 1091c
choque séptico, 767c, 780c
indicaciones, 938-939, 940c
infección bacteriana gramnegativa, 1026
infecciones
bacterianas anaeróbicas, 1101c
intraabdominales, 767c
por *P. aeruginosa*, 808c, 1045c
neumonía
adquirida en la comunidad, 808c
relacionada con cuidados de salud, 767c, 812c
neutropenia febril, 491
osteomielitis, 840c, 841c
peritonitis, 847
resistencia, 940c, 1101
septicemia/choque séptico, 1757c
Piperazina, 246e-6c, 246e-11-246e-12
Piracetam, 2623
Piramidal (corticoespinal), sistema, 155f
Piraña, mordedura, 167e-1
Pirantel, pamoato, 246e-6c, 246e-12
Pirazinamida
acción, 205e-4
dosis, 205e-4
efectos secundarios, 205e-4-205e-5, 1117
embarazo, 205e-5
farmacología, 205e-4
meningitis tuberculosa, 898
resistencia, 205e-5, 1118
TB, 205e-2c, 205e-4-205e-5, 1115-1117, 1115c
variaciones genéticas en respuesta a, 39c
Piretrinas, 2746
Pirfenidona, 2164
Piridostigmina
efectos secundarios, 2704
gastroparesia, 260c, 261
hipotensión ortostática, 146, 2644
miastenia grave, 2704
síndrome miasténico de Lambert-Eaton, 2703
Piridoxal 5′-fosfato (PLP), 426e-5
Piridoxina (vitamina B_6), **96e-4**
acidosis inducida por alcohol, 64e-9, 319
anemia sideroblástica, 2531
consumo recomendado, 95e-2c
deficiencia
aterosclerosis, 290e-2
manifestaciones clínicas, 96e-1c, 360
neuropatía, 2690
nivel alimenticio asociado con, 96e-1c, 96e-4
eritema acral, 380
estructura, 96e-2f
fuentes alimentarias, 96e-4
funciones, 96e-2f, 96e-4
interacciones farmacológicas, 205e-3
intervalo de referencia, 2766c
meningitis tuberculosa, 899
náusea y vómito en embarazo, 261
necesidades parenterales, 98e-5c
profilaxia de TB en infección por VIH, 1251c
toxicidad, 96e-5, 463c, 2687-2688, 2687c
por isoniazida, 473e-12c, 1116, 2690
Pirilamina, 473e-8c
Pirimetamina
acción, 246e-12

Pirimetamina (*Cont.*)
efectos secundarios, 246e-4c, 246e-12, 647, 1380c, 1384
embarazo y lactancia, 246e-4c
farmacología, 246e-12, 1380c
infecciones por *C. belli*, 1407
interacciones farmacológicas, 246e-4c
paludismo, 1378c, 1380c
profilaxia
de PCP, 1251c, 1362c
de toxoplasmosis, 1251-1252c, 1404
resistencia, 1384
toxoplasmosis, 1404
del SNC, 903
Pirimidina, metabolismo
efectos de medicación, 431e-6
esquemático, 431e-6f
metabolopatías, 431e-5c, 431e-6
Pirimidina-5′-nucleotidasa (P5N)
deficiencia, 431e-5c, 431e-6f, 654c, 657
superactividad, 431e-5c
Pirina, proteína, 372e-8c, 2212
Pirofosfato de calcio, enfermedad por depósito (CPPD), 372e-8c, 2235-2236, 2235c, 2236f
Pirógenos, 124
Piroglutámico, ácido, 320
Pironaridina, 246e-6c, 246e-12
Piroptosis, 1234
Pirosis, 261, 262, 1876, 1900. *Véanse también* Reflujo gastroesofágico, enfermedad (GERD); Indigestión
Piroxicam
efectos secundarios, 356, 389c
interacciones farmacológicas, 43
prevención de cáncer colorrectal, 477
Pirroles, 205e-7
Δ-Pirrolina-5-carboxilato sintasa, deficiencia, 434e-3c
Piruvato
cinasa, deficiencia, 281, 433e-2c, 650f, 653-654, 654c
deshidrogenasa
cinasa (PDK), 102e-13
complejo (PDC), 372e-24c, 2060
6-Piruvoíl-tetrahidropterina sintasa (PTPS), deficiencia, 434e-2c
Piry, virus, 1310c
Piso pélvico
disfunción, 273-274
reentrenamiento, 274
relajación, 60e-3
Pit-1
deficiencia de hormona del crecimiento, 2258
desarrollo hipofisario anterior, 401e-1, 401e-1c, 2256
hipotiroidismo congénito, 2284c
Pitavastatina, 2448c
Pitiriasis rosada, **349**
características histológicas, 347c
diagnóstico diferencial, 134
manifestaciones clínicas, 347c
características de la lesión, 349
distribución, 341c, 342f, 347c
eritroderma, 353c
lesiones papuloescamosas, 353
morfología, 341c
parches en tronco, 76e-3f, 349f
tratamiento, 349
Pitiriasis rubra pilar, 354c
Pitón africano, 2747
Piuria, 294
Pivmecilinam, 866, 867c, 1058c
Pizotifén, 2594c
PKAN (neurodegeneración relacionada con pantotenato cinasa), 2626
PKD (discinesia cinesigénica paroxística), 2624-2625
PKD-1, gen, mutaciones, 1850, 1851
PKD-2, gen, mutaciones, 1850, 1851
PKHD1, gen, mutaciones, 1853
Placa
aterosclerótica. *Véase* Aterosclerosis, patogenia
dental, 46e-4f, 236, 1097
neurítica, en AD, 2599, 2600f
Placa (lesión cutánea), 127, 339c
Placas
amarillas, 457e-1
amiloides
AD, 76, 172c, 444e-8f, 444e-10
enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, 453e-4
Placebo, efecto, 89, 90f
Placenta, células madre, 92e-1
PLAID (deficiencia de anticuerpo relacionada con PLCγ y desregulación inmunitaria), 2113
Plan de acción para evitar infecciones relacionadas con la atención a la salud, 912
Plan dietético tipo DASH, 1622c, 1623
Plancton, células, 145e-4
Planear-hacer-revisar-actuar, ciclo, 12e-3f
Plantar, reflejo, 2538
Plaqueta(s), **725**
activación, 275f, 276, 400-401, 725, 741f, 742, 746f
adhesión, 275-276, 400-401, 725, 741-742, 745, 746f
agregación, 276, 725, 742, 746f
agregometría, 407
AML, 681, 685
características, 275, 725, 741
choque, 1747
cifras elevadas, 677, 678
diferenciación hematopoyética, 89e-3f
factor activador, 372e-15c, 1746
frotis de sangre periférica, 81e-1
función anormal, 368
gigantes, 81e-1, 81e-6f
hemostasia, 400-401, 725
inflamación, 276-277, 742
tapón, 400-401, 725
transfusión. *Véase* Plaquetas, transfusión
trastornos, 403c, **725**
adquiridos, 730
enfermedad de Von Willebrand. *Véase* Von Willebrand, enfermedad
heredados, 730
síndrome hemolítico-urémico. *Véase* Hemolítico-urémico, síndrome (HUS)
trombocitopenia. *Véase* Trombocitopenia
trombocitosis. *Véase* Trombocitosis
trombosis arterial, 275-276, 741-742
valores de referencia, 2756c
Plaquetaria, pruebas de función, 407
Plaquetario
factor 4 (PF-4), 372e-13c, 727, 750
trastorno de acumulación, 730
Plaquetarios, inhibidores. *Véase* Antiagregantes plaquetarios
Plaquetas
factor de crecimiento derivado de (PDGF), 102e-14, 102e-15f, 372e-14, 372e-14c
receptores, 102e-15f, 119e-1, 599
recuento
DIC, 737
normal, 404, 725
valoración preoperatoria, 404
transfusión
aféresis de un solo donador, 138e-2
anemia aplásica, 667
características, 138e-2c, 138e-3
DIC, 738
recuento, incremento corregido, 138e-3
resistencia a, 138e-3
respuesta a, 138e-2c, 138e-3
trastornos de coagulación en enfermedad hepática, 739
trombocitopenia, 103e-24
Plasma
concentración de O_2, 1748c
derivados, 138e-2, 138e-3
fresco congelado, 138e-2, 138e-2c, 736, 738, 739
rico en plaquetas, 138e-2
Plasma, intercambio/plasmaféresis
crónica, 2699
degeneración cerebelosa, 618
esclerosis múltiple, 2667
gammapatía monoclonal de importancia incierta, 716
macroglobulinemia de Waldenström, 718
miastenia grave, 2705
neuromielitis óptica, 2673
neuromiotonía, 619
pénfigo vulgar, 371
polineuropatía desmielinizante inflamatoria
púrpura trombocitopénica trombótica, 729-730, 1864
síndrome
de Guillain-Barré, 2697
hemolítico-urémico, 1864
Plasmática, célula, 81e-11f
Plasmáticas, células, trastornos, **710**
amiloidosis. *Véase* Amiloidosis
consideraciones genéticas, 710, 711f
enfermedad de cadenas pesadas, 718-719
fisiopatología, 710-712, 712f
macroglobulinemia de Waldenström. *Véase* Waldenström, macroglobulinemia
mieloma múltiple. *Véase* Mieloma múltiple
proteinemia, 404
proteinuria, 293
trastornos acidobásicos, 317
Plasmina, 402f, 403, 758, 758f
Plasminógeno, 402, 402f, 758, 758f
activador, 758, 758f
inhibidor I (PAI-1)
células endoteliales, 265e-2
enfermedad trombótica arterial, 744
fibrinólisis, 758, 758f
síndrome metabólico, 744
inhibidores, 402f, 403
hístico activador (tPA)
contraindicaciones, 1605
enfermedad arterial trombótica, 744
fibrinólisis, 402-403, 402f
infarto miocárdico, 1605
isquemia aguda de extremidad, 1646
recombinante. *Véase* Alteplasa (rtPA)
Plasmocitoma, 715, 715c
Plasmodium. *Véase también* Paludismo
características, 250e-1, 250e-1c, 1369c
ciclo de transmisión, 145e-10, 1369f
encuentro con el hospedador, 145e-1
epidemiología, 245e-4c
hospedadores durante el ciclo vital, 245e-4c
identificación de laboratorio
datos sanguíneos, 1375-1377, 1377c
demostración del parásito, 245e-4c, 245e-6c, 250e-2f-250e-4f, 1375-1377f, 1375-1378, 1377c
PCR, 245e-3
P. falciparum
adherencia, 145e-2c
cambios eritrocíticos causados por, 1371
características, 250e-1c, 1369, 1369c
distribución geográfica, 1370-1371
identificación de laboratorio, 250e-2f, 250e-3f, 1375f, 1376, 1376f, 1377c
interacciones ligando-receptor, 1371
sensibilidad a la temperatura, 1371
P. knowlesi
características, 1369
distribución geográfica, 1370-1371
identificación de laboratorio, 245e-3
P. malariae
características, 250e-1c, 1369, 1369c
distribución geográfica, 1370-1371
identificación de laboratorio, 250e-3f, 250e-4f
P. ovale
características, 250e-1c, 1369c
distribución geográfica, 1370
identificación de laboratorio, 250e-3f, 250e-4f, 1377f
P. vivax
adherencia, 145e-2c, 145e-3
características, 250e-1c, 1369c
distribución geográfica, 1370-1371

identificación de laboratorio, 250e-2f, 250e-3f, 1376f
receptores del hospedador, 138e-2, 1369
resistencia, 145e-3
sensibilidad a temperatura, 1371
resistencia farmacológica, 1370f, 1379, 1381f, 1384
respuesta del hospedador, 1371-1672
Plata, depósitos cutáneos, 361
Platibasia, 426e-2
Platipnea, 47e-3, 1992
PLCγ, deficiencia de anticuerpo relacionada con, y desregulación inmunitaria (PLAID), 2113
Pleconarilo, 1203, 1293
Pleiotropismo antagonista, 94e-2
Pleistophora, 1408
Plerixafor, 139e-2
Pletismografía corporal, 306e-6
Pleuritis
artritis reumatoide, 2138
dolor
abdominal, 105
torácico, 96c, 98, 99
SLE, 2129, 2129c
tuberculosa, 1718
Pleurodinia (enfermedad de Bornholm), 1291
Plexo
braquial, 122, 2692, 2694f
lumbar, 2693, 2693f
lumbosacro, 2693, 2694f
mientérico, 264
submucoso, 264
Plexopatías
braquial. *Véase* Braquial, plexopatía
inducida por radiación, 2694
lumbosacra, 462e-19, 2693-2694, 2694c
perioperatoria, 2693
valoración y tratamiento, 2694
Plomo, envenenamiento
anemia hemolítica, 658-659
contra ALS, 2633
diagnóstico, 472e-2c, 2689, 2766c
frotis de sangre periférica, 81e-5f
fuentes, 472e-2c
hipertensión, 472e-1
manifestaciones bucales, 240c
manifestaciones clínicas, 472e-2c, 2607-2608
metabolismo, 472e-2c
nefropatía, 1856c, 1862
neuropatía, 2688c, 2689
óptica, 203
riesgos relacionados en el embarazo, 472e-1
tratamiento, 472e-2c, 2608
PLP (piridoxal 5′-fosfato), 426e-5
PLTP (proteína de transferencia de fosfolípidos), 2438
Plummer-Vinson, síndrome, 237, 532
Plutonio, exposición, 263e-3c, 263e-6c, 263e-7
PML. *Véase* Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML)
PML, gen, 679
PML-RAR, gen, mutaciones, 102e-7, 431c
PML-RARA, 679, 687
PMN (leucocitos polimorfonucleares), 150e-1, 1601
PMP22, gen, mutaciones, 434
PMS1, gen, mutaciones, 101e-6c, 596
PMS2, gen, mutaciones, 101e-6c, 592, 596
PNAd (adresina de ganglio periférico), 372e-26
PNAG, 145e-10
PNET (tumores neuroectodérmicos primitivos), 119e-4. *Véase también* Ewing, sarcoma
pNET. *Véase* Neuroendocrinos pancreáticos, tumores (pNET)
Pneumocystis jiroveci, 372e-26, 765c, 1358. *Véase también* Neumonía por *Pneumocystis* (PCP)
PNKD (discinesia no cinesigénica paroxística), 2625
Podagra, con inflamación gotosa, 436e-2f
Población
genética, 442
migración, cambio climático y, 151e-3-151e-4
Pobreza, salud, 9. *Véase también* Países en desarrollo (ingresos bajos a medios)
Poderes duraderos de representante legal, cuidado de la salud, 59
Podofilotoxina
efectos secundarios, 2687c
verrugas, 351, 1201, 1201c
POEMS, síndrome (síndrome de Crow-Fukas), **718**
diagnóstico, 715c
manifestaciones clínicas, 361, 715c, 718, 2348, 2700
neoplásico, 619
patogenia, 718, 2348
tratamiento, 718, 2348
Poiquilocitos, 81e-1, 627
Poiquilocitosis, 81e-1, 394, 413, 637, 657
infantil, 657
Poiquiloderma, 340c, 356c, 357, 374-375
Poiquilotermia, 478e-3
Pol, gen, 225e-1, 225e-2, 225e-3f, 1218, 1219f
POLG, gen, 462e-16
Poliangiítis
con granulomatosis. *Véase* Granulomatosis con poliangiítis (de Wegener)
microscópica, **2186**
biopsia de pulmón, 386e-5f, 1840
definición, 2186
diagnóstico, 1840, 2186
incidencia y prevalencia, 2186
manifestaciones clínicas, 1835c, 1840, 2186
patogenia, 2186
tratamiento, 2186
síndromes superpuestos, 2193
Poliarteritis nudosa, **2187**
definición, 2187
diagnóstico, 386e-3f, 386e-4f, 386e-6f, 2188-2189
incidencia y prevalencia, 2187
manifestaciones
clínicas, 2187, 2187c
cutáneas, 364c, 366, 368-369
neuropatía, 2700
patología y patogenia, 2180, 2187
tratamiento, 2188
Poliartritis epidémica (infección por el virus del río de Ross), 837, 1313
Poliartropatía, síndrome, 1196, 1196c
Policarbofilato cálcico, síndrome de colon irritable, 1970c
Policistina-1/2, 1850, 1851f
Policitemia, **399**
adaptación a hipoxia, 248
eritromelalgia, 1650
espuria, 400
fumador, 400
manifestaciones clínicas, 399-400
secundaria, 249
valoración, 400f
Policitemia *vera*, **672**
clasificación, 672, 672c
complicaciones, 673-674
consideraciones genéticas, 672-673
contra cianosis, 248
diagnóstico, 400, 673, 673c
epidemiología, 672
esplenomegalia, 411, 673-674
etiología, 672-673
manifestaciones clínicas, 399, 673
tratamiento, 674
Policomb, familia, 89e-4
Policondritis recurrente, **2202**
aneurisma aórtico, 1638
aortitis, 1638
diagnóstico, 2204
diferencial, 2204
incidencia, 2202
manifestaciones clínicas, 1443, 2193, 2203-2204, 2203c, 2203f
patogenia, 2202-2203
patología, 2202
pronóstico, 2204
trastornos relacionados con, 2202, 2202c
tratamiento, 2204
Policromasia, 394, 729
Policromatofilia, 81e-1, 81e-3f
Policronotropismo, 575
Polidipsia
dipsógena, 2276, 2279
etiología, 295
hiponatremia, 301
primaria, 2276, 2277, 2279
psicógena, 2276, 2279
yatrógena, 2276, 2279
Polidistrofia pseudo-Hurler, 432e-3c
Poliendocrino (poliglandular) autoinmunitario de tipo 1, síndrome (APS-1)
autoantígenos, 372e-24c, 2345
características clínicas, 1343, 2113, 2323, 2324c, 2345, 2366
comparado con APS-2, 2345c
consideraciones genéticas, 377e-2, 2113, 2323, 2324c, 2345
diagnóstico, 2345, 2346c
enfermedades relacionadas, 2344c, 2346c
etiología, 2113, 2323
tratamiento, 2345
Poliendocrino (poliglandular) autoinmunitario de tipo 2, síndrome (APS-2)
autoantígenos, 2347c
características clínicas, 2323, 2324c
comparado con APS-1, 2345c
consideraciones genéticas, 2323, 2324c, 2346
diagnóstico, 2346-2347, 2346c
enfermedades relacionadas, 2344c, 2346, 2346c, 2347c
tratamiento, 2347
Poliendocrinopatía-candidosis-distrofia ectodérmica autoinmunitaria, síndrome (APECED). *Véase* Poliendocrino (poliglandular) autoinmunitario de tipo 1, síndrome (APS-1)
Polieno lipídico, 1352c
Polietilenglicol, 274, 1970c
Polifarmacia en ancianos, 77-78
Poligénicos, trastornos, 425, 438c, 440
Poliglandular, insuficiencia autoinmunitaria (PGA), 2366, 2483
Poliglicólico, ácido, 92e-1
Polimerasa, reacción en cadena (PCR)
definición, 769c
diagnóstico de
encefalitis viral, 894
enfermedad infecciosa, 769c
meningitis viral, 891
neumonía, 806
prueba genética, 444, 447
Polímeros, humo, fiebre, 1692
Polimialgia reumática, **2188**
como causa de fiebre de origen desconocido, 138
definición, 2188
diagnóstico, 2189
manifestaciones clínicas, 202, 462e-2, 2188, 2199
tratamiento, 141, 2189
Polimiositis, **2194**
diagnóstico, 2199-2200, 2199c, 2200f
diferencial, 2197-2199
disfagia, 257
enfermedad pulmonar intersticial, 1714
fenómeno de Raynaud, 1649
infecciones virales, 2197
inmunopatología, 372e-24c, 2196, 2197f
manifestaciones clínicas, 157, 2194-2196, 2195c
pronóstico, 2202f
tratamiento, 2200-2202
tropical, 2198
Polimixina B
acción, 931c, 933, 934, 944
efectos secundarios, 381, 938c, 944, 1037
indicaciones, 944
infección bacteriana por gramnegativos, 1026, 1027
infecciones por *Acinetobacter*, 1037c
otitis externa, 228
resistencia, 931c, 934, 941c

Polimixina E (colistina)
acción, 931c, 933, 934, 944
efectos secundarios, 938c, 944, 1027
indicaciones, 941c, 944
infección
bacteriana por gramnegativos, 1026, 1027
por *P. aeruginosa*, 1045c, 1047
infecciones por
Acinetobacter, 1037c
Klebsiella, 1033
resistencia, 931c, 934
Polimixina-bacitracina, 199
Polimórficos, marcadores microsatélites, 441
Polimorfismo, 433. *Véase también* Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP)
Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP)
análisis, 83e-2f, 83e-3, 83e-3c
efectos, 441
frecuencia, 427
gen *CTFR*, 429f
Polineuropatía
aguda tóxica, 157
amiloidea familiar, 2681
autoanticuerpos, 372e-24c
criptógena sensitiva y sensitivomotora, 2691
debilidad, 157
déficits sensitivos, 161
desmielinizante inflamatoria
aguda (AIDP), 2695, 2695c, 2696c
crónica (CIDP), 2696c, **2698**
diabética. *Véase* Neuropatía diabética
enfermedad crítica, 1755, 1783-1784, 2684
fibras
gran tamaño, 161
pequeñas, 161
gammapatía monoclonal de importancia hereditaria sensitiva y autónoma, 2680
incierta, 2700
infección por VIH. *Véase* VIH, infección, enfermedad neurológica
mieloma múltiple, 2699-2700
síndrome de Guillain-Barré. *Véase* Guillain-Barré, síndrome (GBS)
Poliomavirus. *Véanse también* Virus BK, infecciones; JC virus, infección
estructura, 214e-2c, 214e-3f
expresión y replicación génicas, 214e-4
Merkel, célula, 926
receptor de trasplante, 926
Poliomielitis. *Véase* Poliovirus, infección
paralítica, 1290. *Véase también* Poliovirus, infección
Poliovirus, 214e-6, 1289-1290
infección
consideraciones globales, 786, 896, 1294, 1294c
debilidad, 156
eliminación y erradicación, 785
epidemiología, 1290
incidencia antes y después de vacunación, Estados Unidos, 785c
manifestaciones clínicas, 1290-1291
patogenia, 1290
poliomielitis paralítica, 1290
prevención y erradicación, 1294, 1294c
relacionado con vacuna, 1291
síndrome pospolio, 1291, 2633
vacuna
administración recomendada
adultos, 1295c
paciente con cáncer, 485c
receptor de trasplante, 929, 929c
viajeros, 794
efectividad, 1294
poliomielitis relacionada con, 1291, 1294
tipos, 1294
Polipéptido
amiloide insular (IAPP), 2402
pancreático (PP), 571
vasointestinal, 330
Polipíldora, 266e-6
Pólipo(s)
colorrectales
hallazgos endoscópicos, 1881, 1882f, 1883f
hemorragia por, 277
patogenia del cáncer, 537-538. *Véase también* Cáncer colorrectal
poliposis adenomatosa familiar, 1897f. *Véase también* Poliposis adenomatosa familiar (poliposis colónica)
tratamiento endoscópico, 346e-1v
hiperplásico, 537
juveniles, 537
vesícula biliar, 2083
Poliposis
de colon. *Véase* Poliposis adenomatosa familiar (poliposis colónica)
juvenil, 101e-6c, 538c
Poliposis adenomatosa familiar (poliposis colónica)
consideraciones genéticas, 101e-5, 101e-6c, 101e-7f, 538-539
detección de cáncer colorrectal, 1898c
intervenciones tempranas, 450c, 451
manifestaciones clínicas, 539
pólipo, características, 538c
pólipos colónicos, 1897f
prueba genética, 449, 450c
pruebas, 539
tratamiento, 539
Poliqueto, picadura, 2739f
Polirradiculopatía
diabética. *Véase* Neuropatía diabética
infección por VIH. *Véase* VIH, infección, enfermedad neurológica
Polirreactivos, anticuerpos naturales, 372e-2
Polisacárido
cápsula, neumocócica, 947, 947f
hierro, anemia ferropénica, 629c
Polisacárido A, formación de absceso, 849
Polisacáridos
antígenos, anticuerpo selectivo, deficiencia, 2112
capsulares, complejo (CPC), 849
Polisomnografía, 184, 189f
Poliuria
diuresis acuosa, 64e-3
estudio del paciente, 294, 294f
fisiopatología, 294-295
hipopotasémica, 307
obstrucción de vías urinarias, 1872
septicemia/choque séptico, 1755
tratamiento, 304
Polonio-210, exposición, 263e-3c
POLST (órdenes del médico para emprender medidas para prolongar la vida), 58-59
Polvo de algodón, exposición, 1688c, 1691
Polvos
inorgánicos, 1688c, 1691
orgánicos, 1688c, 1691
Pomalidomida, 103e-19, 717
POMC, gen, 401e-1, 401e-4, 611
mutaciones, 415e-3, 2325c
POMC. *Véase* Proopiomelanocortina (POMC)
Pompe, enfermedad (deficiencia de ácido α-1,4 glucosidasa)
consideraciones genéticas, 462e-14
diagnóstico, 433e-5, 462e-14
enzima, deficiencia , 432e-4c
inicio tardío, 432e-4c
manifestaciones clínicas, 432e-4c, 432e-6, 433e-2c, 433e-4-433e-5, 462e-14
prevalencia, 432e-6
tratamiento, 432e-6, 462e-14
Ponatinib
acción y objetivo molecular, 102e-3, 102e-5c, 103e-16, 103e-17c
CML, 691-692, 691c
efectos secundarios, 103e-16, 103e-17c, 621, 692
Poncet, enfermedad, 836
Pongola, virus, 1308c
Pontiac, fiebre, 1015, 1016
Pontina, hemorragia, 41e-1v
Poplítea, arteria
aneurisma, 1647
atrapamiento, 1647
pulso, 1446f
Poplíteo, quiste (de Baker), 2222
POR, gen, mutaciones, 2354c, 2356c
Porción dorsal del mesencéfalo, síndrome (síndrome de Parinaud). *Véase* Parinaud, síndrome/complejo
Porfiria cutánea tarda (PCT), **2530**
carcinoma hepatocelular y, 545, 545c, 2530
consideraciones genéticas, 367e-7, 390, 2530
diagnóstico, 2523c, 2530
diferencial, 362
factores de riesgo, 2530
fotosensibilidad, 390
infección por HCV y, 367e-3, 2041
manifestaciones clínicas, 436e-5f, 2523c, 2530, 2530f
manifestaciones cutáneas
hiperpigmentación, 360, 360c, 390, 436e-5f
lesiones ampollosas, 2530, 2530f
vesículas/ampollas, 361c, 362, 367e-3, 390, 436e-5f
patogenia, 2522f
tratamiento, 367e-3, 390, 2530-2531
Porfiria intermitente aguda (AIP), **2526**
características clínicas, 2522c, 2526, 2529, 2681
consideraciones
genéticas, 2681
mundiales, 2521
diagnóstico, 2522c, 2529
fármacos riesgosos, 2526, 2527c-2529c
fisiopatología, 2522f, 2681
tratamiento, 367e-3, 2529-2530
Porfiria variegada (VP)
consideraciones globales, 2521, 2531, 2681
diagnóstico, 2522c, 2531
fármacos riesgosos, 2527c-2529c
fisiopatología, 2522f, 2681
manifestaciones clínicas, 362, 2522c, 2531, 2681
porfiria cutánea tardía, 362
tratamiento, 2531, 2681
Porfiria(s), **2521**
aguda, 367e-3, 2523c, 2525
clasificación, 2521, 2522c, 2525
consideraciones globales, 2521
cutánea (crónica), 367e-3, 2523c, 2525-2526
deficiencia ALA deshidratasa, 2521, 2522c, 2522f, 2523c, **2526**
diagnóstico, 2521, 2522c, 2523c
diferencial, 2525-2526
eritropoyética
anemia sideroblástica ligada al cromosoma X, 2531-2532
congénita (CEP), 2521, 2522c, **2532**
diagnóstico, 2522c
fisiopatología, 2522f
manifestaciones clínicas, 2521, 2522c, 2525
protoporfiria. *Véase* Protoporfiria eritropoyética (EPP)
hepática
coproporfiria hereditaria. *Véase* Coproporfiria hereditaria (HCP)
deficiente en ALA-deshidratasa, 2521, 2526
diagnóstico, 2522c
fármacos inseguros, 2526, 2527c-2529c
fisiopatología, 2522f
manifestaciones clínicas, 2521, 2522c, 2526
porfiria
cutánea tardía. *Véase* Porfiria cutánea tarda (PCT)
intermitente aguda. *Véase* Porfiria intermitente aguda (AIP)
variegada. *Véase* Porfiria variegada (VP)
manifestaciones clínicas, 2521, 2522c, 2525
bucal, 236
cutáneas, 362
disfunción autónoma, 2642
dolor abdominal, 105, 2681
enfermedad hepática, 367e-3
fotosensibilidad, 386, 390
neurológica, 2681
Porfirinas, 103e-5, 390
Porfirinógenos, 2524
Porinas, 930, 1004

Porphyromonas, 1094
infecciones. *Véase también* Microorganismos anaerobios mixtos, infecciones
mordeduras de perros, 167e-1
mordeduras humanas, 167e-2
óseas, 1099
Posaconazol
indicaciones, 1331
infección por *Fusarium*, 1356
infecciones micóticas en paciente con cáncer, 491
infecciones por
Aspergillus, 1349c
Blastomyces, 1339
Coccidioides, 1336
mucormicosis, 1353
profilaxia para *Candida*, 1253c, 1345
Posantibiótico, efecto, 935
Poscardiaca, lesión, síndrome, 1575
Poscarga, 265e-8, 265e-9c, 265e-10f
Posconmoción, síndrome, 457e-5, 471e-3, 471e-5-471e-6
Posdespolarizaciones, 273e-3-273e-4, 273e-3f
precoces (EAD), 273e-3-273e-4, 273e-3f
tardías (DAD), 273e-3, 273e-3f
Posextrasistólico
latido, 254
potenciación, 254
Posguerra, síntomas. *Véase* Veteranos de guerra
Posictal, estado, 1773
Posmenopáusico, tratamiento hormonal, **2382**
beneficios, 2383, 2383c
cambios en el estado de salud después de descontinuación, 2386
cáncer
endometrial, 596, 2383, 2386
ovárico, 2386
coronariopatía, 6e-3, 291e-7-291e-8, 2385, 2498f
efectos secundarios, 744, 2498, 2498f
enfermedad vesicular, 2385
estudio del paciente, 2386, 2387f
función cognitiva, 6e-2, 2386-2387
perfil riesgo-beneficio, 2384c, 2386
reducción de fractura por, 2498, 2498f
riesgo de
apoplejía, 2498f
cáncer colorrectal, 478, 539, 2385
cáncer mamario y, 524, 2383, 2498f
trastornos lipoproteínicos, 2443-2444
uso por corto o largo plazo, 2386
VTE, 2383, 2498f
Posoperatorio, periodo
lesión renal aguda, 1802-1803
náusea y vómito, 259
Posparalítico, síndrome, 1733
Posparto, periodo
depresión, 6e-5
DVT, 47
hemorragia, 403-404
infecciones, 50, 1165
tiroiditis, 2299
Pospolio, síndrome, 1291
Postrombótico, síndrome, 1631, 1631f, 1634
Postural, control, 162
Potasio, **304**
agotamiento, 305-306, 322
bicarbonato, para hipopotasemia, 307
citrato, 307, 431e-5
consumo
excesivo, 35, 310
recomendado, 95e-2c
contracción cardiaca, 265e-6
diuréticos ahorradores, 332e-9, 1815
enfermedad renal crónica, 333e-2-333e-3, 1814
equilibrio, 304-305
fórmulas de apoyo nutricional especializado, 98e-5
fosfato, 64e-2
gradiente de la concentración transtubular (TTKG), 64e-7, 307, 311, 311f
hidróxido (KOH), preparación húmeda, 150e-1, 341
necesidades parenterales, 98e-5c
perclorato, 2300
transporte
renal, 332e-5f, 332e-9
y reabsorción, 296-297, 297f, 304-305
Potasio, cloruro (KCl)
cetoacidosis diabética, 64e-1
efectos secundarios, 308, 310, 644c
guías de administración, 308
hipopotasemia, 64e-7, 307-308
parálisis hipopotasémica periódica, 462e-17
Potasio, conductos
cardiaco, 273e-1f, 273e-2, 273e-2f
inicio de convulsión, 2547
sensible a ATP, 2402, 2402f
trastornos musculares, 462e-17c, 462e-18
Potasio, yoduro (KI)
efectos secundarios, 1354
exposición a yodo radiactivo, 263e-6c, 263e-7
infecciones por *Sporothrix*, 1354, 1354c
tormenta tiroidea, 2297
Potencial
electroquímico, 332e-6
metastásico, 102e-10, 102e-11f
miógeno evocado vestibular, prueba, 223
Potenciales de acción cardiacos
diferencias regionales, 1466, 1466f, 1467f
electrofisiología, 273e-1-273e-2, 273e-1f
fases, 265e-6
Potenciales evocados, 442e-3-442e-4, 2665, 2665c
auditivos del tallo del encéfalo (BAEP), 223, 442e-3
cognitivos, 442e-3
motores, 442e-3-442e-4
somatosensitivos (SSEP), 442e-3-442e-4, 1781
visuales (VEP), 442e-3
multifocales, 442e-3
Potenciales transitorios del receptor (TRP), 444e-9
Potencias, ley, 86e-6-86e-7
distribución, 87e-1-87e-2, 87e-2f
Potomanía por cerveza, 300, 301, 302
POTS (síndrome de taquicardia ortostática postural), 1477, 2642-2643
Pott
enfermedad, 117, 836, 852, 1110, 1111f
tumor, 227
Pou5f1 (*Oct4*), gen, 454, 455
Powassan, virus, 1307c, 1315
encefalitis, 1152
Poxvirus. *Véanse también virus específicos*
causadas por infecciones humanas por, 220e-1-220e-2, 220e-1c
estructura, 214e-2c, 214e-3f
expresión y replicación génicas, 214e-4-214e-5
funciones proteínicas, 214e-6
inhibición de la defensa del hospedador por, 214e-8
PPAR-alfa, agonistas, 291e-6
PPARγ (receptor γ activado del proliferador de peroxisoma), 96e-6, 415e-2, 1959
PPD. *Véase* Proteína purificada, derivados (PPD)/prueba cutánea de tuberculina (TST)
PPHP (pseudopseudohipoparatiroidismo), 430, 2485, 2486c
PPI. *Véase* Protones, bomba, inhibidores (PPI)
PPKAR1A, gen, mutaciones, 2344
PPNAD (enfermedad nodular pigmentada primaria suprarrenal), 2314, 2343
PPomas (tumores pancreáticos secretores de polipéptido), 559c, 2338
PPOX, gen, 2523c
PPV (valor predictivo positivo), 479, 479c
PR, intervalo, 273e-1
Práctica de la medicina, 1, 2f
aspectos humanos, 5
asuntos legales. *Véase* Aspectos legales
ética médica. *Véase* Aspectos éticos
expansión de fronteras, 5-7
expectativas del público, 6-7
globalización, 6. *Véase también* Salud global
guías para el ejercicio, 3
habilidades clínicas, 1-3
Internet, 6
investigaciones, 7
responsabilidad, 6-7
tendencias en la atención de la salud, 5
valoración de resultados, 3
PRAD 1, 2471f
Prader-Willi, síndrome
consideraciones genéticas
disomía uniparental, 439
impronta, 83e-7, 415e-5c, 439, 444e-2, 2256, 2364
inactivación de X, 439
manifestaciones clínicas, 415e-4, 415e-5c, 439, 2256, 2364
Pragmática, 179
Pralatrexato, 103e-11c
2-Pralidoxima, cloruro (2-PAM Cl), 262e-5c, 262e-6, 262e-6f, 473e-10c
Pramipexol
efectos secundarios, 2615
PD, 2615, 2616c
síndrome de piernas inquietas, 188c, 192, 2625
Pramlintida, 2412-2413, 2414c
Prasugrel
acción, 747
cardiopatía isquémica, 1590
contra clopidogrel, 747
contraindicaciones, 1596
dosis, 747
efectos secundarios, 404, 747
infarto miocárdico, 1596, 1598, 1598c, 1606
PCI, 296e-1, 296e-2, 1596
pretratamiento para cateterización cardiaca, 1461
resistencia, 747
tratamiento antes de procedimientos endoscópicos, 1889c
variación genética en respuesta a, 277c, 743c
Prausnitz-Küstner, reacción, 2116
Pravastatina, 2199, 2218c, 2448c
Prazicuantel
acción, 246e-12
cisticercosis, 1432
difilobotriasis, 1434
efectos secundarios, 246e-6c, 246e-12
embarazo y lactancia, 246e-6c
equinococosis, 1434
esquistosomiasis, 246e-12, 1428, 1428c
farmacología, 246e-12
fasciolas
biliares, 1428c
intestinales, 1428c
pulmonares, 1428c
indicaciones, 246e-6c
infección por
T. asiatica, 1430
T. saginata, 1430
T. solium, 1432
infecciones por *H. nana*, 1434
neurocisticercosis, 903
Prazosina
efectos secundarios, 2640c
fenómeno de Raynaud, 1649, 2164
hipertensión, 1624c
PTSD, 471e-5, 2712
sobredosis/intoxicación por alcaloide del cornezuelo del centeno, 473e-8c
Preacondicionamiento renal, 333e-3-333e-4, 333e-4c
Prealbúmina. *Véase* Transtiretina (TTR)
Pre-Bötzinger, complejo, 1720
Precalicreína, deficiencia, 733c
Precarga, 265e-7, 265e-9c, 265e-10f
Precauciones estándar, 916
Precipitación, patrones, 151e-3-151e-4
Precipitados corneales, 200
Precocidad
heterosexual, 2380
sexual heterosexual, 2362
Precordial, golpe, 1768
Precursores endoteliales circulantes, 102e-14f
Predisposición, prueba, 448
Prednisolona
asma, 1677
corea, 2153
enfermedad hepática alcohólica, 2053, 2054f
exacerbación de COPD, 1707

Prednisolona (*Cont.*)
fiebre reumática, 2153
neuritis óptica, 202
Prednisona
anemia hemolítica autoinmunitaria, 658
arteritis de células gigantes, 2189
artritis reumatoide, 2145
asma, 1677
CAH, 334
corea, 2153
deficiencia de ACTH, 2260
dermatitis por contacto, 345
distrofia muscular de Duchenne, 462e-8
efectos secundarios, 462e-19, 2129, 2145, 2200-2201. *Véase también* Glucocorticoides, efectos secundarios
enfermedad
de cambios mínimos, 1842
hepática alcohólica, 2053, 2054f
relacionada con IgG4, 391e-3
suero, 2737
enfermedades pulmonares intersticiales, 1711
esclerosis múltiple, 2667
fascitis eosinofílica, 376
fibrosis pulmonar idiopática, 1712
fiebre Q, 1162
fiebre reumática, 2153
gota, 2234
hepatitis autoinmunitaria, 2051-2052
hipercalcemia, 314
de neoplasia maligna, 610
hipertrofia amigdalina, 1189
hipopituitarismo del adulto, 2259c
IBD, 1960
inmunodepresión, 1828
linfoma gástrico, 536
loiasis, 1422
miastenia grave, 2705
mieloma múltiple, 716-717
miopatías inflamatorias, 2200
neumonitis
inducida por tratamiento de cáncer, 622
por hipersensibilidad, 1683
neuralgia posherpética, 1186
neurocisticercosis, 903
neuropatía vasculítica, 2700
oftalmopatía de Graves, 207
pancreatitis autoinmunitaria, 2099
parálisis de Bell, 2648
PCP, 1361c
pénfigo vulgar, 371
penfigoide
ampolloso, 372
gestacional, 373
mucoso, 374
pericarditis idiopática aguda, 1573
policondritis recurrente, 2204
polimialgia reumática, 2189
polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, 2699
prevención de cefalea en racimo, 2595, 2595c
púrpura trombocitopénica inmunitaria, 728
reacciones leprosas, 1127
rinitis alérgica, 2124
sarcoidosis, 2211, 2212c
síndrome
de Behçet, 2194
hipereosinofílico, 135e-8
hipersensibilidad inducida por fármacos, 382
sinusitis con hiposmia, 216
SJS y TEN, 383
SLE, 2132
timoma, 123e-2
tiroiditis subaguda, 2299
triquinelosis, 1411c
vasculitis
cutánea idiopática, 2192
por IgA, 2190
VIPoma, 571
Preeclampsia, **45**
definición, 45
diagnóstico, 46
en enfermedad trofoblástica gestacional, 597
factores de riesgo, 45
fisiopatología, 46
KIR con, 372e-15c
manifestaciones clínicas, 46
tratamiento, 46, 1626c
Prefrontal, red, 183
Pregabalina
bochornos, 623
dolor, 61, 91c, 94, 2101, 2672
efectos secundarios, 2682c
estado epiléptico, 2558f
fibromialgia, 2240, 2240c
neuropatía, 2427, 2682c
trastornos de ansiedad, 2711
Pregnenolona, 2309f, 2311
Prehipertensión, 1616, 1616c, 1622, 2454
Prejuicios, 16e-4
Premalignos, cambios, 102e-1
Premonición, 1372
Prenatal, diagnóstico, 83e-3-83e-4, 83e-4c, 85e-9, 444
Prensión, reflejo, 2539
Preosteoclastos, 2143
Preparado húmedo, 150e-1, 245e-1
Pre-S, genes, de HBV, 2005f, 2006
Presbiacusia, 219, 219f
Presbiopía, 195
Presbiosmia, 214
Prescripciones médicas, introducción por computadora (CPOE), 12e-2
Presenil, 2601
Preservativos, 1009, 1285
Presíncope, 142
Presión
auricular derecha, en choque, 1729, 1731f
estable, 1733
Presión arterial. *Véase también* Hipertensión
cambios relacionados con la edad, 1611
control, 265e-3
detección, 29c
diastólica, 1617c
embarazo, 45
media, choque, 1729, 1744, 1757
medición, 1444-1445, 1616, 1621-1622
metas, 1616, 1616c, 1626
regulación, **1612**
mecanismos vasculares, 1614-1615
presión arterial, 1612f
sistema de renina-angiotensina-aldosterona, 1613-1614, 1614f
sistema nervioso autónomo, 1613
volumen intravascular, 1612-1613
respuesta a la maniobra de Valsalva, 2640, 2640c
sistólica, 1616c, 1622
Presión capilar pulmonar de enclavamiento
choque, 1746, 1748c
cardiógeno, 1759
hipertensión pulmonar, 1657
septicemia/choque séptico, 1755
Presión intracraneal (ICP), aumento
cefalea con, 110
disfunción del nódulo SA, 1467, 1467c
fisiopatología, 1778-1779, 1779f
hemorragia subaracnoidea, 1785
manifestaciones oculares, 40e-4f, 203, 203f, 209
meningitis
bacterianas, 887, 890
intracraneales, 906
metástasis cerebrales, 1792
náusea y vómito, 259
signos, 1780
tratamiento, 1779-1780, 1780c, 1786
vigilancia, 1779, 1780f
Presión positiva al final de la espiración (PEEP), 1738. *Véase también* Ventilación mecánica
Presión venosa, 253
central, 1443, 1748c, 1757
yugular
choque, 1729
hipovolémica, 298
insuficiencia cardiaca, 286, 1504
medición, 1443-1444, 1444f
Preventivos, cuidados. *Véanse también enfermedades específicas*
asesoría, 30, 30c-31c, 30c
pruebas de detección, 26-27, 29c
trastornos genéticos de inicio en el adulto, 450-451, 450c
Prevotella, 1094
infecciones. *Véase también* Microorganismos anaerobios mixtos, infecciones
cabeza, cuello, y boca, 1097
herida por mordedura de perro, 167e-1
mordedura humana, 167e-2
óseas, 1099
Priapismo, 325, 634
Primaquina
acción, 246e-12
contraindicaciones, 246e-1c, 1378c, 1381, 1384
efectos secundarios, 40, 246e-1c, 246e-12, 1380c, 1384
farmacología, 246e-12, 1380c
interacciones farmacológicas, 246e-1c, 246e-6c
paludismo, 1378c, 1380c, 1381
PCP, 1361c
profilaxia de paludismo, 1383-1384, 1383c
sobredosis/intoxicación con, 473e-11c
variaciones genéticas en respuesta a, 39c, 40
Primate, virus de inmunodeficiencia, 1216, 1216f, 1219. *Véase también* VIH
Primates no humanos, mordeduras-lesiones, 167e-2, 167e-3c
Primidona
ataxia/temblor, 2620
efectos secundarios, 646c, 2554c
epilepsia, 2554c
interacciones farmacológicas, 2554c
mioclono, 2623
sobredosis/intoxicación con, 473e-10c, 2765c
vigilancia terapéutica, 2765c
Principio ALARA, 263e-4
Prinzmetal, angina, 1456, 1579, 1588, **1598**
Prion, enfermedad(es), **453e-1**
clasificación, 444e-10, 444e-12c
consideraciones
genéticas, 451e-2c
globales, 453e-1-453e-2, 453e-1c
enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. *Véase* Creutzfeldt-Jakob, enfermedad (CJD)
epidemiología, 453e-1c, 453e-2
esporádica, 453e-3
hereditarias, 453e-3
investigación, 453e-6
manifestaciones clínicas, 451e-2c
neurodegenerativas, 444e-12c, 453e-6
patogenia, 444e-8f, 444e-10-444e-11, 453e-1c, 453e-2-453e-3, 453e-2f
tipos, 453e-1-453e-2, 453e-1c
trastornos similares a enfermedad de Huntington, 2622
Prion(es)
bacilo, 453e-1c
características, 214e-1
cepas, 453e-2-453e-3, 453e-2c
definición, 453e-1, 453e-1c
descontaminación de, 453e-5-453e-6
estructura, 453e-1f
proteínas, 453e-1, 453e-1f, 453e-2c
terminología relacionada con, 453e-1c
transmisibilidad, 453e-1-453e-2
Pritelivir, 215e-9
Privacía genética, 445
PRKAG2, deficiencia, 433e-2c, 433e-5
PRKAG2, gen, mutaciones, 1566
PRKAR1A, gen, 289e-1, 2266, 2314
PRNP, gen, 172c, 453e-1c, 453e-3, 2622
Probabilidad de enfermedad
antes de la prueba, 21-22, 23f
después de la prueba, 22, 23f
Probenecid
acción, 332e-8
efectos secundarios, 282
gota, 2234
infecciones gonocócicas, 1009c

interacciones farmacológicas, 3, 42c, 103e-14, 246e-6c
meningitis sifilítica, 899
neurosífilis, 1139c
profilaxia de infección por CMV en infección por VIH, 1252c
Probióticos, 263, 1970
Procainamida
acción, 273e-6c
arritmias, 1479c
ventriculares, 1498
dosis, 1479c
efectos secundarios
aplasia eritrocítica pura, 668c
miastenia grave, 2703
miopatía, 462e-20, 2199
no arrítmicos, 1480c
proarrítmicos, 1480c
síndrome lúpico, 40, 44, 2218c
trombocitopenia, 727c
farmacología, 1479c
metabolismo, 34c, 35
paro cardiaco, 1769f, 1770
PSVT, 1483f
taquicardia ventricular, 1608
taquicardias preexcitadas, 1482
variaciones genéticas en respuesta a, 39c, 40
vigilancia terapéutica, 2765c
Procalcitonina, 806
Procarbazina
acción, 103e-8, 103e-9c
efectos secundarios, 103e-9c
disfunción gonadal, 103e-25, 2365
mielosupresión, 103e-23
neurológicos, 607c
interacciones farmacológicas, 103e-9c
oligodendroglioma, 601
Procaspasa-9, 102e-9f
Procesamiento postraduccional, 427, 428f
Procesos (teoría de la calidad), 12e-2
Procidencia. *Véase* Prolapso rectal
Procinéticos, 260c, 263
Proclorperazina
efectos secundarios, 284
intoxicación escombroidea, 2744
migraña, 2592, 2592c
náusea y vómito, 61-62, 103e-25, 260c, 261, 474
parenteral, 2592c
Proctitis
adquirida por contacto sexual, 870c, 881-882, 1005, 1168, 1169
C. trachomatis, 1168, 1169, 1170c
colitis ulcerativa, 1952
HSV, 1178, 1182c, 1956
Proctocolitis adquirida por contacto sexual, 881-882
Proctopatía, radiación, 346e-1v
Proctosigmoidoscopia. *Véase* Sigmoidoscopia
Profagos, 86e-4
Profármacos, 35
Profilaxia después de exposición (PEP)
HBV, 2021-2022
rabia, 1303-1304, 1304f
sarampión, 1298
VIH, 918, 1222, 1283
VZV, 917, 1186, 1186c
Progeria, 435, 436c
Progeroides, síndromes, 94e-4
Progestágenos, 530c
Progesterona, 324, 2378, 2762c
receptores, 120e-2c, 528
Progestinas
anticonceptivos orales, 2390-2391
con estrógenos, 2498
efectos secundarios, 253c
perimenopausia, 2382
síndrome de ovarios poliquísticos, 337
tratamiento hormonal posmenopáusico. *Véase* Posmenopáusico, tratamiento hormonal
Proglótidos, 255e-1
Prognatismo, 237
Program for All Inclusive Care the Elderly (PACE), 82-83
Progranulina, 2603
Progresiva, leucoencefalopatía multifocal (PML). *Véase* Leucoencefalopatía multifocal progresiva (PML)
Proguanilo
acción, 246e-12
efectos secundarios, 246e-4c, 1380c, 1384
embarazo y lactancia, 246e-4c, 1384
farmacología, 246e-12, 1380c
interacciones farmacológicas, 246e-4c
paludismo, 1380c
profilaxia para paludismo, 1382, 1383, 1383c, 1384
resistencia, 1384
Proinsulina, 2434
Projecto BioShield, 261e-10
PROK2, gen, mutaciones, 2363, 2364c
PROK2R, gen, mutaciones, 2363, 2364c
Prolactina, **401e-1**
acción, 401e-3
expresión y regulación, 401e-1c
secreción, 401e-2
síntesis, 401e-1-401e-2
valoración de laboratorio, 2258c, 2762c
Prolactinoma, **2267**
diagnóstico, 2267
durante embarazo, 2268-2269
etiología, 2267
manifestaciones clínicas, 2267
MEN 1, 2336c, 2339
prevalencia, 2267
pruebas de detección, 2262c
tratamiento, 2267-2268, 2268f
Prolapso de la válvula mitral, **1546**
ECG, 1547-1548
ecocardiografía, 270e-16
enfermedad renal poliquística, 1853
etiología, 1546
fisiopatología, 1546
imágenes, 1547-1548
manifestaciones clínicas, 254, 1443, 1546
prevención, 2566c
ruido cardiaco/soplo, 51e-2, 51e-3f, 51e-7, 1449, 1449f, 1546
tratamiento, 1547
Prolapso rectal, **1973**
epidemiología, 1973-1974
fisiopatología, 1974
manifestaciones clínicas, 1974, 1974f
tratamiento, 1974-1975, 1975f
Prolidasa, deficiencia, 434e-2c
Proliferación bacteriana, síndrome, **1944**
absorción de cobalamina, 350e-1, 350e-1c
diagnóstico, 271, 1941c, 1944
diarrea, 1944
esclerosis sistémica, 2162, 2164
esteatorrea, 1944
etiología, 1944
intestino delgado, 263, 1940c
patogenia, 1944
tratamiento, 1944
Prolina, trastornos del metabolismo, 434e-2c, 434e-3c
Prometazina, 151c, 389c
Promielocitos, 414f, 415
PROMM (miopatía miotónica proximal), 462e-3, 462e-9, 462e-10
Promonocitos, 421
Promotor (carcinogenia), 476
Pronador, desviación, 2538
Pronormoblasto, 392
Pronormoblastos gigantes, 668, 668f
Proopiomelanocortina (POMC)
deficiencia, 2325c
obesidad, 415e-3, 415e-4c, 415e-4f
PROP-1
deficiencia de GH, 2258
desarrollo de la hipófisis anterior, 401e-1, 401e-1c, 2256
hipotiroidismo congénito, 2284c
PROP1, mutaciones del gen
hipogonadismo hipogonadotrópico, 2364, 2364c
insuficiencia suprarrenal, 2256, 2325c
Propafenona
acción, 273e-6c
arritmias, 1480c
ventriculares, 1498
dosis, 1480c
efectos secundarios, 1480c, 1489
farmacología, 1480c
fibrilación auricular, 1489
metabolismo, 34c
taquicardia auricular focal, 1479
variaciones genéticas en respuesta a, 39c, 40
Propantelina, bromuro, 2672
Propilenglicol, intoxicación, 64e-9, 319
Propiltiouracilo
efectos secundarios, 354, 382, 462e-20, 2218c, 2296
enfermedad de Graves, 2296
exposición a yodo radiactivo, 263e-7
hipertiroidismo en embarazo, 48
tormenta tiroidea, 2297
Propiocepción, 158
Propionibacterium acnes, 1095
acné vulgar, 351. *Véase también* Acné, vulgar
osteomielitis, 839, 841c
Proplaquetas, 275, 741
Propofol
delirio, 64c, 65
efectos secundarios, 85e-9
sobredosis/intoxicación, 473e-10c
ventilación mecánica, 1741
Proporciones eunocoides, 2360
Propoxifeno, 473e-13c
Propranolol
ataxia/temblor, 2619-2620
cardiopatía isquémica, 1589c
disección aórtica, 1641
efectos secundarios, 2286c, 2594c, 2640c
feocromocitoma, 2331
hipertensión, 1624c
parálisis hipopotasémica, 305, 307
prevención
cefalea sexual, 2597
migraña, 2594c
síndrome de QT largo, 1497
síntomas adrenérgicos en enfermedad de Graves, 2296
sobredosis/intoxicación, 473e-9c
por metilxantina, 473e-8c
simpatomimética, 473e-8c
tiroiditis posparto, 2299
toxicidad por cocaína, 469e-2
trastornos fóbicos, 2712
Proptosis, 207, 386e-2f. *Véase también* Graves, oftalmopatía
Prosodia, 179
Prosopagnosia, 182, 197
asociativa, 182
Prostaciclina
choque, 1745
funciones, 265e-2, 265e-4, 745
hipertensión pulmonar, 1659
síntesis, 1914f
Prostaglandina, análogos
efectos secundarios, 272, 1921
enfermedad por úlcera péptica, 1920c, 1921
glaucoma, 200, 205
Prostaglandina E2
defensa y reparación de epitelio gástrico, 1913
eritema por quemadura solar, 386
producción ectópica, 609c
síntesis, 1914f
termorregulación, 126
Prostaglandina(s)
choque, 1745, 1746
defensa y reparación de mucosa gastroduodenal, 1912, 1913f
dismenorrea, 338
dolor, 87, 88f
respuesta sexual masculina, 324
síntesis, 1912
Próstata
anatomía, 579-580
enfermedad proliferativa benigna. *Véase* Hipertrofia, prostática benigna (BPH)

Prostatectomía, 583, 587
Prostático, antígeno específico (PSA)
cáncer de próstata, 581, 583
carcinoma primario desconocido, 120e-1, 120e-2c, 120e-4
detección de cáncer de próstata, 482-483, 482c, 581
libre, 581
marcador tumoral, 473c
tratamiento con testosterona, 2373
valores de referencia, 2762c
Prostático, cáncer, **579**
antígeno prostático específico, 581, 583
carcinoma primario desconocido, 120e-4
consideraciones genéticas, 101e-2c, 101e-6c, 580
detección, 28, 29, 482-483, 482c, 580-581
detectado en necropsia, 580
diagnóstico, 580-582
disfunción eréctil después de tratamiento, 326
dolor lumbar, 118
epidemiología, 580
estadificación, 582, 582c, 582f
incidencia, 467c, 468, 468f, 471c, 580
lesiones óseas, 582, 586
linfedema, 1654
marcadores tumorales, 473c
metastásico, 119e-4, 604, 604c
modelo de estados clínicos, 580, 581f
muertes por, 467c, 469f, 470c, 471c, 580
patología, 581-582
prevención, 96e-7, 478, 580
recurrente, 103e-15-103e-16
síndromes paraneoplásicos, 609c, 612, 612c, 619
tratamiento
consecuencias tardías, 623, 624c
control de dolor, 587
efectos secundarios, 7e-4-7e-5, 583
elevación de PSA posterior a, 584
enfermedad localizada, 582-584
enfermedad metastásica, 586-587
fármacos dirigidos al receptor hormonal, 103e-15, 585-586, 585f
nomogramas, 583
prostatectomía, 583
radioterapia, 583-584
testosterona, 2373
varones con antecedentes, 7e-5
vacunas tumorales, 103e-20
vigilancia activa, 483, 584
Prostatitis. *Véase también* Vías urinarias, infecciones (UTI)
C. glucuronolyticum, 981
diagnóstico, 60e-1
disuria, 60e-1
dolor lumbar, 118
enterocócica, 973
manifestaciones clínicas, 863-864
marcadores tumorales, 473c
tratamiento, 867
Protamina, sulfato, 751, 1635
Proteasa
inhibidores. *Véase* Tratamiento antirretroviral combinado (cART)
leucocítica secretora, inhibidor (SLPI), 1223
receptor activado tipo 1 (PAR1), 276, 742
inhibidores, 749
Proteasoma, 372e-19
inhibidores, 102e-6, 102e-9f, 103e-18c, 103e-19, 214e-5
Proteína 1 activadora, asma, 1674
Proteína 1B1 de transporte de aniones orgánicos (OATP1B1), 38, 2000
Proteína 2 activadora de neutrófilos (NAP-2), 372e-12c
Proteína 2 asociada a resistencia a múltiples fármacos (MRP2), 2000
Proteína 3 asociada a resistencia a múltiples fármacos (MRP3), 2000
Proteína 10 (IP-10) inducible por IFN-γ, 372e-12c
Proteína 70 vinculada con zeta (ZAP70), deficiencia, 2109
Proteína A de la superficie neumocócica, 947f
Proteína Aβ/tau, 172c, 175
Proteína C
activada recombinante, 1758
anticoagulante, 402, 402f
concentrado, 738
deficiencia
DIC, 737
necrosis cutánea inducida por warfarina, 368, 379, 756
riesgo de trombosis, 402, 744
síntomas de grandes altitudes, 476e-4
elevada, 407
superficie neumocócica, 947, 947f
valores de referencia, 2756c
Proteína C reactiva (CRP)
alta sensibilidad (hs-CRP), 1249c, 2758c
en infección por VIH, 1249c
cambios en niveles relacionados con la edad, 75, 75f
colitis ulcerosa, 1952
enfermedad cardiovascular, 291e-9, 291e-9f
enfermedades infecciosas, 764
nefropatías crónicas, 1816
neumonía extrahospitalaria, 806
respuesta inmunitaria al neumococo, 950
septicemia/choque séptico, 1752
valoración de la fiebre, 125
valores de referencia, 2758c
Proteína G, 400e-3, 400e-3f
Proteína inflamatoria
macrófago-1α (MIP-1α), 372e-12c
macrófago-1β (MIP-1β), 372e-12c
macrófagos, 416
Proteína M, 964
Proteína precursora amiloide (APP)
AD, 444e-10, 453e-6, 2600, 2600f
amiloidosis, 719
enfermedad neurodegenerativa, 444e-9
Proteína purificada, derivados (PPD)/prueba cutánea de tuberculina (TST)
diagnóstico de TB, 1107
fiebre de origen desconocido, 138
infección TB latente, 1114, 1121
infecciones micobacterianas no tuberculosas, 1131
limitaciones, 770
Proteína quimiotáctica
monocitos-1 (MCP-1), 372e-11c
monocitos-2 (MCP-2), 372e-11c
monocitos-3 (MCP-3), 372e-12c
monocitos-4 (MCP-4), 372e-12c
Proteína R, de unión, 350e-1
Proteína S
anticoagulante, 402, 402f
deficiencia, 744, 756
elevada, 407
valores de referencia, 2756c
Proteína(s)
adherencia extracelular (EAP), 956
agregación, en enfermedad neurológica, 444e-9-444e-10
APAF-1, 102e-9f
APOBEC, 1217
apoptósicas, 372e-27c
bactericida/que incrementa la permeabilidad (Bpi), 372e-24c
BCL2, 102e-9-102e-10, 102e-9f, 103e-6, 444e-9
CagA, 1038
catabolismo, 461
cero de mielina (MPZ), 2678
choque de calor, 372e-24c
CFTR
fibrosis quística, 1697, 1698f, 1700v
P. aeruginosa, 145e-4f, 145e-5, 1043
potenciación, 1699
cinasa A
esteroidogénesis, 2311
función de músculos blandos vasculares, 265e-4
tolerancia y abstinencia de opioides, 468e-1, 468e-2f
cinasa activada por 5′-monofosfato de adenosina (AMPK), 94e-5, 102e-13
cinasa C, 2424
cinasa G, 265e-4
circulantes, 462
compartida por tiroides y músculos oculares, 372e-24c
CTLA-4, 372e-31
deficiencia, 463c
desacoplamiento, 415e-2
digestión y absorción, 1937
emerina, 1554
envoltura, VIH, 1216, 1219
equilibrio, 98e-5, 463
excretora de sal biliar (P-glucoproteína hermana), 2004
fibrosa de la enfermedad quística macroscópica, 120e-2, 120e-2c
fijadora-Duff, 145e-3
fórmulas de apoyo nutricional especializadas, 98e-5
hemidesmosómica, 372e-24c
hormona tiroidea de unión, 2286
lamina, 1564
necesidades, 95e-1
no histona, 427f
plasmáticas, unión, 35
precursor amiloide. *Véase* Proteína precursora amiloide (APP)
prion, 453e-1, 453e-1f
reconocimiento de señales (SRP54), 372e-24c
reguladora aguda de esteroides (StAR), 400e-2, 2353, 2354c
relacionada con
distrofia muscular, 462e-6, 462e-8, 462e-8f, 462e-9f
lipoproteína, 2436-2437
sarcoméricas, 1553, 1555c, 1556f
secretora, 372e-22
señalización, 372e-27c
sérica de unión, 400e-2, 2285-2286
séricas, electroforesis, 710-712, 712f
síntesis, inhibidores, 930-932, 931c, 932f
TAP, 372e-19
tirosina fosfatasa, 102e-3
transferencia de fosfolípidos (PLTP), 2438
transporte de ésteres de colesterilo (CETP), 2438, 2438f
deficiencia, 2446
inhibidores, 291e-6
unión con ácido graso de tipo L, 1808
viral U (Vpu), 145e-9
Wnt, 2143
Yo, 372e-25c
Proteinasa 3, 372e-24c, 2180
Proteinosis
alveolar primaria, 375e-2
pulmonar alveolar (PAP), 1714
Proteinuria, **293**
enfermedad glomerular, 1834, 1834c, 1835c-1836c
estudio del paciente, 293-294, 293f
fisiopatología, 293-294, 1834
lesión renal aguda, 1805
nefropatía diabética, 1844
preeclampsia, 45
septicemia/choque séptico, 1755
Proteobacteria, en bioma humano, 86e-7, 86e-10
Proteoglucanos, 2507
Proteólisis, 460
Proteómicos, 6, 426, 455
Prótesis
auditiva anclada en hueso, 223
dental, 46e-1f, 46e-2f, 242
Proteus, 1033
infecciones, **1033**
absceso renal, 851
diagnóstico, 1033
epidemiología, 1025
manifestaciones clínicas, 1033
resistencia antibiótica, 934, 1033-1034
tratamiento, 1033-1034
vías urinarias, 862, 1033, 1871

Protones, bomba, inhibidores (PPI)
alcalosis metabólica, 322
diarrea, 272
efectos secundarios, 263, 568, 644c, 1857, 1920-1921, 2218c
enfermedad de úlcera péptica, 276-277, 1920-1921, 1920c, 1924
erradicación de *H. pylori*, 263, 1041, 1042c
farmacología, 1921
GERD, 263, 1908
hipergastrinemia, 568
interacciones farmacológicas, 42c, 246e-3c, 1921
lesión de mucosa relacionada con estrés, 1930
mastocitosis sistémica, 2121
profilaxia de úlcera inducida por NSAID, 1924, 1924c
ZES, 568, 1929
Protooncogenes, 101e-2
Protoporfiria eritropoyética (EPP)
características clínicas, 363, 390, 2522c, 2532-2533, 2533f
consideraciones globales, 2521
diagnóstico, 390, 2522c, 2533
fisiopatología, 2522f
tratamiento, 390, 2533
Protoporfirinas, 390
eritrocito, 627f, 628
libre, 2525
Prototheca wickerhamii, infección, 926
Protozoarios
adherencia, 145e-2c, 145e-3
amibas de vida libre
Acanthamoeba. *Véase Acanthamoeba*
Balamuthia. *Véase Balamuthia*
Naegleria. *Véase Naegleria*, infecciones
contra parásitos helmínticos, 255e-1
entrada en hospedador, 145e-1
identificación de laboratorio, 245e-4c, 245e-6c
intestinales
Cryptosporidium. *Véase Cryptosporidium*/criptosporidiosis
Cyclospora cayetanensis. *Véase Cyclospora cayetanensis*/ciclosporiasis
Cystoisospora belli. *Véase Cystoisospora belli*/cistoisosporiasis
Entamoeba histolytica. *Véase Entamoeba histolytica*
Giardia. *Véase Giardia*
microsporidios. *Véase* Microsporidios/microsporidiosis
invasión hística por, 145e-8
sangre y tejido
Babesia. *Véase Babesia*
Leishmania. *Véase Leishmania*
Plasmodium. *Véase Plasmodium*
Toxoplasma gondii. *Véase Toxoplasma gondii*
Trypanosoma. *Véase Trypanosoma*
Protriptilina, 190
Protrombina, 402f
concentrado, complejo, 735, 739
deficiencia, 404, 733c
gen, mutaciones, 47, 404-405, 745
inhibidores, 740
Protrombina, tiempo (PT), 732
causas de valores anormales, 406c, 464c
determinación de factores de coagulación, 405, 406f, 733f
enfermedades hepatobiliares, 1998, 1998c
hepatitis viral aguda, 2016
prolongado, 283, 406c
sensibilidad, 405
trastornos de la coagulación, 733c
tratamiento de vigilancia de warfarina, 755
valoración nutricional, 464c
Protuberancia, 441e-6f, 2577-2578f
Providencia, infecciones, 1035, 1871
Provirus, 225e-1
Provisión de la atención, índices, 93e-4-93e-5
PROX1, gen, 1241c
Proyecto *Vaccine Safety Datalink*, 792
PrP, amiloide, 453e-1c
PrPc, 453e-1, 453e-1c, 453e-1f, 453e-2f. *Véase también* Prion, enfermedad(es)
PRPP (fosforribosil pirofosfato), 431e-2
sobreactividad de sintetasa, 431e-3c, 431e-5
PrPSc, 172c, 453e-1, 453e-1f, 453e-1c, 453e-2f. *Véase también* Prion enfermedad(es)
PRR. *Véase* Receptores de reconocimiento de patrón (PRR)
PRRT (tratamiento con péptido radiorreceptor), 575
PRSS1, gen, mutaciones, 554, 2092, 2098
Prucaloprida, 274
Prueba E, 150e-9
Pruebas
cruzadas, 138e-2
de susceptibilidad, 150e-8
diagnósticas. *Véase* Laboratorio clínico, pruebas
laboratorio. *Véanse* Laboratorio clínico, pruebas; Infecciosas, enfermedades, diagnóstico de laboratorio
Pruebas de detección, 2, **26**. *Véanse también enfermedades y pruebas específicas*
beneficios sobre la salud, 27-28, 28c
principios, 27c, 29
recomendaciones
basadas en evidencias, 28-30, 29c
específicas de la edad, 30-31c
resultados adversos, 28
"Pruebas de tipificación", 138e-2
Prurito
cirrosis biliar, 2061
definición, 340c
dermatitis atópica, 345
enfermedad hepática, 1991
inducido por fármacos, 381
sarna, 2744
tratamiento, 345
Prusia, azul, 81e-8f, 263e-6, 263e-6c, 472e-3
PS-1, gen, mutaciones, 2601
PS-2, gen, mutaciones, 2601
PSA. *Véase* Prostático, antígeno específico (PSA)
PSC. *Véase* Colangitis esclerosante primaria (PSC)
P-selectina, 276, 742
Pseudallescheria boydii, 491
Pseudoacalasia, 1904
Pseudoaldosteronismo. *Véase* Liddle, síndrome (pseudoaldosteronismo)
Pseudoalérgica, intoxicación por pescado, 2743
Pseudoanemia, 636
Pseudoaneurisma(s)
aórtico, 289e-3, 1637
pancreático, 2095f, 2097
pericárdico, 1610
Pseudoapendicitis, 1077
Pseudoartrosis, 2171
Pseudoatetosis, 158
Pseudocolinesterasa, 34c
Pseudodemencia, 2608, 2715
Pseudodiarrea, 265
Pseudodiverticulosis esofágica, 1903, 1903f
Pseudodominancia, 438
Pseudoefedrina
contraindicaciones, 2122
disfunción vesical, 2672
efectos secundarios, 305
hipotensión ortostática, 146
rinitis alérgica, 2122, 2123f
Pseudogota, 372e-8c, 2235
Pseudohalitosis, 242
Pseudohermafroditismo
femenino. *Véase* 46,XX, trastornos del desarrollo sexual
varones. *Véase* 46,XY, trastornos del desarrollo sexual
Pseudohiperpotasemia, 309, 309c, 653, 1795
Pseudohipertensión, 1626
Pseudohipoaldosteronismo tipo I, 310, 332e-7c
Pseudohipoaldosteronismo tipo II (síndrome de Gordon)
consideraciones genéticas, 310, 332e-7c, 332e-8, 1620c
manifestaciones clínicas, 310, 1620c
tratamiento, 310
Pseudohipoglucemia, 2430
Pseudohiponatremia, 301
Pseudohipoparatiroidismo (PHP)
clasificación, 2485, 2486c
consideraciones genéticas, 430-431, 2476f, 2486-2487, 2486f
hipocalcemia, 2485
tratamiento, 2487
Pseudohipopotasemia, 305
Pseudolinfoma (hiperplasia cutánea linfoide), 353, 364c, 365, 366
Pseudomembrana(s)
difteria, 978, 978f
exposición a mostaza de azufre, 262e-3, 262e-3f
tularemia, 1068
Pseudomónico, ácido. *Véase* Mupirocina
Pseudoobstrucción intestinal (enfermedad de Ogilvie)
diagnóstico, 1892, 1894f
etiología, 1982
manifestaciones clínicas, 258-259, 305, 1892
tratamiento, 260c, 261, 1885, 1892, 1894f
Pseudopapiledema, 203, 203f
Pseudoporfiria, 361c, 362, 379, 379f
Pseudopseudohipoparatiroidismo (PPHP), 430, 2486c, 2486f
Pseudoquistes, pancreáticos, 2093c, 2097
Pseudotrombocitopenia, 725, 726f
Pseudotumor(es)
artropatía hemofílica, 2241
cerebral, 49, 203, 2293
enfermedad relacionada con IgG4, 391e-2
orbitario, 207, 391e-1c
síndrome, 733
Pseudoviruela, vacuna, 220e-1c
Pseudoxantoma elástico, 364c, 365, 732, 1442
Pseudomonas aeruginosa, **1042**
adherencia, 145e-2-145e-3, 145e-2c
consideraciones globales, 1043
crecimiento después de entrada, 145e-4
CTFR, proteína, 145e-4f, 145e-5, 1043
epidemiología, 1043
estructuras de superficie, 145e-2f, 1043
evitación de defensas del hospedador por, 145e-3, 145e-4f, 1043
factores de virulencia, 1043, 1043c
identificación de laboratorio, 150e-2c, 1043
lesión hística por, 1043
motilidad, 1043
resistencia a antibióticos, 811, 934, 941c, 1047
respuesta inflamatoria a, 1043
Pseudomonas aeruginosa, infecciones, **1044**
absceso pulmonar, 814
artritis, 834, 835
bacteriemia, 1044, 1045c
bronquiectasia, 1695
celulitis, 830
consideraciones globales, 1045
diagnóstico, 343, 1043
ectima gangrenoso, 76e-12f, 135, 369, 830
endovascular, 1045c, 1046
epidemiología, 1043
factores de riesgo, 805
fibrosis quística, 145e-4f, 145e-5, 1044, 1697
foliculitis, 131c, 134, 356, 829, 1047
hueso y articulación, 1045c, 1046
infección por VIH, 1047
lesión por quemadura, 166e-1, 166e-2f, 166e-3, 1043
mastoiditis, 231
neumonía, 1044-1045, 1045c
relacionada con cuidados de la salud, 803c
relacionada con el ventilador, 811, 812, 915
neutropenia febril, 1045c, 1047
ocular, 1045c, 1046
oído, 228-229, 1045c, 1046-1047
osteomielitis, 839, 840c, 841c, 844
paciente con cáncer, 486c, 487, 492
patogenia, 1043-1044, 1043c
pericondritis, 228
prevención, 492
receptor de trasplante, 926
resistente a múltiples fármacos, 1045c, 1047

Pseudomonas aeruginosa, (*Cont.*)
respiratoria crónica, 1044, 1045-1046
sinusitis, 226
SNC, 1045c, 1046
tratamiento, 808c, 830, 940c, 1045c
ungueal, 1047
vías urinarias, 862, 1045c, 1047
Pseudoterranova decipiens, 1416
PSI (Índice de gravedad de la neumonía), 806
Psicoestimulantes, 63, 65, 465e-5c
Psicosis. *Véase también* Esquizofrenia
enfermedad de Huntington, 2622
inducida por alcohol, 2725
inducida por PCP, 469e-4
PD, 2617
posictal, 2558
Psicoterapia
depresión, 2716
enfermedad por estrés, 2712
PTSD, 2713
referencia, 2708
trastorno de pánico, 2709
trastornos
ansiedad, 2709-2710
fóbicos, 2712
Psilio, 1969, 1970c
Psiquiátricos/psicológicos, trastornos, **2708**
biología, **465e-1**
clasificación, 2708
consideraciones
genéticas, 465e-1-465e-2, 465e-2c
globales, 17, 2708
contra demencia, 2608
deficiencia
cobalamina, 643
folato, 643
depresión. *Véase* Depresión/trastornos depresivos
dolor abdominal, 106c
enfermedad de Wilson, 2519
esquizofrenia. *Véase* Esquizofrenia
fatiga, 152
fibromialgia, 2239
grandes altitudes, 476e-5
indigentes, 2723
insomnio, 190
mecanismos inflamatorios, 465e-4-465e-5
mujeres, 6e-5
palpitaciones, 254
prevalencia, 2708
responsabilidad del médico de atención primaria, 2708
síncope, 147, 148
síndrome de intestino irritable, 1966
sistemas de neurociencia, 465e-3-465e-4, 465e-4f, 465e-5c
transducción de señal, 465e-2-465e-3, 465e-3f
trastorno
bipolar. *Véase* Bipolar, trastorno
por consumo de alcohol, 2724-2725
somático sintomático, **2718**
trastornos
alimentación, **2719**
ánimo. *Véase* Estado de ánimo, trastornos
ansiedad. *Véase* Ansiedad, trastornos de la marcha, 164
gusto, 215
personalidad, **2720**
veteranos de guerra. *Véase* Veteranos de guerra, enfermedades neuropsiquiátricas
Psitacosis, 1172-1173
Psoas, absceso, 852
Psoralenos, 361, 380, 389c, 391, 2177
Psoriasis, **347**
características histológicas, 347c
consideraciones genéticas, 348
diagnóstico, 354c
espondilitis anquilosante, 2171
etiología, 347
fármacos que la exacerban, 378
gotas, 347
hipotermia, 478e-1
IBD, 1958
infección por VIH, 1263
inversa, 347
KIR con, 372e-15c
manifestaciones clínicas, 354c
distribución de lesiones cutáneas, 340, 341c, 342f, 347c, 354c
eritroderma, 353c, 354c
morfología de lesiones cutáneas, 341c, 354c
pápulas y placas, 76e-1, 76e-1f, 343f, 347c, 353c
mediadores inflamatorios, 372e-29c
pustular
contra AGEP, 382
fármacos que lo exacerban, 378
manifestaciones clínicas, 76e-1f, 347, 353, 356
relación con el gen HLA, 373e-8c
tipo placa, 347
tratamiento, 96e-7, **348**, 348c, 354c, 387, 391
PSORS1C3, gen, 1240c, 1241
P-SPIKES para comunicar malas noticias, 57-58, 57c
PSTPIT1, gen, 372e-8c, 2215
PSV (ventilación con apoyo de presión), 1742, 1743c. *Véase también* Ventilación mecánica
PSVT. *Véase* Taquicardia supraventricular paroxística (PSVT)
PT. *Véase* Protrombina, tiempo (PT)
PTCH, gen, mutaciones, 101e-6c, 500, 500f, 602
PTEN, 89e-4
mutaciones del gen
cáncer
endometrial, 596
mamario, 523
pulmonar, 507c
tiroideo, 2305c
cánceres relacionados con, 101e-6c
melanoma, 496
síndrome de Cowden, 365, 2344
trastornos del espectro autista, 465e-1, 465e-2c
tumores cerebrales, 599, 599c
Pterigión, 199
PTH. *Véase* Paratiroidea, hormona (PTH)
PTH, péptido relacionado, 313
Pthirus pubis (piojo púbico), 2745-2746
PTHrP. *Véase* Paratiroidea, hormona (PTH)/PTHrP, receptor
Ptiriasis palpebral, 2746
PTNP22, gen, mutaciones, 377e-3, 2140
Ptosis, 41e-1v, 207-208, 462e-2c
aponeurótica, 207
mecánica, 207
miógena, 207
neurógena, 208
PTPS (6-piruvoíl-tetrahidropterina sintasa), deficiencia, 434e-2c
PTSD. *Véase* Estrés, trastorno postraumático (PTSD)
Pubertad
definición, 2357
desarrollo normal
femenino, 2379, 2379c
masculino, 2357-2358, 2357f
precoz. *Véase* Pubertad precoz
tardía
anosmia, 215, 2380
hombres, 2361c, 2362-2363
mujeres, 2380-2381, 2381c
Pubertad precoz
central, 2361
femenina
definición, 2380
diagnóstico, 2380c
diferencial, 2380c
etiología, 2380
tumores ováricos de células germinales, 594
masculina, **2361**
consideraciones genéticas, 437, 2252
crecimiento mamario, 2362
definición, 2361
dependiente de gonadotropina, 2361
estudio del paciente, 2362
etiología, 2361c
familiar limitada a varones, 2362
hiperplasia suprarrenal congénita, 2362
independiente de gonadotropina, 2361
síndrome de McCune-Albright, 2362. *Véase también* McCune-Albright, síndrome
tratamiento, 2362
Puborrectal, músculo, 265f
PUBS (muestra percutánea de sangre del cordón umbilical), 83e-4, 444
Pudendo, nervio, latencia terminal motora, en incontinencia fecal, 1975
Puesta de sol, signo, 210
Pulga(s)
de arena, 2750
gato, 1078, 2750
perro, 2750
peste, 261e-4
picaduras, 2750
rata, 2750
tifo endémico. *Véase* Tifus endémico (murino)
Pulmón
aire acondicionado, 1681c
bañeras calientes, 1129, 1681, 1681c
cafetalero, 1681c
capacidad de difusión, 306e-6
complicación, 306e-1-306e-2, 1734
cortocircuito, 306e-4, 306e-4f
criador
de aves de corral, 1681, 1681c
de pájaros, 1681, 1681c, 1682
cultivador
de setas, 1681c
de tabaco, 1681c
flujo sanguíneo, 306e-1
granjero, 1681, 1681c, 1682, 1688c, 1691
lavador de quesos, 1681c
maderero, 1681c
operador de aparatos, 1681c
presión de recuperación elástica, 306e-1
propiedades
mecánicas relacionadas con el volumen, 306e-1-306e-2, 306e-1f, 306e-2f, 306e-6
relacionadas con el flujo, 306e-2, 306e-2f, 306e-3f, 306e-6
recolector de patatas, 1681c
resistencia de las vías respiratorias, 306e-6
trabajador
de detergentes, 1681c
de harina de pescado, 1681c
de la industria química, 1681, 1681c
de laboratorio, 1681c
de malta, 1681c
vitivinicultor, 1681c
Pulmón, cáncer, **506**
adenocarcinoma, 507, 507f
carcinoma de origen primario desconocido, 120e-2, 120e-2c
célula, 507, 507f
células
escamosas, 507, 507f
madre, 508
células no pequeñas
estadificación, 512-513, 514f, 516c
metastásico, 519-521, 520c, 523f, 604f
patología, 507-508, 507f
pronóstico, 516c
tratamiento, 102e-3, 102e-5c, 512, 512f, 515-519, 523f
células pequeñas
estadificación, 513-514
hipopotasemia, 64e-7-64e-8
inmunohistoquímica, 508
patología, 507-508, 507f
pseudoobstrucción intestinal, 259-260
SIAD, 64e-4-64e-5, 300
síndrome miasténico de Lambert-Eaton, 511, 616, 2703

síndromes paraneoplásicos, 608-609, 609c, 616, 617
tratamiento, 515f, 522, 522f
clasificación, 507-508, 507f
consideraciones genéticas, 101e-2c, 507-509, 507c, 509f
desigualdades raciales y étnicas, 16e-1
diagnóstico, 308e-15-16f, 511-512
epidemiología, 506
estadificación, 512-515, 514f, 516c, 1664
exposición
al radón, 1693
laboral, 1692-1693
factores de riesgo, 506-507
hemoptisis, 245-246
imágenes, 482, 509-510, 510c
incidencia, 467-468, 467c, 468f, 471c, 506
inmunohistoquímica, 508
linfadenopatía, 409
manifestaciones clínicas, 510-511, 510c
marcadores tumorales, 473c
metastásico
corazón, 271e-9f, 271e-9v, 289e-2
hueso, 119e-4
incidencia, 511
manifestaciones clínicas, 511c
ocular, 206
sistema nervioso central, 604c, 604f
tratamiento, 519-521, 520c, 523f
muertes, 467c, 468f, 470c, 471c, 506
oculto, 515
patogenia, 508-509
patología, 507-508, 507f
prevención, 477
pronóstico, 516c
relacionado con el asbesto, 1689
segundo cáncer, 623
síndrome de vena cava superior, 510c, 511, 1788, 1789f
síndromes paraneoplásicos, 511, 609c, 612c
tabaquismo, 475-476, 506-507, 2730c
tratamiento
ausencia de enfermedad de ganglios linfáticos mediastínicos o enfermedad no voluminosa, 518-519
cuidados, 521
enfermedad metastásica, 519-520, 520c
ganglios linfáticos mediastínicos, 519
genoterapia, 91e-4
inhibidores EGFR, 521, 521c
quimioterapia, 102e-3, 102e-5c, 102e-16, 102e-19, 103e-17c, 521, 517-519, 518c, 520-521, 520c, 522
neoadyuvante, 518
radiación craneal profiláctica, 522
radioterapia, 517, 522
resección quirúrgica, 514, 516-517, 522
terapia biológica, 520, 521
tumores de Pancoast, 519
Pulmonar
capacidad total (TLC), 306e-1f, 306e-2, 306e-2f, 306e-5f
insuficiencia, **1550**
etiología, 1547c, 1550
manifestaciones clínicas, 1550
ruidos/soplos cardiacos, 51e-6-51e-7, 1449, 1550
tratamiento, 1550
masa/ganglio. *Véase también* Pulmón, cáncer
hamartoma, 515
solitario, 515-516, 516c, 517f, 1666
rehabilitación, 47e-4, 1706
valoración del riesgo preoperatorio, 54-55, 54c
Pulmonar, pruebas de función
alteraciones comunes, 306e-5f
asma, 1675, 1675f
enfermedad pulmonar ocupacional, 1687
enfermedades pulmonares intersticiales, 1710
EPOC, 1704, 1704c
hipertensión pulmonar, 1656-1657
neumonitis por hipersensibilidad, 1682
valoración de enfermedad respiratoria, 1662, 1693
Pulmonares, venas, drenaje anómalo, 271e-10f
Pulpa
blanca, bazo, 409, 410f
dental, 236
Pulpitis, 236, 1097
Pulpo
australiano de anillos azules, envenenamiento, 2740
envenenamiento, 2740
Pulso
alternante, 1446
bífido, 1445
enfermedad arterial periférica, 1447, 1447f, 1643
paradójico, 1574
choque cardiógeno, 1750
ecocardiografía, 271e-8f, 271e-8v
enfermedad pulmonar obstructiva, 1662
etiología, 1445
medida, 1445
taponamiento pericárdico, 1450
valoración de disnea, 47e-3
pequeño y tardío, 1445, 1531
presión, 292e-1v, 1611, 1729, 1732f
valoración, 1445-1446, 1445f, 1446f
Pulsos arteriales periféricos, 1445
Punción lumbar, **443e-1**
agravación neurológica, 1779-1780
agujas, 443e-3, 443e-3f
analgesia, 443e-1-443e-2
cefalea, 111, 443e-3, 443e-3c, 443e-3f
colocación del paciente, 443e-2, 443e-2f
coma, 1775
hemorragia subaracnoidea, 1786
imagen y estudios de laboratorio, 443e-1
meningitis, 887-888
obtención y transporte de muestras, 150e-4c
pacientes que reciben anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios, 443e-1
técnica, 443e-2-443e-3, 486e-1v
valores normales, 443e-3c, 443e-4
"Punción seca", aspirar médula ósea, 135e-1, 135e-2c
Punta Toro, virus, 1309c, 1318
Punteado basófilo, 657, 659
Punto
ciego, 197
sensible, valoración, en fibromialgia, 2238, 2238f
Puntos de control de oncogenes, 102e-2f
Puntuación expandida del estado de discapacidad (EDSS), 2668c
Puntuación Z, 2493, 2493f
Puño cerrado, lesiones, 167e-2, 167e-3c
Pupila(s)
coma, 1774, 1774f
desigualdad en tamaño, 196
tónica, 196
valoración, 195-197, 196f
Pupilar, defecto aferente relativo, 196, 196f
Purina, metabolismo, 431e-2, 431e-3
trastornos, **431e-5**
innatos, 431e-3c, 431e-5-431e-6
SCID, 375e-1, 2108
Purina nucleósido fosforilasa, deficiencia, 431e-3c, 2108
Purkinje, fibras, 265e-12, 273e-1
Púrpura, 127, 135, **367**
esteroidea, 367
fulminante
epidemiología, 133c
etiología, 780c, 782
consideraciones genéticas, 368, 737, 744
meningocócica, 998
manifestaciones clínicas, 133c
tratamiento, 738, 780c, 782
húmeda, 727, 728
no palpable, 127, 367-368
palpable, 127, 364c, 368-369
pellizco, 365
postransfusional, 138e-5
senil, 403-404, 732
solar, 367
trombocitopénica
autoinmunitaria, 377e-4
infección por *H. pylori* y, 1040
inmunitaria, 413, 728-729
trombótica. *Véase* Púrpura trombocitopénica trombótica (TTP)
Púrpura trombocitopénica trombótica (TTP), **729**
compromiso renal, 1806c, 1848
consideraciones genéticas, 1848
contra síndrome hemolítico-urémico, 729, 1863
diagnóstico, 729
epidemiología, 133c
factores de riesgo para, 1848
frotis de sangre periférica, 729
hereditaria, 729
idiopática, 729, 1863-1864
inducida por fármacos, 1864
infección por VIH, 1262
lupus eritematoso sistémico, 2133-2134
manifestaciones cutáneas, 133c, 135, 368
patología y patogenia, 265e-2, 729, 729f, 1848, 1863
tratamiento, 729-730, 1848, 1864
Purupuru. *Véase* Pinta
Pus, 416
Pustular, psoriasis. *Véase* Psoriasis, pustular
Pustulares, lesiones, 339c, **356**, 382
Pustulosis exantematosa generalizada aguda (AGEP)
características clínicas, 132c, 384c
erupciones, 25e-12f, 132c
lesiones pustulosas, 356, 382, 382f
causas no vinculadas con fármacos, 384c
diagnóstico diferencial, 134, 382
relacionada con fármacos, 382
vías inmunitarias, 378c
Put Prevención into Practice, programa, 30
Puumala, virus, 1307c
PVC. *Véase* Contracciones ventriculares prematuras (PVC)
pVHL (elongina), 2343
PVL (leucocidina de Panton-Valentine), toxina, 807, 830, 956
PVNS (sinovitis villonodular pigmentada), 2246, 2247f
PYRIN, dominios, 422, 2212-2213

Q
QRS
complejo, 273e-1, 1451, 1452-1453, 1453f
voltaje, bajo, 1457, 1459f
QT, intervalo
acortamiento, 1457
prolongación, 41, 307, 313, 315, 1457, 1458f
variabilidad, 273e-5
QT corto, síndrome, 1497
QT largo, síndrome
arritmia, 273e-4
congénito, 41, 273e-4, 278e-12f, 1497
consideraciones genéticas, 147, 1496c, 1497
ECG, 278e-12f, 1497f
manifestaciones clínicas, 147, 1497
pruebas genéticas, 450c
tratamiento, 273e-4, 450, 450c
Quaranfil, virus, 1310c
Quaranjavirus, 1305, 1310c
Queilitis, 46e-2f, 501
Queilosis, 237, 627, 1945
Quelación, tratamiento, 263e-6c, 263e-7
Queloide, 76e-4f, 341c
Quemadura solar, 386, 386c, 476
Quemaduras, infecciones, **166e-1**
características clínicas, 166e-1-166e-2
causadas por inmunodepresión, 166e-2
clasificación, 166e-2
diagnóstico, 166e-2
epidemiología, 166e-1
fisiopatología, 166e-1
P. aeruginosa, 166e-1, 166e-2f, 1043
tratamiento, 166e-3
Queratina, 372e-24c
Queratinas 8 y 18 (K8/18), 2056
Queratinocito(s), 386

Queratitis, 200-201
Acanthamoeba, 1368, 1368f
Aspergillus, 1348
Fusarium, 1355-1356
HSV, 200, 215e-9, 1178, 1182c
moho pigmentado, 1355
Nocardia, 1086, 1087, 1087c
Onchocerca, 1421
P. aeruginosa, 1045c, 1046
Scedosporium, 1356
Queratoacantoma, 76e-6f, 501, 501f
Queratoconjuntivitis, 199-200, 1208
seca (ojo seco)
diagnóstico, 2166
diferencial, 2167c
esclerosis sistémica, 2162
etiología, 199
manifestaciones clínicas, 199
sarcoidosis, 2207
síndrome de Sjogren, 2166, 2167c
SLE, 2129c, 2131
tratamiento, 199, 2168f, 2169
Queratodermia blenorrágica, 2174
Queratolíticos, 351
Queratomalacia, 96e-6
Queratosis
actínicas
características clínicas, 76e-6f, 341c, 342f, 501f
conversión maligna, 387, 501
protección contra la luz solar, 476
tratamiento, 386
pilar, 341c, 342f
seborreica, 76e-3f, 341c, 342f, 359, 360c
Querion, 350, 355c
Quetiapina
delirio, 64, 64c
demencia, 175-176
efectos secundarios, 2722c
esquizofrenia, 2721, 2722c
psicosis
en enfermedad de Huntington, 2622
en PD, 2617
sobredosis/intoxicación, 473e-8c
trastorno bipolar, 2718
Quiasma óptico, 197
Quiasmas, 428
Quilomicrón(es), 1241c, 1936, 2437, 2437f
Quilomicronemia familiar, síndromes, 2439-2440, 2440c
Quilotórax, 1718
Quimiocina(s)
asma, 1674
C-C, familia, 372e-14, 372e-14c
conexión con la enfermedad, 372e-13c
CXC, familia, 372e-14, 372e-14c
definición, 372e-1
expresada por el timo (TECK), 372e-12c
funciones, 416-417
infecciones por VIH, 1240c. *Véase también* CCR5, receptor
neumonía, 804
receptores, 372e-13c
timo y activación regulada. *Véase* TARC (CCL17)
tipos celulares, 372e-13c
Quimioembolización arterial a través de catéter (TACE), 549, 550
Quimiorreceptores, 47e-1
zona de estimulación (CTZ), 61, 103e-25, 258
Quimiotáctica del monocito, proteína (MCP), 1242
Quimioterapia
respuesta completa, 103e-5
respuesta parcial, 103e-5
Quimioterapia, cáncer, **103e-5**. *Véanse también fármaco y cáncer específicos*
acción, 103e-6-103e-7, 103e-7f
adyuvante, 103e-7
citotoxicidad
antibióticos antineoplásicos, 103e-9-103e-10c, 103e-13
antimetabolitos, 103e-10c-103e-11c, 103e-13-103e-14
antimitóticos, 103e-11c-103e-12c, 103e-14-103e-15
fármacos de interacción con el DNA, 103e-9, 103e-9c, 103e-12
inhibidores de la topoisomerasa, 103e-9-103e-10c, 103e-13
complicaciones, 489
cardiovasculares, 270e-21-270e-22
neurológicas, 607, 607c
neuropatías, 2686, 2686c
curación del cáncer, 103e-6-103e-7, 103e-8c
desarrollo, 103e-5-103e-6, 103e-6f
dirigido, 102e-5c, **103e-15**, 103e-17c-103e-19c
acción, 103e-3-103e-4, 103e-5c, 103e-6, 103e-7f, 103e-16f
combinación, 102e-4, 102e-6
desarrollo, 103e-6
dirigido al receptor hormonal, 103e-5, 103e-15-103e-16
efectos adversos, 103e-25-103e-26
guiado por el diagnóstico, 101e-8-101e-9, 103e-16, 103e-17c
inhibidor de la histona desacetilasa, 102e-7-102e-8, 102e-8f, 103e-18c, 103e-19-103e-20
inhibidores de la DNA metiltransferasa, 103e-20
inhibidores de mTOR, 102e-3, 103e-18c
inhibidores de proteasoma, 102e-6, 102e-9f, 103e-18c, 103e-19
no guiados por el diagnóstico, 103e-17c
principios, 103e-5
trióxido de arsénico, 103e-19c
vismodegib, 102e-5c, 103e-19c
dosis tolerada máxima, 103e-5
durante el embarazo, 103e-26, 124e-1, 124e-2
efectos tardíos, 620c
cardiovasculares, 270e-21-270e-22, 621, 1562-1563
fenómeno de Raynaud, 623
hematológicos, 678
hepáticos, 622
neurológicos, 622
oculares, 623
pulmonares, 621-622
renales/urinarios, 622-623
reproductivos/endocrinos, 623, 2365
intraperitoneal, 593
moduladores del metabolismo, 102e-12
náusea y vómito. *Véase* Náusea y vómito, quimioterapia
neoadyuvante, 103e-6
paliativo, 103e-7, 103e-8c
principios de uso, 103e-5-103e-8
regímenes de dosis alta, 103e-7, 103e-8c
resistencia, 102e-12, 103e-23
respuesta, 103e-5-103e-6
completa, 103e-5
parcial, 103e-5
tumor/células, 103e-6-103e-7
terapia génica, 91e-3-91e-4
tiempo, 194
toxicidad limitante de la dosis, 103e-5
tratamiento complementario, **103e-23**
alopecia, 103e-25
diarrea, 103e-25
disfunción gonadal, 103e-25-103e-26
mielosupresión, 103e-23-103e-25, 103e-24c
mucositis, 103e-25
náusea y vómito. *Véase* Náusea y vómito, quimioterapia
Quinacrina
acción, 246e-12
efectos secundarios, 246e-6c, 279, 379
embarazo y lactancia, 246e-6c
farmacología, 246e-12
interacciones farmacológicas, 246e-1c, 246e-6c
SLE, 2132
Quincke, pulsaciones de lechos ungueales, 51e-5, 1535
Quinidina
acción, 273e-6c
arritmias, 1479c, 1480c, 1498
dosis, 1479c, 1480c
efectos secundarios
artralgias, 2218c
cardiacos, 246e-13
comunes, 246e-6c, 1379, 1380c
cutáneos, 353
fiebre, 138
no arrítmicos, 1480c
ocasionales, 246e-6c
proarrítmicos, 1379, 1480c
raros, 1380c
renales, 246e-13
síndrome lúpico, 2218c
trombocitopenia, 44, 727c
en embarazo y lactancia, 246e-6c
farmacología, 246e-13, 1380c, 1479c, 1480c
interacciones farmacológicas, 34c, 42, 42c, 43, 246e-6c
azoles, 246e-3c
mefloquina, 246e-10
SSRI, 2711c
metabolismo, 34c
paludismo, 780c, 1378c, 1379, 1380c
vigilancia terapéutica, 2765c
Quinina
acción, 246e-13
efectos secundarios
comunes, 246e-6c, 1380c
ocasionales, 246e-6c
pigmentación bucal, 240c
púrpura trombocitopénica trombótica, 1864
raros, 1380c
renales, 246e-13
trombocitopenia, 44, 727, 727c, 729
en embarazo y lactancia, 246e-6c
farmacología, 246e-13
infección por *Babesia*, 780c, 1386-1387, 1386c
interacciones farmacológicas, 246e-6c, 246e-10, 246e-13
paludismo, 780c, 1380c
sobredosis/intoxicación con, 473e-13c
Quinolonas
acción, 931c, 932, 932f
diarrea del viajero, 796-797
efectos secundarios, 2218c
resistencia, 931c, 934, 962, 1004
sobredosis/intoxicación con, 473e-13c
Quinta, enfermedad. *Véase* Eritema, infeccioso (quinta enfermedad)
Quintana, fiebre. *Véase* Trincheras, fiebre
3-Quinuclidinilo benzilato, 262e-1c
Quinupristina-dalfopristina
acción, 931-932, 931c, 944, 961
efectos secundarios, 938c, 944, 976
en embarazo y lactancia, 937c
indicaciones, 941c, 944
infecciones
enterocócicas, 975c, 976
por MRSA, 961, 962c
interacciones farmacológicas, 939c, 944
metabolismo, 935
resistencia, 931c, 934, 941c
Quiropráctica, 14e-1c, 14e-2-14e-3
Quiste(s), 340c
aracnoideos, 2264
coloides, 603
dermoide, 594, 603
duplicación, 277
epidermoides, 76e-4f, 603
gas intestinales, 991
inclusión epidermoide, 342f, 364, 364c, 366
pericárdicos, 1577
renal. *Véase* Renal poliquística, enfermedad
retención mucosa, boca, 240c
Quórum, percepción, 1062

R

R0 (número de reproducción), 778
R5, virus, 1235
R5X4, virus, 1235
R207910 (bedaquilina), 205e-7
RA. *Véase* Artritis reumatoide (RA)
RAA, sistema. *Véase* Renina-angiotensina-aldosterona(RAA), sistema
Rabdomiólisis
gripe, 1212
hipernatrémica, 303

hiperpotasemia, 310
hipocalcemia, 315
hipopotasemia, 307
inducida por hipofosfatemia, 2459-2460
lesión renal aguda, 1804, 1805, 1806c, 1810
tratamiento, 1810
Rabdomioma cardiaco, 289e-2
Rabdomiosarcoma, 101e-3c, 119e-1, 119e-2. *Véase también* Sarcoma de tejidos blandos
Rabeprazol
efectos secundarios, 1921
enfermedad por úlcera péptica , 1920, 1920c
GERD, 263
ZES, 1929
Rabia, **1299**
consideraciones globales, 1300
diagnóstico, 152e-2c, 896, 1302, 1302f
diferencial, 896, 1303
epidemiología, 1300, 1300f
manifestaciones clínicas, 896, 1301-1302, 1302c, 1302f
patogenia, 145e-1, 1300-1301, 1301f
periodo de incubación, 152e-2c
prevención, 152e-2c
profilaxia después de exposición, 167e-3, 167e-3c, 1303-1304, 1303f
pronóstico, 1303
tratamiento, 1303
vacuna
antes de exposición, 1304
después de exposición, 1304
después de mordedura, 167e-3
síndrome de Guillain-Barré, 2695
viajeros, 795c, 796, 1304
veteranos que regresan de la guerra, 152e-2c, 152e-7
virus, 1299
Ración alimenticia recomendada, 95e-1
Racionamiento, 12e-3
Racismo, 16e-4
Rad, 103e-4, 263e-1
Radiación, 263e-1
alfa (α), 263e-1
beta (β), 263e-1
dosis, 103e-4
estereotáctica, tratamiento, 517
ionizante
AML, 678
anemia aplásica, 663
cáncer
mamario, 524
pulmonar, 506
daño cutáneo, 357
imágenes cardiacas, 270e-7-270e-9
penetrante, 263e-1
sensibilizadores, 103e-4
síndrome agudo, 263e-2-263e-4, 263e-4f
solar, 385
Radial, arteria, para acceso PCI, 296e-1
Radiculopatía, 111, 2692, 2692c
agujeros neurales, 116, 116f
Radio, exposición, 263e-3c
Radio-233, cloruro (alfaradina), 119e-4, 586, 587
Radiocirugía estereotáctica, 1792, 2263
Radiocontraste, medio. *Véase* Medios de contraste
Radiografía, 426e-2-426e-3, 582
Radionúclidos, contaminación, 263e-6-263e-7, 263e-6c
Radioterapia, **103e-4**
acromegalia, 2271
braquiterapia. *Véase* Braquiterapia
cáncer
anal, 544
cabeza y cuello, 505
colorrectal, 543
cutáneo, 501-502
esofágico, 533
gástrico, 535
mamario, 527-528
próstata, 583
pulmonar, 517, 518-519, 522
testicular, 590
vesical, 576
carcinoma
ductal *in situ*, 531
hepatocelular, 551
colangiocarcinoma, 553
craneales, profilaxia en cáncer pulmonar, 522
cuantificación, 103e-4
curativo, 103e-4
dolor óseo, 61
dosis, 103e-4
efectos biológicos, 103e-4
efectos secundarios, 103e-4
bucales, 623
cabeza y cuello, 505
cáncer mamario, 103e-4, 524
cáncer tiroideo, 2304
cardiovasculares, 621, 1567, 1575
catarata, 204
complicaciones intestinales, 270, 583
disfagia, 256
disfunción testicular, 2365
eosinofilia pulmonar, 1687
gastrointestinales, 1957
hepáticos, 622
hipofisarios, 2324c
hipopituitarismo, 2256, 2263-2264
infección por VIH, 1270
linfedema, 1654
malabsorción de cobalamina, 646
mielofibrosis, 672
nefropatía, 1864
neumonitis, 489
neurológicos, 606-607, 622
oculares, 623
pericarditis, 621, 1575, 1788
plexopatía, 2694
proctopatía, 346e-1v
pulmonares, 621, 1797
sarcoma de tejido blando, 119e-1
tardíos, 620c, 621-623
tratamiento con oxígeno hiperbárico, 477e-3, 477e-4c
vasculares, 103e-4
embarazo, 124e-1-124e-2, 124e-1c
haz externo, 119e-2, 583
intensidad modulada, 583
linfoma
de Hodgkin, 709
primario de sistema nervioso central, 602
metástasis
cerebrales, 605
epidural, 606
modalidades, 103e-4f
propiedades físicas, 103e-4
sarcoma de tejidos blandos, 119e-2
segunda neoplasia, 103e-4, 623, 709, 2264
selectiva interna, 574
sistémica, 103e-22-103e-23
tratamiento con oxígeno hiperbárico para reforzamiento, 477e-4c
tumores hipofisarios, 2263
volumen de tránsito, 103e-4
Radón, exposición, 506, 1693
Raf, cinasa, inhibidores, 102e-4f, 102e-17
RAI, sistema de estadificación, para neoplasias linfoides, 700c
Raíces, conductos, tratamiento, 237
Raíz cuadrada, signo, 1576
Raíz dorsal, ganglionopatía, 618
Raloxifeno
ginecomastia, 2367
prevención de cáncer mamario, 478, 531
prevención/tratamiento de osteoporosis, 2383, 2499
Raltegravir
acción, 1281
efectos secundarios, 1275c
estructura, 1276f
infección por VIH, 214e-9, 1275c, 1281
resistencia, 1280f, 1281
Rama derecha del haz de His, 1471
Ramiprilo, 1624c
Ramsay-Hunt, síndrome, 149, 237, 1185, 2648
Ramucirumab, 535
RAND, *Health Insurance Experiment*, 15e-2
Randall, placa, 1866
Ranibizumab, 205
Ranitidina
bismuto, 1922, 1922c
enfermedad por úlcera péptica, 1920, 1920c
gastrinoma, 2337
GERD, 263
síndrome carcinoide, 566
RANK (receptor activator de NFκB)
artritis reumatoide, 2142f
diferenciación de osteoclastos y osteoblastos, 426e-1f
enfermedad ósea de Paget, 426e-1
metástasis ósea, 102e-10-102e-11
remodelación ósea, 2490, 2492f
RANKL (ligando RANK), 102e-10
artritis reumatoide, 2142f, 2143
remodelación ósea, 2455, 2490, 2492f
Ranolazina, 1590
RANTES, 372e-12c
Rapamicina
acción, 102e-4f, 465e-1
enfermedades neurodegenerativas, 444e-9
estructura, 94e-6f
insulinoma, 569
prolongar la vida independiente, 85, 94e-7
sarcoma de Kaposi, 925
Raquitismo
dependiente de vitamina D tipo I (deficiencia de pseudovitamina D), 2465, 2485
dependiente de vitamina D tipo II, 2485
diagnóstico, 2465-2466
hipofosfatasia, 426e-5
hipofosfatémico, 332e-7c, 2458
manifestaciones clínicas, 96e-1c
patogenia, 96e-1c, 2465
resistencia de vitamina D hereditaria, 2465
RARA, gen, 679
Rarefacción, 86e-1c
RAS, mutaciones del gen
cáncer tiroideo, 2304, 2305c
cánceres relacionados con, 101e-2
hipercalcemia de neoplasia, 609
leucemia mielomonocítica juvenil, 135e-6
melanoma, 496
Ras, protooncogén, 102e-4f
RAS (sistema activador reticular), 1771
Rasagilina, 2615, 2616c
Rasburicasa
efectos secundarios, 1795
nefropatía por ácido úrico, 681-682
tratamiento/profilaxia de síndrome de lisis tumoral, 431e-5, 1795
variaciones genéticas en respuesta a, 39c, 40
Rasmussen
aneurisma, 245, 1108
encefalitis, 372e-24c
Rata, mordedura
fiebre (fiebre de Haverhill), 130c, 167e-1-167e-2
fiebre (sodoku), 129c, 167e-1-167e-2
herida por, 167e-1-167e-2
Rathke, quistes, 2264
Ratones. *Véase también* Roedor, virus transmitidos por
bloqueo génico, activación génica, 432
células madre embrionarias, 454
genotobióticos, 86e-7. *Véase también* Microbiota, intestinal
mordeduras-lesiones, 167e-2
transgénicos, modelo de enfermedades genéticas, **432**
Ravn, virus, enfermedad, 1323, 1325f, 1326f
Raw. *Véase* Vías respiratorias, resistencia (R_{aw})
Raxibacumab, 261e-3
Raynaud, fenómeno, **1647**
causas secundarias, 1648c, 1649
cianosis, 249
eritema pernio, 478e-4
esclerosis sistémica, 376, 1649, 2155, 2155c, 2159, 2160f
fisiopatología, 372e-24c, 1648
hipoxia localizada, 248
inducido por fármacos, 590, 623, 1649
manifestaciones clínicas, 1647-1649, 1648f

Raynaud (*Cont.*)
miopatías inflamatorias, 2196
primario (enfermedad de Raynaud), 47e-3, 1648-1649
síndrome de Sjögren, 2167, 2167c
tratamiento, 1649, 2164, 2168f
Rayos X, 103e-4, 263e-1
Razón de probabilidad, 22, 23f
Razón Internacional Normalizada (INR), 405, 755
Razonamiento clínico, **18**
ajustes de la práctica, 21
atajos cognitivos, 19
diagnóstico comparado con tratamiento, 20
estilo de práctica, 20-21
experiencia clínica, 18
herramientas de apoyo para la toma de decisiones, 24
incentivos económicos, 21
influencias, 20-21
interpretación de pruebas diagnósticas, 21-24. *Véase también* Laboratorio clínico, pruebas
intuitivo comparado con analítico, 18-20
medicina basada en evidencias, 24-26
modelo hipotético-deductivo, 20
patrón de reconocimiento, 18-19
Rb, mutaciones del gen
cáncer
pulmonar, 507, 509
vesical, 576
cánceres relacionados con, 101e-6c
carcinoma paratiroideo, 2472
retinoblastoma, 440
sarcoma de tejido blando, 119e-1
Rb. *Véase* Retinoblastoma (Rb), proteína
RCC. *Véase* Carcinoma de células renales (RCC)
RCRI (*Revised Cardiac Risk Index*), 52, 53c, 53f
RDW (amplitud de la distribución del volumen eritrocítico), 81e-1, 393
Reacción
farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). *Véase* Hipersensibilidad inducida por fármacos, síndrome (DIHS)
leucemoide, 418-419
lumínica persistente, 389
no hemolítica febril, transfusional, 138e-4-138e-5
Reacción inmunitaria/sistema inmunitario, **372e-1**. *Véase también* Inmunidad celular
adaptativa. *Véase* Sistema inmunitario adaptativo
componentes, 2103
defectos moleculares, 372e-27c
desencadenante exógeno, 377e-1-377e-2
disfunción intestinal, 1876
efectos antitumorales, 103e-20
endotelio, 265e-2
enfermedad celiaca, 1940-1941
envejecimiento y, 94e-4
IBD, 1949-1950
infección por VIH. *Véase* VIH, infección, respuesta inmunitaria
innata. *Véase* Innato, sistema inmunitario
interacciones celulares en regulación, 372e-22-372e-23
microbiota intestinal y, 86e-8
migración celular, 372e-28f
mujeres, 6e-4
reconocimiento de patrones. *Véase* Receptores de reconocimiento de patrón (PRR)
superficies de mucosas, 372e-23, 372e-25f
supresión por células cancerosas, 102e-17-102e-18, 102e-18f
terminología relacionada con, 372e-1-372e-2
trastornos endógenos, 377e-2. *Véase también* Autoinmunidad
valoración
clínica, 372e-30
de laboratorio, 2757-2764c
Reacciones
alérgicas. *Véase* Hipersensibilidad, reacciones
anafilácticas. *Véase también* Hipersensibilidad, reacciones
dializador, 1824
inducidas por fármacos, 381
picaduras de insectos, 2749
transfusión, 138e-5
Reagina plasmática rápida (RPR), prueba, 1137, 1137f
Realimentación
edema, 253
síndrome, 460
Reanimación cardiopulmonar, 66, 478e-2, 1768
Rebote, dolor, 106
Rebuck, prueba de ventana cutánea, 423
Recalentamiento
choque, 1751
congelación, 478e-4, 478e-4c
hipotermia, 478e-3, 478e-3c
Recaptación de serotonina, inhibidores selectivos (SSRI)
demencia, 175
depresión, 2710c, 2716, 2716f
en AD, 2602
en paciente enfermo terminal, 64
dolor, 94
efectos secundarios, 2710c, 2716
disfunción sexual, 327, 2716
SIADH, 300
síndrome de serotonina. *Véase* Serotonina, síndrome
eyaculación precoz, 325
farmacología, 2716-2717
interacciones farmacológicas, 40, 2711c, 2717
PTSD, 471e-4-471e-5, 2712
síndrome de intestino irritable, 1969, 1970c
sobredosis/intoxicación, 473e-13c
taquicardia sinusal inapropiada, 1477
variaciones genéticas en respuesta a, 40
vértigo, 151, 151c
Receptor
ADP, antagonistas, 747-748. *Véanse también* Clopidogrel; Prasugrel; Ticagrelor
adrenérgico β, 37f, 40, 1613, 1745
antigénico quimérico (CAR), 91e-4
de $CysLT_1$, antagonistas. *Véanse* Montelukast; Zafirlukast
vitamina D (VDR), 2464-2465
Receptores
adrenérgicos α, 1613, 1745
androgénicos, 102e-7, 431c, 2354c, 2359
de citotoxicidad natural (NCR), 372e-7, 1238
estrogénicos
acción, 2378, 2498
cáncer de mama, 102e-7, 526, 528
carcinoma de origen primario, 120e-2c
metabólicos, 47e-1
nucleares, 400e-3, 400e-4, 400e-4f, 431c
Receptores de reconocimiento de patrón (PRR). *Véase también* Toll, receptores tipo (TLR)
autoinmunidad, 377e-1-377e-2
definición, 372e-2
ligandos, 372e-5c
modulación de la respuesta inmunitaria adaptiva, 372e-6c
sistema inmunitario innato, 372e-2, 372e-4, 372e-4c
vías de señalización, 372e-5f
Recesión gingival, 46e-4f
Recesivos, trastornos, 438-439, 438f
Rechazo
de atención médica, 17e-2, 66
hiperagudo, 1827
HLA, 373e-5-373e-6
mediadores inflamatorios, 372e-29c
trasplante
hepático, 366e-3f, 2071-2072, 2073
pulmonar, 320e-3
renal, 1827, 1829
tratamiento, 372e-30, 372e-31
Recién nacido(s)
convulsiones, 2545, 2546c
familiares benignas, 2545c
deficiencia de vitamina K, 96e-8
diabetes, 2406
ictericia, 653, 654, 2001
infecciones
C. perfringens, 991
C. trachomatis, 1169, 1170c, 1171
Candida, 441e-8f
CMV, 50, 1191, 1191c
enterococos, 974
enterovirus (enfermedad generalizada del recién nacido), 1291, 1291c
estreptococos del grupo b, 970
gonocócica, 1006, 1009c
HSV, 215e-3c, 1180
L. monocytogenes, 983
rubeola. *Véase* Rubeola (sarampión alemán), congénita
sífilis congénita. *Véase* Sífilis, congénita
T. gondii, 1398, 1399-1400, 1402, 1404
tétanos, 984
varicela, 1184
VIH, 1226
virus del herpes, 50
RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid tumors*), 103e-5, 472, 552
Reclutas, infecciones por adenovirus, 1208
Recombinación genética, 428, 429f
Reconocimiento de objetos, 182
Reconstitución inmunitaria, síndrome inflamatorio (IRIS)
enfermedad de Whipple, 1093
histoplasmosis, 1334
infección por VIH, 205e-1, 900, 1112-1113, 1234, 1254, 1261, 1261c
patogenia, 1234, 1261
Recordatorios, sistemas, 30
Recoverina, 372e-25c, 614c
Rectal
cáncer, 543. *Véase también* Cáncer colorrectal
corte, 245e-3-245e-4
hemorragia
cáncer colorrectal. *Véase* Cáncer colorrectal
colitis ulcerativa, 1952, 1952c
enfermedad hemorroidal. *Véase* Hemorroidal, enfermedad
prolapso rectal, 1974
Recto, fascia, hematoma, 105
Rectoanal (anorrectal), ángulo, 265, 265f
Rectocele, 274
Rectopexia, 1974-1975, 1975f
ventral laparoscópica (LVR), prolapso rectal, 1974, 1975f
Recuento, incremento corregido (CCI), 138e-3
Recursos económicos
atención médica, **15e-1**, 21
precios administrados, 15e-3
seguro médico y uso de servicios, 15e-2-15e-3
selección, 15e-1-15e-2
toma de decisiones clínicas, 15e-2-15e-3, 21
población por edad, 93e-4
salud, 9
Red
frontal, síndrome, 184
libre de escala, 87e-1, 87e-2f
occipitotemporal, 182
parietofrontal, 180, 180f
Redes
enfermedad, 87e-3-87e-4, 87e-5f, 87e-6f
gen, 87e-3, 87e-6f, 87e-7f
neurales, 177
organización, 87e-2, 87e-2f
sociales, 17e-3
Reduccionismo, 87e-1, 87e-3
5α-Reductasa, 332
inhibidores, 478, 587
tipo 2, deficiencia, 2353
Reductasa de biliverdina, 280
Redundancia funcional, 86e-6
Redúvidos, 1560, 2750
REE (gasto energético en reposo), 98e-4
Reed-Sternberg, células, 81e-11f, 709f
Reentrada, 273e-4, 273e-4f
AV, antidrómica, 1482
brecha excitable, 273e-3, 273e-4, 273e-4f
rama de haz, 1495
Reestenosis, 296e-1-296e-3, 296e-2f, 1591
Reflejo(s)
abdominales, 2539

acústico, 222
deterioro, 222
axónico sudomotor, prueba cuantitativa, 2640, 2641c
cremasteriano, 2539
cutáneos, 154, 2538
hepatoyugular, 1444
luminoso corneal, 197
miógeno, 332e-2, 1800
nauseoso, 2538
oculocefálicos, 1775, 2604
optocinético, 195
primitivos, 2539
prueba, 2538-2539. *Véanse también reflejos específicos*
vestibuloocular, 149
Reflexología, 14e-1c
Reflujo gastroesofágico, enfermedad (GERD), **1906**
asma y, 1671
complicaciones, 1907-1908, 1907f. *Véase también* Barrett, esófago/metaplasia
diagnóstico, 1894, 1896f, 1901-1902
diferencial, 261, 1907
epidemiología, 261, 1906
esclerosis sistémica, 2161, 2164
esofagitis eosinofílica y, 1908
estudio del paciente, 261-262
fisiopatología, 1906-1907
H. pylori y, 1040
manifestaciones clínicas
bucales, 236
disfagia, 256
dolor torácico, 96c, 98, 99
esofagitis, 1894, 1907f
extraesofágicas, 1907
indigestión/pirosis, 262, 1900, 1907
náusea y vómito, 259
síntomas de alarma, 262, 262c, 1894
tos, 244
mecanismos, 261
tratamiento, 263, 1908
Reflujo vesicoureteral, 1859-1860, 1860f, 1871
Reformas de cobertura universal, 13e-4-13e-5, 13e-5f
Refracción, estado, 195
Refsum, enfermedad, 206, 451e-4c, 2681
Regaliz, 306, 307
Región de control de *locus*, 428
Registros, 25
médicos electrónicos, 3, 30
"Regla animal", 261e-10
Regorafenib
acción y blanco molecular, 102e-5c, 103e-18c
cáncer colorrectal, 103e-19
efectos secundarios, 103e-18c
tumor estromal gastrointestinal, 536
Regulación autocrina, señales, 102e-3, 400e-6
Regulaciones sanitarias internacionales, 8
Regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística. *Véase* Proteína(s), CFTR
Reguladora, deficiencia, 15e-1
Regurgitación
acalasia, 1904
definición, 258
enfermedad esofágica, 1901
GERD, 1907
nasal, 256
Rehabilitación
pulmonar, 47e-4, 1706
trastorno por consumo de alcohol, 2728
trastornos
de médula espinal, 2660-2661, 2660c
por consumo de opiáceos, 468e-3-468e-4
tratamiento de apoplejía isquémica, 2563
vestibular, terapia, 151
Reifenstein, síndrome (síndrome de insensibilidad parcial a andrógenos), 2355
Reite, síndrome. *Véase* Artritis reactiva (síndrome de Reiter)
REL, gen, mutaciones, 101e-2c, 101e-3c
Relación de los equivalentes metabólicos (MET), 1585c, 1587, 1587c
Relaxina, 2378
REM, sueño, 184-185, 185f
trastorno conductual, 192-193, 194v, 214-215, 2618
Remodelación eléctrica, 273e-4
Renal, insuficiencia
aguda. *Véase* Renal, lesión aguda (AKI)
crónica. *Véase* Nefropatía crónica (CKD)
enfermedades tubulointersticiales. *Véase* Tubulointersticiales, enfermedades
glomerular. *Véase* Glomerulares, enfermedades
nefrolitiasis. *Véase* Nefrolitiasis
vascular. *Véase* Renovascular, enfermedad
Renal, lesión aguda (AKI), **1799**
características clínicas, 1805, 1806c
hiperpotasemia, 304
causas y fisiopatología
hipopotasemia, 307
intrínseca, 292, 1800, 1800f, 1802f
isquemia, 292, 1801-1802, 1803f, 1806c
nefropatía por ácido úrico, 431e-4
nefrotoxinas, 292, 1803-1804, 1806c
posrenal, 291-292, 1804-1805, 1804f, 1806c
prerrenal, 291, 1800-1801, 1800f, 1801f, 1806c
septicemia, 1755, 1806c
complicaciones, 1808-1809
acidosis metabólica, 1808, 1810
anemia y hemorragia, 1809, 1810
desnutrición, 1809, 1810
hiperfosfatemia, 1807, 1808-1809, 1810
hiperpotasemia, 1808
hipocalcemia, 1807
trastornos del volumen de líquidos, 1808, 1810
uremia, 1808
consideraciones globales, 1799
después del trasplante hepático, 2072
diagnóstico
anamnesis y exploración física, 1805
biomarcadores, 1808
biopsia de riñón, 62e-10f, 1808
hallazgos en orina, 291c, 1805, 1806c, 1807f
imágenes, 1808
índices de insuficiencia renal, 1807-1808
resultados de las pruebas de sangre de laboratorio, 291c, 1805, 1806c, 1807
epidemiología, 1799
estudio del paciente, 292
incidencia, 1799
leptospirosis, 1144
paciente con enfermedad grave, 1735
paludismo, 1374, 1374c, 1381
preacondicionamiento, 333e-3-333e-4, 333e-4c
prevención, 1809
pronóstico, 1811
respuesta adaptativa, 333e-5
anómala, 333e-4
tratamiento
cirrosis y síndrome hepatorrenal, 1809-1810
hiperazoemia prerrenal, 1809
indicaciones y modalidades de diálisis, 1810-1811
intrínseca, 1810
medidas de sostén, 1809c, 1810
posrenal, 1810
principios, 1809, 1809c
Renal, trasplante
anemia, 636
desigualdades raciales y étnicas, 16e-1, 16e-2f
nefritis lúpica, 2134
rechazo, 372e-30, 1827, 1828f
resultados, 1825-1826, 1826c
selección
donador, 1826-1827, 1826c
receptor, 1821, 1826
sensibilización previa, 1827
supervivencia de los injertos, 1826, 1826c
tasas de mortalidad, 1826, 1826c
tipificación
hística e inmunogenética, 1826-1827, 1828f
HLA, 1826-1827
tratamiento de riñones trasplantados
atención temprana, 1829, 1830f
complicaciones, 1831
episodio de rechazo, 1829
infecciones, 924-926, 924c, 1829-1831, 1830c
inmunodepresor de mantenimiento, 1828-1829, 1829c, 2764c, 2766c
lesiones crónicas, 1831
maligno, 1831
tratamiento de inducción, 1828
Renal poliquística, enfermedad
autosómica dominante, **1850**
consideraciones genéticas, 436c, 1621c, 1850-1851, 1850c
diagnóstico, 1622, 1852-1853
intervenciones tempranas, 450c
manifestaciones clínicas, 1621c, 1851-1852, 1852f
patogenia, 1850-1851, 1851f
prueba genética, 450c
tratamiento, 1853
autosómica recesiva, 1850c, **1853**
Renales, defectos tubulares, 289c
Renina
actividad plasmática, 306
choque, 1745
pNET secretor, 559c, 571
producción ectópica, 609c
relación renina-vena renal, 1618
síntesis y secreción, 1614
Renina-angiotensina-aldosterona (RAA), sistema
edema, 250, 252
patogenia de insuficiencia cardiaca, 1502, 1502f
regulación
potasio, 304-305, 310
presión arterial, 1613-1614, 1614f
sodio, 332e-10-11
tasa de filtración glomerular, 332e-2-332e-3, 332e-2f
síntesis de mineralocorticoides, 2311, 2311f
valoración, 2311
Renovascular, enfermedad, **1627**
ateroembólica, 1629, 1806c
diagnóstico, 1628, 1628c, 1628f
estenosis de arteria renal. *Véase* Arteria renal, estenosis
hipertensión, 1614, 1617-1618, 1622, 1630
microangiopática trombótica. *Véase* Microangiopatía trombótica renal
nefroesclerosis hipertensiva, 62e-9f, 1617, 1630, 1835c, 1847-1848
tromboembólica, 1629-1630, 1630f, 1866
Reovirus
estructura, 214e-2c, 214e-3f, 1295
expresión y replicación génicas, 214e-4
infecciones, 1311c-1312c, 1319
reservorios y vectores, 1305
Repaglinida, 2413, 2414c
Repeticiones
cortas en tándem, 441
en tándem, número variable (VNTR), 441
terminales largas (LTR), 225e-1, 1218-1219, 1219f
Repolarización precoz, síndrome, 1498
Reportes de caso, 25
Representante legal para atención de salud, 59
Representantes para decisiones de atención de salud, 17e-1-17e-2
Representatividad heurística, 19
Reproducción asistida, tecnología, 2360, 2389
Reproductivo, aparato, trastornos. *Véanse* Aparato reproductor femenino, trastornos; Aparato reproductor masculino, trastornos
Reprogramación nuclear, 454
Reptilasa, tiempo, 407
Reptiles, mordeduras. *Véase* Serpientes, mordeduras

Resección ileal, 645
Resección intestinal, 268, 1943
Reserpina, 1624c
Reserva
  de flujo fraccional (FFR), 296e-4, 1465
  ovárica, 2388
Resfriado común, 225-226
  adenovirus, 1208
  características clínicas, 1202c
  coronavirus, 1204
  HMPV, 1206
  HRSV, 1205
  rinovirus, 1203
  tratamiento, 1203
  virus de parainfluenza, 1207
Residentes, médicos, horas laborando, 7
Resiliencia, 86e-1c, 86e-3, 86e-7
Resina de unión con potasio, para hiperpotasemia, 64e-3, 1815
Resinas de intercambio catiónico, hiperpotasemia, 312
Resincronización cardiaca, tratamiento, 273e-7, 1514
Resistencia a múltiples fármacos (MDR), fenotipo, 102e-10
Resistencia vascular, 1463
  pulmonar, 1746, 1748c
  sistémica, 1729
    choque, 1744, 1748c
    efecto en soplos, 51e-7
    embarazo, 45
    septicemia/choque séptico, 1755
Resonancia magnética (MRI)
  artritis reumatoide, 2144, 2144f
  CAH, 2328f
  cáncer de mama, 480, 481c
  compresión de la médula espinal, 1791
  contraindicaciones, 440e-8c
  ecoplanar, 440e-8
  encefalitis viral, 440e-6f, 895, 895c, 895f
  enfermedad
    cardiaca. *Véase* Resonancia magnética cardiaca (CMR)
    de Crohn, 1954, 1955f
    de Ménière, 219
    de Wernicke, 1783f
  enfermedad neurológica. *Véase también* Neuroimágenes, MRI
    absceso
      cerebral, 440e-5f, 901, 902f
      epidural espinal, 2655
    abscesos epidurales craneales, 905
    apoplejía, 2580, 2582f
    aspergilosis
      sinonasal, 441e-10f-441e-11f
      sistema nervioso central, 441e-9f-441e-10f
    astrocitoma intramedular, 2654f
    atrofia múltiple, 441e-22, 2641, 2641f
    CADASIL, 441e-18f
    candidosis, 441e-8f
    cavernomas, 441e-38f
    convulsiones, 2550
    demencia, 174, 174f
      frontotemporal, 2603f
    encefalitis límbica, 441e-1f
    encefalomielitis aguda diseminada, 441e-25f
    encefalopatía
      de Hashimoto, 441e-29f
      hepática, 441e-42f
      hipóxica-isquémica, 1781f
    enfermedad
      de Huntington, 441e-23f, 2622f
      de Krabbe, 441e-41f
      de Leigh, 441e-40f
      moyamoya, 441e-41f
    epilepsia del lóbulo temporal mesial, 2546f
    esclerosis
      lateral amiotrófica, 2632f
      múltiple, 441e-27f-441e-28f, 441e-35f, 2664-2665, 2666f
      tuberosa, 441e-36f
    hematoma subdural, 441e-34f
    hemorragia intracerebral, 2584
    histiocitosis, 441e-16f
    histoplasmosis de la protuberancia, 441e-6f
    infarto de la médula espinal, 441e-25f
    leucoencefalopatía multifocal progresiva, 899
    linfoma primario del sistema nervioso central, 601, 602f
    malformación
      arteriovenosa, 2658f
      cavernosa, 440e-7f
    melanosis neurocutánea, 441e-37f
    MELAS, 441e-40f
    meningioma, 603f
      dorsal, 2654f
    meningitis, 888
      por coccidioidomicosis, 441e-7f
    metástasis
      cerebrales, 604f
      epidural, 606f, 2653f
      leptomeníngea, 606f
    mielinólisis protuberancial central, 1782, 1782f
    mielitis transversal aguda, 441e-25f
    migraña hemipléjica, 441e-42f
    neurofibromatosis tipo 2, 441e-36f
    neurosífilis, 441e-3-441e-5f
    parálisis de Bell, 441e-24f, 2648f
    plexopatía braquial, 441e-30f-441e-31f
    síndrome
      de Guillain-Barré, 441e-42f
      de Sturge-Weber, 441e-38f
    síndrome y enfermedad de Von Hippel-Lindau, 441e-37f
    siringomielia, 2658f
    suprarrenoleucodistrofia, 441e-40f
    trombosis del seno sagital superior, 441e-20f-441e-22f
    tuberculosis del sistema nervioso central, 441e-2f
    tumoración retrofaríngea de tejidos blandos, 441e-32f
    tumores del cerebro, 441e-39f, 598, 600f, 601f
  espondilitis anquilosante, 2171-2172, 2172f
  FLAIR. *Véase* MRI, recuperación de inversión atenuada por líquido (FLAIR)
  hepatopatía, 1993
  NET, 572
  osteomielitis, 840
  perfusión, 440e-8
  polidipsia, 2278
  sarcoidosis, 2209
  schwannoma vestibular, 603
  síndrome de Cushing, 2317, 2317f
  trastornos de columna, 114f, 116f
  tumor suprarrenal, 2323f
  tumoración selar, 2262
  tumorales hipofisarias, 2262, 2262f, 2278
  valoración
    enfermedad respiratoria, 1666, 1667f
    enfermedades musculoesqueléticas, 2224c, 2225, 2225f
    pérdida auditiva, 223
Resonancia magnética cardiaca (CMR)
  amiloidosis cardiaca, 270e-21, 270e-21f, 271e-6f
  bloqueo cardiaco completo, 271e-7f
  cáncer pulmonar metastásico, 271e-9f, 271e-9v
  cardiopatías congénitas, 270e-25, 270e-26f
  corazón pulmonar, 1506
  después del infarto del miocardio, 270e-19-270e-20, 270e-20f
  disfunción del ventrículo derecho, 270e-7, 270e-26v
  insuficiencia mitral, 270e-19
  miocardiopatía hipertrófica, 270e-21, 270e-21f, 271e-7f, 271e-7v
  miocarditis, 1559f
  mixoma auricular, 289e-2f
  pacientes con marcapasos/desfibriladores, 270e-9
  pericarditis, 270e-23, 270e-23f, 270e-27v, 271e-8f, 1576f
  principios, 270e-4, 270e-6
  prueba de esfuerzo, 51e-8, 271e-3f, 271e-3v, 1585
  reflujo aórtico, 270e-18, 270e-18f, 270e-27v, 1536
  secuencia de pulsos, 270e-6, 270e-6c
  sobrecarga de hierro, 270e-21, 270e-27v
  taquicardia ventricular, 1492, 1493f
  tumoraciones cardiacas, 270e-23-270e-24, 270e-23f, 270e-24f
  valoración
    de CAD, 270e-12-270e-13, 270e-13f, 270e-26v
    disfunción ventricular izquierda, 270e-6, 270e-6v
    dolor torácico, 102, 270e-15, 270e-15f, 270e-26v
    infarto del miocardio, 271e-4f, 271e-4v, 1601-1602
  valvulopatía cardiaca, 270e-6
Respiración
  boca a boca, 1769
  choque, 1730c, 1746
  espontánea, 1743-1744, 1744f
  frecuencia respiratoria, 47e-3
  hipotermia, 478e-2c
  profunda, ejercicios preoperatorios, 55
Respiratoria, insuficiencia
    ARDS. *Véase* Insuficiencia respiratoria aguda, síndrome (ARDS)
    choque, 1731
    fisiopatología, 1731-1732
    hipercárbico, 1740
    hiponatremia, 300
    hipoxia, 247
    paciente
      críticamente enfermo, 1731-1732
      hipoxémico, 1740
    perioperatoria, 1732
Respiratorias
  enfermedades crónicas, cuestionario, 47e-2
  vías bajas, enfermedad. *Véase* EPOC (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica)
Respiratorio, síndrome agudo grave (SARS)
    agente de bioterrorismo, 261e-9
    diagnóstico, 772, 1204
    epidemiología, 916, 1204
    manifestaciones clínicas, 1204
    patogenia, 1204
    prácticas para control de infección, 1205
    secuencia genómica, 772
    vigilancia, 1205
Respiratorios, trastornos. *Véanse también* Neumopatía; Vías respiratorias, infecciones
    agentes inhalados relacionados con, 1662
    antecedentes, 1661-1662
    categorías, 1661, 1661c
    diagnóstico, **1663**
      análisis de esputo. *Véase* Esputo, análisis
      angiografía pulmonar, 1667-1668
      aspiración percutánea con aguja, 1667
      aspiración transbronquial con aguja, 1669
      broncoscopia, 1663, 1667, 1668
        fibroóptica flexible, 1667
        virtual, 1666, 1666f
      cirugía torácica asistida con video, 1668-1669
      CT, 1663, 1664-1666, 1664f, 1665f
      ecografía, 1663-1664
      mediastinoscopia, 1668
      mediastinotomía, 1668
      medición de función ventilatoria, 306e-6
      medición de intercambio gaseoso, 306e-6
      MRI/MRA, 1666, 1667f
      PET, 1667
      pruebas de función pulmonar, 1662-1663
      radiografía de tórax, 1663, 1664f
      técnicas de medicina nuclear, 1664
      técnicas emergentes, 1668
      toracocentesis, 1667
      toracoscopia, 1668
      toracotomía, 1669
      ultrasonido endobronquial, 1668
    disnea, 47e-1c, 47e-2, 1661
    dolor torácico, 1661
    estudio del paciente, **1661**
    exploración física, 1662
    factores de riesgo, 1662

fisiopatología, **306e-1**
hemoptisis, 1661
hipocratismo, 1662
manifestaciones clínicas, 1661-1662
morbilidad, 6e-1c
mujeres, 6e-2f
obesidad, 415e-6
patrones
obstructivos, 306e-5-306e-6
restrictivos, 306e-5-306e-6, 306e-5f
tabaquismo, 1662, 2729, 2730c
tos, 1661
valores de función pulmonar, 306e-5-306e-6, 306e-5f
Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST), 103e-5, 472, 552
Respuesta
a fármacos, 103e-5
plantar extensoria, 2539
REST, 444e-4
Restan, virus, 1309c
Restitución, 1912
Restricción calórica, efectos de la edad, 85, 94e-4-94e-6
Restricciones físicas, en delirio, 65, 166, 170
Resveratrol, 85, 94e-6-94e-7, 94e-6f
RET, mutaciones del gen
acción, 2329
cáncer
pulmonar, 508, 509f, 521
tiroideo, 2304, 2305c, 2341
cánceres relacionados con, 101e-3c
feocromocitoma/paraganglioma, 2334f, 2335, 2342
MEN 2, 101e-6c, 2251-2252, 2307, 2332, 2336c, 2342, 2472
objetivo farmacológico, 101e-8
prueba genética, 2342
pruebas de detección, 2341c, 2342
tiroidectomía profiláctica, 2341, 2341c
Reteplasa
acción, 759
contraindicaciones, 1605
estructura de dominio, 759, 759f
indicaciones, 759
infarto miocárdico, 1605
isquemia de extremidades aguda, 1646
Reticulado, cuerpo, 1166, 1166f
Reticular activador, sistema (RAS), 1771
Reticulina, tinción, 81e-5f
Retículo, sarcoma de célula en (sarcoma de células dendríticas intercaladas), 135e-9
Retículo sarcoplásmico, 265e-6, 265e-8f, 1503
Reticulocito(s), 396f
índice de producción, 396-397, 396c, 396f, 397c
recuento, 81e-2f
anemia, 394, 396-397
hemolítica, 649c, 650
corrección, 396f, 397
valores de referencia, 2756c
Reticuloendotelial, sistema, 626
Reticuloespinal, vía, 155f
Reticulohistiocitosis multicéntrica, 365
Reticulosis polimórfica. *Véase* Linfoma, extraganglionar de linfocitos T/NK tipo nasal
Retina, 195
atrofia girada, 434e-3c
cambios relacionados con la edad, 40e-2
daño inducido por radiación, 103e-4
depósitos cristalinos, 40e-4
desprendimiento, 40e-5, 197, 204, 204f
émbolos, 40e-4, 41e-1v
exploración, **40e-1**, 40e-2, 40e-2c
exudados duros, 40e-3
hemorragias, **40e-2-40e-3**
endocarditis infecciosa, 200, 201f
enfermedad por grandes altitudes, 476e-1
enfermedades relacionadas con, 40e-3c
paludismo, 1373, 1373f
profunda, 40e-3f
superficial, 40e-2f
hipertensión, 1622
lesiones, 197
manchas algodonosas, 40e-3, 40e-3f
manguito alrededor de vasos de la, 40e-4-40e-5, 40e-4f
microaneurismas, 40e-3
neovascularización, 40e-3-40e-4, 40e-4f
Retinaldehído, 96e-5
Retinitis
CMV
infección por VIH, 1267
manifestaciones clínicas, 1192, 1192f
tratamiento, 215e-7-215e-8, 1193-1194
pigmentosa, 206, 206f, 431c, 1855
T. gondii, 1402, 1403c
Retinoblastoma (RB)
esporádico, 440
hereditario (familiar), 101e-2c, 101e-5f, 101e-6, 101e-6c, 440
proteína, 102e-1
supresora tumoral, 494
sarcomas, 119e-1
Retinoico, ácido, 96e-5, 96e-6. *Véase también* Ácido, holo-trans retinoico (ATRA)
acné vulgar, 352
carcinoma espinocelular, 502
embarazo, 96e-7
leucemia promielocítica, 96e-6, 400e-4
receptores, 96e-6, 444e-5, 477
Retinoide, ácido, receptores X (RXR), 2287, 2287f
Retinoides, 96e-5, 216, 348
Retinol, 477
proteína de unión, 462
Retinopatía
CMV, 1192, 1192f
diabética
avanzada, 206
características clínicas, 40e-2f, 40e-4f, 2424, 2424f
control glucémico, 2423, 2423f
tratamiento, 206, 2424
enfermedades relacionadas con, 40e-2-40e-3, 40e-3c
hipertensiva, 201, 201f, 1622
relacionada con cáncer (paraneoplásico), 614c, 619
similar a la del síndrome de Purtscher, 40e-4
Retroalimentación, control, 400e-5-400e-6, 400e-5f
Retrobulbar, tumor, de nervio óptico, 206
Retrocolis, 2620
Retrofaríngea, masa de tejido blando, 441e-32f
Retrofaríngeo, espacio, infecciones, 235
Retromer, complejo, 444e-10
Retroperitoneal, hemorragia, 733
Retrovirus, **225e-1**
ciclo de vida, 225e-1, 225e-2f
clasificación, 225e-1, 225e-1c
desarrollo de cáncer, 101e-2, 101e-7
estructura, 214e-2c, 214e-3f, 225e-1, 225e-3f
expresión y replicación génicas, 214e-5, 225e-1-225e-2, 225e-2f, 225e-3f
HLTV-1. *Véase* Linfotrópico, virus de linfocitos T humanos 1 (HTLV-1)
miopatías
inflamatorias, 2197
relacionadas con, 2657
tratamiento de inserción génica, 91e-1c, 214e-9, 225e-2
VIH. *Véase* VIH
Rett, síndrome, 431, 444e-1, 444e-4
Reumática, enfermedad cardiaca. *Véase* Fiebre reumática, manifestaciones clínicas
Reumatológicas, enfermedades. *Véase* Musculoesqueléticos, trastornos
Rev, gen, 225e-3f, 1219f
Rev, proteína, 225e-2
Revascularización
coronaria. *Véanse* Derivación arterial coronaria con injerto (CABG); Percutáneas coronarias, intervenciones (PCI)
de lesión de referencia, 296e-3
Reversión sexual, 431c, 435, 437
Revisiones sistemáticas, 26
Rex, proteínas, 214e-5, 214e-7, 225e-2
Reye, síndrome, 126, 1184, 1185, 1212-1213
Rh, grupo sanguíneo, sistema, 138e-1, 138e-1c
Rh0(D), inmunoglobulina, para púrpura trombocitopénica inmunitaria, 728
Rhabdovirus
estructura, 214e-2c, 214e-3f, 1305
expresión y replicación génicas, 214e-4
infecciones
distribución geográfica, 1311-1312c
infección por virus
Chandipura, 1316
de estomatitis vesicular, 1299, 1304
rabia. *Véase* Rabia
síndromes clínicos, 1312c
lyssavirus, 1299, 1304
RHAG, gen, mutaciones, 653, 653c
RHC (color rojo de cabello), fenotipo, 494
Rhizobium radiobacter, 183e-2c, 183e-3
Rhizopus, 1350, 1351f. *Véase también* Mucormicosis
Rho cinasa, 324, 325f
Rhodococcus, infecciones, 924, 981, 1254
Ri, proteína, 372e-25c
Rianodina, receptor, 40-41
Ribavirina
acción, 215e-6
adenovirus, 1208
efectos secundarios, 215e-6, 381, 897, 2042-2043
encefalitis viral, 897
fiebres virales hemorrágicas, 215e-6, 261e-5c, 261e-8, 783, 1320
gripe, 1214
infección
crónica por HCV, 215e-4c, 215e-6, 215e-10, 927, 2041-2042
por HRSV, 215e-2c, 215e-6
por virus de la parainfluenza, 1208
interacciones farmacológicas, 2030
variaciones genéticas en respuesta a, 39c
Riboflavina (vitamina B_2), **96e-3**
complementos, efectos secundarios, 216
consumo recomendado, 95e-2c
deficiencia, 96e-1c, 96e-4, 463c
estructura, 96e-2f
funciones, 96e-2f, 96e-3-96e-4
intervalo de referencia, 2766c
necesidad parenteral, 98e-5c
Rickettsia africae, 1157
Rickettsia akari. *Véase* Rickettsiosis exantemática
Rickettsia australis, 128c, 1157
Rickettsia conorii, 782. *Véase también* Fiebre, exantemática, mediterránea
Rickettsia felis, 1158
Rickettsia honei, 1157
Rickettsia japonica, 1157
Rickettsia prowazekii, 782, 1154. *Véase también* Tifus epidémico (transmitido por piojos)
Rickettsia rickettsii, 782. *Véase también* Fiebre manchada de las Montañas Rocosas (RMSF)
Rickettsia sibirica, 128c
Rickettsia typhi. *Véase* Tifus endémico (murino)
Rickettsiales, enfermedades, **1154**
anaplasmosis granulocítica humana, 1152, 1159f, 1160-1161
consideraciones globales, 782
diagnóstico, 150e-8
ehrlichiosis, 1159-1160, 1159f
epidemiología, 1154, 1155c
etiología, 1154, 1155c
fiebre manchada
de las Montañas Rocosas. *Véase* Fiebre manchada de las Montañas Rocosas (RMSF)
transmitida por pulgas, 1158
fiebre Q. *Véase* Fiebre Q
fiebres manchadas transmitidas por garrapatas, 1157
manifestaciones clínicas, 127, 128c, 1154, 1155c, 2193
mediterránea, fiebre manchada (botonosa), 128c, 782, 1157
rickettsiosis exantemática. *Véase* Rickettsiosis exantemática

Rickettsiales (*Cont.*)
tifo
de los matorrales. *Véase* Tifo de los matorrales
endémico. *Véase* Tifus endémico (murino)
epidémico. *Véase* Tifus epidémico (transmitido por piojos)
viajeros, 802c
Rickettsiosis exantemática
contra varicela, 135, 1185
diagnóstico, 1158
epidemiología, 132c, 1155c, 1157
etiología, 132c
exantema
evolución, 132c, 829, 1157-1158, 1157f, 1158f
pápulas y placas, 25e-9f, 132c, 134-135, 362
manifestaciones clínicas, 132c, 1155c, 1157-1158
transmisión, 1155c
tratamiento, 1158
Riedel, tiroiditis, 2299
Riesgo
cardiaco, valoración, 51-53, 52c, 52f, 53c, 53f
moral, 15e-2-15e-3
reducción absoluta, 26
relativo, 373e-7
Rifabutina
acción, 205e-5, 931c, 932, 936
efectos secundarios, 205e-5
farmacología, 205e-5
infecciones micobacterianas no tuberculosas, 205e-8
interacciones farmacológicas, 246e-3c
profilaxia
infección por MAC en infección por VIH, 1251c
TB en infección por VIH, 1251c
resistencia, 931c, 934
TB, 205e-5
Rifamicinas, 931c, 933, 943
Rifampicina
acción, 205e-3-205e-4, 931c, 932f, 933
artritis reactiva, 2175
carbunco, 261e-3, 261e-5c
dosis, 205e-4
efectos secundarios, 205e-4
gastrointestinal, 944
hepatotoxicidad, 938c, 944
hiperbilirrubinemia, 282
nefritis alérgica intersticial, 1857
trombocitopenia, 727c
endocarditis infectiva, 822c, 823, 963
enfermedad por arañazo de gato, 1081c
farmacología, 205e-4
fiebre Q, 1162
indicaciones, 941c, 943-944
infecciones
de articulación prostésica, 963
micobacterianas no tuberculosas, 205e-8, 1131-1132, 1696
infecciones por
Brucella, 194e-4
Legionella, 1020, 1020c
interacciones farmacológicas, 42c, 205e-4, 939c, 1126
atovacuona, 246e-2c
dapsona, 246e-4c
quinidina, 246e-6c
tratamiento antirretroviral, 205e-1
lepra, 1126-1127, 1127c
meningitis, 889, 952
tuberculosa, 898
metabolismo, 935
osteomielitis, 840c, 841c, 843
portador asintomático de GAS, 966
profiláctica
H. influenzae, 235
meningitis, 889, 945c
TB en infección por VIH, 1251c
resistencia
detección, 778
mecanismos, 931c, 934
micobacterias, 205e-4, 774, 1118
prevalencia, 941c
TB
infección activa, 205e-2c, 205e-3-205e-4, 1115-1117, 1115c
infección latente, 205e-1c, 205e-2c, 205e-3, 1121
variaciones genéticas en respuesta, 39, 39c
verruga peruana, 1081c
Rifapentina
acción, 931c, 933
efectos secundarios, 205e-5
farmacología, 205e-5
lepra, 1126
resistencia, 205e-5, 931c
TB
latente, 205e-1c, 205e-5, 1121
pulmonar, 205e-5
Rifaximina
diarrea del viajero, 268, 797, 857, 857c
encefalopatía hepática, 2066
infecciones por *C. difficile*, 861
síndrome de intestino irritable, 1969, 1970c
Rigidez, 154
muscular, 462e-3
rueda dentada, 2538
Riley-Day, síndrome, 2643
Rilonacept, 2214, 2234
Rilpivirina, 1275c, 1278
Riluzol, 2635
Rimantadina
acción, 214e-9, 215e-5-215e-6
efectos secundarios, 215e-7
farmacología, 215e-6-215e-7
profilaxia de gripe, 215e-2c, 215e-6, 1213c, 1214, 1252c
resistencia, 215e-1, 215e-5
tratamiento de gripe, 215e-2c, 1213-1214, 1213c
Ringer, lactato, 1749
Rinitis
alérgica, **2121**, 2123f
atrófica crónica, 1032
no alérgica perenne, 2122
vasomotora, 2122
Rinne, prueba, 221, 2538
Rinoescleroma, 1032
Rinofima, 352
Rinorrea, LCR, 457e-2
Rinosinusitis. *Véase* Sinusitis
Rinovirus, 1202-1203
infecciones, 145e-4, 225-226, 923, 1202c, **1203**
vacuna, 1203
Riñón. *Véase también* Nefrona(s)
absorción y excreción
agua, 64e-2f, 295-296, 296f, 332e-3f-332e-6f, 332e-9-332e-10, 332e-10f
calcio, 2457
fosfato, 2458
potasio, 64e-2f, 304-305, 332e-5f, 332e-9
sodio, 64e-2f, 296-297, 296f, 297f, 332e-3f-332e-6f, 332e-10-332e-11, 332e-10f
anomalías congénitas, 333e-1, 1855
biopsia. *Véase* Biopsia renal
desarrollo embrionario, 332e-1-332e-2, 332e-1f, 333e-1
eliminación de fármacos, 935
enfermedad/insuficiencia
aguda. *Véase* Renal, lesión aguda (AKI)
crónica. *Véase* Nefropatía crónica (CKD)
enfermedades tubulointersticiales. *Véase* Tubulointersticiales, enfermedades
glomerular. *Vease* Glomerulares, enfermedades
nefrolitiasis. *Véase* Nefrolitiasis
vascular. *Véase* Renovascular, enfermedad
esponjoso medular, 1850c, 1855, 1866
hipoplásico, 333e-1
hipotermia, 478e-2c
médula quística, 1850c, 1854
metabolismo
ácido úrico, 431e-1, 431e-2
vitamina D, 2464, 2464f
mieloma, 62e-7f, 1859, 1859f
preacondicionamiento isquémico, 333e-3-333e-4, 333e-4c
producción eritropoyetina, 392, 392f
tumores que secretan renina, 1614
vasculatura, 332e-2, 332e-2f, 1627
Riñón, cáncer. *Véase también* Carcinoma de células renales (RCC)
consideraciones genéticas, 101e-2c
incidencia, 467c, 471c, 577, 578
infecciones, 484c
muertes, 467c, 471c, 578
papilar hereditario, 101e-5, 101e-6c
síndromes paraneoplásicos, 609c, 612c
Río
Mamoré, virus, 1308c
Ross, virus, infección (poliartritis epidémica), 837, 1306c, 1313
Salmón, virus, 1306c
Riociguat, 1660, 1660c
Risedronato
efectos secundarios, 2499
enfermedad de Paget ósea, 426e-3, 426e-3c
tratamiento/prevención de osteoporosis, 2383, 2499, 2500f, 2504
Risperidona
delirio, 64, 64c
efectos secundarios, 2722c
esquizofrenia, 2721, 2722c
psicosis en enfermedad de Huntington, 2622
sobredosis/intoxicación con, 473e-9c
trastorno bipolar, 2718
Ritmo
acelerado de unión, 1480-1481, 1609
circadiano, 186-187, 194, 2310, 2310f
del sueño, trastornos, 193-194
idioventricular, 1489, 1490f, 1494. *Véase también* Contracciones ventriculares prematuras (PVC)
acelerado, 278e-12f, 1609
sinusal, 1476
Ritodrina, 305
Ritonavir
acción, 1278
efectos secundarios, 1275c, 1278, 2030
estructura molecular, 1276f
infección por VIH, 1275c, 1278
interacciones farmacológicas, 34c, 42c, 246e-3c, 798, 1278
metabolismo, 34c, 42
resistencia, 1280f
Rituximab
acción, 2147
y blanco molecular, 102e-5c, 103e-21, 103e-21c
anemia hemolítica autoinmunitaria, 658
artritis reumatoide, 2146c, 2147
CLL, 102e-5c, 102e-6, 103e-21, 703
degeneración cerebelosa, 618
durante embarazo, 124e-4
efectos secundarios, 2130c
comunes, 2146c, 2147
cutáneos, 377
graves, 2146c, 2182c, 2187
infecciones, 485, 488, 490, 2149
leucoencefalopatía progresiva multifocal, 372e-31, 2147
pénfigo paraneoplásico, 372
reacción de hipersensibilidad, 1798
síndrome
de liberación de citocina, 1796
de lisis tumoral, 1795
encefalitis paraneoplásica, 617
enfermedad
por aglutininas frías, 658
relacionada con IgG4, 391e-3
enfermedades autoinmunitarias e inflamatorias, 372e-30
esclerosis
múltiple, 2671-2672
sistémica, 2164
glomerulonefritis membranosa, 1844
granulomatosis con poliangiítis, 2185
inhibidores de factores de coagulación, 735
leucemia, 102e-5c
linfoma
de células del manto, 704
difuso de linfocitos B grandes, 705-706

folicular, 705
gástrico, 536
no Hodgkin, 372e-30
primario de sistema nervioso central, 602
macroglobulinemia de Waldenström, 718
miastenia grave, 2705
miopatías inflamatorias, 2201
neuromielitis óptica, 2673
pénfigo vulgar, 371
penfigoide de mucosas, 374
púrpura trombocitopénica
inmunitaria, 728
trombótica, 730
rechazo de trasplante renal, 372e-30, 1829
síndrome
de Sjögren, 64e-7
hemolítico-urémico, 1797
SLE, 2130c, 2133
vasculitis crioglobulinémica relacionada con hepatitis C, 2191
vigilancia durante tratamiento con, 2146c
Rivaroxabán
dosis, 757
DVT/PE, 1635
efectos secundarios, 757, 1488
embarazo, 757
farmacología, 756c
indicaciones, 756-757
prevención de apoplejía en fibrilación/flúter auriculares, 1485c, 1488, 2570
profilaxia de VTE, 1637c
síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, 2136
tratamiento
antes de procedimientos endoscópicos, 1889c
antes de punción lumbar, 443e-1
vigilancia de tratamiento con, 757
Rivastigmina, 176, 2601, 2617
Rizatriptán, 2591, 2592c, 2593c
Rizotomía térmica con radiofrecuencia, 2646
RLR (receptores similares a gen 1 inducible por ácido retinoico), 372e-2, 372e-4, 372e-4c
Rmp, proteína, 1004
RMRP, gen, 375e-2
RMSF. *Véase* Fiebre manchada de las Montañas Rocosas (RMSF)
RNA polimerasa (RNP), 372e-24c, 2157c
RNA, virus, 214e-2c, 214e-3f, 214e-4. *Véanse también virus específicos*
Roble venenoso, 345
ROC (curva de eficacia diagnóstica), 21, 22f
Rocío, virus, 1307c
Rodilla(s), 2220-2221
artropatía por CPPD, 2235
bursitis, 2248
dolor, 2221-2222, 2230
gota, 436e-2f
osteoartritis, 2226, 2228-2229, 2228f, 2230, 2230f
remplazo
osteoartritis, 2233
desigualdades raciales y étnicas, 16e-2, 16e-3f
saltarín, 2248
síndrome de banda iliotibial, 2248-2249
valga, 2221, 2228, 2228f
Roedor
mordedura, 167e-1-167e-2, 167e-3c
virus transmitido por, **1304**. *Véanse también virus específicos*
diagnóstico, 1310
distribución geográfica, 1311c-1312c
epidemiología, 1304
síndromes de enfermedades, 1306c-1310c, 1310, 1313. *Véanse también enfermedades específicas*
artritis y exantema, 1312c, 1313-1314
encefalitis, 1312c, 1314-1317
enfermedad pulmonar, 1312c
fiebre y mialgia, 1312c, 1317-1319
fiebres hemorrágicas. *Véase* Fiebres hemorrágicas virales
transmisión, 1305
Roedores, en plaga, 261e-4
Rofecoxib, 43, 2232
Roflumilast, 1706
Roger, enfermedad, 51e-5
Rolfing/integración estructural, 14e-1c
Roll Back Malaria, campaña, 14
Romaña, signo, 1395
Romberg
maniobra, 2539
signo, 158, 164
Rombo, síndrome, 500
Romidepsina, 102e-5c, 103e-18c, 103e-20
Romiplostim, 729
Ronchas, 127, 339c
Roncus, 1662
Ronquido
cáncer laríngeo, 503
cáncer pulmonar, 510
con disfagia, 256
GERD, 262
laringitis, 234
Ropinirol
efectos secundarios, 2615
PD, 2615, 2616c
síndrome de piernas inquietas, 188c, 192, 2625
ROS. *Véase* Oxígeno reactivo, especies (ROS)
ROS1, gen, mutaciones, 508, 508f
Rosácea. *Véase* Acné, rosáceo
Rosai-Dorfman, enfermedad (histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva), 710
Rosenbaum, tarjeta, 195, 196f
Roséola (exantema súbito), 25e-2f, 127, 128c, 1194
Rosiglitazona
acción, 96e-6, 2415
contraindicaciones, 2414c
diabetes mellitus tipo 2, 2414c, 2415
efectos secundarios, 2414c, 2415
NALFD, 2057
Ross, procedimiento, 1532
Rosuvastatina, 2448c
Rotavirus, 1286c, 1286f, 1287
infecciones
consideraciones globales, 1287, 1288f
diagnóstico, 267, 1286c, 1289
epidemiología, 855, 1287-1288, 1288f
inmunidad a, 1288-1289
manifestaciones clínicas, 258, 266c, 855c, 1288
patogenia, 1288
prevención, 1289
receptor de trasplante, 923
tratamiento, 1289
vacuna, 1289
Roth, manchas, 40e-4, 200, 201f
Rotigotina, 2615, 2616c
Rotor, síndrome, 282, 2003c, 2004
Rouleaux, formación, 81e-1, 81e-3f
Rous, sarcoma, virus, 101e-2, 225e-1c
Rousette egipcio, 1324
Rousettus aegyptiacus, 1324
Roux, derivación gástrica en Y, 2398, 2398f, 2434
RPE65, gen, 91e-3
RPR (reagina plasmática rápida), prueba, 1137, 1137f
rRNA, subunidades pequeñas (SSU rRNA), genes, 86e-2
16S rRNA, genes bacterianos, 86e-2-86e-4
18S rRNA, genes eucarióticos, 86e-4
RSDL (loción cutánea reactiva descontaminante), 262e-6
RSPO1, gen, mutaciones, 2356c
RSV, infecciones. *Véase* Sincitial respiratorio, virus humano (HRSV), infecciones
rT3 (T3 inversa), 2283f
RTA. *Véase* Acidosis tubular renal (RTA)
RTH (resistencia a hormona tiroidea), 435, 2286c, 2287
rtPA (activador del plasminógeno tipo hístico recombinante). *Véase* Alteplasa (rtPA)
RT-PCR (transcriptasa inversa, reacción en cadena de la polimerasa), 1247, 1247c
Rubefacción facial, 352
Rubeola. *Véase* Sarampión (rubeola)
congénita, síndrome. *Véase* Rubeola (sarampión alemán), congénita
vacuna, 50, 230e-2-230e-3, 230e-3f. *Véase también* Sarampión-parotiditis-rubeola, vacuna MMR)
virus, 230e-1
Rubeola (sarampión alemán), **230e-1**
congénita, 50, 230e-1, 230e-2, 230e-2c, 785c, 900, 1525
consideraciones globales, 230e-1, 230e-2-230e-3, 230e-3f
diagnóstico, 230e-1-230e-2, 1190c
embarazo, 50, 127, 230e-2
epidemiología, 230e-1
incidencia antes y después de vacunación, Estados Unidos, 785c
manifestaciones clínicas, 128c, 230e-1, 362
bucales, 236
cutáneas, 25e-2f, 127, 128c, 230e-1f, 362, 362c
patogenia, 230e-1
prevención, 230e-2-230e-3
tratamiento, 230e-2
Rubidio-82, 270e-3, 270e-3c
Rubinstein-Taybi, síndrome, 431c
Rubivirus, 230e-1. *Véase también* Rubeola (sarampión alemán)
Rubor, 414f, 1643, 1753
acné rosáceo, 352
diagnóstico diferencial, 566
síndrome carcinoide, 564, 565
tratamiento con ácido nicotínico y, 96e-4
Rubroespinal, vía, 155f
Rufinamida, 2555c
Ruidos cardiacos. *Véase también* Soplos cardiacos
cardiopatía isquémica, 1581-1582
comunicación interauricular, 1446f, 1447, 1521
diastólica, 1447-1448
enfermedad pericárdica, 1450
estenosis
aórtica, 1531
mitral, 1540
pulmonar, 1525
tricuspídea, 1547
hipertensión, 1622
pulmonar, 1655
infarto miocárdico, 1600
insuficiencia
aórtica, 1536
cardiaca, 1504
mitral, 1545
tricuspídea, 1548
mixoma, 51e-6, 289e-1
normal, 1446f, 1447
prolapso de válvula mitral, 1546
segundo, desdoblamiento, 51e-7, 51e-7f, 1446f, 1447
sistólico, 1447
válvulas protésicas, 1450
Ruidos peristálticos, 106
Rumiación, 256, 1901
trastorno/síndrome, 259, 2719
RUNX1, gen, mutaciones, 135e-6, 680, 680c
Runx2, 2455
Russell
cuerpos, gastritis, 1932
serpiente, mordedura, 2734, 2734f, 2738. *Véase también* Serpientes, mordeduras
veneno diluido de serpiente, prueba, 406, 2131
Russell-Silver, síndrome, 83e-7
Ruxolitinib
acción, 102e-5c, 103e-19
efectos secundarios, 674, 676
mielofibrosis primaria, 676
policitemia *vera*, 674
RV (volumen residual), 306e-1f, 306e-2, 306e-2f, 306e-5f
RYR1, gen, 462e-12
RYR3, gen, 1241, 1241c

S

S. aureus resistente a meticilina (MRSA), infecciones
aparición, 918
celulitis, 830
control, 918

S. aureus resistente a meticilina (MRSA) (*Cont.*)
dermatitis atópica, 345
diagnóstico, 150e-8, 774
endocarditis, 822c, 823
extrahospitalario, 805, 807, 808c, 955, 956, 958
factores de riesgo, 805
genómica, 769c, 774, 776, 807
meningitis. *Véase* Meningitis
osteomielitis, 840c
prevalencia, 961
quemaduras, 166e-3
sinusitis, 226
tratamiento, 345, 808c, 832c, 961-963, 962c
vinculada con la atención de la salud, 803c, 918
S-100, proteína, en carcinoma primario desconocido, 120e-2c
SA (sinoauricular), nódulo, 273e-1, 1451, 1451f, 1466-1467, 1466f
enfermedad/disfunción. *Véase* Nódulo sinoauricular (SA), enfermedad/trastornos
Saaremaa, virus, 1307c
Sabañón, 478e-4, 1648f, **1649**
Sabiá, virus, 1306c
Sabio místico (*Salvia divinorum*), 469e-4
Sabor
amargo, sensación, 212
intensificadores, 216
Sacádicos, movimientos, 197
Sacadomanía, 211
Sacaropinuria, 434e-3c
Sacarosa de hierro, 629
Saccharomyces boulardii, 860, 860c
Saco amniótico, tumores, ovario, 594-595
Sacras, lesiones espinales, 2651-2652
Sacro, dolor, 118
Sacroileítis
artritis reactiva, 2174, 2175
espondilitis anquilosante, 2169, 2171, 2172f
IBD, 1958
SACT (tiempo de conducción sinoauricular), 1469
Safena, vena, injerto de derivación, 296e-2, 297e-3, 297e-3f, 297e-3v, 1645
Saguridad, teoría, 12e-1
Sal
pérdida, trastornos, 295, 299, 1612-1613
tratamiento
alcalosis metabólica, 322
SIAD, 302
síncope, 145
Sales biliares
bomba de exportación, 2075
proteína excretora, 2004
Sales de baño (catinonas sintéticas), 469e-3-469e-4
Salicilatos
efectos secundarios, 319, 324, 2130c
fiebre reumática, 2152-2153
interacciones farmacológicas, 42c, 103e-14
SLE, 2130c
sobredosis/intoxicación con, 319, 473e-12c
vigilancia terapéutica, 319
Salicílico, ácido
acné vulgar, 352
miliaria, 479e-1
sarna, 2745
tiña versicolor, 350
verrugas, 351
Salina
hipertónica, 302, 303, 309, 1780c
hipotónica, 304
infusión, prueba, 1749, 2319
isotónica, 298, 302, 2735
normal
hiperpotasemia, 312
hiponatremia, 301
hipovolemia, 298
septicemia/choque séptico, 1757
SIADH, 610
seminormal, para hipovolemia, 298
Saliva
artificial, 216
características, 239
sustitutos, 241
transmisión de VIH, 1223
volumen y contenido electrolítico, 98e-4c
Salival, conducto, obstrucción, 241
Salmeterol, 205e-3, 1705
Salmonella
identificación de laboratorio, 150e-2c
portador crónico, 1052
resistencia a antibióticos, 941c, 1052, 1053, 1054
subespecies/serotipos, 1049
supervivencia intracelular, 145e-7
Salmonella, infecciones, **1049**. *Véase también* Fiebre entérica (tifoidea)
absceso esplénico, 851
aortitis, 1642
bacteriemia, 1054
diagnóstico, 150e-2, 856, 1054
endovascular, 1054
epidemiología, 1053
gastroenteritis
contra apendicitis, 1987
contra IBD, 1956
manifestaciones clínicas, 266, 266c, 856c, 1053
patogenia, 1050
tratamiento, 857, 857c, 1054-1055, 1054c
genitales, 1054
hueso, articulación, y tejidos blandos, 1054
infección por VIH, 1252c, 1256-1257
intraabdominales, 1054
paciente con cáncer, 486c
prevención y control, 1055
pulmonar, 1054
relacionadas con alimento, 266
resistencia a antibióticos, 1053, 1054
SNC, 1054
tratamiento, 940c, 1054-1055, 1054c
viajero que regresa, 802c
vías urinarias, 1054
Salmonella enteritidis, 1053
Salmonella typhi. *Véase también* Fiebre entérica (tifoidea)
agente de bioterrorismo, 261e-9
patogenia, 1049
receptores de hospedador para, 145e-3
resistencia a múltiples fármacos, 1050
Salmonelosis no tifoídica. *Véase Salmonella*, infecciones
Salp15, 1150
Salpingitis
C. trachomatis, 1169, 1170c
diagnóstico, 877
dolor abdominal, 106c, 107, 877
manifestaciones clínicas, 877
Salpingo-ooforectomía, 593, 594, 597
Salsalato, 2232c
Salud, cuidado
calidad. *Véase* Atención de la salud, calidad
costos, 15e-3
como aspecto global, 9
financiamiento, 15e-1-15e-2
paciente terminal, 65
desigualdades. *Véase* Desigualdades en la atención de la salud, raciales/étnicas
representante, 59-60
seguridad. *Véase* Seguridad en atención de salud
Salud, cuidado, infecciones relacionadas, **911**
A. baumannii, 1037
C. difficile, 858, 913. *Véase también Clostridium difficile,* enfermedades relacionadas
diarrea, 855
endocarditis, 819
enterocócica, 973
epidemiología, 913
HRSV, 1205
Klebsiella, 1031
Medicare, cobertura, 912c
micótica, 917
neumonía, 767c, 803, 803c, 809, 914-915, 958
paciente con cáncer, 492
paciente críticamente enfermo, 1734
prevención, 12e-3, 492, 913, 913c, 914c, 916, 1734
relacionadas con catéter venoso central. *Véase* Catéteres, infecciones sanguíneas relacionadas
resistente a antibióticos, 918
S. aureus, 955
sarampión, 1296
sinusitis, 226
sitio quirúrgico. *Véase* Sitio quirúrgico, infecciones
varicela, 913
vías urinarias, 868, 913-914, 914c
vigilancia, 911-912
VIH, 1223
Salud, cuidado, trabajadores
carga global de enfermedad, 13e-3, 13e-4f
drenaje cerebral, 13-14
errores, 12e-1
inmunizaciones, 918
minorías, 16e-6
prácticas de higiene de manos, 913
riesgos de salud, 17e-4
aspectos del servicio de salud de los trabajadores, 918
HBV, exposición/transmisión, 1284
mordeduras humanas, 167e-2
trastorno por cambio de turno laboral, 193-194
tuberculosis, 1284
VIH, exposición/transmisión, 918, 1222-1223, 1283-1284
Salud de la mujer, 6e-1
abuso de sustancias, 6e-5
AD, 6e-1-6e-2, 6e-2f
aterosclerosis, 291e-7-291e-8
cáncer, 6e-2f
mama. *Véase* Cáncer de mama
diabetes mellitus, 6e-3-6e-4
disuria, 60e-1
enfermedades cardiovasculares, 6e-2-6e-3, 6e-3f, 1588
epilepsia, 2559
esperanza de vida, 6e-1
farmacología, 6e-4-6e-5
hipertensión, 6e-4
hirsutismo. *Véase* Hirsutismo
infección por VIH, 6e-4
obesidad, 6e-4
osteoporosis, 6e-4
principales
causas de muerte, 6e-1, 6e-1c, 6e-2f
problemas de salud percibidos, por año, 6e-2f
principios, 4
riesgo de enfermedad, 6e-1
tabaquismo, 6e-5
trastornos
autoinmunitarios, 6e-4
psicológicos, 6e-5
sueño, 6e-5
variaciones en la temperatura corporal, 124
violencia familiar. *Véase* Violencia/abuso intrafamiliar
Salud del varón, **7e-1**
cáncer
mama, 523, 532
prostático. *Véase* Prostático, cáncer
esteroides andrógenos anabólicos, abuso. *Véase* Esteroides andrógenos anabólicos (AAS), abuso
función reproductiva, 7e-1-7e-2. *Véanse también* Disfunción eréctil (ED); Aparato reproductor masculino, trastornos
privación de andrógenos, tratamiento. *Véase* Andrógenos, tratamiento de privación (ADT)
síndrome de dismorfia muscular, 7e-2
síntomas de las vías urinarias bajas, 7e-4, 60e-1. *Véase también* Hipertrofia, prostática benigna (BPH)
testosterona, 7e-1, 7e-1f, 7e-2f. *Véanse también* Testosterona; Testosterona, tratamiento

Salud global, **7**. *Véase también* Países en desarrollo (ingresos bajos a medios)
A. baumannii, infecciones, 1036, 1037
absceso
celebral, 900
hepático, 850
adenocarcinoma gástrico, 534
amebosis, 1363
anaplasmosis granulocitotrópica humana, 1160
anemia
aplásica, 663
ferropénica, 626
artritis
reumatoide, 1304, 2139, 2139f, 2149
viral, 837
aspectos nutricionales, 461
aspergilosis, 1345, 1346c
ataxias, 2631
bioterrorismo, 918
blastomicosis, 1337
borreliosis de Lyme, 1151
botulismo, 987
bronquiectasia, 1695
cabeza y cáncer, 502
cambio climático y. *Véase* Cambio climático
cáncer, 16, 16f, 467-468, 472f, 490
cervicouterino, 595, 1198
esofágico, 532
testicular, 588
Candidatus Neoehrlichia mikurensis, infección, 1160
carcinoma hepatocelular, 544-545, 544c
cardiopatía
isquémica, 1578
reumática, 964f, 1501, 1528-1529, 2149
carga de enfermedad
causas, 10f, 11c
factores de riesgo, 9-10
mortalidad y, 9, 11c, 266e-2f
personal de salud y, 13e-4f
por ingresos, 13e-2f, 93e-5c, 93e-5f
por región, 11c, 93e-5c, 93e-5f
cirrosis, 2059-2060
cólera, 1061-1062, 1062f
consumo de tabaco, 17
criptococosis, 1339, 1341
criptosporidiosis, 1407
cuidado de mordeduras de serpiente, 2738
deficiencia, 655, 655f
selenio, 96e-10
vitamina A, 96e-6
vitamina D, 315
yodo, 2285, 2285f
diabetes mellitus, 15, 266e-4, 2400, 2400f
difteria, 977, 979
donovanosis, 198e-1
drenaje cerebral, 13-14
eficacia de aciclovir, 1183
encefalitis, 896
enfermedad
cardiovascular, 15-16, 266e-2-266e-3, 266e-3f, 266e-3c
de Carrión, 1083
hepática alcohólica, 2052
inducida por humo de la biomasa, 1693-1694, 1694f
inflamatoria intestinal, 1947
meningocócica, 995-996, 997f
neurológica, 2535, 2535c
por almacenamiento de glucógeno, 433e-5
prevenible con vacunas, 785, 786
pulmonar intersticial, 1716
renal, 1799, 1862-1863
crónica, 1821, 1822, 1825
de Whipple, 1091
de Wilson, 2521
del sueño, 1397
enfermedades
por priones, 453e-1-453e-2, 453e-1c
rickettsiales, 782, 1157
enteritis necrosante, 991
eosinofilia pulmonar tropical, 1420
equidad, 10, 13e-4-13e-5, 17
erradicación de enfermedad, 785
esprúe tropical, 1942
esquistosomiasis, 1424, 1425, 1425f
experiencias de campo, aspectos éticos, 17e-3
factores económicos, 8, 9
fatiga, 152
fibrosis quística, 1700
fiebre
entérica (tifoidea), 1050, 1050f, 1052
manchada de las Montañas Rocosas, 1154
manchada del Mediterráneo, 1157
manchada transmitida por pulgas, 1158
origen desconocido, 136, 136c
Q, 1161
recurrente, 1146
reumática, 2149
fiebres hemorrágicas virales, 782-783
filariosis linfática, 1417, 1420
genómica y, 445, 778
glomerulonefritis relacionada con enfermedad infecciosa, 1847-1850
glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
gripe, 1209, 1210
hemoglobinopatías, 633
HFE, gen, mutaciones, 2519
hígado graso no alcohólico, 2057
hipercolesterolemia familiar, 2441
hiperlipidemia, 266e-4
hiperparatiroidismo, 315
hipersensibilidad
a neumonitis, 1683
farmacológica, 378
hipertensión, 266e-4
hiponatremia, 2283
histoplasmosis, 1332
ictericia, 285
infección por
H. pylori, 1042
HBV, 2060
HCV, 2059-2060
HPV, 1198
HSV, 1176
Spirillum, 167e-2
VIH, 12, 12f, 13f, 1219-1220, 1220f, 1223-1225, 1224f
infecciones
enterocócicas, 973
enterovirales, 1290, 1292
gonocócicas, 1003, 1004
helmínticas, 255e-2
micobacterianas no tuberculosas, 1128-1129, 1132
neumocócicas, 949
transmisión sexual, 869, 879
infecciones por
B. mallei, 1049
B. pseudomallei, 1048
Babesia, 1384, 1385f
bacterias gramnegativas, 1026-1027
Bartonella, 1082
Brucella, 194e-1
C. difficile, 859
C. jejuni, 1059
C. trachomatis, 1167
Clostridios, 990
EBV, 1187
H. influenzae, 1010, 1012
hepatitis E, 1991
HHV-6, 1194
HHV-8, 1194
HTLV-1, 225e-4, 225e-4f
HTLV-2, 225e-5-225e-6
K. pneumoniae, 1031-1032
Legionella, 1014, 1015
M. pneumoniae, 1164
MRSA, 918
norovirus, 1285
P. aeruginosa, 1043, 1045
parvovirus B19, 1196
rotavirus, 1287, 1288f, 1289
Salmonella, no tifoideas, 1053
Shigella, 1055, 1057
Streptococcus del grupo A, 233, 964, 964f
T. cruzi, 1396
T. gondii, 1404
tenias, 1430
trematodos, 1424
Vibrio, 1065, 1065c
virus de la poliomielitis, 896, 1294, 1294c
Yersinia, 1076, 1077, 1078
infiltrados pulmonares con eosinofilia, 1687
instituciones para, 8
insuficiencia cardiaca, 1500-1501, 1516
intoxicación por metales pesados, 472e-1, 472e-3
laringitis, 234
lepra, 1123, 1124, 2684
leptospirosis, 1141
leucemia mieloide crónica, 694-695, 694f
linfogranuloma venéreo, 1169
lupus eritematoso sistémico, 2134
Lyssa virus, 1304
mastoiditis, 230
medicina en viajeros, **793**, 855
meningitis micótica, 898
meningococemia, 781-782
mieloma múltiple, 713
miopatías inflamatorias, 2197
mortalidad materna, 51
nefropatía mesoamericana, 1855-1856
nocardiosis, 1084
noma, 1097
nutrición parenteral, 98e-9
obesidad, 17, 266e-4
osteoartritis, 2228
Paget, enfermedad ósea, 426e-1
paludismo, 14-15, 151e-4, 1370-1371, 1370f
paragonimiasis pulmonar, 245
parotiditis, 231e-1, 231e-1f, 231e-3
PCP, neumonía, 1358
pelagra, 2690
peste, 1070-1071, 1071f, 1073
porfirias, 2521, 2531
rabia, 1300
resistencia a
antibióticos, 966, 1101
azitromicina, 233
rubeola, 230e-1, 230e-2-230e-3, 230e-3f
sarampión, 1295
sarcoidosis, 2205
sífilis, 1133
congénita, 1136
síndrome por fatiga crónica, 464e-1
solución de problemas, 17-18
tasas de resistencia a vancomicina, 973
tétanos, 984, 986-987
tifo
de los matorrales, 1159
endémico, 1158-1159
epidémico, 1158
tos ferina, 1021, 1021f, 1024
tracoma, 1172
transición epidemiológica, 266e-1-266e-2
trasplante de corazón, 1516
trastorno por consumo de alcohol, 2726, 2728
trastornos
consumo de opioides, 468e-1
del desarrollo sexual, 2357
mentales, 17, 2708
treponematosis endémica, 207e-1, 207e-1f
triquinelosis, 1410
tuberculosis, 12-13, 205e-1, 778, 1103-1105, 1104f
tularemia, 1067
úlcera péptica, 1042
vacuna neumocócica, 947
vacunas meningocócicas, 1001, 1002
valoración dietaria, 95e-6
valvulopatía cardiaca, 1528-1529
vías urinarias, infecciones, 862, 866
viruela del mono, 220e-1-220e-2
Salud, sistemas, reforma
cobertura universal, 13e-4-13e-5, 13e-5f
cuidado primario, 13e-1
liderazgo, 13e-5-13e-6
política pública, 13e-5
prestación de servicios, 13e-5
Salvia (*Salvia divinorum*), 469e-4

Salvinorina A (*Salvia divinorum*), 469e-4
^{153}Samario, tratamiento, 61, 103e-22, 119e-4, 474
SAME. *Véase* Mineralocorticoides, síndrome de exceso aparente (SAME; 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, deficiencia)
San Juan, hierba, 14e-4, 42, 42c, 44, 389c
San Luis, encefalitis, virus, 1307c, 1315
San Vito, mal. *Véase* Sydenham, corea
SANDO (oftalmoparesia y neuropatía sensitiva atáctica), 451e-2c
Sandostatina-LAR, 2271
Sanfilippo, síndromes, 432e-2c
Sangre
  donación, dirigida/designada, 138e-6
  entera, 138e-2
  oculta en heces
    detección de cáncer colorrectal, 28, 29c, 279, 481c, 482, 540
    valoración endoscópica, 1896-1897, 1897f
  sustitutos, 662
  transfusiones. *Véase* Transfusiones
  valoración de laboratorio
    detección automatizada de microbios, 150e-3
    detección de parásitos, 245e-1-245e-5, 245e-6c
    frotis de sangre periférica. *Véase* Sangre periférica, frotis
    patógenos por cultivo, 150e-3, 150e-4c
  volumen, 332e-10, 332e-10f
Sangre arterial, gases
    anormal, 317
    neumopatía intersticial, 1710
    tutorial del procedimiento clínico, 485e-1v
    valoración de la enfermedad respiratoria, 306e-7, 1663
    valores de referencia, 2757c
Sangre periférica, frotis, **81e-1**. *Véanse también trastornos específicos*
    acantocito, 396f
    alteraciones eritrocíticas, 394
    células blanco, 81e-4f, 395f
    cuerpos de Howell-Jolly. *Véase* Howell-Jolly, cuerpos
    fragmentación eritrocítica, 395f
    normal, 81e-2f, 81e-6f, 394f, 726f
    reticulocitos, 81e-2f, 396f
Sanguijuelas, fiebre entérica (tifoidea)
  infestaciones, 2747
  medicinales, 2747
Sanjad-Sakati, síndrome, 2483
SAPE (evento centinela de pancreatitis aguda), hipótesis, 2098
SAPHO, síndrome, 844, 2179
Sapo (*Bufo marinus*), 310
Sapovirus, 1286c, 1286f
SAPS, sistemas de clasificación, 1729
Saquinavir
  estructura molecular, 1276f
  interacciones farmacológicas, 246e-3c
  metabolismo, 34c
  resistencia, 1280f
sar, gen, 955
Sarampión
  alemán. *Véase* Rubeola (sarampión alemán)
  vacuna, 794, 1298-1299
  virus, 145e-1, 145e-2c, 1295. *Véase también* Sarampión (rubeola)
Sarampión (rubeola), **1295**. *Véase también* Rubeola (sarampión alemán)
  atípico, 25e-5f, 362
  complicaciones, 900, 1298, 2673
  consideraciones globales, 786, 1295
  deficiencia de vitamina A, 96e-7
  diagnóstico, 1297-1298
    diferencial, 1297
  epidemiología, 1295-1296
  erradicación, 1299
  estudio del paciente, 1297
  etiología, 1295
  incidencia antes y después de la vacunación, Estados Unidos, 785c
  manifestaciones clínicas, 128c, 1296, 1296f, 1297
  erupción
    atípica, 25e-5f
    características, 25e-1f, 128c, 362, 362c, 1297
    etapas, 127, 362, 1297
  inmunidad, 1297
  manchas de Koplik, 25e-1f, 127, 362, 1297
  patogenia, 1296, 1296f
  prevención, 1298-1299. *Véase también* Sarampión-parotiditis-rubeola, vacuna (MMR)
  profilaxia, 1298
  pronóstico, 1298
  respuesta inmunitaria, 1296f, 1297
  transmisión, 1296
  tratamiento, 1299
Sarampión-parotiditis-rubeola, vacuna (MMR)
  administración recomendada
    adultos, 29c, 50-51, 230e-3, 787f-788f
    infección por VIH, 798
    niños, 230e-3, 230e-3f, 231e-4, 1298-1299
    paciente con cáncer, 485c
    personal de salud, 231e-4
    receptor de trasplante, 929, 929c
  almacenamiento y manejo, 791
  cobertura, en Estados Unidos, 231e-1
  contraindicaciones, 789c
  efectos secundarios, 231e-4, 1299
  precauciones, 789c
Sarcoglucanos, 462e-8, 462e-8f
Sarcoidosis, **2205**
  complicaciones, 2209
  consideraciones globales, 2205
  contra enfermedad pulmonar ocupacional, 1691
  definición, 2205
  diagnóstico
    CT, 308e-8f, 308e-9f, 2206f
    datos de laboratorio, 2209-2210
    examen general de orina, 62e-11f
    lavado broncoalveolar, 1711c
    MRI, 441e-11f-441e-15f, 2209
    PET, 2209, 2209f
    procedimientos de Kveim-Siltzbach, 2210
    radiografía de tórax, 308e-8f, 308e-9f, 2206f, 2209
    valoración, 2209-2210, 2210f
  diagnóstico diferencial, 367, 2167c, 2208
  etiología, 2205
  incidencia, 2205
  inmunopatogenia, 2205-2206, 2205f
  manifestaciones clínicas, **2206**, 2206c
    afectación de médula ósea, 2208
    alopecia, 355, 355c
    bucales, 241
    cardiacas, 290e-1c, 2208
      bloqueo de conducción AV, 271e-7f, 1471, 1471c
      miocarditis, 1561, 1562f
      taquicardia ventricular, 1495
    colestasis extrahepáticas, 284
    cutáneas
      características, 367, 1443, 2207
      hipopigmentación, 357c
      lesiones figuradas, 356, 356c
      lesiones maculopapulares, 76e-17f, 2207, 2207f
      lupus pernio, 364c, 367, 2207, 2207f
    debilidad, 156
    esplénicas, 2208, 2208f
    hepáticas, 2207-2208
    hiperazoemia, 292
    hipercalcemia, 313, 2208, 2477
    hipertensión pulmonar, 1659
    hipocalcemia, 314
    hipopituitarismo, 2256
    lesiones mamarias, 2209
    linfadenopatía, 409
    musculoesqueléticas, 2209, 2209f
    neurológicas, **2208**
      meningitis, 909c
      mielitis, 2656
      neuropatía, 2683
    oculares, 40e-4f, 199, 2207
    parálisis facial, 2648
    pulmonares, 308e-8f-308e-9f, 2206-2207, 2206f
    renales, 2208
    tos, 244
  pronóstico, 2210
  tratamiento, 1560, 2210-2212, 2211f, 2212c
Sarcoma, **119e-1**
  cardiaco, 289e-2
  célula
    de Langerhans, 135e-9
    dendrítica folicular, 135e-9
  células dendríticas intercaladas (sarcoma de células en retículo), 135e-9
  consideraciones genéticas, 101e-3
  definición, 102e-1, 103e-1
  gástrico, 536
  granulocítico (cloroma cutáneo), 365, 366
  histiocítico, 135e-9
  metastásico, 308e-16f, 604c
  muertes por, 470c
  óseo, **119e-3**
  pseudo-Kaposi, 367
  síndromes paraneoplásicos, 609c
  sinovial, 2247. *Véase también* Sarcoma de tejidos blandos
  tejido blando, **119e-1**
  uterino, 596, 597
  virus, tratamiento de transferencia génica, 91e-1c
Sarcoma de tejidos blandos, **119e-1**
  clasificación, 119e-1
  consideraciones genéticas, 119e-1
  diagnóstico, 119e-1-119e-2
  epidemiología, 119e-1
  estadificación, 119e-2, 119e-2c
  incidencia, 119e-1
  metastásico, 119e-2
  muertes, 470c
  pronóstico, 119e-2
  tratamiento, 103e-19, 119e-2
Sarcomas óseos, **119e-3**
  clasificación, 119e-3
  condrosarcoma, 101e-6c, **119e-3**
  epidemiología, 119e-3
  estadificación, 119e-3, 119e-3c
  incidencia, 119e-3
  osteosarcoma, 101e-2c, **119e-3**, 236
  sarcoma de Ewing. *Véase* Ewing, sarcoma
Sarcómero, 265e-4
Sarcopenia, 82, 94e-4
Sarcoptes scabiei, 2744. *Véase también* Sarna
Sarcosinemia, 434e-2c
Sarín. *Véase* Neurotóxicas, sustancias
Sarna, **2744**
  diagnóstico, 2744
  epidemiología, 2744
  manifestaciones clínicas, 76e-10f, 341c, 2744
  noruega (costrosa), 1263, 2744
  tratamiento, 246e-9, 2744-2745
SARS. *Véase* Respiratorio, síndrome agudo grave (SARS)
Saturación de oxígeno, venosa mixta, 1733-1734
Sauce, 404c
Sauna, pulmón del usuario, 1681c
Saxagliptina, 291e-7, 2414c
Saxitoxina, 2743
SCA. *Véase* Ataxia espinocerebelosa (SCA)
SCAMPS, 1914
SCAN1 (ataxia espinocerebelosa con neuropatía), 451e-4c
SCC*mec*, 961
Scedosporium, 1355, 1356
  infecciones, 1356
SCF (factor de células madre), 372e-11c
Schatzki, anillo, 256, 1895, 1896f, 1902, 1910f
Scheie, enfermedad, 432e-2c, 432e-6
Schiff, ácido peryódico, tinción, 350
Schilling, prueba, 350e-1, 350e-1c, 1938
Schimke, displasia inmunoósea, 375e-2
Schinzel-Giedion, síndrome, 135e-5
Schirmer, tira, 199
Schistosoma. *Véase también* Esquistosomiasis
  adherencia, 145e-3

ciclo de vida, 245e-2c, 1424, 1424f
distribución geográfica, 245e-2c, 765c, 1423c, 1425f
identificación de laboratorio, 245e-1, 245e-2c, 245e-5c, 245e-6c
transmisión, 1423c, 1425
Schmid, condrodisplasia metafisaria, 2512
Schnitzler, síndrome, 141, 372e-8c, 2215
Schober, prueba modificada, 2170
Schwann, célula, tumor benigno (neurofibroma), 364
Schwannoma vestibular (neuroma acústico)
diagnóstico, 149, 150, 220, 603
imágenes, 223
nervio facial, 2648
neurofibromatosis, 603, 603f, 604, 2343
pérdida auditiva, 150, 220, 222
Schwannomas, 364c, 602-603. *Véase también* Schwannoma vestibular (neuroma acústico)
Schwannomatosis familiar, 599c
SCID. *Véase* Inmunodeficiencia combinada grave (SCID)
Scl-70 (topoisomerasa I), 103e-13, 372e-24c
SCN (neutropenia congénita grave), 375e-1, 2104, 2105f
SCN1A, gen, mutaciones, 2545c, 2589
SCN4A, gen, mutaciones, 310, 462e-18
SCN5A, gen, mutaciones, 1472, 1496c, 1498, 1554
SCN9A, gen, mutaciones, 1650
SDF (factor derivado de células estromales), 372e-12c, 1235
SDH (succinato deshidrogenasa), enzima, 2329, 2332
SDHB, gen, mutaciones, 2332, 2334f, 2335, 2344
SDHC, gen, mutaciones, 2334f
SDHD, gen, mutaciones, 2332, 2334-2335, 2334f
Seadornavirus, 1305, 1310c
Sebáceo, carcinoma, 365
Sebastian, síndrome, 729
Sebopsoriasis, 347
Secobarbital, 473e-10c
Secreción, defectos, 730
Secretina
endoscópica, prueba, 2087c
prueba, 2087c, 2100
Secucinumab, 2173, 2177
Secuenciación
escopeta, 86e-1c, 86e-4, 772
masiva en paralelo. *Véase* Secuenciación, siguiente generación
múltiple, 86e-2, 86e-3f
siguiente generación, 83e-3, 85e-4, 447, 769c
Secuestro esplénico, crisis, en anemia drepanocítica, 634
Sed
activación, 295
ancianos, 303
defectos en la regulación, 2280
mecanismo, 332e-9, 332e-10f, 2275
Sedación
infarto miocárdico, 1606
paciente
con ventilación mecánica, 1732-1733, 1741, 1743
críticamente enfermo, 1782
Segregación mitótica, 85e-2
Segunda enfermedad. *Véase* Escarlatina, fiebre (segunda enfermedad)
Segundo impacto, síndrome, 457e-4, 471e-5-471e-6
Seguridad en atención de salud, **12e-1**
factores que incrementan posibilidad de errores, 12e-1
frecuencia de episodios adversos, 12e-1-12e-2
medición, 12e-2
países en desarrollo, 12e-1
panorama nacional, 12e-2
prevención de hechos adversos, 12e-2
teoría de los sistemas y, 12e-1, 12e-1f
Selectinas, 139e-1, 416, 417f
Selegilina
depresión, 2710c, 2717
efectos secundarios, 2710c
PD, 2615, 2616c
sobredosis/intoxicación con, 473e-8c
Selenio, **96e-10**
complementos parenterales, 98e-6c
consumo recomendado, 95e-3c
deficiencia, 96e-9c, 96e-10, 533, 1563
fuentes alimentarias, 96e-10
nivel superior de consumo, 96e-9c
prevención de cáncer de próstata, 478
sulfuro
tiña de la cabeza, 355c
tiña versicolor, 350, 350c, 358c
toxicidad, 96e-9c, 96e-10
valores de referencia para, 2766c
Selenosis, 96e-10
Seligman, enfermedad (enfermedad de cadena pesada alfa), 537, 718-719
Sellado (impronta)
definición, 83e-7, 444e-2
genómico, 430, 432f
penetrancia y, 437
síndromes, 83e-7, 101e-4
trastornos por, 430, 439
Selva Taï, virus, 1323, 1325f, 1326f
Semen, análisis, 2361, 2388
Seminoma. *Véase* Testicular, cáncer
Semivida
de fármacos, 34, 35f, 935
hormona circulante, 400e-2
Semliki Forest, virus, 1306c
Sen, 61, 62c, 273
Senectud. *Véase también* Envejecimiento
adaptadora, 94e-3
carcinogénesis y, 102e-1c, 102e-3
definición, 102e-8
insignificante, 94e-2, 94e-2f
Senescencia celular, 102e-3, 102e-8
Senior-Løken, síndrome, 1850c, 1855
Sennetsu, fiebre, 1159
Seno
carotídeo
estimulación, 1625
hipersensibilidad, 1467c, 1469, 1470
masaje, 148
presión, PSVT, 1484
cavernoso
síndrome, 2650, 2650f
trombosis séptica, 783, 906
de Valsalva, aneurisma, 1523
endodérmico, tumor, testicular, 588
enfermo, síndrome, 278e-3f, 1467, 1467c
venoso, 1520
Senos
durales, trombosis, 2572
paranasales, cáncer. *Véase* Cabeza y cuello, cáncer
venosos cerebrales, 905-906, 905f
Sensaciones saladas, 212
Sensenbrenner, síndrome (displasia craneoectodérmica), 1850c
Sensibilidad
alteraciones, **158**
caídas y, 165
convulsiones focales, 162
lesiones
corticales, 161-162
medulares, 161
nerviosas y radiculares, 161
talámicas, 161
tronco encefálico, 161
localización, 160-161
analítica, 480e-2
anatomía, 158, 159f, 160f, 161f
cardiaca, en esclerosis múltiple, 2663
cruzada, fármacos, 384-385
exploración, **158**
cortical, 159-160
primaria, 159, 160c
sensitiva cuantitativa, 159
fenómenos positivo y negativo, 158
por contacto, 2119
pruebas, 21, 22, 479, 479c
terminología, 158
Sensibilidad protectora, pérdida de (LOPS), 2407
Sensibilización, 87, 2114
inmunológica, 372e-16
periférica, 87
Sensitiva, neuropatía. *Véase* Neuropatía periférica
Sentido de vibración, 159, 160c, 2539
Señal biológica, 150e-1
Septicemia
alcalosis respiratoria, 324
hemólisis, 657c
meningocócica. *Véase* Meningococemia
morbilidad, 6e-1c
peste, 1072
posanginosa. *Véase* Lemierre, enfermedad/síndrome
Septicemia/choque séptico, **1751**
bacteriemia anaeróbica y, 1100
características fisiológicas, **1748c**
clostridios, 991c, 994
complicaciones
cardiopulmonar, 1746, 1755
coagulopatía, 1755
encefalopatía, 1782
hemorragia intracraneal, 2584
hipoglucemia, 2433
hipotermia, 478e-1
hipovolemia, 298
inmunodepresión, 1755
insuficiencia suprarrenal, 1755
neurológica, 169, 1755
renal, 1755, 1801, 1806c
consumidor de fármacos IV, 1757c
definición, 1751, 1751c
diagnóstico, 1755-1756
epidemiología, 1752
etiología, 780c, 781, 1751, 1752c, 1756
fisiopatología, **1753**
citocinas, 1753
disfunción orgánica, 1754
factores de coagulación, 1753
lesión endotelial, 1754
mecanismos de control, 1753-1754
mecanismos del hospedador y, 1752-1753
grave, 1754
infección por VIH, 1757c
manifestaciones clínicas, 780c, 781-783, 1754-1755
paciente críticamente enfermo, 1734
patrones hemodinámicos, 1762c
posesplenectomía, 484, 1757c
prevención, 1759
pronóstico, 1758-1759
puerperal, 968
resistente, 1751c
sin foco evidente, 780c, 781
tratamiento, 780c, **1756**, 1757c
antimicrobianos, 1756, 1757c
apoyo general, 1757-1758
apoyo hemodinámico, respiratorio, y metabólico, 1757
eliminación de fuente infecciosa, 1756-1757
empírico, 780c
investigación, 1758
Septum
primum, 1520
secundum, 1520
SERCA2a, 91e-4, 1503, 1515
Serelaxina, 1509, 1510c
Serina cinasa, receptores, 400e-1c, 400e-3f, 400e-4
Serina, metabolismo, trastornos, 434e-2c
SERM. *Véase* Moduladores, selectivos de la respuesta a estrógenos (SERM)
Serotonina
pruebas de liberación, 752
síndrome
con SSRI, 2716
etiología, 473e-13c, 2624
manifestaciones clínicas, 473e-13c
mecanismo, 473e-13c
tratamiento, 473e-6, 473e-13c
Serotonina (5-HT)
acción, 444e-3c
aspectos clínicos, 444e-3c
coordinación de emesis, 103e-25
dolor, 88f

Serotonina (5-HT) (*Cont.*)
estructura, 444e-3c, 566f
migraña, 2588
síndrome carcinoide, 565
síntesis, secreción y metabolismo, 560f, 561
valoración de laboratorio, 566
Serotonina (5-$HT_{1B/1D}$), agonistas
efectos secundarios, 2591
migraña, 2590-2591, 2592c
nasal, 2591, 2592c
parenteral, 2591, 2592c
Serotonina (5-HT_3)
antagonistas
efectos secundarios, 261
náusea y vómito, 109, 260, 260c
síndrome de intestino irritable, 1970
antagonistas de los receptores
estructura, 566f
náusea y vómito, 62, 103e-25
síndrome carcinoide, 565, 566-567
Serotonina (5-HT_4), agonistas
gastroparesia, 260, 260c
síndrome de intestino irritable, 1970
Serotonina-noradrenalina, inhibidores de recaptación (SNRI)
demencia, 175
depresión, 64, 2710c
efectos secundarios, 2710c
PTSD, 471e-5
Serpiente
cabeza de cobre, mordedura, 2738. *Véase también* Serpientes, mordeduras
marina, envenenamiento, 2734
mordedura
inmovilización por presión, 2735
torniquete, 2735
venenosa, mordedura. *Véase* Serpientes, mordeduras
Serpientes, mordeduras, **2733**
complicaciones, 2738
consideraciones globales, 2738
epidemiología, 2733
identificación de serpiente, 2733
infección de la herida después, 167e-2, 167e-3c
manifestaciones clínicas, 2733-2734, 2734f
morbilidad y mortalidad, 2738
tratamiento
en campo, 2734-2735
en hospital, 2735-2738, 2736c-2737c
Serpientes tigre, 2734. *Véase también* Serpientes, mordeduras
Serra Norte, virus, 1309c
Serratia, infecciones, **1034**
diagnóstico, 1034
ectima gangrenoso, 369
epidemiología, 1025, 1034
manifestaciones clínicas, 1034
paciente con cáncer, 486c
resistencia antibiótica, 1034
sinusitis, 226
tratamiento, 1034
Sertoli-Leydig, tumor, 594
Sertralina
depresión, 64, 473, 2672, 2710c, 2712, 2716
efectos secundarios, 2710c, 2716
PTSD, 2712
trastorno
obsesivo-compulsivo, 2714
pánico, 2709
Servicio de salud al empleado, 918
Servicios integrales, 14
Servoventilación adaptativa, 1727
Sesgo
de género, 16e-4
pruebas de detección, 479-480
selección, 480
Setas, venenosas, 267, 283, 473e-9c, 473e-10c
Seúl, virus, 1307c
Sevelamer, 1816, 2458
Sexo
cromosómico, 2349, 2349f
fenotípico, 2349, 2352f
gonadal, 2349, 2349f
oral, transmisión de VIH, 1220f, 1221, 1285
Sexta enfermedad. *Véase* Exantema, súbito (roséola)
Sexto par craneal, parálisis, 1785
Sexual
desarrollo
componentes, 2349, 2349f, 2352f
regulación genética, 2350f
trastornos. *Véase* Desarrollo sexual, trastornos (DSD)
disfunción, mujeres, 330
dolor, trastorno, 330
respuesta fisiológica
femenina, 330
masculina, 324-325, 325f
Sexuales, diferencias, 6e-1, 7e-1. *Véanse también* Salud del varón; Salud de la mujer
Sexuales, transmisión de infecciones (STI), **869**. *Véanse también infecciones específicas*
cáncer cervicouterino, 594
clasificación, 869-870
consideraciones globales, 869, 879
detección, 882-883
disuria, 60e-1
embarazo, 50
epidemiología, 869-870, 869c
etiología, 869c, 870c
niños, 1006
notificación a la pareja, 883
prevención y control, 882-883, 882f
transmisión de VIH, 1221
valoración de riesgo, 870, 871c
viajeros, 797
Sézary, síndrome, 81e-10f, 354, 391, 707
SF1 (factor esteroidogénico 1), 2310, 2349
SF1, gen, mutaciones
hipogonadismo hipogonadotrópico, 2364c
trastornos de desarrollo sexual, 2349, 2353, 2354c
SF3B1, gen, mutaciones, 135e-6
SH3cC2, gen, mutaciones, 444e-1
Shah-Waardenburg, síndrome, 359, 431c
Shaking rigors, 478e-3
Shannon, índice, 86e-4
Shapiro, síndrome, 478e-1
SHBG, gen, mutaciones, 2360
Sheehan, síndrome, 2257
Shewanella, infecciones, 183e-2c, 183e-3
Shiga, toxina productora de *E. coli* (STEC). *Véase también Escherichia coli,* infecciones, intestinales
características, 1028c, 1030
consideraciones globales, 1030
epidemiología, 853, 855c, 857, 1028c, 1030
Shigella
características, 1055
firmas genómicas, 1055
identificación de laboratorio, 150e-2c, 1057
infectividad, 145e-4, 145e-7, 1056, 1056f
resistencia a antibióticos, 1057
Shigella, infecciones, **1055**
complicaciones, 267, 1056-1057, 1058
consideraciones globales, 1055, 1057
contra IBD, 1057
diagnóstico, 150e-2, 856, 1057
epidemiología, 1055
etiología, 856c
infección por VIH, 1257
manifestaciones clínicas, 266c, 855c, 856c, 1056-1057
patogenia, 1056, 1056f
prevención, 1058
tratamiento, 1057-1058, 1058c
Shohl (citrato de sodio), solución, 64e-6, 318, 320
Shokwe, virus, 1308c
Shone, complejo, 1529
Shortened Fatigue Questionnaire, 464e-2, 464e-2f
Shwachman, síndrome, 375e-1
Shwachman-Diamond, síndrome, 418, 664
Shy-Drager, síndrome. *Véase* Sistemas múltiples, atrofia (MSA)
SIADH. *Véase* Hormona antidiurética, síndrome de secreción inapropiada (SIADH)
Sialadenitis, 215, 231e-2, 241
Siálico, ácido, 145e-8
Sialidosis, 432e-3c
Sialolitiasis, 46e-5f, 241
Sibilancias, 1661, 1676
Sida. *Véase también* VIH, infección
complejo de demencia asociado (encefalopatía por VIH), 1263, 1264c, 1265f
definición, 1215-1216, 1216c, 1217c
incidencia, 1223-1225, 1227f
morbilidad, 16e-1f, 1224f, 1227f
Siddha, medicina, 14e-1c
Sideroblasto(s), 397
anillado, 81e-9f, 399, 628, 668f
medular, 627f
Sievert (Sv), 263e-1
Sífilis, **1132**
afectación del SNC. *Véase* Neurosífilis
congénita
consideraciones globales, 1136
incidencia, 1133, 1136
manifestaciones bucales, 236, 238c, 1137
manifestaciones clínicas, 836, 1136-1137
tratamiento, 1139
consideraciones globales, 1133
curso natural sin tratamiento, 1134
diagnóstico
identificación de microorganismo, 113
infección por VIH, 1138, 1138c
neurosífilis, 1138, 1138c
pruebas serológicas, 770, 1137-1138, 1137f
endémica, 207e-2, 207e-2c, 207e-2f, 207e-3
epidemiología, 879, 1133, 1133f
etiología, 1132-1133
incidencia, 869-870, 1133f
infección por VIH, 1259
inmunidad a, 1140
latente, 1135
meníngea, 1136
meningovascular, 1136
patogenia, 113
prevención, 1138
primaria
curso natural, 1134
diagnóstico diferencial, 1135
manifestaciones clínicas, 1134-1135
manifestaciones cutáneas, 25e-4f, 76e-9f, 880c, 881, 1134, 1134f
tratamiento, 1138-1139, 1139c
secundaria, 76e-10f, 1136, 1259
afectación ocular, 1135
afectación renal, 1836c, 1849
curso natural, 1134
epidemiología, 1133, 1133f
faringitis, 231
hepatitis, 1135
linfadenopatía, 408
manifestaciones articulares, 836
manifestaciones bucales, 237, 238c
manifestaciones cardiovasculares
aneurisma aórtico, 1638
aortitis, 1134, 1136, 1643
bloqueo de conducción AV, 1471, 1471c
manifestaciones cutáneas, 130c, 134, 353, 362, 1135
alopecia, 354-355, 355c
condiloma plano, 25e-5f
contra pitiriasis rosada, 134, 347c, 349
exantema papuloescamoso, 25e-5f, 76e-10f, 1135f
histopatología, 1134
lesiones "figuradas", 356, 356c
lingual, 25e-5f
palmas y plantas, 25e-5f, 76e-10f, 1135f
parche mucoso, 1135
manifestaciones neurológicas. *Véase* Neurosífilis
tratamiento, 1139, 1139c
terciaria
manifestaciones clínicas, 238c, 1134, 1136
tratamiento, 1139, 1139c
transmisión, 1133
tratamiento, 1138-1140, 1139c
Sigmoidea, resección, 1973, 1973f
Sigmoidoscopia
colitis ulcerativa, 1952

detección de cáncer colorrectal, 29c, 30, 481c, 482, 540-541
diarrea, 267
estreñimiento, 273
hemorragia gastrointestinal, 279
indicaciones, 1881
"Signo del abultamiento", 2219
Signo del cajón, 2222
"Signo de la cuerda", 1953, 1954
Sildenafilo
acción, 43, 324, 325f, 326f
características, 329c
contraindicaciones, 328, 329c
desarrollo, 43
disfunción eréctil, 328, 2672
efectos secundarios, 328, 329c
fenómeno de Raynaud, 1649, 2164
hipertensión arterial pulmonar, 1659, 1660, 1660c, 2164
insuficiencia cardiaca, 1507
interacción con nitratos, 43, 1596, 1603
síntomas de vías urinarias inferiores, 587
Silibinina, 2025
Sílice, 1688c, 1689
exposición, 1689-1690, 1690f, 1840, 2126
Sillares, lesiones, **2261**. *Véanse también lesiones específicas*
hipogonadismo hipogonadotrópico y, 2365
investigación de laboratorio, 2262
investigación histológica, 2262
manifestaciones clínicas, 2261-2262, 2261c
MRI, 2262, 2262f
valoración oftalmológica, 2262
"Silueta", signo, 308e-10f
Simbiosis, 86e-9
Simbióticos, 86e-9
Simeprevir, 215e-5c, 215e-11, 2047
Simeticona, 263, 1969
Simio, virus de inmunodeficiencia (SIV), 1216f
Simpatectomía, 1649
Simpaticolíticos, 473e-3, 473e-9c, 1624c, 1625
Simpaticomiméticos, 473e-8c, 2320c
Simplicidad heurística, 19
Simportador (cotransportador), 332e-6
Simulación, 2719
Simultanagnosia, 181, 181f, 209, 2575
SIMV (ventilación obligatoria intermitente sincronizada), 1742. *Véase también* Ventilación mecánica
Simvastatina
efectos secundarios, 727c, 2199, 2218c, 2448c
interacciones farmacológicas, 42, 246e-3c, 2447
trastornos de lipoproteína, 2448c
variaciones genéticas en respuesta a, 38, 39c
Sin Nombre, virus, 1308c, 1319
Sin pulso
actividad eléctrica, 1764, 1769-1770, 1769f
enfermedad. *Véase* Takayasu, arteritis
Sinapsis inmunológica, 372e-19
Sinaptobrevina (VAMP2), 985
Sinaptofisina, 120e-2c
Sinaptotagmina, 372e-25c
Sincinesia, 2647
Sincitial respiratorio, virus humano (HRSV), 1205
infecciones, **1205**
diagnóstico, 1206
epidemiología, 1205
manifestaciones clínicas, 225, 229, 234, 1202c, 1206
paciente con cáncer, 489, 492
paciente inmunodeprimido, 1205
patogenia, 1205-1206
prevención, 1206
receptor de trasplante, 923
relacionado con cuidados de la salud, 1205
tratamiento, 215e-2c, 1206
Síncope, **142**
características de alto riesgo, 142c
cardiaco
arritmias, 145c, 146-147, 273e-4, 273e-5
cardiopatía estructural, 145c, 147
ECG, 148
patrón, 1439
tratamiento, 147
comparado con convulsión, 147, 2550-2551, 2551c
definición, 142
después de vacunación, 791
diagnóstico, 147-148
diferencial, 147
ECG, 148
epidemiología, 142
estenosis aórtica, 1531
estudio del paciente, 146-147
evolución natural, 142
fisiopatología, 142-143
hipotensión ortostática. *Véase* Hipotensión ortostática
mediación neural (reflejo; vasovagal)
bloqueo de conducción AV, 1471
causas, 145c
clasificación, 144-14
fisiopatología, 143-144, 144f
manifestaciones clínicas, 145
marcapasos, 1470
tratamiento, 145
relacionado con calor, 479e-1
taquicardia ventricular, 1491
trastornos psiquiátricos, 148
vasovagal. *Véase* Síncope, mediación neural (reflejo; vasovagal)
Sindbis, virus, infección, 1306c, 1314
Síndrome
apoplejía pontina inferior, 2577f
hipoventilación por obesidad, 415e-6, 1722
proliferativo ligado al cromosoma X (XLP), 2112
respiratorio del Oriente Medio (MERS), 261e-9, 1204-1205
uno y medio, 210
Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (NSTE-ACS), **1593**
diagnóstico, 1594-1595, 1594f, 1595f
dolor torácico, 96, 96c
ECG, 297e-4f, 1457f, 1594
estratificación, 1595, 1596f
fisiopatología, 1593-1594, 1594f
incidencia, 1593, 1594f
manifestaciones clínicas, 1594
pronóstico, 1596c
tratamiento, **1595**
antagonistas β, 1596, 1597c
antagonistas de los conductos del calcio, 1596, 1597c
antitrombótico, 747, 1596-1597, 1598c
estatinas, 1596
estrategias penetrante y conservadora, 1597, 1598c
inhibidores de la ACE, 1596
nitratos, 1595-1596, 1597c
PCI, 297e-3-297e-4, 297e-3v-297e-4v, 1597. *Véase también* Percutáneas coronarias, intervenciones (PCI)
sulfato de morfina, 1597c
tratamiento a largo plazo, 1597-1598
vigilancia, 1595
Síndromes nefróticos agudos, 1835, 1835c, **1837**
biopsia renal, 62e-1f-62e-6f
crioglobulinemia. *Véase* Crioglobulinemia
endocarditis relacionada con glomerulonefritis, 1835c, 1837-1838
enfermedad de la membrana basal glomerular. *Véase* Antimembrana basal del glomérulo (anti-GBM), enfermedad
glomerulonefritis
membranoproliferativa. *Véase* Glomerulonefritis, membranoproliferativa
posestreptocócica. *Véase* Glomerulonefritis, posestreptocócica
inflamación de vasos pequeños por ANCA, 1835c, 1840. *Véanse también* Granulomatosis eosinofílica con poliangiítis (síndrome de Churg-Strauss); Granulomatosis con poliangiítis (de Wegener); Poliangiítis microscópica
nefritis por lupus. *Véase* Nefritis, lúpica
nefropatía por IgA. *Véase* Nefropatía por IgA
síndrome de Goodpasture. *Véase* Goodpasture, síndrome
vasculitis por IgA. *Véase* Vasculitis por IgA (Henoch-Schönlein)
Síndromes que incorporan la distonía, 2620
Sinecatequinas, 351, 1201, 1201c
Sinostosis craneofacial (síndrome de Crouzon), 435
Sinovectomía, 2241-2242, 2246
Sinovitis
patogenia, 2227, 2227f
periférica, 2169
villonodular pigmentada (PVNS), 2246, 2247f
Sintróficas, relaciones, 86e-5
α-Sinucleína, 172c, 444e-10, 453e-6, 2612
Sinusitis, **226**
absceso cerebral, 900-901
actinomicótica, 1088
aguda, 226-227, 227c
apoplejía, 783
Aspergillus, 489, 1346c, 1347
bacteriana anaeróbica, 1097
crónica, 227-228, 1097
disfunción olfatoria, 216
empiema subdural, 903
fibrosis quística, 226, 1697
gripe, 1212
H. influenzae, 1011
hospitalaria, 226
infección por VIH, 1250
M. catarrhalis, 226, 1013
maxilar, 239
micótica, 226, 228
alérgica, 228, 1347
neumocócica, 226, 952
Nocardia, 1087c
paciente inmunodeprimido, 226
rinovirus, 1203
viral, 226
Sinusoidal obstructivo, síndrome, 139e-3, 286f
Sipuleucel-T, 103e-20, 586, 587
Siringocavidades, 2658f
Siringomielia, 2658, 2658f
Sirolimús
acción, 1829, 1829c
cáncer cutáneo en receptores de trasplante, 388
efectos secundarios, 1715, 1829c, 1831, 1864, 2071
endoprótesis liberadoras de fármaco, 296e-2, 296e-3f
enfermedad poliquística renal, 1853
inmunodepresión, 1829, 1829c, 2071
interacciones farmacológicas, 246e-3c
linfangioleiomiomatosis pulmonar, 1715
vigilancia terapéutica, 2765c
SIRS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), 98e-3, 98e-4
SIRT1, 94e-3, 94e-5
Sistema
autónomo, insuficiencia pura del (PAF), 2642
cuantificación APACHE II, 1729, 1730c, 1730f
límbico, 182
microsómico oxidante de etanol (MEOS), 2058
nervioso entérico, 264
óptico accesorio del tronco encefálico, 195
Sistema de complemento
deficiencias, 372e-28, 372e-29c, 2106-2107
definición, 372e-1
estado de choque, 1746
infección por VIH, 1244
sistema inmunitario innato, 372e-4c, 372e-9
vías, 372e-9, 372e-16f
Sistema inmunitario adaptativo, 372e-2, **372e-16**. *Véase también* Reacción inmunitaria/sistema inmunitario
definición, 372e-1
inmunodeficiencias primarias
deficiencia de linfocitos B. *Véase* Linfocitos B, deficiencia
deficiencia de linfocitos T. *Véase* Linfocito T, deficiencia
inmunoglobulina. *Véase* Inmunoglobulina(s)
interacciones intercelulares, 372e-9f
linfocitos T. *Véase* Linfocitos T

PRR en la modulación, 372e-6c
respuesta a microbios, 372e-23, 372e-26
sistema inmunitario innato, 372e-2
Sistema nervioso autónomo
activación normal, 2638c
anatomía, 2637, 2637f
regulación de la presión sanguínea, 1613
trastornos. *Véase* Disfunción autonómica
Sistema nervioso central (SNC)
cáncer. *Véanse también tipos y sitios específicos*
incidencia, 467c
linfoma. *Véase* Linfoma primario del sistema nervioso central (PCNSL)
metástasis, 1792-1793
muertes, 467c, 470c
tumores cerebrales. *Véase* Tumores cerebrales
hipotermia, 478e-2c
hipoxia, 247
producción de citocinas, 124
trastornos paraneoplásicos. *Véase* Paraneoplásicos, síndromes, neurológico
vasculitis. *Véase* Vasculitis, sistema nervioso central
Sistema nervioso central (SNC), infecciones
absceso
cerebral. *Véase* Abscesos cerebrales
epidural craneal, 904-905, 904f
actinomicosis, 1089
Aspergillus, 441e-9f-441e-10f, 1346-1347
bacteria anaerobia, 1098, 1102
Candida, 441e-8f
demencia causada por, 2606
empiema. *Véase* Empiema subdural
encefalitis. *Véase* Encefalitis
esporotricosis, 1354, 1354c
intracraneal, 780c, 784
L. monocytogenes, 983
M. tuberculosis, 1111
meningitis. *Véase* Meningitis
mucormicosis, 1351, 1351f
neurocisticercosis. *Véase* Neurocisticercosis
Nocardia, 1085
P. aeruginosa, 1045c, 1046
paciente con cáncer, 488, 488c
parotiditis, 231e-2-231e-3
posterior a trasplante de órgano sólido, 463e-3
rabia. *Véase* Rabia
Salmonella no tifoídica, 1054
sarcoidosis, 909c
T. gondii, 1401-1402, 1402f, 1403c
T. whipplei, 1092
tratamiento, 884f-885f, 1102
VZV, 1183. *Véase también* Herpes zóster
Sistemas
complejos, 87e-1
neuronales en espejo, 444e-12
Sistemas múltiples, atrofia (MSA)
afectación ocular, 196
diagnóstico, 2610, 2612c
epidemiología, 2641
imagen, 441e-22f, 2641, 2641f
manifestaciones clínicas, 2612c, 2641
parkinsonismo, 163, 2610, 2612c
priones, 444e-10, 453e-6
tratamiento, 2641
Sistémica, mastocitosis. *Véase* Mastocitosis, sistémica
Sistólica, insuficiencia. *Véase* Insuficiencia cardiaca (HF)
Sitagliptina, 2414c
Sitio quirúrgico, infecciones
diagnóstico, 915
esternales, 844-845, 926
estreptocócicas, 968
factores de riesgo, 915
prevención, 914c, 915, 945, 945c
tratamiento, 915
Sitosterolemia, 2440c, 2442
SIV (virus de inmunodeficiencia de simio), 1216f
Sjögren, síndrome, **2166**
artritis reumatoide, 2138
clasificación, 2168c
definición, 2166
diagnóstico, 2167, 2167c
diferencial, 2167, 2167c
enfermedades autoinmunitarias relacionadas con, 2166, 2166c
epidemiología, 2166
infección por
HCV, 2041
VIH, 1260-1261
manifestaciones clínicas, 2166-2167, 2167c
cutáneas, 363
extraglandulares, 2167c
linfoma, 2167
mielopatía, 2656
neuropatía, 2683
trigeminal, 2646
oculares, 199, 2166
pulmonares, 1714
renales, 64e-6, 1857, 1857c
vasculitis, 2167, 2193
xerostomía, 241, 2166
patogenia, 372e-24c-372e-25c, 2166
relación con el gen HLA, 373e-8c
SLE, 2131
tratamiento, 2167-2169, 2168f
SJS. *Véase* Stevens-Johnson, síndrome (SJS)
Skerljevo. *Véase* Sífilis, endémica
SLC/TCA-4/Exodus 2, 372e-12c
SLC01B1, gen, 38, 39c
SLC2A1, gen, mutaciones, 653
SLC12A3, gen, mutaciones, 332e-8
SLC3A1, gen, mutaciones, 332e-8
SLC4A1, gen, mutaciones, 309, 653, 653c
SLC6A19, gen, 435e-2
SLC7A7, gen, 435e-2
SLC7A9, gen, mutaciones, 332e-8
SLC22A12, gen, 431e-5
SLC25A13, gen, 435e-2
SLC35C1, gen, mutaciones, 419
SLE. *Véase* Lupus eritematoso sistémico (SLE)
SLED (diálisis lenta de poca eficiencia), 1811
SLGT2 (cotransportador de sodio-glucosa 2) inhibidores, 2414c, 2415, 2416f
SLPI (inhibidor de la proteasa leucocítica secretora), 1223
SMA (atrofia muscular espinal), 2631, 2634c, 2636
SMAC, 102e-8-102e-9
SMAD4, gen, mutaciones, 101e-1f, 101e-6c, 533
SM-AHNMD (mastocitosis sistémica relacionada con enfermedad hematológica de la estirpe no mastocítica), 2120, 2120c
Smith-Lemli-Opitz, síndrome, 2324c, 2354c
SMO, gen, mutaciones, 500, 500f
Snellen, tabla, 195, 196f
SNP. *Véase* Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP)
SNRI. *Véase* Serotonina-noradrenalina, inhibidores de recaptación (SNRI)
SNRPN, gen, 439, 2256
SNRT (tiempo de recuperación del nódulo sinusal), 1469
Sobrecarga auricular derecha, ECG, 1454f
Sobrediagnóstico, 479, 509
Sobredosis. *Véase* Intoxicación/sobredosis farmacológica
Sobrepeso, 98e-1c, 415e-1, 2393c. *Véase también* Obesidad
Sobs, 86e-4
Sochi, virus, 1307c
Sociedad Médicos sin fronteras, 12
SOD1, 2633, 2635
Sodio
absorción intestinal, 88
absorción/excreción renal, 64e-2f, 296-297, 296f, 297f, 332e-3f-332e-6f, 332e-10-332e-11, 332e-10f
citrato, solución (de Shohl), 64e-6, 318, 320
concentraciones urinarias, en lesión renal aguda, 291, 291c
consumo
adecuado, 95e-2c
hipertensión, 1612
contracción cardiaca, 265e-6
corriente, en potencial de acción cardiaco, 273e-1f
docusato, 62c
enfermedad renal crónica, 333e-3, 1814
estibogluconato, 246e-7, 1390, 1393
excreción fraccional (FeNA), 291c, 1807
férrico, gluconato, 629
fórmulas nutricionales de apoyo especiales, 98e-5
fosfato, enema, 62c
hipoclorito
exposición a mostaza de azufre, 262e-4
infecciones cutáneas estafilocócicas, 345
RSDL, 262e-6
hipurato, 969
ipodato, 2286c, 2297, 2300
necesidades parenterales, 98e-5c
nitrito, 262e-7, 262e-8c
poliestireno sulfonato (SPS), 312
prueba de carga, 2319
regulación
hormonal, 332e-10-332e-11, 332e-10f
presión arterial, 1612-1613
restricción
ascitis, 288
hipertensión, 1622c, 1623
retención, 250, 251f
sulfacetamida, 352
tiosulfato, 262e-7, 262e-8c
tiropanoato, 2286c
valproato. *Véase* Valproato/ácido valproico
yoduro, 2297
Sodio, bicarbonato
acidosis después de paro cardiaco, 1769-1770, 1769f
acidosis inducida por alcohol, 64e-9
arritmias ventriculares en sobredosis/intoxicación, 473e-8c, 473e-9c
efectos secundarios, 1920
hiperpotasemia, 312
nefropatía por ácido úrico, 431e-5
prevención de nefropatía inducida por contraste, 1461
Sodio, conductos
cardiacos, 273e-2, 273e-2f
inicio de convulsiones, 2547
trastornos musculares, 462e-17-462e-18, 462e-17c, 462e-17f
Sodio-yoduro, transportador paralelo (simportador) (NIS), 372e-24c, 2284, 2284c
Sodoku (fiebre por mordedura de rata), 129c, 167e-1-167e-2
Sofosbuvir, 215e-5c, 215e-6, 215e-10, 2047, 2049
SOI (gravedad de la enfermedad), sistemas de calificación, 1729, 1730c
SOJIA (artritis idiopática juvenil de inicio sistémico), 372e-8c
Sol, exposición, 30c, **385**
cáncer cutáneo no melanomatoso, 387, 476, 477c, 500
efectos cutáneos
agudos, 386-387, 386c
crónicos no malignos, 387
inmunodepresores, 388
inmunológicos, 388
malignos crónicos, 387-388, 477c
objetivo molecular, 386
eritema cutáneo en SLE, 2126
melanoma, 387-388, 476, 477c, 493, 494
síntesis de vitamina D, 387
Solifenacina, 81
Solitaria, infección. *Véase Taenia solium* (tenia porcina), infección
Solución salina. *Véase* Salina
Soluciones de rehidratación oral (ORS)
cólera, 1063-1064, 1064c
composición, 856, 1058, 1063, 1064c
diarrea infecciosa, 267, 855, 857c
infecciones por *Shigella*, 1058
Somalí, hambruna, 151e-3
Somán. *Véase* Neurotóxicas, sustancias
Somáticos, síndromes funcionales, 60e-2
Somatización, 254

Somatomorfos, trastornos, **2718**
Somatosensitivas, vías, 159f
Somatostatina
  acciones, 401e-2, 570, 1912
  análogos
    acromegalia, 2270f, 2271
    adenomas secretores de TSH, 2274
    efectos secundarios, 574, 1853, 2271
    enfermedad renal poliquística, 1853
    náusea y vómito, 260c
    síndrome carcinoide, 272, 567
    síndrome de Cushing, 2272-2273
    VIPoma, 571
  estructura, 566f
  receptor, gammagrafía (SRS), 571-572, 572f
  semivida, 400e-2
  síntesis, 401e-3
Somatostatinoma, 269, 559c, 561, **570**
Somatotropina, 2258c
Somnolencia, 61, 1771
  diurna, 188, 188c, 1726
Sonambulismo, 192
"Sopladores rosados", 1704
Soplo-chasquido sistólico, síndrome. *Véase* Prolapso de la válvula mitral
Soplo(s)
  diastólicos. *Véase* Soplos cardiacos
  mamario, 51e-6, 1449
  sistólicos. *Véase* Soplos cardiacos
  en vaivén, 51e-6, 51e-7f
  venoso
    cervical, 1449
    umbilical, 286
Soplos cardiacos
  auscultación, 51e-6-51e-8, 51e-7c, 51e-7f, 1448-1449, 1448f
  benignos, 1449
  carácter, 51e-1
  comunicación
    interauricular, 51e-1, 51e-3-51e-4, 51e-6, 1448, 1521
    interventricular, 51e-1f, 51e-2-51e-5, 51e-2f, 1449
  conducto arterioso persistente, 51e-2f, 1449
  contexto clínico, 51e-8
  continuo, 51e-1f, 51e-2c, 51e-6, 51e-7f, 1449
  cortocircuitos de la raíz aórtica a cavidades derechas del corazón, 1523
  diastólico, 51e-1f, 51e-2c, 51e-5-51e-6, 51e-6f, 1449
  duración, 51e-1
  ecocardiografía, 51e-8, 1440
  endocarditis infecciosa, 818
  estenosis
    aórtica, 51e-1, 51e-2f, 51e-3, 51e-7, 1448, 1448f, 1531
    mitral, 51e-1, 51e-1f, 51e-6, 51e-6f, 1448f, 1449, 1540
    pulmonar, 51e-1f, 51e-2f, 51e-3, 51e-4f, 1448, 1525
    tricuspídea, 51e-1f, 1449, 1547
  estudio del paciente, **51e-1**, 1441, 1441f
  etiología, 51e-1, 51e-2c
  insuficiencia
    aórtica, 51e-1, 51e-1f, 51e-7, 1448f, 1449, 1536
    mitral, 51e-1-51e-5, 51e-1f, 51e-2f, 1448, 1448f, 1545
    pulmonar, 51e-5-51e-6, 1449, 1550
    tricuspídea, 1448, 1548
  intensidad, 51e-2, 1450, 1450c
  miocardiopatía hipertrófica, 1448, 1569
  prolapso de válvula mitral, 51e-2, 51e-3, 51e-3f, 51e-4, 51e-7, 1449, 1449f, 1546
  sistólico, 51e-1f, 51e-2-51e-5, 51e-2c
    holosistólico, 51e-1f, 51e-4-51e-5, 51e-5f
    mesosistólico, 51e-3-51e-4, 51e-3f
    tardío, 51e-4
    temprano, 51e-2-51e-3
  ubicación y radiación, 51e-1-51e-2, 51e-2f
  valoración dinámica, 51e-6-51e-8, 51e-6f, 1449-1450, 1450c
  válvulas protésicas, 1450
Sorafenib
  acción y objetivo molecular, 101e-8, 102e-3, 102e-5c, 102e-17, 103e-16f, 103e-18c, 103e-19
  cáncer tiroideo, 2307
  carcinoma
    de células renales, 102e-3, 102e-5c, 102e-17, 579
    hepatocelular, 102e-3, 102e-17, 550, 551, 551c, 552
  colangiocarcinoma, 553
  efectos secundarios, 103e-18c, 103e-19, 103e-26, 380, 381f, 551
Sorbitol, 1970c, 2743
Sordera pura a palabras, 177c, 178
Sotalol
  acción, 273e-6
  arritmias, 1480c
    ventriculares, 1498
  dosis en enfermedad renal, 37
  efectos secundarios, 1480c, 1498
  farmacología, 1480c
  fibrilación auricular, 1489
  flúter auricular, 1485
  interacciones farmacológicas, 43
  sobredosis/intoxicación, 473e-9c
  taquicardia auricular focal, 1479
  vigilancia de dosis, 36
Sowdah, 1420
Sox2, gen, 454, 455
SOX3, gen, mutaciones, 2325c
SOX9, gen, 2349, 2351f
  mutaciones
    trastornos del desarrollo testicular, 2353, 2354c
    trastornos testiculares/ovotesticulares del desarrollo sexual, 2355, 2356c
SOX-10, 372e-24c
  gen, mutaciones, 359
SOX18, gen, mutaciones, 1654
Sp110, deficiencia, 375e-2, 2110
SPARC, 554
Spastin, gen, 2634c, 2636
SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotón único)
  cirugía paratiroidea, 2474
  imágenes de perfusión miocárdica. *Véase* Perfusión miocárdica, imágenes
  radiofarmacéutica, 270e-3, 270e-3c
SPINK1, gen, mutaciones, 2092, 2099, 2101
Spirillum, infección, 167e-1, 167e-2
Spirillum minus, 129c
Spirometra, 1435
Sporothrix, infecciones, **1353**
  diagnóstico, 1354
  etiología, 1353
  manifestaciones clínicas, 1353-1354
    articulares, 836
    cutáneas, 364c, 366, 829, 1353, 1353f
    meningitis crónica, 908c
  patogenia, 1353
  tratamiento, 1354, 1354c
Sporothrix schenckii, 1353, 1354
SPS (sulfonato poliestireno sódico), 312
SPTA1, gen, mutaciones, 653c
SPTB, gen, mutaciones, 653c
SPTLC1, gen, mutaciones, 2643
Spurling, signo, 122
SQ109, 205e-7
SQSTM1, gen, 426e-1
SQUID (aparato de interferencia cuántica superconductor), 639
SRD5A2, gen, mutaciones, 2353, 2354c, 2366
SRSA (sustancia de reacción lenta de la anafilaxia), 372e-15c
SRY, mutaciones del gen
  factor de transcripción, 431c
  trastornos
    del desarrollo testicular, 437, 439, 2349, 2353, 2354c
    testiculares/ovotesticulares del desarrollo sexual, 2355, 2356c
SSEP (potenciales evocados somatosensitivos), 442e-3-442e-4
SSKI (solución saturada de yoduro de potasio), 1354, 1354c
SSPE (panencefalitis esclerosante subaguda), 900, 1298
SSRI. *Véase* Serotonina, inhibidores selectivos de la recaptación (SSRI)
SSU rRNA (subunidad pequeña del rRNA), genes, 86e-2
ST, segmento, elevación, 1456, 1457, 1457c, 1457f
Stanford V, régimen, para linfoma de Hodgkin, 709
Staphylococcus aureus
  adherencia, 145e-3
  evasión de defensas del hospedador por, 956
  genoma, 955
  identificación de laboratorio, 954, 954f, 956
  interacción fagocítica, 145e-7
  invasión hística por, 145e-7
  pruebas de susceptibilidad antimicrobiana, 150e-8
  regulación de virulencia, 955
  resistencia a antibióticos, 941c
  resistente a
    daptomicina, 934
    lactámico β, 933
    vancomicina, 933, 961
  respuesta patológica, 954
Staphylococcus aureus, infecciones
  absceso del psoas, 852
  absceso esplénico, 851
  deficiencia de adhesión leucocítica, 419
  dermatitis atópica, 345
  diabetes mellitus, 2429
  diagnóstico, 150e-8
  endocarditis. *Véase* Endocarditis infecciosa, estafilocócica
  epidemiología, 954-955
  epiglotitis, 234
  factores de riesgo, 955
  mastoiditis, 231
  meningitis. *Véase* Meningitis, bacteriana
  mordeduras humanas, 167e-2
  musculoesquelética, 957-958
    artritis séptica, 834, 957-958. *Véase también* Artritis infecciosa (séptica)
    osteomielitis, 839, 844, 845, 957, 957f
    piomiositis, 831, 958
  náusea y vómito, 258
  neumonía relacionada con el ventilador, 915
  otitis externa, 228
  paciente con cáncer, 486, 486c, 487c
  parotiditis, 241
  patogenia, 955-956
  pericondritis, 228
  peritonitis por CAPD, 848
  piel y tejidos blandos, 956-957
    celulitis, 830
    foliculitis, 356, 829, 957
    furunculosis, 349, 957
    impétigo, 349, 350c, 967. *Véase también* Impétigo
    mastitis, 957
    síndrome estafilocócico de piel escaldada. *Véase* Piel escaldada, síndrome estafilocócico
  prevención, 959-960
  profundas de cuello, 235
  quemaduras, 166e-1
  receptor de trasplante, 919, 926
  relacionadas con dispositivo protésico, 959
  resistente a meticilina. *Véase S. aureus* resistente a meticilina (MRSA), infecciones
  respuesta del hospedador, 956
  sanguíneas relacionadas con catéter, 915-916
  síndrome de choque tóxico. *Véase* Choque tóxico, síndrome (TSS), estafilocócico
  síndromes clínicos, 957c
  sinusitis, 226
  sitio quirúrgico, 915
  transmitidas por alimentos
    diagnóstico, 959
      diferencial, 266c, 959
    manifestaciones clínicas, 266c, 856, 856c

Staphylococcus aureus (*Cont.*)
origen, 266, 856c, 959
patogenia, 956
tratamiento
duración de tratamiento, 961
empírico, 963
endocarditis, 962
osteomielitis/artritis séptica, 962
principios, 960
selección de antibiótico, 940c, 961-963, 962c
síndrome de choque tóxico, 962
vías respiratorias
absceso pulmonar, 814
adquirida en la comunidad, 958
después de gripe, 1212
hemoptisis, 245
relacionada con atención a la salud, 958
vías urinarias, 914, 959
Staphylococcus epidermidis, 960
infecciones, 98e-7-98e-8, 229, 960
Staphylococcus lugdunensis, infecciones, 817, 960
Staphylococcus saprophyticus, infecciones, 862, 960
Staphylococcus schleiferi, infecciones, 960
Staphylococcus suis, 971
StAR (proteína reguladora aguda de esteroides), 400e-2, 2353, 2354c
STARI (enfermedad exantematosa vinculada con garrapatas del sur), 129c, 134, 1152
Starling, fuerzas, 250, 295
STARR (resección rectal transanal con engrapadora) procedimiento, 1974, 1975f
STAT, factores, 102e-4f, 145e-7, 372e-16, 401e-3
STAT1, gen, mutaciones, 1129
STAT3, deficiencia. *Véase* Hiper-IgE, síndrome (síndrome de Job)
STAT4, gen, mutaciones, 2125
STAT5, 89e-4
STAT5b, gen, 375e-2
Stauffer, síndrome, 284, 578
STEBP1, gen, mutaciones, 135e-5
STEC. *Véase* Shiga, toxina productora de *E. coli* (STEC)
Steele-Richardson-Olszewski, síndrome. *Véase* Parálisis supranuclear progresiva, síndrome
Steinert, enfermedad, 375e-2
STEMI. *Véase* Infarto miocárdico con elevación del segmento ST (STEMI)
Stemmer, signo, 1654
Stenotrophomonas maltophilia, infecciones
diagnóstico, 150e-2c
infecciones relacionadas
con catéter, 487, 1048
con el ventilador, 1048
manifestaciones clínicas, 1048
patogenia, 1042, 1048
resistencia antibiótica, 811
tratamiento, 1045c, 1048
Stevens-Johnson, síndrome (SJS)
causas no farmacológicas, 384c
consideraciones genéticas, 378
diagnóstico diferencial, 382-383
epidemiología, 131c
etiología, 131c, 362
infección por *M. pneumoniae*, 1164
infección por VIH, 1263
manifestaciones
bucales, 46e-1f, 239c
clínicas, 131c, 361c, 362, 382-383, 384c
paciente con cáncer, 487
prevención de episodios futuros, 384
relacionado con fármacos, 383
tratamiento, 383
vías inmunitarias, 378c
Stevens-Johnson, síndrome/necrólisis tóxica epidérmica superpuesta, 382
STG11, genes, 102e-7
STI. *Véase* Sexuales, transmisión de infecciones (STI)
Stickler, síndrome, 2511
Still, enfermedad
inicio en el adulto, 372e-8c
manifestaciones clínicas, 25e-3f, 129c, 134, 364
tratamiento, 141
Still, soplo, 51e-4
STK11, gen, mutaciones, 554
Stokes-Adams, ataque, 146
STOP-Bang, encuesta, 1721
Strategic National Stockpile, 261e-9
Streptobacillus moniliformis, 130c, 167e-1-167e-2
Streptococcus agalactiae, 963, 964c, 969. *Véase también* Estreptococos del grupo B (GBS), infecciones
Streptococcus bovis, infecciones. *Véase* Estreptococos, grupo D, infecciones
Streptococcus iniae, 971
Streptococcus milleri, 971
Streptococcus mutans, 236
Streptococcus pneumoniae. *Véase también* Neumocócicas, infecciones
distribución de serotipo, 947-948, 948f
factores de virulencia, 947, 947f
identificación de laboratorio, 946, 946f
invasión hística por, 145e-9
portador nasofaríngeo, 948, 948f
resistencia antibiótica, 807, 933, 941c, 949, 952
respuesta inmunitaria a, 949-950
tipificación molecular, 947
Streptococcus pyogenes
componentes de superficie celular, 964
infecciones. *Véase* Estreptococos del grupo A (GAS), infecciones
interacción fagocítica, 145e-7, 965
productos extracelulares, 965
tipos de proteína M, 964
Streptococcus suis, 971
Strongyloides stercoralis/estrongiloidiasis
ciclo de vida del parásito, 245e-3c, 1414c, 1415, 1415f
diagnóstico, 152e-5c, 245e-1, 245e-3c, 245e-5c, 245e-6c, 1416
eosinofilia, 245e-6c, 765c, 1687
epidemiología, 152e-8, 245e-3c, 765c, 1415
leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto, 225e-4
manifestaciones clínicas, 152e-5c, 1414c, 1415
periodo de incubación, 152e-5c
tratamiento, 152e-5c, 246e-9, 1414c, 1416
veteranos que regresan de la guerra, 152e-5c, 152e-8
viajeros, 797
Sturge-Weber, síndrome, 441e-38f
STW 5, 263
Subclavia, arteria, oclusión, 2576
Subconjuntival, hemorragia, 199
Suberosis, 1681c
Sublingual, espacio, infecciones, 235
Subluxación, 2219, 2219c
Submandibular, espacio, infecciones, 233, 235, 236, 1097
Subsalicilato de bismuto
diarrea, 268
del viajero, 797, 857c
efectos adversos, 268, 1921
erradicación de *H. pylori*, 263, 1042c, 1922c, 1923
profilaxia de la diarrea del viajero, 268, 857
Succímero (DMSA), 472e-2c-472e-3c
Succinato deshidrogenasa (SDH), enzima, 2329, 2332
Succinilcolina, 34c, 310
Succión, respuesta, 2539
Sucesión, 86e-1c
Sucralfato, 263, 1920c, 1921, 1930
Sudán, virus, enfermedad, 1323, 1325f, 1326f
Sudeck, punto, 1979, 1979f
Sudomotora, función, 2640-2641, 2641c
Sudor/transpiración
exceso, 2643
feocromocitoma, 2329
fibrosis quística, 1699
inicio, 479e-1
pérdida de
agua, 95e-1, 298
potasio, 305
sodio, 298
Sueño, **184**
cambios
conductuales, 187
relacionados con la edad, 185, 185f
estados y etapas, 184-185, 187
fisiología, 184-187
higiene, 65, 191, 191c
insuficiente, 188-189, 415e-3
neuroanatomía, 185-186
neuroquímica, 185-186
NREM, 184-185
organización, 185
prueba múltiple de latencia, 188
REM, 184-185, 185f
trastornos del ritmo de, y vigilia no de 24 h, 193
Sueño, enfermedad (tripanosomosis africana humana), **1396**
diagnóstico, 245e-2, 245e-4c, 245e-6c, 1397-1398
epidemiología, 245e-4c, 1397
manifestaciones
cardiacas, 1560
clínicas, 129c, 1397
cutáneas, 25e-12f, 129c, 1397
parásitos causantes, 245e-4c, 1396, 1396c, 1397f
patogenia, 1398
prevención, 1398
tratamiento, 1398, 1398c
eflornitina, 246e-8-246e-9
melarsoprol, 246e-10
suramina, 246e-13
Sueño, trastornos, **187**
a grandes altitudes, 476e-4
conducción de vehículos, 188
estudio del paciente, 187
fatiga, 152
fibromialgia, 2239
insomnio. *Véase* Insomnio
mujeres, 6e-5
narcolepsia. *Véase* Narcolepsia
parasomnias, 192-193
PD, 2618
ritmo circadiano, 193-194
síndrome de piernas inquietas, 192
somnolencia diurna, 188, 188c
trastorno por movimiento periódico de las extremidades, 192
veteranos de guerra, 471e-5
Sueño-vigilia, ciclo, 185-186, 185f
Sueño y vigilia, trastornos, 193
Suero, enfermedad
antiveneno, 2737
enfermedad similar a, 363, 377, 2193
erupciones similares a urticaria, 132c, 135
manifestaciones clínicas, 377, 384c, 2193, 2737
mecanismos inmunológicos, 44, 2180
patogenia, 377
tratamiento, 667, 2737
de ATG, 667
urticaria/angioedema, 363, 363c, 2118
Suero materno, detección, 83e-4
Sufentanilo, 1741
Suicidio
asistido por el médico, 67-68, 67c
en el mundo, 17
muertes por, 6e-1c, 56c
Sulbactam, 933, 938, 1037, 1037c. *Véase también* Ampicilina-sulbactam
Sulfacetamida, 199
Sulfadiazina
acción, 931c, 932
de plata, 166e-3, 262e-4
efectos secundarios, 246e-4c
embarazo y lactancia, 246e-4c
enfermedad de Whipple, 1094
interacciones farmacológicas, 246e-4c
profilaxia de toxoplasmosis, 1251c-1252c
resistencia, 931c
toxoplasmosis, 903, 1404
Sulfadoxina, 246e-4c, 1378c, 1384
Sulfahemoglobina, 249
Sulfametoxazol
acción, 931c, 932

efectos secundarios, 246e-4c, 377, 382, 656c
embarazo y lactancia, 246e-4c
infecciones por *Nocardia*, 1087
interacciones farmacológicas, 246e-4c
resistencia, 931c
Sulfasalazina
artritis
psoriásica, 2177
reactiva, 2175
reumatoide, 2145, 2146c
efectos secundarios, 138, 646c, 1857, 1959, 2146c
espondilitis anquilosante, 2173
IBD, 1959, 1959c
vigilancia durante tratamiento con, 2146c
Sulfatasa, deficiencia múltiple, 432e-4c
Sulfato de magnesio
convulsiones eclámpticas, 46
exacerbación asmática, 1679
paro cardiaco, 1769f
tétanos, 986
Sulfisoxazol, 931c, 932
Sulfocistinuria, 434e-2c
S-Sulfo-L-cisteína, trastornos del metabolismo, 434e-2c
Sulfonamidas
acción, 931c, 932, 932f
efectos secundarios
consideraciones genéticas, 385
cutáneos, 25e-6f, 353, 360, 361, 366
deficiencia de G6PD, 656c
desensibilización a, 384, 385
eosinofilia, 422
fiebre, 138
fototoxicidad, 389c
hepatotoxicidad, 2023
hipersensibilidad, 382. *Véase también* Hipersensibilidad inducida por fármacos, síndrome (DIHS)
nefrotoxicidad, 1857
neuropatía óptica, 203
sensibilidad cruzada, 385
síndrome de hipersensibilidad, 382
SJS o TEN, 383. *Véanse también* Stevens-Johnson, síndrome (SJS); Necrólisis epidérmica tóxica (TEN)
trombocitopenia, 727, 727c
vasculitis, 382, 2193
embarazo y lactancia, 937c
indicaciones, 941c
infecciones por *Nocardia*, 1087
interacciones farmacológicas, 246e-4c
metabolismo, 34c
resistencia, 931c, 934, 941c
sobredosis/intoxicación con, 473e-11c
Sulfonilureas
acción, 2413, 2414c
contraindicaciones, 2414c
diabetes mellitus tipo 2, 2413, 2414c
efectos secundarios, 389c, 2392, 2413
interacciones farmacológicas, 2413
Sulforafano, 580
Sulindac, 284, 477, 539
Sumatriptán
aerosol nasal, 2591, 2592c
cefalea en brotes, 2595
migraña, 2591, 2592c, 2593c
parenteral, 2591, 2592c
síndrome de vómito cíclico, 261
SUNCT/SUNA, 109c, 2595c, 2596
Sunitinib
acción y objetivo molecular, 101e-8, 102e-3, 102e-5c, 102e-17, 103e-18c, 103e-19
carcinoma
de células renales, 102e-3, 102e-5c, 102e-17, 103e-19, 579
hepatocelular, 102e-3
efectos secundarios, 103e-18c, 103e-19, 103e-26, 575, 579, 621
feocromocitoma maligno, 2331
leiomiosarcoma de intestino delgado, 537
pNET, 102e-3, 575
tumor estromal gastrointestinal, 102e-3, 102e-5c, 102e-17, 536
Superantígenos, 124, 145e-9, 372e-19
Superóxido dismutasa, 291e-2
Supersaturación, 1866
Supinación de Yergason, signo, 2248
Suplementos dietéticos, 14e-4c, 95e-3
Supraespinoso, tendón, 2248, 2248f
Supraglotis. *Véase* Epiglotitis
Supraquiasmático, núcleo, 195
Suprarrenal, enfermedad nodular pigmentada primaria (PPNAD), 2314, 2343
Suprarrenalectomía
adenoma, 1619
cáncer de mama, 103e-3, 530c
exceso de mineralocorticoides, 2319
feocromocitoma, 2330
laparoscópica, 2319
síndrome
de Cushing, 2273, 2318
ectópico de ACTH, 611
Suprarrenomieloneuropatía, 2659, 2680-2681
Suramina
acción, 246e-13
efectos secundarios, 246e-7c, 607c, 1398, 2686c
enfermedad del sueño, 1398, 1398c
farmacología, 246e-13
Surfactante, tratamiento de remplazo, 1739, 1739c
Susceptibilidad
hereditaria a la parálisis por presión, 434
mendeliana a enfermedades por micobacterias (MSMD), 2106
Sustancia
blanca, enfermedad difusa (leucoaraiosis), 174f, 2568, 2602
inhibidora mülleriana. *Véase* Hormona(s), antimülleriana (AMH)
reacción lenta de la anafilaxia (SRSA), 372e-15c
Sustancia 15 (BZ), 262e-1c
Sustancia P
control neural de sistema gastrointestinal, 264
deglución, 255
dolor, 88, 88f
Sustancias, consumo, trastornos. *Véanse también* Fármacos inyectados, consumidores; *sustancias específicas*
consideraciones genéticas, 465e-1
delirio, 168-169
demencia, 2608
mujeres, 6e-5
múltiples fármacos, 469e-5
prevalencia, 2708
neuropatología, 444e-4, 465e-4, 465e-5c
patogenia, 465e-3, 465e-3f
Sustancias químicas, quemaduras, orales, 239c
Sustrato, tratamiento de reducción, 432e-5
Sv (sievert), 263e-1
Sweet, síndrome
diagnóstico diferencial, 366
epidemiología, 132c
etiología, 132c
IBD, 1958
inducido por fármacos, 379
manifestaciones clínicas, 132c, 135, 366, 487
manifestaciones cutáneas, 135
lesiones papulonodulares, 132c, 364c, 366
placa, 25e-10f, 76e-16f
úlceras mucocutáneas, 369
mielodisplasia, 670
paciente con cáncer, 487
trastornos relacionados, 366
Swyer, síndrome (disgenesis gonadal pura), 2353
Sydenham, corea, 49, 377e-1, 2151, 2622
Syhoff, enfermedad, 432e-1, 432e-3c, 2634c
SYT, gen, mutaciones, 119e-1

T

T_3. *Véase* Triyodotironina (T_3)
T3, inversa (rT3), 2283f
T3, prueba de captación con resina, 2288
T_3 libre, 2288
T_4. *Véase* Tiroxina (T_4)
T_4 libre, 2288
TAB1/2, 145e-6f
Tabaco
consumo. *Véase también* Tabaquismo
carga global de enfermedad causada por, 17
mujeres, 6e-5
tipos, 2730-2731
goma de mascar, 476
humo ambiental. *Véase* Tabaquismo, exposición pasiva
sin humo, 237, 240c, 476, 502
Tábano, 2746
Tabaquismo. *Véase también* Tabaquismo, interrupción
artritis reumatoide, 2140, 2141
cáncer, 2730, 2730c
bucal, 237
cabeza y cuello, 502
carcinoma de células renales, 578
cervicouterino, 594
colorrectal, 539
cutáneo, 500
esofágico, 475, 532-533
pancreático, 554
pulmonar, 475, 506-507
vesical, 575
cigarros bajos en alquitrán y nicotina, 2731
consideraciones globales, 17, 2729
disfunción eréctil, 326
elevación de hemoglobina, 393
embarazo, 2730, 2730c
enfermedad cardiovascular, 2729-2730, 2730c
cardiopatía isquémica, 1587
consideraciones globales, 266e-4
enfermedad arterial periférica, 1644
riesgo de apoplejía, 2567c
enfermedad por úlcera péptica, 1917
enfermedad respiratoria, 1662, 2730, 2730c
asma, 1680
enfermedades pulmonares intersticiales, 1713
EPOC, 1701, 1702, 1702f
exposición pasiva
cáncer pulmonar, 475, 506, 2730
enfermedad respiratoria, 1662, 1693
EPOC, 1703
niños, 2730
IBD, 1947
infecciones meningocócicas, 997
interacciones farmacológicas con, 2730, 2731c
leucoplaquia, 240c
mortalidad relacionada, 2729
mujeres, 6e-5
neuropatía óptica hereditaria de Leber, 85e-9
osteoporosis, 2493
policitemia, 400
prevalencia, 2729
prevención, 2732
recuentos neutrofílicos, 418
segundos cánceres, 477
Tabaquismo, interrupción, **2731**
consideraciones globales, 17, 266e-4
después de diagnóstico de cáncer pulmonar, 506-507
enfermedad arterial periférica, 1644
EPOC, 1705
etapas, 476
incremento de la esperanza de vida, 28c
intervención del médico, 2731-2732, 2731c
preoperatoria, 55c
tasas de éxito, 475
tratamiento
de cardiopatía isquémica, 1587
farmacológico, 507, 1705
tromboangiítis obliterante, 1646
Tabes dorsal, 1136, 2658f
Tabique vaginal, 335
Tabún. *Véase* Neurotóxicas, sustancias
TAC3, gen, mutaciones, 2364c, 2377
TAC3R, gen, mutaciones, 2364c
Tacaiuma, virus, 1308c
Tâche noire (punto negro), 1157, 2745
Tacrina, 473e-10c, 2601
Tacrolimús
acción, 1829c, 2071
dermatitis
atópica, 345, 354c
lúpica, 2134
efectos secundarios, 1829, 1829c, 2071
cáncer cutáneo, 388

Tacrolimús (*Cont.*)
convulsiones, 1793, 2547c
hiperpotasemia, 310
miopatía, 2218c
nefrotoxicidad, 1856c, 1862, 1864, 2071
osteoporosis, 2492
púrpura trombocitopénica, 729
enfermedad intestinal inflamatoria, 1961
inmunodepresión
después de trasplante hepático, 2071
después de trasplante renal, 1829, 1829c
interacciones farmacológicas, 246e-3c, 2071
lupus eritematoso sistémico, 2133
metabolismo, 34c, 2071
miastenia grave, 2705
polimiositis, 2201
variaciones genéticas en respuesta, 39c
vigilancia terapéutica, 2766c
Tacto
localización, 159
sensibilidad, 159, 160c, 2539
Tadalafilo
acción, 324, 325f, 326f
características, 329c
contraindicaciones, 328, 329c
disfunción eréctil, 328, 2672
edema pulmonar de alturas elevadas, 476e-3
efectos secundarios, 328, 329c
fenómeno de Raynaud, 1649
hipertensión arterial pulmonar, 1660, 1660c
síntomas de vía urinaria inferior, 587
Taenia asiatica, 1430
Taenia multiceps, 1435
Taenia saginata (tenia bovina), infección
ciclo de vida, 245e-2c, 1430
diagnóstico, 245e-1, 245e-2c, 245e-5c, 245e-6c, 1430
distribución geográfica, 245e-2c, 1430
manifestaciones clínicas, 1430
patogenia, 1430
prevención, 1430
tratamiento, 1430
Taenia serialis, 1435
Taenia solium (tenia porcina), infección
ciclo de vida, 245e-2c, 1430
diagnóstico, 245e-1, 245e-2c, 245e-5c, 245e-6c, 1431-1432, 1431c
distribución geográfica, 245e-2c, 1430
manifestaciones clínicas, 1430-1431. *Véase también* Cisticercosis
patogenia, 1430
prevención, 1432
tratamiento, 1432
Tafamidis, 724
Tafenoquina, 246e-1c, 246e-13
Tag, polimorfismos de nucleótido individual, 442
Tahyña, virus, 1309c, 1315
Taichi, 14e-1c
TAK-1, 145e-6f
Takayasu, arteritis, **2189**
aneurisma aórtico, 1638
aortitis, 1642
compromiso arterial, 386e-5f, 2189, 2189c
definición, 2189
diagnóstico, 386e-5f, 1642, 2190
epidemiología, 1642
incidencia y prevalencia, 2189
manifestaciones clínicas, 1642, 2189-2190
oclusión de arteria carótida o vertebral, 2567, 2574
patogenia, 1642, 2189
tratamiento, 1642, 2190
TAL1, gen, mutaciones, 101e-3c
Tálamo, 161, 211
Talasemia, síndromes, 633, 633c, **637**
artropatía, 2242
asintomática, 638c
consideraciones genéticas, 633
diagnóstico diferencial, 628, 628c
diagnóstico y tratamiento, 638
epidemiología, 633
esplenomegalia, 411
frotis de sangre periférica, 81e-1, 81e-4f
HSCT para, 139e-2, 139e-5, 139e-5c
ictericia, 281
índice de producción de reticulocitos, 399
prevención, 638
rasgo de
talasemia α-1, 638, 638c
talasemia α-2, 638, 638c
talasemia β, 637
resistencia al paludismo, 633, 1372
talasemia α, 633, 637-638, 638c
talasemia β
artropatía, 2242
consideraciones genéticas, 433f, 435, 633
intermedia, 637
manifestaciones clínicas, 637
mayor, 637
menor, 637, 2242
tratamiento, 638
Talasemia drepanocítica, síndrome, 634c, 635
Talasémicas, variantes estructurales, 638-639
Talco, 1690
embolia, 40e-4
intrapleural, 474
Talidomida
acción y objetivos moleculares, 103e-19
dermatitis lúpica, 2134
ectasias vasculares, 277
efectos secundarios, 103e-19, 716-717
embarazo, 1128
neuropatía, 607, 2687c, 2688
eritema leproso nudoso, 1128
espondilitis anquilosante, 2173
feocromocitoma maligno, 2331
mielofibrosis primaria, 676
mieloma múltiple, 103e-19, 716-717
síndrome de Behçet, 2194
tos en fibrosis pulmonar idiopática, 1712
Talio, intoxicación, 203, 472e-3, 2688c, 2689
Talio-201, 270e-3, 270e-3c
Talla corta
etiología, 2257
investigación de laboratorio, 2259
manifestaciones clínicas, 2259-2260
nutrición, 2258
psicosocial, 2258
síndrome de Turner, 2352
tratamiento, 2259
Talón
bursitis, 2247
fascitis plantar, 2249-2250
Tamm-Horsfall, proteína, 293, 294, 1804, 1854, 1859
Tamoxifeno
acción, 102e-4f, 102e-7, 103e-15
carcinoma ductal *in situ*, 531
efectos secundarios
cáncer endometrial, 103e-15
cáncer uterino, 531, 596, 623
cataratas, 531, 623
depresión, 63
hepatotoxicidad, 2025
pérdida visual, 607c
síndrome de lisis tumoral, 1795
trombocitopenia, 727c
tromboembolia, 103e-15
ginecomastia, 585, 2367
interacciones farmacológicas, 40, 205e-3
metabolismo, 35
prevención de cáncer mamario, 29c, 478, 531, 2498-2499
tratamiento de cáncer mamario, 102e-7, 103e-15, 528-529, 529c, 530c
tratamiento/prevención de osteoporosis, 2498
variaciones genéticas en respuesta a, 39c, 40
Tamponamiento con globo, 2064
Tanapox, 220e-1c, 220e-2
Tandem Heart, 296e-5
Tangier, enfermedad (deficiencia de ABCA1), 1443, 2445, 2681
TAP (transportadores asociados a procesamiento de antígenos), proteínas, 372e-19, 373e-3-372e-4
Taponamiento cardiaco, **1573**
características clínicas, 1573, 1573c
choque cardiógeno. *Véase* Cardiógeno, choque
diagnóstico, 1574
diferencial, 1462, 1573c, 1762c
disnea, 47e-2
ECG, 1457, 1459f, 1573, 1573c
fisiopatología, 1573
hipotensión, 1574
maligno, 1788-1789
pulso paradójico, 1574
tratamiento, 1574
Taponamiento pericárdico, 1450, 1750, 1788-1789
Taquiarritmias supraventriculares, **1476**
embarazo, 47
fibrilación auricular. *Véase* Fibrilación auricular (AF)
flúter auricular. *Véase* Flúter-aleteo auricular
infarto miocárdico, 1609
mecanismos, 1476, 1477c
paroxísmica. *Véase* Taquicardia supraventricular paroxística (PSVT)
sobredosis/intoxicación, 473e-5
taquicardia
auricular. *Véase* Taquicardia auricular
sinusal. *Véase* Taquicardia sinusal
Taquicardia
hipovolemia, 298
ortostática, 298
postural, síndrome (POTS), 1477, 2642-2643
por preexcitación, 1482, 1483f
recíproca paroxística de unión, 1481
reentrada del nódulo auriculoventricular (AV), 278e-7f, 1478f, 1479-1480, 1481f
síncope. *Véase* Síncope, cardiaco
sobredosis/intoxicación, 473e-3
supraventricular. *Véase* Taquiarritmias supraventriculares
tratamiento, 1479c
unión, 1480-1481
ventricular polimórfica catecolaminérgica, 147, 1498
Taquicardia auricular (AT)
ECG, 278e-5f, 278e-6f, 278e-7f, 1479f
focal, 1477, 1478f, 1479, 1479f
macrorreentrada, 1485-1486
mecanismos, 273e-3
multifocal, 278e-5f, 1485, 1486f
tratamiento, 1485
Taquicardia sinusal, **1476**
ECG, 269e-3f, 269e-11f, 269e-17f, 278e-2f
edema pulmonar, 1763
embolia pulmonar, 100
fisiológica, 1476, 1478c
inapropiada, 1476-1477
infarto miocárdico, 1609
mecanismo, 3, 273e-3c
tirotoxicosis, 2294
Taquicardia supraventricular paroxística (PSVT). *Véase también* Taquiarritmias supraventriculares
comparada con taquicardia ventricular, 1494
mecanismos, 1478f
taquicardia por reentrada
AV, 1478f, 1481
nódulo AV, 278e-7f, 1478f, 1479-1480, 1481f
reentrada ortodrómica AV, 1481
tratamiento, 1483-1484, 1483f
vías accesorias y, 1481
Taquicardia-bradicardia, síndrome, 146, 1468, 1469
Taquicininas, 565
Taquipnea, 1746, 1757
Tarántulas, 2748
chilena rosada, 2748
TARC (CCL17), 372e-12c, 1674, 1674f
TARDP, gen, mutaciones, 444e-1, 2603
Tartrazina, 1671
Tarui, enfermedad (deficiencia de fosfofructocinasa), 433e-2c, 462e-14, 654c
Tasa metabólica en reposo (basal), 73, 74f, 415e-2, 461
Tasas de mortalidad, 93e-2. *Véanse también enfermedades específicas*
tat, gen, 225e-3f, 1219f
Tat, proteína, 225e-2

TATA, proteína de unión con, 431c
Tataguine, virus, 1306c
Tatuaje con amalgama, 240c
Tau, proteína, 172c, 175, 453e-6
TAVR (remplazo valvular aórtico transcatéter). *Véase* Válvula aórtica, remplazo, transcatéter
Tax, proteínas, 214e-5, 214e-7, 225e-2, 225e-3-225e-4
Taxanos. *Véanse también fármacos específicos*
  cáncer
    mama, 529, 530
    ovárico, 593
  características, 103e-12c, 103e-14-103e-15
  efectos secundarios, 620c, 1798, 2686c
  interacciones farmacológicas, 1793
  melanoma, 499
  resistencia, 103e-15
  sarcoma de tejido blando, 119e-2
Tay-Sachs, enfermedad, **432e-1**
    adulto, 432e-1, 432e-3c, 2634c, 2636
    deficiencia enzimática, 432e-3c
    detección genética para, 432e-1, 443
    infantil, 432e-1
    juvenil, 432e-1, 432e-3c
    mancha en "cereza" en el ojo, 436e-7f
TAZ, gen, mutaciones, 1564
Tazaroteno, 348
Tazobactam, 933
TB. *Véase* Tuberculosis (TB)
TBG (globulina transportadora de tiroxina), 2285, 2286, 2286c, 2288
TBI (lesión cerebral traumática). *Véase* Cefálica, lesión
TBII (inmunoglobulina inhibidora de la unión a tirotropina), 2290, 2294
TBX, gen, mutaciones, 431c
3TC. *Véase* Lamivudina (3TC)
TCA. *Véase* Antidepresivos tricíclicos (TCA)
T-calificaciones, 2488, 2493, 2493f
TCIRG1, gen, 426e-4
TCL1, gen, mutaciones, 135e-3
Td, vacuna. *Véase* Tétanos-difteria (Td), vacuna
Tdap, vacuna. *Véase* Tétanos-difteria-pertusis acelular (Tdap), vacuna
TDF (factor determinante testicular), 439
TDP-43, gen, mutaciones, 444e-9, 2633
TDP-43, proteína, 172c, 2633
Té
  de Jamaica, 283
  verde, extractos, 351
TECK (quimiocina expresada por el timo), 372e-12c
Tecnecio-99m, 263e-3c, 270e-3, 270e-3c
Tecoma, ovárico, 594
Tecovirimat, 261e-6
Tedizolida
  acción, 931c, 932, 961
  efectos secundarios, 938c
  embarazo y lactancia, 937c
  indicaciones, 941c, 944
  infecciones
    estafilocócicas, 961, 962c
    por *S. aureus* resistente a meticilina, 962c
  interacciones farmacológicas, 939c
  resistencia, 931c, 934, 941c
Teduglutida, 1944
TEE. *Véase* Ecocardiografía transesofágica (TEE)
Tegaserod, 1970
Teicoplanina, 930, 931c
Tejido adiposo, 415e-2
  pardo, 415e-2
Tejido conjuntivo, trastornos, **2504**, 2505-2506, 2505c, 2507f
    clasificación, 2504-2505
    condrodisplasia. *Véase* Condrodisplasia(s)
    enfermedades relacionadas con la elastina, 2513
    epidermólisis ampollosa, 257, 434, 2513
    neumopatías intersticiales, 1713-1714
    osteogénesis imperfecta. *Véase* Osteogénesis, imperfecta
    síndrome
      de Alport. *Véase* Alport, síndrome
      de Ehlers-Danlos. *Véase* Ehlers-Danlos, síndrome
      de Marfan. *Véase* Marfan, síndrome
Tejido conjuntivo, trastornos mixtos (MCTD)
    bloqueo auriculoventricular, 1471, 1471c
    características clínicas, 2165
    diagnóstico, 2165
    disfunción del nódulo SA, 1467
    linfadenopatía, 408
    neuropatía, 2683
Tejido linfoide asociado a las mucosas (MALT), 372e-23, 372e-25f
  linfoma, **703**
    consideraciones genéticas, 699c, 703
    diagnóstico, 703
    H. pylori, 536, 697, 703, 1038
    manifestaciones clínicas, 535-536, 702c, 703
    timo, 123e-1
    tratamiento, 536, 703-704
Tejidos
  ingeniería, **92e-1**
    aislamiento y crecimiento de las células, 92e-1
    andamiaje, 92e-1
    dirección a futuro, 92e-3-92e-4
    estrategias, 92e-2, 92e-3v
    nivel de complejidad, 92e-1-92e-2, 92e-2f
    vascularización e inervación, 92e-1
  trasplante compuesto, 928
Tejidos blandos, 827f
  infecciones. *Véase también* Celulitis
    actinomicóticas, 1090
    bacterianas anaeróbicas, 1099
    enterocócicas, 974
    profunda. *Véanse* Miositis; Fascitis, necrosante
    tratamiento, 832-833, 832c
    veteranos que regresan de la guerra, 152e-9
Telangiectasia(s), **356**, 356c, 357. *Véase también* Ataxia telangiectasia (AT)
  capilares, 2586
  definición, 339c, 1650
  "deshilachadas", 357
  en enfermedad cardiovascular, 1442
  esclerosis sistémica, 2160, 2160f
  etiología, 356c
  hemorrágica hereditaria. *Véase* Osler-Weber-Rendu, enfermedad (telangiectasia hemorrágica hereditaria)
  intestinal, 536
  lineal, 356-357
  periungueal, 357
  tratamiento, 2165
Telaprevir
  acción, 215e-11
  efectos secundarios, 381, 2046-2047
  infección crónica por HCV, 2044, 2045c-2046c, 2046-2047
  interacciones farmacológicas, 2047
Telarca, 2379, 2379c
Telavancina
  acción, 930, 931c, 961
  efectos secundarios, 938c, 942
  embarazo y lactancia, 937c
  indicaciones, 940c, 942
  infecciones
    enterocócicas, 976
    estafilocócicas, 961
  resistencia, 931c, 933-934
Telbivudina
  acción, 215e-10
  efectos secundarios, 2036
  farmacología, 215e-10
  infección crónica por HBV, 215e-4c, 215e-10, 2036, 2037c, 2038f
  resistencia, 215e-10, 2040c
Teleterapia, 103e-4
Telitromicina
  acción, 931, 931c, 943
  efectos secundarios, 943
  indicaciones, 943
  infecciones por *Legionella*, 1020c
  interacciones farmacológicas, 943
  resistencia, 931c, 934
Telmisartán, 2570
Telógeno, 331
  efluvio, 354, 355c, 379
Telomerasa, en células de cáncer, 102e-3, 440
Telómero, 83e-1, 94e-3, 102e-3, 440
  leucocítico, longitud (LTL), 94e-3
Telotristat etiprato, 566
Temazepam
  farmacología, 2711c
  insomnio, 191
  sobredosis/intoxicación con, 473e-10c
  trastorno del sueño a grandes altitudes, 476e-4
  trastornos por ansiedad, 2711c
Tembladera, 453e-1c, 453e-2
Temblor, **2618**
  enfermedad
    de Parkinson, 2618
    de Wilson, 2625
  esencial, 2619-2620
  etiología, 2619
  manifestaciones clínicas, 2618, 2619c
  tratamiento, 2619-2620
Temozolomida
  acción, 103e-12
  astrocitoma, 600
  efectos secundarios, 103e-9c, 574
  feocromocitoma maligno, 2331
  glioblastoma, 600
  melanoma, 499
  oligodendroglioma, 601
  tumores neuroendocrinos pancreáticos, 574
Temperatura
  corporal, 123-124
  rectal, 124
  sensibilidad, 159, 160c
Temporomandibular, articulación, trastorno, 237
Temsirolimús
  acción y blanco molecular, 102e-5c, 103e-16f, 103e-19, 103e-19c
  carcinoma de células renales, 102e-5c, 579
  efectos secundarios, 102e-5c, 103e-19, 103e-19c, 103e-26, 1797
  linfoma de células en manto, 704
  tumores neuroendocrinos, 574
TEN. *Véase* Necrólisis epidérmica tóxica (TEN)
Tenatoprazol, 1921
Tendinitis
  bicipital, 2248
  calcificada, 2248
  inducida por fármacos, 2218c
  manguito de los rotadores, 2221, 2248, 2248f
  rotuliana, 2220-2221, 2248
Tendón del bíceps, tendinitis y rotura, 2248
Tenecteplasa
  acción, 759
  contraindicaciones, 1605
  embolia pulmonar, 1636
  estructuras de dominio, 759, 759f
  indicaciones, 759
  infarto miocárdico, 1605
  isquemia aguda de extremidad, 1646
Teneligliptina, 2414c
Tenia
  bovina. *Véase Taenia saginata* (tenia bovina), infección
  enana (*Hymenolepiasis nana*), 245e-2c, 765c, 1434
Tenias/infecciones. *Véase* Cestodos/infecciones por cestodos
Tenista, codo, 2249
Tenofovir
  acción, 215e-9, 1278
  efectos secundarios, 215e-9, 1274c, 1278
  estructura molecular, 1276f, 1278
  infección crónica por HBV, **2037**
    comparado con otros antivirales, 2037c, 2038f
    dosis, 215e-4c, 215e-9
    vigilancia terapéutica, 215e-4c, 2039, 2074
  infección por VIH, 215e-9, 1274c, 1278
  interacciones farmacológicas, 1278
  resistencia, 215e-9, 1279f, 2040c
Tenosinovitis, 2248
Tensión oxidativa
  asma, 1674
  deficiencia de P450 oxidorreductasa, 2328c
  envejecimiento, 75, 94e-3, 94e-7, 2450
  síndrome metabólico, 2450

Teofilina
asma, 1677, 1677c
disfunción del nódulo SA, 1469
dosis, 36
efectos secundarios, 305, 324, 1677, 1706, 2547c
enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 1706
interacciones farmacológicas, 42c, 1677, 1677c
carbapenémicos, 939c
ciprofloxacina, 246e-6c
fluoroquinolonas, 939c
inhibidores de la bomba de protones, 1921
tiabendazol, 246e-3c, 246e-13
metabolismo, 1677, 1677c
sobredosis/intoxicación con, 473e-8c
vigilancia terapéutica, 2766c
Teoría
envejecimiento, 94e-2
neutral del ensamblaje de la comunidad, 86e-6
sistemas, 12e-1, 12e-1f
Teoría de la calidad, 12e-2-12e-3
resultado, 12e-2
Terapéutico, índice/cociente/ventana, 32, 32f
Terapia
conductual. *Véase* Cognitiva-conductual, terapia (CBT)
dialéctica (DBT), 2720
electroconvulsiva, 2717
Teratoma
ovárico
benigno, 594
consideraciones genéticas, 439
encefalitis anti-NDMA, 615f, 617, 617f
manifestaciones clínicas, 594
síndrome paraneoplásico de opsoclono-mioclono, 618
tirotoxicosis, 2298
parasillar, 2264
pineal, 603
testicular, 588, 591
Terazosina
disinergia urinaria, 2660, 2672
fenómeno de Raynaud, 1649
hipertensión, 1624c
Terbinafina
efectos secundarios, 215, 2218c
infecciones por *Sporothrix*, 1354c
onicomicosis, 350, 1331, 1358, 1358c
tiña, 1331, 1358, 1358c
de la cabeza, 355c
Terbutalina, 473e-8c
TERC, gen, mutaciones, 664-665
Tercer espacio, 298, 462
Tercer par craneal, parálisis, 41e-1v, 1785
Tercera enfermedad. *Véase* Rubeola
Terfenadina, 42c
Teriflunomida, 2669c, 2670, 2671
Teriparatida, 2383, 2502-2503, 2502f, 2503f
Terlipresina, 278, 1810
Termogénesis, actividad distinta al ejercicio, 415e-5
Termorregulación, 124, 187, 478e-1, 479e-1
Terrores nocturnos, 192
Terrorismo
microbiano/biológico. *Véase* Bioterrorismo
productos químicos, **262e-1**
agentes nerviosos. *Véase* Neurotóxicas, sustancias
características y efectos, 262e-1c
descontaminación y tratamiento, 262e-2c
vesicantes. *Véase* Mostaza, de azufre
radiación, **263e-1**
análisis médico de paciente expuesto a radiación, 263e-7
armas nucleares, 263e-2
episodios de dispersión radiológica, 263e-2
propiedades y tratamiento de radionúclidos, 263e-3c
seguimiento de paciente expuesto, 263e-7
síndrome agudo por radiación, 263e-2-263e-4, 263e-4f
tipos de exposición, 263e-1-263e-2
tratamiento
hospitalario, 263e-5-263e-6, 263e-5f
inicial, 263e-4-263e-5, 263e-4f, 263e-5f
Terson, síndrome, 40e-3
TERT, gen, mutaciones, 664-665
Testamento en vida, 58-59
Testicular, cáncer, **588**
clasificación de riesgo, 590-591, 591c
consideraciones
genéticas, 588
mundiales, 588
epidemiología, 588
estadificación, 588, 589f
etiología, 588
incidencia, 588
manifestaciones clínicas, 588
marcadores tumorales, 588
metastásico, 408
patología, 588
síndromes paraneoplásicos, 609c, 614c, 619
tratamiento
cirugía posterior a quimioterapia, 591
consecuencias tardías, 623, 624c
HSCT, 139e-6
infecundidad después, 592
no seminomatoso, 589f, 590
quimioterapia
de salvamento, 591
dirigida por riesgo, 590-591, 591c
enfermedad avanzada, 590
seminoma, 589f, 590
Testicular, factor determinante (TDF), 439
Testículos, **2357**
ausentes (evanescentes), síndrome, 2353
biopsia, 2361
desarrollo, 2357-2358, 2357f
disgenesia, 2353, 2354c
dolor referido, 105
estructura, 2357-2358
exploración física, 2360
infección por parotiditis, 231e-2, 231e-3
lepra lepromatosa, 1125
regulación de la función
andrógenos, 2358-2359, 2358f, 2359c, 2359f
eje hipotálamo-hipófisis-testículo, 2358, 2358f
túbulos seminíferos, 2359-2360
trastornos. *Véase también* Aparato reproductor masculino, trastornos
cáncer. *Véase* Testicular, cáncer
complejo de Carney, 2343
criptorquidia, 588, 2355, 2365
defectos adquiridos, 2365-2366
síndrome de Klinefelter, 2365. *Véase también* Klinefelter, síndrome
torsión, 871-872, 2365
trastorno por consumo de alcohol, 2725
trastornos del desarrollo sexual. *Véase* 46,XY, trastornos del desarrollo sexual
tumoración, 588
tumores
neuroendocrinos, 564
suprarrenales de restos, 2328, 2328f, 2356
Testosterona
biodisponibilidad, 2361
cambios relacionados con la edad en la concentración, 7e-1, 7e-1f, 75, 75f
cipionato, 2370c, 2371
enantato, 2370c, 2371
fármacos reductores. *Véase* Andrógenos, tratamiento de privación (ADT)
hirsutismo, 332-333
libre, medición, 2361
pruebas, 2360-2361
síntesis, 2309f, 2359f
total, pruebas, 2360
transporte y metabolismo, 2358-2359, 2359f
undecanoato, 2370c, 2371
valores de referencia, 2763c
varones con cáncer de próstata, 7e-4-7e-5
Testosterona, tratamiento
abuso. *Véase* Esteroides andrógenos anabólicos (AAS), abuso
ancianos, 7e-1, 7e-2c, 7e-2f
anticoncepción masculina, 2372
contraindicaciones, 2372, 2372c
deficiencia de andrógeno, 2370-2371
disfunción eréctil, 328
efectos secundarios, 2371, 2372, 2372c
eficacia, 2372
formulaciones, 2370c
adhesivo bucal, 2371
desarrollo, 2371
gel, 2370c, 2371
implantes, 2371
inyectables, 2370c, 2371
no disponible en Estados Unidos, 2371
oral, 2370c, 2371
parche transdérmico, 2370c, 2371
hipopituitarismo del adulto, 2259c
indicaciones, 2371-2372
inhibidores de gonadotropina, 2372
parahipogonadismo, 2261
pubertad tardía, 2363
regímenes, 2372
varón con antecedente de cáncer prostático, 7e-5, 2372
vigilancia, 329, 2372-2374, 2373c
Testotoxicosis, 2362
TET2, gen, mutaciones, 135e-6, 670, 680, 680c
Tetania
por hiperventilación, 479e-1
síndromes por malabsorción, 1946c
Tétanos, **984**
complicaciones, 986
consideraciones mundiales, 984, 986-987
definición, 984
diagnóstico, 985-986
epidemiología, 984
etiología, 984
incidencia antes y después de vacunación, Estados Unidos, 785c, 984
inmunoglobulina (TIG), 167e-3, 986
manifestaciones clínicas, 985, 985f
patogenia, 984-985
prevención, 29c, 787f-788f, 986-987
profilaxia, para heridas por mordedura, 167e-3
pronóstico, 986, 986c
recién nacidos, 984, 986-987
refuerzo, en heridas por mordedura, 167e-3
tratamiento, 986
vacuna
paciente quemado, 166e-3
viajeros, 794
valoración del paciente, 985, 985f
Tétanos-difteria (Td), vacuna
administración recomendada
adultos, 29c, 787c-788c, 980
paciente con cáncer, 485c
contraindicaciones, 789c
Tétanos-difteria-pertusis acelular (Tdap), vacuna
administración recomendada
adultos, 787f-788f, 980
embarazo, 51, 788f, 987
niños, 980
viajeros, 794
contraindicaciones, 789c
precauciones, 789c
Tetanospasmina, 984
Teterina, 1218
Tetrabenazina, 2611, 2621, 2622, 2624
Tetraciclina(s)
acción, 930-931, 931c, 932f, 943
acné
rosáceo, 352
vulgar, 352
actinomicosis, 1091c
balantidiosis, 1409
cólera, 1064
contraindicaciones, 1148
donovanosis, 198e-2c
efectos secundarios, 938c, 943
cambio de coloración de los dientes, 236
cutáneos, 246e-7c, 360, 362, 379
deficiencia de folato, 646c
fototoxicidad, 389c
frecuentes, 246e-7c, 1380c
insuficiencia renal, 1380c
papiledema, 203f
raros, 246e-7c

síndrome lúpico, 2218c
trastornos ungueales, 380
ehrlichiosis, 1160
embarazo y lactancia, 246e-7c, 937c
erradicación de *H. pylori*, 1042c, 1922, 1922c
esprúe tropical, 1943
farmacología, 1380c
fiebre
manchada de las Montañas Rocosas, 1157
recidivante, 1148, 1148f
indicaciones, 943
infección por
C. pneumoniae, 1174
C. trachomatis, 1171
Legionella, 1020c
M. hominis, 926
infecciones
parasitarias, 246e-7c
por *M. pneumoniae*, 1164
interacciones farmacológicas, 42c, 246e-2c, 246e-7c, 939c
meibomitis, 199
paludismo, 1378c, 1380c
profilaxia de peste, 1075c
psittacosis, 1173
resistencia, 931c, 934, 1064
sífilis, 1139, 1139c
tratamiento de peste, 1074c
treponematosis endémica, 207e-2
Tetracloruro de carbono, 2023, 2025c
Tetrahidrocanabinol (THC), 103e-25, 260c, 444e-4, 469e-2
Tetrahidrofolato, 641, 641c
Tetrahidrozolina, 473e-9c
Tetralogía de Fallot
diagnóstico, 1527
fisiopatología, 1526
hipoxia, 248
manifestaciones clínicas, 400, 1526-1527
reparada, arritmias ventriculares, 1495, 1495c
soplo, 51e-4f
tratamiento, 1527
Tetratiomolibdato, 2520, 2520c, 2625
TF (factor hístico), 401, 401f
Tg. *Véase* Tiroglobulina (Tg)
TGF-α. *Véase* Factor transformador del crecimiento α (TGF-α)
TGF-β. *Véase* Factor transformador del crecimiento β (TGF-β)
THAP1, gen, mutaciones, 2620
THBR (cociente de unión con hormona tiroidea), 2288
THC (tetrahidrocanabinol), 103e-25, 260c, 444e-4, 469e-2
THF, inanición, 641
Thomsen, enfermedad, 462e-18
TIA. *Véase* Isquemia cerebral transitoria (TIA)
Tiabendazol
acción, 246e-13
efectos secundarios, 246e-3c
farmacología, 246e-13
indicaciones, 246e-3c
interacciones farmacológicas, 246e-3c, 246e-13
Tiagabina
efectos secundarios, 2555c
epilepsia, 2555c
síndrome de la persona rígida, 618
sobredosis/intoxicación, 473e-10c
trastornos por ansiedad, 2711
Tiamina (vitamina B_1), **96e-1**
acidosis inducida por alcohol, 64e-9
cantidad recomendada, 95e-2c
complementos, 96e-3
abstinencia alcohólica, 2727
acidosis inducida por alcohol, 319
dismenorrea, 338
deficiencia. *Véase* Tiamina (vitamina B_1), deficiencia
estructura, 96e-2f
fuentes alimentarias, 96e-1
funciones, 96e-1, 96e-2f
intervalo de referencia, 2766c
necesidades parenterales, 98e-5c
toxicidad, 96e-3
Tiamina (vitamina B_1), deficiencia. *Véase también* Beriberi
alcoholismo, 96e-1, 461
delirio, 169
demencia, 2607
diagnóstico, 2690
factores de riesgo para, 96e-1-96e-2, 96e-1c
manifestaciones
cardiacas, 290e-1c, 290e-2
clínicas, 96e-1c, 96e-2-96e-3, 463c, 2690. *Véase también* Wernicke, enfermedad/encefalopatía
neuropatía óptica, 203
neuropatías, 2690
trastornos acidobásicos, 318
tratamiento, 96e-3, 2690
Tiazolidinedionas
acción, 2414c, 2415
contraindicaciones, 2414c
diabetes mellitus tipo 2, 2414c, 2415, 2416
efectos secundarios, 253c, 2392, 2414c
hígado graso no alcohólico, 2057
síndrome metabólico, 2454
Tibetana, medicina, 14e-1c
Tibia, enfermedad de Paget, 436e-3f
Tibial, distrofia muscular (miopatía distal de Udd), 462e-12, 462e-13c
Tic
motora, 2623
vocal, 2623
Ticagrelor
acción, 747
cardiopatía isquémica, 1590
dosis, 748
efectos secundarios, 748
indicaciones, 747-748
infarto miocárdico, 1596, 1598, 1598c, 1606
intervención coronaria percutánea, 296e-1, 296e-2
pretratamiento de cateterismo cardiaco, 1461
tratamiento antes de procedimientos endoscópicos, 1889c
Ticarcilina, 306
Ticarcilina-clavulanato
indicaciones, 938
infección por *S. maltophilia*, 1045c
infecciones
bacterias anaeróbicas, 1101c
herida por mordedura, 167e-2
peritonitis, 848
resistencia, 1101
Ticlopidina
acción, 746f
efectos secundarios, 729, 1864, 2218c, 2569
prevención de apoplejía/isquemia cerebral transitoria, 2569-2570
tratamiento
antes de procedimientos endoscópicos, 1889c
antes de punción lumbar, 443e-1
Tics, 2619c, 2623
fónicos, 2623
Tie2, 102e-14f, 102e-15
Tiempo
de recuperación del nódulo sinusal (SNRT), 1469
de vuelo (TOF), imágenes, 440e-7
Tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT)
causas de valores anormales, 406c
composición de los reactivos, 406
LA-PTT, 406
prolongación, 406c
prueba de factores de coagulación, 405-406, 406f, 733f
pruebas preoperatorias, 405
trastornos de la coagulación, 732, 733c, 735
vigilancia del tratamiento con heparina, 750-751
Tienopiridinas, 747-748. *Véanse también* Clopidogrel; Prasugrel; Ticlopidina
Tietilperazina, 103e-25, 260c
Tietze, síndrome, 2246
Tifo
endémico. *Véase* Tifus endémico (murino)
epidémico. *Véase* Tifus epidémico (transmitido por piojos)
garrapata
de Kenia, 1157
de la India, 1157
de Queensland, 1157
siberiana, 128c
Tifo de los matorrales
diagnóstico, 152e-3c, 1159
epidemiología, 128c, 1155c, 1159
etiología, 782, 1155c, 1159
exantema, 128c, 135, 782, 1159
manifestaciones clínicas, 128c, 152e-3c, 1155c, 1159, 1561
periodo de incubación, 152e-3c
prevención, 152e-3c
tratamiento, 152e-3c, 1159
veteranos de guerra, 152e-3c
Tifoidea
fiebre. *Véase* Fiebre entérica (tifoidea)
células enteras, 1052
receptor de trasplante, 929
Vi CPS, 1052
viajeros, 795, 795c, 1052-1053
Vi-rEPA, 1052
Tifus endémico (murino)
características clínicas, 127, 128c, 1155c, 1159
diagnóstico, 1159
epidemiología, 1155c, 1158-1159
etiología, 1155c
tratamiento, 1159
Tifus epidémico (transmitido por piojos)
características clínicas, 128c, 782, 1155c, 1158
consideraciones globales, 1158
diagnóstico, 1158
epidemiología, 127, 128c, 782, 1155c, 1158
manifestaciones cutáneas, 128c
prevención, 1158
tratamiento, 1158
TIG (inmunoglobulina tetánica), 167e-3, 986
Tigeciclina
acción, 930, 931c, 943, 1027
distribución, 935
efectos secundarios, 943
embarazo y lactancia, 937c
indicaciones, 940c, 943
infecciones
bacterianas anaeróbicas, 1101
estafilocócicas, 962
infecciones por
Acinetobacter, 1037, 1037c
Enterobacter, 1034
Klebsiella, 1033
Legionella, 1020, 1020c
Nocardia, 1087
resistencia
Acinetobacter, 1037
bacterias
anaeróbicas, 1101
gramnegativas, 1026, 1027
mecanismos, 931c, 934
tasas, 940c
Tilosis palmar y plantar, 533
Tiludronato, 426e-3, 426e-3c
Timectomía
aplasia eritrocítica pura, 123e-2
miastenia grave, 123e-2, 2704
para timoma, 123e-2, 2704
Timerosal, 345
TIMI (trombólisis en infarto del miocardio), estudio
conteo del número de cuadros, 1605
identificación de riesgos, 1595, 1596f
sistema de gradación, 1605
Timidilato sintasa, cáncer pulmonar, 519-520
Timidina, 426
fosforilasa, deficiencia, 43e-5c
Timo
cáncer, síndromes paraneoplásicos, 609c
defectos primarios, 375e-1, 2108
infección por VIH, 1235, 1236
miastenia grave, 2701, 2703, 2704c
Timolol
efectos secundarios, 1671
enfermedad cardiaca isquémica, 1589c
metabolismo, 34c

Timolol (*Cont.*)
sobredosis/intoxicación con, 473e-9c
variaciones genéticas en respuesta a, 39c, 40
Timoma, **123e-1**
aplasia eritrocítica pura, 123e-2, 668
diagnóstico, 123e-1, 2703
enfermedades autoinmunitarias, 2348
estadificación, 123e-1, 123e-1c
etiología, 123e-2
hipogammaglobulinemia, 2111
infección por virus de Epstein-Barr, 123e-2
manifestaciones clínicas, 123e-1, 664
miastenia grave, 123e-2, 2701, 2703
patología, 123e-1-123e-2, 123e-2c
pénfigo, 371, 372
síndromes paraneoplásicos, 372, 614c, 619
tratamiento, 123e-2
Timpanocentesis, 229c
Timpanograma, 222
Timpanometría, 222
Timpanoplastia, 217, 223, 230
Timpanostomía, tubos, 223, 230
Tinción, **150e-1**
con azul de nitrotetrazolio, método, 423
homogénea, regiones, 101e-3
Tinel, signo, 2221
Tinidazol
acción, 246e-13
amebosis, 1367, 1367c
efectos secundarios, 246e-5c
embarazo y lactancia, 246e-5c
erradicación de *H. pylori*, 1042c
farmacología, 246e-13
infecciones por
Giardia, 1406
T. vaginalis, 871, 873c, 1409
interacciones farmacológicas, 246e-5c
vaginosis bacteriana, 875
Tinta china, 150e-1
Tintura de opio, 272
TINU (nefritis tubulointersticial con uveítis), 1857-1858, 1858f
Tinzaparina, 1635c
Tiña, 353, 353c, 355, 1357, 1358c. *Véase también* Dermatofitosis
cabeza
alopecia, 354, 355c
diagnóstico, 343
manifestaciones clínicas, 355c, 1357
corporal, 76e-10f, 349, 1357
inguinal, 342f, 350, 1357
mano, 76e-10f
pie, 76e-10f, 342f, 350, 1357
ungueal, 76e-10f, 350
versicolor, **350**
diagnóstico, 341, 344, 358c
etiología, 350, 350c
manifestaciones clínicas, 341c, 350, 350c, 357, 357c, 358c, 1357
tratamiento, 350, 350c, 358c, 1357
6-Tioguanina, 103e-10c, 103e-14
Tiopental, 2558f
Tiopronina, 435e-2, 1871
Tiopurina *S*-metiltransferasa (TPMT), 34c, 39c, 40, 445
deficiencia, 451
Tioridazina, 64c, 473e-8c, 473e-9c, 2721, 2722c
Tiotepa, 103e-12, 607c
Tiotixeno, 2721, 2722c
Tiotropio, 1676, 1705
TIP39, 2468
Tipificación de secuencia de *locus* múltiples, 769c
"Tipificación invertida", 138e-2
Tipranavir, 1276f, 1280f
TIPS. *Véase* Derivación, portosistémica intrahepática transyugular (TIPS)
TIR, dominios, 145e-5, 145e-6f
Tiramina, 2615
TIRAP, 145e-5, 145e-6f
Tirofibán
acción, 746f, 748-749
dosis, 749
efectos secundarios, 727c, 749
farmacología, 749c
indicaciones, 749
infarto miocárdico, 1598c
intervención coronaria percutánea, 296e-1
variación genética en respuesta a, 277c, 743c
Tiroglobulina (Tg)
carcinoma con tumor primario desconocido, 120e-2
hipotiroidismo congénito, 2283, 2284c
seguimiento del cáncer tiroideo, 2306-2307
tiroiditis autoinmunitaria, 372e-24c
tirotoxicosis, 2288
valores de referencia, 2763c
Tiroidea
proteínas transportadoras, 2286
receptores para hormona (TR), 2286-2287, 2286f
Tiroideas, hormonas. *Véanse también* Tiroxina (T_4); Triyodotironina (T_3)
acción, 2286-2287, 2287f
estructura, 2283f
libre, 2288
resistencia, 435, 2286c, 2287
semivida, 400e-2
síntesis, 2284-2285, 2284f, 2285f
transporte y metabolismo, 2285-2286, 2286c
unión con receptor, 2286-2287, 2286f
valoración de laboratorio, 2288, 2763c
Tiroideas, proporción hormonas a proteínas (THBR), 2288
Tiroidectomía
bocio difuso no tóxico, 2301
cáncer tiroideo, 2306, 2342
enfermedad de Graves, 2297
profiláctica, en mutaciones *RET*, 2341, 2341c
Tiroideo, cáncer, **2303**
anaplásico, 2304c, 2307
carcinoma con tumor primario desconocido, 120e-2c
clasificación, 2303c, 2304, 2304c
consideraciones genéticas, 101e-3c, 2304-2305, 2305c
diagnóstico, 2254c, 2289, 2289c
durante embarazo, 124e-1c, 124e-4
estadificación, 2304, 2304c
factores de riesgo para, 2303, 2303c
folicular, 2304c, 2305-2307, 2305c
incidencia, 467c, 468f, 2254c, 2303, 2303c
índice de supervivencia, 2306f
medular. *Véase* Carcinoma medular de tiroides (MTC)
muertes por, 467c
pacientes con nódulo tiroideo, 2303, 2303c
papilar, 2303c, 2304c, 2305-2307, 2306f
patogenia, 2304-2305
relacionado con radioterapia, 623
tratamiento, 2306-2307
Tiroideo, nódulo
benigno, 2303, 2303c
cáncer tiroideo, 2303, 2303c. *Véase también* Tiroideo, cáncer
prevalencia, 2254c
solitario, hiperfuncionante, 2302-2303, 2303f
valoración, 2254c, 2288-2289, 2289c, 2289f
del paciente, 2307-2308, 2308f
Tiroideos
elementos de respuesta (TRE), 2287, 2287f
quistes, 2303
Tiroides, glándula, **2283**
anatomía y desarrollo, 2283
dolor, diagnóstico diferencial, 2298
efectos de amiodarona, 2300
exploración física, 2287
hormonas. *Véase* Tiroideas, hormonas
pruebas de laboratorio
anticuerpos contra TPO, 2288
captación de yodo radiactivo y gammagrama tiroideo, 2288
concentración de Tg, 2288
cuantificación de hormona tiroidea, 2288
ecografía, 2289, 2289c, 2289f
regulación, 2283-2284, 2284f
trastornos
cáncer. *Véase* Tiroideo, cáncer
durante embarazo, 48-49, 124e-4, 124e-5c
hipertensión, 1620
hipertiroidismo. *Véase* Hipertiroidismo
hipotiroidismo. *Véase* Hipotiroidismo
inducidos por radiación, 623
infección por *Candida*, 489
infección por VIH, 1259-1260
linfoma, 2307
nodulares. *Véase* Tiroideo, nódulo
tiroiditis. *Véase* Tiroiditis
tirotoxicosis. *Véase* Tirotoxicosis
Tiroides, hormona estimulante (TSH), **401e-4**
acción, 401e-4
autoanticuerpos contra, 377e-4
deficiencia, 2259c
embarazo, 124e-4, 124e-5c
expresión y regulación, 401e-1c
producción ectópica, 609c
receptor (TSH-R)
cáncer tiroideo, 2305c
desarrollo tiroideo, 2283
hipotiroidismo congénito, 2284c
mutaciones, 2284c, 2302-2303, 2302f
nódulo tiroideo solitario con hiperfunción, 2302-2303, 2302f
secreción, 401e-4
en adenoma hipofisario, 2274, 2298
síntesis, 401e-4
tratamiento de supresión, 2306
valoración, 400e-6
de laboratorio, 2258c, 2288, 2763c
Tiroiditis, **2298**
aguda, 2298, 2298c
asintomática (indolora), 2299
atrófica, 2290
autoinmunitaria. *Véase* Tiroiditis de Hashimoto (hipotiroidismo autoinmunitario)
bociosa. *Véase* Tiroiditis de Hashimoto (hipotiroidismo autoinmunitario)
crónica, 2298c, 2299
destructiva, 2298
etiología, 2298c
granulomatosa (subaguda), 2298-2299, 2298f
indolora (silenciosa), 2299
por fármacos, 2299
posparto, 2299
relacionada con radioterapia, 623
Riedel, 391e-1c, 2299
subaguda (de Quervain), 239, 2298-2299, 2298c, 2298f
viral (subaguda), 2298-2299, 2298f
Tiroiditis de Hashimoto (hipotiroidismo autoinmunitario)
después de síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos, 382
diagnóstico, 2291, 2292f
diferencial, 2291
linfoma tiroideo, 2307
manifestaciones clínicas, 2290c, 2291, 2291f, 2299, 2301
patogenia, 372e-24c, 377e-4-377e-5, 2290
prevalencia, 2290
tratamiento, 2292-2293
Tirosina, trastornos del metabolismo, 434e-2c
Tirosina cinasa
inhibidores
acción y blanco molecular, 102e-3, 102e-4, 103e-18c, 103e-19
AML, 685c
cáncer de cabeza y cuello, 505
CML, 691-692, 691c
consideraciones globales, 694-695, 694f
costo, 694-695
efectos secundarios, 505, 692, 694, 1563
embarazo, 694
resistencia, 689
receptores, 102e-3, 102e-4f, 400e-1c, 400e-3, 400e-3f
Tirosina hidroxilasa, 372e-24c
Tirosinasa, 372e-24c, 386
mutaciones en el gen, 357
Tirosinemia, 434e-2c, 545, 545c
Tirotoxicosis, **2293**. *Véase también* Graves, enfermedad
apática, 2294
definición, 2293

diagnóstico, 2295-2296, 2295f
etiología, 2293c, 2298
facticia, 2288, 2298
fetal/neonatal, 2297
hipertiroidismo primario, 2293
hipoxia, 248
inducida por amiodarona, 2300
manifestaciones clínicas, 2294-2295, 2294c, 2295f
palpitaciones, 254
sin hipertiroidismo, 2293
subclínica, 2301
Tirotropina
hormona liberadora (TRH), 401e-2, 401e-4
inmunoglobulina inhibidora de unión a (TBII), 2290, 2294
receptor, 372e-24c
Tiroxina
globulina transportadora de (TBG), 2285, 2286, 2286c, 2288
tratamiento
efectos secundarios, 254
hipopituitarismo del adulto, 2259c
hipotiroidismo en embarazo, 49
Tiroxina (T_4)
características, 2286c
embarazo, 124e-4, 124e-5c
estructura, 2283f
libre, 2286, 2288
semivida, 400e-2
síndrome eutiroideo enfermo, 2299
tiroiditis subaguda, 2298-2299, 2298f
total, 2288
transporte y metabolismo, 2285-2286
unión con receptor, 2287, 2287f
valoración de laboratorio, 2286c, 2288, 2763c
Titanio, dióxido, 1691
Titina, 265e-5
Tivantinib, 551
Tizanidina, 473e-9c, 473e-10c, 2660, 2672
TK, gen, 91e-4
TLC (capacidad pulmonar total), 306e-1f, 306e-2, 306e-2f, 306e-5f
TLR. *Véase Toll*, receptores tipo (TLR)
TLR7, gen, en infección por VIH, 1240c
TMC207 (bedaquilina), 205e-7
TMP-SMZ. *Véase* Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ)
TNF. *Véase* Factor de necrosis tumoral (TNF)
TNF-R1, gen, 372e-8c
TNFRSF11A/B, genes, 426e-1, 2215
TNM, estadificación, 470
cáncer
cabeza y cuello, 504, 504f
colorrectal, 541-542, 542f
mamario, 526, 527c
pancreático, 555, 556f
prostático, 582, 582c, 582f
pulmonar, 513-514, 514f, 516c
vesical, 575, 576f
carcinoma hepatocelular, 546
sarcoma
óseo, 119e-3, 119e-3c
tejidos blandos, 119e-2, 119e-2c
tumor neuroendocrino pancreático, 560, 560c
tumores neuroendocrinos, 560, 561c
TNSALP (fosfatasa alcalina inespecífica de tejido), 426e-5
Tobillo, medición del pulso, 1446f
Tobillo/brazo, índice (ABI), 1616, 1643
Tobramicina
acción, 930, 931c
efectos secundarios, 942
endocarditis infecciosa, 823
indicaciones, 940c
infecciones por *P. aeruginosa*, 808c
neumonía
adquirida en la comunidad, 808c
relacionada con atención a la salud, 767c
resistencia, 931c, 934, 940c
septicemia/choque séptico, 1757c
solución para inhalación, para profilaxia de bronquiectasia, 1696
vigilancia terapéutica, 2766c
Tocilizumab
acción, 372e-30, 2147
arteritis de células gigantes, 2189
artritis reumatoide, 2147, 2147c
efectos secundarios, 2147, 2147c
Tocoferol α. *Véase también* Vitamina E
prevención de cáncer
prostático, 478
pulmonar, 477
Todd, parálisis, 2542
Tofacitinib
acción, 2147
artritis
psoriásica, 2177
reumatoide, 2147, 2147c
efectos secundarios, 2147, 2147c
enfermedad intestinal inflamatoria, 1962
Tofos, 364c, 365, 2225f
Togavirus, 214e-2c, 214e-3f, 214e-4, 1305. *Véase también* Alfavirus
infecciones. *Véase* Alfavirus (togavirus), infecciones
Togotovirus, 1305, 1310c
Tolazamida, 2413
Tolbutamida, 284, 2413
Tolcapona, 2615, 2616c
Tolerancia
definición, 61, 372e-2
glucosa oral, prueba, 2401, 2401c
inmunitaria, 372e-23, 735
Tolfenámico, ácido, 2592c
Toll, receptores tipo (TLR)
artritis reumatoide, 2141, 2142f
autoinmunidad, 377e-1-377e-2
deficiencias en la vía, 2106
enfermedad glomerular, 1833
fiebre, 125
ligandos y funciones, 372e-5c
plaquetas, 276, 742
respuesta inflamatoria, 145e-5, 145e-6f
respuesta inmunitaria, 950
adaptadora, 372e-2, 372e-6c
septicemia y choque séptico, 1752
vías de señalización, 372e-5f
Tolosa-Hunt, síndrome, 207, 1352, 2650
Tolterodina, 81, 2672
Tolvaptán
efectos secundarios, 302, 511
enfermedad renal poliquística, 1853
hiponatremia hipervolémica, 2283
síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética, 64e-5, 302, 511, 610, 2282
Toma de decisiones clínicas, 3, 16e-4. *Véase también* Razonamiento clínico
Tomografía computarizada (CT)
alta resolución, 1664
apendicitis, 1988, 1988f
ARDS, 308e-10f, 1738f
asbestosis, 308e-15f
bronquiectasias, 308e-12f
CAH, 2328f
cardiopatía
angiografía. *Véase* Angiografía por tomografía computarizada (CTA)
CAD, 270e-10, 270e-11f, 270e-12, 270e-12f, 270e-13f, 1585
calificación de calcio, 270e-4, 270e-7f, 270e-11f
corazón pulmonar, 1506
endocarditis infecciosa, 270e-24, 270e-25f
medios de contraste, 270e-9
cirrosis, 286, 286f
coherencia óptica (OCT), 1465, 1465f, 1668
detección de cáncer pulmonar, 509-510, 510c
diagnóstico
cáncer pancreático, 555, 555f
cáncer pulmonar, 308e-15f-308e-16f
embolia pulmonar, 308e-17f, 1633, 1633f
enfermedad neurológica. *Véase también* Neuroimágenes, CT
apoplejía, 2580, 2581f
coma, 1775
contusión cerebral, 457e-1f
convulsiones, 2550
dislocación de las carilllas anteriores, 441e-31f
encefalitis viral, 895
enfermedad
de Huntington, 441e-23f
neurológica crítica, 1779
fractura de Jefferson, 441e-32f
fracturas vertebrales, 441e-31f, 441e-33f, 441e-34f
hematoma
epidural, 441e-31f, 457e-3f
subdural, 457e-3f, 457e-4
hemorragia
intracerebral, 2584
subaracnoidea, 1786, 1786f
infarto lagunar, 441e-17f
lesión ligamentosa, 441e-33f
malformación cavernosa, 440e-7f
suprarrenoleucodistrofia, 441e-41f
trombosis del seno sagital superior, 441e-20f
vasculitis del SNC, 441e-19f
enfermedad pulmonar intersticial, 308e-7f-308e-9f, 1710, 1710f
estadificación del cáncer pulmonar, 513
exceso de mineralocorticoides, 2319
granulomatosis
con poliangiítis, 2183f
eosinófila con poliangiítis, 1685
helicoidal, 1664
hemoptisis, 246-247
hipertensión pulmonar, 308e-18f, 1656
hueso temporal, 220, 223
infecciones por *Aspergillus*, 1348
lesión axonal difusa, 457e-2f
malformación arteriovenosa pulmonar, 308e-17f
multidetección (MDCT), 440e-1, 1664-1666
nefrolitiasis, 1869f
NET, 572, 572f
neumonitis por hipersensibilidad, 1682, 1682f
neumotórax, 308e-14f
obstrucción
intestinal, 1984, 1984f
vías urinarias, 1873
osteomielitis, 842, 842f
pancreatitis, 2094-2095, 2094f, 2095f, 2099-2100, 2100f
sarcoidosis, 2206, 2206f, 2208f, 2209f
signo del halo, 1348
síndrome de Cushing, 2317, 2317f
suprarrenal, 1619
torácica, **308e-2**
broncogramas, 308e-11f
normal, 308e-2f
pérdida de volumen, 308e-3f-308e-4f
pérdida del parénquima, 308e-5f-308e-6f
traqueomalacia, 308e-13f
valoración
enfermedad pancreática, 2087c, 2088-2089
enfermedad respiratoria, 1663, 1664-1666, 1664f, 1665f
enfermedades musculoesqueléticas, 2224-2225, 2224c, 2225f
pérdida auditiva, 223
vías biliares, 2085c
Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT). *Véase* SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotón único)
Tomografía por emisión de positrones (PET)
cáncer
pancreático, 555
pulmonar, 513, 1666
carcinoma
corticosuprarrenal, 2322, 2323f
medular tiroideo, 2341f
detección tumoral, 102e-12
enfermedad cardiaca
cardiopatía isquémica, 1582, 1584f
endocarditis infecciosa, 270e-24, 270e-25f
imágenes de perfusión miocárdica, 270e-3. *Véase también* Perfusión miocárdica, imágenes

Tomografía por emisión de positrones (*Cont.*)
enfermedad neurológica, 440e-8-440e-9
apoplejía, 2581
cefalea en racimo, 2590f
demencia, 174, 175f
migraña, 2589, 2589f, 2590f
PD, 2609, 2611f
enfermedad respiratoria, 1666
fiebre de origen desconocido, 140-141
MEN 2A, 2341f
nódulo pulmonar solitario, 1666
osteomielitis, 840
principios, 440e-8-440e-9
sarcoidosis, 2209, 2209f
valoración de enfermedad musculoesquelética, 2225
Tonate, virus, 1306c
Tonicidad, 332e-9, 332e-10f
Tono, 154
muscular, 154, 154c, 2538
vascular, 265e-4
Topiramato
cefalea
por mayor presión del líquido cefalorraquídeo, 110
postraumática, 111
dolor, 61
efectos secundarios, 215, 2396, 2555c, 2556, 2594c
epilepsia, 2555c, 2556
farmacología, 2555c
fentermina con, para obesidad, 2396-2397, 2397c
hemicránea continua, 25
prevención
cefalea en racimo, 2595c
migraña, 2594c
SUNCT/SUNA, 2596
síndrome por estrés postraumático, 2712
sobredosis/intoxicación, 473e-10c
Topoisomerasa, inhibidores, 103e-9c-103-10c, 103e-13, 623, 670, 678. *Véanse también fármacos específicos*
Topoisomerasa I (Scl-70), 103e-13, 372e-24c, 2157c
Topoisomerasa II, 103e-13
de DNA, 372e-25c
Topoisomerasa IV, 932
Topología de sistema biológico, 87e-1-87e-2, 87e-2f
Topologías modulares libres de escala, 87e-2
Topotecán
acción, 103e-13
cáncer
ovárico, 594
pulmonar, 522
efectos secundarios, 103e-10c, 103e-13
sarcoma de Ewing, 119e-4
TOR (destinatarios de rapamicina), 94e-5
Torácicas espinales, lesiones, 2651
Torácico agudo, síndrome, 634, 635-636
Toracocentesis, 474, 482e-1v, 1667
Toracoscopia médica, 1668
Toracotomía, 1669
Tórax
deformidad en tonel, 1443
en embudo (*pectus excavatum*), 1443, 2512
en quilla (*pectus carinatum*), 1443, 2512
Tórax, radiografía, **308e-1**
ARDS, 1737f
asma, 1675
bronquiectasia, 308e-11f
cáncer pulmonar, 308e-15f
carbunco, 261e-2, 261e-4f
derrame pleural, 308e-14f
detección de cáncer de pulmón, 509-510, 510c
disnea, 47e-4
edema pulmonar, 47e-5
hemoptisis, 246
hipertensión pulmonar, 1656, 1658f
linfadenopatía, 409
neumonía neumocócica, 951f
neumonitis por hipersensibilidad, 1682
neumopatías intersticiales, 308e-7f-308e-9f, 1710
neumotórax, 308e-13f
normal, 308e-1f
pérdida
parénquima, 308e-5f-308e-6f
volumen, 308e-3-308e-4
procesos alveolares, 308e-10f
valoración
dolor torácico, 101
enfermedades respiratorias, 1663, 1664f, 1665f
Torio-232 en bioterrorismo con radiación, 263e-3c
Tormenta
autonómica, 2643
de citocinas, 956
tiroidea (crisis tirotóxica), 48, 2297
Toronja, jugo, 42, 246e-9, 1590
Torovirus, 1286f, 1289
Torsemida, 322, 1510c, 1763
Torsina A, 2620
Tortícolis, 2620
Tos, **243**
cáncer pulmonar, 510, 510c
crónica, 244-245
deficiente, 243, 243c
deglución, 256
duración, 244
enfermedad respiratoria, 1661
etiología, 243-245
exploración física, 244
GERD, 262
grandes altitudes, 476e-4
infecciones por *Nocardia*, 1084
mecanismos, 243, 243f
nocturna, 1503
producida por respirador, 2635
sintomática, 243-244
tos ferina, 1022-1023, 1023c. *Véase también* Tos ferina
tratamiento, 245
tuberculosis, 1107
valoración, 244, 1661
Tos ferina, **1021**
complicaciones, 1023
consideraciones globales, 1021, 1021f
diagnóstico, 1023
diferencial, 1023-1024
epidemiología, 1021-1022, 1021f, 1022f
manifestaciones clínicas, 244, 1022-1023, 1023c
medidas de control de infección, 1024
patogenia, 1022
prevención, 1024
respuesta inmunitaria, 1022
toxina, 1021, 1022
tratamiento, 1024, 1024c
vacuna, 1022, 1024. *Véase también* Tétanos-difteria-pertusis acelular (Tdap), vacuna
TOS (síndrome del estrecho torácico con manifestaciones verdaderamente neurógenas), 122
Toscana, virus, 894, 1310c, 1318
Totipotentes, células madre, 454, 454f
Touraine-Solente-Golé, síndrome, 2244. *Véase también* Osteoartropatía hipertrófica
Tourette, síndrome, **2623**
Toxicidad limitante de la dosis (DLT), 103e-5
Toxina botulínica
acalasia, 1904
agente de bioterrorismo, 261e-8, 988. *Véase también* Botulismo
botulismo, 988
distonía, 2621
espasmo hemifacial, 2648
fisura anal, 1978
gastroparesia, 261
hiperhidrosis, 2643
prevención de migraña, 2594c
temblor hereditario, 2619
tics, 2623
úlceras por isquemia, 2164
Toxinas. *Véanse también toxinas específicas*
bacterianas, 145e-9
efectos
hepáticos, 2023, 2025c, 2026c
neurológicos, 2688c, 2689
pulmonares, 1688c, 1691-1692, 1692c
Toxocara canis, 245e-3c, 765c, 1411. *Véase también* Larva migratoria, visceral
Toxocara cati, 245e-3c, 765c, 1411. *Véase también* Larva migratoria, visceral
Toxoide botulínico, 261e-9
Toxoplasma gondii, 245e-4c, 245e-5c, 1398-1399, 1399f
infección (toxoplasmosis), **1398**
asintomática, 1401
congénita, 1398, 1399-1400, 1402, 1404
diagnóstico, 245e-4c, 245e-5c, 245e-6, 245e-6c, 1190c, 1402-1404
diferencial, 1402, 1403c
embarazo, 1399-1400, 1401, 1404
epidemiología, 245e-4c, 1399
etiología, 1398-1399, 1399f
infección por VIH, 1251-1252c, 1265-1266, 1266f, 1401-1402, 1402f, 1561
manifestaciones clínicas
cardiacas, 1400, 1471c, 1561
debilidad, 156
gastrointestinal, 1400
linfadenopatía, 409, 1400, 1401
meningitis crónica, 908c
mielopatía, 2657
oculares, 40e-6f, 1400, 1402, 1404
paciente inmunocompetente, 1401
paciente inmunodeprimido, 1401-1402, 1402f, 1561
pulmonares, 1400
renales, 1849-1850
sistema nervioso central, 903, 1265-1266, 1266f, 1401-1402, 1402f
paciente con cáncer, 488, 488c
patogenia, 1400
patología, 1400-1401
prevención, 1404-1405
profilaxia, 925c, 1404
receptor de trasplante, 920c, 921, 925c, 926
respuesta inmunitaria a, 1401
transmisión, 1399-1400
tratamiento, 246e-12, 246e-13, 903, 1404
TP53, mutaciones del gen
cáncer
pulmonar, 509
vesical, 576
prueba genética, 448
tumores relacionados, 101e-6c
tPA. *Véanse* Alteplasa (rtPA); Plasminógeno, hístico activador (tPA)
TPIT, gen, 2256
TPMT (tiopurina *S*-metiltransferasa), 34c, 39c, 40, 445
deficiencia, 451
TPN (nutrición parenteral total). *Véase* Nutrición parenteral
TPO. *Véase* Peroxidasa tiroidea (TPO)
TPP (parálisis periódica tirotóxica). *Véase* Parálisis periódica, hipopotasémica (HipoKPP)
TPPA (aglutinación de partículas de *T. pallidum*), prueba, 1137, 1137f
TR (receptor para hormona tiroidea), 2286-2287, 2286f
Trabajadores postales, exposición a carbunco, 261e-2
"Trabamiento del embrague", síndrome, 163
Trabeculectomía, 205
Tracoma, 199, **1172**
TRAF6, 145e-6f
TRAIL, 102e-8, 102e-9f, 102e-10
TRALI (lesión pulmonar aguda por transfusión), 1138e-5
TRAM, 145e-5
Tramadol
dolor, 91c
lumbar, 119
efectos secundarios, 2547c, 2682c
neuropatía, 2682c
sobredosis/intoxicación, 473e-13c
Trametinib
acción y blanco molecular, 102e-5c, 103e-16f, 103e-17c, 103e-19
efectos secundarios, 103e-17c
melanoma, 103e-19, 498, 499

Trampas extracelulares de neutrófilos (NET), 1753
Trandolapril, 1512c
Tranexámico, ácido, 731-732, 734, 738
Tranilcipromina, 473e-8c
Transaminasas, 752, 1997, 1998
Transbronquial, aspiración con aguja, 1668
Transcarbamilasa, deficiencia de ornitina, 434e-3c
Transcatéter, remplazo de válvula aórtica (TAVR). *Véase* Válvula aórtica, remplazo, transcatéter
Transcobalamina, deficiencia, 375e-2
Transcobalamina I, 640
Transcobalamina II, 640
Transcripción
  coactivador p75, 372e-24c
  factores
    asma, 1674
    células madre, 89e-4, 455
    enfermedades causadas por defectos, 431c
    expresión génica, 428-429, 428f
    transducción de señal en células cancerosas, 102e-3-7
Transcripsómicos, 428-429
Transcriptasa inversa
  enzima, VIH, 1216, 1219
  inhibidores. *Véase* Tratamiento antirretroviral combinado (cART)
  reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR), 1247, 1247c
Transcriptoma, 427, 769c
Transdiferenciación, de células madre, 90e-2, 454-455
Transducción, 91e-1
Transesfenoidal, cirugía
    acromegalia, 2270
    complicaciones, 2263
    síndrome de Cushing, 2272, 2318
    tumores hipofisarios, 2263, 2263f, 2272-2273
Transferasa de difosfato de uridina-glucuronosilo (UDPGT), 280, 282, 1999, 1999f
Transferasa, variantes, 40
Transferencia
  disfagia, 254, 1895. *Véase también* Disfagia
  génica horizontal, 769c
  nuclear, 85e-9, 85e-10f
Transferrina
  contenido de hierro, 625c
  diférrica, 625
  medición de laboratorio. *Véase* Hierro, capacidad total de unión
  metabolismo de hierro, 625, 625f
  monoférrico, 625
  proteína receptora, 628
  proteínas de unión, 1004
  receptores, 625, 2515
  saturación, 397, 398, 625f
    percentual, 627, 627f, 630c
Transformación
  bacteriana, 933
  maligna, 591
Transfusiones, **138e-2**
  alcalosis metabólica, 322
  alternativas a, 138e-6
  AML, 685
  anemia, 399
    aplásica, 667
    drepanocítica, 636
    ferropénica, 628
  anemia/trombocitopenia relacionada con quimioterapia, 103e-24
  autóloga, 138e-6
  choque hipovolémico, 1749-1750
  coagulación intravascular diseminada, 738
  componentes sanguíneos, 138e-2-3, 138e-2c
  hemofilia, 734
  hemoglobinopatías, 637
  hiperpotasemia masiva, 310
  paquete eritrocítico, 138e-2-138e-3, 138e-2c
    AML, 685
    anemia
      aplásica, 667
      ferropénica, 628
      hipoproliferativa, 631
  plaquetas. *Véase* Plaquetas, transfusión
  pruebas pretransfusión, **138e-2**
  reacciones adversas, **138e-3**
    alérgicas, 138e-5
    aloinmunización, 138e-5
    anafiláctica, 138e-5
    enfermedad de injerto contra hospedador, 138e-5
    febril no hemolítica, 138e-4-138e-5
    hemolítica y serológica tardías, 138e-4
    hemosiderosis, 639
    hipotensión, 138e-5-138e-6
    hipotermia, 138e-5
    incidencia, 138e-3c
    infecciosas, 138e-3c, 138e-6, 1077
    inmunomodulación, 138e-6
    lesión pulmonar, 138e-5
    púrpura, 138e-5
    sobrecarga de hierro, 138e-5, 631, 667
    sobrecarga de líquido, 138e-5
    toxicidad electrolítica, 138e-5
  reducción de necesidad, 138e-6
  riesgos, 631
  sangre entera, 138e-2
  septicemia/choque séptico, 1757
  talasemia, 638
Transgénicos, modelos animales, 432
Transglutaminasa del tejido, 372e-24c, 2763c
Transición
  demográfica, 93e-1
  epidemiológica, **266e-1**, 266e-1c
    Estados Unidos, 266e-1-266e-2
    variaciones mundiales, 93e-5, 93e-5c, 93e-5f, 266e-2
Transición (mutación), 432
Transmisibilidad de patógenos, 145e-10
Transmisión, prueba de desequilibrio, 442c
Transportadores
  asociados al procesamiento de antígenos (TAP), 372e-19, 373e-3-373e-4
  simples, 332e-6
Transporte
  activo, 332e-6, 1933
  celular, 332e-3
  electrógeno, 332e-6
  pasivo, 332e-6
Transposición
  corregida en forma congénita, 1528
  de grandes arterias
    bloqueo de conducción AV, 1473
    fisiopatología, 1527
    hipoxia, 248
    manifestaciones clínicas, 1527
    tratamiento, 1527
  visceral, 1528
Transrectal, ecografía, 582
Transtentorial, hernia, 1772, 1772f
Transtiretina (TTR)
  amiloidosis, 271e-6f, 719, 720c
  causas de valores anormales, 464c, 2286c
  valoración nutricional, 462, 464c
Transtorácica (transtraqueal), ecocardiografía, 820, 821f
Transvaginal, ecografía, 482, 593
Transversiones (genéticas), 432
TRAP (fosfatasa ácida resistente al tartrato), 426e-4
TRAPS (síndrome periódico asociado al receptor del factor de necrosis tumoral α), 141, 422, 2213c, 2214-2215
Tráquea, ingeniería de tejidos, 92e-3c
Traqueobronquitis
  Aspergillus, 1346
  HRSV, 1206
  virus de la parainfluenza, 1207
Traqueomalacia, 306e-2, 308e-13f
Traqueostomía, 1744
Traslocación
  cromosómica, 83e-5-83e-6, 83e-5f, 101e-3, 101e-3c
  recíproca, 83e-5, 83e-5f
  robertsoniana, 83e-5-83e-6
Trasplante. *Véanse tipos específicos*
  codo, 926
  de núcleo, 454
Trasplante cardiaco, **1516**
  complicaciones posteriores al trasplante
    aloinjerto CAD, 1517-1518
    infección, 924c, 926, 1518
  consideraciones globales, 1516
  contraindicaciones, 1517
  indicaciones, 1517
  inmunodepresión, 1517, 2764c, 2766c
  LVAD como puente, 1519
  resultados, 1517, 1517f
  sistema de asignación de órganos donados, 1516-1517
  técnica quirúrgica, 1516
Trasplante de órgano sólido. *Véase también* Trasplante, receptor
  corazón. *Véase* Trasplante cardiaco
  hígado. *Véase* Trasplante hepático
  infecciones después de, 923-924, 924c, 925c
  lesión cerebral después de, 463e-3
  pulmón. *Véase* Trasplante pulmonar
  riñón. *Véase* Renal, trasplante
Trasplante hepático, **2067**
  alternativo, 2070-2071
  amiloidosis ATTR, 724
  anamnesis, 2067
  calidad de vida, 2075
  carcinoma hepatocelular, 549-550
  colangiocarcinoma, 553
  complicaciones
    anemia, 2072
    hepáticas, 2072c, 2073
    infecciones, 924c, 927-928, 1341f, 2072-2073
    no hepáticas, 2072-2073, 2072c
    rechazo de injerto, 366e-3f, 2073
    recidiva de la enfermedad primaria, 2068, 2073-2075
    renal, 2072
  contraindicaciones, 2068-2069, 2069c
  donador vivo, 2070
  frecuencia, 2067
  hemocromatosis, 2518
  hepatopatía alcohólica, 2053-2054, 2075
  indicaciones, 2067-2068, 2068c
  metastásico, 575
  NALFD, 2057
  niños, 2068, 2068c
  ortotópico, 2067
  porfiria intermitente aguda, 2529-2530
  protoporfiria eritropoyética, 2533
  puntuación MELD, 1995
  resultados, 2067, 2073
  selección
    cadáver, 2069-2070
    donador, 2069-2070, 2069c
  sistema PELD, 1995
  supervivencia, 2073
  técnica quirúrgica, 2070, 2070f
  tratamiento inmunodepresor, 2071-2072, 2764c, 2766c
Trasplante pulmonar
  angiografía por resonancia magnética para anastomosis, 1667f
  complicaciones, 320e-3-320e-4, 320e-3c
  costo, 320e-3
  EPOC, 1706
  fibrosis quística, 320e-1c, 320e-2, 1699
  indicaciones, 320e-1
  infecciones en receptores, 924c, 926-927
  linfangioleiomiomatosis pulmonar, 1715
  procedimiento, 320e-2
  resultados, 320e-2-320e-3, 320e-2c
  selección del receptor, 320e-1, 320e-1c
  tratamiento después del trasplante, 320e-2, 2764
  ubicación de los órganos, 320e-1-320e-2
Trasplante, receptor. *Véase también* Inmunodeprimido, paciente
    cáncer cutáneo, 351, 388, 500, 1831
    dolor abdominal, 105
    infecciones, **919**. *Véanse también en procedimientos de trasplantes específicos*
      adenovirus, 1208
      CMV, 1192
      HRSV, 1206

Trasplante, receptor (*Cont.*)
Legionella, 1015
parainfluenza, 489, 1207
rinovirus, 1203
sistema nervioso central, 463e-3
inmunización, 928-929, 929c
trastornos de lipoproteína, 2441
valoración antes de trasplante, 919
viaje, 929
Trastorno de ansiedad generalizada, **2709**, 2712c
Trastornos
células plasmáticas, 710
mentales. *Véase* Psiquiátricos/psicológicos, trastornos
multifactoriales, 425, 440
Trastornos de ojos, **195**. *Véanse también* Neuritis óptica; Visual pérdida
acné rosáceo, 352
borreliosis, 1147
diabetes mellitus. *Véase* Diabetes mellitus (DM), complicaciones; Retinopatía, diabética
enfermedad por arañazo de gato, 1079, 1081c, 1081f
esclerosis múltiple, 2663
espondilitis anquilosante, 2171-2172
grandes altitudes, 476e-4
granulomatosis y poliangiítis, 2184
IBD, 1958
infecciones. *Véanse también* Conjuntivitis; Queratitis; Retinitis
Candida, 1343, 1343f, 1345
gonocócica, 1006, 1009c
L. loa. *Véase Loa loa* (gusano ocular de África)/loasis
Nocardia, 1086
Onchocerca, 1421
P. aeruginosa, 1045c, 1046
T. gondii, 1402, 1404
Toxocara, 1411
lepra lepromatosa, 1125-1126
miastenia grave, 2701-2702
osteogénesis imperfecta, 2508
policondritis recurrente, 2203
sarcoidosis, 2207, 2656
síndrome
de Behçet, 200, 2194
de Marfan, 2513
de Sjögren, 2166
SLE, 2129c, 2131
tracoma, 1172
tularemia, 1068
Trastuzumab
acción y sitios de acción, 102e-4, 102e-5c, 102e-10, 103e-21, 103e-21c
cáncer
esofágico, 533
mamario, 102e-4, 102e-5c, 102e-10, 528, 529, 529c, 530
ovárico, 594
efectos secundarios
cardiotoxicidad, 103e-13, 103e-21, 103e-26, 620c, 621, 1563
reacción de hipersensibilidad, 1796, 1798
interacciones farmacológicas, 103e-13
variaciones genéticas en respuesta a, 39c, 41
Tratamiento
alimenticio. *Véase* Apoyo nutricional y tratamiento
neoadyuvante, 103e-3
sexual, 329-330
Tratamiento antirretroviral combinado (cART). *Véanse también fármacos específicos*
acción, 214e-5
efectos adversos, 1274c-1275c, 2030, 2689
indicaciones para el cambio, 1282, 1282c
infección por virus HBV, 1273
inhibidores de la
entrada, **1275c**, 1277f, 1280f, 1281
integrasa, **1275c**, 1277f, 1280f, 1281
inhibidores de la proteasa, **1275c**
acción, 1278
efectos adversos, 1278, 2218c, 2422
estructura molecular, 1276f
infección por
HCV, 2044, 2045c-2046c, 2046-2047
VIH, 1275c, 1278
interacciones farmacológicas, 34c, 41, 798, 1278
resistencia, 1278, 1280f
inhibidores de la transcriptasa inversa, **1274c-1275c**
acción, 1273, 1278
efectos adversos, 1273, 1278
estructura molecular, 1276f
infección por VIH, 1273, 1274c-1275c, 1278
interacciones farmacológicas, 798
resistencia, 1279f
iniciación, 770, 1282, 1282c
países desarrollados, 12, 13f
preparaciones, 1277c
principios, 1273, 1281-1283, 1282c
prueba de resistencia, 1248
selección inicial de fármacos, 1282, 1282c
Traube, signo, 411, 1536
Traumatismo
aórtico, 289e-3, 1637, 1638
cardiaco, **289e-3**
contusiones miocárdicas, 289e-3
no penetrante, 289e-3
penetrante, 289e-3
rotura de la aorta, 289e-3, 1637
seguido de pericarditis, 1575
tratamiento, 289e-3
conducto biliar, 2084
craneoencefálico, lesión (TBI). *Véase* Cefálica, lesión
dolor lumbar después, 117
espinal cervical, 121-122
hipotermia, 478e-1
neumotórax, 1719
pared torácica, 51e-2
relacionado con
la cabeza. *Véase* Cefálica, lesión
viaje, 797
testicular, 2365
Trazodona
depresión, 64, 2710c
efectos secundarios, 64, 2710c
insomnio, 65, 191
trastorno por estrés postraumático, 2712-2713
TRE (elementos de respuesta tiroidea), 2287, 2287f
Treacher Collins, síndrome, 222c
Trébol rojo, 404c
TREM2, gen, mutaciones, 2601
Trematodos
intestinales
diagnóstico, 245e-2c
epidemiología, 245e-2c, 1423c, 1429
hospedador, ciclo de vida, 245e-2c
tratamiento, 1428c
sanguíneos. *Véase Schistosoma*
Trematodos/infecciones por trematodos, 255e-2, **1423**
duelas
biliares (hepáticas). *Véase* Trematodos biliares (hepáticos)
intestinales. *Véase* Trematodos, intestinales
pulmonares. *Véase* Trematodos pulmonares (*Paragonimus*)
sanguíneas. *Véase* Esquistosomiasis
epidemiología, 1423c
prevención y control, 1429
tratamiento, 1428c
valoración del paciente, 1424
Trematodos biliares (hepáticos)
características clínicas, 1428-1429
ciclo de vida del hospedador, 245e-2c
colangiocarcinoma, 552
diagnóstico, 245e-2c, 245e-5c, 245e-6c, 1429, 2084
distribución geográfica, 1423c
transmisión, 1423c
tratamiento, 1428c, 1429
Trematodos pulmonares (*Paragonimus*)
ciclo de vida, 245e-2c
diagnóstico, 245e-2c, 245e-5c
eosinofilia, 765c
epidemiología, 245, 245e-2c, 765c, 1423c, 1429
hemoptisis, 245
manifestaciones clínicas, 1429
tratamiento, 246e-13, 1428c, 1429
Treonina, metabolismo, trastornos, 434e-3c
Treoninacinasa, gen, mutaciones, 359
Treponema, 207e-1, 207e-2c, 1132-1133. *Véase también* Treponematosis
Treponema pallidum, 145e-3, 1132-1133, 1137. *Véase también* Sífilis
prueba de aglutinación de partículas (TPPA), 1137
Treponematosis, **207e-1**
comparación, 207e-2c
control, 207e-3
diagnóstico, 207e-3
epidemiología, 207e-1, 207e-1f
manifestaciones clínicas, 207e-2f, 207e-1-207e-3
tratamiento, 207e-3
Treprostinilo, 1659, 1660c, 2164
Tretinoína. *Véase* Ácido, holo-*trans* retinoico (ATRA)
TREX1, gen, mutaciones, 2125
TRH (hormona liberadora de tirotropina), 401e-2, 401e-4
Triamcinolona, 462e-19, 2234
Triamtireno
acción, 332e-9
hipertensión, 1623, 1624c
interacciones farmacológicas, 43
parálisis periódica hipopotasémica, 462e-17
Triatominae, 2750
Triazolam
farmacología, 2711c
insomnio, 191
interacciones farmacológicas, 246e-3c
sobredosis/intoxicación con, 473e-10c
trastornos por ansiedad, 2711c
Triazoles, 350
Tribeč, virus, 1308c
Tríceps, grosor del pliegue, 462
Trichinella/triquinelosis, **1410**
ciclo de vida del parásito, 1410, 1410f
diagnóstico, 245e-3c, 245e-6c, 1410-1411, 1411f
eosinofilia, 245e-6c, 765c
epidemiología, 765c, 1410
manifestaciones clínicas, 908c, 1410, 1561
patogenia, 1410
prevención, 1411
tratamiento, 246e-13, 1411, 1411c
Trichomonas vaginalis, 1409
infecciones, **1409**
detección, 882
diagnóstico, 150e-6, 873c, 1409
manifestaciones clínicas, 1409
tratamiento, 246e-13, 871, 1409
vaginal, 873c, 874
Trichophyton, 349, 350, 1357. *Véase también* Dermatofitosis
Trichosporon, 1356-1357
Trichostrongylus/tricoestrongilosis, 1416
Trichuris trichiura/tricocefalosis (tricocéfalo)
ciclo de vida del parásito, 1414c, 1416
diagnóstico, 245e-3c, 245e-5c, 765c, 1416
epidemiología, 765c
manifestaciones clínicas, 1414c, 1416
tratamiento, 1414c, 1416
Triclabendazol, 246e-3c, 246e-13
Tricloroetileno, 2023
Tricolemoma, 364c
Tricotilomanía, 355c
Tricromatismo, 197
Tricrómica, tinción, 245e-1
Tricuria. *Véase Trichuris trichiura*/tricocefalosis (tricocéfalo)
Tricuspídea, insuficiencia, **1548**
diagnóstico, 1548
enfermedad valvular mitral, 1551
etiología, 1547c, 1548
hipertensión pulmonar, 1655
manifestaciones clínicas, 1548
soplo, 51e-1f, 51e-2, 51e-4-51e-5, 51e-5f, 1448
tratamiento, 1548-1549, 1549f

Tridimensional, impresión, 92e-2, 92e-3v
Trientina, 2519, 2520, 2520c, 2625
TRIF, 145e-5
Trifascicular, bloqueo, 1455, 1476, 1476c. *Véase también* Bloqueo de la conducción auriculoventricular (AV)
Trifluoperazina, 2722c
Trifluridina, 215e-3c, 215e-9
Trigeminianas, cefalalgias autonómicas, 107, 2587c, 2594, 2595c
Trigémino
  nervio
    anatomía, 2645-2646, 2645f
    exploración, 2538
    trastornos, 215, 2646-2647, 2647c
  neuralgia, **2646**
    diagnóstico, 2646
      diferencial, 2646
    dolor bucal, 237
    esclerosis múltiple, 2664
    fisiopatología, 2646
    hemicránea paroxística, 2596
    incidencia, 2646
    manifestaciones clínicas, 2646
    tratamiento, 94, 2646
  neuropatía, 2646-2647
Trigeminovascular, sistema, 107
Triglicéridos
  cadena larga, 1935c, 1936
  cadena media, 98e-5, 1936
  concentraciones elevadas, 2439-2440, 2440c, 2453-2454
  fórmulas especializadas para apoyo nutricional, 98e-5
  lipólisis alterada. *Véase* Lipoproteínas, trastornos
  NALFD, 2055
  poliinsaturados de cadena larga, 98e-4-98e-5
Trihexifenidilo, 2615, 2621, 2722
Trilostano, 2273
TRIM5-α, proteína, 1217
Trimetilaminuria (síndrome de olor a pescado), 96e-6
Trimetoprim
  acción, 64e-2, 332e-8, 641, 931c, 932
  efectos secundarios, 64e-2, 246e-4c, 297, 310, 321, 647
  indicaciones, 246e-4c
  interacciones farmacológicas, 246e-4c
  PCP, 1361c
  resistencia, 931c, 934
Trimetoprim-polimixina, 199
Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMZ)
  acción, 943
  blastocistosis, 1409
  donovanosis, 198e-2c
  efectos secundarios, 867c, 938c, 943, 1361, 1361c
    deficiencia de G6PD, 656c
    hepatitis colestásica, 284
    hepatotoxicidad, 2029-2030
    infección por VIH, 1259, 1260
    neutropenia, 417
    trombocitopenia, 727c
    vasculitis, 2218c
  enfermedad
    de Whipple, 1093-1094, 1945
    granulomatosa crónica, 423
  fiebre entérica, 1052c
  granulomatosis con poliangiítis, 2185
  indicaciones, 941c, 943
  infecciones
    estafilocócicas de tejido blando, 962c
    herida por mordedura, 167e-2, 167e-3c
  infecciones por
    Acinetobacter, 1037c
    B. cepacia, 1045c
    Brucella, 194e-4
    C. belli, 1407
    Cyclospora, 1408
    L. monocytogenes, 983
    Legionella, 1020c
    MRSA, 345, 962c
    Nocardia, 1087
    S. maltophilia, 1045c
    Salmonella no tifoídica, 1054c
  interacciones farmacológicas, 939c
  melioidosis, 1045c
  muermo, 1045c
  osteomielitis, 840c, 841c
  otitis media, 230
  paracistitis, 866, 867c
  paracoccidioidomicosis, 1354c
  PCP, 1361, 1361c
    en infección por VIH, 1251c, 1253-1254, 1830
  pielonefritis, 867
  profiláctico
    cistitis, 889
    infección por VIH, 1251c
    neutropenia crónica, 423
    PCP, 1251c, 1362c
    peritonitis, 847
    peste, 1075c
    receptor de trasplante, 139e-4c, 921, 925-926, 925c
    toxoplasmosis, 1251c, 1404
  resistencia, 943
    E. coli, 862, 1029
    mecanismos, 934
    tasas, 941c
  tos ferina, 1024, 1024c
  tratamiento de peste, 261e-5
  vasculitis, 2182
Trimetrexato, 246e-3c
Trinchera
  boca (angina de Vincent), 231, 233, 236, 238c
  pie (pie por inmersión), 478e-4
Trincheras, fiebre, 1080-1082, 1081c
Trinucleótidos, trastornos por repetición, 434, 440, 440c
Triosa-fosfatoisomerasa, deficiencia, 654c
Trióxido de arsénico, 103e-19c, 686-687
Tripanosomiasis
  africana, humana. *Véase* Sueño, enfermedad (Tripanosomiaisis africana humana)
  americana. *Véase* Chagas, enfermedad
Tripanotiona reductasa, 246e-7
Triple A, síndrome, 2324c
Triptanos, 473e-13c, 2591, 2592c
Triptófano
  hidroxilasa, 372e-24c
  trastornos del metabolismo, 434e-2c
L-Triptófano
  contaminación, 14e-3, 376, 423, 462e-20, 2155, 2199
  interacciones farmacológicas, 2711c
  sobredosis/intoxicación con, 473e-13c
Triptofanuria, 434e-2c
Triquiasis, 1172
Trismo (mandíbula trabada), 985, 2647
Trismo (trismus), 985
Trisomía, 83e-4
Trisomía 6, 83e-4
Trisomía 8, 135e-6
Trisomía 13, 83e-4, 1654
Trisomía 18, 83e-4, 1654
Trisomía 21. *Véase* Down, síndrome (trisomía 21)
Tritio, exposición, 263e-3c, 263e-6c, 263e-7
Triyodotironina (T_3)
  características, 2286c
  estructura, 2283f
  libre, 2286, 2288
  semivida, 400e-2
  tiroiditis subaguda, 2298-2299, 2298f
  total, 2288
  transporte y metabolismo, 2285-2286
  unión con receptor, 2287, 2287f
  valoración de laboratorio, 2286c, 2288, 2763c
TRK, gen, mutaciones, 101e-3c, 2304, 2305c
TrkB, gen, 415e-4c
Troclear, nervio, 2537
  lesiones, 457e-2
  parálisis, 209
Trofoblasto, células madre, 453, 453c
Trofozoítos de *Plasmodium*, 1369
Troglitazona, 96e-6, 2025, 2415
Trombectomía percutánea mecánica. *Véase también* Percutáneas, intervenciones
  apoplejía isquémica, 2561
  infarto miocárdico con elevación de ST, 297e-2, 297e-2f, 297e-2v
  isquemia aguda de extremidad, 1646
Trombina
  bovina y humana derivada de plasma, como selladores hemostáticos, 740
  formación del coágulo de fibrina, 401, 401f, 746f
  inhibidor fibrinolítico activado por (TAFI), 744
  inhibidores, 732
  inhibidores directos, parenteral, 443e-1, 753, 753c. *Véanse también* Argatrobán; Bivalirudina; Lepirudina
  producción, 744
  prueba de generación, 407
  tiempo, 406c, 407, 733c, 733f
Trombo cardiaco, 270e-23, 270e-23f
Tromboangiítis obliterante, 1645-1646, 1649
Trombocitopenia, **725**
  amegacariocítica, 729
  con ausencia de radio, 729
  embarazo, 49
  exploración física, 726-727
  familiar, con propensión a leucemia mieloide aguda, 431c
  frotis de sangre periférica, 725, 726f
  hemorragia, 404
  hereditaria, 726, 729
  inducida por
    fármacos, 727, 727c
    heparina. *Véase* Trombocitopenia inducida por heparina
    infección, 727
  infección por VIH, 727, 728, 1262
  interrogatorio, 726-727
  leptospirosis, 1142, 1144
  lupus eritematoso sistémico, 2129c, 2131
  manifestaciones cutáneas, 367
  relacionada con quimioterapia, 103e-24
  resistente, 669c. *Véase también* Mielodisplasia
  septicemia/choque séptico, 1756
  síndrome, fiebre grave con, 1309c, 1322
  tratamiento, 103e-24
  valoración del paciente, 726-727, 726f
Trombocitemia hemorrágica. *Véase* Trombocitosis, esencial (ET)
Trombocitopenia inducida por heparina, **727**
  diagnóstico, 727-728, 752
  inicio tardío, 727
  manifestaciones clínicas, 751, 751c
  manifestaciones cutáneas, 368
  patogenia, 44
  tiempo de evolución, 727, 727f
  tratamiento, 728, 752, 752c
Trombocitosis
  eritromelalgia, 1650
  esencial (ET), 672, **676**
  etiología, 676c, 730
  paraneoplásica, 612-613, 612c
Tromboembolectomía, 1646
Tromboembólica, enfermedad
    enfermedad intestinal inflamatoria, 1958
    hipertensión pulmonar, 1659
    infarto miocárdico, 1610
    isquemia aguda de extremidad, 1646
    renal, 1629-1630, 1630f
Tromboendarterectomía, 1636, 1645
Trombofilia, 407
Tromboflebitis
  pélvica séptica, 50
  séptica de la yugular. *Véase* Lemierre, enfermedad/síndrome
  supurativa intracraneal, 783, 905-906
Trombogénesis, 745, 746f
Trombólisis en estudios de infarto miocárdico. *Véase* TIMI (trombólisis en infarto del miocardio), estudio
Trombolítico, tratamiento
    apoplejía isquémica, 2561-2562, 2562c
    isquemia aguda de extremidad, 1646
Trombomodulina, 265e-2, 402

Tromboplastina, 405
  hística, prueba de inhibición, 406
Trombopoyetina, 89e-3f, 275, 725, 741
  agonistas del receptor, 728-729
  tratamiento, 103e-24
Trombosis, **403**
  anamnesis, 404-405
  arterial. *Véase* Trombosis arterial
  catéter venoso central, 98e-6-98e-7
  endotelio, 265e-2
  enfermedad hepática, 739-740, 739c, 739f
  epidemiología, 274, 740
  factores de riesgo, 404, 405c, 405f
  fisiopatología, 274-275, 275f, 740-741, 741f
  inflamación, 276-277, 742
  policitemia, 399
  seno dural, 2572
  seno transverso, 906
  séptica
    seno cavernoso, 783, 906
    seno longitudinal superior, 441e-20f-22f, 783, 905-906
    seno sagital superior, 783, 905-906
  sinusal
    cavernosa, 783
    sagital superior, 441e-20f-441e-22f, 783
  trombocitopenia inducida por heparina, 727
  valoración
    de laboratorio, 405-407
    paciente, 404-405
  vena
    esplénica, 2097
    hepática. *Véase* Budd-Chiari, síndrome (trombosis de la vena hepática)
    renal, 1866
  venosa, mesentérica, 1979, 1980c
Trombosis arterial, **741**
  comparada con trombosis venosa, 744-745
  consideraciones genéticas, 742-743, 743c
  enfermedad vascular, 275, 741
  factores de riesgo, 405c, 745
  isquemia aguda de las extremidades, 1646
  mesentérica, 1979, 1980c
  plaquetas, 275-276, 275f, 741-742, 741f, 745-746
  síndrome antifosfolípidos, 2135-2136, 2135c
Trombosis venosa profunda (DVT), **1631**
  antecedentes, 404-405
  clasificación, 1632
  diagnóstico
    algoritmo de imagen, 1632f, 1634f
    ecografía venosa, 1633, 1633f
    MRI, 1634
    normas de decisión clínica, 1632c
    pistas clínicas, 1632
    pruebas sanguíneas, 1632
    valoración clínica, 1632
  diagnóstico diferencial, 1632, 1633c
  embarazo, 47
  epidemiología, 743
  factores de riesgo, 404-405, 405f
  infección por VIH, 1262
  pacientes con enfermedades graves, 1734
  paraneoplásica, 612c, 613
  prevención, 1634, 1636-1637, 1637c, 1734, 1743, 1757-1758, 1785
  profilaxia perioperatoria, 55
  tratamiento, 1634
    anticoagulantes, 1634-1635, 1635c
    duración de la anticoagulación, 1635-1636
    embarazo, 47
    filtros en vena cava inferior, 1636
    hormonal posmenopáusico, 2384c
Tromboxano A_2
  choque, 1745, 1746
  infarto miocárdico, 1599
  trombosis arterial, 745, 746f
Trompa de Eustaquio, disfunción, 217
Tronco encefálico
  reflejos, 1774-1775, 1774f
  respuestas auditivas, 223
  trastornos/lesiones
    anormalidades de la sensibilidad, 161
    debilidad, 156
    isquemia, 2577f-2580f, 2578
Tropheryma whipplei. *Véase también* Whipple, enfermedad
  características, 840, 1091, 1945
  colonización asintomática, 1092
  infección aislada, 1093
Tropisetrón, 566
Tropomiosina, 265e-6, 1556f
Troponinas
  contracción cardiaca, 265e-4-265e-5, 265e-5f
  enfermedad renal crónica, 1817
  infarto miocárdico, 1594, 1596c, 1600-1601, 1601f
  insuficiencia cardiaca, 1505
  traumatismo cardiaco, 289e-3
  valoración de dolor torácico, 101
  valores de referencia, 2763c
Trousseau
  signo, 315
  síndrome, 511, 613
TRP (potenciales de receptor transitorio), 444e-9
TRP, proteínas, 212
TRPM6, gen, mutaciones, 332e-8
Trubanaman, virus, 1306c, 1313
Trypanosoma
  entrada al hospedador, 145e-1
  T. brucei gambiense/rhodesiense, 245e-4c, 245e-6c, 908c, 1396, 1396c. *Véase también* Sueño, enfermedad (tripanosomosis africana humana)
  T. cruzi, 245e-2, 245e-4c, 245e-6c, 1394. *Véase también* Chagas, enfermedad
TRα-gen, mutaciones, 2287
TRβ-gen, mutaciones, 2287
TSC1/2, gen, mutaciones, 101e-6c, 465e-1, 465e-2c, 1854
Tse-tsé, mosca, en enfermedad del sueño, 1396
TSH. *Véase* Tiroides, hormona estimulante (TSH)
TSI (inmunoglobulinas estimulantes de la tiroides), 2288, 2294
TSLP (linfopoyetina del estroma del timo), en asma, 1672
T-SPOT, prueba para tuberculosis, 1115
TSS. *Véase* Choque tóxico, síndrome (TSS)
TTF-1. *Véase* Factor de transcripción tiroideo 1 (TTF-1)
TTF-2, 2283, 2284c
TTKG (gradiente de la concentración transtubular de potasio), 64e-7, 307, 311, 311f
TTN, gen, mutaciones, 1564
TTP. *Véase* Púrpura trombocitopénica trombótica (TTP)
TTR. *Véase* Transtiretina (TTR)
tub, gen, 415e-4, 415e-4c
Tubario, embarazo. *Véase* Embarazo, ectópico
Tuberculina, prueba cutánea (TST). *Véase* Proteína purificada, derivados (PPD)/prueba cutánea de tuberculina (TST)
Tuberculoma, 1111
Tuberculosis (TB), **1102**
  anemia, 630
  bloqueo de conducción AV, 1471c
  bronquiectasia, 1695
  carga global, 12-13, 205e-1, 1103-1105, 1104f
  causa de fiebre de origen desconocido, 138, 141
  diagnóstico
    amplificación de ácido nucleico, 150e-8, 1113
    análisis de esputo, 1114
    cultivo, 1113
    genómico, 769c
    imágenes, 308e-3f, 1108f, 1109f, 1114
    limitaciones, 770
    microscopia, 1113
    prueba cutánea de tuberculina, 1107, 1114
    pruebas de susceptibilidad farmacológica, 1113-1114
    pruebas serológicas, 1114
    técnicas diagnósticas con penetración corporal, 1114
  enfermedad crónica, 13-14
  epidemiología, 12-13, 205e-1, 1103-1105, 1104f
  estrategia para disminuirla, 1122
  etiología. *Véase Mycobacterium tuberculosis*
  evolución natural, 1105
  exposición a silicio, 1690
extrapulmonar
  aneurisma aórtico, 1638
  congénita, 1112
  espinal/esquelética
    diagnóstico, 138
    enfermedad de Pott, 836, 1110, 1111f
    frente a infección por *Brucella*, 194e-2, 194e-2c
    manifestaciones clínicas, 836, 1110-1111
    MRI, 441e-2f
    osteomielitis, 836
  gastrointestinal, 287, 1111
  genital, 335
  genitourinaria, 1110, 1110f
  infección por VIH, 1112-1113
  linfadenitis, 408, 1109, 1109f
  linfedema, 1654
  manifestaciones
    bucales, 237, 238c, 241
    cutáneas, 366, 367, 829, 1112
    oculares, 1112
  mastitis, 1112
  meningitis, 488, 766c, 775, 907c, 1111
  miliar, 138, 1108f, 1112, 1119
  miocarditis, 992
  otitis, 1112
  pericárdica, 1574, 1577
  pericarditis, 1111-1112
  pleural, 1109-1110
  suprarrenal, 1112
  tratamiento, 1119-1120
  tuberculoma, 1111
  vía respiratoria alta, 234, 1110
factores de riesgo, 1105, 1105c
infección latente
  detección, 2147
  diagnóstico, 775
  tratamiento, 205e-1c, 1120-1121, 1120c
infección por VIH
  epidemiología, 1103, 1254
  infección latente, 1120c, 1121
  interacción, 1233
  manifestaciones clínicas, 1112-1113, 1254
  países en desarrollo, 12, 12f, 1112-1113, 1122
  profilaxia, 1251c
  riesgo, 1105, 1105c
  síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria, 205e-1, 1112, 1254
  tratamiento, 205e-5, 1119
    antirretroviral, 205e-1, 1112-1113
medidas para controlar la infección, 917, 1284
miliar, 138, 1108f, 1112, 1119
  críptica, 1112
  no reactiva, 1112
niños, 1108, 1108f
paciente con cáncer, 484c, 485, 486c
patogenia, 1105-1107
periodo de incubación, 152e-3c
prevención y control, 13, 1121-1122
pulmonar
  enfermedad posprimaria, 1105, 1108-1109, 1109f
  enfermedad primaria, 1105, 1108, 1108f
  hemoptisis, 245, 1108
  pleuritis, 1718
  tos, 1108
receptor de trasplante, 920, 925c, 928
resistencia
  farmacológica extensa, 13, 1116c, 1119, 1119c
  innata, 1106
resistente a múltiples fármacos
  detección, 769c, 773, 774
  epidemiología, 1103-1105, 1118, 1118f
  tratamiento, 13, 205e-1-205e-2, 1116c, 1118-1119
transmisión, 1105
tratamiento, **205e-1**
  antituberculosos de segunda línea, 205e-6-205e-7
  cepas resistentes a fármacos, 205e-1-205e-2, 1118-1119, 1119c
  DOTS/estrategia DOTS-Plus, 13, 205e-1
  efectos secundarios, 205e-1, 1117
  embarazo, 1116c, 1120

enfermedad extrapulmonar, 1119-1120
esquemas, 205e-2c, 1113-1117, 1116c
estrategia simplificada, 205e-2c
fármacos antituberculosos de primeria línea, 205e-2-205e-5, 205e-2c, 1115-1116, 1115c
estreptomicina, 205e-5, 1115
etambutol. *Véase* Etambutol
isoniazida. *Véase* Isoniazida
pirazinamida. *Véase* Pirazinamida
rifabutina, 205e-5
rifampicina. *Véase* Rifampicina
rifapentina, 205e-5
fármacos recientes, 205e-7
fracaso y recurrencia, 1117-1118
infección latente, 205e-1c, 1120-1121, 1120c
observancia, 1116-1117
principios, 205e-1-205e-2, 205e-2c
pruebas de susceptibilidad farmacológica, 1113-1114
respuesta a la vigilancia, 205e-2c, 1117
veteranos de guerra, 152e-3c, 152e-8
Tuberina, 562
Tublina, 372e-24c
Tubo digestivo
anatomía, 1875
flora anaerobia, 1094-1095, 1095c
funciones, 1875
microbiota, 86e-7
modulación extrínseca, 1875
Tubo neural, defectos, 29c, 47, 642-643
Tuboovárico, absceso, 1089, 1099
Túbulo
contorneado distal, 332e-4f, 332e-7c, 332e-8
proximal
funciones, 332e-3f, 332e-6-332e-8
lesión tóxica del, 333e-4
trastornos que lo afectan, 332e-7c
Tubuloglomerular, retroalimentación, 332e-2, 332e-10f, 333e-3, 333e-5, 1800
Tubulointersticiales, enfermedades, **1856**
clasificación, 1867c
consideraciones globales, 1862-1863
crónica, 1856c, **1859**
glomerulonefritis, 1860-1861
manifestaciones clínicas, 1856
nefritis tubulointersticial cariomegálica, 1855, 1861
nefropatía
ácido aristolóquico, 577, 1804, 1861
analgésicos, 1861, 1861f
drepanocítica, 1835c, 1848, 1860
inhibidor de calcineurina, 1829, 1862
metales pesados, 1862
relacionada con litio, 1861-1862
reflujo vesicoureteral y nefropatía por reflujo, 1859-1860, 1860f
metabólica, 1856c
nefropatía
ácido úrico. *Véase* Ácido úrico, nefropatía
hiperpotasémica, 307, 1862
hipopotasémica, 1862
nefritis intersticial aguda. *Véase* Nefritis intersticial aguda (AIN)
quísticas y hereditarias
consideraciones
genéticas, 332e-7c
globales, 1855-1856
enfermedad
de Von Hippel-Lindau. *Véase* Von Hippel-Lindau, enfermedad/síndrome
renal medular quística, 1850c, 1854
renal poliquística. *Véase* Renal poliquística, enfermedad
esclerosis tuberosa. *Véase* Esclerosis tuberosa (enfermedad de Bourneville)
nefronoftisis, 1850c, 1855
riñón esponjoso medular, 1850c, 1855, 1866
Túbulos seminíferos, 2358f, 2359-2360
Tula, virus, 1307c
Tularemia, **1066**
bioterrorismo, 261e-7
choque séptico, 781
consideraciones globales, 1067
diagnóstico, 261e-5c, 1069
diferencial, 1069, 1069c
epidemiología, 1067
etiología, 1067
manifestaciones clínicas, 261e-5c, 261e-7, **1067**, 1068c
bucofaríngeas/gastrointestinales, 1068
manifestaciones cutáneas, 25e-11f, 134c
pulmonares, 1068
tifoideas, 1067, 1069
ulceroglandular/glandular, 134c, 829, 1068, 1068f
patogenia, 1067
prevención, 261e-5c, 261e-8, 1070
pronóstico, 1070
relacionada con mordedura animal, 167e-1
tifoidea, 1067, 1068c, 1069
tratamiento, 261e-5c, 261e-7-261e-8, 1069-1070
Tullio, fenómeno, 219
Tumbu, mosca, 2747
Tumor, 103e-1. *Véanse también tipos y sitios específicos*
pardo, 1815
productor de péptido intestinal vasoactivo (VIPoma). *Véase* VIPoma (péptido intestinal vasoactivo)
quiasmático, 206-207
vacunas, 103e-20
Tumor (lesión cutánea), 339c
Tumor (signo de inflamación), 414f, 1753
Tumoración
mamaria
benigna, 526
durante el embarazo o en mujeres lactantes, 124e-3, 525-526
palpable, 524-525, 525f
quiste, 525f, 526
valoración, 524-526, 525f, 526f
mediastínica
CT, 1664, 1665f, 1719
diagnóstico, 1719
diferencial, 123e-1
timoma. *Véase* Timoma
Tumoraciones cardiacas, 270e-23-270e-24, 270e-23f. *Véase también* Tumores cardiacos
Tumoral, carga, 470
Tumorales, marcadores, 473, 473c
cáncer
ovárico, 592
pancreático, 554, 555
testicular, 588
carcinoma primario desconocido, 120e-1, 120e-2c
Tumores
endocrinos
gastrointestinales. *Véase* Neuroendocrinos gastrointestinales, tumores (GI-NET)
pancreáticos. *Véase* Neuroendocrinos pancreáticos, tumores (pNET)
juveniles de células de la granulosa, 594
lipomatosos atípicos, 119e-1. *Véase también* Sarcoma de tejidos blandos
neuroendocrinos
apendiculares (carcinoides), 561c, 563, 567. *Véase también* Neuroendocrinos gastrointestinales, tumores (GI-NET)
bronquiales (carcinoides), 269, 560c, 563
duodenales, 563. *Véase también* Neuroendocrinos gastrointestinales, tumores (GI-NET)
neuroepiteliales disembrioplásicos, 603
renales cromófobos, 578, 578c
Tumores cardiacos, **289e-1**
benignos, 289e-1-2
características clínicas, 289e-1-289e-2
CMR, 289e-2f
ecocardiografía, 270e-23-270e-24, 270e-24f, 289e-1f
metastásicos, 270e-24, 271e-8f, 271e-8v, 289e-2
primarios, 270e-24, 289e-1-289-2. *Véase también* Mixoma
sarcoma, 289e-2
Tumores cerebrales, **598**
amnesia, 183
características clínicas, 598, 598c
cefaleas, 107c, 108, 598
esclerosis tuberosa, 604. *Véase también* Esclerosis tuberosa (enfermedad de Bourneville)
estudio del paciente, 598
hemorragia intracraneal, 2583c, 2584
imágenes, 440e-9f, 598
metastásicos, **604**
aumento de la presión intracraneal, 1792
diagnóstico, 604-605, 605f
epidural. *Véase* Médula espinal, compresión, neoplásica
leptomeníngeas, 605, 606f
recursos, 604, 604c
tratamiento, 605
neurofibromatosis tipo 1, 604-605. *Véase también* Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)
neurofibromatosis tipo 2, 605. *Véase también* Neurofibromatosis tipo 2 (NF2)
primarias, **599**
"benignas" extrínsecas, **602**
craneofaringiomas. *Véase* Craneofaringiomas
meningiomas. *Véase* Meningiomas
quistes coloides, 603
quistes dermoides, 603
quistes epidermoides, 603
schwannomas, 602-603. *Véase también* Schwannoma vestibular (neuroma acústico)
tumores hipofisarios. *Véase* Hipofisarios, tumores (adenomas)
tumores neuroepiteliales disembrioplásicos, 603
malignos intrínsecos
astrocitomas. *Véase* Astrocitomas
ependimoma, 441e-39f, 601
gangliomas, 601
gliomas del tronco encefálico, 441e-39f, 601
gliosarcomas, 601
linfoma primario del sistema nervioso central. *Véase* Linfoma primario del sistema nervioso central (PCNSL)
meduloblastomas, 602
oligodendroglioma, 600-601
tumores de la región pineal, 602
xantoastrocitomas pleomórficos, 601
patogenia, 599
síndromes genéticos asociados, 599c
tratamiento, 598
tumores de células germinativas, 2264
Tumores hepáticos, **544**
benignos, 553-554
carcinoma hepatocelular. *Véase* Carcinoma hepatocelular (HCC)
colangiocarcinoma. *Véase* Colangiocarcinoma
hemangioendotelioma epitelioide, 552
metastásico, 553
Tumstatina, 102e-17f
Tunari, virus, 1319
Túnel del carpo, síndrome
acromegalia, 2240
amiloidosis, 724
condiciones relacionadas, 2221
dolor
de cuello, 122
de muñeca, 2221
durante el embarazo, 49
esclerosis sistémica, 2162
Tunga penetrans, 2750
Tungiosis, 2750
Tungsteno, carburo, exposición, 1691
Túnica media, 265e-1, 265e-1f
Turcot, síndrome, 538c, 539, 599c, 602
Turismo médico, 799
Turner, signo, 2092

Turner, síndrome, **2351**
coartación de la aorta, 1620
consideraciones genéticas, 83e-4, 439
deficiencias poliendocrinas autoinmunitarias, 2347c, 2348
detección/pruebas para, 2254c
enfermedad
intestinal inflamatoria, 1949c
valvular aórtica, 1529
fisiopatología, 2351
insuficiencia ovárica primaria, 336, 337
linfedema, 1654
manifestaciones clínicas, 2351, 2351c
prevalencia, 2254c
tratamiento, 2351-2352
Tuskegee, estudio, 16e-5, 1134
Tzanck, frotis, 341-342

U
U, onda, 1453
U.S. Department of Health and Human Services, Action Plan to Prevent Healthcare-Associated Infections, 912
U.S. President's Emergency Plan for AIDS Relief (PEPFAR), 8
U.S. Preventive Services Task Force, 28-30, 29c
Ubicuitina, 2632
UDCA. *Véase* Ursodesoxicólico, ácido (UDCA)
Udd, miopatía distal (distrofia muscular tibial), 462e-12, 462e-13c
UDPGT (transferasa de difosfato de uridina-glucuronosilo), 280, 282, 1999, 1999f
UDPGT, gen, mutaciones, 282
UGT1, complejo génico, 2000, 2000f
UGT1A1, 34c, 39c, 40, 2001
UGT1A1, gen, mutaciones, 655, 2001-2002, 2077
Uhthoff, síntoma, 2663
Úlcera péptica, enfermedad, **1911**
alteraciones relacionadas
enfermedad de Ménétrier, 534, **1932**
gastritis. *Véase* Gastritis
lesión mucosa relacionada con estrés, 277, 1734, 1743, 1929-1930
síndrome de Zollinger-Ellison. *Véase* Zollinger-Ellison, síndrome (ZES)
cáncer gástrico y, 534
complicaciones
hemorragia
incidencia, 1918
recurrente, prevención, 276-277, 346e-1v, 1890, 1890f
tratamiento endoscópico, 1886, 1890, 1890f
obstrucción de salida gástrica, 1918
perforación, 1918
consideraciones genéticas, 1917
defensa mucosa gastroduodenal y, 1912-1913, 1912-1914
diagnóstico, 1918-1919
detección de *H. pylori*, 1919, 1920c
endoscópico, 1881, 1881f, 1886, 1895, 1919, 1919f
estudios de bario, 1919, 1919f
diagnóstico diferencial, 1918
epidemiología, 1911, 1914
etiología, 262, 1917-1918, 1918c
factores de riesgo, 1914
fisiopatología, 1915
inducida por NSAID, **1916**
epidemiología, 1916-1917
etiología, 1917, 1917f
prevención, 1923-1924, 1924c
manifestaciones clínicas, 96c, 100, 106c, 262, 1918
muertes por, 1911
patología, 1915
policitemia *vera*, 673
recurrencia, 1926
relacionada con *H. pylori. Véase Helicobacter pylori,* infecciones, enfermedad por úlcera péptica
tratamiento, **1919**, 1920c
análogos de prostaglandina, 1921
antagonistas receptores H_2, 1920
antiácidos, 1920-1921
enfermedad resistente, 1924
erradicación de *H. pylori. Véase Helicobacter pylori,* infecciones, tratamiento
inducida por NSAID, 277, 1923-1924, 1923c
PPI, 1920-1921
preparaciones con bismuto, 1921
quirúrgico, 1925-1927, 1925f
sucralfato, 1921
valoración, 1924, 1924f
úlceras duodenales. *Véase* Úlceras duodenales
ZES y, 568, 1927. *Véase también* Zollinger-Ellison, síndrome (ZES)
Úlcera rectal solitaria, síndrome, 277, 1957
Úlceras. *Véanse también tipos específicos*
aftosas
etiología, 237, 417
infección por VIH, 1255-1256, 1256f
prevención, 423
recurrentes, 239c
bucales, 46e-4f, 237, 239c, 2129c
cutáneas. *Véase* Úlceras cutáneas
definición, 1911, 1914
estasis, 342f, 346-347, 346f
gástricas. *Véase* Úlcera péptica, enfermedad
genitales. *Véase* Úlceras genitales
pie, 2428-2429. *Véase también* Diabetes mellitus (DM), complicaciones
por estrés
paciente críticamente enfermo, 1734
paciente con ventilación mecánica, 1743
septicemia/choque séptico, 1755
por presión (decúbito), 830, 1743, 2660
Úlceras cutáneas, **369**
crónicas
fisiopatología, 477e-3, 477e-6
terapia con oxígeno hiperbárico, 477e-4c, 477e-5f, 477e-6
etiología, 369, 369c, 828c, 829-830
fiebre, 127, 134c, 135
venosa, 1651, 1651f
Úlceras duodenales
complicaciones, 1918
defensa de la mucosa gastroduodenal, 1912-1913, 1912-1914
diagnóstico, 1881, 1881f, 1889f, 1918-1919, 1919f
diferencial, 1918
epidemiología, 1914
fisiopatología, 1915
H. pylori. Véase Helicobacter pylori, infecciones
inducida por NSAID, 1923-1924, 1923c
manifestaciones clínicas, 1918
patología, 1914
recurrencia, 1926
tratamiento, 346e-1v, 1890, 1924-1927, 1925f. *Véase también* Úlcera péptica, enfermedad, tratamiento
Úlceras genitales
chancroides. *Véase* Chancroide
diagnóstico, 879-880
donovanosis. *Véase* Donovanosis
etiología, 870c, 879
HSV. *Véase* Herpes simple, virus (HSV)
infecciones genitales
linfogranuloma venéreo. *Véase* Linfogranuloma venéreo (LGV)
manifestaciones clínicas, 880c
transmisión de VIH y, 1221, 1221f
tratamiento, 879c, 880
Ulipristal, acetato, 2391
Ultrafiltración, 1508-1509, 1823
Ultraoligoelementos, **96e-10**
Ultravioleta (UV), luz, **385**. *Véase también* Sol, exposición
efectos cutáneos, 386
tratamiento. *Véase* Fototerapia
UV-A, 385-386
UV-B, 385-386
Umami, sensación gustativa, 212
UMOD, gen, mutaciones, 1854
UMP (uridina-5′-monofosfato sintetasa), deficiencia, 431e-5c, 431e-6
Una, virus, 1306c
UNAIDS (*Joint United Nations Program on HIV/AIDS*), 8, 12
Uncal, hernia transtentorial, 1772, 1772f
Unequal Treatment (informe IOM), 16e-2, 16e-5-16e-6
Unidades de cuidado coronario, 1605-1606
Unidades taxonómicas operacionales (OTU), 86e-2
UniFrac, análisis, 86e-1c, 86e-3f, 86e-5
Unión estrecha, 332e-3
Unión neuromuscular, trastornos, **2701**
botulismo. *Véase* Botulismo
debilidad, 155, 157
disfunción, 2642
enfermo crítico, 1784
manifestaciones clínicas, 2540c
miastenia grave. *Véase* Miastenia grave
oftalmoplejía externa progresiva. *Véase* Oftalmoplejía, externa progresiva
síndrome miasténico
congénito, 2702, 2703c
de Lambert-Eaton. *Véase* Lambert-Eaton, síndrome miasténico (LEMS)
Uniones comunicantes, 444e-4
United Nations Children's Fund (UNICEF), 8
United Network of Organ Sharing (UNOS)
criterios de la lista de espera para trasplante hepático, 2069-2070, 2069c
selección de donador cadavérico para trasplante cardiaco, 1516
University of Pennsylvania Smell Identification Test, 214f, 216
Unverricht-Lundborg, enfermedad (mioclono báltico), 451e-3c
Uña(s)
amarillas, síndrome, 1653
amiloidosis, 721, 723f
artritis psoriásica, 2176-2177, 2176f
deficiencias nutricionales, 463c
esclerosis sistémica, 376
infección por VIH, 1263
liquen plano, 76e-3f, 349, 349f
onicomicosis, 350
psoriasis, 348
telangiectasia, 356c, 357
trastornos inducidos por fármacos, 380, 380f
verdes, síndrome, 1047
Upshaw-Schulman, síndrome, 729, 1864
Uranio-235, exposición, 263e-3c, 263e-6c
Urato(s), 431e-1, 435e-1c
nefropatía (nefrosis por urato), 431e-4, 1858
transportador 1 (URAT1), 431e-1, 431e-2f
Uratooxidasa. *Véase* Rasburicasa
Urea
defectos en el ciclo, 434e-3c, 434e-5
prueba en aliento, 1040, 1040c
Ureaplasma, infecciones, 871, 1164c, 1165
Ureidopropionasa, deficiencia, 431e-5c
Uremia
dolor abdominal, 105
frotis de sangre periférica, 81e-4f, 395f
lesión renal aguda, 1808
Urémico, síndrome, 1811, 1813. *Véase también* Nefropatía crónica (CKD)
Uréter
cáncer, 577
infecciones en paciente con cáncer, 490
obstrucción, 104
Ureteral, yema, 332e-1, 332e-1f
Uretra, 92e-3c
Uretritis
mujeres, 294, 872, 1005, 1169, 1170c
Mycoplasma, 1165
Ureaplasma, 1165
varones
C. glucuronolyticum, 981
clamidia, 1167, 1170c
diagnóstico, 871
etiología, 870-871, 870c, 1005
gonocócica, 1005, 1005f
manifestaciones clínicas, 870, 1005

no gonocócica, 1167-1168, 1170c
posgonocócica, 1167, 1170c
tratamiento, 872c
Urgencias oncológicas. *Véase* Cáncer, emergencias
Uricosúricos, compuestos, 431e-1, 431e-2c
Uridina difosfato galactosa 4-epimerasa, deficiencia, 433e-3c, 433e-5
Uridina-5′-monofosfato sintetasa (UMP), deficiencia, 431e-5c, 431e-6
Urinarias, vías
alteraciones congénitas, 1855, 1871, 1871c
hemorragia. *Véase* Hematuria
infecciones. *Véase* Vías urinarias, infecciones (UTI)
Urinario, análisis
atlas, 62e-11f-62e-12f
hematuria, 294. *Véase también* Hematuria
lesión renal aguda, 1805, 1807f
nefrolitiasis, 1868f, 1869
parásitos, 245e-6c
proteinuria, 293-294. *Véase también* Proteinuria
recolección y transporte de muestra, 150e-4c
valoración de dolor abdominal, 106
valores de referencia, 2768-2769
Urobilinas, 280
Urobilinógenos, 280, 2000
Urocinasa, 758-759
activador de plasminógeno tipo (u-PA), 402, 402f, 758
Urocromos, 1819
UROD, mutaciones génicas, 2530-2531
Urogenitales, secreciones, obtención y transporte de muestra, 150e-4c
Urografía, 1873
Uromodulina. *Véase* Tamm-Horsfall, proteína
Uroplaquinas, 145e-2, 145e-5
Uroporfirinógeno (URO), descarboxilasa, 2523c, 2525
Uroporfirinógeno III (URO), sintasa, 2523c, 2524-2525
UROS, gen, 2523c
Ursodesoxicólico, ácido (UDCA)
cirrosis biliar primaria, 2061
colangitis esclerosante primaria, 2062, 2086
disolución de cálculos biliares, 2080
prevención de cálculos biliares durante pérdida de peso rápida, 2078
Urticaria, **363**, **2117**
acuagénica, 2118
calor local, 2118
clasificación, 2117, 2118c
colinérgica, 363, 363c, 2118, 2119
contacto, 2118
definición, 2117
diagnóstico, 342, 2119
etiología, 135, 363c, 2117-2118, 2118c
factores predisponentes, 2117-2118, 2118c
fisiopatología, 2
inducida por fármacos, 377, 381
manifestaciones clínicas, 135, 341c, 2118-2119
distribución, 341c
morfología, 355
pápulas y placas, 25e-9f, 76e-4f, 342, 343f
mastocitosis sistémica, 2120. *Véase también* Mastocitosis
pigmentosa, 363, 363c, 367
por frío, **363**, 363c, 422, 2118-2119
por presión, 2118
solar, **363**, 363c, 2118
tratamiento, 381, 2119-2120
Urushiol, 345
Usher, síndrome, 220, 222c
Ustekinumab, 348c, 1962, 2173, 2177
Usutu, virus, 1307c, 1315
Útero, trastornos
amenorrea, 336, 337f
cáncer endometrial. *Véase* Cáncer uterino
dolor pélvico, 338
endometriosis. *Véase* Endometriosis
gangrena gaseosa, 831
sarcoma, 596, 597
tratamiento, 336
UTI. *Véase* Vías urinarias, infecciones (UTI)
Uukuniemi, virus, 1310c
Uveítis
anterior, 200, 373e-7, 373e-8c, 2171
enfermedad
de Whipple, 1093, 1094
intestinal inflamatoria, 1958
espondilitis anquilosante, 2171
nefritis tubulointersticial con, 1857-1858
paraneoplásica, 614c, 619
posterior, 200
sífilis secundaria, 1135
síndrome de Behçet, 2194
tratamiento, 2173
Úvula bífida, 1443
Uvulopalatofaringoplastia, 1727

V
V, signo, 2195
Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS), 792
Vaccinia, vacuna, 261e-7, 261e-7c
Vaciamiento
gástrico retardado. *Véase* Gastroparesia
síndrome, 1926
Vacilación (*jitter*) neuromuscular, 442e-6
Vacuna(s), **785**. *Véanse también* Inmunización; *vacunas específicas*
almacenamiento y manejo, 791
ancianos, 84
aplicación, 791-792, 791f
sistémica en Estados Unidos, 785c
consideraciones globales, 785
contra adenovirus, 1209
contraindicaciones, 786, 789-790c
desarrollo, genómica, 775-776, 778
documentación, 792
enfermedad prevenible, 785, 785c, 786
hipersensibilidad, 790
impacto, 785-786, 785c
infecciones virales, 214e-9
información oficial, 790-791
inyección intramuscular, 791, 791f
notificación de reacciones adversas, 792
partículas similares a los virus, 929
precauciones, 789c-790c
prevención del cáncer, 476-477
tendencias futuras, 793
tumorales, 103e-20
vectores virales, 214e-9
vigilancia de la seguridad, 792
Vacunología inversa, 776
VAERS (*Vaccine Adverse Event Reporting System*), 792
Vagabundo, enfermedad, 2746
Vagina
ausencia congénita, 2357
cáncer, 1198
dilatación, 336
microbiota, 86e-5
secreción, 872-873, 873c, 875-876. *Véase también* Vulvovaginales, infecciones
Vaginosis bacteriana
características clínicas, 873c
complicaciones, 873
diagnóstico, 873c, 874, 874f, 875f
etiología, 873c, 874, 1099
transmisión de VIH, 1221
tratamiento, 873c, 875
Vagotomía, 1925-1927, 1925f
Valaciclovir
acción, 215e-6
efectos adversos, 215e-7
encefalitis viral, 897
farmacología, 215e-6, 215e-7
herpes zóster, 215e-3c-215e-4c, 215e-7, 832c, 1186, 2657
infecciones por HSV, **1181**, 1182c
en infección por VIH, 1181, 1252c
esofagitis, 1910
genitales, 215e-3c, 215e-7, 832c
mucocutáneas, 215e-3c
meningitis viral, 893
parálisis de Bell, 2648
varicela, 1185-1186
Valganciclovir
farmacología, 215e-8
profilaxia para infección de CMV, 215e-8, 922, 1252c
resistencia, 215e-8
tratamiento de la infección por CMV, 215e-2c, 1193, 1831
Valgo, 2221, 2228, 2228f
Valina, trastornos del metabolismo, 434e-3c
Valle Cache, virus, 1308c
Valle Murray, encefalitis, virus, 1306c
Valle Rift, fiebre
epidemiología, 151e-8, 151e-8f, 782, 1321-1322
manifestaciones clínicas, 1322
vacuna, 1322
Valor predictivo
negativo, 479, 479c
positivo (PPV), 479, 479c
prueba, 22
Valor R, 2023
Valoración
dietética. *Véase* Valoración, nutricional
nutricional, 95e-5
resultados, 3
Valores
críticos, pruebas de laboratorio, 480e-1, 480e-2c
de referencia. *Véase* Laboratorio clínico, pruebas, valores de referencia
Valproato/ácido valproico
discinesia tardía, 2624
efectos adversos, 2594c
comunes, 2718c
defectos mitocondriales, 85e-9
deficiencia de cinc, 96e-9
hepatotoxicidad, 2023, 2028, 2556
neurológicos, 2555c
obesidad, 2392
pérdida de cabello, 380
raros, 2718c
sistémicos, 2555c
supresión de la médula ósea, 2556
epilepsia, 2552, 2555c, 2556
estado epiléptico, 2558f
farmacología, 2555c
interacciones farmacológicas, 939c, 2555c
mioclonías poshipóxicas, 1782
mioclono, 2623
prevención de migraña, 2594c
síndrome de la persona rígida, 618
sobredosis/intoxicación, 473e-10c, 2766c
trastorno bipolar, 2718
vigilancia terapéutica, 2766c
Valrubicina, 576
Valsalva
índice, 2640, 2641c
maniobra
PSVT, 1484
soplos cardiacos, 51e-7, 1450, 1450c
taquicardia auricular focal, 1477
valoración de la disfunción autonómica, 2640, 2640c, 2641c
Valsartán, 1511-1512, 1512c, 1624c
Valva
flácida, 51e-4
mitral ondulante, síndrome. *Véase* Prolapso de la válvula mitral
Válvula
cardiaca bioprotésica. *Véase* Válvula cardiaca protésica
flexible, síndrome. *Véase* Prolapso de la válvula mitral
mecánica en el corazón. *Véase* Válvula cardiaca protésica
mitral
remplazo, 1545, 1552
reparación, 1544, 1546, 1545f, 1552
tricúspide, anomalía de Ebstein, 1527
Válvula aórtica
bicúspide, 1529
esclerosis, 51e-4
estenosis. *Véase* Estenosis aórtica
remplazo
cirugía, 1532, 1532c

Válvula aórtica (*Cont.*)
indicaciones, 1524-1525, 1532, 1533f, 1537, 1537f
remplazo de la válvula mitral, 1552
seguimiento de un absceso paravalvular, 271e-10f
transcatéter
modelos de válvulas, 296e-5, 297e-6f, 1534f
procedimiento, 297e-7, 297e-7v
reparación de la válvula mitral, 1552
resultados, 296e-5, 297e-6f, 297e-7, 1534c
selección de pacientes, 297e-6f, 1533-1534, 1533f, 1537f
Válvula cardiaca protésica
absceso, 271e-10f
anticoagulantes para prevención de apoplejía con, 2566c, 2571
endocarditis
estafilocócica, 959, 960
etiología, 816, 817c
inicio tardío, 819
tratamiento, 822c, 825
ruidos/soplos cardiacos, 1450
Valvular tricúspide, reparación, 1552
Valvulopatía
aórtica bicúspide, 1529
múltiple y mixta
diagnóstico, 1552
fisiopatología, 1550-1551
manifestaciones clínicas, 1551-1552
tratamiento, 1552
Valvulopatía cardiaca. *Véanse también condiciones específicas*
carga global, 1528-1529
disnea, 47e-3
embarazo, 47-48
evolución natural, 1439
farmacoinducida, 565
imágenes cardiacas, 270e-15-270e-16
inducida por radiación, 621
múltiple y mixta. *Véase* Valvulopatía, múltiple y mixta
policondritis recurrente, 2203-2204
síndrome carcinoide, 564, 565
soplos, **51e-1**
Valvuloplastia
aórtica, 1533
con globo, 296e-4, 1526
VAMP2 (sinaptobrevina), 985
Van Buchem, enfermedad (hiperostosis cortical generalizada), 426e-5
Van den Bergh, reacción, 280
Vancomicina
absceso epidural, 767c, 780c
acción, 930, 931c
artritis bacteriana no gonocócica, 835
durante el embarazo y lactancia, 937c
efectos adversos, 491, 727c, 938c, 942
cutáneos, 379, 381
fiebre, 138
nefrotoxicidad, 1803
endocarditis infecciosa
enterococos, 821, 822c, 975c
estafilococos, 822c, 823, 963
estreptococos, 822c
tratamiento empírico, 767c, 780c, 824
fascitis necrosante, 832c
indicaciones, 940c, 942
infección intraabdominal, 767c
infecciones
enterocócicas, 975c
estafilocócicas, 962c
intracraneales, 780c
sanguíneas relacionadas con catéter, 487, 487c
infecciones por
C. difficile, 860, 860c, 861
clostridios, 991c, 994
MRSA, 961, 962c, 963
cutáneas, 832c
endocarditis, 823
meningitis, 889c, 890
neumonía extrahospitalaria, 808c
tratamiento empírico, 767c
quemaduras, 166e-3
meningitis
enterococos, 975c
MRSA, 889c, 890
neumocócicas, 889, 952
tratamiento empírico, 767c, 780c, 887c
neumonía
extrahospitalaria, 808c
relacionada con la atención de la salud, 812c
neutropenia febril, 103e-23, 491
osteomielitis, 840c, 841c
portador asintomático de GAS, 966
profiláctica, 945c
púrpura fulminante, 780c
resistencia. *Véase también* Vancomicina, enterococos resistentes (VRE)
mecanismos, 931c, 933-934, 961, 976
tasas, 940c, 942
S. aureus con sensibilidad intermedia (VISA), 933, 961
septicemia después de esplenectomía, 780c
septicemia/choque séptico, 767c, 780c, 1757c
síndrome de choque tóxico, 780c, 963
uso empírico, 767c
vigilancia terapéutica, 2766c
Vancomicina, enterococos resistentes (VRE)
consideraciones globales, 973
diagnóstico, 774
epidemiología, 973
genómica, 769c, 774
identificación en laboratorio, 150e-8
infecciones relacionadas con la atención de la salud, 973
mecanismos, 933-934, 976
tratamiento, 975c
Vandetanib, 102e-5c, 103e-18c, 2341
Vaniloides, 262e-4
Vaptanos (antagonistas de vasopresina)
hiponatremia, 64e-5, 302, 2281-2282
SIADH, 2282f, 2283
Vardenafilo
acción, 324, 325f, 326f
características, 329c
contraindicaciones, 328, 329c
disfunción eréctil, 328, 2672
efectos adversos, 329c
síntomas de las vías urinarias bajas, 587
Vareniclina, 507, 1705, 2732
Variaciones
mayores antigénicas, 1209, 1209c
menores antigénicas, 1209-1210, 1209c
Variante de significado incierto (VUS), 433, 448
Varicela, **1183**
complicaciones, 1184, 2673
congénita, 1184
diagnóstico diferencial, 134, 1185
epidemiología, 131c, 1183
incidencia antes y después de la vacunación en Estados Unidos, 785c
manifestaciones clínicas, 131c, 341c, 1184
cutáneas
ampollas, 361c, 362
características, 131c, 134
evolución, 25e-8f, 1184, 1184f
vesículas, 827
en la boca, 238c
extracutáneas, 1184
medidas para el control de la infección, 917
patogenia, 1183
perinatal, 1184
prevención, 1186, 1186c. *Véase también* Varicela, vacuna
relacionada con la atención a la salud, 913
tratamiento, 215e-7, 1185-1186
Varicela, vacuna
administración recomendada
adultos, 29c, 787f-788f
embarazo, 788f
exposición relacionada con el cuidado de la salud, 917
niños, 1186
almacenamiento y manejo, 791
contraindicaciones, 789c
precauciones, 789c
Varices
esofágicas
hallazgos endoscópicos, 1890f
hemorragia, 276, 276c, 277, 2063-2064, 2064f
hipertensión portal, 2063
síndrome de vena cava superior, 1788
tratamiento, 346e-1v, 1890-1891, 1890f, 2063-2064, 2064f
fúndicas gástricas, 1891, 1891f
gástricas, 277
Varicocele, 2360
Varo, 2228, 2228f
Varones que tienen relaciones sexuales con varones (MSM)
infección gonocócica, 1005-1006
infección por HPV, 1198
infecciones intestinales, 881
proctitis de transmisión sexual, 881-882
Vascularización, ingeniería de tejidos, 92e-1
Vasculatura hipotalámica-hipofisaria, 401e-2f
Vasculíticos, síndromes, **2179**
arteritis
de células gigantes. *Véase* Arteritis de células gigantes (arteritis temporal)
de Takayasu. *Véase* Takayasu, arteritis
clasificación, 2179, 2179c
crioglobulinémicos. *Véase* Crioglobulinemia
cutáneos, 386e-6f
idiopáticos, 2191-2192
definición, 2179
diagnóstico, 386e-1, 386e-1-6f, 2181, 2181f
diferencial, 2181, 2181c
enfermedad de Kawasaki. *Véase* Kawasaki, enfermedad
enfermedades relacionadas, 2193
estudio del paciente, 2181-2182, 2181f
granulomatosis
con poliangiítis. *Véase* Granulomatosis con poliangiítis (de Wegener)
eosinófila con poliangiítis. *Véase* Granulomatosis eosinofílica con poliangiítis (síndrome de Churg-Strauss)
patogenia, 2179-2181, 2180c
poliangiítis microscópica. *Véase* Poliangiítis microscópica
poliarteritis nudosa. *Véase* Poliarteritis nudosa
polimialgia reumática. *Véase* Polimialgia reumática
primaria del sistema nervioso central, 386e-4f, 386e-6f, 2192, 2192f
síndrome
de Behçet. *Véase* Behçet, síndrome
de Cogan. *Véase* Cogan, síndrome
síndromes de superposición de poliangiítis, 2193
tratamiento, 2181-2182, 2181f, 2182c
vasculitis por IgA. *Véase* Vasculitis por IgA (Henoch-Schönlein)
vasos dañados, 2179-2180
Vasculitis necrosante
diagnóstico diferencial, 369
manifestaciones clínicas, 340, 342, 342f, 367
patogenia, 372e-8
sistémica, 372e-8
Vasculitis por IgA (Henoch-Schönlein), 2190
comparada con nefropatía por IgA, 1839
diagnóstico, 2190
incidencia y prevalencia, 2190
manifestaciones clínicas, 368, 732, 1835c, 2190
patogenia, 732, 2190
tratamiento, 2190
Vasculitis. *Véase también* Vasculíticos, síndromes
alérgica, 422
anemia, 630f
causa de la fiebre de origen desconocido, 137c, 141
cutánea idiopática, 2191-2192
definición, 2179
diagnóstico, 2181
diferencial, 2181, 2181c
enfermedad del suero, 2193
y reacciones similares, 2193

farmacoinducida, 382, 2193, 2218c
fiebre mediterránea familiar, 2214
hipersensibilidad, 2191
leucocitoclástica (cutánea de vasos pequeños), 25e-11f, 76e-15f, 133c, 135, 364c, 368
manifestaciones cutáneas, 76e-15f, 364c, 366
necrosante. *Véase* Vasculitis necrosante
nervios y músculos, 619
nodular, 366
paraneoplásica, 614c, 619
policondritis recurrente, 2204
reumatoide, 372e-15c, 2138
secundaria, 2179c, 2193
síndrome de Sjögren, 2167, 2167c
sistema nervioso central
demencia, 2607
diagnóstico diferencial, 2192, 2568
imágenes, 386e-4f, 386e-6f, 441e-19f, 2192f
manifestaciones clínicas, 2192
tratamiento, 2181-2182
un solo órgano, 2191
urticarial, 132c, 135, 3**63**, 363c
Vasculogénesis, 102e-14
Vasculopatía livedoide, 369, 369c
Vasculopatías. *Véanse tipos específicos*
Vaso de referencia, revascularización, 296e-3
Vasoconstricción, 725
cerebral reversible, síndrome, 2568
cianosis, 249
conservación de calor, 124
hipoxia localizada, 248
inducida por frío, 478e-1
Vasodilatación, 725
adaptación a la hipoxia, 248
dependiente del endotelio, 1615
ejercicio de músculos, 265e-8
pérdida de calor, 124
Vasodilatador, prueba, 1657
Vasodilatadores
circulantes, estado de choque, 1746
hipertensión, 1624c, 1625
insuficiencia cardiaca, 1509, 1509f
Vasoespasmo
coronario (angina variante Prinzmetal), 1456, 1579, 1588, **1598**
después de hemorragia subaracnoidea, 1785, 1787
Vasopresina. *Véase también* Arginina vasopresina (AVP)
acción, 332e-5f, 332e-6f
antagonistas. *Véase* Vaptanos (antagonistas de vasopresina)
deficiencia, 2259c
estado de choque, 1745
plasmática, en diabetes insípida, 295
producción ectópica. *Véase* Hormona antidiurética, síndrome de secreción inapropiada (SIADH)
Vasos rectos, 332e-2
Vasos sanguíneos
angiogénesis tumoral, 102e-13-102e-15, 102e-14f, 102e-16f
biología, **265e-1**
de células vasculares, 265e-1-265e-4
farmacogenómica, 265e-4-265e-5
ingeniería de tejidos para el remplazo, 92e-3c
músculo liso, 265e-1f, 265e-3-265e-4
origen de células vasculares, 265e-1
regeneración, 265e-4
Vaughan-Williams, clasificación, antiarrítmicos, 273e-5
VCAM-1 (molécula de adhesión de células vasculares 1), 89e-1, 1242, 2150
Vd (volumen de distribución), 34, 935
VDR (receptor de vitamina D), 2464-2465
VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*), prueba, 1137, 1137f, 1259
Vedolizumab, 1962
Vegetaciones, valvulares, 76e-12f, 816, 816f
Vegetativo, estado persistente, 1771
VEGF. *Véase* Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)
VeIP, régimen, cáncer testicular, 591
Vejiga
disfunción, 2660, 2663
distensión, 285
dolor, **60e-1**. *Véase también* Cistitis, intersticial/ síndrome de dolor vesical
obstrucción, 104
Vello, 331
Vellosidades coriónicas, muestra (CVS), 83e-3-83e-4, 444
Velocardiofacial (DiGeorge), síndrome, 83e-6, 375e-1, 465e-2, 2113, 2483
Vemurafenib
acción y objetivos, 41, 101e-8, 102e-5c, 103e-16f, 103e-17c, 103e-19
cáncer pulmonar, 521
efectos adversos, 103e-17c
melanoma, 102e-5c, 103e-17c, 103e-19, 498, 499
resistencia, 103e-23
tratamiento posterior a la recaída, 32
Vena cava superior, síndrome, **1787**
cáncer pulmonar, 510c, 511
diagnóstico, 1788, 1789f
etiología, 1787-1788
manifestaciones clínicas, 1443, 1788
tratamiento, 1788, 1789f
Vena(s). *Véase también* Vasos sanguíneos
central de la retina, oclusión, 201-202, 203f
renal
relación de renina, 1618
trombosis, 1866
retiniana, oclusión, 201, 202f
safena mayor, ligadura, 1652-1653
suprarrenal, muestreo, 2319
varicosas, 1650. *Véase también* Venosa, enfermedad crónica
Vendajes, enfermedad venosa crónica, 1652
Veneno, distribución, 87e-1, 87e-2f
Venereal Disease Research Laboratory (VDRL), prueba, 1137, 1137f, 1259
Venlafaxina
cataplejía, 190
depresión, 64, 2672, 2710c, 2716
dolor, 91c, 94, 2672
neuropático, 94-95, 2682c
efectos adversos, 7e-6, 2640c, 2682c, 2710c, 2716-2717
farmacología, 2716
prevención de la migraña, 2594c
PTSD, 2712
síntomas menopáusicos, 2383
trastorno de ansiedad, 2711
trastornos de ansiedad (pánico), 2709
Venosa, enfermedad crónica, **1650**
características clínicas, 1651, 1651f
clasificación, 1651, 1652c
consideraciones anatómicas, 1650
diagnóstico, 1651
diferencial, 1651
epidemiología, 1650
fisiopatología, 1650-1651
tratamiento, 1651-1652
Ventilación
alta frecuencia, 1738, 1739c, 1742. *Véase también* Ventilación mecánica
apoyo de presión (PSV), 1742, 1743c. *Véase también* Ventilación mecánica
asistencia ventilatoria ajustada, 1743
asistida-controlada (ACMV), 1741, 1742c. *Véase también* Ventilación mecánica
asistida proporcional, 1743
controlada por presión (PCV), 1742. *Véase también* Ventilación mecánica
obligada intermitente (IMV), 1741-1742, 1742c. *Véase también* Ventilación mecánica
sincronizada (SIMV), 1741. *Véase también* Ventilación mecánica
parcial con líquidos, 1738-1739, 1742
proporción inversa (IRV), 1738, 1742. *Véase también* Ventilación mecánica
Ventilación mecánica, **1740**
acidosis respiratoria, 323
ARDS, 1738-1739, 1739c
atención al paciente, 1732-1733, 1739, 1741, 1743
choque, 1731
coma, 1776
complicaciones, 1743
acidosis respiratoria, 322
colapso de alvéolos, 1738
lesión pulmonar, 1731, 1738, 1743
volutraumatismo, 1731, 1743
edema pulmonar, 1763
EPOC, 1707
estrategia protectora, 1743
estrategias no convencionales, 1742-1743
fisiología, 1741, 1741f
hemoptisis, 247
indicaciones, 1740
modos, 1741-1742, 1742c
presión positiva continua de las vías respiratorias. *Véase* Vías respiratorias, presión positiva continua (CPAP)
principios, 1741, 1741f
septicemia y choque séptico, 1755
separación gradual, 66-67, 1743-1744, 1744f
sin penetración corporal, 1740-1741, 1741c
traqueostomía, 1744
Ventilación sin penetración corporal (NIV)
contraindicaciones, 1707, 1741c
edema pulmonar, 1763c
EPOC, 1707, 1740
hipoventilación, 1722
variables, 1742c
ventajas y desventajas, 1742c
Ventricular derecha, disfunción
choque cardiógeno, 1762
diagnóstico, 269e-8f, 270e-7, 270e-26v
etiología, 270e-7
Ventricular, reparación quirúrgica, 1515
Ventrículo derecho
insuficiencia/infarto
diagnóstico diferencial, 1573c
manifestaciones clínicas, 1573c
STEMI, 1608
obstrucción del infundíbulo de salida
comunicación interventricular, 1522
estenosis pulmonar, 1525
tetralogía de Fallot, 1526
trabajo sistólico, 1748c
Ventrículo izquierdo, 1555c, 1564
relación de la presión y el volumen, 265e-10, 265e-10f
remodelación, 1502-1503, 1503c, 1607. *Véase también* Insuficiencia cardiaca (HF)
trabajo sistólico, 1748c
Ventrículo único, 1527
Vénulas endoteliales altas (HEV), 372e-26
Verruga(s), 351
anogenitales. *Véase* Condiloma acuminado (verrugas anogenitales)
etiología, 351, 829
filiformes, 351
genitales, 351, 829, 1198, 1199f, 1200-1201. *Véase también* Condiloma acuminado (verrugas anogenitales)
orales, 240c
penianas, 1198, 1199f
planas, 351
plantares, 351
tratamiento, 351
vulvares, 1198, 1199f
Verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones, mielocatexis (WHIM), síndrome, 415, 2111
"Vértebra tuerta", signo, 1791
Vertebroplastia, 2503
Vértigo, **148**
agudo prolongado (neuritis vestibular), 149
central, 149c
disfunción vestibular, 149, 150-151
enfermedad de Ménière. *Véase* Ménière, enfermedad
esclerosis múltiple, 2663
estudio del paciente, 148-149
inducido por ruidos fuertes, 219
migraña, 150
periférico, 149c

Vértigo (*Cont.*)
postural paroxístico benigno, 149c, 150, 150f
prevención, 151
psicosomático, 151
tratamiento, 151, 151c
visual, 151
Vesicantes, **262e-1**, 262e-1c
Vesícula biliar
concentración biliar interna, 2076
formación de fístula, 2081
fresa, 2083
gangrena, 2081
hipomotilidad, 2077
perforaciones, 2081
porcelana, 2082
Vesícula biliar, enfermedad, **2076**
anomalías congénitas, 2076
cáncer, 285, 553
colecistitis. *Véase* Colecistitis
colecistosis hiperplásica, 2083
diagnóstico, 2078-2079, 2079c, 2079f
dolor abdominal, 103
embarazo, 49
evolución natural, 2080
litiasis. *Véase* Cálculo(s) biliar(es)
manifestaciones clínicas, 2079-2080
molestia/dolor torácicos, 96c, 98
tratamiento hormonal posmenopáusico y, 2384c, 2385
Vesículas/ampolla, 339c, **361**
características clínicas, 341c
descripción, 127, 339c
etiología, 361-362, 361c, 827, 828c, 829
fármacos, 361
fiebre, 131c-132c, 134-135
infecciones por virus de herpes simple. *Véase* Herpes simple, virus (HSV), infecciones
infecciones relacionadas, 827, 828c, 829
varicela. *Véase* Varicela
Vesículas de la membrana externa (OMV), 1002, 1002f
Vesiculovirus, 1305, 1310c
infecciones
virus de Chandipura, 1316
virus de estomatitis vesiculosa, 1299, 1304, 1310c
Vestibulococlear**,** par, 2538
Vestibulopatía, aguda periférica, 149
Veteranos de combate. *Véase* Veteranos de guerra
Veteranos de guerra
enfermedades neuropsiquiátricas, 471e-1
concusión, 471e-2, 471e-2c
epidemiología, 471e-1-471e-3
estigmas y barreras para la atención, 471e-3
estudio del paciente, 471e-3-471e-4, 471e-4c, 471e-5c
lesión encefálica traumática, 471e-2-471e-3, 471e-2c, 471e-5-6
PTSD, 471e-2-471e-3, 471e-4-471e-5
síntomas después de un conflicto armado, 471e-1
tratamiento, 471e-4-471e-6
infecciones, 152e-1, 152e-1c, 152e-2c-152e-6c
crónicas, 152e-8-152e-9
diagnóstico diferencial, 152e-7f
diarrea, 152e-8
hepatitis viral, 152e-7
leishmaniosis, 152e-7-152e-8
osteomielitis, 152e-9
paludismo, 152e-1, 152e-7
patógenos entéricos, 152e-8
rabia, 152e-7
tejidos blandos/heridas, 152e-9
traumatismo craneoencefálico, 152e-9
VHL, mutaciones del gen
acción, 2329, 2332, 2343
carcinoma de células renales, 578
feocromocitoma y paraganglioma, 2334f, 2335
silenciamiento epigenético, 102e-7
síndrome y enfermedad de Von Hippel-Lindau. *Véase* Von Hippel-Lindau, enfermedad/síndrome, consideraciones genéticas
VHL, proteína, 2329
Vía
AKT, melanoma, 496, 496f
bulboespinal, 155f
extrínseca, coagulación, 401
respiratoria, ventilación con liberación de presión, 1742
vestibuloespinal, 155f
Vía biliar
común, 2075
imágenes, 346e-1v, 1892, 1895f
obstrucción
deficiencia de vitamina K, 96e-8
ERCP, 1885f, 1892
maligna, 1790
resección, colangiocarcinoma, 553
Viaje aéreo
conveniencia, 794, 799
durante el embarazo, 797-798
riesgo de trombosis venosa, 744
Viajes
a grandes altitudes, 476e-5. *Véase también* Grandes altitudes, enfermedad
asesoría de salud para, 794
atención médica, 799
condición para volar, 794
embarazo, 797-798
enfermedad gastrointestinal durante. *Véase* Diarrea del viajero
enfermedades de transmisión sexual, 797
equipo médico para, 797
exposición a enfermedad, 763
inmunizaciones, 794-796, 795c
lesión durante, 797
paciente
con enfermedad cardiaca, 799
con enfermedad pulmonar, 799
diabético, 799
países en desarrollo, problemas de salud durante, 793-794, 794f
persona
discapacitada, 799
infectada con VIH, 798
precauciones con alimentos y agua durante, 796
prevención de paludismo durante, 796, 796c, 1382-1384, 1383c
problemas después del regreso, 800f-801f, 800-802, 802c
receptor de trasplante, 929
Vías accesorias (AP)
definición, 1481
fibrilación auricular, 1483
síndrome de Wolff-Parkinson-White, 1481. *Véase también* Wolff-Parkinson-White, síndrome
taquicardia de reentrada AV, 1481
taquicardias preexcitadas, 1482, 1483f
tratamiento, 1482-1892
Vías de transducción de señales
células cancerosas, 102e-3-102e-7, 102e-4f, 102e-9f
células madre, 455
defectos en enfermedad neurológica, 444e-4
familias de receptor de membrana, 400e-1c
Vías respiratorias
altas, infección. *Véase* Vías respiratorias, infecciones
calentamiento, 478e-3
hiperreactividad
asma, 1672, 1675
EPOC, 1702-1703
sarcoidosis, 2207
obstrucción
cáncer, 1794, 1794f
disnea, 47e-1c
infecciones profundas de cuello, 235
presión positiva continua (CPAP)
apnea del sueño, 1619, 1727
efectos adversos, 1727c
principios, 1742
síndrome de hipoventilación por obesidad, 1722
reanimación cardiopulmonar, 1768
remodelación, asma, 1675
resistencia (R_{aw})
aumento, disnea, 47e-3
medición, 306e-6
trastornos respiratorios
obstructivos, 306e-5f
restrictivos, 306e-5f
ruidos, 1662
Vías respiratorias, infecciones
adenovirus. *Véase* Adenovirus, infecciones
Aspergillus. *Véase Aspergillus,* infecciones, aparato respiratorio
C. pneumoniae, 1173-1174
cavidad bucal, 233-234
coronavirus. *Véase* Coronavirus, infecciones
enterovirus, 965c
epiglotitis. *Véase* Epiglotitis
esporotricosis, 1354, 1354c
estenosis mitral, 1540
exacerbaciones
de asma, 1671
de EPOC y. *Véase* EPOC (Enfermedad pulmonar obstructiva crónica), exacerbaciones
faringitis. *Véase* Faringitis
fibrosis quística, 1697
hemoptisis, 245
HMPV, 965c, 1206
HRSV. *Véase* Sincitial respiratorio, virus humano (HRSV), infecciones
HSV, 965c
inespecífico, 225-226
laringitis, 234
linfadenopatía, 408
M. pneumoniae, 1163, 1164c
mastoiditis, 230-231, 231f, 900
micobacteriana no tuberculosa, 1130
mucormicosis, 1351
neumonía. *Véase* Neumonía
Nocardia, 1084-1085, 1085f, 1087c
P. aeruginosa crónica, 1045-1046
rinovirus. *Véase* Rinovirus, infecciones
sinusitis. *Véase* Sinusitis
virus
gripe. *Véase* Gripe (influenza)
parainfluenza. *Véase* Parainfluenza, virus, infecciones
Vías urinarias
bajas, síntomas (LUTS), 7e-4, 587, 587c
infección por la presencia de una sonda, 868, 913-914, 914c
Vías urinarias, infecciones (UTI), **861**
absceso renal y, 851
complicadas, 861, 864, 867-868
consideraciones
genéticas, 863
globales, 862, 866
definiciones, 861
delirio, 169
diabetes mellitus, 2427
diagnóstico, 864-866, 865f
diferencial, 864
embarazo, 49-50, 867
epidemiología, 861-862
esclerosis múltiple, 2672
etiología, 862
A. baumannii, 1037
Citrobacter, 1035
E. coli, 1028
enterocócica, 973, 975c
K. pneumoniae, 1032, 1871
Morganella, 1035
P. aeruginosa, 1045c, 1047
Proteus, 1033, 1871
Providencia, 1035, 1871
S. aureus, 959
S. saprophyticus, 960
Salmonella no tifoídica, 1054
tuberculosa, 1110
factores de riesgo, 861-862
manifestaciones clínicas, 863-864, 865f
nefrolitiasis y, 1871
obstrucción urinaria, 1873

paciente
con cáncer, 490
quemado, 166e-2
patogenia, 862-863, 862f
pielonefritis. *Véase* Pielonefritis
prevención, 868
pronóstico, 868
receptor de trasplante, 924
recurrente, 861
relacionada con atención médica, 868, 913-914, 914c
tratamiento
bacteriuria asintomática, 868
cistitis aguda en mujeres, 866-867, 867c
embarazo, 867
infección complicada, 867-868
infección por clamidia, 868
infección por *E. coli*, 1029
relacionada con catéter, 868, 914
resistencia farmacológica, 862, 866
varones, 867
valoración del paciente, 863-864, 865f
Vías urinarias, obstrucción, **1871**
cáncer, 1790
diagnóstico, 289c, 1873, 1873f
diuresis después, 1874
etiología, 1871-1872, 1871c
fisiopatología, 1872-1873, 1872c
hiperpotasemia, 307
hiponatremia, 299
hipovolemia, 297
lesión renal aguda, 291-292, 1804-1805, 1804f
manifestaciones clínicas, 289c, 1872-1873
pronóstico, 1874
tratamiento, 1873-1874
Víbora de coral, mordedura, 2737c, 2738. *Véase también* Serpientes, mordeduras
Víboras de madriguera, 2733. *Véase también* Serpientes, mordeduras
Vibrio alginolyticus, infecciones, 1065c, 1066
Vibrio cholerae. *Véase también* Cólera
adherencias, 145e-3, 852
epidemiología, 1061-1062, 1062f
genoma, 777, 777f, 1063
identificación en laboratorio, 150e-2c, 1063
microbiología, 1061
non-O1/O139, 1065-1066, 1065c
producción de toxina, 1062-1063
serogrupos, 1061-1062
Vibrio parahaemolyticus, infecciones, 151e-8, 856c, 1065, 1065c
Vibrio vulnificus, infecciones, **1066**
epidemiología, 1065c, 1066
manifestaciones clínicas, 132c, 135, 782, 1066, 1755
tratamiento, 1066
Vici, síndrome, 375e-1
Vida asistida, 83, 83c
Vida diaria, actividades básicas (ADL), 72c
Vidagliptina, 2414c
Vidarabina, 215e-3c, 215e-9, 417
Vidrio esmerilado, opacidad
ARDS, 308e-10f
granulomatosis con poliangiítis, 386e-2f
pulmonar, 515-516, 517f, 1689
relacionada con bleomicina, 621
Vif, gen, 225e-3f, 1219f
Vif, proteína, 225e-2
Vigabatrina, 618
Vigilia, nivel, coma, 1774
VIH
adhesión, 145e-1, 145e-2c
anticuerpos, 1243-1244, 1243f
ciclo de replicación, 1216-1218, 1218f
distribución geográfica, 1220f
estructura, 225e-1-225e-2, 225e-2f, 1216, 1217f
expresión y replicación génicas, 214e-4
filogenia, 1216, 1216f
genoma, 1218-1219, 1219f
genotipos, 773, 774
heterogeneidad molecular, 1219-1220
infecciones persistentes, mecanismo, 214e-7
interacciones con membrana celular, 214e-1, 214e-3
liberación viral, 145e-9
mutaciones, 214e-5
objetivos celulares, 1236
receptores y correceptores, 1234-1235, 1236f
resistencia, 145e-4
síndrome agudo, 1228, 1249, 1249f. *Véase también* VIH, infección
subtipos, 1216, 1216f
unión y fusión con células blanco, 1216-1217, 1218f
VIH, infección
alergias farmacológicas, 384, 1260
concentraciones de hormona tiroidea, 2300
consideraciones genéticas
alteraciones específicas, 1241, 1241c
citocinas, 1240c
fenotipos de susceptibilidad y respuesta, 1238-1239
hipersensibilidad relacionada con abacavir, 1241
interacciones intergénicas, 1241c
MHC, *locus*, genes, 1239
quimiocinas, 1240c
receptores de quimiocina, 1239, 1240c
debilidad, 156
debilitamiento generalizado, 1268
deficiencia de cobalamina, 645-646
depresión, 2714
desarrollo de vacuna, 1284
detección, 24, 24f, 29c, 883, 1245, 1284-1285
diagnóstico, 150e-7-150e-8, **1245**
algoritmo, 1245-1246, 1246f
antígeno p24, análisis de captura, 770, 1243f, 1246-1247, 1247c
bDNA, análisis, 1247, 1247c
enzimoinmunoanálisis, 1245
inmunotransferencia, 1245, 1246f
NABSA, 1247, 1247c
punto de atención, pruebas, 1246
RT-PCR, 1247, 1247c
embarazo, 50, 1223
enfermedad bucofaríngea, 241c, **1255**
crecimiento parotídeo, 241
disfagia, 257
durante la infección primaria, 238c
eritema gingival lineal, 236
excoriación, 1255, 1256f
faringitis, 231
leucoplaquia pilosa, 1188, 1188f, 1255, 1256f
periodontitis, 236
síndrome Sjögren, 2167c
úlceras aftosas, 237, 1255-1256, 1256f
enfermedad cardiovascular, 290e-1c, 1255, 1560, 1574
enfermedad crónica, 13-14
enfermedad del sistema hematopoyético
anemia, 1262
disfunción monocítica, 422
gammapatía monoclonal de importancia incierta, 1262
linfadenopatía, 408, 1232, 1270
neutropenia, 1262
supresión de médula ósea, 1261-1262, 1261c
trombocitopenia, 727, 728, 1262
VTE, 1262
enfermedad gastrointestinal, **1256**
diarrea, 266, 1257, 1257f
esofagitis, 1256, 1256f, 1909-1910, 1910f
infecciones, 1256-1257
proctocolitis, 266
VIH, enteropatía, 1257
enfermedad hepatobiliar, 1258
colangiopatía, 285, 2086
hepatitis, 1258, 1273, 2039, 2048-2049
inducida por fármacos, 2030
pancreatitis, 1258, 2097-2098
trasplante hepático, 2069
enfermedad inmunológica y reumatológica, 1260-1261
enfermedad neoplásica
cáncer anal, 544, 1198, 1271-1272
cáncer cervicouterino, 1198
cervicouterino invasor, 1271-1272
enfermedad de Castleman multicéntrica, 1271
linfoma con derrame primario, 135e-2
linfoma de sistema nervioso central primario, 601
linfomas, 1270-1271, 1271f
relacionada con HPV, 1198
sarcoma de Kaposi. *Véase* Kaposi, sarcoma
enfermedad neurológica, **1263**, 1263c
apoplejía, 1266
convulsiones, 1265, 1265c
deficiencia neurológica focal, 1265
demencia relacionada con VIH, 1263, 1264c, 1265f
desmielinización inflamatoria polirradiculoneuropatía, 2685
enfermedad de Chagas, 1265
leucoencefalopatía multifocal progresiva, 899-900, 1266
meningitis, 892-893, 899
aséptica, 1264
criptocócica, 1264, 1341
crónica, 907, 908c, 911
mielopatía, 1266-1267
miopatía, 1266-1267
mononeuropatías, 2685
neuronopatía/ganglionopatía sensitiva, 2685
neuropatía periférica, 1267, 2684-2685
patogenia, 1241-1242, 1263-1264
polineuropatía sensitiva distal, 1267, 2684
polirradiculopatía, 2685
toxoplasmosis, 1265-1266, 1266f, 1401-1402, 1402f
trastornos neurocognitivos relacionados con VIH, 1241, 1263, 1264c, 1265f
enfermedad oftalmológica, **1267**
lesiones coroideas, 1267-1268
necrosis retiniana externa progresiva, 1267
retinitis por CMV, 215e-7-215e-8, 1192, 1267
enfermedad renal, 62e-1f, 1258-1259, 1849, 1864
enfermedad respiratoria, **1250**
hipertensión pulmonar, 1255, 1658
infección por *R. equi*, 1254
infecciones micóticas, 1254-1255
infecciones por MAC, 1251c, 1254
neumonía bacteriana, 1250
neumonía por *Pneumocystis* (PCP), 1250, 1251c, 1253, 1358, 1361
tuberculosis. *Véase* Tuberculosis (TB), infección por VIH
enfermedad sintomática, **1250**
epidemiología
desigualdades raciales/étnicas, 1225-1226, 1226f, 1227f
Estados Unidos, 12, 1225-1227, 1225f, 1226f, 1227f
global, 8, 12, 869, 1219-1220, 1220f, 1223-1225, 1224f
lactantes y niños, 1226, 1226f, 1227f
estadificación, 1215-1216, 1216c
etapa 3. *Véase* Sida
etapa asintomática (latencia clínica), 1231, 1249-1250
evolución natural, 771f
hemofílicos, 734, 735
hiperpotasemia, 64e-2, 310
hipoacusia, 219
infecciones genitourinarias, 1258-1259
chancroide, 1012
gonocócicas, 1006-1007
sífilis, 1138, 1138c
verrugas, 1198
infecciones oportunistas/diseminadas
actinomicosis, 1091
B. dermatitidis, 1338
Bartonella, 366, 1082, 1083f, 1268
CMV, 1192, 1193
Cryptococcus, 1264, 1341
Cryptosporidium, 1407

VIH (*Cont.*)
Histoplasma, 1255, 1268
incidencia, 1250, 1253f
JC, virus, 1266
Leishmania, 798, 1268, 1388, 1391
micobacterianas no tuberculosas, 1129
Nocardia, 1084
P. aeruginosa, 1047
P. marneffei, 1268, 1354, 1354c
paludismo, 798, 1268, 1374
profilaxia, 1251-1253c
T. cruzi, 1266
T. gondii, 1265-1266, 1266f, 1401-1402, 1402f, 1403, 1404, 1561
T. whipplei, 1091
inmunizaciones, 788f, 798, 1252-1253c
interacciones farmacológicas, 798
KIR, 372e-15c
lactantes y niños, 1226, 1226f
linfocitopenia idiopática de T CD4+, 1272
manifestaciones cutáneas, **1262**
angiomatosis bacilar, 365, 1082, 1083f, 1268
cáncer cutáneo, 500
condiloma acuminado, 1263
dermatitis seborreica, 347, 1262
foliculitis, 1262-1263
herpes zóster, 1185, 1185f, 1263
ictiosis, 1263
infección primaria, 25e-2f, 127, 362, 362c
infecciones por HSV, 1263
perirrectal, 1257-1258, 1258f, 1263
tratamiento, 1181, 1182c, 1263
molusco contagioso, 220e-1, 1263
onicomicosis, 350
psoriasis, 1263
reacciones farmacológicas cutáneas, 377, 384, 1263
mujeres, 6e-2f, 6e-4
no progresores a largo plazo, 1250
patogenia, **1227**
activación inmunitaria, inflamación, 1233-1234, 1233c
apoptosis, 1234
citocinas, 1234-1235
curso clínico en paciente no tratado, 1228f
defectos
linfocitos B, 1237-1238
linfocitos citolíticos, 1238
linfocitos T CD4+, 1236-1237
linfocitos T CD8+, 1237
macrófagos, 1238
monocitos, 1238
defectos de células dendríticas, 1238
enfermedad avanzada, 1231
fenómeno autoinmunitario, 1234
infección crónica
dinámica viral, 1230-1231, 1231f
evasión del sistema inmunitario, 1229-1230
latencia clínica contra latencia microbiológica, 1231
replicación viral persistente, 1229, 1229f
reservorios de células infectadas con VIH, 1230, 1230f
infección primaria, 1228-1229, 1229f
no progresores de largo plazo, 1231-1232
objetivos celulares, 1236
órganos linfoides, 1232-1233, 1232f, 1233f
recambio linfocítico, 1235
receptores y correceptores virales, 1234-1235, 1236f
SNC, 1241-1242
supervivientes de largo plazo, 1231-1232
prevención, 1284-1285
profilaxia posexposición, 918, 1283
resistencia farmacológica, 773
respuesta inmunitaria, **1242**, 1243f
humoral, 1243-1244, 1243c, 1243f, 1244f
mediación celular, 1243c, 1244-1245
septicemia/choque séptico, 1757c
síndrome agudo, 1228, 1249, 1249f
síndrome de reconstitución inflamatoria inmunitaria, 205e-1, 1112-1113, 1254, 1261, 1261c
síndromes artríticos, 837
superviviente de larzo plazo, 1231
toxicidad farmacológica, 2030
trabajadores del cuidado de la salud, 918, 1222-1223, 1283-1284
transmisión
alimentación al seno materno, 50, 1223
madre a hijo, 50, 1223
mordedura humana, 1220c, 1223
ocupacional, 1222-1223
patrones, 1226-1227, 1226f
prevención, 1284-1285
saliva, 1220c, 1223
sangre y hemoderivados, 138e-3c, 138e-6, 735, 1220c, 1222-1223
sexual, 1220-1221, 1220c, 1221f
trastornos endocrinos y metabólicos
hipogonadismo, 1260, 2364
insuficiencia suprarrenal, 310
lipodistrofia, 2450
osteonecrosis, 1261
osteoporosis, 1261
SIADH, 1259
síndrome metabólico, 1259
trastornos tiroideos, 1259-1260
tratamiento
antirretroviral combinado. *Véase* Tratamiento antirretroviral combinado (cART)
coinfección con HCV, 2048-2049
embarazo, 50
hitos, 771f
HSCT, 372e-31, 1239
principios, 1281-1283, 1282c
recursos en Internet, 1273c
valoración inicial, 1272-1273, 1273c
veteranos de guerra, 152e-6c, 152e-8
viajeros, 798
vigilancia de laboratorio
análisis de tropismo para correceptor, 1248-1249
D-dímero, 1249c
hs-CRP, 1249c
IL-6, 1249c
recuentos de linfocitos T CD4+, 1247-1248, 1248f
VIH, determinaciones de RNA, 1248
VIH, prueba de resistencia, 1248
VIH-1, 1216, 1216f, 1219-1220, 1219f, 1220f. *Véanse también* VIH; VIH, infección
VIH-2, 1216, 1216f
VIH/sida, iniciativa de la fundación Clinton, 12
Vilazodona, 2710c
Vimentina, 102e-11f, 372e-24c
Vinblastina
acción, 103e-14
cáncer
testicular, 591
vejiga, 577
efectos secundarios, 103e-12c
alopecia, 380
disfunción gonadal, 103e-25
fenómeno de Raynaud, 1649
fototoxicidad, 389c
neurológicos, 1793, 2686c
fármacos que interactúan, 103e-12c
Vincent, angina (boca de trinchera), 231, 233, 236, 238c, 1097
Vinchucas, mordeduras, 2750
Vincristina
acción, 103e-14
cáncer de pulmón, 522
efectos secundarios, 103e-11c, 103e-14
depresión, 63
neurológicos, 607, 607c, 1793
neuropatía, 103e-14, 622, 2686c
tardíos, 620c
trastornos de uñas, 380
enfermedad trofoblástica gestacional, 124e-5
feocromocitoma maligno, 2331
linfoma gástrico, 536
oligodendroglioma, 601
púrpura trombocitopénica trombótica, 730
sarcoma
de Ewing, 119e-4
de tejido blando, 119e-2
variantes genéticas y respuestas, 39c
Vinorelbina
acción, 103e-14
cáncer de pulmón, 518c, 520c, 522
efectos secundarios, 103e-12c, 1798, 2686c
resistencia, 103e-14
Violencia, valoración, 2722-2723
Violencia/abuso intrafamiliar
determinación, 29c, 2722-2723
incidencia, 6e-5, 2723
mordeduras humanas, 167e-2
requerimiento de reporte, 17e-1
riesgo acumulado de por vida, 27c
Violeta de metilo, 655
VIP. *Véase* Péptido intestinal vasoactivo (VIP)
Vipers, 2734, 2737, 2738. *Véase también* Serpientes, mordeduras
VIPoma (péptido intestinal vasoactivo), **570**
diagnóstico, 570
incidencia, 561
manifestaciones clínicas, 269, 305, 559c, 570, 2338
MEN 1, 2338
sitios, 559c, 570
tratamiento, 570-571, 2338
Virchow, ganglio, 282, 286, 408, 555
Virchow-Robin, espacios, 906
Virilización, 331
Viroides, 214e-1
Viruela
bioterrorismo, 261e-6
de búfalo, 220e-1c, 220e-2
de gallina. *Véase* Varicela
del simio, 220e-1-220e-2, 220e-1c
diagnóstico, 261e-5c, 1185
diferencial, 134
erradicación, 8, 785
hemorrágica, 261e-6
incidencia antes y después de vacunación, Estados Unidos, 785c
maligna, 261e-6
manifestaciones
clínicas, 131c, 261e-5c, 261e-6
cutáneas, 25e-13f, 131c, 134, 261e-6, 829
prevención, 261e-5c, 261e-7, 261e-7c
tratamiento, 261e-5c, 261e-6
vacuna, 352
Virulencia, 145e-1
Virus
actividad de la proteína, 214e-5-214e-6
adenoasociados (AAV), 91e-1c, 91e-3, 214e-4
adherencia, 145e-1-145e-2, 145e-2c
definición, 214e-1
efectos citopáticos e inhibidores de la apoptosis, 214e-6
entrada a las células, 214e-1-2
estructura, 214e-1, 214e-1f
expresión génica y replicación, 214e-4-214e-5
fármacos terapéuticos, 91e-1c, 214e-9
hospedadores bacterianos, 86e-4
identificación en laboratorio
algoritmo, 150e-6
amplificación de ácidos nucleicos, 214e-9
cultivos de tejidos, 214e-9
ELISA, 214e-8
genómica, 769c, 772
obtención y transporte de muestras, 150e-5c
Western blot, 214e-8
invasión del tejido y célula, 145e-7, 214e-13
mecanismos de virulencia, 145e-9
microbioma humano, 86e-4
mutaciones, 214e-5
oncolítico, 91e-4
proliferación después del ingreso, 145e-4, 214e-5
receptores del hospedador, 145e-3
salida, 214e-5
taxonomía, 214e-1, 214e-2c, 214e-3f
tipos
coxsackie, 145e-2c
de Alenquer, 1309c

de Anajatuba, 1307c
de Bangui, 1306c
de Banna, 1310c
de Batai, 1308c
de Bhanja, 1309c
de Bundibugyo, enfermedad, 1325f, 1326f, 1327c
de Bwamba, 1308c
de Dobrava-Belgrado, 1307c
de Wyeomyia, 1309c
de Xingu, 1308c
de Zungarococha, 1309c
del Arroyo Whitewater, 1306c
del Canal Black Creek, 1307c
del Cañón El Moro, 1308c
del Río Azul, 1307c
encefalitis equina oriental, 1306c, 1316
Erve, 1308c
Escharate, 1309c
Everglades, 1306c
Eyach, 1306c
vaccinia, 214e-8. *Véase también* Viruela
viruela, 261e-6. *Véase también* Viruela
X4, 1235
Zika, infección, 1307c, 1314
vacunas, 214e-9
variedad de hospedadores, 214e-6
Virus BK, infecciones
paciente con cáncer, 490
receptores de trasplante
posterior a HSCT, 920c, 923
posterior a trasplante de riñón, 924c, 925, 926, 1831
Virus de varicela-zóster (VZV), 342, 1183, 1185
infecciones. *Véanse también* Herpes zóster; Varicela
encefalitis, 488, 894, 895c
etiología, 1183
meningitis, 892
neuropatía, 2685
paciente con cáncer, 488, 492
patogenia, 1183
prevención, 1186, 1186c
receptor de trasplante, 139e-4, 921, 921c
tratamiento, 1185-1186
vacuna, 485c, 893, 921, 929, 1186
Virus del Nilo occidental, infección
cambio climático, 151e-5
características clínicas, 129c, 362, 1307c, 1316
debilidad, 156
fiebre, mialgia, 1316
meningoencefalitis, 892
diagnóstico, 891, 895c
epidemiología, 151e-5, 894, 1316
receptores de trasplantes, 923, 1316
transmitido por transfusión, 138e-6, 1316
tratamiento, 897
Virus transmitidos por artrópodos, **1304**. *Véanse también virus específicos*
diagnóstico, 1310
distribución geográfica, 1311-1312c
enfermedades y síndromes. *Véase también enfermedad específica*
artritis y exantemas, 1312c, 1313-1314
encefalitis, 1312c, 1314-1317
enfermedad pulmonar, 1312c
fiebre hemorrágica. *Véase* Fiebres hemorrágicas virales
fiebre y mialgia, 1312c, 1314-1319
epidemiología, 1310
reservorios y vectores, 1306-1310c
transmisión, 1304
Virusoides, 214e-1
VISA (*S. aureus* con sensibilidad intermedia), 933, 961
Visceral, larva migratoria. *Véase* Larva migratoria, visceral
Visión cromática, valoración, 197
Vismodegib, 102e-5c, 103e-19c, 500, 500f
Visual, aura, 204
Visual, pérdida
arteritis de células gigantes, 108
ceguera legal, 195
cortical, 199
crónica y permanente
catarata. *Véase* Catarata
coriorretinopatía serosa central, 205
degeneración macular. *Véase* Degeneración macular
glaucoma. *Véase* Glaucoma
membrana epirretiniana, 206
retinitis pigmentaria, 206, 206f, 431c
retinopatía diabética. *Véase* Retinopatía, diabética
tracoma, 1172
tumor-asociado, 206-207, 206f
fotopsia, 204
lepra lepromatosa, 1125
queratitis por HSV, 1178
quimioterapia-inducida, 607c
retinitis por CMV, 1192
transitoria o repentina, 200-202, 201f
tumoraciones, 2261
Vitamina A, **96e-6**
complementos, 96e-7
disfunción olfatoria, 216
prevención del cáncer de vejiga, 575
tratamiento contra el sarampión, 1298
consumo recomendado, 95e-2c
deficiencia
consideraciones globales, 96e-6, 461
embarazo, 265e-12
factores de riesgo, 96e-1c
manifestaciones bucales, 236
manifestaciones clínicas, 96e-1c, 96e-6, 463c
queratitis, 199
riesgo de cáncer esofágico, 533
embarazo, 96e-7
estructura, 96e-3f
fuentes alimentarias, 96e-6
funciones, 96e-3f, 96e-6
metabolismo, 96e-6
rango de referencia, 2766c
requerimiento parenteral, 98e-5c
retinitis pigmentaria, 206
toxicidad, 96e-7, 463c, 2478
Vitamina B_1. *Véase* Tiamina (vitamina B_1)
Vitamina B_2. *Véase* Riboflavina (vitamina B_2)
Vitamina B_3. *Véase* Niacina (vitamina B_3)
Vitamina B_5. *Véase* Pantoténico, ácido (vitamina B_5)
Vitamina B_6. *Véase* Piridoxina (vitamina B_6)
Vitamina B_{12}. *Véase* Cobalamina (vitamina B_{12})
Vitamina B_{12A}. *Véase* Hidroxocobalamina (vitamina B_{12A})
Vitamina C, **96e-5**
absorción, 96e-5
complementos, 96e-5, 1867, 2237
consumo recomendado, 95e-2c
deficiencia, 96e-1c, 96e-5, 236, 461, 463c
degeneración macular, 205
estructura, 96e-3f
fuentes alimentarias, 96e-5
funciones, 96e-3f, 96e-5, 367
rango de referencia, 2766c
requerimiento parenteral, 98e-5c
toxicidad, 96e-5
Vitamina D, **96e-7**, **2463**
complementos, 96e-8
anciano, 29c, 75, 80, 84
deficiencia de vitamina D, 2466
esclerosis múltiple, 2671
hipocalcemia, 315
prevención y tratamiento de la osteoporosis, 2383, 2497
psoriasis, 354c
consumo recomendado, 95e-2c
deficiencia. *Véase* Vitamina D, deficiencia
efectos beneficiosos, 387
estructura, 96e-3f
fotoquímica, 387
fuentes, 96e-7
funciones, 96e-3f, 96e-7
hipocalcemia, 2488
hipoparatiroidismo, 2484
malabsorción, asociada a la cirugía, 1927
metabolismo, 2463-2464, 2464f
rango de referencia, 2766c
requerimiento parenteral, 98e-5c
resistencia, 315, 2485
síntesis, 387, 2463-2464, 2463f
toxicidad, 96e-8, 2477
Vitamina D, deficiencia
ancianos, 75, 2465
anticonvulsivos, 2485
asma, 1670
consideraciones
genéticas, 2465
globales, 315
debilidad muscular, 462e-19
detección y pruebas, 2254c
diagnóstico, 315, 2465-2466
enfermedad intestinal, 2465
enfermedades no esqueléticas, 96e-7
etiología, 2465, 2465c
factores de riesgo, 96e-1c, 96e-7
hipocalcemia, 314, 2485
hipomagnesemia, 2462
manifestaciones
bucales, 236
clínicas, 96e-1c, 463c, 2465
mujer, 6e-4
osteomalacia. *Véase* Osteomalacia
osteoporosis, 2491
prevalencia, 2254c
raquitismo. *Véase* Raquitismo
tratamiento, 96e-8, 315, 461, 2462, 2466
Vitamina E, **96e-8**
absorción, 96e-8
complementos
dismenorrea, 338
efectos secundarios, 403
consumo recomendado, 95e-2c, 96e-8
deficiencia
diagnóstico, 2690
factores de riesgo, 96e-1c, 96e-8
familiar, 96e-8, 451e-2c, 2690
manifestaciones clínicas, 96e-1c, 96e-8, 462e-19
neuropatías, 462e-19, 2690
síndromes atáxicos, 2630
tratamiento, 96e-8, 2690
degeneración macular, 205
estructura, 96e-3f
fuentes alimentarias, 96e-8
funciones, 96e-3f, 96e-8
metabolismo, 96e-8
NALFD, 2057
rango de referencia, 2766c
requerimiento parenteral, 98e-5c
toxicidad, 96e-8
Vitamina K, **96e-8**
ciclo, 736f, 754
complementos, 96e-8-96e-9
hemorragia inducida por warfarina, 756
prevención y tratamiento de la osteoporosis, 2497
recién nacidos, 738
trastornos de la coagulación relacionados con insuficiencia hepática, 739, 2067
consumo recomendado, 95e-2c
deficiencia, **738**
etiología, 738
factores de riesgo, 96e-1c, 96e-8
hemorragia, 403
manifestaciones clínicas, 96e-1c, 96e-8, 463c
tratamiento, 738-739
dosis elevadas, carcinoma hepatocelular, 551
estructura, 96e-3f
fórmulas especializadas de apoyo nutricionales, 98e-6-98e-7
fuentes alimenticias, 96e-8
funciones, 96e-3f, 96e-8, 738
metabolismo, 736, 736f
necrosis por warfarina, 379
rango de referencia, 2766c
requerimiento parenteral, 98e-5c
toxicidad, 96e-9

Vitaminas, **96e-1**. *Véanse también vitaminas específicas*
absorción, 1933
consumo recomendado, 95e-2c
deficiencias, 96e-1c, 2398
estructuras, 96e-2f-96e-3f
fórmulas especializadas de apoyo nutricionales, 98e-5
funciones, 96e-2f-96e-3f
necesidades parenterales, 98e-5c
rangos de referencia, 2766c
reservas corporales, 96e-1
trastornos genéticos asociados, 435e-1c
valoración del estado nutricional, 462
Vitíligo
actividad del inflamasoma, 372e-8c
APS-2, 2347c
diagnóstico, 343-344, 358c
fisiopatología, 358c, 372e-24c
manifestaciones clínicas, 76e-3f, 341c, 344f, 357c, 358c
trastornos relacionados, 357, 2430
tratamiento, 358c, 391
Vittaforma spp., 1408
Viuda negra, araña, picaduras, 105, 2747-2748
VK0RC1, polimorfismos, dosis de warfarina, requisitos, 39c, 41, 755, 755c
VLA-4, 89e-1
VLDL. *Véase* Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)
VNTR (número variable de repeticiones en tándem), 441
VODI (enfermedad venooclusiva con inmunodeficiencia), síndrome (deficiencia Sp110), 375e-2, 2110
Voglibosa, 2414c
Vogt-Koyanagi-Harada, síndrome, 357, 357c, 359, 909c
Volumen
corpuscular medio (MCV), 393, 394c, 2755c
de distribución (Vd), 34, 935
espiratorio forzado en 1 s (FEV_1), 306e-5f, 306e-6
pulmonar(es), 306e-1-306e-2, 306e-2f, 306e-6
residual (RV), 306e-1f, 306e-2, 306e-2f, 306e-5f
sangre extracelular, 332e-10f
Voluntario sano, 480
Volutraumatismo, provocado por el respirador, 1731
Vólvulo, 1892, 1894f, 1982, 1985
sigmoideo, 1892, 1894f, 1982, 1985
Vómito. *Véase también* Náusea y vómito
alcalosis metabólica, 321
cíclico, síndrome, 259, 261
colecistitis aguda, 2080
definición, 258
desgarros de Mallory-Weiss. *Véase* Mallory-Weiss, desgarros
gastroenteritis. *Véase* Gastroenteritis
hipocalcemia, 307
hiponatremia, 298
hipovolemia, 298
lesión cefálica, 457e-4
mecanismos, 258
obstrucción intestinal, 1983
pérdida de agua, 95e-1
trastornos por consumo de alcohol, 2091
Von Gierke, enfermedad (deficiencia de glucosa-6-fosfatasa; GSD tipo I), 433e-1, 433e-2c, 433e-3, 436e-5f
Von Hippel-Lindau, enfermedad/síndrome
consideraciones genéticas
correlación de genotipo-fenotipo, 435
locus y fenotipo, 101e-6c, 451e-2c, 562c
mutaciones del gen *VHL*, 578, 599c, 1620c, 1850c, 1854, 2332, 2337c, 2343
mutaciones y factor de transcripción, 431c
diagnóstico, 441e-37f, 1854, 2333f
manifestaciones clínicas, **2342**
feocromocitoma, 2332, 2333f
hipertensión, 1620c
pNET, 562, 562c
renal, 578, 1850c, 1854, 2343
tumores del SNC, 451e-2c, 599c, 1850c
tumores neuroendocrinos, 562
tratamiento, 1854
Von Recklinghausen, enfermedad. *Véase* Neurofibromatosis tipo 1 (NF1)
Von Willebrand, enfermedad, **730**
adquirida, 677, 730
diagnóstico, 731c, 731f
fisiopatología, 403
hemorragia, 403
manifestaciones clínicas, 730-731
patrón de herencia, 730-731, 731f
subtipos, 730, 731c
tratamiento, 731-732
Von Willebrand, factor
activación plaquetaria, 275-276, 275f, 400, 741-742, 741f
concentración, 731
enfermedad de Von Willebrand, 730. *Véase también* Von Willebrand, enfermedad
púrpura trombocitopénica trombótica, 729, 729f
valores de referencia, 2756c
Vorapaxar, 749
Voriconazol
contraindicaciones, 1331
efectos secundarios, 362, 379, 1331
indicaciones, 1331
infecciones en pacientes con cáncer, 491
infecciones por
Aspergillus, 1348, 1349c
Blastomyces, 1338-1339
Candida, 487, 1344c
Coccidioides, 1336
Fusarium, 1356
Trichosporon, 1357
pruebas de susceptibilidad, 150e-8
resistencia, 1348
variantes genéticas y respuestas, 39c, 1331
Vorinostat
acción y objetivos, 102e-5c, 102e-8, 103e-18c, 103e-19-103e-20
efectos secundarios, 103e-18c
Vortioxetine, 2710c
Vpr, gen, 225e-3f, 1219f
Vpr, proteína, 225e-2
Vpu, gen, 225e-3f, 1219f
Vpu, proteína, 225e-2
Vpu (proteína viral U), 145e-9
Vpx, proteína, 225e-2
VR, 262e-1c
VRE. *Véase* Vancomicina, enterococos resistentes (VRE)
v-src, gen, mutaciones, 101e-2
"VT tormenta", 1498
VTE, dispositivo neumático de compresión, para profilaxia, 55
Vulvovaginales, infecciones
candidosis. *Véase Candida*, infecciones, vulvovaginal
etiología, 870c, 875-876
gonocócica, 1005
manifestaciones clínicas, 60e-1, 872-874, 873c, 875
Trichomonas vaginalis. *Véase Trichomonas vaginalis,* infecciones
vaginosis bacteriana. *Véase* Vaginosis bacteriana
VUS (*variante de significado incierto*), 433, 448
VZIG. *Véase* Inmunoglobulina(s), contra varicela-zóster (VZIG)
VZV. *Véase* Virus de varicela-zóster (VZV)

W
Waardenburg, síndrome, 220, 222c, 359, 431c
Wada, prueba, 2557
WAGR, síndrome, 431c
Waldenström, macroglobulinemia, 717
características clínicas, 717-718
consideraciones genéticas, 717-718
enfermedad de Von Willebrand, 731
fenómeno de Raynaud, 1649
inmunología, 698f
púrpura, 368
vascular, 732
síndromes paraneoplásicos, 372, 618-619
tratamiento, 718
Waldenström, púrpura hipergammaglobulinémica, 368
Walker-Warburg, síndrome, 462e-9, 462e-10c
Wallenberg, síndrome, 2577
Warburg, efecto, 102e-12, 102e-13f
Warfarina, 754
acción, 754
distribución, 34
dosis, 40, 755, 755c
durante el embarazo, 756
efectos secundarios
alopecia, 354
calcifilaxia, 1816
durante el embarazo, 756
fetal, 47
hemorragia, 756, 1635
necrosis cutánea
características clínicas, 368, 379, 379f, 756
consideraciones genéticas, 756
patogenia, 379
tratamiento, 756
farmacología, 754-755
interacciones farmacológicas
amiodarona, 34c, 42c
azoles, 246e-3c
isoniazida, 205e-3
metronidazol, 246e-5c, 939c
nafcilina, 939c
NSAID, 43
orlistat, 96e-8
PPI, 1920
SSRI, 2711c
sulfonamidas, 246e-4c
tetraciclinas, 246e-7c
trimetoprim, 246e-4c, 939c
metabolismo, 34c
paciente con trombocitopenia inducida por heparina, 728
prevención
apoplejía en casos de fibrilación auricular/flúter auricular, 1488, 2570
secundaria del infarto del miocardio, 1610-1611
profilaxia para VTE, 1637c
síndrome antifosfolipídico, 2136
tratamiento
antes de la cateterización cardiaca, 1461
antes de los procedimientos endoscópicos, 1889c
DVT/PE, 1635, 1635c
preoperatorio, 756
seguimiento del tratamiento, 755
tromboflebitis, 613
variaciones genéticas en respuesta, 39c, 41, 451, 754, 755, 755c
WDHA, síndrome. *Véase* VIPoma (péptido intestinal vasoactivo)
Weber
prueba, 221, 2538
síndrome, 208, 2575, 2575f
Wegener, síndrome. *Véase* Granulomatosis con poliangiítis (de Wegener)
Weil, síndrome. *Véase Leptospira*/leptospirosis (síndrome de Weil)
Weiss, calificación, carcinoma corticosuprarrenal, 2322
Welander, miopatía distal, 462e-12, 462e-13c
Wells, criterios, embolia pulmonar, 24c
Werdnig-Hoffmann, enfermedad, 444e-9, 2636
Wermer, síndrome. *Véase* Neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1; síndrome de Wermer)
Werner, síndrome, 94e-4, 436c
Wernicke, afasia, 177-178, 177c
Wernicke, área, 177, 180f
Wernicke, enfermedad/encefalopatía
características clínicas, 41e-1v, 96e-3, 209, 1783, 2607
imágenes, 1783, 1783f
patogenia, 1783

trastornos de uso del alcohol, 2724
tratamiento, 1783, 2607
Wernicke-Korsakoff, síndrome, 96e-3, 182
Westermark, signo, 101, 1633
Westphal, variante, enfermedad de Huntington, 2621
WHIM (verrugas, hipogammaglobulinemia, infecciones, y mielocatexia), síndrome, 415, 2111
Whipple
procedimiento, 555, 2101
tríada, 2430
Whipple, enfermedad, 1091, 1944
biopsias de la mucosa del intestino delgado, 1939, 1940c, 1941f
características clínicas, 1945
cardiaca, 1092
"clásica", 1092
cutáneas, 360, 360c
dermatológica, 1093
gastrointestinal, 269
infección aguda, 1092
linfática, 1092
meningitis crónica, 907c
neurológica, 1092
ocular, 1093
pulmonar, 1092
reinfección/enfermedad recurrente, 1093
consideraciones globales, 1091
diagnóstico, 137, 1093, 1945
epidemiología 1091
etiología, 1091, 1945
patogenia, 1091-1092
tratamiento, 1093-1094, 1945
Wickham, estrías, 349
Williams
miopatía, 462e-12, 462e-13c
síndrome, 83e-6, 2477-2478
Williams-Beuren, síndrome, 1525
Williams-Campbell, síndrome, 1694
Willis, polígono, aneurismas, 1525
Wilms
tumor, 101e-6c
tumores, mutación del gen-1. *Véase WT1*, mutaciones del gen
Wilson, enfermedad, 2519
características clínicas, 367e-2, 2519
anemia, 96e-10
anillo de Kayser-Fleischer, 436e-8f, 2519, 2520f, 2625
hepática, 283, 367e-2, 1992, 2062, 2519, 2625
neurológicas, 2519
psiquiátricos, 2519
trastornos del movimiento, 2625
carcinoma hepatocelular, 545, 545c
comparada con hepatitis autoinmunitaria, 2051
consideraciones mundiales, 2521
deficiencia de cinc, 96e-9
diagnóstico, 366e-6f, 367e-2, 1993c, 2062, 2520, 2520c
epidemiología, 2062, 2519
índice de pronóstico, 2520, 2521c
patogénesis, 96e-10, 2062, 2519
prevalencia, 2625
pruebas genéticas, 450c
tratamiento, 367e-2, 450c, 2519-2521, 2520c, 2625
Winterbottom, signo, 1397
Wiskott-Aldrich, síndrome, 2110
características clínicas, 2110
consideraciones genéticas, 2110
IBD, 1949c
incidencia, 2110
neutropenia, 418
tratamiento, 2110
trombocitopenia, 729, 2110
Wolbachia, 1159
Wolff-Chaikoff, efecto, 2285, 2297, 2300
Wolff-Parkinson-White, síndrome
defectos desarrollados, 265e-12
ECG, 273e-5, 278e-11f, 1482f
tratamiento, 1483
vías accesorias, 1481, 1482f
Wolf-Hirschhorn, síndrome, 83e-6
Wolfram (DIDMOAD), síndrome, 2276, 2348
Wolman, enfermedad, 432e-4c, 432e-5
Wood, lámpara, exploración, 342-344, 359
World Alliance for Patient Safety, 12e-1
World Federation of Neurosurgical Societies, escala, hemorragia subaracnoidea, 1785c
World Mental Health: Problems and Priorities in Low-Income Countries, 17
World Trade Center, desastre, 1692
Wright, tinción, 245e-2, 341, 422
WT1, mutaciones del gen
AML, 680, 680c
mesotelioma, 508
relacionadas con cáncer, 101e-3c, 101e-6c
síndrome de WAGR, 431c
trastornos del desarrollo
sexual, 2349
testicular, 2353, 2354c
Wuchereria bancrofti, 245e-3c, 765c, 1417, 1418c. *Véase también* Filariosis linfática

X
X, síndrome. *Véase* Metabólico, síndrome
Xantelasma, 342f, 365
Xantina oxidasa
deficiencia (xantinuria hereditaria), 431e-3c, 431e-6
inhibidor, 42, 42c, 431e-4-431e-5
Xantoastrocitomas pleomórficos, 601
Xantomas, 364c, 365
colestasis, 2443
disbetalipoproteinemia familiar, 2443
enfermedad cardiovascular, 1442
eruptivos, 365, 436e-4f
papulares, 436e-4f
hipercolesterolemia familiar, 436e-4f, 2441
planos, 365
normolipémicos, 365
pliegue palmar, 1442, 2443
síndrome de quilimicronemia familiar, 2439
tendinosos, 365, 436e-3f, 2441
trastornos de lipoproteínas, 436e-4f, 2242
tuberoeruptivos, 2443
tuberoso, 365, 436e-4f
Xantomatosis cerebrotendinosa, 451e-4c
XCR1, 372e-13c
Xerocitosis, 653
Xerodermia pigmentosa, 386, 434, 500
Xeroftalmía, 96e-6, 1946c
Xerosis, 341c, 1172
Xerostomía
diagnóstico diferencial, 2167c
enfermedad dental, 237
esclerosis sistémica, 2162
etiología, 241
inducida por fármacos, 241
relacionada con radioterapia, 505
síndrome de Sjögren, 2166
tratamiento, 2168f, 2169
46,XX, trastornos del desarrollo sexual, 2350c, 2356c
ausencia congénita de vagina, 2357
exceso de andrógenos, 2356c, 2357. *Véanse también* Hiperplasia suprarrenal congénita (CAH); 21-Hidroxilasa, deficiencia
trastornos del desarrollo sexual testicular/ovotesticular, 2355, 2356c
46,XY, trastornos del desarrollo sexual, 2350c, 2354c
criptorquidia, 2355
hipospadias aislada, 2355
síndrome de persistencia del conducto de Müller, 2355
trastornos
acción de andrógenos, 2353-2355
desarrollo testicular, 2353
síntesis de andrógenos, 2353
D-Xilosa
prueba, malabsorción, síndromes, 1938
prueba urinaria, 1938
Xylohypha, infecciones, 908c

Y
Yamaguchi, síndrome, ECG, 269e-10f
Yatapoxvirus, 220e-1c
Yersinia
adherencia, 145e-2c
ciclo de vida, 1071
fenotipos, 1070
identificación en laboratorio, 1073-1074
invasión de tejidos, 145e-7, 1071-1072, 1076
Yersinia, infecciones (yersiniosis)
anticuerpos antitiroideos, 1077
características clínicas, 266, 266c, 1077
complicaciones, 267
consideraciones globales, 1076, 1077, 1078
diagnóstico, 1077-1078
diferencial con IBD, 1956
epidemiología, 1076
etiología, 1076
faringitis, 231
fenómenos posinfecciosos, 1077
fiebre entérica, 852c, 853
patogénesis, 1076
prevención y control, 1078
tratamiento, 1078
Yersinia enterocolitica, 1076, 1077. *Véase también Yersinia*, infecciones (yersiniosis)
Yersinia pestis, 261e-3. *Véase también* Peste
agente de bioterrorismo, 261e-3-261e-4, 1070, 1073
identificación en laboratorio, 261e-4, 1073-1074, 1074f
patogénesis, 1071-1072
Yersinia pseudotuberculosis, 1076, 1077. *Véase también Yersinia,* infecciones (yersiniosis)
Yersiniabactina, 1076
Yeyunostomía, sonda, 98e-8c, 261
Yodo, 96e-10
bocio, 2301
complementación parenteral, 98e-6c
consumo excesivo, 2292
deficiencia
bocio, 2301
consideraciones globales, 461, 2285, 2285f
hipotiroidismo, 2292
manifestaciones clínicas, 96e-9c, 2285
prevención, 2292
valoración de laboratorio, 2768-2769
ingestión recomendada, 95e-3c, 2285
metabolismo y transporte, 2284-2285, 2285f
nivel superior de consumo tolerable, 96e-9c
toxicidad, 96e-9c
Yodo radiactivo
consumo, en valoración tiroidea, 2288
tratamiento
bocio multinodular
no tóxico, 2302
tóxico, 2302
cáncer tiroideo, 103e-22, 2306-2307
enfermedad de Graves, 2296-2297
hiperfunción de ganglio tiroideo solitario, 2303
hipertiroidismo, 48
precauciones de seguridad, 2297
Yodoquinol
acción, 246e-9
amibiasis, 246e-9, 1367c
contraindicaciones, 246e-9
efectos secundarios, 246e-4c, 246e-9
embarazo y lactancia, 246e-4c
farmacología, 246e-9
infección por *D. fragilis*, 1409
Yoduro de potasio, solución saturada de (SSKI), 1354, 1354c
Yoduros, efectos secundarios, 356c, 366, 422
Yoga, 14e-1c, 338, 2240
Yohimbina, 146, 2644
Yunani, medicina, 14e-1c

Z
Zafirlukast, 2119
Zalcitabina (ddC), 1276f
Zaleplón, 191, 473e-10c
Zanamivir
acción, 214e-5, 214e-9, 215e-1

Zanamivir (*Cont.*)
efectos adversos, 1213
farmacología, 215e-1
profilaxia de la influenza, 215e-2c, 1213c, 1214
resistencia, 215e-1, 215e-2c
tratamiento de la influenza, 215e-2c, 215e-5, 234, 1213, 1213c
Zeaxantina, 96e-7
Zenker, divertículo, 256, 259, 1903, 1903f
ZES. *Véase* Zollinger-Ellison, síndrome (ZES)
Zicam, 14e-3
Zidovudina (AZT)
acción, 1273
efectos secundarios, 1273, 1274c
anemia, 1262
cutáneos, 379
hepatotoxicidad, 2023, 2030
hipertricosis, 380
miopatía, 439, 462e-20, 462e-20c, 1267, 2197, 2218c
neutropenia, 417
pigmentación oral, 240c
trastornos de las uñas, 380, 1263
estructura molecular, 1276f
infección por VIH, 50, 1223, 1273, 1274c
interacciones farmacológicas, 246e-2c, 246e-4c, 798
leucemia/linfoma de linfocitos T del adulto, 225e-5
resistencia, 1279f
Zieve, síndrome, 2059
Zileutón, 40
Zimbabwe, 13e-6-13e-7
Ziprasidona, 2721, 2722c
Ziv-aflibercept, 102e-5c, 103e-21
Zn-DTPA, 263e-6c, 263e-7
Zoledronato (ácido zoledrónico)
efectos secundarios, 426e-3, 2499-2500
hipercalcemia, 314, 610, 2480c, 2481
mieloma múltiple, 717
osteopatía de Paget, 426e-3-426e-4, 426e-3c
prevención de la pérdida ósea y cáncer de próstata, 586
tratamiento/prevención de la osteoporosis, 2499-2500, 2500f, 2504
Zollinger-Ellison, síndrome (ZES), 568, 1927
características clínicas, 559c, 1927-1928
diagnóstico, 568, 1928, 1929c, 1940c
diferencial, 1924, 1927-1928
distribución de tumores, 559c, 1927
epidemiología, 1927
fisiopatología, 559c, 1927
incidencia, 559c
localización de tumores, 1928-1929, 1929c
malabsorción de cobalamina, 646
MEN 1, 562, 568, 1927-1928, 2336-2337
tratamiento, 568-569, 1929
úlcera gastroduodenal, 262
Zolmitriptano, 2591, 2592c, 2593c, 2595
Zolpidem, 65, 191, 473e-10c, 476e-4
Zonisamida, 261, 473e-10c, 2555c
Zóster. *Véase* Herpes zóster
oftálmico. *Véase* Herpes zóster, oftálmico
sin herpes, 1184
Zotarolimús, 296e-2
Zumaque venenoso, 345
Zumbido venoso, 51e-6